補遺 1. 死亡／重篤な有害事象の詳細

本申請の評価資料とした臨床試験で認められた本剤との関連性が否定できない死亡及び日本人患者で認められた本剤との関連性が否定できない重篤な有害事象の詳細を補遺 1 に示した。なお、すべての死亡及び重篤な有害事象の詳細については各臨床試験の総括報告書に記載した。

（1）TB-MC010034 試験

TB-MC010034 試験における日本人患者で認められた本剤との関連性が否定できない重篤な有害事象の詳細を以下に示した。

症例番号	TB-A*	人種	日本人
年齢／性別	[redacted]歳／女性	試験治療	イキサゾミブ 4 mg
重篤な有害事象（MedDRA 基本語）／重症度／転帰	気管支炎／Grade 2／回復		
病歴	高血圧、低γグロブリン血症、末梢性感覚ニューロパチー、ヘルペス後神経痛、嵌入爪、閉経後、低尿酸血症、慢性胃炎、便秘		
併用薬	アシクロビル、スルファメトキサゾール・トリメトプリム、ランソプラゾール、レバミピド、酪酸菌配合錠、プレガバリン、酸化マグネシウム、センノシド、塩酸ラモセトロン、デカリニウム塩化物、セフカペンピボキシル塩酸塩、デキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物		
経過・処置	C1D1：本剤 4 mg を投与開始した。 C2D1：患者の希望により本剤 3 mg に減量した。 C2D8：有害事象（疲労）のため本剤を休薬した。 C2D15：有害事象（疲労）のため本剤を 2.3 mg に減量した。 C3D15：外来定期受診時に咽頭炎の症状あり。本剤 2.3 mg を服用してから帰宅した。その後、息苦しさのため近医受診、内服処方される。 C3D17：前日より咳嗽が著明となり、気管支炎のため入院した。ブドウ糖－電解質液（維持液）点滴、サルブタモール硫酸塩吸入、サルメテロールキシナホ酸塩・フルチカゾンプロピオン酸エステル吸入、モンテルカストナトリウム内服、酸素吸入による治療を開始した。 C3D18：咳嗽及び息苦しさの症状継続のため、ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム及びセフェピム塩酸塩水和物点滴、ミノサイクリン塩酸塩内服による治療を開始した。 C3D23：症状消失し退院した。 C3D29：外来受診し、気管支炎は回復と判断された。気管支炎による本剤の投与変更は無く、継続となった（翌週よりサイクル 4 開始）。		
治験責任医師及び治験依頼者の見解	本剤は免疫抑制を引き起こす薬剤であるため関連性は否定できないと判断した。		

症例番号	TB-B*	人種	日本人
年齢／性別	[redacted]歳／女性	試験治療	イキサゾミブ 4 mg
重篤な有害事象（MedDRA 基本語）／重症度／転帰	低カリウム血症／Grade 3／回復 血小板減少症／Grade 4／回復		
病歴	子宮筋腫、骨粗鬆症、便秘、慢性胃炎、末梢性感覚ニューロパチー、口角炎、顔面浮腫、肺炎、閉経後		
併用薬	アルファカルシドール、レバミピド、ソルビトール加乳酸リンゲル液、生理食塩液、メトクロプラミド、レボフロキサシン		
経過・処置	C1D1：本剤 4 mg を投与開始した。投与 10 時間後より悪心嘔吐が発現した。 C1D2：悪心嘔吐継続のため、制吐剤（グラニセトロン塩酸塩、メトクロプラミド）を投与した。下痢が認められ、ロペラミド塩酸塩を投与した。経口摂取できず補液		

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

	を開始した。体温 38℃ で感染が疑われ、セフェピム塩酸塩水和物を投与開始した。 C1D5：悪心、嘔吐、下痢は改善した。経口摂取は徐々に可能になっていたが、補液は継続した。 C1D6：体温 36℃ 台となり、セフェピム塩酸塩水和物の投与を終了した。血小板数 $5.5\times10^4/\mu L$。 C1D8：本剤 4 mg を投与した。悪心嘔吐予防のため、本剤投与前に制吐剤（パロノセトロン塩酸塩及びホスアプレピタントメグルミン）を投与した。夜に下痢が認められ、ロペラミド塩酸塩を投与した。体温 37.8℃ で感染が疑われレボフロキサシンを投与開始した。 C1D9：下痢が Grade 3 となり DLT に該当したため、本剤は投与中止と判断された。 C1D11：カリウム 3.0 mEq/L となり、低カリウム血症を発現した。塩化カリウム及び塩化ナトリウムにて電解質補正開始。血小板数 $2.6\times10^4/\mu L$ と低下傾向であった。下痢は改善し、悪心はあるが嘔吐はなかった。経口摂取できず、補液は継続した。朝 3 時台にトイレにて約 1 分意識消失が認められたが、神経学的所見はなく MRI で異常はなかった。血圧 160 台／100 台のためニフェジピンを投与開始した。 C1D12：血小板数 $1.5\times10^4/\mu L$ となり、Grade 4 の血小板減少症を発現した。血小板 10 単位を輸血した。 C1D13：カリウム 2.7 mEq/L。電解質補正及び補液を継続した。血圧 170 台／90 台にてニフェジピンに加えカンデサルタンシレキセチルを投与した。体温 38 度でレボフロキサシンを継続投与した。 C1D15：血小板数 $1.9\times10^4/\mu L$ にて、血小板 10 単位を輸血した。経口摂取は徐々に開始したが、補液は継続した。血圧は安定していた（110～120 台／60～70 台）。 C1D17：電解質補正及び補液を終了した。発熱がないため、レボフロキサシンの投与を終了した。 C1D20：カリウム 4.1 mEq/L となり低カリウム血症は回復し、血小板数 $5.6\times10^4/\mu L$ と増加傾向であった。 C1D26：退院した。 試験終了時（退院から 26 日後）：血小板数 $13.7\times10^4/\mu L$ であった。血小板減少症は回復した。
治験責任医師及び治験依頼者の見解	低カリウム血症：先に認められた嘔吐及び下痢について本剤と関連性が否定できないと判断しており、嘔吐及び下痢に伴い一連の事象として発現した低カリウム血症に関しても本剤との関連性は否定できない。 血小板減少症：本剤投与後に発現した事象であるため、関連性は否定できないと判断した。

