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「原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫」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。

本申請に含めた PCYC-1118E，PCYC-1127-CA，及び 54179060WAL2002 試験における血漿中イブルチニブ及び代謝物 PCI-45227 濃度の測定にはバリデーション済みの液体クロマトグラフィーータンデム質量分析法を用いた（表 2.7.1-1）。

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-1118E PCYC-1127-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	54179060WAL2002	2021 年 1 月 13 日申請 CTD 5.3.1.4.1 にて提出

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 4
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 5
2.7.2.4 付録 9

略号一覧表

略号又は略称	名称及び内容
$AUC_{0\text{-}24h}$	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）
C_{max}	最高血漿中濃度（maximum plasma concentration）
CV	変動係数（coefficient of variation）
CYP	チトクローム P450（cytochrome P450）
PK	薬物動態（pharmacokinetic(s)）
SD	標準偏差（standard deviation）
$t_{1/2}$	血漿中消失半減期（plasma elimination half-life）
t_{max}	最高血漿中濃度到達時間（time to reach the maximum plasma concentration）
WM	原発性マクログロブリン血症（Waldenstrom’s macroglobulinemia）

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

原発性マクログロブリン血症（WM）患者に本剤を投与したときの血漿中イブルチニブ濃度及び血漿中代謝物 PCI-45227 濃度を測定し，イブルチニブの薬物動態を評価した。薬物動態（PK）評価に用いた試験の概要を表 2.7.2-1 に示す。

表 2.7.2-1 薬物動態評価に用いた臨床試験の概要

試験番号/実施地域	内容	被験者数	治験薬，用法，投与期間	試験の状況	薬物動態評価（例数）
PCYC-1127-CA /海外試験	未治療及び再発又は難治性の WM 患者を対象にイブルチニブ又はプラセボとリツキシマブを併用したときの有効性及び安全性を評価する第 III 相，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，多施設共同試験	投与群 A/B: 75/75 投与群 C:31	投与群 A：イブルチニブカプセル（経口）420 mg/日を進行が認められるまで投与。リツキシマブ 375 mg/m²（IV）を週 1 回 4 週投与，3 カ月後に再度リツキシマブを週 1 回 4 週投与。 投与群 B：イブルチニブのプラセボカプセル（経口）を進行が認められるまで投与。リツキシマブ 375 mg/m²（IV）を週 1 回 4 週投与，3 カ月後に再度リツキシマブを週 1 回 4 週投与。 投与群 C（open-label substudy）：イブルチニブカプセル（経口）420 mg/日を進行が認められるまで単独投与。	完了	標準的な薬物動態解析（投与群 A: n=63，投与群 C: n=27）
54179060 WAL2002 /国内試験	未治療及び再発又は難治性の日本人 WM 患者を対象に，イブルチニブとリツキシマブを併用投与したときの有効性及び安全性を評価する第 II 相，非盲検，単群，多施設共同試験	16	イブルチニブカプセル（経口）420 mg/日を進行が認められるまで投与。リツキシマブ 375 mg/m²（IV）を週 1 回 4 週投与，3 カ月後に再度リツキシマブを週 1 回 4 週投与。	実施中（主要解析完了）	標準的な薬物動態解析（n=15）
PCYC-1118E /海外試験	再発又は難治性の WM 患者を対象にイブルチニブ単剤療法の有効性及び安全性を評価する第 II 相，非盲検，単群，多施設共同試験	63	イブルチニブカプセル（経口）420 mg/日を進行が認められるまで投与。	完了	母集団薬物動態解析（n=16）

IV: intravenous

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 PCYC-1127-CA 試験（海外試験）

投与群 A（イブルチニブとリツキシマブとの併用）及び B（プラセボとリツキシマブとの併用）では，投与前と投与 22 日目（4 週目）の投与後 1，2，4，6 時間に PK 検体を採取した。投与群 C（イブルチニブ単独療法）では，投与前と投与 29 日目（5 週目）の投与 1，2，4，6 時間後に PK 検体を採取した。投与群 A 及び C のイブルチニブとその代謝物 PCI-45227 の血漿中濃度を測定した。標準的な薬物動態解析により算出した PK パラメータを表 2.7.2-付録-1 及び表 2.7.2-付録-2 に示す。

投与群 A（リツキシマブとの併用，n=63）におけるイブルチニブの最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）の中央値は 1.98 時間，見かけの血漿中消失半減期（$t_{1/2}$）の平均値は 5.79 時間であった。リツキシマブ併用時の平均最高血漿中濃度（C_{max}）は 121 ng/mL，平均 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}）は 781 ng· h/mL であり，変動係数（CV）は C_{max} で 92.9%，AUC_{last} で 79.7%であった。

投与群 A の PK 評価対象者 63 例のうち 2 例は，PK 検体採取期間中に中程度のチトクローム P450（CYP）3A 阻害薬であるジルチアゼムを投与されていた。ジルチアゼムを投与された 2 例の被験者の C_{max} は 58.4 及び 474 ng/mL，AUC_{last} は 538 及び 3240 ng· h/mL，投与されなかった 61 例の被検者では，平均 C_{max} は 116 ng/mL，平均 AUC_{last} は 743 ng· h/mL であった。

また，AUC_{last} に基づく代謝物未変化体比について，ジルチアゼムを投与しなかった被験者の平均値は 1.77，ジルチアゼムを投与した 2 例の被験者の値は 0.504 及び 0.576 であった。また，ジルチアゼムを投与しなかった被験者の PCI-45227 の C_{max} 及び AUC_{last} の平均値はそれぞれ 96.1 ng/mL 及び 1,098 ng· h/mL，CV の平均値は 59.8%及び 58.5%であった。

投与群 C（単剤療法，n=27）におけるイブルチニブの t_{max} の中央値は 2.00 時間で，見かけの $t_{1/2}$ の平均値は 5.88 時間であった。定常状態の C_{max} は 94.9 ng/mL，AUC_{last} は 620 ng· h/mL であった。CV は C_{max} で 80.2%，AUC_{last} で 68.5%であった。投与群 C の PK 検体採取期間中に中程度又は強い CYP3A 阻害薬を併用した被験者はいなかった。AUC_{last} の平均代謝物未変化体比は 2.03 であった。また，PCI-45227 の CV は C_{max} で 51.9%，AUC_{last} で 60.6%であった。

以上，PK 評価可能な WM 患者において，イブルチニブ 420 mg/日の単剤投与（n=27）又はリツキシマブとの併用投与（n=63）により，イブルチニブは経口投与後速やかに吸収され，t_{max} 中央値は約 2 時間，平均 $t_{1/2}$ は約 6 時間であった。

2.7.2.2.2 54179060WAL2002 試験（国内試験）

投与 22 日目（4 週目）の投与前及び投与後 1，2，4，6 時間に PK 検体を採取し，イブルチニブとその代謝物 PCI-45227 の血漿中濃度を測定した（リツキシマブとの併用）。標準的な薬物動態解析により算出した PK パラメータを表 2.7.2-付録-3 に示す。

PK 解析対象集団（n=15）において，イブルチニブの t_{max} の中央値は 3.62 時間，見かけの $t_{1/2}$ の平均値は 4.65 時間であった。平均 C_{max} は 122 ng/mL，平均 AUC_{last} は 836 ng· h/mL であり，CV は

C_{max} で 122.1%，AUC_{last} で 133.5%であった。AUC_{last} の平均代謝物未変化体比は 3.01 であった。また，PCI-45227 の CV は C_{max} で 65.7%，AUC_{last} で 71.4%であった。

PK 検体採取期間中に中程度以上の CYP3A 阻害薬を併用した被験者はいなかった。

2.7.2.2.3 PCYC-1118E 試験（海外試験）

スパースサンプリングにより得られた血漿中イブルチニブ濃度値（n=16，62 濃度値）を用いて母集団 PK 解析を行った（M5.3.3.5.1）。解析の目的は，B 細胞腫瘍患者の母集団 PK モデルが WM 患者の PK データを適切に記述できるか検討すること及び，WM 患者の PK パラメータを推定することであった。

WM 患者の濃度値は B 細胞腫瘍患者の濃度値と強く重なり合っていた（M5.3.3.5.1 Figure 2，図 2.7.2-付録-1）。B 細胞腫瘍患者を対象に構築した母集団 PK モデルと PK モデルパラメータ値を用いて，WM 患者におけるイブルチニブの個々の曝露量パラメータを経験的ベイズ推定により推定した（M5.3.3.5.1 Appendix 7，表 2.7.2-付録-4）。また，GOF プロット，経験的ベイズ推定値のグラフ表示，及び VPC プロットにより，個々の予測に偏りがないことが示された（M5.3.3.5.1 Figure 3，Figure 4，Figure 5，Figure 6）。個々の観測値と予測値に基づいて算出した Prediction error（PE）の中央値は，事前に設定したカットオフ値である 15%以内であった（M5.3.3.5.1 Table 6）。

以上，PCYC-1118E 試験で得られた WM 患者における PK の特性は，B 細胞腫瘍患者で報告されたものと異なっておらず，B 細胞腫瘍患者を対象に構築した母集団 PK モデルの WM 患者への当てはめは良好であった。

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

PCYC-1127-CA 試験（以下，1127 試験）及び 54179060WAL2002 試験（以下，WAL2002 試験）の標準的な薬物動態解析結果を用いて WM 患者におけるイブルチニブの薬物動態を評価した。

2.7.2.3.1 WM 患者にイブルチニブを投与したときの薬物動態

未治療及び再発又は難治性の WM 患者を対象とした 1127 試験及び WAL2002 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）で本剤を投与したときの曝露量を表 2.7.2-2 に示した。

WAL2002 試験及び 1127 試験で算出された薬物動態パラメータは，リツキシマブの併用有無（1127 試験の投与群 A 及び C），日本人と非日本人（WAL2002 試験及び 1127 試験）によらず類似した値を示した。WM 患者（WAL2002 試験及び 1127 試験）におけるイブルチニブの薬物動態パラメータの値は CLL/SLL 患者（1102 試験）と概ね類似していた。

表 2.7.2-2 WM 患者及び CLL/SLL 患者に 420 mg/日のイブルチニブを投与したときの薬物動態パラメータ

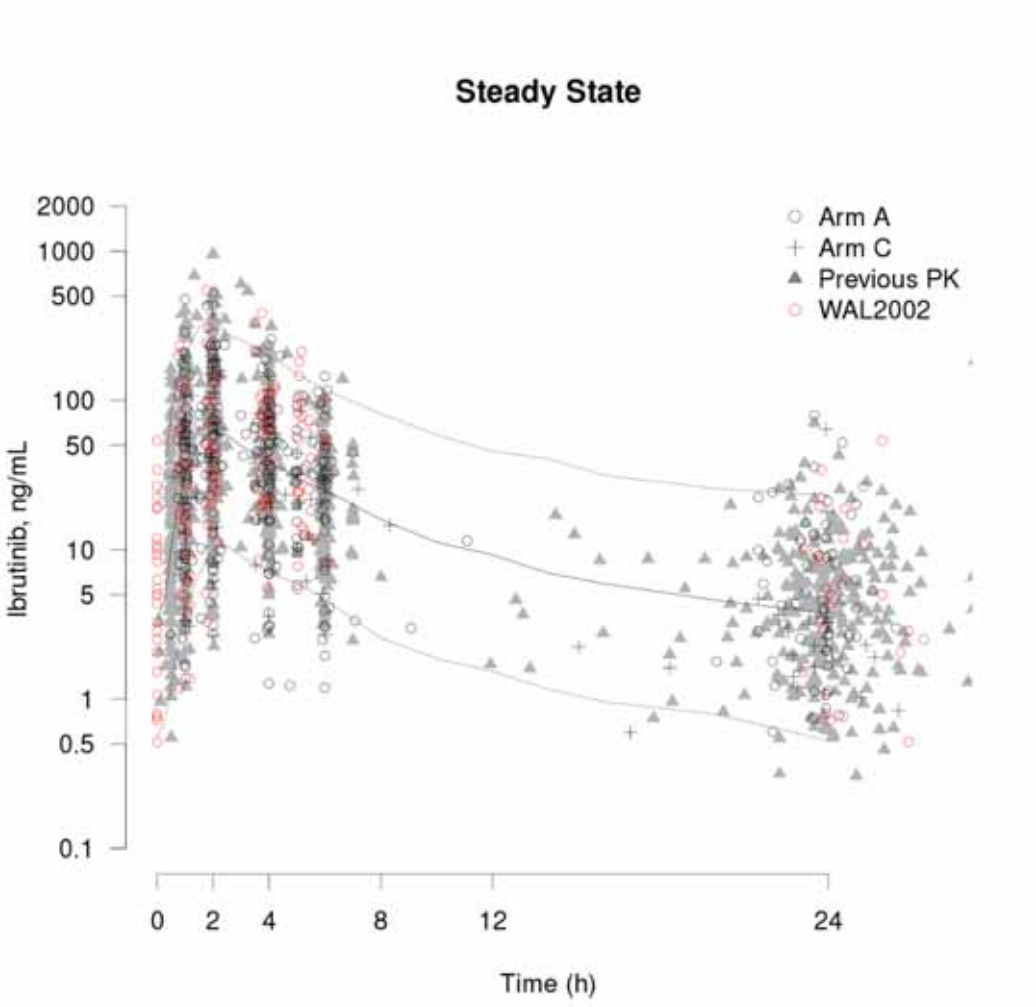
Study 対象	**Treatment**	**C_{max} (ng/mL)**	**t_{max} (h)**	**AUC_{0-24h} (ng·h/mL)**	**Metabolite /Parent Drug Ratio AUC_{0-24h}**
WAL2002	リツキシマブとの併用				
日本人 WM 患者	N	15	15	12	15
	Mean (%CV)	122 (122.1)	-	763 (109.3)	1.78 (48.4)
	Median	67.6	3.62	383	1.60
	Range	5.59 - 547	0.75 - 4.22	217 - 3149	0.834 - 3.74
	Geometric mean	66.8	NA	535	1.61
1127	**投与群 A リツキシマブとの併用**				
WM 患者	N	61	61	59	61
	Mean (%CV)	116 (89.8)	-	744 (72.8)	1.71 (52.7)
	Median	75.4	1.98	684	1.45
	Range	2.61 - 524	0.00 - 6.00	27.2 - 2270	0.504 - 4.61
	Geometric mean	70.4	NA	523	1.50
	投与群 C 単剤療法				
	N	27	27	25	25
	Mean (%CV)	94.9 (80.2)	-	620 (68.5)	2.03 (59.8)
	Median	71.5	2.00	546	1.67
	Range	12.7 - 380	0.580 - 6.00	64.9 - 1800	0.912 - 6.30
	Geometric mean	72.1	2.07	477	1.81
1102	**Relapsed/refractory and Naïve**				
CLL/SLL 患者	N	73	73	71	73
	Mean (SD)	137 (118)	-	732 (521)	2.47 (1.49)
	Median	-	2.00	-	-
	Range	-	0.5 - 7.0	-	-

-: Not reported, SD: standard deviation

1102 試験: 2014 年 11 月 25 日承認申請時 CTD

WAL2002 試験及び 1127 試験で測定された血漿中イブルチニブの濃度を，B 細胞腫瘍患者を対象とした 9 つの臨床試験でイブルチニブを投与した 1202 例の被験者で測定された濃度と重ね合わせて示した。未治療及び再発又は難治性の WM 患者での血漿中未変化体濃度の分布は，B 細胞腫瘍患者と概ね重なっており，臨床上問題となるような大きな差異はないと考えられた。

図 2.7.2-1



再発又は難治性の WM 患者及び B 細胞腫瘍患者における血漿中イブルチニブ濃度

PK=pharmacokinetics.

Continuous line: predicted median; dashed lines: predicted 5th and 95th percentiles

Symbols: observed ibrutinib plasma concentration in WAL2002 (red circle), Study 1127 Treatment Arm A (o) and Treatment Arm C (+); triangles: previously observed ibrutinib plasma concentrations, normalized to a dose of 420 mg.

Previous PK: Adapted from Population PK analysis for studies PCYC-04753, PCYC-1102-CA, PCYC-1104-CA, PCYC-1112-CA, PCYC-1115-CA, PCYC-1117-CA, PCI-32765CLL3001, PCI-32765MCL2001, PCI-32765MCL3001.

2.7.2.3.2 リツキシマブとの薬物間相互作用

1127 試験における投与群 A（リツキシマブとの併用）と投与群 C（単独療法）のイブルチニブ曝露量が類似していることから（2.7.2.3.1），リツキシマブがイブルチニブの薬物動態に影響を与えないことが確認された。低分子であるイブルチニブとモノクローナル抗体であるリツキシマブの消失経路は異なることから，薬物動態学的薬物間相互作用は生じないと考えられる。

2.7.2.3.3 用法・用量設定の根拠

イブルチニブの作用機序であるブルトン型チロシンキナーゼへの結合は，イブルチニブ 420 mg/日の用量で飽和しており，CLL/SLL 患者を対象とした臨床試験で良好なベネフィット・リスクプロファイルが示されていたことから，WM 患者を対象とした臨床試験では，イブルチニブ 420 mg/日の用法・用量を選択した。1127 試験，WAL2002 試験，及び PCYC-1118E 試験において，420 mg/日の用法・用量が，良好な有効性及び安全性をもたらすことが示され（M2.7.3, M2.7.4），WM 患者におけるイブルチニブの曝露量は，同じ 1 日 420 mg の用量を投与された CLL/SLL 患者で観察された曝露量の範囲内であった（M2.7.2.3.1）。さらに，以下の点より，WM 患者において，イブルチニブが内因性民族的要因の影響を受ける可能性は低いと考える。

- B 細胞腫瘍患者を対象とした臨床試験において，日本人と非日本人の薬物動態に差異は認められなかった［2014 年 11 月 25 日承認申請時 CTD M2.7.2.3.1.2，2016 年 3 月 31 日承認申請時 CTD M2.7.2.3.2.6 及び 2017 年 11 月 21 日承認申請時 CTD M2.7.2.3.1］。また，WM 患者を対象とした臨床試験において，日本人と非日本人の薬物動態に差異は認められなかった（M2.7.2.3.1）。
- イブルチニブの消失には主に CYP3A が関与する。人種差又は遺伝子多型による薬物動態への影響が明らかにされている代謝酵素又はトランスポーターはイブルチニブの消失特性に関与しない。
- 母集団薬物動態解析において，体重はイブルチニブの薬物動態に意味のある影響を及ぼさないことが示された［2016 年 3 月 31 日承認申請時 CTD M2.7.2.3.2.3 ］。

以上より，未治療及び再発又は難治性の WM 患者における推奨用量は，イブルチニブ 420 mg/日の用法・用量とした。

Confidential

2.7.2.4 付録

表 2.7.2-付録-1 Steady-state Pharmacokinetic Parameters of Ibrutinib Following Once Daily Oral Administration of 420 mg to Subjects With WM (Study 1127)

Treatment		C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{last} (ng·h/mL)	t_{last} (h)	AUC_{0-24h} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
Arm A Ibrutinib Plus Rituximab	**Overall**						
	N	63	63	61	61	61	25
	Mean (%CV)	121 (92.9)	-	781 (79.7)	23.7 (9.72)	781 (79.6)	5.79 (35.1)
	Median	75.4	1.98	684	24.0	684	5.00
	Range	2.61 - 524	0.00 - 6.00	27.2 - 3240	6.00 - 24.0	27.2 - 3240	3.01 - 10.1
	Geometric mean	72.4	NA	534	23.5	539	5.49
	Without Moderate CYP3A Inhibitor						
	N	61	61	59	59	59	23
	Mean (%CV)	116 (89.8)	-	743 (72.9)	23.7 (9.89)	744 (72.8)	5.84 (36.1)
	Median	75.4	1.98	684	24.0	684	5.00
	Range	2.61 - 524	0.00 - 6.00	27.2 - 2270	6.00 - 24.0	27.2 - 2270	3.01 - 10.1
	Geometric mean	70.4	NA	518	23.4	523	5.52
	With Moderate CYP3A Inhibitor						
	N	2	2	2	2	2	2
	Median	NA	-	NA	NA	NA	NA
	Range	58.4, 474	1.00, 1.98	538, 3240	24.0, 24.0	538, 3240	4.59, 5.89
	Geometric mean	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Arm C Ibrutinib[a]	N	27	27	25	25	25	17
	Mean (%CV)	94.9 (80.2)	-	620 (68.5)	24.0 (0.00)	620 (68.5)	5.88 (32.4)
	Median	71.5	2.00	546	24.0	546	5.51
	Range	12.7 - 380	0.580 - 6.00	64.9 - 1800	24.0 - 24.0	64.9 - 1800	2.89 - 10.4
	Geometric mean	72.1	2.07	477	24.0	477	5.59

NA=not applicable; t_{last}=time of last measurable observed concentration

a No CYP3A inhibitors were used in Treatment Arm C.

表 2.7.2-付録-2 Steady-state Pharmacokinetic Parameters of PCI-45227 Following Once Daily Oral Administration of 420 mg Ibrutinib to Subjects With WM (Study 1127)

Treatment		C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{last} (ng·h/mL)	t_{last} (h)	AUC_{0-24h} (ng·h/mL)	M/P AUC_{0-24h} (Ratio)
Arm A Ibrutinib Plus Rituximab	**Overall**						
	N	63	63	61	61	61	61
	Mean (%CV)	96.1 (60.2)	-	1100 (59.2)	23.7 (10.4)	1101 (59.0)	1.71 (52.7)
	Median	85.4	2.00	938	24.0	938	1.45
	Range	5.97 - 238	0.00 - 6.00	60.6 - 2450	4.75 - 24.0	60.6 - 2450	0.504 - 4.61
	Geometric mean	76.9	NA	861	23.4	870	1.50
	Without Moderate CYP3A Inhibitor						
	N	61	61	59	59	59	59
	Mean (%CV)	96.1 (59.8)	-	1098 (58.5)	23.7 (10.6)	1099 (58.3)	1.75 (50.9)
	Median	85.4	2.00	938	24.0	938	1.48
	Range	5.97 - 238	0.00 - 6.00	60.6 - 2450	4.75 - 24.0	60.6 - 2450	0.521 - 4.61
	Geometric mean	77.2	NA	865	23.4	873	1.55
	With Moderate CYP3A Inhibitor						
	N	2	2	2	2	2	2
	Median	NA	-	NA	NA	NA	NA
	Range	29.4, 164	1.98, 2.00	292, 2010	24.0, 24.0	292, 2010	0.504, 0.576
	Geometric mean	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Arm C Ibrutinib[a]	N	27	27	25	25	25	25
	Mean (%CV)	98.7 (51.9)	-	1160 (60.6)	24.0 (0.00)	1160 (60.6)	2.03 (59.8)
	Median	102	2.08	1100	24.0	1100	1.67
	Range	18.1 - 195	0.920 - 6.00	151 - 3030	24.0 - 24.0	151 - 3030	0.912 - 6.30
	Geometric mean	83.7	2.56	930	24.0	930	1.81

M/P=metabolite-to-parent ratio; NA=not applicable; t_{last}=time of last measurable observed concentration

a No CYP3A inhibitors were used in Treatment Arm C.

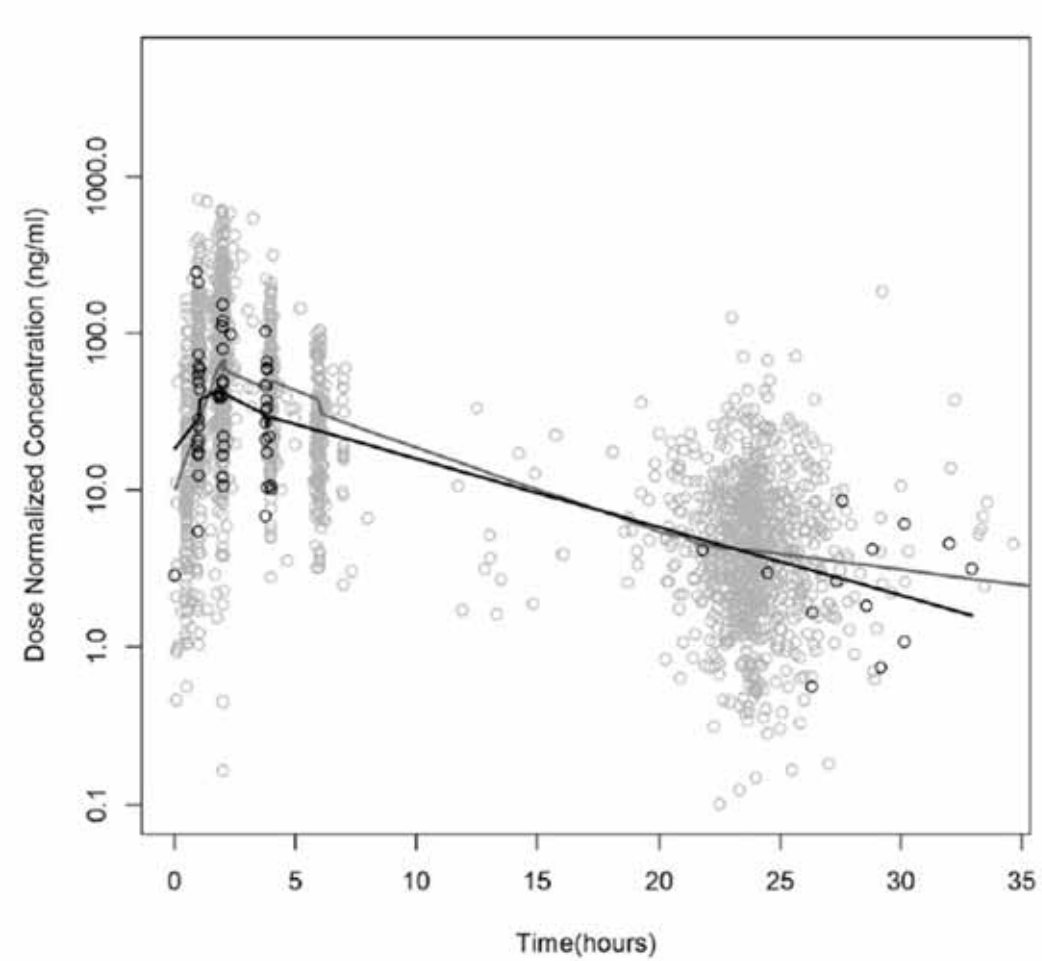
表 2.7.2-付録-3 Summary of Pharmacokinetic Parameters; Pharmacokinetics Evaluable Analysis Set (Study 54179060WAL2002)

Treatment /Week /Day	Analyte		C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	t_{last} (h)	AUC_{0-24h} (ng･h/mL)	AUC_{last} (ng･h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	λ_z (1/h)	Metabolite/Parent Ratio C_{max} (Ratio)	Metabolite/Parent Ratio AUC_{0-24h} (Ratio)	Metabolite/Parent Ratio AUC_{last} (Ratio)
ibrutinib + rituximab /Week4 /Day1												
	Ibrutinib	N	15	15	15	12	15	4	4	15	11	15
		Mean (SD)	122 (149)	-	-	763 (834)	836 (1115)	4.65 (1.21)	0.156 (0.0337)	1.22 (0.946)	1.78 (0.862)	3.01 (3.07)
		Median	67.6	3.62	23.8	383	377	4.20	0.166	1.08	1.60	1.90
		Geometric Mean	66.8	-	-	535	392	4.55	0.152	0.980	1.61	2.07
		CV (%)	122.1	-	-	109.3	133.5	25.9	21.7	77.4	48.4	102.1
		Range	(5.59, 547)	(0.750, 4.22)	(5.03, 26.9)	(217, 3149)	(24.1, 3647)	(3.80, 6.41)	(0.108, 0.182)	(0.218, 3.96)	(0.834, 3.74)	(0.362, 12.4)
	PCI-45227	N	15	15	15	11	15	3	3			
		Mean (SD)	87.2 (57.3)	-	-	1152 (808)	1075 (768)	8.57 (2.70)	0.0863 (0.0265)			
		Median	82.7	3.75	24.1	1007	1008	8.14	0.0852			
		Geometric Mean	70.5	-	-	948	872	8.29	0.0836			
		CV (%)	65.7	-	-	70.2	71.4	31.5	30.7			
		Range	(19.8, 243)	(1.75, 5.03)	(23.1, 27.4)	(231, 3297)	(241, 3411)	(6.11, 11.5)	(0.0605, 0.113)			

λ_z: terminal elimination rate constant; t_{last}=time of last measurable observed concentration

[TPK01.RTF] [PROD/JNJ-54179060/WAL2002/DBR_CSR/RE_CSR/TPK01.SAS] 02DEC2021, 04:51

図 2.7.2-付録-1 Overlay plot of the Ibrutinib PK Data (Repeated dosing) in Study 1118E and in the Previous PK (Study 1118E)



Gray symbols: previous PK assessment; black symbols: Study 1118E data. Lines: smoothers. All data refer to days following Day 1, all dose levels normalized to 420 mg.

Source: M5.3.3.5.1 Figure 2

表 2.7.2-付録-4 LISTING OF INDIVIDUAL STEADY-STATE METRICS OF SYSTEMIC EXPOSURE OF IBRUTINIB IN SUBJECTS WITH WM

(Study 1118E)

ID	PAT	Dose (mg)	AUC_{0-24h} (ng·h/mL)	C_{max} (ng/mL)	C_{24h} (ng/mL)	t_{max} (h)
1	001-003	420	248.07	46.81	2.86	1.75
2	001-004	420	198.04	42.93	1.93	1.50
3	001-005	420	165.30	33.00	1.64	1.50
4	001-006	420	221.95	36.32	3.17	1.75
5	001-008	420	545.33	128.53	5.06	1.50
6	001-009	420	196.73	34.79	1.72	2.25
7	001-012	420	151.48	29.34	1.46	2.00
8	001-017	420	466.79	114.29	4.55	1.50
9	001-018	420	359.26	73.87	4.18	1.50
10	001-019	280	471.32	90.83	5.22	2.00
11	001-020	420	419.91	88.84	3.10	1.50
12	001-021	280	218.34	37.74	2.94	1.75
13	001-027	420	288.96	54.43	3.47	2.00
14	001-029	420	365.80	74.84	4.11	1.50
15	001-037	420	162.44	29.64	1.94	1.50
16	001-049	140	118.01	24.21	1.29	1.50

ID=Unique subject identification number; PAT=Original subject identification number within the study; C_{24h}=steady state trough concentration

Source: M5.3.3.5.1 Appendix 7

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 有効性を評価した各試験のデザイン 6
2.7.3.1.2 有効性の主な評価項目及び解析方法 7
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 12
2.7.3.2.1 海外第 III 相試験（1127 試験） 12
2.7.3.2.2 国内第 II 相試験（WAL2002 試験） 16
2.7.3.2.3 海外第 II 相試験（1118E 試験） 17
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 18
2.7.3.3.1 試験対象集団 18
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 31
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 48
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 50
2.7.3.5 効果の持続，耐薬性 51
2.7.3.6 付録 53

略号一覧表

略号又は略称	名称及び内容
CI	confidence interval（信頼区間）
COVID-19	Coronavirus Disease 2019（新型コロナウイルス感染症）
CR	complete response（完全奏効）
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group performance status（－）
Ibr+R	ibrutinib and rituximab（イブルチニブ及びリツキシマブ）
IPSSWM	International Prognostic Scoring System for Waldenstrom’s Macroglobulinemia（－）
IRC	Independent Review Committee（独立判定委員会）
IRRC	Independent response review committee（独立効果判定委員会）
ITT	Intent-to-Treat（－）
IWWM	International Workshop on Waldenstrom’s Macroglobulinemia（－）
MR	minor response（最小奏効）
Pbo+R	placebo and rituximab（プラセボ及びリツキシマブ）
PFS	progression-free survival（無増悪生存期間）
PR	partial response（部分奏効）
VGPR	very good partial response（最良部分奏効）
WM	Waldenstrom’s Macroglobulinemia（原発性マクログロブリン血症）

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

原発性マクログロブリン血症（WM）の患者に対するイブルチニブの臨床的有効性の評価は，未治療及び再発又は難治性の WM 患者を対象とした海外第 III 相試験（PCYC-1127-CA 試験，以下 1127 試験），未治療及び再発又は難治性の日本人 WM 患者を対象とした国内第 II 相試験（54179060WAL2002 試験，以下 WAL2002 試験）及び再発又は難治性の WM 患者を対象とした海外第 II 相試験（PCYC-1118E 試験，以下 1118E 試験）の 3 試験を用いた。3 試験の臨床試験概要を表 2.7.3-1 に示す。

1127 試験，WAL2002 試験及び 1118E 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。WAL2002 試験では，試験実施中に新型コロナウイルス感染症（COVID-19）パンデミックが発生したが，有効性の評価への明らかな影響はなかった。1127 試験及び 1118E 試験は，COVID-19 パンデミック前に試験が完了していた。

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） 実施地域 試験実施期間 実施状況	試験デザイン	用法・用量	主な有効性評価項目	有効性解析対象 被験者数
PCYC-1127-CA（評価資料） 海外 2014 年 7 月 7 日～ 主要解析データベースロック日： 2017 年 10 月 17 日， 最終解析データベースロック日： 2019 年 12 月 18 日 試験完了	ランダム化パート 未治療及び再発又は難治性の WM 患者を対象に，イブルチニブ及びリツキシマブを併用投与するプラセボ対照，二重盲検，多施設共同，第 III 相試験	・イブルチニブ 420 mg 又はプラセボを 1 日 1 回経口投与 ・リツキシマブ 375 mg/m^2 を，Week 1～4 及び Week 17～20 の Day 1 に 1 週間に 1 回静脈内投与（計 8 回）	主要評価項目：IRC 判定による PFS 副次評価項目：IRC 判定による全奏効率（PR 以上），次治療開始までの期間，ヘモグロビン値の持続的改善，全生存期間 探索的評価項目：奏効持続期間，臨床的奏効率（MR 以上），リンパ節腫大及び脾腫	Ibr+R 群 75 例， Pbo+R 群 75 例
	非盲検サブスタディ 直近のリツキシマブを含む治療に抵抗性を示した WM 患者を対象に，イブルチニブ単剤を投与する非盲検サブスタディ	イブルチニブ 420 mg を 1 日 1 回経口投与	主要評価項目：IRC 判定による PFS 副次評価項目：IRC 判定による全奏効率（PR 以上），次治療開始までの期間，ヘモグロビン値の持続的改善，全生存期間 探索的評価項目：奏効持続期間，臨床的奏効率（MR 以上），リンパ節腫大及び脾腫	31 例
54179060WAL2002（評価資料） 日本 2019 年 9 月 25 日～ 主要解析データカットオフ日： 2021 年 8 月 24 日 試験継続中	未治療及び再発又は難治性の日本人 WM 患者を対象に，イブルチニブ及びリツキシマブを併用投与する非盲検，単群，多施設共同，第 II 相試験	・イブルチニブ 420 mg を 1 日 1 回経口投与 ・リツキシマブ 375 mg/m^2 を，Week 1～4 及び Week 17～20 の Day 1 に 1 週間に 1 回静脈内投与（計 8 回）	主要評価項目：IRC 判定による全奏効率（PR 以上） 副次評価項目：IRC 判定による PFS 探索的評価項目：奏効持続期間，臨床的奏効率（MR 以上），ヘモグロビン値の持続的改善，次治療開始までの期間，全生存期間	16 例

試験番号（資料区分） 実施地域 試験実施期間 実施状況	試験デザイン	用法・用量	主な有効性評価項目	有効性解析対象 被験者数
PCYC-1118E（評価資料） 海外 2012 年 5 月 18 日～ データカットオフ日：2014 年 2 月 28 日 試験完了	再発又は難治性の WM 患者を対象に，イブルチニブを投与する単群，医師主導，多施設共同，第 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：治験担当医師判定による臨床的奏効率（MR 以上） 副次評価項目：全奏効率（PR 以上），奏効持続期間，PFS，全生存期間，ヘモグロビン値の持続的改善 探索的評価項目：リンパ節腫大及び脾腫	63 例

Ibr+R：イブルチニブ及びリツキシマブ，IRC：独立判定委員会，MR：最小奏効，Pbo+R：プラセボ及びリツキシマブ，PFS：無増悪生存期間，PR：部分奏効，WM：原発性マクログロブリン血症

Confidential

2.7.3.1.1 有効性を評価した各試験のデザイン

2.7.3.1.1.1 海外第 III 相試験（1127 試験）

1127 試験は，未治療及び再発又は難治性の WM 患者を対象に，イブルチニブ又はプラセボとリツキシマブ併用投与時の有効性及び安全性を評価する二重盲検，ランダム化，プラセボ対照，第 III 相試験である。また，同試験では，リツキシマブを含む治療に抵抗性を示した WM 患者でのイブルチニブ単剤の安全性及び有効性評価のための非盲検サブスタディも実施した。1127 試験は，2017 年 10 月 17 日データベースロックのデータで主要解析を実施し，2019 年 12 月 18 日データベースロックのデータで最終解析を実施した。ランダム化パートでは，主要解析時に盲検を解除し，プラセボ及びリツキシマブ併用投与群のプラセボ投与を中止した。

<u>ランダム化パート</u>

ランダム化パートの被験者は，未治療及び再発又は難治性の WM 患者で，18 歳以上，Eastern Cooperative Oncology Group performance status（ECOG PS）が 2 以下の患者とし，直近のリツキシマブを含む治療に抵抗性［リツキシマブの最終投与から 12 カ月未満での再発，又はリツキシマブを含む治療で最小奏効（MR）以上の奏効が認められない］を示した患者は除外した。

ECOG PS（0-1，2），International Prognostic Scoring System for WM（IPSSWM）（低リスク，中間リスク，高リスク）及び前治療の数（0，1-2，≧3）を層別化因子として，被験者をイブルチニブ及びリツキシマブ（Ibr+R）群又はプラセボ及びリツキシマブ（Pbo+R）群に 1：1 の比でランダムに割り付けた。

イブルチニブ 420 mg 及びプラセボは，1 日 1 回，疾患進行又は許容できない毒性の発現まで経口投与した。リツキシマブは，375 mg/m^2 を 1 週間に 1 回（Week 1～4 及び Week 17～20 の Day 1 に計 8 回）静脈内投与した。

有効性の主要評価項目は，独立判定委員会（IRC）判定による無増悪生存期間（PFS）であった。主な有効性の副次評価項目は，IRC 判定による全奏効率［部分奏効（PR）以上］，次治療開始までの期間，ヘモグロビン値の持続的改善，全生存期間であった。また，探索的評価項目として，臨床的奏効率（MR 以上），奏効持続期間，脾腫及びリンパ節腫大についても評価した。

<u>非盲検サブスタディ</u>

サブスタディの被験者は，直近のリツキシマブを含む治療に抵抗性（リツキシマブの最終投与から 12 カ月未満での再発，又はリツキシマブを含む治療で MR 以上の奏効が認められない）を示した WM 患者で，18 歳以上，ECOG PS が 2 以下の患者とした。

イブルチニブ 420 mg を 1 日 1 回，疾患進行又は許容できない毒性の発現まで経口投与した。

有効性の主要評価項目は，IRC 判定による PFS であった。主な有効性の副次評価項目は，IRC 判定による全奏効率（PR 以上），次治療開始までの期間，ヘモグロビン値の持続的改善，全生存期間であった。また，探索的評価項目として，臨床的奏効率（MR 以上），奏効持続期間，脾腫及びリンパ節腫大についても評価した。

2.7.3.1.1.2 国内第 II 相試験（WAL2002 試験）

WAL2002 試験は，未治療及び再発又は難治性の日本人 WM 患者を対象に，イブルチニブとリツキシマブ併用投与時の有効性，安全性及び薬物動態を評価する非盲検，単群，多施設共同，第 II 相試験である。

被験者は，未治療及び再発又は難治性の WM 患者で，20 歳以上，ECOG PS が 2 以下の日本人患者とした。

イブルチニブは，420 mg を 1 日 1 回，疾患進行又は許容できない毒性の発現まで経口投与した。リツキシマブは，375 mg/m^2 を 1 週間に 1 回（Week 1～4 及び Week 17～20 の Day 1 に計 8 回）静脈内投与した。

有効性の主要評価項目は，IRC 判定による全奏効率（PR 以上）とした。副次評価項目として PFS，探索的評価項目として奏効持続期間，臨床的奏効率（MR 以上），ヘモグロビン値の持続的改善，次治療開始までの期間，及び全生存期間を評価した。

2.7.3.1.1.3 海外第 II 相試験（1118E 試験）

1118E 試験は，再発又は難治性の WM 患者を対象に，イブルチニブ単剤投与時の安全性及び有効性を評価する，医師主導，単群，多施設共同，第 II 相試験である。

被験者は，再発又は難治性の WM 患者で，18 歳以上，ECOG PS が 2 以下の患者とした。

イブルチニブは，420 mg を 1 日 1 回，疾患進行又は許容できない毒性の発現まで最大 40 サイクル（1 サイクル 4 週間）経口投与した。

有効性の主要評価項目は，治験担当医師判定による臨床的奏効率（MR 以上）であった。主な副次評価項目は，全奏効率（PR 以上），奏効持続期間，PFS，ヘモグロビン値の持続的改善，全生存期間であった。探索的評価項目として，脾腫及びリンパ節腫大を評価した。

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

各試験の奏効評価基準を表 2.7.3-2 に示す。

1127 試験及び WAL2002 試験では，第 6 回 International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia（IWWM）modified consensus criteria［第 6 回 IWWM 評価基準（改訂版）］（Owen 2013）に基づいて奏効を評価した。リンパ節及びリンパ節外病変の進行は，International Working Group for non-Hodgkin’s Lymphoma 基準改訂版（Cheson 2007）の悪性リンパ腫の基準に従って評価し，脾臓の病変はリンパ節病変とみなした。

1118E 試験では，治験担当医師による奏効評価は第 3 回 IWWM で採択された基準（Kimby 2006）を基に治験実施計画書で規定した基準で奏効を評価した。

表 2.7.3-2 奏効評価基準

	1127 試験，WAL2002 試験 [a]	1118E 試験 [b]
完全奏効（CR）	・ 血清 IgM 値正常 ・ 髄外病変の消失（ベースライン時にリンパ節腫大・脾腫がある場合） ・ 骨髄浸潤の所見無し ・ 免疫固定法による IgM モノクローナルタンパクの消失	・ 血清 IgM 値正常 ・ 髄外病変の消失（ベースライン時にリンパ節腫大・脾腫がある場合） ・ 骨髄浸潤の所見無し ・ 免疫固定法による IgM モノクローナルタンパクの消失
最良部分奏効（VGPR）	・ 血清 IgM 値がベースラインより 90%以上低下 ・ 髄外病変の消失（ベースライン時にリンパ節腫大・脾腫がある場合） ・ 新たな臨床所見無し	・ 血清 IgM 値がベースラインより 90%以上低下
部分奏効（PR）	・ 血清 IgM 値がベースラインより 50%以上 90%未満低下 ・ 髄外病変の縮小（ベースライン時にリンパ節腫大・脾腫がある場合） ・ 新たな臨床所見無し	・ 血清 IgM 値がベースラインより 50%以上低下
最小奏効（MR）	・ 血清 IgM 値がベースラインより 25%以上 50%未満低下 ・ 新たな臨床所見無し	・ 血清 IgM 値がベースラインより 25%～49%低下
安定（SD）	・ 血清 IgM 値がベースラインより 25%未満低下又は 25%未満上昇 ・ 髄外病変の進行無し（ベースライン時にリンパ節腫大・脾腫がある場合） ・ 新たな臨床所見無し	・ 血清 IgM 値がベースラインより 25%未満低下又は 25%未満上昇 ・ 髄外病変の進行及び新たな発現無し ・ 新たな臨床所見無し
疾患進行（PD）	・ 血清 IgM 値が最低値から 25%以上上昇 ・ 疾患に伴う新たな臨床所見を有する	・ 血清 IgM 値が最低値から 25%以上上昇 ・ 疾患に伴う新たな臨床所見を有する

IgM：immunogloblin M

a: 1127 試験及び WAL2002 試験では，CR，VGPR，PR 及び MR の評価には，連続する 2 時点の評価を必要とした。

b: 1118E 試験では，CR，VGPR，PR 及び MR の評価には，治験担当医師判定では 1 時点，独立効果判定委員会（IRRC）の判定には連続する 2 時点の IgM 値の評価を必要とした。

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 2.7.3-3 に示す。

1127 試験の主たる有効性の解析対象集団は，ランダム化パートでは intent-to-treat（ITT）集団，サブスタディでは全投与集団とした。WAL2002 試験では，主要評価項目の解析対象集団は奏効評価可能集団とし，副次評価項目の解析対象集団は，全投与集団とした。1118E 試験では全投与集団を主たる有効性の解析対象集団とした。

表 2.7.3-3 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
1127 試験，第 III 相（ランダム化パート）	ITT 集団（Ibr+R 群 75 例，Pbo+R 群 75 例，計 150 例）	ランダム化された全被験者
1127 試験，第 III 相（非盲検サブスタディ）	全投与集団（31 例）	イブルチニブを 1 回以上投与された全被験者
WAL2002 試験，第 II 相	主要評価項目：奏効評価可能集団（16 例）	ベースライン時に測定可能病変を有し，イブルチニブを 1 回以上投与され，ベースライン後の適切な有効性評価が 1 つ以上ある全被験者
	副次評価項目：全投与集団（16 例）	イブルチニブを 1 回以上投与された全被験者
1118E 試験，第 II 相	全投与集団（63 例）	イブルチニブを 1 回以上投与された全被験者

Ibr+R：イブルチニブ及びリツキシマブ，ITT：intent-to-treat，Pbo+R：プラセボ及びリツキシマブ

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，PFS，全奏効率（PR 以上），奏効持続期間，次治療開始までの期間，ヘモグロビン値の持続的改善，臨床的奏効率（MR 以上），全生存期間，脾腫及びリンパ節腫大の結果を提示した。各評価項目の定義及び解析方法を表 2.7.3-4 に示す。解析方法の詳細は，各試験の統計解析計画書に記載した。

表 2.7.3-4 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
PFS	1127 試験ランダム化パートではランダム化された日から，1127 試験サブスタディ，WAL2002 試験及び 1118E 試験では治験薬の最初の投与日から，疾患進行又は死亡（理由は問わない）が確認された日（又は打切り日）のいずれか早い日までの期間。疾患進行又は死亡の前に，抗腫瘍治療を使った後治療の有無は問わない。	1127 試験ランダム化パートでは，層別化 log-rank 検定により，Ibr+R 群と Pbo+R 群の PFS を比較した。Cox 回帰モデルに基づき，ハザード比及びその 95%CI を算出した。PFS の分布を Kaplan-Meier 法で推定した。 1127 試験サブスタディ，WAL2002 試験及び 1118E 試験では，PFS の分布を Kaplan-Meier 法で推定した。
全奏効率（PR 以上）	後治療としての抗腫瘍治療の開始前に，最良総合効果が CR，VGPR 又は PR であった被験者の割合。	1127 試験ランダム化パートでは，Cochran-Mantel-Haenszel カイ二乗検定により，Ibr+R 群と Pbo+R 群の全奏効率を比較した。全奏効率の群間比及びその 95%CI を算出した。 1127 試験サブスタディ，WAL2002 試験及び 1118E 試験では，全奏効率を算出し，二項分布に基づく正確な方法でその 95%CI を算出した。 WAL2002 試験では，全奏効率の閾値を 32%と設定し，95%CI の下限値が閾値を超えた場合に，試験の成功基準を達成するとした。

評価項目	定義	解析方法
奏効持続期間	奏効が認められた被験者において，最初の奏効が認められた日から，疾患進行又は死亡（理由は問わない）が確認された日（又は打切り日）のいずれか早い日までの期間。	奏効持続期間の分布を Kaplan-Meier 法で推定した。
次治療開始までの期間	1127 試験ランダム化パートではランダム化された日から，1127 試験サブスタディ及び WAL2002 試験では治験薬の最初の投与日から，WM の後治療を開始した日までの期間。後治療を実施しなかった被験者は最終来院日で打切りとした。 1118E 試験では，次治療開始までの期間は評価していない。	1127 試験ランダム化パートでは，層別化 log-rank 検定により，Ibr+R 群と Pbo+R 群の次治療開始までの期間を比較した。Cox 回帰モデルに基づき，ハザード比及びその 95%CI を算出した。次治療開始までの期間の分布を Kaplan-Meier 法で推定した。 1127 試験サブスタディ及び WAL2002 試験では，次治療開始までの期間の分布を Kaplan-Meier 法で推定した。
ヘモグロビン値の持続的改善	後治療としての抗腫瘍治療の開始以前に，ヘモグロビン値の持続的改善が認められた被験者の割合。ヘモグロビン値の改善は，「ベースライン時の値にかかわらず，ベースラインから 20 g/L 以上の増加」，又は「ベースライン時に 110 g/L 以下であった場合は 5 g/L 以上増加し 110 g/L より高くなった場合」と定義した。また，持続的改善は，「輸血又は成長因子の投与無しで 56 日（8 週間）以上改善が持続した場合」と定義した。	1127 試験ランダム化パートでは，カイ二乗検定により，Ibr+R 群と Pbo+R 群でヘモグロビン値の持続的改善が認められた被験者の割合を比較した。ヘモグロビン値の持続的改善が認められた被験者の割合の群間比及びその 95%CI を算出した。 1127 試験サブスタディ及び WAL2002 試験では，ヘモグロビン値の持続的改善が認められた被験者の割合を算出し，二項分布に基づく正確な方法でその 95%CI を算出した。 1118E 試験では，ヘモグロビン値の持続的改善が認められた被験者の割合を算出した。
臨床的奏効率（MR 以上）	後治療としての抗腫瘍治療の開始前に，最良総合効果が CR，VGPR，PR 又は MR であった被験者の割合。	1127 試験ランダム化パートでは，Cochran-Mantel-Haenszel カイ二乗検定により，Ibr+R 群と Pbo+R 群で臨床的奏効率を比較した。臨床的奏効率の群間比及びその 95%CI を算出した。 1127 試験サブスタディ，WAL2002 試験及び 1118E 試験では，臨床的奏効率を算出し，二項分布に基づく正確な方法でその 95%CI を算出した。 1118E 試験では，臨床的奏効率の閾値を 32%と設定し，95%CI の下限値が閾値を超えた場合に，試験の成功基準を達成するとした。

評価項目	定義	解析方法
全生存期間	1127 試験ランダム化パートではランダム化された日から，1127 試験サブスタディ，WAL2002 試験及び 1118E 試験では治験薬の最初の投与日から，死亡（理由は問わない）が確認された日（又は打切り日）までの期間。	1127 試験ランダム化パートでは，非層別化 log-rank 検定により，Ibr+R 群と Pbo+R 群の全生存期間を比較した。Cox 回帰モデルに基づき，ハザード比及びその 95%CI を算出した。全生存期間の分布を Kaplan-Meier 法で推定した。 1127 試験サブスタディ，WAL2002 試験及び 1118E 試験では，全生存期間の分布を Kaplan-Meier 法で推定した。
脾腫及びリンパ節腫大の評価	1127 試験では，対象リンパ節の二方向積和，脾臓の長さ及び体積。 1118E 試験では，対象リンパ節の二方向積和，脾臓の長さ，体積，増加率。 WAL2002 試験では，脾臓及びリンパ節の大きさの要約は行わなかった。	各測定値の記述統計量を算出した。 1118E 試験では，IRRC 判定によるリンパ節腫大及び脾腫の評価を要約した。

CI：信頼区間，CR：完全奏効，Ibr+R：イブルチニブ及びリツキシマブ，IRRC：独立効果判定委員会，MR：最小奏効，Pbo+R：プラセボ及びリツキシマブ，PFS：無増悪生存期間，PR：部分奏効，VGPR：最良部分奏効，WM：原発性マクログロブリン血症

2.7.3.1.2.4 被験者数の設定

(1) 海外第 III 試験（1127 試験）

<u>ランダム化パート</u>

1127 試験ランダム化パートの主要目的は，リツキシマブにイブルチニブを上乗せしたときの治療効果を PFS により評価することであった。有意水準両側 0.05 で，log-rank 検定に基づく比較を行う際に，80%以上の検出力を有する被験者数を算出した。PFS のハザード比を 0.5（Pbo+R 群の PFS 中央値：15 カ月，Ibr+R 群の PFS 中央値：30 カ月）と仮定し，1 回の中間解析を計画した。中間解析は O'Brien-Fleming 境界を与える alpha spending function を用いて 70%の情報（50 PFS イベント）が集積された時点で行うこととした。約 12 例／月を組み入れると仮定し，最初の被験者のランダム化から約 27 カ月で必要イベント数である 71 件のイベントを観察するためには，約 150 例（各群約 75 例）が必要となるため，目標症例数を 150 例（各群 75 例）とした。

<u>非盲検サブスタディ</u>

サブスタディの被験者数は，統計学的な計算に基づいた被験者数は設定せず，30 例を組み入れる計画とした。

(2) 国内第 II 相試験（WAL2002 試験）

WAL2002 試験の被験者数は，1127 試験の全奏効率（Ibr+R 群 72%，Pbo+R 群 32%）に基づき設定した。全奏効率の閾値を 32%とし，正確な両側 95%信頼区間（CI）の下限値が閾値を超えた場合に試験の成功基準を達成するとした。全奏効率の期待値を 72%とし，試験の成功基準を満たすことを 80%の検出力で示すために必要な被験者数として，目標症例数を 14 例とした。

(3) 海外第 II 相試験（1118E 試験）

1118E 試験では，臨床的奏効率の閾値を 32%とし，正確な両側 95%CI の下限値が閾値を超えた場合に試験の主要目的を達成するとした。試験の主要目的を達成することを 80%の検出力で示すために必要な被験者数として，目標症例数を 60 例とした。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1 海外第 III 相試験（1127 試験）

(1) 被験者内訳及び背景

1) ランダム化パート

各群に 75 例（計 150 例）の被験者が割り付けられ，全被験者が治験薬を投与された。主要解析時点では，全体で 11.3%（17 例）の被験者が試験を中止していた。主な試験中止の理由は，Ibr+R 群で死亡及び被験者による同意撤回（各 4.0%，3 例），Pbo+R 群で死亡（8.0%，6 例）及び被験者による同意撤回（5.3%，4 例）であった。最終解析時点では，全ての被験者が試験を中止していた。主な試験中止の理由は，Ibr+R 群で治験依頼者による試験終了（81.3%，61 例），死亡（9.3%，7 例），及び被験者による同意撤回（8.0%，6 例），Pbo+R 群で治験依頼者による試験終了（74.7%，56 例），死亡（13.3%，10 例），及び被験者による同意撤回（8.0%，6 例）であった。観察期間の中央値（範囲）は，主要解析時点で 26.5 カ月（0.5+～38.9 カ月，+：打切り例），最終解析時点では 49.7 カ月（0.5+～62.9 カ月，+：打切り例）であった。

全被験者の年齢の中央値（範囲）は，69.0 歳（36～89 歳）で，65 歳以上は 61.3%（92 例）であった。男性の割合は 66.0%（99 例），白人の割合は 78.7%（118 例）であった。WM に対して既治療の被験者は 54.7%（82 例）で，45.3%（68 例）が未治療の被験者であった。IPSSWM では，中間リスクの被験者が 40.7%（61 例），高リスクの被験者が 38.0%（57 例）であった。

2) 非盲検サブスタディ

リツキシマブを含む治療に抵抗性を示した被験者 31 例をサブスタディに組み入れ，イブルチニブを単剤投与した。主要解析時点で，16.1%（5 例）の被験者が試験を中止していた。試験中止の理由はいずれも死亡であった。最終解析時点で，全ての被験者が試験を終了していた。主な試験中止の理由は，治験依頼者による試験終了（67.7%，21 例）及び死亡（25.8%，8 例）であった。観察期間の中央値（範囲）は，主要解析時点で 34.4 カ月（8.6+～37.7 カ月，+：打切り例），最終解析時点では 57.9 カ月（8.6+～61.1 カ月，+：打切り例）であった。

被験者の年齢の中央値（範囲）は，67.0 歳（47～90 歳）で，65 歳以上は 54.8%（17 例）であった。男性の割合は 64.5%（20 例），白人の割合は 83.9%（26 例）であった。WM の前治療レジメン数の中央値（範囲）は，4（1～7）であった。IPSSWM では，中間リスクの被験者が 35.5%（11 例），高リスクの被験者が 41.9%（13 例）であった。

(2) 有効性の結果

1) ランダム化パート

a) 主要解析

① 主要評価項目：PFS

- Ibr+R 群の疾患進行又は死亡のリスクは，Pbo+R 群と比較して 80%低下し，統計学的に有意な改善が認められた（ハザード比：0.202，95%CI：0.107～0.380，p<0.0001）。
- IRC 判定による PFS の中央値は，Ibr+R 群では到達せず，Pbo+R 群では 20.3 カ月であった。IRC 判定による PFS 率は，18 カ月時点では Ibr+R 群 84.5%及び Pbo+R 群 50.8%，30 カ月時点では Ibr+R 群 81.6%及び Pbo+R 群 27.5%であった。
- 治験担当医師判定による PFS の結果（ハザード比：0.218，95%CI：0.118～0.404）は，IRC 判定による結果と一貫していた。
- 事前に規定した部分集団のいずれも，Pbo+R 群と比較して Ibr+R 群でより良好な PFS が示された。未治療・既治療別の PFS のハザード比は，未治療の被験者で 0.337（95%CI：0.120～0.948）及び既治療の被験者で 0.165（95%CI：0.075～0.363）であった。

② 副次評価項目

- IRC 判定による全奏効率（PR 以上）は，Ibr+R 群（72.0%）で Pbo+R 群（32.0%）より有意に高かった（p<0.0001）。治験担当医師判定による全奏効率の結果も同様であった。未治療・既治療別での全奏効率は，未治療の被験者で Ibr+R 群 70.6%及び Pbo+R 群 47.1%，既治療の被験者で Ibr+R 群 73.2%及び Pbo+R 群 19.5%であった。
- 次治療開始までの期間は，Ibr+R 群で Pbo+R 群より良好な結果が得られ，有意な延長が認められた（ハザード比：0.096，95%CI：0.040～0.227，p<0.0001）。
- ヘモグロビン値の持続的改善を示した被験者の割合は，Ibr+R 群（73.3%）で Pbo+R 群（41.3%）と比較して有意に高かった（p<0.0001）。
- 全生存期間は，Ibr+R 群と Pbo+R 群のいずれも中央値に到達しなかった（ハザード比：0.616，95%CI：0.174～2.186）。30 カ月時点での全生存率は，Ibr+R 群で 93.7%，Pbo+R 群で 91.9%であった。

③ 探索的評価項目

- IRC 判定で PR 以上の奏効を認めた被験者の奏効持続期間の中央値は，Ibr+R 群では到達せず，Pbo+R 群では 21.2 カ月であった。24 カ月時点の奏効持続率は，Ibr+R 群で 92.2%，Pbo+R 群で 40.8%であった。
- IRC 判定による臨床的奏効率（MR 以上）は，Ibr+R 群で 92.0%及び Pbo+R 群で 46.7%であった。

b) 最終解析

① 主要評価項目：PFS

- Ibr+R 群の疾患進行又は死亡のリスクは，Pbo+R 群と比較して 75.0%低下した（ハザード比：0.250，95%CI：0.148～0.420）。
- IRC 判定による PFS の中央値は，Ibr+R 群では到達せず，Pbo+R 群では 20.3 カ月であった。IRC 判定による PFS 率は，54 カ月時点で Ibr+R 群では 68.0%，Pbo+R 群では 25.3%であった。イブルチニブの上乗せによる PFS へのベネフィット（ハザード比）は主要解析と同様の傾向を維持していた。
- 治験担当医師判定による PFS の結果（ハザード比：0.208，95%CI：0.121～0.359）も主要解析と同様の傾向を維持していた。
- 事前に規定した部分集団のいずれも，Pbo+R 群と比較して Ibr+R 群でより良好な PFS が示された。未治療・既治療別の PFS のハザード比は，未治療の被験者で 0.315（95%CI：0.142～0.695）及び既治療の被験者で 0.222（95%CI：0.114～0.433）であった。

② 副次評価項目

- IRC 判定による全奏効率（PR 以上）は，Ibr+R 群（76.0%）で Pbo+R 群（30.7%）より高かった。治験担当医師判定による全奏効率の結果も同様であった。未治療・既治療別での全奏効率は，Ibr+R 群では既治療の被験者で 75.6%及び未治療の被験者で 76.5%，Pbo+R 群では既治療の被験者で 22.0%及び未治療の被験者で 41.2%であった。
- 次治療開始までの期間のハザード比は，0.102（95%CI：0.049～0.212）であった。
- ヘモグロビン値の持続的改善を示した被験者の割合は，Ibr+R 群で 77.3%及び Pbo+R 群で 42.7%であった（群間比：1.813，95%CI：1.357～2.421）。
- 全生存期間は，Ibr+R 群と Pbo+R 群のいずれも中央値に到達しなかった（ハザード比：0.808，95%CI：0.328～1.990）。54 カ月時点での全生存率は，Ibr+R 群で 86.4%，Pbo+R 群で 84.2%であった。

③ 探索的評価項目

- IRC 判定で PR 以上の奏効を認めた被験者の奏効持続期間は，Ibr+R 群及び Pbo+R 群のいずれも中央値に到達しなかった。48 カ月時点の奏効持続率は，Ibr+R 群で 76.9%，Pbo+R 群で 50.1%であった。
- IRC 判定による臨床的奏効率（MR 以上）は，Ibr+R 群で 92.0%及び Pbo+R 群で 44.0%であった。

2) 非盲検サブスタディ

a) 主要解析

① 主要評価項目：PFS

・ IRC 判定による PFS は中央値に到達せず，30 カ月時点での PFS 率は 57.5%であった。治験担当医師判定による PFS も中央値に到達せず，30 カ月時点での PFS 率は 64.4%であった。

② 副次評価項目

・ 主要解析時点で，IRC 判定による全奏効率（PR 以上）は 71.0%であった。治験担当医師判定による全奏効率も同程度であった。

・ 次治療開始までの期間は中央値に到達せず，30 カ月時点で次治療を開始していない被験者の割合は 82.9%であった。

・ ヘモグロビン値の持続的改善を示した被験者の割合は 71.0%であった。

・ 全生存期間は中央値に到達せず，30 カ月時点での全生存率は 90.3%であった。

③ 探索的評価項目

・ IRC 判定で PR 以上の奏効を認めた被験者の奏効持続期間は中央値に到達せず，30 カ月時点の奏効持続率は 61.6%であった。

・ IRC 判定による臨床的奏効率（MR 以上）は，87.1%であった。

b) 最終解析

① 主要評価項目：PFS

・ IRC 判定による PFS の中央値は 38.7 カ月であり，60 カ月時点での PFS 率は 39.7%であった。治験担当医師判定による PFS は中央値に到達せず，60 カ月時点での PFS 率は 50.1%であった。

② 副次評価項目

・ IRC 判定及び治験担当医師判定による全奏効率（PR 以上）はいずれも 77.4%であった。

・ 次治療開始までの期間は中央値に到達せず，60 カ月時点で次治療を開始していない被験者の割合は 64.6%であった。

・ ヘモグロビン値の持続的改善を示した被験者の割合は 71.0%であった。

・ 全生存期間は中央値に到達せず，60 カ月時点での全生存率は 73.4%であった。

③ 探索的評価項目

- IRC 判定で PR 以上の奏効を認めた被験者の奏効持続期間は 33.0 カ月であり，60 カ月時点の奏効持続率は 39.6%であった。
- IRC 判定による臨床的奏効率（MR 以上）は，87.1%であった。

2.7.3.2.2 国内第 II 相試験（WAL2002 試験）

(1) 被験者内訳及び背景

未治療及び再発又は難治性の日本人 WM 患者 16 例に，イブルチニブ及びリツキシマブを併用投与した。データカットオフ時点で， 2 例が試験を中止しており，中止理由は，追跡調査不可及び被験者による同意撤回のためが各 1 例であった。観察期間の中央値（範囲）は，18.3 カ月（5.5～22.3 カ月）であった。

被験者の年齢の中央値（範囲）は，68.0 歳（39～84 歳）で，65 歳超は 68.8%（11 例）であった。男性被験者は 75.0%（12 例），女性被験者は 25.0%（4 例）であった。WM に対して既治療の被験者は 50.0%（8 例）であり，WM の前治療レジメン数が 1～2 レジメンであった被験者の割合は 43.8%（7 例），3 レジメン以上であった被験者の割合は 6.3%（1 例）であった。未治療の被験者は 50.0%（8 例）であった。IPSSWM では，中間リスクの被験者が 25.0%（4 例）及び高リスクの被験者が 50.0%（8 例）であった。

(2) 有効性の結果

<u>主要評価項目</u>

- IRC 判定による全奏効率（PR 以上）は，87.5%（95%CI：61.7%～98.4%）であった。95%CI の下限が事前に設定した閾値の 32%を超えたため（片側 $p<0.0001$），WAL2002 試験の主要目的及び成功基準を満たした。PR 以上の奏効を示した被験者の最良総合効果は，完全奏効（CR）が 0%，最良部分奏効（VGPR）が 18.8%，PR が 68.8%であった。
- 未治療・既治療別の全奏効率は，いずれも 87.5%であった。

<u>副次評価項目</u>

- IRC 判定による PFS は中央値に到達せず，18 カ月時点の PFS 率は 86.0%であった。

<u>探索的評価項目</u>

- IRC 判定で PR 以上の奏効を認めた被験者の奏効持続期間はデータカットオフ時点では中央値に到達せず，12 カ月時点での奏効持続率は 92.0%であった。
- IRC 判定による臨床的奏効率（MR 以上）は，93.8%であった。
- 次治療開始までの期間は中央値に到達せず，18 カ月時点で次治療を開始していない被験者の割合は 92.0%であった。

・ ヘモグロビン値の持続的改善を示した被験者の割合は 68.8%であった。

・ データカットオフ時点で，死亡した被験者は認められず，全生存期間は中央値に到達しなかった。

2.7.3.2.3 海外第 II 相試験（1118E 試験）

(1) 被験者内訳及び背景

既治療の WM 患者 64 例を試験に組み入れ，63 例にイブルチニブを投与した。データカットオフ時点で，12.7%（8 例）の被験者が試験を中止していた。主な試験中止の理由は，新規全身治療の開始 11.1%（7 例），死亡 1.6%（1 例）であった。観察期間の中央値（範囲）は，14.8 カ月（3.5～21.1 カ月）であった。

被験者の年齢の中央値（範囲）は 63 歳（44～86 歳）で，65 歳以上の割合は 49.2%であった。男性被験者の割合は 76.2%（48 例），白人被験者の割合は 95.2%（60 例）であった。WM の前治療レジメン数の中央値（範囲）は，2（1～11）であった。IPSSWM では，中間リスクの被験者が 42.9%（27 例），高リスクの被験者が 33.3%（21 例）であった。

(2) 有効性の結果

<u>主要評価項目</u>

・ 治験担当医師判定による臨床的奏効率（MR 以上）は，87.3%（95%CI：76.5%～94.4%）であった。95%CI の下限が事前に設定した閾値の 32%を超えたため（片側 p<0.0001），1118E 試験の主要目的及び成功基準を満たした。独立効果判定委員会（IRRC）判定による臨床的奏効率は 82.5%で，治験担当医師判定による臨床的奏効率との一致率は 95.2%であった。

・ 臨床的奏効率（MR 以上）は，いずれの部分集団でもおおむね一貫していた。

<u>副次評価項目</u>

・ 治験担当医師判定による全奏効率（PR 以上）は，69.8%（95%CI：57.0%～80.8%）であった。IRRC 判定による全奏効率は 61.9%で，治験担当医師判定による臨床的奏効率との一致率は 92.1%であった。

・ データカットオフ時点では，IRRC 判定による PFS は，中央値に到達しなかった。18 カ月時点での PFS 率は，79.5%であった。

・ IRRC 判定で PR 以上の奏効を認めた被験者での奏効持続期間はデータカットオフ時点では中央値に到達せず，18 カ月時点での奏効持続率は 86.7%であった。

・ ヘモグロビン値の持続的改善を示した被験者の割合は 58.7%であった。

・ データカットオフ時点で，全生存期間は中央値に到達しなかった。18 カ月時点での全生存率は，92.7%であった。

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) 1127 試験ランダム化パート（併用療法，海外試験）

1127 試験ランダム化パートの被験者内訳を表 2.7.3-5 に示す。

主要解析時点では，全体（150 例）で 45.3%（68 例）の被験者がイブルチニブ又はプラセボの投与を中止していた。最も多い投与中止の理由は，いずれの群も疾患進行で，Ibr+R 群（75 例）で 7 例（9.3%），Pbo+R 群（75 例）で 33 例（44.0%）であった。最終解析時点では，全ての被験者がイブルチニブ又はプラセボの投与を中止していた。最も多い投与中止の理由は，Ibr+R 群で治験依頼者による試験終了（47 例，62.7%），Pbo+R 群で疾患進行（34 例，45.3%）であった。

観察期間の中央値（範囲）は，主要解析時点では Ibr+R 群 26.7 カ月（4.6～38.9 カ月）及び Pbo+R 群 26.0 カ月（0.5+～37.3 カ月，+：打切り例），最終解析時点では Ibr+R 群 49.8 カ月（4.6～62.9 カ月）及び Pbo+R 群 49.5 カ月（0.5+～59.8 カ月）であった（5.3.5.1.1-1 CSR Table 14.1.1.4 及び 5.3.5.1.1-2 CSR Table 14.1.1.4）。

表 2.7.3-5 被験者内訳（1127 試験ランダム化パート，ITT 集団）

	Primary Analysis (Cumulatively up to 17 October 2017)			Final Analysis (Cumulatively up to 18 December 2019)		
	Ibr+R (N=75) n (%)	Pbo+R (N=75) n (%)	Total (N=150) n (%)	Ibr+R (N=75) n (%)	Pbo+R (N=75) n (%)	Total (N=150) n (%)
Disposition of Study Treatment Phase						
Ibrutinib/placebo disposition						
Did not receive study drug	0	0	0	0	0	0
Discontinued	19 (25.3)	49 (65.3)	68 (45.3)	75 (100.0)	75 (100.0)	150 (100.0)
Ongoing[a]	56 (74.7)	26 (34.7)	82 (54.7)	0	0	0
Primary reason for discontinuation of ibrutinib/placebo						
Progressive disease	7 (9.3)	33 (44.0)	40 (26.7)	7 (9.3)	34 (45.3)	41 (27.3)
Adverse event	4 (5.3)	3 (4.0)	7 (4.7)	8 (10.7)	5 (6.7)	13 (8.7)
Withdrawal by subject	6 (8.0)	7 (9.3)	13 (8.7)	10 (13.3)	7 (9.3)	17 (11.3)
Investigator decision	2 (2.7)	6 (8.0)	8 (5.3)	3 (4.0)	29 (38.7)	32 (21.3)
Study closure by Sponsor	NA	NA	NA	47 (62.7)	0	47 (31.3)
Rituximab disposition						
Did not receive rituximab	0	0	0	0	0	0
Discontinued	5 (6.7)	22 (29.3)	27 (18.0)	5 (6.7)	22 (29.3)	27 (18.0)
Completed[b]	70 (93.3)	53 (70.7)	123 (82.0)	70 (93.3)	53 (70.7)	123 (82.0)
Ongoing[a]	0	0	0	0	0	0
Primary reason for discontinuation of rituximab						
Progressive disease	0	6 (8.0)	6 (4.0)	0	6 (8.0)	6 (4.0)
Adverse event	2 (2.7)	9 (12.0)	11 (7.3)	2 (2.7)	10 (13.3)	12 (8.0)
Withdrawal by subject	3 (4.0)	4 (5.3)	7 (4.7)	3 (4.0)	4 (5.3)	7 (4.7)
Investigator decision	0	3 (4.0)	3 (2.0)	0	2 (2.7)	2 (1.3)

	Primary Analysis (Cumulatively up to 17 October 2017)			Final Analysis (Cumulatively up to 18 December 2019)		
	Ibr+R (N=75) n (%)	Pbo+R (N=75) n (%)	Total (N=150) n (%)	Ibr+R (N=75) n (%)	Pbo+R (N=75) n (%)	Total (N=150) n (%)
Study closure by Sponsor	NA	NA	NA	0	0	0
Disposition of Follow-up Phase						
Subject status						
In treatment phase	56 (74.7)	26 (34.7)	82 (54.7)	0	0	0
In follow-up[c]	13 (17.3)	38 (50.7)	51 (34.0)	0	0	0
Off study	6 (8.0)	11 (14.7)	17 (11.3)	75 (100.0)	75 (100.0)	150 (100.0)
Crossover to ibrutinib		30 (40.0)			35 (46.7)	
Primary reason for discontinuation of study						
Death	3 (4.0)	6 (8.0)	9 (6.0)	7 (9.3)	10 (13.3)	17 (11.3)
Lost to follow-up	0	1 (1.3)	1 (0.7)	1 (1.3)	3 (4.0)	4 (2.7)
Study closure by Sponsor	NA	NA	NA	61 (81.3)	56 (74.7)	117 (78.0)
Withdrawal of consent	3 (4.0)	4 (5.3)	7 (4.7)	6 (8.0)	6 (8.0)	12 (8.0)
Other	NA	NA	NA	0	0	0

Ibr+R: ibrutinib and rituximab; ITT: Intent-to-Treat; Pbo+R: placebo and rituximab; NA: not applicable

[a] Subjects who received study treatment and had no treatment discontinuation information in the database are included in this category.

[b] Subject completed protocol specified treatment regimen.

[c] For Pbo+R arm, this category includes subjects who were randomized to Pbo+R, discontinued placebo and rituximab treatment, and had not exited the study.

(2) WAL2002 試験（併用療法，国内試験）

WAL2002 試験の被験者内訳を表 2.7.3-6 に示す。

データカットオフ時点で，全投与集団 16 例中 4 例（25.0%）がイブルチニブ投与を中止していた。投与中止の理由は，被験者希望による治験治療の中止が 2 例（12.5%），疾患進行及びその他（転居）が各 1 例（6.3%）であった。観察期間の中央値（範囲）は，18.3 カ月（5.5～22.3 カ月）であった（5.3.5.2.1 CSR TSIEX01）。

表 2.7.3-6 被験者内訳（WAL2002 試験，全投与集団）

	Ibr+R
Analysis set: All treated analysis set	16
Disposition of treatment phase	
Ibrutinib disposition	
Ongoing	12 (75.0%)
Discontinued study treatment	4 (25.0%)
Reason for discontinuation	
Progressive Disease	1 (6.3%)
Subject Refused Further Study Treatment	2 (12.5%)
Other	1 (6.3%)
Rituximab disposition	
Completed study treatment	16 (100.0%)
Ongoing	0
Discontinued study treatment	0

Note: Percent is calculated using all treated analysis set as the denominator.

[TSIDS03.RTF] [PROD/JNJ-54179060/WAL2002/DBR_CSR/RE_CSR/TSIDS03.SAS] 02DEC2021, 03:53

(3) 1118E 試験（単剤療法，海外試験）

1118E 試験の被験者内訳を表 2.7.3-7 に示す。

データカットオフ時点で，全投与集団 63 例中 12 例（19.0%）がイブルチニブの投与を中止していた。最も多い投与中止の理由は，許容できない毒性（4 例，6.3%）であった。観察期間の中央値（範囲）は，14.8 カ月（3.5～21.1 カ月）であった。

表 2.7.3-7 被験者内訳（1118E 試験，全投与集団）

	Ibrutinib N=63[a] n (%)
Subjects discontinued study treatment	12 (19.0)
Reason for discontinuing study treatment	
Unacceptable Toxicity	4 (6.3)
Progressive Disease	3 (4.8)
Other[b]	2 (3.2)
Death	1 (1.6)
Non-Responder	1 (1.6)
Subject Withdrawal of Consent but Agrees to be Followed	1 (1.6)
Subjects discontinued study	8 (12.7)
Reason for discontinuing study	
New Systemic Therapy	7 (11.1)
Death	1 (1.6)
Time (months) on study[c]	
Median (95%CI)	14.8 (11.1, 15.5)
Min, Max	3.5, 21.1

CI: confidence interval; max: maximum; min: minimum; MDS: myelodysplastic syndrome
N = number of subjects in specified population.
[a] A total of 64 subjects were registered in the study; however, 1 subject was not dosed.
[b] Other reasons: 1 subject with MDS and 1 subject with amyloidosis.
[c] Time on study is defined as the interval between the date of first dose of study drug and the date last known alive (estimated the same way as overall survival with reversed censoring).

(4) 1127 試験サブスタディ（単剤療法，海外試験）

1127 試験サブスタディの被験者内訳を表 2.7.3-8 に示す。

主要解析時点では，全投与集団（31 例）で 45.2%（14 例）の被験者がイブルチニブの投与を中止していた。最も多い投与中止の理由は，疾患進行（10 例，32.3%）であった。最終解析時点では，全ての被験者がイブルチニブの投与を中止していた。最も多い投与中止の理由は，治験依頼者による試験終了（14 例，45.2%）であった。

観察期間の中央値（範囲）は，主要解析時点では 34.4 カ月（8.6+～37.7 カ月，+：打切り例），最終解析時点では 57.9 カ月（8.6+～61.1 カ月）であった（5.3.5.1.1-1 CSR Table 14.1.1.4.C 及び 5.3.5.1.1-2 CSR Table 14.1.1.4.C）。

表 2.7.3-8 被験者内訳（1127 試験サブスタディ，全投与集団）

	Primary Analysis (Cumulatively up to 17 October 2017)	Final Analysis (Cumulatively up to 18 December 2019)
	Ibr (N=31) n (%)	Ibr (N=31) n (%)
Disposition of Study Treatment Phase		
Ibrutinib disposition		
Did not receive study drug	0	0
Discontinued	14 (45.2)	31 (100.0)
Ongoing[a]	17 (54.8)	0
Primary reason for discontinuation of ibrutinib		
Progressive disease	10 (32.3)	13 (41.9)
Adverse event	2 (6.5)	2 (6.5)
Withdrawal by subject	2 (6.5)	2 (6.5)
Investigator decision	0	0
Study closure by Sponsor	0	14 (45.2)
Disposition of Follow-up Phase		
Subject status		
In treatment phase	17 (54.8)	0
In follow-up	9 (29.0)	0
Off study	5 (16.1)	31 (100.0)
Primary reason for discontinuation of study		
Death	5 (16.1)	8 (25.8)
Lost to follow-up	0	0
Study closure by Sponsor	0	21 (67.7)
Withdrawal of consent	0	1 (3.2)
Other	0	1 (3.2)

Ibr: ibrutinib

[a] Subjects who received study treatment and had no treatment discontinuation information in the database are included in this category.

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) 1127 試験ランダム化パート（併用療法，海外試験）

1127 試験ランダム化パートの人口統計学的特性を表 2.7.3-9，ベースラインの疾患特性を表 2.7.3-付録-1 に示す。

ITT 集団（150 例）での年齢の中央値（範囲）は，69 歳（36～89 歳）であり，65 歳以上の被験者の割合は 61.3%（92 例）であった。男性が多く（99 例，66.0%），被験者の大半は白人（118 例，78.7%）であった。人口統計学的特性は，両群でおおむね同様であったが，Ibr+R 群では Pbo+R 群より女性の割合が高く（40.0% vs. 28.0%），75 歳以上の割合も高かった（40.0% vs. 26.7%）。

ベースラインの疾患特性は，両群でおおむね同様であった。ITT 集団において，初回診断からランダム化までの期間の中央値（範囲）は 52.6 カ月（0.5～257.2 カ月）であった。WM に対して既治療の被験者は 82 例（54.7%）であり，WM 前治療レジメン数の中央値（範囲）は 2 レジメン

（1～6 レジメン）であった（5.3.5.1.1-2 CSR Table 14.1.2.5）。未治療の被験者は 68 例（45.3%）であった。IPSSWM スコアで中間リスクの被験者は 61 例（40.7%），高リスクの被験者は 57 例（38.0%）であった。WM 治療開始の理由で多かったものは，疲労（90 例，60.0%），全身症状及びヘモグロビン値 100 g/L 以下（各 48 例，32.0%）であった（5.3.5.1.1-2 CSR Table 14.1.2.4）。ベースラインのヘモグロビン値が 110 g/L 以下の被験者は 94 例（62.7%）であった。ベースライン時に脾腫が認められた被験者は，Ibr+R 群（75 例）で 9 例（12.0%）及び Pbo+R 群（75 例）で 18 例（24.0%）であった。ベースライン時に，リンパ節腫大が認められた被験者は，Ibr+R 群で 57 例（76.0%）及び Pbo+R 群で 58 例（77.3%）であった。

表 2.7.3-9 人口統計学的特性（1127 試験ランダム化パート，ITT 集団）

	Ibr+R (N=75)	Pbo+R (N=75)	Total (N=150)
Age (Years)			
n	75	75	150
Mean (SD)	69.2 (10.90)	66.1 (11.10)	67.6 (11.08)
Median	70.0	68.0	69.0
Min, Max	36, 89	39, 85	36, 89
Age groups - n (%)			
< 65 years	28 (37.3)	30 (40.0)	58 (38.7)
>= 65 years	47 (62.7)	45 (60.0)	92 (61.3)
< 75 years	45 (60.0)	55 (73.3)	100 (66.7)
>= 75 years	30 (40.0)	20 (26.7)	50 (33.3)
Gender - n (%)			
Male	45 (60.0)	54 (72.0)	99 (66.0)
Female	30 (40.0)	21 (28.0)	51 (34.0)
Race - n (%)			
American Indian or Alaska Native	0	0	0
Asian	3 (4.0)	0	3 (2.0)
Black or African American	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (1.3)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0
White	58 (77.3)	60 (80.0)	118 (78.7)
Multiple	0	0	0
Unknown	13 (17.3)	14 (18.7)	27 (18.0)
Ethnicity - n (%)			
Hispanic or Latino	3 (4.0)	1 (1.3)	4 (2.7)
Not Hispanic or Latino	72 (96.0)	74 (98.7)	146 (97.3)
Unknown	0	0	0

[1] Body surface area (BSA) is calculated as (W^0.425 x H^0.725 x 71.84)/10000 where W=weight in kg and H=height in cm.

Confidential

	Ibr+R (N=75)	Pbo+R (N=75)	Total (N=150)
Region - n (%)			
USA	9 (12.0)	10 (13.3)	19 (12.7)
Canada	10 (13.3)	5 (6.7)	15 (10.0)
Europe	45 (60.0)	49 (65.3)	94 (62.7)
Oceania	11 (14.7)	11 (14.7)	22 (14.7)
Weight (kg)			
n	75	75	150
Mean (SD)	73.1 (14.31)	76.0 (15.79)	74.6 (15.09)
Median	71.0	75.0	73.5
Min, Max	41.9, 110.7	50.2, 132.8	41.9, 132.8
Height (cm)			
n	74	75	149
Mean (SD)	167.4 (9.44)	172.1 (9.70)	169.8 (9.83)
Median	167.0	172.0	170.0
Min, Max	145, 192	150, 194	145, 194
BSA (m^2)[1]			
n	74	75	149
Mean (SD)	1.819 (0.202)	1.886 (0.221)	1.853 (0.214)
Median	1.814	1.886	1.855
Min, Max	1.33, 2.34	1.52, 2.49	1.33, 2.49

[1] Body surface area (BSA) is calculated as (W^0.425 x H^0.725 x 71.84)/10000 where W=weight in kg and H=height in cm.

