2.7.4 臨床的安全性

目次

2.7.4 臨床的安全性 1
2.7.4.1 医薬品への曝露 5
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 5
2.7.4.1.1.1 試験デザイン 6
2.7.4.1.1.1.1 1143 試験 6
2.7.4.1.1.1.2 M20-075 試験 6
2.7.4.1.1.2 有害事象の評価方法 6
2.7.4.1.1.3 統計解析 8
2.7.4.1.1.3.1 解析対象集団 8
2.7.4.1.1.3.2 被験者の内訳，曝露状況，ベースラインの特性，前治療薬及び併用薬 9
2.7.4.1.1.3.3 有害事象 9
2.7.4.1.1.3.4 臨床検査 12
2.7.4.1.1.3.5 バイタルサイン 13
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 13
2.7.4.1.2.1 曝露状況 13
2.7.4.1.2.1.1 1143 試験 13
2.7.4.1.2.1.2 M20-075 試験 14
2.7.4.1.2.2 被験者の内訳 14
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 14
2.7.4.2 有害事象 14
2.7.4.2.1 有害事象の解析 14
2.7.4.2.1.1 有害事象の概要 14
2.7.4.2.1.2 比較的よくみられる有害事象 18
2.7.4.2.1.2.1 1143 試験 18
2.7.4.2.1.2.2 M20-075 試験 18
2.7.4.2.1.3 治験薬との因果関係が否定できない有害事象 18
2.7.4.2.1.3.1 1143 試験 18
2.7.4.2.1.3.2 M20-075 試験 18
2.7.4.2.1.4 Grade 3 以上の有害事象 19
2.7.4.2.1.4.1 1143 試験 19
2.7.4.2.1.4.2 M20-075 試験 19
2.7.4.2.1.5 死亡 19

2.7.4.2.1.5.1 1143 試験 19
2.7.4.2.1.5.2 M20-075 試験 20
2.7.4.2.1.6 その他の重篤な有害事象 20
2.7.4.2.1.6.1 1143 試験 20
2.7.4.2.1.6.2 M20-075 試験 20
2.7.4.2.1.7 その他の重要な有害事象 20
2.7.4.2.1.7.1 投与中止に至った有害事象 20
2.7.4.2.1.7.1.1 1143 試験 20
2.7.4.2.1.7.1.2 M20-075 試験 21
2.7.4.2.1.7.2 休薬に至った有害事象 21
2.7.4.2.1.7.2.1 1143 試験 21
2.7.4.2.1.7.2.2 M20-075 試験 21
2.7.4.2.1.7.3 減量に至った有害事象 21
2.7.4.2.1.7.3.1 1143 試験 21
2.7.4.2.1.7.3.2 M20-075 試験 22
2.7.4.2.1.8 器官別又は症候群別有害事象の解析 22
2.7.4.2.1.8.1 出血関連事象 22
2.7.4.2.1.8.1.1 1143 試験 22
2.7.4.2.1.8.1.2 M20-075 試験 22
2.7.4.2.1.8.2 腫瘍崩壊症候群関連事象 23
2.7.4.2.1.8.2.1 1143 試験 23
2.7.4.2.1.8.2.2 M20-075 試験 23
2.7.4.2.1.8.3 血球減少関連事象 23
2.7.4.2.1.8.3.1 1143 試験 23
2.7.4.2.1.8.3.2 M20-075 試験 25
2.7.4.2.1.8.4 感染症 25
2.7.4.2.1.8.4.1 1143 試験 26
2.7.4.2.1.8.4.2 M20-075 試験 27
2.7.4.2.1.8.5 不整脈関連事象 27
2.7.4.2.1.8.5.1 1143 試験 27
2.7.4.2.1.8.5.2 M20-075 試験 28
2.7.4.2.1.8.6 その他の悪性疾患 29
2.7.4.2.1.8.6.1 1143 試験 29
2.7.4.2.1.8.6.2 M20-075 試験 29
2.7.4.2.1.8.7 肝障害 30

2.7.4.2.1.8.7.1 1143 試験 30
2.7.4.2.1.8.7.2 M20-075 試験 30
2.7.4.2.1.8.8 高血圧関連事象 30
2.7.4.2.1.8.8.1 1143 試験 30
2.7.4.2.1.8.8.2 M20-075 試験 30
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 30
2.7.4.3 臨床検査値の評価 31
2.7.4.3.1 1143 試験 31
2.7.4.3.1.1 血液学的検査 31
2.7.4.3.1.2 血液生化学的検査 31
2.7.4.3.1.2.1 Howard 基準による Laboratory TLS 31
2.7.4.3.1.2.2 肝機能異常 31
2.7.4.3.1.2.3 血清電解質異常 32
2.7.4.3.2 M20-075 試験 32
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 32
2.7.4.4.1 1143 試験 32
2.7.4.4.2 M20-075 試験 32
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 32
2.7.4.5.1 内因性要因 33
2.7.4.5.2 外因性要因 33
2.7.4.5.3 薬物相互作用 33
2.7.4.5.4 用量制限毒性 33
2.7.4.5.5 妊娠及び授乳時の使用 33
2.7.4.5.6 過量投与 33
2.7.4.5.7 薬物乱用 34
2.7.4.5.8 離脱症状及び反跳現象 34
2.7.4.5.9 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 34
2.7.4.6 市販後データ 34
2.7.4.7 付録 36

略語及び定義一覧

略語又は用語	省略していない表現又は説明（英語）	省略していない表現又は説明（日本語）
AE	adverse event	有害事象
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
COVID 19	Coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス感染症
CSR	clinical study report	治験総括報告書
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
DLT	dose limiting toxicity	用量制限毒性
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group performance status	
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
ICH	International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for human use	医薬品規制調和国際会議
ITT	intent to treat	
MCL	mantle cell lymphoma	マントル細胞リンパ腫
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
PBO + IBR		プラセボとイブルチニブの併用投与
PT	preferred term	基本語
R/R	relapsed or refractory	再発又は難治性
SAE	serious adverse event	重篤な有害事象
SMQ	standardized MedDRA query	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
TEAE	treatment emergent adverse event	有害事象
TLS	tumor lysis syndrome	腫瘍崩壊症候群
VEN + IBR		ベネトクラクスとイブルチニブの併用投与

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

本概要では，再発又は難治性（以下「R/R」）のマントル細胞リンパ腫（以下「MCL」）患者を対象にベネトクラクスをイブルチニブと併用投与したときの安全性プロファイルを示す。

ベネトクラクスをイブルチニブと併用投与したときの安全性は，評価資料とした PCYC-1143-CA 試験（以下「1143 試験」）（5.3.5.1-1 項）及び M20-075 試験（5.3.5.2-1 項）から評価した。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。より詳細な臨床試験の概要は表 2.7.3-1 に示す。

1143 試験では，R/R の MCL 患者を対象に，ベネトクラクスとイブルチニブの併用投与（以下「VEN + IBR」）の有効性及び安全性をプラセボとイブルチニブの併用投与（以下「PBO + IBR」）と比較評価した。本試験は Safety Run-in 期及び無作為化期，並びに非盲検の未治療 MCL 群から構成され，本概要では特に明記しない限り無作為化期の結果を示す。

M20-075 試験では，R/R の MCL 患者を対象に，VEN + IBR の有効性及び安全性を評価した。

1143 試験の対象には日本人を含まず，M20-075 試験は日本人のみを対象として実施した。

いずれの試験も実施中であり，本概要では特に明記しない限りデータカットオフ日（1143 試験：2023 年 5 月 22 日，M20-075 試験：2022 年 2 月 9 日）の結果を示す。

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 / 資料番号 / 実施状況	国内 / 海外	デザイン 対照の種類	対象患者	被験薬及び対照薬の用量 投与経路及び 投与レジメン
PCYC 1143 CA[a]（評価）/ 5.3.5.1 1 / 実施中	海外	VEN + IBR の有効性及び安全性を PBO + IBR と比較する第 III 相，国際共同，無作為化，二重盲検試験	1 5 レジメン（1 レジメン以上のリツキシマブ / 抗 CD20 抗体を使用した前治療を含む）の治療歴があり，ECOG PS が 2 以下の R/R の MCL 患者	ベネトクラクス：規定用量 400 mg，1 日 1 回，経口投与 イブルチニブ：560 mg，1 日 1 回，経口投与 プラセボ：ベネトクラクスと識別不能なプラセボ，1 日 1 回，経口投与
M20 075（評価）/ 5.3.5.2 1 / 実施中	国内	VEN + IBR の有効性及び安全性を評価する第 II 相，非盲検，単群試験	1 5 レジメン（1 レジメン以上のリツキシマブ / 抗 CD20 抗体を使用した前治療を含む）の治療歴があり，ECOG PS が 2 以下の R/R の MCL 患者	ベネトクラクス：規定用量 400 mg，1 日 1 回，経口投与 イブルチニブ：560 mg，1 日 1 回，経口投与

a. 無作為化期についてのみ示す。

2.7.4.1.1.1 試験デザイン

2.7.4.1.1.1.1 1143 試験

1143 試験は，R/R の MCL 患者を対象に，VEN + IBR の有効性及び安全性を PBO + IBR と比較する第 III 相，国際共同，無作為化，二重盲検試験である。VEN + IBR 群では，ベネトクラクスを 20 mg から投与を開始し 5 週間かけて段階的に増量し，規定用量の 400 mg 1 日 1 回とイブルチニブ 560 mg 1 日 1 回を併用投与した。PBO + IBR 群では，プラセボ及びイブルチニブ 560 mg 1 日 1 回を併用投与した。

試験デザインの詳細は 2.7.3.1.2.1 項に示す。

2.7.4.1.1.1.2 M20-075 試験

M20-075 試験は，日本人の R/R の MCL 患者を対象に，VEN + IBR の有効性及び安全性を評価する第 II 相，多施設共同，非盲検，単群試験である。ベネトクラクスを 20 mg から投与を開始し 5 週間かけて段階的に増量し，規定用量の 400 mg 1 日 1 回とイブルチニブ 560 mg 1 日 1 回を併用投与した。

試験デザインの詳細は 2.7.3.1.2.2 項に示す。

2.7.4.1.1.2 有害事象の評価方法

有害事象及び重篤な有害事象は，医薬品規制調和国際会議（以下「ICH」）ガイドライン（ICH E2A）に従って定義した。有害事象の調査期間，重症度及び治験薬との因果関係の評価方法を以下に示す。

有害事象調査期間

1143 試験では，同意文書への署名から最終投与後 30 日までに発現したすべての重篤な有害事象及び非重篤な有害事象を調査した。同意取得以降に発現した重篤な有害事象は，重篤な有害事象報告フォームを用いて治験依頼者に報告し，電子症例報告書に記録した。非重篤な有害事象については，同意取得以降に発現した事象は原資料に記録し，治験薬の初回投与以降に発現した事象は電子症例報告書に記録した。治験薬の最終投与後 30 日より後に発現した重篤な有害事象は，治験薬と関連ありと判断された場合に報告し，30 日より後の転帰の情報も提供することとした。疾患進行は有害事象用語としては報告せず，疾患進行の症状及び臨床的徴候を報告することとした。

M20-075 試験では，同意文書への署名から治験薬の投与開始時までの間，本治験の手順と関連する可能性のあるすべての重篤な有害事象及び非重篤な有害事象を収集した。治験薬の投与開始から治験薬の最終投与後又は投与終了後 30 日までは，すべての重篤な有害事象及び非重篤な有害事象を，調査で得られたか被験者の自発報告で得られたかにかかわらず収集した。治験薬の最終投与後又は投与終了後 30 日より後は，自発報告された重篤な有害事象のみを収集した。

有害事象の重症度

米国国立がん研究所（以下「NCI」）有害事象共通用語規準（以下「CTCAE」）（1143 試験：version 4.03，M20-075 試験：version 5.0）に従って，それぞれの有害事象の重症度を評価した。CTCAE は，それぞれの有害事象の重症度を，臨床的記述により Grade 1–Grade 5 で定義している。CTCAE にない有害事象については，各試験の治験実施計画書に規定した基準（PCYC-1143-CA CSR Appendix 16.1　1 11.1.3 項，M20-075 CSR Appendix 16.1　1 6.0 項）に従って治験責任医師が重症度を判断した。

治験薬との因果関係

治験責任医師による有害事象の治験薬との因果関係の評価に用いた定義を，試験ごとに表 2.7.4-2（1143 試験）及び表 2.7.4-3（M20-075 試験）に示す。

治験薬との因果関係は，1143 試験では，「関連なし」，「多分関連なし」，「関連あるかもしれない」，「関連あり」で評価した。M20-075 試験では，「関連なし」，「関連あり」で評価した。

表 2.7.4-2.　治験責任医師による有害事象の治験薬との因果関係の評価に用いた定義 －1143 試験

治験薬との因果関係	定義
関連なし（Not related）	他の要因である可能性が高い，有害事象の発現時期と治験薬の投与に時間的関係がない，又は生物学的に関連性がある可能性が低い。
多分関連なし（Unlikely）	有害事象に対する現時点の知見又は情報から，治験薬との関連性は多分ない。
関連あるかもしれない（Possibly Related）	有害事象の発現時期と治験薬投与との間に臨床的に時間的関係がある可能性が高いが，有害事象は併発疾患又は基礎疾患，あるいは他の薬剤や手順にも起因する可能性がある。「関連あるかもしれない」は，いくつかの生物学的に可能性のある要因のひとつに治験薬が含まれるときに用いる。
関連あり（Related）	明らかに治験薬との関連性がある。

表 2.7.4-3. 治験責任医師による有害事象の治験薬との因果関係の評価に用いた定義 －M20-075 試験

治験薬との因果関係	定義
関連なし（No Reasonable Possibility）	有害事象の発現時期，生物学的妥当性，臨床的判断，考えられる他の原因を含む要因を考慮した上で，因果関係を示唆する証拠（情報）は不十分である。
関連あり（Reasonable Possibility）	有害事象の発現時期，生物学的妥当性，臨床的判断，考えられる他の原因を含む要因を考慮した上で，因果関係を示唆する十分な証拠（情報）がある。

用量制限毒性（DLT）の評価

M20-075 試験では，最初の被験者 6 例を対象に，漸増期（最短 5 週間，ベネトクラクス 400 mg を 1 週間以上投与するまで）の DLT を評価した。DLT の定義の詳細は M20-075 CSR 9.1 項に示す。

ベネトクラクス減量及び休薬基準

ベネトクラクスの減量及び休薬が必要となることがある。ベネトクラクスに関連する血液学的毒性及びその他の毒性に対する用量調節の詳細については，各試験の治験実施計画書（PCYC-1143-CA CSR Appendix 16.1 1 5.3.2.5 項，M20-075 CSR Appendix 16.1 1 6.2 項）に示す。いずれの試験においても，漸増期間中に 1 週間を超えて投与を中断した被験者，又は規定用量で 2 週間を超えて投与を中断した被験者については，腫瘍崩壊症候群（以下「TLS」）のリスクを再評価し，減量した用量での投与再開が必要かどうかを判断した。なお，DLT 評価期間中はベネトクラクスの減量は認めなかった。

2.7.4.1.1.3 統計解析

2.7.4.1.1.3.1 解析対象集団

R/R の MCL 患者に対するベネトクラクスの安全性の評価では，試験ごとに解析を行い，併合解析は実施しなかった。

1143 試験では，Safety Run-in 期及び無作為化期に対して以下の 4 つの解析対象集団を設定した。安全性の解析には，安全性解析対象集団を用いた。

- 安全性解析対象集団：治験薬（ベネトクラクス，イブルチニブ又はプラセボ）の投与を 1 回以上受けたすべての被験者（n=287）。
  - 無作為化期評価対象集団：無作為化期に組み入れられた被験者（n=266）。
  - Safety Run-in 期評価対象集団：Safety Run-in 期に組み入れられ，TLS 及び DLT の評価が可能であった被験者（n=21）。TLS 及び DLT 以外の理由により TLS / DLT 評価期間を完了しなかった被験者，及び毒性以外の理由（服薬不遵守，同

意撤回，疾患進行など）で TLS / DLT 評価期間に治験薬が 20%以上投与されなかった被験者は除外した。

- intent-to-treat（以下「ITT」）集団（無作為化期）：本試験に無作為に割り付けられたすべての被験者（n=267）。

M20-075 試験では，安全性の解析には最大の解析対象集団（以下「FAS」）を用いた。FAS は，治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者と定義した。FAS は 13 例であった。

2.7.4.1.1.3.2 被験者の内訳，曝露状況，ベースラインの特性，前治療薬及び併用薬

1143 試験では，被験者の内訳，被験者背景及びベースラインの特性では ITT を対象とし，曝露状況では安全性解析対象集団を対象とした。M20-075 試験では，すべての項目で FAS を対象とした。

被験者の内訳，投与期間，試験参加期間，被験者背景及びベースライン特性は，被験者数及びその割合，又は要約統計量を投与群ごとに示した。

各試験で実施した統計解析の詳細は，各試験の統計解析計画書（PCYC-1143-CA CSR Appendix 16.1 9，M20-075 CSR Appendix 16.1 9）に示す。

2.7.4.1.1.3.3 有害事象

有害事象は，ICH 国際医薬用語集（以下「MedDRA」）（1143 試験：version 26.0，M20-075 試験：version 24.1）を用いてコード化した。有害事象の重症度は，NCI CTCAE（1143 試験：version 4.03，M20-075 試験：version 5.0）に従い判断した。

1143 試験では治験薬の初回投与から最終投与後 30 日まで又は後治療を開始するまでのいずれか早い日までに発現又は悪化した事象を，M20-075 試験では治験薬の初回投与から最終投与後 30 日までに発現又は悪化した事象を，有害事象として集計した。

有害事象は，有害事象を発現した被験者数及びその割合を投与群ごとに示した。ある器官別大分類（以下「SOC」）の有害事象が複数件発現した被験者は，その SOC で 1 回のみ集計した。同様に，ある基本語（以下「PT」）の有害事象が複数件発現した被験者は，その PT で 1 回のみ集計した。NCI CTCAE Grade 別では，全体，SOC，PT ごとに 1 回ずつ，最悪のグレードで集計した。1143 試験では，関連あるかもしれない（Possibly Related）又は関連あり（Related）と治験責任医師により判断された有害事象を治験薬と因果関係ありとして取り扱った。M20-075 試験では，DLT を発現した被験者数及びその割合を示した。

<u>特に注目すべき有害事象</u>

本概要には出血関連事象，TLS 関連事象，血球減少関連事象，感染症，不整脈関連事象，その他の悪性疾患，肝障害及び高血圧関連事象を示す。各試験の特に注目すべき有害事象の定義

を表 2.7.4-4（1143 試験）及び表 2.7.4-5（M20-075 試験）に示す。これらの特に注目すべき有害事象は，投与群ごとに発現した被験者数及びその割合を示した。

表 2.7.4-4. 特に注目すべき有害事象の定義－1143 試験

特に注目すべき有害事象	検索条件
出血関連事象	SMQ「出血関連用語（臨床検査用語を除く）」
大出血関連事象	SMQ「出血関連用語（臨床検査用語を除く）」のうち，重篤又は Grade 3 以上の出血及び全 Grade の中枢神経出血
腫瘍崩壊症候群関連事象	SMQ「腫瘍崩壊症候群」（狭域）
好中球減少症関連事象	PT：好中球減少症 PT：好中球数減少
好中球減少症関連事象（広域検索）	PT：好中球減少症 PT：好中球数減少 PT：発熱性好中球減少症 PT：無顆粒球症 PT：好中球減少性感染 PT：好中球減少性敗血症
貧血関連事象	PT：貧血 PT：ヘモグロビン減少
血小板減少症	PT：血小板減少症
血小板数減少	PT：血小板数減少
感染症	SOC「感染症および寄生虫症」
心房細動	PT：心房細動
その他の不整脈関連事象	SMQ「不整脈」（広域，狭域）（PT：心房細動を除く）
心不全	SMQ「心不全」（狭域）
その他の悪性疾患	SOC「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）」の下位の PT から医学レビューにより特定
肝障害	SOC「肝胆道系障害」
高血圧関連事象	SMQ「高血圧」（狭域）

表 2.7.4-5. 特に注目すべき有害事象の定義－M20-075 試験

特に注目すべき有害事象	検索条件
大出血関連事象	SMQ「出血性障害」（狭域）
腫瘍崩壊症候群関連事象	SMQ「腫瘍崩壊症候群」（狭域）
好中球減少症関連事象	PT：好中球減少症 PT：好中球数減少

特に注目すべき有害事象	検索条件
貧血関連事象	PT：貧血 PT：ヘモグロビン減少
血小板減少症関連事象	PT：血小板減少症 PT：血小板数減少
感染症	SOC「感染症および寄生虫症」
不整脈関連事象	心房細動；PT：心房細動 その他不整脈関連事象：SMQ「不整脈」広域（PT：心房細動を除く） 心室性頻脈性不整脈（サブ解析，「不整脈」の解析と重複事象あり）：SMQ「心室性頻脈性不整脈」（狭域）
第 2 原発性悪性疾患	SMQ「悪性腫瘍」（狭域） SMQ「骨髄異形成症候群」（狭域）
肝障害	SOC「肝胆道系障害」

腫瘍崩壊症候群

TLS は，Howard 基準[1]に基づいて Clinical TLS 又は Laboratory TLS に該当するかを評価した。それぞれの定義を以下に示す。

- Clinical TLS：Howard 基準（表 2.7.4-6）に該当するすべての事象。ただし，以下を例外とする。
  - Safety Run-in 期（1143 試験の場合）又は DLT 評価期間（M20-075 試験の場合）に TLS 評価を目的に測定した血清クレアチニンがベースラインから 1.0 mg/dL 超増加である場合に限り，Clinical TLS とする。
  - ベースライン時に腎機能障害（クレアチニンクリアランスが 60 mL/min 未満）が認められた被験者では，Laboratory TLS に加えて痙攣発作，不整脈又は死亡のいずれかが認められた場合を Clinical TLS とする。
- Laboratory TLS：Howard 基準（表 2.7.4-6）の Laboratory TLS に該当する，治験実施計画書で規定された管理にもかかわらず 72 時間以内に回復しないあらゆる事象。

表 2.7.4-6. Laboratory TLS 及び Clinical TLS の Howard 基準

代謝異常	Laboratory TLS の分類基準 [a]	Clinical TLS の分類基準 [b]
高尿酸血症	成人：尿酸が 8.0 mg/dL（475.8 µmol/L）超 小児：尿酸が基準値上限超	
高リン酸血症	成人：リンが 4.5 mg/dL（1.5 mmol/L）超 小児：リンが 6.5 mg/dL（2.1 mmol/L）超	
高カリウム血症	カリウムが 6.0 mmol/L 超	おそらく又は確実に高カリウム血症に起因する不整脈又は突然死
低カルシウム血症	補正カルシウムが 7.0 mg/dL（1.75 mmol/L）未満	おそらく又は確実に低カルシウム血症に起因する不整脈，突然死，痙攣発作，神経筋易刺激性（テタニー，錯感覚，筋攣縮，手足痙攣，トルソー徴候，クボステック徴候，喉頭痙攣，気管支痙攣），低血圧又は心不全
急性腎障害 [c]	該当せず	血清クレアチニンが 0.3 mg/dL（26.5 µmol/L）増加（ベースライン値が不明の場合は，年齢相応の基準値上限の 1.5 倍を超える）又は乏尿（6 時間平均尿量が 0.5 mL/kg/hr 未満と定義）

a. Laboratory TLS は，治療開始の 3 日前から 7 日後までの期間に 2 つ以上の代謝異常が 24 時間以内に認められなければならない。

b. Clinical TLS は，Laboratory TLS の存在に加えて，クレアチニン値増加，痙攣発作，不整脈又は死亡が認められなければならない。

c. 急性腎障害は，血清クレアチニンが 0.3 mg/dL（26.5 µmol/L）以上増加，又は乏尿が 6 時間以上持続と定義される [2]。定義に基づき，急性腎障害が認められる場合，患者は Clinical TLS を発症している。

Cross reference: M20 075 CSR Appendix 16.1 1

部分集団解析

1143 試験では，安全性解析対象集団を対象に，有害事象の概要について，年齢（65 歳未満，65 歳以上），性別（男性，女性），人種（白人，非白人），腎機能（クレアチニンクリアランス 60 mL/min 未満，60 mL/min 以上），肝機能（正常，異常）及び地域（北米，欧州，アジア太平洋）を因子として部分集団解析を実施した。

M20-075 試験は被験者数が少ないため，部分集団解析は実施しなかった。

2.7.4.1.1.3.4 臨床検査

すべての臨床検査データは SI 単位に変換した。血液学的検査及び生化学的検査について，各実施医療機関で測定された臨床検査データを用い，投与群ごとに要約した。また，NCI CTCAE

（version 4.03）に基づき臨床検査項目の Grade を評価した。特に明記しない限り，評価期間中のベースライン及びベースライン後の測定値がある場合のみ解析に含めた。

以下の臨床検査データについて，投与群ごとに被験者数及びその割合を示した。

- 血液学的検査及び生化学的検査におけるベースライン後の Grade 3 又は Grade 4 への悪化
- 肝機能検査の異常値
- Howard 基準による Laboratory TLS（評価の詳細は 2.7.4.1.1.3.3 項参照）

2.7.4.1.1.3.5 バイタルサイン

1143 試験では，収縮期及び拡張期血圧，心拍数，体温並びに体重について，投与群ごとに要約した。M20-075 試験では，収縮期及び拡張期血圧，心拍数並びに体温について，ベースライン後の測定結果が事前に定めた臨床的に重要な基準（表 2.7.4-7）に該当した被験者数及びその割合を示した。

表 2.7.4-7. 臨床的に重要な基準－M20-075 試験

項目	基準	定義
収縮期血圧	高値	160 mmHg 以上
拡張期血圧	高値	100 mmHg 以上
心拍数	低値	50 bpm 未満
	高値	120 bpm 以上
体温	低値	36°C 未満
	高値	38.5°C 以上

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

2.7.4.1.2.1 曝露状況

2.7.4.1.2.1.1 1143 試験

1143 試験の試験参加期間を表 2.7.4.7-1 に，曝露状況を表 2.7.4.7-2 に示す。

治験薬は，VEN + IBR 群 134 例，PBO + IBR 群 132 例に投与された。

試験参加期間の中央値は，全体で 51.19 ヵ月（範囲：0.1，61.6）（VEN + IBR 群 51.02 ヵ月［範囲：0.5，61.6］，PBO + IBR 群 51.52 ヵ月［範囲：0.1，61.0］）であった。

VEN + IBR 群のベネトクラクスの投与期間の中央値は 20.5 ヵ月（範囲：0.5，26.0），イブルチニブの投与期間の中央値は 21.4 ヵ月（範囲：0.5，60.4）であった。PBO + IBR 群のプラセボの投与期間の中央値は 15.6 ヵ月（範囲：0.1，24.8），イブルチニブの投与期間の中央値は 17.7 ヵ月（範囲：0.1，58.9）であった。

VEN + IBR 群のベネトクラクスの相対用量強度の中央値は 92.0%，イブルチニブの相対用量強度の中央値は 96.5%であった。PBO + IBR 群のプラセボの相対用量強度の中央値は 94.6%，イブルチニブの相対用量強度の中央値は 97.9%であった。

2.7.4.1.2.1.2 M20-075 試験

M20-075 試験の試験参加期間を表 2.7.4.7-3 に，曝露状況を表 2.7.4.7-4 に示す。

治験薬は，13 例に投与された。

試験参加期間の中央値は 9.6 ヵ月（95%信頼区間：3.8，11.2）であった。

ベネトクラクスの投与期間の中央値は 20.43 週（範囲：0.9，70.1），イブルチニブの投与期間の中央値は 19.29 週（範囲：0.9，70.1），全体の投与期間の中央値は 20.43 週（範囲：0.9，70.1）であった。

ベネトクラクスの相対用量強度は，半数以上の被験者（61.5%［8/13 例］）で 75%から 100%の間であり，イブルチニブの相対用量強度は，ほとんどの被験者（84.6%［11 例］）で 100%以上であった。

2.7.4.1.2.2 被験者の内訳

被験者の内訳は，1143 試験を 2.7.3.3.1.1.1 項に，M20-075 試験を 2.7.3.3.1.1.2 項に示す。

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

人口統計学的特性及びその他の特性は，1143 試験を 2.7.3.3.1.2.1 項に，M20-075 試験を 2.7.3.3.1.2.2 項に示す。

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

本項では，有害事象の概要を試験ごとに示す。

1143 試験

1143 試験の有害事象の概要を表 2.7.4-8 に示す。

有害事象の発現割合は，VEN + IBR 群 100%（134/134 例），PBO + IBR 群 98.5%（130/132 例）であり，投与群間で同程度であった。ベネトクラクス又はプラセボと関連ありの有害事象の発現割合は，VEN + IBR 群 84.3%（113 例），PBO + IBR 群 78.8%（104 例）であった。Grade 3 以上の有害事象の発現割合は，VEN + IBR 群 83.6%（112 例），PBO + IBR 群 75.8%（100 例）であり，VEN + IBR 群で高かった。

死亡に至った有害事象の発現割合は，VEN + IBR 群 16.4%（22 例），PBO + IBR 群 13.6%（18 例）であった。重篤な有害事象の発現割合は，VEN + IBR 群 60.4%（81 例），PBO + IBR 群 59.8%（79 例）であった。死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象の発現割合は，いずれも投与群間で同程度であった。

ベネトクラクス又はプラセボの投与中止に至った有害事象の発現割合は，VEN + IBR 群 22.4%（30 例），PBO + IBR 群 28.8%（38 例）であり，VEN + IBR 群で低かった。ベネトクラクス又はプラセボの休薬に至った有害事象は，VEN + IBR 群 65.7%（88 例），PBO + IBR 群 61.4%（81 例），ベネトクラクス又はプラセボの減量に至った有害事象は，VEN + IBR 群 23.1%（31 例），PBO + IBR 群 11.4%（15 例）であった（PCYC-1143-CA CSR Table 14.3.1.6.1，Table 14.3.1.8.1，Table 14.3.1.7.1）。

表 2.7.4-8. 有害事象の概要－1143 試験

	VEN + IBR 群 (N 134) n (%)	PBO + IBR 群 (N 132) n (%)
Subjects with any TEAE	134 (100.0)	130 (98.5)
Grade > 3	112 (83.6)	100 (75.8)
Subjects with any Venetoclax/Placebo related TEAE [1]	113 (84.3)	104 (78.8)
Grade > 3	75 (56.0)	46 (34.8)
Subjects with any ibrutinib related TEAE [1]	121 (90.3)	114 (86.4)
Grade > 3	80 (59.7)	57 (43.2)
Subjects with any TEAE leading to discontinuation of study drug (Ibrutinib or Venetoclax/Placebo)	41 (30.6)	48 (36.4)
Ibrutinib only	11 (8.2)	10 (7.6)
Venetoclax/Placebo only	2 (1.5)	7 (5.3)
Both Ibrutinib and Venetoclax/Placebo	28 (20.9)	31 (23.5)
Subjects with any TEAE leading to dose reduction of study drug (Ibrutinib or Venetoclax/Placebo)	48 (35.8)	29 (22.0)
Ibrutinib only	17 (12.7)	14 (10.6)
Venetoclax/Placebo only	14 (10.4)	7 (5.3)
Both Ibrutinib and Venetoclax/Placebo	17 (12.7)	8 (6.1)
Subjects with any TEAE leading to dose hold of study drug (Ibrutinib or Venetoclax/Placebo)	103 (76.9)	98 (74.2)
Ibrutinib only	15 (11.2)	17 (12.9)
Venetoclax/Placebo only	6 (4.5)	5 (3.8)
Both Ibrutinib and Venetoclax/Placebo	82 (61.2)	76 (57.6)
Subjects with any treatment emergent SAE	81 (60.4)	79 (59.8)
Grade > 3	73 (54.5)	73 (55.3)
Venetoclax/Placebo related treatment emergent SAEs [1]	31 (23.1)	25 (18.9)
Ibrutinib related treatment emergent SAEs [1]	45 (33.6)	35 (26.5)
Venetoclax/Placebo or Ibrutinib related treatment emergent SAEs [1]	47 (35.1)	36 (27.3)
Fatal TEAE	22 (16.4)	18 (13.6)
Major hemorrhage [2]	13 (9.7)	8 (6.1)
Grade > 3	10 (7.5)	7 (5.3)
Treatment emergent SAE	12 (9.0)	6 (4.5)

N Number of subjects in specified treatment arm of safety population. n number of subjects with the specified event. % 100*n/N.

[1] Possibly Related or Related to study drug per investigator's judgment.

[2] Major hemorrhage includes serious or grade > 3 hemorrhage and CNS hemorrhage of any grade among bleeding events identified by hemorrhage SMQ excluding laboratory terms.

Adverse event grades are evaluated based on NCI CTCAE (version 4.03) and coded by MedDRA Version 26.0.

Cross reference: PCYC 1143 CA CSR Table 14.3.1.1

M20-075 試験

M20-075 試験の有害事象の概要を表 2.7.4-9 に示す。

有害事象は 13 例すべての被験者に認められ，ベネトクラクスと関連ありの有害事象の発現割合は 92.3%（12/13 例），Grade 3 以上の有害事象は 30.8%（4 例）であった。

死亡に至った有害事象は認められなかった。重篤な有害事象の発現割合は 15.4%（2 例）であった。

ベネトクラクスの投与中止に至った有害事象の発現割合は 7.7%（1 例），ベネトクラクスの休薬に至った有害事象は 38.5%（5 例），ベネトクラクスの減量に至った有害事象は 30.8%（4 例）であった。

漸増期に DLT は認められなかった。

表 2.7.4-9. 有害事象の概要－M20-075 試験

	Venetoclax + Ibrutinib (N 13) n (%)
Subjects with any treatment emergent Adverse event (AE)	13 (100)
AE with NCI CTCAE toxicity grade 3	4 (30.8)
AE with NCI CTCAE toxicity grade 4	2 (15.4)
AE with NCI CTCAE toxicity grade 5	0
AE with NCI CTCAE toxicity grade 3 or 4	4 (30.8)
AE leading to DLT	0
AE related to COVID 19 infection	0
AE leading to discontinuation of Venetoclax	1 (7.7)
AE leading to Venetoclax interruption	5 (38.5)
AE leading to Venetoclax reduction	4 (30.8)
AE with reasonable possibility related to Venetoclax$	12 (92.3)
AE leading to discontinuation of Ibrutinib	1 (7.7)
AE leading to Ibrutinib interruption	5 (38.5)
AE leading to Ibrutinib reduction	2 (15.4)
AE with reasonable possibility related to Ibrutinib$	12 (92.3)
Serious AE	2 (15.4)
AE leading to death	0
All deaths	2 (15.4)
Occurring < 30 days after last dose	0
Occurring > 30 days after last dose	2 (15.4)

$ As assessed by investigator.
Note: NCI CTCAE NCI common terminology criteria for adverse events version 5.0.

Cross reference: M20 075 CSR Table 14.3 1.1

2.7.4.2.1.2 比較的よくみられる有害事象

2.7.4.2.1.2.1 1143 試験

1143 試験で認められたすべての有害事象を 2.7.6 項に示す。

発現割合が 20%以上の有害事象は，VEN + IBR 群で下痢（64.9%［87/134 例］），好中球減少症（34.3%［46 例］），悪心（31.3%［42 例］），疲労（29.1%［39 例］），貧血（22.4%［30 例］），発熱（20.9%［28 例］），咳嗽（20.1%［27 例］），PBO + IBR 群で下痢（34.1%［45/132 例］），疲労及び咳嗽（各 27.3%［36 例］），筋痙縮（24.2%［32 例］）であった。

PBO + IBR 群と比較して VEN + IBR 群で発現割合が約 15%以上高かった有害事象は，下痢，好中球減少症，悪心であった。ベネトクラクス及びイブルチニブそれぞれの単剤投与でもこれらの有害事象がよくみられることから，VEN + IBR 群で高い発現割合となった可能性がある。

2.7.4.2.1.2.2 M20-075 試験

M20-075 試験で認められたすべての有害事象を 2.7.6 項に示す。

発現割合が 20%以上の有害事象は，下痢（46.2%［6/13 例］），好中球減少症（30.8%［4 例］），白血球減少症，血小板減少症，悪心，皮膚感染及び高カリウム血症（各 23.1%［3 例］）であった。

2.7.4.2.1.3 治験薬との因果関係が否定できない有害事象

2.7.4.2.1.3.1 1143 試験

1143 試験で認められたベネトクラクス又はプラセボと関連ありの有害事象を 2.7.6 項に示す。ベネトクラクス又はプラセボと関連ありの有害事象の発現割合は，PBO + IBR 群と比較して VEN + IBR 群で高かった。これは，主に下痢，好中球減少症及び悪心の発現割合が VEN + IBR 群で高かったことに起因していた。

発現割合が 10%以上のベネトクラクス又はプラセボと関連ありの有害事象は，VEN + IBR 群で下痢（37.3%［50/134 例］），好中球減少症（32.1%［43 例］），悪心（20.1%［27 例］），疲労（16.4%［22 例］），血小板減少症（12.7%［17 例］），貧血（11.9%［16 例］），PBO + IBR 群で下痢（16.7%［22/132 例］），疲労（15.9%［21 例］），筋痙縮（13.6%［18 例］）であった。

2.7.4.2.1.3.2 M20-075 試験

M20-075 試験で認められたベネトクラクスと関連ありの有害事象を 2.7.6 項に示す。

3 例以上に発現したベネトクラクスと関連ありの有害事象は，下痢及び好中球減少症（各 30.8%［4/13 例］），悪心，血小板減少症及び白血球減少症（各 23.1%［3 例］）であった。

2.7.4.2.1.4 Grade 3 以上の有害事象

2.7.4.2.1.4.1 1143 試験

1143 試験で認められた Grade 3 以上の有害事象を 2.7.6 項に示す。

Grade 3 以上の有害事象の発現割合は，PBO + IBR 群と比較して VEN + IBR 群で高かった。これは，好中球減少症の発現割合が VEN + IBR 群で高かったことに起因していた。

発現割合が 5%以上の Grade 3 以上の有害事象は，VEN + IBR 群で好中球減少症（31.3%［42/134 例］），肺炎及び血小板減少症（各 12.7%［17 例］），貧血（9.7%［13 例］），下痢（8.2%［11 例］），白血球減少症（7.5%［10 例］），マントル細胞リンパ腫（6.7%［9 例］），心房細動及び COVID-19（各 5.2%［7 例］），PBO + IBR 群でマントル細胞リンパ腫（12.1%［16/132 例］），好中球減少症及び肺炎（各 10.6%［14 例］），高血圧（9.1%［12 例］），血小板減少症（7.6%［10 例］），心房細動（5.3%［7 例］）であった。

2.7.4.2.1.4.2 M20-075 試験

M20-075 試験で認められた Grade 3 以上の有害事象を 2.7.6 項に示す。

発現割合が 10%以上の Grade 3 以上の有害事象は，好中球減少症（23.1%［3/13 例］）であった。

2.7.4.2.1.5 死亡

2.7.4.2.1.5.1 1143 試験

1143 試験で認められた死亡に至った有害事象を 2.7.6 項に，一覧を PCYC-1143-CA CSR Listing 14.3.1.11，叙述を PCYC-1143-CA CSR 14.3　3 項に示す。

死亡に至った有害事象の発現割合は，VEN + IBR 群 16.4%（22/134 例），PBO + IBR 群 13.6%（18/132 例）であった。2 例以上に発現した死亡に至った有害事象は，VEN + IBR 群でマントル細胞リンパ腫（3.0%［4 例］），COVID-19，COVID-19 肺炎，心停止及び呼吸不全（各 1.5%［2 例］），PBO + IBR 群でマントル細胞リンパ腫（7.6%［10 例］），COVID-19 肺炎及び呼吸不全（各 1.5%［2 例］）であった。

死亡に至った有害事象のうち，心関連事象（心停止［2 例］，心臓死及び心不全［各 1 例］），死亡及び突然死（各 1 例）の詳細は，2.7.4.2.1.8.5.1 項及び PCYC-1143-CA CSR 12.2.3 項に示す。

死亡（死因を問わない）は，VEN + IBR 群で 69 例（51.5%），PBO + IBR 群で 75 例（56.8%）に認められた。主な死因（15%以上）は，VEN + IBR 群で原疾患（23.9%［32 例］），有害事象（16.4%［22 例］），PBO + IBR 群で原疾患（22.0%［29 例］）であった（CSS adhoc [R&D/21/0936] Table 2.5　3）。

2.7.4.2.1.5.2 M20-075 試験

死亡に至った有害事象は認められなかった（M20-075 CSR Table 14.3　2.2.2）。有害事象調査期間（治験薬の最終投与後 30 日まで）以降に 2 例の死亡が報告され，いずれも疾患進行による死亡であった（M20-075 CSR Table 14.3　2.2.1）。

2.7.4.2.1.6 その他の重篤な有害事象

2.7.4.2.1.6.1 1143 試験

1143 試験で認められた重篤な有害事象を 2.7.6 項に，一覧を PCYC-1143-CA CSR Listing 14.3.1.10 に，及び叙述を PCYC-1143-CA CSR 14.3　3 項に示す。