（2）C16005 試験

C16005 試験における本剤との関連性が否定できない死亡の詳細を以下に示した。

症例番号	[redacted]	人種	白人
年齢／性別	[redacted]歳／女性	試験治療	第 2 相パート：イキサゾミブ 4 mg ＋LenDex
重篤な有害事象（MedDRA 基本語）／重症度／転帰	RS ウイルス肺炎／Grade 5／死亡		
病歴	背部痛、骨減少症、便秘、高コレステロール血症、高血圧、発作性心房細動		
併用薬	アシクロビル、アロプリノール、スルファメトキサゾール・トリメトプリム、マクロゴール、カリウム、アテノロール、オキシコドン、ヒドロモルホン、ジゴキシン、フロセミド、メトプロロール、ダビガトラン		
経過・処置	C1D1：本剤 4 mg、レナリドミド 25 mg、デキサメタゾン 40 mg を投与開始した。 C1D15：Grade 3 の背部痛のため入院。試験治療との関連性は否定された。 C1D25：Grade 3 の末梢性浮腫のため入院。本剤及びレナリドミドとの関連性は否定されたが、デキサメタゾンとの関連性が否定できないと判断され、デキサメタゾンを 20 mg に減量した。 C2D12：Grade 3 の下痢のため入院。試験治療との関連性は否定されたが、レナリドミドを 15 mg に減量した。 C4D15：本剤 4 mg、レナリドミド 15 mg、デキサメタゾン 20 mg を投与した。 試験治療投与前のバイタルサインは、血圧 112/49 mmHg、心拍数 63 回／分、体温 99.6° F（約 37.6°C）であった。点滴治療室で、心拍数の急激な増加（範囲：150～170 回／分）、呼吸困難の増悪及び低酸素症を伴う心房細動が認められた（心房細動は有害事象として報告されなかった）。酸素飽和度は 80%台半ば、収縮期血圧は 110 mmHg 台であった。 患者は酸素吸入を受け、緊急治療室に搬送された。バイタルサインは、血圧 102/83 mmHg、心拍数 156 回／分、呼吸数 26 回／分、体温 100.4° F（38.0°C）、酸素飽和度 95%（酸素 2 L/分投与下）であった。さらに不整脈、散発的な喘鳴を伴う両肺のびまん性ラ音及び頚静脈圧上昇が認められた。初回の心電図で、心房細動及び変行伝導ブロックを伴う心房粗動が認められた。 胸部 X 線の結果、以前（C2D20）の撮影時と比較して、肺水腫は両側性胸水が少量残存しているものの改善を呈していたが、両肺基底部及び右肺中部に依然として斑状陰影が認められ、斑状無気肺、もしくは誤嚥又は肺炎を示唆している可能性があると考えられた。 血液培養は陰性、鼻スワブ及び喀痰培養の結果は RS ウイルス陽性であった。追加の心電図で、152 回／分の頻脈性不整脈が認められ、P 波が不規則で変動房室ブロックを伴う心房粗動が疑われたが、Q 波及び ST 部分に関する変化は認められなかった。 心関連症状に対し、ジルチアゼム（静脈内）、ジゴキシン（静脈内）、メトプロロール（経口）及び生理食塩水を投与した。また、RS ウイルス肺炎に対し、イプラトロピウムの吸入及びアセトアミノフェンを経口投与した。 C4D16：患者は発熱及び上室性頻脈に対する精査のため入院した。散発的に確認される喘鳴を伴う右肺基底部の呼吸音減少、雑音、摩擦音及び奔馬調律を伴わない不整脈、並びに両下肢浮腫が認められた。 入院時のバイタルサインは、血圧 97/53 mmHg、心拍数 79 回／分、呼吸数 20 回／分、酸素飽和度 94%（酸素 2～3 L/分投与下）であった。入院時の臨床検査値は、ナトリウム 131、カリウム 3.6、クロール 95、二酸化炭素 25.8、血中尿素窒素 17、クレアチニン 0.54、BNP 2469、トロポニン I 陰性、D-ダイマー652. 白血球数 3.1、ヘマトクリット 33.8、血小板数 117（単位及び基準範囲不明）及び多形核白血球数割合 78%（基準範囲不明）であった。バンコマイシン及びセフェピムを静脈内投与した。同日夜、呼吸困難が悪化した。酸素吸入量を増やし、フロセミドの投与を開始したが、顕著な効果は認められなかった。 C4D17：胸部 X 線再検査の結果、右肺上葉及び両肺下葉に陰影の増加が認められた。酸素飽和度は 80%台半ば（酸素 6 L/分投与下）、心拍数は 150～170 回／分であり、心房細動が認められた。血圧は 95/50 mmHg であった。酸素吸入を 15 L/分に増やし、フロセミドを追加投与した。また、イプラトロピウムの吸入、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム（ソルメドロール）125 mg、メトプロロール 2.5 mg		

	及びモルヒネ 2 mg の静脈内投与を行った。動脈血ガス分析の結果は、pH 7.37、pCO_2 44 及び pO_2 85（単位及び基準範囲不明）であった。アミオダロンを負荷用量 150 mg 及び 1 mg／分で点滴静注を開始するとともに挿管し、鎮静薬としてプロポフォールを投与した。 C4D19：患者の状態は悪化し続け、RS ウイルス肺炎により死亡した。剖検は実施されなかった。
治験責任医師及び治験依頼者の見解	治験責任医師は、試験治療である本剤、レナリドミド及びデキサメタゾンとの関連性は否定できないと判断した。 治験依頼者は、当該事象と本剤との関連性は否定できないと評価した。