(2) WAL2002 試験（併用療法，国内試験）

WAL2002 試験の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性を表 2.7.3-10 に示す。

全投与集団（16 例）での年齢の中央値（範囲）は，68 歳（39～84 歳）であり，65 歳超の被験者の割合は 68.8%（11 例）であった。男性が多く（75.0%，12 例），全例が日本人であった。

初回診断からイブルチニブ初回投与までの期間の中央値（範囲）は 51.63 カ月（0.5～221.1 カ月）であった。WM に対して既治療の被験者の割合は 50.0%（8 例）であり，WM の前治療レジメン数が 1～2 レジメンであった被験者の割合は 43.8%（7 例），3 レジメン以上であった被験者の割合は 6.3%（1 例）であった。未治療の被験者の割合は 50.0%（8 例）であった。IPSSWM スコアで中間リスクの被験者は 4 例（25.0%），高リスクの被験者は 8 例（50.0%）であった。スクリーニング時の WM の症状として多かったものは，ヘモグロビン値 100 g/L 以下が 10 例（62.5%）及び疲労が 8 例（50.0%）であった（5.3.5.2.1 CSR TSISYM01）。ベースラインのヘモグロビン値が 110 g/L 以下の被験者は 12 例（75.0%）であった。ベースライン時に脾腫が認められた被験者は 3 例（18.8%），リンパ節腫大が認められた被験者は 6 例（37.5%）であった。

表 2.7.3-10 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性（WAL2002 試験，全投与集団）

	Ibr+R
Analysis set: All treated analysis set	16
Age (years)	
N	16
Mean (SD)	67.5 (11.21)
Median	68.0
Range	(39; 84)
≤ 65	5 (31.3%)
> 65	11 (68.8%)
≤ 75	13 (81.3%)
> 75	3 (18.8%)
Sex	
N	16
Female	4 (25.0%)
Male	12 (75.0%)
Unknown	0
Undifferentiated	0
Weight (kg)	
N	16
Mean (SD)	52.58 (6.736)
Median	51.65
Range	(43.2; 64.9)
Height (cm)	
N	16
Mean (SD)	164.94 (10.183)
Median	167.25
Range	(147.5; 187.5)
Body surface area (m^2)	
N	16
Mean (SD)	1.57 (0.140)
Median	1.58
Range	(1.3; 1.9)
Serum IgM (g/L)	

	Ibr+R
N	16
Mean (SD)	36.893 (22.3135)
Median	36.600
Range	(5.98; 77.10)
≤ 70	15 (93.8%)
> 70	1 (6.3%)
Beta-2 microglobulin (mg/L)	
N	16
Mean (SD)	4.187 (2.0441)
Median	3.550
Range	(1.70; 9.70)
≤3	5 (31.3%)
>3	11 (68.8%)
Monoclonal protein spike (g/L)	
N	16
Mean (SD)	23.4 (12.74)
Median	22.0
Range	(6; 45)
Hemoglobin (g/L)	
N	16
Mean (SD)	105.1 (25.00)
Median	95.5
Range	(82; 167)
≤ 110	12 (75.0%)
> 110	4 (25.0%)
Platelets counts (10^9/L)	
N	16
Mean (SD)	226.6 (111.21)
Median	206.5
Range	(105; 538)
Absolute neutrophil counts (10^9/L)	
N	16
Mean (SD)	3.404 (2.5182)
Median	2.573
Range	(1.24; 11.63)
Months from initial diagnosis to first dose of Ibrutinib	
N	16
Mean (SD)	60.23 (62.120)
Median	51.63
Range	(0.5; 221.1)
Treatment naïve	
N	8
Mean (SD)	12.22 (16.136)
Median	2.35
Range	(0.5; 41.4)
Relapsed/refractory	
N	8
Mean (SD)	108.24 (52.346)
Median	94.97
Range	(61.9; 221.1)
ECOG performance status of baseline	
N	16
0	11 (68.8%)
1	5 (31.3%)
2	0
Number of prior WM related therapies on CRF	

	Ibr+R
N	16
0	8 (50.0%)
1-2	7 (43.8%)
≥ 3	1 (6.3%)
IPSS risk category	
N	16
Low	4 (25.0%)
Intermediate	4 (25.0%)
High	8 (50.0%)
Lymphadenopathy	
N	16
Yes	6 (37.5%)
No	10 (62.5%)
Splenomegaly	
N	16
Yes	3 (18.8%)
No	13 (81.3%)

Note: Percent is calculated using "N" of each item.

[TSIDEM01.RTF] [PROD/JNJ-54179060/WAL2002/DBR_CSR/RE_CSR/TSIDEM01.SAS] 02DEC2021, 03:54

(3) 1118E 試験（単剤療法，海外試験）

1118E 試験の人口統計学的特性を表 2.7.3-11，ベースラインの疾患特性を表 2.7.3-付録-2 に示す。

全投与集団（63 例）での年齢の中央値（範囲）は，63 歳（44～86 歳）であり，65 歳以上の被験者の割合は 49.2%（31 例）であった。男性が多く（48 例，76.2%），被験者の大半は白人（60 例，95.2%）であった。

全投与集団において，初回診断からイブルチニブ初回投与までの期間の中央値（範囲）は 73.7 カ月（6.3～334.0 カ月）であった。全ての被験者が WM に対して既治療の被験者であり，WM 前治療レジメン数の中央値（範囲）は 2 レジメン（1～11 レジメン）であった（5.3.5.2.2 CSR Table 14.1.4.1）。IPSSWM スコアが中間リスクの被験者は 27 例（42.9%）及び高リスクの被験者は 21 例（33.3%）であった。WM 治療開始の理由で多かったものは，貧血が 47 例（74.6%），疲労が 35 例（55.6%）であった（5.3.5.2.2 CSR Table 14.1.2.2）。ベースラインのヘモグロビン値が 110 g/L 以下の被験者は 38 例（60.3%）であった。ベースライン時に脾腫が認められた被験者は 5 例（7.9%），リンパ節腫大が認められた被験者は 50 例（79.4%）であった（5.3.5.2.2 CSR Table 14.1.2.6）。

表 2.7.3-11 人口統計学的特性（1118E 試験，全投与集団）

	Ibrutinib N=63
Age (years)[a]	
Mean (standard deviation)	64.5 (10.7)
Median	63.0
Min, Max	44.0, 86.0
Age Group (n, %)	
< 65	32 (50.8)

	Ibrutinib N=63
≥ 65	31 (49.2)
<70	43 (68.3)
≥ 70	20 (31.7)
<75	52 (82.5)
≥ 75	11 (17.5)
Gender (n, %)	
Male	48 (76.2)
Female	15 (23.8)
Race (n, %)	
White	60 (95.2)
Other	3 (4.8)

max: maximum; min: minimum
[a] Age was defined as year of enrollment - year of birth.

(4) 1127 試験サブスタディ（単剤療法，海外試験）

1127 試験サブスタディの人口統計学的特性を表 2.7.3-12，ベースラインの疾患特性を表 2.7.3-付録-3 に示す。

全投与集団（31 例）での年齢の中央値（範囲）は，67 歳（47～90 歳）であり，65 歳以上の被験者の割合は 54.8%（17 例）であった。男性が多く（20 例，64.5%），被験者の大半は白人（26 例，83.9%）であった。

全投与集団において，初回診断からイブルチニブ初回投与までの期間の中央値（範囲）は 91.0 カ月（5.5～197.7 カ月）であった。全ての被験者が WM に対して既治療の被験者で，WM 前治療レジメン数の中央値（範囲）は 4 レジメン（1～7 レジメン）であった（5.3.5.1.1-1 CSR Table 14.1.2.5.C）。IPSSWM スコアが中間リスクの被験者は 11 例（35.5%）及び高リスクの被験者は 13 例（41.9%）であった。WM 治療開始の理由で多かったものは，疲労が 22 例（71.0%），全身症状及びヘモグロビン値が 100 g/L 以下が各 13 例（41.9%）であった（5.3.5.1.1-1 CSR Table 14.1.2.4.C）。ベースラインのヘモグロビン値が 110 g/L 以下の被験者は 21 例（67.7%）であった。ベースライン時に脾腫が認められた被験者は 6 例（19.4%），リンパ節腫大が認められた被験者は 25 例（80.6%）であった。

表 2.7.3-12 人口統計学的特性（1127 試験サブスタディ，全投与集団）

	Ibr (N=31)
Age (Years)	
n	31
Mean (SD)	66.4 (10.76)
Median	67.0
Min, Max	47, 90
Age groups - n (%)	
< 65 years	14 (45.2)
>= 65 years	17 (54.8)
< 75 years	24 (77.4)
>= 75 years	7 (22.6)
Gender - n (%)	
Male	20 (64.5)
Female	11 (35.5)
Race - n (%)	
American Indian or Alaska Native	0
Asian	2 (6.5)
Black or African American	0
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0
White	26 (83.9)
Multiple	0
Unknown	3 (9.7)
Ethnicity - n (%)	
Hispanic or Latino	1 (3.2)
Not Hispanic or Latino	30 (96.8)
Unknown	0

[1] Body surface area (BSA) is calculated as (W^0.425 x H^0.725 x 71.84)/10000 where W=weight in kg and H=height in cm.

Confidential

	Ibr (N=31)
Region - n (%)	
USA	7 (22.6)
Canada	3 (9.7)
Europe	16 (51.6)
Oceania	5 (16.1)
Weight (kg)	
n	31
Mean (SD)	73.2 (15.36)
Median	72.1
Min, Max	42.0, 110.0
Height (cm)	
n	29
Mean (SD)	171.1 (10.94)
Median	172.0
Min, Max	150, 192
BSA (m^2)[1]	
n	29
Mean (SD)	1.845 (0.243)
Median	1.836
Min, Max	1.37, 2.40

[1] Body surface area (BSA) is calculated as (W^0.425 x H^0.725 x 71.84)/10000 where W=weight in kg and H=height in cm.

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.2.1 無増悪生存期間（PFS）

(1) 1127 試験ランダム化パート（併用療法，海外試験）

IRC 判定による PFS を表 2.7.3-13 に，Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3-1 に示す。また，未治療・既治療別の IRC 判定による PFS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3-付録-1 に示す。

1127 試験では，計画した総 PFS イベント（疾患進行又は死亡）の 79%にあたる 56 PFS イベント発生時点で中間解析を実施し，有意水準は 0.023 とした。中間解析の結果，Ibr+R 群の優越性が確認されたため，中間解析を主要解析とした。

主要解析時点では，IRC 判定による PFS の評価で，Ibr+R 群の疾患進行又は死亡のリスクは，Pbo+R 群と比較して 80%低下し，統計学的に有意な改善を認めた（ハザード比=0.202，95%CI：0.107～0.380，p<0.0001）。IRC 判定による PFS の中央値は，Ibr+R 群では到達せず，Pbo+R 群では 20.3 カ月であった。治験担当医師判定による PFS の結果（ハザード比：0.218，95%CI：0.118～0.404）は，IRC 判定の結果と一貫していた（5.3.5.1.1-1 CSR Table 14.2.1.3，Figure 14.2.1.2）。IRC 判定による PFS 率は，18 カ月時点では Ibr+R 群 84.5%（95%CI：73.8%～91.1%）及び Pbo+R 群 50.8%（95%CI：38.7%～61.8%），30 カ月時点では Ibr+R 群 81.6%（95%CI：70.5%～88.9%）及び Pbo+R 群 27.5%（95%CI：12.8%～44.4%）であった。未治療・既治療別の PFS のハザード比は，未治療の被験者で 0.337（95%CI：0.120～0.948）及び既治療の被験者で 0.165（95%CI：0.075～0.363）であった。

最終解析時点でも，Ibr+R 群の疾患進行又は死亡のリスクは，Pbo+R 群と比較して 75.0%低下し，主要解析時点と同様の傾向を維持していた（ハザード比：0.250，95%CI：0.148～0.420）。IRC 判定による PFS の中央値は，Ibr+R 群では到達せず，Pbo+R 群では 20.3 カ月であった。治験担当医師判定による PFS の結果（ハザード比：0.208，95%CI：0.121～0.359）も一貫していた（5.3.5.1.1-2 CSR Table 14.2.1.3，Figure 14.2.1.2）。IRC 判定による PFS 率は，54 カ月時点では Ibr+R 群 68.0%（95%CI：54.8%～78.1%）及び Pbo+R 群 25.3%（95%CI：15.3%～36.6%）であった。未治療・既治療別の PFS のハザード比は，未治療の被験者で 0.315（95%CI：0.142～0.695）及び既治療の被験者で 0.222（95%CI：0.114～0.433）であった。

表 2.7.3-13 IRC 判定による PFS（1127 試験ランダム化パート，ITT 集団）

Progression free survival (months)	Primary Analysis (Cumulatively up to 17 October 2017)			Final Analysis (Cumulatively up to 18 December 2019)		
	Ibr+R (N=75)	Pbo+R (N=75)	Comparison/ Difference Ibr+R vs. Pbo+R	Ibr+R (N=75)	Pbo+R (N=75)	Comparison/ Difference Ibr+R vs. Pbo+R
Events - n (%)	14 (18.7)	42 (56.0)		22 (29.3)	50 (66.7)	
Disease progression - n	12	40		17	48	
Death - n	2	2		5	2	
Censored - n (%)	61 (81.3)	33 (44.0)		53 (70.7)	25 (33.3)	
Median (95% CI)[a]	NE (35.0, NE)	20.3 (13.7, 27.6)		NE (57.7, NE)	20.3 (13.0, 27.6)	
Min, Max	0.03+, 37.39+	0.53, 33.05+		0.03+, 59.93+	0.03+, 58.71+	
P-value[b]			<0.0001			< 0.0001
Hazard ratio (95% CI)[c]			0.202 (0.107, 0.380)			0.250 (0.148, 0.420)
PFS at landmark times – (95% CI)[a]						
6 Months	97.2 (89.3, 99.3)	76.7 (65.2, 84.8)	20.5 (10.1, 31.0)	97.2 (89.3, 99.3)	76.4 (64.7, 84.6)	20.8 (10.3, 31.4)
12 Months	93.0 (83.9, 97.0)	63.9 (51.6, 73.8)	29.1 (16.5, 41.7)	93.0 (83.9, 97.0)	63.4 (51.0, 73.4)	29.6 (16.9, 42.3)
18 Months	84.5 (73.8, 91.1)	50.8 (38.7, 61.8)	33.7 (19.3, 48.1)	84.5 (73.8, 91.1)	50.1 (37.9, 61.2)	34.4 (19.9, 48.9)
24 Months	81.6 (70.5, 88.9)	46.6 (34.2, 58.2)	35.0 (19.8, 50.1)	81.7 (70.6, 88.9)	47.1 (35.0, 58.3)	34.6 (19.8, 49.4)
30 Months	81.6 (70.5, 88.9)	27.5 (12.8, 44.4)	54.1 (35.4, 72.9)	78.8 (67.3, 86.6)	37.4 (26.0, 48.9)	41.4 (26.3, 56.4)
36 Months	NA	NA	NA	75.8 (63.9, 84.2)	30.9 (20.2, 42.3)	44.8 (29.8, 59.9)
42 Months	NA	NA	NA	75.8 (63.9, 84.2)	29.2 (18.7, 40.5)	46.6 (31.6, 61.5)
48 Months	NA	NA	NA	70.6 (58.1, 80.0)	25.3 (15.3, 36.6)	45.3 (29.9, 60.7)
54 Months	NA	NA	NA	68.0 (54.8, 78.1)	25.3 (15.3, 36.6)	42.7 (26.8, 58.6)

CI: confidence interval; Ibr+R: ibrutinib and rituximab; IPSS: International Prognostic Scoring System; IRC: independent review committee; IWRS: interactive web response system; NA: not applicable; NE: not estimable; Pbo+R: placebo and rituximab; PFS: progression-free survival; WM: Waldenstrom's macroglobulinemia.

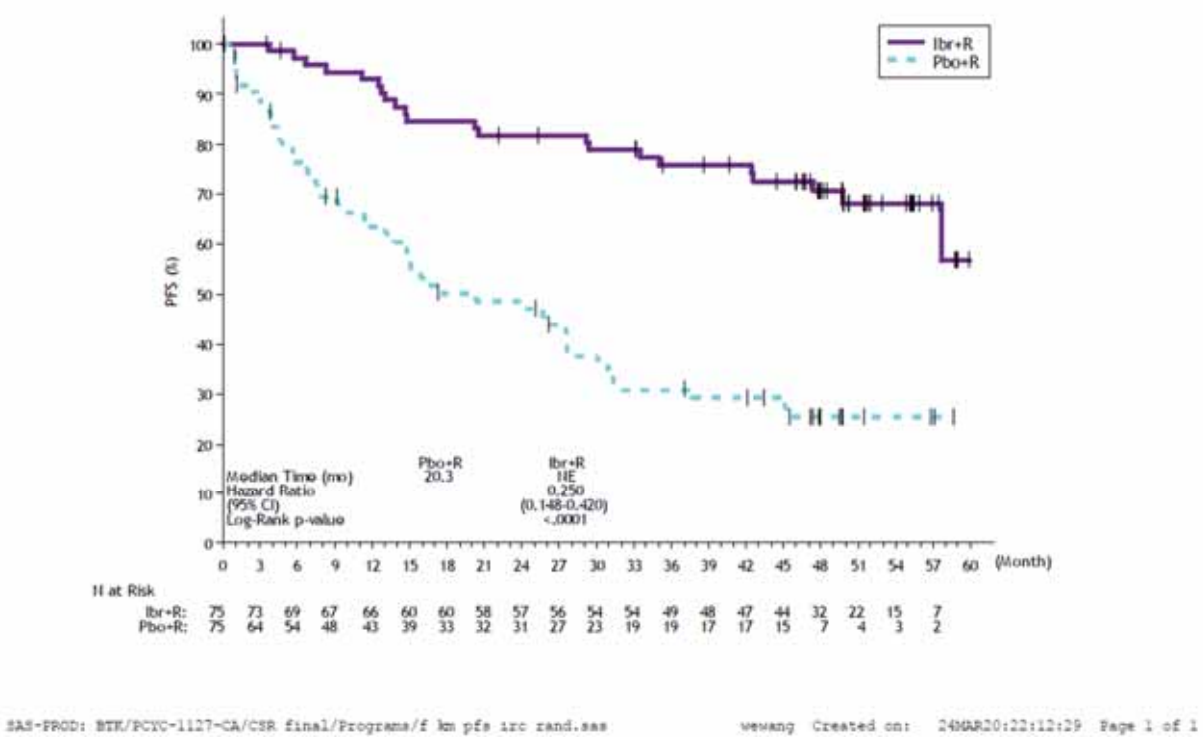
+ Indicates censored observation.

[a] Estimated by Kaplan-Meier method.

[b] P-value is from stratified log-rank test.

[c] Hazard ratio is estimated using stratified Cox regression model.

The randomization stratification factors used in both stratified log-rank test and Cox regression model are WM IPSS (low, intermediate, high) and number of prior systemic treatment regimens (0, ≥1) as reported in IWRS.



CI: confidence interval; Ibr+R: ibrutinib and rituximab; IRC: independent review committee; mo: month; NE: not estimable; Pbo+R: placebo and rituximab; PFS: progression-free survival.

図 2.7.3-1 IRC 判定による PFS の Kaplan-Meier 曲線（1127 試験ランダム化パート，ITT 集団）

(2) WAL2002 試験（併用療法，国内試験）

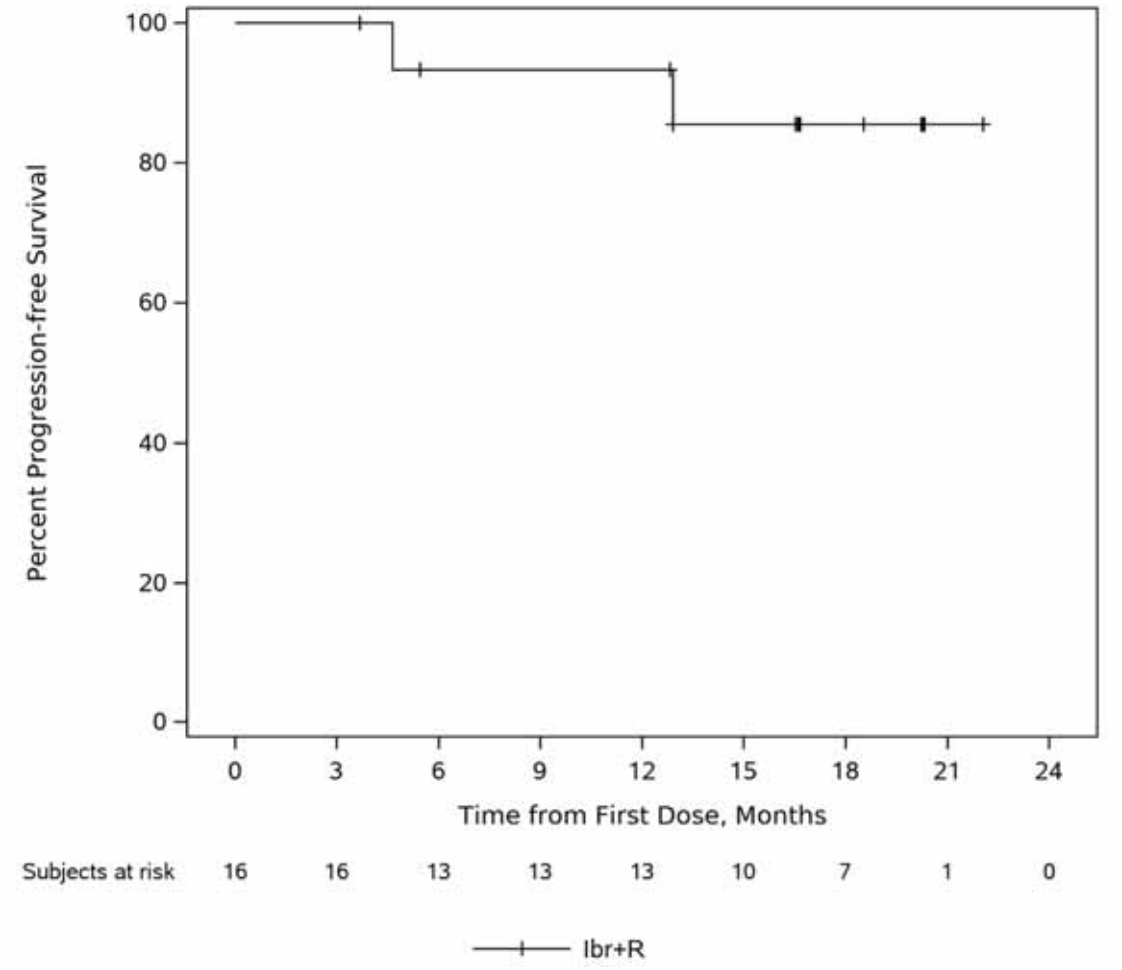
WAL2002 試験の IRC 判定による PFS を表 2.7.3-14 に，Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3-2 に示す。データカットオフ時点で，PFS は中央値に到達しなかった。18 カ月時点での PFS 率は 86%（95%CI：53%～96%）であった。

表 2.7.3-14 IRC 判定による PFS（WAL2002 試験，全投与集団）

	Ibr+R
Analysis set: All treated analysis set	16
Subject status	
Progressed or died (event)	2 (12.5%)
Censored	14 (87.5%)
Progression-free survival (months)[a]	
25% quantile (95% CI)	NE (4.63, NE)
Median (95% CI)	NE (NE, NE)
75% quantile (95% CI)	NE (NE, NE)
Range	(3.7+, 22.0+)
6-month PFS rate (95% CI)	0.93 (0.61, 0.99)
12-month PFS rate (95% CI)	0.93 (0.61, 0.99)
18-month PFS rate (95% CI)	0.86 (0.53, 0.96)

Note: [a] Based on Kaplan-Meier product limit estimates. + = censored observation, NE = not estimable.

[TEFPFS01.RTF] [PROD/JNJ-54179060/WAL2002/DBR_CSR/RE_CSR/TEFPFS01.SAS] 02DEC2021, 04:02



[GEFPFS01.RTF] [PROD/JNJ-54179060/WAL2002/DBR_CSR/RE_CSR/GEFPFS01.SAS] 02DEC2021, 04:02

Ibr+R: ibrutinib and rituximab

図 2.7.3-2 IRC 判定による PFS の Kaplan-Meier 曲線（WAL2002 試験，全投与集団）

(3) 1118E 試験（単剤療法，海外試験）

1118E 試験の IRRC 及び治験担当医師判定による PFS を表 2.7.3-15 に，IRRC 判定による PFS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3-3 に示す。

IRRC 及び治験担当医師判定による PFS はいずれも中央値に到達しなかった。18 カ月時点での PFS 率は，IRRC 判定で 79.5%（95%CI：65.8%～88.2%），治験担当医師判定で 83.2%（95%CI：66.3%～92.1%）であった。

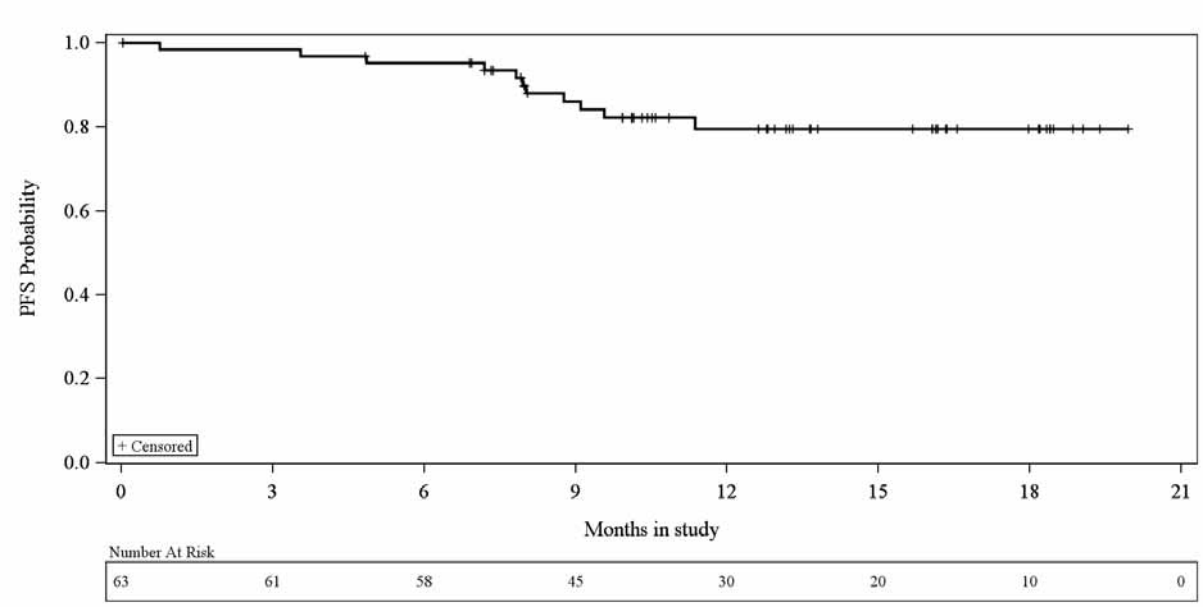
Confidential

表 2.7.3-15 IRRC 及び治験担当医師判定による PFS（1118E 試験，全投与集団）

	By Investigator (N=63)	By IRRC (N=63)
Subject Status		
PD or death* - n (%)	7 (11.1%)	11 (17.5%)
Censored [1] - n (%)	56 (88.9%)	52 (82.5%)
K-M estimate of duration of PFS [2] (months)		
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Min, Max	0.76, 19.94+	0.03+, 19.94+
K-M estimate PFS rate (95% CI) at		
6-months	96.8% (87.9%, 99.2%)	95.1% (85.7%, 98.4%)
9-months	96.8% (87.9%, 99.2%)	86.0% (73.9%, 92.8%)
12-months	90.6% (78.7%, 96.0%)	79.5% (65.8%, 88.2%)
15-months	87.4% (73.2%, 94.3%)	79.5% (65.8%, 88.2%)
18-months	83.2% (66.3%, 92.1%)	79.5% (65.8%, 88.2%)

N = Number of subjects in the analysis set, n = number of subjects within the subset, CI = Confidence Interval,
K-M = Kaplan-Meier estimate, NE = Not estimable.
[1] Subjects that have not been assessed as disease progression or death are included as 'censored'.
[2] PFS is calculated as the number of months from the date of first dose to the date of disease progression or death or date of censoring.
Months are derived as days/30.4375. + Indicating censored observation.
* Including 1 death (Subject 15) occurred 10 months after study discontinuation in the 'By Investigator' column.

SAS-PROD: BTK/PCYC-1118E-CA/CSR/Programs/t_pfs1.sas an 02SEP2014:15:46 Page 1 of 1



PFS: progression-free survival

図 2.7.3-3 IRRC 判定による PFS の Kaplan-Meier 曲線
（1118E 試験，全投与集団）

(4) 1127 試験サブスタディ（単剤療法，海外試験）

1127 試験サブスタディの IRC 判定による PFS を表 2.7.3-16 に，Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3-4 に示す。

主要解析時点では，PFS は IRC 判定及び治験担当医師判定のいずれも中央値に到達しなかった。30 カ月時点の PFS 率は，IRC 判定で 57.5%（95%CI：38.2%～72.7%）であった（5.3.5.1.1-1 CSR Table 14.2.1.1.C）。

最終解析時点では，IRC 判定による PFS の中央値は 38.7 カ月（95%CI：25.0～推定不能），治験担当医師判定では中央値に到達しなかった。IRC 判定による PFS 率は 60 カ月時点で 39.7%（95%CI：22.3%～56.7%）であった（5.3.5.1.1-2 CSR Table 14.2.1.1.C）。

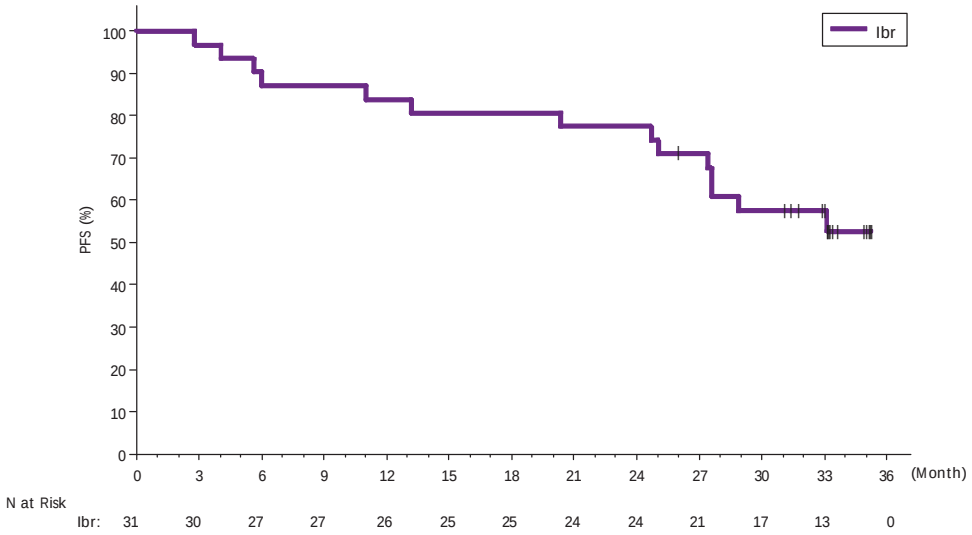
表 2.7.3-16　IRC 判定による PFS（1127 試験サブスタディ，全投与集団）

Progression free survival (months)	Primary Analysis (Cumulatively up to 17 October 2017) Ibr (N=31)	Final Analysis (Cumulatively up to 18 December 2019) Ibr (N=31)
Events - n (%)	14 (45.2)	18 (58.1)
Disease progression - n	13	17
Death - n	1	1
Censored - n (%)	17 (54.8)	13 (41.9)
Median (95% CI)[a]	NE (27.4, NE)	38.7 (25.0, NE)
Min, Max	2.79, 35.25+	2.79, 61.14+
PFS at landmark times – % (95% CI)[a]		
6 Months	87.1 (69.2, 95.0)	87.1 (69.2, 95.0)
12 Months	83.9 (65.5, 92.9)	83.9 (65.5, 92.9)
18 Months	80.6 (61.9, 90.8)	80.6 (61.9, 90.8)
24 Months	77.4 (58.4, 88.5)	74.2 (55.0, 86.2)
30 Months	57.5 (38.2, 72.7)	54.2 (35.2, 69.8)
36 Months	NA	50.6 (31.8, 66.7)
42 Months	NA	43.4 (25.4, 60.1)
48 Months	NA	39.7 (22.3, 56.7)
54 Months	NA	39.7 (22.3, 56.7)
60 Months	NA	39.7 (22.3, 56.7)

CI: confidence interval; Ibr: ibrutinib; IRC: independent review committee; NA: not applicable; NE: not estimable; PFS: progression-free survival; + Indicates censored observation.

[a] Estimated by Kaplan-Meier method.

All treated subjects (same as safety population): include all subjects who received at least one dose of study drug (ibrutinib).



SAS-PROD: BTK/PCYC-1127-CA/Unblind C/Programs/f km pfs irc open.sas yuli Created on: 28DEC17:15:55:03 Page 1 of 1

Ibr: ibrutinib; PFS: progression-free survival

図 2.7.3-4 IRC 判定による PFS の Kaplan-Meier 曲線
（1127 試験サブスタディ，全投与集団）

2.7.3.3.2.2 全奏効率（PR 以上の奏効）

(1) 1127 試験ランダム化パート（併用療法，海外試験）

1127 試験ランダム化パートの IRC 判定による全奏効率を表 2.7.3-17 に示す。また，未治療・既治療別の全奏効率を表 2.7.3-付録-4 及び表 2.7.3-付録-5 に示す。

主要解析時点で，IRC 判定による全奏効率は，Pbo+R 群（32.0%）と比較して，Ibr+R 群（72.0%）で有意に高かった（全奏効率の群間比：2.299，95%CI：1.592～3.319，p<0.0001）。Ibr+R 群における PR 以上の奏効例の最良総合効果の割合は，CR が 2.7%，VGPR が 22.7%，PR が 46.7%であった。治験担当医師判定による全奏効率は，Ibr+R 群で 77.3%，Pbo+R 群で 33.3%であった（群間比：2.383，95%CI：1.678～3.384）（5.3.5.1.1-1 CSR Table 14.2.2.2）。未治療・既治療別の全奏効率は，未治療の被験者で Ibr+R 群 70.6%及び Pbo+R 群 47.1%，既治療の被験者で Ibr+R 群 73.2%及び Pbo+R 群 19.5%であった（5.3.5.1.1-1 CSR Table 14.2.2.1.1，Table 14.2.2.1.2）。

最終解析時点で，IRC 判定による全奏効率は，Ibr+R 群で 76.0%，Pbo+R 群で 30.7%であった。Ibr+R 群における PR 以上の奏効例の最良総合効果の割合は，CR が 1.3%，VGPR が 29.3%，PR が 45.3%であった。治験担当医師判定による全奏効率は，Ibr+R 群で 81.3%，Pbo+R 群で 33.3%であった（5.3.5.1.1-2 CSR Table 14.2.2.2）。未治療・既治療別の全奏効率は，未治療の被験者で Ibr+R 群 76.5%及び Pbo+R 群 41.2%，既治療の被験者で Ibr+R 群 75.6%及び Pbo+R 群 22.0%であった（5.3.5.1.1-2 CSR Table 14.2.2.1.1，Table 14.2.2.1.2）。

表 2.7.3-17 IRC 判定による全奏効率（1127 試験ランダム化パート，ITT 集団）

	Primary Analysis (Cumulatively up to 17 October 2017)			Final Analysis (Cumulatively up to 18 December 2019)		
	Ibr+R (N=75) n (%)	Pbo+R (N=75) n (%)	Ibr+R vs. Pbo+R	Ibr+R (N=75) n (%)	Pbo+R (N=75) n (%)	Ibr+R vs. Pbo+R
Response rate (CR, VGPR, PR)	54 (72.0)	24 (32.0)		57 (76.0)	23 (30.7)	
Rate ratio (95% CI)[a]			2.299 (1.592, 3.319)			2.526 (1.753, 3.639)
P-value[a]			< 0.0001			< 0.0001
Clinical response rate (CR, VGPR, PR, MR)	69 (92.0)	35 (46.7)		69 (92.0)	33 (44.0)	
Rate ratio (95% CI)[a]			2.001 (1.554, 2.576)			2.122 (1.627, 2.767)
P-value[a]			< 0.0001			< 0.0001
Best overall response						
Complete response (CR)	2 (2.7)	1 (1.3)		1 (1.3)	1 (1.3)	
Very good partial response (VGPR)	17 (22.7)	3 (4.0)		22 (29.3)	3 (4.0)	
Partial response (PR)	35 (46.7)	20 (26.7)		34 (45.3)	19 (25.3)	
Minor response (MR)	15 (20.0)	11 (14.7)		12 (16.0)	10 (13.3)	
Stable disease	2 (2.7)	31 (41.3)		2 (2.7)	31 (41.3)	
Progressive disease	0	7 (9.3)		0	8 (10.7)	
Not evaluable/Unknown	4 (5.3)	2 (2.7)		4 (5.3)	3 (4.0)	

CI: confidence interval; Ibr+R: ibrutinib and rituximab; IPSS: International Prognostic Scoring System; IRC: independent review committee; IWRS: interactive web response system; Pbo+R: placebo and rituximab

CR, VGPR, PR and MR required confirmation with 2 consecutive assessments.

[a] Rate ratio and p-value are based on Cochran-Mantel-Haenszel chi-square test stratified by Waldenstrom's Macroglobulinemia IPSS (low, intermediate, high) and number of prior systemic treatment regimens (0, ≥1) as reported in IWRS. Rate ratio >1 favors Ibr+R.

The IRC assessment incorporated assessments from the central radiology review. CR required complete resolution of lymphadenopathy/splenomegaly if present at baseline. VGPR and PR required reduction in lymphadenopathy/splenomegaly if present at baseline.

(2) WAL2002 試験（併用療法，国内試験）

WAL2002 試験の IRC 判定による全奏効率を表 2.7.3-18 に示す。IRC 判定による未治療・既治療別の全奏効率を表 2.7.3-付録-6 に示す。

データカットオフ時点での IRC 判定による全奏効率は，87.5%（95%CI：61.7%～98.4%）であった。95%CI の下限が事前に設定した閾値の 32%を超えたため（片側 p<0.0001），WAL2002 試験の成功基準を満たした。PR 以上の奏効例の最良総合効果の割合は，CR が 0%，VGPR が 18.8%，PR が 68.8%であった。

未治療・既治療別の全奏効率は，いずれも 87.5%であった（5.3.5.2.1 CSR TEFOT01）。

表 2.7.3-18 IRC 判定による全奏効率（WAL2002 試験，奏効評価可能集団）

	Ibr+R
Analysis set: Response evaluable analysis set	16
Best overall response	
Complete response (CR)	0
Very good partial response (VGPR)	3 (18.8%)
Partial response (PR)	11 (68.8%)
Minor response (MR)	1 (6.3%)
Stable disease (SD)	0
Progressive disease (PD)	0
Not evaluable/Not applicable	1 (6.3%)
Overall response rate (CR, VGPR, PR)	
n (%)	14 (87.5%)
95% CI[a]	(61.7%, 98.4%)
p-value[b]	<.0001

Note: [a] 95% CI is calculated using Clopper-Pearson's exact method.
[b] One-sided p-value calculated based on the null hypothesis of 32% response rate and exact binomial distribution.
[TEFORR01.RTF] [PROD/JNJ-54179060/WAL2002/DBR_CSR/RE_CSR/TEFORR01.SAS] 02DEC2021, 03:59

(3) 1118E 試験（単剤療法，海外試験）

1118E 試験の IRRC 及び治験担当医師判定による全奏効率を表 2.7.3-19 に示す。

治験担当医師判定による全奏効率は，69.8%（95%CI：57.0%～80.8%）であった。IRRC 判定による全奏効率は，61.9%（95%CI：48.8%～73.9%）であり，治験担当医師判定の結果との一致率は 92.1%であった（5.3.5.2.2 CSR Table 14.2.1.2）。IRRC 判定による PR 以上の奏効例の最良総合効果の割合は，CR が 0%，VGPR が 11.1%，PR が 50.8%であった。

表 2.7.3-19 IRRC 及び治験担当医師判定による全奏効率（1118E 試験，全投与集団）

	By Investigator (N=63)	By IRRC (N=63)
Best response - n (%)		
Complete response (CR)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Very good partial response (VGPR)	9 (14.3%)	7 (11.1%)
Partial response (PR)	35 (55.6%)	32 (50.8%)
Minor Response (MR)	11 (17.5%)	13 (20.6%)
Stable disease (SD)	7 (11.1%)	9 (14.3%)
Progressive disease (PD)	1 (1.6%)	1 (1.6%)
Not Evaluable (NE)	0 (0.0%)	1 (1.6%)
Not Done (ND)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Overall response rate (CR+VGPR+PR+MR) - n (%)	55 (87.3%)	52 (82.5%)
95% CI [1]	(76.5%, 94.4%)	(70.9%, 90.9%)
p-value [2]	<.0001	<.0001
Major response rate (CR+VGPR+PR) - n (%)	44 (69.8%)	39 (61.9%)
95% CI [1]	(57.0%, 80.8%)	(48.8%, 73.9%)
p-value [2]	<.0001	<.0001

[1] 95% confidence interval calculated using Clopper-Pearson's exact method.
[2] 1-sided p-value based on 32% response rate under the null hypothesis and exact binomial distribution.
IRRC = Independent Response Review Committee.

SAS-PROD: BTK/PCYC-1118E-CA/CSR/Programs/t_bestresp1.sas mq 03SEP2014:16:35 Page 1 of 1

本申請資料では，1118E 試験での Overall response rate は「臨床的奏効率」，Major response rate は「全奏効率」と表記した。

(4) 1127 試験サブスタディ（単剤療法，海外試験）

1127 試験サブスタディの IRC 判定による全奏効率を表 2.7.3-20 に示す。

主要解析時点での全奏効率は，IRC 判定で 71.0%（95%CI：52.0%～85.8%）であり，PR 以上の奏効例の最良総合効果の割合は，CR が 0%，VGPR が 29.0%，PR が 41.9%であった。治験担当医師判定による全奏効率は 77.4%（95%CI：58.9%～90.4%）であった（5.3.5.1.1-1 CSR Table 14.2.2.1.C）。

最終解析時点での全奏効率は，IRC 判定で 77.4%（95%CI：58.9%～90.4%）であり，PR 以上の奏効例の最良総合効果の割合は，CR が 0%，VGPR が 29.0%，PR が 48.4%であった。治験担当医師判定による全奏効率は 77.4%（95%CI：58.9%～90.4%）であった（5.3.5.1.1-2 CSR Table 14.2.2.1.C）。

表 2.7.3-20 IRC 判定による全奏効率（1127 試験サブスタディ，全投与集団）

	Primary Analysis (Cumulatively up to 17 October 2017)	Final Analysis (Cumulatively up to 18 December 2019)
	Ibr (N=31)	Ibr (N=31)
Overall response rate (CR, VGPR, PR)	22 (71.0)	24 (77.4)
95% CI[a]	(52.0, 85.8)	(58.9, 90.4)
Clinical response rate (CR, VGPR, PR, MR)	27 (87.1)	27 (87.1)
95% CI[a]	(70.2, 96.4)	(70.2, 96.4)
Best overall response		
Complete response (CR)	0	0
Very good partial response (VGPR)	9 (29.0)	9 (29.0)
Partial response (PR)	13 (41.9)	15 (48.4)
Minor response (MR)	5 (16.1)	3 (9.7)
Stable disease	3 (9.7)	3 (9.7)
Progressive disease	0	0
Not evaluable/Unknown	1 (3.2)	1 (3.2)

CI: confidence interval; Ibr: ibrutinib; IRC: independent review committee
CR, VGPR, PR and MR required confirmation with 2 consecutive assessments.
[a] 95% CI was calculated using Clopper-Pearson's exact method.
All treated subjects (same as safety population): include all subjects who received at least one dose of study drug (ibrutinib).

2.7.3.3.2.3 奏効持続期間（PR 以上）

(1) 1127 試験ランダム化パート（併用療法，海外試験）

主要解析時点で，IRC 判定により PR 以上の奏効が認められた被験者の奏効持続期間は，Ibr+R 群では中央値に到達せず，Pbo+R 群の中央値は 21.2 カ月であった。IRC 判定による奏効持続率（95%CI）は，24 カ月時点で Ibr+R 群 92.2%（80.6%～97.0%）及び Pbo+R 群 40.8%（6.5%～74.6%）であった（5.3.5.1.1-1 CSR Table 14.2.6.3.1）。

最終解析時点で，IRC 判定により PR 以上の奏効が認められた被験者の奏効持続期間は，Ibr+R 群及び Pbo+R 群のいずれも中央値に到達しなかった。IRC 判定による奏効持続率（95%CI）は，

48 カ月時点で Ibr+R 群 76.9%（60.3%～87.2%）及び Pbo+R 群 50.1%（28.3%～68.5%）であった（5.3.5.1.1-2 CSR Table 14.2.6.3.1）。

(2) WAL2002 試験（併用療法，国内試験）

IRC 判定により PR 以上の奏効が認められた被験者の奏効持続期間は，中央値に到達しなかった。IRC 判定による奏効持続率は，12 カ月時点で 92%（95%CI：57%～99%）であった（5.3.5.2.1 CSR TEFDOR01）。

(3) 1118E 試験（単剤療法，海外試験）

IRRC 判定により PR 以上の奏効が認められた被験者の奏効持続期間は，中央値に到達しなかった。IRRC 判定による奏効持続率は，18 カ月時点で 86.7%（95%CI：67.9%～94.9%）であった（5.3.5.2.2 CSR Table 14.2.2.2）。

(4) 1127 試験サブスタディ（単剤療法，海外試験）

主要解析時点で，IRC 判定により PR 以上の奏効が認められた被験者の奏効持続期間は中央値に到達しなかった。IRC 判定による奏効持続率は，30 カ月時点で 61.6%（95%CI：37.5%～78.7%）であった（5.3.5.1.1-1 CSR Table 14.2.6.3.1.C）。

最終解析時点で，IRC 判定により PR 以上の奏効が認められた被験者の奏効持続期間の中央値（範囲）は，33.0 カ月（2.43～60.22 カ月+，+は打切り例）であった。IRC 判定による奏効持続率は 60 カ月時点で 39.6%（95%CI：19.4%～59.2%）であった（5.3.5.1.1-2 CSR Table 14.2.6.3.1.C）。

2.7.3.3.2.4 次治療開始までの期間

(1) 1127 試験ランダム化パート（併用療法，海外試験）

主要解析時点で，次治療を開始していた被験者は Ibr+R 群で 6/75 例（8.0%），Pbo+R 群で 41/75 例（54.7%）であった。次治療開始までの期間は，Ibr+R 群で Pbo+R 群より有意に改善した（ハザード比：0.096，95%CI：0.040～0.227，p<0.0001）。次治療開始までの期間の中央値は，Ibr+R 群では到達せず，Pbo+R 群では 18.1 カ月であった。次治療を開始していない被験者の割合（95%CI）は，30 カ月時点で Ibr+R 群 91.5%（82.0%～96.1%）及び Pbo+R 群 41.4%（29.1%～53.3%）であった（5.3.5.1.1-1 CSR Table 14.2.5.1）。

最終解析時点では，次治療を開始していた被験者は Ibr+R 群で 9/75 例（12.0%），Pbo+R 群で 47/75 例（62.7%）であった。Ibr+R 群の Pbo+R 群に対する次治療開始までの期間のハザード比は 0.102（95%CI：0.049～0.212）であった。次治療開始までの期間の中央値は，Ibr+R 群では到達せず，Pbo+R 群では 18.1 カ月であった。次治療を開始していない被験者の割合（95%CI）は，54 カ月時点で Ibr+R 群 87.4%（77.2%～93.3%）及び Pbo+R 群 29.4%（18.2%～41.6%）であった（5.3.5.1.1-2 CSR Table 14.2.5.1）。

(2) WAL2002 試験（併用療法，国内試験）

データカットオフ時点で次治療を開始していた被験者は，1/16 例（6.3%）であった。次治療開始までの期間は中央値に到達せず，18 カ月時点の次治療を開始していない被験者の割合は 92%（95%CI：54%～99%）であった（5.3.5.2.1 CSR TEFTTN01）。

(3) 1118E 試験（単剤療法，海外試験）

1118E 試験では，次治療開始までの期間は評価しなかった。

(4) 1127 試験サブスタディ（単剤療法，海外試験）

主要解析時点で，次治療を開始していた被験者は 5/31 例（16.1%）であった。次治療開始までの期間は中央値に到達せず，30 カ月時点で次治療を開始していない被験者の割合は 82.9%（95%CI：63.7%～92.5%）であった（5.3.5.1.1-1 CSR Table 14.2.5.1.C）。

最終解析時点で，次治療を開始していた被験者は 10/31 例（32.3%）であった。次治療開始までの期間は中央値に到達せず，60 カ月時点で次治療を開始していない被験者の割合は 64.6%（95%CI：44.1%～79.2%）であった（5.3.5.1.1-2 CSR Table 14.2.5.1.C）。

2.7.3.3.2.5 ヘモグロビン値の持続的改善

(1) 1127 試験ランダム化パート（併用療法，海外試験）

主要解析時点でヘモグロビン値の持続的改善を示した被験者の割合は，Ibr+R 群（73.3%，55/75 例）で Pbo+R 群（41.3%，31/75 例）と比較して有意に高かった（ヘモグロビン値の持続的改善を示した被験者の割合の群間比：1.774，95%CI：1.311～2.400，p<0.0001）。ベースライン時点でヘモグロビン値が 110 g/L 以下であった被験者で持続的改善が認められた被験者の割合は，Ibr+R 群で 95.5%（42/44 例）及び Pbo+R 群 56.0%（28/50 例）であった（群間比：1.705，95%CI：1.322～2.197）（5.3.5.1.1-1 CSR Table 14.2.4.1）。

最終解析時点で，ヘモグロビン値の持続的改善が認められた被験者の割合は，Ibr+R 群で 77.3%（58/75 例）及び Pbo+R 群で 42.7%（32/75 例）であった（群間比：1.813，95%CI：1.357～2.421）。ベースライン時点でヘモグロビン値が 110 g/L 以下であった被験者で持続的改善が認められた被験者の割合は，Ibr+R 群で 95.5%（42/44 例）及び Pbo+R 群 56.0%（28/50 例）であった（群間比：1.705，95%CI：1.322～2.197）（5.3.5.1.1-2 CSR Table 14.2.4.1）。

(2) WAL2002 試験（併用療法，国内試験）

ヘモグロビン値の持続的改善が認められた被験者の割合は，68.8%（11/16 例）であった。ベースライン時点でヘモグロビン値が 110 g/L 以下であった被験者で持続的改善が認められた被験者の割合は，91.7%（11/12 例）であった（5.3.5.2.1 CSR TEFHB01）。

(3) 1118E 試験（単剤療法，海外試験）

ヘモグロビン値の持続的改善が認められた被験者の割合は，58.7%（37/63 例）であった。ベースライン時点でヘモグロビン値が 110 g/L 以下であった被験者で持続的改善が認められた被験者の割合は，81.6%（31/38 例）であった（5.3.5.2.2 CSR Table 14.2.2.4）。

(4) 1127 試験サブスタディ（単剤療法，海外試験）

主要解析時点で，ヘモグロビン値の持続的改善が認められた被験者の割合は，71.0%（22/31 例）であった。ベースライン時点でヘモグロビン値が 110 g/L 以下であった被験者で持続的改善が認められた被験者の割合は 81.0%（17/21 例）であった（5.3.5.1.1-1 CSR Table 14.2.4.1.C）。

最終解析時点でヘモグロビン値の持続的改善が認められた被験者の割合及びベースライン時点でヘモグロビン値が 110 g/L 以下であった被験者で持続的改善が認められた被験者の割合は，主要解析時点と同一であった（5.3.5.1.1-2 CSR Table 14.2.4.1.C）。

2.7.3.3.2.6 臨床的奏効率（MR 以上の奏効）

(1) 1127 試験ランダム化パート（併用療法，海外試験）

主要解析時点で，IRC 判定による臨床的奏効率は，Ibr+R 群で 92.0%，Pbo+R 群で 46.7%であった（臨床的奏効率の群間比：2.001，95%CI：1.554～2.576）（表 2.7.3-17）。治験担当医師判定による臨床的奏効率は，Ibr+R 群で 94.7%，Pbo+R 群で 48.0%であった（群間比：1.996，95%CI：1.566～2.543）（5.3.5.1.1-1 CSR Table 14.2.2.2）。

最終解析時点で，IRC 判定による臨床的奏効率は，Ibr+R 群で 92.0%，Pbo+R 群で 44.0%であった（群間比：2.122，95%CI：1.627～2.767）（表 2.7.3-17）。治験担当医師判定による臨床的奏効率は，Ibr+R 群で 96.0%，Pbo+R 群で 48.0%であった（群間比：2.023，95%CI：1.589～2.575）（5.3.5.1.1-2 CSR Table 14.2.2.2）。

(2) WAL2002 試験（併用療法，国内試験）

IRC 判定による臨床的奏効率は，93.8%（95%CI：69.8%～99.8%）であった（5.3.5.2.1 CSR TEFCCR01）。

(3) 1118E 試験（単剤療法，海外試験）

治験担当医師判定による臨床的奏効率は 87.3%（95%CI：76.5%～94.4%）であった。95%CI の下限が事前に設定した閾値の 32%を超えたため（片側 $p<0.0001$），1118E 試験の主要目的及び成功基準を満たした。IRRC 判定による臨床的奏効率は 82.5%であり，治験担当医師判定の結果との一致率は 95.2%であった（表 2.7.3-19，5.3.5.2.2 CSR Table 14.2.1.2）。

(4) 1127 試験サブスタディ（単剤療法，海外試験）

主要解析時点で，IRC 判定による臨床的奏効率は 87.1%（95%CI：70.2%～96.4%），治験担当医師判定による臨床的奏効率は 90.3%（95%CI：74.2%～98.0%）であった（表 2.7.3-20 及び 5.3.5.1.1-1 CSR Table 14.2.2.1.C）。

最終解析時点で，IRC 及び治験担当医師判定による臨床的奏効率は，いずれも主要解析時点と同一であった（表 2.7.3-20 及び 5.3.5.1.1-2 CSR Table 14.2.2.1.C）。

2.7.3.3.2.7 全生存期間

(1) 1127 試験ランダム化パート（併用療法，海外試験）

最終解析時点の全生存率の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3-付録-2 に，未治療・既治療別の全生存率の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3-付録-3 に示す。

主要解析時点で，Ibr+R 群及び Pbo+R 群のいずれも全生存期間は中央値に到達しなかった（ハザード比：0.616，95%CI：0.174～2.186）。全生存率（95%CI）は，30 カ月時点で Ibr+R 群 93.7%（83.8%～97.6%）及び Pbo+R 群 91.9%（82.8%～96.3%）であった（5.3.5.1.1-1 CSR Table 14.2.3.1）。

最終解析時点で，Ibr+R 群及び Pbo+R 群のいずれも全生存期間は中央値に到達しなかった（ハザード比：0.808，95%CI：0.328～1.990）。全生存率（95%CI）は，54 カ月時点で Ibr+R 群 86.4%（73.7%～93.3%）及び Pbo+R 群 84.2%（71.3%～91.6%）であった（5.3.5.1.1-2 CSR Table 14.2.3.1）。

(2) WAL2002 試験（併用療法，国内試験）

データカットオフ時点で，全生存期間は中央値に到達しなかった。18 カ月時点の全生存率は 100%（95%CI：100%～100%）であった（5.3.5.2.1 CSR TEFOS01）。

(3) 1118E 試験（単剤療法，海外試験）

データカットオフ時点で，全生存期間は中央値に到達しなかった。18 カ月時点の全生存率は 92.7%（95%CI：76.6%～97.9%）であった（5.3.5.2.2 CSR Table 14.2.2.6）。

(4) 1127 試験サブスタディ（単剤療法，海外試験）

主要解析時点で，全生存期間は中央値に到達しなかった。全生存率（95%CI）は，30 カ月時点で 90.3%（72.9%～96.8%）であった（5.3.5.1.1-1 CSR Table 14.2.3.1.C）。

最終解析時点で，全生存期間は中央値に到達しなかった。全生存率（95%CI）は，60 カ月時点で 73.4%（53.7%～85.7%）であった（5.3.5.1.1-2 CSR Table 14.2.3.1.C）。

2.7.3.3.2.8 脾腫

(1) 1127 試験ランダム化パート（併用療法，海外試験）

Ibr+R 群の脾臓体積の平均値は，ベースライン時で 320.8 cm^3，イブルチニブ投与開始後 1 年以上経過した Week 65 時点で 222.2 cm^3 であった。Pbo+R 群では，ベースライン時 375.9 cm^3，Week 65 時点で 287.6 cm^3 であった（5.3.5.1.1-2 CSR Table 14.2.6.6.1）。

(2) WAL2002 試験（併用療法，国内試験）

WAL2002 試験では，脾臓の大きさについて要約は行っていない。

(3) 1118E 試験（単剤療法，海外試験）

ベースライン時に脾腫（容積＞315 cm^3）が認められた被験者は，26/63 例（41.3%）であった。フォローアップ評価可能であった 25 例中 24 例（96.0%）で，脾腫の縮小が認められた（5.3.5.2.2 CSR Table 14.2.3.2.2）。

1118E 試験では，PR 及び VGPR の被験者の脾腫の評価を必要としなかったため，IRRC では，奏効評価とは別に PR 及び VGPR の被験者の脾腫について評価した。IRRC による評価で PR 又は VGPR と評価された 39 例のうち，ベースライン時に脾腫が認められた被験者は 21 例であった。このうち，フォローアップ評価時点で縮小が認められた被験者は 20 例であった（5.3.5.2.2 CSR Table 14.2.3.2.2）。

(4) 1127 試験サブスタディ（単剤療法，海外試験）

脾臓体積の平均値は，ベースライン時で 334.7 cm^3，イブルチニブ投与開始後 1 年以上経過した Week 65 時点で 270.8 cm^3 であった（5.3.5.1.1-2 CSR Table 14.2.6.6.1.C）。

2.7.3.3.2.9 リンパ節腫大

(1) 1127 試験ランダム化パート（併用療法，海外試験）

Ibr+R 群のリンパ節の二方向積和の平均値は，ベースライン時に 1424.1 mm^2，イブルチニブ投与開始後 1 年以上経過した Week 65 時点で 739.6 mm^2 であった。Pbo+R 群では，ベースライン時に 1508.7 mm^2，Week 65 時点で 769.5 mm^2 であった（5.3.5.1.1-2 CSR Table 14.2.6.6.1）。

(2) WAL2002 試験（併用療法，国内試験）

WAL2002 試験では，リンパ節の大きさについて要約は行っていない。

(3) 1118E 試験（単剤療法，海外試験）

ベースライン時に 50/63 例（79.4%）にリンパ節腫大（いずれかのリンパ節＞1.5 cm）が認められた（5.3.5.2.2 CSR Table 14.2.3.2.2）。ベースライン時の Independent radiology review 判定でのリンパ節の二方向積和の平均値は，1637.3 mm^2 であった（5.3.5.2.2 CSR Table 14.2.3.4）。ベースラ

イン時にリンパ節腫大が認められた被験者 50 例のうち，30%（15 例）は長径が 2 cm 以下の小さなリンパ節のみを有し，6.0%（3 例）は長径が 5 cm 超の大きなリンパ節を有していた（5.3.5.2.2 CSR Table 14.1.2.6）。45 例がフォローアップ評価を完了し，このうち 38 例（84.4%）でリンパ節腫大の縮小が認められた。フォローアップ評価を実施しなかった 5 例のうち，3 例は治験担当医師によりベースライン時にリンパ節腫大無しと評価され，2 例はフォローアップ評価が不完全であった（5.3.5.2.2 CSR Table 14.2.3.2.2）。

1118E 試験では，PR 及び VGPR の被験者のリンパ節腫大の評価を必要としなかったため，IRRC では，奏効評価とは別に PR 及び VGPR の被験者のリンパ節腫大について評価した。IRRC による評価で PR 又は VGPR と評価された 39 例のうち，ベースライン時にリンパ節腫大が認められた被験者は 38 例であった。このうち 36 例がフォローアップ評価を完了し，32 例でリンパ節腫大の縮小が認められた。フォローアップ評価を実施しなかった 2 例は，ベースライン時に治験担当医師がリンパ節腫大無しと評価した被験者であった（5.3.5.2.2 CSR Table 14.2.3.2.2）。

(4) 1127 試験サブスタディ（単剤療法，海外試験）

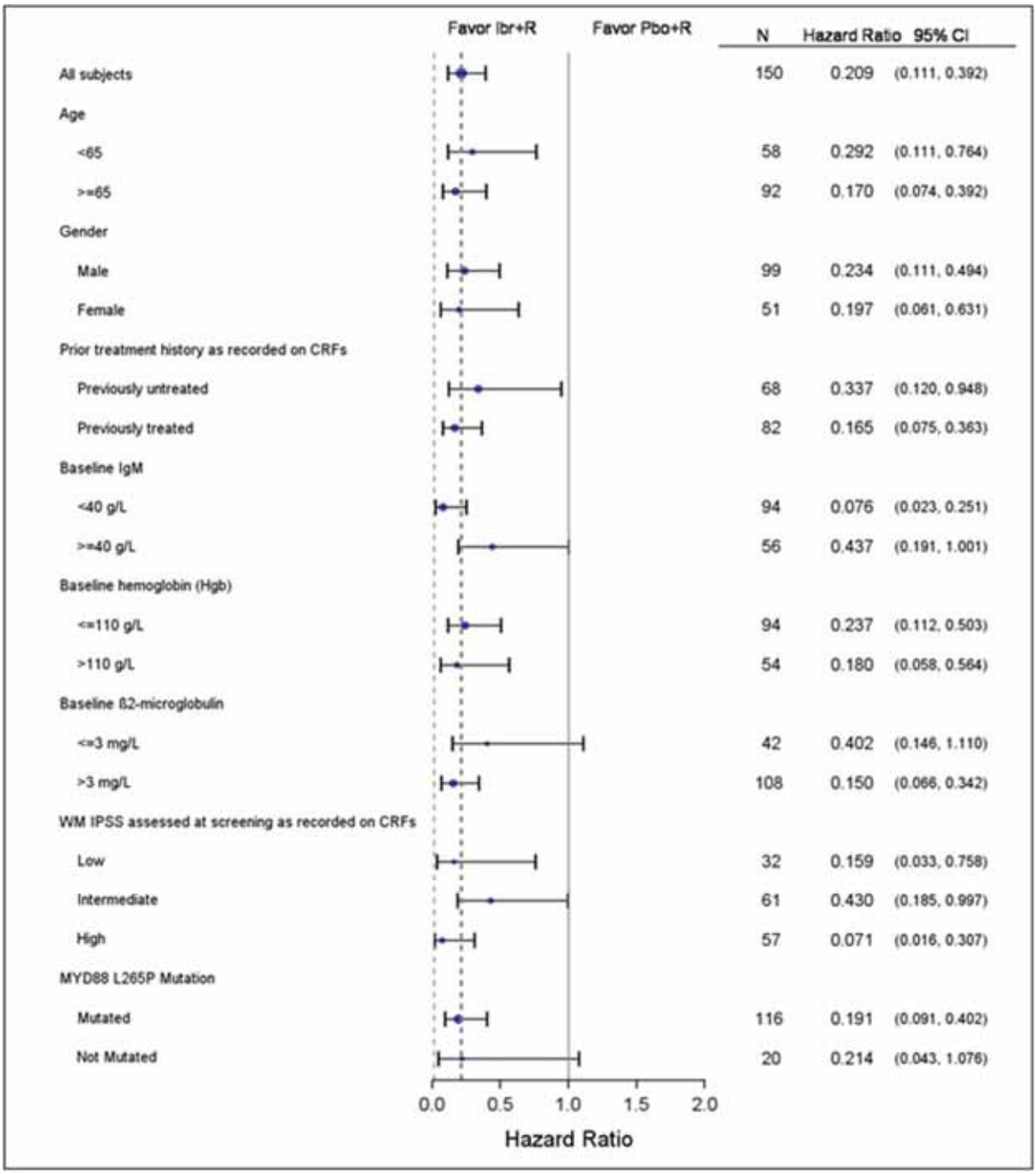
リンパ節の二方向積和の平均値は，ベースライン時に 1770.0 mm^2，イブルチニブ投与開始後 1 年以上経過した Week 65 時点で 1036.4 mm^2 であった（5.3.5.1.1-2 CSR Table 14.2.6.6.1.C）。

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

(1) 1127 試験ランダム化パート（併用療法，海外試験）

1127 試験では，PFS 及び全奏効率（PR 以上）について事前に規定した部分集団でも解析を行った。

主要解析時点での PFS の部分集団別の解析の結果を図 2.7.3-5 に示す。事前に規定した部分集団の全てで Pbo+R 群と比較して Ibr+R 群で良好な結果が認められた。最終解析時点でも同様の傾向を維持していた（5.3.5.1.1-2 CSR Figure 14.2.1.3）。未治療・既治療別の PFS 及び全奏効率の詳細は，2.7.3.3.2.1(1)及び 2.7.3.3.2.2(1)に示した。



Scale for hazard ratio is linear.
SAS-PROD: BTK/PCYC-1127-CA/Unblind_AB/Programs/f_hr_pfs_irc_rand.sas yuli Created on: 02JAN18:13:25:34
CI: confidence interval; CRF: case report form; Ibr+R: ibrutinib and rituximab; IgM: immunoglobulin M; IPSS: International Prognostic Scoring System; IRC: independent review committee; Pbo+R: placebo and rituximab; WM: Waldenstrom's macroglobulinemia

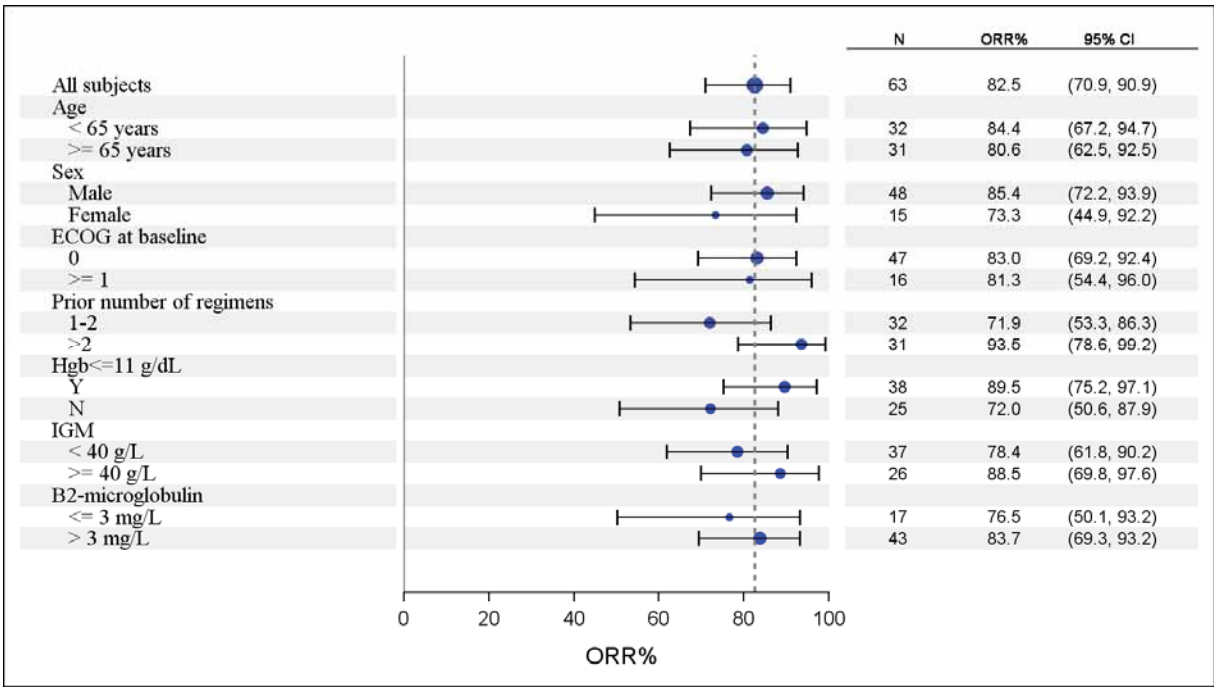
図 2.7.3-5 部分集団別の IRC 判定による PFS におけるハザード比のフォレストプロット
（1127 試験ランダム化パート，ITT 集団，主要解析）

(2) WAL2002 試験（併用療法，国内試験）

未治療・既治療別の全奏効率を 2.7.3.3.2.2(2)に示した。

(3) 1118E 試験（単剤療法，海外試験）

1118E 試験では，全奏効率（PR 以上）及び臨床的奏効率（MR 以上）について，事前に規定した部分集団別の解析を行った。IRRC 判定による部分集団別の臨床的奏効率を図 2.7.3-6 に示す。IRRC 判定による臨床的奏効率の評価では，全ての部分集団で全体集団と一貫した結果が得られた。全奏効率の評価でも，全体集団と部分集団でおおむね一貫した結果が得られた（5.3.5.2.2 CSR Figure 14.2.1.4）。また，治験担当医師判定による全奏効率及び臨床的奏効率の部分集団解析でも，全体集団と部分集団でおおむね一貫した結果が得られた（5.3.5.2.2 CSR Figure 14.2.1.1, Figure 14.2.1.3）。



Note: ORR = CR/VGPR/PR/MR
SAS-PROD: BTK/PCYC-1118E-CA/CSR/Programs/f_orr.sas an 02SEP2014:15:49 Page 1 of 1
CI: confidence interval; CR: complete response; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; Hgb: hemoglobin; IGM: immunoglobulin M; MR: minor response; ORR: overall response rate; PR: partial response; VGPR: very good partial response
本申請資料では，1118E 試験での ORR は「臨床的奏効率」と表記した。

図 2.7.3-6 部分集団別の IRRC 判定による臨床的奏効率（1118E 試験）

(4) 1127 試験サブスタディ（単剤療法，海外試験）

1127 試験サブスタディでは，部分集団解析は実施しなかった。

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

イブルチニブの作用機序であるブルトン型チロシンキナーゼへの結合は，イブルチニブ 420 mg/日の用量で飽和していた。慢性リンパ性白血病患者（小リンパ球性リンパ腫を含む）を対象に，イブルチニブ 420 mg/日を投与した臨床試験で良好なベネフィット・リスクプロファイルが示されたことから，WM 患者を対象とした海外臨床試験（1118E 試験及び 1127 試験）では，イブルチニブ 420 mg/日の用法・用量を選択した。

1118E 試験では，イブルチニブ 420 mg/日の用法・用量で WM 患者に対する有効性及び安全性が確認された【2.7.6.3】。1127 試験でも，イブルチニブ 420 mg/日の用法・用量でリツキシマブと併用したときの WM 患者に対する有効性及び安全性が確認された【2.7.6.1】。これらの結果を踏まえ，海外では WM 患者でのイブルチニブの推奨用法・用量を 420 mg/日とした。

日本人 WM 患者を対象に，イブルチニブとリツキシマブを併用投与した WAL2002 試験では，試験開始時までにイブルチニブとリツキシマブの薬物間相互作用が確認されていないこと，及びイブルチニブの薬物動態が日本人及び非日本人患者で類似することを踏まえ，海外での推奨用法・用量と同じイブルチニブ 420 mg/日を選択した。WAL2002 試験でも，イブルチニブ 420 mg/日の用法・用量でリツキシマブと併用したときの日本人 WM 患者に対する有効性及び安全性が確認された【2.7.6.2】。以上から，日本人 WM 患者に対するイブルチニブの推奨用法・用量は，海外と同じ 420 mg/日とした。

2.7.3.5 効果の持続，耐薬性

イブルチニブとリツキシマブを併用投与した 1127 試験ランダム化パートでは，最終解析時点での Ibr+R 群の投与期間の中央値は 47.7 カ月，観察期間の中央値は 49.8 カ月であった。Ibr+R 群の IRC 判定による PFS は最終解析時点では中央値に到達せず，54 カ月時点の PFS 率は 68.0%であった。Ibr+R 群の IRC 判定による全奏効率（PR 以上）は，主要解析時点で 72.0%であり，最終解析時点では 76.0%とわずかに上昇した（新たに 3 名の被験者で奏効が認められた）。最良総合効果でも新たに 4 名の被験者が VGPR 以上となった。また，54 カ月時点での Ibr+R 群の全生存率は 86.4%，48 カ月時点の奏効持続率は 76.9%であった。

日本人 WM 患者を対象に，イブルチニブとリツキシマブを併用投与した WAL2002 試験では，イブルチニブの投与期間の中央値は 16.62 カ月，観察期間の中央値は 18.30 カ月であった。データカットオフ時点では，PFS は中央値に到達せず，18 カ月時点での PFS 率は 86%であった。また，全奏効率は 87.5%，18 カ月時点の全生存率は 100%，12 カ月時点の奏効持続率は 92%であった。

イブルチニブを単剤投与した 1118E 試験（投与期間の中央値：11.7 カ月，観察期間の中央値：14.8 カ月）では，IRRC 判定による PFS は中央値に到達せず，18 カ月時点の PFS 率は 79.5%であった。また，データカットオフ時点での IRRC 判定による全奏効率は 61.9%，18 カ月時点の全生存率は 92.7%，奏効持続率は 86.7%であった。

1118E 試験と同様にイブルチニブを単剤投与した 1127 試験サブスタディの投与期間の中央値は 40.7 カ月，観察期間の中央値は 57.9 カ月であった。最終解析時点の IRC 判定による PFS の中央値は 38.7 カ月であり，60 カ月時点の PFS 率は 39.7%であった。IRC 判定による全奏効率は，主要解析時点で 71.0%であり，最終解析時点では 77.4%とわずかに上昇した。また，60 カ月時点での全生存率は 73.4%，奏効持続率は 39.6%であった。

以上より，WM 患者に対してイブルチニブ及びリツキシマブを併用したときの効果及びイブルチニブ単剤投与の効果は，イブルチニブの継続投与によって持続すると考えられる。

参考文献

Cheson BD, Pfistner BF, Juweid ME, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. J Clin Oncol. 2007;25(5):579-586.

Kimby E, Treon SP, Anagnostopoulos A, et al. Update on recommendations for assessing response from the Third International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia. Clin Lymphoma Myeloma. 2006;6:380-383.

Owen RG, Kyle RA, Stone MJ, et al. Response assessment in Waldenström macroglobulinaemia: update from the VIth International Workshop. Br J Haematol. 2013;160(2):171-176.

2.7.3.6 付録

表 2.7.3-付録-1 ベースラインの疾患特性（1127 試験ランダム化パート，ITT 集団）

	Ibr+R (N=75)	Pbo+R (N=75)	Total (N=150)
Months from initial diagnosis to randomization			
n	75	75	150
Mean (SD)	63.3 (60.63)	71.7 (64.31)	67.5 (62.44)
Median	50.4	55.9	52.6
Min, Max	0.7, 257.2	0.5, 247.0	0.5, 257.2
WM IPSS score as reported on CRF – n(%)			
Low	15 (20.0%)	17 (22.7%)	32 (21.3%)
Intermediate	33 (44.0%)	28 (37.3%)	61 (40.7%)
High	27 (36.0%)	30 (40.0%)	57 (38.0%)
ECOG as reported on CRF – n(%)			
0	39 (52.0%)	37 (49.3%)	76 (50.7%)
1	32 (42.7%)	32 (42.7%)	64 (42.7%)
2	4 (5.3%)	6 (8.0%)	10 (6.7%)
Number of prior systemic treatment regimens as reported on CRF – n(%)			
0	34 (45.3%)	34 (45.3%)	68 (45.3%)
1-2	34 (45.3%)	36 (48.0%)	70 (46.7%)
>=3	7 (9.3%)	5 (6.7%)	12 (8.0%)

Baseline is defined as the last measurement taken on or prior to the first dose date of study treatment. ECOG=eastern cooperative oncology group, IPSS= international prognostic score system. Central lab data are used in this summary table.
[1] Based on the results at baseline per the IRC assessment. N1 = number of subjects with baseline results.
Adenopathy = any target lymph nodes with a long axis of >1.5 cm or a short axis of >1.0 cm,
splenomegaly = spleen depth (cranial caudal) >13 cm.
SAS-PROD: BTK/PCYC-1127-CA/CSR_final/Programs/t_basedis.sas we 24MAR2020:22:15 Page 1 of 5

	Ibr+R (N=75)	Pbo+R (N=75)	Total (N=150)
Serum IgM (g/L)			
n	75	75	150
Mean (SD)	34.2 (18.61)	33.6 (18.71)	33.9 (18.60)
Median	32.9	31.8	31.9
Min, Max	6.2, 77.6	5.9, 83.3	5.9, 83.3
>70	2 (2.7%)	4 (5.3%)	6 (4.0%)
<=70	73 (97.3%)	71 (94.7%)	144 (96.0%)
Monoclonal protein spike (g/L)			
n	73	73	146
Mean (SD)	17.6 (10.16)	14.9 (7.97)	16.2 (9.19)
Median	15.5	13.5	14.8
Min, Max	3.0, 47.5	1.0, 34.2	1.0, 47.5
Beta-2 microglobulin (mg/L)			
n	75	75	150
Mean (SD)	4.4 (3.47)	4.2 (1.81)	4.3 (2.76)
Median	3.4	3.9	3.7
Min, Max	1.37, 27.90	1.50, 11.60	1.37, 27.90
>3	53 (70.7%)	55 (73.3%)	108 (72.0%)
<=3	22 (29.3%)	20 (26.7%)	42 (28.0%)
Extramedullary disease [1] – n(%)	60 (80.0%)	60 (80.0%)	120 (80.0%)
Adenopathy	57 (76.0%)	58 (77.3%)	115 (76.7%)
Splenomegaly	9 (12.0%)	18 (24.0%)	27 (18.0%)

Baseline is defined as the last measurement taken on or prior to the first dose date of study treatment. ECOG=eastern cooperative oncology group, IPSS= international prognostic score system. Central lab data are used in this summary table.
[1] Based on the results at baseline per the IRC assessment. N1 = number of subjects with baseline results.
Adenopathy = any target lymph nodes with a long axis of >1.5 cm or a short axis of >1.0 cm,
splenomegaly = spleen depth (cranial caudal) >13 cm.

Confidential

	Ibr+R (N=75)	Pbo+R (N=75)	Total (N=150)
Longest diameter of spleen (cm) [1]			
n	75	74	149
Mean (SD)	9.9 (2.47)	11.1 (2.90)	10.5 (2.74)
Median	9.5	11.3	10.5
Min, Max	4.5, 16.0	4.0, 19.5	4.0, 19.5
>13	9 (12.0%)	18 (24.0%)	27 (18.0%)
Spleen volume (cm^3) [1]			
n	75	74	149
Mean (SD)	320.8 (201.98)	375.9 (186.62)	348.2 (195.81)
Median	258.7	358.2	323.2
Min, Max	60.8, 1184.8	66.0, 970.0	60.8, 1184.8
>315	30 (40.0%)	46 (61.3%)	76 (50.7%)
Sum of products of diameters - target nodal lesions (mm^2) [1]			
n	57	58	115
Mean (SD)	1424.1 (1484.33)	1508.7 (1320.96)	1466.8 (1398.77)
Median	949.2	1094.5	1041.0
Min, Max	95.6, 7440.2	122.6, 4971.9	95.6, 7440.2
Tumor involvement of the bone marrow by:			
Cellularity (%)			
n	75	74	149
Mean (SD)	73.1 (20.15)	75.2 (20.50)	74.2 (20.28)
Median	80.0	80.0	80.0
Min, Max	25, 100	2, 100	2, 100

Baseline is defined as the last measurement taken on or prior to the first dose date of study treatment. ECOG=eastern cooperative oncology group, IPSS= international prognostic score system. Central lab data are used in this summary table.
[1] Based on the results at baseline per the IRC assessment. N1 = number of subjects with baseline results.
Adenopathy = any target lymph nodes with a long axis of >1.5 cm or a short axis of >1.0 cm,
splenomegaly = spleen depth (cranial caudal) >13 cm.
SAS-PROD: BTK/PCYC-1127-CA/CSR_final/Programs/t_basedis.sas we 24MAR2020:22:15 Page 3 of 5

	Ibr+R (N=75)	Pbo+R (N=75)	Total (N=150)
Intertrabecular space (%)			
n	75	74	149
Mean (SD)	42.0 (28.84)	42.6 (28.77)	42.3 (28.71)
Median	36.0	40.0	39.0
Min, Max	2.40, 95.00	1.20, 95.00	1.20, 95.00
Cytopenia – n(%)			
Hemoglobin <= 110 g/L	44 (58.7%)	50 (66.7%)	94 (62.7%)
Platelets <= 100 x 10^9/L	4 (5.3%)	7 (9.3%)	11 (7.3%)
Absolute Neutrophil Count <= 1.5 x 10^9/L	4 (5.3%)	1 (1.3%)	5 (3.3%)
MYD88 L265P Mutation - n/N1(%)			
Mutated	58/69 (84.1%)	58/67 (86.6%)	116/136 (85.3%)
Not Mutated	11/69 (15.9%)	9/67 (13.4%)	20/136 (14.7%)
Unknown	6	8	14
CXCR4 WHIM Mutation - n/N1(%)			
Mutated	26/69 (37.7%)	23/67 (34.3%)	49/136 (36.0%)
Not Mutated	43/69 (62.3%)	44/67 (65.7%)	87/136 (64.0%)
Unknown	6	8	14
MYD88 L265P/CXCR4 WHIM - n/N1(%)			
MYD88WT/CXCR4WT	11/69 (15.9%)	9/67 (13.4%)	20/136 (14.7%)
MYD88MUT/CXCR4WT	32/69 (46.4%)	35/67 (52.2%)	67/136 (49.3%)
MYD88MUT/CXCR4MUT	26/69 (37.7%)	23/67 (34.3%)	49/136 (36.0%)
Unknown/Unknown	6	8	14

Baseline is defined as the last measurement taken on or prior to the first dose date of study treatment. ECOG=eastern cooperative oncology group, IPSS= international prognostic score system. Central lab data are used in this summary table.
[1] Based on the results at baseline per the IRC assessment. N1 = number of subjects with baseline results.
Adenopathy = any target lymph nodes with a long axis of >1.5 cm or a short axis of >1.0 cm,
splenomegaly = spleen depth (cranial caudal) >13 cm.
SAS-PROD: BTK/PCYC-1127-CA/CSR_final/Programs/t_basedis.sas we 24MAR2020:22:15 Page 4 of 5

	Ibr+R (N=75)	Pbo+R (N=75)	Total (N=150)
MYD88 L265P Mutation - n(%)			
Mutated	58 (77.3%)	58 (77.3%)	116 (77.3%)
Not Mutated	11 (14.7%)	9 (12.0%)	20 (13.3%)
Unknown	6 (8.0%)	8 (10.7%)	14 (9.3%)
CXCR4 WHIM Mutation - n(%)			
Mutated	26 (34.7%)	23 (30.7%)	49 (32.7%)
Not Mutated	43 (57.3%)	44 (58.7%)	87 (58.0%)
Unknown	6 (8.0%)	8 (10.7%)	14 (9.3%)
MYD88 L265P/CXCR4 WHIM - n(%)			
MYD88WT/CXCR4WT	11 (14.7%)	9 (12.0%)	20 (13.3%)
MYD88MUT/CXCR4WT	32 (42.7%)	35 (46.7%)	67 (44.7%)
MYD88MUT/CXCR4MUT	26 (34.7%)	23 (30.7%)	49 (32.7%)
Unknown/Unknown	6 (8.0%)	8 (10.7%)	14 (9.3%)

Baseline is defined as the last measurement taken on or prior to the first dose date of study treatment. ECOG=eastern cooperative oncology group, IPSS= international prognostic score system. Central lab data are used in this summary table.
[1] Based on the results at baseline per the IRC assessment. N1 = number of subjects with baseline results.
Adenopathy = any target lymph nodes with a long axis of >1.5 cm or a short axis of >1.0 cm,
splenomegaly = spleen depth (cranial caudal) >13 cm.
SAS-PROD: BTK/PCYC-1127-CA/CSR_final/Programs/t_basedis.sas we 24MAR2020:22:15 Page 5 of 5

表 2.7.3-付録-2 ベースラインの疾患特性（1118E 試験，全投与集団）

	Ibrutinib (N=63)
Months since initial diagnosis [1]	
n	63
Mean (SD)	90.3 (71.4)
Median	73.7
Min, Max	6.3, 334.0
IPSSWM risk at baseline [2]	
Low	15 (23.8%)
Intermediate	27 (42.9%)
High	21 (33.3%)
Serum IgM (g/L)	
n	63
Mean (SD)	37.6 (16.2)
Median	34.9
Min, Max	7.2, 83.9
>70	3 (4.8%)
<=70	60 (95.2%)

Note: Baseline is the last measurement prior to study treatment start.
[1] Months since initial diagnosis = (First Dose Date – Diagnosis Date)/30.4375.
[2] IPSSWM has the following 5 adverse factors: age > 65 years; hemoglobin <= 11.5 g/dL; platelet <= 100 × 10^9/L; beta-2 microglobulin > 3 mg/L; and serum IgM monoclonal protein concentration >70 g/L.
The risk categories are: low if <=1 adverse factor except age, intermediate if 2 adverse characteristics or age >65 years, and high if >2 adverse characteristics.
IPSSWM = International Prognostic Scoring System for Waldenstrom's macroglobulinemia.
[3] 1 subject had monoclonal protein too low to quantify.