重篤な有害事象の発現割合は，VEN + IBR 群 60.4%（81/134 例），PBO + IBR 群 59.8%（79/132 例）であった。発現割合が 5%以上の重篤な有害事象は，VEN + IBR 群で肺炎（12.7%［17 例］），マントル細胞リンパ腫（6.7%［9 例］），偶発的過量投与（5.2%［7 例］），PBO + IBR 群でマントル細胞リンパ腫（12.9%［17 例］），肺炎（10.6%［14 例］）であった。なお，偶発的過量投与の詳細は 2.7.4.5.6 項に示す。

2.7.4.2.1.6.2 M20-075 試験

M20-075 試験で認められた重篤な有害事象を 2.7.6 項に，一覧を M20-075 CSR Table 14.3　2.1.2 に，叙述を M20-075 CSR 14.3　3 項に示す。

重篤な有害事象が 2/13 例（15.4%）に認められ，1 例には好中球減少症及び肺扁平上皮癌が，もう 1 例には敗血症及び痔核が報告された。好中球減少症及び敗血症は，治験責任医師によりベネトクラクス及びイブルチニブと関連ありと判断された。肺扁平上皮癌及び痔核は，治験責任医師によりベネトクラクス及びイブルチニブと関連なしと判断された。

2.7.4.2.1.7 その他の重要な有害事象

ベネトクラクス（又はプラセボ）の投与中止に至った有害事象，ベネトクラクス（又はプラセボ）の休薬に至った有害事象，及びベネトクラクス（又はプラセボ）の減量に至った有害事象を本項に示す。

2.7.4.2.1.7.1 投与中止に至った有害事象

2.7.4.2.1.7.1.1 1143 試験

1143 試験で認められた投与中止に至った有害事象を 2.7.6 項に示す。

ベネトクラクス又はプラセボの投与中止に至った有害事象の発現割合は，VEN + IBR 群 22.4%（30/134 例），PBO + IBR 群 28.8%（38/132 例）であった。このうち，発現割合が最も高かった

ベネトクラクス又はプラセボの投与中止に至った有害事象は，マントル細胞リンパ腫（VEN + IBR 群 3.7%［5 例］，PBO + IBR 群 9.8%［13 例］）であった。

2.7.4.2.1.7.1.2 M20-075 試験

M20-075 試験で認められたベネトクラクスの投与中止に至った有害事象を 2.7.6 項に示す。

ベネトクラクスの投与中止に至った有害事象が 1/13 例（7.7%）に認められた。認められた事象は肺扁平上皮癌であり，治験責任医師によりベネトクラクス及びイブルチニブと関連なしと判断された。

2.7.4.2.1.7.2 休薬に至った有害事象

2.7.4.2.1.7.2.1 1143 試験

1143 試験で認められたベネトクラクス又はプラセボの休薬に至った有害事象を 2.7.6 項に示す。

ベネトクラクス又はプラセボの休薬に至った有害事象の発現割合は，VEN + IBR 群 65.7%（88/134 例），PBO + IBR 群 61.4%（81/132 例）であった。発現割合が 5%以上のベネトクラクス又はプラセボの休薬に至った有害事象は，VEN + IBR 群で好中球減少症（19.4%［26 例］），下痢（13.4%［18 例］），肺炎（6.7%［9 例］），心房細動（5.2%［7 例］），PBO + IBR 群で肺炎（9.1%［12 例］），好中球減少症（6.1%［8 例］）であった。

2.7.4.2.1.7.2.2 M20-075 試験

M20-075 試験で認められたベネトクラクスの休薬に至った有害事象を 2.7.6 項に示す。

ベネトクラクスの休薬に至った有害事象が 5/13 例（38.5%）に認められた。認められたベネトクラクスの休薬に至った有害事象は，好中球減少症，下痢，痔核，発熱，過敏症，敗血症，C-反応性蛋白増加，高カリウム血症，肺扁平上皮癌及び多形紅斑（各 7.7%［1 例］）であった。

2.7.4.2.1.7.3 減量に至った有害事象

2.7.4.2.1.7.3.1 1143 試験

1143 試験で認められたベネトクラクス又はプラセボの減量に至った有害事象を 2.7.6 項に示す。

ベネトクラクス又はプラセボの減量に至った有害事象の発現割合は，VEN + IBR 群 23.1%（31/134 例），PBO + IBR 群 11.4%（15/132 例）であった。発現割合が 2%以上のベネトクラクス又はプラセボの減量に至った有害事象は，VEN + IBR 群で好中球減少症（10.4%［14 例］），下痢，肺炎及び血小板減少症（各 2.2%［3 例］），PBO + IBR 群で下痢及び疲労（各 2.3%［3 例］）であった。

2.7.4.2.1.7.3.2 M20-075 試験

M20-075 試験で認められたベネトクラクスの減量に至った有害事象を 2.7.6 項に示す。

ベネトクラクスの減量に至った有害事象が 4/13 例（30.8%）に認められ，その内訳は，好中球減少症（2 例［15.4%］），悪心及び敗血症（各 1 例［7.7%］）であった。

2.7.4.2.1.8 器官別又は症候群別有害事象の解析

ベネトクラクス又はイブルチニブの特に注目すべき有害事象として，出血関連事象，TLS 関連事象，血球減少関連事象，感染症，不整脈関連事象，その他の悪性疾患，肝障害及び高血圧関連事象を評価した。これらの特に注目すべき有害事象は，2.7.4.1.1.3.3 項に示す検索条件を用いて特定した。

2.7.4.2.1.8.1 出血関連事象

出血はイブルチニブの重要な特定されたリスクである。

2.7.4.2.1.8.1.1 1143 試験

出血関連事象の発現割合は，VEN + IBR 群 45.5%（61/134 例），PBO + IBR 群 37.9%（50/132 例）であり，VEN + IBR 群で発現割合が高かったが，これは特定の有害事象に起因するものではなかった。発現割合が 5%以上の出血関連事象は，VEN + IBR 群で内出血発生の増加傾向（9.0%［12 例］），鼻出血（7.5%［10 例］），PBO + IBR 群で鼻出血（10.6%［14 例］），内出血発生の傾向増加（7.6%［10 例］）であった（PCYC-1143-CA CSR Table 14.3.1.12）。

大出血関連事象の発現割合は，VEN + IBR 群 9.7%（13 例），PBO + IBR 群 6.1%（8 例）であった。認められた事象のほとんどは回復し，ほとんどの被験者は治験薬投与を継続した（PCYC-1143-CA CSR Table 14.3.1.13，Listing 14.3.1.13）。

VEN + IBR 群の 2 例（1.5%）が大出血関連事象により死亡した（PCYC-1143-CA CSR Table 14.3.1.13）。1 例は頭蓋骨骨折の後に生じた頭蓋内出血（195 日目）であった。もう 1 例は 21 日目に発現したくも膜下出血であり，当該被験者は心房細動の既往があり，治験薬投与の 116 日前から本適応症でリバーロキサバンを服用していた。当該事象のためいずれの治験薬も投与中止され，被験者は 23 日目に死亡した。PBO + IBR 群では，死亡に至った大出血関連事象は認められなかった（PCYC-1143-CA CSR Listing 14.3.1.13）。

2.7.4.2.1.8.1.2 M20-075 試験

大出血関連事象は，1/13 例（7.7%）に 2 件発現した（M20-075 CSR Table 14.3　2.3.2）。1 件は Grade 1 の結膜出血であり，1 件は Grade 2 の鼻出血であった。いずれの事象も非重篤で，治験薬の投与中止には至らなかった（M20-075 CSR Table 14.3　2.3.6）。

2.7.4.2.1.8.2 腫瘍崩壊症候群関連事象

TLS はベネトクラクスの重要な特定されたリスクであり，イブルチニブの投与でも報告されている。

2.7.4.2.1.8.2.1 1143 試験

TLS 関連事象の発現割合は，VEN + IBR 群 5.2%（7/134 例），PBO + IBR 群 2.3%（3/132 例）であった（PCYC-1143-CA CSR Table 14.3.2.3）。VEN + IBR 群では，1 例は 965 日目にベネトクラクスの投与中止後の疾患進行下で発現した。残りの 6 例はベネトクラクス漸増時に発現し，1 日目に 4 例，2 日目に 1 例，10 日目に 1 例発現した（PCYC-1143-CA JA Listing 14.3.2.14_J）。重篤な TLS 関連事象は，VEN + IBR 群で 4 例に認められた（PCYC-1143-CA CSR Table 14.3.1.10）。PBO + IBR 群では，2 日目に 2 例，9 日目に 1 例発現し，重篤な TLS 関連事象は 1 例に認められた。いずれの投与群でも治験薬の投与中止に至った事象は認められず，治験薬の用量調整，休薬又は治療により回復した。TLS 関連事象が認められた VEN + IBR 群の被験者全例がベネトクラクスの規定用量 400 mg まで増量した。いずれの投与群でも TLS 関連事象はすべて Laboratory TLS であり，Clinical TLS は認められなかった。

2.7.4.2.1.8.2.2 M20-075 試験

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

2.7.4.2.1.8.3 血球減少関連事象

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

2.7.4.2.1.8.3.1 1143 試験

好中球減少症関連事象

好中球減少症関連事象の発現割合は，VEN + IBR 群 34.3%（46/134 例），PBO + IBR 群 17.4%（23/132 例）であり，VEN + IBR 群で発現割合が高かった。Grade 3 以上の好中球減少症関連事象の発現割合は，VEN + IBR 群 31.3%（42 例），PBO + IBR 群 12.9%（17 例）であり，いずれの投与群でも好中球減少症関連事象のほとんどが Grade 3 以上であった。Grade 3 以上でベネトクラクス又はプラセボと関連ありの好中球減少症関連事象の発現割合は，VEN + IBR 群 30.6%（41 例），PBO + IBR 群 9.8%（13 例）であり，Grade 3 以上の好中球減少症関連事象のほとんどがベネトクラクス又はプラセボと関連ありと判断された（CSS adhoc [R&D/21/0936] Table 2.5　2.1）。VEN + IBR 群では，好中球減少症 1 例（0.7%）でベネトクラクス及びイブル

チニブの投与中止に至った（PCYC-1143-CA JA Listing 14.3.2.14_J）。PBO＋IBR 群では，プラセボの投与中止に至った事象及びイブルチニブの投与中止に至った事象は認められなかった（PCYC-1143-CA CSR Table 14.3.1.6.1，Table 14.3.1.6.2）。死亡に至った好中球減少症関連事象は，いずれの投与群でも認められなかった（PCYC-1143-CA CSR Table 14.3.1.11）。

好中球減少症関連事象（広域検索）の発現割合は，VEN＋IBR 群 34.3%（46 例），PBO＋IBR 群 18.9%（25 例）であった（CSS adhoc [R&D/21/0936] Table 2.5　2.1）。発熱性好中球減少症の発現割合は，VEN＋IBR 群 1.5%（2 例），PBO＋IBR 群 2.3%（3 例）であった（PCYC-1143-CA CSR Table 14.3.1.2）。

貧血関連事象

貧血関連事象の発現割合は，VEN＋IBR 群 22.4%（30 例），PBO＋IBR 群 12.1%（16 例）であり，VEN＋IBR 群で発現割合が高かった（CSS adhoc [R&D/21/0936] Table 2.5　2.1）。Grade 3 以上の貧血関連事象の発現割合は，VEN＋IBR 群 9.7%（13 例），PBO＋IBR 群 3.0%（4 例）であった。このうちベネトクラクス又はプラセボと関連ありの貧血関連事象の発現割合は，VEN＋IBR 群 6.0%（8 例），PBO＋IBR 群 0.8%（1 例）であった。ベネトクラクス又はプラセボの投与中止に至った貧血関連事象及びイブルチニブの投与中止に至った貧血関連事象は，いずれの投与群でも認められなかった（PCYC-1143-CA CSR Table 14.3.1.6.1，Table 14.3.1.6.2）。死亡に至った貧血関連事象は，いずれの投与群でも認められなかった（PCYC-1143-CA CSR Table 14.3.1.11）。

血小板減少症関連事象

血小板減少症の発現割合は，VEN＋IBR 群 19.4%（26 例），PBO＋IBR 群 15.9%（21 例）であった（PCYC-1143-CA CSR Table 14.3.1.2）。Grade 3 以上の血小板減少症の発現割合は，VEN＋IBR 群 12.7%（17 例），PBO＋IBR 群 7.6%（10 例）であった（PCYC-1143-CA CSR Table 14.3.1.4）。ベネトクラクス又はプラセボの投与中止に至った血小板減少症及びイブルチニブの投与中止に至った血小板減少症は，いずれの投与群でも認められなかった。（PCYC-1143-CA CSR Table 14.3.1.6.1，Table 14.3.1.6.2）。死亡に至った血小板減少症は，いずれの投与群でも認められなかった（PCYC-1143-CA CSR Table 14.3.1.11）。

血小板数減少の発現割合は，VEN＋IBR 群 3.0%（4 例），PBO＋IBR 群 3.8%（5 例）であった（PCYC-1143-CA CSR Table 14.3.1.2）。Grade 3 以上の血小板数減少の発現割合は，VEN＋IBR 群 0.7%（1 例），PBO＋IBR 群 1.5%（2 例）であった（PCYC-1143-CA CSR Table 14.3.1.4）。ベネトクラクスの投与中止に至った血小板数減少及びイブルチニブの投与中止に至った血小板数減少は VEN＋IBR 群では認められず，PBO＋IBR 群の 1 例（0.8%）が血小板数減少によりプラセボ及びイブルチニブの投与中止に至った（PCYC-1143-CA CSR

Table 14.3.1.6.1，Table 14.3.1.6.2，PCYC-1143-CA JA Listing 14.3.2.14 J）。死亡に至った血小板数減少は，いずれの投与群でも認められなかった（PCYC-1143-CA CSR Table 14.3.1.11）。

2.7.4.2.1.8.3.2 M20-075 試験

好中球減少症関連事象

好中球減少症関連事象は，4/13 例（30.8%）に認められた（M20-075 CSR Table 14.3 2.3.2）。Grade 3 以上の好中球減少症関連事象は 3 例（23.1%）に認められた（M20-075 CSR Table 14.3 2.3.3）。重篤な好中球減少症（PT）が 1 例（7.7%）に認められ，治験責任医師によりベネトクラクス及びイブルチニブと関連ありと判断された（M20-075 CSR Table 14.3 2.1.3）。ベネトクラクスの投与中止に至った好中球減少症関連事象及びイブルチニブの投与中止に至った好中球減少症関連事象は認められなかった（M20-075 CSR Table 14.3 1.4.1.3，Table 14.3 1.4.2.3）。死亡に至った好中球減少症関連事象は認められなかった（M20-075 CSR Table 14.3 2.2.2）。

貧血関連事象

貧血関連事象は，1 例（7.7%）に認められた（M20-075 CSR Table 14.3 2.3.2）。当該事象は，Grade 1 であり，治験責任医師によりベネトクラクスと関連あり，イブルチニブと関連なしと判断された（M20-075 CSR Table 14.3 2.3.6）。ベネトクラクスの投与中止に至った貧血関連事象及びイブルチニブの投与中止に至った貧血関連事象は認められなかった（M20-075 CSR Table 14.3 1.4.1.3，Table 14.3 1.4.2.3）。死亡に至った貧血関連事象は認められなかった（M20-075 CSR Table 14.3 2.2.2）。

血小板減少症関連事象

血小板減少症関連事象は，3 例（23.1%）に認められた（M20-075 CSR Table 14.3 2.3.2）。このうち，Grade 1 が 2 例，Grade 2 が 1 例であった。Grade 2 の事象は，治験責任医師によりベネトクラクス及びイブルチニブと関連ありと判断された（M20-075 CSR Table 14.3 2.3.6）。ベネトクラクスの投与中止に至った血小板減少症関連事象及びイブルチニブの投与中止に至った血小板減少症関連事象は認められなかった（M20-075 CSR Table 14.3 1.4.1.3，Table 14.3 1.4.2.3）。死亡に至った血小板減少症関連事象は認められなかった（M20-075 CSR Table 14.3 2.2.2）。

2.7.4.2.1.8.4 感染症

感染症（敗血症又は細菌性，ウイルス性若しくは真菌性感染症など）はイブルチニブの投与でも報告されている。更に，重篤な感染症はベネトクラクスの重要な特定されたリスクである。

敗血症や致死的な事象を含む重篤な感染症は，基礎疾患，併存疾患，免疫抑制剤による前治療又は併用に関連していることがある。

2.7.4.2.1.8.4.1 1143 試験

感染症の発現割合は，VEN＋IBR 群 70.9%（95/134 例），PBO＋IBR 群 72.0%（95/132 例）であり，投与群間で同程度であった。Grade 3/4 の感染症の発現割合は，VEN＋IBR 群 24.6%（33 例），PBO＋IBR 群 27.3%（36 例）であった。発現割合が最も高かった Grade 3/4 の感染症は，肺炎（VEN＋IBR 群 11.9%［16 例］，PBO＋IBR 群 10.6%［14 例］）であった（PCYC-1143-CA CSR Table 14.3.1.2）。ベネトクラクス又はプラセボの投与中止に至った感染症の発現割合は，VEN＋IBR 群 3.7%（5 例），PBO＋IBR 群 5.3%（7 例）であった（CSS adhoc [R&D/21/0936] Table 2.5　2.4）。

重篤な感染症の発現割合は，VEN＋IBR 群 28.4%（38 例），PBO＋IBR 群 28.0%（37 例）であり，投与群間で同程度であった（PCYC-1143-CA CSR Table 14.3.1.9）。Grade 3/4 の重篤な感染症の発現割合は，VEN＋IBR 群 22.4%（30 例），PBO＋IBR 群 23.5%（31 例）であった。発現割合が最も高かった Grade 3/4 の重篤な感染症は，肺炎（VEN＋IBR 群 11.2%［15 例］，PBO＋IBR 群 9.8%［13 例］）であった。重篤な敗血症（MedDRA SMQ「敗血症」［広域検索］）の発現割合は，VEN＋IBR 群 4.5%（6 例），PBO＋IBR 群 5.3%（7 例）であり，これらはすべて Grade 3 以上であった（CSS adhoc [R&D/21/0936] Table 2.5　2.3）。

死亡に至った感染症の発現割合は，VEN＋IBR 群 4.5%（6 例），PBO＋IBR 群 2.3%（3 例）であった（CSS adhoc [R&D/21/0936] Table 2.5　2.4）。VEN＋IBR 群の死亡に至った感染症は，COVID-19 及び COVID-19 肺炎（各 2 例），肺炎及びクロストリジウム性大腸炎（各 1 例）であった。これらの被験者の約半数では事象発現時にベネトクラクスを投与されておらず，試験開始の 1 年以内に感染症により死亡したのは 1 例のみであった。PBO＋IBR 群の死亡に至った感染症は，COVID-19 肺炎（2 例），壊死性筋膜炎（1 例）であった（PCYC-1143-CA CSR Table 14.3.1.11）。

COVID-19 に関連する有害事象の発現割合は，VEN＋IBR 群 18.7%（25 例），PBO＋IBR 群 11.4%（15 例）であった。3 例以上に認められた COVID-19 に関連する有害事象は，VEN＋IBR 群で COVID-19（14.9%［20 例］），COVID-19 肺炎（3.7%［5 例］），PBO＋IBR 群で COVID-19（11.4%［15 例］）であった。Grade 3/4 の COVID-19 に関連する有害事象の発現割合は，VEN＋IBR 群 6.7%（9 例），PBO＋IBR 群 0.8%（1 例）であった。死亡に至った COVID-19 に関連する有害事象の発現割合は，VEN＋IBR 群 3.0%（4 例），PBO＋IBR 群 1.5%（2 例）であった（PCYC-1143-CA CSR Table 14.3.1.14）。

死亡（死因を問わない）（VEN＋IBR 群 69 例，PBO＋IBR 群 75 例）のうち COVID-19 と関連ありと判断された死亡は，VEN＋IBR 群で 10 例（7.5%），PBO＋IBR 群で 10 例（7.6%）であった（CSS adhoc [R&D/21/0936] Table 2.5　3）。

2.7.4.2.1.8.4.2　M20-075 試験

感染症の発現割合は，53.8%（7/13 例）であった（M20-075 CSR Table 14.3　1.2.1）。Grade 3/4 の感染症は，敗血症（7.7%［1 例］）であった（M20-075 CSR Table 14.3　1.2.2）。ベネトクラクスの投与中止に至った感染症は認められなかった（M20-075 CSR Table 14.3　1.4.1.3）。死亡に至った感染症は認められなかった（M20-075 CSR Table 14.3　2.2.2）。

重篤な感染症は，1 例（7.7%）に認められた（M20-075 CSR Table 14.3　2.3.2）。当該事象（上述の敗血症と同一事象）は，Grade 4 の敗血症であり，治験責任医師によりベネトクラクス及びイブルチニブと関連ありと判断された（M20-075 CSR Table 14.3　2.3.6）。

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）に関連する有害事象は認められなかった（表 2.7.4-9）。

2.7.4.2.1.8.5　不整脈関連事象

イブルチニブ投与により心房細動，心房粗動，心室性頻脈性不整脈及び心不全の症例が報告されており，死亡に至った事象も報告されている。

2.7.4.2.1.8.5.1　1143 試験

心房細動

心房細動の発現割合は，VEN＋IBR 群 10.4%（14/134 例），PBO＋IBR 群 10.6%（14/132 例）であり，投与群間で同程度であった（PCYC-1143-CA CSR Table 14.3.1.2）。イブルチニブの減量に至った心房細動の発現割合は，VEN＋IBR 群 3.0%（4 例），PBO＋IBR 群 1.5%（2 例）であった（PCYC-1143-CA CSR Table 14.3.1.7.2）。ベネトクラクス又はプラセボの減量に至った心房細動の発現割合は，PBO＋IBR 群 0.8%（1 例）であり，VEN＋IBR 群では認められなかった（PCYC-1143-CA CSR Table 14.3.1.7.1）。ベネトクラクス又はプラセボの投与中止に至った心房細動の発現割合は，VEN＋IBR 群 1.5%（2 例）であり，PBO＋IBR 群では認められなかった（PCYC-1143-CA CSR Table 14.3.1.6.1）。イブルチニブの投与中止に至った心房細動の発現割合は，VEN＋IBR 群 2.2%（3 例）であり，PBO＋IBR 群では認められなかった（PCYC-1143-CA CSR Table 14.3.1.6.2）。Grade 3/4 の心房細動の発現割合は，VEN＋IBR 群 5.2%（7 例），PBO＋IBR 群 5.3%（7 例）であった（PCYC-1143-CA CSR Table 14.3.1.2）。重篤な心房細動の発現割合は，VEN＋IBR 群 4.5%（6 例），PBO＋IBR 群 2.3%（3 例）であった（PCYC-1143-CA

CSR Table 14.3.1.9）。死亡に至った心房細動は，いずれの投与群でも認められなかった（PCYC-1143-CA CSR Table 14.3.1.11）。

その他の不整脈関連事象

その他の不整脈関連事象の発現割合は，VEN＋IBR 群 22.4%（30/134 例），PBO＋IBR 群 13.6%（18/132 例）であり，VEN＋IBR 群で発現割合が高かった（PCYC-1143-CA CSR Table 14.3.2.4）。発現割合が 2%以上のその他の不整脈関連事象は，VEN＋IBR 群で心房粗動（5.2%［7 例］），失神（4.5%［6 例］），動悸（3.7%［5 例］），徐脈（3.0%［4 例］），心室性期外収縮（2.2%［3 例］），PBO＋IBR 群で失神（3.0%［4 例］），動悸（2.3%［3 例］）であった。Grade 3/4 のその他の不整脈関連事象の発現割合は，VEN＋IBR 群 5.2%（7 例），PBO＋IBR 群 4.5%（6 例）であった。認められた Grade 3/4 のその他の不整脈関連事象は，VEN＋IBR 群で心房粗動（3.7%［5 例］），失神，心房頻脈，上室性頻脈及び心室性不整脈（各 0.7%［1 例］），PBO＋IBR 群で失神（2.3%［3 例］），心房粗動，心房頻脈，意識消失及び心室細動（各 0.8%［1 例］）であった。死亡に至ったその他の不整脈関連事象の発現割合は，VEN＋IBR 群 3.0%（4 例）であり，PBO＋IBR 群では認められなかった。認められた死亡に至ったその他の不整脈関連事象は，心停止（2 例：関連する病歴を有する被験者で 108 日目に発現，関連する病歴を有する被験者で 232 日目に発現），心臓死（1 例：心疾患の病歴を有する被験者で 15 日目に発現），突然死（1 例：関連する病歴が報告されていない被験者で 636 日目に発現）であった（PCYC-1143-CA CSR Listing 14.3.2.4.1）。詳細は PCYC-1143-CA CSR 12.2.3 項に示す。

心不全

心不全の発現割合は，VEN＋IBR 群 3.0%（4/134 例），PBO＋IBR 群 7.6%（10/132 例）であった（PCYC-1143-CA CSR Table 14.3.2.6）。認められた事象は，VEN＋IBR 群で心不全（2.2%［3 例］），肺水腫（0.7%［1 例］），PBO＋IBR 群で左室不全（3.8%［5 例］），心不全（3.0%［4 例］），うっ血性心不全（2.3%［3 例］），慢性心不全（0.8%［1 例］）であった。Grade 3/4 の心不全の発現割合は，VEN＋IBR 群 1.5%（2 例），PBO＋IBR 群 4.5%（6 例）であった。死亡に至った心不全の発現割合は，PBO＋IBR 群 0.8%（1 例）であり，VEN＋IBR 群では認められなかった。詳細は PCYC-1143-CA CSR 12.2.3 項に示す。

2.7.4.2.1.8.5.2 M20-075 試験

不整脈関連事象の発現割合は 15.4%（2/13 例）であった（M20-075 CSR Table 14.3　2.3.2）。認められた不整脈関連事象は，いずれも心房細動（Grade 1 及び Grade 2 が各 1 例）であった。いずれの事象も非重篤であり，治験責任医師によりベネトクラクスと関連なし，イブルチニブと関連ありと判断された（M20-075 CSR Table 14.3　2.3.6）。

本試験では SMQ により心不全を特定していないが，心不全（PT）が 1 例（7.7%）に認められた（M20-075 CSR Table 14.3　1.2.1）。当該被験者では，心不全が 2 件認められ，Grade 1 及び Grade 2 であった。いずれの事象も非重篤，治験責任医師によりベネトクラクス及びイブルチニブと関連ありと判断された（M20-075 CSR Appendix 16.2　7.1）。

2.7.4.2.1.8.6　その他の悪性疾患

イブルチニブ投与例で非黒色腫皮膚癌の報告がある。更に，第 2 原発性悪性疾患はベネトクラクスの重要な潜在的リスクである。

2.7.4.2.1.8.6.1　1143 試験

本項に示すその他の悪性疾患は，初回投与日から治験薬の最終投与後 30 日以降の追跡期間までを対象に解析した。その他の悪性疾患の発現割合は，VEN + IBR 群 9.7%（13/134 例），PBO + IBR 群 12.1%（16/132 例）であり，投与群間で同程度であった（PCYC-1143-CA CSR Table 14.3.2.2）。

非皮膚癌の発現割合は，VEN + IBR 群 4.5%（6 例），PBO + IBR 群 9.1%（12 例）であった。2 例以上で認められた非皮膚癌は，VEN + IBR 群で前立腺癌（2.2%［3 例］），PBO + IBR 群で前立腺癌（2.3%［3 例］），肺腺癌（1.5%［2 例］）であった。

非黒色腫皮膚癌の発現割合は，VEN + IBR 群 6.0%（8 例），PBO + IBR 群 4.5%（6 例）であった。2 例以上で認められた非黒色腫皮膚癌は，VEN + IBR 群で基底細胞癌（5.2%［7 例］），皮膚有棘細胞癌（1.5%［2 例］），PBO + IBR 群で基底細胞癌（3.8%［5 例］），扁平上皮癌（1.5%［2 例］）であった。

黒色腫皮膚癌の発現割合は，VEN + IBR 群 0.7%（1 例），PBO + IBR 群 0.8%（1 例）であった。認められた黒色腫皮膚癌は，VEN + IBR 群で悪性黒色腫，PBO + IBR 群で遠隔転移を伴う悪性黒色腫であった。

その他の悪性疾患の一覧表は PCYC-1143-CA CSR Listing 14.3.2.1，Listing 14.3.2.2 に示す。

2.7.4.2.1.8.6.2　M20-075 試験

第 2 原発性悪性疾患は 1/13 例（7.7%）に認められた（M20-075 CSR Table 14.3　2.3.2）。当該事象は重篤な Grade 3 の肺扁平上皮癌であり，治験責任医師によりベネトクラクス及びイブルチニブと関連なしと判断された。本事象により，ベネトクラクス及びイブルチニブの投与中止に至った（M20-075 CSR Table 14.3　2.3.6）。

2.7.4.2.1.8.7 肝障害

2.7.4.2.1.8.7.1 1143 試験

肝障害の発現割合は，VEN + IBR 群 7.5%（10/134 例），PBO + IBR 群 9.1%（12/132 例）であり，投与群間で同程度であった。発現割合が最も高かった肝障害は，VEN + IBR 群で高ビリルビン血症（2.2%［3 例］），PBO + IBR 群で黄疸及び胆嚢炎（各 2.3%［3 例］）であった（PCYC-1143-CA CSR Table 14.3.1.2）。Grade 3/4 の肝障害の発現割合は，VEN + IBR 群 4.5%（6 例），PBO + IBR 群 0.8%（1 例）であった。Grade 3/4 の肝障害は，VEN + IBR 群で肝機能異常（1.5%［2 例］），高ビリルビン血症，胆道仙痛，急性胆嚢炎，肝障害及び肝損傷（各 0.7%［1 例］），PBO + IBR 群で肝機能異常（0.8%［1 例］）であった。重篤な肝障害の発現割合は，VEN + IBR 群 1.5%（2 例），PBO + IBR 群 0.8%（1 例）であった（PCYC-1143-CA CSR Table 14.3.1.9）。死亡に至った肝障害は，いずれの投与群でも認められなかった。

2.7.4.2.1.8.7.2 M20-075 試験

肝障害は認められなかった（M20-075 CSR Table 14.3　1.2.1）。

2.7.4.2.1.8.8 高血圧関連事象

高血圧はイブルチニブの特定された副作用である。

2.7.4.2.1.8.8.1 1143 試験

高血圧関連事象の発現割合は，VEN + IBR 群 16.4%（22/134 例），PBO + IBR 群 17.4%（23/132 例）であり，投与群間で同程度であった（PCYC-1143-CA CSR Table 14.3.2.7）。発現割合が最も高かった高血圧関連事象は，いずれの投与群でも高血圧（VEN + IBR 群 13.4%［18 例］，PBO + IBR 群 15.9%［21 例］）であった。Grade 3/4 の高血圧関連事象の発現割合は，VEN + IBR 群 7.5%（10 例），PBO + IBR 群 9.8%（13 例）であった。死亡に至った高血圧関連事象は，いずれの投与群でも認められなかった。

2.7.4.2.1.8.8.2 M20-075 試験

本試験では SMQ により高血圧関連事象を特定していないが，高血圧（PT）が 2/13 例（15.4%）に認められた（M20-075 CSR Table 14.3　1.2.1）。Grade 3 以上の高血圧は 1 例に認められた。死亡に至った高血圧は認められなかった（M20-075 CSR Appendix 16.2　7.1）。

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

死亡例及び重篤な有害事象発現例の叙述は，PCYC-1143-CA CSR 14.3　3 項及び M20-075 CSR 14.3　3 項に示す。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

2.7.4.3.1 1143 試験

臨床検査値は，CTCAE によるグレード評価が可能な血液学的検査及び血液生化学検査の項目をベースライン後の最悪値を用いて評価した。肝機能検査，尿酸値，血清クレアチニン及び電解質の異常値，並びに Howard 基準による Laboratory TLS も評価した。臨床検査値の評価の詳細は PCYC-1143-CA CSR 12.3 項に示す。

2.7.4.3.1.1 血液学的検査

ベースライン後に Grade 3/4 に悪化した被験者がみられた血液学的検査の検査項目は，VEN＋IBR 群で好中球数低値（35.8%［48/134 例］），血小板数低値（12.7%［17 例］），ヘモグロビン低値（7.5%［10 例］），PBO＋IBR 群で好中球数低値（16.7%［22/132 例］），血小板数低値（12.9%［17 例］），ヘモグロビン低値（8.3%［11 例］）であった（PCYC-1143-CA CSR Table 14.3.3.1）。

2.7.4.3.1.2 血液生化学的検査

2.7.4.3.1.2.1 Howard 基準による Laboratory TLS

Howard 基準による Laboratory TLS に該当した被験者の割合は，VEN＋IBR 群 7.5%（10/134 例），PBO＋IBR 群 4.5%（6/132 例）であった（PCYC-1143-CA CSR Table 14.3.3.4.1，Table 14.3.3.4.2）。TLS 関連事象については 2.7.4.2.1.8.2 項に，叙述は PCYC-1143-CA CSR 14.3 3 項に示す。

2.7.4.3.1.2.2 肝機能異常

ベースライン後に Grade 3/4 に悪化した被験者がみられた肝機能の検査項目は，VEN＋IBR 群でビリルビン高値（1.5%［2/134 例］），アラニンアミノトランスフェラーゼ（以下「ALT」）高値，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下「AST」）高値及びアルカリホスファターゼ（以下「ALP」）高値（各 0.7%［1 例］），PBO＋IBR 群でビリルビン高値（2.3%［3/132 例］），ALT 高値及び ALP 高値（各 0.8%［1 例］）であった。Grade 3/4 の AST 高値は PBO＋IBR 群では認められなかった（PCYC-1143-CA CSR Table 14.3.3.2）。

Hy's Law（ALT，AST，ALP 及びビリルビン）の基準にベースライン後に該当した被験者は，VEN＋IBR 群では認められず，PBO＋IBR 群で 1 例（0.8%）であった（PCYC-1143-CA CSR Table 14.3.3.3）。

2.7.4.3.1.2.3 血清電解質異常

ベースライン後に Grade 3/4 に悪化した被験者がみられた血清電解質の検査項目は，VEN＋IBR 群でナトリウム低値（8.2%［11/134 例］），カリウム低値（7.5%［10 例］），カルシウム低値（6.0%［8 例］），カリウム高値（3.0%［4 例］），カルシウム高値（0.7%［1 例］），PBO＋IBR 群でカルシウム低値（6.1%［8/132 例］），ナトリウム低値（3.8%［5 例］），カリウム低値（3.0%［4 例］），カリウム高値（2.3%［3 例］），カルシウム高値（0.8%［1 例］）であった（PCYC-1143-CA CSR Table 14.3.3.2）。

2.7.4.3.2 M20-075 試験

ベースライン時に CTCAE Grade 0–2 であり，ベースライン後に Grade 3/4 に悪化した被験者がみられた検査項目は，好中球数低値（23.1%［3/13 例］），リンパ球数低値及びカリウム低値（各 15.4%［2 例］），白血球数低値及びリン酸塩低値（各 7.7%［1 例］）であった（M20-075 CSR Table 14.3 4.1.2，Table 14.3 4.2.2）。このうちベースライン後に Grade 4 に悪化したのは，好中球数低値の 1 例であった。

Howard 基準による Laboratory TLS に該当した被験者は認められなかった（M20-075 CSR Table 14.3 4.3.1，Table 14.3 4.3.2）。

Hy's Law（ALT，AST，ALP 及びビリルビン）の基準に該当した被験者は認められなかった（M20-075 CSR Table 14.3 4.3.3）。

2.7.4.4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1 1143 試験

バイタルサインの経時的変化に関して，投与群間で臨床的に意味のある傾向は認められなかった。バイタルサインの記述統計量を PCYC-1143-CA CSR Table 14.3.4.1 に示す。

2.7.4.4.2 M20-075 試験

臨床的に重要な基準に該当した被験者の割合は 46.2%（6/13 例）であった。最も割合が高かった臨床的に重要な基準に該当した検査項目は，体温（36°C 未満）であり，6 例（46.2%）に認められた（M20-075 CSR Table 14.3 5.1，Table 14.3 5.2）。バイタルサインの変化に関して，臨床的に意味のある傾向は認められなかった。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

本項では，内因性要因及び外因性要因について，1143 試験の部分集団解析の結果を示す。なお，M20-075 試験は被験者数が少ないため，部分集団解析は実施しなかった。

2.7.4.5.1 内因性要因

有害事象の概要について，年齢，性別，人種，腎機能及び肝機能を因子として部分集団解析を実施し，PCYC-1143-CA CSR Table 14.3.1.1.1 から Table 14.3.1.1.5 に示す。

一部の部分集団では被験者数が少なかったため，部分集団ごとの有害事象の違いを解釈することはできなかった。

2.7.4.5.2 外因性要因

有害事象の概要について，地域を因子として部分集団解析を実施し，PCYC-1143-CA CSR Table 14.3.1.1.6 に示す。

一部の部分集団では被験者数が少なかったため，部分集団ごとの有害事象の違いを解釈することはできなかった。

2.7.4.5.3 薬物相互作用

薬物相互作用については 2.7.2 項に示す。既知のベネトクラクスの単独投与のデータと比較してイブルチニブ併用下のベネトクラクスの曝露量は高かった。曝露-安全性解析に基づくと，イブルチニブ併用下で認められたベネトクラクスの曝露量の上昇によるベネトクラクス及びイブルチニブの全般的な安全性プロファイルに変化はなかった。ベネトクラクスはイブルチニブの薬物動態にも影響を及ぼさなかった。

2.7.4.5.4 用量制限毒性

M20-075 試験に組み入れられた最初の 6 例について，ベネトクラクスの漸増期（最短 5 週間，ベネトクラクス 400 mg を少なくとも 1 週間投与後）に DLT を評価した結果，治験実施計画書で規定した DLT は認められなかった。

2.7.4.5.5 妊娠及び授乳時の使用

1143 試験及び M20-075 試験では，妊娠は報告されていない。

2.7.4.5.6 過量投与

1143 試験では，重篤な偶発的過量投与が VEN + IBR 群の 7 例（5.2%）に認められた（治験実施計画書の規定により偶発的過量投与は重篤な有害事象とされた）（PCYC-1143-CA CSR Table 14.3.1.9）。このうち，ベネトクラクスの過量投与は 1 例のみであり，当該被験者は，8–10 日目にベネトクラクス 50 mg ではなく 100 mg を服用したが，有害事象は併発せず，TLS も認められなかった（PCYC-1143-CA CSR Listing 14.3.1.10）。

PBO + IBR 群では，重篤な偶発的過量投与は 2 例（1.5%）に認められた（PCYC-1143-CA CSR Table 14.3.1.9）。

偶発的過量投与の詳細は PCYC-1143-CA CSR 12.2.1.2.1 項に示す。

2.7.4.5.7 薬物乱用

生理的又は心理的な依存性に関する評価は実施していない。ベネトクラクスは，安全性薬理試験で中枢神経系に対する作用を示さなかったことから，生理学的又は心理的な依存性を生じさせないと考えられる。

イブルチニブに薬物乱用や薬物依存の可能性は確認されていない。チロシンキナーゼ阻害薬としてのイブルチニブは，乱用の可能性があるとされる薬物と薬理学的及び構造的な関連がないため，イブルチニブによる薬物乱用の可能性は低い。薬物乱用を目的とした試験は実施されていない。イブルチニブの臨床試験で薬物乱用，誤用及び依存は報告されてない。

2.7.4.5.8 離脱症状及び反跳現象

離脱症状又は反跳現象に関する評価は実施していない。

2.7.4.5.9 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

ベネトクラクスの単独投与又は併用投与が自動車運転及び機械操作，並びに精神機能の障害に有害な影響を及ぼす根拠は認められていない。

1143 試験及び M20-075 試験において，ベネトクラクスを投与された被験者で「損傷」（PT）の有害事象は報告されていない。

2.7.4.6 市販後データ

ベネトクラクスが MCL 患者に対する治療薬として承認されている国はない。しかし，ベネトクラクスは 2016 年に初めて承認され，慢性リンパ性白血病に対して 84 ヵ国，急性骨髄性白血病に対して 83 ヵ国で承認されている（2023 年 12 月 4 日時点）。現在，ベネトクラクスは，慢性リンパ性白血病，小リンパ球性リンパ腫及び急性骨髄性白血病の治療薬として承認されており，これらをはじめとしてその他の造血器腫瘍の単剤療法及び様々な薬剤との併用療法として第 I 相から第 III 相試験で検討されている。実施中の企業主導試験から得られた有効性データは，様々な悪性腫瘍に対してベネトクラクスが単独療法又は併用療法で有効であると裏付けている。

直近の安全性定期報告（報告期間：2022 年 12 月 5 日～2023 年 12 月 4 日）によると，企業主導の介入試験でベネトクラクスの累積使用被験者数は 5632 例と推定される。最初の承認（2016 年 4 月 11 日）から 2023 年 11 月 30 日までの市販後の累積使用患者数は 149057 人年と推定される。

ベネトクラクスに関連する重要な特定されたリスクとみなされている事項は以下のとおりである。

- 腫瘍崩壊症候群
- 好中球減少症
- 重篤な感染症

ベネトクラクスの重要なリスクに関する新たな知見は，安全性定期報告の報告期間中にみられなかった。2022 年 12 月 5 日から 2023 年 12 月 4 日までの最新の報告期間までに得られた累積情報から，悪性腫瘍での使用の範囲では，単剤療法及び併用療法でのベネトクラクスのベネフィット・リスクプロファイルが依然として良好であることを確認しており，悪性腫瘍を有する患者集団でのベネトクラクスの継続的な試験実施を支持している。

参考文献一覧

1. Howard SC, Jones DP, Pui C-H. The Tumor Lysis Syndrome. N Engl J Med. 2011;364:1844-54.
2. Levin A, Warnock DG, Mehta RL, et al. Improving outcomes from acute kidney injury: report of an initiative. Am J Kidney Dis. 2007;50:1-4.

