目次

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 2
2.7.1.1 背景及び概観 2

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1　背景及び概観

イブルチニブ（PCI-32765 又は JNJ-54179060）を「造血幹細胞移植後の慢性移植片対宿主病（ステロイド剤の投与で効果不十分な場合）」の効能・効果の追加を目的として申請するにあたり，新たな生物薬剤学試験は実施していない。本申請に含む臨床試験で用いた製剤及び薬物動態試料の分析法について本項に示す。

2.7.1.1.1　製剤

本申請に含めた PCYC-1129-CA，54179060GVH3001，及び PCYC-1140-IM 試験におけるイブルチニブの投与には市販製剤との同等性が確認されている臨床試験用のカプセル剤（140 mg）を用いた。PCYC-1146-IM 試験では海外で市販されているイブルチニブの錠剤（140 mg）を用いた。140 mg の錠剤と市販のカプセル剤とは生物学的に同等であることが確認されている。なお，PCYC-1146-IM 試験の 1 例の被験者では毒性発現時の減量のためにイブルチニブの 70 mg カプセルも投与された。各臨床試験で使用した製剤のロット番号は各試験の総括報告書に示す。

2.7.1.1.2　分析法

本申請に含めたいずれの試験においても薬物動態評価のための血漿試料を採取し，液体クロマトグラフィーータンデム質量分析法で血漿中イブルチニブ及び血漿中代謝物 PCI-45227 の濃度を測定した。PCYC-1129-CA 試験で用いた分析法は，再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫に対する適応追加承認申請時に提出したものと同一である（分析法番号：BA10667）。その他の 54179060GVH3001，PCYC-1140-IM，及び PCYC-1146-IM 試験では定量上限を 100 ng/mL から 250 ng/mL へと変更した分析法を用いた（分析法番号：BA12048）。定量範囲を除き，両分析法は同一である。各試験の薬物濃度測定に用いた分析法とそのバリデーション試験報告書添付場所の一覧を表 2.7.1-1 に示す。

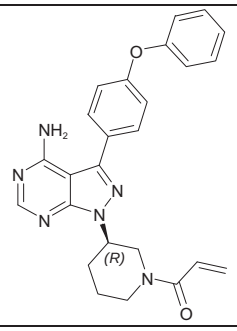
表 2.7.1-1 臨床試験における薬物濃度測定法

分析機関（分析法番号/報告書番号）	生体試料	分析対象	定量範囲（ng/mL）	対象試験番号	バリデーション試験報告書添付場所
[redacted]社（BA10667/JNJ-R3221; 14-112-Hu-Z-BMV）	血漿	イブルチニブ PCI-45227	0.500 – 100 0.500 – 100	PCYC-1129-CA	2016 年 3 月 31 日申請 CTD 5.3.1.4.3 にて提出
[redacted]社（BA12048/121-R9543, JNJ-R5932, JNJ-R5932A1, JNJ-R5932A2; 16-147-Hu-Z-BMV）	血漿	イブルチニブ PCI-45227	0.500 – 250 0.500 – 250	54179060GVH3001 PCYC-1140-IM PCYC-1146-IM	5.3.1.4.1

目次

2.7.2 臨床薬理試験 3
2.7.2.1 背景及び概観 3
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 3
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 15

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
AUC	血漿中濃度－時間曲線下面積（area under the plasma concentration-time curve）
$AUC_{0\text{-}24h}$	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）
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_{ss}	定常状態における血漿中濃度－時間曲線下面積（area under the plasma concentration-time curve at steady state）
BID	1 日 2 回（twice a day）
BTK	ブルトン型チロシンキナーゼ（Bruton’s tyrosine kinase）
CCDS	企業中核データシート（Company Core Data Sheet）
cGVHD	慢性移植片対宿主病（chronic graft versus host disease）
CL/F	みかけのクリアランス（apparent [oral] drug clearance）
CLL	慢性リンパ性白血病（chronic lymphocytic leukemia）
C_{max}	最高血漿中濃度（maximum plasma concentration）
CYP	チトクローム P450（cytochrome P450）
F1	相対的バイオアベイラビリティ（relative bioavailability）
ITK	インターロイキン 2 誘導型 T 細胞キナーゼ（interleukin-2-inducible T-cell kinase）
PBPK	生理学的薬物動態（physiologically-based pharmacokinetic(s)）
PK	薬物動態（pharmacokinetic(s)）
QD	1 日 1 回（once daily）
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）
TID	1 日 3 回（three times a day）
t_{max}	最高血漿中濃度到達時間（time to reach the maximum plasma concentration）

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

イブルチニブ（PCI-32765 又は JNJ-54179060）を「造血幹細胞移植後の慢性移植片対宿主病（cGVHD）（ステロイド剤の投与で効果不十分な場合）」の効能・効果の追加を目的として申請するにあたり，新たに取得した臨床薬理に関する情報を記載する。

臨床データパッケージに含まれる臨床薬理評価を実施した試験及び解析一覧を表 2.7.2-1 に示す。

表 2.7.2-1 臨床データパッケージに含まれる臨床薬理評価・解析一覧

試験番号 [添付場所]	相	実施地域	対象／目的 （PK 評価可能例数）	臨床薬理評価
PCYC-1129-CA [5.3.5.2.1]	Ib/II	海外	18 歳以上のステロイド依存性又は抵抗性の cGVHD 患者 （42 例）	● 標準的な PK 解析 ● 母集団 PK 解析及び安全性を指標とした曝露量－反応解析 ● 薬力学評価*
54179060GVH3001 [5.3.5.2.2]	III	国内	12 歳以上のステロイド依存性又は抵抗性の日本人 cGVHD 患者 （19 例）	
PCYC-1140-IM [5.3.5.1.1]	III	国際共同	12 歳以上の未治療の cGVHD 患者 （87 例）	
PCYC-1146-IM [5.3.5.2.3]	I/II	海外	1～21 歳の cGVHD 患者 Part B の 12 歳以上のデータを臨床データパッケージに含めた （18 例）	● 母集団 PK 解析
臨床データパッケージに含まれる臨床薬理解析				
Population PK and E-R analysis [5.3.3.5.1]	－	－	cGVHD 患者を対象とした母集団 PK 解析及び安全性を指標とした曝露量－反応解析	－
16-031-Hu-PO-PBPK（FK12024） [5.3.2.2.1]	－	－	ポサコナゾールとの薬物相互作用を評価した生理学的薬物動態（PBPK）モデリング及びシミュレーション	－

* PCYC-1129-CA 試験及び 54179060GVH3001 試験

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

個々の試験における標準的な薬物動態（PK）解析の要約を 2.7.2.2.1 項に記載する。母集団 PK 解析の結果は 2.7.2.2.2.1 項に示す。

2.7.2.2.1 cGVHD 患者を対象とした試験

2.7.2.2.1.1 PCYC-1129-CA 試験［M5.3.5.2.1］

PCYC-1129-CA 試験（以下，1129 試験）は，ステロイド依存性又は抵抗性の cGVHD 患者を対象にイブルチニブの安全性，有効性，及び PK を評価する非盲検，単群，第 Ib/II 相試験であった。420 mg/日のイブルチニブを経口投与し，許容できない毒性が発現した場合は減量することとした。本試験では，初回投与後（Week 1 Day 1）及び定常状態（Week 2 Day 1）における PK を評価した。

本試験では，PK が評価可能であった 42 例中 25 例（Week 1 Day 1）又は 39 例中 22 例（Week 2 Day 1）の被験者が中程度以上のチトクローム P450（CYP）3A 阻害薬の併用投与を受けていた。

イブルチニブ 420 mg/日を cGVHD 患者に経口投与したときの吸収は速やかであり，最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）の中央値は約 2 時間（Week 1 Day 1 及び Week 2 Day 1）であった。消失半減期（$t_{1/2}$）の平均値は 5.50 時間（Week 1 Day 1）及び 5.57 時間（Week 2 Day 1）であり両評価日で同程度であった。定常状態の最高血漿中濃度（C_{max}）の累積率は 1.19（範囲：0.350～3.72），血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）の累積率は 1.23（範囲：0.372～3.80）であった。中程度の CYP3A 阻害薬であるフルコナゾールの併用があった 12 例の被験者では，中程度以上の CYP3A 阻害薬の併用がなかった 17 例の被験者と比べ，定常状態のイブルチニブの C_{max}（平均値）が 1.7 倍，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}）（平均値）が 2.0 倍の高値を示した。また，強力な CYP3A 阻害薬の併用があった被験者［ポサコナゾール（4 例）及びボリコナゾール（5 例），計 9 例］では，中程度以上の CYP3A 阻害薬の併用投与を受けなかった被験者と比べ，定常状態におけるイブルチニブの C_{max}（平均値）が 2.1 倍，AUC_{last}（平均値）が 2.8 倍の高値を示した。性別及び肝機能検査のベースライン値など，内因性要因による C_{max} 及び AUC への影響は認められなかった。

2.7.2.2.1.2 54179060GVH3001 試験［M5.3.5.2.2］

54179060GVH3001 試験（以下，GVH3001 試験）は，12 歳以上のステロイド依存性又は抵抗性の日本人 cGVHD 患者を対象に，イブルチニブの有効性，安全性及び PK を評価する非盲検，単群，多施設共同第 III 相試験である。GVH3001 試験では，最後の被験者が Week 37 の有効性評価を完了した 2020 年 1 月 21 日時点のカットオフデータを用いて主要解析を実施した。

本試験ではイブルチニブの投与量は 420 mg/日とし，CYP3A 阻害薬の併用に応じたイブルチニブの減量基準を設けた。強力な CYP3A 阻害薬のボリコナゾール併用時にはイブルチニブを 280 mg/日に減量し，その他の強力な CYP3A 阻害薬併用時にはイブルチニブを 140 mg/日に減量又は CYP3A 阻害能がより弱い代替薬を検討することとした。

本試験では，初回投与後（Week 1 Day 1）及び定常状態（Week 2 Day 1）における PK を評価した。19 例の PK 評価対象集団のうち，8 例は中程度の CYP3A 阻害薬（フルコナゾール），4 例は強力な CYP3A 阻害薬（ボリコナゾール）の併用投与を受け，7 例は中程度以上の CYP3A 阻害薬の併用投与を受けなかった。イブルチニブ 420 mg/日（ボリコナゾールを併用した被験者では 280 mg/日）を日本人 cGVHD 患者に経口投与したときの吸収は速やかで，t_{max} は約 4.00 時間（Week 1 Day 1 及び Week 2 Day 1）であった。$t_{1/2}$ は 4.9 時間（Week 1 Day 1）及び 4.4 時間（Week 2 Day 1）であった。定常状態の C_{max} の累積率は 1.00，0 時間から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}24h}$）の累積率は 1.13 であった。フルコナゾールの併用投与を受けた被験者では，CYP3A 阻害薬の併用投与を受けなかった被験者と比べ，定常状態イブルチニブの C_{max}（平均値）が 2.47 倍, $AUC_{0\text{-}24h}$（平均値）が 2.93 倍，AUC_{last}（平均値）が 2.97 倍の高値を示した。ボリコナゾールの併用投与を受けた被験者（280mg/日に減量）では，CYP3A 阻害薬の併用投与を受けなかった被験者と比べ，定常状態イブルチニブの C_{max}（平均値）が 1.57 倍, $AUC_{0\text{-}24h}$（平均値）が 1.41 倍，AUC_{last}（平均値）が 1.39 倍の高値を示した。

GVH3001 試験の被験者で観測された曝露量は，1129 試験で観測された曝露量の範囲とおおむね一致しており，血漿中からの $t_{1/2}$ も両試験で同程度であった。

2.7.2.2.1.3 PCYC-1146-IM 試験［M5.3.5.2.3］

PCYC-1146-IM 試験（以下，1146 試験）は，1～21 歳の中等症又は重症の cGVHD 患者を対象に，イブルチニブの安全性及び有効性，及び PK を評価する非盲検，多施設，国際共同第 I/II 相用量設定試験であり，Part A 及び Part B からなる。

Part A では，1 種類以上の全身療法で効果不十分な 1～11 歳の中等症又は重症の cGVHD 患者を対象に，イブルチニブの小児推奨用量及び安全性を検討した。

Part B は，Part A と並行して開始し，未治療又は 1 種類以上の全身療法で効果不十分な 12～21 歳の中等症又は重症の cGVHD 患者を対象に，イブルチニブの PK，安全性及び有効性を評価することとした。12 歳以上の被験者には成人と同用量のイブルチニブ 420 mg/日を経口投与した。なお，Part A での小児推奨用量決定後は，1～11 歳の被験者の Part B への登録を可能とした。申請資料には，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までに Part B に登録されイブルチニブの投与を受けた 12～21 歳の被験者 18 例の安全性，及び PK の中間解析の結果（データベースロック日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）を含めた。

本試験では CYP3A 阻害薬に応じたイブルチニブの減量基準を設けた。強力な CYP3A 阻害薬であるボリコナゾール併用時にはイブルチニブを 280 mg/日に減量，同じく強力な CYP3A 阻害薬であるポサコナゾール併用時にはイブルチニブを 280 mg/日（ポサコナゾール懸濁液 1 日 2 回 200 mg 又は徐放錠 1 日 1 回 300 mg との併用時）又は 140 mg/日（上記より高い用量のポサコナゾールとの併用時）に減量することとした。

本試験では定常状態（Week 3 Day 1）における投与前（トラフ濃度），並びに投与 1，2，及び 4 時間後の血漿中イブルチニブ濃度を評価した。トラフ濃度の平均値（±標準偏差）は 13.1±13.6 ng/mL であり，成人 cGVHD 患者にイブルチニブ 420 mg/日を投与したときの定常状態（Week 2 Day 1 の投与前血漿中濃度）におけるトラフ濃度（14.1±15.4 ng/mL，1129 試験）と同程度であった。

2.7.2.2.1.4 PCYC-1140-IM 試験［M5.3.5.1.1］

PCYC-1140-IM 試験（以下，1140 試験）は，12 歳以上の未治療の cGVHD 患者を対象に，イブルチニブと prednisone を併用した場合とプラセボと prednisone を併用した場合を比較する，多施設共同，国際共同，ランダム化，二重盲検第 III 相試験である。申請資料には，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データベースロックのデータを対象とした主要解析から得られた安全性及び PK の結果を含めた。

本試験では CYP3A 阻害薬に応じたイブルチニブの減量基準を設けた。強力な CYP3A 阻害薬であるボリコナゾール併用時にはイブルチニブを 280 mg/日に減量，同じく強力な CYP3A 阻害薬であるポサコナゾール併用時にはイブルチニブを 280 mg/日（ポサコナゾール懸濁液 1 日 2 回 200 mg 又は徐放錠 1 日 1 回 300 mg との併用時）又は 140 mg/日（上記より高い用量のポサコナゾールとの併用時）に減量することとした。

本試験では Week 2 Day 1 及び Week 25 Day 1 に血漿中イブルチニブ濃度を評価した。Week 2 Day 1 では 84 例，Week 25 Day 1 では 44 例が PK 評価可能であった。

Week 2 Day 1 の PK 評価可能例 84 例のうち，27 例は中程度以上の CYP3A 阻害薬の投与を受けず，13 例が中程度の CYP3A 阻害薬の併用，44 例が強力な CYP3A 阻害薬の併用投与を Week 2 Day 1 に受けた。Week 25 Day 1 の 44 例の PK 評価可能例のうち，22 例は中程度以上の CYP3A 阻

害薬の投与を受けず，7 例が中程度の CYP3A 阻害薬の併用，15 例が強力な CYP3A 阻害薬の併用投与を Week 25 Day 1 に受けた。

Week 2 Day 1 及び Week 25 Day 1 におけるイブルチニブの用量別 CYP3A 阻害薬の併用状況

Week 2 Day 1 の PK 評価可能例 84 例のうち，38 例は 420 mg/日，32 例は 280 mg/日，14 例は 140 mg/日のイブルチニブの投与を受け，Week 25 Day 1 の PK 評価可能例 44 例のうち，23 例は 420 mg/日，18 例は 280 mg/日，3 例は 140 mg/日のイブルチニブの投与を受けた。イブルチニブの各用量における CYP3A 阻害薬の投与状況の詳細を以下に述べる。

Week 2 Day 1 に 420 mg/日のイブルチニブの投与を受けた 38 例のうち，26 例は Week 2 Day 1 に中程度以上の CYP3A 阻害薬の投与を受けず，9 例は少なくとも一つの中程度の CYP3A 阻害薬（フルコナゾール，イマチニブ）を投与された。残りの 3 例は強力な CYP3A 阻害薬とイブルチニブ 420 mg を併用投与されたが，これは治験実施計画書からの逸脱であった。したがって，これらの 3 例はイブルチニブ 420 mg 投与の記述統計量には含めず，別途報告した。Week 25 Day 1 の PK 評価可能例 23 例がイブルチニブ 420 mg/日の投与を受けた。そのうち 19 例は Week 25 Day 1 に中程度以上の CYP3A 阻害薬の投与を受けず，4 例は少なくとも 1 つの中程度の CYP3A 阻害薬（フルコナゾール，イマチニブ）の投与を受けた。

Week 2 Day 1 にイブルチニブ 280 mg/日を投与された PK 評価可能な 32 例のうち，28 例の減量理由は Week 2 Day 1 におけるボリコナゾール又はポサコナゾール［懸濁液 200 mg 1 日 2 回（BID）又は徐放錠 300 mg 1 日 1 回（QD）以下の用量で投与］のいずれかの併用であった。28 例中 1 例は，ポサコナゾール 300 mg QD に加えて強力な CYP3A 誘導薬（フェニトイン）の併用投与を Week 2 Day 1 に受けていたため，記述統計から除外し，別途報告した。残りの PK 評価可能例 4 例は，Week 2 Day 1 に中程度の CYP3A 阻害薬（フルコナゾール）の投与を受けており，CYP3A 阻害能に基づくイブルチニブの減量は不要であったが，イブルチニブの用量が 280 mg に減量された。この 4 例を含めたか否かにかかわらず，イブルチニブの C_{max}，$AUC_{0\text{-}24h}$ 及び AUC_{last} の平均値は同程度であったため，イブルチニブ 280 mg を投与された全ての被験者の PK データを併合し，記述統計量を算出した。Week 25 Day 1 に，PK 評価可能な 18 例がイブルチニブ 280 mg/日を投与され，そのうち 13 例がボリコナゾール又はポサコナゾールの投与を受けた［懸濁液 200 mg BID 又は徐放錠 300 mg QD 以下の用量で投与］。3 例は中程度の CYP3A 阻害薬（フルコナゾール単独，又はフルコナゾールとシプロフロキサシンの併用）を併用した。2 例は中程度以上の CYP3A 阻害薬を投与されず 280 mg/日の投与を受けたため，記述統計量に含めず，別途報告した。

Week 2 Day 1 にイブルチニブ 140 mg/日を投与された PK 評価可能な 14 例のうち，12 例はボリコナゾール又はポサコナゾール（懸濁液 200 mg BID 又は徐放錠 300 mg QD 以下の用量で投与）のいずれかを Week 2 Day 1 に投与されており，CYP3A 阻害薬併用時の減量基準ではイブルチニブの用量は 280 mg であるが，肝機能障害やその他の有害事象によりイブルチニブの用量を 140 mg に減量した。残りの PK 評価可能例 2 例のうち 1 例は，ポサコナゾール 400 mg QD が Week 2 Day 1 に併用投与されており，治験実施計画書のイブルチニブの減量基準に従ってイブルチニブ 140 mg が投与された。もう 1 例はイブルチニブの減量が不要な CYP3A 阻害薬（シクロスポリ

ン）との併用投与であったにもかかわらず 140 mg に減量された。この 2 例を含めたか否かにかかわらず，イブルチニブ 140 mg を投与された全ての被験者の C_{max}，$AUC_{0\text{-}24h}$ 及び AUC_{last} の平均値は同程度であったため，全 14 例の PK データを併合し，記述統計量を算出した。Week 25 Day 1 にイブルチニブ 140 mg/日を投与された PK 評価可能な 3 例のうち，1 例は強力な CYP3A 誘導薬（フェニトイン）とポサコナゾール 400 mg QD を併用投与され，1 例はポサコナゾール 300 mg QD を併用投与された。1 例は有害事象によりイブルチニブを 140 mg/日に減量された。ポサコナゾールのみ併用した 1 例の PK パラメータを報告対象とし，3 例の記述統計量は算出しなかった。

PK の結果

イブルチニブは経口投与後速やかに吸収され，t_{max} の中央値は，用量及び PK 評価日によらず 1.00～2.15 時間であった。Week 2 Day 1 の $t_{1/2}$ の平均値は，イブルチニブ 420，280 及び 140 mg/日投与時でそれぞれ 5.03，5.04 及び 5.26 時間であり、Week 25 Day 1 の $t_{1/2}$ の値は同程度であった。Week 2 Day 1 のイブルチニブ 420，280 及び 140 mg/日投与時の C_{max} の平均値はそれぞれ 315 ng/mL，343 ng/mL，181 ng/mL，AUC_{last} の平均値はそれぞれ 1882 ng·h/mL，2340 ng·h/mL，935 ng·h/mL であった。Week 25 Day 1 のイブルチニブ 420，及び 280 mg/日投与時の C_{max} の平均値はそれぞれ 251 ng/mL，462 ng/mL，AUC_{last} の平均値はそれぞれ 1619 ng·h/mL，3214 ng·h/mL であった。140 mg/日投与時では 1 例のみの PK パラメータが評価可能であった（C_{max} は 358 ng/mL，AUC_{last} は 2930 ng·h/mL）。

2.7.2.2.2 統合解析の要約

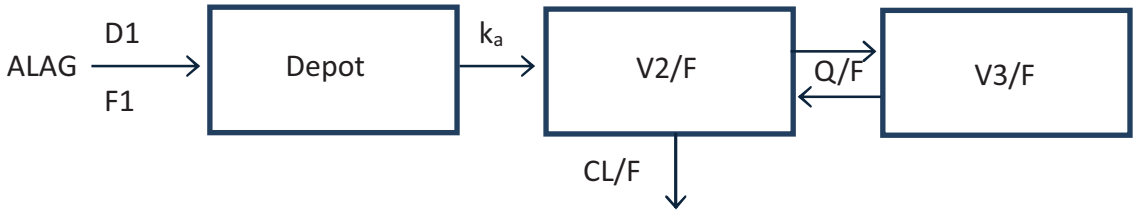
cGVHD 患者における血漿中イブルチニブ濃度を用いて行った母集団 PK 解析及び臨床的安全性を指標とした曝露量－反応解析結果について以下に述べる。

2.7.2.2.2.1 母集団 PK 解析

cGVHD 患者を対象とした 1129 試験，GVH3001 試験，1146 試験，及び 1140 試験を対象とし，計 162 名の患者（日本人 27 名を含む）から得られた 1281 測定時点の血漿中イブルチニブ濃度を用いて，母集団 PK 解析を行い，PK パラメータを推定した。

本解析では，B 細胞腫瘍患者から得られた血漿中イブルチニブ濃度を用いて構築した 0 次吸収と 1 次吸収過程を伴う 2-コンパートメントモデル（図 2.7.2-1）を採用し，母集団 PK パラメータの再推定を行った。

図 2.7.2-1 母集団 PK モデル



ALAG=temporal delay (lag time) before absorption process is started; CL/F = apparent (oral) drug clearance; D1 = duration of zero order input; F1 = relative bioavailability; ka = first-order absorption rate constant; V2/F = apparent central volume of distribution; V3/F = apparent peripheral volume of distribution; Q/F = apparent intercompartmental flow.

血漿中イブルチニブの PK に対する共変量となる可能性のある因子として，体重，年齢，民族，及び CYP3A 阻害薬併用の有無を評価し，イブルチニブの相対的バイオアベイラビリティ（F1）に及ぼす影響を主に検討した。対象被験者の年齢範囲は 12～74 歳，体重の中央値は 67.8 kg（範囲：20.0～126.5 kg）であった。民族には日本人，日本人以外の東アジア人，及びそれら以外の民族が含まれた。CYP3A 阻害薬併用の有無及び民族（日本人）が F1 に有意な影響を及ぼしたことから，最終モデルにはこれらを共変量として組み入れた。

本母集団 PK 解析で構築した最終モデルにおけるパラメータを表 2.7.2-2 に示す。cGVHD 患者（非日本人）におけるイブルチニブのみかけのクリアランス（CL/F）は 1090 L/h，中心コンパートメントのみかけの分布容積（V2/F）は 1270 L，F1 は 1.56（CYP3A 阻害薬非併用時）と推定された。中程度の CYP3A 阻害薬及び強力な CYP3A 阻害薬の併用時には，非併用時に比較して，F1 がそれぞれ 2.18 倍及び 3.09 倍に増加すると推定された。日本人の F1 は非日本人と比較して 1.76 倍であった。また，GVH3001 試験では，0 次インプット持続時間（D1）の遅延が認められた。

表 2.7.2-2 母集団 PK 解析で構築した最終モデルにおけるパラメータ

Parameter	***Population Mean Estimate***	***%SEM***	***IIV (%CV) [shrinkage]***	***%SEM***
CL/F (L/h)	1090 FIX	NA	0 FIX	NA
V2/F (L)	1270	19.2	115 [30.6]	29.5
Q/F (L/h)	472	15.8	0 FIX	NA
V3/F (L)	5650	16.1	0 FIX	NA
k_a (1/h)	0.441 FIX	NA	0 FIX	NA
ALAG (h)	0.203	25.0	90.2 [40.0]	39.0
D1 for fasted or mod fasted (h)*	1.27 FIX	NA	0 FIX	NA
F1 for fed or mod fasted *	1.56	7.18	62.6 [11.7]	14.0
D1 for fed (h)*	3.29 FIX	NA	0 FIX	NA
F1 for fasted *	0.666 FIX	NA	0 FIX	NA
Effect of CYP3Ai moderate on F1	2.18	12.2	0 FIX	NA
Effect of CYP3Ai strong on F1	3.09	6.2	0 FIX	NA
Effect of Japanese on F1	1.76	18.5	0 FIX	NA
Effect of Study (GVH3001) on D1	2.47	14.0	0 FIX	NA
RUV(%)	79.0			

CL/F = apparent (oral) drug clearance; V2/F = apparent central volume of distribution; Q/F = apparent intercompartmental flow; V3/F = apparent peripheral volume of distribution; ka = first-order absorption rate constant; ALAG = temporal delay (lag time) before absorption process is started; D1 = duration of zero order input; F1 = relative bioavailability; RUV = residual unexplained variability; SEM = relative standard error of the mean; IIV = inter-individual variability; %CV = percent coefficient of variation; NA = not available; FIX = fixed in the model.
*D1 及び F1 への食事の影響は B 細胞腫瘍患者で構築した最終モデルで推定された値を採用した。

最終モデルで経験的ベイズ推定により得られた個別 PK パラメータの値を用いて血漿中イブルチニブ濃度をシミュレーションし，算出した曝露量パラメータを試験，民族，年齢，及び CYP3A 阻害薬の併用有無別に集計した結果を表 2.7.2-3 に示す。曝露量パラメータの算出には，個々の被験者に実際に投与されたイブルチニブの用量を用いた。試験別では GVH3001 試験で相対的に曝露量が高く，民族の別では日本人で非日本人よりも曝露量が高かった。年齢区分別では青年期（12～17 歳）で成人（18 歳以上）より相対的に高く，CYP3A 阻害薬については中程度又は強力な阻害薬併用時に，いずれも併用していないときと比べて曝露量が高かった。これら試験間，民族，年齢，及び CYP3A 阻害薬別の曝露量の変化はいずれも約 2 倍の範囲内であった。

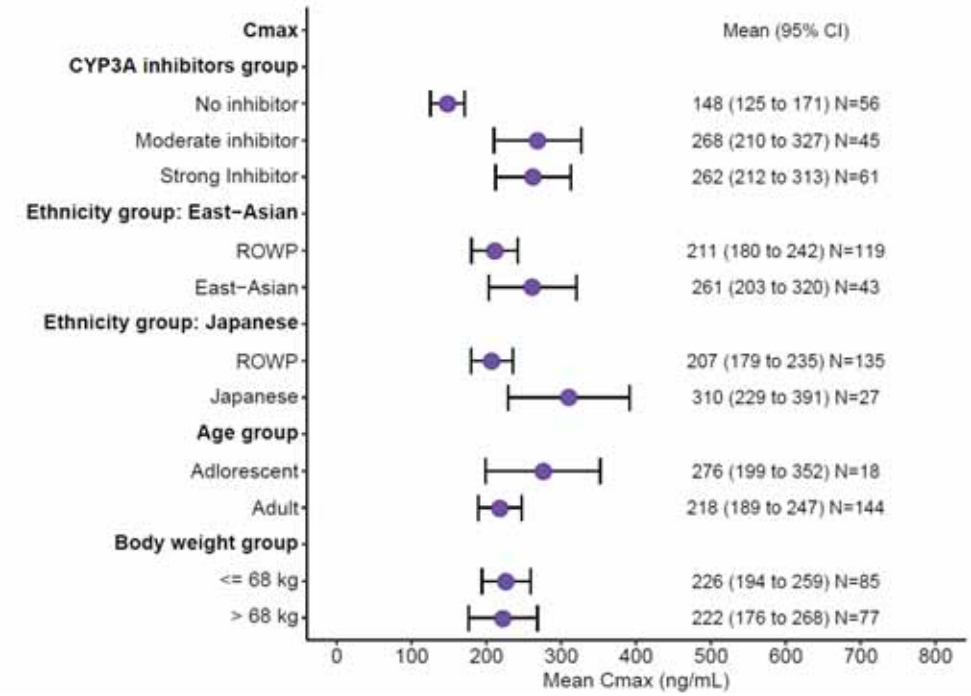
表 2.7.2-3 試験・民族・年齢・CYP3A 阻害薬併用有無別の曝露量の推定値

Period **Parameter**		***After 1st dose***		***Steady state***	
	N	**C_{max} [SD] (ng/mL)**	**AUC [SD] (ng*h/mL)**	**C_{max} [SD] (ng/mL)**	**AUC [SD] (ng*h/mL)**
Study					
PCYC-1129	42	225 [194]	1172 [922]	233 [201]	1310 [1039]
PCYC-1140	85	190 [138]	1042 [706]	192 [138]	1144 [786]
PCYC-1146	16	254 [168]	1322 [811]	264 [174]	1475 [902]
GVH3001	19	300 [237]	1937 [1552]	315 [249]	2193 [1755]
Ethnicity					
East-Asian	43	253 [189]	1521 [1220]	261 [195]	1698 [1382]
Rest of the world population*	119	205 [165]	1096 [794]	211 [170]	1214 [890]
Japanese	27	295 [205]	1860 [1363]	310 [215]	2105 [1546]
Rest of the world population**	135	203 [162]	1078 [776]	207 [165]	1190 [865]
Age					
Adolescent	18	263 [161]	1501 [868]	276 [166]	1690 [984]
Adult	144	212 [174]	1172 [947]	218 [179]	1299 [1065]
Concomitant CYP3A inhibitor					
No inhibitors	56	143 [84]	735 [407]	148 [87]	815 [453]
Moderate inhibitors	45	257 [191]	1517 [1150]	268 [200]	1709 [1305]
Strong inhibitors***	61	258 [197]	1415 [966]	262 [201]	1557 [1084]

*East-Asian 以外を Rest of the world population と定義した。
**Japanese 以外を Rest of the world population と定義した。
***1146 試験，GVH3001，及び 1140 試験では強力な CYP3A 阻害薬併用時に本剤の減量基準が用いられた（表 2.7.2-8）。
Cmax，AUC：初回投与後及び定常状態の Cmax 及び AUC0-24h をそれぞれ推定した。

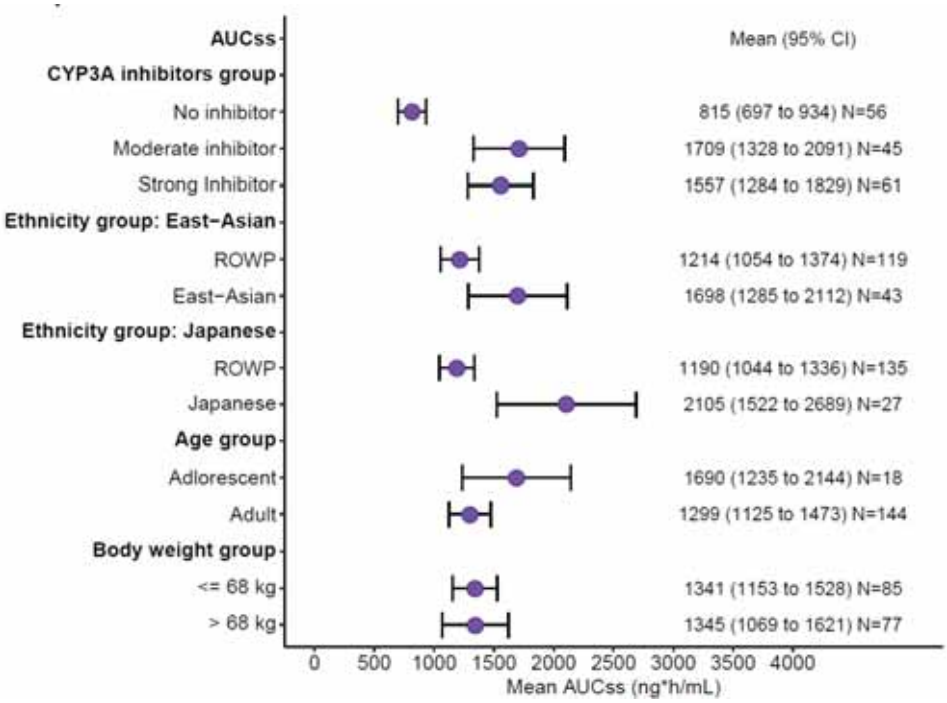
これらの曝露量の推定値について，平均値と 95%信頼区間を CYP3A 阻害薬併用有無・民族・年齢・体重別に示したフォレストプロットを図 2.7.2-2 及び図 2.7.2-3 に示す。中程度又は強力な CYP3A 阻害薬併用時において，非併用時と比較して明らかに曝露量が高い傾向であった。また，日本人ではそれ以外の集団と比較して曝露量が高かった。年齢及び体重については曝露量に対する明らかな影響はみられなかった。

図 2.7.2-2 検討した因子によるイブルチニブの C_{max} への影響
（CYP3A 阻害薬併用有無・民族・年齢・体重別の集計）



Circles: Mean Cmax of simulated ibrutinib concentration
Error bars: 95% confidence interval
CI = confidence interval; ROWP = rest of the world population

図 2.7.2-3 検討した因子によるイブルチニブの AUC_{ss} への影響
（CYP3A 阻害薬併用有無・民族・年齢・体重別の集計）



Circles: Mean Cmax of simulated ibrutinib concentration
Error bars: 95% confidence interval
CI = confidence interval; ROWP = rest of the world population

2.7.2.2.2.2 臨床的安全性に関する曝露量—反応解析

cGVHD 患者を対象とした 1129 試験，GVH3001 試験，及び 1140 試験における注目すべき有害事象を安全性指標として曝露量-安全性関係を検討した（N=146）。検討には投与後に発現した有害事象を用いた。各事象の初回の発現時点までの個々の被験者の平均投与量を用いて，母集団 PK 解析モデルにより各被験者の定常状態における血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{ss}）を推定し，曝露量の指標とした。

安全性の指標

- 出血及び大出血：出血（全 Grade）及び大出血のいずれかの発現とした。
- 大出血：治験薬投与後に発現した Grade 3 以上の出血事象，治験薬投与後に発現した Grade を問わない重篤な出血事象，又は治験薬投与後に発現した Grade を問わない中枢神経系の出血と定義した。
- 心房細動：心房細動（基本語，全 Grade）とした。
- 血球減少症：以下の定義を設け，それぞれに該当する場合を評価した。
  - 好中球減少症，発熱性好中球減少症，貧血，血小板減少症のいずれかの発現（基本語）
  - 好中球絶対数，ヘモグロビン又は血小板数の Grade 3 以上への悪化
  - 好中球絶対数，ヘモグロビン又は血小板数の Grade を問わない悪化
- 肝機能異常：以下の定義を設け，それぞれに該当する場合を評価した。
  - Grade 3 以上への肝機能検査値異常の悪化
  - Grade を問わない肝機能検査値異常の悪化
- 感染症：感染症及び寄生虫症（器官別大分類，全 Grade）

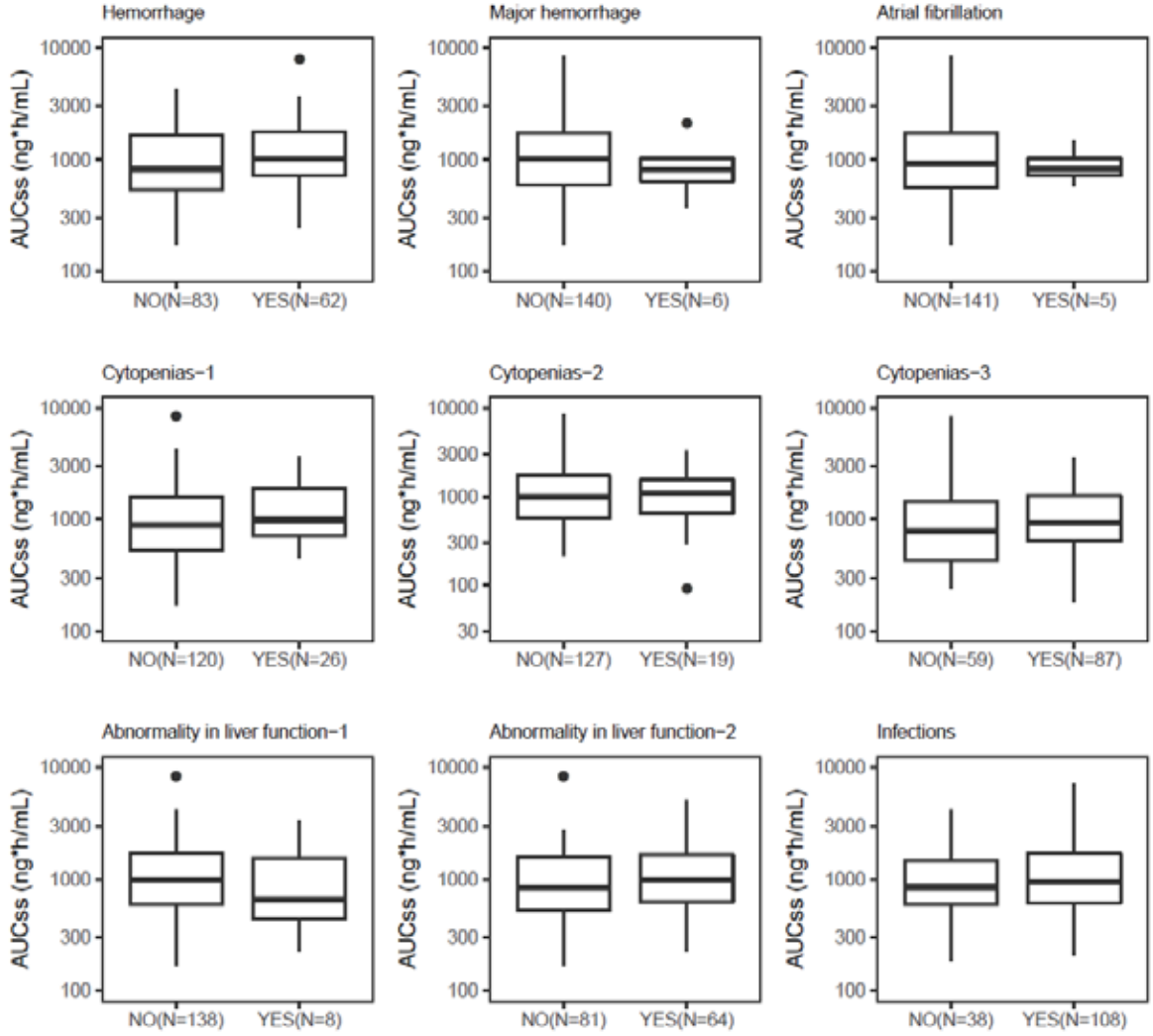
曝露量四分位別の各事象の発現割合を表 2.7.2-4 に示す。また，事象の発現有無別に曝露量を集計し，図 2.7.2-4 に示す。いずれの安全性の指標についても，曝露量と事象の発現との関連はみられなかった。

表 2.7.2-4 曝露量四分位別の安全性の指標の発現例数と発現割合

（1129，GVH3001，及び 1140 試験） 発現例数（発現割合）				
曝露量指標の四分位	Q1	Q2	Q3	Q4
出血及び大出血*	9 (24.3%)	18 (50.0%)	19 (52.8%)	16 (44.4%)
大出血*	1 (2.7%)	3 (8.3%)	1 (2.8%)	1 (2.7%)
心房細動	1 (2.7%)	2 (5.6%)	2 (5.6%)	0 (0.0%)
血球減少症**				
血球減少症の発現	2 (5.4%)	10 (27.8%)	5 (13.9%)	9 (24.3%)
Grade 3 以上への悪化	4 (10.8%)	5 (13.9%)	6 (16.7%)	4 (10.8%)
Grade を問わない悪化	16 (43.2%)	26 (72.2%)	20 (55.6%)	25 (67.6%)
肝機能異常				
Grade 3 以上への悪化	3 (8.1%)	2 (5.6%)	1 (2.8%)	2 (5.4%)
Grade を問わない悪化	13 (35.1%)	17 (47.2%)	18 (50.0%)	16 (44.4%)
感染症	27 (73.0%)	25 (69.4%)	27 (75.0%)	29 (78.4%)

安全性指標ごとに AUC_{ss} の値に応じて四分位に区分した（低：Q1～高：Q4）。
*治験薬投与後に発現した Grade 3 以上の出血事象，治験薬投与後に発現した Grade を問わない重篤な出血事象，又は治験薬投与後に発現した Grade を問わない中枢神経系の出血と定義した。
**好中球減少症，発熱性好中球減少症，貧血，血小板減少症のいずれかの発現
解析対象である 146 例のうち，スクリーニング期間中に事象の発現がみられた被験者については当該事象の解析対象外とした。

図 2.7.2-4 各有害事象の発現有無別の曝露量（ボックスプロット）



箱の上限と下限はそれぞれ四分位範囲の Q3 と Q1 を，箱中央の線は中央値を，点は外れ値を示す。
上段左から，出血及び大出血，大出血，並びに心房細動の結果を，中段左から血球減少症の発現，Grade 3 以上への悪化，並びに Grade を問わない悪化の結果を，下段左から肝機能異常の Grade 3 以上への悪化，Grade を問わない悪化，並びに感染症の結果をそれぞれ示す。大出血と血球減少症の定義は表 2.7.2-4 に準ずる。
解析対象である 146 例のうち，スクリーニング期間中に事象の発現がみられた被験者については当該事象の解析対象外とした。

2.7.2.2.3 生理学的 PK モデリング

生理学的薬物動態（PBPK）モデルによるシミュレーション［16-031-Hu-PO-PBPK（FK12024）］の結果を以下に示す。イブルチニブの化合物モデルには，初回申請時（2014 年 11 月 25 日承認申請）と同一の設定を使用した。

ポサコナゾール懸濁液 100 mg QD 及び BID，200 mg BID 及び 1 日 3 回（TID），400 mg BID，並びに徐放錠 300mg QD を併用したときのイブルチニブの血漿中濃度を 100 例の健康男性被験者について，非絶食下条件でシミュレーションし，非併用時と比較した。ポサコナゾールの平均血漿中濃度推移を図 2.7.2-5 に，ポサコナゾール投与 7 日目にイブルチニブを併用投与したときのイブルチニブ 140 mg 単回投与後の AUC 及び C_{max} の幾何平均値の比（ポサコナゾール併用時／

単独投与時）を表 2.7.2-5 に示す。ポサコナゾール懸濁液 100 mg QD 及び BID，200 mg BID 及び TID，400 mg BID，並びに徐放錠 300mg QD を併用したとき，イブルチニブの AUC はそれぞれ 3.1，4.4，6.6，8.2，9.7，及び 8.3 倍となることが予測された。

図 2.7.2-5 ポサコナゾール懸濁液 100 mg QD 及び BID，200 mg TID 及び BID，400 mg BID，並びに徐放錠 300mg QD 投与時のポサコナゾールの平均血漿中濃度推移

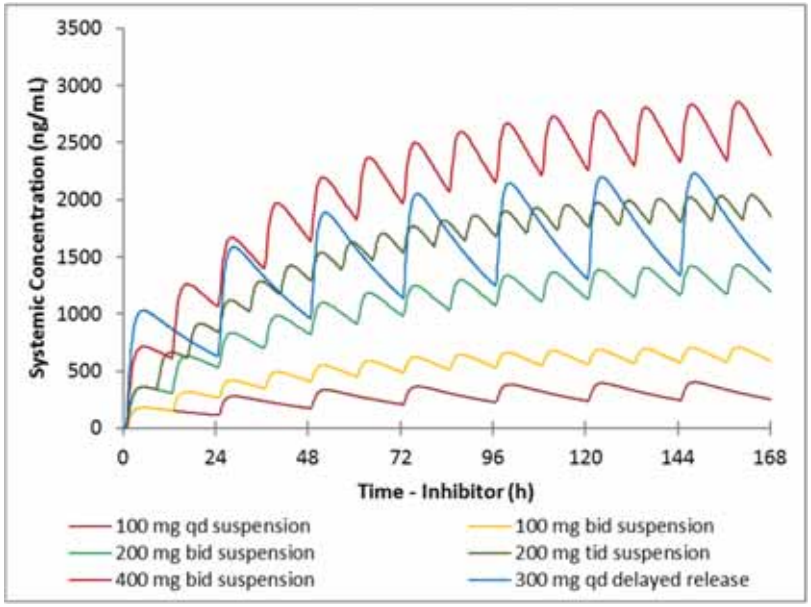


表 2.7.2-5 ポサコナゾール懸濁液 100 mg QD 及び BID，200 mg TID 及び BID，400 mg BID，並びに徐放錠 300mg QD，又はボリコナゾールを併用したときのイブルチニブの定常状態の AUC 及び C_{max} の幾何平均値の比

［シミュレーションによる予測値（N=100），併用時／単独投与時］

ポサコナゾール	Ibrutinib AUC Ratio (GMR)	Ibrutinib C_{max} Ratio (GMR)
100 mg QD suspension	3.1	2.6
100 mg BID suspension	4.4	3.5
200 mg BID suspension	6.6	4.8
200 mg TID suspension	8.2	5.6
400 mg BID suspension	9.7	6.2
300 mg QD delayed release tablet	8.3	5.6
ボリコナゾール 200 mg BID	6.4	5.9

AUC Ratio (GMR): AUC の幾何平均値の比; Cmax Ratio (GMR): Cmax の幾何平均値の比; GMR: Geometric mean ratio

2.7.2.2.4 薬力学評価の要約

1129 試験及び GVH3001 試験では cGVHD 患者を対象としてブルトン型チロシンキナーゼ（BTK）及びインターロイキン 2 誘導型 T 細胞キナーゼ（ITK）占有率を評価した。1129 試験で外国人 cGVHD 患者にイブルチニブ 420 mg/日を投与したときの 8 日目の BTK 占有率の平均値は 93.2%，ITK 占有率の平均値は 37.1%であった（各 36，38 例）。GVH3001 試験で日本人 cGVHD

患者にイブルチニブ 420 mg/日（ボリコナゾールを併用した 4 例では 280 mg/日）を投与したときの 8 日目の BTK 占有率の平均値は 88.3%であった（18 例）。

以上，強力な CYP3A 阻害薬併用時の減量基準を採用した GVH3001 試験においても 420 mg/日の投与を受けた 1129 試験と同等の BTK 占有率が認められた。また，1129 試験の結果から，cGVHD 患者で一定の ITK 占有率が期待できることが確認できた。

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 内因性要因の評価

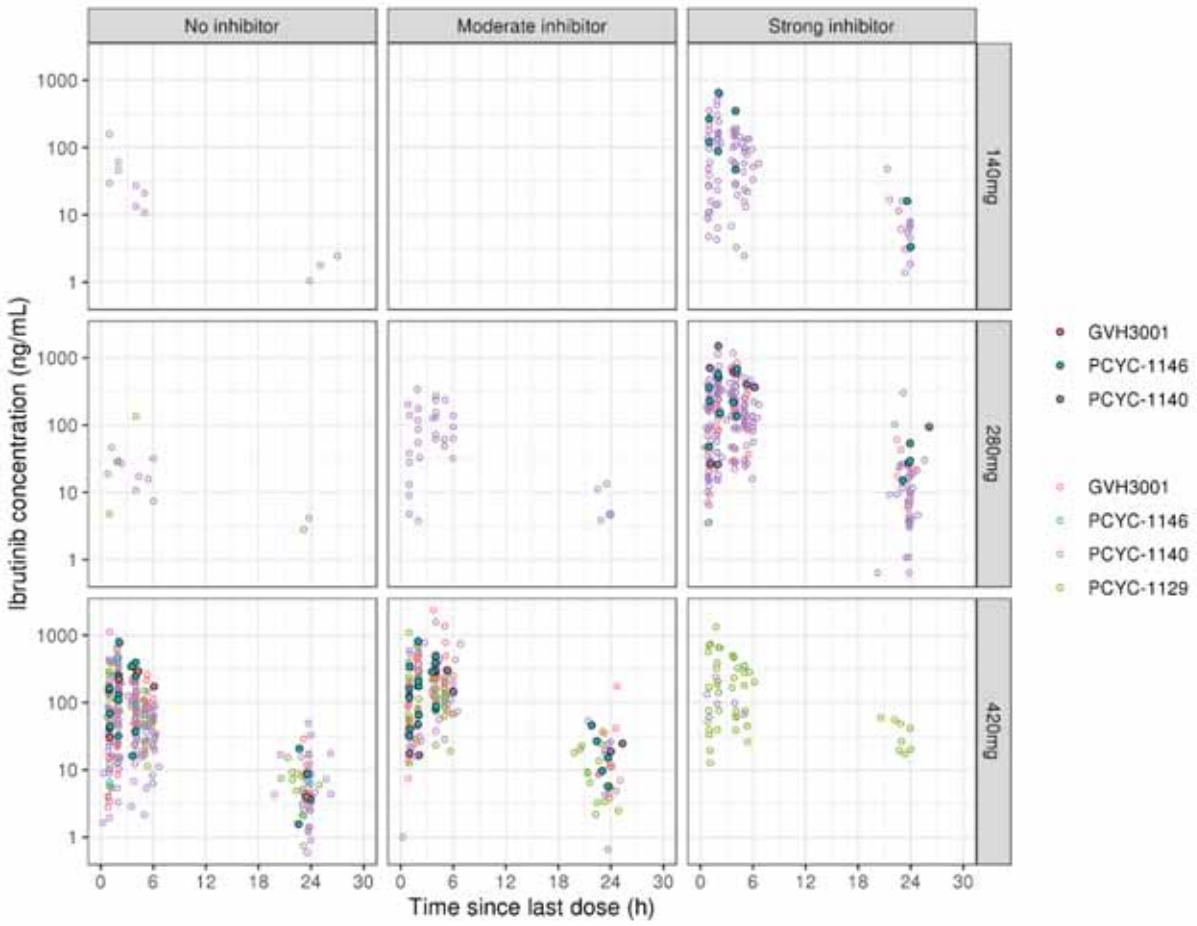
2.7.2.3.1.1 年齢

12～17 歳の青年期 cGVHD 患者を組み入れた臨床試験（GVH3001 試験，1146 試験，及び 1140 試験）では，以下の理由等により，青年期患者におけるイブルチニブの PK プロファイルは成人と類似していると考え，青年期患者に対するイブルチニブの用法・用量を成人と同様とした。

- イブルチニブは消化管及び肝臓の CYP3A により代謝され［2014 年 11 月 25 日承認申請時 CTD M2.6.4.5.1.3 及び M2.7.2.3.2.4 参照］，主要なトランスポーターの基質とはならないことが 示されている［2016 年 3 月 31 日承認申請時 CTD M2.7.2.3.1.3(1)参照］。
- イブルチニブの最も主要な代謝酵素である CYP3A4 の発現レベルはおおむね 1 歳頃までに成人と同程度にまで達する [1)]。したがって，青年期患者の CYP3A4 の発現レベルは成人と同程度であり，PK の差異の要因にはならないと考えられる。

1146 試験の Part B では定常状態（Week 3 Day 1）における投与前並びに投与 1，2，及び 4 時間後の血漿中イブルチニブ濃度を評価した。青年期 cGVHD 患者におけるトラフ濃度（投与前値）の平均値（±標準偏差）は 13.1±13.6 ng/mL であり，成人 cGVHD 患者にイブルチニブ 420 mg を投与したときのトラフ濃度（1129 試験）の範囲内であった（2.7.2.2.1.1 項）。さらに，GVH3001 試験，1146 試験，及び 1140 試験の青年期 cGVHD 患者の血漿中イブルチニブ濃度を，成人における定常状態の血漿中イブルチニブ濃度とともにプロットした結果を図 2.7.2-6 に示す。1146 試験，GVH3001，及び 1140 試験では後述の CYP3A 阻害薬に応じた減量基準（表 2.7.2-8）が用いられ，併用薬により異なる用量の投与を受けたことから，併用薬及び用量別に区別してプロットした。いずれの区分においても，青年期 cGVHD 患者にイブルチニブを投与したときの血漿中イブルチニブ濃度はおおむね成人 cGVHD 患者の範囲内に分布した。

図 2.7.2-6 定常状態における青年期及び成人 cGVHD 患者の血漿中イブルチニブ濃度



青年期患者を closed circle で，成人を open circle で示した［GVH3001 試験（青年期 n=1，成人 n=18），PCYC-1129（成人 n=39），PCYC-1146（青年期 n=15，成人 n=1），PCYC-1140（青年期 n=2，成人 n=82）］。
18 歳未満を青年期患者，18 歳以上を成人と定義した。
Moderate inhibitor／Strong inhibitor：中程度又は強力な CYP3A 阻害薬が併用された患者
No inhibitor：中程度以上の CYP3A 阻害薬の併用がなかった患者

さらに，cGVHD 患者を対象とした母集団 PK 解析の結果，年齢はイブルチニブの PK に対する有意な共変量ではなかった（年齢範囲：12～74 歳）。また，年齢区分別（青年期：12～17 歳，成人：18 歳以上）のイブルチニブの曝露量を検討したところ，年齢による明らかな影響はみられなかった（2.7.2.2.2.1 項，図 2.7.2-2，図 2.7.2-3）。

以上より，青年期 cGVHD 患者と成人 cGVHD 患者の曝露量は同程度であり，成人と同じ用法・用量を青年期患者に適用する妥当性が支持された。

2.7.2.3.1.2 体重

cGVHD 患者を対象とした母集団 PK 解析の結果，体重はイブルチニブの PK に対する有意な共変量ではなかった（中央値 67.8 kg，範囲：20.0～126.5 kg）（2.7.2.2.2.1 項）。

2.7.2.3.1.3 日本人と非日本人の比較

cGVHD 患者を対象とした母集団 PK 解析の結果，民族（日本人）が F1 に対して有意に影響し，日本人の曝露量は非日本人の 1.76 倍となることが推定された（2.7.2.2.2.1 項）。

民族による影響の臨床的意義を検討するために，曝露量のシミュレーションを行った。最終モデルで推定された PK パラメータの値を用いて共変量効果，個体内変動及び残差変動を考慮した確率論的シミュレーションを行い，曝露量パラメータを算出した。共変量（民族及び CYP3A 阻害薬の併用）グループごとの要約を表 2.7.2-6 に示す。イブルチニブの用量として，cGVHD に対する臨床推奨用量である 420 mg を用いたが，強力な CYP3A 阻害薬併用時には 140 mg 又は 280 mg への減量を想定した。

表 2.7.2-6 最終モデルを用いた曝露量のシミュレーション
（CYP3A 阻害薬併用有無別の日本人と非日本人の比較）

C_{max} (ng/mL)

Scenario	Concomitant CYP3A inhibitors	Ibrutinib dose (mg)	Population	Median	5th percentile	95th percentile
1	No	420	Japanese	162	28	965
5			Rest of the world population	92	16	548
2	Moderate	420	Japanese	354	62	2104
6			Rest of the world population	201	35	1196
3	Strong	280	Japanese	334	58	1988
7			Rest of the world population	190	33	1130
4		140	Japanese	167	29	994
8			Rest of the world population	95	17	565

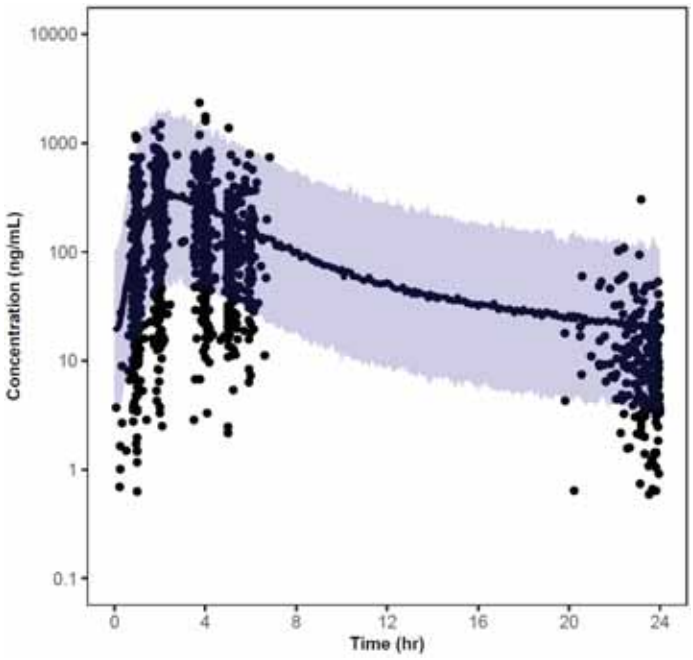
AUC_{ss} (ng*h/mL)

Scenario	Concomitant CYP3A inhibitors	Ibrutinib dose (mg)	Population	Median	5th percentile	95th percentile
1	No	420	Japanese	1011	169	5708
5			Rest of the world population	574	96	3243
2	Moderate	420	Japanese	2203	369	12444
6			Rest of the world population	1252	210	7071
3	Strong	280	Japanese	2082	349	11759
7			Rest of the world population	1183	198	6681
4		140	Japanese	1041	175	5880
8			Rest of the world population	591	99	3341

N=1000 subjects were simulated.

シミュレーションの結果，C_{max} 及び AUC_{ss} の中央値は中程度の CYP3A 阻害薬併用時の日本人で最も高値を示した（表 2.7.2-6，Scenario 2）。本条件，すなわち中程度の CYP3A 阻害薬と 420 mg のイブルチニブを併用したときの日本人における，血漿中イブルチニブ濃度の 90%予測区間と臨床試験で得られた実測値を比較した（図 2.7.2-7）。中程度の CYP3A 阻害薬併用時の日本人の血漿中イブルチニブ濃度の 90%予測区間は，臨床試験で得られた実測値の範囲を超えなかった（図 2.7.2-7）。

図 2.7.2-7 最終モデルを用いた血漿中イブルチニブ濃度のシミュレーションと臨床試験で得られた実測値との比較（日本人患者に中程度の CYP3A 阻害薬と 420 mg のイブルチニブを併用投与）



N=1000 subjects were simulated.
Black line: Median value of simulated ibrutinib concentration
Blue ribbon: 90% prediction interval
Dots: Observed ibrutinib concentration (study PCYC-1129, PCYC-1140, PCYC-1146, and GVH3001)
表 2.7.2-6Scenario 2 の血漿中イブルチニブ濃度を示す。

臨床試験で経験した曝露量範囲において，曝露量と安全性指標の発現割合との間に関連はみられず（2.7.2.2.2.2 項），曝露量の変化に起因した安全性の懸念は示唆されていない。したがって，民族（日本人）による曝露量への影響が示唆されたものの，安全性リスクへの影響は確認されず，臨床的意義は特定されなかった。

2.7.2.3.1.4 cGVHD 患者

cGVHD 患者を対象とした 1129 試験，GVH3001 試験，及び 1140 試験と未治療及び再発又は難治性の慢性リンパ球性白血病/小リンパ球性リンパ腫（CLL/SLL）患者を対象とした PCYC-1102-CA 試験（1102 試験）の曝露量（2014 年 11 月 25 日承認申請時 CTD）を表 2.7.2-7 に示した。中程度以上の CYP3A 阻害薬を併用していない cGVHD 患者の曝露量は CLL/SLL 患者と比較して定常状態（Week 2 Day 1）の C_{max}（平均値）及び AUC_{last}（平均値）がそれぞれ約 2.8 倍及び 2.5 倍高値であった。しかしながら，1129 試験におけるイブルチニブ 420 mg/日投与の安全性プロファイル並びに GVH3001 試験及び 1140 試験におけるイブルチニブ 420 mg/日投与（強力な CYP3A 阻害薬併用時にはイブルチニブを減量）の安全性プロファイルは許容可能であり，1129 試験，GVH3001 試験，及び 1140 試験において曝露量と安全性指標の発現割合との間に関連はみられなかった（2.7.2.2.2.2 項）。以上より，cGVHD 患者では総じて曝露量が高いものの，曝露量に起因したイブルチニブの新たな安全性の懸念はみられなかった。

表 2.7.2-7 cGVHD 患者及び B 細胞腫瘍患者を対象とした試験の曝露量パラメータ

試験 （本剤の用量）		曝露量パラメータ 平均値（標準偏差）		
		N	C_{max} ng/mL	AUC_{last} ng·h/mL
cGVHD 患者				
1129 試験 （420 mg）	中程度以上の CYP3A 阻害薬非併用 フルコナゾール併用 ボリコナゾール/ポサコナゾール併用	17 12 9	203（115） 344（283） 417（407）	1159（583） 2309（1180） 3242（2474）
GVH3001 試験 （420 mg）	中程度以上の CYP3A 阻害薬非併用 フルコナゾール併用 ボリコナゾール併用*	7 8 4	386（166） 628（526） 399（126）	1843（1146） 5134（4173） 4003（1586）
1140 試験 （420 mg）	CYP3A 阻害薬非併用及び中程度の CYP3A 阻害薬を併用	30	315（342）	1882（1690）
B 細胞腫瘍患者（未治療及び再発又は難治性の CLL/SLL）				
1102 試験 （420 mg）		73	137（118）	732（515）
1102 試験 （840 mg）		36	210（186）	1202（879）

1102 試験結果［2014 年 11 月 25 日承認申請時 CTD　M2.7.2.2.1.2(3)参照］
*イブルチニブ 280 mg を投与

2.7.2.3.2　外因性要因の評価

2.7.2.3.2.1　薬物相互作用

本剤は主に CYP3A により代謝されるが，cGVHD 患者は感染症のリスクが高いことから，CYP3A 阻害作用を有する抗真菌薬の高頻度での併用が想定される。したがって，これらの薬剤については，既存の B 細胞腫瘍患者に対する減量基準とは別にイブルチニブの減量基準を設定して抗真菌薬の併用を可能とした。cGVHD 患者に対する CYP3A 阻害薬併用時の本剤の減量基準は，cGVHD 患者における曝露量及び安全性の結果，並びに PBPK モデルによるポサコナゾール併用時の本剤の PK のシミュレーションに基づいて設定した。減量基準の設定根拠を以下に述べ，次に減量基準を用いた GVH3001 試験，1146 試験，及び 1140 試験の成績について述べる。

(1) 臨床試験における減量基準設定根拠

1129 試験においては中程度以上の CYP3A 阻害薬併用時にも本剤の減量を必須とはせず，有害事象が認められない限り，全ての被験者が本剤 420 mg の投与を受けた。中程度の CYP3A 阻害薬であるフルコナゾールの併用があった 12 例の被験者では，中程度以上の CYP3A 阻害薬の併用がなかった 17 例の被験者と比べ，定常状態のイブルチニブの C_{max}（平均値）が 1.7 倍，AUC_{last}（平均値）が 2.0 倍の高値を示した。強力な CYP3A 阻害薬の併用があった 9 例の被験者（ポサコナゾール 4 例及びボリコナゾール 5 例）では，中程度以上の CYP3A 阻害薬の併用がなかった 17 例の被験者と比べ，定常状態における本剤の C_{max}（平均値）が 2.1 倍，AUC（平均値）が 2.8 倍の高値を示した（2.7.2.2.1.1 項）。1129 試験の事後解析の結果，中程度以上の CYP3A 阻害薬併用時と非併用時で Grade 3 以上の有害事象の発現割合に違いはなく，本剤の曝露量と本剤の減量又は投与中止に至った有害事象との間に有意な関連性は認められなかった [2)]。

1129 試験において曝露量に関連した安全性の懸念は示されなかったものの，GVH3001 試験，1146 試験，及び 1140 試験では，相互作用の影響を考慮し設定した減量基準（表 2.7.2-8）を用いた。cGVHD 患者は感染症のリスクが高いことから，抗真菌薬のうち高頻度での併用が想定されるボリコナゾール及びポサコナゾール（強力な CYP3A 阻害薬）についてはそれぞれ以下に示す根拠に基づいて本剤の減量基準を設定し，本剤との併用を可能とした。その他の強力な CYP3A 阻害薬は基本的に本剤との併用を避けることとし，本剤の継続的な使用が必要な場合にのみ 1 日 1 回 140 mg へ減量することとした。

表 2.7.2-8 GVH3001 試験，1140 試験，及び 1146 試験における CYP3A 阻害薬併用時の本剤の減量基準

併用する CYP3A 阻害薬	本剤の投与量*
軽度及び中程度の CYP3A 阻害薬	1 日 1 回 420 mg
ボリコナゾール	1 日 1 回 280 mg
ポサコナゾール**	懸濁液 1 日 2 回 200 mg 又は徐放錠 1 日 1 回 300 mg：本剤 1 日 1 回 280 mg 上記より高い用量：本剤 1 日 1 回 140 mg 又は CYP3A 阻害能のより低い代替薬の使用を検討する。
他の強力な CYP3A 阻害薬	本剤との併用は避け，CYP3A 阻害能のより低い代替薬の使用を検討する。 継続的な使用が必要であり，ベネフィットがリスクを上回る場合，併用期間中は本剤を 1 日 1 回 140 mg へ減量する。

*1146 試験は 12 歳以上の被験者に対する基準
** GVH3001 試験の開始時点で，本邦においてポサコナゾールは未承認であったことから，GVH3001 試験ではポサコナゾールに対する基準は設定しなった。カットオフ時点においても，ポサコナゾールの併用はなかった。

1) ボリコナゾール併用時の減量基準設定根拠

PBPK モデルによるシミュレーション（2.7.2.2.3 項）及び B 細胞腫瘍患者を対象とした薬物相互作用試験結果 [3)] に基づくと，ボリコナゾール併用時は，本剤の $AUC_{0\text{-}24h}$ が最大 6 倍程度まで増加する可能性が示唆された。本シミュレーション及び薬物相互作用試験では相互作用の程度が最大となる条件が設定されており，実臨床での本剤の曝露量の増加の程度は本結果よりも低い可能性があるものの，本結果は 1129 試験で認められた増分（2.8 倍）よりも大きいことを考慮して，GVH3001 試験，1146 試験，及び 1140 試験におけるボリコナゾール併用時の本剤の推奨用量は，1129 試験で投与された 420 mg から 1 段階減量した 280 mg と設定した。

2) ポサコナゾール併用時の減量基準設定根拠

PBPK モデルによるシミュレーションに基づくと，ポサコナゾールの懸濁液 200 mg BID 併用時は，本剤の $AUC_{0\text{-}24h}$ が 6.6 倍程度まで増加する可能性が示唆された。AUC の増加の程度がボリコナゾール併用時と同程度と予測されたことから，ボリコナゾール併用時と同様に，本剤を 280 mg に減量とした。200 mg BID より高い用量の懸濁液併用時には，本剤を 140 mg に減量，又はポサコナゾールの代替薬を検討することとした。ポサコナゾール徐放錠 300 mg QD の減量基準は，1129 試験で徐放錠 300 mg QD 又は BID のポサコナゾールが併用されたときの本剤の AUC の平均値の増加がボリコナゾールと同程度の 2.8 倍高値を示したことから［強力な CYP3A 阻害薬の併用があった 9 例の被験者グループ（ポサコナゾール 4 例及びボリコナゾール 5 例）では，中

程度以上の CYP3A 阻害薬の併用がなかった被験者グループと比べ 2.8 倍高値であった］，ボリコナゾール併用時の基準と同様（本剤を 280 mg に減量）とした。

なお，GVH3001 試験の開始時点で，本邦においてポサコナゾールは未承認であったことから，GVH3001 試験ではポサコナゾールに対する基準は設定しなかった。カットオフ時点においても，ポサコナゾールを併用した患者はいなかった。

(2) CYP3A 阻害薬に応じた減量基準を用いた GVH3001 試験，1146 試験，及び 1140 試験の成績

母集団 PK 解析の結果，CYP3A 阻害薬併用の有無が F1 に対して有意に影響し，イブルチニブを減量せずに投与した場合の曝露量は，中程度の CYP3A 阻害薬併用時に 2.18 倍，強力な CYP3A 阻害薬併用時に 3.09 倍に増加すると推定された（中程度以上の CYP3A 阻害薬を併用していないときとの比較）（2.7.2.2.2.1 項）。

母集団 PK 解析の最終モデルで推定された個別 PK パラメータの値を用いて血漿中イブルチニブ濃度をシミュレーションし算出した曝露量パラメータを CYP3A 阻害薬の併用有無別に集計したところ，中程度以上の CYP3A 阻害薬併用時に，いずれも併用していないときと比べて曝露量がそれぞれ 2 倍程度高かった（減量基準を用いない 1129 試験，減量基準を用いた GVH3001 試験，1146 試験，及び 1140 試験を含む母集団 PK 解析，2.7.2.2.2.1 項，表 2.7.2-3）。

GVH3001 試験において，中程度の CYP3A 阻害薬であるフルコナゾールの併用投与を受けた被験者では，CYP3A 阻害薬の併用投与を受けなかった被験者と比べ，定常状態のイブルチニブの C_{max} が 2.47 倍，AUC_{last} が 2.97 倍の高値を示した。強力な CYP3A 阻害薬であるボリコナゾールの併用投与を受けた被験者では，中程度以上の CYP3A 阻害薬の併用投与を受けなかった被験者と比べ，定常状態イブルチニブの C_{max} が 1.57 倍，AUC_{last} が 1.39 倍の高値を示した（いずれも平均値の比較，2.7.2.2.1.2 項）。

1140 試験において，定常状態（Week 2 Day 1）のイブルチニブ 420，280 及び 140 mg/日投与時の C_{max} の平均値はそれぞれ 315 ng/mL，343 ng/mL，181 ng/mL，AUC_{last} の平均値はそれぞれ 1882 ng·h/mL，2340 ng·h/mL，935 ng·h/mL であり，用量間の差は約 2 倍以内であった（2.7.2.2.1.4 項）。

(3) 薬物相互作用に関する総括

CYP3A 阻害薬に応じた減量基準のもとでイブルチニブを投与したときの曝露量は，PBPK シミュレーションで予測された曝露量の増分を踏まえて想定された曝露量範囲（中程度以上の CYP3A 阻害薬非併用時と比較して約 2 倍の範囲）を超えることはなく，GVH3001 試験，1146 試験，及び 1140 試験で安全性が確認されたことも踏まえ，cGVHD 患者における CYP3A 阻害薬併用時の本剤の減量基準は妥当であったと考えられた。

また，cGVHD 患者は感染症のリスクが高く，多くの患者で長期間の予防的使用を含む抗真菌薬の使用が想定されるため，抗真菌薬の併用を前提にイブルチニブの用量を設定した。実際に，臨床試験の併合データにおいて，cGVHD 患者での抗真菌薬の使用率は CLL 及びマントル細胞リンパ腫を含む B 細胞腫瘍患者と比較して非常に高く，ポサコナゾール，フルコナゾール，ボリコナゾールを使用した被験者の割合は，B 細胞腫瘍患者（3,219 例）では各 0.5%，4.8%，2.2%であったことに対し，cGVHD 患者（155 例）では各 31.0%，29.0%，25.2%であった [4)]。したがって，

B 細胞腫瘍患者では真菌感染症の発現により抗真菌薬が短期間使用される場合は本剤を一時的に減量又は中断するが，cGVHD 患者に対しては抗真菌薬の投与により真菌感染症をコントロールしながら，本剤の有効性及び安全性が確認された範囲で投与を継続することが，イブルチニブの有効性維持の観点から重要と考えられる。

以上の臨床試験での設定及び臨床試験結果，ポサコナゾールの国内における承認された用法・用量が徐放錠 1 日 1 回 300 mg 及び点滴静注 300 mg であること，並びに最新の企業中核データシート（CCDS）を踏まえ，本申請における CYP3A 阻害薬併用時の用量調節基準を表 2.7.2-9 の通り設定した。ボリコナゾール併用時並びに軽度及び中程度の CYP3A 阻害薬併用時については，臨床試験における減量基準（表 2.7.2-8）と同一とした。ポサコナゾールについては，最新の CCDS において徐放錠 1 日 1 回 300 mg のポサコナゾール併用時の本剤の用量が 1 段階減量されたことに基づき，本剤を 140 mg へ減量すること，あるいは CYP3A 阻害能のより低い代替薬の使用を検討することとした。これは PBPK モデルによるシミュレーション（2.7.2.2.3 項）で徐放錠 1 日 1 回 300 mg のポサコナゾール併用時の本剤の AUC の増加の程度が 8.3 倍と予測されたことに応じて，減量の基準をより保守的に見直したものである。臨床試験を超える安全性の懸念は想定されず，用量調節基準は妥当であると考える。

表 2.7.2-9 申請する用法・用量における CYP3A 阻害薬併用時の本剤の用量調節基準

併用する CYP3A 阻害薬	本剤の投与量
軽度及び中程度の CYP3A 阻害薬	1 日 1 回 420 mg
ボリコナゾール	1 日 1 回 280 mg
ポサコナゾール	本剤 1 日 1 回 140 mg 又は CYP3A 阻害能のより低い代替薬の使用を検討する
他の強力な CYP3A 阻害薬	本剤との併用は避け，CYP3A 阻害能のより低い代替薬の使用を検討する。 やむを得ず併用する際には，本剤の減量を考慮するとともに，患者の状態を慎重に観察し，副作用の発現に十分注意する。

参考文献

1) de Wildt SN, Kearns GL, Leeder JS, et al. Cytochrome P450 3A: ontogeny and drug disposition. Clin Pharmacokinet. 1999 Dec; 37 (6) 485-505.

2) Clinical Overview: Update to the Product Information Regarding Hepatitis B Reactivation, Ibrutinib Dosing Modifications for Concomitant CYP3A Inhibitors, and Patient-Reported Outcomes Data for Patients with Chronic Graft-Versus-Host Disease ([redacted] 20[redacted] CCDS Version 16 Update). [redacted] 20[redacted].

3) de Jong J, Hellemans P, De Wilde S, et al. A drug-drug interaction study of ibrutinib with moderate/strong CYP3A inhibitors in patients with B-cell malignancies. Leuk Lymphoma. 2018 Dec; 59(12): 2888-95.

4) Investigator's Brochure IMBRUVICA® (ibrutinib), Pharmacyclics LLC, Janssen Research & Development, [redacted] 20[redacted].

目次

2.7.3 臨床的有効性 3
2.7.3.1 背景及び概観 3
2.7.3.1.1 各試験のデザイン 5
2.7.3.1.2 有効性の主な評価項目及び解析方法 6
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 8
2.7.3.2.1 海外第 Ib/II 相試験（1129 試験） 8
2.7.3.2.2 国内第 III 相試験（GVH3001 試験） 9
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 10
2.7.3.3.1 試験対象集団 10
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 16
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 20
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 21
2.7.3.5 効果の持続，耐薬性 22
2.7.3.6 付録 24

略号一覧表

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）
cGVHD	慢性移植片対宿主病（chronic graft vs. host disease）
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）
CYP	チトクローム P450（cytochrome P450）
DLT	用量制限毒性（dose-limiting toxicity）
ITK	インターロイキン-2 誘導型 T 細胞キナーゼ（Interleukin-2-Inducible T-cell Kinase）
MCL	マントル細胞リンパ腫（mantle cell lymphoma）
NIH	National Institutes of Health
PD	進行（progressive disease）
PK	薬物動態（pharmacokinetics）
PR	部分奏効（partial response）
PUVA	ソラレン長波長紫外線（psoralen ultraviolet A）
RP2D	第 II 相試験推奨用量（recommended Phase 2 dose）
SD	安定（stable disease）
SLL	小リンパ球性リンパ腫（small lymphocytic lymphoma）

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

ステロイド剤の投与で効果不十分な慢性移植片対宿主病（cGVHD）の患者に対するイブルチニブの臨床的有効性の評価に，18 歳以上のステロイド依存性又は抵抗性の cGVHD 患者を対象とした海外第 Ib/II 相試験［PCYC-1129-CA 試験（以下，1129 試験）］及び 12 歳以上のステロイド依存性又は抵抗性の日本人 cGVHD 患者を対象とした国内第 III 相試験［54179060GVH3001 試験（以下，GVH3001 試験）］の 2 試験を用いた。2 試験の臨床試験概要を表 2.7.3-1 に示す。

1129 試験及び GVH3001 試験の結果は試験ごとに記載し，併合解析は行わなかった。

表 2.7.3-1 有効性評価に用いた臨床試験概要

試験番号/ 資料区分/ 資料番号/ 開発の相/ 実施地域/ 実施状況/ カットオフ日	試験デザイン	用法・用量	有効性評価項目	有効性解析対象被験者数
PCYC-1129-CA/ 評価資料/ 主要解析：【5.3.5.2.1-1】 最終解析：【5.3.5.2.1-2】/ 第 Ib/II 相/ 海外/ 完了/ 主要解析：2016 年 9 月 1 日データベースロック 最終解析：2017 年 9 月 15 日データベースロック	18 歳以上のステロイド依存性又は抵抗性の cGVHD 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非盲検，単群，多施設共同，第 Ib/II 相試験	イブルチニブ 420 mg を 1 日 1 回経口投与	主要評価項目： NIH Consensus Development Project Criteria（2005）に基づく cGVHD の全奏効率（CR 及び PR） 副次評価項目： ・ 奏効持続期間 ・ 20 週間以上奏効が持続した被験者の割合 ・ ステロイド必要量の経時的変化 ・ Lee cGVHD 症状評価尺度による症状負荷の変化 探索的評価項目： ・ 6 カ月及び 12 カ月時点の FFS ・ 画像評価による皮膚・粘膜症状の変化	42 例
54179060GVH3001/ 評価資料/ 【5.3.5.2.2】/ 第 III 相/ 国内/ 実施中/ 主要解析：2020 年 1 月 21 日データカットオフ	12 歳以上のステロイド依存性又は抵抗性の日本人 cGVHD 患者を対象に，イブルチニブの有効性，安全性及び PK を評価する非盲検，単群，多施設共同，第 III 相試験	イブルチニブ 420 mg を 1 日 1 回経口投与	主要評価項目： NIH Consensus Development Project Criteria（2014）に基づく cGVHD の全奏効率（CR 及び PR） 副次評価項目： ・ 奏効持続期間 ・ 20 週間以上奏効が持続した被験者の割合 ・ 各有効性評価時点における cGVHD の奏効率 ・ ステロイド必要量の経時的変化 ・ Lee cGVHD 症状評価尺度による症状負荷の変化 探索的評価項目： ・ FFS ・ 全生存期間 ・ 全ての免疫抑制剤を中止した被験者数とその割合	19 例

cGVHD=慢性移植片対宿主病，CR=完全奏効，FFS=治療成功生存期間，NIH=National Institutes of Health，PK=薬物動態，PR=部分奏効

2.7.3.1.1 各試験のデザイン

(1) 海外第 Ib/II 相試験（1129 試験）

1129 試験は，ステロイド依存性又は抵抗性の cGVHD 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非盲検，単群，多施設共同，第 Ib/II 相試験である。主要目的は，第 Ib 相では，ステロイド依存性又は抵抗性の cGVHD に対す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り，第 II 相では，ステロイド依存性又は抵抗性の cGVHD に対するイブルチニブの有効性を cGVHD の全奏効［National Institutes of Health（NIH）Consensus Development Project Criteria（2005）に基づく完全奏効（CR）及び部分奏効（PR）］により評価することであった。主な副次目的は，奏効持続期間，20 週間以上奏効が持続した被験者の割合，ステロイド必要量の経時的変化，及び Lee cGVHD 症状評価尺度による症状負荷の変化を評価することであった。

本試験の被験者は，臨床的に cGVHD と診断されたステロイド依存性又は抵抗性の 18 歳以上の患者で，cGVHD に対する前治療が 3 レジメン以下で，登録時に cGVHD に対するステロイド療法を受けており，NIH の定義に基づく紅斑性皮疹が体表面積の 25%を超える，又は NIH の定義に基づく口腔スコアの合計が 4 点を超える患者とした。

第 Ib 相では，標準用量（420 mg/日）のイブルチニブの安全性を評価し，用量制限毒性（DLT）が発現した場合は 280 mg/日又は 140 mg/日へと段階的に減量することとした。第 II 相試験推奨用量（RP2D）を決定後，第 II 相を開始し，RP2D 投与例数が第 Ib 相と第 II 相で合計約 40 例となるまで被験者を組み入れた。イブルチニブの投与は DLT の発現（第 Ib 相のみ），cGVHD の進行（PD），許容できない毒性の発現，基礎悪性腫瘍の進行又は再発，被験者による同意撤回，試験終了，若しくはその他の治験薬投与中止基準に抵触するまで継続することとした。治験薬投与中止基準には，cGVHD に対する治療を必要としなくなった場合も含めた。第 Ib 相で DLT を発現しなかった被験者は，投与中断することなく，同用量で試験を継続した。

(2) 国内第 III 相試験（GVH3001 試験）

GVH3001 試験は，12 歳以上のステロイド依存性又は抵抗性の日本人 cGVHD 患者を対象に，イブルチニブの有効性，安全性及び薬物動態（PK）を評価する非盲検，単群，多施設共同，第 III 相試験である。主要目的は，ステロイド依存性又は抵抗性の日本人 cGVHD 患者に対するイブルチニブの有効性を cGVHD の全奏効［NIH Consensus Development Project Criteria（2014）に基づく CR 及び PR］により評価することであった。主な副次目的は，奏効持続期間，20 週間以上奏効が持続した被験者の割合，各有効性評価時点における cGVHD の奏効率，ステロイド必要量の経時的変化，及び Lee cGVHD 症状評価尺度による症状負荷の変化を評価することであった。

本試験の被験者は，臨床的に cGVHD と診断されたステロイド依存性又は抵抗性の 12 歳以上の日本人患者で，cGVHD に対する前治療が 3 レジメン以下で，登録時に cGVHD に対するステロイド療法を受けている患者とした。本試験には少なくとも 1 例の青年期（12～17 歳）の被験者を登録することとした。

被験者にはイブルチニブ 420 mg を 1 日 1 回経口投与し，cGVHD の PD，許容できない毒性の発現，基礎悪性腫瘍の進行又は再発，若しくはその他の治験薬投与中止基準又は試験中止基準に抵

触するまで継続することとした。なお，強力なチトクローム P450（CYP）3A 阻害薬併用時はイブルチニブを用量調節基準に従い，140 mg/日又は 280 mg/日に減量することとした。

2.7.3.1.2 有効性の主な評価項目及び解析方法

2.7.3.1.2.1 効果判定基準等

(1) NIH Consensus Development Project Criteria

奏効は，NIH Consensus Development Project Criteria に基づく CR 及び PR と定義した。NIH Consensus Development Project Criteria は，NIH のワーキンググループにより発表された，cGVHD の診断，重症度分類，奏効評価及び臨床試験デザイン等に関する国際的な基準の提言であり，2005 年に最初に発表された後，2014 年に改訂が行われた[1)，2)]。2014 年の新たな提言では，2005 年の提言における診断及び重症度分類，奏効評価の基本的な枠組みは変えず，2005 年以降の新たなエビデンスに基づき改良が加えられた。

1129 試験では，NIH Consensus Development Project Criteria（2005）[1)] に基づいて奏効を評価したため，1129 試験開始後に改訂された NIH Consensus Development Project Criteria（2014）[2)] に基づく奏効評価を感度分析として実施した。なお，NIH Consensus Development Project Criteria（2005）の評価項目に含まれない肺，眼及び関節・筋膜の情報は，1129 試験では収集していないため，NIH Consensus Development Project Criteria（2014）に基づく感度分析には含めなかった。

GVH3001 試験では，NIH Consensus Development Project Criteria（2014）に基づいて奏効を評価した。皮膚，口腔，肝臓，上部及び下部消化管，食道，肺，眼及び関節・筋膜を評価対象として，cGVHD の活動性をスコア化し，そのスコアから治療効果を判定した。

両試験ともに NIH Consensus Development Project Criteria に基づく奏効評価は，スクリーニング時，Week 1，Week 5，Week 13 及びその後 12 週ごとの Day 1 に評価し，PD 時，投与終了時，及び奏効評価のフォローアップ来院時（PD まで 12 週ごと）にも評価した。

(2) Lee cGVHD 症状評価尺度

患者報告アウトカムの評価には Lee cGVHD 症状評価尺度を用いた。7 つのドメイン（皮膚，眼と口，呼吸，摂食と消化，筋肉と関節，活力，精神と感情）で構成される Lee cGVHD 症状評価尺度を用い，複数の臓器で症状がみられる cGVHD の症状負荷及び患者の生活の質の変化を評価することにより，cGVHD の重症度を横断的に評価した[3)]。Lee cGVHD 症状評価尺度では，総合要約スコアの 7 点以上の低下は臨床的に意義がある改善と定義していることから，1129 試験及び GVH3001 試験でも総合要約スコアの 7 点以上の低下を症状負荷の改善と定義した。

被験者はスクリーニング時，Week 1，Week 5，Week 13 及びその後 12 週ごとの Day 1 の来院時に Lee cGVHD 症状評価尺度に記入した。また，PD 時，投与終了時，及び奏効評価のフォローアップ来院時（PD まで 12 週ごと）にも記入した。

2.7.3.1.2.2 解析対象集団

各試験の主たる有効性解析対象集団を表 2.7.3-2 に示す。1129 試験及び GVH3001 試験ともに全投与集団を主たる有効性解析に用いた。

表 2.7.3-2 各試験の主たる有効性解析対象集団

試験番号 開発の相	主たる有効性解析対象集団	定義
1129 試験 第 Ib/II 相	全投与集団	第 Ib 相又は第 II 相で RP2D のイブルチニブを 1 回以上投与された全被験者
GVH3001 試験 第 III 相	全投与集団	イブルチニブを 1 回以上投与された全被験者

RP2D=第 II 相試験推奨用量

1129 試験では，治験薬が投与された 43 例のうち，1 例について治験薬投与開始時点での基礎疾患（急性骨髄性白血病）の再燃が認められたため全投与集団から除外した。また，第 Ib 相と第 II 相で全例が RP2D の投与を受けたため，両相の有効性データを併合して集計した。GVH3001 試験では，登録された 19 例にイブルチニブが投与され，全例を全投与集団とした。

2.7.3.1.2.3 有効性評価項目及び統計解析

2.7.3 項では，全奏効率，奏効持続期間，20 週間以上奏効が持続した被験者の割合，ステロイド必要量の経時的変化，及び Lee cGVHD 症状評価尺度による症状負荷の変化の結果を提示した。各評価項目の定義及び解析方法を表 2.7.3-3 に示す。解析の詳細は，各試験の統計解析計画書に記載した。

表 2.7.3-3 主な有効性評価項目の定義及び解析方法

評価項目	定義	解析方法
全奏効率	奏効（NIH Consensus Development Project Criteria に基づく CR 及び PR）が認められた被験者の割合。1129 試験では 2005 年版[a]に基づき奏効を判定した。GVH3001 試験では 2014 年版に基づくとともに cGVHD に対する新規治療を実施していないこと，基礎悪性腫瘍の進行又は死亡が認められないことも評価に含め，奏効を判定した。	奏効率とその 95%CI を二項分布に基づく正確検定により算出した。 全奏効率の閾値を 25%と設定し，95%CI の下限値が閾値を超えた場合，有効性の主要目的を達成したとみなした。
奏効持続期間	最初の奏効が認められた日から，cGVHD の進行又は死亡が確認された日（あるいは打ち切り日）までの期間。	奏効持続期間の中央値を Kaplan-Meier 法により推定した。
20 週間以上奏効が持続した被験者の割合	奏効が認められた被験者のうち，奏効が 20 週間以上[b]持続した被験者の割合。間欠的な SD は許容可能として，奏効期間に含めた。	20 週間以上奏効が持続した被験者の割合とその 95%CI を二項分布に基づく正確検定により算出した。
ステロイド必要量の経時的変化	ステロイド必要量の平均 1 日用量（週当たり）の経時的変化	ステロイド必要量の経時的変化を，記述統計量により要約した。

評価項目	定義	解析方法
Lee cGVHD 症状評価尺度による症状負荷の変化	Lee cGVHD 症状評価尺度による総合要約スコアの改善（7 点以上の低下）が認められた被験者の割合	総合要約スコアの改善が認められた被験者の割合を，記述統計量により要約した。

cGVHD=慢性移植片対宿主病，CI=信頼区間，CR=完全奏効，NIH=National Institutes of Health，PR=部分奏効，SD=安定

[a] 1129 試験では，試験開始後に改訂された NIH Consensus Development Project Criteria（2014）の改訂事項を一部反映した NIH Consensus Development Project Criteria（2005）を奏効評価に用いた。NIH Consensus Development Project Criteria（2014）に基づく奏効評価は感度分析として実施した。

[b] 来院日の許容範囲（1129 試験では±3 日，GVH3001 試験では±7 日）を考慮し，奏効持続期間の 20 週間（140 日）以上を 1129 試験では 137 日以上，GVH3001 試験では 133 日以上とした。

1129 試験では，2016 年 9 月 1 日データベースロックのデータに基づいて主要解析を実施し，2017 年 9 月 15 日データベースロックのデータに基づいて最終解析を実施した。

GVH3001 試験では，最後の被験者が Week 37 の有効性評価を完了した 2020 年 1 月 21 日時点のカットオフデータを用いて主要解析を実施した。

2.7.3.1.2.4 被験者数の設定

(1) 海外第 Ib/II 相試験（1129 試験）

本試験では，全奏効率の閾値を 25%と設定し，95%信頼区間（CI）の下限値が閾値以上であった場合にイブルチニブが有効であったと判断することとした。被験者数を 40 例とし，全奏効率の期待値を約 50%とするとイブルチニブの治療効果を示す検出力は 90%以上と予測されることから，本試験では，第 Ib 相と第 II 相で RP2D 投与例数が合計約 40 例となるまで被験者を組み入れることとした。

(2) 国内第 III 相試験（GVH3001 試験）

本試験では，全奏効率の閾値を 25%と設定し，95%CI の下限値が閾値を超えた場合にイブルチニブが有効であったと判断することとした。被験者数を 17 例とし，全奏効率の期待値を約 60%とすると，イブルチニブの治療効果を示す検出力は 80%以上と予測されることから，本試験の目標被験者数は 17 例とした。本試験には，少なくとも 1 例の青年期（12～17 歳）の被験者を登録することとした。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1 海外第 Ib/II 相試験（1129 試験）

(1) 被験者内訳及び被験者背景

1129 試験では 45 例を登録し，うち 43 例にイブルチニブを投与した。第 Ib 相で，開始用量の 420 mg/日が cGVHD 患者に許容可能であると確認されたため 420 mg/日を RP2D とし，第 Ib 相と第 II 相の被験者全例が 420 mg/日の投与を受けた。イブルチニブを投与した 43 例のうち，治験薬投与開始時点での基礎疾患（急性骨髄性白血病）の再燃が投与後に判明した 1 例を除く 42 例を全投与集団とした。最終解析時点で 42 例全例がイブルチニブの投与を中止していた。最も多い

投与中止理由は許容できない毒性（15 例，35.7%）であった。また，7 例（16.7%）が治験依頼者による試験終了のため投与を中止した（2.7.3.3.1.1(1)）。

ベースライン時の年齢の中央値（範囲）は 56.0 歳（19～74 歳）で，83.3%が 65 歳未満であった。全投与集団 42 例中 22 例（52.4%）が男性で，39 例（92.9%）が白人であった（2.7.3.3.1.2(1)）。

(2) 有効性の結果

- 全投与集団 42 例における主要解析時点の全奏効率は，66.7%（28 例，95%CI：50.5%，80.4%）であり，95%CI の下限が，有効性を判断するために事前に設定した閾値である 25%を超え，主要目的を達成した。最終解析時点の全奏効率は，69.0%（29 例，95%CI：52.9%，82.4%）であった（2.7.3.3.2.1(1)）。
  - 臓器別では，評価対象としたいずれの臓器（すなわち，皮膚，口腔，消化管，及び肝臓）でも奏効が認められた（【5.3.5.2.1-2】CSR Table 6）。
  - 最終解析時点で奏効が認められた被験者のうち，ベースライン時に複数の臓器で病変を有していた被験者の 73.1%（26 例中 19 例）で 2 種類以上の臓器に奏効が認められた（【5.3.5.2.1-2】CSR Table 5）。
- 最終解析時点で Kaplan-Meier 推定による奏効持続期間は中央値に達しなかった（範囲：0.03+～33.87+カ月，+：打ち切り例）（2.7.3.3.2.2(1)1)）。
- 奏効が認められた 29 例のうち，20 週間以上奏効が持続した被験者の割合は，最終解析時点で 69.0%（20 例，95%CI：49.2%，84.7%）であった。また，32 週間以上持続した割合は 62.1%（18 例，95%CI：42.3%，79.3%），44 週間以上持続した割合は 55.2%（16 例，95%CI：35.7%，73.6%）であった（2.7.3.3.2.2(1)2)）。
- 全投与集団のステロイド必要量の中央値は経時的に減少した。最終解析時点で，奏効が認められた 29 例中 8 例（27.6%）が奏効中にステロイドの投与を中止していた（2.7.3.3.2.3(1)）。
- 最終解析時点の Lee cGVHD 症状評価尺度による総合要約スコアの改善（7 点以上の低下）が認められた被験者の割合は，奏効が認められた被験者では 58.6%（29 例中 17 例），奏効が認められなかった被験者では 7.7%（13 例中 1 例）であった（2.7.3.3.2.4(1)）。

2.7.3.2.2 国内第 III 相試験（GVH3001 試験）

(1) 被験者内訳及び被験者背景

GVH3001 試験では青年期（1[redacted]歳）の被験者 1 例を含む 19 例の日本人被験者を登録し，全例にイブルチニブを投与した。19 例全例を全投与集団とした。データカットオフ時点で 10 例（52.6%）がイブルチニブ投与を継続しており，14 例（73.7%）が試験参加を継続していた（2.7.3.3.1.1(2)，2.7.3.3.1.2(2)）。

ベースライン時の年齢の中央値（範囲）は 40.0 歳（1[redacted]～64 歳）であった。全投与集団 19 例中 12 例（63.2%）が男性であった（2.7.3.3.1.2(2)）。

(2) 有効性の結果

- 全投与集団 19 例における全奏効率は 73.7%（14 例，95%CI：48.8%，90.9%）であり，95%CI の下限が有効性を判断するために事前に設定した閾値である 25%を超え，主要目的を達成した。最良総合効果が CR の被験者は 2 例（10.5%），PR は 12 例（63.2%）であった（2.7.3.3.2.1(2)）。
  - 臓器別では，評価対象としたいずれの臓器でも奏効が認められた（【5.3.5.2.2】CSR TEFBORR01）。
- Kaplan-Meier 推定による奏効持続期間は中央値に達しなかった（範囲：1.0～11.0+カ月，+：打ち切り例）（2.7.3.3.2.2(2)1)）。
- 奏効が認められた 14 例のうち，20 週間以上奏効が持続した被験者の割合は 71.4%（10 例，95%CI：41.9%，91.6%）であった（2.7.3.3.2.2(2)2)）。Week 25 及び Week 37 時点の全投与集団における奏効率は，それぞれ 52.6%（10 例，95%CI：28.9%，75.6%）及び 47.4%（9 例，95%CI：24.4%，71.1%）であった（【5.3.5.2.2】CSR TEFORR03）。
- 全投与集団のステロイド必要量の中央値は経時的に減少する傾向が認められた（2.7.3.3.2.3(2)）。
- 全投与集団において Lee cGVHD 症状評価尺度による総合要約スコアの改善（7 点以上の低下）が認められた被験者の割合は 42.1%（8 例，95%CI：20.3%，66.5%）であった。本スコアの改善は，奏効が認められた被験者だけでなく，奏効が認められなかった被験者でも認められた（2.7.3.3.2.4(2)）。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1 試験対象集団

2.7.3.3.1.1 被験者内訳

(1) 海外第 Ib/II 相試験（1129 試験）

1129 試験の被験者内訳を表 2.7.3-4 に示す。

最終解析時点で，全投与集団 42 例全例がイブルチニブ投与を中止していた。最も多い投与中止理由は，許容できない毒性（15 例，35.7%）であり，次いで被験者による同意撤回及び治験依頼者による試験終了（各 7 例，16.7%）であった。試験参加期間の中央値（範囲）は，主要解析時点で 13.90 カ月（0.53～24.87 カ月），最終解析時点で 25.56 カ月（0.53～36.70 カ月）であった。

表 2.7.3-4 被験者内訳（1129 試験，全投与集団）

	Primary Analysis (Cumulatively up to 01 September 2016) (N=42)	Final Analysis (Cumulatively up to 15 September 2017) (N=42)
Study treatment phase disposition; n (%)		
Discontinued study drug	30 (71.4)	42 (100.0)
Ongoing	12 (28.6)	0
Primary reason for study drug discontinuation; n (%)		
cGVHD progression	5 (11.9)	5 (11.9)
Malignancy progression/relapse	2 (4.8)	2 (4.8)
Unacceptable toxicity	14 (33.3)	15 (35.7)
Withdrawal by subject	6 (14.3)	7 (16.7)
Physician decision	2 (4.8)	4 (9.5)
Study terminated by Sponsor	NA	7 (16.7)
Noncompliance with study drug	1 (2.4)	2 (4.8)
Time on study (months)[a]		
Median (95% CI)	13.90 (10.97, 16.59)	25.56 (21.19, 28.16)
Min, Max	0.53, 24.87	0.53, 36.70

cGVHD: chronic graft vs. host disease; CI: confidence interval; NA: not applicable

[a] Time on study was defined as the interval between the date of first dose of study drug and the study exit date. The reverse Kaplan-Meier method was used to estimate the median time on study with subjects who died being censored at death date.

