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 16
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 16
2.7.4.1.1.1 試験デザイン 17
2.7.4.1.1.1.1 アザシチジンとの併用投与試験 17
2.7.4.1.1.1.1.1 M15-656 試験 17
2.7.4.1.1.1.1.2 M14-358 試験 17
2.7.4.1.1.1.1.3 M13-834 試験 18
2.7.4.1.1.1.2 低用量シタラビンとの併用投与試験 19
2.7.4.1.1.1.2.1 M16-043 試験 19
2.7.4.1.1.1.2.2 M14-387 試験 19
2.7.4.1.1.1.3 単剤投与試験 19
2.7.4.1.1.1.3.1 M14-212 試験 19
2.7.4.1.1.2 評価試験の主な選択除外基準 28
2.7.4.1.1.3 有害事象の評価方法 30
2.7.4.1.1.4 統計解析 32
2.7.4.1.1.4.1 解析対象集団 32
2.7.4.1.1.4.2 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 33
2.7.4.1.1.4.3 有害事象 34
2.7.4.1.1.4.4 臨床検査 36
2.7.4.1.1.4.5 バイタルサイン 37
2.7.4.1.1.4.6 心電図 38
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 38
2.7.4.1.2.1 被験者の内訳 38
2.7.4.1.2.1.1 アザシチジンとの併用投与試験 38
2.7.4.1.2.1.1.1 M15-656 試験 38
2.7.4.1.2.1.1.2 M14-358 試験 38
2.7.4.1.2.1.1.3 M13-834 試験 38
2.7.4.1.2.1.2 低用量シタラビンとの併用投与試験 38
2.7.4.1.2.1.2.1 M16-043 試験 38
2.7.4.1.2.1.2.2 M14-387 試験 38
2.7.4.1.2.1.3 単剤投与試験 38

2.7.4.1.2.1.3.1 M14-212 試験 38
2.7.4.1.2.2 曝露状況 39
2.7.4.1.2.2.1 アザシチジンとの併用投与試験 39
2.7.4.1.2.2.1.1 M15-656 試験 41
2.7.4.1.2.2.1.2 M14-358 試験 41
2.7.4.1.2.2.1.3 M13-834 試験 41
2.7.4.1.2.2.2 低用量シタラビンとの併用投与試験 42
2.7.4.1.2.2.2.1 M16-043 試験 43
2.7.4.1.2.2.2.2 M14-387 試験 43
2.7.4.1.2.2.3 単剤投与試験 43
2.7.4.1.2.2.3.1 M14-212 試験 43
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 44
2.7.4.1.3.1 アザシチジンとの併用投与試験 44
2.7.4.1.3.1.1 M15-656 試験 44
2.7.4.1.3.1.2 M14-358 試験 44
2.7.4.1.3.1.3 M13-834 試験 44
2.7.4.1.3.2 低用量シタラビンとの併用投与試験 45
2.7.4.1.3.2.1 M16-043 試験 45
2.7.4.1.3.2.2 M14-387 試験 45
2.7.4.1.3.3 単剤投与試験 45
2.7.4.1.3.3.1 M14-212 試験 45
2.7.4.1.4 病歴 45
2.7.4.1.4.1 アザシチジンとの併用投与試験 45
2.7.4.1.4.1.1 M15-656 試験 45
2.7.4.1.4.1.2 M14-358 試験 45
2.7.4.1.4.1.3 M13-834 試験 46
2.7.4.1.4.2 低用量シタラビンとの併用投与試験 46
2.7.4.1.4.2.1 M16-043 試験 46
2.7.4.1.4.2.2 M14-387 試験 46
2.7.4.1.4.3 単剤投与試験 47
2.7.4.1.4.3.1 M14-212 試験 47
2.7.4.1.5 併用薬 47
2.7.4.1.5.1 アザシチジンとの併用投与試験 47
2.7.4.1.5.1.1 M15-656 試験 47
2.7.4.1.5.1.2 M14-358 試験 47

2.7.4.1.5.1.3 M13-834 試験 48
2.7.4.1.5.2 低用量シタラビンとの併用投与試験 49
2.7.4.1.5.2.1 M16-043 試験 49
2.7.4.1.5.2.2 M14-387 試験 49
2.7.4.1.5.3 単剤投与試験 50
2.7.4.1.5.3.1 M14-212 試験 50
2.7.4.2 有害事象 51
2.7.4.2.1 有害事象の解析 51
2.7.4.2.1.1 有害事象の概要 51
2.7.4.2.1.1.1 アザシチジンとの併用投与試験 51
2.7.4.2.1.1.1.1 M15-656 試験 52
2.7.4.2.1.1.1.2 M14-358 試験 53
2.7.4.2.1.1.1.3 M13-834 試験 53
2.7.4.2.1.1.2 低用量シタラビンとの併用投与試験 54
2.7.4.2.1.1.2.1 M16-043 試験 55
2.7.4.2.1.1.2.2 M14-387 試験 55
2.7.4.2.1.1.3 単剤投与試験 56
2.7.4.2.1.1.3.1 M14-212 試験 56
2.7.4.2.1.2 比較的よく見られる有害事象 57
2.7.4.2.1.2.1 アザシチジンとの併用投与試験 57
2.7.4.2.1.2.1.1 M15-656 試験 57
2.7.4.2.1.2.1.2 M14-358 試験 59
2.7.4.2.1.2.1.3 M13-834 試験 62
2.7.4.2.1.2.2 低用量シタラビンとの併用投与試験 63
2.7.4.2.1.2.2.1 M16-043 試験 64
2.7.4.2.1.2.2.2 M14-387 試験 66
2.7.4.2.1.2.3 単剤投与試験 68
2.7.4.2.1.2.3.1 M14-212 試験 68
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 70
2.7.4.2.1.3.1 アザシチジンとの併用投与試験 70
2.7.4.2.1.3.1.1 M15-656 試験 70
2.7.4.2.1.3.1.2 M14-358 試験 71
2.7.4.2.1.3.1.3 M13-834 試験 73
2.7.4.2.1.3.2 低用量シタラビンとの併用投与試験 74
2.7.4.2.1.3.2.1 M16-043 試験 74

2.7.4.2.1.3.2.2 M14-387 試験 75
2.7.4.2.1.3.3 単剤投与試験 76
2.7.4.2.1.3.3.1 M14-212 試験 76
2.7.4.2.1.4 グレード 3 以上の有害事象 77
2.7.4.2.1.4.1 アザシチジンとの併用投与試験 77
2.7.4.2.1.4.1.1 M15-656 試験 78
2.7.4.2.1.4.1.2 M14-358 試験 82
2.7.4.2.1.4.1.3 M13-834 試験 88
2.7.4.2.1.4.2 低用量シタラビンとの併用投与試験 89
2.7.4.2.1.4.2.1 M16-043 試験 90
2.7.4.2.1.4.2.2 M14-387 試験 94
2.7.4.2.1.4.3 単剤投与試験 100
2.7.4.2.1.4.3.1 M14-212 試験 100
2.7.4.2.1.5 発現時期別の有害事象 102
2.7.4.2.1.5.1 アザシチジンとの併用投与試験 102
2.7.4.2.1.5.1.1 M15-656 試験 102
2.7.4.2.1.5.1.2 M14-358 試験 103
2.7.4.2.1.5.1.3 M13-834 試験 103
2.7.4.2.1.5.2 低用量シタラビンとの併用投与試験 104
2.7.4.2.1.5.2.1 M16-043 試験 104
2.7.4.2.1.5.2.2 M14-387 試験 104
2.7.4.2.1.5.3 単剤投与試験 105
2.7.4.2.1.5.3.1 M14-212 試験 105
2.7.4.2.1.6 死亡 105
2.7.4.2.1.6.1 アザシチジンとの併用投与試験 105
2.7.4.2.1.6.1.1 M15-656 試験 106
2.7.4.2.1.6.1.2 M14-358 試験 106
2.7.4.2.1.6.1.3 M13-834 試験 107
2.7.4.2.1.6.2 低用量シタラビンとの併用投与試験 107
2.7.4.2.1.6.2.1 M16-043 試験 107
2.7.4.2.1.6.2.2 M14-387 試験 108
2.7.4.2.1.6.3 単剤投与試験 108
2.7.4.2.1.6.3.1 M14-212 試験 108
2.7.4.2.1.7 その他の重篤な有害事象 109
2.7.4.2.1.7.1 アザシチジンとの併用投与試験 109

2.7.4.2.1.7.1.1 M15-656 試験 109
2.7.4.2.1.7.1.2 M14-358 試験 110
2.7.4.2.1.7.1.3 M13-834 試験 111
2.7.4.2.1.7.2 低用量シタラビンとの併用投与試験 111
2.7.4.2.1.7.2.1 M16-043 試験 111
2.7.4.2.1.7.2.2 M14-387 試験 112
2.7.4.2.1.7.3 単剤投与試験 112
2.7.4.2.1.7.3.1 M14-212 試験 112
2.7.4.2.1.8 その他の重要な有害事象 113
2.7.4.2.1.8.1 投与中止に至った有害事象 113
2.7.4.2.1.8.1.1 アザシチジンとの併用投与試験 113
2.7.4.2.1.8.1.2 低用量シタラビンとの併用投与試験 113
2.7.4.2.1.8.1.3 単剤投与試験 114
2.7.4.2.1.8.2 投与中断に至った有害事象 114
2.7.4.2.1.8.2.1 アザシチジンとの併用投与試験 114
2.7.4.2.1.8.2.2 低用量シタラビンとの併用投与試験 115
2.7.4.2.1.8.2.3 単剤投与試験 115
2.7.4.2.1.8.3 減量に至った有害事象 115
2.7.4.2.1.8.3.1 アザシチジンとの併用投与試験 115
2.7.4.2.1.8.3.2 低用量シタラビンとの併用投与試験 116
2.7.4.2.1.8.3.3 単剤投与試験 116
2.7.4.2.1.9 器官別又は症候群別有害事象の解析 116
2.7.4.2.1.9.1 血液学的有害事象 117
2.7.4.2.1.9.1.1 アザシチジンとの併用投与試験 117
2.7.4.2.1.9.1.2 低用量シタラビンとの併用投与試験 120
2.7.4.2.1.9.1.3 単剤投与試験 122
2.7.4.2.1.9.2 感染症関連事象 122
2.7.4.2.1.9.2.1 アザシチジンとの併用投与試験 123
2.7.4.2.1.9.2.2 低用量シタラビンとの併用投与試験 130
2.7.4.2.1.9.2.3 単剤投与試験 134
2.7.4.2.1.9.3 出血関連事象 135
2.7.4.2.1.9.3.1 アザシチジンとの併用投与試験 135
2.7.4.2.1.9.3.2 低用量シタラビンとの併用投与試験 139
2.7.4.2.1.9.4 腫瘍崩壊症候群関連事象 142
2.7.4.2.1.9.4.1 アザシチジンとの併用投与試験 142

2.7.4.2.1.9.4.2 低用量シタラビンとの併用投与試験 143
2.7.4.2.1.9.4.3 単剤投与試験 145
2.7.4.2.1.9.5 潜在的な薬剤性肝障害 145
2.7.4.2.1.9.5.1 アザシチジンとの併用投与試験 145
2.7.4.2.1.9.5.2 低用量シタラビンとの併用投与試験 146
2.7.4.2.1.9.5.3 単剤投与試験 146
2.7.4.3 臨床検査値の評価 146
2.7.4.3.1 血液学的検査 146
2.7.4.3.1.1 アザシチジンとの併用投与試験 146
2.7.4.3.1.1.1 M15-656 試験 147
2.7.4.3.1.1.2 M14-358 試験 147
2.7.4.3.1.1.3 M13-834 試験 148
2.7.4.3.1.2 低用量シタラビンとの併用投与試験 148
2.7.4.3.1.2.1 M16-043 試験 148
2.7.4.3.1.2.2 M14-387 試験 149
2.7.4.3.1.3 単剤投与試験 150
2.7.4.3.1.3.1 M14-212 試験 150
2.7.4.3.2 血液生化学的検査 150
2.7.4.3.2.1 アザシチジンとの併用投与試験 150
2.7.4.3.2.1.1 M15-656 試験 150
2.7.4.3.2.1.2 M14-358 試験 150
2.7.4.3.2.1.3 M13-834 試験 151
2.7.4.3.2.2 低用量シタラビンとの併用投与試験 151
2.7.4.3.2.2.1 M16-043 試験 151
2.7.4.3.2.2.2 M14-387 試験 151
2.7.4.3.2.3 単剤投与試験 152
2.7.4.3.2.3.1 M14-212 試験 152
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 152
2.7.4.4.1 バイタルサイン 152
2.7.4.4.1.1 アザシチジンとの併用投与試験 152
2.7.4.4.1.1.1 M15-656 試験 152
2.7.4.4.1.1.2 M14-358 試験 152
2.7.4.4.1.1.3 M13-834 試験 153
2.7.4.4.1.2 低用量シタラビンとの併用投与試験 153
2.7.4.4.1.2.1 M16-043 試験 153

2.7.4.4.1.2.2 M14-387 試験 153
2.7.4.4.1.3 単剤投与試験 154
2.7.4.4.1.3.1 M14-212 試験 154
2.7.4.4.2 心電図 154
2.7.4.4.2.1 アザシチジンとの併用投与試験 154
2.7.4.4.2.1.1 M14-358 試験 154
2.7.4.4.2.1.2 M13-834 試験 154
2.7.4.4.2.2 低用量シタラビンとの併用投与試験 154
2.7.4.4.2.2.1 M14-387 試験 154
2.7.4.4.2.3 単剤投与試験 155
2.7.4.4.2.3.1 M14-212 試験 155
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 155
2.7.4.5.1 内因性要因 155
2.7.4.5.1.1 性別 156
2.7.4.5.1.1.1 アザシチジンとの併用投与試験 156
2.7.4.5.1.1.2 低用量シタラビンとの併用投与試験 157
2.7.4.5.1.2 年齢 157
2.7.4.5.1.2.1 アザシチジンとの併用投与試験 158
2.7.4.5.1.2.2 低用量シタラビンとの併用投与試験 158
2.7.4.5.1.3 腎機能 159
2.7.4.5.1.3.1 アザシチジンとの併用投与試験 159
2.7.4.5.1.3.2 低用量シタラビンとの併用投与試験 160
2.7.4.5.1.4 肝機能 161
2.7.4.5.1.4.1 アザシチジンとの併用投与試験 161
2.7.4.5.1.4.2 低用量シタラビンとの併用投与試験 162
2.7.4.5.2 外因性要因 163
2.7.4.5.2.1 地域 164
2.7.4.5.2.1.1 アザシチジンとの併用投与試験 164
2.7.4.5.2.1.2 低用量シタラビンとの併用投与試験 165
2.7.4.5.3 日本人集団における安全性 166
2.7.4.5.3.1 曝露状況 167
2.7.4.5.3.1.1 アザシチジンとの併用投与試験 167
2.7.4.5.3.1.2 低用量シタラビンとの併用投与試験 168
2.7.4.5.3.2 人口統計学的特性及びその他の特性 170
2.7.4.5.3.2.1 アザシチジンとの併用投与試験 170

2.7.4.5.3.2.2 低用量シタラビンとの併用投与試験 171
2.7.4.5.3.3 有害事象の概要 172
2.7.4.5.3.3.1 アザシチジンとの併用投与試験 172
2.7.4.5.3.3.2 低用量シタラビンとの併用投与試験 174
2.7.4.5.3.4 比較的よく見られる有害事象 176
2.7.4.5.3.4.1 アザシチジンとの併用投与試験 176
2.7.4.5.3.4.2 低用量シタラビンとの併用投与試験 179
2.7.4.5.3.5 治験薬との因果関係が否定できない有害事象 185
2.7.4.5.3.5.1 アザシチジンとの併用投与試験 185
2.7.4.5.3.5.2 低用量シタラビンとの併用投与試験 187
2.7.4.5.3.6 グレード 3 以上の有害事象 189
2.7.4.5.3.6.1 アザシチジンとの併用投与試験 189
2.7.4.5.3.6.2 低用量シタラビンとの併用投与試験 201
2.7.4.5.3.7 死亡 218
2.7.4.5.3.7.1 アザシチジンとの併用投与試験 218
2.7.4.5.3.7.2 低用量シタラビンとの併用投与試験 218
2.7.4.5.3.8 その他の重篤な有害事象 219
2.7.4.5.3.8.1 アザシチジンとの併用投与試験 219
2.7.4.5.3.8.2 低用量シタラビンとの併用投与試験 220
2.7.4.5.3.9 その他の重要な有害事象 220
2.7.4.5.3.9.1 アザシチジンとの併用投与試験 220
2.7.4.5.3.9.2 低用量シタラビンとの併用投与試験 221
2.7.4.5.3.10 器官別又は症候群別有害事象の解析 221
2.7.4.5.3.10.1 血液学的有害事象 221
2.7.4.5.3.10.1.1 アザシチジンとの併用投与試験 221
2.7.4.5.3.10.1.2 低用量シタラビンとの併用投与試験 222
2.7.4.5.3.10.2 感染症関連事象 223
2.7.4.5.3.10.2.1 アザシチジンとの併用投与試験 223
2.7.4.5.3.10.2.2 低用量シタラビンとの併用投与試験 223
2.7.4.5.3.10.3 出血関連事象 224
2.7.4.5.3.10.3.1 アザシチジンとの併用投与試験 224
2.7.4.5.3.10.3.2 低用量シタラビンとの併用投与試験 224
2.7.4.5.3.10.4 腫瘍崩壊症候群関連事象 224
2.7.4.5.3.10.4.1 アザシチジンとの併用投与試験 224
2.7.4.5.3.10.4.2 低用量シタラビンとの併用投与試験 225

2.7.4.5.3.10.5 潜在的な薬剤性肝障害 225
2.7.4.5.3.10.5.1 アザシチジンとの併用投与試験 225
2.7.4.5.3.10.5.2 低用量シタラビンとの併用投与試験 225
2.7.4.5.4 薬物相互作用 226
2.7.4.5.4.1 ポサコナゾール（強い CYP3A 阻害剤）の影響 226
2.7.4.5.5 用量制限毒性 226
2.7.4.5.5.1 アザシチジンとの併用投与試験 226
2.7.4.5.5.2 低用量シタラビンとの併用投与試験 226
2.7.4.5.6 妊娠及び授乳時の使用 227
2.7.4.5.7 過量投与 227
2.7.4.5.8 薬物乱用 227
2.7.4.5.9 離脱症状及び反跳現象 227
2.7.4.5.10 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 227
2.7.4.6 市販後データ 228
2.7.4.7 付録 230

表一覧

表 2.7.4-1. 臨床的安全性試験の要約（評価資料） 21
表 2.7.4-2. 主な選択基準 28
表 2.7.4-3. 主な除外基準 29
表 2.7.4-4. 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及びガイダンス：M14-358 試験，M13-834 試験及び M14-212 試験 31
表 2.7.4-5. 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及びガイダンス：M15-656 試験，M16-043 試験及び M14-387 試験 31
表 2.7.4-6. 解析対象集団の定義 33
表 2.7.4-7. 特に注目すべき有害事象の検索条件 35
表 2.7.4-8. 腫瘍崩壊症候群（Howard 基準）及び潜在的な薬剤性肝障害に関する臨床検査値異常の基準 37
表 2.7.4-9. バイタルサインの PCS 基準（M14-358 試験，M13-834 試験及び M14-387 試験） 37
表 2.7.4-10. ベネトクラクスの曝露状況（アザシチジンとの併用投与） 40
表 2.7.4-11. ベネトクラクスの曝露状況（低用量シタラビンとの併用投与） 42
表 2.7.4-12. ベネトクラクス（規定用量）の曝露状況（単剤投与） 44
表 2.7.4-13. アザシチジンとの併用投与試験の有害事象の概要（M15-656 試験，M14-358 試験及び M13-834 試験） 51

表 2.7.4-14. LDAC との併用投与試験の有害事象の概要（M16-043 試験及び M14-387 試験） 54
表 2.7.4-15. 有害事象の概略（M14-212 試験） 56
表 2.7.4-16. ベネトクラクス 400 mg + アザシチジン群又はプラセボ + アザシチジン群で 10%以上の被験者に発現した有害事象（M15-656 試験） 58
表 2.7.4-17. ベネトクラクス 400 mg + アザシチジン群又はベネトクラクス全用量 + アザシチジン群で 10%以上の被験者に発現した有害事象（M14-358 試験） 60
表 2.7.4-18. V400 mg + AZA 群で 2 名以上の被験者に発現した有害事象（M13-834 試験） 62
表 2.7.4-19. ベネトクラクス 600 mg + 低用量シタラビン群又はプラセボ + 低用量シタラビン群で 10%以上の被験者に発現した有害事象（M16-043 試験） 64
表 2.7.4-20. ベネトクラクス 600 mg + 低用量シタラビン群又はベネトクラクス全用量 + 低用量シタラビン群で 10%以上の被験者に発現した有害事象（M14-387 試験） 66
表 2.7.4-21. V 単剤投与群で 10%以上の被験者に発現した有害事象（M14-212 試験） 69
表 2.7.4-22. ベネトクラクス 400 mg + アザシチジン群又はプラセボ + アザシチジン群で 10%以上の被験者に発現したベネトクラクス又はプラセボとの因果関係「関連あり」の有害事象（M15-656 試験） 71
表 2.7.4-23. ベネトクラクス 400 mg + アザシチジン群又はベネトクラクス全用量 + アザシチジン群で 10%以上の被験者に発現したベネトクラクスとの因果関係「関連あり」の有害事象（M14-358 試験） 72
表 2.7.4-24. V400 mg + AZA 群で 2 名以上の被験者に発現したベネトクラクスとの因果関係「関連あり」の有害事象（M13-834 試験） 73
表 2.7.4-25. ベネトクラクス 600 mg + 低用量シタラビン群又はプラセボ + 低用量シタラビン群で 10%以上の被験者に発現したベネトクラクス又はプラセボとの因果関係「関連あり」の有害事象（M16-043 試験） 74
表 2.7.4-26. ベネトクラクス 600 mg + 低用量シタラビン群又はベネトクラクス全用量 + 低用量シタラビン群で 10%以上の被験者に発現したベネトクラクスとの因果関係「関連あり」の有害事象（M14-387 試験） 75
表 2.7.4-27. V 単剤投与群で 10%以上の被験者に発現したベネトクラクスとの因果関係「関連あり」の有害事象（M14-212 試験） 77
表 2.7.4-28. ベネトクラクス 400 mg + アザシチジン群又はプラセボ + アザシチジン群で 10%以上の被験者に発現したグレード 3 以上の有害事象（M15-656 試験） 79
表 2.7.4-29. ベネトクラクス 400 mg + アザシチジン群又はベネトクラクス全用量 + アザシチジン群で 10%以上の被験者に発現したグレード 3 以上の有害事象（M14-358 試験） 83
表 2.7.4-30. 2 名以上の被験者に発現したグレード 3 以上の有害事象（M13-834 試験） 88

表 2.7.4-31. ベネトクラクス 600 mg + 低用量シタラビン群又はプラセボ + 低用量シタラビン群で 10%以上の被験者に発現したグレード 3 以上の有害事象（M16-043 試験） 91
表 2.7.4-32. ベネトクラクス 600 mg + 低用量シタラビン群又はベネトクラクス全用量 + 低用量シタラビン群で 10%以上の被験者に発現したグレード 3 以上の有害事象（M14-387 試験） 95
表 2.7.4-33. 10%以上の被験者に発現したグレード 3 以上の有害事象（M14-212 試験） . 100
表 2.7.4-34. ベネトクラクス 400 mg + アザシチジン群又はプラセボ + アザシチジン群での好中球減少症関連事象（M15-656 試験） 118
表 2.7.4-35. ベネトクラクス 400 mg + アザシチジン群又はプラセボ + アザシチジン群での貧血関連事象（M15-656 試験） 119
表 2.7.4-36. ベネトクラクス 400 mg + アザシチジン群又はプラセボ + アザシチジン群での血小板減少症関連事象（M15-656 試験） 119
表 2.7.4-37. ベネトクラクス 600 mg + 低用量シタラビン群又はプラセボ + 低用量シタラビン群での好中球減少症関連事象（M16-043 試験） 121
表 2.7.4-38. ベネトクラクス 600 mg + 低用量シタラビン群又はプラセボ + 低用量シタラビン群での貧血関連事象（M16-043 試験） 122
表 2.7.4-39. ベネトクラクス 600 mg + 低用量シタラビン群又はプラセボ + 低用量シタラビン群での血小板減少症関連事象（M16-043 試験） 122
表 2.7.4-40. ベネトクラクス 400 mg + アザシチジン群又はプラセボ + アザシチジン群での感染症関連事象（M15-656 試験） 124
表 2.7.4-41. ベネトクラクス 600 mg + 低用量シタラビン群又はプラセボ + 低用量シタラビン群での感染症関連事象（M16-043 試験） 131
表 2.7.4-42. ベネトクラクス 400 mg + アザシチジン又はプラセボ + アザシチジン群での出血関連事象（M15-656 試験） 136
表 2.7.4-43. ベネトクラクス 600 mg + 低用量シタラビン群又はプラセボ + 低用量シタラビン群での出血関連事象（M16-043 試験） 140
表 2.7.4-44. ベネトクラクス 400 mg + アザシチジン群又はプラセボ + アザシチジン群での腫瘍崩壊症候群関連事象（M15-656 試験） 143
表 2.7.4-45. ベネトクラクス 400 mg + アザシチジン群又はプラセボ + アザシチジン群での腫瘍崩壊症候群（Howard 基準）に関する臨床検査値異常（M15-656 試験） 143
表 2.7.4-46. ベネトクラクス 600 mg + 低用量シタラビン群又はプラセボ + 低用量シタラビン群での腫瘍崩壊症候群関連事象（M16-043 試験） 144
表 2.7.4-47. ベネトクラクス 600 mg + 低用量シタラビン群又はプラセボ + 低用量シタラビン群での腫瘍崩壊症候群（Howard 基準）に関する臨床検査値異常（M16-043 試験） 144
表 2.7.4-48. ベネトクラクス 400 mg + アザシチジン群又はプラセボ + アザシチジン群での潜在的な薬剤性肝障害（M15-656 試験） 145

表 2.7.4-49. ベネトクラクス 600 mg + 低用量シタラビン群又はプラセボ + 低用量シタラビン群での潜在的な薬剤性肝障害（M16-043 試験） 146
表 2.7.4-50. アザシチジンとの併用投与試験の男女別の有害事象の概要（M15-656 試験及び M14-358 試験） 156
表 2.7.4-51. 低用量シタラビンとの併用投与試験の男女別の有害事象の概要（M16-043 試験及び M14-387 試験） 157
表 2.7.4-52. アザシチジンとの併用投与試験の年齢別の有害事象の概要（M15-656 試験及び M14-358 試験） 158
表 2.7.4-53. 低用量シタラビンとの併用投与試験の年齢別の有害事象の概要（M16-043 試験及び M14-387 試験） 159
表 2.7.4-54. アザシチジンとの併用投与試験の腎機能別の有害事象の概要（M15-656 試験及び M14-358 試験） 160
表 2.7.4-55. 低用量シタラビンとの併用投与試験の腎機能別の有害事象の概要（M16-043 試験及び M14-387 試験） 161
表 2.7.4-56. アザシチジンとの併用投与試験の肝機能別の有害事象の概要（M15-656 試験及び M14-358 試験） 162
表 2.7.4-57. 低用量シタラビンとの併用投与試験の肝機能別の有害事象の概要（M16-043 試験及び M14-387 試験） 163
表 2.7.4-58. アザシチジンとの併用投与試験の地域別の有害事象の概要（M15-656 試験及び M14-358 試験） 164
表 2.7.4-59. 低用量シタラビンとの併用投与試験の地域別の有害事象の概要（M16-043 試験及び M14-387 試験） 166
表 2.7.4-60. ベネトクラクス又はプラセボの曝露状況（アザシチジンとの併用投与）（日本人及び外国人，M15-656 試験） 168
表 2.7.4-61. ベネトクラクス又はプラセボの曝露状況（低用量シタラビンとの併用投与）（日本人及び外国人，M16-043 試験） 169
表 2.7.4-62. アザシチジンとの併用投与試験の有害事象の概要（日本人及び外国人，M15-656 試験） 173
表 2.7.4-63. LDAC との併用投与試験の有害事象の概要（日本人及び外国人，M16-043 試験） 175
表 2.7.4-64. ベネトクラクス 400 mg + アザシチジン群又はプラセボ + アザシチジン群で 10%以上の被験者に発現した有害事象（日本人及び外国人，M15-656 試験） 177
表 2.7.4-65. ベネトクラクス 600 mg + 低用量シタラビン群又はプラセボ + 低用量シタラビン群で 10%以上の被験者に発現した有害事象（日本人及び外国人，M16-043 試験） 181
表 2.7.4-66. ベネトクラクス 400 mg + アザシチジン群又はプラセボ + アザシチジン群で 10%以上の被験者に発現したベネトクラクス又はプラセボとの因果関係「関連あり」の有害事象（日本人及び外国人，M15-656 試験） 186

表 2.7.4-67. ベネトクラクス 600 mg + 低用量シタラビン群又はプラセボ + 低用量シタラビン群で 10%以上の被験者に発現したベネトクラクス又はプラセボとの因果関係「関連あり」の有害事象（日本人及び外国人，M16-043 試験） 188
表 2.7.4-68. ベネトクラクス 400 mg + アザシチジン群又はプラセボ + アザシチジン群で 10%以上の被験者に発現した有害事象（全有害事象）でのグレード 3 以上の有害事象（日本人，M15-656 試験） 191
表 2.7.4-69. ベネトクラクス 400 mg + アザシチジン群又はプラセボ + アザシチジン群で 10%以上の被験者に発現した有害事象（全有害事象）でのグレード 3 以上の有害事象（外国人，M15-656 試験） 196
表 2.7.4-70. ベネトクラクス 600 mg + 低用量シタラビン群又はプラセボ + 低用量シタラビン群で 10%以上の被験者に発現した有害事象（全有害事象）でのグレード 3 以上の有害事象（日本人，M16-043 試験） 202
表 2.7.4-71. ベネトクラクス 600 mg + 低用量シタラビン群又はプラセボ + 低用量シタラビン群で 10%以上の被験者に発現した有害事象（全有害事象）でのグレード 3 以上の有害事象（外国人，M16-043 試験） 210
表 2.7.4-72. ベネトクラクス 400 mg + アザシチジン群で 10%以上の被験者に発現した有害事象の 90 日間ごとの初回発現率の推移（M15-656 試験） 230
表 2.7.4-73. プラセボ + アザシチジン群で 10%以上の被験者に発現した有害事象の 90 日間ごとの初回発現率の推移（M15-656 試験） 233
表 2.7.4-74. ベネトクラクス 400 mg + アザシチジン群で 10%以上の被験者に発現した有害事象の 90 日間ごとの有病率の推移（M15-656 試験） 236
表 2.7.4-75. プラセボ + アザシチジン群で 10%以上の被験者に発現した有害事象の 90 日間ごとの有病率の推移（M15-656 試験） 239
表 2.7.4-76. ベネトクラクス 400 mg + アザシチジン群で 10%以上の被験者に発現した有害事象の 90 日間ごとの初回発現率の推移（M14-358 試験） 242
表 2.7.4-77. ベネトクラクス全用量 + アザシチジン群で 10%以上の被験者に発現した有害事象の 90 日間ごとの初回発現率の推移（M14-358 試験） 247
表 2.7.4-78. ベネトクラクス 400 mg + アザシチジン群で 10%以上の被験者に発現した有害事象の 90 日間ごとの有病率の推移（M14-358 試験） 252
表 2.7.4-79. ベネトクラクス全用量 + アザシチジン群で 10%以上の被験者に発現した有害事象の 90 日間ごとの有病率の推移（M14-358 試験） 257
表 2.7.4-80. ベネトクラクス 400 mg + アザシチジン群で 2 名以上の被験者に発現した有害事象の 90 日間ごとの初回発現率の推移（M13-834 試験） 262
表 2.7.4-81. ベネトクラクス 400 mg + アザシチジン群で 2 名以上の被験者に発現した有害事象の 90 日間ごとの有病率の推移（M13-834 試験） 264
表 2.7.4-82. ベネトクラクス 600 mg + 低用量シタラビン群で 10%以上の被験者に発現した有害事象の 90 日間ごとの初回発現率の推移（M16-043 試験） 266
表 2.7.4-83. プラセボ + 低用量シタラビン群で 10%以上の被験者に発現した有害事象の 90 日間ごとの初回発現率の推移（M16-043 試験） 269

表 2.7.4-84. ベネトクラクス 600 mg + 低用量シタラビン群で 10%以上の被験者に発現した有害事象の 90 日間ごとの有病率の推移（M16-043 試験） 272
表 2.7.4-85. プラセボ + 低用量シタラビン群で 10%以上の被験者に発現した有害事象の 90 日間ごとの有病率の推移（M16-043 試験） 275
表 2.7.4-86. ベネトクラクス 600 mg + 低用量シタラビン群で 10%以上の被験者に発現した有害事象の 90 日間ごとの初回発現率の推移（M14-387 試験） 278
表 2.7.4-87. ベネトクラクス全用量 + 低用量シタラビン群で 10%以上の被験者に発現した有害事象の 90 日間ごとの初回発現率の推移（M14-387 試験） 283
表 2.7.4-88. ベネトクラクス 600 mg + 低用量シタラビン群で 10%以上の被験者に発現した有害事象の 90 日間ごとの有病率の推移（ベネトクラクス 600 mg + 低用量シタラビン群，M14-387 試験） 288
表 2.7.4-89. ベネトクラクス全用量 + 低用量シタラビン群で 10%以上の被験者に発現した有害事象の 90 日間ごとの有病率の推移（M14-387 試験） 293
表 2.7.4-90. V 単剤投与群で 10%以上の被験者に発現した有害事象の 90 日間ごとの初回発現率の推移（M14-212 試験） 298
表 2.7.4-91. V 単剤投与群で 10%以上の被験者に発現した有害事象の 90 日間ごとの有病率の推移（M14-212 試験） 302
表 2.7.4-92. 死亡に至った有害事象を発現した被験者一覧（M15-656 試験） 306
表 2.7.4-93. 死亡に至った有害事象を発現した被験者一覧（M14-358 試験） 406
表 2.7.4-94. 死亡に至った有害事象を発現した被験者一覧（M13-834 試験） 440
表 2.7.4-95. 死亡に至った有害事象を発現した被験者一覧（M16-043 試験） 442
表 2.7.4-96. 死亡に至った有害事象を発現した被験者一覧（M14-387 試験） 494
表 2.7.4-97. 死亡に至った有害事象を発現した被験者一覧（M14-212 試験） 514
表 2.7.4-98. 重篤な有害事象を発現した被験者一覧（M15-656 試験） 525
表 2.7.4-99. 重篤な有害事象を発現した被験者一覧（M14-358 試験） 1365
表 2.7.4-100. 重篤な有害事象を発現した被験者一覧（M13-834 試験） 1645
表 2.7.4-101. 重篤な有害事象を発現した被験者一覧（M16-043 試験） 1655
表 2.7.4-102. 重篤な有害事象を発現した被験者一覧（M14-387 試験） 1881
表 2.7.4-103. 重篤な有害事象を発現した被験者一覧（M14-212 試験） 2021

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）
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AML	Acute myeloid leukemia	急性骨髄性白血病
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AZA	Azacitidine	アザシチジン
CL/F	Apparent clearance	見かけのクリアランス
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
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
DDI	Drug-drug interaction	薬物相互作用
DLT	Dose-limiting toxicity	用量制限毒性
DSUR	Development safety update report	治験安全性最新報告
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	–
EU	European union	欧州連合
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
LDAC	Low dose cytarabine	低用量シタラビン
MDS	Myelodysplastic syndrome	骨髄異形成症候群
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MPN	Myeloproliferative neoplasm	骨髄増殖性腫瘍
MTD	Maximum tolerated dose	最大耐量
MUGA	Multi gated acquisition scan	マルチゲートスキャン
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
ORR	Overall response rate	奏効率
PADER	Periodic adverse drug experience report	定期副作用報告
PCS	Potentially clinically significant	臨床的に意義がある可能性のある
PS	Performance Status	–
PSUR	Periodic Safety Update Report	定期安全性最新報告
QTc	QT interval measurement corrected for heart rate	心拍数補正 QT 間隔
RPTD	Recommended phase 2 dose	第 II 相パートの推奨用量
SMQ	Standardised MedDRA Query	MedDRA 標準検索式
TLS	Tumor lysis syndrome	腫瘍崩壊症候群
WHO	World Health Organization	世界保健機関

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，強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の急性骨髄性白血病（以下「AML」）患者を対象として，ベネトクラクスをアザシチジンと併用投与したときの安全性，ベネトクラクスを低用量シタラビン（以下「LDAC」）と併用投与したときの安全性，及びベネトクラクスを単剤投与したときの安全性について評価した。

ベネトクラクスをアザシチジンと併用投与したときの安全性は，日本を含む国際共同，第 III 相試験である M15-656 試験，海外で実施した第 Ib 相試験である M14-358 試験，及び国内で実施した第 I/II 相試験である M13-834 試験（AML 患者を対象とした Arm C のみ対象）の結果により評価した。ベネトクラクスを LDAC と併用投与したときの安全性は，日本を含む国際共同，第 III 相試験である M16-043 試験，及び海外で実施した第 I/II 相試験である M14-387 試験の結果により評価した。ベネトクラクスを単剤投与したときの安全性は，海外で実施した第 II 相試験である M14-212 試験の結果により評価した。

上記 6 試験すべてを評価資料として，強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の AML に対するベネトクラクスの安全性を評価した。

M14-358 試験では，ベネトクラクスをアザシチジン又は decitabine と併用投与したときの安全性を検討したが，本申請ではアザシチジンとの併用投与を対象とするため，本概要にはアザシチジンとの併用投与の結果のみを含めた。

M13-834 試験では，第 I 相パートとして Arm A では再発 / 難治性の非ホジキンリンパ腫又は多発性骨髄腫，Arm B では再発 / 難治性の慢性リンパ性白血病又は小リンパ球性リンパ腫，Arm C では再発 / 難治性又は未治療の AML を対象としたが，本概要には Arm C の結果のみを含めた。

M16-043 試験では，主要解析（データカットオフ日：2019 年 2 月 15 日）及びその 6 ヵ月後に追跡調査（データカットオフ日：2019 年 8 月 15 日）の解析をしたが，本概要には 6 ヵ月後の追跡調査の解析結果のみを含めた。

本承認申請時点で実施中の M15-656 試験，M14-358 試験，M13-834 試験，M16-043 試験及び M14-387 試験については，以下のデータカットオフ日までの結果を示し，本承認申請時点で終了している M14-212 試験は最終報告書までの結果を示した。

- アザシチジンとの併用投与試験
  - M15-656 試験（第 III 相国際共同試験，データカットオフ日：2020 年 1 月 4 日）
  - M14-358 試験（第 Ib 相海外試験，データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
  - M13-834 試験（第 I/II 相国内試験，データカットオフ日：2019 年 1 月 18 日）
- LDAC との併用投与試験
  - M16-043 試験（第 III 相国際共同試験，データカットオフ日：2019 年 8 月 15 日）
  - M14-387 試験（第 I/II 相海外試験，データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

- 単剤投与試験
  - M14-212 試験（第 II 相海外試験，終了）

上記 6 試験の概要を表 2.7.4-1 に示し，各試験の結果の概要を 2.7.6 項に示した。

2.7.4.1.1.1 試験デザイン

評価資料とした臨床試験の安全性評価に関する試験デザインは本項に記載し，有効性評価に関する試験デザイン及びその他の内容は，2.7.3.1.2 項に記載した。

いずれの試験でも，ベネトクラクスを 1 日 1 回経口投与し，28 日を 1 サイクルとした。原則として，朝食後又は被験者がその日の最初に摂取した食事後 30 分以内にベネトクラクスを約 240 mL の水と共に服用した。3–6 日間のベネトクラクスの増量期間を設定し，その後は治験実施計画書で定められた規定用量で継続投与した。

ベネトクラクスの安全性は，有害事象，臨床検査値，バイタルサイン，心電図及び身体所見により評価した。有害事象は，治験薬の初回投与から最終投与後 30 日以内に発現した事象を収集した。投与期間は，疾患進行の確認，許容できない毒性の発現，同意撤回，又はその他の治験実施計画書の中止基準への該当のいずれか早い時点までとした。

M15-656 試験，M14-358 試験，M13-834 試験，M16-043 試験，M14-387 試験，及び M14-212 試験の試験デザインを以下に示す。

2.7.4.1.1.1.1 アザシチジンとの併用投与試験

2.7.4.1.1.1.1.1 M15-656 試験

本試験は，年齢又は併存疾患により強力な寛解導入療法の適応とならない 18 歳以上の未治療の AML 患者を対象として，ベネトクラクス又はプラセボをアザシチジンと併用投与したときの有効性及び安全性を評価した，日本を含む国際共同，第 III 相，多施設共同，無作為化，プラセボ対照，二重盲検試験である。本承認申請時点で試験を実施中であるが，被験者の組入れは完了している。

- Arm A（283 名）：ベネトクラクス 400 mg をアザシチジンと併用投与。
- Arm B（144 名）：プラセボをアザシチジンと併用投与。

M15-656 試験の投与レジメンの概要は表 2.7.4-1，試験デザインの詳細は 2.7.3.1.2 項に示した。

2.7.4.1.1.1.1.2 M14-358 試験

本試験は，併存疾患により強力な寛解導入療法の適応とならない 60 歳以上の未治療の AML 患者を対象として，ベネトクラクスをアザシチジン又は decitabine と併用投与したときの安全性，

薬物動態及び有効性を評価した第 Ib 相，多施設共同，非無作為化，非盲検試験である。本試験では，用量漸増ステージ，拡大ステージ及び薬物相互作用（以下「DDI」）サブ試験を設定した。本承認申請時点で試験を実施中であるが，被験者の組入れは完了している。本概要には，ベネトクラクスを decitabine と併用投与したときの結果を含めていない。

用量漸増ステージ

- Arm B（22 名）：ベネトクラクス 400，800 又は 1200 mg とアザシチジンを併用投与。

拡大ステージ 1

- Arm E1（25 名）：ベネトクラクス 400 mg をアザシチジンと併用投与。
- Arm E2（25 名）：ベネトクラクス 800 mg をアザシチジンと併用投与。

拡大ステージ 2

- Arm G（55 名）：ベネトクラクス 400 mg をアザシチジンと併用投与。

DDI サブ試験

- Arm C（12 名）：ベネトクラクス 400 mg を decitabine と併用投与。ポサコナゾールの併用投与時（サイクル 1，21～28 日目）では，ベネトクラクスの用量を 100 mg 又は 50 mg に減量（各 6 名）。

M14-358 試験の投与レジメンの概要は表 2.7.4-1，試験デザインの詳細は 2.7.3.1.2 項に示した。

2.7.4.1.1.1.1.3 M13-834 試験

本試験は，血液がんの日本人被験者を対象とした第 I/II 相，多施設共同，非無作為化，非盲検試験である。第 I 相パートの Arm C は，日本人の未治療の AML 患者，又は再発 / 難治性の AML 患者（60 歳以上）を対象として，ベネトクラクスをアザシチジンと併用投与したときの安全性，薬物動態及び有効性を検討した。本承認申請時点で試験を実施中であるが，被験者の組入れは完了している。

- Arm C（6 名）：ベネトクラクス 400 mg をアザシチジンと併用投与した。

M13-834 試験の投与レジメンの概要は表 2.7.4-1，試験デザインの詳細は 2.7.3.1.2 項に示した。

2.7.4.1.1.1.2 低用量シタラビンとの併用投与試験

2.7.4.1.1.1.2.1 M16-043 試験

本試験は，年齢又は併存疾患により強力な寛解導入療法の適応とならない 18 歳以上の未治療の AML 患者を対象として，ベネトクラクス又はプラセボを LDAC と併用投与したときの有効性及び安全性を評価した，日本を含む国際共同，第 III 相，多施設共同，無作為化，プラセボ対照，二重盲検試験である。本承認申請時点で試験を実施中であるが，被験者の組入れは完了している。

- Arm A（142 名）：ベネトクラクス 600 mg を LDAC と併用投与した。
- Arm B（68 名）：プラセボを LDAC と併用投与した。

M16-043 試験の投与レジメンの概要を表 2.7.4-1，試験デザインの詳細を 2.7.3.1.2 項に示した。

2.7.4.1.1.1.2.2 M14-387 試験

本試験は，併存疾患により強力な寛解導入療法の適応とならない 60 歳以上の未治療の AML 患者を対象として，ベネトクラクスを LDAC と併用投与したときの薬物動態，安全性及び予備的な有効性を評価するための第 I/II 相，多施設共同，非無作為化，非盲検試験である。本試験は 3 つのパート（第 I 相パート，初期第 II 相パート，第 II 相コホート C）から構成された。本承認申請時点で試験を実施中であるが，被験者の組入れは完了している。

- 第 I 相パート（用量漸増パート，18 名）：ベネトクラクス 600 又は 800 mg を LDAC と併用投与し，ベネトクラクスの安全性及び薬物動態を評価し，最大耐量（以下「MTD」）及び第 II 相パートの推奨用量（以下「RPTD」）を検討した。
- 初期第 II 相パート（53 名）：ベネトクラクス 600 mg を LDAC と併用投与し，ベネトクラクスを RPTD で併用投与したときの有効性及び安全性プロファイルを検討した。
- 第 II 相コホート C（21 名）：ベネトクラクス 600 mg を LDAC と併用投与し，医学的に適応となる支持療法（シトクロム P450［以下「CYP」］3A を強力に阻害する薬剤など）の追加投与が認められている患者での奏効率（以下「ORR」）を評価した。

M14-387 試験の投与レジメンの概要は表 2.7.4-1，試験デザインの詳細を 2.7.3.1.2 項に示した。

2.7.4.1.1.1.3 単剤投与試験

2.7.4.1.1.1.3.1 M14-212 試験

本試験は，再発 / 難治性の AML 患者，又は強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の AML 患者（18 歳以上）を対象として，ベネトクラクス単剤の経口投与による予備的な有効性及

び安全性を評価する第 II 相，非盲検，多施設共同試験である。本試験は 2 部構成（パート 1 及びパート 2［拡大パート］）とした。ただし，中間解析の結果からパート 1 での有効性シグナルは不十分であると判断したため，パート 2 は実施しなかった。本承認申請時点で，本試験は終了している。

- パート 1（32 名）：ベネトクラクス単剤投与により抗腫瘍効果を評価し，レジメンの安全性を確認した。規定用量は 800 mg とした。

M14-212 試験の投与レジメンの概要は表 2.7.4-1，試験デザインの詳細を 2.7.3.1.2 項に示した。

表 2.7.4-1. 臨床的安全性試験の要約（評価資料）

試験番号/ 施設数/ 実施国/ 実施状況 [a]	試験開始日 [b]/ 登録状況/ 試験終了日 [b]/ 登録例数/ 目標被験者数	デザイン 対照の種類	治験薬及び 対照薬の用量 投与経路及び 投与方法	試験の目的	投与群ごとの被験者数	性別： 男性/女性 年齢の 中央値 （範囲）	診断 選択基準	主な評価項目
M15-656 （評価資料） 5.3.5.1-1 項 134 / オーストラリア，オーストリア，ベルギー，ブラジル，カナダ，中国，クロアチア，チェコ，デンマーク，フィンランド，フランス，ドイツ，ハンガリー，イスラエル，イタリア，日本，ノルウェー，ポーランド，ポルトガル，ロシア，南	2017 年 2 月 2 日/ 登録終了/ 2020 年 1 月 4 日（データカットオフ日）[c]/ 433 / 400[d] 日本人：37 / 15	第 III 相，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，併用投与（ベネトクラクス＋アザシチジン［Arm A］対プラセボ＋アザシチジン［Arm B］） Arm A：B は 2:1 の比率で割付	ベネトクラクス： 400 mg を 28 日サイクルで 1 日 1 回経口投与 アザシチジン： 75 mg/m^2 を各 28 日サイクルの 1 日目から 7 日目にかけて皮下又は静脈内投与 プラセボ： 28 日サイクルで 1 日 1 回経口投与	未治療の AML 患者にベネトクラクスをアザシチジンと併用投与した際に，プラセボとアザシチジンを併用投与したときと比較して OS 及び CR + CRi が改善するか評価する。	Arm A： 287 Arm B： 146 日本人： Arm A：24 Arm B：13	Arm A： 173 / 114 76 歳 (49–91) Arm B： 87 / 59 76 歳 (60–90)	75 歳以上，又は 18 歳以上 74 歳以下で併存疾患を有し強力な寛解導入療法の適応とならない，未治療の AML 患者	OS，CR + CRi 率，CR 率，CR + CRh 率，輸血非依存となった被験者の割合，MRD 陰性率，QoL (PROMIS Cancer Fatigue SF 7a, EORTC QLQ-C30，EQ-5D-5L)，EFS，寛解持続期間

21

試験番号/ 施設数/ 実施国/ 実施状況 [a]	試験開始日 [b]/ 登録状況/ 試験終了日 [b]/ 登録例数/ 目標被験者数	デザイン 対照の種類	治験薬及び 対照薬の用量 投与経路及び 投与方法	試験の目的	投与群ごと の被験者数	性別： 男性/女性 年齢の 中央値 （範囲）	診断 選択基準	主な評価項目
アフリカ，韓国，スペイン，スウェーデン，台湾，トルコ，米国 実施中								

試験番号/ 施設数/ 実施国/ 実施状況 [a]	試験開始日 [b]/ 登録状況/ 試験終了日 [b]/ 登録例数/ 目標被験者数	デザイン 対照の種類	治験薬及び 対照薬の用量 投与経路及び 投与方法	試験の目的	投与群ごとの被験者数	性別： 男性/女性 年齢の 中央値 （範囲）	診断 選択基準	主な評価項目
M14-358 （評価資料） 5.3.5.2-2 項 18 /米国，オーストラリア，ドイツ，フランス 実施中	2014 年 11 月 [redacted] 日/ 登録終了/ 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 （データカットオフ日）[c]/ 212 / 212	第 Ib 相，非盲検，非無作為化，併用投与（ベネトクラクス＋アザシチジン又は decitabine，ベネトクラクス＋decitabine とポサコナゾールとの DDI），用量漸増及び拡大試験	ベネトクラクス： 400 mg，800 mg，又は 1200 mg を 28 日サイクルで 1 日 1 回経口投与 アザシチジン： 75 mg/m^2 を各 28 日サイクルの 1 日目から 7 日目にかけて皮下又は静脈内投与 decitabine： 20 mg/m^2 を各 28 日サイクルの 1 日目から 5 日目にかけて静脈内投与 DDI サブ試験 ベネトクラクス＋decitabine＋ポサコナゾール（300 mg 経口投与）。ベネトクラクスは，400 mg 及びポサコナゾール併用投与時は 50 mg 又は 100 mg	用量漸増ステージ： ベネトクラクスをアザシチジン又は decitabine と併用投与したときの安全性及び薬物動態を評価する。また有効性を予備的に評価する。 拡大ステージ： ベネトクラクスをアザシチジン又は decitabine と併用投与したときの安全性及び有効性を予備的に確認する。 DDI サブ試験： ベネトクラクスをポサコナゾールと併用投与したときの，ベネトクラクスの安全性及び薬物動態に対するポサコナゾールの影響を評価する。	用量漸増ステージ：45 拡大ステージ 1：100 拡大ステージ 2：55 DDI サブ試験：12	ベネトクラクス＋アザシチジン： 73 / 54 75 歳 (61–90) ベネトクラクス＋decitabine: 39 / 34 73 歳 (65–86) DDI サブ試験: 8 / 4 74 歳 (66–82)	強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の AML 患者 60 歳以上	ORR (CR＋CRi＋PR)， CR 率，CRi 率， CR＋CRi 率，寛解持続期間，OS， MRD 陰性率，輸血非依存になった被験者の割合， CRh 率，CR＋CRh 率，幹細胞移植を受けた被験者の割合

23

試験番号/ 施設数/ 実施国/ 実施状況 [a]	試験開始日 [b]/ 登録状況/ 試験終了日 [b]/ 登録例数/ 目標被験者数	デザイン 対照の種類	治験薬及び 対照薬の用量 投与経路及び 投与方法	試験の目的	投与群ごとの被験者数	性別： 男性/女性 年齢の 中央値 （範囲）	診断 選択基準	主な評価項目
M13-834 Arm C （評価資料） 5.3.5.2-1 項 12 /日本/ 実施中	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日/ 登録終了/ 2019 年 1 月 18 日 （データカットオフ日）[c]/ 6 / 6	第 I 相，非盲検，非無作為化	ベネトクラクス： 400 mg/日を 28 日サイクルで 1 日 1 回経口投与 アザシチジン： 75 mg/m^2 を 28 日サイクルで 1 日 1 回 7 日間皮下又は静脈内投与	日本人 AML 患者にベネトクラクスをアザシチジンと併用投与したときの安全性，薬物動態及び有効性を検討する。	6	3 / 3 75 歳 (66–80)	60 歳以上の再発 / 難治性の AML 患者， 75 歳以上，又は 60 歳以上 74 歳以下で併存疾患を有し強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の AML 患者	ORR (CR + CRi + PR)， TTP，寛解持続期間，CR 率，Cri 率，PR 率， MLFS，RD，無形成，形態学的再発

試験番号/ 施設数/ 実施国/ 実施状況 [a]	試験開始日 [b]/ 登録状況/ 試験終了日 [b]/ 登録例数/ 目標被験者数	デザイン 対照の種類	治験薬及び 対照薬の用量 投与経路及び 投与方法	試験の目的	投与群ごとの被験者数	性別： 男性/女性 年齢の 中央値 （範囲）	診断 選択基準	主な評価項目
M16-043 （評価資料） 5.3.5.1-2 項 76 /オーストラリア，ベルギー，ブラジル，カナダ，中国，チェコ，フランス，ドイツ，ギリシャ，ハンガリー，日本，ニュージーランド，ノルウェー，ロシア，南アフリカ，韓国，スペイン，台湾，英国，米国（プルエトリコを含む）/ 実施中	2017 年 5 月 [redacted] 日/ 登録終了/ 2019 年 8 月 15 日（データカットオフ日）[c]/ 211 / 210 日本人：27 / 12	第 III 相，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，併用投与（ベネトクラクス＋LDAC［Arm A］対プラセボ＋LDAC［Arm B］） Arm A：B は 2:1 の比率で割付	ベネトクラクス： 600 mg を 28 日サイクルで 1 日 1 回経口投与 LDAC： 20 mg/m^2 を各 28 日サイクルの 1 日目から 10 日目にかけて皮下投与 プラセボ： 28 日サイクルで 1 日 1 回経口投与	未治療の AML 患者にベネトクラクスを LDAC と併用投与した際に，プラセボと LDAC を併用投与したときと比較して OS が改善するか評価する。	全体： Arm A：143 Arm B：68 日本人： Arm A：18 Arm B：9	全体： Arm A： 78 / 65 76 歳 (36–93) Arm B： 39 / 29 76 歳 (41–88) 日本人： Arm A： 12 / 6 81 歳 (60–89) Arm B： 4 / 5 78 歳 (71–85)	75 歳以上，又は 18 歳以上 74 歳以下で併存疾患を有し強力な寛解導入療法の適応とならない，未治療の AML 患者	OS，CR＋CRi 率，CR 率，CR＋CRh 率，輸血非依存となった被験者の割合，MRD 陰性率，QoL (PROMIS Cancer Fatigue SF 7a, EORTC QLQ-C30，EQ-5D-5L)，EFS，寛解持続期間

試験番号/ 施設数/ 実施国/ 実施状況 [a]	試験開始日 [b]/ 登録状況/ 試験終了日 [b]/ 登録例数/ 目標被験者数	デザイン 対照の種類	治験薬及び 対照薬の用量 投与経路及び 投与方法	試験の目的	投与群ごとの被験者数	性別： 男性/女性 年齢の 中央値 （範囲）	診断 選択基準	主な評価項目
M14-387 （評価資料） 5.3.5.2-3 項 9 / オーストラリア，ドイツ，イタリア，米国 実施中	2014 年 12 月 [redacted] 日/ 登録終了/ 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 （データカットオフ日）[c]/ 94 / 112[e]	第 I/II 相，非盲検，非無作為化，併用投与（ベネトクラクス＋LDAC），用量漸増及び安全性拡大試験	ベネトクラクス： 600 mg 又は 800 mg を 28 日サイクルで 1 日 1 回経口投与 LDAC： 20 mg/m^2 を各 28 日サイクルの 1 日目から 10 日目にかけて皮下投与	第 I 相パート： ベネトクラクスを LDAC と併用投与したときの安全性及び薬物動態を評価し，MTD 及び RPTD を検討する。 初期第 II 相パート： ORR を含む有効性を予備的に評価し，ベネトクラクスを RPTD で併用投与した際の安全性プロファイルを明らかにする。 第 II 相コホート C： ベネトクラクスと CYP3A を強力に阻害する薬剤を併用投与した際の ORR を評価する。	第 I 相/初期第 II 相パート：71 第 II 相コホート C： 23	60 / 32 74.5 歳 (63–90)	強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の AML 患者 60 歳以上	ORR (CR + CRi + PR), CR 率，CRi 率, CR + CRi 率，寛解持続期間，OS, MRD 陰性率，輸血非依存となった被験者の割合, CRh 率，CR + CRh 率

26

試験番号/ 施設数/ 実施国/ 実施状況 [a]	試験開始日 [b]/ 登録状況/ 試験終了日 [b]/ 登録例数/ 目標被験者数	デザイン 対照の種類	治験薬及び 対照薬の用量 投与経路及び 投与方法	試験の目的	投与群ごとの被験者数	性別： 男性/女性 年齢の 中央値 （範囲）	診断 選択基準	主な評価項目
M14-212 （評価資料） 5.3.5.2-4 項 4 /米国/ 終了	2013 年 11 月 [redacted] 日/ 登録終了/ 2014 年 12 月 [redacted] 日 （試験終了日） 32/54[f]	第 II 相，非盲検，非無作為化	ベネトクラクス 800 mg 又は 1200 mg を 1 日 1 回経口投与	ベネトクラクス単剤経口投与時の予備的な有効性評価及び安全性を評価する。	再発又は難治性の AML 患者：30 未治療の AML 患者：2	16 / 16 70.5 歳 (19–84)	再発 / 難治性の AML 患者，又は強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の AML 患者 18 歳以上	ORR，CR 率，CRi 率，CR + CRi 率，寛解持続期間，TTP，PFS，OS，MRD 陰性を達成した被験者数，移植に至った被験者数

AML = 急性骨髄性白血病，CR = 完全寛解，CRh = 部分的血液学的回復を伴う完全寛解，CRi = 血球数回復が不完全な完全寛解，CYP = シトクロム P450，DDI = 薬物相互作用，EFS = 無イベント生存期間，EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire-Core 30-item，EQ-5D-5L = European Quality-of-Life-5 dimesional-5-level，LDAC = 低用量シタラビン，MLFS = 形態学的に白血病細胞がない状態，MRD = 微小残存病変，MTD = 最大耐量，ORR = 奏効率，OS = 全生存期間，PFS = 無増悪生存期間，PR = 部分寛解，PROMIS = Patient-Reported Outcomes Measurement Information System，QoL = quality of life，RD = 治療抵抗，RPTD = 第 II 相パートの推奨用量，SF = short form，TTP = 無増悪期間

a. 実施中 = 本臨床的安全性の概要に記載した結果のデータカットオフ日時点で，最後の被験者の最終来院が実施されていない。

b. 試験開始日 = 最初の被験者の初回来院，試験終了日 = 最後の被験者の最終来院，実施中の試験については，データカットオフ日を記載。

c. 有効性のデータ抽出日（有効性のデータカットオフ日）：M15-656 試験：2020 年 1 月 4 日，M14-358 試験：2019 年 7 月 19 日，M13-834 試験 Arm C：2019 年 1 月 18 日，M16-043 試験：主要解析時 2019 年 2 月 15 日，6 ヵ月後の追跡調査時 2019 年 8 月 15 日，M14-387 試験：2019 年 7 月 19 日。

d. 本試験の登録は終了している。本試験で登録された被験者数は 443 名であるが，非盲検中国人安全性コホートで登録された被験者 10 名を除いたグループ 1 及びグループ 2 の合計被験者数である。また，本試験の投与例数及び性別は，グループ 1 及びグループ 2 の被験者のデータである。

e. 71 名が第 I / II 相試験に登録された。治験実施計画書の改訂で更に 23 名がコホート C（ベネトクラクスと CYP3A を強力に阻害する薬剤の併用）に登録され，21 名がベネトクラクスの投与を受けた。

f. 中間解析の結果から，本試験のパート 2 は実施しなかった。

2.7.4.1.1.2 評価試験の主な選択除外基準

M15-656 試験，M14-358 試験，M16-043 試験及び M14-387 試験では，強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の AML 患者を対象とし，M13-834 試験及び M14-212 試験では，再発 / 難治性の AML 患者，又は強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の AML 患者を対象とした。患者の年齢は，M15-656 試験，M16-043 試験及び M14-212 試験では 18 歳以上を対象とし，M14-358 試験，M13-834 試験及び M14-387 試験では 60 歳以上を対象とした。

M15-656 試験，M14-358 試験及び M13-834 試験では，AML に対する予後良好の細胞遺伝学的リスクを有する患者を除外した。

各試験の主な選択基準を表 2.7.4-2，主な除外基準を表 2.7.4-3 に示す。

表 2.7.4-2. 主な選択基準

	AZA 併用			LDAC 併用		単剤
	M15-656 試験	M14-358 試験	M13-834 試験	M16-043 試験	M14-387 試験	M14-212 試験
未治療の AML 患者	X	X	X	X	X	X
年齢又は併存疾患により強力な寛解導入療法の適応とならない患者	X	X	X	X	X	X
再発又は難治性の AML 患者			X			X
60 歳以上 [a]		X	X		X	
ECOG スコア 0–2（75 歳以上）又は 0–3（60 歳以上 74 歳以下）[b]	X	X[c]	X	X	X	X[c]
クレアチニンクリアランス（CrCl）30 mL/分以上 [d]	X	X	X	X	X	X
AST 及び ALT 3.0 × ULN 以下 [e,f]	X	X	X	X	X	X
ビリルビン 1.5 × ULN 以下 [e]（60 歳以上 74 歳以下では 3.0 × ULN 以下）		X[e]	X[g]	X	X	X

AZA = azacitidine; ALT = alanine aminotransferase; AML = acute myeloid leukemia; AST = aspartate aminotransferase; CrCl = estimated creatinine clearance rate using Crockroft-Gault Formula; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; LDAC = low dose cytarabine; ULN = upper limit of normal

a. For Study M14-358, subject age specified as ≥ 65 years for Escalation and Expansion 1; for Expansion 2, objectively defined criteria described as subject age ≥ 75 years or ≥ 60 to 74 years if subject has at least one defined cardiac, pulmonary, hepatic or renal disease co-morbidity that makes subject unfit for intensive chemotherapy; for Study M14-387, subject age ≥ 65 years in Phase 1 and initial Phase 2; if enrolled in Phase 2 Cohort C, subject age ≥ 75 years or ≥ 60 to 74 years if subject has at least one defined co-morbidity which makes subject unfit for intensive chemotherapy.

b. For Study M15-656 and M16-043, ECOG score of 0-3 required for age ≥ 18 to 74 years.

c. For Study M14-212, ECOG score 0–2 only.

d. For Study M14-212, creatinine clearance ≥ 50 mL/min.

e. Unless considered due to leukemic organ involvement.
f. For Study M14-387, AST ≤ 2.5 × ULN; ALT ≤ 2.5 × ULN.
g. For Study M13-834, bilirubin <3.0 × ULN.

表 2.7.4-3. 主な除外基準

	AZA 併用			LDAC 併用		単剤
	M15-656 試験	M14-358 試験	M13-834 試験	M16-043 試験	M14-387 試験	M14-212 試験
以下の治療歴を有する患者： 骨髄異形成症候群に対する脱メチル化剤及び / 又は化学療法剤，CAR-T 細胞療法，AML に対する実験的な治療	X	X	X[a]			
AML に対する予後良好の細胞遺伝学的リスクを有する患者	X	X	X			
急性前骨髄球性白血病を有する患者	X	X	X	X	X	X
AML による活動性の中枢神経系浸潤を有する患者	X	X	X	X	X	X
HIV 感染が判明している患者	X	X	X	X	X	X
治験薬投与開始前の規定日以内に，以下の摂取禁止食品又は併用禁止薬を摂取した患者： グレープフルーツ，グレープフルーツ製品，セビリアオレンジ（ダイダイ），又はスターフルーツ。あるいは，CYP3A 阻害薬又は CYP3A 誘導薬。	X	X[b]	X	X	X[b]	X
NYHA 心機能分類 II 度を超える，酸素の継続使用を必要とする慢性呼吸器疾患を有する，又はその他の臨床的に重要な状態にある患者	X	X[c]	X[c]	X	X	X[c]
投与開始日の白血球数が 25×10^9/L を超える患者[d]	X	X	X	X	X	X

AZA = azacitidine; AML = acute myeloid leukemia; CAR-T = chimeric antigen receptor-T; CYP = cytochrome P450; HIV = human immunodeficiency virus; LDAC = low dose cytarabine; NYHA = New York Heart Association

a. For Study M13-834, subjects who have received treatment with hypomethylating agent were excluded.
b. Study M14-358 and Study M14-387 were amended to allow moderate and strong CYP3A inhibitors in later stages of those studies.
c. For Study M14-358, M13-834, M14-212, NYHA Class ≥ 2.
d. Hydroxyurea (or leukapheresis for Study M15-656 and Study M16-043) was permitted to meet this criterion.

2.7.4.1.1.3 有害事象の評価方法

有害事象の収集及び臨床検査値の評価は，いずれの試験でも同様の要件に基づき実施した。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。臨床検査値異常及びバイタルサインの変化は，試験中止に至った場合，治療を必要とする場合，治験実施計画書に規定された基準に該当する場合又は治験責任医師が有害事象であると判断した場合に限り，有害事象とした。

有害事象調査期間

治験薬の初回投与から最終投与後 30 日以内に発現したすべての重篤及び非重篤な有害事象を収集した。治験薬の初回投与前に発現した有害事象では，治験手順に関連する重篤及び非重篤な有害事象（M15-656 試験，M13-834 試験，M16-043 試験及び M14-387 試験）又は治験手順に関連する重篤な有害事象（M14-358 試験及び M14-212 試験）のみを収集した。

有害事象の重症度

治験責任医師は，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」）（第 4.0 版以降）（NCI 2009）に従って有害事象の重症度を評価した。有害事象の重症度が上がった場合，初回報告した有害事象には最終転帰日を記録し，重症度を変更した有害事象を新たに報告した。CTCAE 用語に合致しない有害事象の重症度は，治験責任医師が個々の治験実施計画書の定義に従って判断した（M15-656 試験 治験総括報告書［以下「CSR」］中間解析 Appendix 16.1 1［治験実施計画書 8.1.7 項］，M14-358 試験 CSR 第 3 回中間解析 Appendix 16.1 1［治験実施計画書 8.1.4 項］，M13-834 試験 CSR 第 2 回中間解析 Appendix 16.1 1［治験実施計画書 8.1.4 項］，M16-043 試験 CSR 6 ヵ月後の追跡調査 Appendix 16.1 1［治験実施計画書 8.1.7 項］，M14-387 試験 CSR 第 3 回中間解析 Appendix 16.1 1［治験実施計画書 8.1.4 項］及び M14-212 試験 CSR Appendix 16.1 1［治験実施計画書 8.1.6 項］）。

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及びガイダンスを，表 2.7.4-4 及び表 2.7.4-5 に示す。

因果関係の評価に関して，治験薬との合理的な因果関係があると考えられる有害事象は「関連あり」とし，治験薬との合理的な因果関係が考えられないと判断された有害事象は「関連なし」と評価した。

治験責任医師が因果関係を評価しなかった又は評価不能と判断した有害事象は，アッヴィ社の判断で治験薬との因果関係を「関連あり」と評価した。治験責任医師が治験薬との因果関係を「関連なし」と判断した重篤な有害事象は，その理由も報告することとした。また，アッヴィ社はすべての重篤な有害事象の因果関係を評価した。

表 2.7.4-4. 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及びガイダンス：M14-358 試験，M13-834 試験及び M14-212 試験

治験薬との因果関係	定義
関連あり（Reasonable Possibility）	治験薬と有害事象の因果関係が示唆される証拠が存在する有害事象
関連なし（No reasonable possibility）	治験薬と有害事象の因果関係が示唆される証拠が存在しない有害事象

表 2.7.4-5. 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及びガイダンス：M15-656 試験，M16-043 試験及び M14-387 試験

治験薬との因果関係	定義
関連あり（Reasonable Possibility）	事象発現時期，生物学的妥当性，臨床的判断，潜在的な他の原因などの因子を考慮したうえで，因果関係を示唆する十分な証拠（情報）が存在する
関連なし（No reasonable possibility）	事象発現の時期，生物学的妥当性，臨床的判断，潜在的な他の原因などの因子を考慮したうえで，因果関係を示唆する十分な証拠（情報）が存在しない

用量制限毒性（DLT）の定義

国内で実施した M13-834 試験，並びに海外で実施した M14-358 試験及び M14-387 試験では，以下の事象のうち，腫瘍の進行，基礎疾患，合併症又は併用薬によるなどの明確な原因を治験責任医師が特定できないものを用量制限毒性（以下「DLT」）とした。M13-834 試験では治験薬投与のサイクル 1（4 週間）に DLT を判断した。M14-358 試験では用量漸増ステージのみで，M14-387 試験では第 I 相パートのみで，治験薬投与のサイクル 1（4 週間）に DLT を判断した。

- 治験薬との因果関係「関連あり」と判断されたグレード 3 以上（M14-387 試験では，グレード 4 以上）の非血液学的毒性（ただし，M13-834 試験の治験実施計画書改訂第 7 版付録 K，M14-358 試験の治験実施計画書改訂第 7 版付録 F，M14-387 試験の治験実施計画書改訂第 5 版付録 F に記載されている事象を除く）
- グレード 3 以上の貧血，好中球減少症又は血小板減少症で，骨髄低形成を伴うが 5%以下の骨髄中の芽球割合が 42 日間以上持続している場合（M13-834 試験及び M14-358 試験），又はグレード 4 以上の汎血球減少症で，骨髄低形成を伴うが 5%以下の骨髄中の芽球割合が 42 日間以上持続している場合（M14-387 試験）

なお，一時的（持続時間が 48 時間未満）な生化学的変化及び Laboratory 腫瘍崩壊症候群（以下「TLS」）（表 2.7.4-8 に定義）は DLT としなかった（M13-834 試験）。また，登録時にグレード 3 又は 4 の貧血，好中球減少症又は血小板減少症が認められた被験者は血液学的検査に関連する DLT の評価不能例とした。

最大耐量（MTD）の定義

M14-387 試験では，DLT の発現が組み入れた被験者の 33%未満であった場合は規定用量の増量を継続し，DLT の発現が組み入れた被験者の 33%以上であった場合は増量を中止し，直前のコホートでの規定用量を MTD とすることとした。

2.7.4.1.1.4 統計解析

2.7.4.1.1.4.1 解析対象集団

安全性の解析対象集団は，試験ごとに定義した（表 2.7.4-6）。併合解析は実施しなかった。

M15-656 試験では，初版及び改訂 1 版以降の治験実施計画書に従って異なる層別因子で無作為割り付けされた 2 つのグループ（グループ 1 及びグループ 2）で構成され，これら 2 つのグループに対して解析対象集団の定義に該当する被験者を安全性の解析対象とした。なお，これらの 2 つのグループには，非盲検下で実施した中国人安全性コホートの被験者 10 名は含まれていない。

3 種類の用量を検討した M14-358 試験では，申請用量であるベネトクラクス 400 mg + アザシチジン群（以下「V400 mg + AZA 群」），及びベネトクラクスのすべての用量（400 mg，800 mg 及び 1200 mg）を併せたベネトクラクス全用量 + アザシチジン群（以下「V 全用量 + AZA 群」）の結果を示した。同様に M14-387 試験では，申請用量であるベネトクラクス 600 mg + LDAC 群（以下「V600 mg + LDAC 群」），及びベネトクラクスのすべての用量（600 mg 及び 800 mg）を併せたベネトクラクス全用量 + LDAC 群（以下「V 全用量 + LDAC 群」）の結果を示した。ベネトクラクス単剤投与試験である M14-212 試験では，規定用量である 800 mg を含むすべての用量を併せたベネトクラクス単剤投与群（以下「V 単剤投与群」）の結果を示した。

表 2.7.4-6. 解析対象集団の定義

カテゴリ	対象患者	該当する試験	解析対象の投与群
ベネトクラクス又はプラセボとAZA との併用	AZA と併用で，ベネトクラクス又はプラセボの投与を 1 回以上受けた被験者	M15-656 試験	ベネトクラクス 400 mg + AZA 群（N = 283） プラセボ + AZA 群（N = 144）
ベネトクラクスとAZA との併用	ベネトクラクスの投与を 1 回以上受けた被験者	M14-358 試験	ベネトクラクス 400 mg + AZA 群（N = 84） ベネトクラクス全用量 + AZA 群 [a]（N = 127）
		M13-834 試験	ベネトクラクス 400 mg + AZA 群（N = 6）
ベネトクラクス又はプラセボとLDAC との併用	LDAC と併用で，ベネトクラクス又はプラセボの投与を 1 回以上受けた被験者	M16-043 試験	ベネトクラクス 600 mg + LDAC 群（N = 142） プラセボ + LDAC 群（N = 68）
ベネトクラクスとLDAC との併用	ベネトクラクスの投与を 1 回以上受けた被験者	M14-387 試験	ベネトクラクス 600 mg + LDAC 群（N = 82） ベネトクラクス全用量 + LDAC 群（N = 92）[b]
ベネトクラクスの単剤投与	ベネトクラクスの投与を 1 回以上受けた被験者	M14-212 試験	ベネトクラクス単剤投与群（N = 32）

AZA = azacitidine; LDAC = low dose cytarabine

a. The treatment group included subjects who received venetoclax 400 mg, 800 mg, or 1200 mg in combination with AZA.

b. The treatment group included subjects who received venetoclax 600 mg or 800 mg in combination with LDAC.

相互参照：M15-656 試験 CSR Section 10.3，M14-358 試験 CSR Section 10.3，M13-834 試験 CSR Section 10.3，M16-043 試験 CSR Section 10.3，M14-387 試験 CSR Section 10.3，M14-212 試験 CSR Section 11.1

2.7.4.1.1.4.2 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

被験者の内訳，曝露状況，被験者背景及びベースライン特性，前治療及び併用薬，並びに病歴は，2.7.4.1.1.4.1 項で定義した各試験の解析対象の投与群ごとに集計し，被験者数及びその割合を要約した。プラセボ対照試験である M15-656 試験及び M16-043 試験では，被験者の内訳について，投与群間の統計学的な比較はしなかった。ベネトクラクス又はプラセボの曝露状況は投与期間及び投与サイクルごとに要約し，併用薬（アザシチジン及び LDAC）の曝露状況は投与サイクルごとに要約した。前治療及び併用薬は，世界保健機関（以下「WHO」）DRUG Dictionary に従い WHO 医薬品一般名を用いて要約した。

各試験で実施した統計解析の内容は，各試験の CSR に添付した統計解析計画書に記載した。

33

2.7.4.1.1.4.3 有害事象

有害事象は，2.7.4.1.1.4.1 項で定義した各試験の解析対象の投与群ごと（V400 mg + AZA 群，V 全用量 + AZA 群，プラセボ + アザシチジン群［以下「プラセボ + AZA 群」］，V600 mg + LDAC 群，V 全用量 + LDAC 群，プラセボ + LDAC 群，V 単剤投与群）に結果を要約した。

有害事象の解析は，特に記載のない限り，治験薬の評価期間中に発現した有害事象のみを対象とした。有害事象の定義は，ベネトクラクスの初回投与からベネトクラクスの最終投与後 30 日以内に発現又は悪化した事象とした。有害事象の発現日の情報が明確でない場合は，その有害事象が評価期間中に発現したものでないことを裏付ける根拠（有害事象の消失日がベネトクラクスの初回投与日より前であった等）がない限り，評価期間中に発現したものとして取り扱うこととした。

有害事象は，解析対象の投与群ごとに，有害事象を発現した被験者数及びその割合を示した。ICH 国際医薬用語集（以下「MedDRA」）の器官別大分類又は基本語を用いてコード化し，ある器官別大分類の有害事象が複数件発現した被験者は，その器官別大分類で 1 回のみ集計した。同様に，ある基本語が複数件発現した被験者は，その基本語で 1 回のみ集計した。MedDRA 及び MedDRA/J の version は，M15-656 試験，M14-358 試験，M13-834 試験，M16-043 試験及び M14-387 試験では Version 21.0 を使用し，M14-212 試験では Version 18.1 を使用した。

NCI CTCAE グレード（Version 4.0 以降）別では，全体，器官別大分類，基本語ごとに 1 回ずつ，最悪グレードで集計した。

有害事象を発現した被験者数及びその割合は，以下の項目ごとに要約した（ただし，以下に限定されない）。

- すべての有害事象
- 治験責任医師によってベネトクラクス（又はプラセボ）との因果関係「関連あり」の有害事象
- NCI CTCAE グレード 3 以上の有害事象
- NCI CTCAE グレード 3 又は 4 の有害事象
- すべての重篤な有害事象
- 治験責任医師によってアザシチジンとの因果関係「関連あり」の有害事象
- 治験責任医師によって LDAC との因果関係「関連あり」の有害事象
- 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）の投与中断に至った有害事象
- ベネトクラクス（又はプラセボ）の減量に至った有害事象
- 特に注目すべき有害事象（表 2.7.4-7）
- 死亡に至った有害事象

特に注目すべき有害事象

AML におけるベネトクラクスの特に注目すべき有害事象は，科学的根拠及び評価中の安全性結果に基づき評価された。本概要では，血液学的有害事象，感染症関連事象，出血関連事象，TLS 関連事象及び潜在的な薬剤性肝障害を注目すべき有害事象として評価した。

特に注目すべき有害事象の検索条件を表 2.7.4-7 に示す。

表 2.7.4-7. 特に注目すべき有害事象の検索条件

特に注目すべき有害事象	検索条件
好中球減少症関連事象	基本語「好中球減少症」，「好中球数減少」，「発熱性好中球減少症」，「無顆粒球症」，「好中球減少性感染」，「好中球減少性敗血症」
貧血関連事象 [a]	基本語「貧血」，「ヘモグロビン減少」
血小板減少症関連事象	基本語「血小板減少症」，「血小板数減少」
感染症関連事象	器官別大分類「感染症および寄生虫症」
出血関連事象 [a]	SMQ「出血」（狭域検索）
腫瘍崩壊症候群関連事象 [b]	SMQ「腫瘍崩壊症候群」（狭域検索）
潜在的な薬剤性肝障害	治験薬投与開始後の臨床検査で ALT 又は AST が ULN の 3 倍超かつ総ビリルビンが ULN の 2 倍超であり，相互に 72 時間以内に発現

ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; SMQ = Standardised MedDRA Query; ULN = upper limit of normal

a. Anemia and hemorrhages were not included in the selected adverse events in Study M14-212.

b. Include Tumor Lysis Syndrome SMQ Narrow which occurred withn 7 days from the first dose of study drug in Studies M15-656 and M16-043.

TLS の評価は，Howard らによる基準 [1] に基づいて，Clinical TLS 又は Laboratory TLS に該当するかを評価した。Clinical TLS の基準を以下に示し，臨床検査値に基づいた TLS の評価方法については 2.7.4.1.1.4.4 項に示した。

- Clinical TLS：TLS（Howard 基準）に関する臨床検査値異常（表 2.7.4-8 に定義）に加えて，以下に示す合併症のうち，1 つ以上が認められる場合とした。
  - 急性腎障害（血清クレアチニン値が 0.3 mg/dL［26.5 µmol/L］上昇するか又は乏尿［6 時間の平均尿排出量が< 0.5 mL/kg/時］が認められる。
    注：TLS（Howard 基準）に関する臨床検査値異常の基準が満たされない場合であっても，急性腎障害は他に原因が考えられなければ Clinical TLS とみなした。
  - 高カリウム血症が原因として発症した可能性があるか又は確実に発症したと判断できる不整脈又は突然死
  - 低カルシウム血症が原因として発症した可能性があるか又は確実に発症したと判断できる不整脈，突然死，痙攣，神経筋過敏（テタニー，感覚異常，筋肉の痙攣，手

35

足痙縮，トルソー徴候，クボステーク徴候，喉頭又は気管支痙攣），低血圧，心不全

死亡

M15-656 試験，M14-358 試験，M13-834 試験，M16-043 試験及び M14-387 試験では，本治験で報告されたすべての死亡（最終投与から死亡までの日数を問わない），並びに治験薬の初回投与後 30 日以内及び 60 日以内の死亡について，それぞれ被験者数を集計した。

M14-212 試験では，本治験で報告されたすべての死亡（最終投与から死亡までの日数を問わない），並びに治験薬の最終投与後 30 日以内及び 30 日以降の死亡について，それぞれ被験者数を集計した。

安全性の部分集団解析

M15-656 試験，M14-358 試験，M13-834 試験，M16-043 試験及び M14-387 試験では，すべての有害事象，グレード 3 以上の有害事象，及び重篤な有害事象について，以下に定義したカテゴリを層別因子とした部分集団解析を実施した。解析には，2.7.4.1.1.4.1 項で定義した解析対象の投与群を用いた。

M15-656 試験及び M16-043 試験では，地域別｛欧州連合（以下「EU」），日本，中国，アジア地域（日本，中国，韓国及び台湾）［M15-656 試験］；米国，EU，日本，中国，その他（米国，EU，日本及び中国以外），アジア地域（日本，中国，韓国及び台湾）［M16-043 試験］｝，性別（男性，女性），年齢（18 歳以上 64 歳以下，65 歳以上 74 歳以下，75 歳以上），ベースライン時の肝機能障害（あり，なし），及びベースライン時の腎機能障害（あり，なし）を因子とした。

M14-358 試験及び M14-387 試験では，性別（男性，女性），年齢（74 歳以下，75 歳以上），人種（白人，その他），ベースライン時の体重（75 kg 未満，75 kg 以上），強い又は中程度 CYP3A 阻害剤の使用（あり，なし），ベースライン時の腎機能（正常，軽度の障害，中等度の障害），ベースライン時の肝機能（正常，軽度の障害，中等度の障害），及び地理的地域（米国，その他）を因子とした。

また，M15-656 試験及び M16-043 試験では，日本人被験者を対象として同様に部分集団解析を実施した。

2.7.4.1.1.4.4 臨床検査

臨床検査データは，NCI CTCAE（第 4.0 版以降）に基づき評価され，2.7.4.1.1.4.1 項で定義した各試験の解析対象の投与群ごとに要約した。

臨床検査値異常の変化について，グレード 0–2（ベースライン）から 3–4（ベースライン後），又はグレード 3（ベースライン）から 4（ベースライン後）に変化した被験者数及びその割合を算出した。

TLS（Howard 基準）に関する臨床検査値異常及び潜在的な薬剤性肝障害に関する臨床検査値異常は，以下の表 2.7.4-8 に示す基準に従って評価した。

表 2.7.4-8. 腫瘍崩壊症候群（Howard 基準）及び潜在的な薬剤性肝障害に関する臨床検査値異常の基準

臨床検査値異常	基準
腫瘍崩壊症候群（Howard 基準）	以下の 2 項目以上の代謝異常が 24 時間以内に発現（治験薬初回投与から 7 日目までの臨床検査値に限る）： 尿酸 476 µmol/L 又は 8.0 mg/dL 超 カリウム 6.0 mmol/L 超 無機リン 1.5 mmol/L 又は 4.5 mg/dL 超 補正カルシウム 1.75 mmol/L 又は 7.0 mg/dL 超
潜在的な薬剤性肝障害	治験薬投与開始後の臨床検査で ALT 又は AST が ULN の 3 倍超かつ総ビリルビンが ULN の 2 倍超であり，相互に 72 時間以内に発現

ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; L = liter; µmol = micromole; mg/dL = milligram/deciliter; mmol = millimole; ULN = upper limit of normal

2.7.4.1.1.4.5 バイタルサイン

M15-656 試験，M13-834 試験，M16-043 試験及び M14-212 試験では，ベースラインからの変化量を記述統計量で要約した。

M14-358，M13-834 試験及び M14-387 試験では，ベースライン後のバイタルサイン（収縮期及び拡張期血圧，心拍数及び体温）の測定結果が事前に定めた臨床的に意義がある可能性のある（以下「PCS」）基準に該当した被験者の一覧を作成し，その被験者数及び割合を投与群別に算出した。事前に定めた PCS 基準を，表 2.7.4-9 に示す。

表 2.7.4-9. バイタルサインの PCS 基準（M14-358 試験，M13-834 試験及び M14-387 試験）

評価パラメータ	基準	PCS の定義
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 以下 [a]
	高値	120 bpm 以上
体温	低値	36°C 以下 [b]
	高値	38.5°C 以上

PCS = potentially clinically significant

a. Heart rate of < 50 bpm was defined as PCS in Study M13-834.

b. Temperature of < 36°C was defined as PCS in Study M13-834.