Confidential

	Ibrutinib (N=63)
Monoclonal protein spike (g/L) [3]	
n	62
Mean (SD)	22.9 (9.9)
Median	21.0
Min, Max	5.0, 54.0
Beta-2 microglobulin (mg/L)	
n	60
Mean (SD)	4.6 (2.4)
Median	3.9
Min, Max	1.4, 14.2
>3	43 (68.3%)
<=3	17 (27.0%)
Cytopenia	
Any	40 (63.5%)
Hgb <= 11 g/dL	38 (60.3%)
Platelet <= 100 x 10^9/L	7 (11.1%)
ANC <= 1.5 x 10^9/L	3 (4.8%)
ECOG performance status	
0	47 (74.6%)
1	16 (25.4%)
2	0 (0.0%)

Note: Baseline is the last measurement prior to study treatment start.
[1] Months since initial diagnosis = (First Dose Date – Diagnosis Date)/30.4375.
[2] IPSSWM has the following 5 adverse factors: age > 65 years; hemoglobin <= 11.5 g/dL; platelet <= 100 × 10^9/L; beta-2 microglobulin > 3 mg/L; and serum IgM monoclonal protein concentration >70 g/L.
The risk categories are: low if <=1 adverse factor except age, intermediate if 2 adverse characteristics or age >65 years, and high if >2 adverse characteristics.
IPSSWM = International Prognostic Scoring System for Waldenstrom's macroglobulinemia.
[3] 1 subject had monoclonal protein too low to quantify.

Confidential

表 2.7.3-付録-3 ベースラインの疾患特性（1127 試験サブスタディ，全投与集団）

	Ibr (N=31)
Months from initial diagnosis[1]	
n	31
Mean (SD)	82.1 (55.59)
Median	91.0
Min, Max	5.5, 197.7
WM IPSS score as reported on CRF – n(%)	
Low	7 (22.6%)
Intermediate	11 (35.5%)
High	13 (41.9%)
ECOG as reported on CRF – n(%)	
0	13 (41.9%)
1	12 (38.7%)
2	6 (19.4%)
Number of prior systemic treatment regimens as reported on CRF – n(%)	
0	0
1-2	9 (29.0%)
>=3	22 (71.0%)

Baseline is defined as the last measurement taken on or prior to the first dose date of study treatment. ECOG=eastern cooperative oncology group, IPSS=international prognostic score system. Central lab data are used in this summary table.
[1] For the open-label ibrutinib subjects, it is months from initial diagnosis to the first dose of study drug.
[2] Based on the results at baseline per the IRC assessment. N1 = number of subjects with baseline results.
Adenopathy = any target lymph nodes with a long axis of >1.5 cm or a short axis of >1.0 cm,
splenomegaly = spleen depth (cranial caudal) >13 cm.
SAS-PROD: BTK/PCYC-1127-CA/CSR_final/Programs/t_basedis_c.sas we 24MAR2020:22:16 Page 1 of 5

	Ibr (N=31)
Serum IgM (g/L)	
n	31
Mean (SD)	41.5 (23.06)
Median	39.2
Min, Max	8.7, 107.0
>70	3 (9.7%)
<=70	28 (90.3%)
Monoclonal protein spike (g/L)	
n	31
Mean (SD)	17.0 (11.63)
Median	16.1
Min, Max	0.1, 52.9
Beta-2 microglobulin (mg/L)	
n	31
Mean (SD)	5.0 (4.15)
Median	3.6
Min, Max	1.69, 24.00
>3	23 (74.2%)
<=3	8 (25.8%)
Extramedullary disease [2] – n(%)	25 (80.6%)
Adenopathy	25 (80.6%)
Splenomegaly	6 (19.4%)

Baseline is defined as the last measurement taken on or prior to the first dose date of study treatment. ECOG=eastern cooperative oncology group, IPSS=international prognostic score system. Central lab data are used in this summary table.
[1] For the open-label ibrutinib subjects, it is months from initial diagnosis to the first dose of study drug.
[2] Based on the results at baseline per the IRC assessment. N1 = number of subjects with baseline results.
Adenopathy = any target lymph nodes with a long axis of >1.5 cm or a short axis of >1.0 cm,
splenomegaly = spleen depth (cranial caudal) >13 cm.

	Ibr (N=31)
Longest diameter of spleen (cm) [2]	
n	30
Mean (SD)	10.2 (3.26)
Median	9.7
Min, Max	4.0, 18.6
>13	6 (19.4%)
Spleen volume (cm^3) [2]	
n	30
Mean (SD)	334.7 (192.39)
Median	293.2
Min, Max	111.4, 912.1
>315	13 (41.9%)
Sum of products of diameters - target nodal lesions (mm^2) [2]	
n	25
Mean (SD)	1770.0 (1215.49)
Median	1520.3
Min, Max	193.3, 4221.1
Tumor involvement of the bone marrow by:	
Cellularity (%)	
n	29
Mean (SD)	70.2 (23.91)
Median	75.0
Min, Max	15, 100

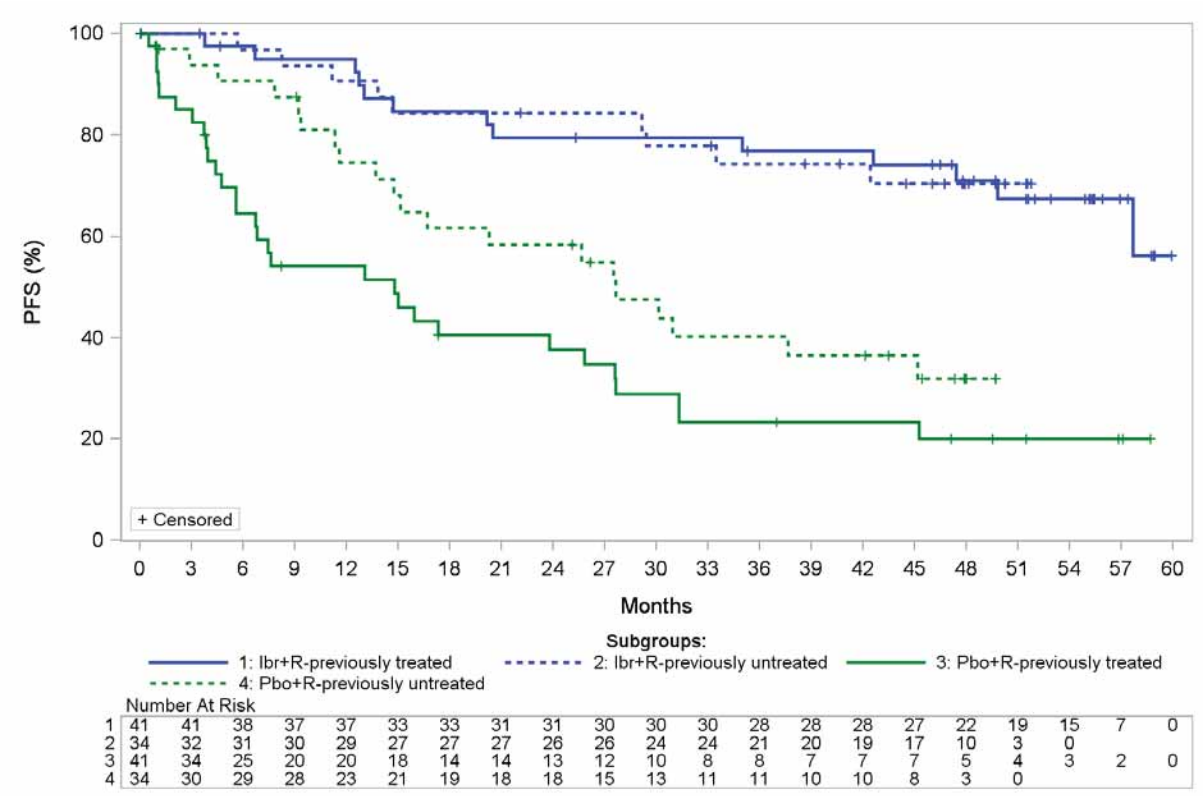
Baseline is defined as the last measurement taken on or prior to the first dose date of study treatment. ECOG=eastern cooperative oncology group, IPSS=international prognostic score system. Central lab data are used in this summary table.
[1] For the open-label ibrutinib subjects, it is months from initial diagnosis to the first dose of study drug.
[2] Based on the results at baseline per the IRC assessment. N1 = number of subjects with baseline results.
Adenopathy = any target lymph nodes with a long axis of >1.5 cm or a short axis of >1.0 cm,
splenomegaly = spleen depth (cranial caudal) >13 cm.

	Ibr (N=31)
Intertrabecular space (%)	
n	29
Mean (SD)	45.7 (26.36)
Median	52.5
Min, Max	0.60, 81.00
Cytopenia – n(%)	
Hemoglobin <= 110 g/L	21 (67.7%)
Platelets <= 100 x 10^9/L	4 (12.9%)
Absolute Neutrophil Count <= 1.5 x 10^9/L	6 (19.4%)
MYD88 L265P Mutation - n/N1(%)	
Mutated	24/25 (96.0%)
Not Mutated	1/25 (4.0%)
Unknown	6
CXCR4 WHIM Mutation - n/N1(%)	
Mutated	7/25 (28.0%)
Not Mutated	18/25 (72.0%)
Unknown	6

Baseline is defined as the last measurement taken on or prior to the first dose date of study treatment. ECOG=eastern cooperative oncology group, IPSS=international prognostic score system. Central lab data are used in this summary table.
[1] For the open-label ibrutinib subjects, it is months from initial diagnosis to the first dose of study drug.
[2] Based on the results at baseline per the IRC assessment. N1 = number of subjects with baseline results.
Adenopathy = any target lymph nodes with a long axis of >1.5 cm or a short axis of >1.0 cm,
splenomegaly = spleen depth (cranial caudal) >13 cm.

	Ibr (N=31)
MYD88 L265P/CXCR4 WHIM - n/N1(%)	
MYD88WT/CXCR4WT	1/25 (4.0%)
MYD88MUT/CXCR4WT	17/25 (68.0%)
MYD88MUT/CXCR4MUT	7/25 (28.0%)
Unknown/Unknown	6
MYD88 L265P Mutation - n(%)	
Mutated	24 (77.4%)
Not Mutated	1 (3.2%)
Unknown	6 (19.4%)
CXCR4 WHIM Mutation - n(%)	
Mutated	7 (22.6%)
Not Mutated	18 (58.1%)
Unknown	6 (19.4%)
MYD88 L265P/CXCR4 WHIM - n(%)	
MYD88WT/CXCR4WT	1 (3.2%)
MYD88MUT/CXCR4WT	17 (54.8%)
MYD88MUT/CXCR4MUT	7 (22.6%)
Unknown/Unknown	6 (19.4%)

Baseline is defined as the last measurement taken on or prior to the first dose date of study treatment. ECOG=eastern cooperative oncology group, IPSS=international prognostic score system. Central lab data are used in this summary table.
[1] For the open-label ibrutinib subjects, it is months from initial diagnosis to the first dose of study drug.
[2] Based on the results at baseline per the IRC assessment. N1 = number of subjects with baseline results.
Adenopathy = any target lymph nodes with a long axis of >1.5 cm or a short axis of >1.0 cm,
splenomegaly = spleen depth (cranial caudal) >13 cm.
SAS-PROD: BTK/PCYC-1127-CA/CSR_final/Programs/t_basedis_c.sas we 24MAR2020:22:16 Page 5 of 5



SAS-PROD: BTK/PCYC-1127-CA/CSR_final/Programs/f_km_pfs_irc_rand_nmprtrt.sas we 24MAR2020:22:12

図 2.7.3-付録-1 IRC 判定による PFS の Kaplan-Meier 曲線-未治療・既治療別（1127 試験ランダム化パート，ITT 集団）

表 2.7.3-付録-4 IRC 判定による全奏効率-未治療の被験者（1127 試験ランダム化パート，ITT 集団）

	Ibr+R (N=34) n (%)	Pbo+R (N=34) n (%)	Ibr+R vs. Pbo+R
Overall Response Rate (CR, VGPR, PR)	26 (76.5)	14 (41.2)	
95% CI [1]	(58.8, 89.3)	(24.6, 59.3)	
Rate difference (95% CI) [2]			35.3 (10.4, 57.0)
P value [2]			0.0062
Clinical Response Rate (CR, VGPR, PR, MR)	31 (91.2)	18 (52.9)	
95% CI [1]	(76.3, 98.1)	(35.1, 70.2)	
Rate difference (95% CI) [2]			38.2 (13.5, 59.5)
P value [2]			0.0009
Best Overall Response			
Complete response (CR)	1 (2.9)	1 (2.9)	
Very good partial response (VGPR)	8 (23.5)	2 (5.9)	
Partial response (PR)	17 (50.0)	11 (32.4)	
Minor response (MR)	5 (14.7)	4 (11.8)	
Stable disease (SD)	1 (2.9)	12 (35.3)	
Progressive disease (PD)	0	2 (5.9)	
Not evaluable (NE)/Unknown	2 (5.9)	2 (5.9)	

CR, VGPR, PR and MR require confirmation with two consecutive assessments.
[1] 95% CI was calculated using Clopper-Pearson's exact method
[2] Based on Fisher's Exact test.
The IRC assessment incorporated assessments from the central radiology review. CR requires complete resolution of lymphadenopathy/splenomegaly if present at baseline. VGPR and PR require reduction in lymphadenopathy/splenomegaly if present at baseline.
SAS-PROD: BTK/PCYC-1127-CA/CSR_final/Programs/t_orr_irc_rand_pruntx.sas we 24MAR2020:22:21 Page 1 of 1

表 2.7.3-付録-5 IRC 判定による全奏効率-既治療の被験者（1127 試験ランダム化パート，ITT 集団）

	Ibr+R (N=41) n (%)	Pbo+R (N=41) n (%)	Ibr+R vs. Pbo+R
Overall Response Rate (CR, VGPR, PR)	31 (75.6)	9 (22.0)	
95% CI [1]	(59.7, 87.6)	(10.6, 37.6)	
Rate difference (95% CI) [2]			53.7 (32.4, 70.9)
P value [2]			<.0001
Clinical Response Rate (CR, VGPR, PR, MR)	38 (92.7)	15 (36.6)	
95% CI [1]	(80.1, 98.5)	(22.1, 53.1)	
Rate difference (95% CI) [2]			56.1 (35.1, 72.9)
P value [2]			<.0001
Best Overall Response			
Complete response (CR)	0	0	
Very good partial response (VGPR)	14 (34.1)	1 (2.4)	
Partial response (PR)	17 (41.5)	8 (19.5)	
Minor response (MR)	7 (17.1)	6 (14.6)	
Stable disease (SD)	1 (2.4)	19 (46.3)	
Progressive disease (PD)	0	6 (14.6)	
Not evaluable (NE)/Unknown	2 (4.9)	1 (2.4)	

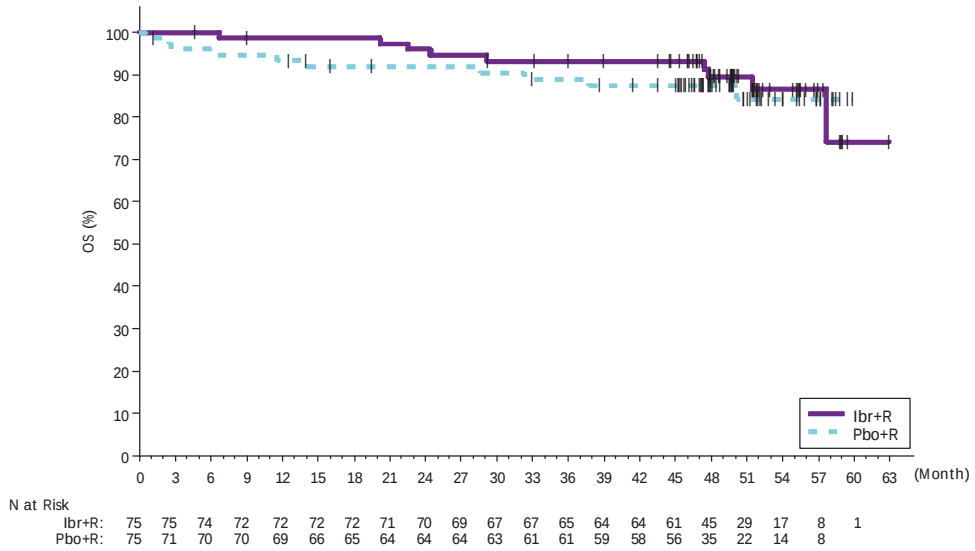
CR, VGPR, PR and MR require confirmation with two consecutive assessments.
[1] 95% CI was calculated using Clopper-Pearson's exact method
[2] Based on Fisher's Exact test.
The IRC assessment incorporated assessments from the central radiology review. CR requires complete resolution of lymphadenopathy/splenomegaly if present at baseline. VGPR and PR require reduction in lymphadenopathy/splenomegaly if present at baseline.
SAS-PROD: BTK/PCYC-1127-CA/CSR_final/Programs/t_orr_irc_rand_prtx.sas we 24MAR2020:22:21 Page 1 of 1

表 2.7.3-付録-6 IRC 判定による全奏効率-治療歴の有無別（WAL2002 試験，全投与集団）

	Ibr+R
Analysis set: All treated analysis set	16
	Responder/N of Subgroup (ORR)[a]
ORR by prior WM therapy n/N (%)	
Previously Untreated	7/8 (87.5%)
Previously Treated	7/8 (87.5%)

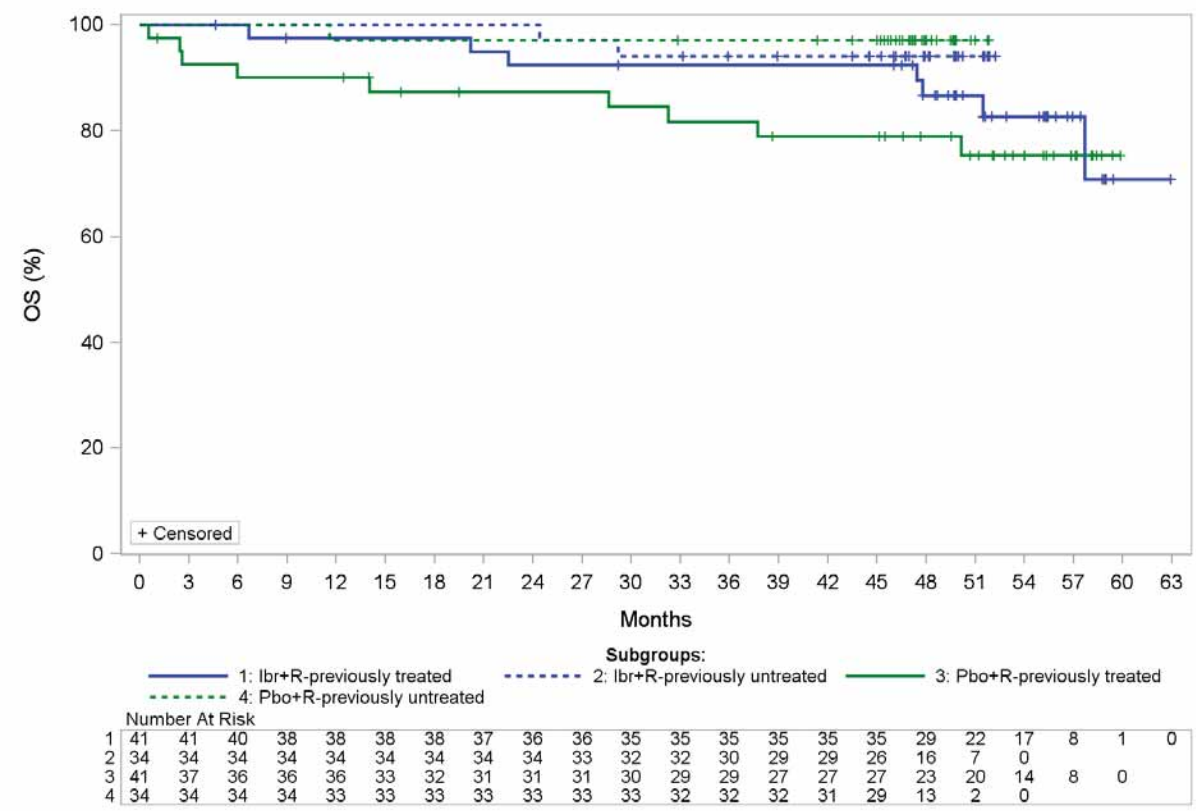
Key: ORR=Overall response rate (CR, VGPR, PR).
[a] denominator is the number of subjects in the subgroup.

[TEFOT01.RTF] [PROD/JNJ-54179060/WAL2002/DBR_CSR/RE_CSR/TEFOT01.SAS] 02DEC2021, 04:07



SAS-PROD: BTK/PCYC-1127-CA/CSR final/Programs/f km os rand.sas wewang Created on: 24MAR20:22:12:20 Page 1 of 1

図 2.7.3-付録-2 全生存率の Kaplan-Meier 曲線（1127 試験ランダム化パート，ITT 集団）



SAS-PROD: BTK/PCYC-1127-CA/CSR_final/Programs/f_km_os_rand_nmprtrt.sas we 24MAR2020:22:12

図 2.7.3-付録-3 全生存率の Kaplan-Meier 曲線-未治療・既治療別（1127 試験ランダム化パート，ITT 集団）

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 6
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 8
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 9
2.7.4.1.4 被験者の内訳 20
2.7.4.2 有害事象 20
2.7.4.2.1 有害事象の解析 20
2.7.4.2.1.1 有害事象の概要 20
2.7.4.2.1.2 比較的よくみられる有害事象 27
2.7.4.2.1.3 死亡 35
2.7.4.2.1.4 その他の重篤な有害事象 36
2.7.4.2.1.5 その他の重要な有害事象 37
2.7.4.2.1.6 臨床的に重要な有害事象 38
2.7.4.2.1.7 器官別又は症候群別有害事象の解析 39
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 53
2.7.4.3 臨床検査値の評価 53
2.7.4.3.1 血液学的検査 53
2.7.4.3.2 血液生化学検査 54
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 55
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 56
2.7.4.5.1 内因性要因 56
2.7.4.5.1.1 年齢 56
2.7.4.5.1.2 性別 56
2.7.4.5.1.3 人種 56
2.7.4.5.1.4 その他の内因性因子 56
2.7.4.5.2 外因性要因 57
2.7.4.5.2.1 治療歴 57
2.7.4.5.3 薬物相互作用 57
2.7.4.5.3.1 チトクローム P450（CYP）3A 阻害薬の使用 57
2.7.4.5.3.2 リツキシマブとの薬物間相互作用 58
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 58
2.7.4.5.4.1 生殖能を有する者への使用 58
2.7.4.5.4.2 妊娠及び催奇形性 58
2.7.4.5.4.3 授乳時の使用 58

2.7.4.5.4.4 妊孕性 58
2.7.4.5.5 過量投与 58
2.7.4.5.6 薬物乱用 59
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 59
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 59
2.7.4.6 市販後データ 59
2.7.4.7 付録 59

略号一覧表

略号又は略称	名称及び内容
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ（alanine aminotransferase）
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（aspartate aminotransferase）
COVID-19	新型コロナウイルス感染症（coronavirus disease-2019）
CrCL	クレアチニンクリアランス（creatinine clearance）
CYP	チトクローム P450（cytochrome P450）
Ibr+R	イブルチニブ及びリツキシマブ（Ibrutinib and Rituximab）
IgM	免疫グロブリン M（immunoglobulin M）
IPSSWM	International Prognostic Scoring System for Waldenstrom’s macroglobulinemia
IRR	Infusion-related reaction
MedDRA	医薬品規制用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities）
NCI-CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events
Pbo+R	プラセボ及びリツキシマブ（Placebo and Rituximab）
PBRER	定期的ベネフィット・リスク評価報告（Periodic Benefit Risk Evaluation Report）
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）
TEAE	治験治療薬投与後に発現した有害事象（treatment-emergent adverse event）
WM	原発性マクログロブリン血症（Waldenstrom’s macroglobulinemia）

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

原発性マクログロブリン血症（WM）の患者に対するイブルチニブの安全性の評価には，未治療及び再発又は難治性の WM 患者を対象とした海外第 III 相試験（PCYC-1127-CA 試験，以下 1127 試験），未治療及び再発又は難治性の日本人 WM 患者を対象とした国内第 II 相試験（54179060WAL2002 試験，以下 WAL2002 試験）及び再発又は難治性の WM 患者を対象とした海外第 II 相試験（PCYC-1118E 試験，以下 1118E 試験）の結果を用いた。安全性評価に用いた臨床試験の概要を表 2.7.4-1 に示す。

1127 試験では，2017 年 10 月 17 日の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，2019 年 12 月 18 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。本項では主に最終解析時点の結果を示す。1118E 試験は 2014 年 2 月 28 日のデータカットオフ時点，WAL2002 試験は 2021 年 8 月 24 日のデータカットオフ時点での解析結果を示す。いずれの試験も併合解析は行わず，各試験の結果を試験ごとに示した。

WAL2002 試験の実施中に新型コロナウイルス感染症（COVID-19）のパンデミックが発生したが，被験者の安全性の評価に対する COVID-19 パンデミックの影響は限定的であった。また，当該治験で COVID-19 関連の有害事象は認められなかった。1127 試験及び 1118E 試験は，COVID-19 のパンデミック発生前に試験が完了していた。

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 実施地域及び開発の相 実施時期／実施状況	試験デザイン／対象患者	用法・用量／投与期間	安全性解析対象 被験者数
PCYC-1127-CA（評価） 5.3.5.1.1-1，5.3.5.1.1-2 海外第 III 相 主要解析：2017 年 10 月 17 日 データベースロック， 最終解析：2019 年 12 月 18 日 データベースロック／試験完了	ランダム化パート ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，多施設共同 未治療及び再発又は難治性の WM 患者 サブスタディ 非盲検，単群 リツキシマブを含む治療に抵抗性を示した WM 患者	ランダム化パート イブルチニブ 420 mg 又はプラセボを 1 日 1 回経口投与 疾患進行，許容できない毒性の発現，又はその他の治験薬投与中止基準に合致するまで投与を継続 リツキシマブ 375 mg/m^2 を 1 週間隔で Week 1～4 及び Week 17～20 の Day 1 に静脈内投与（計 8 回） サブスタディ イブルチニブ 420 mg を 1 日 1 回経口投与 疾患進行，許容できない毒性の発現，又はその他の治験薬投与中止基準に合致するまで投与を継続	ランダム化パート 計 150 例 Ibr+R 群 75 例 Pbo+R 群 75 例 サブスタディ 31 例
54179060WAL2002（評価） 5.3.5.2.1 国内第 II 相 データカットオフ日：2021 年 8 月 24 日／試験継続中	非盲検，単群，多施設共同 未治療及び再発又は難治性の日本人 WM 患者	イブルチニブ 420 mg を 1 日 1 回経口投与 疾患進行又は許容できない毒性の発現，又はその他の治験薬投与中止基準に合致するまで治験薬投与を継続 リツキシマブ 375 mg/m^2 を 1 週間隔で Week 1～4 及び Week 17～20 の Day 1 に静脈内投与（計 8 回）	16 例
PCYC-1118E（評価） 5.3.5.2.2 海外第 II 相 データカットオフ日：2014 年 2 月 28 日／試験完了	非盲検，単群，多施設共同 再発又は難治性の WM 患者	イブルチニブ 420 mg を 1 日 1 回経口投与 4 週間 Cycle で最長 40 Cycle（約 3 年），若しくは疾患進行又はその他の治験薬投与基準に合致するまで投与を継続	63 例

Ibr+R＝イブルチニブ及びリツキシマブ，Pbo+R＝プラセボ及びリツキシマブ，WM＝原発性マクログロブリン血症

2.7.4.1.1.2 安全性の評価項目及び解析方法

(1) 評価項目

1) 有害事象

有害事象の集計対象は，治験治療薬（イブルチニブ又はプラセボ／リツキシマブ）投与後に発現した有害事象（TEAE）とした。TEAE は，治験治療薬の初回投与から治験治療薬の最終投与後 30 日以内又は次の抗がん療法開始（1127 試験ではその前日）のいずれか早い日までに発現した事象，発現日を問わず治験治療薬と関連性ありと判断された事象，治験治療薬の投与後に重症度が悪化した事象とした。

a) 重篤な有害事象

以下に該当する有害事象を重篤な有害事象とした。

- 死亡
- 生命を脅かすもの（その事象の発現時点において被験者が死の危険にさらされていた場合。仮にその事象がより重度であれば死を招いたかもしれない場合は該当しない）
- 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（WAL2002 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亡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）

b) 重症度

有害事象の重症度は，National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events（NCI-CTCAE）に基づいて判定した。1127 試験及び WAL2002 試験では NCI-CTCAE ver. 4.03，1118E 試験では NCI-CTCAE ver. 4.0 を用いて Grade を判定した。

c) 治験治療薬との因果関係

各試験での有害事象と治験治療薬との因果関係の評価を表 2.7.4-2 に示す。治験治療薬との因果関係が関連なし（Not Related/Unrelated），多分なし（Unlikely/Doubtful）と判断された事象を「関連性なし」，それ以外を「関連性あり」とした。

表 2.7.4-2 治験治療薬との因果関係の評価

試験番号	因果関係の評価				
1127 試験	関連なし Not Related	多分なし Unlikely	可能性小 Possibly Related	-	ほぼ確実 Related
WAL2002 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
1118E 試験	関連なし Unrelated	多分なし Unlikely	可能性小 Possible	可能性大 Probable	ほぼ確実 Definite

治験治療薬との関連性あり

d) 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て評価した。出血事象は，医薬品規制用語集（MedDRA）標準検索式（SMQ）の「出血」に該当する事象（検査用語を除く）とした。また，以下に該当する事象を大出血事象として評価した。

- Grade 3 以上の全ての出血事象
- Grade を問わない全ての重篤な出血事象
- Grade を問わない全ての中枢神経系の出血（WAL2002 試験では出血／血腫）

e) 器官別又は症候群別有害事象

臨床上の重要性やこれまでに実施された非臨床試験及び臨床試験の結果に基づき，白血球停滞症候群，腫瘍崩壊症候群，肝機能に関する有害事象，二次性悪性腫瘍，間質性肺疾患，不整脈，血球減少症，感染症，胃腸障害，過敏症，眼障害，高血圧，発疹，虚血性脳卒中，心不全を評価した。リツキシマブとの併用療法では，infusion-related reaction（IRR）及び IgM フレア（腫瘍フレア）も評価した。

2) 臨床検査

血液学的検査及び血液生化学検査の重症度を NCI-CTCAE に基づいて評価した。1127 試験及び WAL2002 試験では NCI-CTCAE ver. 4.03，1118E 試験では NCI-CTCAE ver. 4.0 を用いて Grade を判定した。また，肝機能に関して，ベースラインからの変化を評価した。1127 試験及び 1118E 試験では，クレアチニンクリアランス（CrCL）のベースラインからの変化も評価した。臨床的に意義のある変化や異常値は，有害事象として収集した。

3) バイタルサイン

各試験では下記の項目を測定し，それぞれベースラインからの変化を評価した。

- 1127 試験：体重，血圧，心拍数，体温，呼吸数
- WAL2002 試験：体重，血圧，脈拍，呼吸数，体温
- 1118E 試験：血圧，脈拍

(2) 解析方法

1) 解析対象集団

各試験の安全性解析対象集団を表 2.7.4-3 に示す。リツキシマブとの併用療法では，1127 試験ランダム化パートの 150 例［イブルチニブとリツキシマブを併用投与した群（以下 Ibr+R 群）及びプラセボとリツキシマブを投与した群（以下 Pbo+R 群）各 75 例］及び WAL2002 試験の 16 例を解析対象とし，イブルチニブ単剤療法では，1118E 試験の 63 例，1127 試験サブスタディの 31 例を解析対象とした。

表 2.7.4-3 各試験の安全性解析対象集団

試験番号	安全性解析対象集団
1127 試験ランダム化パート	治験治療薬を 1 回以上投与された被験者（Safety Population）
WAL2002 試験	イブルチニブを 1 回以上投与された被験者（Safety Population）
1118E 試験	イブルチニブを 1 回以上投与された被験者（All-Treated Population）
1127 試験サブスタディ	イブルチニブを 1 回以上投与された被験者（Safety Population）

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）別に集計した。1127 試験では MedDRA ver. 22.1，WAL2002 試験では MedDRA ver. 24.0，1118E 試験では MedDRA ver. 17.0 を用いた。

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

(1) 1127 試験ランダム化パート（併用療法，海外試験）

1127 試験ランダム化パートでは，主要解析時に盲検を解除し，Pbo+R 群のプラセボ投与を中止した。主要解析時の治験薬（イブルチニブ又はプラセボ）の投与期間の中央値（範囲）は，Ibr+R 群 25.8 カ月（1.0～37.2 カ月），Pbo+R 群 15.5 カ月（0.4～34.3 カ月）で（5.3.5.1.1-1 CSR Table 14.1.3.1），最終解析時の治験薬の投与期間の中央値（範囲）は，Ibr+R 群 47.7 カ月（1.0～58.9 カ月），Pbo+R 群 15.5 カ月（0.4～36.8 カ月）であった（5.3.5.1.1-2 CSR Table 14.1.3.1）。

最終解析時の治験薬の相対用量強度の中央値（範囲）は，Ibr+R 群では 97.4%（38.8～100.0%），Pbo+R 群では 99.6%（55.8～102.4%）であった（5.3.5.1.1-2 CSR Table 14.1.3.1）。

リツキシマブの投与期間の中央値（範囲）は，Ibr+R 群 4.4 カ月（0.72～5.09 カ月），Pbo+R 群 4.4 カ月（0.26～5.06 カ月）であり，Ibr+R 群の 90.7%（68/75 例），Pbo+R 群の 70.7%（53/75 例）が計 8 回のリツキシマブ投与を完了した。リツキシマブの相対用量強度の中央値（範囲）は，Ibr+R 群 100.0%（72.67～100.0%），Pbo+R 群 100.0%（10.67～100.0%）であった（5.3.5.1.1-2 CSR Table 14.1.3.2）。

(2) WAL2002 試験（併用療法，国内試験）

データカットオフ時点のイブルチニブの投与期間の中央値（範囲）は，16.62 カ月（4.3～22.0 カ月）であった。イブルチニブの相対用量強度の中央値（範囲）は 98.66%（43.3～100.0%）であ

った。全ての被験者が計 8 回のリツキシマブの投与を完了し，相対用量強度の中央値（範囲）は 100.0%（100～100%）であった（5.3.5.2.1 CSR Table TSIEX01）。

(3) 1118E 試験（単剤療法，海外試験）

データカットオフ時点のイブルチニブの投与期間の中央値（範囲）は 11.7 カ月（0.5～21.1 カ月）であった。イブルチニブの相対用量強度の中央値（範囲）は 99.0%（37.6～100.0%）であった（5.3.5.2.2 CSR Table 14.1.3.1）。

(4) 1127 試験サブスタディ（単剤療法，海外試験）

最終解析時のイブルチニブの投与期間の中央値（範囲）は 40.7 カ月（0.3～61.1 カ月）であった。イブルチニブの相対用量強度の中央値（範囲）は 99.0%（64.5～100.0%）であった（5.3.5.1.1-2 CSR Table 14.1.3.1.C）。

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) 1127 試験ランダム化パート（併用療法，海外試験）

1127 試験ランダム化パートの被験者の人口統計学的特性を表 2.7.4-4 に，ベースラインの疾患特性を表 2.7.4-付録-1 に，WM の前治療状況を表 2.7.4-付録-2 に示す。

人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は投与群間でおおむね同様であった。被験者集団全体（150 例）の年齢の中央値（範囲）は 69.0 歳（36～89 歳）であり，65 歳以上の被験者の割合は 61.3%（92 例），75 歳以上の被験者の割合は 33.3%（50 例）であった。男性の割合は 66.0%（99 例）で，78.7%（118 例）の被験者が白人であった。WM 初回診断からランダム化までの期間の中央値（範囲）は 52.6 カ月（0.5～257.2 カ月）であり，International Prognostic Scoring System for Waldenstrom’s macroglobulinemia（IPSSWM）で中間リスクであった被験者は 40.7%（61 例），高リスクであった被験者は 38.0%（57 例）であった。WM の前治療歴を有する被験者の割合は 54.7%（82 例）であり，レジメン数が 1～2 レジメンであった被験者の割合は 46.7%（70 例），3 レジメン以上であった被験者の割合は 8.0%（12 例）であった。Ibr+R 群では Pbo+R 群より女性の割合が高く［Ibr+R 群 40.0%（30/75 例），Pbo+R 群 28.0%（21/75 例），以下同順］，75 歳以上の割合も高かった［40.0%（30/75 例），26.7%（20/75 例）］。

表 2.7.4-4 被験者の人口統計学的特性（1127 試験ランダム化パート，ITT 集団）

	Ibr+R (N=75)	Pbo+R (N=75)	Total (N=150)
Age (Years)			
n	75	75	150
Mean (SD)	69.2 (10.90)	66.1 (11.10)	67.6 (11.08)
Median	70.0	68.0	69.0
Min, Max	36, 89	39, 85	36, 89
Age groups - n (%)			
< 65 years	28 (37.3)	30 (40.0)	58 (38.7)
>= 65 years	47 (62.7)	45 (60.0)	92 (61.3)
< 75 years	45 (60.0)	55 (73.3)	100 (66.7)
>= 75 years	30 (40.0)	20 (26.7)	50 (33.3)
Gender - n (%)			
Male	45 (60.0)	54 (72.0)	99 (66.0)
Female	30 (40.0)	21 (28.0)	51 (34.0)
Race - n (%)			
American Indian or Alaska Native	0	0	0
Asian	3 (4.0)	0	3 (2.0)
Black or African American	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (1.3)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0
White	58 (77.3)	60 (80.0)	118 (78.7)
Multiple	0	0	0
Unknown	13 (17.3)	14 (18.7)	27 (18.0)
Ethnicity - n (%)			
Hispanic or Latino	3 (4.0)	1 (1.3)	4 (2.7)
Not Hispanic or Latino	72 (96.0)	74 (98.7)	146 (97.3)
Unknown	0	0	0

[1] Body surface area (BSA) is calculated as (W^0.425 x H^0.725 x 71.84)/10000 where W=weight in kg and H=height in cm.

	Ibr+R (N=75)	Pbo+R (N=75)	Total (N=150)
Region - n (%)			
USA	9 (12.0)	10 (13.3)	19 (12.7)
Canada	10 (13.3)	5 (6.7)	15 (10.0)
Europe	45 (60.0)	49 (65.3)	94 (62.7)
Oceania	11 (14.7)	11 (14.7)	22 (14.7)
Weight (kg)			
n	75	75	150
Mean (SD)	73.1 (14.31)	76.0 (15.79)	74.6 (15.09)
Median	71.0	75.0	73.5
Min, Max	41.9, 110.7	50.2, 132.8	41.9, 132.8
Height (cm)			
n	74	75	149
Mean (SD)	167.4 (9.44)	172.1 (9.70)	169.8 (9.83)
Median	167.0	172.0	170.0
Min, Max	145, 192	150, 194	145, 194
BSA (m^2)[1]			
n	74	75	149
Mean (SD)	1.819 (0.202)	1.886 (0.221)	1.853 (0.214)
Median	1.814	1.886	1.855
Min, Max	1.33, 2.34	1.52, 2.49	1.33, 2.49

[1] Body surface area (BSA) is calculated as (W^0.425 x H^0.725 x 71.84)/10000 where W=weight in kg and H=height in cm.

(2) WAL2002 試験（併用療法，国内試験）

WAL2002 試験の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性を表 2.7.4-5 に，WM の前治療状況を表 2.7.4-付録-3 に示す。

被験者集団（16 例）の年齢の中央値（範囲）は 68.0 歳（39～84 歳）であり，65 歳超の被験者の割合は 68.8%（11 例），75 歳超の被験者は 18.8%（3 例）であった。男性の割合は 75.0%（12 例）であり，WM 初回診断からイブルチニブ初回投与までの期間の中央値（範囲）は 51.63 カ月（0.5～221.1 カ月）であった。IPSSWM で中間リスクであった被験者は 25.0%（4 例），高リスクであった被験者は 50.0%（8 例）であった。WM の前治療歴を有する被験者の割合は 50.0%（8 例）であり，レジメン数が 1～2 レジメンであった被験者の割合は 43.8%（7 例），3 レジメン以上であった被験者の割合は 6.3%（1 例）であった。

表 2.7.4-5 被験者の人口統計学的特性及びベースライン特性

（WAL2002 試験，全投与集団）

	Ibr+R
Analysis set: All treated analysis set	16
Age (years)	
N	16
Mean (SD)	67.5 (11.21)
Median	68.0
Range	(39; 84)
≤ 65	5 (31.3%)
> 65	11 (68.8%)
≤ 75	13 (81.3%)
> 75	3 (18.8%)
Sex	
N	16
Female	4 (25.0%)
Male	12 (75.0%)
Unknown	0
Undifferentiated	0
Weight (kg)	
N	16
Mean (SD)	52.58 (6.736)
Median	51.65
Range	(43.2; 64.9)
Height (cm)	
N	16
Mean (SD)	164.94 (10.183)
Median	167.25
Range	(147.5; 187.5)
Body surface area (m^2)	
N	16
Mean (SD)	1.57 (0.140)
Median	1.58
Range	(1.3; 1.9)
Serum IgM (g/L)	
N	16
Mean (SD)	36.893 (22.3135)
Median	36.600
Range	(5.98; 77.10)
≤ 70	15 (93.8%)
> 70	1 (6.3%)

	Ibr+R
Beta-2 microglobulin (mg/L)	
N	16
Mean (SD)	4.187 (2.0441)
Median	3.550
Range	(1.70; 9.70)
≤3	5 (31.3%)
>3	11 (68.8%)
Monoclonal protein spike (g/L)	
N	16
Mean (SD)	23.4 (12.74)
Median	22.0
Range	(6; 45)
Hemoglobin (g/L)	
N	16
Mean (SD)	105.1 (25.00)
Median	95.5
Range	(82; 167)
≤ 110	12 (75.0%)
> 110	4 (25.0%)
Platelets counts (10^9/L)	
N	16
Mean (SD)	226.6 (111.21)
Median	206.5
Range	(105; 538)
Absolute neutrophil counts (10^9/L)	
N	16
Mean (SD)	3.404 (2.5182)
Median	2.573
Range	(1.24; 11.63)
Months from initial diagnosis to first dose of Ibrutinib	
N	16
Mean (SD)	60.23 (62.120)
Median	51.63
Range	(0.5; 221.1)
Treatment naïve	
N	8
Mean (SD)	12.22 (16.136)
Median	2.35
Range	(0.5; 41.4)
Relapsed/refractory	
N	8
Mean (SD)	108.24 (52.346)
Median	94.97
Range	(61.9; 221.1)
ECOG performance status of baseline	
N	16
0	11 (68.8%)
1	5 (31.3%)
2	0
Number of prior WM related therapies on CRF	
N	16
0	8 (50.0%)
1-2	7 (43.8%)
≥ 3	1 (6.3%)
IPSS risk category	

	Ibr+R
N	16
Low	4 (25.0%)
Intermediate	4 (25.0%)
High	8 (50.0%)
Lymphadenopathy	
N	16
Yes	6 (37.5%)
No	10 (62.5%)
Splenomegaly	
N	16
Yes	3 (18.8%)
No	13 (81.3%)

Note: Percent is calculated using "N" of each item.

[TSIDEM01.RTF] [PROD/JNJ-54179060/WAL2002/DBR_CSR/RE_CSR/TSIDEM01.SAS] 02DEC2021, 03:54

(3) 1118E 試験（単剤療法，海外試験）

1118E 試験の人口統計学的特性を表 2.7.4-6 に，ベースラインの疾患特性を表 2.7.4-付録-4 に，WM の前治療状況を表 2.7.4-付録-5 に示す。

被験者集団（63 例）の年齢の中央値（範囲）は 63.0 歳（44.0～86.0 歳）であり，65 歳以上の被験者の割合は 49.2%（31 例），75 歳以上の被験者の割合は 17.5%（11 例）であった。男性の割合は 76.2%（48 例）で，95.2%（60 例）の被験者が白人であった。WM 初回診断からイブルチニブ初回投与までの期間の中央値（範囲）は 73.7 カ月（6.3～334.0 カ月）であり，IPSSWM で中間リスクであった被験者は 42.9%（27 例），高リスクの被験者は 33.3%（21 例）であった。本治験は WM の前治療歴を有する患者を対象としており，前回の治療終了からイブルチニブの初回投与までの期間の中央値（範囲）は 170.0 日（1.0～3276.0 日），レジメン数の中央値（範囲）は 2 レジメン（1～11 レジメン）であった。

Confidential

表 2.7.4-6 被験者の人口統計学的特性（1118E 試験，全投与集団）

	Ibrutinib (N=63)
Age (years)[1]	
n	63
Mean (SD)	64.5 (10.7)
Median	63.0
Min, Max	44.0, 86.0
< 65	32 (50.8%)
>= 65	31 (49.2%)
< 70	43 (68.3%)
>= 70	20 (31.7%)
< 75	52 (82.5%)
>= 75	11 (17.5%)
Gender	
Male	48 (76.2%)
Female	15 (23.8%)
Race	
American Indian or Alaskan Native	0 (0.0%)
Asian	0 (0.0%)
Black or African American	0 (0.0%)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0 (0.0%)
White	60 (95.2%)
Other	3 (4.8%)
More Than One Race	0 (0.0%)

[1] Age was defined as year of enrollment - year of birth.
Note: Baseline is the last measurement prior to study treatment start.

	Ibrutinib (N=63)
Ethnicity	
Hispanic or Latino	1 (1.6%)
Not Hispanic or Latino	59 (93.7%)
Unknown	3 (4.8%)
Weight(kg)	
n	62
Mean (SD)	79.3 (15.6)
Median	80.1
Min, Max	48.6, 135.8
Height(cm)	
n	63
Mean (SD)	174.7 (9.7)
Median	175.9
Min, Max	149.9, 197.0

[1] Age was defined as year of enrollment - year of birth.
Note: Baseline is the last measurement prior to study treatment start.

Confidential

(4) 1127 試験サブスタディ（単剤療法，海外試験）

1127 試験サブスタディの人口統計学的特性を表 2.7.4-7 に，ベースラインの疾患特性を表 2.7.4-付録-6 に，WM の前治療状況を表 2.7.4-付録-7 に示す。

被験者集団（31 例）の年齢の中央値（範囲）は 67.0 歳（47～90 歳）であり，65 歳以上の被験者の割合は 54.8%（17 例），75 歳以上の被験者の割合は 22.6%（7 例）であった。男性の割合は 64.5%（20 例）で，83.9%（26 例）の被験者が白人であった。WM 初回診断からイブルチニブ初回投与までの期間の中央値（範囲）は 91.0 カ月（5.5～197.7 カ月）であり，IPSSWM で中間リスクであった被験者は 35.5%（11 例），高リスクであった被験者は 41.9%（13 例）であった。本治験は WM の前治療歴を有する患者を対象としており，前回の治療終了からイブルチニブの初回投与までの期間の中央値（範囲）は 6.1 カ月（1.1～45.2 カ月），レジメン数の中央値（範囲）は 4 レジメン（1～7 レジメン）であった。

表 2.7.4-7 被験者の人口統計学的特性（1127 試験サブスタディ，ITT 集団）

	Ibr (N=31)
Age (Years)	
n	31
Mean (SD)	66.4 (10.76)
Median	67.0
Min, Max	47, 90
Age groups - n (%)	
< 65 years	14 (45.2)
>= 65 years	17 (54.8)
< 75 years	24 (77.4)
>= 75 years	7 (22.6)
Gender - n (%)	
Male	20 (64.5)
Female	11 (35.5)
Race - n (%)	
American Indian or Alaska Native	0
Asian	2 (6.5)
Black or African American	0
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0
White	26 (83.9)
Multiple	0
Unknown	3 (9.7)
Ethnicity - n (%)	
Hispanic or Latino	1 (3.2)
Not Hispanic or Latino	30 (96.8)
Unknown	0

[1] Body surface area (BSA) is calculated as (W^0.425 x H^0.725 x 71.84)/10000 where W=weight in kg and H=height in cm.

	Ibr (N=31)
Region - n (%)	
USA	7 (22.6)
Canada	3 (9.7)
Europe	16 (51.6)
Oceania	5 (16.1)
Weight (kg)	
n	31
Mean (SD)	73.2 (15.36)
Median	72.1
Min, Max	42.0, 110.0
Height (cm)	
n	29
Mean (SD)	171.1 (10.94)
Median	172.0
Min, Max	150, 192
BSA (m^2)[1]	
n	29
Mean (SD)	1.845 (0.243)
Median	1.836
Min, Max	1.37, 2.40

[1] Body surface area (BSA) is calculated as (W^0.425 x H^0.725 x 71.84)/10000 where W=weight in kg and H=height in cm.

2.7.4.1.4 被験者の内訳

(1) 1127 試験ランダム化パート（併用療法，海外試験）

最終解析時点で，150 例全例が治験薬の投与を中止していた。治験薬の投与中止の理由は，Ibr+R 群（75 例）では治験依頼者による試験終了が最も多く（62.7%，47 例），次いで同意撤回（13.3%，10 例），Pbo+R 群（75 例）では疾患進行が最も多く（45.3%，34 例），次いで治験担当医師の判断（38.7%，29 例）が多かった（5.3.5.1.1-2 CSR Table 14.1.1.2）。

(2) WAL2002 試験（併用療法，国内試験）

データカットオフ時点で，16 例のうち 4 例（25.0%）がイブルチニブの投与を中止していた。投与中止の理由は，被験者希望による治験治療の中止が 2 例（12.5%），疾患進行及びその他が各 1 例（各 6.3%）であった（5.3.5.2.1 CSR Table TSIDS03）。

(3) 1118E 試験（単剤療法，海外試験）

データカットオフ時点で，63 例のうち 12 例（19.0%）がイブルチニブの投与を中止していた。投与中止の理由は，許容できない毒性の発現が最も多く（6.3%，4 例），次いで疾患進行（4.8%，3 例）であった（5.3.5.2.2 CSR Table 14.1.1.2）。

(4) 1127 試験サブスタディ（単剤療法，海外試験）

最終解析時点で，31 例全例がイブルチニブの投与を中止していた。投与中止の理由は，治験依頼者による試験終了が最も多く（45.2%，14 例），次いで疾患進行（41.9%，13 例）であった（5.3.5.1.1-2 CSR Table 14.1.1.2.C）。

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

2.7.4.2.1.1 有害事象の概要

(1) 1127 試験ランダム化パート（併用療法，海外試験）

最終解析時点での有害事象の概要を表 2.7.4-8 に示す。

最終解析時点（治験薬の投与期間の中央値：Ibr+R 群 47.7 カ月，Pbo+R 群 15.5 カ月）では，治験薬を投与された 150 例（各群 75 例）全例に有害事象が認められた。Grade 3 以上の有害事象の発現割合は，Ibr+R 群 72.0%（54 例），Pbo+R 群 60.0%（45 例），重篤な有害事象の発現割合は，Ibr+R 群 53.3%（40 例），Pbo+R 群 33.3%（25 例）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，Ibr+R 群 12.0%（9 例），Pbo+R 群 8.0%（6 例），治験薬の減量に至った有害事象の発現割合は，Ibr+R 群 22.7%（17 例），Pbo+R 群 0%であった。

最終解析時点の治験薬投与期間は，Ibr+R 群で Pbo+R 群より 2 年以上長かった。同じ期間での有害事象の発現割合を比較するため，最初の 16 カ月間に認められた有害事象の解析を実施した

結果，各群の有害事象の発現割合は，Ibr+R 群 98.7%（74 例），Pbo+R 群 100.0%（75 例）であった（5.3.5.1.1-2 CSR Table 14.3.1.2.1）。Grade 3 以上の有害事象の発現割合は，いずれの群も 57.3%（43 例）で，重篤な有害事象の発現割合は，Ibr+R 群 40.0%（30 例），Pbo+R 群 29.3%（22 例）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，Ibr+R 群 4.0%（3 例），Pbo+R 群 6.7%（5 例），治験薬の減量に至った有害事象の発現割合は，Ibr+R 群 10.7%（8 例），Pbo+R 群 0%であった。

表 2.7.4-8 有害事象の概要（1127 試験ランダム化パート，安全性解析対象集団）

	Ibr+R (N=75) n(%)	Pbo+R (N=75) n(%)
Subject with any treatment emergent AE	75 (100.0)	75 (100.0)
Grade >= 3	54 (72.0)	45 (60.0)
Subjects with any ibrutinib/placebo related AE [1]	64 (85.3)	39 (52.0)
Grade >= 3	36 (48.0)	11 (14.7)
Subjects with any rituximab related AE [1]	51 (68.0)	66 (88.0)
Grade >= 3	12 (16.0)	20 (26.7)
Subjects with any AE leading to dose reduction of ibrutinib/placebo	17 (22.7)	0
Subjects with any AE leading to discontinuation of ibrutinib/placebo	9 (12.0)	6 (8.0)
Subjects with any AE leading to discontinuation of rituximab	2 (2.7)	10 (13.3)
Subjects with any treatment emergent SAE	40 (53.3)	25 (33.3)
Grade >= 3	38 (50.7)	22 (29.3)
Ibrutinib/placebo related SAEs [1]	19 (25.3)	7 (9.3)
Rituximab related SAEs [1]	7 (9.3)	9 (12.0)
Fatal treatment emergent AE	1 (1.3)	3 (4.0)
Major hemorrhage [2]	5 (6.7)	3 (4.0)
Grade >= 3	5 (6.7)	3 (4.0)
SAE	4 (5.3)	3 (4.0)

SAE=Serious Adverse Event.
[1] Possibly Related or Related to study treatment (ibrutinib/placebo or rituximab) per investigator's judgment.
[2] Major hemorrhage includes serious or grade >= 3 hemorrhage and CNS hemorrhage at any grade among bleeding events identified by haemorrhage SMQ excluding laboratory terms.
SAS-PROD: BTK/PCYC-1127-CA/CSR_final/Programs/t_aesum.sas we 24MAR2020:22:14 Page 1 of 1

(2) WAL2002 試験（併用療法，国内試験）

有害事象の概要を表 2.7.4-9 に示す。

データカットオフ時点で，イブルチニブを投与された 16 例全例に有害事象が認められた。Grade 3 以上の有害事象の発現割合は 62.5%（10 例），重篤な有害事象の発現割合は 12.5%（2 例）であった。イブルチニブの投与中止に至った有害事象はなく，イブルチニブの減量に至った有害事象の発現割合は 6.3%（1 例）であった。

表 2.7.4-9 有害事象の概要（WAL2002 試験，安全性解析対象集団）

	Ibr+R
Analysis set: Safety analysis set	16
Number of subjects with TEAE	16 (100.0%)
Toxicity grade ≥ 3	10 (62.5%)
Number of subjects with drug related TEAE[a]	12 (75.0%)
Toxicity grade ≥ 3	8 (50.0%)
Number of subjects with Ibrutinib related TEAE[a]	11 (68.8%)
Toxicity grade ≥ 3	6 (37.5%)
Number of subjects with Rituximab related TEAE[a]	9 (56.3%)
Toxicity grade ≥ 3	3 (18.8%)
Number of subjects with serious TEAE	2 (12.5%)
Toxicity grade ≥ 3	2 (12.5%)
Number of subjects with drug related serious TEAE[a]	1 (6.3%)
Toxicity grade ≥ 3	1 (6.3%)
Number of subjects with Ibrutinib related serious TEAE[a]	1 (6.3%)
Toxicity grade ≥ 3	1 (6.3%)
Number of subjects with Rituximab related serious TEAE[a]	0
Toxicity grade ≥ 3	0
Number of subjects with TEAE leading to death[b]	0
Number of subjects with TEAE leading to discontinuation of Ibrutinib	0
Toxicity grade ≥ 3	0
Number of subjects with TEAE leading to discontinuation of Rituximab	0
Toxicity grade ≥ 3	0
Number of subjects with TEAE leading to dose reduction of Ibrutinib	1 (6.3%)
Toxicity grade ≥ 3	1 (6.3%)
Number of subjects with TEAE leading to interruption of Ibrutinib	7 (43.8%)
Toxicity grade ≥ 3	4 (25.0%)
Number of subjects with TEAE leading to interruption of Rituximab	6 (37.5%)
Toxicity grade ≥ 3	2 (12.5%)

TEAE = treatment-emergent adverse event.
[a] An 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] [PROD/JNJ-54179060/WAL2002/DBR_CSR/RE_CSR/TSFAE01.SAS] 02DEC2021, 04:07

(3) 1118E 試験（単剤療法，海外試験）

有害事象の概要を表 2.7.4-10 に示す。

データカットオフ時点で，イブルチニブを投与された 63 例全例に有害事象が認められた。Grade 3 以上の有害事象の発現割合は 50.8%（32 例），重篤な有害事象の発現割合は 38.1%（24 例）であった。イブルチニブの投与中止に至った有害事象の発現割合は 9.5%（6 例），イブルチニブの減量に至った有害事象の発現割合は 11.1%（7 例）であった。

Confidential

表 2.7.4-10 有害事象の概要（1118E 試験，安全性解析対象集団）

	Ibrutinib - (N=63) n (%)
Subjects with any treatment emergent AE	63 (100.0)
Grade>=3	32 (50.8)
Subjects with any treatment related AE [1]	42 (66.7)
Grade>=3	18 (28.6)
Subjects with any AE leading to discontinuation of study drug	6 (9.5)
Grade>=3	6 (9.5)
Subjects with any AE leading to dose reduction	7 (11.1)
Grade>=3	4 (6.3)
Subjects with any SAE	24 (38.1)
Grade>=3	23 (36.5)
Subjects with any treatment related SAEs [1]	9 (14.3)
Grade>=3	8 (12.7)
Deaths	1 (1.6)
Death on study [2]	1 (1.6)
Subjects with any bleeding AE [3]	28 (44.4)
Grade>=3	1 (1.6)
SAE	1 (1.6)
Major hemorrhage [4]	1 (1.6)

SAE= serious adverse event, N = number of subjects in the analysis population.
[1] Possibly, probably or definitely related AEs.
[2] Death within 30 days of last dose of study drug.
[3] Identified by using haemorrhage excl labs SMQ.
[4] Defined as CNS hemorrhage with any toxicity grade or any hemorrhage event that has toxicity grade >=3 or any serious hemorrhage event.

SAS-PROD: BTK/PCYC-1118E-CA/CSR/Programs/t_ae_overview.sas an 02SEP2014:15:45 Page 1 of 1

(4) 1127 試験サブスタディ（単剤療法，海外試験）

有害事象の概要を表 2.7.4-11 に示す。

最終解析時点で，イブルチニブを投与された 31 例の 96.8%（30 例）に有害事象が認められた。Grade 3 以上の有害事象の発現割合は 80.6%（25 例），重篤な有害事象の発現割合は 51.6%（16 例）であった。イブルチニブの投与中止に至った有害事象の発現割合は 6.5%（2 例），イブルチニブの減量に至った有害事象の発現割合は 16.1%（5 例）であった。

表 2.7.4-11 有害事象の概要（1127 試験サブスタディ，安全性解析対象集団）

	Ibr (N=31) n(%)
Subject with any treatment emergent AE	30 (96.8)
Grade >= 3	25 (80.6)
Subjects with any ibrutinib related AE [1]	27 (87.1)
Grade >= 3	13 (41.9)
Subjects with any AE leading to dose reduction of ibrutinib	5 (16.1)
Subjects with any AE leading to discontinuation of ibrutinib	2 (6.5)
Subjects with any treatment emergent SAE	16 (51.6)
Grade >= 3	16 (51.6)
Ibrutinib related SAEs [1]	4 (12.9)
Fatal treatment emergent AE	0
Major hemorrhage [2]	0
Grade >= 3	0
SAE	0

SAE=Serious Adverse Event.
[1] Possibly Related or Related to study treatment per investigator's judgment.
[2] Major hemorrhage includes serious or grade >= 3 hemorrhage and CNS hemorrhage at any grade among bleeding events identified by haemorrhage SMQ excluding laboratory terms.
SAS-PROD: BTK/PCYC-1127-CA/CSR_final/Programs/t_aesum_c.sas we 24MAR2020:22:14 Page 1 of 1

2.7.4.2.1.2 比較的よくみられる有害事象

(1) 全ての有害事象

1) 1127 試験ランダム化パート（併用療法，海外試験）

最終解析時点でいずれかの群の 10%以上に認められた有害事象を表 2.7.4-12 に示す。全ての有害事象は【2.7.6.1】項の表 2.7.6.1-1 に示した。

最終解析時点（治験薬の投与期間の中央値：Ibr+R 群 47.7 カ月，Pbo+R 群 15.5 カ月）で，各群で 20%以上に認められた有害事象は，Ibr+R 群（75 例）では，注入に伴う反応（42.7%，32 例），下痢（30.7%，23 例），関節痛（26.7%，20 例），高血圧（25.3%，19 例），貧血（24.0%，18 例），末梢性浮腫及び悪心（各 22.7%，17 例），筋痙縮及び咳嗽（各 21.3%，16 例）で，Pbo+R 群（75 例）では，注入に伴う反応（58.7%，44 例），腫瘍フレア（46.7%，35 例），貧血（28.0%，21 例），無力症（25.3%，19 例），疲労（24.0%，18 例），頭痛（22.7%，17 例）であった。

最初の 16 カ月間にいずれかの群で 20%以上に認められた有害事象は，注入に伴う反応［Ibr+R 群 42.7%（32 例），Pbo+R 群 58.7%（44 例），以下同順］，下痢［28.0%（21 例），14.7%（11 例）］，関節痛［22.7%（17 例），9.3%（7 例）］，腫瘍フレア［8.0%（6 例），46.7%（35 例）］，貧血［13.3%（10 例），25.3%（19 例）］，無力症［13.3%（10 例），22.7%（17 例）］，頭痛［13.3%（10 例），22.7%（17 例）］，疲労［12.0%（9 例），20.0%（15 例）］であった（5.3.5.1.1-2 CSR Table 14.3.1.3.7）。

表 2.7.4-12 10%以上に認められた有害事象（1127 試験ランダム化パート，安全性解析対象集団）

	Ibr+R		Pbo+R	
	TEAEs	>=Grade 3 TEAEs	TEAEs	>=Grade 3 TEAEs
Analysis set: Safety	75		75	
Subjects with 1 or more TEAEs	75 (100.0%)	54 (72.0%)	75 (100.0%)	45 (60.0%)
System organ class				
Preferred term				
感染症および寄生虫症	59 (78.7%)	22 (29.3%)	32 (42.7%)	6 (8.0%)
上咽頭炎	12 (16.0%)	0	7 (9.3%)	0
尿路感染	11 (14.7%)	0	0	0
気管支炎	11 (14.7%)	2 (2.7%)	5 (6.7%)	0
上気道感染	10 (13.3%)	1 (1.3%)	3 (4.0%)	0
インフルエンザ	10 (13.3%)	0	5 (6.7%)	1 (1.3%)
肺炎	9 (12.0%)	8 (10.7%)	4 (5.3%)	2 (2.7%)
気道感染	8 (10.7%)	3 (4.0%)	2 (2.7%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	48 (64.0%)	6 (8.0%)	47 (62.7%)	4 (5.3%)
末梢性浮腫	17 (22.7%)	0	9 (12.0%)	1 (1.3%)
発熱	13 (17.3%)	2 (2.7%)	12 (16.0%)	0
疲労	13 (17.3%)	3 (4.0%)	18 (24.0%)	1 (1.3%)
無力症	12 (16.0%)	0	19 (25.3%)	2 (2.7%)
傷害、中毒および処置合併症	47 (62.7%)	6 (8.0%)	51 (68.0%)	13 (17.3%)
注入に伴う反応	32 (42.7%)	1 (1.3%)	44 (58.7%)	12 (16.0%)
転倒	8 (10.7%)	2 (2.7%)	3 (4.0%)	0
胃腸障害	46 (61.3%)	3 (4.0%)	33 (44.0%)	3 (4.0%)
下痢	23 (30.7%)	0	11 (14.7%)	1 (1.3%)
悪心	17 (22.7%)	0	9 (12.0%)	0
消化不良	13 (17.3%)	0	1 (1.3%)	0
便秘	10 (13.3%)	1 (1.3%)	9 (12.0%)	1 (1.3%)
嘔吐	5 (6.7%)	1 (1.3%)	8 (10.7%)	0
皮膚および皮下組織障害	45 (60.0%)	4 (5.3%)	15 (20.0%)	0
斑状出血	9 (12.0%)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	45 (60.0%)	8 (10.7%)	30 (40.0%)	4 (5.3%)
関節痛	20 (26.7%)	3 (4.0%)	9 (12.0%)	1 (1.3%)
筋痙縮	16 (21.3%)	0	9 (12.0%)	1 (1.3%)
背部痛	13 (17.3%)	0	7 (9.3%)	0
四肢痛	10 (13.3%)	3 (4.0%)	6 (8.0%)	0
血液およびリンパ系障害	39 (52.0%)	17 (22.7%)	32 (42.7%)	16 (21.3%)

	Ibr+R		Pbo+R	
	TEAEs	>=Grade 3 TEAEs	TEAEs	>=Grade 3 TEAEs
貧血	18 (24.0%)	9 (12.0%)	21 (28.0%)	12 (16.0%)
好中球減少症	12 (16.0%)	10 (13.3%)	7 (9.3%)	2 (2.7%)
内出血発生の増加傾向	9 (12.0%)	0	2 (2.7%)	0
血小板減少症	5 (6.7%)	1 (1.3%)	8 (10.7%)	4 (5.3%)
神経系障害	37 (49.3%)	3 (4.0%)	30 (40.0%)	3 (4.0%)
頭痛	13 (17.3%)	0	17 (22.7%)	0
浮動性めまい	10 (13.3%)	0	6 (8.0%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	34 (45.3%)	5 (6.7%)	34 (45.3%)	2 (2.7%)
咳嗽	16 (21.3%)	0	8 (10.7%)	0
鼻出血	8 (10.7%)	1 (1.3%)	8 (10.7%)	1 (1.3%)
呼吸困難	8 (10.7%)	1 (1.3%)	10 (13.3%)	0
眼障害	33 (44.0%)	4 (5.3%)	19 (25.3%)	2 (2.7%)
流涙増加	9 (12.0%)	0	3 (4.0%)	0
視力低下	9 (12.0%)	0	3 (4.0%)	1 (1.3%)
代謝および栄養障害	31 (41.3%)	12 (16.0%)	18 (24.0%)	6 (8.0%)
低カリウム血症	9 (12.0%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)
心臓障害	27 (36.0%)	16 (21.3%)	12 (16.0%)	4 (5.3%)
心房細動	14 (18.7%)	12 (16.0%)	2 (2.7%)	1 (1.3%)
血管障害	25 (33.3%)	11 (14.7%)	12 (16.0%)	6 (8.0%)
高血圧	19 (25.3%)	11 (14.7%)	4 (5.3%)	3 (4.0%)
臨床検査	21 (28.0%)	7 (9.3%)	9 (12.0%)	3 (4.0%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	18 (24.0%)	3 (4.0%)	38 (50.7%)	6 (8.0%)
腫瘍フレア	6 (8.0%)	0	35 (46.7%)	2 (2.7%)
精神障害	15 (20.0%)	0	5 (6.7%)	0
不眠症	12 (16.0%)	0	3 (4.0%)	0
腎および尿路障害	14 (18.7%)	2 (2.7%)	4 (5.3%)	3 (4.0%)

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.
Adverse events are coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities Version 22.1.
Events with Grade 5 are included.

2) WAL2002 試験（併用療法，国内試験）

データカットオフ時点でイブルチニブを投与された被験者（16 例）の 10%以上に認められた有害事象を表 2.7.4-13 に示す。全ての有害事象は【2.7.6.2】項の表 2.7.6.2-1 に示した。

データカットオフ時点で，20%以上の被験者に認められた有害事象は，発疹及び好中球数減少（各 31.3%，5 例），並びに発熱及び高血圧（各 25.0%，4 例）であった。

表 2.7.4-13 10%以上に認められた有害事象（WAL2002 試験，安全性解析対象集団）

	Ibr+R	
	All	Grade 3 or higher
Analysis set: Safety analysis set	16	16
Subjects with 1 or more TEAE	16 (100.0%)	10 (62.5%)
System organ class/Preferred term		
感染症および寄生虫症	11 (68.8%)	3 (18.8%)
上咽頭炎	3 (18.8%)	0
爪囲炎	2 (12.5%)	0
ウイルス感染	2 (12.5%)	0
皮膚および皮下組織障害	10 (62.5%)	1 (6.3%)
発疹	5 (31.3%)	0
紅斑	3 (18.8%)	0
そう痒症	3 (18.8%)	0
胃腸障害	9 (56.3%)	0
上腹部痛	3 (18.8%)	0
下痢	3 (18.8%)	0
腹部不快感	2 (12.5%)	0
便秘	2 (12.5%)	0
臨床検査	9 (56.3%)	5 (31.3%)
好中球数減少	5 (31.3%)	2 (12.5%)
血小板数減少	3 (18.8%)	0
白血球数減少	3 (18.8%)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (12.5%)	0
リンパ球数減少	2 (12.5%)	1 (6.3%)
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (37.5%)	1 (6.3%)
発熱	4 (25.0%)	1 (6.3%)
末梢性浮腫	2 (12.5%)	0
心臓障害	5 (31.3%)	0
心房細動	2 (12.5%)	0
動悸	2 (12.5%)	0
傷害、中毒および処置合併症	5 (31.3%)	1 (6.3%)
挫傷	3 (18.8%)	0
神経系障害	4 (25.0%)	1 (6.3%)
頭痛	2 (12.5%)	0
血管障害	4 (25.0%)	3 (18.8%)
高血圧	4 (25.0%)	3 (18.8%)
眼障害	3 (18.8%)	0
ドライアイ	2 (12.5%)	0

	Ibr+R	
	All	Grade 3 or higher
生殖系および乳房障害	3 (18.8%)	1 (6.3%)
前立腺炎	2 (12.5%)	1 (6.3%)

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 24.0.

[TSFAE02_B.RTF] [PROD/JNJ-54179060/WAL2002/DBR_CSR/RE_CSR/TSFAE02_B.SAS] 02DEC2021, 04:09

3) 1118E 試験（単剤療法，海外試験）

データカットオフ時点でイブルチニブを投与された被験者（63 例）の 10%以上の被験者に認められた有害事象を表 2.7.4-14 に示す。全ての有害事象は【2.7.6.3】項の表 2.7.6.3-1 に示した。

データカットオフ時点で，20%以上の被験者に認められた有害事象は，下痢（36.5%，23 例），好中球減少症（25.4%，16 例），悪心，筋痙縮及び疲労（各 20.6%，13 例）であった。

表 2.7.4-14 10%以上に認められた有害事象（1118E 試験，安全性解析対象集団）

	Ibr	
	TEAEs	>=Grade 3 TEAEs
Analysis set: All Treated	63	
Subjects with 1 or more TEAEs	63 (100.0%)	32 (50.8%)
System organ class Preferred term		
胃腸障害	50 (79.4%)	1 (1.6%)
下痢	23 (36.5%)	0
悪心	13 (20.6%)	0
口内炎	9 (14.3%)	0
胃食道逆流性疾患	8 (12.7%)	0
感染症および寄生虫症	46 (73.0%)	9 (14.3%)
副鼻腔炎	12 (19.0%)	0
上気道感染	12 (19.0%)	0
毛包炎	7 (11.1%)	0
皮膚および皮下組織障害	29 (46.0%)	0
そう痒症	7 (11.1%)	0
発疹	7 (11.1%)	0
筋骨格系および結合組織障害	28 (44.4%)	0
筋痙縮	13 (20.6%)	0
関節障害	8 (12.7%)	0
神経系障害	26 (41.3%)	2 (3.2%)
浮動性めまい	9 (14.3%)	0
頭痛	8 (12.7%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	26 (41.3%)	1 (1.6%)
鼻出血	12 (19.0%)	0
咳嗽	8 (12.7%)	0
血液およびリンパ系障害	25 (39.7%)	15 (23.8%)
好中球減少症	16 (25.4%)	11 (17.5%)
血小板減少症	11 (17.5%)	8 (12.7%)
貧血	10 (15.9%)	2 (3.2%)
一般・全身障害および投与部位の状態	21 (33.3%)	3 (4.8%)
疲労	13 (20.6%)	0
傷害、中毒および処置合併症	13 (20.6%)	1 (1.6%)
挫傷	7 (11.1%)	0
眼障害	12 (19.0%)	1 (1.6%)

	Ibr	
	TEAEs	>=Grade 3 TEAEs
心臓障害	10 (15.9%)	2 (3.2%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	9 (14.3%)	2 (3.2%)
臨床検査	7 (11.1%)	1 (1.6%)

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.
Adverse events are coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities Version 17.0.
Events with Grade 5 are included.

[TSFAE04_3.RTF] [JNJ-54179060\Z_ADHOC\DBR_JAPANCTD_PMDA_WM_2021\RE_JAPANCTD_PMDA_WM\PROD\TSFAE04_3.SAS] 30SEP2021, 16:18

4）1127 試験サブスタディ（単剤療法，海外試験）

最終解析時点でイブルチニブを投与された被験者（31 例）の 10%以上の被験者に認められた有害事象を表 2.7.4-15 に示す。全ての有害事象は【2.7.6.1】項の表 2.7.6.1-2 に示した。

最終解析時点で，20%以上の被験者に認められた有害事象は，下痢（48.4%，15 例），発熱（35.5%，11 例），好中球減少症，背部痛及び咳嗽（各 29.0%，9 例），内出血発生の増加傾向及び高血圧（各 25.8%，8 例），悪心，血小板減少症，関節痛及び頭痛（各 22.6%，7 例）であった。

表 2.7.4-15 10%以上に認められた有害事象（1127 試験サブスタディ，安全性解析対象集団）

	Ibr	
	TEAEs	>=Grade 3 TEAEs
Analysis set: Safety	31	
Subjects with 1 or more TEAEs	30 (96.8%)	25 (80.6%)
System organ class Preferred term		
胃腸障害	23 (74.2%)	4 (12.9%)
下痢	15 (48.4%)	2 (6.5%)
悪心	7 (22.6%)	0
便秘	6 (19.4%)	1 (3.2%)
腹痛	4 (12.9%)	0
感染症および寄生虫症	23 (74.2%)	6 (19.4%)
上気道感染	6 (19.4%)	0
気道感染	5 (16.1%)	1 (3.2%)
結膜炎	4 (12.9%)	0
副鼻腔炎	4 (12.9%)	0
血液およびリンパ系障害	22 (71.0%)	9 (29.0%)
好中球減少症	9 (29.0%)	5 (16.1%)
内出血発生の増加傾向	8 (25.8%)	0
血小板減少症	7 (22.6%)	2 (6.5%)
貧血	5 (16.1%)	3 (9.7%)
筋骨格系および結合組織障害	20 (64.5%)	4 (12.9%)
背部痛	9 (29.0%)	0
関節痛	7 (22.6%)	1 (3.2%)
筋痙縮	5 (16.1%)	0
四肢痛	5 (16.1%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	18 (58.1%)	3 (9.7%)
発熱	11 (35.5%)	0

	Ibr	
	TEAEs	>=Grade 3 TEAEs
無力症	5 (16.1%)	1 (3.2%)
疲労	5 (16.1%)	2 (6.5%)
末梢性浮腫	5 (16.1%)	0
神経系障害	16 (51.6%)	3 (9.7%)
頭痛	7 (22.6%)	0
浮動性めまい	4 (12.9%)	0
皮膚および皮下組織障害	16 (51.6%)	1 (3.2%)
皮膚乾燥	6 (19.4%)	0
爪破損	4 (12.9%)	0
点状出血	4 (12.9%)	0
代謝および栄養障害	14 (45.2%)	1 (3.2%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	14 (45.2%)	1 (3.2%)
咳嗽	9 (29.0%)	0
鼻出血	4 (12.9%)	0
血管障害	12 (38.7%)	3 (9.7%)
高血圧	8 (25.8%)	3 (9.7%)
眼障害	11 (35.5%)	0
白内障	4 (12.9%)	0
霧視	4 (12.9%)	0
傷害、中毒および処置合併症	9 (29.0%)	1 (3.2%)
臨床検査	8 (25.8%)	0
心臓障害	5 (16.1%)	0
耳および迷路障害	5 (16.1%)	0
耳鳴	4 (12.9%)	0
精神障害	4 (12.9%)	0
腎および尿路障害	4 (12.9%)	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.
Adverse events are coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities Version 22.1.
Events with Grade 5 are included.