参照元：5.3.5.2.1-2 1129 試験 Final CSR Table 2

(2) 国内第 III 相試験（GVH3001 試験）

GVH3001 試験の被験者内訳を表 2.7.3-5 に示す。

データカットオフ時点で，全投与集団 19 例中 9 例（47.4%）がイブルチニブ投与を中止しており，最も多い投与中止理由は，有害事象（許容できない毒性）（3 例，15.8%）であった。データカットオフ時点の試験参加期間の中央値（範囲）は 11.93 カ月（1.9～16.7 カ月）であった（【5.3.5.2.2】CSR TSIEX01）。

表 2.7.3-5 被験者内訳（GVH3001 試験，全投与集団）

	Ibrutinib 420 mg
Analysis set: All treated	19
Completed study treatment	0
Ongoing study treatment	10 (52.6%)
Discontinued study treatment	9 (47.4%)
Reason for discontinuation	
Adverse Event	3 (15.8%)
Progressive Disease (cGVHD)	2 (10.5%)
Progressive Disease (Underlying Disease)	1 (5.3%)
Withdrawal by Subject	2 (10.5%)
Other	1 (5.3%)
Completed study participation	0
Ongoing study participation	14 (73.7%)
Terminated study participation prematurely	5 (26.3%)
Reason for termination	
Death	4 (21.1%)
Withdrawal by Subject	1 (5.3%)

[TSIDS02.RTF] [JNJ-54179060\54179060GVH3001\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\TSIDS02.SAS] 17MAR2020, 01:46

2.7.3.3.1.2 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性等

(1) 海外第 Ib/II 相試験（1129 試験）

1129 試験の人口統計学的特性を表 2.7.3-6 に示す。

全投与集団 42 例のベースライン時の年齢の中央値（範囲）は 56.0 歳（19～74 歳）で，83.3%（35 例）が 65 歳未満であった。52.4%（22 例）が男性で，92.9%（39 例）が白人であった。

表 2.7.3-6 人口統計学的特性（1129 試験，全投与集団）

	Total N=42
Age (years)	
Mean (SD)	50.5 (15.53)
Median	56.0
Min, Max	19, 74
<65 years	35 (83.3%)
≥65 years	7 (16.7%)
Gender, n (%)	
Male	22 (52.4)
Female	20 (47.6)
Race, n (%)	
Asian	1 (2.4)
Black or African American	1 (2.4)
White	39 (92.9)
Subject declined to answer/unknown	1 (2.4)
Ethnicity, n (%)	
Hispanic or Latino	2 (4.8)
Not Hispanic or Latino	40 (95.2)

SD: standard deviation
参照元：5.3.5.2.1-1 1129 試験 Primary CSR Table 6

1129 試験のベースラインの疾患特性を表 2.7.3-7 に示す。

全投与集団 42 例の移植から cGVHD の初回診断までの期間の中央値（範囲）は 7.6 カ月（1.5～76.0 カ月），cGVHD の初回診断から試験組入れまでの期間の中央値（範囲）は 13.7 カ月（1.1～63.2 カ月）であった。全投与集団 42 例のうち 28 例（67%）がステロイド依存性，6 例（14%）がステロイド抵抗性の cGVHD を有しており，8 例（19%）がステロイド依存性及び抵抗性両方の cGVHD の既往を有していた[4)]。Karnofsky performance status スコアが 70～80 であった被験者は 22 例（52.4%），90 であった被験者は 14 例（33.3%）であった。また，37 例（88.1%）でベースライン時に 2 種類以上の臓器に病変があり，病変が多くみられた臓器は口腔（36 例，85.7%），皮膚（34 例，81.0%），及び消化管（14 例，33.3%）であった（【5.3.5.2.1-1】CSR Table 14.1.2.4）。

被験者が過去に受けた cGVHD 治療レジメン数の中央値（範囲）は 2 レジメン（1～3 レジメン）であった。過去の cGVHD 治療には prednisone（42 例，100.0%），タクロリムス（21 例，50.0%），体外循環光療法又はソラレン長波長紫外線（PUVA）療法（14 例，33.3%），リツキシマブ（11 例，26.2%），ミコフェノール酸モフェチル（10 例，23.8%）等が含まれていた（【5.3.5.2.1-1】CSR Table 14.1.3.2）。

全例がベースライン時にステロイドの投与を継続しており，ベースライン時のステロイド平均必要量の中央値（範囲）は 0.3 mg/kg/日（0.1～1.3 mg/kg/日）であった。

表 2.7.3-7 ベースラインの疾患特性（1129 試験，全投与集団）

	Total N=42
Months from initial cGVHD diagnosis date	
Mean (SD)	18.0 (14.96)
Median	13.7
Min, Max	1.1, 63.2
Months from transplant to initial cGVHD diagnosis	
Mean (SD)	11.6 (14.39)
Median	7.6
Min, Max	1.5, 76.0
Karnofsky Performance Status Score, n (%)	
100	3 (7.1)
90	14 (33.3)
70 – 80	22 (52.4)
60	3 (7.1)
Number of prior cGVHD treatment regimens	
Mean (SD)	1.8 (0.73)
Median	2.0
Min, Max	1.0, 3.0
1	17 (40.5%)
2	18 (42.9%)
3	7 (16.7%)
Did subject receive extracorporeal photopheresis?	
Yes	11 (26.2%)
No	31 (73.8%)
Average daily steroid dose per weight (mg/kg/day)	
Mean (SD)	0.4 (0.27)
Median	0.3
Min, Max	0.1, 1.3

cGVHD: chronic graft vs. host disease; SD: standard deviation
NOTE: All subjects were taking prednisone at baseline. For subjects who were on steroids in addition to prednisone, the dose level after converting to prednisone was added to their dose of prednisone.
参照元：5.3.5.2.1-1 1129 試験 Primary CSR Table 7

(2) 国内第 III 相試験（GVH3001 試験）

GVH3001 試験の人口統計学的特性を表 2.7.3-8 に示す。

全投与集団 19 例のベースライン時の年齢の中央値（範囲）は 40.0 歳（1[redacted]～64 歳）で，青年期の被験者が 1 例含まれていた。全投与集団 19 例中 12 例（63.2%）が男性であった。

表 2.7.3-8 人口統計学的特性（GVH3001 試験，全投与集団）

	Ibrutinib 420 mg
Analysis set: All treated	19
Age, years	
N	19
Mean (SD)	40.5 (16.24)
Median	40.0
Range	(1[redacted]; 64)
≤ 17 years	1 (5.3%)
≥ 18 - ≤ 64 years	18 (94.7%)
≥ 65 years	0
Sex	
N	19
Female	7 (36.8%)
Male	12 (63.2%)
Race	
N	19
Asian	19 (100.0%)

	Ibrutinib 420 mg
Ethnicity	
N	19
Hispanic or Latino	0
Not Hispanic or Latino	19 (100.0%)
Not Reported	0
Weight (kg)	
N	19
Mean (SD)	59.85 (14.433)
Median	61.50
Range	(25.4; 83.2)
Height (cm)	
N	19
Mean (SD)	163.26 (12.581)
Median	164.50
Range	(128.7; 178.8)
Baseline hemoglobin (g/L)	
N	19
Mean (SD)	126.3 (21.92)
Median	130.0
Range	(84; 161)
Baseline platelets (10^9/L)	
N	19
Mean (SD)	157.6 (64.22)
Median	162.0
Range	(44; 294)
Baseline absolute neutrophil count (10^9/L)	
N	19
Mean (SD)	5.31 (1.975)
Median	4.94
Range	(0.9; 8.6)
Baseline bilirubin (umol/L)	
N	19
Mean (SD)	8.72 (3.310)
Median	6.84
Range	(4.8; 17.1)

Key: SD = standard deviation

[TSIDEM01.RTF] [JNJ-54179060\54179060GVH3001\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\TSIDEM01.SAS] 17MAR2020, 01:45

GVH3001 試験のベースラインの疾患特性を表 2.7.3-9 に示す。

全投与集団 19 例の移植から cGVHD の初回診断までの期間の中央値（範囲）は 8.31 カ月（3.4～22.8 カ月），cGVHD の初回診断から試験組入れまでの期間の中央値（範囲）は 21.36 カ月（5.1～158.0 カ月）であった。ベースライン時点で 10 例（52.6%）がステロイド依存性，9 例（47.4%）がステロイド抵抗性の cGVHD を有していた。また，cGVHD の重症度は，10 例（52.6%）が中等症，9 例（47.4%）が重症であった。Karnofsky/Lansky performance status スコアが 70～80 であった被験者は 12 例（63.2%），90 であった被験者は 5 例（26.3%）であった。18 例（94.7%）でベースライン時に 2 種類以上の臓器に病変があり，病変が多くみられた臓器は皮膚及び口腔（各 14 例，73.7%），並びに筋肉・筋膜・関節（10 例，52.6%）であった。

被験者が過去に受けた cGVHD 治療レジメン数の中央値（範囲）は 2 レジメン（1～3 レジメン）であり，過去の cGVHD 治療にはプレドニゾロン（19 例，100.0%），タクロリムス（17

例，89.5%），ミコフェノール酸モフェチル（5 例，26.3%），メトトレキサート（2 例，10.5%）等が含まれていた（【5.3.5.2.2】CSR TSICM07）。

全例がベースライン時にステロイドの投与を継続しており，ベースライン時のステロイド平均必要量の中央値（範囲）は 0.27 mg/kg/日（0.1～1.8 mg/kg/日）であった。

表 2.7.3-9 ベースラインの疾患特性（GVH3001 試験，全投与集団）

	Ibrutinib 420 mg
Analysis set: All treated	19
cGVHD Disease State	
N	19
Steroid Dependent	10 (52.6%)
Steroid Refractory	9 (47.4%)
Overall Severity of cGVHD[a]	
N	19
1	0
2	10 (52.6%)
3	9 (47.4%)
NA	0
Months from last transplantation to enrollment	
N	19
Mean (SD)	52.88 (41.835)
Median	36.86
Range	(9.3; 162.6)
Months from initial cGVHD Diagnosis Date	
N	19
Mean (SD)	42.17 (43.786)
Median	21.36
Range	(5.1; 158.0)
Months from transplantation to initial cGVHD diagnosis date	
N	19
Mean (SD)	10.75 (7.030)
Median	8.31
Range	(3.4; 22.8)
Karnofsky/Lansky performance status score at baseline	
N	19
100	2 (10.5%)
90	5 (26.3%)
70-80	12 (63.2%)
60	0
Number of prior cGVHD treatment regimens	
N	19
Mean (SD)	1.7 (0.67)
Median	2.0
Range	(1; 3)
1	8 (42.1%)
2	9 (47.4%)
3	2 (10.5%)
Organs involved in cGVHD at baseline	
N	19
1	1 (5.3%)
2	7 (36.8%)
3	1 (5.3%)
4	4 (21.1%)
5	3 (15.8%)
6	2 (10.5%)
7	1 (5.3%)

	Ibrutinib 420 mg
Skin	14 (73.7%)
Nails	2 (10.5%)
Scalp and Body Hair	1 (5.3%)
Mouth	14 (73.7%)
Eyes	9 (47.4%)
Genitalia	2 (10.5%)
GI Tract	6 (31.6%)
Liver	2 (10.5%)
Lung	7 (36.8%)
Muscles, fascia, joints	10 (52.6%)
Hematopoietic and Immune	0
Other	1 (5.3%)
Daily steroid dose per weight at baseline (mg/kg/day)	
N	19
Mean (SD)	0.41 (0.396)
Median	0.27
Range	(0.1; 1.8)

Key: cGVHD = chronic graft vs. host disease; SD = standard deviation
[a]: 1= mild; 2=moderate; 3=severe.
[TSIDEM02.RTF] [JNJ-54179060\54179060GVH3001\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\TSIDEM02.SAS] 17MAR2020, 01:46

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.2.1 全奏効率

(1) 海外第 Ib/II 相試験（1129 試験）

1129 試験の全奏効率の要約を表 2.7.3-10 に示す。

全投与集団 42 例の主要解析時点の NIH Consensus Development Project Criteria（2005）に基づく全奏効率は 66.7%（28 例，95%CI：50.5%，80.4%）で，95%CI の下限が有効性を判断するために事前に設定した閾値である 25%を超えたため，本試験は主要目的を達成した。主要解析時点の最良総合効果は，CR が 9 例（21.4%），PR が 19 例（45.2%）であった。最終解析時点の全奏効率は 69.0%（29 例，95%CI：52.9%，82.4%）であり，最良総合効果は，CR が 13 例（31.0%），PR が 16 例（38.1%）であった。

表 2.7.3-10 全奏効率（1129 試験，全投与集団）

	Primary Analysis (Cumulatively up to 01 September 2016) (N=42)	Final Analysis (Cumulatively up to 15 September 2017) (N=42)
Best overall response rate (CR or PR)		
n (%)[a]	28 (66.7)	29 (69.0)
95% CI[b]	50.5, 80.4	52.9, 82.4
p-value[c]	<0.0001	<0.0001
Best overall response, n (%)		
Complete response	9 (21.4)	13 (31.0)
Partial response	19 (45.2)	16 (38.1)
Stable disease	7 (16.7)	6 (14.3)
Progressive disease	2 (4.8)	2 (4.8)
Not evaluable/Unknown[d]	5 (11.9)	5 (11.9)

CI: confidence interval; CR: complete response; PR: partial response
[a] Response rate was estimated using the crude proportion of responders.
[b] The 95% CI was calculated using Clopper-Pearson's exact method.
[c] The one-sided p-value was calculated based on the null hypothesis of 25% response rate and exact binomial distribution.
[d] Subjects did not have any response assessment during the study.
参照元：5.3.5.2.1-2 1129 試験 Final CSR Table 4

主要評価時点に感度分析として実施した NIH Consensus Development Project Criteria（2014）に基づく奏効評価では，全投与集団 42 例の全奏効率は 71.4%（30 例，95%CI：55.4%，84.3%）であった（表 2.7.3-付録-1）。

(2) 国内第 III 相試験（GVH3001 試験）

GVH3001 試験の全奏効率の要約を表 2.7.3-11 に示す。

全投与集団 19 例の NIH Consensus Development Project Criteria（2014）に基づく全奏効率は 73.7%（14 例，95%CI：48.8%，90.9%）で，95%CI の下限が有効性を判断するために事前に設定した閾値である 25%を超えたため，本試験は主要目的を達成した。最良総合効果は，CR が 2 例（10.5%），PR が 12 例（63.2%）であった。

表 2.7.3-11 全奏効率（GVH3001 試験，全投与集団）

	Ibrutinib 420 mg
Analysis set: All treated	19
Best overall cGVHD response	
Complete response (CR)	2 (10.5%)
Partial response (PR)	12 (63.2%)
Stable disease (SD)	5 (26.3%)
Overall cGVHD response rate (CR or PR)	
n (%)	14 (73.7%)
95% CI[a]	(48.8%, 90.9%)
p-value[b]	<.0001

Key: cGVHD = chronic graft vs. host disease; CR = complete response; PR = partial response; CI = confidence interval.
[a] 95% CI is calculated using the Clopper-Pearson's exact method.
[b] One-sided p-value is calculated based on the null hypothesis of 25% response rate and exact binomial distribution.
[TEFORR01.RTF] [JNJ-54179060\54179060GVH3001\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\TEFORR01.SAS] 17MAR2020, 01:22

2.7.3.3.2.2 奏効持続期間

(1) 海外第 Ib/II 相試験（1129 試験）

1) 奏効持続期間

奏効（PR 以上）が認められた被験者の奏効持続期間を表 2.7.3-12 に，奏効持続期間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3-付録-1 に示す。

最終解析時点で，奏効が認められた 29 例の Kaplan-Meier 推定による奏効持続期間は中央値に達しなかった（範囲：0.03+～33.87+カ月，+：打ち切り例）。6 カ月奏効持続率は 81%（95%CI：59.3%，91.4%），18 カ月奏効持続率及び 30 カ月奏効持続率はいずれも 75%（95%CI：53.0%，88.3%）と推定された。なお，奏効が認められた 29 例中 23 例（79.3%）を打ち切りとして扱った。

表 2.7.3-12 奏効（PR 以上）が認められた被験者の奏効持続期間
（1129 試験，全投与集団のうち PR 以上が認められた被験者）

	Primary Analysis (Cumulatively up to 01 September 2016) (N=28)	Final Analysis (Cumulatively up to 15 September 2017) (N=29)
Status of response follow-up, n (%)		
Events[a]	5 (17.9)	6 (20.7)
Disease progression	4 (14.3)	5 (17.2)
Death without documented disease progression	1 (3.6)	1 (3.4)
Censored[b]	23 (82.1)	23 (79.3)
Duration of response[c] (in months) based on Kaplan-Meier estimates		
n	28	29
Median (95% CI)	NA (12.7, NA)	NA (NA, NA)
Min, Max	0.03+, 21.42+	0.03+, 33.87+
Kaplan-Meier point estimate (%) for duration of response at:		
6 months (95% CI)	84 (62.6, 93.7)	81 (59.3, 91.4)
12 months (95% CI)	84 (62.6, 93.7)	81 (59.3, 91.4)
18 months (95% CI)	72 (38.8, 89.2)	75 (53.0, 88.3)
24 months (95% CI)	Not applicable	75 (53.0, 88.3)
30 months (95% CI)	Not applicable	75 (53.0, 88.3)

CI: confidence interval; NA: not achieved or not estimable
+ indicates censored observation
[a] Based on the earliest contributing event (first documentation of disease progression or death due to any cause, whichever occurred first).
[b] Based on the earliest censoring condition.
[c] Duration of response was calculated as the number of months from first documented response to disease progression or death or date of censoring.
参照元：5.3.5.2.1-2 1129試験 Final CSR Table 7

2) 20 週間以上奏効が持続した被験者の割合

奏効が認められた 29 例において 20 週間以上奏効が持続した被験者の割合は，最終解析時点で 69.0%（20 例，95%CI：49.2%，84.7%）であった（【5.3.5.2.1-2】CSR Table 14.2.2.1）。また，32 週間以上持続した割合は 62.1%（18 例，95%CI：42.3%，79.3%）（【5.3.5.2.1-2】CSR Table 14.2.3.2），44 週間以上持続した割合は 55.2%（16 例，95%CI：35.7%，73.6%）であった（【5.3.5.2.1-2】CSR Table 14.2.3.4）。

(2) 国内第 III 相試験（GVH3001 試験）

1) 奏効持続期間

奏効（PR 以上）が認められた被験者の奏効持続期間を表 2.7.3-13 に，奏効持続期間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3-付録-2 に示す。

データカットオフ時点で，奏効が認められた 14 例の Kaplan-Meier 推定による奏効持続期間は中央値に達しなかった（範囲：1.0～11.0+カ月，+：打ち切り例）。6 カ月奏効持続率は 84.6%（95%CI：51.2%，95.9%），9 カ月奏効持続率は 74.0%（95%CI：38.2%，91.0%）と推定された。なお，奏効が認められた 14 例中 10 例（71.4%）を打ち切りとして扱った。

表 2.7.3-13 奏効（PR 以上）が認められた被験者の奏効持続期間
（GVH3001 試験，全投与集団のうち PR 以上が認められた被験者）

	Ibrutinib 420 mg
Analysis set: Subjects achieved PR or better	14
Status of response follow-up	
Event[a]	4 (28.6%)
Death without Documented disease progression	2 (14.3%)
Disease progression	2 (14.3%)
Censored[b]	10 (71.4%)
Duration of response (months)	
N	14
Median (95% CI)[c]	NE (7.40, NE)
Range	(1.0, 11.0+)
Kaplan-Meier estimate for duration of response at	
6 Months (95% CI)	84.6% (51.2%, 95.9%)
9 Months (95% CI)	74.0% (38.2%, 91.0%)
12 Months (95% CI)	NE (NE, NE)

Key: PR = partial response; CI = confidence interval.
+ indicates censored observation.
[a] Based on the earliest contributing event (first documentation of disease progression or death due to any cause, whichever occurred first).
[b] Based on the earliest censoring condition.
[c] Median and CI are based on Kaplan-Meier estimates.

[TEFDOR01.RTF] [JNJ-54179060\54179060GVH3001\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\TEFDOR01.SAS] 03JUN2020, 01:06

2) 20 週間以上奏効が持続した被験者の割合

データカットオフ時点で奏効が認められた 14 例において 20 週間以上奏効が持続した被験者の割合は 71.4%（10 例，95%CI：41.9%，91.6%）であった（【5.3.5.2.2】CSR TEFSRR01）。

2.7.3.3.2.3 ステロイド必要量の経時的変化

(1) 海外第 Ib/II 相試験（1129 試験）

奏効が認められた被験者及び奏効が認められなかった被験者におけるステロイド必要量の中央値の経時的な変化を図 2.7.3-付録-3 に示す。

全投与集団のステロイド必要量の中央値は経時的に減少した。最終解析時点で，奏効が認められた 29 例中 8 例（27.6%）が奏効中にステロイドの投与を中止（イブルチニブに奏効を示し，28

日以上 cGVHD に対するステロイドの投与を中止）していた（【5.3.5.2.1-2】CSR Listing 16.2.2.3.4.4）。

(2) 国内第 III 相試験（GVH3001 試験）

奏効が認められた被験者及び奏効が認められなかった被験者におけるステロイド必要量の中央値の経時的な変化を図 2.7.3-付録-4 に示す。

全投与集団のステロイド必要量の中央値は経時的に減少する傾向が認められた。データカットオフまでにステロイドの投与を中止した被験者はいなかった（【5.3.5.2.2】CSR LEF03）。

2.7.3.3.2.4 Lee cGVHD 症状評価尺度による症状負荷の変化

(1) 海外第 Ib/II 相試験（1129 試験）

全投与集団 42 例において，最終解析時点の Lee cGVHD 症状評価尺度による総合要約スコアの改善（7 点以上の低下）が認められた被験者の割合は 42.9%（18 例，95%CI：27.7%，59.0%）であった。奏効が認められた 29 例では 58.6%（17 例，95%CI：38.9%，76.5%），奏効が認められなかった 13 例では 7.7%（1 例，95%CI：0.2%，36.0%）であった（【5.3.5.2.1-2】CSR Table 14.2.2.4.3）。

(2) 国内第 III 相試験（GVH3001 試験）

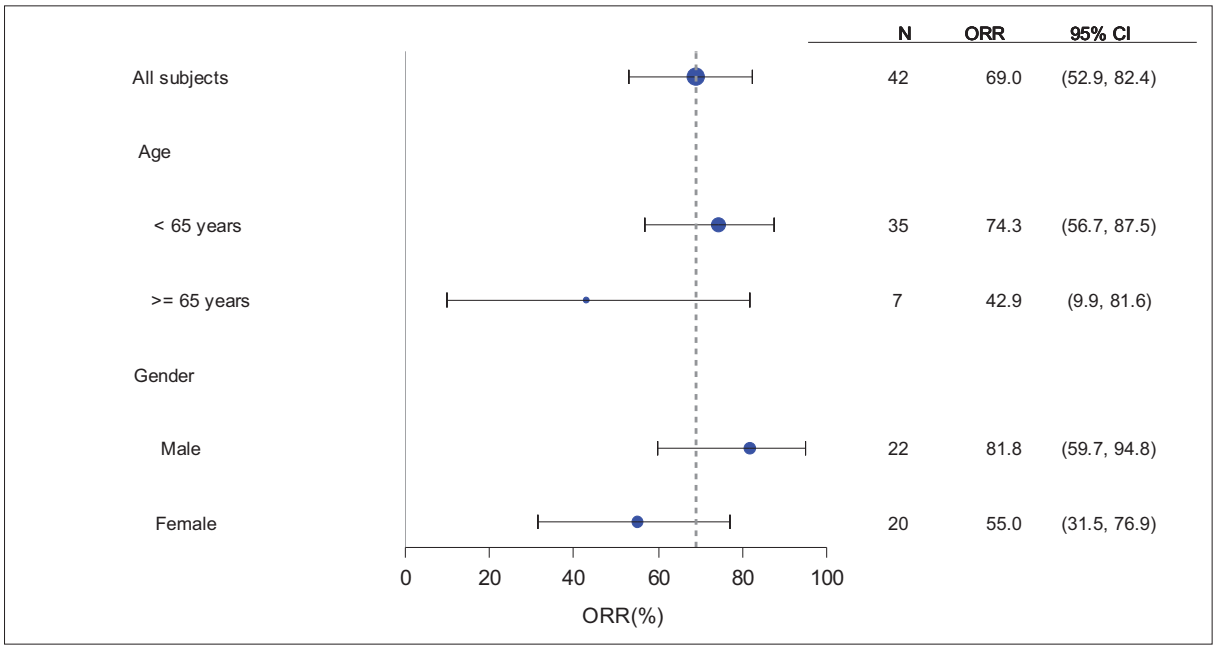
全投与集団 19 例において，Lee cGVHD 症状評価尺度による総合要約スコアの改善（7 点以上の低下）が認められた被験者の割合は 42.1%（8 例，95%CI：20.3%，66.5%）であった。奏効が認められた 14 例では 28.6%（4 例，95%CI：8.4%，58.1%），奏効が認められなかった 5 例では 80.0%（4 例，95%CI：28.4%，99.5%）であった（【5.3.5.2.2】CSR TEFLEE02）。

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

2.7.3.3.3.1 全奏効率

(1) 海外第 Ib/II 相試験（1129 試験）

最終解析時点の年齢別及び性別の全奏効率を図 2.7.3-1 に示す。各部分集団の被験者数が少なく，結論は得られなかった。



CI: confidence interval; ORR: overall response rate.
SAS-PROD: BTK/PCYC-1129-CA/CSR_Addendum/Programs/f_forest_or_plot.sas ab 06NOV2017:16:04

図 2.7.3-1 奏効率の Forest Plot（1129 試験，全投与集団）

(2) 国内第 III 相試験（GVH3001 試験）

GVH3001 試験では，全被験者数が 19 例と少ないため，部分集団解析を実施しなかった。

2.7.3.3.3.2 青年期症例における結果

GVH3001 試験に登録された青年期被験者 1 例の奏効評価は試験期間を通じて安定（SD）であった（【5.3.5.2.2】CSR LEF02）。ステロイド必要量は，ベースライン時は 0.57 mg/kg/日であり，Week 16 には 0.43 mg/kg/日へと減少した（【5.3.5.2.2】CSR LEF03）。Week 17 以降，ステロイド必要量がさらに減少したが，これは Grade 3 の重篤な糖尿病による減量であった。

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

cGVHD 患者に対するイブルチニブの用量を検討するにあたり，B 細胞腫瘍に対する用量を参考にした。世界各国で承認を得ているイブルチニブの B 細胞腫瘍に対する推奨用量は，慢性リンパ性白血病（CLL）/小リンパ球性リンパ腫（SLL）及び原発性マクログロブリン血症（WM）に対しては 420 mg/日，マントル細胞リンパ腫（MCL）に対しては 560 mg/日である。日本では，CLL/SLL 及び MCL に対してそれぞれ海外と同様の推奨用量で承認されている。B 細胞腫瘍に対するイブルチニブの臨床試験では，主な副作用として消化器症状，感染症及び発疹が認められており，これらの副作用が cGVHD の病態と重複する可能性があるため，cGVHD に対する臨床試験では保守的に 420 mg/日を選択した。イブルチニブは主に CYP3A により代謝されるが，cGVHD 患者では併用薬として CYP3A 阻害薬である抗真菌薬の予防的投与が必要となることが予

想される。そのため，cGVHD の臨床試験では CYP3A 阻害薬併用時の PK 等を評価し，その結果も踏まえ推奨用量を検討した。

1129 試験で cGVHD 患者にイブルチニブを投与したときの曝露量は，推奨用量が本試験の用量と同じである CLL/SLL 患者に比べて高かったが【2.7.2.3.1.4】，本試験において 420 mg/日の有効性，並びに許容可能な安全性及び忍容性が確認された。また，高いブルトン型チロシンキナーゼ（BTK）占有率及び一定のインターロイキン-2 誘導型 T 細胞キナーゼ（ITK）占有率が確認された【2.7.2.2.4】。これらの結果に基づき，海外の cGVHD に対する推奨用量は 420 mg/日と決定された。なお，本試験では，中程度又は強力な CYP3A 阻害薬を併用した場合でも，有害事象が認められない限りイブルチニブの用量調節は行われず，全被験者に対して 420 mg/日が投与された。中程度以上の CYP3A 阻害薬の併用があった被験者では併用がなかった被験者に比べ曝露量が高かった【2.7.2.2.1.1】。本試験で曝露量に関連した安全性上の懸念は示されなかったものの[5)]，薬物相互作用の影響を考慮して cGVHD 患者に対する CYP3A 阻害薬併用時の用量調節基準を設定した【2.7.2.3.2.1】。

GVH3001 試験では上述の CYP3A 阻害薬併用時の用量調節基準を用いた。本試験でも，1129 試験と同様に CLL/SLL 患者より高い曝露量が認められた【2.7.2.3.1.4】。日本人 cGVHD 患者を対象とした本試験で認められた曝露量は，1129 試験と比較してやや高い傾向を示したが，曝露量に起因した日本人特有の安全性上の懸念は示唆されなかった【2.7.2.3.1.3】。本試験では，有効性及び安全性ともに 1129 試験と同様の結果が得られ，日本人 cGVHD 患者におけるイブルチニブ 420 mg/日の有効性，並びに許容可能な安全性プロファイルが示された。また，用量調節基準適用下でも，1129 試験での結果と同等に高い BTK 占有率が確認された【2.7.2.2.4】。これらの結果から，日本人 cGVHD 患者に対する推奨用量も海外と同様に 420 mg/日とし，cGVHD 特異的な CYP3A 阻害薬併用時の用量調節基準を設けることが妥当と考えた。

青年期 cGVHD 患者に対する推奨用量は，GVH3001 試験の 1[redacted]歳の患者 1 例，PCYC-1146-IM 試験の 12～17 歳の患者 15 例，PCYC-1140-IM 試験の 1[redacted]歳及び 1[redacted]歳の患者 2 例で得られた結果に基づき選択した。これらの試験において，420 mg/日投与時の青年期患者の PK プロファイルは成人患者と類似していた【2.7.2.3.1.1】。また，青年期患者の安全性プロファイルは許容可能であり，イブルチニブの成人患者に対する既知の安全性プロファイルと比較して新たな安全性シグナルは特定されなかった。したがって，12 歳以上の青年期 cGVHD 患者に対する推奨用量は，成人と同様の 420 mg/日とした。

2.7.3.5 効果の持続，耐薬性

1129 試験の最終解析時点で 20 週間以上奏効が持続した被験者の割合は 69.0%，32 週間以上持続した割合は 62.1%，44 週間以上持続した割合は 55.2%であった。最終解析時点で Kaplan-Meier 推定による奏効持続期間は中央値に達しておらず，6 カ月奏効持続率は 81%，18 カ月奏効持続率及び 30 カ月奏効持続率はいずれも 75%と推定された。また，ステロイド必要量の中央値は経時的に減少し，最終解析時点で奏効が認められた 29 例中 8 例（27.6%）が奏効中にステロイドの投与を中止していた。したがって，イブルチニブ 420 mg/日投与により，ステロイド依存性又は抵抗性の cGVHD 患者において，全体的なステロイド必要量の減少を伴う臨床的に意義のある効果が持続的に得られると考えられる。

GVH3001 試験では，データカットオフ時点で 20 週間以上奏効が持続した被験者の割合は 71.4%であった。Kaplan-Meier 推定による奏効持続期間はデータカットオフ時点で中央値に達しておらず，6 カ月奏効持続率は 84.6%，9 カ月奏効持続率は 74.0%と推定された。また，ステロイド必要量の中央値は経時的に減少する傾向が認められた。これらの結果は 1129 試験と同様であり，ステロイド依存性又は抵抗性の日本人 cGVHD 患者においてもイブルチニブ 420 mg/日投与の効果は持続的であることが示されたと考えられる。

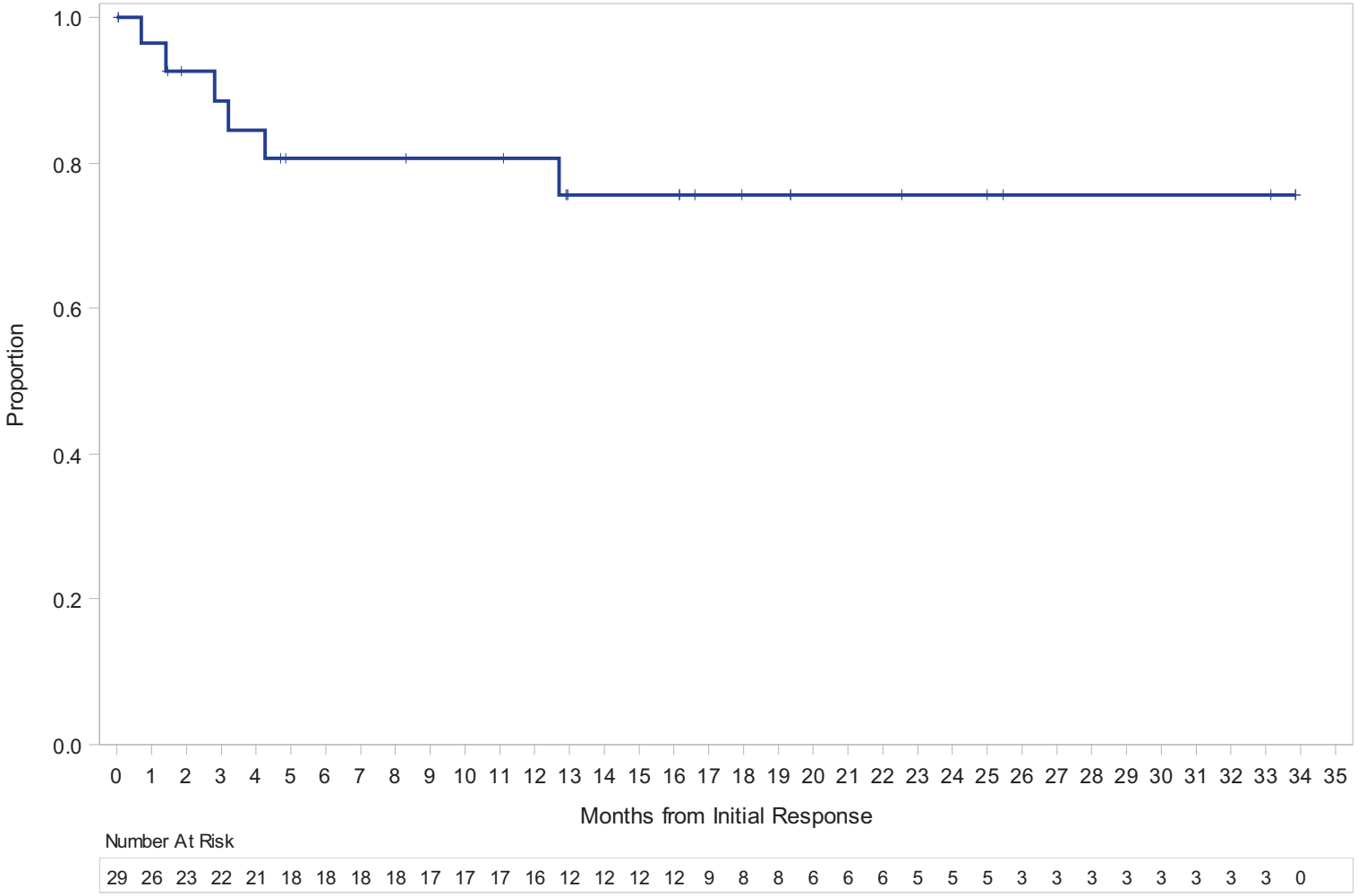
以上から，日本人を含め，ステロイド依存性又は抵抗性 cGVHD 患者におけるイブルチニブ 420 mg/日投与の効果は持続的であると期待される。

2.7.3.6 付録

表 2.7.3-付録-1 NIH Consensus Development Project Criteria（2014）に基づく全奏効率（1129 試験，全投与集団）

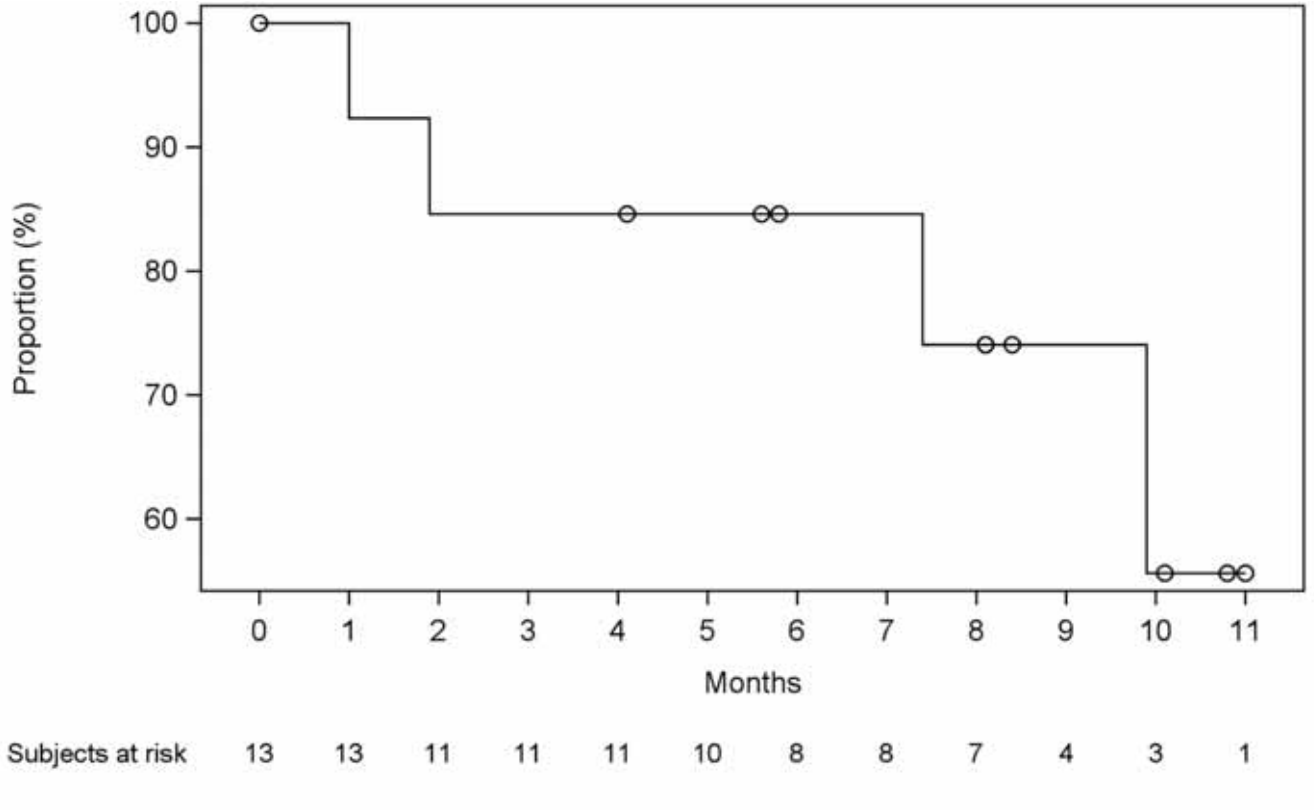
	All (N=42)
Best Overall Response Rate (CR or PR)	
n(%)	30 (71.4%)
95% CI [1]	(55.4, 84.3)
Best Overall Response	
Complete response (CR)	9 (21.4%)
Partial response (PR)	21 (50.0%)
Stable disease (SD)	5 (11.9%)
Progressive disease (PD)	2 (4.8%)
Not evaluable/Unknown[2]	5 (11.9%)

Note: N = number of subjects in the specified population. Percentages are calculated by 100*n/N. CI = confidence interval
The 2014 criteria were not available when the study started. Not all of information related to 2014 criteria was collected.
[1]: Response rate is estimated using the crude proportion of confirmed responders. 95% CI is calculated using the Clopper-Pearson's Exact method.
[2]: All subjects in this category did not have any response assessment during the study.
SAS-PROD: BTK/PCYC-1129-CA/CSR/Programs/t_orr_nih.sas yd 09DEC2016:11:20 Page 1 of 1



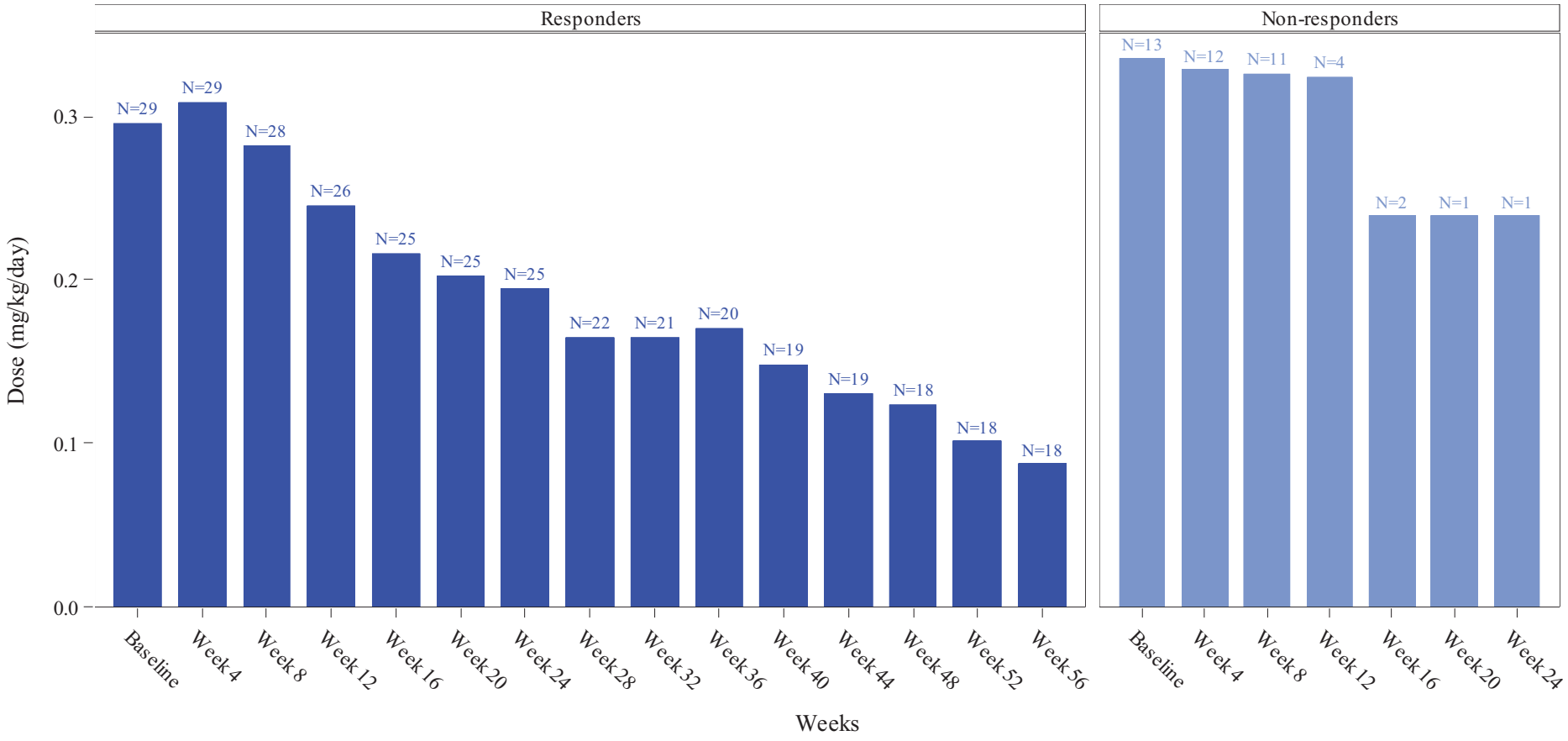
SAS-PROD: BTK/PCYC-1129-CA/CSR_Addendum/Programs/f_tte.sas ab 06NOV2017:16:05

図 2.7.3-付録-1 奏効持続期間の Kaplan-Meier 曲線（1129 試験，全投与集団のうち PR 以上が認められた被験者）



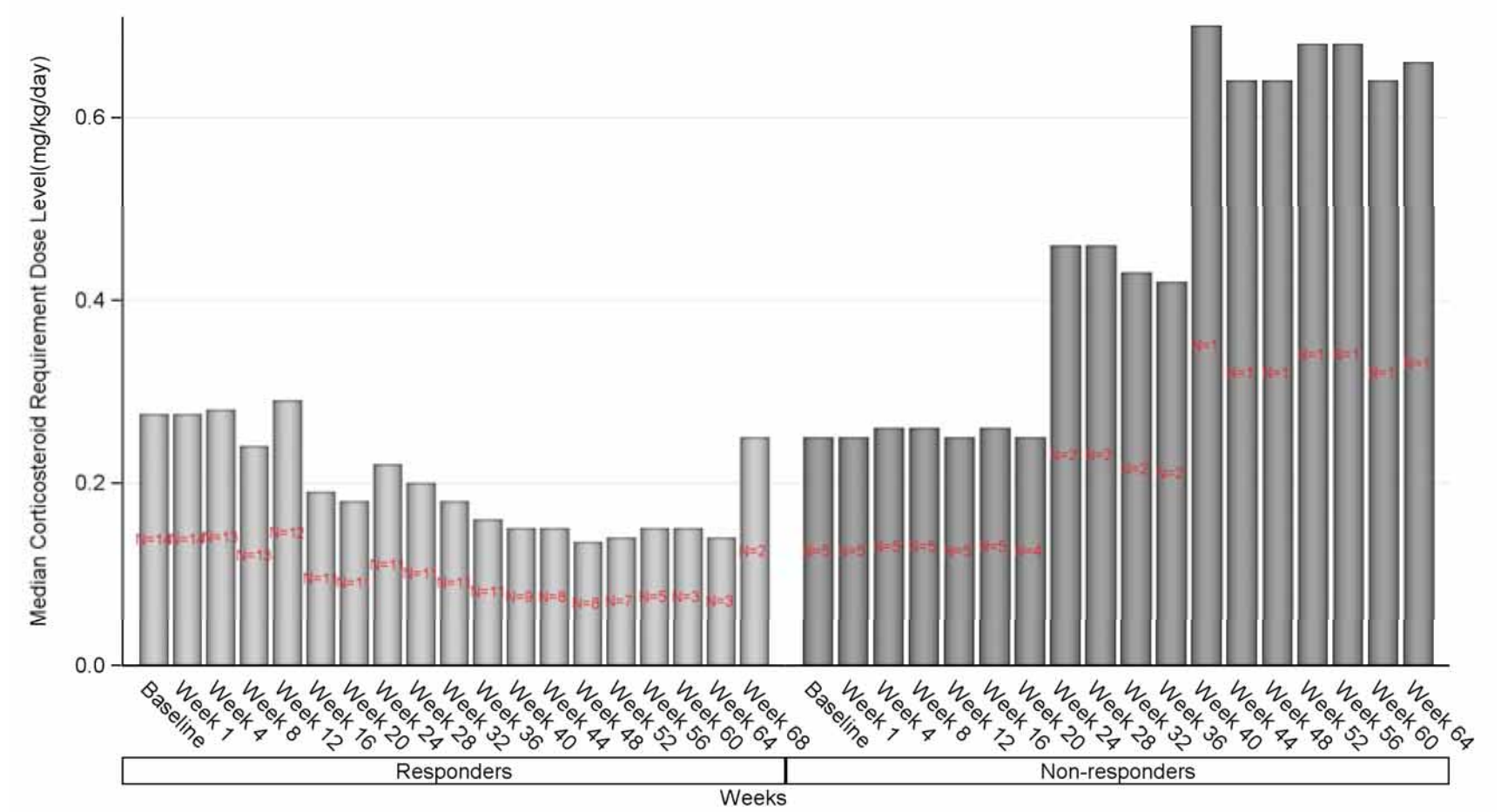
[GEFDOR01.RTF] [JNJ-54179060\54179060GVH3001\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\GEFDOR01.SAS] 03JUN2020, 01:06

図 2.7.3-付録-2 奏効持続期間の Kaplan-Meier 曲線（GVH3001 試験，全投与集団のうち PR 以上が認められた被験者）



N: number of subjects at each visit
Responder include subjects that achieved PR or better.
Non-Responder include subjects that didn't achieve PR or better.
For each subject, steroid doses on or after PD date are excluded.
SAS-PROD: BTK/PCYC-1129-CA/CSR_Addendum/Programs/f_avgdose_bar_all.sas ab 06NOV2017:16:03

図 2.7.3-付録-3 奏効が認められた被験者及び認められなかった被験者のステロイド必要量の中央値の経時的変化（1129 試験，全投与集団）



Note: Responder includes subjects who achieved PR or CR. Non-Responder includes subjects who did not achieve PR or CR. For each subject, corticosteroid doses on or after PD date were excluded.

[GEFSTR01.RTF] [JNJ-54179060\54179060GVH3001\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\GEFSTR01.SAS] 18MAR2020, 04:44

図 2.7.3-付録-4 奏効が認められた被験者及び認められなかった被験者のステロイド必要量の中央値の経時的変化（GVH3001 試験，全投与集団）

参考文献

1） Pavletic SZ, Martin P, Lee SJ, et al. Measuring therapeutic response in chronic graft-versus-host disease: National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: IV. Response criteria working group report. Biol Blood Marrow Transplant. 2006 Mar;12(3):252-66.

2） Lee SJ, Wolff D, Kitko C, et al. Measuring therapeutic response in chronic graft-versus-host disease. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: IV. The 2014 response criteria working group report. Biol Blood Marrow Transplant. 2015 Jun;21(6):984-99.

3） Lee SJ, Cook EF, Soiffer R, et al. Development and validation of a scale to measure symptoms of chronic graft-versus-host disease. Biol Blood Marrow Transplant. 2002 Aug;8(8):444-52.

4） Miklos D, Cutler CS, Arora M, et al. Ibrutinib for chronic graft-versus-host disease after failure of prior therapy. Blood. 2017 Nov;130(21):2243-50.

5） Clinical Overview: Update to the Product Information Regarding Hepatitis B Reactivation, Ibrutinib Dosing Modifications for Concomitant CYP3A Inhibitors, and Patient-Reported Outcomes Data for Patients with Chronic Graft-Versus-Host Disease (August 2017 CCDS Version 16 Update). 24 Aug 2017.

目次

2.7.4 臨床的安全性 4
2.7.4.1 医薬品への曝露 4
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 4
2.7.4.1.1.1 安全性の評価に用いた試験 4
2.7.4.1.1.2 安全性の評価項目及び解析方法 7
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 9
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
2.7.4.1.4 被験者の内訳 18
2.7.4.2 有害事象 19
2.7.4.2.1 有害事象の解析 19
2.7.4.2.1.1 有害事象の概要 19
2.7.4.2.1.2 比較的よく見られる有害事象 24
2.7.4.2.1.3 死亡 29
2.7.4.2.1.4 その他の重篤な有害事象 32
2.7.4.2.1.5 その他の重要な有害事象 32
2.7.4.2.1.6 臨床的に重要な有害事象 34
2.7.4.2.1.7 器官別又は症候群別有害事象の解析 35
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 47
2.7.4.3 臨床検査値の評価 47
2.7.4.3.1 血液学的検査 47
2.7.4.3.1.1 海外のステロイド依存性又は抵抗性 cGVHD 患者対象第 Ib/II 相試験（1129 試験） 47
2.7.4.3.1.2 国内のステロイド依存性又は抵抗性 cGVHD 患者対象第 III 相試験（GVH3001 試験） 47
2.7.4.3.1.3 海外の小児 cGVHD 患者対象第 I/II 相試験（1146 試験） 47
2.7.4.3.1.4 未治療の cGVHD 患者対象国際共同第 III 相試験（1140 試験） 48
2.7.4.3.2 血液生化学検査 48
2.7.4.3.2.1 海外のステロイド依存性又は抵抗性 cGVHD 患者対象第 Ib/II 相試験（1129 試験） 48
2.7.4.3.2.2 国内のステロイド依存性又は抵抗性 cGVHD 患者対象第 III 相試験（GVH3001 試験） 48
2.7.4.3.2.3 海外の小児 cGVHD 患者対象第 I/II 相試験（1146 試験） 48
2.7.4.3.2.4 未治療の cGVHD 患者対象国際共同第 III 相試験（1140 試験） 48
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 49
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 49
2.7.4.5.1 内因性要因 49
2.7.4.5.1.1 青年期 49
2.7.4.5.1.2 年齢 50

2.7.4.5.1.3 性別 50
2.7.4.5.1.4 その他 51
2.7.4.5.2 外因性要因 51
2.7.4.5.2.1 国内外での cGVHD に対する治療法 51
2.7.4.5.3 薬物相互作用 51
2.7.4.5.3.1 チトクローム P450（CYP）3A 阻害薬の使用 51
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 52
2.7.4.5.4.1 生殖能を有する者への使用 52
2.7.4.5.4.2 妊娠及び催奇形性 52
2.7.4.5.4.3 授乳時の使用 53
2.7.4.5.4.4 妊孕性 53
2.7.4.5.5 過量投与 53
2.7.4.5.6 薬物乱用 53
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 53
2.7.4.5.8 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 54
2.7.4.6 市販後データ 54
2.7.4.6.1 PBRER/PSUR 第 7 報～第 8 報 54
2.7.4.7 付録 56

略号一覧表

略号又は略称	名称及び内容
cGVHD	慢性移植片対宿主病（chronic graft versus host disease）
CSR	治験総括報告書（clinical study report）
CYP	チトクローム P450（cytochrome P450）
DLT	用量制限毒性（dose-limiting toxicity）
ITT	intent-to-treat
MedDRA	医薬品規制用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities）
mTOR	哺乳類ラパマイシン標的タンパク質（mammalian target of rapamycin）
NCI-CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events
PBRER	定期的ベネフィット・リスク評価報告（Periodic Benefit Risk Evaluation Report）
PSUR	市販医薬品に関する定期的安全性最新報告（Periodic Safety Update Report）
PUVA	ソラレン長波長紫外線（psoralen ultraviolet A）
PT	基本語（preferred term）
SMQ	MedDRA 標準検索式（standardized MedDRA query）
SOC	器官別大分類（system organ class）

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

ステロイド剤の投与で効果不十分な慢性移植片対宿主病（cGVHD）の患者に対するイブルチニブの安全性は，18 歳以上のステロイド依存性又は抵抗性の cGVHD 患者を対象とした海外第 Ib/II 相試験［PCYC-1129-CA 試験（以下，1129 試験）］，12 歳以上のステロイド依存性又は抵抗性の日本人 cGVHD 患者を対象とした国内第 III 相試験［54179060GVH3001 試験（以下，GVH3001 試験）］及び 1～21 歳（本項では 12～21 歳の被験者のデータを用いて評価）の cGVHD 患者を対象とした海外第 I/II 相試験［PCYC-1146-IM 試験（以下，1146 試験）］の 3 試験を用いて評価した。また，参考資料として 12 歳以上の未治療の cGVHD 患者を対象とした国際共同第 III 相試験［PCYC-1140-IM 試験（以下，1140 試験）］の結果を示す。各試験の概要を表 2.7.4-1 に示す。

1129 試験では，2016 年 9 月 1 日データベースロックのデータを対象に主要解析を実施し，2017 年 9 月 15 日データベースロックのデータを対象に最終解析を実施した。本項では最終解析の結果を示す。GVH3001 試験は，2020 年 1 月 21 日データカットオフのデータを対象に実施した主要解析の結果を示す。1146 試験は，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までに登録されイブルチニブの投与を受けた 12～21 歳の被験者の中間解析の結果（データベースロック日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）を示す。1140 試験は，2020 年 3 月 30 日データベースロックのデータを対象に実施した主要解析の結果を示す。

各試験の結果は試験ごとに記載し，併合解析は行わなかった。

表 2.7.4-1 安全性評価に用いた臨床試験の概要

試験番号 （資料区分） 資料番号 実施地域 開発の相 実施状況 カットオフ日	試験デザイン 対象患者	用法・用量 投与期間	本項で評価した安全性解析対象被験者数
PCYC-1129-CA （評価資料） 【5.3.5.2.1】 海外 第 Ib/II 相 完了 主要解析：2016 年 9 月 1 日 データベースロック 最終解析：2017 年 9 月 15 日 データベースロック	非盲検，単群，多施設共同試験 18 歳以上のステロイド依存性又は抵抗性の cGVHD 患者	第 Ib 相：イブルチニブ 420 mg 1 日 1 回経口投与を開始用量とし，DLT が発現した場合は 280 mg/日又は 140 mg/日へと段階的に減量することとした。Modified 3 + 3 + 3 デザインを用いて第 II 相推奨用量を決定した。 第 II 相：イブルチニブ 420 mg（第 Ib 相で決定した推奨用量）を 1 日 1 回経口投与。 DLT の発現（第 Ib 相のみ），cGVHD の進行，許容できない毒性の発現，基礎悪性腫瘍の進行又は再発，同意撤回，試験終了，若しくはその他の投与中止基準に合致するまで。第 Ib 相で DLT を発現しなかった被験者は，投与中断することなく同一用量でイブルチニブを継続した。	42 例
54179060GVH3001 （評価資料） 【5.3.5.2.2】 国内 第 III 相 実施中 主要解析：2020 年 1 月 21 日 データカットオフ	非盲検，単群，多施設共同試験 12 歳以上のステロイド依存性又は抵抗性の日本人 cGVHD 患者	イブルチニブ 420 mg を 1 日 1 回経口投与。 許容できない毒性の発現又はその他の投与中止基準に合致するまで。	19 例 （うち青年期症例 1 例）

試験番号 （資料区分） 資料番号 実施地域 開発の相 実施状況 カットオフ日	試験デザイン 対象患者	用法・用量 投与期間	本項で評価した安全性解析対象被験者数
PCYC-1146-IM （評価資料） 【5.3.5.2.3】 海外 第 I/II 相 実施中 中間解析：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 データベースロック	非盲検，多施設，国際共同，用量設定試験 1～21 歳の未治療又は 1 種類以上の全身治療で効果不十分な cGVHD の小児患者	パート A：1～11 歳の被験者を対象に，120 mg/m^2（体表面積）を開始用量とし，14 日後に 240 mg/m^2 へ増量可能とした。 パート B：1～11 歳の被験者は，パート A で決定した小児推奨用量を使用する。12～21 歳の被験者は，イブルチニブ 420 mg を 1 日 1 回経口投与。（未治療 cGVHD 被験者には prednisone 0.5～1 mg/kg/日を併用投与。） cGVHD の進行，基礎悪性腫瘍の進行又は再発，cGVHD に対する別の治療の開始，許容できない毒性の発現，被験者が cGVHD の治療を必要としなくなるまで，若しくはその他の投与中止基準に合致するまで。	18 例（パート B の 12～1[redacted] 歳の被験者。未治療 cGVHD 被験者：2 例，1 種類以上の全身治療で効果不十分な cGVHD 被験者：16 例）
PCYC-1140-IM （参考資料） 【5.3.5.1.1】 国際共同 第 III 相 実施中 主要解析：2020 年 3 月 30 日 データベースロック	二重盲検，ランダム化，多施設，国際共同試験 12 歳以上の未治療の cGVHD 患者	イブルチニブと prednisone の併用群（イブルチニブ群）又はプラセボと prednisone の併用群（プラセボ群）に 1：1 の割合で無作為割付け。イブルチニブ 420 mg 又はプラセボの 1 日 1 回経口投与と，開始用量 1 mg/kg/日の prednisone 経口投与を併用。 cGVHD の進行，許容できない毒性の発現，基礎悪性腫瘍の進行又は再発，死亡，cGVHD に対する別の治療の開始，若しくはその他の投与中止基準に合致するまで。	190 例（イブルチニブ群 94 例，プラセボ群 96 例）（うち青年期症例はイブルチニブ群の 2 例）

cGVHD＝慢性移植片対宿主病，DLT＝用量制限毒性

2.7.4.1.1.2 安全性の評価項目及び解析方法

(1) 評価方法

1) 有害事象

a) 有害事象

有害事象とは，試験中に医薬品（治験薬を含む）が投与された被験者に生じた，あらゆる好ましくない医療上の出来事と定義した。有害事象は，臨床検査の異常値を含む，新たな事象の発現，又はベースラインの病態と比較して重症度や頻度が悪化（増加）したもの，若しくは診断上の異常所見を含む。

有害事象のうち，治験薬の投与開始から，最終投与 30 日後又は cGVHD に対する後治療開始のいずれか早い日までに新たに発現又は悪化した有害事象，及び発現日にかかわらず治験薬と関連性があると判定された有害事象を評価対象とした。1146 試験での治験薬の定義は，1 種類以上の全身治療で効果不十分な cGVHD 被験者に対してはイブルチニブ，未治療の cGVHD 被験者に対してはイブルチニブ及び prednisone とした。また，1140 試験での治験薬の定義は，イブルチニブ又はプラセボ及び prednisone であり，本項には，イブルチニブ又はプラセボの投与開始から最終投与 30 日後又は cGVHD に対する後治療開始のいずれか早い日までに新たに発現又は悪化した有害事象，及び発現日にかかわらずイブルチニブ又はプラセボと関連性があると判定された有害事象について記載した。

cGVHD の進行は，有害事象として報告しないが，疾患進行がみられた被験者における症状／臨床徴候を報告することとした。

b) 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た。

- 死亡
- 死亡につながるおそれのある症例
- 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・先天性欠損をきたすもの
- 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（GVH3001 試験のみ）
- 医学的に重要なもの（必ずしも直ちに生命を脅かしたり死や入院に至らなくとも，それにより被験者を危険にさらすおそれがあったり，又は上記の定義にあげられているような結果に至らないように処置や治療が必要となるような重要な医学的事象）

c) 重症度

重症度は，National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events（NCI-CTCAE）version 4.03 に基づき判定した。

d) 治験薬との因果関係

治験責任医師等により，治験薬との因果関係が「可能性小」，「可能性大」又は「ほぼ確実」と評価された有害事象を，治験薬と関連性がある有害事象とした。各試験で用いた因果関係の評価を表 2.7.4-2 に示す。

表 2.7.4-2 治験薬との因果関係の評価

試験番号	因果関係の評価				
1129 試験	関連なし Not related	多分なし Unlikely	可能性小 Possibly related	－	ほぼ確実 Related
GVH3001 試験	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
1146 試験	関連なし Not related	多分なし Unlikely	可能性小 Possibly related	－	ほぼ確実 Related
1140 試験	関連なし Not related	多分なし Unlikely	可能性小 Possibly related	－	ほぼ確実 Related

治験薬と関連性がある有害事象

e) 臨床的に重要な有害事象

出血事象を臨床的に重要な有害事象とし，医薬品規制用語集（MedDRA）標準検索式（SMQ）の「出血」（検査用語を除く）と定義した。大出血事象は以下の通り定義した。

- 治験薬投与後に発現した Grade 3 以上のあらゆる出血事象。赤血球の輸血を必要とする全ての出血事象は NCI-CTCAE に従い Grade 3 以上として報告する。
- 治験薬投与後に発現した，Grade を問わない全ての重篤な出血事象
- 治験薬投与後に発現した，Grade を問わない全ての中枢神経系の出血／血腫

f) 器官別又は症候群別有害事象

臨床上の重要性，発現割合及び非臨床試験結果に基づき，器官別又は症候群別有害事象として以下を選択した：過敏症，感染症，血球減少症，二次性悪性腫瘍，不整脈，発疹，眼障害，間質性肺炎，胃腸障害，腎機能に関する有害事象，肝機能に関する有害事象，高血圧，虚血性脳卒中及び重度皮膚有害反応。

2) 臨床検査

血液学的検査及び血液生化学検査の結果は，NCI-CTCAE version 4.03 に従って判定した。臨床検査値に臨床的に重要な変化が認められた場合は，有害事象として収集した。

3) バイタルサイン

バイタルサインには，血圧，脈拍数及び体温が含まれ，1129 試験，GVH3001 試験及び 1140 試験では呼吸数も含めた。バイタルサインに臨床的に重要な変化が認められた場合は，有害事象として収集した。

(2) 解析方法

1) 解析対象集団

治験薬を 1 回以上投与された被験者を安全性解析対象集団とし，1129 試験では 42 例，GVH3001 試験では 19 例を対象とした。1146 試験の安全性解析対象集団は，パート B に組み入れられた被験者 18 例（12～1[redacted]歳）であった。1140 試験の安全性解析対象集団は，イブルチニブ群 94 例，プラセボ群 96 例であった。

2) 有害事象

有害事象名は，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。1129 試験では MedDRA version 19.1 を，GVH3001 試験，1146 試験及び 1140 試験では MedDRA version 22.1 を用いた。

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

(1) 海外のステロイド依存性又は抵抗性 cGVHD 患者対象第 Ib/II 相試験（1129 試験）

1129 試験の曝露量を表 2.7.4-3 に，被験者ごとの治験薬の投与状況の一覧を表 2.7.4-付録-1 に示す。1129 試験では，安全性解析対象集団は全投与集団と同一であった。

イブルチニブの投与期間の中央値（範囲）は 4.37（0.23～36.67）カ月であった。イブルチニブの累積投与量の中央値（範囲）は 50.26（2.94～328.72）g であり，平均 1 日用量の中央値（範囲）は 396.38（166.34～420.00）mg であった。イブルチニブの相対用量強度の中央値（範囲）は 94.38%（39.61%～100.0%）であった。

表 2.7.4-3 曝露量（1129 試験，全投与集団）

	All (N=42)
Treatment Duration in Months [1]	
n	42
Mean (SD)	9.1 (9.8)
Median	4.37
Min, Max	0.23, 36.67
< 6	25 (59.5%)
6 - < 12	5 (11.9%)
12 - < 18	2 (4.8%)
18 - < 24	6 (14.3%)
24 - < 30	2 (4.8%)
>= 30	2 (4.8%)
Cumulative Dose Received (g)	
n	42
Mean (SD)	90.6 (96.2)
Median	50.26
Min, Max	2.94, 328.72
Average Daily Dose Received (mg/day) [2]	
n	42
Mean (SD)	359.0 (76.8)
Median	396.38
Min, Max	166.34, 420.00

Note: N = number of subjects in the specified population. Percentages are calculated by 100*n/N.
[1] Treatment duration in months is calculated as (last dose date of study drug - first dose date of study drug + 1)/30.4375.
[2] Average daily dose received is defined as the ratio of total dose received and treatment duration in days.
[3] Relative dose intensity is defined as [(total cumulative dose actually taken/expected total cumulative dose in mg in the treatment phase)*100]. A subject's expected cumulative dose=[420 mg * (last dose date of study drug - first dose date of study drug+1)].

	All (N=42)
Relative Dose Intensity (%) [3]	
n	42
Mean (SD)	85.5 (18.3)
Median	94.38
Min, Max	39.61, 100.00

Note: N = number of subjects in the specified population. Percentages are calculated by 100*n/N.
[1] Treatment duration in months is calculated as (last dose date of study drug - first dose date of study drug + 1)/30.4375.
[2] Average daily dose received is defined as the ratio of total dose received and treatment duration in days.
[3] Relative dose intensity is defined as [(total cumulative dose actually taken/expected total cumulative dose in mg in the treatment phase)*100]. A subject's expected cumulative dose=[420 mg * (last dose date of study drug - first dose date of study drug+1)].

(2) 国内のステロイド依存性又は抵抗性 cGVHD 患者対象第 III 相試験（GVH3001 試験）

GVH3001 試験の曝露量を表 2.7.4-4 に示す。GVH3001 試験では，安全性解析対象集団は全投与集団と同一であった。

イブルチニブの投与期間の中央値（範囲）は 9.63（0.6～16.7）カ月であった。イブルチニブの累積投与量の中央値（範囲）は 96.88（7.98～208.74）g であり，平均 1 日用量の中央値（範囲）は 405.26（167.4～420.0）mg であった。イブルチニブの相対用量強度の中央値（範囲）は 97.39%（50.1%～100.0%）であった。

表 2.7.4-4 曝露量（GVH3001 試験，全投与集団）

	Ibrutinib 420 mg
Analysis set: All treated	19
Treatment duration (month)[a]	
N	19
Mean (SD)	9.19 (5.110)
Median	9.63
Range	(0.6; 16.7)
< 6	6 (31.6%)
6 -< 12	7 (36.8%)
12 -< 18	6 (31.6%)
Cumulative total dose (mg)	
N	19
Mean (SD)	100984.2 (63881.84)
Median	96880.0
Range	(7980; 208740)
Dose intensity (mg/day)[b]	
N	19
Mean (SD)	363.51 (81.271)
Median	405.26
Range	(167.4; 420.0)
Subjects without dose modification by concomitant use of CYP3A inhibitors	
N	11
Mean (SD)	395.82 (61.861)
Median	419.00
Range	(210.6; 420.0)
Subjects with dose modification by concomitant use of CYP3A inhibitors	
N	8
Mean (SD)	319.08 (87.300)
Median	342.24
Range	(167.4; 413.7)
Relative dose intensity (%)[c]	
N	19
Mean (SD)	91.58 (14.004)
Median	97.39
Range	(50.1; 100.0)
Time on study (month)[d]	
N	19
Mean (SD)	11.14 (4.364)
Median	11.93
Range	(1.9; 16.7)

	Ibrutinib 420 mg

[a] Treatment duration is defined as (date of last dose of study drug – date of first dose of study drug + 1 day) / 30.4375.
[b] Dose intensity is calculated as (sum of total daily dose during the treatment phase)/study drug duration.
[c] Relative dose intensity is calculated by total cumulative dose administered / total expected dose ×100%.
[d] Time on study is defined as (study exit date/last known alive date – date of first dose of study drug + 1 day)/30.4375.

[TSIEX01.RTF] [JNJ-54179060\54179060GVH3001\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\TSIEX01.SAS] 17MAR2020, 01:46

(3) 海外の小児 cGVHD 患者対象第 I/II 相試験（1146 試験）

1146 試験の曝露量を表 2.7.4-5 に，被験者ごとの治験薬投与状況の一覧を表 2.7.4-付録-2 に示す。

イブルチニブの投与期間の中央値（範囲）は 2.74（0.2～7.9）カ月であった。イブルチニブの累積投与量の中央値（範囲）は 25.69（1.96～100.38）g であり，平均 1 日用量の中央値（範囲）は 404.8（138～420）mg であった。イブルチニブの相対用量強度の中央値（範囲）は 100.0%（42%～125%）であった。

表 2.7.4-5 曝露量（1146 試験，安全性解析対象集団）

	Ibrutinib
Analysis Set: Safety analysis population	18
Treatment duration (months)	
N	18
Mean (SD)	3.21 (2.125)
Median	2.74
Range	(0.2; 7.9)
<= 6 Months	15 (83.3%)
> 6 Months	3 (16.7%)
Cumulative total dose (mg)	
N	18
Mean (SD)	36368.9 (29723.57)
Median	25690.0
Range	(1960; 100380)
Relative dose intensity (%)[a]	
N	18
Mean (SD)	92.9 (18.21)
Median	100.0
Range	(42; 125)
Average daily dose	
N	18
Mean (SD)	347.8 (96.13)
Median	404.8
Range	(138; 420)
Number of Subjects with dose reduced due to AE	
Yes	2 (11.1%)
No	16 (88.9%)

[a]Calculated by total received dose level / total intendeded dose level up to last dose date.

[TSIEX01.RTF] [JNJ-54179060\PCYC_1146_CA\DBR_INTERIM_FINAL\RE_JAPAN\PROD\TSIEX01.SAS] 08OCT2020, 13:49

(4) 未治療の cGVHD 患者対象国際共同第 III 相試験（1140 試験）

1140 試験の曝露量を表 2.7.4-6 に示す。

イブルチニブ又はプラセボの投与期間の中央値（範囲）はイブルチニブ群で 5.4（0～31）カ月，プラセボ群で 6.4（0～31）カ月であった。イブルチニブ又はプラセボの相対用量強度の中央値

（範囲）はイブルチニブ群で 100.0%（38%～145%），プラセボ群で 99.3%（47%～150%）であった。

表 2.7.4-6 曝露量（1140 試験，安全性解析対象集団）

	Ibr + Pred (N=94)	Pbo + Pred (N=96)
Treatment duration in months		
n	94	96
Mean (SD)	8.7 (7.58)	8.6 (7.19)
Median	5.4	6.4
Min, Max	0, 31	0, 31
<= 6 Months (n %)	48 (51.1)	46 (47.9)
> 6 Months (n %)	46 (48.9)	50 (52.1)
Initial ibrutinib/placebo dose per protocol		
140 mg (n %)	16 (17.0)	27 (28.1)
280 mg (n %)	37 (39.4)	34 (35.4)
420 mg (n %)	41 (43.6)	35 (36.5)
Relative Dose Intensity (%) [1]		
n	94	96
Mean (SD)	94.5 (14.24)	94.8 (13.02)
Median	100.0	99.3
Min, Max	38, 145	47, 150
Number of Subjects with dose reduced due to AE (n %)		
Yes	8 (8.5)	9 (9.4)
No	86 (91.5)	87 (90.6)
Number of Subjects with treatment on-hold [2] (n %)		
Yes	13 (13.8)	6 (6.3)

Safety population is defined as all randomized subjects who received at least one dose of ibrutinib or placebo.
[1] Calculated by total received dose level / total intended dose levels up to last dose date.
[2] Subject no longer needs treatment for cGVHD.
SAS-PROD: BTK/PCYC-1140-IM/CSR/Programs/t_ex.sas ab 04MAY2020:15:10 Page 1 of 1

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

(1) 海外のステロイド依存性又は抵抗性 cGVHD 患者対象第 Ib/II 相試験（1129 試験）

1129 試験の人口統計学的特性を表 2.7.4-付録-3 に，ベースラインの疾患特性を表 2.7.4-付録-4 に示す。

被験者 42 例の年齢の中央値（範囲）は 56.0（19～74）歳で，83.3%（35 例）が 65 歳未満であった。22 例（52.4%）が男性で，ほとんどの被験者（39 例，92.9%）が白人であった。

移植から cGVHD の初回診断までの期間の中央値（範囲）は 7.6（1.5～76.0）カ月，cGVHD の初回診断から試験組入れまでの期間の中央値（範囲）は 13.7（1.1～63.2）カ月であった。42 例のうち 28 例（67%）がステロイド依存性，6 例（14%）がステロイド抵抗性の cGVHD を有しており，8 例（19%）がステロイド依存性及び抵抗性両方の cGVHD を有していた[1)]。ほとんどの被験者は Karnofsky performance status スコアが 70～90 であり，内訳は 70～80 が 22 例（52.4%），90 が 14 例（33.3%）であった。また，ほとんどの被験者（88.1%）でベースライン時に 2 種類以上の臓器に病変があり，病変が多くみられた臓器は口腔（36 例，85.7%），皮膚（34 例，81.0%）及び消化管（14 例，33.3%）であった。被験者が過去に受けた cGVHD 治療レジメン数の中央値（範囲）は 2（1～3）レジメンであった。過去の cGVHD 治療には prednisone（42 例，100.0%），タクロリムス（21 例，50.0%），体外循環光療法又は PUVA 療法（14 例，33.3%），リツキシマブ（11 例，26.2%），ミコフェノール酸モフェチル（10 例，23.8%）等が含まれていた（【5.3.5.2.1-1】CSR Table 14.1.2.4，Table 14.1.3.2）。

全例がベースライン時にステロイドの投与を受けており，ベースライン時のステロイド平均必要量の中央値（範囲）は 0.3（0.1～1.3）mg/kg/日であった。

(2) 国内のステロイド依存性又は抵抗性 cGVHD 患者対象第 III 相試験（GVH3001 試験）

GVH3001 試験の人口統計学的特性を表 2.7.4-付録-5 に，ベースラインの疾患特性を表 2.7.4-付録-6 に示す。

被験者 19 例のベースライン時の被験者の年齢の中央値（範囲）は 40.0（1[redacted]～64）歳で，青年期の被験者（1[redacted]歳）が 1 例含まれていた。19 例中 12 例（63.2%）が男性であった。

移植から cGVHD の初回診断までの期間の中央値（範囲）は 8.31（3.4～22.8）カ月，cGVHD の初回診断から試験組入れまでの期間の中央値（範囲）は 21.36（5.1～158.0）カ月であった。ベースライン時点で，10 例（52.6%）がステロイド依存性，9 例（47.4%）がステロイド抵抗性の cGVHD を有していた。ベースライン時の cGVHD の重症度は，10 例（52.6%）が中等症，9 例（47.4%）が重症であった。ほとんどの被験者は Karnofsky performance status 又は Lansky performance status スコアが 70～90 であり，内訳は 70～80 が 12 例（63.2%），90 が 5 例（26.3%）であった。ほとんどの被験者（18 例，94.7%）でベースライン時に 2 種類以上の臓器に病変があり，病変が多くみられた臓器は皮膚及び口腔（各 14 例，73.7%）並びに筋肉・筋膜・関節（10 例，52.6%）であった。被験者が過去に受けた cGVHD 治療レジメン数の中央値（範囲）は 2（1～3）レジメンであり，過去の cGVHD 治療にはプレドニゾロン（19 例，100.0%），タクロリムス（17 例，89.5%），ミコフェノール酸モフェチル（5 例，26.3%），メトトレキサート（2 例，10.5%）等が含まれていた（【5.3.5.2.2】CSR TSICM07）。

全例がベースライン時にステロイドの投与を受けており，ベースライン時のステロイド平均必要量の中央値（範囲）は 0.27（0.1～1.8）mg/kg/日であった。

(3) 海外の小児 cGVHD 患者対象第 I/II 相試験（1146 試験）

1146 試験の人口統計学的特性を表 2.7.4-付録-7 に，ベースラインの疾患特性を表 2.7.4-付録-8 及び表 2.7.4-付録-9 に示す。

被験者 18 例の年齢の中央値（範囲）は，16.0（12～1[redacted]）歳であった。18 例のうち，66.7%（12 例）が男性，33.3%（6 例）が女性であった。

移植から cGVHD の初回診断までの期間の中央値（範囲）は 7.75（3.4～25.6）カ月であった。cGVHD の初回診断から試験組入れまでの期間の中央値（範囲）は 16.07（0.4～131.0）カ月であった。Karnofsky performance status 又は Lansky performance status のスコアが 80 以上だった被験者の割合は，66.7%（12/18 例）であった。cGVHD の重症度は，中等症が 6 例（33.3%），重症が 12 例（66.7%）であった。18 例のうち，2 例（11.1%）は未治療であり，16 例（88.9%）は治療歴を有していた。治療歴を有する被験者が過去に受けた cGVHD 治療レジメン数の中央値（範囲）は 3 レジメン（1～12 レジメン）であり，16 例中 14 例（87.5%）が prednisone／ステロイドの治療歴を有していた（【5.3.5.2.3】CSR Listing 14.1.2.4）。

18 例中 12 例（66.7%）が prednisone 以外の免疫抑制剤を併用しており，最も多かった薬剤はミコフェノール酸モフェチルが 6 例（33.3%），次いで，タクロリムスが 4 例（22.2%）及びシクロスポリンが 3 例（16.7%）であった（【5.3.5.2.3】CSR Table 14.1.4.4）。

(4) 未治療の cGVHD 患者対象国際共同第 III 相試験（1140 試験）

1140 試験の人口統計学的特性を表 2.7.4-付録-10 に，ベースラインの疾患特性を表 2.7.4-付録-11 に示す。1140 試験では，ランダム化された全被験者を intent-to-treat（ITT）集団とし，イブルチニブ又はプラセボを投与されなかった 3 例を除く 190 例を安全性解析対象集団とした。

ITT 集団の被験者 193 例（イブルチニブ群 95 例，プラセボ群 98 例）の年齢の中央値（範囲）は，イブルチニブ群で 51.0（1[redacted]～72）歳，プラセボ群で 56.0（18～76）歳であった。青年期の被験者は 2 例（1[redacted]歳，1[redacted]歳）含まれ，2 例ともイブルチニブ群に割り付けられた。被験者 193 例のうち，126 例（65.3%）が男性であった。本試験には，1 例の青年期被験者（1[redacted]歳）を含む日本人被験者 11 例（5.7%）が組み入れられ，8 例がイブルチニブ群に割り付けられた。

移植から cGVHD の初回診断までの期間の中央値（範囲）はイブルチニブ群で 7.6（1.3～72.9）カ月，プラセボ群で 8.3（3.1～88.1）カ月であった。cGVHD の初回診断から試験組入れまでの期間の中央値（範囲）は，イブルチニブ群で 0.4（0.0～39.8）カ月，プラセボ群で 0.4（0.0～25.7）カ月であった。被験者の cGVHD の重症度は，イブルチニブ群では中等症が 55 例（57.9%），重症が 40 例（42.1%），プラセボ群では中等症が 56 例（57.1%），重症が 42 例（42.9%）であった。Karnofsky performance status 又は Lansky performance status のスコアは，ほとんどの被験者で 80 以上であった［イブルチニブ群 83/95 例（87.4%），プラセボ群 87/98 例（88.8%）］。ベースライン時に免疫抑制剤の投与を継続していた被験者は 193 例中 106 例（54.9%）であった。

人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は，イブルチニブ群でアジア人の割合がやや高く，白人の割合がやや低かったことを除き，両群間で大きな差は認められなかった。

2.7.4.1.4 被験者の内訳

(1) 海外のステロイド依存性又は抵抗性 cGVHD 患者対象第 Ib/II 相試験（1129 試験）

最終解析時点で，42 例全例がイブルチニブ投与を中止していた。最も多い投与中止理由は，許容できない毒性（15 例，35.7%）であり，次いで同意撤回及び治験依頼者による試験終了（各 7 例，16.7%）であった（【5.3.5.2.1-2】CSR Table 14.1.1.3）。

試験参加期間の中央値（範囲）は 25.56（0.53～36.7）カ月であった（【5.3.5.2.1-2】CSR Table 14.1.1.4）。

(2) 国内のステロイド依存性又は抵抗性 cGVHD 患者対象第 III 相試験（GVH3001 試験）

データカットオフ時点で，19 例中 9 例（47.4%）がイブルチニブ投与を中止していた。最も多い投与中止理由は，有害事象（許容できない毒性）（3 例，15.8%）であった（【5.3.5.2.2】CSR TSIDS02）。

データカットオフ時点の試験参加期間の中央値（範囲）は 11.93（1.9～16.7）カ月であった（【5.3.5.2.2】CSR TSIEX01）。

(3) 海外の小児 cGVHD 患者対象第 I/II 相試験（1146 試験）

データベースロック時点で，18 例中 10 例（55.6%）がイブルチニブの投与を中止していた。最も多い投与中止理由は，同意撤回（4 例，22.2%）であった（【5.3.5.2.3】CSR Table 14.1.1.4.1）。

データベースロック時点の試験参加期間の中央値（範囲）は 4.977（3.61～15.38）カ月であった（【5.3.5.2.3】CSR Table 14.1.1.4）。

(4) 未治療の cGVHD 患者対象国際共同第 III 相試験（1140 試験）

データベースロック時点で，ITT 集団 193 例のうち，イブルチニブ群では 95 例中 65 例（68.4%）がイブルチニブ投与を中止していた。主な投与中止理由は，cGVHD の進行（21 例，22.1%）及び cGVHD の進行に関連しない有害事象（18 例，18.9%）であった。プラセボ群では，データベースロック時点で 98 例中 76 例（77.6%）がプラセボ投与を中止していた。主な投与中止理由は，cGVHD の進行（30 例，30.6%）及び cGVHD の進行に関連しない有害事象（14 例，14.3%）であった（【5.3.5.1.1】CSR Table 14.1.1.4.1）。

データベースロック時点の試験参加期間の中央値（範囲）は，イブルチニブ群 19.8（0.59～34.2）カ月，プラセボ群 18.4（0.03～32.9）カ月であった（【5.3.5.1.1】CSR Table 14.1.1.4）。

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全ての有害事象は，2.7.6 項で試験ごとに示す。

2.7.4.2.1.1 有害事象の概要

(1) 海外のステロイド依存性又は抵抗性 cGVHD 患者対象第 Ib/II 相試験（1129 試験）

1129 試験の有害事象の概要を表 2.7.4-7 に示す。

有害事象は 42 例全例で認められた。Grade 3 以上の有害事象は 32 例（76.2%），重篤な有害事象は 22 例（52.4%）に発現した。死亡に至った有害事象は 2 例（4.8%）に発現した。イブルチニブの投与中止に至った有害事象は 18 例（42.9%）に，減量に至った有害事象は 14 例（33.3%）に発現した。

表 2.7.4-7 有害事象の概要（1129 試験，全投与集団）

	All (N=42)
Subjects with Any Treatment Emergent AE	42 (100.0%)
Grade >= 3	32 (76.2%)
Subjects with Any Treatment Related AE [1]	35 (83.3%)
Grade >= 3	19 (45.2%)
Subjects with Any TEAE Leading to Dose Reduction	14 (33.3%)
Subjects with Any TEAE Leading to Discontinuation of Study Drug [2]	18 (42.9%)
Subjects with Any Treatment Emergent SAE	22 (52.4%)
Grade >= 3	19 (45.2%)
Treatment Related SAEs [1]	11 (26.2%)
Fatal AE	2 (4.8%)
Treatment Related Fatal AEs	1 (2.4%)
Subjects with Any Treatment Emergent Bleeding AE [3]	21 (50.0%)
Grade >= 3	0 (0.0%)
SAE	0 (0.0%)
Major Hemorrhage [4]	0 (0.0%)

Note: N = number of subjects in the specified population. Percentages are calculated by 100*n/N.
AE = adverse event; SAE = serious adverse event.
[1] Includes possibly related or related AEs per investigator's judgement.
[2] Includes AEs with action taken as study drug permanently withdrawn.
[3] Identified by using Hemorrhage SMQ excluding laboratory terms.
[4] Defined as hemorrhage event if it is (1) any bleeding event with toxicity grade 3 or higher,
or (2) any grade serious bleeding event, or (3) any grade CNS hemorrhage event.