2.7.4.7 付録

表 2.7.4.7-1

Table 14.1.1.6 Time on Study and Treatment Duration
ITT Population

	Ibrutinib + Venetoclax (N=134)	Ibrutinib + Placebo (N=133)	Total (N=267)
Overall Treatment duration in months [1]			
n	134	132	266
Median	22.2	17.7	19.5
Min, Max	0.5, 60.4	0.1, 58.9	0.1, 60.4
Time on study (months) [2]			
n	134	133	267
Median (95% CI)	51.02 (49.84, 52.93)	51.52 (49.91, 53.95)	51.19 (50.50, 52.93)
Min, Max	0.5+, 61.6	0.1+, 61.0	0.1+, 61.6

N = number of subjects in the specified population. CI = Confidence Interval. + indicates censored observation.
[1] Treatment duration in months is calculated as (last dose date of study treatment - first dose date of study treatment + 1)/ 30.4375.
[2] Time on study is based on reverse Kaplan-Meier estimates of overall survival follow-up time.

表 2.7.4.7-2

Table 14.1.3.1 Study Drug Exposure
Safety Population

	Ibrutinib + Venetoclax (N=134)		Ibrutinib + Placebo (N=132)	
	Ibrutinib	Venetoclax	Ibrutinib	Placebo
Treatment duration in months [1]				
n	134	134	132	132
Mean (SD)	25.4 (20.46)	15.5 (9.22)	22.6 (18.98)	14.5 (9.22)
Median	21.4	20.5	17.7	15.6
Min, Max	0.5, 60.4	0.5, 26.0	0.1, 58.9	0.1, 24.8
< 3 Months	17 (12.7)	17 (12.7)	24 (18.2)	25 (18.9)
3 - < 6 Months	21 (15.7)	19 (14.2)	14 (10.6)	14 (10.6)
6 - < 12 Months	17 (12.7)	17 (12.7)	19 (14.4)	20 (15.2)
12 - < 24 Months	17 (12.7)	67 (50.0)	23 (17.4)	62 (47.0)
24 - < 36 Months	15 (11.2)	14 (10.4)	17 (12.9)	11 (8.3)
>= 36 Months	47 (35.1)	0	35 (26.5)	0
Cumulative dose received (g)				
n	134	134	132	132
Mean (SD)	387.3 (326.79)	163.5 (107.10)	359.2 (305.84)	161.2 (110.17)
Median	320.9	175.1	289.8	174.0
Min, Max	7.8, 1015.8	0.5, 285.8	1.7, 975.5	0.1, 289.4

N = number of subjects in the specified population. % = 100*n/N.
[1] Treatment duration in months is calculated as (last dose date of study drug - first dose date of study drug + 1)/ 30.4375.
[2] Averaged daily dose is the actual dose intensity (mg/day) and is calculated as (total dose received in mg/treatment duration (day)). Missed or withheld doses were considered as administered at dose 0. All data collected during the Ramp-up period and fixed dose period are included to do the calculation.
[3] Calculated as (actual dose intensity / planned dose intensity)*100. Planned dose intensity is 560 mg/day for ibrutinib and 388.2 mg/day for venetoclax/placebo per the calculation in the SAP.
[4] Based on the check box on the Study Drug Administration page.

Table 14.1.3.1 Study Drug Exposure
Safety Population

	Ibrutinib + Venetoclax (N=134)		Ibrutinib + Placebo (N=132)	
	Ibrutinib	Venetoclax	Ibrutinib	Placebo
Average daily dose (mg) [2]				
n	134	134	132	132
Mean (SD)	503.8 (91.55)	317.2 (88.30)	516.4 (72.61)	318.0 (105.58)
Median	540.2	357.1	548.4	367.3
Min, Max	138, 888	35, 388	172, 560	14, 388
Relative dose intensity (%) [3]				
n	134	134	132	132
Mean (SD)	90.0 (16.35)	81.7 (22.75)	92.2 (12.97)	81.9 (27.20)
Median	96.5	92.0	97.9	94.6
Min, Max	25, 159	9, 100	31, 100	4, 100

N = number of subjects in the specified population. % = 100*n/N.
[1] Treatment duration in months is calculated as (last dose date of study drug - first dose date of study drug + 1)/ 30.4375.
[2] Averaged daily dose is the actual dose intensity (mg/day) and is calculated as (total dose received in mg/treatment duration (day)). Missed or withheld doses were considered as administered at dose 0. All data collected during the Ramp-up period and fixed dose period are included to do the calculation.
[3] Calculated as (actual dose intensity / planned dose intensity)*100. Planned dose intensity is 560 mg/day for ibrutinib and 388.2 mg/day for venetoclax/placebo per the calculation in the SAP.
[4] Based on the check box on the Study Drug Administration page.

Table 14.1.3.1 Study Drug Exposure
Safety Population

	Ibrutinib + Venetoclax (N=134)		Ibrutinib + Placebo (N=132)	
	Ibrutinib	Venetoclax	Ibrutinib	Placebo
Subjects with dose reduction due to AE - n(%)	34 (25.4)	31 (23.1)	22 (16.7)	15 (11.4)
Subjects with dose hold due to AE - n(%)	97 (72.4)	88 (65.7)	95 (72.0)	82 (62.1)
Subjects with dose hold > 7 days due to AE - n(%)	64 (47.8)	54 (40.3)	59 (44.7)	46 (34.8)
Subjects with dose adjustment due to CYP inhibitor - n(%) [4]	3 (2.2)	4 (3.0)	3 (2.3)	4 (3.0)

N = number of subjects in the specified population. % = 100*n/N.
[1] Treatment duration in months is calculated as (last dose date of study drug - first dose date of study drug + 1)/ 30.4375.
[2] Averaged daily dose is the actual dose intensity (mg/day) and is calculated as (total dose received in mg/treatment duration (day)). Missed or withheld doses were considered as administered at dose 0. All data collected during the Ramp-up period and fixed dose period are included to do the calculation.
[3] Calculated as (actual dose intensity / planned dose intensity)*100. Planned dose intensity is 560 mg/day for ibrutinib and 388.2 mg/day for venetoclax/placebo per the calculation in the SAP.
[4] Based on the check box on the Study Drug Administration page.

表 2.7.4.7-3

[redacted]20[redacted] 11:54 <[redacted]>
VENETOCLAX (ABT-199)
STUDY M20-075 INTERIM
R&D/21/1503 - CLINICAL/STATISTICAL
TABLE PAGE 1 OF 1

TABLE 14.1 8

Time on Study
(Full Analysis Set)

	Venetoclax + Ibrutinib (N=13)
Number of subjects with events - n (%)	11 (84.6)
Number of subjects without an event - n (%)	2 (15.4)
Time on study (months)	
25th (95% CI)	3.8 [2.9, 9.6]
Median (95% CI)	9.6 [3.8, 11.2]
75th (95% CI)	11.2 [8.3, -]
Min, Max	2.3, 15.2
% KM Estimate at	
3 Month [95% CI]	91.7 [53.9, 98.8]
6 Month [95% CI]	64.2 [30.2, 84.8]
9 Month [95% CI]	55.0 [23.2, 78.3]
12 Month [95% CI]	9.2 [0.5, 33.5]

Note: Cutoff date was 09Feb2022.
Note: Median and 95% CI are calculated using reverse Kaplan-Meier curve of OS.

Program Source Code: [redacted]

表 2.7.4.7-4

[redacted]20[redacted] 17:00 <[redacted] >
VENETOCLAX (ABT-199)
STUDY M20-075 INTERIM
R&D/21/1503 - CLINICAL/STATISTICAL

TABLE 14.1 7

Duration of Exposure, Relative Dose Intensity - Venetoclax, Ibrutinib and Overall
(Full Analysis Set)

	Venetoclax + Ibrutinib (N=13)
Venetoclax	
Treatment Duration (weeks)	
n	13
Mean (SD)	30.86 (22.109)
Median	20.43
Min, Max	0.9, 70.1
Interval (weeks) - n (%)	
0 - <= 4	2 (15.4)
> 4 - <= 8	0
> 8 - <= 12	0
> 12 - <= 16	1 (7.7)
> 16 - <= 20	3 (23.1)
> 20 - <= 24	1 (7.7)
> 24 - <= 28	0
> 28 - <= 32	0
> 32 - <= 36	0
> 36 - <= 52	3 (23.1)
> 52	3 (23.1)
Relative Dose Intensity - n (%)	
< 25%	2 (15.4)
25% to < 50%	1 (7.7)
50% to < 75%	2 (15.4)
75% to < 100%	8 (61.5)
>= 100%	0

Note: Treatment duration (weeks) = (date of last treatment - date of first treatment + 1)/7.
Note: Relative dose intensity (RDI): RDI = (ODI/PDI)x100%.
Observed dose intensity (ODI): ODI = Actual total dose/Actual total duration of treatment exposure (days).
Planned dose intensity (PDI): PDI (Venetoclax) = Total planned dose during maximum treatment period/duration of maximum treatment period (days), PDI (Ibrutinib) = 560 mg/day.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.1 7

Duration of Exposure, Relative Dose Intensity - Venetoclax, Ibrutinib and Overall
(Full Analysis Set)

	Venetoclax + Ibrutinib (N=13)
Venetoclax	
Dose Interruption - n (%)	
No Interruption	4 (30.8)
1 Time Interruption	5 (38.5)
2 Times Interruption	2 (15.4)
More Than 2 Times Interruption	2 (15.4)
Dose Reduction - n (%)	
No Reduction	9 (69.2)
1 Time Reduction	3 (23.1)
2 Times Reduction	1 (7.7)
More Than 2 Times Reduction	0

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.1 7

Duration of Exposure, Relative Dose Intensity - Venetoclax, Ibrutinib and Overall
(Full Analysis Set)

	Venetoclax + Ibrutinib (N=13)
Ibrutinib	
Treatment Duration (weeks)	
n	13
Mean (SD)	30.71 (22.188)
Median	19.29
Min, Max	0.9, 70.1
Interval (weeks) - n (%)	
0 - <= 4	2 (15.4)
> 4 - <= 8	0
> 8 - <= 12	0
> 12 - <= 16	1 (7.7)
> 16 - <= 20	4 (30.8)
> 20 - <= 24	0
> 24 - <= 28	0
> 28 - <= 32	0
> 32 - <= 36	0
> 36 - <= 52	3 (23.1)
> 52	3 (23.1)
Relative Dose Intensity - n (%)	
< 25%	0
25% to < 50%	0
50% to < 75%	0
75% to < 100%	2 (15.4)
>= 100%	11 (84.6)

Note: Treatment duration (weeks) = (date of last treatment - date of first treatment + 1)/7.
Note: Relative dose intensity (RDI): RDI = (ODI/PDI)x100%.
Observed dose intensity (ODI): ODI = Actual total dose/Actual total duration of treatment exposure (days).
Planned dose intensity (PDI): PDI (Venetoclax) = Total planned dose during maximum treatment period/duration of maximum treatment period (days), PDI (Ibrutinib) = 560 mg/day.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.1 7

Duration of Exposure, Relative Dose Intensity - Venetoclax, Ibrutinib and Overall
(Full Analysis Set)

	Venetoclax + Ibrutinib (N=13)
Ibrutinib	
Dose Interruption - n (%)	
No Interruption	4 (30.8)
1 Time Interruption	6 (46.2)
2 Times Interruption	1 (7.7)
More Than 2 Times Interruption	2 (15.4)
Dose Reduction - n (%)	
No Reduction	11 (84.6)
1 Time Reduction	2 (15.4)
2 Times Reduction	0
More Than 2 Times Reduction	0

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.1 7

Duration of Exposure, Relative Dose Intensity - Venetoclax, Ibrutinib and Overall
(Full Analysis Set)

	Venetoclax + Ibrutinib (N=13)
Overall	
Treatment Duration (weeks)	
n	13
Mean (SD)	30.86 (22.109)
Median	20.43
Min, Max	0.9, 70.1
Interval (weeks) - n (%)	
0 - <= 4	2 (15.4)
> 4 - <= 8	0
> 8 - <= 12	0
> 12 - <= 16	1 (7.7)
> 16 - <= 20	3 (23.1)
> 20 - <= 24	1 (7.7)
> 24 - <= 28	0
> 28 - <= 32	0
> 32 - <= 36	0
> 36 - <= 52	3 (23.1)
> 52	3 (23.1)

Note: Treatment duration (weeks) = (date of last treatment - date of first treatment + 1)/7.

Program Source Code: [redacted]

2.7.5 参考文献

参考文献は，各セクションの末尾に記載した。

PCYC-1143-CA 試験［評価資料］

治験の標題： Phase 3 Study of Ibrutinib in Combination with Venetoclax in Subjects with Mantle Cell Lymphoma	
施設数 / 実施国名： 94 施設 / ポーランド，イタリア，チェコ共和国，フランス，スペイン，イギリス，ハンガリー，ウクライナ，オランダ，ベルギー，ドイツ，トルコ，ギリシャ，米国，カナダ，オーストラリア，韓国	
治験調整医師： [redacted]，MD	
公表文献（参考資料）： 1 報	
治験期間： 治験開始日：2017 年 6 月 19 日（最初の被験者の初回来院日） 治験終了日：継続中（主解析のためのデータカットオフ日：2023 年 5 月 22 日）	開発のフェーズ： 第 III 相
治験の種類： 第 III 相，国際共同，無作為化，二重盲検	

目的：

<u>Safety Run in 期</u>

Safety Run in 期の主要目的は，ベネトクラクスとイブルチニブを併用投与したときの腫瘍崩壊症候群（以下「TLS」）及び用量制限毒性（以下「DLT」）の発現を評価することである。

Safety Run in 期の副次目的は，奏効（部分奏効［以下「PR」］及び完全奏効［以下「CR」］），無増悪生存期間（以下「PFS」），奏効期間（以下「DOR」）及び全生存期間（以下「OS」）を評価することである。

<u>無作為化期</u>

無作為化期の主要目的は，再発又は難治性（以下「R/R」）のマントル細胞リンパ腫（以下「MCL」）被験者を対象に，プラセボとイブルチニブの併用投与と比較してベネトクラクスとイブルチニブの併用投与で PFS の延長が認められるかを評価することである。

無作為化期の副次目的は以下のとおりである。

- プラセボとイブルチニブの併用投与と比較してベネトクラクスとイブルチニブの併用投与で CR 率，奏効率（以下「ORR」），スクリーニング時の微小残存病変（以下「MRD」）が陽性で CR を達成した被験者の MRD 陰性化率，OS，DOR 及び次治療開始までの期間（以下「TTNT」）の改善が認められるかを評価する。
- 有害事象の発現割合，重症度及び治験薬との因果関係，TLS の発現割合，重症度及び管理，治験薬の減量に至った有害事象及び/又は投与中止に至った有害事象，並びに死亡に至った有害事象を評価する。
- ベネトクラクスとイブルチニブの薬物動態を評価する。
- プラセボとイブルチニブの併用投与と比較してベネトクラクスとイブルチニブの併用投与で健康関連生活の質（以下「QOL」）に関する質問票（Functional Assessment of Cancer Therapy Lymphoma［以下「FACT Lym」］）を用いた QOL の改善が認められるかを評価する。

非盲検の未治療 MCL 群

非盲検の未治療 MCL 群の主要目的は，未治療の MCL 被験者を対象に，ベネトクラクスとイブルチニブを併用投与したときの CR 率を評価することである。

非盲検の未治療 MCL 群の副次目的は以下のとおりである。

- ORR，DOR 及び CR 期間を評価する。
- スクリーニング時の MRD が陽性で CR を達成した被験者の MRD 陰性化率を評価する。
- PFS，OS 及び TTNT を評価する。
- 有害事象の発現割合，重症度及び治験薬との因果関係，TLS の発現割合，重症度及び管理，治験薬の減量に至った有害事象及び/又は投与中止に至った有害事象，並びに死亡に至った有害事象を評価する。
- ベネトクラクスとイブルチニブの薬物動態を評価する。

被験者数（計画時と解析時）：

計画時：約 362 例（Safety Run in 期：27 例，無作為化期：260 例，非盲検の未治療 MCL 群：75 例）

解析時（組入れ）：366 例（Safety Run in 期：21 例，無作為化期：267 例，非盲検の未治療 MCL 群：78 例）

診断と主要な組入れ基準：

Safety Run in 期及び無作為化期

18 歳以上の男性及び女性で，治験実施計画書に規定された MCL（腫瘍組織）が病理学的に確認され，コンピュータ断層撮影（以下「CT」）像で測定可能病変部位（最長径が 2.0 cm 以上及び 2 つの直交面で測定可能）が 1 ヵ所以上ある患者。MCL に対する前治療を 1 レジメン以上 5 レジメン以下（リツキシマブ/抗 CD20 抗体を使用したレジメンを少なくとも 1 つ含む）受けている患者。最近の治療法で少なくとも PR を達成しなかった，又は最近の治療法後に疾患進行（以下「PD」）が記録されている患者。十分な血液機能，肝機能及び腎機能を有する患者，並びに Eastern Cooperative Oncology Group performance status（以下「ECOG PS」）が 0 2 の患者を適格とした。

主な除外基準は，中枢神経系リンパ腫の現病歴又は既往歴を有する患者，ブルトン型チロシンキナーゼ阻害薬又は B cell lymphoma 2 阻害薬による前治療歴のある患者，並びに懸念される特定の併存疾患又は最近の全身疾患を有する患者とした。

非盲検の未治療 MCL 群

65 歳以上の男性及び女性（65 歳未満の場合は TP53 遺伝子変異を有する患者）で，CT 像で測定可能病変部位（最長径が 2.0 cm 以上及び 2 つの直交面で測定可能）が 1 ヵ所以上ある患者を適格とした。

主な除外基準は，MCL の芽球様亜型及び全身性抗癌療法による前治療歴を有する患者とした。

治験方法：

本試験は，MCL 患者を対象に，ベネトクラクスとイブルチニブを併用投与したときの有効性及び安全性をプラセボとイブルチニブの併用投与と比較する第 III 相，国際共同，無作為化，二重盲検試験である。

Safety Run in 期

本試験では，最初に非盲検下で Safety Run in 期を開始し，ベネトクラクスとイブルチニブを併用投与したときの TLS 及び DLT の発現を評価した。少なくとも 5 週間のベネトクラクス増量期間中の TLS 及び DLT の発現を評価した。Safety Run in 期の目標被験者数は，TLS 低リスク被験者及び TLS 高リスク被験者を含む，最大 27 例とした。TLS のリスク分類は腫瘍量に基づいており，米国のベネトクラクスの添付文書を改変して用いた。TLS 高リスク被験者の定義を，高腫瘍量（10 cm 超の病変が 1 つ以上ある，又は 5 cm 超の病変が 1 つ以上ありかつ血中リンパ球が 25000/mm^3 超）である被験者，及び/又はベースライン時のクレアチニンクリアランスが 60 mL/min 未満である被験者とした。高リスクの基準を満たさない被験者は，TLS 低リスク被験者とみなした。

最初に，TLS 低リスク被験者 6 例及び TLS 高リスク被験者 12 例に対し，イブルチニブ 560 mg を 1 日 1 回投与することとした。ベネトクラクスは，20 mg から投与を開始し，5 週間かけて目標用量の 400 mg 1 日 1 回まで漸増して投与した。被験者は，ベネトクラクスとイブルチニブを約 104 週間投与した後に，PD，許容できない毒性，又は同意撤回までイブルチニブ単剤療法を行った。ベネトクラクスは，奏効の評価にかかわらず 104 週間投

与後に中止することとした。

TLS のリスク分類は，想定されるリスクの発生確率（低リスク，高リスク）及び TLS の定義（Clinical TLS，Laboratory TLS）に基づいた。DLT の定義は，DLT 評価期間中に発現した治験薬（ベネトクラクス及び/又はイブルチニブ）と関連あるかもしれない又は関連ありと判定された Grade 3 以上の有害事象（ただし，TLS を除く）とした。

無作為化期

本試験の無作為化期は，無作為化，二重盲検デザインで実施した。TLS リスク分類ごとに適切であると想定された漸増スケジュールを用いて，ベネトクラクスとイブルチニブ及びプラセボとイブルチニブを投与した。独立データモニタリング委員会は本試験の安全性データを継続的にレビューし，無作為化期の継続，変更又は中止を勧告する責任があった。

被験者の適格性を無作為化の 28 日前までに判定し，約 260 例の適格被験者をベネトクラクスとイブルチニブの併用投与（以下「VEN＋IBR」）群又はプラセボとイブルチニブの併用投与（以下「PBO＋IBR」）群に 1：1 の比で無作為に割り付けることとした。無作為化の層別因子は，前治療レジメン数，ECOG PS，TLS のリスク分類とした。

非盲検の未治療 MCL 群

未治療 MCL 群には，約 75 例（65 歳以上の被験者を約 50 例，TP53 遺伝子変異を有する 65 歳未満の被験者を約 25 例）の被験者を登録し，ベネトクラクス 400 mg とイブルチニブ 560 mg を併用投与することとした。

ベネトクラクスとイブルチニブの投与は，本試験の無作為化期と同一の投与量及びスケジュール（TLS のリスク分類，予防法及びモニタリング法等も含む）を用いた。被験者の適格性は治験薬初回投与の 28 日前までに判定した。

主解析の治験総括報告書

本試験の主解析は，PFS イベントが約 134 件観察された時点で実施することとしていた。しかし，試験実施中であった 2020 年 6 月に FDA ガイダンス（Statistical Considerations for Clinical Trials During the COVID 19 Public Health Emergency, Guidance for Industry, June 2020）が公布された。この FDA ガイダンスでは，試験の主要評価項目の評価に対する新型コロナウイルス感染症（以下「COVID 19」）の影響への対応策として，event driven 試験でより多くのイベント数を得るため，治験依頼者は追跡調査期間の延長を考慮してもよいこととされた。
COVID 19 の潜在的な影響を低減するため，治験依頼者は主解析前に計 150 件の PFS イベントを集積することとした。EDC の固定日（2023 年 7 月 5 日）時点で，治験責任医師判定による PFS イベントの実数は 167 件であり，このうち 153 件は米国 FDA 基準に従った PFS イベントとみなされた。無作為化期での全体の試験参加期間の中央値は，51.19 ヵ月（範囲：0.1 61.6 ヵ月）であった。ここでは，無作為化期の結果を中心に記載し，Safety Run in 期，非盲検の未治療 MCL 群，及び TP53 遺伝子変異を有する被験者の結果の概要を記載する。

被験薬，用量，投与方法及びロット番号：

被験薬	剤形	用量	投与経路	製造会社	バルクロット番号	
イブルチニブ	カプセル剤	140 mg 実薬	経口	Pharmacyclics	[redacted]	[redacted]
イブルチニブ	錠剤	560 mg 実薬	経口	Pharmacyclics	[redacted]	[redacted]

治療期間：

Safety Run in 期及び無作為化期

被験者は，ベネトクラクスとイブルチニブの併用投与（Safety Run in 期及び無作為化期）又はプラセボとイブルチニブの併用投与（無作為化期）のいずれかを約 104 週間継続した後に，PD，許容できない毒性，又は同意撤回までイブルチニブ単剤療法を行った。ベネトクラクス（Safety Run in 期）又はベネトクラクス/プラセボ（無作為化期）は，奏効の評価にかかわらず 104 週間投与後に中止することとした。治験薬の投与を中止した被験者に対して，中止理由を問わず，PD（投与中止前に進行していなかった場合），後治療及び生存状況についての追跡調査を試験終了まで実施することとした。

非盲検の未治療 MCL 群

ベネトクラクスとイブルチニブの投与は，本試験の無作為化期のための Safety Run in 期と同一の投与量及びスケジュール（TLS のリスク分類，予防法及びモニタリング法等も含む）を用いた。PD 以外の理由で治験薬の投与を中止した被験者に対して，PD についての追跡調査を治験薬の初回投与から 1 年目の残りの期間までは 12 週ごと，2 3 年目は 16 週ごと，以降は PD まで 24 週ごとに実施し，後治療及び生存状況についての追跡調査を試験終了まで実施することとした。

対照薬，用量，投与方法及びロット番号：

対照薬	剤形	用量	投与経路	製造会社	ロット番号	
ベネトクラクス	錠剤	10 mg 実薬	経口	米国アッヴィ社	[redacted]	[redacted]
ベネトクラクス	錠剤	50 mg 実薬	経口	米国アッヴィ社	[redacted]	[redacted]
ベネトクラクス	錠剤	100 mg 実薬	経口	米国アッヴィ社	[redacted]	[redacted]
ベネトクラクス 又はプラセボ	錠剤	10 mg 実薬又は プラセボ	経口	米国アッヴィ社	[redacted]	[redacted]
ベネトクラクス 又はプラセボ	錠剤	50 mg 実薬又は プラセボ	経口	米国アッヴィ社	[redacted]	[redacted]
ベネトクラクス 又はプラセボ	錠剤	100 mg 実薬又は プラセボ	経口	米国アッヴィ社	[redacted]	[redacted]

評価基準：

有効性：

本試験では，評価項目として CT/陽電子放出断層撮影（以下「PET」）/核磁気共鳴画像法（以下「MRI」），内視鏡検査，腫瘍組織，骨髄生検，B 症状，総合効果判定，骨髄穿刺液の MRD 評価，末梢血の MRD 評価，患者報告アウトカム（以下「PRO」）及び医療資源利用状況を収集した。

薬物動態：

定常状態（ベネトクラクス/プラセボの最高投与量の投与後 1 週間で到達すると予測された）におけるイブルチニブ及びベネトクラクス/プラセボの薬物動態用試料を採取した。薬物動態用の血液採取時点は，イブルチニブ又はベネトクラクス/プラセボの投与中断又は変更に応じて変更できることとし，イブルチニブ又はベネトクラクスの投与中に中程度又は強い CYP3A 阻害薬の併用を開始した被験者は，追加の薬物動態用試料を採取することとした。

バイオマーカー：

バイオマーカーの解析は，試験期間中の MRD 評価及び無作為化期のベースライン時 TP53 遺伝子変異の評価を中心に実施した。

安全性：

試験期間中，安全性の評価（有害事象のモニタリング，バイタルサイン，身体所見及び臨床検査値の変化，ウイルス性肝炎血清検査及び凝固検査等のイブルチニブの安全性評価に重要と判断された他の検査，並びに製品に関する苦情）を実施した。

統計手法：

有効性：

<u>無作為化期</u>

主要評価項目

- 治験責任医師判定による PFS

副次評価項目

- 治験責任医師判定による CR 率
- 治験責任医師判定による ORR
- ベースライン時の MRD が陽性で治験責任医師判定による CR を達成した被験者の MRD 陰性化率
- OS
- TTNT
- FACT Lym 下位尺度の悪化までの期間

<u>Safety Run in 期</u>

有効性評価

- 治験責任医師判定による ORR 及び DOR
- 治験責任医師判定による PFS
- OS

安全性：

<u>無作為化期</u>

安全性評価

- 有害事象の発現割合，重症度及び治験薬との因果関係

- TLS の発現割合，重症度及び管理
- 治験薬の投与中止に至った有害事象若しくは減量に至った有害事象又は死亡に至った有害事象の発現割合

Safety Run in 期

安全性評価

- TLS 及び DLT の発現割合
- 有害事象の発現割合，重症度及び治験薬との因果関係
- 治験薬の投与中止に至った有害事象若しくは減量に至った有害事象又は死亡に至った有害事象の発現割合

有効性の結果

本項では，無作為化期の有効性の結果を中心に記載し，無作為化期の TP53 遺伝子変異を有する被験者の結果も示す。Safety Run-in 期（すべて VEN + IBR）の有効性の概要及び TP53 遺伝子変異を有する全被験者の有効性の概要も記載する。TP53 遺伝子変異を有する全被験者の集団は，ベネトクラクスとイブルチニブを併用投与された TP53 遺伝子変異を有する R/R 及び未治療の MCL 被験者 74 例（無作為化期 40 例，Safety Run-in 期 5 例，未治療 MCL 群 29 例）である。

無作為化期の階層的検定の順序

閉検定手順に関する階層的検定順序及び PFS の打切りについて，統計解析計画書に従いグローバル基準（PFS，CR 率，TTNT，OS，ORR）と米国 FDA 基準（PFS，CR 率，OS，TTNT，ORR）の 2 つの方法を事前に規定した。この順序の違いは TTNT の位置であり，グローバル基準では OS の前に，規制当局の勧告に従い米国 FDA 基準では OS の後とした。推奨される PFS の打切り方法が異なるため，米国 FDA 基準では以下の 2 つの打切り基準を追加した。

1. PFS イベントの発生前又は発生なしで後治療を実施。
2. PFS イベントの発生前に奏効の評価が 2 回以上連続で欠測。

無作為化期

R/R の MCL 被験者へのベネトクラクス 400 mg 1 日 1 回とイブルチニブ 560 mg 1 日 1 回の併用投与の有効性が示された。前治療歴を有する MCL 被験者へのベネトクラクスとイブルチニブの併用投与の全般的な有効性プロファイルへの COVID-19 パンデミックによる影響は認められなかった。

有効性の主要評価項目

主要評価項目であるグローバル基準を用いた治験責任医師判定による PFS は，PBO + IBR 群と比較して VEN + IBR 群で統計学的に有意な延長を示した（$P = 0.0052$）。PFS の中央値は，VEN + IBR 群で 31.9 ヵ月，PBO + IBR 群で 22.1 ヵ月であった。ハザード比（以下「HR」）は

0.645（95%信頼区間：0.474–0.878）であり，PBO＋IBR 群と比較して VEN＋IBR 群で PFS が延長したことが裏付けられた。

グローバル基準を用いた独立評価委員会（以下「IRC」）判定による PFS の中央値は，VEN＋IBR 群で 31.8 ヵ月，PBO＋IBR 群で 20.9 ヵ月であり，HR は 0.669（95%信頼区間：0.492–0.911，*P* = 0.0108）であった。

PFS イベントの一致率（治験責任医師及び IRC ともに PD と判定した被験者並びに治験責任医師及び IRC ともに PD と判定しなかった被験者を含む）は，VEN＋IBR 群で 90.3%（121/134 例），PBO＋IBR 群で 89.5%（119/133 例）であった。

米国 FDA 基準を用いた治験責任医師判定による PFS の中央値は，VEN＋IBR 群で 42.6 ヵ月，PBO＋IBR 群で 22.1 ヵ月であり，HR は 0.603（95%信頼区間：0.436–0.833，*P* = 0.0021）であった。

米国 FDA 基準を用いた IRC 判定による PFS の中央値は，VEN＋IBR 群で 43.5 ヵ月，PBO＋IBR 群で 22.1 ヵ月であり，HR は 0.628（95%信頼区間：0.451–0.874，*P* = 0.0057）であった。

PD 判定前の COVID-19 関連死を打切りとした場合，治験責任医師判定による PFS の中央値は，VEN＋IBR 群で 36.4 ヵ月，PBO＋IBR 群で 22.1 ヵ月であり，HR は 0.628（95%信頼区間：0.456–0.865，*P* = 0.0042）であった。

これらの感度分析の結果は，主解析である治験責任医師判定による PFS の結果と一致しており，治療効果は部分集団間でおおむね一致していた。

<u>有効性の副次評価項目</u>

治験責任医師判定による CR 率は，VEN＋IBR 群で 53.7%，PBO＋IBR 群で 32.3%であり，PBO＋IBR 群と比較して VEN＋IBR 群で統計学的に有意な改善を示した（*P* = 0.0004）。

TTNT は，PBO＋IBR 群と比較して VEN＋IBR 群で統計学的に有意な延長を示した（*P* = 0.0096，米国 FDA 基準では名目上の *P* 値）（HR = 0.596，95%信頼区間：0.401–0.885）。

OS は，中間解析時点で Haybittle-Peto boundary（両側有意水準 0.001）に基づく統計学的な有意差は認められなかったが，PBO＋IBR 群と比較して VEN＋IBR 群で数値的な改善が認められた。

COVID-19 関連死を打切りとした場合，OS の中央値は，VEN＋IBR 群で 58.2 ヵ月，PBO＋IBR 群で 49.4 ヵ月であり，HR は 0.837（95%信頼区間：0.587–1.193，*P* = 0.3257）であった。

治験責任医師判定による ORR は，投与群間で統計学的な有意差は認められなかったが（*P* = 0.1279，名目上の *P* 値），PBO＋IBR 群（74.4%）と比較して VEN＋IBR 群（82.1%）で数値的に高かった。

FACT-Lym 下位尺度の悪化までの期間は，PBO＋IBR 群と VEN＋IBR 群で意味のある差は認められなかった（*P* = 0.2861）。

無作為化期の TP53 遺伝子変異を有する被験者

TP53 遺伝子変異を有する被験者では，治験責任医師判定による PFS の中央値は，VEN + IBR 群（40 例）で 19.8 ヵ月，PBO + IBR 群（37 例）で 10.9 ヵ月であった（HR = 0.566，95%信頼区間：0.330–0.970）。

治験責任医師判定による CR 率は，PBO + IBR 群と比較して VEN + IBR 群で統計学的に有意な改善が認められた（*P* = 0.0007）。CR 率は，VEN + IBR 群で 55.0%（22/40 例），PBO + IBR 群で 16.2%（6/37 例）であった。

治験責任医師判定による CR を達成した被験者の完全奏効期間（以下「DOCR」）の中央値は，VEN + IBR 群（22 例）で未到達（95%信頼区間：16.8–推定不能［以下「NE」］），PBO + IBR 群（6 例）で未到達（95%信頼区間：9.4–NE）であった。

OS は，PBO + IBR 群と比較して VEN + IBR 群で良好な傾向が認められた。OS の中央値は，VEN + IBR 群で 36.7 ヵ月，PBO + IBR 群で 15.4 ヵ月であり，HR は 0.694（95%信頼区間：0.391–1.232）であった。死亡イベント数は，VEN + IBR 群で 22 件（55.0%），PBO + IBR 群で 25 件（67.6%）であった。

治験責任医師判定による ORR は，投与群間で統計学的な有意差は認められなかったが，PBO + IBR 群（59.5%［22/37 例］）と比較して VEN + IBR 群（77.5%［31/40 例］）で良好な傾向が認められた（*P* = 0.1388）。治験責任医師判定による PR 以上を達成した被験者の DOR の中央値は，VEN + IBR 群で 29.0 ヵ月（95%信頼区間：12.4–NE），PBO + IBR 群で 16.1 ヵ月（95%信頼区間：8.0–30.4）であった。

Safety Run-in 期

治験責任医師判定による PFS の中央値は 35.0 ヵ月（21 例，95%信頼区間：13.7–NE）であった。OS の中央値は 52.3 ヵ月（21 例，95%信頼区間：20.7–NE）であり，死亡イベント数は 10 件であった。治験責任医師判定による ORR は 81.0%（17/21 例，95%信頼区間：58.1–94.6），治験責任医師判定による PR 以上を達成した被験者の DOR の中央値は 44.1 ヵ月（95%信頼区間：26.5–NE）であった。

TP53 遺伝子変異を有する全被験者

ORR は 83.8%（62/74 例，95%信頼区間：73.4–91.3）であった。治験責任医師判定による PR 以上を達成した被験者の DOR の中央値は 26.0 ヵ月（95%信頼区間：16.8–32.2）であった。CR 率は 56.8%（42/74 例，95%信頼区間：44.7–68.2）であった。治験責任医師判定による CR を達成した被験者の DOCR の中央値は 32.2 ヵ月（95%信頼区間：18.7–NE）であった。治験責任医師判定による PFS の中央値は 20.9 ヵ月（74 例，95%信頼区間：14.7–30.6）であり，TP53 遺伝子変異を有する MCL 患者を対象とした過去のデータと比較して有望な結果であった。OS の中央値は 47.1 ヵ月（74 例，95%信頼区間：30.6–NE）であり，死亡イベント数は 32 件であった。

安全性の結果

新たな安全性シグナルは認められず，ベネトクラクスとイブルチニブの併用投与の安全性は，Safety Run-in 期，無作為化期及び非盲検の未治療 MCL 群の 3 つのコホートを通じて，それぞれの薬剤でみられる既知の安全性と一致していた。

ここでは，無作為化期の結果概要のみを示す。

無作為化期

R/R の MCL 被験者にベネトクラクスの目標用量である 400 mg 1 日 1 回又はプラセボをイブルチニブ 560 mg 1 日 1 回と併用投与した結果，新たな安全性シグナルは認められなかった。

有害事象，重篤な有害事象及び Grade 3/4 の有害事象の発現例数は，投与群間で違いが認められたが，これはベネトクラクスとイブルチニブの毒性が重複しているためである。認められた毒性は，それぞれの薬剤の既知の毒性と一致していた。

- 主な有害事象（発現割合 20%以上）は，VEN + IBR 群で下痢（64.9%），好中球減少症（34.3%），悪心（31.3%），疲労（29.1%），貧血（22.4%），発熱（20.9%），咳嗽（20.1%），PBO + IBR 群で下痢（34.1%），疲労及び咳嗽（各 27.3%），筋痙縮（24.2%）であった。
- 主な Grade 3 以上の有害事象（発現割合 10%以上）は，VEN + IBR 群で好中球減少症（31.3%），肺炎及び血小板減少症（各 12.7%），PBO + IBR 群でマントル細胞リンパ腫（12.1%），好中球減少症及び肺炎（各 10.6%）であった。
- 主な重篤な有害事象（発現割合 5%以上）は，VEN + IBR 群で肺炎（12.7%），マントル細胞リンパ腫（6.7%），偶発的過量投与（5.2%），PBO + IBR 群でマントル細胞リンパ腫（12.9%），肺炎（10.6%）であった。
- 死亡に至った有害事象の発現割合は，VEN + IBR 群で 16.4%（22 例），PBO + IBR 群で 13.6%（18 例）であった。主な事象（発現例数 2 例以上）は，VEN + IBR 群でマントル細胞リンパ腫（4 例［3.0%］），COVID-19，COVID-19 肺炎，心停止及び呼吸不全（各 2 例［1.5%］），PBO + IBR 群でマントル細胞リンパ腫（10 例［7.6%］），COVID-19 肺炎及び呼吸不全（各 2 例［1.5%］）であった。死亡に至った心不全は，VEN + IBR 群では認められず，PBO + IBR 群では 1 例（0.8%）に認められた。
- ベネトクラクス又はプラセボの投与中止に至った有害事象の発現割合は，VEN + IBR 群で 22.4%（30 例），PBO + IBR 群で 28.8%（38 例）であった。主なベネトクラクス又はプラセボの投与中止に至った有害事象（発現割合 2%以上）は，VEN + IBR 群でマントル細胞リンパ腫（3.7%），下痢（3.0%），PBO + IBR 群でマントル細胞リンパ腫（9.8%）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，VEN + IBR 群で 29.1%（39 例），PBO + IBR 群で 31.1%（41 例）であった。主なイブルチニブの投与中止に至った有害事象（発現割合 2%以上）は，VEN + IBR 群でマントル細胞リンパ腫（3.7%），心房細動，COVID-19 及び下痢（各 2.2%），PBO + IBR 群でマントル細胞リンパ腫（11.4%）であった。

- 大出血関連事象の発現割合は，VEN + IBR 群で 9.7%（13 例），PBO + IBR 群で 6.1%（8 例）であった。死亡に至った大出血関連事象は，VEN + IBR 群で 2 例（頭蓋内出血，くも膜下出血）に認められ，PBO + IBR 群では認められなかった。
- 心房細動の発現割合は，VEN + IBR 群で 10.4%（14 例），PBO + IBR 群で 10.6%（14 例）であった。Grade 3/4 の心房細動の発現割合は，VEN + IBR 群で 5.2%（7 例），PBO + IBR 群で 5.3%（7 例）であった。重篤な心房細動の発現割合は，VEN + IBR 群で 4.5%（6 例），PBO + IBR 群で 2.3%（3 例）であった。
- その他の不整脈（心房細動を除く）の発現割合は，VEN + IBR 群で 22.4%（30 例），PBO + IBR 群で 13.6%（18 例）であった。主なその他の不整脈（心房細動を除く）（発現割合 2%以上）は，VEN + IBR 群で心房粗動（5.2%），失神（4.5%），動悸（3.7%），徐脈（3.0%），心室性期外収縮（2.2%），PBO + IBR 群で失神（3.0%），動悸（2.3%）であった。Grade 3/4 のその他の不整脈（心房細動を除く）の発現割合は，VEN + IBR 群で 5.2%（7 例），PBO + IBR 群で 4.5%（6 例）であった。死亡に至ったその他の不整脈（心房細動を除く）は，VEN + IBR 群で 4 例（3.0%，心停止 2 例，心臓死及び突然死各 1 例）に認められ，PBO + IBR 群では認められなかった。
- 好中球減少症（基本語［以下「PT」］）の発現割合は，VEN + IBR 群で 34.3%（46 例），PBO + IBR 群で 14.4%（19 例）であった。Grade 3/4 の好中球減少症の発現割合は，VEN + IBR 群で 31.3%（42 例），PBO + IBR 群で 10.6%（14 例）であった。
- 血小板減少症（PT）の発現割合は，VEN + IBR 群で 19.4%（26 例），PBO + IBR 群で 15.9%（21 例）であった。Grade 3/4 の血小板減少症の発現割合は，VEN + IBR 群で 12.7%（17 例），PBO + IBR 群で 7.6%（10 例）であった。
- 器官別大分類（以下「SOC」）「感染症および寄生虫症」の有害事象の発現割合は，VEN + IBR 群で 70.9%（95 例），PBO + IBR 群で 72.0%（95 例）であった。主な SOC「感染症および寄生虫症」の有害事象（発現割合 10%以上）は，VEN + IBR 群で肺炎（17.9%），上気道感染（17.2%），COVID-19（14.9%），尿路感染（10.4%），PBO + IBR 群で肺炎（15.2%），上気道感染（12.1%），COVID-19（11.4%）であった。Grade 3/4 の SOC「感染症および寄生虫症」の有害事象の発現割合は，VEN + IBR 群で 24.6%（33 例），PBO + IBR 群で 27.3%（36 例）であった。
- Laboratory TLS は，VEN + IBR 群で 7 例（5.2%），PBO + IBR 群で 3 例（2.3%）に認められた。Clinical TLS は，いずれの投与群でも認められなかった。