[TSFAE04_2.RTF] [JNJ-54179060\Z_ADHOC\DBR_JAPANCTD_PMDA_WM_2021\RE_JAPANCTD_PMDA_WM\PROD\TSFAE04_2.SAS] 30SEP2021, 16:20

(2) Grade 3 以上の有害事象

1) 1127 試験ランダム化パート（併用療法，海外試験）

最終解析時点（治験薬の投与期間の中央値：Ibr+R 群 47.7 カ月，Pbo+R 群 15.5 カ月）で，Ibr+R 群（75 例）の 72.0%（54 例），Pbo+R 群（75 例）の 60.0%（45 例）に Grade 3 以上の有害事象が認められた（5.3.5.1.1-2 CSR Table 14.3.1.6）。各群で 5%以上の被験者に認められた Grade 3 以上の有害事象は，Ibr+R 群では，心房細動（16.0%，12 例），高血圧（14.7%，11 例），好中球減少症（13.3%，10 例），貧血（12.0%，9 例），肺炎（10.7%，8 例），低ナトリウム血症（5.3%，4 例）で，Pbo+R 群では，貧血及び注入に伴う反応（各 16.0%，12 例），血小板減少症（5.3%，4 例）であった。

最初の 16 カ月間では，いずれの群も 57.3%（各群 43/75 例）に Grade 3 以上の有害事象が認められた（5.3.5.1.1-2 CSR Table 14.3.1.3.7）。最初の 16 カ月間でいずれかの群の 5%以上に認められた Grade 3 以上の有害事象は，貧血［Ibr+R 群 10.7%（8 例），Pbo+R 群 14.7%（11 例），以下同順］，心房細動［10.7%（8 例），1.3%（1 例）］，高血圧［8.0%（6 例），4.0%（3 例）］，好中球減少症［8.0%（6 例），2.7%（2 例）］，肺炎［8.0%（6 例），2.7%（2 例）］，低ナトリ

ウム血症［5.3%（4 例），2.7%（2 例）］，注入に伴う反応［1.3%（1 例），16.0%（12 例）］，血小板減少症［0%，5.3%（4 例）］であった。

2) WAL2002 試験（併用療法，国内試験）

データカットオフ時点で，イブルチニブを投与された被験者（16 例）の 62.5%（10 例）に Grade 3 以上の有害事象が認められた（5.3.5.2.1 CSR Table TSFAE02_A）。2 例以上に認められた Grade 3 以上の有害事象は，高血圧（3 例，18.8%）及び好中球数減少（2 例，12.5%）であった。

3) 1118E 試験（単剤療法，海外試験）

データカットオフ時点で，イブルチニブを投与された被験者（63 例）の 50.8%（32 例）に Grade 3 以上の有害事象が認められた（5.3.5.2.2 CSR Table 14.3.1.4）。5%以上の被験者に認められた Grade 3 以上の有害事象は，好中球減少症（17.5%，11 例），血小板減少症（12.7%，8 例）であった。

4) 1127 試験サブスタディ（単剤療法，海外試験）

最終解析時点で，イブルチニブを投与された被験者（31 例）の 80.6%（25 例）に Grade 3 以上の有害事象が認められた（5.3.5.1.1-2 CSR Table 14.3.1.6.C）。5%以上に認められた Grade 3 以上の有害事象は，好中球減少症（5 例，16.1%），貧血及び高血圧（各 3 例，9.7%），下痢，疲労，失神及び血小板減少症（各 2 例，6.5%）であった。

(3) 治験薬と関連性がある有害事象

1) 1127 試験ランダム化パート（併用療法，海外試験）

最終解析時点で，治験薬と関連性がある有害事象は，Ibr+R 群（75 例）の 85.3%（64 例），Pbo+R 群（75 例）の 52.0%（39 例）に認められた（【2.7.6.1】表 2.7.6.1-1）。Ibr+R 群で 10%以上の被験者に認められた治験薬と関連性がある有害事象は，下痢（17.3%，13 例），心房細動（16.0%，12 例），筋痙縮（14.7%，11 例），好中球減少症及び高血圧（各 13.3%，10 例），貧血及び疲労（各 12.0%，9 例），便秘（10.7%，8 例）で，Pbo+R 群では，治験薬と関連性がある有害事象で 10%以上の被験者に認められた事象はなかった。

2) WAL2002 試験（併用療法，国内試験）

データカットオフ時点で，イブルチニブと関連性がある有害事象は，イブルチニブを投与された被験者（16 例）の 68.8%（11 例）に認められた（【2.7.6.2】表 2.7.6.2-1）。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，好中球数減少，血小板数減少及び高血圧（各 18.8%，3 例），並びに爪囲炎，発疹，便秘，白血球数減少，リンパ球数減少及び心房細動（各 12.5%，2 例）であった。

3) 1118E 試験（単剤療法，海外試験）

データカットオフ時点で，イブルチニブと関連性がある有害事象は，イブルチニブを投与された被験者（63 例）の 66.7%（42 例）に認められた（【2.7.6.3】表 2.7.6.3-1）。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，好中球減少症（22.2%，14 例），血小板減少症（17.5%，11 例），下痢（14.3%，9 例）であった。

4) 1127 試験サブスタディ（単剤療法，海外試験）

最終解析時点で，イブルチニブと関連性がある有害事象は，イブルチニブを投与された被験者（31 例）の 87.1%（27 例）に認められた（【2.7.6.1】表 2.7.6.1-2）。

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，下痢（35.5%，11 例），好中球減少症及び内出血発生の増加傾向（各 25.8%，8 例），悪心（22.6%，7 例），皮膚乾燥（16.1%，5 例），便秘及び筋痙縮（各 12.9%，4 例）であった。

2.7.4.2.1.3 死亡

(1) 1127 試験ランダム化パート（併用療法，海外試験）

1127 試験ランダム化パートで認められた死亡に至った有害事象の一覧を表 2.7.4-付録-8 に，全死亡例の一覧を 5.3.5.1.1-2 CSR Listing 14.3.1.11 に示す。

治験薬の最終投与後 30 日以内に死亡した被験者は，Ibr+R 群で 1 例，Pbo+R 群で 2 例であり，いずれも有害事象による死亡であった。死亡に至った有害事象（治験治療薬の最終投与後 30 日以内に発現し，最終解析時点までに転帰が死亡となった事象）は，Ibr+R 群（75 例）の 1 例（1.3%），Pbo+R 群（75 例）の 3 例（4.0%）に認められ，その内訳は，Ibr+R 群では肺炎，Pbo+R 群では頭蓋内出血，ビング・ニール症候群及び死亡であり，2 例以上に認められた事象はなかった。Pbo+R 群の 1 例を除き，いずれの事象も治験治療薬との因果関係は関連性なしと判断された。以下に死亡に至った有害事象を発現した被験者の概要を示す。

- Ibr+R 群の 6[redacted]歳の男性は，Day 1754 に肺炎を発現し，事象発現当日（イブルチニブの最終投与 17 日後）に死亡した。当該事象と治験治療薬との因果関係は，いずれも「関連なし」と判断された。
- Pbo+R 群の 6[redacted]歳の男性は，Day 73 に頭蓋内出血を発現し，事象発現当日（プラセボの最終投与 17 日後）に死亡した。当該事象と治験治療薬との因果関係は，いずれも「関連なし」と判断された。
- Pbo+R 群の 6[redacted]歳の男性は，Day 29 にビング・ニール症候群を発現し，Day 78（プラセボの最終投与 48 日後）に死亡した。当該事象と治験治療薬との因果関係は，いずれも「関連なし」と判断された。
- Pbo+R 群の 7[redacted]歳の男性は，Day 16（プラセボの最終投与 3 日後）に死亡した（死因不明）。当該事象と治験治療薬との因果関係は，いずれも「可能性小」と判断された。

(2) WAL2002 試験（併用療法，国内試験）

データカットオフ時点で，死亡した被験者はいなかった。

(3) 1118E 試験（単剤療法，海外試験）

1118E 試験で認められた死亡に至った有害事象の一覧を表 2.7.4-付録-9 に，全死亡例の一覧を 5.3.5.2.2 CSR Listing 14.3.2.5 に示す。

イブルチニブの最終投与後 30 日以内に死亡した被験者は 1 例（1.6%）であった（5.3.5.2.2 CSR Table 14.3.1.1）。当該被験者（7[redacted]歳，女性）は，疾患進行に起因する胸水によりイブルチニブの最終投与 23 日後に死亡した。当該事象とイブルチニブとの因果関係は「多分なし」と判断された。当該事象以外で死亡に至った有害事象はなかった。

(4) 1127 試験サブスタディ（単剤療法，海外試験）

1127 試験サブスタディで認められた全死亡例の一覧を 5.3.5.1.1-2 CSR Listing 14.3.1.11.C に示す。

1127 試験サブスタディでは，イブルチニブの最終投与後 30 日以内に死亡した被験者はなく，死亡に至った有害事象の発現もなかった。

2.7.4.2.1.4 その他の重篤な有害事象

(1) 1127 試験ランダム化パート（併用療法，海外試験）

1127 試験ランダム化パートで認められた重篤な有害事象の一覧を表 2.7.4-付録-10 に示す。

最終解析時点で，Ibr+R 群（75 例）の 53.3%（40 例），Pbo+R 群（75 例）の 33.3%（25 例）に重篤な有害事象が認められた（5.3.5.1.1-2 CSR Table 14.3.2.3.1）。各群で 5%以上に認められた重篤な有害事象は，Ibr+R 群では，心房細動（10.7%，8 例 8 件），肺炎（10.7%，8 例 9 件）及び気道感染（5.3%，4 例 4 件）で，Pbo+R 群では，注入に伴う反応（6.7%，5 例 8 件）であった。このうち，Ibr+R 群の心房細動の 7 件，肺炎の 5 件，気道感染の 1 件が，治験薬と関連性ありと判断された。

(2) WAL2002 試験（併用療法，国内試験）

WAL2002 試験で認められた重篤な有害事象の一覧を表 2.7.4-付録-11 に示す。

データカットオフ時点で，イブルチニブを投与された 16 例のうち，2 例（12.5%）に重篤な有害事象が認められた（5.3.5.2.1 CSR Table TSFAE03）。1 例は蜂巣炎を発現し，もう 1 例は脱水，熱中症及び肺炎を発現した。蜂巣炎がイブルチニブとの因果関係を「可能性大」と判断された以外は，いずれも治験治療薬と関連性なしと判断された。

(3) 1118E 試験（単剤療法，海外試験）

1118E 試験で認められた重篤な有害事象の一覧を表 2.7.4-付録-12 に示す。

データカットオフ時点で，イブルチニブを投与された被験者（63 例）の 38.1%（24 例）に重篤な有害事象が認められた（5.3.5.2.2 CSR Table 14.3.1.6）。5%以上の被験者に認められた重篤な有害事象はなく，発現割合が最も高かった重篤な有害事象は，発熱（4.8%，3 例）であった。

(4) 1127 試験サブスタディ（単剤療法，海外試験）

1127 試験サブスタディで認められた重篤な有害事象の一覧を表 2.7.4-付録-13 に示す。

最終解析時点で，イブルチニブを投与された被験者（31 例）の 51.6%（16 例）に重篤な有害事象が認められた（5.3.5.1.1-2 CSR Table 14.3.2.3.1.C）。2 例以上に認められた重篤な有害事象は，失神（2 例 2 件）であり，いずれもイブルチニブと関連性なしと判断された。

2.7.4.2.1.5 その他の重要な有害事象

(1) 治験薬の投与中止に至った有害事象

1) 1127 試験ランダム化パート（併用療法，海外試験）

治験薬の投与中止に至った有害事象は，Ibr+R 群（75 例）の 12.0%（9 例），Pbo+R 群（75 例）の 8.0%（6 例）に認められた（表 2.7.4-付録-14）。Ibr+R 群で 5%以上に認められた事象は，心房細動（6.7%，5 例）であった。Pbo+R 群で 5%以上に認められた事象はなく，発現割合が最も高かった事象は，無力症（2.7%，2 例）であった。

2) WAL2002 試験（併用療法，国内試験）

データカットオフ時点で，イブルチニブの投与中止に至った有害事象はなかった。

3) 1118E 試験（単剤療法，海外試験）

イブルチニブの投与中止に至った有害事象は，イブルチニブを投与された被験者（63 例）の 9.5%（6 例）に認められた（5.3.5.2.2 CSR Table 14.3.2.1）。イブルチニブの投与中止に至った有害事象で，2 例以上に認められた事象はなかった。

4) 1127 試験サブスタディ（単剤療法，海外試験）

イブルチニブの投与中止に至った有害事象は，イブルチニブを投与された被験者（31 例）の 6.5%（2 例）に認められた（表 2.7.4-付録-15）。イブルチニブの投与中止に至った有害事象で，2 例以上に認められた事象はなかった。

(2) 治験薬の減量に至った有害事象

1) 1127 試験ランダム化パート（併用療法，海外試験）

治験薬の減量に至った有害事象は，Ibr+R 群（75 例）の 22.7%（17 例）に認められ，Pbo+R 群では認められなかった（表 2.7.4-付録-16）。Ibr+R 群の治験薬の減量に至った有害事象で，5%以

上に認められた事象はなく，発現割合が最も高かった事象は，筋痙縮及び好中球減少症（各4.0%，3 例）であった。

2) WAL2002 試験（併用療法，国内試験）

イブルチニブの減量に至った有害事象は，イブルチニブを投与された被験者（16 例）の 6.3%（1 例）に認められた（5.3.5.2.1 CSR Table TSFAE06）。当該被験者は，真菌性肺炎によりイブルチニブを減量した。

3) 1118E 試験（単剤療法，海外試験）

イブルチニブの減量に至った有害事象は，イブルチニブを投与された被験者（63 例）の 11.1%（7 例）に認められた（5.3.5.2.2 CSR Table 14.3.2.2）。データベースロック後，もう 1 例が有害事象によりイブルチニブを減量していたことが判明した（5.3.5.2.2 CSR Data Errata）。イブルチニブの減量に至った有害事象で，5%以上に認められた事象はなく，発現割合が最も高かった事象は，血小板減少症（4.8%，3 例）であった。

4) 1127 試験サブスタディ（単剤療法，海外試験）

イブルチニブの減量に至った有害事象は，イブルチニブを投与された被験者（31 例）の 16.1%（5 例）に認められた（表 2.7.4-付録-17）。イブルチニブの減量に至った有害事象で，2 例以上に認められた事象は，下痢（2 例，6.5%）であった。

2.7.4.2.1.6 臨床的に重要な有害事象

(1) 出血事象

出血事象は，2.7.4.1.1.2(1)1)d)項に記載した定義に基づいて評価した。

1) 1127 試験ランダム化パート（併用療法，海外試験）

出血事象は，Ibr+R 群（75 例）の 53.3%（40 例），Pbo+R 群（75 例）の 21.3%（16 例）に認められた（5.3.5.1.1-2 CSR Table 14.3.1.12.1）。Ibr+R 群で 5%以上の被験者に認められた出血事象は，斑状出血及び内出血発生の増加傾向（各 12.0%，9 例），鼻出血（10.7%，8 例），挫傷及び点状出血（各 9.3%，7 例），外傷性血腫（6.7%，5 例）であった。Pbo+R 群で 5%以上の被験者に認められた出血事象は，鼻出血（10.7%，8 例）であった。

大出血事象は，Ibr+R 群の 5 例（6.7%），Pbo+R 群の 3 例（4.0%例）に認められた（5.3.5.1.1-2 CSR Table 14.3.1.12.2）。Ibr+R 群では，喀血，鼻出血，メレナ，硬膜下血腫及び紫斑が各 1 例に認められた。硬膜下血腫以外の事象はいずれも Grade 3 であり，硬膜下血腫は Grade 2 と Grade 3 の 2 件が同一被験者に発現した（5.3.5.1.1-2 CSR Listing 14.3.1.12）。Pbo+R 群では，鼻出血（Grade 3），免疫性血小板減少症性紫斑病（Grade 4），胃腸出血（Grade 4），頭蓋内出血（Grade 5）及び血尿（Grade 3）が各 1 例に認められた。免疫性血小板減少症性紫斑病，胃腸出

血及び頭蓋内出血は同一被験者に認められ，当該被験者は頭蓋内出血により死亡した。頭蓋内出血と治験治療薬との因果関係は，いずれも「関連なし」と判断された（2.7.4.2.1.3(1)）。

2) WAL2002 試験（併用療法，国内試験）

出血事象は，イブルチニブを投与された被験者（16 例）の 37.5%（6 例）に認められた（5.3.5.2.1 CSR Table TSFAESI02）。2 例以上に認められた事象は，挫傷（3 例，18.8%）であった。

データカットオフ時点で，大出血事象の発現はなかった。

3) 1118E 試験（単剤療法，海外試験）

出血事象は，イブルチニブを投与された被験者（63 例）の 44.4%（28 例）に認められた（5.3.5.2.2 CSR Table 14.3.1.8）。そのうち 5%以上の被験者に認められた事象は，鼻出血（19.0%，12 例），挫傷（11.1%，7 例），紫斑（6.3%，4 例）であった。

大出血事象は 1 例（1.6%）に認められた。当該被験者は Grade 3 の処置後血腫を 2 件発現したが，いずれも回復した（5.3.5.2.2 CSR Listing 14.3.1.7）。

4) 1127 試験サブスタディ（単剤療法，海外試験）

出血事象は，イブルチニブを投与された被験者（31 例）の 45.2%（14 例）に認められた（5.3.5.1.1-2 CSR Table 14.3.1.12.1.C）。2 例以上に認められた事象は，内出血発生の増加傾向（8 例，25.8%），鼻出血及び点状出血（各 4 例，12.9%），挫傷，歯肉出血，血尿及び特発性血腫（各 2 例，6.5%）であった。

大出血事象の発現はなかった。

2.7.4.2.1.7 器官別又は症候群別有害事象の解析

(1) 不整脈

以下に該当する事象を不整脈として評価した。

- 心房細動（PT）
- SMQ の「不整脈」に該当する事象（心房細動を除く）
- SMQ の「不整脈」のうち，SMQ（狭域）の「心室性頻脈性不整脈」に該当する事象

1) 1127 試験ランダム化パート（併用療法，海外試験）

<u>心房細動</u>

心房細動は，Ibr+R 群（75 例）の 18.7%（14 例），Pbo+R 群（75 例）の 2.7%（2 例）に認められた。Grade 5 の心房細動の発現はなく，Grade 3 又は 4 の心房細動の発現割合は，Ibr+R 群 16.0%（12 例），Pbo+R 群 1.3%（1 例）であった。重篤な心房細動は，Ibr+R 群 10.7%（8 例），Pbo+R 群 1.3%（1 例）に認められた。Ibr+R 群では，心房細動により 5 例（6.7%）が治験薬の投与を中

止し，2 例（2.7%）が治験薬を減量した。Pbo+R 群では，心房細動による治験薬の投与中止又は減量はなかった。

不整脈（心房細動を除く）

「不整脈」に該当する事象（心房細動を除く）は，Ibr+R 群（75 例）の 16.0%（12 例），Pbo+R 群（75 例）の 9.3%（7 例）に認められた（5.3.5.1.1-2 CSR Table 14.3.2.1.5）。2 例以上に発現した事象（PT）は，Ibr+R 群では動悸（4 例，5.3%）及び失神（2 例，2.7%），Pbo+R 群では失神（2 例，2.7%）であった。Grade 5 の事象はなく，Grade 3 又は 4 の事象の発現割合は，Ibr+R 群 2.7%（2 例），Pbo+R 群 1.3%（1 例）であった。Ibr+R 群の 1 例に重篤な失神が認められ，Pbo+R 群の 1 例がブルガダ症候群により治験薬の投与を中止した。治験薬の減量に至った事象はなかった。

心室性頻脈性不整脈

「心室性頻脈性不整脈」に該当する事象は，Ibr+R 群（75 例）の 1.3%（1 例），Pbo+R 群（75 例）の 2.7%（2 例）に認められた（5.3.5.1.1-2 CSR Table 14.3.2.1.4）。Ibr+R 群では心室性期外収縮が，Pbo+R 群では心室性不整脈及び心室性頻脈が各 1 例に認められた。Grade 3 以上の事象，重篤な事象，治験薬の投与中止又は減量に至った事象はなかった。

2) WAL2002 試験（併用療法，国内試験）

心房細動

心房細動は，イブルチニブを投与された被験者（16 例）の 12.5%（2 例）に認められた。Grade 3 以上の心房細動，重篤な心房細動，イブルチニブの投与中止又は減量に至った心房細動はなかった。

不整脈（心房細動を除く）

「不整脈」に該当する事象（心房細動を除く）は，イブルチニブを投与された被験者（16 例）の 18.8%（3 例）に認められた（5.3.5.2.1 CSR Table TSFAESI11）。2 例以上に発現した事象（PT）は，動悸（2 例，12.5%）であった。Grade 3 以上の事象，重篤な事象，イブルチニブの投与中止又は減量に至った事象はなかった。

心室性頻脈性不整脈

「心室性頻脈性不整脈」に該当する事象の発現はなかった。

3) 1118E 試験（単剤療法，海外試験）

心房細動

心房細動は，イブルチニブを投与された被験者（63 例）の 7.9%（5 例）に認められた。Grade 5 の心房細動の発現はなく，Grade 3 又は 4 の心房細動の発現割合は，3.2%（2 例）であっ

た。重篤な心房細動及びイブルチニブの投与中止に至った心房細動は各 1 例に認められた。イブルチニブの減量に至った心房細動はなかった。

不整脈（心房細動を除く）

「不整脈」に該当する事象（心房細動を除く）は，イブルチニブを投与された被験者（63 例）の 9.5%（6 例）に認められた（表 2.7.4-付録-18）。2 例以上に発現した事象（PT）は，動悸（3 例，4.8%）であった。Grade 3 の失神が 1 例に認められた他は，Grade 3 以上の事象はなかった。重篤な洞性頻脈及び重篤な失神が各 1 例に認められた。イブルチニブの投与中止又は減量に至った事象はなかった。

心室性頻脈性不整脈

「心室性頻脈性不整脈」に該当する事象の発現はなかった。

4) 1127 試験サブスタディ（単剤療法，海外試験）

心房細動

心房細動の発現はなかった。

不整脈（心房細動を除く）

「不整脈」に該当する事象（心房細動を除く）は，イブルチニブを投与された被験者（31 例）の 12.9%（4 例）に認められた（5.3.5.1.1-2 CSR Table 14.3.2.1.5.C）。2 例以上に認められた事象（PT）は，動悸及び失神（各 2 例）であった。Grade 5 の事象はなく，Grade 3 又は 4 の事象は 6.5%（2 例，いずれも失神）に認められ，いずれも重篤な有害事象として報告された。イブルチニブの投与中止又は減量に至った事象はなかった。

心室性頻脈性不整脈

「心室性頻脈性不整脈」に該当する事象の発現はなかった。

(2) 心不全

SMQ（狭域）の「心不全」に該当する事象を評価した。

1) 1127 試験ランダム化パート（併用療法，海外試験）

「心不全」に該当する事象は，Ibr+R 群（75 例）の 4.0%（3 例）に認められ，Pbo+R 群での発現はなかった（表 2.7.4-付録-20）。Ibr+R 群の「心不全」の内訳（PT）は，心不全が 2 例，肺水腫が 2 例，左室不全が 1 例であった。Grade 2 の肺水腫 1 例以外は，全て Grade 3 で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至った事象はなかった。

2) WAL2002 試験（併用療法，国内試験）

「心不全」に該当する事象の発現はなかった。

3) 1118E 試験（単剤療法，海外試験）

「心不全」に該当する事象の発現はなかった。

4) 1127 試験サブスタディ（単剤療法，海外試験）

「心不全」に該当する事象の発現はなかった。

(3) 高血圧

SMQ（狭域）の「高血圧」に該当する事象を評価した。

1) 1127 試験ランダム化パート（併用療法，海外試験）

「高血圧」に該当する事象は，Ibr+R 群（75 例）の 28.0%（21 例），Pbo+R 群（75 例）の 5.3%（4 例）に認められた（5.3.5.1.1-2 CSR Table 14.3.2.1.1）。5%以上に発現した事象（PT）は，いずれの群も高血圧であり，その発現割合は Ibr+R 群で 25.3%（19 例），Pbo+R 群で 5.3%（4 例）であった。Grade 5 の事象はなく，Grade 3 又は 4 の事象の発現割合は，Ibr+R 群 14.7%（11 例），Pbo+R 群 4.0%（3 例）であった。重篤な事象が，Ibr+R 群及び Pbo+R 群の各 1 例（1.3%）に認められた（いずれも高血圧）。治験薬の投与中止又は減量に至った事象はなかった。

2) WAL2002 試験（併用療法，国内試験）

「高血圧」に該当する事象は，イブルチニブを投与された被験者（16 例）の 25.0%（4 例）に認められ，内訳（PT）はいずれも高血圧であった（5.3.5.2.1 CSR Table TSFAESI13）。Grade 4 又は 5 の事象はなく，Grade 3 の高血圧が 3 例（18.8%）に認められた。重篤な事象，イブルチニブの投与中止又は減量に至った事象はなかった。

3) 1118E 試験（単剤療法，海外試験）

「高血圧」に該当する事象の発現割合は，イブルチニブを投与された被験者（63 例）の 7.9%（5 例）に認められ，いずれの事象も高血圧であった（表 2.7.4-付録-23）。Grade 4 又は 5 の事象はなく，Grade 3 の高血圧が 1 例（1.6%）に認められた。重篤な事象，イブルチニブの投与中止又は減量に至った事象はなかった。

4) 1127 試験サブスタディ（単剤療法，海外試験）

「高血圧」に該当する事象は，イブルチニブを投与された被験者（31 例）の 29.0%（9 例）に認められた（5.3.5.1.1-2 CSR Table 14.3.2.1.1.C）。発現割合が最も高かった事象（PT）は高血圧

（25.8%，8 例）であり，その他の事象（拡張期血圧上昇及び血圧上昇）は 1 例のみの発現であった。Grade 5 の事象はなく，Grade 3 又は 4 の事象は 3 例（9.7%）に認められた（いずれも高血圧）。重篤な事象，イブルチニブの投与中止又は減量に至った事象はなかった。

(4) 虚血性脳卒中

SMQ（狭域）の「虚血性中枢神経系血管障害」に該当する事象を評価した。

1) 1127 試験ランダム化パート（併用療法，海外試験）

「虚血性中枢神経系血管障害」に該当する事象は，Ibr+R 群（75 例）の 1 例（1.3%）に認められ，Pbo+R 群での発現はなかった（表 2.7.4-付録-24）。Ibr+R 群の 1 例は，Grade 1 の一過性脳虚血発作（非重篤）を発現した。当該事象による治験薬の中止又は減量はなかった。

2) WAL2002 試験（併用療法，国内試験）

「虚血性中枢神経系血管障害」に該当する事象の発現はなかった。

3) 1118E 試験（単剤療法，海外試験）

「虚血性中枢神経系血管障害」に該当する事象は，イブルチニブを投与された被験者（63 例）の 1 例（1.6%）に認められた（表 2.7.4-付録-25）。当該被験者は，Grade 1 のラクナ梗塞（非重篤）を発現した。当該事象によるイブルチニブの中止又は減量はなかった。

4) 1127 試験サブスタディ（単剤療法，海外試験）

「虚血性中枢神経系血管障害」に該当する事象は，イブルチニブを投与された被験者（31 例）の 1 例（3.2%）に認められた（表 2.7.4-付録-26）。当該被験者は，Grade 3 の重篤な一過性脳虚血発作を発現した。当該事象によるイブルチニブの中止又は減量はなかった。

(5) 肝機能に関する有害事象

SOC が「肝胆道系障害」に分類される事象を評価した。

1) 1127 試験ランダム化パート（併用療法，海外試験）

肝胆道系障害は，Ibr+R 群（75 例）の 5.3%（4 例），Pbo+R 群（75 例）の 2.7%（2 例）に認められた（5.3.5.1.1-2 CSR Table 14.3.1.3）。Grade 5 の事象はなく，Grade 3 又は 4 の肝胆道系障害の発現割合は，Ibr+R 群 4.0%（3 例），Pbo+R 群 1.3%（1 例）であった。重篤な肝胆道系障害は，Ibr+R 群の 2 例（2.7%）及び Pbo+R 群の 1 例（1.3%）に認められた（5.3.5.1.1-2 CSR Table 14.3.1.10.1）。治験薬の投与中止に至った肝胆道系障害はなく，治験薬の減量に至った肝胆道系障害は，Ibr+R 群の 1 例（肝機能異常）に認められた。

2) WAL2002 試験（併用療法，国内試験）

肝胆道系障害は，イブルチニブを投与された被験者（16 例）の 1 例（6.3%）に認められた（5.3.5.2.1 CSR Table TSFAESI07）。当該被験者には Grade 1 の肝機能異常（非重篤）が認められた。本事象によるイブルチニブの投与中止又は減量はなかった。

3) 1118E 試験（単剤療法，海外試験）

肝胆道系障害は，イブルチニブを投与された被験者（63 例）の 1 例（1.6%）に認められた（5.3.5.2.2 CSR Table 14.3.1.2）。当該被験者は Grade 3 の胆嚢炎を発現し，本事象は重篤な有害事象として報告された。本事象によるイブルチニブの投与中止又は減量はなかった。

4) 1127 試験サブスタディ（単剤療法，海外試験）

肝胆道系障害は，イブルチニブを投与された被験者（31 例）の 3 例（9.7%）に認められた（5.3.5.1.1-2 CSR Table 14.3.1.3.C）。Grade 4 又は 5 の事象はなく，Grade 3 の重篤な急性胆嚢炎が 1 例（3.2%）に認められた。その他の重篤な肝胆道系障害はなく，イブルチニブの投与中止又は減量に至った肝胆道系障害はなかった。

(6) 二次性悪性腫瘍

以下に該当する事象を二次性悪性腫瘍として評価した。

- 1127 試験：新たに発現した悪性腫瘍で，皮膚悪性腫瘍（悪性黒色腫以外），悪性黒色腫及び皮膚以外の悪性腫瘍に分類される PT から収集した。皮膚以外の悪性腫瘍で，基礎疾患又は疾患進行によるものは除外した。
- WAL2002 試験：SOC が「良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」に分類される事象
- 1118E 試験：固形腫瘍，皮膚悪性腫瘍及び造血器悪性腫瘍を含む，新たに発現した悪性腫瘍

1) 1127 試験ランダム化パート（併用療法，海外試験）

二次性悪性腫瘍は，Ibr+R 群（75 例）の 16.0%（12 例），Pbo+R 群（75 例）の 9.3%（7 例）に認められた（5.3.5.1.1-2 CSR Table 14.3.2.2.1）。Grade 5 の二次性悪性腫瘍として，Pbo+R 群の 1 例にビング・ニール症候群が認められた［2.7.4.2.1.3(1)］。Grade 3 又は 4 の二次性悪性腫瘍は，Ibr+R 群及び Pbo+R 群の各 3 例（4.0%）に認められ，その内訳（PT）は，Ibr+R 群では扁平上皮癌，遠隔転移を伴う乳癌，小細胞肺癌が各 1 例に，Pbo+R 群では基底細胞癌，乳癌，膵臓の良性新生物が各 1 例であった。

皮膚悪性腫瘍（悪性黒色腫以外）の発現割合は，Ibr+R 群 8.0%（6 例），Pbo+R 群 6.7%（5 例）であり，2 例以上に認められた事象（PT）は，いずれの群も基底細胞癌（各群 4 例，5.3%）であった。悪性黒色腫に分類される事象の発現割合は Ibr+R 群 2.7%（2 例），Pbo+R 群 0%であ

り，2 例以上に認められた事象はなかった。皮膚以外の悪性腫瘍の発現割合は Ibr+R 群 9.3%（7 例），Pbo+R 群 5.3%（4 例）であり，2 例以上に認められた事象（PT）は，Ibr+R 群の前立腺癌（2 例，2.7%）であった。

2) WAL2002 試験（併用療法，国内試験）

二次性悪性腫瘍の発現はなかった。

3) 1118E 試験（単剤療法，海外試験）

二次性悪性腫瘍は，イブルチニブを投与された被験者（63 例）の 14.3%（9 例）に認められた（5.3.5.2.2 CSR Table 14.3.1.9）。Grade 5 の二次性悪性腫瘍はなかった。Grade 3 又は 4 の二次性悪性腫瘍は 2 例（3.2%）に認められ，その内訳（PT）は，B 細胞性リンパ腫及び骨髄異形成症候群が各 1 例であった。

皮膚悪性腫瘍は 11.1%（7 例）に認められ，2 例以上に認められた事象（PT）は，基底細胞癌（4 例，6.3%）及び扁平上皮癌（2 例，3.2%）であった。その他の悪性腫瘍は 2 例（3.2%）に認められた（B 細胞性リンパ腫及び骨髄異形成症候群，各 1 例）。

4) 1127 試験サブスタディ（単剤療法，海外試験）

二次性悪性腫瘍は，イブルチニブを投与された被験者（31 例）の 9.7%（3 例）に認められた（5.3.5.1.1-2 CSR Table 14.3.2.2.1.C）。Grade 5 の二次性悪性腫瘍はなかった。Grade 3 又は 4 の二次性悪性腫瘍は 2 例（6.5%）に認められ，その内訳（PT）は，びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫及び腎細胞癌が各 1 例であった。

悪性黒色腫は認められなかった。皮膚悪性腫瘍（悪性黒色腫以外）が 1 例（扁平上皮癌），皮膚以外の悪性腫瘍が 2 例に認められた（びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫及び腎細胞癌，各 1 例）。

(7) 感染症

SOC が「感染症および寄生虫症」に分類される事象を評価した。

1) 1127 試験ランダム化パート（併用療法，海外試験）

感染症は，Ibr+R 群（75 例）の 78.7%（59 例），Pbo+R 群（75 例）の 42.7%（32 例）に認められた（5.3.5.1.1-2 CSR Table 14.3.1.3）。発現割合が高かった事象は，Ibr+R 群では上咽頭炎（16.0%，12 例），次いで気管支炎及び尿路感染（各 14.7%，11 例），Pbo+R 群では上咽頭炎（9.3%，7 例），次いで気管支炎及びインフルエンザ（各 6.7%，5 例）であった。Grade 3 又は 4 の感染症の発現割合は，Ibr+R 群 28.0%（21 例），Pbo+R 群 8.0%（6 例）であった。Grade 5 の肺炎が Ibr+R 群の 1 例に認められた［2.7.4.2.1.3(1)］。重篤な感染症の発現割合は，Ibr+R 群 28.0%（21 例），Pbo+R 群 5.3%（4 例）であった（5.3.5.1.1-2 CSR Table 14.3.1.10.1）。治験薬の投与中

止に至った感染症が Ibr+R 群の 1 例（肺炎），治験薬の減量に至った感染症が Ibr+R 群の 1 例（ブドウ球菌皮膚感染）に認められた。

2) WAL2002 試験（併用療法，国内試験）

感染症は，イブルチニブを投与された被験者（16 例）の 68.8%（11 例）に認められた。発現割合が最も高かった事象は上咽頭炎（18.8%，3 例）であり，次いで爪囲炎及びウイルス感染（各 12.5%，2 例）であった（5.3.5.2.1 CSR Table TSFAE14）。Grade 5 の事象はなく，Grade 3 又は 4 の感染症の発現割合は，18.8%（3 例）であった。重篤な蜂巣炎及び重篤な肺炎が各 1 例に認められた。イブルチニブの投与中止に至った感染症はなく，1 例が真菌性肺炎によりイブルチニブを減量した。

3) 1118E 試験（単剤療法，海外試験）

感染症は，イブルチニブを投与された被験者（63 例）の 73.0%（46 例）に認められた（5.3.5.2.2 CSR Table 14.3.1.2）。発現割合が最も高かった事象は，副鼻腔炎及び上気道感染（各 19.0%，12 例）であり，次いで毛包炎（11.1%，7 例）であった。Grade 5 の事象はなく，Grade 3 又は 4 の感染症の発現割合は 14.3%（9 例）で，重篤な感染症の発現割合は 17.5%（11 例）であった（5.3.5.2.2 Table 14.3.1.6）。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。

4) 1127 試験サブスタディ（単剤療法，海外試験）

感染症は，イブルチニブを投与された被験者（31 例）の 74.2%（23 例）に認められ，発現割合が最も高かった事象は，上気道感染（19.4%，6 例）であり，次いで気道感染（16.1%，5 例）であった（5.3.5.1.1-2 CSR Table 14.3.1.3.C）。Grade 5 の事象はなく，Grade 3 又は 4 の感染症の発現割合は，19.4%（6 例）であった。重篤な感染症の発現割合は，16.1%（5 例）であった（5.3.5.1.1-2 CSR Table 14.3.1.10.1.C）。イブルチニブの投与中止に至った感染症はなく，1 例がインフルエンザによりイブルチニブを減量した。

(8) 間質性肺疾患

SMQ（狭域）の「間質性肺疾患」に該当する事象を評価した。

1) 1127 試験ランダム化パート（併用療法，海外試験）

「間質性肺疾患」に該当する事象は，Ibr+R 群（75 例）の 4.0%（3 例），Pbo+R 群（75 例）の 2.7%（2 例）に認められた（5.3.5.1.1-2 CSR Table 14.3.2.1.2）。Ibr+R 群では，2 例に間質性肺疾患，1 例に肺臓炎が報告され，Pbo+R 群では，2 例に肺臓炎が報告された。Grade 3 以上又は重篤な事象はなかった。Ibr+R 群の 1 例が間質性肺疾患により治験薬の投与を中止した。治験薬の減量に至った事象はなかった。

2) WAL2002 試験（併用療法，国内試験）

「間質性肺疾患」に該当する事象の発現はなかった。

3) 1118E 試験（単剤療法，海外試験）

「間質性肺疾患」に該当する事象は，イブルチニブを投与された被験者（63 例）の 3.2%（2 例）に認められた（表 2.7.4-付録-27）。内訳は，肺臓炎が 2 例であった。Grade 3 以上の事象，重篤な事象，イブルチニブの投与中止又は減量に至った事象はなかった。

4) 1127 試験サブスタディ（単剤療法，海外試験）

「間質性肺疾患」に該当する事象の発現はなかった。

(9) 腫瘍崩壊症候群

PT が腫瘍崩壊症候群であった事象を評価した。

いずれの試験も，腫瘍崩壊症候群の発現はなかった。

(10)白血球停滞症候群

PT が白血球停滞症候群であった事象を評価した。

いずれの試験も，白血球停滞症候群の発現はなかった。

(11)血球減少症

PT が好中球減少症，発熱性好中球減少症，貧血，血小板減少症であった事象を評価した。

1) 1127 試験ランダム化パート（併用療法，海外試験）

好中球減少症は，Ibr+R 群（75 例）の 16.0%（12 例），Pbo+R 群（75 例）の 9.3%（7 例）に認められた。Grade 5 の好中球減少症の発現はなく，Grade 3 又は 4 の好中球減少症の発現割合は，Ibr+R 群 13.3%（10 例），Pbo+R 群 2.7%（2 例）であった。重篤な好中球減少症又は治験薬投与の中止に至った好中球減少症はなかった。治験薬の減量に至った好中球減少症は，Ibr+R 群の 4.0%（3 例）に認められた。

発熱性好中球減少症は，Ibr+R 群の 2 例（2.7%）に認められ，Pbo+R 群での発現はなかった。Grade 4 又は 5 の発熱性好中球減少症の発現はなく，Grade 3 の発熱性好中球減少症が Ibr+R 群の 1.3%（1 例）に認められた。重篤な発熱性好中球減少症又は治験薬の投与中止に至った発熱性好中球減少症はなく，治験薬の減量に至った発熱性好中球減少症は，Ibr+R 群の 1.3%（1 例）に認められた。

貧血の発現割合は，Ibr+R 群 24.0%（18 例），Pbo+R 群 28.0%（21 例）であった。Grade 5 の貧血の発現はなく，Grade 3 又は 4 の貧血の発現割合は，Ibr+R 群 12.0%（9 例），Pbo+R 群 16.0%

（12 例）であった。重篤な貧血が Ibr+R 群の 2 例（2.7%）に認められ，治験薬の投与中止に至った貧血は，Pbo+R 群の 1 例（1.3%）に認められた。治験薬の減量に至った貧血はなかった。

血小板減少症の発現割合は，Ibr+R 群 6.7%（5 例），Pbo+R 群 10.7%（8 例）であった。Grade 5 の血小板減少症の発現はなく，Grade 3 又は 4 の血小板減少症の発現割合は，Ibr+R 群 1.3%（1 例），Pbo+R 群 5.3%（4 例）であった。重篤な血小板減少症，治験薬の投与中止又は減量に至った血小板減少症はなかった。

2) WAL2002 試験（併用療法，国内試験）

好中球減少症は 1 例に認められた（Grade 3，非重篤）。当該事象によるイブルチニブの投与中止又は減量はなかった。

発熱性好中球減少症の発現はなかった。

貧血は 1 例に認められた（Grade 2，非重篤）。当該事象によるイブルチニブの中止又は減量はなかった。

血小板減少症は 1 例に認められた（Grade 1，非重篤）。当該事象によるイブルチニブの投与中止又は減量はなかった。

3) 1118E 試験（単剤療法，海外試験）

好中球減少症は，イブルチニブを投与された被験者（63 例）の 25.4%（16 例）に認められた。Grade 5 の好中球減少症の発現はなく，Grade 3 又は 4 の好中球減少症の発現割合は，17.5%（11 例）であった。重篤な好中球減少症及びイブルチニブの減量に至った好中球減少症は，各 1 例（1.6%）に認められ，イブルチニブの投与中止に至った好中球減少症はなかった。

発熱性好中球減少症の発現割合は，3.2%（2 例）で，いずれも Grade 3 又は 4 であった。重篤な発熱性好中球減少症は，1 例（1.6%）に認められ，当該事象によりイブルチニブを減量した。イブルチニブの投与中止に至った発熱性好中球減少症はなかった。

貧血は，15.9%（10 例）に認められた。Grade 5 の貧血の発現はなく，Grade 3 又は 4 の貧血の発現割合は，3.2%（2 例）であった。重篤な貧血，イブルチニブの投与中止又は減量に至った貧血はなかった。

血小板減少症は，17.5%（11 例）に認められた。Grade 5 の血小板減少症の発現はなく，Grade 3 又は 4 の血小板減少症の発現割合は，12.7%（8 例）であった。重篤な血小板減少症は，2 例（3.2%）に認められた。イブルチニブの投与中止に至った血小板減少症は，1 例（1.6%）に認められ，イブルチニブの減量に至った血小板減少症は，3 例（4.8%）に認められた。

4) 1127 試験サブスタディ（単剤療法，海外試験）

好中球減少症は，イブルチニブを投与された被験者（31 例）の 29.0%（9 例）に認められた。Grade 5 の好中球減少症の発現はなく，Grade 3 又は 4 の好中球減少症は，16.1%（5 例）に認められた。重篤な好中球減少症は，1 例（3.2%）に認められ，イブルチニブの投与中止又は減量に至った好中球減少症はなかった。

発熱性好中球減少症が 1 例（3.2%）に認められた。本事象は Grade 3 の重篤な有害事象として報告された。本事象によるイブルチニブの投与中止又は減量はなかった。

貧血は，16.1%（5 例）に認められた。Grade 5 の貧血の発現はなく，Grade 3 又は 4 の貧血は 9.7%（3 例）に認められた。重篤な貧血，イブルチニブの投与中止又は減量に至った貧血はなかった。

血小板減少症は，22.6%（7 例）に認められた。Grade 5 の血小板減少症の発現はなく，Grade 3 又は 4 の血小板減少症は，2 例（6.5%）に認められた。重篤な血小板減少症は，1 例（3.2%）に認められ，イブルチニブの投与中止又は減量に至った血小板減少症はなかった。

(12) 胃腸障害

SOC が「胃腸障害」に分類される事象を評価した。

1) 1127 試験ランダム化パート（併用療法，海外試験）

胃腸障害は，Ibr+R 群（75 例）の 61.3%（46 例），Pbo+R 群（75 例）の 44.0%（33 例）に認められた（5.3.5.1.1-2 CSR Table 14.3.1.3）。発現割合が高かった事象は，Ibr+R 群では下痢（30.7%，23 例），次いで悪心（22.7%，17 例），Pbo+R 群では下痢（14.7%，11 例），次いで悪心及び便秘（各 12.0%，9 例）であった。Grade 5 の事象はなく，Grade 3 又は 4 の胃腸障害の発現割合は，いずれの群も 4.0%（3 例）であった。重篤な胃腸障害の発現割合は，Ibr+R 群 2.7%（2 例），Pbo+R 群 5.3%（4 例）であった（5.3.5.1.1-2 CSR Table 14.3.1.10.1）。治験薬の投与中止に至った胃腸障害はなかった。治験薬の減量に至った胃腸障害は，Ibr+R 群の 4.0%（3 例）に認められ，Pbo+R 群での発現はなかった（表 2.7.4-付録-16）。

2) WAL2002 試験（併用療法，国内試験）

胃腸障害は，イブルチニブを投与された被験者（16 例）の 56.3%（9 例）に認められた。発現割合が最も高かった事象は，上腹部痛及び下痢（各 18.8%，3 例）であり，次いで腹部不快感及び便秘（各 12.5%，2 例）であった（5.3.5.2.1 CSR Table TSFAE02_A）。Grade 3 以上の胃腸障害，重篤な胃腸障害，イブルチニブの投与中止又は減量に至った胃腸障害はなかった。

3) 1118E 試験（単剤療法，海外試験）

胃腸障害は，イブルチニブを投与された被験者（63 例）の 79.4%（50 例）に認められた（5.3.5.2.2 CSR Table 14.3.1.2）。発現割合が最も高かった事象は，下痢（36.5%，23 例）であり，次いで悪心（20.6%，13 例）であった。Grade 3 の腹痛が 1 例に認められた以外，Grade 3 以上の胃腸障害はなかった。重篤な胃腸障害又は投与中止に至った胃腸障害はなく，1 例が口内炎によりイブルチニブを減量した。

4) 1127 試験サブスタディ（単剤療法，海外試験）

胃腸障害は，イブルチニブを投与された被験者（31 例）の 74.2%（23 例）に認められた。発現割合が最も高かった事象は，下痢（48.4%，15 例）であり，次いで悪心（22.6%，7 例）であった（5.3.5.1.1-2 CSR Table 14.3.1.3.C）。Grade 5 の事象はなく，Grade 3 又は 4 の胃腸障害の発現割合は，12.9%（4 例）であった。重篤な胃腸障害の発現割合は，12.9%（4 例）であった（5.3.5.1.1-2 CSR Table 14.3.1.10.1.C）。イブルチニブの投与中止に至った胃腸障害は，2 例（6.5%）に認められ（表 2.7.4-付録-15），イブルチニブの減量に至った胃腸障害は，3 例（9.7%）に認められた（表 2.7.4-付録-17）。

(13)眼障害

SOC が「眼障害」に分類される事象を評価した。

1) 1127 試験ランダム化パート（併用療法，海外試験）

眼障害は，Ibr+R 群（75 例）の 44.0%（33 例），Pbo+R 群（75 例）の 25.3%（19 例）に認められた（5.3.5.1.1-2 CSR Table 14.3.1.3）。発現割合が最も高かった事象は，Ibr+R 群では流涙増加及び視力低下（各 12.0%，9 例），次いで Ibr+R 群では白内障及び霧視（各 9.3%，7 例），Pbo+R 群ではドライアイ（6.7%，5 例），次いで流涙増加及び視力低下（各 4.0%，3 例）であった。Grade 5 の事象はなく，Grade 3 又は 4 の眼障害の発現割合は，Ibr+R 群 5.3%（4 例），Pbo+R 群 2.7%（2 例）であった。重篤な眼障害は，Ibr+R 群の 1 例（潰瘍性角膜炎）に認められた（5.3.5.1.1-2 CSR Table 14.3.1.10.1）。治験薬の投与中止又は減量に至った眼障害はなかった。

2) WAL2002 試験（併用療法，国内試験）

眼障害は，イブルチニブを投与された被験者（16 例）の 18.8%（3 例）に認められた（5.3.5.2.1 CSR Table TSFAESI06）。2 例がドライアイを発現し，1 例が眼瞼浮腫を発現した。Grade 3 以上の眼障害，重篤な眼障害，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。

3) 1118E 試験（単剤療法，海外試験）

眼障害は，イブルチニブを投与された被験者（63 例）の 19.0%（12 例）に認められた（5.3.5.2.2 CSR Table 14.3.1.2）。発現割合が最も高かった事象は，結膜出血及び霧視（各 4.8%，3 例）であり，次いで網膜剥離，眼瞼炎及び眼痛（各 3.2%，2 例）であった。Grade 4 又は 5 の事象はなく，Grade 3 の網膜剥離が 1 例に認められた（5.3.5.2.2 CSR Table 14.3.1.4）。重篤な眼障害，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。

4) 1127 試験サブスタディ（単剤療法，海外試験）

眼障害は，イブルチニブを投与された被験者（31 例）の 35.5%（11 例）に認められ，発現割合が最も高かった事象は，白内障及び霧視（各 12.9%，4 例）であり，次いでドライアイ

（9.7%，3 例）であった（5.3.5.1.1-2 CSR Table 14.3.1.3.C）。Grade 3 以上の眼障害，重篤な眼障害，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。

(14)過敏症

PT がアレルギー性浮腫，アナフィラキシー反応，アナフィラキシーショック，アナフィラキシー様反応，アナフィラキシー様ショック，血管浮腫，アレルギー性結膜炎，アレルギー性皮膚炎，薬物過敏症，過敏症，過敏性血管炎，注入部位過敏反応，注射部位蕁麻疹，アレルギー性そう痒症，アレルギー性鼻炎，蕁麻疹であった事象を過敏症として評価した。

1) 1127 試験ランダム化パート（併用療法，海外試験）

過敏症は，Ibr+R 群（75 例）の 1 例（1.3%），Pbo+R 群（75 例）の 2 例（2.7%）に認められた（表 2.7.4-付録-28）。内訳は，Ibr+R 群ではアレルギー性皮膚炎が 1 例，Pbo+R 群では薬物過敏症が 2 例であり，Ibr+R 群の 1 例は当該事象（Grade 3）により治験薬を減量した。Pbo+R 群では Grade 3 以上の事象はなく，いずれの群も重篤な事象又は治験薬の投与中止に至った事象はなかった。

2) WAL2002 試験（併用療法，国内試験）

過敏症の発現はなかった。

3) 1118E 試験（単剤療法，海外試験）

過敏症の発現はなかった。

4) 1127 試験サブスタディ（単剤療法，海外試験）

過敏症の発現はなかった。

(15)発疹

PT に「rash」を含む事象を評価した。

1) 1127 試験ランダム化パート（併用療法，海外試験）

「発疹」は，Ibr+R 群（75 例）の 22.7%（17 例），Pbo+R 群（75 例）の 8.0%（6 例）に認められた（表 2.7.4-付録-31）。発現割合が最も高かった事象は，Ibr+R 群では紅斑性皮疹（9.3%，7 例），次いで斑状丘疹状皮疹（6.7%，5 例），Pbo+R 群では斑状丘疹状皮疹（4.0%，3 例），次いで紅斑性皮疹（2.7%，2 例）であった。いずれの群も，Grade 3 以上の事象又は重篤な事象はなく，治験薬の投与中止に至った事象が Ibr+R 群の 1 例（斑状皮疹），治験薬の減量に至った事象が Ibr+R 群の 1 例（紅斑性皮疹）に認められた。

2) WAL2002 試験（併用療法，国内試験）

「発疹」は，イブルチニブを投与された被験者（16 例）の 43.8%（7 例）に認められた（5.3.5.2.1 CSR Table TSFAESI17）。発現割合が最も高かった事象は，発疹（31.3%，5 例）であり，その他の事象は 1 例のみの発現であった。Grade 3 以上の事象，重篤な事象，イブルチニブの投与中止又は減量に至った事象はなかった。

3) 1118E 試験（単剤療法，海外試験）

「発疹」は，イブルチニブを投与された被験者（63 例）の 22.2%（14 例）に認められた（表 2.7.4-付録-32）。発現割合が最も高かった事象は，発疹（11.1%，7 例），次いで斑状丘疹状皮疹（9.5%，6 例）であった。Grade 3 以上の事象はなかった。重篤な事象，イブルチニブの中止又は減量に至った事象もなかった。

4) 1127 試験サブスタディ（単剤療法，海外試験）

「発疹」は，イブルチニブを投与された被験者（31 例）の 12.9%（4 例）に認められた（表 2.7.4-付録-33）。発現割合が最も高かった事象は，斑状丘疹状皮疹（9.7%，3 例）であり，その他は 1 例のみの発現であった。Grade 4 又は 5 の事象はなく，Grade 3 の斑状丘疹状皮疹が 1 例に認められ，イブルチニブの減量に至った。重篤な事象又はイブルチニブ投与中止に至った事象はなく，上記の斑状丘疹状皮疹以外でイブルチニブの減量に至った事象はなかった。

(16) Infusion-Related Reactions

リツキシマブとの併用療法試験で，以下に該当する事象を IRR として評価した。

- 1127 試験：PT が注入に伴う反応であった事象
- WAL2002 試験：治験担当医師により IRR と判断された事象

1) 1127 試験ランダム化パート（併用療法，海外試験）

注入に伴う反応は，Ibr+R 群（75 例）の 42.7%（32 例），Pbo+R 群（75 例）の 58.7%（44 例）に認められた。Grade 3 以上の IRR の発現割合は，Ibr+R 群 1.3%（1 例），Pbo+R 群 16.0%（12 例）であり，いずれの群も Grade 5 の IRR は認められなかった。Ibr+R 群では重篤な有害事象として報告された IRR はなく，Pbo+R 群では 6.7%（5 例）に重篤な IRR が認められた。IRR による治験薬の投与中止又は減量はなかった。

2) WAL2002 試験（併用療法，国内試験）

IRR は，治験治療薬を投与された被験者（16 例）の 43.8%（7 例）に認められた（5.3.5.2.1 CSR Table TSFAESI09）。内訳は，紅斑（3 例），そう痒症，発疹及び発熱（各 2 例），頭痛，末梢性ニューロパチー，失神寸前の状態，上室性期外収縮及び眼瞼浮腫（各 1 例）であった。

Grade 5 の IRR はなく，Grade 3 又は 4 の IRR は 2 例（12.5%）に認められた。重篤な IRR はなく，IRR によるイブルチニブの投与中止又は減量もなかった。

(17)IgM フレア

リツキシマブとの併用療法試験で，IgM フレアを以下の方法で評価した。

- 1127 試験：PT が腫瘍フレアであった事象を評価した。
- WAL2002 試験：IgM フレアを「腫瘍フレア」として報告することとした。

1) 1127 試験ランダム化パート（併用療法，海外試験）

IgM フレアは，Ibr+R 群（75 例）の 8.0%（6 例），Pbo+R 群（75 例）の 46.7%（35 例）に認められた。Grade 5 の IgM フレアの発現はなく，Grade 3 以上の IgM フレアは，Pbo+R 群の 2 例（2.7%）に認められ，Ibr+R 群での発現はなかった。重篤な有害事象として報告された IgM フレアはなく，IgM フレアによる治験薬の投与中止又は減量もなかった。

2) WAL2002 試験（併用療法，国内試験）

IgM フレアは認められなかった。

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

死亡を含む重篤な有害事象に関する個別症例の叙述は，各試験の治験総括報告書に示した。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

2.7.4.3.1 血液学的検査

(1) 1127 試験ランダム化パート（併用療法，海外試験）

治験薬投与後に認められた Grade 3 又は 4 の血液学的検査値異常は，Ibr+R 群（75 例）では，好中球絶対数低値（12.0%，9 例），ヘモグロビン低値及び血小板数低値（各 1.3%，1 例）であり，Pbo+R 群（75 例）では，ヘモグロビン低値（10.7%，8 例），好中球絶対数低値（6.7%，5 例），血小板数低値（5.3%，4 例）であった（5.3.5.1.1-2 CSR Table 14.3.3.1）。

(2) WAL2002 試験（併用療法，国内試験）

イブルチニブを投与された被験者（16 例）に認められた Grade 3 の血液学的検査値異常は，貧血及び好中球数低値（12.5%，2 例）及びリンパ球数低値（6.3%，1 例）であった。Grade 4 の血液学的検査値異常は，好中球数低値（12.5%，2 例）であった（5.3.5.2.1 CSR Table TSFLABW01）。

(3) 1118E 試験（単剤療法，海外試験）

イブルチニブを投与された被験者（63 例）に認められた Grade 3 の血液学的検査値異常は，好中球絶対数低値（11.1%，7 例），血小板数低値（9.5%，6 例），ヘモグロビン低値（7.9%，5 例），リンパ球数低値（4.8%，3 例），白血球数低値（3.2%，2 例）であった。Grade 4 の血液学的検査値異常は，好中球絶対数低値（7.9%，5 例），血小板数低値（3.2%，2 例），リンパ球数低値（1.6%，1 例）であった（5.3.5.2.2 CSR Table 14.3.3.2.1）。

(4) 1127 試験サブスタディ（単剤療法，海外試験）

イブルチニブを投与された被験者（31 例）に認められた Grade 3 又は 4 の血液学的検査値異常は，好中球絶対数低値（12.9%，4 例），血小板数低値（6.5%，2 例），ヘモグロビン低値（3.2%，1 例）であった（5.3.5.1.1-2 CSR Table 14.3.3.1.C）。

2.7.4.3.2 血液生化学検査

(1) 1127 試験ランダム化パート（併用療法，海外試験）

治験薬投与後に認められた Grade 3 又は 4 の血液生化学検査値異常は，Ibr+R 群（75 例）では，ナトリウム低値（5.3%，4 例），CrCL 低値（4.0%，3 例），カリウム高値（2.7%，2 例），アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）高値，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）高値及びカリウム低値（各 1.3%，1 例）であり，Pbo+R 群（75 例）では，ナトリウム低値（4.0%，3 例），ビリルビン高値，補正カルシウム低値，CrCL 低値及びカリウム高値（各 1.3%，1 例）であった（5.3.5.1.1-2 CSR Table 14.3.3.2）。

Ibr+R 群では，治験薬投与後に ALT 又は AST が基準値上限の 3 倍を超えた被験者が 5 例（6.8%），総ビリルビンが基準値上限の 2 倍を超えた被験者が 2 例（2.7%）認められた。Pbo+R 群では，治験薬投与後に総ビリルビンが基準値上限の 2 倍を超えた被験者が 1 例（1.4%）認められた（5.3.5.1.1-2 CSR Table 14.3.3.3）。いずれの群も，Hy’s Law に該当する薬物性肝障害を疑う臨床検査所見を有する被験者はいなかった（5.3.5.1.1-2 CSR Listing 14.3.3.1）。

Ibr+R 群では，CrCL がベースライン時に 60 mL/min 以上で，治験薬投与後に 30 mL/min 未満となった被験者が 2 例（2.7%）認められた。Pbo+R 群では，CrCL がベースライン時に 60 mL/min 以上で，治験薬投与後に 30 mL/min 未満となった被験者はいなかった（5.3.5.1.1-2 CSR Table 14.3.3.5）。

(2) WAL2002 試験（併用療法，国内試験）

イブルチニブを投与された被験者（16 例）で認められた Grade 3 の血液生化学検査値異常は，高血糖（12.5%，2 例）及び ALT 高値（6.3%，1 例）であった（5.3.5.2.1 CSR Table TSFLABW02）。Grade 4 の血液生化学検査値異常が認められた被験者はいなかった。

イブルチニブ投与後に ALT 又は AST が基準値上限の 3 倍を超えた被験者が 2 例（12.5%），総ビリルビンが基準値上限の 2 倍を超えた被験者が 1 例（6.3%）認められた（5.3.5.2.1 CSR

Listing LSLAB01）。Hy’s Law に該当する薬物性肝障害を疑う臨床検査所見を有する被験者はいなかった（5.3.5.2.1 CSR Table TSFABLIB01）。

(3) 1118E 試験（単剤療法，海外試験）

イブルチニブを投与された被験者（63 例）に認められた Grade 3 の血液生化学検査値異常は，カリウム低値及びナトリウム低値（各 1.6%，1 例）であった。Grade 4 の血液生化学検査値異常が認められた被験者はいなかった（5.3.5.2.2 CSR Table 14.3.3.2.2）。

イブルチニブ投与後に ALT 又は AST が基準値上限の 3 倍を超えた被験者，若しくは総ビリルビンが基準値上限の 2 倍を超えた被験者はおらず，Hy’s Law に該当する薬物性肝障害を疑う臨床検査所見を有する被験者はいなかった（5.3.5.2.2 CSR Table 14.3.3.6）。

CrCL がベースライン時に 60 mL/min 以上で，イブルチニブ投与後に 30 mL/min 未満となった被験者はいなかった（5.3.5.2.2 CSR Table 14.3.3.5）。

(4) 1127 試験サブスタディ（単剤療法，海外試験）

イブルチニブを投与された被験者（31 例）に認められた Grade 3 又は 4 の血液生化学検査値異常は，補正カルシウム高値及びナトリウム低値（各 3.2%，1 例）であった（5.3.5.1.1-2 CSR Table 14.3.3.2.C）。

Week 9 に ALT が基準値上限の 3 倍超，及び総ビリルビンが基準値上限の 2 倍超となり，Hy’s Law に該当する臨床検査所見を示した被験者が 1 例認められた（5.3.5.1.1-2 CSR Table 14.3.3.3.C，Listing 14.3.3.1.C）。有害事象として報告された薬物性肝障害はなかった。

CrCL がベースライン時に 60 mL/min 以上で，イブルチニブ投与後に 30 mL/min 未満となった被験者はいなかった（5.3.5.1.1-2 CSR Table 14.3.3.5.C）。

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

(1) 1127 試験ランダム化パート（併用療法，海外試験）

バイタルサイン（収縮期血圧，拡張期血圧，心拍数，体温，体重）に，臨床的に意義のある変動は認められなかった（5.3.5.1.1-2 CSR Table 14.3.4.1）。

(2) WAL2002 試験（併用療法，国内試験）

バイタルサイン（収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数）に，臨床的に意義のある変動は認められなかった（5.3.5.2.1 CSR Table TSFVI01）。

(3) 1118E 試験（単剤療法，海外試験）

バイタルサイン（収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数）に，臨床的に意義のある変動は認められなかった（5.3.5.2.2 CSR Table 14.3.4.1）。

(4) 1127 試験サブスタディ（単剤療法，海外試験）

バイタルサイン（収縮期血圧，拡張期血圧，心拍数，体温，体重）に，臨床的に意義のある変動は認められなかった（5.3.5.1.1-2 CSR Table 14.3.4.1.C）。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

部分集団解析は，1127 試験ランダム化パートを対象に実施し，その他の試験では部分集団解析を行わなかった。1127 試験ランダム化パートでは，治験薬を投与された全例に有害事象が認められた。

2.7.4.5.1 内因性要因

2.7.4.5.1.1 年齢

1127 試験ランダム化パートの Ibr+R 群で認められた有害事象を年齢区分（65 歳未満，65 歳以上）で解析した結果，Grade 3 以上の有害事象の発現割合は，65 歳未満で 57.1%（16/28 例），65 歳以上で 80.9%（38/47 例）であった。重篤な有害事象，治験薬の投与中止又は減量に至った有害事象，大出血事象の発現割合に年齢区分で大きな差はなかった。Pbo+R 群でもおおむね同様であり，Grade 3 以上の有害事象の発現割合は，65 歳未満で 46.7%（14/30 例），65 歳以上で 68.9%（31/45 例）であった（5.3.5.1.1-2 CSR Table 14.3.1.1.1）。

2.7.4.5.1.2 性別

1127 試験ランダム化パートの Ibr+R 群で認められた Grade 3 以上の有害事象，重篤な有害事象，治験薬の投与中止又は減量に至った有害事象，大出血事象の発現割合に，性別による大きな差はなかった（5.3.5.1.1-2 CSR Table 14.3.1.1.2）。

2.7.4.5.1.3 人種

1127 試験ランダム化パートでは，被験者の 78.7%が白人であり，人種別のサブグループ解析は行わなかった。

2.7.4.5.1.4 その他の内因性因子

1127 試験ランダム化パートで認められた有害事象について，その他の内因性因子として，ベースライン時の CrCL（60 mL/min 未満，60 mL/min 以上），ベースライン時の肝機能（異常の有無）での部分集団解析を行った。ベースライン時の CrCL の区分では，Ibr+R 群で認められた有害事象，Grade 3 以上の有害事象，重篤な有害事象，治験薬の投与中止又は減量に至った有害事象，大出血事象の発現割合に大きな差はなかった（5.3.5.1.1-2 CSR Table 14.3.1.1.5）。ベースライン時の肝機能異常の有無では，肝機能異常を有する被験者数が少なく（Ibr+R 群で 5 例），意味のある比較はできなかった。

2.7.4.5.2 外因性要因

2.7.4.5.2.1 治療歴

1127 試験ランダム化パートの Ibr+R 群で認められた有害事象，Grade 3 以上の有害事象，重篤な有害事象，治験薬の投与中止又は減量に至った有害事象，大出血事象の発現割合に，治療歴の有無による大きな差はなかった（5.3.5.1.1-2 CSR Table 14.3.1.1.3）。

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

イブルチニブは，主にチトクローム P450（CYP）3A により代謝される。いずれの試験でも，治験期間中に CYP3A 阻害薬や誘導薬を使用することは避け，可能な限り代替薬を検討することとした。

1127 試験では，強力な CYP3A 阻害薬の使用が必要な場合には，イブルチニブを 140 mg に減量するか，一時的に投与を中断し，中程度の CYP3A 阻害薬の使用が必要な場合には，イブルチニブを 140 mg に減量することとした。1127 試験ランダム化パートでは，Ibr+R 群（75 例）の 34 例（45.3%），Pbo+R 群（75 例）の 32 例（42.7%）が CYP3A 阻害薬を併用した。このうち，Ibr+R 群の 1 例（1.3%）及び Pbo+R 群の 4 例（5.3%）が強力な CYP3A 阻害薬（いずれもクラリスロマイシン）を併用した。Ibr+R 群の 19 例（25.3%），Pbo+R 群の 4 例（5.3%）が中程度の CYP3A 阻害薬を併用し，主にシプロフロキサシン，フルコナゾール，ジルチアゼムが使用された（5.3.5.1.1-2 CSR Table 14.1.4.2）。1127 試験サブスタディでは，31 例のうち 13 例（41.9%）が CYP3A 阻害薬を併用した。このうち，2 例（6.5%）が強力な CYP3A 阻害薬（クラリスロマイシン，ボリコナゾール）を併用し，3 例（9.7%）は中程度の CYP3A 阻害薬（いずれもシプロフロキサシン）を併用した（5.3.5.1.1-2 CSR Table 14.1.4.2.C）。

WAL2002 試験では，治験期間中に強力な CYP3A 阻害薬の使用が必要な場合には，イブルチニブを 140 mg に減量するか，一時的に投与を中断し，中程度の CYP3A 阻害薬の使用が必要な場合には，毒性をモニタリングし，適宜用量調整のガイダンスに従うこととした。治験薬を投与された被験者（16 例）のうち，CYP3A 阻害薬を併用した被験者は，1 例（6.3%）であった。当該被験者は，中程度の CYP3A 阻害薬（フルコナゾール）を併用した（5.3.5.2.1 CSR Table TSICM02）。

1118E 試験では，治験期間中に CYP3A 阻害薬の使用が必要となった場合には，被験者の状態に注意の上，投与することとした。イブルチニブを投与された被験者（63 例）のうち，CYP3A 阻害薬を併用した被験者は，4 例（6.3%）であった。このうち 2 例（3.2%）が強力な CYP3A 阻害薬（クラリスロマイシン，ケトコナゾール）を併用し，1 例（1.6%）が中程度の CYP3A 阻害薬（エリスロマイシン）を併用した（5.3.5.2.2 CSR Table 14.1.5.2）。

いずれの試験でも，イブルチニブの用量調節又は投与中断，若しくは慎重投与により，CYP3A 阻害薬併用時にも安全性に大きな問題はみられなかった。

2.7.4.5.3.2 リツキシマブとの薬物間相互作用

低分子であるイブルチニブとモノクローナル抗体であるリツキシマブの消失経路は異なることから，薬物動態学的薬物間相互作用は生じないと考えられる。1127 試験から算出されたイブルチニブの薬物動態パラメータは，リツキシマブの併用有無によらず類似しており，リツキシマブはイブルチニブの薬物動態に影響を及ぼさないことが示された【2.7.2.3.2】。

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イブルチニブの投与中止又は終了後 1 カ月間，男性では一般的な精子への影響を考慮し投与中止又は終了後 3 カ月間，避妊すべきである。

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を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，いずれの試験でも実施しておらず，イブルチニブの過量投与による影響に関するデータは限られている。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，何らかの症状を認めた場合は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，及び無力症が報告されており，運転及び危険を伴う機械の操作を行う際には注意喚起が必要である。

2.7.4.6 市販後データ

全ての市販後データは自発的に収集・蓄積されている。イブルチニブの国際誕生日（2013 年 11 月 13 日）から，定期的ベネフィット・リスク評価報告（PBRER）第 10 報のデータベースロック（2021 年 11 月 12 日）までに報告された重篤な副作用疑いの事象の一覧を【5.3.6.1】の Appendix 2.2 に示す。

2021 年 11 月 12 日までに，累計およそ 5,947 人が臨床試験でイブルチニブを投与された。2021 年 10 月 31 日までの累計出荷量（52,487,665,727 mg）に基づく市販後のイブルチニブの推定曝露は，338,101 人年であった。また，PBRER 第 9 報からの期間（2020 年 11 月 1 日～2021 年 10 月 31 日）の出荷量（12,765,415,082 mg）に基づく市販後のイブルチニブの推定曝露は 86,009 人年であった。イブルチニブのベネフィット・リスクプロファイルは，引き続き良好であった。

2.7.4.7 付録

表 2.7.4-付録-1 **Table 14.1.2.3 Baseline Disease Characteristics; ITT Population (PCYC1127CA)**

表 2.7.4-付録-2 **Table 14.1.2.5 Prior WM Therapies – Previously Treated Subjects; ITT Population (PCYC1127CA)**

表 2.7.4-付録-3 **TSIPWM01: Prior WM Therapies; All treated analysis set (Study 54179060WAL2002)**

表 2.7.4-付録-4 **Table 14.1.2.3 Baseline Disease Characteristics; All Treated Population (PCYC1118E)**

表 2.7.4-付録-5 **Table 14.1.4.1 Prior Treatment; All Treated Population (PCYC1118E)**

表 2.7.4-付録-6 **Table 14.1.2.3.C Baseline Disease Characteristics - Open Label Substudy; All Treated Subjects (PCYC1127CA open label substudy)**

表 2.7.4-付録-7 **Table 14.1.2.5.C Prior WM Therapies - Previously Treated Subjects - Open Label Substudy; All Treated Subjects (PCYC1127CA open label substudy)**

表 2.7.4-付録-8 **LSAE03_1: Listing of Treatment-emergent Adverse Events leading to Death (PCYC1127CA)**

表 2.7.4-付録-9 **LSAE03_3: Listing of Treatment-emergent Adverse Events leading to Death (PCYC1118E)**

表 2.7.4-付録-10 **LSAE04_1: Listing of Serious Treatment-emergent Adverse Events; Safety population (PCYC1127CA)**

表 2.7.4-付録-11 **LSAE02: Listing of Serious Treatment-emergent Adverse Events; Safety Analysis Set (Study 54179060WAL2002)**

表 2.7.4-付録-12 **LSAE02_3: Listing of Serious Treatment-emergent Adverse Events; All Treated Population (PCYC1118E)**

表 2.7.4-付録-13 **LSAE04_2: Listing of Serious Treatment-emergent Adverse Events; Safety population (PCYC1127CA open label substudy)**

表 2.7.4-付録-14 **TSFAE05_1: Number of Subjects With Treatment-emergent Adverse Events Leading to Discontinuation of Ibrutinib by System Organ Class, Preferred Term and Toxicity Grade 3 or Higher ; Safety Population (Study PCYC1127CA)**

表 2.7.4-付録-15 **TSFAE05_2: Number of Subjects With Treatment-emergent Adverse Events Leading to Discontinuation of Ibrutinib by System Organ Class, Preferred Term and Toxicity Grade 3 or Higher ; Safety Population (PCYC1127CA open label substudy)**

表 2.7.4-付録-16 **TSFAE06_1: Number of Subjects With Treatment-emergent Adverse Events Leading to Dose Reduction of Ibrutinib by System Organ Class, Preferred Term and Toxicity Grade 3 or Higher; Safety Population (Study PCYC1127CA)**

表 2.7.4-付録-17 **TSFAE06_2: Number of Subjects With Treatment-emergent Adverse Events Leading to Dose Reduction of Ibrutinib by System Organ Class, Preferred Term and Toxicity Grade 3 or Higher; Safety Population (PCYC1127CA open label substudy)**

表 2.7.4-付録-18 **TSFAE01D1_3: Number of Subjects With Treatment-emergent Cardiac arrhythmia Excluding Atrial Fibrillation by System Organ Class, Preferred Term, and Toxicity Grade; All Treated Population (Study PCYC1118E)**

表 2.7.4-付録-19 **TSFAE01D2_3: Number of Subjects With Treatment-emergent Ventricular tachyarrhythmias events by System Organ Class, Preferred Term, and Toxicity Grade; All Treated Population (Study PCYC1118E)**

表 2.7.4-付録-20 **TSFAE22_1: Number of Subjects With Treatment-emergent Cardiac failure by System Organ Class, Preferred Term, and Toxicity Grade; Safety Population (Study PCYC1127CA)**

表 2.7.4-付録-21 **TSFAE22_3: Number of Subjects With Treatment-emergent Cardiac failure by System Organ Class, Preferred Term and Toxicity Grade; All Treated Population (Study PCYC1118E)**

表 2.7.4-付録-22 **TSFAE22_2: Number of Subjects With Treatment-emergent Cardiac failure by System Organ Class, Preferred Term, and Toxicity Grade; Safety Population (PCYC1127CA open label sub-study)**

表 2.7.4-付録-23 **TSFAE08_3: Number of Subjects With Treatment-emergent Adverse Events of Hypertension by System Organ Class, Preferred Term and Toxicity Grade 3 or Higher; All Treated Population (Study PCYC1118E)**

表 2.7.4-付録-24 **TSFAE01A_1: Number of Subjects With Treatment-emergent Ischemic stroke events by System Organ Class, Preferred Term, and Toxicity Grade; Safety Population (Study PCYC1127CA)**

表 2.7.4-付録-25 **TSFAE01A_3: Number of Subjects With Treatment-emergent Ischemic stroke events by System Organ Class, Preferred Term, and Toxicity Grade; All Treated Population (Study PCYC1118E)**

表 2.7.4-付録-26 **TSFAE01A_2: Number of Subjects With Treatment-emergent Ischemic stroke events by System Organ Class, Preferred Term, and Toxicity Grade; Safety Population (PCYC1127CA open label substudy)**

表 2.7.4-付録-27 **TSFAE07_3: Number of Subjects With Treatment-emergent Adverse Events of Interstitial Lung Disease by System Organ Class, Preferred Term and Toxicity Grade 3 or Higher; All Treated Population (Study PCYC1118E)**

表 2.7.4-付録-28 **TSFAE01C_1: Number of Subjects With Treatment-emergent Hypersensitivity events by System Organ Class, Preferred Term, and Toxicity Grade; Safety Population (Study PCYC1127CA)**

表 2.7.4-付録-29 **TSFAE01C_3: Number of Subjects With Treatment-emergent Hypersensitivity events by System Organ Class, Preferred Term, and Toxicity Grade; All Treated Population (Study PCYC1118E)**

表 2.7.4-付録-30 **TSFAE01C_2: Number of Subjects With Treatment-emergent Hypersensitivity events by System Organ Class, Preferred Term, and Toxicity Grade; Safety Population (PCYC1127CA open label substudy)**

表 2.7.4-付録-31 **TSFAE21_1: Number of Subjects With Treatment-emergent Rash by System Organ Class, Preferred Term, and Toxicity Grade; Safety Population (Study PCYC1127CA)**

表 2.7.4-付録-32 **TSFAE21_3: Number of Subjects With Treatment-emergent Rash by System Organ Class, Preferred Term and Toxicity Grade; All Treated Population (Study PCYC1118E)**

表 2.7.4-付録-33 **TSFAE21_2: Number of Subjects With Treatment-emergent Rash by System Organ Class, Preferred Term, and Toxicity Grade; Safety Population (PCYC1127CA open label sub-study)**

表 2.7.4-付録-34 **TSFAE01B_REV: Number of Subjects with Drug-related Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - Recoded for Package Insert; Safety Analysis Set (Studies JPN-101, PCYC1112CA, MCL2002, MCL3001, PCYC1115CA, LEU1001, PCYC1129CA, GVH3001, PCYC1127CA randomized study part and WAL2002)**

表 2.7.4-付録-1

Pharmacyclics LLC Protocol PCYC-1127-CA
Ibrutinib (Data Extraction Date: 18DEC2019) CSR

Table 14.1.2.3 Baseline Disease Characteristics
ITT Population

	Ibr+R (N=75)	Pbo+R (N=75)	Total (N=150)
Months from initial diagnosis to randomization			
n	75	75	150
Mean (SD)	63.3 (60.63)	71.7 (64.31)	67.5 (62.44)
Median	50.4	55.9	52.6
Min, Max	0.7, 257.2	0.5, 247.0	0.5, 257.2
WM IPSS score as reported on CRF - n(%)			
Low	15 (20.0%)	17 (22.7%)	32 (21.3%)
Intermediate	33 (44.0%)	28 (37.3%)	61 (40.7%)
High	27 (36.0%)	30 (40.0%)	57 (38.0%)
ECOG as reported on CRF - n(%)			
0	39 (52.0%)	37 (49.3%)	76 (50.7%)
1	32 (42.7%)	32 (42.7%)	64 (42.7%)
2	4 (5.3%)	6 (8.0%)	10 (6.7%)
Number of prior systemic treatment regimens as reported on CRF - n(%)			
0	34 (45.3%)	34 (45.3%)	68 (45.3%)
1-2	34 (45.3%)	36 (48.0%)	70 (46.7%)
>=3	7 (9.3%)	5 (6.7%)	12 (8.0%)

Baseline is defined as the last measurement taken on or prior to the first dose date of study treatment. ECOG=eastern cooperative oncology group, IPSS= international prognostic score system. Central lab data are used in this summary table.
[1] Based on the results at baseline per the IRC assessment. N1 = number of subjects with baseline results.
Adenopathy = any target lymph nodes with a long axis of >1.5 cm or a short axis of >1.0 cm,
splenomegaly = spleen depth (cranial caudal) >13 cm.

Table 14.1.2.3 Baseline Disease Characteristics
ITT Population

	Ibr+R (N=75)	Pbo+R (N=75)	Total (N=150)
Serum IgM (g/L)			
n	75	75	150
Mean (SD)	34.2 (18.61)	33.6 (18.71)	33.9 (18.60)
Median	32.9	31.8	31.9
Min, Max	6.2, 77.6	5.9, 83.3	5.9, 83.3
>70	2 (2.7%)	4 (5.3%)	6 (4.0%)
<=70	73 (97.3%)	71 (94.7%)	144 (96.0%)
Monoclonal protein spike (g/L)			
n	73	73	146
Mean (SD)	17.6 (10.16)	14.9 (7.97)	16.2 (9.19)
Median	15.5	13.5	14.8
Min, Max	3.0, 47.5	1.0, 34.2	1.0, 47.5
Beta-2 microglobulin (mg/L)			
n	75	75	150
Mean (SD)	4.4 (3.47)	4.2 (1.81)	4.3 (2.76)
Median	3.4	3.9	3.7
Min, Max	1.37, 27.90	1.50, 11.60	1.37, 27.90
>3	53 (70.7%)	55 (73.3%)	108 (72.0%)
<=3	22 (29.3%)	20 (26.7%)	42 (28.0%)
Extramedullary disease [1] - n(%)	60 (80.0%)	60 (80.0%)	120 (80.0%)
Adenopathy	57 (76.0%)	58 (77.3%)	115 (76.7%)
Splenomegaly	9 (12.0%)	18 (24.0%)	27 (18.0%)

Baseline is defined as the last measurement taken on or prior to the first dose date of study treatment. ECOG=eastern cooperative oncology group, IPSS= international prognostic score system. Central lab data are used in this summary table.
[1] Based on the results at baseline per the IRC assessment. N1 = number of subjects with baseline results.
Adenopathy = any target lymph nodes with a long axis of >1.5 cm or a short axis of >1.0 cm,
splenomegaly = spleen depth (cranial caudal) >13 cm.

Confidential

Table 14.1.2.3 Baseline Disease Characteristics
ITT Population

	Ibr+R (N=75)	Pbo+R (N=75)	Total (N=150)
Longest diameter of spleen (cm) [1]			
n	75	74	149
Mean (SD)	9.9 (2.47)	11.1 (2.90)	10.5 (2.74)
Median	9.5	11.3	10.5
Min, Max	4.5, 16.0	4.0, 19.5	4.0, 19.5
>13	9 (12.0%)	18 (24.0%)	27 (18.0%)
Spleen volume (cm^3) [1]			
n	75	74	149
Mean (SD)	320.8 (201.98)	375.9 (186.62)	348.2 (195.81)
Median	258.7	358.2	323.2
Min, Max	60.8, 1184.8	66.0, 970.0	60.8, 1184.8
>315	30 (40.0%)	46 (61.3%)	76 (50.7%)
Sum of products of diameters - target nodal lesions (mm^2) [1]			
n	57	58	115
Mean (SD)	1424.1 (1484.33)	1508.7 (1320.96)	1466.8 (1398.77)
Median	949.2	1094.5	1041.0
Min, Max	95.6, 7440.2	122.6, 4971.9	95.6, 7440.2
Tumor involvement of the bone marrow by:			
Cellularity (%)			
n	75	74	149
Mean (SD)	73.1 (20.15)	75.2 (20.50)	74.2 (20.28)
Median	80.0	80.0	80.0
Min, Max	25, 100	2, 100	2, 100

Baseline is defined as the last measurement taken on or prior to the first dose date of study treatment. ECOG=eastern cooperative oncology group, IPSS= international prognostic score system. Central lab data are used in this summary table.
[1] Based on the results at baseline per the IRC assessment. N1 = number of subjects with baseline results.
Adenopathy = any target lymph nodes with a long axis of >1.5 cm or a short axis of >1.0 cm,
splenomegaly = spleen depth (cranial caudal) >13 cm.

Confidential

Pharmacyclics LLC Protocol PCYC-1127-CA
Ibrutinib (Data Extraction Date: 18DEC2019) CSR

Table 14.1.2.3 Baseline Disease Characteristics
ITT Population

	Ibr+R (N=75)	Pbo+R (N=75)	Total (N=150)
Intertrabecular space (%)			
n	75	74	149
Mean (SD)	42.0 (28.84)	42.6 (28.77)	42.3 (28.71)
Median	36.0	40.0	39.0
Min, Max	2.40, 95.00	1.20, 95.00	1.20, 95.00
Cytopenia - n(%)			
Hemoglobin <= 110 g/L	44 (58.7%)	50 (66.7%)	94 (62.7%)
Platelets <= 100 x 10^9/L	4 (5.3%)	7 (9.3%)	11 (7.3%)
Absolute Neutrophil Count <= 1.5 x 10^9/L	4 (5.3%)	1 (1.3%)	5 (3.3%)
MYD88 L265P Mutation - n/N1(%)			
Mutated	58/69 (84.1%)	58/67 (86.6%)	116/136 (85.3%)
Not Mutated	11/69 (15.9%)	9/67 (13.4%)	20/136 (14.7%)
Unknown	6	8	14
CXCR4 WHIM Mutation - n/N1(%)			
Mutated	26/69 (37.7%)	23/67 (34.3%)	49/136 (36.0%)
Not Mutated	43/69 (62.3%)	44/67 (65.7%)	87/136 (64.0%)
Unknown	6	8	14
MYD88 L265P/CXCR4 WHIM - n/N1(%)			
MYD88WT/CXCR4WT	11/69 (15.9%)	9/67 (13.4%)	20/136 (14.7%)
MYD88MUT/CXCR4WT	32/69 (46.4%)	35/67 (52.2%)	67/136 (49.3%)
MYD88MUT/CXCR4MUT	26/69 (37.7%)	23/67 (34.3%)	49/136 (36.0%)
Unknown/Unknown	6	8	14

Baseline is defined as the last measurement taken on or prior to the first dose date of study treatment. ECOG=eastern cooperative oncology group, IPSS= international prognostic score system. Central lab data are used in this summary table.
[1] Based on the results at baseline per the IRC assessment. N1 = number of subjects with baseline results.
Adenopathy = any target lymph nodes with a long axis of >1.5 cm or a short axis of >1.0 cm,
splenomegaly = spleen depth (cranial caudal) >13 cm.

Table 14.1.2.3 Baseline Disease Characteristics
ITT Population

	Ibr+R (N=75)	Pbo+R (N=75)	Total (N=150)
MYD88 L265P Mutation - n(%)			
Mutated	58 (77.3%)	58 (77.3%)	116 (77.3%)
Not Mutated	11 (14.7%)	9 (12.0%)	20 (13.3%)
Unknown	6 (8.0%)	8 (10.7%)	14 (9.3%)
CXCR4 WHIM Mutation - n(%)			
Mutated	26 (34.7%)	23 (30.7%)	49 (32.7%)
Not Mutated	43 (57.3%)	44 (58.7%)	87 (58.0%)
Unknown	6 (8.0%)	8 (10.7%)	14 (9.3%)
MYD88 L265P/CXCR4 WHIM - n(%)			
MYD88WT/CXCR4WT	11 (14.7%)	9 (12.0%)	20 (13.3%)
MYD88MUT/CXCR4WT	32 (42.7%)	35 (46.7%)	67 (44.7%)
MYD88MUT/CXCR4MUT	26 (34.7%)	23 (30.7%)	49 (32.7%)
Unknown/Unknown	6 (8.0%)	8 (10.7%)	14 (9.3%)

Baseline is defined as the last measurement taken on or prior to the first dose date of study treatment. ECOG=eastern cooperative oncology group, IPSS= international prognostic score system. Central lab data are used in this summary table.
[1] Based on the results at baseline per the IRC assessment. N1 = number of subjects with baseline results.
Adenopathy = any target lymph nodes with a long axis of >1.5 cm or a short axis of >1.0 cm,
splenomegaly = spleen depth (cranial caudal) >13 cm.

Confidential

表 2.7.4-付録-2

Pharmacyclics LLC Protocol PCYC-1127-CA
Ibrutinib (Data Extraction Date: 18DEC2019) CSR

Table 14.1.2.5 Prior WM Therapies – Previously Treated Subjects
ITT Population

	Ibr+R (N=41) n(%)	Pbo+R (N=41) n(%)	Total (N=82) n(%)
Time (month) from last treatment [1]			
n	41	41	82
Mean (SD)	50.6 (43.10)	47.5 (33.67)	49.1 (38.47)
Median	39.1	36.1	37.6
Min, Max	1.9, 203.0	2.8, 113.9	1.9, 203.0
Number of regimens			
n	41	41	82
Mean (SD)	1.8 (0.94)	1.8 (1.06)	1.8 (0.99)
Median	2.0	2.0	2.0
Min, Max	1.0, 5.0	1.0, 6.0	1.0, 6.0
1	19 (46.3)	19 (46.3)	38 (46.3)
2	15 (36.6)	17 (41.5)	32 (39.0)
3	5 (12.2)	3 (7.3)	8 (9.8)
4	1 (2.4)	0	1 (1.2)
>=5	1 (2.4)	2 (4.9)	3 (3.7)
Subjects received regimens associated with transplants	2 (4.9)	2 (4.9)	4 (4.9)
Autologous	2 (4.9)	2 (4.9)	4 (4.9)
Allogeneic	0	0	0

WM = Waldenstrom's Macroglobulinemia.
N is the total number of previously treated subjects as reported on CRFs in the specified population.
[1] Interval between the last date of last prior treatment and the date of randomization.
SAS-PROD: BTK/PCYC-1127-CA/CSR_final/Programs/t_priorwmtx.sas we 24MAR2020:22:21 Page 1 of 3

Table 14.1.2.5 Prior WM Therapies – Previously Treated Subjects
ITT Population

	Ibr+R (N=41) n(%)	Pbo+R (N=41) n(%)	Total (N=82) n(%)
Prior treatment agents			
Antibody Therapy	36 (87.8)	35 (85.4)	71 (86.6)
Anti-CD20	36 (87.8)	35 (85.4)	71 (86.6)
Ofatumumab	0	2 (4.9)	2 (2.4)
Rituximab	36 (87.8)	34 (82.9)	70 (85.4)
Corticosteroid	29 (70.7)	29 (70.7)	58 (70.7)
Betamethasone	0	1 (2.4)	1 (1.2)
Corticosteroids For Systemic Use	0	1 (2.4)	1 (1.2)
Dexamethasone	15 (36.6)	20 (48.8)	35 (42.7)
Methylprednisolone	1 (2.4)	1 (2.4)	2 (2.4)
Prednisolone	3 (7.3)	2 (4.9)	5 (6.1)
Prednisone	10 (24.4)	10 (24.4)	20 (24.4)
Alkylating Agent	38 (92.7)	36 (87.8)	74 (90.2)
Bendamustine	3 (7.3)	4 (9.8)	7 (8.5)
Carmustine	1 (2.4)	2 (4.9)	3 (3.7)
Chlorambucil	11 (26.8)	10 (24.4)	21 (25.6)
Cisplatin	1 (2.4)	2 (4.9)	3 (3.7)
Cyclophosphamide	28 (68.3)	29 (70.7)	57 (69.5)
Melphalan	1 (2.4)	3 (7.3)	4 (4.9)
Oxaliplatin	1 (2.4)	0	1 (1.2)

WM = Waldenstrom's Macroglobulinemia.
N is the total number of previously treated subjects as reported on CRFs in the specified population.
[1] Interval between the last date of last prior treatment and the date of randomization.