(2) 国内のステロイド依存性又は抵抗性 cGVHD 患者対象第 III 相試験（GVH3001 試験）

GVH3001 試験の有害事象の概要を表 2.7.4-8 に示す。

有害事象は 19 例全例で認められた。Grade 3 以上の有害事象は 15 例（78.9%），重篤な有害事象は 11 例（57.9%）に発現した。死亡に至った有害事象は 3 例（15.8%）に発現した。イブルチニブの投与中止に至った有害事象は 3 例（15.8%）に，減量に至った有害事象は 2 例（10.5%）に発現した。

表 2.7.4-8 有害事象の概要（GVH3001 試験，安全性解析対象集団）

	Ibrutinib 420 mg
Analysis set: Safety	19
Number of subjects with TEAE	19 (100.0%)
Toxicity Grade≥3	15 (78.9%)
Number of subjects with drug related TEAE[a]	15 (78.9%)
Toxicity Grade≥3	10 (52.6%)
Number of subjects with serious TEAE	11 (57.9%)
Toxicity Grade≥3	11 (57.9%)
Number of subjects with drug related serious TEAE[a]	8 (42.1%)
Toxicity Grade≥3	8 (42.1%)
Number of subjects with TEAE leading to death[b]	3 (15.8%)
Number of subjects with TEAE leading to discontinuation of study drug	3 (15.8%)
Toxicity Grade≥3	3 (15.8%)
Number of subjects with TEAE leading to dose reduction	2 (10.5%)
Toxicity Grade≥3	2 (10.5%)
Number of subjects with TEAE leading to dose interruption	6 (31.6%)
Toxicity Grade≥3	6 (31.6%)

Key: TEAE = treatment-emergent adverse event, TESAE = treatment-emergent serious adverse event.
[a] A TEAE is categorized as related if assessed by the investigator as possibly, probably, or very likely related to study drug.
[b] TEAEs leading to death are based on AE outcome of Fatal.
[TSFAE01.RTF] [JNJ-54179060\54179060GVH3001\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\TSFAE01.SAS] 17MAR2020, 01:25

(3) 海外の小児 cGVHD 患者対象第 I/II 相試験（1146 試験）

1146 試験の有害事象の概要を表 2.7.4-9 に示す。

有害事象は 18 例全例で認められた。Grade 3 以上の有害事象は 11 例（61.1%），重篤な有害事象は 11 例（61.1%）に発現した。死亡に至った有害事象の発現はなかった。イブルチニブの投与中止に至った有害事象は 2 例（11.1%）に，減量に至った有害事象は 4 例（22.2%）に発現した。

表 2.7.4-9 有害事象の概要（1146 試験，安全性解析対象集団）

	Ibrutinib
Analysis set: Safety analysis population	18
Number of subjects with TEAE	18 (100.0%)
Toxicity Grade >=3	11 (61.1%)
Number of subjects with treatment related TEAE[a]	14 (77.8%)
Toxicity Grade >=3	5 (27.8%)
Number of subjects with Ibrutinib related TEAE[a]	12 (66.7%)
Toxicity Grade >=3	5 (27.8%)
Number of subjects with serious TEAE	11 (61.1%)
Toxicity Grade >=3	9 (50.0%)
Ibrutinib related	5 (27.8%)

	Ibrutinib
Number of subjects with TEAE leading to death	0
Number of subjects with TEAE leading to discontinuation of any study drug	2 (11.1%)
Toxicity Grade≥3	1 (5.6%)
Number of subjects with TEAE leading to dose reduction	4 (22.2%)
Toxicity Grade≥3	1 (5.6%)

Key: TEAE = treatment-emergent adverse event.
[a]A TEAE is categorized as related if assessed by the investigator as possibly related or related to study drug.
[TSFAE08.RTF] [JNJ-54179060\PCYC_1146_CA\DBR_INTERIM_FINAL\RE_JAPAN\PROD\TSFAE08.SAS] 08OCT2020, 12:55

(4) 未治療の cGVHD 患者対象国際共同第 III 相試験（1140 試験）

1140 試験の有害事象の概要を表 2.7.4-10 に示す。

有害事象はイブルチニブ群で 94 例中 93 例（98.9%），プラセボ群で 96 例中 95 例（99.0%）に認められた。Grade 3 以上の有害事象は，イブルチニブ群で 59 例（62.8%），プラセボ群で 64 例（66.7%）に認められた。重篤な有害事象は，イブルチニブ群で 44 例（46.8%），プラセボ群で 46 例（47.9%）に認められた。死亡に至った有害事象は，イブルチニブ群で 9 例（9.6%），プラセボ群で 6 例（6.3%）に認められた。イブルチニブ又はプラセボの投与中止に至った有害事象は，イブルチニブ群で 21 例（22.3%），プラセボ群で 22 例（22.9%）に認められた。イブルチニブ又はプラセボの減量に至った有害事象は，イブルチニブ群で 9 例（9.6%），プラセボ群で 13 例（13.5%）に認められた（【5.3.5.1.1】CSR Table 14.3.1.9）。

表 2.7.4-10 有害事象の概要（1140 試験，安全性解析対象集団）

	Ibr + Pred (N=94)	Pbo + Pred (N=96)
Subjects with any treatment emergent AE	93 (98.9%)	95 (99.0%)
Grade >= 3	59 (62.8%)	64 (66.7%)
Subjects with any Ibrutinib/Placebo related AE [1]	66 (70.2%)	58 (60.4%)
Grade >= 3	32 (34.0%)	28 (29.2%)
Subjects with any Corticosteroid related AE [1]	71 (75.5%)	77 (80.2%)
Grade >= 3	32 (34.0%)	36 (37.5%)
Subjects with any AE leading to discontinuation of any study treatment	21 (22.3%)	23 (24.0%)
Ibrutinib/Placebo	21 (22.3%)	22 (22.9%)
Corticosteroid	8 (8.5%)	8 (8.3%)
Subjects with any SAE	44 (46.8%)	46 (47.9%)
Grade >= 3	41 (43.6%)	44 (45.8%)
Treatment related SAEs [1]	27 (28.7%)	28 (29.2%)
Ibrutinib/Placebo	24 (25.5%)	19 (19.8%)
Corticosteroid	24 (25.5%)	27 (28.1%)
Fatal AE	9 (9.6%)	6 (6.3%)

SAE=Serious adverse event, N = Number of subjects in the analysis population.
[1] Possibly Related or Related to study treatment per investigator’s judgment.
SAS-PROD: BTK/PCYC-1140-IM/CSR/Programs/t_teae.sas ab 04MAY2020:15:10

2.7.4.2.1.2 比較的よく見られる有害事象

(1) 全ての有害事象

1) 海外のステロイド依存性又は抵抗性 cGVHD 患者対象第 Ib/II 相試験（1129 試験）

1129 試験で 10%以上に認められた有害事象を表 2.7.4-11 に，全ての有害事象を【2.7.6.1】項の表 2.7.6.1-1 に示す。

有害事象は 42 例全例で認められた。20%以上の被験者で報告された有害事象は疲労（24 例，57.1%），下痢（17 例，40.5%），筋痙縮（14 例，33.3%），悪心（12 例，28.6%）及び内出血発生の増加傾向（10 例，23.8%）であった。

表 2.7.4-11 10%以上に認められた有害事象（1129 試験，全投与集団）

	Ibrutinib	
	AEs	>=Grade 3 AEs
Analysis Set: All-treated population	42	
Avg. duration of follow-up(month)	18.68	
Avg. exposure(month)	9.06	
Subjects with one or more TEAE	42 (100.0%)	32 (76.2%)
System organ class MedDRA Preferred term		
胃腸障害	38 (90.5%)	10 (23.8%)
下痢	17 (40.5%)	4 (9.5%)
悪心	12 (28.6%)	0
便秘	5 (11.9%)	0
口腔内潰瘍形成	5 (11.9%)	0
嘔吐	5 (11.9%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	30 (71.4%)	6 (14.3%)
疲労	24 (57.1%)	5 (11.9%)
発熱	8 (19.0%)	1 (2.4%)
末梢性浮腫	6 (14.3%)	0
感染症および寄生虫症	29 (69.0%)	15 (35.7%)
肺炎	8 (19.0%)	6 (14.3%)
上気道感染	8 (19.0%)	0
筋骨格系および結合組織障害	20 (47.6%)	3 (7.1%)
筋痙縮	14 (33.3%)	1 (2.4%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	19 (45.2%)	6 (14.3%)
呼吸困難	7 (16.7%)	2 (4.8%)
咳嗽	6 (14.3%)	0
神経系障害	18 (42.9%)	5 (11.9%)
頭痛	8 (19.0%)	2 (4.8%)
血液およびリンパ系障害	17 (40.5%)	3 (7.1%)
内出血発生の増加傾向	10 (23.8%)	0
傷害、中毒および処置合併症	16 (38.1%)	1 (2.4%)
転倒	7 (16.7%)	0
挫傷	5 (11.9%)	0

	Ibrutinib	
	AEs	>=Grade 3 AEs
代謝および栄養障害	16 (38.1%)	7 (16.7%)
高血糖	5 (11.9%)	3 (7.1%)
低カリウム血症	5 (11.9%)	3 (7.1%)
低リン酸血症	5 (11.9%)	2 (4.8%)

Key: AE = adverse event, Avg = average
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event.
Adverse events are coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities Version 19.1.

[TSFAE03.RTF] [JNJ-54179060\PCYC_1129_CA\DBR_CSR_ADDENDUM\RE_CSR_ADDENDUM\PROD\TSFAE03.SAS]
18AUG2020, 15:18

2) 国内のステロイド依存性又は抵抗性 cGVHD 患者対象第 III 相試験（GVH3001 試験）

GVH3001 試験で 10%以上に認められた有害事象を表 2.7.4-12 に，全ての有害事象を【2.7.6.2】項の表 2.7.6.2-1 に示す。

有害事象は 19 例全例で認められた。20%以上の被験者で報告された有害事象は肺炎及び口内炎（各 7 例，36.8%），上気道感染（6 例，31.6%），蜂巣炎及び血小板数減少（各 5 例，26.3%）並びに悪心（4 例，21.1%）であった。

表 2.7.4-12 10%以上に認められた有害事象（GVH3001 試験，安全性解析対象集団）

	Ibrutinib 420 mg	
	All Grade	Grade 3 or Higher
Analysis set: Safety	19	19
Subjects with 1 or more TEAE	19 (100.0%)	15 (78.9%)
System organ class/Preferred term		
感染症および寄生虫症	15 (78.9%)	9 (47.4%)
肺炎	7 (36.8%)	4 (21.1%)
上気道感染	6 (31.6%)	0
蜂巣炎	5 (26.3%)	3 (15.8%)
上咽頭炎	3 (15.8%)	0
爪囲炎	3 (15.8%)	0
細気管支炎	2 (10.5%)	1 (5.3%)
結膜炎	2 (10.5%)	0
胃腸障害	13 (68.4%)	3 (15.8%)
口内炎	7 (36.8%)	2 (10.5%)
悪心	4 (21.1%)	0
便秘	3 (15.8%)	0
下痢	3 (15.8%)	0
上腹部痛	2 (10.5%)	0
嘔吐	2 (10.5%)	0
皮膚および皮下組織障害	12 (63.2%)	0
ざ瘡様皮膚炎	3 (15.8%)	0
そう痒症	3 (15.8%)	0
紫斑	3 (15.8%)	0
ざ瘡	2 (10.5%)	0
皮下出血	2 (10.5%)	0
眼障害	7 (36.8%)	1 (5.3%)

	Ibrutinib 420 mg	
	All Grade	Grade 3 or Higher
白内障	3 (15.8%)	1 (5.3%)
羞明	2 (10.5%)	0
臨床検査	7 (36.8%)	4 (21.1%)
血小板数減少	5 (26.3%)	2 (10.5%)
血中クレアチニン増加	2 (10.5%)	0
体重増加	2 (10.5%)	0
代謝および栄養障害	7 (36.8%)	4 (21.1%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7 (36.8%)	1 (5.3%)
鼻出血	3 (15.8%)	0
咳嗽	2 (10.5%)	0
胸水	2 (10.5%)	1 (5.3%)
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (31.6%)	2 (10.5%)
全身性浮腫	2 (10.5%)	0
倦怠感	2 (10.5%)	0
傷害、中毒および処置合併症	6 (31.6%)	1 (5.3%)
歯牙破折	2 (10.5%)	0
筋骨格系および結合組織障害	6 (31.6%)	0
関節痛	2 (10.5%)	0
神経系障害	6 (31.6%)	1 (5.3%)
頭痛	3 (15.8%)	0
浮動性めまい	2 (10.5%)	0
血液およびリンパ系障害	4 (21.1%)	1 (5.3%)
内出血発生の増加傾向	2 (10.5%)	0
腎および尿路障害	4 (21.1%)	2 (10.5%)
精神障害	3 (15.8%)	0
不安	2 (10.5%)	0
血管障害	3 (15.8%)	1 (5.3%)
高血圧	3 (15.8%)	1 (5.3%)
肝胆道系障害	2 (10.5%)	2 (10.5%)
免疫系障害	2 (10.5%)	1 (5.3%)
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 (10.5%)	0

Key: TEAE = treatment-emergent adverse event
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event.
Subjects with multiple events with grade 3 or higher for a given preferred term, system organ class are counted once only with maximum severity for each category.
Adverse events are coded using MedDRA Version 22.1.

[TSFAE02B.RTF] [JNJ-54179060\54179060GVH3001\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\TSFAE02B.SAS] 17MAR2020, 01:25

3) 海外の小児 cGVHD 患者対象第 I/II 相試験（1146 試験）

1146 試験で 10%以上に認められた有害事象を表 2.7.4-13 に，全ての有害事象を【2.7.6.3】項の表 2.7.6.3-1 に示す。

有害事象は 18 例全例で認められた。20%以上の被験者で報告された有害事象は腹痛，下痢，悪心及び口内炎（各 4 例，22.2%）であった。

表 2.7.4-13 10%以上に認められた有害事象（1146 試験，安全性解析対象集団）

	Ibrutinib	
	AEs	>=Grade 3 AEs
Analysis Set: Safety analysis population	18	
Avg duration of follow-up (month)	6.47	
Avg exposure (month)	3.21	
Subjects with one or more TEAE	18 (100.0%)	11 (61.1%)
System organ class MedDRA Preferred term		
胃腸障害	15 (83.3%)	3 (16.7%)
腹痛	4 (22.2%)	0
下痢	4 (22.2%)	0
悪心	4 (22.2%)	0
口内炎	4 (22.2%)	2 (11.1%)
口腔粘膜紅斑	2 (11.1%)	0
嘔吐	2 (11.1%)	0
感染症および寄生虫症	14 (77.8%)	6 (33.3%)
インフルエンザ	2 (11.1%)	1 (5.6%)
下気道感染	2 (11.1%)	2 (11.1%)
肺炎	2 (11.1%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	10 (55.6%)	2 (11.1%)
咳嗽	3 (16.7%)	0
口腔咽頭痛	2 (11.1%)	0
気胸	2 (11.1%)	2 (11.1%)
皮膚および皮下組織障害	9 (50.0%)	1 (5.6%)
点状出血	3 (16.7%)	0
皮膚乾燥	2 (11.1%)	0
皮膚潰瘍	2 (11.1%)	0
筋骨格系および結合組織障害	7 (38.9%)	1 (5.6%)
筋痙縮	2 (11.1%)	0
骨壊死	2 (11.1%)	1 (5.6%)
神経系障害	5 (27.8%)	1 (5.6%)
頭痛	2 (11.1%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (22.2%)	2 (11.1%)
発熱	2 (11.1%)	2 (11.1%)
免疫系障害	3 (16.7%)	0
低ｙグロブリン血症	2 (11.1%)	0

Key: TEAE: treatment-emergent adverse event, Avg = average
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event.
Adverse events are coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities Version 22.1

[TSFAE01.RTF] [JNJ-54179060\PCYC_1146_CA\DBR_INTERIM_FINAL\RE_JAPAN\PROD\TSFAE01.SAS] 08OCT2020, 09:48

4) 未治療の cGVHD 患者対象国際共同第 III 相試験（1140 試験）

有害事象は，イブルチニブ群では 94 例中 93 例（98.9%），プラセボ群では 96 例中 95 例（99.0%）で認められた。20%以上の被験者で報告された有害事象は，イブルチニブ群では末梢性浮腫及び不眠症（各 25 例，26.6%）並びに咳嗽（20 例，21.3%）であり，プラセボ群では咳嗽（29 例，30.2%）であった（【5.3.5.1.1】CSR Table 14.3.1.2.1，Table 14.3.1.2.2）。

(2) Grade 3 以上の有害事象

1) 海外のステロイド依存性又は抵抗性 cGVHD 患者対象第 Ib/II 相試験（1129 試験）

Grade 3 以上の有害事象は 42 例中 32 例（76.2%）に認められた。5%以上の被験者で報告された Grade 3 以上の有害事象は，肺炎（6 例，14.3%），疲労（5 例，11.9%），下痢（4 例，9.5%）並びに蜂巣炎，高血糖及び低カリウム血症（各 3 例，7.1%）であった（【5.3.5.2.1-2】CSR Table 14.3.1.4.2）。

2) 国内のステロイド依存性又は抵抗性 cGVHD 患者対象第 III 相試験（GVH3001 試験）

Grade 3 以上の有害事象は 19 例中 15 例（78.9%）に認められた。10%以上の被験者で報告された Grade 3 以上の有害事象は，肺炎（4 例，21.1%），蜂巣炎（3 例，15.8%）並びに口内炎及び血小板数減少（各 2 例，10.5%）であった（【2.7.6.2】表 2.7.6.2-1）。

3) 海外の小児 cGVHD 患者対象第 I/II 相試験（1146 試験）

Grade 3 以上の有害事象は 18 例中 11 例（61.1%）に認められた。10%以上の被験者で報告された Grade 3 以上の有害事象は，下気道感染，気胸，発熱及び口内炎（各 2 例，11.1%）であった（【5.3.5.2.3】CSR Table 14.3.1.3.1）。

4) 未治療の cGVHD 患者対象国際共同第 III 相試験（1140 試験）

Grade 3 以上の有害事象は，イブルチニブ群では 94 例中 59 例（62.8%），プラセボ群では 96 例中 64 例（66.7%）に認められた。5%以上の被験者で報告された Grade 3 以上の有害事象は，イブルチニブ群では血小板減少症（8 例，8.5%），肺炎（7 例，7.4%）並びに高血圧及び低カリウム血症（各 5 例，5.3%）であり，プラセボ群では血小板減少症，肺炎及び高血糖（各 7 例，7.3%）並びに貧血，高血圧及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（各 5 例，5.2%）であった（【5.3.5.1.1】CSR Table 14.3.1.3.1）。

(3) 治験薬と関連性がある有害事象

1) 海外のステロイド依存性又は抵抗性 cGVHD 患者対象第 Ib/II 相試験（1129 試験）

治験薬と関連性がある有害事象は 42 例中 35 例（83.3%）で認められた。20%以上の被験者で報告された治験薬と関連性がある有害事象は，疲労（19 例，45.2%）及び下痢（11 例，26.2%）であった（【2.7.6.1】表 2.7.6.1-2）。

2) 国内のステロイド依存性又は抵抗性 cGVHD 患者対象第 III 相試験（GVH3001 試験）

治験薬と関連性がある有害事象は 19 例中 15 例（78.9%）で認められた。10%以上の被験者で報告された治験薬と関連性がある有害事象は，肺炎及び血小板数減少（各 4 例，21.1%），蜂巣炎及び口内炎（各 3 例，15.8%）並びに細気管支炎，上気道感染，紫斑及び高血圧（各 2 例，10.5%）であった（【2.7.6.2】表 2.7.6.2-2）。

3) 海外の小児 cGVHD 患者対象第 I/II 相試験（1146 試験）

治験薬と関連性がある有害事象は 18 例中 12 例（66.7%）で認められた。15%以上の被験者で報告された治験薬と関連性がある有害事象は，点状出血及び口内炎（各 3 例，16.7%）であった（【2.7.6.3】表 2.7.6.3-2）。

4) 未治療の cGVHD 患者対象国際共同第 III 相試験（1140 試験）

イブルチニブ又はプラセボと関連性がある有害事象は，イブルチニブ群では 94 例中 66 例（70.2%），プラセボ群では 96 例中 58 例（60.4%）で認められた。5%以上の被験者で報告されたイブルチニブ又はプラセボと関連性がある有害事象は，イブルチニブ群では血小板減少症（12 例，12.8%），内出血発生の増加傾向（8 例，8.5%），疲労（7 例，7.4%），下痢，鼻出血及び血小板数減少（各 6 例，6.4%）並びに挫傷，筋痙縮，悪心及び上気道感染（各 5 例，5.3%）であった。プラセボ群では血小板減少症及び疲労（各 10 例，10.4%），内出血発生の増加傾向及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（各 7 例，7.3%），貧血及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（各 6 例，6.3%）並びに筋痙縮（5 例，5.2%）であった（【5.3.5.1.1】CSR Table 14.3.1.4）。

ステロイドと関連性がある有害事象は，イブルチニブ群では 94 例中 71 例（75.5%），プラセボ群では 96 例中 77 例（80.2%）で認められた。5%以上の被験者で報告されたステロイドと関連性がある有害事象は，イブルチニブ群では不眠症（17 例，18.1%），末梢性浮腫（11 例，11.7%），筋痙縮（10 例，10.6%），高血圧（8 例，8.5%），疲労及び高血糖（各 6 例，6.4%），並びに挫傷，筋力低下，上気道感染及び体重増加（各 5 例，5.3%）であった。プラセボ群では不眠症（16 例，16.7%），高血糖（12 例，12.5%），高血圧，疲労及び筋力低下（各 8 例，8.3%），末梢性浮腫，筋痙縮，体重増加，内出血発生の増加傾向及び霧視（各 6 例，6.3%）並びに振戦，クッシング様症状及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（各 5 例，5.2%）であった（【5.3.5.1.1】CSR Table 14.3.1.5）。

2.7.4.2.1.3 死亡

(1) 海外のステロイド依存性又は抵抗性 cGVHD 患者対象第 Ib/II 相試験（1129 試験）

1129 試験で死亡に至った有害事象の一覧を表 2.7.4-付録-12 に示す。

死亡に至った有害事象は 42 例中 2 例（4.8%）に認められた。内訳は，気管支肺アスペルギルス症及び肺炎が各 1 例（各 2.4%）であった。このうち，気管支肺アスペルギルス症の 1 例は，

イブルチニブと関連性があると判定された。以下に死亡に至った有害事象を発現した 2 例の概要を示す。

・ 被験者番号 [redacted]（死亡に至った有害事象名：肺炎）：当該被験者は 6[redacted] 歳の男性で，Day 28 に高血圧（Grade 1，治験登録時より継続）のためジルチアゼムの投与を開始した。Day 29 の治験薬投与前，頻回心室応答を伴う心房細動（心拍数 125 bpm）が認められ，心房細動（無症候性）及び末梢性浮腫の悪化のため入院した。イブルチニブの投与は中止された。入院中の Day 31 に，被験者は Grade 1 のサイトメガロウイルス感染（再燃）と診断された。治験登録時より，免疫抑制剤として prednisone（1 日 1 回 40 mg）及びミコフェノール酸モフェチル（1 日 2 回 500 mg）を投与していた。被験者は，脾摘，呼吸不全及び市中感染性肺炎の既往があり，併存疾患として，慢性閉塞性肺疾患，閉塞性細気管支炎症候群，肺高血圧症，末梢性浮腫及び免疫不全症を有していた。Day 32 に，被験者は閉塞性細気管支炎及び慢性閉塞性肺疾患のため呼吸状態が悪化し，挿管された。Day 42 の気管支肺胞洗浄検査の結果，*Enterococcus* が陽性であった。Day 52 に，被験者は肺炎により死亡した。治験担当医師により，当該有害事象（肺炎）とイブルチニブとの関連性は「関連なし」と判定された。

・ 被験者番号 [redacted]（死亡に至った有害事象名：気管支肺アスペルギルス症）：当該被験者は 7[redacted] 歳の女性で，Day 54 に肺炎のため入院し，同日，イブルチニブの投与は中止された。被験者は，真菌性肺炎の既往があり，併存疾患として労作時呼吸困難（Grade 1）及び免疫不全症を有していた。治験登録時及び当該事象発現 30 日以内に投与していた免疫抑制剤は prednisone（隔日 50 mg）であった。抗真菌剤の予防投与は報告されていない。入院中の Day 58 に，被験者は気管支肺アスペルギルス症を発現し，Day 69 の喀痰培養で *Aspergillus* が陽性であった。Day 73 に被験者は死亡した。治験担当医師により，当該有害事象（気管支肺アスペルギルス症）とイブルチニブとの関連性は「可能性小」と判定された。

(2) 国内のステロイド依存性又は抵抗性 cGVHD 患者対象第 III 相試験（GVH3001 試験）

GVH3001 試験で死亡に至った有害事象の一覧を表 2.7.4-付録-13 に示す。

死亡に至った有害事象は 19 例中 3 例（15.8%）に認められた。内訳は，多臓器機能不全症候群，真菌性肺炎及びくも膜下出血各 1 例であった（【5.3.5.2.2】CSR TSFAE07）。このうち，多臓器機能不全症候群及び真菌性肺炎の各 1 例は，イブルチニブと関連性があると判定された。そのほかに，イブルチニブの最終投与から 30 日以上経過後に，腹膜炎による死亡が 1 例で認められた（【5.3.5.2.2】CSR LSFAE07）。以下に死亡に至った有害事象を発現した 3 例の概要を示す。

・ 被験者番号 [redacted]（死亡に至った有害事象：多臓器機能不全症候群）：当該被験者は 1[redacted] 歳の男性で，ベースライン時に，血栓性微小血管症，糖尿病，全身性浮腫，高血圧，貧血，血小板減少症，慢性腎不全，高脂血症，慢性肝炎，慢性胃炎及び慢性心不全等，複数の併

存疾患を有していた。Day 101 に Grade 3 の細気管支炎（7 日後に回復）を，Day 113 に Grade 3 の糖尿病（未回復）を発現し，いずれも重篤な有害事象と報告された。イブルチニブの投与は，脾臓梗塞による腹痛により服薬が困難であったため，Day 120 より中断した（Day 119 が最終投与日）。Day 122 に Grade 3 の高カリウム血症（4 日後に回復）を，Day 126 に Grade 4 の肺炎（未回復）を発現し，いずれも重篤な有害事象と報告された。その後 Day 129 に Grade 4 の重篤な有害事象である多臓器機能不全症候群が認められ，Day 135 に死亡した。治験担当医師により，これらの重篤な有害事象とイブルチニブの関連性は，糖尿病は「多分なし」，高カリウム血症は「関連なし」，細気管支炎，肺炎及び多臓器機能不全症候群は「可能性小」と判定された。

・ 被験者番号 [redacted]（死亡に至った有害事象：真菌性肺炎）：当該被験者は 4[redacted] 歳の女性で，Day 32 に Grade 2 の真菌性肺炎が報告された。Day 66 に，真菌性肺炎に続発する二次性細菌感染と考えられる Grade 2 の肺炎を発現し，重篤な有害事象と報告された。同日がイブルチニブの最終投与日であった。Day 86 に，cGVHD の悪化のため，イブルチニブの投与中止が判断された。真菌性肺炎及び肺炎は未回復であり，被験者は Day 97 に真菌性肺炎により死亡した。治験担当医師により，真菌性肺炎及び肺炎とイブルチニブとの関連性は「可能性大」と判定された。

・ 被験者番号 [redacted]（死亡に至った有害事象：くも膜下出血）：当該被験者は 4[redacted] 歳の男性で，Day 57 の規定来院時に卒倒した。頭部 CT 検査の結果，くも膜下出血が認められ，重篤な有害事象と報告された。自発呼吸不能となり，同日死亡した。当該被験者に脳動脈瘤やくも膜下出血の既往はなかった。治験担当医師により，当該有害事象（くも膜下出血）とイブルチニブとの関連性は「多分なし」と判定された。

(3) 海外の小児 cGVHD 患者対象第 I/II 相試験（1146 試験）

1146 試験では，死亡に至った有害事象の報告はなかった。

(4) 未治療の cGVHD 患者対象国際共同第 III 相試験（1140 試験）

死亡に至った有害事象はイブルチニブ群 94 例中 9 例（9.6%）及びプラセボ群 96 例中 6 例（6.3%）に認められた。いずれの事象も各 1 例での発現であり，2 例以上に認められた死亡に至った有害事象はなかった。イブルチニブ群で死亡に至った有害事象は，再発急性骨髄性白血病，心停止，cGVHD，死亡，肺炎，真菌性肺炎，気道感染，敗血症及び敗血性ショックが各 1 例であった。このうち，心停止，死亡，気道感染，敗血症，敗血性ショック及び真菌性肺炎は，イブルチニブと関連性があると判定された（【5.3.5.1.1】CSR Table 14.3.1.12，Table 14.3.3.7，Listing 14.3.1.6，Listing 14.3.1.10）。

治験期間全体を通して，安全性解析対象集団 190 例のうち，イブルチニブ群では 94 例中 17 例（18.1%），プラセボ群では 96 例中 16 例（16.7%）で死亡が認められた。最も多かった死亡理由

は，イブルチニブ群では有害事象（7 例，7.4%），プラセボ群では移植の適応とされた基礎悪性腫瘍（6 例，6.3%）であった（【5.3.5.1.1】CSR Table 14.1.1.4.4）。

2.7.4.2.1.4 その他の重篤な有害事象

(1) 海外のステロイド依存性又は抵抗性 cGVHD 患者対象第 Ib/II 相試験（1129 試験）

重篤な有害事象は 42 例中 22 例（52.4%）に認められ，このうち 11 例（26.2%）がイブルチニブと関連性があると判定された（表 2.7.4-7）。2 例以上で報告された重篤な有害事象は，肺炎（6 例，14.3%）並びに蜂巣炎，敗血症性ショック，頭痛及び呼吸困難（各 2 例，4.8%）であった（表 2.7.4-付録-14，【5.3.5.2.1-2】CSR Table 14.3.2.2.1）。

(2) 国内のステロイド依存性又は抵抗性 cGVHD 患者対象第 III 相試験（GVH3001 試験）

重篤な有害事象は 19 例中 11 例（57.9%）に認められ，このうち 8 例（42.1%）がイブルチニブと関連性があると判定された（表 2.7.4-8）。2 例以上で報告された重篤な有害事象は，肺炎（5 例，26.3%）及び蜂巣炎（3 例，15.8%）であった（表 2.7.4-付録-15，【5.3.5.2.2】CSR TSFAE03）。

(3) 海外の小児 cGVHD 患者対象第 I/II 相試験（1146 試験）

重篤な有害事象は 18 例中 11 例（61.1%）に認められ，このうち 5 例（27.8%）がイブルチニブと関連性があると判定された（表 2.7.4-9）。2 例以上で報告された重篤な有害事象は，インフルエンザ，下気道感染，気胸及び発熱（各 2 例，11.1%）であった（表 2.7.4-付録-16，表 2.7.4-付録-17）。

(4) 未治療の cGVHD 患者対象国際共同第 III 相試験（1140 試験）

重篤な有害事象は，イブルチニブ群では 94 例中 44 例（46.8%），プラセボ群では 96 例中 46 例（47.9%）に認められた。このうち，イブルチニブ又はプラセボと関連性があると判定されたのは，イブルチニブ群では 24 例（25.5%），プラセボ群では 19 例（19.8%）であった（表 2.7.4-10）。5%以上の被験者で報告された重篤な有害事象は，肺炎［イブルチニブ群 6 例（6.4%），プラセボ群 8 例（8.3%）］であった（【5.3.5.1.1】CSR Table 14.3.1.11.1，Listing 14.3.1.2）。

2.7.4.2.1.5 その他の重要な有害事象

(1) イブルチニブの投与中止に至った有害事象

1) 海外のステロイド依存性又は抵抗性 cGVHD 患者対象第 Ib/II 相試験（1129 試験）

1129 試験では，イブルチニブの投与中止に至った有害事象は 42 例中 18 例（42.9%）に認められた。最も多かった有害事象は疲労及び肺炎（各 2 例，4.8%）であった（【5.3.5.2.1-2】CSR Table 14.3.2.1.2）。

2) 国内のステロイド依存性又は抵抗性 cGVHD 患者対象第 III 相試験（GVH3001 試験）

GVH3001 試験では，イブルチニブの投与中止に至った有害事象は 19 例中 3 例（15.8%）に認められた。内訳は，口内炎（Grade 3），多臓器機能不全症候群（Grade 5）及びくも膜下出血（Grade 5）各 1 例（5.3%）であった（【5.3.5.2.2】CSR TSFAE04，LSFAE03）。

3) 海外の小児 cGVHD 患者対象第 I/II 相試験（1146 試験）

1146 試験では，イブルチニブの投与中止に至った有害事象は 18 例中 2 例（11.1%）に認められた。内訳は，急性骨髄性白血病及び下気道感染各 1 例（5.6%）であった（表 2.7.4-付録-18）。このうち，急性骨髄性白血病は基礎悪性腫瘍の悪化であった。下気道感染は，Grade 3 の重篤な有害事象であり，イブルチニブの投与中止の主な理由として報告された（【5.3.5.2.3】CSR Listing 14.3.1.3）。

4) 未治療の cGVHD 患者対象国際共同第 III 相試験（1140 試験）

1140 試験では，イブルチニブの投与中止に至った有害事象は，イブルチニブ群 94 例中 21 例（22.3%）に認められた。2 例以上で報告された事象は，心房細動及び肺炎（各 2 例，2.1%）であった。プラセボの投与中止に至った有害事象は，プラセボ群 96 例中 22 例（22.9%）に認められた。2 例以上で報告された事象は，cGVHD，再発急性骨髄性白血病及び GVHD（3 例，3.1%）並びに疲労（2 例，2.1%）であった（【5.3.5.1.1】CSR Table 14.3.1.8）。

(2) イブルチニブの減量に至った有害事象

1) 海外のステロイド依存性又は抵抗性 cGVHD 患者対象第 Ib/II 相試験（1129 試験）

1129 試験では，イブルチニブの減量に至った有害事象は 42 例中 14 例（33.3%）に認められた。このうち，最も多かったものは疲労（6 例，14.3%）であり，次いで，下痢（2 例，4.8%）であった（表 2.7.4-付録-19）。

2) 国内のステロイド依存性又は抵抗性 cGVHD 患者対象第 III 相試験（GVH3001 試験）

GVH3001 試験では，イブルチニブの減量に至った有害事象は 19 例中 2 例（10.5%）に認められた。内訳は，胃腸出血及び口内炎が各 1 例（5.3%）であり，いずれも重症度は Grade 3 であった（【5.3.5.2.2】CSR TSFAE05，LSFAE04）。

3) 海外の小児 cGVHD 患者対象第 I/II 相試験（1146 試験）

1146 試験では，イブルチニブの減量に至った有害事象は 18 例中 4 例（22.2%）に認められた。いずれの事象も各 1 例での発現であり，2 例以上に認められた事象はなかった（表 2.7.4-付録-20）。

4) 未治療の cGVHD 患者対象国際共同第 III 相試験（1140 試験）

イブルチニブの減量に至った有害事象は，イブルチニブ群 94 例中 9 例（9.6%）に認められた。2 例以上で報告された事象は，疲労（2 例，2.1%）であった。プラセボの減量に至った有害事象は，プラセボ群 96 例中 13 例（13.5%）に認められた。2 例以上で報告された事象は，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（3 例，3.1%）及び疲労（2 例，2.1%）であった（【5.3.5.1.1】CSR Table 14.3.1.9）。

2.7.4.2.1.6 臨床的に重要な有害事象

(1) 出血事象

出血事象及び大出血事象の定義は 2.7.4.1.1.2(1)1)項に記載した。

1) 海外のステロイド依存性又は抵抗性 cGVHD 患者対象第 Ib/II 相試験（1129 試験）

1129 試験では，出血事象は 42 例中 21 例（50.0%）に認められた。2 例以上で報告された出血事象は，内出血発生の増加傾向（10 例，23.8%），挫傷（5 例，11.9%）並びに水疱性出血性口峡炎，斑状出血，鼻出血及び痔出血（各 2 例，4.8%）であった（【5.3.5.2.1-2】CSR Table 14.3.1.5.1）。

大出血事象の発現は認められなかった（【5.3.5.2.1-2】CSR Table 14.3.1.5.2）。

2) 国内のステロイド依存性又は抵抗性 cGVHD 患者対象第 III 相試験（GVH3001 試験）

GVH3001 試験では，出血事象は 19 例中 11 例（57.9%）に認められた。2 例以上で報告された出血事象は，鼻出血及び紫斑（各 3 例，15.8%）並びに皮下出血及び内出血発生の増加傾向（各 2 例，10.5%）であった（【5.3.5.2.2】CSR TSFAE09）。

大出血事象は 19 例中 3 例（15.8%）に認められた。内訳は，胃腸出血（Grade 3），外傷性出血（Grade 3）及びくも膜下出血（Grade 5）が各 1 例（5.3%）であった（【5.3.5.2.2】CSR TSFAE09A，LSFAE01）。

3) 海外の小児 cGVHD 患者対象第 I/II 相試験（1146 試験）

1146 試験では，出血事象は 18 例中 5 例（27.8%）に認められた。2 例以上で報告された出血事象は，点状出血（3 例，16.7%）であった（【5.3.5.2.3】CSR Table 14.3.1.9.1）。

大出血事象の発現は認められなかった（【5.3.5.2.3】CSR Table 14.3.1.9.2）。

4) 未治療の cGVHD 患者対象国際共同第 III 相試験（1140 試験）

1140 試験では，出血事象はイブルチニブ群では 94 例中 32 例（34.0%），プラセボ群では 96 例中 24 例（25.0%）で認められた。5%以上の被験者で報告された出血事象は，イブルチニブ群では挫傷及び内出血発生の増加傾向（各 9 例，9.6%）並びに鼻出血（7 例，7.4%）であった。プラセボ群では，内出血発生の増加傾向（8 例，8.3%）であった（【5.3.5.1.1】CSR Table 14.3.4.1）。

大出血事象は，イブルチニブ群では 3 例（3.2%），プラセボ群では 4 例（4.2%）に認められた。イブルチニブ群で認められた大出血事象は，血尿 2 例（2.1%）及びメレナ 1 例（1.1%）であった。プラセボ群で認められた大出血事象は，胃腸出血 2 例（2.1%）並びに出血性膀胱炎，鼻出血，下部消化管出血及び不正子宮出血各 1 例（1.0%）であった。大出血事象を発現したプラセボ群の 4 例のうち，2 例は複数の事象が認められ，1 例は胃腸出血と下部消化管出血を発現し，もう 1 例は胃腸出血と不正子宮出血を発現した。死亡に至った大出血事象はなかった（【5.3.5.1.1】CSR Table 14.3.4.2，Listing 14.3.4.4）。

2.7.4.2.1.7 器官別又は症候群別有害事象の解析

(1) 過敏症

SMQ（狭域）の「過敏症」を部分的に修正した有害事象（PT）に該当するものを過敏症とした。

1) 海外のステロイド依存性又は抵抗性 cGVHD 患者対象第 Ib/II 相試験（1129 試験）

1129 試験では，過敏症は 42 例中 4 例（9.5%）で認められた。このうち，2 例以上で報告された事象は，薬物過敏症（2 例，4.8%）であった。いずれも重症度は Grade 1 又は Grade 2 であった。イブルチニブの投与中止又は減量に至った過敏症はなかった（表 2.7.4-付録-21，【5.3.7.2.1】LSFAE01）。

2) 国内のステロイド依存性又は抵抗性 cGVHD 患者対象第 III 相試験（GVH3001 試験）

GVH3001 試験では，過敏症は 19 例中 2 例（10.5%）で認められた。1 例で Grade 3 のアナフィラキシー反応及び Grade 2 の中毒性皮疹が発現し，もう 1 例では Grade 2 の薬疹が発現した。Grade 3 のアナフィラキシー反応は重篤な有害事象として報告された。治験担当医師により，アナフィラキシー反応を引き起こした薬剤はメロペネムであると判断され，イブルチニブとの関連性は「関連なし」と判定された。イブルチニブの投与中止又は減量に至った過敏症はなかった（【5.3.5.2.2】CSR TSFAE15，LSFAE01）。

3) 海外の小児 cGVHD 患者対象第 I/II 相試験（1146 試験）

1146 試験では，過敏症は 18 例中 1 例（5.6%）で認められ，Grade 2 の薬物過敏症であった。イブルチニブの投与中止又は減量には至らなかった（表 2.7.4-付録-22，【5.3.5.2.3】CSR Listing 14.3.1.1）。

4) 未治療の cGVHD 患者対象国際共同第 III 相試験（1140 試験）

1140 試験では，過敏症はイブルチニブ群 94 例中 10 例（10.6%），プラセボ群 96 例中 5 例（5.2%）で認められた。2 例以上で報告された事象は，イブルチニブ群では薬物過敏症及び顔面浮腫（各 2 例，2.1%），プラセボ群では眼窩周囲浮腫（2 例，2.1%）であった。Grade 3 以上の

事象は，イブルチニブ群で報告された Grade 3 の薬疹 1 例（1.1%）であった。治験薬の投与中止又は減量に至った過敏症はなかった（表 2.7.4-付録-23，【5.3.5.1.1】CSR Listing 14.3.1.1）。

(2) 感染症

SOC の「感染症および寄生虫症」に分類される有害事象を感染症とした。

1) 海外のステロイド依存性又は抵抗性 cGVHD 患者対象第 Ib/II 相試験（1129 試験）

1129 試験では，感染症は 42 例中 29 例（69.0%）に認められた。最も多かった感染症は肺炎及び上気道感染（各 8 例，19.0%）であった。Grade 3 以上の感染症は，肺炎［Grade 3 又は Grade 4 が 5 例（11.9%），Grade 5 が 1 例（2.4%）］が最も多く，次いで蜂巣炎（3 例，7.1%）であった。2 例以上で報告された重篤な有害事象は肺炎（6 例，14.3%），並びに蜂巣炎及び敗血症性ショック（各 2 例，4.8%）であった（【2.7.6.1】表 2.7.6.1-1，【5.3.5.2.1-2】CSR Table 14.3.2.2.1）。

1129 試験では，2 例（4.8%）が感染症により死亡した。内訳は，肺炎及び気管支肺アスペルギルス症の各 1 例であった（2.7.4.2.1.3(1)項）。イブルチニブの投与中止に至った感染症は 5 例（11.9%）で認められ，内訳は，肺炎（2 例，4.8%），脳膿瘍，蜂巣炎及び敗血症性ショック（各 1 例，2.4%）であった。イブルチニブの減量に至った感染症はなかった（【5.3.5.2.1-2】CSR Table 14.3.2.1.2，Table 14.3.2.1.3）。

2) 国内のステロイド依存性又は抵抗性 cGVHD 患者対象第 III 相試験（GVH3001 試験）

GVH3001 試験では，感染症は 19 例中 15 例（78.9%）に認められた。2 例以上で報告された感染症は，肺炎（7 例，36.8%），上気道感染（6 例，31.6%），蜂巣炎（5 例，26.3%），上咽頭炎及び爪囲炎（各 3 例，15.8%）並びに細気管支炎及び結膜炎（各 2 例，10.5%）であった。Grade 3 以上の感染症は 19 例中 9 例（47.4%）に認められ，2 例以上で報告された Grade 3 以上の感染症は，肺炎（4 例，21.1%）及び蜂巣炎（3 例，15.8%）であった。2 例以上で報告された重篤な感染症は，肺炎（5 例，26.3%）及び蜂巣炎（3 例，15.8%）であった（【2.7.6.2】表 2.7.6.2-1，【5.3.5.2.2】CSR TSFAE03）。

GVH3001 試験では，1 例（5.3%）が感染症（真菌性肺炎）により死亡した（2.7.4.2.1.3(2)項）。イブルチニブの投与中止又は減量に至った感染症はなかった（【5.3.5.2.2】CSR TSFAE04，TSFAE05）。

3) 海外の小児 cGVHD 患者対象第 I/II 相試験（1146 試験）

1146 試験では，感染症は 18 例中 14 例（77.8%）に認められた。2 例以上で報告された感染症は，インフルエンザ，下気道感染及び肺炎（各 2 例，11.1%）であった。Grade 3 以上の感染症は 6 例（33.3%）で認められ，下気道感染（2 例，11.1%）並びにインフルエンザ，ノロウイルス性胃腸炎，歯髄炎及びスフィンゴモナス・パウシモビリス性菌血症（各 1 例，5.6%）であった。このうち，1 例の下気道感染（Grade 3）はイブルチニブの投与中止に至った有害事象であった。もう 1 例の下気道感染（Grade 3）並びに爪囲炎（Grade 1）及び真菌性気道感染（Grade 2）各 1 例

はイブルチニブの減量に至った有害事象であった（【2.7.6.3】表 2.7.6.3-1，【5.3.5.2.3】CSR Listing 14.3.1.1）。

4) 未治療の cGVHD 患者対象国際共同第 III 相試験（1140 試験）

1140 試験では，感染症はイブルチニブ群 94 例中 69 例（73.4%），プラセボ群 96 例中 68 例（70.8%）に認められた。10%以上の被験者に認められた感染症は，上気道感染［イブルチニブ群 15 例（16.0%），プラセボ群 13 例（13.5%）］であった。Grade 3 又は Grade 4 の感染症はイブルチニブ群 28 例（29.8%），プラセボ群 23 例（24.0%）で認められ，このうち，5%以上の被験者に認められた感染症は，肺炎［イブルチニブ群 6 例（6.4%），プラセボ群 7 例（7.3%）］であった。死亡に至った感染症は，イブルチニブ群では 5 例（5.3%）に認められ，その内訳は，肺炎，真菌性肺炎，気道感染，敗血症及び敗血症性ショック各 1 例（1.1%）であった。プラセボ群では死亡に至った感染症は 2 例（2.1%）に認められ，その内訳は，敗血症及び敗血症性ショック各 1 例（1.0%）であった。5%以上の被験者に認められた重篤な感染症は，肺炎［イブルチニブ群 6 例（6.4%），プラセボ群 8 例（8.3%）］であった（【5.3.5.1.1】CSR Table 14.3.1.2.1，Table 14.3.1.11.2）。

治験薬の投与中止に至った感染症は，イブルチニブ群では，肺炎（2 例，2.1%）並びにサイトメガロウイルス感染，脳炎，乳様突起炎，真菌性肺炎，気道感染，敗血症，真菌性副鼻腔炎及び尿路感染（各 1 例，1.1%）であり，プラセボ群では肺炎及び眼感染（各 1 例，1.0%）であった。治験薬の減量に至った感染症は，イブルチニブ群で報告され，インフルエンザ，肺炎及び膿疱性皮疹の各 1 例（1.1%）であった（【5.3.5.1.1】CSR Table 14.3.1.8，Table 14.3.1.9）。

(3) 血球減少症

MedDRA の PT で好中球減少症，発熱性好中球減少症，貧血及び血小板減少症として報告された事象を血球減少症とした。

1) 海外のステロイド依存性又は抵抗性 cGVHD 患者対象第 Ib/II 相試験（1129 試験）

1129 試験の 42 例中，貧血が 4 例（9.5%）及び血小板減少症が 2 例（4.8%）に認められた。好中球減少症及び発熱性好中球減少症が認められた被験者はいなかった。Grade 3 以上の事象は，Grade 3 の貧血 1 例（2.4%）のみであった。イブルチニブの投与中止又は減量に至った血球減少症はなかった（【2.7.6.1】表 2.7.6.1-1，【5.3.7.2.1】LSFAE01）。

2) 国内のステロイド依存性又は抵抗性 cGVHD 患者対象第 III 相試験（GVH3001 試験）

GVH3001 試験の 19 例中，貧血が 1 例（5.3%）に認められた。好中球減少症，発熱性好中球減少症及び血小板減少症が認められた被験者はいなかった。貧血の 1 例は Grade 3 の非重篤な有害事象と報告された。イブルチニブの投与中止又は減量には至らなかった（【2.7.6.2】表 2.7.6.2-1，【5.3.5.2.2】CSR LSFAE01）。

3) 海外の小児 cGVHD 患者対象第 I/II 相試験（1146 試験）

1146 試験の 18 例中，貧血が 1 例（5.6%）に認められた。好中球減少症，発熱性好中球減少症，及び血小板減少症が認められた被験者はいなかった。貧血の 1 例は Grade 1 の非重篤な有害事象と報告された。イブルチニブの投与中止又は減量には至らなかった（【2.7.6.3】表 2.7.6.3-1，【5.3.5.2.3】CSR Listing 14.3.1.1）。

4) 未治療の cGVHD 患者対象国際共同第 III 相試験（1140 試験）

1140 試験で認められた血球減少症は，イブルチニブ群（94 例）では血小板減少症 18 例（19.1%），貧血 4 例（4.3%）及び好中球減少症 2 例（2.1%），プラセボ群では血小板減少症 15 例（15.6%），貧血 12 例（12.5%），好中球減少症 6 例（6.3%）及び発熱性好中球減少症 1 例（1.0%）であった。このうち Grade 3 以上の事象は，イブルチニブ群では，血小板減少症 8 例（8.5%），貧血 3 例（3.2%）及び好中球減少症 2 例（2.1%）であり，プラセボ群では，血小板減少症 7 例（7.3%），貧血 5 例（5.2%），好中球減少症 3 例（3.1%）及び発熱性好中球減少症 1 例（1.0%）であった。治験薬の投与中止に至った血球減少症は，プラセボ群の血小板減少症（Grade 3）1 例（1.0%）であった。治験薬の減量に至った有害事象は，プラセボ群の貧血（Grade 3）及び血小板減少症（Grade 3）各 1 例（1.0%）であった（【5.3.5.1.1】CSR Table 14.3.1.2.1，Listing 14.3.1.3，Listing 14.3.1.5）。

(4) 二次性悪性腫瘍

SOC の「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）」（グレードは問わない）を二次性悪性腫瘍と定義した。基礎疾患の悪性腫瘍の再発は二次性悪性腫瘍に含めないこととした。1140 試験では，二次性悪性腫瘍として，有害事象収集期間中に新たに確認された固形がん，皮膚悪性疾患及び血液悪性疾患などの悪性疾患を評価した。

1) 海外のステロイド依存性又は抵抗性 cGVHD 患者対象第 Ib/II 相試験（1129 試験）

1129 試験では，二次性悪性腫瘍は 42 例中 3 例（7.1%）で認められた。1 例で結腸腺癌，1 例で扁平上皮癌（肩部），1 例で基底細胞癌（頬部及び頸部）及び扁平上皮癌（前額部）が認められた。扁平上皮癌（肩部）の重症度は Grade 2 であり，イブルチニブとの関連性は「可能性小」と判定された。結腸腺癌，基底細胞癌（頬部及び頸部）及び扁平上皮癌（前額部）の重症度は Grade 3 であり，いずれもイブルチニブとの関連性は「多分なし」と判定された。イブルチニブの投与中止に至った二次性悪性腫瘍は結腸腺癌 1 例であった。イブルチニブの減量に至った二次性悪性腫瘍はなかった（表 2.7.4-付録-24，【5.3.5.2.1-2】CSR Listing 16.3.1.6）。

2) 国内のステロイド依存性又は抵抗性 cGVHD 患者対象第 III 相試験（GVH3001 試験）

GVH3001 試験では，本試験での二次性悪性腫瘍の定義に該当する事象として，化膿性肉芽腫（良性新生物）が 19 例中 1 例（5.3%）に認められた。当該事象は Grade 2 の非重篤な有害事象と

して報告され，イブルチニブの投与中止又は減量には至らなかった（【5.3.5.2.2】CSR TSFAE14, LSFAE01）。

3) 海外の小児 cGVHD 患者対象第 I/II 相試験（1146 試験）

1146 試験では，二次性悪性腫瘍の発現は認められなかった（【2.7.6.3】表 2.7.6.3-1）。

4) 未治療の cGVHD 患者対象国際共同第 III 相試験（1140 試験）

イブルチニブ群では，二次性悪性腫瘍の発現は認めらなかった。プラセボ群では 96 例中 4 例（4.2%）に二次性悪性腫瘍が認められ，内訳は扁平上皮癌（Grade 3），膀胱癌（Grade 3），結腸癌（Grade 4）及び大顆粒性リンパ球増多症（Grade 2）が各 1 例（1.0%）であった。このうち，治験薬の投与中止に至った有害事象は，膀胱癌と大顆粒性リンパ球増多症各 1 例であった。治験薬の減量に至った有害事象は，結腸癌 1 例であった（【5.3.5.1.1】CSR Table 14.3.4.5，Listing 14.3.1.1）。

(5) 不整脈

SMQ（広域及び狭域）の「不整脈」に該当する事象を不整脈とした。

1) 海外のステロイド依存性又は抵抗性 cGVHD 患者対象第 Ib/II 相試験（1129 試験）

1129 試験では，不整脈は 42 例中 9 例（21.4%）に認められた。内訳は，洞性頻脈が 4 例（9.5%），頻脈が 3 例（7.1%）並びに不整脈，心房細動，心電図 QT 延長，動悸及び失神が各 1 例（2.4%）であった。2 例は複数の不整脈が認められ，1 例は洞性頻脈，心電図 QT 延長及び動悸を発現し，もう 1 例は頻脈及び心房細動を発現した。Grade 3 以上の事象は，不整脈（Grade 3），心房細動（Grade 3），心電図 QT 延長（Grade 4）及び失神（Grade 3）であった。心房細動，心電図 QT 延長及び失神は重篤な有害事象であった。イブルチニブの投与中止に至った不整脈は，心房細動 1 例であった。イブルチニブの減量に至った不整脈はなかった（表 2.7.4-付録-25，【5.3.7.2.1】LSFAE01）。

2) 国内のステロイド依存性又は抵抗性 cGVHD 患者対象第 III 相試験（GVH3001 試験）

GVH3001 試験では，心房細動を含め，不整脈は認められなかった（【5.3.5.2.2】CSR TSFAE10）。

3) 海外の小児 cGVHD 患者対象第 I/II 相試験（1146 試験）

1146 試験では，不整脈は 18 例中 2 例（11.1%）で認められた。内訳は，Grade 1 の洞性頻脈及び Grade 3 の失神（各 1 例，5.6%）であった。いずれもイブルチニブの投与中止又は減量には至らなかった。心房細動は認められなかった（【5.3.5.2.3】CSR Table 14.3.4.1，CSR Table 14.3.4.2, Listing 14.3.1.1）。

4) 未治療の cGVHD 患者対象国際共同第 III 相試験（1140 試験）

1140 試験では，心房細動は，イブルチニブ群 94 例中 5 例（5.3%），プラセボ群 96 例中 3 例（3.1%）に認められた。このうち，Grade 3 又は Grade 4 の心房細動は，イブルチニブ群，プラセボ群とも 2 例（2.1%）に認められた（【5.3.5.1.1】CSR Table 14.3.1.2.1）。

心房細動以外の不整脈は，イブルチニブ群では 94 例中 12 例（12.8%）で認められた。2%以上で報告された不整脈は，動悸（5 例，5.3%），徐脈（3 例，3.2%）及び失神（2 例，2.1%）であった。Grade 3 の事象は 4 例（4.3%）に認められ，その内訳は，失神（2 例，2.1%）並びに心房粗動及びブルガダ症候群（各 1 例，1.1%）であった。心停止が認められた 1 例（1.1%）は死亡に至った（【5.3.5.1.1】CSR Table 14.3.4.3，Listing 14.3.1.1）。

プラセボ群では，心房細動以外の不整脈は 96 例中 9 例（9.4%）で認められた。2%以上で報告された不整脈は動悸（3 例，3.1%）であった。Grade 3 又は Grade 4 の事象は心停止（Grade 4）及び心室性頻脈（Grade 3）の各 1 例（1.0%）であった。プラセボ群では，死亡に至った不整脈は認められなかった（【5.3.5.1.1】CSR Table 14.3.4.3，Listing 14.3.1.1）。

治験薬の投与中止に至った不整脈は，イブルチニブ群で心房細動を発現した 2 例であった。そのほかには，治験薬の投与中止又は減量に至った事象は認められなかった（【5.3.5.1.1】CSR Listing 14.3.1.1）。

(6) 発疹

PT に「rash」を含む事象を発疹とした。

1) 海外のステロイド依存性又は抵抗性 cGVHD 患者対象第 Ib/II 相試験（1129 試験）

1129 試験では，発疹，斑状皮疹及び斑状丘疹状皮疹が 42 例中各 1 例（2.4%）で認められた。いずれも Grade 1 の非重篤な有害事象であり，イブルチニブの投与中止又は減量には至らなかった（【2.7.6.1】表 2.7.6.1-1，【5.3.7.2.1】LSFAE01）。

2) 国内のステロイド依存性又は抵抗性 cGVHD 患者対象第 III 相試験（GVH3001 試験）

GVH3001 試験では，発疹が 19 例中 1 例（5.3%）で認められた。当該事象は Grade 1 の非重篤な発疹で，イブルチニブの投与中止又は減量には至らなかった（【2.7.6.2】表 2.7.6.2-1，【5.3.5.2.2】CSR LSFAE01）。

3) 海外の小児 cGVHD 患者対象第 I/II 相試験（1146 試験）

1146 試験では，発疹の発現はなかった（【2.7.6.3】表 2.7.6.3-1）。

4) 未治療の cGVHD 患者対象国際共同第 III 相試験（1140 試験）

イブルチニブ群では斑状丘疹状皮疹が 4 例（4.3%），発疹が 2 例（2.1%），膿疱性皮疹が 1 例（1.1%）で認められ，プラセボ群では斑状丘疹状皮疹が 3 例（3.1%）並びに膿疱性皮疹，発疹，紅斑性皮疹，斑状皮疹及び麻疹様発疹が各 1 例（1.0%）で認められた。Grade 3 以上の発疹は，

イブルチニブ群で膿疱性皮疹（Grade 3）の 1 例及びプラセボ群で斑状丘疹状皮疹（Grade 3）の 1 例であった。治験薬の投与中止に至った発疹はいずれの群でも認められなかった。治験薬の減量に至った発疹は，イブルチニブ群の膿疱性皮疹 1 例であった（【5.3.5.1.1】CSR Table 14.3.1.2.1，Listing 14.3.1.1）。

(7) 眼障害

MedDRA の SOC の「眼障害」に分類される有害事象を眼障害とした。

1) 海外のステロイド依存性又は抵抗性 cGVHD 患者対象第 Ib/II 相試験（1129 試験）

1129 試験では，眼障害は 42 例中 11 例（26.2%）で認められた。2 例以上で報告された眼障害は，白内障，眼乾燥，羞明及び霧視（各 2 例，4.8%）であった。Grade 3 以上の有害事象は，白内障及び羞明の各 1 例（2.4%）であり，いずれも Grade 3 であった。イブルチニブの投与中止又は減量に至った眼障害はなかった（【2.7.6.1】表 2.7.6.1-1，【5.3.7.2.1】LSFAE01）。

2) 国内のステロイド依存性又は抵抗性 cGVHD 患者対象第 III 相試験（GVH3001 試験）

GVH3001 試験では，眼障害は 19 例中 7 例（36.8%）で認められた。2 例以上で報告された眼障害は，白内障（3 例，15.8%）及び羞明（2 例，10.5%）であった。Grade 3 以上の有害事象は白内障の 1 例（5.3%）であり，重篤な有害事象であった。イブルチニブの投与中止又は減量に至った眼障害はなかった（【2.7.6.2】表 2.7.6.2-1，【5.3.5.2.2】CSR LSFAE01）。

3) 海外の小児 cGVHD 患者対象第 I/II 相試験（1146 試験）

1146 試験では，眼障害は 18 例中 2 例（11.1%）で認められた。内訳は，眼瞼炎及び眼痛（各 1 例，5.6%）であった。いずれも Grade 2 の非重篤な有害事象であり，イブルチニブの投与中止又は減量には至らなかった（【2.7.6.3】表 2.7.6.3-1，【5.3.5.2.3】CSR Listing 14.3.1.1）。

4) 未治療の cGVHD 患者対象国際共同第 III 相試験（1140 試験）

1140 試験において，眼障害は，イブルチニブ群で 94 例中 24 例（25.5%），プラセボ群で 96 例中 28 例（29.2%）に認められた。イブルチニブ群で 5%以上に発現した眼障害は，霧視（7 例，7.4%）及びドライアイ（5 例，5.3%）であった。プラセボ群で 5%以上に発現した眼障害は，霧視（9 例，9.4%）及び白内障（6 例，6.3%）であった。Grade 3 以上の眼障害は，イブルチニブ群では緑内障及び霰粒腫各 1 例（1.1%），プラセボ群では白内障 2 例（2.1%）であり，いずれも Grade 3 であった。治験薬の投与中止又は減量に至った眼障害はなかった（【5.3.5.1.1】CSR Table 14.3.1.2.1，Listing 14.3.1.1）。

(8) 間質性肺炎

SMQ（狭域）の「間質性肺疾患」に該当する有害事象を間質性肺炎とした。

1) 海外のステロイド依存性又は抵抗性 cGVHD 患者対象第 Ib/II 相試験（1129 試験）

1129 試験では，間質性肺炎の定義に該当する有害事象として，肺毒性が 42 例中 1 例（2.4%）に認められた。当該事象は cGVHD の肺症状の既往歴を有する被験者において Grade 2 の非重篤な有害事象として報告され，イブルチニブの減量に至った（【5.3.5.2.1-2】CSR Table 14.3.1.11，Listing 16.3.2.1.3）。

2) 国内のステロイド依存性又は抵抗性 cGVHD 患者対象第 III 相試験（GVH3001 試験）

GVH3001 試験では，間質性肺炎の定義に該当する有害事象として，細気管支炎が 19 例中 2 例（10.5%）に認められ，いずれも感染性の事象として報告された。このうち 1 例（5.3%）は，Grade 3 の重篤な有害事象と報告された。いずれもイブルチニブの投与中止又は減量には至らなかった（【5.3.5.2.2】CSR TSFAE11，LSFAE01）。

3) 海外の小児 cGVHD 患者対象第 I/II 相試験（1146 試験）

1146 試験では，間質性肺炎の定義に該当する有害事象の発現は認められなかった（【5.3.5.2.3】CSR Table 14.3.4.3）。

4) 未治療の cGVHD 患者対象国際共同第 III 相試験（1140 試験）

1140 試験において，間質性肺炎の定義に該当する有害事象として，イブルチニブ群では 94 例中 1 例（1.1%）で肺臓炎（Grade 1）が認められた。プラセボ群では 96 例中 4 例（4.2%）に認められ，内訳は，肺陰影（2 例，2.1%）並びに肺臓炎及び閉塞性細気管支炎（各 1 例，1.0%）であった。いずれも重症度は Grade 1 又は Grade 2 であった。治験薬の投与中止又は減量に至った事象はなかった（【5.3.5.1.1】CSR Table 14.3.4.7，Listing 14.3.1.1）。

(9) 胃腸障害

SOC の「胃腸障害」に分類される有害事象を胃腸障害とした。

1) 海外のステロイド依存性又は抵抗性 cGVHD 患者対象第 Ib/II 相試験（1129 試験）

1129 試験では，胃腸障害は 42 例中 38 例（90.5%）で認められた。最も多く報告された胃腸障害は下痢（17 例，40.5%）であり，次いで，悪心（12 例，28.6%），並びに便秘，口腔内潰瘍形成及び嘔吐（各 5 例，11.9%）であった。Grade 3 以上の胃腸障害は 10 例（23.8%）で認められた。2 例以上で報告された Grade 3 以上の胃腸障害は，下痢（4 例，9.5%）であった（【2.7.6.1】表 2.7.6.1-1）。

イブルチニブの投与中止に至った胃腸障害は 4 例（9.5%）で認められ，内訳は，下痢，口唇痛，口腔内痛及び舌潰瘍（各 1 例，2.4%）であった。イブルチニブの減量に至った胃腸障害は，下痢（2 例，4.8%）並びに口唇痛，口腔内痛及び舌潰瘍（各 1 例，2.4%）であった（【5.3.5.2.1-2】CSR Table 14.3.2.1.2，Table 14.3.2.1.3）。

2) 国内のステロイド依存性又は抵抗性 cGVHD 患者対象第 III 相試験（GVH3001 試験）

GVH3001 試験では，胃腸障害は 19 例中 13 例（68.4%）で認められた。最も多く報告された胃腸障害は口内炎（7 例，36.8%）であり，次いで，悪心（4 例，21.1%）並びに便秘及び下痢（各 3 例，15.8%）であった。Grade 3 以上の胃腸障害は 3 例（15.8%）で認められた。内訳は口内炎（2 例，10.5%）及び胃腸出血（1 例，5.3%）であり，いずれも Grade 3 であった。このうち，口内炎（1 例）は，イブルチニブの減量及び投与中止に至った有害事象であり，胃腸出血はイブルチニブの減量に至った有害事象であった（【2.7.6.2】表 2.7.6.2-1，【5.3.5.2.2】CSR LSFAE01）。

3) 海外の小児 cGVHD 患者対象第 I/II 相試験（1146 試験）

1146 試験では，胃腸障害は 18 例中 15 例（83.3%）で認められた。最も多く報告された胃腸障害は腹痛，下痢，悪心及び口内炎（各 4 例，22.2%）であった。Grade 3 以上の胃腸障害は 3 例（16.7%）で認められた。内訳は，口内炎（2 例，11.1%）及び齲歯（1 例，5.6%）であり，いずれも Grade 3 であった。イブルチニブの投与中止に至った胃腸障害はなかった。Grade 3 の口内炎が認められた 1 例は，口内炎を複数回発現し，当該被験者における Grade 1 及び Grade 2 の口内炎はイブルチニブの減量に至った胃腸障害であった（【2.7.6.3】表 2.7.6.3-1，【5.3.5.2.3】CSR Listing 14.3.1.1，表 2.7.4-付録-20）。

4) 未治療の cGVHD 患者対象国際共同第 III 相試験（1140 試験）

1140 試験では，胃腸障害はイブルチニブ群で 94 例中 52 例（55.3%），プラセボ群で 96 例中 50 例（52.1%）に認められた。Grade 3 以上の胃腸障害は，イブルチニブ群では 11 例（11.7%），プラセボ群では 7 例（7.3%）で認められた。2 例以上で報告された Grade 3 以上の胃腸障害は，イブルチニブ群では下痢及び便秘（各 2 例，2.1%），プラセボ群では下痢及び胃腸出血（各 2 例，2.1%）であり，いずれも Grade 3 であった（【5.3.5.1.1】CSR Table 14.3.1.2.1，Listing 14.3.1.1）。

重篤な胃腸障害は，イブルチニブ群で 6 例（6.4%），プラセボ群で 5 例（5.2%）に認められた。2 例以上で発現した重篤な胃腸障害は，イブルチニブ群では下痢（2 例，2.1%），プラセボ群では胃腸出血（2 例，2.1%）であった（【5.3.5.1.1】CSR Table 14.3.1.11.1）。

治験薬の投与中止に至った胃腸障害は，イブルチニブ群の口内炎（Grade 3）1 例（1.1%）及びプラセボ群の下部消化管出血（Grade 3）1 例（1.0%）であった。治験薬の減量に至った胃腸障害はなかった（【5.3.5.1.1】CSR Listing 14.3.1.1，Table 14.3.1.8，Table 14.3.1.9）。

(10) 腎機能に関する有害事象

SOC の「腎および尿路障害」に分類される有害事象を腎機能に関する有害事象とした。

1) 海外のステロイド依存性又は抵抗性 cGVHD 患者対象第 Ib/II 相試験（1129 試験）

1129 試験では，腎機能に関する有害事象は 42 例中 5 例（11.9%）で認められた。最も多く報告された事象は排尿困難（2 例，4.8%）であった。Grade 3 以上の腎機能に関する有害事象はなかっ

た。イブルチニブの投与中止又は減量に至った腎機能に関する有害事象はなかった（【2.7.6.1】表 2.7.6.1-1，【5.3.5.2.1-2】CSR Table 14.3.2.1.2，Table 14.3.2.1.3）。

2) 国内のステロイド依存性又は抵抗性 cGVHD 患者対象第 III 相試験（GVH3001 試験）

GVH3001 試験では，腎機能に関する有害事象は，19 例中 4 例（21.1%）で認められた。内訳は，慢性腎臓病，血尿，腎機能障害及び尿閉（各 1 例，5.3%）であった。このうち慢性腎臓病及び腎機能障害の各 1 例（5.3%）は Grade 3 であった。イブルチニブの投与中止又は減量に至った腎機能に関する有害事象はなかった（【2.7.6.2】表 2.7.6.2-1，【5.3.5.2.2】CSR LSFAE01）。

3) 海外の小児 cGVHD 患者対象第 I/II 相試験（1146 試験）

1146 試験では，腎機能に関する有害事象として，Grade 2 の排尿困難が 19 例中 1 例（5.6%）で認められた。イブルチニブの投与中止又は減量には至らなかった（【2.7.6.3】表 2.7.6.3-1，【5.3.5.2.3】CSR Listing 14.3.1.1）。

4) 未治療の cGVHD 患者対象国際共同第 III 相試験（1140 試験）

1140 試験では，腎機能に関する有害事象は，イブルチニブ群で 94 例中 15 例（16.0%），プラセボ群で 96 例中 22 例（22.9%）に認められた。このうち，プラセボ群の 1 例（1.0%）は腎不全により死亡した。Grade 3 又は Grade 4 の有害事象は，イブルチニブ群 6 例（6.4%），プラセボ群 2 例（2.1%）で発現した。2 例以上で報告された Grade 3 以上の腎機能に関する有害事象は，イブルチニブ群では急性腎障害，血尿及び尿管結石症（各 2 例，2.1%）であった。プラセボ群では 2 例以上で報告された Grade 3 以上の事象はなかった（【5.3.5.1.1】CSR Table 14.3.1.2.1）。

治験薬の投与中止に至った腎機能に関する有害事象は，イブルチニブ群では血尿（Grade 3）及び急性腎障害各 1 例（1.1%），プラセボ群では出血性膀胱炎（Grade 3）1 例（1.0%）であった。治験薬の減量に至った腎機能に関する有害事象はなかった（【5.3.5.1.1】CSR Listing 14.3.1.1，Table 14.3.1.8，Table 14.3.1.9）。

(11) 肝機能に関する有害事象

SOC の「肝胆道系障害」に分類される有害事象を肝機能に関する有害事象とした。

1) 海外のステロイド依存性又は抵抗性 cGVHD 患者対象第 Ib/II 相試験（1129 試験）

1129 試験では，肝機能に関する有害事象は 42 例中 4 例（9.5%）に認められ，いずれも Grade 1 又は Grade 2 の非重篤な肝機能異常であった。イブルチニブの投与中止又は減量に至った肝機能異常はなかった（【2.7.6.1】表 2.7.6.1-1，【5.3.7.2.1】LSFAE01）。

2) 国内のステロイド依存性又は抵抗性 cGVHD 患者対象第 III 相試験（GVH3001 試験）

GVH3001 試験では，肝機能に関する有害事象は 19 例中 2 例（10.5%）に認められ，肝機能異常及び肝障害が各 1 例（5.3%）であった。いずれも重症度は Grade 3 で，肝障害の 1 例は重篤な

有害事象であった。イブルチニブの投与中止又は減量に至った肝機能に関する有害事象はなかった（【2.7.6.2】表 2.7.6.2-1，【5.3.5.2.2】CSR LSFAE01）。

3) 海外の小児 cGVHD 患者対象第 I/II 相試験（1146 試験）

1146 試験では，肝機能に関する有害事象の発現はなかった（【2.7.6.3】表 2.7.6.3-1）。

4) 未治療の cGVHD 患者対象国際共同第 III 相試験（1140 試験）

1140 試験では，肝機能に関する有害事象は，イブルチニブ群で 94 例中 10 例（10.6%），プラセボ群で 96 例中 10 例（10.4%）に認められた。2 例以上で報告された肝機能に関する有害事象は，両群とも肝機能異常［イブルチニブ群 7 例（7.4%），プラセボ群 6 例（6.3%）］であった。Grade 3 以上の有害事象は，イブルチニブ群で 4 例（4.3%），プラセボ群で 2 例（2.1%）に認められた。2 例以上で報告された Grade 3 以上の事象は，両群とも肝機能異常（各 2 例，2.1%）であった（【5.3.5.1.1】CSR Table 14.3.1.2.1）。

治験薬の投与中止に至った肝機能に関する有害事象は，プラセボ群の Grade 3 の肝機能異常 1 例であった。治験薬の減量に至った肝機能に関する有害事象は，イブルチニブ群での Grade 2 の高ビリルビン血症 1 例及びプラセボ群での Grade 2 の肝機能異常 1 例であった（【5.3.5.1.1】CSR Listing 14.3.1.3，Listing 14.3.1.5）。

(12) 高血圧

SMQ（狭域）の「高血圧」に該当する有害事象を高血圧とした。

1) 海外のステロイド依存性又は抵抗性 cGVHD 患者対象第 Ib/II 相試験（1129 試験）

1129 試験では，高血圧（PT）が 42 例中 4 例（9.5%）に認められた。このうち Grade 3 の高血圧は 2 例，重篤な高血圧は 1 例（Grade 1）であった。イブルチニブの投与中止又は減量に至った高血圧はなかった（表 2.7.4-付録-26，【5.3.7.2.1】LSFAE01）。

2) 国内のステロイド依存性又は抵抗性 cGVHD 患者対象第 III 相試験（GVH3001 試験）

GVH3001 試験では，高血圧（PT）が 19 例中 3 例（15.8%）に認められた。このうち 1 例（5.3%）は Grade 3 の高血圧であった。イブルチニブの投与中止又は減量に至った高血圧はなかった（【5.3.5.2.2】CSR TSFAE13，LSFAE01）。

3) 海外の小児 cGVHD 患者対象第 I/II 相試験（1146 試験）

1146 試験では，Grade 2 の高血圧（PT）が 18 例中 1 例（5.6%）に認められた。イブルチニブの投与中止又は減量には至らなかった（【5.3.5.2.3】CSR Table 14.3.4.4，Listing 14.3.1.1）。

4) 未治療の cGVHD 患者対象国際共同第 III 相試験（1140 試験）

1140 試験では，高血圧（PT）がイブルチニブ群で 94 例中 10 例（10.6%），プラセボ群で 96 例中 13 例（13.5%）に認められた。このうち，Grade 3 以上の事象は，イブルチニブ群で 5 例（5.3%），プラセボ群で 5 例（5.2%）に認められた。治験薬の投与中止に至った高血圧はなかった。治験薬の減量に至った高血圧はイブルチニブ群の Grade 3 の 1 例であった（【5.3.5.1.1】CSR Table 14.3.4.8，Table 14.3.1.8，Listing 14.3.1.5）。

(13) 虚血性脳卒中

SMQ の「虚血性中枢神経系血管障害」に該当する有害事象を虚血性脳卒中とした。

1) 海外のステロイド依存性又は抵抗性 cGVHD 患者対象第 Ib/II 相試験（1129 試験）

1129 試験では，虚血性脳卒中の発現は認められなかった（表 2.7.4-付録-27）。

2) 国内のステロイド依存性又は抵抗性 cGVHD 患者対象第 III 相試験（GVH3001 試験）

GVH3001 試験では，虚血性脳卒中の発現は認められなかった（表 2.7.4-付録-28）。

3) 海外の小児 cGVHD 患者対象第 I/II 相試験（1146 試験）

1146 試験では，虚血性脳卒中の発現は認められなかった（【5.3.5.2.3】CSR Table 14.3.4.5）。

4) 未治療の cGVHD 患者対象国際共同第 III 相試験（1140 試験）

1140 試験では，虚血性脳卒中（PT）がイブルチニブ群 94 例中 1 例（1.1%）で認められ，Grade 4 の重篤な有害事象として報告された。治験薬の投与中止又は減量には至らなかった。プラセボ群では虚血性脳卒中の発現はなかった（【5.3.5.1.1】CSR Table 14.3.4.9，Listing 14.3.1.1）。

(14) 重度皮膚有害反応

SMQ（狭域）の「重度皮膚副作用」に該当する有害事象を重度皮膚有害反応とした。

1) 海外のステロイド依存性又は抵抗性 cGVHD 患者対象第 Ib/II 相試験（1129 試験）

1129 試験では，重度皮膚有害反応として，剥脱性皮膚炎が 42 例中 1 例（2.4%）で認められた。当該事象は Grade 2 の非重篤な有害事象であり，イブルチニブの投与中止又は減量には至らなかった（【5.3.5.2.1-2】CSR Table 14.3.1.13，【5.3.7.2.1】LSFAE01）。

2) 国内のステロイド依存性又は抵抗性 cGVHD 患者対象第 III 相試験（GVH3001 試験）

GVH3001 試験では，重度皮膚有害反応として中毒性皮疹が 19 例中 1 例（5.3%）で認められた。当該事象は Grade 2 の非重篤な有害事象であり，イブルチニブの投与中止又は減量には至らなかった（【5.3.5.2.2】CSR TSFAE12，LSFAE01）。

3) 海外の小児 cGVHD 患者対象第 I/II 相試験（1146 試験）

1146 試験では，重度皮膚有害反応の発現はなかった（表 2.7.4-付録-29）。

4) 未治療の cGVHD 患者対象国際共同第 III 相試験（1140 試験）

1140 試験では，重度皮膚有害反応はイブルチニブ群の 94 例中 2 例（2.1%）で認められた。内訳は，水疱性皮膚炎（Grade 1）及び中毒性皮疹（Grade 2）であった。いずれも治験薬の投与中止又は減量には至らなかった。プラセボ群では重度皮膚有害反応の発現はなかった（表 2.7.4-付録-30，【5.3.5.1.1】CSR Listing 14.3.1.1）。

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

評価資料の各試験で認められた，治験薬投与開始から最終投与 30 日後までの死亡を含む重篤な有害事象に関する個別症例の詳細は，2.7.6 項又は各試験の CSR 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

2.7.4.3.1.1 海外のステロイド依存性又は抵抗性 cGVHD 患者対象第 Ib/II 相試験（1129 試験）

1129 試験の 42 例で認められた Grade 3 又は Grade 4 の血液学的検査値異常は，ヘモグロビン減少が 1 例（2.4%），好中球絶対数減少が 4 例（9.5%），白血球減少が 1 例（2.4%）であった。Grade 3 又は Grade 4 の血小板数減少が認められた被験者はいなかった（【5.3.5.2.1-2】CSR Table 14.3.3.1.1）。

2.7.4.3.1.2 国内のステロイド依存性又は抵抗性 cGVHD 患者対象第 III 相試験（GVH3001 試験）

GVH3001 試験の 19 例で認められた Grade 3 又は Grade 4 の血液学的検査値異常は，貧血で Grade 3 が 3 例（15.8%），リンパ球数減少で Grade 3 が 4 例（21.1%）及び Grade 4 が 2 例（10.5%），好中球絶対数減少で Grade 4 が 1 例（5.3%）並びに血小板数減少で Grade 3 が 3 例（15.8%）及び Grade 4 が 1 例（5.3%）であった（【5.3.5.2.2】CSR TSFLAB05）。

2.7.4.3.1.3 海外の小児 cGVHD 患者対象第 I/II 相試験（1146 試験）

1146 試験の 18 例で認められた Grade 3 又は Grade 4 の血液学的検査値異常は，ヘモグロビン減少及び血小板数減少の各 1 例（5.6%）であった（【5.3.5.2.3】CSR Table 14.3.5.1）。

2.7.4.3.1.4 未治療の cGVHD 患者対象国際共同第 III 相試験（1140 試験）

1140 試験で認められた Grade 3 又は Grade 4 の血液学的検査値異常は，イブルチニブ群では血小板数減少が 8 例（8.5%）並びにヘモグロビン減少及び好中球絶対数減少が各 3 例（3.2%）であった。プラセボ群では，血小板数減少が 7 例（7.3%），ヘモグロビン減少が 6 例（6.3%）及び好中球絶対数減少が 3 例（3.1%）であった（【5.3.5.1.1】CSR Table 14.3.5.1）。

2.7.4.3.2 血液生化学検査

2.7.4.3.2.1 海外のステロイド依存性又は抵抗性 cGVHD 患者対象第 Ib/II 相試験（1129 試験）

1129 試験の 42 例で認められた Grade 3 又は Grade 4 の血液生化学検査値異常のうち最も多かったものは，リン酸塩減少が 42 例中 5 例（11.9%）であり，次いでブドウ糖増加が 3 例（7.1%）並びにアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及びナトリウム減少が各 2 例（4.8%）であった。そのほかには，2 例以上で認められた Grade 3 又は Grade 4 の血液生化学検査値異常はなかった（【5.3.5.2.1-2】CSR Table 14.3.3.1.2）。

Hy’s Law 基準での薬物性肝障害に該当する被験者はいなかった（【5.3.5.2.1-2】CSR Table 14.3.3.3）。

2.7.4.3.2.2 国内のステロイド依存性又は抵抗性 cGVHD 患者対象第 III 相試験（GVH3001 試験）

GVH3001 試験の 19 例で認められた Grade 3 又は Grade 4 の血液生化学検査値異常は，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加で Grade 3 が 3 例（15.8%）及び Grade 4 が 1 例（5.3%），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び高血糖で Grade 3 が各 3 例（15.8%），低アルブミン血症，アルカリフォスファターゼ増加，高カリウム血症，低カリウム血症及び低ナトリウム血症で Grade 3 が各 1 例（5.3%）並びにクレアチニン増加及び高尿酸血症で Grade 4 が各 1 例（5.3%）であった（【5.3.5.2.2】CSR TSFLAB06）。

Hy’s Law 基準での薬物性肝障害に該当する被験者はいなかった（【5.3.5.2.2】CSR TSFLAB07）。

2.7.4.3.2.3 海外の小児 cGVHD 患者対象第 I/II 相試験（1146 試験）

1146 試験の 18 例で認められた Grade 3 又は Grade 4 の血液生化学検査値異常は，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が 3 例（16.7%）及び補正カルシウム減少が 2 例（11.1%）であった（【5.3.5.2.3】CSR Table 14.3.5.2）。