2.7.4.1.1.4.6 心電図

心電図は，生理的変動の範囲外の臨床的に重大な異常所見の有無を，スクリーニング時及び最終来院時に，治験実施施設の治験責任医師が被験者ごとに評価した。

マルチゲートスキャン（以下「MUGA」）及び断層心エコーは，適格性評価に駆出率が必要な場合に，治験責任医師の判断によってスクリーニング時に実施した。心機能低下の徴候が臨床的に示唆された場合は，その後も必要に応じて実施した。

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

2.7.4.1.2.1 被験者の内訳

2.7.4.1.2.1.1 アザシチジンとの併用投与試験

2.7.4.1.2.1.1.1 M15-656 試験

M15-656 試験の被験者の内訳は，2.7.3.3.1.1.1.1 項に示した。

2.7.4.1.2.1.1.2 M14-358 試験

M14-358 試験の被験者の内訳は，2.7.3.3.1.1.1.2 項に示した。

2.7.4.1.2.1.1.3 M13-834 試験

M13-834 試験の被験者の内訳は，2.7.3.3.1.1.1.3 項に示した。

2.7.4.1.2.1.2 低用量シタラビンとの併用投与試験

2.7.4.1.2.1.2.1 M16-043 試験

M16-043 試験の被験者の内訳は，2.7.3.3.1.1.2.1 項に示した。

2.7.4.1.2.1.2.2 M14-387 試験

M14-387 試験の被験者の内訳は，2.7.3.3.1.1.2.2 項に示した。

2.7.4.1.2.1.3 単剤投与試験

2.7.4.1.2.1.3.1 M14-212 試験

M14-212 試験の被験者の内訳は，2.7.3.2.3.1 項に示した。

2.7.4.1.2.2 曝露状況

2.7.4.1.2.2.1 アザシチジンとの併用投与試験

M15-656 試験，M14-358 試験及び M13-834 試験でのベネトクラクスの曝露状況を表 2.7.4-10 に示す。

表 2.7.4-10. ベネトクラクスの曝露状況（アザシチジンとの併用投与）

	M15-656 試験		M14-358 試験		M13-834 試験
	V400 mg + AZA 群 N = 283	プラセボ + AZA 群 N = 144	V400 mg + AZA 群 N = 84	V 全用量 + AZA 群 N = 127	V400 mg + AZA 群 N = 6
Duration Interval, n (%)					
0 to 1 month	45 (15.9)	31 (21.5)	-	-	-
> 1 to 2 months	22 (7.8)	18 (12.5)	-	-	-
> 2 to 4 months	29 (10.2)	18 (12.5)	-	-	-
> 4 to 6 months	20 (7.1)	23 (16.0)	-	-	-
> 6 to 8 months	27 (9.5)	5 (3.5)	-	-	-
> 8 to 10 months	24 (8.5)	11 (7.6)	-	-	-
> 10 to 12 months	10 (3.5)	8 (5.6)	-	-	-
> 12 months	106 (37.5)	30 (20.8)	-	-	-
0 to 4 weeks	-	-	8 (9.5)	13 (10.2)	2 (33.3)
> 4 to 8 weeks	-	-	5 (6.0)	7 (5.5)	0 (0.0)
> 8 to 12 weeks	-	-	9 (10.7)	15 (11.8)	0 (0.0)
> 12 to 16 weeks	-	-	7 (8.3)	12 (9.4)	0 (0.0)
> 16 to 20 weeks	-	-	4 (4.8)	7 (5.5)	0 (0.0)
> 20 to 24 weeks	-	-	7 (8.3)	11 (8.7)	0 (0.0)
> 24 to 28 weeks	-	-	4 (4.8)	9 (7.1)	1 (16.7)
> 28 to 32 weeks	-	-	5 (6.0)	7 (5.5)	0 (0.0)
> 32 to 36 weeks	-	-	5 (6.0)	5 (3.9)	0 (0.0)
> 36 to 52 weeks	-	-	4 (4.8)	5 (3.9)	1 (16.7)
> 52 weeks	-	-	26 (31.0)	36 (28.3)	2 (33.3)
Duration, Months					
Mean (SD)	9.9 (8.25)	6.7 (6.55)	10.4 (10.19)	9.6 (10.07)	8.4 (7.18)
Median	7.6	4.3	6.4	5.5	8.7
Min - Max	0.0–30.7	0.1–24.0	0.1–38.1	0.1–40.1	0.7–19.0
Number of Cycles					
Mean (SD)	8.8 (7.32)	6.9 (6.53)	9.6 (9.51)	8.9 (9.16)	6.7 (4.97)
Median	7.0	4.5	6.0	5.0	7.0
Min – Max	1.0–30.0	1.0–26.0	1.0–37.0	1.0–43.0	1.0–12.0

AZA = azacitidine; SD = standard deviation

相互参照：M15-656 試験 CSR 中間解析 Table 14.1　5.1.1，M14-358 試験 CSR 第 3 回中間解析 Table 14.1　7.1.1，Table 14.1　7.1.3，M13-834 試験 CSR 第 2 回中間解析 Table 14.1　8.1.2，Table 14.1　8.2.2，Table 14.1　8.2.3

2.7.4.1.2.2.1.1 M15-656 試験

ベネトクラクス又はプラセボの投与期間の中央値は，V400 mg + AZA 群（283 名）7.6 ヵ月（範囲：0–30.7 ヵ月），プラセボ + AZA 群（144 名）4.3 ヵ月（範囲：0.1–24.0 ヵ月）であった。サイクル数の中央値は，V400 mg + AZA 群 7.0 サイクル（範囲：1–30 サイクル），プラセボ + AZA 群 4.5 サイクル（範囲：1–26 サイクル）であった。アザシチジンのサイクル数の中央値は，V400 mg + AZA 群 7.0 サイクル（範囲：1–30 サイクル），プラセボ + AZA 群 4.5 サイクル（範囲：1–26 サイクル）であった（M15-656 試験 CSR 中間解析 Table 14.1 5.1.1 及び Table 14.1 5.2.1）。

2.7.4.1.2.2.1.2 M14-358 試験

ベネトクラクスの投与期間の中央値は，V400 mg + AZA 群（84 名）6.4 ヵ月（範囲：0.1–38.1 ヵ月），V 全用量 + AZA 群（127 名）5.5 ヵ月（範囲：0.1–40.1 ヵ月）であった。サイクル数の中央値は，V400 mg + AZA 群 6 サイクル（範囲：1–37 サイクル），V 全用量 + AZA 群 5 サイクル（範囲：1–43 サイクル）であった。アザシチジンのサイクル数の中央値は，V400 mg + AZA 群 4 サイクル（範囲：1–29 サイクル），V 全用量 + AZA 群 4 サイクル（範囲：1–43 サイクル）であった（M14-358 試験 CSR 第 3 回中間解析 Table 14.1 7.1.1，Table 14.1 7.1.3 及び Table 14.1 7.2）。

2.7.4.1.2.2.1.3 M13-834 試験

ベネトクラクスの投与期間の中央値は，V400 mg + AZA 群（6 名）8.7 ヵ月（範囲：0.7–19.0 ヵ月）であった。サイクル数の中央値は，7 サイクル（範囲：1–12 サイクル）であった。アザシチジンのサイクル数の中央値は，7 サイクル（範囲：1–12 サイクル）であった（M13-834 試験 CSR 第 2 回中間解析 Table 14.1 8.1.2，Table 14.1 8.2.3 及び Table 14.1 8.5）。

2.7.4.1.2.2.2 低用量シタラビンとの併用投与試験

M16-043 試験及び M14-387 試験でのベネトクラクスの曝露状況を表 2.7.4-11 に示す。

表 2.7.4-11. ベネトクラクスの曝露状況（低用量シタラビンとの併用投与）

	M16-043 試験		M14-387 試験	
	V600 mg + LDAC 群 N = 142	プラセボ + LDAC N = 68	V600 mg+ LDAC N = 82	V 全用量 + LDAC N = 92
Duration Interval, n (%)				
0 to 4 weeks	29 (20.4)	23 (33.8)	12 (14.6)	15 (16.3)
> 4 to 8 weeks	16 (11.3)	13 (19.1)	11 (13.4)	13 (14.1)
> 8 to 12 weeks	14 (9.9)	10 (14.7)	7 (8.5)	8 (8.7)
> 12 to 16 weeks	6 (4.2)	2 (2.9)	7 (8.5)	8 (8.7)
> 16 to 20 weeks	11 (7.7)	3 (4.4)	6 (7.3)	6 (6.5)
> 20 to 24 weeks	4 (2.8)	1 (1.5)	3 (3.7)	3 (3.3)
> 24 to 28 weeks	8 (5.6)	2 (2.9)	3 (3.7)	3 (3.3)
> 28 to 32 weeks	4 (2.8)	4 (5.9)	2 (2.4)	2 (2.2)
> 32 to 36 weeks	9 (6.3)	1 (1.5)	2 (2.4)	2 (2.2)
> 36 to 52 weeks	17 (12.0)	4 (5.9)	8 (9.8)	8 (8.7)
> 52 weeks	24 (16.9)	5 (7.4)	21 (25.6)	24 (26.1)
Duration, Months				
Mean (SD)	6.3 (6.04)	3.7 (4.69)	8.2 (9.22)	8.0 (9.04)
Median	4.1	1.7	4.2	4.0
Min - Max	0.0–23.5	0.1–20.2	0.2–41.8	0.2–41.8
Number of Cycles				
Mean (SD)	6.1 (5.47)	4.1 (4.99)	8.0 (8.70)	7.8 (8.53)
Median	4.0	2.0	5.0	5.0
Min – Max	1.0–22.0	1.0–21.0	1.0–43.0	1.0–43.0

LDAC = low dose cytarabine; SD = standard deviation

相互参照：M16-043 試験 CSR 6 ヵ月後の追跡調査 Table 14.1　2.1A，M14-387 試験 CSR 第 3 回中間解析 Table 14.1　7.1

2.7.4.1.2.2.2.1 M16-043 試験

ベネトクラクス又はプラセボの投与期間の中央値は，V600 mg + LDAC 群（142 名）4.1 ヵ月（範囲：0.0–23.5 ヵ月），プラセボ + LDAC 群（68 名）1.7 ヵ月（範囲：0.1–20.2 ヵ月）であった。サイクル数の中央値は，V600 mg + LDAC 群 4 サイクル（範囲：1–22 サイクル），プラセボ + LDAC 群 2 サイクル（範囲：1–21 サイクル）であった。LDAC のサイクル数の中央値は，V600 mg + LDAC 群 4 サイクル（範囲：1–22 サイクル），プラセボ + LDAC 群 2 サイクル（範囲：1–22 サイクル）であった（M16-043 試験 CSR 6 ヵ月後の追跡調査 Table 14.1　2.1A 及び Table 14.1　2.2A）。

2.7.4.1.2.2.2.2 M14-387 試験

ベネトクラクスの投与期間の中央値は，V600 mg + LDAC 群（82 名）4.2 ヵ月（範囲：0.2–41.8 ヵ月），V 全用量 + LDAC 群（92 名）4.0 ヵ月（範囲：0.2–41.8 ヵ月）であった。サイクル数の中央値は，V600 mg + LDAC 群 5 サイクル（範囲：1–43 サイクル），V 全用量 + LDAC 群 5 サイクル（範囲：1–43 サイクル）あった。LDAC のサイクル数の中央値は，V600 mg + LDAC 群 3 サイクル（範囲：1–36 サイクル），V 全用量 + LDAC 群 3 サイクル（範囲：1–36 サイクル）であった（M14-387 試験 CSR 第 3 回中間解析 Table 14.1　7.1 及び Table 14.1　7.2）。

2.7.4.1.2.2.3 単剤投与試験

2.7.4.1.2.2.3.1 M14-212 試験

M14-212 試験でのベネトクラクスの曝露状況を表 2.7.4-12 に示す。

ベネトクラクスの投与期間の中央値は，V 単剤投与群（32 名）62 日（範囲：13–244 日）であった（M14-212 試験 CSR Table 14.1　6）。

すべての被験者（32 名）は規定用量であるベネトクラクス 800 mg を投与され，そのうち 15 名ではベネトクラクスの用量を 1200 mg に増量された（M14-212 試験 CSR Appendix 16.2　5.1）。

表 2.7.4-12. ベネトクラクス（規定用量）の曝露状況（単剤投与）

	M14-212 試験
	V 単剤投与群 N = 32
Duration Interval, n (%)	
0 to 5 weeks	13 (40.6)
> 5 to 8 weeks	2 (6.3)
> 8 to 12 weeks	4 (12.5)
> 12 to 16 weeks	6 (18.8)
> 16 to 20 weeks	1 (3.1)
> 20 to 24 weeks	2 (6.3)
> 24 to 28 weeks	1 (3.1)
> 28 to 32 weeks	0
> 32 to 36 weeks	3 (9.4)
> 36 weeks	0
Duration, Days	
Mean (SD)	80 (67.96)
Median	62
Min - Max	13–244

SD = standard deviation
相互参照：M14-212 試験 CSR Table 14.1　6

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.4.1.3.1 アザシチジンとの併用投与試験

2.7.4.1.3.1.1 M15-656 試験

M15-656 試験の人口統計学的特性及びその他の特性は，2.7.3.3.1.2.1 項に記載した。

2.7.4.1.3.1.2 M14-358 試験

M14-358 試験の人口統計学的特性及びその他の特性は，2.7.3.3.1.2.1 項に記載した。

2.7.4.1.3.1.3 M13-834 試験

M13-834 試験の人口統計学的特性及びその他の特性は，2.7.3.3.1.2.1 項に記載した。

2.7.4.1.3.2 低用量シタラビンとの併用投与試験

2.7.4.1.3.2.1 M16-043 試験

M16-043 試験の人口統計学的特性及びその他の特性は，2.7.3.3.1.2.2 項に記載した。

2.7.4.1.3.2.2 M14-387 試験

M14-387 試験の人口統計学的特性及びその他の特性は，2.7.3.3.1.2.2 項に記載した。

2.7.4.1.3.3 単剤投与試験

2.7.4.1.3.3.1 M14-212 試験

M14-212 試験の人口統計学的特性及びその他の特性は，2.7.3.6 項に記載した。

2.7.4.1.4 病歴

割合の高かった病歴は，いずれの試験及び投与群でも同様であり，貧血，血小板減少症，好中球減少症及び高血圧であった。

20%以上の被験者で認められた病歴を試験ごとに以下に記載した。

2.7.4.1.4.1 アザシチジンとの併用投与試験

2.7.4.1.4.1.1 M15-656 試験

V400 mg + AZA 群（286 名）で 20%以上の被験者に認められた病歴は，貧血（91.6%），血小板減少症（85.0%），好中球減少症（80.4%），高血圧（64.7%）及び白血球減少症（38.8%）であった。同様に，プラセボ + AZA 群（145 名）で認められた病歴は，貧血（94.5%），血小板減少症（85.5%），好中球減少症（75.2%），高血圧（65.5%）及び白血球減少症（29.7%）であり，V400 mg + AZA 群とプラセボ + AZA 群で大きな差異はなかった（M15-656 試験 CSR 中間解析 Table 14.1　4.1）。

2.7.4.1.4.1.2 M14-358 試験

V400 mg + AZA 群（84 名）で 20%以上の被験者に認められた病歴は，貧血（96.4%），血小板減少症（73.8%），好中球減少症（67.9%），高血圧（66.7%），疲労（61.9%），白血球数減少及び低カルシウム血症（各 39.3%），便秘（34.5%），末梢性浮腫（32.1%），咳嗽（29.8%），高脂血症及び呼吸困難（各 27.4%），不安（25.0%），発熱（22.6%），胃食道逆流性疾患及び食欲減退（各 21.4%）並びに不眠症及び薬物過敏症（各 20.2%）であった（M14-358 試験 CSR 第 3 回中間解析 Table 14.1　5.1.1）。

V 全用量＋AZA 群（127 名）で 20%以上の被験者に認められた病歴は，貧血（94.5%），血小板減少症（78.0%），好中球減少症（73.2%），高血圧（63.8%），疲労（59.1%），低カルシウム血症（36.2%），便秘（33.9%），白血球数減少（32.3%），高脂血症（29.1%），末梢性浮腫（27.6%），咳嗽（26.8%），不安（24.4%），呼吸困難及び胃食道逆流性疾患（各 22.8%），薬物過敏症（22.0%），不眠症（21.3%）並びに食欲減退（20.5%）であった（M14-358 試験 CSR 第 3 回中間解析 Table 14.1　5.1.3）。

2.7.4.1.4.1.3　M13-834 試験

V400 mg＋AZA 群（6 名）で 20%以上の被験者に認められた病歴は，高血圧，貧血及び血小板減少症（各 66.7%），好中球減少症及び眼疾患 / 眼障害（各 50.0%）並びに胆石症，骨粗鬆症及び糖尿病（各 33.3%）であった（M13-834 試験 CSR 第 2 回中間解析 Table 14.1　6.2）。

2.7.4.1.4.2　低用量シタラビンとの併用投与試験

2.7.4.1.4.2.1　M16-043 試験

V600 mg＋LDAC 群（143 名）で 20%以上の被験者に認められた病歴は，血小板減少症（91.6%），貧血（83.2%），好中球減少症（80.4%），高血圧（57.3%），骨髄異形成症候群（32.2%），白血球減少症（30.1%），閉経（22.4%）及び低アルブミン血症（20.3%）であった。同様に，プラセボ＋LDAC 群（68 名）で認められた病歴は，血小板減少症（83.8%），好中球減少症（73.5%），貧血（70.6%），高血圧（61.8%），白血球減少症（30.9%），低アルブミン血症（29.4%）並びに悪性疾患下の貧血及び骨髄異形成症候群（各 23.5%）であり，V600 mg＋LDAC 群とプラセボ＋LDAC 群で大きな差異はなかった（M16-043 試験 CSR 6 ヵ月後の追跡調査 Table 14.1　1.6.1A）。

2.7.4.1.4.2.2　M14-387 試験

V600 mg＋LDAC 群（82 名）で 20%以上の被験者に認められた病歴は，貧血（93.9%），好中球減少症（75.6%），血小板減少症（73.2%），高血圧（59.8%），白血球数減少（36.6%），疲労（35.4%），胃食道逆流性疾患（29.3%），便秘（28.0%），不眠症（25.6%）及び高脂血症（20.7%）であった。

V 全用量＋LDAC 群（92 名）で 20%以上の被験者に認められた病歴は，貧血（92.4%），好中球減少症（75.0%），血小板減少症（72.8%），高血圧（57.6%），疲労（37.0%），白血球数減少（32.6%），胃食道逆流性疾患（29.3%），便秘（28.3%）及び不眠症（27.2%）であった（M14-387 試験 CSR 第 3 回中間解析 Table 14.1　5）。

2.7.4.1.4.3 単剤投与試験

2.7.4.1.4.3.1 M14-212 試験

V 単剤投与群（32 名）で 20%以上の被験者に認められた病歴は，貧血（90.6%），血小板減少症（84.4%），高血圧（71.9%），好中球減少症（50.0%），胃食道逆流性疾患（43.8%），うつ病（40.6%），高脂血症（37.5%），糖尿病（25.0%）並びに甲状腺機能低下症，肺炎及び外科手術（各 21.9%）であった（M14-212 試験 CSR Table 14.1　4.1）。

2.7.4.1.5 併用薬

TLS の発現リスク低減のため，被験者は経口補水液又は静脈内輸液，及び尿酸降下薬（ラスブリカーゼ，アロプリノール，フェブキソスタット等）を投与された。使用された併用薬は，試験間及び投与群間で同様であり，心血管系作用薬（降圧剤を含む），胃腸薬，抗生物質又は抗アレルギー剤など 2.7.4.1.4 項で示した病歴を有する被験者集団で服用される典型的な併用薬であった。

20%以上の被験者で使用された併用薬（併存疾患の治療薬，TLS 予防薬，及び有害事象の治療薬を含む）を，試験ごとに以下に記載した。

2.7.4.1.5.1 アザシチジンとの併用投与試験

2.7.4.1.5.1.1 M15-656 試験

V400 mg + AZA 群（286 名）の 20%以上の被験者で使用された併用薬は，アロプリノール（78.7%），塩化ナトリウム（64.7%），オンダンセトロン（57.0%），アセトアミノフェン（55.9%），フロセミド（49.3%），カリウム（44.1%），レボフロキサシン（43.0%），タゾバクタム / ピペラシリン（39.2%），メロペネム（38.5%），パントプラゾール（32.9%），フィルグラスチム（32.2%），アシクロビル（31.1%），メトクロプラミド（28.3%），ラクツロース（25.9%），バンコマイシン（25.2%），スルファメトキサゾール / トリメトプリム（24.5%），シプロフロキサシン（23.8%），リドカイン及びセフェピム（各 22.7%），クラブラン酸 / アモキシシリン（21.0%），アムロジピン（20.3%）であり，プラセボ + AZA 群（145 名）でも同様の併用薬が使用された（M15-656 試験 CSR 中間解析 Table 14.1　4.3，Table 14.1　4.5.4 及び Table 14.1　4.5.5）。

2.7.4.1.5.1.2 M14-358 試験

V400 mg + AZA 群（84 名）の 20%以上の被験者で使用された併用薬は，オンダンセトロン（95.2%），アロプリノール及び塩化ナトリウム（各 91.7%），アセトアミノフェン（84.5%），カリウム（78.6%），レボフロキサシン（70.2%），フロセミド（67.9%），硫酸マグネシウム（61.9%），バンコマイシン（60.7%），アシクロビル及びセフェピム（各 59.5%），docusate

47

（53.6%），ロラゼパム（52.4%），パントプラゾール（50.0%），フィルグラスチム（46.4%），プロクロルペラジン（45.2%），ジフェンヒドラミン及びバラシクロビル（各 44.0%），リドカイン（42.9%），オキシコドン（39.3%），タゾバクタム / ピペラシリン（38.1%），フェンタニル及びトラマドール（各 35.7%），ミダゾラム（33.3%），ヘパリン（32.1%），メトプロロール及びセンナ（各 29.8%），ミカファンギン（28.6%），ヒドロコルチゾン（27.4%），macrogol 3350，メロペネム及びモルヒネ（各 26.2%），アムロジピン，ファモチジン，ナイスタチン及びマクロゴール（各 25.0%），メトロニダゾール及びアスピリン（各 23.8%），エノキサパリン，isavuconazonium，フルコナゾール，サルブタモール及びロペラミド（各 22.6%），ポサコナゾール（21.4%）並びにアムホテリシン B，コレカルシフェロール及びヒドロモルフォン（各 20.2%）であった（M14-358 試験 CSR 第 3 回中間解析 Table 14.1　6.5.1，Table 14.1　6.6.1 及び Table 14.1　6.7.1）。

V 全用量 + AZA 群（127 名）の 20%以上の被験者で使用された併用薬は，オンダンセトロン（96.9%），塩化ナトリウム（93.7%），アロプリノール（90.6%），アセトアミノフェン（81.9%），カリウム（77.2%），レボフロキサシン（70.1%），フロセミド（66.1%），バンコマイシン（62.2%），アシクロビル（59.8%），セフェピム（58.3%），硫酸マグネシウム（56.7%），docusate（54.3%），ロラゼパム（50.4%），パントプラゾール（48.8%），バラシクロビル（46.5%），プロクロルペラジン（44.9%），フィルグラスチム（43.3%），オキシコドン（41.7%），ジフェンヒドラミン（39.4%），リドカイン（37.8%），フェンタニル及びトラマドール（各 36.2%），ミカファンギン及びタゾバクタム / ピペラシリン（各 35.4%），ミダゾラム及びセンナ（各 34.6%），メトプロロール（32.3%），ヘパリン（30.7%），ナイスタチン（28.3%），メロペネム（27.6%），モルヒネ（26.8%），macrogol 3350 及びロペラミド（各 26.0%），ヒドロコルチゾン及びメトロニダゾール（各 24.4%），シプロフロキサシン，エノキサパリン及びファモチジン（各 23.6%），マクロゴール（22.8%），セベラマー及びモキシフロキサシン（各 21.3%）並びにアスピリン，アモキシシリン及びコレカルシフェロール（20.5%）であった（M14-358 試験 CSR 第 3 回中間解析 Table 14.1　6.5.3，Table 14.1　6.6.3 及び Table 14.1　6.7.3）。

2.7.4.1.5.1.3　　M13-834 試験

V400 mg + AZA 群（6 名）の 20%以上の被験者で使用された併用薬は，酸化マグネシウム及びセンノシド A + B（各 100.0%），グラニセトロン，アセトアミノフェン及びヘパリン類似物質（各 83.3%），レボフロキサシン及びピコスルファートナトリウム（各 66.7%），アムロジピン，カスポファンギン，セフェピム，フロセミド，リドカイン，オロパタジン，ピペラシリン / タゾバクタム，カリウム及びアムホテリシン B（各 50.0%）並びにアルファカルシドール，糖・電解質・アミノ酸液，アジルサルタン，スルファメトキサゾール / トリメトプリム，ベタメタゾン，ベポタスチン，ビサコジル，ブロチゾラム，経口補水液（炭水化物，塩化カリウム，ナトリウム），セフカペン，アズレンスルホン酸ナトリウム，ヒアルロン酸，ランソプラゾール，

メロペネム，メトクロプラミド，新レシカルボン®，ペンタゾシン，マンニトール，ビタメジン®及びゾルピデム（各 33.3%）であった（M13-834 試験 CSR 第 2 回中間解析 Table 14.1　7.2.3.1）。

2.7.4.1.5.2　低用量シタラビンとの併用投与試験

2.7.4.1.5.2.1　M16-043 試験

V600 mg + LDAC 群（143 名）の 20%以上の被験者で使用された併用薬は，アロプリノール（74.1%），塩化ナトリウム（69.9%），フロセミド（43.4%），カリウム（41.3%），アセトアミノフェン（39.9%），オンダンセトロン（37.8%），メロペネム（33.6%），レボフロキサシン（32.9%），メトクロプラミド（30.8%），タゾバクタム / ピペラシリン（30.1%），アシクロビル（29.4%），フィルグラスチム（25.9%），オメプラゾール（25.2%），スルファメトキサゾール / トリメトプリム（24.5%），バラシクロビル（21.7%），セフェピム（21.0%）及びフルコナゾール（20.3%）であり，プラセボ + LDAC 群（68 名）でも同様の併用薬が使用された（M16-043 試験 CSR 6 ヵ月後の追跡調査 Table 14.1　1.6.3A，Table 14.1　1.7.3A 及び Table 14.1　1.7.4A）。

2.7.4.1.5.2.2　M14-387 試験

V600 mg + LDAC 群（82 名）の 20%以上の被験者で使用された併用薬は，アロプリノール（100%），カリウム（75.6%），塩化ナトリウム（73.2%），アセトアミノフェン（69.5%），フロセミド（68.3%），オンダンセトロン（65.9%），バラシクロビル及びパントプラゾール（各 57.3%），タゾバクタム / ピペラシリン及びバンコマイシン（各 56.1%），硫酸マグネシウム（53.7%），レボフロキサシン（50.0%），オキシコドン（43.9%），リドカイン（41.5%），アシクロビル（39.0%），フェンタニル及びメトクロプラミド（各 37.8%），セフェピム（36.6%），docusate 及びフィトナジオン（各 32.9%），メロペネム（30.5%），ジフェンヒドラミン（29.3%），シプロフロキサシン及びメトプロロール（各 28.0%），アムホテリシン B，フルコナゾール，マグネシウム及びロラゼパム（各 26.8%），フィルグラスチム，ヒドロキシカルバミド及びモルヒネ（各 25.6%），エノキサパリン及びミダゾラム（各 24.4%），プロクロルペラジン及びセンナ（各 23.2%），ミカファンギン，メトロニダゾール及びロペラミド（各 22.0%）並びにトラマドール及びヒドロモルフォン（各 20.7%）であった。

V 全用量 + LDAC 群（92 名）の 20%以上の被験者で使用された併用薬は，アロプリノール（100%），塩化ナトリウム及びカリウム（各 76.1%），アセトアミノフェン（70.7%），フロセミド（69.6%），オンダンセトロン（66.3%），パントプラゾール（56.5%），タゾバクタム / ピペラシリン及びバラシクロビル（各 55.4%），バンコマイシン（54.3%），硫酸マグネシウム（51.1%），レボフロキサシン（50.0%），オキシコドン（46.7%），リドカイン（43.5%），アシクロビル（40.2%），フェンタニル（39.1%），メトクロプラミド（38.0%），セフェピム及びフィトナジオン（各 33.7%），docusate 及びメロペネム（各 32.6%），アムホテリシン B（30.4%），ジフェンヒドラミン及びマグネシウム（各 29.3%），メトプロロール（28.3%），シ

49

プロフロキサシン及びミダゾラム（各 27.2%），フィルグラスチム，プロクロルペラジン及びロラゼパム（各 26.1%），ミカファンギン及びモルヒネ（各 25.0%），センナ，フルコナゾール及びヒドロキシカルバミド（各 23.9%），エノキサパリン（22.8%）並びにアムロジピン，メトロニダゾール及びロペラミド（各 20.7%）であった（M14-387 試験 CSR 第 3 回中間解析 Table 14.1　6.5，Table 14.1　6.6 及び Table 14.1　6.7）。

2.7.4.1.5.3　単剤投与試験

2.7.4.1.5.3.1　M14-212 試験

V 単剤投与群（32 名）の 20%以上の被験者で使用された併用薬は，アロプリノール及び塩化ナトリウム（各 100%），硫酸マグネシウム（81.3%），アセトアミノフェン（78.1%），ジフェンヒドラミン（71.9%），カリウム（68.8%），オンダンセトロン（59.4%），フロセミド，ヒドロコルチゾン及びバラシクロビル（各 53.1%），カスポファンギン及びセベラマー（各 50.0%），アシクロビル及びレボフロキサシン（各 46.9%），オメプラゾール，酸化マグネシウム，セフェピム及びトラマドール（各 43.8%），パントプラゾール及びバンコマイシン（各 40.6%），シプロフロキサシン（37.5%），ヒドロモルフォン（34.4%），アムホテリシン B，炭酸カルシウム，プロクロルペラジン，ロペラミド及びリネゾリド（各 31.3%），アムロジピン，オキシコドン，タゾバクタム / ピペラシリン，ヒドロキシカルバミド及びレボチロキシン（各 28.1%），docusate，ヒドララジン，メロペネム，ロラゼパム及びリシノプリル（各 25.0%）並びにエソメプラゾール，コレカルシフェロール，セフポドキシム，グルコン酸カルシウム，temazepam，ナイスタチン，senokot-s，ヘパリン，マグネシウム及びモルヒネ（各 21.9%）であった（M14-212 試験 CSR Table 14.1　5.2）。

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

2.7.4.2.1.1.1 アザシチジンとの併用投与試験

アザシチジンとの併用投与試験の有害事象の概要を表 2.7.4-13 に示す。各試験の全有害事象の集計表は 2.7.6 項に示した。

ベネトクラクスをアザシチジンと併用投与された被験者での全般的な安全性プロファイルは，M15-656 試験，M14-358 試験及び M13-834 試験で一貫していた。

表 2.7.4-13. アザシチジンとの併用投与試験の有害事象の概要（M15-656 試験，M14-358 試験及び M13-834 試験）

	Number (%) of Subjects				
	M15-656		M14-358		M13-834
	Venetoclax 400 mg + AZA N = 283	Placebo + AZA N = 144	Venetoclax 400 mg + AZA N = 84	Venetoclax total + AZA N = 127	Venetoclax 400 mg + AZA (Arm C) N = 6
Any TEAE	283 (100)	144 (100)	84 (100)	127 (100)	5 (83.3)
Reasonable possibility of being related to venetoclax/placebo	241 (85.2)	96 (66.7)	76 (90.5)	116 (91.3)	5 (83.3)
Reasonable possibility of being related to Azacitizine	246 (86.9)	108 (75.0)	77 (91.7)	119 (93.7)	5 (83.3)
NCI CTCAE Grade ≥ 3	279 (98.6)	139 (96.5)	82 (97.6)	124 (97.6)	5 (83.3)
NCI CTCAE Grade 3 or 4	276 (97.5)	136 (94.4)	82 (97.6)	124 (97.6)	5 (83.3)
SAE	235 (83.0)	105 (72.9)	65 (77.4)	97 (76.4)	3 (50.0)
TEAE leading to					
Venetoclax or placebo discontinuation	69 (24.4)	29 (20.1)	21 (25.0)	32 (25.2)	1 (16.7)
Venetoclax or placebo discontinuation – disease progression	9 (3.2)	9 (6.3)	4 (4.8)	8 (6.3)	0
Venetoclax or placebo discontinuation –	60 (21.2)	20 (13.9)	17 (20.2)	24 (18.9)	1 (16.7)

51

	Number (%) of Subjects				
	M15-656		M14-358		M13-834
	Venetoclax 400 mg + AZA N = 283	Placebo + AZA N = 144	Venetoclax 400 mg + AZA N = 84	Venetoclax total + AZA N = 127	Venetoclax 400 mg + AZA (Arm C) N = 6
not disease progression					
Venetoclax or placebo interruption	204 (72.1)	82 (56.9)	57 (67.9)	82 (64.6)	2 (33.3)
Venetoclax or placebo reduction	7 (2.5)	6 (4.2)	1 (1.2)	3 (2.4)	0
TEAE leading to					
Azacitizine discontinuation	68 (24.0)	29 (20.1)	18 (21.4)	28 (22.0)	1 (16.7)
Azacitizine interruption	188 (66.4)	67 (46.5)	47 (56.0)	70 (55.1)	2 (33.3)
Azacitizine reduction	34 (12.0)	2 (1.4)	4 (4.8)	4 (3.1)	0
Fatal TEAE	64 (22.6)	29 (20.1)	13 (15.5)	20 (15.7)	1 (16.7)
All deaths[a]	159 (56.2)	109 (75.7)	56 (66.7)	90 (70.9)	2 (33.3)

AZA = azacitidine; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; NCI = National Cancer Institute; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event

a. Includes non-treatment emergent deaths.

相互参照：M15-656 試験 CSR 中間解析 Table 14.3　1.1.1，Table 14.3　16.2，Table 14.3　16.3，Table 14.3　2.1.2，M14-358 試験 CSR 第 3 回中間解析 Table 14.3　1.1.1.1，Table 14.3　1.1.1.3，Table 14.3　2.1.1.1.1，Table 14.3　2.1.1.1.3，Table 14.3　2.2.4.1.1.2.1，Table 14.3　2.2.4.1.1.2.3，M13-834 試験 CSR 第 2 回中間解析 Table 14.3　1.1.1.2，Table 14.3　1.1.2

2.7.4.2.1.1.1.1　M15-656 試験

有害事象は，V400 mg + AZA 群 283 / 283 名（100%），プラセボ + AZA 群 144 / 144 名（100%）に認められ，ベネトクラクス又はプラセボとの因果関係「関連あり」の有害事象は，V400 mg + AZA 群 241 / 283 名（85.2%），プラセボ + AZA 群 96 / 144 名（66.7%）に認められた。グレード 3 以上の有害事象は，V400 mg + AZA 群 279 / 283 名（98.6%），プラセボ + AZA 群 139 / 144 名（96.5%）に認められた。

死亡に至った有害事象は，V400 mg + AZA 群 64 / 283 名（22.6%），プラセボ + AZA 群 29 / 144 名（20.1%）に認められた。

重篤な有害事象は，V400 mg + AZA 群 235 / 283 名（83.0%），プラセボ + AZA 群 105 / 144 名（72.9%）に認められた。

52

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，V400 mg + AZA 群 69 / 283 名（24.4%），プラセボ + AZA 群 29 / 144 名（20.1%）に認められた。
ベネトクラクス又はプラセボの投与中断に至った有害事象は，V400 mg + AZA 群 204 / 283 名（72.1%），プラセボ + AZA 群 82 / 144 名（56.9%）に認められた。
ベネトクラクス又はプラセボの減量に至った有害事象は，V400 mg + AZA 群 7 / 283 名（2.5%），プラセボ + AZA 群 6 / 144 名（4.2%）に認められた（表 2.7.4-13）。

2.7.4.2.1.1.1.2 M14-358 試験

有害事象は，V400 mg + AZA 群 84 / 84 名（100%），V 全用量 + AZA 群 127 / 127 名（100%）に認められ，ベネトクラクスとの因果関係「関連あり」の有害事象は，V400 mg + AZA 群 76 / 84 名（90.5%），V 全用量 + AZA 群 116 / 127 名（91.3%）に認められた。グレード 3 以上の有害事象は V400 mg + AZA 群 82 / 84 名（97.6%），V 全用量 + AZA 群 124 / 127 名（97.6%）に認められた。
死亡に至った有害事象は，V400 mg + AZA 群 13/84 名（15.5%），V 全用量 + AZA 群 20 / 127 名（15.7%）に認められた。
重篤な有害事象は，V400 mg + AZA 群 65 / 84 名（77.4%），V 全用量 + AZA 群 97 / 127（76.4%）に認められた。
ベネトクラクスの投与中止に至った有害事象は，V400 mg + AZA 群 21 / 84 名（25.0%），V 全用量 + AZA 群 32 / 127 名（25.2%）に認められた。
ベネトクラクスの投与中断に至った有害事象は，V400 mg + AZA 群 57 / 84 名（67.9%），V 全用量 + AZA 群 82 / 127 名（64.6%）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，V400 mg + AZA 群 1 / 84 名（1.2%），V 全用量 + AZA 群 3 / 127 名（2.4%）に認められた（表 2.7.4-13）。

2.7.4.2.1.1.1.3 M13-834 試験

有害事象は，V400 mg + AZA 群 5 / 6 名（83.3%）に認められ，ベネトクラクスとの因果関係「関連あり」の有害事象は，V400 mg + AZA 群 5 / 6 名（83.3%）に認められた。グレード 3 以上の有害事象は V400 mg + AZA 群 5 / 6 名（83.3%）に認められた。
死亡に至った有害事象は，V400 mg + AZA 群 1 / 6 名（16.7%）に認められた。
重篤な有害事象は，V400 mg + AZA 群 3 / 6 名（50.0%）に認められた。
ベネトクラクスの投与中止に至った有害事象は，V400 mg + AZA 群 1 / 6 名（16.7%）に認められた。
ベネトクラクスの投与中断に至った有害事象は，V400 mg + AZA 群 2 / 6 名（33.3%）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，V400 mg＋AZA 群で認められなかった。（表 2.7.4-13）。

2.7.4.2.1.1.2 低用量シタラビンとの併用投与試験

LDAC との併用投与試験の有害事象の概要を表 2.7.4-14 に示す。各試験の全有害事象の集計表は 2.7.6 項に示した。

ベネトクラクスを LDAC と併用投与された被験者での全般的な安全性プロファイルは，M16-043 試験及び M14-387 試験で一貫していた。

表 2.7.4-14. LDAC との併用投与試験の有害事象の概要（M16-043 試験及び M14-387 試験）

	Number (%) of Subjects			
	M16-043		M14-387	
	Venetoclax 600 mg + LDAC N = 142	Placebo + LDAC N = 68	Venetoclax 600 mg + LDAC N = 82	Venetoclax total + LDAC N = 92
Any TEAE	141 (99.3)	67 (98.5)	82 (100)	92 (100)
Reasonable possibility of being related to venetoclax or placebo	106 (74.6)	47 (69.1)	73 (89.0)	82 (89.1)
Reasonable possibility of being related to LDAC	107 (75.4)	49 (72.1)	79 (96.3)	88 (95.7)
NCI CTCAE Grade ≥ 3	138 (97.2)	65 (95.6)	80 (97.6)	90 (97.8)
NCI CTCAE Grade 3 or 4	135 (95.1)	63 (92.6)	80 (97.6)	90 (97.8)
SAE	95 (66.9)	42 (61.8)	75 (91.5)	84 (91.3)
TEAE leading to				
Venetoclax or placebo discontinuation	37 (26.1)	16 (23.5)	27 (32.9)	32 (34.8)
Venetoclax or placebo discontinuation – disease progression	11 (7.7)	5 (7.4)	13 (15.9)	15 (16.3)
Venetoclax or placebo discontinuation – not disease progression	26 (18.3)	11 (16.2)	15 (18.3)	18 (19.6)
Venetoclax or placebo interruption	90 (63.4)	35 (51.5)	48 (58.5)	52 (56.5)
Venetoclax or placebo reduction	14 (9.9)	5 (7.4)	6 (7.3)	7 (7.6)
TEAE leading to				
LDAC discontinuation	37 (26.1)	16 (23.5)	29 (35.4)	34 (37.0)
LDAC interruption	82 (57.7)	32 (47.1)	41 (50.0)	44 (47.8)
LDAC reduction	4 (2.8)	0	1 (1.2)	1 (1.1)
Fatal TEAE	33 (23.2)	14 (20.6)	16 (19.5)	20 (21.7)

54

	Number (%) of Subjects			
	M16-043		M14-387	
	Venetoclax 600 mg + LDAC N = 142	Placebo + LDAC N = 68	Venetoclax 600 mg + LDAC N = 82	Venetoclax total + LDAC N = 92
All deaths[a]	99 (69.7)	54 (79.4)	67 (81.7)	77 (83.7)

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; LDAC = low dose cytarabin; NCI = National Cancer Institute; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event

a. Includes non-treatment emergent deaths.

相互参照：M16-043 試験 CSR 6 ヵ月後の追跡調査 Table 14.3　1.1.1A，Table 14.1　1.4.1A，Table 14.3　2.1.2A，M14-387 試験 CSR Table 14.3　1.1.1，Table 14.1　2.1，Table 14.3　2.1.1.1

2.7.4.2.1.1.2.1　M16-043 試験

有害事象は，V600 mg + LDAC 群 141 / 142 名（99.3%），プラセボ + LDAC 群 67 / 68 名（98.5%）に認められ，ベネトクラクス又はプラセボとの因果関係「関連あり」の有害事象は，V600 mg + LDAC 群 106 / 142 名（74.6%），プラセボ + LDAC 群 47 / 68 名（69.1%）に認められた。グレード 3 以上の有害事象は，V600 mg + LDAC 群 138 / 142 名（97.2%），プラセボ + LDAC 群 65 / 68 名（95.6%）に認められた。

死亡に至った有害事象は，V600 mg + LDAC 群 33 / 142 名（23.2%），プラセボ + LDAC 群 14 / 68 名（20.6%）に認められた。

重篤な有害事象は，V600 mg + LDAC 群 95 / 142 名（66.9%），プラセボ + LDAC 群 42 / 68 名（61.8%）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は，V600 mg + LDAC 群 37 / 142 名（26.1%），プラセボ + LDAC 群 16 / 68 名（23.5%）に認められた。

ベネトクラクス又はプラセボの投与中断に至った有害事象は，V600 mg + LDAC 群 90 / 142 名（63.4%），プラセボ + LDAC 群 35 / 68 名（51.5%）に認められた。

ベネトクラクス又はプラセボの減量に至った有害事象は，V600 mg + LDAC 群 14 / 142 名（9.9%），プラセボ + LDAC 群 5 / 68 名（7.4%）に認められた（表 2.7.4-14）。

2.7.4.2.1.1.2.2　M14-387 試験

有害事象は，V600 mg + LDAC 群 82 / 82 名（100%），V 全用量 + LDAC 群 92 / 92 名（100%）に認められ，ベネトクラクスとの因果関係「関連あり」の有害事象は，V600 mg + LDAC 群 73 / 82 名（89.0%），V 全用量 + LDAC 群 82 / 92 名（89.1%）に認められた。グレード 3 以上の有害事象は，V600 mg + LDAC 群 80 / 82 名（97.6%），V 全用量 + LDAC 群 90 / 92 名（97.8%）に認められた。

55

死亡に至った有害事象は，V600 mg + LDAC 群 16 / 82 名（19.5%），V 全用量 + LDAC 群 20 / 92 名（21.7%）に認められた。

重篤な有害事象は，V600 mg + LDAC 群 75 / 82 名（91.5%），V 全用量 + LDAC 群 84 / 92 名（91.3%）に認められた。

ベネトクラクスの投与中止に至った有害事象は，V600 mg + LDAC 群 27 / 82 名（32.9%），V 全用量 + LDAC 群 32 / 92 名（34.8%）に認められた。

ベネトクラクスの投与中断に至った有害事象は，V600 mg + LDAC 群 48 / 82 名（58.5%），V 全用量 + LDAC 群 52 / 92 名（56.5%）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，V600 mg + LDAC 群 6 / 82 名（7.3%），V 全用量 + LDAC 群 7 / 92 名（7.6%）に認められた（表 2.7.4-14）。

2.7.4.2.1.1.3 単剤投与試験

2.7.4.2.1.1.3.1 M14-212 試験

M14-212 試験の有害事象の概要を表 2.7.4-15 に示す。全有害事象の集計表は 2.7.6 項に示した。

有害事象は，V 単剤投与群 32 / 32 名（100%）に認められ，ベネトクラクスとの因果関係「関連あり」の有害事象は，V 単剤投与群 24 / 32 名（75.0%）に認められた。グレード 3 以上の有害事象は，V 単剤投与群 28 / 32 名（87.5%）に認められた。

死亡に至った有害事象は，V 単剤投与群 12 / 32 名（37.5%）に認められた。

重篤な有害事象は，V 単剤投与群 27 / 32 名（84.4%）に認められた。

ベネトクラクスの投与中止に至った有害事象は，V 単剤投与群 10 / 32 名（31.3%）に認められた。

ベネトクラクスの投与中断に至った有害事象は，V 単剤投与群 8 / 32 名（25.0%）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，V 単剤投与群で認められなかった。

表 2.7.4-15. 有害事象の概略（M14-212 試験）

	Number (%) of Subjects
	Venetoclax N = 32
Any TEAE	32 (100)
Reasonable possibility of being related to venetoclax	24 (75.0)
NCI CTCAE Grade ≥ 3	28 (87.5)
NCI CTCAE Grade 3 or 4	26 (81.3)
SAE	27 (84.4)

	Number (%) of Subjects
	Venetoclax N = 32
TEAE leading to	
Venetoclax discontinuation	10 (31.3)
Venetoclax discontinuation – disease progression	8 (25.0)
Venetoclax discontinuation – not disease progression	3 (9.4)
Venetoclax interruption	8 (25.0)
Venetoclax reduction	0
Fatal TEAE	12 (37.5)
All deaths[a]	27 (84.4)

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; NCI = National Cancer Institute; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event

a. Includes non-treatment emergent deaths.

相互参照：M14-212 試験 CSR Table 14.3 1.1.1

2.7.4.2.1.2 比較的よく見られる有害事象

ベネトクラクスをアザシチジン又はLDACと併用投与された被験者に認められた有害事象は，患者集団及びベネトクラクスの作用機序から予測可能なものであった。

2.7.4.2.1.2.1 アザシチジンとの併用投与試験

M15-656 試験，M14-358 試験及び M13-834 試験では，ほぼすべての被験者で有害事象が認められた。各有害事象の発現割合に違いはあるものの，有害事象の種類はこれらの試験でベネトクラクスをアザシチジンと併用投与された被験者ではおおむね同様であった。更に，M15-656 試験のベネトクラクス 400 mg をアザシチジンと併用投与された被験者とプラセボをアザシチジンと併用投与された被験者との間でも，有害事象の種類はおおむね同様であった。

2.7.4.2.1.2.1.1 M15-656 試験

V400 mg + AZA 群又はプラセボ + AZA 群で 10%以上の被験者に発現した有害事象を表 2.7.4-16 に示す。

有害事象は，V400 mg + AZA 群 283 / 283 名（100%），プラセボ + AZA 群 144 / 144 名（100%）に認められた。

V400 mg + AZA 群で発現割合が 60%以上であった器官別大分類は，「胃腸障害」（85.2%），「感染症および寄生虫症」（84.5%），「血液およびリンパ系障害」（83.4%），「一般・全身障害および投与部位の状態」（68.9%），「代謝および栄養障害」（61.8%）であった。

発現割合が 30%以上の有害事象は，V400 mg + AZA 群で血小板減少症 130 名（45.9%），悪心 124 名（43.8%），便秘 121 名（42.8%），好中球減少症 119 名（42.0%），発熱性好中球減少症 118 名（41.7%），下痢 117 名（41.3%），プラセボ + AZA 群で血小板減少症 58 名（40.3%），便秘 56 名（38.9%），悪心 50 名（34.7%）及び下痢 48 名（33.3%）であった。

プラセボ + AZA 群と比較して V400 mg + AZA 群で発現割合が 10%以上高かった有害事象は，発熱性好中球減少症及び好中球減少症であった。

表 2.7.4-16. ベネトクラクス 400 mg + アザシチジン群又はプラセボ + アザシチジン群で 10%以上の被験者に発現した有害事象（M15-656 試験）

	Number (%) of Subjects	
System Organ Class Preferred Term (MedDRA ver. 21.0)	Venetoclax 400 mg + AZA N = 283	Placebo + AZA N = 144
Any TEAE	283 (100)	144 (100)
血液およびリンパ系障害	236 (83.4)	100 (69.4)
貧血	78 (27.6)	30 (20.8)
発熱性好中球減少症	118 (41.7)	27 (18.8)
白血球減少症	58 (20.5)	20 (13.9)
好中球減少症	119 (42.0)	42 (29.2)
血小板減少症	130 (45.9)	58 (40.3)
心臓障害	88 (31.1)	37 (25.7)
心房細動	33 (11.7)	15 (10.4)
胃腸障害	241 (85.2)	112 (77.8)
腹痛	31 (11.0)	12 (8.3)
便秘	121 (42.8)	56 (38.9)
下痢	117 (41.3)	48 (33.3)
悪心	124 (43.8)	50 (34.7)
口内炎	33 (11.7)	8 (5.6)
嘔吐	84 (29.7)	33 (22.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	195 (68.9)	95 (66.0)
無力症	44 (15.5)	12 (8.3)
疲労	59 (20.8)	24 (16.7)
末梢性浮腫	69 (24.4)	26 (18.1)
発熱	66 (23.3)	32 (22.2)
感染症および寄生虫症	239 (84.5)	97 (67.4)

System Organ Class Preferred Term (MedDRA ver. 21.0)	Number (%) of Subjects Venetoclax 400 mg + AZA N = 283	 Placebo + AZA N = 144
肺炎	65 (23.0)	39 (27.1)
臨床検査	136 (48.1)	56 (38.9)
体重減少	37 (13.1)	14 (9.7)
代謝および栄養障害	175 (61.8)	79 (54.9)
食欲減退	72 (25.4)	25 (17.4)
低カリウム血症	81 (28.6)	41 (28.5)
低リン酸血症	35 (12.4)	17 (11.8)
筋骨格系および結合組織障害	110 (38.9)	50 (34.7)
関節痛	33 (11.7)	7 (4.9)
神経系障害	107 (37.8)	39 (27.1)
浮動性めまい	37 (13.1)	10 (6.9)
頭痛	30 (10.6)	10 (6.9)
精神障害	71 (25.1)	37 (25.7)
不眠症	35 (12.4)	15 (10.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	138 (48.8)	60 (41.7)
咳嗽	35 (12.4)	20 (13.9)
呼吸困難	37 (13.1)	11 (7.6)

AZA = azacitidine; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE = treatment-emergent adverse event
相互参照：R&D/19/0377 Table 1　5.1

2.7.4.2.1.2.1.2　M14-358 試験

V400 mg + AZA 群又は V 全用量 + AZA 群で 10%以上の被験者に発現した有害事象を表 2.7.4-17 に示す。

有害事象は，V400 mg + AZA 群で 84 / 84 名（100%），V 全用量 + AZA 群で 127 / 127 名（100%）に認められた。

発現割合が 30%以上の有害事象は，V400 mg + AZA 群で悪心 54 名（64.3%），下痢 51 名（60.7%），便秘 42 名（50.0%），末梢性浮腫 34 名（40.5%），発熱性好中球減少症 33 名（39.3%），嘔吐 32 名（38.1%），疲労 30 名（35.7%），低カリウム血症 29 名（34.5%），白血球数減少 28 名（33.3%）及び肺炎 27 名（32.1%），V 全用量 + AZA 群で悪心 80 名（63.0%），下痢 74 名（58.3%），便秘 64 名（50.4%），発熱性好中球減少症 51 名（40.2%），末梢性浮腫 46 名（36.2%），疲労 45 名（35.4%），嘔吐及び低カリウム血症各 44 名（34.6%），白血球数減少 42 名（33.1%）並びに食欲減退 41 名（32.3%）であった。

表 2.7.4-17. ベネトクラクス 400 mg + アザシチジン群又はベネトクラクス全用量 + アザシチジン群で 10%以上の被験者に発現した有害事象（M14-358 試験）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA ver. 21.0)	Number (%) of Subjects Venetoclax 400 mg + AZA N = 84	Number (%) of Subjects Venetoclax total + AZA N = 127
Any TEAE	84 (100)	127 (100)
血液およびリンパ系障害	61 (72.6)	93 (73.2)
貧血	25 (29.8)	37 (29.1)
発熱性好中球減少症	33 (39.3)	51 (40.2)
好中球減少症	17 (20.2)	25 (19.7)
血小板減少症	21 (25.0)	35 (27.6)
心臓障害	34 (40.5)	50 (39.4)
心房細動	8 (9.5)	14 (11.0)
頻脈	13 (15.5)	18 (14.2)
胃腸障害	78 (92.9)	116 (91.3)
腹痛	16 (19.0)	23 (18.1)
便秘	42 (50.0)	64 (50.4)
下痢	51 (60.7)	74 (58.3)
口内乾燥	10 (11.9)	11 (8.7)
痔核	9 (10.7)	14 (11.0)
悪心	54 (64.3)	80 (63.0)
嘔吐	32 (38.1)	44 (34.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	76 (90.5)	113 (89.0)
無力症	13 (15.5)	17 (13.4)
悪寒	16 (19.0)	22 (17.3)
疲労	30 (35.7)	45 (35.4)
末梢性浮腫	34 (40.5)	46 (36.2)
発熱	25 (29.8)	35 (27.6)
感染症および寄生虫症	65 (77.4)	98 (77.2)
肺炎	27 (32.1)	36 (28.3)
尿路感染	12 (14.3)	16 (12.6)
傷害、中毒および処置合併症	40 (47.6)	57 (44.9)
挫傷	12 (14.3)	15 (11.8)

System Organ Class Preferred Term (MedDRA ver. 21.0)	Number (%) of Subjects Venetoclax 400 mg + AZA N = 84	Venetoclax total + AZA N = 127
転倒	15 (17.9)	21 (16.5)
臨床検査	66 (78.6)	97 (76.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	11 (13.1)	14 (11.0)
血中クレアチニン増加	10 (11.9)	14 (11.0)
好中球数減少	23 (27.4)	33 (26.0)
血小板数減少	25 (29.8)	37 (29.1)
体重減少	14 (16.7)	20 (15.7)
白血球数減少	28 (33.3)	42 (33.1)
代謝および栄養障害	68 (81.0)	98 (77.2)
食欲減退	25 (29.8)	41 (32.3)
水分過負荷	12 (14.3)	19 (15.0)
低カリウム血症	29 (34.5)	44 (34.6)
低マグネシウム血症	12 (14.3)	15 (11.8)
低リン酸血症	22 (26.2)	30 (23.6)
筋骨格系および結合組織障害	48 (57.1)	72 (56.7)
関節痛	16 (19.0)	24 (18.9)
背部痛	13 (15.5)	19 (15.0)
筋骨格痛	7 (8.3)	13 (10.2)
四肢痛	12 (14.3)	19 (15.0)
神経系障害	57 (67.9)	81 (63.8)
浮動性めまい	22 (26.2)	36 (28.3)
味覚異常	11 (13.1)	14 (11.0)
頭痛	21 (25.0)	29 (22.8)
精神障害	42 (50.0)	56 (44.1)
不安	13 (15.5)	18 (14.2)
錯乱状態	10 (11.9)	14 (11.0)
不眠症	20 (23.8)	22 (17.3)
腎および尿路障害	30 (35.7)	37 (29.1)
急性腎障害	13 (15.5)	16 (12.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	67 (79.8)	101 (79.5)
咳嗽	17 (20.2)	30 (23.6)

System Organ Class Preferred Term (MedDRA ver. 21.0)	Number (%) of Subjects Venetoclax 400 mg + AZA N = 84	Number (%) of Subjects Venetoclax total + AZA N = 127
呼吸困難	25 (29.8)	35 (27.6)
鼻出血	17 (20.2)	23 (18.1)
低酸素症	14 (16.7)	16 (12.6)
口腔咽頭痛	9 (10.7)	11 (8.7)
胸水	17 (20.2)	19 (15.0)
鼻漏	12 (14.3)	16 (12.6)
皮膚および皮下組織障害	54 (64.3)	79 (62.2)
点状出血	11 (13.1)	12 (9.4)
そう痒症	11 (13.1)	15 (11.8)
発疹	15 (17.9)	22 (17.3)
血管障害	31 (36.9)	50 (39.4)
高血圧	11 (13.1)	16 (12.6)
低血圧	16 (19.0)	24 (18.9)

AZA = azacitidine; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE = treatment-emergent adverse event
相互参照：R&D/19/0377 Table 1　4.1

2.7.4.2.1.2.1.3　M13-834 試験

V400 mg + AZA 群で 2 名以上の被験者に発現した有害事象を表 2.7.4-18 に示す。

有害事象は，V400 mg + AZA 群で 5 / 6 名（83.3%）に認められた。3 名以上の被験者に発現した有害事象は，V400 mg + AZA 群でリンパ球減少症及び発熱各 4 名（66.7%）並びに発熱性好中球減少症，白血球減少症，好中球減少症，血小板減少症，悪心，嘔吐，注射部位反応，体重減少及び高カリウム血症各 3 名（50.0%）であった。

表 2.7.4-18.　V400 mg + AZA 群で 2 名以上の被験者に発現した有害事象（M13-834 試験）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA ver. 21.0)	Number (%) of Subjects Venetoclax 400 mg + AZA (Arm C) N = 6
Any TEAE	5 (83.3)
血液およびリンパ系障害	5 (83.3)
発熱性好中球減少症	3 (50.0)
白血球減少症	3 (50.0)
リンパ球減少症	4 (66.7)

62

System Organ Class Preferred Term (MedDRA ver. 21.0)	Number (%) of Subjects Venetoclax 400 mg + AZA (Arm C) N = 6
好中球減少症	3 (50.0)
血小板減少症	3 (50.0)
胃腸障害	4 (66.7)
腹痛	2 (33.3)
便秘	2 (33.3)
悪心	3 (50.0)
嘔吐	3 (50.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (66.7)
注射部位反応	3 (50.0)
発熱	4 (66.7)
臨床検査	4 (66.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (33.3)
血中クレアチニン増加	2 (33.3)
体重減少	3 (50.0)
代謝および栄養障害	4 (66.7)
食欲減退	2 (33.3)
高カリウム血症	3 (50.0)
低カリウム血症	2 (33.3)
低リン酸血症	2 (33.3)
神経系障害	3 (50.0)
浮動性めまい	2 (33.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (33.3)
鼻出血	2 (33.3)
皮膚および皮下組織障害	3 (50.0)
皮膚乾燥	2 (33.3)

AZA = azacitidine; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE = treatment-emergent adverse event
相互参照：R&D/19/0377 Table 1　3.1

2.7.4.2.1.2.2　低用量シタラビンとの併用投与試験

M16-043 試験及び M14-387 試験では，ほぼすべての被験者で有害事象が認められた。各有害事象の発現割合に違いはあるものの，有害事象の種類はこれらの試験でベネトクラクスを LDAC と併用投与された被験者ではおおむね同様であった。更に，M16-043 試験のベネトクラクス

600 mg を LDAC と併用投与された被験者とプラセボを LDAC と併用投与された被験者との間でも，有害事象の種類はおおむね同様であった。

2.7.4.2.1.2.2.1 M16-043 試験

V600 mg + LDAC 群又はプラセボ + LDAC 群で 10%以上の被験者に発現した有害事象を表 2.7.4-19 に示す。

有害事象は，V600 mg + LDAC 群で 141 / 142 名（99.3%），プラセボ + LDAC 群で 67 / 68 名（98.5%）に認められた。

V600 mg + LDAC 群で発現割合が 60%以上であった器官別大分類は，「血液およびリンパ系障害」（81.7%），「感染症および寄生虫症」（64.8%），「胃腸障害」（74.6%），「代謝および栄養障害」（61.3%）であった。

発現割合が 30%以上の有害事象は，V600 mg + LDAC 群で好中球減少症 69 名（48.6%），血小板減少症 65 名（45.8%），悪心 61 名（43.0%），下痢 47 名（33.1%），発熱性好中球減少症 46 名（32.4%）及び低カリウム血症 44 名（31.0%），プラセボ + LDAC 群で血小板減少症 27 名（39.7%），便秘 22 名（32.4%）及び悪心 21 名（30.9%）であった。

プラセボ + LDAC 群と比較して V600 mg + LDAC 群で発現割合が 10%以上高かった有害事象は，好中球減少症，下痢，悪心及び嘔吐であった。

表 2.7.4-19. ベネトクラクス 600 mg + 低用量シタラビン群又はプラセボ + 低用量シタラビン群で 10%以上の被験者に発現した有害事象（M16-043 試験）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA ver. 21.0)	Number (%) of Subjects Venetoclax 600 mg + LDAC N = 142	Number (%) of Subjects Placebo + LDAC N = 68
Any TEAE	141 (99.3)	67 (98.5)
血液およびリンパ系障害	116 (81.7)	51 (75.0)
貧血	41 (28.9)	15 (22.1)
発熱性好中球減少症	46 (32.4)	20 (29.4)
白血球減少症	18 (12.7)	5 (7.4)
好中球減少症	69 (48.6)	12 (17.6)
血小板減少症	65 (45.8)	27 (39.7)
胃腸障害	106 (74.6)	47 (69.1)
腹痛	17 (12.0)	3 (4.4)
便秘	29 (20.4)	22 (32.4)
下痢	47 (33.1)	12 (17.6)

System Organ Class Preferred Term (MedDRA ver. 21.0)	Number (%) of Subjects Venetoclax 600 mg + LDAC N = 142	 Placebo + LDAC N = 68
悪心	61 (43.0)	21 (30.9)
嘔吐	41 (28.9)	10 (14.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	76 (53.5)	35 (51.5)
無力症	17 (12.0)	8 (11.8)
疲労	22 (15.5)	10 (14.7)
末梢性浮腫	20 (14.1)	14 (20.6)
発熱	25 (17.6)	13 (19.1)
感染症および寄生虫症	92 (64.8)	41 (60.3)
肺炎	31 (21.8)	11 (16.2)
臨床検査	54 (38.0)	22 (32.4)
血中ビリルビン増加	16 (11.3)	1 (1.5)
白血球数減少	15 (10.6)	4 (5.9)
代謝および栄養障害	87 (61.3)	40 (58.8)
食欲減退	31 (21.8)	13 (19.1)
低アルブミン血症	9 (6.3)	9 (13.2)
低カルシウム血症	13 (9.2)	8 (11.8)
低カリウム血症	44 (31.0)	17 (25.0)
低ナトリウム血症	9 (6.3)	7 (10.3)
神経系障害	49 (34.5)	15 (22.1)
頭痛	20 (14.1)	3 (4.4)
精神障害	38 (26.8)	19 (27.9)
不眠症	20 (14.1)	9 (13.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	54 (38.0)	25 (36.8)
鼻出血	15 (10.6)	3 (4.4)
血管障害	39 (27.5)	14 (20.6)
高血圧	14 (9.9)	7 (10.3)

LDAC = low dose cytarabine; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE = treatment-emergent adverse event

相互参照：R&D/19/0377 Table 1　2.1

2.7.4.2.1.2.2.2 M14-387 試験

V600 mg + LDAC 群又は V 全用量 + LDAC 群で 10%以上の被験者に発現した有害事象を表 2.7.4-20 に示す。

有害事象は，V600 mg + LDAC 群で 82 / 82 名（100.0%），V 全用量 + LDAC 群で 92 / 92 名（100%）に認められた。

発現割合が 30%以上の有害事象は，V600 mg + LDAC 群で悪心 57 名（69.5%），下痢 41 名（50.0%），低カリウム血症 40 名（48.8%），発熱性好中球減少症 36 名（43.9%），疲労 35 名（42.7%），血小板減少症 32 名（39.0%），便秘及び食欲減退 30 名（36.6%），白血球数減少及び低マグネシウム血症各 28 名（34.1%）並びに嘔吐及び貧血各 25 名（30.5%），V 全用量 + LDAC 群で悪心 63 名（68.5%），下痢及び低カリウム血症各 43 名（46.7%），発熱性好中球減少症 39 名（42.4%），疲労 38 名（41.3%），血小板減少症 36 名（39.1%），便秘 33 名（35.9%），食欲減退 32 名（34.8%），低マグネシウム血症 31 名（33.7%），白血球数減少 30 名（32.6%）並びに貧血，好中球減少症及び嘔吐各 28 名（30.4%）であった。

表 2.7.4-20. ベネトクラクス 600 mg + 低用量シタラビン群又はベネトクラクス全用量 + 低用量シタラビン群で 10%以上の被験者に発現した有害事象（M14-387 試験）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA ver. 21.0)	Number (%) of Subjects Venetoclax 600 mg + LDAC N = 82	Number (%) of Subjects Venetoclax total + LDAC N = 92
Any TEAE	82 (100)	92 (100)
血液およびリンパ系障害	67 (81.7)	76 (82.6)
貧血	25 (30.5)	28 (30.4)
発熱性好中球減少症	36 (43.9)	39 (42.4)
好中球減少症	24 (29.3)	28 (30.4)
血小板減少症	32 (39.0)	36 (39.1)
胃腸障害	78 (95.1)	86 (93.5)
腹痛	14 (17.1)	16 (17.4)
便秘	30 (36.6)	33 (35.9)
下痢	41 (50.0)	43 (46.7)
悪心	57 (69.5)	63 (68.5)
嘔吐	25 (30.5)	28 (30.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	66 (80.5)	74 (80.4)
疲労	35 (42.7)	38 (41.3)
粘膜の炎症	10 (12.2)	10 (10.9)
末梢性浮腫	15 (18.3)	17 (18.5)

System Organ Class Preferred Term (MedDRA ver. 21.0)	Number (%) of Subjects Venetoclax 600 mg + LDAC N = 82	Number (%) of Subjects Venetoclax total + LDAC N = 92
発熱	18 (22.0)	23 (25.0)
感染症および寄生虫症	60 (73.2)	66 (71.7)
医療機器関連感染	9 (11.0)	9 (9.8)
肺炎	13 (15.9)	13 (14.1)
敗血症	10 (12.2)	10 (10.9)
尿路感染	9 (11.0)	10 (10.9)
傷害、中毒および処置合併症	29 (35.4)	34 (37.0)
転倒	9 (11.0)	10 (10.9)
臨床検査	56 (68.3)	61 (66.3)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	9 (11.0)	9 (9.8)
血中アルカリホスファターゼ増加	10 (12.2)	10 (10.9)
血中ビリルビン増加	19 (23.2)	21 (22.8)
リンパ球数減少	15 (18.3)	15 (16.3)
好中球数減少	14 (17.1)	14 (15.2)
血小板数減少	21 (25.6)	21 (22.8)
白血球数減少	28 (34.1)	30 (32.6)
代謝および栄養障害	68 (82.9)	75 (81.5)
食欲減退	30 (36.6)	32 (34.8)
高血糖	10 (12.2)	11 (12.0)
高リン酸塩血症	10 (12.2)	10 (10.9)
低アルブミン血症	10 (12.2)	10 (10.9)
低カルシウム血症	23 (28.0)	24 (26.1)
低カリウム血症	40 (48.8)	43 (46.7)
低マグネシウム血症	28 (34.1)	31 (33.7)
低ナトリウム血症	18 (22.0)	19 (20.7)
低リン酸血症	24 (29.3)	25 (27.2)
筋骨格系および結合組織障害	46 (56.1)	52 (56.5)
関節痛	13 (15.9)	15 (16.3)
背部痛	17 (20.7)	19 (20.7)
四肢痛	12 (14.6)	15 (16.3)
神経系障害	45 (54.9)	49 (53.3)
浮動性めまい	11 (13.4)	12 (13.0)

System Organ Class Preferred Term (MedDRA ver. 21.0)	Number (%) of Subjects Venetoclax 600 mg + LDAC N = 82	Venetoclax total + LDAC N = 92
頭痛	24 (29.3)	26 (28.3)
精神障害	46 (56.1)	49 (53.3)
不安	11 (13.4)	11 (12.0)
錯乱状態	11 (13.4)	11 (12.0)
うつ病	11 (13.4)	11 (12.0)
不眠症	17 (20.7)	18 (19.6)
腎および尿路障害	24 (29.3)	27 (29.3)
急性腎障害	9 (11.0)	12 (13.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	54 (65.9)	59 (64.1)
咳嗽	20 (24.4)	21 (22.8)
呼吸困難	23 (28.0)	24 (26.1)
鼻出血	12 (14.6)	14 (15.2)
低酸素症	9 (11.0)	10 (10.9)
胸水	11 (13.4)	12 (13.0)
皮膚および皮下組織障害	43 (52.4)	49 (53.3)
そう痒症	9 (11.0)	9 (9.8)
血管障害	34 (41.5)	37 (40.2)
高血圧	16 (19.5)	17 (18.5)
低血圧	15 (18.3)	17 (18.5)

LDAC = low dose cytarabine; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE = treatment-emergent adverse event

相互参照：R&D/19/0377 Table 1__1.1

2.7.4.2.1.2.3 単剤投与試験

2.7.4.2.1.2.3.1 M14-212 試験

10%以上の被験者に発現した有害事象を表 2.7.4-21 に示す。

有害事象は，V 単剤投与群で 32 / 32 名（100%）に認められた。

発現割合が 30%以上の有害事象は，V 単剤投与群で悪心 19 名（59.4%），下痢 18 名（56.3%），低カリウム血症及び嘔吐各 13 名（40.6%），疲労，低マグネシウム血症及び頭痛各 11 名（34.4%）並びに発熱性好中球減少症及び低リン酸血症各 10 名（31.3%）であった。

表 2.7.4-21. V 単剤投与群で 10%以上の被験者に発現した有害事象（M14-212 試験）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA ver. 18.1)	Number (%) of Subjects N = 32
Any TEAE	32 (100)
血液およびリンパ系障害	12 (37.5)
貧血	4 (12.5)
発熱性好中球減少症	10 (31.3)
心臓障害	10 (31.3)
心房細動	4 (12.5)
洞性頻脈	4 (12.5)
胃腸障害	29 (90.6)
腹痛	9 (28.1)
便秘	4 (12.5)
下痢	18 (56.3)
悪心	19 (59.4)
嘔吐	13 (40.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	19 (59.4)
疲労	11 (34.4)
非心臓性胸痛	4 (12.5)
末梢性浮腫	8 (25.0)
発熱	7 (21.9)
感染症および寄生虫症	20 (62.5)
肺炎	8 (25.0)
尿路感染	5 (15.6)
臨床検査	15 (46.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (12.5)
血中ビリルビン増加	4 (12.5)
代謝および栄養障害	25 (78.1)
食欲減退	4 (12.5)
高血糖	4 (12.5)
高リン酸塩血症	8 (25.0)
低アルブミン血症	4 (12.5)
低カルシウム血症	8 (25.0)
低カリウム血症	13 (40.6)

System Organ Class Preferred Term (MedDRA ver. 18.1)	Number (%) of Subjects N = 32
低マグネシウム血症	11 (34.4)
低リン酸血症	10 (31.3)
筋骨格系および結合組織障害	9 (28.1)
関節痛	4 (12.5)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	12 (37.5)
悪性新生物進行	9 (28.1)
神経系障害	16 (50.0)
頭痛	11 (34.4)
精神障害	12 (37.5)
不眠症	5 (15.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	22 (68.8)
咳嗽	9 (28.1)
呼吸困難	7 (21.9)
鼻出血	8 (25.0)
口腔咽頭痛	4 (12.5)
皮膚および皮下組織障害	11 (34.4)
斑状丘疹状皮疹	4 (12.5)
血管障害	9 (28.1)
高血圧	4 (12.5)
低血圧	7 (21.9)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE = treatment-emergent adverse event
相互参照：R&D/19/0377 Table 1　6.1

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　アザシチジンとの併用投与試験

M15-656 試験，M14-358 試験及び M13-834 試験では，多くの被験者でベネトクラクス又はプラセボとの因果関係「関連あり」の有害事象が認められた。

2.7.4.2.1.3.1.1　M15-656 試験

V400 mg + AZA 群又はプラセボ + AZA 群で 10%以上の被験者に発現したベネトクラクス又はプラセボとの因果関係「関連あり」の有害事象を表 2.7.4-22 に示す。

ベネトクラクス又はプラセボとの因果関係「関連あり」の有害事象は，V400 mg + AZA 群 241 / 283 名（85.2%），プラセボ + AZA 群 96 / 144 名（66.7%）に認められた。

V400 mg + AZA 群で発現割合が高かったベネトクラクスとの因果関係「関連あり」の器官別大分類は，「血液およびリンパ系障害」（67.5%），「胃腸障害」（49.5%）であった。

発現割合が 20%以上のベネトクラクス又はプラセボとの因果関係「関連あり」の有害事象は，V400 mg + AZA 群で好中球減少症 101 名（35.7%），血小板減少症 96 名（33.9%），発熱性好中球減少症 79 名（27.9%），悪心 78 名（27.6%）及び下痢 68 名（24.0%），プラセボ + AZA 群で血小板減少症 32 名（22.2%），好中球減少症 31 名（21.5%）及び悪心 29 名（20.1%）であった。

表 2.7.4-22. ベネトクラクス 400 mg + アザシチジン群又はプラセボ + アザシチジン群で 10%以上の被験者に発現したベネトクラクス又はプラセボとの因果関係「関連あり」の有害事象（M15-656 試験）

	Number (%) of Subjects	
System Organ Class Preferred Term (MedDRA ver. 21.0)	Venetoclax 400 mg + AZA N = 283	Placebo + AZA N = 144
Any TEAE	241 (85.2)	96 (66.7)
血液およびリンパ系障害	191 (67.5)	57 (39.6)
貧血	56 (19.8)	20 (13.9)
発熱性好中球減少症	79 (27.9)	11 (7.6)
白血球減少症	51 (18.0)	16 (11.1)
好中球減少症	101 (35.7)	31 (21.5)
血小板減少症	96 (33.9)	32 (22.2)
胃腸障害	140 (49.5)	62 (43.1)
便秘	32 (11.3)	18 (12.5)
下痢	68 (24.0)	16 (11.1)
悪心	78 (27.6)	29 (20.1)
嘔吐	45 (15.9)	18 (12.5)
代謝および栄養障害	78 (27.6)	21 (14.6)
食欲減退	42 (14.8)	12 (8.3)

AZA = azacitidine; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE = treatment-emergent adverse event
相互参照：R&D/19/0377 Table 1　5.2.1

2.7.4.2.1.3.1.2 M14-358 試験

V400 mg + AZA 群又は V 全用量 + AZA 群で 10%以上の被験者に発現したベネトクラクスとの因果関係「関連あり」の有害事象を表 2.7.4-23 に示す。

ベネトクラクスとの因果関係「関連あり」の有害事象は，V400 mg + AZA 群で 76 / 84 名（90.5%），V 全用量 + AZA 群で 116 / 127 名（91.3%）に認められた。

発現割合が 20%以上のベネトクラクスとの因果関係「関連あり」の有害事象は，V400 mg + AZA 群で悪心 37 名（44.0%），白血球数減少 26 名（31.0%），好中球数減少及び血小板数減少各 23 名（27.4%），下痢 20 名（23.8%），嘔吐 19 名（22.6%）並びに貧血及び疲労各 18 名（21.4%），V 全用量 + AZA 群で悪心 51 名（40.2%），白血球数減少 39 名（30.7%），好中球数減少及び血小板数減少各 32 名（25.2%），疲労 29 名（22.8%）及び下痢 26 名（20.5%）であった。

表 2.7.4-23. ベネトクラクス 400 mg + アザシチジン群又はベネトクラクス全用量 + アザシチジン群で 10%以上の被験者に発現したベネトクラクスとの因果関係「関連あり」の有害事象（M14-358 試験）

	Number (%) of Subjects	
System Organ Class Preferred Term (MedDRA ver. 21.0)	Venetoclax 400 mg + AZA N = 84	Venetoclax total + AZA N = 127
Any TEAE	76 (90.5)	116 (91.3)
血液およびリンパ系障害	34 (40.5)	56 (44.1)
貧血	18 (21.4)	21 (16.5)
発熱性好中球減少症	11 (13.1)	19 (15.0)
好中球減少症	11 (13.1)	19 (15.0)
血小板減少症	15 (17.9)	25 (19.7)
胃腸障害	52 (61.9)	72 (56.7)
便秘	12 (14.3)	13 (10.2)
下痢	20 (23.8)	26 (20.5)
悪心	37 (44.0)	51 (40.2)
嘔吐	19 (22.6)	24 (18.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	26 (31.0)	40 (31.5)
疲労	18 (21.4)	29 (22.8)
臨床検査	50 (59.5)	73 (57.5)
好中球数減少	23 (27.4)	32 (25.2)
血小板数減少	23 (27.4)	32 (25.2)
白血球数減少	26 (31.0)	39 (30.7)
代謝および栄養障害	18 (21.4)	30 (23.6)
食欲減退	10 (11.9)	21 (16.5)

System Organ Class Preferred Term (MedDRA ver. 21.0)	Number (%) of Subjects Venetoclax 400 mg + AZA N = 84	Number (%) of Subjects Venetoclax total + AZA N = 127
神経系障害	15 (17.9)	22 (17.3)
味覚異常	9 (10.7)	11 (8.7)

AZA = azacitidine; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE = treatment-emergent adverse event
相互参照：R&D/19/0377 Table 1　4.2.1

2.7.4.2.1.3.1.3　M13-834 試験

V400 mg + AZA 群で 2 名以上の被験者に発現したベネトクラクスとの因果関係「関連あり」の有害事象を表 2.7.4-24 に示す。

ベネトクラクスとの因果関係「関連あり」の有害事象は，V400 mg + AZA 群で 5 / 6 名（83.3%）に認められた。

3 名以上の被験者に発現したベネトクラクスとの因果関係「関連あり」の有害事象は，V400 mg + AZA 群でリンパ球減少症 3 名（50.0%）であった。

表 2.7.4-24.　V400 mg + AZA 群で 2 名以上の被験者に発現したベネトクラクスとの因果関係「関連あり」の有害事象（M13-834 試験）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA ver. 21.0)	Number (%) of Subjects Venetoclax 400 mg + AZA (Arm C) N = 6
Any TEAE	5 (83.3)
血液およびリンパ系障害	4 (66.7)
白血球減少症	2 (33.3)
リンパ球減少症	3 (50.0)
好中球減少症	2 (33.3)
血小板減少症	2 (33.3)
臨床検査	2 (33.3)
体重減少	2 (33.3)
代謝および栄養障害	2 (33.3)
高カリウム血症	2 (33.3)

AZA = azacitidine; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE = treatment-emergent adverse event
相互参照：R&D/19/0377 Table 1　3.2.1

2.7.4.2.1.3.2 低用量シタラビンとの併用投与試験

M16-043 試験及び M14-387 試験では，多くの被験者でベネトクラクス又はプラセボとの因果関係「関連あり」の有害事象が認められた。

2.7.4.2.1.3.2.1 M16-043 試験

V600 mg + LDAC 群又はプラセボ + LDAC 群で 10%以上の被験者に発現したベネトクラクス又はプラセボとの因果関係「関連あり」の有害事象を表 2.7.4-25 に示す。

ベネトクラクス又はプラセボとの因果関係「関連あり」の有害事象は，V600 mg + LDAC 群で 106 / 142 名（74.6%），プラセボ + LDAC 群で 47 / 68 名（69.1%）に認められた。

V600 mg + LDAC 群で発現割合が高かったベネトクラクスとの因果関係「関連あり」の器官別大分類は，「血液およびリンパ系障害」（54.9%），「胃腸障害」（46.5%）であった。

発現割合が 20%以上のベネトクラクス又はプラセボとの因果関係「関連あり」の有害事象は，V600 mg + LDAC 群で好中球減少症 49 名（34.5%），血小板減少症 45 名（31.7%）及び悪心 39 名（27.5%），プラセボ + LDAC 群で血小板減少症 16 名（23.5%）及び悪心 15 名（22.1%）であった。

表 2.7.4-25. ベネトクラクス 600 mg + 低用量シタラビン群又はプラセボ + 低用量シタラビン群で 10%以上の被験者に発現したベネトクラクス又はプラセボとの因果関係「関連あり」の有害事象（M16-043 試験）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA ver. 21.0)	Number (%) of Subjects Venetoclax 600 mg + LDAC N = 142	Number (%) of Subjects Placebo + LDAC N = 68
Any TEAE	106 (74.6)	47 (69.1)
血液およびリンパ系障害	78 (54.9)	30 (44.1)
貧血	28 (19.7)	9 (13.2)
発熱性好中球減少症	24 (16.9)	6 (8.8)
好中球減少症	49 (34.5)	7 (10.3)
血小板減少症	45 (31.7)	16 (23.5)
胃腸障害	66 (46.5)	20 (29.4)
下痢	19 (13.4)	5 (7.4)
悪心	39 (27.5)	15 (22.1)
嘔吐	19 (13.4)	6 (8.8)
代謝および栄養障害	39 (27.5)	13 (19.1)
食欲減退	15 (10.6)	6 (8.8)

LDAC = low dose cytarabine; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE = treatment-emergent adverse event

相互参照：R&D/19/0377 Table 1　2.2.1

2.7.4.2.1.3.2.2　　M14-387 試験

V600 mg + LDAC 群又は V 全用量 + LDAC 群で 10%以上の被験者に発現したベネトクラクスとの因果関係「関連あり」の有害事象を表 2.7.4-26 に示す。

ベネトクラクスとの因果関係「関連あり」の有害事象は，V600 mg + LDAC 群で 73 / 82 名（89.0%），V 全用量 + LDAC 群で 82 / 92 名（89.1%）であった。発現割合が 20%以上のベネトクラクスとの因果関係「関連あり」の有害事象は，V600 mg + LDAC 群で悪心 45 名（54.9%），下痢 24 名（29.3%），血小板減少症，疲労及び白血球数減少各 22 名（26.8%），貧血 20 名（24.4%），好中球減少症及び嘔吐各 19 名（23.2%）並びに血小板数減少及び食欲減退各 17 名（20.7%），V 全用量 + LDAC 群で悪心 49 名（53.3%），血小板減少症，下痢及び疲労各 25 名（27.2%），白血球数減少 24 名（26.1%），貧血及び好中球減少症各 23 名（25.0%），嘔吐 22 名（23.9%）並びに食欲減退 19 名（20.7%）であった。

表 2.7.4-26.　　ベネトクラクス 600 mg + 低用量シタラビン群又はベネトクラクス全用量 + 低用量シタラビン群で 10%以上の被験者に発現したベネトクラクスとの因果関係「関連あり」の有害事象（M14-387 試験）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA ver. 21.0)	Number (%) of Subjects Venetoclax 600 mg + LDAC N = 82	Number (%) of Subjects Venetoclax total + LDAC N = 92
Any TEAE	73 (89.0)	82 (89.1)
血液およびリンパ系障害	46 (56.1)	52 (56.5)
貧血	20 (24.4)	23 (25.0)
発熱性好中球減少症	14 (17.1)	15 (16.3)
好中球減少症	19 (23.2)	23 (25.0)
血小板減少症	22 (26.8)	25 (27.2)
胃腸障害	55 (67.1)	62 (67.4)
下痢	24 (29.3)	25 (27.2)
悪心	45 (54.9)	49 (53.3)
嘔吐	19 (23.2)	22 (23.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	32 (39.0)	36 (39.1)
疲労	22 (26.8)	25 (27.2)

System Organ Class Preferred Term (MedDRA ver. 21.0)	Number (%) of Subjects Venetoclax 600 mg + LDAC N = 82	Number (%) of Subjects Venetoclax total + LDAC N = 92
臨床検査	31 (37.8)	34 (37.0)
血中ビリルビン増加	13 (15.9)	13 (14.1)
リンパ球数減少	15 (18.3)	15 (16.3)
好中球数減少	11 (13.4)	11 (12.0)
血小板数減少	17 (20.7)	17 (18.5)
白血球数減少	22 (26.8)	24 (26.1)
代謝および栄養障害	40 (48.8)	42 (45.7)
食欲減退	17 (20.7)	19 (20.7)
低カルシウム血症	10 (12.2)	10 (10.9)
低カリウム血症	9 (11.0)	9 (9.8)
低ナトリウム血症	9 (11.0)	9 (9.8)

LDAC = low dose cytarabine; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE = treatment-emergent adverse event

相互参照：R&D/19/0377 Table 1　1.2.1

2.7.4.2.1.3.3 単剤投与試験

2.7.4.2.1.3.3.1 M14-212 試験

10%以上の被験者に発現したベネトクラクスとの因果関係「関連あり」の有害事象を表 2.7.4-27 に示す。

ベネトクラクスとの因果関係「関連あり」の有害事象は，V 単剤投与群で 24 / 32 名（75.0%）に認められた。

発現割合が 20%以上のベネトクラクスとの因果関係「関連あり」の有害事象は，V 単剤投与群で悪心 13 名（40.6%）及び下痢 8 名（25.0%）であった。

76

表 2.7.4-27. V 単剤投与群で 10%以上の被験者に発現したベネトクラクスとの因果関係「関連あり」の有害事象（M14-212 試験）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA ver. 18.1)	Number (%) of Subjects N = 32
Any TEAE	24 (75.0)
胃腸障害	15 (46.9)
下痢	8 (25.0)
悪心	13 (40.6)
嘔吐	5 (15.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (15.6)
疲労	5 (15.6)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE = treatment-emergent adverse event
相互参照：R&D/19/0377 Table 1　6.2

2.7.4.2.1.4 グレード 3 以上の有害事象

2.7.4.2.1.4.1 アザシチジンとの併用投与試験

M15-656 試験，M14-358 試験及び M13-834 試験では，ほとんどの被験者でグレード 3 以上の有害事象が認められた。これらの試験で認められたグレード 3 以上の有害事象は，AML 患者集団で認められる事象と一致していた。ベネトクラクス 400 mg をアザシチジンと併用投与された被験者で発現割合の高かったグレード 3 以上の有害事象は，発熱性好中球減少症，好中球減少症及び血小板減少症などであった。

グレード 3 以上の器官別大分類「血液およびリンパ系障害」の有害事象の発現割合は，ベネトクラクス 400 mg をアザシチジンと併用投与された被験者とプラセボをアザシチジンと併用投与された被験者のいずれも 60%以上であった。

グレード 3 以上の器官別大分類「胃腸障害」の有害事象の発現割合は，ベネトクラクス 400 mg をアザシチジンと併用投与された被験者では約 20%と比較的低く，グレード 3 以上の「胃腸障害」の有害事象の多くは 2 名以下の発現であった。

グレード 3 以上の器官別大分類「感染症および寄生虫症」の有害事象の発現割合は，ベネトクラクス 400 mg をアザシチジンと併用投与された被験者とプラセボをアザシチジンと併用投与された被験者のいずれも 50%以上であった。M15-656 試験では，グレード 3 以上の器官別大分類「感染症および寄生虫症」の有害事象の発現割合は，プラセボをアザシチジンと併用投与された被験者と比較してベネトクラクス 400 mg をアザシチジンと併用投与された被験者で高かったが，ベネトクラクス 400 mg をアザシチジンと併用投与された被験者で死亡に至った有害事象の臨床的に意義のある増加は認められなかった。

2.7.4.2.1.4.1.1 M15-656 試験

V400 mg + AZA 群又はプラセボ + AZA 群で 10%以上の被験者に発現したグレード 3 以上の有害事象を表 2.7.4-28 に示す。

グレード 3 以上の有害事象は，V400 mg + AZA 群 279 / 283 名（98.6%），プラセボ + AZA 群 139 / 144 名（96.5%）に認められた。

V400 mg + AZA 群で発現割合が高かったグレード 3 以上の器官別大分類は，「血液およびリンパ系障害」（82.3%），「感染症および寄生虫症」（63.6%）であった。

発現割合が 20%以上のグレード 3 以上の有害事象は，V400 mg + AZA 群で血小板減少症 126 名（44.5%），好中球減少症 119 名（42.0%），発熱性好中球減少症 118 名（41.7%），貧血 74 名（26.1%）及び白血球減少症 58 名（20.5%），プラセボ + AZA 群で血小板減少症 55 名（38.2%），好中球減少症 41 名（28.5%），肺炎 36 名（25.0%）及び貧血 29 名（20.1%）であった。

器官別大分類「血液およびリンパ系障害」のグレード 3 以上の有害事象は，V400 mg + AZA 群で 233 / 283 名（82.3%），プラセボ + AZA 群で 98 / 144 名（68.1%）に認められた。

器官別大分類「胃腸障害」のグレード 3 以上の有害事象は，V400 mg + AZA 群で 42 / 283 名（14.8%），プラセボ + AZA 群で 17 / 144 名（11.8%）に認められた。

器官別大分類「感染症および寄生虫症」のグレード 3 以上の有害事象は，V400 mg + AZA 群で 180 / 283 名（63.6%），プラセボ + AZA 群で 74 / 144 名（51.4%）に認められた。

表 2.7.4-28. ベネトクラクス 400 mg + アザシチジン群又はプラセボ + アザシチジン群で 10%以上の被験者に発現したグレード 3 以上の有害事象（M15-656 試験）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA ver. 21.0)	Number (%) of Subjects					
	Venetoclax 400 mg + AZA N = 283			Placebo + AZA N = 144		
	Any Grade	G3 or G4	G ≥ 3	Any Grade	G3 or G4	G ≥ 3
Any TEAE	283 (100)	215 (76.0)	279 (98.6)	144 (100)	110 (76.4)	139 (96.5)
血液およびリンパ系障害	236 (83.4)	233 (82.3)	233 (82.3)	100 (69.4)	97 (67.4)	98 (68.1)
貧血	78 (27.6)	74 (26.1)	74 (26.1)	29 (20.1)	29 (20.1)	29 (20.1)
発熱性好中球減少症	118 (41.7)	118 (41.7)	118 (41.7)	27 (18.8)	26 (18.1)	27 (18.8)
白血球減少症	58 (20.5)	58 (20.5)	58 (20.5)	20 (13.9)	17 (11.8)	17 (11.8)
好中球減少症	119 (42.0)	119 (42.0)	119 (42.0)	42 (29.2)	41 (28.5)	41 (28.5)
血小板減少症	130 (45.9)	126 (44.5)	126 (44.5)	58 (40.3)	55 (38.2)	55 (38.2)
心臓障害	88 (31.1)	36 (12.7)	44 (15.5)	37 (25.7)	14 (9.7)	20 (13.9)
心房細動	33 (11.7)	15 (5.3)	17 (6.0)	15 (10.4)	3 (2.1)	3 (2.1)
胃腸障害	241 (85.2)	40 (14.1)	42 (14.8)	111 (77.1)	17 (11.8)	17 (11.8)
腹痛	31 (11.0)	0	0	12 (8.3)	0	0
便秘	121 (42.8)	2 (0.7)	2 (0.7)	56 (38.9)	2 (1.4)	2 (1.4)
下痢	117 (41.3)	13 (4.6)	13 (4.6)	48 (33.3)	4 (2.8)	4 (2.8)
悪心	124 (43.8)	5 (1.8)	5 (1.8)	49 (34.0)	1 (0.7)	1 (0.7)

79

System Organ Class Preferred Term (MedDRA ver. 21.0)	Number (%) of Subjects Venetoclax 400 mg + AZA N = 283 Any Grade	G3 or G4	G ≥ 3	Placebo + AZA N = 144 Any Grade	G3 or G4	G ≥ 3
口内炎	33 (11.7)	2 (0.7)	2 (0.7)	8 (5.6)	0	0
嘔吐	84 (29.7)	6 (2.1)	6 (2.1)	33 (22.9)	1 (0.7)	1 (0.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	195 (68.9)	29 (10.2)	38 (13.4)	95 (66.0)	15 (10.4)	22 (15.3)
無力症	44 (15.5)	11 (3.9)	11 (3.9)	12 (8.3)	1 (0.7)	1 (0.7)
疲労	59 (20.8)	8 (2.8)	8 (2.8)	24 (16.7)	2 (1.4)	2 (1.4)
末梢性浮腫	69 (24.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	26 (18.1)	0	0
発熱	66 (23.3)	5 (1.8)	5 (1.8)	32 (22.2)	2 (1.4)	2 (1.4)
感染症および寄生虫症	239 (84.5)	154 (54.4)	180 (63.6)	97 (67.4)	63 (43.8)	74 (51.4)
肺炎	65 (23.0)	45 (15.9)	56 (19.8)	39 (27.1)	33 (22.9)	36 (25.0)
臨床検査	136 (48.1)	58 (20.5)	58 (20.5)	56 (38.9)	13 (9.0)	13 (9.0)
体重減少	37 (13.1)	4 (1.4)	4 (1.4)	14 (9.7)	2 (1.4)	2 (1.4)
代謝および栄養障害	175 (61.8)	77 (27.2)	78 (27.6)	78 (54.2)	38 (26.4)	39 (27.1)
食欲減退	72 (25.4)	12 (4.2)	12 (4.2)	24 (16.7)	1 (0.7)	1 (0.7)
低カリウム血症	81 (28.6)	30 (10.6)	30 (10.6)	41 (28.5)	15 (10.4)	15 (10.4)
低リン酸血症	35 (12.4)	21 (7.4)	21 (7.4)	17 (11.8)	11 (7.6)	11 (7.6)

System Organ Class Preferred Term (MedDRA ver. 21.0)	Number (%) of Subjects Venetoclax 400 mg + AZA N = 283 Any Grade	G3 or G4	G ≥ 3	Placebo + AZA N = 144 Any Grade	G3 or G4	G ≥ 3
筋骨格系および結合組織障害	110 (38.9)	13 (4.6)	13 (4.6)	50 (34.7)	3 (2.1)	3 (2.1)
関節痛	33 (11.7)	1 (0.4)	1 (0.4)	7 (4.9)	0	0
神経系障害	107 (37.8)	21 (7.4)	31 (11.0)	39 (27.1)	7 (4.9)	8 (5.6)
浮動性めまい	37 (13.1)	1 (0.4)	1 (0.4)	10 (6.9)	1 (0.7)	1 (0.7)
頭痛	30 (10.6)	1 (0.4)	1 (0.4)	10 (6.9)	1 (0.7)	1 (0.7)
精神障害	71 (25.1)	7 (2.5)	7 (2.5)	37 (25.7)	6 (4.2)	6 (4.2)
不眠症	35 (12.4)	0	0	15 (10.4)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	138 (48.8)	39 (13.8)	44 (15.5)	60 (41.7)	12 (8.3)	15 (10.4)
咳嗽	35 (12.4)	0	0	20 (13.9)	0	0
呼吸困難	37 (13.1)	9 (3.2)	9 (3.2)	11 (7.6)	3 (2.1)	3 (2.1)

AZA = azacitidine; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE = treatment-emergent adverse event

相互参照：R&D/19/0377 Table 1　9.4.2

2.7.4.2.1.4.1.2 M14-358 試験

V400 mg + AZA 群又は V 全用量 + AZA 群で 10%以上の被験者に発現したグレード 3 以上の有害事象を表 2.7.4-29 に示す。

グレード 3 以上の有害事象は，V400 mg + AZA 群で 82 / 84 名（97.6%），V 全用量 + AZA 群で 124 / 127 名（97.6%）に認められた。

発現割合が 20%以上のグレード 3 以上の有害事象は，V400 mg + AZA 群で発熱性好中球減少症 33 名（39.3%），白血球数減少 28 名（33.3%），肺炎 27 名（32.1%），貧血 25 名（29.8%），好中球数減少及び血小板数減少各 23 名（27.4%），血小板減少症 21 名（25.0%）並びに好中球減少症 17 名（20.2%），V 全用量 + AZA 群で発熱性好中球減少症 51 名（40.2%），白血球数減少 42 名（33.1%），貧血及び血小板減少症各 35 名（27.6%），肺炎 34 名（26.8%）並びに好中球数減少及び血小板数減少各 33 名（26.0%）であった。

器官別大分類「血液およびリンパ系障害」のグレード 3 以上の有害事象は，V400 mg + AZA 群で 59 / 84 名（70.2%），V 全用量 + AZA 群で 90 / 127 名（70.9%）に認められた。

器官別大分類「胃腸障害」のグレード 3 以上の有害事象は，V400 mg + AZA 群で 18 / 84 名（21.4%），V 全用量 + AZA 群で 25 / 127 名（19.7%）に認められた。

器官別大分類「感染症および寄生虫症」のグレード 3 以上の有害事象は，V400 mg + AZA 群で 44 / 84 名（52.4%），V 全用量 + AZA 群で 65 / 127 名（51.2%）に認められた。

表 2.7.4-29. ベネトクラクス 400 mg + アザシチジン群又はベネトクラクス全用量 + アザシチジン群で 10%以上の被験者に発現したグレード 3 以上の有害事象（M14-358 試験）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA ver. 21.0)	Number (%) of Subjects					
	Venetoclax 400 mg + AZA N = 84			Venetoclax total + AZA N = 127		
	Any Grade	G3 or G4	G ≥ 3	Any Grade	G3 or G4	G ≥ 3
Any TEAE	84 (100)	69 (82.1)	82 (97.6)	127 (100)	104 (81.9)	124 (97.6)
血液およびリンパ系障害	61 (72.6)	59 (70.2)	59 (70.2)	93 (73.2)	90 (70.9)	90 (70.9)
貧血	25 (29.8)	25 (29.8)	25 (29.8)	37 (29.1)	35 (27.6)	35 (27.6)
発熱性好中球減少症	33 (39.3)	33 (39.3)	33 (39.3)	51 (40.2)	51 (40.2)	51 (40.2)
好中球減少症	17 (20.2)	17 (20.2)	17 (20.2)	25 (19.7)	25 (19.7)	25 (19.7)
血小板減少症	21 (25.0)	21 (25.0)	21 (25.0)	35 (27.6)	35 (27.6)	35 (27.6)
心臓障害	34 (40.5)	9 (10.7)	10 (11.9)	50 (39.4)	17 (13.4)	18 (14.2)
心房細動	8 (9.5)	2 (2.4)	2 (2.4)	14 (11.0)	5 (3.9)	5 (3.9)
頻脈	13 (15.5)	1 (1.2)	1 (1.2)	18 (14.2)	2 (1.6)	2 (1.6)
胃腸障害	78 (92.9)	17 (20.2)	18 (21.4)	116 (91.3)	24 (18.9)	25 (19.7)
腹痛	16 (19.0)	3 (3.6)	3 (3.6)	23 (18.1)	3 (2.4)	3 (2.4)
便秘	42 (50.0)	3 (3.6)	3 (3.6)	64 (50.4)	3 (2.4)	3 (2.4)
下痢	51 (60.7)	2 (2.4)	2 (2.4)	74 (58.3)	4 (3.1)	4 (3.1)
口内乾燥	10 (11.9)	0	0	11 (8.7)	0	0

System Organ Class Preferred Term (MedDRA ver. 21.0)	Number (%) of Subjects Venetoclax 400 mg + AZA N = 84 Any Grade	G3 or G4	G ≥ 3	Venetoclax total + AZA N = 127 Any Grade	G3 or G4	G ≥ 3
痔核	9 (10.7)	0	0	14 (11.0)	0	0
悪心	54 (64.3)	2 (2.4)	2 (2.4)	80 (63.0)	3 (2.4)	3 (2.4)
嘔吐	32 (38.1)	0	0	44 (34.6)	1 (0.8)	1 (0.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	76 (90.5)	15 (17.9)	18 (21.4)	113 (89.0)	19 (15.0)	22 (17.3)
無力症	13 (15.5)	2 (2.4)	2 (2.4)	17 (13.4)	3 (2.4)	3 (2.4)
悪寒	16 (19.0)	1 (1.2)	1 (1.2)	22 (17.3)	1 (0.8)	1 (0.8)
疲労	30 (35.7)	6 (7.1)	6 (7.1)	45 (35.4)	7 (5.5)	7 (5.5)
末梢性浮腫	34 (40.5)	1 (1.2)	1 (1.2)	46 (36.2)	1 (0.8)	1 (0.8)
発熱	25 (29.8)	3 (3.6)	3 (3.6)	35 (27.6)	3 (2.4)	3 (2.4)
感染症および寄生虫症	65 (77.4)	39 (46.4)	44 (52.4)	98 (77.2)	56 (44.1)	65 (51.2)
肺炎	27 (32.1)	26 (31.0)	27 (32.1)	36 (28.3)	33 (26.0)	34 (26.8)
尿路感染	12 (14.3)	4 (4.8)	4 (4.8)	16 (12.6)	6 (4.7)	6 (4.7)
傷害、中毒および処置合併症	40 (47.6)	6 (7.1)	6 (7.1)	57 (44.9)	9 (7.1)	9 (7.1)
挫傷	12 (14.3)	0	0	15 (11.8)	0	0
転倒	15 (17.9)	0	0	21 (16.5)	1 (0.8)	1 (0.8)

System Organ Class Preferred Term (MedDRA ver. 21.0)	Number (%) of Subjects Venetoclax 400 mg + AZA N = 84 Any Grade	G3 or G4	G ≥ 3	Venetoclax total + AZA N = 127 Any Grade	G3 or G4	G ≥ 3
臨床検査	66 (78.6)	50 (59.5)	50 (59.5)	97 (76.4)	72 (56.7)	72 (56.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	11 (13.1)	3 (3.6)	3 (3.6)	14 (11.0)	3 (2.4)	3 (2.4)
血中クレアチニン増加	10 (11.9)	0	0	14 (11.0)	0	0
好中球数減少	23 (27.4)	23 (27.4)	23 (27.4)	33 (26.0)	33 (26.0)	33 (26.0)
血小板数減少	25 (29.8)	23 (27.4)	23 (27.4)	37 (29.1)	33 (26.0)	33 (26.0)
体重減少	14 (16.7)	3 (3.6)	3 (3.6)	20 (15.7)	3 (2.4)	3 (2.4)
白血球数減少	28 (33.3)	28 (33.3)	28 (33.3)	42 (33.1)	42 (33.1)	42 (33.1)
代謝および栄養障害	68 (81.0)	28 (33.3)	28 (33.3)	98 (77.2)	39 (30.7)	39 (30.7)
食欲減退	25 (29.8)	2 (2.4)	2 (2.4)	41 (32.3)	3 (2.4)	3 (2.4)
水分過負荷	12 (14.3)	2 (2.4)	2 (2.4)	19 (15.0)	3 (2.4)	3 (2.4)
低カリウム血症	29 (34.5)	5 (6.0)	5 (6.0)	44 (34.6)	9 (7.1)	9 (7.1)
低マグネシウム血症	12 (14.3)	0	0	15 (11.8)	0	0
低リン酸血症	22 (26.2)	11 (13.1)	11 (13.1)	30 (23.6)	17 (13.4)	17 (13.4)
筋骨格系および結合組織障害	48 (57.1)	4 (4.8)	4 (4.8)	72 (56.7)	9 (7.1)	9 (7.1)
関節痛	16 (19.0)	2 (2.4)	2 (2.4)	24 (18.9)	3 (2.4)	3 (2.4)
背部痛	13 (15.5)	1 (1.2)	1 (1.2)	19 (15.0)	2 (1.6)	2 (1.6)