（3）C16010 試験

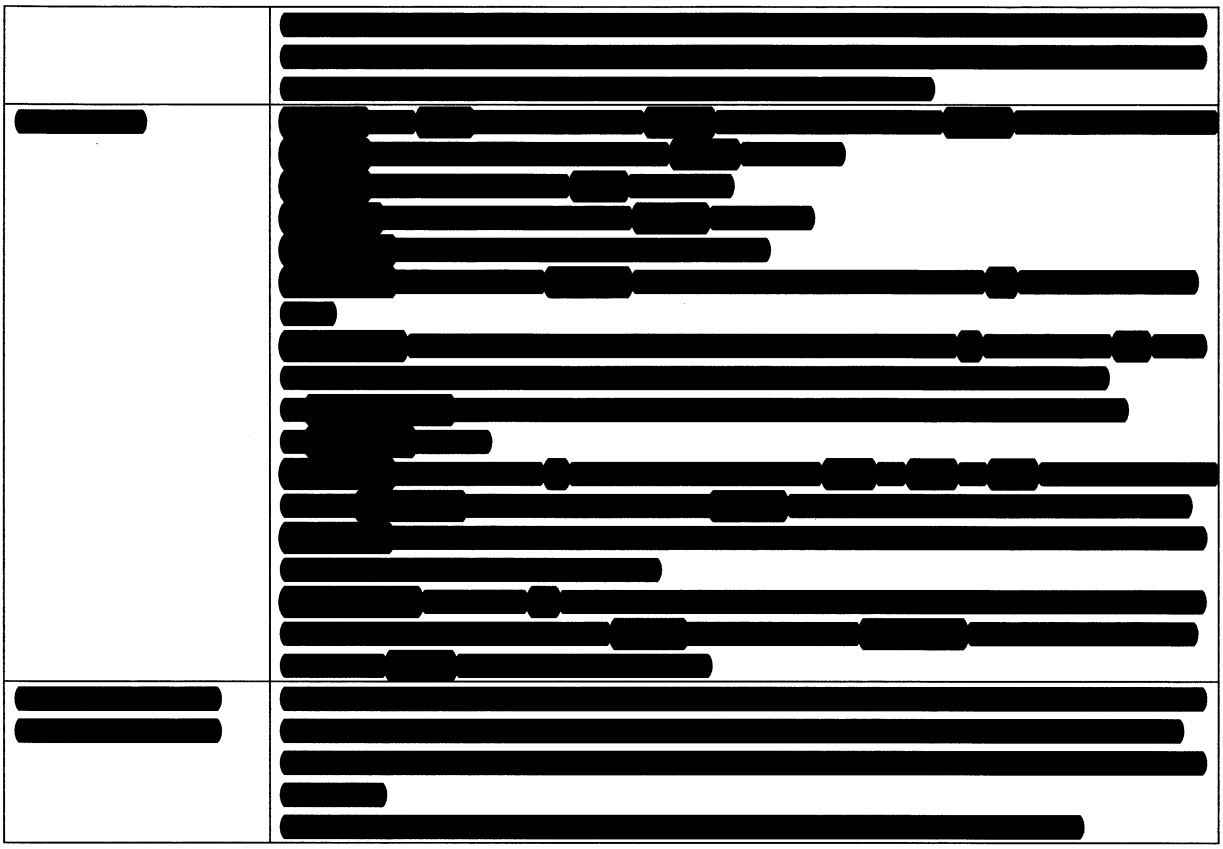
C16010 試験における本剤との関連性が否定できない死亡、日本人患者で認められた本剤との関連性が否定できない重篤な有害事象の詳細を以下に示した。

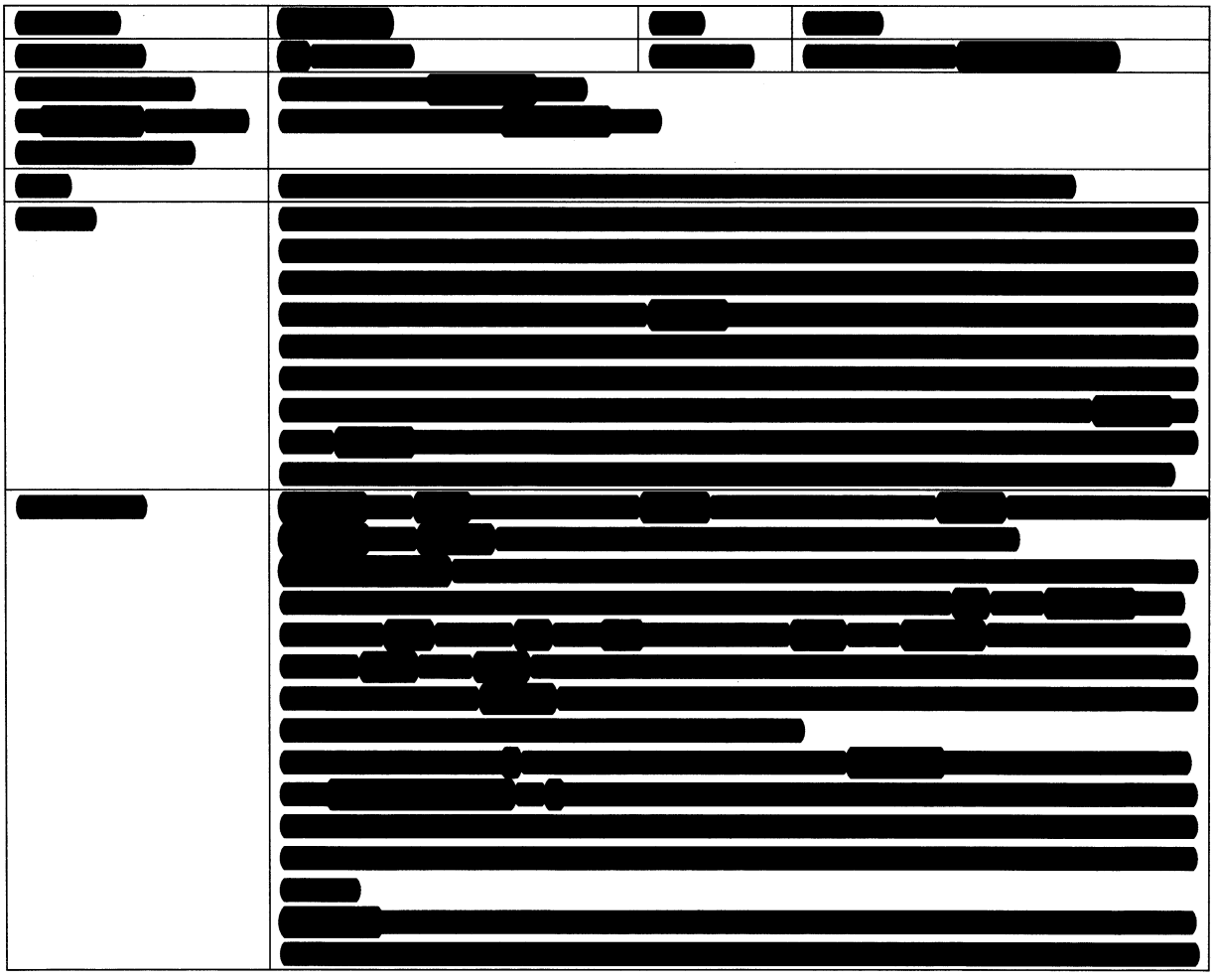
症例番号	10-CC *	人種	白人
年齢／性別	[redacted]歳／女性	試験治療	イキサゾミブ 4 mg＋LenDex
重篤な有害事象（MedDRA 基本語）／重症度／転帰	真菌性肺炎／Grade 5／死亡		
病歴	喘息、副甲状腺機能亢進症、不眠症、胃炎、心室性頻脈、無症候性不整脈、関節炎（両手、両膝及び両足）、うっ血性心不全、胃食道逆流性疾患、高脂血症、高血圧、骨粗鬆症、静脈塞栓症、低カリウム血症、うつ病		
併用薬	アスピリン、シアノコバラミン、エルゴカルシフェロール、フロセミド、リシノプリル、メトプロロール、オメプラゾール、アセトアミノフェン、カリウム、プラバスタチン、テマゼパム、ベラパミル、酒石酸水素ヒドロコドン／アセトアミノフェン、セルトラリン、ブプロピオン、カルシウム、ワーファリン、クロニジン、ロペラミド、オンダンセトロン、プロメタジン、メトクロプラミド、スルファメトキサゾール／トリメトプリム、シプロフロキサシン、レボフロキサシン、塩化ナトリウム、アジスロマイシン、クロルフェニラミン／ヒドロコドン、セファレキシン、セフトリアキソン		
経過・処置	C1D1：本剤 4 mg、レナリドミド 10 mg、デキサメタゾン 40 mg を投与開始した。 C3D1：本剤を 3 mg、レナリドミドを 5 mg に減量した。 C6D15：重篤な有害事象として低血圧（Grade 3）が認められ、試験治療と関連性が否定できないと判断された。 C7D1：本剤を 2.3 mg に減量した。 各サイクルの受診時（サイクル 1～9）に好中球絶対数が測定され、その範囲は、1.13 x 10^3/μL～4.62 x 10^3/μL (正常範囲 1.80～7.80 x 10^3/μL)であった。 C10D22：試験治療 3 剤を投与された。この日が試験治療の最終投与となった。 C10D33：患者は Grade 3 の真菌性肺炎及び Grade 3 の好中球減少症のため入院した。 C10D38：胸部単純 CT で、両側びまん性の斑点状スリガラス状陰影の進行が認められ、肺炎と判断された。好中球絶対数は 3.1（単位及び正常範囲報告なし）であった。 C10D41：右下葉の気管支肺胞洗浄検査が行われた。真菌染色検査では、真菌は認められなかった。真菌培養検査の結果、カンジダ・アルビカンス（仮同定）、アスペルギルス・フミガーツス及びアスペルギルス・フラーブスが分離された。ピペラシリンナトリウム／タゾバクタムナトリウム、バンコマイシン、セフトリアキソン及びアジスロマイシンの投与が行われた。 C10D48：患者は真菌性肺炎のため死亡した。剖検は実施されなかった。		
治験責任医師及び治験依頼者の見解	治験責任医師は、真菌性肺炎及び好中球減少症について、本剤、レナリドミド及びデキサメタゾンとの関連性は否定できないと判断し、他に可能性のある病因として、患者は免疫抑制状態であり、最近の骨折のため体動が制限されていたことを挙げた。また、患者の基礎疾患が日和見肺炎に寄与した可能性があり、肺炎発現時には試験治療により好中球減少が認められていたと報告した。 治験依頼者は、当該事象と本剤との関連性は否定できないと評価した。		