Hy’s Law 基準での薬物性肝障害に該当する被験者はいなかった（【5.3.5.2.3】CSR Table 14.3.5.3）。

2.7.4.3.2.4 未治療の cGVHD 患者対象国際共同第 III 相試験（1140 試験）

1140 試験で認められた Grade 3 又は Grade 4 の血液生化学検査値異常のうち，5%以上で認められた検査値異常は，イブルチニブ群ではブドウ糖増加（10 例，10.6%）及びカリウム減少（6 例，

6.4%）であった。プラセボ群では，ブドウ糖増加（10 例，10.4%），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（8 例，8.3%）及びリン酸塩減少（7 例，7.3%）であった（【5.3.5.1.1】CSR Table 14.3.5.2）。

Hy's law 基準での薬物性肝障害に該当する被験者はいなかった（【5.3.5.1.1】CSR Table 14.3.5.3）。

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

1129 試験，GVH3001 試験及び 1146 試験では，バイタルサインについて，臨床的に意義のある経時的変動は認められなかった（【5.3.5.2.1-1】CSR Table 14.3.4.1，【5.3.5.2.2】CSR TSFVIT01，【5.3.5.2.3】CSR Table 14.3.6.1）。

1140 試験では，血圧について，10 例以上で評価が可能な各時点でのベースラインからの変化量の中央値は，イブルチニブ群では，収縮期血圧で 19.0 mmHg 以下及び拡張期血圧で 5.0 mmHg 以下であった。プラセボ群では，収縮期血圧で 10.0 mmHg 以下及び拡張期血圧で 5.5 mmHg 以下であった。高血圧の有害事象は 2.7.4.2.1.7(12)に記載した。その他のバイタルサイン（心拍数，体温及び体重）については，臨床的に意義のある変化は認められなかった（【5.3.5.1.1】CSR Table 14.3.6）。

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 青年期

1129 試験は，18 歳以上の cGVHD 患者を対象とし，青年期被験者は組み入れられなかった。

GVH3001 試験では，青年期（1[redacted]歳）の 1 例にイブルチニブが投与された。当該被験者はベースライン時に皮膚及び肺に cGVHD の病変を有しており，試験期間を通じて奏効評価は「安定」であった。ステロイドの 1 日当たりの必要量は，ベースライン時の 0.57 mg/kg/日から，Week 16 では 0.43 mg/kg/日へと減少した。当該被験者は Grade 3 以上の重篤な有害事象を複数発現しており，Day 101 に細気管支炎（Grade 3），Day 113 に糖尿病（Grade 3），Day 122 に高カリウム血症（Grade 3）及び Day 126 に肺炎（Grade 4）が報告された。脾臓梗塞による腹痛のため，Day 120 より治験薬投与を中断した（Day 119 が最終投与日）。Day 129 には，Grade 4 の重篤な有害事象である多臓器機能不全症候群が報告され，Day 135 に多臓器機能不全症候群により死亡した。当該被験者は，cGVHD や血栓性微小血管症，糖尿病，全身性浮腫，高血圧，貧血，血小板減少症，慢性腎不全，高脂血症，慢性肝炎，慢性胃炎，慢性心不全等の複数の併存疾患によりベースラインの臓器予備能が乏しかったことから，感染症を契機として各臓器の機能障害が発生・進行し，多臓器機能不全症候群に至ったものと考えられた。治験担当医師により，上記の重篤な有害事象とイブルチニブの関連性は，糖尿病は「多分なし」，高カリウム血症は「関連なし」，細気管支炎及び肺炎は「可能性小」と判定された。多臓器機能不全症候群の発現及び進行はイブルチニブと関連する感染症への罹患によるものと考えられることから，イブルチニブと多

臓器機能不全症候群の関連性は「可能性小」と判断された。心房細動を含む不整脈及び大出血事象は認められなかった。

1146 試験では，12～1[redacted]歳の被験者 18 例を対象に評価した。中間解析（イブルチニブ投与期間の中央値 2.74 カ月）の結果は，2.7.4.1 項～2.7.4.4 項に示したとおりであり，12～1[redacted]歳の cGVHD 患者にイブルチニブ 420 mg/日を投与したときの安全性及び忍容性プロファイルは許容可能であった。

1140 試験では，青年期の 2 例（1[redacted]歳及び 1[redacted]歳）がイブルチニブ群に割り付けられ，イブルチニブを投与された。1[redacted]歳の被験者では，Grade 3 以上の有害事象として，気管支炎，慢性気管支炎，不安，低γグロブリン血症，低カリウム血症及び不眠症（いずれも Grade 3）が認められ，このうち，気管支炎及び慢性気管支炎は重篤な有害事象と報告された。Grade 3 以上の有害事象及び重篤な有害事象とイブルチニブ及び prednisone との関連性は，低γグロブリン血症は「多分なし」，気管支炎，慢性気管支炎及び低カリウム血症は「関連なし」と判定された。不安及び不眠症は，イブルチニブとの関連性は「可能性小」，prednisone との関連性は「関連なし」と判定された。当該被験者への治験薬投与は，cGVHD の進行のため，Day 479 に中止された（Day 478 がイブルチニブの最終投与日）。1[redacted]歳の被験者（日本人被験者）では，Grade 3 以上の有害事象として，白血球数減少（Grade 3），緑内障（Grade 3），肺水腫（Grade 4）及び腎機能障害（Grade 3）が認められた。重篤な有害事象として，白血球数減少，肺水腫及び低γグロブリン血症（Grade 1）が報告された。Grade 3 以上の有害事象及び重篤な有害事象とイブルチニブ及び prednisone との関連性は，低γグロブリン血症は「可能性小」，緑内障及び肺水腫は「多分なし」，白血球数減少及び腎機能障害は「関連なし」と判定された。当該被験者への治験薬投与は，同意撤回のため Day 280 に中止された（Day 280 がイブルチニブの最終投与日）。いずれの被験者とも，心房細動を含む不整脈及び大出血事象は認められなかった。

2.7.4.5.1.2 年齢

1129 試験では，65 歳未満及び 65 歳以上のサブグループに分けて解析を実施した。被験者 42 例中 35 例（83.3%）が 65 歳未満であり，7 例（16.7%）が 65 歳以上であった。65 歳以上の被験者が少なかったため，両グループの有害事象発現割合の差異について結論は得られなかった（【5.3.5.2.1-1】CSR Table 14.3.1.1.2）。

1140 試験においても，65 歳未満及び 65 歳以上のサブグループに分けて解析を実施した。65 歳以上の被験者は比較的少なく（イブルチニブ群 16/94 例，プラセボ群 18/96 例），データの解釈は限定的であるが，65 歳未満のグループと 65 歳以上のグループでの有害事象発現割合は同等であり，イブルチニブ群とプラセボ群間での発現割合も同等であった（範囲：98.7%～100%）（【5.3.5.1.1】CSR Table 14.3.2.1）。

2.7.4.5.1.3 性別

1129 試験で性別のサブグループ解析を実施した結果，男性被験者（10/22 例，45.5%）の方が，女性被験者（6/20 例，30.0%）よりも治験薬の投与中止に至る有害事象の発現が多かった。一方，

女性被験者（11/20 例，55.0%）の方が，男性被験者（8/22 例，36.4%）よりも Grade 3 以上の重篤な有害事象の発現が多かった（【5.3.5.2.1-1】CSR Table 14.3.1.1.1）。

1140 試験での性別のサブグループ解析の結果では，男性被験者と女性被験者の有害事象発現割合は同等であり，イブルチニブ群とプラセボ群間での発現割合も同等であった（範囲：98.4%～100%）（【5.3.5.1.1】CSR Table 14.3.2.2）。

2.7.4.5.1.4 その他

1140 試験では，免疫抑制剤の併用有無別，人種別，地域別，cGVHD 重症度別，肝障害の有無別及び腎機能障害の有無別で安全性を評価した。その結果，いずれのサブグループ間でも有害事象の発現状況に大きな差異は認められなかった。

2.7.4.5.2 外因性要因

2.7.4.5.2.1 国内外での cGVHD に対する治療法

国内外とも，cGVHD の一次治療の基本はステロイド又はステロイドとカルシニューリン・インヒビターの併用であり，二次治療の標準治療は確立されていない。二次治療の選択肢として，海外のガイドラインでは，欧米でのエビデンスを基にミコフェノール酸モフェチル，mTOR 阻害薬，体外循環光療法などが推奨されており，国内のガイドラインでも同様の治療が保険適用外の治療としてではあるものの紹介されている。したがって，国内外で cGVHD の治療法に差はなく，イブルチニブの評価に影響を与える要因とはならないと考えられる。

2.7.4.5.3 薬物相互作用

2.7.4.5.3.1 チトクローム P450（CYP）3A 阻害薬の使用

1129 試験では，治験期間中に 42 例中 10 例（23.8%）が強力なチトクローム P450（CYP）3A 阻害薬［ボリコナゾール 6 例（14.3%），ポサコナゾール 4 例（9.5%）］を併用していた。20 例（47.6%）は中程度の CYP3A 阻害薬を併用しており，フルコナゾール（18 例，42.9%）が最も多かった。1129 試験では，有害事象が認められない限り，全ての被験者はイブルチニブ 420 mg を投与された。本試験では，中程度以上の CYP3A 阻害薬を併用しなかった被験者と比較して，併用した被験者で曝露量の増加が認められた。しかし，事後解析の結果，中程度又は強力な CYP3A 阻害薬の投与に伴う Grade 3 以上の有害事象の発現割合の増加傾向及び本薬の減量は認められず，本剤の曝露量と本剤の減量又は投与中止に至った有害事象との間に有意な関連性は認められなかった【2.7.2.3.2.1(1)】。

GVH3001 試験では，CYP3A 阻害薬の併用によるイブルチニブの用量調節基準を設けた。軽度及び中程度の CYP3A 阻害薬の併用時にはイブルチニブの用量調節は不要とし，ボリコナゾール併用時にはイブルチニブを 280 mg/日に減量，その他の強力な CYP3A 阻害薬の使用時には 140 mg/日に減量するか，CYP3A 阻害能がより弱い代替薬を検討することとした。治験期間中，ボリコナゾールを併用したのは 19 例中 8 例（42.1%）であった。中程度の CYP3A 阻害薬（フル

コナゾール）を併用したのは 8 例であり，中程度以上の CYP3A 阻害薬を併用しなかったのは 4 例であった。本試験では，イブルチニブの曝露量は，中程度以上の CYP3A 阻害薬を併用しなかった被験者と比較して，併用した被験者で高くなる傾向が認められたが，想定の範囲内であった【2.7.2.3.2.1(2)】。

1146 試験では，CYP3A 阻害薬によるイブルチニブの用量調節基準を設けた。軽度及び中程度の CYP3A 阻害薬の併用時にはイブルチニブの用量調節は不要とし，ボリコナゾールの併用時にはイブルチニブを 280 mg/日に減量，ポサコナゾール併用時にはポサコナゾールの用量によりイブルチニブを 280 mg/日又は 140 mg/日に減量，その他の強力な CYP3A 阻害薬の使用時には 140 mg/日に減量するか，CYP3A 阻害能がより弱い代替薬を検討することとした。治験期間中に，18 例中 9 例（50.0%）が強力な CYP3A 阻害薬を併用し，最も多かったものはポサコナゾール（7 例，38.9%）であった。7 例（38.9%）は治験期間中に中程度の CYP3A 阻害薬を併用し，最も多かったものはフルコナゾール（5 例，27.8%），次いでイマチニブ（3 例，16.7%）であった。

1140 試験では，1146 試験と同様の用量調節基準を設けた。治験期間中に強力な CYP3A 阻害薬を併用した被験者の割合は，イブルチニブ群で 69.1%（65/94 例），プラセボ群で 64.6%（62/96 例）であった。最も多く使用された薬剤は，ポサコナゾール（イブルチニブ群 46.8%，プラセボ群 42.7%）であった。治験期間中に中程度の CYP3A 阻害薬が使用された被験者の割合は，イブルチニブ群で 31.9%（30/94 例），プラセボ群で 36.5%（35/96 例）であった。最も多く使用された薬剤は，フルコナゾール（イブルチニブ群 20.2%，プラセボ群 24.0%）であった。本試験では，イブルチニブの曝露量は，中程度以上の CYP3A 阻害薬を併用しなかった被験者と併用した被験者で同程度であった【2.7.2.3.2.1(2)】。

本剤の注目すべき有害事象（出血事象，心房細動，血球減少症，肝機能異常及び感染症）を安全性の指標として，1129 試験，GVH3001 試験及び 1140 試験のデータを用いて曝露量－安全性関係を検討した結果，いずれの安全性の指標についても曝露量と事象発現との関連は見られなかった【2.7.2.2.2】。

また，いずれの試験においてもイブルチニブ投与の安全性プロファイルは許容可能であった。

以上より，CYP3A 阻害薬併用時のイブルチニブの用量調節基準を用いたときの曝露量において，cGVHD 患者の安全性プロファイルは許容可能であると考えられる。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

2.7.4.5.4.1 生殖能を有する者への使用

動物実験で胚致死作用及び催奇形性が認められているため，イブルチニブの投与中及び投与終了後適切な期間は妊娠を避けるべきである。女性ではイブルチニブが体内から消失する期間を考慮し 1 カ月間，男性では一般的な精子への影響を考慮し 3 カ月間，避妊するべきである。

2.7.4.5.4.2 妊娠及び催奇形性

妊婦を対象としたイブルチニブの臨床試験は実施されていない。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。

妊娠ラットで，着床後胚損失率の増加，心血管系の奇形及び胎児の体重減少への影響が示唆された。また，妊娠ウサギで，着床後胚損失率の増加及び胎児の骨格異常（胸骨分節の癒合）への影響が示唆された。

2.7.4.5.4.3 授乳時の使用

イブルチニブ及び代謝物の乳汁中への移行は不明である。乳汁中へ移行する薬剤は多く，授乳婦にイブルチニブを投与すること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避けるべきである。

2.7.4.5.4.4 妊孕性

イブルチニブが妊孕性及び生殖能に及ぼす影響について，ラットを用いて試験を実施した。その結果，イブルチニブは試験された最大経口用量 100 mg/kg/日（ヒトでの 16 mg/kg/日に相当）までの用量で，雌雄ラットの妊孕性又は生殖能に影響を及ぼさなかった。

2.7.4.5.5 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。再発性 B 細胞腫瘍患者を対象とした用量漸増第 I 相試験（PCYC-04753 試験）では，最大耐量に到達しなかった。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 PCYC-04753 試験の 12.5 mg/kg であり，1 日量に換算するとおよそ 1400 mg/日である。PCI-32765CLL1007 試験で健康成人に 1680 mg/日が投与され，Grade 4 の肝酵素上昇（アラニンアミノトランスフェラーゼ及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ）が 1 例に認められた。イブルチニブに特異的な解毒剤はない。推奨用量を超える量のイブルチニブを摂取した患者に対しては，よく観察し，対症療法を行うべきである。

2.7.4.5.6 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剤であり，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。イブルチニブの乱用を評価する臨床試験は実施していない。イブルチニブの臨床試験に参加した被験者で，薬物乱用，誤用又は依存性は報告されていない。

2.7.4.5.7 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。イブルチニブの最終投与後に報告された有害事象のうち，離脱症状に該当する事象は報告されていない。

2.7.4.5.8 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

イブルチニブを投与された一部の患者で，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。

2.7.4.6 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，定期的ベネフィット・リスク評価報告（PBRER）／市販医薬品に関する定期的安全性最新報告（PSUR）第 9 報のデータベースロック（2020 年 11 月 12 日）時点で，日本を含め，米国，欧州等の 102 カ国で承認されている。

国際誕生日から 2020 年 11 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【5.3.6.3】に示す。有害事象は MedDRA/J：version 23.1 を用いて読み替えた。PBRER/PSUR 第 7 報～第 9 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 PBRER/PSUR 第 7 報～第 9 報

(1) PBRER/PSUR 第 7 報（期間：2017 年 11 月 13 日～2018 年 11 月 12 日）

2018 年 11 月 12 日までの累計で，およそ 4,604 人が臨床試験でイブルチニブを投与された。2018 年 10 月 31 日までの累計出荷量（18,502,620,850 mg）に基づく市販後のイブルチニブの推定曝露は 116,130 人年であった。また，PBRER/PSUR 第 6 報からの期間（2017 年 11 月 1 日～2018 年 10 月 31 日）の出荷量（7,128,102,170 mg）に基づく市販後のイブルチニブの推定曝露は 45,604 人年であった。イブルチニブの安全性プロファイルは PBRER/PSUR 第 6 報までと同様，良好であった。

(2) PBRER/PSUR 第 8 報（期間：2018 年 11 月 13 日～2019 年 11 月 12 日）

2019 年 11 月 12 日までの累計で，およそ 4,912 人が臨床試験でイブルチニブを投与された。2019 年 10 月 31 日までの累計出荷量（28,035,369,775 mg）に基づく市販後のイブルチニブの推定曝露は 177,609 人年であった。また，PBRER/PSUR 第 7 報からの期間（2018 年 11 月 1 日～2019 年 10 月 31 日）の出荷量（9,533,265,245 mg）に基づく市販後のイブルチニブの推定曝露は 61,481 人年であった。イブルチニブの安全性プロファイルは引き続き良好であった。

(3) PBRER/PSUR 第 9 報（期間：2019 年 11 月 13 日～2020 年 11 月 12 日）

2020 年 11 月 12 日までの累計で，およそ 5,447 人が臨床試験でイブルチニブを投与された。2020 年 10 月 31 日までの累計出荷量（39,723,797,296 mg）に基づく市販後のイブルチニブの推定曝露は 252,101 人年であった。また，PBRER/PSUR 第 8 報からの期間（2019 年 11 月 1 日～2020 年 10 月 31 日）の出荷量（11,688,909,751 mg）に基づく市販後のイブルチニブの推定曝露は 76,927 人年であった。イブルチニブの安全性プロファイルは引き続き良好であった。

参考文献

1） Miklos D, Cutler CS, Arora M, Waller EK, Jagasia M, Pusic I, et al. Ibrutinib for chronic graft-versus-host disease after failure of prior therapy. Blood. 2017 Nov 23;130(21):2243-50.

2.7.4.7 付録

表 2.7.4-付録-1 Listing of Study Drug Administration; All-treated population (Study PCYC-1129-CA)

表 2.7.4-付録-2 Listing of Study Drug Administration; Safety Analysis Population (Study PCYC-1146-IM)

表 2.7.4-付録-3 Subject Demographics; All Treated Population (Study PCYC-1129-CA)

表 2.7.4-付録-4 Baseline Disease Characteristics; All Treated Population (Study PCYC-1129-CA)

表 2.7.4-付録-5 Summary of Demographics and Baseline Characteristics; All Treated Analysis Set (Study 54179060GVH3001)

表 2.7.4-付録-6 Baseline Disease Characteristics; All Treated Analysis Set (Study 54179060GVH3001)

表 2.7.4-付録-7 Subject Demographics; Safety Analysis Population (Study PCYC-1146-IM)

表 2.7.4-付録-8 Baseline Characteristics; Safety Analysis Population (Study PCYC-1146-IM)

表 2.7.4-付録-9 Summary of Baseline characteristics; Safety Analysis Population (Study PCYC-1146-IM)

表 2.7.4-付録-10 Subject Demographics; ITT Population (Study PCYC-1140-IM)

表 2.7.4-付録-11 Baseline Characteristics; ITT Population (Study PCYC-1140-IM)

表 2.7.4-付録-12 List of All Fatal Events; All Treated Population (Study PCYC-1129-CA)

表 2.7.4-付録-13 Listing of Treatment-emergent Adverse Events Leading to Death; Safety Analysis Set (Study 54179060GVH3001)

表 2.7.4-付録-14 Listing of Serious Treatment-emergent Adverse Events; All-treated population (Study PCYC-1129-CA)

表 2.7.4-付録-15 Listing of Serious Treatment-emergent Adverse Events; Safety Analysis Set (Study 54179060GVH3001)

表 2.7.4-付録-16 Number of Subjects With Serious Treatment-emergent Adverse Events Toxicity All Grade, Grade 3 or higher by System Organ Class and Preferred Term; Safety Analysis Population (Study PCYC-1146-IM)

表 2.7.4-付録-17 Listing of Serious Treatment-emergent Adverse Events; Safety Analysis Population (Study PCYC-1146-IM)

表 2.7.4-付録-18 Number of Subjects With Treatment-emergent Adverse Events Leading to Ibrutinib discontinuation Toxicity All Grade, Grade 3 or higher by System Organ Class and Preferred Term; Safety Analysis Population (Study PCYC-1146-IM)

表 2.7.4-付録-19 Number of subjects With Treatment-emergent Adverse Events leading to study drug reduction by System Organ Class and Preferred Term; All-treated population (Study PCYC-1129-CA)

表 2.7.4-付録-20 Number of Subjects with Treatment-emergent Adverse Events Leading to Dose Reduction Toxicity All Grade, Grade 3 or higher by System Organ Class and Preferred Term; Safety Analysis Population (Study PCYC-1146-IM)

表 2.7.4-付録-21 Number of Subjects with Hypersensitivity Events by Preferred Term; All-treated population (Study PCYC-1129-CA)

表 2.7.4-付録-22 Number of Subjects with Hypersensitivity Events by Preferred Term; Safety Analysis Population (Study PCYC-1146-IM)

表 2.7.4-付録-23 Number of Subjects with Hypersensitivity Events by Preferred Term; Safety Analysis Set (Study PCYC-1140-IM)

表 2.7.4-付録-24 Number of Subjects with Other Malignancies by Preferred Term; All-treated population (Study PCYC-1129-CA)

表 2.7.4-付録-25 Number of Subjects with Cardiac Arrhythmia Events by Preferred Term; All-treated population (Study PCYC-1129-CA)

表 2.7.4-付録-26 Number of Subjects with Hypertension Events by Preferred Term; All-treated population (Study PCYC-1129-CA)

表 2.7.4-付録-27 Number of Subjects with Ischemic stroke by Preferred Term; All-treated population (Study PCYC-1129-CA)

表 2.7.4-付録-28 Number of Subjects With Ischemic Stroke by Preferred Term; Safety Analysis Set (Study 54179060GVH3001)

表 2.7.4-付録-29 Number of Subjects with Severe Cutaneous Adverse Reaction by Preferred Term; Safety Analysis Population (Study PCYC-1146-IM)

表 2.7.4-付録-30 Number of Subjects with Severe Cutaneous Adverse Reaction by Preferred Term; Safety Analysis Set (Study PCYC-1140-IM)

表 2.7.4-付録-31 Number of Subjects with Drug-related Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term; Safety Analysis Set (Study 54179060GVH3001 and PCYC-1129-CA)

表 2.7.4-付録-1 Listing of Study Drug Administration; All-treated population (Study PCYC-1129-CA)

Subject ID	Age (years)/ Sex/Race	Prescribed Dose Level (mg)	Formulation/Route	Start Date	Study Day[a] of Start Date	End Date	Study Day[a] of End Date	Dose Adjustment	Reason for Adjustment
[redacted]	5[redacted] / M/ White	420	CAPSULE/ORAL	[redacted]20[redacted]	1	[redacted]20[redacted]	8	No	
		0	CAPSULE/ORAL	[redacted]20[redacted]	9	[redacted]20[redacted]	11	Yes	ADVERSE EVENT
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]20[redacted]	12	[redacted]20[redacted]	28	No	
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]20[redacted]	29	[redacted]20[redacted]	56	No	
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]20[redacted]	57	[redacted]20[redacted]	84	No	
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]20[redacted]	85	[redacted]20[redacted]	109	No	
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]20[redacted]	110	[redacted]20[redacted]	125	No	
		0	CAPSULE/ORAL	[redacted]20[redacted]	126	[redacted]20[redacted]	126	Yes	SUBJECT ERROR
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]20[redacted]	127	[redacted]20[redacted]	130	No	
		0	CAPSULE/ORAL	[redacted]20[redacted]	131	[redacted]20[redacted]	137	Yes	PERI-OPERATIVE HOLD
		0	CAPSULE/ORAL	[redacted]20[redacted]	138	[redacted]20[redacted]	146	Yes	OTHER
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]20[redacted]	147	[redacted]20[redacted]	153	Yes	ADVERSE EVENT
[redacted]	6[redacted] / M/ White	420	CAPSULE/ORAL	[redacted]20[redacted]	1	[redacted]20[redacted]	7	No	
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]20[redacted]	8	[redacted]20[redacted]	29	No	
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]20[redacted]	30	[redacted]20[redacted]	60	No	
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]20[redacted]	61	[redacted]20[redacted]	87	No	
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]20[redacted]	88	[redacted]20[redacted]	115	No	
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]20[redacted]	116	[redacted]20[redacted]	143	No	
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]20[redacted]	144	[redacted]20[redacted]	171	No	
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]20[redacted]	172	[redacted]20[redacted]	255	No	
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]20[redacted]	256	[redacted]20[redacted]	339	No	
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]20[redacted]	340	[redacted]20[redacted]	368	No	
		280	CAPSULE/ORAL	[redacted]20[redacted]	369	[redacted]20[redacted]	369	Yes	OTHER
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]20[redacted]	370	[redacted]20[redacted]	403	No	
[redacted]	6[redacted] / M/ White	420	CAPSULE/ORAL	[redacted]20[redacted]	1	[redacted]20[redacted]	7	No	
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]20[redacted]	8	[redacted]20[redacted]	29	No	
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]20[redacted]	30	[redacted]20[redacted]	34	No	
		0	CAPSULE/ORAL	[redacted]20[redacted]	35	[redacted]20[redacted]	35	Yes	SUBJECT ERROR
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]20[redacted]	36	[redacted]20[redacted]	57	No	
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]20[redacted]	58	[redacted]20[redacted]	85	No	
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]20[redacted]	86	[redacted]20[redacted]	111	No	
		0	CAPSULE/ORAL	[redacted]20[redacted]	112	[redacted]20[redacted]	112	Yes	SUBJECT ERROR
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]20[redacted]	113	[redacted]20[redacted]	113	No	
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]20[redacted]	114	[redacted]20[redacted]	141	No	
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]20[redacted]	142	[redacted]20[redacted]	142	No	
		0	CAPSULE/ORAL	[redacted]20[redacted]	143	[redacted]20[redacted]	143	Yes	SUBJECT ERROR
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]20[redacted]	144	[redacted]20[redacted]	169	No	
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]20[redacted]	170	[redacted]20[redacted]	253	No	
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]20[redacted]	254	[redacted]20[redacted]	337	No	
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]20[redacted]	338	[redacted]20[redacted]	421	No	
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]20[redacted]	422	[redacted]20[redacted]	505	No	
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]20[redacted]	506	[redacted]20[redacted]	576	No	
[redacted]	6[redacted] / F/ White	420	CAPSULE/ORAL	[redacted]20[redacted]	1	[redacted]20[redacted]	28	No	

Subject ID	Age (years)/ Sex/Race	Prescribed Dose Level (mg)	Formulation/Route	Start Date	Study Day[a] of Start Date	End Date	Study Day[a] of End Date	Dose Adjustment	Reason for Adjustment
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	29	[redacted]	56	No	
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	57	[redacted]	83	No	
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	84	[redacted]	114	No	
		280	CAPSULE/ORAL	[redacted]	115	[redacted]	145	Yes	ADVERSE EVENT
		0	CAPSULE/ORAL	[redacted]	146	[redacted]	152	Yes	PERI-OPERATIVE HOLD
		280	CAPSULE/ORAL	[redacted]	153	[redacted]	163	No	
		0	CAPSULE/ORAL	[redacted]	164	[redacted]	170	Yes	PERI-OPERATIVE HOLD
		280	CAPSULE/ORAL	[redacted]	171	[redacted]	253	No	
		140	CAPSULE/ORAL	[redacted]	254	[redacted]	282	Yes	ADVERSE EVENT
		280	CAPSULE/ORAL	[redacted]	283	[redacted]	337	No	
		280	CAPSULE/ORAL	[redacted]	338	[redacted]	421	No	
		280	CAPSULE/ORAL	[redacted]	422	[redacted]	512	No	
		280	CAPSULE/ORAL	[redacted]	513	[redacted]	588	No	
		280	CAPSULE/ORAL	[redacted]	589	[redacted]	672	Yes	OTHER
[redacted]	[redacted] M/ White	420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	1	[redacted]	16	Yes	ADVERSE EVENT
[redacted]	[redacted] F/ Black or African American	420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	1	[redacted]	15	No	
		0	CAPSULE/ORAL	[redacted]	16	[redacted]	21	Yes	ADVERSE EVENT
		280	CAPSULE/ORAL	[redacted]	22	[redacted]	56	Yes	ADVERSE EVENT
		280	CAPSULE/ORAL	[redacted]	57	[redacted]	84	No	
		280	CAPSULE/ORAL	[redacted]	85	[redacted]	141	No	
		280	CAPSULE/ORAL	[redacted]	142	[redacted]	169	No	
		140	CAPSULE/ORAL	[redacted]	170	[redacted]	217	Yes	ADVERSE EVENT
		0	CAPSULE/ORAL	[redacted]	218	[redacted]	239	Yes	OTHER
		140	CAPSULE/ORAL	[redacted]	240	[redacted]	253	No	
		140	CAPSULE/ORAL	[redacted]	254	[redacted]	288	No	
		140	CAPSULE/ORAL	[redacted]	289	[redacted]	343	No	
		0	CAPSULE/ORAL	[redacted]	344	[redacted]	347	Yes	ADVERSE EVENT
		140	CAPSULE/ORAL	[redacted]	348	[redacted]	350	No	
		0	CAPSULE/ORAL	[redacted]	351	[redacted]	351	Yes	ADVERSE EVENT
[redacted]	[redacted] F/ White	420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	1	[redacted]	44	No	
		0	CAPSULE/ORAL	[redacted]	45	[redacted]	46	Yes	ADVERSE EVENT
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	47	[redacted]	56	Yes	ADVERSE EVENT
[redacted]	[redacted] F/ White	420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	1	[redacted]	32	No	
[redacted]	[redacted] M/ White	420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	1	[redacted]	28	No	
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	29	[redacted]	35	No	
		0	CAPSULE/ORAL	[redacted]	36	[redacted]	43	Yes	PERI-OPERATIVE HOLD
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	44	[redacted]	58	No	
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	59	[redacted]	83	No	
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	84	[redacted]	115	No	
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	116	[redacted]	143	No	
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	144	[redacted]	164	No	
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	165	[redacted]	213	No	
[redacted]	[redacted] F/ White	420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	1	[redacted]	28	No	

Subject ID	Age (years)/ Sex/Race	Prescribed Dose Level (mg)	Formulation/Route	Start Date	Study Day[a] of Start Date	End Date	Study Day[a] of End Date	Dose Adjustment	Reason for Adjustment
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	29	[redacted]	56	No	
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	57	[redacted]	73	Yes	PROGRESSIVE DISEASE
[redacted]	6[redacted]/ F/ White	420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	1	[redacted]	7	Yes	ADVERSE EVENT
	6[redacted]/ M/ White	420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	1	[redacted]	28	No	
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	29	[redacted]	58	No	
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	59	[redacted]	84	No	
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	85	[redacted]	98	No	
		0	CAPSULE/ORAL	[redacted]	99	[redacted]	112	Yes	ADVERSE EVENT
		280	CAPSULE/ORAL	[redacted]	113	[redacted]	125	Yes	ADVERSE EVENT
[redacted]	6[redacted]/ M/ White	420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	1	[redacted]	28	No	
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	29	[redacted]	56	No	
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	57	[redacted]	62	No	
		0	CAPSULE/ORAL	[redacted]	63	[redacted]	77	Yes	OTHER
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	78	[redacted]	85	No	
[redacted]	6[redacted]/ M/ White	420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	1	[redacted]	28	Yes	ADVERSE EVENT
	2[redacted]/ F/ White	420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	1	[redacted]	29	No	
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	30	[redacted]	58	No	
[redacted]	5[redacted]/ F/ White	420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	1	[redacted]	57	No	
		0	CAPSULE/ORAL	[redacted]	58	[redacted]	70	Yes	ADVERSE EVENT
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	71	[redacted]	83	No	
		280	CAPSULE/ORAL	[redacted]	84	[redacted]	84	Yes	PROGRESSIVE DISEASE
[redacted]	4[redacted]/ F/ White	420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	1	[redacted]	16	No	
		0	CAPSULE/ORAL	[redacted]	17	[redacted]	17	Yes	SUBJECT ERROR
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	18	[redacted]	29	No	
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	30	[redacted]	64	No	
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	65	[redacted]	92	No	
		0	CAPSULE/ORAL	[redacted]	93	[redacted]	107	Yes	ADVERSE EVENT
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	108	[redacted]	142	No	
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	143	[redacted]	172	No	
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	173	[redacted]	202	No	
		0	CAPSULE/ORAL	[redacted]	203	[redacted]	221	Yes	OTHER
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	222	[redacted]	302	No	
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	303	[redacted]	358	No	
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	359	[redacted]	426	No	
		0	CAPSULE/ORAL	[redacted]	427	[redacted]	430	Yes	ADVERSE EVENT
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	431	[redacted]	449	No	
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	450	[redacted]	474	No	
		0	CAPSULE/ORAL	[redacted]	475	[redacted]	477	Yes	ADVERSE EVENT
		280	CAPSULE/ORAL	[redacted]	478	[redacted]	535	Yes	ADVERSE EVENT
[redacted]	2[redacted]/ M/ White	420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	1	[redacted]	9	No	
		0	CAPSULE/ORAL	[redacted]	10	[redacted]	29	Yes	ADVERSE EVENT
		280	CAPSULE/ORAL	[redacted]	30	[redacted]	40	Yes	ADVERSE EVENT
[redacted]	4[redacted]/ F/ White	420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	1	[redacted]	29	No	
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	30	[redacted]	37	No	
		0	CAPSULE/ORAL	[redacted]	38	[redacted]	38	Yes	SUBJECT ERROR

Subject ID	Age (years)/ Sex/Race	Prescribed Dose Level (mg)	Formulation/Route	Start Date	Study Day[a] of Start Date	End Date	Study Day[a] of End Date	Dose Adjustment	Reason for Adjustment
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	39	[redacted]	46	No	
		0	CAPSULE/ORAL	[redacted]	47	[redacted]	47	Yes	SUBJECT ERROR
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	48	[redacted]	58	No	
		0	CAPSULE/ORAL	[redacted]	59	[redacted]	77	Yes	ADVERSE EVENT
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	78	[redacted]	106	No	
[redacted]	5[redacted]/ F/ White	420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	1	[redacted]	22	Yes	ADVERSE EVENT
	3[redacted]/ M/ White	420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	1	[redacted]	1	No	
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	2	[redacted]	7	No	
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	8	[redacted]	28	No	
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	29	[redacted]	49	No	
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	50	[redacted]	113	No	
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	114	[redacted]	141	Yes	OTHER
[redacted]	2[redacted]/ F/ White	420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	1	[redacted]	1	No	
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	2	[redacted]	7	No	
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	8	[redacted]	17	No	
		0	CAPSULE/ORAL	[redacted]	18	[redacted]	18	Yes	SUBJECT ERROR
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	19	[redacted]	19	No	
		0	CAPSULE/ORAL	[redacted]	20	[redacted]	20	Yes	SUBJECT ERROR
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	21	[redacted]	25	No	
		0	CAPSULE/ORAL	[redacted]	26	[redacted]	26	Yes	SUBJECT ERROR
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	27	[redacted]	28	Yes	OTHER
[redacted]	6[redacted]/ M/ White	420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	1	[redacted]	1	No	
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	2	[redacted]	30	No	
		280	CAPSULE/ORAL	[redacted]	31	[redacted]	31	Yes	ADVERSE EVENT
[redacted]	5[redacted]/ F/ White	420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	1	[redacted]	35	No	
		0	CAPSULE/ORAL	[redacted]	36	[redacted]	126	Yes	ADVERSE EVENT
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	127	[redacted]	154	No	
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	155	[redacted]	182	No	
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	183	[redacted]	210	No	
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	211	[redacted]	240	No	
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	241	[redacted]	267	No	
		0	CAPSULE/ORAL	[redacted]	268	[redacted]	268	Yes	OTHER
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	269	[redacted]	294	No	
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	295	[redacted]	378	No	
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	379	[redacted]	462	No	
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	463	[redacted]	546	No	
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	547	[redacted]	557	No	
		0	CAPSULE/ORAL	[redacted]	558	[redacted]	558	Yes	OTHER
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	559	[redacted]	583	No	
		0	CAPSULE/ORAL	[redacted]	584	[redacted]	584	Yes	OTHER
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	585	[redacted]	626	No	
		0	CAPSULE/ORAL	[redacted]	627	[redacted]	627	Yes	OTHER
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	628	[redacted]	641	No	
		0	CAPSULE/ORAL	[redacted]	642	[redacted]	642	Yes	OTHER
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	643	[redacted]	695	No	

Subject ID	Age (years)/ Sex/Race	Prescribed Dose Level (mg)	Formulation/Route	Start Date	Study Day[a] of Start Date	End Date	Study Day[a] of End Date	Dose Adjustment	Reason for Adjustment
		0	CAPSULE/ORAL	[redacted]	696	[redacted]	696	Yes	OTHER
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	697	[redacted]	744	No	
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	745	[redacted]	770	No	
		0	CAPSULE/ORAL	[redacted]	771	[redacted]	772	Yes	OTHER
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	773	[redacted]	797	No	
		0	CAPSULE/ORAL	[redacted]	798	[redacted]	798	Yes	OTHER
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	799	[redacted]	829	No	
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	830	[redacted]	860	No	
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	861	[redacted]	865	No	
		0	CAPSULE/ORAL	[redacted]	866	[redacted]	866	Yes	OTHER
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	867	[redacted]	883	No	
[redacted]	5[redacted]/ M/ White	420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	1	[redacted]	1	No	
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	2	[redacted]	13	No	
		0	CAPSULE/ORAL	[redacted]	14	[redacted]	15	Yes	ADVERSE EVENT
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	16	[redacted]	28	No	
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	29	[redacted]	57	No	
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	58	[redacted]	84	No	
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	85	[redacted]	112	No	
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	113	[redacted]	140	No	
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	141	[redacted]	168	No	
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	169	[redacted]	197	No	
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	198	[redacted]	252	No	
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	253	[redacted]	308	No	
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	309	[redacted]	420	No	
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	421	[redacted]	504	No	
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	505	[redacted]	588	No	
		0	CAPSULE/ORAL	[redacted]	589	[redacted]	679	Yes	CGVHD RESOLUTION
		0	CAPSULE/ORAL	[redacted]	680	[redacted]	858	Yes	CGVHD RESOLUTION
[redacted]	5[redacted]/ M/ White	420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	1	[redacted]	28	No	
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	29	[redacted]	56	No	
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	57	[redacted]	84	No	
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	85	[redacted]	85	No	
		0	CAPSULE/ORAL	[redacted]	86	[redacted]	87	Yes	OTHER
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	88	[redacted]	140	No	
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	141	[redacted]	169	No	
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	170	[redacted]	197	No	
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	198	[redacted]	227	No	
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	228	[redacted]	255	No	
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	256	[redacted]	336	No	
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	337	[redacted]	416	No	
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	417	[redacted]	504	No	
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	505	[redacted]	566	No	
		140	CAPSULE/ORAL	[redacted]	567	[redacted]	567	Yes	OTHER
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	568	[redacted]	647	No	
[redacted]	2[redacted]/ F/ White	420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	1	[redacted]	7	No	

Subject ID	Age (years)/ Sex/Race	Prescribed Dose Level (mg)	Formulation/Route	Start Date	Study Day[a] of Start Date	End Date	Study Day[a] of End Date	Dose Adjustment	Reason for Adjustment
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	8	[redacted]	29	No	
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	30	[redacted]	57	No	
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	58	[redacted]	85	No	
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	86	[redacted]	114	No	
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	115	[redacted]	141	No	
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	142	[redacted]	173	No	
[redacted]	6[redacted]/ M/ White	420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	1	[redacted]	30	No	
		280	CAPSULE/ORAL	[redacted]	31	[redacted]	31	Yes	OTHER
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	32	[redacted]	59	No	
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	60	[redacted]	87	No	
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	88	[redacted]	115	No	
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	116	[redacted]	143	No	
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	144	[redacted]	171	No	
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	172	[redacted]	255	No	
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	256	[redacted]	339	No	
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	340	[redacted]	423	No	
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	424	[redacted]	507	No	
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	508	[redacted]	585	No	
		0	CAPSULE/ORAL	[redacted]	586	[redacted]	613	Yes	ADVERSE EVENT
		280	CAPSULE/ORAL	[redacted]	614	[redacted]	669	Yes	ADVERSE EVENT
		280	CAPSULE/ORAL	[redacted]	670	[redacted]	731	No	
		280	CAPSULE/ORAL	[redacted]	732	[redacted]	746	No	
		0	CAPSULE/ORAL	[redacted]	747	[redacted]	756	Yes	OTHER
		280	CAPSULE/ORAL	[redacted]	757	[redacted]	843	No	
		280	CAPSULE/ORAL	[redacted]	844	[redacted]	920	No	
		0	CAPSULE/ORAL	[redacted]	921	[redacted]	1004	Yes	CGVHD RESOLUTION
		0	CAPSULE/ORAL	[redacted]	1005	[redacted]	1095	Yes	CGVHD RESOLUTION
		0	CAPSULE/ORAL	[redacted]	1096	[redacted]	1117	Yes	CGVHD RESOLUTION
[redacted]	5[redacted]/ M/ White	420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	1	[redacted]	30	No	
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	31	[redacted]	58	No	
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	59	[redacted]	86	No	
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	87	[redacted]	115	No	
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	116	[redacted]	116	No	
		0	CAPSULE/ORAL	[redacted]	117	[redacted]	137	Yes	ADVERSE EVENT
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	138	[redacted]	142	No	
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	143	[redacted]	154	No	
		0	CAPSULE/ORAL	[redacted]	155	[redacted]	170	Yes	ADVERSE EVENT
		0	CAPSULE/ORAL	[redacted]	171	[redacted]	181	Yes	ADVERSE EVENT
		280	CAPSULE/ORAL	[redacted]	182	[redacted]	254	Yes	ADVERSE EVENT
		280	CAPSULE/ORAL	[redacted]	255	[redacted]	338	No	
		280	CAPSULE/ORAL	[redacted]	339	[redacted]	422	No	
		280	CAPSULE/ORAL	[redacted]	423	[redacted]	432	No	
		0	CAPSULE/ORAL	[redacted]	433	[redacted]	439	Yes	PERI-OPERATIVE HOLD
		280	CAPSULE/ORAL	[redacted]	440	[redacted]	484	No	
		0	CAPSULE/ORAL	[redacted]	485	[redacted]	506	Yes	ADVERSE EVENT

Subject ID	Age (years)/ Sex/Race	Prescribed Dose Level (mg)	Formulation/Route	Start Date	Study Day[a] of Start Date	End Date	Study Day[a] of End Date	Dose Adjustment	Reason for Adjustment
		0	CAPSULE/ORAL	[redacted]	507	[redacted]	511	Yes	PERI-OPERATIVE HOLD
		0	CAPSULE/ORAL	[redacted]	512	[redacted]	546	Yes	ADVERSE EVENT
		0	CAPSULE/ORAL	[redacted]	547	[redacted]	559	Yes	ADVERSE EVENT
		0	CAPSULE/ORAL	[redacted]	560	[redacted]	597	Yes	PERI-OPERATIVE HOLD
		0	CAPSULE/ORAL	[redacted]	598	[redacted]	654	Yes	OTHER
		0	CAPSULE/ORAL	[redacted]	655	[redacted]	737	Yes	OTHER
		0	CAPSULE/ORAL	[redacted]	738	[redacted]	772	Yes	OTHER
		140	CAPSULE/ORAL	[redacted]	773	[redacted]	808	Yes	OTHER
		140	CAPSULE/ORAL	[redacted]	809	[redacted]	843	No	
		140	CAPSULE/ORAL	[redacted]	844	[redacted]	913	No	
		140	CAPSULE/ORAL	[redacted]	914	[redacted]	983	No	
		140	CAPSULE/ORAL	[redacted]	984	[redacted]	1004	No	
		0	CAPSULE/ORAL	[redacted]	1005	[redacted]	1013	Yes	PERI-OPERATIVE HOLD
		140	CAPSULE/ORAL	[redacted]	1014	[redacted]	1067	No	
		140	CAPSULE/ORAL	[redacted]	1068	[redacted]	1116	No	
[redacted]	3[redacted]/ M/ Subject Decline To Answer	420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	1	[redacted]	30	No	
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	31	[redacted]	59	No	
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	60	[redacted]	87	No	
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	88	[redacted]	115	No	
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	116	[redacted]	151	No	
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	152	[redacted]	165	No	
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	166	[redacted]	256	No	
		280	CAPSULE/ORAL	[redacted]	257	[redacted]	289	Yes	ADVERSE EVENT
		0	CAPSULE/ORAL	[redacted]	290	[redacted]	294	Yes	PERI-OPERATIVE HOLD
		280	CAPSULE/ORAL	[redacted]	295	[redacted]	317	No	
		0	CAPSULE/ORAL	[redacted]	318	[redacted]	322	Yes	PERI-OPERATIVE HOLD
		280	CAPSULE/ORAL	[redacted]	323	[redacted]	339	No	
		280	CAPSULE/ORAL	[redacted]	340	[redacted]	352	No	
		0	CAPSULE/ORAL	[redacted]	353	[redacted]	357	Yes	PERI-OPERATIVE HOLD
		280	CAPSULE/ORAL	[redacted]	358	[redacted]	401	No	
		0	CAPSULE/ORAL	[redacted]	402	[redacted]	406	Yes	PERI-OPERATIVE HOLD
		280	CAPSULE/ORAL	[redacted]	407	[redacted]	417	No	
		280	CAPSULE/ORAL	[redacted]	418	[redacted]	422	No	
		0	CAPSULE/ORAL	[redacted]	423	[redacted]	427	Yes	PERI-OPERATIVE HOLD
		280	CAPSULE/ORAL	[redacted]	428	[redacted]	456	No	
		0	CAPSULE/ORAL	[redacted]	457	[redacted]	464	Yes	PERI-OPERATIVE HOLD
		280	CAPSULE/ORAL	[redacted]	465	[redacted]	491	No	
		0	CAPSULE/ORAL	[redacted]	492	[redacted]	498	Yes	PERI-OPERATIVE HOLD
		280	CAPSULE/ORAL	[redacted]	499	[redacted]	533	No	
		0	CAPSULE/ORAL	[redacted]	534	[redacted]	540	Yes	PERI-OPERATIVE HOLD
		280	CAPSULE/ORAL	[redacted]	541	[redacted]	561	No	
		0	CAPSULE/ORAL	[redacted]	562	[redacted]	568	Yes	PERI-OPERATIVE HOLD

Subject ID	Age (years)/ Sex/Race	Prescribed Dose Level (mg)	Formulation/Route	Start Date	Study Day[a] of Start Date	End Date	Study Day[a] of End Date	Dose Adjustment	Reason for Adjustment
		280	CAPSULE/ORAL	[redacted]	569	[redacted]	585	No	
		280	CAPSULE/ORAL	[redacted]	586	[redacted]	601	No	
		0	CAPSULE/ORAL	[redacted]	602	[redacted]	611	Yes	PERI-OPERATIVE HOLD
		280	CAPSULE/ORAL	[redacted]	612	[redacted]	636	No	
		0	CAPSULE/ORAL	[redacted]	637	[redacted]	647	Yes	PERI-OPERATIVE HOLD
		280	CAPSULE/ORAL	[redacted]	648	[redacted]	678	No	
		0	CAPSULE/ORAL	[redacted]	679	[redacted]	689	Yes	PERI-OPERATIVE HOLD
		280	CAPSULE/ORAL	[redacted]	690	[redacted]	713	No	
		0	CAPSULE/ORAL	[redacted]	714	[redacted]	724	Yes	PERI-OPERATIVE HOLD
		280	CAPSULE/ORAL	[redacted]	725	[redacted]	748	No	
		0	CAPSULE/ORAL	[redacted]	749	[redacted]	759	Yes	PERI-OPERATIVE HOLD
		140	CAPSULE/ORAL	[redacted]	760	[redacted]	797	Yes	OTHER
		0	CAPSULE/ORAL	[redacted]	798	[redacted]	808	Yes	PERI-OPERATIVE HOLD
		140	CAPSULE/ORAL	[redacted]	809	[redacted]	830	No	
		0	CAPSULE/ORAL	[redacted]	831	[redacted]	913	Yes	CGVHD RESOLUTION
		0	CAPSULE/ORAL	[redacted]	914	[redacted]	1011	Yes	CGVHD RESOLUTION
		0	CAPSULE/ORAL	[redacted]	1012	[redacted]	1096	Yes	CGVHD RESOLUTION
[redacted]	6[redacted]/ M/ White	420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	1	[redacted]	10	No	
		0	CAPSULE/ORAL	[redacted]	11	[redacted]	11	Yes	SUBJECT ERROR
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	12	[redacted]	23	No	
		0	CAPSULE/ORAL	[redacted]	24	[redacted]	24	Yes	SUBJECT ERROR
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	25	[redacted]	25	No	
		.	CAPSULE/ORAL	[redacted]	26	[redacted]	26	Yes	OTHER
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	27	[redacted]	27	No	
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	28	[redacted]	57	No	
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	58	[redacted]	76	Yes	OTHER
		0	CAPSULE/ORAL	[redacted]	77	[redacted]	104	Yes	ADVERSE EVENT
[redacted]	5[redacted]/ M/ White	420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	1	[redacted]	30	No	
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	31	[redacted]	57	No	
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	58	[redacted]	85	No	
		280	CAPSULE/ORAL	[redacted]	86	[redacted]	86	Yes	SUBJECT ERROR
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	87	[redacted]	92	No	
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	93	[redacted]	113	No	
		280	CAPSULE/ORAL	[redacted]	114	[redacted]	114	Yes	ADVERSE EVENT
		140	CAPSULE/ORAL	[redacted]	115	[redacted]	115	Yes	ADVERSE EVENT
		0	CAPSULE/ORAL	[redacted]	116	[redacted]	116	Yes	ADVERSE EVENT
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	117	[redacted]	122	Yes	OTHER
		0	CAPSULE/ORAL	[redacted]	123	[redacted]	128	Yes	ADVERSE EVENT
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	129	[redacted]	132	No	
		0	CAPSULE/ORAL	[redacted]	133	[redacted]	142	Yes	ADVERSE EVENT
		0	CAPSULE/ORAL	[redacted]	143	[redacted]	169	Yes	ADVERSE EVENT
		280	CAPSULE/ORAL	[redacted]	170	[redacted]	203	Yes	ADVERSE EVENT
		0	CAPSULE/ORAL	[redacted]	204	[redacted]	246	Yes	ADVERSE EVENT
		140	CAPSULE/ORAL	[redacted]	247	[redacted]	253	Yes	ADVERSE EVENT
[redacted]	3[redacted]/ M/ White	420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	1	[redacted]	28	No	

Subject ID	Age (years)/ Sex/Race	Prescribed Dose Level (mg)	Formulation/Route	Start Date	Study Day[a] of Start Date	End Date	Study Day[a] of End Date	Dose Adjustment	Reason for Adjustment
[redacted]	7[redacted]/ F/ White	420	CAPSULE/ORAL	[redacted]20[redacted]	29	[redacted]20[redacted]	43	Yes	ADVERSE EVENT
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]20[redacted]	1	[redacted]20[redacted]	30	No	
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]20[redacted]	31	[redacted]20[redacted]	58	No	
		280	CAPSULE/ORAL	[redacted]20[redacted]	59	[redacted]20[redacted]	86	Yes	ADVERSE EVENT
		280	CAPSULE/ORAL	[redacted]20[redacted]	87	[redacted]20[redacted]	114	No	
		280	CAPSULE/ORAL	[redacted]20[redacted]	115	[redacted]20[redacted]	150	No	
		280	CAPSULE/ORAL	[redacted]20[redacted]	151	[redacted]20[redacted]	170	Yes	PROGRESSIVE DISEASE
[redacted]	5[redacted]/ F/ White	420	CAPSULE/ORAL	[redacted]20[redacted]	1	[redacted]20[redacted]	12	No	
		0	CAPSULE/ORAL	[redacted]20[redacted]	13	[redacted]20[redacted]	13	Yes	ADVERSE EVENT
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]20[redacted]	14	[redacted]20[redacted]	30	No	
		0	CAPSULE/ORAL	[redacted]20[redacted]	31	[redacted]20[redacted]	36	Yes	ADVERSE EVENT
		280	CAPSULE/ORAL	[redacted]20[redacted]	37	[redacted]20[redacted]	46	Yes	ADVERSE EVENT
		0	CAPSULE/ORAL	[redacted]20[redacted]	47	[redacted]20[redacted]	47	Yes	ADVERSE EVENT
		280	CAPSULE/ORAL	[redacted]20[redacted]	48	[redacted]20[redacted]	58	No	
		280	CAPSULE/ORAL	[redacted]20[redacted]	59	[redacted]20[redacted]	84	No	
		280	CAPSULE/ORAL	[redacted]20[redacted]	85	[redacted]20[redacted]	114	No	
		280	CAPSULE/ORAL	[redacted]20[redacted]	115	[redacted]20[redacted]	116	No	
		0	CAPSULE/ORAL	[redacted]20[redacted]	117	[redacted]20[redacted]	130	Yes	PERI-OPERATIVE HOLD
		280	CAPSULE/ORAL	[redacted]20[redacted]	131	[redacted]20[redacted]	142	No	
		280	CAPSULE/ORAL	[redacted]20[redacted]	143	[redacted]20[redacted]	151	No	
		0	CAPSULE/ORAL	[redacted]20[redacted]	152	[redacted]20[redacted]	166	Yes	PERI-OPERATIVE HOLD
		280	CAPSULE/ORAL	[redacted]20[redacted]	167	[redacted]20[redacted]	170	No	
		280	CAPSULE/ORAL	[redacted]20[redacted]	171	[redacted]20[redacted]	248	No	
		280	CAPSULE/ORAL	[redacted]20[redacted]	249	[redacted]20[redacted]	332	No	
		0	CAPSULE/ORAL	[redacted]20[redacted]	333	[redacted]20[redacted]	334	Yes	SUBJECT ERROR
		280	CAPSULE/ORAL	[redacted]20[redacted]	335	[redacted]20[redacted]	423	No	
		0	CAPSULE/ORAL	[redacted]20[redacted]	424	[redacted]20[redacted]	479	Yes	OTHER
		140	CAPSULE/ORAL	[redacted]20[redacted]	480	[redacted]20[redacted]	507	Yes	ADVERSE EVENT
		140	CAPSULE/ORAL	[redacted]20[redacted]	508	[redacted]20[redacted]	525	No	
		0	CAPSULE/ORAL	[redacted]20[redacted]	526	[redacted]20[redacted]	526	Yes	SUBJECT ERROR
		140	CAPSULE/ORAL	[redacted]20[redacted]	527	[redacted]20[redacted]	557	No	
		0	CAPSULE/ORAL	[redacted]20[redacted]	558	[redacted]20[redacted]	558	Yes	SUBJECT ERROR
		140	CAPSULE/ORAL	[redacted]20[redacted]	559	[redacted]20[redacted]	562	No	
		0	CAPSULE/ORAL	[redacted]20[redacted]	563	[redacted]20[redacted]	563	Yes	SUBJECT ERROR
		140	CAPSULE/ORAL	[redacted]20[redacted]	564	[redacted]20[redacted]	564	No	
		0	CAPSULE/ORAL	[redacted]20[redacted]	565	[redacted]20[redacted]	565	Yes	SUBJECT ERROR
		140	CAPSULE/ORAL	[redacted]20[redacted]	566	[redacted]20[redacted]	570	No	
		0	CAPSULE/ORAL	[redacted]20[redacted]	571	[redacted]20[redacted]	571	Yes	SUBJECT ERROR
		140	CAPSULE/ORAL	[redacted]20[redacted]	572	[redacted]20[redacted]	572	No	
		0	CAPSULE/ORAL	[redacted]20[redacted]	573	[redacted]20[redacted]	573	Yes	SUBJECT ERROR
		140	CAPSULE/ORAL	[redacted]20[redacted]	574	[redacted]20[redacted]	575	No	
		0	CAPSULE/ORAL	[redacted]20[redacted]	576	[redacted]20[redacted]	577	Yes	SUBJECT ERROR
		140	CAPSULE/ORAL	[redacted]20[redacted]	578	[redacted]20[redacted]	578	No	
		0	CAPSULE/ORAL	[redacted]20[redacted]	579	[redacted]20[redacted]	580	Yes	SUBJECT ERROR
		140	CAPSULE/ORAL	[redacted]20[redacted]	581	[redacted]20[redacted]	598	No	

Subject ID	Age (years)/ Sex/Race	Prescribed Dose Level (mg)	Formulation/Route	Start Date	Study Day[a] of Start Date	End Date	Study Day[a] of End Date	Dose Adjustment	Reason for Adjustment
		0	CAPSULE/ORAL	[redacted]	599	[redacted]	703	Yes	CGVHD RESOLUTION
		0	CAPSULE/ORAL	[redacted]	704	[redacted]	759	Yes	CGVHD RESOLUTION
		0	CAPSULE/ORAL	[redacted]	760	[redacted]	844	Yes	CGVHD RESOLUTION
		0	CAPSULE/ORAL	[redacted]	845	[redacted]	845	Yes	CGVHD RESOLUTION
[redacted]	5[redacted]/ F/ White	420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	1	[redacted]	29	No	
		280	CAPSULE/ORAL	[redacted]	30	[redacted]	58	Yes	ADVERSE EVENT
		280	CAPSULE/ORAL	[redacted]	59	[redacted]	65	No	
		0	CAPSULE/ORAL	[redacted]	66	[redacted]	73	Yes	ADVERSE EVENT
		280	CAPSULE/ORAL	[redacted]	74	[redacted]	85	No	
		280	CAPSULE/ORAL	[redacted]	86	[redacted]	114	No	
		280	CAPSULE/ORAL	[redacted]	115	[redacted]	136	No	
		0	CAPSULE/ORAL	[redacted]	137	[redacted]	147	Yes	PERI-OPERATIVE HOLD
		280	CAPSULE/ORAL	[redacted]	148	[redacted]	170	No	
		280	CAPSULE/ORAL	[redacted]	171	[redacted]	254	No	
		280	CAPSULE/ORAL	[redacted]	255	[redacted]	299	No	
		0	CAPSULE/ORAL	[redacted]	300	[redacted]	306	Yes	PERI-OPERATIVE HOLD
		280	CAPSULE/ORAL	[redacted]	307	[redacted]	308	No	
[redacted]	2[redacted]/ M/ Asian	420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	1	[redacted]	29	No	
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	30	[redacted]	57	No	
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	58	[redacted]	85	No	
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	86	[redacted]	104	No	
		0	CAPSULE/ORAL	[redacted]	105	[redacted]	105	Yes	SUBJECT ERROR
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	106	[redacted]	113	No	
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	114	[redacted]	141	No	
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	142	[redacted]	169	No	
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	170	[redacted]	253	No	
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	254	[redacted]	337	No	
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	338	[redacted]	442	No	
		280	CAPSULE/ORAL	[redacted]	443	[redacted]	505	Yes	ADVERSE EVENT
		280	CAPSULE/ORAL	[redacted]	506	[redacted]	562	No	
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	563	[redacted]	590	Yes	OTHER
		280	CAPSULE/ORAL	[redacted]	591	[redacted]	598	Yes	ADVERSE EVENT
[redacted]	1[redacted]/ F/ White	420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	1	[redacted]	9	No	
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	10	[redacted]	27	No	
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	28	[redacted]	56	No	
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	57	[redacted]	84	No	
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	85	[redacted]	104	No	
		0	CAPSULE/ORAL	[redacted]	105	[redacted]	126	Yes	ADVERSE EVENT
		140	CAPSULE/ORAL	[redacted]	127	[redacted]	139	Yes	ADVERSE EVENT
		280	CAPSULE/ORAL	[redacted]	140	[redacted]	142	Yes	SUBJECT ERROR
		140	CAPSULE/ORAL	[redacted]	143	[redacted]	146	Yes	OTHER
		0	CAPSULE/ORAL	[redacted]	147	[redacted]	149	Yes	ADVERSE EVENT
		140	CAPSULE/ORAL	[redacted]	150	[redacted]	167	Yes	ADVERSE EVENT
		140	CAPSULE/ORAL	[redacted]	168	[redacted]	211	No	
		0	CAPSULE/ORAL	[redacted]	212	[redacted]	213	Yes	SUBJECT ERROR

Subject ID	Age (years)/ Sex/Race	Prescribed Dose Level (mg)	Formulation/Route	Start Date	Study Day[a] of Start Date	End Date	Study Day[a] of End Date	Dose Adjustment	Reason for Adjustment
		140	CAPSULE/ORAL	[redacted]	214	[redacted]	257	No	
		140	CAPSULE/ORAL	[redacted]	258	[redacted]	266	Yes	ADVERSE EVENT
[redacted]	7[redacted]/ F/ White	420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	1	[redacted]	28	No	
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	29	[redacted]	54	Yes	ADVERSE EVENT
[redacted]	5[redacted]/ F/ White	420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	1	[redacted]	22	No	
		0	CAPSULE/ORAL	[redacted]	23	[redacted]	33	Yes	ADVERSE EVENT
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	34	[redacted]	35	No	
		0	CAPSULE/ORAL	[redacted]	36	[redacted]	36	Yes	ADVERSE EVENT
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	37	[redacted]	49	Yes	PROGRESSIVE DISEASE
[redacted]	4[redacted]/ M/ White	420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	1	[redacted]	11	No	
		0	CAPSULE/ORAL	[redacted]	12	[redacted]	12	Yes	SUBJECT ERROR
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	13	[redacted]	28	No	
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	29	[redacted]	56	No	
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	57	[redacted]	85	Yes	ADVERSE EVENT
[redacted]	3[redacted]/ M/ White	420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	1	[redacted]	9	No	
		0	CAPSULE/ORAL	[redacted]	10	[redacted]	10	Yes	ADVERSE EVENT
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	11	[redacted]	28	No	
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	29	[redacted]	35	No	
		0	CAPSULE/ORAL	[redacted]	36	[redacted]	36	Yes	SUBJECT ERROR
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	37	[redacted]	56	No	
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	57	[redacted]	71	No	
		0	CAPSULE/ORAL	[redacted]	72	[redacted]	72	Yes	SUBJECT ERROR
		420	CAPSULE/ORAL	[redacted]	73	[redacted]	87	Yes	OTHER

[a]Study day is relative to the date of first dose of study agent.

表 2.7.4-付録-2 Listing of Study Drug Administration; Safety Analysis Population (Study PCYC-1146-IM)

Subject ID	Age (years)/ Sex/Race	Visit	Prescribed Dose Level (mg)	Dose (mg)	Formulation/Frequency/ Route	Start Date	Study Day[a] of Start Date	End Date	Study Day[a] of End Date	Dose Adjustment	Reason for Adjustment
[redacted]	1[redacted] / F/ Multiple	WEEK 1 DAY 1	280	280	TABLET/QD/ORAL	[redacted]20[redacted]	1	[redacted]20[redacted]	1	Yes	START OR STOP OF CYP INHIBITOR
		WEEK 1 DAY 1	280	280	TABLET/QD/ORAL	[redacted]20[redacted]	2	[redacted]20[redacted]	15	No	
		WEEK 3 DAY 1	280	280	TABLET/QD/ORAL	[redacted]20[redacted]	16	[redacted]20[redacted]	28	No	
		WEEK 5 DAY 1	280	280	TABLET/QD/ORAL	[redacted]20[redacted]	29	[redacted]20[redacted]	56	No	
		WEEK 9 DAY 1	280	280	TABLET/QD/ORAL	[redacted]20[redacted]	57	[redacted]20[redacted]	57	No	
		WEEK 9 DAY 1	280	280	TABLET/QD/ORAL	[redacted]20[redacted]	59	[redacted]20[redacted]	59	No	
[redacted]	1[redacted] / M/ Asian	WEEK 1 DAY 1	280	280	TABLET/QD/ORAL	[redacted]20[redacted]	1	[redacted]20[redacted]	1	Yes	START OR STOP OF CYP INHIBITOR
		WEEK 1 DAY 1	280	280	TABLET/QD/ORAL	[redacted]20[redacted]	2	[redacted]20[redacted]	7	No	
[redacted]	1[redacted] / F/ White	WEEK 1 DAY 1	280	280	TABLET/QD/ORAL	[redacted]20[redacted]	1	[redacted]20[redacted]	1	Yes	START OR STOP OF CYP INHIBITOR
		WEEK 1 DAY 1	280	280	TABLET/QD/ORAL	[redacted]20[redacted]	2	[redacted]20[redacted]	11	No	
		WEEK 3 DAY 1	140	140	TABLET/QD/ORAL	[redacted]20[redacted]	22	[redacted]20[redacted]	27	Yes	ADVERSE EVENT
		WEEK 5 DAY 1	140	140	TABLET/QD/ORAL	[redacted]20[redacted]	28	[redacted]20[redacted]	44	Yes	ADVERSE EVENT
		WEEK 5 DAY 1	70	70	CAPSULE/QD/ORAL	[redacted]20[redacted]	51	[redacted]20[redacted]	55	Yes	ADVERSE EVENT
		WEEK 9 DAY 1	70	70	CAPSULE/QD/ORAL	[redacted]20[redacted]	56	[redacted]20[redacted]	73	Yes	ADVERSE EVENT
		WEEK 9 DAY 1	140	140	CAPSULE/QD/ORAL	[redacted]20[redacted]	74	[redacted]20[redacted]	79	No	
		WEEK 13	140	140	CAPSULE/QD/ORAL	[redacted]20[redacted]	80	[redacted]20[redacted]	105	No	
		WEEK 13	70	70	CAPSULE/QD/ORAL	[redacted]20[redacted]	106			Yes	ADVERSE EVENT
[redacted]	1[redacted] / M/ White	WEEK 1 DAY 1	280	280	TABLET/QD/ORAL	[redacted]20[redacted]	1	[redacted]20[redacted]	1	Yes	START OR STOP OF CYP INHIBITOR
		WEEK 1 DAY 1	280	280	TABLET/QD/ORAL	[redacted]20[redacted]	2	[redacted]20[redacted]	13	Yes	START OR STOP OF CYP INHIBITOR
		WEEK 3 DAY 1	280	280	TABLET/QD/ORAL	[redacted]20[redacted]	14	[redacted]20[redacted]	29	No	
		WEEK 5 DAY 1	280	280	TABLET/QD/ORAL	[redacted]20[redacted]	30	[redacted]20[redacted]	41	Yes	START OR STOP OF CYP INHIBITOR
[redacted]	1[redacted] / F/ Multiple	WEEK 1 DAY 1	420	420	TABLET/QD/ORAL	[redacted]20[redacted]	1	[redacted]20[redacted]	1	No	
		WEEK 1 DAY 1	420	420	TABLET/QD/ORAL	[redacted]20[redacted]	2	[redacted]20[redacted]	14	No	
		WEEK 3 DAY 1	420	420	TABLET/QD/ORAL	[redacted]20[redacted]	15	[redacted]20[redacted]	28	No	
		WEEK 5 DAY 1	420	420	TABLET/QD/ORAL	[redacted]20[redacted]	29	[redacted]20[redacted]	56	No	

Subject ID	Age (years)/ Sex/Race	Visit	Prescribed Dose Level (mg)	Dose (mg)	Formulation/Frequency/ Route	Start Date	Study Day[a] of Start Date	End Date	Study Day[a] of End Date	Dose Adjustment	Reason for Adjustment
		WEEK 9 DAY 1	420	420	TABLET/QD/ORAL	[redacted]	57	[redacted]	84	No	
		WEEK 13	420	420	TABLET/QD/ORAL	[redacted]	85	[redacted]	128	Yes	ADVERSE EVENT
		WEEK 13	420	420	TABLET/QD/ORAL	[redacted]	141	[redacted]	175	No	
		WEEK 25	420	420	TABLET/QD/ORAL	[redacted]	176	[redacted]	218	No	
		WEEK 25	280	280	TABLET/QD/ORAL	[redacted]	225	[redacted]	234	Yes	START OR STOP OF CYP INHIBITOR
[redacted]	1[redacted]/ F/ Not Reported	WEEK 1 DAY 1	420	420	TABLET/QD/ORAL	[redacted]	1	[redacted]	1	No	
		WEEK 1 DAY 1	420	420	TABLET/QD/ORAL	[redacted]	2	[redacted]	6	No	
		WEEK 1 DAY 1	420	420	TABLET/QD/ORAL	[redacted]	8	[redacted]	14	No	
		WEEK 3 DAY 1	420	420	TABLET/QD/ORAL	[redacted]	15	[redacted]	28	No	
		WEEK 5 DAY 1	420	420	TABLET/QD/ORAL	[redacted]	29	[redacted]	56	No	
		WEEK 9 DAY 1	420	420	TABLET/QD/ORAL	[redacted]	57	[redacted]	84	No	
		WEEK 13	420	420	TABLET/QD/ORAL	[redacted]	85	[redacted]	106	No	
[redacted]	1[redacted]/ M/ White	WEEK 1 DAY 1	420	420	TABLET/QD/ORAL	[redacted]	1	[redacted]	1	No	
		WEEK 1 DAY 1	420	420	TABLET/QD/ORAL	[redacted]	2	[redacted]	14	No	
		WEEK 3 DAY 1	420	420	TABLET/QD/ORAL	[redacted]	15	[redacted]	28	No	
		WEEK 5 DAY 1	420	420	TABLET/QD/ORAL	[redacted]	29	[redacted]	53	No	
		WEEK 9 DAY 1	420	420	TABLET/QD/ORAL	[redacted]	54	[redacted]	82	No	
		WEEK 13	420	420	TABLET/QD/ORAL	[redacted]	83			No	
[redacted]	1[redacted]/ M/ White	WEEK 1 DAY 1	280	840	TABLET/QD/ORAL	[redacted]	1	[redacted]	1	Yes	ADVERSE EVENT
		WEEK 1 DAY 1	280	840	TABLET/QD/ORAL	[redacted]	2	[redacted]	6	Yes	ADVERSE EVENT
		WEEK 1 DAY 1	280	280	TABLET/QD/ORAL	[redacted]	7	[redacted]	12	Yes	CONCOMITANT MEDICATION
		WEEK 3 DAY 1	280	280	TABLET/QD/ORAL	[redacted]	13	[redacted]	27	No	
		WEEK 5 DAY 1	280	280	TABLET/QD/ORAL	[redacted]	28	[redacted]	48	No	
[redacted]	1[redacted]/ M/ White	WEEK 1 DAY 1	140	140	TABLET/QD/ORAL	[redacted]	1	[redacted]	1	Yes	START OR STOP OF CYP INHIBITOR
		WEEK 1 DAY 1	140	140	TABLET/QD/ORAL	[redacted]	2	[redacted]	13	Yes	CONCOMITANT MEDICATION
		WEEK 3 DAY 1	140	140	TABLET/QD/ORAL	[redacted]	14	[redacted]	29	No	
		WEEK 5 DAY 1	140	140	TABLET/QD/ORAL	[redacted]	30	[redacted]	57	No	
		WEEK 9 DAY 1	140	140	TABLET/QD/ORAL	[redacted]	58	[redacted]	88	No	
		WEEK 13	140	140	TABLET/QD/ORAL	[redacted]	89			No	
[redacted]	1[redacted]/ M/ Asian	WEEK 1 DAY 1	420	420	TABLET/QD/ORAL	[redacted]	1	[redacted]	1	No	
		WEEK 1 DAY 1	420	420	TABLET/QD/ORAL	[redacted]	2	[redacted]	12	No	
		WEEK 3 DAY 1	420	420	TABLET/QD/ORAL	[redacted]	13	[redacted]	28	No	
		WEEK 5 DAY 1	420	420	TABLET/QD/ORAL	[redacted]	29	[redacted]	57	No	

Subject ID	Age (years)/ Sex/Race	Visit	Prescribed Dose Level (mg)	Dose (mg)	Formulation/Frequency/ Route	Start Date	Study Day[a] of Start Date	End Date	Study Day[a] of End Date	Dose Adjustment	Reason for Adjustment
		WEEK 9 DAY 1	420	420	TABLET/QD/ORAL	[redacted]	58	[redacted]	85	No	
		WEEK 13	420	420	TABLET/QD/ORAL	[redacted]	86	[redacted]	124	Yes	ADVERSE EVENT
[redacted]	1[redacted]/ F/ Asian	WEEK 1 DAY 1	420	420	TABLET/QD/ORAL	[redacted]	1	[redacted]	1	No	
		WEEK 1 DAY 1	420	420	TABLET/QD/ORAL	[redacted]	2	[redacted]	13	No	
		WEEK 3 DAY 1	420	420	TABLET/QD/ORAL	[redacted]	14	[redacted]	27	No	
		WEEK 5 DAY 1	420	420	TABLET/QD/ORAL	[redacted]	28	[redacted]	55	No	
		WEEK 9 DAY 1	420	420	TABLET/QD/ORAL	[redacted]	56	[redacted]	86	No	
		WEEK 13	420	420	TABLET/QD/ORAL	[redacted]	87	[redacted]	163	No	
		WEEK 25	420	420	TABLET/QD/ORAL	[redacted]	164	[redacted]	239	Yes	ADVERSE EVENT
[redacted]	1[redacted]/ M/ Asian	WEEK 1 DAY 1	420	420	TABLET/QD/ORAL	[redacted]	1	[redacted]	1	No	
		WEEK 1 DAY 1	420	420	TABLET/QD/ORAL	[redacted]	2	[redacted]	14	No	
		WEEK 3 DAY 1	420	420	TABLET/QD/ORAL	[redacted]	15	[redacted]	28	No	
		WEEK 5 DAY 1	420	420	TABLET/QD/ORAL	[redacted]	29	[redacted]	57	No	
		WEEK 9 DAY 1	420	420	TABLET/QD/ORAL	[redacted]	58	[redacted]	84	No	
		WEEK 13	420	420	TABLET/QD/ORAL	[redacted]	85	[redacted]	168	No	
		WEEK 25	420	420	TABLET/QD/ORAL	[redacted]	169			No	
[redacted]	1[redacted]/ M/ Asian	WEEK 1 DAY 1	420	420	TABLET/QD/ORAL	[redacted]	1	[redacted]	1	No	
		WEEK 1 DAY 1	420	420	TABLET/QD/ORAL	[redacted]	2	[redacted]	9	No	
		WEEK 1 DAY 1	140	140	TABLET/QD/ORAL	[redacted]	10	[redacted]	13	Yes	START OR STOP OF CYP INHIBITOR
		WEEK 1 DAY 1	420	420	TABLET/QD/ORAL	[redacted]	14	[redacted]	14	No	
		WEEK 3 DAY 1	420	420	TABLET/QD/ORAL	[redacted]	15	[redacted]	31	No	
		WEEK 5 DAY 1	420	420	TABLET/QD/ORAL	[redacted]	32	[redacted]	47	Yes	ADVERSE EVENT
[redacted]	1[redacted]/ M/ Asian	WEEK 1 DAY 1	420	420	TABLET/QD/ORAL	[redacted]	1	[redacted]	1	No	
		WEEK 1 DAY 1	420	420	TABLET/QD/ORAL	[redacted]	2	[redacted]	7	No	
		WEEK 5 DAY 1	420	420	TABLET/QD/ORAL	[redacted]	43	[redacted]	56	No	
		WEEK 9 DAY 1	420	420	TABLET/QD/ORAL	[redacted]	57	[redacted]	84	No	
		WEEK 13	420	420	TABLET/QD/ORAL	[redacted]	85	[redacted]	90	No	
[redacted]	1[redacted]/ M/ Asian	WEEK 1 DAY 1	420	420	TABLET/QD/ORAL	[redacted]	1	[redacted]	1	No	
		WEEK 1 DAY 1	420	420	TABLET/QD/ORAL	[redacted]	2	[redacted]	16	No	
		WEEK 3 DAY 1	420	420	TABLET/QD/ORAL	[redacted]	17	[redacted]	28	No	
		WEEK 5 DAY 1	420	420	TABLET/QD/ORAL	[redacted]	29	[redacted]	58	No	
		WEEK 9 DAY 1	420	420	TABLET/QD/ORAL	[redacted]	59	[redacted]	84	No	
		WEEK 13	420	420	TABLET/QD/ORAL	[redacted]	85			No	
[redacted]	1[redacted]/ M/ Multiple	WEEK 1 DAY 1	420	420	TABLET/QD/ORAL	[redacted]	1	[redacted]	1	No	
		WEEK 1 DAY 1	420	420	TABLET/QD/ORAL	[redacted]	2	[redacted]	12	No	
		WEEK 3 DAY 1	420	420	TABLET/QD/ORAL	[redacted]	13	[redacted]	28	No	
		WEEK 5 DAY 1	420	420	TABLET/QD/ORAL	[redacted]	29	[redacted]	46	No	
		WEEK 5 DAY 1	280	280	TABLET/QD/ORAL	[redacted]	47	[redacted]	56	Yes	ADVERSE EVENT

Subject ID	Age (years)/ Sex/Race	Visit	Prescribed Dose Level (mg)	Dose (mg)	Formulation/Frequency/ Route	Start Date	Study Day[a] of Start Date	End Date	Study Day[a] of End Date	Dose Adjustment	Reason for Adjustment
		WEEK 9 DAY 1	280	280	TABLET/QD/ORAL	[redacted]	57	[redacted]	77	No	
		WEEK 13	280	280	TABLET/QD/ORAL	[redacted]	78			No	
[redacted]	1[redacted]/ M/ Asian	WEEK 1 DAY 1	280	280	TABLET/QD/ORAL	[redacted]	1	[redacted]	1	Yes	START OR STOP OF CYP INHIBITOR
		WEEK 1 DAY 1	280	280	TABLET/QD/ORAL	[redacted]	2	[redacted]	15	No	
		WEEK 3 DAY 1	280	280	TABLET/QD/ORAL	[redacted]	16	[redacted]	28	No	
		WEEK 5 DAY 1	280	280	TABLET/QD/ORAL	[redacted]	29	[redacted]	42	No	
		WEEK 9 DAY 1	140	140	TABLET/QD/ORAL	[redacted]	57	[redacted]	63	Yes	ADVERSE EVENT
[redacted]	1[redacted]/ F/ White	WEEK 1 DAY 1	420	420	TABLET/QD/ORAL	[redacted]	1	[redacted]	1	No	
		WEEK 1 DAY 1	420	420	TABLET/QD/ORAL	[redacted]	3	[redacted]	13	No	
		WEEK 3 DAY 1	420	420	TABLET/QD/ORAL	[redacted]	14	[redacted]	28	No	
		WEEK 5 DAY 1	420	420	TABLET/QD/ORAL	[redacted]	29	[redacted]	54	No	
		WEEK 9 DAY 1	420	420	TABLET/QD/ORAL	[redacted]	57	[redacted]	84	Yes	OTHER
		WEEK 13	420	420	TABLET/QD/ORAL	[redacted]	85			No	

[a]Study day is relative to the date of first dose of study agent.

表 2.7.4-付録-3 Subject Demographics; All Treated Population (Study PCYC-1129-CA)

	All (N=42)
Age (years)	
n	42
Mean (SD)	50.5 (15.53)
Median	56.0
Min, Max	19, 74
< 65 years	35 (83.3%)
>= 65 years	7 (16.7%)
Gender	
Male	22 (52.4%)
Female	20 (47.6%)
Race	
American Indian or Alaska Native	0 (0.0%)
Asian	1 (2.4%)
Black or African American	1 (2.4%)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0 (0.0%)
White	39 (92.9%)
Subject declined to answer	1 (2.4%)
Ethnicity	
Hispanic or Latino	2 (4.8%)
Not Hispanic or Latino	40 (95.2%)

N = number of subjects in the specified population. Percentages are calculated by 100*n/N.

表 2.7.4-付録-4 Baseline Disease Characteristics; All Treated Population (Study PCYC-1129-CA)

	All (N=42)
Months from Initial cGVHD Diagnosis Date	
n	42
Mean (SD)	18.0 (14.96)
Median	13.7
Min, Max	1.1, 63.2
Months from Transplant to Initial cGVHD Diagnosis	
n	42
Mean (SD)	11.6 (14.39)
Median	7.6
Min, Max	1.5, 76.0
Karnofsky Performance Status Score	
n	42
100	3 (7.1%)
90	14 (33.3%)
70-80	22 (52.4%)
60	3 (7.1%)
Number of Prior cGVHD Treatment Regimens	
n	42
Mean (SD)	1.8 (0.73)
Median	2.0
Min, Max	1.0, 3.0
1	17 (40.5%)
2	18 (42.9%)
3	7 (16.7%)

N = number of subjects in the specified population. Percentages are calculated by 100*n/N.
If the cGVHD diagnosis date is partially missing, the imputation will be used.
[1] All subjects were taking prednisone at baseline. For subjects who were on steroids in addition to prednisone, it’s dose level after converting to prednisone is added to their dose of prednisone.

	All (N=42)
Did subject receive Extracorporeal Photopheresis(ECP)	
Yes	11 (26.2%)
No	31 (73.8%)
Average Daily Steroid Dose per Weight (mg/kg/day)[1]	
n	42
Mean (SD)	0.4 (0.27)
Median	0.3
Min, Max	0.1, 1.3

N = number of subjects in the specified population. Percentages are calculated by 100*n/N.
If the cGVHD diagnosis date is partially missing, the imputation will be used.
[1] All subjects were taking prednisone at baseline. For subjects who were on steroids in addition to prednisone, it’s dose level after converting to prednisone is added to their dose of prednisone.

表 2.7.4-付録-5 Summary of Demographics and Baseline Characteristics;
All Treated Analysis Set (Study 54179060GVH3001)

	Ibrutinib 420 mg
Analysis set: All treated	19
Age, years	
N	19
Mean (SD)	40.5 (16.24)
Median	40.0
Range	(1[redacted]; 64)
≤ 17 years	1 (5.3%)
≥ 18 - ≤ 64 years	18 (94.7%)
≥ 65 years	0
Sex	
N	19
Female	7 (36.8%)
Male	12 (63.2%)
Race	
N	19
Asian	19 (100.0%)
Ethnicity	
N	19
Hispanic or Latino	0
Not Hispanic or Latino	19 (100.0%)
Not Reported	0
Weight (kg)	
N	19
Mean (SD)	59.85 (14.433)
Median	61.50
Range	(25.4; 83.2)
Height (cm)	
N	19
Mean (SD)	163.26 (12.581)
Median	164.50
Range	(128.7; 178.8)
Baseline hemoglobin (g/L)	
N	19
Mean (SD)	126.3 (21.92)
Median	130.0
Range	(84; 161)
Baseline platelets (10^9/L)	
N	19
Mean (SD)	157.6 (64.22)
Median	162.0
Range	(44; 294)
Baseline absolute neutrophil count (10^9/L)	
N	19
Mean (SD)	5.31 (1.975)
Median	4.94
Range	(0.9; 8.6)
Baseline bilirubin (umol/L)	
N	19
Mean (SD)	8.72 (3.310)
Median	6.84
Range	(4.8; 17.1)

[TSIDEM01.RTF] [JNJ-54179060\54179060GVH3001\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\TSIDEM01.SAS] 17MAR2020, 01:45

表 2.7.4-付録-6 Baseline Disease Characteristics; All Treated Analysis Set
(Study 54179060GVH3001)

	Ibrutinib 420 mg
Analysis set: All treated	19
cGVHD Disease State	
N	19
Steroid Dependent	10 (52.6%)
Steroid Refractory	9 (47.4%)
Overall Severity of cGVHD[a]	
N	19
1	0
2	10 (52.6%)
3	9 (47.4%)
NA	0
Months from last transplantation to enrollment	
N	19
Mean (SD)	52.88 (41.835)
Median	36.86
Range	(9.3; 162.6)
Months from initial cGVHD Diagnosis Date	
N	19
Mean (SD)	42.17 (43.786)
Median	21.36
Range	(5.1; 158.0)
Months from transplantation to initial cGVHD diagnosis date	
N	19
Mean (SD)	10.75 (7.030)
Median	8.31
Range	(3.4; 22.8)
Karnofsky/Lansky performance status score at baseline	
N	19
100	2 (10.5%)
90	5 (26.3%)
70-80	12 (63.2%)
60	0
Number of prior cGVHD treatment regimens	
N	19
Mean (SD)	1.7 (0.67)
Median	2.0
Range	(1; 3)
1	8 (42.1%)
2	9 (47.4%)
3	2 (10.5%)
Organs involved in cGVHD at baseline	
N	19
1	1 (5.3%)
2	7 (36.8%)
3	1 (5.3%)
4	4 (21.1%)
5	3 (15.8%)
6	2 (10.5%)
7	1 (5.3%)
Skin	14 (73.7%)
Nails	2 (10.5%)
Scalp and Body Hair	1 (5.3%)
Mouth	14 (73.7%)

	Ibrutinib 420 mg
Eyes	9 (47.4%)
Genitalia	2 (10.5%)
GI Tract	6 (31.6%)
Liver	2 (10.5%)
Lung	7 (36.8%)
Muscles, fascia, joints	10 (52.6%)
Hematopoietic and Immune	0
Other	1 (5.3%)
Daily steroid dose per weight at baseline (mg/kg/day)	
N	19
Mean (SD)	0.41 (0.396)
Median	0.27
Range	(0.1; 1.8)

[a]: 1= mild; 2=moderate; 3=severe.

[TSIDEM02.RTF] [JNJ-54179060\54179060GVH3001\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\TSIDEM02.SAS] 17MAR2020, 01:46

表 2.7.4-付録-7 Subject Demographics; Safety Analysis Population (Study PCYC-1146-IM)

	All (N=18) n(%)
Age at enrollment (years)	18
Mean (SD)	15.5 (1.79)
Median	16.0
Min, Max	12, 1[redacted]
12 - 17	17 (94.4)
>= 18	1 (5.6)
Gender - n (%)	
Male	12 (66.7)
Female	6 (33.3)
Race - n (%)	
American Indian or Alaska Native	0
Asian	8 (44.4)
Black or African American	0
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0
White	6 (33.3)
Multiple	3 (16.7)
Not Reported	1 (5.6)
White	6 (33.3)
Non-White	12 (66.7)
Ethnicity - n (%)	
Hispanic Or Latino	2 (11.1)
Not Hispanic Or Latino	15 (83.3)
Not Reported	1 (5.6)

Safety analysis population includes all Part B subjects age >= 12 years old years who received ibrutinib at the adult cGVHD dose using capsule or tablet formulation prior to 01JAN2020. N = number of subjects in the specified population. Percentages are calculated by 100*n/N.

SAS-PROD: BTK/PCYC-1146-IM/Interim_unicorn/Programs/t_demog.sas ab 27APR2020:15:32 Page 1 of 2

	All (N=18) n(%)
Geographic Region	
US	2 (11.1)
Non-US	16 (88.9)

Safety analysis population includes all Part B subjects age >= 12 years old years who received ibrutinib at the adult cGVHD dose using capsule or tablet formulation prior to 01JAN2020. N = number of subjects in the specified population. Percentages are calculated by 100*n/N.

表 2.7.4-付録-8 Baseline Characteristics; Safety Analysis Population (Study PCYC-1146-IM)

	All (N=18) n(%)
Weight (kg)	
n	18
Mean (SD)	50.35 (18.042)
Median	49.55
Min, Max	20.0, 78.1
Height (cm)	
n	18
Mean (SD)	159.44 (14.189)
Median	162.00
Min, Max	133.7, 181.4
Creatinine Clearance (mL/min)	
n	18
Mean (SD)	117.59 (38.420)
Median	108.59
Min, Max	64.1, 211.3
<30	0
30 - 60	0
>60	18 (100.0)
Hepatic impairment [1]	
Yes	8 (44.4)

Safety analysis population includes all Part B subjects age >= 12 years old years who received ibrutinib at the adult cGVHD dose using capsule or tablet formulation prior to 01JAN2020. N = number of subjects in the specified population. Percentages are calculated by 100*n/N.
[1] Based on NCI ODWG liver function classification. [2] cGVHD staging per NIH Criteria.
[3] Only applies to treatment-naive subjects.
[4] Immunosuppressants that were initiated for either treatment of or prophylaxis for acute GVHD.
[5] One subject who was 15 years old reported Karnofsky performance status.
SAS-PROD: BTK/PCYC-1146-IM/Interim_unicorn/Programs/t_base.sas ab 27APR2020:15:32 Page 1 of 6

	All (N=18) n(%)
No	9 (50.0)
Missing	1 (5.6)
Hemoglobin (g/L)	
n	18
Mean (SD)	122.7 (20.54)
Median	119.0
Min, Max	85, 156
Platelet Count (10^9/L)	
n	18
Mean (SD)	295.1 (108.25)
Median	268.0
Min, Max	95, 460
WBC Count (10^9/L)	
n	18
Mean (SD)	6.41 (2.258)
Median	6.40
Min, Max	3.3, 11.8
Treatment-naive Subjects	2 (11.1)
Relapsed/Refractory Subjects	16 (88.9)

Safety analysis population includes all Part B subjects age >= 12 years old years who received ibrutinib at the adult cGVHD dose using capsule or tablet formulation prior to 01JAN2020. N = number of subjects in the specified population. Percentages are calculated by 100*n/N.
[1] Based on NCI ODWG liver function classification. [2] cGVHD staging per NIH Criteria.
[3] Only applies to treatment-naive subjects.
[4] Immunosuppressants that were initiated for either treatment of or prophylaxis for acute GVHD.
[5] One subject who was 15 years old reported Karnofsky performance status.