System Organ Class Preferred Term (MedDRA ver. 21.0)	Number (%) of Subjects Venetoclax 400 mg + AZA N = 84			Venetoclax total + AZA N = 127		
	Any Grade	G3 or G4	G ≥ 3	Any Grade	G3 or G4	G ≥ 3
筋骨格痛	7 (8.3)	0	0	13 (10.2)	0	0
四肢痛	12 (14.3)	0	0	19 (15.0)	0	0
神経系障害	57 (67.9)	10 (11.9)	10 (11.9)	81 (63.8)	12 (9.4)	13 (10.2)
浮動性めまい	22 (26.2)	1 (1.2)	1 (1.2)	36 (28.3)	1 (0.8)	1 (0.8)
味覚異常	11 (13.1)	0	0	14 (11.0)	0	0
頭痛	21 (25.0)	1 (1.2)	1 (1.2)	29 (22.8)	1 (0.8)	1 (0.8)
精神障害	42 (50.0)	4 (4.8)	4 (4.8)	56 (44.1)	6 (4.7)	6 (4.7)
不安	13 (15.5)	1 (1.2)	1 (1.2)	18 (14.2)	2 (1.6)	2 (1.6)
錯乱状態	10 (11.9)	0	0	14 (11.0)	0	0
不眠症	20 (23.8)	0	0	22 (17.3)	0	0
腎および尿路障害	30 (35.7)	4 (4.8)	4 (4.8)	37 (29.1)	5 (3.9)	5 (3.9)
急性腎障害	13 (15.5)	2 (2.4)	2 (2.4)	16 (12.6)	2 (1.6)	2 (1.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	67 (79.8)	14 (16.7)	17 (20.2)	101 (79.5)	22 (17.3)	26 (20.5)
咳嗽	17 (20.2)	0	0	30 (23.6)	0	0
呼吸困難	25 (29.8)	4 (4.8)	4 (4.8)	35 (27.6)	5 (3.9)	5 (3.9)
鼻出血	17 (20.2)	1 (1.2)	1 (1.2)	23 (18.1)	1 (0.8)	1 (0.8)

System Organ Class Preferred Term (MedDRA ver. 21.0)	Number (%) of Subjects Venetoclax 400 mg + AZA N = 84 Any Grade	G3 or G4	G ≥ 3	Venetoclax total + AZA N = 127 Any Grade	G3 or G4	G ≥ 3
低酸素症	14 (16.7)	5 (6.0)	5 (6.0)	16 (12.6)	6 (4.7)	6 (4.7)
口腔咽頭痛	9 (10.7)	0	0	11 (8.7)	1 (0.8)	1 (0.8)
胸水	17 (20.2)	1 (1.2)	1 (1.2)	19 (15.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
鼻漏	12 (14.3)	0	0	16 (12.6)	0	0
皮膚および皮下組織障害	54 (64.3)	3 (3.6)	3 (3.6)	79 (62.2)	3 (2.4)	3 (2.4)
点状出血	11 (13.1)	0	0	12 (9.4)	0	0
そう痒症	11 (13.1)	0	0	15 (11.8)	0	0
発疹	15 (17.9)	0	0	22 (17.3)	0	0
血管障害	31 (36.9)	12 (14.3)	12 (14.3)	50 (39.4)	21 (16.5)	21 (16.5)
高血圧	11 (13.1)	7 (8.3)	7 (8.3)	16 (12.6)	12 (9.4)	12 (9.4)
低血圧	16 (19.0)	6 (7.1)	6 (7.1)	24 (18.9)	7 (5.5)	7 (5.5)

AZA = azacitidine; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE = treatment-emergent adverse event

相互参照：R&D/19/0377 Table 1　9.4.1

2.7.4.2.1.4.1.3 M13-834 試験

V400 mg + AZA 群で 2 名以上の被験者に発現したグレード 3 以上の有害事象を表 2.7.4-30 に示す。

グレード 3 以上の有害事象は，V400 mg + AZA 群 5 / 6 名（83.3%）に認められた。

2 名以上の被験者に発現したグレード 3 以上の有害事象は，V400 mg + AZA 群でリンパ球減少症 4 名（66.7%），発熱性好中球減少症，白血球減少症，好中球減少症及び血小板減少症各 3 名（50.0%）並びにアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，低カリウム血症及び低リン酸血症各 2 名（33.3%）であった。

器官別大分類「血液およびリンパ系障害」のグレード 3 以上の有害事象の発現割合は，V400 mg + AZA 群で 5 / 6 名（83.3%）であった。

器官別大分類「胃腸障害」のグレード 3 以上の有害事象の発現割合は，V400 mg + AZA 群で 1 / 6 名（16.7%）であった。

器官別大分類「感染症および寄生虫症」のグレード 3 以上の有害事象の発現割合は，V400 mg + AZA 群で 4 / 6 名（66.7%）であった（M13-834 試験 CSR 第 2 回中間解析 Table 14.3 1.4.2.2）。

表 2.7.4-30. 2 名以上の被験者に発現したグレード 3 以上の有害事象（M13-834 試験）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA ver. 21.0)	Number (%) of Subjects Venetoclax 400 mg + AZA (Arm C) N = 6		
	Any Grade	G3 or G4	G ≥ 3
Any TEAE	5 (83.3)	4 (66.7)	5 (83.3)
血液およびリンパ系障害	5 (83.3)	5 (83.3)	5 (83.3)
発熱性好中球減少症	3 (50.0)	3 (50.0)	3 (50.0)
白血球減少症	3 (50.0)	3 (50.0)	3 (50.0)
リンパ球減少症	4 (66.7)	4 (66.7)	4 (66.7)
好中球減少症	3 (50.0)	3 (50.0)	3 (50.0)
血小板減少症	3 (50.0)	3 (50.0)	3 (50.0)
胃腸障害	4 (66.7)	1 (16.7)	1 (16.7)
腹痛	2 (33.3)	0	0
便秘	2 (33.3)	0	0
悪心	3 (50.0)	0	0
嘔吐	3 (50.0)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (66.7)	0	0
注射部位反応	3 (50.0)	0	0

88

System Organ Class Preferred Term (MedDRA ver. 21.0)	Number (%) of Subjects Venetoclax 400 mg + AZA (Arm C) N = 6 Any Grade	G3 or G4	G ≥ 3
発熱	4 (66.7)	0	0
臨床検査	4 (66.7)	3 (50.0)	3 (50.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (33.3)	2 (33.3)	2 (33.3)
血中クレアチニン増加	2 (33.3)	0	0
体重減少	3 (50.0)	1 (16.7)	1 (16.7)
代謝および栄養障害	4 (66.7)	3 (50.0)	3 (50.0)
食欲減退	2 (33.3)	0	0
高カリウム血症	3 (50.0)	0	0
低カリウム血症	2 (33.3)	2 (33.3)	2 (33.3)
低リン酸血症	2 (33.3)	2 (33.3)	2 (33.3)
神経系障害	3 (50.0)	1 (16.7)	2 (33.3)
浮動性めまい	2 (33.3)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (33.3)	0	0
鼻出血	2 (33.3)	0	0
皮膚および皮下組織障害	3 (50.0)	0	0
皮膚乾燥	2 (33.3)	0	0

AZA = azacitidine; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE = treatment-emergent adverse event
相互参照：R&D/19/0377 Table 1　9.3

2.7.4.2.1.4.2　低用量シタラビンとの併用投与試験

M16-043 試験及び M14-387 試験では，ほとんどの被験者でグレード 3 以上の有害事象が認められた。これらの試験で認められたグレード 3 以上の有害事象は，AML 患者集団で認められる事象と一致していた。ベネトクラクス 600 mg を LDAC と併用投与された被験者で発現割合の高かったグレード 3 以上の有害事象は，発熱性好中球減少症，好中球減少症及び血小板減少症などであった。

グレード 3 以上の器官別大分類「血液およびリンパ系障害」の有害事象の発現割合は，ベネトクラクス 600 mg を LDAC と併用投与した被験者とプラセボを LDAC と併用投与した被験者のいずれも 70%以上であった。

グレード 3 以上の器官別大分類「胃腸障害」の有害事象の発現割合は，ベネトクラクス 600 mg を LDAC と併用投与された被験者では 15%以下と比較的低く，グレード 3 以上の「胃腸障害」の有害事象の多くは 2 名以下の発現であった。

グレード 3 以上の器官別大分類「感染症および寄生虫症」の有害事象の発現割合は，ベネトクラクス 600 mg を LDAC と併用投与した被験者とプラセボを LDAC と併用投与した被験者のいずれも 40%以上であった。

2.7.4.2.1.4.2.1 M16-043 試験

V600 mg + LDAC 群又はプラセボ + LDAC 群で 10%以上の被験者に発現したグレード 3 以上の有害事象を表 2.7.4-31 に示す。

グレード 3 以上の有害事象は，V600 mg + LDAC 群 138 / 142 名（97.2%），プラセボ + LDAC 群 65 / 68 名（95.6%）に認められた。

V600 mg + LDAC 群で発現割合が高かったグレード 3 以上の器官別大分類は，「血液およびリンパ系障害」（78.9%），「感染症および寄生虫症」（43.0%）であった。

発現割合が 20%以上のグレード 3 以上の有害事象は，V600 mg + LDAC 群で好中球減少症 69 名（48.6%），血小板減少症 65 名（45.8%），発熱性好中球減少症 46 名（32.4%）及び貧血 38 名（26.8%），プラセボ + LDAC 群で血小板減少症 26 名（38.2%），発熱性好中球減少症 20 名（29.4%）及び貧血 15 名（22.1%）に認められた。

器官別大分類「血液およびリンパ系障害」のグレード 3 以上の有害事象は，V600 mg + LDAC 群で 112 / 142 名（78.9%），プラセボ + LDAC 群で 50 / 68 名（73.5%）に認められた。

器官別大分類「胃腸障害」のグレード 3 以上の有害事象は，V600 mg + LDAC 群で 19 / 142 名（13.4%），プラセボ + LDAC 群で 6 / 68 名（8.8%）に認められた。

器官別大分類「感染症および寄生虫症」のグレード 3 以上の有害事象は，V600 mg + LDAC 群で 61 / 142 名（43.0%），プラセボ + LDAC 群で 34 / 68 名（50.0%）に認められた。

表 2.7.4-31. ベネトクラクス 600 mg + 低用量シタラビン群又はプラセボ + 低用量シタラビン群で 10%以上の被験者に発現したグレード 3 以上の有害事象（M16-043 試験）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA ver. 21.0)	Number (%) of Subjects					
	Venetoclax 600 mg + LDAC N = 142			Placebo + LDAC N = 68		
	Any Grade	G3 or G4	G ≥ 3	Any Grade	G3 or G4	G ≥ 3
Any TEAE	141 (99.3)	106 (74.6)	138 (97.2)	67 (98.5)	51 (75.0)	65 (95.6)
血液およびリンパ系障害	116 (81.7)	111 (78.2)	112 (78.9)	51 (75.0)	50 (73.5)	50 (73.5)
貧血	41 (28.9)	38 (26.8)	38 (26.8)	15 (22.1)	15 (22.1)	15 (22.1)
発熱性好中球減少症	46 (32.4)	46 (32.4)	46 (32.4)	20 (29.4)	20 (29.4)	20 (29.4)
白血球減少症	18 (12.7)	18 (12.7)	18 (12.7)	5 (7.4)	5 (7.4)	5 (7.4)
好中球減少症	69 (48.6)	69 (48.6)	69 (48.6)	12 (17.6)	12 (17.6)	12 (17.6)
血小板減少症	65 (45.8)	64 (45.1)	65 (45.8)	27 (39.7)	26 (38.2)	26 (38.2)
胃腸障害	106 (74.6)	18 (12.7)	19 (13.4)	47 (69.1)	6 (8.8)	6 (8.8)
腹痛	17 (12.0)	0	0	3 (4.4)	1 (1.5)	1 (1.5)
便秘	29 (20.4)	1 (0.7)	1 (0.7)	22 (32.4)	0	0
下痢	47 (33.1)	4 (2.8)	4 (2.8)	12 (17.6)	0	0
悪心	61 (43.0)	2 (1.4)	2 (1.4)	21 (30.9)	0	0
嘔吐	41 (28.9)	1 (0.7)	1 (0.7)	10 (14.7)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	76 (53.5)	10 (7.0)	12 (8.5)	35 (51.5)	4 (5.9)	7 (10.3)

System Organ Class Preferred Term (MedDRA ver. 21.0)	Number (%) of Subjects Venetoclax 600 mg + LDAC N = 142 Any Grade	G3 or G4	G ≥ 3	Placebo + LDAC N = 68 Any Grade	G3 or G4	G ≥ 3
無力症	17 (12.0)	2 (1.4)	2 (1.4)	8 (11.8)	0	0
疲労	22 (15.5)	2 (1.4)	2 (1.4)	10 (14.7)	0	0
末梢性浮腫	20 (14.1)	0	0	14 (20.6)	0	0
発熱	25 (17.6)	4 (2.8)	4 (2.8)	13 (19.1)	4 (5.9)	4 (5.9)
感染症および寄生虫症	92 (64.8)	40 (28.2)	61 (43.0)	41 (60.3)	27 (39.7)	34 (50.0)
肺炎	31 (21.8)	18 (12.7)	25 (17.6)	11 (16.2)	11 (16.2)	11 (16.2)
臨床検査	54 (38.0)	30 (21.1)	30 (21.1)	22 (32.4)	10 (14.7)	10 (14.7)
血中ビリルビン増加	16 (11.3)	3 (2.1)	3 (2.1)	1 (1.5)	0	0
白血球数減少	15 (10.6)	15 (10.6)	15 (10.6)	4 (5.9)	3 (4.4)	3 (4.4)
代謝および栄養障害	87 (61.3)	38 (26.8)	40 (28.2)	40 (58.8)	22 (32.4)	22 (32.4)
食欲減退	31 (21.8)	2 (1.4)	2 (1.4)	13 (19.1)	0	0
低アルブミン血症	9 (6.3)	1 (0.7)	1 (0.7)	9 (13.2)	3 (4.4)	3 (4.4)
低カルシウム血症	13 (9.2)	4 (2.8)	4 (2.8)	8 (11.8)	3 (4.4)	3 (4.4)
低カリウム血症	44 (31.0)	17 (12.0)	17 (12.0)	17 (25.0)	11 (16.2)	11 (16.2)
低ナトリウム血症	9 (6.3)	7 (4.9)	7 (4.9)	7 (10.3)	4 (5.9)	4 (5.9)

System Organ Class Preferred Term (MedDRA ver. 21.0)	Number (%) of Subjects Venetoclax 600 mg + LDAC N = 142 Any Grade	G3 or G4	G ≥ 3	Placebo + LDAC N = 68 Any Grade	G3 or G4	G ≥ 3
神経系障害	49 (34.5)	5 (3.5)	8 (5.6)	15 (22.1)	2 (2.9)	3 (4.4)
頭痛	20 (14.1)	0	0	3 (4.4)	0	0
精神障害	38 (26.8)	0	0	19 (27.9)	3 (4.4)	3 (4.4)
不眠症	20 (14.1)	0	0	9 (13.2)	1 (1.5)	1 (1.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	54 (38.0)	11 (7.7)	12 (8.5)	25 (36.8)	10 (14.7)	11 (16.2)
鼻出血	15 (10.6)	1 (0.7)	1 (0.7)	3 (4.4)	0	0
血管障害	39 (27.5)	17 (12.0)	17 (12.0)	14 (20.6)	7 (10.3)	7 (10.3)
高血圧	14 (9.9)	8 (5.6)	8 (5.6)	7 (10.3)	4 (5.9)	4 (5.9)

LDAC = low dose cytarabine; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE = treatment-emergent adverse event

相互参照：R&D/19/0377 Table 1　9.2.1

2.7.4.2.1.4.2.2 M14-387 試験

V600 mg + LDAC 群又は V 全用量 + LDAC 群で 10%以上の被験者に発現したグレード 3 以上の有害事象を表 2.7.4-32 に示す。

グレード 3 以上の有害事象は，V600 mg + LDAC 群 80 / 82 名（97.6%），V 全用量 + LDAC 群 90 / 92 名（97.8%）に認められた。

発現割合が 20%以上のグレード 3 以上の有害事象は，V600 mg + LDAC 群で発熱性好中球減少症 35 名（42.7%），血小板減少症 32 名（39.0%），白血球数減少 28 名（34.1%），貧血 24 名（29.3%），好中球減少症 23 名（28.0%）及び血小板数減少 20 名（24.4%），V 全用量 + LDAC 群で発熱性好中球減少症 38 名（41.3%），血小板減少症 36 名（39.1%），白血球数減少 29 名（31.5%），好中球減少症 27 名（29.3%），貧血 26 名（28.3%）及び血小板数減少 20 名（21.7%）であった。

器官別大分類「血液およびリンパ系障害」のグレード 3 以上の有害事象は，V600 mg + LDAC 群で 66 / 82 名（80.5%），V 全用量 + LDAC 群で 75 / 92 名（81.5%）に認められた。

器官別大分類「胃腸障害」のグレード 3 以上の有害事象は，V600 mg + LDAC 群で 12 / 82 名（14.6%），V 全用量 + LDAC 群で 14 / 92 名（15.2%）に認められた。

器官別大分類「感染症および寄生虫症」のグレード 3 以上の有害事象は，V600 mg + LDAC 群で 41 / 82 名（50.0%），V 全用量 + LDAC 群で 47 / 92 名（51.1%）に認められた。

表 2.7.4-32. ベネトクラクス 600 mg + 低用量シタラビン群又はベネトクラクス全用量 + 低用量シタラビン群で 10%以上の被験者に発現したグレード 3 以上の有害事象（M14-387 試験）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA ver.21.0)	Number (%) of Subjects					
	Venetoclax600 mg + LDAC N =82			Venetoclax total + LDAC N =92		
	Any Grade	G3 or G4	G ≥3	Any Grade	G3 or G4	G ≥3
Any TEAE	82 (100)	64 (78.0)	80 (97.6)	92 (100)	70 (76.1)	90 (97.8)
血液およびリンパ系障害	67 (81.7)	66 (80.5)	66 (80.5)	76 (82.6)	75 (81.5)	75 (81.5)
貧血	25 (30.5)	24 (29.3)	24 (29.3)	28 (30.4)	26 (28.3)	26 (28.3)
発熱性好中球減少症	36 (43.9)	35 (42.7)	35 (42.7)	39 (42.4)	38 (41.3)	38 (41.3)
好中球減少症	24 (29.3)	23 (28.0)	23 (28.0)	28 (30.4)	27 (29.3)	27 (29.3)
血小板減少症	32 (39.0)	32 (39.0)	32 (39.0)	36 (39.1)	36 (39.1)	36 (39.1)
胃腸障害	78 (95.1)	12 (14.6)	12 (14.6)	86 (93.5)	14 (15.2)	14 (15.2)
腹痛	14 (17.1)	2 (2.4)	2 (2.4)	16 (17.4)	3 (3.3)	3 (3.3)
便秘	30 (36.6)	0	0	33 (35.9)	0	0
下痢	41 (50.0)	2 (2.4)	2 (2.4)	43 (46.7)	3 (3.3)	3 (3.3)
悪心	57 (69.5)	2 (2.4)	2 (2.4)	63 (68.5)	2 (2.2)	2 (2.2)
嘔吐	25 (30.5)	3 (3.7)	3 (3.7)	28 (30.4)	3 (3.3)	3 (3.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	66 (80.5)	15 (18.3)	17 (20.7)	74 (80.4)	17 (18.5)	20 (21.7)
疲労	35 (42.7)	6 (7.3)	6 (7.3)	38 (41.3)	7 (7.6)	7 (7.6)

System Organ Class Preferred Term (MedDRA ver.21.0)	Number (%) of Subjects Venetoclax600 mg + LDAC N =82 Any Grade	G3 or G4	G ≥3	Venetoclax total + LDAC N =92 Any Grade	G3 or G4	G ≥3
粘膜の炎症	10 (12.2)	2 (2.4)	2 (2.4)	10 (10.9)	2 (2.2)	2 (2.2)
末梢性浮腫	15 (18.3)	0	0	17 (18.5)	0	0
発熱	18 (22.0)	0	0	23 (25.0)	2 (2.2)	2 (2.2)
感染症および寄生虫症	60 (73.2)	35 (42.7)	41 (50.0)	66 (71.7)	39 (42.4)	47 (51.1)
医療機器関連感染	9 (11.0)	7 (8.5)	7 (8.5)	9 (9.8)	7 (7.6)	7 (7.6)
肺炎	13 (15.9)	10 (12.2)	11 (13.4)	13 (14.1)	10 (10.9)	11 (12.0)
敗血症	10 (12.2)	7 (8.5)	9 (11.0)	10 (10.9)	7 (7.6)	9 (9.8)
尿路感染	9 (11.0)	4 (4.9)	4 (4.9)	10 (10.9)	5 (5.4)	5 (5.4)
傷害、中毒および処置合併症	28 (34.1)	9 (11.0)	9 (11.0)	33 (35.9)	9 (9.8)	9 (9.8)
転倒	9 (11.0)	1 (1.2)	1 (1.2)	10 (10.9)	1 (1.1)	1 (1.1)
臨床検査	56 (68.3)	39 (47.6)	39 (47.6)	61 (66.3)	42 (45.7)	42 (45.7)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	9 (11.0)	0	0	9 (9.8)	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	10 (12.2)	1 (1.2)	1 (1.2)	10 (10.9)	1 (1.1)	1 (1.1)
血中ビリルビン増加	19 (23.2)	4 (4.9)	4 (4.9)	21 (22.8)	5 (5.4)	5 (5.4)
リンパ球数減少	15 (18.3)	15 (18.3)	15 (18.3)	15 (16.3)	15 (16.3)	15 (16.3)
好中球数減少	14 (17.1)	14 (17.1)	14 (17.1)	14 (15.2)	14 (15.2)	14 (15.2)

System Organ Class Preferred Term (MedDRA ver.21.0)	Number (%) of Subjects Venetoclax600 mg + LDAC N =82 Any Grade	G3 or G4	G ≥3	Venetoclax total + LDAC N =92 Any Grade	G3 or G4	G ≥3
血小板数減少	21 (25.6)	20 (24.4)	20 (24.4)	21 (22.8)	20 (21.7)	20 (21.7)
白血球数減少	28 (34.1)	28 (34.1)	28 (34.1)	30 (32.6)	29 (31.5)	29 (31.5)
代謝および栄養障害	68 (82.9)	29 (35.4)	29 (35.4)	75 (81.5)	32 (34.8)	32 (34.8)
食欲減退	30 (36.6)	5 (6.1)	5 (6.1)	32 (34.8)	5 (5.4)	5 (5.4)
高血糖	10 (12.2)	3 (3.7)	3 (3.7)	11 (12.0)	4 (4.3)	4 (4.3)
高リン酸塩血症	10 (12.2)	0	0	10 (10.9)	0	0
低アルブミン血症	10 (12.2)	0	0	10 (10.9)	0	0
低カルシウム血症	23 (28.0)	2 (2.4)	2 (2.4)	24 (26.1)	3 (3.3)	3 (3.3)
低カリウム血症	40 (48.8)	12 (14.6)	12 (14.6)	43 (46.7)	14 (15.2)	14 (15.2)
低マグネシウム血症	28 (34.1)	1 (1.2)	1 (1.2)	31 (33.7)	1 (1.1)	1 (1.1)
低ナトリウム血症	18 (22.0)	6 (7.3)	6 (7.3)	19 (20.7)	7 (7.6)	7 (7.6)
低リン酸血症	24 (29.3)	13 (15.9)	13 (15.9)	25 (27.2)	14 (15.2)	14 (15.2)
筋骨格系および結合組織障害	46 (56.1)	8 (9.8)	8 (9.8)	52 (56.5)	10 (10.9)	10 (10.9)
関節痛	13 (15.9)	2 (2.4)	2 (2.4)	15 (16.3)	2 (2.2)	2 (2.2)
背部痛	17 (20.7)	1 (1.2)	1 (1.2)	19 (20.7)	2 (2.2)	2 (2.2)
四肢痛	12 (14.6)	0	0	15 (16.3)	0	0

System Organ Class Preferred Term (MedDRA ver.21.0)	Number (%) of Subjects					
	Venetoclax600 mg + LDAC N =82			Venetoclax total + LDAC N =92		
	Any Grade	G3 or G4	G ≥3	Any Grade	G3 or G4	G ≥3
神経系障害	45 (54.9)	10 (12.2)	13 (15.9)	49 (53.3)	10 (10.9)	13 (14.1)
浮動性めまい	11 (13.4)	0	0	12 (13.0)	0	0
頭痛	24 (29.3)	1 (1.2)	1 (1.2)	26 (28.3)	1 (1.1)	1 (1.1)
精神障害	46 (56.1)	6 (7.3)	6 (7.3)	49 (53.3)	6 (6.5)	6 (6.5)
不安	11 (13.4)	0	0	11 (12.0)	0	0
錯乱状態	11 (13.4)	2 (2.4)	2 (2.4)	11 (12.0)	2 (2.2)	2 (2.2)
うつ病	11 (13.4)	1 (1.2)	1 (1.2)	11 (12.0)	1 (1.1)	1 (1.1)
不眠症	17 (20.7)	0	0	18 (19.6)	0	0
腎および尿路障害	24 (29.3)	7 (8.5)	7 (8.5)	27 (29.3)	8 (8.7)	8 (8.7)
急性腎障害	9 (11.0)	4 (4.9)	4 (4.9)	12 (13.0)	5 (5.4)	5 (5.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	54 (65.9)	12 (14.6)	13 (15.9)	59 (64.1)	14 (15.2)	15 (16.3)
咳嗽	20 (24.4)	0	0	21 (22.8)	0	0
呼吸困難	23 (28.0)	2 (2.4)	2 (2.4)	24 (26.1)	2 (2.2)	2 (2.2)
鼻出血	12 (14.6)	2 (2.4)	2 (2.4)	14 (15.2)	2 (2.2)	2 (2.2)
低酸素症	9 (11.0)	3 (3.7)	3 (3.7)	10 (10.9)	4 (4.3)	4 (4.3)
胸水	11 (13.4)	1 (1.2)	1 (1.2)	12 (13.0)	1 (1.1)	1 (1.1)

System Organ Class Preferred Term (MedDRA ver.21.0)	Number (%) of Subjects					
	Venetoclax600 mg + LDAC N =82			Venetoclax total + LDAC N =92		
	Any Grade	G3 or G4	G ≥3	Any Grade	G3 or G4	G ≥3
皮膚および皮下組織障害	43 (52.4)	0	0	49 (53.3)	0	0
そう痒症	9 (11.0)	0	0	9 (9.8)	0	0
血管障害	34 (41.5)	15 (18.3)	15 (18.3)	37 (40.2)	16 (17.4)	16 (17.4)
高血圧	16 (19.5)	9 (11.0)	9 (11.0)	17 (18.5)	10 (10.9)	10 (10.9)
低血圧	15 (18.3)	6 (7.3)	6 (7.3)	17 (18.5)	6 (6.5)	6 (6.5)

LDAC = low dose cytarabine; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE = treatment-emergent adverse event

相互参照：R&D/19/0377 Table 1　9.1

2.7.4.2.1.4.3 単剤投与試験

2.7.4.2.1.4.3.1 M14-212 試験

10%以上の被験者に発現したグレード 3 以上の有害事象を表 2.7.4-33 に示す。

グレード 3 以上の有害事象は，V 単剤投与群で 28 / 32 名（87.5%）に認められた。

発現割合が 20%以上のグレード 3 以上の有害事象は，V 単剤投与群で発熱性好中球減少症 10 名（31.3%），悪性新生物進行 8 名（25.0%）並びに肺炎及び低カリウム血症各 7 名（21.9%）であった。

器官別大分類「血液およびリンパ系障害」のグレード 3 以上の有害事象は，V 単剤投与群で 12 / 32 名（37.5%）に認められた。

器官別大分類「胃腸障害」のグレード 3 以上の有害事象は，V 単剤投与群で 9 / 32 名（28.1%）に認められた。

器官別大分類「感染症および寄生虫症」のグレード 3 以上の有害事象は，V 単剤投与群で 17 / 32 名（53.1%）に認められた。

表 2.7.4-33. 10%以上の被験者に発現したグレード 3 以上の有害事象（M14-212 試験）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA ver.18.1)	Number (%) of Subjects N = 32		
	Any Grade	G3 or G4	G ≥3
Any TEAE	32 (100)	16 (50.0)	28 (87.5)
血液およびリンパ系障害	12 (37.5)	12 (37.5)	12 (37.5)
貧血	4 (12.5)	3 (9.4)	3 (9.4)
発熱性好中球減少症	10 (31.3)	10 (31.3)	10 (31.3)
心臓障害	10 (31.3)	3 (9.4)	3 (9.4)
心房細動	4 (12.5)	3 (9.4)	3 (9.4)
洞性頻脈	4 (12.5)	0	0
胃腸障害	29 (90.6)	8 (25.0)	9 (28.1)
腹痛	9 (28.1)	2 (6.3)	2 (6.3)
便秘	4 (12.5)	0	0
下痢	18 (56.3)	2 (6.3)	2 (6.3)
悪心	19 (59.4)	2 (6.3)	2 (6.3)
嘔吐	13 (40.6)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	19 (59.4)	1 (3.1)	2 (6.3)
疲労	11 (34.4)	0	0
非心臓性胸痛	4 (12.5)	0	0
末梢性浮腫	8 (25.0)	0	0

System Organ Class Preferred Term (MedDRA ver.18.1)	Number (%) of Subjects N = 32		
	Any Grade	G3 or G4	G ≥3
発熱	7 (21.9)	1 (3.1)	1 (3.1)
感染症および寄生虫症	20 (62.5)	15 (46.9)	17 (53.1)
肺炎	8 (25.0)	6 (18.8)	7 (21.9)
尿路感染	5 (15.6)	4 (12.5)	4 (12.5)
臨床検査	15 (46.9)	5 (15.6)	5 (15.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (12.5)	0	0
血中ビリルビン増加	4 (12.5)	1 (3.1)	1 (3.1)
代謝および栄養障害	25 (78.1)	11 (34.4)	11 (34.4)
食欲減退	4 (12.5)	0	0
高血糖	4 (12.5)	0	0
高リン酸塩血症	8 (25.0)	0	0
低アルブミン血症	4 (12.5)	0	0
低カルシウム血症	8 (25.0)	3 (9.4)	3 (9.4)
低カリウム血症	13 (40.6)	7 (21.9)	7 (21.9)
低マグネシウム血症	11 (34.4)	0	0
低リン酸血症	10 (31.3)	2 (6.3)	2 (6.3)
筋骨格系および結合組織障害	9 (28.1)	1 (3.1)	1 (3.1)
関節痛	4 (12.5)	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）	12 (37.5)	2 (6.3)	10 (31.3)
悪性新生物進行	9 (28.1)	1 (3.1)	8 (25.0)
神経系障害	16 (50.0)	4 (12.5)	4 (12.5)
頭痛	11 (34.4)	1 (3.1)	1 (3.1)
精神障害	12 (37.5)	1 (3.1)	1 (3.1)
不眠症	5 (15.6)	1 (3.1)	1 (3.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	22 (68.8)	5 (15.6)	5 (15.6)
咳嗽	9 (28.1)	0	0
呼吸困難	7 (21.9)	0	0
鼻出血	8 (25.0)	2 (6.3)	2 (6.3)
口腔咽頭痛	4 (12.5)	1 (3.1)	1 (3.1)
皮膚および皮下組織障害	11 (34.4)	2 (6.3)	2 (6.3)
斑状丘疹状皮疹	4 (12.5)	0	0

System Organ Class Preferred Term (MedDRA ver.18.1)	Number (%) of Subjects N = 32		
	Any Grade	G3 or G4	G ≥3
血管障害	9 (28.1)	4 (12.5)	4 (12.5)
高血圧	4 (12.5)	2 (6.3)	2 (6.3)
低血圧	7 (21.9)	4 (12.5)	4 (12.5)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE = treatment-emergent adverse event
相互参照：R&D/19/0377 Table 1　9.5

2.7.4.2.1.5　発現時期別の有害事象

有害事象の初回発現率の解析では，ある被験者に発現した特定の事象を初回発現が認められた時間枠のみで集計した。ある被験者に同じ基本語の事象が複数件発現した場合には初回発現のみを含め，その被験者は同じ基本語に関するその後の時間枠では分母に含めなかった。有病率の解析では，各被験者を特定の有害事象が持続しているすべての時間枠で集計し，各時間枠での分母には，その時間枠において有害事象のリスクのあるすべての被験者を含めた。有病率の解析では，ある被験者に同じ基本語の有害事象が再発した場合，その再発事象も当該有害事象が持続しているすべての時間枠で集計した。

2.7.4.2.1.5.1　アザシチジンとの併用投与試験

2.7.4.2.1.5.1.1　M15-656 試験

V400 mg + AZA 群又はプラセボ + AZA 群で 10%以上の被験者に発現した有害事象の 90 日間ごとの初回発現率（初回発現を集計）の推移を表 2.7.4-72（V400 mg + AZA 群）及び表 2.7.4-73（プラセボ + AZA 群），90 日間ごとの有病率の推移を表 2.7.4-74（V400 mg + AZA 群）及び表 2.7.4-75（プラセボ + AZA 群）に示す。

発現割合が 30%以上であった有害事象の初回発現率が高かった期間は，V400 mg + AZA 群では，悪心 1–90 日（39.2%，111 名），好中球減少症 1–90 日（36.0%，102 名），血小板減少症 1–90 日（35.7%，101 名），便秘 1–90 日（35.0%，99 名），下痢 1–90 日（32.9%，93 名）及び発熱性好中球減少症 1–90 日（30.7%，87 名），プラセボ + AZA 群では，血小板減少症 1–90 日（34.7%，50 名），便秘 1–90 日（34.0%，49 名），悪心 1–90 日（30.6%，44 名）及び下痢 1–90 日（29.2%，42 名）であった。

同様に，有病率が高かった期間は，V400 mg + AZA 群では，好中球減少症 361 日以降（43.2%，48 / 111 名），悪心 1–90 日（39.2%，111 / 283 名），血小板減少症 361 日以降（36.0%，40 / 111 名），便秘 1–90 日（35.0%，99 / 283 名），下痢 1–90 日（32.9%，93 / 283 名）及び発熱性好中球減少症 1–90 日（30.7%，87 / 283 名），プラセボ + AZA 群では，便秘 1–90 日（34.0%，49 / 144 名），悪心 1–90 日（30.6%，44 / 144 名），血小板減少症 1–90 日（34.7%，50 / 144 名）及び下痢 1–90 日（29.2%，42 / 144 名）であった。

2.7.4.2.1.5.1.2 M14-358 試験

V400 mg + AZA 群又は V 全用量 + AZA 群で 10%以上の被験者に発現した有害事象の 90 日間ごとの初回発現率の推移を表 2.7.4-76（V400 mg + AZA 群）及び表 2.7.4-77（全用量 + AZA 群），有病率の推移を表 2.7.4-78（V400 mg + AZA 群）及び表 2.7.4-79（全用量 + AZA 群）に示す。

発現割合が 30%以上であった有害事象の初回発現率が高かった期間は，V400 mg + AZA 群では，悪心 1–90 日（53.6%，45 名），下痢 1–90 日（48.8%，41 名），便秘 1–90 日（40.5%，34 名），末梢性浮腫 1–90 日（33.3%，28 名），発熱性好中球減少症 1–90 日（29.8%，25 名），嘔吐 1–90 日（28.6%，24 名），疲労 1–90 日（28.6%，24 名），低カリウム血症 1–90 日（22.6%，19 名），白血球数減少 1–90 日（33.3%，28 名）及び肺炎 361 日以降（25.0%，6 名）であった。

同様に，有病率が高かった期間は，V400 mg + AZA 群では，悪心 361 日以降（63.0%，17 / 27 名），下痢 361 日以降（55.6%，15 / 27 名），便秘 361 日以降（40.7%，11 / 27 名），末梢性浮腫 1–90 日（33.3%，28 / 84 名），発熱性好中球減少症 1–90 日（29.8%，25 / 84 名），嘔吐 1–90 日（28.6%，24 / 84 名），疲労 361 日以降（37.0%，10 / 27 名），低カリウム血症 361 日以降（29.6%，8 / 27 名），白血球数減少 361 日以降（37.0%，10 / 27 名）及び肺炎 361 日以降（22.2%，6 / 27 名）であった。

2.7.4.2.1.5.1.3 M13-834 試験

V400 mg + AZA 群で 2 名以上の被験者に発現した有害事象の 90 日間ごとの初回発現率の推移を表 2.7.4-80，有病率の推移を表 2.7.4-81 に示す。

発現割合が 30%以上であった有害事象の初回発現率が高かった期間は，V400 mg + AZA 群では，リンパ球減少症 1–90 日（66.7%，4 名），発熱 181–270 日（100%，1 名），発熱性好中球減少症 271–360 日（66.7%，2 名），白血球減少症 1–90 日（50.0%，3 名），好中球減少症 1–90 日（50.0%，3 名），血小板減少症 1–90 日（50.0%，3 名），悪心 181–270 日（50.0%，1 名），嘔吐 181–270 日（50.0%，1 名），注射部位反応 1–90 日（50.0%，3 名），体重減少 91–180 日（50.0%，1 名），高カリウム血症 1–90 日（33.3%，2 名）及び 181–270 日（33.3%，1 名），腹痛 1–90 日（33.3%，2 名），便秘 1–90 日（33.3%，2 名），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 181–270 日（33.3%，1 名），血中クレアチニン増加 181–270 日（33.3%，1 名），食欲減退 181–270 日（33.3%，1 名），低カリウム血症 1–90 日（33.3%，2 名），低リン酸血症 271–360 日（66.7%，2 名），浮動性めまい 271–360 日（33.3%，1 名），鼻出血 271–360 日（33.3%，1 名）並びに皮膚乾燥 181–270 日（25.0%，1 名）であった。

同様に，有病率が高かった期間は，V400 mg + AZA 群では，リンパ球減少症 1–90 日（66.7%，4 / 6 名），発熱 1–90 日（50.0%，3 / 6 名），発熱性好中球減少症 271–360 日（66.7%，2 / 3 名），白血球減少症 271–360 日及び 361 日以降（各 66.7%，2 / 3 名），好中球減少症 91–180 日（75.0%，3 / 4 名），血小板減少症 1–90 日（50.0%，3 / 6 名），悪心 271–360 日（66.7%，2 / 3 名），嘔吐 1–90 日（33.3%，2 / 6 名），注射部位反応 1–90 日（50.0%，3 / 6 名），91–180 日及び 181–270 日

（各 50.0%，2 / 4 名），体重減少 91–180 日及び 181–270 日（各 75.0%，3 / 4 名），高カリウム血症 1–90 日（33.3%，2 / 6 名），腹痛 1–90 日（33.3%，2 / 6 名），便秘 1–90 日（33.3%，2 / 6 名），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 271–360 日及び 361 日以降（各 33.3%，1 / 3 名），血中クレアチニン増加 271–360 日及び 361 日以降（各 33.3%，1 / 3 名），食欲減退 271–360 日及び 361 日以降（各 66.7%，2 / 3 名），低カリウム血症 1–90 日（33.3%，2 / 6 名），271–360 日及び 361 日以降（各 33.3%，1 / 3 名），低リン酸血症 271–360 日（66.7%，2 / 3 名），浮動性めまい 271–360 日（33.3%，1 / 3 名），鼻出血 271–360 日（33.3%，1 / 3 名）並びに皮膚乾燥 271–360 日及び 361 日以降（各 33.3%，1 / 3 名）であった。

2.7.4.2.1.5.2 低用量シタラビンとの併用投与試験

2.7.4.2.1.5.2.1 M16-043 試験

V600 mg + LDAC 群又はプラセボ + LDAC 群で 10%以上の被験者に発現した有害事象の 90 日間ごとの初回発現率の推移を表 2.7.4-82（V600 mg + LDAC 群）及び表 2.7.4-83（プラセボ + LDAC 群），有病率の推移を表 2.7.4-84（V600 mg + LDAC 群）及び表 2.7.4-85（プラセボ + LDAC 群）に示す。

発現割合が 30%以上であった有害事象の初回発現率が高かった期間は，V600 mg + LDAC 群では，好中球減少症 1–90 日（38.0%，54 名），血小板減少症 1–90 日（38.0%，54 名），悪心 1–90 日（35.2%，50 名），下痢 1–90 日（24.6%，35 名），発熱性好中球減少症 1–90 日（25.4%，36 名）及び低カリウム血症 1–90 日（25.4%，36 名），プラセボ + LDAC 群では血小板減少症 1–90 日（35.3%，24 名），便秘 1–90 日（29.4%，20 名）及び悪心 1–90 日（26.5%，18 名）であった。

同様に，有病率が高かった期間は，V600 mg + LDAC 群では，好中球減少症 91–180 日（42.4%，39 / 92 名），血小板減少症 1–90 日（38.0%，54 / 142 名），悪心 361 日以降（53.8%，14 / 26 名），下痢 1–90 日（24.6%，35 / 142 名），発熱性好中球減少症 1–90 日（25.4%，36 / 142 名）及び低カリウム血症 1–90 日（25.4%，36 / 142 名），プラセボ + LDAC 群では血小板減少症 91–180 日（36.7%，11 / 30 名），便秘 91–180 日（33.3%，10 / 30 名）及び悪心 181–270 日（47.1%，8 / 17 名）であった。

2.7.4.2.1.5.2.2 M14-387 試験

V600 mg + LDAC 群又は V 全用量 + LDAC 群で 10%以上の被験者に発現した有害事象の 90 日間ごとの初回発現率の推移を表 2.7.4-86（V600 mg + LDAC 群）及び表 2.7.4-87（V 全用量 + LDAC 群），有病率の推移を表 2.7.4-88（V600 mg + LDAC 群）及び表 2.7.4-89（V 全用量 + LDAC 群）に示す。

発現割合が 30%以上であった有害事象の初回発現率が高かった期間は，V600 mg + LDAC 群では，悪心 1–90 日（67.1%，55 名），下痢 1–90 日（45.1%，37 名），低カリウム血症 1–90 日（40.2%，33 名），発熱性好中球減少症 1–90 日（40.2%，33 名），疲労 1–90 日（36.6%，30 名），血小板減少症 1–90 日（36.6%，30 名），便秘 1–90 日（30.5%，25 名），食欲減退 1–90 日（31.7%，

26 名），白血球数減少 1–90 日（34.1%，28 名），低マグネシウム血症 1–90 日（26.8%，22 名），嘔吐 1–90 日（30.5%，25 名）及び貧血 361 日以降（26.7%，4 名）であった。

同様に，有病率が高かった期間は，V600 mg + LDAC 群では，悪心 361 日以降（83.3%，20 / 24 名），下痢 1–90 日（45.1%，37 / 82 名），低カリウム血症 1–90 日（40.2%，33 / 82 名），発熱性好中球減少症 1–90 日（40.2%，33 / 82 名），疲労 361 日以降（50.0%，12 / 24 名），血小板減少症 1–90 日（36.6%，30 / 82 名），便秘 1–90 日（30.5%，25 / 82 名），食欲減退 1–90 日（31.7%，26 / 82 名），白血球数減少 1–90 日（34.1%，28 / 82 名），低マグネシウム血症 1–90 日（26.8%，22 / 82 名），嘔吐 1–90 日（30.5%，25 / 82 名）及び貧血 361 日以降（37.5%，9 / 24 名）であった。

2.7.4.2.1.5.3 単剤投与試験

2.7.4.2.1.5.3.1 M14-212 試験

10%以上の被験者に発現した有害事象の 90 日間ごとの初回発現率の推移を表 2.7.4-90，有病率の推移を表 2.7.4-91 に示す。

発現割合が 30%以上であった有害事象の初回発現率が高かった期間は，V 単剤投与群では，悪心 1–90 日（56.3%，18 名），下痢 91–180 日（44.4%，4 名），低カリウム血症 1–90 日（40.6%，13 名），嘔吐 181–270 日（33.3%，1 名），疲労 1–90 日（31.3%，10 名），低マグネシウム血症 1–90 日（34.4%，11 名），頭痛 1–90 日（31.3%，10 名），発熱性好中球減少症 91–180 日（33.3%，4 名）並びに低リン酸血症 1–90 日（25.0%，8 名）及び 181–270 日（25.0%，1 名）であった。

同様に，有病率が高かった期間は，V 単剤投与群では，悪心 271–360 日（66.7%，2 / 3 名），下痢 91–180 日（50.0%，8 / 16 名）及び 181–270 日（50.0%，2 / 4 名），低カリウム血症 1–90 日（40.6%，13 / 32 名），嘔吐 271–360 日（33.3%，1 / 3 名），疲労 91–180 日（50.0%，8 / 16 名），低マグネシウム血症 1–90 日（34.4%，11 / 32 名），頭痛 91–180 日（43.8%，7 / 16 名），発熱性好中球減少症 91–180 日（37.5%，6 / 16 名）及び低リン酸血症 271–360 日（33.3%，1 / 3 名）であった。

2.7.4.2.1.6 死亡

2.7.4.2.1.6.1 アザシチジンとの併用投与試験

死亡に至った有害事象の発現割合は，ベネトクラクス 400 mg をアザシチジンと併用投与された被験者とプラセボをアザシチジンと併用投与された被験者との間で大きな差異は認められなかった。死亡に至った有害事象は，肺炎，敗血症，敗血症性ショックなどの感染症に関連する有害事象が多かった。メディカルレビューにより，これらの感染症による死亡は，進行性 AML 及び他のリスク因子を有する患者集団の特性と一致すると判断された。

初回投与後 30 日以内及び 60 日以内の死亡率は，プラセボをアザシチジンと併用投与された被験者とベネトクラクスをアザシチジンと併用投与された被験者では同程度であり，アザシチジ

ン単剤投与と比較してベネトクラクスをアザシチジンと併用投与することにより早期死亡率は悪化しないことが示唆された。

2.7.4.2.1.6.1.1 M15-656 試験

死亡に至った有害事象を 2.7.6 項に示した。

死亡に至った有害事象は，V400 mg + AZA 群 64 / 283 名（22.6%），プラセボ + AZA 群 29 / 144 名（20.1%）に認められた。2 名以上の被験者に発現した死亡に至った有害事象は，V400 mg + AZA 群で肺炎 11 名（3.9%），敗血症 6 名（2.1%），死亡 4 名（1.4%），心停止，敗血症性ショック，頭蓋内出血及び呼吸不全各 3 名（1.1%）並びに心房細動，多臓器機能不全症候群，全身性炎症反応症候群及び腎不全各 2 名（0.7%），プラセボ + AZA 群で敗血症 5 名（3.5%），肺炎 3 名（2.1%）並びに心停止及び死亡各 2 名（1.4%）であった。ベネトクラクス又はプラセボとの因果関係「関連あり」と判断された死亡に至った有害事象は，V400 mg + AZA 群で敗血症性ショック 2 名（0.7%），死亡，カンジダ性敗血症，大腸菌性敗血症，肺炎，敗血症，頭蓋内出血，腎不全，急性呼吸不全，呼吸不全及び腹腔動脈閉塞各 1 名（0.4%），プラセボ + AZA 群で発熱性好中球減少症及び心肺停止各 1 名（0.7%）であった。

初回投与後 30 日以内の死亡率は，V400 mg + AZA 群 7.4%（21 名），プラセボ + AZA 群 6.3%（9 名），初回投与後 60 日以内の死亡率は，V400 mg + AZA 群 15.2%（43 名），プラセボ + AZA 群 16.7%（24 名）であった。最も割合の高かった死因は，V400 mg + AZA 群で疾患進行以外，プラセボ + AZA 群で疾患進行であった（M15-656 試験 CSR 中間解析 Table 14.3　2.6.1.1）。

評価期間中に死亡に至った有害事象を発現した被験者について，被験者の一覧を表 2.7.4-92，個別被験者の詳細を 2.7.6 項に示した。

2.7.4.2.1.6.1.2 M14-358 試験

死亡に至った有害事象を 2.7.6 項に示した。

死亡に至った有害事象は，V400 mg + AZA 群 13 / 84 名（15.5%），V 全用量 + AZA 群 20 / 127 名（15.7%）に認められた。2 名以上の被験者に認められた死亡に至った有害事象は，V400 mg + AZA 群で多臓器機能不全症候群及び呼吸不全各 2 名（2.4%），V 全用量 + AZA 群で呼吸不全 3 名（2.4%）並びに多臓器機能不全症候群及び敗血症性ショック各 2 名（1.6%）であった。ベネトクラクスとの因果関係「関連あり」と判断された死亡に至った有害事象は，V400 mg + AZA 群で突然死，肺炎及び呼吸不全各 1 名，V 全用量 + AZA 群で突然死，肺炎，呼吸不全，シュードモナス性敗血症及び敗血症各 1 名であった。

初回投与後 30 日以内の死亡率は，V400 mg + AZA 群 2.4%（2 名），V 全用量 + AZA 群 2.4%（3 名），初回投与後 60 日以内の死亡率は，V400 mg + AZA 群 8.3%（7 名），V 全用量 + AZA 群 9.4%（12 名）であった。最も多かった死因は，いずれの投与群でも疾患進行であった（M14-358 試験 CSR 第 3 回中間解析 Table 14.3　2.3.1.1，Table 14.3　2.3.1.3，Table 14.3　2.3.2.1，Table 14.3　2.3.2.3，Table 14.3　2.8.2 及び R&D/19/0377 Table 1　10.3）。

評価期間中に死亡に至った有害事象を発現した被験者について，被験者の一覧を表 2.7.4-93，個別被験者の詳細を 2.7.6 項に示した。

2.7.4.2.1.6.1.3 M13-834 試験

死亡に至った有害事象を 2.7.6 項に示した。

死亡に至った有害事象は，V400 mg + AZA 群 1 / 6 名（16.7%）に認められ，脳出血であった。ベネトクラクスとの因果関係「関連あり」と判断された死亡に至った有害事象は，認められなかった。

初回投与後 30 日又は 60 日以内の死亡は，V400 mg + AZA 群で認められなかった。治験薬投与終了後に 2 名が死亡し，死因は，V400 mg + AZA 群で脳出血及び疾患進行であった（M13-834 試験 CSR 第 2 回中間解析 Table 14.3　2.5.1.1.2，Table 14.3　2.5.2.2，Table 14.3　2.5.1.2，Table 14.3　2.5.3.1 及び Table 14.3　2.5.3.2）。

評価期間中に死亡に至った有害事象を発現した被験者について，被験者の一覧を表 2.7.4-94，個別被験者の詳細を 2.7.6 項に示した。

2.7.4.2.1.6.2 低用量シタラビンとの併用投与試験

死亡に至った有害事象の発現割合は，ベネトクラクス 600 mg を LDAC と併用投与された被験者とプラセボを LDAC と併用投与された被験者との間で大きな差異は認められなかった。死亡に至った有害事象は，肺炎，敗血症，敗血症性ショックなどの感染症に関連する有害事象が多かった。メディカルレビューにより，これらの感染症による死亡は，進行性 AML 及び他のリスク因子を有する患者集団の特性と一致すると判断された。

初回投与後 30 日以内及び 60 日以内の死亡率は，プラセボを LDAC と併用投与された被験者と比較してベネトクラクスを LDAC と併用投与された被験者で低く，LDAC 単剤投与と比較してベネトクラクスを LDAC と併用投与することにより早期死亡率は悪化しないことが示唆された。

2.7.4.2.1.6.2.1 M16-043 試験

死亡に至った有害事象を 2.7.6 項に示した。

死亡に至った有害事象は，V600 mg + LDAC 群 33 / 142 名（23.2%），プラセボ + LDAC 群 14 / 68 名（20.6%）に認められた。2 名以上の被験者に認められた死亡に至った有害事象は，V600 mg + LDAC 群で肺炎 7 名（4.9%），敗血症性ショック 5 名（3.5%），敗血症 4 名（2.8%），急性心不全 3 名（2.1%）及び腫瘍崩壊症候群 2 名（1.4%），プラセボ + LDAC 群で敗血症性ショック 3 名（4.4%）であった。ベネトクラクス又はプラセボとの因果関係「関連あり」と判断された死亡に至った有害事象は，V600 mg + LDAC 群で肺炎及び腫瘍崩壊症候群各 2 名並びにびらん性胃炎，アスペルギルス感染，ニューモシスチス・イロベチイ肺炎，敗血症性ショック，気管

支肺アスペルギルス症及び肺胞出血各 1 名，プラセボ＋LDAC 群で敗血症，カンジダ性敗血症，頭蓋内出血，敗血症性ショック及び心停止各 1 名であった。

初回投与後 30 日以内の死亡率は V600 mg＋LDAC 群 12.7%（18 名），プラセボ＋LDAC 群 16.2%（11 名），初回投与後 60 日以内の死亡率は，V600 mg＋LDAC 群 20.4%（29 名），プラセボ＋LDAC 群 30.9%（21 名）であった。最も多かった死因は，V600 mg＋LDAC 群及びプラセボ＋LDAC 群のいずれも疾患進行であった（M16-043 試験 CSR 6 ヵ月後の追跡調査 Table 14.3　2.5.2A，Table 14.3　2.6.1A 及び R&D/19/0377 Table 1　10.2）。

評価期間中に死亡に至った有害事象を発現した被験者について，被験者の一覧を表 2.7.4-95，個別被験者の詳細を 2.7.6 項に示した。

2.7.4.2.1.6.2.2　M14-387 試験

死亡に至った有害事象を 2.7.6 項に示した。

死亡に至った有害事象は，V600 mg＋LDAC 群で 16 / 82 名（19.5%），V 全用量＋LDAC 群で 20 / 92 名（21.7%）に認められた。2 名以上の被験者に認められた死亡に至った有害事象は V600 mg＋LDAC 群で悪性新生物進行 3 名（3.7%），肺感染，敗血症及び頭蓋内出血各 2 名（2.4%），V 全用量＋LDAC 群で悪性新生物進行 5 名（5.4%），肺感染，敗血症及び頭蓋内出血各 2 名（2.2%）であった。ベネトクラクスとの因果関係「関連あり」と判断された死亡に至った有害事象は，V600 mg＋LDAC 群で急性肝不全，死亡，肺感染及び敗血症各 1 名，V 全用量＋LDAC 群で急性肝不全，死亡，肺感染，敗血症及びカンジダ性肺炎各 1 名であった。

初回投与後 30 日以内の死亡率は，V600 mg＋LDAC 群 6.1%（5 名），V 全用量＋LDAC 群 6.5%（6 名），60 日以内の死亡率は V600 mg＋LDAC 群 14.6%（12 名），V 全用量＋LDAC 群 15.2%（14 名）であった。最も多かった死因は，V600 mg＋LDAC 群及び V 全用量＋LDAC 群のいずれも疾患進行であった（M14-387 試験 CSR 第 3 回中間解析 Table 14 3　2.3.1，Table 14 3　2.3.2，Table 14 3　2.8.2 及び R&D/19/0377 Table 1　10.1）。

評価期間中に死亡に至った有害事象を発現した被験者について，被験者の一覧を表 2.7.4-96，個別被験者の詳細を 2.7.6 項に示した。

2.7.4.2.1.6.3　単剤投与試験

2.7.4.2.1.6.3.1　M14-212 試験

死亡に至った有害事象を 2.7.6 項に示した。

死亡に至った有害事象は，V 単剤投与群で 12 / 32 名（37.5%）であった。2 名以上の被験者に認められた死亡に至った有害事象は，V 単剤投与群で悪性新生物進行 7 名（21.9%）であった。ベネトクラクスとの因果関係「関連あり」と判断された死亡に至った有害事象は，V 単剤投与群で認められなかった。

最終投与後 30 日以内の死亡率は，V 単剤投与群 34.4%（11 名），31 日以降の死亡率は，V 単剤投与群 50.0%（16 名）であった。最も多かった死因は，V 単剤投与群で疾患進行であった

（M14-212 試験 CSR Table 26，Table 14.3 1.1.1，Table 14.3 2.4.1，Table 14.3 2.4.2 及び R&D/19/0377 Table 1 10.5）。

評価期間中に死亡に至った有害事象を発現した被験者について，被験者の一覧を表 2.7.4-97，個別被験者の詳細を 2.7.6 項に示した。

2.7.4.2.1.7 その他の重篤な有害事象

2.7.4.2.1.7.1 アザシチジンとの併用投与試験

重篤な有害事象は，M15-656 試験，M14-358 試験及び M13-834 試験のいずれの試験でも，ベネトクラクス 400 mg をアザシチジンと併用投与された多くの被験者で認められたが，プラセボをアザシチジンと併用投与された被験者でも同様に認められた。これらの試験で認められた重篤な有害事象は，AML 患者集団で予測されるものであり，発現割合が高かった重篤な有害事象は，発熱性好中球減少症及び肺炎であった。M15-656 試験では，重篤な発熱性好中球減少症の発現割合は，プラセボをアザシチジンと併用投与された被験者と比較してベネトクラクス 400 mg をアザシチジンと併用投与された被験者で高かった。

2.7.4.2.1.7.1.1 M15-656 試験

重篤な有害事象を 2.7.6 項に示した。

重篤な有害事象は，V400 mg + AZA 群 235 / 283 名（83.0%），プラセボ + AZA 群 105 / 144 名（72.9%）に認められた。発現割合が 10%以上の重篤な有害事象は，V400 mg + AZA 群で発熱性好中球減少症 84 名（29.7%）及び肺炎 47 名（16.6%），プラセボ + AZA 群で発熱性好中球減少症 15 名（10.4%）及び肺炎 32 名（22.2%）であった。ベネトクラクス又はプラセボとの因果関係「関連あり」と判断された重篤な有害事象は，V400 mg + AZA 群で発熱性好中球減少症 57 名（20.1%），肺炎 21 名（7.4%），好中球減少症 13 名（4.6%），血小板減少症 9 名（3.2%），貧血 8 名（2.8%），敗血症 6 名（2.1%），大腸菌性敗血症 5 名（1.8%），大腸菌性菌血症及び肺感染各 4 名（1.4%），白血球減少症，下痢及び敗血症性ショック各 3 名（1.1%），血球減少症，悪心，肛門直腸蜂巣炎，蜂巣炎，クレブシエラ性菌血症，クレブシエラ性敗血症，咽頭炎，ブドウ球菌性菌血症，尿路感染，血管デバイス感染，腫瘍崩壊症候群及び急性呼吸不全各 2 名（0.7%）並びに溶血，汎血球減少症，心房細動，心筋浮腫，上室性期外収縮，上室性頻脈，心室性頻脈，イレウス，肛門周囲痛，無力症，死亡，全身健康状態低下，末梢腫脹，発熱，肝炎，胆汁うっ滞性肝炎，急性副鼻腔炎，アスペルギルス感染，菌血症，細気管支炎，気管支肺アスペルギルス症，バークホルデリア感染，カンジダ性敗血症，眼窩蜂巣炎，ブドウ球菌性蜂巣炎，クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎，感染性皮膚炎，憩室炎，腸球菌感染，大腸菌性尿路感染，眼感染，胃腸炎，消化管感染，歯肉炎，感染，感染性胸水，インフルエンザ，肝膿瘍，医療機器使用部位蜂巣炎，髄膜炎，精巣炎，中咽頭カンジダ症，骨髄炎，耳下腺炎，ニューモシスチス・イロベチイ感染，真菌性肺炎，クレブシエラ菌性肺炎，ウイルス性肺炎，プロテウス感染，シュードモナス性菌血症，シュードモナス性敗血症，腰筋膿瘍，直腸膿瘍，RS ウイルス感染，

副鼻腔炎，ブドウ球菌性敗血症，レンサ球菌性菌血症，レンサ球菌性敗血症，全身性カンジダ，全身性感染，全身性真菌症，上気道感染，尿路性敗血症，ブドウ球菌性創感染，転倒，損傷，血中クレアチニン増加，C-反応性蛋白増加，好中球数減少，血小板数減少，体重減少，代謝性アシドーシス，四肢痛，軟部組織出血，浮動性めまい，頭蓋内出血，失神，血尿，腎不全，鼻出血，肺臓炎，呼吸不全，紅斑，循環虚脱，腹腔動脈閉塞，低血圧及び四肢静脈血栓症各 1 名（0.4%），プラセボ + AZA 群で肺炎 11 名（7.6%），発熱性好中球減少症 7 名（4.9%），貧血及び便秘各 2 名（1.4%）並びに上室性頻脈，心不全，心肺停止，下痢，好中球減少性大腸炎，直腸炎，直腸出血，嘔吐，全身性炎症反応症候群，肺感染，腸球菌感染，真菌性肺炎，エンテロバクター性肺炎，腸球菌性敗血症，C-反応性蛋白増加，腫瘍崩壊症候群，脱水，血尿，急性腎障害及び高窒素血症各 1 名（0.7%）であった。

重篤な有害事象を発現した被験者について，被験者の一覧を表 2.7.4-98，個別被験者の詳細を M15-656 試験 CSR 中間解析 14.3　3 項に示した。また，ベネトクラクス又はプラセボとの因果関係「関連あり」と判断された重篤な有害事象を発現した日本人被験者について，個別被験者の詳細を 2.7.6 項に示した。

2.7.4.2.1.7.1.2　M14-358 試験

重篤な有害事象を 2.7.6 項に示した。

重篤な有害事象は，V400 mg + AZA 群 65 / 84 名（77.4%），V 全用量 + AZA 群 97 / 127 名（76.4%）に認められた。発現割合が 10%以上の重篤な有害事象は，V400 mg + AZA 群で発熱性好中球減少症 26 名（31.0%）及び肺炎 22 名（26.2%），V 全用量 + AZA 群で発熱性好中球減少症 38 名（29.9%）及び肺炎 27 名（21.3%）であった。ベネトクラクスとの因果関係「関連あり」と判断された重篤な有害事象は，V400 mg + AZA 群で発熱性好中球減少症 8 名（9.5%），肺炎 7 名（8.3%）並びに貧血，上腹部痛，大腸炎，胃腸出血，無力症，粘膜の炎症，多臓器機能不全症候群，突然死，腹部膿瘍，顎膿瘍，菌血症，膿瘡，心内膜炎，大腸菌性菌血症，真菌性肺炎，肺ノカルジア症，敗血症，ブドウ球菌性菌血症，呼吸不全，急性熱性好中球性皮膚症及び好中球性皮膚症各 1 名（1.2%），V 全用量 + AZA 群で発熱性好中球減少症 12 名（9.4%），肺炎 9 名（7.1%），菌血症及び敗血症各 2 名（1.6%）並びに貧血，上腹部痛，大腸炎，胃腸出血，直腸炎，無力症，粘膜の炎症，多臓器機能不全症候群，突然死，腹部膿瘍，顎膿瘍，バチルス性菌血症，膿瘡，心内膜炎，大腸菌性菌血症，大腸菌性尿路感染，真菌感染，クレブシエラ性敗血症，好中球減少性敗血症，真菌性肺炎，シュードモナス性敗血症，肺ノカルジア症，ブドウ球菌性菌血症，呼吸不全，急性熱性好中球性皮膚症及び好中球性皮膚症各 1 名（0.8%）であった（M14-358 試験 CSR 第 3 回中間解析 Table 14.3　2.1.2.1.1，Table 14.3　2.1.2.1.3，Table 14.3　2.1.3.1.1，Table 14.3　2.1.3.1.3 及び Table 14.3　2.8.1）。

重篤な有害事象を発現した被験者について，被験者の一覧を表 2.7.4-99，個別被験者の詳細を M14-358 試験 CSR 第 3 回中間解析 14.3　3 項に示した。

2.7.4.2.1.7.1.3 M13-834 試験

重篤な有害事象を 2.7.6 項に示した。

重篤な有害事象は，V400 mg + AZA 群 3 / 6 名（50.0%）に認められた。発現した重篤な有害事象は，V400 mg + AZA 群で胃炎，肺炎，真菌性肺炎，敗血症及び脳出血各 1 名（16.7%）であった。ベネトクラクスとの因果関係「関連あり」と判断された重篤な有害事象は，V400 mg + AZA 群で胃炎及び真菌性肺炎各 1 名（16.7%）であった（M13-834 試験 CSR 第 2 回中間解析 Table 14.3　2.1.2.2 及び Table 14.3　2.1.4）。

重篤な有害事象を発現した被験者について，被験者の一覧を表 2.7.4-100，個別被験者の詳細を M13-834 試験 CSR 第 2 回中間解析 14.3　3 項に示した。また，ベネトクラクスとの因果関係「関連あり」と判断された重篤な有害事象を発現した被験者について，個別被験者の詳細を 2.7.6 項に示した。

2.7.4.2.1.7.2 低用量シタラビンとの併用投与試験

重篤な有害事象は，M16-043 試験及び M14-387 試験のいずれの試験でも，ベネトクラクスを LDAC と併用投与された多くの被験者で認められたが，プラセボを LDAC と併用投与された被験者でも同様に認められた。これらの試験で認められた重篤な有害事象は，AML 患者集団で予測されるものであり，最も発現割合が高かった重篤な有害事象は，発熱性好中球減少症及び肺炎であった。

2.7.4.2.1.7.2.1 M16-043 試験

重篤な有害事象を 2.7.6 項に示した。

重篤な有害事象は，V600 mg + LDAC 群 95 / 142 名（66.9%），プラセボ + LDAC 群 42 / 68 名（61.8%）に認められた。発現割合が 10%以上の重篤な有害事象は，V600 mg + LDAC 群で発熱性好中球減少症 24 名（16.9%）及び肺炎 20 名（14.1%），プラセボ + LDAC 群で発熱性好中球減少症 12 名（17.6%）及び肺炎 7 名（10.3%）であった。ベネトクラクス又はプラセボとの因果関係「関連あり」と判断された重篤な有害事象は，V600 mg + LDAC 群で発熱性好中球減少症 14 名（9.9%），肺炎 7 名（4.9%），血小板減少症 6 名（4.2%），好中球減少症 4 名（2.8%），肺感染 3 名（2.1%），尿路感染，腫瘍崩壊症候群及び呼吸不全各 2 名（1.4%）並びに貧血，白血球減少症，心房細動，うっ血性心不全，びらん性胃炎，出血性胃炎，上部消化管出血，発熱，急性胆嚢炎，頚部膿瘍，虫垂炎，アスペルギルス感染，細菌性敗血症，気管支肺アスペルギルス症，蜂巣炎，外耳蜂巣炎，クレブシエラ感染，好中球減少性敗血症，中咽頭カンジダ症，耳下腺炎，ニューモシスチス・イロベチイ肺炎，真菌性肺炎，シュードモナス性菌血症，敗血症，敗血症性ショック，扁桃炎，好中球数減少，白血球数減少，食欲減退，頭蓋内出血，嗜眠及び肺胞出血各 1 名（0.7%），プラセボ + LDAC 群で血小板減少症，発熱，肺感染，敗血症及び敗血症性ショック各 2 名（2.9%）並びに発熱性好中球減少症，心停止，高ビリルビン血症，気管支肺アスペルギルス症，カンジダ性敗血症，限局性感染，血小板数減少，腱炎，頭蓋内出血及び呼吸困難

各 1 名（1.5%）であった（M16-043 試験 CSR 6 ヵ月後の追跡調査 Table 14.3　2.1.3A 及び Table 14.3　2.2.1A）。

重篤な有害事象を発現した被験者について，被験者の一覧を表 2.7.4-101，個別被験者の詳細を M16-043 試験 CSR 6 ヵ月後の追跡調査 14.3　3 項に示した。また，ベネトクラクス又はプラセボとの因果関係「関連あり」と判断された重篤な有害事象を発現した日本人被験者について，個別被験者の詳細を 2.7.6 項に示した。

2.7.4.2.1.7.2.2　M14-387 試験

重篤な有害事象を 2.7.6 項に示した。

重篤な有害事象は，V600 mg + LDAC 群 75 / 82 名（91.5%），V 全用量 + LDAC 群 84 / 92 名（91.3%）に認められた。発現割合が 10%以上の重篤な有害事象は，V600 mg + LDAC 群で発熱性好中球減少症 23 名（28.0%）及び肺炎 10 名（12.2%），V 全用量 + LDAC 群で発熱性好中球減少症 26 名（28.3%）及び肺炎 10 名（10.9%）であった。ベネトクラクスとの因果関係「関連あり」と判断された重篤な有害事象は，V600 mg + LDAC 群で発熱性好中球減少症 7 名（8.5%），肺感染 2 名（2.4%）並びに貧血，心不全，悪心，無力症，死亡，発熱，急性肝不全，肝不全，菌血症，医療機器関連感染，肺炎，真菌性気道感染，敗血症，血管デバイス感染，低ナトリウム血症，血尿及び鼻出血各 1 名（1.2%），V 全用量 + LDAC 群で発熱性好中球減少症 8 名（8.7%），貧血及び肺感染各 2 名（2.2%）並びに心不全，悪心，無力症，死亡，発熱，急性肝不全，肝不全，菌血症，気管支肺アスペルギルス症，カンジダ性肺炎，医療機器関連感染，肺炎，真菌性気道感染，敗血症，血管デバイス感染，低ナトリウム血症，失神寸前の状態，血尿及び鼻出血各 1 名（1.1%）であった（M14-387 試験 CSR 第 3 回中間解析 Table 14.3　2.1.2.1，Table 14.3　2.1.3.1 及び Table 14.3　2.8.1）。

重篤な有害事象を発現した被験者について，被験者の一覧を表 2.7.4-102，個別被験者の詳細を M14-387 試験 CSR 第 3 回中間解析 14.3　3 項に示した。

2.7.4.2.1.7.3　単剤投与試験

2.7.4.2.1.7.3.1　M14-212 試験

重篤な有害事象を 2.7.6 項に示した。

重篤な有害事象の発現割合は，V 単剤投与群で 27 / 32 名（84.4%）に認められた。発現割合が 10%以上の重篤な有害事象は，V 単剤投与群で発熱性好中球減少症 9 名（28.1%），悪性新生物進行 8 名（25.0%）及び肺炎 5 名（15.6%）であった。ベネトクラクスとの因果関係「関連あり」と判断された重篤な有害事象は，V 単剤投与群で発熱性好中球減少症，下痢及びシュードモナス性菌血症各 1 名であった（M14-212 試験 CSR Table 14.3　2.1.1 及び R&D/19/0377 Table 1　11.5）。

重篤な有害事象を発現した被験者について，被験者の一覧を表 2.7.4-103，個別被験者の詳細を M14-212 試験 CSR 14.3　3 項に示した。また，ベネトクラクスとの因果関係「関連あり」と判断された重篤な有害事象を発現した被験者について，個別被験者の詳細を 2.7.6 項に示した。

2.7.4.2.1.8 その他の重要な有害事象

その他の重要な有害事象として，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，投与中断に至った有害事象及び減量に至った有害事象を検討した。

標準的な AML 治療では，形態学的所見で白血病細胞が認められない患者が血球減少症を発現した場合，治療を中断して末梢血球数を回復させることから，本承認申請の各試験では，治験薬は投与中断及び減量可能とし，治験実施計画書に規定した。したがって，これらの試験での治験薬の投与中断及び減量は，治験薬の忍容性を示すものではなく，AML 治療の一環である。

2.7.4.2.1.8.1 投与中止に至った有害事象

2.7.4.2.1.8.1.1 アザシチジンとの併用投与試験

M15-656 試験で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を 2.7.6 項に示した。

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，V400 mg + AZA 群 69 / 283 名（24.4%），プラセボ + AZA 群 29 / 144 名（20.1%）に認められた。2 名以上の被験者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は，V400 mg + AZA 群で発熱性好中球減少症，好中球減少症，心房細動，肺炎，敗血症及び急性腎障害各 4 名（1.4%），血小板減少症及び悪性新生物進行各 3 名（1.1%）並びに心不全，死亡，全身性炎症反応症候群，クレブシエラ菌性肺炎及び敗血症性ショック各 2 名（0.7%），プラセボ + AZA 群で敗血症 5 名（3.5%），肺炎 4 名（2.8%），血小板減少症及び悪性新生物進行各 3 名（2.1%）並びに好中球減少症，疲労及び急性腎障害各 2 名（1.4%）であった。

M14-358 試験でベネトクラクスの投与中止に至った有害事象を 2.7.6 項に示した。

ベネトクラクスの投与中止に至った有害事象は，V400 mg + AZA 群 21 / 84 名（25.0%），V 全用量 + AZA 群 32 / 127 名（25.2%）に認められた。2 名以上の被験者に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は，V400 mg + AZA 群で発熱性好中球減少症 3 名（3.6%）及び肺炎 2 名（2.4%），V 全用量 + AZA 群で発熱性好中球減少症及び肺炎各 3 名（2.4%）並びに好中球減少症，敗血症性ショック及び呼吸不全各 2 名（1.6%）であった。

M13-834 試験でベネトクラクスの投与中止に至った有害事象を 2.7.6 項に示した。

ベネトクラクスの投与中止に至った有害事象は，V400 mg + AZA 群 1 / 6 名（16.7%）に認められ，肺感染であった。

2.7.4.2.1.8.1.2 低用量シタラビンとの併用投与試験

M16-043 試験で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を 2.7.6 項に示した。

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，V600 mg + LDAC 群 37 / 142 名（26.1%），プラセボ + LDAC 群 16 / 68 名（23.5%）に認められた。2 名以上の被験者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は，V600 mg + LDAC 群で肺炎 7 名（4.9%）並びに発熱性好中球減少症，肺感染，敗血症，敗血症性ショック及び腫瘍崩壊症候群各 2 名（1.4%），プラセボ + LDAC 群で発熱性好中球減少症及び腫瘍熱各 2 名（2.9%）であった。

M14-387 試験でベネトクラクスの投与中止に至った有害事象を 2.7.6 項に示した。
ベネトクラクスの投与中止に至った有害事象は，V600 mg + LDAC 群 27 / 82 名（32.9%），V 全用量 + LDAC 群 32 / 92 名（34.8%）に認められた。2 名以上の被験者に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は，V600 mg + LDAC 群で血小板減少症，敗血症，白血球数増加，悪性新生物進行及び頭蓋内出血各 2 名（2.4%），V 全用量 + LDAC 群で悪性新生物進行 3 名（3.3%）並びに発熱性好中球減少症，血小板減少症，敗血症，白血球数増加及び頭蓋内出血各 2 名（2.2%）であった。

2.7.4.2.1.8.1.3 単剤投与試験

M14-212 試験でベネトクラクスの投与中止に至った有害事象を 2.7.6 項に示した。
ベネトクラクスの投与中止に至った有害事象は，V 単剤投与群 10 / 32 名（31.3%）に認められた。2 名以上の被験者に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は，V 単剤投与群で悪性新生物進行 4 名（12.5%）及び発熱性好中球減少症 2 名（6.3%）であった。

2.7.4.2.1.8.2 投与中断に至った有害事象

2.7.4.2.1.8.2.1 アザシチジンとの併用投与試験

M15-656 試験では，ベネトクラクス又はプラセボの投与中断に至った有害事象は，V400 mg + AZA 群 204 / 283 名（72.1%），プラセボ + AZA 群 82 / 144 名（56.9%）に認められた。発現割合が高かったベネトクラクス又はプラセボの投与中断に至った有害事象は，V400 mg + AZA 群で発熱性好中球減少症 56 名（19.8%），好中球減少症 55 名（19.4%）並びに血小板減少症及び肺炎各 27 名（9.5%），プラセボ + AZA 群で肺炎 18 名（12.5%），好中球減少症 15 名（10.4%）並びに発熱性好中球減少症及び血小板減少症各 6 名（4.2%）であった（M15-656 試験 CSR 中間解析 Table 14.3　1.8.2.1）。

M14-358 試験では，ベネトクラクスの投与中断に至った有害事象は，V400 mg + AZA 群 57 / 84 名（67.9%），V 全用量 + AZA 群 82 / 127 名（64.6%）に認められた。発現割合が高かったベネトクラクスの投与中断に至った有害事象は，V400 mg + AZA 群で好中球数減少 19 名（22.6%），発熱性好中球減少症 14 名（16.7%）及び好中球減少症 11 名（13.1%），V 全用量 + AZA 群で好

中球数減少 25 名（19.7%），発熱性好中球減少症 17 名（13.4%）及び好中球減少症 15 名（11.8%）であった（M14-358 試験 CSR 第 3 回中間解析 Table 14.3　2.2.4.2.2.1 及び Table 14.3　2.2.4.2.2.3）。

M13-834 試験では，ベネトクラクスの投与中断に至った有害事象は，V400 mg + AZA 群 2 / 6 名（33.3%）に認められた。ベネトクラクスの投与中断に至った有害事象は，1 名に発熱性好中球減少症，腹痛，便秘，胃炎，悪心，嘔吐及び真菌性肺炎が，もう 1 名に高カリウム血症，高リン酸塩血症及び高尿酸血症が認められた（M13-834 試験 CSR 第 2 回中間解析 Table 14.3　2.3.1.1.2）。

2.7.4.2.1.8.2.2　低用量シタラビンとの併用投与試験

M16-043 試験では，ベネトクラクス又はプラセボの投与中断に至った有害事象は，V600 mg + LDAC 群 90 / 142 名（63.4%），プラセボ + LDAC 群 35 / 68 名（51.5%）に認められた。発現割合が高かったベネトクラクス又はプラセボの投与中断に至った有害事象は，V600 mg + LDAC 群で好中球減少症 28 名（19.7%），血小板減少症 22 名（15.5%）及び発熱性好中球減少症 11 名（7.7%），プラセボ + LDAC 群で血小板減少症 6 名（8.8%），発熱性好中球減少症及び肺炎各 5 名（7.4%）であった（M16-043 試験 CSR 6 ヵ月後の追跡調査 Table 14.3　1.8.2A）。

M14-387 試験では，ベネトクラクスの投与中断に至った有害事象は，V600 mg + LDAC 群 48 / 82 名（58.5%），V 全用量 + LDAC 群 52 / 92 名（56.5%）に認められた。発現割合が高かったベネトクラクスの投与中断に至った有害事象は，V600 mg + LDAC 群で血小板減少症 11 名（13.4%），好中球減少症 9 名（11.0%）並びに発熱性好中球減少症及び肺炎各 4 名（4.9%），V 全用量 + LDAC 群で血小板減少症 12 名（13.0%），好中球減少症 11 名（12.0%）及び発熱性好中球減少症 5 名（5.4%）であった（M14-387 試験 CSR 第 3 回中間解析 Table 14.3　2.2.4.2.2）。

2.7.4.2.1.8.2.3　単剤投与試験

M14-212 試験では，ベネトクラクスの投与中断に至った有害事象は，V 単剤投与群 8 / 32 名（25.0%）に認められた。発現割合が高かったベネトクラクスの投与中断に至った有害事象は，V 単剤投与群で発熱性好中球減少症及び下痢各 2 名（6.3%）であった（M14-212 試験 CSR Table 14.3　2.3.2）。

2.7.4.2.1.8.3　減量に至った有害事象

2.7.4.2.1.8.3.1　アザシチジンとの併用投与試験

M15-656 試験では，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，V400 mg + AZA 群 7 / 283 名（2.5%），プラセボ + AZA 群 6 / 144 名（4.2%）に認められた。2 名以上に認められ

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は，プラセボ＋AZA 群の肺炎 2 名（1.4%）であった（M15-656 試験 CSR 中間解析 Table 14.3　1.8.3.1）。

M14-358 試験では，ベネトクラクスの減量に至った有害事象は，V400 mg＋AZA 群 1 / 84 名（1.2%），V 全用量＋AZA 群 3 / 127 名（2.4%）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，V400 mg＋AZA 群で好中球数減少 1 名（1.2%），V 全用量＋AZA 群で好中球数減少 2 名（1.6%）及び血小板減少症 1 名（0.8%）であった（M14-358 試験 CSR 第 3 回中間解析 Table 14.3　2.2.4.2.3.1 及び Table 14.3　2.2.4.2.3.3）。

M13-834 試験では，ベネトクラクスの減量に至った有害事象は，V400 mg＋AZA 群で認められなかった（M13-834 試験 CSR 第 2 回中間解析 Table 14.3　2.3.3.1.2）。

2.7.4.2.1.8.3.2　低用量シタラビンとの併用投与試験

M16-043 試験では，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，V600 mg＋LDAC 群 14 / 142 名（9.9%），プラセボ＋LDAC 群 5 / 68 名（7.4%）に認められた。発現割合が高かっ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は，V600 mg＋LDAC 群で血小板減少症 3 名（2.1%）及び肺感染 2 名（1.4%）であり，プラセボ＋LDAC 群で認められた有害事象はいずれも 1 名のみに発現した（M16-043 試験 CSR 6 ヵ月後の追跡調査 Table 14.3　1.8.3A）。

M14-387 試験では，ベネトクラクスの減量に至った有害事象は，V600 mg＋LDAC 群 6 / 82 名（7.3%），V 全用量＋LDAC 群 7 / 92 名（7.6%）に認められた。発現割合が高かったベネトクラクスの減量に至った有害事象は，V600 mg＋LDAC 群で血小板減少症 4 名（4.9%），V 全用量＋LDAC 群で血小板減少症 5 名（5.4%）であった（M14-387 試験 CSR 第 3 回中間解析 Table 14.3　2.2.4.2.3）。

2.7.4.2.1.8.3.3　単剤投与試験

M14-212 試験では，ベネトクラクスの減量に至った有害事象は，V 単剤投与群で認められなかった（M14-212 試験 CSR Table 14.3　2.3.1）。

2.7.4.2.1.9　器官別又は症候群別有害事象の解析

本項で評価した特に注目すべき有害事象の定義は 2.7.4.1.1.4.3 項に示した。

2.7.4.2.1.9.1 血液学的有害事象

血液学的有害事象では，好中球減少症関連事象，貧血関連事象及び血小板減少症関連事象を評価した。

2.7.4.2.1.9.1.1 アザシチジンとの併用投与試験

M15-656 試験では，好中球減少症関連事象は，V400 mg + AZA 群 201 / 283 名（71.0%），プラセボ + AZA 群 64 / 144 名（44.4%）に認められ，プラセボ + AZA 群と比較して V400 mg + AZA 群で発現割合は高かった（表 2.7.4-34）。このうち V400 mg + AZA 群で発現割合が高かった事象は，発熱性好中球減少症及び好中球減少症（41.7%及び 42.0%）であり，これらはプラセボ + AZA 群（18.8%及び 29.2%）と比較しても高かった。好中球減少症関連事象のうちグレード 3 以上の好中球減少症関連事象は，V400 mg + AZA 群 200 / 283 名（70.7%），プラセボ + AZA 群 62 / 144 名（43.1%）に認められ，プラセボ + AZA 群と比較して V400 mg + AZA 群で発現割合は高かった。グレード 3 以上の発熱性好中球減少症及び好中球減少症の発現割合は，V400 mg + AZA 群で 41.7%及び 42.0%，プラセボ + AZA 群で 18.8%及び 28.5%であった。重篤な好中球減少症関連事象は，V400 mg + AZA 群 95 / 283 名（33.6%），プラセボ + AZA 群 17 / 144 名（11.8%）に認められ，プラセボ + AZA 群と比較して V400 mg + AZA 群で発現割合は高かった。このうち V400 mg + AZA 群で発現割合が最も高かった事象は，発熱性好中球減少症（29.7%）であり，これはプラセボ + AZA 群（10.4%）と比較しても高かった（M15-656 試験 CSR 中間解析 Table 14.3　1.11.2 及び Table 14.3　1.11.3）。また，発熱性好中球減少症及び好中球減少症のうち，ベネトクラクス又はプラセボの投与中止に至った割合は低かったが（発熱性好中球減少症：V400 mg + AZA 群 1.4%及びプラセボ + AZA 群 0.7%［以下同順］，好中球減少症：1.4%及び 1.4%），ベネトクラクス又はプラセボの投与中断又は減量に至った割合（発熱性好中球減少症：19.8%及び 4.2%，好中球減少症：19.4%及び 10.4%）は，プラセボ + AZA 群と比較して V400 mg + AZA 群で高かった（M15-656 試験 CSR 中間解析 Table 14.3　1.6.1.1 及び Table 14.3　1.8.1）。

貧血関連事象は，V400 mg + AZA 群 78 / 283 名（27.6%），プラセボ + AZA 群 30 / 144 名（20.8%）に認められた（表 2.7.4-35）。V400 mg + AZA 群又はプラセボ + AZA 群で発現割合が 15%以上の貧血関連事象は，貧血（V400 mg + AZA 群 27.6%，プラセボ + AZA 群 20.8%）であった。グレード 3 以上の貧血関連事象は，V400 mg + AZA 群 74 / 283 名（26.1%），プラセボ + AZA 群 29 / 144 名（20.1%）に認められた。重篤な貧血関連事象は，V400 mg + AZA 群 14 / 283 名（4.9%），プラセボ + AZA 群 6 / 144 名（4.2%）に認められた（M15-656 試験 CSR 中間解析 Table 14.3　1.15.2 及び Table 14.3　1.15.3）。

血小板減少症関連事象は，V400 mg + AZA 群 143 / 283 名（50.5%），プラセボ + AZA 群 59 / 144 名（41.0%）に認められた（表 2.7.4-36）。V400 mg + AZA 群又はプラセボ + AZA 群で発現割合が 15%以上の血小板減少症関連事象は，血小板減少症（V400 mg + AZA 群 45.9%，プラセボ + AZA 群 40.3%）であった。グレード 3 以上の血小板減少症関連事象は，V400 mg + AZA 群

135 / 283 名（47.7%），プラセボ + AZA 群 55 / 144 名（38.2%）に認められた。重篤な血小板減少症関連事象は，V400 mg + AZA 群 13 / 283 名（4.6%），プラセボ + AZA 群 2 / 144 名（1.4%）に認められた（M15-656 試験 CSR 中間解析 Table 14.3　1.14.2 及び Table 14.3　1.14.3）。

M14-358 試験では，好中球減少症関連事象は，V400 mg + AZA 群 57 / 84 名（67.9%），V 全用量 + AZA 群 84 / 127 名（66.1%）に認められた。グレード 3 以上の好中球減少症関連事象は，V400 mg + AZA 群 57 / 84 名（67.9%），V 全用量 + AZA 群 84 / 127 名（66.1%）に認められた。重篤な好中球減少症関連事象は，V400 mg + AZA 群 26 / 84 名（31.0%），V 全用量 + AZA 群 39 / 127 名（30.7%）に認められた。

貧血関連事象は，V400 mg + AZA 群 25 / 84 名（29.8%），V 全用量 + AZA 群 37 / 127 名（29.1%）に認められた。グレード 3 又は 4 の貧血関連事象は，V400 mg + AZA 群 25 / 84 名（29.8%），V 全用量 + AZA 群 35 / 127 名（27.6%）に認められた。

血小板減少症関連事象は，V400 mg + AZA 群 45 / 84 名（53.6%），V 全用量 + AZA 群 71 / 127 名（55.9%）に認められた。グレード 3 又は 4 の血小板減少症関連事象は，V400 mg + AZA 群 43 / 84 名（51.2%），V 全用量 + AZA 群 67 / 127 名（52.8%）に認められた（M14-358 試験 CSR 第 3 回中間解析 Table 14.3　2.5.1.1，Table 14.3　2.5.1.3，Table 14.3　2.5.2.1，Table 14.3　2.5.2.3，Table 14.3　2.5.4.1，Table 14.3　2.5.4.3，Table 14.3　2.7.6.1.1，Table 14.3　2.7.6.1.3，Table 14.3　2.7.6.2.1，Table 14.3　2.7.6.2.3，Table 14.3　2.7.7.1.1，Table 14.3　2.7.7.1.3，Table 14.3　2.7.7.2.1 及び Table 14.3　2.7.7.2.3）。

M13-834 試験では，好中球減少症関連事象は，V400 mg + AZA 群 5 / 6 名（83.3%）に認められた。グレード 3 以上の好中球減少症関連事象は，V400 mg + AZA 群 5 / 6 名（83.3%）に認められた。重篤な好中球減少症関連事象は，V400 mg + AZA 群で認められなかった。

血小板減少症関連事象は，V400 mg + AZA 群 4 / 6 名（66.7%）に認められた。グレード 3 以上の血小板減少症関連事象は，V400 mg + AZA 群 4 / 6 名（66.7%）に認められた。

貧血関連事象は，V400 mg + AZA 群で認められなかった（M13-834 試験 CSR 第 2 回中間解析 Table 14.3　2.7.2.2.1.2，Table 14.3　2.7.2.2.2.2，Table 14.3　2.7.2.2.3.2，Table 14.3　2.7.7.2.1.2，Table 14.3　2.7.7.2.2.2，Table 14.3　2.7.9.2.1.2 及び Table 14.3　2.7.9.2.2.2）。

表 2.7.4-34.　ベネトクラクス 400 mg + アザシチジン群又はプラセボ + アザシチジン群での好中球減少症関連事象（M15-656 試験）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA ver. 21.0)	Number (%) of Subjects Placebo + AZA N = 144	Number (%) of Subjects Venetoclax 400 mg + AZA N = 283
ANY ADVERSE EVENT	64 (44.4)	201 (71.0)
血液およびリンパ系障害	63 (43.8)	194 (68.6)

System Organ Class Preferred Term (MedDRA ver. 21.0)	Number (%) of Subjects Placebo + AZA N = 144	Number (%) of Subjects Venetoclax 400 mg + AZA N = 283
好中球減少症	42 (29.2)	119 (42.0)
発熱性好中球減少症	27 (18.8)	118 (41.7)
感染症および寄生虫症	0	3 (1.1)
好中球減少性感染	0	2 (0.7)
好中球減少性敗血症	0	1 (0.4)
臨床検査	1 (0.7)	8 (2.8)
好中球数減少	1 (0.7)	8 (2.8)

AZA = azacitidine; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities 相互参照：M15-656 試験 CSR 中間解析 Table 14.3　1.11.1

表 2.7.4-35.　ベネトクラクス 400 mg + アザシチジン群又はプラセボ + アザシチジン群での貧血関連事象（M15-656 試験）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA ver. 21.0)	Number (%) of Subjects Placebo + AZA N = 144	Number (%) of Subjects Venetoclax 400 mg + AZA N = 283
ANY ADVERSE EVENT	30 (20.8)	78 (27.6)
血液およびリンパ系障害	30 (20.8)	78 (27.6)
貧血	30 (20.8)	78 (27.6)
臨床検査	0	1 (0.4)
ヘモグロビン減少	0	1 (0.4)

AZA = azacitidine; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities
相互参照：M15-656 試験 CSR 中間解析 Table 14.3　1.15.1

表 2.7.4-36.　ベネトクラクス 400 mg + アザシチジン群又はプラセボ + アザシチジン群での血小板減少症関連事象（M15-656 試験）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA ver. 21.0)	Number (%) of Subjects Placebo + AZA N = 144	Number (%) of Subjects Venetoclax 400 mg + AZA N = 283
ANY ADVERSE EVENT	59 (41.0)	143 (50.5)
血液およびリンパ系障害	58 (40.3)	130 (45.9)
血小板減少症	58 (40.3)	130 (45.9)

System Organ Class Preferred Term (MedDRA ver. 21.0)	Number (%) of Subjects Placebo + AZA N = 144	 Venetoclax 400 mg + AZA N = 283
臨床検査	1 (0.7)	13 (4.6)
血小板数減少	1 (0.7)	13 (4.6)

AZA = azacitidine; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities
相互参照：M15-656 試験 CSR 中間解析 Table 14.3　1.14.1

2.7.4.2.1.9.1.2　低用量シタラビンとの併用投与試験

M16-043 試験では，好中球減少症関連事象は，V600 mg + LDAC 群 97 / 142 名（68.3%），プラセボ + LDAC 群 31 / 68 名（45.6%）に認められ，プラセボ + LDAC 群と比較して V600 mg + LDAC 群で発現割合は高かった（表 2.7.4-37）。このうち V600 mg + LDAC 群で発現割合が高かった事象は，好中球減少症（48.6%）であり，これはプラセボ + LDAC 群（17.6%）と比較しても高かった。なお，発熱性好中球減少症の発現割合は，V600 mg + LDAC 群（32.4%）とプラセボ + LDAC 群（29.4%）に大きな違いは認められなかった。グレード 3 以上の好中球減少症関連事象は，V600 mg + LDAC 群 97 / 142 名（68.3%），プラセボ + LDAC 群 30 / 68 名（44.1%）に認められ，プラセボ + LDAC 群と比較して V600 mg + LDAC 群で発現割合は高かった。グレード 3 以上の好中球減少症はプラセボ + LDAC 群（17.6%）と比較して V600 mg + LDAC 群（48.6%）で発現割合は高かったが，グレード 3 以上の発熱性好中球減少症では V600 mg + LDAC 群（32.4%）とプラセボ + LDAC 群（29.4%）に大きな違いは認められなかった。重篤な好中球減少症関連事象は，V600 mg + LDAC 群 28 / 142 名（19.7%），プラセボ + LDAC 群 12 / 68 名（17.6%）に認められ，V600 mg + LDAC 群とプラセボ + LDAC 群に大きな違いは認められなかった。このうち V600 mg + LDAC 群で発現割合が最も高かった事象は，発熱性好中球減少症（16.9%）であったが，プラセボ + LDAC 群（17.6%）と大きな違いは認められなかった。また，発熱性好中球減少症及び好中球減少症のうち，ベネトクラクス又はプラセボの投与中止に至った割合は低かったが（発熱性好中球減少症：V600 mg + LDAC 群 1.4%及びプラセボ + LDAC 群 2.9%［以下同順］，好中球減少症：0.7%及び 0%），ベネトクラクス又はプラセボの投与中断又は減量に至った割合（発熱性好中球減少症：7.7%及び 7.4%，好中球減少症：19.7%及び 7.4%）は，プラセボ + LDAC 群と比較して V600 mg + LDAC 群で高かった。