症例番号	10-KK *	人種	白人
年齢／性別	[redacted]歳／男性	試験治療	イキサゾミブ 4 mg＋LenDex
重篤な有害事象（MedDRA 基本語）／重症度／転帰	突然死／Grade 5／死亡		
病歴	肝炎、腎結石及びその排出、高血圧、冠動脈バイパス術、虚血性心疾患、脊椎症、変形性股関節症、良性前立腺肥大症、肋骨骨折、痛みによる意識消失、多発性骨髄腫による溶骨部位：頭蓋内、右肋骨、右骨盤骨、右坐骨結節、右大腿骨及び右上腕骨		
併用薬	アムロジピン、ビソプロロール、コレカルシフェロール、タムスロシン、トラマドール、ゾレドロン酸、デュロキセチン、アシクロビル、ナドロパリン、ジヒドロコデイン、ロキシスロマイシン、アスピリン、エノキサパリン、フロセミド、カリウ		

	ム、ラミプリル、スピロノラクトン、シアノコバラミン／ピリドキシン塩酸塩／チアミン塩化物塩酸塩、プレガバリン、レボフロキサシン、レルカニジピン、活性炭、電解質〔他に特定されない（NOS）〕、ロペラミド、メトロニダゾール、カルベジロール、イバブラジン、オセルタミビル、酸素、パントプラゾール、ピペラシリンナトリウム／タゾバクタムナトリウム、ロスバスタチン、テルミサルタン、エナラプリルマレイン酸塩／ヒドロクロロチアジド、サルブタモール、クロルタリドン、硫酸マグネシウム、グラニセトロン、テオフィリン、生薬、アモキシシリン／クラブラン酸カリウム、リルメニジン、フェノテロール臭化水素酸塩／イプラトロピウム臭化水和物、ガバペンチン、ナプロキセン、アセクロフェナク、フェンタニル
経過・処置	C1D1：本剤 4 mg、レナリドミド 25 mg 及びデキサメタゾン 40 mg を投与開始した。 C14D23：重篤な有害事象として急性気管支炎（Grade 2）が認められ、試験治療との関連性は否定できないと判断された。 C15D2：重篤な有害事象として心筋虚血（Grade 2）が認められたが、試験治療との関連性は否定された。 C30D1：この日が本剤の最終投与となった。 C30D4：この日がレナリドミドの最終投与となった。なお、デキサメゾンの最終投与日は不明であった。 C30D5：患者は突然死した。報告によると、死亡前日は目立った所見を認めず、骨髄腫は完全寛解状態にあった。この時点で有害事象として Grade 2 の慢性閉塞性肺疾患が認められていたが、試験治療との関連性は否定されていた。 バイタルサインは報告されなかった。死因は不明であり、剖検が実施されたかも不明であった。患者の死亡に関連して、患者の家族より治験実施施設へ死亡証明書が提供されたが、剖検報告書は提供されておらず、この他に情報は得られなかった。
治験責任医師及び治験依頼者の見解	治験責任医師は、突然死と本剤及びレナリドミドとは関連性が否定できないと判断し、デキサメタゾンとの関連性は否定できると判断した。また、患者の突然死と治験実施計画書のデザイン及び手順とは関連性がないと報告された。他の病因として、虚血性心疾患が報告された。 治験依頼者は、本剤と当該事象との関連性は否定できないと評価した。