	All (N=18) n(%)
Number of Transplants Received	
1	14 (77.8)
2	3 (16.7)
Missing	1 (5.6)
Months from Last Transplant to Enrollment	
n	17
Mean (SD)	42.18 (39.279)
Median	23.13
Min, Max	7.8, 138.5
Time from Last Transplant to Initial cGVHD Diagnosis in Months	
n	17
Mean (SD)	8.52 (5.225)
Median	7.75
Min, Max	3.4, 25.6
Months from Initial cGVHD Diagnosis Date to Enrollment	
n	18
Mean (SD)	32.06 (38.032)
Median	16.07
Min, Max	0.4, 131.0

Safety analysis population includes all Part B subjects age >= 12 years old years who received ibrutinib at the adult cGVHD dose using capsule or tablet formulation prior to 01JAN2020. N = number of subjects in the specified population. Percentages are calculated by 100*n/N.
[1] Based on NCI ODWG liver function classification. [2] cGVHD staging per NIH Criteria.
[3] Only applies to treatment-naive subjects.
[4] Immunosuppressants that were initiated for either treatment of or prophylaxis for acute GVHD.
[5] One subject who was 15 years old reported Karnofsky performance status.

	All (N=18) n(%)
NIH Global cGVHD Severity Grade [2]	
Moderate	6 (33.3)
Severe	12 (66.7)
Prophylactic GVHD Treatment	
Yes	17 (94.4)
No	1 (5.6)
History of Acute GVHD	
Yes	10 (55.6)
No	8 (44.4)
Malignant Underlying Disease	
Yes	13 (72.2)
No	5 (27.8)
Require Immediate Treatment with Prednisone during Screening [3]	
Yes	0
No	2 (11.1)
Ongoing Use of Systemic Immunosuppressants [4]	
Yes	14 (77.8)

Safety analysis population includes all Part B subjects age >= 12 years old years who received ibrutinib at the adult cGVHD dose using capsule or tablet formulation prior to 01JAN2020. N = number of subjects in the specified population. Percentages are calculated by 100*n/N.
[1] Based on NCI ODWG liver function classification. [2] cGVHD staging per NIH Criteria.
[3] Only applies to treatment-naive subjects.
[4] Immunosuppressants that were initiated for either treatment of or prophylaxis for acute GVHD.
[5] One subject who was 15 years old reported Karnofsky performance status.

	All (N=18) n(%)
No	4 (22.2)
Karnofsky performance status (age >=16 years) [5]	
n	12
Mean (SD)	80.0 (15.95)
Median	80.0
Min, Max	60, 100
Score <80	5 (27.8)
Score >=80	7 (38.9)
Lansky performance status (age <=15 years)	
n	6
Mean (SD)	81.7 (7.53)
Median	80.0
Min, Max	70, 90
Score <80	1 (5.6)
Score >=80	5 (27.8)
Karnofsky/Lansky performance status	
n	18
Mean (SD)	80.6 (13.49)
Median	80.0

Safety analysis population includes all Part B subjects age >= 12 years old years who received ibrutinib at the adult cGVHD dose using capsule or tablet formulation prior to 01JAN2020. N = number of subjects in the specified population. Percentages are calculated by 100*n/N.
[1] Based on NCI ODWG liver function classification. [2] cGVHD staging per NIH Criteria.
[3] Only applies to treatment-naive subjects.
[4] Immunosuppressants that were initiated for either treatment of or prophylaxis for acute GVHD.
[5] One subject who was 15 years old reported Karnofsky performance status.

	All (N=18) n(%)
Min, Max	60, 100
Score <80	6 (33.3)
Score >=80	12 (66.7)

Safety analysis population includes all Part B subjects age >= 12 years old years who received ibrutinib at the adult cGVHD dose using capsule or tablet formulation prior to 01JAN2020. N = number of subjects in the specified population. Percentages are calculated by 100*n/N.
[1] Based on NCI ODWG liver function classification. [2] cGVHD staging per NIH Criteria.
[3] Only applies to treatment-naive subjects.
[4] Immunosuppressants that were initiated for either treatment of or prophylaxis for acute GVHD.
[5] One subject who was 15 years old reported Karnofsky performance status.
SAS-PROD: BTK/PCYC-1146-IM/Interim_unicorn/Programs/t_base.sas ab 27APR2020:15:32 Page 6 of 6

表 2.7.4-付録-9 Summary of Baseline characteristics; Safety Analysis Population (Study PCYC-1146-IM)

	Ibrutinib
Analysis Set: Safety analysis population	18
Weight (kg)	
N	18
Mean (SD)	50.35 (18.042)
Median	49.55
Range	(20.0; 78.1)
Height (cm)	
N	18
Mean (SD)	159.44 (14.189)
Median	162.00
Range	(133.7; 181.4)
Creatinine Clearance (mL/min)	
N	18
Mean (SD)	117.59 (38.420)
Median	108.59
Range	(64.1; 211.3)
<30	0
30 - < 6	0
>=60	18 (100.0%)
Hepatic impairment	
Yes	8 (44.4%)
No	9 (50.0%)
Missing	1 (5.6%)
Number of prior cGVHD treatment regimens	
N	16
Mean (SD)	3.8 (2.95)
Median	3.0
Range	(1; 12)
1	2 (11.1%)
2	5 (27.8%)
3	3 (16.7%)
4	2 (11.1%)
5	1 (5.6%)
7	1 (5.6%)
8	1 (5.6%)
12	1 (5.6%)

[TSIDEM01.RTF] [JNJ-54179060\PCYC_1146_CA\DBR_INTERIM_FINAL\RE_JAPAN\PROD\TSIDEM01.SAS] 15OCT2020, 16:44

表 2.7.4-付録-10 Subject Demographics; ITT Population (Study PCYC-1140-IM)

	Ibr + Pred (N=95) n(%)	Pbo + Pred (N=98) n(%)	Total (N=193) n(%)
Age (Years)			
n	95	98	193
Mean (SD)	50.0 (14.48)	51.1 (14.99)	50.6 (14.71)
Median	51.0	56.0	55.0
Min, Max	1[redacted], 72	18, 76	1[redacted], 76
Age groups - n (%)			
<65 years	79 (83.2)	79 (80.6)	158 (81.9)
>=65 years	16 (16.8)	19 (19.4)	35 (18.1)
12 - 17 years	2 (2.1)	0 (0.0)	2 (1.0)
>=18 years	93 (97.9)	98 (100.0)	191 (99.0)
18 - 64 years	77 (81.1)	79 (80.6)	156 (80.8)
65 - 84 years	16 (16.8)	19 (19.4)	35 (18.1)
Gender - n (%)			
Male	61 (64.2)	65 (66.3)	126 (65.3)
Female	34 (35.8)	33 (33.7)	67 (34.7)
Race - n (%)			
American Indian Or Alaska Native	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
Asian	27 (28.4)	19 (19.4)	46 (23.8)
Black Or African American	6 (6.3)	4 (4.1)	10 (5.2)
Multiple	1 (1.1)	1 (1.0)	2 (1.0)
Native Hawaiian Or Other Pacific Islander	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
Unknown	12 (12.6)	16 (16.3)	28 (14.5)
White	47 (49.5)	58 (59.2)	105 (54.4)

N = number of subjects in the specified population. n=number of subjects in each category. % = 100*n/N.
Baseline is defined as the last measurement taken on or prior to first dose date of study drug or the date of randomization for non-treated subjects.
SAS-PROD: BTK/PCYC-1140-IM/CSR/Programs/t_demog.sas ab 04MAY2020:15:10 Page 1 of 2

	Ibr + Pred (N=95) n(%)	Pbo + Pred (N=98) n(%)	Total (N=193) n(%)
Non-White	48 (50.5)	40 (40.8)	88 (45.6)
White	47 (49.5)	58 (59.2)	105 (54.4)
Ethnicity - n (%)			
Hispanic Or Latino	5 (5.3)	2 (2.0)	7 (3.6)
Not Hispanic Or Latino	78 (82.1)	78 (79.6)	156 (80.8)
Not Reported	12 (12.6)	18 (18.4)	30 (15.5)
Geographic Region			
Non-US	56 (58.9)	58 (59.2)	114 (59.1)
US	39 (41.1)	40 (40.8)	79 (40.9)

N = number of subjects in the specified population. n=number of subjects in each category. % = 100*n/N.
Baseline is defined as the last measurement taken on or prior to first dose date of study drug or the date of randomization for non-treated subjects.
SAS-PROD: BTK/PCYC-1140-IM/CSR/Programs/t_demog.sas ab 04MAY2020:15:10

表 2.7.4-付録-11 Baseline Characteristics; ITT Population (Study PCYC-1140-IM)

	Ibr + Pred (N=95)	Pbo + Pred (N=98)	Total (N=193)
Weight (kg)			
n	95	98	193
Mean (SD)	71.6 (19.40)	74.4 (19.62)	73.0 (19.51)
Median	68.0	72.0	70.5
Min, Max	37.4, 126.5	37.7, 125.8	37.4, 126.5
Height (cm)			
n	90	95	185
Mean (SD)	169.1 (10.20)	171.8 (9.23)	170.5 (9.78)
Median	169.0	172.7	170.0
Min, Max	145.0, 192.0	149.4, 192.0	145.0, 192.0
Creatinine Clearance (mL/min)			
n	95	98	193
Mean (SD)	112.5 (50.76)	110.9 (53.41)	111.7 (52.00)
Median	99.0	100.2	100.2
Min, Max	37.8, 261.0	31.2, 364.8	31.2, 364.8
30 - 60	13 (13.7)	14 (14.3)	27 (14.0)
> 60	82 (86.3)	84 (85.7)	166 (86.0)

N = number of subjects in the specified population. Percentages are calculated by 100*n/N.
Baseline is defined as the last measurement taken on or prior to first dose date of study drug or the date of randomization for non-treated subjects or first study measurement, where applicable.
[1] Based on NCI ODWG liver function classification.
[2] cGVHD staging Per NIH Criteria recorded in the clinical database.
[3] Immunosuppressants that were initiated for either treatment of acute GVHD or prophylaxis of GVHD as reported in the clinical database.
[4] Lansky scores were used for the two pediatric subjects.
SAS-PROD: BTK/PCYC-1140-IM/CSR/Programs/t_base.sas ab 04MAY2020:15:10 Page 1 of 3

	Ibr + Pred (N=95)	Pbo + Pred (N=98)	Total (N=193)
Hepatic impairment [1]			
Yes	39 (41.1)	41 (41.8)	80 (41.5)
No	51 (53.7)	50 (51.0)	101 (52.3)
Missing	5 (5.3)	7 (7.1)	12 (6.2)
Time from transplant to cGVHD diagnosis in Months			
n	95	98	193
Mean (SD)	11.2 (11.05)	11.7 (11.69)	11.4 (11.36)
Median	7.6	8.3	8.0
Min, Max	1.3, 72.9	3.1, 88.1	1.3, 88.1
Time from Initial cGVHD Diagnosis to Randomization in Months			
n	95	98	193
Mean (SD)	2.1 (5.07)	1.5 (3.31)	1.8 (4.27)
Median	0.4	0.4	0.4
Min, Max	0.0, 39.8	0.0, 25.7	0.0, 39.8
NIH Global cGVHD Severity Grade [2]			
Moderate	55 (57.9)	56 (57.1)	111 (57.5)
Severe	40 (42.1)	42 (42.9)	82 (42.5)

N = number of subjects in the specified population. Percentages are calculated by 100*n/N.
Baseline is defined as the last measurement taken on or prior to first dose date of study drug or the date of randomization for non-treated subjects or first study measurement, where applicable.
[1] Based on NCI ODWG liver function classification.
[2] cGVHD staging Per NIH Criteria recorded in the clinical database.
[3] Immunosuppressants that were initiated for either treatment of acute GVHD or prophylaxis of GVHD as reported in the clinical database.
[4] Lansky scores were used for the two pediatric subjects.

	Ibr + Pred (N=95)	Pbo + Pred (N=98)	Total (N=193)
Prophylactic GVHD Treatment			
Yes	85 (89.5)	88 (89.8)	173 (89.6)
No	10 (10.5)	10 (10.2)	20 (10.4)
History of Acute GVHD			
Yes	50 (52.6)	55 (56.1)	105 (54.4)
No	45 (47.4)	43 (43.9)	88 (45.6)
Malignant Underlying Disease			
Yes	94 (98.9)	96 (98.0)	190 (98.4)
No	1 (1.1)	2 (2.0)	3 (1.6)
Ongoing Use of Systemic Immunosuppressants [3]			
Yes	50 (52.6)	56 (57.1)	106 (54.9)
No	45 (47.4)	42 (42.9)	87 (45.1)
Karnofsky Score [4]			
n	95	98	193
Mean (SD)	83.7 (12.12)	84.1 (8.35)	83.9 (10.35)
Median	80.0	80.0	80.0
Min, Max	10.0, 100.0	60.0, 100.0	10.0, 100.0
Score <80	12 (12.6)	11 (11.2)	23 (11.9)
Score >=80	83 (87.4)	87 (88.8)	170 (88.1)

N = number of subjects in the specified population. Percentages are calculated by 100*n/N.
Baseline is defined as the last measurement taken on or prior to first dose date of study drug or the date of randomization for non-treated subjects or first study measurement, where applicable.
[1] Based on NCI ODWG liver function classification.
[2] cGVHD staging Per NIH Criteria recorded in the clinical database.
[3] Immunosuppressants that were initiated for either treatment of acute GVHD or prophylaxis of GVHD as reported in the clinical database.
[4] Lansky scores were used for the two pediatric subjects.
SAS-PROD: BTK/PCYC-1140-IM/CSR/Programs/t_base.sas ab 04MAY2020:15:10 Page 3 of 3

表 2.7.4-付録-12 List of All Fatal Events; All Treated Population (Study PCYC-1129-CA)

Subject ID (Age/Sex/Race) [1]	System Organ Class Preferred Term Verbatim Term	Start Date (Day) [2]	Stop Date (Day) [2]	Duration (Days)	AE Toxicity Grade	Action Taken	Other Action Taken	AE Related	Outcome
[redacted] (6[redacted]/M/WH)	感染症および寄生虫症 肺炎 Multilobular Pneumonia#	[redacted]20[redacted] (52)	[redacted]20[redacted] (52)	1	5	NOT APPLICABLE	HOSPITALIZATION / PROLONGATION OF HOSPITALIZATION	NOT RELATED	FATAL
[redacted] (7[redacted]/F/WH)	感染症および寄生虫症 気管支肺アスペルギルス症 Pulmonary Aspergillus#	[redacted]20[redacted] (58)	[redacted]20[redacted] (73)	16	5	NOT APPLICABLE	MEDICATION, NON-DRUG THERAPY, OTHER (INTUBATION)	POSSIBLY RELATED	FATAL

Note: Age is calculated based on date of birth and enrollment date.# = Serious AE.
Adverse events are coded by MedDRA dictionary 19.1.
[1] AI=American Indian or Alaska Native, AS=Asian, BL=Black or African American, NH=Native Hawaiian or Other Pacific Islander, WH=White, and DC=Patient Declined to Answer.
[2] Study day is calculated in reference to first dose date of study drug (day 1 is first dose day of study drug and day -1 is one day prior to first dose day of study drug).

表 2.7.4-付録-13 Listing of Treatment-emergent Adverse Events Leading to Death; Safety Analysis Set (Study 54179060GVH3001)

Subject ID	Age(years)/Sex /Race	Onset Dose (mg)	Preferred Term/Reported Term	Day of AE Onset[a]	Start Date	Death Date	Action Taken With Study Drug	Grade/ Relationship to Study Drug[b]	Serious
[redacted]	1[redacted]/M/Asian	0	多臓器機能不全症候群/Multiorgan failure	135	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	Drug Withdrawn	5/ Possible	Yes
[redacted]	4[redacted]/M/Asian	420	くも膜下出血/Acute subarachnoid haemorrhage	57	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	Drug Withdrawn	5/ Doubtful	Yes
[redacted]	4[redacted]/F/Asian	0	真菌性肺炎/Fungal pneumonia	97	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	Not Applicable	5/ Probable	Yes

Key: AE = adverse event, * = imputed date, day, or duration
[a] Day of AE Onset is in reference to the start of study drug.
[b] Relationship to study drug is assessed by the investigator.
Note: Adverse events are coded using MedDRA Version 22.1.

[LSFAE06.RTF] [JNJ-54179060\54179060GVH3001\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\LSFAE06.SAS] 17MAR2020, 01:20

表 2.7.4-付録-14 Listing of Serious Treatment-emergent Adverse Events; All-treated population (Study PCYC-1129-CA)

Treatment Group	Site ID	Subject ID	Age (years)/ Sex/Race	Onset Dose (mg)/Day of Last Dose[a,b]	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[b]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Outcome/ Action Taken With Study Agent	Toxicity Grade/ Relationship to Study Agent[c]
Ibrutinib	[redacted]	[redacted]	5[redacted]/ M/ White	420 / 7	頭痛/ SEVERE HEADACHE	8	20[redacted]	20[redacted]/ 3	Recovered/ Resolved/ Drug Interrupted	3/ Not Related
				0 / 7	筋力低下/ LEFT ARM WEAKNESS	9	20[redacted]	20[redacted]/ 3	Recovered/ Resolved/ Drug Interrupted	2/ Not Related
	[redacted]	[redacted]	6[redacted]/ M/ White	. / 22	ブドウ球菌性菌血症/ MSSA BACTEREMIA	23	20[redacted]	20[redacted]/ 21	Recovered/ Resolved/ Not Applicable	3/ Unlikely Related
		[redacted]	4[redacted]/ F/ Black or African American	140 / 337	蜂巣炎/ WORSENED RIGHT ARM CELLULITIS	338	20[redacted]	20[redacted]/ 12	Recovered/ Resolved/ Drug Interrupted	2/ Possibly Related
				. / 350	深部静脈血栓症/ DEEP VEIN THROMBOSIS	351	20[redacted]	20[redacted]/ 6	Recovered/ Resolved/ Multiple	3/ Possibly Related
		[redacted]	6[redacted]/ F/ White	420 / 28	大腿骨骨折/ RIGHT FEMUR FRACTURE	43	20[redacted]	20[redacted]/ 5	Recovered/ Resolved/ Drug Interrupted	3/ Not Related
				. / 56	敗血症性ショック/ SEPTIC SHOCK	57	20[redacted]	20[redacted]/ 9	Recovered/ Resolved/ Drug Withdrawn	3/ Possibly Related
	[redacted]	[redacted]	6[redacted]/ M/ White	420 / 121	ウイルス性肺炎/ LUNG INFECTION (VIRAL PNEUMONIA)	122	20[redacted]	20[redacted]/ 3	Recovered/ Resolved/ Not Applicable	2/ Not Related
		[redacted]	3[redacted]/ F/ White	. / 73	移植片対宿主病/ WORSENING OF GVHD	74	20[redacted]	20[redacted]/ 10	Recovered/ Resolved/ Not Applicable	3/ Not Related
		[redacted]	6[redacted]/ M/ White	420 / 34	圧迫骨折/ COMPRESSION FRACTRUE	35	20[redacted]	20[redacted]/ 3	Recovered/ Resolved/ Dose Not Changed	2/ Not Related
				. / 87	蜂巣炎/ CELLULITIS	88	20[redacted]	20[redacted]/ 5	Recovered/ Resolved/ Not Applicable	2/ Not Related
		[redacted]	6[redacted]/ M/ White	. / 28	心房細動/ ATRIAL FIBRILLATION	29	20[redacted]		Not Recovered/ Not Resolved/ Drug Withdrawn	3/ Possibly Related
				. / 51	肺炎/ MULTILOBULAR PNEUMONIA	52	20[redacted]	20[redacted]/ 1	Fatal/ Not Applicable	5/ Not Related

Treatment Group	Site ID	Subject ID	Age (years)/ Sex/Race	Onset Dose (mg)/Day of Last Dose[a,b]	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[b]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Outcome/ Action Taken With Study Agent	Toxicity Grade/ Relationship to Study Agent[c]
		[redacted]	4[redacted]/ F/ White	0 / 29	菌血症/ BACTEREMIA	93	20[redacted]	20[redacted]/ 7	Recovered/ Resolved/ Drug Interrupted	3/ Not Related
				0 / 92	心電図ＱＴ延長/ PROLONGUED QTC	93	20[redacted]	20[redacted]/ 2	Recovered/ Resolved/ Not Applicable	4/ Not Related
				0 / 427	尿路感染/ URINARY TRACT INFECTION	428	20[redacted]	20[redacted]/ 4	Recovered/ Resolved/ Drug Interrupted	3/ Not Related
				420 / 456	呼吸困難/ DYSPNEA	457	20[redacted]	20[redacted]/ 3	Recovered/ Resolved/ Dose Not Changed	3/ Not Related
				420 / 473	下痢/ DIARRHEA	474	20[redacted]	20[redacted]/ 4	Recovered/ Resolved/ Dose Reduced	1/ Possibly Related
		[redacted]	5[redacted]/ F/ White	420 / .	肺炎/ HEALTH CARE ASSOCIATED PNEUMONIA	22	20[redacted]	20[redacted]/ 30	Recovered/ Resolved/ Multiple	3/ Not Related
	[redacted]	[redacted]	2[redacted]/ F/ White	. / 7	敗血症性ショック/ SEPTIC SHOCK	29	20[redacted]	20[redacted]/ 8	Recovered/ Resolved/ Drug Interrupted	4/ Possibly Related
	[redacted]	[redacted]	5[redacted]/ F/ White	420 / 34	肺炎/ PNEUMONIA	35	20[redacted]	20[redacted]/ 34	Recovered/ Resolved/ Drug Interrupted	4/ Not Related
				0 / 36	気胸/ PNEUMOTHORAX	37	20[redacted]	20[redacted]/ 5	Recovered/ Resolved/ Not Applicable	2/ Not Related
				0 / 38	呼吸不全/ RESPIRATORY FAILURE	39	20[redacted]	20[redacted]/ 17	Recovered/ Resolved/ Not Applicable	4/ Not Related
				0 / 40	貧血/ ANEMIA	41	20[redacted]	20[redacted]/ 55	Recovered/ Resolved/ Not Applicable	3/ Not Related
		[redacted]	5[redacted]/ M/ White	0 / 13	呼吸困難/ DYSPNEA	14	20[redacted]	20[redacted]/ 2	Recovered/ Resolved/ Dose Not Changed	1/ Possibly Related
				0 / 13	頭痛/ HEADACHE	14	20[redacted]	20[redacted]/ 2	Recovered/ Resolved/ Dose Not Changed	1/ Unlikely Related
				0 / 13	高血圧/ HYPERTENSION	14	20[redacted]	20[redacted]/ 2	Recovered/ Resolved/ Drug Interrupted	1/ Possibly Related

Treatment Group	Site ID	Subject ID	Age (years)/ Sex/Race	Onset Dose (mg)/Day of Last Dose[a,b]	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[b]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Outcome/ Action Taken With Study Agent	Toxicity Grade/ Relationship to Study Agent[c]
	[redacted]	[redacted]	6[redacted]/ M/ White	420 / 53	発熱/ PYREXIA	54	20[redacted]	20[redacted]/ 4	Recovered/ Resolved/ Dose Not Changed	3/ Unlikely Related
				. / 81	脳膿瘍/ BRAIN ABSCESS	82	20[redacted]	20[redacted]/ 11	Recovered/ Resolved/ Drug Withdrawn	3/ Possibly Related
		[redacted]	5[redacted]/ M/ White	420 / 94	肺炎/ PNEUMONIA	95	20[redacted]	20[redacted]/ 4	Recovered/ Resolved/ Dose Not Changed	3/ Possibly Related
		[redacted]	3[redacted]/ M/ White	420 / 30	急性リンパ性白血病/ ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA	31	20[redacted]		Not Recovered/ Not Resolved/ Drug Withdrawn	4/ Not Related
		[redacted]	5[redacted]/ F/ White	0 / 302	前リンパ性白血病/ RELAPSE OF PLL	303	20[redacted]		Not Recovered/ Not Resolved/ Drug Withdrawn	3/ Possibly Related
	[redacted]	[redacted]	1[redacted]/ F/ White	420 / 103	関節痛/ JOINT PAIN	104	20[redacted]	20[redacted]/ 3	Recovered/ Resolved/ Multiple	3/ Possibly Related
				420 / 103	筋肉痛/ MYALGIA	104	20[redacted]	20[redacted]/ 3	Recovered/ Resolved/ Multiple	3/ Related
				420 / 103	皮膚腫瘤/ SKIN NODULES - TYPE UNKNOWN	104	20[redacted]	20[redacted]/ 3	Recovered/ Resolved/ Multiple	3/ Possibly Related
		[redacted]	7[redacted]/ F/ White	420 / 53	肺炎/ PNEUMONIA	54	20[redacted]		Not Recovered/ Not Resolved/ Multiple	3/ Possibly Related
				. / 57	気管支肺アスペルギルス症/ PULMONARY ASPERGILLUS	58	20[redacted]	20[redacted]/ 16	Fatal/ Not Applicable	5/ Possibly Related
	[redacted]	[redacted]	5[redacted]/ F/ White	420 / 34	失神/ SYNCOPE	35	20[redacted]	20[redacted]/ 3	Recovered/ Resolved/ Drug Interrupted	3/ Unlikely Related
				. / 49	皮膚疼痛/ PAIN ALL OVER (SKIN)	50	20[redacted]	20[redacted]/ 17	Recovered/ Resolved/ Not Applicable	3/ Unlikely Related

Treatment Group	Site ID	Subject ID	Age (years)/ Sex/Race	Onset Dose (mg)/Day of Last Dose[a,b]	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[b]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Outcome/ Action Taken With Study Agent	Toxicity Grade/ Relationship to Study Agent[c]
		[redacted]	4[redacted]/ M/ White	. / 112	クロストリジウム・ディフィシレ感染/ WORSENING OF CHRONIC CLOSTRIDIUM DIFFICILE INFECTION	113	20[redacted]	20[redacted]/ 57	Recovered/ Resolved/ Not Applicable	4/ Unlikely Related
				. / 113	ライノウイルス感染/ RHINOVIRUS	114	20[redacted]	20[redacted]/ 4	Recovered/ Resolved/ Not Applicable	3/ Unlikely Related
		[redacted]	3[redacted]/ M/ White	. / 91	肺炎/ PNEUMONIA	92	20[redacted]	20[redacted]/ 4	Recovered/ Resolved/ Not Applicable	3/ Not Related

Key: AE = adverse event, * = imputed date, day, or duration
[a]Day of last administration of study agent prior to AE onset.
[b]Day of last administration of study agent (prior to the AE) and Day of AE Onset are in reference to [the start of study agent].
[c] Relationship to study agent is assessed by the investigator.
Onset dose is the study treatment dose (dosage) on AE onset date. If an AE onset date is after the last study treatment dose date, then it is set to blank. The dosage is only for ibrutinib.
Note: Adverse events are coded using MedDRA Version 19.1.

表 2.7.4-付録-15 Listing of Serious Treatment-emergent Adverse Events; Safety Analysis Set (Study 54179060GVH3001)

Subject ID	Age(years)/ Sex/Race	Onset Dose (mg)	Preferred Term/Reported Term	Day of AE Onset[a]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Outcome/ Action Taken With Study Drug	Grade/ Relationship to Study Drug[b]
[redacted]	2[redacted]/F/Asian	0	蜂巣炎/Cellulitis	277	20[redacted]	20[redacted]/17	Resolved/Drug Interrupted	3/ Possible
		420	蜂巣炎/Left upper arm cellulitis	359	20[redacted]	20[redacted]/8	Resolved/Dose Not Changed	3/ Possible
		420	蜂巣炎/Cellulitis at right thigh	440	20[redacted]	20[redacted]/10	Resolved/Dose Not Changed	3/ Possible
[redacted]	6[redacted]/M/Asian	0	腎盂腎炎/Pyelonephritis	78	20[redacted]	20[redacted]/14	Resolved/Dose Not Changed	3/ Not Related
		420	敗血症/Sepsis	79	20[redacted]	20[redacted]/9	Resolved/Dose Not Changed	4/ Not Related
[redacted]	1[redacted]/M/Asian	280	蜂巣炎/Left knee cellulitis	301	20[redacted]	20[redacted]/12	Resolved/Drug Interrupted	3/ Possible
		280	腎機能障害/Renal impairment	335	20[redacted]		Not Resolved/Dose Not Changed	3/ Not Related
[redacted]	1[redacted]/M/Asian	280	細気管支炎/Acute bronchiolitis	101	20[redacted]	20[redacted]/8	Resolved/Dose Not Changed	3/ Possible
		280	糖尿病/Worse of diabetes	113	20[redacted]		Not Resolved/Dose Not Changed	3/ Doubtful
		0	高カリウム血症/Hyperkalemia	122	20[redacted]	20[redacted]/5	Resolved/Dose Not Changed	3/ Not Related
		0	肺炎/Acute pneumonia	126	20[redacted]		Not Resolved/Dose Not Changed	4/ Possible
		0	多臓器機能不全症候群/Multiorgan failure	129	20[redacted]	20[redacted]/6	Resolved/Dose Not Changed	4/ Possible
		0	多臓器機能不全症候群/Multiorgan failure	135	20[redacted]		Fatal/Drug Withdrawn	5/ Possible
[redacted]	4[redacted]/M/Asian	420	くも膜下出血/Acute subarachnoid haemorrhage	57	20[redacted]		Fatal/Drug Withdrawn	5/ Doubtful
[redacted]	4[redacted]/F/Asian	420	肺炎/Pneumonia	66	20[redacted]		Not Resolved/Dose Not Changed	2/ Probable
		0	真菌性肺炎/Fungal pneumonia	97	20[redacted]		Fatal/Not Applicable	5/ Probable
[redacted]	3[redacted]/M/Asian	420	蜂巣炎/Cellulitis(right lower limb)	249	20[redacted]	20[redacted]/17	Resolved/Dose Not Changed	3/ Probable
		420	肝障害/Liver disorder	279	20[redacted]	20[redacted]/8	Resolved/Dose Not Changed	3/ Doubtful
[redacted]	5[redacted]/M/Asian	0	肺炎/Pneumonia	33	20[redacted]	20[redacted]/25	Resolved/Dose Not Changed	3/ Probable
		280	虫垂膿瘍/Appendiceal abscess	220	20[redacted]	20[redacted]/22	Resolved/Dose Not Changed	3/ Not Related
[redacted]	5[redacted]/F/Asian	420	肺炎/Pneumonia	305	20[redacted]	20[redacted]/11	Resolved/Dose Not Changed	3/ Possible
	5[redacted]/F/Asian	420	肺炎/Pneumonia	32	20[redacted]	20[redacted]/19	Resolved/Dose Not Changed	3/ Not Related
		420	細菌性肺炎/Pneumonia bacterial	120	20[redacted]	20[redacted]/15	Resolved/Dose Not Changed	3/ Not Related
		0	肺炎/Pneumonia	227	20[redacted]	20[redacted]/9	Resolved/Dose Not Changed	3/ Doubtful
		280	白内障/Cataract of left eye	235	20[redacted]	20[redacted]/75	Resolved/Dose Not Changed	3/ Not Related

Subject ID	Age(years)/ Sex/Race	Onset Dose (mg)	Preferred Term/Reported Term	Day of AE Onset[a]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Outcome/ Action Taken With Study Drug	Grade/ Relationship to Study Drug[b]
		280	白内障/Cataract of right eye	235	[redacted]	[redacted]/56	Resolved/Dose Not Changed	3/ Not Related
		280	アナフィラキシー反応/Anaphylaxis	464	[redacted]	[redacted]/9	Resolved/Dose Not Changed	3/ Not Related
[redacted]	6[redacted]/F/Asian	0	胃腸出血/Hemorrhage of digestive tract	134	[redacted]	[redacted]/14	Resolved/Drug Interrupted	3/ Probable
		280	胃腸出血/Hemorrhage of digestive tract	150	[redacted]	[redacted]/32	Resolved/Dose Reduced	3/ Probable

Key: AE = adverse event, * = imputed date, day, or duration
[a] Day of AE Onset is in reference to the start of study drug.
[b] Relationship to study drug is assessed by the investigator.
Note: Adverse events are coded using MedDRA Version 22.1.

表 2.7.4-付録-16 Number of Subjects with Serious Treatment-emergent Adverse Events Toxicity All Grade, Grade 3 or higher by System Organ Class and Preferred Term; Safety Analysis Population (Study PCYC-1146-IM)

	Ibrutinib	
	AEs	>=Grade 3 AEs
Analysis Set: Safety analysis population	18	
Avg duration of follow-up (month)	6.47	
Avg exposure (month)	3.21	
Subjects with one or more TEAE	11 (61.1%)	9 (50.0%)
System organ class MedDRA Preferred term		
感染症および寄生虫症	7 (38.9%)	5 (27.8%)
インフルエンザ	2 (11.1%)	1 (5.6%)
下気道感染	2 (11.1%)	2 (11.1%)
ノロウイルス性胃腸炎	1 (5.6%)	1 (5.6%)
肺炎	1 (5.6%)	0
スフィンゴモナス・パウシモビリス性菌血症	1 (5.6%)	1 (5.6%)
胃腸障害	3 (16.7%)	1 (5.6%)
腹痛	1 (5.6%)	0
口腔内痛	1 (5.6%)	0
口内炎	1 (5.6%)	1 (5.6%)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (11.1%)	2 (11.1%)
発熱	2 (11.1%)	2 (11.1%)
傷害、中毒および処置合併症	2 (11.1%)	1 (5.6%)
偶発的過量投与	1 (5.6%)	0
各種物質毒性	1 (5.6%)	1 (5.6%)
筋骨格系および結合組織障害	2 (11.1%)	1 (5.6%)
骨壊死	1 (5.6%)	1 (5.6%)
四肢痛	1 (5.6%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (11.1%)	2 (11.1%)
気胸	2 (11.1%)	2 (11.1%)
気縦隔症	1 (5.6%)	1 (5.6%)
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 (5.6%)	0
急性骨髄性白血病	1 (5.6%)	0
皮膚および皮下組織障害	1 (5.6%)	1 (5.6%)
皮下気腫	1 (5.6%)	1 (5.6%)

Key: TEAE: treatment-emergent adverse event, Avg = average
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event.
Adverse events are coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities Version 22.1

[TSFAE03.RTF] [JNJ-54179060\PCYC_1146_CA\DBR_INTERIM_FINAL\RE_JAPAN\PROD\TSFAE03.SAS] 08OCT2020, 09:50

表 2.7.4-付録-17 Listing of Serious Treatment-emergent Adverse Events; Safety Analysis Population (Study PCYC-1146-IM)

Treatment Group	Site ID	Subject ID	Age (years)/ Sex/Race	Onset Dose (mg)/Day of Last Dose[a,b]	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[b]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Outcome/ Action Taken With Study Agent	Toxicity Grade/ Relationship to Study Agent[c]
Ibrutinib	[redacted]	[redacted]	1[redacted]/ M/ Asian	280 / .	口内炎/ ORAL MUCOSITIS	3	20[redacted]	20[redacted]/ 6	Recovered/ Resolved/ Drug Interrupted	3/ Possibly Related
	[redacted]	[redacted]	1[redacted]/ F/ Multiple	420 / 69	ノロウイルス性胃腸炎/ VIRAL INFECTION (NORVIRUS)	124	20[redacted]	20[redacted]/ 7	Recovered/ Resolved/ Drug Interrupted	3/ Unlikely Related
				. / 231	各種物質毒性/ MULTIPLE DRUG TOXICITIES FROM HIGH LEVELS OF TACROLIMUS AND POSACONAZOLE	235	20[redacted]	20[redacted]/ 4	Not Recovered/ Not Resolved/ Drug Interrupted	3/ Possibly Related
				. / 246	各種物質毒性/ DRUG TOXICITY DUE TO HIG LEVELS OF TACROLIMUS/POSACONAZOLE	247	20[redacted]	20[redacted]/ 4	Recovered/ Resolved/ Dose Not Changed	3/ Not Related
	[redacted]	[redacted]	1[redacted]/ F/ Not Reported	420 / 1	インフルエンザ/ UPPER RESPIRATORY INFECTION/INFLUENZA A	6	20[redacted]	20[redacted]/ 3	Recovered/ Resolved/ Drug Interrupted	3/ Unlikely Related
	[redacted]	[redacted]	1[redacted]/ M/ White	280 / 1	偶発的過量投与/ ACCIDENTAL IBRUTINIB OVERDOSE	1	20[redacted]	20[redacted]/ 7	Recovered/ Resolved/ Dose Reduced	1/ Related
		[redacted]	1[redacted]/ M/ White	140 / 17	腹痛/ ABDOMINAL PAIN	18	20[redacted]	20[redacted]/ 3	Recovered/ Resolved/ Dose Not Changed	1/ Unlikely Related
				140 / 17	発熱/ FEVER	18	20[redacted]	20[redacted]/ 3	Recovered/ Resolved/ Dose Not Changed	1/ Not Related
				140 / 17	スフィンゴモナス・パウシモビリス性菌血症/ BACTEREMIA SPHINGOMONAS PAUCIMOBILIS	18	20[redacted]	20[redacted]/ 5	Recovered/ Resolved/ Dose Not Changed	3/ Unlikely Related
				140 / 32	発熱/ FEVER	33	20[redacted]	20[redacted]/ 1	Recovered/ Resolved/ Dose Not Changed	3/ Not Related

Treatment Group	Site ID	Subject ID	Age (years)/ Sex/Race	Onset Dose (mg)/Day of Last Dose[a,b]	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[b]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Outcome/ Action Taken With Study Agent	Toxicity Grade/ Relationship to Study Agent[c]
	[redacted]	[redacted]	1[redacted]/ M/ Asian	420 / 11	口腔内痛/ ORAL PAIN	12	20[redacted]		Not Recovered/ Not Resolved/ Dose Not Changed	1/ Not Related
				420 / 11	骨壊死/ LT. HIP PAIN(AVASCULAR NECROSIS OF HIP)	12	20[redacted]	20[redacted]/ 186	Recovered/ Resolved/ Dose Not Changed	3/ Not Related
				420 / 111	急性骨髄性白血病/ WORSENING OF ACUTE MYELOID LEUKEMIA(UNDERLYING MALIGNANT DISEASE)	112	20[redacted]		Not Recovered/ Not Resolved/ Drug Withdrawn	2/ Not Related
		[redacted]	1[redacted]/ F/ Asian	420 / .	肺炎/ PNEUMONIA	239	20[redacted]		Not Recovered/ Not Resolved/ Drug Interrupted	2/ Not Related
		[redacted]	1[redacted]/ M/ Asian	420 / 57	発熱/ HIGH FEVER	58	20[redacted]	20[redacted]/ 4	Recovered/ Resolved/ Dose Not Changed	1/ Not Related
				. / 177	四肢痛/ FOOT PAIN	178	20[redacted]	20[redacted]/ 8	Recovered/ Resolved/ Dose Not Changed	2/ Not Related
				. / 177	発熱/ FEVER	178	20[redacted]	20[redacted]/ 8	Recovered/ Resolved/ Dose Not Changed	3/ Not Related
				. / 192	インフルエンザ/ INFLUENZA A	193	20[redacted]	20[redacted]/ 12	Recovered/ Resolved/ Dose Not Changed	2/ Not Related
	[redacted]	[redacted]	1[redacted]/ M/ Asian	. / 9	気胸/ PNEUMOTHORAX	48	20[redacted]	20[redacted]/ 9	Recovered/ Resolved/ Drug Interrupted	3/ Not Related
				. / 69	気胸/ PNEUMOTHORAX	70	20[redacted]	20[redacted]/ 26	Recovered/ Resolved/ Not Applicable	3/ Not Related
	[redacted]	[redacted]	1[redacted]/ M/ Multiple	420 / 34	下気道感染/ LOWER RESPIRATORY TRACT INFECTION	35	20[redacted]	20[redacted]/ 23	Recovered/ Resolved/ Dose Reduced	3/ Possibly Related
		[redacted]	1[redacted]/ M/ Asian	280 / 40	気縦隔症/ PNEUMOMEDIASTINUM	42	20[redacted]	20[redacted]/ 6	Recovered/ Resolved/ Drug Interrupted	3/ Possibly Related
				280 / 40	気胸/ PNEUMOTHORAX	42	20[redacted]	20[redacted]/ 6	Recovered/ Resolved/ Drug Interrupted	3/ Possibly Related

Treatment Group	Site ID	Subject ID	Age (years)/ Sex/Race	Onset Dose (mg)/Day of Last Dose[a,b]	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[b]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Outcome/ Action Taken With Study Agent	Toxicity Grade/ Relationship to Study Agent[c]
				280 / 40	皮下気腫/ SUBCUTANEOUS EMPHYSEMA	42	20[redacted]	20[redacted]/ 8	Recovered/ Resolved/ Drug Interrupted	3/ Possibly Related
				140 / 62	下気道感染/ LOWER RESPIRATORY TRACT INFECTION	63	20[redacted]	20[redacted]/ 16	Recovered/ Resolved/ Drug Withdrawn	3/ Possibly Related

Key: AE = adverse event, * = imputed date, day, or duration
[a]Day of last administration of study agent prior to AE onset.
[b]Day of last administration of study agent (prior to the AE) and Day of AE onset are in reference to the start of study agent.
[c] Relationship to study agent is assessed by the investigator.
Onset dose is the study treatment dose (dosage) on AE onset date. If an AE onset date is after the last study treatment dose date, then it is set to blank. The dosage is only for ibrutinib.
Note: Adverse events are coded using MedDRA Version 22.1

表 2.7.4-付録-18 Number of Subjects with Treatment-emergent Adverse Events Leading to Ibrutinib discontinuation Toxicity All Grade, Grade 3 or higher by System Organ Class and Preferred Term; Safety Analysis Population (Study PCYC-1146-IM)

	Ibrutinib	
	AEs	>=Grade 3 AEs
Analysis Set: Safety analysis population	18	
Avg duration of follow-up (month)	6.47	
Avg exposure (month)	3.21	
Subjects with one or more TEAE	2 (11.1%)	1 (5.6%)
System organ class MedDRA Preferred term		
感染症および寄生虫症	1 (5.6%)	1 (5.6%)
下気道感染	1 (5.6%)	1 (5.6%)
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 (5.6%)	0
急性骨髄性白血病	1 (5.6%)	0

Key: TEAE: treatment-emergent adverse event, Avg = average
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event.
Adverse events are coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities Version 22.1

[TSFAE04.RTF] [JNJ-54179060\PCYC_1146_CA\DBR_INTERIM_FINAL\RE_JAPAN\PROD\TSFAE04.SAS] 08OCT2020, 09:50

表 2.7.4-付録-19 Number of subjects With Treatment-emergent Adverse Events leading to study drug reduction by System Organ Class and Preferred Term; All-treated population (Study PCYC-1129-CA)

	Ibrutinib	
	AEs	>=Grade 3 AEs
Analysis Set: All-treated population	42	
Avg. duration of follow-up(month)	18.68	
Avg. exposure(month)	9.06	
Subjects with one or more TEAE	14 (33.3%)	7 (16.7%)
System organ class MedDRA Preferred term		
胃腸障害	6 (14.3%)	2 (4.8%)
下痢	2 (4.8%)	1 (2.4%)
口唇痛	1 (2.4%)	1 (2.4%)
悪心	1 (2.4%)	0
食道狭窄	1 (2.4%)	0
口腔内痛	1 (2.4%)	0
舌潰瘍	1 (2.4%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (14.3%)	4 (9.5%)
疲労	6 (14.3%)	4 (9.5%)
筋骨格系および結合組織障害	2 (4.8%)	1 (2.4%)
関節痛	1 (2.4%)	1 (2.4%)
筋痙縮	1 (2.4%)	0
筋肉痛	1 (2.4%)	1 (2.4%)
皮膚および皮下組織障害	2 (4.8%)	1 (2.4%)
斑状出血	1 (2.4%)	0
斑状皮疹	1 (2.4%)	0
皮膚腫瘤	1 (2.4%)	1 (2.4%)
臨床検査	1 (2.4%)	0
体重減少	1 (2.4%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (2.4%)	0
肺毒性	1 (2.4%)	0

Key: AE = adverse event, Avg = average
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event.
Adverse events are coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities Version 19.1.

[TSFAE16.RTF] [JNJ-54179060\PCYC_1129_CA\DBR_CSR_ADDENDUM\RE_CSR_ADDENDUM\PROD\TSFAE16.SAS]
18AUG2020, 15:20

表 2.7.4-付録-20 Number of Subjects with Treatment-emergent Adverse Events Leading to Dose Reduction Toxicity All Grade, Grade 3 or higher by System Organ Class and Preferred Term; Safety Analysis Population (Study PCYC-1146-IM)

	Ibrutinib	
	AEs	>=Grade 3 AEs
Analysis Set: Safety analysis population	18	
Avg duration of follow-up (month)	6.47	
Avg exposure (month)	3.21	
Subjects with one or more TEAE	4 (22.2%)	1 (5.6%)
System organ class MedDRA Preferred term		
感染症および寄生虫症	2 (11.1%)	1 (5.6%)
下気道感染	1 (5.6%)	1 (5.6%)
爪囲炎	1 (5.6%)	0
真菌性気道感染	1 (5.6%)	0
胃腸障害	1 (5.6%)	0
口内炎	1 (5.6%)	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (5.6%)	0
偶発的過量投与	1 (5.6%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (5.6%)	0
口腔咽頭痛	1 (5.6%)	0
皮膚および皮下組織障害	1 (5.6%)	0
点状出血	1 (5.6%)	0

Key: TEAE: treatment-emergent adverse event, Avg = average
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event.
Adverse events are coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities Version 22.1

[TSFAE05.RTF] [JNJ-54179060\PCYC_1146_CA\DBR_INTERIM_FINAL\RE_JAPAN\PROD\TSFAE05.SAS] 08OCT2020, 09:50

表 2.7.4-付録-21 Number of Subjects with Hypersensitivity Events by Preferred Term; All-treated population (Study PCYC-1129-CA)

	Ibrutinib	
	AEs	>=Grade 3 AEs
Analysis Set: All-treated population	42	
Subjects with one or more Hypersensitivity Events	4 (9.5%)	0
MedDRA Preferred term		
薬物過敏症	2 (4.8%)	0
剥脱性皮膚炎	1 (2.4%)	0
過敏症	1 (2.4%)	0
舌腫脹	1 (2.4%)	0

Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event.
Hypersensitivity are determined based on Hypersensitivity (SMQ, narrow) and selected PTs by medical review.
Adverse events are coded using MedDRA Version 19.1.

[TSFAE13.RTF] [JNJ-54179060\PCYC_1129_CA\DBR_CSR_ADDENDUM\RE_CSR_ADDENDUM\PROD\TSFAE13.SAS] 18AUG2020, 15:20

表 2.7.4-付録-22 Number of Subjects with Hypersensitivity Events by Preferred Term; Safety Analysis Population (Study PCYC-1146-IM)

	Ibrutinib	
	AEs	>=Grade 3 AEs
Analysis Set: Safety analysis population	18	
Subjects with one or more Hypersensitivity Events	1 (5.6%)	0
MedDRA Preferred term		
薬物過敏症	1 (5.6%)	0

Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event.
Hypersensitivity are determined based on Hypersensitivity (SMQ, narrow) and selected PTs by medical review.
Adverse events are coded using MedDRA Version 22.1

[TSFAE06.RTF] [JNJ-54179060\PCYC_1146_CA\DBR_INTERIM_FINAL\RE_JAPAN\PROD\TSFAE06.SAS] 08OCT2020, 09:50

表 2.7.4-付録-23 Number of Subjects with Hypersensitivity Events by Preferred Term; Safety Analysis Set (Study PCYC-1140-IM)

	Ibr + Pred (N = 94)			Pbo + Pred (N = 96)		
	Any Grade n (%)	Grade 3+4 n (%)	Grade 5 n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3+4 n (%)	Grade 5 n (%)
MedDRA Preferred term						
Subjects with any TEAE	10 (10.6%)	1 (1.1%)	0	5 (5.2%)	0	0
薬物過敏症	2 (2.1%)	0	0	1 (1.0%)	0	0
顔面浮腫	2 (2.1%)	0	0	1 (1.0%)	0	0
水疱性皮膚炎	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
薬疹	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0
口唇腫脹	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
顔面腫脹	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
中毒性皮疹	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
蕁麻疹	1 (1.1%)	0	0	1 (1.0%)	0	0
過敏症	0	0	0	1 (1.0%)	0	0
眼窩周囲浮腫	0	0	0	2 (2.1%)	0	0

Ibr+Pred: ibrutinib and prednisone; Pbo+Pred: placebo and prednisone; TEAE: treatment-emergent adverse event.
N=Number of subjects in specified treatment arm of safety population. n = number of subjects with the specified event. %=100*n/N.
Subjects are counted once only at each level of summarization using maximum severity.
Events are sorted by decreasing frequency of preferred term by Any Grade column in the Ibr+Pred group.
Hypersensitivity are determined based on Hypersensitivity (SMQ, narrow) and selected PTs by medical review.
Adverse events are coded by MedDRA Version 22.1.

[TSFAE01.RTF] [JNJ-54179060\PCYC_1140_CA\DBR_CSR\RE_JAPAN\PROD\TSFAE01.SAS] 21SEP2020, 12:13

表 2.7.4-付録-24 Number of Subjects with Other Malignancies by Preferred Term; All-treated population (Study PCYC-1129-CA)

	Ibrutinib	
	AEs	>=Grade 3 AEs
Analysis Set: All-treated population	42	
Subjects with one or more Other Malignancies	3 (7.1%)	2 (4.8%)
MedDRA Preferred term		
扁平上皮癌	2 (4.8%)	1 (2.4%)
結腸腺癌	1 (2.4%)	1 (2.4%)
基底細胞癌	1 (2.4%)	1 (2.4%)

Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event.
Other malignancies are defined as treatment-emergent Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) of any grade (SOC). Relapse of underlying malignancy will not be considered as other malignancies.
Adverse events are coded using MedDRA Version 19.1.

[TSFAE12.RTF] [JNJ-54179060\PCYC_1129_CA\DBR_CSR_ADDENDUM\RE_CSR_ADDENDUM\PROD\TSFAE12.SAS] 18AUG2020, 15:19

表 2.7.4-付録-25 Number of Subjects with Cardiac Arrhythmia Events by Preferred Term; All-treated population (Study PCYC-1129-CA)

	Ibrutinib	
	AEs	>=Grade 3 AEs
Analysis Set: All-treated population	42	
Subjects with one or more Cardiac Arrhythmia Events	9 (21.4%)	4 (9.5%)
MedDRA Preferred term		
洞性頻脈	4 (9.5%)	0
頻脈	3 (7.1%)	0
不整脈	1 (2.4%)	1 (2.4%)
心房細動	1 (2.4%)	1 (2.4%)
心電図ＱＴ延長	1 (2.4%)	1 (2.4%)
動悸	1 (2.4%)	0
失神	1 (2.4%)	1 (2.4%)

Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event.
Cardiac arrhythmia events are determined based on Cardiac arrhythmias (SMQ, broad and narrow).
Adverse events are coded using MedDRA Version 19.1.

[TSFAE09.RTF] [JNJ-54179060\PCYC_1129_CA\DBR_CSR_ADDENDUM\RE_CSR_ADDENDUM\PROD\TSFAE09.SAS] 20OCT2020, 12:29

表 2.7.4-付録-26 Number of Subjects with Hypertension Events by Preferred Term; All-treated population (Study PCYC-1129-CA)

	Ibrutinib	
	AEs	>=Grade 3 AEs
Analysis Set: All-treated population	42	
Subjects with one or more Hypertension Events	4 (9.5%)	2 (4.8%)
MedDRA Preferred term		
高血圧	4 (9.5%)	2 (4.8%)

Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event.
Hypertension are determined based on Hypertension (SMQ, narrow).
Adverse events are coded using MedDRA Version 19.1.

[TSFAE11.RTF] [JNJ-54179060\PCYC_1129_CA\DBR_CSR_ADDENDUM\RE_CSR_ADDENDUM\PROD\TSFAE11.SAS] 18AUG2020, 15:19

表 2.7.4-付録-27 Number of Subjects with Ischemic stroke by Preferred Term; All-treated population (Study PCYC-1129-CA)

	Ibrutinib	
	AEs	>=Grade 3 AEs
Analysis Set: All-treated population	42	
Subjects with one or more Ischemic stroke	0	0
MedDRA Preferred term		
No data to report	-	-

Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event.
Ischemic stroke is determined based on ischemic central nervous system vascular conditions (SMQ).
Adverse events are coded using MedDRA Version 19.1.

[TSFAE15.RTF] [JNJ-54179060\PCYC_1129_CA\DBR_CSR_ADDENDUM\RE_CSR_ADDENDUM\PROD\TSFAE15.SAS] 18AUG2020, 15:20

表 2.7.4-付録-28 Number of Subjects With Ischemic Stroke by Preferred Term; Safety Analysis Set (Study 54179060GVH3001)

	Ibrutinib 420 mg	
	All Grade	Grade 3 or Higher
Analysis set: Safety	19	19
Subjects with 1 or more ischemic stroke	0	0
Preferred term		
No data to report	-	-

Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event.
Adverse events are coded using MedDRA Version 22.1.
Ischemic stroke is determined based on ischaemic central nervous system vascular conditions (SMQ).

[TSFAE17.RTF] [JNJ-54179060\54179060GVH3001\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\TSFAE17.SAS] 01JUL2020, 07:33

表 2.7.4-付録-29 Number of Subjects with Severe Cutaneous Adverse Reaction by Preferred Term; Safety Analysis Population
(Study PCYC-1146-IM)

	Ibrutinib	
	AEs	>=Grade 3 AEs
Analysis Set: Safety analysis population	18	
Subjects with one or more Severe Cutaneous Adverse Reaction	0	0
MedDRA Preferred term		
No data to report	-	-

Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event.
Severe cutaneous adverse reaction are determined based on Severe cutaneous adverse reactions (SMQ, narrow).
Adverse events are coded using MedDRA Version 22.1

[TSFAE07.RTF] [JNJ-54179060\PCYC_1146_CA\DBR_INTERIM_FINAL\RE_JAPAN\PROD\TSFAE07.SAS] 08OCT2020, 09:50

表 2.7.4-付録-30 Number of Subjects with Severe Cutaneous Adverse Reaction by Preferred Term; Safety Analysis Set (Study PCYC-1140-IM)

	Ibr + Pred (N = 94)			Pbo + Pred (N = 96)		
	Any Grade n (%)	Grade 3+4 n (%)	Grade 5 n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3+4 n (%)	Grade 5 n (%)
MedDRA Preferred term						
Subjects with any TEAE	2 (2.1%)	0	0	0	0	0
水疱性皮膚炎	1 (1.1%)	0	0	0	0	0
中毒性皮疹	1 (1.1%)	0	0	0	0	0

Ibr+Pred: ibrutinib and prednisone; Pbo+Pred: placebo and prednisone; TEAE: treatment-emergent adverse event.
N=Number of subjects in specified treatment arm of safety population. n = number of subjects with the specified event. %=100*n/N.
Subjects are counted once only at each level of summarization using maximum severity.
Events are sorted by decreasing frequency of preferred term by Any Grade column in the Ibr+Pred group.
Severe cutaneous adverse reaction are determined based on Severe cutaneous adverse reactions (SMQ, narrow).
Adverse events are coded by MedDRA Version 22.1.

[TSFAE02.RTF] [JNJ-54179060\PCYC_1140_CA\DBR_CSR\RE_JAPAN\PROD\TSFAE02.SAS] 21SEP2020, 12:14

表 2.7.4-付録-31 Number of Subjects with Drug-related Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term; Safety Analysis Set (Study 54179060GVH3001 and PCYC-1129-CA)

	Ibrutinib 420 mg		
	GVH3001	PCYC1129	Combined
Analysis Set: Safety	19	42	61
Subjects with 1 or more Drug-related TEAEs	15 (78.9%)	35 (83.3%)	50 (82.0%)
System organ class MedDRA Preferred term			
感染症および寄生虫症	9 (47.4%)	15 (35.7%)	24 (39.3%)
肺炎	4 (21.1%)	2 (4.8%)	6 (9.8%)
皮膚感染	3 (15.8%)	1 (2.4%)	4 (6.6%)
上気道感染	2 (10.5%)	6 (14.3%)	8 (13.1%)
帯状疱疹	1 (5.3%)	0	1 (1.6%)
膿痂疹	1 (5.3%)	0	1 (1.6%)
上咽頭炎	1 (5.3%)	0	1 (1.6%)
脳膿瘍	0	1 (2.4%)	1 (1.6%)
カンジダ感染	0	1 (2.4%)	1 (1.6%)
結膜炎	0	1 (2.4%)	1 (1.6%)
サイトメガロウイルス感染	0	1 (2.4%)	1 (1.6%)
胃腸炎	0	1 (2.4%)	1 (1.6%)
インフルエンザ	0	1 (2.4%)	1 (1.6%)
口唇感染	0	1 (2.4%)	1 (1.6%)
真菌性髄膜炎	0	1 (2.4%)	1 (1.6%)
口腔真菌感染	0	1 (2.4%)	1 (1.6%)
パラインフルエンザウイルス感染	0	1 (2.4%)	1 (1.6%)
ＲＳウイルス感染	0	1 (2.4%)	1 (1.6%)
敗血症	0	2 (4.8%)	2 (3.3%)
副鼻腔炎	0	1 (2.4%)	1 (1.6%)
尿路感染	0	1 (2.4%)	1 (1.6%)
ウイルス性上気道感染	0	1 (2.4%)	1 (1.6%)
臨床検査	5 (26.3%)	2 (4.8%)	7 (11.5%)
血小板数減少	4 (21.1%)	1 (2.4%)	5 (8.2%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (5.3%)	0	1 (1.6%)
血中β－Ｄ－グルカン増加	1 (5.3%)	0	1 (1.6%)

	Ibrutinib 420 mg		
	GVH3001	PCYC1129	Combined
血中クレアチニン増加	1 (5.3%)	0	1 (1.6%)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (5.3%)	0	1 (1.6%)
ヘモグロビン減少	1 (5.3%)	0	1 (1.6%)
好中球数減少	1 (5.3%)	0	1 (1.6%)
体重増加	1 (5.3%)	0	1 (1.6%)
トランスアミナーゼ上昇	0	1 (2.4%)	1 (1.6%)
体重減少	0	1 (2.4%)	1 (1.6%)
皮膚および皮下組織障害	5 (26.3%)	16 (38.1%)	21 (34.4%)
挫傷	3 (15.8%)	11 (26.2%)	14 (23.0%)
発疹	2 (10.5%)	3 (7.1%)	5 (8.2%)
そう痒症	1 (5.3%)	0	1 (1.6%)
血性水疱	0	1 (2.4%)	1 (1.6%)
冷汗	0	1 (2.4%)	1 (1.6%)
全身性剥脱性皮膚炎	0	1 (2.4%)	1 (1.6%)
皮膚乾燥	0	1 (2.4%)	1 (1.6%)
点状出血	0	1 (2.4%)	1 (1.6%)
皮膚出血	0	1 (2.4%)	1 (1.6%)
皮膚腫瘤	0	2 (4.8%)	2 (3.3%)
胃腸障害	4 (21.1%)	21 (50.0%)	25 (41.0%)
口内炎	3 (15.8%)	7 (16.7%)	10 (16.4%)
胃腸出血	1 (5.3%)	0	1 (1.6%)
悪心	1 (5.3%)	4 (9.5%)	5 (8.2%)
肛門失禁	0	1 (2.4%)	1 (1.6%)
水疱性出血性口峡炎	0	1 (2.4%)	1 (1.6%)
下痢	0	11 (26.2%)	11 (18.0%)
口内乾燥	0	1 (2.4%)	1 (1.6%)
消化不良	0	1 (2.4%)	1 (1.6%)
胃食道逆流性疾患	0	1 (2.4%)	1 (1.6%)
歯肉出血	0	1 (2.4%)	1 (1.6%)
舌痛	0	1 (2.4%)	1 (1.6%)
口唇痛	0	1 (2.4%)	1 (1.6%)
口腔知覚不全	0	1 (2.4%)	1 (1.6%)
口腔粘膜紅斑	0	1 (2.4%)	1 (1.6%)
口腔内痛	0	3 (7.1%)	3 (4.9%)
耳下腺腫大	0	1 (2.4%)	1 (1.6%)

	Ibrutinib 420 mg		
	GVH3001	PCYC1129	Combined
舌腫脹	0	1 (2.4%)	1 (1.6%)
嘔吐	0	1 (2.4%)	1 (1.6%)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (15.8%)	21 (50.0%)	24 (39.3%)
倦怠感	1 (5.3%)	0	1 (1.6%)
多臓器機能不全症候群	1 (5.3%)	0	1 (1.6%)
末梢性浮腫	1 (5.3%)	3 (7.1%)	4 (6.6%)
カテーテル留置部位出血	0	1 (2.4%)	1 (1.6%)
疲労	0	19 (45.2%)	19 (31.1%)
インフルエンザ様疾患	0	3 (7.1%)	3 (4.9%)
発熱	0	1 (2.4%)	1 (1.6%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (15.8%)	8 (19.0%)	11 (18.0%)
間質性肺疾患	2 (10.5%)	1 (2.4%)	3 (4.9%)
鼻出血	1 (5.3%)	1 (2.4%)	2 (3.3%)
胸水	1 (5.3%)	0	1 (1.6%)
呼吸困難	0	3 (7.1%)	3 (4.9%)
鼻閉	0	1 (2.4%)	1 (1.6%)
口腔咽頭痛	0	1 (2.4%)	1 (1.6%)
胸膜痛	0	1 (2.4%)	1 (1.6%)
肺塞栓症	0	1 (2.4%)	1 (1.6%)
神経系障害	2 (10.5%)	3 (7.1%)	5 (8.2%)
浮動性めまい	1 (5.3%)	1 (2.4%)	2 (3.3%)
頭痛	1 (5.3%)	2 (4.8%)	3 (4.9%)
傾眠	0	1 (2.4%)	1 (1.6%)
振戦	0	1 (2.4%)	1 (1.6%)
血管障害	2 (10.5%)	3 (7.1%)	5 (8.2%)
高血圧	2 (10.5%)	1 (2.4%)	3 (4.9%)
深部静脈血栓症	0	1 (2.4%)	1 (1.6%)
ほてり	0	1 (2.4%)	1 (1.6%)
血液およびリンパ系障害	1 (5.3%)	3 (7.1%)	4 (6.6%)
貧血	1 (5.3%)	0	1 (1.6%)
白血球減少症	0	1 (2.4%)	1 (1.6%)
血小板減少症	0	2 (4.8%)	2 (3.3%)

	Ibrutinib 420 mg		
	GVH3001	PCYC1129	Combined
眼障害	1 (5.3%)	2 (4.8%)	3 (4.9%)
ドライアイ	1 (5.3%)	0	1 (1.6%)
結膜出血	0	1 (2.4%)	1 (1.6%)
眼痛	0	1 (2.4%)	1 (1.6%)
免疫系障害	1 (5.3%)	1 (2.4%)	2 (3.3%)
低ヶグロブリン血症	1 (5.3%)	1 (2.4%)	2 (3.3%)
傷害、中毒および処置合併症	1 (5.3%)	2 (4.8%)	3 (4.9%)
外傷性出血	1 (5.3%)	0	1 (1.6%)
転倒	0	2 (4.8%)	2 (3.3%)
腎および尿路障害	1 (5.3%)	1 (2.4%)	2 (3.3%)
血尿	1 (5.3%)	1 (2.4%)	2 (3.3%)
心臓障害	0	3 (7.1%)	3 (4.9%)
心房細動	0	1 (2.4%)	1 (1.6%)
洞性頻脈	0	1 (2.4%)	1 (1.6%)
頻脈	0	1 (2.4%)	1 (1.6%)
代謝および栄養障害	0	4 (9.5%)	4 (6.6%)
食欲減退	0	1 (2.4%)	1 (1.6%)
低カリウム血症	0	2 (4.8%)	2 (3.3%)
低マグネシウム血症	0	1 (2.4%)	1 (1.6%)
低リン酸血症	0	3 (7.1%)	3 (4.9%)
筋骨格系および結合組織障害	0	9 (21.4%)	9 (14.8%)
関節痛	0	1 (2.4%)	1 (1.6%)
関節硬直	0	1 (2.4%)	1 (1.6%)
筋痙縮	0	7 (16.7%)	7 (11.5%)
筋骨格痛	0	3 (7.1%)	3 (4.9%)
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）	0	2 (4.8%)	2 (3.3%)
前リンパ性白血病	0	1 (2.4%)	1 (1.6%)
扁平上皮癌	0	1 (2.4%)	1 (1.6%)

	Ibrutinib 420 mg		
	GVH3001	PCYC1129	Combined
精神障害	0	1 (2.4%)	1 (1.6%)
錯乱状態	0	1 (2.4%)	1 (1.6%)

Key: TEAE = Treatment-emergent adverse event
Note: An AE is categorized as related if assessed by the investigator as possibly, probably, or very likely related to study agent. Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event.
Adverse events are coded using MedDRA Version 22.1.

[TSFAEPI01A.RTF] [JNJ-54179060\PCYC_1129_CA\DBR_CSR_ADDENDUM\RE_JNDA\PROD\TSFAEPI01A.SAS] 09OCT2020, 01:34

2.7.5 参考文献

2.7 臨床概要の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：該当なし

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Ib/II相試験（PCYC-1129-CA，評価資料：5.3.5.2.1-1，5.3.5.2.1-2） 5
2.7.6.2 国内臨床第III相試験（54179060GVH3001，評価資料：5.3.5.2.2） 52
2.7.6.3 海外臨床第I/II相試験（PCYC-1146-IM，評価資料：5.3.5.2.3） 346
2.7.6.4 国際共同第III相試験（PCYC-1140-IM，参考資料：5.3.5.1.1） 371

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
安全性 有効性 薬物動態 薬力学 （第 Ib/II 相）	PCYC-1129-CA	5.3.5.2.1-1 5.3.5.2.1-2	主要目的 第 Ib 相：イブルチニブの安全性及び忍容性を評価する。 第 II 相：イブルチニブの有効性を慢性移植片対宿主病（cGVHD）の全奏効により評価する。 副次目的 20 週間以上奏効が持続した被験者の割合，奏効持続期間，ステロイド必要量の経時的変化，Lee cGVHD 症状評価尺度による症状負荷の変化，安全性及び忍容性を評価する。 探索的目的 6 カ月時及び 12 カ月時の治療成功生存期間，皮膚及び粘膜皮膚症状の画像上の変化，薬物動態，アロ反応性 B 細胞の除去，ヘルパーT 細胞の構成，ブルトン型チロシンキナーゼ（BTK）／インターロイキン-2 誘導型 T 細胞キナーゼ（ITK）の阻害を評価する。	非盲検，単群，多施設共同試験	第 Ib 相：イブルチニブ（カプセル）420 mg 1 日 1 回経口投与を開始用量とし，用量制限毒性（DLT）が発現した場合は 280 mg/日又は 140 mg/日へと段階的に減量。 第 II 相：第 Ib 相で決定した推奨用量（420 mg）を 1 日 1 回経口投与。	43 例（全投与集団 42 例）	18 歳以上のステロイド依存性又は抵抗性の cGVHD 患者	DLT の発現（第 Ib 相のみ），cGVHD の進行，許容できない毒性の発現，基礎悪性腫瘍の進行又は再発，同意撤回等まで	完了 完全な報告書
有効性 安全性 薬物動態 薬力学 （第 III 相）	54179060 GVH3001	5.3.5.2.2	主要目的 イブルチニブの有効性を cGVHD の全奏効により評価する。 副次目的 20 週間以上奏効が持続した被験者の割合，奏効持続期間，各有効性評価時点の奏効率，ステロイド必要量の経時的変化，Lee cGVHD 症状評価尺度による症状負荷の変化，安全性及び薬物動態を評価する。 探索的目的 治療成功生存期間，全生存期間，全ての免疫抑制剤を中止した被験者数及び割合，BTK 及び ITK 結合部位占有率を評価する。	非盲検，単群，多施設共同試験	イブルチニブ（カプセル）420 mg を 1 日 1 回経口投与。	19 例（うち青年期症例 1 例）	12 歳以上のステロイド依存性又は抵抗性の日本人 cGVHD 患者	cGVHD の進行，許容できない毒性の発現，基礎悪性腫瘍の進行又は再発，同意撤回等まで	実施中 中間報告書

(1)

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 薬物動態 有効性 薬力学 （第 I/II 相）	PCYC-1146-IM[a]	5.3.5.2.3	主要目的 パート A：薬物動態データをもとに，1～11 歳の被験者におけるイブルチニブの小児推奨用量を決定する。 パート B：1～21 歳の被験者におけるイブルチニブの薬物動態及び安全性を評価する。 副次目的 パート A：安全性及び薬力学（BTK 結合部位占有率）を検討する。 パート A 継続コホート（イブルチニブを漸増後，継続投与している被験者）及びパート B：24 週時の奏効率，奏効持続期間，全生存率，晩期合併症（成長，発達及び免疫再構築への影響を含む）へのイブルチニブの潜在的影響による安全性を評価する。 探索的目的 薬力学（BTK 及び ITK 結合部位占有率），未治療 cGVHD 被験者における 48 週時の奏効率，1～11 歳の被験者における生活の質（QOL），12～21 歳の被験者における Lee cGVHD 症状評価尺度による症状負荷の変化を評価する。	非盲検，単群，多施設，国際共同，用量設定試験	パート B：12～21 歳には，イブルチニブ（カプセル，錠剤又は懸濁液）420 mg を 1 日 1 回経口投与。	パート B：18 例（12～21 歳）	パート B：12～21 歳の未治療又は 1 種類以上の全身療法で効果不十分な cGVHD 患者	cGVHD の進行，許容できない毒性の発現，基礎悪性腫瘍の進行又は再発，同意撤回等まで	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
有効性 安全性 薬物動態 （第 III 相）	PCYC-1140-IM	5.3.5.1.1	主要目的 イブルチニブに prednisone を併用した場合とプラセボに prednisone を併用した場合の有効性を，48 週時の cGVHD の全奏効により比較する。 副次目的 24 週時の奏効率，奏効持続期間，24 週時のステロイド用量が 0.15 mg/kg/日未満の被験者の割合，全ての免疫抑制剤が投与中止に至るまでの期間，全生存期間，Lee cGVHD 症状評価尺度のスコアの改善，安全性，忍容性及びステロイド関連合併症を評価する。	ランダム化，二重盲検，多施設，国際共同，プラセボ比較試験	イブルチニブ群：イブルチニブ（カプセル）420 mg 及び prednisone 1 mg/kg（開始用量）を 1 日 1 回経口投与。 プラセボ群：プラセボ（カプセル）及び prednisone 1 mg/kg（開始用量）を 1 日 1 回経口投与。	Intent-to-treat（ITT）集団：イブルチニブ群 95 例，プラセボ群 98 例（うち青年期症例はイブルチニブ群 2 例，プラセボ群 0 例） 安全性解析対象集団：イブルチニブ群 94 例，プラセボ群 96 例	12 歳以上の未治療の cGVHD 患者	cGVHD の進行，許容できない毒性の発現，基礎悪性腫瘍の進行又は再発，同意撤回等まで	実施中中間報告書

a：本申請では，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までに PCYC-1146-IM 試験のパート B に登録され，イブルチニブの投与を受けた 12～21 歳の被験者を対象に安全性及び薬物動態を評価した。「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」は本申請の評価対象について記載した。

2.7.6.1 海外臨床第 Ib/II 相試験（PCYC-1129-CA，評価資料：5.3.5.2.1-1，5.3.5.2.1-2）

2.7.6.1.1 主要解析（データベースロック日：2016 年 9 月 1 日）

2.7.6.1.1.1 概要

(1) 計画

1) 治験の標題

ステロイド依存性又は抵抗性の慢性移植片対宿主病（cGVHD）患者を対象としたイブルチニブの多施設共同，非盲検，第 Ib/II 相試験

2) 治験実施医療機関

米国 10 施設

3) 公表文献（引用文献）

Miklos D, Cutler CS, Arora M, Waller EK, Jagasia M, Pusic I, et al. Ibrutinib for chronic graft-versus-host disease after failure of prior therapy. Blood 2017 Nov;130(21):2243-50.

4) 治験実施期間

2014 年 7 月 14 日（最初の被験者の同意取得日）～2016 年 9 月 1 日（主要解析のデータベースロック日）

5) 開発の相

第 Ib/II 相

6) 目的

本試験は，第 Ib 相及び第 II 相で構成される。本試験の目的は，ステロイド依存性又は抵抗性の cGVHD に対するイブルチニブの安全性及び有効性の評価である。有効性は第 Ib 相又は第 II 相で第 II 相試験推奨用量（RP2D）を投与された全ての被験者を対象として評価し，安全性は第 Ib 相及び第 II 相でイブルチニブを投与された全ての被験者を対象として評価した。第 Ib 相及び第 II 相それぞれの試験の目的は以下のとおりである。

<u>主要目的</u>

第 Ib 相：ステロイド依存性又は抵抗性の cGVHD に対するイブルチニブの安全性及び忍容性を評価する。

第 II 相：ステロイド依存性又は抵抗性の cGVHD に対するイブルチニブの有効性を cGVHD の全奏効により評価する。

副次目的

- 20 週間以上奏効が持続した被験者の割合
- 奏効持続期間
- ステロイド必要量の経時的変化
- Lee cGVHD 症状評価尺度による症状負荷の変化
- ステロイド依存性又は抵抗性の cGVHD に対するイブルチニブの安全性及び忍容性の評価

探索的目的

- 6 カ月時及び 12 カ月時の治療成功生存期間により，イブルチニブの臨床的有効性を評価する。
- イブルチニブ投与による皮膚及び粘膜皮膚症状の画像上の変化を評価する。
- イブルチニブの cGVHD 患者における薬物動態を検討する。
- アロ反応性 B 細胞の除去，ヘルパーT 細胞の構成，ブルトン型チロシンキナーゼ（BTK）／インターロイキン-2 誘導型 T 細胞キナーゼ（ITK）の阻害について，以下を含め検討する。
  - 女性ドナーから同種造血幹細胞移植を受けた男性の HY 抗原特異的同種 B 細胞の除去
  - 女性ドナーから同種造血幹細胞移植を受けた男性の HY 免疫グロブリン G 及び免疫グロブリン M アロ反応性抗体の定量
  - BTK 及び ITK 結合部位占有率
  - B 細胞除去，ヘルパーT 細胞の構成のフローサイトメトリー分析，T 細胞及び B 細胞サイトカイン分析，並びに CD4+T 細胞の ITK 阻害のリンフロー分析

7) 治験方法

本試験は非盲検，単群，海外第 Ib/II 相試験である。第 Ib 相では，イブルチニブ 420 mg の 1 日 1 回投与の安全性を評価し，用量制限毒性（DLT）が発現した場合には，減量（280 mg 又は 140 mg まで）することとした。RP2D の決定には modified 3 + 3 + 3 デザインを用いた。治験依頼者は治験責任医師とともに利用可能な全ての安全性及び臨床検査結果を評価し，RP2D の決定又は減量を判断することとした。第 Ib 相及び第 II 相ともに，cGVHD に対して使用している免疫抑制剤は継続可能とした。第 Ib 相の DLT 評価期間に DLT が認められなかった被験者は，同用量で試験を継続した。RP2D 決定後に第 II 相を開始し，第 Ib 相と第 II 相の RP2D 投与例数として合計約 40 例を目標に組入れを行った。

第 Ib 相及び第 II 相はいずれも，スクリーニング期，治療期及びフォローアップ期で構成された。スクリーニング期では，イブルチニブ投与開始前 42 日以内にステロイド依存性又は抵抗性 cGVHD を評価し，患者の適格性を確認した。治療期は，イブルチニブの初回投与から，DLT の発現（第 Ib 相のみ），cGVHD の進行，許容できない毒性の発現，基礎悪性腫瘍の進行又は再

発，同意撤回，試験終了，若しくはその他の投与中止基準に合致するまでとした。投与を中止した被験者には，投与後の追跡調査を実施した。

8) 被験者数（計画時及び解析時）

計画時

約 40 例に RP2D を投与する計画とした。

解析時

計 45 例を組み入れ，43 例に投与した。

本試験の第 Ib 相に登録された最初の 6 例において投与した初回用量（420 mg）が許容可能であることが確認されたため，420 mg が RP2D に決定され，全例が同用量の投与を受けた。全投与集団（RP2D でイブルチニブの投与を 1 回以上受けた被験者 43 例から除外基準の抵触が判明した 1 例を除いた 42 例）と安全性解析対象集団は同一であったことから，全投与集団を主要解析対象集団として，有効性及び安全性を評価した。有効性は奏効評価可能集団（全投与集団のうち評価可能な効果判定を受けた全ての被験者 37 例）についても評価した。

9) 診断及び主な組入れ基準

ステロイド依存性又は抵抗性の 18 歳以上の cGVHD 患者を対象とした本試験では，cGVHD に対する前治療は 3 レジメン以下とし，ステロイド全身療法を継続していること，かつその用量がイブルチニブ投与開始前の 28 日間一定であることとした。National Institutes of Health（NIH）の定義に基づく「紅斑性皮疹」が体表面積の 25%を超える又は NIH の定義に基づく口腔スコアの合計が 4 を超える患者を適格とした。主な除外基準は，活動性の急性 GVHD が確認されている又は疑われる患者，イブルチニブ投与開始前 28 日以内に他の治験薬を使用した患者，イブルチニブ投与開始前 4 週間以内にチロシンキナーゼ阻害薬又はプリンアナログ製剤による治療歴のある患者，コントロール不良の活動性の全身性感染症又はイブルチニブ初回投与前 7 日以内に全身療法を必要とする感染症を発現した患者，及び移植後リンパ増殖症を含む進行性の基礎悪性腫瘍を有する患者とした。

10) 被験薬，用量及び投与方法

本試験では，開始用量としてイブルチニブ 420 mg を 1 日 1 回経口投与した。DLT が発現した場合は，280 mg/日又は 140 mg/日への減量を可能とした。

11) 対照薬，用量及び投与方法

なし

12) 投与期間

被験者は，DLT の発現（第 Ib 相のみ），cGVHD の進行，許容できない毒性の発現，基礎悪性腫瘍の進行又は再発，同意撤回，試験終了，若しくはその他の投与中止基準に合致するまで，イブルチニブの投与を受けることとした。また，被験者が cGVHD の治療を必要としなくなった場合，投与を中止することとした。

13) 評価基準及び評価項目

第 Ib 相では，主要評価項目を安全性及び忍容性（DLT）とした。第 II 相の有効性の主要評価項目は，修正した NIH Consensus Development Project Criteria（2005）に基づく cGVHD の全奏効率とした。副次評価項目は，20 週間以上奏効が持続した被験者の割合，奏効持続期間，ステロイド必要量の経時的変化，Lee cGVHD 症状評価尺度の改善率及び安全性とした。探索的評価項目は，治療成功生存期間，皮膚及び粘膜皮膚症状の画像上の変化，薬物動態，バイオマーカー及び薬力学パラメータとした。

14) 統計手法

主要評価項目について，奏効率，並びに正確な二項分布に基づく 95%信頼区間（CI）及び p 値を算出した。奏効率の 95%CI の下限が 25%以上であった場合，有効性の主要目的は達成とした。持続した奏効の割合は，NIH の定義に基づき完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）を 20 週間（140 日間）以上持続した被験者の割合（及び 95%CI）により評価した。イベント発生までの時間の変数（奏効持続期間及び治療成功生存期間）を Kaplan-Meier 法を用いて評価し，イベント発生までの時間の中央値の推定値と 95%CI を算出した。1 日のステロイド必要量の経時的変化を評価し，平均 1 日用量が 0.15 mg/kg/日未満を 1 週間以上達成した被験者の割合に基づき評価した。加えて，奏効例についてステロイドを中止した被験者の割合を評価した。Lee cGVHD 症状評価尺度の改善率として，臨床的に意義のある改善（Lee cGVHD 症状評価尺度の総合要約スコアが 7 点以上低下）が認められた被験者の割合を，全被験者，奏効例及び非奏効例を対象に，全期間及び 6 カ月ごとに記述的に要約した。DLT（第 Ib 相のみ），有害事象，重篤な有害事象及び臨床検査値を含むその他の安全性パラメータの記述的要約及び一覧を示した。試験期間を通して同じ用量及び投与スケジュール（RP2D）で実施したため，その他の安全性解析及び全ての有効性解析では，第 Ib 相及び第 II 相のデータを併合した。

(2) 結果

1) 対象集団

被験者の内訳：45 例を本試験に登録し，43 例（95.6%）にイブルチニブを投与した。このうち 1 例は，イブルチニブ投与開始時の評価において基礎疾患の急性骨髄性白血病の再燃を認めることが投与開始後に判明したことから，全投与集団（42 例）から除外した。観察期間の中央値は 13.9 カ月，イブルチニブの投与期間の中央値は 4.4 カ月であった。主要解析時点で，被験者の 28.6%は投与を継続中であり，71.4%は投与を中止していた。最も多い投与中止理由は，許容できない毒性（33.3%）であった。

治験対象集団：ベースライン時の年齢の中央値は 56.0 歳であり，52.4%が男性，92.9%が白人であった。移植から cGVHD の初回診断までの期間の中央値は 7.6 カ月，cGVHD の初回診断から試験組入れまでの期間の中央値は 13.7 カ月であった。被験者が過去に受けた cGVHD 治療レジメン数の中央値は 2 レジメンであり，過去の cGVHD 治療には prednisone（42 例，100%），タクロリムス（21 例，50.0%），体外循環光療法又はソラレン長波長紫外線療法（14 例，33.3%），リツキシマブ（11 例，26.2%），ミコフェノール酸モフェチル（10 例，23.8%）等が含まれていた。全例がベースライン時にステロイドの投与を受けており，ベースライン時の体重あたりのステロイド平均必要量の中央値は 0.3 mg/kg/日であった。ほとんどの被験者（88.1%）がベースライン時に 2 種類以上の臓器病変を有し，病変が最も多くみられた臓器は口腔（36 例，85.7%），次いで皮膚（34 例，81.0%），消化管（14 例，33.3%）であった。

2）薬物動態

初回投与後（Week 1 Day 1）及び定常状態（Week 2 Day 1）における薬物動態を評価した。イブルチニブ 420 mg/日を cGVHD の被験者に経口投与したときの吸収は速やかであり，最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）の中央値は約 2 時間（Week 1 Day 1 及び Week 2 Day 1）であった。見かけの消失半減期（$t_{1/2}$）は 5.50 時間（Week 1 Day 1）及び 5.57 時間（Week 2 Day 1）であり同程度であった。定常状態の最高血漿中濃度（C_{max}）の累積率は 1.19（範囲：0.350～3.72），血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC）の累積率は 1.23（範囲：0.372～3.80）であった。

42 例中 25 例（Week 1 Day 1）又は 39 例中 22 例（Week 2 Day 1）の被験者が中程度以上のチトクローム P450（CYP）3A 阻害薬の併用投与を受けていた。本試験では，中程度以上の CYP3A 阻害薬併用時にイブルチニブの減量を必須としなかったため，有害事象が認められない限り，全ての被験者はイブルチニブ 420 mg の投与を受けた。中程度以上の CYP3A 阻害薬の併用投与を受けた被験者では，中程度以上の CYP3A 阻害薬の併用投与を受けなかった（CYP3A 阻害薬の併用がなかった，又は弱い CYP3A 阻害薬の併用のみだった）被験者 17 例と比べ，定常状態のイブルチニブの C_{max}（平均）が 1.8 倍，並びに 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}24h}$）（平均）及び 0 時間から最終定量可能濃度までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{last}）（平均）がそれぞれ 2.3 倍の高値を示した。また，強力な CYP3A 阻害薬の併用投与を受けた被験者［ポサコナゾール（4 例）及びボリコナゾール（5 例），計 9 例］では，中程度以上の CYP3A 阻害薬の併用投与を受けなかった被験者と比べ，定常状態のイブルチニブの C_{max}（平均）が 2.1 倍，並びに $AUC_{0\text{-}24h}$（平均）及び AUC_{last}（平均）がそれぞれ 2.8 倍の高値を示した。中程度の CYP3A 阻害薬であるフルコナゾールの併用投与を受けた 12 例の被験者では，中程度以上の CYP3A 阻害薬の併用投与を受けなかった被験者と比べ，定常状態のイブルチニブの C_{max}（平均）が 1.7 倍，並びに $AUC_{0\text{-}24h}$（平均）及び AUC_{last}（平均）がそれぞれ 2.0 倍の高値を示した。性別及び肝機能検査のベースライン値など，内因性要因による C_{max} 及び AUC への影響は認められなかった。

3) 有効性

中央値 13.9 カ月の観察期間において，1 種類以上の全身療法で効果不十分な cGVHD を有する被験者に対するイブルチニブ 420 mg/日の投与により，ステロイド必要量の全体的な減量を伴って，臨床的に意義のある持続的な奏効が認められた。

- 全投与集団での全奏効率（CR 及び PR）は 66.7%（95%CI：50.5%，80.4%）であった。95%CI の下限は 25%（事前に規定した有効性の閾値）を超え，主要目的を達成した（$p < 0.0001$）。
  - cGVHD に関連した臓器（皮膚，口腔，消化管及び肝臓）で奏効が認められた。
  - ベースライン時に複数の臓器病変を有していた被験者のうち，奏効が認められた被験者の多くでは，2 つ以上の臓器に奏効が認められた。
- 奏効は持続し，奏効が認められた被験者のうち 20 週間以上奏効が持続した被験者の割合は 71.4%（20/28 例，95%CI：51.3%，86.8%）であった。
- 奏効持続期間は中央値に達しなかった（範囲：0.03+ ～21.42+ カ月，+は打ち切り例を示す）。
- 全投与集団のステロイド必要量の中央値は，経時的に減少した。奏効が認められた被験者 28 例中 5 例（17.9%）は奏効中にステロイドの投与を中止していた。
- 試験期間中の Lee cGVHD 症状評価尺度による総合要約スコアの改善（7 点以上の低下）が認められた被験者の割合は，奏効が認められた被験者では 60.7%（17/28 例），奏効が認められなかった被験者では 7.1%（1/14 例）であった。

4) 安全性

イブルチニブ投与期間の中央値は 4.4 カ月であり，1 種類以上の全身療法で効果不十分な cGVHD を有する被験者にイブルチニブ 420 mg/日を投与したときの安全性及び忍容性プロファイルは許容可能であった。

- 第 Ib 相では，イブルチニブ 420 mg/日を 28 日間以上投与した 6 例に DLT は認められなかった。そのため，RP2D は 420 mg/日とし，第 II 相の全ての被験者に 420 mg/日を投与した。
- 20%以上の被験者に認められた有害事象は，疲労（57.1%），下痢（35.7%），筋痙縮（28.6%），悪心（26.2%）及び内出血発生の増加傾向（23.8%）であった。これらの事象の重症度は主に Grade 1 又は Grade 2 であった。
- Grade 3 以上の有害事象は，73.8%の被験者に認められた。5%以上の被験者に認められた Grade 3 以上の有害事象は，肺炎（14.3%），疲労（11.9%），下痢（9.5%），蜂巣炎，高血糖及び低カリウム血症（各 7.1%）であった。
- 重篤な有害事象は 52.4%の被験者に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は，肺炎（14.3%），蜂巣炎，頭痛，発熱及び敗血症性ショック（各 4.8%）であった。その他の重篤な有害事象は全て 1 例であった。

- 死亡に至った有害事象は 2 例（4.8%）で，気管支肺アスペルギルス症及び肺炎が各 1 例認められた。
- 最も多い投与中止理由は，許容できない毒性の発現（33.3%）であった。2 例以上に認められた投与中止に至った有害事象は，疲労（3 例，7.1%）及び肺炎（2 例，4.8%）であった。
- 大出血事象が認められた被験者はいなかった。
- 二次性悪性腫瘍が 2 例に認められた。1 例は結腸腺癌，1 例は基底細胞癌及び皮膚有棘細胞癌であった。
- cGVHD の肺症状の既往歴を有する被験者 1 例に非重篤な肺毒性が報告された。本事象は，ICH 国際医薬用語集の標準検索式（狭域）の間質性肺疾患に該当する。
- 心房細動が 1 例（2.4%）に認められた。

(3) 結論

PCYC-1129-CA 試験の結果，1 種類以上の全身療法で効果不十分な cGVHD を有する被験者に対するイブルチニブ 420 mg/日投与は良好なベネフィット・リスクプロファイルを示した。

- 本試験は有効性の主要目的を達成した。ステロイド必要量の全体的な減量を伴って，臨床的に意義のある全奏効率及び持続的な奏効が認められた。
- イブルチニブの安全性プロファイルは許容可能であった。

2.7.6.1.2 最終解析（データベースロック日：2017 年 9 月 15 日）

2.7.6.1.2.1 概要

(1) 計画

1) 公表文献（引用文献）

Waller EK, Miklos D, Cutler C, Arora M, Jagasia MH, Pusic I, et al. Ibrutinib for Chronic Graft-versus-Host Disease After Failure of Prior Therapy: 1-Year Update of a Phase 1b/2 Study. Biol Blood Marrow Transplant. 2019 Oct;25(10):2002-7.