結論

ベネトクラクス 400 mg 1 日 1 回とイブルチニブ 560 mg 1 日 1 回の 104 週間（2 年間）の併用投与は，R/R の MCL の治療に有効であることが確認された。グローバル基準を用いた治験責任医師判定による PFS の中央値は，PBO + IBR 群と比較して VEN + IBR 群で統計学的に有意に延長し，主要評価項目を達成した。この結果は，米国 FDA 基準を用いた治験責任医師判定による PFS と一致していた。IRC 判定による PFS でも，グローバル基準と米国 FDA 基準の結果は一致していた。副次評価項目である CR 率及び TTNT は，PBO + IBR 群と比較して VEN + IBR 群で統計学的に有意に改善した。副次評価項目である OS は，この中間解析時点では統計学的に有意

な改善は認められなかったが，PBO + IBR 群と比較して VEN + IBR 群で数値的に良好な傾向が認められた。

無作為化期では，TP53 遺伝子変異を有する被験者は，全体集団と同様の PFS ベネフィットが示されたが，PFS の中央値は短かった。TP53 遺伝子変異を有する被験者の CR 率，ORR 及び OS の結果は有望なものであった。

R/R の MCL 被験者へのベネトクラクスとイブルチニブの併用投与において，COVID-19 パンデミックによる全般的な有効性結果への影響は認められなかった。なお，COVID-19 関連死を打切りとした感度分析では，PFS の中央値及び OS の中央値の延長が示された。

R/R の MCL 被験者にベネトクラクスの目標用量である 400 mg 1 日 1 回又はプラセボをイブルチニブ 560 mg 1 日 1 回と併用投与した結果，新たな安全性シグナルは認められなかった。認められた毒性は，それぞれの薬剤の既知の毒性と一致していた。投与期間は，プラセボとイブルチニブの併用投与と比較してベネトクラクスとイブルチニブの併用投与で長かった。全体として，本解析では，R/R の MCL 被験者にベネトクラクスとイブルチニブを併用投与したときのベネフィット・リスクは良好であることが示された。

本試験の無作為化期で発現した有害事象を以下のとおり示す。

項目	全体集団
すべての有害事象	表 1（Table 14.3.1.2）
因果関係「関連あり」の有害事象	表 2（Table 14.3.1.5.1）
Grade 3 以上の有害事象	表 3（Table 14.3.1.4）
死亡に至った有害事象	表 4（Table 14.3.1.11）
重篤な有害事象	表 5（Table 14.3.1.10）
中止に至った有害事象	表 6（Table 14.3.1.6.1）
休薬に至った有害事象	表 7（Table 14.3.1.8.1）
減量に至った有害事象	表 8（Table 14.3.1.7.1）

表1

Table 14.3.1.2 Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) by System Organ Class, Preferred Term, and Maximum Severity
Safety Population

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Ibrutinib + Venetoclax (N=134) Any Grade n (%)	 Grade 3 + 4 n (%)	 Grade 5 n (%)	Ibrutinib + Placebo (N=132) Any Grade n (%)	 Grade 3 + 4 n (%)	 Grade 5 n (%)
Subjects with any TEAE	134 (100.0)	90 (67.2)	22 (16.4)	130 (98.5)	82 (62.1)	18 (13.6)
血液およびリンパ系障害	79 (59.0)	54 (40.3)	0	61 (46.2)	27 (20.5)	0
好中球減少症	46 (34.3)	42 (31.3)	0	19 (14.4)	14 (10.6)	0
貧血	30 (22.4)	13 (9.7)	0	16 (12.1)	4 (3.0)	0
血小板減少症	26 (19.4)	17 (12.7)	0	21 (15.9)	10 (7.6)	0
内出血発生の増加傾向	12 (9.0)	0	0	10 (7.6)	0	0
白血球減少症	12 (9.0)	10 (7.5)	0	0	0	0
リンパ球減少症	5 (3.7)	2 (1.5)	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
発熱性好中球減少症	2 (1.5)	2 (1.5)	0	3 (2.3)	2 (1.5)	0
出血性素因	2 (1.5)	0	0	0	0	0
リンパ節症	2 (1.5)	0	0	4 (3.0)	0	0
リンパ球増加症	2 (1.5)	1 (0.7)	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
汎血球減少症	2 (1.5)	2 (1.5)	0	0	0	0
特発性血腫	2 (1.5)	0	0	3 (2.3)	0	0
白血球増加症	1 (0.7)	0	0	5 (3.8)	4 (3.0)	0
脾臓病変	1 (0.7)	0	0	0	0	0
好酸球増加症	0	0	0	1 (0.8)	0	0
鉄欠乏性貧血	0	0	0	2 (1.5)	1 (0.8)	0
リンパ系障害	0	0	0	1 (0.8)	0	0
赤血球増加症	0	0	0	1 (0.8)	0	0
脾腫	0	0	0	2 (1.5)	0	0
心臓障害	35 (26.1)	14 (10.4)	2 (1.5)	35 (26.5)	17 (12.9)	1 (0.8)

N = Number of subjects in specified treatment arm of safety population. n=number of subjects with the specified event. %=100*n/N.
Adverse event grades are evaluated based on NCI CTCAE (version 4.03) and coded by MedDRA Version 26.0.
Subjects are counted only once at each level of summarization using maximum severity.
Events are sorted by system organ class alphabetically and decreasing frequency of preferred term by Any Grade column in the Ibrutinib + Venetoclax arm.

Table 14.3.1.2 Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) by System Organ Class, Preferred Term, and Maximum Severity
Safety Population

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Ibrutinib + Venetoclax (N=134) Any Grade n (%)	 Grade 3 + 4 n (%)	 Grade 5 n (%)	Ibrutinib + Placebo (N=132) Any Grade n (%)	 Grade 3 + 4 n (%)	 Grade 5 n (%)
心房細動	14 (10.4)	7 (5.2)	0	14 (10.6)	7 (5.3)	0
心房粗動	7 (5.2)	5 (3.7)	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
動悸	5 (3.7)	0	0	3 (2.3)	0	0
徐脈	4 (3.0)	0	0	2 (1.5)	0	0
心不全	3 (2.2)	1 (0.7)	0	4 (3.0)	2 (1.5)	1 (0.8)
心室性期外収縮	3 (2.2)	0	0	0	0	0
心房頻脈	2 (1.5)	1 (0.7)	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
心停止	2 (1.5)	0	2 (1.5)	0	0	0
心嚢液貯留	2 (1.5)	1 (0.7)	0	0	0	0
心膜炎	2 (1.5)	2 (1.5)	0	0	0	0
洞性頻脈	2 (1.5)	0	0	2 (1.5)	0	0
上室性期外収縮	2 (1.5)	0	0	1 (0.8)	0	0
急性心筋梗塞	1 (0.7)	1 (0.7)	0	2 (1.5)	2 (1.5)	0
狭心症	1 (0.7)	0	0	4 (3.0)	0	0
不整脈	1 (0.7)	0	0	0	0	0
心房血栓症	1 (0.7)	0	0	0	0	0
左脚ブロック	1 (0.7)	0	0	0	0	0
心筋症	1 (0.7)	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
腱索断裂	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
冠動脈閉塞	1 (0.7)	0	0	0	0	0
虚血性心筋症	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.8)	0	0
僧帽弁疾患	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
洞性徐脈	1 (0.7)	0	0	1 (0.8)	0	0
上室性頻脈	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0

N = Number of subjects in specified treatment arm of safety population. n=number of subjects with the specified event. %=100*n/N.
Adverse event grades are evaluated based on NCI CTCAE (version 4.03) and coded by MedDRA Version 26.0.
Subjects are counted only once at each level of summarization using maximum severity.
Events are sorted by system organ class alphabetically and decreasing frequency of preferred term by Any Grade column in the Ibrutinib + Venetoclax arm.

Table 14.3.1.2 Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) by System Organ Class, Preferred Term, and Maximum Severity
Safety Population

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Ibrutinib + Venetoclax (N=134) Any Grade n (%)	 Grade 3 + 4 n (%)	 Grade 5 n (%)	Ibrutinib + Placebo (N=132) Any Grade n (%)	 Grade 3 + 4 n (%)	 Grade 5 n (%)
心室性不整脈	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
房室ブロック	0	0	0	1 (0.8)	0	0
慢性心不全	0	0	0	1 (0.8)	0	0
うっ血性心不全	0	0	0	3 (2.3)	3 (2.3)	0
心室障害	0	0	0	1 (0.8)	0	0
左室拡張	0	0	0	1 (0.8)	0	0
左室不全	0	0	0	5 (3.8)	1 (0.8)	0
僧帽弁閉鎖不全症	0	0	0	1 (0.8)	0	0
心筋梗塞	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
上室性頻脈性不整脈	0	0	0	1 (0.8)	0	0
心室細動	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (0.7)	0	0	0	0	0
角膜ジストロフィー	1 (0.7)	0	0	0	0	0
耳および迷路障害	14 (10.4)	0	0	12 (9.1)	1 (0.8)	0
回転性めまい	5 (3.7)	0	0	4 (3.0)	0	0
耳鳴	3 (2.2)	0	0	3 (2.3)	0	0
難聴	2 (1.5)	0	0	0	0	0
聴力低下	2 (1.5)	0	0	2 (1.5)	0	0
片耳難聴	1 (0.7)	0	0	0	0	0
耳不快感	1 (0.7)	0	0	0	0	0
耳痛	1 (0.7)	0	0	1 (0.8)	0	0

N = Number of subjects in specified treatment arm of safety population. n=number of subjects with the specified event. %=100*n/N.
Adverse event grades are evaluated based on NCI CTCAE (version 4.03) and coded by MedDRA Version 26.0.
Subjects are counted only once at each level of summarization using maximum severity.
Events are sorted by system organ class alphabetically and decreasing frequency of preferred term by Any Grade column in the Ibrutinib + Venetoclax arm.

Table 14.3.1.2 Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) by System Organ Class, Preferred Term, and Maximum Severity
Safety Population

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Ibrutinib + Venetoclax (N=134) Any Grade n (%)	 Grade 3 + 4 n (%)	 Grade 5 n (%)	Ibrutinib + Placebo (N=132) Any Grade n (%)	 Grade 3 + 4 n (%)	 Grade 5 n (%)
乳突洞滲出液	1 (0.7)	0	0	0	0	0
中耳の炎症	1 (0.7)	0	0	0	0	0
急性前庭症候群	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
耳管機能障害	0	0	0	1 (0.8)	0	0
外耳痛	0	0	0	1 (0.8)	0	0
鼓膜穿孔	0	0	0	1 (0.8)	0	0
内分泌障害	3 (2.2)	0	0	7 (5.3)	0	0
甲状腺腫	1 (0.7)	0	0	0	0	0
甲状腺機能亢進症	1 (0.7)	0	0	1 (0.8)	0	0
甲状腺機能低下症	1 (0.7)	0	0	6 (4.5)	0	0
自己免疫性甲状腺炎	0	0	0	1 (0.8)	0	0
眼障害	55 (41.0)	7 (5.2)	0	57 (43.2)	1 (0.8)	0
霧視	24 (17.9)	1 (0.7)	0	23 (17.4)	0	0
視力低下	19 (14.2)	1 (0.7)	0	15 (11.4)	0	0
ドライアイ	18 (13.4)	0	0	19 (14.4)	0	0
流涙増加	17 (12.7)	1 (0.7)	0	16 (12.1)	0	0
眼刺激	13 (9.7)	0	0	20 (15.2)	0	0
羞明	10 (7.5)	0	0	11 (8.3)	0	0
白内障	6 (4.5)	2 (1.5)	0	9 (6.8)	1 (0.8)	0
眼痛	6 (4.5)	0	0	7 (5.3)	0	0
光視症	5 (3.7)	0	0	3 (2.3)	0	0
視力障害	5 (3.7)	0	0	2 (1.5)	0	0

N = Number of subjects in specified treatment arm of safety population. n=number of subjects with the specified event. %=100*n/N.
Adverse event grades are evaluated based on NCI CTCAE (version 4.03) and coded by MedDRA Version 26.0.
Subjects are counted only once at each level of summarization using maximum severity.
Events are sorted by system organ class alphabetically and decreasing frequency of preferred term by Any Grade column in the Ibrutinib + Venetoclax arm.

Table 14.3.1.2 Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) by System Organ Class, Preferred Term, and Maximum Severity
Safety Population

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Ibrutinib + Venetoclax (N=134) Any Grade n (%)	 Grade 3 + 4 n (%)	 Grade 5 n (%)	Ibrutinib + Placebo (N=132) Any Grade n (%)	 Grade 3 + 4 n (%)	 Grade 5 n (%)
硝子体浮遊物	3 (2.2)	0	0	10 (7.6)	0	0
結膜出血	2 (1.5)	0	0	2 (1.5)	0	0
眼脂	2 (1.5)	0	0	5 (3.8)	0	0
眼そう痒症	2 (1.5)	0	0	1 (0.8)	0	0
眼窩周囲浮腫	2 (1.5)	0	0	0	0	0
眼瞼炎	1 (0.7)	0	0	2 (1.5)	0	0
核性白内障	1 (0.7)	0	0	0	0	0
結膜刺激	1 (0.7)	0	0	1 (0.8)	0	0
結膜浮腫	1 (0.7)	0	0	0	0	0
複視	1 (0.7)	0	0	3 (2.3)	0	0
眼瞼紅斑	1 (0.7)	0	0	0	0	0
眼球突出症	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
眼出血	1 (0.7)	0	0	0	0	0
眼部腫脹	1 (0.7)	0	0	1 (0.8)	0	0
眼瞼浮腫	1 (0.7)	0	0	0	0	0
虹彩毛様体炎	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.8)	0	0
黄斑浮腫	1 (0.7)	0	0	0	0	0
眼充血	1 (0.7)	0	0	3 (2.3)	0	0
老視	1 (0.7)	0	0	2 (1.5)	0	0
翼状片	1 (0.7)	0	0	0	0	0
ぶどう膜炎	1 (0.7)	0	0	1 (0.8)	0	0
加齢黄斑変性	0	0	0	1 (0.8)	0	0
結膜充血	0	0	0	1 (0.8)	0	0
嚢胞様黄斑浮腫	0	0	0	1 (0.8)	0	0

N = Number of subjects in specified treatment arm of safety population. n=number of subjects with the specified event. %=100*n/N.
Adverse event grades are evaluated based on NCI CTCAE (version 4.03) and coded by MedDRA Version 26.0.
Subjects are counted only once at each level of summarization using maximum severity.
Events are sorted by system organ class alphabetically and decreasing frequency of preferred term by Any Grade column in the Ibrutinib + Venetoclax arm.

Table 14.3.1.2 Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) by System Organ Class, Preferred Term, and Maximum Severity
Safety Population

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Ibrutinib + Venetoclax (N=134) Any Grade n (%)	 Grade 3 + 4 n (%)	 Grade 5 n (%)	Ibrutinib + Placebo (N=132) Any Grade n (%)	 Grade 3 + 4 n (%)	 Grade 5 n (%)
後天性涙道狭窄	0	0	0	1 (0.8)	0	0
眼の障害	0	0	0	1 (0.8)	0	0
眼瞼落屑	0	0	0	1 (0.8)	0	0
眼瞼刺激	0	0	0	1 (0.8)	0	0
グレア	0	0	0	1 (0.8)	0	0
緑内障	0	0	0	2 (1.5)	0	0
マイボーム腺機能不全	0	0	0	1 (0.8)	0	0
高眼圧症	0	0	0	1 (0.8)	0	0
眼毒性	0	0	0	1 (0.8)	0	0
点状角膜炎	0	0	0	1 (0.8)	0	0
網膜出血	0	0	0	1 (0.8)	0	0
強膜出血	0	0	0	1 (0.8)	0	0
視野欠損	0	0	0	1 (0.8)	0	0
胃腸障害	111 (82.8)	24 (17.9)	1 (0.7)	82 (62.1)	11 (8.3)	1 (0.8)
下痢	87 (64.9)	11 (8.2)	0	45 (34.1)	3 (2.3)	0
悪心	42 (31.3)	3 (2.2)	0	22 (16.7)	4 (3.0)	0
嘔吐	25 (18.7)	2 (1.5)	0	15 (11.4)	3 (2.3)	0
便秘	19 (14.2)	0	0	22 (16.7)	1 (0.8)	0
消化不良	19 (14.2)	0	0	10 (7.6)	0	0
腹痛	15 (11.2)	3 (2.2)	0	10 (7.6)	0	0
口内炎	13 (9.7)	1 (0.7)	0	12 (9.1)	0	0
胃食道逆流性疾患	10 (7.5)	0	0	5 (3.8)	0	0
口腔内潰瘍形成	10 (7.5)	1 (0.7)	0	4 (3.0)	0	0

N = Number of subjects in specified treatment arm of safety population. n=number of subjects with the specified event. %=100*n/N.
Adverse event grades are evaluated based on NCI CTCAE (version 4.03) and coded by MedDRA Version 26.0.
Subjects are counted only once at each level of summarization using maximum severity.
Events are sorted by system organ class alphabetically and decreasing frequency of preferred term by Any Grade column in the Ibrutinib + Venetoclax arm.

Table 14.3.1.2 Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) by System Organ Class, Preferred Term, and Maximum Severity
Safety Population

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Ibrutinib + Venetoclax (N=134) Any Grade n (%)	 Grade 3 + 4 n (%)	 Grade 5 n (%)	Ibrutinib + Placebo (N=132) Any Grade n (%)	 Grade 3 + 4 n (%)	 Grade 5 n (%)
口内乾燥	7 (5.2)	0	0	10 (7.6)	0	0
胃炎	7 (5.2)	0	0	5 (3.8)	0	0
上腹部痛	6 (4.5)	0	0	9 (6.8)	0	0
鼓腸	5 (3.7)	0	0	3 (2.3)	0	0
痔核	5 (3.7)	0	0	3 (2.3)	0	0
腹部膨満	3 (2.2)	0	0	4 (3.0)	0	0
嚥下障害	3 (2.2)	1 (0.7)	0	3 (2.3)	1 (0.8)	0
胃腸出血	3 (2.2)	3 (2.2)	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
肛門直腸不快感	2 (1.5)	0	0	0	0	0
アフタ性潰瘍	2 (1.5)	0	0	4 (3.0)	0	0
十二指腸炎	2 (1.5)	0	0	0	0	0
腸炎	2 (1.5)	1 (0.7)	0	0	0	0
機能性胃腸障害	2 (1.5)	0	0	0	0	0
吐血	2 (1.5)	2 (1.5)	0	1 (0.8)	0	0
血便排泄	2 (1.5)	0	0	1 (0.8)	0	0
口唇潰瘍	2 (1.5)	0	0	0	0	0
食道炎	2 (1.5)	0	0	2 (1.5)	0	0
腹部不快感	1 (0.7)	0	0	3 (2.3)	0	0
下腹部痛	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.8)	0	0
後天性食道ウエッブ	1 (0.7)	0	0	0	0	0
痔瘻	1 (0.7)	0	0	0	0	0
肛門の炎症	1 (0.7)	0	0	0	0	0
肛門直腸障害	1 (0.7)	0	0	0	0	0
腹水	1 (0.7)	0	0	0	0	0

N = Number of subjects in specified treatment arm of safety population. n=number of subjects with the specified event. %=100*n/N.
Adverse event grades are evaluated based on NCI CTCAE (version 4.03) and coded by MedDRA Version 26.0.
Subjects are counted only once at each level of summarization using maximum severity.
Events are sorted by system organ class alphabetically and decreasing frequency of preferred term by Any Grade column in the Ibrutinib + Venetoclax arm.

Table 14.3.1.2 Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) by System Organ Class, Preferred Term, and Maximum Severity
Safety Population

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Ibrutinib + Venetoclax (N=134) Any Grade n (%)	 Grade 3 + 4 n (%)	 Grade 5 n (%)	Ibrutinib + Placebo (N=132) Any Grade n (%)	 Grade 3 + 4 n (%)	 Grade 5 n (%)
齲歯	1 (0.7)	0	0	0	0	0
憩室	1 (0.7)	0	0	0	0	0
出血性十二指腸潰瘍	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
十二指腸胃逆流	1 (0.7)	0	0	0	0	0
心窩部不快感	1 (0.7)	0	0	0	0	0
おくび	1 (0.7)	0	0	0	0	0
軟便	1 (0.7)	0	0	0	0	0
穿孔性胃潰瘍	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	0	0
消化器痛	1 (0.7)	0	0	1 (0.8)	0	0
歯肉出血	1 (0.7)	0	0	1 (0.8)	0	0
痔出血	1 (0.7)	0	0	3 (2.3)	0	0
裂孔ヘルニア	1 (0.7)	0	0	0	0	0
鼠径ヘルニア	1 (0.7)	0	0	0	0	0
下部消化管出血	1 (0.7)	0	0	0	0	0
メレナ	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.8)	0	0
口腔内出血	1 (0.7)	0	0	2 (1.5)	0	0
食道潰瘍	1 (0.7)	0	0	0	0	0
口腔内不快感	1 (0.7)	0	0	0	0	0
口腔知覚不全	1 (0.7)	0	0	0	0	0
口腔粘膜紅斑	1 (0.7)	0	0	0	0	0
口腔内痛	1 (0.7)	0	0	1 (0.8)	0	0
膵臓障害	1 (0.7)	0	0	0	0	0
直腸炎	1 (0.7)	0	0	1 (0.8)	0	0
流涎過多	1 (0.7)	0	0	0	0	0

N = Number of subjects in specified treatment arm of safety population. n=number of subjects with the specified event. %=100*n/N.
Adverse event grades are evaluated based on NCI CTCAE (version 4.03) and coded by MedDRA Version 26.0.
Subjects are counted only once at each level of summarization using maximum severity.
Events are sorted by system organ class alphabetically and decreasing frequency of preferred term by Any Grade column in the Ibrutinib + Venetoclax arm.

Table 14.3.1.2 Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) by System Organ Class, Preferred Term, and Maximum Severity
Safety Population

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Ibrutinib + Venetoclax (N=134) Any Grade n (%)	 Grade 3 + 4 n (%)	 Grade 5 n (%)	Ibrutinib + Placebo (N=132) Any Grade n (%)	 Grade 3 + 4 n (%)	 Grade 5 n (%)
亜イレウス	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
舌障害	1 (0.7)	0	0	0	0	0
歯痛	1 (0.7)	0	0	1 (0.8)	0	0
臍ヘルニア	1 (0.7)	0	0	0	0	0
腹部圧痛	0	0	0	1 (0.8)	0	0
肛門失禁	0	0	0	1 (0.8)	0	0
血性下痢	0	0	0	1 (0.8)	0	0
胃障害	0	0	0	1 (0.8)	0	0
腸管虚血	0	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.8)
口腔腫脹	0	0	0	1 (0.8)	0	0
非感染性歯肉炎	0	0	0	1 (0.8)	0	0
膵腫瘤	0	0	0	1 (0.8)	0	0
ひだ舌	0	0	0	1 (0.8)	0	0
肛門周囲痛	0	0	0	1 (0.8)	0	0
直腸出血	0	0	0	3 (2.3)	1 (0.8)	0
唾液管の炎症	0	0	0	1 (0.8)	0	0
小腸閉塞	0	0	0	1 (0.8)	0	0
舌変色	0	0	0	1 (0.8)	0	0
歯の障害	0	0	0	1 (0.8)	0	0
上部消化管出血	0	0	0	2 (1.5)	1 (0.8)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	89 (66.4)	6 (4.5)	3 (2.2)	79 (59.8)	10 (7.6)	0
疲労	39 (29.1)	4 (3.0)	0	36 (27.3)	3 (2.3)	0

N = Number of subjects in specified treatment arm of safety population. n=number of subjects with the specified event. %=100*n/N.
Adverse event grades are evaluated based on NCI CTCAE (version 4.03) and coded by MedDRA Version 26.0.
Subjects are counted only once at each level of summarization using maximum severity.
Events are sorted by system organ class alphabetically and decreasing frequency of preferred term by Any Grade column in the Ibrutinib + Venetoclax arm.

Table 14.3.1.2 Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) by System Organ Class, Preferred Term, and Maximum Severity
Safety Population

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Ibrutinib + Venetoclax (N=134) Any Grade n (%)	 Grade 3 + 4 n (%)	 Grade 5 n (%)	Ibrutinib + Placebo (N=132) Any Grade n (%)	 Grade 3 + 4 n (%)	 Grade 5 n (%)
発熱	28 (20.9)	0	0	26 (19.7)	0	0
無力症	26 (19.4)	1 (0.7)	0	18 (13.6)	0	0
末梢性浮腫	15 (11.2)	0	0	21 (15.9)	3 (2.3)	0
末梢腫脹	10 (7.5)	0	0	9 (6.8)	0	0
悪寒	7 (5.2)	0	0	4 (3.0)	0	0
インフルエンザ様疾患	7 (5.2)	0	0	3 (2.3)	0	0
胸痛	6 (4.5)	0	0	6 (4.5)	1 (0.8)	0
倦怠感	4 (3.0)	0	0	1 (0.8)	0	0
腫脹	3 (2.2)	0	0	2 (1.5)	0	0
カテーテル留置部位出血	2 (1.5)	0	0	0	0	0
胸部不快感	2 (1.5)	0	0	0	0	0
歩行障害	2 (1.5)	0	0	0	0	0
全身健康状態悪化	2 (1.5)	1 (0.7)	0	1 (0.8)	0	0
炎症	2 (1.5)	0	0	0	0	0
限局性浮腫	2 (1.5)	0	0	3 (2.3)	0	0
疼痛	2 (1.5)	0	0	4 (3.0)	1 (0.8)	0
心臓死	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	0	0
カテーテル留置部位内出血	1 (0.7)	0	0	0	0	0
カテーテル留置部位血腫	1 (0.7)	0	0	0	0	0
死亡	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	0	0
高体温症	1 (0.7)	0	0	0	0	0
注射部位内出血	1 (0.7)	0	0	1 (0.8)	0	0
腫瘤	1 (0.7)	0	0	0	0	0
粘膜出血	1 (0.7)	0	0	0	0	0

N = Number of subjects in specified treatment arm of safety population. n=number of subjects with the specified event. %=100*n/N.
Adverse event grades are evaluated based on NCI CTCAE (version 4.03) and coded by MedDRA Version 26.0.
Subjects are counted only once at each level of summarization using maximum severity.
Events are sorted by system organ class alphabetically and decreasing frequency of preferred term by Any Grade column in the Ibrutinib + Venetoclax arm.

Table 14.3.1.2 Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) by System Organ Class, Preferred Term, and Maximum Severity
Safety Population

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Ibrutinib + Venetoclax (N=134) Any Grade n (%)	 Grade 3 + 4 n (%)	 Grade 5 n (%)	Ibrutinib + Placebo (N=132) Any Grade n (%)	 Grade 3 + 4 n (%)	 Grade 5 n (%)
多臓器機能不全症候群	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
小結節	1 (0.7)	0	0	2 (1.5)	0	0
分泌物分泌	1 (0.7)	0	0	0	0	0
突然死	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	0	0
組織浸潤	1 (0.7)	0	0	0	0	0
血管穿刺部位血腫	1 (0.7)	0	0	0	0	0
医薬品副作用	0	0	0	1 (0.8)	0	0
嚢胞	0	0	0	2 (1.5)	0	0
冷感	0	0	0	1 (0.8)	0	0
全身性浮腫	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
肉芽腫	0	0	0	1 (0.8)	0	0
低体温	0	0	0	1 (0.8)	0	0
非心臓性胸痛	0	0	0	1 (0.8)	0	0
漿膜炎	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
軟部組織の炎症	0	0	0	1 (0.8)	0	0
顔面腫脹	0	0	0	1 (0.8)	0	0
肝胆道系障害	10 (7.5)	6 (4.5)	0	12 (9.1)	1 (0.8)	0
高ビリルビン血症	3 (2.2)	1 (0.7)	0	1 (0.8)	0	0
肝機能異常	2 (1.5)	2 (1.5)	0	2 (1.5)	1 (0.8)	0
胆管結石	1 (0.7)	0	0	0	0	0
胆道仙痛	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
胆管炎	1 (0.7)	0	0	1 (0.8)	0	0
急性胆嚢炎	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0

N = Number of subjects in specified treatment arm of safety population. n=number of subjects with the specified event. %=100*n/N.
Adverse event grades are evaluated based on NCI CTCAE (version 4.03) and coded by MedDRA Version 26.0.
Subjects are counted only once at each level of summarization using maximum severity.
Events are sorted by system organ class alphabetically and decreasing frequency of preferred term by Any Grade column in the Ibrutinib + Venetoclax arm.

Table 14.3.1.2 Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) by System Organ Class, Preferred Term, and Maximum Severity
Safety Population

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Ibrutinib + Venetoclax (N=134) Any Grade n (%)	 Grade 3 + 4 n (%)	 Grade 5 n (%)	Ibrutinib + Placebo (N=132) Any Grade n (%)	 Grade 3 + 4 n (%)	 Grade 5 n (%)
胆汁うっ滞	1 (0.7)	0	0	0	0	0
胆汁うっ滞性肝炎	1 (0.7)	0	0	0	0	0
黄疸	1 (0.7)	0	0	3 (2.3)	0	0
肝障害	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
肝損傷	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
黄疸眼	1 (0.7)	0	0	0	0	0
胆嚢炎	0	0	0	3 (2.3)	0	0
胆石症	0	0	0	1 (0.8)	0	0
肝細胞融解	0	0	0	1 (0.8)	0	0
脂肪肝	0	0	0	1 (0.8)	0	0
肝毒性	0	0	0	1 (0.8)	0	0
胆道気腫	0	0	0	1 (0.8)	0	0
免疫系障害	7 (5.2)	0	0	5 (3.8)	1 (0.8)	0
薬物過敏症	2 (1.5)	0	0	0	0	0
低γグロブリン血症	2 (1.5)	0	0	3 (2.3)	0	0
季節性アレルギー	2 (1.5)	0	0	2 (1.5)	0	0
慢性皮膚移植片対宿主病	1 (0.7)	0	0	0	0	0
アナフィラキシー反応	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
感染症および寄生虫症	95 (70.9)	33 (24.6)	6 (4.5)	95 (72.0)	36 (27.3)	3 (2.3)
肺炎	24 (17.9)	16 (11.9)	1 (0.7)	20 (15.2)	14 (10.6)	0
上気道感染	23 (17.2)	2 (1.5)	0	16 (12.1)	3 (2.3)	0

N = Number of subjects in specified treatment arm of safety population. n=number of subjects with the specified event. %=100*n/N.
Adverse event grades are evaluated based on NCI CTCAE (version 4.03) and coded by MedDRA Version 26.0.
Subjects are counted only once at each level of summarization using maximum severity.
Events are sorted by system organ class alphabetically and decreasing frequency of preferred term by Any Grade column in the Ibrutinib + Venetoclax arm.

Table 14.3.1.2 Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) by System Organ Class, Preferred Term, and Maximum Severity
Safety Population

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Ibrutinib + Venetoclax (N=134) Any Grade n (%)	 Grade 3 + 4 n (%)	 Grade 5 n (%)	Ibrutinib + Placebo (N=132) Any Grade n (%)	 Grade 3 + 4 n (%)	 Grade 5 n (%)
COVID-19	20 (14.9)	5 (3.7)	2 (1.5)	15 (11.4)	1 (0.8)	0
尿路感染	14 (10.4)	2 (1.5)	0	11 (8.3)	3 (2.3)	0
副鼻腔炎	11 (8.2)	0	0	5 (3.8)	0	0
上咽頭炎	8 (6.0)	0	0	8 (6.1)	0	0
口腔ヘルペス	8 (6.0)	0	0	7 (5.3)	0	0
気管支炎	7 (5.2)	1 (0.7)	0	9 (6.8)	0	0
蜂巣炎	7 (5.2)	1 (0.7)	0	2 (1.5)	2 (1.5)	0
気道感染	7 (5.2)	1 (0.7)	0	8 (6.1)	1 (0.8)	0
結膜炎	6 (4.5)	0	0	11 (8.3)	1 (0.8)	0
COVID-19肺炎	5 (3.7)	3 (2.2)	2 (1.5)	2 (1.5)	0	2 (1.5)
感染	5 (3.7)	2 (1.5)	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
限局性感染	5 (3.7)	0	0	1 (0.8)	0	0
爪囲炎	5 (3.7)	0	0	7 (5.3)	2 (1.5)	0
せつ	4 (3.0)	0	0	3 (2.3)	1 (0.8)	0
胃腸炎	4 (3.0)	0	0	3 (2.3)	0	0
インフルエンザ	4 (3.0)	0	0	2 (1.5)	1 (0.8)	0
爪真菌症	4 (3.0)	0	0	1 (0.8)	0	0
口腔カンジダ症	4 (3.0)	0	0	2 (1.5)	0	0
皮膚感染	4 (3.0)	2 (1.5)	0	5 (3.8)	1 (0.8)	0
気管支肺アスペルギルス症	3 (2.2)	2 (1.5)	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
カンピロバクター感染	3 (2.2)	1 (0.7)	0	0	0	0
毛包炎	3 (2.2)	0	0	1 (0.8)	0	0
帯状疱疹	3 (2.2)	0	0	9 (6.8)	1 (0.8)	0
喉頭炎	3 (2.2)	0	0	1 (0.8)	0	0

N = Number of subjects in specified treatment arm of safety population. n=number of subjects with the specified event. %=100*n/N.
Adverse event grades are evaluated based on NCI CTCAE (version 4.03) and coded by MedDRA Version 26.0.
Subjects are counted only once at each level of summarization using maximum severity.
Events are sorted by system organ class alphabetically and decreasing frequency of preferred term by Any Grade column in the Ibrutinib + Venetoclax arm.

Table 14.3.1.2 Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) by System Organ Class, Preferred Term, and Maximum Severity
Safety Population

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Ibrutinib + Venetoclax (N=134) Any Grade n (%)	 Grade 3 + 4 n (%)	 Grade 5 n (%)	Ibrutinib + Placebo (N=132) Any Grade n (%)	 Grade 3 + 4 n (%)	 Grade 5 n (%)
爪感染	3 (2.2)	0	0	0	0	0
咽頭炎	3 (2.2)	0	0	2 (1.5)	0	0
鼻炎	3 (2.2)	0	0	9 (6.8)	0	0
ウイルス感染	3 (2.2)	0	0	1 (0.8)	0	0
四肢膿瘍	2 (1.5)	0	0	0	0	0
クロストリジウム性大腸炎	2 (1.5)	0	1 (0.7)	0	0	0
クロストリジウム・ディフィシレ感染	2 (1.5)	0	0	1 (0.8)	0	0
膀胱炎	2 (1.5)	0	0	5 (3.8)	0	0
麦粒腫	2 (1.5)	0	0	2 (1.5)	0	0
乳腺炎	2 (1.5)	0	0	0	0	0
口腔真菌感染	2 (1.5)	0	0	0	0	0
中耳炎	2 (1.5)	0	0	0	0	0
誤嚥性肺炎	2 (1.5)	1 (0.7)	0	0	0	0
膿疱性皮疹	2 (1.5)	0	0	3 (2.3)	0	0
気管気管支炎	2 (1.5)	0	0	1 (0.8)	0	0
尿路性敗血症	2 (1.5)	2 (1.5)	0	0	0	0
ウイルス性上気道感染	2 (1.5)	0	0	0	0	0
腹部膿瘍	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
虫垂炎	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
アスペルギルス感染	1 (0.7)	0	0	0	0	0
菌血症	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
細気管支炎	1 (0.7)	0	0	1 (0.8)	0	0
細菌性気管支炎	1 (0.7)	0	0	0	0	0

N = Number of subjects in specified treatment arm of safety population. n=number of subjects with the specified event. %=100*n/N.
Adverse event grades are evaluated based on NCI CTCAE (version 4.03) and coded by MedDRA Version 26.0.
Subjects are counted only once at each level of summarization using maximum severity.
Events are sorted by system organ class alphabetically and decreasing frequency of preferred term by Any Grade column in the Ibrutinib + Venetoclax arm.

Table 14.3.1.2 Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) by System Organ Class, Preferred Term, and Maximum Severity
Safety Population

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Ibrutinib + Venetoclax (N=134) Any Grade n (%)	 Grade 3 + 4 n (%)	 Grade 5 n (%)	Ibrutinib + Placebo (N=132) Any Grade n (%)	 Grade 3 + 4 n (%)	 Grade 5 n (%)
中枢神経系感染	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1 (0.7)	0	0	0	0	0
医療機器関連感染	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
播種性クリプトコッカス症	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
耳感染	1 (0.7)	0	0	1 (0.8)	0	0
耳・鼻・咽喉の感染	1 (0.7)	0	0	0	0	0
蓄膿	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
大腸菌性尿路感染	1 (0.7)	0	0	0	0	0
眼感染	1 (0.7)	0	0	1 (0.8)	0	0
細菌性眼感染	1 (0.7)	0	0	0	0	0
ノロウイルス性胃腸炎	1 (0.7)	0	0	0	0	0
ヘリコバクター性胃炎	1 (0.7)	0	0	0	0	0
単純ヘルペス	1 (0.7)	0	0	0	0	0
膿痂疹	1 (0.7)	0	0	0	0	0
椎間板炎	1 (0.7)	0	0	0	0	0
クレブシエラ感染	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
下気道感染	1 (0.7)	0	0	3 (2.3)	0	0
細菌性下気道感染	1 (0.7)	0	0	0	0	0
陰茎感染	1 (0.7)	0	0	0	0	0
会陰膿瘍	1 (0.7)	0	0	0	0	0
腹膜炎	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
クラミジア性肺炎	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0

N = Number of subjects in specified treatment arm of safety population. n=number of subjects with the specified event. %=100*n/N.
Adverse event grades are evaluated based on NCI CTCAE (version 4.03) and coded by MedDRA Version 26.0.
Subjects are counted only once at each level of summarization using maximum severity.
Events are sorted by system organ class alphabetically and decreasing frequency of preferred term by Any Grade column in the Ibrutinib + Venetoclax arm.

Table 14.3.1.2 Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) by System Organ Class, Preferred Term, and Maximum Severity
Safety Population

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Ibrutinib + Venetoclax (N=134) Any Grade n (%)	 Grade 3 + 4 n (%)	 Grade 5 n (%)	Ibrutinib + Placebo (N=132) Any Grade n (%)	 Grade 3 + 4 n (%)	 Grade 5 n (%)
レンサ球菌性肺炎	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
シュードモナス感染	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
腎盂腎炎	1 (0.7)	0	0	0	0	0
細菌性気道感染	1 (0.7)	0	0	1 (0.8)	0	0
ウイルス性気道感染	1 (0.7)	0	0	0	0	0
皮膚細菌感染	1 (0.7)	0	0	0	0	0
軟部組織感染	1 (0.7)	0	0	0	0	0
ブドウ球菌性菌血症	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
ブドウ球菌感染	1 (0.7)	0	0	3 (2.3)	0	0
ブドウ球菌性敗血症	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
扁桃炎	1 (0.7)	0	0	1 (0.8)	0	0
歯膿瘍	1 (0.7)	0	0	0	0	0
歯感染	1 (0.7)	0	0	0	0	0
細菌性上気道感染	1 (0.7)	0	0	0	0	0
シュードモナス性尿路感染	1 (0.7)	0	0	0	0	0
ウイルス性副鼻腔炎	1 (0.7)	0	0	0	0	0
外陰部腟カンジダ症	1 (0.7)	0	0	0	0	0
外陰腟炎	1 (0.7)	0	0	1 (0.8)	0	0
唾液腺膿瘍	0	0	0	1 (0.8)	0	0
急性副鼻腔炎	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
アデノウイルス結膜炎	0	0	0	1 (0.8)	0	0
穿孔性虫垂炎	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
細菌性関節炎	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0

N = Number of subjects in specified treatment arm of safety population. n=number of subjects with the specified event. %=100*n/N.
Adverse event grades are evaluated based on NCI CTCAE (version 4.03) and coded by MedDRA Version 26.0.
Subjects are counted only once at each level of summarization using maximum severity.
Events are sorted by system organ class alphabetically and decreasing frequency of preferred term by Any Grade column in the Ibrutinib + Venetoclax arm.