貧血関連事象は，V600 mg + LDAC 群 41 / 142 名（28.9%），プラセボ + LDAC 群 15 / 68 名（22.1%）に認められた（表 2.7.4-38）。グレード 3 以上の貧血関連事象は，V600 mg + LDAC 群 38 / 142 名（26.8%），プラセボ + LDAC 群 15 / 68 名（22.1%）に認められた。重篤な貧血関連事象は，V600 mg + LDAC 群 4 / 142 名（2.8%）であり，プラセボ + LDAC 群では認められなかった。

血小板減少症関連事象は，V600 mg + LDAC 群 71 / 142 名（50.0%），プラセボ + LDAC 群 31 / 68 名（45.6%）に認められた（表 2.7.4-39）。グレード 3 以上の血小板減少症関連事象は，V600 mg + LDAC 群 71 / 142 名（50.0%），プラセボ + LDAC 群 30 / 68 名（44.1%）に認められ

た。重篤な血小板減少症関連事象は，V600 mg + LDAC 群 7 / 142 名（4.9%），プラセボ + LDAC 群 3 / 68 名（4.4%）に認められた（M16-043 試験 CSR 6 ヵ月後の追跡調査 Table 14.3　1.6.1A，Table 14.3　1.8.1A，Table 14.3　1.11.2A，Table 14.3　1.11.3A，Table 14.3　1.14.2A，Table 14.3　1.14.3A，Table 14.3　1.15.2A 及び Table 14.3　1.15.3A）。

M14-387 試験では，好中球減少症関連事象は，V600 mg + LDAC 群 58 / 82 名（70.7%），V 全用量 + LDAC 群 64 /92 名（69.6%）に認められた。グレード 3 以上の好中球減少症関連事象は，V600 mg + LDAC 群 57 / 82 名（69.5%），V 全用量 + LDAC 群 63 /92 名（68.5%）に認められた。重篤な好中球減少症関連事象は，V600 mg + LDAC 群 24 / 82 名（29.3%），V 全用量 + LDAC 群 27 /92 名（29.3%）に認められた。

血小板減少症関連事象は，V600 mg + LDAC 群 50 / 82 名（61.0%），V 全用量 + LDAC 群 54 / 92 名（58.7%）に認められた。グレード 3 又は 4 の血小板減少症関連事象は，V600 mg + LDAC 群 49 / 82 名（59.8%），V 全用量 + LDAC 群 53 / 92 名（57.6%）に認められた（M14-387 試験 CSR 第 3 回中間解析 Table 14.3　2.5.1，Table 14.3　2.5.2，Table 14.3　2.5.4，Table 14.3　2.7.7.1 及び Table 14.3　2.7.7.2）。

表 2.7.4-37.　ベネトクラクス 600 mg + 低用量シタラビン群又はプラセボ + 低用量シタラビン群での好中球減少症関連事象（M16-043 試験）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA ver. 21.0)	Number (%) of Subjects Placebo + LDAC N = 68	Number (%) of Subjects Venetoclax 600 mg + LDAC N = 142
ANY ADVERSE EVENT	31 (45.6)	97 (68.3)
血液およびリンパ系障害	29 (42.6)	90 (63.4)
好中球減少症	12 (17.6)	69 (48.6)
発熱性好中球減少症	20 (29.4)	46 (32.4)
無顆粒球症	1 (1.5)	0
感染症および寄生虫症	0	3 (2.1)
好中球減少性敗血症	0	3 (2.1)
臨床検査	3 (4.4)	10 (7.0)
好中球数減少	3 (4.4)	10 (7.0)

LDAC = low dose cytarabine; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities
相互参照：M16-043 試験 CSR 6 ヵ月後の追跡調査 Table 14.3　1.11.1A

表 2.7.4-38. ベネトクラクス 600 mg + 低用量シタラビン群又はプラセボ + 低用量シタラビン群での貧血関連事象（M16-043 試験）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA ver. 21.0)	Number (%) of Subjects Placebo + LDAC N = 68	Number (%) of Subjects Venetoclax 600 mg + LDAC N = 142
ANY ADVERSE EVENT	15 (22.1)	41 (28.9)
血液およびリンパ系障害	15 (22.1)	41 (28.9)
貧血	15 (22.1)	41 (28.9)

LDAC = low dose cytarabine; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities
相互参照：M16-043 試験 CSR 6 ヵ月後の追跡調査 Table 14.3　1.15.1A

表 2.7.4-39. ベネトクラクス 600 mg + 低用量シタラビン群又はプラセボ + 低用量シタラビン群での血小板減少症関連事象（M16-043 試験）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA ver. 21.0)	Number (%) of Subjects Placebo + LDAC N = 68	Number (%) of Subjects Venetoclax 600 mg + LDAC N = 142
ANY ADVERSE EVENT	31 (45.6)	71 (50.0)
血液およびリンパ系障害	27 (39.7)	65 (45.8)
血小板減少症	27 (39.7)	65 (45.8)
臨床検査	4 (5.9)	8 (5.6)
血小板数減少	4 (5.9)	8 (5.6)

LDAC = low dose cytarabine; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities
相互参照：M16-043 試験 CSR 6 ヵ月後の追跡調査 Table 14.3　1.14.1A

2.7.4.2.1.9.1.3 単剤投与試験

M14-212 試験では，好中球減少症関連事象は，V 単剤投与群 10 / 32 名（31.3%）に認められた。グレード 3 以上の好中球減少症関連事象は，V 単剤投与群 10 / 32 名（31.3%）に認められた。重篤な好中球減少症関連事象は，V 単剤投与群 9 / 32 名（28.1%）に認められた（M14-212 試験 CSR Table 14.3　1.1.2）。

2.7.4.2.1.9.2 感染症関連事象

感染症関連事象では，器官別大分類「感染症および寄生虫症」の有害事象を評価した。

2.7.4.2.1.9.2.1 アザシチジンとの併用投与試験

M15-656 試験では，感染症関連事象は，V400 mg + AZA 群 239 / 283 名（84.5%），プラセボ + AZA 群 97 / 144 名（67.4%）に認められた（表 2.7.4-40）。グレード 3 以上の感染症関連事象は，V400 mg + AZA 群 180 / 283 名（63.6%），プラセボ + AZA 群 74 / 144 名（51.4%）に認められた。5%以上の被験者に発現したグレード 3 以上の感染症関連事象は，V400 mg + AZA 群で肺炎 56 名（19.8%）及び敗血症 17 名（6.0%），プラセボ + AZA 群で肺炎 36 名（25.0%），敗血症 13 名（9.0%）及び尿路感染 8 名（5.6%）であった。重篤な感染症関連事象は，V400 mg + AZA 群 162 / 283 名（57.2%），プラセボ + AZA 群 63 / 144 名（43.8%）に認められた。5%以上の被験者に発現した重篤な感染症関連事象は，V400 mg + AZA 群で肺炎 47 名（16.6%），敗血症 16 名（5.7%），プラセボ + AZA 群で肺炎 32 名（22.2%），敗血症 12 名（8.3%）であった。重篤な感染症関連事象の発現割合はプラセボ + AZA 群と比較して V400 mg + AZA 群で高かったが，死亡に至った感染症関連事象の発現割合に大きな違いはなかった（V400 mg + AZA 群 9.2%［26 / 283 名］，プラセボ + AZA 群 7.6%［11 / 144 名］）。（M15-656 試験 CSR 中間解析 Table 14.3　1.12.1~Table 14.3　1.12.3，Table 14.3　1.16.1~Table 14.3　1.16.3 及び Table 14.3　1.24.1~Table 14.3　1.24.3，Table 14.3　2.5.2.1）。

M14-358 試験では，感染症関連事象は，V400 mg + AZA 群 65 / 84 名（77.4%），V 全用量 + AZA 群 98 / 127 名（77.2%）に認められた。グレード 3 以上の感染症関連事象は，V400 mg + AZA 群 44 / 84 名（52.4%），V 全用量 + AZA 群 65 / 127 名（51.2%）に認められた。5%以上の被験者に発現したグレード 3 以上の感染症関連事象は，V400 mg + AZA 群で肺炎 27 名（32.1%）及び真菌性肺炎 5 名（6.0%），V 全用量 + AZA 群で肺炎 34 名（26.8%），菌血症 8 名（6.3%）であった。重篤な感染症関連事象は，V400 mg + AZA 群 40 / 84 名（47.6%），V 全用量 + AZA 群 60 / 127 名（47.2%）に認められた。5%以上の被験者に発現した重篤な感染症関連事象は，V400 mg + AZA 群で肺炎 22 名（26.2%），V 全用量 + AZA 群で肺炎 27 名（21.3%）及び菌血症 8 名（6.3%）であった。死亡に至った感染症関連事象は，V400 mg + AZA 群 5 / 84 名（6.0%），V 全用量 + AZA 群 9 / 127 名（7.1%）に認められた（M14-358 試験 CSR 第 3 回中間解析，Table 14.3　2.3.1.1，Table 14.3　2.3.1.3，Table 14.3　2.7.1.1.1，Table 14.3　2.7.1.1.3，Table 14.3　2.7.2.1.1，Table 14.3　2.7.2.1.3，Table 14.3　2.7.4.1.1，Table 14.3　2.7.4.1.3）。

M13-834 試験では，感染症関連事象は，V400 mg + AZA 群 5 / 6 名（83.3%）に認められた。グレード 3 以上の感染症関連事象は，V400 mg + AZA 群 4 / 6 名（66.7%）に認められた。5%以上の被験者に発現したグレード 3 以上の感染症関連事象は，V400 mg + AZA 群で蜂巣炎，肺感染，肺炎，真菌性肺炎及び敗血症各 1 名（16.7%）であった。重篤な感染症関連事象は，V400 mg + AZA 群 2 / 6 名（33.3%）に認められた。5%以上の被験者に発現した重篤な感染症関連事象は，V400 mg + AZA 群で肺炎，真菌性肺炎及び敗血症各 1 名（16.7%）であった（M13-834 試験 CSR 第 2 回中間解析 Table 14.3　2.7.3.2.1.2，Table 14.3　2.7.3.2.2.2 及び Table 14.3　2.7.3.2.3.2）。

表 2.7.4-40. ベネトクラクス 400 mg + アザシチジン群又はプラセボ + アザシチジン群での感染症関連事象（M15-656 試験）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA ver. 21.0)	Number (%) of Subjects Placebo + AZA N = 144	Number (%) of Subjects Venetoclax 400 mg + AZA N = 283
ANY ADVERSE EVENT	97 (67.4)	239 (84.5)
感染症および寄生虫症	97 (67.4)	239 (84.5)
肺炎	39 (27.1)	65 (23.0)
上気道感染	13 (9.0)	26 (9.2)
尿路感染	11 (7.6)	26 (9.2)
肺感染	4 (2.8)	19 (6.7)
敗血症	13 (9.0)	18 (6.4)
口腔ヘルペス	6 (4.2)	17 (6.0)
蜂巣炎	8 (5.6)	16 (5.7)
口腔カンジダ症	5 (3.5)	16 (5.7)
気管支炎	4 (2.8)	15 (5.3)
インフルエンザ	6 (4.2)	13 (4.6)
大腸菌性菌血症	1 (0.7)	9 (3.2)
大腸菌性尿路感染	0	9 (3.2)
咽頭炎	0	9 (3.2)
シュードモナス感染	0	9 (3.2)
ブドウ球菌感染	2 (1.4)	9 (3.2)
大腸菌性敗血症	3 (2.1)	8 (2.8)
感染	0	8 (2.8)
敗血症性ショック	2 (1.4)	8 (2.8)
菌血症	0	7 (2.5)
鼻炎	2 (1.4)	7 (2.5)
副鼻腔炎	1 (0.7)	7 (2.5)
皮膚感染	3 (2.1)	7 (2.5)
血管デバイス感染	2 (1.4)	7 (2.5)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	3 (2.1)	6 (2.1)
膀胱炎	0	6 (2.1)
腸球菌感染	2 (1.4)	6 (2.1)
上咽頭炎	2 (1.4)	6 (2.1)
気道感染	1 (0.7)	6 (2.1)

System Organ Class Preferred Term (MedDRA ver. 21.0)	Number (%) of Subjects Placebo + AZA N = 144	Number (%) of Subjects Venetoclax 400 mg + AZA N = 283
ブドウ球菌性菌血症	1 (0.7)	6 (2.1)
肛門膿瘍	0	5 (1.8)
気管支肺アスペルギルス症	2 (1.4)	5 (1.8)
憩室炎	1 (0.7)	5 (1.8)
歯肉炎	0	5 (1.8)
軟部組織感染	0	5 (1.8)
皮下組織膿瘍	2 (1.4)	5 (1.8)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0	4 (1.4)
医療機器関連感染	0	4 (1.4)
帯状疱疹	1 (0.7)	4 (1.4)
クレブシエラ感染	3 (2.1)	4 (1.4)
真菌性肺炎	1 (0.7)	4 (1.4)
膿疱性皮疹	2 (1.4)	4 (1.4)
ライノウイルス感染	2 (1.4)	4 (1.4)
腸球菌性尿路感染	2 (1.4)	4 (1.4)
肛門直腸蜂巣炎	0	3 (1.1)
アスペルギルス感染	1 (0.7)	3 (1.1)
丹毒	0	3 (1.1)
せつ	1 (0.7)	3 (1.1)
胃腸炎	1 (0.7)	3 (1.1)
クレブシエラ性菌血症	0	3 (1.1)
中耳炎	0	3 (1.1)
クレブシエラ菌性肺炎	0	3 (1.1)
ブドウ球菌性敗血症	0	3 (1.1)
レンサ球菌性菌血症	0	3 (1.1)
歯膿瘍	0	3 (1.1)
四肢膿瘍	1 (0.7)	2 (0.7)
肛門感染	1 (0.7)	2 (0.7)
口角口唇炎	1 (0.7)	2 (0.7)
異型肺炎	0	2 (0.7)
細菌性疾患キャリアー	0	2 (0.7)
細菌感染	1 (0.7)	2 (0.7)

System Organ Class Preferred Term (MedDRA ver. 21.0)	Number (%) of Subjects Placebo + AZA N = 144	Number (%) of Subjects Venetoclax 400 mg + AZA N = 283
カンジダ感染	0	2 (0.7)
結膜炎	3 (2.1)	2 (0.7)
コロナウイルス感染	1 (0.7)	2 (0.7)
感染性皮膚炎	0	2 (0.7)
感染性腸炎	0	2 (0.7)
腸球菌性菌血症	0	2 (0.7)
眼感染	0	2 (0.7)
毛包炎	2 (1.4)	2 (0.7)
消化管感染	2 (1.4)	2 (0.7)
単純ヘルペス	0	2 (0.7)
クレブシエラ性敗血症	1 (0.7)	2 (0.7)
肝膿瘍	0	2 (0.7)
下気道感染	0	2 (0.7)
爪感染	0	2 (0.7)
鼻ヘルペス	0	2 (0.7)
好中球減少性感染	0	2 (0.7)
口腔真菌感染	0	2 (0.7)
パラインフルエンザウイルス感染	0	2 (0.7)
耳下腺炎	0	2 (0.7)
歯周炎	2 (1.4)	2 (0.7)
ニューモシスチス・イロベチイ感染	0	2 (0.7)
ウイルス性肺炎	0	2 (0.7)
プロテウス感染	0	2 (0.7)
シュードモナス性菌血症	1 (0.7)	2 (0.7)
シュードモナス性敗血症	2 (1.4)	2 (0.7)
歯髄炎	1 (0.7)	2 (0.7)
直腸膿瘍	1 (0.7)	2 (0.7)
RS ウイルス感染	1 (0.7)	2 (0.7)
白癬感染	1 (0.7)	2 (0.7)
細菌性尿路感染	0	2 (0.7)
尿路性敗血症	0	2 (0.7)
ウイルス感染	0	2 (0.7)

System Organ Class Preferred Term (MedDRA ver. 21.0)	Number (%) of Subjects Placebo + AZA N = 144	Number (%) of Subjects Venetoclax 400 mg + AZA N = 283
創傷感染	0	2 (0.7)
腹部感染	0	1 (0.4)
ダニ皮膚炎	0	1 (0.4)
急性副鼻腔炎	0	1 (0.4)
細菌性敗血症	0	1 (0.4)
カンジダ性亀頭炎	0	1 (0.4)
体部白癬	0	1 (0.4)
ブレビバクテリウム感染	0	1 (0.4)
細気管支炎	0	1 (0.4)
モラクセラ性気管支炎	0	1 (0.4)
ウイルス性気管支炎	0	1 (0.4)
バークホルデリア感染	0	1 (0.4)
カンピロバクター胃腸炎	0	1 (0.4)
カンジダ性敗血症	0	1 (0.4)
カンジダ尿	1 (0.7)	1 (0.4)
カプノサイトファーガ感染	0	1 (0.4)
男性外性器蜂巣炎	0	1 (0.4)
眼窩蜂巣炎	0	1 (0.4)
ブドウ球菌性蜂巣炎	0	1 (0.4)
シトロバクター感染	0	1 (0.4)
クロストリジウム性敗血症	0	1 (0.4)
クロストリジウム性大腸炎	0	1 (0.4)
涙嚢炎	0	1 (0.4)
耳感染	0	1 (0.4)
エンテロバクター感染	0	1 (0.4)
腸球菌性敗血症	2 (1.4)	1 (0.4)
エンテロウイルス感染	0	1 (0.4)
大腸菌感染	1 (0.7)	1 (0.4)
真菌感染	0	1 (0.4)
真菌性敗血症	0	1 (0.4)
クロストリジウム菌性胃腸炎	0	1 (0.4)
サルモネラ菌性胃腸炎	0	1 (0.4)

System Organ Class Preferred Term (MedDRA ver. 21.0)	Number (%) of Subjects Placebo + AZA N = 144	 Venetoclax 400 mg + AZA N = 283
真菌性消化管感染	0	1 (0.4)
陰部ヘルペス	0	1 (0.4)
ジアルジア症	0	1 (0.4)
歯肉膿瘍	0	1 (0.4)
肛径部膿瘍	0	1 (0.4)
肝脾カンジダ症	0	1 (0.4)
ヘルペスウイルス感染	0	1 (0.4)
麦粒腫	0	1 (0.4)
感染性皮膚嚢腫	0	1 (0.4)
感染性胸水	0	1 (0.4)
注射部位感染	0	1 (0.4)
椎間板炎	0	1 (0.4)
喉頭炎	1 (0.7)	1 (0.4)
限局性感染	0	1 (0.4)
真菌性下気道感染	0	1 (0.4)
ライム病	0	1 (0.4)
リンパ管炎	0	1 (0.4)
医療機器使用部位蜂巣炎	1 (0.7)	1 (0.4)
髄膜炎	0	1 (0.4)
マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス感染	0	1 (0.4)
好中球減少性敗血症	0	1 (0.4)
膵炎	0	1 (0.4)
爪真菌症	0	1 (0.4)
眼部単純ヘルペス	0	1 (0.4)
精巣炎	0	1 (0.4)
中咽頭カンジダ症	0	1 (0.4)
真菌性口腔咽頭炎	0	1 (0.4)
骨髄炎	0	1 (0.4)
爪囲炎	0	1 (0.4)
病原体耐性	0	1 (0.4)
歯冠周囲炎	1 (0.7)	1 (0.4)
直腸周囲膿瘍	0	1 (0.4)

System Organ Class Preferred Term (MedDRA ver. 21.0)	Number (%) of Subjects Placebo + AZA N = 144	Number (%) of Subjects Venetoclax 400 mg + AZA N = 283
咽頭扁桃炎	0	1 (0.4)
ヘモフィルス性肺炎	0	1 (0.4)
肺炎球菌性肺炎	0	1 (0.4)
RS ウイルス肺炎	0	1 (0.4)
処置後感染	1 (0.7)	1 (0.4)
偽膜性大腸炎	0	1 (0.4)
腰筋膿瘍	0	1 (0.4)
肺真菌症	0	1 (0.4)
肺ノカルジア症	0	1 (0.4)
急性腎盂腎炎	0	1 (0.4)
陰嚢感染	0	1 (0.4)
皮膚カンジダ	1 (0.7)	1 (0.4)
脾臓膿瘍	0	1 (0.4)
ブドウ球菌性咽頭炎	0	1 (0.4)
ストーマ部感染	0	1 (0.4)
レンサ球菌感染	0	1 (0.4)
レンサ球菌性敗血症	0	1 (0.4)
全身性細菌感染	0	1 (0.4)
全身性カンジダ	0	1 (0.4)
全身性感染	0	1 (0.4)
全身性真菌症	0	1 (0.4)
扁桃炎	0	1 (0.4)
細菌性扁桃炎	0	1 (0.4)
歯感染	0	1 (0.4)
気管炎	0	1 (0.4)
結核	1 (0.7)	1 (0.4)
シュードモナス性尿路感染	0	1 (0.4)
泌尿生殖器細菌感染	0	1 (0.4)
泌尿生殖器真菌感染	0	1 (0.4)
血管確保部位感染	0	1 (0.4)
ウイルス性上気道感染	0	1 (0.4)
外陰部腟カンジダ症	1 (0.7)	1 (0.4)

System Organ Class Preferred Term (MedDRA ver. 21.0)	Number (%) of Subjects Placebo + AZA N = 144	Number (%) of Subjects Venetoclax 400 mg + AZA N = 283
外陰腟真菌感染	0	1 (0.4)
ウォーターハウス・フリーデリクセン症候群	0	1 (0.4)
真菌性創感染	0	1 (0.4)
シュードモナス性創感染	0	1 (0.4)
ブドウ球菌性創感染	0	1 (0.4)
膿瘍	1 (0.7)	0
真菌性膿瘍	1 (0.7)	0
アシネトバクター性菌血症	1 (0.7)	0
歯槽骨炎	1 (0.7)	0
細菌性気管支炎	1 (0.7)	0
心内膜炎	1 (0.7)	0
エンテロバクター性肺炎	1 (0.7)	0
皮膚真菌感染	1 (0.7)	0
感染性甲状腺炎	1 (0.7)	0
注射部位蜂巣炎	1 (0.7)	0
乳様突起炎	1 (0.7)	0
足部白癬	2 (1.4)	0

AZA = azacitidine; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities
相互参照：M15-656 試験 CSR 中間解析 Table 14.3　1.12.1

2.7.4.2.1.9.2.2　　低用量シタラビンとの併用投与試験

M16-043 試験では，感染症関連事象は，V600 mg + LDAC 群 92 / 142 名（64.8%），プラセボ + LDAC 群 41 / 68 名（60.3%）に認められた（表 2.7.4-41）。グレード 3 以上の感染症関連事象は，V600 mg + LDAC 群 61 / 142 名（43.0%），プラセボ + LDAC 群 34 / 68 名（50.0%）に認められた。5%以上の被験者に発現したグレード 3 以上の感染症関連事象は，V600 mg + LDAC 群で肺炎 25 名（17.6%）及び敗血症 8 名（5.6%），プラセボ + LDAC 群で肺炎 11 名（16.2%），敗血症及び敗血症性ショック各 4 名（5.9%）であった。重篤な感染症関連事象は，V600 mg + LDAC 群 53 / 142 名（37.3%），プラセボ + LDAC 群 25 / 68 名（36.8%）に認められた。5%以上の被験者に発現した重篤な感染症関連事象は，V600 mg + LDAC 群で肺炎 20 名（14.1%）及び敗血症 8 名（5.6%），プラセボ + LDAC 群で肺炎 7 名（10.3%），敗血症及び敗血症性ショック各 4 名（5.9%）であった（M16-043 試験 CSR 6 ヵ月後の追跡調査 Table 14.3　1.12.2A 及び Table 14.3　1.12.3A）。

M14-387 試験では，感染症関連事象は，V600 mg + LDAC 群 60 / 82 名（73.2%），V 全用量 + LDAC 群 66 / 92 名（71.7%）に認められた。グレード 3 以上の感染症関連事象は，V600 mg + LDAC 群 41 / 82 名（50.0%），V 全用量 + LDAC 群 47 / 92 名（51.1%）に認められた。5%以上の被験者に発現したグレード 3 以上の感染症関連事象は，V600 mg + LDAC 群で肺炎 11 名（13.4%），敗血症 9 名（11.0%）及び医療機器関連感染 7 名（8.5%），V 全用量 + LDAC 群で肺炎 11 名（12.0%），敗血症 9 名（9.8%），医療機器関連感染 7 名（7.6%），肺感染及び尿路感染各 5 名（5.4%）であった。重篤な感染症関連事象は，V600 mg + LDAC 群 36 / 82 名（43.9%），V 全用量 + LDAC 群 42 / 92 名（45.7%）に認められた。5%以上の被験者に発現した重篤な感染症関連事象は，V600 mg + LDAC 群で肺炎 10 名（12.2%）及び敗血症 7 名（8.5%），V 全用量 + LDAC 群で肺炎 10 名（10.9%）及び敗血症 7 名（7.6%）であった（M14-387 試験 CSR 第 3 回中間解析 Table 14.3　2.7.1，Table 14.3　2.7.2 及び Table 14.3　2.7.4）。

表 2.7.4-41.　ベネトクラクス 600 mg + 低用量シタラビン群又はプラセボ + 低用量シタラビン群での感染症関連事象（M16-043 試験）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA ver. 21.0)	Number (%) of Subjects Placebo + LDAC N = 68	Number (%) of Subjects Venetoclax 600 mg + LDAC N = 142
ANY ADVERSE EVENT	41 (60.3)	92 (64.8)
感染症および寄生虫症	41 (60.3)	92 (64.8)
肺炎	11 (16.2)	31 (21.8)
尿路感染	1 (1.5)	10 (7.0)
口腔ヘルペス	1 (1.5)	9 (6.3)
肺感染	2 (2.9)	8 (5.6)
口腔カンジダ症	1 (1.5)	8 (5.6)
敗血症	4 (5.9)	8 (5.6)
蜂巣炎	4 (5.9)	5 (3.5)
敗血症性ショック	4 (5.9)	5 (3.5)
菌血症	0	4 (2.8)
インフルエンザ	2 (2.9)	4 (2.8)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	2 (2.9)	3 (2.1)
大腸菌性尿路感染	2 (2.9)	3 (2.1)
毛包炎	0	3 (2.1)
口唇感染	0	3 (2.1)
下気道感染	0	3 (2.1)
上咽頭炎	1 (1.5)	3 (2.1)
好中球減少性敗血症	0	3 (2.1)

System Organ Class Preferred Term (MedDRA ver. 21.0)	Number (%) of Subjects Placebo + LDAC N = 68	Number (%) of Subjects Venetoclax 600 mg + LDAC N = 142
中咽頭カンジダ症	1 (1.5)	3 (2.1)
皮膚感染	0	3 (2.1)
扁桃炎	1 (1.5)	3 (2.1)
上気道感染	3 (4.4)	3 (2.1)
気管支炎	1 (1.5)	2 (1.4)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1 (1.5)	2 (1.4)
結膜炎	0	2 (1.4)
コロナウイルス感染	0	2 (1.4)
陰部単純ヘルペス	0	2 (1.4)
ヘルペスウイルス感染	0	2 (1.4)
感染	3 (4.4)	2 (1.4)
クレブシエラ感染	2 (2.9)	2 (1.4)
歯周炎	0	2 (1.4)
咽頭炎	0	2 (1.4)
真菌性肺炎	0	2 (1.4)
肺真菌症	0	2 (1.4)
気道感染	0	2 (1.4)
鼻炎	0	2 (1.4)
副鼻腔炎	0	2 (1.4)
ブドウ球菌性菌血症	0	2 (1.4)
レンサ球菌性菌血症	0	2 (1.4)
頚部膿瘍	0	1 (0.7)
虫垂炎	0	1 (0.7)
アスペルギルス感染	0	1 (0.7)
細菌感染	0	1 (0.7)
細菌性敗血症	0	1 (0.7)
気管支肺アスペルギルス症	1 (1.5)	1 (0.7)
カテーテル留置部位感染	0	1 (0.7)
慢性副鼻腔炎	0	1 (0.7)
爪の皮膚糸状菌症	0	1 (0.7)
憩室炎	0	1 (0.7)
腸球菌感染	1 (1.5)	1 (0.7)

System Organ Class Preferred Term (MedDRA ver. 21.0)	Number (%) of Subjects Placebo + LDAC N = 68	Venetoclax 600 mg + LDAC N = 142
大腸菌性菌血症	1 (1.5)	1 (0.7)
大腸菌感染	1 (1.5)	1 (0.7)
外耳蜂巣炎	1 (1.5)	1 (0.7)
真菌性眼感染	0	1 (0.7)
真菌性食道炎	0	1 (0.7)
サルモネラ菌性胃腸炎	0	1 (0.7)
ウイルス性胃腸炎	0	1 (0.7)
消化管感染	0	1 (0.7)
歯肉炎	0	1 (0.7)
帯状疱疹	1 (1.5)	1 (0.7)
椎間板炎	0	1 (0.7)
限局性感染	1 (1.5)	1 (0.7)
真菌性下気道感染	0	1 (0.7)
リンパ管炎	0	1 (0.7)
メタニューモウイルス感染	0	1 (0.7)
口腔真菌感染	2 (2.9)	1 (0.7)
パラインフルエンザウイルス感染	0	1 (0.7)
耳下腺炎	0	1 (0.7)
点状角質融解症	0	1 (0.7)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0	1 (0.7)
サイトメガロウイルス性肺炎	0	1 (0.7)
シュードモナス菌性肺炎	0	1 (0.7)
シュードモナス性菌血症	0	1 (0.7)
シュードモナス感染	0	1 (0.7)
腰筋膿瘍	0	1 (0.7)
膿疱性皮疹	0	1 (0.7)
唾液腺炎	0	1 (0.7)
皮膚カンジダ	0	1 (0.7)
軟部組織感染	0	1 (0.7)
ブドウ球菌感染	1 (1.5)	1 (0.7)
ブドウ球菌性敗血症	2 (2.9)	1 (0.7)
ブドウ球菌皮膚感染	0	1 (0.7)

System Organ Class Preferred Term (MedDRA ver. 21.0)	Number (%) of Subjects Placebo + LDAC N = 68	Venetoclax 600 mg + LDAC N = 142
ステノトロフォモナス感染	0	1 (0.7)
重複感染	0	1 (0.7)
気管気管支炎	0	1 (0.7)
カンジダ性敗血症	1 (1.5)	0
クロストリジウム感染	1 (1.5)	0
丹毒	1 (1.5)	0
眼感染	1 (1.5)	0
単純ヘルペス	1 (1.5)	0
クレブシエラ性菌血症	2 (2.9)	0
クレブシエラ性敗血症	2 (2.9)	0
肝膿瘍	1 (1.5)	0
シュードモナス菌性肺感染	1 (1.5)	0
ムコール症	1 (1.5)	0
眼窩周囲膿瘍	1 (1.5)	0
ブドウ球菌性肺炎	1 (1.5)	0
敗血症性塞栓	1 (1.5)	0
セラチア性菌血症	1 (1.5)	0
皮下組織膿瘍	2 (2.9)	0
足部白癬	1 (1.5)	0
歯膿瘍	1 (1.5)	0
ブドウ球菌性尿路感染	1 (1.5)	0
血管デバイス感染	1 (1.5)	0

LDAC = low dose cytarabine; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities
相互参照：M16-043 試験 CSR 6 ヵ月後の追跡調査 Table 14.3　1.12.1A

2.7.4.2.1.9.2.3　単剤投与試験

M14-212 試験では，感染症関連事象は，V 単剤投与群 20 / 32 名（62.5%）に認められた。グレード 3 以上の感染症関連事象は，V 単剤投与群 17 / 32 名（53.1%）に認められた。5%以上の被験者に発現したグレード 3 以上の感染症関連事象は，V 単剤投与群で肺炎 7 名（21.9%），尿路感染 4 名（12.5%）並びに菌血症，医療機器関連感染，咽頭炎及び敗血症各 2 名（6.3%）であった。重篤な感染症関連事象は，V 単剤投与群 12 / 32 名（37.5%）に認められた。5%以上の被験者に発現した重篤な感染症関連事象は，V 単剤投与群で肺炎 5 名（15.6%），敗血症及び尿路感染各 2

名（6.3%）であった（M14-212 試験 CSR Table 14.3 1.2, Table 14.3 1.4.2 及び Table 14.3 2.1.1）。

2.7.4.2.1.9.3 出血関連事象

出血関連事象では，MedDRA 標準検索式（以下「SMQ」）「出血」を評価した。

2.7.4.2.1.9.3.1 アザシチジンとの併用投与試験

M15-656 試験では，出血関連事象は，V400 mg + AZA 群 107 / 283 名（37.8%），プラセボ + AZA 群 53 / 144 名（36.8%）に認められた（表 2.7.4-42）。5%以上の被験者に発現した出血関連事象は，V400 mg + AZA 群で鼻出血 26 名（9.2%），点状出血 17 名（6.0%），血腫 16 名（5.7%），プラセボ + AZA 群で鼻出血 12 名（8.3%），挫傷 12 名（8.3%），点状出血 8 名（5.6%），血腫 8 名（5.6%）であった。グレード 3 以上の出血関連事象は，V400 mg + AZA 群 29 / 283 名（10.2%），プラセボ + AZA 群 9 / 144 名（6.3%）に認められた。2 名以上の被験者に発現したグレード 3 以上の出血関連事象は，V400 mg + AZA 群で鼻出血 5 名（1.8%），頭蓋内出血 3 名（1.1%），口腔内出血，血尿，喀血及び点状出血各 2 名（0.7%），プラセボ + AZA 群で胃腸出血 2 名（1.4%）であった。重篤な出血関連事象は，V400 mg + AZA 群 25 / 283 名（8.8%），プラセボ + AZA 群 8 / 144 名（5.6%）に認められた。重篤な出血関連事象は，V400 mg + AZA 群で鼻出血 4 名（1.4%），頭蓋内出血及び血尿各 3 名（1.1%），胃腸出血及びメレナ各 2 名（0.7%），播種性血管内凝固，出血性胃炎，吐血，腸出血，下部消化管出血，切開部位血腫，硬膜下血腫，硬膜下出血，軟部組織出血，脳血腫，脳出血，出血性卒中，尿路出血，喀血及び出血性血管炎各 1 名（0.4%），プラセボ + AZA 群で胃腸出血 2 名（1.4%），メレナ，直腸出血，カテーテル留置部位出血，硬膜下血腫，脳出血，血尿，喀血及び動脈出血各 1 名（0.7%）であり，このうち死亡に至った事象は，V400 mg + AZA 群で頭蓋内出血 3 名（1.1%），出血性胃炎，腸出血，脳血腫，脳出血及び出血性卒中各 1 名（1.4%），プラセボ + AZA 群でカテーテル留置部位出血，硬膜下血腫，脳出血及び喀血各 1 名（0.7%）であった（M15-656 試験 CSR 中間解析 Table 14.3 1.10.2~Table 1.10.4）。

M14-358 試験では，出血関連事象は，V400 mg + AZA 群 49 / 84 名（58.3%），V 全用量 + AZA 群 64 / 127 名（50.4%）に認められた。5%以上の被験者に発現した出血関連事象は，V400 mg + AZA 群で挫傷 12 名（14.3%），鼻出血 17 名（20.2%），斑状出血 6 名（7.1%）及び点状出血 11 名（13.1%），V 全用量 + AZA 群で鼻出血 23 名（18.1%），挫傷 15 名（11.8%），斑状出血 9 名（7.1%），点状出血 12 名（9.4%）及び血尿 7 名（5.5%）であった。グレード 3 以上の出血関連事象は，V400 mg + AZA 群 6 / 84 名（7.1%），V 全用量 + AZA 群 10 / 127 名（7.9%）に認められた。2 名以上の被験者に発現したグレード 3 以上の出血関連事象は，V400 mg + AZA 群で喀血 2 名（2.4%），V 全用量 + AZA 群で喀血 2 名（1.6%）であった。重篤な出血関連事象は，V400 mg + AZA 群 4 / 84 名（4.8%），V 全用量 + AZA 群 7 / 127 名（5.5%）に認められた。

発現した重篤な出血関連事象は，V400 mg + AZA 群で胃腸出血，出血性卒中，鼻出血及び喀血各 1 名（1.2%），V 全用量 + AZA 群で播種性血管内凝固，胃腸出血，硬膜下血腫，頭蓋内出血，出血性卒中，鼻出血及び喀血各 1 名（0.8%）であった（M14-358 試験 CSR 第 3 回中間解析 Table 14.3　2.4.1.1，Table 14.3　2.4.1.3，Table 14.3　2.4.2.1，Table 14.3　2.4.2.3，Table 14.3　2.4.4.1 及び Table 14.3　2.4.4.3）。

M13-834 試験では，出血関連事象は，V400 mg + AZA 群 2 / 6 名（33.3%）に認められた。出血関連事象は，V400 mg + AZA 群で肛門出血及び脳出血各 1 名（16.7%）並びに鼻出血 2 名（33.3%）であった。グレード 3 以上の出血関連事象は，V400 mg + AZA 群で脳出血 1 名（16.7%）であった。2 名以上の被験者に発現したグレード 3 以上の出血関連事象は，V400 mg + AZA 群で認められなかった。重篤な出血関連事象は，V400 mg + AZA 群 1 / 6 名（16.7%）に認められ，脳出血であった（M13-834 試験 CSR 第 2 回中間解析 Table 14.3　2.7.8.2.1.2，Table 14.3　2.7.8.2.2.2 及び Table 14.3　2.7.8.2.3.2）。

表 2.7.4-42.　ベネトクラクス 400 mg + アザシチジン又はプラセボ + アザシチジン群での出血関連事象（M15-656 試験）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA ver. 21.0)	Number (%) of Subjects Placebo + AZA N = 144	Number (%) of Subjects Venetoclax 400 mg + AZA N = 283
ANY ADVERSE EVENT	53 (36.8)	107 (37.8)
血液およびリンパ系障害	4 (2.8)	3 (1.1)
播種性血管内凝固	3 (2.1)	1 (0.4)
出血性素因	1 (0.7)	1 (0.4)
免疫性血小板減少性紫斑病	0	1 (0.4)
内分泌障害	1 (0.7)	0
副腎出血	1 (0.7)	0
眼障害	6 (4.2)	11 (3.9)
結膜出血	5 (3.5)	8 (2.8)
眼出血	1 (0.7)	1 (0.4)
網膜出血	0	1 (0.4)
硝子体出血	0	1 (0.4)
胃腸障害	15 (10.4)	35 (12.4)
痔出血	1 (0.7)	7 (2.5)
メレナ	3 (2.1)	7 (2.5)
歯肉出血	3 (2.1)	6 (2.1)
口腔内出血	5 (3.5)	5 (1.8)

System Organ Class Preferred Term (MedDRA ver. 21.0)	Number (%) of Subjects Placebo + AZA N = 144	 Venetoclax 400 mg + AZA N = 283
胃腸出血	2 (1.4)	2 (0.7)
上部消化管出血	0	2 (0.7)
肛門出血	0	1 (0.4)
出血性胃炎	0	1 (0.4)
吐血	0	1 (0.4)
血便排泄	1 (0.7)	1 (0.4)
腸出血	0	1 (0.4)
下部消化管出血	0	1 (0.4)
直腸出血	2 (1.4)	1 (0.4)
舌血腫	0	1 (0.4)
舌出血	0	1 (0.4)
水疱性出血性口峡炎	1 (0.7)	0
後腹膜血腫	1 (0.7)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (1.4)	8 (2.8)
注射部位内出血	0	5 (1.8)
注射部位血腫	0	1 (0.4)
粘膜出血	1 (0.7)	1 (0.4)
血管穿刺部位出血	0	1 (0.4)
カテーテル留置部位出血	1 (0.7)	0
傷害、中毒および処置合併症	15 (10.4)	18 (6.4)
挫傷	12 (8.3)	10 (3.5)
皮下血腫	0	2 (0.7)
切開部位血腫	0	1 (0.4)
眼窩周囲血腫	0	1 (0.4)
処置後血腫	0	1 (0.4)
処置後出血	1 (0.7)	1 (0.4)
硬膜下血腫	1 (0.7)	1 (0.4)
硬膜下出血	0	1 (0.4)
創傷出血	0	1 (0.4)
外傷性血腫	1 (0.7)	0
筋骨格系および結合組織障害	0	3 (1.1)
筋肉内出血	0	2 (0.7)

System Organ Class Preferred Term (MedDRA ver. 21.0)	Number (%) of Subjects Placebo + AZA N = 144	 Venetoclax 400 mg + AZA N = 283
軟部組織出血	0	1 (0.4)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.7)	0
母斑出血	1 (0.7)	0
神経系障害	1 (0.7)	7 (2.5)
頭蓋内出血	0	3 (1.1)
脳出血	1 (0.7)	2 (0.7)
脳血腫	0	1 (0.4)
出血性卒中	0	1 (0.4)
妊娠、産褥および周産期の状態	0	1 (0.4)
会陰血腫	0	1 (0.4)
腎および尿路障害	6 (4.2)	11 (3.9)
血尿	5 (3.5)	10 (3.5)
尿路出血	1 (0.7)	1 (0.4)
尿道出血	0	1 (0.4)
生殖系および乳房障害	0	4 (1.4)
腟出血	0	3 (1.1)
陰茎出血	0	1 (0.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	16 (11.1)	32 (11.3)
鼻出血	12 (8.3)	26 (9.2)
喀血	4 (2.8)	8 (2.8)
咽頭出血	1 (0.7)	0
肺出血	1 (0.7)	0
皮膚および皮下組織障害	12 (8.3)	28 (9.9)
点状出血	8 (5.6)	17 (6.0)
斑状出血	3 (2.1)	7 (2.5)
紫斑	1 (0.7)	3 (1.1)
血性水疱	0	2 (0.7)
皮膚出血	1 (0.7)	2 (0.7)
血管障害	9 (6.3)	17 (6.0)
血腫	8 (5.6)	16 (5.7)
出血	0	1 (0.4)

System Organ Class Preferred Term (MedDRA ver. 21.0)	Number (%) of Subjects Placebo + AZA N = 144	 Venetoclax 400 mg + AZA N = 283
出血性血管炎	0	1 (0.4)
出血性ショック	0	1 (0.4)
動脈出血	1 (0.7)	0

AZA = azacitidine; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities
相互参照：M15-656 試験 CSR 中間解析 Table 14.3　1.10.1

2.7.4.2.1.9.3.2　低用量シタラビンとの併用投与試験

M16-043 試験では，出血関連事象は，V600 mg + LDAC 群 59 / 142 名（41.5%），プラセボ + LDAC 群 21 / 68 名（30.9%）に認められた（表 2.7.4-43）。5%以上の被験者に発現した出血関連事象は，V600 mg + LDAC 群で鼻出血 15 名（10.6%），プラセボ + LDAC 群で血便排泄 4 名（5.9%）であった。グレード 3 以上の出血関連事象は，V600 mg + LDAC 群 16 / 142 名（11.3%），プラセボ + LDAC 群 5 / 68 名（7.4%）に認められた。2 名以上の被験者に発現したグレード 3 以上の出血関連事象は，V600 mg + LDAC 群で結膜出血及び胃腸出血各 2 名（1.4%），プラセボ + LDAC 群では該当する事象はなかった。重篤な出血関連事象は，V600 mg + LDAC 群 12 / 142 名（8.5%），プラセボ + LDAC 群 4 / 68 名（5.9%）に認められた。発現した重篤な出血関連事象は，V600 mg + LDAC 群で上部消化管出血 2 名（1.4%）並びに播種性血管内凝固，結膜出血，眼瞼血腫，網膜出血，胃出血，出血性胃炎，胃腸出血，脳出血，頭蓋内出血，肺胞出血及び肺出血各 1 名（0.7%），プラセボ + LDAC 群で血便排泄，外傷性血胸，頭蓋内出血及び脳血腫各 1 名（1.5%）であり，このうち死亡に至った事象は，V600 mg + LDAC 群で脳出血及び肺胞出血，プラセボ + LDAC 群で頭蓋内出血であった（M16-043 試験 CSR 6 ヵ月後の追跡調査 Table 14.3　1.10.2A，Table 14.3　1.10.3A 及び Table 14.3　2.5.2A）。

M14-387 試験では，出血関連事象は，V600 mg + LDAC 群 51 / 82 名（62.2%），V 全用量 + LDAC 群 57 / 92 名（62.0%）に認められた。5%以上の被験者に発現した出血関連事象は，V600 mg + LDAC 群で鼻出血 12 名（14.6%），点状出血及び口腔内出血各 8 名（9.8%）並びに血尿 6 名（7.3%），V 全用量 + LDAC 群で鼻出血 14 名（15.2%），点状出血 9 名（9.8%），口腔内出血 8 名（8.7%）及び血尿 6 名（6.5%）であった。グレード 3 以上の出血関連事象は，V600 mg + LDAC 群 14 / 82 名（17.1%），V 全用量 + LDAC 群 15 / 92 名（16.3%）に認められた。2 名以上の被験者に発現したグレード 3 以上の出血関連事象は，V600 mg + LDAC 群で頭蓋内出血，血尿及び鼻出血各 2 名（2.4%），V 全用量 + LDAC 群で頭蓋内出血，血尿及び鼻出血各 2 名（2.2%）であった。重篤な出血関連事象は，V600 mg + LDAC 群 13 / 82（15.9%），V 全用量 + LDAC 群 14 / 92 名（15.2%）に認められた。2 名以上の被験者に発現した重篤な出血関連事象は，V600 mg + LDAC 群で頭蓋内出血，血尿及び鼻出血各 2 名（2.4%），V 全用量 + LDAC 群

で頭蓋内出血，血尿及び鼻出血各 2 名（2.2%）であった（M14-387 試験 CSR 第 3 回中間解析 Table 14.3　2.4.1，Table 14.3　2.4.2 及び Table 14.3　2.4.4）。

表 2.7.4-43.　ベネトクラクス 600 mg + 低用量シタラビン群又はプラセボ + 低用量シタラビン群での出血関連事象（M16-043 試験）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA ver. 21.0)	Number (%) of Subjects Placebo + LDAC N = 68	Venetoclax 600 mg + LDAC N = 142
ANY ADVERSE EVENT	21 (30.9)	59 (41.5)
血液およびリンパ系障害	2 (2.9)	8 (5.6)
播種性血管内凝固	0	5 (3.5)
免疫性血小板減少性紫斑病	0	1 (0.7)
内出血発生の増加傾向	1 (1.5)	1 (0.7)
血小板減少性紫斑病	1 (1.5)	1 (0.7)
眼障害	1 (1.5)	9 (6.3)
結膜出血	1 (1.5)	7 (4.9)
眼瞼血腫	0	2 (1.4)
網膜出血	0	2 (1.4)
胃腸障害	13 (19.1)	25 (17.6)
口腔内出血	0	5 (3.5)
胃腸出血	1 (1.5)	4 (2.8)
歯肉出血	1 (1.5)	4 (2.8)
血便排泄	4 (5.9)	4 (2.8)
水疱性出血性口峡炎	2 (2.9)	3 (2.1)
メレナ	1 (1.5)	3 (2.1)
上部消化管出血	0	3 (2.1)
肛門出血	0	1 (0.7)
胃出血	0	1 (0.7)
出血性胃炎	0	1 (0.7)
口唇出血	0	1 (0.7)
歯髄出血	0	1 (0.7)
痔出血	1 (1.5)	0
口腔挫傷	1 (1.5)	0
直腸出血	2 (2.9)	0

System Organ Class Preferred Term (MedDRA ver. 21.0)	Number (%) of Subjects Placebo + LDAC N = 68	 Venetoclax 600 mg + LDAC N = 142
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (2.9)	5 (3.5)
カテーテル留置部位出血	1 (1.5)	1 (0.7)
注射部位内出血	0	1 (0.7)
粘膜出血	0	1 (0.7)
血管穿刺部位内出血	0	1 (0.7)
血管穿刺部位血腫	0	1 (0.7)
カテーテル留置部位血腫	1 (1.5)	0
傷害、中毒および処置合併症	4 (5.9)	5 (3.5)
挫傷	2 (2.9)	4 (2.8)
眼挫傷	0	1 (0.7)
処置後出血	0	1 (0.7)
皮下血腫	0	1 (0.7)
血管確保部位出血	0	1 (0.7)
外傷性血腫	1 (1.5)	0
外傷性血胸	1 (1.5)	0
神経系障害	2 (2.9)	2 (1.4)
脳出血	0	1 (0.7)
頭蓋内出血	1 (1.5)	1 (0.7)
脳血腫	1 (1.5)	0
腎および尿路障害	0	2 (1.4)
血尿	0	2 (1.4)
生殖系および乳房障害	0	1 (0.7)
子宮出血	0	1 (0.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (4.4)	20 (14.1)
鼻出血	3 (4.4)	15 (10.6)
喀血	0	5 (3.5)
咽頭出血	0	1 (0.7)
肺胞出血	0	1 (0.7)
肺出血	0	1 (0.7)
皮膚および皮下組織障害	7 (10.3)	15 (10.6)
点状出血	3 (4.4)	6 (4.2)
斑状出血	1 (1.5)	5 (3.5)
紫斑	1 (1.5)	3 (2.1)

System Organ Class Preferred Term (MedDRA ver. 21.0)	Number (%) of Subjects Placebo + LDAC N = 68	 Venetoclax 600 mg + LDAC N = 142
皮下出血	2 (2.9)	1 (0.7)
血管障害	0	6 (4.2)
血腫	0	6 (4.2)

LDAC = low dose cytarabine; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities
相互参照：M16-043 試験 CSR 6 ヵ月後の追跡調査 Table 14.3　1.10.1A

2.7.4.2.1.9.4　腫瘍崩壊症候群関連事象

TLS 関連事象は，M15-656 試験及び M16-043 試験では投与開始から 7 日以内に発現した事象である。

2.7.4.2.1.9.4.1　アザシチジンとの併用投与試験

M15-656 試験では，TLS 関連事象は，V400 mg + AZA 群 3 / 283 名（1.1%）に認められ，プラセボ + AZA 群では認められなかった（表 2.7.4-44）。この 3 名のうち，Clinical TLS が 1 名，Laboratory TLS が 2 名であった。グレード 3 以上の TLS 関連事象は 2 名（0.7%），重篤な TLS 関連事象は 2 名（0.7%）であった（M15-656 試験 CSR 中間解析 Table 14.3　1.13.2 及び Table 14.3　1.13.3）。死亡に至った TLS 関連事象は認められなかった（M15-656 試験 CSR 中間解析 Table 14.3　2.5.2.1）。なお，漸増投与が終了している投与開始から 68 日目に，プラセボ + AZA 群の 1 名に TLS が報告されている（Table 14.3　1.2.1，Appendix 16.2　7.1）。
TLS（Howard 基準）に関する臨床検査値異常は，V400 mg + AZA 群 7 / 283 名（2.5%），プラセボ + AZA 群 3 / 144 名（2.1%）に認められた（表 2.7.4-45）。

M14-358 試験では，TLS 関連事象は認められなかった。
TLS（Howard 基準）に関する臨床検査値異常は，V400 mg + AZA 群 2 / 84 名（2.4%），V 全用量 + AZA 群 2 / 127 名（1.6%）に認められた。いずれの検査値異常も一過性又は治験薬投与前（ベースライン）でも認められていたため，TLS 関連事象として報告されなかった（M14-358 試験 CSR 第 3 回中間解析 Table 14.3　2.6.1.1，Table 14.3　2.6.1.3，Table 14.3　2.6.2.1，Table 14.3　2.6.2.3，Table 14.3　2.6.3.1，Table 14.3　2.6.3.3，Table 14.3　4.3.1.1 及び Table 14.3　4.3.1.3）。

M13-834 試験では，TLS 関連事象は認められなかった。
TLS（Howard 基準）に関する臨床検査値異常は，V400 mg + AZA 群 1 / 6 名（16.7%）に認められた（M13-834 試験 CSR 第 2 回中間解析 Table 14.3　4.9.1，Table 14.3　2.7.1.2.1.2，Table 14.3　2.7.1.2.2.2 及び Table 14.3　2.7.1.2.3.2）。

表 2.7.4-44. ベネトクラクス 400 mg + アザシチジン群又はプラセボ + アザシチジン群での腫瘍崩壊症候群関連事象（M15-656 試験）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA ver. 21.0)	Number (%) of Subjects Placebo + AZA N = 144	Number (%) of Subjects Venetoclax 400 mg + AZA N = 283
ANY ADVERSE EVENT	0	3 (1.1)
代謝および栄養障害	0	3 (1.1)
腫瘍崩壊症候群	0	3 (1.1)

AZA = azacitidine; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities
相互参照：M15-656 試験 CSR 中間解析 Table 14.3　1.13.1

表 2.7.4-45. ベネトクラクス 400 mg + アザシチジン群又はプラセボ + アザシチジン群での腫瘍崩壊症候群（Howard 基準）に関する臨床検査値異常（M15-656 試験）

	Number (%) of Subjects Placebo + AZA N = 144	Number (%) of Subjects Venetoclax 400 mg + AZA N = 283
SUBJECTS MEETING HOWARD CRITERIA	3 (2.1)	7 (2.5)
SUBJECTS MEETING THE URIC ACID CRITERIA	34 (23.6)	50 (17.7)
SUBJECTS MEETING THE POTASSIUM CRITERIA	2 (1.4)	3 (1.1)
SUBJECTS MEETING THE INORGANIC PHOSPORUS CRITERIA	42 (29.2)	97 (34.3)
SUBJECTS MEETING THE CALCIUM CRITERIA	17 (11.8)	29 (10.2)

AZA = azacitidine
The howard criteria for TLS is defined as two or more of the following treatment-emergent lab values within a 24 hour period: uric acid > 476 mcmol/L, potassium > 6 mmol/L, inorganic phosphorus > 1.5 mmol/L or calcium < 1.75 mmol/L.相互参照：M15-656 試験 CSR 中間解析 Table 14.3　4.3

2.7.4.2.1.9.4.2 低用量シタラビンとの併用投与試験

M16-043 試験では，TLS 関連事象は，V600 mg + LDAC 群 8 / 142 名（5.6%）に認められ，プラセボ + LDAC 群では認められなかった（表 2.7.4-46）。V600 mg + LDAC 群の 2 名の事象は Howard 基準に合致しなかったが，腎障害のため治験責任医師によって TLS として報告された。この 8 名のうち，Clinical TLS が 4 名，Laboratory TLS が 4 名であった。グレード 3 以上の TLS 関連事象は，V600 mg + LDAC 群 7 / 142 名（4.9%）に認められた。重篤な TLS 関連事象は，V600 mg + LDAC 群 2 / 142 名（1.4%）に認められ，いずれの事象も死亡に至り，ベネトクラクスとの因果関係「関連あり」と判断されたが，この 2 名の被験者は TLS に対するリスクが高かっ

たと考えられた（M16-043 試験 CSR 6 ヵ月後の追跡調査 Table 14.3　1.13.2A，Table 14.3　1.13.3A 及び Table 14.3　2.5.3A）。

TLS（Howard 基準）に関する臨床検査値異常は，V600 mg + LDAC 群 9 / 142 名（6.3%），プラセボ + LDAC 群 1 / 68 名（1.5%）に認められた（表 2.7.4-47）。

M14-387 試験では，TLS 関連事象は，V600 mg + LDAC 群 2 / 82 名（2.4%），V 全用量 + LDAC 群 3 / 92 名（3.3%）に認められた。このうち V600 mg + LDAC 群の 2 名は，ベネトクラクス増量中に Laboratory TLS が認められたが，TLS に対する通常の臨床管理により Clinical TLS に進行することはなかった。残りの V800 mg + LDAC 群の 1 名は，AML 進行による治験薬投与中止後（30 日間の治験薬最終投与後の追跡期間中）の救援化学療法施行中に Clinical TLS が認められた。グレード 3 以上の TLS 関連事象は，V600 mg + LDAC 群 2 / 82 名（2.4%），V 全用量 + LDAC 群 2 / 92 名（2.2%）に認められた。重篤な TLS 関連事象は発現しなかった（M14-387 試験 CSR 第 3 回中間解析 Table 14.3　2.6.1，Table 14.3　2.6.2，Table 14.3　2.6.3 及び Table 14.3　4.3.1）。

表 2.7.4-46.　ベネトクラクス 600 mg + 低用量シタラビン群又はプラセボ + 低用量シタラビン群での腫瘍崩壊症候群関連事象（M16-043 試験）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA ver. 21.0)	Number (%) of Subjects Placebo + LDAC N = 68	Number (%) of Subjects Venetoclax 600 mg + LDAC N = 142
ANY ADVERSE EVENT	0	8 (5.6)
代謝および栄養障害	0	8 (5.6)
腫瘍崩壊症候群	0	8 (5.6)

LDAC = low dose cytarabine; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities
相互参照：M16-043 試験 CSR 6 ヵ月後の追跡調査 Table 14.3　1.13.1A

表 2.7.4-47.　ベネトクラクス 600 mg + 低用量シタラビン群又はプラセボ + 低用量シタラビン群での腫瘍崩壊症候群（Howard 基準）に関する臨床検査値異常（M16-043 試験）

	Number (%) of Subjects Placebo + LDAC N = 68	Number (%) of Subjects Venetoclax 600 mg + LDAC N = 142
SUBJECTS MEETING HOWARD CRITERIA	1 (1.5)	9 (6.3)
SUBJECTS MEETING THE URIC ACID CRITERIA	15 (22.1)	22 (15.5)
SUBJECTS MEETING THE POTASSIUM CRITERIA	0	4 (2.8)
SUBJECTS MEETING THE INORGANIC PHOSPORUS CRITERIA	12 (17.6)	62 (43.7)
SUBJECTS MEETING THE CALCIUM CRITERIA	12 (17.6)	16 (11.3)

LDAC = low dose cytarabine
The howard criteria for TLS is defined as two or more of the following treatment-emergent lab values within a 24 hour period: uric acid > 476 mcmol/l, potassium > 6 mmol/l, inorganic phosphorus > 1.5 mmol/l or calcium < 1.75 mmol/l.
相互参照：M16-043 試験 CSR 6 ヵ月後の追跡調査 Table 14.3　4.3.1A

2.7.4.2.1.9.4.3　単剤投与試験

M14-212 試験では，TLS 関連事象は，V 単剤投与群 1 / 32 名（3.1%）に認められ，グレード 3 であった。重篤な TLS 関連事象は，認められなかった（M14-212 試験 CSR Table 27，Table 14.3　1.2 及び Table 14.3　1.4.1）。

2.7.4.2.1.9.5　潜在的な薬剤性肝障害

2.7.4.2.1.9.5.1　アザシチジンとの併用投与試験

M15-656 試験では，潜在的な薬剤性肝障害は，V400 mg + AZA 群 6 / 283 名（2.1%），プラセボ + AZA 群 3 / 144 名（2.1%）に認められた（表 2.7.4-48）。

M14-358 試験では，V400 mg + AZA 群 4 / 84 名（4.8%），V 全用量 + AZA 群 6 / 127 名（4.7%）に潜在的な薬剤性肝障害が認められた（M14-358 試験 CSR 第 3 回中間解析 Table 14.3　4.3.2.1 及び Table 14.3　4.3.2.3）。

M13-834 試験では，潜在的な薬剤性肝障害は認められなかった（M13-834 試験 CSR 第 2 回中間解析 Table 14.3　2.7.5.2.2）。

表 2.7.4-48.　ベネトクラクス 400 mg + アザシチジン群又はプラセボ + アザシチジン群での潜在的な薬剤性肝障害（M15-656 試験）

	Number (%) of Subjects	
	Placebo + AZA N = 144	Venetoclax 400 mg + AZA N = 283
SUBJECTS MEETING POTENTIAL DILI CRITERIA	3 (2.1)	6 (2.1)
SUBJECTS MEETING ALT CRITERIA	15 (10.4)	27 (9.5)
SUBJECTS MEETING AST CRITERIA	13 (9.0)	34 (12.0)
SUBJECTS MEETING TOTAL BILIRUBIN CRITERIA	18 (12.5)	52 (18.4)

Potential dili: ALT > 3 x ULN or AST > 3 x ULN and TBILI > 2 x ULN within 72 hours of each other.
ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; AZA = azacitidine; DILI = drug-induced liver injury
相互参照：M15-656 試験 CSR 中間解析 Table 14.3　4.4

2.7.4.2.1.9.5.2 低用量シタラビンとの併用投与試験

M16-043 試験では，潜在的な薬剤性肝障害は，V600 mg + LDAC 群 3 / 142 名（2.1%）に認められ，プラセボ + LDAC 群では認められなかった（表 2.7.4-49）。

M14-387 試験では，潜在的な薬剤性肝障害は，V600 mg + LDAC 群 2 / 82 名（2.4%），V 全用量 + LDAC 群 2 / 92 名（2.2%）に認められた（M14-387 試験 CSR 第 3 回中間解析 Table 14.3 4.3.2）。

表 2.7.4-49. ベネトクラクス 600 mg + 低用量シタラビン群又はプラセボ + 低用量シタラビン群での潜在的な薬剤性肝障害（M16-043 試験）

	Number (%) of Subjects	
	Placebo + LDAC N = 68	Venetoclax 600 mg + LDAC N = 142
SUBJECTS MEETING POTENTIAL DILI CRITERIA	0	3 (2.1)
SUBJECTS MEETING ALT CRITERIA	6 (8.8)	15 (10.6)
SUBJECTS MEETING AST CRITERIA	8 (11.8)	19 (13.4)
SUBJECTS MEETING TOTAL BILIRUBIN CRITERIA	11 (16.2)	20 (14.1)

Potential DILI: ALT > 3 x ULN or AST > 3 x ULN and TBILI > 2 x ULN within 72 hours of each other.

ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; DILI = drug-induced liver injury; LDAC = low dose cytarabine

相互参照：M16-043 試験 CSR 6 ヵ月後の追跡調査 Table 14.3 4.3.2A

2.7.4.2.1.9.5.3 単剤投与試験

M14-212 試験では，潜在的な薬剤性肝障害は，V 単剤投与群 9 / 32 名（28.1%）に認められた（M14-212 試験 CSR Table 14.3 2.5.1）。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

M14-212 試験を除く 5 試験（M15-656 試験，M14-358 試験，M13-834 試験，M16-043 試験及び M14-387 試験）は本承認申請時点で実施中であるため，本概要ではベースラインから最終評価時点までの臨床検査値の推移を評価していない。

2.7.4.3.1 血液学的検査

2.7.4.3.1.1 アザシチジンとの併用投与試験

ベネトクラクスをアザシチジンと併用投与された被験者及びプラセボをアザシチジンと併用投与された被験者のいずれでも，ベースライン時にグレード 3–4 のヘモグロビン，血小板，白血

146

球，好中球及びリンパ球の減少が認められていた。M15-656 試験，M14-358 試験及び M13-834 試験のいずれの試験でも，血液学的検査の変化に臨床的に意義のある傾向は認められず，治療に伴う骨髄抑制はほとんどの被験者で休薬及び減量により適切に管理可能であった。

2.7.4.3.1.1.1 M15-656 試験

血液学的検査のうちベースラインでグレード 3 又はグレード 4 であった被験者数は，ヘモグロビン低値では V400 mg + AZA 群 88 / 283 名及びプラセボ + AZA 群 52 / 144 名（以下同順），血小板数低値では 142 / 283 名及び 73 / 144 名，白血球数低値では 112 / 283 名及び 43 / 144 名，好中球数低値では 206 / 283 名及び 89 / 144 名，リンパ球数低値では 19 / 283 名及び 8 / 144 名であり，ベースラインでグレード 3 又はグレード 4 のヘモグロビン，血小板数，白血球数及び好中球数低値であった被験者が多かった（M15-656 試験 CSR 中間解析 Table 14.3　4.1.4）。

グレード 0–2（ベースライン）から 3–4（ベースライン後）又はグレード 3（ベースライン）から 4（ベースライン後）に変化した血液学的検査項目は，V400 mg + AZA 群で好中球数低値（97.6%［122 /125 名］），白血球数低値（95.7%［244 / 255 名］），血小板数低値（87.5%［189 / 216 名］），リンパ球数低値（70.9%［200 / 282 名］）及びヘモグロビン低値（57.1%［161 / 282 名］），プラセボ + AZA 群で好中球数低値（81.2%［69 / 85 名］），血小板数低値（80.4%［90 / 112 名］），白血球数低値（67.7%［90 / 133 名］），ヘモグロビン低値（52.1%［75 / 144 名］）及びリンパ球数低値（39.4%［56 / 142 名］）であった（M15-656 試験 CSR 中間解析 Table 14.3　4.1.3）。

治療開始後のグレード 3–4 のヘモグロビン低値，血小板数低値，白血球数低値，好中球数低値，リンパ球数低値は，プラセボをアザシチジンと併用投与された被験者と比較してベネトクラクスをアザシチジンと併用投与された被験者で多く認められた。ただし，好中球数には循環白血病細胞は含まれていないが，白血球数には循環白血病細胞が含まれていることがあるため，好中球数のほうがより特異的な評価であり，白血球数低値には，正常白血球の減少と白血病細胞の減少の両方が反映されている可能性がある。

2.7.4.3.1.1.2 M14-358 試験

血液学的検査のうちベースラインでグレード 3 又はグレード 4 であった被験者数は，ヘモグロビン低値では V400 mg + AZA 群 26 / 84 名及び V 全用量 + AZA 群 44 / 127 名（以下同順），血小板数低値 52 / 84 名及び 77 / 127 名，白血球数低値では 33 / 84 名及び 49 / 127 名，好中球数低値 56 / 84 名及び 87 / 127 名，リンパ球数低値 10 / 84 名及び 14 / 127 名であった。

グレード 0–2（ベースライン）から 3–4（ベースライン後）に変化した血液学的検査項目は，V400 mg + AZA 群で白血球数低値（98.0%［50 / 51 名］），好中球数低値（96.4%［27 / 28 名］），血小板数低値（87.5%［28 / 32 名］），リンパ球数低値（83.8%［62 / 74 名］）及びヘモグロビン低値（82.8%［48 / 58 名］），V 全用量 + AZA 群で白血球数低値（97.4%［76 / 78 名］）及び好

中球数低値（97.4%［38 / 39 名］），血小板数低値（88.0%［44 / 50 名］），ヘモグロビン低値（79.5%［66 / 83 名］）並びにリンパ球数低値（76.8%［86 / 112 名］）であった。

グレード 3（ベースライン）から 4（ベースライン後）に変化した血液学的検査項目は，V400 mg + AZA 群で白血球数低値（100%［22 / 22 名］）及び好中球数低値（100%［17 / 17 名］），血小板数低値（96.0%［24 / 25 名］）並びにリンパ球数低値（33.3%［3 / 9 名］），V 全用量 + AZA 群で白血球数低値（100%［33 / 33 名］）及び好中球数低値（100%［26 / 26 名］），血小板数低値（97.4%［37 / 38 名］）並びにリンパ球数低値（33.3%［4 / 12 名］）であった（M14-358 試験 CSR 第 3 回中間解析 Table 14.3　4.1.2.1.1，Table 14.3　4.1.2.1.3 及び Table 14.3　4.1.3）。

2.7.4.3.1.1.3　M13-834 試験

血液学的検査のうちベースラインでグレード 3 又はグレード 4 であった被験者数は，V400 mg + AZA 群でヘモグロビン低値 2 / 6 名，血小板数低値 4 / 6 名，白血球数低値 2 / 6 名，好中球数低値 4 / 6 名，リンパ球数低値 2 / 6 名であった。

グレード 0–2（ベースライン）から 3–4（ベースライン後）に変化した血液学的検査項目は，V400 mg + AZA 群で白血球数低値（100%［4 / 4 名］），血小板数低値及び好中球数低値（各 100%［2 / 2 名］）並びにヘモグロビン低値及びリンパ球数低値（各 75.0%［3 / 4 名］）であった。

グレード 3（ベースライン）から 4（ベースライン後）に変化した血液学的検査項目は，V400 mg + AZA 群で白血球数低値及びリンパ球数低値（各 100%［2 / 2 名］），好中球数低値（100%［1 / 1 名］）並びに血小板数低値（50.0%［1 / 2 名］）であった（M13-834 試験 CSR 第 2 回中間解析 Table 14.3　4.3.1.2 及び Table 14.3　4.3.2）。

2.7.4.3.1.2　低用量シタラビンとの併用投与試験

ベネトクラクスを LDAC と併用投与された被験者及びプラセボを LDAC と併用投与された被験者のいずれでも，ベースライン時にグレード 3–4 のヘモグロビン，血小板，白血球，好中球及びリンパ球の減少が認められていた。M16-043 試験及び M14-387 試験のいずれの試験でも，血液学的検査の変化に臨床的に意義のある傾向は認められず，治療に伴う骨髄抑制はほとんどの被験者で休薬及び減量により適切に管理可能であった。

2.7.4.3.1.2.1　M16-043 試験

血液学的検査のうちベースラインでグレード 3 又はグレード 4 であった被験者数は，ヘモグロビン低値では V600 mg + LDAC 群 40 / 142 名及びプラセボ + LDAC 群 22 / 68 名（以下同順），血小板数低値では 88 / 142 名及び 38 / 68 名，白血球数低値では 48 / 142 名及び 17 / 68 名，好中球数低値では 103 / 142 名及び 45 / 68 名，リンパ球数低値では 9 / 142 名及び 13 / 68 名であり，ベース

ラインでグレード 3 又はグレード 4 のヘモグロビン，血小板数，白血球数及び好中球数低値であった被験者が多かった（M16-043 試験 CSR 6 ヵ月後の追跡調査 Table 14.3　4.1.4A）。

グレード 0–2（ベースライン）から 3–4（ベースライン後）又はグレード 3（ベースライン）から 4（ベースライン後）に変化した血液学的検査項目は，V600 mg + LDAC 群で血小板数低値（94.7%［90 / 95 名］），好中球数低値（92.3%［60 / 65 名］），白血球数低値（90.0%［117 / 130 名］），リンパ球数低値（70.9%［100 / 141 名］）及びヘモグロビン低値（57.0%［81 / 142 名］），プラセボ + LDAC 群で血小板数低値（91.8%［45 / 49 名］），好中球数低値（73.7%［28 / 38 名］），白血球数低値（65.0%［39 / 60 名］），ヘモグロビン低値（54.4%［37 / 68 名］）及びリンパ球数低値（27.3%［18 / 66 名］）であった（M16-043 試験 CSR 6 ヵ月後の追跡調査 Table 14.3　4.1.3A）。

治療開始後のグレード 3–4 のヘモグロビン低値，血小板数低値，白血球数低値，好中球数低値，リンパ球数低値は，プラセボを LDAC と併用投与された被験者と比較してベネトクラクス 600 mg を LDAC と併用投与された被験者で多く認められた。ただし，好中球数には循環白血病細胞は含まれていないが，白血球数には循環白血病細胞が含まれていることがあるため，好中球数のほうがより特異的な評価であり，白血球数低値には，正常白血球の減少と白血病細胞の減少の両方が反映されている可能性がある。

2.7.4.3.1.2.2　M14-387 試験

血液学的検査のうちベースラインでグレード 3 又はグレード 4 であった被験者数は，ヘモグロビン低値では V600 mg + LDAC 群 32 / 82 名及び V 全用量 + LDAC 群 34 / 92 名（以下同順），血小板数低値 46 / 82 名及び 53 / 92 名，白血球数低値 28 / 82 名及び 31 / 92 名，好中球数低値 59 / 82 名及び 65 / 92 名，リンパ球数低値 4 / 82 名及び 6 / 92 名であった。

グレード 0–2（ベースライン）から 3–4（ベースライン後）に変化した血液学的検査項目は，V600 mg + LDAC 群でヘモグロビン低値（96.0%［48 / 50 名］），血小板数低値（94.4%［34 / 36 名］）及び白血球数低値（94.4%［51 / 54 名］），好中球数低値（91.3%［21 / 23 名］）並びにリンパ球数低値（64.9%［48 / 74 名］），V 全用量 + LDAC 群でヘモグロビン低値（94.8%［55 / 58 名］），血小板数低値（92.3%［36 / 39 名］），白血球数低値（91.8%［56 / 61 名］），好中球数低値（85.2%［23 / 27 名］）及びリンパ球数低値（63.8%［51 / 80 名］）であった。

グレード 3（ベースライン）から 4（ベースライン後）に変化した血液学的検査項目は，V600 mg + LDAC 群で好中球数低値（100%［14 / 14 名］），血小板数低値（95.8%［23 / 24 名］），白血球数低値（95.0%［19 / 20 名］）及びリンパ球数低値（50.0%［2 / 4 名］），V 全用量 + LDAC 群で好中球数低値（100%［17 / 17 名］），血小板数低値（96.2%［25 / 26 名］），白血球数低値（90.5%［19 / 21 名］）及びリンパ球数低値（33.3%［2 / 6 名］）であった（M14-387 試験 CSR 第 3 回中間解析 Table 14.3　4.1.2.1 及び Table 14.3　4.1.3）。

2.7.4.3.1.3 単剤投与試験

2.7.4.3.1.3.1 M14-212 試験

血液学的検査のうちベースラインでグレード 3 又はグレード 4 であった被験者数は，V 単剤投与群でヘモグロビン低値 6 / 32 名，血小板数低値 25 / 32 名，白血球数低値 10 / 32 名，好中球数低値 18 / 32 名，リンパ球数低値 6 / 32 名であった。

グレード 0–2（ベースライン）から 3–4（ベースライン後）に変化した血液学的検査項目は，V 単剤投与群で好中球数低値（100%［11 / 11 名］）及び血小板数低値（100%［7 / 7 名］），リンパ球数低値（79.2%［19 / 24 名］），白血球数低値（77.3%［17 / 22 名］）並びにヘモグロビン低値（69.2%［18 / 26 名］）であった。

グレード 3（ベースライン）から 4（ベースライン後）に変化した血液学的検査項目は，V 単剤投与群で好中球数低値（100%［5 / 5 名］），血小板数低値（92.3%［12 / 13 名］），リンパ球数低値（80.0%［4 / 5 名］）及び白血球数低値（40.0%［2 / 5 名］）であった（M14-212 試験 CSR Table 14.3　4.3.1 及び Table 14.3　4.3.2）。

2.7.4.3.2 血液生化学的検査

2.7.4.3.2.1 アザシチジンとの併用投与試験

M15-656 試験，M14-358 試験及び M13-834 試験のいずれの試験でも，血液生化学的検査の変化に臨床的に意義のある異常所見は認められなかった。

2.7.4.3.2.1.1 M15-656 試験

グレード 0–2（ベースライン）から 3–4（ベースライン後）又はグレード 3（ベースライン）から 4（ベースライン後）への変化が 10%以上の被験者に認められた血液生化学的検査項目は，V400 mg + AZA 群で無機リン酸塩低値（24.5%［69 / 282 名］），カリウム低値（16.4%［46 / 280 名］）及びナトリウム低値（13.8%［39 / 282 名］），プラセボ + AZA 群で無機リン酸塩低値（22.9%［33 / 144 名］）及びカリウム低値（20.1%［29 / 144 名］）であった（M15-656 試験 CSR 中間解析 Table 14.3　4.2.3）。

なお，V400 mg + AZA 群ではサイクル 1 のみでビリルビン増加が認められたが，これは主に赤血球輸血を繰り返したことによる溶血のためだと考えられる。

2.7.4.3.2.1.2 M14-358 試験

グレード 0–2（ベースライン）から 3–4（ベースライン後）への変化が 10%以上の被験者に認められた血液生化学的検査項目は，V400 mg + AZA 群で無機リン酸塩低値（19.5%［16 / 82 名］）及びグルコース高値（12.0%［10 / 83 名］），V 全用量 + AZA 群で無機リン酸塩低値（23.2%［29 / 125 名］）及びグルコース高値（10.3%［13 / 126 名］）であった。

グレード 3（ベースライン）から 4（ベースライン後）に変化した血液生化学的検査項目は，V400 mg + AZA 群及び V 全用量 + AZA 群で認められなかった（M14-358 試験 CSR 第 3 回中間解析 Table 14.3　4.2.2.1.1，Table 14.3　4.2.2.1.3 及び Table 14.3　4.2.3）。

2.7.4.3.2.1.3　M13-834 試験

グレード 0–2（ベースライン）から 3–4（ベースライン後）への変化が 2 名以上の被験者に認められた血液生化学的検査項目は，V400 mg + AZA 群でカリウム低値（50.0%［3 / 6 名］）並びに無機リン酸塩低値及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下「AST」）高値（各 33.3%［2 / 6 名］）であった。

グレード 3（ベースライン）から 4（ベースライン後）に変化した血液生化学的検査項目は，V400 mg + AZA 群で認められなかった（M13-834 試験 CSR 第 2 回中間解析 Table 14.3　4.6.1.2 及び Table 14.3　4.6.2）。

2.7.4.3.2.2　低用量シタラビンとの併用投与試験

M16-043 試験及び M14-387 試験のいずれの試験でも，血液生化学的検査の変化に臨床的に意義のある異常所見は認められなかった。

2.7.4.3.2.2.1　M16-043 試験

グレード 0–2（ベースライン）から 3–4（ベースライン後）又はグレード 3（ベースライン）から 4（ベースライン後）への変化が 10%以上の被験者に認められた血液生化学的検査項目は，V600 mg + LDAC 群でカリウム低値（16.9%［24 / 142 名］），グルコース高値（13.4%［19 / 142 名］）及び無機リン酸塩低値（12.0%［17 / 142 名］），プラセボ + LDAC 群で無機リン酸塩低値（19.4%［13 / 67 名］），カリウム低値（13.6%［9 / 66 名］），カルシウム低値（12.5%［8 / 64 名］），ナトリウム低値（11.8%［8 / 68 名］）及びグルコース高値（10.3%［7 / 68 名］）であった（M16-043 試験 CSR 6 ヵ月後の追跡調査 Table 14.3　4.2.3A）。

2.7.4.3.2.2.2　M14-387 試験

グレード 0–2（ベースライン）から 3–4（ベースライン後）への変化が 10%以上の被験者に認められた血液生化学的検査項目は，V600 mg + LDAC 群で無機リン酸塩低値（27.2%［22 / 81 名］），カリウム低値（19.5%［16 / 82 名］），カルシウム低値（15.9%［13 / 82 名］，グルコース高値（12.5%［10 / 80 名］）及びナトリウム低値（12.2%［10 / 82 名］），V 全用量 + LDAC 群で無機リン酸塩低値（28.6%［26 / 91 名］），カリウム低値（19.6%［18 / 92 名］），カルシウム低値（17.4%［16 / 92 名］），ナトリウム低値（14.1%［13 / 92 名］）及びグルコース高値（12.2%［11 / 90 名］であった。

グレード 3（ベースライン）から 4（ベースライン後）に変化した血液生化学的検査項目は，V600 mg + LDAC 群及び V 全用量 + LDAC 群で認められなかった（M14-387 試験 CSR 第 3 回中間解析 Table 14.3　4.2.2.1 及び Table 14.3　4.2.3）。

2.7.4.3.2.3　単剤投与試験

ベネトクラクスの単剤投与試験では，血液生化学的検査の変化に臨床的に意義のある異常所見は認められなかった。

2.7.4.3.2.3.1　M14-212 試験

グレード 0–2（ベースライン）から 3–4（ベースライン後）への変化が 10%以上の被験者に認められた血液生化学的検査項目は，V 単剤投与群でカルシウム低値（31.0%［9 / 29 名］），マグネシウム高値（29.0%［9 / 31 名］），カリウム低値（26.7%［8 / 30 名］），無機リン酸塩低値（24.1%［7 / 29 名］），アルブミン低値（14.3%［4 / 28 名］），グルコース高値（13.8%［4 / 29 名］）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（以下「ALT」）高値（10.0%［3 / 30 名］）であった。

グレード 3（ベースライン）から 4（ベースライン後）に変化した血液生化学的検査項目は，V 単剤投与群で認められなかった（M14-212 試験 CSR Table 14.3　4.6.1 及び Table 14.3　4.6.2）。

2.7.4.4　バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1　バイタルサイン

バイタルサインの評価方法は，2.7.4.1.1.4.5 項に示した。

2.7.4.4.1.1　アザシチジンとの併用投与試験

M15-656 試験，M14-358 試験及び M13-834 試験のいずれの試験でも，バイタルサインに臨床的に意義のある変化は認められなかった。

2.7.4.4.1.1.1　M15-656 試験

バイタルサインのベースラインからの平均変化量の経時推移で，臨床的に意義のある異常所見は認められなかった（M15-656 試験 CSR 中間解析 Figure 14.3__2.15.3）。

2.7.4.4.1.1.2　M14-358 試験

本試験期間中，PCS 基準に該当した被験者は，V400 mg + AZA 群で体温（36°C 以下）31 / 84 名（36.9%），収縮期血圧（160 mmHg 以上）23 / 84 名（27.4%），心拍数（120 bpm 以上）8 / 84 名

（9.5%），体温（38.5°C 以上）7 / 84 名（8.3%），心拍数（50 bpm 以下）4 / 84 名（4.8%）及び拡張期血圧（100 mmHg 以上）2 / 84 名（2.4%），V 全用量 + AZA 群で体温（36°C 以下）50 / 127 名（39.4%），収縮期血圧（160 mmHg 以上）35 / 127 名（27.6%），心拍数（120 bpm 以上）13 / 127 名（10.2%），体温（38.5°C 以上）10 / 127 名（7.9%），心拍数（50 bpm 以下）6 / 127 名（4.7%）及び拡張期血圧（100 mmHg 以上）2 / 127 名（1.6%）であった（M14-358 試験 CSR 第 3 回中間解析 Table 14.3　5.1 及び Table 14.3　5.3）。

臨床的に意義のあるバイタルサインは，V400 mg + AZA 群及び V 全用量 + AZA 群で認められなかった（M14-358 試験 CSR 第 3 回中間解析 Table 14.3　5.1 及び Table 14.3　5.3）。

2.7.4.4.1.1.3　M13-834 試験

本試験期間中，PCS 基準に該当した被験者は，V400 mg + AZA 群で体温（36°C 未満）4 / 6 名（66.7%）並びに収縮期血圧（160 mmHg 以上）及び体温（38.5°C 以上）各 1 / 6 名（16.7%）であった（M13-834 試験 CSR 第 2 回中間解析 Table 14.3　5.2.1.2）。

バイタルサイン（収縮期及び拡張期血圧，心拍数及び体温）のベースラインからの平均変化量で臨床的に意義のある傾向又は特定の傾向は，V400 mg + AZA 群で認められなかった（M13-834 試験 CSR 第 2 回中間解析 Table 14.3　5.1）。

2.7.4.4.1.2　低用量シタラビンとの併用投与試験

M16-043 試験及び M14-387 試験のいずれの試験でも，バイタルサインに臨床的に意義のある異常所見は認められなかった。

2.7.4.4.1.2.1　M16-043 試験

バイタルサインのベースラインからの平均変化量の経時推移で，臨床的に意義のある傾向は認められなかった（M16-043 試験 CSR 6 ヵ月後の追跡調査 Figure 14.3　1.5A）。

2.7.4.4.1.2.2　M14-387 試験

本試験期間中，PCS 基準に該当した被験者は，V600 mg + LDAC 群で体温（36°C 以下）36 / 82 名（43.9%），収縮期血圧（160 mmHg 以上）24 / 82 名（29.3%），心拍数（120 bpm 以上）10 / 82 名（12.2%），体温（38.5°C 以上）9 / 82 名（11.0%），心拍数（50 bpm 以下）4 / 82 名（4.9%）及び拡張期血圧（100 mmHg 以上）2 / 82 名（2.4%），V 全用量 + LDAC 群で体温（36°C 以下）39 / 92 名（42.4%），収縮期血圧（160 mmHg 以上）27 / 92 名（29.3%），体温（38.5°C 以上）及び心拍数（120 bpm 以上）各 11 / 92 名（12.0%），心拍数（50 bpm 以下）4 / 92 名（4.3%）並びに拡張期血圧（100 mmHg 以上）2 / 92 名（2.2%）であった（M14-387 試験 CSR 第 3 回中間解析 Table 14.3　5）。

臨床的に意義のあるバイタルサインは認められなかった（M14-387 試験 CSR 第 3 回中間解析 Table 14.3　5）。

2.7.4.4.1.3 単剤投与試験

2.7.4.4.1.3.1 M14-212 試験

バイタルサインのベースラインからの平均変化量の経時推移で，臨床的に意義のある異常所見は認められなかった（M14-212 試験 CSR Table 14.3　5）。

2.7.4.4.2 心電図

心電図の評価方法は，2.7.4.1.1.4.6 項に示した。

2.7.4.4.2.1 アザシチジンとの併用投与試験

2.7.4.4.2.1.1 M14-358 試験

治験薬投与後に，臨床的に意義のある心電図異常が 3 例に認められた。被験者番号 29413 はグレード 2 の心房細動，被験者番号 20724 はグレード 4 の心電図 QT 延長，被験者番号 60701 はグレード 3 の心電図 QT 延長が認められた。これらの事象は，いずれも非重篤であり，治験責任医師によりベネトクラクスとの因果関係「関連なし」と判断された（M14-358 試験 CSR 第 3 回中間解析 12.4.2 項，Appendix 16.2　7.1 及び Appendix 16.2　8.5）。

第 3 回中間解析のデータカットオフ日時点で，治験薬投与後に MUGA 及び断層心エコーの臨床的に意義のある異常所見は認められなかった（M14-358 試験 CSR 第 3 回中間解析 Appendix 16.2　8.6.1 及び Appendix 16.2　8.6.2）。

2.7.4.4.2.1.2 M13-834 試験

最終評価を完了した被験者に，臨床的に意義のある心電図異常は認められなかった（M13-834 試験 CSR 第 2 回中間解析 Table 14.3　6）。

2.7.4.4.2.2 低用量シタラビンとの併用投与試験

2.7.4.4.2.2.1 M14-387 試験

臨床的に意義のある心電図異常が 1 例に認められた。被験者番号 33220 は，689 日目にグレード 3 の頻回心室応答を伴う心房細動が認められ，治験薬との因果関係「関連なし」と判断された（M14-387 試験 CSR 第 3 回中間解析 12.4.2 項，Appendix 16.2　8.5 及び Appendix 16.2　7.1）。

第 3 回中間解析のデータカットオフ日時点で，治験薬投与後に MUGA 及び断層心エコーの臨床的に意義のある異常は認められなかった（M14-387 試験 CSR 第 3 回中間解析 Appendix 16.2　8.6.1 及び Appendix 16.2　8.6.2）。

2.7.4.4.2.3　単剤投与試験

2.7.4.4.2.3.1　M14-212 試験

臨床的に意義のある心電図異常が 1 例に認められた。被験者番号 30004 は，治験薬最終投与後 1 日に，心拍数補正 QT 間隔（以下「QTc」）延長（非重篤）が認められた（M14-212 試験 CSR 12.5.2 項，12.3.1.3.5 項及び Appendix 16.2　8.5）。

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，国際共同試験及び海外試験の部分集団解析の結果を示す。国内 M13-834 試験は症例数が少なく，海外 M14-212 試験は部分集団解析を行っていないため，これら 2 試験は本項の部分集団解析の対象としなかった。また，M14-358 試験と M14-387 試験では人種又は体重の解析を実施しているが，M15-656 試験と M16-043 試験では実施していないため，本項では人種及び体重の結果を示していない。

貧血，好中球減少症，発熱性好中球減少症，血小板減少症，悪心，嘔吐，下痢，及び器官別大分類「感染症および寄生虫症」を特定の有害事象と定義し，内因性要因及び外因性要因を評価した。

2.7.4.5.1　内因性要因

M15-656 試験及び M16-043 試験

全有害事象，グレード 3 以上の有害事象，重篤な有害事象及び特定の有害事象について，安全性の解析対象集団を用いて，以下の内因性要因を因子として部分集団解析を実施した。

- 性別（男性，女性）
- 年齢（18 歳以上 65 歳未満，65 歳以上 75 歳未満，75 歳以上）
- ベースライン時の腎機能障害（あり，なし）
- ベースライン時の肝機能障害（あり，なし）

M14-358 試験及び M14-387 試験

全有害事象，グレード 3 以上の有害事象，重篤な有害事象及び特定の有害事象について，安全性の解析対象集団を用いて，以下の内因性要因を因子として部分集団解析を実施した。

- 性別（男性，女性）
- 年齢（75 歳未満，75 歳以上）
- ベースライン時の腎機能（正常，軽度の障害，中等度の障害）

- ベースライン時の肝機能（正常，軽度の障害，中等度の障害）

2.7.4.5.1.1 性別

2.7.4.5.1.1.1 アザシチジンとの併用投与試験

全有害事象，グレード 3 以上の有害事象及び重篤な有害事象の発現割合は，男女で違いが認められたものがあるものの，全般的な安全性プロファイルに違いは認められなかった（表 2.7.4-50）。

表 2.7.4-50. アザシチジンとの併用投与試験の男女別の有害事象の概要（M15-656 試験及び M14-358 試験）

	Number (%) of Subjects			
	M15-656		M14-358	
	Venetoclax 400 mg + AZA N = 283		Venetoclax 400 mg + AZA N = 84	
Type of TEAE	Male N = 171	Female N = 112	Male N = 51	Female N = 33
Any TEAE	171 (100)	112 (100)	51 (100)	33 (100)
NCI CTCAE Grade ≥ 3	167 (97.7)	112 (100)	50 (98.0)	32 (97.0)
SAE	145 (84.8)	90 (80.4)	40 (78.4)	25 (75.8)
Specific Safety Events				
貧血	46 (26.9)	32 (28.6)	15 (29.4)	10 (30.3)
好中球減少症	67 (39.2)	52 (46.4)	8 (15.7)	9 (27.3)
発熱性好中球減少症	71 (41.5)	47 (42.0)	20 (39.2)	13 (39.4)
血小板減少症	80 (46.8)	50 (44.6)	13 (25.5)	8 (24.2)
悪心	71 (41.5)	53 (47.3)	33 (64.7)	21 (63.6)
嘔吐	41 (24.0)	43 (38.4)	19 (37.3)	13 (39.4)
下痢	72 (42.1)	45 (40.2)	31 (60.8)	20 (60.6)
感染症および寄生虫症	145 (84.8)	94 (83.9)	39 (76.5)	26 (78.8)

AZA = azacitidine; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; NCI = National Cancer Institute; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse even

相互参照：M15-656 試験 CSR 中間解析 Table 14.3　1.18.1, Table 14.3　1.18.2, Table 14.3　1.18.3, M14-358 試験 CSR 第 3 回中間解析 Table 14.3　1.2.3.1.1.1, Table 14.3　1.2.3.1.2.1, Table 14.3　1.3.2.2.1.1, Table 14.3　1.3.2.2.2.1, Table 14.3　2.1.2.2.1.1, Table 14.3　2.1.2.2.2.1

2.7.4.5.1.1.2 低用量シタラビンとの併用投与試験

全有害事象，グレード 3 以上の有害事象及び重篤な有害事象の発現割合は，男女で違いが認められたものがあるものの，全般的な安全性プロファイルに違いは認められなかった（表 2.7.4-51）。

表 2.7.4-51. 低用量シタラビンとの併用投与試験の男女別の有害事象の概要（M16-043 試験及び M14-387 試験）

	Number (%) of Subjects			
	M16-043		M14-387	
	Venetoclax 600 mg + LDAC N = 142		Venetoclax 600 mg + LDAC N = 82	
Type of TEAE	Male N = 78	Female N = 64	Male N = 53	Female N = 29
Any TEAE	77 (98.7)	64 (100)	53 (100)	29 (100)
NCI CTCAE Grade ≥ 3	74 (94.9)	64 (100)	52 (98.1)	28 (96.6)
SAE	50 (64.1)	45 (70.3)	48 (90.6)	27 (93.1)
Specific Safety Events				
貧血	19 (24.4)	22 (34.4)	17 (32.1)	8 (27.6)
好中球減少症	34 (43.6)	35 (54.7)	12 (22.6)	12 (41.4)
発熱性好中球減少症	23 (29.5)	23 (35.9)	27 (50.9)	9 (31.0)
血小板減少症	27 (34.6)	38 (59.4)	20 (37.7)	12 (41.4)
悪心	29 (37.2)	32 (50.0)	32 (60.4)	25 (86.2)
嘔吐	13 (16.7)	28 (43.8)	12 (22.6)	13 (44.8)
下痢	18 (23.1)	29 (45.3)	21 (39.6)	20 (69.0)
感染症および寄生虫症	46 (59.0)	46 (71.9)	38 (71.7)	22 (75.9)

LDAC = low dose cytarabine; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; NCI = National Cancer Institute; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event

相互参照：M16-043 試験 CSR 6 ヵ月後の追跡調査 Table 14.3　1.18.1A, Table 14.3　1.18.2A, Table 14.3　1.18.3A, M14-387 試験 CSR 第 3 回中間解析 Table 14.3　1.2.3.1.1, Table 14.3　1.2.3.1.2, Table 14.3　1.3.2.2.1, Table 14.3　1.3.2.2.2, Table 14.3　2.1.2.4, Table 14.3　2.1.2.5

2.7.4.5.1.2 年齢

年齢のカテゴリ区分は，M15-656 試験及び M16-043 試験では，18 歳以上 65 歳未満，65 歳以上 75 歳未満及び 75 歳以上，M14-358 試験及び M14-387 試験では，75 歳未満又は 75 歳以上であった。

2.7.4.5.1.2.1 アザシチジンとの併用投与試験

M15-656 試験及び M14-358 試験では，ベネトクラクス 400 mg をアザシチジンと併用投与された被験者の全有害事象，グレード 3 以上の有害事象及び重篤な有害事象の発現割合は，75 歳未満と 75 歳以上で類似していた（表 2.7.4-52）。