2) 治験実施期間

2014 年 7 月 14 日（最初の被験者の同意取得日）～2017 年 9 月 15 日（最終解析のデータベースロック日）

3) 統計手法

最終解析では，主要解析と同じ統計手法を用いた。主要解析と異なる点として，20 週間以上奏効が持続した被験者の割合に加え，32 週間及び 44 週間以上奏効が持続した被験者の割合についても解析した。Lee cGVHD 症状評価尺度の総合要約スコアが 7 点以上低下（改善）した被験者

の割合に加えて，2 回以上の連続した来院時に Lee cGVHD 症状評価尺度の総合要約スコアが 7 点以上低下した被験者の割合も集計した。主要解析後に CYP3A 阻害薬の分類を更新し，阻害作用の強度別（強力，中程度，軽度，その他）に集計した。治験担当医師が cGVHD に対する全身療法の必要がなくなったと判断し，イブルチニブの投与を中断した期間は，曝露量の算出から除外した。

上記以外の計画内容は，2.7.6.1.1.1 参照のこと。

(2) 結果

1) 対象集団

最終解析時点で，全ての被験者がイブルチニブの投与を中止していた。最も多い投与中止理由は，許容できない毒性（35.7%）であった。7 例（16.7%）は治験依頼者による試験終了のため，イブルチニブの投与を中止した。

最終解析時点で，全ての被験者が試験を中止していた。最も多い試験中止理由は，治験依頼者による試験中止（54.8%）であった。2 例（4.8%）は有害事象により死亡した。

全投与集団の観察期間の中央値（範囲）は，主要解析時点の 13.9 カ月（0.5～24.9 カ月）から最終解析時点では 25.6 カ月（0.5～36.7 カ月）に増加した。

2) 有効性

中央値 25.6 カ月の観察期間において，1 種類以上の全身療法で効果不十分な cGVHD を有する被験者に対するイブルチニブ 420 mg/日の投与により，ステロイド必要量の全体的な減量を伴って，臨床的に意義のある持続的な奏効が認められた。

- 全投与集団での全奏効率（CR 及び PR）は 69.0%（95%CI：52.9%，82.4%）であった。
  - cGVHD に関連した臓器（皮膚，口腔，消化管及び肝臓）で奏効が認められた。
  - 最終解析時点で奏効が認められた被験者のうち，ベースライン時に複数の臓器病変を有していた被験者の多く（73.1%）で 2 つ以上の臓器に奏効が認められた。
- 奏効が認められた被験者のうち，20 週間以上奏効が持続した被験者の割合は，69.0%（20/29 例，95%CI：49.2%，84.7%）であった。32 週間以上奏効が持続した被験者の割合は 62.1%（18/29 例，95%CI：42.3%，79.3%）であり，44 週間以上奏効が持続した被験者の割合は 55.2%（16/29 例，95%CI：35.7%，73.6%）であった。
- 奏効持続期間は中央値に達しなかった（範囲：0.03+ ～33.87+ カ月，+は打ち切り例を示す）。
- 全投与集団のステロイド必要量の中央値は，経時的に減少した。42 例中 27 例（64.3%）は試験期間中に 1 週間以上ステロイドの平均 1 日用量が 0.15 mg/kg/日未満であった。奏効が認められた被験者 29 例中 8 例（27.6%）は，奏効中にステロイドの投与を中止していた。
- 試験期間中の Lee cGVHD 症状評価尺度による総合要約スコアの改善（7 点以上の低下）が認められた被験者の割合は，奏効が認められた被験者では 58.6%（17/29 例），奏効が認め

られなかった被験者では 7.7%（1/13 例）であった。全投与集団 42 例中 12 例（28.6%）では，連続 2 回以上の来院時に Lee cGVHD 症状評価尺度による総合要約スコアが 7 点以上低下しており，被験者の報告による症状負荷が減少したことが裏付けられた。

3) 安全性

最終解析のためのデータベースロック時点（2017 年 9 月 15 日）では，約 1 年の追加観察データを得たものの，被験者の多く（71.4%）が投与を中止していたため，イブルチニブの投与期間の中央値は主要解析時と同じく 4.4 カ月（範囲：0.2～36.7 カ月）であった。イブルチニブ 420 mg/日を 1 種類以上の全身療法で効果不十分な cGVHD を有する被験者に投与したときの安全性及び忍容性プロファイルは引き続き許容可能であった。

- 20%以上の被験者に認められた有害事象は，疲労（57.1%），下痢（40.5%），筋痙縮（33.3%），悪心（28.6%）及び内出血発生の増加傾向（23.8%）であった。これらの事象の重症度は主に Grade 1 又は Grade 2 であった。
- Grade 3 以上の有害事象は 76.2%の被験者に発現した。5%以上の被験者に認められた Grade 3 以上の有害事象は肺炎（14.3%），疲労（11.9%），下痢（9.5%），蜂巣炎，高血糖及び低カリウム血症（各 7.1%）であった。
- 重篤な有害事象は 52.4%の被験者に発現した。2 例以上に認められた重篤な有害事象は，肺炎（14.3%），蜂巣炎，呼吸困難，頭痛及び敗血症性ショック（各 4.8%）であった。その他の重篤な有害事象は全て各 1 例であった。
- 死亡に至った有害事象は 2 例（4.8%）で，気管支肺アスペルギルス症及び肺炎が各 1 例認められた。
- 最も多い投与中止理由は許容できない毒性（35.7%）であった。2 例以上に認められた投与中止に至った有害事象は疲労及び肺炎（各 2 例，4.8%）であった。
- 大出血事象が認められた被験者はいなかった。
- 二次性悪性腫瘍が 3 例に認められた。1 例は結腸腺癌，1 例は肩の扁平上皮癌，1 例は頬及び頸部の基底細胞癌並びに前頭部の扁平上皮癌であった。
- cGVHD の肺症状の既往歴を有する被験者 1 例に非重篤な肺毒性が報告された。本事象は，ICH 国際医薬用語集の標準検索式（狭域）の間質性肺疾患に該当する。
- 心房細動が 1 例（2.4%）に認められた。

(3) 結論

主要解析から 1 年後の最終解析の結果は，主要解析と一致しており，1 種類以上の全身療法で効果不十分な cGVHD を有する被験者に対するイブルチニブ 420 mg/日投与は良好なベネフィット・リスクプロファイルを示した。

2.7.6.1.3　有害事象

PCYC-1129-CA 試験開始から最終解析までに発現した，全ての有害事象の発現状況を表 2.7.6.1-1 に，イブルチニブと関連性がある有害事象の発現状況を表 2.7.6.1-2 に示す。

表 2.7.6.1-1 全ての有害事象の発現状況（PCYC-1129-CA 試験，安全性解析対象集団）

System Organ Class/ Preferred Term	All (N=42) All Grades n(%)	Grade 3+4 n(%)	Grade 5 n(%)
Subjects with any TEAE	42 (100.0%)	30 (71.4%)	2 (4.8%)
血液およびリンパ系障害	17 (40.5%)	3 (7.1%)	0 (0.0%)
内出血発生の増加傾向	10 (23.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
貧血	4 (9.5%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)
血小板減少症	2 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
好酸球増加症	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
低グロブリン血症	1 (2.4%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)
白血球増加症	1 (2.4%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)
白血球減少症	1 (2.4%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)
心臓障害	11 (26.2%)	3 (7.1%)	0 (0.0%)
洞性頻脈	4 (9.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
頻脈	3 (7.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
狭心症	1 (2.4%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)
不整脈	1 (2.4%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)
心房細動	1 (2.4%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)
左室機能不全	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
動悸	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
心嚢液貯留	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

Note: Adverse events are coded by MedDRA Version 19.1.
N = number of subjects in the specified population. Percentages are calculated by 100*n/N.
Subjects with multiple events with grade 3 or higher for a given preferred term, system organ class are counted once only with maximum severity for each category.
Events are sorted by system organ class alphabetically and then by decreasing frequency of preferred term in the All Grades group.
SAS-PROD: BTK/PCYC-1129-CA/CSR_Addendum/Programs/t_teae_gen.sas ab 06NOV2017:16:21 Page 1 of 14

System Organ Class/ Preferred Term	All (N=42) All Grades n(%)	Grade 3+4 n(%)	Grade 5 n(%)
内分泌障害	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
甲状腺機能低下症	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
眼障害	11 (26.2%)	2 (4.8%)	0 (0.0%)
白内障	2 (4.8%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)
眼乾燥	2 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
羞明	2 (4.8%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)
霧視	2 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
結膜出血	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
眼刺激	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
眼痛	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
眼そう痒症	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
瞳孔不同	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
黄視症	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
胃腸障害	38 (90.5%)	10 (23.8%)	0 (0.0%)
下痢	17 (40.5%)	4 (9.5%)	0 (0.0%)
悪心	12 (28.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
便秘	5 (11.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
口腔内潰瘍形成	5 (11.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
嘔吐	5 (11.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
腹痛	4 (9.5%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)

Note: Adverse events are coded by MedDRA Version 19.1.
N = number of subjects in the specified population. Percentages are calculated by 100*n/N.
Subjects with multiple events with grade 3 or higher for a given preferred term, system organ class are counted once only with maximum severity for each category.
Events are sorted by system organ class alphabetically and then by decreasing frequency of preferred term in the All Grades group.
SAS-PROD: BTK/PCYC-1129-CA/CSR_Addendum/Programs/t_teae_gen.sas ab 06NOV2017:16:21 Page 2 of 14

System Organ Class/ Preferred Term	All (N=42) All Grades n(%)	Grade 3+4 n(%)	Grade 5 n(%)
口内乾燥	4 (9.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
胃食道逆流性疾患	4 (9.5%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)
嚥下障害	3 (7.1%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)
口腔内痛	3 (7.1%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)
口内炎	3 (7.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
腹部膨満	2 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
水疱性出血性口峡炎	2 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
消化不良	2 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
痔出血	2 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
口唇水疱	2 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
舌潰瘍	2 (4.8%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)
上腹部痛	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
肛門失禁	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
肛門直腸不快感	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
アフタ性潰瘍	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
口唇炎	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
齲歯	1 (2.4%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)
憩室	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
歯肉出血	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
歯肉痛	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
舌痛	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
イレウス	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

Note: Adverse events are coded by MedDRA Version 19.1.
N = number of subjects in the specified population. Percentages are calculated by 100*n/N.
Subjects with multiple events with grade 3 or higher for a given preferred term, system organ class are counted once only with maximum severity for each category.
Events are sorted by system organ class alphabetically and then by decreasing frequency of preferred term in the All Grades group.
SAS-PROD: BTK/PCYC-1129-CA/CSR_Addendum/Programs/t_teae_gen.sas ab 06NOV2017:16:21 Page 3 of 14

System Organ Class/ Preferred Term	All (N=42) All Grades n(%)	Grade 3+4 n(%)	Grade 5 n(%)
口唇痛	1 (2.4%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)
口腔内出血	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
非感染性歯肉炎	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
食道アカラシア	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
食道狭窄	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
口腔障害	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
口腔知覚不全	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
口腔粘膜紅斑	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
口蓋障害	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
口蓋潰瘍	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
耳下腺腫大	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
舌腫脹	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	30 (71.4%)	6 (14.3%)	0 (0.0%)
疲労	24 (57.1%)	5 (11.9%)	0 (0.0%)
発熱	8 (19.0%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)
末梢性浮腫	6 (14.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
インフルエンザ様疾患	3 (7.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
非心臓性胸痛	2 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
腋窩痛	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
カテーテル留置部位出血	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
胸部不快感	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

Note: Adverse events are coded by MedDRA Version 19.1.
N = number of subjects in the specified population. Percentages are calculated by 100*n/N.
Subjects with multiple events with grade 3 or higher for a given preferred term, system organ class are counted once only with maximum severity for each category.
Events are sorted by system organ class alphabetically and then by decreasing frequency of preferred term in the All Grades group.
SAS-PROD: BTK/PCYC-1129-CA/CSR_Addendum/Programs/t_teae_gen.sas ab 06NOV2017:16:21 Page 4 of 14

System Organ Class/ Preferred Term	All (N=42) All Grades n(%)	Grade 3+4 n(%)	Grade 5 n(%)
疼痛	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
末梢腫脹	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
肝胆道系障害	4 (9.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
肝機能異常	4 (9.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
免疫系障害	7 (16.7%)	2 (4.8%)	0 (0.0%)
薬物過敏症	2 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
節足動物咬傷アレルギー	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
慢性移植片対宿主病	1 (2.4%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)
移植片対宿主病	1 (2.4%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)
過敏症	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
低γグロブリン血症	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
感染症および寄生虫症	29 (69.0%)	13 (31.0%)	2 (4.8%)
肺炎	8 (19.0%)	5 (11.9%)	1 (2.4%)
上気道感染	8 (19.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
蜂巣炎	4 (9.5%)	3 (7.1%)	0 (0.0%)
サイトメガロウイルス感染	3 (7.1%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)
尿路感染	3 (7.1%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)
気管支炎	2 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
カンジダ感染	2 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

Note: Adverse events are coded by MedDRA Version 19.1.
N = number of subjects in the specified population. Percentages are calculated by 100*n/N.
Subjects with multiple events with grade 3 or higher for a given preferred term, system organ class are counted once only with maximum severity for each category.
Events are sorted by system organ class alphabetically and then by decreasing frequency of preferred term in the All Grades group.
SAS-PROD: BTK/PCYC-1129-CA/CSR_Addendum/Programs/t_teae_gen.sas ab 06NOV2017:16:21 Page 5 of 14

System Organ Class/ Preferred Term	All (N=42) All Grades n(%)	Grade 3+4 n(%)	Grade 5 n(%)
胃腸炎	2 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
口腔カンジダ症	2 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
パラインフルエンザウイルス感染	2 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
ＲＳウイルス感染	2 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
敗血症性ショック	2 (4.8%)	2 (4.8%)	0 (0.0%)
ウイルス性上気道感染	2 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
菌血症	1 (2.4%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)
脳膿瘍	1 (2.4%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)
気管支肺アスペルギルス症	1 (2.4%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	1 (2.4%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)
結膜炎	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
ウイルス性結膜炎	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
腸球菌感染	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
真菌感染	1 (2.4%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)
麦粒腫	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
インフルエンザ	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
口唇感染	1 (2.4%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)
肺感染	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
真菌性髄膜炎	1 (2.4%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)
メタニューモウイルス感染	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
鼻咽頭炎	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
食道感染	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

Note: Adverse events are coded by MedDRA Version 19.1.
N = number of subjects in the specified population. Percentages are calculated by 100*n/N.
Subjects with multiple events with grade 3 or higher for a given preferred term, system organ class are counted once only with maximum severity for each category.
Events are sorted by system organ class alphabetically and then by decreasing frequency of preferred term in the All Grades group.
SAS-PROD: BTK/PCYC-1129-CA/CSR_Addendum/Programs/t_teae_gen.sas ab 06NOV2017:16:21 Page 6 of 14

System Organ Class/ Preferred Term	All (N=42) All Grades n(%)	Grade 3+4 n(%)	Grade 5 n(%)
口腔真菌感染	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
外耳炎	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
爪囲炎	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
ウイルス性肺炎	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
処置後感染	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
鼻炎	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
ライノウイルス感染	1 (2.4%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)
副鼻腔炎	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
ブドウ球菌性菌血症	1 (2.4%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)
細菌性尿路感染	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
傷害、中毒および処置合併症	16 (38.1%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)
転倒	7 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
挫傷	5 (11.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
裂傷	3 (7.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
動物による引っかき傷	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
圧迫骨折	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
大腿骨骨折	1 (2.4%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)
関節損傷	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
筋断裂	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
肉離れ	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
サンバーン	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

Note: Adverse events are coded by MedDRA Version 19.1.
N = number of subjects in the specified population. Percentages are calculated by 100*n/N.
Subjects with multiple events with grade 3 or higher for a given preferred term, system organ class are counted once only with maximum severity for each category.
Events are sorted by system organ class alphabetically and then by decreasing frequency of preferred term in the All Grades group.
SAS-PROD: BTK/PCYC-1129-CA/CSR_Addendum/Programs/t_teae_gen.sas ab 06NOV2017:16:21 Page 7 of 14

System Organ Class/ Preferred Term	All (N=42) All Grades n(%)	Grade 3+4 n(%)	Grade 5 n(%)
外傷性血腫	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
創傷	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
臨床検査	10 (23.8%)	3 (7.1%)	0 (0.0%)
体重減少	4 (9.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.4%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.4%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (2.4%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)
血中クレアチニン増加	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
化学療法剤濃度治療量以下	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
サイトメガロウイルス検査陽性	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
心電図ＱＴ延長	1 (2.4%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)
努力呼気量減少	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
血小板数減少	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
トランスアミナーゼ上昇	1 (2.4%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)
トロポニンＴ増加	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
白血球数減少	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
代謝および栄養障害	16 (38.1%)	7 (16.7%)	0 (0.0%)
高血糖	5 (11.9%)	3 (7.1%)	0 (0.0%)
低カリウム血症	5 (11.9%)	3 (7.1%)	0 (0.0%)
低リン酸血症	5 (11.9%)	2 (4.8%)	0 (0.0%)

Note: Adverse events are coded by MedDRA Version 19.1.
N = number of subjects in the specified population. Percentages are calculated by 100*n/N.
Subjects with multiple events with grade 3 or higher for a given preferred term, system organ class are counted once only with maximum severity for each category.
Events are sorted by system organ class alphabetically and then by decreasing frequency of preferred term in the All Grades group.
SAS-PROD: BTK/PCYC-1129-CA/CSR_Addendum/Programs/t_teae_gen.sas ab 06NOV2017:16:21 Page 8 of 14

System Organ Class/ Preferred Term	All (N=42) All Grades n(%)	Grade 3+4 n(%)	Grade 5 n(%)
食欲減退	4 (9.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
低カルシウム血症	2 (4.8%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)
低マグネシウム血症	2 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
体液貯留	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
高脂血症	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
低アルブミン血症	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
低血糖	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
低ナトリウム血症	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
筋骨格系および結合組織障害	20 (47.6%)	3 (7.1%)	0 (0.0%)
筋痙縮	14 (33.3%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)
筋肉痛	4 (9.5%)	2 (4.8%)	0 (0.0%)
関節痛	3 (7.1%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)
筋力低下	2 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
筋骨格痛	2 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
関節可動域低下	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
関節硬直	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
筋骨格硬直	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
骨壊死	1 (2.4%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)
四肢痛	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
軟部組織障害	1 (2.4%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)
腱障害	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

Note: Adverse events are coded by MedDRA Version 19.1.
N = number of subjects in the specified population. Percentages are calculated by 100*n/N.
Subjects with multiple events with grade 3 or higher for a given preferred term, system organ class are counted once only with maximum severity for each category.
Events are sorted by system organ class alphabetically and then by decreasing frequency of preferred term in the All Grades group.
SAS-PROD: BTK/PCYC-1129-CA/CSR_Addendum/Programs/t_teae_gen.sas ab 06NOV2017:16:21 Page 9 of 14

System Organ Class/ Preferred Term	All (N=42) All Grades n(%)	Grade 3+4 n(%)	Grade 5 n(%)
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 (14.3%)	4 (9.5%)	0 (0.0%)
扁平上皮癌	2 (4.8%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)
急性リンパ性白血病	1 (2.4%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)
結腸腺癌	1 (2.4%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)
基底細胞癌	1 (2.4%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)
メラノサイト性母斑	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
前リンパ性白血病	1 (2.4%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)
神経系障害	18 (42.9%)	5 (11.9%)	0 (0.0%)
頭痛	8 (19.0%)	2 (4.8%)	0 (0.0%)
浮動性めまい	4 (9.5%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)
傾眠	3 (7.1%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)
振戦	2 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
平衡障害	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
記憶障害	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
片頭痛	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
末梢性ニューロパチー	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
末梢性感覚運動ニューロパチー	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
末梢性感覚ニューロパチー	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
痙攣発作	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
失神	1 (2.4%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)

Note: Adverse events are coded by MedDRA Version 19.1.
N = number of subjects in the specified population. Percentages are calculated by 100*n/N.
Subjects with multiple events with grade 3 or higher for a given preferred term, system organ class are counted once only with maximum severity for each category.
Events are sorted by system organ class alphabetically and then by decreasing frequency of preferred term in the All Grades group.
SAS-PROD: BTK/PCYC-1129-CA/CSR_Addendum/Programs/t_teae_gen.sas ab 06NOV2017:16:21 Page 10 of 14

System Organ Class/ Preferred Term	All (N=42) All Grades n(%)	Grade 3+4 n(%)	Grade 5 n(%)
精神障害	12 (28.6%)	2 (4.8%)	0 (0.0%)
不安	4 (9.5%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)
譫妄	3 (7.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
不眠症	3 (7.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
錯乱状態	2 (4.8%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)
うつ病	2 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
激越	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
悪夢	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
腎および尿路障害	5 (11.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
排尿困難	2 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
急性腎障害	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
血尿	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
腎不全	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
排尿躊躇	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
生殖系および乳房障害	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
腟出血	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
外陰腟痛	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	19 (45.2%)	6 (14.3%)	0 (0.0%)
呼吸困難	7 (16.7%)	2 (4.8%)	0 (0.0%)

Note: Adverse events are coded by MedDRA Version 19.1.
N = number of subjects in the specified population. Percentages are calculated by 100*n/N.
Subjects with multiple events with grade 3 or higher for a given preferred term, system organ class are counted once only with maximum severity for each category.
Events are sorted by system organ class alphabetically and then by decreasing frequency of preferred term in the All Grades group.
SAS-PROD: BTK/PCYC-1129-CA/CSR_Addendum/Programs/t_teae_gen.sas ab 06NOV2017:16:21 Page 11 of 14

System Organ Class/ Preferred Term	All (N=42) All Grades n(%)	Grade 3+4 n(%)	Grade 5 n(%)
咳嗽	6 (14.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
鼻出血	2 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
鼻閉	2 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
口腔咽頭痛	2 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
胸膜痛	2 (4.8%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)
急性呼吸不全	1 (2.4%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)
気胸	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
肺塞栓症	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
肺毒性	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
呼吸不全	1 (2.4%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)
睡眠時無呼吸症候群	1 (2.4%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)
上気道咳症候群	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
喘鳴	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
皮膚および皮下組織障害	20 (47.6%)	3 (7.1%)	0 (0.0%)
寝汗	3 (7.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
皮膚乾燥	2 (4.8%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)
斑状出血	2 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
斑	2 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
皮膚腫瘤	2 (4.8%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)
皮膚潰瘍	2 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
血性水疱	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

Note: Adverse events are coded by MedDRA Version 19.1.
N = number of subjects in the specified population. Percentages are calculated by 100*n/N.
Subjects with multiple events with grade 3 or higher for a given preferred term, system organ class are counted once only with maximum severity for each category.
Events are sorted by system organ class alphabetically and then by decreasing frequency of preferred term in the All Grades group.
SAS-PROD: BTK/PCYC-1129-CA/CSR_Addendum/Programs/t_teae_gen.sas ab 06NOV2017:16:21 Page 12 of 14

System Organ Class/ Preferred Term	All (N=42) All Grades n(%)	Grade 3+4 n(%)	Grade 5 n(%)
冷汗	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
ざ瘡様皮膚炎	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
剥脱性皮膚炎	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
貨幣状湿疹	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
紅斑	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
過角化	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
苔癬化	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
皮膚疼痛	1 (2.4%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)
点状出血	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
そう痒症	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
発疹	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
斑状皮疹	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
斑状丘疹状皮疹	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
皮膚変色	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
皮膚出血	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
皮膚刺激	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
皮膚病変	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
血管障害	11 (26.2%)	5 (11.9%)	0 (0.0%)
高血圧	4 (9.5%)	2 (4.8%)	0 (0.0%)
低血圧	3 (7.1%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)
ほてり	2 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

Note: Adverse events are coded by MedDRA Version 19.1.
N = number of subjects in the specified population. Percentages are calculated by 100*n/N.
Subjects with multiple events with grade 3 or higher for a given preferred term, system organ class are counted once only with maximum severity for each category.
Events are sorted by system organ class alphabetically and then by decreasing frequency of preferred term in the All Grades group.
SAS-PROD: BTK/PCYC-1129-CA/CSR_Addendum/Programs/t_teae_gen.sas ab 06NOV2017:16:21 Page 13 of 14

System Organ Class/ Preferred Term	All (N=42) All Grades n(%)	Grade 3+4 n(%)	Grade 5 n(%)
動脈閉塞性疾患	1 (2.4%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)
深部静脈血栓症	1 (2.4%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)

Note: Adverse events are coded by MedDRA Version 19.1.
N = number of subjects in the specified population. Percentages are calculated by 100*n/N.
Subjects with multiple events with grade 3 or higher for a given preferred term, system organ class are counted once only with maximum severity for each category.
Events are sorted by system organ class alphabetically and then by decreasing frequency of preferred term in the All Grades group.
SAS-PROD: BTK/PCYC-1129-CA/CSR_Addendum/Programs/t_teae_gen.sas ab 06NOV2017:16:21 Page 14 of 14

表 2.7.6.1-2 イブルチニブと関連性がある有害事象の発現状況（PCYC-1129-CA 試験，安全性解析対象集団）

System Organ Class/ Preferred Term	All (N=42) All Grades n(%)	Grade 3+4 n(%)	Grade 5 n(%)
Subjects with drug-related TEAE	35 (83.3%)	18 (42.9%)	1 (2.4%)
血液およびリンパ系障害	10 (23.8%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)
内出血発生の増加傾向	7 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
血小板減少症	2 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
白血球減少症	1 (2.4%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)
心臓障害	3 (7.1%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)
心房細動	1 (2.4%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)
洞性頻脈	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
頻脈	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
眼障害	2 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
結膜出血	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
眼痛	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
胃腸障害	21 (50.0%)	5 (11.9%)	0 (0.0%)
下痢	11 (26.2%)	2 (4.8%)	0 (0.0%)
口腔内潰瘍形成	4 (9.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
悪心	4 (9.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
口腔内痛	3 (7.1%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)

Note: Adverse events are coded by MedDRA Version 19.1.
N = number of subjects in the specified population. Percentages are calculated by 100*n/N.
Subjects with multiple events with grade 3 or higher for a given preferred term, system organ class are counted once only with maximum severity for each category.
Events are sorted by system organ class alphabetically and then by decreasing frequency of preferred term in the All Grades group.
SAS-PROD: BTK/PCYC-1129-CA/CSR_Addendum/Programs/t_teae_gen.sas ab 06NOV2017:16:21 Page 1 of 7

System Organ Class/ Preferred Term	All (N=42) All Grades n(%)	Grade 3+4 n(%)	Grade 5 n(%)
口内炎	2 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
肛門失禁	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
水疱性出血性口峡炎	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
口唇炎	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
口内乾燥	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
消化不良	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
胃食道逆流性疾患	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
歯肉出血	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
舌痛	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
口唇水疱	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
口唇痛	1 (2.4%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)
口腔知覚不全	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
口腔粘膜紅斑	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
耳下腺腫大	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
舌腫脹	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
舌潰瘍	1 (2.4%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)
嘔吐	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	21 (50.0%)	5 (11.9%)	0 (0.0%)
疲労	19 (45.2%)	5 (11.9%)	0 (0.0%)
インフルエンザ様疾患	3 (7.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
末梢性浮腫	3 (7.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

Note: Adverse events are coded by MedDRA Version 19.1.
N = number of subjects in the specified population. Percentages are calculated by 100*n/N.
Subjects with multiple events with grade 3 or higher for a given preferred term, system organ class are counted once only with maximum severity for each category.
Events are sorted by system organ class alphabetically and then by decreasing frequency of preferred term in the All Grades group.
SAS-PROD: BTK/PCYC-1129-CA/CSR_Addendum/Programs/t_teae_gen.sas ab 06NOV2017:16:21 Page 2 of 7

System Organ Class/ Preferred Term	All (N=42) All Grades n(%)	Grade 3+4 n(%)	Grade 5 n(%)
カテーテル留置部位出血	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
発熱	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
免疫系障害	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
低γグロブリン血症	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
感染症および寄生虫症	15 (35.7%)	7 (16.7%)	1 (2.4%)
上気道感染	6 (14.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
肺炎	2 (4.8%)	2 (4.8%)	0 (0.0%)
敗血症性ショック	2 (4.8%)	2 (4.8%)	0 (0.0%)
脳膿瘍	1 (2.4%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)
気管支肺アスペルギルス症	1 (2.4%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)
カンジダ感染	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
蜂巣炎	1 (2.4%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)
結膜炎	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
サイトメガロウイルス感染	1 (2.4%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)
胃腸炎	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
インフルエンザ	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
口唇感染	1 (2.4%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)
真菌性髄膜炎	1 (2.4%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)
口腔真菌感染	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
パラインフルエンザウイルス感染	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

Note: Adverse events are coded by MedDRA Version 19.1.
N = number of subjects in the specified population. Percentages are calculated by 100*n/N.
Subjects with multiple events with grade 3 or higher for a given preferred term, system organ class are counted once only with maximum severity for each category.
Events are sorted by system organ class alphabetically and then by decreasing frequency of preferred term in the All Grades group.
SAS-PROD: BTK/PCYC-1129-CA/CSR_Addendum/Programs/t_teae_gen.sas ab 06NOV2017:16:21 Page 3 of 7

System Organ Class/ Preferred Term	All (N=42) All Grades n(%)	Grade 3+4 n(%)	Grade 5 n(%)
ＲＳウイルス感染	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
副鼻腔炎	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
尿路感染	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
ウイルス性上気道感染	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
傷害、中毒および処置合併症	4 (9.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
挫傷	2 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
転倒	2 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
臨床検査	2 (4.8%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)
血小板数減少	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
トランスアミナーゼ上昇	1 (2.4%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)
体重減少	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
代謝および栄養障害	4 (9.5%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)
低リン酸血症	3 (7.1%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)
低カリウム血症	2 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
食欲減退	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
低マグネシウム血症	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
筋骨格系および結合組織障害	9 (21.4%)	2 (4.8%)	0 (0.0%)
筋痙縮	7 (16.7%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)

Note: Adverse events are coded by MedDRA Version 19.1.
N = number of subjects in the specified population. Percentages are calculated by 100*n/N.
Subjects with multiple events with grade 3 or higher for a given preferred term, system organ class are counted once only with maximum severity for each category.
Events are sorted by system organ class alphabetically and then by decreasing frequency of preferred term in the All Grades group.
SAS-PROD: BTK/PCYC-1129-CA/CSR_Addendum/Programs/t_teae_gen.sas ab 06NOV2017:16:21 Page 4 of 7

System Organ Class/ Preferred Term	All (N=42) All Grades n(%)	Grade 3+4 n(%)	Grade 5 n(%)
筋肉痛	3 (7.1%)	2 (4.8%)	0 (0.0%)
関節痛	1 (2.4%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)
関節硬直	1 (2.4%)	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）	2 (4.8%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)
前リンパ性白血病	1 (2.4%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)
扁平上皮癌	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
神経系障害	3 (7.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
頭痛	2 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
浮動性めまい	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
傾眠	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
振戦	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
精神障害	1 (2.4%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)
錯乱状態	1 (2.4%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)
腎および尿路障害	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
血尿	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8 (19.0%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)

Note: Adverse events are coded by MedDRA Version 19.1.
N = number of subjects in the specified population. Percentages are calculated by 100*n/N.
Subjects with multiple events with grade 3 or higher for a given preferred term, system organ class are counted once only with maximum severity for each category.
Events are sorted by system organ class alphabetically and then by decreasing frequency of preferred term in the All Grades group.
SAS-PROD: BTK/PCYC-1129-CA/CSR_Addendum/Programs/t_teae_gen.sas ab 06NOV2017:16:21 Page 5 of 7

System Organ Class/ Preferred Term	All (N=42) All Grades n(%)	Grade 3+4 n(%)	Grade 5 n(%)
呼吸困難	3 (7.1%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)
鼻出血	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
鼻閉	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
口腔咽頭痛	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
胸膜痛	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
肺塞栓症	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
肺毒性	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
皮膚および皮下組織障害	10 (23.8%)	2 (4.8%)	0 (0.0%)
斑状出血	2 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
皮膚腫瘤	2 (4.8%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)
血性水疱	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
冷汗	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
剥脱性皮膚炎	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
皮膚乾燥	1 (2.4%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)
貨幣状湿疹	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
点状出血	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
発疹	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
斑状皮疹	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
斑状丘疹状皮疹	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
皮膚出血	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
皮膚病変	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

Note: Adverse events are coded by MedDRA Version 19.1.
N = number of subjects in the specified population. Percentages are calculated by 100*n/N.
Subjects with multiple events with grade 3 or higher for a given preferred term, system organ class are counted once only with maximum severity for each category.
Events are sorted by system organ class alphabetically and then by decreasing frequency of preferred term in the All Grades group.
SAS-PROD: BTK/PCYC-1129-CA/CSR_Addendum/Programs/t_teae_gen.sas ab 06NOV2017:16:21 Page 6 of 7

System Organ Class/ Preferred Term	All (N=42) All Grades n(%)	Grade 3+4 n(%)	Grade 5 n(%)
血管障害	3 (7.1%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)
深部静脈血栓症	1 (2.4%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)
ほてり	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
高血圧	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

Note: Adverse events are coded by MedDRA Version 19.1.
N = number of subjects in the specified population. Percentages are calculated by 100*n/N.
Subjects with multiple events with grade 3 or higher for a given preferred term, system organ class are counted once only with maximum severity for each category.
Events are sorted by system organ class alphabetically and then by decreasing frequency of preferred term in the All Grades group.
SAS-PROD: BTK/PCYC-1129-CA/CSR_Addendum/Programs/t_teae_gen.sas ab 06NOV2017:16:21 Page 7 of 7

2.7.6.1.4　死亡及び重篤な有害事象の個別症例の詳細

PCYC-1129-CA 試験期間中に死亡及び重篤な有害事象を発現した被験者の詳細を示す。

(1) 死亡例

1) イブルチニブと関連性がある死亡例

a) 被験者番号 [redacted]

Subject No.:	[redacted]
Diagnosis:	Chronic Graft Versus Host Disease (cGVHD)
Demographics:	7[redacted]-year-old white woman
Study treatment start:	Phase 2: Ibrutinib 420 mg PO daily, starting on [redacted]20[redacted] (Day 1), until disease progression, unacceptable toxicity, recurrence of underlying malignancy, or study closure
Study treatment end:	The last dose of ibrutinib was administered on Day 54
Reason(s) for narrative:	Serious adverse event/Adverse event leading to discontinuation: 肺炎 (Grade 3) Serious adverse event/Adverse event leading to death: 気管支肺アスペルギルス症 (Grade 5)

Subject [redacted] was a 7[redacted]-year-old white woman diagnosed with cGVHD approximately 1 year prior to study enrollment. The subject received 3 prior systemic treatments for cGVHD: methotrexate/prednisone, rituximab, and extracorporeal photopheresis. At baseline, the Karnofsky Performance Score was 80%. The relevant past medical history included pericarditis, myelodysplastic syndrome, acute myeloid leukemia, granulomatous dermatitis, Clostridium difficile colitis, vancomycin resistant Enterococcus bacteremia, fungal pneumonia, and coagulase negative Staphylococcus pneumonia. The relevant ongoing medical history included atrial fibrillation (Grade 2), dyspnea on exertion (Grade 1), hypertension (Grade 2), immunodeficiency and hypothyroidism (Grade 2). At baseline, laboratory results included a white blood cell count of 11.43 x 10^9/L, hemoglobin 128 g/L, and neutrophils 8.59 x 10^9/L, and oxygen saturation was 85%. At study entry, the ongoing immunosuppressant medications included prednisone (50 mg QOD).

Medications received within 30 days prior to the event included prednisone (50 mg QOD), alendronate sodium, cholecalciferol, levothyroxine, omeprazole, carmellose, vitamin B complex, Bactrim, simvastatin, valacyclovir, fluorometholone, extracorporeal photopheresis, multivitamins, omega 3 fatty acids, metoprolol, triamcinolone, timolol, ibuprofen, salbutamol, Pertussin, ondansetron, and dextromethorphan.

2) イブルチニブと関連性がない死亡例

a) 被験者番号 [redacted]

Subject No.:	[redacted]
Diagnosis:	Chronic Graft Versus Host Disease (cGVHD)
Demographics:	6[redacted]-year-old white man

Study treatment start:	Phase 2: Ibrutinib 420 mg PO daily, starting on [redacted]20[redacted] (Day 1), until disease progression, unacceptable toxicity, recurrence of underlying malignancy, or study closure
Study treatment end:	The last dose of ibrutinib was administered on Day 28
Reason(s) for narrative:	Serious adverse event/Adverse event leading to discontinuation/Atrial fibrillation: 心房細動 (Grade 3) Serious adverse event/Death: 肺炎 (Grade 5)

Subject [redacted] was a 6[redacted]-year-old white man diagnosed with cGVHD approximately 2 years prior to study enrollment. The subject received 3 prior systemic treatments for cGVHD: cyclosporin/prednisone, rituximab/methylprednisolone, and prednisone/narrow band UVB/mycophenolate mofetil. At baseline, the Karnofsky Performance Score was 70%. The relevant past medical history included malignant fibrous histiocytoma (left upper extremity), squamous cell carcinoma (location not reported), myelofibrosis, splenectomy, candida infection, community acquired pneumonia, and respiratory failure. The relevant ongoing medical history included diabetes mellitus, hypertension, mouth ulcers, erythematous rash, scleroderma, sleep apnea syndrome, transient ischemic attack, dyspnea on exertion, anemia, immunodeficiency, fatigue, depression, oral mucosal erythema, chronic pain (upper back and arms), chronic obstructive pulmonary disease, bronchiolitis obliterans syndrome, pulmonary hypertension, peripheral edema (Grade 1), salivary gland mucoceles, and skin ulcers. At baseline, laboratory results included a white blood cell count of 10.4 x 10^9/L, and neutrophils 8.216 x 10^9/L. The baseline BP was 141/86 mmHg, heart rate was 61 bpm and ECG showed QTc 422 msec with an abnormal rhythm (premature atrial complexes and junctional ST depression). At study entry, the ongoing immunosuppressant medications included prednisone (40mg QD) and mycophenolate mofetil (500 mg BID).

Medications received within 30 days prior to the event included prednisone, diltiazem, furosemide, oxycodone, Combivent, atovaquone, citalopram, dexamethasone, esomeprazole, Eucerin, flaxseed oil, insulin lispro, lactulose, Magic Mouthwash, montelukast, vitamins, mycophenolate mofetil, ondansetron, pioglitazone, sennoside A+B, valacyclovir, azithromycin, tramadol, and cephalexin.

Medications received within 30 days prior to the event included prednisone (40 mg QD), mycophenolate mofetil (500 mg BID), oxybutynin, magnesium sulphate and the additional concomitant medications listed in the paragraph above.

(2) 重篤な有害事象

1) イブルチニブと関連性がある重篤な有害事象

a) 被験者番号 [redacted]

Subject No.:	[redacted]
Diagnosis:	Chronic graft versus host disease (cGVHD)
Demographics:	4[redacted]-year-old black woman

Study treatment start:	Phase 2: Ibrutinib 420 mg PO daily, starting on [redacted] 20[redacted] (Day 1), until disease progression, unacceptable toxicity, recurrence of underlying malignancy, or study closure
Study treatment end:	The last dose of ibrutinib was administered on Day 351
Reason(s) for narrative:	Serious adverse event: 右腕の蜂巣炎 (Grade 2) Serious adverse event/Adverse event leading to treatment discontinuation: 深部静脈血栓症 (Grade 3) Adverse event leading to treatment discontinuation: トランスアミナーゼ上昇 (Grade 3), 蜂巣炎 (Grade 3)

Subject [redacted] was a 4[redacted]-year-old black woman diagnosed with cGVHD approximately 4 years prior to study enrollment. The subject received 2 prior systemic treatments for cGVHD: mycophenolate mofetil/ciclosporin/prednisone/azathioprine, and mycophenolate mofetil/extracorporeal photopheresis/prednisone. At baseline, the Karnofsky Performance Score was 70%. The relevant past medical history included acute lymphoblastic leukemia, cellulitis of the leg and right arm, bacteremia infection, and deep vein thrombosis. The relevant ongoing medical history included lymphedema, and mouth ulceration. At baseline, laboratory results included a white blood cell (WBC) count of 5.1 x 10^9/L, neutrophils 2.04 x 10^9/L, alanine transaminase (ALT) 34 U/L and aspartate aminotransferase (AST) 42 U/L. At study entry, the ongoing immunosuppressant medications included prednisone (5 mg QD), ciclosporin (100 mg QD), and mycophenolate mofetil (500 mg BID).

Medications received within 30 days prior to the event included prednisone, acyclovir, fluconazole, oxycodone, carmellose, sennoside A+B, loteprednol, Serum Tears, ciclosporin, Bactrim, gabapentin, mycophenolate mofetil, macrogol, triamcinolone, and tocopherol.

b) 被験者番号 [redacted]

Subject No.:	[redacted]
Diagnosis:	Chronic Graft Versus Host Disease (cGVHD)
Demographics:	6[redacted]-year-old white woman
Study treatment start:	Phase 2: Ibrutinib 420 mg PO daily, starting [redacted] 20[redacted] (Day 1), until disease progression, unacceptable toxicity, recurrence of underlying malignancy, or study closure
Study treatment end:	The last dose of ibrutinib was administered on Day 56
Reason(s) for narrative:	Serious adverse events: 大腿骨骨折 (Grade 3), 敗血症性ショック (Grade 3) Serious adverse events/Adverse event leading to treatment discontinuation: 敗血症性ショック (Grade 4)

Subject [redacted] was a 6[redacted]-year-old white woman diagnosed with cGVHD approximately 1year prior to study enrollment. The subject received 2 prior systemic treatments for cGVHD: prednisone/ciclosporin, and ciclosporin/dexamethasone/prednisone. At baseline, the Karnofsky Performance Score was 60%. The relevant past medical history included breast cancer, myelodysplastic

syndrome, hip fracture (total hip arthroplasty and fixation of the upper trochanter), hypogammaglobulinemia, and deep vein thrombosis. The relevant ongoing medical history included atrial fibrillation, insomnia, depression, and hypertension. The baseline laboratory results included hemoglobin 144 g/L, neutrophils 11.47x10^9/L (74%), and white blood cells 10.4 x 10^9/L. At study entry, the ongoing immunosuppressant medications included prednisone (10 mg QD) and ciclosporin (25 mg QD).

Medications received within 30 days prior to the event included prednisone, zolpidem, venlafaxine, metoprolol, phenoxymethylpenicillin Bactrim, fluconazole, alprazolam, acyclovir, enoxaparin, ciclosporin, and omeprazole.

Medications received within 30 days prior to the event included Oxycocet and metronidazole in addition to the medications listed in the above paragraph.

Medications received within 30 days prior to the event included prednisone, zolpidem, venlafaxine, metoprolol, phenoxymethylpenicillin, Bactrim, fluconazole, alprazolam, aciclovir, enoxaparin, ciclosporin, dexamethasone, omeprazole, Magic Mouthwash, metronidazole, micafungin, oxycodone, potassium chloride, vancomycin, magnesium sulfate, valganciclovir, ceftriaxone, furosemide, human insulin, fentanyl, midazolam, amiodarone, loperamide, and hyoscyamine.

c) 被験者番号 [redacted]

Subject No.:	[redacted]
Diagnosis:	Chronic graft versus host disease (cGVHD)
Demographics:	4[redacted]-year-old white woman
Study treatment start:	Phase 2: Ibrutinib 420 mg PO daily, starting on [redacted] 20[redacted] (Day 1), until disease progression, unacceptable toxicity, recurrence of underlying malignancy, or study closure
Study treatment end:	The last dose of ibrutinib was administered on Day 535
Reason(s) for narrative:	Serious adverse events: 菌血症 (Grade 3), 心電図 QT 延長 (Grade 4), 尿路感染 (Grade 3), 呼吸困難 (Grade 3), 下痢 (Grade 1)

Subject [redacted] was a 4[redacted]-year-old white woman diagnosed with cGVHD approximately 3 months prior to study enrollment. The subject received 1 prior systemic treatment for cGVHD: tacrolimus/prednisone. At baseline, the Karnofsky Performance Score was 80%. The relevant past medical history included acute lymphocytic leukemia and pulmonary embolism. The relevant ongoing medical history included immunodeficiency, hyperglycemia, hypomagnesemia, generalized anxiety disorder, cytotoxic cardiomyopathy, and diabetes mellitus. At baseline, laboratory results included white blood cell (WBC) count 10.7 x 10^9/L and neutrophils 8.453 x 10^9/L. Baseline vital signs included body temperature 99.3°F, and respiratory rate 18 breaths/minute. At baseline, electrocardiogram showed sinus tachycardia, possible left atrial enlargement, and QTcB 455 msec (uncorrected QT interval 333 msec). At study entry, the ongoing immunosuppressant medications included prednisone (40 mg QD) and tacrolimus (0.5 mg BID).

Medications received within 30 days prior to the event included prednisone, citalopram, lorazepam, oxycodone, triamcinolone, Bactrim, valaciclovir, prochlorperazine, omeprazole, magnesium, tacrolimus, hydroxyzine, fluconazole, insulin detemir, and insulin lispro.

Medications received within 30 days prior to the event included lorazepam, oxycodone, triamcinolone, Bactrim, valaciclovir, loperamide, prochlorperazine, omeprazole, magnesium, tacrolimus, hydroxyzine, fluconazole, insulin detemir, insulin lispro, citalopram.

Medications received within 30 days prior to the event included lorazepam, oxycodone, triamcinolone, Bactrim, valaciclovir, loperamide, prochlorperazine, omeprazole, magnesium, tacrolimus, hydroxyzine, fluconazole, insulin detemir, insulin lispro, citalopram, Paracetamol, diphenhydramine, Iohexol, ondansetron, piperacillin/tazobactam, potassium chloride, vancomycin, magnesium sulfate, Augmentin, Ketorolac, and Bactrim.

Medications received within 30 days prior to the event included lorazepam, oxycodone, triamcinolone, valaciclovir, loperamide, prochlorperazine, omeprazole, magnesium, tacrolimus, hydroxyzine, fluconazole, insulin detemir, insulin lispro, citalopram, magnesium sulfate, ondansetron, pantoprazole, magnesium hydroxide, potassium chloride, and Bactrim.

d) 被験者番号 [redacted]

Subject No.:	[redacted]
Diagnosis:	Chronic Graft Versus Host Disease (cGVHD)
Demographics:	2[redacted]-year-old white woman
Study treatment start:	Phase 2: Ibrutinib 420 mg PO daily, starting on [redacted]20[redacted] (Day 1), until disease progression, unacceptable toxicity, recurrence of underlying malignancy, or study closure
Study treatment end:	The last dose of ibrutinib was administered on Day 28
Reason(s) for narrative:	Serious adverse event: 敗血症性ショック (Grade 4)

Subject [redacted] was a 2[redacted]-year-old white woman diagnosed with cGVHD approximately 2 years prior to study enrollment. The subject received 3 prior systemic treatments for cGVHD: prednisone/tacrolimus, prednisone/tacrolimus/mycophenolate mofetil, and prednisone/tacrolimus/mycophenolate mofetil/photopheresis. At baseline, the Karnofsky Performance Score was 90%. The relevant past medical history included aplastic anemia. The relevant ongoing medical history included enzyme abnormality (increased alkaline phosphate) gastroesophageal reflux disease, hypertension, oral pain, and generalized pain. At baseline, laboratory results included a white blood cell (WBC) count of 9.8 x 10^9/L, neutrophils 8.408 x 10^9/L, and creatinine 61.88 μmol/L. At study entry, the ongoing immunosuppressant medications included prednisone (20 mg QD), mycophenolate mofetil (500 mg BID) and tacrolimus (5 mg QD).

Medications received within 30 days prior to the event included prednisone, aciclovir, alprazolam, Anovlar, mycophenolate mofetil, oxycodone, prochlorperazine, trazodone, tacrolimus, hydroxyzine, and triamcinolone.

e) 被験者番号 [redacted]

Subject No.:	[redacted]
Diagnosis:	Chronic Graft Versus Host Disease (cGVHD)
Demographics:	5[redacted]-year-old white man
Study treatment start:	Phase 2: Ibrutinib 420 mg PO daily, starting on [redacted] 20[redacted] (Day 1), until disease progression, unacceptable toxicity, recurrence of underlying malignancy, or study closure
Study treatment end:	The subject was continuing ibrutinib treatment as of the data cutoff for this report.
Reason(s) for narrative:	Serious adverse events: 呼吸困難 (Grade 1), 頭痛 (Grade 1), 高血圧 (Grade 1)

Subject [redacted] was a 5[redacted]-year-old white man diagnosed with cGVHD approximately 2 years prior to study enrollment. The subject received 3 prior systemic treatments for cGVHD: prednisone, tacrolimus/prednisone, and rituximab/tacrolimus/prednisone. At baseline, the Karnofsky Performance Score was 90%. The relevant ongoing medical history included chronic lymphocytic leukemia, and hypertension. At baseline, vital signs included respiratory rate of 18 breaths/minute and blood pressure 158/100 mmHg. At study entry, the ongoing immunosuppressant medications included prednisone (30 mg QD) and tacrolimus (0.5 mg BID).

Medications received within 30 days prior to the event included prednisone, lisinopril, ursodeoxylic acid, acyclovir, folic acid, vitamins, Bactrim, tacrolimus, ranitidine, and ciclosporin.

f) 被験者番号 [redacted]

Subject No.:	[redacted]
Diagnosis:	Chronic Graft Versus Host Disease (cGVHD)
Demographics:	6[redacted]-year-old white man
Study treatment start:	Phase 1b: Ibrutinib 420 mg PO daily, starting on [redacted] 20[redacted] (Day 1), until dose limiting toxicity
Study treatment end:	The last dose of ibrutinib was administered on Day 76
Reason(s) for narrative:	Serious adverse event: 発熱 (Grade 3) Serious adverse event/Adverse event leading to treatment discontinuation: 脳膿瘍 (Grade 3)

Subject [redacted] was a 6[redacted]-year-old white man diagnosed with cGVHD approximately 3 years prior to study enrollment. The subject received 1 prior systemic treatment for cGVHD: mycophenolic acid/prednisone/extracorporeal photopheresis/ciclosporin. The relevant past medical history included chronic hepatitis, steroid induced diabetes, hyperlipidemia, anemia, chronic lymphocytic leukemia, cerebrovascular accident, cholangitis, and enterobacteremia resulting in prolonged IV antibiotics. The relevant ongoing medical history included hepatitis B, diabetes mellitus, migraine headache, thrombocytopenia purpura, osteonecrosis (right hip), eosinophilic cellulitis, and hypertension. At baseline, the Karnofsky Performance Score was 70% and laboratory results included a white blood cell count of

6.4 x 10^9/L and neutrophils 4.49 x 10^9/L. At study entry, the ongoing immunosuppressant medications included prednisone (20 mg QD).

Medications received within 30 days prior to the event included Magic Mouthwash, ursodeoxycholic acid, calcium with vitamin D, cholecalciferol, entecavir, vitamin B complex, vitamins with minerals, lidocaine, Bactrim, aciclovir, pantoprazole, lorazepam, dexamethasone, tacrolimus, and fluorouracil.

Medications received within 30 days prior to the event included prednisone, Magic mouthwash, ursodeoxycholic acid, calcium with vitamin D, cholecalciferol, entecavir, vitamin B complex, vitamins with minerals, lidocaine, Bactrim, acyclovir, pantoprazole, lorazepam, dexamethasone, tacrolimus, fluorouracil, piperacillin/tazobactam, morphine, moxifloxacin, immunoglobulin human normal, and clindamycin.

g) 被験者番号 [redacted]

Subject No.:	[redacted]
Diagnosis:	Chronic Graft Versus Host Disease (cGVHD)
Demographics:	5[redacted]-year-old white man
Study treatment start:	Phase 1b: Ibrutinib 420 mg PO daily, starting on [redacted]20[redacted] (Day 1), until dose limiting toxicity
Study treatment end:	The last dose of ibrutinib was administered on Day 253
Reason(s) for narrative:	Serious adverse event: 肺炎 (Grade 3) Adverse event leading to treatment discontinuation: 舌潰瘍 (Grade 3)

Subject [redacted] was a 5[redacted]-year-old white man diagnosed with cGVHD approximately 2 years prior to study enrollment. The subject received 1 prior systemic treatment for cGVHD: prednisone/sirolimus. At baseline, the Karnofsky Performance Score was 90%. The relevant ongoing medical history included chronic lymphocytic leukemia, odynophagia, intermittent diarrhoea, dysphagia, and nausea. At baseline, laboratory results included a white blood cell (WBC) count of 14 x 10^9/L, neutrophils 11.37 x 10^9/L. At study entry, the ongoing immunosuppressant medications included prednisone (20 mg QOD) and sirolimus (0.5 mg QD).

Medications received within 30 days prior to the event included prednisone, multivitamins, calcium citrate, Bactrim, zolpidem, acyclovir, immunoglobulin human normal, atorvastatin, beclomethasone, sirolimus, alendronate sodium, hydrochlorothiazide, and Paracetamol.

Medications received within 30 days prior to the event included prednisone, sirolimus, vitamins, calcium, Bactrim, zolpidem, acyclovir, immunoglobulin human normal, atorvastatin, beclomethasone, alendronate sodium, hydrochlorothiazide, Paracetamol, loperamide, and Lomotil.

h) 被験者番号 [redacted]

Subject No.:	[redacted]
Diagnosis:	Chronic Graft Versus Host Disease (cGVHD)
Demographics:	5[redacted]-year-old white woman

Study treatment start:	Phase 2: Ibrutinib 420 mg PO daily, starting on [redacted]20[redacted] (Day 1), until dose limiting toxicity
Study treatment end:	The last dose of ibrutinib was administered on Day 308
Reason(s) for narrative:	Serious adverse event/Adverse event leading to treatment discontinuation: 前リンパ性白血病 (Grade 3); reported term relapse of PLL

Subject [redacted] was a 5[redacted]-year-old white woman diagnosed with cGVHD approximately 6 months prior to study enrollment. The subject received 1 prior systemic treatment for cGVHD: prednisone/ciclosporin. At baseline, the Karnofsky Performance Score was 80%. The relevant past medical history included acute GVHD of skin, T-cell prolymphocytic leukemia, and autoimmune thyroiditis. The relevant ongoing medical history included hypothyroidism, post transplant lymphoproliferative disorder, and eosinophilic fascitis. At study entry, the ongoing immunosuppressant medications included prednisone (40 mg QD).

Medications received within 30 days prior to the event included prednisone, ropinirole, Bactrim, hydrocortisone, iron, estradiol, sennoside A+B, cyanocobalamin, ascorbic acid, vitamin D, acyclovir, lorazepam, pantoprazole, clobetasol, fluocinonide, hypromellose, Vicodin, amitriptyline, levothyroxine, hydrochlorothiazide, metoprolol, and zolpidem.

i) 被験者番号 [redacted]

Subject No.:	[redacted]
Diagnosis:	Chronic Graft Versus Host Disease (cGVHD)
Demographics:	1[redacted]-year-old white woman
Study treatment start:	Phase 2: Ibrutinib 420 mg PO daily, starting on [redacted]20[redacted] (Day 1), until disease progression, unacceptable toxicity, recurrence of underlying malignancy, or study closure
Study treatment end:	The last dose of ibrutinib was administered on Day 266
Reason(s) for narrative:	Serious adverse events: 関節痛 (Grade 3), 筋肉痛 (Grade 3), 皮膚腫瘤 (Grade 3) Adverse event leading to discontinuation of study treatment: 皮膚病変 (Grade 2)

Subject [redacted] was a 1[redacted]-year-old white woman diagnosed with cGVHD approximately 1 year prior to study enrollment. The subject received 2 prior systemic treatments for cGVHD: dexamethasone/prednisone/ciclosporin and prednisone/sirolimus. At baseline, the Karnofsky Performance Score was 90%. The relevant past medical history included Hodgkin's disease and the relevant ongoing medical history included arthralgia (Grade 1) and depression. At study entry, the ongoing immunosuppressant medications included prednisone (40 mg QD).

Medications received within 30 days prior to the event included prednisone, Provella, aciclovir, azithromycin, Bactrim, calcium, docusate, Lomotil, zolpidem, vitamins, ondansetron, venlafaxine, oxycodone, and sirolimus.

Medications received within 30 days prior to the event included prednisone, aciclovir, azithromycin, Bactrim, calcium, docusate, Lomotil, zolpidem, vitamins, ondansetron, oxycodone, sirolimus, hylan G-F 20, homeopathic preparation(mandipur), ascorbic acid, Provella-14, estradiol, lorazepam, ibuprofen, magnesium and venlafaxine.

2) イブルチニブと関連性がない重篤な有害事象

a) 被験者番号 [redacted]

Subject No.:	[redacted]
Diagnosis:	Chronic Graft Versus Host Disease (cGVHD)
Demographics:	5[redacted]-year-old white man
Study treatment start:	Phase 2: Ibrutinib 420 mg PO daily, starting [redacted]20[redacted] (Day 1), until disease progression, unacceptable toxicity, recurrence of underlying malignancy, or study closure
Study treatment end:	The last dose of ibrutinib was administered on Day 153
Reason(s) for narrative:	Serious adverse events: 頭痛 (Grade 3), 筋力低下 (Grade 2, left arm) Adverse event leading to treatment discontinuation/Malignancy: 結腸腺癌 (Grade 3)

Subject [redacted] was a 5[redacted]-year-old white man diagnosed with cGVHD approximately 3 years prior to study enrollment. The subject received 2 prior systemic treatments for cGVHD: methylprednisolone/ciclosporin/prednisone, prednisone/extra corporeal photopheresis. At baseline, the Karnofsky Performance Score was 70%. The relevant past medical history included acute myeloid leukemia and myocardial infarction. The relevant ongoing medical history included coronary artery disease, diabetes mellitus, dyslipidemia, dysphagia, gastroesophageal reflux disease, hypertension, hypomagnesemia, vitamin D deficiency, dyspnea, nausea, fatigue, and hemorrhoids (Grade 1). At study entry, the ongoing immunosuppressant medications included prednisone (20 mg QD) and ciclosporin (100 mg BID).

Medications received within 30 days prior to the events included prednisone, levofloxacin, valacyclovir, omeprazole, ondansetron, Bactrim, triamcinolone, ergocalciferol, pravastatin, fluticasone, insulin detemir, insulin aspart, ciclosporin, rivaroxaban, naphazoline, fluconazole, montelukast, oxycodone, dronabinol, sulfadiazine silver, budesonide, prednisone, and loteprednol.

b) 被験者番号 [redacted]

Subject No.:	[redacted]
Diagnosis:	Chronic Graft Versus Host Disease (cGVHD)
Demographics:	6[redacted]-year-old white man
Study treatment start:	Phase 2: Ibrutinib 420 mg PO daily, starting [redacted]20[redacted] (Day 1), until disease progression, unacceptable toxicity, recurrence of underlying malignancy, or study closure

Study treatment end:	The last dose of ibrutinib was administered on Day 16
Reason(s) for narrative:	Adverse event leading to treatment discontinuation: 疲労 (Grade 2) Serious adverse event: ブドウ球菌性菌血症 (Grade 3)

Subject [redacted] was a 6[redacted]-year-old white man diagnosed with cGVHD approximately 1 month prior to study enrollment. The subject received 1 prior systemic treatment for cGVHD: prednisone/mycophenolate mofetil. At baseline, the Karnofsky Performance Score was 80%. The relevant past medical history included acute myeloid leukemia, thrombotic stroke, pulmonary embolism, bronchopulmonary aspergillosis, splenic rupture and splenectomy, pericardial hemorrhage, and pneumomediastinum. The relevant ongoing medical history included hypertension, pollakiuria, headache, dysphagia, ocular discomfort, generalized pain (Grade 2), and weight loss (Grade 1). The baseline laboratory results included white blood cells 7.6 $x10^9$/L and neutrophils 5.776 $x10^9$/L. At study entry, the ongoing immunosuppressant medications included prednisone (50 mg QD).

Medications received within 30 days prior to the events included prednisone, acyclovir, hypromellose, clobetasol cream, fluconazole, oxycodone, ophthalmologicals, ciclosporin ophthalmic solution, amlodipine, and penicillin V potassium.

The medication received within 30 days prior to the events included dexamethasone, tamsulosin, and the same medications as listed in the above paragraph.

c) 被験者番号 [redacted]

Subject No.:	[redacted]
Diagnosis:	Chronic Graft Versus Host Disease (cGVHD)
Demographics:	6[redacted]-year-old white man
Study treatment start:	Phase 2: Ibrutinib 420 mg PO daily, starting on [redacted]20[redacted] (Day 1), until disease progression, unacceptable toxicity, recurrence of underlying malignancy, or study closure
Study treatment end:	The last dose of ibrutinib was administered on Day 213
Reason(s) for narrative:	Serious adverse event: ウイルス性肺炎 (Grade 2)

Subject [redacted] was a 6[redacted]-year-old white man diagnosed with cGVHD approximately 3 years prior to study enrollment. The subject received 2 prior systemic treatments for cGVHD: prednisone/tacrolimus and prednisone/mycophenolate. At baseline, the Karnofsky Performance Score was 70%. The relevant past medical history included chronic myelomonocytic leukemia, respiratory syncytial virus infection, cytomegalovirus infection, and pneumonia. The relevant ongoing medical history included immunodeficiency, thrombocytopenia, diabetes mellitus, hypertension, bundle branch block (right and left), supraventricular tachycardia, bronchiolitis obliterans, fatigue, and deep vein thrombosis. At baseline, laboratory results included a white blood cell count of 11.1 x 10^9/L, and neutrophils 5.76 x 10^9/L. At study entry, the ongoing immunosuppressant medications included prednisone (30 mg QOD).

Medications received within 30 days prior to the event included prednisone, docusate, insulin glargine, lorazepam, Montelukast, multivitamins, atorvastatin, valaciclovir, Bactrim, fluconazole, azithromycin, fluticasone, Macrogol, sennoside A+B, calcium with vitamin D, ketoconazole, potassium, carvedilol,

gabapentin, oxycodone, calcium mefolinate with pyridoxine hydrochloride, desonide, furosemide, metronidazole, and cefepime.

d) 被験者番号 [redacted]

Subject No.:	[redacted]
Diagnosis:	Chronic Graft Versus Host Disease (cGVHD)
Demographics:	3[redacted]-year-old white woman
Study treatment start:	Phase 2: Ibrutinib 420 mg PO daily, starting on [redacted] 20[redacted] (Day 1), until disease progression, unacceptable toxicity, recurrence of underlying malignancy, or study closure
Study treatment end:	The last dose of ibrutinib was administered on Day 73
Reason(s) for narrative:	Serious adverse events: 移植片対宿主病 (Grade 3, reported as worsening of graft versus host disease), 眼内炎 (Grade 3)

Subject [redacted] was a 3[redacted]-year-old white woman diagnosed with cGVHD approximately 2 years prior to study enrollment. The subject received 2 prior systemic treatments for cGVHD prednisone/tacrolimus and rituximab. At screening, the Karnofsky Performance Score was 80%. The relevant past medical history included acute lymphocytic leukemia. The relevant ongoing medical history included diabetes mellitus, hypertension, migraine, renal failure, osteonecrosis, irritable bowel syndrome, hypothyroidism, and erythematous rash (Grade 3). The baseline laboratory results included white blood cell count 11.7 x 10^9/L. At study entry, the ongoing immunosuppressant medications included prednisone (60 mg QD).

Medications received within 30 days prior to the event included prednisone, ciclosporin 5% , levothyroxine, minerals, vitamins, omeprazole, promethazine, sertraline, valaciclovir, cetirizine, hydroxyzine, melatonin, triamcinolone, nystatin, clonazepam, dexamethasone, insulin aspart, Bactrim, hydromorphone, docusate, sennoside A+B, desipramine, fluconazole, pantoprazole, glyceryl trinitrate, insulin glargine, and methadone.

Medications received within 30 days prior to the event included hydromorphone, posaconazole, gabapentin, Augmentin, heparin, magnesium, potassium, promethazine, sodium chloride, dextrose and sodium chloride injection, insulin lispro, lidocaine, Tears Plus, Paracetamol, calcium with vitamin D, diphenhydramine, ergocalciferol, immunoglobulin human normal, amlodipine, enoxaparin, and the medications listed in the above paragraph.

e) 被験者番号 [redacted]

Subject No.:	[redacted]
Diagnosis:	Chronic Graft Versus Host Disease (cGVHD)
Demographics:	6[redacted]-year-old white man

Study treatment start:	Phase 2: Ibrutinib 420 mg PO daily, starting on [redacted] 20[redacted] (Day 1), until disease progression, unacceptable toxicity, recurrence of underlying malignancy, or study closure
Study treatment end:	The last dose of ibrutinib was administered on Day 85
Reason(s) for narrative:	Serious adverse events: 圧迫骨折 (Grade 2), 蜂巣炎 (Grade 2)

Subject [redacted] was a 6[redacted]-year-old white man diagnosed with cGVHD approximately 3 months prior to study enrollment. The subject received 1 prior systemic treatment for cGVHD: prednisone. At baseline, the Karnofsky Performance Score was 90%. The relevant ongoing medical history included acute monocytic leukemia, coronary artery disease, hypertension, chronic pain, osteoarthritis, diarrhea, and immunodeficiency. The baseline laboratory results included white blood cells 11.7 x 10^9/L, neutrophils 10.296 x 10^9/L, and calcium 2.295 mmol/L. At study entry, the ongoing immunosuppressant medications included prednisone (60 mg QD).

Medications received within 30 days prior to the event included prednisone, oxycodone, triamcinolone, omeprazole, calcium with vitamin D, aciclovir, Bactrim, loperamide, melatonin, and Paracetamol.

Medications received within 30 days prior to the event included prednisone, triamcinolone, aciclovir, Bactrim, melatonin, Paracetamol, ergocalciferol, alendronate sodium, calcium with vitamin D, fluconazole, morphine, prochlorperazine, mupirocin, urea, amoxicillin, Septanest, Xylocaineepinephrine, furosemide, and cefalexin.

f) 被験者番号 [redacted]

Subject No.:	[redacted]
Diagnosis:	Chronic Graft Versus Host Disease (cGVHD)
Demographics:	5[redacted]-year-old white woman
Study treatment start:	Phase 2: Ibrutinib 420 mg PO daily, starting [redacted] 20[redacted] (Day 1), until disease progression, unacceptable toxicity, recurrence of underlying malignancy, or study closure
Study treatment end:	The last dose of ibrutinib was administered on Day 22
Reason(s) for narrative:	Serious adverse event/Adverse events leading to treatment discontinuation: 肺炎 (Grade 3)

Subject [redacted] was a 5[redacted]-year-old white woman diagnosed with cGVHD approximately 9 months prior to study enrollment. The subject received 1 prior systemic treatment for cGVHD: prednisone/extracorporeal photopheresis. At baseline, the Karnofsky Performance Score was 60%. The relevant past medical history included pulmonary nodule, thyroid mass, urinary tract infection and venous thrombosis and vena cava filter insertion. The relevant ongoing medical history included acute lymphocytic leukemia, osteonecrosis, immunodeficiency, non-alcoholic steatohepatitis, cancer pain, weight gain, adjustment disorder, facial swelling, peripheral sensory neuropathy, systemic inflammatory response syndrome, depression, and anxiety. The baseline laboratory results included white blood cells 5.5 x10^9/L, hemoglobin 117 g/L, and neutrophils 4.95 x 10^9/L. At study entry, the ongoing immunosuppressant medications included prednisone (30 mg QD).

Medications received within 30 days prior to the event included prednisone (30 mg QD), furosemide, acyclovir, diphenhydramine, fluconazole, fluoxetine, gabapentin, montelukast, oxycodone, trazodone, docusate, triamcinolone, zinc, clonazepam, nystatin, hydroxyzine, Bactrim, potassium, and dexamethasone.

g) 被験者番号 [redacted]

Subject No.:	[redacted]
Diagnosis:	Chronic graft versus host disease (cGVHD)
Demographics:	5[redacted]-year-old white woman
Study treatment start:	Phase 2: Ibrutinib 420 mg PO daily, starting on [redacted] 20[redacted] (Day 1), until disease progression, unacceptable toxicity, recurrence of underlying malignancy, or study closure.
Study treatment end:	The last dose of ibrutinib had been received on Day 883
Reason(s) for narrative:	Serious adverse events: 肺炎 (Grade 4), 呼吸不全 (Grade 4), 気胸 (Grade 2), 貧血 (Grade 3)

Subject [redacted] was a 5[redacted]-year-old white woman diagnosed with cGVHD approximately 5 years prior to study enrollment. The subject received 2 prior systemic treatments for cGVHD: prednisone/tacrolimus and rituximab/prednisone/tacrolimus. At baseline, the Karnofsky Performance Score was 80%. The relevant ongoing medical history included gastroesophageal reflux disease, asthma, depression, osteoporosis and acute promyelocytic leukemia. The baseline laboratory results included white blood cell count 16.81 x 10^9/L, hemoglobin 132 g/L, and neutrophils 7.795 x 10^9/L. The baseline vital signs included respiratory rate 18 breaths/minute, and heart rate 88 breaths/minute. At study entry, the ongoing immunosuppressant medications included prednisone (10 mg QD) and tacrolimus (2 mg BID).

Medications received within 30 days prior to the event included prednisone, fexofenadine, calcium, citalopram, fluticasone, lorazepam, omeprazole, cyanocobalamin, vitamin D, acyclovir, vitamins, Bactrim, tacrolimus, other ophthalmological, ascorbic acid, estradiol, and magnesium.

h) 被験者番号 [redacted]

Subject No.:	[redacted]
Diagnosis:	Chronic Graft Versus Host Disease (cGVHD)
Demographics:	3[redacted]-year-old white man
Study treatment start:	Phase 1b: Ibrutinib 420 mg PO daily, starting on [redacted] 20[redacted] (Day 1), until dose limiting toxicity
Study treatment end:	The last dose of ibrutinib was administered on Day 43
Reason(s) for narrative:	Serious adverse event/Adverse event leading to treatment discontinuation: 急性リンパ性白血病 (Grade 4)

Subject [redacted] was a 3[redacted]-year-old white man diagnosed with cGVHD approximately 1 year prior to study enrollment. The subject received 1 prior systemic treatment for cGVHD: prednisone. At baseline, the Karnofsky Performance Score was 80%. The past medical history included acute lymphocytic leukemia. The relevant ongoing medical history included depression, fatigue, insomnia, deep vein

thrombosis and precursor B-lymphoblastic lymphoma. At study entry, the ongoing immunosuppressant medications included prednisone (30 mg QD).

Medications received within 30 days prior to the event included prednisone, cholecalciferol, pentoxifylline, acyclovir, citalopram, lorazepam, cetirizine, hydroxyzine, montelukast, zolpidem, clobetasol, fluocinonide, rivaroxaban, Bactrim, enoxaparin, trazodone, hydromorphone, and voriconazole.

i) 被験者番号 [redacted]

Subject No.:	[redacted]
Diagnosis:	Chronic Graft Versus Host Disease (cGVHD)
Demographics:	5[redacted]-year-old white woman
Study treatment start:	Phase 2: Ibrutinib 420 mg PO daily, starting on [redacted]20[redacted] (Day 1), until disease progression, unacceptable toxicity, recurrence of underlying malignancy, or study closure
Study treatment end:	The last dose of ibrutinib was administered on Day 49
Reason(s) for narrative:	Serious adverse events: 失神 (Grade 3), 皮膚疼痛 (Grade 3)

Subject [redacted] was a 5[redacted]-year-old white woman diagnosed with cGVHD approximately 3 years prior to study enrollment. The subject received 3 prior systemic treatments for cGVHD: sirolimus/ciclosporin/tacrolimus/prednisone, sirolimus/prednisone/mycophenolate mofetil, and sirolimus/prednisone/mycophenolate mofetil/extracorporeal photopheresis. At baseline, the Karnofsky Performance Score was 60%. The relevant past medical history included chronic lymphocytic leukemia and osteonecrosis (bilateral femoral heads). The relevant ongoing medical history included hypogammaglobulinemia, hypokalemia, peripheral sensory neuropathy, osteoporosis, hypertension, and Grade 2 hypothyroidism. At study entry, the ongoing immunosuppressant medications included prednisone (20 mg QD).

Medications received within 30 days prior to the event included prednisone, amoxicillin, anastrozole, fluticasone, montelukast, aciclovir, Bactrim, bumetanide, hydromorphone, lidocaine, metoprolol, oxycodone, potassium, levothyroxine, pregabalin, ciclosporin ophthalmic drops, citalopram, fidaxomicin, magnesium, vancomycin, azithromycin, sirolimus, diphenhydramine, Paracetamol, hydrocortisone, sodium chlorine, loperamide, ondansetron, budesonide, magnesium sulfate, potassium chloride, Lomotil, immunoglobulin human normal, and zoledronic acid.

Medications received within 30 days prior to the event included prednisone, amoxicillin, anastrozole, fluticasone, montelukast, aciclovir, Bactrim, bumetanide, hydromorphone, lidocaine, metoprolol, oxycodone, potassium, levothyroxine, pregabalin, ciclosporin, citalopram ophthalmic drops, fidaxomicin, magnesium, vancomycin, azithromycin, sirolimus, diphenhydramine, Paracetamol, hydrocortisone, loperamide, ondansetron, budesonide, magnesium sulfate, potassium chloride, Lomotil, immunoglobulin human normal, zoledronic acid, calcium with vitamin D, and prochlorperazine.

j) 被験者番号 [redacted]

Subject No.:	[redacted]
Diagnosis:	Chronic Graft Versus Host Disease (cGVHD)
Demographics:	4[redacted]-year-old white man
Study treatment start:	Phase 2: Ibrutinib 420 mg PO daily, starting on [redacted]20[redacted] (Day 1), until disease progression, unacceptable toxicity, recurrence of underlying malignancy, or study closure
Study treatment end:	The last dose of ibrutinib was administered on Day 85
Reason(s) for narrative:	Adverse event leading to treatment discontinuation: 下痢 (Grade 3) Serious adverse events: クロストリジウム・ディフィシレ感染 (Grade 4), ライノウイルス感染 (Grade 3)

Subject [redacted] was a 4[redacted]-year-old white man diagnosed with cGVHD approximately 6 months prior to study enrollment. The subject received 1 prior systemic treatment for cGVHD: prednisone. At baseline, the Karnofsky Performance Score was 70%. The relevant past medical history included diarrhea, abnormal hepatic function, and acute lymphocytic leukemia. The relevant ongoing medical history included anemia, chronic kidney disease, depression, deep vein thrombosis, hypertension, hypogammaglobulinemia, hypoalbuminemia, hypocalcemia, thrombocytopenia, edema, and fatigue. The baseline laboratory results included hemoglobin 123g/L, neutrophils 5.1 x 10^9/L, and white blood cells 6.8 x 10^9/L. At study entry, the ongoing immunosuppressant medications included prednisone (50 mg QD).

Medications received within 30 days prior to the event included prednisone, levofloxacin, acyclovir, acetylsalicylic acid, pantoprazole, carmellose, fluocinonide, voriconazole, gabapentin, magnesium, triamcinolone, citalopram, metoprolol, and pentamidine.

Medications received within 30 days prior to the event included acyclovir, acetylsalicylic acid, pantoprazole, carmellose, fluocinonide, gabapentin, magnesium, triamcinolone, citalopram, metoprolol, pentamidine, tocopherol, zolpidem, oxycodone, loperamide, vancomycin, allopurinol, and azithromycin.

k) 被験者番号 [redacted]

Subject No.:	[redacted]
Diagnosis:	Graft Versus Host Disease (cGVHD)
Demographics:	3[redacted]-year-old white man
Study treatment start:	Phase 2: Ibrutinib 420 mg PO daily, starting on [redacted]20[redacted] (Day 1), until disease progression, unacceptable toxicity, recurrence of underlying malignancy, or study closure
Study treatment end:	The last dose of ibrutinib was administered on Day 87
Reason(s) for narrative:	Serious adverse event: 肺炎 (Grade 3)

Subject [redacted] was a 3[redacted]-year-old white man diagnosed with cGVHD approximately 1 year prior to study enrollment. The subject received 2 prior systemic treatments for cGVHD: prednisone/sirolimus/PUVA (photochemotherapy)/UVB (ultraviolet B) and prednisone/sirolimus/UVB. At baseline, the Karnofsky Performance Score was 80%. The relevant past medical history included acute

myeloid leukemia, cardiomyopathy, 3 events of upper respiratory tract infection (including viral), and tobacco smoking (discontinued 5 years prior to study entry). The relevant ongoing medical history included headache, nausea, and sinus tachycardia. At baseline, laboratory results included a white blood cell count (WBC) of 8.9 x 10^9/L, hemoglobin 123 g/L, and neutrophils 6.114 x 10^9/L. At study entry, the ongoing immunosuppressant medications included prednisone (30 mg QD), and sirolimus (0.5 mg, Tue/Wed/Thu/Sat/Sun).

Medications received within 30 days prior to the event included prednisone, omega 3 fatty acids, salbutamol, zolpidem, prochlorperazine, escitalopram, levofloxacin, lorazepam, vitamins, posaconazole, pentamidine, ciclosporin, triamcinolone, sildenafil, ondansetron, aciclovir, pantoprazole, econazole, sucralfate, clobetasol, aluminium chloride, ketoconazole, tramadol, potassium, urea, erythromycin, sirolimus, calcium with vitamin D, oxycodone, fluocinonide, Magic Mouthwash, azithromycin, Cheracol, and doxycycline.