Table 14.3.1.2 Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) by System Organ Class, Preferred Term, and Maximum Severity
Safety Population

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Ibrutinib + Venetoclax (N=134) Any Grade n (%)	 Grade 3 + 4 n (%)	 Grade 5 n (%)	Ibrutinib + Placebo (N=132) Any Grade n (%)	 Grade 3 + 4 n (%)	 Grade 5 n (%)
細菌性敗血症	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
水疱性膿痂疹	0	0	0	1 (0.8)	0	0
カンピロバクター胃腸炎	0	0	0	1 (0.8)	0	0
カンジダ感染	0	0	0	1 (0.8)	0	0
慢性副鼻腔炎	0	0	0	1 (0.8)	0	0
細菌性結膜炎	0	0	0	1 (0.8)	0	0
ウイルス性結膜炎	0	0	0	1 (0.8)	0	0
憩室炎	0	0	0	2 (1.5)	0	0
心内膜炎	0	0	0	1 (0.8)	0	0
精巣上体炎	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
丹毒	0	0	0	1 (0.8)	0	0
クロストリジウム菌性胃腸炎	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
ウイルス性胃腸炎	0	0	0	1 (0.8)	0	0
陰部ヘルペス	0	0	0	1 (0.8)	0	0
歯肉炎	0	0	0	1 (0.8)	0	0
ヘモフィルス感染	0	0	0	1 (0.8)	0	0
ヘルペス性皮膚炎	0	0	0	1 (0.8)	0	0
壊死性筋膜炎	0	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.8)
口腔感染	0	0	0	1 (0.8)	0	0
精巣炎	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
慢性中耳炎	0	0	0	1 (0.8)	0	0
パラインフルエンザウイルス感染	0	0	0	1 (0.8)	0	0
歯周炎	0	0	0	1 (0.8)	0	0
眼窩周囲蜂巣炎	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0

N = Number of subjects in specified treatment arm of safety population. n=number of subjects with the specified event. %=100*n/N.
Adverse event grades are evaluated based on NCI CTCAE (version 4.03) and coded by MedDRA Version 26.0.
Subjects are counted only once at each level of summarization using maximum severity.
Events are sorted by system organ class alphabetically and decreasing frequency of preferred term by Any Grade column in the Ibrutinib + Venetoclax arm.

Table 14.3.1.2 Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) by System Organ Class, Preferred Term, and Maximum Severity
Safety Population

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Ibrutinib + Venetoclax (N=134) Any Grade n (%)	 Grade 3 + 4 n (%)	 Grade 5 n (%)	Ibrutinib + Placebo (N=132) Any Grade n (%)	 Grade 3 + 4 n (%)	 Grade 5 n (%)
細菌性肺炎	0	0	0	3 (2.3)	2 (1.5)	0
真菌性肺炎	0	0	0	1 (0.8)	0	0
モラクセラ菌性肺炎	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
肺炎球菌性肺炎	0	0	0	1 (0.8)	0	0
ウイルス性肺炎	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
肺敗血症	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
膿皮症	0	0	0	1 (0.8)	0	0
敗血症	0	0	0	3 (2.3)	3 (2.3)	0
細菌重複感染	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
股部白癬	0	0	0	1 (0.8)	0	0
足部白癬	0	0	0	1 (0.8)	0	0
気管炎	0	0	0	1 (0.8)	0	0
腸球菌性尿路感染	0	0	0	1 (0.8)	0	0
ウイルス性咽頭炎	0	0	0	1 (0.8)	0	0
創傷感染	0	0	0	2 (1.5)	0	0
膿創	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
傷害、中毒および処置合併症	33 (24.6)	6 (4.5)	0	33 (25.0)	4 (3.0)	0
転倒	10 (7.5)	2 (1.5)	0	9 (6.8)	2 (1.5)	0
偶発的過量投与	7 (5.2)	2 (1.5)	0	2 (1.5)	1 (0.8)	0
挫傷	6 (4.5)	0	0	3 (2.3)	0	0
皮膚裂傷	5 (3.7)	0	0	2 (1.5)	0	0
皮膚擦過傷	3 (2.2)	0	0	0	0	0

N = Number of subjects in specified treatment arm of safety population. n=number of subjects with the specified event. %=100*n/N.
Adverse event grades are evaluated based on NCI CTCAE (version 4.03) and coded by MedDRA Version 26.0.
Subjects are counted only once at each level of summarization using maximum severity.
Events are sorted by system organ class alphabetically and decreasing frequency of preferred term by Any Grade column in the Ibrutinib + Venetoclax arm.

Table 14.3.1.2 Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) by System Organ Class, Preferred Term, and Maximum Severity
Safety Population

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Ibrutinib + Venetoclax (N=134) Any Grade n (%)	 Grade 3 + 4 n (%)	 Grade 5 n (%)	Ibrutinib + Placebo (N=132) Any Grade n (%)	 Grade 3 + 4 n (%)	 Grade 5 n (%)
足関節部骨折	2 (1.5)	0	0	0	0	0
肋骨骨折	2 (1.5)	0	0	0	0	0
硬膜下血腫	2 (1.5)	1 (0.7)	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
外傷性血腫	2 (1.5)	0	0	5 (3.8)	0	0
節足動物咬傷	1 (0.7)	0	0	4 (3.0)	0	0
大腿骨骨折	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
神経損傷	1 (0.7)	0	0	0	0	0
眼窩周囲血腫	1 (0.7)	0	0	0	0	0
処置後挫傷	1 (0.7)	0	0	0	0	0
処置後出血	1 (0.7)	0	0	0	0	0
橈骨骨折	1 (0.7)	0	0	0	0	0
引っかき傷	1 (0.7)	0	0	1 (0.8)	0	0
皮膚損傷	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
胸椎骨折	1 (0.7)	0	0	0	0	0
動物による引っかき傷	0	0	0	1 (0.8)	0	0
節足動物刺傷	0	0	0	1 (0.8)	0	0
凍瘡	0	0	0	1 (0.8)	0	0
耳部損傷	0	0	0	1 (0.8)	0	0
眼挫傷	0	0	0	1 (0.8)	0	0
足骨折	0	0	0	1 (0.8)	0	0
頭部損傷	0	0	0	1 (0.8)	0	0
股関節部骨折	0	0	0	1 (0.8)	0	0
関節損傷	0	0	0	1 (0.8)	0	0
四肢圧挫損傷	0	0	0	1 (0.8)	0	0

N = Number of subjects in specified treatment arm of safety population. n=number of subjects with the specified event. %=100*n/N.
Adverse event grades are evaluated based on NCI CTCAE (version 4.03) and coded by MedDRA Version 26.0.
Subjects are counted only once at each level of summarization using maximum severity.
Events are sorted by system organ class alphabetically and decreasing frequency of preferred term by Any Grade column in the Ibrutinib + Venetoclax arm.

Table 14.3.1.2 Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) by System Organ Class, Preferred Term, and Maximum Severity
Safety Population

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Ibrutinib + Venetoclax (N=134) Any Grade n (%)	 Grade 3 + 4 n (%)	 Grade 5 n (%)	Ibrutinib + Placebo (N=132) Any Grade n (%)	 Grade 3 + 4 n (%)	 Grade 5 n (%)
四肢損傷	0	0	0	5 (3.8)	0	0
半月板損傷	0	0	0	1 (0.8)	0	0
口腔内損傷	0	0	0	1 (0.8)	0	0
肉離れ	0	0	0	1 (0.8)	0	0
漿液腫	0	0	0	1 (0.8)	0	0
脊椎圧迫骨折	0	0	0	1 (0.8)	0	0
脊椎骨折	0	0	0	1 (0.8)	0	0
皮下血腫	0	0	0	1 (0.8)	0	0
滑膜断裂	0	0	0	1 (0.8)	0	0
創傷出血	0	0	0	1 (0.8)	0	0
臨床検査	52 (38.8)	12 (9.0)	0	40 (30.3)	9 (6.8)	0
体重減少	14 (10.4)	1 (0.7)	0	7 (5.3)	0	0
血圧上昇	7 (5.2)	4 (3.0)	0	2 (1.5)	1 (0.8)	0
血中クレアチニン増加	6 (4.5)	0	0	13 (9.8)	1 (0.8)	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	5 (3.7)	2 (1.5)	0	2 (1.5)	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (3.0)	0	0	2 (1.5)	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	4 (3.0)	0	0	1 (0.8)	0	0
血小板数減少	4 (3.0)	1 (0.7)	0	5 (3.8)	2 (1.5)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (2.2)	0	0	3 (2.3)	1 (0.8)	0
血中ビリルビン増加	3 (2.2)	1 (0.7)	0	2 (1.5)	0	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	2 (1.5)	0	0	0	0	0
C-反応性蛋白増加	2 (1.5)	0	0	0	0	0

N = Number of subjects in specified treatment arm of safety population. n=number of subjects with the specified event. %=100*n/N.
Adverse event grades are evaluated based on NCI CTCAE (version 4.03) and coded by MedDRA Version 26.0.
Subjects are counted only once at each level of summarization using maximum severity.
Events are sorted by system organ class alphabetically and decreasing frequency of preferred term by Any Grade column in the Ibrutinib + Venetoclax arm.

Table 14.3.1.2 Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) by System Organ Class, Preferred Term, and Maximum Severity
Safety Population

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Ibrutinib + Venetoclax (N=134) Any Grade n (%)	 Grade 3 + 4 n (%)	 Grade 5 n (%)	Ibrutinib + Placebo (N=132) Any Grade n (%)	 Grade 3 + 4 n (%)	 Grade 5 n (%)
好中球数減少	2 (1.5)	1 (0.7)	0	5 (3.8)	4 (3.0)	0
SARS-CoV-2検査陽性	2 (1.5)	0	0	0	0	0
血中免疫グロブリンG減少	1 (0.7)	0	0	0	0	0
血中鉄減少	1 (0.7)	0	0	0	0	0
血中リン減少	1 (0.7)	0	0	1 (0.8)	0	0
血中リン増加	1 (0.7)	0	0	2 (1.5)	0	0
血中カリウム減少	1 (0.7)	0	0	1 (0.8)	0	0
血圧異常	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
血圧低下	1 (0.7)	0	0	0	0	0
血中尿酸減少	1 (0.7)	0	0	0	0	0
心電図ST部分異常	1 (0.7)	0	0	0	0	0
リパーゼ増加	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
ブドウ球菌検査陽性	1 (0.7)	0	0	0	0	0
トロポニン増加	1 (0.7)	0	0	2 (1.5)	1 (0.8)	0
尿量減少	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.8)	0	0
体重増加	1 (0.7)	0	0	4 (3.0)	0	0
白血球数減少	1 (0.7)	0	0	2 (1.5)	0	0
細菌検査陽性	0	0	0	1 (0.8)	0	0
血中コレステロール増加	0	0	0	1 (0.8)	0	0
血中マグネシウム減少	0	0	0	1 (0.8)	0	0
血中尿素増加	0	0	0	2 (1.5)	0	0
血中尿酸増加	0	0	0	4 (3.0)	0	0
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	0	0	0	1 (0.8)	0	0
心拍数不整	0	0	0	1 (0.8)	0	0

N = Number of subjects in specified treatment arm of safety population. n=number of subjects with the specified event. %=100*n/N.
Adverse event grades are evaluated based on NCI CTCAE (version 4.03) and coded by MedDRA Version 26.0.
Subjects are counted only once at each level of summarization using maximum severity.
Events are sorted by system organ class alphabetically and decreasing frequency of preferred term by Any Grade column in the Ibrutinib + Venetoclax arm.

Table 14.3.1.2 Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) by System Organ Class, Preferred Term, and Maximum Severity
Safety Population

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Ibrutinib + Venetoclax (N=134) Any Grade n (%)	 Grade 3 + 4 n (%)	 Grade 5 n (%)	Ibrutinib + Placebo (N=132) Any Grade n (%)	 Grade 3 + 4 n (%)	 Grade 5 n (%)
肝酵素上昇	0	0	0	1 (0.8)	0	0
国際標準比増加	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
リンパ球数増加	0	0	0	1 (0.8)	0	0
総蛋白減少	0	0	0	1 (0.8)	0	0
赤血球数減少	0	0	0	1 (0.8)	0	0
喀痰培養陽性	0	0	0	1 (0.8)	0	0
白血球数増加	0	0	0	1 (0.8)	0	0
代謝および栄養障害	67 (50.0)	19 (14.2)	0	44 (33.3)	11 (8.3)	1 (0.8)
食欲減退	22 (16.4)	2 (1.5)	0	15 (11.4)	0	0
低カリウム血症	21 (15.7)	5 (3.7)	0	8 (6.1)	0	0
低マグネシウム血症	14 (10.4)	1 (0.7)	0	4 (3.0)	1 (0.8)	0
高尿酸血症	9 (6.7)	0	0	11 (8.3)	1 (0.8)	0
腫瘍崩壊症候群	7 (5.2)	6 (4.5)	0	3 (2.3)	3 (2.3)	0
脱水	5 (3.7)	2 (1.5)	0	4 (3.0)	0	0
高血糖	5 (3.7)	3 (2.2)	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
高カリウム血症	5 (3.7)	1 (0.7)	0	2 (1.5)	0	0
痛風	4 (3.0)	1 (0.7)	0	0	0	0
低リン血症	4 (3.0)	1 (0.7)	0	4 (3.0)	1 (0.8)	0
低アルブミン血症	3 (2.2)	0	0	4 (3.0)	1 (0.8)	0
低カルシウム血症	3 (2.2)	1 (0.7)	0	3 (2.3)	0	0
低ナトリウム血症	3 (2.2)	3 (2.2)	0	6 (4.5)	2 (1.5)	0
鉄欠乏	3 (2.2)	0	0	3 (2.3)	0	0

N = Number of subjects in specified treatment arm of safety population. n=number of subjects with the specified event. %=100*n/N.
Adverse event grades are evaluated based on NCI CTCAE (version 4.03) and coded by MedDRA Version 26.0.
Subjects are counted only once at each level of summarization using maximum severity.
Events are sorted by system organ class alphabetically and decreasing frequency of preferred term by Any Grade column in the Ibrutinib + Venetoclax arm.

Table 14.3.1.2 Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) by System Organ Class, Preferred Term, and Maximum Severity
Safety Population

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Ibrutinib + Venetoclax (N=134) Any Grade n (%)	 Grade 3 + 4 n (%)	 Grade 5 n (%)	Ibrutinib + Placebo (N=132) Any Grade n (%)	 Grade 3 + 4 n (%)	 Grade 5 n (%)
糖尿病	2 (1.5)	1 (0.7)	0	0	0	0
高リン血症	2 (1.5)	1 (0.7)	0	3 (2.3)	0	0
低血糖	2 (1.5)	0	0	0	0	0
2型糖尿病	2 (1.5)	0	0	0	0	0
ビタミンB12欠乏	2 (1.5)	0	0	1 (0.8)	0	0
糖尿病性代謝代償不全	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
電解質失調	1 (0.7)	0	0	0	0	0
葉酸欠乏	1 (0.7)	0	0	0	0	0
高コレステロール血症	1 (0.7)	0	0	0	0	0
血液量増加症	1 (0.7)	0	0	0	0	0
代謝性アシドーシス	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.8)	0	1 (0.8)
ステロイド糖尿病	1 (0.7)	0	0	0	0	0
ビタミンD欠乏	1 (0.7)	0	0	0	0	0
高カルシウム血症	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
高ナトリウム血症	0	0	0	1 (0.8)	0	0
低クロール血症	0	0	0	1 (0.8)	0	0
過小食	0	0	0	1 (0.8)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	62 (46.3)	6 (4.5)	0	65 (49.2)	6 (4.5)	0
関節痛	21 (15.7)	1 (0.7)	0	23 (17.4)	2 (1.5)	0
筋肉痛	13 (9.7)	0	0	17 (12.9)	1 (0.8)	0
筋痙縮	11 (8.2)	0	0	32 (24.2)	0	0
四肢痛	10 (7.5)	0	0	12 (9.1)	2 (1.5)	0

N = Number of subjects in specified treatment arm of safety population. n=number of subjects with the specified event. %=100*n/N.
Adverse event grades are evaluated based on NCI CTCAE (version 4.03) and coded by MedDRA Version 26.0.
Subjects are counted only once at each level of summarization using maximum severity.
Events are sorted by system organ class alphabetically and decreasing frequency of preferred term by Any Grade column in the Ibrutinib + Venetoclax arm.

Table 14.3.1.2 Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) by System Organ Class, Preferred Term, and Maximum Severity
Safety Population

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Ibrutinib + Venetoclax (N=134) Any Grade n (%)	 Grade 3 + 4 n (%)	 Grade 5 n (%)	Ibrutinib + Placebo (N=132) Any Grade n (%)	 Grade 3 + 4 n (%)	 Grade 5 n (%)
背部痛	9 (6.7)	3 (2.2)	0	16 (12.1)	2 (1.5)	0
筋力低下	5 (3.7)	0	0	2 (1.5)	2 (1.5)	0
関節腫脹	4 (3.0)	0	0	4 (3.0)	1 (0.8)	0
筋骨格系胸痛	4 (3.0)	0	0	1 (0.8)	0	0
筋骨格痛	3 (2.2)	0	0	0	0	0
関節炎	2 (1.5)	0	0	2 (1.5)	0	0
頚部痛	2 (1.5)	0	0	4 (3.0)	0	0
変形性関節症	2 (1.5)	0	0	4 (3.0)	0	0
骨痛	1 (0.7)	0	0	6 (4.5)	0	0
外骨腫	1 (0.7)	0	0	0	0	0
側腹部痛	1 (0.7)	0	0	0	0	0
尚径部痛	1 (0.7)	0	0	1 (0.8)	0	0
関節滲出液	1 (0.7)	0	0	1 (0.8)	0	0
肋間筋肉痛	1 (0.7)	0	0	0	0	0
骨粗鬆症	1 (0.7)	0	0	0	0	0
足底筋膜炎	1 (0.7)	0	0	0	0	0
多発性関節炎	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
仙骨痛	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
滑液包炎	0	0	0	1 (0.8)	0	0
軟骨疾患	0	0	0	1 (0.8)	0	0
関節可動域低下	0	0	0	1 (0.8)	0	0
関節硬直	0	0	0	1 (0.8)	0	0
四肢腫瘤	0	0	0	1 (0.8)	0	0
筋浮腫	0	0	0	1 (0.8)	0	0

N = Number of subjects in specified treatment arm of safety population. n=number of subjects with the specified event. %=100*n/N.
Adverse event grades are evaluated based on NCI CTCAE (version 4.03) and coded by MedDRA Version 26.0.
Subjects are counted only once at each level of summarization using maximum severity.
Events are sorted by system organ class alphabetically and decreasing frequency of preferred term by Any Grade column in the Ibrutinib + Venetoclax arm.

Table 14.3.1.2 Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) by System Organ Class, Preferred Term, and Maximum Severity
Safety Population

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Ibrutinib + Venetoclax (N=134) Any Grade n (%)	 Grade 3 + 4 n (%)	 Grade 5 n (%)	Ibrutinib + Placebo (N=132) Any Grade n (%)	 Grade 3 + 4 n (%)	 Grade 5 n (%)
筋骨格不快感	0	0	0	1 (0.8)	0	0
ミオパチー	0	0	0	1 (0.8)	0	0
頚部腫瘤	0	0	0	1 (0.8)	0	0
骨減少症	0	0	0	1 (0.8)	0	0
顎痛	0	0	0	1 (0.8)	0	0
リウマチ性多発筋痛	0	0	0	1 (0.8)	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)	23 (17.2)	9 (6.7)	5 (3.7)	37 (28.0)	14 (10.6)	10 (7.6)
マントル細胞リンパ腫	9 (6.7)	5 (3.7)	4 (3.0)	19 (14.4)	6 (4.5)	10 (7.6)
基底細胞癌	7 (5.2)	0	0	4 (3.0)	1 (0.8)	0
前立腺癌	3 (2.2)	1 (0.7)	0	3 (2.3)	1 (0.8)	0
皮膚有棘細胞癌	2 (1.5)	1 (0.7)	0	0	0	0
甲状腺の良性新生物	1 (0.7)	0	0	0	0	0
乳管内増殖性病変	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
リンパ腫	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	0	0
悪性黒色腫	1 (0.7)	0	0	0	0	0
骨髄異形成症候群	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
シュワン細胞腫	1 (0.7)	0	0	0	0	0
結腸腺癌	0	0	0	1 (0.8)	0	0
副腎新生物	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
肺の良性新生物	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
癌疼痛	0	0	0	1 (0.8)	0	0

N = Number of subjects in specified treatment arm of safety population. n=number of subjects with the specified event. %=100*n/N.
Adverse event grades are evaluated based on NCI CTCAE (version 4.03) and coded by MedDRA Version 26.0.
Subjects are counted only once at each level of summarization using maximum severity.
Events are sorted by system organ class alphabetically and decreasing frequency of preferred term by Any Grade column in the Ibrutinib + Venetoclax arm.

Table 14.3.1.2 Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) by System Organ Class, Preferred Term, and Maximum Severity
Safety Population

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Ibrutinib + Venetoclax (N=134) Any Grade n (%)	 Grade 3 + 4 n (%)	 Grade 5 n (%)	Ibrutinib + Placebo (N=132) Any Grade n (%)	 Grade 3 + 4 n (%)	 Grade 5 n (%)
結腸直腸腺腫	0	0	0	1 (0.8)	0	0
肺腺癌	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
メラノサイト性母斑	0	0	0	1 (0.8)	0	0
遠隔転移を伴う悪性黒色腫	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
非小細胞肺癌	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
口腔乳頭腫	0	0	0	1 (0.8)	0	0
化膿性肉芽腫	0	0	0	1 (0.8)	0	0
脂漏性角化症	0	0	0	1 (0.8)	0	0
扁平上皮癌	0	0	0	2 (1.5)	1 (0.8)	0
甲状腺癌	0	0	0	1 (0.8)	0	0
神経系障害	52 (38.8)	7 (5.2)	3 (2.2)	60 (45.5)	10 (7.6)	0
浮動性めまい	14 (10.4)	1 (0.7)	0	20 (15.2)	0	0
頭痛	14 (10.4)	0	0	22 (16.7)	1 (0.8)	0
感覚鈍麻	8 (6.0)	0	0	6 (4.5)	0	0
失神	6 (4.5)	1 (0.7)	0	4 (3.0)	3 (2.3)	0
味覚不全	5 (3.7)	0	0	2 (1.5)	0	0
錯感覚	5 (3.7)	0	0	14 (10.6)	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	3 (2.2)	1 (0.7)	0	7 (5.3)	1 (0.8)	0
傾眠	3 (2.2)	0	0	0	0	0
頭蓋内出血	2 (1.5)	0	1 (0.7)	0	0	0
末梢性感覚運動ニューロパチー	2 (1.5)	1 (0.7)	0	0	0	0
失神寸前の状態	2 (1.5)	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
坐骨神経痛	2 (1.5)	0	0	3 (2.3)	0	0

N = Number of subjects in specified treatment arm of safety population. n=number of subjects with the specified event. %=100*n/N.
Adverse event grades are evaluated based on NCI CTCAE (version 4.03) and coded by MedDRA Version 26.0.
Subjects are counted only once at each level of summarization using maximum severity.
Events are sorted by system organ class alphabetically and decreasing frequency of preferred term by Any Grade column in the Ibrutinib + Venetoclax arm.

Table 14.3.1.2 Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) by System Organ Class, Preferred Term, and Maximum Severity
Safety Population

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Ibrutinib + Venetoclax (N=134) Any Grade n (%)	 Grade 3 + 4 n (%)	 Grade 5 n (%)	Ibrutinib + Placebo (N=132) Any Grade n (%)	 Grade 3 + 4 n (%)	 Grade 5 n (%)
振戦	2 (1.5)	1 (0.7)	0	2 (1.5)	1 (0.8)	0
味覚消失	1 (0.7)	0	0	0	0	0
健忘	1 (0.7)	0	0	1 (0.8)	0	0
無嗅覚	1 (0.7)	0	0	0	0	0
平衡障害	1 (0.7)	0	0	2 (1.5)	0	0
手根管症候群	1 (0.7)	0	0	1 (0.8)	0	0
脳血腫	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
脳血管発作	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	0	0
頚髄神経根障害	1 (0.7)	0	0	0	0	0
認知障害	1 (0.7)	0	0	0	0	0
認知症	1 (0.7)	0	0	0	0	0
注意力障害	1 (0.7)	0	0	0	0	0
体位性めまい	1 (0.7)	0	0	0	0	0
異常感覚	1 (0.7)	0	0	0	0	0
記憶障害	1 (0.7)	0	0	4 (3.0)	0	0
筋痙直	1 (0.7)	0	0	0	0	0
末梢性ニューロパチー	1 (0.7)	0	0	1 (0.8)	0	0
会話障害	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
くも膜下出血	1 (0.7)	0	1 (0.7)	1 (0.8)	0	0
測定障害	0	0	0	1 (0.8)	0	0
脳症	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
筋緊張低下	0	0	0	1 (0.8)	0	0
虚血性脳卒中	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
嗜眠	0	0	0	2 (1.5)	0	0

N = Number of subjects in specified treatment arm of safety population. n=number of subjects with the specified event. %=100*n/N.
Adverse event grades are evaluated based on NCI CTCAE (version 4.03) and coded by MedDRA Version 26.0.
Subjects are counted only once at each level of summarization using maximum severity.
Events are sorted by system organ class alphabetically and decreasing frequency of preferred term by Any Grade column in the Ibrutinib + Venetoclax arm.

Table 14.3.1.2 Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) by System Organ Class, Preferred Term, and Maximum Severity
Safety Population

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Ibrutinib + Venetoclax (N=134) Any Grade n (%)	 Grade 3 + 4 n (%)	 Grade 5 n (%)	Ibrutinib + Placebo (N=132) Any Grade n (%)	 Grade 3 + 4 n (%)	 Grade 5 n (%)
意識消失	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
片頭痛	0	0	0	1 (0.8)	0	0
前兆を伴わない片頭痛	0	0	0	1 (0.8)	0	0
多発ニューロパチー	0	0	0	2 (1.5)	1 (0.8)	0
ヘルペス後神経痛	0	0	0	3 (2.3)	0	0
一過性脳虚血発作	0	0	0	1 (0.8)	0	0
中枢神経系に起因する回転性めまい	0	0	0	1 (0.8)	0	0
精神障害	24 (17.9)	4 (3.0)	0	15 (11.4)	1 (0.8)	0
不眠症	12 (9.0)	0	0	11 (8.3)	0	0
不安	5 (3.7)	1 (0.7)	0	6 (4.5)	0	0
錯乱状態	4 (3.0)	1 (0.7)	0	2 (1.5)	1 (0.8)	0
うつ病	2 (1.5)	0	0	1 (0.8)	0	0
無感情	1 (0.7)	0	0	0	0	0
嫌悪	1 (0.7)	0	0	0	0	0
転換性障害	1 (0.7)	0	0	0	0	0
譫妄	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
抑うつ気分	1 (0.7)	0	0	0	0	0
失見当識	1 (0.7)	0	0	0	0	0
リビドー減退	1 (0.7)	0	0	0	0	0
精神障害	1 (0.7)	0	0	0	0	0
精神疲労	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
パニック発作	1 (0.7)	0	0	0	0	0
自殺企図	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0

N = Number of subjects in specified treatment arm of safety population. n=number of subjects with the specified event. %=100*n/N.
Adverse event grades are evaluated based on NCI CTCAE (version 4.03) and coded by MedDRA Version 26.0.
Subjects are counted only once at each level of summarization using maximum severity.
Events are sorted by system organ class alphabetically and decreasing frequency of preferred term by Any Grade column in the Ibrutinib + Venetoclax arm.

Table 14.3.1.2 Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) by System Organ Class, Preferred Term, and Maximum Severity
Safety Population

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Ibrutinib + Venetoclax (N=134) Any Grade n (%)	 Grade 3 + 4 n (%)	 Grade 5 n (%)	Ibrutinib + Placebo (N=132) Any Grade n (%)	 Grade 3 + 4 n (%)	 Grade 5 n (%)
易刺激性	0	0	0	1 (0.8)	0	0
神経過敏	0	0	0	1 (0.8)	0	0
腎および尿路障害	28 (20.9)	9 (6.7)	0	24 (18.2)	3 (2.3)	0
排尿困難	5 (3.7)	1 (0.7)	0	4 (3.0)	0	0
急性腎障害	4 (3.0)	4 (3.0)	0	4 (3.0)	2 (1.5)	0
血尿	4 (3.0)	1 (0.7)	0	6 (4.5)	1 (0.8)	0
頻尿	4 (3.0)	0	0	2 (1.5)	0	0
腎不全	4 (3.0)	1 (0.7)	0	2 (1.5)	0	0
腎仙痛	2 (1.5)	1 (0.7)	0	1 (0.8)	0	0
腎機能障害	2 (1.5)	0	0	3 (2.3)	0	0
有痛性排尿困難	2 (1.5)	0	0	0	0	0
尿閉	2 (1.5)	0	0	4 (3.0)	0	0
膀胱不快感	1 (0.7)	0	0	0	0	0
膀胱出口部閉塞	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
着色尿	1 (0.7)	0	0	0	0	0
尿路出血	1 (0.7)	0	0	0	0	0
水腎症	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
尿意切迫	1 (0.7)	0	0	1 (0.8)	0	0
腎結石症	1 (0.7)	0	0	0	0	0
多尿	1 (0.7)	0	0	0	0	0
腎臓痛	1 (0.7)	0	0	0	0	0
尿道狭窄	1 (0.7)	0	0	0	0	0
尿失禁	1 (0.7)	0	0	0	0	0

N = Number of subjects in specified treatment arm of safety population. n=number of subjects with the specified event. %=100*n/N.
Adverse event grades are evaluated based on NCI CTCAE (version 4.03) and coded by MedDRA Version 26.0.
Subjects are counted only once at each level of summarization using maximum severity.
Events are sorted by system organ class alphabetically and decreasing frequency of preferred term by Any Grade column in the Ibrutinib + Venetoclax arm.

Table 14.3.1.2 Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) by System Organ Class, Preferred Term, and Maximum Severity
Safety Population

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Ibrutinib + Venetoclax (N=134) Any Grade n (%)	 Grade 3 + 4 n (%)	 Grade 5 n (%)	Ibrutinib + Placebo (N=132) Any Grade n (%)	 Grade 3 + 4 n (%)	 Grade 5 n (%)
尿路痛	1 (0.7)	0	0	0	0	0
慢性腎臓病	0	0	0	1 (0.8)	0	0
失禁	0	0	0	1 (0.8)	0	0
夜間頻尿	0	0	0	2 (1.5)	0	0
乏尿	0	0	0	1 (0.8)	0	0
排尿躊躇	0	0	0	1 (0.8)	0	0
尿流量減少	0	0	0	1 (0.8)	0	0
生殖系および乳房障害	9 (6.7)	1 (0.7)	0	6 (4.5)	0	0
亀頭包皮炎	1 (0.7)	0	0	0	0	0
良性前立腺肥大症	1 (0.7)	0	0	0	0	0
乳房腫瘤	1 (0.7)	0	0	0	0	0
血精液症	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
性器浮腫	1 (0.7)	0	0	0	0	0
前立腺嚢胞	1 (0.7)	0	0	0	0	0
前立腺障害	1 (0.7)	0	0	0	0	0
前立腺炎	1 (0.7)	0	0	1 (0.8)	0	0
前立腺腫大	1 (0.7)	0	0	0	0	0
精嚢腺炎	1 (0.7)	0	0	0	0	0
精巣痛	1 (0.7)	0	0	0	0	0
外陰腟そう痒症	1 (0.7)	0	0	0	0	0
勃起不全	0	0	0	3 (2.3)	0	0
陰茎痛	0	0	0	1 (0.8)	0	0
腟分泌物	0	0	0	1 (0.8)	0	0

N = Number of subjects in specified treatment arm of safety population. n=number of subjects with the specified event. %=100*n/N.
Adverse event grades are evaluated based on NCI CTCAE (version 4.03) and coded by MedDRA Version 26.0.
Subjects are counted only once at each level of summarization using maximum severity.
Events are sorted by system organ class alphabetically and decreasing frequency of preferred term by Any Grade column in the Ibrutinib + Venetoclax arm.

Table 14.3.1.2 Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) by System Organ Class, Preferred Term, and Maximum Severity
Safety Population

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Ibrutinib + Venetoclax (N=134) Any Grade n (%)	 Grade 3 + 4 n (%)	 Grade 5 n (%)	Ibrutinib + Placebo (N=132) Any Grade n (%)	 Grade 3 + 4 n (%)	 Grade 5 n (%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	57 (42.5)	6 (4.5)	2 (1.5)	83 (62.9)	11 (8.3)	2 (1.5)
咳嗽	27 (20.1)	0	0	36 (27.3)	1 (0.8)	0
呼吸困難	17 (12.7)	2 (1.5)	0	18 (13.6)	3 (2.3)	0
口腔咽頭痛	14 (10.4)	0	0	15 (11.4)	0	0
鼻出血	10 (7.5)	1 (0.7)	0	14 (10.6)	0	0
鼻閉	6 (4.5)	0	0	6 (4.5)	0	0
湿性咳嗽	5 (3.7)	0	0	6 (4.5)	0	0
発声障害	4 (3.0)	0	0	3 (2.3)	0	0
しゃっくり	4 (3.0)	1 (0.7)	0	1 (0.8)	0	0
胸水	4 (3.0)	2 (1.5)	0	7 (5.3)	3 (2.3)	0
肺障害	3 (2.2)	1 (0.7)	0	2 (1.5)	0	0
鼻漏	3 (2.2)	0	0	3 (2.3)	0	0
副鼻腔うっ血	3 (2.2)	0	0	6 (4.5)	0	0
上気道咳症候群	3 (2.2)	0	0	3 (2.3)	0	0
喀血	2 (1.5)	0	0	2 (1.5)	0	0
肺臓炎	2 (1.5)	0	0	2 (1.5)	0	0
呼吸不全	2 (1.5)	0	2 (1.5)	4 (3.0)	2 (1.5)	2 (1.5)
アレルギー性鼻炎	2 (1.5)	0	0	1 (0.8)	0	0
気管支肺症	1 (0.7)	0	0	0	0	0
咽喉乾燥	1 (0.7)	0	0	0	0	0
間質性肺疾患	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
肺硬化	1 (0.7)	0	0	0	0	0
鼻部不快感	1 (0.7)	0	0	1 (0.8)	0	0

N = Number of subjects in specified treatment arm of safety population. n=number of subjects with the specified event. %=100*n/N.
Adverse event grades are evaluated based on NCI CTCAE (version 4.03) and coded by MedDRA Version 26.0.
Subjects are counted only once at each level of summarization using maximum severity.
Events are sorted by system organ class alphabetically and decreasing frequency of preferred term by Any Grade column in the Ibrutinib + Venetoclax arm.

Table 14.3.1.2 Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) by System Organ Class, Preferred Term, and Maximum Severity
Safety Population

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Ibrutinib + Venetoclax (N=134) Any Grade n (%)	 Grade 3 + 4 n (%)	 Grade 5 n (%)	Ibrutinib + Placebo (N=132) Any Grade n (%)	 Grade 3 + 4 n (%)	 Grade 5 n (%)
鼻乾燥	1 (0.7)	0	0	1 (0.8)	0	0
鼻潰瘍	1 (0.7)	0	0	0	0	0
口腔咽頭不快感	1 (0.7)	0	0	0	0	0
肺水腫	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
鼻痛	1 (0.7)	0	0	0	0	0
変色痰	1 (0.7)	0	0	0	0	0
咽喉刺激感	1 (0.7)	0	0	0	0	0
上気道の炎症	1 (0.7)	0	0	0	0	0
喘鳴	1 (0.7)	0	0	2 (1.5)	0	0
急性呼吸窮迫症候群	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
胞隔炎	0	0	0	1 (0.8)	0	0
失声症	0	0	0	1 (0.8)	0	0
喘息	0	0	0	1 (0.8)	0	0
気管支壁肥厚	0	0	0	1 (0.8)	0	0
慢性閉塞性肺疾患	0	0	0	1 (0.8)	0	0
労作性呼吸困難	0	0	0	3 (2.3)	0	0
発作性夜間呼吸困難	0	0	0	1 (0.8)	0	0
胸水症	0	0	0	1 (0.8)	0	0
肺浸潤	0	0	0	1 (0.8)	0	0
肺陰影	0	0	0	1 (0.8)	0	0
鼻閉塞	0	0	0	1 (0.8)	0	0
起坐呼吸	0	0	0	1 (0.8)	0	0
呼吸時疼痛	0	0	0	1 (0.8)	0	0
副鼻腔不快感	0	0	0	1 (0.8)	0	0

N = Number of subjects in specified treatment arm of safety population. n=number of subjects with the specified event. %=100*n/N.
Adverse event grades are evaluated based on NCI CTCAE (version 4.03) and coded by MedDRA Version 26.0.
Subjects are counted only once at each level of summarization using maximum severity.
Events are sorted by system organ class alphabetically and decreasing frequency of preferred term by Any Grade column in the Ibrutinib + Venetoclax arm.

Table 14.3.1.2 Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) by System Organ Class, Preferred Term, and Maximum Severity
Safety Population

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Ibrutinib + Venetoclax (N=134) Any Grade n (%)	 Grade 3 + 4 n (%)	 Grade 5 n (%)	Ibrutinib + Placebo (N=132) Any Grade n (%)	 Grade 3 + 4 n (%)	 Grade 5 n (%)
肺塞栓症	0	0	0	2 (1.5)	2 (1.5)	0
肺痛	0	0	0	1 (0.8)	0	0
ラ音	0	0	0	1 (0.8)	0	0
呼吸窮迫	0	0	0	1 (0.8)	0	0
扁桃肥大	0	0	0	2 (1.5)	0	0
上気道閉塞	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
声帯ポリープ	0	0	0	1 (0.8)	0	0
皮膚および皮下組織障害	69 (51.5)	5 (3.7)	0	60 (45.5)	4 (3.0)	0
斑状丘疹状皮疹	18 (13.4)	2 (1.5)	0	14 (10.6)	0	0
そう痒症	14 (10.4)	0	0	15 (11.4)	0	0
爪破損	11 (8.2)	0	0	7 (5.3)	0	0
寝汗	9 (6.7)	0	0	5 (3.8)	0	0
紅斑性皮疹	7 (5.2)	0	0	5 (3.8)	0	0
皮膚乾燥	6 (4.5)	1 (0.7)	0	5 (3.8)	0	0
紅斑	6 (4.5)	0	0	3 (2.3)	0	0
点状出血	6 (4.5)	0	0	5 (3.8)	0	0
紫斑	6 (4.5)	0	0	4 (3.0)	1 (0.8)	0
皮膚潰瘍	5 (3.7)	0	0	0	0	0
発疹	4 (3.0)	0	0	1 (0.8)	0	0
丘疹性皮疹	4 (3.0)	0	0	2 (1.5)	0	0
皮膚出血	4 (3.0)	0	0	1 (0.8)	0	0
皮膚病変	4 (3.0)	0	0	1 (0.8)	0	0
ざ瘡	3 (2.2)	0	0	1 (0.8)	0	0

N = Number of subjects in specified treatment arm of safety population. n=number of subjects with the specified event. %=100*n/N.
Adverse event grades are evaluated based on NCI CTCAE (version 4.03) and coded by MedDRA Version 26.0.
Subjects are counted only once at each level of summarization using maximum severity.
Events are sorted by system organ class alphabetically and decreasing frequency of preferred term by Any Grade column in the Ibrutinib + Venetoclax arm.

Table 14.3.1.2 Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) by System Organ Class, Preferred Term, and Maximum Severity
Safety Population

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Ibrutinib + Venetoclax (N=134) Any Grade n (%)	 Grade 3 + 4 n (%)	 Grade 5 n (%)	Ibrutinib + Placebo (N=132) Any Grade n (%)	 Grade 3 + 4 n (%)	 Grade 5 n (%)
皮膚剥脱	3 (2.2)	0	0	0	0	0
皮膚亀裂	3 (2.2)	0	0	3 (2.3)	1 (0.8)	0
蕁麻疹	3 (2.2)	1 (0.7)	0	0	0	0
光線角化症	2 (1.5)	0	0	1 (0.8)	0	0
水疱	2 (1.5)	0	0	1 (0.8)	0	0
皮膚炎	2 (1.5)	0	0	1 (0.8)	0	0
薬疹	2 (1.5)	0	0	0	0	0
斑状出血	2 (1.5)	0	0	2 (1.5)	0	0
湿疹	2 (1.5)	0	0	3 (2.3)	0	0
陥入爪	2 (1.5)	0	0	0	0	0
丘疹	2 (1.5)	1 (0.7)	0	1 (0.8)	0	0
皮膚腫瘤	2 (1.5)	0	0	1 (0.8)	0	0
血性水疱	1 (0.7)	0	0	1 (0.8)	0	0
ざ瘡様皮膚炎	1 (0.7)	0	0	1 (0.8)	0	0
接触皮膚炎	1 (0.7)	0	0	2 (1.5)	0	0
貨幣状湿疹	1 (0.7)	0	0	0	0	0
多形紅斑	1 (0.7)	0	0	0	0	0
皮下出血	1 (0.7)	0	0	1 (0.8)	0	0
手皮膚炎	1 (0.7)	0	0	0	0	0
多汗症	1 (0.7)	0	0	4 (3.0)	0	0
過角化	1 (0.7)	0	0	0	0	0
斑	1 (0.7)	0	0	0	0	0
爪床出血	1 (0.7)	0	0	0	0	0
爪の障害	1 (0.7)	0	0	0	0	0

N = Number of subjects in specified treatment arm of safety population. n=number of subjects with the specified event. %=100*n/N.
Adverse event grades are evaluated based on NCI CTCAE (version 4.03) and coded by MedDRA Version 26.0.
Subjects are counted only once at each level of summarization using maximum severity.
Events are sorted by system organ class alphabetically and decreasing frequency of preferred term by Any Grade column in the Ibrutinib + Venetoclax arm.