Confidential

Table 14.1.2.5 Prior WM Therapies – Previously Treated Subjects
ITT Population

	Ibr+R (N=41) n(%)	Pbo+R (N=41) n(%)	Total (N=82) n(%)
Purine Analog	10 (24.4)	12 (29.3)	22 (26.8)
Cladribine	2 (4.9)	2 (4.9)	4 (4.9)
Fludarabine	9 (22.0)	11 (26.8)	20 (24.4)
Vinka Alkaloids	11 (26.8)	6 (14.6)	17 (20.7)
Vincristine	11 (26.8)	6 (14.6)	17 (20.7)
Anthracyclines	3 (7.3)	3 (7.3)	6 (7.3)
Doxorubicin	2 (4.9)	3 (7.3)	5 (6.1)
Epirubicin	1 (2.4)	0	1 (1.2)
Proteasome Inhibitor	3 (7.3)	9 (22.0)	12 (14.6)
Bortezomib	3 (7.3)	9 (22.0)	12 (14.6)
Carfilzomib	1 (2.4)	0	1 (1.2)
Oprozomib	1 (2.4)	0	1 (1.2)
Immunomodulator	1 (2.4)	1 (2.4)	2 (2.4)
Interferon	0	1 (2.4)	1 (1.2)
Lenalidomide	1 (2.4)	0	1 (1.2)
Nucleoside Analog	3 (7.3)	3 (7.3)	6 (7.3)
Cytarabine	3 (7.3)	3 (7.3)	6 (7.3)
Other	4 (9.8)	2 (4.9)	6 (7.3)
Ciclosporin	1 (2.4)	0	1 (1.2)
Etoposide	1 (2.4)	2 (4.9)	3 (3.7)
Mitoxantrone	1 (2.4)	0	1 (1.2)
Other Therapeutic Products	1 (2.4)	0	1 (1.2)

WM = Waldenstrom's Macroglobulinemia.
N is the total number of previously treated subjects as reported on CRFs in the specified population.
[1] Interval between the last date of last prior treatment and the date of randomization.

表 2.7.4-付録-3

TSIPWM01: Prior WM Therapies; All treated analysis set (Study 54179060WAL2002)

	Ibr+R
Analysis set: All treated analysis set	16
Number of regimens	
N	16
Mean (SD)	0.8 (0.93)
Median	0.5
Range	(0; 3)
0	8 (50.0%)
1	5 (31.3%)
2	2 (12.5%)
>=3	1 (6.3%)
Time (month) from the last prior treamtment to first ibrutinib treatment[a]	
N	8
Mean (SD)	58.02 (31.121)
Median	52.42
Range	(15.7; 112.7)

Note: The percentages are calculated with number of all treated subjects as the denominator.
[a] : Interval between the end date of the last prior treatment and first dose of Ibrutinib.

[TSIPWM01.RTF] [PROD/JNJ-54179060/WAL2002/DBR_CSR/RE_CSR/TSIPWM01.SAS] 02DEC2021, 03:55

表 2.7.4-付録-4

Pharmacyclics, Inc. Protocol PCYC-1118E
Ibrutinib (Data Cutoff: 28FEB2014)

Table 14.1.2.3 Baseline Disease Characteristics
All Treated Population

	Ibrutinib (N=63)
Months since initial diagnosis [1]	
n	63
Mean (SD)	90.3 (71.4)
Median	73.7
Min, Max	6.3, 334.0
IPSSWM risk at baseline [2]	
Low	15 (23.8%)
Intermediate	27 (42.9%)
High	21 (33.3%)
Serum IgM (g/L)	
n	63
Mean (SD)	37.6 (16.2)
Median	34.9
Min, Max	7.2, 83.9
>70	3 (4.8%)
<=70	60 (95.2%)

Note: Baseline is the last measurement prior to study treatment start.
[1] Months since initial diagnosis = (First Dose Date – Diagnosis Date)/30.4375.
[2] IPSSWM has the following 5 adverse factors: age > 65 years; hemoglobin <= 11.5 g/dL; platelet <= 100 × 10^9/L; beta-2 microglobulin > 3 mg/L; and serum IgM monoclonal protein concentration >70 g/L.
The risk categories are: low if <=1 adverse factor except age, intermediate if 2 adverse characteristics or age >65 years, and high if >2 adverse characteristics.
IPSSWM = International Prognostic Scoring System for Waldenstrom's macroglobulinemia.
[3] 1 subject had monoclonal protein too low to quantify.

Pharmacyclics, Inc. Protocol PCYC-1118E
Ibrutinib (Data Cutoff: 28FEB2014)

Table 14.1.2.3 Baseline Disease Characteristics
All Treated Population

	Ibrutinib (N=63)
Monoclonal protein spike (g/L) [3]	
n	62
Mean (SD)	22.9 (9.9)
Median	21.0
Min, Max	5.0, 54.0
Beta-2 microglobulin (mg/L)	
n	60
Mean (SD)	4.6 (2.4)
Median	3.9
Min, Max	1.4, 14.2
>3	43 (68.3%)
<=3	17 (27.0%)
Cytopenia	
Any	40 (63.5%)
Hgb <= 11 g/dL	38 (60.3%)
Platelet <= 100 x 10^9/L	7 (11.1%)
ANC <= 1.5 x 10^9/L	3 (4.8%)
ECOG performance status	
0	47 (74.6%)
1	16 (25.4%)
2	0 (0.0%)

Note: Baseline is the last measurement prior to study treatment start.
[1] Months since initial diagnosis = (First Dose Date - Diagnosis Date)/30.4375.
[2] IPSSWM has the following 5 adverse factors: age > 65 years; hemoglobin <= 11.5 g/dL; platelet <= 100 × 10^9/L; beta-2 microglobulin > 3 mg/L; and serum IgM monoclonal protein concentration >70 g/L.
The risk categories are: low if <=1 adverse factor except age, intermediate if 2 adverse characteristics or age >65 years, and high if >2 adverse characteristics.
IPSSWM = International Prognostic Scoring System for Waldenstrom's macroglobulinemia.
[3] 1 subject had monoclonal protein too low to quantify.

表 2.7.4-付録-5

Pharmacyclics, Inc. Protocol PCYC-1118E
Ibrutinib (Data Cutoff: 28FEB2014)

Table 14.1.4.1 Prior Treatment
All Treated Population

	Ibrutinib (N=63)
Time (days) from last treatment [1]	
n	63
Mean (SD)	418.7 (673.4)
Median	170.0
Min, Max	1.0, 3276.0
Number of regimens	
n	63
Mean (SD)	3.2 (2.3)
Median	2.0
Min, Max	1.0, 11.0
1	18 (28.6%)
2	14 (22.2%)
3	8 (12.7%)
4	7 (11.1%)
>= 5	16 (25.4%)
Subjects received regimens associated with transplant	4 (6.3%)
Autologous	4 (6.3%)
Allogeneic	0 (0.0%)
Prior treatment agents	63 (100.0%)
Antibody Therapy	58 (92.1%)
Alemtuzumab	2 (3.2%)
Ofatumumab	5 (7.9%)
Rituximab	58 (92.1%)
Tositumomab	1 (1.6%)
Corticosteroid	37 (58.7%)
Dexamethasone	30 (47.6%)
Prednisone	16 (25.4%)
Methylprednisolone	1 (1.6%)

[1] Time (days) from last treatment = Date of first dose in Cycle 1 - last day last prior treatment.

Table 14.1.4.1 Prior Treatment
All Treated Population

	Ibrutinib (N=63)
Alkylating Agent	32 (50.8%)
Bendamustine	17 (27.0%)
Chlorambucil	7 (11.1%)
Cyclophosphamide	24 (38.1%)
Melphalan	2 (3.2%)
Purine Analog	16 (25.4%)
Cladribine	3 (4.8%)
Fludarabin	11 (17.5%)
Pentostatin	3 (4.8%)
Vinka Alkaloids	9 (14.3%)
Vincristine	9 (14.3%)
Anthracyclines	7 (11.1%)
Doxorubicin	7 (11.1%)
Mitoxantrone	1 (1.6%)
Proteasome Inhibitor	33 (52.4%)
Bortezomib	26 (41.3%)
Carfilzomib	7 (11.1%)
Oprozomib	1 (1.6%)
Immunomodulator	8 (12.7%)
Lenalidomide	5 (7.9%)
Thalidomide	5 (7.9%)
Nucleoside Analog	2 (3.2%)
Cytarabine	2 (3.2%)
Other	24 (38.1%)

[1] Time (days) from last treatment = Date of first dose in Cycle 1 - last day last prior treatment.

表 2.7.4-付録-6

Pharmacyclics LLC Protocol PCYC-1127-CA
Ibrutinib (Data Extraction Date: 18DEC2019) CSR

Table 14.1.2.3.C Baseline Disease Characteristics - Open Label Substudy
All Treated Subjects

	Ibr (N=31)
Months from initial diagnosis[1]	
n	31
Mean (SD)	82.1 (55.59)
Median	91.0
Min, Max	5.5, 197.7
WM IPSS score as reported on CRF - n(%)	
Low	7 (22.6%)
Intermediate	11 (35.5%)
High	13 (41.9%)
ECOG as reported on CRF - n(%)	
0	13 (41.9%)
1	12 (38.7%)
2	6 (19.4%)
Number of prior systemic treatment regimens as reported on CRF - n(%)	
0	0
1-2	9 (29.0%)
>=3	22 (71.0%)

Baseline is defined as the last measurement taken on or prior to the first dose date of study treatment. ECOG=eastern cooperative oncology group, IPSS=international prognostic score system. Central lab data are used in this summary table.
[1] For the open-label ibrutinib subjects, it is months from initial diagnosis to the first dose of study drug.
[2] Based on the results at baseline per the IRC assessment. N1 = number of subjects with baseline results.
Adenopathy = any target lymph nodes with a long axis of >1.5 cm or a short axis of >1.0 cm,
splenomegaly = spleen depth (cranial caudal) >13 cm.
SAS-PROD: BTK/PCYC-1127-CA/CSR_final/Programs/t_basedis_c.sas we 24MAR2020:22:16 Page 1 of 5

Pharmacyclics LLC Protocol PCYC-1127-CA
Ibrutinib (Data Extraction Date: 18DEC2019) CSR
Table 14.1.2.3.C Baseline Disease Characteristics - Open Label Substudy
All Treated Subjects

	Ibr (N=31)
Serum IgM (g/L)	
n	31
Mean (SD)	41.5 (23.06)
Median	39.2
Min, Max	8.7, 107.0
>70	3 (9.7%)
<=70	28 (90.3%)
Monoclonal protein spike (g/L)	
n	31
Mean (SD)	17.0 (11.63)
Median	16.1
Min, Max	0.1, 52.9
Beta-2 microglobulin (mg/L)	
n	31
Mean (SD)	5.0 (4.15)
Median	3.6
Min, Max	1.69, 24.00
>3	23 (74.2%)
<=3	8 (25.8%)
Extramedullary disease [2] - n(%)	25 (80.6%)
Adenopathy	25 (80.6%)
Splenomegaly	6 (19.4%)

Baseline is defined as the last measurement taken on or prior to the first dose date of study treatment. ECOG=eastern cooperative oncology group, IPSS=international prognostic score system. Central lab data are used in this summary table.
[1] For the open-label ibrutinib subjects, it is months from initial diagnosis to the first dose of study drug.
[2] Based on the results at baseline per the IRC assessment. N1 = number of subjects with baseline results.
Adenopathy = any target lymph nodes with a long axis of >1.5 cm or a short axis of >1.0 cm,
splenomegaly = spleen depth (cranial caudal) >13 cm.

Pharmacyclics LLC Protocol PCYC-1127-CA
Ibrutinib (Data Extraction Date: 18DEC2019) CSR

Table 14.1.2.3.C Baseline Disease Characteristics - Open Label Substudy
All Treated Subjects

	Ibr (N=31)
Longest diameter of spleen (cm) [2]	
n	30
Mean (SD)	10.2 (3.26)
Median	9.7
Min, Max	4.0, 18.6
>13	6 (19.4%)
Spleen volume (cm^3) [2]	
n	30
Mean (SD)	334.7 (192.39)
Median	293.2
Min, Max	111.4, 912.1
>315	13 (41.9%)
Sum of products of diameters - target nodal lesions (mm^2) [2]	
n	25
Mean (SD)	1770.0 (1215.49)
Median	1520.3
Min, Max	193.3, 4221.1
Tumor involvement of the bone marrow by:	
Cellularity (%)	
n	29
Mean (SD)	70.2 (23.91)
Median	75.0
Min, Max	15, 100

Baseline is defined as the last measurement taken on or prior to the first dose date of study treatment. ECOG=eastern cooperative oncology group, IPSS=international prognostic score system. Central lab data are used in this summary table.
[1] For the open-label ibrutinib subjects, it is months from initial diagnosis to the first dose of study drug.
[2] Based on the results at baseline per the IRC assessment. N1 = number of subjects with baseline results.
Adenopathy = any target lymph nodes with a long axis of >1.5 cm or a short axis of >1.0 cm,
splenomegaly = spleen depth (cranial caudal) >13 cm.

Table 14.1.2.3.C Baseline Disease Characteristics - Open Label Substudy
All Treated Subjects

	Ibr (N=31)
Intertrabecular space (%)	
n	29
Mean (SD)	45.7 (26.36)
Median	52.5
Min, Max	0.60, 81.00
Cytopenia - n(%)	
Hemoglobin <= 110 g/L	21 (67.7%)
Platelets <= 100 x 10^9/L	4 (12.9%)
Absolute Neutrophil Count <= 1.5 x 10^9/L	6 (19.4%)
MYD88 L265P Mutation - n/N1(%)	
Mutated	24/25 (96.0%)
Not Mutated	1/25 (4.0%)
Unknown	6
CXCR4 WHIM Mutation - n/N1(%)	
Mutated	7/25 (28.0%)
Not Mutated	18/25 (72.0%)
Unknown	6

Baseline is defined as the last measurement taken on or prior to the first dose date of study treatment. ECOG=eastern cooperative oncology group, IPSS=international prognostic score system. Central lab data are used in this summary table.
[1] For the open-label ibrutinib subjects, it is months from initial diagnosis to the first dose of study drug.
[2] Based on the results at baseline per the IRC assessment. N1 = number of subjects with baseline results.
Adenopathy = any target lymph nodes with a long axis of >1.5 cm or a short axis of >1.0 cm,
splenomegaly = spleen depth (cranial caudal) >13 cm.

Table 14.1.2.3.C Baseline Disease Characteristics - Open Label Substudy
All Treated Subjects

	Ibr (N=31)
MYD88 L265P/CXCR4 WHIM - n/N1(%)	
MYD88WT/CXCR4WT	1/25 (4.0%)
MYD88MUT/CXCR4WT	17/25 (68.0%)
MYD88MUT/CXCR4MUT	7/25 (28.0%)
Unknown/Unknown	6
MYD88 L265P Mutation - n(%)	
Mutated	24 (77.4%)
Not Mutated	1 (3.2%)
Unknown	6 (19.4%)
CXCR4 WHIM Mutation - n(%)	
Mutated	7 (22.6%)
Not Mutated	18 (58.1%)
Unknown	6 (19.4%)
MYD88 L265P/CXCR4 WHIM - n(%)	
MYD88WT/CXCR4WT	1 (3.2%)
MYD88MUT/CXCR4WT	17 (54.8%)
MYD88MUT/CXCR4MUT	7 (22.6%)
Unknown/Unknown	6 (19.4%)

Baseline is defined as the last measurement taken on or prior to the first dose date of study treatment. ECOG=eastern cooperative oncology group, IPSS=international prognostic score system. Central lab data are used in this summary table.
[1] For the open-label ibrutinib subjects, it is months from initial diagnosis to the first dose of study drug.
[2] Based on the results at baseline per the IRC assessment. N1 = number of subjects with baseline results.
Adenopathy = any target lymph nodes with a long axis of >1.5 cm or a short axis of >1.0 cm,
splenomegaly = spleen depth (cranial caudal) >13 cm.

Confidential

表 2.7.4-付録-7

Pharmacyclics LLC Protocol PCYC-1127-CA
Ibrutinib (Data Extraction Date: 18DEC2019) CSR
Table 14.1.2.5.C Prior WM Therapies - Previously Treated Subjects - Open Label Substudy
All Treated Subjects

	Ibr (N=31) n(%)
Time (month) from last treatment [1]	
n	31
Mean (SD)	11.6 (12.81)
Median	6.1
Min, Max	1.1, 45.2
Number of regimens	
n	31
Mean (SD)	3.9 (1.97)
Median	4.0
Min, Max	1.0, 7.0
1	5 (16.1)
2	4 (12.9)
3	3 (9.7)
4	7 (22.6)
>=5	12 (38.7)
Number of rituximab containing regimens	
n	31
Mean (SD)	2.3 (1.40)
Median	2.0
Min, Max	1.0, 6.0
Subjects received regimens associated with transplants	2 (6.5)
Autologous	2 (6.5)
Allogeneic	0

Note: WM = Waldenstrom's Macroglobulinemia.
N is the total number of previously treated subjects as reported on CRFs in the specified population.
[1] Interval between the last date of last prior treatment and date of first dose of study drug (open-label arm).
SAS-PROD: BTK/PCYC-1127-CA/CSR_final/Programs/t_priorwmtx_c.sas we 24MAR2020:22:21 Page 1 of 3

Table 14.1.2.5.C Prior WM Therapies - Previously Treated Subjects - Open Label Substudy
All Treated Subjects

	Ibr (N=31) n(%)
Prior treatment agents	
Antibody Therapy	31 (100.0)
Anti-CD20	31 (100.0)
Ofatumumab	2 (6.5)
Rituximab	31 (100.0)
Corticosteroid	27 (87.1)
Dexamethasone	20 (64.5)
Methylprednisolone	5 (16.1)
Prednisolone	2 (6.5)
Prednisone	12 (38.7)
Alkylating Agent	28 (90.3)
Bendamustine	7 (22.6)
Carboplatin	1 (3.2)
Chlorambucil	8 (25.8)
Cisplatin	1 (3.2)
Cyclophosphamide	28 (90.3)
Melphalan	1 (3.2)

Note: WM = Waldenstrom's Macroglobulinemia.
N is the total number of previously treated subjects as reported on CRFs in the specified population.
[1] Interval between the last date of last prior treatment and date of first dose of study drug (open-label arm).

Confidential

Pharmacyclics LLC Protocol PCYC-1127-CA
Ibrutinib (Data Extraction Date: 18DEC2019) CSR
Table 14.1.2.5.C Prior WM Therapies - Previously Treated Subjects - Open Label Substudy
All Treated Subjects

	Ibr (N=31) n(%)
Purine Analog	16 (51.6)
Cladribine	3 (9.7)
Fludarabine	14 (45.2)
Vinka Alkaloids	15 (48.4)
Vincristine	15 (48.4)
Anthracyclines	12 (38.7)
Doxorubicin	9 (29.0)
Epirubicin	2 (6.5)
Pirarubicin	1 (3.2)
Proteasome Inhibitor	14 (45.2)
Bortezomib	14 (45.2)
Immunomodulator	3 (9.7)
Lenalidomide	1 (3.2)
Thalidomide	2 (6.5)
Nucleoside Analog	2 (6.5)
Cytarabine	2 (6.5)
Other	8 (25.8)
Etoposide	2 (6.5)
Everolimus	2 (6.5)
Mitoxantrone	2 (6.5)
Other Blood Products	1 (3.2)
Other Therapeutic Products	1 (3.2)

Note: WM = Waldenstrom's Macroglobulinemia.
N is the total number of previously treated subjects as reported on CRFs in the specified population.
[1] Interval between the last date of last prior treatment and date of first dose of study drug (open-label arm).
SAS-PROD: BTK/PCYC-1127-CA/CSR_final/Programs/t_priorwmtx_c.sas we 24MAR2020:22:21 Page 3 of 3

表 2.7.4-付録-8

LSAE03_1: Listing of Treatment-emergent Adverse Events leading to Death (PCYC1127CA)

Treatment Group	Site ID	Subject ID	Age (years)/ Sex/ Race	Ibrutinib/Placebo Onset Dose (unit)/ Day of Last Dose [a,b]	Rituximab Onset Dose (unit)/ Day of Last Dose [a,b]	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[b]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Action Taken With Ibrutinib/Placebo/ Action Taken With Rituximab	Relationship to Ibrutinib/Placebo/ Relationship to Rituximab	Outcome/ Toxicity Grade/ Serious
Arm A (ibrutinib/R)	[redacted]	[redacted]	6[redacted]/ M/ WHITE	420 (mg)/ 1737	683 (mg)/ 134	肺炎/ FATAL PNEUMONIAE	1754	[redacted]20[redacted]	Ongoing	DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED	NOT RELATED/ NOT RELATED	FATAL/ 5/ Yes
Arm B (placebo/R)	[redacted]	[redacted]	6[redacted]/ M/ WHITE	420 (mg)/ 56	836 (mg)/ 22	頭蓋内出血/ INTRACRANIAL HEMORRHAGE	73	[redacted]20[redacted]	Ongoing	NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE	NOT RELATED/ NOT RELATED	FATAL/ 5/ Yes
	[redacted]	[redacted]	6[redacted]/ M/ WHITE	420 (mg)/ 27	574 (mg)/ 25	ビング・ニール症候群/ BING-NEEL SYNDROME	29	[redacted]20[redacted]	Ongoing	DOSE NOT CHANGED/ NOT APPLICABLE	NOT RELATED/ NOT RELATED	FATAL/ 5/ Yes
	[redacted]	[redacted]	7[redacted]/ M/ WHITE	420 (mg)/ 13	697 (mg)/ 8	死亡/ DEATH - NOS	16	[redacted]20[redacted]	Ongoing	NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE	POSSIBLY RELATED/ POSSIBLY RELATED	FATAL/ 5/ Yes

Key: AE = adverse event, * = imputed date, day, or duration.
[a] Day of last administration of Ibrutinib/Placebo/Rituximab prior to AE onset.
[b] Day of last administration of Ibrutinib/Placebo/Rituximab (prior to the AE) and Day of AE Onset are in reference to the first dosing of ibrutinib/placebo.
Note: Adverse events are coded using MedDRA Version 22.1.

[LSAE03_1.RTF] [JNJ-54179060¥Z_ADHOC¥DBR_JAPANCTD_PMDA_WM_2021¥RE_JAPANCTD_PMDA_WM¥PROD¥LSAE03_1.SAS] 30SEP2021, 16:17

表 2.7.4-付録-9

LSAE03_3: Listing of Treatment-emergent Adverse Events leading to Death (PCYC1118E)

Site ID	Subject ID	Age (years)/ Sex/ Race	Iburinib Onset Dose (unit)/ Day of Last Dose [a, b]	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[b]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Action Taken With Ibrutinib	Relationship to Ibrutinib	Outcome/ Toxicity Grade/ Serious
[redacted]	[redacted]	7[redacted]/ F/ WHITE	420 (mg)/ 86	胸水/ PLEURAL EFFUSION	108	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 1	-	UNLIKELY	n/a/ 5/ Yes

Key: AE = adverse event, * = imputed date, day, or duration, n/a = not available.
[a] Day of last administration of Ibrutinib prior to AE onset.
[b] Day of last administration of ibrutinib (prior to the AE) and Day of AE Onset are in reference to the first dosing of ibrutinib.
Note: Adverse events are coded using MedDRA Version 17.0.

[LSAE03_3.RTF] [JNJ-54179060¥Z_ADHOC¥DBR_JAPANCTD_PMDA_WM_2021¥RE_JAPANCTD_PMDA_WM¥PROD¥LSAE03_3.SAS] 30SEP2021, 16:17

表 2.7.4-付録-10

LSAE04_1: Listing of Serious Treatment-emergent Adverse Events; Safety population (PCYC1127CA)

Treatment Group	Site ID	Subject ID	Age (years)/ Sex/ Race	Ibrutinib/Placebo Onset Dose (unit)/ Day of Last Dose [a,b]	Rituximab Onset Dose (unit)/ Day of Last Dose [a,b]	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[b]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Action Taken With Ibrutinib/Placebo/ Action Taken With Rituximab	Relationship to Ibrutinib/Placebo/ Relationship to Rituximab	Outcome/ Toxicity Grade/ Serious
Arm A (ibrutinib/R)	[redacted]	[redacted]	6[redacted]/ F/ WHITE	420 (mg)/ 868	683 (mg)/ 134	乳酸アシドーシス/ LACTIC ACIDOSIS	868	[redacted]20	[redacted]20 / 2	DOSE NOT CHANGED/ NOT APPLICABLE	NOT RELATED/ NOT RELATED	RECOVERED/ RESOLVED/ 3/ Yes
				420 (mg)/ 892	683 (mg)/ 134	蜂巣炎/ LLE CELLULITIS	893	[redacted]20	[redacted]20 / 20	DRUG INTERRUPTED/ NOT APPLICABLE	NOT RELATED/ NOT RELATED	RECOVERED/ RESOLVED/ 3/ Yes
				420 (mg)/ 931	683 (mg)/ 134	クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎/ CLOSTRIDIUM DIFFICILE COLITIS	931	[redacted]20	[redacted]20 / 3	DOSE NOT CHANGED/ NOT APPLICABLE	NOT RELATED/ NOT RELATED	RECOVERED/ RESOLVED/ 3/ Yes
	[redacted]	[redacted]	7[redacted]/ F/ BLACK OR AFRICAN AMERICAN	420 (mg)/ 35	800 (mg)/ 22	肥大型心筋症/ ACUTE HYPERTROPIC CARDIOMYOPATHY	36	[redacted]20	[redacted]20[redacted] / 7	DRUG INTERRUPTED/ DOSE NOT CHANGED	UNLIKELY/ UNLIKELY	RECOVERED/ RESOLVED/ 3/ Yes
				420 (mg)/ 59	800 (mg)/ 22	左室不全/ ACUTE EXACERBATION OF DIASTOLIC HEART FAILURE	59	[redacted]20	[redacted]20 / 8	DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED	POSSIBLY RELATED/ UNLIKELY	RECOVERED/ RESOLVED/ 3/ Yes
				420 (mg)/ 59	800 (mg)/ 22	末梢性浮腫/ LOWER LEG EDEMA	59	[redacted]20	[redacted]20 / 8	DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED	POSSIBLY RELATED/ UNLIKELY	RECOVERED/ RESOLVED/ 2/ Yes
				420 (mg)/ 186	800 (mg)/ 141	心不全/ HEART FAILURE EXACERBATION	186	[redacted]20	[redacted]20[redacted] / 7	DOSE NOT CHANGED/ NOT APPLICABLE	UNLIKELY/ NOT RELATED	RECOVERED/ RESOLVED/ 3/ Yes

LSAE04_1: Listing of Serious Treatment-emergent Adverse Events; Safety population (PCYC1127CA)

Treatment Group	Site ID	Subject ID	Age (years)/ Sex/ Race	Ibrutinib/Placebo Onset Dose (unit)/ Day of Last Dose [a, b]	Rituximab Onset Dose (unit)/ Day of Last Dose [a, b]	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[b]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Action Taken With Ibrutinib/Placebo/ Action Taken With Rituximab	Relationship to Ibrutinib/Placebo/ Relationship to Rituximab	Outcome/ Toxicity Grade/ Serious
				420 (mg)/ 287	800 (mg)/ 141	心不全/ WORSENING HEART FAILURE	287	[redacted]20	[redacted]20 / 16	DRUG INTERRUPTED/ NOT APPLICABLE	UNLIKELY/ NOT RELATED	RECOVERED/ RESOLVED/ 3/ Yes
				420 (mg)/ 353	800 (mg)/ 141	心不全/ WORSENING HEART FAILURE	353	[redacted]20	[redacted]20 / 10	DOSE NOT CHANGED/ NOT APPLICABLE	UNLIKELY/ UNLIKELY	RECOVERED/ RESOLVED/ 3/ Yes
				420 (mg)/ 558	800 (mg)/ 141	心不全/ WORSENING HEART FAILURE	559	[redacted]20	[redacted]20 / 5	DRUG INTERRUPTED/ NOT APPLICABLE	NOT RELATED/ NOT RELATED	RECOVERED/ RESOLVED/ 3/ Yes
				420 (mg)/ 657	800 (mg)/ 141	呼吸困難/ DYSPNEA	658	[redacted]20	[redacted]20 / 11	DRUG INTERRUPTED/ NOT APPLICABLE	NOT RELATED/ NOT RELATED	RECOVERED/ RESOLVED/ 2/ Yes
				420 (mg)/ 728	800 (mg)/ 141	呼吸困難/ SHORTNESS OF BREATH	728	[redacted]20	[redacted]20 / 8	DRUG INTERRUPTED/ NOT APPLICABLE	UNLIKELY/ NOT RELATED	RECOVERED/ RESOLVED/ 3/ Yes
				420 (mg)/ 773	800 (mg)/ 141	心不全/ WORSENING HEART FAILURE	773	[redacted]20	[redacted]20 / 17	DOSE NOT CHANGED/ NOT APPLICABLE	NOT RELATED/ NOT RELATED	RECOVERED/ RESOLVED/ 3/ Yes
[redacted]	[redacted]	[redacted]	6[redacted]/ M/ WHITE	420 (mg)/ 258	712 (mg)/ 135	皮下組織膿瘍/ L AXILLA ABSCESS	258	[redacted]20	[redacted]20 / 4	DOSE NOT CHANGED/ NOT APPLICABLE	UNLIKELY/ UNLIKELY	RECOVERED/ RESOLVED/ 3/ Yes
[redacted]	[redacted]	[redacted]	6[redacted]/ F/ WHITE	420 (mg)/ 860	720 (mg)/ 136	鼻出血/ EPISTAXIS	870	[redacted]20	[redacted]20 / 15	DRUG INTERRUPTED/ NOT APPLICABLE	POSSIBLY RELATED/ NOT RELATED	RECOVERED/ RESOLVED/ 3/ Yes
[redacted]	[redacted]	[redacted]	6[redacted]/ F/ WHITE	420 (mg)/ 83	701 (mg)/ 22	肺炎/ PNEUMONIA	84	[redacted]20	[redacted]20 / 4	DRUG INTERRUPTED/ DOSE NOT CHANGED	UNLIKELY/ NOT RELATED	RECOVERED/ RESOLVED/ 3/ Yes
		[redacted]	8[redacted]/ M/ WHITE	420 (mg)/ 362	814 (mg)/ 134	転倒/ FALL	363	[redacted]20	[redacted]20 / 5	DRUG INTERRUPTED/ NOT APPLICABLE	NOT RELATED/ NOT RELATED	RECOVERED/ RESOLVED/ 3/ Yes

LSAE04_1: Listing of Serious Treatment-emergent Adverse Events; Safety population (PCYC1127CA)

Treatment Group	Site ID	Subject ID	Age (years)/ Sex/ Race	Iburinib/Placebo Onset Dose (unit)/ Day of Last Dose [a, b]	Rituximab Onset Dose (unit)/ Day of Last Dose [a, b]	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[b]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Action Taken With Ibrutinib/Placebo/ Action Taken With Rituximab	Relationship to Ibrutinib/Placebo/ Relationship to Rituximab	Outcome/ Toxicity Grade/ Serious
		[redacted]	6[redacted]/ M/ WHITE	420 (mg)/ 1117	728 (mg)/ 134	ブドウ球菌性菌血症/ MSSA BACTEREMIA	1117	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 11	DOSE NOT CHANGED/ NOT APPLICABLE	NOT RELATED/ NOT RELATED	RECOVERED/ RESOLVED/ 3/ Yes
	[redacted]	[redacted]	8[redacted]/ F/ WHITE	420 (mg)/ 149	660 (mg)/ 134	蜂巣炎/ BILATERAL LEG CELLULITIS	149	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 6	DRUG INTERRUPTED/ NOT APPLICABLE	POSSIBLY RELATED/ NOT RELATED	RECOVERED/ RESOLVED/ 3/ Yes
				420 (mg)/ 347	660 (mg)/ 134	心房細動/ ATRIAL FIBRILLATION	348	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 4	DRUG INTERRUPTED/ NOT APPLICABLE	RELATED/ NOT RELATED	RECOVERED/ RESOLVED/ 3/ Yes
	[redacted]	[redacted]	7[redacted]/ F/ ASIAN	420 (mg)/ 57	521 (mg)/ 22	貧血/ ANEMIA	75	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 65	DRUG INTERRUPTED/ NOT APPLICABLE	POSSIBLY RELATED/ NOT RELATED	RECOVERED/ RESOLVED/ 3/ Yes
				420 (mg)/ 57	521 (mg)/ 22	心房細動/ ATRIAL FIBRILLATION	75	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 12	DRUG INTERRUPTED/ NOT APPLICABLE	POSSIBLY RELATED/ NOT RELATED	RECOVERED/ RESOLVED/ 3/ Yes
	[redacted]	[redacted]	7[redacted]/ M/ -	420 (mg)/ 231	750 (mg)/ 134	心房細動/ ATRIAL FIBRILATION	231	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 268	DOSE REDUCED, DRUG INTERRUPTED/ NOT APPLICABLE	POSSIBLY RELATED/ NOT RELATED	RECOVERED/ RESOLVED/ 3/ Yes
				420 (mg)/ 734	750 (mg)/ 134	前立腺癌/ PROSTATE ADENOCARCINOMA	734	[redacted]20[redacted]	Ongoing	DOSE NOT CHANGED/ NOT APPLICABLE	POSSIBLY RELATED/ NOT RELATED	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED/ 1/ Yes
				420 (mg)/ 1296	750 (mg)/ 134	湿疹/ DIFFUSE ECZEMATIFORM DERMATOSIS	1296	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 9	DRUG INTERRUPTED/ NOT APPLICABLE	POSSIBLY RELATED/ NOT RELATED	RECOVERED/ RESOLVED/ 3/ Yes
				420 (mg)/ 1296	750 (mg)/ 134	丹毒/ LEFT UPPER LIMB ERYSIPELAS	1296	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 9	DRUG INTERRUPTED/ NOT APPLICABLE	NOT RELATED/ NOT RELATED	RECOVERED/ RESOLVED/ 2/ Yes

LSAE04_1: Listing of Serious Treatment-emergent Adverse Events; Safety population (PCYC1127CA)

Treatment Group	Site ID	Subject ID	Age (years)/ Sex/ Race	Iburinib/Placebo Onset Dose (unit)/ Day of Last Dose [a, b]	Rituximab Onset Dose (unit)/ Day of Last Dose [a, b]	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[b]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Action Taken With Ibrutinib/Placebo/ Action Taken With Rituximab	Relationship to Ibrutinib/Placebo/ Relationship to Rituximab	Outcome/ Toxicity Grade/ Serious
	[redacted]	[redacted]	6[redacted]/ M/ WHITE	420 (mg)/ 1144	722 (mg)/ 133	気道感染/ RESPIRATORY INFECTION	1145	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted] / 3	DRUG INTERRUPTED/ NOT APPLICABLE	NOT RELATED/ NOT RELATED	RECOVERED/ RESOLVED/ 3/ Yes
	[redacted]	[redacted]	8[redacted]/ M/ WHITE	420 (mg)/ 76	700 (mg)/ 22	胃腸炎/ GASTROENTERITIS	77	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted] / 3	DRUG INTERRUPTED/ DOSE NOT CHANGED	POSSIBLY RELATED/ NOT RELATED	RECOVERED/ RESOLVED/ 3/ Yes
				420 (mg)/ 76	700 (mg)/ 22	白血球減少症/ WHITE BLOOD CELL DECREASED (LEUKOPENIA)	77	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted] / 10	DRUG INTERRUPTED/ DOSE NOT CHANGED	POSSIBLY RELATED/ NOT RELATED	RECOVERED/ RESOLVED/ 3/ Yes
				420 (mg)/ 1328	700 (mg)/ 135	肺炎球菌性肺炎/ LUNG INFECTION: PNEUMOCOCCAL PNEUMONIA	1329	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted] / 13	DRUG INTERRUPTED/ NOT APPLICABLE	NOT RELATED/ NOT RELATED	RECOVERED/ RESOLVED/ 3/ Yes
				420 (mg)/ 1328	700 (mg)/ 135	肺水腫/ PULMONARY EDEMA	1329	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted] / 13	DRUG INTERRUPTED/ NOT APPLICABLE	NOT RELATED/ NOT RELATED	RECOVERED/ RESOLVED/ 3/ Yes
	[redacted]	[redacted]	8[redacted]/ M/ WHITE	420 (mg)/ 565	675 (mg)/ 140	骨盤骨折/ PELVIC FRACTURE (FRACTURE OF THE RIGHT EMIPELVIS)	566	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted] / 2	DOSE NOT CHANGED/ NOT APPLICABLE	NOT RELATED/ NOT RELATED	RECOVERED/ RESOLVED/ 3/ Yes
				420 (mg)/ 723	675 (mg)/ 140	不安定狭心症/ CARDIAC CHEST PAIN DUE TO UNSTABLE ANGINA	723	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted] / 21	DRUG INTERRUPTED/ NOT APPLICABLE	POSSIBLY RELATED/ NOT RELATED	RECOVERED/ RESOLVED/ 3/ Yes
				420 (mg)/ 804	675 (mg)/ 140	転倒/ FALL	805	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted] / 2	DRUG INTERRUPTED/ NOT APPLICABLE	NOT RELATED/ NOT RELATED	RECOVERED/ RESOLVED/ 2/ Yes

LSAE04_1: Listing of Serious Treatment-emergent Adverse Events; Safety population (PCYC1127CA)

Treatment Group	Site ID	Subject ID	Age (years)/ Sex/ Race	Ibrutinib/Placebo Onset Dose (unit)/ Day of Last Dose [a, b]	Rituximab Onset Dose (unit)/ Day of Last Dose [a, b]	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[b]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Action Taken With Ibrutinib/Placebo/ Action Taken With Rituximab	Relationship to Ibrutinib/Placebo/ Relationship to Rituximab	Outcome/ Toxicity Grade/ Serious
	[redacted]	[redacted]	6[redacted]/ M/ WHITE	420 (mg)/ 285	675 (mg)/ 137	肺炎/ PNEUMONIA	289	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 16	DRUG INTERRUPTED/ NOT APPLICABLE	POSSIBLY RELATED/ NOT RELATED	RECOVERED/ RESOLVED/ 3/ Yes
	[redacted]	[redacted]	6[redacted]/ M/ -	420 (mg)/ 178	761 (mg)/ 133	心筋虚血/ CARDIAC ISCHEMIA	178	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 77	DRUG INTERRUPTED/ NOT APPLICABLE	NOT RELATED/ NOT RELATED	RECOVERED/ RESOLVED/ 2/ Yes
		[redacted]	8[redacted]/ M/ -	280 (mg)/ 241	682 (mg)/ 148	肺炎/ BRONCHOPULMONARY INFECTION	241	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 8	DRUG INTERRUPTED/ NOT APPLICABLE	UNLIKELY/ POSSIBLY RELATED	RECOVERED/ RESOLVED/ 3/ Yes
		[redacted]	6[redacted]/ F/ -	420 (mg)/ 1529	604 (mg)/ 135	心房細動/ PAROXYSTIC ATRIAL FIBRILLATION	1538	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 2	DRUG WITHDRAWN/ NOT APPLICABLE	RELATED/ NOT RELATED	RECOVERED/ RESOLVED/ 3/ Yes
		[redacted]	5[redacted]/ F/ -	420 (mg)/ 309	668 (mg)/ 134	乳癌/ BREAST CANCER	309	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]*/ 138 *	DRUG INTERRUPTED/ NOT APPLICABLE	UNLIKELY/ NOT RELATED	RECOVERED/ RESOLVED/ 2/ Yes
	[redacted]	[redacted]	8[redacted]/ F/ -	420 (mg)/ 71	630 (mg)/ 22	低ナトリウム血症/ HYPONATREMIA	72	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 3	DRUG INTERRUPTED/ DOSE NOT CHANGED	NOT RELATED/ NOT RELATED	RECOVERED/ RESOLVED/ 3/ Yes
				280 (mg)/ 317	630 (mg)/ 135	潰瘍性角膜炎/ CORNEAL ULCER	317	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 37	DRUG INTERRUPTED/ NOT APPLICABLE	POSSIBLY RELATED/ NOT RELATED	RECOVERED/ RESOLVED/ 3/ Yes
				280 (mg)/ 842	630 (mg)/ 135	メレナ/ MELENA	842	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 18	DRUG INTERRUPTED/ NOT APPLICABLE	POSSIBLY RELATED/ NOT RELATED	RECOVERED/ RESOLVED/ 3/ Yes
				280 (mg)/ 843	630 (mg)/ 135	肺障害/ PNEUMOPATHY	849	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 25	DOSE NOT CHANGED/ NOT APPLICABLE	NOT RELATED/ NOT RELATED	RECOVERED/ RESOLVED/ 3/ Yes
				280 (mg)/ 988	630 (mg)/ 135	心房細動/ ATRIAL FIBRILLATION	988	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 17	DRUG WITHDRAWN/ NOT APPLICABLE	POSSIBLY RELATED/ NOT RELATED	RECOVERED/ RESOLVED/ 3/ Yes

LSAE04_1: Listing of Serious Treatment-emergent Adverse Events; Safety population (PCYC1127CA)

Treatment Group	Site ID	Subject ID	Age (years)/ Sex/ Race	Ibrutinib/Placebo Onset Dose (unit)/ Day of Last Dose [a, b]	Rituximab Onset Dose (unit)/ Day of Last Dose [a, b]	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[b]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Action Taken With Ibrutinib/Placebo/ Action Taken With Rituximab	Relationship to Ibrutinib/Placebo/ Relationship to Rituximab	Outcome/ Toxicity Grade/ Serious
				280 (mg)/ 988	630 (mg)/ 135	気管支肺症/ BRONCHOPNEUMOPATHY	988	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 18	DRUG INTERRUPTED/ NOT APPLICABLE	POSSIBLY RELATED/ NOT RELATED	RECOVERED/ RESOLVED/ 3/ Yes
	[redacted]	[redacted]	7[redacted]/ M/ WHITE	420 (mg)/ 32	800 (mg)/ 22	心タンポナーデ/ CARDIAC TAMPONADE	32	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 15	DRUG INTERRUPTED/ NOT APPLICABLE	POSSIBLY RELATED/ UNLIKELY	RECOVERED/ RESOLVED/ 3/ Yes
				420 (mg)/ 32	800 (mg)/ 22	尿閉/ URINARY RETENTION	32	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 15	DRUG INTERRUPTED/ NOT APPLICABLE	POSSIBLY RELATED/ UNLIKELY	RECOVERED/ RESOLVED/ 3/ Yes
				420 (mg)/ 70	800 (mg)/ 22	尿路性敗血症/ UROSEPSIS	70	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 10	DOSE NOT CHANGED/ NOT APPLICABLE	NOT RELATED/ NOT RELATED	RECOVERED/ RESOLVED/ 3/ Yes
				420 (mg)/ 102	800 (mg)/ 22	尿路性敗血症/ UROSEPSIS	102	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 6	DOSE NOT CHANGED/ NOT APPLICABLE	NOT RELATED/ NOT RELATED	RECOVERED/ RESOLVED/ 3/ Yes
				420 (mg)/ 252	800 (mg)/ 22	歩行障害/ GAIT DIFFICULTIES/ ABNORMALITIES	252	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 11	DOSE NOT CHANGED/ NOT APPLICABLE	NOT RELATED/ NOT RELATED	RECOVERED/ RESOLVED/ 3/ Yes
				420 (mg)/ 262	800 (mg)/ 22	転倒/ FALL	262	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 7	DOSE NOT CHANGED/ NOT APPLICABLE	NOT RELATED/ NOT RELATED	RECOVERED/ RESOLVED/ 3/ Yes
				420 (mg)/ 589	800 (mg)/ 22	関節痛/ LEFT HIP PAIN	589	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 18	DOSE NOT CHANGED/ NOT APPLICABLE	NOT RELATED/ NOT RELATED	RECOVERED/ RESOLVED/ 3/ Yes
				420 (mg)/ 759	800 (mg)/ 22	下肢骨折/ KNEE FRACTURE	759	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]*/ 18 *	DOSE NOT CHANGED/ NOT APPLICABLE	NOT RELATED/ NOT RELATED	RECOVERED/ RESOLVED/ 3/ Yes

LSAE04_1: Listing of Serious Treatment-emergent Adverse Events; Safety population (PCYC1127CA)

Treatment Group	Site ID	Subject ID	Age (years)/ Sex/ Race	Ibrutinib/Placebo Onset Dose (unit)/ Day of Last Dose [a, b]	Rituximab Onset Dose (unit)/ Day of Last Dose [a, b]	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[b]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Action Taken With Ibrutinib/Placebo/ Action Taken With Rituximab	Relationship to Ibrutinib/Placebo/ Relationship to Rituximab	Outcome/ Toxicity Grade/ Serious
				420 (mg)/ 881	800 (mg)/ 22	大腿骨骨折/ FRACTURE DISTAL FEMUR	881	[redacted]20	[redacted]20 / 69	DOSE NOT CHANGED/ NOT APPLICABLE	NOT RELATED/ NOT RELATED	RECOVERED/ RESOLVED/ 3/ Yes
				420 (mg)/ 1342	800 (mg)/ 22	転倒/ FALL	1342	[redacted]20	[redacted]20 / 65	DRUG INTERRUPTED/ NOT APPLICABLE	NOT RELATED/ NOT RELATED	RECOVERED/ RESOLVED/ 3/ Yes
				420 (mg)/ 1406	800 (mg)/ 22	急性腎障害/ ACUTE KIDNEY INJURY	1406	[redacted]20	[redacted]20 / 37	DOSE NOT CHANGED/ NOT APPLICABLE	NOT RELATED/ NOT RELATED	RECOVERED/ RESOLVED/ 3/ Yes
				420 (mg)/ 1406	800 (mg)/ 22	心不全/ HEART FAILURE	1406	[redacted]20	[redacted]20 / 37	DOSE NOT CHANGED/ NOT APPLICABLE	NOT RELATED/ NOT RELATED	RECOVERED/ RESOLVED/ 3/ Yes
				420 (mg)/ 1406	800 (mg)/ 22	尿閉/ URINARY RETENTION	1406	[redacted]20	Ongoing	DOSE NOT CHANGED/ NOT APPLICABLE	NOT RELATED/ NOT RELATED	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED/ 3/ Yes
				420 (mg)/ 1507	800 (mg)/ 22	失神/ SYNCOPE	1507	[redacted]20	[redacted]20 / 7	DOSE NOT CHANGED/ NOT APPLICABLE	NOT RELATED/ NOT RELATED	RECOVERED/ RESOLVED/ 3/ Yes
		[redacted]8	6[redacted]/ M/ ASIAN	420 (mg)/ 476	645 (mg)/ 141	関節痛/ LEFT KNEE PAIN.	477	[redacted]20	[redacted]20 / 3	DRUG INTERRUPTED/ NOT APPLICABLE	POSSIBLY RELATED/ NOT RELATED	RECOVERED/ RESOLVED/ 3/ Yes
				420 (mg)/ 476	645 (mg)/ 141	関節腫脹/ SWOLLEN LEFT KNEE	477	[redacted]20	[redacted]20 / 3	DOSE REDUCED, DRUG INTERRUPTED/ NOT APPLICABLE	POSSIBLY RELATED/ NOT RELATED	RECOVERED/ RESOLVED/ 3/ Yes
				280 (mg)/ 848	645 (mg)/ 141	脊椎骨折/ SPINAL FRACTURE	848	[redacted]20	[redacted]20 / 7	NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE	NOT RELATED/ NOT RELATED	RECOVERED/ RESOLVED/ 3/ Yes

LSAE04_1: Listing of Serious Treatment-emergent Adverse Events; Safety population (PCYC1127CA)

Treatment Group	Site ID	Subject ID	Age (years)/ Sex/ Race	Iburinib/Placebo Onset Dose (unit)/ Day of Last Dose [a, b]	Rituximab Onset Dose (unit)/ Day of Last Dose [a, b]	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[b]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Action Taken With Ibrutinib/Placebo/ Action Taken With Rituximab	Relationship to Ibrutinib/Placebo/ Relationship to Rituximab	Outcome/ Toxicity Grade/ Serious
		[redacted]	8[redacted]/ M/ WHITE	420 (mg)/ 1	700 (mg)/ 1	高血圧/ HYPERTENSION	1	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 2	DOSE NOT CHANGED/ DRUG INTERRUPTED	NOT RELATED/ NOT RELATED	RECOVERED/ RESOLVED/ 3/ Yes
	[redacted]	[redacted]5	7[redacted]/ F/ WHITE	280 (mg)/ 357	650 (mg)/ 137	滑液嚢腫/ BAKER'S CYST	357	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 2	DOSE NOT CHANGED/ NOT APPLICABLE	NOT RELATED/ NOT RELATED	RECOVERED/ RESOLVED/ 1/ Yes
				420 (mg)/ 1198	650 (mg)/ 137	心房細動/ ATRIAL FIBRILATION	1201	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 4	DOSE NOT CHANGED/ NOT APPLICABLE	NOT RELATED/ NOT RELATED	RECOVERED/ RESOLVED/ 3/ Yes
				420 (mg)/ 1198	650 (mg)/ 137	ウイルス性肺炎/ COMMUNITY ACQUIRED PNEUMONIA OF VIRAL ORIGIN	1201	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 4	DRUG INTERRUPTED/ NOT APPLICABLE	NOT RELATED/ NOT RELATED	RECOVERED/ RESOLVED/ 3/ Yes
				280 (mg)/ 1421	650 (mg)/ 137	関節痛/ SEVERE LEFT HIP PAIN / LIMITING SELF CARE	1421	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 37	DOSE NOT CHANGED/ NOT APPLICABLE	NOT RELATED/ NOT RELATED	RECOVERED/ RESOLVED/ 3/ Yes
				280 (mg)/ 1421	650 (mg)/ 137	腰髄神経根障害/ L2/L3 RADICULOPATHY	1421	[redacted]20[redacted]	Ongoing	DOSE NOT CHANGED/ NOT APPLICABLE	NOT RELATED/ NOT RELATED	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED/ 3/ Yes
				280 (mg)/ 1447	650 (mg)/ 137	運動性低下/ MOBILITY IMPAIRMENT	1447	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 29	DOSE NOT CHANGED/ NOT APPLICABLE	NOT RELATED/ NOT RELATED	RECOVERED/ RESOLVED/ 3/ Yes
	[redacted]	[redacted]	5[redacted]/ M/ -	420 (mg)/ 126	712 (mg)/ 121	前立腺炎/ PROSTATITIS	126	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 7	DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED	NOT RELATED/ NOT RELATED	RECOVERED/ RESOLVED/ 3/ Yes

LSAE04_1: Listing of Serious Treatment-emergent Adverse Events; Safety population (PCYC1127CA)

Treatment Group	Site ID	Subject ID	Age (years)/ Sex/ Race	Ibrutinib/Placebo Onset Dose (unit)/ Day of Last Dose [a, b]	Rituximab Onset Dose (unit)/ Day of Last Dose [a, b]	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[b]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Action Taken With Ibrutinib/Placebo/ Action Taken With Rituximab	Relationship to Ibrutinib/Placebo/ Relationship to Rituximab	Outcome/ Toxicity Grade/ Serious
		[redacted]	7[redacted]/ F/ -	420 (mg)/ 183	690 (mg)/ 133	肺炎/ INFECTIOUS PNEUMONIAE	183	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 7	DRUG INTERRUPTED/ NOT APPLICABLE	RELATED/ RELATED	RECOVERED/ RESOLVED/ 3/ Yes
	[redacted]	[redacted]	7[redacted]/ M/ WHITE	420 (mg)/ 113	400 (mg)/ 113	プリンツメタル狭心症/ PRINZMETAL ANGINA	113	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 6	DRUG INTERRUPTED/ DOSE REDUCED, DRUG WITHDRAWN	UNLIKELY/ RELATED	RECOVERED/ RESOLVED/ 3/ Yes
	[redacted]	[redacted]	8[redacted]/ M/ WHITE	420 (mg)/ 106	671 (mg)/ 22	気道感染/ RESPIRATORY INFECTION	106	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 18	DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED	POSSIBLY RELATED/ UNLIKELY	RECOVERED/ RESOLVED/ 2/ Yes
				420 (mg)/ 424	640 (mg)/ 144	肺炎/ PNEUMONIA	424	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 10	DRUG INTERRUPTED/ NOT APPLICABLE	POSSIBLY RELATED/ NOT RELATED	RECOVERED/ RESOLVED/ 3/ Yes
				420 (mg)/ 887	640 (mg)/ 144	敗血症/ SEPSIS (ORIGIN UNKNOWN)	887	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 9	DRUG INTERRUPTED/ NOT APPLICABLE	NOT RELATED/ NOT RELATED	RECOVERED/ RESOLVED/ 3/ Yes
				420 (mg)/ 931	640 (mg)/ 144	便秘/ CONSTIPATION	931	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 16	DRUG INTERRUPTED/ NOT APPLICABLE	NOT RELATED/ NOT RELATED	RECOVERED/ RESOLVED/ 3/ Yes
				420 (mg)/ 1309	640 (mg)/ 144	発熱/ FEBRYLE SYNDROME OF ABDOMINAL FOCUS UNKNOWN	1310	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 7	DRUG INTERRUPTED/ NOT APPLICABLE	NOT RELATED/ NOT RELATED	RECOVERED/ RESOLVED/ 4/ Yes
				420 (mg)/ 1350	640 (mg)/ 144	肺敗血症/ RESPIRATORY SEPSIS	1351	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 16	DRUG INTERRUPTED/ NOT APPLICABLE	NOT RELATED/ NOT RELATED	RECOVERED/ RESOLVED/ 4/ Yes

LSAE04_1: Listing of Serious Treatment-emergent Adverse Events; Safety population (PCYC1127CA)

Treatment Group	Site ID	Subject ID	Age (years)/ Sex/ Race	Ibrutinib/Placebo Onset Dose (unit)/ Day of Last Dose [a, b]	Rituximab Onset Dose (unit)/ Day of Last Dose [a, b]	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[b]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Action Taken With Ibrutinib/Placebo/ Action Taken With Rituximab	Relationship to Ibrutinib/Placebo/ Relationship to Rituximab	Outcome/ Toxicity Grade/ Serious
		[redacted]	8[redacted]/ M/ WHITE	420 (mg)/ 634	675 (mg)/ 138	ＲＳウイルス感染/ RESPIRATORY SYNCYTIAL VIRUS INFECTION	635	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted] / 5	DRUG INTERRUPTED/ NOT APPLICABLE	NOT RELATED/ NOT RELATED	RECOVERED/ RESOLVED/ 3/ Yes
		[redacted]	5[redacted]/ M/ WHITE	420 (mg)/ 1174	618 (mg)/ 131	小細胞肺癌/ SMALL CELL LUNG CANCER	1174	[redacted]20[redacted]	Ongoing	DRUG WITHDRAWN/ NOT APPLICABLE	NOT RELATED/ NOT RELATED	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED/ 3/ Yes
		[redacted]	7[redacted]/ M/ WHITE	420 (mg)/ 961	720 (mg)/ 138	硬膜下血腫/ BILATERAL SUBDURAL HEMATOMA	961	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted] / 11	DRUG INTERRUPTED/ NOT APPLICABLE	NOT RELATED/ NOT RELATED	RECOVERED/ RESOLVED/ 3/ Yes
				420 (mg)/ 991	720 (mg)/ 138	硬膜下血腫/ BILATERAL SUBDURAL HEMATOMA (2ND EPISODE)	991	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted] / 7	DRUG INTERRUPTED/ NOT APPLICABLE	NOT RELATED/ NOT RELATED	RECOVERED/ RESOLVED/ 2/ Yes
	[redacted]	[redacted]	7[redacted]/ M/ WHITE	420 (mg)/ 10	671 (mg)/ 8	急性腎障害/ ACUTE KIDNEY INJURY	10	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted] / 3	DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED	NOT RELATED/ NOT RELATED	RECOVERED/ RESOLVED/ 3/ Yes
				420 (mg)/ 26	671 (mg)/ 23	心房細動/ ACUTE ATRIAL FIBRILLATION	26	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted] / 5	DRUG INTERRUPTED/ DOSE NOT CHANGED	POSSIBLY RELATED/ UNLIKELY	RECOVERED/ RESOLVED/ 3/ Yes
				420 (mg)/ 100	671 (mg)/ 23	紫斑/ SKIN PURPURA	102	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted] / 15	DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED	NOT RELATED/ RELATED	RECOVERED/ RESOLVED/ 3/ Yes
				420 (mg)/ 149	652 (mg)/ 137	乾癬性関節症/ DETERIORATION OF PSORIATIC ARTHRITIS	149	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted] / 2	DOSE NOT CHANGED/ NOT APPLICABLE	NOT RELATED/ NOT RELATED	RECOVERED/ RESOLVED/ 3/ Yes

LSAE04_1: Listing of Serious Treatment-emergent Adverse Events; Safety population (PCYC1127CA)

Treatment Group	Site ID	Subject ID	Age (years)/ Sex/ Race	Ibrutinib/Placebo Onset Dose (unit)/ Day of Last Dose [a, b]	Rituximab Onset Dose (unit)/ Day of Last Dose [a, b]	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[b]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Action Taken With Ibrutinib/Placebo/ Action Taken With Rituximab	Relationship to Ibrutinib/Placebo/ Relationship to Rituximab	Outcome/ Toxicity Grade/ Serious
				420 (mg)/ 368	652 (mg)/ 137	気道感染/ RESPIRATORY INFECTION	368	[redacted]20	[redacted]20 / 10	DRUG INTERRUPTED/ NOT APPLICABLE	UNLIKELY/ NOT RELATED	RECOVERED/ RESOLVED/ 3/ Yes
				420 (mg)/ 445	652 (mg)/ 137	細菌性肺炎/ BACTERIAL PNEUMONIA	446	[redacted]20	[redacted]20 / 5	DRUG INTERRUPTED/ NOT APPLICABLE	UNLIKELY/ NOT RELATED	RECOVERED/ RESOLVED/ 3/ Yes
		[redacted]	7[redacted]/ F/ WHITE	420 (mg)/ 1	678 (mg)/ 1	貧血/ SEVERE ANEMIA	1	[redacted]20	[redacted]20 / 4	DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED	NOT RELATED/ NOT RELATED	RECOVERED/ RESOLVED/ 3/ Yes
	[redacted]	[redacted]	7[redacted]/ F/ WHITE	420 (mg)/ 4	16.7 (mg)/ 1	異型肺炎/ ATYPICAL PNEUMONIA	4	[redacted]20	[redacted]20 / 7	DRUG INTERRUPTED/ DRUG INTERRUPTED	NOT RELATED/ NOT RELATED	RECOVERED/ RESOLVED/ 3/ Yes
				420 (mg)/ 548	623 (mg)/ 143	気道感染/ RESPIRATORY TRACT INFECTION	549	[redacted]20	[redacted]20 / 6	DRUG INTERRUPTED/ NOT APPLICABLE	NOT RELATED/ NOT RELATED	RECOVERED/ RESOLVED/ 3/ Yes
		[redacted]	7[redacted]/ F/ WHITE	280 (mg)/ 1110	596 (mg)/ 132	遠隔転移を伴う乳癌/ METASTATIC BREAST CANCER	1111	[redacted]20	Ongoing	DRUG WITHDRAWN/ NOT APPLICABLE	NOT RELATED/ NOT RELATED	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED/ 4/ Yes
	[redacted]	[redacted]	6[redacted]/ M/ WHITE	420 (mg)/ 267	683 (mg)/ 134	軟部組織壊死/ SOFT TISSUE NECROSIS LOWER LIMB	267	[redacted]20	[redacted]20 / 12	DOSE NOT CHANGED/ NOT APPLICABLE	NOT RELATED/ NOT RELATED	RECOVERED/ RESOLVED/ 3/ Yes
				420 (mg)/ 401	683 (mg)/ 134	軟部組織壊死/ SOFT TISSUE NECROSIS LOWER LIMB	401	[redacted]20	[redacted]20 / 10	DOSE NOT CHANGED/ NOT APPLICABLE	NOT RELATED/ NOT RELATED	RECOVERED/ RESOLVED/ 3/ Yes
				420 (mg)/ 417	683 (mg)/ 134	軟部組織壊死/ SOFT TISSUE NECROSIS LOWER LIMB	417	[redacted]20	[redacted]20 / 9	DOSE NOT CHANGED/ NOT APPLICABLE	NOT RELATED/ NOT RELATED	RECOVERED/ RESOLVED/ 3/ Yes

LSAE04_1: Listing of Serious Treatment-emergent Adverse Events; Safety population (PCYC1127CA)

Treatment Group	Site ID	Subject ID	Age (years)/ Sex/ Race	Iburinib/Placebo Onset Dose (unit)/ Day of Last Dose [a, b]	Rituximab Onset Dose (unit)/ Day of Last Dose [a, b]	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[b]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Action Taken With Ibrutinib/Placebo/ Action Taken With Rituximab	Relationship to Ibrutinib/Placebo/ Relationship to Rituximab	Outcome/ Toxicity Grade/ Serious
				420 (mg)/ 1636	683 (mg)/ 134	発熱/ FEVER	1636	[redacted]20	[redacted]20 / 5	DOSE NOT CHANGED/ NOT APPLICABLE	UNLIKELY/ NOT RELATED	RECOVERED/ RESOLVED/ 3/ Yes
				420 (mg)/ 1681	683 (mg)/ 134	肺障害/ SUSPECTED PULMONARY LESION RIGHT UPPER LOBE	1681	[redacted]20	[redacted]20 / 8	DRUG INTERRUPTED/ NOT APPLICABLE	RELATED/ NOT RELATED	RECOVERED/ RESOLVED/ 3/ Yes
				420 (mg)/ 1699	683 (mg)/ 134	丹毒/ INFECTION ERYSIPELAS RIGHT LOWER LEG	1699	[redacted]20	[redacted]20 / 4	DOSE NOT CHANGED/ NOT APPLICABLE	NOT RELATED/ NOT RELATED	RECOVERED/ RESOLVED/ 3/ Yes
				420 (mg)/ 1708	683 (mg)/ 134	扁平上皮癌/ SQUAMOUS CELL CARCINOMA RIGHT VOCAL CORD	1708	[redacted]20	[redacted]20 / 3	DOSE NOT CHANGED/ NOT APPLICABLE	NOT RELATED/ NOT RELATED	RECOVERED/ RESOLVED/ 3/ Yes
				420 (mg)/ 1723	683 (mg)/ 134	扁平上皮癌/ SQUAMOUS CELL CARCINOMA RIGHT VOCAL CORF	1723	[redacted]20	[redacted]20 / 4	DOSE NOT CHANGED/ NOT APPLICABLE	NOT RELATED/ NOT RELATED	RECOVERED/ RESOLVED/ 3/ Yes
				420 (mg)/ 1737	683 (mg)/ 134	全身健康状態悪化/ REDUCTION OF GENERAL CONDITION	1744	[redacted]20	Ongoing	DOSE NOT CHANGED/ NOT APPLICABLE	NOT RELATED/ NOT RELATED	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED/ 4/ Yes
				420 (mg)/ 1737	683 (mg)/ 134	肺炎/ PNEUMONIAE	1746	[redacted]20	Ongoing	DOSE NOT CHANGED/ NOT APPLICABLE	NOT RELATED/ NOT RELATED	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED/ 3/ Yes

LSAE04_1: Listing of Serious Treatment-emergent Adverse Events; Safety population (PCYC1127CA)

Treatment Group	Site ID	Subject ID	Age (years)/ Sex/ Race	Ibrutinib/Placebo Onset Dose (unit)/ Day of Last Dose [a, b]	Rituximab Onset Dose (unit)/ Day of Last Dose [a, b]	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[b]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Action Taken With Ibrutinib/Placebo/ Action Taken With Rituximab	Relationship to Ibrutinib/Placebo/ Relationship to Rituximab	Outcome/ Toxicity Grade/ Serious
				420 (mg)/ 1737	683 (mg)/ 134	肺炎/ FATAL PNEUMONIAE	1754	[redacted]20[redacted]	Ongoing	DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED	NOT RELATED/ NOT RELATED	FATAL/ 5/ Yes
	[redacted]	[redacted]	6[redacted]/ M/ WHITE	420 (mg)/ 27	750 (mg)/ 22	レンサ球菌性菌血症/ GROUP A STREP PYOGENES BACTEREMIA	28	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 8	DRUG INTERRUPTED/ DOSE NOT CHANGED	POSSIBLY RELATED/ POSSIBLY RELATED	RECOVERED/ RESOLVED/ 3/ Yes
				420 (mg)/ 176	750 (mg)/ 134	上気道感染/ UPPER RESPIRATORY INFECTION	176	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 4	DRUG INTERRUPTED/ NOT APPLICABLE	UNLIKELY/ UNLIKELY	RECOVERED/ RESOLVED/ 3/ Yes
				420 (mg)/ 1037	750 (mg)/ 134	胃腸炎/ GASTROENTERITIS	1038	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 3	DRUG INTERRUPTED/ NOT APPLICABLE	POSSIBLY RELATED/ NOT RELATED	RECOVERED/ RESOLVED/ 3/ Yes
		[redacted]	7[redacted]/ F/ WHITE	420 (mg)/ 140	799 (mg)/ 135	急性胆嚢炎/ ACUTE CHOLECYSTITIS	140	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 13	DRUG INTERRUPTED/ NOT APPLICABLE	UNLIKELY/ UNLIKELY	RECOVERED/ RESOLVED/ 3/ Yes
				420 (mg)/ 711	799 (mg)/ 135	心房細動/ ATRIAL FIBRILLATION	714	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 3	DOSE REDUCED, DRUG INTERRUPTED/ NOT APPLICABLE	POSSIBLY RELATED/ POSSIBLY RELATED	RECOVERED/ RESOLVED/ 3/ Yes
				280 (mg)/ 1119	799 (mg)/ 135	肺炎/ PNEUMONIA	1119	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 10	DRUG INTERRUPTED/ NOT APPLICABLE	POSSIBLY RELATED/ NOT RELATED	RECOVERED/ RESOLVED/ 3/ Yes
		[redacted]	6[redacted]/ M/ WHITE	420 (mg)/ 41	788 (mg)/ 22	細菌性関節炎/ SEPTIC JOINT - RIGHT KNEE	41	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 3	DRUG INTERRUPTED/ DOSE NOT CHANGED	POSSIBLY RELATED/ POSSIBLY RELATED	RECOVERED/ RESOLVED/ 3/ Yes
				420 (mg)/ 42	788 (mg)/ 22	骨髄炎/ OSTEOMYELITIS	51	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 8	DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED	UNLIKELY/ UNLIKELY	RECOVERED/ RESOLVED/ 3/ Yes

LSAE04_1: Listing of Serious Treatment-emergent Adverse Events; Safety population (PCYC1127CA)

Treatment Group	Site ID	Subject ID	Age (years)/ Sex/ Race	Iburinib/Placebo Onset Dose (unit)/ Day of Last Dose [a, b]	Rituximab Onset Dose (unit)/ Day of Last Dose [a, b]	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[b]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Action Taken With Ibrutinib/Placebo/ Action Taken With Rituximab	Relationship to Ibrutinib/Placebo/ Relationship to Rituximab	Outcome/ Toxicity Grade/ Serious
				420 (mg)/ 120	788 (mg)/ 113	肺炎/ PNEUMONIA	120	[redacted]20	[redacted]20 / 6	DRUG INTERRUPTED/ DOSE NOT CHANGED	POSSIBLY RELATED/ POSSIBLY RELATED	RECOVERED/ RESOLVED/ 3/ Yes
		[redacted]	6 / M/ WHITE	420 (mg)/ 200	900 (mg)/ 134	胆嚢炎/ ACALCULOUS CHOLECYSTITIS	200	[redacted]20	[redacted]20 / 3	DRUG INTERRUPTED/ NOT APPLICABLE	UNLIKELY/ UNLIKELY	RECOVERED/ RESOLVED/ 3/ Yes
	[redacted]	[redacted]	8 / M/ WHITE	420 (mg)/ 6	715 (mg)/ 1	心筋虚血/ MYOCARDIAL ISCHEMIA	6	[redacted]20	[redacted]20 / 8	DRUG INTERRUPTED/ DOSE NOT CHANGED	NOT RELATED/ NOT RELATED	RECOVERED/ RESOLVED/ 3/ Yes
Arm B (placebo/R)	[redacted]	[redacted]	7 / M/ WHITE	420 (mg)/ 99	720 (mg)/ 22	冠動脈疾患/ TRIPLE VESSEL DISEASE	99	[redacted]20	[redacted]20 / 18	DRUG INTERRUPTED/ DOSE NOT CHANGED	NOT RELATED/ NOT RELATED	RECOVERED/ RESOLVED/ 4/ Yes
	[redacted]	[redacted]	8 / F/ -	420 (mg)/ 727	660 (mg)/ 138	乳腺浸潤性小葉癌/ CARCINOMA LOBULARE INFILTRATING OF CLASSIC TYPE	731	[redacted]20	[redacted]20 / 3	DRUG INTERRUPTED/ NOT APPLICABLE	NOT RELATED/ NOT RELATED	RECOVERED/ RESOLVED/ 3/ Yes
		[redacted]	6 / F/ -	420 (mg)/ 77	720 (mg)/ 26	好中球数減少/ NEUTROPHIL COUNT DECREASED (SINGLE LAB FINDING)	78	[redacted]20	[redacted]20 / 6	DRUG INTERRUPTED/ DOSE NOT CHANGED	RELATED/ RELATED	RECOVERED/ RESOLVED/ 4/ Yes
				420 (mg)/ 153	720 (mg)/ 138	鼻出血/ EPISTAXIS	154	[redacted]20	[redacted]20 / 27	DRUG INTERRUPTED/ NOT APPLICABLE	POSSIBLY RELATED/ NOT RELATED	RECOVERED/ RESOLVED/ 3/ Yes
				420 (mg)/ 153	720 (mg)/ 138	高血圧/ HYPERTENSION WORSENING	154	[redacted]20	[redacted]20 / 27	NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE	POSSIBLY RELATED/ NOT RELATED	RECOVERED/ RESOLVED/ 3/ Yes

LSAE04_1: Listing of Serious Treatment-emergent Adverse Events; Safety population (PCYC1127CA)

Treatment Group	Site ID	Subject ID	Age (years)/ Sex/ Race	Ibrutinib/Placebo Onset Dose (unit)/ Day of Last Dose [a, b]	Rituximab Onset Dose (unit)/ Day of Last Dose [a, b]	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[b]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Action Taken With Ibrutinib/Placebo/ Action Taken With Rituximab	Relationship to Ibrutinib/Placebo/ Relationship to Rituximab	Outcome/ Toxicity Grade/ Serious
	[redacted]	[redacted]	5[redacted]/ F/ WHITE	420 (mg)/ 240	1.8 (mg)/ 114	腹痛/ ABDOMINAL PAIN	244	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted] / 3	NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE	NOT RELATED/ NOT RELATED	RECOVERED/ RESOLVED/ 2/ Yes
				420 (mg)/ 240	1.8 (mg)/ 114	排尿困難/ DYSURIA	244	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted] / 3	NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE	NOT RELATED/ NOT RELATED	RECOVERED/ RESOLVED/ 3/ Yes
		[redacted]	8[redacted]/ M/ WHITE	420 (mg)/ 323	600 (mg)/ 134	狭心症/ ANGINA (CHEST PAIN)	323	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 9	DRUG INTERRUPTED/ NOT APPLICABLE	NOT RELATED/ NOT RELATED	RECOVERED/ RESOLVED/ 3/ Yes
	[redacted]	[redacted]	5[redacted]/ M/ WHITE	420 (mg)/ 2	745 (mg)/ 1	注入に伴う反応/ INFUSION RELATED REACTION (DELAYED)	2	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 6	DRUG INTERRUPTED/ DOSE NOT CHANGED	NOT RELATED/ RELATED	RECOVERED/ RESOLVED/ 3/ Yes
				420 (mg)/ 14	745 (mg)/ 8	注入に伴う反応/ INFUSION RELATED REACTION	14	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 6	DRUG INTERRUPTED/ DRUG WITHDRAWN	NOT RELATED/ RELATED	RECOVERED/ RESOLVED/ 3/ Yes
	[redacted]	[redacted]	6[redacted]/ M/ WHITE	420 (mg)/ 56	836 (mg)/ 22	免疫性血小板減少性紫斑病/ IDIOPATHIC THROMBOCYTOPENIC PURPURA	57	[redacted]20[redacted]	Ongoing	DRUG WITHDRAWN/ NOT APPLICABLE	POSSIBLY RELATED/ NOT RELATED	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED/ 4/ Yes
				420 (mg)/ 56	836 (mg)/ 22	胃腸出血/ GASTROINTENSTINAL BLEEDING	70	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 3	NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE	POSSIBLY RELATED/ UNLIKELY	RECOVERED/ RESOLVED/ 4/ Yes
				420 (mg)/ 56	836 (mg)/ 22	心筋梗塞/ MYOCARDIAL INFARCTION	70	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 2	NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE	UNLIKELY/ UNLIKELY	RECOVERED/ RESOLVED/ 4/ Yes

LSAE04_1: Listing of Serious Treatment-emergent Adverse Events; Safety population (PCYC1127CA)

Treatment Group	Site ID	Subject ID	Age (years)/ Sex/ Race	Ibrutinib/Placebo Onset Dose (unit)/ Day of Last Dose [a, b]	Rituximab Onset Dose (unit)/ Day of Last Dose [a, b]	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[b]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Action Taken With Ibrutinib/Placebo/ Action Taken With Rituximab	Relationship to Ibrutinib/Placebo/ Relationship to Rituximab	Outcome/ Toxicity Grade/ Serious
				420 (mg)/ 56	836 (mg)/ 22	頭蓋内出血/ INTRACRANIAL HEMORRHAGE	73	[redacted]20	Ongoing	NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE	NOT RELATED/ NOT RELATED	FATAL/ 5/ Yes
	[redacted]	[redacted]	7[redacted]/ F/ WHITE	420 (mg)/ 81	580 (mg)/ 24	便秘/ CONSTIPATION	81	[redacted]20	[redacted]20[redacted]/ 9	DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED	NOT RELATED/ NOT RELATED	RECOVERED/ RESOLVED/ 3/ Yes
				420 (mg)/ 94	580 (mg)/ 24	便秘/ CONSTIPATION	94	[redacted]20	[redacted]20[redacted]/ 13	DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED	NOT RELATED/ NOT RELATED	RECOVERED/ RESOLVED/ 3/ Yes
				420 (mg)/ 94	580 (mg)/ 24	骨折痛/ LOWER BACK PAIN RELATED TO FRACTURE T11 & T12 VERTIBRAE'	94	[redacted]20	[redacted]20[redacted]*/ 214 *	DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED	NOT RELATED/ NOT RELATED	RECOVERED/ RESOLVED/ 3/ Yes
				420 (mg)/ 252	600 (mg)/ 136	胆嚢炎/ CHOLECYSTITIS	253	[redacted]20	[redacted]20[redacted]/ 13	DRUG INTERRUPTED/ NOT APPLICABLE	POSSIBLY RELATED/ NOT RELATED	RECOVERED/ RESOLVED/ 3/ Yes
				420 (mg)/ 366	600 (mg)/ 136	肺炎/ PNEUMONIA	366	[redacted]20	[redacted]20[redacted]/ 9	DOSE NOT CHANGED/ NOT APPLICABLE	UNLIKELY/ UNLIKELY	RECOVERED/ RESOLVED/ 3/ Yes
				420 (mg)/ 379	600 (mg)/ 136	肺炎/ PNEUMONIA	380	[redacted]20	[redacted]20[redacted]/ 7	DRUG INTERRUPTED/ NOT APPLICABLE	POSSIBLY RELATED/ NOT RELATED	RECOVERED/ RESOLVED/ 3/ Yes
	[redacted]	[redacted]	7[redacted]/ M/ WHITE	420 (mg)/ 750	773 (mg)/ 134	膵臓の良性新生物/ BENIGN NEOPLASM AT THE LEVEL OF THE TAIL OF THE PANCREAS	750	[redacted]20	[redacted]20[redacted]/ 61	DOSE NOT CHANGED/ NOT APPLICABLE	NOT RELATED/ NOT RELATED	RECOVERED/ RESOLVED/ 3/ Yes

LSAE04_1: Listing of Serious Treatment-emergent Adverse Events; Safety population (PCYC1127CA)

Treatment Group	Site ID	Subject ID	Age (years)/ Sex/ Race	Iburinib/Placebo Onset Dose (unit)/ Day of Last Dose [a, b]	Rituximab Onset Dose (unit)/ Day of Last Dose [a, b]	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[b]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Action Taken With Ibrutinib/Placebo/ Action Taken With Rituximab	Relationship to Ibrutinib/Placebo/ Relationship to Rituximab	Outcome/ Toxicity Grade/ Serious
		[redacted]	6[redacted]/ M/ WHITE	420 (mg)/ 9	574 (mg)/ 9	腸球菌性敗血症/ ENTEROCOCCUS FAECIUM SEPSIS	9	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 20	DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED	NOT RELATED/ NOT RELATED	RECOVERED/ RESOLVED/ 4/ Yes
				420 (mg)/ 11	574 (mg)/ 9	ブドウ球菌性敗血症/ STAPHYLOCOCCUS EPIDERMIDIS SEPSIS	11	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 18	DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED	NOT RELATED/ NOT RELATED	RECOVERED/ RESOLVED/ 4/ Yes
				420 (mg)/ 27	574 (mg)/ 25	ビング・ニール症候群/ BING-NEEL SYNDROME	29	[redacted]20[redacted]	Ongoing	DOSE NOT CHANGED/ NOT APPLICABLE	NOT RELATED/ NOT RELATED	FATAL/ 5/ Yes
	[redacted]	[redacted]	7[redacted]/ M/ WHITE	420 (mg)/ 22	700 (mg)/ 15	水分過負荷/ FLUID OVERLOAD	22	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 47	DRUG INTERRUPTED/ DRUG INTERRUPTED	UNLIKELY/ RELATED	RECOVERED/ RESOLVED/ 3/ Yes
				420 (mg)/ 22	700 (mg)/ 15	低血圧/ HYPOTENSION	22	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 47	DRUG INTERRUPTED/ DRUG INTERRUPTED	UNLIKELY/ RELATED	RECOVERED/ RESOLVED/ 3/ Yes
				420 (mg)/ 22	700 (mg)/ 15	胸水/ PLEURAL EFFUSION	22	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 47	DRUG INTERRUPTED/ DRUG INTERRUPTED	NOT RELATED/ NOT RELATED	RECOVERED/ RESOLVED/ 3/ Yes
	[redacted]	[redacted]	7[redacted]/ M/ WHITE	420 (mg)/ 490	800 (mg)/ 134	血尿/ HAEMATURIA	496	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 7	DOSE NOT CHANGED/ NOT APPLICABLE	POSSIBLY RELATED/ NOT RELATED	RECOVERED/ RESOLVED/ 3/ Yes
	[redacted]	[redacted]	7[redacted]/ F/ WHITE	420 (mg)/ 452	630 (mg)/ 138	肺炎/ PNEUMONIA	452	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 11	DOSE NOT CHANGED/ NOT APPLICABLE	NOT RELATED/ NOT RELATED	RECOVERED/ RESOLVED/ 3/ Yes
		[redacted]	6[redacted]/ M/ WHITE	420 (mg)/ 1	350 (mg)/ 1	注入に伴う反応/ REACTION TO RITUXIMAB	1	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 2	DRUG INTERRUPTED/ DRUG INTERRUPTED	UNLIKELY/ RELATED	RECOVERED/ RESOLVED/ 3/ Yes

LSAE04_1: Listing of Serious Treatment-emergent Adverse Events; Safety population (PCYC1127CA)

Treatment Group	Site ID	Subject ID	Age (years)/ Sex/ Race	Iburinib/Placebo Onset Dose (unit)/ Day of Last Dose [a, b]	Rituximab Onset Dose (unit)/ Day of Last Dose [a, b]	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[b]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Action Taken With Ibrutinib/Placebo/ Action Taken With Rituximab	Relationship to Ibrutinib/Placebo/ Relationship to Rituximab	Outcome/ Toxicity Grade/ Serious
				420 (mg)/ 9	350 (mg)/ 9	注入に伴う反応/ REACTION TO RITUXIMAB	9	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 2	DOSE NOT CHANGED/ DRUG INTERRUPTED	UNLIKELY/ RELATED	RECOVERED/ RESOLVED/ 3/ Yes
[redacted]	[redacted]	[redacted]	6[redacted]/ M/ -	420 (mg)/ 1	645 (mg)/ 1	注入に伴う反応/ INFUSION REACTION	1	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 11	DOSE NOT CHANGED/ DRUG INTERRUPTED	NOT RELATED/ RELATED	RECOVERED/ RESOLVED/ 3/ Yes
				420 (mg)/ 15	675 (mg)/ 15	注入に伴う反応/ INFUSION REACTION	15	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 11	DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED	NOT RELATED/ RELATED	RECOVERED/ RESOLVED/ 3/ Yes
				420 (mg)/ 138	652 (mg)/ 136	全身健康状態悪化/ GENERAL HEALTH DETERIORATION	138	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 8	DRUG INTERRUPTED/ NOT APPLICABLE	NOT RELATED/ NOT RELATED	RECOVERED/ RESOLVED/ 3/ Yes
		[redacted]	7[redacted]/ M/ -	420 (mg)/ 42	675 (mg)/ 26	心房細動/ ATRIAL FIBRILLATION	42	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 6	DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED	NOT RELATED/ NOT RELATED	RECOVERED/ RESOLVED/ 3/ Yes
				420 (mg)/ 113	675 (mg)/ 26	扁平上皮癌/ EPIDERMOID CARCINOMA	113	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 37	DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED	NOT RELATED/ NOT RELATED	RECOVERED/ RESOLVED/ 1/ Yes
[redacted]	[redacted]	[redacted]	4[redacted]/ M/ -	420 (mg)/ 287	720 (mg)/ 133	腱炎/ TENDINITIS OF SHOULDER (RIGHT AND LEFT)	288	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 115	DOSE NOT CHANGED/ NOT APPLICABLE	NOT RELATED/ NOT RELATED	RECOVERED/ RESOLVED/ 2/ Yes
		[redacted]	6[redacted]/ M/ -	420 (mg)/ 113	96 (mg)/ 113	注入に伴う反応/ INFUSION RELATED REACTION	113	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 1	DOSE NOT CHANGED/ DOSE REDUCED, DRUG INTERRUPTED	NOT RELATED/ RELATED	RECOVERED/ RESOLVED/ 1/ Yes

LSAE04_1: Listing of Serious Treatment-emergent Adverse Events; Safety population (PCYC1127CA)

Treatment Group	Site ID	Subject ID	Age (years)/ Sex/ Race	Iburinib/Placebo Onset Dose (unit)/ Day of Last Dose [a, b]	Rituximab Onset Dose (unit)/ Day of Last Dose [a, b]	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[b]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Action Taken With Ibrutinib/Placebo/ Action Taken With Rituximab	Relationship to Ibrutinib/Placebo/ Relationship to Rituximab	Outcome/ Toxicity Grade/ Serious
	[redacted]	[redacted]	7[redacted]/ M/ WHITE	420 (mg)/ 1	675 (mg)/ 1	注入に伴う反応/ RITUXIMAB INFUSION-RELATED REACTION	1	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 2	DOSE NOT CHANGED/ DRUG INTERRUPTED	NOT RELATED/ RELATED	RECOVERED/ RESOLVED/ 3/ Yes
				420 (mg)/ 172	675 (mg)/ 134	脊椎圧迫骨折/ LUMBAR VERTEBRAE 1 COMPRESSION FRACTURE	172	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 8	DOSE NOT CHANGED/ NOT APPLICABLE	NOT RELATED/ NOT RELATED	RECOVERED/ RESOLVED/ 3/ Yes
				420 (mg)/ 250	675 (mg)/ 134	下痢/ DIARRHEA	255	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 56	DRUG INTERRUPTED/ NOT APPLICABLE	NOT RELATED/ NOT RELATED	RECOVERED/ RESOLVED/ 3/ Yes
	[redacted]	[redacted]	6[redacted]/ M/ WHITE	420 (mg)/ 114	720 (mg)/ 114	循環虚脱/ CIRCULATORY COLLAPSE	114	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 2	DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED	NOT RELATED/ RELATED	RECOVERED/ RESOLVED/ 3/ Yes
	[redacted]	[redacted]	7[redacted]/ F/ WHITE	420 (mg)/ 22	635 (mg)/ 22	脱水/ DEHYDRATION	33	[redacted]20[redacted]	Ongoing	NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE	POSSIBLY RELATED/ NOT RELATED	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED/ 3/ Yes
				420 (mg)/ 22	635 (mg)/ 22	疲労/ FATIGUE	33	[redacted]20[redacted]	Ongoing	NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE	POSSIBLY RELATED/ NOT RELATED	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED/ 3/ Yes
	[redacted]	[redacted]	7[redacted]/ F/ WHITE	420 (mg)/ 338	588 (mg)/ 141	腱損傷/ RIGHT FOOT INJURY TENDON	338	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 7	DRUG INTERRUPTED/ NOT APPLICABLE	NOT RELATED/ NOT RELATED	RECOVERED/ RESOLVED/ 3/ Yes
	[redacted]	[redacted]	6[redacted]/ M/ WHITE	420 (mg)/ 228	103 (mg)/ 128	心膜炎/ PERICARDITIS	228	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 25	DRUG INTERRUPTED/ NOT APPLICABLE	RELATED/ NOT RELATED	RECOVERED/ RESOLVED/ 2/ Yes

LSAE04_1: Listing of Serious Treatment-emergent Adverse Events; Safety population (PCYC1127CA)

Treatment Group	Site ID	Subject ID	Age (years)/ Sex/ Race	Ibrutinib/Placebo Onset Dose (unit)/ Day of Last Dose [a, b]	Rituximab Onset Dose (unit)/ Day of Last Dose [a, b]	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[b]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Action Taken With Ibrutinib/Placebo/ Action Taken With Rituximab	Relationship to Ibrutinib/Placebo/ Relationship to Rituximab	Outcome/ Toxicity Grade/ Serious
	[redacted]	[redacted]	7[redacted]/ M/ WHITE	420 (mg)/ 481	720 (mg)/ 132	敗血症性ショック/ SEPTIC SHOCK	481	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted] / 16	DRUG INTERRUPTED/ NOT APPLICABLE	NOT RELATED/ NOT RELATED	RECOVERED/ RESOLVED/ 3/ Yes
	[redacted]	[redacted]	7[redacted]/ M/ WHITE	420 (mg)/ 13	697 (mg)/ 8	死亡/ DEATH - NOS	16	[redacted]20[redacted]	Ongoing	NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE	POSSIBLY RELATED/ POSSIBLY RELATED	FATAL/ 5/ Yes

Key: AE = adverse event, * = imputed date, day, or duration.
[a] Day of last administration of Ibrutinib/Placebo/Rituximab prior to AE onset.
[b] Day of last administration of Ibrutinib/Placebo/Rituximab (prior to the AE) and Day of AE Onset are in reference to the first dosing of ibrutinib/placebo.
Note: Adverse events are coded using MedDRA Version 22.1.