[redacted]





[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

（4）C16015 試験

C16015 試験における本剤との関連性が否定できない死亡の詳細を以下に示した。

症例番号	15-B*	人種	白人
年齢／性別	[redacted]歳／女性	試験治療	パート A：イキサゾミブ 3 mg パート B：イキサゾミブ 4 mg
重篤な有害事象（MedDRA 基本語）／重症度／転帰	呼吸不全／Grade 5／死亡		
病歴	心房細動、関節炎、高血圧、消化性潰瘍、胃食道逆流性疾患、高カリウム血症、麦粒腫（左目）、急性腎不全、末梢血幹細胞移植、抗腫瘍化学療法に伴う貧血、右顎痛		
併用薬	トレチノイン、シクロホスファミド、リドカイン、エストロゲン（結合型）、アシクロビル、リドカイン／プリロカイン、サルブタモール, メトプロロール、ビタミン B12、ドキサゾシン、オメプラゾール、オキシコドン、ファモチジン、ヒプロメロース、ロラゼパム、メトクロプラミド、カリウム、炭酸水素ナトリウム、塩化ナトリウム、フェノール、アミオダロン、ドキシサイクリン、フェンタニル、ヒドロコルチゾン、イプラトロピウム、メトロニダゾール、ムピロシン、パントプラゾール、ピペラシリンナトリウム／タゾバクタムナトリウム、バンコマイシン、ノルエピネフリン、バソプレシン		
経過・処置	C0D1：患者は重度腎機能障害群に登録され、パート A で本剤 3 mg を投与された。デキサメタゾンは投与されなかった。 C1D1：患者はパート B に継続参加し本剤 4 mg を投与された。 C1D7：患者は本剤 4 mg を投与された。 C1D9：重篤な有害事象として脱水（Grade 3）及び急性膵炎（Grade 3）が認められ、患者は入院した。さらに入院時に非重篤な有害事象として下痢（Grade 3）、悪心（Grade 3）、嘔吐（Grade 2）、低カリウム血症（Grade 2）及び低ナトリウム血症（Grade 2）が認められていた。身体所見では、腹部は柔らかく、圧痛は認められなかった。同日に実施された腹部超音波検査では胆石症のエビデンスは認められなかった。膵臓に特記すべき所見はなく、症状の原因は特定されなかった。 腹部 X 線検査の結果、非特異的な非閉塞性腸管ガス像を認めた。患者に血液量減少症に続発する低ナトリウム血症が認められ、血小板減少傾向も認められた。静脈内補液を受けた結果、いくらか臨床的効果が得られた。 C1D10：脱水、嘔吐、悪心及び下痢は回復した。これらの有害事象はすべて本剤との関連性は否定できないと判断された。胸部 X 線検査の結果、左中肺野の気腔性陰影及び左下葉の気腔性陰影を認め、本剤投与開始前には見られなかった新たな所見であり、肺炎が疑われた。少量の左胸水貯留（疑い）を認め、またその原因と考えられる気腫性変化も認めた。同日に重篤な有害事象として敗血症（Grade 4）及び急性低酸素性呼吸不全（Grade 4）が認められた。身体的診察の結果、両肺に低音性連続性ラ音を聴取した。静脈内補液が減量された。心電図検査の結果、右脚ブロックを伴う洞性頻脈が認められ、心筋酵素検査の結果は陰性であった。酸素需要量の値に悪化が見られ、患者は集中治療室へ移送され、挿管が行われた。また、顕著な代謝性アシドーシスも見られた。 C1D11：胸部・腹部 CT 検査にて、両肺のびまん性のすりガラス-浸潤影、及び主に左下葉の濃厚浸潤影が示され、所見から炎症性浸潤が疑われた。腹部スキャンにて、胆嚢に層状に一部石灰化した胆石が示されたが、腹腔内に急性炎症のエビデンスは認められなかった。腹部 X 線検査の結果、経鼻胃管及び胃のサイドポートが見られた。心エコー検査の結果、駆出率の軽度低下が見られたが、肺水腫が呼吸不全の単独要因であることを示す容量過負荷のエビデンスは認められなかった。利尿治療に対する反応はなかった。同日に非重篤な誤嚥性肺炎（Grade 3）が認められた（本剤との関連性は否定された）。ピペラシリンナトリウム／タゾバクタムナトリウム、バンコマイシン及びドキシサイクリンの投与が継続され、メトロニダゾールによる治療は中止された。積極的な処置にもかかわらず、患者の状態は悪化していった。酸素補給に不応の進行性低酸素症が認められた。 C1D12：患者は急性低酸素性呼吸不全のため死亡した。剖検は行われなかった。死亡診断書においても、主な死因は呼吸不全とされた。死亡に至ったその他の疾患として、敗血症、心筋梗塞及び急性膵炎が挙げられた。死亡の一因となったその他の重要な疾患として、多発性骨髄腫が挙げられた。		

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

治験責任医師及び治験依頼者の見解	治験責任医師は、急性低酸素性呼吸不全について本剤との関連性が否定できないと評価し、脱水、敗血症及び急性膵炎についても、本剤との関連性が否定できないと評価した。また、他の病因として、膵炎による急性呼吸窮迫症候群又は肺炎（疑い）を挙げた。 治験依頼者は、本剤と当該事象との関連性は否定できないと評価した。

補遺 2. 重篤な有害事象の一覧（C16010 試験、本剤群：Safety Population）

Subject ID Age/Sex/Race	AE Start Date	AE End Date	Cycle /Day	MedDRA Preferred Term	Action Taken[a]	Treatment Related?	Intensity[b]	Outcome
[redacted]								

1/29

* denotes a treatment-emergent serious adverse event. Adverse events were coded using MedDRA version 16.0

a Action Taken: NAT=No action taken, DH=Dose held, DR=Dose reduced, DI=Dose increased, DD=Dose delayed, DP=Drug (or Dose) discontinued permanently, CM=Concomitant medication administered, CP=Concomitant procedure performed, DS=Discontinued from study.

b Intensity = Standard Toxicity Grade.Found by using grading from NCI CTCAE version 4.03.