Table 14.3.1.2 Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) by System Organ Class, Preferred Term, and Maximum Severity
Safety Population

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Ibrutinib + Venetoclax (N=134) Any Grade n (%)	 Grade 3 + 4 n (%)	 Grade 5 n (%)	Ibrutinib + Placebo (N=132) Any Grade n (%)	 Grade 3 + 4 n (%)	 Grade 5 n (%)
神経皮膚炎	1 (0.7)	0	0	0	0	0
爪甲脱落症	1 (0.7)	0	0	0	0	0
丘疹膿疱性酒さ	1 (0.7)	0	0	0	0	0
光線過敏性反応	1 (0.7)	0	0	0	0	0
色素沈着障害	1 (0.7)	0	0	0	0	0
痒疹	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
斑状皮疹	1 (0.7)	0	0	2 (1.5)	0	0
そう痒性皮疹	1 (0.7)	0	0	1 (0.8)	0	0
小水疱性皮疹	1 (0.7)	0	0	1 (0.8)	0	0
酒さ	1 (0.7)	0	0	0	0	0
痂皮	1 (0.7)	0	0	0	0	0
皮膚萎縮	1 (0.7)	0	0	0	0	0
皮膚変色	1 (0.7)	0	0	1 (0.8)	0	0
皮膚脆弱性	1 (0.7)	0	0	0	0	0
皮膚硬結	1 (0.7)	0	0	0	0	0
皮膚浮腫	1 (0.7)	0	0	0	0	0
皮膚血管炎	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
アレルギー性皮膚炎	0	0	0	1 (0.8)	0	0
全身性剥脱性皮膚炎	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
糖尿病性足病変	0	0	0	1 (0.8)	0	0
毛質異常	0	0	0	1 (0.8)	0	0
爪ジストロフィー	0	0	0	1 (0.8)	0	0
皮膚疼痛	0	0	0	1 (0.8)	0	0
乾癬	0	0	0	1 (0.8)	0	0

N = Number of subjects in specified treatment arm of safety population. n=number of subjects with the specified event. %=100*n/N.
Adverse event grades are evaluated based on NCI CTCAE (version 4.03) and coded by MedDRA Version 26.0.
Subjects are counted only once at each level of summarization using maximum severity.
Events are sorted by system organ class alphabetically and decreasing frequency of preferred term by Any Grade column in the Ibrutinib + Venetoclax arm.

Table 14.3.1.2 Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) by System Organ Class, Preferred Term, and Maximum Severity
Safety Population

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Ibrutinib + Venetoclax (N=134) Any Grade n (%)	 Grade 3 + 4 n (%)	 Grade 5 n (%)	Ibrutinib + Placebo (N=132) Any Grade n (%)	 Grade 3 + 4 n (%)	 Grade 5 n (%)
脂漏性皮膚炎	0	0	0	1 (0.8)	0	0
皮膚色素過剰	0	0	0	1 (0.8)	0	0
皮膚刺激	0	0	0	1 (0.8)	0	0
皮膚毒性	0	0	0	2 (1.5)	0	0
一過性棘融解性皮膚症	0	0	0	1 (0.8)	0	0
丘疹状蕁麻疹	0	0	0	1 (0.8)	0	0
黄色板腫	0	0	0	1 (0.8)	0	0
社会環境	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
日常活動における個人の自立の喪失	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
血管障害	34 (25.4)	11 (8.2)	0	34 (25.8)	16 (12.1)	0
高血圧	18 (13.4)	6 (4.5)	0	21 (15.9)	12 (9.1)	0
低血圧	7 (5.2)	3 (2.2)	0	6 (4.5)	3 (2.3)	0
起立性低血圧	5 (3.7)	1 (0.7)	0	2 (1.5)	0	0
血液溢出	2 (1.5)	0	0	0	0	0
末梢静脈疾患	2 (1.5)	0	0	0	0	0
大動脈瘤	1 (0.7)	0	0	1 (0.8)	0	0
大動脈硬化症	1 (0.7)	0	0	0	0	0
コントロール不良の血圧	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
潮紅	1 (0.7)	0	0	0	0	0
出血	1 (0.7)	0	0	0	0	0
充血	1 (0.7)	0	0	0	0	0

N = Number of subjects in specified treatment arm of safety population. n=number of subjects with the specified event. %=100*n/N.
Adverse event grades are evaluated based on NCI CTCAE (version 4.03) and coded by MedDRA Version 26.0.
Subjects are counted only once at each level of summarization using maximum severity.
Events are sorted by system organ class alphabetically and decreasing frequency of preferred term by Any Grade column in the Ibrutinib + Venetoclax arm.

Table 14.3.1.2 Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) by System Organ Class, Preferred Term, and Maximum Severity
Safety Population

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Ibrutinib + Venetoclax (N=134) Any Grade n (%)	 Grade 3 + 4 n (%)	 Grade 5 n (%)	Ibrutinib + Placebo (N=132) Any Grade n (%)	 Grade 3 + 4 n (%)	 Grade 5 n (%)
血栓性静脈炎	1 (0.7)	0	0	0	0	0
四肢静脈血栓症	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
白衣性高血圧	1 (0.7)	0	0	0	0	0
深部静脈血栓症	0	0	0	1 (0.8)	0	0
塞栓症	0	0	0	1 (0.8)	0	0
ほてり	0	0	0	1 (0.8)	0	0
リンパ浮腫	0	0	0	1 (0.8)	0	0
末梢血管障害	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
表在性静脈炎	0	0	0	1 (0.8)	0	0
出血性ショック	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
表在性静脈血栓症	0	0	0	1 (0.8)	0	0

N = Number of subjects in specified treatment arm of safety population. n=number of subjects with the specified event. %=100*n/N.
Adverse event grades are evaluated based on NCI CTCAE (version 4.03) and coded by MedDRA Version 26.0.
Subjects are counted only once at each level of summarization using maximum severity.
Events are sorted by system organ class alphabetically and decreasing frequency of preferred term by Any Grade column in the Ibrutinib + Venetoclax arm.

表2

Pharmacyclics LLC. Protocol PCYC-1143-CA
Ibrutinib (Data Extraction: [redacted]20[redacted]) CSR
Table 14.3.1.5.1 Venetoclax/Placebo Related Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) by Preferred Term and Maximum Severity
Safety Population

	Ibrutinib + Venetoclax (N=134)			Ibrutinib + Placebo (N=132)		
MedDRA Preferred Term	Any Grade n (%)	Grade 3 + 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 + 4 n (%)	Grade 5 n (%)
Subjects with any TEAE	113 (84.3)	75 (56.0)	0	104 (78.8)	45 (34.1)	1 (0.8)
下痢	50 (37.3)	6 (4.5)	0	22 (16.7)	2 (1.5)	0
好中球減少症	43 (32.1)	41 (30.6)	0	13 (9.8)	11 (8.3)	0
悪心	27 (20.1)	2 (1.5)	0	9 (6.8)	3 (2.3)	0
疲労	22 (16.4)	2 (1.5)	0	21 (15.9)	2 (1.5)	0
血小板減少症	17 (12.7)	9 (6.7)	0	10 (7.6)	4 (3.0)	0
貧血	16 (11.9)	8 (6.0)	0	9 (6.8)	1 (0.8)	0
食欲減退	13 (9.7)	2 (1.5)	0	4 (3.0)	0	0
嘔吐	12 (9.0)	2 (1.5)	0	4 (3.0)	2 (1.5)	0
白血球減少症	11 (8.2)	10 (7.5)	0	0	0	0
無力症	10 (7.5)	0	0	7 (5.3)	0	0
斑状丘疹状皮疹	10 (7.5)	2 (1.5)	0	6 (4.5)	0	0
肺炎	9 (6.7)	8 (6.0)	0	7 (5.3)	5 (3.8)	0
発熱	9 (6.7)	0	0	9 (6.8)	0	0
視力低下	9 (6.7)	0	0	5 (3.8)	0	0
霧視	8 (6.0)	0	0	6 (4.5)	0	0
消化不良	7 (5.2)	0	0	5 (3.8)	0	0
腹痛	6 (4.5)	1 (0.7)	0	2 (1.5)	0	0
咳嗽	6 (4.5)	0	0	6 (4.5)	0	0
ドライアイ	6 (4.5)	0	0	5 (3.8)	0	0
低カリウム血症	6 (4.5)	0	0	1 (0.8)	0	0
筋痙縮	6 (4.5)	0	0	18 (13.6)	0	0
腫瘍崩壊症候群	6 (4.5)	5 (3.7)	0	3 (2.3)	3 (2.3)	0

N = Number of subjects in specified treatment arm of safety population. n=number of subjects with the specified event. %=100*n/N.
Adverse event grades are evaluated based on NCI CTCAE (version 4.03) and coded by MedDRA Version 26.0.
Subjects are counted only once at each level of summarization using maximum severity.
Events are sorted by decreasing frequency of preferred term by Any Grade column in the Ibrutinib + Venetoclax arm.
Possibly Related or Related to venetoclax/Placebo per investigator's judgment are considered Related.
sas-prod: [redacted] fu [redacted]20[redacted]:14:29 Page 1 of 13

Table 14.3.1.5.1 Venetoclax/Placebo Related Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) by Preferred Term and Maximum Severity
Safety Population

	Ibrutinib + Venetoclax (N=134)			Ibrutinib + Placebo (N=132)		
MedDRA Preferred Term	Any Grade n (%)	Grade 3 + 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 + 4 n (%)	Grade 5 n (%)
上気道感染	6 (4.5)	2 (1.5)	0	6 (4.5)	1 (0.8)	0
体重減少	6 (4.5)	1 (0.7)	0	1 (0.8)	0	0
血中クレアチニン増加	5 (3.7)	0	0	7 (5.3)	1 (0.8)	0
浮動性めまい	5 (3.7)	1 (0.7)	0	4 (3.0)	0	0
頭痛	5 (3.7)	0	0	7 (5.3)	0	0
関節痛	4 (3.0)	0	0	4 (3.0)	0	0
内出血発生の増加傾向	4 (3.0)	0	0	1 (0.8)	0	0
リンパ球減少症	4 (3.0)	2 (1.5)	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
口腔内潰瘍形成	4 (3.0)	0	0	1 (0.8)	0	0
筋肉痛	4 (3.0)	0	0	6 (4.5)	1 (0.8)	0
そう痒症	4 (3.0)	0	0	4 (3.0)	0	0
上腹部痛	3 (2.2)	0	0	1 (0.8)	0	0
気管支炎	3 (2.2)	0	0	3 (2.3)	0	0
皮膚乾燥	3 (2.2)	1 (0.7)	0	1 (0.8)	0	0
味覚不全	3 (2.2)	0	0	2 (1.5)	0	0
眼刺激	3 (2.2)	0	0	7 (5.3)	0	0
せつ	3 (2.2)	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (2.2)	1 (0.7)	0	1 (0.8)	0	0
低マグネシウム血症	3 (2.2)	1 (0.7)	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
流涙増加	3 (2.2)	0	0	3 (2.3)	0	0
丘疹性皮疹	3 (2.2)	0	0	0	0	0
副鼻腔うっ血	3 (2.2)	0	0	0	0	0
副鼻腔炎	3 (2.2)	0	0	3 (2.3)	0	0
傾眠	3 (2.2)	0	0	0	0	0

N = Number of subjects in specified treatment arm of safety population. n=number of subjects with the specified event. %=100*n/N.
Adverse event grades are evaluated based on NCI CTCAE (version 4.03) and coded by MedDRA Version 26.0.
Subjects are counted only once at each level of summarization using maximum severity.
Events are sorted by decreasing frequency of preferred term by Any Grade column in the Ibrutinib + Venetoclax arm.
Possibly Related or Related to venetoclax/Placebo per investigator's judgment are considered Related.

Table 14.3.1.5.1 Venetoclax/Placebo Related Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) by Preferred Term and Maximum Severity
Safety Population

	Ibrutinib + Venetoclax (N=134)			Ibrutinib + Placebo (N=132)		
MedDRA Preferred Term	Any Grade n (%)	Grade 3 + 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 + 4 n (%)	Grade 5 n (%)
口内炎	3 (2.2)	1 (0.7)	0	6 (4.5)	0	0
尿路感染	3 (2.2)	1 (0.7)	0	0	0	0
急性腎障害	2 (1.5)	1 (0.7)	0	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.5)	0	0	0	0	0
心房細動	2 (1.5)	0	0	3 (2.3)	2 (1.5)	0
水疱	2 (1.5)	0	0	0	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (1.5)	0	0	0	0	0
血中ビリルビン増加	2 (1.5)	1 (0.7)	0	0	0	0
徐脈	2 (1.5)	0	0	0	0	0
蜂巣炎	2 (1.5)	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
悪寒	2 (1.5)	0	0	1 (0.8)	0	0
結膜炎	2 (1.5)	0	0	2 (1.5)	0	0
脱水	2 (1.5)	2 (1.5)	0	0	0	0
口内乾燥	2 (1.5)	0	0	2 (1.5)	0	0
嚥下障害	2 (1.5)	1 (0.7)	0	0	0	0
腸炎	2 (1.5)	1 (0.7)	0	0	0	0
紅斑	2 (1.5)	0	0	2 (1.5)	0	0
眼痛	2 (1.5)	0	0	3 (2.3)	0	0
鼓腸	2 (1.5)	0	0	1 (0.8)	0	0
胃腸出血	2 (1.5)	2 (1.5)	0	0	0	0
帯状疱疹	2 (1.5)	0	0	5 (3.8)	1 (0.8)	0
高カリウム血症	2 (1.5)	0	0	1 (0.8)	0	0
高リン血症	2 (1.5)	1 (0.7)	0	3 (2.3)	0	0
高尿酸血症	2 (1.5)	0	0	6 (4.5)	0	0

N = Number of subjects in specified treatment arm of safety population. n=number of subjects with the specified event. %=100*n/N.
Adverse event grades are evaluated based on NCI CTCAE (version 4.03) and coded by MedDRA Version 26.0.
Subjects are counted only once at each level of summarization using maximum severity.
Events are sorted by decreasing frequency of preferred term by Any Grade column in the Ibrutinib + Venetoclax arm.
Possibly Related or Related to venetoclax/Placebo per investigator's judgment are considered Related.

Table 14.3.1.5.1 Venetoclax/Placebo Related Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) by Preferred Term and Maximum Severity
Safety Population

MedDRA Preferred Term	Ibrutinib + Venetoclax (N=134) Any Grade n (%)	Grade 3 + 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Ibrutinib + Placebo (N=132) Any Grade n (%)	Grade 3 + 4 n (%)	Grade 5 n (%)
低カルシウム血症	2 (1.5)	0	0	2 (1.5)	0	0
低ナトリウム血症	2 (1.5)	2 (1.5)	0	0	0	0
感染	2 (1.5)	1 (0.7)	0	0	0	0
倦怠感	2 (1.5)	0	0	0	0	0
好中球数減少	2 (1.5)	1 (0.7)	0	4 (3.0)	3 (2.3)	0
末梢性浮腫	2 (1.5)	0	0	4 (3.0)	0	0
爪真菌症	2 (1.5)	0	0	0	0	0
口腔カンジダ症	2 (1.5)	0	0	0	0	0
口腔ヘルペス	2 (1.5)	0	0	2 (1.5)	0	0
動悸	2 (1.5)	0	0	1 (0.8)	0	0
丘疹	2 (1.5)	1 (0.7)	0	1 (0.8)	0	0
点状出血	2 (1.5)	0	0	4 (3.0)	0	0
咽頭炎	2 (1.5)	0	0	0	0	0
羞明	2 (1.5)	0	0	2 (1.5)	0	0
血小板数減少	2 (1.5)	1 (0.7)	0	3 (2.3)	1 (0.8)	0
紫斑	2 (1.5)	0	0	2 (1.5)	0	0
発疹	2 (1.5)	0	0	1 (0.8)	0	0
皮膚感染	2 (1.5)	2 (1.5)	0	1 (0.8)	0	0
上室性期外収縮	2 (1.5)	0	0	0	0	0
ウイルス感染	2 (1.5)	0	0	0	0	0
腹部膿瘍	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
腹部膨満	1 (0.7)	0	0	1 (0.8)	0	0
偶発的過量投与	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.8)	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.7)	0	0	0	0	0

N = Number of subjects in specified treatment arm of safety population. n=number of subjects with the specified event. %=100*n/N.
Adverse event grades are evaluated based on NCI CTCAE (version 4.03) and coded by MedDRA Version 26.0.
Subjects are counted only once at each level of summarization using maximum severity.
Events are sorted by decreasing frequency of preferred term by Any Grade column in the Ibrutinib + Venetoclax arm.
Possibly Related or Related to venetoclax/Placebo per investigator's judgment are considered Related.

Table 14.3.1.5.1 Venetoclax/Placebo Related Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) by Preferred Term and Maximum Severity
Safety Population

MedDRA Preferred Term	Ibrutinib + Venetoclax (N=134) Any Grade n (%)	Grade 3 + 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Ibrutinib + Placebo (N=132) Any Grade n (%)	Grade 3 + 4 n (%)	Grade 5 n (%)
アフタ性潰瘍	1 (0.7)	0	0	2 (1.5)	0	0
不整脈	1 (0.7)	0	0	0	0	0
アスペルギルス感染	1 (0.7)	0	0	0	0	0
心房粗動	1 (0.7)	0	0	0	0	0
心房頻脈	1 (0.7)	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
嫌悪	1 (0.7)	0	0	0	0	0
背部痛	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
菌血症	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
血性水疱	1 (0.7)	0	0	0	0	0
血中リン増加	1 (0.7)	0	0	2 (1.5)	0	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	1 (0.7)	0	0	0	0	0
細菌性気管支炎	1 (0.7)	0	0	0	0	0
C-反応性蛋白増加	1 (0.7)	0	0	0	0	0
カンピロバクター感染	1 (0.7)	0	0	0	0	0
心不全	1 (0.7)	0	0	2 (1.5)	1 (0.8)	1 (0.8)
白内障	1 (0.7)	0	0	1 (0.8)	0	0
カテーテル留置部位出血	1 (0.7)	0	0	0	0	0
胸部不快感	1 (0.7)	0	0	0	0	0
胸痛	1 (0.7)	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
挫傷	1 (0.7)	0	0	1 (0.8)	0	0
転換性障害	1 (0.7)	0	0	0	0	0
ざ瘡様皮膚炎	1 (0.7)	0	0	1 (0.8)	0	0
医療機器関連感染	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0

N = Number of subjects in specified treatment arm of safety population. n=number of subjects with the specified event. %=100*n/N.
Adverse event grades are evaluated based on NCI CTCAE (version 4.03) and coded by MedDRA Version 26.0.
Subjects are counted only once at each level of summarization using maximum severity.
Events are sorted by decreasing frequency of preferred term by Any Grade column in the Ibrutinib + Venetoclax arm.
Possibly Related or Related to venetoclax/Placebo per investigator's judgment are considered Related.

Table 14.3.1.5.1 Venetoclax/Placebo Related Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) by Preferred Term and Maximum Severity
Safety Population

MedDRA Preferred Term	Ibrutinib + Venetoclax (N=134)			Ibrutinib + Placebo (N=132)		
	Any Grade n (%)	Grade 3 + 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 + 4 n (%)	Grade 5 n (%)
失見当識	1 (0.7)	0	0	0	0	0
播種性クリプトコッカス症	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
咽喉乾燥	1 (0.7)	0	0	0	0	0
出血性十二指腸潰瘍	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
発声障害	1 (0.7)	0	0	0	0	0
呼吸困難	1 (0.7)	1 (0.7)	0	8 (6.1)	1 (0.8)	0
耳感染	1 (0.7)	0	0	0	0	0
蓄膿	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
心窩部不快感	1 (0.7)	0	0	0	0	0
鼻出血	1 (0.7)	1 (0.7)	0	2 (1.5)	0	0
おくび	1 (0.7)	0	0	0	0	0
多形紅斑	1 (0.7)	0	0	0	0	0
眼瞼紅斑	1 (0.7)	0	0	0	0	0
血液溢出	1 (0.7)	0	0	0	0	0
軟便	1 (0.7)	0	0	0	0	0
発熱性好中球減少症	1 (0.7)	1 (0.7)	0	3 (2.3)	2 (1.5)	0
毛包炎	1 (0.7)	0	0	0	0	0
機能性胃腸障害	1 (0.7)	0	0	0	0	0
胃食道逆流性疾患	1 (0.7)	0	0	2 (1.5)	0	0
歯肉出血	1 (0.7)	0	0	0	0	0
痛風	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
吐血	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
尿路出血	1 (0.7)	0	0	0	0	0
出血性素因	1 (0.7)	0	0	0	0	0

N = Number of subjects in specified treatment arm of safety population. n=number of subjects with the specified event. %=100*n/N.
Adverse event grades are evaluated based on NCI CTCAE (version 4.03) and coded by MedDRA Version 26.0.
Subjects are counted only once at each level of summarization using maximum severity.
Events are sorted by decreasing frequency of preferred term by Any Grade column in the Ibrutinib + Venetoclax arm.
Possibly Related or Related to venetoclax/Placebo per investigator's judgment are considered Related.

Table 14.3.1.5.1 Venetoclax/Placebo Related Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) by Preferred Term and Maximum Severity
Safety Population

	Ibrutinib + Venetoclax (N=134)			Ibrutinib + Placebo (N=132)		
MedDRA Preferred Term	Any Grade n (%)	Grade 3 + 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 + 4 n (%)	Grade 5 n (%)
肝機能異常	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
胆汁うっ滞性肝炎	1 (0.7)	0	0	0	0	0
高ビリルビン血症	1 (0.7)	0	0	0	0	0
高血圧	1 (0.7)	0	0	4 (3.0)	0	0
感覚鈍麻	1 (0.7)	0	0	1 (0.8)	0	0
低アルブミン血症	1 (0.7)	0	0	0	0	0
低リン血症	1 (0.7)	0	0	2 (1.5)	0	0
インフルエンザ	1 (0.7)	0	0	0	0	0
インフルエンザ様疾患	1 (0.7)	0	0	0	0	0
黄疸	1 (0.7)	0	0	1 (0.8)	0	0
関節腫脹	1 (0.7)	0	0	2 (1.5)	0	0
リパーゼ増加	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
肝障害	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
限局性感染	1 (0.7)	0	0	1 (0.8)	0	0
肺障害	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
メレナ	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
鼻潰瘍	1 (0.7)	0	0	0	0	0
末梢性ニューロパチー	1 (0.7)	0	0	1 (0.8)	0	0
黄疸眼	1 (0.7)	0	0	0	0	0
食道潰瘍	1 (0.7)	0	0	0	0	0
食道炎	1 (0.7)	0	0	0	0	0
爪破損	1 (0.7)	0	0	2 (1.5)	0	0
口腔内不快感	1 (0.7)	0	0	0	0	0
口腔真菌感染	1 (0.7)	0	0	0	0	0

N = Number of subjects in specified treatment arm of safety population. n=number of subjects with the specified event. %=100*n/N.
Adverse event grades are evaluated based on NCI CTCAE (version 4.03) and coded by MedDRA Version 26.0.
Subjects are counted only once at each level of summarization using maximum severity.
Events are sorted by decreasing frequency of preferred term by Any Grade column in the Ibrutinib + Venetoclax arm.
Possibly Related or Related to venetoclax/Placebo per investigator's judgment are considered Related.

Table 14.3.1.5.1 Venetoclax/Placebo Related Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) by Preferred Term and Maximum Severity
Safety Population

	Ibrutinib + Venetoclax (N=134)			Ibrutinib + Placebo (N=132)		
MedDRA Preferred Term	Any Grade n (%)	Grade 3 + 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 + 4 n (%)	Grade 5 n (%)
口腔内痛	1 (0.7)	0	0	1 (0.8)	0	0
口腔咽頭痛	1 (0.7)	0	0	4 (3.0)	0	0
汎血球減少症	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
パニック発作	1 (0.7)	0	0	0	0	0
錯感覚	1 (0.7)	0	0	3 (2.3)	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	1 (0.7)	1 (0.7)	0	4 (3.0)	1 (0.8)	0
末梢腫脹	1 (0.7)	0	0	1 (0.8)	0	0
腹膜炎	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
レンサ球菌性肺炎	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
腎盂腎炎	1 (0.7)	0	0	0	0	0
斑状皮疹	1 (0.7)	0	0	0	0	0
そう痒性皮疹	1 (0.7)	0	0	0	0	0
膿疱性皮疹	1 (0.7)	0	0	1 (0.8)	0	0
腎機能障害	1 (0.7)	0	0	2 (1.5)	0	0
鼻炎	1 (0.7)	0	0	2 (1.5)	0	0
鼻漏	1 (0.7)	0	0	0	0	0
痂皮	1 (0.7)	0	0	0	0	0
皮膚細菌感染	1 (0.7)	0	0	0	0	0
皮膚変色	1 (0.7)	0	0	1 (0.8)	0	0
皮膚亀裂	1 (0.7)	0	0	3 (2.3)	1 (0.8)	0
皮膚出血	1 (0.7)	0	0	0	0	0
皮膚損傷	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
皮膚病変	1 (0.7)	0	0	1 (0.8)	0	0

N = Number of subjects in specified treatment arm of safety population. n=number of subjects with the specified event. %=100*n/N.
Adverse event grades are evaluated based on NCI CTCAE (version 4.03) and coded by MedDRA Version 26.0.
Subjects are counted only once at each level of summarization using maximum severity.
Events are sorted by decreasing frequency of preferred term by Any Grade column in the Ibrutinib + Venetoclax arm.
Possibly Related or Related to venetoclax/Placebo per investigator's judgment are considered Related.

Table 14.3.1.5.1 Venetoclax/Placebo Related Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) by Preferred Term and Maximum Severity
Safety Population

	Ibrutinib + Venetoclax (N=134)			Ibrutinib + Placebo (N=132)		
MedDRA Preferred Term	Any Grade n (%)	Grade 3 + 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 + 4 n (%)	Grade 5 n (%)
皮膚潰瘍	1 (0.7)	0	0	0	0	0
ブドウ球菌感染	1 (0.7)	0	0	1 (0.8)	0	0
ブドウ球菌性敗血症	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
ブドウ球菌検査陽性	1 (0.7)	0	0	0	0	0
腫脹	1 (0.7)	0	0	0	0	0
失神	1 (0.7)	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
咽喉刺激感	1 (0.7)	0	0	0	0	0
耳鳴	1 (0.7)	0	0	1 (0.8)	0	0
外傷性血腫	1 (0.7)	0	0	0	0	0
振戦	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.8)	0	0
細菌性上気道感染	1 (0.7)	0	0	0	0	0
上気道咳症候群	1 (0.7)	0	0	0	0	0
蕁麻疹	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
ぶどう膜炎	1 (0.7)	0	0	1 (0.8)	0	0
心室性不整脈	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
心室性期外収縮	1 (0.7)	0	0	0	0	0
血管穿刺部位血腫	1 (0.7)	0	0	0	0	0
ウイルス性上気道感染	1 (0.7)	0	0	0	0	0
外陰腟炎	1 (0.7)	0	0	1 (0.8)	0	0
白血球数減少	1 (0.7)	0	0	2 (1.5)	0	0
腹部不快感	0	0	0	1 (0.8)	0	0
急性心筋梗塞	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0

N = Number of subjects in specified treatment arm of safety population. n=number of subjects with the specified event. %=100*n/N.
Adverse event grades are evaluated based on NCI CTCAE (version 4.03) and coded by MedDRA Version 26.0.
Subjects are counted only once at each level of summarization using maximum severity.
Events are sorted by decreasing frequency of preferred term by Any Grade column in the Ibrutinib + Venetoclax arm.
Possibly Related or Related to venetoclax/Placebo per investigator's judgment are considered Related.

Table 14.3.1.5.1 Venetoclax/Placebo Related Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) by Preferred Term and Maximum Severity
Safety Population

MedDRA Preferred Term	Ibrutinib + Venetoclax (N=134) Any Grade n (%)	Grade 3 + 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Ibrutinib + Placebo (N=132) Any Grade n (%)	Grade 3 + 4 n (%)	Grade 5 n (%)
急性副鼻腔炎	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
急性前庭症候群	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
医薬品副作用	0	0	0	1 (0.8)	0	0
胞隔炎	0	0	0	1 (0.8)	0	0
健忘	0	0	0	1 (0.8)	0	0
細菌性関節炎	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
細菌性敗血症	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
平衡障害	0	0	0	1 (0.8)	0	0
血中尿素増加	0	0	0	1 (0.8)	0	0
血中尿酸増加	0	0	0	1 (0.8)	0	0
気管支壁肥厚	0	0	0	1 (0.8)	0	0
気管支肺アスペルギルス症	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
カンジダ感染	0	0	0	1 (0.8)	0	0
心室障害	0	0	0	1 (0.8)	0	0
心筋症	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
慢性閉塞性肺疾患	0	0	0	1 (0.8)	0	0
錯乱状態	0	0	0	1 (0.8)	0	0
結膜出血	0	0	0	1 (0.8)	0	0
便秘	0	0	0	4 (3.0)	0	0
膀胱炎	0	0	0	1 (0.8)	0	0
全身性剥脱性皮膚炎	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
労作性呼吸困難	0	0	0	1 (0.8)	0	0
発作性夜間呼吸困難	0	0	0	1 (0.8)	0	0
丹毒	0	0	0	1 (0.8)	0	0

N = Number of subjects in specified treatment arm of safety population. n=number of subjects with the specified event. %=100*n/N.
Adverse event grades are evaluated based on NCI CTCAE (version 4.03) and coded by MedDRA Version 26.0.
Subjects are counted only once at each level of summarization using maximum severity.
Events are sorted by decreasing frequency of preferred term by Any Grade column in the Ibrutinib + Venetoclax arm.
Possibly Related or Related to venetoclax/Placebo per investigator's judgment are considered Related.

Table 14.3.1.5.1 Venetoclax/Placebo Related Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) by Preferred Term and Maximum Severity
Safety Population

MedDRA Preferred Term	Ibrutinib + Venetoclax (N=134) Any Grade n (%)	Ibrutinib + Venetoclax (N=134) Grade 3 + 4 n (%)	Ibrutinib + Venetoclax (N=134) Grade 5 n (%)	Ibrutinib + Placebo (N=132) Any Grade n (%)	Ibrutinib + Placebo (N=132) Grade 3 + 4 n (%)	Ibrutinib + Placebo (N=132) Grade 5 n (%)
眼脂	0	0	0	1 (0.8)	0	0
眼瞼刺激	0	0	0	1 (0.8)	0	0
胃炎	0	0	0	2 (1.5)	0	0
クロストリジウム菌性胃腸炎	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
ウイルス性胃腸炎	0	0	0	1 (0.8)	0	0
全身健康状態悪化	0	0	0	1 (0.8)	0	0
歯肉炎	0	0	0	1 (0.8)	0	0
緑内障	0	0	0	1 (0.8)	0	0
血尿	0	0	0	2 (1.5)	1 (0.8)	0
ヘモフィルス感染	0	0	0	1 (0.8)	0	0
肝細胞融解	0	0	0	1 (0.8)	0	0
肝毒性	0	0	0	1 (0.8)	0	0
麦粒腫	0	0	0	1 (0.8)	0	0
低γグロブリン血症	0	0	0	2 (1.5)	0	0
低血圧	0	0	0	1 (0.8)	0	0
甲状腺機能低下症	0	0	0	2 (1.5)	0	0
不眠症	0	0	0	1 (0.8)	0	0
虹彩毛様体炎	0	0	0	1 (0.8)	0	0
左室拡張	0	0	0	1 (0.8)	0	0
左室不全	0	0	0	2 (1.5)	0	0
嗜眠	0	0	0	1 (0.8)	0	0
白血球増加症	0	0	0	1 (0.8)	0	0
下気道感染	0	0	0	1 (0.8)	0	0
肺陰影	0	0	0	1 (0.8)	0	0

N = Number of subjects in specified treatment arm of safety population. n=number of subjects with the specified event. %=100*n/N.
Adverse event grades are evaluated based on NCI CTCAE (version 4.03) and coded by MedDRA Version 26.0.
Subjects are counted only once at each level of summarization using maximum severity.
Events are sorted by decreasing frequency of preferred term by Any Grade column in the Ibrutinib + Venetoclax arm.
Possibly Related or Related to venetoclax/Placebo per investigator's judgment are considered Related.

Table 14.3.1.5.1 Venetoclax/Placebo Related Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) by Preferred Term and Maximum Severity
Safety Population

	Ibrutinib + Venetoclax (N=134)			Ibrutinib + Placebo (N=132)		
MedDRA Preferred Term	Any Grade n (%)	Grade 3 + 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 + 4 n (%)	Grade 5 n (%)
記憶障害	0	0	0	1 (0.8)	0	0
前兆を伴わない片頭痛	0	0	0	1 (0.8)	0	0
筋力低下	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
爪ジストロフィー	0	0	0	1 (0.8)	0	0
鼻閉	0	0	0	2 (1.5)	0	0
上咽頭炎	0	0	0	2 (1.5)	0	0
寝汗	0	0	0	1 (0.8)	0	0
小結節	0	0	0	1 (0.8)	0	0
非感染性歯肉炎	0	0	0	1 (0.8)	0	0
眼充血	0	0	0	1 (0.8)	0	0
高眼圧症	0	0	0	1 (0.8)	0	0
起坐呼吸	0	0	0	1 (0.8)	0	0
変形性関節症	0	0	0	1 (0.8)	0	0
四肢痛	0	0	0	1 (0.8)	0	0
皮膚疼痛	0	0	0	1 (0.8)	0	0
爪囲炎	0	0	0	3 (2.3)	1 (0.8)	0
光視症	0	0	0	1 (0.8)	0	0
胸水	0	0	0	2 (1.5)	1 (0.8)	0
真菌性肺炎	0	0	0	1 (0.8)	0	0
ヘルペス後神経痛	0	0	0	1 (0.8)	0	0
老視	0	0	0	1 (0.8)	0	0
乾癬	0	0	0	1 (0.8)	0	0
点状角膜炎	0	0	0	1 (0.8)	0	0
ラ音	0	0	0	1 (0.8)	0	0

N = Number of subjects in specified treatment arm of safety population. n=number of subjects with the specified event. %=100*n/N.
Adverse event grades are evaluated based on NCI CTCAE (version 4.03) and coded by MedDRA Version 26.0.
Subjects are counted only once at each level of summarization using maximum severity.
Events are sorted by decreasing frequency of preferred term by Any Grade column in the Ibrutinib + Venetoclax arm.
Possibly Related or Related to venetoclax/Placebo per investigator's judgment are considered Related.

Table 14.3.1.5.1 Venetoclax/Placebo Related Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) by Preferred Term and Maximum Severity
Safety Population

MedDRA Preferred Term	Ibrutinib + Venetoclax (N=134) Any Grade n (%)	Ibrutinib + Venetoclax (N=134) Grade 3 + 4 n (%)	Ibrutinib + Venetoclax (N=134) Grade 5 n (%)	Ibrutinib + Placebo (N=132) Any Grade n (%)	Ibrutinib + Placebo (N=132) Grade 3 + 4 n (%)	Ibrutinib + Placebo (N=132) Grade 5 n (%)
紅斑性皮疹	0	0	0	2 (1.5)	0	0
直腸出血	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
唾液管の炎症	0	0	0	1 (0.8)	0	0
敗血症	0	0	0	2 (1.5)	2 (1.5)	0
皮膚腫瘤	0	0	0	1 (0.8)	0	0
皮膚毒性	0	0	0	2 (1.5)	0	0
軟部組織の炎症	0	0	0	1 (0.8)	0	0
細菌重複感染	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
舌変色	0	0	0	1 (0.8)	0	0
気管炎	0	0	0	1 (0.8)	0	0
トロポニン増加	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
尿閉	0	0	0	1 (0.8)	0	0
回転性めまい	0	0	0	1 (0.8)	0	0
視力障害	0	0	0	2 (1.5)	0	0
硝子体浮遊物	0	0	0	1 (0.8)	0	0
喘鳴	0	0	0	1 (0.8)	0	0
創傷出血	0	0	0	1 (0.8)	0	0

N = Number of subjects in specified treatment arm of safety population. n=number of subjects with the specified event. %=100*n/N.
Adverse event grades are evaluated based on NCI CTCAE (version 4.03) and coded by MedDRA Version 26.0.
Subjects are counted only once at each level of summarization using maximum severity.
Events are sorted by decreasing frequency of preferred term by Any Grade column in the Ibrutinib + Venetoclax arm.
Possibly Related or Related to venetoclax/Placebo per investigator's judgment are considered Related.

表3

Table 14.3.1.4 Grade 3 or Higher Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) by Preferred Term and Maximum Severity
Safety Population

MedDRA Preferred Term	Ibrutinib + Venetoclax (N=134)			Ibrutinib + Placebo (N=132)		
	Grade 3-5 n (%)	Grade 3 + 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Grade 3-5 n (%)	Grade 3 + 4 n (%)	Grade 5 n (%)
Subjects with any TEAE	112 (83.6)	90 (67.2)	22 (16.4)	100 (75.8)	82 (62.1)	18 (13.6)
好中球減少症	42 (31.3)	42 (31.3)	0	14 (10.6)	14 (10.6)	0
肺炎	17 (12.7)	16 (11.9)	1 (0.7)	14 (10.6)	14 (10.6)	0
血小板減少症	17 (12.7)	17 (12.7)	0	10 (7.6)	10 (7.6)	0
貧血	13 (9.7)	13 (9.7)	0	4 (3.0)	4 (3.0)	0
下痢	11 (8.2)	11 (8.2)	0	3 (2.3)	3 (2.3)	0
白血球減少症	10 (7.5)	10 (7.5)	0	0	0	0
マントル細胞リンパ腫	9 (6.7)	5 (3.7)	4 (3.0)	16 (12.1)	6 (4.5)	10 (7.6)
心房細動	7 (5.2)	7 (5.2)	0	7 (5.3)	7 (5.3)	0
COVID-19	7 (5.2)	5 (3.7)	2 (1.5)	1 (0.8)	1 (0.8)	0
高血圧	6 (4.5)	6 (4.5)	0	12 (9.1)	12 (9.1)	0
腫瘍崩壊症候群	6 (4.5)	6 (4.5)	0	3 (2.3)	3 (2.3)	0
心房粗動	5 (3.7)	5 (3.7)	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
COVID-19肺炎	5 (3.7)	3 (2.2)	2 (1.5)	2 (1.5)	0	2 (1.5)
低カリウム血症	5 (3.7)	5 (3.7)	0	0	0	0
急性腎障害	4 (3.0)	4 (3.0)	0	2 (1.5)	2 (1.5)	0
血圧上昇	4 (3.0)	4 (3.0)	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
疲労	4 (3.0)	4 (3.0)	0	3 (2.3)	3 (2.3)	0
腹痛	3 (2.2)	3 (2.2)	0	0	0	0
背部痛	3 (2.2)	3 (2.2)	0	2 (1.5)	2 (1.5)	0
胃腸出血	3 (2.2)	3 (2.2)	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
高血糖	3 (2.2)	3 (2.2)	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
低ナトリウム血症	3 (2.2)	3 (2.2)	0	2 (1.5)	2 (1.5)	0
低血圧	3 (2.2)	3 (2.2)	0	3 (2.3)	3 (2.3)	0

N = Number of subjects in specified treatment arm of safety population. n=number of subjects with the specified event. %=100*n/N.
Adverse event grades are evaluated based on NCI CTCAE (version 4.03) and coded by MedDRA Version 26.0.
Subjects are counted only once at each level of summarization using maximum severity.
Events are sorted by decreasing frequency of preferred term by Grade 3-5 column in the Ibrutinib + Venetoclax arm.