[LSAE04_1.RTF] [JNJ-54179060¥Z_ADHOC¥DBR_JAPANCTD_PMDA_WM_2021¥RE_JAPANCTD_PMDA_WM¥PROD¥LSAE04_1.SAS] 30SEP2021, 16:17

表 2.7.4-付録-11

LSAE02: Listing of Serious Treatment-emergent Adverse Events; Safety Analysis Set (Study 54179060WAL2002)

Subject ID	Age (years)/ Sex/Race	Onset Dose of Ibrutinib (mg)	Preferred Term/Reported Term	Day of AE Onset[a]	Start Date	End Date/Duration (days)	Outcome/Action Taken With Ibrutinib/Action Taken With Rituximab	Grade/Relationship to Ibrutinib[b]/Relationship to Rituximab[b]	Serious
[redacted]	7[redacted]/M/Asian	420	蜂巣炎/CELLULITIS	141	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/10	Recovering/Resolving/Drug Interrupted/Not Applicable	3/Probable/Not Related	Y
[redacted]	6[redacted]/M/Asian	420	脱水/HYPERTONIC DEHYDRATION	129	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/4	Recovered/Resolved/Drug Interrupted/Dose Not Changed	3/Doubtful/Not Related	Y
		420	熱中症/HEAT ILLNESS	154	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/13	Recovered/Resolved/Drug Interrupted/Not Applicable	3/Not Related/Not Related	Y
		420	肺炎/PNEUMONIA	159	[redacted]20[redacted]		Not Recovered/Not Resolved/Drug Interrupted/Not Applicable	3/Not Related/Not Related	Y

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 24.0.

[LSAE02.RTF] [PROD/JNJ-54179060/WAL2002/DBR_CSR/RE_CSR/LSAE02.SAS] 28DEC2021, 19:17

表 2.7.4-付録-12

LSAE02_3: Listing of Serious Treatment-emergent Adverse Events; All Treated Population (PCYC1118E)

Site ID	Subject ID	Age (years)/ Sex/ Race	Ibrutinib Onset Dose (unit)/ Day of Last Dose [a, b]	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[b]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Action Taken With Ibrutinib	Relationship to Ibrutinib	Outcome/ Toxicity Grade/ Serious
[redacted]	[redacted]	4[redacted]/ M/ WHITE	420 (mg)/ 36	好中球減少症/ NEUTROPHIL COUNT DECREASED	43	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 2	-	PROBABLE	n/a/ 4/ Yes
	[redacted]	6[redacted]/ M/ WHITE	420 (mg)/ 149	骨髄異形成症候群/ MYELODYSPLASTIC SYNDROME	149	[redacted]20[redacted]	Ongoing	-	UNLIKELY	n/a/ 4/ Yes
	[redacted]	8[redacted]/ M/ WHITE	420 (mg)/ 244	蜂巣炎/ SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS - OTHER, SPECIFY	244	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 3	-	NO RELATION	n/a/ 3/ Yes
			420 (mg)/ 451	発熱/ FEVER	451	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 2	-	NO RELATION	n/a/ 3/ Yes
	[redacted]	6[redacted]/ M/ WHITE	420 (mg)/ 519	胆嚢炎/ CHOLECYSTITIS	519	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 9	-	UNLIKELY	n/a/ 3/ Yes
	[redacted]	8[redacted]/ M/ WHITE	420 (mg)/ 230	倦怠感/ MALAISE	232	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 3	-	NO RELATION	n/a/ 3/ Yes
	[redacted]	8[redacted]/ F/ WHITE	420 (mg)/ 232	肺炎/ LUNG INFECTION	232	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 2	-	NO RELATION	n/a/ 3/ Yes
	[redacted]	7[redacted]/ M/ WHITE	420 (mg)/ 79	インフルエンザ/ INFECTIONS AND INFESTATIONS - OTHER, SPECIFY	80	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 5	-	UNLIKELY	n/a/ 3/ Yes
	[redacted]	8[redacted]/ M/ WHITE	420 (mg)/ 228	レンサ球菌性心内膜炎/ ENDOCARDITIS INFECTIVE	228	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 34	-	POSSIBLE	n/a/ 3/ Yes
	[redacted]	6[redacted]/ F/ WHITE	420 (mg)/ 21	血小板減少症/ PLATELET COUNT DECREASED	21	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 6	-	POSSIBLE	n/a/ 4/ Yes
	[redacted]	4[redacted]/ F/ WHITE	420 (mg)/ 15	血小板減少症/ PLATELET COUNT DECREASED	23	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 21	-	POSSIBLE	n/a/ 4/ Yes
	[redacted]	4[redacted]/ M/ WHITE	420 (mg)/ 136	心房細動/ ATRIAL FIBRILLATION	136	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 2	-	POSSIBLE	n/a/ 3/ Yes

Confidential

LSAE02_3: Listing of Serious Treatment-emergent Adverse Events; All Treated Population (PCYC1118E)

Site ID	Subject ID	Age (years)/ Sex/ Race	Ibrutinib Onset Dose (unit)/ Day of Last Dose [a, b]	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[b]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Action Taken With Ibrutinib	Relationship to Ibrutinib	Outcome/ Toxicity Grade/ Serious
	[redacted]	7[redacted]/ M/ WHITE	140 (mg)/ 272	失神/ SYNCOPE	274	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 9	-	POSSIBLE	n/a/ 3/ Yes
	[redacted]	6[redacted]/ M/ WHITE	420 (mg)/ 411	肺炎/ UPPER RESPIRATORY INFECTION	411	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 7	-	NO RELATION	n/a/ 3/ Yes
	[redacted]	6[redacted]/ M/ WHITE	420 (mg)/ 196	発熱/ FEVER	196	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 3	-	NO RELATION	n/a/ 3/ Yes
	[redacted]	5[redacted]/ M/ WHITE	420 (mg)/ 148	処置後血腫/ HEMATOMA	148	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 3	-	UNLIKELY	n/a/ 3/ Yes
	[redacted]	8[redacted]/ M/ WHITE	420 (mg)/ 278	上気道感染/ UPPER RESPIRATORY INFECTION	278	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 32	-	UNLIKELY	n/a/ 2/ Yes
[redacted]	[redacted]	7[redacted]/ F/ WHITE	420 (mg)/ 86	胸水/ PLEURAL EFFUSION	93	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 16	-	UNLIKELY	n/a/ 4/ Yes
			420 (mg)/ 86	ウイルス性肺炎/ LUNG INFECTION	93	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 16	-	POSSIBLE	n/a/ 2/ Yes
			420 (mg)/ 86	胸水/ PLEURAL EFFUSION	108	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 1	-	UNLIKELY	n/a/ 5/ Yes
	[redacted]	6[redacted]/ F/ WHITE	420 (mg)/ 54	胸膜感染/ PLEURAL INFECTION	54	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 16	-	UNLIKELY	n/a/ 3/ Yes
[redacted]	[redacted]	6[redacted]/ M/ WHITE	420 (mg)/ 42	発熱/ FEVER	51	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 9	-	NO RELATION	n/a/ 2/ Yes
			420 (mg)/ 42	洞性頻脈/ SINUS TACHYCARDIA	51	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 9	-	NO RELATION	n/a/ 2/ Yes
			420 (mg)/ 121	悪寒/ CHILLS	125	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 3	-	UNLIKELY	n/a/ 2/ Yes
			420 (mg)/ 121	発熱性好中球減少症/ FEBRILE NEUTROPENIA	125	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 3	DOSE REDUCED	UNLIKELY	n/a/ 3/ Yes
	[redacted]	7[redacted]/ F/ WHITE	420 (mg)/ 274	インフルエンザ性肺炎/ LUNG INFECTION	274	[redacted]20[redacted]	Ongoing	-	UNLIKELY	n/a/ 4/ Yes

LSAE02_3: Listing of Serious Treatment-emergent Adverse Events; All Treated Population (PCYC1118E)

Site ID	Subject ID	Age (years)/ Sex/ Race	Iburinib Onset Dose (unit)/ Day of Last Dose [a, b]	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[b]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Action Taken With Ibrutinib	Relationship to Ibrutinib	Outcome/ Toxicity Grade/ Serious
	[redacted]	8[redacted]/ M/ OTHER	420 (mg)/ 228	脱水/ DEHYDRATION	228	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 3	-	UNLIKELY	n/a/ 3/ Yes
	[redacted]	5[redacted]/ M/ WHITE	280 (mg)/ 244	Ｂ細胞性リンパ腫/ BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS - OTHER, SPECIFY	244	[redacted]20[redacted]	Ongoing	-	UNLIKELY	n/a/ 3/ Yes
	[redacted]	6[redacted]/ F/ WHITE	420 (mg)/ 54	播種性帯状疱疹/ SKIN INFECTION	61	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 8	-	POSSIBLE	n/a/ 3/ Yes
	[redacted]	4[redacted]/ M/ WHITE	420 (mg)/ 262	ヘモフィルス性肺炎/ LUNG INFECTION	263	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 9	-	POSSIBLE	n/a/ 3/ Yes

Key: AE = adverse event, * = imputed date, day, or duration, n/a = not available.
[a] Day of last administration of Ibrutinib prior to AE onset.
[b] Day of last administration of ibrutinib (prior to the AE) and Day of AE Onset are in reference to the first dosing of ibrutinib.
Note: Adverse events are coded using MedDRA Version 17.0.

[LSAE02_3.RTF] [JNJ-54179060¥Z_ADHOC¥DBR_JAPANCTD_PMDA_WM_2021¥RE_JAPANCTD_PMDA_WM¥PROD¥LSAE02_3.SAS] 30SEP2021, 16:17

表 2.7.4-付録-13

LSAE04_2: Listing of Serious Treatment-emergent Adverse Events; Safety population (PCYC1127CA open label substudy)

Site ID	Subject ID	Age (years)/ Sex/ Race	Ibrutinib Onset Dose (unit)/ Day of Last Dose [a, b]	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[b]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Action Taken With Ibrutinib	Relationship to Ibrutinib	Outcome/ Toxicity Grade/ Serious
[redacted]	[redacted]	9[redacted]/ F/ WHITE	420 (mg)/ 66	脱水/ DEHYDRATION	67	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 2	DRUG INTERRUPTED	NOT RELATED	RECOVERED/ RESOLVED/ 2/ Yes
			420 (mg)/ 66	失神/ SYNCOPE	67	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 2	DRUG INTERRUPTED	NOT RELATED	RECOVERED/ RESOLVED/ 3/ Yes
			280 (mg)/ 531	一過性脳虚血発作/ TRANSIENT ISCHEMIC ATTACK	532	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 2	DRUG INTERRUPTED	NOT RELATED	RECOVERED/ RESOLVED/ 3/ Yes
			280 (mg)/ 570	無力症/ ASTHENIA	570	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 3	DOSE NOT CHANGED	POSSIBLY RELATED	RECOVERED/ RESOLVED/ 3/ Yes
			280 (mg)/ 851	上腹部痛/ EPIGASTRIC PAIN	852	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 2	DRUG INTERRUPTED	UNLIKELY	RECOVERED/ RESOLVED/ 3/ Yes
[redacted]	[redacted]	7[redacted]/ M/ WHITE	420 (mg)/ 355	精巣炎/ EPIDIDYMO-ORCHITIS	355	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 25	DOSE NOT CHANGED	NOT RELATED	RECOVERED/ RESOLVED/ 3/ Yes
	[redacted]	5[redacted]/ M/ WHITE	420 (mg)/ 10	前立腺膿瘍/ PROSTATIC ABSCESS	11	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 14	DRUG INTERRUPTED	NOT RELATED	RECOVERED/ RESOLVED/ 3/ Yes
			420 (mg)/ 352	蜂巣炎/ INFECTIONS AND INFESTATIONS-OTHER, CELLULITIS (LEGS)	352	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 129	DOSE NOT CHANGED	NOT RELATED	RECOVERED/ RESOLVED/ 3/ Yes
[redacted]	[redacted]	5[redacted]/ M/ WHITE	420 (mg)/ 175	びまん性大細胞型Ｂ細胞性リンパ腫/ ABDOMINAL PAIN DUE TO LYMPHADENOPATHY FROM DISEASE TRANSFORMATION TO HIGH GRADE DIFFUSE LARGE B CELL LYMPHOMA	175	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 9	DOSE NOT CHANGED	UNLIKELY	RECOVERED/ RESOLVED/ 3/ Yes

LSAE04_2: Listing of Serious Treatment-emergent Adverse Events; Safety population (PCYC1127CA open label substudy)

Site ID	Subject ID	Age (years)/ Sex/ Race	Ibrutinib Onset Dose (unit)/ Day of Last Dose [a, b]	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[b]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Action Taken With Ibrutinib	Relationship to Ibrutinib	Outcome/ Toxicity Grade/ Serious
[redacted]	[redacted]	5[redacted]/ M/ ASIAN	420 (mg)/ 317	急性胆嚢炎/ ACUTE CHOLECYSTITIS	317	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 10	DRUG INTERRUPTED	UNLIKELY	RECOVERED/ RESOLVED/ 3/ Yes
			420 (mg)/ 317	イレウス/ ILEUS	317	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 10	DRUG INTERRUPTED	UNLIKELY	RECOVERED/ RESOLVED/ 3/ Yes
[redacted]	[redacted]	6[redacted]/ M/ WHITE	420 (mg)/ 876	大腸菌性敗血症/ SEPSIS (E COLI)	876	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 18	DOSE NOT CHANGED	NOT RELATED	RECOVERED/ RESOLVED/ 3/ Yes
	[redacted]	7[redacted]/ M/ WHITE	420 (mg)/ 205	腎細胞癌/ RENAL LESION - PAPILLARY RENAL CELLS CARCINOMA	209	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 9	DOSE NOT CHANGED	NOT RELATED	RECOVERED/ RESOLVED/ 3/ Yes
			420 (mg)/ 231	大腿骨骨折/ FEMORAL FRACTURE	231	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 12	DRUG INTERRUPTED	NOT RELATED	RECOVERED/ RESOLVED/ 3/ Yes
[redacted]	[redacted]	7[redacted]/ F/ WHITE	420 (mg)/ 1503	失語症/ EXPRESSIVE APHASIS	1503	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 1	DOSE NOT CHANGED	NOT RELATED	RECOVERED/ RESOLVED/ 2/ Yes
			420 (mg)/ 1503	半盲/ RIGHT HEMIANOPSIA	1503	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 1	DOSE NOT CHANGED	NOT RELATED	RECOVERED/ RESOLVED/ 3/ Yes
	[redacted]	6[redacted]/ M/ WHITE	420 (mg)/ 1284	失神/ SYNCOPE	1284	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 2	DOSE NOT CHANGED	UNLIKELY	RECOVERED/ RESOLVED/ 3/ Yes
[redacted]	[redacted]	6[redacted]/ F/ WHITE	420 (mg)/ 1314	筋骨格系胸痛/ MUSCULOSKELETAL CHEST PAIN	1314	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 2	DOSE NOT CHANGED	NOT RELATED	RECOVERED/ RESOLVED/ 3/ Yes
[redacted]	[redacted]	8[redacted]/ M/ -	420 (mg)/ 40	下痢/ ACUTE DIARRHEA	40	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 2	DRUG INTERRUPTED	POSSIBLY RELATED	RECOVERED/ RESOLVED/ 3/ Yes

LSAE04_2: Listing of Serious Treatment-emergent Adverse Events; Safety population (PCYC1127CA open label substudy)

Site ID	Subject ID	Age (years)/ Sex/ Race	Ibrutinib Onset Dose (unit)/ Day of Last Dose [a, b]	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[b]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Action Taken With Ibrutinib	Relationship to Ibrutinib	Outcome/ Toxicity Grade/ Serious
			420 (mg)/ 40	肺炎/ INFECTIOUS EPISODE OF PNEUMONITIS	40	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 2	DRUG INTERRUPTED	UNLIKELY	RECOVERED/ RESOLVED/ 3/ Yes
			280 (mg)/ 113	糞石/ STERCOLITH FECAL IMPACTION	113	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 2	DOSE REDUCED	POSSIBLY RELATED	RECOVERED/ RESOLVED/ 3/ Yes
[redacted]	[redacted]	6[redacted]/ M/ WHITE	420 (mg)/ 1290	胸水/ PLEURAL EFFUSION	1296	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 23	NOT APPLICABLE	NOT RELATED	RECOVERED/ RESOLVED/ 3/ Yes
	[redacted]	5[redacted]/ M/ WHITE	420 (mg)/ 8	便秘/ CONSTIPATION	8	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 5	DRUG WITHDRAWN	UNLIKELY	RECOVERED/ RESOLVED/ 3/ Yes
[redacted]	[redacted]	5[redacted]/ M/ WHITE	420 (mg)/ 286	気道感染/ RESPIRATORY INFECTION	287	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 7	DRUG INTERRUPTED	POSSIBLY RELATED	RECOVERED/ RESOLVED/ 3/ Yes
[redacted]	[redacted]	7[redacted]/ F/ WHITE	420 (mg)/ 170	好中球減少症/ NEUTROPENIA	171	[redacted]20[redacted]	Ongoing	DRUG INTERRUPTED	NOT RELATED	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED/ 4/ Yes
			420 (mg)/ 170	血小板減少症/ THROMBOCYTOPENIA	171	[redacted]20[redacted]	Ongoing	DRUG INTERRUPTED	NOT RELATED	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED/ 4/ Yes
[redacted]	[redacted]	6[redacted]/ M/ WHITE	420 (mg)/ 1030	発熱性好中球減少症/ FEBRILE NEUTROPENIA	1034	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]/ 6	NOT APPLICABLE	POSSIBLY RELATED	RECOVERED/ RESOLVED/ 3/ Yes

LSAE04_2: Listing of Serious Treatment-emergent Adverse Events; Safety population (PCYC1127CA open label substudy)

Site ID	Subject ID	Age (years)/ Sex/ Race	Iburinib Onset Dose (unit)/ Day of Last Dose [a, b]	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[b]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Action Taken With Ibrutinib	Relationship to Ibrutinib	Outcome/ Toxicity Grade/ Serious

Key: AE = adverse event, * = imputed date, day, or duration.
[a] Day of last administration of Ibrutinib prior to AE onset.
[b] Day of last administration of ibrutinib (prior to the AE) and Day of AE Onset are in reference to the first dosing of ibrutinib.
Note: Adverse events are coded using MedDRA Version 17.0.

[LSAE04_2.RTF] [JNJ-54179060¥Z_ADHOC¥DBR_JAPANCTD_PMDA_WM_2021¥RE_JAPANCTD_PMDA_WM¥PROD¥LSAE04_2.SAS] 30SEP2021, 16:16

表 2.7.4-付録-14

TSFAE05_1: Number of Subjects With Treatment-emergent Adverse Events Leading to Discontinuation of Ibrutinib by System Organ Class, Preferred Term and Toxicity Grade 3 or Higher ; Safety Population (Study PCYC1127CA)

	Ibr+R		Pbo+R	
	TEAEs	>=Grade 3 TEAEs	TEAEs	>=Grade 3 TEAEs
Analysis set: Safety	75		75	
Subjects with 1 or more TEAEs	9 (12.0%)	6 (8.0%)	6 (8.0%)	4 (5.3%)
System organ class				
Preferred term				
心臓障害	5 (6.7%)	4 (5.3%)	1 (1.3%)	0
心房細動	5 (6.7%)	4 (5.3%)	0	0
ブルガダ症候群	0	0	1 (1.3%)	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 (2.7%)	2 (2.7%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)
遠隔転移を伴う乳癌	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0	0
小細胞肺癌	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0	0
乳癌	0	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)
感染症および寄生虫症	1 (1.3%)	0	0	0
肺炎	1 (1.3%)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.3%)	0	0	0
間質性肺疾患	1 (1.3%)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)	0
斑状皮疹	1 (1.3%)	0	0	0
寝汗	0	0	1 (1.3%)	0
血液およびリンパ系障害	0	0	2 (2.7%)	2 (2.7%)
貧血	0	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)
免疫性血小板減少性紫斑病	0	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	2 (2.7%)	1 (1.3%)
無力症	0	0	2 (2.7%)	1 (1.3%)

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.
Adverse events are coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities Version 22.1.
Events with Grade 5 are included.

[TSFAE05_1.RTF] [JNJ-54179060¥Z_ADHOC¥DBR_JAPANCTD_PMDA_WM_2021¥RE_JAPANCTD_PMDA_WM¥PROD¥TSFAE05_1.SAS] 30SEP2021, 16:16

Confidential

表 2.7.4-付録-15

TSFAE05_2: Number of Subjects With Treatment-emergent Adverse Events Leading to Discontinuation of Ibrutinib by System Organ Class, Preferred Term and Toxicity Grade 3 or Higher ; Safety Population (PCYC1127CA open label substudy)

	Ibr	
	TEAEs	>=Grade 3 TEAEs
Analysis set: Safety	31	
Subjects with 1 or more TEAEs	2 (6.5%)	1 (3.2%)
System organ class		
Preferred term		
胃腸障害	2 (6.5%)	1 (3.2%)
便秘	1 (3.2%)	1 (3.2%)
下痢	1 (3.2%)	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.
Adverse events are coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities Version 22.1.
Events with Grade 5 are included.

[TSFAE05_2.RTF] [JNJ-54179060¥Z_ADHOC¥DBR_JAPANCTD_PMDA_WM_2021¥RE_JAPANCTD_PMDA_WM¥PROD¥TSFAE05_2.SAS] 30SEP2021, 16:19

表 2.7.4-付録-16

TSFAE06_1: Number of Subjects With Treatment-emergent Adverse Events Leading to Dose Reduction of Ibrutinib by System Organ Class, Preferred Term and Toxicity Grade 3 or Higher; Safety Population (Study PCYC1127CA)

	Ibr+R		Pbo+R	
	TEAEs	>=Grade 3 TEAEs	TEAEs	>=Grade 3 TEAEs
Analysis set: Safety	75		75	
Subjects with 1 or more TEAEs	17 (22.7%)	11 (14.7%)	0	0
System organ class				
Preferred term				
血液およびリンパ系障害	4 (5.3%)	3 (4.0%)	0	0
好中球減少症	3 (4.0%)	3 (4.0%)	0	0
発熱性好中球減少症	1 (1.3%)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	4 (5.3%)	1 (1.3%)	0	0
筋痙縮	3 (4.0%)	0	0	0
関節腫脹	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0	0
胃腸障害	3 (4.0%)	0	0	0
下痢	1 (1.3%)	0	0	0
血便排泄	1 (1.3%)	0	0	0
悪心	1 (1.3%)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	3 (4.0%)	1 (1.3%)	0	0
アレルギー性皮膚炎	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0	0
痒疹	1 (1.3%)	0	0	0
紅斑性皮疹	1 (1.3%)	0	0	0
心臓障害	2 (2.7%)	2 (2.7%)	0	0
心房細動	2 (2.7%)	2 (2.7%)	0	0
臨床検査	2 (2.7%)	2 (2.7%)	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0	0
好中球数減少	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0	0
疲労	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0	0
肝胆道系障害	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0	0
肝機能異常	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0	0
感染症および寄生虫症	1 (1.3%)	0	0	0
ブドウ球菌皮膚感染	1 (1.3%)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.3%)	0	0	0
上気道咳症候群	1 (1.3%)	0	0	0

Confidential

TSFAE06_1: Number of Subjects With Treatment-emergent Adverse Events Leading to Dose Reduction of Ibrutinib by System Organ Class, Preferred Term and Toxicity Grade 3 or Higher; Safety Population (Study PCYC1127CA)

	Ibr+R		Pbo+R	
	TEAEs	>=Grade 3 TEAEs	TEAEs	>=Grade 3 TEAEs

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.
Adverse events are coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities Version 22.1.
Events with Grade 5 are included.

[TSFAE06_1.RTF] [JNJ-54179060¥Z_ADHOC¥DBR_JAPANCTD_PMDA_WM_2021¥RE_JAPANCTD_PMDA_WM¥PROD¥TSFAE06_1.SAS] 30SEP2021, 16:17

表 2.7.4-付録-17

TSFAE06_2: Number of Subjects With Treatment-emergent Adverse Events Leading to Dose Reduction of Ibrutinib by System Organ Class, Preferred Term and Toxicity Grade 3 or Higher; Safety Population (PCYC1127CA open label substudy)

	Ibr	
	TEAEs	>=Grade 3 TEAEs
Analysis set: Safety	31	
Subjects with 1 or more TEAEs	5 (16.1%)	3 (9.7%)
System organ class		
Preferred term		
胃腸障害	3 (9.7%)	1 (3.2%)
下痢	2 (6.5%)	0
便秘	1 (3.2%)	0
糞石	1 (3.2%)	1 (3.2%)
悪心	1 (3.2%)	0
感染症および寄生虫症	1 (3.2%)	0
インフルエンザ	1 (3.2%)	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (3.2%)	1 (3.2%)
関節痛	1 (3.2%)	1 (3.2%)
皮膚および皮下組織障害	1 (3.2%)	1 (3.2%)
斑状丘疹状皮疹	1 (3.2%)	1 (3.2%)

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.
Adverse events are coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities Version 22.1.
Events with Grade 5 are included.

[TSFAE06_2.RTF] [JNJ-54179060¥Z_ADHOC¥DBR_JAPANCTD_PMDA_WM_2021¥RE_JAPANCTD_PMDA_WM¥PROD¥TSFAE06_2.SAS] 30SEP2021, 16:19

表 2.7.4-付録-18

TSFAE01D1_3: Number of Subjects With Treatment-emergent Cardiac arrhythmia Excluding Atrial Fibrillation by System Organ Class, Preferred Term, and Toxicity Grade; All Treated Population (Study PCYC1118E)

	Ibr	
	TEAEs	>=Grade 3 TEAEs
Analysis set: All Treated	63	
Subjects with 1 or more TEAEs	6 (9.5%)	1 (1.6%)
System organ class		
Preferred term		
心臓障害	5 (7.9%)	0
動悸	3 (4.8%)	0
洞性徐脈	1 (1.6%)	0
洞性頻脈	1 (1.6%)	0
神経系障害	1 (1.6%)	1 (1.6%)
失神	1 (1.6%)	1 (1.6%)

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.
Adverse events are coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities Version 17.0.
Events with Grade 5 are included.

[TSFAE01D1_3.RTF] [JNJ-54179060¥Z_ADHOC¥DBR_JAPANCTD_PMDA_WM_2021¥RE_JAPANCTD_PMDA_WM¥PROD¥TSFAE01D1_3.SAS] 30SEP2021, 16:17

表 2.7.4-付録-19

TSFAE01D2_3: Number of Subjects With Treatment-emergent Ventricular tachyarrhythmias events by System Organ Class, Preferred Term, and Toxicity Grade; All Treated Population (Study PCYC1118E)

	Ibr	
	TEAEs	>=Grade 3 TEAEs
Analysis set: All Treated	63	
Subjects with 1 or more TEAEs	0	0
System organ class		
Preferred term		
No data to report	-	-

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.
Adverse events are coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities Version 17.0.
Events with Grade 5 are included.

[TSFAE01D2_3.RTF] [JNJ-54179060¥Z_ADHOC¥DBR_JAPANCTD_PMDA_WM_2021¥RE_JAPANCTD_PMDA_WM¥PROD¥TSFAE01D2_3.SAS] 30SEP2021, 16:18

表 2.7.4-付録-20

TSFAE22_1: Number of Subjects With Treatment-emergent Cardiac failure by System Organ Class, Preferred Term, and Toxicity Grade; Safety Population (Study PCYC1127CA)

	Ibr+R		Pbo+R	
	TEAEs	>=Grade 3 TEAEs	TEAEs	>=Grade 3 TEAEs
Analysis set: Safety	75		75	
Subjects with 1 or more TEAEs	3 (4.0%)	3 (4.0%)	0	0
System organ class				
Preferred term				
心臓障害	2 (2.7%)	2 (2.7%)	0	0
心不全	2 (2.7%)	2 (2.7%)	0	0
左室不全	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (2.7%)	1 (1.3%)	0	0
肺水腫	2 (2.7%)	1 (1.3%)	0	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.
Adverse events are coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities Version 22.1.
Events with Grade 5 are included.

[TSFAE22_1.RTF] [JNJ-54179060¥Z_ADHOC¥DBR_JAPANCTD_PMDA_WM_2021¥RE_JAPANCTD_PMDA_WM¥PROD¥TSFAE22_1.SAS] 30SEP2021, 16:17

表 2.7.4-付録-21

TSFAE22_3: Number of Subjects With Treatment-emergent Cardiac failure by System Organ Class, Preferred Term and Toxicity Grade; All Treated Population (Study PCYC1118E)

	Ibr	
	TEAEs	>=Grade 3 TEAEs
Analysis set: All Treated	63	
Subjects with 1 or more TEAEs	0	0
System organ class		
Preferred term		
No data to report	-	-

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.
Adverse events are coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities Version 17.0.
Events with Grade 5 are included.

[TSFAE22_3.RTF] [JNJ-54179060¥Z_ADHOC¥DBR_JAPANCTD_PMDA_WM_2021¥RE_JAPANCTD_PMDA_WM¥PROD¥TSFAE22_3.SAS] 30SEP2021, 16:18

Confidential

表 2.7.4-付録-22

TSFAE22_2: Number of Subjects With Treatment-emergent Cardiac failure by System Organ Class, Preferred Term, and Toxicity Grade; Safety Population (PCYC1127CA open label sub-study)

	Ibr	
	TEAEs	>=Grade 3 TEAEs
Analysis set: Safety	31	
Subjects with 1 or more TEAEs	0	0
System organ class		
Preferred term		
No data to report	-	-

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.
Adverse events are coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities Version 22.1.
Events with Grade 5 are included.

[TSFAE22_2.RTF] [JNJ-54179060¥Z_ADHOC¥DBR_JAPANCTD_PMDA_WM_2021¥RE_JAPANCTD_PMDA_WM¥PROD¥TSFAE22_2.SAS] 30SEP2021, 16:19

表 2.7.4-付録-23

TSFAE08_3: Number of Subjects With Treatment-emergent Adverse Events of Hypertension by System Organ Class, Preferred Term and Toxicity Grade 3 or Higher; All Treated Population (Study PCYC1118E)

	Ibr+R	
	TEAEs	>=Grade 3 TEAEs
Analysis set: All Treated	63	
Subjects with 1 or more TEAEs	5 (7.9%)	1 (1.6%)
System organ class		
Preferred term		
血管障害	5 (7.9%)	1 (1.6%)
高血圧	5 (7.9%)	1 (1.6%)

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.
Adverse events are coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities Version 17.0.
Events with Grade 5 are included.

[TSFAE08_3.RTF] [JNJ-54179060¥Z_ADHOC¥DBR_JAPANCTD_PMDA_WM_2021¥RE_JAPANCTD_PMDA_WM¥PROD¥TSFAE08_3.SAS] 30SEP2021, 16:19

表 2.7.4-付録-24

TSFAE01A_1: Number of Subjects With Treatment-emergent Ischemic stroke events by System Organ Class, Preferred Term, and Toxicity Grade; Safety Population (Study PCYC1127CA)

	Ibr+R		Pbo+R	
	TEAEs	>=Grade 3 TEAEs	TEAEs	>=Grade 3 TEAEs
Analysis set: Safety	75		75	
Subjects with 1 or more TEAEs	1 (1.3%)	0	0	0
System organ class				
Preferred term				
神経系障害	1 (1.3%)	0	0	0
一過性脳虚血発作	1 (1.3%)	0	0	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.
Adverse events are coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities Version 22.1.
Events with Grade 5 are included.

[TSFAE01A_1.RTF] [JNJ-54179060¥Z_ADHOC¥DBR_JAPANCTD_PMDA_WM_2021¥RE_JAPANCTD_PMDA_WM¥PROD¥TSFAE01A_1.SAS] 30SEP2021, 16:17

表 2.7.4-付録-25

TSFAE01A_3: Number of Subjects With Treatment-emergent Ischemic stroke events by System Organ Class, Preferred Term, and Toxicity Grade; All Treated Population (Study PCYC1118E)

	Ibr	
	TEAEs	>=Grade 3 TEAEs
Analysis set: All Treated	63	
Subjects with 1 or more TEAEs	1 (1.6%)	0
System organ class		
Preferred term		
神経系障害	1 (1.6%)	0
ラクナ梗塞	1 (1.6%)	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.
Events with Grade 5 are included.
Dictionary terms displayed is in MedDRA version 17.0, The special AE event Ischemic stroke was based on MedDRA version 24.0.

Confidential

表 2.7.4-付録-26

TSFAE01A_2: Number of Subjects With Treatment-emergent Ischemic stroke events by System Organ Class, Preferred Term, and Toxicity Grade; Safety Population (PCYC1127CA open label substudy)

	Ibr	
	TEAEs	>=Grade 3 TEAEs
Analysis set: Safety	31	
Subjects with 1 or more TEAEs	1 (3.2%)	1 (3.2%)
System organ class		
Preferred term		
神経系障害	1 (3.2%)	1 (3.2%)
一過性脳虚血発作	1 (3.2%)	1 (3.2%)

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.
Adverse events are coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities Version 22.1.
Events with Grade 5 are included.

[TSFAE01A_2.RTF] [JNJ-54179060¥Z_ADHOC¥DBR_JAPANCTD_PMDA_WM_2021¥RE_JAPANCTD_PMDA_WM¥PROD¥TSFAE01A_2.SAS] 30SEP2021, 16:20

表 2.7.4-付録-27

TSFAE07_3: Number of Subjects With Treatment-emergent Adverse Events of Interstitial Lung Disease by System Organ Class, Preferred Term and Toxicity Grade 3 or Higher; All Treated Population (Study PCYC1118E)

	Ibr	
	TEAEs	>=Grade 3 TEAEs
Analysis set: All Treated	63	
Subjects with 1 or more TEAEs	2 (3.2%)	0
System organ class		
Preferred term		
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (3.2%)	0
肺臓炎	2 (3.2%)	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.
Adverse events are coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities Version 17.0.
Events with Grade 5 are included.

[TSFAE07_3.RTF] [JNJ-54179060¥Z_ADHOC¥DBR_JAPANCTD_PMDA_WM_2021¥RE_JAPANCTD_PMDA_WM¥PROD¥TSFAE07_3.SAS] 30SEP2021, 16:18

表 2.7.4-付録-28

TSFAE01C_1: Number of Subjects With Treatment-emergent Hypersensitivity events by System Organ Class, Preferred Term, and Toxicity Grade; Safety Population (Study PCYC1127CA)

	Ibr+R		Pbo+R	
	TEAEs	>=Grade 3 TEAEs	TEAEs	>=Grade 3 TEAEs
Analysis set: Safety	75		75	
Subjects with 1 or more TEAEs	1 (1.3%)	1 (1.3%)	2 (2.7%)	0
System organ class				
Preferred term				
皮膚および皮下組織障害	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0	0
アレルギー性皮膚炎	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0	0
免疫系障害	0	0	2 (2.7%)	0
薬物過敏症	0	0	2 (2.7%)	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.
Adverse events are coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities Version 22.1.
Events with Grade 5 are included.

[TSFAE01C_1.RTF] [JNJ-54179060¥Z_ADHOC¥DBR_JAPANCTD_PMDA_WM_2021¥RE_JAPANCTD_PMDA_WM¥PROD¥TSFAE01C_1.SAS] 30SEP2021, 16:16

表 2.7.4-付録-29

TSFAE01C_3: Number of Subjects With Treatment-emergent Hypersensitivity events by System Organ Class, Preferred Term, and Toxicity Grade; All Treated Population (Study PCYC1118E)

	Ibr	
	TEAEs	>=Grade 3 TEAEs
Analysis set: All Treated	63	
Subjects with 1 or more TEAEs	0	0
System organ class		
Preferred term		
No data to report	-	-

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.
Adverse events are coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities Version 17.0.
Events with Grade 5 are included.

[TSFAE01C_3.RTF] [JNJ-54179060¥Z_ADHOC¥DBR_JAPANCTD_PMDA_WM_2021¥RE_JAPANCTD_PMDA_WM¥PROD¥TSFAE01C_3.SAS] 30SEP2021, 16:18

表 2.7.4-付録-30

TSFAE01C_2: Number of Subjects With Treatment-emergent Hypersensitivity events by System Organ Class, Preferred Term, and Toxicity Grade; Safety Population (PCYC1127CA open label substudy)

	Ibr	
	TEAEs	>=Grade 3 TEAEs
Analysis set: Safety	31	
Subjects with 1 or more TEAEs	0	0
System organ class		
Preferred term		
No data to report	-	-

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.
Adverse events are coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities Version 22.1.
Events with Grade 5 are included.

[TSFAE01C_2.RTF] [JNJ-54179060¥Z_ADHOC¥DBR_JAPANCTD_PMDA_WM_2021¥RE_JAPANCTD_PMDA_WM¥PROD¥TSFAE01C_2.SAS] 30SEP2021, 16:20

表 2.7.4-付録-31

TSFAE21_1: Number of Subjects With Treatment-emergent Rash by System Organ Class, Preferred Term, and Toxicity Grade; Safety Population (Study PCYC1127CA)

	Ibr+R		Pbo+R	
	TEAEs	>=Grade 3 TEAEs	TEAEs	>=Grade 3 TEAEs
Analysis set: Safety	75		75	
Subjects with 1 or more TEAEs	17 (22.7%)	0	6 (8.0%)	0
System organ class				
Preferred term				
皮膚および皮下組織障害	17 (22.7%)	0	6 (8.0%)	0
紅斑性皮疹	7 (9.3%)	0	2 (2.7%)	0
斑状丘疹状皮疹	5 (6.7%)	0	3 (4.0%)	0
発疹	3 (4.0%)	0	0	0
そう痒性皮疹	3 (4.0%)	0	1 (1.3%)	0
毛孔性皮疹	1 (1.3%)	0	0	0
斑状皮疹	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)	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.
Adverse events are coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities Version 22.1.
Events with Grade 5 are included.

[TSFAE21_1.RTF] [JNJ-54179060¥Z_ADHOC¥DBR_JAPANCTD_PMDA_WM_2021¥RE_JAPANCTD_PMDA_WM¥PROD¥TSFAE21_1.SAS] 30SEP2021, 16:17

表 2.7.4-付録-32

TSFAE21_3: Number of Subjects With Treatment-emergent Rash by System Organ Class, Preferred Term and Toxicity Grade; All Treated Population (Study PCYC1118E)

	Ibr	
	TEAEs	>=Grade 3 TEAEs
Analysis set: All Treated	63	
Subjects with 1 or more TEAEs	14 (22.2%)	0
System organ class		
Preferred term		
皮膚および皮下組織障害	14 (22.2%)	0
発疹	7 (11.1%)	0
斑状丘疹状皮疹	6 (9.5%)	0
丘疹性皮疹	1 (1.6%)	0
そう痒性皮疹	1 (1.6%)	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.
Adverse events are coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities Version 17.0.
Events with Grade 5 are included.

[TSFAE21_3.RTF] [JNJ-54179060¥Z_ADHOC¥DBR_JAPANCTD_PMDA_WM_2021¥RE_JAPANCTD_PMDA_WM¥PROD¥TSFAE21_3.SAS] 30SEP2021, 16:19

表 2.7.4-付録-33

TSFAE21_2: Number of Subjects With Treatment-emergent Rash by System Organ Class, Preferred Term, and Toxicity Grade; Safety Population (PCYC1127CA open label sub-study)

	Ibr	
	TEAEs	>=Grade 3 TEAEs
Analysis set: Safety	31	
Subjects with 1 or more TEAEs	4 (12.9%)	1 (3.2%)
System organ class		
Preferred term		
皮膚および皮下組織障害	4 (12.9%)	1 (3.2%)
斑状丘疹状皮疹	3 (9.7%)	1 (3.2%)
紅斑性皮疹	1 (3.2%)	0
そう痒性皮疹	1 (3.2%)	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.
Adverse events are coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities Version 22.1.
Events with Grade 5 are included.

[TSFAE21_2.RTF] [JNJ-54179060¥Z_ADHOC¥DBR_JAPANCTD_PMDA_WM_2021¥RE_JAPANCTD_PMDA_WM¥PROD¥TSFAE21_2.SAS] 30SEP2021, 16:19

表 2.7.4-付録-34

TSFAE01B_REV: Number of Subjects with Drug-related Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - Recoded for Package Insert; Safety Analysis Set (Studies JPN-101, PCYC1112CA, MCL2002, MCL3001, PCYC1115CA, LEU1001, PCYC1129CA, GVH3001, PCYC1127CA randomized study part and WAL2002)

	Ibrutinib										
	JPN -101	PCYC 1112 CA	MCL 2002	MCL 3001	PCYC 1115 CA	LEU 1001	PCYC 1129 CA	GVH 3001	PCYC 1127 CA	WAL 2002	Total
Analysis Set: Safety	8	195	16	139	135	8	42	19	75	16	653
Subjects with 1 or more Drug-related TEAEs	8 (100.0%)	177 (90.8%)	15 (93.8%)	115 (82.7%)	114 (84.4%)	8 (100.0%)	35 (83.3%)	15 (78.9%)	64 (85.3%)	12 (75.0%)	563 (86.2%)
System organ class/Preferred term											
胃腸障害	5 (62.5%)	112 (57.4%)	8 (50.0%)	50 (36.0%)	69 (51.1%)	3 (37.5%)	21 (50.0%)	4 (21.1%)	29 (38.7%)	5 (31.3%)	306 (46.9%)
下痢	1 (12.5%)	70 (35.9%)	5 (31.3%)	27 (19.4%)	44 (32.6%)	2 (25.0%)	11 (26.2%)	0	13 (17.3%)	2 (12.5%)	175 (26.8%)
悪心	1 (12.5%)	35 (17.9%)	2 (12.5%)	13 (9.4%)	18 (13.3%)	1 (12.5%)	4 (9.5%)	1 (5.3%)	7 (9.3%)	0	82 (12.6%)
口内炎	3 (37.5%)	18 (9.2%)	4 (25.0%)	4 (2.9%)	9 (6.7%)	1 (12.5%)	7 (16.7%)	3 (15.8%)	7 (9.3%)	0	56 (8.6%)
便秘	0	16 (8.2%)	1 (6.3%)	3 (2.2%)	7 (5.2%)	0	0	0	8 (10.7%)	2 (12.5%)	37 (5.7%)
嘔吐	2 (25.0%)	14 (7.2%)	0	6 (4.3%)	6 (4.4%)	0	1 (2.4%)	0	3 (4.0%)	0	32 (4.9%)
消化不良	1 (12.5%)	9 (4.6%)	1 (6.3%)	6 (4.3%)	5 (3.7%)	0	1 (2.4%)	0	6 (8.0%)	0	29 (4.4%)
腹痛	0	9 (4.6%)	0	5 (3.6%)	5 (3.7%)	0	0	0	1 (1.3%)	0	20 (3.1%)
上腹部痛	0	5 (2.6%)	1 (6.3%)	3 (2.2%)	4 (3.0%)	0	0	0	2 (2.7%)	1 (6.3%)	16 (2.5%)
口内乾燥	0	7 (3.6%)	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	1 (2.4%)	0	4 (5.3%)	1 (6.3%)	15 (2.3%)
胃食道逆流性疾患	0	5 (2.6%)	0	3 (2.2%)	4 (3.0%)	0	1 (2.4%)	0	1 (1.3%)	0	14 (2.1%)
腹部不快感	1 (12.5%)	6 (3.1%)	0	4 (2.9%)	1 (0.7%)	0	0	0	1 (1.3%)	0	13 (2.0%)
口腔内出血	1 (12.5%)	1 (0.5%)	1 (6.3%)	0	2 (1.5%)	1 (12.5%)	0	0	2 (2.7%)	1 (6.3%)	9 (1.4%)
口腔内痛	0	3 (1.5%)	0	0	1 (0.7%)	0	3 (7.1%)	0	0	0	7 (1.1%)
鼓腸	0	3 (1.5%)	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	5 (0.8%)
歯肉出血	0	2 (1.0%)	0	1 (0.7%)	0	0	1 (2.4%)	0	1 (1.3%)	0	5 (0.8%)
腹部膨満	0	2 (1.0%)	0	2 (1.4%)	0	0	0	0	0	0	4 (0.6%)
大腸炎	0	3 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (0.5%)
おくび	0	1 (0.5%)	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	3 (0.5%)
軟便	0	2 (1.0%)	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	3 (0.5%)
嚥下障害	1 (12.5%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.3%)	0	2 (0.3%)
心窩部不快感	0	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	2 (0.3%)
排便回数増加	0	1 (0.5%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	2 (0.3%)

TSFAE01B_REV: Number of Subjects with Drug-related Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - Recoded for Package Insert; Safety Analysis Set (Studies JPN-101, PCYC1112CA, MCL2002, MCL3001, PCYC1115CA, LEU1001, PCYC1129CA, GVH3001, PCYC1127CA randomized study part and WAL2002)

	Ibrutinib										
	JPN -101	PCYC 1112 CA	MCL 2002	MCL 3001	PCYC 1115 CA	LEU 1001	PCYC 1129 CA	GVH 3001	PCYC 1127 CA	WAL 2002	Total
胃炎	1 (12.5%)	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	2 (0.3%)
胃腸出血	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (5.3%)	0	0	2 (0.3%)
舌痛	0	0	1 (6.3%)	0	0	0	1 (2.4%)	0	0	0	2 (0.3%)
口腔障害	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	1 (1.3%)	0	2 (0.3%)
下腹部痛	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
肛門出血	1 (12.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
肛門失禁	0	0	0	0	0	0	1 (2.4%)	0	0	0	1 (0.2%)
肛門そう痒症	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
萎縮性舌炎	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
口唇のひび割れ	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
血性下痢	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
十二指腸潰瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.2%)
十二指腸炎	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
びらん性胃炎	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
消化管運動障害	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
歯肉痛	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
吐血	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
血便排泄	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.2%)
痔出血	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
痔核	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
口の感覚鈍麻	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
腸閉塞	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
口唇痛	0	0	0	0	0	0	1 (2.4%)	0	0	0	1 (0.2%)
メレナ	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.2%)
食道拡張	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
食道痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.2%)
食道炎	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
口腔血性水疱	0	0	0	0	0	0	1 (2.4%)	0	0	0	1 (0.2%)
口腔知覚不全	0	0	0	0	0	0	1 (2.4%)	0	0	0	1 (0.2%)
口腔粘膜紅斑	0	0	0	0	0	0	1 (2.4%)	0	0	0	1 (0.2%)
耳下腺腫大	0	0	0	0	0	0	1 (2.4%)	0	0	0	1 (0.2%)
直腸炎	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)

TSFAE01B_REV: Number of Subjects with Drug-related Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - Recoded for Package Insert; Safety Analysis Set (Studies JPN-101, PCYC1112CA, MCL2002, MCL3001, PCYC1115CA, LEU1001, PCYC1129CA, GVH3001, PCYC1127CA randomized study part and WAL2002)

	Ibrutinib										
	JPN -101	PCYC 1112 CA	MCL 2002	MCL 3001	PCYC 1115 CA	LEU 1001	PCYC 1129 CA	GVH 3001	PCYC 1127 CA	WAL 2002	Total
流涎過多	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
小腸閉塞	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
舌腫脹	0	0	0	0	0	0	1 (2.4%)	0	0	0	1 (0.2%)
変色歯	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.2%)
歯痛	1 (12.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
皮膚および皮下組織障害	6 (75.0%)	78 (40.0%)	7 (43.8%)	36 (25.9%)	41 (30.4%)	3 (37.5%)	16 (38.1%)	5 (26.3%)	27 (36.0%)	8 (50.0%)	227 (34.8%)
発疹	4 (50.0%)	30 (15.4%)	3 (18.8%)	22 (15.8%)	17 (12.6%)	1 (12.5%)	4 (9.5%)	2 (10.5%)	9 (12.0%)	6 (37.5%)	98 (15.0%)
挫傷	0	30 (15.4%)	1 (6.3%)	8 (5.8%)	12 (8.9%)	1 (12.5%)	11 (26.2%)	3 (15.8%)	14 (18.7%)	0	80 (12.3%)
点状出血	2 (25.0%)	22 (11.3%)	1 (6.3%)	2 (1.4%)	4 (3.0%)	1 (12.5%)	1 (2.4%)	0	5 (6.7%)	0	38 (5.8%)
そう痒症	0	5 (2.6%)	0	8 (5.8%)	3 (2.2%)	0	0	1 (5.3%)	1 (1.3%)	3 (18.8%)	21 (3.2%)
血性水疱	0	6 (3.1%)	0	0	2 (1.5%)	0	1 (2.4%)	0	0	0	9 (1.4%)
紅斑	1 (12.5%)	1 (0.5%)	0	0	4 (3.0%)	0	0	0	0	3 (18.8%)	9 (1.4%)
爪破損	0	3 (1.5%)	1 (6.3%)	1 (0.7%)	0	1 (12.5%)	0	0	2 (2.7%)	1 (6.3%)	9 (1.4%)
皮膚乾燥	2 (25.0%)	1 (0.5%)	1 (6.3%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	1 (2.4%)	0	1 (1.3%)	0	8 (1.2%)
脱毛症	0	2 (1.0%)	0	2 (1.4%)	0	0	0	0	0	0	4 (0.6%)
皮膚潰瘍	0	1 (0.5%)	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	1 (1.3%)	0	4 (0.6%)
寝汗	0	2 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	1 (1.3%)	0	3 (0.5%)
皮膚腫瘤	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	2 (4.8%)	0	0	0	3 (0.5%)
光線角化症	0	0	0	0	2 (1.5%)	0	0	0	0	0	2 (0.3%)
皮下出血	0	0	1 (6.3%)	0	0	1 (12.5%)	0	0	0	0	2 (0.3%)
爪の障害	1 (12.5%)	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	2 (0.3%)
光線過敏性反応	0	2 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.3%)
痒疹	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (2.7%)	0	2 (0.3%)
皮膚亀裂	0	1 (0.5%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	2 (0.3%)
皮膚出血	0	0	0	0	0	0	1 (2.4%)	0	1 (1.3%)	0	2 (0.3%)
乾皮症	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	1 (1.3%)	0	2 (0.3%)
ざ瘡	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
血管浮腫	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
水疱	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)

TSFAE01B_REV: Number of Subjects with Drug-related Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - Recoded for Package Insert; Safety Analysis Set (Studies JPN-101, PCYC1112CA, MCL2002, MCL3001, PCYC1115CA, LEU1001, PCYC1129CA, GVH3001, PCYC1127CA randomized study part and WAL2002)

	Ibrutinib										
	JPN -101	PCYC 1112 CA	MCL 2002	MCL 3001	PCYC 1115 CA	LEU 1001	PCYC 1129 CA	GVH 3001	PCYC 1127 CA	WAL 2002	Total
冷汗	0	0	0	0	0	0	1 (2.4%)	0	0	0	1 (0.2%)
皮脂欠乏性湿疹	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
過角化	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.2%)
扁平苔癬	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.2%)
稗粒腫	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
爪の不快感	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
爪ジストロフィー	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
神経皮膚炎	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
好中球性脂肪織炎	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
皮膚疼痛	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
アレルギー性そう痒症	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
そう痒性皮疹	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.2%)
酒さ	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
皮膚萎縮	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
皮膚変色	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
皮膚脆弱性	0	0	1 (6.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
皮膚熱感	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
皮膚しわ	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
蕁麻疹	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
感染症および寄生虫症	6 (75.0%)	70 (35.9%)	5 (31.3%)	46 (33.1%)	35 (25.9%)	3 (37.5%)	15 (35.7%)	9 (47.4%)	16 (21.3%)	6 (37.5%)	211 (32.3%)
肺炎	1 (12.5%)	24 (12.3%)	0	14 (10.1%)	10 (7.4%)	3 (37.5%)	2 (4.8%)	4 (21.1%)	6 (8.0%)	1 (6.3%)	65 (10.0%)
上気道感染	1 (12.5%)	10 (5.1%)	0	6 (4.3%)	6 (4.4%)	1 (12.5%)	6 (14.3%)	2 (10.5%)	3 (4.0%)	0	35 (5.4%)
皮膚感染	0	7 (3.6%)	2 (12.5%)	3 (2.2%)	5 (3.7%)	1 (12.5%)	1 (2.4%)	3 (15.8%)	4 (5.3%)	2 (12.5%)	28 (4.3%)
結膜炎	0	2 (1.0%)	0	6 (4.3%)	4 (3.0%)	0	1 (2.4%)	0	1 (1.3%)	0	14 (2.1%)
敗血症	1 (12.5%)	5 (2.6%)	1 (6.3%)	3 (2.2%)	1 (0.7%)	0	2 (4.8%)	0	1 (1.3%)	0	14 (2.1%)
帯状疱疹	1 (12.5%)	2 (1.0%)	0	8 (5.8%)	0	0	0	1 (5.3%)	1 (1.3%)	0	13 (2.0%)
尿路感染	0	3 (1.5%)	0	1 (0.7%)	3 (2.2%)	1 (12.5%)	1 (2.4%)	0	3 (4.0%)	0	12 (1.8%)
上咽頭炎	1 (12.5%)	1 (0.5%)	0	2 (1.4%)	2 (1.5%)	0	0	1 (5.3%)	2 (2.7%)	1 (6.3%)	10 (1.5%)

TSFAE01B_REV: Number of Subjects with Drug-related Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - Recoded for Package Insert; Safety Analysis Set (Studies JPN-101, PCYC1112CA, MCL2002, MCL3001, PCYC1115CA, LEU1001, PCYC1129CA, GVH3001, PCYC1127CA randomized study part and WAL2002)

	Ibrutinib										
	JPN -101	PCYC 1112 CA	MCL 2002	MCL 3001	PCYC 1115 CA	LEU 1001	PCYC 1129 CA	GVH 3001	PCYC 1127 CA	WAL 2002	Total
爪囲炎	1 (12.5%)	0	1 (6.3%)	4 (2.9%)	1 (0.7%)	0	0	0	1 (1.3%)	2 (12.5%)	10 (1.5%)
副鼻腔炎	0	3 (1.5%)	0	3 (2.2%)	0	0	1 (2.4%)	0	1 (1.3%)	1 (6.3%)	9 (1.4%)
気道感染	0	0	0	4 (2.9%)	1 (0.7%)	0	0	0	2 (2.7%)	0	7 (1.1%)
鼻炎	1 (12.5%)	3 (1.5%)	0	2 (1.4%)	0	0	0	0	1 (1.3%)	0	7 (1.1%)
気管支炎	0	1 (0.5%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	4 (5.3%)	0	6 (0.9%)
歯肉炎	2 (25.0%)	2 (1.0%)	0	2 (1.4%)	0	0	0	0	0	0	6 (0.9%)
胃腸炎	0	1 (0.5%)	0	1 (0.7%)	0	0	1 (2.4%)	0	2 (2.7%)	0	5 (0.8%)
インフルエンザ	0	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	1 (2.4%)	0	2 (2.7%)	0	5 (0.8%)
口腔ヘルペス	0	3 (1.5%)	0	0	2 (1.5%)	0	0	0	0	0	5 (0.8%)
口腔カンジダ症	0	3 (1.5%)	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	4 (0.6%)
外耳炎	0	1 (0.5%)	0	1 (0.7%)	2 (1.5%)	0	0	0	0	0	4 (0.6%)
細菌性気管支炎	0	1 (0.5%)	0	0	2 (1.5%)	0	0	0	0	0	3 (0.5%)
単純ヘルペス	0	2 (1.0%)	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	3 (0.5%)
膿痂疹	0	2 (1.0%)	0	0	0	0	0	1 (5.3%)	0	0	3 (0.5%)
感染	1 (12.5%)	1 (0.5%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	3 (0.5%)
喉頭炎	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	1 (1.3%)	1 (6.3%)	3 (0.5%)
中耳炎	0	0	0	1 (0.7%)	2 (1.5%)	0	0	0	0	0	3 (0.5%)
カンピロバクター胃腸炎	0	1 (0.5%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	2 (0.3%)
カンジダ感染	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (2.4%)	0	0	0	2 (0.3%)
耳感染	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	2 (0.3%)
麦粒腫	0	2 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.3%)
咽喉頭炎	0	1 (0.5%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	2 (0.3%)
限局性感染	0	2 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.3%)
パラインフルエンザウイルス感染	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (2.4%)	0	0	0	2 (0.3%)
咽頭炎	1 (12.5%)	0	1 (6.3%)	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.3%)
尿道炎	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (6.3%)	2 (0.3%)
ウイルス感染	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	1 (6.3%)	2 (0.3%)
四肢膿瘍	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
アデノイド咽頭炎	1 (12.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
細菌性関節炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.2%)
アスペルギルス感染	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)

TSFAE01B_REV: Number of Subjects with Drug-related Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - Recoded for Package Insert; Safety Analysis Set (Studies JPN-101, PCYC1112CA, MCL2002, MCL3001, PCYC1115CA, LEU1001, PCYC1129CA, GVH3001, PCYC1127CA randomized study part and WAL2002)

	Ibrutinib										
	JPN -101	PCYC 1112 CA	MCL 2002	MCL 3001	PCYC 1115 CA	LEU 1001	PCYC 1129 CA	GVH 3001	PCYC 1127 CA	WAL 2002	Total
細菌性膣症	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
カンジダ性亀頭炎	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
脳膿瘍	0	0	0	0	0	0	1 (2.4%)	0	0	0	1 (0.2%)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
膀胱炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (6.3%)	1 (0.2%)
サイトメガロウイルス感染	0	0	0	0	0	0	1 (2.4%)	0	0	0	1 (0.2%)
感染性下痢	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
憩室炎	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
腸球菌感染	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
感染性小腸結腸炎	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
喉頭蓋炎	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
エプスタイン・バーウイルス感染	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
丹毒	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
眼感染	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
熱性感染症	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
消化管感染	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
性器カンジダ症	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
陰部ヘルペス	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
ヘモフィルス感染	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
Ｂ型肝炎再活性化	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (6.3%)	1 (0.2%)
ヘルペスウイルス感染	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
感染性皮膚潰瘍	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
口唇感染	0	0	0	0	0	0	1 (2.4%)	0	0	0	1 (0.2%)
リンパ節感染	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
真菌性髄膜炎	0	0	0	0	0	0	1 (2.4%)	0	0	0	1 (0.2%)
鼓膜炎	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
爪感染	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
眼帯状疱疹	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
口腔真菌感染	0	0	0	0	0	0	1 (2.4%)	0	0	0	1 (0.2%)
口腔感染	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)

TSFAE01B_REV: Number of Subjects with Drug-related Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - Recoded for Package Insert; Safety Analysis Set (Studies JPN-101, PCYC1112CA, MCL2002, MCL3001, PCYC1115CA, LEU1001, PCYC1129CA, GVH3001, PCYC1127CA randomized study part and WAL2002)

	Ibrutinib										
	JPN -101	PCYC 1112 CA	MCL 2002	MCL 3001	PCYC 1115 CA	LEU 1001	PCYC 1129 CA	GVH 3001	PCYC 1127 CA	WAL 2002	Total
レンサ球菌性咽頭炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.2%)
感染性静脈炎	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
術後創感染	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.2%)
肺結核	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
化膿性分泌物	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.2%)
腎盂腎炎	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
ＲＳウイルス感染	0	0	0	0	0	0	1 (2.4%)	0	0	0	1 (0.2%)
ライノウイルス感染	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
頭部白癬	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
真菌性扁桃炎	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
歯膿瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.2%)
外陰腟真菌感染	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (62.5%)	68 (34.9%)	6 (37.5%)	42 (30.2%)	34 (25.2%)	1 (12.5%)	21 (50.0%)	3 (15.8%)	21 (28.0%)	2 (12.5%)	203 (31.1%)
疲労	2 (25.0%)	27 (13.8%)	3 (18.8%)	22 (15.8%)	13 (9.6%)	0	19 (45.2%)	0	9 (12.0%)	0	95 (14.5%)
発熱	2 (25.0%)	20 (10.3%)	0	5 (3.6%)	4 (3.0%)	0	1 (2.4%)	0	3 (4.0%)	2 (12.5%)	37 (5.7%)
末梢性浮腫	0	9 (4.6%)	0	4 (2.9%)	8 (5.9%)	0	3 (7.1%)	1 (5.3%)	6 (8.0%)	1 (6.3%)	32 (4.9%)
無力症	0	6 (3.1%)	0	8 (5.8%)	4 (3.0%)	0	0	0	5 (6.7%)	0	23 (3.5%)
倦怠感	1 (12.5%)	2 (1.0%)	2 (12.5%)	0	0	1 (12.5%)	0	1 (5.3%)	1 (1.3%)	0	8 (1.2%)
インフルエンザ様疾患	0	2 (1.0%)	1 (6.3%)	0	1 (0.7%)	0	3 (7.1%)	0	0	0	7 (1.1%)
末梢腫脹	1 (12.5%)	2 (1.0%)	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (1.3%)	0	5 (0.8%)
悪寒	0	3 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	1 (1.3%)	0	4 (0.6%)
胸痛	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	2 (2.7%)	0	3 (0.5%)
非心臓性胸痛	0	3 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (0.5%)
浮腫	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (1.3%)	0	3 (0.5%)
疼痛	0	1 (0.5%)	0	2 (1.4%)	0	0	0	0	0	0	3 (0.5%)
全身性浮腫	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	1 (1.3%)	0	2 (0.3%)
粘膜の炎症	0	0	0	2 (1.4%)	0	0	0	0	0	0	2 (0.3%)
腫脹	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (1.3%)	0	2 (0.3%)
カテーテル留置部位出血	0	0	0	0	0	0	1 (2.4%)	0	0	0	1 (0.2%)

TSFAE01B_REV: Number of Subjects with Drug-related Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - Recoded for Package Insert; Safety Analysis Set (Studies JPN-101, PCYC1112CA, MCL2002, MCL3001, PCYC1115CA, LEU1001, PCYC1129CA, GVH3001, PCYC1127CA randomized study part and WAL2002)

	Ibrutinib										
	JPN -101	PCYC 1112 CA	MCL 2002	MCL 3001	PCYC 1115 CA	LEU 1001	PCYC 1129 CA	GVH 3001	PCYC 1127 CA	WAL 2002	Total
顔面浮腫	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
異常感	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
冷感	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
熱感	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
歩行障害	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
全身健康状態悪化	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
治癒不良	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
注射部位内出血	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
注射部位分泌物	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
粘膜出血	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
多臓器機能不全症候群	0	0	0	0	0	0	0	1 (5.3%)	0	0	1 (0.2%)
先行疾患の改善	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
血管穿刺部位血腫	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
血管穿刺部位出血	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.2%)
乾燥症	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
血液およびリンパ系障害	7 (87.5%)	55 (28.2%)	6 (37.5%)	43 (30.9%)	33 (24.4%)	3 (37.5%)	3 (7.1%)	1 (5.3%)	19 (25.3%)	1 (6.3%)	171 (26.2%)
好中球減少症	4 (50.0%)	31 (15.9%)	1 (6.3%)	18 (12.9%)	16 (11.9%)	0	0	0	10 (13.3%)	1 (6.3%)	81 (12.4%)
貧血	4 (50.0%)	20 (10.3%)	4 (25.0%)	15 (10.8%)	8 (5.9%)	2 (25.0%)	0	1 (5.3%)	9 (12.0%)	1 (6.3%)	64 (9.8%)
血小板減少症	2 (25.0%)	18 (9.2%)	3 (18.8%)	20 (14.4%)	9 (6.7%)	1 (12.5%)	2 (4.8%)	0	4 (5.3%)	0	59 (9.0%)
白血球増加症	2 (25.0%)	5 (2.6%)	1 (6.3%)	2 (1.4%)	1 (0.7%)	0	0	0	1 (1.3%)	0	12 (1.8%)
リンパ球増加症	1 (12.5%)	5 (2.6%)	2 (12.5%)	1 (0.7%)	2 (1.5%)	0	0	0	0	0	11 (1.7%)
発熱性好中球減少症	0	2 (1.0%)	0	2 (1.4%)	2 (1.5%)	0	0	0	2 (2.7%)	0	8 (1.2%)
白血球減少症	1 (12.5%)	2 (1.0%)	0	1 (0.7%)	0	0	1 (2.4%)	0	2 (2.7%)	0	7 (1.1%)
特発性血腫	0	3 (1.5%)	0	0	2 (1.5%)	0	0	0	1 (1.3%)	0	6 (0.9%)
リンパ球減少症	0	2 (1.0%)	0	2 (1.4%)	0	0	0	0	0	0	4 (0.6%)
出血性障害	0	2 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.3%)
鉄欠乏性貧血	1 (12.5%)	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	2 (0.3%)
溶血	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
リンパ節痛	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)

TSFAE01B_REV: Number of Subjects with Drug-related Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - Recoded for Package Insert; Safety Analysis Set (Studies JPN-101, PCYC1112CA, MCL2002, MCL3001, PCYC1115CA, LEU1001, PCYC1129CA, GVH3001, PCYC1127CA randomized study part and WAL2002)

	Ibrutinib										
	JPN -101	PCYC 1112 CA	MCL 2002	MCL 3001	PCYC 1115 CA	LEU 1001	PCYC 1129 CA	GVH 3001	PCYC 1127 CA	WAL 2002	Total
リンパ節炎	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
小球性貧血	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
筋骨格系および結合組織障害	1 (12.5%)	53 (27.2%)	2 (12.5%)	18 (12.9%)	20 (14.8%)	2 (25.0%)	9 (21.4%)	0	14 (18.7%)	1 (6.3%)	120 (18.4%)
関節痛	0	30 (15.4%)	0	4 (2.9%)	9 (6.7%)	2 (25.0%)	1 (2.4%)	0	6 (8.0%)	0	52 (8.0%)
筋痙縮	0	13 (6.7%)	1 (6.3%)	14 (10.1%)	3 (2.2%)	0	7 (16.7%)	0	11 (14.7%)	0	49 (7.5%)
筋骨格痛	0	17 (8.7%)	0	3 (2.2%)	8 (5.9%)	1 (12.5%)	3 (7.1%)	0	4 (5.3%)	0	36 (5.5%)
筋力低下	0	3 (1.5%)	0	1 (0.7%)	2 (1.5%)	0	0	0	0	0	6 (0.9%)
関節炎	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	1 (6.3%)	3 (0.5%)
関節硬直	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.7%)	0	1 (2.4%)	0	0	0	3 (0.5%)
滑液包炎	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (2.7%)	0	2 (0.3%)
関節腫脹	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	1 (1.3%)	0	2 (0.3%)
筋骨格硬直	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	2 (0.3%)
顎痛	0	0	0	0	2 (1.5%)	0	0	0	0	0	2 (0.3%)
出血性関節症	1 (12.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
関節滲出液	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
関節ロック	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
四肢不快感	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
筋肉内出血	0	0	0	0	0	1 (12.5%)	0	0	0	0	1 (0.2%)
筋骨格不快感	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.2%)
筋炎	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
骨炎	0	0	1 (6.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
多発性関節炎	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
腱痛	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
腱炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.2%)
狭窄性腱鞘炎	1 (12.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (25.0%)	40 (20.5%)	1 (6.3%)	23 (16.5%)	19 (14.1%)	0	8 (19.0%)	3 (15.8%)	18 (24.0%)	2 (12.5%)	116 (17.8%)
鼻出血	1 (12.5%)	10 (5.1%)	1 (6.3%)	9 (6.5%)	4 (3.0%)	0	1 (2.4%)	1 (5.3%)	7 (9.3%)	0	34 (5.2%)
咳嗽	0	11 (5.6%)	0	7 (5.0%)	6 (4.4%)	0	0	0	5 (6.7%)	0	29 (4.4%)
呼吸困難	0	7 (3.6%)	0	4 (2.9%)	1 (0.7%)	0	3 (7.1%)	0	3 (4.0%)	0	18 (2.8%)

TSFAE01B_REV: Number of Subjects with Drug-related Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - Recoded for Package Insert; Safety Analysis Set (Studies JPN-101, PCYC1112CA, MCL2002, MCL3001, PCYC1115CA, LEU1001, PCYC1129CA, GVH3001, PCYC1127CA randomized study part and WAL2002)

	Ibrutinib										
	JPN -101	PCYC 1112 CA	MCL 2002	MCL 3001	PCYC 1115 CA	LEU 1001	PCYC 1129 CA	GVH 3001	PCYC 1127 CA	WAL 2002	Total
口腔咽頭痛	0	4 (2.1%)	0	0	1 (0.7%)	0	1 (2.4%)	0	2 (2.7%)	0	8 (1.2%)
胸水	0	1 (0.5%)	0	2 (1.4%)	3 (2.2%)	0	0	1 (5.3%)	0	0	7 (1.1%)
間質性肺疾患	0	2 (1.0%)	0	0	0	0	1 (2.4%)	2 (10.5%)	1 (1.3%)	0	6 (0.9%)
鼻閉	1 (12.5%)	2 (1.0%)	0	2 (1.4%)	0	0	1 (2.4%)	0	0	0	6 (0.9%)
上気道咳症候群	0	2 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	2 (2.7%)	0	4 (0.6%)
喀血	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	1 (1.3%)	0	2 (0.3%)
肺障害	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (2.7%)	0	2 (0.3%)
鼻乾燥	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	2 (0.3%)
鼻潰瘍	0	1 (0.5%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	2 (0.3%)
胸膜痛	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	1 (2.4%)	0	0	0	2 (0.3%)
湿性咳嗽	0	2 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.3%)
肺塞栓症	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	1 (2.4%)	0	0	0	2 (0.3%)
鼻漏	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	2 (0.3%)
副鼻腔うっ血	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	1 (1.3%)	0	2 (0.3%)
急性肺水腫	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
喘息	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
気管支肺症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.2%)
咽喉乾燥	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
発声障害	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
低酸素症	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
喉頭浮腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (6.3%)	1 (0.2%)
鼻腔腫瘤	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
副鼻腔分泌過多	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
咽頭出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (6.3%)	1 (0.2%)
咽頭の炎症	1 (12.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
胸膜炎	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
呼吸不全	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
喘鳴	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
眼障害	1 (12.5%)	35 (17.9%)	0	15 (10.8%)	36 (26.7%)	2 (25.0%)	2 (4.8%)	1 (5.3%)	19 (25.3%)	2 (12.5%)	113 (17.3%)
ドライアイ	0	8 (4.1%)	0	4 (2.9%)	8 (5.9%)	0	0	1 (5.3%)	3 (4.0%)	1 (6.3%)	25 (3.8%)
霧視	0	8 (4.1%)	0	1 (0.7%)	11 (8.1%)	1 (12.5%)	0	0	3 (4.0%)	0	24 (3.7%)

TSFAE01B_REV: Number of Subjects with Drug-related Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - Recoded for Package Insert; Safety Analysis Set (Studies JPN-101, PCYC1112CA, MCL2002, MCL3001, PCYC1115CA, LEU1001, PCYC1129CA, GVH3001, PCYC1127CA randomized study part and WAL2002)

	Ibrutinib										
	JPN -101	PCYC 1112 CA	MCL 2002	MCL 3001	PCYC 1115 CA	LEU 1001	PCYC 1129 CA	GVH 3001	PCYC 1127 CA	WAL 2002	Total
視力低下	0	4 (2.1%)	0	3 (2.2%)	6 (4.4%)	0	0	0	5 (6.7%)	0	18 (2.8%)
流涙増加	0	8 (4.1%)	0	0	6 (4.4%)	0	0	0	3 (4.0%)	0	17 (2.6%)
眼痛	0	5 (2.6%)	0	2 (1.4%)	2 (1.5%)	0	1 (2.4%)	0	2 (2.7%)	0	12 (1.8%)
眼刺激	0	4 (2.1%)	0	1 (0.7%)	3 (2.2%)	0	0	0	3 (4.0%)	0	11 (1.7%)
羞明	0	2 (1.0%)	0	0	3 (2.2%)	0	0	0	3 (4.0%)	0	8 (1.2%)
眼そう痒症	0	2 (1.0%)	0	0	3 (2.2%)	0	0	0	2 (2.7%)	0	7 (1.1%)
結膜出血	0	0	0	1 (0.7%)	2 (1.5%)	1 (12.5%)	1 (2.4%)	0	1 (1.3%)	0	6 (0.9%)
硝子体浮遊物	0	2 (1.0%)	0	0	2 (1.5%)	0	0	0	2 (2.7%)	0	6 (0.9%)
白内障	0	1 (0.5%)	0	0	2 (1.5%)	0	0	0	1 (1.3%)	0	4 (0.6%)
眼瞼炎	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (1.3%)	0	3 (0.5%)
複視	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	2 (2.7%)	0	3 (0.5%)
眼脂	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (1.3%)	0	2 (0.3%)
眼充血	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	1 (1.3%)	0	2 (0.3%)
高眼圧症	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (1.3%)	0	2 (0.3%)
眼窩周囲浮腫	0	1 (0.5%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	2 (0.3%)
睫毛乱生	0	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	2 (0.3%)
視力障害	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	2 (0.3%)
眼瞼痙攣	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
霰粒腫	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
結膜充血	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
上強膜炎	1 (12.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
眼瞼機能障害	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
眼瞼浮腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (6.3%)	1 (0.2%)
眼瞼痛	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
黄斑変性	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
眼血管障害	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
動揺視	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
眼窩周囲腫脹	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.2%)
光視症	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
網膜剥離	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
網膜静脈閉塞	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
潰瘍性角膜炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.2%)

TSFAE01B_REV: Number of Subjects with Drug-related Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - Recoded for Package Insert; Safety Analysis Set (Studies JPN-101, PCYC1112CA, MCL2002, MCL3001, PCYC1115CA, LEU1001, PCYC1129CA, GVH3001, PCYC1127CA randomized study part and WAL2002)

	Ibrutinib										
	JPN -101	PCYC 1112 CA	MCL 2002	MCL 3001	PCYC 1115 CA	LEU 1001	PCYC 1129 CA	GVH 3001	PCYC 1127 CA	WAL 2002	Total
視野欠損	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.2%)
臨床検査	4 (50.0%)	14 (7.2%)	7 (43.8%)	28 (20.1%)	18 (13.3%)	6 (75.0%)	2 (4.8%)	5 (26.3%)	7 (9.3%)	7 (43.8%)	98 (15.0%)
血小板数減少	1 (12.5%)	0	5 (31.3%)	8 (5.8%)	6 (4.4%)	6 (75.0%)	1 (2.4%)	4 (21.1%)	0	3 (18.8%)	34 (5.2%)
好中球数減少	0	2 (1.0%)	0	6 (4.3%)	2 (1.5%)	2 (25.0%)	0	1 (5.3%)	2 (2.7%)	4 (25.0%)	19 (2.9%)
リンパ球数増加	0	1 (0.5%)	1 (6.3%)	4 (2.9%)	1 (0.7%)	4 (50.0%)	0	0	0	0	11 (1.7%)
体重減少	1 (12.5%)	3 (1.5%)	0	2 (1.4%)	4 (3.0%)	0	1 (2.4%)	0	0	0	11 (1.7%)
血中クレアチニン増加	1 (12.5%)	1 (0.5%)	0	4 (2.9%)	2 (1.5%)	0	0	1 (5.3%)	0	0	9 (1.4%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.5%)	1 (6.3%)	2 (1.4%)	3 (2.2%)	0	0	1 (5.3%)	0	0	8 (1.2%)
血中ビリルビン増加	2 (25.0%)	0	2 (12.5%)	0	0	0	0	0	1 (1.3%)	1 (6.3%)	6 (0.9%)
体重増加	1 (12.5%)	1 (0.5%)	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	1 (5.3%)	1 (1.3%)	0	6 (0.9%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.5%)	1 (6.3%)	1 (0.7%)	2 (1.5%)	0	0	0	0	0	5 (0.8%)
リンパ球数減少	0	0	1 (6.3%)	2 (1.4%)	0	0	0	0	0	2 (12.5%)	5 (0.8%)
白血球数減少	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	1 (1.3%)	2 (12.5%)	4 (0.6%)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (12.5%)	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	1 (5.3%)	0	0	3 (0.5%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	2 (2.7%)	0	3 (0.5%)
ヘモグロビン減少	0	0	0	2 (1.4%)	0	0	0	1 (5.3%)	0	0	3 (0.5%)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	2 (0.3%)
血中尿酸増加	0	1 (0.5%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	2 (0.3%)
免疫グロブリン減少	0	0	0	2 (1.4%)	0	0	0	0	0	0	2 (0.3%)
トランスアミナーゼ上昇	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	1 (2.4%)	0	0	0	2 (0.3%)
白血球数増加	0	0	0	2 (1.4%)	0	0	0	0	0	0	2 (0.3%)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
アミラーゼ増加	1 (12.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
Ｂリンパ球数	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.2%)
血中β－Ｄ－グルカン増加	0	0	0	0	0	0	0	1 (5.3%)	0	0	1 (0.2%)
血中重炭酸塩増加	1 (12.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)

TSFAE01B_REV: Number of Subjects with Drug-related Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - Recoded for Package Insert; Safety Analysis Set (Studies JPN-101, PCYC1112CA, MCL2002, MCL3001, PCYC1115CA, LEU1001, PCYC1129CA, GVH3001, PCYC1127CA randomized study part and WAL2002)

	Ibrutinib										
	JPN -101	PCYC 1112 CA	MCL 2002	MCL 3001	PCYC 1115 CA	LEU 1001	PCYC 1129 CA	GVH 3001	PCYC 1127 CA	WAL 2002	Total
血中免疫グロブリンA減少	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (6.3%)	1 (0.2%)
血中免疫グロブリンG減少	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (6.3%)	1 (0.2%)
血中免疫グロブリンM減少	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
血中鉄減少	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
血中マグネシウム減少	1 (12.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
血中プロラクチン増加	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
血中尿素増加	1 (12.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
Ｃ－反応性蛋白増加	1 (12.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
駆出率減少	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
心拍数増加	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.2%)
血小板凝集異常	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
総蛋白増加	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
血清フェリチン減少	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
尿中ウロビリノーゲン増加	1 (12.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
視標追跡検査異常	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
神経系障害	1 (12.5%)	35 (17.9%)	2 (12.5%)	15 (10.8%)	19 (14.1%)	1 (12.5%)	3 (7.1%)	2 (10.5%)	14 (18.7%)	3 (18.8%)	95 (14.5%)
頭痛	1 (12.5%)	15 (7.7%)	1 (6.3%)	6 (4.3%)	5 (3.7%)	1 (12.5%)	2 (4.8%)	1 (5.3%)	3 (4.0%)	1 (6.3%)	36 (5.5%)
浮動性めまい	0	11 (5.6%)	0	3 (2.2%)	8 (5.9%)	0	1 (2.4%)	1 (5.3%)	3 (4.0%)	0	27 (4.1%)
末梢性ニューロパチー	0	5 (2.6%)	2 (12.5%)	4 (2.9%)	0	0	0	0	1 (1.3%)	1 (6.3%)	13 (2.0%)
錯感覚	0	2 (1.0%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	3 (4.0%)	0	6 (0.9%)
味覚障害	0	2 (1.0%)	0	0	2 (1.5%)	0	0	0	1 (1.3%)	0	5 (0.8%)
感覚鈍麻	0	1 (0.5%)	0	0	3 (2.2%)	0	0	0	0	0	4 (0.6%)
失神	0	2 (1.0%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	1 (1.3%)	0	4 (0.6%)
味覚不全	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	2 (2.7%)	0	3 (0.5%)
嗜眠	0	1 (0.5%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	1 (1.3%)	0	3 (0.5%)
傾眠	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	1 (2.4%)	0	1 (1.3%)	0	3 (0.5%)
振戦	0	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	1 (2.4%)	0	0	0	3 (0.5%)
失神寸前の状態	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.3%)	1 (6.3%)	2 (0.3%)
健忘	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
失語症	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)

TSFAE01B_REV: Number of Subjects with Drug-related Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - Recoded for Package Insert; Safety Analysis Set (Studies JPN-101, PCYC1112CA, MCL2002, MCL3001, PCYC1115CA, LEU1001, PCYC1129CA, GVH3001, PCYC1127CA randomized study part and WAL2002)