Subject ID Age/Sex/Race	AE Start Date	AE End Date	Cycle /Day	MedDRA Preferred Term	Action Taken[a]	Treatment Related?	Intensity[b]	Outcome
[redacted]								

* denotes a treatment-emergent serious adverse event. Adverse events were coded using MedDRA version 16.0

a Action Taken: NAT=No action taken, DH=Dose held, DR=Dose reduced, DI=Dose increased, DD=Dose delayed, DP=Drug (or Dose) discontinued permanently, CM=Concomitant medication administered, CP=Concomitant procedure performed, DS=Discontinued from study.

b Intensity = Standard Toxicity Grade.Found by using grading from NCI CTCAE version 4.03.

Subject ID Age/Sex/Race	AE Start Date	AE End Date	Cycle /Day	MedDRA Preferred Term	Action Taken[a]	Treatment Related?	Intensity[b]	Outcome
[redacted]								

* denotes a treatment-emergent serious adverse event. Adverse events were coded using MedDRA version 16.0

a Action Taken: NAT=No action taken, DH=Dose held, DR=Dose reduced, DI=Dose increased, DD=Dose delayed, DP=Drug (or Dose) discontinued permanently, CM=Concomitant medication administered, CP=Concomitant procedure performed, DS=Discontinued from study.

b Intensity = Standard Toxicity Grade.Found by using grading from NCI CTCAE version 4.03.

Subject ID Age/Sex/Race	AE Start Date	AE End Date	Cycle /Day	MedDRA Preferred Term	Action Taken[a]	Treatment Related?	Intensity[b]	Outcome
[redacted]								

* denotes a treatment-emergent serious adverse event. Adverse events were coded using MedDRA version 16.0

a Action Taken: NAT=No action taken, DH=Dose held, DR=Dose reduced, DI=Dose increased, DD=Dose delayed, DP=Drug (or Dose) discontinued permanently, CM=Concomitant medication administered, CP=Concomitant procedure performed, DS=Discontinued from study.

b Intensity = Standard Toxicity Grade.Found by using grading from NCI CTCAE version 4.03.

Subject ID Age/Sex/Race	AE Start Date	AE End Date	Cycle /Day	MedDRA Preferred Term	Action Taken[a]	Treatment Related?	Intensity[b]	Outcome
[redacted]								

* denotes a treatment-emergent serious adverse event. Adverse events were coded using MedDRA version 16.0

a Action Taken: NAT=No action taken, DH=Dose held, DR=Dose reduced, DI=Dose increased, DD=Dose delayed, DP=Drug (or Dose) discontinued permanently, CM=Concomitant medication administered, CP=Concomitant procedure performed, DS=Discontinued from study.

b Intensity = Standard Toxicity Grade.Found by using grading from NCI CTCAE version 4.03.

Subject ID Age/Sex/Race	AE Start Date	AE End Date	Cycle /Day	MedDRA Preferred Term	Action Taken[a]	Treatment Related?	Intensity[b]	Outcome
[redacted]								

* denotes a treatment-emergent serious adverse event. Adverse events were coded using MedDRA version 16.0

a Action Taken: NAT=No action taken, DH=Dose held, DR=Dose reduced, DI=Dose increased, DD=Dose delayed, DP=Drug (or Dose) discontinued permanently, CM=Concomitant medication administered, CP=Concomitant procedure performed, DS=Discontinued from study.

b Intensity = Standard Toxicity Grade.Found by using grading from NCI CTCAE version 4.03.

Subject ID Age/Sex/Race	AE Start Date	AE End Date	Cycle /Day	MedDRA Preferred Term	Action Taken[a]	Treatment Related?	Intensity[b]	Outcome
[redacted]								

* denotes a treatment-emergent serious adverse event. Adverse events were coded using MedDRA version 16.0

a Action Taken: NAT=No action taken, DH=Dose held, DR=Dose reduced, DI=Dose increased, DD=Dose delayed, DP=Drug (or Dose) discontinued permanently, CM=Concomitant medication administered, CP=Concomitant procedure performed, DS=Discontinued from study.

b Intensity = Standard Toxicity Grade.Found by using grading from NCI CTCAE version 4.03.

Subject ID Age/Sex/Race	AE Start Date	AE End Date	Cycle /Day	MedDRA Preferred Term	Action Taken[a]	Treatment Related?	Intensity[b]	Outcome
[redacted]								

8/29

* denotes a treatment-emergent serious adverse event. Adverse events were coded using MedDRA version 16.0

a Action Taken: NAT=No action taken, DH=Dose held, DR=Dose reduced, DI=Dose increased, DD=Dose delayed, DP=Drug (or Dose) discontinued permanently, CM=Concomitant medication administered, CP=Concomitant procedure performed, DS=Discontinued from study.

b Intensity = Standard Toxicity Grade.Found by using grading from NCI CTCAE version 4.03.

Subject ID Age/Sex/Race	AE Start Date	AE End Date	Cycle /Day	MedDRA Preferred Term	Action Taken[a]	Treatment Related?	Intensity[b]	Outcome
[redacted]								

* denotes a treatment-emergent serious adverse event. Adverse events were coded using MedDRA version 16.0

a Action Taken: NAT=No action taken, DH=Dose held, DR=Dose reduced, DI=Dose increased, DD=Dose delayed, DP=Drug (or Dose) discontinued permanently, CM=Concomitant medication administered, CP=Concomitant procedure performed, DS=Discontinued from study.

b Intensity = Standard Toxicity Grade.Found by using grading from NCI CTCAE version 4.03.

Subject ID Age/Sex/Race	AE Start Date	AE End Date	Cycle /Day	MedDRA Preferred Term	Action Taken[a]	Treatment Related?	Intensity[b]	Outcome
[redacted]								

* denotes a treatment-emergent serious adverse event. Adverse events were coded using MedDRA version 16.0

a Action Taken: NAT=No action taken, DH=Dose held, DR=Dose reduced, DI=Dose increased, DD=Dose delayed, DP=Drug (or Dose) discontinued permanently, CM=Concomitant medication administered, CP=Concomitant procedure performed, DS=Discontinued from study.

b Intensity = Standard Toxicity Grade.Found by using grading from NCI CTCAE version 4.03.

Subject ID Age/Sex/Race	AE Start Date	AE End Date	Cycle /Day	MedDRA Preferred Term	Action Taken[a]	Treatment Related?	Intensity[b]	Outcome
[redacted]								

* denotes a treatment-emergent serious adverse event. Adverse events were coded using MedDRA version 16.0

a Action Taken: NAT=No action taken, DH=Dose held, DR=Dose reduced, DI=Dose increased, DD=Dose delayed, DP=Drug (or Dose) discontinued permanently, CM=Concomitant medication administered, CP=Concomitant procedure performed, DS=Discontinued from study.

b Intensity = Standard Toxicity Grade.Found by using grading from NCI CTCAE version 4.03.