Table 14.3.1.4 Grade 3 or Higher Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) by Preferred Term and Maximum Severity
Safety Population

	Ibrutinib + Venetoclax (N=134)			Ibrutinib + Placebo (N=132)		
MedDRA Preferred Term	Grade 3-5 n (%)	Grade 3 + 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Grade 3-5 n (%)	Grade 3 + 4 n (%)	Grade 5 n (%)
悪心	3 (2.2)	3 (2.2)	0	4 (3.0)	4 (3.0)	0
偶発的過量投与	2 (1.5)	2 (1.5)	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
気管支肺アスペルギルス症	2 (1.5)	2 (1.5)	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
心停止	2 (1.5)	0	2 (1.5)	0	0	0
白内障	2 (1.5)	2 (1.5)	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
食欲減退	2 (1.5)	2 (1.5)	0	0	0	0
脱水	2 (1.5)	2 (1.5)	0	0	0	0
呼吸困難	2 (1.5)	2 (1.5)	0	3 (2.3)	3 (2.3)	0
転倒	2 (1.5)	2 (1.5)	0	2 (1.5)	2 (1.5)	0
発熱性好中球減少症	2 (1.5)	2 (1.5)	0	2 (1.5)	2 (1.5)	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (1.5)	2 (1.5)	0	0	0	0
吐血	2 (1.5)	2 (1.5)	0	0	0	0
肝機能異常	2 (1.5)	2 (1.5)	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
感染	2 (1.5)	2 (1.5)	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
リンパ球減少症	2 (1.5)	2 (1.5)	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
汎血球減少症	2 (1.5)	2 (1.5)	0	0	0	0
心膜炎	2 (1.5)	2 (1.5)	0	0	0	0
胸水	2 (1.5)	2 (1.5)	0	3 (2.3)	3 (2.3)	0
斑状丘疹状皮疹	2 (1.5)	2 (1.5)	0	0	0	0
呼吸不全	2 (1.5)	0	2 (1.5)	4 (3.0)	2 (1.5)	2 (1.5)
皮膚感染	2 (1.5)	2 (1.5)	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
上気道感染	2 (1.5)	2 (1.5)	0	3 (2.3)	3 (2.3)	0
尿路感染	2 (1.5)	2 (1.5)	0	3 (2.3)	3 (2.3)	0
尿路性敗血症	2 (1.5)	2 (1.5)	0	0	0	0
嘔吐	2 (1.5)	2 (1.5)	0	3 (2.3)	3 (2.3)	0

N = Number of subjects in specified treatment arm of safety population. n=number of subjects with the specified event. %=100*n/N.
Adverse event grades are evaluated based on NCI CTCAE (version 4.03) and coded by MedDRA Version 26.0.
Subjects are counted only once at each level of summarization using maximum severity.
Events are sorted by decreasing frequency of preferred term by Grade 3-5 column in the Ibrutinib + Venetoclax arm.

Table 14.3.1.4 Grade 3 or Higher Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) by Preferred Term and Maximum Severity
Safety Population

MedDRA Preferred Term	Ibrutinib + Venetoclax (N=134)			Ibrutinib + Placebo (N=132)		
	Grade 3-5 n (%)	Grade 3 + 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Grade 3-5 n (%)	Grade 3 + 4 n (%)	Grade 5 n (%)
腹部膿瘍	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
下腹部痛	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
急性心筋梗塞	1 (0.7)	1 (0.7)	0	2 (1.5)	2 (1.5)	0
不安	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
虫垂炎	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
関節痛	1 (0.7)	1 (0.7)	0	2 (1.5)	2 (1.5)	0
無力症	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
心房頻脈	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
菌血症	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
胆道仙痛	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
膀胱出口部閉塞	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
血中ビリルビン増加	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
血圧異常	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
コントロール不良の血圧	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
気管支炎	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
カンピロバクター感染	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
心臓死	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	0	0
心不全	1 (0.7)	1 (0.7)	0	3 (2.3)	2 (1.5)	1 (0.8)
蜂巣炎	1 (0.7)	1 (0.7)	0	2 (1.5)	2 (1.5)	0
中枢神経系感染	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
脳血腫	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
脳血管発作	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	0	0
急性胆嚢炎	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
腱索断裂	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
クロストリジウム性大腸炎	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	0	0

N = Number of subjects in specified treatment arm of safety population. n=number of subjects with the specified event. %=100*n/N.
Adverse event grades are evaluated based on NCI CTCAE (version 4.03) and coded by MedDRA Version 26.0.
Subjects are counted only once at each level of summarization using maximum severity.
Events are sorted by decreasing frequency of preferred term by Grade 3-5 column in the Ibrutinib + Venetoclax arm.

Table 14.3.1.4 Grade 3 or Higher Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) by Preferred Term and Maximum Severity
Safety Population

MedDRA Preferred Term	Ibrutinib + Venetoclax (N=134)			Ibrutinib + Placebo (N=132)		
	Grade 3-5 n (%)	Grade 3 + 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Grade 3-5 n (%)	Grade 3 + 4 n (%)	Grade 5 n (%)
錯乱状態	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
死亡	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	0	0
譫妄	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
医療機器関連感染	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
糖尿病	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
糖尿病性代謝代償不全	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
播種性クリプトコッカス症	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
浮動性めまい	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
皮膚乾燥	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
出血性十二指腸潰瘍	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
嚥下障害	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
排尿困難	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
蓄膿	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
腸炎	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
鼻出血	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
眼球突出症	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
大腿骨骨折	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
穿孔性胃潰瘍	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	0	0
全身健康状態悪化	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
痛風	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
血精液症	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
血尿	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
頭蓋内出血	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	0	0
しゃっくり	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
水腎症	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0

N = Number of subjects in specified treatment arm of safety population. n=number of subjects with the specified event. %=100*n/N.
Adverse event grades are evaluated based on NCI CTCAE (version 4.03) and coded by MedDRA Version 26.0.
Subjects are counted only once at each level of summarization using maximum severity.
Events are sorted by decreasing frequency of preferred term by Grade 3-5 column in the Ibrutinib + Venetoclax arm.

Table 14.3.1.4 Grade 3 or Higher Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) by Preferred Term and Maximum Severity
Safety Population

MedDRA Preferred Term	Ibrutinib + Venetoclax (N=134)			Ibrutinib + Placebo (N=132)		
	Grade 3-5 n (%)	Grade 3 + 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Grade 3-5 n (%)	Grade 3 + 4 n (%)	Grade 5 n (%)
高ビリルビン血症	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
高カリウム血症	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
高リン血症	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
低カルシウム血症	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
低マグネシウム血症	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
低リン血症	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
間質性肺疾患	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
乳管内増殖性病変	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
虹彩毛様体炎	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
虚血性心筋症	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
クレブシエラ感染	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
流涙増加	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
リパーゼ増加	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
肝障害	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
肝損傷	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
肺障害	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
リンパ球増加症	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
リンパ腫	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	0	0
メレナ	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
精神疲労	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
代謝性アシドーシス	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.8)	0	1 (0.8)
僧帽弁疾患	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
口腔内潰瘍形成	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
多臓器機能不全症候群	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0

N = Number of subjects in specified treatment arm of safety population. n=number of subjects with the specified event. %=100*n/N.
Adverse event grades are evaluated based on NCI CTCAE (version 4.03) and coded by MedDRA Version 26.0.
Subjects are counted only once at each level of summarization using maximum severity.
Events are sorted by decreasing frequency of preferred term by Grade 3-5 column in the Ibrutinib + Venetoclax arm.

Table 14.3.1.4 Grade 3 or Higher Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) by Preferred Term and Maximum Severity
Safety Population

MedDRA Preferred Term	Ibrutinib + Venetoclax (N=134)			Ibrutinib + Placebo (N=132)		
	Grade 3-5 n (%)	Grade 3 + 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Grade 3-5 n (%)	Grade 3 + 4 n (%)	Grade 5 n (%)
骨髄異形成症候群	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
好中球数減少	1 (0.7)	1 (0.7)	0	4 (3.0)	4 (3.0)	0
起立性低血圧	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
丘疹	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
心嚢液貯留	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
末梢性感覚運動ニューロパチー	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
腹膜炎	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
血小板数減少	1 (0.7)	1 (0.7)	0	2 (1.5)	2 (1.5)	0
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
誤嚥性肺炎	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
クラミジア性肺炎	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
レンサ球菌性肺炎	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
多発性関節炎	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
前立腺癌	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
痒疹	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
シュードモナス感染	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
肺水腫	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
腎仙痛	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
腎不全	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
気道感染	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
仙骨痛	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
皮膚損傷	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
会話障害	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
皮膚有棘細胞癌	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0

N = Number of subjects in specified treatment arm of safety population. n=number of subjects with the specified event. %=100*n/N.
Adverse event grades are evaluated based on NCI CTCAE (version 4.03) and coded by MedDRA Version 26.0.
Subjects are counted only once at each level of summarization using maximum severity.
Events are sorted by decreasing frequency of preferred term by Grade 3-5 column in the Ibrutinib + Venetoclax arm.

Table 14.3.1.4 Grade 3 or Higher Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) by Preferred Term and Maximum Severity
Safety Population

MedDRA Preferred Term	Ibrutinib + Venetoclax (N=134)			Ibrutinib + Placebo (N=132)		
	Grade 3-5 n (%)	Grade 3 + 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Grade 3-5 n (%)	Grade 3 + 4 n (%)	Grade 5 n (%)
ブドウ球菌性菌血症	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
ブドウ球菌性敗血症	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
口内炎	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
くも膜下出血	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	0	0
硬膜下血腫	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
亜イレウス	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
突然死	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	0	0
自殺企図	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
上室性頻脈	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
失神	1 (0.7)	1 (0.7)	0	3 (2.3)	3 (2.3)	0
振戦	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
尿量減少	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
蕁麻疹	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
四肢静脈血栓症	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
心室性不整脈	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
霧視	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
視力低下	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
体重減少	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
急性呼吸窮迫症候群	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
急性副鼻腔炎	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
急性前庭症候群	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
副腎新生物	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
アナフィラキシー反応	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
穿孔性虫垂炎	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0

N = Number of subjects in specified treatment arm of safety population. n=number of subjects with the specified event. %=100*n/N.
Adverse event grades are evaluated based on NCI CTCAE (version 4.03) and coded by MedDRA Version 26.0.
Subjects are counted only once at each level of summarization using maximum severity.
Events are sorted by decreasing frequency of preferred term by Grade 3-5 column in the Ibrutinib + Venetoclax arm.

Table 14.3.1.4 Grade 3 or Higher Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) by Preferred Term and Maximum Severity
Safety Population

MedDRA Preferred Term	Ibrutinib + Venetoclax (N=134)			Ibrutinib + Placebo (N=132)		
	Grade 3-5 n (%)	Grade 3 + 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Grade 3-5 n (%)	Grade 3 + 4 n (%)	Grade 5 n (%)
細菌性関節炎	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
細菌性敗血症	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
基底細胞癌	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
肺の良性新生物	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
血中クレアチニン増加	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
うっ血性心不全	0	0	0	3 (2.3)	3 (2.3)	0
心筋症	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
胸痛	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
結膜炎	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
便秘	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
咳嗽	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
皮膚血管炎	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
全身性剥脱性皮膚炎	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
脳症	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
精巣上体炎	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
せつ	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
クロストリジウム菌性胃腸炎	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
全身性浮腫	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
頭痛	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
帯状疱疹	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
高カルシウム血症	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
高尿酸血症	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
低アルブミン血症	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
インフルエンザ	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0

N = Number of subjects in specified treatment arm of safety population. n=number of subjects with the specified event. %=100*n/N.
Adverse event grades are evaluated based on NCI CTCAE (version 4.03) and coded by MedDRA Version 26.0.
Subjects are counted only once at each level of summarization using maximum severity.
Events are sorted by decreasing frequency of preferred term by Grade 3-5 column in the Ibrutinib + Venetoclax arm.

Table 14.3.1.4 Grade 3 or Higher Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) by Preferred Term and Maximum Severity
Safety Population

MedDRA Preferred Term	Ibrutinib + Venetoclax (N=134)			Ibrutinib + Placebo (N=132)		
	Grade 3-5 n (%)	Grade 3 + 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Grade 3-5 n (%)	Grade 3 + 4 n (%)	Grade 5 n (%)
国際標準比増加	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
腸管虚血	0	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.8)
鉄欠乏性貧血	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
虚血性脳卒中	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
関節腫脹	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
左室不全	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
白血球増加症	0	0	0	4 (3.0)	4 (3.0)	0
意識消失	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
日常活動における個人の自立の喪失	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
肺腺癌	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
遠隔転移を伴う悪性黒色腫	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
筋力低下	0	0	0	2 (1.5)	2 (1.5)	0
筋肉痛	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
心筋梗塞	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
壊死性筋膜炎	0	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.8)
非小細胞肺癌	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
末梢性浮腫	0	0	0	3 (2.3)	3 (2.3)	0
精巣炎	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
疼痛	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
四肢痛	0	0	0	2 (1.5)	2 (1.5)	0
爪囲炎	0	0	0	2 (1.5)	2 (1.5)	0
眼窩周囲蜂巣炎	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
末梢血管障害	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0

N = Number of subjects in specified treatment arm of safety population. n=number of subjects with the specified event. %=100*n/N.
Adverse event grades are evaluated based on NCI CTCAE (version 4.03) and coded by MedDRA Version 26.0.
Subjects are counted only once at each level of summarization using maximum severity.
Events are sorted by decreasing frequency of preferred term by Grade 3-5 column in the Ibrutinib + Venetoclax arm.

Table 14.3.1.4 Grade 3 or Higher Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) by Preferred Term and Maximum Severity
Safety Population

MedDRA Preferred Term	Ibrutinib + Venetoclax (N=134)			Ibrutinib + Placebo (N=132)		
	Grade 3-5 n (%)	Grade 3 + 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Grade 3-5 n (%)	Grade 3 + 4 n (%)	Grade 5 n (%)
細菌性肺炎	0	0	0	2 (1.5)	2 (1.5)	0
モラクセラ菌性肺炎	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
ウイルス性肺炎	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
多発ニューロパチー	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
失神寸前の状態	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
肺塞栓症	0	0	0	2 (1.5)	2 (1.5)	0
肺敗血症	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
紫斑	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
直腸出血	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
敗血症	0	0	0	3 (2.3)	3 (2.3)	0
漿膜炎	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
出血性ショック	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
皮膚亀裂	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
扁平上皮癌	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
細菌重複感染	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
トロポニン増加	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
上気道閉塞	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
上部消化管出血	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
心室細動	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
膿創	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0

N = Number of subjects in specified treatment arm of safety population. n=number of subjects with the specified event. %=100*n/N.
Adverse event grades are evaluated based on NCI CTCAE (version 4.03) and coded by MedDRA Version 26.0.
Subjects are counted only once at each level of summarization using maximum severity.
Events are sorted by decreasing frequency of preferred term by Grade 3-5 column in the Ibrutinib + Venetoclax arm.

表4

Table 14.3.1.11 Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) Leading to Death by Preferred Term
Safety Population

MedDRA Preferred Term	Ibrutinib + Venetoclax (N=134) n (%)	Ibrutinib + Placebo (N=132) n (%)
Subjects with any TEAE	22 (16.4)	18 (13.6)
マントル細胞リンパ腫	4 (3.0)	10 (7.6)
COVID-19	2 (1.5)	0
COVID-19肺炎	2 (1.5)	2 (1.5)
心停止	2 (1.5)	0
呼吸不全	2 (1.5)	2 (1.5)
心臓死	1 (0.7)	0
脳血管発作	1 (0.7)	0
クロストリジウム性大腸炎	1 (0.7)	0
死亡	1 (0.7)	0
穿孔性胃潰瘍	1 (0.7)	0
頭蓋内出血	1 (0.7)	0
リンパ腫	1 (0.7)	0
肺炎	1 (0.7)	0
くも膜下出血	1 (0.7)	0
突然死	1 (0.7)	0
心不全	0	1 (0.8)
腸管虚血	0	1 (0.8)
代謝性アシドーシス	0	1 (0.8)
壊死性筋膜炎	0	1 (0.8)

N = Number of subjects in specified treatment arm of safety population. n=number of subjects with the specified event. %=100*n/N.
Adverse event grades are evaluated based on NCI CTCAE (version 4.03) and coded by MedDRA Version 26.0.
Subjects are counted only once at each level of summarization.
Events are sorted by decreasing frequency of preferred term in the Ibrutinib + Venetoclax arm.
sas-prod: [redacted] fu [redacted]20[redacted]:14:31 Page 1 of 1

表5

Pharmacyclics LLC. Protocol PCYC-1143-CA
Ibrutinib (Data Extraction: [redacted]20[redacted]) CSR
Table 14.3.1.10 Serious Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) by Preferred Term and Maximum Severity
Safety Population

MedDRA Preferred Term	Ibrutinib + Venetoclax (N=134) Any Grade n (%)	Ibrutinib + Venetoclax (N=134) Grade 3 + 4 n (%)	Ibrutinib + Venetoclax (N=134) Grade 5 n (%)	Ibrutinib + Placebo (N=132) Any Grade n (%)	Ibrutinib + Placebo (N=132) Grade 3 + 4 n (%)	Ibrutinib + Placebo (N=132) Grade 5 n (%)
Subjects with any TEAE	81 (60.4)	51 (38.1)	22 (16.4)	79 (59.8)	55 (41.7)	18 (13.6)
肺炎	17 (12.7)	15 (11.2)	1 (0.7)	14 (10.6)	13 (9.8)	0
マントル細胞リンパ腫	9 (6.7)	5 (3.7)	4 (3.0)	17 (12.9)	6 (4.5)	10 (7.6)
偶発的過量投与	7 (5.2)	2 (1.5)	0	2 (1.5)	1 (0.8)	0
心房細動	6 (4.5)	5 (3.7)	0	3 (2.3)	3 (2.3)	0
COVID-19	6 (4.5)	4 (3.0)	2 (1.5)	1 (0.8)	1 (0.8)	0
貧血	5 (3.7)	5 (3.7)	0	2 (1.5)	2 (1.5)	0
心房粗動	5 (3.7)	5 (3.7)	0	0	0	0
COVID-19肺炎	5 (3.7)	3 (2.2)	2 (1.5)	2 (1.5)	0	2 (1.5)
腫瘍崩壊症候群	4 (3.0)	4 (3.0)	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
血小板減少症	3 (2.2)	3 (2.2)	0	2 (1.5)	2 (1.5)	0
胃腸出血	3 (2.2)	3 (2.2)	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
急性腎障害	3 (2.2)	3 (2.2)	0	2 (1.5)	2 (1.5)	0
汎血球減少症	2 (1.5)	2 (1.5)	0	0	0	0
心停止	2 (1.5)	0	2 (1.5)	0	0	0
心不全	2 (1.5)	1 (0.7)	0	2 (1.5)	1 (0.8)	1 (0.8)
心嚢液貯留	2 (1.5)	1 (0.7)	0	0	0	0
心膜炎	2 (1.5)	2 (1.5)	0	0	0	0
下痢	2 (1.5)	1 (0.7)	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
腸炎	2 (1.5)	1 (0.7)	0	0	0	0
誤嚥性肺炎	2 (1.5)	1 (0.7)	0	0	0	0
尿路性敗血症	2 (1.5)	2 (1.5)	0	0	0	0
硬膜下血腫	2 (1.5)	1 (0.7)	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
低ナトリウム血症	2 (1.5)	2 (1.5)	0	2 (1.5)	2 (1.5)	0

N = Number of subjects in specified treatment arm of safety population. n=number of subjects with the specified event. %=100*n/N.
Adverse event grades are evaluated based on NCI CTCAE (version 4.03) and coded by MedDRA Version 26.0.
Subjects are counted only once at each level of summarization using maximum severity.
Events are sorted by decreasing frequency of preferred term by Any Grade column in the Ibrutinib + Venetoclax arm.
sas-prod: [redacted] fu [redacted]20[redacted]:14:31 Page 1 of 7

Table 14.3.1.10 Serious Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) by Preferred Term and Maximum Severity
Safety Population

MedDRA Preferred Term	Ibrutinib + Venetoclax (N=134)			Ibrutinib + Placebo (N=132)		
	Any Grade n (%)	Grade 3 + 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 + 4 n (%)	Grade 5 n (%)
前立腺癌	2 (1.5)	1 (0.7)	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
頭蓋内出血	2 (1.5)	0	1 (0.7)	0	0	0
呼吸不全	2 (1.5)	0	2 (1.5)	4 (3.0)	2 (1.5)	2 (1.5)
発熱性好中球減少症	1 (0.7)	1 (0.7)	0	3 (2.3)	2 (1.5)	0
急性心筋梗塞	1 (0.7)	1 (0.7)	0	2 (1.5)	2 (1.5)	0
狭心症	1 (0.7)	0	0	0	0	0
僧帽弁疾患	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
上室性頻脈	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
心室性期外収縮	1 (0.7)	0	0	0	0	0
白内障	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
ぶどう膜炎	1 (0.7)	0	0	0	0	0
腹痛	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
下腹部痛	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
腹水	1 (0.7)	0	0	0	0	0
出血性十二指腸潰瘍	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
穿孔性胃潰瘍	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	0	0
歯肉出血	1 (0.7)	0	0	0	0	0
吐血	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
直腸炎	1 (0.7)	0	0	0	0	0
亜イレウス	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
臍ヘルニア	1 (0.7)	0	0	0	0	0
心臓死	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	0	0
死亡	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	0	0
全身健康状態悪化	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
倦怠感	1 (0.7)	0	0	0	0	0

N = Number of subjects in specified treatment arm of safety population. n=number of subjects with the specified event. %=100*n/N.
Adverse event grades are evaluated based on NCI CTCAE (version 4.03) and coded by MedDRA Version 26.0.
Subjects are counted only once at each level of summarization using maximum severity.
Events are sorted by decreasing frequency of preferred term by Any Grade column in the Ibrutinib + Venetoclax arm.

Table 14.3.1.10 Serious Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) by Preferred Term and Maximum Severity
Safety Population

MedDRA Preferred Term	Ibrutinib + Venetoclax (N=134)			Ibrutinib + Placebo (N=132)		
	Any Grade n (%)	Grade 3 + 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 + 4 n (%)	Grade 5 n (%)
発熱	1 (0.7)	0	0	1 (0.8)	0	0
突然死	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	0	0
胆管結石	1 (0.7)	0	0	0	0	0
胆道仙痛	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
胆管炎	1 (0.7)	0	0	0	0	0
急性胆嚢炎	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
腹部膿瘍	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
虫垂炎	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
菌血症	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
気管支炎	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
気管支肺アスペルギルス症	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
蜂巣炎	1 (0.7)	1 (0.7)	0	2 (1.5)	2 (1.5)	0
中枢神経系感染	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
クロストリジウム性大腸炎	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	0	0
医療機器関連感染	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
播種性クリプトコッカス症	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
蓄膿	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
感染	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
腹膜炎	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
クラミジア性肺炎	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
レンサ球菌性肺炎	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
気道感染	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
ウイルス性気道感染	1 (0.7)	0	0	0	0	0
ブドウ球菌性菌血症	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0

N = Number of subjects in specified treatment arm of safety population. n=number of subjects with the specified event. %=100*n/N.
Adverse event grades are evaluated based on NCI CTCAE (version 4.03) and coded by MedDRA Version 26.0.
Subjects are counted only once at each level of summarization using maximum severity.
Events are sorted by decreasing frequency of preferred term by Any Grade column in the Ibrutinib + Venetoclax arm.

Table 14.3.1.10 Serious Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) by Preferred Term and Maximum Severity
Safety Population

MedDRA Preferred Term	Ibrutinib + Venetoclax (N=134)			Ibrutinib + Placebo (N=132)		
	Any Grade n (%)	Grade 3 + 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 + 4 n (%)	Grade 5 n (%)
ブドウ球菌性敗血症	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
尿路感染	1 (0.7)	1 (0.7)	0	2 (1.5)	1 (0.8)	0
転倒	1 (0.7)	1 (0.7)	0	2 (1.5)	2 (1.5)	0
大腿骨骨折	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
血小板数減少	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
脱水	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
痛風	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
高血糖	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
高カリウム血症	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
低カリウム血症	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
多発性関節炎	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
乳管内増殖性病変	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
リンパ腫	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	0	0
骨髄異形成症候群	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
脳血腫	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
脳血管発作	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	0	0
会話障害	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
くも膜下出血	1 (0.7)	0	1 (0.7)	1 (0.8)	0	0
錯乱状態	1 (0.7)	1 (0.7)	0	2 (1.5)	1 (0.8)	0
自殺企図	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
腎不全	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
呼吸困難	1 (0.7)	0	0	4 (3.0)	3 (2.3)	0
鼻出血	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
間質性肺疾患	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0

N = Number of subjects in specified treatment arm of safety population. n=number of subjects with the specified event. %=100*n/N.
Adverse event grades are evaluated based on NCI CTCAE (version 4.03) and coded by MedDRA Version 26.0.
Subjects are counted only once at each level of summarization using maximum severity.
Events are sorted by decreasing frequency of preferred term by Any Grade column in the Ibrutinib + Venetoclax arm.

Table 14.3.1.10 Serious Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) by Preferred Term and Maximum Severity
Safety Population

MedDRA Preferred Term	Ibrutinib + Venetoclax (N=134) Any Grade n (%)	Ibrutinib + Venetoclax (N=134) Grade 3 + 4 n (%)	Ibrutinib + Venetoclax (N=134) Grade 5 n (%)	Ibrutinib + Placebo (N=132) Any Grade n (%)	Ibrutinib + Placebo (N=132) Grade 3 + 4 n (%)	Ibrutinib + Placebo (N=132) Grade 5 n (%)
胸水	1 (0.7)	1 (0.7)	0	4 (3.0)	3 (2.3)	0
肺水腫	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
蕁麻疹	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
低血圧	1 (0.7)	1 (0.7)	0	3 (2.3)	3 (2.3)	0
うっ血性心不全	0	0	0	3 (2.3)	3 (2.3)	0
左室不全	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
心筋梗塞	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
心室細動	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
腸管虚血	0	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.8)
悪心	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
上部消化管出血	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
嘔吐	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
胸痛	0	0	0	2 (1.5)	1 (0.8)	0
疲労	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
末梢性浮腫	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
漿膜炎	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
胆嚢炎	0	0	0	1 (0.8)	0	0
穿孔性虫垂炎	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
細菌性関節炎	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
細菌性敗血症	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
帯状疱疹	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
下気道感染	0	0	0	1 (0.8)	0	0
壊死性筋膜炎	0	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.8)
精巣炎	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
眼窩周囲蜂巣炎	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0

N = Number of subjects in specified treatment arm of safety population. n=number of subjects with the specified event. %=100*n/N.
Adverse event grades are evaluated based on NCI CTCAE (version 4.03) and coded by MedDRA Version 26.0.
Subjects are counted only once at each level of summarization using maximum severity.
Events are sorted by decreasing frequency of preferred term by Any Grade column in the Ibrutinib + Venetoclax arm.

Table 14.3.1.10 Serious Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) by Preferred Term and Maximum Severity
Safety Population

MedDRA Preferred Term	Ibrutinib + Venetoclax (N=134) Any Grade n (%)	Ibrutinib + Venetoclax (N=134) Grade 3 + 4 n (%)	Ibrutinib + Venetoclax (N=134) Grade 5 n (%)	Ibrutinib + Placebo (N=132) Any Grade n (%)	Ibrutinib + Placebo (N=132) Grade 3 + 4 n (%)	Ibrutinib + Placebo (N=132) Grade 5 n (%)
細菌性肺炎	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
モラクセラ菌性肺炎	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
ウイルス性肺炎	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
肺敗血症	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
敗血症	0	0	0	3 (2.3)	3 (2.3)	0
皮膚感染	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
上気道感染	0	0	0	3 (2.3)	3 (2.3)	0
ウイルス性咽頭炎	0	0	0	1 (0.8)	0	0
膿創	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
高カルシウム血症	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
代謝性アシドーシス	0	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.8)
関節痛	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
背部痛	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
筋力低下	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
結腸腺癌	0	0	0	1 (0.8)	0	0
副腎新生物	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
肺の良性新生物	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
肺腺癌	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
遠隔転移を伴う悪性黒色腫	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
非小細胞肺癌	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
甲状腺癌	0	0	0	1 (0.8)	0	0
健忘	0	0	0	1 (0.8)	0	0
頭痛	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
虚血性脳卒中	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
意識消失	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0

N = Number of subjects in specified treatment arm of safety population. n=number of subjects with the specified event. %=100*n/N.
Adverse event grades are evaluated based on NCI CTCAE (version 4.03) and coded by MedDRA Version 26.0.
Subjects are counted only once at each level of summarization using maximum severity.
Events are sorted by decreasing frequency of preferred term by Any Grade column in the Ibrutinib + Venetoclax arm.

Table 14.3.1.10 Serious Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) by Preferred Term and Maximum Severity
Safety Population

	Ibrutinib + Venetoclax (N=134)			Ibrutinib + Placebo (N=132)		
MedDRA Preferred Term	Any Grade n (%)	Grade 3 + 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 + 4 n (%)	Grade 5 n (%)
失神	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
振戦	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
血尿	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
急性呼吸窮迫症候群	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
咳嗽	0	0	0	1 (0.8)	0	0
肺塞栓症	0	0	0	2 (1.5)	2 (1.5)	0
上気道閉塞	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
声帯ポリープ	0	0	0	1 (0.8)	0	0
皮膚血管炎	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
斑状丘疹状皮疹	0	0	0	2 (1.5)	0	0
日常活動における個人の自立の喪失	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
大動脈瘤	0	0	0	1 (0.8)	0	0
深部静脈血栓症	0	0	0	1 (0.8)	0	0
末梢血管障害	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
出血性ショック	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0

N = Number of subjects in specified treatment arm of safety population. n=number of subjects with the specified event. %=100*n/N.
Adverse event grades are evaluated based on NCI CTCAE (version 4.03) and coded by MedDRA Version 26.0.
Subjects are counted only once at each level of summarization using maximum severity.
Events are sorted by decreasing frequency of preferred term by Any Grade column in the Ibrutinib + Venetoclax arm.

表6

Pharmacyclics LLC. Protocol PCYC-1143-CA
Ibrutinib (Data Extraction: [redacted]20[redacted]) CSR

Table 14.3.1.6.1 Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) Leading to Venetoclax/Placebo Discontinuation by Preferred Term and Maximum Severity
Safety Population

MedDRA Preferred Term	Ibrutinib + Venetoclax (N=134)			Ibrutinib + Placebo (N=132)		
	Any Grade n (%)	Grade 3 + 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 + 4 n (%)	Grade 5 n (%)
Subjects with any TEAE	30 (22.4)	18 (13.4)	6 (4.5)	38 (28.8)	18 (13.6)	6 (4.5)
マントル細胞リンパ腫	5 (3.7)	5 (3.7)	0	13 (9.8)	8 (6.1)	2 (1.5)
下痢	4 (3.0)	1 (0.7)	0	0	0	0
心房細動	2 (1.5)	2 (1.5)	0	0	0	0
COVID-19	2 (1.5)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0
C-反応性蛋白増加	1 (0.7)	0	0	0	0	0
COVID-19肺炎	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	0	0
心停止	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	0	0
心臓死	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	0	0
脳血腫	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
全身健康状態悪化	1 (0.7)	0	0	0	0	0
頭蓋内出血	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	0	0
倦怠感	1 (0.7)	0	0	0	0	0
骨髄異形成症候群	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
悪心	1 (0.7)	0	0	0	0	0
好中球減少症	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
発熱	1 (0.7)	0	0	0	0	0
斑状丘疹状皮疹	1 (0.7)	0	0	0	0	0
ブドウ球菌性敗血症	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
くも膜下出血	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
硬膜下血腫	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
亜イレウス	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0

N = Number of subjects in specified treatment arm of safety population. n=number of subjects with the specified event. %=100*n/N.
Adverse event grades are evaluated based on NCI CTCAE (version 4.03) and coded by MedDRA Version 26.0.
Subjects are counted only once at each level of summarization using maximum severity.
Events are sorted by decreasing frequency of preferred term by Any Grade column in the Ibrutinib + Venetoclax arm.
sas-prod: [redacted] fu [redacted]20[redacted]:14:29 Page 1 of 3

Table 14.3.1.6.1 Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) Leading to Venetoclax/Placebo Discontinuation by Preferred Term and Maximum Severity
Safety Population

MedDRA Preferred Term	Ibrutinib + Venetoclax (N=134)			Ibrutinib + Placebo (N=132)		
	Any Grade n (%)	Grade 3 + 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 + 4 n (%)	Grade 5 n (%)
突然死	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	0	0
嘔吐	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
結腸腺癌	0	0	0	1 (0.8)	0	0
胞隔炎	0	0	0	1 (0.8)	0	0
心房頻脈	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
肺の良性新生物	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
血中クレアチニン増加	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
気管支肺アスペルギルス症	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
心不全	0	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.8)
蜂巣炎	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
胸痛	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
慢性閉塞性肺疾患	0	0	0	1 (0.8)	0	0
呼吸困難	0	0	0	2 (1.5)	1 (0.8)	0
紅斑	0	0	0	1 (0.8)	0	0
疲労	0	0	0	1 (0.8)	0	0
せつ	0	0	0	1 (0.8)	0	0
帯状疱疹	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
腸管虚血	0	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.8)
白血球増加症	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
遠隔転移を伴う悪性黒色腫	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
壊死性筋膜炎	0	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.8)
寝汗	0	0	0	1 (0.8)	0	0
非小細胞肺癌	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
爪囲炎	0	0	0	1 (0.8)	0	0

N = Number of subjects in specified treatment arm of safety population. n=number of subjects with the specified event. %=100*n/N.
Adverse event grades are evaluated based on NCI CTCAE (version 4.03) and coded by MedDRA Version 26.0.
Subjects are counted only once at each level of summarization using maximum severity.
Events are sorted by decreasing frequency of preferred term by Any Grade column in the Ibrutinib + Venetoclax arm.

Table 14.3.1.6.1 Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) Leading to Venetoclax/Placebo Discontinuation by Preferred Term and Maximum Severity
Safety Population

	Ibrutinib + Venetoclax (N=134)			Ibrutinib + Placebo (N=132)		
MedDRA Preferred Term	Any Grade n (%)	Grade 3 + 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 + 4 n (%)	Grade 5 n (%)
血小板数減少	0	0	0	1 (0.8)	0	0
肺炎	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
多発ニューロパチー	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
腎不全	0	0	0	1 (0.8)	0	0
呼吸不全	0	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.8)
皮膚毒性	0	0	0	1 (0.8)	0	0
脾腫	0	0	0	1 (0.8)	0	0
細菌重複感染	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0

N = Number of subjects in specified treatment arm of safety population. n=number of subjects with the specified event. %=100*n/N.
Adverse event grades are evaluated based on NCI CTCAE (version 4.03) and coded by MedDRA Version 26.0.
Subjects are counted only once at each level of summarization using maximum severity.
Events are sorted by decreasing frequency of preferred term by Any Grade column in the Ibrutinib + Venetoclax arm.

表7

Table 14.3.1.8.1 Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) Leading to Venetoclax/Placebo Dose Hold by Preferred Term and Maximum Severity
Safety Population

MedDRA Preferred Term	Ibrutinib + Venetoclax (N=134) Any Grade n (%)	Ibrutinib + Venetoclax (N=134) Grade 3 + 4 n (%)	Ibrutinib + Venetoclax (N=134) Grade 5 n (%)	Ibrutinib + Placebo (N=132) Any Grade n (%)	Ibrutinib + Placebo (N=132) Grade 3 + 4 n (%)	Ibrutinib + Placebo (N=132) Grade 5 n (%)
Subjects with any TEAE	88 (65.7)	72 (53.7)	2 (1.5)	81 (61.4)	53 (40.2)	2 (1.5)
好中球減少症	26 (19.4)	25 (18.7)	0	8 (6.1)	7 (5.3)	0
下痢	18 (13.4)	7 (5.2)	0	5 (3.8)	2 (1.5)	0
肺炎	9 (6.7)	9 (6.7)	0	12 (9.1)	9 (6.8)	0
心房細動	7 (5.2)	5 (3.7)	0	2 (1.5)	2 (1.5)	0
血小板減少症	6 (4.5)	5 (3.7)	0	1 (0.8)	0	0
発熱	5 (3.7)	0	0	2 (1.5)	0	0
腫瘍崩壊症候群	5 (3.7)	4 (3.0)	0	2 (1.5)	2 (1.5)	0
嘔吐	5 (3.7)	2 (1.5)	0	0	0	0
貧血	4 (3.0)	3 (2.2)	0	0	0	0
COVID-19	4 (3.0)	2 (1.5)	1 (0.7)	2 (1.5)	1 (0.8)	0
上気道感染	4 (3.0)	2 (1.5)	0	4 (3.0)	3 (2.3)	0
白血球減少症	3 (2.2)	3 (2.2)	0	0	0	0
斑状丘疹状皮疹	3 (2.2)	0	0	3 (2.3)	0	0
急性腎障害	2 (1.5)	2 (1.5)	0	2 (1.5)	1 (0.8)	0
C-反応性蛋白増加	2 (1.5)	0	0	0	0	0
COVID-19肺炎	2 (1.5)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0
疲労	2 (1.5)	2 (1.5)	0	4 (3.0)	3 (2.3)	0
胃腸出血	2 (1.5)	2 (1.5)	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
高リン血症	2 (1.5)	1 (0.7)	0	1 (0.8)	0	0
低ナトリウム血症	2 (1.5)	2 (1.5)	0	0	0	0
感染	2 (1.5)	1 (0.7)	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
倦怠感	2 (1.5)	0	0	0	0	0

N = Number of subjects in specified treatment arm of safety population. n=number of subjects with the specified event. %=100*n/N.
Adverse event grades are evaluated based on NCI CTCAE (version 4.03) and coded by MedDRA Version 26.0.
Subjects are counted only once at each level of summarization using maximum severity.
Events are sorted by decreasing frequency of preferred term by Any Grade column in the Ibrutinib + Venetoclax arm.
sas-prod: [redacted] fu [redacted]20[redacted]:14:30 Page 1 of 8

Table 14.3.1.8.1 Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) Leading to Venetoclax/Placebo Dose Hold by Preferred Term and Maximum Severity
Safety Population

MedDRA Preferred Term	Ibrutinib + Venetoclax (N=134) Any Grade n (%)	Ibrutinib + Venetoclax (N=134) Grade 3 + 4 n (%)	Ibrutinib + Venetoclax (N=134) Grade 5 n (%)	Ibrutinib + Placebo (N=132) Any Grade n (%)	Ibrutinib + Placebo (N=132) Grade 3 + 4 n (%)	Ibrutinib + Placebo (N=132) Grade 5 n (%)
マントル細胞リンパ腫	2 (1.5)	2 (1.5)	0	6 (4.5)	5 (3.8)	0
悪心	2 (1.5)	1 (0.7)	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
尿路感染	2 (1.5)	1 (0.7)	0	3 (2.3)	1 (0.8)	0
腹部膿瘍	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
腹痛	1 (0.7)	0	0	0	0	0
急性心筋梗塞	1 (0.7)	1 (0.7)	0	2 (1.5)	2 (1.5)	0
痔瘻	1 (0.7)	0	0	0	0	0
虫垂炎	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
関節痛	1 (0.7)	0	0	0	0	0
無力症	1 (0.7)	0	0	1 (0.8)	0	0
心房粗動	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
嫌悪	1 (0.7)	0	0	0	0	0
菌血症	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
基底細胞癌	1 (0.7)	0	0	0	0	0
血中クレアチニン増加	1 (0.7)	0	0	4 (3.0)	1 (0.8)	0
血中リン増加	1 (0.7)	0	0	0	0	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	1 (0.7)	0	0	0	0	0
気管支肺アスペルギルス症	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
蜂巣炎	1 (0.7)	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
結膜炎	1 (0.7)	0	0	0	0	0
膀胱炎	1 (0.7)	0	0	0	0	0
医療機器関連感染	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
播種性クリプトコッカス症	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0

N = Number of subjects in specified treatment arm of safety population. n=number of subjects with the specified event. %=100*n/N.
Adverse event grades are evaluated based on NCI CTCAE (version 4.03) and coded by MedDRA Version 26.0.
Subjects are counted only once at each level of summarization using maximum severity.
Events are sorted by decreasing frequency of preferred term by Any Grade column in the Ibrutinib + Venetoclax arm.

Table 14.3.1.8.1 Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) Leading to Venetoclax/Placebo Dose Hold by Preferred Term and Maximum Severity
Safety Population

MedDRA Preferred Term	Ibrutinib + Venetoclax (N=134)			Ibrutinib + Placebo (N=132)		
	Any Grade n (%)	Grade 3 + 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 + 4 n (%)	Grade 5 n (%)
出血性十二指腸潰瘍	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
嚥下障害	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
呼吸困難	1 (0.7)	1 (0.7)	0	3 (2.3)	2 (1.5)	0
蓄膿	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
腸炎	1 (0.7)	0	0	0	0	0
紅斑	1 (0.7)	0	0	1 (0.8)	0	0
転倒	1 (0.7)	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
大腿骨骨折	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
機能性胃腸障害	1 (0.7)	0	0	0	0	0
ノロウイルス性胃腸炎	1 (0.7)	0	0	0	0	0
歯肉出血	1 (0.7)	0	0	0	0	0
吐血	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.8)	0	0
出血性素因	1 (0.7)	0	0	0	0	0
肝機能異常	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
帯状疱疹	1 (0.7)	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
高血圧	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
低カリウム血症	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
低血圧	1 (0.7)	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
椎間板炎	1 (0.7)	0	0	0	0	0
虹彩毛様体炎	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
関節滲出液	1 (0.7)	0	0	0	0	0
クレブシエラ感染	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
リパーゼ増加	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
肝障害	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0

N = Number of subjects in specified treatment arm of safety population. n=number of subjects with the specified event. %=100*n/N.
Adverse event grades are evaluated based on NCI CTCAE (version 4.03) and coded by MedDRA Version 26.0.
Subjects are counted only once at each level of summarization using maximum severity.
Events are sorted by decreasing frequency of preferred term by Any Grade column in the Ibrutinib + Venetoclax arm.