2.7.6.2　国内臨床第 III 相試験（54179060GVH3001，評価資料：5.3.5.2.2）

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）阻害薬イブルチニブのステロイド依存性／抵抗性の慢性移植片対宿主病（cGVHD）患者を対象とした第 III 相試験

(2) 治験実施医療機関

日本 10 施設

(3) 公表文献（引用文献）

なし

(4) 治験実施期間

2018 年 6 月 5 日（最初の被験者の同意取得日）～2020 年 1 月 21 日（主要解析のデータカットオフ日）

(5) 開発の相

第 III 相

(6) 目的

主要目的

ステロイド依存性又は抵抗性の日本人 cGVHD 患者におけるイブルチニブの有効性を，cGVHD の全奏効［National Institutes of Health（NIH）Consensus Development Project Criteria（2014）により定義される完全奏効（CR）及び部分奏効（PR）］により評価する。

副次目的

ステロイド依存性又は抵抗性の日本人 cGVHD 患者におけるイブルチニブの以下に関する評価

- 有効性
  - 20 週間以上奏効が持続した被験者の割合
  - 奏効持続期間
  - 各有効性評価時点の cGVHD の奏効率
  - ステロイド必要量の経時的変化
  - Lee cGVHD 症状評価尺度による症状負荷の変化

・ 安全性

・ 薬物動態（PK）

探索的目的

・ 以下を指標としたイブルチニブの有効性の評価

  ・ 治療成功生存期間

  ・ 全生存期間

  ・ 全ての免疫抑制剤を中止した被験者数及び割合

・ 薬力学（PD）パラメータとして，BTK 及びインターロイキン-2 誘導型 T 細胞キナーゼ（ITK）結合部位占有率の評価

(7) 治験方法

本試験は，12 歳以上のステロイド依存性又は抵抗性の日本人 cGVHD 患者を対象に，イブルチニブ 420 mg の有効性，安全性及び PK を評価する目的で実施された，非盲検，単群，多施設共同，国内第 III 相試験である。本試験には，少なくとも 1 例の青年期（12～17 歳）被験者を組み入れることとした。本試験は，スクリーニング期，治療期及びフォローアップ期から構成された。スクリーニング期の評価は，イブルチニブ初回投与前 42 日以内に実施した。治療期はイブルチニブの初回投与から投与中止までとし，許容できない毒性の発現又はその他の投与中止基準に合致するまで，イブルチニブを 1 日 1 回投与した。治療期では，有効性及び安全性の評価，並びに PK 及び PD 用の検体採取を行った。被験者がイブルチニブの投与を中止した時点で，投与後のフォローアップ期を開始した。cGVHD の進行以外の理由で投与を中止した被験者は，投与終了時来院を行い，その後 cGVHD の進行，死亡，追跡不能，同意撤回又は試験終了のいずれか早い時点まで cGVHD の疾患評価のための追跡調査を行った。cGVHD の進行のために投与を中止した被験者は，投与終了時来院を行い，その後，生存確認及び cGVHD 治療について追跡調査を行った。

(8) 被験者数（計画時及び解析時）

計画時

計 17 例（12 歳以上），そのうち少なくとも 1 例は青年期（12～17 歳）被験者を組み入れる計画とした。

解析時

計 26 例をスクリーニングし，青年期（12～17 歳）被験者 1 例を含む計 19 例を組み入れた。イブルチニブを 1 回以上投与された 19 例全例を全投与集団とし，主たる有効性解析集団とした。また，安全性解析対象集団及び PK 解析対象集団は全投与集団と同一であった。

(9) 診断及び主な組入れ基準

12 歳以上の男女で，改変 NIH Consensus Development Project Criteria（2014）に基づくステロイド依存性又は抵抗性 cGVHD であることが確認され，cGVHD に対する前治療が 3 レジメン以下で，ベースライン時点でステロイドによる全身療法を継続しており，スクリーニング期間中に cGVHD が安定又は悪化している患者を対象とした。

(10) 被験薬，用量及び投与方法

イブルチニブ 420 mg（140 mg × 3 カプセル）を 1 日 1 回経口投与した。イブルチニブの用量調節基準として，副作用に伴う基準，肝機能障害に伴う基準及びチトクローム P450（CYP）3A 阻害薬との併用時の基準を設定した。

1) 副作用に伴う用量調節

以下のいずれかの毒性が認められた場合は，表 2.7.6.2-1 及び表 2.7.6.2-2 に従い，イブルチニブの用量を変更することとした。

- 7 日間を超えて持続する Grade 4 の好中球減少症（好中球絶対数<500/μL）
- 臨床的に重大な出血事象を伴う Grade 3 の血小板減少症（血小板数＜50,000/μL）
- Grade 4 の血小板減少症（血小板数＜25,000/μL）
- 適切な制吐薬及び/又は止瀉薬による治療にもかかわらず持続する，Grade 3 又は 4 の悪心，嘔吐又は下痢
- その他の Grade 4 の毒性又は管理できない Grade 3 の毒性

表 2.7.6.2-1 副作用に伴うイブルチニブの用量調節

発現回数	対処方法
初回	Grade 1 以下又はベースラインに回復するまでイブルチニブを中断し，開始用量で再開する
2 回目	Grade 1 以下又はベースラインに回復するまでイブルチニブを中断し，開始用量から 1 レベル減量して再開する（開始用量が 420 mg/日の場合，280 mg/日に減量して再開する）
3 回目	Grade 1 以下又はベースラインに回復するまでイブルチニブを中断し，開始用量から 2 レベル減量して再開する（開始用量が 420 mg/日の場合，140 mg/日に減量して再開する）
4 回目	イブルチニブを中止する

表 2.7.6.2-2 副作用に伴うイブルチニブの用量減量レベル

開始用量	420 mg	280 mg	140 mg
用量減量レベル 1	280 mg	140 mg	70 mg
用量減量レベル 2	140 mg	70 mg	中止
用量減量レベル 3	中止	中止	--

2) 肝機能障害に伴う用量調節

肝機能障害を有する被験者に対しては，表 2.7.6.2-3 に従い，ベースラインの総ビリルビン値と試験期間中の総ビリルビン値に応じて，イブルチニブの用量を変更することとした。総ビリルビン値の上昇の原因が肝臓由来ではない場合又はジルベール症候群による場合は，用量調節は不要とした。

表 2.7.6.2-3 肝機能障害に伴うイブルチニブの用量調節

開始用量	ベースラインの総ビリルビン値 ≦1.5 × ULN： 420 mg
試験期間中の総ビリルビン値： ≦1.5 × ULN	420 mg を継続
試験期間中の総ビリルビン値： ＞1.5-3 × ULN	140 mg に減量
試験期間中の総ビリルビン値： ＞3 × ULN	総ビリルビン値が＞1.5-3 × ULN となるまで中断し*，140 mg で再開 総ビリルビン値が≦1.5 × ULN となった時点で，420 mg で再開

ULN = 基準値上限
* 肝機能障害のため 28 日を超えて中断した後，治験担当医師が再開を希望する場合は，メディカルモニターに連絡して承認を得ることとした。

3) CYP3A 阻害薬併用時の用量調節

CYP3A 阻害薬併用時は，表 2.7.6.2-4 に従い，イブルチニブの用量を変更することとした。

表 2.7.6.2-4 CYP3A 阻害薬併用時のイブルチニブの用量調節

併用する CYP 阻害薬	イブルチニブの投与量
軽度の CYP3A 阻害薬	1 日 1 回 420 mg（用量調節不要）
中程度の CYP3A 阻害薬	1 日 1 回 420 mg（用量調節不要）
ボリコナゾール*	1 日 1 回 280 mg
他の強力な CYP3A 阻害薬	1 日 1 回 140 mg 又は CYP3A 阻害能がより低い代替薬への変更を検討する

* 被験者に対してイトラコナゾール及びケトコナゾールを使用する場合はボリコナゾールで代用することとした。クラリスロマイシンとイブルチニブの併用は避けることとした。

(11) 対照薬，用量及び投与方法

なし

(12) 投与期間

被験者は，許容できない毒性の発現，又はその他の投与中止基準に合致するまで，イブルチニブの投与を継続することとした。

(13) 評価基準及び評価項目

有効性の評価：奏効は NIH Consensus Panel Chronic GVHD Activity Assessment（2014）を用いて定義した。全奏効の評価対象器官又は部位は，皮膚，口腔，肝臓，上部及び下部消化管，食道，肺，眼及び関節／筋膜であった。試験に参加した全ての被験者は，全ての奏効評価来院時に Lee cGVHD 症状評価尺度を記入した。

薬物動態／薬力学評価：静脈血試料を採取し，イブルチニブ及び代謝物 PCI-45227 の血漿中濃度を測定した。イブルチニブ及び PCI-45227 の血漿中濃度データを用いて，ノンコンパートメント法により，以下の PK パラメータを算出した：0 時間から最終定量可能濃度までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{last}），0 時間から 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}24h}$），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_{∞}），最高血漿中濃度（C_{max}），定常状態における見かけのクリアランス／血管外投与後の終末相における見かけの全身クリアランス（CL/F），最高血漿中濃度到達時間（t_{max}），消失半減期（$t_{1/2}$），最終定量可能濃度到達時間（t_{last}），終末相に基づく見かけの分布容積，補正した絶対的バイオアベイラビリティ（Vd_z/F），及び終末相に関連する消失速度定数（λ_z）。PD 評価（BTK 及び ITK 結合部位占有率）用の静脈血試料も採取した。

安全性の評価：安全性の評価には，有害事象，臨床検査，身体所見，バイタルサイン，心電図，Karnofsky/Lansky Performance Scale 及び 1 秒間の努力呼気量（FEV1）を含めた。有害事象は，同意取得から，イブルチニブの最終投与 30 日後又は cGVHD に対する別の全身療法開始のいずれか早い日まで収集した。

(14) 統計手法

被験者数：被験者数を 17 例とし，全奏効率の期待値を約 60%と仮定すると，有効治療効果［奏効率の 95%信頼区間（CI）の下限が 25%よりも大きい］を示す検出力は 80%以上と予測された。本試験には，少なくとも 1 例の青年期（12～17 歳）の被験者を登録することとした。

有効性：有効性の主要評価項目は cGVHD の全奏効率（CR 及び PR）とし，全投与集団（イブルチニブを 1 回以上投与された全ての被験者）の正確な二項分布に基づく検定により 95%CI を算出した。二項分布に基づく両側 95%CI の下限が閾値（0.25）を超えた場合，本試験は主要目的を達成したとみなした。奏効持続率は，NIH の定義による奏効が 20 週間（140 日間）以上持続した被験者の割合（及び両側 95%CI）により評価した。イベント発生までの時間の変数（奏効持続期間及び治療成功生存期間）は Kaplan-Meier 法を用いてイベント発生までの時間の中央値及び 95%CI を算出した。1 日あたりのステロイド必要量の経時的な変化を評価し，記述統計量により要約した。Lee cGVHD 症状評価尺度の総合要約スコアは 7 点以上の低下を意義のある改善とした。

薬物動態：イブルチニブの投与を 1 回以上受け，投与後の PK 検体を 1 回以上採取された全ての被験者を PK 解析の対象とした。イブルチニブ及び PCI-45227 の PK パラメータは，実際の採

血時間に基づくノンコンパートメント法により求めた。PK の結果は，PK パラメータの記述統計量（平均値，標準偏差，変動係数，幾何平均値，中央値，最小値及び最大値）及び平均（± 標準偏差）濃度-時間推移で評価した。

必要に応じて，イブルチニブ及び PCI-45227 の個々の PK パラメータについて，イブルチニブ用量又は CYP3A 阻害薬併用によるサブグループ解析を実施することとした。

薬力学：イブルチニブの投与を 1 回以上受け，BTK 及び ITK 結合部位占有率のデータが 1 回以上得られた全ての被験者を PD 解析の対象とした。各時点の BTK 及び ITK 結合部位占有率を，記述統計量を用いて要約することとした。各時点の個々のデータのボックスプロットを 1 つのパネルに示すこととした。

安全性：イブルチニブの投与を 1 回以上受けた全ての被験者を安全性解析の対象とした。安全性データは記述統計量を用いて要約し，発現割合を示した。治験薬投与後に発現した有害事象，重篤な有害事象，臨床的に注目すべき有害事象及び臨床検査を含むその他の安全性所見の記述的要約及び一覧を示した。

2.7.6.2.1.2　結果

本項には，治験実施計画書で計画された時点（最後の被験者が Week 37 の有効性評価を完了した時点又は Week 37 前に治療を中止した時点）で実施した主要解析の結果を要約する。PD 解析の結果は，別に報告する。最終解析は，最後の被験者の最終評価が完了した試験終了時に実施する。

(1) 対象集団

被験者の内訳：主要解析のデータカットオフ日は 2020 年 1 月 21 日であった。継続的なステロイドによる全身療法を必要とするステロイド依存性又は抵抗性と診断された cGVHD 患者 19 例を本試験に登録し，全例にイブルチニブを投与した。主要解析のデータカットオフ時点で，19 例のうち 10 例（52.6%）がイブルチニブの投与を継続しており，9 例（47.4%）が投与を中止していた。最も多い投与中止理由は有害事象（3 例，15.8%）であった。また，19 例のうち 14 例（73.7%）が試験参加を継続しており，5 例（26.3%）が試験を中止していた。最も多い試験中止の理由は，死亡（4 例，21.1%）であった。観察期間の中央値（範囲）は 11.93 カ月（1.9～16.7 カ月）であり，イブルチニブ投与期間の中央値（範囲）は 9.63 カ月（0.6～16.7 カ月）であった。

治験対象集団：本試験に登録した 19 例のうち，63.2%が男性，36.8%が女性であった。ベースライン時の年齢の中央値は 40.0 歳であり，青年期（12～17 歳）被験者 1 例が含まれていた。移植から cGVHD の初回診断までの期間の中央値（範囲）は 8.31 カ月（3.4～22.8 カ月），cGVHD の初回診断から試験組入れまでの期間の中央値（範囲）は 21.36 カ月（5.1～158.0 カ月）であった。ベースライン時の cGVHD の重症度は，10 例（52.6%）が中等症，9 例（47.4%）が重症であった。被験者が過去に受けた cGVHD 治療レジメン数の中央値（範囲）は 2 レジメン（1～3 レジメン）であり，過去の cGVHD 治療にはプレドニゾロン（19 例，100.0%），タクロリムス（17

例，89.5%），ミコフェノール酸モフェチル（5 例，26.3%），メトトレキサート（2 例，10.5%）等が含まれていた。全例がベースライン時にステロイドの投与を受けており，ベースライン時の体重あたりのステロイド平均必要量の中央値（範囲）は 0.27 mg/kg/日（0.1～1.8 mg/kg/日）であった。ほとんどの被験者（18 例，94.7%）はベースライン時に 2 種類以上の臓器病変を有し，最も多くみられた臓器は皮膚及び口腔（各 14 例，各 73.7%），次いで筋・筋膜・関節（10 例，52.6%）であった。イブルチニブの用量強度の中央値（範囲）は 405.26 mg/日（167.4～420.0 mg/ 日）であった。

(2) 有効性

全投与集団における全奏効率（CR 及び PR）は 73.7%（14/19 例，95%CI：48.8%，90.9%）であり，95%CI の下限が有効性を判断するために事前に設定した閾値の 25%を超え，主要目的を達成した。

- 奏効が認められた被験者 14 例のうち，最良総合効果が CR の被験者は 2 例，PR は 12 例であった。
- ベースライン時に病変が認められた全ての臓器において，1 例以上の被験者で奏効が認められた。

奏効が認められた被験者のうち 20 週間以上奏効が持続した被験者の割合は，71.4%（10/14 例，95%CI：41.9%，91.6%）であった。Kaplan-Meier 推定による奏効持続期間は中央値に達しなかった（範囲：1.0 ～11.0+ カ月，+ は打ち切り例を示す）。全投与集団において，Week 25 及び Week 37 時点の奏効率はそれぞれ 52.6%（10/19 例，95%CI：28.9%，75.6%）及び 47.4%（9/19 例，95%CI：24.4%，71.1%）であった。全投与集団のステロイド必要量の中央値は，経時的に減少する傾向が認められた。全投与集団において Lee cGVHD 症状評価尺度の総合要約スコアの改善（7 点以上の低下）が認められた被験者の割合は，42.1%（8/19 例，95%CI：20.3%，66.5%）であった。

Kaplan-Meier 点推定による治療成功生存期間（範囲：1.9～16.7+ カ月，+ は打ち切り例を示す）及び全生存期間（範囲：1.9～16.7+ カ月，+ は打ち切り例を示す）は中央値に達しなかった。試験期間中にステロイドを含む全ての免疫抑制剤の併用を中止した被験者はいなかった。

(3) 薬物動態

PK 解析対象集団 19 例のうち，ボリコナゾールを併用していた被験者 4 例にはイブルチニブ 280 mg を 1 日 1 回投与した。その他の 15 例にはイブルチニブ 420 mg を 1 日 1 回投与した。イブルチニブの血漿中曝露量は，初回投与後（Week 1 Day 1）及び定常状態（Week 2 Day 1）で評価した。イブルチニブは経口投与後，速やかに吸収され，t_{max} の中央値は約 4 時間（Week 1 Day 1 及び Week 2 Day 1）であった。$t_{1/2}$ の中央値は 4.9 時間（Week 1 Day 1）及び 4.4 時間（Week 2 Day 1）であった。8 日間反復投与したときのイブルチニブの C_{max} の累積率は 1.00，$AUC_{0\text{-}24h}$ の累積率は 1.13 であった。

イブルチニブ経口投与後の PCI-45227 の t_{max} の中央値は約 4 時間（Week 1 Day 1 及び Week 2 Day 1）であった。$t_{1/2}$ の中央値は 5.9 時間（Week 1 Day 1）及び 5.4 時間（Week 2 Day 1）であっ

た。イブルチニブを 8 日間反復投与したときの PCI-45227 の C_{max} の累積率は 1.26，$AUC_{0\text{-}24h}$ の累積率は 1.08 であった。代謝物 PCI-45227 のイブルチニブに対する平均代謝物／未変化体比は C_{max} では 0.48（Week 1 Day 1）及び 0.65（Week 2 Day 1），$AUC_{0\text{-}24h}$ では 0.95（Week 1 Day 1）及び 0.94（Week 2 Day 1），AUC_{last} では 0.89（Week 1 Day 1）及び 1.14（Week 2 Day 1）であった。

PK 解析対象集団 19 例のうち 12 例が PK 検体採取日に中程度以上の CYP3A 阻害薬の併用投与を受けていた。8 例は中程度の CYP3A 阻害薬（フルコナゾール），4 例は強力な CYP3A 阻害薬（ボリコナゾール）の併用投与を受け，7 例は中程度以上の CYP3A 阻害薬の併用投与を受けていなかった。フルコナゾールの併用投与を受けていた被験者にはイブルチニブ 420 mg を 1 日 1 回投与し，ボリコナゾールの併用投与を受けていた被験者にはイブルチニブ 280 mg を 1 日 1 回投与した。

中程度以上の CYP3A 阻害薬の併用投与を受けなかった被験者と比べ，フルコナゾールの併用投与を受けた被験者では，イブルチニブの初回投与後（Week 1 Day 1）のイブルチニブの C_{max} 及び AUC_{last} の平均値はそれぞれ 1.63 倍及び 2.79 倍高く，定常状態（Week 2 Day1）のイブルチニブの C_{max}，$AUC_{0\text{-}24h}$ 及び AUC_{last} の平均値は，それぞれ 2.46 倍，2.93 倍及び 2.97 倍高かった。

中程度以上の CYP3A 阻害薬の併用投与を受けなかった被験者と比べ，ボリコナゾールの併用投与を受けた被験者では，イブルチニブの初回投与後（Week 1 Day 1）のイブルチニブの C_{max} 及び AUC_{last} の平均値はそれぞれ 1.04 倍及び 2.17 倍高く，定常状態（Week 2 Day1）のイブルチニブの C_{max}，$AUC_{0\text{-}24h}$ 及び AUC_{last} の平均値は，それぞれ 1.57 倍，1.39 倍及び 1.41 倍高かった。

(4) 安全性

イブルチニブの投与を 1 回以上受けた全ての被験者を安全性解析対象集団とした。イブルチニブの投与を受けた 19 例全例に，1 件以上の有害事象が報告された。

- 20%以上の被験者に認められた有害事象は，肺炎，口内炎，上気道感染，蜂巣炎，血小板数減少及び悪心であった。
- Grade 3 以上の有害事象は，19 例中 15 例（78.9%）に認められた。10%以上の被験者に認められた Grade 3 以上の有害事象は，肺炎，蜂巣炎，口内炎及び血小板数減少であった。
- イブルチニブと関連性がある有害事象は，19 例中 15 例（78.9%）に認められた。10%以上の被験者に認められたイブルチニブと関連性がある有害事象は，肺炎，血小板数減少，蜂巣炎，口内炎，細気管支炎，上気道感染，紫斑及び高血圧であった。
- 重篤な有害事象は，19 例中 11 例（57.9%）に認められ，肺炎 1 件を除き全て Grade 3 以上であった。10%以上の被験者に認められた重篤な有害事象は，肺炎（5/19 例，26.3%）及び蜂巣炎（3/19 例，15.8%）であった。イブルチニブと関連性がある重篤な有害事象は 8 例（42.1%）に認められ，いずれも Grade 3 以上であった。
- 死亡に至った有害事象は 19 例中 3 例（15.8%）に認められた。多臓器機能不全症候群（イブルチニブと関連性あり），真菌性肺炎（イブルチニブと関連性あり）及びくも膜下出血（イブルチニブと関連性なし）が各 1 例であった。

- 投与中止に至った有害事象は，19 例中 3 例（15.8%）に認められた（Grade 3 の口内炎，死亡に至った多臓器機能不全症候群，死亡に至ったくも膜下出血の各 1 例）。イブルチニブの減量に至った有害事象は 19 例中 2 例（10.5%）に認められた（Grade 3 の口内炎，Grade 3 の胃腸出血の各 1 例）。
- 大出血事象は，19 例中 3 例（15.8%）に認められ，Grade 3 の胃腸出血， Grade 3 の外傷性出血，Grade 5 のくも膜下出血が各 1 例であった。
- 不整脈が認められた被験者はいなかった。
- 感染症（器官別大分類の「感染症および寄生虫症」に分類される有害事象）は 19 例中 15 例（78.9%）に認められた。最も多く認められた感染症は肺炎（7/19 例，36.8%）であった。Grade 3 以上の感染症は 19 例中 9 例（47.4%）に認められた。最も多く認められた Grade 3 以上の感染症は肺炎（4/19 例，21.1%）であった。

2.7.6.2.1.3　結論

本試験の結果，ステロイド依存性又は抵抗性の日本人 cGVHD 被験者に対してイブルチニブ 420 mg/日投与は良好なベネフィット・リスクプロファイルを示した。また，本試験の結果は，ステロイド依存性又は抵抗性の cGVHD 患者を対象に実施した海外 PCYC-1129-CA 試験で認められた結果とおおむね一致していた。

- 本試験は有効性の主要目的を達成した。ステロイド必要量の全体的な減量を伴って，臨床的に意義のある全奏効率（CR 及び PR）及び持続的な奏効が認められた。
- イブルチニブの安全性プロファイルは許容可能であり，イブルチニブの既知の安全性プロファイル及びステロイドを継続的に投与している cGVHD 患者において予測される安全性プロファイルとおおむね同様であった。
- 本試験の被験者で観測された曝露量（C_{max} 及び AUC_{last}）は，PCYC-1129-CA 試験で観測された曝露量の範囲とおおむね一致していた。cGVHD を有する被験者の全身曝露量は B 細胞腫瘍を有する被験者よりも概して高かった。

2.7.6.2.2 有害事象

本試験開始から主要解析のデータカットオフ日（2020 年 1 月 21 日）までに発現した，全ての有害事象の発現状況を表 2.7.6.2-5 に，イブルチニブと関連性がある有害事象の発現状況を表 2.7.6.2-6 に示す。

表 2.7.6.2-5 全ての有害事象の発現状況（54179060GVH3001 試験，安全性解析対象集団）

	Ibrutinib 420 mg	
	All Grade	Grade 3 or Higher
Analysis set: Safety	19	19
Subjects with 1 or more TEAE	19 (100.0%)	15 (78.9%)
System organ class/Preferred term		
感染症および寄生虫症	15 (78.9%)	9 (47.4%)
肺炎	7 (36.8%)	4 (21.1%)
上気道感染	6 (31.6%)	0
蜂巣炎	5 (26.3%)	3 (15.8%)
上咽頭炎	3 (15.8%)	0
爪囲炎	3 (15.8%)	0
細気管支炎	2 (10.5%)	1 (5.3%)
結膜炎	2 (10.5%)	0
虫垂膿瘍	1 (5.3%)	1 (5.3%)
サイトメガロウイルス感染	1 (5.3%)	0
帯状疱疹	1 (5.3%)	0
膿痂疹	1 (5.3%)	0
インフルエンザ	1 (5.3%)	0
細菌性肺炎	1 (5.3%)	1 (5.3%)
真菌性肺炎	1 (5.3%)	1 (5.3%)
腎盂腎炎	1 (5.3%)	1 (5.3%)
敗血症	1 (5.3%)	1 (5.3%)
副鼻腔炎	1 (5.3%)	0
胃腸障害	13 (68.4%)	3 (15.8%)
口内炎	7 (36.8%)	2 (10.5%)
悪心	4 (21.1%)	0
便秘	3 (15.8%)	0
下痢	3 (15.8%)	0
上腹部痛	2 (10.5%)	0
嘔吐	2 (10.5%)	0
腹水	1 (5.3%)	0
齲歯	1 (5.3%)	0
胃出血	1 (5.3%)	0
胃粘膜肥厚	1 (5.3%)	0
胃腸出血	1 (5.3%)	1 (5.3%)
歯の脱落	1 (5.3%)	0
皮膚および皮下組織障害	12 (63.2%)	0
ざ瘡様皮膚炎	3 (15.8%)	0
そう痒症	3 (15.8%)	0
紫斑	3 (15.8%)	0
ざ瘡	2 (10.5%)	0
皮下出血	2 (10.5%)	0
皮膚嚢腫	1 (5.3%)	0
薬疹	1 (5.3%)	0
皮膚乾燥	1 (5.3%)	0
発疹	1 (5.3%)	0
皮膚萎縮	1 (5.3%)	0

	Ibrutinib 420 mg	
	All Grade	Grade 3 or Higher
皮膚剥脱	1 (5.3%)	0
皮膚潰瘍	1 (5.3%)	0
中毒性皮疹	1 (5.3%)	0
眼障害	7 (36.8%)	1 (5.3%)
白内障	3 (15.8%)	1 (5.3%)
羞明	2 (10.5%)	0
結膜充血	1 (5.3%)	0
ドライアイ	1 (5.3%)	0
緑内障	1 (5.3%)	0
高眼圧症	1 (5.3%)	0
臨床検査	7 (36.8%)	4 (21.1%)
血小板数減少	5 (26.3%)	2 (10.5%)
血中クレアチニン増加	2 (10.5%)	0
体重増加	2 (10.5%)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (5.3%)	1 (5.3%)
アミラーゼ増加	1 (5.3%)	1 (5.3%)
血中β－Ｄ－グルカン増加	1 (5.3%)	0
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (5.3%)	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (5.3%)	1 (5.3%)
ヘモグロビン減少	1 (5.3%)	1 (5.3%)
リパーゼ増加	1 (5.3%)	1 (5.3%)
リンパ球数減少	1 (5.3%)	1 (5.3%)
好中球数減少	1 (5.3%)	1 (5.3%)
代謝および栄養障害	7 (36.8%)	4 (21.1%)
食欲減退	1 (5.3%)	1 (5.3%)
糖尿病	1 (5.3%)	1 (5.3%)
高カリウム血症	1 (5.3%)	1 (5.3%)
高トリグリセリド血症	1 (5.3%)	0
高尿酸血症	1 (5.3%)	1 (5.3%)
低アルブミン血症	1 (5.3%)	1 (5.3%)
低カルシウム血症	1 (5.3%)	0
低カリウム血症	1 (5.3%)	1 (5.3%)
脂質代謝障害	1 (5.3%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7 (36.8%)	1 (5.3%)
鼻出血	3 (15.8%)	0
咳嗽	2 (10.5%)	0
胸水	2 (10.5%)	1 (5.3%)
喘息	1 (5.3%)	0
口腔咽頭痛	1 (5.3%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (31.6%)	2 (10.5%)
全身性浮腫	2 (10.5%)	0
倦怠感	2 (10.5%)	0
廃用症候群	1 (5.3%)	1 (5.3%)
多臓器機能不全症候群	1 (5.3%)	1 (5.3%)
末梢性浮腫	1 (5.3%)	0
体調不良	1 (5.3%)	0
発熱	1 (5.3%)	0
傷害、中毒および処置合併症	6 (31.6%)	1 (5.3%)
歯牙破折	2 (10.5%)	0
挫傷	1 (5.3%)	0
転倒	1 (5.3%)	0
処置による疼痛	1 (5.3%)	0
皮膚擦過傷	1 (5.3%)	0

	Ibrutinib 420 mg	
	All Grade	Grade 3 or Higher
皮膚裂傷	1 (5.3%)	0
外傷性出血	1 (5.3%)	1 (5.3%)
筋骨格系および結合組織障害	6 (31.6%)	0
関節痛	2 (10.5%)	0
背部痛	1 (5.3%)	0
筋痙縮	1 (5.3%)	0
筋肉痛	1 (5.3%)	0
骨壊死	1 (5.3%)	0
顎骨壊死	1 (5.3%)	0
骨粗鬆症	1 (5.3%)	0
神経系障害	6 (31.6%)	1 (5.3%)
頭痛	3 (15.8%)	0
浮動性めまい	2 (10.5%)	0
感覚鈍麻	1 (5.3%)	0
下肢静止不能症候群	1 (5.3%)	0
くも膜下出血	1 (5.3%)	1 (5.3%)
血液およびリンパ系障害	4 (21.1%)	1 (5.3%)
内出血発生の増加傾向	2 (10.5%)	0
貧血	1 (5.3%)	1 (5.3%)
脾臓梗塞	1 (5.3%)	0
腎および尿路障害	4 (21.1%)	2 (10.5%)
慢性腎臓病	1 (5.3%)	1 (5.3%)
血尿	1 (5.3%)	0
腎機能障害	1 (5.3%)	1 (5.3%)
尿閉	1 (5.3%)	0
精神障害	3 (15.8%)	0
不安	2 (10.5%)	0
うつ病	1 (5.3%)	0
不眠症	1 (5.3%)	0
血管障害	3 (15.8%)	1 (5.3%)
高血圧	3 (15.8%)	1 (5.3%)
低血圧	1 (5.3%)	0
肝胆道系障害	2 (10.5%)	2 (10.5%)
肝機能異常	1 (5.3%)	1 (5.3%)
肝障害	1 (5.3%)	1 (5.3%)
免疫系障害	2 (10.5%)	1 (5.3%)
アナフィラキシー反応	1 (5.3%)	1 (5.3%)
食物アレルギー	1 (5.3%)	0
低γグロブリン血症	1 (5.3%)	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 (10.5%)	0
再発急性リンパ性白血病	1 (5.3%)	0
化膿性肉芽腫	1 (5.3%)	0
心臓障害	1 (5.3%)	1 (5.3%)
慢性心不全	1 (5.3%)	1 (5.3%)
生殖系および乳房障害	1 (5.3%)	0
良性前立腺肥大症	1 (5.3%)	0

	Ibrutinib 420 mg	
	All Grade	Grade 3 or Higher

Key: TEAE = treatment-emergent adverse event
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event.
Subjects with multiple events with grade 3 or higher for a given preferred term, system organ class are counted once only with maximum severity for each category.
Adverse events are coded using MedDRA Version 22.1.

[TSFAE02A.RTF] [JNJ-54179060\54179060GVH3001\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\TSFAE02A.SAS] 17MAR2020, 01:25

表 2.7.6.2-6 イブルチニブと関連性がある有害事象の発現状況（54179060GVH3001 試験，安全性解析対象集団）

	Ibrutinib 420 mg	
	All Grade	Grade 3 or Higher
Analysis set: Safety	19	19
Subjects with 1 or more drug-related TEAEs	15 (78.9%)	10 (52.6%)
System organ class/Preferred term		
感染症および寄生虫症	9 (47.4%)	7 (36.8%)
肺炎	4 (21.1%)	3 (15.8%)
蜂巣炎	3 (15.8%)	3 (15.8%)
細気管支炎	2 (10.5%)	1 (5.3%)
上気道感染	2 (10.5%)	0
帯状疱疹	1 (5.3%)	0
膿痂疹	1 (5.3%)	0
上咽頭炎	1 (5.3%)	0
真菌性肺炎	1 (5.3%)	1 (5.3%)
臨床検査	5 (26.3%)	3 (15.8%)
血小板数減少	4 (21.1%)	2 (10.5%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (5.3%)	1 (5.3%)
血中β－Ｄ－グルカン増加	1 (5.3%)	0
血中クレアチニン増加	1 (5.3%)	0
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (5.3%)	0
ヘモグロビン減少	1 (5.3%)	1 (5.3%)
好中球数減少	1 (5.3%)	1 (5.3%)
体重増加	1 (5.3%)	0
皮膚および皮下組織障害	5 (26.3%)	0
紫斑	2 (10.5%)	0
ざ瘡様皮膚炎	1 (5.3%)	0
そう痒症	1 (5.3%)	0
発疹	1 (5.3%)	0
胃腸障害	4 (21.1%)	3 (15.8%)
口内炎	3 (15.8%)	2 (10.5%)
胃腸出血	1 (5.3%)	1 (5.3%)
悪心	1 (5.3%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (15.8%)	1 (5.3%)
倦怠感	1 (5.3%)	0
多臓器機能不全症候群	1 (5.3%)	1 (5.3%)
末梢性浮腫	1 (5.3%)	0
血液およびリンパ系障害	2 (10.5%)	1 (5.3%)
貧血	1 (5.3%)	1 (5.3%)
内出血発生の増加傾向	1 (5.3%)	0
神経系障害	2 (10.5%)	0
浮動性めまい	1 (5.3%)	0
頭痛	1 (5.3%)	0
血管障害	2 (10.5%)	0
高血圧	2 (10.5%)	0
眼障害	1 (5.3%)	0
ドライアイ	1 (5.3%)	0
免疫系障害	1 (5.3%)	0
低γグロブリン血症	1 (5.3%)	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (5.3%)	1 (5.3%)
外傷性出血	1 (5.3%)	1 (5.3%)
腎および尿路障害	1 (5.3%)	0
血尿	1 (5.3%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (5.3%)	0

	Ibrutinib 420 mg	
	All Grade	Grade 3 or Higher
鼻出血	1 (5.3%)	0
胸水	1 (5.3%)	0

Key: TEAE = treatment-emergent adverse event
Note: A TEAE is categorized as related if assessed by the investigator as possibly, probably, or very likely related to study drug.
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event.
Subjects with multiple events with grade 3 or higher for a given preferred term, system organ class are counted once only with maximum severity for each category.
Adverse events are coded using MedDRA Version 22.1.

[TSFAE06.RTF] [JNJ-54179060\54179060GVH3001\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\TSFAE06.SAS] 17MAR2020, 01:26

2.7.6.2.3　死亡及び重篤な有害事象の個別症例の詳細

54179060GVH3001 試験開始から，主要解析のデータカットオフ日（2020 年 1 月 21 日）までに死亡及び重篤な有害事象を発現した被験者の詳細を示す。

2.7.6.2.3.1　死亡例

(1) イブルチニブと関連性がある死亡例

1) 被験者番号 54179060GVH3001-[redacted]

■ REASON FOR NARRATIVE SELECTION

Death

Treatment-emergent serious adverse events (SAEs)

Adverse events (AEs) leading to ibrutinib discontinuation

■ Death

Date of First Exposure to Treatment	Date of Last Exposure to Treatment	Date/Time of Death	Cause of Death	Other Cause of Death
[redacted]	[redacted]	[redacted]	ADVERSE EVENT	-

■ Treatment-emergent serious adverse events (SAEs)

Dictionary-Derived Term	Reported Term for the Adverse Event	Start Date of Adverse Event End Date of Adverse Event	Study Day of Start of Adverse Event Adverse Event Duration (days)	Serious Event Standard Toxicity Grade	Causality Action Taken with Study Treatment	Concomitant or Additional Treatment Given Outcome of Adverse Event	Sequence Number
細気管支炎	ACUTE BRONCHIOLITIS	[redacted] [redacted]	101 8	Y 3	POSSIBLE DOSE NOT CHANGED	Y RECOVERED/RESOLVED	1
糖尿病	WORSE OF DIABETES	[redacted] -	113 -	Y 3	DOUBTFUL DOSE NOT CHANGED	Y NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	16
高カリウム血症	HYPERKALEMIA	[redacted] [redacted]	122 5	Y 3	NOT RELATED DOSE NOT CHANGED	N RECOVERED/RESOLVED	8
肺炎	ACUTE PNEUMONIA	[redacted] -	126 -	Y 4	POSSIBLE DOSE NOT CHANGED	Y NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	2
多臓器機能不全症候群	MULTIORGAN FAILURE	[redacted] [redacted]	129 6	Y 4	POSSIBLE DOSE NOT CHANGED	Y RECOVERED/RESOLVED	9
多臓器機能不全症候群	MULTIORGAN FAILURE	[redacted] -	135 -	Y 5	POSSIBLE DRUG WITHDRAWN	N FATAL	10

Note: Adverse Events are coded using MedDRA 22.1

(17)

■ Adverse events (AEs) leading to ibrutinib discontinuation

Dictionary-Derived Term	Reported Term for the Adverse Event	Start Date of Adverse Event End Date of Adverse Event	Study Day of Start of Adverse Event Adverse Event Duration (days)	Serious Event Standard Toxicity Grade	Causality Action Taken with Study Treatment	Concomitant or Additional Treatment Given Outcome of Adverse Event	Sequence Number
多臓器機能不全症候群	MULTIORGAN FAILURE	20[redacted] -	135 -	Y 5	POSSIBLE DRUG WITHDRAWN	N FATAL	10

Note: Adverse Events are coded using MedDRA 22.1

■ Other malignancies

No Other malignancies reported

■ Major hemorrhage

No Major hemorrhage reported

■ Demographics, Baseline Characteristics

- Country: JPN
- Race: Asian
- Age: 1[redacted]
- Sex: Male
- Baseline height (cm): [redacted]
- Baseline weight (kg): [redacted]
- Baseline karnofsky/Lansky performance status score: 70
- Overall severity of cGVHD: Moderate
- cGVHD disease state: STEROID REFRACTORY DISEASE
- Month from initial diagnosis date: 22.5
- Number of prior cGVHD treatment regimens: 1
- First study drug intake: 20[redacted] (Study Day 1)
- Last study drug intake: 20[redacted] (Study Day 119)

■ Disposition Information

- End of treatment: Subject Discontinued from Treatment
- End of trial: Subject Discontinued from Study

■ Other Adverse Events

Dictionary-Derived Term	Reported Term for the Adverse Event	Start Date of Adverse Event End Date of Adverse Event	Study Day of Start of Adverse Event Adverse Event Duration (days)	Serious Event Standard Toxicity Grade	Causality Action Taken with Study Treatment	Concomitant or Additional Treatment Given Outcome of Adverse Event	Sequence Number
口内炎	STOMATITIS	20[redacted] 20	49 64	N 2	NOT RELATED DOSE NOT CHANGED	Y RECOVERED/RESOLVED	13
結膜炎	CONJUNCTIVITIS	20 -	75 -	N 1	NOT RELATED DOSE NOT CHANGED	Y NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	4
上気道感染	UPPER RESPIRATORY INFECTION	20 20	75 26	N 1	POSSIBLE DOSE NOT CHANGED	Y RECOVERED/RESOLVED	14
上腹部痛	GASTRALGIA	20 20	107 1	N 1	NOT RELATED DOSE NOT CHANGED	N RECOVERED/RESOLVED	5
上気道感染	UPPER RESPIRATORY INFECTION	20 20	108 5	N 1	POSSIBLE DOSE NOT CHANGED	Y RECOVERED/RESOLVED	15
脾臓梗塞	SPLENIC INFARCTION	20 -	113 -	N 2	NOT RELATED DOSE NOT CHANGED	Y NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	12
胃粘膜肥厚	GASTRIC MUCOSAL HYPERTROPHY	20 -	114 -	N 1	NOT RELATED DOSE NOT CHANGED	N NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	6
腹水	ASCITES	20 -	119 -	N 1	NOT RELATED DOSE NOT CHANGED	N NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	3
胸水	PLEURAL EFFUSION	20 -	120 -	N 3	NOT RELATED DOSE NOT CHANGED	Y NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	11
慢性心不全	WORSENING OF CHRONIC CARDIAC FAILURE	20 -	126 -	N 3	NOT RELATED DOSE NOT CHANGED	Y NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	17

Dictionary-Derived Term	Reported Term for the Adverse Event	Start Date of Adverse Event End Date of Adverse Event	Study Day of Start of Adverse Event Adverse Event Duration (days)	Serious Event Standard Toxicity Grade	Causality Action Taken with Study Treatment	Concomitant or Additional Treatment Given Outcome of Adverse Event	Sequence Number
慢性腎臓病	WORSENING OF CHRONIC RENAL FAILURE	20[redacted] -	126 -	N 3	NOT RELATED DOSE NOT CHANGED	Y NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	18

Note: Adverse Events are coded using MedDRA 22.1

■ Medical History

Body System or Organ Class	Dictionary-Derived Term	Reported Term for the Medical History	End Relative to Reference Period	Toxicity Grade
Immune system disorders	Acute graft versus host disease	ACUTE GVHD	BEFORE	-
Eye disorders	Cataract	CATARACT	ONGOING	1
Cardiac disorders	Cardiac failure chronic	CHRONIC CARDIAC FAILURE	ONGOING	1
Gastrointestinal disorders	Constipation	CONSTIPATION	ONGOING	1
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Epistaxis	EPISTAXIS	ONGOING	1
General disorders and administration site conditions	Malaise	MALAISE	ONGOING	1
Skin and subcutaneous tissue disorders	Purpura	PURPURA	ONGOING	1
Gastrointestinal disorders	Chronic gastritis	CHRONIC GASTRITIS	ONGOING	2
Hepatobiliary disorders	Chronic hepatitis	CHRONIC HEPATITIS	ONGOING	2
Infections and infestations	Otitis media chronic	CHRONIC OTITIS MEDIA	ONGOING	2
Renal and urinary disorders	Chronic kidney disease	CHRONIC RENAL FAILURE	ONGOING	2
Metabolism and nutrition disorders	Diabetes mellitus	DIABETES	ONGOING	2
Metabolism and nutrition disorders	Hyperlipidaemia	HYPERLIPIDAEMIA	ONGOING	2
Metabolism and nutrition disorders	Hyperuricaemia	HYPERURICEMIA	ONGOING	2
Metabolism and nutrition disorders	Hypozincaemia	HYPOZINCEMIA	ONGOING	2
Psychiatric disorders	Insomnia	INSOMNIA	ONGOING	2
Investigations	Blood lactate dehydrogenase increased	LDH INCREASED	ONGOING	2
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Rickets	RICKETS	ONGOING	2
Blood and lymphatic system disorders	Thrombotic microangiopathy	THROMBOTIC MICROANGIOPATHY	ONGOING	2

Body System or Organ Class	Dictionary-Derived Term	Reported Term for the Medical History	End Relative to Reference Period	Toxicity Grade
General disorders and administration site conditions	Generalised oedema	WHOLE BODY EDEMA	ONGOING	2
Blood and lymphatic system disorders	Anaemia	ANEMIA	ONGOING	3
Vascular disorders	Hypertension	HYPERTENSION	ONGOING	3
Blood and lymphatic system disorders	Thrombocytopenia	THROMBOCYTOPENIA	ONGOING	3
Gastrointestinal disorders	Dental caries	TOOTH DECAY	ONGOING	3

Note: Medical History are coded using MedDRA 22.1

■ Transplant History

Transplantation Date	Dictionary-Derived Term	Transplant Type	HLA matching and donor relation to recipient	Sex matching between donor and recipient	Stem Cell Source
20[redacted]	B precursor type acute leukaemia	Nmyeloablative	Pmatched unrelated	Matched	Bone Marrow

■ Disease History

Date of Initial Diagnosis	Initial Diagnosis
20[redacted]	CGVHD

■ Study Medication

Visit Name	Start Date of Treatment	End Date of Treatment	Study Day of Start of Treatment	Study Day of End of Treatment	Dose per Administration (mg)	Reason for Dose Skip	Reason for Dose Adjustment	AE Sequence Number(s)
WEEK 1 DAY 1	20[redacted]	20[redacted]	1	1	420.0	-	-	-
WEEK 1 DAY 2	20[redacted]	20[redacted]	2	7	420.0	-	-	-
WEEK 2	20[redacted]	20[redacted]	8	30	420.0	-	-	-
WEEK 5	20[redacted]	20[redacted]	31	55	420.0	-	-	-
WEEK 9	20[redacted]	20[redacted]	56	83	420.0	-	-	-
WEEK 13	20[redacted]	20[redacted]	84	92	420.0	-	-	-
WEEK 13	20[redacted]	20[redacted]	93	113	280.0	-	CYP3A INHIBITOR	-
WEEK 17	20[redacted]	20[redacted]	114	119	280.0	-	-	-
WEEK 17	20[redacted]	20[redacted]	120	125	0.0	OTHER	-	-
WEEK 17	20[redacted]	20[redacted]	126	135	0.0	OTHER	-	-

■ Prior and Concomitant Medications

Standardized Medication Name Reported Name of Drug, Med, or Therapy	Start Date of Medication Study Day of Start of Medication	Started Before Informed Concent Date	End Date of Medication Study Day of End of Medication	Indication	Dose per Administration Dose Units	Dosing Frequency per Interval Route of Administration	AE Sequence Number(s)
PARACETAMOL (ACELIO)	20[redacted] 101	-	20[redacted] 102	ADVERSE EVENT	250 mg	BID INTRAVENOUS	1
PARACETAMOL (ACELIO)	20[redacted] 101	-	20[redacted] 101	ADVERSE EVENT	300 mg	ONCE INTRAVENOUS	1
PARACETAMOL (ACELIO)	20[redacted] 113	-	20[redacted] 121	ADVERSE EVENT	250 mg	PRN INTRAVENOUS	1
ACICLOVIR (ACICLOVIR)	20[redacted] 56	-	20[redacted] 62	ADVERSE EVENT	200 mg	BID ORAL	1
EPINEPHRINE (ADRENALINE INJECTION 0.1%[EPINEPHRINE])	20[redacted] 126	-	20[redacted] 129	ADVERSE EVENT	- mL	QD INTRAVENOUS	1
ALBUMIN HUMAN (ALBMIN)	20[redacted] 124	-	20[redacted] 133	MEDICAL HISTORY	50 mL	PRN INTRAVENOUS	-
ALBUMIN HUMAN (ALBUMIN)	20[redacted] 91	-	20[redacted] 91	MEDICAL HISTORY	0.97 VIAL	ONCE INTRAVENOUS	-
ALBUMIN HUMAN (ALBUMIN)	20[redacted] 102	-	20[redacted] 102	MEDICAL HISTORY	0.77 VIAL	ONCE INTRAVENOUS	-
ALBUMIN HUMAN (ALBUMIN)	20[redacted] 116	-	20[redacted] 116	MEDICAL HISTORY	50 mL	ONCE INTRAVENOUS	-
ALBUMIN HUMAN (ALBUMIN)	20[redacted] 119	-	20[redacted] 119	MEDICAL HISTORY	0.86 VIAL	ONCE INTRAVENOUS	-
ALFACALCIDOL (ALFAROL)	20[redacted] -82	Y	20[redacted] -14	MEDICAL HISTORY	2 ug	QD ORAL	-
ALFACALCIDOL (ALFAROL)	20[redacted] 3	-	20[redacted] 115	MEDICAL HISTORY	1 ug	QD ORAL	-
AMLODIPINE (AMLODIPIN)	20[redacted] -99	Y	20[redacted] 91	MEDICAL HISTORY	5 mg	QD ORAL	-
HYDROXYZINE HYDROCHLORIDE (ATARAX-P)	20[redacted] 122	-	20[redacted] 122	MEDICAL HISTORY	25 mg	ONCE INTRAVENOUS	-
ATROPINE (ATROPINE)	20[redacted] 124	-	20[redacted] 124	OTHER	1 mL	ONCE INTRAVENOUS	-

(22)

Standardized Medication Name Reported Name of Drug, Med, or Therapy	Start Date of Medication Study Day of Start of Medication	Started Before Informed Concent Date	End Date of Medication Study Day of End of Medication	Indication	Dose per Administration Dose Units	Dosing Frequency per Interval Route of Administration	AE Sequence Number(s)
ATROPINE SULFATE (ATROPINE SULFATE)	20[redacted] 91	-	20[redacted] 91	OTHER	0.6 mL	ONCE INTRAVENOUS	-
GUAIAZULENE (AZNOL OINTMENT)	20[redacted] 124	-	20[redacted] 134	CGVHD	- g	PRN TOPICAL	-
BECLOMETASONE (BECLOMETASONE)	20[redacted] -201	Y	20[redacted] 134	CGVHD	1 CAPSULE	QID ORAL	-
ALL OTHER NON-THERAPEUTIC PRODUCTS (BONE MARROW ASPIRATION)	20[redacted] 91	-	20[redacted] 91	OTHER	- -	- -	-
CALCIUM GLUCONATE (CALCICOL)	20[redacted] 126	-	20[redacted] 126	ADVERSE EVENT	15 mL	ONCE INTRAVENOUS	2
CASPOFUNGIN ACETATE (CANCIDAS)	20[redacted] 123	-	20[redacted] 134	PROPHYLAXIS	70 mg	QD INTRAVENOUS	-
CANDESARTAN (CANDESARTAN)	20[redacted] -180	Y	20[redacted] 125	MEDICAL HISTORY	2 mg	QD ORAL	-
CARBOCISTEINE (CARBOCISTEINE)	20[redacted] 93	-	20[redacted] 100	ADVERSE EVENT	250 mg	BID ORAL	1
CARBOCISTEINE (CARBOCISTEINE)	20[redacted] 101	-	20[redacted] 107	ADVERSE EVENT	250 mg	BID ORAL	1
CARBOCISTEINE (CARBOCISTEINE)	20[redacted] 108	-	20[redacted] 112	ADVERSE EVENT	250 mg	BID ORAL	1
CARBOCISTEINE (CARBOCISTEINE TABLETS 250MG)	20[redacted] 78	-	20[redacted] 84	ADVERSE EVENT	250 mg	BID ORAL	1
CEFEPIME (CEFEPIME)	20[redacted] 116	-	20[redacted] 126	ADVERSE EVENT	1500 mg	PRN INTRAVENOUS	1
CEFOTAXIME SODIUM (CLAFORAN[CEFOTAXIME SODIUM])	20[redacted] 101	-	20[redacted] 107	ADVERSE EVENT	1250 mg	QID INTRAVENOUS	1
SULFAMETHOXAZOLE; TRIMETHOPRIM (DAIPHEN GRANULES)	20[redacted] -9	-	20[redacted] -5	PROPHYLAXIS	0.25 g	3 TIMES PER WEEK ORAL	-
SULFAMETHOXAZOLE; TRIMETHOPRIM (DAIPHEN TABLET)	20[redacted] -180	Y	20[redacted] -12	PROPHYLAXIS	0.5 g	3 TIMES PER WEEK ORAL	-

(23)

Standardized Medication Name Reported Name of Drug, Med, or Therapy	Start Date of Medication Study Day of Start of Medication	Started Before Informed Concent Date	End Date of Medication Study Day of End of Medication	Indication	Dose per Administration Dose Units	Dosing Frequency per Interval Route of Administration	AE Sequence Number(s)
SULFAMETHOXAZOLE; TRIMETHOPRIM (DAIPHEN TABLET)	20[redacted] -2	-	20[redacted] 134	PROPHYLAXIS	0.5 TABLET	3 TIMES PER WEEK ORAL	-
DEXAMETHASONE (DECADRON [DEXAMETHASONE])	20[redacted] -72	Y	20[redacted] 36	CGVHD	0.5 mg	2 TIMES PER WEEK TOPICAL	-
DEXAMETHASONE (DECADRON[DEXAMETHASONE])	20[redacted] 44	-	20[redacted] 69	PROPHYLAXIS	0.5 mg	PRN TOPICAL	-
GANCICLOVIR (DENOSINE 500MG FOR I.V.INFUSION[GANCICLOVIR])	20[redacted] 129	-	20[redacted] 134	ADVERSE EVENT	65 mg	QD INTRAVENOUS	2
DEXAMETHASONE (DEXALTIN ORAL OINTMENT)	20[redacted] 63	-	20[redacted] 112	ADVERSE EVENT	- OTHER	QD TOPICAL	1
ALL OTHER NON-THERAPEUTIC PRODUCTS (DIALYSIS)	20[redacted] 126	-	20[redacted] 135	ADVERSE EVENT	- -	- -	1
DOBUTAMINE (DOBTAMINE)	20[redacted] 127	-	20[redacted] 135	ADVERSE EVENT	- mL	QD INTRAVENOUS	1
MIDAZOLAM (DRMICUM[MIDAZOLAM])	20[redacted] 130	-	20[redacted] 134	ADVERSE EVENT	21 mL	QD INTRAVENOUS	9
LIDOCAINE HYDROCHLORIDE; PRILOCAINE HYDROCHLORIDE (EMLA PATCH)	20[redacted] 56	-	20[redacted] 56	PROPHYLAXIS	1 PATCH	PRN TOPICAL	-
EICOSAPENTAENOIC ACID (EPADELS)	20[redacted] -53	Y	20[redacted] 115	MEDICAL HISTORY	900 mg	TID ORAL	-
GLYCEROL DIOLEATE; PHOSPHOLIPIDS (EPISIL)	20[redacted] 87	-	20[redacted] 112	ADVERSE EVENT	- OTHER	PRN TOPICAL	1
ERYTHROMYCIN (ERYTHROCIN)	20[redacted] -166	Y	20[redacted] -16	PROPHYLAXIS	100 mg	TID ORAL	-
ROCURONIUM BROMIDE (ESLAX)	20[redacted] 124	-	20[redacted] 124	OTHER	50 mg	ONCE INTRAVENOUS	-
FEBUXOSTAT (FEBURIC TABLET)	20[redacted] -106	Y	20[redacted] -17	MEDICAL HISTORY	30 mg	QD ORAL	-
FEBUXOSTAT (FEBURIC TABLET)	20[redacted] -8	-	20[redacted] 115	MEDICAL HISTORY	20 mg	QD ORAL	-

Standardized Medication Name Reported Name of Drug, Med, or Therapy	Start Date of Medication Study Day of Start of Medication	Started Before Informed Concent Date	End Date of Medication Study Day of End of Medication	Indication	Dose per Administration Dose Units	Dosing Frequency per Interval Route of Administration	AE Sequence Number(s)
FENTANYL (FENTANYL)	20[redacted] 114	-	20[redacted] 134	ADVERSE EVENT	- mg	PRN INTRAVENOUS	1
FLAVINE ADENINE DINUCLEOTIDE (FLAVITAN OPHTHALMIC OINTMENT)	20[redacted] 131	-	20[redacted] 134	ADVERSE EVENT	- g	PRN TOPICAL	4
FLUMAZENIL (FLUMAZENIL)	20[redacted] 118	-	20[redacted] 118	OTHER	5 mL	ONCE INTRAVENOUS	-
FLUOROMETHOLONE (FLUMETHOLON OPHTTHALMIC SUSPENSION 0.1%)	20[redacted] 78	-	20[redacted] 134	ADVERSE EVENT	1 gtt	TID TOPICAL	4
ALL OTHER NON-THERAPEUTIC PRODUCTS (GASTRIC BIOPSY)	20[redacted] 118	-	20[redacted] 118	OTHER	- -	- -	-
GLUCOSE (GLUCOSE)	20[redacted] 116	-	20[redacted] 134	ADVERSE EVENT	- mL	PRN INTRAVENOUS	1
GLYCEROL (GLYCERIN ENEMA)	20[redacted] 120	-	20[redacted] 120	PROPHYLAXIS	60 mL	ONCE TOPICAL	-
FILGRASTIM (GRAN SYRINGE)	20[redacted] 129	-	20[redacted] 134	ADVERSE EVENT	- ug	QD INTRAVENOUS	2
HEPARINOID (HEPARINOID SPRAY)	20[redacted] -21	-	20[redacted] 134	CGVHD	1 SPRAY	QD TOPICAL	-
INSULIN HUMAN (HUMULIN R)	20[redacted] 113	-	20[redacted] 113	ADVERSE EVENT	0.5 mL	ONCE INTRAVENOUS	1
HYDROXYZINE HYDROCHLORIDE (HYDROXYZINE HYDROCHLORIDE)	20[redacted] -27	-	20[redacted] 44	MEDICAL HISTORY	25 mg	PRN INTRAVENOUS	-
INSULIN GLARGINE (INSULIN GLARGINE)	20[redacted] 114	-	20[redacted] 134	ADVERSE EVENT	- U	QD SUBCUTANEOUS	1
POTASSIUM CHLORIDE (KCL)	20[redacted] 113	-	20[redacted] 122	ADVERSE EVENT	- mL	PRN INTRAVENOUS	1
KETAMINE HYDROCHLORIDE (KETALAR)	20[redacted] 91	-	20[redacted] 91	OTHER	2 mL	ONCE INTRAVENOUS	-
KETAMINE HYDROCHLORIDE (KETALAR)	20[redacted] 124	-	20[redacted] 124	OTHER	2.7 mL	ONCE INTRAVENOUS	-
LANSOPRAZOLE (LANSOPRAZOLE)	20[redacted] 37	-	20[redacted] 115	MEDICAL HISTORY	15 mg	QD ORAL	-

Standardized Medication Name Reported Name of Drug, Med, or Therapy	Start Date of Medication Study Day of Start of Medication	Started Before Informed Concent Date	End Date of Medication Study Day of End of Medication	Indication	Dose per Administration Dose Units	Dosing Frequency per Interval Route of Administration	AE Sequence Number(s)
FUROSEMIDE (LASIX)	20[redacted] -13	-	20[redacted] 41	MEDICAL HISTORY	10 mg	PRN INTRAVENOUS	-
FUROSEMIDE (LASIX)	20[redacted] 57	-	20[redacted] 70	MEDICAL HISTORY	7 mg	PRN INTRAVENOUS	-
FUROSEMIDE (LASIX)	20[redacted] 77	-	20[redacted] 124	MEDICAL HISTORY	- mg	PRN INTRAVENOUS	-
LEVOFLOXACIN (LEVOFLOXACIN OPHTHALMIC SOLUTION)	20[redacted] 78	-	20[redacted] 134	ADVERSE EVENT	1 gtt	TID TOPICAL	4
MAGNESIUM OXIDE (MAGNESIUM OXIDE)	20[redacted] -15	-	20[redacted] -12	MEDICAL HISTORY	250 mg	BID ORAL	-
MAGNESIUM OXIDE (MAGNESIUM OXIDE)	20[redacted] -6	-	20[redacted] 4	MEDICAL HISTORY	250 mg	PRN ORAL	-
MAGNESIUM OXIDE (MAGNESIUM OXIDE FINE GRANULES)	20[redacted] -181	Y	20[redacted] -16	MEDICAL HISTORY	277.66 mg	TID ORAL	-
MAGNESIUM SULFATE (MAGNESIUM SULFATE)	20[redacted] 122	-	20[redacted] 122	PROPHYLAXIS	13 mL	ONCE INTRAVENOUS	-
MAGNESIUM SULFATE (MAGNESIUM SULFATE)	20[redacted] 126	-	20[redacted] 126	PROPHYLAXIS	12 mL	PRN INTRAVENOUS	-
MAGNESIUM SULFATE (MAGNESSIUM SULFATE)	20[redacted] 127	-	20[redacted] 132	PROPHYLAXIS	13 mL	PRN INTRAVENOUS	-
MEROPENEM (MEROPENEM)	20[redacted] 126	-	20[redacted] 134	ADVERSE EVENT	1000 mg	BID INTRAVENOUS	2
SODIUM BICARBONATE (MEYLON)	20[redacted] 124	-	20[redacted] 124	MEDICAL HISTORY	20 mL	ONCE INTRAVENOUS	-
MIDAZOLAM (MIDAZOLAM)	20[redacted] 91	-	20[redacted] 91	OTHER	2 mL	ONCE INTRAVENOUS	-
MIDAZOLAM (MIDAZOLAM)	20[redacted] 118	-	20[redacted] 118	OTHER	2 mL	ONCE INTRAVENOUS	-
MIDAZOLAM (MIDAZOLAM)	20[redacted] 124	-	20[redacted] 124	OTHER	10 mg	ONCE INTRAVENOUS	-
MIDAZOLAM (MIDAZOLAM)	20[redacted] 126	-	20[redacted] 134	OTHER	- mL	QD INTRAVENOUS	-

Standardized Medication Name Reported Name of Drug, Med, or Therapy	Start Date of Medication Study Day of Start of Medication	Started Before Informed Concent Date	End Date of Medication Study Day of End of Medication	Indication	Dose per Administration Dose Units	Dosing Frequency per Interval Route of Administration	AE Sequence Number(s)
MILRINONE (MILRINONE)	20[redacted] 128	-	20[redacted] 134	ADVERSE EVENT	- mL	QD INTRAVENOUS	1
PRAZOSIN HYDROCHLORIDE (MINIPRESS)	20[redacted] -112	Y	20[redacted] 37	MEDICAL HISTORY	1 mg	QID ORAL	-
PRAZOSIN HYDROCHLORIDE (MINIPRESS)	20[redacted] 38	-	20[redacted] 89	MEDICAL HISTORY	1 mg	TID ORAL	-
METHOXY POLYETHYLENE GLYCOL-EPOETIN BETA (MIRCELA)	20[redacted] 30	-	20[redacted] 63	MEDICAL HISTORY	100 ug	EVERY 2 WEEKS SUBCUTANEOUS	-
METHOXY POLYETHYLENE GLYCOL-EPOETIN BETA (MIRCELA)	20[redacted] 70	-	20[redacted] 101	MEDICAL HISTORY	150 ug	EVERY 2 WEEKS SUBCUTANEOUS	-
CLOSTRIDIUM BUTYRICUM (MIYA-BM FINE GRANULES)	20[redacted] -83	Y	20[redacted] -16	MEDICAL HISTORY	0.833 g	QID ORAL	-
MONTELUKAST (MONTELUKAST)	20[redacted] -181	Y	20[redacted] -17	CGVHD	8 mg	QD ORAL	-
NAFAMOSTAT MESILATE (NAFAMOSTAT MESILATE)	20[redacted] 130	-	20[redacted] 134	ADVERSE EVENT	- mg	QD INTRAVENOUS	2
DOMPERIDONE (NAUZELIN)	20[redacted] 35	-	20[redacted] 36	MEDICAL HISTORY	10 mg	PRN ORAL	-
DARBEPOETIN ALFA (NESP INJECTION)	20[redacted] -35	-	20[redacted] 16	MEDICAL HISTORY	60 ug	EVERY WEEK INTRAVENOUS	-
ESOMEPRAZOLE MAGNESIUM (NEXIUM GRANULES FOR SUSPENSION)	20[redacted] -69	Y	20[redacted] -13	MEDICAL HISTORY	10 mg	QD ORAL	-
ZINC ACETATE (NOBELZIN TABLETS)	20[redacted] -166	Y	20[redacted] -12	MEDICAL HISTORY	25 mg	BID ORAL	-
NOREPINEPHRINE (NOR ADRENALIN)	20[redacted] 126	-	20[redacted] 135	ADVERSE EVENT	- mL	PRN INTRAVENOUS	1
OMEPRAZOLE (OMEPRAZOLE)	20[redacted] 114	-	20[redacted] 122	MEDICAL HISTORY	12 mg	BID INTRAVENOUS	-
OMEPRAZOLE (OMEPRAZOLE)	20[redacted] 123	-	20[redacted] 134	MEDICAL HISTORY	13 mg	BID INTRAVENOUS	-

Standardized Medication Name Reported Name of Drug, Med, or Therapy	Start Date of Medication Study Day of Start of Medication	Started Before Informed Concent Date	End Date of Medication Study Day of End of Medication	Indication	Dose per Administration Dose Units	Dosing Frequency per Interval Route of Administration	AE Sequence Number(s)
ASCORBIC ACID; BIOTIN; COLECALCIFEROL; CYANOCOBALAMIN; FOLIC ACID; NICOTINAMIDE; PANTHENOL; PHYTOMENADIONE; PYRIDOXINE HYDROCHLORIDE; RETINOL; RIBOFLAVIN SODIUM PHOSPHATE; THIAMINE HYDROCHLORIDE; TOCOPHERYL ACETATE (OTSUKA MV)	20[redacted] 125	-	20[redacted] 134	CGVHD	0.8 VIAL	QD INTRAVENOUS	-
OXYCODONE HYDROCHLORIDE (OXFAST)	20[redacted] 132	-	20[redacted] 132	ADVERSE EVENT	2.8 mL	ONCE INTRAVENOUS	9
ARGIPRESSIN (PITRESSIN INJECTION [ARGIPRESSIN])	20[redacted] 133	-	20[redacted] 134	ADVERSE EVENT	- mL	PRN INTRAVENOUS	9
DIPYRIDAMOLE (PLATELET)	20[redacted] 123	-	20[redacted] 134	MEDICAL HISTORY	10 U	PRN INTRAVENOUS	-
PRAVASTATIN SODIUM (PRAVASTATIN NA TABLETS)	20[redacted] -53	Y	20[redacted] 115	MEDICAL HISTORY	5 mg	QD ORAL	-
WHITE SOFT PARAFFIN (PROPETO)	20[redacted] 122	-	20[redacted] 134	CGVHD	- g	PRN TOPICAL	-
RASBURICASE (RASURITEK)	20[redacted] -12	-	20[redacted] -12	MEDICAL HISTORY	3 mg	ONCE INTRAVENOUS	-
REBAMIPIDE (REBAMIPIDE)	20[redacted] -12	-	20[redacted] 36	PROPHYLAXIS	100 mg	TID ORAL	-
THROMBOMODULIN ALFA (RECOMODULIN)	20[redacted] -44	Y	20[redacted] -17	MEDICAL HISTORY	2240 U	QD INTRAVENOUS	-
THROMBOMODULIN ALFA (RECOMODULLN)	20[redacted] 126	-	20[redacted] 129	ADVERSE EVENT	1280 U	QD INTRAVENOUS	2
RED BLOOD CELLS (RED BLOOD CELLS)	20[redacted] 28	-	20[redacted] 28	MEDICAL HISTORY	1 U	PRN INTRAVENOUS	-
RED BLOOD CELLS (RED BLOOD CELLS)	20[redacted] 41	-	20[redacted] 41	MEDICAL HISTORY	1 U	PRN INTRAVENOUS	-
RED BLOOD CELLS (RED BLOOD CELLS)	20[redacted] 57	-	20[redacted] 57	MEDICAL HISTORY	1 U	ONCE INTRAVENOUS	-
RED BLOOD CELLS (RED BLOOD CELLS)	20[redacted] 63	-	20[redacted] 63	MEDICAL HISTORY	1 U	ONCE INTRAVENOUS	-

Standardized Medication Name Reported Name of Drug, Med, or Therapy	Start Date of Medication Study Day of Start of Medication	Started Before Informed Concent Date	End Date of Medication Study Day of End of Medication	Indication	Dose per Administration Dose Units	Dosing Frequency per Interval Route of Administration	AE Sequence Number(s)
RED BLOOD CELLS (RED BLOOD CELLS)	20[redacted] 70	-	20[redacted] 70	MEDICAL HISTORY	1 U	ONCE INTRAVENOUS	-
RED BLOOD CELLS (RED BLOOD CELLS)	20[redacted] 77	-	20[redacted] 77	MEDICAL HISTORY	2 U	ONCE INTRAVENOUS	-
RED BLOOD CELLS (RED BLOOD CELLS)	20[redacted] 78	-	20[redacted] 78	MEDICAL HISTORY	1 U	ONCE INTRAVENOUS	-
RED BLOOD CELLS (RED BLOOD CELLS)	20[redacted] 87	-	20[redacted] 89	MEDICAL HISTORY	1 U	QD INTRAVENOUS	-
RED BLOOD CELLS (RED BLOOD CELLS)	20[redacted] 92	-	20[redacted] 92	MEDICAL HISTORY	1 U	ONCE INTRAVENOUS	-
RED BLOOD CELLS (RED BLOOD CELLS)	20[redacted] 101	-	20[redacted] 101	MEDICAL HISTORY	1 U	ONCE INTRAVENOUS	-
RED BLOOD CELLS (RED BLOOD CELLS)	20[redacted] 103	-	20[redacted] 103	MEDICAL HISTORY	1 U	ONCE INTRAVENOUS	-
RED BLOOD CELLS (RED BLOOD CELLS)	20[redacted] 113	-	20[redacted] 120	MEDICAL HISTORY	1 U	PRN INTRAVENOUS	-
RED BLOOD CELLS (RED BLOOD CELLS)	20[redacted] 123	-	20[redacted] 131	MEDICAL HISTORY	2 U	PRN INTRAVENOUS	-
TOLVAPTAN (SAMSCA)	20[redacted] -141	Y	20[redacted] -12	MEDICAL HISTORY	4 mg	QD ORAL	-
TOLVAPTAN (SAMSCA)	20[redacted] -11	-	20[redacted] 134	MEDICAL HISTORY	5 mg	QD ORAL	-
ZINC OXIDE (SATO SALBE OINTMENT)	20[redacted] 131	-	20[redacted] 134	CGVHD	- g	PRN TOPICAL	-
NIFEDIPINE (SEPAMIT FINE GRANULES)	20[redacted] -13	-	20[redacted] -11	MEDICAL HISTORY	10 mg	PRN ORAL	-
NIFEDIPINE (SEPAMIT FINE GRANULES)	20[redacted] 113	-	20[redacted] 122	MEDICAL HISTORY	5 mg	PRN ORAL	-
SODIUM BICARBONATE (SODIUM BICARBONATE)	20[redacted] -178	Y	20[redacted] -16	MEDICAL HISTORY	1 g	TID ORAL	-
FERROUS SODIUM CITRATE (SODIUM FERROUS CITRATE)	20[redacted] 106	-	20[redacted] 107	MEDICAL HISTORY	50 mg	BID ORAL	-

Standardized Medication Name Reported Name of Drug, Med, or Therapy	Start Date of Medication Study Day of Start of Medication	Started Before Informed Concent Date	End Date of Medication Study Day of End of Medication	Indication	Dose per Administration Dose Units	Dosing Frequency per Interval Route of Administration	AE Sequence Number(s)
CALCIUM CHLORIDE DIHYDRATE; POTASSIUM CHLORIDE; SODIUM ACETATE TRIHYDRATE; SODIUM CHLORIDE (SOLACET F)	20[redacted] 131	-	20[redacted] 131	ADVERSE EVENT	500 mL	ONCE INTRAVENOUS	9
CALCIUM CHLORIDE DIHYDRATE; POTASSIUM CHLORIDE; SODIUM ACETATE TRIHYDRATE; SODIUM CHLORIDE (SOLACETF)	20[redacted] 126	-	20[redacted] 126	ADVERSE EVENT	500 mL	ONCE INTRAVENOUS	1
GLUCOSE; POTASSIUM CHLORIDE; SODIUM CHLORIDE; SODIUM LACTATE (SOLDEM)	20[redacted] 115	-	20[redacted] 117	ADVERSE EVENT	- mL	QD INTRAVENOUS	1
GLUCOSE; POTASSIUM CHLORIDE; SODIUM CHLORIDE; SODIUM LACTATE (SOLDEM)	20[redacted] 122	-	20[redacted] 131	ADVERSE EVENT	- mL	QD INTRAVENOUS	1
GLUCOSE; SODIUM CHLORIDE; SODIUM LACTATE (SOLDEM1)	20[redacted] -79	Y	20[redacted] 8	MEDICAL HISTORY	500 mL	QD INTRAVENOUS	-
NALDEMEDINE TOSILATE (SYMPROIC)	20[redacted] 119	-	20[redacted] 134	PROPHYLAXIS	0.2 mg	QD ORAL	-
ALL OTHER NON-THERAPEUTIC PRODUCTS (THORACIC DRAINAGE)	20[redacted] 123	-	20[redacted] 135	ADVERSE EVENT	- -	- -	1
TIPEPIDINE HIBENZATE (TIPEPIDINE HIBENZATE TABLETS)	20[redacted] 93	-	20[redacted] 100	ADVERSE EVENT	20 mg	BID ORAL	1
TIPEPIDINE HIBENZATE (TIPEPIDINE HIBENZATE TABLETS)	20[redacted] 101	-	20[redacted] 107	ADVERSE EVENT	20 mg	BID ORAL	1
TIPEPIDINE HIBENZATE (TIPEPIDINE HIBENZATE TABLETS)	20[redacted] 108	-	20[redacted] 112	ADVERSE EVENT	20 mg	BID ORAL	1
TIPEPIDINE HIBENZATE (TIPEPIDINE HIBENZATE TABLETS 20MG)	20[redacted] 78	-	20[redacted] 84	ADVERSE EVENT	20 mg	BID ORAL	1
TRAZODONE (TRAZODONE)	20[redacted] 122	-	20[redacted] 122	MEDICAL HISTORY	25 mg	PRN ORAL	-
URSODEOXYCHOLIC ACID (URSODEOXYCHOLIC ACID)	20[redacted] -83	Y	20[redacted] -17	MEDICAL HISTORY	120 mg	TID ORAL	-

(30)

Standardized Medication Name Reported Name of Drug, Med, or Therapy	Start Date of Medication Study Day of Start of Medication	Started Before Informed Concent Date	End Date of Medication Study Day of End of Medication	Indication	Dose per Administration Dose Units	Dosing Frequency per Interval Route of Administration	AE Sequence Number(s)
URSODEOXYCHOLIC ACID (URSODEOXYCHOLIC ACID)	20[redacted] -16	-	20[redacted] 115	MEDICAL HISTORY	100 mg	TID ORAL	-
GLUCOSE; MAGNESIUM CHLORIDE; POTASSIUM CHLORIDE; POTASSIUM PHOSPHATE MONOBASIC; SODIUM ACETATE; SODIUM CHLORIDE (VEEM3G)	20[redacted] 118	-	20[redacted] 119	ADVERSE EVENT	500 mL	BID INTRAVENOUS	1
CALCIUM CHLORIDE; POTASSIUM CHLORIDE; SODIUM ACETATE (VEEND[GLUCOSE ACETATED RINGER'S SOLUTION])	20[redacted] 91	-	20[redacted] 91	OTHER	500 mL	ONCE INTRAVENOUS	-
CALCIUM CHLORIDE DIHYDRATE; GLUCOSE; POTASSIUM CHLORIDE; SODIUM ACETATE; SODIUM CHLORIDE (VEEND[GLUCOSE ACETATED RINGER'S SOLUTION])	20[redacted] 101	-	20[redacted] 107	ADVERSE EVENT	500 mL	PRN INTRAVENOUS	1
CALCIUM CHLORIDE DIHYDRATE; GLUCOSE; POTASSIUM CHLORIDE; SODIUM ACETATE; SODIUM CHLORIDE (VEEND[GLUCOSE ACETATED RINGER'S SOLUTION])	20[redacted] 124	-	20[redacted] 124	ADVERSE EVENT	500 mL	ONCE INTRAVENOUS	1
CALCIUM CHLORIDE DIHYDRATE; GLUCOSE; POTASSIUM CHLORIDE; SODIUM ACETATE; SODIUM CHLORIDE (VEEND[GLUCOSE ACETATED RINGER'S SOLUTION])	20[redacted] 131	-	20[redacted] 134	ADVERSE EVENT	- mL	QD INTRAVENOUS	9
IMMUNOGLOBULIN HUMAN NORMAL (VENOGLOBLIN IH)	20[redacted] -13	-	20[redacted] 129	PROPHYLAXIS	10 g	PRN INTRAVENOUS	-
VORICONAZOLE (VFEND)	20[redacted] -181	Y	20[redacted] -16	PROPHYLAXIS	50 mg	BID ORAL	-
VORICONAZOLE (VFEND)	20[redacted] 93	-	20[redacted] 122	PROPHYLAXIS	50 mg	QD ORAL	-
VORICONAZOLE (VFEND)	20[redacted] 123	-	20[redacted] 134	PROPHYLAXIS	200 mg	BID ORAL	-
COPPER SULFATE; FERRIC CHLORIDE; MANGANESE CHLORIDE; POTASSIUM IODIDE; ZINC SULFATE (VOLVIX)	20[redacted] 125	-	20[redacted] 134	CGVHD	1.5 mL	QD INTRAVENOUS	-
LIDOCAINE (XYLOCAINE[LIDOCAINE])	20[redacted] 91	-	20[redacted] 91	OTHER	10 mL	ONCE INTRAVENOUS	-

Standardized Medication Name Reported Name of Drug, Med, or Therapy	Start Date of Medication Study Day of Start of Medication	Started Before Informed Concent Date	End Date of Medication Study Day of End of Medication	Indication	Dose per Administration Dose Units	Dosing Frequency per Interval Route of Administration	AE Sequence Number(s)
LINEZOLID (ZYVOX)	20[redacted] 126	-	20[redacted] 133	ADVERSE EVENT	600 mg	BID ORAL	2
LINEZOLID (ZYVOX TABLETS)	20[redacted] 134	-	20[redacted] 134	ADVERSE EVENT	600 mg	BID ORAL	2

■ Karnofsky/Lansky performance status score

Date of Finding Study Day of Finding	Visit Name	Result
20[redacted] -36	SCREENING	70
20[redacted] 1	WEEK 1 DAY 1	70
20[redacted] 31	WEEK 5	70
20[redacted] 56	WEEK 9	70
20[redacted] 84	WEEK 13	70
20[redacted] 113	WEEK 17	70

■ Laboratory Data

Parameter	Date of Specimen Collection Study Day of Specimen Collection	Visit Name	Result	LLN	ULN	Reference Range Indicator	Analysis Toxicity Grade
Alanine Aminotransferase (Enzyme U/L)	20[redacted] -36	SCREENING	48	9	34	HIGH	1
Alanine Aminotransferase (Enzyme U/L)	20[redacted] -2	WEEK 1 DAY 1	53	9	34	HIGH	1
Alanine Aminotransferase (Enzyme U/L)	20[redacted] 8	WEEK 2	42	9	34	HIGH	1
Alanine Aminotransferase (Enzyme U/L)	20[redacted] 31	WEEK 5	34	9	34	NORMAL	0

Parameter	Date of Specimen Collection Study Day of Specimen Collection	Visit Name	Result	LLN	ULN	Reference Range Indicator	Analysis Toxicity Grade
Alanine Aminotransferase (Enzyme U/L)	20[redacted] 56	WEEK 9	37	9	34	HIGH	1
Alanine Aminotransferase (Enzyme U/L)	20[redacted] 84	WEEK 13	30	9	34	NORMAL	0
Alanine Aminotransferase (Enzyme U/L)	20[redacted] 113	WEEK 17	21	9	34	NORMAL	0
Albumin (g/L)	20[redacted] -36	SCREENING	32	38	47	LOW	1
Albumin (g/L)	20[redacted] -2	WEEK 1 DAY 1	31	38	47	LOW	1
Albumin (g/L)	20[redacted] 8	WEEK 2	34	38	47	LOW	1
Albumin (g/L)	20[redacted] 31	WEEK 5	32	38	47	LOW	1
Albumin (g/L)	20[redacted] 56	WEEK 9	27	38	47	LOW	2
Albumin (g/L)	20[redacted] 84	WEEK 13	22	38	47	LOW	2
Albumin (g/L)	20[redacted] 113	WEEK 17	29	38	47	LOW	2
Alkaline Phosphatase (Enzyme U/L)	20[redacted] -36	SCREENING	269	400	1450	LOW	0
Alkaline Phosphatase (Enzyme U/L)	20[redacted] -2	WEEK 1 DAY 1	204	400	1450	LOW	0
Alkaline Phosphatase (Enzyme U/L)	20[redacted] 8	WEEK 2	194	400	1450	LOW	0
Alkaline Phosphatase (Enzyme U/L)	20[redacted] 31	WEEK 5	119	400	1450	LOW	0
Alkaline Phosphatase (Enzyme U/L)	20[redacted] 56	WEEK 9	101	400	1450	LOW	0
Alkaline Phosphatase (Enzyme U/L)	20[redacted] 84	WEEK 13	132	400	1450	LOW	0
Alkaline Phosphatase (Enzyme U/L)	20[redacted] 113	WEEK 17	218	400	1450	LOW	0

Parameter	Date of Specimen Collection Study Day of Specimen Collection	Visit Name	Result	LLN	ULN	Reference Range Indicator	Analysis Toxicity Grade
Aspartate Aminotransferase (Enzyme U/L)	20[redacted] -36	SCREENING	21	15	31	NORMAL	0
Aspartate Aminotransferase (Enzyme U/L)	20[redacted] -2	WEEK 1 DAY 1	16	15	31	NORMAL	0
Aspartate Aminotransferase (Enzyme U/L)	20[redacted] 8	WEEK 2	16	15	31	NORMAL	0
Aspartate Aminotransferase (Enzyme U/L)	20[redacted] 31	WEEK 5	20	15	31	NORMAL	0
Aspartate Aminotransferase (Enzyme U/L)	20[redacted] 56	WEEK 9	18	15	31	NORMAL	0
Aspartate Aminotransferase (Enzyme U/L)	20[redacted] 84	WEEK 13	15	15	31	NORMAL	0
Aspartate Aminotransferase (Enzyme U/L)	20[redacted] 113	WEEK 17	11	15	31	LOW	0
Bilirubin (umol/L)	20[redacted] -36	SCREENING	6.84	4.275	20.52	NORMAL	0
Bilirubin (umol/L)	20[redacted] -2	WEEK 1 DAY 1	4.788	4.275	20.52	NORMAL	0
Bilirubin (umol/L)	20[redacted] 8	WEEK 2	5.814	4.275	20.52	NORMAL	0
Bilirubin (umol/L)	20[redacted] 31	WEEK 5	5.814	4.275	20.52	NORMAL	0
Bilirubin (umol/L)	20[redacted] 56	WEEK 9	4.959	4.275	20.52	NORMAL	0
Bilirubin (umol/L)	20[redacted] 84	WEEK 13	4.104	4.275	20.52	LOW	0
Bilirubin (umol/L)	20[redacted] 113	WEEK 17	9.918	4.275	20.52	NORMAL	0
Creatinine (umol/L)	20[redacted] -36	SCREENING	123.76	33.592	75.14	HIGH	2
Creatinine (umol/L)	20[redacted] -2	WEEK 1 DAY 1	129.948	33.592	75.14	HIGH	2
Creatinine (umol/L)	20[redacted] 8	WEEK 2	113.152	33.592	75.14	HIGH	2

Parameter	Date of Specimen Collection Study Day of Specimen Collection	Visit Name	Result	LLN	ULN	Reference Range Indicator	Analysis Toxicity Grade
Creatinine (umol/L)	20[redacted] 31	WEEK 5	128.18	33.592	75.14	HIGH	2
Creatinine (umol/L)	20[redacted] 56	WEEK 9	110.5	33.592	75.14	HIGH	1
Creatinine (umol/L)	20[redacted] 84	WEEK 13	103.428	33.592	75.14	HIGH	1
Creatinine (umol/L)	20[redacted] 113	WEEK 17	91.936	33.592	75.14	HIGH	1
Deoxyribonucleic Acid	20[redacted] -30	SCREENING	NEGATIVE	-	-	-	-
Eosinophils (10^9/L)	20[redacted] -36	SCREENING	0.03	0.04	0.32	LOW	-
Eosinophils (10^9/L)	20[redacted] -2	WEEK 1 DAY 1	0.03	0.04	0.32	LOW	-
Eosinophils (10^9/L)	20[redacted] 8	WEEK 2	0.02	0.04	0.32	LOW	-
Eosinophils (10^9/L)	20[redacted] 31	WEEK 5	0.015	0.04	0.32	LOW	-
Eosinophils (10^9/L)	20[redacted] 56	WEEK 9	0.01	0.04	0.32	LOW	-
Eosinophils (10^9/L)	20[redacted] 84	WEEK 13	0.01	0.04	0.32	LOW	-
Eosinophils (10^9/L)	20[redacted] 113	WEEK 17	0.01	0.04	0.32	LOW	-
Glucose (mmol/L)	20[redacted] -36	SCREENING	8.6041	4.0522	6.0506	HIGH	1
Glucose (mmol/L)	20[redacted] -2	WEEK 1 DAY 1	8.2155	4.0522	6.0506	HIGH	1
Glucose (mmol/L)	20[redacted] 8	WEEK 2	5.551	4.0522	6.0506	NORMAL	0
Glucose (mmol/L)	20[redacted] 31	WEEK 5	6.6057	4.0522	6.0506	HIGH	1
Glucose (mmol/L)	20[redacted] 56	WEEK 9	6.2171	4.0522	6.0506	HIGH	1

Parameter	Date of Specimen Collection Study Day of Specimen Collection	Visit Name	Result	LLN	ULN	Reference Range Indicator	Analysis Toxicity Grade
Glucose (mmol/L)	20[redacted] 84	WEEK 13	6.7722	4.0522	6.0506	HIGH	1
Glucose (mmol/L)	20[redacted] 113	WEEK 17	21.0938	4.0522	6.0506	HIGH	3
HIV Antibody	20[redacted] -36	SCREENING	NEGATIVE	-	-	-	-
Hemoglobin (g/L)	20[redacted] -36	SCREENING	89	123	160	LOW	2
Hemoglobin (g/L)	20[redacted] -2	WEEK 1 DAY 1	84	123	160	LOW	2
Hemoglobin (g/L)	20[redacted] 8	WEEK 2	88	123	160	LOW	2
Hemoglobin (g/L)	20[redacted] 31	WEEK 5	87	123	160	LOW	2
Hemoglobin (g/L)	20[redacted] 56	WEEK 9	51	123	160	LOW	3
Hemoglobin (g/L)	20[redacted] 84	WEEK 13	60	123	160	LOW	3
Hemoglobin (g/L)	20[redacted] 113	WEEK 17	75	123	160	LOW	3
Hepatitis B Virus Core Antibody	20[redacted] -36	SCREENING	NEGATIVE	-	-	-	-
Hepatitis B Virus Surface Antibody	20[redacted] -36	SCREENING	POSITIVE	-	-	-	-
Hepatitis B Virus Surface Antigen	20[redacted] -36	SCREENING	NEGATIVE	-	-	-	-
Hepatitis C Virus Antibody	20[redacted] -36	SCREENING	NEGATIVE	-	-	-	-
Immunoglobulin A (g/L)	20[redacted] -36	SCREENING	0.68	-	-	-	-
Immunoglobulin A (g/L)	20[redacted] 84	WEEK 13	0.27	-	-	-	-
Immunoglobulin G (g/L)	20[redacted] -36	SCREENING	6.56	-	-	-	-

Parameter	Date of Specimen Collection Study Day of Specimen Collection	Visit Name	Result	LLN	ULN	Reference Range Indicator	Analysis Toxicity Grade
Immunoglobulin G (g/L)	20[redacted] 84	WEEK 13	3.22	-	-	-	-
Immunoglobulin M (g/L)	20[redacted] -36	SCREENING	0.3	-	-	-	-
Immunoglobulin M (g/L)	20[redacted] 84	WEEK 13	0.17	-	-	-	-
Lactate Dehydrogenase (Enzyme U/L)	20[redacted] -36	SCREENING	923	140	265	HIGH	-
Lactate Dehydrogenase (Enzyme U/L)	20[redacted] -2	WEEK 1 DAY 1	853	140	265	HIGH	-
Lactate Dehydrogenase (Enzyme U/L)	20[redacted] 8	WEEK 2	839	140	265	HIGH	-
Lactate Dehydrogenase (Enzyme U/L)	20[redacted] 31	WEEK 5	704	140	265	HIGH	-
Lactate Dehydrogenase (Enzyme U/L)	20[redacted] 56	WEEK 9	639	140	265	HIGH	-
Lactate Dehydrogenase (Enzyme U/L)	20[redacted] 84	WEEK 13	606	140	265	HIGH	-
Lactate Dehydrogenase (Enzyme U/L)	20[redacted] 113	WEEK 17	485	140	265	HIGH	-
Leukocytes (10^9/L)	20[redacted] -36	SCREENING	6.97	3.9	10	NORMAL	0
Leukocytes (10^9/L)	20[redacted] -2	WEEK 1 DAY 1	7.97	3.9	10	NORMAL	0
Leukocytes (10^9/L)	20[redacted] 8	WEEK 2	7.24	3.9	10	NORMAL	0
Leukocytes (10^9/L)	20[redacted] 31	WEEK 5	7.45	3.9	10	NORMAL	0
Leukocytes (10^9/L)	20[redacted] 56	WEEK 9	6.83	3.9	10	NORMAL	0
Leukocytes (10^9/L)	20[redacted] 84	WEEK 13	9.61	3.9	10	NORMAL	0
Leukocytes (10^9/L)	20[redacted] 113	WEEK 17	3.28	3.9	10	LOW	1

Parameter	Date of Specimen Collection Study Day of Specimen Collection	Visit Name	Result	LLN	ULN	Reference Range Indicator	Analysis Toxicity Grade
Lymphocytes (10^9/L)	20[redacted] -36	SCREENING	2.55	0.8	3.2	NORMAL	0
Lymphocytes (10^9/L)	20[redacted] -2	WEEK 1 DAY 1	2.27	0.8	3.2	NORMAL	0
Lymphocytes (10^9/L)	20[redacted] 8	WEEK 2	2.03	0.8	3.2	NORMAL	0
Lymphocytes (10^9/L)	20[redacted] 31	WEEK 5	1.74	0.8	3.2	NORMAL	0
Lymphocytes (10^9/L)	20[redacted] 56	WEEK 9	2.4	0.8	3.2	NORMAL	0
Lymphocytes (10^9/L)	20[redacted] 84	WEEK 13	0.84	0.8	3.2	NORMAL	0
Lymphocytes (10^9/L)	20[redacted] 113	WEEK 17	0.87	0.8	3.2	NORMAL	0
Neutrophils (10^9/L)	20[redacted] -36	SCREENING	3.68	1.6	6.32	NORMAL	0
Neutrophils (10^9/L)	20[redacted] -2	WEEK 1 DAY 1	4.94	1.6	6.32	NORMAL	0
Neutrophils (10^9/L)	20[redacted] 8	WEEK 2	4.47	1.6	6.32	NORMAL	0
Neutrophils (10^9/L)	20[redacted] 31	WEEK 5	5.1	1.6	6.32	NORMAL	0
Neutrophils (10^9/L)	20[redacted] 56	WEEK 9	3.8	1.6	6.32	NORMAL	0
Neutrophils (10^9/L)	20[redacted] 84	WEEK 13	8.28	1.6	6.32	HIGH	0
Neutrophils (10^9/L)	20[redacted] 113	WEEK 17	1.81	1.6	6.32	NORMAL	0
Platelets (10^9/L)	20[redacted] -36	SCREENING	45	175	430	LOW	3
Platelets (10^9/L)	20[redacted] -2	WEEK 1 DAY 1	61	175	430	LOW	2
Platelets (10^9/L)	20[redacted] 8	WEEK 2	39	175	430	LOW	3

Parameter	Date of Specimen Collection Study Day of Specimen Collection	Visit Name	Result	LLN	ULN	Reference Range Indicator	Analysis Toxicity Grade
Platelets (10^9/L)	20[redacted] 31	WEEK 5	69	175	430	LOW	2
Platelets (10^9/L)	20[redacted] 56	WEEK 9	56	175	430	LOW	2
Platelets (10^9/L)	20[redacted] 84	WEEK 13	57	175	430	LOW	2
Platelets (10^9/L)	20[redacted] 113	WEEK 17	66	175	430	LOW	2
Potassium (mmol/L)	20[redacted] -36	SCREENING	4.5	3.6	4.7	NORMAL	0
Potassium (mmol/L)	20[redacted] -2	WEEK 1 DAY 1	3.9	3.6	4.7	NORMAL	0
Potassium (mmol/L)	20[redacted] 8	WEEK 2	4.2	3.6	4.7	NORMAL	0
Potassium (mmol/L)	20[redacted] 31	WEEK 5	5.2	3.6	4.7	HIGH	1
Potassium (mmol/L)	20[redacted] 56	WEEK 9	4.3	3.6	4.7	NORMAL	0
Potassium (mmol/L)	20[redacted] 84	WEEK 13	4.5	3.6	4.7	NORMAL	0
Potassium (mmol/L)	20[redacted] 113	WEEK 17	4.8	3.6	4.7	HIGH	1
Potassium (mmol/L)	20[redacted] 122	WEEK 17 UNSCHEDULED 01	6.8	3.6	4.7	HIGH	3
Potassium (mmol/L)	20[redacted] 126	WEEK 17 UNSCHEDULED 02	4.1	3.6	4.7	NORMAL	0
Protein (g/L)	20[redacted] -36	SCREENING	58	63	78	LOW	-
Protein (g/L)	20[redacted] -2	WEEK 1 DAY 1	55	63	78	LOW	-
Protein (g/L)	20[redacted] 8	WEEK 2	58	63	78	LOW	-
Protein (g/L)	20[redacted] 31	WEEK 5	54	63	78	LOW	-

Parameter	Date of Specimen Collection Study Day of Specimen Collection	Visit Name	Result	LLN	ULN	Reference Range Indicator	Analysis Toxicity Grade
Protein (g/L)	20[redacted] 56	WEEK 9	47	63	78	LOW	-
Protein (g/L)	20[redacted] 84	WEEK 13	46	63	78	LOW	-
Protein (g/L)	20[redacted] 113	WEEK 17	53	63	78	LOW	-
Ribonucleic Acid	20[redacted] -30	SCREENING	NEGATIVE	-	-	-	-
Sodium (mmol/L)	20[redacted] -36	SCREENING	141	138	144	NORMAL	0
Sodium (mmol/L)	20[redacted] -2	WEEK 1 DAY 1	140	138	144	NORMAL	0
Sodium (mmol/L)	20[redacted] 8	WEEK 2	139	138	144	NORMAL	0
Sodium (mmol/L)	20[redacted] 31	WEEK 5	138	138	144	NORMAL	0
Sodium (mmol/L)	20[redacted] 56	WEEK 9	138	138	144	NORMAL	0
Sodium (mmol/L)	20[redacted] 84	WEEK 13	138	138	144	NORMAL	0
Sodium (mmol/L)	20[redacted] 113	WEEK 17	132	138	144	LOW	1
Urate (umol/L)	20[redacted] -36	SCREENING	350.932	190.336	434.204	NORMAL	0
Urate (umol/L)	20[redacted] -2	WEEK 1 DAY 1	303.348	190.336	434.204	NORMAL	0
Urate (umol/L)	20[redacted] 8	WEEK 2	255.764	190.336	434.204	NORMAL	0
Urate (umol/L)	20[redacted] 31	WEEK 5	511.528	190.336	434.204	HIGH	1
Urate (umol/L)	20[redacted] 56	WEEK 9	410.412	190.336	434.204	NORMAL	0
Urate (umol/L)	20[redacted] 84	WEEK 13	392.568	190.336	434.204	NORMAL	0

Parameter	Date of Specimen Collection / Study Day of Specimen Collection	Visit Name	Result	LLN	ULN	Reference Range Indicator	Analysis Toxicity Grade
Urate (umol/L)	20[redacted] 113	WEEK 17	273.608	190.336	434.204	NORMAL	0
Urea Nitrogen (mmol/L)	20[redacted] -36	SCREENING	14.1372	2.4276	6.783	HIGH	-
Urea Nitrogen (mmol/L)	20[redacted] -2	WEEK 1 DAY 1	17.6001	2.4276	6.783	HIGH	-
Urea Nitrogen (mmol/L)	20[redacted] 8	WEEK 2	16.1007	2.4276	6.783	HIGH	-
Urea Nitrogen (mmol/L)	20[redacted] 31	WEEK 5	26.775	2.4276	6.783	HIGH	-
Urea Nitrogen (mmol/L)	20[redacted] 56	WEEK 9	17.7429	2.4276	6.783	HIGH	-
Urea Nitrogen (mmol/L)	20[redacted] 84	WEEK 13	22.3125	2.4276	6.783	HIGH	-
Urea Nitrogen (mmol/L)	20[redacted] 113	WEEK 17	16.1721	2.4276	6.783	HIGH	-

2) 被験者番号 54179060GVH3001-[redacted]

■ REASON FOR NARRATIVE SELECTION

Death

Treatment-emergent serious adverse events (SAEs)

■ Death

Date of First Exposure to Treatment	Date of Last Exposure to Treatment	Date/Time of Death	Cause of Death	Other Cause of Death
[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	20[redacted]	ADVERSE EVENT	-

■ Treatment-emergent serious adverse events (SAEs)

Dictionary-Derived Term	Reported Term for the Adverse Event	Start Date of Adverse Event End Date of Adverse Event	Study Day of Start of Adverse Event Adverse Event Duration (days)	Serious Event Standard Toxicity Grade	Causality Action Taken with Study Treatment	Concomitant or Additional Treatment Given Outcome of Adverse Event	Sequence Number
肺炎	PNEUMONIA	20[redacted] -	66 -	Y 2	PROBABLE DOSE NOT CHANGED	Y NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	16
真菌性肺炎	FUNGAL PNEUMONIA	20[redacted] -	97 -	Y 5	PROBABLE NOT APPLICABLE	N FATAL	7

Note: Adverse Events are coded using MedDRA 22.1

■ Adverse events (AEs) leading to ibrutinib discontinuation

No Adverse events (AEs) leading to ibrutinib discontinuation reported

■ Other malignancies

No Other malignancies reported

■ Major hemorrhage

No Major hemorrhage reported

■ Demographics, Baseline Characteristics

- Country: JPN
- Race: Asian
- Age: 4[redacted]
- Sex: Female
- Baseline height (cm):[redacted]
- Baseline weight (kg):[redacted]
- Baseline karnofsky/Lansky performance status score: 70
- Overall severity of cGVHD: Severe
- cGVHD disease state: STEROID REFRACTORY DISEASE
- Month from initial diagnosis date: 74.6
- Number of prior cGVHD treatment regimens: 2
- First study drug intake: 20[redacted](Study Day 1)
- Last study drug intake: 20[redacted](Study Day 66)

■ Disposition Information

- End of treatment: Subject Discontinued from Treatment
- End of trial: Subject Discontinued from Study