表 2.7.4-52. アザシチジンとの併用投与試験の年齢別の有害事象の概要（M15-656 試験及び M14-358 試験）

	Number (%) of Subjects				
	M15-656			M14-358	
	Venetoclax 400 mg + AZA N = 283			Venetoclax 400 mg + AZA N = 84	
Type of TEAE	18 to < 65 N = 10	65 to < 75 N = 102	≥ 75 N = 171	< 75 N = 42	≥ 75 N = 42
Any TEAE	10 (100)	102 (100)	171 (100)	42 (100)	42 (100)
NCI CTCAE Grade ≥ 3	10 (100)	101 (99.0)	168 (98.2)	40 (95.2)	42 (100)
SAE	9 (90.0)	89 (87.3)	137 (80.1)	30 (71.4)	35 (83.3)
Specific Safety Events					
貧血	4 (40.0)	28 (27.5)	46 (26.9)	9 (21.4)	16 (38.1)
好中球減少症	6 (60.0)	50 (49.0)	63 (36.8)	8 (19.0)	9 (21.4)
発熱性好中球減少症	3 (30.0)	45 (44.1)	70 (40.9)	14 (33.3)	19 (45.2)
血小板減少症	3 (30.0)	50 (49.0)	77 (45.0)	12 (28.6)	9 (21.4)
悪心	4 (40.0)	40 (39.2)	80 (46.8)	25 (59.5)	29 (69.0)
嘔吐	2 (20.0)	24 (23.5)	58 (33.9)	16 (38.1)	16 (38.1)
下痢	1 (10.0)	39 (38.2)	77 (45.0)	25 (59.5)	26 (61.9)
感染症および寄生虫症	9 (90.0)	87 (85.3)	143 (83.6)	31 (73.8)	34 (81.0)

AZA = azacitidine; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; NCI = National Cancer Institute; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event

相互参照：M15-656 試験 CSR 中間解析 Table 14.3　1.17.1.1, Table 14.3　1.17.2, Table 14.3　1.17.3, M14-358 試験 CSR 第 3 回中間解析 Table 14.3　1.2.3.2.1.1, Table 14.3　1.2.3.2.2.1, Table 14.3　1.3.2.3.1.1, Table 14.3　1.3.2.3.2.1, Table 14.3　2.1.2.2.3.1, Table 14.3　2.1.2.2.4.1

2.7.4.5.1.2.2 低用量シタラビンとの併用投与試験

M16-043 試験及び M14-387 試験では，ベネトクラクス 600 mg を LDAC と併用投与された被験者の全有害事象，グレード 3 以上の有害事象及び重篤な有害事象の発現割合は，75 歳未満と 75 歳以上で類似していた（表 2.7.4-53）。

表 2.7.4-53. 低用量シタラビンとの併用投与試験の年齢別の有害事象の概要（M16-043 試験及び M14-387 試験）

	Number (%) of Subjects				
	M16-043			M14-387	
	Venetoclax 600 mg + LDAC N = 142			Venetoclax 600 mg + LDAC N = 82	
Type of TEAE	18 to < 65 N = 11	65 to < 75 N = 50	≥ 75 N = 81	< 75 N = 42	≥ 75 N = 40
Any TEAE	11 (100)	50 (100)	80 (98.8)	42 (100)	40 (100)
NCI CTCAE Grade ≥ 3	10 (90.9)	50 (100)	78 (96.3)	41 (97.6)	39 (97.5)
SAE	6 (54.5)	35 (70.0)	54 (66.7)	38 (90.5)	37 (92.5)
Specific Safety Events					
貧血	5 (45.5)	13 (26.0)	23 (28.4)	11 (26.2)	14 (35.0)
好中球減少症	4 (36.4)	26 (52.0)	39 (48.1)	10 (23.8)	14 (35.0)
発熱性好中球減少症	5 (45.5)	14 (28.0)	27 (33.3)	20 (47.6)	16 (40.0)
血小板減少症	6 (54.5)	23 (46.0)	36 (44.4)	18 (42.9)	14 (35.0)
悪心	5 (45.5)	18 (36.0)	38 (46.9)	30 (71.4)	27 (67.5)
嘔吐	4 (36.4)	14 (28.0)	23 (28.4)	14 (33.3)	11 (27.5)
下痢	2 (18.2)	17 (34.0)	28 (34.6)	24 (57.1)	17 (42.5)
感染症および寄生虫症	7 (63.6)	31 (62.0)	54 (66.7)	30 (71.4)	30 (75.0)

LDAC = low dose cytarabine; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; NCI = National Cancer Institute; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event

相互参照：M16-043 試験 CSR 6 ヵ月後の追跡調査 Table 14.3　1.17.1A, Table 14.3　1.17.2A, Table 14.3　1.17.3A, M14-387 試験 CSR 第 3 回中間解析 Table 14.3　1.2.3.2.1, Table 14.3　1.2.3.2.2, Table 14.3　1.3.2.3.1, Table 14.3　1.3.2.3.2, Table 14.3　2.1.2.2, Table 14.3　2.1.2.3

2.7.4.5.1.3 腎機能

腎機能のカテゴリ区分は，M15-656 試験及び M16-043 試験では 2 区分（あり，なし），M14-358 試験及び M14-387 試験では 3 区分（正常，軽度，中等度）とした。

2.7.4.5.1.3.1 アザシチジンとの併用投与試験

腎機能障害（軽度又は中等度）は，ベネトクラクス 400 mg をアザシチジンと併用投与された被験者における安全性プロファイルに影響を及ぼさないと考えられた（表 2.7.4-54）。

表 2.7.4-54. アザシチジンとの併用投与試験の腎機能別の有害事象の概要（M15-656 試験及び M14-358 試験）

	Number (%) of Subjects				
	M15-656		M14-358		
	Venetoclax 400 mg + AZA N = 283		Venetoclax 400 mg + AZA N = 84		
Type of TEAE	Yes N = 221	No N = 62	normal N = 28	mild N = 36	moderate N = 20
Any TEAE	221 (100)	62 (100)	28 (100)	36 (100)	20 (100)
NCI CTCAE Grade ≥ 3	218 (98.6)	61 (98.4)	28 (100)	36 (100)	18 (90.0)
SAE	182 (82.4)	53 (85.5)	23 (82.1)	26 (72.2)	16 (80.0)
Specific Safety Events					
貧血	64 (29.0)	14 (22.6)	6 (21.4)	13 (36.1)	6 (30.0)
好中球減少症	93 (42.1)	26 (41.9)	5 (17.9)	7 (19.4)	5 (25.0)
発熱性好中球減少症	88 (39.8)	30 (48.4)	13 (46.4)	12 (33.3)	8 (40.0)
血小板減少症	106(48.0)	24 (38.7)	6 (21.4)	9 (25.0)	6 (30.0)
悪心	97 (43.9)	27 (43.5)	15 (53.6)	27 (75.0)	12 (60.0)
嘔吐	70 (31.7)	14 (22.6)	8 (28.6)	15 (41.7)	9 (45.0)
下痢	96 (43.4)	21 (33.9)	17 (60.7)	25 (69.4)	9 (45.0)
感染症および寄生虫症	187 (84.6)	52 (83.9)	23 (82.1)	27 (75.0)	15 (75.0)

AZA = azacitidine; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; NCI = National Cancer Institute; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event

相互参照：M15-656 試験 CSR 中間解析 Table 14.3　1.21.1, Table 14.3　1.21.2, Table 14.3　1.21.3, M14-358 試験 CSR 第 3 回中間解析 Table 14.3　1.2.3.6.1.1, Table 14.3　1.2.3.6.2.1, Table 14.3　1.2.3.6.3.1, Table 14.3　1.3.2.7.1.1, Table 14.3　1.3.2.7.2.1, Table 14.3　1.3.2.7.3.1, Table 14.3　2.1.2.2.11.1, Table 14.3　2.1.2.2.12.1, Table 14.3　2.1.2.2.13.1

2.7.4.5.1.3.2 低用量シタラビンとの併用投与試験

ベネトクラクス 600 mg を LDAC と併用投与された被験者において，有害事象の発現割合は腎機能障害別で臨床的に意義のある違いは認められなかった（表 2.7.4-55）。

表 2.7.4-55. 低用量シタラビンとの併用投与試験の腎機能別の有害事象の概要（M16-043 試験及び M14-387 試験）

	Number (%) of Subjects				
	M16-043		M14-387		
	Venetoclax 600 mg + LDAC N = 142		Venetoclax 600 mg + LDAC N = 82		
Type of TEAE	Yes N = 111	No N = 31	normal N = 23	mild N = 47	moderate N = 12
Any TEAE	111 (100)	30 (96.8)	23 (100)	47 (100)	12 (100)
NCI CTCAE Grade ≥ 3	110 (99.1)	28 (90.3)	23 (100)	45 (95.7)	12 (100)
SAE	76 (68.5)	19 (61.3)	19 (82.6)	44 (93.6)	12 (100)
Specific Safety Events					
貧血	32 (28.8)	9 (29.0)	6 (26.1)	15 (31.9)	4 (33.3)
好中球減少症	54 (48.6)	15 (48.4)	7 (30.4)	14 (29.8)	3 (25.0)
発熱性好中球減少症	38 (34.2)	8 (25.8)	9 (39.1)	22 (46.8)	5 (41.7)
血小板減少症	49 (44.1)	16 (51.6)	10 (43.5)	19 (40.4)	3 (25.0)
悪心	51 (45.9)	10 (32.3)	13 (56.5)	35 (74.5)	9 (75.0)
嘔吐	34 (30.6)	7 (22.6)	4 (17.4)	18 (38.3)	3 (25.0)
下痢	37 (33.3)	10 (32.3)	8 (34.8)	29 (61.7)	4 (33.3)
感染症および寄生虫症	76 (68.5)	16 (51.6)	17 (73.9)	33 (70.2)	10 (83.3)

LDAC = low dose cytarabine; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; NCI = National Cancer Institute; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event

相互参照：M16-043 試験 CSR 6 ヵ月後の追跡調査 Table 14.3　1.21.1A, Table 14.3　1.21.2A, Table 14.3　1.21.3A, M14-387 試験 CSR 第 3 回中間解析 Table 14.3　1.2.3.6.1, Table 14.3　1.2.3.6.2, Table 14.3　1.2.3.6.3, Table 14.3　1.3.2.7.1, Table 14.3　1.3.2.7.2, Table 14.3　1.3.2.7.3, Table 14.3　2.1.2.12, Table 14.3　2.1.2.13, Table 14.3　2.1.2.14

2.7.4.5.1.4 肝機能

肝機能のカテゴリ区分は，M15-656 試験及び M16-043 試験では 2 区分（あり，なし），M14-358 試験及び M14-387 試験では 3 区分（正常，軽度，中等度）とした。

2.7.4.5.1.4.1 アザシチジンとの併用投与試験

肝機能障害別で安全性プロファイルに大きな違いは認められなかった（表 2.7.4-56）。

M14-358 試験では，軽度の肝機能障害は，ベネトクラクスとアザシチジンを併用投与したときの安全性プロファイルに影響を及ぼさなかった。

表 2.7.4-56. アザシチジンとの併用投与試験の肝機能別の有害事象の概要（M15-656 試験及び M14-358 試験）

	Number (%) of Subjects				
	M15-656		M14-358		
	Venetoclax 400 mg + AZA N = 283		Venetoclax 400 mg + AZA N = 84		
Type of TEAE	Yes N = 61	No N = 222	normal N = 62	mild N = 17	moderate N = 5
Any TEAE	61 (100)	222 (100)	62 (100)	17 (100)	5 (100)
NCI CTCAE Grade ≥ 3	60 (98.4)	219 (98.6)	60 (96.8)	17 (100)	5 (100)
SAE	54 (88.5)	181 (81.5)	46 (74.2)	15 (88.2)	4 (80.0)
Specific Safety Events					
貧血	11 (18.0)	67 (30.2)	20 (32.3)	4 (23.5)	1 (20.0)
好中球減少症	28 (45.9)	91 (41.0)	14 (22.6)	3 (17.6)	0
発熱性好中球減少症	25 (41.0)	93 (41.9)	25 (40.3)	6 (35.3)	2 (40.0)
血小板減少症	22 (36.1)	108 (48.6)	18 (29.0)	3 (17.6)	0
悪心	23 (37.7)	101 (45.5)	40 (64.5)	10 (58.8)	4 (80.0)
嘔吐	14 (23.0)	70 (31.5)	24 (38.7)	5 (29.4)	3 (60.0)
下痢	20 (32.8)	97 (43.7)	39 (62.9)	9 (52.9)	3 (60.0)
感染症および寄生虫症	53 (86.9)	186 (83.8)	47 (75.8)	15 (88.2)	3 (60.0)

AZA = azacitidine; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; NCI = National Cancer Institute; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event

相互参照：M15-656 試験 CSR 中間解析 Table 14.3　1.20.1, Table 14.3　1.20.2, Table 14.3　1.20.3, M14-358 試験 CSR 第 3 回中間解析 Table 14.3　1.2.3.7.1.1, Table 14.3　1.2.3.7.2.1, Table 14.3　1.2.3.7.3.1, Table 14.3　1.3.2.8.1.1, Table 14.3　1.3.2.8.2.1, Table 14.3　1.3.2.8.3.1, Table 14.3　2.1.2.2.14.1, Table 14.3　2.1.2.2.15.1, Table 14.3　2.1.2.2.16.1

2.7.4.5.1.4.2 低用量シタラビンとの併用投与試験

肝機能障害別で安全性プロファイルに大きな違いは認められなかった（表 2.7.4-57）。

M14-387 試験では，軽度の肝機能障害は，ベネトクラクスと LDAC を併用投与したときの安全性プロファイルに影響を及ぼさなかった。

表 2.7.4-57. 低用量シタラビンとの併用投与試験の肝機能別の有害事象の概要（M16-043 試験及び M14-387 試験）

	Number (%) of Subjects				
	M16-043		M14-387		
	Venetoclax 600 mg + LDAC N = 142		Venetoclax 600 mg + LDAC N = 82		
Type of TEAE	Yes N = 37	No N = 105	normal N = 63	mild N = 16	moderate N = 3
Any TEAE	37 (100)	104 (99.0)	63 (100)	16 (100)	3 (100)
NCI CTCAE Grade ≥ 3	35 (94.6)	103 (98.1)	62 (98.4)	15 (93.8)	3 (100)
SAE	26 (70.3)	69 (65.7)	58 (92.1)	14 (87.5)	3 (100)
Specific Safety Events					
貧血	9 (24.3)	32 (30.5)	18 (28.6)	6 (37.5)	1 (33.3)
好中球減少症	13 (35.1)	56 (53.3)	21 (33.3)	3 (18.8)	0
発熱性好中球減少症	13 (35.1)	33 (31.4)	26 (41.3)	7 (43.8)	3 (100)
血小板減少症	15 (40.5)	50 (47.6)	25 (39.7)	6 (37.5)	1 (33.3)
悪心	15 (40.5)	46 (43.8)	48 (76.2)	9 (56.3)	0
嘔吐	11 (29.7)	30 (28.6)	20 (31.7)	5 (31.3)	0
下痢	15 (40.5)	32 (30.5)	31 (49.2)	7 (43.8)	3 (100)
感染症および寄生虫症	18 (48.6)	74 (70.5)	47 (74.6)	12 (75.0)	1 (33.3)

LDAC = low dose cytarabine; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; NCI = National Cancer Institute; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event

相互参照：M16-043 試験 CSR 6 ヵ月後の追跡調査 Table 14.3　1.20.1A, Table 14.3　1.20.2A, Table 14.3　1.20.3A, M14-387 試験 CSR 第 3 回中間解析 Table 14.3　1.2.3.7.1, Table 14.3　1.2.3.7.2, Table 14.3　1.2.3.7.3, Table 14.3　1.3.2.8.1, Table 14.3　1.3.2.8.2, Table 14.3　1.3.2.8.3, Table 14.3　2.1.2.15, Table 14.3　2.1.2.16, Table 14.3　2.1.2.17

2.7.4.5.2 外因性要因

M15-656 試験及び M16-043 試験

全有害事象，グレード 3 以上の有害事象，重篤な有害事象及び特定の有害事象について，安全性の解析対象集団を用いて，以下の外因性要因を因子として部分集団解析を実施した。

- 地域別（EU，中国，日本，アジア地域（日本，中国，韓国及び台湾）［M15-656 試験］；米国，EU，日本，中国，その他（米国，EU，日本及び中国以外），アジア地域（日本，中国，韓国及び台湾）［M16-043 試験］）

M14-358 試験及び M14-387 試験

全有害事象，グレード 3 以上の有害事象，重篤な有害事象及び特定の有害事象について，安全性の解析対象集団を用いて，以下の外因性要因を因子として部分集団解析を実施した。

- 地域別（米国，米国以外）

2.7.4.5.2.1 地域

2.7.4.5.2.1.1 アザシチジンとの併用投与試験

アザシチジンとの併用投与でのベネトクラクスの安全性プロファイルは，地域間で一貫していた。全有害事象，グレード 3 以上の有害事象及び重篤な有害事象は，地域間で臨床的に意義のある違いは認められなかった（表 2.7.4-58）。

M15-656 試験では，27 ヵ国で 433 名が登録された。登録被験者数が 10 名以上であった国は，米国（76 名），中国（37 名），日本（37 名），イタリア（28 名），フランス（23 名），ロシア（20 名），ドイツ（19 名），カナダ及びイスラエル（各 18 名），ハンガリー（17 名），オーストリア（16 名），オーストラリア（14 名），チェコ及びスペイン（各 13 名），クロアチア（12 名），ベルギー及びトルコ（各 11 名）並びに台湾（10 名）であった（M15-656 試験 CSR 中間解析 Table 14.1　1.1.1.1 及び Table 14.1　1.1.1.2）。

M15-656 試験では，全般的な安全性プロファイルは，アジア地域（日本，中国，韓国及び台湾）と全体集団との間で類似していた。また，同様に日本と全体集団との間でも全般的な安全性プロファイルは類似していた。

M14-358 試験では，4 ヵ国（米国，フランス，オーストラリア及びドイツ）で 212 名が登録された。ベネトクラクス 400 mg とアザシチジンの併用投与を受けた被験者 84 名の大部分（70 名）が米国で試験に組み入れられたため，地域別で安全性を比較評価することは困難であった。

表 2.7.4-58. アザシチジンとの併用投与試験の地域別の有害事象の概要（M15-656 試験及び M14-358 試験）

	Number (%) of Subjects					
	M15-656				M14-358	
	Venetoclax 400 mg + AZA			Venetoclax 400 mg + AZA	Venetoclax 400 mg + AZA N = 84	
Type of TEAE	China N = 24	Japan N = 24	EU N = 115	Asia[a] N = 60	US N = 70	Non-US N = 14
Any TEAE	24 (100)	24 (100)	115 (100)	60 (100)	70 (100)	14 (100)
NCI CTCAE Grade ≥ 3	24 (100)	24 (100)	113 (98.3)	60 (100)	69 (98.6)	13 (92.9)
SAE	20 (83.3)	16 (66.7)	92 (80.0)	45 (75.0)	54 (77.1)	11 (78.6)

	Number (%) of Subjects					
	M15-656				M14-358	
	Venetoclax 400 mg + AZA			Venetoclax 400 mg + AZA	Venetoclax 400 mg + AZA N = 84	
Type of TEAE	China N = 24	Japan N = 24	EU N = 115	Asia[a] N = 60	US N = 70	Non-US N = 14
Specific Safety Events						
貧血	14 (58.3)	5 (20.8)	30 (26.1)	20 (33.3)	18 (25.7)	7 (50.0)
好中球減少症	20 (83.3)	9 (37.5)	47 (40.9)	35 (58.3)	11 (15.7)	6 (42.9)
発熱性好中球減少症	4 (16.7)	19 (79.2)	43 (37.4)	29 (48.3)	27 (38.6)	6 (42.9)
血小板減少症	18 (75.0)	13 (54.2)	50 (43.5)	34 (56.7)	15 (21.4)	6 (42.9)
悪心	9 (37.5)	9 (37.5)	50 (43.5)	21 (35.0)	46 (65.7)	8 (57.1)
嘔吐	15 (62.5)	10 (41.7)	30 (26.1)	28 (46.7)	27 (38.6)	5 (35.7)
下痢	11 (45.8)	11 (45.8)	43 (37.4)	27 (45.0)	46 (65.7)	5 (35.7)
感染症および寄生虫症	20 (83.3)	20 (83.3)	97 (84.3)	49 (81.7)	54 (77.1)	11 (78.6)

AZA = azacitidine; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; EU = European Union; NCI = National Cancer Institute; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event; US = United States

a. Asia includes Japan, China, South Korea, and Taiwan.

相互参照：M15-656 試験 CSR 中間解析 Table 14.3　1.19.1, Table 14.3　1.19.2, Table 14.3　1.19.3, M14-358 試験 CSR 第 3 回中間解析 Table 14.3　1.2.3.4.1.1, Table 14.3　1.2.3.4.2.1, Table 14.3　1.3.2.5.1.1, Table 14.3　1.3.2.5.2.1, Table 14.3　2.1.2.2.7.1, Table 14.3　2.1.2.2.8.1

2.7.4.5.2.1.2　低用量シタラビンとの併用投与試験

LDAC との併用投与でのベネトクラクスの安全性プロファイルは，地域間で一貫していた。全有害事象，グレード 3 以上の有害事象，及び重篤な有害事象に地域間で臨床的に意義のある差異は認められなかった。

M16-043 試験では，21 ヵ国で 211 名が登録された。登録被験者数が 10 名以上であった国は，ギリシャ（29 名），日本（27 名），ロシア（23 名），米国（19 名），中国（15 名），カナダ，フランス，ハンガリー，韓国及びスペイン（各 10 名）であった（M16-043 試験 CSR 6 ヵ月後の追跡調査 Table 14.1　1.1.1A）。

M16-043 試験では，ベネトクラクス 600 mg と LDAC の併用投与を受けた被験者での貧血，好中球減少症，悪心及び器官別大分類「感染症および寄生虫症」の有害事象の発現割合は，アジア地域（日本，中国，韓国及び台湾）の被験者と比較して米国の被験者で高かった。

M14-387 試験では，4 ヵ国（米国，オーストラリア，ドイツ及びイタリア）で 94 名が登録された。ベネトクラクス 600 mg と LDAC の併用投与を受けた 82 名のうち米国での登録被験者は 51 名であった（M14-387 試験 CSR 第 3 回中間解析 Table 14.1　1.1）。M14-387 試験では，米国以外

165

の被験者で米国の被験者と比較して特定の有害事象の発現割合が高かったが，米国以外の被験者（31 名）は米国の被験者（51 名）と比較して少なかった。

表 2.7.4-59. 低用量シタラビンとの併用投与試験の地域別の有害事象の概要（M16-043 試験及び M14-387 試験）

	Number (%) of Subjects							
	M16-043						M14-387	
	Venetoclax 600 mg + LDAC N = 142					Venetoclax 600 mg + LDAC N = 82		
Type of TEAE	US N = 13	EU N=55	Japan N = 18	China N = 9	ROW[a] N = 47	Asia[b] N = 38	US N = 51	Non-US N = 31
Any TEAE	13 (100)	54 (98.2)	18 (100)	9 (100)	47 (100)	38 (100)	51 (100)	31 (100)
NCI CTCAE Grade ≥ 3	13 (100)	53 (96.4)	17 (94.4)	9 (100)	46 (97.9)	37 (97.4)	49 (96.1)	31 (100)
SAE	10 (76.9)	37 (67.3)	9 (50.0)	4 (44.4)	35 (74.5)	19 (50.0)	46 (90.2)	29 (93.5)
Specific Safety Events								
貧血	4 (30.8)	16 (29.1)	2 (11.1)	3 (33.3)	16 (34.0)	6 (15.8)	12 (23.5)	13 (41.9)
好中球減少症	6 (46.2)	31 (56.4)	3 (16.7)	5 (55.6)	24 (51.1)	12 (31.6)	6 (11.8)	18 (58.1)
発熱性好中球減少症	5 (38.5)	18 (32.7)	9 (50.0)	0	14 (29.8)	14 (36.8)	24 (47.1)	12 (38.7)
血小板減少症	7 (53.8)	23 (41.8)	5 (27.8)	5 (55.6)	25 (53.2)	17 (44.7)	12 (23.5)	20 (64.5)
悪心	9 (69.2)	17 (30.9)	12 (66.7)	2 (22.2)	21 (44.7)	22 (57.9)	30 (58.8)	27 (87.1)
嘔吐	7 (53.8)	11 (20.0)	9 (50.0)	4 (44.4)	10 (21.3)	19 (50.0)	13 (25.5)	12 (38.7)
下痢	6 (46.2)	14 (25.5)	5 (27.8)	4 (44.4)	18 (38.3)	15 (39.5)	20 (39.2)	21 (67.7)
感染症および寄生虫症	11 (84.6)	30 (54.5)	10 (55.6)	6 (66.7)	35 (74.5)	25 (65.8)	35 (68.6)	25 (80.6)

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; EU = European Union; LDAC = low dose cytarabine; NCI = National Cancer Institute; ROW = rest of world; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event; US = United States

a. ROW includes all countries other than the US, countries in the EU, China and Japan.

b. Asia includes Japan, China, South Korea, and Taiwan.

相互参照：M16-043 試験 CSR 6 ヵ月後の追跡調査 Table 14.3　1.19.1A, Table 14.3　1.19.2A, Table 14.3　1.19.3A, Table 14.3　1.27.1A, Table 14.3　1.27.2A, Table 14.3　1.27.3A, M14-387 試験 CSR 第 3 回中間解析 Table 14.3　1.2.3.4.1, Table 14.3　1.2.3.4.2, Table 14.3　1.3.2.5.1, Table 14.3　1.3.2.5.2, Table 14.3　2.1.2.8, Table 14.3　2.1.2.9

2.7.4.5.3 日本人集団における安全性

本項では，日本を含む国際共同試験である M15-656 試験（アザシチジンとの併用投与試験）及び M16-043 試験（LDAC との併用投与試験）について，日本人での解析結果を示す。被験者数は，M15-656 試験では日本人 37 名（V400 mg + AZA 群 24 名，プラセボ + AZA 群 13 名），外国人 390 名（V400 mg + AZA 群 259 名，プラセボ + AZA 群 131 名），M16-043 試験では日本人 27

名（V600 mg + LDAC 群 18 名，プラセボ + LDAC 群 9 名），外国人 183 名（V600 mg + LDAC 群 124 名，プラセボ + LDAC 群 59 名）であった（M15-656 試験 CSR 中間解析 R&D/19/0378 Table 14.1　1.2，M16-043 試験 CSR 6 ヵ月後の追跡調査 R&D/19/0379 Table 14.1　2.1A）。

2.7.4.5.3.1　曝露状況

2.7.4.5.3.1.1　アザシチジンとの併用投与試験

日本人及び外国人でのベネトクラクス又はプラセボの曝露状況（M15-656 試験）を表 2.7.4-60 に示す。全体の試験対象集団での曝露状況は表 2.7.4-10 に示した。

日本人では，ベネトクラクス又はプラセボの投与期間の中央値は，V400 mg + AZA 群（24 名）12.3 ヵ月（範囲：0.9–20.0 ヵ月），プラセボ + AZA 群（13 名）1.8 ヵ月（範囲：0.5–13.9 ヵ月）であった。サイクル数の中央値は，V400 mg + AZA 群 8.0 サイクル（範囲：1.0–19.0 サイクル），プラセボ + AZA 群 2.0 サイクル（範囲：1.0–15.0 サイクル）であった。アザシチジンのサイクル数の中央値は V400 mg + AZA 群 8.0 サイクル（範囲：1.0–19.0 サイクル），プラセボ + AZA 群 2.0 サイクル（範囲：1.0–15.0 サイクル）であった（M15-656 試験 CSR 中間解析 Table 14.1　2.2）。

外国人では，ベネトクラクス又はプラセボの投与期間の中央値は，V400 mg + AZA 群（259 名）7.2 ヵ月（範囲：0–30.7 ヵ月），プラセボ + AZA 群（131 名）4.6 ヵ月（範囲：0.1–24.0 ヵ月）であった。サイクル数の中央値は，V400 mg + AZA 群 7.0 サイクル（範囲：1.0–30.0 サイクル），プラセボ + AZA 群 5.0 サイクル（範囲：1.0–26.0 サイクル）であった。アザシチジンのサイクル数の中央値は，V400 mg + AZA 群 7.0 サイクル（範囲：1.0–30.0 サイクル），プラセボ + AZA 群 5.0 サイクル（範囲：1.0–26.0 サイクル）であった（M15-656 試験 CSR 中間解析 Table 14.1　2.2）。

表 2.7.4-60. ベネトクラクス又はプラセボの曝露状況（アザシチジンとの併用投与）（日本人及び外国人，M15-656 試験）

	日本人		外国人	
	プラセボ + AZA N = 13	V400 mg + AZA N = 24	プラセボ + AZA N = 131	V400 mg + AZA N = 259
Duration Interval, n (%)				
0 to 1 month	4 (30.8)	4 (16.7)	27 (20.6)	41 (15.8)
> 1 to 2 months	4 (30.8)	0	14 (10.7)	22 (8.5)
> 2 to 4 months	1 (7.7)	0	17 (13.0)	29 (11.2)
> 4 to 6 months	2 (15.4)	2 (8.3)	21 (16.0)	18 (6.9)
> 6 to 8 months	0	1 (4.2)	5 (3.8)	26 (10.0)
> 8 to 10 months	0	3 (12.5)	11 (8.4)	21 (8.1)
> 10 to 12 months	0	1 (4.2)	8 (6.1)	9 (3.5)
> 12 months	2 (15.4)	13 (54.2)	28 (21.4)	93 (35.9)
Duration, Months				
Mean (SD)	3.7 (4.50)	11.0 (6.25)	7.0 (6.66)	9.8 (8.41)
Median	1.8	12.3	4.6	7.2
Min – Max	0.5 – 13.9	0.9 – 20.0	0.1 – 24.0	0.0 – 30.7
Number of Cycles				
Mean (SD)	3.9 (4.79)	8.8 (5.84)	7.2 (6.62)	8.8 (7.45)
Median	2.0	8.0	5.0	7.0
Min – Max	1.0 – 15.0	1.0 – 19.0	1.0 – 26.0	1.0 – 30.0

AZA = azacitidine; SD = standard deviation
相互参照：M15-656 試験 CSR 中間解析 R&D/19/0378 Table 14.1　2.1

2.7.4.5.3.1.2 低用量シタラビンとの併用投与試験

日本人及び外国人でのベネトクラクス又はプラセボの曝露状況（M16-043 試験）を表 2.7.4-61 に示す。全体の試験対象集団での曝露状況は表 2.7.4-11 に示した。

日本人では，ベネトクラクス又はプラセボの投与期間の中央値は，V600 mg + LDAC 群（18 名）2.1 ヵ月（範囲：0.2–23.5 ヵ月），プラセボ + LDAC 群（9 名）1.9 ヵ月（範囲：0.3–14.6 ヵ月）であった。サイクル数の中央値は，V600 mg + LDAC 群 2.0 サイクル（範囲：1.0–16.0 サイクル），プラセボ + LDAC 群 2.0 サイクル（範囲：1.0–16.0 サイクル）であった。LDAC のサイクル数の中央値は，V600 mg + LDAC 群 2.0 サイクル（範囲：1.0–16.0 サイクル），プラセボ + LDAC 群 2.0 サイクル（範囲：1.0–16.0 サイクル）であった（M16-043 試験 CSR 6 ヵ月後の追跡調査 R&D/19/0379 Table 14.1　2.2A）。

外国人では，ベネトクラクス又はプラセボの投与期間の中央値は，V600 mg + LDAC 群（124 名）4.4 ヵ月（範囲：0.0–21.1 ヵ月），プラセボ + LDAC 群（59 名）1.6 ヵ月（範囲：0.1–20.2 ヵ月）であった。サイクル数の中央値は，V600 mg + LDAC 群 4.0 サイクル（範囲：1.0–22.0 サイクル），プラセボ + LDAC 群 2.0 サイクル（範囲：1.0–21.0 サイクル）であった。LDAC のサイクル数の中央値は，V600 mg + LDAC 群 4.0 サイクル（範囲：1.0–22.0 サイクル），プラセボ + LDAC 群 2.0 サイクル（範囲：1.0–22.0 サイクル）であった（M16-043 試験 CSR 6 ヵ月後の追跡調査 R&D/19/0379 Table 14.1　2.2A）。

表 2.7.4-61.　ベネトクラクス又はプラセボの曝露状況（低用量シタラビンとの併用投与）（日本人及び外国人，M16-043 試験）

	日本人		外国人	
	プラセボ + LDAC N = 9	V600 mg + LDAC N = 18	プラセボ + LDAC N = 59	V600 mg + LDAC N = 124
Duration Interval, n (%)				
0 to 4 weeks	2 (22.2)	4 (22.2)	21 (35.6)	25 (20.2)
> 4 to 8 weeks	2 (22.2)	3 (16.7)	11 (18.6)	13 (10.5)
> 8 to 12 weeks	3 (33.3)	4 (22.2)	7 (11.9)	10 (8.1)
> 12 to 16 weeks	0	1 (5.6)	2 (3.4)	5 (4.0)
> 16 to 20 weeks	1 (11.1)	1 (5.6)	2 (3.4)	10 (8.1)
> 20 to 24 weeks	0	1 (5.6)	1 (1.7)	3 (2.4)
> 24 to 28 weeks	0	0	2 (3.4)	8 (6.5)
> 28 to 32 weeks	0	1 (5.6)	4 (6.8)	3 (2.4)
> 32 to 36 weeks	0	0	1 (1.7)	9 (7.3)
> 36 to 52 weeks	0	1 (5.6)	4 (6.8)	16 (12.9)
> 52 weeks	1 (11.1)	2 (11.1)	4 (6.8)	22 (17.7)
Duration, Months				
Mean (SD)	3.3 (4.35)	4.9 (6.48)	3.8 (4.77)	6.5 (5.97)
Median	1.9	2.1	1.6	4.4
Min – Max	0.3 – 14.6	0.2 – 23.5	0.1 – 20.2	0.0 –21.1
Number of Cycles				
Mean (SD)	3.7 (4.72)	4.3 (4.71)	4.2 (5.07)	6.3 (5.54)
Median	2.0	2.0	2.0	4.0
Min – Max	1.0 –16.0	1.0 –16.0	1.0 –21.0	1.0 –22.0

LDAC = low dose cytarabine; SD = standard deviation
相互参照：M16-043 試験 CSR 6 ヵ月後の追跡調査 R&D/19/0379 Table 14.1　2.1A

2.7.4.5.3.2 人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.4.5.3.2.1 アザシチジンとの併用投与試験

日本人では，男性の割合は，V400 mg + AZA 群 58.3%，プラセボ + AZA 群 69.2%であった。

年齢の中央値は，V400 mg + AZA 群 77.5 歳（範囲：68.0–85.0 歳），プラセボ + AZA 群 77.0 歳（範囲：67.0–86.0 歳）であり，75 歳以上は V400 mg + AZA 群 79.2%，プラセボ + AZA 群 69.2%であった。

細胞遺伝学的リスク（中程度 / 不良）を有する被験者の割合は，V400 mg + AZA 群 75.0% / 25.0%，プラセボ + AZA 群 69.2% / 30.8%であった。AML の発症様式（初発 / 二次性は，V400 mg + AZA 群 83.3% / 16.7%，プラセボ + AZA 群 76.9% / 23.1%であった。

骨髄異形成関連変化を有する被験者の割合は，V400 mg + AZA 群 37.5%，プラセボ + AZA 群 38.5%であった。Eastern Cooperative Oncology Group（以下「ECOG」）の Performance Status（以下「PS」）は 1 が V400 mg + AZA 群 33.3%，プラセボ + AZA 群 38.5%，PS 2 が V400 mg + AZA 群 25.0%，プラセボ + AZA 群で 38.5%であった。骨髄中の芽球割合は，30%以上 50%未満が V400 mg + AZA 群 29.2%，プラセボ + AZA 群 15.4%，50%以上が V400 mg + AZA 群 41.7%，プラセボ + AZA 群 53.8%であった。

ほとんどの被験者が，ベースライン検査時点でグレード 2 以上の好中球減少症，血小板減少症又は貧血を有しており，ベネトクラクス投与前の 8 週間以内に赤血球輸血を受けた被験者は V400 mg + AZA 群 8.3%，プラセボ + AZA 群 15.4%，血小板輸血を受けた被験者は V400 mg + AZA 群 0%，プラセボ + AZA 群 7.7%であった。

外国人では，男性の割合は，V400 mg + AZA 群 60.6%，プラセボ + AZA 群 58.8%であった。

年齢の中央値は，V400 mg + AZA 群 76.0 歳（範囲：49.0–91.0 歳），プラセボ + AZA 群 75.0 歳（範囲：60.0–90.0 歳）であり，75 歳以上は V400 mg + AZA 群 58.7%，プラセボ + AZA 群 58.0%であった。

細胞遺伝学的リスク（中程度 / 不良）を有する被験者の割合は，V400 mg + AZA 群 62.5% / 37.5%，プラセボ + AZA 群 59.5% / 40.5%であった。AML の発症様式（初発 / 二次性は，V400 mg + AZA 群 73.7% / 26.3%，プラセボ + AZA 群 74.8% / 25.2%であった。

骨髄異形成関連変化を有する被験者の割合は，V400 mg + AZA 群 31.3%，プラセボ + AZA 群 33.6%であった。ECOG の PS は 1 が V400 mg + AZA 群 42.5%，プラセボ + AZA 群 39.7%，PS 2 が V400 mg + AZA 群 40.9%，プラセボ + AZA 群で 41.2%であった。骨髄中の芽球割合は，30%以上 50%未満が V400 mg + AZA 群 20.8%，プラセボ + AZA 群 23.7%，50%以上が V400 mg + AZA 群 49.8%，プラセボ + AZA 群 48.1%であった。

ほとんどの被験者が，ベースライン検査時点でグレード 2 以上の好中球減少症，血小板減少症又は貧血を有しており，ベネトクラクス投与前の 8 週間以内に赤血球輸血を受けた被験者は V400 mg + AZA 群 54.8%，プラセボ + AZA 群 56.5%，血小板輸血を受けた被験者は V400 mg + AZA 群 26.6%，プラセボ + AZA 群 23.7%であった（M15-656 試験 CSR 中間解析 R&D/19/0378 Table14.1　1.2）。

日本人の人口統計学的特性について，V400 mg + AZA 群とプラセボ + AZA 群間に大きな差異は認められず，外国人と比較しても大きな差異は認められなかった。

2.7.4.5.3.2.2 低用量シタラビンとの併用投与試験

日本人では，男性の割合は，V600 mg + LDAC 群 66.7%，プラセボ + LDAC 群 44.4%であった。
年齢の中央値は，V600 mg + LDAC 群 81.0 歳（範囲：60.0–89.0 歳），プラセボ + LDAC 群 78.0 歳（範囲：71.0–85.0 歳）であり，75 歳以上は V600 mg + LDAC 群 83.3%，プラセボ + LDAC 群 88.9%であった。
細胞遺伝学的リスク（中程度 / 不良）を有する被験者の割合は，V600 mg + LDAC 群 44.4% / 55.6%，プラセボ + LDAC 群 66.7% / 33.3%であった。AML の発症様式（初発 / 二次性［MDS 及び MPN を含む］）は，V600 mg + LDAC 群 72.2% / 27.8%，プラセボ + LDAC 群 66.7% / 33.3%であった。
骨髄異形成関連変化を有する被験者の割合は，V600 mg + LDAC 群 55.6%，プラセボ + LDAC 群 44.4%であり，以前に腫瘍に対して治療された被験者は，V600 mg + LDAC 群 16.7%，プラセボ + LDAC 群 33.3%であった。ECOG の PS は 1 が V600 mg + LDAC 群 55.6%，プラセボ + LDAC 群 33.3%，PS 2 が V600 mg + LDAC 群 16.7%，プラセボ + LDAC 群 22.2%であった。骨髄中の芽球割合は，30%以上 50%未満が V600 mg + LDAC 群 33.3%，プラセボ + LDAC 群 44.4%，50%以上が V600 mg + LDAC 群 27.8%，プラセボ + LDAC 群 11.1%であった。
ほとんどの被験者が，ベースライン検査時点でグレード 2 以上の好中球減少症，血小板減少症又は貧血を有しており，ベネトクラクス投与前の 8 週間以内に赤血球輸血を受けた被験者は V600 mg + LDAC 群 72.2%，プラセボ + LDAC 群 66.7%，血小板輸血を受けた被験者は V600 mg + LDAC 群 44.4%，プラセボ + LDAC 群 33.3%であった。

外国人では，男性の割合は，V600 mg + LDAC 群 52.8%，プラセボ + LDAC 群 59.3%であった。外国人の人種は白人が最も多く V600 mg + LDAC 群 81.6%，プラセボ + LDAC 群 79.7%であり，大半が欧州（V600 mg + LDAC 群 44.8%，プラセボ + LDAC 群 44.1%）での参加であった。
年齢の中央値は，V600 mg + LDAC 群 75.0 歳（範囲：36.0–93.0 歳），プラセボ + LDAC 群 75.0 歳（範囲：41.0–88.0 歳）であり，75 歳以上は V600 mg + LDAC 群 53.6%，プラセボ + LDAC 群 54.2%であった。
細胞遺伝学的リスク（中程度 / 不良）を有する被験者の割合は，V600 mg + LDAC 群 68.3% / 30.8%，プラセボ + LDAC 群 64.9% / 29.8%であった。AML の発症様式（初発 / 二次性［MDS 及び MPN を含む］）は，V600 mg + LDAC 群 57.6% / 42.4%，プラセボ + LDAC 群 66.1% / 33.9%であった。
骨髄異形成関連変化を有する被験者の割合は，V600 mg + LDAC 群 37.6%，プラセボ + LDAC 群 39.0%であり，以前に腫瘍に対して治療された被験者は，V600 mg + LDAC 群 20.0%，プラセボ + LDAC 群 18.6%であった。ECOG の PS は 1 が V600 mg + LDAC 群 33.6%，プラセボ + LDAC

群 33.9%，PS 2 が V600 mg + LDAC 群 48.0%，プラセボ + LDAC 群 39.0%であった。骨髄中の芽球割合は，30%以上 50%未満が V600 mg + LDAC 群 24.0%，プラセボ + LDAC 群 30.5%，50%以上が V600 mg + LDAC 群 48.0%，プラセボ + LDAC 群 45.8%であった。

ほとんどの被験者が，ベースライン検査時点でグレード 2 以上の好中球減少症，血小板減少症又は貧血を有しており，ベネトクラクス投与前の 8 週間以内に赤血球輸血を受けた被験者は V600 mg + LDAC 群 72.8%，プラセボ + LDAC 群 79.7%，血小板輸血を受けた被験者は V600 mg + LDAC 群 36.0%，プラセボ + LDAC 群 35.6%であった（M16-043 試験 CSR 6 ヵ月後の追跡調査 R&D/19/0379 Table 14.1　1）。

日本人の人口統計学的特性について，V600 mg + LDAC 群とプラセボ + LDAC 群間に一部差がある項目はあるものの，概して大きな差異ではなく，外国人と比較しても大きな差異は認められなかった。

2.7.4.5.3.3 有害事象の概要

2.7.4.5.3.3.1 アザシチジンとの併用投与試験

日本人及び外国人での有害事象の概要を表 2.7.4-62 に示す。

日本人では，有害事象は，V400 mg + AZA 群 24 / 24 名（100%），プラセボ + AZA 群 13 / 13 名（100%）に認められ，ベネトクラクス又はプラセボとの因果関係「関連あり」の有害事象は，V400 mg + AZA 群 23 / 24 名（95.8%），プラセボ + AZA 群 11 / 13 名（84.6%）に認められた。グレード 3 以上の有害事象は，V400 mg + AZA 群 24 / 24 名（100%），プラセボ + AZA 群 12 / 13 名（92.3%）に認められた。

死亡に至った有害事象は，V400 mg + AZA 群 1 / 24 名（4.2%），プラセボ + AZA 群 1 / 13 名（7.7%）に認められた。

重篤な有害事象は，V400 mg + AZA 群 16 / 24 名（66.7%），プラセボ + AZA 群 4 / 13 名（30.8%）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は，V400 mg + AZA 群 2 / 24 名（8.3%），プラセボ + AZA 群 2 / 13 名（15.4%）に認められた。

ベネトクラクス又はプラセボの投与中断に至った有害事象は，V400 mg + AZA 群 16 / 24 名（66.7%），プラセボ + AZA 群 4 / 13 名（30.8%）に認められた。

ベネトクラクス又はプラセボの減量に至った有害事象は，V400 mg + AZA 群 1 / 24 名（4.2%），プラセボ + AZA 群では認められなかった。

外国人では，有害事象は，V400 mg + AZA 群 259 / 259 名（100%），プラセボ + AZA 群 131 / 131 名（100%）に認められ，ベネトクラクス又はプラセボとの因果関係「関連あり」の有害事象は，V400 mg + AZA 群 218 / 259 名（84.2%），プラセボ + AZA 群 85 / 131 名（64.9%）に

認められた。グレード 3 以上の有害事象は，V400 mg + AZA 群 255 / 259 名（98.5%），プラセボ + AZA 群 127 / 131 名（96.9%）に認められた。

死亡に至った有害事象は，V400 mg + AZA 群 63 / 259 名（24.3%），プラセボ + AZA 群 28 / 131 名（21.4%）に認められた。

重篤な有害事象は，V400 mg + AZA 群 219 / 259 名（84.6%），プラセボ + AZA 群 101 / 131 名（77.1%）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は，V400 mg + AZA 群 67 / 259 名（25.9%），プラセボ + AZA 群 27 / 131 名（20.6%）に認められた。

ベネトクラクス又はプラセボの投与中断に至った有害事象は，V400 mg + AZA 群 188 / 259 名（72.6%），プラセボ + AZA 群 78 / 131 名（59.5%）に認められた。

ベネトクラクス又はプラセボの減量に至った有害事象は，V400 mg + AZA 群 6 / 259 名（2.3%），プラセボ + AZA 群 6 / 131 名（4.6%）に認められた。

表 2.7.4-62. アザシチジンとの併用投与試験の有害事象の概要（日本人及び外国人，M15-656 試験）

	Number (%) of Subjects			
	日本人		外国人	
	Placebo + AZA N = 13	Venetoclax 400 mg + AZA N = 24	Placebo + AZA N = 131	Venetoclax 400 mg + AZA N = 259
Any TEAE	13 (100)	24 (100)	131 (100)	259 (100)
Reasonable possibility of being related to venetoclax/placebo	11 (84.6)	23 (95.8)	85 (64.9)	218 (84.2)
Reasonable possibility of being related to Azacitizine	10 (76.9)	24 (100)	98 (74.8)	222 (85.7)
NCI CTCAE Grade ≥ 3	12 (92.3)	24 (100)	127 (96.9)	255 (98.5)
NCI CTCAE Grade 3 or 4	12 (92.3)	24 (100)	124 (94.7)	252 (97.3)
SAE	4 (30.8)	16 (66.7)	101 (77.1)	219 (84.6)
TEAE leading to				
Venetoclax or placebo discontinuation	2 (15.4)	2 (8.3)	27 (20.6)	67 (25.9)
Venetoclax or placebo interruption	4 (30.8)	16 (66.7)	78 (59.5)	188 (72.6)
Venetoclax or placebo reduction	0	1 (4.2)	6 (4.6)	6 (2.3)
TEAE leading to				
Azacitizine discontinuation	2 (15.4)	2 (8.3)	27 (20.6)	66 (25.5)
Azacitizine interruption	3 (23.1)	15 (62.5)	64 (48.9)	173 (66.8)

	Number (%) of Subjects			
	日本人		外国人	
	Placebo + AZA N = 13	Venetoclax 400 mg + AZA N = 24	Placebo + AZA N = 131	Venetoclax 400 mg + AZA N = 259
Azacitizine reduction	0	3 (12.5)	2 (1.5)	31 (12.0)
Fatal TEAE	1 (7.7)	1 (4.2)	28 (21.4)	63 (24.3)
All deaths[a]	9 (69.2)	10 (41.7)	100 (76.3)	149 (57.5)

AZA = azacitidine; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; NCI = National Cancer Institute; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event

a. Includes non-treatment emergent deaths.

相互参照：M15-656 試験 CSR 中間解析 R&D/19/0378 Table 14.3　1.1, Table 14.3　4

2.7.4.5.3.3.2　低用量シタラビンとの併用投与試験

日本人及び外国人での有害事象の概要を表 2.7.4-63 に示す。

日本人では，有害事象は，V600 mg + LDAC 群 18 / 18 名（100%），プラセボ + LDAC 群 9 / 9 名（100%）に認められ，ベネトクラクス又はプラセボとの因果関係「関連あり」の有害事象は，V600 mg + LDAC 群 17 / 18 名（94.4%），プラセボ + LDAC 群 8 / 9 名（88.9%）に認められた。グレード 3 以上の有害事象は，V600 mg + LDAC 群 17 / 18 名（94.4%），プラセボ + LDAC 群 8 / 9 名（88.9%）に認められた。

死亡に至った有害事象は，V600 mg + LDAC 群 1 / 18 名（5.6%），プラセボ + LDAC 群 1 / 9 名（11.1%）に認められた。

重篤な有害事象は，V600 mg + LDAC 群 9 / 18 名（50.0%），プラセボ + LDAC 群 3 / 9 名（33.3%）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は，V600 mg + LDAC 群 6 / 18 名（33.3%）に認められ，プラセボ + LDAC 群では認められなかった。

ベネトクラクス又はプラセボの投与中断に至った有害事象は，V600 mg + LDAC 群 11 / 18 名（61.1%），プラセボ + LDAC 群 4 / 9 名（44.4%）に認められた。

ベネトクラクス又はプラセボの減量に至った有害事象は，V600 mg + LDAC 群 2 / 18 名（11.1%）に認められ，プラセボ + LDAC 群では認められなかった。

外国人では，有害事象は，V600 mg + LDAC 群 123 / 124 名（99.2%），プラセボ + LDAC 群 58 / 59 名（98.3%）に認められ，ベネトクラクス又はプラセボとの因果関係「関連あり」の有害事象は，V600 mg + LDAC 群 89 / 124 名（71.8%），プラセボ + LDAC 群 39 / 59 名（66.1%）に認められた。グレード 3 以上の有害事象は，V600 mg + LDAC 群 121 / 124 名（97.6%），プラセボ + LDAC 群 57 / 59 名（96.6%）に認められた。

死亡に至った有害事象は，V600 mg + LDAC 群 32 / 124 名（25.8%），プラセボ + LDAC 群 13 / 59 名（22.0%）に認められた。

重篤な有害事象は，V600 mg + LDAC 群 86 / 124 名（69.4%），プラセボ + LDAC 群 39 / 59 名（66.1%）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は，V600 mg + LDAC 群 31 / 124 名（25.0%），プラセボ + LDAC 群 16 / 59 名（27.1%）に認められた。
ベネトクラクス又はプラセボの投与中断に至った有害事象は，V600 mg + LDAC 群 79 / 124 名（63.7%），プラセボ + LDAC 群 31 / 59 名（52.5%）に認められた。
ベネトクラクス又はプラセボの減量に至った有害事象は，V600 mg + LDAC 群 12 / 124 名（9.7%），プラセボ + LDAC 群 5 / 59 名（8.5%）に認められた。

表 2.7.4-63. LDAC との併用投与試験の有害事象の概要（日本人及び外国人，M16-043 試験）

	Number (%) of Subjects			
	日本人		外国人	
	Placebo + LDAC N = 9	Venetoclax 600 mg + LDAC N = 18	Placebo + LDAC N = 59	Venetoclax 600 mg + LDAC N = 124
Any TEAE	9 (100)	18 (100)	58 (98.3)	123 (99.2)
Reasonable possibility of being related to venetoclax or placebo	8 (88.9)	17 (94.4)	39 (66.1)	89 (71.8)
Reasonable possibility of being related to LDAC	8 (88.9)	16 (88.9)	41 (69.5)	91 (73.4)
NCI CTCAE Grade ≥ 3	8 (88.9)	17 (94.4)	57 (96.6)	121 (97.6)
NCI CTCAE Grade 3 or 4	8 (88.9)	17 (94.4)	55 (93.2)	118 (95.2)
SAE	3 (33.3)	9 (50.0)	39 (66.1)	86 (69.4)
TEAE leading to				
Venetoclax or placebo discontinuation	0	6 (33.3)	16 (27.1)	31 (25.0)
Venetoclax or placebo interruption	4 (44.4)	11 (61.1)	31 (52.5)	79 (63.7)
Venetoclax or placebo reduction	0	2 (11.1)	5 (8.5)	12 (9.7)
TEAE leading to				
LDAC discontinuation	0	6 (33.3)	16 (27.1)	31 (25.0)
LDAC interruption	3 (33.3)	10 (55.6)	29 (49.2)	72 (58.1)
LDAC reduction	0	1 (5.6)	0	3 (2.4)
Fatal TEAE	1 (11.1)	1 (5.6)	13 (22.0)	32 (25.8)
All deaths[a]	9 (100)	14 (77.8)	45 (76.3)	85 (68.5)

LDAC = low dose cytarabine; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; NCI = National Cancer Institute; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event

a. Includes non-treatment emergent deaths.

175

相互参照：M16-043 試験 CSR 6 ヵ月後の追跡調査 R&D/19/0379 Table 14.3　1.1A, Table 14.3　4A

2.7.4.5.3.4　比較的よく見られる有害事象

2.7.4.5.3.4.1　アザシチジンとの併用投与試験

V400 mg + AZA 群又はプラセボ + AZA 群で，10%以上の被験者に発現した有害事象を日本人と外国人別に表 2.7.4-64 に示す。

有害事象は，日本人では V400 mg + AZA 群 24 / 24 名（100%），プラセボ + AZA 群 13 / 13 名（100%）に認められ，外国人では V400 mg + AZA 群 259 / 259 名（100%），プラセボ + AZA 群 131 / 131 名（100%）に認められた。

日本人で発現割合が 30%以上の有害事象は，V400 mg + AZA 群で発熱性好中球減少症（日本人 19 名［79.2%］，外国人 99 名［38.2%］，以下同順），血小板減少症（13 名［54.2%］，117 名［45.2%］），便秘（13 名［54.2%］，108 名［41.7%］），食欲減退（13 名［54.2%］，59 名［22.8%］），下痢（11 名［45.8%］，106 名［40.9%］），皮膚乾燥（11 名［45.8%］，5 名［1.9%］），嘔吐（10 名［41.7%］，74 名［28.6%］），口内炎（10 名［41.7%］，23 名［8.9%］），悪心（9 名［37.5%］，115 名［44.4%］），好中球減少症（9 名［37.5%］，110 名［42.5%］），白血球減少症（8 名［33.3%］，50 名［19.3%］），倦怠感（8 名［33.3%］，7 名［2.7%］），プラセボ + AZA 群で血小板減少症（10 名［76.9%］，48 名［36.6%］），便秘（7 名［53.8%］，49 名［37.4%］），下痢（6 名［46.2%］，42 名［32.1%］），発熱性好中球減少症（5 名［38.5%］，22 名［16.8%」），悪心（4 名［30.8%］，46 名［35.1%］），低カリウム血症（4 名［30.8%］，37 名［28.2%］），発熱（4 名［30.8%］，28 名［21.4%］）並びに白血球減少症（4 名［30.8%］，16 名［12.2%］）であった。

日本人で外国人と比較して発現割合が 10%以上高かった有害事象は，V400 mg + AZA 群で発熱性好中球減少症（日本人 19 名［79.2%］，外国人 99 名［38.2%］，以下同順），便秘（13 名［54.2%］，108 名［41.7%］），食欲減退（13 名［54.2%］，59 名［22.8%］），皮膚乾燥（11 名［45.8%］，5 名［1.9%］），嘔吐（10 名［41.7%］，74 名［28.6%］），口内炎（10 名［41.7%］，23 名［8.9%］），白血球減少症（8 名［33.3%］，50 名［19.3%］），倦怠感（8 名［33.3%］，7 名［2.7%］），体重減少（6 名［25.0%］，31 名［12.0%］），不眠症（6 名［25.0%］，29 名［11.2%］），斑状丘疹状皮疹（5 名［20.8%］，18 名［6.9%］），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（5 名［20.8%］，16 名［6.2%］），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（4 名［16.7%］，17 名［6.6%］），注射部位反応（4 名［16.7%］，9 名［3.5］），歯周病（4 名［16.7%］，1 名［0.4%］），肛門周囲痛，結膜出血及び口内乾燥（各 3 名［12.5%］，各 5 名［1.9%］）並びに口唇炎（3 名［12.5%］，1 名［0.4%］），プラセボ + AZA 群で血小板減少症（10 名［76.9%］，48 名［36.6%］），便秘（7 名［53.8%］，49 名［37.4%］），下痢（6 名［46.2%］，42 名［32.1%］），発熱性好中球減少症（5 名［38.5%］，

22 名［16.8%」），白血球減少症（4 名［30.8%］，16 名［12.2%］），血中ビリルビン増加（3 名［23.1%］，2 名［1.5%］），播種性血管内凝固（3 名［23.1%］，0 名）及び口内炎（2 名［15.4%］，6 名［4.6%］）であった。

表 2.7.4-64. ベネトクラクス 400 mg + アザシチジン群又はプラセボ + アザシチジン群で 10%以上の被験者に発現した有害事象（日本人及び外国人，M15-656 試験）

	Number (%) of Subjects			
	日本人		外国人	
System Organ Class Preferred Term (MedDRA ver. 21.0)	Venetoclax 400 mg + AZA N = 24	Placebo + AZA N = 13	Venetoclax 400 mg + AZA N = 259	Placebo + AZA N = 131
Any TEAE	24 (100)	13 (100)	259 (100)	131 (100)
血液およびリンパ系障害	23 (95.8)	11 (84.6)	213 (82.2)	89 (67.9)
貧血	5 (20.8)	3 (23.1)	73 (28.2)	27 (20.6)
播種性血管内凝固	1 (4.2)	3 (23.1)	0	0
発熱性好中球減少症	19 (79.2)	5 (38.5)	99 (38.2)	22 (16.8)
白血球減少症	8 (33.3)	4 (30.8)	50 (19.3)	16 (12.2)
好中球減少症	9 (37.5)	3 (23.1)	110 (42.5)	39 (29.8)
血小板減少症	13 (54.2)	10 (76.9)	117 (45.2)	48 (36.6)
心臓障害	3 (12.5)	2 (15.4)	85 (32.8)	35 (26.7)
心房細動	1 (4.2)	0	32 (12.4)	15 (11.5)
眼障害	6 (25.0)	1 (7.7)	23 (8.9)	14 (10.7)
結膜出血	3 (12.5)	0	5 (1.9)	5 (3.8)
胃腸障害	23 (95.8)	11 (84.6)	218 (84.2)	101 (77.1)
腹痛	3 (12.5)	0	28 (10.8)	12 (9.2)
上腹部痛	3 (12.5)	0	13 (5.0)	4 (3.1)
口唇炎	3 (12.5)	0	1 (0.4)	0
便秘	13 (54.2)	7 (53.8)	108 (41.7)	49 (37.4)
下痢	11 (45.8)	6 (46.2)	106 (40.9)	42 (32.1)
口内乾燥	3 (12.5)	0	5 (1.9)	2 (1.5)
痔核	4 (16.7)	1 (7.7)	24 (9.3)	6 (4.6)
悪心	9 (37.5)	4 (30.8)	115 (44.4)	46 (35.1)
歯周病	4 (16.7)	0	1 (0.4)	0
肛門周囲痛	3 (12.5)	0	5 (1.9)	4 (3.1)
口内炎	10 (41.7)	2 (15.4)	23 (8.9)	6 (4.6)

System Organ Class Preferred Term (MedDRA ver. 21.0)	Number (%) of Subjects			
	日本人		外国人	
	Venetoclax 400 mg + AZA N = 24	Placebo + AZA N = 13	Venetoclax 400 mg + AZA N = 259	Placebo + AZA N = 131
嘔吐	10 (41.7)	3 (23.1)	74 (28.6)	30 (22.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	15 (62.5)	8 (61.5)	180 (69.5)	87 (66.4)
無力症	0	0	44 (17.0)	12 (9.2)
疲労	1 (4.2)	1 (7.7)	58 (22.4)	23 (17.6)
注射部位反応	4 (16.7)	2 (15.4)	9 (3.5)	8 (6.1)
倦怠感	8 (33.3)	1 (7.7)	7 (2.7)	1 (0.8)
末梢性浮腫	4 (16.7)	1 (7.7)	65 (25.1)	25 (19.1)
発熱	7 (29.2)	4 (30.8)	59 (22.8)	28 (21.4)
感染症および寄生虫症	20 (83.3)	6 (46.2)	219 (84.6)	91 (69.5)
肺炎	6 (25.0)	2 (15.4)	59 (22.8)	37 (28.2)
尿路感染	0	0	26 (10.0)	11 (8.4)
傷害、中毒および処置合併症	7 (29.2)	5 (38.5)	76 (29.3)	37 (28.2)
転倒	3 (12.5)	2 (15.4)	25 (9.7)	8 (6.1)
臨床検査	14 (58.3)	4 (30.8)	122 (47.1)	52 (39.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5 (20.8)	1 (7.7)	16 (6.2)	11 (8.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (16.7)	1 (7.7)	17 (6.6)	12 (9.2)
血中アルカリホスファターゼ増加	3 (12.5)	1 (7.7)	11 (4.2)	3 (2.3)
血中ビリルビン増加	2 (8.3)	3 (23.1)	19 (7.3)	2 (1.5)
体重減少	6 (25.0)	1 (7.7)	31 (12.0)	13 (9.9)
代謝および栄養障害	19 (79.2)	9 (69.2)	156 (60.2)	70 (53.4)
食欲減退	13 (54.2)	4 (30.8)	59 (22.8)	21 (16.0)
低アルブミン血症	3 (12.5)	2 (15.4)	19 (7.3)	11 (8.4)
低カリウム血症	6 (25.0)	4 (30.8)	75 (29.0)	37 (28.2)
低リン酸血症	1 (4.2)	2 (15.4)	34 (13.1)	15 (11.5)
筋骨格系および結合組織障害	9 (37.5)	5 (38.5)	101 (39.0)	45 (34.4)
関節痛	3 (12.5)	1 (7.7)	30 (11.6)	6 (4.6)
背部痛	3 (12.5)	1 (7.7)	21 (8.1)	12 (9.2)
四肢痛	3 (12.5)	0	19 (7.3)	14 (10.7)

System Organ Class Preferred Term (MedDRA ver. 21.0)	Number (%) of Subjects			
	日本人		外国人	
	Venetoclax 400 mg + AZA N = 24	Placebo + AZA N = 13	Venetoclax 400 mg + AZA N = 259	Placebo + AZA N = 131
神経系障害	5 (20.8)	1 (7.7)	102 (39.4)	38 (29.0)
浮動性めまい	2 (8.3)	1 (7.7)	35 (13.5)	9 (6.9)
頭痛	2 (8.3)	0	28 (10.8)	10 (7.6)
精神障害	8 (33.3)	3 (23.1)	63 (24.3)	34 (26.0)
不眠症	6 (25.0)	1 (7.7)	29 (11.2)	14 (10.7)
腎および尿路障害	3 (12.5)	4 (30.8)	68 (26.3)	29 (22.1)
急性腎障害	0	2 (15.4)	25 (9.7)	11 (8.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8 (33.3)	3 (23.1)	130 (50.2)	57 (43.5)
咳嗽	2 (8.3)	0	33 (12.7)	20 (15.3)
呼吸困難	1 (4.2)	1 (7.7)	36 (13.9)	10 (7.6)
鼻出血	0	0	26 (10.0)	12 (9.2)
口腔咽頭痛	3 (12.5)	1 (7.7)	22 (8.5)	5 (3.8)
胸水	2 (8.3)	1 (7.7)	26 (10.0)	7 (5.3)
皮膚および皮下組織障害	18 (75.0)	5 (38.5)	119 (45.9)	46 (35.1)
皮膚乾燥	11 (45.8)	1 (7.7)	5 (1.9)	2 (1.5)
そう痒症	4 (16.7)	0	24 (9.3)	6 (4.6)
発疹	3 (12.5)	1 (7.7)	23 (8.9)	8 (6.1)
斑状丘疹状皮疹	5 (20.8)	1 (7.7)	18 (6.9)	3 (2.3)
血管障害	6 (25.0)	2 (15.4)	79 (30.5)	35 (26.7)
低血圧	2 (8.3)	0	26 (10.0)	9 (6.9)

AZA = azacitidine; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE = treatment-emergent adverse event
相互参照：M15-656 試験 CSR 中間解析 R&D/19/0377 Table 1　5.3.1

2.7.4.5.3.4.2　低用量シタラビンとの併用投与試験

V600 mg + LDAC 群又はプラセボ + LDAC 群で 10%以上の被験者に発現した有害事象を日本人と外国人別に表 2.7.4-65 に示す。

有害事象は，日本人では V600 mg + LDAC 群 18 / 18 名（100%），プラセボ + LDAC 群 9 / 9 名（100%）に認められ，外国人では V600 mg + LDAC 群 123 / 124 名（99.2%），プラセボ + LDAC 群 58 / 59 名（98.3%）に認められた。

日本人で発現割合が 30%以上の有害事象は，V600 mg + LDAC 群で悪心（日本人 12 名［66.7%］，外国人 49 名［39.5%］，以下同順），発熱性好中球減少症（9 名［50.0%］，37 名［29.8%］），嘔吐（9名［50.0%］，32名［25.8%］），低カリウム血症（6名［33.3%］，38名［30.6%］）及び食欲減退（6 名［33.3%］，25 名［20.2%］），プラセボ + LDAC 群で血小板減少症（4 名［44.4%］，23 名［39.0%］），発熱性好中球減少症（4 名［44.4%］，16 名［27.1%］），低カリウム血症（4 名［44.4%］，13 名［22.0%］），発熱及び食欲減退（各 4 名［44.4%］，各 9 名［15.3%］），便秘（3 名［33.3%］，19 名［32.2%］），末梢性浮腫（3 名［33.3%］，11 名［18.6%］），肺炎（3 名［33.3%］，8 名［13.6%］）並びに高血圧（3 名［33.3%］，4 名［6.8%］）であった。

日本人で外国人と比較して発現割合が 10%以上高かった有害事象は，V600 mg + LDAC 群で悪心（日本人 12 名［66.7%］，外国人 49 名［39.5%］，以下同順），発熱性好中球減少症（9 名［50.0%］，37 名［29.8%］），嘔吐（9 名［50.0%］，32 名［25.8%］），食欲減退（6 名［33.3%］，25名［20.2%］），不眠症（5名［27.8%］，15名［12.1%］），血小板数減少（5名［27.8%］，3 名［2.4%］），輸血反応（4 名［22.2%］，3 名［2.4%］），肛門周囲痛（4 名［22.2%］，2 名［1.6%］），白血球数減少（3 名［16.7%］，7 名［5.6%］），背部痛（3 名［16.7%］，6 名［4.8%］），譫妄，口腔咽頭痛及び皮膚乾燥（各 3 名［16.7%］，各 3 名［2.4%］），倦怠感（3名［16.7%］，1名［0.8%］），上部消化管出血（3名［16.7%］，0名），うっ血性心不全及び低血糖（各 2 名［11.1%］，各 1 名［0.8%］）並びに気管支炎及び心室性頻脈（各 2 名［11.1%］，各 0 名），プラセボ + LDAC 群で発熱性好中球減少症（4 名［44.4%］，16 名［27.1%］），低カリウム血症（4 名［44.4%］，13 名［22.0%］），発熱及び食欲減退（各 4 名［44.4%］，各 9 名［15.3%］），末梢性浮腫（3 名［33.3%］，11 名［18.6%］），肺炎（3 名［33.3%］，8 名［13.6%］），高血圧（3 名［33.3%］，4 名［6.8%］），不眠症（2 名［22.2%］，7 名［11.9%］），倦怠感（2 名［22.2%］，2 名［3.4%］），筋骨格痛（2 名［22.2%］，1 名［1.7%］），肝機能異常，血中クレアチニン増加，関節痛及び癌疼痛（各 2 名［22.2%］，各 0 名）並びに心室細動，腹部不快感，舌変色，歩行障害，多臓器機能不全症候群，腸球菌感染，帯状疱疹，口腔ヘルペス，アレルギー性輸血反応，肛門損傷，抗 HLA 抗体検査陽性，体液貯留，結晶性関節障害，筋膜炎，慢性腎臓病，腎症，性器潰瘍形成，肺水腫，皮脂欠乏性湿疹，紫斑及び脂漏性皮膚炎（各 1 名［11.1%］，各 0 名）であった。

表 2.7.4-65. ベネトクラクス 600 mg + 低用量シタラビン群又はプラセボ + 低用量シタラビン群で 10%以上の被験者に発現した有害事象（日本人及び外国人，M16-043 試験）

	Number (%) of Subjects			
	日本人		外国人	
System Organ Class Preferred Term (MedDRA ver. 21.0)	Venetoclax 600 mg + LDAC N = 18	Placebo + LDAC N = 9	Venetoclax 600 mg + LDAC N = 124	Placebo + LDAC N = 59
Any TEAE	18 (100)	9 (100)	123 (99.2)	58 (98.3)
血液およびリンパ系障害	16 (88.9)	4 (44.4)	100 (80.6)	47 (79.7)
貧血	2 (11.1)	1 (11.1)	39 (31.5)	14 (23.7)
播種性血管内凝固	2 (11.1)	0	3 (2.4)	0
発熱性好中球減少症	9 (50.0)	4 (44.4)	37 (29.8)	16 (27.1)
白血球減少症	3 (16.7)	0	15 (12.1)	5 (8.5)
好中球減少症	3 (16.7)	0	66 (53.2)	12 (20.3)
血小板減少症	5 (27.8)	4 (44.4)	60 (48.4)	23 (39.0)
心臓障害	5 (27.8)	2 (22.2)	21 (16.9)	14 (23.7)
心房細動	2 (11.1)	1 (11.1)	6 (4.8)	3 (5.1)
うっ血性心不全	2 (11.1)	0	1 (0.8)	2 (3.4)
心室細動	0	1 (11.1)	0	0
心室性頻脈	2 (11.1)	0	0	0
内分泌障害	0	1 (11.1)	0	2 (3.4)
副甲状腺機能亢進症	0	1 (11.1)	0	1 (1.7)
甲状腺機能低下症	0	1 (11.1)	0	1 (1.7)
眼障害	2 (11.1)	1 (11.1)	17 (13.7)	6 (10.2)
眼瞼紅斑	0	1 (11.1)	0	1 (1.7)
胃腸障害	18 (100)	6 (66.7)	88 (71.0)	41 (69.5)
腹部不快感	1 (5.6)	1 (11.1)	1 (0.8)	0
腹痛	1 (5.6)	0	16 (12.9)	3 (5.1)
上腹部痛	2 (11.1)	0	7 (5.6)	2 (3.4)
アフタ性潰瘍	2 (11.1)	0	2 (1.6)	3 (5.1)
便秘	5 (27.8)	3 (33.3)	24 (19.4)	19 (32.2)
下痢	5 (27.8)	2 (22.2)	42 (33.9)	10 (16.9)
悪心	12 (66.7)	2 (22.2)	49 (39.5)	19 (32.2)
肛門周囲痛	4 (22.2)	0	2 (1.6)	2 (3.4)
口内炎	2 (11.1)	0	12 (9.7)	0

System Organ Class Preferred Term (MedDRA ver. 21.0)	Number (%) of Subjects			
	日本人		外国人	
	Venetoclax 600 mg + LDAC N = 18	Placebo + LDAC N = 9	Venetoclax 600 mg + LDAC N = 124	Placebo + LDAC N = 59
舌変色	0	1 (11.1)	0	0
上部消化管出血	3 (16.7)	0	0	0
嘔吐	9 (50.0)	1 (11.1)	32 (25.8)	9 (15.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	12 (66.7)	7 (77.8)	64 (51.6)	28 (47.5)
無力症	0	0	17 (13.7)	8 (13.6)
疲労	3 (16.7)	0	19 (15.3)	10 (16.9)
歩行障害	0	1 (11.1)	1 (0.8)	0
倦怠感	3 (16.7)	2 (22.2)	1 (0.8)	2 (3.4)
多臓器機能不全症候群	0	1 (11.1)	1 (0.8)	0
末梢性浮腫	4 (22.2)	3 (33.3)	16 (12.9)	11 (18.6)
発熱	4 (22.2)	4 (44.4)	21 (16.9)	9 (15.3)
肝胆道系障害	3 (16.7)	2 (22.2)	9 (7.3)	3 (5.1)
肝機能異常	1 (5.6)	2 (22.2)	0	0
感染症および寄生虫症	10 (55.6)	5 (55.6)	82 (66.1)	36 (61.0)
気管支炎	2 (11.1)	0	0	1 (1.7)
蜂巣炎	0	1 (11.1)	5 (4.0)	3 (5.1)
腸球菌感染	0	1 (11.1)	1 (0.8)	0
帯状疱疹	0	1 (11.1)	1 (0.8)	0
口腔ヘルペス	2 (11.1)	1 (11.1)	7 (5.6)	0
肺炎	5 (27.8)	3 (33.3)	26 (21.0)	8 (13.6)
上気道感染	0	1 (11.1)	3 (2.4)	2 (3.4)
傷害、中毒および処置合併症	8 (44.4)	2 (22.2)	30 (24.2)	7 (11.9)
アレルギー性輸血反応	1 (5.6)	1 (11.1)	1 (0.8)	0
肛門損傷	0	1 (11.1)	0	0
転倒	0	0	14 (11.3)	0
裂傷	2 (11.1)	0	2 (1.6)	0
輸血反応	4 (22.2)	0	3 (2.4)	1 (1.7)
臨床検査	10 (55.6)	4 (44.4)	44 (35.5)	18 (30.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (11.1)	1 (11.1)	8 (6.5)	4 (6.8)
抗 HLA 抗体検査陽性	0	1 (11.1)	0	0

System Organ Class Preferred Term (MedDRA ver. 21.0)	Number (%) of Subjects			
	日本人		外国人	
	Venetoclax 600 mg + LDAC N = 18	Placebo + LDAC N = 9	Venetoclax 600 mg + LDAC N = 124	Placebo + LDAC N = 59
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (5.6)	1 (11.1)	12 (9.7)	3 (5.1)
血中ビリルビン増加	3 (16.7)	0	13 (10.5)	1 (1.7)
血中クレアチニン増加	0	2 (22.2)	3 (2.4)	0
好中球数減少	2 (11.1)	0	8 (6.5)	3 (5.1)
血小板数減少	5 (27.8)	1 (11.1)	3 (2.4)	3 (5.1)
体重減少	3 (16.7)	0	11 (8.9)	2 (3.4)
白血球数減少	3 (16.7)	1 (11.1)	12 (9.7)	3 (5.1)
代謝および栄養障害	11 (61.1)	7 (77.8)	76 (61.3)	33 (55.9)
食欲減退	6 (33.3)	4 (44.4)	25 (20.2)	9 (15.3)
脱水	0	1 (11.1)	7 (5.6)	2 (3.4)
体液貯留	0	1 (11.1)	1 (0.8)	0
低アルブミン血症	1 (5.6)	1 (11.1)	8 (6.5)	8 (13.6)
低カルシウム血症	2 (11.1)	0	11 (8.9)	8 (13.6)
低血糖	2 (11.1)	0	1 (0.8)	0
低カリウム血症	6 (33.3)	4 (44.4)	38 (30.6)	13 (22.0)
低マグネシウム血症	1 (5.6)	1 (11.1)	12 (9.7)	5 (8.5)
低ナトリウム血症	2 (11.1)	1 (11.1)	7 (5.6)	6 (10.2)
筋骨格系および結合組織障害	6 (33.3)	5 (55.6)	38 (30.6)	13 (22.0)
関節痛	1 (5.6)	2 (22.2)	11 (8.9)	0
背部痛	3 (16.7)	1 (11.1)	6 (4.8)	4 (6.8)
結晶性関節障害	0	1 (11.1)	0	0
筋膜炎	0	1 (11.1)	0	0
筋骨格痛	0	2 (22.2)	5 (4.0)	1 (1.7)
四肢痛	0	1 (11.1)	6 (4.8)	2 (3.4)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	2 (22.2)	6 (4.8)	2 (3.4)
癌疼痛	0	2 (22.2)	1 (0.8)	0
神経系障害	5 (27.8)	2 (22.2)	44 (35.5)	13 (22.0)
頭痛	2 (11.1)	1 (11.1)	18 (14.5)	2 (3.4)
傾眠	0	1 (11.1)	3 (2.4)	2 (3.4)

System Organ Class Preferred Term (MedDRA ver. 21.0)	Number (%) of Subjects			
	日本人		外国人	
	Venetoclax 600 mg + LDAC N = 18	Placebo + LDAC N = 9	Venetoclax 600 mg + LDAC N = 124	Placebo + LDAC N = 59
精神障害	7 (38.9)	2 (22.2)	31 (25.0)	17 (28.8)
譫妄	3 (16.7)	1 (11.1)	3 (2.4)	1 (1.7)
不眠症	5 (27.8)	2 (22.2)	15 (12.1)	7 (11.9)
腎および尿路障害	3 (16.7)	2 (22.2)	20 (16.1)	9 (15.3)
慢性腎臓病	1 (5.6)	1 (11.1)	1 (0.8)	0
腎症	0	1 (11.1)	0	0
腎機能障害	2 (11.1)	0	2 (1.6)	0
生殖系および乳房障害	0	1 (11.1)	7 (5.6)	1 (1.7)
性器潰瘍形成	0	1 (11.1)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8 (44.4)	3 (33.3)	46 (37.1)	22 (37.3)
咳嗽	1 (5.6)	1 (11.1)	13 (10.5)	5 (8.5)
鼻出血	3 (16.7)	0	12 (9.7)	3 (5.1)
口腔咽頭痛	3 (16.7)	1 (11.1)	3 (2.4)	2 (3.4)
胸水	0	1 (11.1)	5 (4.0)	4 (6.8)
肺水腫	0	1 (11.1)	1 (0.8)	0
皮膚および皮下組織障害	9 (50.0)	5 (55.6)	38 (30.6)	19 (32.2)
皮膚乾燥	3 (16.7)	0	3 (2.4)	1 (1.7)
皮脂欠乏性湿疹	1 (5.6)	1 (11.1)	0	0
紅斑	0	1 (11.1)	7 (5.6)	3 (5.1)
点状出血	0	1 (11.1)	6 (4.8)	2 (3.4)
そう痒症	0	1 (11.1)	8 (6.5)	2 (3.4)
紫斑	0	1 (11.1)	3 (2.4)	0
発疹	2 (11.1)	1 (11.1)	8 (6.5)	4 (6.8)
脂漏性皮膚炎	0	1 (11.1)	0	0
血管障害	4 (22.2)	3 (33.3)	35 (28.2)	11 (18.6)
高血圧	1 (5.6)	3 (33.3)	13 (10.5)	4 (6.8)
低血圧	2 (11.1)	0	12 (9.7)	2 (3.4)

LDAC = low dose cytarabine; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE = treatment-emergent adverse event

相互参照：M16-043 試験 CSR 6 ヵ月後の追跡調査 R&D/19/0377 Table 1　2.3.1

2.7.4.5.3.5 治験薬との因果関係が否定できない有害事象

2.7.4.5.3.5.1 アザシチジンとの併用投与試験

V400 mg + AZA 群又はプラセボ + AZA 群で 10%以上の被験者に発現した，ベネトクラクス又はプラセボとの因果関係「関連あり」の有害事象を日本人と外国人別に表 2.7.4-66 に示す。

ベネトクラクス又はプラセボとの因果関係「関連あり」の有害事象は，日本人では V400 mg + AZA 群 23 / 24 名（95.8%），プラセボ + AZA 群 11 / 13 名（84.6%）に認められ，外国人では V400 mg + AZA 群 218 / 259 名（84.2%），プラセボ + AZA 群 85 / 131 名（64.9%）に認められた。

日本人で発現割合が 20%以上のベネトクラクス又はプラセボとの因果関係「関連あり」の有害事象は，V400 mg + AZA 群で発熱性好中球減少症（日本人 18 名［75.0%］，外国人 61 名［23.6%］，以下同順），血小板減少症（13 名［54.2%］，83 名［32.0%］），食欲減退（10 名［41.7%］，32 名［12.4%］），好中球減少症（9 名［37.5%］，92 名［35.5%］），悪心（8 名［33.3%］，70 名［27.0%］），下痢（8 名［33.3%］，60 名［23.2%］），白血球減少症（8 名［33.3%］，43 名［16.6%］），発熱（6 名［25.0%］，12 名［4.6%］）及び嘔吐（5 名［20.8%］40 名［15.4%］），プラセボ + AZA 群で血小板減少症（7 名［53.8%］，25 名［19.1%］），便秘（4 名［30.8%］，14 名［10.7%］），好中球減少症（3 名［23.1%］，28 名［21.4%］）並びに白血球減少症及び下痢（各 3 名［23.1%］，各 13 名［9.9%］）であった。

日本人で外国人と比較して発現割合が 10%以上高かったベネトクラクス又はプラセボとの因果関係「関連あり」の有害事象は，V400 mg + AZA 群で発熱性好中球減少症（日本人 18 名［75.0%］，外国人 61 名［23.6%］，以下同順），血小板減少症（13 名［54.2%］，83 名［32.0%］），食欲減退（10 名［41.7%］，32 名［12.4%］），下痢（8 名［33.3%］，60 名［23.2%］），白血球減少症（8 名［33.3%］，43 名［16.6%］），発熱（6 名［25.0%］，12 名［4.6%］），倦怠感（4 名［16.7%］，3 名［1.2%］），斑状丘疹状皮疹（3 名［12.5%］，3 名［1.2%］），プラセボ + AZA 群で血小板減少症（7 名［53.8%］，25 名［19.1%］），便秘（4 名［30.8%］，14 名［10.7%］），白血球減少症及び下痢（各 3 名［23.1%］，各 13 名［9.9%］），発熱（2 名［15.4%］，3 名［2.3%］）並びに血中ビリルビン増加（2 名［15.4%］，0 名）であった。

表 2.7.4-66. ベネトクラクス 400 mg + アザシチジン群又はプラセボ + アザシチジン群で 10%以上の被験者に発現したベネトクラクス又はプラセボとの因果関係「関連あり」の有害事象（日本人及び外国人，M15-656 試験）

	Number (%) of Subjects			
	日本人		外国人	
System Organ Class Preferred Term (MedDRA ver. 21.0)	Venetoclax 400 mg + AZA N = 24	Placebo + AZA N = 13	Venetoclax 400 mg + AZA N = 259	Placebo + AZA N = 131
Any TEAE	23 (95.8)	11 (84.6)	218 (84.2)	85 (64.9)
血液およびリンパ系障害	22 (91.7)	7 (53.8)	169 (65.3)	50 (38.2)
貧血	4 (16.7)	2 (15.4)	52 (20.1)	18 (13.7)
発熱性好中球減少症	18 (75.0)	2 (15.4)	61 (23.6)	9 (6.9)
白血球減少症	8 (33.3)	3 (23.1)	43 (16.6)	13 (9.9)
好中球減少症	9 (37.5)	3 (23.1)	92 (35.5)	28 (21.4)
血小板減少症	13 (54.2)	7 (53.8)	83 (32.0)	25 (19.1)
胃腸障害	14 (58.3)	8 (61.5)	126 (48.6)	54 (41.2)
便秘	4 (16.7)	4 (30.8)	28 (10.8)	14 (10.7)
下痢	8 (33.3)	3 (23.1)	60 (23.2)	13 (9.9)
悪心	8 (33.3)	0	70 (27.0)	29 (22.1)
口内炎	3 (12.5)	1 (7.7)	8 (3.1)	2 (1.5)
嘔吐	5 (20.8)	1 (7.7)	40 (15.4)	17 (13.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	9 (37.5)	2 (15.4)	62 (23.9)	15 (11.5)
疲労	0	1 (7.7)	28 (10.8)	5 (3.8)
倦怠感	4 (16.7)	0	3 (1.2)	1 (0.8)
発熱	6 (25.0)	2 (15.4)	12 (4.6)	3 (2.3)
感染症および寄生虫症	12 (50.0)	2 (15.4)	92 (35.5)	24 (18.3)
肺炎	3 (12.5)	0	25 (9.7)	12 (9.2)
臨床検査	4 (16.7)	2 (15.4)	53 (20.5)	23 (17.6)
血中ビリルビン増加	1 (4.2)	2 (15.4)	9 (3.5)	0
体重減少	3 (12.5)	0	11 (4.2)	5 (3.8)
代謝および栄養障害	12 (50.0)	1 (7.7)	66 (25.5)	20 (15.3)
食欲減退	10 (41.7)	1 (7.7)	32 (12.4)	11 (8.4)
皮膚および皮下組織障害	7 (29.2)	2 (15.4)	31 (12.0)	5 (3.8)
斑状丘疹状皮疹	3 (12.5)	0	3 (1.2)	0

AZA = azacitidine; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE = treatment-emergent adverse event
相互参照：M15-656 試験 CSR 中間解析 R&D/19/0377 Table 1 5.3.2

2.7.4.5.3.5.2 低用量シタラビンとの併用投与試験

V600 mg + LDAC 群又はプラセボ + LDAC 群で 10%以上の被験者に発現した，ベネトクラクス又はプラセボとの因果関係「関連あり」の有害事象を日本人と外国人別に表 2.7.4-67 に示す。

ベネトクラクス又はプラセボとの因果関係「関連あり」の有害事象は，日本人では V600 mg + LDAC 群 17 / 18 名（94.4%），プラセボ + LDAC 群 8 / 9 名（88.9%）に認められ，外国人では V600 mg + LDAC 群 89 / 124 名（71.8%），プラセボ + LDAC 群 39 / 59 名（66.1%）に認められた。

日本人で発現割合が 20%以上のベネトクラクス又はプラセボとの因果関係「関連あり」の有害事象は，V600 mg + LDAC 群で悪心（日本人 8 名［44.4%］，外国人 31 名［25.0%］，以下同順），発熱性好中球減少症（8 名［44.4%］，16 名［12.9%］），食欲減退（6 名［33.3%］，9 名［7.3%］），血小板数減少（5 名［27.8%］，2 名［1.6%］）及び血小板減少症（4 名［22.2%］，41 名［33.1%］），プラセボ + LDAC 群で血小板減少症（4 名［44.4%］，12 名［20.3%］），発熱性好中球減少症（3 名［33.3%］，3 名［5.1%］），悪心（2 名［22.2%］，13 名［22.0%］），食欲減退（2 名［22.2%］，4 名［6.8%］）及び肝機能異常（2 名［22.2%］，0 名）であった。

日本人で外国人と比較して発現割合が 10%以上高かったベネトクラクス又はプラセボとの因果関係「関連あり」の有害事象は，V600 mg + LDAC 群で悪心（日本人 8 名［44.4%］，外国人 31 名［25.0%］，以下同順），発熱性好中球減少症（8 名［44.4%］，16 名［12.9%］），食欲減退（6 名［33.3%］，9 名［7.3%］），血小板数減少（5 名［27.8%］，2 名［1.6%］），肺炎及び白血球数減少（各 3 名［16.7%］，各 5 名［4.0%］），便秘（3 名［16.7%］，3 名［2.4%］）並びに倦怠感（2 名［11.1%］，1 名［0.8%］），プラセボ + LDAC 群で血小板減少症（4 名［44.4%］，12 名［20.3%］），発熱性好中球減少症（3 名［33.3%］，3 名［5.1%］），食欲減退（2 名［22.2%］，4 名［6.8%］），肝機能異常（2 名［22.2%］，0 名）並びに蜂巣炎，血中クレアチニン増加及び筋膜炎（各 1 名［11.1%］，各 0 名）であった。

表 2.7.4-67. ベネトクラクス 600 mg + 低用量シタラビン群又はプラセボ + 低用量シタラビン群で 10%以上の被験者に発現したベネトクラクス又はプラセボとの因果関係「関連あり」の有害事象（日本人及び外国人，M16-043 試験）

	Number (%) of Subjects			
	日本人		外国人	
System Organ Class Preferred Term (MedDRA ver. 21.0)	Venetoclax 600 mg + LDAC N = 18	Placebo + LDAC N = 9	Venetoclax 600 mg + LDAC N = 124	Placebo + LDAC N = 59
Any TEAE	17 (94.4)	8 (88.9)	89 (71.8)	39 (66.1)
血液およびリンパ系障害	10 (55.6)	4 (44.4)	68 (54.8)	26 (44.1)
貧血	2 (11.1)	1 (11.1)	26 (21.0)	8 (13.6)
発熱性好中球減少症	8 (44.4)	3 (33.3)	16 (12.9)	3 (5.1)
白血球減少症	1 (5.6)	0	13 (10.5)	2 (3.4)
好中球減少症	2 (11.1)	0	47 (37.9)	7 (11.9)
血小板減少症	4 (22.2)	4 (44.4)	41 (33.1)	12 (20.3)
胃腸障害	12 (66.7)	2 (22.2)	54 (43.5)	18 (30.5)
便秘	3 (16.7)	0	3 (2.4)	5 (8.5)
下痢	2 (11.1)	0	17 (13.7)	5 (8.5)
悪心	8 (44.4)	2 (22.2)	31 (25.0)	13 (22.0)
嘔吐	3 (16.7)	0	16 (12.9)	6 (10.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (38.9)	1 (11.1)	22 (17.7)	9 (15.3)
疲労	2 (11.1)	0	10 (8.1)	4 (6.8)
倦怠感	2 (11.1)	0	1 (0.8)	0
発熱	2 (11.1)	1 (11.1)	6 (4.8)	4 (6.8)
肝胆道系障害	2 (11.1)	2 (22.2)	2 (1.6)	2 (3.4)
肝機能異常	0	2 (22.2)	0	0
感染症および寄生虫症	4 (22.2)	1 (11.1)	29 (23.4)	10 (16.9)
蜂巣炎	0	1 (11.1)	2 (1.6)	0
肺炎	3 (16.7)	0	5 (4.0)	0
臨床検査	7 (38.9)	2 (22.2)	24 (19.4)	8 (13.6)
血中クレアチニン増加	0	1 (11.1)	1 (0.8)	0
好中球数減少	2 (11.1)	0	6 (4.8)	3 (5.1)
血小板数減少	5 (27.8)	1 (11.1)	2 (1.6)	3 (5.1)
体重減少	2 (11.1)	0	4 (3.2)	1 (1.7)
白血球数減少	3 (16.7)	0	5 (4.0)	3 (5.1)

System Organ Class Preferred Term (MedDRA ver. 21.0)	Number (%) of Subjects			
	日本人		外国人	
	Venetoclax 600 mg + LDAC N = 18	Placebo + LDAC N = 9	Venetoclax 600 mg + LDAC N = 124	Placebo + LDAC N = 59
代謝および栄養障害	7 (38.9)	3 (33.3)	32 (25.8)	10 (16.9)
食欲減退	6 (33.3)	2 (22.2)	9 (7.3)	4 (6.8)
低カリウム血症	1 (5.6)	1 (11.1)	4 (3.2)	2 (3.4)
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (11.1)	2 (1.6)	2 (3.4)
筋膜炎	0	1 (11.1)	0	0

LDAC = low dose cytarabine; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE = treatment-emergent adverse event

相互参照：M16-043 試験 CSR 6 ヵ月後の追跡調査 R&D/19/0377 Table 1　2.3.2

2.7.4.5.3.6　グレード 3 以上の有害事象

2.7.4.5.3.6.1　アザシチジンとの併用投与試験

V400 mg + AZA 群又はプラセボ + AZA 群で，10%以上の被験者に発現した有害事象（全有害事象）でのグレード 3 以上の有害事象を日本人と外国人別に表 2.7.4-68，表 2.7.4-69 に示す。

日本人では，グレード 3 以上の有害事象は，V400 mg + AZA 群 24 / 24 名（100%），プラセボ + AZA 群 12 / 13 名（92.3%）に認められた。

器官別大分類「血液およびリンパ系障害」のグレード 3 以上の有害事象は，V400 mg + AZA 群で 23 名 / 24 名（95.8%），プラセボ + AZA 群で 11 / 13 名（84.6%）に認められた。

器官別大分類「感染症および寄生虫症」のグレード 3 以上の有害事象は，V400 mg + AZA 群で 12 / 24 名（50.0%），プラセボ + AZA 群で 4 / 13 名（30.8%）に認められた。

外国人では，グレード 3 以上の有害事象は，V400 mg + AZA 群 255 / 259 名（98.5%），プラセボ + AZA 群 127 / 131 名（96.9%）に認められた。

器官別大分類「血液およびリンパ系障害」のグレード 3 以上の有害事象は，V400 mg + AZA 群で 210 / 259 名（81.1%），プラセボ + AZA 群で 87 / 131 名（66.4%）に認められた。

器官別大分類「感染症および寄生虫症」のグレード 3 以上の有害事象は，V400 mg + AZA 群で 168 / 259 名（64.9%），プラセボ + AZA 群で 70 / 131 名（53.4%）に認められた。

日本人で発現割合が 20%以上のグレード 3 以上の有害事象は，V400 mg + AZA 群で発熱性好中球減少症（日本人 19 名［79.2%］，外国人 99 名［38.2%］，以下同順），血小板減少症（12 名［50.0%］，114 名［44.0%］），好中球減少症（9 名［37.5%］，110 名［42.5%］），白血球減少症（8 名［33.3%］，50 名［19.3%］），貧血（5 名［20.8%］，69 名［26.6%］）及び肺炎（5

名［20.8%］，51 名［19.7%］），プラセボ＋AZA 群で血小板減少症（10 名［76.9%］，45 名［34.4%］），発熱性好中球減少症（5 名［38.5%］，22 名［16.8%］），白血球減少症（4 名［30.8%］，13 名［9.9%］），好中球減少症（3 名［23.1%］，38 名［29.0%］）及び低カリウム血症（3 名［23.1%］，12 名［9.2%］）であった。

日本人で外国人と比較して発現割合が 10%以上高かったグレード 3 以上の有害事象は，400 mg＋AZA 群で発熱性好中球減少症（日本人 19 名［79.2%］，外国人 99 名［38.2%］，以下同順）及び白血球減少症（8 名［33.3%］，50 名［19.3%］），プラセボ＋AZA 群で血小板減少症（10 名［76.9%］，45 名［34.4%］），発熱性好中球減少症（5 名［38.5%］，22 名［16.8%］），白血球減少症（4 名［30.8%］，13 名［9.9%］），低カリウム血症（3 名［23.1%］，12 名［9.2%］）及び急性腎障害（2 名［15.4%］，3 名［2.3%］）であった。