Table 14.3.1.8.1 Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) Leading to Venetoclax/Placebo Dose Hold by Preferred Term and Maximum Severity
Safety Population

MedDRA Preferred Term	Ibrutinib + Venetoclax (N=134)			Ibrutinib + Placebo (N=132)		
	Any Grade n (%)	Grade 3 + 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 + 4 n (%)	Grade 5 n (%)
限局性感染	1 (0.7)	0	0	0	0	0
肺障害	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
精神疲労	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
中耳の炎症	1 (0.7)	0	0	0	0	0
僧帽弁疾患	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
骨髄異形成症候群	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
汎血球減少症	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
丘疹	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.8)	0	0
末梢腫脹	1 (0.7)	0	0	0	0	0
血小板数減少	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.8)	0	0
胸水	1 (0.7)	0	0	4 (3.0)	3 (2.3)	0
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
誤嚥性肺炎	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
レンサ球菌性肺炎	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
直腸炎	1 (0.7)	0	0	0	0	0
シュードモナス感染	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
紫斑	1 (0.7)	0	0	0	0	0
丘疹性皮疹	1 (0.7)	0	0	0	0	0
腎仙痛	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
仙骨痛	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
副鼻腔うっ血	1 (0.7)	0	0	1 (0.8)	0	0
副鼻腔炎	1 (0.7)	0	0	0	0	0
皮膚感染	1 (0.7)	1 (0.7)	0	2 (1.5)	1 (0.8)	0
皮膚潰瘍	1 (0.7)	0	0	0	0	0

N = Number of subjects in specified treatment arm of safety population. n=number of subjects with the specified event. %=100*n/N.
Adverse event grades are evaluated based on NCI CTCAE (version 4.03) and coded by MedDRA Version 26.0.
Subjects are counted only once at each level of summarization using maximum severity.
Events are sorted by decreasing frequency of preferred term by Any Grade column in the Ibrutinib + Venetoclax arm.

Table 14.3.1.8.1 Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) Leading to Venetoclax/Placebo Dose Hold by Preferred Term and Maximum Severity
Safety Population

MedDRA Preferred Term	Ibrutinib + Venetoclax (N=134) Any Grade n (%)	Ibrutinib + Venetoclax (N=134) Grade 3 + 4 n (%)	Ibrutinib + Venetoclax (N=134) Grade 5 n (%)	Ibrutinib + Placebo (N=132) Any Grade n (%)	Ibrutinib + Placebo (N=132) Grade 3 + 4 n (%)	Ibrutinib + Placebo (N=132) Grade 5 n (%)
ブドウ球菌性菌血症	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
ブドウ球菌性敗血症	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
口内炎	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
くも膜下出血	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
硬膜下血腫	1 (0.7)	0	0	0	0	0
振戦	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
上気道の炎症	1 (0.7)	0	0	0	0	0
上気道咳症候群	1 (0.7)	0	0	0	0	0
尿路性敗血症	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
蕁麻疹	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
ウイルス感染	1 (0.7)	0	0	0	0	0
ウイルス性上気道感染	1 (0.7)	0	0	0	0	0
体重減少	1 (0.7)	0	0	0	0	0
急性呼吸窮迫症候群	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
急性副鼻腔炎	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
急性前庭症候群	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
胞隔炎	0	0	0	1 (0.8)	0	0
健忘	0	0	0	1 (0.8)	0	0
穿孔性虫垂炎	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
細菌性関節炎	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
心房頻脈	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
肺の良性新生物	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0

N = Number of subjects in specified treatment arm of safety population. n=number of subjects with the specified event. %=100*n/N.
Adverse event grades are evaluated based on NCI CTCAE (version 4.03) and coded by MedDRA Version 26.0.
Subjects are counted only once at each level of summarization using maximum severity.
Events are sorted by decreasing frequency of preferred term by Any Grade column in the Ibrutinib + Venetoclax arm.

Table 14.3.1.8.1 Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) Leading to Venetoclax/Placebo Dose Hold by Preferred Term and Maximum Severity
Safety Population

	Ibrutinib + Venetoclax (N=134)			Ibrutinib + Placebo (N=132)		
MedDRA Preferred Term	Any Grade n (%)	Grade 3 + 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 + 4 n (%)	Grade 5 n (%)
気管支炎	0	0	0	1 (0.8)	0	0
心不全	0	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.8)
胸痛	0	0	0	2 (1.5)	1 (0.8)	0
胆嚢炎	0	0	0	1 (0.8)	0	0
クロストリジウム・ディフィシレ感染	0	0	0	1 (0.8)	0	0
錯乱状態	0	0	0	1 (0.8)	0	0
咳嗽	0	0	0	2 (1.5)	0	0
皮膚血管炎	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
全身性剥脱性皮膚炎	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
憩室炎	0	0	0	1 (0.8)	0	0
浮動性めまい	0	0	0	1 (0.8)	0	0
排尿困難	0	0	0	1 (0.8)	0	0
脳症	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
発熱性好中球減少症	0	0	0	3 (2.3)	2 (1.5)	0
せつ	0	0	0	2 (1.5)	1 (0.8)	0
胃炎	0	0	0	1 (0.8)	0	0
胃腸炎	0	0	0	1 (0.8)	0	0
血尿	0	0	0	2 (1.5)	1 (0.8)	0
低マグネシウム血症	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
内出血発生の増加傾向	0	0	0	1 (0.8)	0	0
国際標準比増加	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
喉頭炎	0	0	0	1 (0.8)	0	0
四肢損傷	0	0	0	1 (0.8)	0	0

N = Number of subjects in specified treatment arm of safety population. n=number of subjects with the specified event. %=100*n/N.
Adverse event grades are evaluated based on NCI CTCAE (version 4.03) and coded by MedDRA Version 26.0.
Subjects are counted only once at each level of summarization using maximum severity.
Events are sorted by decreasing frequency of preferred term by Any Grade column in the Ibrutinib + Venetoclax arm.

Table 14.3.1.8.1 Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) Leading to Venetoclax/Placebo Dose Hold by Preferred Term and Maximum Severity
Safety Population

MedDRA Preferred Term	Ibrutinib + Venetoclax (N=134) Any Grade n (%)	Grade 3 + 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Ibrutinib + Placebo (N=132) Any Grade n (%)	Grade 3 + 4 n (%)	Grade 5 n (%)
意識消失	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
下気道感染	0	0	0	2 (1.5)	0	0
リンパ球減少症	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
片頭痛	0	0	0	1 (0.8)	0	0
壊死性筋膜炎	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
好中球数減少	0	0	0	3 (2.3)	3 (2.3)	0
寝汗	0	0	0	1 (0.8)	0	0
末梢性浮腫	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
口腔咽頭痛	0	0	0	1 (0.8)	0	0
疼痛	0	0	0	1 (0.8)	0	0
錯感覚	0	0	0	1 (0.8)	0	0
爪囲炎	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
眼窩周囲蜂巣炎	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
末梢性感覚ニューロパチー	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
細菌性肺炎	0	0	0	2 (1.5)	2 (1.5)	0
真菌性肺炎	0	0	0	1 (0.8)	0	0
ウイルス性肺炎	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
失神寸前の状態	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
前立腺癌	0	0	0	2 (1.5)	1 (0.8)	0
そう痒症	0	0	0	1 (0.8)	0	0
膿皮症	0	0	0	1 (0.8)	0	0
腎不全	0	0	0	1 (0.8)	0	0
呼吸不全	0	0	0	2 (1.5)	1 (0.8)	1 (0.8)
気道感染	0	0	0	1 (0.8)	0	0

N = Number of subjects in specified treatment arm of safety population. n=number of subjects with the specified event. %=100*n/N.
Adverse event grades are evaluated based on NCI CTCAE (version 4.03) and coded by MedDRA Version 26.0.
Subjects are counted only once at each level of summarization using maximum severity.
Events are sorted by decreasing frequency of preferred term by Any Grade column in the Ibrutinib + Venetoclax arm.

Table 14.3.1.8.1 Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) Leading to Venetoclax/Placebo Dose Hold by Preferred Term and Maximum Severity
Safety Population

MedDRA Preferred Term	Ibrutinib + Venetoclax (N=134) Any Grade n (%)	Ibrutinib + Venetoclax (N=134) Grade 3 + 4 n (%)	Ibrutinib + Venetoclax (N=134) Grade 5 n (%)	Ibrutinib + Placebo (N=132) Any Grade n (%)	Ibrutinib + Placebo (N=132) Grade 3 + 4 n (%)	Ibrutinib + Placebo (N=132) Grade 5 n (%)
敗血症	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
皮膚亀裂	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
脾腫	0	0	0	1 (0.8)	0	0
特発性血腫	0	0	0	1 (0.8)	0	0
細菌重複感染	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
失神	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
気管気管支炎	0	0	0	1 (0.8)	0	0
トロポニン増加	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
ぶどう膜炎	0	0	0	1 (0.8)	0	0
心室細動	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
視力障害	0	0	0	1 (0.8)	0	0

N = Number of subjects in specified treatment arm of safety population. n=number of subjects with the specified event. %=100*n/N.
Adverse event grades are evaluated based on NCI CTCAE (version 4.03) and coded by MedDRA Version 26.0.
Subjects are counted only once at each level of summarization using maximum severity.
Events are sorted by decreasing frequency of preferred term by Any Grade column in the Ibrutinib + Venetoclax arm.
sas-prod: [redacted] fu [redacted]20[redacted]:14:30 Page 8 of 8

表8

Pharmacyclics LLC. Protocol PCYC-1143-CA
Ibrutinib (Data Extraction: [redacted]20[redacted]) CSR

Table 14.3.1.7.1 Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) Leading to Venetoclax/Placebo Dose Reduction
by Preferred Term and Maximum Severity
Safety Population

MedDRA Preferred Term	Ibrutinib + Venetoclax (N=134) Any Grade n (%)	Ibrutinib + Venetoclax (N=134) Grade 3 + 4 n (%)	Ibrutinib + Venetoclax (N=134) Grade 5 n (%)	Ibrutinib + Placebo (N=132) Any Grade n (%)	Ibrutinib + Placebo (N=132) Grade 3 + 4 n (%)	Ibrutinib + Placebo (N=132) Grade 5 n (%)
Subjects with any TEAE	31 (23.1)	24 (17.9)	0	15 (11.4)	7 (5.3)	0
好中球減少症	14 (10.4)	12 (9.0)	0	0	0	0
下痢	3 (2.2)	2 (1.5)	0	3 (2.3)	1 (0.8)	0
肺炎	3 (2.2)	2 (1.5)	0	1 (0.8)	0	0
血小板減少症	3 (2.2)	3 (2.2)	0	1 (0.8)	0	0
悪心	2 (1.5)	2 (1.5)	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
腹部膿瘍	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
急性腎障害	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
関節痛	1 (0.7)	0	0	0	0	0
蜂巣炎	1 (0.7)	0	0	0	0	0
出血性十二指腸潰瘍	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
蓄膿	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
疲労	1 (0.7)	0	0	3 (2.3)	2 (1.5)	0
低ナトリウム血症	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
白血球減少症	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
リンパ球減少症	1 (0.7)	0	0	0	0	0
レンサ球菌性肺炎	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
肺臓炎	1 (0.7)	0	0	0	0	0
発熱	1 (0.7)	0	0	0	0	0
斑状丘疹状皮疹	1 (0.7)	0	0	1 (0.8)	0	0
皮膚病変	1 (0.7)	0	0	0	0	0
ブドウ球菌性敗血症	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
ブドウ球菌検査陽性	1 (0.7)	0	0	0	0	0

N = Number of subjects in specified treatment arm of safety population. n=number of subjects with the specified event. %=100*n/N.
Adverse event grades are evaluated based on NCI CTCAE (version 4.03) and coded by MedDRA Version 26.0.
Subjects are counted only once at each level of summarization using maximum severity.
Events are sorted by decreasing frequency of preferred term by Any Grade column in the Ibrutinib + Venetoclax arm.
sas-prod: [redacted] fu [redacted]20[redacted]:14:30 Page 1 of 2

Table 14.3.1.7.1 Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) Leading to Venetoclax/Placebo Dose Reduction by Preferred Term and Maximum Severity
Safety Population

MedDRA Preferred Term	Ibrutinib + Venetoclax (N=134)			Ibrutinib + Placebo (N=132)		
	Any Grade n (%)	Grade 3 + 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 + 4 n (%)	Grade 5 n (%)
口内炎	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
腫瘍崩壊症候群	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
蕁麻疹	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
嘔吐	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
急性前庭症候群	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
貧血	0	0	0	1 (0.8)	0	0
無力症	0	0	0	1 (0.8)	0	0
心房細動	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
血中クレアチニン増加	0	0	0	2 (1.5)	1 (0.8)	0
呼吸困難	0	0	0	1 (0.8)	0	0
せつ	0	0	0	1 (0.8)	0	0
肝機能異常	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
丘疹	0	0	0	1 (0.8)	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
紫斑	0	0	0	1 (0.8)	0	0
敗血症	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
皮膚腫瘤	0	0	0	1 (0.8)	0	0
ブドウ球菌感染	0	0	0	1 (0.8)	0	0
外陰膣炎	0	0	0	1 (0.8)	0	0

N = Number of subjects in specified treatment arm of safety population. n=number of subjects with the specified event. %=100*n/N.
Adverse event grades are evaluated based on NCI CTCAE (version 4.03) and coded by MedDRA Version 26.0.
Subjects are counted only once at each level of summarization using maximum severity.
Events are sorted by decreasing frequency of preferred term by Any Grade column in the Ibrutinib + Venetoclax arm.

M20-075 試験［評価資料］

治験の標題： Phase 2 Study of the Efficacy and Safety of Venetoclax in Combination with Ibrutinib in Japanese Subjects with Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma	
施設数 / 実施国名： 計画時：12 施設，登録時：8 施設 / 日本	
治験調整医師： [redacted], MD, PhD	
公表文献（参考資料）： 該当せず	
治験期間： 治験開始日：2020 年 9 月 23 日（最初の被験者の初回来院日） 治験終了日：継続中（治験総括報告書のデータカットオフ日：2022 年 2 月 9 日）	開発のフェーズ： 第 II 相
治験の種類： 第 II 相，非盲検	
目的： 主要目的は，再発又は難治性（以下「R/R」）のマントル細胞リンパ腫（以下「MCL」）を有する日本人被験者を対象に，ベネトクラクスとイブルチニブの併用投与（以下「VEN + IBR」）が完全奏効（以下「CR」）の最良総合効果に及ぼす影響を評価することである。 副次目的は以下のとおりである。 • R/R の MCL を有する日本人被験者を対象に，VEN + IBR が CR 又は部分奏効（以下「PR」）の最良総合効果，奏効期間（以下「DOR」），微小残存病変（以下「MRD」），無増悪生存期間（以下「PFS」）及び全生存期間（以下「OS」）に及ぼす影響を評価する。 • R/R の MCL を有する日本人被験者を対象に，VEN + IBR の安全性及び忍容性を評価する。 • R/R の MCL を有する日本人被験者を対象に，ベネトクラクスとイブルチニブの薬物動態を評価する。	
被験者数（計画時と解析時）： 計画時：約 12 例，解析時（組み入れ）：13 例	
診断と主要な組入れ基準： 20 歳以上の男性又は女性で，実施医療機関での検査により病理学的に MCL（腫瘍組織）が確認され，また細胞遺伝学検査，蛍光 in situ ハイブリダイゼーション法（FISH）又はポリメラーゼ連鎖反応による評価により，他の関連マーカー（例：CD19，CD20，PAX5，CD5）と関連してサイクリン D1 の過剰発現が記録されている，又は t（11；14）転座の根拠が記録されている患者。	

治験方法：
本試験は，R/R の MCL を有する日本人被験者（日本の実施医療機関で組み入れられた被験者）を対象に，VEN + IBR における有効性及び安全性を評価する第 II 相非盲検単群試験である。約 12 例にイブルチニブ 560 mg を 1 日 1 回投与し，かつベネトクラクスの 1 日 1 回投与を 20 mg より開始し，5 週間かけて目標用量の 400 mg まで段階的に増量した。本試験への組入れは終了した。

被験薬，用量，投与方法及びロット番号：
被験者にイブルチニブ 560 mg を 1 日 1 回投与し，かつベネトクラクスの 1 日 1 回投与を 20 mg より開始し，5 週間かけて目標用量の 400 mg まで段階的に増量した。

被験薬	剤形	用量	製造会社	バルクロット番号
ベネトクラクス	錠剤	10 mg	米国アッヴィ社	[redacted], [redacted]
ベネトクラクス	錠剤	50 mg	米国アッヴィ社	[redacted], [redacted]
ベネトクラクス	錠剤	100 mg	米国アッヴィ社	[redacted], [redacted]
イブルチニブ	カプセル剤	140 mg	米国アッヴィ社	[redacted]

治療期間：
ベネトクラクス及びイブルチニブを最長 104 週間併用投与し，その後，疾患進行，許容できない毒性又は同意撤回までイブルチニブを単剤投与した。

対照薬，用量，投与方法及びロット番号：
該当せず

評価基準：

有効性：

主要評価項目：治療効果判定基準の改訂版を用いた判定に基づく，独立評価委員会（以下「IRC」）判定による CR の最良総合効果

副次評価項目：

- 治療効果判定基準の改訂版を用いた判定に基づく，IRC 判定による CR 又は PR の最良総合効果
- 治療効果判定基準の改訂版を用いた判定に基づく，治験責任医師判定による CR の最良総合効果
- 治療効果判定基準の改訂版を用いた判定に基づく，治験責任医師判定による CR 又は PR の最良総合効果
- 治療効果判定基準の改訂版を用いた判定に基づく，治験責任医師判定による DOR（最良総合効果が得られた被験者における，最初の奏効が認められた時点から疾患進行又は死亡のいずれか早い時点までの期間と定義）
- 治療効果判定基準の改訂版を用いた判定に基づく，IRC 判定による DOR（最良総合効果が得られた被験者における，最初の奏効が認められた日から疾患進行又は死亡のいずれか早い時点までの期間と定義）
- 治療効果判定基準の改訂版を用いた判定に基づく，治験責任医師判定による CR の最良総合効果を達成した被験者における MRD 陰性（検出限界未満）
- 治療効果判定基準の改訂版を用いた判定に基づく，IRC 判定による CR の最良総合効果を達成した被験者における MRD 陰性（検出限界未満）。
- PFS（ベネトクラクス又はイブルチニブの初回投与日から，治療効果判定基準の改訂版を用いた治験責任医師判定による疾患進行まで，又は原因を問わない死亡までのいずれか早い時点までの期間と定義）
- OS（ベネトクラクス又はイブルチニブの初回投与日から原因を問わない死亡までの期間と定義）

薬物動態：

定常状態におけるベネトクラクス及びイブルチニブの薬物動態パラメータについて，ノンコンパートメント法を用いて算出した（算出可能な場合）。

安全性：

試験期間中，用量制限毒性（以下「DLT」），有害事象，身体所見，バイタルサイン及び臨床検査値（血液学的検査，血液生化学検査及び尿検査）の変化を評価した。

統計手法：
有効性：
IRC 及び治験責任医師判定による完全奏効率（CRR）及び奏効率（以下「ORR」），並びに PFS，OS，DOR，MRD 陰性（検出限界未満）は Kaplan-Meier 法により評価した。CRR，ORR，PFS（中央値），OS，DOR 及び MRD 陰性（検出限界未満）について推定値及び 95%信頼区間を示した。

薬物動態：
定常状態におけるベネトクラクス及びイブルチニブの薬物動態パラメータを算出し，要約した。

安全性：
有害事象（治験薬投与後に発現した有害事象と定義）を評価し，要約した。臨床検査値及びバイタルサインは傾向を探索し，必要に応じて要約した。

有効性の結果

データカットオフ日（2022 年 2 月 9 日）時点で，本試験には 13 例が組み入れられ，13 例すべての被験者がベネトクラクス及びイブルチニブの投与を 1 回以上受けた。主要評価項目である IRC 判定による CRR は 83.3%（10 例）であり，全体の片側有意水準 0.025 で，CRR の参照基準 12.5%（R/R の MCL を有する日本人を対象としたイブルチニブ単剤投与試験の結果）と比較して，VEN＋IBR が統計的に有意に優れていることが示された（95%信頼区間：51.6–97.9，$P < 0.001$）。さらに，治験責任医師判定による CRR は，治験実施計画書に適合した解析対象集団（PP 集団）では 83.3%（95%信頼区間：51.6–97.9），最大の解析対象集団（FAS）では 76.9%（95%信頼区間：46.2–95.0）であった。投与期間の中央値は 20.43 週間（範囲：0.9–70.1 週間）であり，試験期間の中央値は 9.6 ヵ月（95%信頼区間：3.8–11.2）であった。

MRD 陰性化は，CR を達成した被験者から採取した骨髄穿刺液及び/又は末梢血がフローサイトメトリーで MRD 検出限界未満となること（白血球に対する MCL 細胞の割合が 0.05%未満の感度）と定義した。IRC 及び治験責任医師により CR と判定され，MRD が測定された 6 例中 6 例（100%）が骨髄穿刺液及び/又は末梢血で MRD 陰性（検出限界未満）を達成した。

データカットオフ日（2022 年 2 月 9 日）時点で，

- IRC 又は治験責任医師判定による DOR の中央値は未到達であった。
- 治療で効果が得られた被験者（PR 以上）は効果が継続していた。
- 治験責任医師判定による PFS の中央値は未到達であり，信頼区間の上限は推定できなかった。
- 治験責任医師判定による OS の中央値は未到達であった。

全体として，R/R の MCL を有する日本人被験者へのベネトクラクス 400 mg とイブルチニブ 560 mg の併用投与において，臨床的に意味のある有効性が示された。

薬物動態の結果

ベネトクラクス 400 mg 及びイブルチニブ 560 mg を 1 日 1 回投与され，薬物動態が評価された R/R の MCL を有する日本人被験者 11 例において，ベネトクラクスは投与後 6–8 時間に最高濃度に達した。定常状態におけるベネトクラクスの最高血漿中濃度（C_{max}）及び 0 から 24 時間までの血漿中濃度–時間曲線下面積（AUC_{0-24}）の幾何平均値は，それぞれ 5.42 µg/mL 及び 86.8 µg•h/mL であった。イブルチニブは投与後 2–8 時間に最高濃度に達した。定常状態におけるイブルチニブの C_{max} 及び AUC_{0-24} の幾何平均値は，それぞれ 165 ng/mL 及び 1470 ng•h/mL であった。

安全性の結果

- 本試験に組み入れられた 13 例すべての被験者に有害事象が認められた。主な有害事象（3 例以上に発現）は，重症度又は治験薬との因果関係にかかわらず，下痢（6 例，46.2%），好中球減少症（4 例，30.8%），白血球減少症，血小板減少症，悪心，皮膚感染，高カリウム血症（各 3 例，各 23.1%）であった。
- Grade 3 以上の有害事象は 4 例（30.8%）に認められ，主な Grade 3 以上の有害事象（3 例以上に発現）は好中球減少症（3 例，23.1%）であった。
- 被験者のほとんど（12/13 例，92.3%）にベネトクラクスと関連した有害事象が認められており，ベネトクラクスと関連ありの主な有害事象（3 例以上に発現）は，下痢及び好中球減少症（各 4 例，各 30.8%），悪心，血小板減少症及び白血球減少症（各 3 例，各 23.1%）であった。
- 被験者のほとんど（12/13 例，92.3%）にイブルチニブと関連した有害事象が認められており，イブルチニブと関連ありの主な有害事象（3 例以上に発現）は，下痢，悪心及び白血球減少症（各 3 例，各 23.1%）であった。
- 最初の 6 例について，ベネトクラクスの増量期（最短 5 週間，ベネトクラクス 400 mg を少なくとも 1 週間投与）に DLT を評価した結果，治験実施計画書で規定した DLT は認められなかった。
- 死亡に至った有害事象は認められず，COVID-19 感染に関連する有害事象も認められなかった。30 日安全性追跡調査期間以降に認められた疾患進行による死亡が 2 例に報告された。
- 重篤な有害事象は 2 例（15.4%）に 4 件報告された。1 例には好中球減少症及び肺扁平上皮癌，もう 1 例には敗血症及び痔核が報告された。好中球減少症及び敗血症は，治験責任医師によりベネトクラクス及びイブルチニブの両方と関連ありと判定された。
- 治験薬の投与中止に至った有害事象は 1 例（7.7%）に認められた。認められた有害事象は肺扁平上皮癌であり，ベネトクラクス及びイブルチニブの投与が中止された。治験責任医師によりベネトクラクス及びイブルチニブとの関連はないと判定された。
- ベネトクラクスの減量に至った有害事象は 4 例（30.8%）に認められ，イブルチニブの減量に至った有害事象は 2 例（15.4%）に認められた。ベネトクラクスの減量に至った有害

事象は，好中球減少症（2 例，15.4%），悪心及び敗血症（各 1 例，各 7.7%）であった。イブルチニブの減量に至った有害事象は，心房細動及び敗血症（各 1 例，各 7.7%）であった。ベネトクラクス及びイブルチニブの両方の減量に至った有害事象は，敗血症（1 例，7.7%）のみであった。

- ベネトクラクス及びイブルチニブの休薬に至った有害事象は 5 例（38.5%）に認められたが，有害事象に傾向は認められなかった。
- 腫瘍崩壊症候群（以下「TLS」）の有害事象は認められず，TLS の Howard 基準に該当する臨床検査値や臨床的パラメータは認められなかった。
- 主な特に注目すべき有害事象（2 例以上に発現）は，好中球減少症（4 例，30.8%），血小板減少症（3 例，23.1%）及び心房細動（2 例，15.4%）であった。

結論

M20-075 試験は，R/R の MCL を有する日本人被験者を対象に，VEN + IBR の有効性と安全性を評価することを目的とした多施設共同単群試験であり，現在継続中である。全体として，R/R の MCL を有する日本人被験者へのベネトクラクス 400 mg 及びイブルチニブ 560 mg の併用投与において，臨床的に意味のあるベネフィットが示された。

主要評価項目である IRC 判定による CRR は 83.3%であり，CRR の参照基準（R/R の MCL を有する日本人を対象としたイブルチニブ単剤投与試験の結果）は 12.5%であることより VEN + IBR が統計的に有意に優れていることが示された。対象例数が少ないものの，R/R の MCL を有する日本人被験者におけるベネトクラクス及びイブルチニブの安全性プロファイルは，報告されているベネトクラクス及びイブルチニブの安全性プロファイル，原疾患でみられる症状，及び高齢者でみられる併存疾患とおおむね一致していた。

本試験で発現した有害事象を以下のとおり示す。

項目	全体集団
すべての有害事象	表 1（Table 14.3__1.2.1）
因果関係「関連あり」の有害事象	表 2（Table 14.3__1.3.1.1）
Grade 3 以上の有害事象	表 3（Table 14.3__1.2.3）
死亡に至った有害事象	－
重篤な有害事象	表 4（Table 14.3__2.1.1）
中止に至った有害事象	表 5（Table 14.3__1.4.1.3）
休薬に至った有害事象	表 6（Table 14.3__1.4.1.1）
減量に至った有害事象	表 7（Table 14.3__1.4.1.2）

表1

[redacted]20[redacted] 11:38 <[redacted]>
VENETOCLAX (ABT-199)
STUDY M20-075 INTERIM
R&D/21/1503 - CLINICAL/STATISTICAL

TABLE 14.3__1.2.1

Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
(Full Analysis Set)

MedDRA 24.1 System Organ Class Preferred Term	Venetoclax + Ibrutinib (N=13) n (%)
Any adverse event	13 (100)
血液およびリンパ系障害	6 (46.2)
貧血	1 (7.7)
白血球減少症	3 (23.1)
好中球減少症	4 (30.8)
血小板減少症	3 (23.1)
心臓障害	2 (15.4)
心房細動	2 (15.4)
心不全	1 (7.7)
眼障害	1 (7.7)
結膜出血	1 (7.7)
胃腸障害	10 (76.9)
腹部不快感	1 (7.7)
上腹部痛	1 (7.7)
口唇炎	1 (7.7)
便秘	2 (15.4)
下痢	6 (46.2)
痔核	1 (7.7)

Note: The sum of the total number of subjects reporting each of the preferred terms should be greater than or equal to the system organ class total. A subject who reports two or more different preferred terms which are in the same system organ class is counted only once in the system organ class total.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.3__1.2.1

Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
(Full Analysis Set)

MedDRA 24.1 System Organ Class Preferred Term	Venetoclax + Ibrutinib (N=13) n (%)
胃腸障害 (Cont.)	
悪心	3 (23.1)
口内炎	1 (7.7)
歯痛	1 (7.7)
嘔吐	1 (7.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (23.1)
全身性浮腫	1 (7.7)
倦怠感	1 (7.7)
粘膜の炎症	1 (7.7)
発熱	1 (7.7)
免疫系障害	1 (7.7)
過敏症	1 (7.7)
感染症および寄生虫症	7 (53.8)
カンジダ感染	1 (7.7)
胃腸炎	1 (7.7)
帯状疱疹	1 (7.7)
歯周炎	1 (7.7)
咽頭炎	1 (7.7)
肺炎	2 (15.4)

Note: The sum of the total number of subjects reporting each of the preferred terms should be greater than or equal to the system organ class total. A subject who reports two or more different preferred terms which are in the same system organ class is counted only once in the system organ class total.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.3__1.2.1

Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
(Full Analysis Set)

MedDRA 24.1 System Organ Class Preferred Term	Venetoclax + Ibrutinib (N=13) n (%)
感染症および寄生虫症 (Cont.)	
敗血症	1 (7.7)
皮膚感染	3 (23.1)
上気道感染	1 (7.7)
臨床検査	3 (23.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (15.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (7.7)
C-反応性蛋白増加	1 (7.7)
体重増加	1 (7.7)
代謝および栄養障害	4 (30.8)
食欲減退	1 (7.7)
高カリウム血症	3 (23.1)
低カルシウム血症	1 (7.7)
低カリウム血症	1 (7.7)
筋骨格系および結合組織障害	5 (38.5)
関節痛	1 (7.7)
筋痙縮	2 (15.4)
筋肉痛	2 (15.4)

Note: The sum of the total number of subjects reporting each of the preferred terms should be greater than or equal to the system organ class total. A subject who reports two or more different preferred terms which are in the same system organ class is counted only once in the system organ class total.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.3__1.2.1

Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
(Full Analysis Set)

MedDRA 24.1 System Organ Class Preferred Term	Venetoclax + Ibrutinib (N=13) n (%)
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)	2 (15.4)
肛門性器疣贅	1 (7.7)
肺扁平上皮癌	1 (7.7)
神経系障害	4 (30.8)
浮動性めまい	1 (7.7)
味覚不全	1 (7.7)
頭痛	2 (15.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (30.8)
鼻出血	1 (7.7)
咽頭紅斑	1 (7.7)
胸水	1 (7.7)
気道浮腫	1 (7.7)
皮膚および皮下組織障害	5 (38.5)
ざ瘡様皮膚炎	1 (7.7)
皮膚乾燥	2 (15.4)
湿疹	1 (7.7)
多形紅斑	1 (7.7)
爪の障害	1 (7.7)
発疹	1 (7.7)

Note: The sum of the total number of subjects reporting each of the preferred terms should be greater than or equal to the system organ class total. A subject who reports two or more different preferred terms which are in the same system organ class is counted only once in the system organ class total.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.3__1.2.1

Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
(Full Analysis Set)

MedDRA 24.1 System Organ Class Preferred Term	Venetoclax + Ibrutinib (N=13) n (%)
皮膚および皮下組織障害 (Cont.)	
斑状丘疹状皮疹	1 (7.7)
皮膚潰瘍	1 (7.7)
血管障害	2 (15.4)
高血圧	2 (15.4)

Note: The sum of the total number of subjects reporting each of the preferred terms should be greater than or equal to the system organ class total. A subject who reports two or more different preferred terms which are in the same system organ class is counted only once in the system organ class total.

Program Source Code: [redacted]

表2

[redacted]20[redacted] 11:38 <[redacted]>
VENETOCLAX (ABT-199)
STUDY M20-075 INTERIM
R&D/21/1503 - CLINICAL/STATISTICAL

TABLE 14.3__1.3.1.1

Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events Possibly Related to Venetoclax by System Organ Class and Preferred Term
(Full Analysis Set)

MedDRA 24.1 System Organ Class Preferred Term	Venetoclax + Ibrutinib (N=13) n (%)
Any adverse event	12 (92.3)
血液およびリンパ系障害	6 (46.2)
貧血	1 (7.7)
白血球減少症	3 (23.1)
好中球減少症	4 (30.8)
血小板減少症	3 (23.1)
心臓障害	1 (7.7)
心不全	1 (7.7)
胃腸障害	6 (46.2)
腹部不快感	1 (7.7)
口唇炎	1 (7.7)
下痢	4 (30.8)
悪心	3 (23.1)
嘔吐	1 (7.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (15.4)
全身性浮腫	1 (7.7)
倦怠感	1 (7.7)
発熱	1 (7.7)

Note: The sum of the total number of subjects reporting each of the preferred terms should be greater than or equal to the system organ class total. A subject who reports two or more different preferred terms which are in the same system organ class is counted only once in the system organ class total.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.3__1.3.1.1

Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events Possibly Related to Venetoclax by System Organ Class and Preferred Term
(Full Analysis Set)

MedDRA 24.1 System Organ Class Preferred Term	Venetoclax + Ibrutinib (N=13) n (%)
免疫系障害	1 (7.7)
過敏症	1 (7.7)
感染症および寄生虫症	3 (23.1)
肺炎	2 (15.4)
敗血症	1 (7.7)
上気道感染	1 (7.7)
臨床検査	2 (15.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (7.7)
C-反応性蛋白増加	1 (7.7)
体重増加	1 (7.7)
代謝および栄養障害	3 (23.1)
食欲減退	1 (7.7)
高カリウム血症	2 (15.4)
低カルシウム血症	1 (7.7)
筋骨格系および結合組織障害	1 (7.7)
筋痙縮	1 (7.7)
神経系障害	2 (15.4)
味覚不全	1 (7.7)

Note: The sum of the total number of subjects reporting each of the preferred terms should be greater than or equal to the system organ class total. A subject who reports two or more different preferred terms which are in the same system organ class is counted only once in the system organ class total.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.3__1.3.1.1

Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events Possibly Related to Venetoclax by System Organ Class and Preferred Term
(Full Analysis Set)

MedDRA 24.1 System Organ Class Preferred Term	Venetoclax + Ibrutinib (N=13) n (%)
神経系障害 (Cont.)	
頭痛	1 (7.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (7.7)
気道浮腫	1 (7.7)
皮膚および皮下組織障害	4 (30.8)
ざ瘡様皮膚炎	1 (7.7)
皮膚乾燥	1 (7.7)
湿疹	1 (7.7)
多形紅斑	1 (7.7)
斑状丘疹状皮疹	1 (7.7)

Note: The sum of the total number of subjects reporting each of the preferred terms should be greater than or equal to the system organ class total. A subject who reports two or more different preferred terms which are in the same system organ class is counted only once in the system organ class total.

Program Source Code: [redacted]

表3

[redacted]20[redacted] 11:38 <[redacted] >
VENETOCLAX (ABT-199)
STUDY M20-075 INTERIM
R&D/21/1503 - CLINICAL/STATISTICAL
TABLE PAGE 1 OF 1

TABLE 14.3__1.2.3

Subjects with Grade >=3 Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
(Full Analysis Set)

MedDRA 24.1 System Organ Class Preferred Term	Venetoclax + Ibrutinib (N=13) >= Grade 3 n (%)	 Grade 4 n (%)
Any adverse event	4 (30.8)	2 (15.4)
血液およびリンパ系障害	3 (23.1)	1 (7.7)
好中球減少症	3 (23.1)	1 (7.7)
胃腸障害	1 (7.7)	0
痔核	1 (7.7)	0
感染症および寄生虫症	1 (7.7)	1 (7.7)
敗血症	1 (7.7)	1 (7.7)
代謝および栄養障害	1 (7.7)	0
低カリウム血症	1 (7.7)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)	1 (7.7)	0
肺扁平上皮癌	1 (7.7)	0
血管障害	1 (7.7)	0
高血圧	1 (7.7)	0

Note: The sum of the total number of subjects reporting each of the preferred terms should be greater than or equal to the system organ class total. A subject who reports two or more different preferred terms which are in the same system organ class is counted only once in the system organ class total.

Program Source Code: [redacted]

表4

[redacted]20[redacted] 11:38 <[redacted]>
VENETOCLAX (ABT-199)
STUDY M20-075 INTERIM
R&D/21/1503 - CLINICAL/STATISTICAL

TABLE 14.3__2.1.1

Subjects with Treatment-Emergent Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
(Full Analysis Set)

MedDRA 24.1 System Organ Class Preferred Term	Venetoclax + Ibrutinib (N=13) n (%)
Any adverse event	2 (15.4)
血液およびリンパ系障害	1 (7.7)
好中球減少症	1 (7.7)
胃腸障害	1 (7.7)
痔核	1 (7.7)
感染症および寄生虫症	1 (7.7)
敗血症	1 (7.7)
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)	1 (7.7)
肺扁平上皮癌	1 (7.7)

Note: The sum of the total number of subjects reporting each of the preferred terms should be greater than or equal to the system organ class total. A subject who reports two or more different preferred terms which are in the same system organ class is counted only once in the system organ class total.

Program Source Code: [redacted]

表5

[redacted]20[redacted] 11:38 <[redacted]>
VENETOCLAX (ABT-199)
STUDY M20-075 INTERIM
R&D/21/1503 - CLINICAL/STATISTICAL

TABLE 14.3__1.4.1.3

Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Venetoclax Discontinuation by System Organ Class and Preferred Term
(Full Analysis Set)

MedDRA 24.1 System Organ Class Preferred Term	Venetoclax + Ibrutinib (N=13) n (%)
Any adverse event	1 (7.7)
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)	1 (7.7)
肺扁平上皮癌	1 (7.7)

Note: The sum of the total number of subjects reporting each of the preferred terms should be greater than or equal to the system organ class total. A subject who reports two or more different preferred terms which are in the same system organ class is counted only once in the system organ class total.

Program Source Code: [redacted]

表6

[redacted]20[redacted] 11:38 <[redacted]>
VENETOCLAX (ABT-199)
STUDY M20-075 INTERIM
R&D/21/1503 - CLINICAL/STATISTICAL

TABLE 14.3__1.4.1.1

Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Venetoclax Interruption by System Organ Class and Preferred Term
(Full Analysis Set)

MedDRA 24.1 System Organ Class Preferred Term	Venetoclax + Ibrutinib (N=13) n (%)
Any adverse event	5 (38.5)
血液およびリンパ系障害	1 (7.7)
好中球減少症	1 (7.7)
胃腸障害	2 (15.4)
下痢	1 (7.7)
痔核	1 (7.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (7.7)
発熱	1 (7.7)
免疫系障害	1 (7.7)
過敏症	1 (7.7)
感染症および寄生虫症	1 (7.7)
敗血症	1 (7.7)
臨床検査	1 (7.7)
C-反応性蛋白増加	1 (7.7)
代謝および栄養障害	1 (7.7)
高カリウム血症	1 (7.7)
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)	1 (7.7)
肺扁平上皮癌	1 (7.7)

Note: The sum of the total number of subjects reporting each of the preferred terms should be greater than or equal to the system organ class total. A subject who reports two or more different preferred terms which are in the same system organ class is counted only once in the system organ class total.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.3__1.4.1.1

Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Venetoclax Interruption by System Organ Class and Preferred Term
(Full Analysis Set)

MedDRA 24.1 System Organ Class Preferred Term	Venetoclax + Ibrutinib (N=13) n (%)
皮膚および皮下組織障害	1 (7.7)
多形紅斑	1 (7.7)

Note: The sum of the total number of subjects reporting each of the preferred terms should be greater than or equal to the system organ class total. A subject who reports two or more different preferred terms which are in the same system organ class is counted only once in the system organ class total.

Program Source Code: [redacted]

表7

[redacted]20[redacted] 11:38 <[redacted]>
VENETOCLAX (ABT-199)
STUDY M20-075 INTERIM
R&D/21/1503 - CLINICAL/STATISTICAL

TABLE 14.3__1.4.1.2

Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Venetoclax Reduction by System Organ Class and Preferred Term
(Full Analysis Set)

MedDRA 24.1 System Organ Class Preferred Term	Venetoclax + Ibrutinib (N=13) n (%)
Any adverse event	4 (30.8)
血液およびリンパ系障害	2 (15.4)
好中球減少症	2 (15.4)
胃腸障害	1 (7.7)
悪心	1 (7.7)
感染症および寄生虫症	1 (7.7)
敗血症	1 (7.7)

Note: The sum of the total number of subjects reporting each of the preferred terms should be greater than or equal to the system organ class total. A subject who reports two or more different preferred terms which are in the same system organ class is counted only once in the system organ class total.

Program Source Code: [redacted]