	Ibrutinib										
	JPN -101	PCYC 1112 CA	MCL 2002	MCL 3001	PCYC 1115 CA	LEU 1001	PCYC 1129 CA	GVH 3001	PCYC 1127 CA	WAL 2002	Total
運動失調	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
平衡障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.2%)
灼熱足症候群	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
灼熱感	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
大脳萎縮	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
脳出血	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
体位性めまい	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
構語障害	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
てんかん	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
記憶障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.2%)
筋痙直	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.2%)
神経痛	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
坐骨神経痛	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
くも膜下出血	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
一過性脳虚血発作	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
代謝および栄養障害	3 (37.5%)	19 (9.7%)	5 (31.3%)	16 (11.5%)	14 (10.4%)	1 (12.5%)	4 (9.5%)	0	7 (9.3%)	1 (6.3%)	70 (10.7%)
食欲減退	1 (12.5%)	5 (2.6%)	3 (18.8%)	9 (6.5%)	7 (5.2%)	0	1 (2.4%)	0	0	0	26 (4.0%)
高尿酸血症	1 (12.5%)	5 (2.6%)	0	3 (2.2%)	3 (2.2%)	0	0	0	1 (1.3%)	1 (6.3%)	14 (2.1%)
低カリウム血症	0	3 (1.5%)	2 (12.5%)	3 (2.2%)	1 (0.7%)	1 (12.5%)	2 (4.8%)	0	0	0	12 (1.8%)
低リン血症	0	0	1 (6.3%)	0	1 (0.7%)	0	3 (7.1%)	0	1 (1.3%)	0	6 (0.9%)
高血糖	0	2 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	2 (2.7%)	0	4 (0.6%)
低マグネシウム血症	0	0	0	2 (1.4%)	1 (0.7%)	0	1 (2.4%)	0	0	0	4 (0.6%)
低ナトリウム血症	0	1 (0.5%)	1 (6.3%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	1 (1.3%)	0	4 (0.6%)
鉄欠乏	0	3 (1.5%)	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	4 (0.6%)
脱水	1 (12.5%)	2 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (0.5%)
痛風	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	2 (2.7%)	0	3 (0.5%)
高リン血症	3 (37.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (0.5%)
高カリウム血症	1 (12.5%)	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	2 (0.3%)
低アルブミン血症	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	2 (0.3%)
低カルシウム血症	0	1 (0.5%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	2 (0.3%)
糖尿病	1 (12.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)

TSFAE01B_REV: Number of Subjects with Drug-related Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - Recoded for Package Insert; Safety Analysis Set (Studies JPN-101, PCYC1112CA, MCL2002, MCL3001, PCYC1115CA, LEU1001, PCYC1129CA, GVH3001, PCYC1127CA randomized study part and WAL2002)

	Ibrutinib										
	JPN -101	PCYC 1112 CA	MCL 2002	MCL 3001	PCYC 1115 CA	LEU 1001	PCYC 1129 CA	GVH 3001	PCYC 1127 CA	WAL 2002	Total
葉酸欠乏	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
高マグネシウム血症	1 (12.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
高ナトリウム血症	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
低血糖	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
腫瘍崩壊症候群	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
ビタミンＢ６欠乏	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
心臓障害	0	11 (5.6%)	1 (6.3%)	5 (3.6%)	11 (8.1%)	1 (12.5%)	3 (7.1%)	0	18 (24.0%)	4 (25.0%)	54 (8.3%)
心房細動	0	5 (2.6%)	1 (6.3%)	4 (2.9%)	3 (2.2%)	1 (12.5%)	1 (2.4%)	0	12 (16.0%)	2 (12.5%)	29 (4.4%)
動悸	0	2 (1.0%)	0	1 (0.7%)	2 (1.5%)	0	0	0	2 (2.7%)	1 (6.3%)	8 (1.2%)
心房粗動	0	2 (1.0%)	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	3 (0.5%)
洞性頻脈	0	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	1 (2.4%)	0	0	0	3 (0.5%)
房室ブロック	0	2 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.3%)
心不全	0	0	0	0	2 (1.5%)	0	0	0	0	0	2 (0.3%)
上室性頻脈	0	0	0	0	2 (1.5%)	0	0	0	0	0	2 (0.3%)
頻脈	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	1 (2.4%)	0	0	0	2 (0.3%)
急性心筋梗塞	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
不安定狭心症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.2%)
第二度房室ブロック	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
徐脈	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.2%)
心停止	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
うっ血性心不全	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
心粗動	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.2%)
心タンポナーデ	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.2%)
心房拡張	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
左室機能不全	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
左室不全	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.2%)
心筋梗塞	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
心膜炎	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
洞性徐脈	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
上室性期外収縮	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (6.3%)	1 (0.2%)

TSFAE01B_REV: Number of Subjects with Drug-related Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - Recoded for Package Insert; Safety Analysis Set (Studies JPN-101, PCYC1112CA, MCL2002, MCL3001, PCYC1115CA, LEU1001, PCYC1129CA, GVH3001, PCYC1127CA randomized study part and WAL2002)

	Ibrutinib										
	JPN -101	PCYC 1112 CA	MCL 2002	MCL 3001	PCYC 1115 CA	LEU 1001	PCYC 1129 CA	GVH 3001	PCYC 1127 CA	WAL 2002	Total
発作性頻脈	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.2%)
心室性期外収縮	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
血管障害	1 (12.5%)	10 (5.1%)	0	11 (7.9%)	7 (5.2%)	0	3 (7.1%)	2 (10.5%)	12 (16.0%)	3 (18.8%)	49 (7.5%)
高血圧	0	5 (2.6%)	0	2 (1.4%)	5 (3.7%)	0	1 (2.4%)	2 (10.5%)	12 (16.0%)	3 (18.8%)	30 (4.6%)
血腫	1 (12.5%)	1 (0.5%)	0	4 (2.9%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	7 (1.1%)
低血圧	0	1 (0.5%)	0	2 (1.4%)	0	0	0	0	0	0	3 (0.5%)
出血	0	1 (0.5%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	2 (0.3%)
血圧変動	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
深部静脈血栓症	0	0	0	0	0	0	1 (2.4%)	0	0	0	1 (0.2%)
ほてり	0	0	0	0	0	0	1 (2.4%)	0	0	0	1 (0.2%)
末梢静脈疾患	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
静脈炎	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
血栓性静脈炎	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
表在性血栓性静脈炎	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
傷害、中毒および処置合併症	0	7 (3.6%)	2 (12.5%)	8 (5.8%)	10 (7.4%)	0	2 (4.8%)	1 (5.3%)	2 (2.7%)	0	32 (4.9%)
外傷性血腫	0	1 (0.5%)	0	2 (1.4%)	2 (1.5%)	0	0	0	0	0	5 (0.8%)
転倒	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	2 (4.8%)	0	0	0	3 (0.5%)
処置後出血	0	1 (0.5%)	0	2 (1.4%)	0	0	0	0	0	0	3 (0.5%)
硬膜下血腫	0	1 (0.5%)	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	3 (0.5%)
関節損傷	0	1 (0.5%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	2 (0.3%)
処置後血腫	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (1.3%)	0	2 (0.3%)
皮膚擦過傷	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	2 (0.3%)
皮膚裂傷	0	0	2 (12.5%)	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.3%)
外傷性出血	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (5.3%)	0	0	2 (0.3%)
角膜擦過傷	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
眼挫傷	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
前房出血	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
注入に伴う反応	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.2%)
靭帯捻挫	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
口腔内損傷	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)

TSFAE01B_REV: Number of Subjects with Drug-related Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - Recoded for Package Insert; Safety Analysis Set (Studies JPN-101, PCYC1112CA, MCL2002, MCL3001, PCYC1115CA, LEU1001, PCYC1129CA, GVH3001, PCYC1127CA randomized study part and WAL2002)

	Ibrutinib										
	JPN -101	PCYC 1112 CA	MCL 2002	MCL 3001	PCYC 1115 CA	LEU 1001	PCYC 1129 CA	GVH 3001	PCYC 1127 CA	WAL 2002	Total
眼窩周囲血腫	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
引っかき傷	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
脾破裂	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
皮下血腫	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
歯牙破折	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
腎および尿路障害	2 (25.0%)	5 (2.6%)	2 (12.5%)	3 (2.2%)	6 (4.4%)	1 (12.5%)	1 (2.4%)	1 (5.3%)	2 (2.7%)	0	23 (3.5%)
血尿	1 (12.5%)	1 (0.5%)	1 (6.3%)	1 (0.7%)	2 (1.5%)	1 (12.5%)	1 (2.4%)	1 (5.3%)	0	0	9 (1.4%)
腎機能障害	0	1 (0.5%)	1 (6.3%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	4 (0.6%)
急性腎障害	0	1 (0.5%)	0	0	2 (1.5%)	0	0	0	0	0	3 (0.5%)
慢性腎臓病	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
排尿困難	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
緊張性膀胱	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
尿意切迫	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
神経因性膀胱	1 (12.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
夜間頻尿	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
頻尿	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
腎嚢胞	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.2%)
腎不全	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
尿閉	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.2%)
精神障害	0	8 (4.1%)	0	3 (2.2%)	4 (3.0%)	0	1 (2.4%)	0	1 (1.3%)	0	17 (2.6%)
不眠症	0	3 (1.5%)	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	1 (1.3%)	0	6 (0.9%)
錯乱状態	0	1 (0.5%)	0	1 (0.7%)	0	0	1 (2.4%)	0	0	0	3 (0.5%)
うつ病	0	2 (1.0%)	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	3 (0.5%)
不安	0	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	2 (0.3%)
抑うつ気分	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
不快気分	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
易刺激性	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
リビドー減退	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
躁病	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
気分変化	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
精神病性障害	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
耳および迷路障害	0	6 (3.1%)	0	3 (2.2%)	4 (3.0%)	0	0	0	1 (1.3%)	0	14 (2.1%)

TSFAE01B_REV: Number of Subjects with Drug-related Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - Recoded for Package Insert; Safety Analysis Set (Studies JPN-101, PCYC1112CA, MCL2002, MCL3001, PCYC1115CA, LEU1001, PCYC1129CA, GVH3001, PCYC1127CA randomized study part and WAL2002)

	Ibrutinib										
	JPN -101	PCYC 1112 CA	MCL 2002	MCL 3001	PCYC 1115 CA	LEU 1001	PCYC 1129 CA	GVH 3001	PCYC 1127 CA	WAL 2002	Total
回転性めまい	0	1 (0.5%)	0	2 (1.4%)	1 (0.7%)	0	0	0	1 (1.3%)	0	5 (0.8%)
耳鳴	0	2 (1.0%)	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	3 (0.5%)
耳出血	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	2 (0.3%)
聴力低下	0	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	2 (0.3%)
難聴	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
外耳痛	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
老人性難聴	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
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 (1.0%)	0	2 (1.4%)	3 (2.2%)	0	2 (4.8%)	0	2 (2.7%)	0	11 (1.7%)
基底細胞癌	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	2 (2.7%)	0	3 (0.5%)
扁平上皮癌	0	1 (0.5%)	0	1 (0.7%)	0	0	1 (2.4%)	0	0	0	3 (0.5%)
脂漏性角化症	0	0	0	0	2 (1.5%)	0	0	0	0	0	2 (0.3%)
皮膚血管腫	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
メラノサイト性母斑	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
前リンパ性白血病	0	0	0	0	0	0	1 (2.4%)	0	0	0	1 (0.2%)
前立腺癌	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.3%)	0	1 (0.2%)
移行上皮癌	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
腫瘍フレア	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
肝胆道系障害	0	2 (1.0%)	0	3 (2.2%)	1 (0.7%)	0	0	0	2 (2.7%)	1 (6.3%)	9 (1.4%)
肝機能異常	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	2 (2.7%)	1 (6.3%)	4 (0.6%)
高ビリルビン血症	0	2 (1.0%)	0	2 (1.4%)	0	0	0	0	0	0	4 (0.6%)
中毒性肝炎	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
免疫系障害	0	1 (0.5%)	0	2 (1.4%)	1 (0.7%)	0	1 (2.4%)	1 (5.3%)	1 (1.3%)	0	7 (1.1%)
低γグロブリン血症	0	1 (0.5%)	0	2 (1.4%)	0	0	1 (2.4%)	1 (5.3%)	1 (1.3%)	0	6 (0.9%)
過敏症	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
生殖系および乳房障害	0	2 (1.0%)	0	2 (1.4%)	2 (1.5%)	0	0	0	0	0	6 (0.9%)
血精液症	0	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	2 (0.3%)
乳房出血	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
乳房腫瘤	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
乳房圧痛	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
勃起増強	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)

TSFAE01B_REV: Number of Subjects with Drug-related Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - Recoded for Package Insert; Safety Analysis Set (Studies JPN-101, PCYC1112CA, MCL2002, MCL3001, PCYC1115CA, LEU1001, PCYC1129CA, GVH3001, PCYC1127CA randomized study part and WAL2002)

	Ibrutinib										
	JPN -101	PCYC 1112 CA	MCL 2002	MCL 3001	PCYC 1115 CA	LEU 1001	PCYC 1129 CA	GVH 3001	PCYC 1127 CA	WAL 2002	Total
重度月経出血	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
精巣腫脹	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
先天性、家族性および遺伝性障害	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
歯原性嚢胞	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
内分泌障害	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
甲状腺機能低下症	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)

Key: TEAE = Treatment-emergent adverse event
Note: JPN-101 and PCYC1112CA include all adverse events causality excluding Not Related. MCL2002, MCL3001, LEU1001, GVH3001, WAL2002 include adverse events with Possibly, Probably, or Very Likely Related causality. PCYC1115CA, PCYC1129CA, PCYC1127CA include adverse events with Possibly Related, or Related causality. 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 24.0.

[TSFAE01B_REV.RTF] [PROD/JNJ-54179060/Z_SCS/DBR_ISS_JPKK/RE_ISS_WM_PI_2022/TSFAE01B_REV.SAS] 17OCT2022, 00:24

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：該当なし

2.7.3 臨床的有効性：「参考文献」の項

2.7.4 臨床的安全性：該当なし

目次

2.7.6 個々の試験のまとめ 2
全臨床試験一覧表 2
2.7.6.1 海外臨床第III相試験（PCYC-1127-CA，評価資料：5.3.5.1.1-1，5.3.5.1.1-2） 4
2.7.6.2 国内臨床第II相試験（54179060WAL2002，評価資料：5.3.5.2.1） 43
2.7.6.3 海外臨床第II相試験（PCYC-1118E，評価資料：5.3.5.2.2） 55

Confidential

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 （第 III 相）	PCYC-1127-CA	5.3.5.1.1-1 5.3.5.1.1-2	ランダム化パート： 主要目的 WM 患者に，イブルチニブをリツキシマブに上乗せして投与したときの有効性を，IRC 判定による PFS で評価する。 副次目的 以下の有効性評価項目を投与群間で比較する。 ・IRC 判定による全奏効率［第 6 回 IWWM 基準（改訂版）に基づく評価で PR 以上］ ・ヘモグロビン値の持続的改善 ・TTnT ・FACIT-Fatigue スコアの改善 ・OS リツキシマブと併用したときのイブルチニブの安全性及び忍容性を，プラセボとリツキシマブを併用したときと比較し評価する。	ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，多施設共同試験	Ibr+R 群：イブルチニブ（カプセル）420 mg を 1 日 1 回経口投与及びリツキシマブ 375 mg/m² を，Week 1～4 及び Week 17～20 の Day 1 に 1 週間に 1 回静脈内投与（計 8 回） Pbo+R 群：プラセボ（カプセル）を 1 日 1 回経口投与及びリツキシマブ 375 mg/m² を，Week 1～4 及び Week 17～20 の Day 1 に 1 週間に 1 回静脈内投与（計 8 回）	ITT 集団：各群 75 例 安全性解析対象集団：各群 75 例	未治療及び再発又は難治性の WM 患者	イブルチニブの投与中止基準（疾患進行又は許容できない毒性の発現など）に該当するまで	完了 完全な報告書
			非盲検サブスタディ： リツキシマブを含む前治療に抵抗性を示した WM 患者でのイブルチニブ単剤療法の有効性及び安全性を評価する。	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	All treated subjects：31 例 安全性解析対象集団：31 例	直近のリツキシマブを含む治療に抵抗性を示した WM 患者	イブルチニブの投与中止基準（疾患進行又は許容できない毒性の発現など）に該当するまで	

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 （第 II 相）	54179060 WAL2002	5.3.5.2.1	主要目的 未治療及び再発又は難治性の日本人 WM 患者での，リツキシマブ併用時の IRC 判定による全奏効率を評価する。 副次目的 IRC 判定による PFS を評価する。 未治療及び再発又は難治性の日本人 WM 患者でのイブルチニブとリツキシマブの併用投与時の薬物動態を評価する。 MYD88 及び CXCR-4 の評価のために採取した検体を用いてイブルチニブの他試験で特定されたバイオマーカーを探索的に検討する。 未治療及び再発又は難治性の日本人 WM 患者でのリツキシマブ併用時のイブルチニブの安全性を評価する。	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 回経口投与及びリツキシマブ 375 mg/m^2 を，Week 1～4 及び Week 17～20 の Day 1 に 1 週間に 1 回静脈内投与（計 8 回）	奏効評価可能集団：16 例 安全性評価対象集団／全投与集団：16 例 薬物動態解析対象集団：15 例	未治療及び再発又は難治性の日本人 WM 患者	イブルチニブの投与中止基準（疾患進行，許容できない毒性など）に該当するまで	継続中 主要解析報告書
安全性 有効性 薬物動態 （第 II 相）	PCYC-1118E	5.3.5.2.2	主要目的 再発又は難治性の症候性 WM 患者を対象に，イブルチニブを投与したときの臨床的奏効率（MR 以上の奏効が認められた被験者の割合），全奏効率（PR 以上の奏効が認められた被験者の割合），VGPR 及び CR を評価する。 副次目的 再発又は難治性の症候性 WM 患者にイブルチニブを投与したときの安全性及び忍容性を評価する。 再発又は難治性の症候性 WM 患者にイブルチニブを投与したときの PFS 及び TTnT を評価する。	非盲検，単群，医師主導，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	All-Treated Population：63 例 有効性解析対象集団：63 例 安全性解析対象集団：63 例	再発又は難治性の症候性 WM 患者	4 週を 1 サイクルとし，疾患進行が認められるまで最大 40 サイクル	完了 完全な報告書

CR = 完全奏功，CXCR-4 = C-X-C ケモカイン受容体 4，FACIT-Fatigue = Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue，Ibr+R = イブルチニブ及びリツキシマブ，IRC = 独立判定委員会，ITT = Intent-to-Treat，IWWM =International Workshop for Waldenstrom's Macroglobulinemia，MR = 最小奏効，MYD88 = myeloid differentiation primary response gene 88，OS = 全生存期間，Pbo+R = プラセボ及びリツキシマブ，PFS = 無増悪生存期間，PR = 部分奏効，TTnT = 次治療開始までの期間，VGRP = 最良部分奏効，WM = 原発性マクログロブリン血症

Confidential

2.7.6.1 海外臨床第 III 相試験（PCYC-1127-CA，評価資料：5.3.5.1.1-1，5.3.5.1.1-2）

2.7.6.1.1 主要解析（データベースロック日：2017 年 10 月 17 日）

2.7.6.1.1.1 概要

(1) 計画

1) 治験の標題

iNNOVATE Study：原発性マクログロブリン血症（WM）患者を対象に，イブルチニブとリツキシマブを併用した場合とプラセボとリツキシマブを併用した場合を比較するランダム化，二重盲検，プラセボ対照，第 III 相試験

2) 治験実施医療機関

米国 10 施設，欧州 30 施設，カナダ 4 施設，オーストラリア 4 施設の計 48 施設

3) 公表文献（引用文献）

ランダム化パート：Dimopoulos MA, Tedeschi A, Trotman J, et al. Phase 3 Trial of Ibrutinib plus Rituximab in Waldenström's Macroglobulinemia. N Engl J Med. 2018;378(25):2399-2410.

サブスタディ：Dimopoulos MA, Trotman J, Tedeschi A, et al. Ibrutinib for patients with rituximab-refractory Waldenström's macroglobulinaemia (iNNOVATE): an open-label substudy of an international, multicentre, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2017;18(2):241-250.

4) 治験実施期間

2014 年 7 月 7 日（最初の被験者の同意取得日）～2017 年 10 月 17 日（主要解析のデータベースロック日）

5) 開発の相

第 III 相

6) 目的

a) ランダム化パート

主要目的

WM 患者に，イブルチニブをリツキシマブに上乗せして投与した時の有効性を，独立判定委員会（IRC）判定による無増悪生存期間（PFS）で評価する。奏効は，第 6 回 International Workshop for Waldenstrom’s Macroglobulinemia（IWWM）の Consensus Response Criteria 改訂版［以下，第 6 回 IWWM 基準（改訂版）］に基づき評価する。

副次目的

有効性

以下の項目を投与群間で比較する。

- IRC 判定による全奏効率［第 6 回 IWWM 基準（改訂版）に基づく評価で部分奏効（PR）以上］
- ヘモグロビン値の持続的改善
- 次治療開始までの期間（TTnT）
- Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue（FACIT-Fatigue）スコアの改善
- 全生存期間（OS）

安全性

リツキシマブと併用したときのイブルチニブの安全性及び忍容性を，プラセボとリツキシマブを併用したときと比較し評価する。

b) サブスタディ

リツキシマブを含む前治療に抵抗性を示した WM 患者でのイブルチニブ単剤療法の有効性及び安全性を評価する。PFS，全奏効率，ヘモグロビン値の持続的改善，TTnT，FACIT-Fatigue，OS 及び他の有効性パラメータ並びに安全性の解析結果を記述的に要約する。ランダム化パートとの比較分析は行わない。

7) 治験方法

本試験は，WM 患者を対象にイブルチニブとリツキシマブを併用投与又はプラセボとリツキシマブを投与したときの PFS を比較するランダム化，二重盲検，プラセボ対照第 III 相試験である（ランダム化パート）。さらに，直近のリツキシマブを含む治療に抵抗性を示した WM 患者を対象に，イブルチニブ単剤投与の安全性及び有効性を検討する非盲検単群試験を実施した（サブスタディ）。

約 150 例をイブルチニブとリツキシマブを併用投与した群（Ibr+R 群）又はプラセボとリツキシマブを投与した群（Pbo+R 群）に 1:1 の比でランダム化することとした。ランダム化の層別因子は，スクリーニング時の International Prognostic Scoring System for Waldenstrom's Macroglobulinemia（IPSSWM）スコア（低リスク，中間リスク，高リスク），過去の全身治療レジメン数（0，1～2，3 以上）及び Eastern Cooperative Oncology Group performance Status（ECOG PS）スコア（0～1，2）とした。非盲検サブスタディには約 30 例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。スクリーニング期では，被験者の適格性を判断した。中央病理診断により，第 2 回 IWWM コンセンサスパネルに基づく基準で WM と診断され，同パネルで推奨されている治療開始基準を満たす症状を 1 つ

以上有する患者を適格とした。さらに，既治療の WM 患者は，直近の治療で再発又は難治性と確認されていることとした。

治療期は，ランダム化パートではランダム化から投与終了時来院まで，サブスタディではイブルチニブ初回投与から投与終了時来院までとした。投与終了時来院は，治験薬の最終投与から 30 日後又は次の抗がん剤の投与開始前までとした。ランダム化パートでは，Ibr+R 群及び Pbo+R 群の全被験者に，リツキシマブ 375 mg/m^2 を Week 1～4 及び Week 17～20 の Day 1 に，週 1 回 4 週連続静脈内投与した（計 8 回）。イブルチニブ又はプラセボは，治験薬投与中止基準（IRC 判定による疾患進行，許容できない毒性，試験終了など）に該当するまで，1 日 1 回経口投与した。サブスタディでは，ランダム化パートと同様の治験薬投与中止基準に該当するまで，イブルチニブ単剤を 1 日 1 回経口投与した。奏効の評価基準は第 6 回 IWWM 基準（改訂版）を用いた。IRC 判定で疾患進行が認められた被験者は全ての治験治療薬（イブルチニブ，プラセボ及びリツキシマブ）の投与を中止し，Pbo+R 群の被験者には，クロスオーバーにより次治療としてイブルチニブを投与可能とした。治験治療薬投与を中止した後，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，疾患進行以外の理由で中止した被験者の疾患評価，及び生存確認の追跡調査を実施した。

IRC を設置し，IRC チャーターに従って奏効を中央判定した。

本試験の期間は，被験者組入れ約 1.5 年，追跡調査期間 3 年の合計 4 年を予定した。

独立データモニタリング委員会（DMC）が，本試験の安全性データを定期的にレビュー，またランダム化パートの有効性の中間解析をレビューし，DMC チャーターに従い治験依頼者に助言することとした。

8) 被験者数（計画時及び解析時）

a) ランダム化パート

計画時

約 150 例をランダム化する計画とした。

解析時

Ibr+R 群及び Pbo+R 群に各 75 例合計 150 例がランダム化され，全例を Intent-to-Treat（ITT）集団として有効性の解析に用いた。また，治験薬を 1 回以上投与した全例を，安全性解析対象集団として安全性の解析に用いた。

b) サブスタディ

計画時

約 30 例を組み入れることとした。

解析時

31 例を組み入れ，全例にイブルチニブを 1 回以上投与した。全例を all treated subjects 及び安全性解析対象集団とし，有効性及び安全性の解析に含めた。

9) 診断及び主な組み入れ基準

a) ランダム化パート

以下の主な基準に該当する未治療又は既治療の 18 歳以上の WM 患者を対象とした。

- 第 2 回 IWWM 基準に従い中央病理診断で WM と診断された患者
- 血清単クローン性免疫グロブリン M（IgM）＞5 g/L の測定可能病変を有する患者
- 第 2 回 IWWM 基準で推奨されている治療開始基準を満たす症状を 1 つ以上有する患者
- 血液学的機能，肝機能，及び腎機能が適切である患者
- プロトロンビン時間／国際標準比が治験実施計画書の規定を満たす患者
- ECOG PS が 2 以下の患者

既治療の患者は，直近の治療レジメンで疾患進行が認められた又は奏効が認められなかった患者とした。

以下の主な基準のいずれかに該当する WM 患者を除外した。

- 12 カ月以内にリツキシマブを含む治療を受けた患者
- 直近のリツキシマブを含む治療に抵抗性を示した患者［最終投与から 12 カ月未満で再発した又は最小奏効（MR）（血清 IgM がベースラインから 25%以上 50%未満減少）以上の奏効が得られなかった患者］
- WM の中枢神経系浸潤が認められた患者

b) サブスタディ

ランダム化パートの組入れ基準を満たし，直近のリツキシマブを含む治療に抵抗性を示した患者（ 最終投与から 12 カ月未満で再発した又は MR 以上の奏効が得られなかった患者）を組み入れた。

10) 被験薬，用量及び投与方法

イブルチニブは，経口投与用の 140 mg の硬ゼラチンカプセルを用いた。ランダム化パートの Ibr+R 群の被験者には，リツキシマブに上乗せしてイブルチニブ 420 mg（140 mg×3 カプセル）を 1 日 1 回投与した。サブスタディの被験者には，イブルチニブ 420 mg を 1 日 1 回投与した。

11) 対照薬，用量及び投与方法

プラセボは，イブルチニブのカプセルと外見が同一の硬ゼラチンカプセルを用いた。ランダム化パートの Pbo+R 群の被験者に，リツキシマブに上乗せしてプラセボ（3 カプセル）を 1 日 1 回投与した。

12) 投与期間

ランダム化パートの被験者には，疾患進行又は許容できない毒性の発現まで，イブルチニブ又はプラセボを 1 日 1 回投与した。リツキシマブは 375 mg/m^2 を Week 1～4 及び Week 17～20 の Day 1 に，それぞれ 1 週間に 1 回 4 週連続で投与した（計 8 回）。サブスタディの被験者には，疾患進行又は許容できない毒性の発現まで，イブルチニブを 1 日 1 回投与した。

13) 評価基準及び評価項目

主要評価項目は IRC 判定による PFS とした。副次評価項目は IRC 判定による全奏効率（PR 以上），TTnT，ヘモグロビン値の持続的改善，FACIT-Fatigue スコアがベースラインから Week 25 までの間に 3 ポイント以上改善した被験者の割合，及び OS とした。安全性評価項目は，治験薬投与後に発現した有害事象，臨床検査値，バイタルサイン及び眼関連の症状とした。

14) 統計手法

ランダム化パートの中間解析は IRC 判定による PFS イベント（疾患進行又は死亡）が 50 イベント観察された時点で，最終解析は PFS イベントが 71 イベント観察された時点で行うことを計画していた。中間解析は IRC 判定による PFS イベントが 56 例認められた時点で実施した。これは計画していた全 PFS イベント数の 79%にあたる。IRC 判定による実際の PFS イベント数を基に alpha spending function を用いた O'Brien Fleming boundary に基づいて，中間解析の両側有意水準を 0.023 とした。中間解析時点で有効性の境界を超えたため，有効性の中間解析結果レビューに基づく DMC の勧告により，中間解析を PFS の主要な解析と位置付けた。

ランダム化に用いた 3 つの層別因子のうち，IPSSWM（低リスク，中間リスク，高リスク）及び過去に受けた全身治療のレジメン数（0，1 以上）を，層別解析に用いた。IRC 判定による PFS は，Kaplan-Meier 法を用いて投与群ごとに推定し，層別 log-rank 検定を用いて比較した。また，層別 Cox 回帰モデルを用いてハザード比（HR）（Ibr+R 群 / Pbo+R 群）及びその 95%信頼区間（CI）を算出した。

主要評価項目で統計学的に有意な差が認められたため，副次評価項目は閉検定手順に基づき両側有意水準 0.05 で以下の順に検定した：1) 全奏効率，2) TTnT，3) ヘモグロビン値の持続的改善が認められた被験者の割合，4) FACIT-Fatigue スコアがベースラインから Week 25 までの間に 3 ポイント以上改善した被験者の割合。OS の解析は中間解析時点では実施せず，最終解析にて実施した。

IRC 判定の全奏効率は，層別因子（IPSSWM 及び過去に受けた全身治療のレジメン数）で調整した Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）のカイ二乗検定を用いて比較した。TTnT は層別化 log-rank 検定を用いて比較した。ヘモグロビン値の持続的改善はカイ二乗検定を用いて比較した。FACIT-Fatigue スコアがベースラインから Week 25 までの間に 3 ポイント以上改善した被験者の割合は，層別因子（IPSSWM 及び過去に受けた全身治療のレジメン数）で調整した CMH のカイ二乗検定を用いて比較した。

サブスタディでは，ランダム化パートとは別に有効性の結果を解析した。イベント発生までの時間の変数は，Kaplan-Meier 法で推定した。全奏効率，ヘモグロビン値の持続的改善が認められた被験者の割合及び臨床的奏効率は，二項分布に基づく正確な方法で 95%CI を算出した。

有害事象，臨床検査値，バイタルサイン及び眼関連の症状などの安全性の結果は，投与群ごとに要約した。

(2) 結果

1) ランダム化パート（Ibr+R 群と Pbo+R 群）

a) 被験者の内訳

データベースロック日（2017 年 10 月 17 日）時点の有効性及び安全性の主要解析結果を示す。各群に 75 例がランダム化され，全例がイブルチニブとリツキシマブ又はプラセボとリツキシマブを投与された。観察期間の中央値（範囲）は 26.5 カ月（0.5+～38.9 カ月）であり，各群での中央値は Ibr+R 群 26.7 カ月，Pbo+R 群 26.0 カ月であった。クロスオーバー後のイブルチニブでの治療期間を除いた治験治療薬（イブルチニブ又はプラセボ／リツキシマブ）の投与期間の中央値は，Ibr+R 群では 25.8 カ月，Pbo+R 群では 15.5 カ月であった。データベースロック日時点で，治療を継続していた被験者は Ibr+R 群で 56 例（74.7%），Pbo+R 群で 26 例（34.7%）であった。リツキシマブ投与期間の中央値はいずれの群でも 4.4 カ月であった。Ibr+R 群では，19 例（25.3%）がイブルチニブ投与を中止し，その主な理由は疾患進行（7 例，9.3%），同意撤回（6 例，8.0%），有害事象（4 例，5.3%）及び治験担当医師の判断（2 例，2.7%）であった。Pbo+R 群では，49 例（65.3%）がプラセボ投与を中止し，その主な理由は疾患進行（33 例，44.0%），同意撤回（7 例，9.3%），治験担当医師の判断（6 例，8.0%）及び有害事象（3 例，4.0%）であった。Pbo+R 群のうち 30 例（40.0%）が，IRC で疾患進行と判定された後にイブルチニブ投与にクロスオーバーした。

中間解析のデータベースロック日時点で，本試験を中止していた被験者は Ibr+R 群で 6 例（8.0%），Pbo+R 群で 11 例（14.7%）であった。

b) 対象集団

年齢の中央値は 69.0 歳（範囲：36～89 歳）であり，65 歳以上の被験者は 61.3%であった。性別は男性の方が多く（66.0%），大半は白人であった（78.7%）。既治療の被験者は 82 例（54.7%）［前治療レジメン数の中央値は 2（範囲：1～6）］，未治療の被験者は 68 例（45.3%）であった。IPSSWM スコアが中間～高リスクの被験者は 118 例（78.7%）であった。MYD88 L265P の変異を有する被験者は 116 例（77.3%），変異のない被験者は 20 例（13.3%），評価不能の被験者は 14 例（9.3%）であった。WM 治療開始の主な理由は，疲労，全身性症状及びヘモグロビン値 100 g/L 以下であった。人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性は，Ibr+R 群及び Pbo+R 群でおおむね同様であったが，女性の割合（40.0%及び 28.0%）及び 75 歳以上の被験者の割合（40.0%及び 26.7%）は Ibr+R 群で高かった。

c) 有効性

Ibr+R 群では，Pbo+R 群と比較して臨床的に意義があり統計学的に有意な PFS の延長が認められた。観察期間の中央値は，本中間解析時点で 26.5 カ月であった。

主要評価項目

- 疾患進行又は死亡のリスクは，Ibr+R 群で Pbo+R 群と比較して有意に低かった（HR：0.202，95%CI：0.107～0.380，p＜0.0001）。
  - IRC 判定による PFS の中央値は，Ibr+R 群では未到達，Pbo+R 群では 20.3 カ月であった。IRC 判定による 30 カ月 PFS 率は，Ibr+R 群では 81.6%，Pbo+R 群では 27.5%であった。
  - 治験担当医師判定による PFS の感度分析の結果（HR：0.218，95%CI：0.118～0.404）から，IRC 判定の結果と一貫した結果が得られ，主要評価項目の頑健性が示された。
  - いずれのサブグループ（年齢，性別，前治療歴，MYD88 L265P 変異の有無）でも，Ibr+R 群で優位な治療効果が認められた。PFS の HR（95%CI）は，未治療及び既治療のサブグループでそれぞれ 0.337（0.120～0.948）及び 0.165（0.075～0.363），MYD88 L256P の変異あり及びなしのサブグループでそれぞれ 0.191（0.091～0.402）及び 0.214（0.043～1.076）であった。

副次評価項目

- IRC 判定による全奏効率は，Ibr+R 群（72.0%）で Pbo+R 群（32.0%）と比較して有意に高く（p＜0.0001），治験担当医師判定による全奏効率も同様であった。
  - IRC 判定による臨床的奏効率（MR 以上）は，Ibr+R 群（92.0%）で Pbo+R 群（46.7%）と比較して有意に高かった（p＜0.0001）。
- TTnT は，Ibr+R 群で Pbo+R 群と比較して有意に長かった（HR：0.096，p＜0.0001）。
- ヘモグロビン値の持続的改善が認められた被験者の割合は，Ibr+R 群（73.3%）で Pbo+R 群（41.3%）と比較して有意に高かった（p＜0.0001）。閉検定手順に従い解析した結果，本項目までは統計学的な有意差が認められた。
- FACIT-Fatigue スコアがベースライン時から Week 25 までに 3 ポイント以上改善した被験者の割合は，Ibr+R 群で 68.0%，Pbo+R 群で 54.7%であった（p＝0.1059）。
- Kaplan-Meier 法で推定した 30 カ月生存率は，Ibr+R 群で 93.7%，Pbo+R 群で 91.9%であった。

d) 安全性

WM 患者に対するイブルチニブとリツキシマブの併用投与の忍容性は，良好であった。イブルチニブとリツキシマブの併用投与の安全性プロファイルは，イブルチニブ及びリツキシマブそれ

ぞれの既知の安全性プロファイルと同様であった。治験治療薬投与期間の中央値は Ibr+R 群で 25.8 カ月，Pbo+R 群で 15.5 カ月であった。

- Ibr+R 群で発現割合が 20%以上であった有害事象は，注入に伴う反応 42.7%（32 例），下痢 28.0%（21 例），関節痛 24.0%（18 例）及び悪心 21.3%（16 例）であった。Pbo+R 群で発現割合が 20%以上であった有害事象は，注入に伴う反応 58.7%（44 例），腫瘍フレア 46.7%（35 例），貧血 29.3%（22 例），疲労 26.7%（20 例），無力症 25.3%（19 例）及び頭痛 22.7%（17 例）であった。
- Grade 3 以上の有害事象の発現割合は，Ibr+R 群では 60.0%（45 例），Pbo+R 群では 61.3%（46 例）であった。Ibr+R 群で発現割合が 5%以上であった事象は，高血圧 13.3%（10 例），心房細動 12.0%（9 例），貧血 10.7%（8 例），好中球減少症及び肺炎各 9.3%（各 7 例）並びに低ナトリウム血症 5.3%（4 例）であった。Pbo+R 群で発現割合が 5%以上であった事象は，貧血 17.3%（13 例），注入に伴う反応 16.0%（12 例）及び血小板減少症 5.3%（4 例）であった。
- 重篤な有害事象の発現割合は，Ibr+R 群では 42.7%（32 例），Pbo+R 群では 33.3%（25 例）であった。Ibr+R 群で発現割合が 5%以上であった事象は，肺炎 8.0%（6 例）及び心房細動 6.7%（5 例）であった。Pbo+R 群で発現割合が 5%以上であった事象は，注入に伴う反応 6.7%（5 例）であった。
- 死亡に至った有害事象は，Ibr+R 群では認められなかった。Pbo+R 群では 3 例（4.0%）に認められ，内訳は，原因不明の死亡，頭蓋内出血及び神経系障害（各 1 例）であった。
- イブルチニブの投与中止に至った有害事象は，Ibr+R 群で 4 例（5.3%）に認められた。内訳は，心房細動が 3 例，間質性肺疾患及び斑状皮疹が各 1 例であり，1 例に心房細動と斑状皮疹の両方が認められた。プラセボの投与中止に至った有害事象は，Pbo+R 群で 3 例（4.0%）に認められた。内訳は，無力症，ブルガダ症候群及び免疫性血小板減少性紫斑病が各 1 例であった。
- 大出血事象に該当する有害事象は，各群 3 例（4.0%）に認められ，Pbo+R 群の 1 例で死亡に至った。
- 心房細動は，Ibr+R 群では 11 例（14.7%），Pbo+R 群では 2 例（2.7%）に認められた。大半は管理可能であったが，Ibr+R 群の 11 例中 3 例は心房細動によりイブルチニブの投与中止に至った。
- 非黒色腫皮膚癌は，各群 4 例（5.3%）に認められた。
- 間質性肺疾患に該当する有害事象は，Ibr+R 群では 3 例（4.0%），Pbo+R 群では 2 例（2.7%）に認められた。
- 注入に伴う反応の発現割合は，Ibr+R 群及び Pbo+R 群でそれぞれ 42.7%（32 例）及び 58.7%（44 例），Grade 3 以上の発現割合はそれぞれ 1.3%（1 例）及び 16.0%（12 例）であり，臨床的に意義のある差が認められた。

・ 腫瘍フレアの発現割合は，Ibr+R 群及び Pbo+R 群でそれぞれ 8.0%（6 例）及び 46.7%（35 例）であった。

2) サブスタディ（イブルチニブ単剤投与）

リツキシマブを含む前治療に抵抗性を示した 31 例を組み入れ，全例にイブルチニブを投与した。観察期間の中央値は 34.4 カ月，イブルチニブ投与期間の中央値は 33.1 カ月であった。イブルチニブの投与を中止した 14 例（45.2%）の中止理由は，疾患進行（10 例，32.3%），有害事象（2 例，6.5%）及び同意撤回（2 例，6.5%）であった。5 例が試験を中止し，中止理由はいずれも死亡であった。

年齢の中央値は 67.0 歳（範囲：47～90 歳）であり，65 歳以上の被験者は 54.8%であった。男性が多く（64.5%），大半が白人（83.9%）であった。WM に対する前治療レジメン数の中央値は 4（範囲：1～7）であった。IPSSWM スコアが中間～高リスクの被験者は 24 例（77.4%）であった。MYD88 L265P の変異を有する被験者は 24 例（77.4%），有しない被験者は 1 例（3.2%），評価不能の被験者は 6 例（19.4%）であった。

IRC 判定による PFS の中央値は未到達（95%CI：27.4～推定不能）であり，30 カ月 PFS 率は 57.5%であった。IRC 判定による全奏効率（PR 以上）は，71.0%（95%CI：52.0～85.8）であり，臨床的奏効率（MR 以上）は，87.1%であった。TTnT の中央値は，未到達であり，30 カ月時点で次治療を受けていない被験者の割合は 82.9%であった。ヘモグロビン値の持続的改善が認められた被験者の割合は，71.0%であった。FACIT-Fatigue スコアがベースライン時から Week 25 までに 3 ポイント以上改善した被験者の割合は，87.1%であった。OS の中央値は未到達であり，30 カ月生存率は 90.3%であった。

発現割合が 20%以上であった有害事象は，下痢（13 例，41.9%），好中球減少症（9 例，29.0%），背部痛（8 例，25.8%），高血圧，内出血発生の増加傾向，悪心，発熱及び血小板減少症（各 7 例，22.6%）であった。死亡に至った有害事象は認められなかった。発現割合が 5%以上の Grade 3 又は 4 の有害事象は，好中球減少症（5 例，16.1%），高血圧（3 例，9.7%），貧血，下痢，疲労及び血小板減少症（各 2 例，6.5%）であった。大出血事象に該当する有害事象又は心房細動は認められなかった。

(3) 結論

未治療又は既治療の WM 患者を対象とした本試験の結果，PFS，全奏効率及びヘモグロビン値の持続的改善で，Ibr+R 群では臨床的に意義のある改善が認められ，Pbo+R 群と比較して統計学的に有意な差が認められた。また，次治療までの期間でも Ibr+R 群で統計学的に有意な延長が認められた。WM 患者に対するイブルチニブ及びリツキシマブの併用投与の忍容性は，良好であった。イブルチニブ及びリツキシマブの併用投与の安全性プロファイルは，イブルチニブ及びリツキシマブそれぞれの既知の安全性プロファイルと同様であった。注入に伴う反応の発現割合は，Pbo+R 群と比較して Ibr+R 群で低く，臨床的に意義のある差が認められた。これらの結果に基づき，イブルチニブ及びリツキシマブの併用投与は WM 患者の標準治療となる可能性があると考えられる。

31 例のリツキシマブ抵抗性の患者を組み入れたサブスタディの安全性及び有効性の結果は，既治療の WM 患者にイブルチニブを単剤投与した際のプロファイルと同様であった。

2.7.6.1.2　最終解析（データベースロック日：2019 年 12 月 18 日）

2.7.6.1.2.1　概要

(1) 計画

1) 公表文献（引用文献）

ランダム化パート：Buske C, Tedeschi A, Trotman J, et al. Ibrutinib Plus Rituximab Versus Placebo Plus Rituximab for Waldenström's Macroglobulinemia: Final Analysis From the Randomized Phase III iNNOVATE Study. J Clin Oncol. 2021 Oct 4;JCO2100838. doi: 10.1200/JCO.21.00838. Online ahead of print.

サブスタディ：Trotman J, Buske C, Tedeschi A, et al. Single-Agent Ibrutinib for Rituximab-Refractory Waldenström Macroglobulinemia: Final Analysis of the Substudy of the Phase III Innovate TM Trial. Clin Cancer Res. 2021 Nov 1;27(21):5793-5800.

2) 治験実施期間

2014 年 7 月 7 日（最初の被験者の同意取得日）～2019 年 12 月 18 日（最終データベースロック日）

3) 統計手法

安全性及び有効性の最終解析では，主要解析時と同じ統計手法を用いた。主要解析時と異なる点として，以下を追加で解析した：1) 次治療を受けた後の期間を含む PFS（PFS2），2) 最初に Pbo+R 群に割付けられたが疾患進行が認められイブルチニブに切り替えた被験者の OS，3) 有害事象の有病率。PFS2 及び最初に Pbo+R 群に割り付けられたが疾患進行が認められイブルチニブに切り替えた被験者の OS は，Kaplan-Meier 法で推定した。安全性の解析では，ランダム化パートの Ibr+R 群とサブスタディのイブルチニブ単剤投与群を併合し，有病率を算出した。曝露量，有害事象，臨床検査値は，イブルチニブでの治療期間別［0～1 年，1～2 年，2～3 年，3～4 年，4～5 年及び全体（0～5 年）］に示した。イブルチニブを 5 年以上投与された被験者は 3 例のみで（5.05 年，5.06 年及び 5.09 年），この 3 例で 5 年を超えた期間に認められた有害事象は，全体（0～5 年）の区分には含めなかった。主要解析時と同様に発現割合に基づく解析も実施した。

(2) 結果

本項では，1) ランダム化パート（Ibr+R 群及び Pbo+R 群）の被験者の内訳及び有効性，2) サブスタディ（イブルチニブ単剤投与）の被験者の内訳及び有効性，並びに 3) Ibr+R 群及びイブルチニブ単剤投与群の併合データの被験者の内訳及び長期安全性の結果を示す。

1) ランダム化パート（Ibr+R 群と Pbo+R 群）の被験者の内訳及び有効性

a) 被験者の内訳

全ての被験者（各群 75 例）がランダム化され，最終解析時点で全ての被験者が試験を中止していた。主な中止理由は，Ibr+R 群では治験依頼者による試験終了（61 例，81.3%），死亡（7 例，9.3%）及び同意撤回（6 例，8.0%），Pbo+R 群では治験依頼者による試験終了（56 例，74.7%），死亡（10 例，13.3%）及び同意撤回（6 例，8.0%）であった。治験依頼者による試験終了により中止した被験者のうち，中止時点でイブルチニブを投与されていた 32 例（Ibr+R 群：25 例，Pbo+R 群：7 例）は，長期投与試験（PCYC-1145-LT 試験）に移行しイブルチニブの投与を継続できることとした（社内資料）。観察期間の中央値（範囲）は 49.7 カ月（0.5+ ～62.9 カ月，+は打ち切り例を示す，以下同様）であり，中間解析時点の 26.5 カ月（0.5+ ～38.9 カ月）から延長していた。

b) 有効性

観察期間は最長 62.9 カ月（中央値：49.7 カ月）であり，長期の PFS 及び持続的全奏効率の結果から，Ibr+R 群での継続治療により持続的な臨床的ベネフィットが示された。未治療及び既治療のいずれの WM 被験者でも治療のベネフィットが認められた。PFS のベネフィット（HR）は主要解析と最終解析で同様であった。全奏効率も主要解析時と同様であり，最終解析時の VGPR 率は増加していた。

<u>主要評価項目</u>

- Pbo+R 群と比較して Ibr+R 群で疾患進行又は死亡のリスクが 75.0%低下した（HR = 0.250, 95%CI：0.148～0.420）。
  - IRC 判定による PFS の中央値は，Ibr+R 群では未到達，Pbo+R 群では 20.3 カ月であった。IRC 判定による 54 カ月 PFS 率は，Ibr+R 群及び Pbo+R 群でそれぞれ 68.0%及び 25.3%であった。PFS のベネフィット（HR）は主要解析時と同様であった。
  - 治験担当医師判定による PFS を用いた感度分析の結果は，主要評価項目の最終解析結果と同様であった（HR = 0.208，95%CI：0.121～0.359）。
  - 事前に規定したサブグループ間で一貫した治療効果が認められた。特に，PFS の HR（95%CI）は，未治療及び既治療の被験者でそれぞれ 0.315（0.142～0.695）及び 0.222（0.114～0.433）であり，いずれも治療効果が認められた。また，MYD88 L256P 変異を有する被験者及び変異のない被験者では，それぞれ 0.235（0.132～0.419）及び 0.290（0.071～1.189）であった。

副次評価項目

- IRC 判定による全奏効率は，Ibr+R 群（76.0%）の方が Pbo+R 群（30.7%）よりも高く，治験担当医師判定による全奏効率も同様であった。Ibr+R 群での IRC 判定による最良総合効果は，CR が 1.3%，VGPR が 29.3%，PR が 45.3%であった。主要解析時と比較して VGPR の被験者が増加（最終解析時 29.3%，主要解析時 22.7%，以下同順）したことで，全奏効率は主要解析時よりも高かった（76.0%，72.0%）。
  - 未治療及び既治療の被験者での全奏効率は，Ibr+R 群ではそれぞれ 76.5%及び 75.6%，Pbo+R 群ではそれぞれ 41.2%及び 22.0%であった。
  - MYD88 L265P 変異を有する被験者及び変異のない被験者での全奏効率は，Ibr+R 群ではそれぞれ 79.3%及び 72.7%，Pbo+R 群ではそれぞれ 32.8%及び 22.2%であった。
- TTnT の HR は 0.102（95%CI：0.049～0.212）であり，主要解析時の結果と同様であった。TTnT の中央値は Ibr+R 群では未到達，Pbo+R 群では 18.1 カ月（95%CI：11.1～33.1 カ月）であった。54 カ月時点で次治療を受けていない被験者は，Ibr+R 群及び Pbo+R 群でそれぞれ 87.4%及び 29.4%であった。
- ヘモグロビン値の持続的改善が認められた被験者の割合は，Ibr+R 群及び Pbo+R 群でそれぞれ 77.3%及び 42.7%，群間比は 1.813（95%CI：1.357～2.421）であり，主要解析時の結果と同様であった。
- FACIT-Fatigue スコアがベースライン時から Week 25 までに 3 ポイント以上改善した被験者の割合は，Ibr+R 群及び Pbo+R 群でそれぞれ 68.0%及び 54.7%であり，主要解析時の結果と同様であった。
- OS の中央値は，Ibr+R 群及び Pbo+R 群のいずれでも未到達であり，Ibr+R 群で良好な傾向が認められた（HR = 0.808，95%CI：0.328～1.990）。54 カ月生存率は，Ibr+R 群及び Pbo+R 群でそれぞれ 86.4%及び 84.2%であった。

2) サブスタディ（イブルチニブ単剤投与）の被験者の内訳及び有効性

a) 被験者の内訳

直前のリツキシマブを含む治療に抵抗性を示した 31 例を組み入れ，全例にイブルチニブを投与した。最終解析時点で，全ての被験者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，治験依頼者による試験終了（14 例，45.2%），疾患進行（13 例，41.9%），有害事象（2 例，6.5%），同意撤回（2 例，6.5%）であった。最終解析時点の主な試験中止理由は，治験依頼者による試験終了（21 例，67.7%）及び死亡（8 例，25.8%）であった。最終解析時点で治験依頼者による試験終了により試験を中止した被験者のうち，中止時点でイブルチニブを投与されていた 8 例は，長期投与試験（PCYC-1145-LT 試験）に移行しイブルチニブ投与を継続できることとした（社内資料）。最終解析時点で，観察期間の中央値（範囲）は，57.9 カ月（8.6+ ～61.1 カ月）で，主要解析時［34.4 カ月（8.6+ ～37.7 カ月）］よりも延長していた。

b) 有効性

観察期間は最長 61.1 カ月（中央値：57.9 カ月）であり，イブルチニブ単剤投与により持続的な奏効が認められた。全奏効率は，PR の被験者の割合が増加したことにより，主要解析時よりも最終解析時で高かった。

主要評価項目

- IRC 判定による PFS の中央値は 38.7 カ月（95%CI：25.0 カ月～推定不能）であり，36 カ月及び 60 カ月 PFS 率は，それぞれ 50.6%（95%CI：31.8～66.7%）及び 39.7%（95%CI：22.3～56.7）であった。

副次評価項目

- IRC 判定による全奏効率は 77.4%（95%CI：58.9～90.4%）であった。最良総合効果は，CR が 0%，VGPR が 29.0%，PR が 48.4%であった。主要解析時と比較して PR の被験者が増加（最終解析時 48.4%，主要解析時 41.9%，以下同順）したことで，全奏効率は主要解析時よりも高かった（77.4%，71.0%）。
  - 治験担当医師判定による全奏効率は 77.4%（95%CI：58.9～90.4%）であった。最良総合効果は CR が 0%，VGPR が 25.8%，PR が 51.6%であった。
- 次治療を受けた被験者の割合は 32.3%であった。TTnT の中央値は未到達であった。60 カ月時点で次治療を受けていない被験者は 64.6%であった。
- ヘモグロビン値の持続的改善が認められた被験者の割合は 71.0%であった。ベースライン時のヘモグロビン値が 110 g/L 以下であった被験者（21 例）のうち，ヘモグロビン値の持続的改善が認められた被験者の割合は 81.0%であり，主要解析時の結果と同様であった。
- ベースライン時から Week 25 までに FACIT-Fatigue スコアが 3 ポイント以上改善した被験者の割合は 87.1%であり，主要解析時の結果と同様であった。
- OS の中央値は未到達であった。60 カ月生存率は，73.4%であった。

3) 安全性の最終解析のための Ibr+R 群及びイブルチニブ単剤投与群の併合データでの被験者の内訳及び長期安全性

a) 被験者の内訳

Ibr+R 群 75 例，イブルチニブ単剤投与群 31 例の合計 106 例を安全性の解析対象とした。最終解析時点で全ての被験者が治験治療薬投与を中止し，33 例（31.1%）が PCYC-1145-LT 試験に移行した。主なイブルチニブ投与中止理由は，治験依頼者による試験終了（61 例，57.5%），疾患進行（20 例，18.9%），同意撤回（12 例，11.3%）及び有害事象（10 例，9.4%）であった。観察期間の中央値（範囲）は，51.7 カ月（4.6～62.9 カ月）であった。

b) 安全性

本試験で WM 患者にイブルチニブとリツキシマブを併用投与又はイブルチニブを単剤投与したときの，治療開始から 5 年間の安全性プロファイル及び忍容性プロファイルは，許容可能であった。

- 期間別の有害事象（Grade は問わない）の有病率は，治療開始から 0～1 年では 97.2%（103/106 例），1～2 年では 95.8%（92/96 例），2～3 年では 90.4%（75/83 例），3～4 年では 90.1%（64/71 例），4～5 年は 75.9%（41/54 例）であった。全体（0～5 年）で発現割合が 25%以上であった有害事象は，下痢 35.8%（38/106 例），注入に伴う反応 30.2%（32/106 例），関節痛及び高血圧各 25.5%（各 27/106 例）であった。
- 期間別の Grade 3 以上の有害事象の有病率は，治療開始から 0～1 年では 56.6%（60/106 例），1～2 年では 32.3%（31/96 例），2～3 年では 36.1%（30/83 例），3～4 年では 39.4%（28/71 例），4～5 年は 22.2%（12/54 例）であった。全体（0～5 年）で発現割合が 10%以上であった Grade 3 以上の有害事象は，好中球減少症 14.2%，（15/106 例），高血圧 13.2%（14/106 例），貧血及び心房細動各 11.3%（各 12/106 例）であった。
- 期間別の重篤な有害事象の有病率は，治療開始から 0～1 年では 36.8%（39/106 例），1～2 年では 16.7%（16/96 例），2～3 年では 16.9%（14/83 例），3～4 年では 18.3%（13/71 例），4～5 年は 9.3%（5/54 例）であった。全体（0～5 年）で発現割合が 5%以上であった重篤な有害事象は，肺炎 8.5%（9/106 例）及び心房細動 7.5%（8/106 例）であった。
- 死亡に至った有害事象は 106 例中 1 例（0.9%：肺炎）に認められた。
- 投与中止に至った有害事象の有病率は，治療開始から 0～1 年では 2.8%（3/106 例），1～2 年では 2.1%（2/96 例），2～3 年では 2.4%（2/83 例），3～4 年では 2.8%（2/71 例），4～5 年は 1.9%（1/54 例）であった。全体（0～5 年）で発現割合が 1%以上であった投与中止に至った有害事象は，心房細動 3.8%（4/106 例）であった。
- 出血事象の発現割合は 50.9%（54/106 例），大出血事象の発現割合は 4.7%（5/106 例）であった。
- 心房細動の発現割合は 13.2%（14/106 例）であり，有病率に経時的な増加傾向はみられなかった。
- 高血圧［標準検索式（SMQ）狭域］の発現割合は 28.3%（30/106 例）であった。期間別の有病率は，治療開始から 0～1 年（16.0%，17/106 例）と 1～2 年（19.8%，19/96 例）との間でわずかに上昇し，その後は一定であった。

(3) 結論

最長 62.9 カ月の観察期間で，長期の PFS 及び全奏効率の持続が認められたことから， Ibr+R 群での治療を継続することによりベネフィットが継続的に得られることが示された。イブルチニブをリツキシマブに上乗せして投与した時のベネフィットは，未治療及び既治療のいずれの WM 被験者でも認められた。PFS（HR）は主要解析時と最終解析時で同程度であった。全奏効率も同

程度であり，VGPR は最終解析時に増加した。最終解析時の OS は，Ibr+R 群で良好な傾向を示した。

イブルチニブ単剤投与では，リツキシマブに抵抗性の WM 患者に対する良好な長期有効性が示された。

WM 患者に対するイブルチニブの単剤投与又はリツキシマブとの併用投与の安全性及び忍容性は良好であった。長期投与による安全性に関する新たな懸念は認められなかった。

長期投与時にも，イブルチニブのベネフィット・リスクプロファイルは良好であることが示された。

2.7.6.1.3　有害事象

本試験開始後から最終解析までに収集した，全ての有害事象及びイブルチニブと関連がある有害事象の発現割合を，ランダム化パートは表 2.7.6.1-1 に，サブスタディは表 2.7.6.1-2 に示す。

表 2.7.6.1-1 全ての有害事象及びイブルチニブと関連がある有害事象（PCYC-1127-CA 試験，ランダム化パート，安全性解析対象集団）

	Ibr+R				Pbo+R			
	All TEAE	Related to at least 1 drug	Related to Ibr	Related to R	All TEAE	Related to at least 1 drug	Related to Pbo	Related to R
Analysis set: Safety	75				75			
Subjects with 1 or more TEAEs	75 (100.0%)	67 (89.3%)	64 (85.3%)	51 (68.0%)	75 (100.0%)	70 (93.3%)	39 (52.0%)	66 (88.0%)
System organ class								
Preferred term								
感染症および寄生虫症	59 (78.7%)	19 (25.3%)	16 (21.3%)	9 (12.0%)	32 (42.7%)	4 (5.3%)	4 (5.3%)	3 (4.0%)
上咽頭炎	12 (16.0%)	2 (2.7%)	2 (2.7%)	0	7 (9.3%)	0	0	0
尿路感染	11 (14.7%)	4 (5.3%)	3 (4.0%)	2 (2.7%)	0	0	0	0
気管支炎	11 (14.7%)	4 (5.3%)	4 (5.3%)	0	5 (6.7%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)
上気道感染	10 (13.3%)	3 (4.0%)	3 (4.0%)	1 (1.3%)	3 (4.0%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)
インフルエンザ	10 (13.3%)	2 (2.7%)	2 (2.7%)	1 (1.3%)	5 (6.7%)	0	0	0
肺炎	9 (12.0%)	6 (8.0%)	5 (6.7%)	3 (4.0%)	4 (5.3%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0
気道感染	8 (10.7%)	2 (2.7%)	2 (2.7%)	0	2 (2.7%)	0	0	0
口腔ヘルペス	6 (8.0%)	0	0	0	0	0	0	0
帯状疱疹	6 (8.0%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0	0	0
蜂巣炎	5 (6.7%)	3 (4.0%)	2 (2.7%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0	0	0
胃腸炎	5 (6.7%)	2 (2.7%)	2 (2.7%)	0	1 (1.3%)	0	0	0
毛包炎	4 (5.3%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)
鼻炎	4 (5.3%)	2 (2.7%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0	0	0
副鼻腔炎	4 (5.3%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0	2 (2.7%)	0	0	0
結膜炎	4 (5.3%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0	3 (4.0%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)
耳感染	3 (4.0%)	0	0	0	0	0	0	0
丹毒	3 (4.0%)	0	0	0	0	0	0	0
カンジダ感染	2 (2.7%)	0	0	0	0	0	0	0
喉頭炎	2 (2.7%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0	0	0	0	0
爪感染	2 (2.7%)	0	0	0	0	0	0	0
口腔カンジダ症	2 (2.7%)	0	0	0	0	0	0	0
爪囲炎	2 (2.7%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0	0	0	0	0
細菌性肺炎	2 (2.7%)	0	0	0	0	0	0	0
下気道感染	2 (2.7%)	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	0
ウイルス性下気道感染	2 (2.7%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0
歯膿瘍	2 (2.7%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)	0	0	0
歯感染	2 (2.7%)	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	0
四肢膿瘍	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0

	Ibr+R				Pbo+R			
	All TEAE	Related to at least 1 drug	Related to Ibr	Related to R	All TEAE	Related to at least 1 drug	Related to Pbo	Related to R
細菌性関節炎	1 (1.3%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0	0	0	0
異型肺炎	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
細菌性気管支炎	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
子宮頚管炎	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
細菌性結膜炎	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
膀胱炎	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
眼感染	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
真菌感染	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚真菌感染	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
ヘリコバクター胃潰瘍	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
咬傷感染	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
眼部単純ヘルペス	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
骨髄炎	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
中耳炎	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
歯周炎	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
百日咳	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
咽頭炎	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
レンサ球菌性咽頭炎	1 (1.3%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0	0	0	0	0
ヘモフィルス性肺炎	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
肺炎球菌性肺炎	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
ウイルス性肺炎	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
肺敗血症	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
化膿性分泌物	1 (1.3%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0	0	0	0	0
ＲＳウイルス感染	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
鼻咽頭炎	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
敗血症	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚感染	1 (1.3%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0	0	0	0	0
ブドウ球菌性菌血症	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
ブドウ球菌感染	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
ブドウ球菌皮膚感染	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
レンサ球菌性菌血症	1 (1.3%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0	0	0	0
皮下組織膿瘍	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
扁桃炎	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
腸球菌性尿路感染	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
尿路性敗血症	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
水痘帯状疱疹ウイルス感染	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0

	Ibr+R				Pbo+R			
	All TEAE	Related to at least 1 drug	Related to Ibr	Related to R	All TEAE	Related to at least 1 drug	Related to Pbo	Related to R
ウイルス感染	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚ウイルス感染	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1 (1.3%)	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	0
術後創感染	1 (1.3%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)	0	0	0
創傷感染	1 (1.3%)	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	0
ウイルス性上気道感染	1 (1.3%)	0	0	0	2 (2.7%)	0	0	0
肛門直腸感染	0	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	0
腸球菌性敗血症	0	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	0
ウイルス性胃腸炎	0	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	0
敗血症性ショック	0	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	0
軟部組織感染	0	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	0
ブドウ球菌性敗血症	0	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	0
白癬感染	0	0	0	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	48 (64.0%)	22 (29.3%)	21 (28.0%)	12 (16.0%)	47 (62.7%)	14 (18.7%)	11 (14.7%)	10 (13.3%)
末梢性浮腫	17 (22.7%)	6 (8.0%)	6 (8.0%)	2 (2.7%)	9 (12.0%)	2 (2.7%)	1 (1.3%)	2 (2.7%)
発熱	13 (17.3%)	3 (4.0%)	3 (4.0%)	1 (1.3%)	12 (16.0%)	5 (6.7%)	2 (2.7%)	5 (6.7%)
疲労	13 (17.3%)	9 (12.0%)	9 (12.0%)	3 (4.0%)	18 (24.0%)	6 (8.0%)	6 (8.0%)	2 (2.7%)
無力症	12 (16.0%)	5 (6.7%)	5 (6.7%)	4 (5.3%)	19 (25.3%)	3 (4.0%)	3 (4.0%)	2 (2.7%)
胸痛	4 (5.3%)	2 (2.7%)	2 (2.7%)	1 (1.3%)	0	0	0	0
インフルエンザ様疾患	4 (5.3%)	0	0	0	4 (5.3%)	0	0	0
腫脹	3 (4.0%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0	0	0	0	0
胸部不快感	3 (4.0%)	0	0	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)
疼痛	3 (4.0%)	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0
カテーテル留置部位疼痛	2 (2.7%)	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	0
悪寒	2 (2.7%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0
末梢腫脹	2 (2.7%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0	2 (2.7%)	0	0	0
倦怠感	2 (2.7%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0	3 (4.0%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)
泣き	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
全身性浮腫	1 (1.3%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0	0	0	0	0
注入部位反応	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)	0	0	0	0
腫瘤	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
非心臓性胸痛	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
血管穿刺部位出血	1 (1.3%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0	0	0	0	0
顔面浮腫	1 (1.3%)	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	0
歩行障害	1 (1.3%)	0	0	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0
全身健康状態悪化	1 (1.3%)	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	0

	Ibr+R				Pbo+R			
	All TEAE	Related to at least 1 drug	Related to Ibr	Related to R	All TEAE	Related to at least 1 drug	Related to Pbo	Related to R
浮腫	1 (1.3%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)	0	0	0
死亡	0	0	0	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)
傷害、中毒および処置合併症	47 (62.7%)	34 (45.3%)	6 (8.0%)	32 (42.7%)	51 (68.0%)	44 (58.7%)	5 (6.7%)	44 (58.7%)
注入に伴う反応	32 (42.7%)	32 (42.7%)	1 (1.3%)	32 (42.7%)	44 (58.7%)	44 (58.7%)	4 (5.3%)	44 (58.7%)
転倒	8 (10.7%)	0	0	0	3 (4.0%)	0	0	0
挫傷	7 (9.3%)	4 (5.3%)	4 (5.3%)	0	1 (1.3%)	0	0	0
外傷性血腫	5 (6.7%)	0	0	0	0	0	0	0
靭帯捻挫	2 (2.7%)	0	0	0	0	0	0	0
筋断裂	2 (2.7%)	0	0	0	0	0	0	0
歯牙破折	2 (2.7%)	0	0	0	0	0	0	0
創傷	2 (2.7%)	0	0	0	0	0	0	0
手首関節骨折	2 (2.7%)	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	0
処置後出血	2 (2.7%)	0	0	0	2 (2.7%)	0	0	0
動物咬傷	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
足関節部骨折	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
軟骨損傷	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
凍瘡	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
頭蓋脳損傷	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
顔面骨骨折	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
大腿骨骨折	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
眼内異物	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
四肢圧挫損傷	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
下肢骨折	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
鼻部損傷	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
骨盤骨折	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
外傷後頚部症候群	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
交通事故	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
脊椎骨折	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
硬膜下血腫	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
熱傷	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
胸椎骨折	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
外傷性潰瘍	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
上腕骨骨折	1 (1.3%)	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	0
四肢損傷	1 (1.3%)	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	0
処置後血腫	1 (1.3%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)
上肢骨折	1 (1.3%)	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	0

	Ibr+R				Pbo+R			
	All TEAE	Related to at least 1 drug	Related to Ibr	Related to R	All TEAE	Related to at least 1 drug	Related to Pbo	Related to R
皮膚裂傷	1 (1.3%)	0	0	0	2 (2.7%)	0	0	0
足骨折	0	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	0
処置後浮腫	0	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	0
処置による疼痛	0	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	0
肋骨骨折	0	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	0
脊椎圧迫骨折	0	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	0
腱損傷	0	0	0	0	2 (2.7%)	0	0	0
胃腸障害	46 (61.3%)	30 (40.0%)	29 (38.7%)	12 (16.0%)	33 (44.0%)	15 (20.0%)	15 (20.0%)	2 (2.7%)
下痢	23 (30.7%)	14 (18.7%)	13 (17.3%)	5 (6.7%)	11 (14.7%)	7 (9.3%)	7 (9.3%)	2 (2.7%)
悪心	17 (22.7%)	8 (10.7%)	7 (9.3%)	6 (8.0%)	9 (12.0%)	5 (6.7%)	4 (5.3%)	1 (1.3%)
消化不良	13 (17.3%)	6 (8.0%)	6 (8.0%)	0	1 (1.3%)	0	0	0
便秘	10 (13.3%)	8 (10.7%)	8 (10.7%)	1 (1.3%)	9 (12.0%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0
胃食道逆流性疾患	7 (9.3%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)	0	0	0
嘔吐	5 (6.7%)	3 (4.0%)	3 (4.0%)	1 (1.3%)	8 (10.7%)	2 (2.7%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)
口内乾燥	4 (5.3%)	4 (5.3%)	4 (5.3%)	2 (2.7%)	0	0	0	0
胃炎	4 (5.3%)	0	0	0	0	0	0	0
口内炎	4 (5.3%)	4 (5.3%)	4 (5.3%)	2 (2.7%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0
上腹部痛	4 (5.3%)	2 (2.7%)	2 (2.7%)	0	2 (2.7%)	0	0	0
腹痛	4 (5.3%)	2 (2.7%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	3 (4.0%)	0	0	0
嚥下障害	3 (4.0%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0	0	0	0	0
下腹部痛	3 (4.0%)	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	0
アフタ性潰瘍	2 (2.7%)	2 (2.7%)	2 (2.7%)	1 (1.3%)	0	0	0	0
鼓腸	2 (2.7%)	0	0	0	0	0	0	0
歯肉出血	2 (2.7%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0	0	0	0	0
口腔内出血	2 (2.7%)	2 (2.7%)	2 (2.7%)	0	0	0	0	0
口腔内潰瘍形成	2 (2.7%)	2 (2.7%)	2 (2.7%)	0	0	0	0	0
歯痛	2 (2.7%)	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	0
腹部不快感	1 (1.3%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0	0	0	0	0
腹部圧痛	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
裂肛	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
肛門括約筋無緊張症	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
腹水	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
横隔膜ヘルニア	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
十二指腸潰瘍	1 (1.3%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0	0	0	0	0
腸炎	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
びらん性食道炎	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0

	Ibr+R				Pbo+R			
	All TEAE	Related to at least 1 drug	Related to Ibr	Related to R	All TEAE	Related to at least 1 drug	Related to Pbo	Related to R
変色便	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
歯肉痛	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
血便排泄	1 (1.3%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0	0	0	0	0
歯の知覚過敏	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
鼠径ヘルニア	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
メレナ	1 (1.3%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0	0	0	0	0
嚥下痛	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
食道痛	1 (1.3%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0	0	0	0	0
食道炎	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
口腔障害	1 (1.3%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0	0	0	0	0
膵石症	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
歯周病	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
流涎過多	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
変色歯	1 (1.3%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0	0	0	0	0
臍ヘルニア	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
齲歯	1 (1.3%)	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	0
憩室	1 (1.3%)	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	0
食中毒	1 (1.3%)	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	0
直腸出血	1 (1.3%)	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	0
腹部膨満	1 (1.3%)	0	0	0	2 (2.7%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0
痔核	1 (1.3%)	0	0	0	3 (4.0%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0
胃腸出血	0	0	0	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0
消化器痛	0	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	0
口の感覚鈍麻	0	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	0
腸管ポリープ	0	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	0
耳下腺腫大	0	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	0
唾液腺痛	0	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	45 (60.0%)	25 (33.3%)	23 (30.7%)	5 (6.7%)	15 (20.0%)	5 (6.7%)	4 (5.3%)	3 (4.0%)
斑状出血	9 (12.0%)	5 (6.7%)	5 (6.7%)	0	0	0	0	0
点状出血	7 (9.3%)	5 (6.7%)	5 (6.7%)	0	0	0	0	0
紅斑性皮疹	7 (9.3%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0	2 (2.7%)	2 (2.7%)	2 (2.7%)	2 (2.7%)
そう痒症	6 (8.0%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	4 (5.3%)	0	0	0
斑状丘疹状皮疹	5 (6.7%)	2 (2.7%)	2 (2.7%)	0	3 (4.0%)	2 (2.7%)	2 (2.7%)	0
皮膚病変	4 (5.3%)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚乾燥	3 (4.0%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0	0	0	0	0
多汗症	3 (4.0%)	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)	0	0	0	0

Confidential

	Ibr+R				Pbo+R			
	All TEAE	Related to at least 1 drug	Related to Ibr	Related to R	All TEAE	Related to at least 1 drug	Related to Pbo	Related to R
発疹	3 (4.0%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0	0	0	0	0
そう痒性皮疹	3 (4.0%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0
ざ瘡様皮膚炎	2 (2.7%)	2 (2.7%)	2 (2.7%)	0	0	0	0	0
湿疹	2 (2.7%)	2 (2.7%)	2 (2.7%)	0	0	0	0	0
爪破損	2 (2.7%)	2 (2.7%)	2 (2.7%)	0	0	0	0	0
痒疹	2 (2.7%)	2 (2.7%)	2 (2.7%)	0	0	0	0	0
紫斑	2 (2.7%)	2 (2.7%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0	0	0	0
皮膚亀裂	2 (2.7%)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚潰瘍	2 (2.7%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0	0	0	0	0
寝汗	2 (2.7%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	2 (2.7%)	0	0	0
紅斑	2 (2.7%)	0	0	0	3 (4.0%)	0	0	0
ざ瘡	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
脱毛症	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
水疱	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
血性水疱	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚嚢腫	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
アレルギー性皮膚炎	1 (1.3%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0	0	0	0	0
剥脱性皮膚炎	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
全身性剥脱性皮膚炎	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
過角化	1 (1.3%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0	0	0	0	0
扁平苔癬	1 (1.3%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0	0	0	0	0
脂肪肥大症	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
爪床の炎症	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
ポードレンジ	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
陰茎潰瘍形成	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
毛孔性皮疹	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
酒さ	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
脂漏性皮膚炎	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚障害	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚出血	1 (1.3%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0	0	0	0	0
皮膚色素過剰	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚腫瘤	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
うっ滞性皮膚炎	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
臍紅斑	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
乾皮症	1 (1.3%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0	0	0	0	0
斑状皮疹	1 (1.3%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0	0	0

	Ibr+R				Pbo+R			
	All TEAE	Related to at least 1 drug	Related to Ibr	Related to R	All TEAE	Related to at least 1 drug	Related to Pbo	Related to R
光線角化症	1 (1.3%)	0	0	0	2 (2.7%)	0	0	0
爪ジストロフィー	0	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	0
皮膚感作	0	0	0	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)
筋骨格系および結合組織障害	45 (60.0%)	14 (18.7%)	14 (18.7%)	1 (1.3%)	30 (40.0%)	9 (12.0%)	7 (9.3%)	6 (8.0%)
関節痛	20 (26.7%)	6 (8.0%)	6 (8.0%)	1 (1.3%)	9 (12.0%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)
筋痙縮	16 (21.3%)	11 (14.7%)	11 (14.7%)	0	9 (12.0%)	5 (6.7%)	4 (5.3%)	2 (2.7%)
背部痛	13 (17.3%)	0	0	0	7 (9.3%)	0	0	0
四肢痛	10 (13.3%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0	6 (8.0%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)
筋肉痛	5 (6.7%)	2 (2.7%)	2 (2.7%)	0	3 (4.0%)	2 (2.7%)	2 (2.7%)	1 (1.3%)
変形性関節症	4 (5.3%)	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	0
滑液包炎	3 (4.0%)	2 (2.7%)	2 (2.7%)	0	0	0	0	0
筋骨格痛	3 (4.0%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)	0	0	0
頚部痛	3 (4.0%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)
骨痛	3 (4.0%)	0	0	0	2 (2.7%)	0	0	0
腱炎	3 (4.0%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0	2 (2.7%)	0	0	0
関節炎	2 (2.7%)	0	0	0	0	0	0	0
運動性低下	2 (2.7%)	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格系胸痛	2 (2.7%)	0	0	0	0	0	0	0
筋力低下	2 (2.7%)	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	0
足変形	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
出血性関節症	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
椎間板突出	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
関節腫脹	1 (1.3%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0	0	0	0	0
四肢腫瘤	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
筋拘縮	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格不快感	1 (1.3%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0	0	0	0	0
乾癬性関節症	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
側弯症	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
軟部組織壊死	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
滑液嚢腫	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
顎関節症候群	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
斜頚	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
弾発指	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
側腹部痛	1 (1.3%)	0	0	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)
骨粗鬆症	1 (1.3%)	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	0
骨折痛	0	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	0

	Ibr+R				Pbo+R			
	All TEAE	Related to at least 1 drug	Related to Ibr	Related to R	All TEAE	Related to at least 1 drug	Related to Pbo	Related to R
骨壊死	0	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	0
骨粗鬆症性骨折	0	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	0
血液およびリンパ系障害	39 (52.0%)	22 (29.3%)	22 (29.3%)	9 (12.0%)	32 (42.7%)	13 (17.3%)	10 (13.3%)	7 (9.3%)
貧血	18 (24.0%)	9 (12.0%)	9 (12.0%)	3 (4.0%)	21 (28.0%)	4 (5.3%)	3 (4.0%)	2 (2.7%)
好中球減少症	12 (16.0%)	10 (13.3%)	10 (13.3%)	3 (4.0%)	7 (9.3%)	4 (5.3%)	3 (4.0%)	3 (4.0%)
内出血発生の増加傾向	9 (12.0%)	5 (6.7%)	5 (6.7%)	0	2 (2.7%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0
血小板減少症	5 (6.7%)	4 (5.3%)	4 (5.3%)	2 (2.7%)	8 (10.7%)	4 (5.3%)	3 (4.0%)	1 (1.3%)
特発性血腫	3 (4.0%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0	0	0	0
発熱性好中球減少症	2 (2.7%)	2 (2.7%)	2 (2.7%)	0	0	0	0	0
白血球減少症	2 (2.7%)	2 (2.7%)	2 (2.7%)	0	2 (2.7%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0
リンパ節症	2 (2.7%)	0	0	0	2 (2.7%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)
凝血異常	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
白血球増加症	1 (1.3%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0	0	0	0	0
小赤血球症	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
血小板増加症	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
溶血性貧血	0	0	0	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0
免疫性血小板減少性紫斑病	0	0	0	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0
鉄欠乏性貧血	0	0	0	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0
神経系障害	37 (49.3%)	15 (20.0%)	15 (20.0%)	4 (5.3%)	30 (40.0%)	9 (12.0%)	7 (9.3%)	7 (9.3%)
頭痛	13 (17.3%)	3 (4.0%)	3 (4.0%)	1 (1.3%)	17 (22.7%)	2 (2.7%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)
浮動性めまい	10 (13.3%)	3 (4.0%)	3 (4.0%)	1 (1.3%)	6 (8.0%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0
坐骨神経痛	6 (8.0%)	0	0	0	0	0	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	5 (6.7%)	0	0	0	4 (5.3%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0
錯感覚	4 (5.3%)	3 (4.0%)	3 (4.0%)	1 (1.3%)	4 (5.3%)	0	0	0
味覚不全	3 (4.0%)	2 (2.7%)	2 (2.7%)	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)
記憶障害	2 (2.7%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)
末梢性ニューロパチー	2 (2.7%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)
平衡障害	2 (2.7%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	2 (2.7%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0
失神	2 (2.7%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0	2 (2.7%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)
手根管症候群	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
複合性局所疼痛症候群	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
認知症	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
白質脳症	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
腰髄神経根障害	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
筋痙直	1 (1.3%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0	0	0	0	0
神経圧迫	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0

	Ibr+R				Pbo+R			
	All TEAE	Related to at least 1 drug	Related to Ibr	Related to R	All TEAE	Related to at least 1 drug	Related to Pbo	Related to R
パーキンソン病	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
ヘルペス後神経痛	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
進行性核上性麻痺	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
神経根障害	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
味覚障害	1 (1.3%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0	0	0	0
一過性脳虚血発作	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
振戦	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
嗜眠	1 (1.3%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0	0	0
失神寸前の状態	1 (1.3%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)	0	0	0
傾眠	1 (1.3%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0	0	0
注意力障害	1 (1.3%)	0	0	0	2 (2.7%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)
体位性めまい	1 (1.3%)	0	0	0	2 (2.7%)	0	0	0
視野欠損	1 (1.3%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0	2 (2.7%)	2 (2.7%)	2 (2.7%)	2 (2.7%)
感覚鈍麻	1 (1.3%)	0	0	0	3 (4.0%)	0	0	0
頭蓋内出血	0	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	0
知覚過敏	0	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	34 (45.3%)	19 (25.3%)	18 (24.0%)	7 (9.3%)	34 (45.3%)	10 (13.3%)	2 (2.7%)	8 (10.7%)
咳嗽	16 (21.3%)	5 (6.7%)	5 (6.7%)	2 (2.7%)	8 (10.7%)	0	0	0
鼻出血	8 (10.7%)	8 (10.7%)	7 (9.3%)	3 (4.0%)	8 (10.7%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0
呼吸困難	8 (10.7%)	3 (4.0%)	3 (4.0%)	1 (1.3%)	10 (13.3%)	5 (6.7%)	1 (1.3%)	4 (5.3%)
鼻漏	5 (6.7%)	0	0	0	5 (6.7%)	2 (2.7%)	0	2 (2.7%)
口腔咽頭痛	4 (5.3%)	2 (2.7%)	2 (2.7%)	1 (1.3%)	2 (2.7%)	0	0	0
肺障害	3 (4.0%)	2 (2.7%)	2 (2.7%)	0	0	0	0	0
湿性咳嗽	3 (4.0%)	0	0	0	4 (5.3%)	0	0	0
間質性肺疾患	2 (2.7%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0	0	0	0	0
肺水腫	2 (2.7%)	0	0	0	0	0	0	0
労作性呼吸困難	2 (2.7%)	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	0
副鼻腔うっ血	2 (2.7%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)	0	0	0
咽喉刺激感	2 (2.7%)	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	0
上気道咳症候群	2 (2.7%)	2 (2.7%)	2 (2.7%)	0	1 (1.3%)	0	0	0
喘息	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
気管支軟化症	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
気管支肺症	1 (1.3%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0	0	0	0	0
カタル	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
慢性閉塞性肺疾患	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
鼻潰瘍	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)	0	0	0	0

	Ibr+R				Pbo+R			
	All TEAE	Related to at least 1 drug	Related to Ibr	Related to R	All TEAE	Related to at least 1 drug	Related to Pbo	Related to R
夜間呼吸困難	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
口腔咽頭不快感	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
肺腫瘤	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
睡眠時無呼吸症候群	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
喀血	1 (1.3%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)
鼻閉	1 (1.3%)	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	0
発声障害	1 (1.3%)	0	0	0	2 (2.7%)	0	0	0
肺臓炎	1 (1.3%)	0	0	0	2 (2.7%)	0	0	0
アレルギー性咽頭炎	0	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	0
しゃっくり	0	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	0
低酸素症	0	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	0
呼吸時疼痛	0	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	0
胸膜炎	0	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	0
副鼻腔痛	0	0	0	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)
あくび	0	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	0
胸水	0	0	0	0	4 (5.3%)	0	0	0
眼障害	33 (44.0%)	18 (24.0%)	18 (24.0%)	1 (1.3%)	19 (25.3%)	8 (10.7%)	8 (10.7%)	2 (2.7%)
流涙増加	9 (12.0%)	3 (4.0%)	3 (4.0%)	0	3 (4.0%)	3 (4.0%)	3 (4.0%)	1 (1.3%)
視力低下	9 (12.0%)	5 (6.7%)	5 (6.7%)	0	3 (4.0%)	0	0	0
白内障	7 (9.3%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)	0	0	0
霧視	7 (9.3%)	3 (4.0%)	3 (4.0%)	0	2 (2.7%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0
眼刺激	6 (8.0%)	3 (4.0%)	3 (4.0%)	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0
羞明	6 (8.0%)	3 (4.0%)	3 (4.0%)	0	2 (2.7%)	0	0	0
ドライアイ	5 (6.7%)	3 (4.0%)	3 (4.0%)	1 (1.3%)	5 (6.7%)	2 (2.7%)	2 (2.7%)	0
硝子体浮遊物	4 (5.3%)	2 (2.7%)	2 (2.7%)	0	2 (2.7%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0
眼瞼炎	3 (4.0%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0	0	0	0	0
眼そう痒症	3 (4.0%)	2 (2.7%)	2 (2.7%)	0	0	0	0	0
結膜出血	3 (4.0%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)	0	0	0
眼充血	3 (4.0%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0	2 (2.7%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0
複視	2 (2.7%)	2 (2.7%)	2 (2.7%)	0	0	0	0	0
眼脂	2 (2.7%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0	0	0	0	0
眼痛	2 (2.7%)	2 (2.7%)	2 (2.7%)	0	1 (1.3%)	0	0	0
光視症	2 (2.7%)	0	0	0	2 (2.7%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)
加齢黄斑変性	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
角膜混濁	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
眼瞼外反	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0