表 2.7.4-68. ベネトクラクス 400 mg + アザシチジン群又はプラセボ + アザシチジン群で 10%以上の被験者に発現した有害事象（全有害事象）でのグレード 3 以上の有害事象（日本人，M15-656 試験）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA ver. 21.0)	Number (%) of Subjects					
	日本人					
	Venetoclax 400 mg + AZA N = 24			Placebo + AZA N = 13		
	Any Grade	G3 or G4	G ≥ 3	Any Grade	G3 or G4	G ≥ 3
Any TEAE	24 (100)	23 (95.8)	24 (100)	13 (100)	11 (84.6)	12 (92.3)
血液およびリンパ系障害	23 (95.8)	23 (95.8)	23 (95.8)	11 (84.6)	11 (84.6)	11 (84.6)
貧血	5 (20.8)	5 (20.8)	5 (20.8)	2 (15.4)	2 (15.4)	2 (15.4)
播種性血管内凝固	1 (4.2)	1 (4.2)	1 (4.2)	3 (23.1)	0	0
発熱性好中球減少症	19 (79.2)	19 (79.2)	19 (79.2)	5 (38.5)	5 (38.5)	5 (38.5)
白血球減少症	8 (33.3)	8 (33.3)	8 (33.3)	4 (30.8)	4 (30.8)	4 (30.8)
好中球減少症	9 (37.5)	9 (37.5)	9 (37.5)	3 (23.1)	3 (23.1)	3 (23.1)
血小板減少症	13 (54.2)	12 (50.0)	12 (50.0)	10 (76.9)	10 (76.9)	10 (76.9)
心臓障害	3 (12.5)	0	0	2 (15.4)	1 (7.7)	1 (7.7)
心房細動	1 (4.2)	0	0	0	0	0
眼障害	6 (25.0)	0	0	1 (7.7)	0	0
結膜出血	3 (12.5)	0	0	0	0	0
胃腸障害	23 (95.8)	3 (12.5)	3 (12.5)	10 (76.9)	2 (15.4)	2 (15.4)
腹痛	3 (12.5)	0	0	0	0	0

System Organ Class Preferred Term (MedDRA ver. 21.0)	Number (%) of Subjects 日本人 Venetoclax 400 mg + AZA N = 24 Any Grade	G3 or G4	G ≥ 3	Placebo + AZA N = 13 Any Grade	G3 or G4	G ≥ 3
上腹部痛	3 (12.5)	0	0	0	0	0
口唇炎	3 (12.5)	0	0	0	0	0
便秘	13 (54.2)	0	0	7 (53.8)	0	0
下痢	11 (45.8)	1 (4.2)	1 (4.2)	6 (46.2)	1 (7.7)	1 (7.7)
口内乾燥	3 (12.5)	0	0	0	0	0
痔核	4 (16.7)	0	0	1 (7.7)	0	0
悪心	9 (37.5)	1 (4.2)	1 (4.2)	3 (23.1)	0	0
歯周病	4 (16.7)	0	0	0	0	0
肛門周囲痛	3 (12.5)	0	0	0	0	0
口内炎	10 (41.7)	0	0	2 (15.4)	0	0
嘔吐	10 (41.7)	0	0	3 (23.1)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	15 (62.5)	0	0	8 (61.5)	1 (7.7)	1 (7.7)
無力症	0	0	0	0	0	0
疲労	1 (4.2)	0	0	1 (7.7)	1 (7.7)	1 (7.7)
注射部位反応	4 (16.7)	0	0	2 (15.4)	0	0
倦怠感	8 (33.3)	0	0	1 (7.7)	0	0

System Organ Class Preferred Term (MedDRA ver. 21.0)	Number (%) of Subjects 日本人 Venetoclax 400 mg + AZA N = 24 Any Grade	G3 or G4	G ≥ 3	Placebo + AZA N = 13 Any Grade	G3 or G4	G ≥ 3
末梢性浮腫	4 (16.7)	0	0	1 (7.7)	0	0
発熱	7 (29.2)	0	0	4 (30.8)	0	0
感染症および寄生虫症	20 (83.3)	12 (50.0)	12 (50.0)	6 (46.2)	3 (23.1)	4 (30.8)
肺炎	6 (25.0)	5 (20.8)	5 (20.8)	2 (15.4)	1 (7.7)	2 (15.4)
尿路感染	0	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	7 (29.2)	1 (4.2)	1 (4.2)	5 (38.5)	0	0
転倒	3 (12.5)	0	0	2 (15.4)	0	0
臨床検査	14 (58.3)	4 (16.7)	4 (16.7)	4 (30.8)	1 (7.7)	1 (7.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5 (20.8)	2 (8.3)	2 (8.3)	1 (7.7)	1 (7.7)	1 (7.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (16.7)	2 (8.3)	2 (8.3)	1 (7.7)	1 (7.7)	1 (7.7)
血中アルカリホスファターゼ増加	3 (12.5)	0	0	1 (7.7)	0	0
血中ビリルビン増加	2 (8.3)	0	0	3 (23.1)	0	0
体重減少	6 (25.0)	1 (4.2)	1 (4.2)	1 (7.7)	0	0
代謝および栄養障害	19 (79.2)	7 (29.2)	7 (29.2)	8 (61.5)	5 (38.5)	5 (38.5)
食欲減退	13 (54.2)	1 (4.2)	1 (4.2)	3 (23.1)	1 (7.7)	1 (7.7)
低アルブミン血症	3 (12.5)	0	0	2 (15.4)	0	0

System Organ Class Preferred Term (MedDRA ver. 21.0)	Number (%) of Subjects 日本人 Venetoclax 400 mg + AZA N = 24 Any Grade	G3 or G4	G ≥ 3	Placebo + AZA N = 13 Any Grade	G3 or G4	G ≥ 3
低カリウム血症	6 (25.0)	4 (16.7)	4 (16.7)	4 (30.8)	3 (23.1)	3 (23.1)
低リン酸血症	1 (4.2)	0	0	2 (15.4)	1 (7.7)	1 (7.7)
筋骨格系および結合組織障害	9 (37.5)	1 (4.2)	1 (4.2)	5 (38.5)	0	0
関節痛	3 (12.5)	0	0	1 (7.7)	0	0
背部痛	3 (12.5)	0	0	1 (7.7)	0	0
四肢痛	3 (12.5)	0	0	0	0	0
神経系障害	5 (20.8)	0	0	1 (7.7)	0	0
浮動性めまい	2 (8.3)	0	0	1 (7.7)	0	0
頭痛	2 (8.3)	0	0	0	0	0
精神障害	8 (33.3)	1 (4.2)	1 (4.2)	3 (23.1)	1 (7.7)	1 (7.7)
不眠症	6 (25.0)	0	0	1 (7.7)	0	0
腎および尿路障害	3 (12.5)	0	0	4 (30.8)	3 (23.1)	3 (23.1)
急性腎障害	0	0	0	2 (15.4)	2 (15.4)	2 (15.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8 (33.3)	0	0	3 (23.1)	2 (15.4)	2 (15.4)
咳嗽	2 (8.3)	0	0	0	0	0
呼吸困難	1 (4.2)	0	0	1 (7.7)	1 (7.7)	1 (7.7)

System Organ Class Preferred Term (MedDRA ver. 21.0)	Number (%) of Subjects 日本人 Venetoclax 400 mg + AZA N = 24			Placebo + AZA N = 13		
	Any Grade	G3 or G4	G ≥ 3	Any Grade	G3 or G4	G ≥ 3
鼻出血	0	0	0	0	0	0
口腔咽頭痛	3 (12.5)	0	0	1 (7.7)	0	0
胸水	2 (8.3)	0	0	1 (7.7)	0	0
皮膚および皮下組織障害	18 (75.0)	1 (4.2)	1 (4.2)	5 (38.5)	0	0
皮膚乾燥	11 (45.8)	0	0	1 (7.7)	0	0
そう痒症	4 (16.7)	0	0	0	0	0
発疹	3 (12.5)	0	0	1 (7.7)	0	0
斑状丘疹状皮疹	5 (20.8)	0	0	1 (7.7)	0	0
血管障害	6 (25.0)	1 (4.2)	2 (8.3)	2 (15.4)	1 (7.7)	1 (7.7)
低血圧	2 (8.3)	0	0	0	0	0

AZA = azacitidine; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE = treatment-emergent adverse event

相互参照：M15-656 試験 CSR 中間解析 R&D/19/0377 Table 1　9.4.3

表 2.7.4-69. ベネトクラクス 400 mg + アザシチジン群又はプラセボ + アザシチジン群で 10%以上の被験者に発現した有害事象（全有害事象）でのグレード 3 以上の有害事象（外国人，M15-656 試験）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA ver. 21.0)	Number (%) of Subjects 外国人 Venetoclax 400 mg + AZA N = 259 Any Grade	G3 or G4	G ≥ 3	Placebo + AZA N = 131 Any Grade	G3 or G4	G ≥ 3
Any TEAE	259 (100)	192 (74.1)	255 (98.5)	131 (100)	99 (75.6)	127 (96.9)
血液およびリンパ系障害	213 (82.2)	210 (81.1)	210 (81.1)	89 (67.9)	86 (65.6)	87 (66.4)
貧血	73 (28.2)	69 (26.6)	69 (26.6)	27 (20.6)	27 (20.6)	27 (20.6)
播種性血管内凝固	0	0	0	0	0	0
発熱性好中球減少症	99 (38.2)	99 (38.2)	99 (38.2)	22 (16.8)	21 (16.0)	22 (16.8)
白血球減少症	50 (19.3)	50 (19.3)	50 (19.3)	16 (12.2)	13 (9.9)	13 (9.9)
好中球減少症	110 (42.5)	110 (42.5)	110 (42.5)	39 (29.8)	38 (29.0)	38 (29.0)
血小板減少症	117 (45.2)	114 (44.0)	114 (44.0)	48 (36.6)	45 (34.4)	45 (34.4)
心臓障害	85 (32.8)	36 (13.9)	44 (17.0)	35 (26.7)	13 (9.9)	19 (14.5)
心房細動	32 (12.4)	15 (5.8)	17 (6.6)	15 (11.5)	3 (2.3)	3 (2.3)
眼障害	23 (8.9)	2 (0.8)	2 (0.8)	14 (10.7)	1 (0.8)	1 (0.8)
結膜出血	5 (1.9)	0	0	5 (3.8)	0	0
胃腸障害	218 (84.2)	37 (14.3)	39 (15.1)	101 (77.1)	15 (11.5)	15 (11.5)
腹痛	28 (10.8)	0	0	12 (9.2)	0	0

System Organ Class Preferred Term (MedDRA ver. 21.0)	Number (%) of Subjects 外国人 Venetoclax 400 mg + AZA N = 259 Any Grade	G3 or G4	G ≥ 3	Placebo + AZA N = 131 Any Grade	G3 or G4	G ≥ 3
上腹部痛	13 (5.0)	0	0	4 (3.1)	0	0
口唇炎	1 (0.4)	0	0	0	0	0
便秘	108 (41.7)	2 (0.8)	2 (0.8)	49 (37.4)	2 (1.5)	2 (1.5)
下痢	106 (40.9)	12 (4.6)	12 (4.6)	42 (32.1)	3 (2.3)	3 (2.3)
口内乾燥	5 (1.9)	0	0	2 (1.5)	0	0
痔核	24 (9.3)	2 (0.8)	2 (0.8)	6 (4.6)	1 (0.8)	1 (0.8)
悪心	115 (44.4)	4 (1.5)	4 (1.5)	46 (35.1)	1 (0.8)	1 (0.8)
歯周病	1 (0.4)	0	0	0	0	0
肛門周囲痛	5 (1.9)	0	0	4 (3.1)	0	0
口内炎	23 (8.9)	2 (0.8)	2 (0.8)	6 (4.6)	0	0
嘔吐	74 (28.6)	6 (2.3)	6 (2.3)	30 (22.9)	1 (0.8)	1 (0.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	180 (69.5)	29 (11.2)	38 (14.7)	87 (66.4)	14 (10.7)	21 (16.0)
無力症	44 (17.0)	11 (4.2)	11 (4.2)	12 (9.2)	1 (0.8)	1 (0.8)
疲労	58 (22.4)	8 (3.1)	8 (3.1)	23 (17.6)	1 (0.8)	1 (0.8)
注射部位反応	9 (3.5)	0	0	8 (6.1)	2 (1.5)	2 (1.5)
倦怠感	7 (2.7)	0	0	1 (0.8)	0	0

System Organ Class Preferred Term (MedDRA ver. 21.0)	Number (%) of Subjects 外国人 Venetoclax 400 mg + AZA N = 259 Any Grade	G3 or G4	G ≥ 3	Placebo + AZA N = 131 Any Grade	G3 or G4	G ≥ 3
末梢性浮腫	65 (25.1)	1 (0.4)	1 (0.4)	25 (19.1)	0	0
発熱	59 (22.8)	5 (1.9)	5 (1.9)	28 (21.4)	2 (1.5)	2 (1.5)
感染症および寄生虫症	219 (84.6)	142 (54.8)	168 (64.9)	91 (69.5)	60 (45.8)	70 (53.4)
肺炎	59 (22.8)	40 (15.4)	51 (19.7)	37 (28.2)	32 (24.4)	34 (26.0)
尿路感染	26 (10.0)	11 (4.2)	11 (4.2)	11 (8.4)	8 (6.1)	8 (6.1)
傷害、中毒および処置合併症	76 (29.3)	14 (5.4)	14 (5.4)	37 (28.2)	8 (6.1)	9 (6.9)
転倒	25 (9.7)	2 (0.8)	2 (0.8)	8 (6.1)	3 (2.3)	3 (2.3)
臨床検査	122 (47.1)	54 (20.8)	54 (20.8)	52 (39.7)	12 (9.2)	12 (9.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	16 (6.2)	2 (0.8)	2 (0.8)	11 (8.4)	4 (3.1)	4 (3.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	17 (6.6)	4 (1.5)	4 (1.5)	12 (9.2)	2 (1.5)	2 (1.5)
血中アルカリホスファターゼ増加	11 (4.2)	0	0	3 (2.3)	1 (0.8)	1 (0.8)
血中ビリルビン増加	19 (7.3)	5 (1.9)	5 (1.9)	2 (1.5)	0	0
体重減少	31 (12.0)	3 (1.2)	3 (1.2)	13 (9.9)	2 (1.5)	2 (1.5)
代謝および栄養障害	156 (60.2)	70 (27.0)	71 (27.4)	70 (53.4)	33 (25.2)	34 (26.0)
食欲減退	59 (22.8)	11 (4.2)	11 (4.2)	21 (16.0)	0	0
低アルブミン血症	19 (7.3)	6 (2.3)	6 (2.3)	11 (8.4)	2 (1.5)	2 (1.5)

System Organ Class Preferred Term (MedDRA ver. 21.0)	Number (%) of Subjects 外国人 Venetoclax 400 mg + AZA N = 259 Any Grade	G3 or G4	G ≥ 3	Placebo + AZA N = 131 Any Grade	G3 or G4	G ≥ 3
低カリウム血症	75 (29.0)	26 (10.0)	26 (10.0)	37 (28.2)	12 (9.2)	12 (9.2)
低リン酸血症	34 (13.1)	21 (8.1)	21 (8.1)	15 (11.5)	10 (7.6)	10 (7.6)
筋骨格系および結合組織障害	101 (39.0)	12 (4.6)	12 (4.6)	45 (34.4)	3 (2.3)	3 (2.3)
関節痛	30 (11.6)	1 (0.4)	1 (0.4)	6 (4.6)	0	0
背部痛	21 (8.1)	3 (1.2)	3 (1.2)	12 (9.2)	1 (0.8)	1 (0.8)
四肢痛	19 (7.3)	2 (0.8)	2 (0.8)	14 (10.7)	0	0
神経系障害	102 (39.4)	21 (8.1)	31 (12.0)	38 (29.0)	7 (5.3)	8 (6.1)
浮動性めまい	35 (13.5)	1 (0.4)	1 (0.4)	9 (6.9)	1 (0.8)	1 (0.8)
頭痛	28 (10.8)	1 (0.4)	1 (0.4)	10 (7.6)	1 (0.8)	1 (0.8)
精神障害	63 (24.3)	6 (2.3)	6 (2.3)	34 (26.0)	5 (3.8)	5 (3.8)
不眠症	29 (11.2)	0	0	14 (10.7)	0	0
腎および尿路障害	68 (26.3)	13 (5.0)	15 (5.8)	29 (22.1)	8 (6.1)	8 (6.1)
急性腎障害	25 (9.7)	7 (2.7)	7 (2.7)	11 (8.4)	3 (2.3)	3 (2.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	130 (50.2)	39 (15.1)	44 (17.0)	57 (43.5)	10 (7.6)	13 (9.9)
咳嗽	33 (12.7)	0	0	20 (15.3)	0	0
呼吸困難	36 (13.9)	9 (3.5)	9 (3.5)	10 (7.6)	2 (1.5)	2 (1.5)

System Organ Class Preferred Term (MedDRA ver. 21.0)	Number (%) of Subjects 外国人 Venetoclax 400 mg + AZA N = 259 Any Grade	G3 or G4	G ≥ 3	Placebo + AZA N = 131 Any Grade	G3 or G4	G ≥ 3
鼻出血	26 (10.0)	5 (1.9)	5 (1.9)	12 (9.2)	0	0
口腔咽頭痛	22 (8.5)	0	0	5 (3.8)	0	0
胸水	26 (10.0)	7 (2.7)	7 (2.7)	7 (5.3)	4 (3.1)	4 (3.1)
皮膚および皮下組織障害	119 (45.9)	11 (4.2)	11 (4.2)	46 (35.1)	0	0
皮膚乾燥	5 (1.9)	0	0	2 (1.5)	0	0
そう痒症	24 (9.3)	1 (0.4)	1 (0.4)	6 (4.6)	0	0
発疹	23 (8.9)	0	0	8 (6.1)	0	0
斑状丘疹状皮疹	18 (6.9)	1 (0.4)	1 (0.4)	3 (2.3)	0	0
血管障害	79 (30.5)	34 (13.1)	34 (13.1)	35 (26.7)	10 (7.6)	11 (8.4)
低血圧	26 (10.0)	13 (5.0)	13 (5.0)	9 (6.9)	3 (2.3)	4 (3.1)

AZA = azacitidine; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE = treatment-emergent adverse event

相互参照：M15-656 試験 CSR 中間解析 R&D/19/0377 Table 1　9.4.3

2.7.4.5.3.6.2 低用量シタラビンとの併用投与試験

V600 mg + LDAC 群又はプラセボ + LDAC 群で，10%以上の被験者に発現した有害事象（全有害事象）でのグレード3以上の有害事象を日本人と外国人別に表 2.7.4-70（日本人）及び表 2.7.4-71（外国人）に示す。

日本人では，グレード 3 以上の有害事象は，V600 mg + LDAC 群 17 / 18 名（94.4%），プラセボ + LDAC 群 8 / 9 名（88.9%）に認められた。
器官別大分類「血液およびリンパ系障害」のグレード 3 以上の有害事象は，V600 mg + LDAC 群 14 / 18 名（77.8%），プラセボ + LDAC 群 4 / 9 名（44.4%）に認められた。
器官別大分類「感染症および寄生虫症」のグレード 3 以上の有害事象は，V600 mg + LDAC 群 4 / 18 名（22.2%），プラセボ + LDAC 群 4 / 9 名（44.4%）に認められた。

外国人では，グレード 3 以上の有害事象は，V600 mg + LDAC 群 121 / 124 名（97.6%），プラセボ + LDAC 群 57 / 59 名（96.6%）に認められた。
器官別大分類「血液およびリンパ系障害」のグレード 3 以上の有害事象は，V600 mg + LDAC 群 98 / 124 名（79.0%），プラセボ + LDAC 群 46 / 59 名（78.0%）に認められた。
器官別大分類「感染症および寄生虫症」のグレード 3 以上の有害事象は，V600 mg + LDAC 群 57 / 124 名（46.0%），プラセボ + LDAC 群 30 / 59 名（50.8%）に認められた。

日本人で発現割合が 20%以上のグレード 3 以上の有害事象は，V600 mg + LDAC 群で発熱性好中球減少症（日本人 9 名［50.0%］，外国人 37 名［29.8%］，以下同順），血小板減少症（5 名［27.8%］，60 名［48.4%］）及び血小板数減少（5 名［27.8%］，3 名［2.4%］），プラセボ + LDAC 群で血小板減少症（4 名［44.4%］，22 名［37.3%］），発熱性好中球減少症（4 名［44.4%］，16名［27.1%］），肺炎及び低カリウム血症（各3名［33.3%］，各8名［13.6%］），高血圧（2 名［22.2%］，2 名［3.4%］）並びに癌疼痛（2 名［22.2%］，0 名）であった。

日本人で外国人と比較して発現割合が 10%以上高かったグレード 3 以上の有害事象は，V600 mg + LDAC 群で発熱性好中球減少症（日本人 9 名［50.0%］，外国人 37 名［29.8%］，以下同順），血小板数減少（5名［27.8%］，3名［2.4%］），プラセボ + LDAC 群で発熱性好中球減少症（4 名［44.4%］，16 名［27.1%］），肺炎及び低カリウム血症（各 3 名［33.3%］，各 8 名［13.6%］），高血圧（2 名［22.2%］，2 名［3.4%］），癌疼痛（2 名［22.2%］，0 名）並びに心室細動，副甲状腺機能亢進症，多臓器機能不全症候群，腸球菌感染，抗 HLA 抗体検査陽性，筋膜炎，慢性腎臓病及び肺水腫（各 1 名［11.1%］，各 0 名）であった。

表 2.7.4-70. ベネトクラクス 600 mg + 低用量シタラビン群又はプラセボ + 低用量シタラビン群で 10%以上の被験者に発現した有害事象（全有害事象）でのグレード 3 以上の有害事象（日本人，M16-043 試験）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA ver. 21.0)	Number (%) of Subjects					
	日本人					
	Venetoclax 600 mg + LDAC N = 18			Placebo + LDAC N = 9		
	Any Grade	G3 or G4	G ≥ 3	Any Grade	G3 or G4	G ≥ 3
Any TEAE	18 (100)	16 (88.9)	17 (94.4)	9 (100)	7 (77.8)	8 (88.9)
血液およびリンパ系障害	16 (88.9)	14 (77.8)	14 (77.8)	4 (44.4)	4 (44.4)	4 (44.4)
貧血	2 (11.1)	2 (11.1)	2 (11.1)	1 (11.1)	1 (11.1)	1 (11.1)
播種性血管内凝固	2 (11.1)	0	0	0	0	0
発熱性好中球減少症	9 (50.0)	9 (50.0)	9 (50.0)	4 (44.4)	4 (44.4)	4 (44.4)
白血球減少症	3 (16.7)	3 (16.7)	3 (16.7)	0	0	0
好中球減少症	3 (16.7)	3 (16.7)	3 (16.7)	0	0	0
血小板減少症	5 (27.8)	5 (27.8)	5 (27.8)	4 (44.4)	4 (44.4)	4 (44.4)
心臓障害	5 (27.8)	3 (16.7)	3 (16.7)	2 (22.2)	2 (22.2)	2 (22.2)
心房細動	2 (11.1)	1 (5.6)	1 (5.6)	1 (11.1)	1 (11.1)	1 (11.1)
うっ血性心不全	2 (11.1)	1 (5.6)	1 (5.6)	0	0	0
心室細動	0	0	0	1 (11.1)	1 (11.1)	1 (11.1)
心室性頻脈	2 (11.1)	1 (5.6)	1 (5.6)	0	0	0

System Organ Class Preferred Term (MedDRA ver. 21.0)	Number (%) of Subjects 日本人 Venetoclax 600 mg + LDAC N = 18 Any Grade	G3 or G4	G ≥ 3	Placebo + LDAC N = 9 Any Grade	G3 or G4	G ≥ 3
内分泌障害	0	0	0	1 (11.1)	1 (11.1)	1 (11.1)
副甲状腺機能亢進症	0	0	0	1 (11.1)	1 (11.1)	1 (11.1)
甲状腺機能低下症	0	0	0	1 (11.1)	0	0
眼障害	2 (11.1)	0	0	1 (11.1)	0	0
眼瞼紅斑	0	0	0	1 (11.1)	0	0
胃腸障害	18 (100)	4 (22.2)	4 (22.2)	6 (66.7)	0	0
腹部不快感	1 (5.6)	0	0	1 (11.1)	0	0
腹痛	1 (5.6)	0	0	0	0	0
上腹部痛	2 (11.1)	0	0	0	0	0
アフタ性潰瘍	2 (11.1)	1 (5.6)	1 (5.6)	0	0	0
便秘	5 (27.8)	0	0	3 (33.3)	0	0
下痢	5 (27.8)	0	0	2 (22.2)	0	0
悪心	12 (66.7)	0	0	2 (22.2)	0	0
肛門周囲痛	4 (22.2)	0	0	0	0	0
口内炎	2 (11.1)	0	0	0	0	0
舌変色	0	0	0	1 (11.1)	0	0

System Organ Class Preferred Term (MedDRA ver. 21.0)	Number (%) of Subjects 日本人 Venetoclax 600 mg + LDAC N = 18 Any Grade	G3 or G4	G ≥ 3	Placebo + LDAC N = 9 Any Grade	G3 or G4	G ≥ 3
上部消化管出血	3 (16.7)	1 (5.6)	1 (5.6)	0	0	0
嘔吐	9 (50.0)	0	0	1 (11.1)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	12 (66.7)	2 (11.1)	2 (11.1)	7 (77.8)	0	1 (11.1)
無力症	0	0	0	0	0	0
疲労	3 (16.7)	1 (5.6)	1 (5.6)	0	0	0
歩行障害	0	0	0	1 (11.1)	0	0
倦怠感	3 (16.7)	0	0	2 (22.2)	0	0
多臓器機能不全症候群	0	0	0	1 (11.1)	0	1 (11.1)
末梢性浮腫	4 (22.2)	0	0	3 (33.3)	0	0
発熱	4 (22.2)	1 (5.6)	1 (5.6)	4 (44.4)	1 (11.1)	1 (11.1)
肝胆道系障害	3 (16.7)	1 (5.6)	1 (5.6)	2 (22.2)	0	0
肝機能異常	1 (5.6)	0	0	2 (22.2)	0	0
感染症および寄生虫症	10 (55.6)	3 (16.7)	4 (22.2)	5 (55.6)	4 (44.4)	4 (44.4)
気管支炎	2 (11.1)	0	0	0	0	0
蜂巣炎	0	0	0	1 (11.1)	1 (11.1)	1 (11.1)
腸球菌感染	0	0	0	1 (11.1)	1 (11.1)	1 (11.1)

System Organ Class Preferred Term (MedDRA ver. 21.0)	Number (%) of Subjects 日本人 Venetoclax 600 mg + LDAC N = 18 Any Grade	G3 or G4	G ≥ 3	Placebo + LDAC N = 9 Any Grade	G3 or G4	G ≥ 3
帯状疱疹	0	0	0	1 (11.1)	0	0
口腔ヘルペス	2 (11.1)	0	0	1 (11.1)	0	0
肺炎	5 (27.8)	2 (11.1)	3 (16.7)	3 (33.3)	3 (33.3)	3 (33.3)
上気道感染	0	0	0	1 (11.1)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	8 (44.4)	0	0	2 (22.2)	0	0
アレルギー性輸血反応	1 (5.6)	0	0	1 (11.1)	0	0
肛門損傷	0	0	0	1 (11.1)	0	0
転倒	0	0	0	0	0	0
裂傷	2 (11.1)	0	0	0	0	0
輸血反応	4 (22.2)	0	0	0	0	0
臨床検査	10 (55.6)	6 (33.3)	6 (33.3)	4 (44.4)	2 (22.2)	2 (22.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (11.1)	1 (5.6)	1 (5.6)	1 (11.1)	0	0
抗 HLA 抗体検査陽性	0	0	0	1 (11.1)	1 (11.1)	1 (11.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (5.6)	0	0	1 (11.1)	0	0
血中ビリルビン増加	3 (16.7)	0	0	0	0	0
血中クレアチニン増加	0	0	0	2 (22.2)	0	0

System Organ Class Preferred Term (MedDRA ver. 21.0)	Number (%) of Subjects 日本人 Venetoclax 600 mg + LDAC N = 18 Any Grade	G3 or G4	G ≥ 3	Placebo + LDAC N = 9 Any Grade	G3 or G4	G ≥ 3
好中球数減少	2 (11.1)	2 (11.1)	2 (11.1)	0	0	0
血小板数減少	5 (27.8)	5 (27.8)	5 (27.8)	1 (11.1)	1 (11.1)	1 (11.1)
体重減少	3 (16.7)	0	0	0	0	0
白血球数減少	3 (16.7)	3 (16.7)	3 (16.7)	1 (11.1)	1 (11.1)	1 (11.1)
代謝および栄養障害	11 (61.1)	6 (33.3)	6 (33.3)	7 (77.8)	3 (33.3)	3 (33.3)
食欲減退	6 (33.3)	1 (5.6)	1 (5.6)	4 (44.4)	0	0
脱水	0	0	0	1 (11.1)	0	0
体液貯留	0	0	0	1 (11.1)	0	0
低アルブミン血症	1 (5.6)	1 (5.6)	1 (5.6)	1 (11.1)	1 (11.1)	1 (11.1)
低カルシウム血症	2 (11.1)	0	0	0	0	0
低血糖	2 (11.1)	0	0	0	0	0
低カリウム血症	6 (33.3)	3 (16.7)	3 (16.7)	4 (44.4)	3 (33.3)	3 (33.3)
低マグネシウム血症	1 (5.6)	0	0	1 (11.1)	0	0
低ナトリウム血症	2 (11.1)	2 (11.1)	2 (11.1)	1 (11.1)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	6 (33.3)	0	0	5 (55.6)	1 (11.1)	1 (11.1)
関節痛	1 (5.6)	0	0	2 (22.2)	0	0

System Organ Class Preferred Term (MedDRA ver. 21.0)	Number (%) of Subjects 日本人 Venetoclax 600 mg + LDAC N = 18 Any Grade	G3 or G4	G ≥ 3	Placebo + LDAC N = 9 Any Grade	G3 or G4	G ≥ 3
背部痛	3 (16.7)	0	0	1 (11.1)	0	0
結晶性関節障害	0	0	0	1 (11.1)	0	0
筋膜炎	0	0	0	1 (11.1)	1 (11.1)	1 (11.1)
筋骨格痛	0	0	0	2 (22.2)	0	0
四肢痛	0	0	0	1 (11.1)	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	0	2 (22.2)	2 (22.2)	2 (22.2)
癌疼痛	0	0	0	2 (22.2)	2 (22.2)	2 (22.2)
神経系障害	5 (27.8)	1 (5.6)	1 (5.6)	2 (22.2)	0	0
頭痛	2 (11.1)	0	0	1 (11.1)	0	0
傾眠	0	0	0	1 (11.1)	0	0
精神障害	7 (38.9)	0	0	2 (22.2)	0	0
譫妄	3 (16.7)	0	0	1 (11.1)	0	0
不眠症	5 (27.8)	0	0	2 (22.2)	0	0
腎および尿路障害	3 (16.7)	2 (11.1)	2 (11.1)	2 (22.2)	1 (11.1)	1 (11.1)
慢性腎臓病	1 (5.6)	1 (5.6)	1 (5.6)	1 (11.1)	1 (11.1)	1 (11.1)

System Organ Class Preferred Term (MedDRA ver. 21.0)	Number (%) of Subjects 日本人 Venetoclax 600 mg + LDAC N = 18 Any Grade	G3 or G4	G ≥ 3	Placebo + LDAC N = 9 Any Grade	G3 or G4	G ≥ 3
腎症	0	0	0	1 (11.1)	0	0
腎機能障害	2 (11.1)	1 (5.6)	1 (5.6)	0	0	0
生殖系および乳房障害	0	0	0	1 (11.1)	0	0
性器潰瘍形成	0	0	0	1 (11.1)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8 (44.4)	3 (16.7)	3 (16.7)	3 (33.3)	2 (22.2)	2 (22.2)
咳嗽	1 (5.6)	0	0	1 (11.1)	0	0
鼻出血	3 (16.7)	0	0	0	0	0
口腔咽頭痛	3 (16.7)	1 (5.6)	1 (5.6)	1 (11.1)	0	0
胸水	0	0	0	1 (11.1)	1 (11.1)	1 (11.1)
肺水腫	0	0	0	1 (11.1)	1 (11.1)	1 (11.1)
皮膚および皮下組織障害	9 (50.0)	1 (5.6)	1 (5.6)	5 (55.6)	0	0
皮膚乾燥	3 (16.7)	0	0	0	0	0
皮脂欠乏性湿疹	1 (5.6)	0	0	1 (11.1)	0	0
紅斑	0	0	0	1 (11.1)	0	0
点状出血	0	0	0	1 (11.1)	0	0
そう痒症	0	0	0	1 (11.1)	0	0

System Organ Class Preferred Term (MedDRA ver. 21.0)	Number (%) of Subjects 日本人 Venetoclax 600 mg + LDAC N = 18 Any Grade	G3 or G4	G ≥ 3	Placebo + LDAC N = 9 Any Grade	G3 or G4	G ≥ 3
紫斑	0	0	0	1 (11.1)	0	0
発疹	2 (11.1)	0	0	1 (11.1)	0	0
脂漏性皮膚炎	0	0	0	1 (11.1)	0	0
血管障害	4 (22.2)	2 (11.1)	2 (11.1)	3 (33.3)	2 (22.2)	2 (22.2)
高血圧	1 (5.6)	0	0	3 (33.3)	2 (22.2)	2 (22.2)
低血圧	2 (11.1)	1 (5.6)	1 (5.6)	0	0	0

LDAC = low dose cytarabine; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE = treatment-emergent adverse event

相互参照：M16-043 試験 CSR 6 ヵ月後の追跡調査 R&D/19/0377 Table 1　9.2.2

209

表 2.7.4-71. ベネトクラクス 600 mg + 低用量シタラビン群又はプラセボ + 低用量シタラビン群で 10%以上の被験者に発現した有害事象（全有害事象）でのグレード 3 以上の有害事象（外国人，M16-043 試験）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA ver. 21.0)	Number (%) of Subjects 外国人 Venetoclax 600 mg + LDAC N = 124 Any Grade	G3 or G4	G ≥ 3	Placebo + LDAC N = 59 Any Grade	G3 or G4	G ≥ 3
Any TEAE	123 (99.2)	90 (72.6)	121 (97.6)	58 (98.3)	44 (74.6)	57 (96.6)
血液およびリンパ系障害	100 (80.6)	97 (78.2)	98 (79.0)	47 (79.7)	46 (78.0)	46 (78.0)
貧血	39 (31.5)	36 (29.0)	36 (29.0)	14 (23.7)	14 (23.7)	14 (23.7)
播種性血管内凝固	3 (2.4)	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0
発熱性好中球減少症	37 (29.8)	37 (29.8)	37 (29.8)	16 (27.1)	16 (27.1)	16 (27.1)
白血球減少症	15 (12.1)	15 (12.1)	15 (12.1)	5 (8.5)	5 (8.5)	5 (8.5)
好中球減少症	66 (53.2)	66 (53.2)	66 (53.2)	12 (20.3)	12 (20.3)	12 (20.3)
血小板減少症	60 (48.4)	59 (47.6)	60 (48.4)	23 (39.0)	22 (37.3)	22 (37.3)
心臓障害	21 (16.9)	7 (5.6)	10 (8.1)	14 (23.7)	7 (11.9)	9 (15.3)
心房細動	6 (4.8)	2 (1.6)	2 (1.6)	3 (5.1)	2 (3.4)	2 (3.4)
うっ血性心不全	1 (0.8)	0	0	2 (3.4)	2 (3.4)	2 (3.4)
心室細動	0	0	0	0	0	0
心室性頻脈	0	0	0	0	0	0

System Organ Class Preferred Term (MedDRA ver. 21.0)	Number (%) of Subjects 外国人 Venetoclax 600 mg + LDAC N = 124 Any Grade	G3 or G4	G ≥ 3	Placebo + LDAC N = 59 Any Grade	G3 or G4	G ≥ 3
内分泌障害	0	0	0	2 (3.4)	0	0
副甲状腺機能亢進症	0	0	0	1 (1.7)	0	0
甲状腺機能低下症	0	0	0	1 (1.7)	0	0
眼障害	17 (13.7)	2 (1.6)	2 (1.6)	6 (10.2)	1 (1.7)	1 (1.7)
眼瞼紅斑	0	0	0	1 (1.7)	0	0
胃腸障害	88 (71.0)	14 (11.3)	15 (12.1)	41 (69.5)	6 (10.2)	6 (10.2)
腹部不快感	1 (0.8)	0	0	0	0	0
腹痛	16 (12.9)	0	0	3 (5.1)	1 (1.7)	1 (1.7)
上腹部痛	7 (5.6)	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (3.4)	1 (1.7)	1 (1.7)
アフタ性潰瘍	2 (1.6)	0	0	3 (5.1)	0	0
便秘	24 (19.4)	1 (0.8)	1 (0.8)	19 (32.2)	0	0
下痢	42 (33.9)	4 (3.2)	4 (3.2)	10 (16.9)	0	0
悪心	49 (39.5)	2 (1.6)	2 (1.6)	19 (32.2)	0	0
肛門周囲痛	2 (1.6)	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (3.4)	0	0
口内炎	12 (9.7)	0	0	0	0	0
舌変色	0	0	0	0	0	0

System Organ Class Preferred Term (MedDRA ver. 21.0)	Number (%) of Subjects 外国人 Venetoclax 600 mg + LDAC N = 124 Any Grade	G3 or G4	G ≥ 3	Placebo + LDAC N = 59 Any Grade	G3 or G4	G ≥ 3
上部消化管出血	0	0	0	0	0	0
嘔吐	32 (25.8)	1 (0.8)	1 (0.8)	9 (15.3)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	64 (51.6)	8 (6.5)	10 (8.1)	28 (47.5)	4 (6.8)	6 (10.2)
無力症	17 (13.7)	2 (1.6)	2 (1.6)	8 (13.6)	0	0
疲労	19 (15.3)	1 (0.8)	1 (0.8)	10 (16.9)	0	0
歩行障害	1 (0.8)	0	0	0	0	0
倦怠感	1 (0.8)	0	0	2 (3.4)	0	0
多臓器機能不全症候群	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0	0	0
末梢性浮腫	16 (12.9)	0	0	11 (18.6)	0	0
発熱	21 (16.9)	3 (2.4)	3 (2.4)	9 (15.3)	3 (5.1)	3 (5.1)
肝胆道系障害	9 (7.3)	1 (0.8)	1 (0.8)	3 (5.1)	1 (1.7)	1 (1.7)
肝機能異常	0	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	82 (66.1)	37 (29.8)	57 (46.0)	36 (61.0)	23 (39.0)	30 (50.8)
気管支炎	0	0	0	1 (1.7)	0	0
蜂巣炎	5 (4.0)	3 (2.4)	3 (2.4)	3 (5.1)	2 (3.4)	2 (3.4)
腸球菌感染	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0

System Organ Class Preferred Term (MedDRA ver. 21.0)	Number (%) of Subjects 外国人 Venetoclax 600 mg + LDAC N = 124 Any Grade	G3 or G4	G ≥ 3	Placebo + LDAC N = 59 Any Grade	G3 or G4	G ≥ 3
帯状疱疹	1 (0.8)	0	0	0	0	0
口腔ヘルペス	7 (5.6)	0	0	0	0	0
肺炎	26 (21.0)	16 (12.9)	22 (17.7)	8 (13.6)	8 (13.6)	8 (13.6)
上気道感染	3 (2.4)	0	0	2 (3.4)	2 (3.4)	2 (3.4)
傷害、中毒および処置合併症	30 (24.2)	4 (3.2)	4 (3.2)	7 (11.9)	1 (1.7)	1 (1.7)
アレルギー性輸血反応	1 (0.8)	0	0	0	0	0
肛門損傷	0	0	0	0	0	0
転倒	14 (11.3)	2 (1.6)	2 (1.6)	0	0	0
裂傷	2 (1.6)	0	0	0	0	0
輸血反応	3 (2.4)	0	0	1 (1.7)	0	0
臨床検査	44 (35.5)	24 (19.4)	24 (19.4)	18 (30.5)	8 (13.6)	8 (13.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	8 (6.5)	1 (0.8)	1 (0.8)	4 (6.8)	1 (1.7)	1 (1.7)
抗 HLA 抗体検査陽性	0	0	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	12 (9.7)	2 (1.6)	2 (1.6)	3 (5.1)	1 (1.7)	1 (1.7)
血中ビリルビン増加	13 (10.5)	3 (2.4)	3 (2.4)	1 (1.7)	0	0
血中クレアチニン増加	3 (2.4)	0	0	0	0	0

System Organ Class Preferred Term (MedDRA ver. 21.0)	Number (%) of Subjects 外国人 Venetoclax 600 mg + LDAC N = 124 Any Grade	G3 or G4	G ≥ 3	Placebo + LDAC N = 59 Any Grade	G3 or G4	G ≥ 3
好中球数減少	8 (6.5)	8 (6.5)	8 (6.5)	3 (5.1)	2 (3.4)	2 (3.4)
血小板数減少	3 (2.4)	3 (2.4)	3 (2.4)	3 (5.1)	3 (5.1)	3 (5.1)
体重減少	11 (8.9)	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (3.4)	0	0
白血球数減少	12 (9.7)	12 (9.7)	12 (9.7)	3 (5.1)	2 (3.4)	2 (3.4)
代謝および栄養障害	76 (61.3)	32 (25.8)	34 (27.4)	33 (55.9)	19 (32.2)	19 (32.2)
食欲減退	25 (20.2)	1 (0.8)	1 (0.8)	9 (15.3)	0	0
脱水	7 (5.6)	2 (1.6)	2 (1.6)	2 (3.4)	1 (1.7)	1 (1.7)
体液貯留	1 (0.8)	0	0	0	0	0
低アルブミン血症	8 (6.5)	0	0	8 (13.6)	2 (3.4)	2 (3.4)
低カルシウム血症	11 (8.9)	4 (3.2)	4 (3.2)	8 (13.6)	3 (5.1)	3 (5.1)
低血糖	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0
低カリウム血症	38 (30.6)	14 (11.3)	14 (11.3)	13 (22.0)	8 (13.6)	8 (13.6)
低マグネシウム血症	12 (9.7)	0	0	5 (8.5)	1 (1.7)	1 (1.7)
低ナトリウム血症	7 (5.6)	5 (4.0)	5 (4.0)	6 (10.2)	4 (6.8)	4 (6.8)
筋骨格系および結合組織障害	38 (30.6)	5 (4.0)	5 (4.0)	13 (22.0)	4 (6.8)	4 (6.8)
関節痛	11 (8.9)	0	0	0	0	0

System Organ Class Preferred Term (MedDRA ver. 21.0)	Number (%) of Subjects 外国人 Venetoclax 600 mg + LDAC N = 124 Any Grade	G3 or G4	G ≥ 3	Placebo + LDAC N = 59 Any Grade	G3 or G4	G ≥ 3
背部痛	6 (4.8)	1 (0.8)	1 (0.8)	4 (6.8)	0	0
結晶性関節障害	0	0	0	0	0	0
筋膜炎	0	0	0	0	0	0
筋骨格痛	5 (4.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (1.7)	0	0
四肢痛	6 (4.8)	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (3.4)	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	6 (4.8)	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (3.4)	1 (1.7)	1 (1.7)
癌疼痛	1 (0.8)	0	0	0	0	0
神経系障害	44 (35.5)	4 (3.2)	7 (5.6)	13 (22.0)	2 (3.4)	3 (5.1)
頭痛	18 (14.5)	0	0	2 (3.4)	0	0
傾眠	3 (2.4)	0	0	2 (3.4)	0	0
精神障害	31 (25.0)	0	0	17 (28.8)	3 (5.1)	3 (5.1)
譫妄	3 (2.4)	0	0	1 (1.7)	1 (1.7)	1 (1.7)
不眠症	15 (12.1)	0	0	7 (11.9)	1 (1.7)	1 (1.7)
腎および尿路障害	20 (16.1)	4 (3.2)	4 (3.2)	9 (15.3)	2 (3.4)	2 (3.4)
慢性腎臓病	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0

System Organ Class Preferred Term (MedDRA ver. 21.0)	Number (%) of Subjects 外国人 Venetoclax 600 mg + LDAC N = 124 Any Grade	G3 or G4	G ≥ 3	Placebo + LDAC N = 59 Any Grade	G3 or G4	G ≥ 3
腎症	0	0	0	0	0	0
腎機能障害	2 (1.6)	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0
生殖系および乳房障害	7 (5.6)	0	0	1 (1.7)	0	0
性器潰瘍形成	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	46 (37.1)	8 (6.5)	9 (7.3)	22 (37.3)	8 (13.6)	9 (15.3)
咳嗽	13 (10.5)	0	0	5 (8.5)	0	0
鼻出血	12 (9.7)	1 (0.8)	1 (0.8)	3 (5.1)	0	0
口腔咽頭痛	3 (2.4)	0	0	2 (3.4)	0	0
胸水	5 (4.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	4 (6.8)	1 (1.7)	1 (1.7)
肺水腫	1 (0.8)	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	38 (30.6)	0	0	19 (32.2)	3 (5.1)	3 (5.1)
皮膚乾燥	3 (2.4)	0	0	1 (1.7)	0	0
皮脂欠乏性湿疹	0	0	0	0	0	0
紅斑	7 (5.6)	0	0	3 (5.1)	0	0
点状出血	6 (4.8)	0	0	2 (3.4)	0	0
そう痒症	8 (6.5)	0	0	2 (3.4)	0	0

System Organ Class Preferred Term (MedDRA ver. 21.0)	Number (%) of Subjects 外国人 Venetoclax 600 mg + LDAC N = 124 Any Grade	G3 or G4	G ≥ 3	Placebo + LDAC N = 59 Any Grade	G3 or G4	G ≥ 3
紫斑	3 (2.4)	0	0	0	0	0
発疹	8 (6.5)	0	0	4 (6.8)	1 (1.7)	1 (1.7)
脂漏性皮膚炎	0	0	0	0	0	0
血管障害	35 (28.2)	15 (12.1)	15 (12.1)	11 (18.6)	5 (8.5)	5 (8.5)
高血圧	13 (10.5)	8 (6.5)	8 (6.5)	4 (6.8)	2 (3.4)	2 (3.4)
低血圧	12 (9.7)	5 (4.0)	5 (4.0)	2 (3.4)	2 (3.4)	2 (3.4)

LDAC = low dose cytarabine; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE = treatment-emergent adverse event

相互参照：M16-043 試験 CSR 6 ヵ月後の追跡調査 R&D/19/0377 Table 1　9.2.2

217

2.7.4.5.3.7 死亡

2.7.4.5.3.7.1 アザシチジンとの併用投与試験

日本人では，死亡に至った有害事象は，V400 mg＋AZA 群 1 / 24 名（4.2%）に認められ，腹腔動脈閉塞であった。本事象は，ベネトクラクスとの因果関係「関連あり」と判断された。プラセボ＋AZA 群で死亡に至った有害事象は，1 / 13 名（7.7%）に認められ，肺炎であった（M15-656 試験_R&D/19/0378 Table 14.3　3.1.2.1.1 及び Table14.3　3.1.3.1）。

初回投与後 30 日以内の死亡率は，V400 mg＋AZA 群 4.2%（1 名），プラセボ＋AZA 群 0%，初回投与後 60 日以内の死亡率は，V400 mg＋AZA 群 8.3%（2 名），プラセボ＋AZA 群 7.7%（1 名）であった。最も割合の高かった死因は，V400 mg＋AZA 群及びプラセボ＋AZA 群で疾患進行であった（M15-656 試験_R&D/19/0378 Table 14.3　2.6.1.1.1）。

外国人では，死亡に至った有害事象は，V400 mg＋AZA 群 63 / 259 名（24.3%），プラセボ＋AZA 群 28 / 131 名（21.4%）に認められた。2 名以上の被験者に発現した死亡に至った有害事象は，V400 mg＋AZA 群で肺炎 11 名（4.2%），敗血症 6 名（2.3%），死亡 4 名（1.5%），心停止，敗血症性ショック，頭蓋内出血及び呼吸不全各 3 名（1.2%），心房細動，多臓器機能不全症候群及び腎不全各 2 名（0.8%），プラセボ＋AZA 群で敗血症 5 名（3.8%）並びに心停止，死亡及び肺炎各 2 名（1.5%）であった。ベネトクラクスとの因果関係「関連あり」と判断された死亡に至った有害事象は，V400 mg＋AZA 群で 10 名に認められ，敗血症性ショック 2 名並びに死亡，カンジダ性敗血症，大腸菌性敗血症，肺炎，敗血症，頭蓋内出血，腎不全，急性呼吸不全及び呼吸不全各 1 名（10 名のうち 1 名に大腸菌性敗血症及び敗血症性ショックの 2 事象が発現），プラセボ＋AZA 群で 2 名に認められ，発熱性好中球減少症及び心肺停止各 1 名であった（M15-656 試験 CSR Table 14.3　2.5.1，R&D/19/0378 Table 14.3　3.1.2.1.2 及び Table 14.3　3.1.3.2）。

初回投与後 30 日以内の死亡率は，V400 mg＋AZA 群 7.7%（20 名），プラセボ＋AZA 群 6.9%（9 名），初回投与後 60 日以内の死亡率は，V400 mg＋AZA 群 15.8%（41 名），プラセボ＋AZA 群 17.6%（23 名）であった。最も割合の高かった死因は，V400 mg＋AZA 群で疾患進行以外，プラセボ＋AZA 群で疾患進行であった（M15-656 試験 R&D/19/0378 Table 14.3　2.6.1.1.2）。

2.7.4.5.3.7.2 低用量シタラビンとの併用投与試験

日本人では，死亡に至った有害事象は，V600 mg＋LDAC 群 1 / 18 名（5.6%）に認められ，肺炎であった。本事象は，ベネトクラクスとの因果関係「関連あり」と判断された。プラセボ＋LDAC 群で死亡に至った有害事象は，1 / 9 名（11.1%）に認められ，多臓器機能不全症候群であった（M16-043 試験 CSR 6 ヵ月後の追跡調査 R&D/19/0379 Table 14.3　3.1.2.1A 及び R&D/19/0377 Table 1　10.2）。

初回投与後 30 日以内の死亡率は，V600 mg＋LDAC 群 5.6%（1 名），プラセボ＋LDAC 群 11.1%（1 名），初回投与後 60 日以内の死亡率は，V600 mg＋LDAC 群 11.1%（2 名），プラセボ＋LDAC 群 11.1%（1 名）であった。最も多かった死因は，V600 mg＋LDAC 群及びプラセ

ボ＋LDAC 群のいずれでも疾患進行であった（M16-043 試験 CSR 6 ヵ月後の追跡調査 R&D/19/0379 Table 14.3　3.2.1.1A）。

外国人では，死亡に至った有害事象は，V600 mg＋LDAC 群 32 / 124 名（25.8%），プラセボ＋LDAC 群 13 / 59 名（22.0%）に認められた。
外国人で 2 名以上の被験者に発現した死亡に至った有害事象は，V600 mg＋LDAC 群で肺炎 6 名（4.8%），敗血症性ショック 5 名（4.0%），敗血症 4 名（3.2%），急性心不全 3 名（2.4%）及び腫瘍崩壊症候群 2 名（1.6%），プラセボ＋LDAC 群で敗血症性ショック 3 名（5.1%）であった。ベネトクラクスとの因果関係「関連あり」と判断された死亡に至った有害事象は，V600 mg＋LDAC 群で 7 名に認められ，腫瘍崩壊症候群 2 名，びらん性胃炎，アスペルギルス感染，ニューモシスチス・イロベチイ肺炎，敗血症性ショック，気管支肺アスペルギルス症，肺炎及び肺胞出血各 1 名であった（7 名のうち 1 名には腫瘍崩壊症候群，肺炎及び肺胞出血の 3 事象が発現した）（M16-043 試験 CSR 6 ヵ月後の追跡調査 R&D/19/0379 Table 14.3　3.1.2.2A 及び R&D/19/0377 Table 1　10.2）。
初回投与後 30 日以内の死亡率は，V600 mg＋LDAC 群 13.7%（17 名），プラセボ＋LDAC 群 16.9%（10 名），初回投与後 60 日以内の死亡率は，V600 mg＋LDAC 群 21.8%（27 名），プラセボ＋LDAC 群 33.9%（20 名）であった。最も多かった死因は，V600 mg＋LDAC 群及びプラセボ＋LDAC 群のいずれでも疾患進行であった（M16-043 試験 CSR 6 ヵ月後の追跡調査 R&D/19/0379 Table 14.3　3.2.1.2A）。

2.7.4.5.3.8　その他の重篤な有害事象

2.7.4.5.3.8.1　アザシチジンとの併用投与試験

日本人では，重篤な有害事象は，V400 mg＋AZA 群 16 / 24 名（66.7%），プラセボ＋AZA 群 4 / 13 名（30.8%）に認められた。

外国人では，重篤な有害事象は，V400 mg＋AZA 群 219 / 259 名（84.6%），プラセボ＋AZA 群 101 / 131 名（77.1%）に認められた。

日本人で 2 名以上に発現した重篤な有害事象は，V400 mg＋AZA 群で発熱性好中球減少症（日本人 10 名［41.7%］，外国人 74 名［28.6%］，以下同順），好中球減少症（4 名［16.7%］，9 名［3.5%］），肺炎（3 名［12.5%］，44 名［17.0%］）及び白血球減少症（2 名［8.3%］，1 名［0.4%］），プラセボ＋AZA 群では認められなかった（M15-656 試験 CSR 中間解析 R&D/19/0378 Table14.3　4）。

2.7.4.5.3.8.2 低用量シタラビンとの併用投与試験

日本人では，重篤な有害事象は，V600 mg＋LDAC 群 9 / 18 名（50.0%），プラセボ＋LDAC 群 3 / 9 名（33.3%）に認められた。

外国人では，重篤な有害事象は，V600 mg＋LDAC 群 86 / 124 名（69.4%），プラセボ＋LDAC 群 39 / 59 名（66.1%）に認められた。

日本人で 2 名以上に発現した重篤な有害事象は，V600 mg＋LDAC 群で肺炎（日本人 4 名［22.2%］，外国人 16 名［12.9%］，以下同順），上部消化管出血（2 名［11.1%］，0 名），プラセボ＋LDAC 群で肺炎（2 名［22.2%］，5 名［8.5%］）であった（M16-043 試験 CSR 6 ヵ月後の追跡調査 R&D/19/0379 Table 14.3　4A）。

2.7.4.5.3.9 その他の重要な有害事象

2.7.4.5.3.9.1 アザシチジンとの併用投与試験

日本人では，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，V400 mg＋AZA 群 2 / 24 名（8.3%）であり，発熱性好中球減少症及び腹腔動脈閉塞各 1 名であった。プラセボ＋AZA 群では 2 / 13 名（15.4%）であり，好中球減少症，疲労及び急性腎障害各 1 名であった（M15-656 試験 CSR 中間解析 R&D/19/0378 Table 14.3　5.1）。

ベネトクラクス又はプラセボの投与中断に至った有害事象は，V400 mg＋AZA 群 16 / 24 名（66.7%），プラセボ＋AZA 群 4 / 13 名（30.8%）に認められた。ベネトクラクス又はプラセボの投与中断に至った有害事象は，V400 mg＋AZA 群の発熱性好中球減少症（9 名［37.5%］），好中球減少症（6 名［25.0%］）並びに肝膿瘍及び肺炎（各 2 名［8.3%］）を除き，発現被験者数は各 1 名であった（M15-656 試験 CSR 中間解析 R&D/19/0378 Table 14.3　6.1.1）。

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，V400 mg＋AZA 群 1 / 24 名（4.2%）認められ，悪心であった。プラセボ＋AZA 群では，認められなかった（M15-656 試験 R&D/19/0378 Table14.3　6.1.2）。

外国人では，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，V400 mg＋AZA 群 67 / 259 名（25.9%），プラセボ＋AZA 群 27 / 131 名（20.6%）に認められた（M15-656 試験 R&D/19/0378 Table14.3　5.1）。

ベネトクラクス又はプラセボの投与中断に至った有害事象は，V400 mg＋AZA 群 188 / 259 名（72.6%），プラセボ＋AZA 群 78 / 131 名（59.5%）に認められた（M15-656 試験 R&D/19/0378 Table14.3　6.1.1）。

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，V400 mg＋AZA 群 6 / 259 名（2.3%），プラセボ＋AZA 群 6 / 131 名（4.6%）に認められた（M15-656 試験 CSR 中間解析 R&D/19/0378 Table 14.3　6.1.2）。

2.7.4.5.3.9.2 低用量シタラビンとの併用投与試験

日本人では，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，V600 mg + LDAC 群 6 / 18 名（33.3%）に認められ，プラセボ + LDAC 群では認められなかった。ベネトクラクスの投与中止に至った有害事象は，V600 mg + LDAC 群での肺炎（2 名［11.1%］）を除き，各 1 名に認められた（M16-043 試験 CSR 6 ヵ月後の追跡調査 R&D/19/0379 Table 14.3　5.1A）。

ベネトクラクス又はプラセボの投与中断に至った有害事象は，V600 mg + LDAC 群 11 / 18 名（61.1%），プラセボ + LDAC 群 4 / 9 名（44.4%）に認められた。ベネトクラクスの投与中断に至った有害事象は，V600 mg + LDAC 群での発熱性好中球減少症（3 名［16.7%］），血小板減少症（2 名［11.1%］），上部消化管出血（2 名［11.1%］）及び好中球数減少（2 名［11.1%］）を除き，各 1 名に認められた（M16-043 試験 CSR 6 ヵ月後の追跡調査 R&D/19/0379 Table 14.3　6.1.1A）。

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，V600 mg + LDAC 群 2 / 18 名（11.1%）に認められ，プラセボ + LDAC 群では認められなかった。ベネトクラクスの減量に至った有害事象は，V600 mg + LDAC 群で急性胆嚢炎，血中ビリルビン増加及び高リン酸塩血症（各 1 名［5.6%］）であった（M16-043 試験 CSR 6 ヵ月後の追跡調査 R&D/19/0379 Table 14.3　6.1.2A）。

外国人では，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，V600 mg + LDAC 群 31 / 124 名（25.0%），プラセボ + LDAC 群 16 / 59 名（27.1%）に認められた（M16-043 試験 CSR 6 ヵ月後の追跡調査 R&D/19/0379 Table 14.3　5.1A）。

ベネトクラクス又はプラセボの投与中断に至った有害事象は，V600 mg + LDAC 群 79 / 124 名（63.7%），プラセボ + LDAC 群 31 / 59 名（52.5%）に認められた（M16-043 試験 CSR 6 ヵ月後の追跡調査 R&D/19/0379 Table 14.3　6.1.1A）。

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，V600 mg + LDAC 群 12 / 124 名（9.7%），プラセボ + LDAC 群 5 / 59 名（8.5%）に認められた（M16-043 試験 CSR 6 ヵ月後の追跡調査 R&D/19/0379 Table 14.3　6.1.2A）。

2.7.4.5.3.10 器官別又は症候群別有害事象の解析

2.7.4.5.3.10.1 血液学的有害事象

2.7.4.5.3.10.1.1 アザシチジンとの併用投与試験

日本人では，好中球減少症関連事象は，V400 mg + AZA 群 22 / 24 名（91.7%），プラセボ + AZA 群 7 / 13 名（53.8%）に認められた。血小板減少症関連事象は，V400 mg + AZA 群 14 / 24 名（58.3%），プラセボ + AZA 群 10 / 13 名（76.9%）に認められた。貧血関連事象は，V400 mg + AZA 群 5 / 24 名（20.8%），プラセボ + AZA 群 3 / 13 名（23.1%）に認められた。

外国人では，好中球減少症関連事象は，V400 mg＋AZA 群 179 / 259 名（69.1%），プラセボ＋AZA 群 57 / 131 名（43.5%）に認められた。血小板減少症関連事象は，V400 mg＋AZA 群 129 / 259 名（49.8%），プラセボ＋AZA 群 49 / 131 名（37.4%）に認められた。貧血関連事象は，V400 mg＋AZA 群 73 / 259 名（28.2%），プラセボ＋AZA 群 27 / 131 名（20.6%）に認められた。

日本人で外国人と比較して 5%以上発現割合が高かった好中球減少症関連事象は，V400 mg＋AZA 群で発熱性好中球減少症（日本人 19 名［79.2%］，外国人 99 名［38.2%］，以下同順），プラセボ＋AZA 群で発熱性好中球減少症（5 名［38.5%］，22 名［16.8%］）であった。日本人で外国人と比較して 5%以上発現割合が高かった血小板減少症関連事象は，V400 mg＋AZA 群で血小板減少症（13 名［54.2%］，117 名［45.2%］），プラセボ＋AZA 群で血小板減少症（10 名［76.9%］，48 名［36.6%］）であった。日本人で外国人と比較して 5%以上発現割合が高かった貧血関連事象は認められなかった（M15-656 試験 R&D/19/0378 Table 14.3　7.2，Table 14.3　7.5，Table 14.3　7.6 及び Table 14.3　7.11）。

2.7.4.5.3.10.1.2　低用量シタラビンとの併用投与試験

日本人では，好中球減少症関連事象は，V600 mg＋LDAC 群 12 / 18 名（66.7%），プラセボ＋LDAC 群 4 / 9 名（44.4%）に認められた。血小板減少症関連事象は，V600 mg＋LDAC 群 10 / 18 名（55.6%），プラセボ＋LDAC 群 5 / 9 名（55.6%）に認められた。貧血関連事象は，V600 mg＋LDAC 群 2 / 18 名（11.1%），プラセボ＋LDAC 群 1 / 9 名（11.1%）に認められた。

外国人では，好中球減少症関連事象は，V600 mg＋LDAC 群 85 / 124 名（68.5%），プラセボ＋LDAC 群 27 / 59 名（45.8%）に認められた。血小板減少症関連事象は，V600 mg＋LDAC 群 61 / 124 名（49.2%），プラセボ＋LDAC 群 26 / 59 名（44.1%）に認められた。貧血関連事象は，V600 mg＋LDAC 群 39 / 124 名（31.5%），プラセボ＋LDAC 群 14 / 59 名（23.7%）に認められた（M16-043 試験 CSR 6 ヵ月後の追跡調査 R&D/19/0379 Table 14.3　7.2A，Table 14.3　7.5A 及び Table 14.3　7.6A）。

日本人で外国人と比較して 5%以上発現割合が高かった好中球減少症関連事象は，V600 mg＋LDAC 群で発熱性好中球減少症（日本人 9 名［50.0%］，外国人 37 名［29.8%］，以下同順），プラセボ＋LDAC 群で発熱性好中球減少症（4 名［44.4%］，16 名［27.1%］）であった（M16-043 試験 CSR 6 ヵ月後の追跡調査 R&D/19/0379 Table 14.3　7.2A）。
日本人で外国人と比較して 5%以上発現割合が高かった血小板減少症関連事象は，V600 mg＋LDAC 群で血小板数減少（5 名［27.8%］，3 名［2.4%］），プラセボ＋LDAC 群で血小板減少症（4 名［44.4%］，23 名［39.0%］），血小板数減少（1 名［11.1%］，3 名［5.1%］）であった（M16-043 試験 CSR 6 ヵ月後の追跡調査 R&D/19/0379 Table 14.3　7.5A）。

日本人で外国人と比較して 5%以上発現割合が高かった貧血関連事象は，V600 mg + LDAC 群及びプラセボ + LDAC 群のいずれでも認められなかった（M16-043 試験 CSR 6 ヵ月後の追跡調査 R&D/19/0379 Table 14.3　7.6A）。

2.7.4.5.3.10.2　感染症関連事象

2.7.4.5.3.10.2.1　アザシチジンとの併用投与試験

日本人では，感染症関連事象は，V400 mg + AZA 群 20 / 24 名（83.3%），プラセボ + AZA 群 6 / 13 名（46.2%）に認められた。グレード 3 以上の感染症関連事象は，V400 mg + AZA 群 12 名（50.0%），プラセボ + AZA 群 4 名（30.8%）であった。

外国人では，感染症関連事象は，V400 mg + AZA 群 219 / 259 名（84.6%），プラセボ + AZA 群 91 / 131 名（69.5%）に認められた。グレード 3 以上の感染症関連事象は，V400 mg + AZA 群 168 名（64.9%），プラセボ + AZA 群 70 名（53.4%）であった。

日本人で外国人と比較して 5%以上発現割合が高かった感染症関連事象は，V400 mg + AZA 群で咽頭炎（日本人 2 名［8.3%］，外国人 7 名［2.7%］，以下同順），クロストリジウム・ディフィシレ感染（2 名［8.3%］，4 名［1.5%］），帯状疱疹（2 名［8.3%］，2 名［0.8%］）並びに感染性腸炎及び肝膿瘍（各 2 名［8.3%］，各 0 名），プラセボ + AZA 群で肺感染（1 名［7.7%］，3 名［2.3%］），鼻炎，上咽頭炎及び膿疱性皮疹（各 1 名［7.7%］，各 1 名［0.8%］）並びに白癬感染及び感染性甲状腺炎（各 1 名［7.7%］，各 0 名）であった（M15-656 試験 CSR 中間解析_R&D/19/0378 Table 14.3　1.12.2.1，Table 14.3　1.12.2.2 及び Table 14.3　7.3）。

2.7.4.5.3.10.2.2　低用量シタラビンとの併用投与試験

日本人では，感染症関連事象は，V600 mg + LDAC 群 10 / 18 名（55.6%），プラセボ + LDAC 群 5 / 9 名（55.6%）に認められた。

外国人では，感染症関連事象は，V600 mg + LDAC 群 82 / 124 名（66.1%），プラセボ + LDAC 群 36 / 59 名（61.0%）に認められた。

日本人で外国人と比較して 5%以上発現割合が高かった感染症関連事象は，V600 mg + LDAC 群で肺炎（日本人 5 名［27.8%］，外国人 26 名［21.0%］，以下同順），口腔ヘルペス（2 名［11.1%］，7 名［5.6%］），気管支炎（2 名［11.1%］，0 名）並びに細菌感染，爪の皮膚糸状菌症及び点状角質融解症（各 1 名［5.6%］，各 0 名），プラセボ + LDAC 群で肺炎（3 名［33.3%］，8 名［13.6%］），蜂巣炎（1 名［11.1%］，3 名［5.1%］），上気道感染（1 名［11.1%］，2 名［3.4%］）並びに口腔ヘルペス，腸球菌感染及び帯状疱疹（各 1 名［11.1%］，

各 0 名）であった（M16-043 試験 CSR 6 ヵ月後の追跡調査 R&D/19/0379 Table 14.3　1.12.2.1, Table 14.3　1.12.2.2 及び Table 14.3　7.3A）。

2.7.4.5.3.10.3　出血関連事象

2.7.4.5.3.10.3.1　アザシチジンとの併用投与試験

日本人では，出血関連事象は，V400 mg + AZA 群 11 / 24 名（45.8%），プラセボ + AZA 群 3 / 13 名（23.1%）に認められた。

外国人では，出血関連事象は，V400 mg + AZA 群 96 / 259 名（37.1%），プラセボ + AZA 群 50 / 131 名（38.2%）に認められた。

日本人で外国人と比較して 5%以上発現割合が高かった出血関連事象は，V400 mg + AZA 群で結膜出血（日本人 3 名［12.5%］，外国人 5 名［1.9%］，以下同順），痔出血（2 名［8.3%］，5 名［1.9%］）及び紫斑（2 名［8.3%］，1 名［0.4%］），プラセボ + AZA 群で播種性血管内凝固（3 名［23.1%］，0 名）であった（M15-656 試験 R&D/19/0378 Table 14.3　7.1）。

2.7.4.5.3.10.3.2　低用量シタラビンとの併用投与試験

日本人では，出血関連事象は，V600 mg + LDAC 群 10 / 18 名（55.6%），プラセボ + LDAC 群 2 / 9 名（22.2%）に認められた。

外国人では，出血関連事象は，V600 mg + LDAC 群 49 / 124 名（39.5%），プラセボ + LDAC 群 19 / 59 名（32.2%）に認められた（M16-043 試験 CSR 6 ヵ月後の追跡調査 R&D/19/0379 Table 14.3　7.1A）。

日本人で外国人と比較して 5%以上発現割合が高かった出血関連事象は，V600 mg + LDAC 群で播種性血管内凝固（日本人 2 名［11.1%］，外国人 3 名［2.4%］，以下同順），上部消化管出血（3 名［16.7%］，0 名），鼻出血（3 名［16.7%］，12 名［9.7%］）並びに頭蓋内出血及び皮下出血（各 1 名［5.6%］，各 0 名），プラセボ + LDAC 群で点状出血（1 名［11.1%］，2 名［3.4%］）及び紫斑（1 名［11.1%］，0 名）であった（M16-043 試験 CSR 6 ヵ月後の追跡調査 R&D/19/0379 Table 14.3　7.1A）。

2.7.4.5.3.10.4　腫瘍崩壊症候群関連事象

2.7.4.5.3.10.4.1　アザシチジンとの併用投与試験

日本人では，TLS 関連事象及び TLS（Howard 基準）に関する臨床検査値異常は認められなかった。

外国人では，TLS 関連事象は，V400 mg + AZA 群 3 / 259 名（1.2%）に認められ，プラセボ + AZA 群では認められなかった。TLS（Howard 基準）に関する臨床検査値異常は，V400 mg + AZA 群 7 / 259 名（2.7%），プラセボ + AZA 群 3 / 131 名（2.3%）に認められた（M15-656 試験 R&D/19/0378 Table 14.3　7.4 及び Table 14.3　8.1）。

2.7.4.5.3.10.4.2　低用量シタラビンとの併用投与試験

日本人では，TLS 関連事象及び TLS（Howard 基準）に関する臨床検査値異常は認められなかった。

外国人では，TLS 関連事象は，V600 mg + LDAC 群 8 / 124 名（6.5%），プラセボ + LDAC 群 0 / 59 名に認められた。TLS（Howard 基準）に関する臨床検査値異常は，V600 mg + LDAC 群 9 / 124 名（7.3%），プラセボ + LDAC 群 1 / 59 名（1.7%）に認められた（M16-043 試験 CSR 6 ヵ月後の追跡調査 R&D/19/0379 Table 14.3　7.4A 及び Table 14.3　8.1A）。

2.7.4.5.3.10.5　潜在的な薬剤性肝障害

2.7.4.5.3.10.5.1　アザシチジンとの併用投与試験

日本人では，潜在的な薬剤性肝障害は，V400 mg + AZA 群では認められず，プラセボ + AZA 群 1 / 13 名（7.7%）に認められた。

外国人では，潜在的な薬剤性肝障害は，V400 mg + AZA 群 6 / 259 名（2.3%），プラセボ + AZA 群 2 / 131 名（1.5%）に認められた（M15-656 試験_R&D/19/0378 Table 14.3　8.2）。

2.7.4.5.3.10.5.2　低用量シタラビンとの併用投与試験

日本人では，潜在的な薬剤性肝障害は，V600 mg + LDAC 群 1 / 18 名（5.6%），プラセボ + LDAC 群 0 / 9 名に認められた。

外国人では，潜在的な薬剤性肝障害は，V600 mg + LDAC 群 2 / 124 名（1.6%），プラセボ + LDAC 群 0 / 59 名に認められた（M16-043 試験 CSR 6 ヵ月後の追跡調査 R&D/19/0379 Table 14.3　8.2A）。

日本人で外国人と比較して 5%以上発現割合が高かった潜在的な薬剤性肝障害は認められなかった（M16-043 試験 CSR 6 ヵ月後の追跡調査 R&D/19/0379 Table 14.3　8.2A）。

2.7.4.5.4 薬物相互作用

2.7.4.5.4.1 ポサコナゾール（強い CYP3A 阻害剤）の影響

強力な CYP3A 阻害剤との併用投与の影響を評価するため，ポサコナゾールを用いて M14-358 試験の DDI サブ試験（対象被験者 12 名）を実施した。本サブ試験では，サイクル 1 の 1–5 日目にベネトクラクスを decitabine 20 mg/m^2 と併用投与した後，6–20 日目にベネトクラクス 400 mg を単独投与し，21–28 日目にポサコナゾール 300 mg 及びベネトクラクスを減量して（50 又は 100 mg）投与した。その結果，ベネトクラクスを decitabine と併用投与された被験者では，ベネトクラクス用量調節下におけるポサコナゾールの投与は，ベネトクラクスの安全性プロファイルに影響しなかった。ベネトクラクスの見かけのクリアランス（以下「CL/F」）に及ぼす CYP3A 阻害剤併用の影響についても母集団薬物動態解析により検討した。最終モデルより，強い CYP3A 阻害剤との併用により CL/F は約 83%低下することが示された。ポサコナゾールの CL/F に及ぼす影響は，他の強力な CYP3A 阻害剤とほぼ同程度であることが示された。本サブ試験の結果は 2.7.2 項に示した。

2.7.4.5.5 用量制限毒性

2.7.4.5.5.1 アザシチジンとの併用投与試験

M14-358 試験では，用量漸増ステージでは，いずれのコホートでも DLT は認められなかった。

拡大ステージ 1 のベネトクラクス 400 mg 及び 800 mg 併用投与時の安全性及び有効性の比較では，有害事象の発現状況にわずかな差が認められたこと，有効性及びベネトクラクス 800 mg 投与時の好中球数回復に要する期間延長による潜在的なリスクを考慮して，ベネトクラクスの推奨用量を 400 mg に決定した。

国内で実施した M13-834 試験（Arm C）では，DLT は認められなかった。

2.7.4.5.5.2 低用量シタラビンとの併用投与試験

M14-387 試験では，第 I 相パートで，用量レベル 1（ベネトクラクス 600 mg）に組み入れられた被験者では DLT の発現は認められず，サイクル 2 を開始する前に投与中断となったのは 6 名のうち 1 名だけであった。これに対し，用量レベル 2（ベネトクラクス 800 mg）に組み入れられた被験者では，1 名が治験実施計画書で定義された DLT を発現し，別の 2 名はサイクル 1 の最後に臨床的に骨髄中に白血病細胞がない状態に至ったものの，サイクル 2 投与の延期が必要となった。これらの結果並びに 600 mg の用量レベルで組み入れられた被験者に認められた早期の有効性及び忍容性を考慮して，LDAC 併用下でのベネトクラクスの MTD 及び RPTD を 600 mg に決定した。

2.7.4.5.6 妊娠及び授乳時の使用

妊婦に対する安全性は確立していない。妊婦を対象としたベネトクラクスの適切かつ十分な比較対照試験はない。動物試験では，催奇形性（先天異常）のリスクは低いことが示され，その他に発生又は生殖に及ぼす影響は認められなかった。マウスを用いた胚・胎児発生毒性試験で，ベネトクラクス（150 mg/kg/day）によって着床後胚損失率が増加し，胎仔の体重が減少した。AML 患者での重大な先天異常及び自然流産に対する背景リスクは明らかではない。また，ベネトクラクスの胎児への曝露の可能性を評価するための胎盤移行性は評価していない。なお，AML 患者を対象としたベネトクラクスの臨床試験では，妊娠は報告されていない。

ヒト乳汁中へのベネトクラクスの移行，授乳中の乳児に対するベネトクラクスの影響，及び乳汁分泌に対するベネトクラクスの影響は評価していない。

2.7.4.5.7 過量投与

AML を対象としたベネトクラクスの臨床試験で過量投与は報告されていない。市販後においては，ベネトクラクスの過量投与の報告がある。ベネトクラクスの過量投与に対する解毒剤は確認されていないため，過量投与が起きた場合には標準的な支持療法を行うこと。

2.7.4.5.8 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。

2.7.4.5.9 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。

2.7.4.5.10 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

ベネトクラクスの自動車運転及び機械操作に対する影響は認められていない。自動車運転及び機械操作に対する影響を評価する際には，ベネトクラクスを投与された被験者で報告されている疲労，浮動性めまい及び失神を考慮すること。

回転性めまい，浮動性めまい，失神及び失神寸前の状態の有害事象の発現割合は，M15-656 試験では V400 mg + AZA 群 55 / 283 名（19.4%），プラセボ + AZA 群 12 / 144 名（8.3%），M16-043 試験では V600 mg + LDAC 群 20 / 142 名（14.1%），プラセボ + LDAC 群 4 / 68 名（5.9%）であり，プラセボをアザシチジン又は LDAC と併用投与された被験者と比較して，ベネトクラクスをアザシチジン又は LDAC と併用投与された被験者で高かった。この発現割合の違いは，主に浮動性めまい（M15-656 試験では V400 mg + AZA 群 13.1%，プラセボ + AZA 群 6.9%，M16-043

試験では V600 mg + LDAC 群 8.5%，プラセボ + LDAC 群 2.9%）によるものであった。回転性めまい，浮動性めまい，失神及び失神寸前の状態の有害事象の多くは，グレード 1 又は 2 であった。また，転倒の発現割合は，M15-656 試験では V400 mg + AZA 群 9.9%，プラセボ + AZA 群 6.9%，M16-043 試験では V600 mg + LDAC 群 9.9%，プラセボ + LDAC 群 0%であり，因果関係は明らかではないもののプラセボをアザシチジン又はLDACと併用投与された被験者と比較して，ベネトクラクスをアザシチジン又は LDAC と併用投与された被験者で高かった（M15-656 試験 CSR 中間解析 Table 14.3　1.25.1 及び Table 14.3　1.2.1，M16-043 試験 CSR 6 ヵ月後の追跡調査 Table 14.3　1.26.1A 及び Table 14.3　1.1.2A）。

2.7.4.6　市販後データ

ベネトクラクスは，前治療歴があり，米国食品医薬品局（以下「FDA」）既承認の検査により検出された 17p 欠失を有する慢性リンパ性白血病患者に対する治療薬として，2016 年 4 月 11 日に世界で初めて米国で承認された。AML では，75 歳以上又は併存疾患により強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の AML 成人患者に対するアザシチジン，decitabine 又は LDAC との併用療法として，2018 年 11 月 21 日に米国で迅速承認された。これは有効性の奏効割合に基づく迅速承認であり，臨床上のベネフィットを検証試験で確認する必要がある。AML に対しては，15 ヵ国で承認されている。日本では，再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）を効能・効果として 2019 年 9 月に承認されている。

アッヴィ社主導のベネトクラクスの臨床試験での推定累積使用被験者数は 4243 名（2019 年 12 月 4 日時点）であり，国際誕生日（2016 年 4 月 11 日）以降 2019 年 11 月 30 日までの市販後の推定累積使用患者数は 16784 人年であった。

市販後使用経験においても，臨床試験で確認されたベネトクラクスの良好なリスク・ベネフィットのプロファイルが確認された。市販後に報告された有害事象の種類及び重症度は，ベネトクラクスの臨床試験で認められたものとおおむね同様であった。

アッヴィ社は，通常の医薬品安全性監視を通して新たな潜在的安全性シグナルのモニタリングを継続している。この調査には，市販後報告，すべての報告源（文献を含む）からの重篤及び非重篤な事象の報告，並びに臨床試験で発現した重篤な有害事象の 2 週間ごとのラインリストの評価，FDA 有害事象報告システム（FAERS）データベースから得られたデータマイニングスコアの四半期ごとの評価，特に注目すべき有害事象の結果を要約した項を含む規定期間ごとの定期報告（定期安全性最新報告［PSUR］［5.3.6-1 項］，治験安全性最新報告［DSUR］，定期副作用報告［PADER］など）及び市販後調査が含まれる。

累積データを評価した結果，ベネトクラクスのリスク・ベネフィットは良好であった。

参考文献

1. Howard SC, Jones DP, Pui CH. The tumor lysis syndrome. N Engl J Med. 2011;364(19):1844-54.

2.7.4.7 付録

表 2.7.4-72. ベネトクラクス 400 mg + アザシチジン群で 10%以上の被験者に発現した有害事象の 90 日間ごとの初回発現率の推移（M15-656 試験）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA ver.21.0)	Number (%) of Subjects					
	Up to 90D	91-180D	181–270D	271–360D	≥ 361D	Total
	Venetoclax 400 mg + AZA N = 283	Venetoclax 400 mg + AZA N = 216	Venetoclax 400 mg + AZA N = 175	Venetoclax 400 mg + AZA N = 141	Venetoclax 400 mg + AZA N = 111	Venetoclax 400 mg + AZA N = 283
Any TEAE	279 (98.6)	2 (50.0)	0	1 (50.0)	1 (100)	283 (100)
Number of SAE	185 (65.4)	23 (24.7)	16 (24.6)	4 (9.1)	7 (20.6)	235 (83.0)
血液およびリンパ系障害	220 (77.7)	6 (14.3)	5 (17.9)	3 (15.0)	2 (13.3)	236 (83.4)
貧血	64 (22.6)	3 (1.9)	6 (4.7)	2 (2.0)	3 (3.8)	78 (27.6)
発熱性好中球減少症	87 (30.7)	15 (9.9)	5 (4.6)	6 (7.3)	5 (7.9)	118 (41.7)
白血球減少症	48 (17.0)	6 (3.4)	1 (0.7)	2 (1.7)	1 (1.1)	58 (20.5)
好中球減少症	102 (36.0)	6 (4.6)	6 (5.9)	1 (1.3)	4 (6.8)	119 (42.0)
血小板減少症	101 (35.7)	15 (10.9)	5 (5.0)	3 (3.8)	6 (9.7)	130 (45.9)
心臓障害	58 (20.5)	9 (4.9)	4 (2.7)	1 (0.8)	16 (16.5)	88 (31.1)
心房細動	28 (9.9)	2 (1.0)	2 (1.2)	0	1 (1.0)	33 (11.7)
胃腸障害	220 (77.7)	9 (20.9)	4 (13.8)	5 (21.7)	3 (17.6)	241 (85.2)
腹痛	14 (4.9)	7 (3.4)	5 (3.1)	3 (2.5)	2 (2.1)	31 (11.0)
便秘	99 (35.0)	12 (9.0)	6 (5.9)	2 (2.5)	2 (3.4)	121 (42.8)

System Organ Class Preferred Term (MedDRA ver.21.0)	Number (%) of Subjects					
	Up to 90D	91-180D	181–270D	271–360D	≥ 361D	Total
	Venetoclax 400 mg + AZA N = 283	Venetoclax 400 mg + AZA N = 216	Venetoclax 400 mg + AZA N = 175	Venetoclax 400 mg + AZA N = 141	Venetoclax 400 mg + AZA N = 111	Venetoclax 400 mg + AZA N = 283
下痢	93 (32.9)	10 (6.9)	5 (4.6)	5 (6.1)	4 (6.5)	117 (41.3)
悪心	111 (39.2)	9 (7.0)	1 (1.0)	1 (1.3)	2 (3.3)	124 (43.8)
口内炎	18 (6.4)	6 (3.0)	5 (3.2)	2 (1.6)	2 (2.1)	33 (11.7)
嘔吐	72 (25.4)	6 (3.8)	4 (3.2)	1 (1.1)	1 (1.3)	84 (29.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	165 (58.3)	12 (13.8)	7 (11.3)	3 (6.8)	8 (24.2)	195 (68.9)
無力症	30 (10.6)	7 (3.7)	3 (2.0)	1 (0.8)	3 (3.3)	44 (15.5)
疲労	38 (13.4)	7 (3.7)	3 (2.0)	3 (2.5)	8 (9.2)	59 (20.8)
末梢性浮腫	46 (16.3)	13 (7.1)	5 (3.6)	1 (0.9)	4 (4.7)	69 (24.4)
発熱	49 (17.3)	6 (3.4)	5 (3.5)	4 (3.5)	2 (2.3)	66 (23.3)
感染症および寄生虫症	183 (64.7)	23 (25.8)	15 (26.3)	7 (18.4)	11 (40.7)	239 (84.5)
肺炎	39 (13.8)	6 (3.1)	5 (3.2)	8 (6.5)	7 (7.6)	65 (23.0)
臨床検査	99 (35.0)	20 (13.9)	3 (3.0)	5 (6.0)	9 (14.8)	136 (48.1)
体重減少	26 (9.2)	8 (4.2)	1 (0.7)	0	2 (2.2)	37 (13.1)
代謝および栄養障害	152 (53.7)	13 (12.5)	6 (7.9)	0	4 (8.5)	175 (61.8)
食欲減退	53 (18.7)	10 (5.8)	1 (0.7)	2 (1.9)	6 (7.5)	72 (25.4)

System Organ Class Preferred Term (MedDRA ver.21.0)	Number (%) of Subjects					
	Up to 90D	91-180D	181–270D	271–360D	≥ 361D	Total
	Venetoclax 400 mg + AZA N = 283	Venetoclax 400 mg + AZA N = 216	Venetoclax 400 mg + AZA N = 175	Venetoclax 400 mg + AZA N = 141	Venetoclax 400 mg + AZA N = 111	Venetoclax 400 mg + AZA N = 283
低カリウム血症	62 (21.9)	8 (4.7)	7 (5.3)	0	4 (4.9)	81 (28.6)
低リン酸血症	29 (10.2)	2 (1.0)	0	1 (0.8)	3 (3.0)	35 (12.4)
筋骨格系および結合組織障害	67 (23.7)	16 (10.1)	11 (9.6)	7 (8.3)	9 (16.1)	110 (38.9)
関節痛	10 (3.5)	4 (1.9)	10 (6.1)	3 (2.4)	6 (6.3)	33 (11.7)
神経系障害	74 (26.1)	18 (11.0)	5 (4.2)	1 (1.1)	9 (12.3)	107 (37.8)
浮動性めまい	19 (6.7)	9 (4.5)	4 (2.6)	1 (0.8)	4 (4.3)	37 (13.1)
頭痛	19 (6.7)	6 (3.0)	3 (1.9)	0	2 (2.1)	30 (10.6)
精神障害	53 (18.7)	9 (5.1)	2 (1.5)	3 (2.7)	4 (4.7)	71 (25.1)
不眠症	26 (9.2)	2 (1.0)	1 (0.7)	5 (4.1)	1 (1.1)	35 (12.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	98 (34.6)	12 (8.1)	7 (6.1)	8 (8.8)	13 (18.6)	138 (48.8)
咳嗽	16 (5.7)	9 (4.4)	1 (0.6)	4 (3.2)	5 (5.1)	35 (12.4)
呼吸困難	24 (8.5)	8 (4.0)	2 (1.3)	1 (0.8)	2 (2.0)	37 (13.1)

AZA = azacitidine; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities

相互参照：R&D/19/0377 Table 1　7.6

表 2.7.4-73. プラセボ + アザシチジン群で 10%以上の被験者に発現した有害事象の 90 日間ごとの初回発現率の推移（M15-656 試験）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA ver.21.0)	Number (%) of Subjects					
	Up to 90D	91-180D	181–270D	271–360D	≥ 361D	Total
	Placebo + AZA N = 144	Placebo + AZA N = 95	Placebo + AZA N = 63	Placebo + AZA N = 48	Placebo + AZA N = 34	Placebo + AZA N = 144
Any TEAE	141 (97.9)	2 (66.7)	1 (100)	0	0	144 (100)
Number of SAE	84 (58.3)	11 (24.4)	1 (3.8)	4 (19.0)	5 (33.3)	105 (72.9)
血液およびリンパ系障害	88 (61.1)	9 (28.1)	2 (15.4)	1 (12.5)	0	100 (69.4)
貧血	27 (18.8)	2 (2.7)	0	0	1 (4.0)	30 (20.8)
発熱性好中球減少症	23 (16.0)	2 (2.5)	1 (2.0)	1 (2.5)	0	27 (18.8)
白血球減少症	19 (13.2)	1 (1.2)	0	0	0	20 (13.9)
好中球減少症	35 (24.3)	3 (4.4)	2 (5.0)	2 (7.4)	0	42 (29.2)
血小板減少症	50 (34.7)	4 (6.6)	1 (2.6)	2 (7.1)	1 (5.6)	58 (40.3)
心臓障害	24 (16.7)	9 (10.6)	0	1 (2.4)	3 (11.1)	37 (25.7)
心房細動	9 (6.3)	4 (4.4)	0	1 (2.3)	1 (3.4)	15 (10.4)
胃腸障害	103 (71.5)	6 (20.7)	2 (11.8)	0	1 (12.5)	112 (77.8)
腹痛	8 (5.6)	1 (1.1)	0	3 (6.7)	0	12 (8.3)
便秘	49 (34.0)	3 (5.2)	3 (7.3)	1 (3.7)	0	56 (38.9)
下痢	42 (29.2)	3 (4.4)	0	1 (3.1)	2 (9.1)	48 (33.3)

System Organ Class Preferred Term (MedDRA ver.21.0)	Number (%) of Subjects					
	Up to 90D	91-180D	181–270D	271–360D	≥ 361D	Total
	Placebo + AZA N = 144	Placebo + AZA N = 95	Placebo + AZA N = 63	Placebo + AZA N = 48	Placebo + AZA N = 34	Placebo + AZA N = 144
悪心	44 (30.6)	4 (6.0)	1 (2.2)	0	1 (4.5)	50 (34.7)
口内炎	6 (4.2)	0	1 (1.6)	1 (2.1)	0	8 (5.6)
嘔吐	29 (20.1)	1 (1.3)	2 (3.8)	1 (2.7)	0	33 (22.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	78 (54.2)	10 (21.3)	6 (24.0)	1 (7.7)	0	95 (66.0)
無力症	8 (5.6)	3 (3.4)	1 (1.8)	0	0	12 (8.3)
疲労	19 (13.2)	3 (3.6)	1 (1.9)	0	1 (3.3)	24 (16.7)
末梢性浮腫	19 (13.2)	4 (4.9)	2 (3.6)	0	1 (3.3)	26 (18.1)
発熱	27 (18.8)	2 (2.6)	2 (4.0)	0	1 (3.8)	32 (22.2)
感染症および寄生虫症	73 (50.7)	15 (30.6)	4 (17.4)	1 (7.7)	4 (33.3)	97 (67.4)
肺炎	27 (18.8)	5 (6.3)	3 (5.6)	4 (10.8)	0	39 (27.1)
臨床検査	37 (25.7)	8 (11.1)	2 (4.3)	6 (16.7)	3 (15.0)	56 (38.9)
体重減少	8 (5.6)	2 (2.2)	0	2 (4.5)	2 (6.7)	14 (9.7)
代謝および栄養障害	68 (47.2)	4 (7.0)	2 (5.9)	3 (13.6)	2 (14.3)	79 (54.9)
食欲減退	21 (14.6)	0	0	2 (5.0)	2 (7.4)	25 (17.4)
低カリウム血症	38 (26.4)	0	2 (4.0)	0	1 (4.0)	41 (28.5)

System Organ Class Preferred Term (MedDRA ver.21.0)	Number (%) of Subjects					
	Up to 90D	91-180D	181–270D	271–360D	≥ 361D	Total
	Placebo + AZA N = 144	Placebo + AZA N = 95	Placebo + AZA N = 63	Placebo + AZA N = 48	Placebo + AZA N = 34	Placebo + AZA N = 144
低リン酸血症	16 (11.1)	0	0	0	1 (3.4)	17 (11.8)
筋骨格系および結合組織障害	31 (21.5)	11 (14.7)	5 (11.9)	2 (7.1)	1 (5.0)	50 (34.7)
関節痛	5 (3.5)	0	1 (1.6)	0	1 (3.0)	7 (4.9)
神経系障害	30 (20.8)	3 (4.0)	2 (4.0)	1 (2.7)	3 (10.7)	39 (27.1)
浮動性めまい	8 (5.6)	0	0	1 (2.2)	1 (3.1)	10 (6.9)
頭痛	7 (4.9)	2 (2.2)	0	0	1 (3.0)	10 (6.9)
精神障害	28 (19.4)	3 (3.8)	2 (4.2)	2 (6.1)	2 (8.3)	37 (25.7)
不眠症	9 (6.3)	2 (2.3)	0	2 (4.9)	2 (6.9)	15 (10.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	43 (29.9)	8 (12.3)	6 (14.0)	0	3 (15.0)	60 (41.7)
咳嗽	14 (9.7)	2 (2.4)	3 (5.2)	0	1 (3.2)	20 (13.9)
呼吸困難	8 (5.6)	0	2 (3.4)	1 (2.4)	0	11 (7.6)

AZA = azacitidine; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities

相互参照：R&D/19/0377 Table 1　7.6

表 2.7.4-74. ベネトクラクス 400 mg + アザシチジン群で 10%以上の被験者に発現した有害事象の 90 日間ごとの有病率の推移（M15-656 試験）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA ver.21.0)	Number (%) of Subjects					
	Up to 90D	91-180D	181–270D	271–360D	≥ 361D	Total
	Venetoclax 400 mg + AZA N = 283	Venetoclax 400 mg + AZA N = 216	Venetoclax 400 mg + AZA N = 175	Venetoclax 400 mg + AZA N = 141	Venetoclax 400 mg + AZA N = 111	Venetoclax 400 mg + AZA N = 283
Any TEAE	279 (98.6)	202 (93.5)	168 (96.0)	134 (95.0)	109 (98.2)	283 (100)
Number of SAE	185 (65.4)	99 (45.8)	63 (36.0)	38 (27.0)	48 (43.2)	235 (83.0)
血液およびリンパ系障害	220 (77.7)	142 (65.7)	118 (67.4)	90 (63.8)	76 (68.5)	236 (83.4)
貧血	64 (22.6)	37 (17.1)	34 (19.4)	22 (15.6)	22 (19.8)	78 (27.6)
発熱性好中球減少症	87 (30.7)	32 (14.8)	14 (8.0)	11 (7.8)	13 (11.7)	118 (41.7)
白血球減少症	48 (17.0)	36 (16.7)	28 (16.0)	19 (13.5)	14 (12.6)	58 (20.5)
好中球減少症	102 (36.0)	81 (37.5)	70 (40.0)	50 (35.5)	48 (43.2)	119 (42.0)
血小板減少症	101 (35.7)	68 (31.5)	59 (33.7)	43 (30.5)	40 (36.0)	130 (45.9)
心臓障害	58 (20.5)	25 (11.6)	18 (10.3)	9 (6.4)	25 (22.5)	88 (31.1)
心房細動	28 (9.9)	8 (3.7)	5 (2.9)	2 (1.4)	4 (3.6)	33 (11.7)
胃腸障害	220 (77.7)	133 (61.6)	108 (61.7)	81 (57.4)	73 (65.8)	241 (85.2)
腹痛	14 (4.9)	11 (5.1)	10 (5.7)	7 (5.0)	8 (7.2)	31 (11.0)
便秘	99 (35.0)	62 (28.7)	49 (28.0)	38 (27.0)	33 (29.7)	121 (42.8)
下痢	93 (32.9)	32 (14.8)	32 (18.3)	25 (17.7)	24 (21.6)	117 (41.3)