Subject ID Age/Sex/Race	AE Start Date	AE End Date	Cycle /Day	MedDRA Preferred Term	Action Taken[a]	Treatment Related?	Intensity[b]	Outcome
[redacted]								

* denotes a treatment-emergent serious adverse event. Adverse events were coded using MedDRA version 16.0

a Action Taken: NAT=No action taken, DH=Dose held, DR=Dose reduced, DI=Dose increased, DD=Dose delayed, DP=Drug (or Dose) discontinued permanently, CM=Concomitant medication administered, CP=Concomitant procedure performed, DS=Discontinued from study.

b Intensity = Standard Toxicity Grade.Found by using grading from NCI CTCAE version 4.03.

Subject ID Age/Sex/Race	AE Start Date	AE End Date	Cycle /Day	MedDRA Preferred Term	Action Taken[a]	Treatment Related?	Intensity[b]	Outcome
[redacted]								

* denotes a treatment-emergent serious adverse event. Adverse events were coded using MedDRA version 16.0

a Action Taken: NAT=No action taken, DH=Dose held, DR=Dose reduced, DI=Dose increased, DD=Dose delayed, DP=Drug (or Dose) discontinued permanently, CM=Concomitant medication administered, CP=Concomitant procedure performed, DS=Discontinued from study.

b Intensity = Standard Toxicity Grade.Found by using grading from NCI CTCAE version 4.03.

Subject ID Age/Sex/Race	AE Start Date	AE End Date	Cycle /Day	MedDRA Preferred Term	Action Taken[a]	Treatment Related?	Intensity[b]	Outcome
[redacted]								

* denotes a treatment-emergent serious adverse event. Adverse events were coded using MedDRA version 16.0

a Action Taken: NAT=No action taken, DH=Dose held, DR=Dose reduced, DI=Dose increased, DD=Dose delayed, DP=Drug (or Dose) discontinued permanently, CM=Concomitant medication administered, CP=Concomitant procedure performed, DS=Discontinued from study.

b Intensity = Standard Toxicity Grade.Found by using grading from NCI CTCAE version 4.03.

Subject ID Age/Sex/Race	AE Start Date	AE End Date	Cycle /Day	MedDRA Preferred Term	Action Taken[a]	Treatment Related?	Intensity[b]	Outcome
[redacted]								

15/29

* denotes a treatment-emergent serious adverse event. Adverse events were coded using MedDRA version 16.0

a Action Taken: NAT=No action taken, DH=Dose held, DR=Dose reduced, DI=Dose increased, DD=Dose delayed, DP=Drug (or Dose) discontinued permanently, CM=Concomitant medication administered, CP=Concomitant procedure performed, DS=Discontinued from study.

b Intensity = Standard Toxicity Grade.Found by using grading from NCI CTCAE version 4.03.

Subject ID Age/Sex/Race	AE Start Date	AE End Date	Cycle /Day	MedDRA Preferred Term	Action Taken[a]	Treatment Related?	Intensity[b]	Outcome
[redacted]								

16/29

* denotes a treatment-emergent serious adverse event. Adverse events were coded using MedDRA version 16.0

a Action Taken: NAT=No action taken, DH=Dose held, DR=Dose reduced, DI=Dose increased, DD=Dose delayed, DP=Drug (or Dose) discontinued permanently, CM=Concomitant medication administered, CP=Concomitant procedure performed, DS=Discontinued from study.

b Intensity = Standard Toxicity Grade.Found by using grading from NCI CTCAE version 4.03.

Subject ID Age/Sex/Race	AE Start Date	AE End Date	Cycle /Day	MedDRA Preferred Term	Action Taken[a]	Treatment Related?	Intensity[b]	Outcome
[redacted]								

* denotes a treatment-emergent serious adverse event. Adverse events were coded using MedDRA version 16.0

a Action Taken: NAT=No action taken, DH=Dose held, DR=Dose reduced, DI=Dose increased, DD=Dose delayed, DP=Drug (or Dose) discontinued permanently, CM=Concomitant medication administered, CP=Concomitant procedure performed, DS=Discontinued from study.

b Intensity = Standard Toxicity Grade.Found by using grading from NCI CTCAE version 4.03.

Subject ID Age/Sex/Race	AE Start Date	AE End Date	Cycle /Day	MedDRA Preferred Term	Action Taken[a]	Treatment Related?	Intensity[b]	Outcome
[redacted]								

* denotes a treatment-emergent serious adverse event. Adverse events were coded using MedDRA version 16.0

a Action Taken: NAT=No action taken, DH=Dose held, DR=Dose reduced, DI=Dose increased, DD=Dose delayed, DP=Drug (or Dose) discontinued permanently, CM=Concomitant medication administered, CP=Concomitant procedure performed, DS=Discontinued from study.

b Intensity = Standard Toxicity Grade.Found by using grading from NCI CTCAE version 4.03.

Subject ID Age/Sex/Race	AE Start Date	AE End Date	Cycle /Day	MedDRA Preferred Term	Action Taken[a]	Treatment Related?	Intensity[b]	Outcome
[redacted]								

* denotes a treatment-emergent serious adverse event. Adverse events were coded using MedDRA version 16.0

a Action Taken: NAT=No action taken, DH=Dose held, DR=Dose reduced, DI=Dose increased, DD=Dose delayed, DP=Drug (or Dose) discontinued permanently, CM=Concomitant medication administered, CP=Concomitant procedure performed, DS=Discontinued from study.

b Intensity = Standard Toxicity Grade.Found by using grading from NCI CTCAE version 4.03.

Subject ID Age/Sex/Race	AE Start Date	AE End Date	Cycle /Day	MedDRA Preferred Term	Action Taken[a]	Treatment Related?	Intensity[b]	Outcome
[redacted]								

* denotes a treatment-emergent serious adverse event. Adverse events were coded using MedDRA version 16.0

a Action Taken: NAT=No action taken, DH=Dose held, DR=Dose reduced, DI=Dose increased, DD=Dose delayed, DP=Drug (or Dose) discontinued permanently, CM=Concomitant medication administered, CP=Concomitant procedure performed, DS=Discontinued from study.

b Intensity = Standard Toxicity Grade.Found by using grading from NCI CTCAE version 4.03.