■ Other Adverse Events

Dictionary-Derived Term	Reported Term for the Adverse Event	Start Date of Adverse Event End Date of Adverse Event	Study Day of Start of Adverse Event Adverse Event Duration (days)	Serious Event Standard Toxicity Grade	Causality Action Taken with Study Treatment	Concomitant or Additional Treatment Given Outcome of Adverse Event	Sequence Number
悪心	NAUSEA	20[redacted] 20	8 11	N 2	DOUBTFUL DOSE NOT CHANGED	Y RECOVERED/RESOLVED	13
嘔吐	VOMITING	20 20	8 11	N 1	DOUBTFUL DOSE NOT CHANGED	Y RECOVERED/RESOLVED	18
低アルブミン血症	HYPOALBUMINEMIA	20 20	11 56	N 2	DOUBTFUL DOSE NOT CHANGED	Y RECOVERED/RESOLVED	9
ヘモグロビン減少	HEMOGLOBIN DECREASED	20 -	15 -	N 3	PROBABLE DOSE NOT CHANGED	Y NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	8
廃用症候群	DISUSE SYNDROME	20 -	26 -	N 3	NOT RELATED DOSE NOT CHANGED	N NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	5
細菌性肺炎	FUNGAL PNEUMONIA	20 20	32 65	N 2	PROBABLE DOSE NOT CHANGED	Y RECOVERED/RESOLVED	6
嘔吐	VOMITING	20 20	36 1	N 1	NOT RELATED DOSE NOT CHANGED	Y RECOVERED/RESOLVED	19
顎骨壊死	BISHOSPHONATE-RELATED OSTEONECROSIS OF THE JAWS	20 -	38 -	N 2	NOT RELATED DOSE NOT CHANGED	N NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	3
筋肉痛	MYALGIA OF RIGHT SHOULDER	20 20	39 1	N 1	NOT RELATED DOSE NOT CHANGED	Y RECOVERED/RESOLVED	11
高眼圧症	OCULAR HYPERTENSION	20 -	56 -	N 1	NOT RELATED DOSE NOT CHANGED	Y NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	14

Dictionary-Derived Term	Reported Term for the Adverse Event	Start Date of Adverse Event End Date of Adverse Event	Study Day of Start of Adverse Event Adverse Event Duration (days)	Serious Event Standard Toxicity Grade	Causality Action Taken with Study Treatment	Concomitant or Additional Treatment Given Outcome of Adverse Event	Sequence Number
筋肉痛	MYALGIA OF RIGHT SHOULDER	20[redacted] -	63 -	N 1	NOT RELATED DOSE NOT CHANGED	Y NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	12
食欲減退	ANOREXIA	20[redacted] -	66 -	N 3	NOT RELATED DOSE NOT CHANGED	Y NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	1
低アルブミン血症	HYPOALBUMINEMIA	20[redacted] -	67 -	N 3	DOUBTFUL DOSE NOT CHANGED	Y NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	10
血小板数減少	PLATELET COUNT DECREASED	20[redacted] -	70 -	N 4	VERY LIKELY DRUG INTERRUPTED	Y NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	15
全身性浮腫	WHOLE BODY EDEMA	20[redacted] 20	75 19	N 1	NOT RELATED DOSE NOT CHANGED	Y RECOVERED/RESOLVED	20
不安	ANXIETY	20[redacted] -	78 -	N 1	NOT RELATED DOSE NOT CHANGED	Y NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	2
便秘	CONSTIPATION	20[redacted] -	78 -	N 1	NOT RELATED DOSE NOT CHANGED	Y NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	4

Note: Adverse Events are coded using MedDRA 22.1

■ Medical History

Body System or Organ Class	Dictionary-Derived Term	Reported Term for the Medical History	End Relative to Reference Period	Toxicity Grade
Immune system disorders	Acute graft versus host disease	ACUTE GRAFT VERSUS HOST DISEASE	BEFORE	-
Eye disorders	Cataract	CATARACT	BEFORE	-
Gastrointestinal disorders	Haemorrhoids	HEMORRHOIDS	ONGOING	1
Psychiatric disorders	Insomnia	INSOMNIA	ONGOING	1

Body System or Organ Class	Dictionary-Derived Term	Reported Term for the Medical History	End Relative to Reference Period	Toxicity Grade
General disorders and administration site conditions	Oedema peripheral	LOWER LEG EDEMA	ONGOING	1
Skin and subcutaneous tissue disorders	Decubitus ulcer	PRESSURE SORE	ONGOING	1
Metabolism and nutrition disorders	Diabetes mellitus	DIABETIC MELLITUS	ONGOING	2
Vascular disorders	Hypertension	HYPERTENSION	ONGOING	3
Skin and subcutaneous tissue disorders	Skin ulcer	SKIN ULCER LEFT 5TH TOE	ONGOING	3
Investigations	Lymphocyte count decreased	LYMPHOCYTE COUNT DECREASED	ONGOING	4

Note: Medical History are coded using MedDRA 22.1

■ Transplant History

Transplantation Date	Dictionary-Derived Term	Transplant Type	HLA matching and donor relation to recipient	Sex matching between donor and recipient	Stem Cell Source
20[redacted]	Acute myeloid leukaemia	Myeloablative	Pmatched related	Matched	Peripheral Stem Cells

■ Disease History

Date of Initial Diagnosis	Initial Diagnosis
20[redacted]	CGVHD

■ Study Medication

Visit Name	Start Date of Treatment	End Date of Treatment	Study Day of Start of Treatment	Study Day of End of Treatment	Dose per Administration (mg)	Reason for Dose Skip	Reason for Dose Adjustment	AE Sequence Number(s)
WEEK 1 DAY 1	20[redacted]	20[redacted]	1	1	420.0	-	-	-
WEEK 1 DAY 2	20[redacted]	20[redacted]	2	7	420.0	-	-	-
WEEK 2	20[redacted]	20[redacted]	8	28	420.0	-	-	-
WEEK 5	20[redacted]	20[redacted]	29	36	420.0	-	-	-
WEEK 5	20[redacted]	20[redacted]	37	48	280.0	-	CYP3A INHIBITOR	-
WEEK 5	20[redacted]	20[redacted]	49	58	420.0	-	CYP3A INHIBITOR	-
WEEK 9	20[redacted]	20[redacted]	59	66	420.0	-	-	-
WEEK 9	20[redacted]	20[redacted]	67	69	0.0	OTHER	-	-
WEEK 9	20[redacted]	20[redacted]	70	86	0.0	ADVERSE EVENT	-	-

■ Prior and Concomitant Medications

Standardized Medication Name Reported Name of Drug, Med, or Therapy	Start Date of Medication Study Day of Start of Medication	Started Before Informed Concent Date	End Date of Medication Study Day of End of Medication	Indication	Dose per Administration Dose Units	Dosing Frequency per Interval Route of Administration	AE Sequence Number(s)
ACICLOVIR (ACICLOVIR TABLETS 200MG)	20[redacted] -68	Y	20[redacted] 47	PROPHYLAXIS	200 mg	QD ORAL	-
FLUTICASONE PROPIONATE; SALMETEROL XINAFOATE (ADOAIR AEROSOL)	20[redacted] -103	Y	20[redacted] 77	CGVHD	1 PUFF	BID RESPIRATORY (INHALATION)	-
CARBAZOCHROME SODIUM SULFONATE (ADONA(CARBOAZOCHROME SODIUM SULFONATE)INJECTION)	20[redacted] 92	-	20[redacted] 95	OTHER	100 mg	QD INTRAVENOUS	-
BIPERIDEN (AKINETON)	20[redacted] 78	-	- -	MEDICAL HISTORY	0.5 VIAL	PRN INTRAVENOUS	-
ALBUMIN HUMAN (ALBUMIN BEHRING 20% I.V INJECTION 10.0G/50ML)	20[redacted] 12	-	20[redacted] 13	ADVERSE EVENT	1 VIAL	QD INTRAVENOUS	9
ALBUMIN HUMAN (ALBUMIN BEHRING 20% I.V INJECTION 10.0G/50ML)	20[redacted] 67	-	20[redacted] 70	ADVERSE EVENT	1 VIAL	QD INTRAVENOUS	1
ALBUMIN HUMAN (ALBUMIN BEHRING 20% I.V INJECTION 10.0G/50ML)	20[redacted] 75	-	20[redacted] 77	ADVERSE EVENT	1 VIAL	QD INTRAVENOUS	1
ALBUMIN HUMAN (ALBUMIN BEHRING 20% I.V INJECTION 10.0G/50ML)	20[redacted] 79	-	20[redacted] 79	ADVERSE EVENT	1 VIAL	QD INTRAVENOUS	1
ALBUMIN HUMAN (ALBUMIN BEHRING 20% I.V INJECTION 10.0G/50ML)	20[redacted] 81	-	20[redacted] 81	ADVERSE EVENT	1 VIAL	QD INTRAVENOUS	1
ALBUMIN HUMAN (ALBUMIN BEHRING 20% I.V INJECTION 10.0G/50ML)	20[redacted] 84	-	- -	ADVERSE EVENT	1 VIAL	PRN INTRAVENOUS	1
AMPHOTERICIN B, LIPOSOME (AMBISOME)	20[redacted] 74	-	- -	ADVERSE EVENT	50 mg	QD INTRAVENOUS	6
AMINO ACIDS NOS (AMIZET B)	20[redacted] 67	-	20[redacted] 69	ADVERSE EVENT	200 mL	QD INTRAVENOUS	1

Standardized Medication Name Reported Name of Drug, Med, or Therapy	Start Date of Medication Study Day of Start of Medication	Started Before Informed Concent Date	End Date of Medication Study Day of End of Medication	Indication	Dose per Administration Dose Units	Dosing Frequency per Interval Route of Administration	AE Sequence Number(s)
AMINO ACIDS NOS (AMIZET B)	20[redacted] 78	-	20[redacted] 86	ADVERSE EVENT	200 mL	QD INTRAVENOUS	1
AMLODIPINE (AMLODIPINE OD TABLETS 5MG)	- -	Y	20[redacted] 91	MEDICAL HISTORY	5 mg	QD ORAL	-
HYDROXYZINE HYDROCHLORIDE (ATARAX-P PARENTERAL SALUTION)	20[redacted] 78	-	- -	ADVERSE EVENT	1 VIAL	PRN INTRAVENOUS	2
GUAIAZULENE (AZUNOL[GUAIAZULENE]0.033%)	20[redacted] -59	Y	- -	MEDICAL HISTORY	1 FINGERTIP UNIT	PRN TOPICAL	-
SULFAMETHOXAZOLE; TRIMETHOPRIM (BACTRAMIN)	20[redacted] 67	-	20[redacted] 77	PROPHYLAXIS	4 mL	QD INTRAVENOUS	-
SULFAMETHOXAZOLE; TRIMETHOPRIM (BACTRAMIN)	20[redacted] 81	-	- -	PROPHYLAXIS	4 mL	PRN INTRAVENOUS	-
LIDOCAINE; TRIBENOSIDE (BORRAZA-G OINTMENT)	20[redacted] 47	-	- -	MEDICAL HISTORY	20 FINGERTIP UNIT	PRN TRANSDERMAL	-
BROTIZOLAM (BROTIZOLAM TABLETS 0.25MG)	20[redacted] -63	Y	20[redacted] 80	MEDICAL HISTORY	0.25 mg	QD ORAL	-
BROTIZOLAM (BROTIZOLAM TABLETS 0.25MG)	20[redacted] 81	-	20[redacted] 81	MEDICAL HISTORY	0.25 mg	PRN ORAL	-
BUPRENORPHINE (BUPRENORPHINE INJ 0.2MG)	20[redacted] 94	-	- -	OTHER	0.2 mg	PRN INTRAVENOUS	-
CALCIUM GLUCONATE (CALCICOL)	20[redacted] 94	-	20[redacted] 94	OTHER	10 mL	BID INTRAVENOUS	-
PARACETAMOL (CALONAL TAB 200)	20[redacted] 73	-	- -	ADVERSE EVENT	300 mg	PRN ORAL	1
CASPOFUNGIN ACETATE (CANCIDAS FOR INTRAVENOUS DRIP INFUSION 50MG)	20[redacted] 66	-	- -	ADVERSE EVENT	1 VIAL	QD INTRAVENOUS	6
CEFDINIR (CEFZON CEFDINIR)	20[redacted] 47	-	20[redacted] 51	PROPHYLAXIS	1 CAPSULE	TID ORAL	-
DIAZEPAM (CERCINE INJECTION 5MG)	20[redacted] 88	-	- -	ADVERSE EVENT	2.5 mg	PRN INTRAVENOUS	2

Standardized Medication Name Reported Name of Drug, Med, or Therapy	Start Date of Medication Study Day of Start of Medication	Started Before Informed Concent Date	End Date of Medication Study Day of End of Medication	Indication	Dose per Administration Dose Units	Dosing Frequency per Interval Route of Administration	AE Sequence Number(s)
LEVOFLOXACIN (CRAVIT INTRAVENOUS DRIP INEUSION)	20[redacted] 95	-	- -	ADVERSE EVENT	500 mg	QD INTRAVENOUS	1
LEVOFLOXACIN (CRAVIT TABLETS)	20[redacted] 59	-	20[redacted] 65	PROPHYLAXIS	1 mg	QD ORAL	-
SULFAMETHOXAZOLE; TRIMETHOPRIM (DAIPHEN TABLETS)	20[redacted] -102	Y	20[redacted] 46	PROPHYLAXIS	0.5 TABLET	QD ORAL	-
DOMPERIDONE (DOMPERIDONE TABLETS 10MG)	20[redacted] 8	-	20[redacted] 18	ADVERSE EVENT	10 mg	PRN ORAL	1
DOMPERIDONE (DOMPERIDONE TABLETS 10MG)	20[redacted] 8	-	20[redacted] 18	ADVERSE EVENT	10 mg	PRN ORAL	1
DOXAPRAM HYDROCHLORIDE (DOPRAM INJECTION 400MG)	20[redacted] 93	-	20[redacted] 93	ADVERSE EVENT	400 mg	PRN INTRAVENOUS	1
ENTECAVIR (ENTECAVIR OD)	20[redacted] 86	-	20[redacted] 94	PROPHYLAXIS	0.5 mg	QD OPHTHALMIC	-
CEFOZOPRAN HYDROCHLORIDE (FIRSTCIN INTRAVENOUS 1GM.)	20[redacted] 66	-	20[redacted] 81	ADVERSE EVENT	1 VIAL	QD INTRAVENOUS	1
MICAFUNGIN SODIUM (FUNGUARD 50MG FOR INFUSION)	20[redacted] -59	Y	20[redacted] -13	PROPHYLAXIS	2 VIAL	QD INTRAVENOUS	-
MICAFUNGIN SODIUM (FUNGUARD 50MG FOR INFUSION)	20[redacted] -12	-	20[redacted] 35	PROPHYLAXIS	1 VIAL	QD INTRAVENOUS	-
FUROSEMIDE (FUROSEMIDE)	20[redacted] -54	Y	20[redacted] 75	MEDICAL HISTORY	20 mg	QD ORAL	-
RIPASUDIL HYDROCHLORIDE DIHYDRATE (GLANATEC OPHTHALMIC SOLUTION 0.4%)	20[redacted] 56	-	- -	ADVERSE EVENT	1 gtt	QD OPHTHALMIC	1
ESCHERICHIA COLI; HYDROCORTISONE (HEMOPORISON OINTMENT)	20[redacted] -78	Y	20[redacted] 46	MEDICAL HISTORY	1 FINGERTIP UNIT	PRN TOPICAL	-
CALCIUM GLUCONATE; GLUCOSE; MAGNESIUM SULFATE; POTASSIUM ACETATE; POTASSIUM PHOSPHATE DIBASIC; ZINC SULFATE (HICALIQ)	20[redacted] 78	-	20[redacted] 80	ADVERSE EVENT	250 mL	QD INTRAVENOUS	1

Standardized Medication Name Reported Name of Drug, Med, or Therapy	Start Date of Medication Study Day of Start of Medication	Started Before Informed Concent Date	End Date of Medication Study Day of End of Medication	Indication	Dose per Administration Dose Units	Dosing Frequency per Interval Route of Administration	AE Sequence Number(s)
CALCIUM GLUCONATE; GLUCOSE; MAGNESIUM SULFATE; POTASSIUM ACETATE; POTASSIUM PHOSPHATE DIBASIC; ZINC SULFATE (HICALIQ RF)	20[redacted] 67	-	20[redacted] 69	ADVERSE EVENT	500 mL	QD INTRAVENOUS	1
CALCIUM GLUCONATE; GLUCOSE; MAGNESIUM SULFATE; POTASSIUM ACETATE; POTASSIUM PHOSPHATE DIBASIC; ZINC SULFATE (HICALIQ RF)	20[redacted] 81	-	20[redacted] 84	ADVERSE EVENT	350 mL	QD INTRAVENOUS	1
CALCIUM GLUCONATE; GLUCOSE; MAGNESIUM SULFATE; POTASSIUM ACETATE; POTASSIUM PHOSPHATE DIBASIC; ZINC SULFATE (HICALIQ RF)	20[redacted] 85	-	20[redacted] 87	ADVERSE EVENT	500 mL	QD INTRAVENOUS	1
MUCOPOLYSACCHARIDE POLYSULFURIC ACID ESTER (HIRUDOID SOFT OINTMENT)	20[redacted] 59	-	- -	MEDICAL HISTORY	1 FINGERTIP UNIT	PRN TRANSDERMAL	-
INSULIN HUMAN (HUMALINR)	20[redacted] 15	-	20[redacted] 15	MEDICAL HISTORY	2 U	QD SUBCUTANEOUS	-
INSULIN HUMAN (HUMULIN R)	20[redacted] 66	-	20[redacted] 66	MEDICAL HISTORY	4 U	ONCE INTRAVENOUS	-
INSULIN HUMAN (HUMULIN R)	20[redacted] 67	-	20[redacted] 67	MEDICAL HISTORY	8 U	QD INTRAVENOUS	-
INSULIN HUMAN (HUMULIN R)	20[redacted] 68	-	20[redacted] 68	MEDICAL HISTORY	6 U	QD INTRAVENOUS	-
INSULIN HUMAN (HUMULIN R)	20[redacted] 70	-	20[redacted] 70	MEDICAL HISTORY	4 U	QD SUBCUTANEOUS	-
INSULIN HUMAN (HUMULIN R)	20[redacted] 71	-	20[redacted] 71	MEDICAL HISTORY	8 U	QD SUBCUTANEOUS	-
INSULIN HUMAN (HUMULIN R)	20[redacted] 72	-	20[redacted] 72	MEDICAL HISTORY	6 U	QD SUBCUTANEOUS	-
INSULIN HUMAN (HUMULIN R)	20[redacted] 73	-	20[redacted] 73	MEDICAL HISTORY	7 U	QD SUBCUTANEOUS	-
INSULIN HUMAN (HUMULIN R)	20[redacted] 74	-	20[redacted] 74	MEDICAL HISTORY	3 U	QD SUBCUTANEOUS	-

Standardized Medication Name Reported Name of Drug, Med, or Therapy	Start Date of Medication Study Day of Start of Medication	Started Before Informed Concent Date	End Date of Medication Study Day of End of Medication	Indication	Dose per Administration Dose Units	Dosing Frequency per Interval Route of Administration	AE Sequence Number(s)
INSULIN HUMAN (HUMULIN R)	20[redacted] 75	-	20[redacted] 76	MEDICAL HISTORY	11 U	QD INTRAVENOUS	-
INSULIN HUMAN (HUMULIN R)	20[redacted] 77	-	20[redacted] 77	MEDICAL HISTORY	6 U	QD SUBCUTANEOUS	-
INSULIN HUMAN (HUMULIN R)	20[redacted] 80	-	20[redacted] 80	MEDICAL HISTORY	9 U	QD SUBCUTANEOUS	-
INSULIN HUMAN (HUMULIN R)	20[redacted] 81	-	20[redacted] 81	MEDICAL HISTORY	10 U	QD SUBCUTANEOUS	-
INSULIN HUMAN (HUMULIN R)	20[redacted] 87	-	20[redacted] 87	MEDICAL HISTORY	5 U	QD INTRAVENOUS	-
INSULIN HUMAN (HUMULIN R)	20[redacted] 88	-	20[redacted] 93	MEDICAL HISTORY	3 U	QD INTRAVENOUS	-
INSULIN HUMAN (HUMULIN R)	20[redacted] 95	-	20[redacted] 95	MEDICAL HISTORY	2 U	QD INTRAVENOUS	-
INSULIN HUMAN (HUMULIN R)	20[redacted] 96	-	- -	MEDICAL HISTORY	6 U	QD INTRAVENOUS	-
IRBESARTAN (IRBESARTAN OD TABLETS)	20[redacted] 79	-	- -	MEDICAL HISTORY	100 mg	PRN ORAL	-
PLATELETS, CONCENTRATED (IRRADIATED PLATELET CONCENTRATE,LEUKOCYTES REDUCED)	20[redacted] 70	-	20[redacted] 70	ADVERSE EVENT	10 U	ONCE INTRAVENOUS	1
PLATELETS, CONCENTRATED (IRRADIATED PLATELET CONCENTRATE,LEUKOCYTES REDUCED)	20[redacted] 73	-	20[redacted] 73	ADVERSE EVENT	10 OTHER	ONCE INTRAVENOUS	1
PLATELETS, CONCENTRATED (IRRADIATED PLATELET CONCENTRATE,LEUKOCYTES REDUCED)	20[redacted] 75	-	20[redacted] 77	ADVERSE EVENT	10 U	QD INTRAVENOUS	1
PLATELETS, CONCENTRATED (IRRADIATED PLATELET CONCENTRATE,LEUKOCYTES REDUCED)	20[redacted] 79	-	20[redacted] 79	ADVERSE EVENT	10 U	ONCE INTRAVENOUS	1
PLATELETS, CONCENTRATED (IRRADIATED PLATELET CONCENTRATE,LEUKOCYTES REDUCED)	20[redacted] 81	-	20[redacted] 81	ADVERSE EVENT	10 U	ONCE INTRAVENOUS	1

Standardized Medication Name Reported Name of Drug, Med, or Therapy	Start Date of Medication Study Day of Start of Medication	Started Before Informed Concent Date	End Date of Medication Study Day of End of Medication	Indication	Dose per Administration Dose Units	Dosing Frequency per Interval Route of Administration	AE Sequence Number(s)
PLATELETS, CONCENTRATED (IRRADIATED PLATELET CONCENTRATE,LEUKOCYTES REDUCED)	20[redacted] 83	-	- -	ADVERSE EVENT	10 U	PRN INTRAVENOUS	1
RED BLOOD CELLS, CONCENTRATED (IRRADIATED RED BLOOD CELLS LEUCKOCYTES REDUCED)	20[redacted] 92	-	- -	ADVERSE EVENT	2 U	PRN INTRAVENOUS	8
RED BLOOD CELLS, CONCENTRATED (IRRADIATED RED BLOOD CELLS,LEUKOCYTES REDUCED)	20[redacted] 72	-	20[redacted] 72	ADVERSE EVENT	2 U	ONCE INTRAVENOUS	8
POTASSIUM CHLORIDE (KCL INJECTION 20MEQ)	20[redacted] 69	-	20[redacted] 69	ADVERSE EVENT	10 mL	QD INTRAVENOUS	1
POTASSIUM CHLORIDE (KCL INJECTION 20MEQ)	20[redacted] 70	-	20[redacted] 77	ADVERSE EVENT	20 mL	QD INTRAVENOUS	1
POTASSIUM CHLORIDE (KCL INJECTION 20MEQ)	20[redacted] 78	-	20[redacted] 78	ADVERSE EVENT	40 mL	QD INTRAVENOUS	1
POTASSIUM CHLORIDE (KCL INJECTION 20MEQ)	20[redacted] 79	-	20[redacted] 84	ADVERSE EVENT	60 mL	QD INTRAVENOUS	1
POTASSIUM CHLORIDE (KCL INJECTION 20MEQ KIT)	20[redacted] 86	-	20[redacted] 92	ADVERSE EVENT	40 mL	QD INTRAVENOUS	1
POTASSIUM CHLORIDE (KCL INJECTION 20MEQ KIT)	20[redacted] 93	-	20[redacted] 94	ADVERSE EVENT	20 mL	QD INTRAVENOUS	1
IMMUNOGLOBULIN G HUMAN (KENKETSU VENILON-I)	20[redacted] 38	-	20[redacted] 38	CGVHD	5000 mg	ONCE INTRAVENOUS	-
IMMUNOGLOBULIN G HUMAN (KENKETSU VENILON-I)	20[redacted] 70	-	20[redacted] 72	CGVHD	5000 mg	QD INTRAVENOUS	-
KETOPROFEN (KETOPROFEN TAPE 40MG)	20[redacted] 39	-	20[redacted] 39	ADVERSE EVENT	40 mg	PRN TRANSDERMAL	1
FUROSEMIDE (LASIX)	20[redacted] 75	-	20[redacted] 92	ADVERSE EVENT	20 mg	BID INTRAVENOUS	2
LEVOFLOXACIN (LEVOFLOXACIN TABLETS 500MG)	20[redacted] -74	Y	20[redacted] 46	PROPHYLAXIS	250 mg	QD ORAL	-
LOXOPROFEN SODIUM (LOXOPROFEN NA TABLETS)	20[redacted] 63	-	20[redacted] 66	ADVERSE EVENT	60 mg	PRN ORAL	1

Standardized Medication Name Reported Name of Drug, Med, or Therapy	Start Date of Medication Study Day of Start of Medication	Started Before Informed Concent Date	End Date of Medication Study Day of End of Medication	Indication	Dose per Administration Dose Units	Dosing Frequency per Interval Route of Administration	AE Sequence Number(s)
LOXOPROFEN SODIUM (LOXOPROFEN SODIUM TAPE)	20[redacted] 63	-	- -	ADVERSE EVENT	1 PATCH	PRN TRANSDERMAL	1
MEROPENEM (MEROPENEM FOR INTRAVENOUS INFUSION 0.25)	20[redacted] 82	-	20[redacted] 95	ADVERSE EVENT	0.5 g	BID INTRAVENOUS	1
METAMIZOLE SODIUM (METILON INJECTION)	20[redacted] 75	-	20[redacted] 76	ADVERSE EVENT	1 mL	QD INTRAVENOUS	1
METAMIZOLE SODIUM (METILON INJECTION)	20[redacted] 75	-	20[redacted] 76	ADVERSE EVENT	1 mL	QD INTRAVENOUS	6
METAMIZOLE SODIUM (METILON INJECTION)	20[redacted] 95	-	20[redacted] 96	ADVERSE EVENT	1 mL	PRN INTRAVENOUS	6
CARTEOLOL HYDROCHLORIDE; LATANOPROST (MIKELUNA COMBINATION OPHTHALMIC SOLUTION)	20[redacted] 56	-	- -	ADVERSE EVENT	1 gtt	QD OPHTHALMIC	1
DOMPERIDONE (NAUZELIN SUPPOSITORY)	20[redacted] 8	-	20[redacted] 18	ADVERSE EVENT	1 TABLET	PRN RECTAL	1
DOMPERIDONE (NAUZELIN SUPPOSITORY)	20[redacted] 8	-	20[redacted] 18	ADVERSE EVENT	1 TABLET	PRN RECTAL	1
INSULIN ASPART (NOVO RAPID FLEX TOUCH)	20[redacted] 39	-	20[redacted] 39	MEDICAL HISTORY	40 U	QD SUBCUTANEOUS	-
INSULIN ASPART (NOVO RAPID FLEX TOUCH)	20[redacted] 40	-	20[redacted] 51	MEDICAL HISTORY	36 U	QD SUBCUTANEOUS	-
INSULIN ASPART (NOVO RAPID FLEX TOUCH)	20[redacted] 52	-	20[redacted] 65	MEDICAL HISTORY	34 U	QD SUBCUTANEOUS	-
INSULIN ASPART (NOVORAPID FLEX TOUCH)	20[redacted] 38	-	20[redacted] 38	MEDICAL HISTORY	30 U	QD SUBCUTANEOUS	-
INSULIN ASPART (NOVORAPID FLEXTOUCH)	20[redacted] -16	Y	20[redacted] -15	MEDICAL HISTORY	21 U	QD SUBCUTANEOUS	-
INSULIN ASPART (NOVORAPID FLEXTOUCH)	20[redacted] -14	-	20[redacted] -14	MEDICAL HISTORY	23 U	QD SUBCUTANEOUS	-
INSULIN ASPART (NOVORAPID FLEXTOUCH)	20[redacted] -13	-	20[redacted] -13	MEDICAL HISTORY	21 U	QD SUBCUTANEOUS	-

Standardized Medication Name Reported Name of Drug, Med, or Therapy	Start Date of Medication Study Day of Start of Medication	Started Before Informed Concent Date	End Date of Medication Study Day of End of Medication	Indication	Dose per Administration Dose Units	Dosing Frequency per Interval Route of Administration	AE Sequence Number(s)
INSULIN ASPART (NOVORAPID FLEXTOUCH)	20[redacted] -12	-	20[redacted] -12	MEDICAL HISTORY	16 U	QD SUBCUTANEOUS	-
INSULIN ASPART (NOVORAPID FLEXTOUCH)	20[redacted] -11	-	20[redacted] -10	MEDICAL HISTORY	21 U	QD SUBCUTANEOUS	-
INSULIN ASPART (NOVORAPID FLEXTOUCH)	20[redacted] -9	-	20[redacted] -9	MEDICAL HISTORY	27 U	QD SUBCUTANEOUS	-
INSULIN ASPART (NOVORAPID FLEXTOUCH)	20[redacted] -8	-	20[redacted] -8	MEDICAL HISTORY	25 U	QD SUBCUTANEOUS	-
INSULIN ASPART (NOVORAPID FLEXTOUCH)	20[redacted] -7	-	20[redacted] -7	MEDICAL HISTORY	18 U	QD SUBCUTANEOUS	-
INSULIN ASPART (NOVORAPID FLEXTOUCH)	20[redacted] -6	-	20[redacted] -3	MEDICAL HISTORY	25 U	QD SUBCUTANEOUS	-
INSULIN ASPART (NOVORAPID FLEXTOUCH)	20[redacted] -2	-	20[redacted] -2	MEDICAL HISTORY	27 U	QD SUBCUTANEOUS	-
INSULIN ASPART (NOVORAPID FLEXTOUCH)	20[redacted] -1	-	20[redacted] -1	MEDICAL HISTORY	17 U	QD SUBCUTANEOUS	-
INSULIN ASPART (NOVORAPID FLEXTOUCH)	20[redacted] 1	-	20[redacted] 1	MEDICAL HISTORY	25 U	QD SUBCUTANEOUS	-
INSULIN ASPART (NOVORAPID FLEXTOUCH)	20[redacted] 2	-	20[redacted] 2	MEDICAL HISTORY	27 U	QD SUBCUTANEOUS	-
INSULIN ASPART (NOVORAPID FLEXTOUCH)	20[redacted] 3	-	20[redacted] 7	MEDICAL HISTORY	25 U	QD SUBCUTANEOUS	-
INSULIN ASPART (NOVORAPID FLEXTOUCH)	20[redacted] 8	-	20[redacted] 8	MEDICAL HISTORY	17 U	QD SUBCUTANEOUS	-
INSULIN ASPART (NOVORAPID FLEXTOUCH)	20[redacted] 9	-	20[redacted] 9	MEDICAL HISTORY	11 U	QD SUBCUTANEOUS	-
INSULIN ASPART (NOVORAPID FLEXTOUCH)	20[redacted] 15	-	20[redacted] 15	MEDICAL HISTORY	5 U	QD SUBCUTANEOUS	-
INSULIN ASPART (NOVORAPID FLEXTOUCH)	20[redacted] 16	-	20[redacted] 17	MEDICAL HISTORY	11 U	QD SUBCUTANEOUS	-
INSULIN ASPART (NOVORAPID FLEXTOUCH)	20[redacted] 18	-	20[redacted] 19	MEDICAL HISTORY	15 U	QD SUBCUTANEOUS	-

Standardized Medication Name Reported Name of Drug, Med, or Therapy	Start Date of Medication Study Day of Start of Medication	Started Before Informed Concent Date	End Date of Medication Study Day of End of Medication	Indication	Dose per Administration Dose Units	Dosing Frequency per Interval Route of Administration	AE Sequence Number(s)
INSULIN ASPART (NOVORAPID FLEXTOUCH)	20[redacted] 20	-	20[redacted] 25	MEDICAL HISTORY	13 U	QD SUBCUTANEOUS	-
INSULIN ASPART (NOVORAPID FLEXTOUCH)	20[redacted] 26	-	20[redacted] 27	MEDICAL HISTORY	15 U	QD SUBCUTANEOUS	-
INSULIN ASPART (NOVORAPID FLEXTOUCH)	20[redacted] 28	-	20[redacted] 28	MEDICAL HISTORY	20 U	QD SUBCUTANEOUS	-
INSULIN ASPART (NOVORAPID FLEXTOUCH)	20[redacted] 29	-	20[redacted] 29	MEDICAL HISTORY	18 U	QD SUBCUTANEOUS	-
INSULIN ASPART (NOVORAPID FLEXTOUCH)	20[redacted] 30	-	20[redacted] 31	MEDICAL HISTORY	20 U	QD SUBCUTANEOUS	-
INSULIN ASPART (NOVORAPID FLEXTOUCH)	20[redacted] 32	-	20[redacted] 32	MEDICAL HISTORY	21 U	QD SUBCUTANEOUS	-
INSULIN ASPART (NOVORAPID FLEXTOUCH)	20[redacted] 33	-	20[redacted] 33	MEDICAL HISTORY	20 U	QD SUBCUTANEOUS	-
INSULIN ASPART (NOVORAPID FLEXTOUCH)	20[redacted] 34	-	20[redacted] 34	MEDICAL HISTORY	22 U	QD SUBCUTANEOUS	-
INSULIN ASPART (NOVORAPID FLEXTOUCH)	20[redacted] 35	-	20[redacted] 36	MEDICAL HISTORY	24 U	QD SUBCUTANEOUS	-
INSULIN ASPART (NOVORAPID FLEXTOUCH)	20[redacted] 37	-	20[redacted] 37	MEDICAL HISTORY	22 U	QD SUBCUTANEOUS	-
INSULIN ASPART (NOVORAPID FLEXTOUCH)	20[redacted] 68	-	20[redacted] 68	MEDICAL HISTORY	22 U	QD INTRAVENOUS	-
INSULIN ASPART (NOVORAPID FLEXTOUCH)	20[redacted] 69	-	20[redacted] 69	MEDICAL HISTORY	37 U	QD INTRAVENOUS	-
INSULIN ASPART (NOVORAPID FLEXTOUCH)	20[redacted] 70	-	20[redacted] 70	MEDICAL HISTORY	38 U	QD INTRAVENOUS	-
INSULIN ASPART (NOVORAPID FLEXTOUCH)	20[redacted] 71	-	20[redacted] 72	MEDICAL HISTORY	34 U	QD INTRAVENOUS	-
INSULIN ASPART (NOVORAPID FLEXTOUCH)	20[redacted] 73	-	20[redacted] 73	MEDICAL HISTORY	8 U	QD INTRAVENOUS	-
INSULIN ASPART (NOVORAPID FLEXTOUCH)	20[redacted] 75	-	20[redacted] 75	MEDICAL HISTORY	4 U	QD SUBCUTANEOUS	-

Standardized Medication Name Reported Name of Drug, Med, or Therapy	Start Date of Medication Study Day of Start of Medication	Started Before Informed Concent Date	End Date of Medication Study Day of End of Medication	Indication	Dose per Administration Dose Units	Dosing Frequency per Interval Route of Administration	AE Sequence Number(s)
INSULIN ASPART (NOVORAPID FLEXTOUCH)	20[redacted] 76	-	20[redacted] 77	MEDICAL HISTORY	3 U	QD SUBCUTANEOUS	-
INSULIN ASPART (NOVORAPID FLEXTOUCH)	20[redacted] 78	-	20[redacted] 78	MEDICAL HISTORY	8 U	QD SUBCUTANEOUS	-
INSULIN ASPART (NOVORAPID FLEXTOUCH)	20[redacted] 82	-	20[redacted] 82	MEDICAL HISTORY	15 U	QD SUBCUTANEOUS	-
INSULIN ASPART (NOVORAPID FLEXTOUCH)	20[redacted] 83	-	20[redacted] 84	MEDICAL HISTORY	28 U	QD SUBCUTANEOUS	-
INSULIN ASPART (NOVORAPID FLEXTOUCH)	20[redacted] 85	-	20[redacted] 85	MEDICAL HISTORY	34 U	QD SUBCUTANEOUS	-
INSULIN ASPART (NOVORAPID FLEXTOUCH)	20[redacted] 86	-	20[redacted] 86	MEDICAL HISTORY	16 U	QD SUBCUTANEOUS	-
INSULIN ASPART (NOVORAPID FLEXTOUCH)	20[redacted] 87	-	20[redacted] 87	MEDICAL HISTORY	34 U	QD SUBCUTANEOUS	-
INSULIN ASPART (NOVORAPID FLEXTOUCH)	20[redacted] 88	-	20[redacted] 88	MEDICAL HISTORY	14 U	QD SUBCUTANEOUS	-
INSULIN ASPART (NOVORAPID FLEXTOUCH)	20[redacted] 89	-	20[redacted] 89	MEDICAL HISTORY	22 U	QD SUBCUTANEOUS	-
INSULIN ASPART (NOVORAPID FLEXTOUCH)	20[redacted] 92	-	20[redacted] 92	MEDICAL HISTORY	10 U	QD SUBCUTANEOUS	-
ALL OTHER NON-THERAPEUTIC PRODUCTS (OSTEOTOMY OF LEFT 5TH TOE)	20[redacted] -15	-	20[redacted] -15	MEDICAL HISTORY	- -	- -	-
DEXCHLORPHENIRAMINE MALEATE (POLARAMINE)	20[redacted] 70	-	20[redacted] 70	PROPHYLAXIS	5 mg	ONCE INTRAVENOUS	-
DEXCHLORPHENIRAMINE MALEATE (POLARAMINE)	20[redacted] 73	-	20[redacted] 73	PROPHYLAXIS	5 mg	ONCE INTRAVENOUS	-
DEXCHLORPHENIRAMINE MALEATE (POLARAMINE)	20[redacted] 75	-	20[redacted] 76	PROPHYLAXIS	5 mg	QD INTRAVENOUS	-
DEXCHLORPHENIRAMINE MALEATE (POLARAMINE)	20[redacted] 79	-	20[redacted] 79	PROPHYLAXIS	5 mg	QD INTRAVENOUS	-
DEXCHLORPHENIRAMINE MALEATE (POLARAMINE)	20[redacted] 81	-	- -	PROPHYLAXIS	5 mg	PRN INTRAVENOUS	-

Standardized Medication Name Reported Name of Drug, Med, or Therapy	Start Date of Medication Study Day of Start of Medication	Started Before Informed Concent Date	End Date of Medication Study Day of End of Medication	Indication	Dose per Administration Dose Units	Dosing Frequency per Interval Route of Administration	AE Sequence Number(s)
METOCLOPRAMIDE HYDROCHLORIDE (PRIMPERAN INJECTION 10MG)	20[redacted] 8	-	20[redacted] 8	ADVERSE EVENT	1 VIAL	PRN INTRAVENOUS	1
METOCLOPRAMIDE HYDROCHLORIDE (PRIMPERAN INJECTION 10MG)	20[redacted] 8	-	20[redacted] 8	ADVERSE EVENT	1 VIAL	PRN INTRAVENOUS	1
METOCLOPRAMIDE HYDROCHLORIDE (PRIMPERAN INJECTION 10MG)	20[redacted] 36	-	20[redacted] 36	ADVERSE EVENT	1 VIAL	PRN INTRAVENOUS	1
REBAMIPIDE (REBAMIPIDE TABLETS 100MG)	20[redacted] 63	-	20[redacted] 66	PROPHYLAXIS	1 TABLET	PRN ORAL	-
RED BLOOD CELLS, CONCENTRATED (RED BLOOD CELLS,LEUKOCYTES REDUCED)	20[redacted] 33	-	20[redacted] 33	ADVERSE EVENT	2 U	ONCE INTRAVENOUS	8
SENNOSIDE A+B (SENNOSIDE TABLETS 12MG)	20[redacted] 78	-	- -	ADVERSE EVENT	24 mg	PRN ORAL	4
HALOPERIDOL (SERENACE)	20[redacted] 78	-	- -	MEDICAL HISTORY	0.5 VIAL	PRN INTRAVENOUS	-
SODIUM CHLORIDE (SODIUM CHLORIDE INJECTION 10%)	20[redacted] 66	-	20[redacted] 69	ADVERSE EVENT	40 mL	QD INTRAVENOUS	1
RABEPRAZOLE SODIUM (SODIUM RABEPRAZOLE TABLETS 10MG)	- -	Y	20[redacted] 75	PROPHYLAXIS	10 mg	BID ORAL	-
SODIUM CHLORIDE (SODIUMU CHLORIDE INJECTION 10%)	20[redacted] 86	-	20[redacted] 93	ADVERSE EVENT	40 mL	QD INTRAVENOUS	1
CALCIUM CHLORIDE DIHYDRATE; GLUCOSE; POTASSIUM CHLORIDE; SODIUM ACETATE (SOLYUGEN G INJ)	20[redacted] 69	-	20[redacted] 73	ADVERSE EVENT	500 mL	QD INTRAVENOUS	1
CYSTEINE; GLYCINE; GLYCYRRHIZIC ACID (STRONGER NEO-MINOPHAGEN C P INJ.20ML)	20[redacted] -14	-	20[redacted] -13	CGVHD	20 mL	BID INTRAVENOUS	-
CYSTEINE; GLYCINE; GLYCYRRHIZIC ACID (STRONGER NEO-MINOPHAGEN C P INJ.20ML)	20[redacted] -12	-	20[redacted] 18	CGVHD	20 mL	QD INTRAVENOUS	-
CYSTEINE; GLYCINE; GLYCYRRHIZIC ACID (STRONGER NEO-MINOPHAGEN CP INJ 20ML)	20[redacted] -52	Y	20[redacted] -15	CGVHD	20 mL	QD INTRAVENOUS	-
ASENAPINE MALEATE (SYCREST SUBLINGNAL TABLETS 5MG)	20[redacted] 92	-	20[redacted] 92	ADVERSE EVENT	5 mg	QD SUBLINGUAL	2
LANSOPRAZOLE (TAKEPRON INTRAVENOUS 30MG)	20[redacted] 75	-	- -	PROPHYLAXIS	30 mg	QD INTRAVENOUS	-

Standardized Medication Name Reported Name of Drug, Med, or Therapy	Start Date of Medication Study Day of Start of Medication	Started Before Informed Concent Date	End Date of Medication Study Day of End of Medication	Indication	Dose per Administration Dose Units	Dosing Frequency per Interval Route of Administration	AE Sequence Number(s)
TELMISARTAN (TELMISARTAN TABLETS 40MG)	20[redacted] -122	Y	20[redacted] 75	MEDICAL HISTORY	40 mg	QD ORAL	-
TRANEXAMIC ACID (TRANSAMIN INJECTION)	20[redacted] 92	-	20[redacted] 95	OTHER	1 g	QD INTRAVENOUS	-
INSULIN DEGLUDEC (TRESIBA FLEX TOUCH)	20[redacted] 30	-	20[redacted] 31	MEDICAL HISTORY	17 U	QD SUBCUTANEOUS	-
INSULIN DEGLUDEC (TRESIBA FLEX TOUCH)	20[redacted] 32	-	20[redacted] 33	MEDICAL HISTORY	19 U	QD SUBCUTANEOUS	-
INSULIN DEGLUDEC (TRESIBA FLEX TOUCH)	20[redacted] 34	-	20[redacted] 36	MEDICAL HISTORY	21 U	QD SUBCUTANEOUS	-
INSULIN DEGLUDEC (TRESIBA FLEX TOUCH)	20[redacted] 37	-	20[redacted] 37	MEDICAL HISTORY	23 U	QD SUBCUTANEOUS	-
INSULIN DEGLUDEC (TRESIBA FLEX TOUCH)	20[redacted] 38	-	20[redacted] 38	MEDICAL HISTORY	25 U	QD SUBCUTANEOUS	-
INSULIN DEGLUDEC (TRESIBA FLEX TOUCH)	20[redacted] 39	-	20[redacted] 51	MEDICAL HISTORY	27 U	QD SUBCUTANEOUS	-
INSULIN DEGLUDEC (TRESIBA FLEX TOUCH)	20[redacted] 52	-	20[redacted] 65	MEDICAL HISTORY	29 U	QD SUBCUTANEOUS	-
INSULIN DEGLUDEC (TRESIBA FLEX TOUCH)	20[redacted] 87	-	20[redacted] 87	MEDICAL HISTORY	10 U	QD SUBCUTANEOUS	-
INSULIN DEGLUDEC (TRESIBA FLEX TOUCH)	20[redacted] 88	-	20[redacted] 90	MEDICAL HISTORY	8 U	QD SUBCUTANEOUS	-
INSULIN DEGLUDEC (TRESIBA FLEX TOUCH)	20[redacted] 91	-	20[redacted] 93	MEDICAL HISTORY	6 U	QD SUBCUTANEOUS	-
INSULIN DEGLUDEC (TRESIBA FLEX TOUCH)	20[redacted] 94	-	- -	MEDICAL HISTORY	4 U	QD SUBCUTANEOUS	-
INSULIN DEGLUDEC (TRESIBA FLEXTOUCH)	20[redacted] -27	Y	20[redacted] -13	MEDICAL HISTORY	22 U	QD SUBCUTANEOUS	-
INSULIN DEGLUDEC (TRESIBA FLEXTOUCH)	20[redacted] -12	-	20[redacted] -12	MEDICAL HISTORY	24 U	QD SUBCUTANEOUS	-
INSULIN DEGLUDEC (TRESIBA FLEXTOUCH)	20[redacted] -10	-	20[redacted] -2	MEDICAL HISTORY	24 U	QD SUBCUTANEOUS	-

Standardized Medication Name Reported Name of Drug, Med, or Therapy	Start Date of Medication Study Day of Start of Medication	Started Before Informed Concent Date	End Date of Medication Study Day of End of Medication	Indication	Dose per Administration Dose Units	Dosing Frequency per Interval Route of Administration	AE Sequence Number(s)
INSULIN DEGLUDEC (TRESIBA FLEXTOUCH)	20[redacted] -1	-	20[redacted] 8	MEDICAL HISTORY	26 U	QD SUBCUTANEOUS	-
INSULIN DEGLUDEC (TRESIBA FLEXTOUCH)	20[redacted] 9	-	20[redacted] 9	MEDICAL HISTORY	22 U	QD SUBCUTANEOUS	-
INSULIN DEGLUDEC (TRESIBA FLEXTOUCH)	20[redacted] 10	-	20[redacted] 12	MEDICAL HISTORY	19 U	QD SUBCUTANEOUS	-
INSULIN DEGLUDEC (TRESIBA FLEXTOUCH)	20[redacted] 13	-	20[redacted] 16	MEDICAL HISTORY	17 U	QD SUBCUTANEOUS	-
INSULIN DEGLUDEC (TRESIBA FLEXTOUCH)	20[redacted] 17	-	20[redacted] 18	MEDICAL HISTORY	18 U	QD SUBCUTANEOUS	-
INSULIN DEGLUDEC (TRESIBA FLEXTOUCH)	20[redacted] 19	-	20[redacted] 27	MEDICAL HISTORY	17 U	QD SUBCUTANEOUS	-
INSULIN DEGLUDEC (TRESIBA FLEXTOUCH)	20[redacted] 28	-	20[redacted] 29	MEDICAL HISTORY	18 U	QD SUBCUTANEOUS	-
INSULIN DEGLUDEC (TRESIBA FLEXTOUCH)	20[redacted] 66	-	20[redacted] 66	MEDICAL HISTORY	24 U	QD SUBCUTANEOUS	-
INSULIN DEGLUDEC (TRESIBA FLEXTOUCH)	20[redacted] 70	-	20[redacted] 71	MEDICAL HISTORY	22 U	QD SUBCUTANEOUS	-
INSULIN DEGLUDEC (TRESIBA FLEXTOUCH)	20[redacted] 72	-	20[redacted] 72	MEDICAL HISTORY	20 U	QD SUBCUTANEOUS	-
INSULIN DEGLUDEC (TRESIBA FLEXTOUCH)	20[redacted] 73	-	20[redacted] 73	MEDICAL HISTORY	15 U	QD SUBLINGUAL	-
INSULIN DEGLUDEC (TRESIBA FLEXTOUCH)	20[redacted] 74	-	20[redacted] 76	MEDICAL HISTORY	10 U	QD SUBCUTANEOUS	-
INSULIN DEGLUDEC (TRESIBA FLEXTOUCH)	20[redacted] 77	-	20[redacted] 86	MEDICAL HISTORY	12 U	QD SUBCUTANEOUS	-
VORICONAZOLE (VFEND TABLETS)	20[redacted] 37	-	20[redacted] 46	ADVERSE EVENT	100 mg	BID ORAL	6
VITAMINS NOS (VITAJECT INJECTION KIT)	20[redacted] 67	-	20[redacted] 69	ADVERSE EVENT	10 mL	QD INTRAVENOUS	1
VITAMINS NOS (VITAJECT INJECTION KIT)	20[redacted] 78	-	20[redacted] 86	ADVERSE EVENT	10 mL	QD INTRAVENOUS	1

Standardized Medication Name Reported Name of Drug, Med, or Therapy	Start Date of Medication Study Day of Start of Medication	Started Before Informed Concent Date	End Date of Medication Study Day of End of Medication	Indication	Dose per Administration Dose Units	Dosing Frequency per Interval Route of Administration	AE Sequence Number(s)
OLANZAPINE (ZYPREXA)	20[redacted] 78	-	20[redacted] 91	ADVERSE EVENT	2.5 mg	PRN ORAL	2
LINEZOLID (ZYVOX INJECTION 600MG)	20[redacted] 96	-	- -	ADVERSE EVENT	600 mg	QD INTRAVENOUS	1

■ Karnofsky/Lansky performance status score

Date of Finding Study Day of Finding	Visit Name	Result
20[redacted] -14	SCREENING	70
20[redacted] 1	WEEK 1 DAY 1	70
20[redacted] 29	WEEK 5	60
20[redacted] 59	WEEK 9	40
20[redacted] 86	END OF TREATMENT	20

■ Laboratory Data

Parameter	Date of Specimen Collection Study Day of Specimen Collection	Visit Name	Result	LLN	ULN	Reference Range Indicator	Analysis Toxicity Grade
Alanine Aminotransferase (Enzyme U/L)	20[redacted] -14	SCREENING	108	6	27	HIGH	2
Alanine Aminotransferase (Enzyme U/L)	20[redacted] 1	WEEK 1 DAY 1	86	6	27	HIGH	2
Alanine Aminotransferase (Enzyme U/L)	20[redacted] 8	WEEK 2	52	7	23	HIGH	1
Alanine Aminotransferase (Enzyme U/L)	20[redacted] 29	WEEK 5	42	7	23	HIGH	1
Alanine Aminotransferase (Enzyme U/L)	20[redacted] 47	WEEK 5 UNSCHEDULED 01	110	7	23	HIGH	2

Parameter	Date of Specimen Collection Study Day of Specimen Collection	Visit Name	Result	LLN	ULN	Reference Range Indicator	Analysis Toxicity Grade
Alanine Aminotransferase (Enzyme U/L)	20[redacted] 59	WEEK 9	264	7	23	HIGH	3
Alanine Aminotransferase (Enzyme U/L)	20[redacted] 86	END OF TREATMENT	296	7	23	HIGH	3
Albumin (g/L)	20[redacted] -14	SCREENING	25	40	52	LOW	2
Albumin (g/L)	20[redacted] 1	WEEK 1 DAY 1	26	40	52	LOW	2
Albumin (g/L)	20[redacted] 8	WEEK 2	24	41	51	LOW	2
Albumin (g/L)	20[redacted] 11	WEEK 2 UNSCHEDULED 01	23	41	51	LOW	2
Albumin (g/L)	20[redacted] 29	WEEK 5	26	41	51	LOW	2
Albumin (g/L)	20[redacted] 59	WEEK 9	26	41	51	LOW	2
Albumin (g/L)	20[redacted] 67	WEEK 9 UNSCHEDULED 01	17	41	51	LOW	3
Albumin (g/L)	20[redacted] 86	END OF TREATMENT	23	41	51	LOW	2
Alkaline Phosphatase (Enzyme U/L)	20[redacted] -14	SCREENING	310	115	359	NORMAL	0
Alkaline Phosphatase (Enzyme U/L)	20[redacted] 1	WEEK 1 DAY 1	270	115	359	NORMAL	0
Alkaline Phosphatase (Enzyme U/L)	20[redacted] 8	WEEK 2	210	106	322	NORMAL	0
Alkaline Phosphatase (Enzyme U/L)	20[redacted] 29	WEEK 5	220	106	322	NORMAL	0
Alkaline Phosphatase (Enzyme U/L)	20[redacted] 59	WEEK 9	326	106	322	HIGH	1
Alkaline Phosphatase (Enzyme U/L)	20[redacted] 86	END OF TREATMENT	2646	106	322	HIGH	3
Aspartate Aminotransferase (Enzyme U/L)	20[redacted] -14	SCREENING	37	13	33	HIGH	1

Parameter	Date of Specimen Collection Study Day of Specimen Collection	Visit Name	Result	LLN	ULN	Reference Range Indicator	Analysis Toxicity Grade
Aspartate Aminotransferase (Enzyme U/L)	20[redacted] 1	WEEK 1 DAY 1	28	13	33	NORMAL	0
Aspartate Aminotransferase (Enzyme U/L)	20[redacted] 8	WEEK 2	21	13	30	NORMAL	0
Aspartate Aminotransferase (Enzyme U/L)	20[redacted] 29	WEEK 5	13	13	30	NORMAL	0
Aspartate Aminotransferase (Enzyme U/L)	20[redacted] 47	WEEK 5 UNSCHEDULED 01	37	13	30	HIGH	1
Aspartate Aminotransferase (Enzyme U/L)	20[redacted] 59	WEEK 9	46	13	30	HIGH	1
Aspartate Aminotransferase (Enzyme U/L)	20[redacted] 86	END OF TREATMENT	214	13	30	HIGH	3
Bilirubin (umol/L)	20[redacted] -14	SCREENING	10.26	3.42	20.52	NORMAL	0
Bilirubin (umol/L)	20[redacted] 1	WEEK 1 DAY 1	10.26	3.42	20.52	NORMAL	0
Bilirubin (umol/L)	20[redacted] 8	WEEK 2	10.26	3.42	20.52	NORMAL	0
Bilirubin (umol/L)	20[redacted] 29	WEEK 5	10.26	3.42	20.52	NORMAL	0
Bilirubin (umol/L)	20[redacted] 59	WEEK 9	11.97	3.42	20.52	NORMAL	0
Bilirubin (umol/L)	20[redacted] 86	END OF TREATMENT	30.78	3.42	20.52	HIGH	1
Creatinine (umol/L)	20[redacted] -14	SCREENING	81.328	31.824	93.704	NORMAL	0
Creatinine (umol/L)	20[redacted] 1	WEEK 1 DAY 1	82.212	31.824	93.704	NORMAL	0
Creatinine (umol/L)	20[redacted] 8	WEEK 2	92.82	40.664	69.836	HIGH	1
Creatinine (umol/L)	20[redacted] 29	WEEK 5	88.4	40.664	69.836	HIGH	1
Creatinine (umol/L)	20[redacted] 59	WEEK 9	96.356	40.664	69.836	HIGH	1

Parameter	Date of Specimen Collection Study Day of Specimen Collection	Visit Name	Result	LLN	ULN	Reference Range Indicator	Analysis Toxicity Grade
Creatinine (umol/L)	20[redacted] 86	END OF TREATMENT	67.184	40.664	69.836	NORMAL	0
Deoxyribonucleic Acid	20[redacted] -13	SCREENING	NEGATIVE	-	-	-	-
Deoxyribonucleic Acid	20[redacted] 25	WEEK 2 UNSCHEDULED 03	NEGATIVE	-	-	-	-
Deoxyribonucleic Acid	20[redacted] 59	WEEK 9	POSITIVE	-	-	-	-
Deoxyribonucleic Acid	20[redacted] 86	END OF TREATMENT	NEGATIVE	-	-	-	-
Eosinophils (10^9/L)	20[redacted] -14	SCREENING	0	0.08	0.63	LOW	-
Eosinophils (10^9/L)	20[redacted] 1	WEEK 1 DAY 1	0	0.08	0.63	LOW	-
Eosinophils (10^9/L)	20[redacted] 8	WEEK 2	0	0.08	0.63	LOW	-
Eosinophils (10^9/L)	20[redacted] 29	WEEK 5	0	0.08	0.63	LOW	-
Eosinophils (10^9/L)	20[redacted] 59	WEEK 9	0	0.08	0.63	LOW	-
Eosinophils (10^9/L)	20[redacted] 86	END OF TREATMENT	0	0.08	0.63	LOW	-
Glucose (mmol/L)	20[redacted] -14	SCREENING	13.6555	3.8857	6.0506	HIGH	2
Glucose (mmol/L)	20[redacted] 1	WEEK 1 DAY 1	8.1045	3.8857	6.0506	HIGH	1
Glucose (mmol/L)	20[redacted] 8	WEEK 2	9.5477	3.8857	6.0506	HIGH	2
Glucose (mmol/L)	20[redacted] 29	WEEK 5	11.2685	3.8857	6.0506	HIGH	2
Glucose (mmol/L)	20[redacted] 86	END OF TREATMENT	18.5403	3.8857	6.0506	HIGH	3
HIV Antibody	20[redacted] -14	SCREENING	NEGATIVE	-	-	-	-

Parameter	Date of Specimen Collection Study Day of Specimen Collection	Visit Name	Result	LLN	ULN	Reference Range Indicator	Analysis Toxicity Grade
Hemoglobin (g/L)	20[redacted] -14	SCREENING	86	115	150	LOW	2
Hemoglobin (g/L)	20[redacted] 1	WEEK 1 DAY 1	84	115	150	LOW	2
Hemoglobin (g/L)	20[redacted] 8	WEEK 2	82	115	150	LOW	2
Hemoglobin (g/L)	20[redacted] 15	WEEK 2 UNSCHEDULED 02	79	115	150	LOW	3
Hemoglobin (g/L)	20[redacted] 29	WEEK 5	71	115	150	LOW	3
Hemoglobin (g/L)	20[redacted] 59	WEEK 9	91	115	150	LOW	2
Hemoglobin (g/L)	20[redacted] 86	END OF TREATMENT	77	115	150	LOW	3
Hepatitis B Virus Core Antibody	20[redacted] -14	SCREENING	NEGATIVE	-	-	-	-
Hepatitis B Virus Surface Antibody	20[redacted] -14	SCREENING	POSITIVE	-	-	-	-
Hepatitis B Virus Surface Antigen	20[redacted] -14	SCREENING	NEGATIVE	-	-	-	-
Hepatitis C Virus Antibody	20[redacted] -14	SCREENING	NEGATIVE	-	-	-	-
Immunoglobulin A (g/L)	20[redacted] -14	SCREENING	1.13	-	-	-	-
Immunoglobulin A (g/L)	20[redacted] 86	END OF TREATMENT	1.6	-	-	-	-
Immunoglobulin G (g/L)	20[redacted] -14	SCREENING	6.34	-	-	-	-
Immunoglobulin G (g/L)	20[redacted] 86	END OF TREATMENT	5.99	-	-	-	-
Immunoglobulin M (g/L)	20[redacted] -14	SCREENING	0.11	-	-	-	-
Immunoglobulin M (g/L)	20[redacted] 86	END OF TREATMENT	0.15	-	-	-	-

Parameter	Date of Specimen Collection Study Day of Specimen Collection	Visit Name	Result	LLN	ULN	Reference Range Indicator	Analysis Toxicity Grade
Lactate Dehydrogenase (Enzyme U/L)	20[redacted] -14	SCREENING	298	119	229	HIGH	-
Lactate Dehydrogenase (Enzyme U/L)	20[redacted] 1	WEEK 1 DAY 1	326	119	229	HIGH	-
Lactate Dehydrogenase (Enzyme U/L)	20[redacted] 8	WEEK 2	303	124	222	HIGH	-
Lactate Dehydrogenase (Enzyme U/L)	20[redacted] 29	WEEK 5	236	124	222	HIGH	-
Lactate Dehydrogenase (Enzyme U/L)	20[redacted] 59	WEEK 9	376	124	222	HIGH	-
Lactate Dehydrogenase (Enzyme U/L)	20[redacted] 86	END OF TREATMENT	436	124	222	HIGH	-
Leukocytes (10^9/L)	20[redacted] -14	SCREENING	7.57	4	9	NORMAL	0
Leukocytes (10^9/L)	20[redacted] 1	WEEK 1 DAY 1	8.22	4	9	NORMAL	0
Leukocytes (10^9/L)	20[redacted] 8	WEEK 2	7.54	4	9	NORMAL	0
Leukocytes (10^9/L)	20[redacted] 29	WEEK 5	11.73	4	9	HIGH	0
Leukocytes (10^9/L)	20[redacted] 59	WEEK 9	16.37	4	9	HIGH	0
Leukocytes (10^9/L)	20[redacted] 86	END OF TREATMENT	13.84	4	9	HIGH	0
Lymphocytes (10^9/L)	20[redacted] -14	SCREENING	0.114	1.04	4.23	LOW	4
Lymphocytes (10^9/L)	20[redacted] 1	WEEK 1 DAY 1	0.206	1.04	4.23	LOW	3
Lymphocytes (10^9/L)	20[redacted] 8	WEEK 2	0.038	1.04	4.23	LOW	4
Lymphocytes (10^9/L)	20[redacted] 29	WEEK 5	0.059	1.04	4.23	LOW	4
Lymphocytes (10^9/L)	20[redacted] 59	WEEK 9	0.327	1.04	4.23	LOW	3

Parameter	Date of Specimen Collection Study Day of Specimen Collection	Visit Name	Result	LLN	ULN	Reference Range Indicator	Analysis Toxicity Grade
Lymphocytes (10^9/L)	20[redacted] 86	END OF TREATMENT	0.069	1.04	4.23	LOW	4
Neutrophils (10^9/L)	20[redacted] -14	SCREENING	7.267	1.6	5.76	HIGH	0
Neutrophils (10^9/L)	20[redacted] 1	WEEK 1 DAY 1	7.85	1.6	5.76	HIGH	0
Neutrophils (10^9/L)	20[redacted] 8	WEEK 2	7.012	1.6	5.76	HIGH	0
Neutrophils (10^9/L)	20[redacted] 29	WEEK 5	11.495	1.6	5.76	HIGH	0
Neutrophils (10^9/L)	20[redacted] 59	WEEK 9	15.552	1.6	5.76	HIGH	0
Neutrophils (10^9/L)	20[redacted] 86	END OF TREATMENT	12.871	1.6	5.76	HIGH	0
Platelets (10^9/L)	20[redacted] -14	SCREENING	134	150	350	LOW	1
Platelets (10^9/L)	20[redacted] 1	WEEK 1 DAY 1	163	150	350	NORMAL	0
Platelets (10^9/L)	20[redacted] 8	WEEK 2	100	150	350	LOW	1
Platelets (10^9/L)	20[redacted] 29	WEEK 5	117	150	350	LOW	1
Platelets (10^9/L)	20[redacted] 59	WEEK 9	116	150	350	LOW	1
Platelets (10^9/L)	20[redacted] 70	WEEK 9 UNSCHEDULED 02	19	150	350	LOW	4
Platelets (10^9/L)	20[redacted] 86	END OF TREATMENT	24	150	350	LOW	4
Potassium (mmol/L)	20[redacted] -14	SCREENING	4.2	3.6	4.9	NORMAL	0
Potassium (mmol/L)	20[redacted] 1	WEEK 1 DAY 1	3.8	3.6	4.9	NORMAL	0
Potassium (mmol/L)	20[redacted] 8	WEEK 2	3.4	3.6	4.8	LOW	2

Parameter	Date of Specimen Collection Study Day of Specimen Collection	Visit Name	Result	LLN	ULN	Reference Range Indicator	Analysis Toxicity Grade
Potassium (mmol/L)	20[redacted] 29	WEEK 5	3.8	3.6	4.8	NORMAL	0
Potassium (mmol/L)	20[redacted] 59	WEEK 9	4	3.6	4.8	NORMAL	0
Potassium (mmol/L)	20[redacted] 86	END OF TREATMENT	3.2	3.6	4.8	LOW	2
Protein (g/L)	20[redacted] -14	SCREENING	45	66	87	LOW	-
Protein (g/L)	20[redacted] 1	WEEK 1 DAY 1	44	66	87	LOW	-
Protein (g/L)	20[redacted] 8	WEEK 2	41	66	81	LOW	-
Protein (g/L)	20[redacted] 29	WEEK 5	41	66	81	LOW	-
Protein (g/L)	20[redacted] 59	WEEK 9	45	66	81	LOW	-
Protein (g/L)	20[redacted] 86	END OF TREATMENT	44	66	81	LOW	-
Sodium (mmol/L)	20[redacted] -14	SCREENING	135	138	146	LOW	1
Sodium (mmol/L)	20[redacted] 1	WEEK 1 DAY 1	134	138	146	LOW	1
Sodium (mmol/L)	20[redacted] 8	WEEK 2	138	138	145	NORMAL	0
Sodium (mmol/L)	20[redacted] 29	WEEK 5	135	138	145	LOW	1
Sodium (mmol/L)	20[redacted] 59	WEEK 9	130	138	145	LOW	1
Sodium (mmol/L)	20[redacted] 86	END OF TREATMENT	128	138	145	LOW	3
Urate (umol/L)	20[redacted] -14	SCREENING	208.18	142.752	416.36	NORMAL	0
Urate (umol/L)	20[redacted] 1	WEEK 1 DAY 1	196.284	142.752	416.36	NORMAL	0

Parameter	Date of Specimen Collection Study Day of Specimen Collection	Visit Name	Result	LLN	ULN	Reference Range Indicator	Analysis Toxicity Grade
Urate (umol/L)	20[redacted] 8	WEEK 2	267.66	154.648	416.36	NORMAL	0
Urate (umol/L)	20[redacted] 29	WEEK 5	249.816	154.648	416.36	NORMAL	0
Urate (umol/L)	20[redacted] 59	WEEK 9	303.348	154.648	416.36	NORMAL	0
Urate (umol/L)	20[redacted] 86	END OF TREATMENT	118.96	154.648	416.36	LOW	0
Urea Nitrogen (mmol/L)	20[redacted] -14	SCREENING	10.71	2.856	7.14	HIGH	-
Urea Nitrogen (mmol/L)	20[redacted] 1	WEEK 1 DAY 1	9.639	2.856	7.14	HIGH	-
Urea Nitrogen (mmol/L)	20[redacted] 8	WEEK 2	9.996	2.856	7.14	HIGH	-
Urea Nitrogen (mmol/L)	20[redacted] 29	WEEK 5	9.282	2.856	7.14	HIGH	-
Urea Nitrogen (mmol/L)	20[redacted] 59	WEEK 9	18.564	2.856	7.14	HIGH	-
Urea Nitrogen (mmol/L)	20[redacted] 86	END OF TREATMENT	7.497	2.856	7.14	HIGH	-

(2) イブルチニブと関連性がない死亡例

1) 被験者番号 54179060GVH3001-[redacted]

■ REASON FOR NARRATIVE SELECTION

Death

Treatment-emergent serious adverse events (SAEs)

Adverse events (AEs) leading to ibrutinib discontinuation

Major hemorrhage

■ Death

Date of First Exposure to Treatment	Date of Last Exposure to Treatment	Date/Time of Death	Cause of Death	Other Cause of Death
[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	20[redacted]	ADVERSE EVENT	-

■ Treatment-emergent serious adverse events (SAEs)

Dictionary-Derived Term	Reported Term for the Adverse Event	Start Date of Adverse Event End Date of Adverse Event	Study Day of Start of Adverse Event Adverse Event Duration (days)	Serious Event Standard Toxicity Grade	Causality Action Taken with Study Treatment	Concomitant or Additional Treatment Given Outcome of Adverse Event	Sequence Number
くも膜下出血	ACUTE SUBARACHNOID HAEMORRHAGE	20[redacted] -	57 -	Y 5	DOUBTFUL DRUG WITHDRAWN	Y FATAL	1

Note: Adverse Events are coded using MedDRA 22.1

■ Adverse events (AEs) leading to ibrutinib discontinuation

Dictionary-Derived Term	Reported Term for the Adverse Event	Start Date of Adverse Event End Date of Adverse Event	Study Day of Start of Adverse Event Adverse Event Duration (days)	Serious Event Standard Toxicity Grade	Causality Action Taken with Study Treatment	Concomitant or Additional Treatment Given Outcome of Adverse Event	Sequence Number
くも膜下出血	ACUTE SUBARACHNOID HAEMORRHAGE	20[redacted] -	57 -	Y 5	DOUBTFUL DRUG WITHDRAWN	Y FATAL	1

Note: Adverse Events are coded using MedDRA 22.1

■ Other malignancies

No Other malignancies reported

■ Major hemorrhage

Dictionary-Derived Term	Reported Term for the Adverse Event	Start Date of Adverse Event End Date of Adverse Event	Study Day of Start of Adverse Event Adverse Event Duration (days)	Serious Event Standard Toxicity Grade	Causality Action Taken with Study Treatment	Concomitant or Additional Treatment Given Outcome of Adverse Event	Sequence Number
くも膜下出血	ACUTE SUBARACHNOID HAEMORRHAGE	20[redacted] -	57 -	Y 5	DOUBTFUL DRUG WITHDRAWN	Y FATAL	1

Note: Adverse Events are coded using MedDRA 22.1

■ Demographics, Baseline Characteristics

- Country: JPN
- Race: Asian
- Age: 4[redacted]
- Sex: Male
- Baseline height (cm): [redacted]
- Baseline weight (kg): [redacted]
- Baseline karnofsky/Lansky performance status score: 80
- Overall severity of cGVHD: Severe
- cGVHD disease state: STEROID DEPENDENT DISEASE
- Month from initial diagnosis date: 142.7
- Number of prior cGVHD treatment regimens: 3
- First study drug intake: 20[redacted] (Study Day 1)
- Last study drug intake: 20[redacted] (Study Day 57)

■ Disposition Information

- End of treatment: Subject Discontinued from Treatment
- End of trial: Subject Discontinued from Study

■ Other Adverse Events

Dictionary-Derived Term	Reported Term for the Adverse Event	Start Date of Adverse Event End Date of Adverse Event	Study Day of Start of Adverse Event Adverse Event Duration (days)	Serious Event Standard Toxicity Grade	Causality Action Taken with Study Treatment	Concomitant or Additional Treatment Given Outcome of Adverse Event	Sequence Number
浮動性めまい	DIZZINESS EXCL VERTIGO	20[redacted] 20[redacted]	2 3	N 1	POSSIBLE DOSE NOT CHANGED	N RECOVERED/RESOLVED	2
発疹	EXANTHEMA FACIA	20[redacted] 20[redacted]	10 20	N 1	POSSIBLE DOSE NOT CHANGED	N RECOVERED/RESOLVED	3
口腔咽頭痛	SORE THROAT	20[redacted] -	21 -	N 1	DOUBTFUL DOSE NOT CHANGED	N NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	4

Note: Adverse Events are coded using MedDRA 22.1

■ Medical History

Body System or Organ Class	Dictionary-Derived Term	Reported Term for the Medical History	End Relative to Reference Period	Toxicity Grade
Infections and infestations	Sepsis	BLOOD POISONING	BEFORE	-
Infections and infestations	Chronic hepatitis C	CHRONIC HEPATITS C	BEFORE	-
Infections and infestations	Herpes zoster	HERPES ZOSTER	BEFORE	-
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Pneumothorax	PREUMOTHORAX	BEFORE	-
Metabolism and nutrition disorders	Dyslipidaemia	DYSLIPIDEMIA	ONGOING	1
Nervous system disorders	Headache	HEADACHE	ONGOING	1

Note: Medical History are coded using MedDRA 22.1

■ Transplant History

Transplantation Date	Dictionary-Derived Term	Transplant Type	HLA matching and donor relation to recipient	Sex matching between donor and recipient	Stem Cell Source
20[redacted]	Acute lymphocytic leukaemia	Nmyeloablative	Matched related	Matched	Peripheral Stem Cells

■ Disease History

Date of Initial Diagnosis	Initial Diagnosis
20[redacted]	CGVHD

■ Study Medication

Visit Name	Start Date of Treatment	End Date of Treatment	Study Day of Start of Treatment	Study Day of End of Treatment	Dose per Administration (mg)	Reason for Dose Skip	Reason for Dose Adjustment	AE Sequence Number(s)
WEEK 1 DAY 1	20[redacted]	20[redacted]	1	1	420.0	-	-	-
WEEK 1 DAY 2	20[redacted]	20[redacted]	2	7	420.0	-	-	-
WEEK 2	20[redacted]	20[redacted]	8	28	420.0	-	-	-
WEEK 5	20[redacted]	20[redacted]	29	57	420.0	-	-	-

■ Prior and Concomitant Medications

Standardized Medication Name / Reported Name of Drug, Med, or Therapy	Start Date of Medication / Study Day of Start of Medication	Started Before Informed Concent Date	End Date of Medication / Study Day of End of Medication	Indication	Dose per Administration / Dose Units	Dosing Frequency per Interval / Route of Administration	AE Sequence Number(s)
ROXATIDINE ACETATE HYDROCHLORIDE (ALTAT CAPSULES)	20[redacted] -1605	Y	- -	PROPHYLAXIS	75 mg	QD ORAL	-
ATORVASTATIN (ATORVASTATIN TAB)	20[redacted] -1484	Y	- -	MEDICAL HISTORY	10 mg	QD ORAL	-
SULFAMETHOXAZOLE; TRIMETHOPRIM (BAKTAR)	20[redacted] -2037	Y	- -	PROPHYLAXIS	1 TABLET	QD ORAL	-
HYALURONATE SODIUM (HYALEIN OPHTHALMIC SOLUTION)	20[redacted] -4342	Y	- -	CGVHD	- gtt	PRN OPHTHALMIC	-

(70)

Standardized Medication Name / Reported Name of Drug, Med, or Therapy	Start Date of Medication / Study Day of Start of Medication	Started Before Informed Concent Date	End Date of Medication / Study Day of End of Medication	Indication	Dose per Administration / Dose Units	Dosing Frequency per Interval / Route of Administration	AE Sequence Number(s)
LOXOPROFEN SODIUM (LOXOPROFEN SODIUM TABLETS)	20[redacted] -1249	Y	20[redacted] 44	CGVHD	60 mg	PRN ORAL	-
LOXOPROFEN SODIUM (LOXOPROFEN SODIUM TABLETS)	20[redacted] 45	-	- -	MEDICAL HISTORY	60 mg	PRN ORAL	-
NICARDIPINE HYDROCHLORIDE (NICARDIPINE HYDROCHLORIDE)	20[redacted] 57	-	20[redacted] 57	ADVERSE EVENT	50 mg	ONCE INTRAVENOUS	1

■ Karnofsky/Lansky performance status score

Date of Finding / Study Day of Finding	Visit Name	Result
20[redacted] -28	SCREENING	80
20[redacted] 1	WEEK 1 DAY 1	80
20[redacted] 29	WEEK 5	80

■ Laboratory Data

Parameter	Date of Specimen Collection / Study Day of Specimen Collection	Visit Name	Result	LLN	ULN	Reference Range Indicator	Analysis Toxicity Grade
Alanine Aminotransferase (Enzyme U/L)	20[redacted] -28	SCREENING	36	6	30	HIGH	1
Alanine Aminotransferase (Enzyme U/L)	20[redacted] 1	WEEK 1 DAY 1	36	6	30	HIGH	1
Alanine Aminotransferase (Enzyme U/L)	20[redacted] 8	WEEK 2	35	6	30	HIGH	1
Alanine Aminotransferase (Enzyme U/L)	20[redacted] 29	WEEK 5	56	6	30	HIGH	1
Alanine Aminotransferase (Enzyme U/L)	20[redacted] 57	END OF TREATMENT	96	6	30	HIGH	2

Parameter	Date of Specimen Collection Study Day of Specimen Collection	Visit Name	Result	LLN	ULN	Reference Range Indicator	Analysis Toxicity Grade
Albumin (g/L)	20[redacted] -28	SCREENING	43	40	50	NORMAL	0
Albumin (g/L)	20[redacted] 1	WEEK 1 DAY 1	41	40	50	NORMAL	0
Albumin (g/L)	20[redacted] 8	WEEK 2	41	40	50	NORMAL	0
Albumin (g/L)	20[redacted] 29	WEEK 5	40	40	50	NORMAL	0
Albumin (g/L)	20[redacted] 57	END OF TREATMENT	44	40	50	NORMAL	0
Alkaline Phosphatase (Enzyme U/L)	20[redacted] -28	SCREENING	206	115	359	NORMAL	0
Alkaline Phosphatase (Enzyme U/L)	20[redacted] 1	WEEK 1 DAY 1	201	115	359	NORMAL	0
Alkaline Phosphatase (Enzyme U/L)	20[redacted] 8	WEEK 2	209	115	359	NORMAL	0
Alkaline Phosphatase (Enzyme U/L)	20[redacted] 29	WEEK 5	223	115	359	NORMAL	0
Alkaline Phosphatase (Enzyme U/L)	20[redacted] 57	END OF TREATMENT	245	115	359	NORMAL	0
Aspartate Aminotransferase (Enzyme U/L)	20[redacted] -28	SCREENING	24	13	33	NORMAL	0
Aspartate Aminotransferase (Enzyme U/L)	20[redacted] 1	WEEK 1 DAY 1	27	13	33	NORMAL	0
Aspartate Aminotransferase (Enzyme U/L)	20[redacted] 8	WEEK 2	25	13	33	NORMAL	0
Aspartate Aminotransferase (Enzyme U/L)	20[redacted] 29	WEEK 5	36	13	33	HIGH	1
Aspartate Aminotransferase (Enzyme U/L)	20[redacted] 57	END OF TREATMENT	43	13	33	HIGH	1
Bilirubin (umol/L)	20[redacted] -28	SCREENING	12.654	5.13	20.52	NORMAL	0
Bilirubin (umol/L)	20[redacted] 1	WEEK 1 DAY 1	11.286	5.13	20.52	NORMAL	0

Parameter	Date of Specimen Collection Study Day of Specimen Collection	Visit Name	Result	LLN	ULN	Reference Range Indicator	Analysis Toxicity Grade
Bilirubin (umol/L)	20[redacted] 8	WEEK 2	17.613	5.13	20.52	NORMAL	0
Bilirubin (umol/L)	20[redacted] 29	WEEK 5	22.059	5.13	20.52	HIGH	1
Bilirubin (umol/L)	20[redacted] 57	END OF TREATMENT	20.52	5.13	20.52	NORMAL	0
Creatinine (umol/L)	20[redacted] -28	SCREENING	60.996	53.04	97.24	NORMAL	0
Creatinine (umol/L)	20[redacted] 1	WEEK 1 DAY 1	54.808	53.04	97.24	NORMAL	0
Creatinine (umol/L)	20[redacted] 8	WEEK 2	54.808	53.04	97.24	NORMAL	0
Creatinine (umol/L)	20[redacted] 29	WEEK 5	49.504	53.04	97.24	LOW	0
Creatinine (umol/L)	20[redacted] 57	END OF TREATMENT	67.184	53.04	97.24	NORMAL	0
Deoxyribonucleic Acid	20[redacted] -28	SCREENING	NEGATIVE	-	-	-	-
Deoxyribonucleic Acid	20[redacted] 29	WEEK 5	NEGATIVE	-	-	-	-
Eosinophils (10^9/L)	20[redacted] -28	SCREENING	0.07	0	0.5	NORMAL	-
Eosinophils (10^9/L)	20[redacted] 1	WEEK 1 DAY 1	0.2448	0	0.5	NORMAL	-
Eosinophils (10^9/L)	20[redacted] 8	WEEK 2	0.0864	0	0.5	NORMAL	-
Eosinophils (10^9/L)	20[redacted] 29	WEEK 5	0.1144	0	0.5	NORMAL	-
Eosinophils (10^9/L)	20[redacted] 57	END OF TREATMENT	0.0375	0	0.5	NORMAL	-
Glucose (mmol/L)	20[redacted] -28	SCREENING	8.271	3.8857	6.0506	HIGH	1
Glucose (mmol/L)	20[redacted] 1	WEEK 1 DAY 1	4.7184	3.8857	6.0506	NORMAL	0

Parameter	Date of Specimen Collection Study Day of Specimen Collection	Visit Name	Result	LLN	ULN	Reference Range Indicator	Analysis Toxicity Grade
Glucose (mmol/L)	20[redacted] 8	WEEK 2	5.2735	3.8857	6.0506	NORMAL	0
Glucose (mmol/L)	20[redacted] 29	WEEK 5	3.7747	3.8857	6.0506	LOW	1
Glucose (mmol/L)	20[redacted] 57	END OF TREATMENT	5.662	3.8857	6.0506	NORMAL	0
HIV Antibody	20[redacted] -28	SCREENING	NEGATIVE	-	-	-	-
Hemoglobin (g/L)	20[redacted] -28	SCREENING	154	130	170	NORMAL	0
Hemoglobin (g/L)	20[redacted] 1	WEEK 1 DAY 1	150	130	170	NORMAL	0
Hemoglobin (g/L)	20[redacted] 8	WEEK 2	145	130	170	NORMAL	0
Hemoglobin (g/L)	20[redacted] 29	WEEK 5	147	130	170	NORMAL	0
Hemoglobin (g/L)	20[redacted] 57	END OF TREATMENT	158	130	170	NORMAL	0
Hepatitis B Virus Core Antibody	20[redacted] -28	SCREENING	NEGATIVE	-	-	-	-
Hepatitis B Virus Surface Antibody	20[redacted] -28	SCREENING	NEGATIVE	-	-	-	-
Hepatitis B Virus Surface Antigen	20[redacted] -28	SCREENING	NEGATIVE	-	-	-	-
Hepatitis C Virus Antibody	20[redacted] -28	SCREENING	POSITIVE	-	-	-	-
Immunoglobulin A (g/L)	20[redacted] -28	SCREENING	2.65	-	-	-	-
Immunoglobulin G (g/L)	20[redacted] -28	SCREENING	14.72	-	-	-	-
Immunoglobulin M (g/L)	20[redacted] -28	SCREENING	0.46	-	-	-	-
Lactate Dehydrogenase (Enzyme U/L)	20[redacted] -28	SCREENING	198	119	229	NORMAL	-

Parameter	Date of Specimen Collection Study Day of Specimen Collection	Visit Name	Result	LLN	ULN	Reference Range Indicator	Analysis Toxicity Grade
Lactate Dehydrogenase (Enzyme U/L)	20[redacted] 1	WEEK 1 DAY 1	242	119	229	HIGH	-
Lactate Dehydrogenase (Enzyme U/L)	20[redacted] 8	WEEK 2	229	119	229	NORMAL	-
Lactate Dehydrogenase (Enzyme U/L)	20[redacted] 29	WEEK 5	227	119	229	NORMAL	-
Lactate Dehydrogenase (Enzyme U/L)	20[redacted] 57	END OF TREATMENT	237	119	229	HIGH	-
Leukocytes (10^9/L)	20[redacted] -28	SCREENING	7	4.5	9	NORMAL	0
Leukocytes (10^9/L)	20[redacted] 1	WEEK 1 DAY 1	6.8	4.5	9	NORMAL	0
Leukocytes (10^9/L)	20[redacted] 8	WEEK 2	7.2	4.5	9	NORMAL	0
Leukocytes (10^9/L)	20[redacted] 29	WEEK 5	10.4	4.5	9	HIGH	0
Leukocytes (10^9/L)	20[redacted] 57	END OF TREATMENT	12.5	4.5	9	HIGH	0
Lymphocytes (10^9/L)	20[redacted] -28	SCREENING	1.421	1	4	NORMAL	0
Lymphocytes (10^9/L)	20[redacted] 1	WEEK 1 DAY 1	2.7404	1	4	NORMAL	0
Lymphocytes (10^9/L)	20[redacted] 8	WEEK 2	2.8008	1	4	NORMAL	0
Lymphocytes (10^9/L)	20[redacted] 29	WEEK 5	3.7128	1	4	NORMAL	0
Lymphocytes (10^9/L)	20[redacted] 57	END OF TREATMENT	3.925	1	4	NORMAL	0
Neutrophils (10^9/L)	20[redacted] -28	SCREENING	5.236	1.8	7.5	NORMAL	0
Neutrophils (10^9/L)	20[redacted] 1	WEEK 1 DAY 1	3.0192	1.8	7.5	NORMAL	0
Neutrophils (10^9/L)	20[redacted] 8	WEEK 2	3.6144	1.8	7.5	NORMAL	0

Parameter	Date of Specimen Collection Study Day of Specimen Collection	Visit Name	Result	LLN	ULN	Reference Range Indicator	Analysis Toxicity Grade
Neutrophils (10^9/L)	20[redacted] 29	WEEK 5	5.2624	1.8	7.5	NORMAL	0
Neutrophils (10^9/L)	20[redacted] 57	END OF TREATMENT	7.175	1.8	7.5	NORMAL	0
Platelets (10^9/L)	20[redacted] -28	SCREENING	185	130	370	NORMAL	0
Platelets (10^9/L)	20[redacted] 1	WEEK 1 DAY 1	178	130	370	NORMAL	0
Platelets (10^9/L)	20[redacted] 8	WEEK 2	129	130	370	LOW	1
Platelets (10^9/L)	20[redacted] 29	WEEK 5	165	130	370	NORMAL	0
Platelets (10^9/L)	20[redacted] 57	END OF TREATMENT	153	130	370	NORMAL	0
Potassium (mmol/L)	20[redacted] -28	SCREENING	4.5	3.6	4.9	NORMAL	0
Potassium (mmol/L)	20[redacted] 1	WEEK 1 DAY 1	4.1	3.6	4.9	NORMAL	0
Potassium (mmol/L)	20[redacted] 8	WEEK 2	4.4	3.6	4.9	NORMAL	0
Potassium (mmol/L)	20[redacted] 29	WEEK 5	4.2	3.6	4.9	NORMAL	0
Potassium (mmol/L)	20[redacted] 57	END OF TREATMENT	4.2	3.6	4.9	NORMAL	0
Protein (g/L)	20[redacted] -28	SCREENING	74	67	83	NORMAL	-
Protein (g/L)	20[redacted] 1	WEEK 1 DAY 1	71	67	83	NORMAL	-
Protein (g/L)	20[redacted] 8	WEEK 2	69	67	83	NORMAL	-
Protein (g/L)	20[redacted] 29	WEEK 5	69	67	83	NORMAL	-
Protein (g/L)	20[redacted] 57	END OF TREATMENT	77	67	83	NORMAL	-

Parameter	Date of Specimen Collection Study Day of Specimen Collection	Visit Name	Result	LLN	ULN	Reference Range Indicator	Analysis Toxicity Grade
Ribonucleic Acid	20[redacted] -28	SCREENING	NEGATIVE	-	-	-	-
Ribonucleic Acid	20[redacted] 29	WEEK 5	NEGATIVE	-	-	-	-
Sodium (mmol/L)	20[redacted] -28	SCREENING	141	138	146	NORMAL	0
Sodium (mmol/L)	20[redacted] 1	WEEK 1 DAY 1	140	138	146	NORMAL	0
Sodium (mmol/L)	20[redacted] 8	WEEK 2	140	138	146	NORMAL	0
Sodium (mmol/L)	20[redacted] 29	WEEK 5	139	138	146	NORMAL	0
Sodium (mmol/L)	20[redacted] 57	END OF TREATMENT	139	138	146	NORMAL	0
Urate (umol/L)	20[redacted] -28	SCREENING	386.62	136.804	416.36	NORMAL	0
Urate (umol/L)	20[redacted] 1	WEEK 1 DAY 1	368.776	136.804	416.36	NORMAL	0
Urate (umol/L)	20[redacted] 8	WEEK 2	398.516	136.804	416.36	NORMAL	0
Urate (umol/L)	20[redacted] 29	WEEK 5	386.62	136.804	416.36	NORMAL	0
Urate (umol/L)	20[redacted] 57	END OF TREATMENT	327.14	136.804	416.36	NORMAL	0
Urea Nitrogen (mmol/L)	20[redacted] -28	SCREENING	5.712	2.856	7.854	NORMAL	-
Urea Nitrogen (mmol/L)	20[redacted] 1	WEEK 1 DAY 1	4.284	2.856	7.854	NORMAL	-
Urea Nitrogen (mmol/L)	20[redacted] 8	WEEK 2	7.497	2.856	7.854	NORMAL	-
Urea Nitrogen (mmol/L)	20[redacted] 29	WEEK 5	5.355	2.856	7.854	NORMAL	-
Urea Nitrogen (mmol/L)	20[redacted] 57	END OF TREATMENT	5.355	2.856	7.854	NORMAL	-