System Organ Class Preferred Term (MedDRA ver.21.0)	Number (%) of Subjects					
	Up to 90D	91-180D	181–270D	271–360D	≥ 361D	Total
	Venetoclax 400 mg + AZA N = 283	Venetoclax 400 mg + AZA N = 216	Venetoclax 400 mg + AZA N = 175	Venetoclax 400 mg + AZA N = 141	Venetoclax 400 mg + AZA N = 111	Venetoclax 400 mg + AZA N = 283
悪心	111 (39.2)	51 (23.6)	39 (22.3)	23 (16.3)	21 (18.9)	124 (43.8)
口内炎	18 (6.4)	12 (5.6)	8 (4.6)	4 (2.8)	5 (4.5)	33 (11.7)
嘔吐	72 (25.4)	18 (8.3)	16 (9.1)	4 (2.8)	7 (6.3)	84 (29.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	165 (58.3)	89 (41.2)	76 (43.4)	65 (46.1)	63 (56.8)	195 (68.9)
無力症	30 (10.6)	19 (8.8)	17 (9.7)	12 (8.5)	11 (9.9)	44 (15.5)
疲労	38 (13.4)	28 (13.0)	22 (12.6)	20 (14.2)	26 (23.4)	59 (20.8)
末梢性浮腫	46 (16.3)	27 (12.5)	22 (12.6)	17 (12.1)	17 (15.3)	69 (24.4)
発熱	49 (17.3)	13 (6.0)	9 (5.1)	8 (5.7)	5 (4.5)	66 (23.3)
感染症および寄生虫症	183 (64.7)	93 (43.1)	73 (41.7)	64 (45.4)	61 (55.0)	239 (84.5)
肺炎	39 (13.8)	11 (5.1)	10 (5.7)	10 (7.1)	13 (11.7)	65 (23.0)
臨床検査	99 (35.0)	66 (30.6)	46 (26.3)	33 (23.4)	38 (34.2)	136 (48.1)
体重減少	26 (9.2)	33 (15.3)	25 (14.3)	17 (12.1)	14 (12.6)	37 (13.1)
代謝および栄養障害	152 (53.7)	73 (33.8)	63 (36.0)	38 (27.0)	46 (41.4)	175 (61.8)
食欲減退	53 (18.7)	37 (17.1)	28 (16.0)	16 (11.3)	21 (18.9)	72 (25.4)
低カリウム血症	62 (21.9)	23 (10.6)	18 (10.3)	11 (7.8)	17 (15.3)	81 (28.6)

System Organ Class Preferred Term (MedDRA ver.21.0)	Number (%) of Subjects					
	Up to 90D	91-180D	181–270D	271–360D	≥ 361D	Total
	Venetoclax 400 mg + AZA N = 283	Venetoclax 400 mg + AZA N = 216	Venetoclax 400 mg + AZA N = 175	Venetoclax 400 mg + AZA N = 141	Venetoclax 400 mg + AZA N = 111	Venetoclax 400 mg + AZA N = 283
低リン酸血症	29 (10.2)	8 (3.7)	5 (2.9)	6 (4.3)	7 (6.3)	35 (12.4)
筋骨格系および結合組織障害	67 (23.7)	47 (21.8)	48 (27.4)	45 (31.9)	44 (39.6)	110 (38.9)
関節痛	10 (3.5)	9 (4.2)	16 (9.1)	10 (7.1)	13 (11.7)	33 (11.7)
神経系障害	74 (26.1)	44 (20.4)	38 (21.7)	26 (18.4)	32 (28.8)	107 (37.8)
浮動性めまい	19 (6.7)	15 (6.9)	13 (7.4)	9 (6.4)	12 (10.8)	37 (13.1)
頭痛	19 (6.7)	13 (6.0)	11 (6.3)	6 (4.3)	7 (6.3)	30 (10.6)
精神障害	53 (18.7)	33 (15.3)	21 (12.0)	21 (14.9)	20 (18.0)	71 (25.1)
不眠症	26 (9.2)	15 (6.9)	13 (7.4)	14 (9.9)	13 (11.7)	35 (12.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	98 (34.6)	41 (19.0)	33 (18.9)	33 (23.4)	38 (34.2)	138 (48.8)
咳嗽	16 (5.7)	13 (6.0)	7 (4.0)	7 (5.0)	7 (6.3)	35 (12.4)
呼吸困難	24 (8.5)	17 (7.9)	10 (5.7)	6 (4.3)	4 (3.6)	37 (13.1)

AZA = azacitidine; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities

相互参照：R&D/19/0377 Table 1　8.5

表 2.7.4-75. プラセボ + アザシチジン群で 10%以上の被験者に発現した有害事象の 90 日間ごとの有病率の推移（M15-656 試験）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA ver.21.0)	Number (%) of Subjects					
	Up to 90D	91-180D	181–270D	271–360D	≥ 361D	Total
	Placebo + AZA N = 144	Placebo + AZA N = 95	Placebo + AZA N = 63	Placebo + AZA N = 48	Placebo + AZA N = 34	Placebo + AZA N = 144
Any TEAE	141 (97.9)	90 (94.7)	59 (93.7)	44 (91.7)	33 (97.1)	144 (100)
Number of SAE	84 (58.3)	43 (45.3)	21 (33.3)	15 (31.3)	12 (35.3)	105 (72.9)
血液およびリンパ系障害	88 (61.1)	57 (60.0)	33 (52.4)	25 (52.1)	22 (64.7)	100 (69.4)
貧血	27 (18.8)	17 (17.9)	7 (11.1)	8 (16.7)	6 (17.6)	30 (20.8)
発熱性好中球減少症	23 (16.0)	6 (6.3)	4 (6.3)	2 (4.2)	1 (2.9)	27 (18.8)
白血球減少症	19 (13.2)	14 (14.7)	10 (15.9)	7 (14.6)	5 (14.7)	20 (13.9)
好中球減少症	35 (24.3)	25 (26.3)	15 (23.8)	14 (29.2)	10 (29.4)	42 (29.2)
血小板減少症	50 (34.7)	27 (28.4)	14 (22.2)	13 (27.1)	10 (29.4)	58 (40.3)
心臓障害	24 (16.7)	12 (12.6)	2 (3.2)	1 (2.1)	6 (17.6)	37 (25.7)
心房細動	9 (6.3)	5 (5.3)	1 (1.6)	1 (2.1)	2 (5.9)	15 (10.4)
胃腸障害	103 (71.5)	52 (54.7)	28 (44.4)	24 (50.0)	20 (58.8)	112 (77.8)
腹痛	8 (5.6)	2 (2.1)	2 (3.2)	4 (8.3)	2 (5.9)	12 (8.3)
便秘	49 (34.0)	25 (26.3)	16 (25.4)	14 (29.2)	10 (29.4)	56 (38.9)
下痢	42 (29.2)	11 (11.6)	7 (11.1)	7 (14.6)	7 (20.6)	48 (33.3)

System Organ Class Preferred Term (MedDRA ver.21.0)	Number (%) of Subjects					
	Up to 90D	91-180D	181–270D	271–360D	≥ 361D	Total
	Placebo + AZA N = 144	Placebo + AZA N = 95	Placebo + AZA N = 63	Placebo + AZA N = 48	Placebo + AZA N = 34	Placebo + AZA N = 144
悪心	44 (30.6)	20 (21.1)	10 (15.9)	6 (12.5)	7 (20.6)	50 (34.7)
口内炎	6 (4.2)	2 (2.1)	1 (1.6)	1 (2.1)	1 (2.9)	8 (5.6)
嘔吐	29 (20.1)	5 (5.3)	4 (6.3)	3 (6.3)	2 (5.9)	33 (22.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	78 (54.2)	42 (44.2)	29 (46.0)	22 (45.8)	17 (50.0)	95 (66.0)
無力症	8 (5.6)	8 (8.4)	6 (9.5)	4 (8.3)	3 (8.8)	12 (8.3)
疲労	19 (13.2)	10 (10.5)	7 (11.1)	5 (10.4)	4 (11.8)	24 (16.7)
末梢性浮腫	19 (13.2)	11 (11.6)	5 (7.9)	4 (8.3)	3 (8.8)	26 (18.1)
発熱	27 (18.8)	4 (4.2)	5 (7.9)	2 (4.2)	4 (11.8)	32 (22.2)
感染症および寄生虫症	73 (50.7)	45 (47.4)	22 (34.9)	17 (35.4)	14 (41.2)	97 (67.4)
肺炎	27 (18.8)	11 (11.6)	6 (9.5)	7 (14.6)	1 (2.9)	39 (27.1)
臨床検査	37 (25.7)	22 (23.2)	9 (14.3)	11 (22.9)	13 (38.2)	56 (38.9)
体重減少	8 (5.6)	7 (7.4)	4 (6.3)	4 (8.3)	5 (14.7)	14 (9.7)
代謝および栄養障害	68 (47.2)	22 (23.2)	14 (22.2)	16 (33.3)	15 (44.1)	79 (54.9)
食欲減退	21 (14.6)	7 (7.4)	4 (6.3)	5 (10.4)	8 (23.5)	25 (17.4)
低カリウム血症	38 (26.4)	2 (2.1)	4 (6.3)	2 (4.2)	3 (8.8)	41 (28.5)

System Organ Class Preferred Term (MedDRA ver.21.0)	Number (%) of Subjects					
	Up to 90D	91-180D	181–270D	271–360D	≥ 361D	Total
	Placebo + AZA N = 144	Placebo + AZA N = 95	Placebo + AZA N = 63	Placebo + AZA N = 48	Placebo + AZA N = 34	Placebo + AZA N = 144
低リン酸血症	16 (11.1)	2 (2.1)	0	0	2 (5.9)	17 (11.8)
筋骨格系および結合組織障害	31 (21.5)	20 (21.1)	14 (22.2)	14 (29.2)	9 (26.5)	50 (34.7)
関節痛	5 (3.5)	1 (1.1)	1 (1.6)	1 (2.1)	2 (5.9)	7 (4.9)
神経系障害	30 (20.8)	12 (12.6)	6 (9.5)	4 (8.3)	5 (14.7)	39 (27.1)
浮動性めまい	8 (5.6)	0	1 (1.6)	1 (2.1)	2 (5.9)	10 (6.9)
頭痛	7 (4.9)	3 (3.2)	1 (1.6)	1 (2.1)	1 (2.9)	10 (6.9)
精神障害	28 (19.4)	8 (8.4)	7 (11.1)	8 (16.7)	9 (26.5)	37 (25.7)
不眠症	9 (6.3)	4 (4.2)	2 (3.2)	5 (10.4)	6 (17.6)	15 (10.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	43 (29.9)	22 (23.2)	12 (19.0)	8 (16.7)	8 (23.5)	60 (41.7)
咳嗽	14 (9.7)	5 (5.3)	4 (6.3)	2 (4.2)	2 (5.9)	20 (13.9)
呼吸困難	8 (5.6)	2 (2.1)	3 (4.8)	3 (6.3)	2 (5.9)	11 (7.6)

AZA = azacitidine; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities

相互参照：R&D/19/0377 Table 1　8.5

表 2.7.4-76. ベネトクラクス 400 mg + アザシチジン群で 10%以上の被験者に発現した有害事象の 90 日間ごとの初回発現率の推移（M14-358 試験）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA ver. 21.0)	Number (%) of Subjects					
	Up to 90D	91-180D	181–270D	271–360D	≥ 361D	Total
	Venetoclax 400 mg + AZA N = 84	Venetoclax 400 mg + AZA N = 71	Venetoclax 400 mg + AZA N = 49	Venetoclax 400 mg + AZA N = 32	Venetoclax 400 mg + AZA N = 27	Venetoclax 400 mg + AZA N = 84
Any TEAE	84 (100)	0	0	0	0	84 (100)
Number of SAE	45 (53.6)	11 (29.7)	2 (10.0)	1 (7.1)	6 (60.0)	65 (77.4)
血液およびリンパ系障害	51 (60.7)	3 (11.1)	4 (26.7)	1 (10.0)	2 (25.0)	61 (72.6)
貧血	22 (26.2)	1 (2.0)	1 (3.0)	0	1 (5.9)	25 (29.8)
発熱性好中球減少症	25 (29.8)	3 (6.0)	2 (6.9)	1 (5.0)	2 (13.3)	33 (39.3)
好中球減少症	13 (15.5)	2 (3.4)	1 (2.4)	0	1 (4.5)	17 (20.2)
血小板減少症	16 (19.0)	1 (1.8)	3 (7.5)	1 (4.0)	0	21 (25.0)
心臓障害	22 (26.2)	4 (7.1)	1 (2.5)	1 (3.6)	6 (26.1)	34 (40.5)
心房細動	6 (7.1)	1 (1.5)	0	0	1 (3.8)	8 (9.5)
頻脈	11 (13.1)	1 (1.7)	0	1 (3.3)	0	13 (15.5)
胃腸障害	72 (85.7)	5 (45.5)	0	1 (100)	0	78 (92.9)
腹痛	9 (10.7)	3 (4.7)	1 (2.5)	1 (4.0)	2 (10.5)	16 (19.0)
便秘	34 (40.5)	5 (11.4)	0	2 (12.5)	1 (9.1)	42 (50.0)
下痢	41 (48.8)	4 (11.1)	1 (4.5)	1 (6.3)	4 (36.4)	51 (60.7)
口内乾燥	4 (4.8)	3 (4.5)	1 (2.3)	0	2 (8.3)	10 (11.9)

System Organ Class Preferred Term (MedDRA ver. 21.0)	Number (%) of Subjects					
	Up to 90D	91-180D	181–270D	271–360D	≥ 361D	Total
	Venetoclax 400 mg + AZA N = 84	Venetoclax 400 mg + AZA N = 71	Venetoclax 400 mg + AZA N = 49	Venetoclax 400 mg + AZA N = 32	Venetoclax 400 mg + AZA N = 27	Venetoclax 400 mg + AZA N = 84
痔核	5 (6.0)	1 (1.5)	0	1 (3.4)	2 (8.7)	9 (10.7)
悪心	45 (53.6)	6 (17.1)	1 (5.6)	2 (28.6)	0	54 (64.3)
嘔吐	24 (28.6)	5 (9.1)	1 (3.0)	1 (5.6)	1 (6.3)	32 (38.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	68 (81.0)	4 (30.8)	1 (14.3)	1 (20.0)	2 (50.0)	76 (90.5)
無力症	8 (9.5)	2 (3.1)	2 (4.8)	0	1 (4.5)	13 (15.5)
悪寒	11 (13.1)	2 (3.3)	0	2 (7.4)	1 (4.8)	16 (19.0)
疲労	24 (28.6)	1 (2.1)	2 (6.3)	0	3 (15.8)	30 (35.7)
末梢性浮腫	28 (33.3)	1 (2.0)	1 (3.1)	2 (9.1)	2 (11.1)	34 (40.5)
発熱	14 (16.7)	4 (6.9)	1 (2.6)	2 (7.7)	4 (18.2)	25 (29.8)
感染症および寄生虫症	51 (60.7)	5 (17.2)	4 (20.0)	1 (9.1)	4 (57.1)	65 (77.4)
肺炎	14 (16.7)	2 (3.3)	2 (4.5)	3 (9.7)	6 (25.0)	27 (32.1)
尿路感染	9 (10.7)	1 (1.6)	1 (2.4)	0	1 (4.8)	12 (14.3)
傷害、中毒および処置合併症	23 (27.4)	7 (13.0)	3 (8.6)	3 (13.6)	4 (25.0)	40 (47.6)
挫傷	5 (6.0)	2 (3.0)	0	2 (6.5)	3 (12.5)	12 (14.3)
転倒	3 (3.6)	8 (11.8)	0	0	4 (17.4)	15 (17.9)
臨床検査	61 (72.6)	3 (14.3)	2 (22.2)	0	0	66 (78.6)

System Organ Class Preferred Term (MedDRA ver. 21.0)	Number (%) of Subjects					
	Up to 90D	91-180D	181–270D	271–360D	≥ 361D	Total
	Venetoclax 400 mg + AZA N = 84	Venetoclax 400 mg + AZA N = 71	Venetoclax 400 mg + AZA N = 49	Venetoclax 400 mg + AZA N = 32	Venetoclax 400 mg + AZA N = 27	Venetoclax 400 mg + AZA N = 84
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	9 (10.7)	0	1 (2.2)	0	1 (3.8)	11 (13.1)
血中クレアチニン増加	6 (7.1)	2 (3.1)	0	0	2 (8.3)	10 (11.9)
好中球数減少	20 (23.8)	2 (3.8)	0	0	1 (5.9)	23 (27.4)
血小板数減少	23 (27.4)	0	0	0	2 (10.0)	25 (29.8)
体重減少	8 (9.5)	5 (7.7)	1 (2.4)	0	0	14 (16.7)
白血球数減少	28 (33.3)	0	0	0	0	28 (33.3)
代謝および栄養障害	55 (65.5)	7 (28.0)	2 (15.4)	2 (20.0)	2 (28.6)	68 (81.0)
食欲減退	14 (16.7)	5 (8.6)	2 (5.7)	2 (10.0)	2 (11.8)	25 (29.8)
水分過負荷	12 (14.3)	0	0	0	0	12 (14.3)
低カリウム血症	19 (22.6)	4 (6.9)	2 (5.9)	0	4 (21.1)	29 (34.5)
低マグネシウム血症	8 (9.5)	2 (3.1)	1 (2.3)	0	1 (4.0)	12 (14.3)
低リン酸血症	15 (17.9)	4 (6.9)	0	1 (3.8)	2 (9.5)	22 (26.2)
筋骨格系および結合組織障害	31 (36.9)	12 (27.9)	3 (16.7)	0	2 (22.2)	48 (57.1)
関節痛	6 (7.1)	4 (6.2)	1 (2.4)	1 (4.0)	4 (19.0)	16 (19.0)
背部痛	6 (7.1)	3 (4.6)	2 (4.7)	0	2 (8.3)	13 (15.5)

System Organ Class Preferred Term (MedDRA ver. 21.0)	Number (%) of Subjects					
	Up to 90D	91-180D	181–270D	271–360D	≥ 361D	Total
	Venetoclax 400 mg + AZA N = 84	Venetoclax 400 mg + AZA N = 71	Venetoclax 400 mg + AZA N = 49	Venetoclax 400 mg + AZA N = 32	Venetoclax 400 mg + AZA N = 27	Venetoclax 400 mg + AZA N = 84
筋骨格痛	4 (4.8)	1 (1.5)	2 (4.4)	0	0	7 (8.3)
四肢痛	6 (7.1)	5 (7.6)	1 (2.4)	0	0	12 (14.3)
神経系障害	44 (52.4)	6 (18.2)	1 (5.9)	3 (25.0)	3 (37.5)	57 (67.9)
浮動性めまい	15 (17.9)	4 (6.9)	0	0	3 (13.6)	22 (26.2)
味覚異常	10 (11.9)	1 (1.6)	0	0	0	11 (13.1)
頭痛	12 (14.3)	3 (5.0)	1 (2.7)	2 (8.3)	3 (16.7)	21 (25.0)
精神障害	30 (35.7)	5 (10.6)	4 (13.3)	0	3 (20.0)	42 (50.0)
不安	10 (11.9)	0	1 (2.3)	0	2 (8.7)	13 (15.5)
錯乱状態	5 (6.0)	1 (1.5)	1 (2.2)	1 (3.3)	2 (8.3)	10 (11.9)
不眠症	17 (20.2)	1 (1.7)	1 (2.4)	0	1 (4.5)	20 (23.8)
腎および尿路障害	19 (22.6)	5 (8.6)	2 (5.6)	3 (13.6)	1 (6.3)	30 (35.7)
急性腎障害	10 (11.9)	1 (1.5)	0	1 (3.4)	1 (4.2)	13 (15.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	49 (58.3)	9 (27.3)	3 (17.6)	1 (10.0)	5 (62.5)	67 (79.8)
咳嗽	9 (10.7)	3 (4.8)	3 (7.3)	0	2 (9.1)	17 (20.2)
呼吸困難	15 (17.9)	3 (5.1)	2 (5.0)	1 (4.3)	4 (22.2)	25 (29.8)
鼻出血	8 (9.5)	5 (7.7)	1 (2.4)	1 (3.3)	2 (8.0)	17 (20.2)

System Organ Class Preferred Term (MedDRA ver. 21.0)	Number (%) of Subjects					
	Up to 90D	91-180D	181–270D	271–360D	≥ 361D	Total
	Venetoclax 400 mg + AZA N = 84	Venetoclax 400 mg + AZA N = 71	Venetoclax 400 mg + AZA N = 49	Venetoclax 400 mg + AZA N = 32	Venetoclax 400 mg + AZA N = 27	Venetoclax 400 mg + AZA N = 84
低酸素症	10 (11.9)	2 (3.2)	0	1 (3.6)	1 (4.2)	14 (16.7)
口腔咽頭痛	6 (7.1)	2 (3.0)	0	0	1 (4.0)	9 (10.7)
胸水	11 (13.1)	3 (4.8)	2 (4.9)	0	1 (4.2)	17 (20.2)
鼻漏	6 (7.1)	2 (3.1)	1 (2.3)	0	3 (13.6)	12 (14.3)
皮膚および皮下組織障害	44 (52.4)	3 (9.1)	3 (13.6)	2 (16.7)	2 (22.2)	54 (64.3)
点状出血	6 (7.1)	2 (3.1)	1 (2.2)	1 (3.1)	1 (3.8)	11 (13.1)
そう痒症	9 (10.7)	1 (1.6)	0	1 (4.0)	0	11 (13.1)
発疹	12 (14.3)	1 (1.7)	0	1 (3.8)	1 (5.0)	15 (17.9)
血管障害	22 (26.2)	3 (5.9)	2 (5.9)	0	4 (20.0)	31 (36.9)
高血圧	7 (8.3)	2 (3.1)	2 (4.5)	0	0	11 (13.1)
低血圧	11 (13.1)	1 (1.6)	1 (2.4)	0	3 (13.0)	16 (19.0)

AZA = azacitidine; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event

相互参照：R&D/19/0377 Table 1　7.4

表 2.7.4-77. ベネトクラクス全用量 + アザシチジン群で 10%以上の被験者に発現した有害事象の 90 日間ごとの初回発現率の推移（M14-358 試験）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA ver.21.0)	Number (%) of Subjects					
	Up to 90D	91-180D	181–270D	271–360D	≥ 361D	Total
	Venetoclax total + AZA N = 127	Venetoclax total + AZA N = 106	Venetoclax total + AZA N = 69	Venetoclax total + AZA N = 43	Venetoclax total + AZA N = 37	Venetoclax total + AZA N = 127
Any TEAE	127 (100)	0	0	0	0	127 (100)
Number of SAE	69 (54.3)	13 (23.2)	6 (18.2)	2 (11.1)	7 (53.8)	97 (76.4)
血液およびリンパ系障害	81 (63.8)	4 (10.5)	4 (17.4)	1 (7.7)	3 (27.3)	93 (73.2)
貧血	34 (26.8)	1 (1.3)	1 (2.0)	0	1 (4.0)	37 (29.1)
発熱性好中球減少症	40 (31.5)	4 (5.4)	2 (4.4)	1 (3.6)	4 (17.4)	51 (40.2)
好中球減少症	18 (14.2)	2 (2.2)	2 (3.4)	0	3 (10.3)	25 (19.7)
血小板減少症	27 (21.3)	2 (2.4)	3 (5.5)	1 (3.0)	2 (7.4)	35 (27.6)
心臓障害	35 (27.6)	5 (6.2)	2 (3.8)	1 (2.9)	7 (24.1)	50 (39.4)
心房細動	9 (7.1)	2 (2.0)	0	1 (2.4)	2 (5.6)	14 (11.0)
頻脈	16 (12.6)	1 (1.1)	0	1 (2.5)	0	18 (14.2)
胃腸障害	109 (85.8)	5 (35.7)	0	1 (33.3)	1 (50.0)	116 (91.3)
腹痛	16 (12.6)	3 (3.2)	1 (1.8)	1 (2.9)	2 (7.1)	23 (18.1)
便秘	52 (40.9)	8 (12.7)	0	2 (9.5)	2 (12.5)	64 (50.4)
下痢	59 (46.5)	6 (11.1)	1 (3.0)	3 (13.6)	5 (33.3)	74 (58.3)
口内乾燥	4 (3.1)	3 (2.9)	1 (1.6)	1 (2.6)	2 (5.9)	11 (8.7)

System Organ Class Preferred Term (MedDRA ver.21.0)	Number (%) of Subjects					
	Up to 90D	91-180D	181–270D	271–360D	≥ 361D	Total
	Venetoclax total + AZA N = 127	Venetoclax total + AZA N = 106	Venetoclax total + AZA N = 69	Venetoclax total + AZA N = 43	Venetoclax total + AZA N = 37	Venetoclax total + AZA N = 127
痔核	9 (7.1)	2 (2.0)	0	1 (2.5)	2 (6.1)	14 (11.0)
悪心	71 (55.9)	6 (13.0)	1 (4.3)	2 (20.0)	0	80 (63.0)
嘔吐	35 (27.6)	6 (7.6)	1 (2.2)	1 (3.8)	1 (4.3)	44 (34.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	101 (79.5)	7 (35.0)	2 (22.2)	1 (16.7)	2 (40.0)	113 (89.0)
無力症	11 (8.7)	3 (3.1)	2 (3.3)	0	1 (3.2)	17 (13.4)
悪寒	14 (11.0)	5 (5.3)	0	2 (5.4)	1 (3.3)	22 (17.3)
疲労	37 (29.1)	2 (2.9)	3 (7.1)	0	3 (12.5)	45 (35.4)
末梢性浮腫	39 (30.7)	1 (1.3)	1 (2.0)	2 (6.3)	3 (11.1)	46 (36.2)
発熱	23 (18.1)	5 (6.0)	1 (1.9)	2 (5.7)	4 (13.3)	35 (27.6)
感染症および寄生虫症	74 (58.3)	7 (14.9)	8 (25.0)	4 (25.0)	5 (55.6)	98 (77.2)
肺炎	19 (15.0)	2 (2.2)	3 (4.9)	4 (10.0)	8 (25.0)	36 (28.3)
尿路感染	10 (7.9)	1 (1.0)	2 (3.3)	1 (2.8)	2 (6.7)	16 (12.6)
傷害、中毒および処置合併症	36 (28.3)	8 (10.4)	3 (6.3)	3 (10.3)	7 (30.4)	57 (44.9)
挫傷	6 (4.7)	2 (2.0)	0	3 (7.1)	4 (11.8)	15 (11.8)
転倒	6 (4.7)	9 (9.0)	0	0	6 (18.8)	21 (16.5)
臨床検査	88 (69.3)	4 (11.4)	3 (16.7)	1 (10.0)	1 (11.1)	97 (76.4)

System Organ Class Preferred Term (MedDRA ver.21.0)	Number (%) of Subjects					
	Up to 90D	91-180D	181–270D	271–360D	≥ 361D	Total
	Venetoclax total + AZA N = 127	Venetoclax total + AZA N = 106	Venetoclax total + AZA N = 69	Venetoclax total + AZA N = 43	Venetoclax total + AZA N = 37	Venetoclax total + AZA N = 127
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	11 (8.7)	0	1 (1.6)	0	2 (5.7)	14 (11.0)
血中クレアチニン増加	9 (7.1)	2 (2.0)	1 (1.6)	0	2 (6.1)	14 (11.0)
好中球数減少	29 (22.8)	3 (3.8)	0	0	1 (4.0)	33 (26.0)
血小板数減少	34 (26.8)	1 (1.3)	0	0	2 (6.9)	37 (29.1)
体重減少	11 (8.7)	6 (6.2)	1 (1.7)	0	2 (6.7)	20 (15.7)
白血球数減少	41 (32.3)	1 (1.4)	0	0	0	42 (33.1)
代謝および栄養障害	84 (66.1)	7 (18.9)	2 (9.1)	3 (21.4)	2 (20.0)	98 (77.2)
食欲減退	28 (22.0)	7 (8.8)	2 (4.3)	2 (7.7)	2 (8.7)	41 (32.3)
水分過負荷	19 (15.0)	0	0	0	0	19 (15.0)
低カリウム血症	31 (24.4)	5 (5.9)	2 (3.9)	1 (3.1)	5 (18.5)	44 (34.6)
低マグネシウム血症	11 (8.7)	2 (2.1)	1 (1.6)	0	1 (2.9)	15 (11.8)
低リン酸血症	23 (18.1)	4 (4.5)	0	1 (2.7)	2 (6.5)	30 (23.6)
筋骨格系および結合組織障害	49 (38.6)	14 (23.0)	4 (15.4)	0	5 (35.7)	72 (56.7)
関節痛	13 (10.2)	4 (4.3)	1 (1.7)	1 (2.9)	5 (16.7)	24 (18.9)
背部痛	8 (6.3)	5 (5.1)	3 (4.8)	0	3 (8.8)	19 (15.0)

System Organ Class Preferred Term (MedDRA ver.21.0)	Number (%) of Subjects					
	Up to 90D	91-180D	181–270D	271–360D	≥ 361D	Total
	Venetoclax total + AZA N = 127	Venetoclax total + AZA N = 106	Venetoclax total + AZA N = 69	Venetoclax total + AZA N = 43	Venetoclax total + AZA N = 37	Venetoclax total + AZA N = 127
筋骨格痛	8 (6.3)	2 (2.0)	2 (3.2)	0	1 (3.1)	13 (10.2)
四肢痛	11 (8.7)	7 (7.3)	1 (1.8)	0	0	19 (15.0)
神経系障害	64 (50.4)	7 (14.0)	2 (7.4)	5 (27.8)	3 (25.0)	81 (63.8)
浮動性めまい	25 (19.7)	7 (8.4)	1 (2.0)	0	3 (9.7)	36 (28.3)
味覚異常	13 (10.2)	1 (1.1)	0	0	0	14 (11.0)
頭痛	18 (14.2)	4 (4.5)	1 (1.9)	3 (9.4)	3 (12.5)	29 (22.8)
精神障害	41 (32.3)	6 (8.3)	4 (9.1)	1 (3.8)	4 (18.2)	56 (44.1)
不安	14 (11.0)	0	1 (1.6)	0	3 (9.7)	18 (14.2)
錯乱状態	8 (6.3)	1 (1.0)	1 (1.6)	2 (5.0)	2 (6.1)	14 (11.0)
不眠症	19 (15.0)	1 (1.1)	1 (1.6)	0	1 (3.1)	22 (17.3)
腎および尿路障害	24 (18.9)	6 (6.7)	2 (3.6)	4 (12.5)	1 (4.0)	37 (29.1)
急性腎障害	12 (9.4)	1 (1.0)	0	2 (5.0)	1 (2.9)	16 (12.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	78 (61.4)	11 (23.9)	4 (17.4)	2 (14.3)	6 (54.5)	101 (79.5)
咳嗽	20 (15.7)	3 (3.4)	4 (7.3)	0	3 (10.3)	30 (23.6)
呼吸困難	21 (16.5)	6 (6.7)	3 (5.4)	1 (3.2)	4 (16.0)	35 (27.6)
鼻出血	12 (9.4)	7 (7.2)	1 (1.7)	1 (2.5)	2 (5.9)	23 (18.1)

System Organ Class Preferred Term (MedDRA ver.21.0)	Number (%) of Subjects					
	Up to 90D	91-180D	181–270D	271–360D	≥ 361D	Total
	Venetoclax total + AZA N = 127	Venetoclax total + AZA N = 106	Venetoclax total + AZA N = 69	Venetoclax total + AZA N = 43	Venetoclax total + AZA N = 37	Venetoclax total + AZA N = 127
低酸素症	12 (9.4)	2 (2.1)	0	1 (2.6)	1 (3.0)	16 (12.6)
口腔咽頭痛	7 (5.5)	3 (3.0)	0	0	1 (2.9)	11 (8.7)
胸水	13 (10.2)	3 (3.1)	2 (3.3)	0	1 (3.0)	19 (15.0)
鼻漏	6 (4.7)	4 (4.0)	2 (3.3)	0	4 (12.9)	16 (12.6)
皮膚および皮下組織障害	60 (47.2)	10 (18.2)	3 (10.0)	2 (12.5)	4 (30.8)	79 (62.2)
点状出血	6 (4.7)	2 (2.0)	1 (1.5)	2 (4.7)	1 (2.8)	12 (9.4)
そう痒症	13 (10.2)	1 (1.1)	0	1 (2.9)	0	15 (11.8)
発疹	17 (13.4)	2 (2.2)	0	1 (2.8)	2 (6.7)	22 (17.3)
血管障害	37 (29.1)	3 (4.0)	4 (8.0)	1 (3.1)	5 (18.5)	50 (39.4)
高血圧	10 (7.9)	2 (2.0)	3 (4.7)	1 (2.4)	0	16 (12.6)
低血圧	17 (13.4)	1 (1.1)	2 (3.3)	1 (2.7)	3 (9.7)	24 (18.9)

AZA = azacitidine; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event

相互参照：R&D/19/0377 Table 1　7.4

表 2.7.4-78. ベネトクラクス 400 mg + アザシチジン群で 10%以上の被験者に発現した有害事象の 90 日間ごとの有病率の推移（M14-358 試験）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA ver. 21.0)	Number (%) of Subjects					
	Up to 90D	91-180D	181–270D	271–360D	≥ 361D	Total
	Venetoclax 400 mg + AZA N = 84	Venetoclax 400 mg + AZA N = 71	Venetoclax 400 mg + AZA N = 49	Venetoclax 400 mg + AZA N = 32	Venetoclax 400 mg + AZA N = 27	Venetoclax 400 mg + AZA N = 84
Any TEAE	84 (100)	67 (94.4)	48 (98.0)	32 (100)	27 (100)	84 (100)
Number of SAE	45 (53.6)	31 (43.7)	13 (26.5)	9 (28.1)	15 (55.6)	65 (77.4)
血液およびリンパ系障害	51 (60.7)	29 (40.8)	22 (44.9)	12 (37.5)	14 (51.9)	61 (72.6)
貧血	22 (26.2)	10 (14.1)	7 (14.3)	6 (18.8)	7 (25.9)	25 (29.8)
発熱性好中球減少症	25 (29.8)	7 (9.9)	4 (8.2)	1 (3.1)	6 (22.2)	33 (39.3)
好中球減少症	13 (15.5)	13 (18.3)	7 (14.3)	2 (6.3)	4 (14.8)	17 (20.2)
血小板減少症	16 (19.0)	14 (19.7)	10 (20.4)	6 (18.8)	7 (25.9)	21 (25.0)
心臓障害	22 (26.2)	11 (15.5)	6 (12.2)	3 (9.4)	8 (29.6)	34 (40.5)
心房細動	6 (7.1)	2 (2.8)	0	0	1 (3.7)	8 (9.5)
頻脈	11 (13.1)	5 (7.0)	3 (6.1)	2 (6.3)	1 (3.7)	13 (15.5)
胃腸障害	72 (85.7)	51 (71.8)	37 (75.5)	28 (87.5)	24 (88.9)	78 (92.9)
腹痛	9 (10.7)	7 (9.9)	3 (6.1)	3 (9.4)	8 (29.6)	16 (19.0)
便秘	34 (40.5)	20 (28.2)	13 (26.5)	10 (31.3)	11 (40.7)	42 (50.0)
下痢	41 (48.8)	22 (31.0)	10 (20.4)	8 (25.0)	15 (55.6)	51 (60.7)
口内乾燥	4 (4.8)	3 (4.2)	3 (6.1)	0	3 (11.1)	10 (11.9)

System Organ Class Preferred Term (MedDRA ver. 21.0)	Number (%) of Subjects					
	Up to 90D	91-180D	181–270D	271–360D	≥ 361D	Total
	Venetoclax 400 mg + AZA N = 84	Venetoclax 400 mg + AZA N = 71	Venetoclax 400 mg + AZA N = 49	Venetoclax 400 mg + AZA N = 32	Venetoclax 400 mg + AZA N = 27	Venetoclax 400 mg + AZA N = 84
痔核	5 (6.0)	1 (1.4)	0	2 (6.3)	3 (11.1)	9 (10.7)
悪心	45 (53.6)	29 (40.8)	19 (38.8)	19 (59.4)	17 (63.0)	54 (64.3)
嘔吐	24 (28.6)	7 (9.9)	2 (4.1)	3 (9.4)	4 (14.8)	32 (38.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	68 (81.0)	41 (57.7)	24 (49.0)	19 (59.4)	21 (77.8)	76 (90.5)
無力症	8 (9.5)	8 (11.3)	5 (10.2)	4 (12.5)	4 (14.8)	13 (15.5)
悪寒	11 (13.1)	7 (9.9)	3 (6.1)	3 (9.4)	2 (7.4)	16 (19.0)
疲労	24 (28.6)	17 (23.9)	15 (30.6)	8 (25.0)	10 (37.0)	30 (35.7)
末梢性浮腫	28 (33.3)	7 (9.9)	4 (8.2)	4 (12.5)	5 (18.5)	34 (40.5)
発熱	14 (16.7)	6 (8.5)	3 (6.1)	3 (9.4)	5 (18.5)	25 (29.8)
感染症および寄生虫症	51 (60.7)	25 (35.2)	16 (32.7)	12 (37.5)	17 (63.0)	65 (77.4)
肺炎	14 (16.7)	4 (5.6)	3 (6.1)	3 (9.4)	6 (22.2)	27 (32.1)
尿路感染	9 (10.7)	3 (4.2)	1 (2.0)	0	2 (7.4)	12 (14.3)
傷害、中毒および処置合併症	23 (27.4)	15 (21.1)	9 (18.4)	5 (15.6)	9 (33.3)	40 (47.6)
挫傷	5 (6.0)	6 (8.5)	4 (8.2)	2 (6.3)	4 (14.8)	12 (14.3)
転倒	3 (3.6)	8 (11.3)	1 (2.0)	0	5 (18.5)	15 (17.9)
臨床検査	61 (72.6)	44 (62.0)	33 (67.3)	23 (71.9)	17 (63.0)	66 (78.6)

System Organ Class Preferred Term (MedDRA ver. 21.0)	Number (%) of Subjects					
	Up to 90D	91-180D	181–270D	271–360D	≥ 361D	Total
	Venetoclax 400 mg + AZA N = 84	Venetoclax 400 mg + AZA N = 71	Venetoclax 400 mg + AZA N = 49	Venetoclax 400 mg + AZA N = 32	Venetoclax 400 mg + AZA N = 27	Venetoclax 400 mg + AZA N = 84
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	9 (10.7)	0	1 (2.0)	1 (3.1)	1 (3.7)	11 (13.1)
血中クレアチニン増加	6 (7.1)	5 (7.0)	3 (6.1)	1 (3.1)	2 (7.4)	10 (11.9)
好中球数減少	20 (23.8)	17 (23.9)	13 (26.5)	9 (28.1)	10 (37.0)	23 (27.4)
血小板数減少	23 (27.4)	12 (16.9)	11 (22.4)	5 (15.6)	8 (29.6)	25 (29.8)
体重減少	8 (9.5)	10 (14.1)	8 (16.3)	6 (18.8)	6 (22.2)	14 (16.7)
白血球数減少	28 (33.3)	20 (28.2)	13 (26.5)	10 (31.3)	10 (37.0)	28 (33.3)
代謝および栄養障害	55 (65.5)	36 (50.7)	22 (44.9)	15 (46.9)	14 (51.9)	68 (81.0)
食欲減退	14 (16.7)	16 (22.5)	13 (26.5)	10 (31.3)	9 (33.3)	25 (29.8)
水分過負荷	12 (14.3)	2 (2.8)	0	0	0	12 (14.3)
低カリウム血症	19 (22.6)	8 (11.3)	5 (10.2)	2 (6.3)	8 (29.6)	29 (34.5)
低マグネシウム血症	8 (9.5)	6 (8.5)	3 (6.1)	1 (3.1)	2 (7.4)	12 (14.3)
低リン酸血症	15 (17.9)	5 (7.0)	1 (2.0)	1 (3.1)	3 (11.1)	22 (26.2)
筋骨格系および結合組織障害	31 (36.9)	31 (43.7)	25 (51.0)	14 (43.8)	11 (40.7)	48 (57.1)
関節痛	6 (7.1)	8 (11.3)	7 (14.3)	6 (18.8)	7 (25.9)	16 (19.0)
背部痛	6 (7.1)	5 (7.0)	4 (8.2)	1 (3.1)	3 (11.1)	13 (15.5)

System Organ Class Preferred Term (MedDRA ver. 21.0)	Number (%) of Subjects					
	Up to 90D	91-180D	181–270D	271–360D	≥ 361D	Total
	Venetoclax 400 mg + AZA N = 84	Venetoclax 400 mg + AZA N = 71	Venetoclax 400 mg + AZA N = 49	Venetoclax 400 mg + AZA N = 32	Venetoclax 400 mg + AZA N = 27	Venetoclax 400 mg + AZA N = 84
筋骨格痛	4 (4.8)	4 (5.6)	6 (12.2)	4 (12.5)	2 (7.4)	7 (8.3)
四肢痛	6 (7.1)	7 (9.9)	5 (10.2)	3 (9.4)	3 (11.1)	12 (14.3)
神経系障害	44 (52.4)	32 (45.1)	19 (38.8)	15 (46.9)	16 (59.3)	57 (67.9)
浮動性めまい	15 (17.9)	13 (18.3)	3 (6.1)	2 (6.3)	5 (18.5)	22 (26.2)
味覚異常	10 (11.9)	6 (8.5)	5 (10.2)	2 (6.3)	3 (11.1)	11 (13.1)
頭痛	12 (14.3)	9 (12.7)	7 (14.3)	6 (18.8)	8 (29.6)	21 (25.0)
精神障害	30 (35.7)	17 (23.9)	10 (20.4)	5 (15.6)	7 (25.9)	42 (50.0)
不安	10 (11.9)	5 (7.0)	4 (8.2)	2 (6.3)	3 (11.1)	13 (15.5)
錯乱状態	5 (6.0)	2 (2.8)	2 (4.1)	1 (3.1)	3 (11.1)	10 (11.9)
不眠症	17 (20.2)	6 (8.5)	3 (6.1)	1 (3.1)	2 (7.4)	20 (23.8)
腎および尿路障害	19 (22.6)	13 (18.3)	11 (22.4)	8 (25.0)	6 (22.2)	30 (35.7)
急性腎障害	10 (11.9)	2 (2.8)	0	1 (3.1)	1 (3.7)	13 (15.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	49 (58.3)	33 (46.5)	23 (46.9)	13 (40.6)	21 (77.8)	67 (79.8)
咳嗽	9 (10.7)	5 (7.0)	7 (14.3)	3 (9.4)	4 (14.8)	17 (20.2)
呼吸困難	15 (17.9)	8 (11.3)	4 (8.2)	4 (12.5)	9 (33.3)	25 (29.8)
鼻出血	8 (9.5)	6 (8.5)	2 (4.1)	1 (3.1)	2 (7.4)	17 (20.2)

System Organ Class Preferred Term (MedDRA ver. 21.0)	Number (%) of Subjects					
	Up to 90D	91-180D	181–270D	271–360D	≥ 361D	Total
	Venetoclax 400 mg + AZA N = 84	Venetoclax 400 mg + AZA N = 71	Venetoclax 400 mg + AZA N = 49	Venetoclax 400 mg + AZA N = 32	Venetoclax 400 mg + AZA N = 27	Venetoclax 400 mg + AZA N = 84
低酸素症	10 (11.9)	4 (5.6)	2 (4.1)	1 (3.1)	1 (3.7)	14 (16.7)
口腔咽頭痛	6 (7.1)	2 (2.8)	1 (2.0)	1 (3.1)	1 (3.7)	9 (10.7)
胸水	11 (13.1)	8 (11.3)	6 (12.2)	3 (9.4)	2 (7.4)	17 (20.2)
鼻漏	6 (7.1)	5 (7.0)	3 (6.1)	1 (3.1)	4 (14.8)	12 (14.3)
皮膚および皮下組織障害	44 (52.4)	17 (23.9)	16 (32.7)	13 (40.6)	13 (48.1)	54 (64.3)
点状出血	6 (7.1)	7 (9.9)	4 (8.2)	1 (3.1)	1 (3.7)	11 (13.1)
そう痒症	9 (10.7)	3 (4.2)	3 (6.1)	4 (12.5)	3 (11.1)	11 (13.1)
発疹	12 (14.3)	1 (1.4)	1 (2.0)	1 (3.1)	2 (7.4)	15 (17.9)
血管障害	22 (26.2)	15 (21.1)	9 (18.4)	4 (12.5)	7 (25.9)	31 (36.9)
高血圧	7 (8.3)	5 (7.0)	4 (8.2)	1 (3.1)	1 (3.7)	11 (13.1)
低血圧	11 (13.1)	5 (7.0)	3 (6.1)	0	3 (11.1)	16 (19.0)

AZA = azacitidine; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event

相互参照：R&D/19/0377 Table 1　8.4

表 2.7.4-79. ベネトクラクス全用量 + アザシチジン群で 10%以上の被験者に発現した有害事象の 90 日間ごとの有病率の推移（M14-358 試験）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA ver.21.0)	Number (%) of Subjects					
	Up to 90D	91-180D	181–270D	271–360D	≥ 361D	Total
	Venetoclax total + AZA N = 127	Venetoclax total + AZA N = 106	Venetoclax total + AZA N = 69	Venetoclax total + AZA N = 43	Venetoclax total + AZA N = 37	Venetoclax total + AZA N = 127
Any TEAE	127 (100)	100 (94.3)	66 (95.7)	43 (100)	37 (100)	127 (100)
Number of SAE	69 (54.3)	45 (42.5)	20 (29.0)	13 (30.2)	21 (56.8)	97 (76.4)
血液およびリンパ系障害	81 (63.8)	43 (40.6)	29 (42.0)	17 (39.5)	21 (56.8)	93 (73.2)
貧血	34 (26.8)	13 (12.3)	7 (10.1)	6 (14.0)	7 (18.9)	37 (29.1)
発熱性好中球減少症	40 (31.5)	11 (10.4)	4 (5.8)	2 (4.7)	8 (21.6)	51 (40.2)
好中球減少症	18 (14.2)	18 (17.0)	10 (14.5)	5 (11.6)	9 (24.3)	25 (19.7)
血小板減少症	27 (21.3)	19 (17.9)	12 (17.4)	7 (16.3)	11 (29.7)	35 (27.6)
心臓障害	35 (27.6)	19 (17.9)	7 (10.1)	6 (14.0)	11 (29.7)	50 (39.4)
心房細動	9 (7.1)	3 (2.8)	0	1 (2.3)	2 (5.4)	14 (11.0)
頻脈	16 (12.6)	8 (7.5)	3 (4.3)	3 (7.0)	1 (2.7)	18 (14.2)
胃腸障害	109 (85.8)	78 (73.6)	51 (73.9)	34 (79.1)	32 (86.5)	116 (91.3)
腹痛	16 (12.6)	10 (9.4)	5 (7.2)	3 (7.0)	8 (21.6)	23 (18.1)
便秘	52 (40.9)	34 (32.1)	19 (27.5)	14 (32.6)	15 (40.5)	64 (50.4)
下痢	59 (46.5)	32 (30.2)	17 (24.6)	13 (30.2)	19 (51.4)	74 (58.3)
口内乾燥	4 (3.1)	3 (2.8)	3 (4.3)	1 (2.3)	3 (8.1)	11 (8.7)

System Organ Class Preferred Term (MedDRA ver.21.0)	Number (%) of Subjects					
	Up to 90D	91-180D	181–270D	271–360D	≥ 361D	Total
	Venetoclax total + AZA N = 127	Venetoclax total + AZA N = 106	Venetoclax total + AZA N = 69	Venetoclax total + AZA N = 43	Venetoclax total + AZA N = 37	Venetoclax total + AZA N = 127
痔核	9 (7.1)	5 (4.7)	1 (1.4)	2 (4.7)	3 (8.1)	14 (11.0)
悪心	71 (55.9)	48 (45.3)	30 (43.5)	24 (55.8)	22 (59.5)	80 (63.0)
嘔吐	35 (27.6)	15 (14.2)	6 (8.7)	4 (9.3)	5 (13.5)	44 (34.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	101 (79.5)	67 (63.2)	35 (50.7)	24 (55.8)	25 (67.6)	113 (89.0)
無力症	11 (8.7)	10 (9.4)	6 (8.7)	4 (9.3)	5 (13.5)	17 (13.4)
悪寒	14 (11.0)	10 (9.4)	3 (4.3)	3 (7.0)	2 (5.4)	22 (17.3)
疲労	37 (29.1)	31 (29.2)	24 (34.8)	12 (27.9)	13 (35.1)	45 (35.4)
末梢性浮腫	39 (30.7)	11 (10.4)	5 (7.2)	4 (9.3)	6 (16.2)	46 (36.2)
発熱	23 (18.1)	9 (8.5)	3 (4.3)	3 (7.0)	5 (13.5)	35 (27.6)
感染症および寄生虫症	74 (58.3)	39 (36.8)	25 (36.2)	18 (41.9)	25 (67.6)	98 (77.2)
肺炎	19 (15.0)	5 (4.7)	5 (7.2)	5 (11.6)	9 (24.3)	36 (28.3)
尿路感染	10 (7.9)	3 (2.8)	2 (2.9)	1 (2.3)	4 (10.8)	16 (12.6)
傷害、中毒および処置合併症	36 (28.3)	20 (18.9)	11 (15.9)	6 (14.0)	13 (35.1)	57 (44.9)
挫傷	6 (4.7)	7 (6.6)	5 (7.2)	3 (7.0)	5 (13.5)	15 (11.8)
転倒	6 (4.7)	10 (9.4)	1 (1.4)	0	8 (21.6)	21 (16.5)
臨床検査	88 (69.3)	56 (52.8)	38 (55.1)	25 (58.1)	21 (56.8)	97 (76.4)

System Organ Class Preferred Term (MedDRA ver.21.0)	Number (%) of Subjects					
	Up to 90D	91-180D	181–270D	271–360D	≥ 361D	Total
	Venetoclax total + AZA N = 127	Venetoclax total + AZA N = 106	Venetoclax total + AZA N = 69	Venetoclax total + AZA N = 43	Venetoclax total + AZA N = 37	Venetoclax total + AZA N = 127
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	11 (8.7)	0	1 (1.4)	1 (2.3)	2 (5.4)	14 (11.0)
血中クレアチニン増加	9 (7.1)	6 (5.7)	4 (5.8)	1 (2.3)	2 (5.4)	14 (11.0)
好中球数減少	29 (22.8)	24 (22.6)	15 (21.7)	10 (23.3)	11 (29.7)	33 (26.0)
血小板数減少	34 (26.8)	19 (17.9)	13 (18.8)	6 (14.0)	9 (24.3)	37 (29.1)
体重減少	11 (8.7)	14 (13.2)	10 (14.5)	6 (14.0)	8 (21.6)	20 (15.7)
白血球数減少	41 (32.3)	26 (24.5)	15 (21.7)	11 (25.6)	11 (29.7)	42 (33.1)
代謝および栄養障害	84 (66.1)	53 (50.0)	26 (37.7)	18 (41.9)	17 (45.9)	98 (77.2)
食欲減退	28 (22.0)	27 (25.5)	15 (21.7)	10 (23.3)	9 (24.3)	41 (32.3)
水分過負荷	19 (15.0)	4 (3.8)	0	0	0	19 (15.0)
低カリウム血症	31 (24.4)	11 (10.4)	5 (7.2)	3 (7.0)	9 (24.3)	44 (34.6)
低マグネシウム血症	11 (8.7)	8 (7.5)	4 (5.8)	1 (2.3)	2 (5.4)	15 (11.8)
低リン酸血症	23 (18.1)	6 (5.7)	1 (1.4)	1 (2.3)	3 (8.1)	30 (23.6)
筋骨格系および結合組織障害	49 (38.6)	44 (41.5)	31 (44.9)	17 (39.5)	19 (51.4)	72 (56.7)
関節痛	13 (10.2)	10 (9.4)	7 (10.1)	6 (14.0)	8 (21.6)	24 (18.9)
背部痛	8 (6.3)	8 (7.5)	6 (8.7)	2 (4.7)	4 (10.8)	19 (15.0)

System Organ Class Preferred Term (MedDRA ver.21.0)	Number (%) of Subjects					
	Up to 90D	91-180D	181–270D	271–360D	≥ 361D	Total
	Venetoclax total + AZA N = 127	Venetoclax total + AZA N = 106	Venetoclax total + AZA N = 69	Venetoclax total + AZA N = 43	Venetoclax total + AZA N = 37	Venetoclax total + AZA N = 127
筋骨格痛	8 (6.3)	8 (7.5)	7 (10.1)	4 (9.3)	3 (8.1)	13 (10.2)
四肢痛	11 (8.7)	14 (13.2)	8 (11.6)	5 (11.6)	4 (10.8)	19 (15.0)
神経系障害	64 (50.4)	44 (41.5)	24 (34.8)	20 (46.5)	20 (54.1)	81 (63.8)
浮動性めまい	25 (19.7)	21 (19.8)	6 (8.7)	4 (9.3)	5 (13.5)	36 (28.3)
味覚異常	13 (10.2)	8 (7.5)	7 (10.1)	2 (4.7)	3 (8.1)	14 (11.0)
頭痛	18 (14.2)	14 (13.2)	9 (13.0)	8 (18.6)	9 (24.3)	29 (22.8)
精神障害	41 (32.3)	25 (23.6)	14 (20.3)	8 (18.6)	10 (27.0)	56 (44.1)
不安	14 (11.0)	7 (6.6)	5 (7.2)	3 (7.0)	5 (13.5)	18 (14.2)
錯乱状態	8 (6.3)	2 (1.9)	2 (2.9)	2 (4.7)	3 (8.1)	14 (11.0)
不眠症	19 (15.0)	8 (7.5)	4 (5.8)	1 (2.3)	2 (5.4)	22 (17.3)
腎および尿路障害	24 (18.9)	16 (15.1)	11 (15.9)	9 (20.9)	6 (16.2)	37 (29.1)
急性腎障害	12 (9.4)	3 (2.8)	0	2 (4.7)	1 (2.7)	16 (12.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	78 (61.4)	49 (46.2)	28 (40.6)	17 (39.5)	25 (67.6)	101 (79.5)
咳嗽	20 (15.7)	10 (9.4)	8 (11.6)	4 (9.3)	6 (16.2)	30 (23.6)
呼吸困難	21 (16.5)	12 (11.3)	6 (8.7)	4 (9.3)	9 (24.3)	35 (27.6)
鼻出血	12 (9.4)	10 (9.4)	2 (2.9)	1 (2.3)	2 (5.4)	23 (18.1)

System Organ Class Preferred Term (MedDRA ver.21.0)	Number (%) of Subjects					
	Up to 90D	91-180D	181–270D	271–360D	≥ 361D	Total
	Venetoclax total + AZA N = 127	Venetoclax total + AZA N = 106	Venetoclax total + AZA N = 69	Venetoclax total + AZA N = 43	Venetoclax total + AZA N = 37	Venetoclax total + AZA N = 127
低酸素症	12 (9.4)	4 (3.8)	2 (2.9)	1 (2.3)	1 (2.7)	16 (12.6)
口腔咽頭痛	7 (5.5)	4 (3.8)	2 (2.9)	1 (2.3)	1 (2.7)	11 (8.7)
胸水	13 (10.2)	9 (8.5)	7 (10.1)	4 (9.3)	3 (8.1)	19 (15.0)
鼻漏	6 (4.7)	7 (6.6)	5 (7.2)	2 (4.7)	6 (16.2)	16 (12.6)
皮膚および皮下組織障害	60 (47.2)	30 (28.3)	22 (31.9)	17 (39.5)	17 (45.9)	79 (62.2)
点状出血	6 (4.7)	7 (6.6)	4 (5.8)	2 (4.7)	1 (2.7)	12 (9.4)
そう痒症	13 (10.2)	6 (5.7)	4 (5.8)	5 (11.6)	4 (10.8)	15 (11.8)
発疹	17 (13.4)	3 (2.8)	2 (2.9)	2 (4.7)	3 (8.1)	22 (17.3)
血管障害	37 (29.1)	20 (18.9)	11 (15.9)	6 (14.0)	8 (21.6)	50 (39.4)
高血圧	10 (7.9)	6 (5.7)	5 (7.2)	2 (4.7)	1 (2.7)	16 (12.6)
低血圧	17 (13.4)	6 (5.7)	4 (5.8)	1 (2.3)	3 (8.1)	24 (18.9)

AZA = azacitidine; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event

相互参照：R&D/19/0377 Table 1　8.4

表 2.7.4-80. ベネトクラクス 400 mg + アザシチジン群で 2 名以上の被験者に発現した有害事象の 90 日間ごとの初回発現率の推移（M13-834 試験）

	Number (%) of Subjects					
System Organ Class Preferred Term (MedDRA ver.21.0)	Up to 90D N = 6	91–180D N = 4	181–270D N = 4	271–360D N = 3	≥361D N = 3	Total N = 6
Any TEAE	5 (83.3)	0	0	0	0	5 (83.3)
Number of SAE	0	0	3 (75.0)	0	0	3 (50.0)
血液およびリンパ系障害	5 (83.3)	0	0	0	0	5 (83.3)
発熱性好中球減少症	1 (16.7)	0	0	2 (66.7)	0	3 (50.0)
白血球減少症	3 (50.0)	0	0	0	0	3 (50.0)
リンパ球減少症	4 (66.7)	0	0	0	0	4 (66.7)
好中球減少症	3 (50.0)	0	0	0	0	3 (50.0)
血小板減少症	3 (50.0)	0	0	0	0	3 (50.0)
胃腸障害	4 (66.7)	0	0	0	0	4 (66.7)
腹痛	2 (33.3)	0	0	0	0	2 (33.3)
便秘	2 (33.3)	0	0	0	0	2 (33.3)
悪心	2 (33.3)	0	1 (50.0)	0	0	3 (50.0)
嘔吐	2 (33.3)	0	1 (50.0)	0	0	3 (50.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (66.7)	0	0	0	0	4 (66.7)
注射部位反応	3 (50.0)	0	0	0	0	3 (50.0)
発熱	3 (50.0)	0	1 (100)	0	0	4 (66.7)

System Organ Class Preferred Term (MedDRA ver.21.0)	Number (%) of Subjects Up to 90D N = 6	91–180D N = 4	181–270D N = 4	271–360D N = 3	≥361D N = 3	Total N = 6
臨床検査	4 (66.7)	0	0	0	0	4 (66.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (16.7)	0	1 (33.3)	0	0	2 (33.3)
血中クレアチニン増加	1 (16.7)	0	1 (33.3)	0	0	2 (33.3)
体重減少	2 (33.3)	1 (50.0)	0	0	0	3 (50.0)
代謝および栄養障害	3 (50.0)	0	0	1 (100)	0	4 (66.7)
食欲減退	1 (16.7)	0	1 (33.3)	0	0	2 (33.3)
高カリウム血症	2 (33.3)	0	1 (33.3)	0	0	3 (50.0)
低カリウム血症	2 (33.3)	0	0	0	0	2 (33.3)
低リン酸血症	0	0	0	2 (66.7)	0	2 (33.3)
神経系障害	1 (16.7)	1 (33.3)	0	1 (50.0)	0	3 (50.0)
浮動性めまい	0	1 (25.0)	0	1 (33.3)	0	2 (33.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (25.0)	1 (33.3)	0	0	2 (33.3)
鼻出血	0	1 (25.0)	0	1 (33.3)	0	2 (33.3)
皮膚および皮下組織障害	1 (16.7)	0	1 (25.0)	0	1 (50.0)	3 (50.0)
皮膚乾燥	1 (16.7)	0	1 (25.0)	0	0	2 (33.3)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event
相互参照：R&D/19/0377 Table 1　7.3

263

表 2.7.4-81. ベネトクラクス 400 mg + アザシチジン群で 2 名以上の被験者に発現した有害事象の 90 日間ごとの有病率の推移（M13-834 試験）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA ver.21.0)	Number (%) of Subjects					
	Up to 90D N = 6	91–180D N = 4	181–270D N = 4	271–360D N = 3	≥361D N = 3	Total N = 6
Any TEAE	5 (83.3)	4 (100)	4 (100)	3 (100)	3 (100)	5 (83.3)
Number of SAE	0	0	3 (75.0)	2 (66.7)	2 (66.7)	3 (50.0)
血液およびリンパ系障害	5 (83.3)	4 (100)	3 (75.0)	3 (100)	2 (66.7)	5 (83.3)
発熱性好中球減少症	1 (16.7)	0	0	2 (66.7)	1 (33.3)	3 (50.0)
白血球減少症	3 (50.0)	2 (50.0)	2 (50.0)	2 (66.7)	2 (66.7)	3 (50.0)
リンパ球減少症	4 (66.7)	2 (50.0)	1 (25.0)	1 (33.3)	1 (33.3)	4 (66.7)
好中球減少症	3 (50.0)	3 (75.0)	2 (50.0)	2 (66.7)	0	3 (50.0)
血小板減少症	3 (50.0)	1 (25.0)	1 (25.0)	1 (33.3)	1 (33.3)	3 (50.0)
胃腸障害	4 (66.7)	4 (100)	3 (75.0)	3 (100)	1 (33.3)	4 (66.7)
腹痛	2 (33.3)	0	0	0	0	2 (33.3)
便秘	2 (33.3)	1 (25.0)	1 (25.0)	0	0	2 (33.3)
悪心	2 (33.3)	2 (50.0)	2 (50.0)	2 (66.7)	1 (33.3)	3 (50.0)
嘔吐	2 (33.3)	0	1 (25.0)	0	0	3 (50.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (66.7)	2 (50.0)	3 (75.0)	2 (66.7)	2 (66.7)	4 (66.7)
注射部位反応	3 (50.0)	2 (50.0)	2 (50.0)	1 (33.3)	1 (33.3)	3 (50.0)
発熱	3 (50.0)	0	1 (25.0)	0	0	4 (66.7)

264

System Organ Class Preferred Term (MedDRA ver.21.0)	Number (%) of Subjects					
	Up to 90D N = 6	91–180D N = 4	181–270D N = 4	271–360D N = 3	≥361D N = 3	Total N = 6
臨床検査	4 (66.7)	3 (75.0)	3 (75.0)	2 (66.7)	2 (66.7)	4 (66.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (16.7)	0	1 (25.0)	1 (33.3)	1 (33.3)	2 (33.3)
血中クレアチニン増加	1 (16.7)	0	1 (25.0)	1 (33.3)	1 (33.3)	2 (33.3)
体重減少	2 (33.3)	3 (75.0)	3 (75.0)	2 (66.7)	2 (66.7)	3 (50.0)
代謝および栄養障害	3 (50.0)	2 (50.0)	2 (50.0)	3 (100)	2 (66.7)	4 (66.7)
食欲減退	1 (16.7)	1 (25.0)	2 (50.0)	2 (66.7)	2 (66.7)	2 (33.3)
高カリウム血症	2 (33.3)	0	1 (25.0)	0	0	3 (50.0)
低カリウム血症	2 (33.3)	1 (25.0)	1 (25.0)	1 (33.3)	1 (33.3)	2 (33.3)
低リン酸血症	0	0	0	2 (66.7)	1 (33.3)	2 (33.3)
神経系障害	1 (16.7)	1 (25.0)	1 (25.0)	1 (33.3)	0	3 (50.0)
浮動性めまい	0	1 (25.0)	1 (25.0)	1 (33.3)	0	2 (33.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (25.0)	1 (25.0)	1 (33.3)	0	2 (33.3)
鼻出血	0	1 (25.0)	0	1 (33.3)	0	2 (33.3)
皮膚および皮下組織障害	1 (16.7)	0	1 (25.0)	1 (33.3)	2 (66.7)	3 (50.0)
皮膚乾燥	1 (16.7)	0	1 (25.0)	1 (33.3)	1 (33.3)	2 (33.3)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event
相互参照：R&D/19/0377 Table 1　8.3

265

表 2.7.4-82. ベネトクラクス 600 mg + 低用量シタラビン群で 10%以上の被験者に発現した有害事象の 90 日間ごとの初回発現率の推移（M16-043 試験）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA ver.21.0)	Number (%) of Subjects					
	Up to 90D	91-180D	181–270D	271–360D	≥ 361D	Total
	Venetoclax 600 mg + LDAC N = 142	Venetoclax 600 mg + LDAC N = 92	Venetoclax 600 mg + LDAC N = 63	Venetoclax 600 mg + LDAC N = 43	Venetoclax 600 mg + LDAC N = 26	Venetoclax 600 mg + LDAC N = 142
Any TEAE	140 (98.6)	1 (100)	0	0	0	141 (99.3)
Number of SAE	78 (54.9)	10 (18.9)	3 (8.8)	2 (8.7)	2 (16.7)	95 (66.9)
血液およびリンパ系障害	100 (70.4)	10 (35.7)	3 (23.1)	2 (33.3)	1 (50.0)	116 (81.7)
貧血	36 (25.4)	3 (4.5)	0	0	2 (11.8)	41 (28.9)
発熱性好中球減少症	36 (25.4)	5 (7.0)	3 (6.1)	0	2 (10.5)	46 (32.4)
白血球減少症	17 (12.0)	0	1 (1.8)	0	0	18 (12.7)
好中球減少症	54 (38.0)	9 (17.0)	5 (16.7)	0	1 (12.5)	69 (48.6)
血小板減少症	54 (38.0)	4 (7.4)	2 (5.7)	3 (12.0)	2 (14.3)	65 (45.8)
胃腸障害	97 (68.3)	3 (13.0)	2 (14.3)	2 (22.2)	2 (50.0)	106 (74.6)
腹痛	12 (8.5)	2 (2.4)	2 (3.5)	1 (2.6)	0	17 (12.0)
便秘	25 (17.6)	2 (2.7)	0	1 (2.9)	1 (5.3)	29 (20.4)
下痢	35 (24.6)	6 (9.1)	2 (4.8)	3 (10.7)	1 (6.3)	47 (33.1)
悪心	50 (35.2)	6 (11.8)	5 (15.6)	0	0	61 (43.0)
嘔吐	33 (23.2)	5 (7.6)	3 (6.8)	0	0	41 (28.9)

System Organ Class Preferred Term (MedDRA ver.21.0)	Number (%) of Subjects					
	Up to 90D	91-180D	181–270D	271–360D	≥ 361D	Total
	Venetoclax 600 mg + LDAC N = 142	Venetoclax 600 mg + LDAC N = 92	Venetoclax 600 mg + LDAC N = 63	Venetoclax 600 mg + LDAC N = 43	Venetoclax 600 mg + LDAC N = 26	Venetoclax 600 mg + LDAC N = 142
一般・全身障害および投与部位の状態	64 (45.1)	6 (13.0)	2 (8.3)	3 (17.6)	1 (16.7)	76 (53.5)
無力症	10 (7.0)	3 (3.7)	3 (5.9)	0	1 (5.0)	17 (12.0)
疲労	15 (10.6)	1 (1.3)	3 (5.7)	2 (6.1)	1 (5.6)	22 (15.5)
末梢性浮腫	16 (11.3)	2 (2.4)	1 (1.9)	1 (2.6)	0	20 (14.1)
発熱	22 (15.5)	2 (2.6)	1 (2.0)	0	0	25 (17.6)
感染症および寄生虫症	74 (52.1)	8 (16.0)	3 (10.0)	4 (20.0)	3 (30.0)	92 (64.8)
肺炎	25 (17.6)	2 (2.5)	1 (1.8)	1 (2.7)	2 (8.3)	31 (21.8)
臨床検査	50 (35.2)	3 (5.7)	1 (3.0)	0	0	54 (38.0)
血中ビリルビン増加	14 (9.9)	2 (2.5)	0	0	0	16 (11.3)
白血球数減少	15 (10.6)	0	0	0	0	15 (10.6)
代謝および栄養障害	81 (57.0)	3 (7.1)	3 (10.7)	0	0	87 (61.3)
食欲減退	22 (15.5)	5 (6.9)	2 (4.4)	0	2 (10.0)	31 (21.8)
低アルブミン血症	8 (5.6)	0	0	1 (2.4)	0	9 (6.3)
低カルシウム血症	10 (7.0)	3 (3.5)	0	0	0	13 (9.2)
低カリウム血症	36 (25.4)	4 (5.6)	2 (4.3)	0	2 (10.0)	44 (31.0)

System Organ Class Preferred Term (MedDRA ver.21.0)	Number (%) of Subjects					
	Up to 90D	91-180D	181–270D	271–360D	≥ 361D	Total
	Venetoclax 600 mg + LDAC N = 142	Venetoclax 600 mg + LDAC N = 92	Venetoclax 600 mg + LDAC N = 63	Venetoclax 600 mg + LDAC N = 43	Venetoclax 600 mg + LDAC N = 26	Venetoclax 600 mg + LDAC N = 142
低ナトリウム血症	8 (5.6)	1 (1.1)	0	0	0	9 (6.3)
神経系障害	34 (23.9)	4 (5.9)	5 (12.2)	3 (12.0)	3 (21.4)	49 (34.5)
頭痛	13 (9.2)	4 (4.9)	1 (2.0)	1 (3.1)	1 (5.0)	20 (14.1)
精神障害	26 (18.3)	7 (9.3)	4 (8.2)	0	1 (5.0)	38 (26.8)
不眠症	14 (9.9)	5 (6.1)	0	0	1 (4.3)	20 (14.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	47 (33.1)	4 (6.8)	1 (2.6)	1 (4.3)	1 (7.1)	54 (38.0)
鼻出血	11 (7.7)	3 (3.6)	1 (1.8)	0	0	15 (10.6)
血管障害	32 (22.5)	1 (1.4)	3 (6.1)	1 (3.0)	2 (10.5)	39 (27.5)
高血圧	12 (8.5)	2 (2.4)	0	0	0	14 (9.9)

LDAC = low dose cytarabine; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event

相互参照：R&D/19/0377 Table 1　7.2

表 2.7.4-83. プラセボ + 低用量シタラビン群で 10%以上の被験者に発現した有害事象の 90 日間ごとの初回発現率の推移（M16-043 試験）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA ver. 21.0)	Number (%) of Subjects					
	Up to 90D	91-180D	181–270D	271–360D	≥ 361D	Total
	Placebo + LDAC N = 68	Placebo + LDAC N = 30	Placebo + LDAC N = 17	Placebo + LDAC N = 9	Placebo + LDAC N = 5	Placebo + LDAC N = 68
Any TEAE	67 (98.5)	0	0	0	0	67 (98.5)
Number of SAE	39 (57.4)	1 (5.3)	2 (20.0)	0	0	42 (61.8)
血液およびリンパ系障害	45 (66.2)	5 (62.5)	1 (50.0)	0	0	51 (75.0)
貧血	12 (17.6)	2 (8.7)	1 (7.1)	0	0	15 (22.1)
発熱性好中球減少症	18 (26.5)	2 (9.5)	0	0	0	20 (29.4)
白血球減少症	5 (7.4)	0	0	0	0	5 (7.4)
好中球減少症	8 (11.8)	3 (11.5)	0	0	1 (50.0)	12 (17.6)
血小板減少症	24 (35.3)	1 (6.7)	0	1 (20.0)	1 (33.3)	27 (39.7)
胃腸障害	44 (64.7)	2 (20.0)	0	0	1 (50.0)	47 (69.1)
腹痛	3 (4.4)	0	0	0	0	3 (4.4)
便秘	20 (29.4)	1 (5.3)	0	1 (12.5)	0	22 (32.4)
下痢	10 (14.7)	1 (4.2)	1 (8.3)	0	0	12 (17.6)
悪心	18 (26.5)	1 (5.6)	2 (22.2)	0	0	21 (30.9)
嘔吐	9 (13.2)	0	0	1 (12.5)	0	10 (14.7)

System Organ Class Preferred Term (MedDRA ver. 21.0)	Number (%) of Subjects					
	Up to 90D	91-180D	181–270D	271–360D	≥ 361D	Total
	Placebo + LDAC N = 68	Placebo + LDAC N = 30	Placebo + LDAC N = 17	Placebo + LDAC N = 9	Placebo + LDAC N = 5	Placebo + LDAC N = 68
一般・全身障害および投与部位の状態	27 (39.7)	6 (33.3)	2 (28.6)	0	0	35 (51.5)
無力症	4 (5.9)	2 (6.9)	1 (6.7)	1 (16.7)	0	8 (11.8)
疲労	8 (11.8)	0	2 (12.5)	0	0	10 (14.7)
末梢性浮腫	9 (13.2)	2 (7.7)	3 (23.1)	0	0	14 (20.6)
発熱	10 (14.7)	3 (12.0)	0	0	0	13 (19.1)
感染症および寄生虫症	36 (52.9)	3 (17.6)	1 (12.5)	1 (20.0)	0	41 (60.3)
肺炎	10 (14.7)	0	1 (6.7)	0	0	11 (16.2)
臨床検査	22 (32.4)	0	0	0	0	22 (32.4)
血中ビリルビン増加	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (1.5)
白血球数減少	4 (5.9)	0	0	0	0	4 (5.9)
代謝および栄養障害	37 (54.4)	2 (12.5)	1 (11.1)	0	0	40 (58.8)
食欲減退	11 (16.2)	1 (3.8)	0	1 (12.5)	0	13 (19.1)
低アルブミン血症	9 (13.2)	0	0	0	0	9 (13.2)
低カルシウム血症	8 (11.8)	0	0	0	0	8 (11.8)
低カリウム血症	15 (22.1)	0	0	0	2 (40.0)	17 (25.0)

System Organ Class Preferred Term (MedDRA ver. 21.0)	Number (%) of Subjects					
	Up to 90D	91-180D	181–270D	271–360D	≥ 361D	Total
	Placebo + LDAC N = 68	Placebo + LDAC N = 30	Placebo + LDAC N = 17	Placebo + LDAC N = 9	Placebo + LDAC N = 5	Placebo + LDAC N = 68
低ナトリウム血症	7 (10.3)	0	0	0	0	7 (10.3)
神経系障害	11 (16.2)	2 (8.0)	1 (7.7)	1 (16.7)	0	15 (22.1)
頭痛	3 (4.4)	0	0	0	0	3 (4.4)
精神障害	17 (25.0)	1 (4.3)	0	1 (14.3)	0	19 (27.9)
不眠症	8 (11.8)	0	0	1 (12.5)	0	9 (13.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	20 (29.4)	2 (8.7)	1 (7.7)	1 (12.5)	1 (20.0)	25 (36.8)
鼻出血	1 (1.5)	2 (6.9)	0	0	0	3 (4.4)
血管障害	13 (19.1)	1 (4.3)	0	0	0	14 (20.6)
高血圧	6 (8.8)	0	1 (6.3)	0	0	7 (10.3)

LDAC = low dose cytarabine; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event
相互参照：R&D/19/0377 Table 1　7.2

表 2.7.4-84. ベネトクラクス 600 mg + 低用量シタラビン群で 10%以上の被験者に発現した有害事象の 90 日間ごとの有病率の推移（M16-043 試験）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA ver. 21.0)	Number (%) of Subjects					
	Up to 90D	91-180D	181–270D	271–360D	≥ 361D	Total
	Venetoclax 600 mg + LDAC N = 142	Venetoclax 600 mg + LDAC N = 92	Venetoclax 600 mg + LDAC N = 63	Venetoclax 600 mg + LDAC N = 43	Venetoclax 600 mg + LDAC N = 26	Venetoclax 600 mg + LDAC N = 142
Any TEAE	140 (98.6)	86 (93.5)	59 (93.7)	41 (95.3)	24 (92.3)	141 (99.3)
Number of SAE	78 (54.9)	29 (31.5)	17 (27.0)	8 (18.6)	8 (30.8)	95 (66.9)
血液およびリンパ系障害	100 (70.4)	59 (64.1)	45 (71.4)	31 (72.1)	17 (65.4)	116 (81.7)
貧血	36 (25.4)	19 (20.7)	14 (22.2)	9 (20.9)	7 (26.9)	41 (28.9)
発熱性好中球減少症	36 (25.4)	9 (9.8)	5 (7.9)	0	2 (7.7)	46 (32.4)
白血球減少症	17 (12.0)	4 (4.3)	4 (6.3)	2 (4.7)	0	18 (12.7)
好中球減少症	54 (38.0)	39 (42.4)	26 (41.3)	17 (39.5)	11 (42.3)	69 (48.6)
血小板減少症	54 (38.0)	32 (34.8)	23 (36.5)	13 (30.2)	9 (34.6)	65 (45.8)
胃腸障害	97 (68.3)	52 (56.5)	33 (52.4)	29 (67.4)	19 (73.1)	106 (74.6)
腹痛	12 (8.5)	2 (2.2)	2 (3.2)	1 (2.3)	0	17 (12.0)
便秘	25 (17.6)	9 (9.8)	3 (4.8)	4 (9.3)	4 (15.4)	29 (20.4)
下痢	35 (24.6)	17 (18.5)	12 (19.0)	5 (11.6)	5 (19.2)	47 (33.1)
悪心	50 (35.2)	30 (32.6)	23 (36.5)	17 (39.5)	14 (53.8)	61 (43.0)
嘔吐	33 (23.2)	13 (14.1)	11 (17.5)	7 (16.3)	5 (19.2)	41 (28.9)

System Organ Class Preferred Term (MedDRA ver. 21.0)	Number (%) of Subjects					
	Up to 90D	91-180D	181–270D	271–360D	≥ 361D	Total
	Venetoclax 600 mg + LDAC N = 142	Venetoclax 600 mg + LDAC N = 92	Venetoclax 600 mg + LDAC N = 63	Venetoclax 600 mg + LDAC N = 43	Venetoclax 600 mg + LDAC N = 26	Venetoclax 600 mg + LDAC N = 142
一般・全身障害および投与部位の状態	64 (45.1)	30 (32.6)	28 (44.4)	18 (41.9)	12 (46.2)	76 (53.5)
無力症	10 (7.0)	9 (9.8)	11 (17.5)	6 (14.0)	6 (23.1)	17 (12.0)
疲労	15 (10.6)	10 (10.9)	10 (15.9)	10 (23.3)	6 (23.1)	22 (15.5)
末梢性浮腫	16 (11.3)	6 (6.5)	5 (7.9)	5 (11.6)	4 (15.4)	20 (14.1)
発熱	22 (15.5)	4 (4.3)	3 (4.8)	1 (2.3)	0	25 (17.6)
感染症および寄生虫症	74 (52.1)	31 (33.7)	16 (25.4)	13 (30.2)	13 (50.0)	92 (64.8)
肺炎	25 (17.6)	7 (7.6)	3 (4.8)	2 (4.7)	2 (7.7)	31 (21.8)
臨床検査	50 (35.2)	27 (29.3)	19 (30.2)	11 (25.6)	8 (30.8)	54 (38.0)
血中ビリルビン増加	14 (9.9)	3 (3.3)	1 (1.6)	0	0	16 (11.3)
白血球数減少	15 (10.6)	6 (6.5)	5 (7.9)	3 (7.0)	3 (11.5)	15 (10.6)
代謝および栄養障害	81 (57.0)	38 (41.3)	26 (41.3)	16 (37.2)	10 (38.5)	87 (61.3)
食欲減退	22 (15.5)	21 (22.8)	14 (22.2)	8 (18.6)	6 (23.1)	31 (21.8)
低アルブミン血症	8 (5.6)	2 (2.2)	1 (1.6)	1 (2.3)	0	9 (6.3)
低カルシウム血症	10 (7.0)	4 (4.3)	1 (1.6)	0	0	13 (9.2)
低カリウム血症	36 (25.4)	13 (14.1)	9 (14.3)	3 (7.0)	3 (11.5)	44 (31.0)

System Organ Class Preferred Term (MedDRA ver. 21.0)	Number (%) of Subjects					
	Up to 90D	91-180D	181–270D	271–360D	≥ 361D	Total
	Venetoclax 600 mg + LDAC N = 142	Venetoclax 600 mg + LDAC N = 92	Venetoclax 600 mg + LDAC N = 63	Venetoclax 600 mg + LDAC N = 43	Venetoclax 600 mg + LDAC N = 26	Venetoclax 600 mg + LDAC N = 142
低ナトリウム血症	8 (5.6)	1 (1.1)	0	0	0	9 (6.3)
神経系障害	34 (23.9)	16 (17.4)	15 (23.8)	14 (32.6)	13 (50.0)	49 (34.5)
頭痛	13 (9.2)	9 (9.8)	4 (6.3)	5 (11.6)	4 (15.4)	20 (14.1)
精神障害	26 (18.3)	15 (16.3)	11 (17.5)	5 (11.6)	3 (11.5)	38 (26.8)
不眠症	14 (9.9)	10 (10.9)	6 (9.5)	4 (9.3)	2 (7.7)	20 (14.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	47 (33.1)	18 (19.6)	9 (14.3)	8 (18.6)	5 (19.2)	54 (38.0)
鼻出血	11 (7.7)	4 (4.3)	1 (1.6)	0	0	15 (10.6)
血管障害	32 (22.5)	11 (12.0)	10 (15.9)	5 (11.6)	4 (15.4)	39 (27.5)
高血圧	12 (8.5)	6 (6.5)	3 (4.8)	1 (2.3)	0	14 (9.9)

LDAC = low dose cytarabine; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event
相互参照：R&D/19/0377 Table 1　8.2

表 2.7.4-85. プラセボ + 低用量シタラビン群で 10%以上の被験者に発現した有害事象の 90 日間ごとの有病率の推移（M16-043 試験）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA ver. 21.0)	Number (%) of Subjects					
	Up to 90D	91-180D	181–270D	271–360D	≥ 361D	Total
	Placebo + LDAC N = 68	Placebo + LDAC N = 30	Placebo + LDAC N = 17	Placebo + LDAC N = 9	Placebo + LDAC N = 5	Placebo + LDAC N = 68
Any TEAE	67 (98.5)	25 (83.3)	15 (88.2)	8 (88.9)	5 (100)	67 (98.5)
Number of SAE	39 (57.4)	9 (30.0)	7 (41.2)	2 (22.2)	1 (20.0)	42 (61.8)
血液およびリンパ系障害	45 (66.2)	23 (76.7)	10 (58.8)	6 (66.7)	4 (80.0)	51 (75.0)
貧血	12 (17.6)	9 (30.0)	2 (11.8)	0	0	15 (22.1)
発熱性好中球減少症	18 (26.5)	5 (16.7)	2 (11.8)	0	1 (20.0)	20 (29.4)
白血球減少症	5 (7.4)	1 (3.3)	0	0	0	5 (7.4)
好中球減少症	8 (11.8)	7 (23.3)	2 (11.8)	3 (33.3)	3 (60.0)	12 (17.6)
血小板減少症	24 (35.3)	11 (36.7)	4 (23.5)	3 (33.3)	1 (20.0)	27 (39.7)
胃腸障害	44 (64.7)	16 (53.3)	12 (70.6)	3 (33.3)	3 (60.0)	47 (69.1)
腹痛	3 (4.4)	0	0	0	0	3 (4.4)
便秘	20 (29.4)	10 (33.3)	5 (29.4)	2 (22.2)	1 (20.0)	22 (32.4)
下痢	10 (14.7)	4 (13.3)	3 (17.6)	1 (11.1)	2 (40.0)	12 (17.6)
悪心	18 (26.5)	7 (23.3)	8 (47.1)	3 (33.3)	2 (40.0)	21 (30.9)
嘔吐	9 (13.2)	4 (13.3)	3 (17.6)	2 (22.2)	1 (20.0)	10 (14.7)

System Organ Class Preferred Term (MedDRA ver. 21.0)	Number (%) of Subjects					
	Up to 90D	91-180D	181–270D	271–360D	≥ 361D	Total
	Placebo + LDAC N = 68	Placebo + LDAC N = 30	Placebo + LDAC N = 17	Placebo + LDAC N = 9	Placebo + LDAC N = 5	Placebo + LDAC N = 68
一般・全身障害および投与部位の状態	27 (39.7)	12 (40.0)	9 (52.9)	5 (55.6)	3 (60.0)	35 (51.5)
無力症	4 (5.9)	2 (6.7)	2 (11.8)	3 (33.3)	2 (40.0)	8 (11.8)
疲労	8 (11.8)	4 (13.3)	2 (11.8)	1 (11.1)	1 (20.0)	10 (14.7)
末梢性浮腫	9 (13.2)	5 (16.7)	7 (41.2)	5 (55.6)	3 (60.0)	14 (20.6)
発熱	10 (14.7)	6 (20.0)	2 (11.8)	2 (22.2)	2 (40.0)	13 (19.1)
感染症および寄生虫症	36 (52.9)	8 (26.7)	7 (41.2)	3 (33.3)	1 (20.0)	41 (60.3)
肺炎	10 (14.7)	1 (3.3)	2 (11.8)	0	0	11 (16.2)
臨床検査	22 (32.4)	6 (20.0)	1 (5.9)	0	0	22 (32.4)
血中ビリルビン増加	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (1.5)
白血球数減少	4 (5.9)	0	0	0	0	4 (5.9)
代謝および栄養障害	37 (54.4)	10 (33.3)	6 (35.3)	3 (33.3)	3 (60.0)	40 (58.8)
食欲減退	11 (16.2)	3 (10.0)	1 (5.9)	2 (22.2)	2 (40.0)	13 (19.1)
低アルブミン血症	9 (13.2)	1 (3.3)	1 (5.9)	0	0	9 (13.2)
低カルシウム血症	8 (11.8)	3 (10.0)	0	0	0	8 (11.8)
低カリウム血症	15 (22.1)	3 (10.0)	1 (5.9)	0	2 (40.0)	17 (25.0)

System Organ Class Preferred Term (MedDRA ver. 21.0)	Number (%) of Subjects					
	Up to 90D	91-180D	181–270D	271–360D	≥ 361D	Total
	Placebo + LDAC N = 68	Placebo + LDAC N = 30	Placebo + LDAC N = 17	Placebo + LDAC N = 9	Placebo + LDAC N = 5	Placebo + LDAC N = 68
低ナトリウム血症	7 (10.3)	2 (6.7)	0	0	0	7 (10.3)
神経系障害	11 (16.2)	3 (10.0)	3 (17.6)	4 (44.4)	3 (60.0)	15 (22.1)
頭痛	3 (4.4)	0	0	0	0	3 (4.4)
精神障害	17 (25.0)	7 (23.3)	4 (23.5)	3 (33.3)	2 (40.0)	19 (27.9)
不眠症	8 (11.8)	4 (13.3)	2 (11.8)	2 (22.2)	2 (40.0)	9 (13.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	20 (29.4)	7 (23.3)	4 (23.5)	1 (11.1)	1 (20.0)	25 (36.8)
鼻出血	1 (1.5)	2 (6.7)	1 (5.9)	0	0	3 (4.4)
血管障害	13 (19.1)	3 (10.0)	3 (17.6)	0	1 (20.0)	14 (20.6)
高血圧	6 (8.8)	1 (3.3)	2 (11.8)	0	0	7 (10.3)

LDAC = low dose cytarabine; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event
相互参照：R&D/19/0377 Table 1　8.2

表 2.7.4-86. ベネトクラクス 600 mg + 低用量シタラビン群で 10%以上の被験者に発現した有害事象の 90 日間ごとの初回発現率の推移（M14-387 試験）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA ver. 21.0)	Number (%) of Subjects					
	Up to 90D	91-180D	181–270D	271–360D	≥ 361D	Total
	Venetoclax 600 mg + LDAC N = 82	Venetoclax 600 mg + LDAC N = 58	Venetoclax 600 mg + LDAC N = 38	Venetoclax 600 mg + LDAC N = 29	Venetoclax 600 mg + LDAC N = 24	Venetoclax 600 mg + LDAC N = 82
Any TEAE	82 (100)	0	0	0	0	82 (100)
Number of SAE	61 (74.4)	7 (35.0)	3 (25.0)	2 (25.0)	2 (50.0)	75 (91.5)
血液およびリンパ系障害	63 (76.8)	1 (6.3)	1 (9.1)	0	2 (40.0)	67 (81.7)
貧血	18 (22.0)	1 (2.3)	1 (3.6)	1 (5.0)	4 (26.7)	25 (30.5)
発熱性好中球減少症	33 (40.2)	2 (5.1)	1 (3.7)	0	0	36 (43.9)
好中球減少症	20 (24.4)	2 (4.9)	1 (4.2)	0	1 (7.7)	24 (29.3)
血小板減少症	30 (36.6)	0	0	0	2 (14.3)	32 (39.0)
胃腸障害	75 (91.5)	2 (28.6)	0	0	1 (100)	78 (95.1)
腹痛	9 (11.0)	3 (5.9)	1 (3.4)	0	1 (5.6)	14 (17.1)
便秘	25 (30.5)	2 (4.8)	0	1 (5.9)	2 (16.7)	30 (36.6)
下痢	37 (45.1)	2 (5.7)	1 (5.3)	0	1 (9.1)	41 (50.0)
悪心	55 (67.1)	2 (11.1)	0	0	0	57 (69.5)
嘔吐	25 (30.5)	0	0	0	0	25 (30.5)

System Organ Class Preferred Term (MedDRA ver. 21.0)	Number (%) of Subjects					
	Up to 90D	91-180D	181–270D	271–360D	≥ 361D	Total
	Venetoclax 600 mg + LDAC N = 82	Venetoclax 600 mg + LDAC N = 58	Venetoclax 600 mg + LDAC N = 38	Venetoclax 600 mg + LDAC N = 29	Venetoclax 600 mg + LDAC N = 24	Venetoclax 600 mg + LDAC N = 82
一般・全身障害および投与部位の状態	58 (70.7)	6 (33.3)	2 (33.3)	0	0	66 (80.5)
疲労	30 (36.6)	4 (11.8)	0	0	1 (11.1)	35 (42.7)
粘膜の炎症	9 (11.0)	0	0	1 (3.7)	0	10 (12.2)
末梢性浮腫	12 (14.6)	2 (4.1)	1 (3.3)	0	0	15 (18.3)
発熱	11 (13.4)	4 (7.7)	1 (2.9)	1 (4.0)	1 (4.8)	18 (22.0)
感染症および寄生虫症	49 (59.8)	6 (25.0)	0	4 (50.0)	1 (50.0)	60 (73.2)
医療機器関連感染	6 (7.3)	1 (1.9)	0	0	2 (8.7)	9 (11.0)
肺炎	5 (6.1)	3 (5.6)	0	2 (7.7)	3 (15.8)	13 (15.9)
敗血症	6 (7.3)	1 (1.8)	0	2 (7.1)	1 (4.5)	10 (12.2)
尿路感染	4 (4.9)	1 (1.8)	0	2 (8.0)	2 (10.5)	9 (11.0)
傷害、中毒および処置合併症	21 (25.6)	3 (7.0)	2 (7.1)	1 (5.0)	2 (12.5)	29 (35.4)
転倒	5 (6.1)	0	1 (2.8)	0	3 (13.6)	9 (11.0)
臨床検査	51 (62.2)	3 (13.6)	1 (7.1)	0	1 (11.1)	56 (68.3)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	7 (8.5)	2 (3.7)	0	0	0	9 (11.0)

System Organ Class Preferred Term (MedDRA ver. 21.0)	Number (%) of Subjects					
	Up to 90D	91-180D	181–270D	271–360D	≥ 361D	Total
	Venetoclax 600 mg + LDAC N = 82	Venetoclax 600 mg + LDAC N = 58	Venetoclax 600 mg + LDAC N = 38	Venetoclax 600 mg + LDAC N = 29	Venetoclax 600 mg + LDAC N = 24	Venetoclax 600 mg + LDAC N = 82
血中アルカリホスファターゼ増加	8 (9.8)	1 (1.9)	1 (2.9)	0	0	10 (12.2)
血中ビリルビン増加	18 (22.0)	0	0	0	1 (5.3)	19 (23.2)
リンパ球数減少	15 (18.3)	0	0	0	0	15 (18.3)
好中球数減少	11 (13.4)	1 (2.0)	1 (3.2)	0	1 (4.8)	14 (17.1)
血小板数減少	19 (23.2)	1 (2.3)	0	0	1 (5.3)	21 (25.6)
白血球数減少	28 (34.1)	0	0	0	0	28 (34.1)
代謝および栄養障害	64 (78.0)	3 (23.1)	1 (25.0)	0	0	68 (82.9)
食欲減退	26 (31.7)	1 (2.6)	0	1 (6.3)	2 (14.3)	30 (36.6)
高血糖	8 (9.8)	0	0	0	2 (9.1)	10 (12.2)
高リン酸塩血症	7 (8.5)	3 (5.7)	0	0	0	10 (12.2)
低アルブミン血症	8 (9.8)	1 (1.9)	1 (3.1)	0	0	10 (12.2)
低カルシウム血症	20 (24.4)	2 (4.4)	0	1 (4.3)	0	23 (28.0)
低カリウム血症	33 (40.2)	4 (10.8)	1 (4.8)	1 (5.9)	1 (7.7)	40 (48.8)
低マグネシウム血症	22 (26.8)	3 (7.3)	0	2 (10.0)	1 (7.7)	28 (34.1)
低ナトリウム血症	17 (20.7)	0	0	0	1 (5.0)	18 (22.0)
低リン酸血症	17 (20.7)	4 (8.0)	2 (6.9)	1 (4.5)	0	24 (29.3)