Subject ID Age/Sex/Race	AE Start Date	AE End Date	Cycle /Day	MedDRA Preferred Term	Action Taken[a]	Treatment Related?	Intensity[b]	Outcome
[redacted]								

* denotes a treatment-emergent serious adverse event. Adverse events were coded using MedDRA version 16.0

a Action Taken: NAT=No action taken, DH=Dose held, DR=Dose reduced, DI=Dose increased, DD=Dose delayed, DP=Drug (or Dose) discontinued permanently, CM=Concomitant medication administered, CP=Concomitant procedure performed, DS=Discontinued from study.

b Intensity = Standard Toxicity Grade.Found by using grading from NCI CTCAE version 4.03.

Subject ID Age/Sex/Race	AE Start Date	AE End Date	Cycle /Day	MedDRA Preferred Term	Action Taken[a]	Treatment Related?	Intensity[b]	Outcome
[redacted]								

22/29

* denotes a treatment-emergent serious adverse event. Adverse events were coded using MedDRA version 16.0

a Action Taken: NAT=No action taken, DH=Dose held, DR=Dose reduced, DI=Dose increased, DD=Dose delayed, DP=Drug (or Dose) discontinued permanently, CM=Concomitant medication administered, CP=Concomitant procedure performed, DS=Discontinued from study.

b Intensity = Standard Toxicity Grade.Found by using grading from NCI CTCAE version 4.03.

Subject ID Age/Sex/Race	AE Start Date	AE End Date	Cycle /Day	MedDRA Preferred Term	Action Taken[a]	Treatment Related?	Intensity[b]	Outcome
[redacted]								

* denotes a treatment-emergent serious adverse event. Adverse events were coded using MedDRA version 16.0

a Action Taken: NAT=No action taken, DH=Dose held, DR=Dose reduced, DI=Dose increased, DD=Dose delayed, DP=Drug (or Dose) discontinued permanently, CM=Concomitant medication administered, CP=Concomitant procedure performed, DS=Discontinued from study.

b Intensity = Standard Toxicity Grade.Found by using grading from NCI CTCAE version 4.03.

Subject ID Age/Sex/Race	AE Start Date	AE End Date	Cycle /Day	MedDRA Preferred Term	Action Taken[a]	Treatment Related?	Intensity[b]	Outcome
[redacted]								

* denotes a treatment-emergent serious adverse event. Adverse events were coded using MedDRA version 16.0

a Action Taken: NAT=No action taken, DH=Dose held, DR=Dose reduced, DI=Dose increased, DD=Dose delayed, DP=Drug (or Dose) discontinued permanently, CM=Concomitant medication administered, CP=Concomitant procedure performed, DS=Discontinued from study.

b Intensity = Standard Toxicity Grade.Found by using grading from NCI CTCAE version 4.03.

Subject ID Age/Sex/Race	AE Start Date	AE End Date	Cycle /Day	MedDRA Preferred Term	Action Taken[a]	Treatment Related?	Intensity[b]	Outcome
[redacted]								

* denotes a treatment-emergent serious adverse event. Adverse events were coded using MedDRA version 16.0

a Action Taken: NAT=No action taken, DH=Dose held, DR=Dose reduced, DI=Dose increased, DD=Dose delayed, DP=Drug (or Dose) discontinued permanently, CM=Concomitant medication administered, CP=Concomitant procedure performed, DS=Discontinued from study.

b Intensity = Standard Toxicity Grade.Found by using grading from NCI CTCAE version 4.03.

Subject ID Age/Sex/Race	AE Start Date	AE End Date	Cycle /Day	MedDRA Preferred Term	Action Taken[a]	Treatment Related?	Intensity[b]	Outcome
[redacted]								

* denotes a treatment-emergent serious adverse event. Adverse events were coded using MedDRA version 16.0

a Action Taken: NAT=No action taken, DH=Dose held, DR=Dose reduced, DI=Dose increased, DD=Dose delayed, DP=Drug (or Dose) discontinued permanently, CM=Concomitant medication administered, CP=Concomitant procedure performed, DS=Discontinued from study.

b Intensity = Standard Toxicity Grade.Found by using grading from NCI CTCAE version 4.03.

Subject ID Age/Sex/Race	AE Start Date	AE End Date	Cycle /Day	MedDRA Preferred Term	Action Taken[a]	Treatment Related?	Intensity[b]	Outcome
[redacted]								

* denotes a treatment-emergent serious adverse event. Adverse events were coded using MedDRA version 16.0

a Action Taken: NAT=No action taken, DH=Dose held, DR=Dose reduced, DI=Dose increased, DD=Dose delayed, DP=Drug (or Dose) discontinued permanently, CM=Concomitant medication administered, CP=Concomitant procedure performed, DS=Discontinued from study.

b Intensity = Standard Toxicity Grade.Found by using grading from NCI CTCAE version 4.03.

Subject ID Age/Sex/Race	AE Start Date	AE End Date	Cycle /Day	MedDRA Preferred Term	Action Taken[a]	Treatment Related?	Intensity[b]	Outcome
[redacted]								

* denotes a treatment-emergent serious adverse event. Adverse events were coded using MedDRA version 16.0

a Action Taken: NAT=No action taken, DH=Dose held, DR=Dose reduced, DI=Dose increased, DD=Dose delayed, DP=Drug (or Dose) discontinued permanently, CM=Concomitant medication administered, CP=Concomitant procedure performed, DS=Discontinued from study.

b Intensity = Standard Toxicity Grade.Found by using grading from NCI CTCAE version 4.03.

Subject ID Age/Sex/Race	AE Start Date	AE End Date	Cycle /Day	MedDRA Preferred Term	Action Taken[a]	Treatment Related?	Intensity[b]	Outcome
[redacted]								

29/29

* denotes a treatment-emergent serious adverse event. Adverse events were coded using MedDRA version 16.0

a Action Taken: NAT=No action taken, DH=Dose held, DR=Dose reduced, DI=Dose increased, DD=Dose delayed, DP=Drug (or Dose) discontinued permanently, CM=Concomitant medication administered, CP=Concomitant procedure performed, DS=Discontinued from study.

b Intensity = Standard Toxicity Grade.Found by using grading from NCI CTCAE version 4.03.

Source: C16010 試験　総括報告書補遺 1（Table 14.4.2.2、Listing 16.2.4.1）