	Ibr+R				Pbo+R			
	All TEAE	Related to at least 1 drug	Related to Ibr	Related to R	All TEAE	Related to at least 1 drug	Related to Pbo	Related to R
眼瞼内反	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
眼瞼紅斑	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
緑内障	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
黄斑変性	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
高眼圧症	1 (1.3%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0	0	0	0	0
眼窩周囲腫脹	1 (1.3%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0	0	0	0	0
網膜動脈狭窄	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
網膜剥離	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
潰瘍性角膜炎	1 (1.3%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0	0	0	0	0
眼瞼浮腫	0	0	0	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0
網膜静脈閉塞	0	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	0
粘度亢進網膜症	0	0	0	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)
視力障害	0	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	0
硝子体出血	0	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	0
代謝および栄養障害	31 (41.3%)	7 (9.3%)	7 (9.3%)	3 (4.0%)	18 (24.0%)	4 (5.3%)	4 (5.3%)	2 (2.7%)
低カリウム血症	9 (12.0%)	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	0
低ナトリウム血症	5 (6.7%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0	2 (2.7%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)
鉄欠乏	4 (5.3%)	0	0	0	0	0	0	0
痛風	4 (5.3%)	2 (2.7%)	2 (2.7%)	2 (2.7%)	1 (1.3%)	0	0	0
高尿酸血症	4 (5.3%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	4 (5.3%)	0	0	0
高血糖	3 (4.0%)	2 (2.7%)	2 (2.7%)	0	0	0	0	0
低マグネシウム血症	3 (4.0%)	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	0
低リン酸血症	3 (4.0%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)	0	0	0
食欲減退	3 (4.0%)	0	0	0	7 (9.3%)	3 (4.0%)	3 (4.0%)	1 (1.3%)
低血糖	2 (2.7%)	0	0	0	0	0	0	0
脱水	2 (2.7%)	0	0	0	4 (5.3%)	2 (2.7%)	2 (2.7%)	1 (1.3%)
高リパーゼ血症	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
高ナトリウム血症	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
低鉄血症	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
乳酸アシドーシス	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
ビタミンK欠乏	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
高カリウム血症	1 (1.3%)	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	0
糖尿病	0	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	0
水分過負荷	0	0	0	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)
高マグネシウム血症	0	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	0
低アルブミン血症	0	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	0

Confidential

	Ibr+R				Pbo+R			
	All TEAE	Related to at least 1 drug	Related to Ibr	Related to R	All TEAE	Related to at least 1 drug	Related to Pbo	Related to R
低カルシウム血症	0	0	0	0	2 (2.7%)	0	0	0
心臓障害	27 (36.0%)	18 (24.0%)	18 (24.0%)	4 (5.3%)	12 (16.0%)	4 (5.3%)	3 (4.0%)	2 (2.7%)
心房細動	14 (18.7%)	12 (16.0%)	12 (16.0%)	3 (4.0%)	2 (2.7%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)
動悸	4 (5.3%)	2 (2.7%)	2 (2.7%)	0	0	0	0	0
心不全	2 (2.7%)	0	0	0	0	0	0	0
心筋虚血	2 (2.7%)	0	0	0	0	0	0	0
不安定狭心症	1 (1.3%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0	0	0	0	0
心房頻脈	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
徐脈	1 (1.3%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0	0	0	0	0
心粗動	1 (1.3%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0	0	0	0	0
心タンポナーデ	1 (1.3%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0	0	0	0	0
左室不全	1 (1.3%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0	0	0	0	0
左室肥大	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
プリンツメタル狭心症	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)	0	0	0	0
洞性徐脈	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
上室性期外収縮	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
発作性頻脈	1 (1.3%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0	0	0	0	0
心室性期外収縮	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
心膜炎	1 (1.3%)	0	0	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0
狭心症	1 (1.3%)	0	0	0	2 (2.7%)	0	0	0
不整脈	0	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	0
ブルガダ症候群	0	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	0
冠動脈疾患	0	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	0
期外収縮	0	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	0
心筋梗塞	0	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	0
洞性頻脈	0	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	0
頻脈	0	0	0	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)
心室性不整脈	0	0	0	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0
心室性頻脈	0	0	0	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)
血管障害	25 (33.3%)	11 (14.7%)	10 (13.3%)	2 (2.7%)	12 (16.0%)	5 (6.7%)	3 (4.0%)	3 (4.0%)
高血圧	19 (25.3%)	10 (13.3%)	10 (13.3%)	1 (1.3%)	4 (5.3%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0
リンパ浮腫	2 (2.7%)	0	0	0	0	0	0	0
クリオグロブリン血症	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
潮紅	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
血腫	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
頚静脈血栓症	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0

	Ibr+R				Pbo+R			
	All TEAE	Related to at least 1 drug	Related to Ibr	Related to R	All TEAE	Related to at least 1 drug	Related to Pbo	Related to R
起立性低血圧	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
大動脈狭窄	1 (1.3%)	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	0
末梢冷感	1 (1.3%)	0	0	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)
低血圧	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)	4 (5.3%)	2 (2.7%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)
循環虚脱	0	0	0	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)
表在性血栓性静脈炎	0	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	0
臨床検査	21 (28.0%)	9 (12.0%)	8 (10.7%)	3 (4.0%)	9 (12.0%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)
血中クレアチニン増加	5 (6.7%)	0	0	0	0	0	0	0
血中尿酸増加	4 (5.3%)	0	0	0	0	0	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (4.0%)	2 (2.7%)	2 (2.7%)	0	1 (1.3%)	0	0	0
血圧上昇	2 (2.7%)	2 (2.7%)	2 (2.7%)	0	0	0	0	0
Ｃ－反応性蛋白増加	2 (2.7%)	0	0	0	0	0	0	0
心雑音	2 (2.7%)	0	0	0	0	0	0	0
白血球数減少	2 (2.7%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0	0	0	0
好中球数減少	2 (2.7%)	2 (2.7%)	2 (2.7%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)
Ｂリンパ球数	1 (1.3%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0	0	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
ボルデテラ検査	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
サイトメガロウイルス検査陽性	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
心電図異常Ｔ波	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)	0	0	0	0
心拍数増加	1 (1.3%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0	0	0	0	0
リンパ節触知	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
リンパ球数減少	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
トランスアミナーゼ上昇	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
体重増加	1 (1.3%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0	0	0	0	0
血中ビリルビン増加	1 (1.3%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)	0	0	0
体重減少	1 (1.3%)	0	0	0	3 (4.0%)	0	0	0
血中葉酸減少	0	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	0
血中鉄減少	0	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	0
肝機能検査異常	0	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	0
マイコバクテリウム検査陽性	0	0	0	0	1 (1.3%)	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）	18 (24.0%)	7 (9.3%)	2 (2.7%)	5 (6.7%)	38 (50.7%)	29 (38.7%)	2 (2.7%)	29 (38.7%)
腫瘍フレア	6 (8.0%)	5 (6.7%)	0	5 (6.7%)	35 (46.7%)	29 (38.7%)	2 (2.7%)	29 (38.7%)
基底細胞癌	4 (5.3%)	2 (2.7%)	2 (2.7%)	0	4 (5.3%)	0	0	0

	Ibr+R				Pbo+R			
	All TEAE	Related to at least 1 drug	Related to Ibr	Related to R	All TEAE	Related to at least 1 drug	Related to Pbo	Related to R
前立腺癌	2 (2.7%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0	0	0	0	0
異型線維黄色腫	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
遠隔転移を伴う乳癌	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
ケラトアカントーマ	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
悪性黒色腫	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
メラノサイト性母斑	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
神経線維腫	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
小細胞肺癌	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
乳癌	1 (1.3%)	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	0
大腸腺腫	1 (1.3%)	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	0
扁平上皮癌	1 (1.3%)	0	0	0	3 (4.0%)	0	0	0
膵臓の良性新生物	0	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	0
ビング・ニール症候群	0	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	0
乳腺浸潤性小葉癌	0	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	0
脂漏性角化症	0	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	0
精神障害	15 (20.0%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	5 (6.7%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)
不眠症	12 (16.0%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	3 (4.0%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)
不安	3 (4.0%)	0	0	0	0	0	0	0
うつ病	2 (2.7%)	0	0	0	0	0	0	0
リビドー消失	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
激越	1 (1.3%)	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	0
抑うつ気分	0	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	0
ストレス	0	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	0
腎および尿路障害	14 (18.7%)	2 (2.7%)	2 (2.7%)	0	4 (5.3%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0
排尿困難	3 (4.0%)	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	0
血尿	3 (4.0%)	0	0	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0
急性腎障害	2 (2.7%)	0	0	0	0	0	0	0
腎嚢胞	2 (2.7%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0	0	0	0	0
尿閉	2 (2.7%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0	0	0	0	0
着色尿	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
水腎症	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
排尿異常	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
尿管結石症	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
排尿躊躇	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
尿失禁	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
頻尿	1 (1.3%)	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	0

	Ibr+R				Pbo+R			
	All TEAE	Related to at least 1 drug	Related to Ibr	Related to R	All TEAE	Related to at least 1 drug	Related to Pbo	Related to R
膀胱障害	0	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	0
尿意切迫	0	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	0
蛋白尿	0	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	0
尿道出血	0	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	0
尿路痛	0	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	0
耳および迷路障害	7 (9.3%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	5 (6.7%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0
聴力低下	2 (2.7%)	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	0
回転性めまい	2 (2.7%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	2 (2.7%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0
難聴	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
耳閉	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
耳出血	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
耳垢分泌過多	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
メニエール病	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
耳鳴	1 (1.3%)	0	0	0	3 (4.0%)	0	0	0
耳痛	0	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	0
生殖系および乳房障害	7 (9.3%)	0	0	0	6 (8.0%)	2 (2.7%)	2 (2.7%)	0
良性前立腺肥大症	2 (2.7%)	0	0	0	2 (2.7%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0
萎縮性外陰腟炎	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
閉経後出血	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
前立腺症	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
前立腺炎	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
前立腺腫大	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
腟分泌物	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
乳房痛	0	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	0
勃起不全	0	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	0
女性化乳房	0	0	0	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0
腟出血	0	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	0
肝胆道系障害	4 (5.3%)	2 (2.7%)	2 (2.7%)	1 (1.3%)	2 (2.7%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0
肝機能異常	2 (2.7%)	2 (2.7%)	2 (2.7%)	1 (1.3%)	0	0	0	0
急性胆嚢炎	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
胆嚢炎	1 (1.3%)	0	0	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0
胆石症	0	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	0
内分泌障害	3 (4.0%)	0	0	0	0	0	0	0
原発性副甲状腺機能亢進症	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
甲状腺機能亢進症	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
甲状腺機能低下症	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0

	Ibr+R				Pbo+R			
	All TEAE	Related to at least 1 drug	Related to Ibr	Related to R	All TEAE	Related to at least 1 drug	Related to Pbo	Related to R
免疫系障害	3 (4.0%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0	3 (4.0%)	2 (2.7%)	0	2 (2.7%)
節足動物咬傷アレルギー	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
低γグロブリン血症	1 (1.3%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0	0	0	0	0
季節性アレルギー	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
免疫グロブリン療法アレルギー	0	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	0
薬物過敏症	0	0	0	0	2 (2.7%)	2 (2.7%)	0	2 (2.7%)
社会環境	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
パートナーの妊娠	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (1.3%)	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	0
肥大型心筋症	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
角膜ジストロフィー	0	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	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. An AE is categorized as related if assessed by the investigator as [very likely, probable, possible, definite, possibly related, related].
Adverse events are coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities Version 22.1.
Events with Grade 5 are included.

[TSFAE02_1.RTF] [PROD/JNJ-54179060/Z_ADHOC/DBR_JAPANCTD_PMDA_WM_2021/RE_JAPANCTD_PMDA_WM/TSFAE02_1.SAS] 11FEB2022, 14:06

表 2.7.6.1-2 全ての有害事象及びイブルチニブと関連がある有害事象（PCYC-1127-CA 試験，サブスタディ，安全性解析対象集団）

	TEAEs	TEAEs Related to Ibr
Analysis set: Safety	31	
Subjects with 1 or more TEAEs	30 (96.8%)	27 (87.1%)
System organ class Preferred term		
胃腸障害	23 (74.2%)	16 (51.6%)
下痢	15 (48.4%)	11 (35.5%)
悪心	7 (22.6%)	7 (22.6%)
便秘	6 (19.4%)	4 (12.9%)
腹痛	4 (12.9%)	1 (3.2%)
腹部不快感	3 (9.7%)	2 (6.5%)
上腹部痛	3 (9.7%)	0

	TEAEs	TEAEs Related to Ibr
胃食道逆流性疾患	3 (9.7%)	0
腹部膨満	2 (6.5%)	1 (3.2%)
消化不良	2 (6.5%)	1 (3.2%)
歯肉出血	2 (6.5%)	2 (6.5%)
裂肛	1 (3.2%)	0
水疱性出血性口峡炎	1 (3.2%)	0
口角口唇炎	1 (3.2%)	0
アフタ性潰瘍	1 (3.2%)	0
嚥下障害	1 (3.2%)	0
糞石	1 (3.2%)	1 (3.2%)
鼓腸	1 (3.2%)	1 (3.2%)
胃腸障害	1 (3.2%)	1 (3.2%)
消化管運動障害	1 (3.2%)	1 (3.2%)
歯肉痛	1 (3.2%)	1 (3.2%)
痔核	1 (3.2%)	0
イレウス	1 (3.2%)	0
口腔内潰瘍形成	1 (3.2%)	0
口内炎	1 (3.2%)	0
舌潰瘍	1 (3.2%)	0
嘔吐	1 (3.2%)	0
感染症および寄生虫症	23 (74.2%)	11 (35.5%)
上気道感染	6 (19.4%)	2 (6.5%)
気道感染	5 (16.1%)	2 (6.5%)
結膜炎	4 (12.9%)	0
副鼻腔炎	4 (12.9%)	1 (3.2%)
気管支炎	3 (9.7%)	1 (3.2%)
蜂巣炎	3 (9.7%)	1 (3.2%)
上咽頭炎	3 (9.7%)	1 (3.2%)
肺炎	3 (9.7%)	1 (3.2%)
尿路感染	3 (9.7%)	2 (6.5%)
帯状疱疹	2 (6.5%)	2 (6.5%)
インフルエンザ	2 (6.5%)	0
限局性感染	2 (6.5%)	1 (3.2%)
爪囲炎	2 (6.5%)	1 (3.2%)
ウイルス性気道感染	2 (6.5%)	0
鼻炎	2 (6.5%)	0
アスペルギルス感染	1 (3.2%)	0

	TEAEs	TEAEs Related to Ibr
細菌性疾患キャリアー	1 (3.2%)	0
慢性副鼻腔炎	1 (3.2%)	1 (3.2%)
耳感染	1 (3.2%)	0
大腸菌性敗血症	1 (3.2%)	0
毛包炎	1 (3.2%)	0
皮膚真菌感染	1 (3.2%)	0
胃腸炎	1 (3.2%)	0
麦粒腫	1 (3.2%)	0
喉頭炎	1 (3.2%)	0
下気道感染	1 (3.2%)	1 (3.2%)
爪感染	1 (3.2%)	0
爪真菌症	1 (3.2%)	0
口腔ヘルペス	1 (3.2%)	0
精巣炎	1 (3.2%)	0
前立腺感染	1 (3.2%)	0
前立腺膿瘍	1 (3.2%)	0
皮膚感染	1 (3.2%)	1 (3.2%)
癜風	1 (3.2%)	0
歯感染	1 (3.2%)	0
ウイルス性上気道感染	1 (3.2%)	0
血液およびリンパ系障害	22 (71.0%)	19 (61.3%)
好中球減少症	9 (29.0%)	8 (25.8%)
内出血発生の増加傾向	8 (25.8%)	8 (25.8%)
血小板減少症	7 (22.6%)	3 (9.7%)
貧血	5 (16.1%)	3 (9.7%)
リンパ節症	2 (6.5%)	1 (3.2%)
特発性血腫	2 (6.5%)	2 (6.5%)
発熱性好中球減少症	1 (3.2%)	1 (3.2%)
リンパ球増加症	1 (3.2%)	0
筋骨格系および結合組織障害	20 (64.5%)	8 (25.8%)
背部痛	9 (29.0%)	0
関節痛	7 (22.6%)	3 (9.7%)
筋痙縮	5 (16.1%)	4 (12.9%)
四肢痛	5 (16.1%)	0
筋骨格系胸痛	3 (9.7%)	0
筋力低下	2 (6.5%)	1 (3.2%)
筋肉痛	2 (6.5%)	2 (6.5%)

	TEAEs	TEAEs Related to Ibr
痛風性関節炎	1 (3.2%)	0
関節可動域低下	1 (3.2%)	0
関節腫脹	1 (3.2%)	0
筋攣縮	1 (3.2%)	0
筋骨格痛	1 (3.2%)	0
筋骨格硬直	1 (3.2%)	0
頚部痛	1 (3.2%)	0
変形性関節症	1 (3.2%)	0
肩回旋筋腱板症候群	1 (3.2%)	0
滑液嚢腫	1 (3.2%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	18 (58.1%)	6 (19.4%)
発熱	11 (35.5%)	3 (9.7%)
無力症	5 (16.1%)	2 (6.5%)
疲労	5 (16.1%)	1 (3.2%)
末梢性浮腫	5 (16.1%)	2 (6.5%)
悪寒	2 (6.5%)	1 (3.2%)
注射部位血腫	1 (3.2%)	0
粘膜出血	1 (3.2%)	1 (3.2%)
浮腫	1 (3.2%)	0
疼痛	1 (3.2%)	1 (3.2%)
神経系障害	16 (51.6%)	5 (16.1%)
頭痛	7 (22.6%)	1 (3.2%)
浮動性めまい	4 (12.9%)	2 (6.5%)
坐骨神経痛	3 (9.7%)	0
錯感覚	2 (6.5%)	2 (6.5%)
末梢性感覚ニューロパチー	2 (6.5%)	0
失神	2 (6.5%)	0
アカシジア	1 (3.2%)	0
失語症	1 (3.2%)	0
認知障害	1 (3.2%)	0
味覚不全	1 (3.2%)	1 (3.2%)
半盲	1 (3.2%)	0
神経痛	1 (3.2%)	1 (3.2%)
末梢性運動ニューロパチー	1 (3.2%)	1 (3.2%)
網膜性片頭痛	1 (3.2%)	1 (3.2%)
副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (3.2%)	0
一過性脳虚血発作	1 (3.2%)	0

	TEAEs	TEAEs Related to Ibr
振戦	1 (3.2%)	1 (3.2%)
皮膚および皮下組織障害	16 (51.6%)	8 (25.8%)
皮膚乾燥	6 (19.4%)	5 (16.1%)
爪破損	4 (12.9%)	2 (6.5%)
点状出血	4 (12.9%)	1 (3.2%)
斑状丘疹状皮疹	3 (9.7%)	2 (6.5%)
光線角化症	2 (6.5%)	1 (3.2%)
接触皮膚炎	2 (6.5%)	0
爪甲剥離症	2 (6.5%)	1 (3.2%)
そう痒症	2 (6.5%)	0
乾癬	2 (6.5%)	1 (3.2%)
ざ瘡	1 (3.2%)	0
水疱	1 (3.2%)	0
血性水疱	1 (3.2%)	0
乾癬様皮膚炎	1 (3.2%)	0
湿疹	1 (3.2%)	0
紅斑	1 (3.2%)	0
嵌入爪	1 (3.2%)	0
寝汗	1 (3.2%)	1 (3.2%)
紅斑性皮疹	1 (3.2%)	0
そう痒性皮疹	1 (3.2%)	0
皮膚変色	1 (3.2%)	0
皮膚亀裂	1 (3.2%)	1 (3.2%)
皮膚潰瘍	1 (3.2%)	1 (3.2%)
皮下気腫	1 (3.2%)	0
代謝および栄養障害	14 (45.2%)	2 (6.5%)
食欲減退	3 (9.7%)	1 (3.2%)
高尿酸血症	2 (6.5%)	0
低カリウム血症	2 (6.5%)	0
脱水	1 (3.2%)	0
痛風	1 (3.2%)	0
高カルシウム血症	1 (3.2%)	0
高血糖	1 (3.2%)	0
高脂血症	1 (3.2%)	0
高ナトリウム血症	1 (3.2%)	0
低カルシウム血症	1 (3.2%)	0
低血糖	1 (3.2%)	0

	TEAEs	TEAEs Related to Ibr
低ナトリウム血症	1 (3.2%)	0
低リン酸血症	1 (3.2%)	0
鉄欠乏	1 (3.2%)	1 (3.2%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	14 (45.2%)	5 (16.1%)
咳嗽	9 (29.0%)	1 (3.2%)
鼻出血	4 (12.9%)	3 (9.7%)
呼吸困難	3 (9.7%)	1 (3.2%)
口腔咽頭痛	3 (9.7%)	0
鼻漏	2 (6.5%)	1 (3.2%)
労作性呼吸困難	1 (3.2%)	0
減呼吸	1 (3.2%)	1 (3.2%)
鼻閉	1 (3.2%)	0
鼻潰瘍	1 (3.2%)	1 (3.2%)
咽頭紅斑	1 (3.2%)	0
胸水	1 (3.2%)	0
湿性咳嗽	1 (3.2%)	1 (3.2%)
血管障害	12 (38.7%)	3 (9.7%)
高血圧	8 (25.8%)	3 (9.7%)
低血圧	3 (9.7%)	0
深部静脈血栓症	1 (3.2%)	0
リンパ浮腫	1 (3.2%)	0
静脈瘤	1 (3.2%)	0
眼障害	11 (35.5%)	4 (12.9%)
白内障	4 (12.9%)	0
霧視	4 (12.9%)	3 (9.7%)
ドライアイ	3 (9.7%)	1 (3.2%)
複視	2 (6.5%)	1 (3.2%)
硝子体剥離	2 (6.5%)	0
硝子体浮遊物	2 (6.5%)	0
加齢黄斑変性	1 (3.2%)	0
眼瞼炎	1 (3.2%)	0
結膜出血	1 (3.2%)	1 (3.2%)
眼痛	1 (3.2%)	0
眼そう痒症	1 (3.2%)	0
緑内障	1 (3.2%)	0
角膜炎	1 (3.2%)	0
流涙増加	1 (3.2%)	1 (3.2%)

Confidential

	TEAEs	TEAEs Related to Ibr
黄斑変性	1 (3.2%)	1 (3.2%)
網膜裂孔	1 (3.2%)	0
視力低下	1 (3.2%)	0
視力障害	1 (3.2%)	1 (3.2%)
傷害、中毒および処置合併症	9 (29.0%)	4 (12.9%)
転倒	3 (9.7%)	0
挫傷	2 (6.5%)	2 (6.5%)
大腿骨骨折	1 (3.2%)	0
四肢損傷	1 (3.2%)	0
肉離れ	1 (3.2%)	0
処置後出血	1 (3.2%)	1 (3.2%)
皮膚裂傷	1 (3.2%)	1 (3.2%)
歯牙破折	1 (3.2%)	0
創傷	1 (3.2%)	1 (3.2%)
創傷出血	1 (3.2%)	0
臨床検査	8 (25.8%)	3 (9.7%)
血中ビリルビン増加	1 (3.2%)	0
拡張期血圧上昇	1 (3.2%)	0
血圧上昇	1 (3.2%)	0
血中尿酸増加	1 (3.2%)	1 (3.2%)
尿中血陽性	1 (3.2%)	0
心拍数不整	1 (3.2%)	0
国際標準比増加	1 (3.2%)	0
リンパ球数増加	1 (3.2%)	0
血小板数減少	1 (3.2%)	1 (3.2%)
体重減少	1 (3.2%)	1 (3.2%)
白血球数減少	1 (3.2%)	0
心臓障害	5 (16.1%)	2 (6.5%)
動悸	2 (6.5%)	1 (3.2%)
狭心症	1 (3.2%)	1 (3.2%)
冠動脈狭窄	1 (3.2%)	0
左室拡大	1 (3.2%)	0
上室性期外収縮	1 (3.2%)	0
耳および迷路障害	5 (16.1%)	0
耳鳴	4 (12.9%)	0
耳閉	1 (3.2%)	0
聴力低下	1 (3.2%)	0

	TEAEs	TEAEs Related to Ibr
精神障害	4 (12.9%)	0
うつ病	3 (9.7%)	0
不眠症	2 (6.5%)	0
神経過敏	1 (3.2%)	0
腎および尿路障害	4 (12.9%)	0
血尿	2 (6.5%)	0
排尿困難	1 (3.2%)	0
腎結石症	1 (3.2%)	0
肝胆道系障害	3 (9.7%)	1 (3.2%)
急性胆嚢炎	1 (3.2%)	0
胆嚢障害	1 (3.2%)	0
高ビリルビン血症	1 (3.2%)	1 (3.2%)
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）	3 (9.7%)	0
びまん性大細胞型Ｂ細胞性リンパ腫	1 (3.2%)	0
腎細胞癌	1 (3.2%)	0
扁平上皮癌	1 (3.2%)	0
内分泌障害	2 (6.5%)	0
副腎機能不全	1 (3.2%)	0
続発性副甲状腺機能亢進症	1 (3.2%)	0
生殖系および乳房障害	2 (6.5%)	0
乳房血腫	1 (3.2%)	0
膣分泌物	1 (3.2%)	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. An AE is categorized as related if assessed by the investigator as [very likely, probable, possible, definite, possibly related, related].
Adverse events are coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities Version 22.1.
Events with Grade 5 are included.

Confidential

2.7.6.2　国内臨床第 II 相試験（54179060WAL2002，評価資料：5.3.5.2.1）

2.7.6.2.1　概要

2.7.6.2.1.1　計画

(1) 治験の標題

ブルトン型チロシンキナーゼ（BTK）阻害薬イブルチニブ（PCI-32765）の日本人原発性マクログロブリン血症（WM）患者を対象としたリツキシマブ併用第 II 相試験

(2) 治験実施医療機関

国内 9 施設

(3) 公表文献（引用文献）

該当なし

(4) 治験実施期間

2019 年 9 月 25 日（最初の被験者の同意取得日）～2021 年 8 月 24 日（主要解析のデータカットオフ日）

(5) 開発の相

第 II 相

(6) 目的及び評価項目

目的	評価項目
主要	
未治療及び再発又は難治性の日本人 WM 患者での，リツキシマブ併用時の IRC 判定による全奏効率を評価する。	全奏効率は，IRC 判定による最良総合効果で CR，VGPR 又は PR（すなわち，PR 以上）が認められた被験者の割合と定義した。奏効は第 6 回 IWWM 基準（改訂版）に基づき評価した。
副次	
IRC 判定による PFS を評価する。	PFS は，イブルチニブの初回投与日から疾患進行日又は死亡日のいずれか早い方までの期間として定義した。
未治療及び再発又は難治性の日本人 WM 患者でのイブルチニブとリツキシマブの併用投与時の薬物動態を評価する。	イブルチニブ及び代謝物 PCI-45227（評価可能であり，かつ意義があると判断された場合）の薬物動態パラメータ。
MYD88 及び CXCR-4 の評価のために採取した検体を用いてイブルチニブの他試験で特定されたバイオマーカーを探索的に検討する。	疾患及び／又は治療アウトカムに関連する MYD88 及び CXCR-4 を含む予後バイオマーカー。

目的	評価項目
未治療及び再発又は難治性の日本人 WM 患者でのリツキシマブ併用時のイブルチニブの安全性を評価する。	有害事象及び臨床検査を含む安全性パラメータ。
略語：CR=完全奏効，CXCR-4=C-X-C ケモカイン受容体 4，IRC=独立判定委員会，IWWM=International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia，MYD88= myeloid differentiation primary response gene 88，PFS=無増悪生存期間，PR=部分奏効，VGPR=最良部分奏効，WM=原発性マクログロブリン血症	

(7) 治験方法

本試験は，未治療及び再発又は難治性の日本人 WM 患者にイブルチニブとリツキシマブを併用投与したときの有効性及び安全性，並びにイブルチニブ及び代謝物（PCI-45227）の薬物動態を評価する，非盲検，単群，多施設共同，国内第 II 相試験である。

約 14 例を組み入れる計画とした。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，治験治療開始前 30 日以内に行った。治療期は，イブルチニブの初回投与から投与終了時来院（イブルチニブの最終投与から 30 日後又は新規抗がん療法の開始前に実施）までとした。全被験者に，イブルチニブ 420 mg を 1 日 1 回経口投与し，イブルチニブの投与中止基準（疾患進行，許容できない毒性など）に該当するまで継続した。リツキシマブは 375 mg/m^2 を 1 週間隔で Week 1～4 及び Week 17～20 の Day 1 に静脈内投与した（計 8 回）。

治療期では，有効性及び安全性を評価し，薬物動態及びバイオマーカー評価のための検体を採取した。疾患の全般的評価は，Week 25 までは 4 週ごとに，Week 25 以降は疾患進行又は許容できない毒性まで 8 週ごとに評価した。Week 57 に，全被験者で奏効評価［コンピュータ断層撮影（CT）画像評価］を実施し，リンパ節／リンパ節外病変の進行を評価した。スクリーニング期の評価でリンパ節／リンパ節外病変が認められた被験者では Week 49 までは 16 週ごとに，Week 57 以降は 24 週ごとに CT 画像を評価した。イブルチニブ及び PCI-45227 の血漿中濃度を評価した。Myeloid differentiation primary response gene 88（MYD88），C-X-C ケモカイン受容体 4（CXCR-4）及び遺伝子変異も評価した。安全性は，有害事象，臨床検査値（血液学的検査，凝固系検査及び血液生化学検査），心電図，身体所見及びバイタルサインを評価した。

投与終了時来院完了後，フォローアップ期へ移行することとした。疾患進行以外の理由で投与を中止した被験者は，疾患進行又は他の抗がん療法を開始するまで 12 週ごとに，疾患の全般的評価，生存状況及び新規抗がん療法の使用を追跡した。疾患進行及び同意撤回以外の理由で投与を中止した被験者は，死亡，同意撤回，追跡不能又は治験依頼者による試験終了のいずれか早い時点まで約 12 週ごとに，生存状況，新規抗がん療法の使用及びその他の悪性腫瘍の発現を確認した。

(8) 被験者数（計画時及び解析時）

計画時

約 14 例を組み入れる計画とした。

解析時

21 例から同意を取得した。5 例がスクリーニングで脱落し，16 例にイブルチニブを投与した。イブルチニブを投与した 16 例全例を安全性評価対象集団，全投与集団及び奏効評価可能集団とした。イブルチニブ投与後に薬物動態試料が得られた 15 例を薬物動態解析対象集団とした。

(9) 診断及び主な組入れ基準

本試験の主な組入れ基準は以下とした。

1. 20 歳以上の日本人男性又は女性
2. 第 2 回 International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia（IWWM）コンセンサスパネルに基づく基準で臨床病理学的に WM と診断された患者
3. 未治療及び再発又は難治性の WM を有する日本人患者
4. 測定可能病変を有する患者［血清中免疫グロブリン M（IgM）が 0.5 g/dL 超］
5. 第 2 回 IWWM で推奨されている治療開始基準を 1 つ以上満たす患者
6. Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）performance status（PS）が 2 以下の患者

本試験の主な除外基準は以下とした。

1. 中枢神経系への WM の浸潤が認められた患者
2. イブルチニブの初回投与前 12 カ月以内にリツキシマブを投与された患者
3. イブルチニブの初回投与前 35 日未満に血漿交換を実施した患者
4. イブルチニブ又は他の BTK 阻害薬による治療歴がある患者
5. イブルチニブの初回投与前 30 日以内に WM に対する治療歴がある患者
6. イブルチニブの初回投与前 12 カ月以内に，脳卒中又は頭蓋内出血が認められた患者

(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。リツキシマブは 375 mg/ m^2 を 1 週間隔で Week 1～4 及び Week 17～20 の Day 1 に静脈内投与した。

(11)対照薬，用量及び投与方法

該当なし

(12)投与期間

疾患進行，許容できない毒性の発現，又はその他の治験薬投与中止基準に合致するまで，イブルチニブを連日経口投与した。

(13)統計手法

仮説

主要解析では，未治療及び再発又は難治性の WM を有する日本人被験者に対するイブルチニブとリツキシマブの併用投与は，全奏効率の二項分布に基づく正確な 95%信頼区間（CI）の下限が 32%を超える場合に有効な治療であるとする仮説を検証した。

被験者数の決定

全奏効率を 72%と仮定した際に，全奏効率の正確な両側 95% CI の下限が 32%を上回ることを検出力 80%で検出するために必要な被験者数は 14 例であった。この被験者数は，PCYC-1127-CA 試験の全奏効率が，イブルチニブとリツキシマブの併用投与で 72%，プラセボとリツキシマブの併用投与で 32%であったことを基に決定した。

解析対象集団

解析対象集団は以下のとおり規定した。

母集団／解析対象集団	説明
組入れ集団	同意説明文書に署名した全ての被験者
薬物動態解析対象集団	組入れ集団のうち，イブルチニブを 1 回以上投与され，投与後の薬物動態試料が 1 回以上採取された被験者
安全性評価対象集団／全投与集団	組入れ集団のうち，イブルチニブを 1 回以上投与された被験者
奏効評価可能集団	組入れ集団のうち，ベースライン時に測定可能病変を有し，イブルチニブを 1 回以上投与され，ベースライン後の適切な有効性評価が 1 つ以上ある被験者

有効性の解析

主要評価項目である全奏効率及びその 95% CI は，奏効評価可能集団に対して正確な二項分布に基づいて算出した。二項分布に基づく正確な両側 95% CI の下限が閾値（0.32）を超えた場合，成功基準を満たしたとみなした。最良総合効果についても要約した。

副次評価項目は全投与集団について解析し，Kaplan-Meier 法を用いて無増悪生存期間（PFS）を記述的に要約した。Kaplan-Meier プロットを用いて推定可能な場合は，PFS の中央値及び対応する 95% CI を算出した。さらに，Kaplan-Meier 法で推定した 6，12 及び 18 カ月時点の PFS 率及びその 95% CI を算出した。

薬物動態の解析

イブルチニブ及び PCI-45227 の薬物動態パラメータ［最高血漿中濃度（C_{max}），0 時間から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{24h}），0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{last}），最高血漿中濃度到達時間（t_{max}），消失半減期（$t_{1/2}$）］を，時点ごとの薬物濃度データに基づきノンコンパートメント法により算出した。薬物動態パラメータの時点ごとの記述統計量［平均値，標準偏差（SD），変動係数（CV），幾何平均値，中央値，最小値及び最大値］及び平均濃度（±SD）－時間プロファイルを用いて要約した。イブルチニブ及び PCI-45227 の各薬物動態パラメータで，イブルチニブの投与量及び併用した CYP3A 阻害薬ごとに部分集団解析を実施することとした。

バイオマーカーの解析

MYD88，CXCR-4 又は MYD88 と CXCR-4 の複合変異を有する被験者の数及び割合を算出することとした。

安全性の解析

全ての安全性評価項目の解析は，安全性評価対象集団／全投与集団を対象とした。安全性データは，連続変数は記述統計量を用いて要約し，カテゴリー変数は頻度及び割合を用いて要約した。有害事象は，National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events（NCI-CTCAE）ver 4.03 に従って重症度を評価し，治験責任（分担）医師が電子症例報告書（eCRF）で使用した報告用語を医薬品規制用語集（MedDRA）でコード化した。初回投与から最終投与後 30 日までに認められた全ての有害事象を器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に要約し，例数及び発現割合を算出した。死亡，重篤な有害事象，中止に至った有害事象を表及び一覧で示した。また，特に注目すべき有害事象が認められた被験者の数及び割合を，SOC，PT 及びグレード（全 Grade，Grade 3 以上）ごとに示した。

臨床検査値（血液学的検査，凝固系検査及び血液生化学検査）は，ベースライン時及び各測定時点の測定値並びにベースラインからの変化の記述統計量を算出した。身体所見及びバイタルサインの経時的な推移を記述統計量で示した。

2.7.6.2.1.2　結果

本項では，治験実施計画書で計画された時点（全被験者が Week 57 の来院又は投与終了時来院を完了した時点）で実施した主要解析の結果を要約する。最終解析は全ての被験者が予定された全評価を完了した時点，又は治験終了時に実施する。また，バイオマーカーの結果は別途報告する。

(1) 人口統計学的特性及び他のベースライン特性

主要解析のデータカットオフ日（2021 年 8 月 24 日）時点で，全投与集団の 16 例全例がリツキシマブの投与を完了し，12 例（75.0%）がイブルチニブの投与を継続していた。4 例（25.0%）がイブルチニブの投与を中止し，その理由は被験者希望による治験治療の中止（2 例，12.5%），疾患進行及びその他（各 1 例，6.3%）であった。14 例（87.5%）が試験参加を継続していた。試験参加を中止した 2 例（12.5%）の中止理由は，追跡不能及び同意撤回（各 1 例）であった。

性別は男性が 12 例（75.0%），女性が 4 例（25.0%）であった。年齢の中央値（範囲）は 68.0 歳（39～84 歳）であり，65 歳超の被験者は 11 例（68.8%）であった。16 例全例が日本人であった。未治療及び既治療の被験者はそれぞれ 8 例（各 50.0%）で，既治療の被験者のほとんど（7 例）は，前治療歴が 1～2 レジメンであった。初回の診断からイブルチニブ初回投与までの期間の中央値（範囲）は，未治療及び既治療の被験者でそれぞれ 2.35 カ月（0.5～41.4 カ月）及び 94.97 カ月（61.9～221.1 カ月）であった。スクリーニング時の WM の主な症状は，ヘモグロビン値 10 g/dL 以下（10 例，62.5%），疲労（8 例，50.0%），症候性過粘稠又は血清粘稠度 4.0 cP 超（3 例，18.8%）であった。既治療の被験者では，直近の治療からイブルチニブの初回投与までの期間の中央値は 52.42 カ月であった。ベースライン時の International Prognostic Scoring System for Waldenstrom’s Macroglobulinemia（IPSSWM）スコアが中間～高リスクの被験者は 12 例

（75.0%），ECOG PS は全被験者が 0 又は 1 であった。多くの被験者で，ベースライン時の血清 IgM 値は 70 g/L 以下（93.8%），β2 ミクログロブリン値は 3 mg/L 未満（68.8%），ヘモグロビン値は 110 g/L 以下（75.0%）であった。

(2) 曝露量

イブルチニブの投与期間の中央値（範囲）は，16.62 カ月（4.3～22.0 カ月）であった。イブルチニブの投与量の中央値（範囲）は 418.10 mg/日（215.3～420.0 mg/日）で，相対強度の中央値（範囲）は 98.66%（43.3%～100.0%）であった。リツキシマブの投与量の中央値（範囲）は 375.0 mg/m^2/週（375～375 mg/m^2/週）で，相対強度の中央値（範囲）は 100.0%（100%～100%）であった。

(3) 有効性

主要評価項目

独立判定委員会（IRC）判定による全奏効率は，87.5%（14/16 例，95% CI：61.7%～98.4%，$p < 0.0001$）であり，95% CI の下限が 32%を上回り，事前に規定した成功基準を満たした。

最良総合効果は，最良部分奏効（VGPR）が 18.8%（3 例），部分奏効（PR）が 68.8%（11 例）であった。最小奏効（MR）は 6.3%（1 例）のみに認められ，安定及び疾患進行は認められなかった。1 例はイブルチニブ投与後に評価可能な画像が得られず，最良総合効果が IRC 判定で判定不能であった。

全奏効率は，未治療の被験者及び既治療の被験者のいずれでも 87.5%（各 7/8 例）であった。また，奏効評価可能集団及び全投与集団は同一であったため，全奏効率も同一であった。

全投与集団で PR 以上の奏効が認められた 14 例では，奏効までの期間は 1.87 カ月であった。

副次評価項目

PFS の中央値は未到達であり，18 カ月 PFS 率は 86%（95% CI：53%～96%）であった。データカットオフ日時点で疾患進行が認められた被験者は 2 例（12.5%）であった。14 例（87.5%）はデータカットオフ日時点で打切りとした。

(4) 安全性

有害事象は 16 例全例に認められた。発現割合が 15%超の有害事象は，発疹及び好中球数減少（各 31.3%，5 例），発熱及び高血圧（各 25.0%，4 例）］，上咽頭炎，紅斑，そう痒症，上腹部痛，下痢，血小板数減少，白血球数減少及び挫傷（各 18.8%，3 例）であった。

Grade 3 以上の有害事象の発現割合は 62.5%（10 例）であり，発現割合が 10%超の事象は，高血圧（18.8%，3 例）及び好中球数減少（12.5%，2 例）であった。

治験責任（分担）医師により治験治療薬と関連性があると判断された有害事象の発現割合は 75.0%（12 例）であり，イブルチニブと関連性があると判断された有害事象及びリツキシマブと関連性があると判断された有害事象の発現割合は，それぞれ 68.8%（11 例）及び 56.3%（9 例）であった。

重篤な有害事象は 2 例（12.5%）に認められ，1 例に蜂巣炎，もう 1 例に肺炎，熱中症及び脱水が認められた。治験治療薬との関連性は，蜂巣炎はイブルチニブと「可能性大」，脱水はイブルチニブと「多分なし」，そのほかは「関連なし」と判断された。データカットオフ日時点で，肺炎は未回復であり，そのほかの事象は回復していた。

治験薬投与中止に至った有害事象及び死亡に至った有害事象は認められなかった。

イブルチニブの投与中断に至った有害事象の発現割合は 43.8%（7 例），イブルチニブの減量に至った有害事象の発現割合は 6.3%（1 例）であった。リツキシマブ投与中断に至った有害事象の発現割合は 37.5%（6 例）であった。

出血事象の発現割合は 37.5%（6 例）であった。大出血事象は認められなかった。

器官別又は症候群別の有害事象の発現割合は，感染症 68.8%（11 例），infusion-related reactions 43.8%（7 例），高血圧 25.0%（4 例），不整脈（心房細動を除く）及び眼障害各 18.8%（3 例），血球減少症及び心房細動 12.5%（2 例），肝機能に関する有害事象 6.3%（1 例）であった。腫瘍崩壊症候群，白血球停滞症候群，二次悪性腫瘍，過敏症，間質性肺疾患，IgM フレア，虚血性脳卒中，心不全は認められなかった。

Hy’s Law に該当する肝障害を疑う臨床検査所見は認められなかった。バイタルサイン（体重，脈拍数，呼吸数及び体温）の平均値に臨床的に意味のある変動は認められなかった。心電図及び ECOG PS でも臨床的に意味のある変動は認められなかった。

(5) 薬物動態

Week 4 Day 1 のイブルチニブの C_{max} の平均値は 122 ng/mL（SD：149 ng/mL）であった。AUC_{24h} 及び AUC_{last} の平均値は，それぞれ 763 ng*hr/mL（SD：834 ng*hr/mL）及び 836 ng*hr/mL（1115 ng*hr/mL）であった。T_{max} の中央値は 3.62 時間（範囲：0.75～4.22 時間）であった。

Week 4 Day 1 の PCI-45227 の C_{max} の平均値は 87.2 ng/mL（SD：57.3 ng/mL）であった。AUC_{24h} 及び AUC_{last} の平均値は，それぞれ 1152 ng*hr/mL（SD：808 ng*hr/mL）及び 1075 ng*hr/mL（768 ng*hr/mL）であった。T_{max} の中央値は 3.75 時間（範囲：1.75～5.03 時間）であった。

C_{max}，AUC_{24h} 及び AUC_{last} の代謝物／イブルチニブの比（SD）は，それぞれ 1.22（0.946），1.78（0.862）及び 3.01（3.07）であった。

2.7.6.2.1.3 結論

未治療及び再発又は難治性の WM を有する日本人患者にイブルチニブとリツキシマブを併用投与した結果，高い有効性が認められ，効果の発現は速やかであった。

安全性プロファイル及び忍容性は良好であり，既知の安全性プロファイルと同様のプロファイルが認められた。新たな安全性上の懸念は認められなかった。

主要解析の結果，未治療及び再発又は難治性の WM を有する日本人患者にイブルチニブとリツキシマブを併用投与したときのベネフィット・リスクプロファイルは良好であった。

2.7.6.2.2 有害事象

本試験開始後から主要解析のデータカットオフ日までに収集した，全ての有害事象及びイブルチニブと関連がある有害事象の発現割合を表 2.7.6.2-1 に示す。

表 2.7.6.2-1 全ての有害事象及びイブルチニブ又はリツキシマブと関連がある有害事象（WAL2002 試験，安全性評価対象集団）

	All TEAE		Related to at least 1 drug		Related to Ibrutinib		Related to Rituximab	
	All	Grade 3 or higher	All	Grade 3 or higher	All	Grade 3 or higher	All	Grade 3 or higher
Analysis set: Safety analysis set	16	16	16	16	16	16	16	16
Subjects with 1 or more TEAEs	16 (100.0%)	10 (62.5%)	12 (75.0%)	8 (50.0%)	11 (68.8%)	6 (37.5%)	9 (56.3%)	3 (18.8%)
System organ class/Preferred term								
感染症および寄生虫症	11 (68.8%)	3 (18.8%)	6 (37.5%)	2 (12.5%)	6 (37.5%)	2 (12.5%)	1 (6.3%)	0
上咽頭炎	3 (18.8%)	0	1 (6.3%)	0	1 (6.3%)	0	1 (6.3%)	0
爪囲炎	2 (12.5%)	0	2 (12.5%)	0	2 (12.5%)	0	1 (6.3%)	0
ウイルス感染	2 (12.5%)	0	1 (6.3%)	0	1 (6.3%)	0	1 (6.3%)	0
急性副鼻腔炎	1 (6.3%)	0	1 (6.3%)	0	1 (6.3%)	0	0	0
蜂巣炎	1 (6.3%)	1 (6.3%)	1 (6.3%)	1 (6.3%)	1 (6.3%)	1 (6.3%)	0	0
膀胱炎	1 (6.3%)	0	1 (6.3%)	0	1 (6.3%)	0	1 (6.3%)	0
皮膚真菌感染	1 (6.3%)	0	0	0	0	0	0	0
胃腸炎	1 (6.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Ｂ型肝炎再活性化	1 (6.3%)	0	1 (6.3%)	0	1 (6.3%)	0	0	0
喉頭炎	1 (6.3%)	0	1 (6.3%)	0	1 (6.3%)	0	0	0
咽頭炎	1 (6.3%)	0	0	0	0	0	0	0
肺炎	1 (6.3%)	1 (6.3%)	0	0	0	0	0	0
真菌性肺炎	1 (6.3%)	1 (6.3%)	1 (6.3%)	1 (6.3%)	1 (6.3%)	1 (6.3%)	0	0
副鼻腔炎	1 (6.3%)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚感染	1 (6.3%)	0	1 (6.3%)	0	1 (6.3%)	0	0	0
尿道炎	1 (6.3%)	0	1 (6.3%)	0	1 (6.3%)	0	0	0
尿路感染	1 (6.3%)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	10 (62.5%)	1 (6.3%)	8 (50.0%)	1 (6.3%)	5 (31.3%)	1 (6.3%)	4 (25.0%)	0
発疹	5 (31.3%)	0	4 (25.0%)	0	2 (12.5%)	0	2 (12.5%)	0
紅斑	3 (18.8%)	0	3 (18.8%)	0	0	0	3 (18.8%)	0
そう痒症	3 (18.8%)	0	3 (18.8%)	0	1 (6.3%)	0	2 (12.5%)	0
ざ瘡様皮膚炎	1 (6.3%)	1 (6.3%)	1 (6.3%)	1 (6.3%)	1 (6.3%)	1 (6.3%)	0	0
湿疹	1 (6.3%)	0	0	0	0	0	0	0
爪破損	1 (6.3%)	0	1 (6.3%)	0	1 (6.3%)	0	0	0
斑状丘疹状皮疹	1 (6.3%)	0	1 (6.3%)	0	1 (6.3%)	0	0	0
胃腸障害	9 (56.3%)	0	5 (31.3%)	0	5 (31.3%)	0	1 (6.3%)	0

	All TEAE		Related to at least 1 drug		Related to Ibrutinib		Related to Rituximab	
	All	Grade 3 or higher	All	Grade 3 or higher	All	Grade 3 or higher	All	Grade 3 or higher
上腹部痛	3 (18.8%)	0	1 (6.3%)	0	1 (6.3%)	0	0	0
下痢	3 (18.8%)	0	2 (12.5%)	0	1 (6.3%)	0	1 (6.3%)	0
腹部不快感	2 (12.5%)	0	0	0	0	0	0	0
便秘	2 (12.5%)	0	2 (12.5%)	0	2 (12.5%)	0	1 (6.3%)	0
齲歯	1 (6.3%)	0	0	0	0	0	0	0
口内乾燥	1 (6.3%)	0	1 (6.3%)	0	1 (6.3%)	0	0	0
腸炎	1 (6.3%)	0	0	0	0	0	0	0
胃炎	1 (6.3%)	0	0	0	0	0	0	0
胃食道逆流性疾患	1 (6.3%)	0	0	0	0	0	0	0
口腔内出血	1 (6.3%)	0	1 (6.3%)	0	1 (6.3%)	0	0	0
歯周病	1 (6.3%)	0	0	0	0	0	0	0
嘔吐	1 (6.3%)	0	0	0	0	0	0	0
臨床検査	9 (56.3%)	5 (31.3%)	7 (43.8%)	2 (12.5%)	7 (43.8%)	2 (12.5%)	4 (25.0%)	1 (6.3%)
好中球数減少	5 (31.3%)	2 (12.5%)	4 (25.0%)	1 (6.3%)	3 (18.8%)	1 (6.3%)	3 (18.8%)	0
血小板数減少	3 (18.8%)	0	3 (18.8%)	0	3 (18.8%)	0	1 (6.3%)	0
白血球数減少	3 (18.8%)	0	2 (12.5%)	0	2 (12.5%)	0	1 (6.3%)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (12.5%)	0	0	0	0	0	0	0
リンパ球数減少	2 (12.5%)	1 (6.3%)	2 (12.5%)	1 (6.3%)	2 (12.5%)	1 (6.3%)	2 (12.5%)	1 (6.3%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (6.3%)	1 (6.3%)	0	0	0	0	0	0
血中ビリルビン増加	1 (6.3%)	0	1 (6.3%)	0	1 (6.3%)	0	0	0
血中免疫グロブリンA減少	1 (6.3%)	0	1 (6.3%)	0	1 (6.3%)	0	0	0
血中免疫グロブリンG減少	1 (6.3%)	0	1 (6.3%)	0	1 (6.3%)	0	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (6.3%)	0	0	0	0	0	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (6.3%)	1 (6.3%)	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (37.5%)	1 (6.3%)	2 (12.5%)	1 (6.3%)	1 (6.3%)	0	2 (12.5%)	1 (6.3%)
発熱	4 (25.0%)	1 (6.3%)	2 (12.5%)	1 (6.3%)	0	0	2 (12.5%)	1 (6.3%)
末梢性浮腫	2 (12.5%)	0	1 (6.3%)	0	1 (6.3%)	0	0	0
肉芽腫	1 (6.3%)	0	0	0	0	0	0	0
倦怠感	1 (6.3%)	0	0	0	0	0	0	0

	All TEAE		Related to at least 1 drug		Related to Ibrutinib		Related to Rituximab	
	All	Grade 3 or higher	All	Grade 3 or higher	All	Grade 3 or higher	All	Grade 3 or higher
筋骨格系および結合組織障害	6 (37.5%)	1 (6.3%)	1 (6.3%)	1 (6.3%)	1 (6.3%)	1 (6.3%)	0	0
関節痛	1 (6.3%)	0	0	0	0	0	0	0
関節炎	1 (6.3%)	1 (6.3%)	1 (6.3%)	1 (6.3%)	1 (6.3%)	1 (6.3%)	0	0
背部痛	1 (6.3%)	0	0	0	0	0	0	0
筋肉痛	1 (6.3%)	0	0	0	0	0	0	0
変形性関節症	1 (6.3%)	0	0	0	0	0	0	0
腱炎	1 (6.3%)	0	0	0	0	0	0	0
心臓障害	5 (31.3%)	0	4 (25.0%)	0	4 (25.0%)	0	1 (6.3%)	0
心房細動	2 (12.5%)	0	2 (12.5%)	0	2 (12.5%)	0	0	0
動悸	2 (12.5%)	0	1 (6.3%)	0	1 (6.3%)	0	0	0
上室性期外収縮	1 (6.3%)	0	1 (6.3%)	0	1 (6.3%)	0	1 (6.3%)	0
傷害、中毒および処置合併症	5 (31.3%)	1 (6.3%)	0	0	0	0	0	0
挫傷	3 (18.8%)	0	0	0	0	0	0	0
転倒	1 (6.3%)	0	0	0	0	0	0	0
熱中症	1 (6.3%)	1 (6.3%)	0	0	0	0	0	0
四肢損傷	1 (6.3%)	0	0	0	0	0	0	0
肋骨骨折	1 (6.3%)	0	0	0	0	0	0	0
神経系障害	4 (25.0%)	1 (6.3%)	3 (18.8%)	1 (6.3%)	0	0	3 (18.8%)	1 (6.3%)
頭痛	2 (12.5%)	0	1 (6.3%)	0	0	0	1 (6.3%)	0
末梢性ニューロパチー	1 (6.3%)	0	1 (6.3%)	0	0	0	1 (6.3%)	0
失神寸前の状態	1 (6.3%)	1 (6.3%)	1 (6.3%)	1 (6.3%)	0	0	1 (6.3%)	1 (6.3%)
血管障害	4 (25.0%)	3 (18.8%)	3 (18.8%)	2 (12.5%)	3 (18.8%)	2 (12.5%)	0	0
高血圧	4 (25.0%)	3 (18.8%)	3 (18.8%)	2 (12.5%)	3 (18.8%)	2 (12.5%)	0	0
眼障害	3 (18.8%)	0	2 (12.5%)	0	1 (6.3%)	0	1 (6.3%)	0
ドライアイ	2 (12.5%)	0	1 (6.3%)	0	1 (6.3%)	0	0	0
眼瞼浮腫	1 (6.3%)	0	1 (6.3%)	0	0	0	1 (6.3%)	0
生殖系および乳房障害	3 (18.8%)	1 (6.3%)	0	0	0	0	0	0
前立腺炎	2 (12.5%)	1 (6.3%)	0	0	0	0	0	0
性器発疹	1 (6.3%)	0	0	0	0	0	0	0
月経前症候群	1 (6.3%)	0	0	0	0	0	0	0

Confidential

	All TEAE		Related to at least 1 drug		Related to Ibrutinib		Related to Rituximab	
	All	Grade 3 or higher	All	Grade 3 or higher	All	Grade 3 or higher	All	Grade 3 or higher
前立腺腫大	1 (6.3%)	0	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (18.8%)	0	2 (12.5%)	0	2 (12.5%)	0	0	0
喉頭浮腫	1 (6.3%)	0	1 (6.3%)	0	1 (6.3%)	0	0	0
咽頭出血	1 (6.3%)	0	1 (6.3%)	0	1 (6.3%)	0	0	0
肺腫瘤	1 (6.3%)	0	0	0	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	2 (12.5%)	1 (6.3%)	1 (6.3%)	1 (6.3%)	1 (6.3%)	1 (6.3%)	0	0
貧血	1 (6.3%)	0	1 (6.3%)	0	1 (6.3%)	0	0	0
鉄欠乏性貧血	1 (6.3%)	0	0	0	0	0	0	0
好中球減少症	1 (6.3%)	1 (6.3%)	1 (6.3%)	1 (6.3%)	1 (6.3%)	1 (6.3%)	0	0
血小板減少症	1 (6.3%)	0	0	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	2 (12.5%)	1 (6.3%)	1 (6.3%)	0	1 (6.3%)	0	1 (6.3%)	0
脱水	1 (6.3%)	1 (6.3%)	0	0	0	0	0	0
高尿酸血症	1 (6.3%)	0	1 (6.3%)	0	1 (6.3%)	0	1 (6.3%)	0
腎および尿路障害	2 (12.5%)	0	0	0	0	0	0	0
血尿	1 (6.3%)	0	0	0	0	0	0	0
緊張性膀胱	1 (6.3%)	0	0	0	0	0	0	0
肝胆道系障害	1 (6.3%)	0	1 (6.3%)	0	1 (6.3%)	0	0	0
肝機能異常	1 (6.3%)	0	1 (6.3%)	0	1 (6.3%)	0	0	0

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 24.0.

2.7.6.3　海外臨床第 II 相試験（PCYC-1118E，評価資料：5.3.5.2.2）

2.7.6.3.1　概要

2.7.6.3.1.1　計画

(1) 治験の標題

原発性マクログロブリン血症（WM）を対象としたブルトン型チロシンキナーゼ（BTK）阻害薬イブルチニブ（PCI-32765）の第 II 相試験

(2) 治験実施医療機関

米国 3 施設

(3) 公表文献（引用文献）

Treon SP, Tripsas CK, Meid K, et al. Ibrutinib in previously treated Waldenström's macroglobulinemia. N Engl J Med. 2015;372(15):1430-1440.

(4) 治験実施期間

2012 年 5 月 18 日（最初の被験者の同意取得日）～2014 年 2 月 28 日（データカットオフ日）

(5) 開発の相

第 II 相

(6) 目的

<u>主要目的</u>

再発又は難治性の症候性 WM 患者を対象に，イブルチニブを投与したときの臨床的奏効率［最小奏効（MR）以上の奏効が認められた被験者の割合］，全奏効率［部分奏効（PR）以上の奏効が認められた被験者の割合］，最良部分奏効（VGPR）及び完全奏効（CR）を評価する。

<u>副次目的</u>

- 再発又は難治性の症候性 WM 患者にイブルチニブを投与したときの安全性及び忍容性を評価する。
- 再発又は難治性の症候性 WM 患者にイブルチニブを投与したときの無増悪生存期間（PFS）及び次治療開始までの期間（TTnT）を評価する。

(7) 治験方法

本試験は，WM 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単群，多施設共同，第 II 相試験であり，Dana-Farber Cancer Institute による医師主導治験である。

4 週を 1 サイクルとし，疾患進行が認められるまで最大 40 サイクル，イブルチニブ 420 mg を 1 日 1 回経口投与した。毒性が認められた場合は用量調節を許容した。

以下の 3 つの独立判定委員会（IRC）が WM の診断及び有効性を中央判定した。

独立病理判定委員会（IPRC）	・ 2008 World Health Organization Criteria for Classification of Hematologic Disease に従い WM の診断を審査し，スクリーニング時に実施医療機関が WM と診断した初回の組織学的評価について確定又は却下した。 ・ スクリーニング時及び全ての骨髄病変評価時点で，骨髄中腫瘍細胞（リンパ形質細胞）の割合及び骨梁間隙部位の浸潤を，全ての実施医療機関で一貫して評価した。
Committee for Independent Radiology Review	・ ベースライン時及び治験実施計画書に規定した時点で，節性及び節外性病変を評価した。
独立効果判定委員会（IRRC）	・ 個々の被験者の有効性評価項目を独立して評価した。

(8) 被験者数（計画時及び解析時）

計画時

60 例を組み入れる計画とした。

解析時

64 例を組み入れ，63 例にイブルチニブを投与した。イブルチニブを投与した 63 例全例（All-Treated Population）を，有効性及び安全性の解析対象とした。

(9) 診断及び主な組入れ基準

本試験への被験者の主な組入れ基準は以下とした。

1. 臨床病理学的に WM と診断され，第 2 回 International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia（IWWM）コンセンサスパネルに基づく治療基準を満たしている患者
2. 測定可能病変を有する患者［血清中免疫グロブリン M（IgM）の最低値が施設基準値上限の 2 倍超と定義］
3. WM に対する治療歴が 1 レジメン以上ある患者
4. Eastern Cooperative Oncology Group performance status（ECOG PS）が 2 以下の患者
5. 18 歳以上の患者
6. 十分な造血機能，腎機能及び肝機能を有する患者
7. 皮膚の基底細胞癌又は扁平上皮癌に対する局所療法を除き，悪性腫瘍に対する治療を現在受けていない患者

(10)被験薬，用量及び投与方法

イブルチニブは，経口投与用の 140 mg の 0 号硬ゼラチンカプセルを用いた。

(11)対照薬，用量及び投与方法

該当なし

(12)投与期間

4 週を 1 サイクルとして最大 40 サイクル，疾患進行が認められるまでイブルチニブを 1 日 1 回投与した。

(13)評価基準及び評価項目

主要評価項目は，IWWM の治療効果判定基準に基づく治験担当医師判定による臨床的奏効率［MR 以上の奏効（IgM 値の 25%以上の減少）が認められた被験者の割合］とした。独立効果判定委員会（IRRC）判定の結果は感度分析で用いた。有効性の主な副次評価項目は，全奏効率［PR 以上の奏効（IgM 値の 50%以上の減少）が認められた被験者の割合］，奏効持続期間（DOR），奏効までの期間（TTR），ヘモグロビン値の持続的改善，PFS 及び全生存期間（OS），探索的評価項目は，血清中 IgM の変動，骨髄の腫瘍浸潤，リンパ節腫脹及び脾腫であった。安全性の評価項目は，治験薬との関連を問わない治験薬投与後に発現した有害事象，Grade 3 以上の有害事象，重篤な有害事象，投与中止又は減量に至った有害事象及び注目すべき有害事象の発現割合，臨床的に重要な安全性所見，臨床検査値異常並びにバイタルサインであった。

(14)統計手法

試験対象集団でのイブルチニブの臨床的奏効率を 50%と仮定した際に，臨床的奏効率が 32%以上であることを，有意水準片側 0.025 を用いて検出力 80%以上で検出するために必要な評価可能被験者数は約 60 例であった。有効性及び安全性の解析は，All-Treated Population を対象とし，データカットオフ日は 2014 年 2 月 28 日であった。

臨床的奏効率及び全奏効率の 95%信頼区間（CI）は，二項分布に基づく正確な方法（Clopper-Pearson 法）で算出した。帰無仮説は有意水準片側 0.025 で検定し，CI の下限が 32%を上回る場合に棄却した。また，主要評価項目は部分集団解析を実施した。イベント発現までの期間の変数（DOR，PFS 及び OS）は Kaplan-Meier 法で解析した。TTR は，奏効例でのみ記述的に要約した。ヘモグロビン値の持続的改善が認められた被験者の割合を要約し，ヘモグロビン値のベースラインからの変化量を治療サイクルごとに記述的に要約した。探索的評価項目の IgM の測定値及びベースラインからの変化（絶対値及び変化率）は，治験実施計画書で規定した時点ごとに記述的に要約した。独立病理判定委員会（IPRC）判定による骨髄中腫瘍細胞の割合及び骨梁間隙部位の浸潤は，評価時点ごとに要約し図示した。リンパ節の測定結果（二方向積和を含む）及び脾臓の測定結果（脾臓容積，脾腫部分の容積及び長径を含む）は，治験実施計画書で規定した時点

ごとに記述的に要約し図示した。被験者の内訳，人口統計学的特性，ベースラインの疾患特性，併用薬及び治験薬への曝露状況は，要約統計量を用いて示した。有害事象は，医薬品規制用語集（MedDRA）（Version 17.0）の器官別大分類（SOC）又は基本語（PT）に読み替えた。臨床検査値及びバイタルサインは，基準値より低値又は高値について Common Terminology Criteria for Adverse Events（CTCAE）の Grade 基準（Version 4.0）で要約した。

2.7.6.3.1.2　結果

(1) 対象集団

データカットオフ時点で，イブルチニブを投与された被験者のほとんど（51 例，81.0%）が，治験薬投与を継続していた。観察期間の中央値は 14.8 カ月であった。治験薬投与中止に至った有害事象は 4 例（6.3%）に認められ，イブルチニブとの関連性は，2 例（血小板減少症 1 例，処置後血腫 1 例）は「可能性小」，2 例（B 細胞性リンパ腫 1 例，心房細動 1 例）は「多分なし」と判断された。

イブルチニブを投与された全被験者（63 例）が，IPRC により WM と確定診断された。人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は，一般的な WM 患者集団を反映しており，年齢の中央値は 63.0 歳であった。ベースライン時の International Prognostic Scoring System for Waldenstrom's Macroglobulinemia（IPSSWM）で中程度～高リスクの被験者は 48 例（76.2%），ヘモグロビン値の中央値は 105.0 g/L であり，ヘモグロビン値が 110 g/L 以下の被験者は 38 例（60.3%）であった。被験者の大半（51 例，81.0%）は，Independent Radiology Review により何らかの髄外病変（リンパ節腫脹又は脾腫）を有すると判定されたが，髄外病変量は概して限定的であった。ベースライン時の骨髄中腫瘍細胞の割合の中央値は 60.0%であった。IgM 値の中央値は 34.9 g/L であり，IgM 値が 30 g/L 以上の被験者の割合は 73%であった。前治療レジメン数の中央値は 2（範囲：1～11）であった。血清中 IgM 値の上昇及び IgM 値に基づく疾患進行に加えて，組入れ時に WM 治療開始の理由として最も多かったのは貧血（47 例，74.6%）であった。

(2) 有効性

WM 被験者にイブルチニブ 420 mg を 1 日 1 回投与したとき，臨床効果は速やかに認められ，奏効は持続的であった。

有効性評価項目	結果
主要評価項目	
臨床的奏効率	治験担当医師判定による臨床的奏効率は 87.3%であった。95%CI の下限が 32%を上回り（片側 $p < 0.0001$），本試験の主要目的及び成功基準を満たした。この結果は，IRRC 判定による臨床的奏効率が 82.5%，治験担当医師判定と IRRC 判定の一致率が 95.2%であったことからも裏付けられた。
副次評価項目	
全奏効率	治験担当医師判定による全奏効率は 69.8%であった。VGPR は 14.3%，PR は 55.6%であった。95%CI の下限が 32%を上回ったことから，本試験の成功基準を満たした。この結果は，IRRC 判定による全奏効率が 61.9%，治験担当医師判定と IRRC 判定の一致率が 92.1%であったことからも裏付けられた。

部分集団	臨床的奏効率の結果は頑健であり，検討した部分集団間でおおむね一貫していた。
DOR	持続的な奏効が認められた。DOR の中央値は未到達であった。治験担当医師判定による全臨床的奏効例の 18 カ月時点の奏効持続率は 86.1%，IRRC 判定では 80.9%であった。
TTR	速やかな奏効が認められ，治験担当医師及び IRRC 判定による TTR の中央値はいずれも 1.0 カ月であった。
ヘモグロビン値の持続的改善	被験者の 58.7%にヘモグロビン値の持続的改善が認められた。ベースライン時にヘモグロビン値が 110 g/L 以下であった被験者 38 例のうち，31 例（81.6%）でヘモグロビン値の持続的改善が認められた。
PFS	PFS の中央値は未到達であった。治験担当医師判定による 18 カ月 PFS 率は 83.2%であった。
OS	OS の中央値は未到達であった。治験担当医師判定による 18 カ月生存率は 92.7%であった。
探索的評価項目	
血清中免疫グロブリンの変化	イブルチニブの投与により，血清中 IgM は速やか，かつ経時的に減少した。血清中 IgM 値の中央値は，ベースライン時では 34.9 g/L であり，Cycle 2 では 23.5 g/L，Cycle 12 では 10.5 g/L に減少した。
骨髄浸潤の変化	骨髄浸潤の大幅な減少が認められた。骨髄中腫瘍細胞の割合の中央値は，ベースライン時では 60.0%であり，Cycle 12 では 30.0%に減少した。骨梁間隙でも同様に腫瘍細胞の減少が認められた。
リンパ節腫脹の変化	ベースライン時には被験者の多く（50 例，79.4%）にリンパ節腫脹（1.5 cm 超の結節）が認められたが，このうち 5 cm 超のリンパ節を有していた被験者は 6.0%（3 例）のみであった。イブルチニブの投与によりリンパ節腫脹はおおむね縮小し，特に全奏効例で顕著であった。
脾腫の変化	ベースライン時に脾腫（脾臓容積で 315 cm^3 超）が認められた被験者の割合は 41.3%（26 例）であった。このうち，フォローアップ評価をした 25 例中 24 例（96.0%）でイブルチニブの投与により脾腫の縮小が認められた（全奏効例の 95.2%）。

(3) 安全性

WM 被験者に対するイブルチニブ投与の安全性及び忍容性は，許容可能であった。

安全性評価項目	結果
有害事象の概要	・ 最も多く認められた有害事象は下痢（23 例，36.5%）であり，次いで好中球減少症（16 例，25.4%），悪心，疲労及び筋痙縮（各 13 例，20.6%），鼻出血，副鼻腔炎及び上気道感染（各 12 例，19.0%），血小板減少症（11 例，17.5%），並びに貧血（10 例，15.9%）であった。 ・ 最も多く認められたイブルチニブと関連がある有害事象は好中球減少症（14 例，22.2%）であり，次いで血小板減少症（11 例，17.5%），及び下痢（9 例，14.3%）であった。 ・ 最も多く認められた Grade 3 又は 4 の有害事象は好中球減少症（11 例，17.5%）及び血小板減少症（8 例，12.7%）であった。SOC 別では，血液およびリンパ系障害（15 例，23.8%）の発現が最も多く，次いで感染症および寄生虫症（9 例，14.3%）が多かった。
死亡，重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象	・ イブルチニブの最終投与後 30 日以内に 1 例（1.6%）が死亡した。死因は疾患進行による胸水の悪化であった。 ・ 重篤な有害事象は 24 例（38.1%）に認められた。SOC 別では感染症および寄生虫症が最も多く認められた（11 例，17.5%）。2 例以上に認められた事象は発熱（3 例，4.8%）並びに血小板減少症及び肺炎（各 2 例，3.2%）であった。 ・ 投与中止に至った有害事象は 6 例（9.5%）に認められた。特定の SOC へ

	の偏りは認められなかった。 ・ イブルチニブの減量に至った有害事象は 7 例（11.1%）に認められ，主に SOC の血液およびリンパ系障害に含まれる事象（血小板減少症 3 例及び好中球減少症 1 例）であった。なお，更に 1 例に減量に至った有害事象（発疹）が認められたことが，データベースロック後に判明した。 ・ 大出血事象に該当する事象が 1 例（1.6%）に認められた（処置後血腫，Grade 3）。 ・ 心房細動が 5 例（7.9%）に認められた。このうち 3 例は既往歴があり，残りの 2 例は新規発症であった。心房細動による合併症は報告されなかった。 ・ 試験期間中に報告されたその他の悪性腫瘍（9 例，14.3%）の多くは皮膚悪性腫瘍（悪性黒色腫以外）（7 例，11.1%）であった。皮膚以外の悪性腫瘍は，骨髄異形成症候群及び B 細胞性リンパ腫の転化（各 1 例，1.6%）であった。
臨床検査値	・ 腎機能又は肝機能の異常は特定されなかった。

2.7.6.3.1.3 結論

本試験では主要評価項目及び成功基準を満たし，WM 患者に対するイブルチニブのベネフィット・リスクプロファイルが良好であることが示された。

・ イブルチニブ投与による高い臨床的奏効率及び全奏効率が認められた。治療効果は速やかかつ持続的であり，経時的な改善が認められた。ヘモグロビン値の持続的改善も認められた。大半の被験者が 18 カ月時に生存しており無増悪であった。

・ WM 患者に対するイブルチニブの安全性プロファイルは良好であり，新たな安全性上の懸念は特定されなかった。有害事象によるイブルチニブの投与中止及び減量に至った有害事象の発現割合は低かった。

2.7.6.3.2 有害事象

本試験開始後からデータカットオフ日までに収集した，全ての有害事象及びイブルチニブと関連がある有害事象の発現割合を表 2.7.6.3-1 に示す。

表 2.7.6.3-1 全ての有害事象及びイブルチニブと関連のある有害事象（PCYC-1118E 試験，All Treated Population）

	TEAEs	TEAEs Related to Ibr
Analysis set: All Treated	63	
Subjects with 1 or more TEAEs	63 (100.0%)	42 (66.7%)
System organ class		
Preferred term		
胃腸障害	50 (79.4%)	16 (25.4%)
下痢	23 (36.5%)	9 (14.3%)
悪心	13 (20.6%)	3 (4.8%)
口内炎	9 (14.3%)	2 (3.2%)
胃食道逆流性疾患	8 (12.7%)	1 (1.6%)
嘔吐	6 (9.5%)	1 (1.6%)
便秘	5 (7.9%)	1 (1.6%)
腹痛	4 (6.3%)	1 (1.6%)
胃炎	4 (6.3%)	0
放屁	3 (4.8%)	0
口内乾燥	2 (3.2%)	0
消化不良	2 (3.2%)	0
歯肉出血	2 (3.2%)	0
上腹部痛	1 (1.6%)	0
肛門直腸障害	1 (1.6%)	0
口唇炎	1 (1.6%)	0
十二指腸潰瘍	1 (1.6%)	1 (1.6%)
嚥下障害	1 (1.6%)	0
口腔内出血	1 (1.6%)	1 (1.6%)
食道痛	1 (1.6%)	0
舌変色	1 (1.6%)	0
歯痛	1 (1.6%)	0
感染症および寄生虫症	46 (73.0%)	13 (20.6%)
副鼻腔炎	12 (19.0%)	1 (1.6%)
上気道感染	12 (19.0%)	1 (1.6%)
毛包炎	7 (11.1%)	2 (3.2%)
肺炎	5 (7.9%)	2 (3.2%)
尿路感染	5 (7.9%)	1 (1.6%)
インフルエンザ	4 (6.3%)	1 (1.6%)
帯状疱疹	3 (4.8%)	2 (3.2%)
鼻咽頭炎	3 (4.8%)	0

	TEAEs	TEAEs Related to Ibr
中耳炎	3 (4.8%)	0
蜂巣炎	2 (3.2%)	0
咽頭炎	2 (3.2%)	0
鼻炎	2 (3.2%)	0
ウイルス性上気道感染	2 (3.2%)	0
体部白癬	1 (1.6%)	0
気管支炎	1 (1.6%)	0
ウイルス性気管支炎	1 (1.6%)	0
癰	1 (1.6%)	0
結膜炎	1 (1.6%)	0
膀胱炎	1 (1.6%)	0
せつ	1 (1.6%)	0
播種性帯状疱疹	1 (1.6%)	1 (1.6%)
喉頭炎	1 (1.6%)	0
真菌性下気道感染	1 (1.6%)	0
胸膜感染	1 (1.6%)	0
細菌性肺炎	1 (1.6%)	1 (1.6%)
ヘモフィルス性肺炎	1 (1.6%)	1 (1.6%)
インフルエンザ性肺炎	1 (1.6%)	0
ウイルス性肺炎	1 (1.6%)	1 (1.6%)
皮膚カンジダ	1 (1.6%)	0
皮膚感染	1 (1.6%)	1 (1.6%)
レンサ球菌性心内膜炎	1 (1.6%)	1 (1.6%)
細菌重複感染	1 (1.6%)	0
歯感染	1 (1.6%)	0
ウイルス感染	1 (1.6%)	0
創傷感染	1 (1.6%)	0
皮膚および皮下組織障害	29 (46.0%)	6 (9.5%)
そう痒症	7 (11.1%)	1 (1.6%)
発疹	7 (11.1%)	1 (1.6%)
斑状丘疹状皮疹	6 (9.5%)	3 (4.8%)
爪破損	4 (6.3%)	0
紫斑	4 (6.3%)	0
皮膚乾燥	3 (4.8%)	1 (1.6%)
寝汗	3 (4.8%)	0
点状出血	3 (4.8%)	1 (1.6%)
斑状出血	2 (3.2%)	1 (1.6%)

	TEAEs	TEAEs Related to Ibr
爪線状隆起	2 (3.2%)	0
脂漏性皮膚炎	2 (3.2%)	1 (1.6%)
脱毛症	1 (1.6%)	0
水疱	1 (1.6%)	0
皮膚炎	1 (1.6%)	0
ざ瘡様皮膚炎	1 (1.6%)	0
湿疹	1 (1.6%)	0
嵌入爪	1 (1.6%)	0
網状皮斑	1 (1.6%)	0
丘疹性皮疹	1 (1.6%)	0
そう痒性皮疹	1 (1.6%)	0
皮膚剥脱	1 (1.6%)	1 (1.6%)
筋骨格系および結合組織障害	28 (44.4%)	4 (6.3%)
筋痙縮	13 (20.6%)	1 (1.6%)
関節障害	8 (12.7%)	0
関節痛	3 (4.8%)	1 (1.6%)
筋肉痛	3 (4.8%)	1 (1.6%)
関節炎	1 (1.6%)	0
背部痛	1 (1.6%)	0
骨痛	1 (1.6%)	0
胂径部痛	1 (1.6%)	0
関節硬直	1 (1.6%)	0
筋骨格痛	1 (1.6%)	0
顎痛	1 (1.6%)	0
重感	1 (1.6%)	0
腱鞘炎	1 (1.6%)	1 (1.6%)
神経系障害	26 (41.3%)	2 (3.2%)
浮動性めまい	9 (14.3%)	1 (1.6%)
頭痛	8 (12.7%)	0
錯感覚	5 (7.9%)	0
末梢性運動ニューロパチー	2 (3.2%)	0
末梢性感覚ニューロパチー	2 (3.2%)	0
失語症	1 (1.6%)	0
味覚異常	1 (1.6%)	0
ラクナ梗塞	1 (1.6%)	0
嗅覚錯誤	1 (1.6%)	0
失神寸前の状態	1 (1.6%)	1 (1.6%)

	TEAEs	TEAEs Related to Ibr
失神	1 (1.6%)	1 (1.6%)
振戦	1 (1.6%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	26 (41.3%)	6 (9.5%)
鼻出血	12 (19.0%)	3 (4.8%)
咳嗽	8 (12.7%)	2 (3.2%)
呼吸困難	3 (4.8%)	1 (1.6%)
口腔咽頭痛	3 (4.8%)	0
鼻閉	2 (3.2%)	0
胸水	2 (3.2%)	0
肺臓炎	2 (3.2%)	0
低酸素症	1 (1.6%)	0
誤嚥性肺炎	1 (1.6%)	0
喘鳴	1 (1.6%)	0
血液およびリンパ系障害	25 (39.7%)	21 (33.3%)
好中球減少症	16 (25.4%)	14 (22.2%)
血小板減少症	11 (17.5%)	11 (17.5%)
貧血	10 (15.9%)	4 (6.3%)
発熱性好中球減少症	2 (3.2%)	1 (1.6%)
白血球減少症	1 (1.6%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	21 (33.3%)	2 (3.2%)
疲労	13 (20.6%)	0
悪寒	4 (6.3%)	0
末梢性浮腫	4 (6.3%)	0
発熱	4 (6.3%)	1 (1.6%)
倦怠感	2 (3.2%)	1 (1.6%)
浮腫	2 (3.2%)	1 (1.6%)
非心臓性胸痛	1 (1.6%)	1 (1.6%)
傷害、中毒および処置合併症	13 (20.6%)	3 (4.8%)
挫傷	7 (11.1%)	1 (1.6%)
転倒	2 (3.2%)	0
処置後出血	2 (3.2%)	1 (1.6%)
口腔内損傷	1 (1.6%)	0
処置後血腫	1 (1.6%)	1 (1.6%)
肋骨骨折	1 (1.6%)	0
外傷性血腫	1 (1.6%)	0
眼障害	12 (19.0%)	0
結膜出血	3 (4.8%)	0

Confidential

	TEAEs	TEAEs Related to Ibr
霧視	3 (4.8%)	0
眼瞼炎	2 (3.2%)	0
眼痛	2 (3.2%)	0
網膜剥離	2 (3.2%)	0
羞明	1 (1.6%)	0
網膜出血	1 (1.6%)	0
視力障害	1 (1.6%)	0
硝子体浮遊物	1 (1.6%)	0
心臓障害	10 (15.9%)	6 (9.5%)
心房細動	5 (7.9%)	3 (4.8%)
動悸	3 (4.8%)	1 (1.6%)
プリンツメタル狭心症	1 (1.6%)	0
洞性徐脈	1 (1.6%)	1 (1.6%)
洞性頻脈	1 (1.6%)	1 (1.6%)
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）	9 (14.3%)	0
基底細胞癌	4 (6.3%)	0
扁平上皮癌	2 (3.2%)	0
肛門性器疣贅	1 (1.6%)	0
Ｂ細胞性リンパ腫	1 (1.6%)	0
骨髄異形成症候群	1 (1.6%)	0
陰茎扁平上皮癌	1 (1.6%)	0
臨床検査	7 (11.1%)	1 (1.6%)
体重増加	3 (4.8%)	0
血中クレアチニン増加	1 (1.6%)	0
心雑音	1 (1.6%)	0
リパーゼ増加	1 (1.6%)	0
血小板数減少	1 (1.6%)	1 (1.6%)
代謝および栄養障害	6 (9.5%)	2 (3.2%)
食欲減退	3 (4.8%)	1 (1.6%)
脱水	3 (4.8%)	2 (3.2%)
低アルブミン血症	2 (3.2%)	0
低カリウム血症	2 (3.2%)	1 (1.6%)
低マグネシウム血症	1 (1.6%)	1 (1.6%)
低ナトリウム血症	1 (1.6%)	0
血管障害	6 (9.5%)	2 (3.2%)
高血圧	5 (7.9%)	2 (3.2%)

	TEAEs	TEAEs Related to Ibr
深部静脈血栓症	1 (1.6%)	0
低血圧	1 (1.6%)	1 (1.6%)
耳および迷路障害	4 (6.3%)	0
耳鳴	2 (3.2%)	0
難聴	1 (1.6%)	0
聴力低下	1 (1.6%)	0
耳漏	1 (1.6%)	0
精神障害	4 (6.3%)	0
不眠症	2 (3.2%)	0
激越	1 (1.6%)	0
不安	1 (1.6%)	0
うつ病	1 (1.6%)	0
腎および尿路障害	3 (4.8%)	1 (1.6%)
血尿	1 (1.6%)	0
急性腎不全	1 (1.6%)	1 (1.6%)
尿路痛	1 (1.6%)	0
肝胆道系障害	1 (1.6%)	0
胆嚢炎	1 (1.6%)	0
生殖系および乳房障害	1 (1.6%)	0
月経障害	1 (1.6%)	0
不規則月経	1 (1.6%)	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. An AE is categorized as related if assessed by the investigator as [possibly, probably, or definitely].
Adverse events are coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities Version 17.0.
Events with Grade 5 are included.

[TSFAE02_3.RTF] [PROD/JNJ-54179060/Z_ADHOC/DBR_JAPANCTD_PMDA_WM_2021/RE_JAPANCTD_PMDA_WM/TSFAE02_3.SAS] 11FEB2022, 11:54