System Organ Class Preferred Term (MedDRA ver. 21.0)	Number (%) of Subjects					
	Up to 90D	91-180D	181–270D	271–360D	≥ 361D	Total
	Venetoclax 600 mg + LDAC N = 82	Venetoclax 600 mg + LDAC N = 58	Venetoclax 600 mg + LDAC N = 38	Venetoclax 600 mg + LDAC N = 29	Venetoclax 600 mg + LDAC N = 24	Venetoclax 600 mg + LDAC N = 82
筋骨格系および結合組織障害	35 (42.7)	5 (15.6)	2 (9.1)	1 (7.1)	3 (30.0)	46 (56.1)
関節痛	4 (4.9)	3 (5.5)	2 (6.1)	2 (8.3)	2 (11.1)	13 (15.9)
背部痛	11 (13.4)	3 (6.0)	0	1 (4.5)	2 (11.8)	17 (20.7)
四肢痛	8 (9.8)	0	2 (5.7)	0	2 (9.5)	12 (14.6)
神経系障害	39 (47.6)	5 (16.7)	0	1 (11.1)	0	45 (54.9)
浮動性めまい	10 (12.2)	1 (2.0)	0	0	0	11 (13.4)
頭痛	20 (24.4)	1 (2.3)	0	2 (10.5)	1 (7.1)	24 (29.3)
精神障害	35 (42.7)	7 (17.9)	0	1 (6.7)	3 (27.3)	46 (56.1)
不安	7 (8.5)	1 (1.8)	0	1 (3.8)	2 (10.0)	11 (13.4)
錯乱状態	7 (8.5)	2 (3.7)	0	1 (3.6)	1 (4.5)	11 (13.4)
うつ病	5 (6.1)	4 (7.3)	1 (2.9)	0	1 (5.0)	11 (13.4)
不眠症	12 (14.6)	2 (3.9)	0	0	3 (15.0)	17 (20.7)
腎および尿路障害	18 (22.0)	2 (4.2)	0	1 (4.2)	3 (16.7)	24 (29.3)
急性腎障害	7 (8.5)	1 (1.8)	0	0	1 (4.3)	9 (11.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	50 (61.0)	3 (11.1)	1 (7.1)	0	0	54 (65.9)
咳嗽	16 (19.5)	2 (4.1)	0	1 (4.3)	1 (5.6)	20 (24.4)

System Organ Class Preferred Term (MedDRA ver. 21.0)	Number (%) of Subjects					
	Up to 90D	91-180D	181–270D	271–360D	≥ 361D	Total
	Venetoclax 600 mg + LDAC N = 82	Venetoclax 600 mg + LDAC N = 58	Venetoclax 600 mg + LDAC N = 38	Venetoclax 600 mg + LDAC N = 29	Venetoclax 600 mg + LDAC N = 24	Venetoclax 600 mg + LDAC N = 82
呼吸困難	14 (17.1)	6 (12.2)	1 (3.7)	0	2 (12.5)	23 (28.0)
鼻出血	10 (12.2)	0	0	0	2 (9.5)	12 (14.6)
低酸素症	8 (9.8)	1 (1.9)	0	0	0	9 (11.0)
胸水	9 (11.0)	1 (2.0)	1 (3.2)	0	0	11 (13.4)
皮膚および皮下組織障害	35 (42.7)	5 (14.7)	2 (11.1)	0	1 (14.3)	43 (52.4)
そう痒症	8 (9.8)	1 (2.0)	0	0	0	9 (11.0)
血管障害	26 (31.7)	4 (9.8)	0	2 (11.1)	2 (14.3)	34 (41.5)
高血圧	11 (13.4)	1 (2.0)	0	1 (4.0)	3 (15.8)	16 (19.5)
低血圧	12 (14.6)	3 (5.8)	0	0	0	15 (18.3)

LDAC = low dose cytarabine; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event

相互参照：R&D/19/0377 Table 1　7.1

表 2.7.4-87. ベネトクラクス全用量 + 低用量シタラビン群で 10%以上の被験者に発現した有害事象の 90 日間ごとの初回発現率の推移（M14-387 試験）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA ver. 21.0)	Number (%) of Subjects					
	Up to 90D	91-180D	181–270D	271–360D	≥ 361D	Total
	Venetoclax total + LDAC N = 92	Venetoclax total + LDAC N = 63	Venetoclax total + LDAC N = 41	Venetoclax total + LDAC N = 32	Venetoclax total + LDAC N = 27	Venetoclax total + LDAC N = 92
Any TEAE	92 (100)	0	0	0	0	92 (100)
Number of SAE	70 (76.1)	7 (33.3)	3 (23.1)	2 (22.2)	2 (40.0)	84 (91.3)
血液およびリンパ系障害	72 (78.3)	1 (6.3)	1 (9.1)	0	2 (40.0)	76 (82.6)
貧血	21 (22.8)	1 (2.2)	1 (3.3)	1 (4.5)	4 (23.5)	28 (30.4)
発熱性好中球減少症	36 (39.1)	2 (4.8)	1 (3.6)	0	0	39 (42.4)
好中球減少症	23 (25.0)	2 (4.5)	2 (7.7)	0	1 (7.1)	28 (30.4)
血小板減少症	34 (37.0)	0	0	0	2 (13.3)	36 (39.1)
胃腸障害	83 (90.2)	2 (25.0)	0	0	1 (100)	86 (93.5)
腹痛	10 (10.9)	3 (5.4)	1 (3.1)	0	2 (9.5)	16 (17.4)
便秘	28 (30.4)	2 (4.3)	0	1 (5.0)	2 (13.3)	33 (35.9)
下痢	38 (41.3)	2 (5.1)	1 (4.8)	1 (6.3)	1 (8.3)	43 (46.7)
悪心	61 (66.3)	2 (10.0)	0	0	0	63 (68.5)
嘔吐	28 (30.4)	0	0	0	0	28 (30.4)

System Organ Class Preferred Term (MedDRA ver. 21.0)	Number (%) of Subjects					
	Up to 90D	91-180D	181–270D	271–360D	≥ 361D	Total
	Venetoclax total + LDAC N = 92	Venetoclax total + LDAC N = 63	Venetoclax total + LDAC N = 41	Venetoclax total + LDAC N = 32	Venetoclax total + LDAC N = 27	Venetoclax total + LDAC N = 92
一般・全身障害および投与部位の状態	64 (69.6)	7 (33.3)	3 (37.5)	0	0	74 (80.4)
疲労	32 (34.8)	4 (10.8)	1 (5.6)	0	1 (10.0)	38 (41.3)
粘膜の炎症	9 (9.8)	0	0	1 (3.3)	0	10 (10.9)
末梢性浮腫	14 (15.2)	2 (3.8)	1 (3.1)	0	0	17 (18.5)
発熱	14 (15.2)	5 (8.9)	1 (2.8)	1 (3.7)	2 (8.7)	23 (25.0)
感染症および寄生虫症	53 (57.6)	7 (25.0)	1 (7.7)	4 (44.4)	1 (33.3)	66 (71.7)
医療機器関連感染	6 (6.5)	1 (1.7)	0	0	2 (7.7)	9 (9.8)
肺炎	5 (5.4)	3 (5.1)	0	2 (6.9)	3 (13.6)	13 (14.1)
敗血症	6 (6.5)	1 (1.7)	0	2 (6.5)	1 (4.0)	10 (10.9)
尿路感染	5 (5.4)	1 (1.7)	0	2 (7.1)	2 (9.1)	10 (10.9)
傷害、中毒および処置合併症	26 (28.3)	3 (6.8)	2 (7.1)	1 (5.0)	2 (12.5)	34 (37.0)
転倒	6 (6.5)	0	1 (2.6)	0	3 (12.5)	10 (10.9)
臨床検査	56 (60.9)	3 (12.5)	1 (7.1)	0	1 (11.1)	61 (66.3)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	7 (7.6)	2 (3.4)	0	0	0	9 (9.8)

System Organ Class Preferred Term (MedDRA ver. 21.0)	Number (%) of Subjects					
	Up to 90D	91-180D	181–270D	271–360D	≥ 361D	Total
	Venetoclax total + LDAC N = 92	Venetoclax total + LDAC N = 63	Venetoclax total + LDAC N = 41	Venetoclax total + LDAC N = 32	Venetoclax total + LDAC N = 27	Venetoclax total + LDAC N = 92
血中アルカリホスファターゼ増加	8 (8.7)	1 (1.7)	1 (2.6)	0	0	10 (10.9)
血中ビリルビン増加	20 (21.7)	0	0	0	1 (4.8)	21 (22.8)
リンパ球数減少	15 (16.3)	0	0	0	0	15 (16.3)
好中球数減少	11 (12.0)	1 (1.8)	1 (2.9)	0	1 (4.2)	14 (15.2)
血小板数減少	19 (20.7)	1 (2.1)	0	0	1 (4.5)	21 (22.8)
白血球数減少	30 (32.6)	0	0	0	0	30 (32.6)
代謝および栄養障害	71 (77.2)	3 (20.0)	1 (20.0)	0	0	75 (81.5)
食欲減退	27 (29.3)	1 (2.3)	0	1 (5.3)	3 (17.6)	32 (34.8)
高血糖	8 (8.7)	1 (1.7)	0	0	2 (8.3)	11 (12.0)
高リン酸塩血症	7 (7.6)	3 (5.2)	0	0	0	10 (10.9)
低アルブミン血症	8 (8.7)	1 (1.8)	1 (2.9)	0	0	10 (10.9)
低カルシウム血症	21 (22.8)	2 (4.0)	0	1 (3.8)	0	24 (26.1)
低カリウム血症	36 (39.1)	4 (10.0)	1 (4.5)	1 (5.6)	1 (7.1)	43 (46.7)
低マグネシウム血症	24 (26.1)	3 (6.5)	1 (3.6)	2 (9.1)	1 (6.7)	31 (33.7)
低ナトリウム血症	18 (19.6)	0	0	0	1 (4.3)	19 (20.7)
低リン酸血症	17 (18.5)	4 (7.3)	2 (6.3)	1 (4.0)	1 (5.0)	25 (27.2)

System Organ Class Preferred Term (MedDRA ver. 21.0)	Number (%) of Subjects					
	Up to 90D	91-180D	181–270D	271–360D	≥ 361D	Total
	Venetoclax total + LDAC N = 92	Venetoclax total + LDAC N = 63	Venetoclax total + LDAC N = 41	Venetoclax total + LDAC N = 32	Venetoclax total + LDAC N = 27	Venetoclax total + LDAC N = 92
筋骨格系および結合組織障害	41 (44.6)	5 (15.2)	2 (8.7)	1 (6.7)	3 (27.3)	52 (56.5)
関節痛	6 (6.5)	3 (5.1)	2 (5.6)	2 (7.4)	2 (9.5)	15 (16.3)
背部痛	12 (13.0)	3 (5.6)	0	1 (4.0)	3 (15.0)	19 (20.7)
四肢痛	10 (10.9)	0	3 (7.9)	0	2 (8.7)	15 (16.3)
神経系障害	42 (45.7)	5 (15.2)	0	1 (8.3)	1 (10.0)	49 (53.3)
浮動性めまい	11 (12.0)	1 (1.8)	0	0	0	12 (13.0)
頭痛	21 (22.8)	1 (2.1)	0	2 (9.1)	2 (11.8)	26 (28.3)
精神障害	37 (40.2)	7 (16.3)	0	2 (11.8)	3 (25.0)	49 (53.3)
不安	7 (7.6)	1 (1.7)	0	1 (3.4)	2 (8.7)	11 (12.0)
錯乱状態	7 (7.6)	2 (3.4)	0	1 (3.2)	1 (4.0)	11 (12.0)
うつ病	5 (5.4)	4 (6.7)	1 (2.7)	0	1 (4.3)	11 (12.0)
不眠症	13 (14.1)	2 (3.6)	0	0	3 (13.0)	18 (19.6)
腎および尿路障害	21 (22.8)	2 (3.9)	0	1 (3.8)	3 (15.0)	27 (29.3)
急性腎障害	10 (10.9)	1 (1.7)	0	0	1 (4.0)	12 (13.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	55 (59.8)	3 (10.3)	1 (6.7)	0	0	59 (64.1)
咳嗽	17 (18.5)	2 (3.8)	0	1 (4.0)	1 (5.0)	21 (22.8)

System Organ Class Preferred Term (MedDRA ver. 21.0)	Number (%) of Subjects					
	Up to 90D	91-180D	181–270D	271–360D	≥ 361D	Total
	Venetoclax total + LDAC N = 92	Venetoclax total + LDAC N = 63	Venetoclax total + LDAC N = 41	Venetoclax total + LDAC N = 32	Venetoclax total + LDAC N = 27	Venetoclax total + LDAC N = 92
呼吸困難	14 (15.2)	7 (13.0)	1 (3.4)	0	2 (11.1)	24 (26.1)
鼻出血	12 (13.0)	0	0	0	2 (8.7)	14 (15.2)
低酸素症	8 (8.7)	1 (1.7)	0	0	1 (3.7)	10 (10.9)
胸水	9 (9.8)	1 (1.8)	2 (5.9)	0	0	12 (13.0)
皮膚および皮下組織障害	41 (44.6)	5 (13.9)	2 (10.5)	0	1 (12.5)	49 (53.3)
そう痒症	8 (8.7)	1 (1.8)	0	0	0	9 (9.8)
血管障害	29 (31.5)	4 (9.1)	0	2 (10.0)	2 (12.5)	37 (40.2)
高血圧	12 (13.0)	1 (1.9)	0	1 (3.6)	3 (13.6)	17 (18.5)
低血圧	14 (15.2)	3 (5.4)	0	0	0	17 (18.5)

LDAC = low dose cytarabine; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event

相互参照：R&D/19/0377 Table 1　7.1

表 2.7.4-88. ベネトクラクス 600 mg + 低用量シタラビン群で 10%以上の被験者に発現した有害事象の 90 日間ごとの有病率の推移（ベネトクラクス 600 mg + 低用量シタラビン群，M14-387 試験）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA ver. 21.0)	Number (%) of Subjects					
	Up to 90D	91-180D	181–270D	271–360D	≥ 361D	Total
	Venetoclax 600 mg + LDAC N = 82	Venetoclax 600 mg + LDAC N = 58	Venetoclax 600 mg + LDAC N = 38	Venetoclax 600 mg + LDAC N = 29	Venetoclax 600 mg + LDAC N = 24	Venetoclax 600 mg + LDAC N = 82
Any TEAE	82 (100)	57 (98.3)	37 (97.4)	29 (100)	24 (100)	82 (100)
Number of SAE	61 (74.4)	24 (41.4)	9 (23.7)	8 (27.6)	13 (54.2)	75 (91.5)
血液およびリンパ系障害	63 (76.8)	29 (50.0)	20 (52.6)	15 (51.7)	16 (66.7)	67 (81.7)
貧血	18 (22.0)	10 (17.2)	8 (21.1)	6 (20.7)	9 (37.5)	25 (30.5)
発熱性好中球減少症	33 (40.2)	6 (10.3)	2 (5.3)	0	1 (4.2)	36 (43.9)
好中球減少症	20 (24.4)	16 (27.6)	12 (31.6)	9 (31.0)	8 (33.3)	24 (29.3)
血小板減少症	30 (36.6)	14 (24.1)	11 (28.9)	9 (31.0)	8 (33.3)	32 (39.0)
胃腸障害	75 (91.5)	45 (77.6)	30 (78.9)	25 (86.2)	23 (95.8)	78 (95.1)
腹痛	9 (11.0)	7 (12.1)	4 (10.5)	3 (10.3)	4 (16.7)	14 (17.1)
便秘	25 (30.5)	7 (12.1)	3 (7.9)	4 (13.8)	4 (16.7)	30 (36.6)
下痢	37 (45.1)	15 (25.9)	9 (23.7)	7 (24.1)	7 (29.2)	41 (50.0)
悪心	55 (67.1)	36 (62.1)	26 (68.4)	23 (79.3)	20 (83.3)	57 (69.5)
嘔吐	25 (30.5)	3 (5.2)	3 (7.9)	2 (6.9)	1 (4.2)	25 (30.5)

System Organ Class Preferred Term (MedDRA ver. 21.0)	Number (%) of Subjects					
	Up to 90D	91-180D	181–270D	271–360D	≥ 361D	Total
	Venetoclax 600 mg + LDAC N = 82	Venetoclax 600 mg + LDAC N = 58	Venetoclax 600 mg + LDAC N = 38	Venetoclax 600 mg + LDAC N = 29	Venetoclax 600 mg + LDAC N = 24	Venetoclax 600 mg + LDAC N = 82
一般・全身障害および投与部位の状態	58 (70.7)	37 (63.8)	27 (71.1)	22 (75.9)	19 (79.2)	66 (80.5)
疲労	30 (36.6)	24 (41.4)	18 (47.4)	14 (48.3)	12 (50.0)	35 (42.7)
粘膜の炎症	9 (11.0)	1 (1.7)	0	1 (3.4)	1 (4.2)	10 (12.2)
末梢性浮腫	12 (14.6)	8 (13.8)	5 (13.2)	3 (10.3)	4 (16.7)	15 (18.3)
発熱	11 (13.4)	4 (6.9)	2 (5.3)	2 (6.9)	2 (8.3)	18 (22.0)
感染症および寄生虫症	49 (59.8)	19 (32.8)	8 (21.1)	13 (44.8)	12 (50.0)	60 (73.2)
医療機器関連感染	6 (7.3)	1 (1.7)	1 (2.6)	0	3 (12.5)	9 (11.0)
肺炎	5 (6.1)	3 (5.2)	0	2 (6.9)	5 (20.8)	13 (15.9)
敗血症	6 (7.3)	1 (1.7)	0	2 (6.9)	1 (4.2)	10 (12.2)
尿路感染	4 (4.9)	2 (3.4)	2 (5.3)	3 (10.3)	4 (16.7)	9 (11.0)
傷害、中毒および処置合併症	21 (25.6)	9 (15.5)	3 (7.9)	3 (10.3)	6 (25.0)	29 (35.4)
転倒	5 (6.1)	0	1 (2.6)	1 (3.4)	3 (12.5)	9 (11.0)
臨床検査	51 (62.2)	27 (46.6)	18 (47.4)	11 (37.9)	13 (54.2)	56 (68.3)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	7 (8.5)	3 (5.2)	2 (5.3)	1 (3.4)	1 (4.2)	9 (11.0)

System Organ Class Preferred Term (MedDRA ver. 21.0)	Number (%) of Subjects					
	Up to 90D	91-180D	181–270D	271–360D	≥ 361D	Total
	Venetoclax 600 mg + LDAC N = 82	Venetoclax 600 mg + LDAC N = 58	Venetoclax 600 mg + LDAC N = 38	Venetoclax 600 mg + LDAC N = 29	Venetoclax 600 mg + LDAC N = 24	Venetoclax 600 mg + LDAC N = 82
血中アルカリホスファターゼ増加	8 (9.8)	3 (5.2)	2 (5.3)	0	1 (4.2)	10 (12.2)
血中ビリルビン増加	18 (22.0)	2 (3.4)	2 (5.3)	2 (6.9)	2 (8.3)	19 (23.2)
リンパ球数減少	15 (18.3)	9 (15.5)	6 (15.8)	4 (13.8)	3 (12.5)	15 (18.3)
好中球数減少	11 (13.4)	9 (15.5)	6 (15.8)	2 (6.9)	2 (8.3)	14 (17.1)
血小板数減少	19 (23.2)	13 (22.4)	6 (15.8)	1 (3.4)	3 (12.5)	21 (25.6)
白血球数減少	28 (34.1)	13 (22.4)	6 (15.8)	2 (6.9)	1 (4.2)	28 (34.1)
代謝および栄養障害	64 (78.0)	33 (56.9)	22 (57.9)	21 (72.4)	18 (75.0)	68 (82.9)
食欲減退	26 (31.7)	12 (20.7)	5 (13.2)	5 (17.2)	7 (29.2)	30 (36.6)
高血糖	8 (9.8)	2 (3.4)	1 (2.6)	1 (3.4)	2 (8.3)	10 (12.2)
高リン酸塩血症	7 (8.5)	4 (6.9)	0	0	1 (4.2)	10 (12.2)
低アルブミン血症	8 (9.8)	2 (3.4)	2 (5.3)	3 (10.3)	2 (8.3)	10 (12.2)
低カルシウム血症	20 (24.4)	9 (15.5)	4 (10.5)	3 (10.3)	3 (12.5)	23 (28.0)
低カリウム血症	33 (40.2)	13 (22.4)	8 (21.1)	4 (13.8)	5 (20.8)	40 (48.8)
低マグネシウム血症	22 (26.8)	9 (15.5)	4 (10.5)	6 (20.7)	6 (25.0)	28 (34.1)
低ナトリウム血症	17 (20.7)	5 (8.6)	1 (2.6)	1 (3.4)	1 (4.2)	18 (22.0)
低リン酸血症	17 (20.7)	4 (6.9)	3 (7.9)	3 (10.3)	4 (16.7)	24 (29.3)

System Organ Class Preferred Term (MedDRA ver. 21.0)	Number (%) of Subjects					
	Up to 90D	91-180D	181–270D	271–360D	≥ 361D	Total
	Venetoclax 600 mg + LDAC N = 82	Venetoclax 600 mg + LDAC N = 58	Venetoclax 600 mg + LDAC N = 38	Venetoclax 600 mg + LDAC N = 29	Venetoclax 600 mg + LDAC N = 24	Venetoclax 600 mg + LDAC N = 82
筋骨格系および結合組織障害	35 (42.7)	20 (34.5)	11 (28.9)	10 (34.5)	11 (45.8)	46 (56.1)
関節痛	4 (4.9)	4 (6.9)	5 (13.2)	5 (17.2)	4 (16.7)	13 (15.9)
背部痛	11 (13.4)	4 (6.9)	2 (5.3)	3 (10.3)	5 (20.8)	17 (20.7)
四肢痛	8 (9.8)	1 (1.7)	2 (5.3)	0	3 (12.5)	12 (14.6)
神経系障害	39 (47.6)	18 (31.0)	8 (21.1)	6 (20.7)	9 (37.5)	45 (54.9)
浮動性めまい	10 (12.2)	6 (10.3)	3 (7.9)	2 (6.9)	2 (8.3)	11 (13.4)
頭痛	20 (24.4)	4 (6.9)	2 (5.3)	3 (10.3)	2 (8.3)	24 (29.3)
精神障害	35 (42.7)	15 (25.9)	8 (21.1)	8 (27.6)	9 (37.5)	46 (56.1)
不安	7 (8.5)	2 (3.4)	1 (2.6)	2 (6.9)	4 (16.7)	11 (13.4)
錯乱状態	7 (8.5)	3 (5.2)	0	1 (3.4)	2 (8.3)	11 (13.4)
うつ病	5 (6.1)	6 (10.3)	4 (10.5)	4 (13.8)	3 (12.5)	11 (13.4)
不眠症	12 (14.6)	5 (8.6)	3 (7.9)	1 (3.4)	3 (12.5)	17 (20.7)
腎および尿路障害	18 (22.0)	6 (10.3)	4 (10.5)	4 (13.8)	6 (25.0)	24 (29.3)
急性腎障害	7 (8.5)	3 (5.2)	1 (2.6)	1 (3.4)	2 (8.3)	9 (11.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	50 (61.0)	19 (32.8)	14 (36.8)	12 (41.4)	12 (50.0)	54 (65.9)
咳嗽	16 (19.5)	4 (6.9)	3 (7.9)	4 (13.8)	6 (25.0)	20 (24.4)

System Organ Class Preferred Term (MedDRA ver. 21.0)	Number (%) of Subjects					
	Up to 90D	91-180D	181–270D	271–360D	≥ 361D	Total
	Venetoclax 600 mg + LDAC N = 82	Venetoclax 600 mg + LDAC N = 58	Venetoclax 600 mg + LDAC N = 38	Venetoclax 600 mg + LDAC N = 29	Venetoclax 600 mg + LDAC N = 24	Venetoclax 600 mg + LDAC N = 82
呼吸困難	14 (17.1)	9 (15.5)	4 (10.5)	5 (17.2)	8 (33.3)	23 (28.0)
鼻出血	10 (12.2)	1 (1.7)	1 (2.6)	1 (3.4)	4 (16.7)	12 (14.6)
低酸素症	8 (9.8)	1 (1.7)	0	0	0	9 (11.0)
胸水	9 (11.0)	5 (8.6)	5 (13.2)	4 (13.8)	3 (12.5)	11 (13.4)
皮膚および皮下組織障害	35 (42.7)	16 (27.6)	10 (26.3)	7 (24.1)	7 (29.2)	43 (52.4)
そう痒症	8 (9.8)	4 (6.9)	0	0	0	9 (11.0)
血管障害	26 (31.7)	10 (17.2)	3 (7.9)	4 (13.8)	6 (25.0)	34 (41.5)
高血圧	11 (13.4)	5 (8.6)	2 (5.3)	2 (6.9)	4 (16.7)	16 (19.5)
低血圧	12 (14.6)	5 (8.6)	1 (2.6)	1 (3.4)	0	15 (18.3)

LDAC = low dose cytarabine; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event

相互参照：R&D/19/0377 Table 1　8.1

表 2.7.4-89. ベネトクラクス全用量 + 低用量シタラビン群で 10%以上の被験者に発現した有害事象の 90 日間ごとの有病率の推移（M14-387 試験）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA ver. 21.0)	Number (%) of Subjects					
	Up to 90D	91-180D	181–270D	271–360D	≥ 361D	Total
	Venetoclax total + LDAC N = 92	Venetoclax total + LDAC N = 63	Venetoclax total + LDAC N = 41	Venetoclax total + LDAC N = 32	Venetoclax total + LDAC N = 27	Venetoclax total + LDAC N = 92
Any TEAE	92 (100)	62 (98.4)	40 (97.6)	32 (100)	27 (100)	92 (100)
Number of SAE	70 (76.1)	26 (41.3)	9 (22.0)	8 (25.0)	15 (55.6)	84 (91.3)
血液およびリンパ系障害	72 (78.3)	32 (50.8)	22 (53.7)	17 (53.1)	18 (66.7)	76 (82.6)
貧血	21 (22.8)	12 (19.0)	8 (19.5)	6 (18.8)	9 (33.3)	28 (30.4)
発熱性好中球減少症	36 (39.1)	7 (11.1)	2 (4.9)	0	1 (3.7)	39 (42.4)
好中球減少症	23 (25.0)	17 (27.0)	14 (34.1)	11 (34.4)	10 (37.0)	28 (30.4)
血小板減少症	34 (37.0)	16 (25.4)	13 (31.7)	10 (31.3)	10 (37.0)	36 (39.1)
胃腸障害	83 (90.2)	48 (76.2)	32 (78.0)	26 (81.3)	25 (92.6)	86 (93.5)
腹痛	10 (10.9)	7 (11.1)	4 (9.8)	3 (9.4)	5 (18.5)	16 (17.4)
便秘	28 (30.4)	8 (12.7)	3 (7.3)	4 (12.5)	4 (14.8)	33 (35.9)
下痢	38 (41.3)	16 (25.4)	9 (22.0)	8 (25.0)	7 (25.9)	43 (46.7)
悪心	61 (66.3)	39 (61.9)	28 (68.3)	24 (75.0)	22 (81.5)	63 (68.5)
嘔吐	28 (30.4)	4 (6.3)	5 (12.2)	2 (6.3)	2 (7.4)	28 (30.4)

System Organ Class Preferred Term (MedDRA ver. 21.0)	Number (%) of Subjects					
	Up to 90D	91-180D	181–270D	271–360D	≥ 361D	Total
	Venetoclax total + LDAC N = 92	Venetoclax total + LDAC N = 63	Venetoclax total + LDAC N = 41	Venetoclax total + LDAC N = 32	Venetoclax total + LDAC N = 27	Venetoclax total + LDAC N = 92
一般・全身障害および投与部位の状態	64 (69.6)	40 (63.5)	29 (70.7)	24 (75.0)	21 (77.8)	74 (80.4)
疲労	32 (34.8)	26 (41.3)	20 (48.8)	16 (50.0)	14 (51.9)	38 (41.3)
粘膜の炎症	9 (9.8)	1 (1.6)	0	1 (3.1)	1 (3.7)	10 (10.9)
末梢性浮腫	14 (15.2)	8 (12.7)	5 (12.2)	3 (9.4)	4 (14.8)	17 (18.5)
発熱	14 (15.2)	5 (7.9)	2 (4.9)	2 (6.3)	3 (11.1)	23 (25.0)
感染症および寄生虫症	53 (57.6)	21 (33.3)	10 (24.4)	14 (43.8)	14 (51.9)	66 (71.7)
医療機器関連感染	6 (6.5)	1 (1.6)	1 (2.4)	0	3 (11.1)	9 (9.8)
肺炎	5 (5.4)	3 (4.8)	0	2 (6.3)	5 (18.5)	13 (14.1)
敗血症	6 (6.5)	1 (1.6)	0	2 (6.3)	1 (3.7)	10 (10.9)
尿路感染	5 (5.4)	2 (3.2)	2 (4.9)	3 (9.4)	4 (14.8)	10 (10.9)
傷害、中毒および処置合併症	26 (28.3)	10 (15.9)	4 (9.8)	4 (12.5)	8 (29.6)	34 (37.0)
転倒	6 (6.5)	0	1 (2.4)	1 (3.1)	3 (11.1)	10 (10.9)
臨床検査	56 (60.9)	29 (46.0)	19 (46.3)	12 (37.5)	14 (51.9)	61 (66.3)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	7 (7.6)	3 (4.8)	2 (4.9)	1 (3.1)	1 (3.7)	9 (9.8)

System Organ Class Preferred Term (MedDRA ver. 21.0)	Number (%) of Subjects					
	Up to 90D	91-180D	181–270D	271–360D	≥ 361D	Total
	Venetoclax total + LDAC N = 92	Venetoclax total + LDAC N = 63	Venetoclax total + LDAC N = 41	Venetoclax total + LDAC N = 32	Venetoclax total + LDAC N = 27	Venetoclax total + LDAC N = 92
血中アルカリホスファターゼ増加	8 (8.7)	3 (4.8)	2 (4.9)	0	1 (3.7)	10 (10.9)
血中ビリルビン増加	20 (21.7)	2 (3.2)	2 (4.9)	2 (6.3)	2 (7.4)	21 (22.8)
リンパ球数減少	15 (16.3)	9 (14.3)	6 (14.6)	4 (12.5)	3 (11.1)	15 (16.3)
好中球数減少	11 (12.0)	9 (14.3)	6 (14.6)	2 (6.3)	2 (7.4)	14 (15.2)
血小板数減少	19 (20.7)	13 (20.6)	6 (14.6)	1 (3.1)	3 (11.1)	21 (22.8)
白血球数減少	30 (32.6)	14 (22.2)	6 (14.6)	2 (6.3)	1 (3.7)	30 (32.6)
代謝および栄養障害	71 (77.2)	34 (54.0)	23 (56.1)	22 (68.8)	19 (70.4)	75 (81.5)
食欲減退	27 (29.3)	12 (19.0)	5 (12.2)	5 (15.6)	8 (29.6)	32 (34.8)
高血糖	8 (8.7)	3 (4.8)	2 (4.9)	2 (6.3)	3 (11.1)	11 (12.0)
高リン酸塩血症	7 (7.6)	4 (6.3)	0	0	1 (3.7)	10 (10.9)
低アルブミン血症	8 (8.7)	2 (3.2)	2 (4.9)	3 (9.4)	2 (7.4)	10 (10.9)
低カルシウム血症	21 (22.8)	9 (14.3)	4 (9.8)	3 (9.4)	3 (11.1)	24 (26.1)
低カリウム血症	36 (39.1)	13 (20.6)	8 (19.5)	4 (12.5)	6 (22.2)	43 (46.7)
低マグネシウム血症	24 (26.1)	9 (14.3)	5 (12.2)	6 (18.8)	7 (25.9)	31 (33.7)
低ナトリウム血症	18 (19.6)	5 (7.9)	1 (2.4)	1 (3.1)	1 (3.7)	19 (20.7)
低リン酸血症	17 (18.5)	4 (6.3)	3 (7.3)	3 (9.4)	5 (18.5)	25 (27.2)

System Organ Class Preferred Term (MedDRA ver. 21.0)	Number (%) of Subjects					
	Up to 90D	91-180D	181–270D	271–360D	≥ 361D	Total
	Venetoclax total + LDAC N = 92	Venetoclax total + LDAC N = 63	Venetoclax total + LDAC N = 41	Venetoclax total + LDAC N = 32	Venetoclax total + LDAC N = 27	Venetoclax total + LDAC N = 92
筋骨格系および結合組織障害	41 (44.6)	21 (33.3)	12 (29.3)	11 (34.4)	13 (48.1)	52 (56.5)
関節痛	6 (6.5)	4 (6.3)	5 (12.2)	5 (15.6)	4 (14.8)	15 (16.3)
背部痛	12 (13.0)	4 (6.3)	2 (4.9)	3 (9.4)	6 (22.2)	19 (20.7)
四肢痛	10 (10.9)	1 (1.6)	3 (7.3)	1 (3.1)	4 (14.8)	15 (16.3)
神経系障害	42 (45.7)	18 (28.6)	8 (19.5)	6 (18.8)	10 (37.0)	49 (53.3)
浮動性めまい	11 (12.0)	6 (9.5)	3 (7.3)	2 (6.3)	2 (7.4)	12 (13.0)
頭痛	21 (22.8)	4 (6.3)	2 (4.9)	3 (9.4)	3 (11.1)	26 (28.3)
精神障害	37 (40.2)	16 (25.4)	9 (22.0)	10 (31.3)	11 (40.7)	49 (53.3)
不安	7 (7.6)	2 (3.2)	1 (2.4)	2 (6.3)	4 (14.8)	11 (12.0)
錯乱状態	7 (7.6)	3 (4.8)	0	1 (3.1)	2 (7.4)	11 (12.0)
うつ病	5 (5.4)	6 (9.5)	4 (9.8)	4 (12.5)	3 (11.1)	11 (12.0)
不眠症	13 (14.1)	5 (7.9)	3 (7.3)	1 (3.1)	3 (11.1)	18 (19.6)
腎および尿路障害	21 (22.8)	6 (9.5)	4 (9.8)	4 (12.5)	6 (22.2)	27 (29.3)
急性腎障害	10 (10.9)	3 (4.8)	1 (2.4)	1 (3.1)	2 (7.4)	12 (13.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	55 (59.8)	20 (31.7)	15 (36.6)	13 (40.6)	13 (48.1)	59 (64.1)
咳嗽	17 (18.5)	4 (6.3)	3 (7.3)	4 (12.5)	6 (22.2)	21 (22.8)

System Organ Class Preferred Term (MedDRA ver. 21.0)	Number (%) of Subjects					
	Up to 90D	91-180D	181–270D	271–360D	≥ 361D	Total
	Venetoclax total + LDAC N = 92	Venetoclax total + LDAC N = 63	Venetoclax total + LDAC N = 41	Venetoclax total + LDAC N = 32	Venetoclax total + LDAC N = 27	Venetoclax total + LDAC N = 92
呼吸困難	14 (15.2)	10 (15.9)	5 (12.2)	5 (15.6)	8 (29.6)	24 (26.1)
鼻出血	12 (13.0)	1 (1.6)	1 (2.4)	1 (3.1)	4 (14.8)	14 (15.2)
低酸素症	8 (8.7)	1 (1.6)	0	0	1 (3.7)	10 (10.9)
胸水	9 (9.8)	5 (7.9)	6 (14.6)	5 (15.6)	4 (14.8)	12 (13.0)
皮膚および皮下組織障害	41 (44.6)	17 (27.0)	10 (24.4)	7 (21.9)	7 (25.9)	49 (53.3)
そう痒症	8 (8.7)	4 (6.3)	0	0	0	9 (9.8)
血管障害	29 (31.5)	10 (15.9)	3 (7.3)	4 (12.5)	7 (25.9)	37 (40.2)
高血圧	12 (13.0)	5 (7.9)	2 (4.9)	2 (6.3)	4 (14.8)	17 (18.5)
低血圧	14 (15.2)	5 (7.9)	1 (2.4)	1 (3.1)	1 (3.7)	17 (18.5)

LDAC = low dose cytarabine; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event

相互参照：R&D/19/0377 Table 1　8.1

表 2.7.4-90. V 単剤投与群で 10%以上の被験者に発現した有害事象の 90 日間ごとの初回発現率の推移（M14-212 試験）

	Number (%) of Subjects					
System Organ Class Preferred Term (MedDRA ver.18.1)	Up to 90D N = 32	91–180D N = 16	181–270D N = 4	271–360D N = 3	≥361D N = 0	Total N = 32
Any TEAE	31 (96.9)	1 (100)	0	0	0	32 (100)
Number of SAE	22 (68.8)	4 (50.0)	1 (100)	0	0	27 (84.4)
血液およびリンパ系障害	10 (31.3)	2 (25.0)	0	0	0	12 (37.5)
貧血	3 (9.4)	0	1 (25.0)	0	0	4 (12.5)
発熱性好中球減少症	6 (18.8)	4 (33.3)	0	0	0	10 (31.3)
心臓障害	10 (31.3)	0	0	0	0	10 (31.3)
心房細動	3 (9.4)	1 (6.7)	0	0	0	4 (12.5)
洞性頻脈	4 (12.5)	0	0	0	0	4 (12.5)
胃腸障害	27 (84.4)	2 (66.7)	0	0	0	29 (90.6)
腹痛	8 (25.0)	1 (7.1)	0	0	0	9 (28.1)
便秘	4 (12.5)	0	0	0	0	4 (12.5)
下痢	14 (43.8)	4 (44.4)	0	0	0	18 (56.3)
悪心	18 (56.3)	1 (16.7)	0	0	0	19 (59.4)
嘔吐	10 (31.3)	2 (18.2)	1 (33.3)	0	0	13 (40.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	18 (56.3)	1 (20.0)	0	0	0	19 (59.4)
疲労	10 (31.3)	1 (11.1)	0	0	0	11 (34.4)

System Organ Class Preferred Term (MedDRA ver.18.1)	Number (%) of Subjects Up to 90D N = 32	91–180D N = 16	181–270D N = 4	271–360D N = 3	≥361D N = 0	Total N = 32
非心臓性胸痛	2 (6.3)	1 (6.3)	1 (25.0)	0	0	4 (12.5)
末梢性浮腫	8 (25.0)	0	0	0	0	8 (25.0)
発熱	5 (15.6)	2 (15.4)	0	0	0	7 (21.9)
感染症および寄生虫症	17 (53.1)	2 (28.6)	1 (50.0)	0	0	20 (62.5)
肺炎	5 (15.6)	3 (21.4)	0	0	0	8 (25.0)
尿路感染	3 (9.4)	1 (7.1)	1 (25.0)	0	0	5 (15.6)
臨床検査	14 (43.8)	1 (14.3)	0	0	0	15 (46.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (12.5)	0	0	0	0	4 (12.5)
血中ビリルビン増加	3 (9.4)	1 (7.1)	0	0	0	4 (12.5)
代謝および栄養障害	25 (78.1)	0	0	0	0	25 (78.1)
食欲減退	3 (9.4)	1 (7.1)	0	0	0	4 (12.5)
高血糖	4 (12.5)	0	0	0	0	4 (12.5)
高リン酸塩血症	8 (25.0)	0	0	0	0	8 (25.0)
低アルブミン血症	4 (12.5)	0	0	0	0	4 (12.5)
低カルシウム血症	7 (21.9)	1 (11.1)	0	0	0	8 (25.0)
低カリウム血症	13 (40.6)	0	0	0	0	13 (40.6)
低マグネシウム血症	11 (34.4)	0	0	0	0	11 (34.4)
低リン酸血症	8 (25.0)	1 (7.7)	1 (25.0)	0	0	10 (31.3)

System Organ Class Preferred Term (MedDRA ver.18.1)	Number (%) of Subjects Up to 90D N = 32	91–180D N = 16	181–270D N = 4	271–360D N = 3	≥361D N = 0	Total N = 32
筋骨格系および結合組織障害	8 (25.0)	1 (9.1)	0	0	0	9 (28.1)
関節痛	4 (12.5)	0	0	0	0	4 (12.5)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	10 (31.3)	2 (12.5)	0	0	0	12 (37.5)
悪性新生物進行	7 (21.9)	2 (12.5)	0	0	0	9 (28.1)
神経系障害	15 (46.9)	1 (20.0)	0	0	0	16 (50.0)
頭痛	10 (31.3)	1 (14.3)	0	0	0	11 (34.4)
精神障害	10 (31.3)	2 (18.2)	0	0	0	12 (37.5)
不眠症	4 (12.5)	1 (7.7)	0	0	0	5 (15.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	21 (65.6)	0	1 (50.0)	0	0	22 (68.8)
咳嗽	9 (28.1)	0	0	0	0	9 (28.1)
呼吸困難	7 (21.9)	0	0	0	0	7 (21.9)
鼻出血	7 (21.9)	1 (8.3)	0	0	0	8 (25.0)
口腔咽頭痛	4 (12.5)	0	0	0	0	4 (12.5)
皮膚および皮下組織障害	10 (31.3)	1 (11.1)	0	0	0	11 (34.4)
斑状丘疹状皮疹	4 (12.5)	0	0	0	0	4 (12.5)
血管障害	9 (28.1)	0	0	0	0	9 (28.1)
高血圧	4 (12.5)	0	0	0	0	4 (12.5)

System Organ Class Preferred Term (MedDRA ver.18.1)	Number (%) of Subjects Up to 90D N = 32	91–180D N = 16	181–270D N = 4	271–360D N = 3	≥361D N = 0	Total N = 32
低血圧	6 (18.8)	1 (8.3)	0	0	0	7 (21.9)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event

相互参照：R&D/19/0377 Table 1　7.5

表 2.7.4-91. V 単剤投与群で 10%以上の被験者に発現した有害事象の 90 日間ごとの有病率の推移（M14-212 試験）

	Number (%) of Subjects					
System Organ Class Preferred Term (MedDRA ver.18.1)	Up to 90D N = 32	91–180D N = 16	181–270D N = 4	271–360D N = 3	≥361D N = 0	Total N = 32
Any TEAE	31 (96.9)	16 (100)	4 (100)	3 (100)	0	32 (100)
Number of SAE	22 (68.8)	9 (56.3)	3 (75.0)	0	0	27 (84.4)
血液およびリンパ系障害	10 (31.3)	7 (43.8)	2 (50.0)	0	0	12 (37.5)
貧血	3 (9.4)	1 (6.3)	1 (25.0)	0	0	4 (12.5)
発熱性好中球減少症	6 (18.8)	6 (37.5)	1 (25.0)	0	0	10 (31.3)
心臓障害	10 (31.3)	2 (12.5)	0	0	0	10 (31.3)
心房細動	3 (9.4)	1 (6.3)	0	0	0	4 (12.5)
洞性頻脈	4 (12.5)	2 (12.5)	0	0	0	4 (12.5)
胃腸障害	27 (84.4)	13 (81.3)	4 (100)	3 (100)	0	29 (90.6)
腹痛	8 (25.0)	1 (6.3)	1 (25.0)	0	0	9 (28.1)
便秘	4 (12.5)	1 (6.3)	0	0	0	4 (12.5)
下痢	14 (43.8)	8 (50.0)	2 (50.0)	0	0	18 (56.3)
悪心	18 (56.3)	7 (43.8)	2 (50.0)	2 (66.7)	0	19 (59.4)
嘔吐	10 (31.3)	4 (25.0)	1 (25.0)	1 (33.3)	0	13 (40.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	18 (56.3)	11 (68.8)	1 (25.0)	1 (33.3)	0	19 (59.4)
疲労	10 (31.3)	8 (50.0)	1 (25.0)	1 (33.3)	0	11 (34.4)

System Organ Class Preferred Term (MedDRA ver.18.1)	Number (%) of Subjects Up to 90D N = 32	91–180D N = 16	181–270D N = 4	271–360D N = 3	≥361D N = 0	Total N = 32
非心臓性胸痛	2 (6.3)	1 (6.3)	1 (25.0)	0	0	4 (12.5)
末梢性浮腫	8 (25.0)	3 (18.8)	1 (25.0)	1 (33.3)	0	8 (25.0)
発熱	5 (15.6)	4 (25.0)	0	0	0	7 (21.9)
感染症および寄生虫症	17 (53.1)	10 (62.5)	3 (75.0)	2 (66.7)	0	20 (62.5)
肺炎	5 (15.6)	4 (25.0)	0	0	0	8 (25.0)
尿路感染	3 (9.4)	2 (12.5)	1 (25.0)	1 (33.3)	0	5 (15.6)
臨床検査	14 (43.8)	8 (50.0)	2 (50.0)	2 (66.7)	0	15 (46.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (12.5)	2 (12.5)	0	0	0	4 (12.5)
血中ビリルビン増加	3 (9.4)	3 (18.8)	0	0	0	4 (12.5)
代謝および栄養障害	25 (78.1)	10 (62.5)	1 (25.0)	1 (33.3)	0	25 (78.1)
食欲減退	3 (9.4)	3 (18.8)	0	0	0	4 (12.5)
高血糖	4 (12.5)	2 (12.5)	0	0	0	4 (12.5)
高リン酸塩血症	8 (25.0)	2 (12.5)	0	0	0	8 (25.0)
低アルブミン血症	4 (12.5)	1 (6.3)	0	0	0	4 (12.5)
低カルシウム血症	7 (21.9)	4 (25.0)	0	0	0	8 (25.0)
低カリウム血症	13 (40.6)	4 (25.0)	0	0	0	13 (40.6)
低マグネシウム血症	11 (34.4)	5 (31.3)	0	0	0	11 (34.4)
低リン酸血症	8 (25.0)	4 (25.0)	1 (25.0)	1 (33.3)	0	10 (31.3)

System Organ Class Preferred Term (MedDRA ver.18.1)	Number (%) of Subjects Up to 90D N = 32	91–180D N = 16	181–270D N = 4	271–360D N = 3	≥361D N = 0	Total N = 32
筋骨格系および結合組織障害	8 (25.0)	4 (25.0)	1 (25.0)	1 (33.3)	0	9 (28.1)
関節痛	4 (12.5)	0	0	0	0	4 (12.5)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	10 (31.3)	2 (12.5)	0	0	0	12 (37.5)
悪性新生物進行	7 (21.9)	2 (12.5)	0	0	0	9 (28.1)
神経系障害	15 (46.9)	9 (56.3)	1 (25.0)	1 (33.3)	0	16 (50.0)
頭痛	10 (31.3)	7 (43.8)	1 (25.0)	1 (33.3)	0	11 (34.4)
精神障害	10 (31.3)	5 (31.3)	0	0	0	12 (37.5)
不眠症	4 (12.5)	2 (12.5)	0	0	0	5 (15.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	21 (65.6)	5 (31.3)	1 (25.0)	1 (33.3)	0	22 (68.8)
咳嗽	9 (28.1)	0	0	0	0	9 (28.1)
呼吸困難	7 (21.9)	2 (12.5)	0	0	0	7 (21.9)
鼻出血	7 (21.9)	3 (18.8)	0	0	0	8 (25.0)
口腔咽頭痛	4 (12.5)	2 (12.5)	0	0	0	4 (12.5)
皮膚および皮下組織障害	10 (31.3)	6 (37.5)	1 (25.0)	1 (33.3)	0	11 (34.4)
斑状丘疹状皮疹	4 (12.5)	0	0	0	0	4 (12.5)
血管障害	9 (28.1)	4 (25.0)	1 (25.0)	1 (33.3)	0	9 (28.1)
高血圧	4 (12.5)	1 (6.3)	1 (25.0)	1 (33.3)	0	4 (12.5)

System Organ Class Preferred Term (MedDRA ver.18.1)	Number (%) of Subjects Up to 90D N = 32	91–180D N = 16	181–270D N = 4	271–360D N = 3	≥361D N = 0	Total N = 32
低血圧	6 (18.8)	3 (18.8)	0	0	0	7 (21.9)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event

相互参照：R&D/19/0377 Table 1　8.6

表 2.7.4-92.　　死亡に至った有害事象を発現した被験者一覧（M15-656 試験）

TABLE 1__10.4

Listing of Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M15-656 Group 1 and Group 2)

Subject Number	Name	Epoch	Interval	Rx Day of AE Onset	R:Reported Term S:System Organ Class P:MedDRA 21.0 Preferred Term L:Lower Level Term	E:Rx Day Ended O:Ongoing as of Rx Day L:Length I:Intermittent?	D:DLT Event G:NCI Toxicity R:Relationship to Venetoclax/Placebo Z:Relationship to AZA A:Actions Taken O:Other Actions Taken C:Concomitant or Additional Treatment Given	S:Serious AE? O:Other Cause of Event V:Abbvie Opinion of Venetoclax/Placebo Causality A:Abbvie Opinion of Azacitidine Causality R:AE Related to TLS
INV: [redacted] (53297) TRT: Placebo + Azacitidine								
47501#	Age:7[redacted] Sex:Male Race:WHITE Weight:107.6 kg							
		POST	19 TO 21	2	20	R: ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION S: Cardiac disorders P: 急性心筋梗塞 L: Acute myocardial infarction	E: 20 O: No L: 1 Day I: No	G: Grade 5 R: NO REASONABLE POSSIBILITY Z: NO REASONABLE POSSIBILITY A: Multiple: VENETOCLAX/PLACEBO|DRUG WITHDRAWN - NOT RELATED TO PROGRESSION, AZACITIDINE|DRUG WITHDRAWN - NOT RELATED TO PROGRESSION O: NONE	S: Yes, DEATH OF SUBJECT O: UNKNOWN CARDIOPATHY V: NO REASONABLE POSSIBILITY A: NO REASONABLE POSSIBILITY R: No

Data included are subject to a cutoff date of 04JAN2020. POST = Post study drug treatment.
AZA = Azacitidine. Group 1: Enrolled under original protocol. Group 2: Enrolled not under original protocol.
# Subject prematurely discontinued.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.4

Listing of Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M15-656 Group 1 and Group 2)

Subject Number	Name	Epoch Interval	Day	Rx Day of AE Onset	R:Reported Term S:System Organ Class P:MedDRA 21.0 Preferred Term L:Lower Level Term	E:Rx Day Ended O:Ongoing as of Rx Day L:Length I:Intermittent?	D:DLT Event G:NCI Toxicity R:Relationship to Venetoclax/Placebo Z:Relationship to AZA A:Actions Taken O:Other Actions Taken C:Concomitant or Additional Treatment Given	S:Serious AE? O:Other Cause of Event V:Abbvie Opinion of Venetoclax/Placebo Causality A:Abbvie Opinion of Azacitidine Causality R:AE Related to TLS
INV: [redacted] (42821) TRT: Placebo + Azacitidine								
65701#	Age:8[redacted] Sex:Female Race:WHITE Weight:63.0 kg							
		POST 45 TO 47	2	46	R: HYPOTENSION S: Vascular disorders P: 低血圧 L: Hypotension	E: 46 O: No L: 1 Day I: No	G: Grade 5 R: NO REASONABLE POSSIBILITY Z: NO REASONABLE POSSIBILITY A: Multiple: VENETOCLAX/PLACEBO|DRUG WITHDRAWN - NOT RELATED TO PROGRESSION, AZACITIDINE|DRUGWITHDRAWN - NOT RELATED TO PROGRESSION O: NONE	S: Yes, DEATH OF SUBJECT O: ACUTE MYELOID LEUKEMIA V: NO REASONABLE POSSIBILITY A: NO REASONABLE POSSIBILITY R: No

Data included are subject to a cutoff date of 04JAN2020. POST = Post study drug treatment.
AZA = Azacitidine. Group 1: Enrolled under original protocol. Group 2: Enrolled not under original protocol.
# Subject prematurely discontinued.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.4

Listing of Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M15-656 Group 1 and Group 2)

Subject Number	Name	Epoch	Interval	Rx Day of AE Onset	R:Reported Term S:System Organ Class P:MedDRA 21.0 Preferred Term L:Lower Level Term	E:Rx Day Ended O:Ongoing as of Rx Day L:Length I:Intermittent?	D:DLT Event G:NCI Toxicity R:Relationship to Venetoclax/Placebo Z:Relationship to AZA A:Actions Taken O:Other Actions Taken C:Concomitant or Additional Treatment Given	S:Serious AE? O:Other Cause of Event V:Abbvie Opinion of Venetoclax/Placebo Causality A:Abbvie Opinion of Azacitidine Causality R:AE Related to TLS
INV: [redacted] (42821) TRT: Placebo + Azacitidine								
65703#	Age:7[redacted] Sex:Female Race:WHITE Weight:51.5 kg							
		TRT	1 TO 110	110	110	R: CARDIAC AND RESPIRATORY ARREST S: Cardiac disorders P: 心肺停止 L: Cardio-respiratory arrest	E: 110 O: No L: 1 Day I: No	G: Grade 5 R: REASONABLE POSSIBILITY Z: REASONABLE POSSIBILITY A: None O: MEDICAL PROCEDURE C: Yes	S: Yes, LIFE THREATENING, DEATH OF SUBJECT V: NO REASONABLE POSSIBILITY A: NO REASONABLE POSSIBILITY R: No

Data included are subject to a cutoff date of 04JAN2020. TRT = On study treatment.
AZA = Azacitidine. Group 1: Enrolled under original protocol. Group 2: Enrolled not under original protocol.
# Subject prematurely discontinued.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.4

Listing of Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M15-656 Group 1 and Group 2)

Subject Number	Name	Epoch Interval	Rx Day of AE Onset	R:Reported Term S:System Organ Class P:MedDRA 21.0 Preferred Term L:Lower Level Term	E:Rx Day Ended O:Ongoing as of Rx Day L:Length I:Intermittent?	D:DLT Event G:NCI Toxicity R:Relationship to Venetoclax/Placebo Z:Relationship to AZA A:Actions Taken O:Other Actions Taken C:Concomitant or Additional Treatment Given	S:Serious AE? O:Other Cause of Event V:Abbvie Opinion of Venetoclax/Placebo Causality A:Abbvie Opinion of Azacitidine Causality R:AE Related to TLS
INV: [redacted] (42821) TRT: Venetoclax 400 mg QD + Azacitidine							
65704#	Age:7[redacted] Sex:Male Race:WHITE Weight:67.0 kg						
		POST 403 TO 405 Day 2	404	R: HEMORRAHAGIC GASTRITIS S: Gastrointestinal disorders P: 出血性胃炎 L: Hemorrhagic gastritis	E: 404 O: No L: 1 Day I: No	G: Grade 5 R: NO REASONABLE POSSIBILITY Z: NO REASONABLE POSSIBILITY A: Multiple: VENETOCLAX/PLACEBO|DRUG WITHDRAWN - NOT RELATED TO PROGRESSION, AZACITIDINE|DRUG WITHDRAWN - NOT RELATED TO PROGRESSION C: Yes	S: Yes, DEATH OF SUBJECT, HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION O: NONSPECIFIC INFLAMMATION OF THE GASTRIC MUCOSA V: NO REASONABLE POSSIBILITY A: REASONABLE POSSIBILITY R: No

Data included are subject to a cutoff date of 04JAN2020. POST = Post study drug treatment.
AZA = Azacitidine. Group 1: Enrolled under original protocol. Group 2: Enrolled not under original protocol.
# Subject prematurely discontinued.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.4

Listing of Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M15-656 Group 1 and Group 2)

Subject Number	Name	Epoch Interval	Day	Rx Day of AE Onset	R:Reported Term S:System Organ Class P:MedDRA 21.0 Preferred Term L:Lower Level Term	E:Rx Day Ended O:Ongoing as of Rx Day L:Length I:Intermittent?	D:DLT Event G:NCI Toxicity R:Relationship to Venetoclax/Placebo Z:Relationship to AZA A:Actions Taken O:Other Actions Taken C:Concomitant or Additional Treatment Given	S:Serious AE? O:Other Cause of Event V:Abbvie Opinion of Venetoclax/Placebo Causality A:Abbvie Opinion of Azacitidine Causality R:AE Related to TLS
INV: [redacted] (42821) TRT: Venetoclax 400 mg QD + Azacitidine								
65705#	Age:6[redacted] Sex:Female Race:WHITE Weight:76.0 kg							
		POST	715 TO 717	1	715	R: PNEUMONIA S: Infections and infestations P: 肺炎 L: Pneumonia	E: 715 O: No L: 1 Day I: No	G: Grade 5 R: NO REASONABLE POSSIBILITY Z: NO REASONABLE POSSIBILITY A: Multiple: VENETOCLAX/PLACEBO|DRUG WITHDRAWN - RELATED TO PROGRESSION, AZACITIDINE|DRUGWITHDRAWN - RELATED TO PROGRESSION O: MEDICAL PROCEDURE C: Yes	S: Yes, DEATH OF SUBJECT O: RELAPSE AML V: NO REASONABLE POSSIBILITY A: NO REASONABLE POSSIBILITY R: No

Data included are subject to a cutoff date of 04JAN2020. POST = Post study drug treatment.
AZA = Azacitidine. Group 1: Enrolled under original protocol. Group 2: Enrolled not under original protocol.
# Subject prematurely discontinued.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.4

Listing of Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M15-656 Group 1 and Group 2)

Subject Number	Name	Epoch	Interval	Rx Day of AE Onset	R:Reported Term S:System Organ Class P:MedDRA 21.0 Preferred Term L:Lower Level Term	E:Rx Day Ended O:Ongoing as of Rx Day L:Length I:Intermittent?	D:DLT Event G:NCI Toxicity R:Relationship to Venetoclax/Placebo Z:Relationship to AZA A:Actions Taken O:Other Actions Taken C:Concomitant or Additional Treatment Given	S:Serious AE? O:Other Cause of Event V:Abbvie Opinion of Venetoclax/Placebo Causality A:Abbvie Opinion of Azacitidine Causality R:AE Related to TLS
INV: [redacted] (42821) TRT: Venetoclax 400 mg QD + Azacitidine								
65706#	Age:7[redacted] Sex:Male Race:WHITE Weight:50.0 kg							
		POST	10 TO 12	1	10	R: MYOCARDIAL INFARCTION S: Cardiac disorders P: 心筋梗塞 L: Myocardial infarction	E: 10 O: No L: 1 Day I: No	G: Grade 5 R: NO REASONABLE POSSIBILITY Z: NO REASONABLE POSSIBILITY A: Multiple: VENETOCLAX/PLACEBO|DRUG WITHDRAWN - NOT RELATED TO PROGRESSION, AZACITIDINE|DRUGWITHDRAWN - NOT RELATED TO PROGRESSION C: Yes	S: Yes, DEATH OF SUBJECT, HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION O: EXERTIONAL ANGINA, MYOCARDIAL INFARCTION IN MEDICAL HISTORY V: NO REASONABLE POSSIBILITY A: NO REASONABLE POSSIBILITY R: No

Data included are subject to a cutoff date of 04JAN2020. POST = Post study drug treatment.
AZA = Azacitidine. Group 1: Enrolled under original protocol. Group 2: Enrolled not under original protocol.
# Subject prematurely discontinued.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.4

Listing of Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M15-656 Group 1 and Group 2)

Subject Number	Name	Epoch	Interval	Rx Day of AE Onset	R:Reported Term S:System Organ Class P:MedDRA 21.0 Preferred Term L:Lower Level Term	E:Rx Day Ended O:Ongoing as of Rx Day L:Length I:Intermittent?	D:DLT Event G:NCI Toxicity R:Relationship to Venetoclax/Placebo Z:Relationship to AZA A:Actions Taken O:Other Actions Taken C:Concomitant or Additional Treatment Given	S:Serious AE? O:Other Cause of Event V:Abbvie Opinion of Venetoclax/Placebo Causality A:Abbvie Opinion of Azacitidine Causality R:AE Related to TLS
INV: [redacted] (110269) TRT: Placebo + Azacitidine								
10301#	Age:7[redacted] Sex:Male Race:WHITE Weight:81.6 kg							
		POST	132 TO 134	1	132	R: CARDIOVASCULAR FAILURE S: Cardiac disorders P: 心血管不全 L: Cardiovascular insufficiency	E: 132 O: No L: 1 Day I: No	G: Grade 5 R: NO REASONABLE POSSIBILITY Z: NO REASONABLE POSSIBILITY A: None O: NONE	S: Yes, DEATH OF SUBJECT O: ACUTE MYELOID LEUKEMIA V: NO REASONABLE POSSIBILITY A: NO REASONABLE POSSIBILITY R: No

Data included are subject to a cutoff date of 04JAN2020. POST = Post study drug treatment.
AZA = Azacitidine. Group 1: Enrolled under original protocol. Group 2: Enrolled not under original protocol.
# Subject prematurely discontinued.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.4

Listing of Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M15-656 Group 1 and Group 2)

Subject Number	Name	Epoch Interval	Day	Rx Day of AE Onset	R:Reported Term S:System Organ Class P:MedDRA 21.0 Preferred Term L:Lower Level Term	E:Rx Day Ended O:Ongoing as of Rx Day L:Length I:Intermittent?	D:DLT Event G:NCI Toxicity R:Relationship to Venetoclax/Placebo Z:Relationship to AZA A:Actions Taken O:Other Actions Taken C:Concomitant or Additional Treatment Given	S:Serious AE? O:Other Cause of Event V:Abbvie Opinion of Venetoclax/Placebo Causality A:Abbvie Opinion of Azacitidine Causality R:AE Related to TLS
INV: [redacted] (110269) TRT: Placebo + Azacitidine								
10306#	Age:7[redacted] Sex:Male Race:ASIAN Weight:56.7 kg							
		POST 76 TO 78	1	76	R: SEPSIS LEADING TO CARDIAC ARREST. S: Cardiac disorders P: 心停止 L: Cardiac arrest	E: 76 O: No L: 1 Day I: No	G: Grade 5 R: NO REASONABLE POSSIBILITY Z: NO REASONABLE POSSIBILITY A: None O: MEDICAL PROCEDURE C: Yes	S: Yes, LIFE THREATENING, DEATH OF SUBJECT, HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION O: ACUTE MYELOID LEUKEMIA V: NO REASONABLE POSSIBILITY A: NO REASONABLE POSSIBILITY R: No

Data included are subject to a cutoff date of 04JAN2020. POST = Post study drug treatment.
AZA = Azacitidine. Group 1: Enrolled under original protocol. Group 2: Enrolled not under original protocol.
# Subject prematurely discontinued.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.4

Listing of Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M15-656 Group 1 and Group 2)

Subject Number	Name	Epoch	Interval	Rx Day of AE Onset	R:Reported Term S:System Organ Class P:MedDRA 21.0 Preferred Term L:Lower Level Term	E:Rx Day Ended O:Ongoing as of Rx Day L:Length I:Intermittent?	D:DLT Event G:NCI Toxicity R:Relationship to Venetoclax/Placebo Z:Relationship to AZA A:Actions Taken O:Other Actions Taken C:Concomitant or Additional Treatment Given	S:Serious AE? O:Other Cause of Event V:Abbvie Opinion of Venetoclax/Placebo Causality A:Abbvie Opinion of Azacitidine Causality R:AE Related to TLS
INV: [redacted] (110269) TRT: Placebo + Azacitidine								
10306#	Age:7[redacted] Sex:Male Race:ASIAN Weight:56.7 kg							
	(Cont.)	POST	76 TO 78	1	76	R: SEPSIS LEADING TO CARDIAC ARREST. S: Infections and infestations P: 敗血症 L: Sepsis	E: 76 O: No L: 1 Day I: No	G: Grade 5 R: NO REASONABLE POSSIBILITY Z: NO REASONABLE POSSIBILITY A: None O: MEDICAL PROCEDURE C: Yes	S: Yes, LIFE THREATENING, DEATH OF SUBJECT, HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION O: ACUTE MYELOID LEUKEMIA V: NO REASONABLE POSSIBILITY A: NO REASONABLE POSSIBILITY R: No

Data included are subject to a cutoff date of 04JAN2020. POST = Post study drug treatment.
AZA = Azacitidine. Group 1: Enrolled under original protocol. Group 2: Enrolled not under original protocol.
# Subject prematurely discontinued.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.4

Listing of Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M15-656 Group 1 and Group 2)

Subject Number	Name	Epoch Interval	Rx Day of AE Onset	R:Reported Term S:System Organ Class P:MedDRA 21.0 Preferred Term L:Lower Level Term	E:Rx Day Ended O:Ongoing as of Rx Day L:Length I:Intermittent?	D:DLT Event G:NCI Toxicity R:Relationship to Venetoclax/Placebo Z:Relationship to AZA A:Actions Taken O:Other Actions Taken C:Concomitant or Additional Treatment Given	S:Serious AE? O:Other Cause of Event V:Abbvie Opinion of Venetoclax/Placebo Causality A:Abbvie Opinion of Azacitidine Causality R:AE Related to TLS
INV: [redacted] (110269) TRT: Venetoclax 400 mg QD + Azacitidine							
10302# Age:7[redacted] Sex:Male Race:ASIAN Weight:71.1 kg							
		POST 83 TO 107	24	106	R: SEPSIS S: Infections and infestations P: 敗血症 L: Sepsis	E: 106 O: No L: 1 Day I: No	G: Grade 5 R: NO REASONABLE POSSIBILITY Z: NO REASONABLE POSSIBILITY A: None O: NONE	S: Yes, DEATH OF SUBJECT O: ASPIRATION PNEUMONIA V: NO REASONABLE POSSIBILITY A: NO REASONABLE POSSIBILITY R: No
10303# Age:7[redacted] Sex:Male Race:WHITE Weight:82.5 kg							
		POST 36 TO 42	5	40	R: PNEUMONIA S: Infections and infestations P: 肺炎 L: Pneumonia	E: 41 O: No L: 2 Days I: No	G: Grade 5 R: NO REASONABLE POSSIBILITY Z: NO REASONABLE POSSIBILITY A: None O: NONE	S: Yes, DEATH OF SUBJECT O: ACUTE MYELOID LEUKEMIA V: NO REASONABLE POSSIBILITY A: NO REASONABLE POSSIBILITY R: No

Data included are subject to a cutoff date of 04JAN2020. POST = Post study drug treatment.
AZA = Azacitidine. Group 1: Enrolled under original protocol. Group 2: Enrolled not under original protocol.
# Subject prematurely discontinued.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.4

Listing of Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M15-656 Group 1 and Group 2)

Subject Number	Name	Epoch Interval	Day	Rx Day of AE Onset	R:Reported Term S:System Organ Class P:MedDRA 21.0 Preferred Term L:Lower Level Term	E:Rx Day Ended O:Ongoing as of Rx Day L:Length I:Intermittent?	D:DLT Event G:NCI Toxicity R:Relationship to Venetoclax/Placebo Z:Relationship to AZA A:Actions Taken O:Other Actions Taken C:Concomitant or Additional Treatment Given	S:Serious AE? O:Other Cause of Event V:Abbvie Opinion of Venetoclax/Placebo Causality A:Abbvie Opinion of Azacitidine Causality R:AE Related to TLS
INV: [redacted] (111556) TRT: Venetoclax 400 mg QD + Azacitidine								
77104#	Age:7[redacted] Sex:Male Race:WHITE Weight:85.0 kg							
		POST 89 TO 91	1	89	R: SEPSIS S: Infections and infestations P: 敗血症 L: Sepsis	E: 89 O: No L: 1 Day I: No	G: Grade 5 R: REASONABLE POSSIBILITY Z: REASONABLE POSSIBILITY A: None C: Yes	S: Yes, DEATH OF SUBJECT V: NO REASONABLE POSSIBILITY A: NO REASONABLE POSSIBILITY R: No

Data included are subject to a cutoff date of 04JAN2020. POST = Post study drug treatment.
AZA = Azacitidine. Group 1: Enrolled under original protocol. Group 2: Enrolled not under original protocol.
# Subject prematurely discontinued.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.4

Listing of Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M15-656 Group 1 and Group 2)

Subject Number	Name	Epoch Interval	Rx Day of Epoch	Rx Day of AE Onset	R:Reported Term S:System Organ Class P:MedDRA 21.0 Preferred Term L:Lower Level Term	E:Rx Day Ended O:Ongoing as of Rx Day L:Length I:Intermittent?	D:DLT Event G:NCI Toxicity R:Relationship to Venetoclax/Placebo Z:Relationship to AZA A:Actions Taken O:Other Actions Taken C:Concomitant or Additional Treatment Given	S:Serious AE? O:Other Cause of Event V:Abbvie Opinion of Venetoclax/Placebo Causality A:Abbvie Opinion of Azacitidine Causality R:AE Related to TLS
INV: [redacted] (83585) TRT: Venetoclax 400 mg QD + Azacitidine								
42303#	Age:6[redacted] Sex:Male Race:WHITE Weight:90.0 kg							
		POST	29 TO 41	7	35	R: WORSENING OF INFLUENZA VIRUS INFECTION S: Infections and infestations P: インフルエンザ L: Influenza	E: 35 O: No L: 1 Day I: No	G: Grade 5 R: NO REASONABLE POSSIBILITY Z: NO REASONABLE POSSIBILITY A: None O: NONE	S: Yes, LIFE THREATENING, DEATH OF SUBJECT, HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION O: AML V: NO REASONABLE POSSIBILITY A: NO REASONABLE POSSIBILITY R: No

Data included are subject to a cutoff date of 04JAN2020. POST = Post study drug treatment.
AZA = Azacitidine. Group 1: Enrolled under original protocol. Group 2: Enrolled not under original protocol.
# Subject prematurely discontinued.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.4

Listing of Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M15-656 Group 1 and Group 2)

Subject Number	Name	Epoch	Interval	Rx Day of AE Onset	R:Reported Term S:System Organ Class P:MedDRA 21.0 Preferred Term L:Lower Level Term	E:Rx Day Ended O:Ongoing as of Rx Day L:Length I:Intermittent?	D:DLT Event G:NCI Toxicity R:Relationship to Venetoclax/Placebo Z:Relationship to AZA A:Actions Taken O:Other Actions Taken C:Concomitant or Additional Treatment Given	S:Serious AE? O:Other Cause of Event V:Abbvie Opinion of Venetoclax/Placebo Causality A:Abbvie Opinion of Azacitidine Causality R:AE Related to TLS
INV: [redacted] (41877) TRT: Venetoclax 400 mg QD + Azacitidine								
74101# Age:8[redacted] Sex:Male Race:WHITE Weight:55.7 kg								
		POST	28 TO 39	11	38	R: KLEBSIELLA PNEUMONIAE+ ENTEROCOCCUS FAECIUM S: Infections and infestations P: 腸球菌感染 L: Enterococcus faecium infection	E: 38 O: No L: 1 Day I: No	G: Grade 5 R: NO REASONABLE POSSIBILITY Z: REASONABLE POSSIBILITY A: None O: NONE	S: Yes, LIFE THREATENING, DEATH OF SUBJECT, HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION O: NEUTROPHENIA SECONDARY TO AML V: NO REASONABLE POSSIBILITY A: NO REASONABLE POSSIBILITY R: No

Data included are subject to a cutoff date of 04JAN2020. POST = Post study drug treatment.
AZA = Azacitidine. Group 1: Enrolled under original protocol. Group 2: Enrolled not under original protocol.
# Subject prematurely discontinued.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.4

Listing of Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M15-656 Group 1 and Group 2)

Subject Number	Name	Epoch	Interval	Rx Day of AE Onset	R:Reported Term S:System Organ Class P:MedDRA 21.0 Preferred Term L:Lower Level Term	E:Rx Day Ended O:Ongoing as of Rx Day L:Length I:Intermittent?	D:DLT Event G:NCI Toxicity R:Relationship to Venetoclax/Placebo Z:Relationship to AZA A:Actions Taken O:Other Actions Taken C:Concomitant or Additional Treatment Given	S:Serious AE? O:Other Cause of Event V:Abbvie Opinion of Venetoclax/Placebo Causality A:Abbvie Opinion of Azacitidine Causality R:AE Related to TLS
INV: [redacted] (41877) TRT: Venetoclax 400 mg QD + Azacitidine								
74101#	Age:8[redacted] Sex:Male Race:WHITE Weight:55.7 kg							
	(Cont.)	POST	28 TO 39	11	38	R: KLEBSIELLA PNEUMONIAE+ ENTEROCOCCUS FAECIUM S: Infections and infestations P: クレブシエラ感染 L: Klebsiella pneumoniae infection	E: 38 O: No L: 1 Day I: No	G: Grade 5 R: NO REASONABLE POSSIBILITY Z: REASONABLE POSSIBILITY A: None O: NONE	S: Yes, LIFE THREATENING, DEATH OF SUBJECT, HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION O: NEUTROPHENIA SECONDARY TO AML V: NO REASONABLE POSSIBILITY A: NO REASONABLE POSSIBILITY R: No

Data included are subject to a cutoff date of 04JAN2020. POST = Post study drug treatment.
AZA = Azacitidine. Group 1: Enrolled under original protocol. Group 2: Enrolled not under original protocol.
# Subject prematurely discontinued.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.4

Listing of Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M15-656 Group 1 and Group 2)

Subject Number	Name	Epoch Interval	Day	Rx Day of AE Onset	R:Reported Term S:System Organ Class P:MedDRA 21.0 Preferred Term L:Lower Level Term	E:Rx Day Ended O:Ongoing as of Rx Day L:Length I:Intermittent?	D:DLT Event G:NCI Toxicity R:Relationship to Venetoclax/Placebo Z:Relationship to AZA A:Actions Taken O:Other Actions Taken C:Concomitant or Additional Treatment Given	S:Serious AE? O:Other Cause of Event V:Abbvie Opinion of Venetoclax/Placebo Causality A:Abbvie Opinion of Azacitidine Causality R:AE Related to TLS
INV: [redacted] (80224) TRT: Venetoclax 400 mg QD + Azacitidine								
52201#	Age:7[redacted] Sex:Male Race:WHITE Weight:90.0 kg							
		POST 436 TO 456	19	454	R: SEPSIS S: Infections and infestations P: 敗血症 L: Sepsis	E: 455 O: No L: 2 Days I: No	G: Grade 5 R: NO REASONABLE POSSIBILITY Z: NO REASONABLE POSSIBILITY A: None C: Yes	S: Yes, LIFE THREATENING, DEATH OF SUBJECT O: IMMUNSUPPRESION V: NO REASONABLE POSSIBILITY A: NO REASONABLE POSSIBILITY R: No

Data included are subject to a cutoff date of 04JAN2020. POST = Post study drug treatment.
AZA = Azacitidine. Group 1: Enrolled under original protocol. Group 2: Enrolled not under original protocol.
# Subject prematurely discontinued.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.4

Listing of Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M15-656 Group 1 and Group 2)

Subject Number	Name	Epoch Interval	Day	Rx Day of AE Onset	R:Reported Term S:System Organ Class P:MedDRA 21.0 Preferred Term L:Lower Level Term	E:Rx Day Ended O:Ongoing as of Rx Day L:Length I:Intermittent?	D:DLT Event G:NCI Toxicity R:Relationship to Venetoclax/Placebo Z:Relationship to AZA A:Actions Taken O:Other Actions Taken C:Concomitant or Additional Treatment Given	S:Serious AE? O:Other Cause of Event V:Abbvie Opinion of Venetoclax/Placebo Causality A:Abbvie Opinion of Azacitidine Causality R:AE Related to TLS
INV: [redacted] (80224) TRT: Venetoclax 400 mg QD + Azacitidine								
52202#	Age:7[redacted] Sex:Male Race:WHITE Weight:92.0 kg							
		POST 377 TO 382	4	380	R: PNEUMONIA S: Infections and infestations P: 肺炎 L: Pneumonia	E: 381 O: No L: 2 Days I: No	G: Grade 5 R: NO REASONABLE POSSIBILITY Z: NO REASONABLE POSSIBILITY A: None C: Yes	S: Yes, LIFE THREATENING, DEATH OF SUBJECT O: AML V: NO REASONABLE POSSIBILITY A: NO REASONABLE POSSIBILITY R: No

Data included are subject to a cutoff date of 04JAN2020. POST = Post study drug treatment.
AZA = Azacitidine. Group 1: Enrolled under original protocol. Group 2: Enrolled not under original protocol.
# Subject prematurely discontinued.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.4

Listing of Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M15-656 Group 1 and Group 2)

Subject Number	Name	Epoch Interval	Day	Rx Day of AE Onset	R:Reported Term S:System Organ Class P:MedDRA 21.0 Preferred Term L:Lower Level Term	E:Rx Day Ended O:Ongoing as of Rx Day L:Length I:Intermittent?	D:DLT Event G:NCI Toxicity R:Relationship to Venetoclax/Placebo Z:Relationship to AZA A:Actions Taken O:Other Actions Taken C:Concomitant or Additional Treatment Given	S:Serious AE? O:Other Cause of Event V:Abbvie Opinion of Venetoclax/Placebo Causality A:Abbvie Opinion of Azacitidine Causality R:AE Related to TLS
INV: [redacted] (80224) TRT: Venetoclax 400 mg QD + Azacitidine								
52203#	Age:7[redacted] Sex:Female Race:WHITE Weight:77.0 kg							
		POST 242 TO 252	10	251	R: PNEUMONIA S: Infections and infestations P: 肺炎 L: Pneumonia	E: 251 O: No L: 1 Day I: No	G: Grade 5 R: NO REASONABLE POSSIBILITY Z: NO REASONABLE POSSIBILITY A: None C: Yes	S: Yes, LIFE THREATENING, DEATH OF SUBJECT O: AML, NEUTROPENIA V: NO REASONABLE POSSIBILITY A: NO REASONABLE POSSIBILITY R: No

Data included are subject to a cutoff date of 04JAN2020. POST = Post study drug treatment.
AZA = Azacitidine. Group 1: Enrolled under original protocol. Group 2: Enrolled not under original protocol.
# Subject prematurely discontinued.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.4

Listing of Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M15-656 Group 1 and Group 2)

Subject Number	Name	Epoch Interval	Rx Day of AE Onset	R:Reported Term S:System Organ Class P:MedDRA 21.0 Preferred Term L:Lower Level Term	E:Rx Day Ended O:Ongoing as of Rx Day L:Length I:Intermittent?	D:DLT Event G:NCI Toxicity R:Relationship to Venetoclax/Placebo Z:Relationship to AZA A:Actions Taken O:Other Actions Taken C:Concomitant or Additional Treatment Given	S:Serious AE? O:Other Cause of Event V:Abbvie Opinion of Venetoclax/Placebo Causality A:Abbvie Opinion of Azacitidine Causality R:AE Related to TLS
INV: [redacted] (80224) TRT: Venetoclax 400 mg QD + Azacitidine							
52205# Age:7[redacted] Sex:Female Race:WHITE Weight:70.0 kg							
		POST 36 TO 38 Day 1	36	R: BRAINSTEM HEMORRHAGIC STROKE S: Nervous system disorders P: 出血性卒中 L: Haemorrhagic stroke	E: 37 O: No L: 2 Days I: No	G: Grade 5 R: NO REASONABLE POSSIBILITY Z: NO REASONABLE POSSIBILITY A: Multiple: VENETOCLAX/PLACEBO|DRUG WITHDRAWN - NOT RELATED TO PROGRESSION, AZACITIDINE|DRUG WITHDRAWN - NOT RELATED TO PROGRESSION O: NONE	S: Yes, LIFE THREATENING, DEATH OF SUBJECT O: THROMBOCYTOPENIA V: NO REASONABLE POSSIBILITY A: NO REASONABLE POSSIBILITY R: No

Data included are subject to a cutoff date of 04JAN2020. POST = Post study drug treatment.
AZA = Azacitidine. Group 1: Enrolled under original protocol. Group 2: Enrolled not under original protocol.
# Subject prematurely discontinued.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.4

Listing of Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M15-656 Group 1 and Group 2)

Subject Number	Name	Epoch	Interval	Rx Day of AE Onset	R:Reported Term S:System Organ Class P:MedDRA 21.0 Preferred Term L:Lower Level Term	E:Rx Day Ended O:Ongoing as of Rx Day L:Length I:Intermittent?	D:DLT Event G:NCI Toxicity R:Relationship to Venetoclax/Placebo Z:Relationship to AZA A:Actions Taken O:Other Actions Taken C:Concomitant or Additional Treatment Given	S:Serious AE? O:Other Cause of Event V:Abbvie Opinion of Venetoclax/Placebo Causality A:Abbvie Opinion of Azacitidine Causality R:AE Related to TLS
INV: [redacted] (121250) TRT: Placebo + Azacitidine								
48001# Age:8[redacted] Sex:Female Race:WHITE Weight:54.0 kg								
		POST	143 TO 169	26	168	R: PNEUMONITIS S: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders P: 肺臓炎 L: Pneumonitis	E: 168 O: No L: 1 Day I: No	G: Grade 5 R: NO REASONABLE POSSIBILITY Z: NO REASONABLE POSSIBILITY A: None O: NONE	S: Yes, DEATH OF SUBJECT, HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION O: ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME V: NO REASONABLE POSSIBILITY A: NO REASONABLE POSSIBILITY R: No

Data included are subject to a cutoff date of 04JAN2020. POST = Post study drug treatment.
AZA = Azacitidine. Group 1: Enrolled under original protocol. Group 2: Enrolled not under original protocol.
# Subject prematurely discontinued.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.4

Listing of Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M15-656 Group 1 and Group 2)

Subject Number	Name	Epoch	Interval	Rx Day of AE Onset	R:Reported Term S:System Organ Class P:MedDRA 21.0 Preferred Term L:Lower Level Term	E:Rx Day Ended O:Ongoing as of Rx Day L:Length I:Intermittent?	D:DLT Event G:NCI Toxicity R:Relationship to Venetoclax/Placebo Z:Relationship to AZA A:Actions Taken O:Other Actions Taken C:Concomitant or Additional Treatment Given	S:Serious AE? O:Other Cause of Event V:Abbvie Opinion of Venetoclax/Placebo Causality A:Abbvie Opinion of Azacitidine Causality R:AE Related to TLS
INV: [redacted] (121250) TRT: Placebo + Azacitidine								
48002#	Age:7[redacted] Sex:Female Race:WHITE Weight:70.0 kg							
		POST	10 TO 376	8	17 R: MULTIPLE ORGAN FAILURE S: General disorders and administration site conditions P: 多臓器機能不全症候群 L: Multiple organ failure	E: 17 O: No L: 1 Day I: No	G: Grade 5 R: NO REASONABLE POSSIBILITY Z: NO REASONABLE POSSIBILITY A: None C: Yes	S: Yes, LIFE THREATENING, DEATH OF SUBJECT, HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, IMPORTANT MEDICAL EVENT REQUIRING MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION TO PREVENT SERIOUS OUTCOME O: ACUTE RESPIRATORY FAILURE IN PATIENT WITH PNEUMONITIS AND MULTI ORGAN FAILURE V: NO REASONABLE POSSIBILITY A: NO REASONABLE POSSIBILITY R: No

Data included are subject to a cutoff date of 04JAN2020. POST = Post study drug treatment.
AZA = Azacitidine. Group 1: Enrolled under original protocol. Group 2: Enrolled not under original protocol.
# Subject prematurely discontinued.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.4

Listing of Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M15-656 Group 1 and Group 2)

Subject Number	Name	Epoch Interval	Rx Day of AE Onset	R:Reported Term S:System Organ Class P:MedDRA 21.0 Preferred Term L:Lower Level Term	E:Rx Day Ended O:Ongoing as of Rx Day L:Length I:Intermittent?	D:DLT Event G:NCI Toxicity R:Relationship to Venetoclax/Placebo Z:Relationship to AZA A:Actions Taken O:Other Actions Taken C:Concomitant or Additional Treatment Given	S:Serious AE? O:Other Cause of Event V:Abbvie Opinion of Venetoclax/Placebo Causality A:Abbvie Opinion of Azacitidine Causality R:AE Related to TLS
INV: [redacted] (121250) TRT: Venetoclax 400 mg QD + Azacitidine							
48006# Age:8[redacted] Sex:Female Race:WHITE Weight:54.0 kg							
		POST 176 TO 178 Day 1	176	R: INTESTINAL HEMORRAGIA S: Gastrointestinal disorders P: 腸出血 L: Intestinal hemorrhage	E: 176 O: No L: 1 Day I: No	G: Grade 5 R: NO REASONABLE POSSIBILITY Z: NO REASONABLE POSSIBILITY A: Multiple: VENETOCLAX/PLACEBO|DRUG WITHDRAWN - NOT RELATED TO PROGRESSION, AZACITIDINE|DRUG WITHDRAWN - NOT RELATED TO PROGRESSION O: NONE	S: Yes, DEATH OF SUBJECT O: BLEEDING V: NO REASONABLE POSSIBILITY A: NO REASONABLE POSSIBILITY R: No

Data included are subject to a cutoff date of 04JAN2020. POST = Post study drug treatment.
AZA = Azacitidine. Group 1: Enrolled under original protocol. Group 2: Enrolled not under original protocol.
# Subject prematurely discontinued.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.4

Listing of Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M15-656 Group 1 and Group 2)

Subject Number	Name	Epoch Interval	Rx Day of AE Onset	R:Reported Term S:System Organ Class P:MedDRA 21.0 Preferred Term L:Lower Level Term	E:Rx Day Ended O:Ongoing as of Rx Day L:Length I:Intermittent?	D:DLT Event G:NCI Toxicity R:Relationship to Venetoclax/Placebo Z:Relationship to AZA A:Actions Taken O:Other Actions Taken C:Concomitant or Additional Treatment Given	S:Serious AE? O:Other Cause of Event V:Abbvie Opinion of Venetoclax/Placebo Causality A:Abbvie Opinion of Azacitidine Causality R:AE Related to TLS
INV: [redacted] (110536) TRT: Venetoclax 400 mg QD + Azacitidine							
44501#	Age:7[redacted] Sex:Male Race:WHITE Weight:78.0 kg						
		POST 17 TO 19 Day 1	17	R: INTRACRANIAL HEMORRHAGE S: Nervous system disorders P: 頭蓋内出血 L: Intracranial hemorrhage	E: 17 O: No L: 1 Day I: No	G: Grade 5 R: NO REASONABLE POSSIBILITY Z: NO REASONABLE POSSIBILITY A: None O: Multiple: MEDICAL PROCEDURE, CT SCAN	S: Yes, LIFE THREATENING, DEATH OF SUBJECT, PERSISTENT OR SIGNIFICANT DISABILITY/INCAPACITY O: THROMBOPENIA DUE TO AML V: NO REASONABLE POSSIBILITY A: NO REASONABLE POSSIBILITY R: No

Data included are subject to a cutoff date of 04JAN2020. POST = Post study drug treatment.
AZA = Azacitidine. Group 1: Enrolled under original protocol. Group 2: Enrolled not under original protocol.
# Subject prematurely discontinued.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.4

Listing of Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M15-656 Group 1 and Group 2)

Subject Number	Name	Epoch Interval	Rx Day of AE Onset	R:Reported Term S:System Organ Class P:MedDRA 21.0 Preferred Term L:Lower Level Term	E:Rx Day Ended O:Ongoing as of Rx Day L:Length I:Intermittent?	D:DLT Event G:NCI Toxicity R:Relationship to Venetoclax/Placebo Z:Relationship to AZA A:Actions Taken O:Other Actions Taken C:Concomitant or Additional Treatment Given	S:Serious AE? O:Other Cause of Event V:Abbvie Opinion of Venetoclax/Placebo Causality A:Abbvie Opinion of Azacitidine Causality R:AE Related to TLS
INV: [redacted] (110536) TRT: Venetoclax 400 mg QD + Azacitidine							
44502#	Age:7[redacted] Sex:Male Race:WHITE Weight:65.2 kg						
		POST 49 TO 506	8	56	R: SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE SYNDROME, MULTI ORGAN DYSFUNCTION SYNDROME S: General disorders and administration site conditions P: 多臓器機能不全症候群 L: Multiple organ dysfunction syndrome	E: 56 O: No L: 1 Day I: No	G: Grade 5 R: NO REASONABLE POSSIBILITY Z: NO REASONABLE POSSIBILITY A: Multiple: VENETOCLAX/PLACEBO|DRUG WITHDRAWN - NOT RELATED TO PROGRESSION, AZACITIDINE|DRUG WITHDRAWN - NOT RELATED TO PROGRESSION O: NONE	S: Yes, LIFE THREATENING, DEATH OF SUBJECT O: PROGRESSIVE DISEASE , HEMATOLOGICAL SCHOCK V: NO REASONABLE POSSIBILITY A: NO REASONABLE POSSIBILITY R: No

Data included are subject to a cutoff date of 04JAN2020. POST = Post study drug treatment.
AZA = Azacitidine. Group 1: Enrolled under original protocol. Group 2: Enrolled not under original protocol.
# Subject prematurely discontinued.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.4

Listing of Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M15-656 Group 1 and Group 2)

Subject Number	Name	Epoch Interval	Rx Day	Rx Day of AE Onset	R:Reported Term S:System Organ Class P:MedDRA 21.0 Preferred Term L:Lower Level Term	E:Rx Day Ended O:Ongoing as of Rx Day L:Length I:Intermittent?	D:DLT Event G:NCI Toxicity R:Relationship to Venetoclax/Placebo Z:Relationship to AZA A:Actions Taken O:Other Actions Taken C:Concomitant or Additional Treatment Given	S:Serious AE? O:Other Cause of Event V:Abbvie Opinion of Venetoclax/Placebo Causality A:Abbvie Opinion of Azacitidine Causality R:AE Related to TLS
INV: [redacted] (110536) TRT: Venetoclax 400 mg QD + Azacitidine								
44502#	Age:7[redacted] Sex:Male Race:WHITE Weight:65.2 kg							
	(Cont.)	POST 49 TO 506	8	56	R: SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE SYNDROME, MULTI ORGAN DYSFUNCTION SYNDROME S: General disorders and administration site conditions P: 全身性炎症反応症候群 L: Systemic inflammatory response syndrome	E: 56 O: No L: 1 Day I: No	G: Grade 5 R: NO REASONABLE POSSIBILITY Z: NO REASONABLE POSSIBILITY A: Multiple: VENETOCLAX/PLACEBO|DRUG WITHDRAWN - NOT RELATED TO PROGRESSION, AZACITIDINE|DRUG WITHDRAWN - NOT RELATED TO PROGRESSION O: NONE	S: Yes, LIFE THREATENING, DEATH OF SUBJECT O: PROGRESSIVE DISEASE , HEMATOLOGICAL SCHOCK V: NO REASONABLE POSSIBILITY A: NO REASONABLE POSSIBILITY R: No

Data included are subject to a cutoff date of 04JAN2020. POST = Post study drug treatment.
AZA = Azacitidine. Group 1: Enrolled under original protocol. Group 2: Enrolled not under original protocol.
# Subject prematurely discontinued.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.4

Listing of Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M15-656 Group 1 and Group 2)

Subject Number	Name	Epoch Interval	Day	Rx Day of AE Onset	R:Reported Term S:System Organ Class P:MedDRA 21.0 Preferred Term L:Lower Level Term	E:Rx Day Ended O:Ongoing as of Rx Day L:Length I:Intermittent?	D:DLT Event G:NCI Toxicity R:Relationship to Venetoclax/Placebo Z:Relationship to AZA A:Actions Taken O:Other Actions Taken C:Concomitant or Additional Treatment Given	S:Serious AE? O:Other Cause of Event V:Abbvie Opinion of Venetoclax/Placebo Causality A:Abbvie Opinion of Azacitidine Causality R:AE Related to TLS
INV: [redacted] (53186) TRT: Placebo + Azacitidine								
15214#	Age:6[redacted] Sex:Male Race:WHITE Weight:74.7 kg							
		POST 37 TO 42	5	41	R: PNEUMONIA S: Infections and infestations P: 肺炎 L: Pneumonia	E: 41 O: No L: 1 Day I: No	G: Grade 5 R: NO REASONABLE POSSIBILITY Z: NO REASONABLE POSSIBILITY A: Multiple: VENETOCLAX/PLACEBO|DRUG INTERRUPTED, VENETOCLAX/PLACEBO|DRUG WITHDRAWN - NOT RELATED TO PROGRESSION, AZACITIDINE|DRUG INTERRUPTED, AZACITIDINE|DRUG WITHDRAWN - NOT RELATED TO PROGRESSION O: MEDICAL PROCEDURE C: Yes	S: Yes, DEATH OF SUBJECT O: AML AND UNDERLYING LUNG DISEASE V: NO REASONABLE POSSIBILITY A: NO REASONABLE POSSIBILITY R: No

Data included are subject to a cutoff date of 04JAN2020. POST = Post study drug treatment.
AZA = Azacitidine. Group 1: Enrolled under original protocol. Group 2: Enrolled not under original protocol.
# Subject prematurely discontinued.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.4

Listing of Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M15-656 Group 1 and Group 2)

Subject Number	Name	Epoch Interval	Day	Rx Day of AE Onset	R:Reported Term S:System Organ Class P:MedDRA 21.0 Preferred Term L:Lower Level Term	E:Rx Day Ended O:Ongoing as of Rx Day L:Length I:Intermittent?	D:DLT Event G:NCI Toxicity R:Relationship to Venetoclax/Placebo Z:Relationship to AZA A:Actions Taken O:Other Actions Taken C:Concomitant or Additional Treatment Given	S:Serious AE? O:Other Cause of Event V:Abbvie Opinion of Venetoclax/Placebo Causality A:Abbvie Opinion of Azacitidine Causality R:AE Related to TLS
INV: [redacted] (53186) TRT: Venetoclax 400 mg QD + Azacitidine								
15204#	Age:6[redacted] Sex:Male Race:WHITE Weight:97.1 kg							
	TRT	1 TO 225	225	225	R: PNEUMONIA S: Infections and infestations P: 肺炎 L: Pneumonia	E: 225 O: No L: 1 Day I: No	G: Grade 5 R: REASONABLE POSSIBILITY Z: REASONABLE POSSIBILITY A: None O: MEDICAL PROCEDURE	S: Yes, DEATH OF SUBJECT V: NO REASONABLE POSSIBILITY A: NO REASONABLE POSSIBILITY R: No

Data included are subject to a cutoff date of 04JAN2020. TRT = On study treatment.
AZA = Azacitidine. Group 1: Enrolled under original protocol. Group 2: Enrolled not under original protocol.
# Subject prematurely discontinued.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.4

Listing of Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M15-656 Group 1 and Group 2)

Subject Number	Name	Epoch	Interval	Rx Day of AE Onset	R:Reported Term S:System Organ Class P:MedDRA 21.0 Preferred Term L:Lower Level Term	E:Rx Day Ended O:Ongoing as of Rx Day L:Length I:Intermittent?	D:DLT Event G:NCI Toxicity R:Relationship to Venetoclax/Placebo Z:Relationship to AZA A:Actions Taken O:Other Actions Taken C:Concomitant or Additional Treatment Given	S:Serious AE? O:Other Cause of Event V:Abbvie Opinion of Venetoclax/Placebo Causality A:Abbvie Opinion of Azacitidine Causality R:AE Related to TLS
INV: [redacted] (53186) TRT: Venetoclax 400 mg QD + Azacitidine								
15212#	Age:7[redacted] Sex:Female Race:WHITE Weight:75.2 kg							
		POST	59 TO 79	20	78	R: STROKE S: Nervous system disorders P: 脳血管発作 L: Stroke	E: 78 O: No L: 1 Day I: No	G: Grade 5 R: NO REASONABLE POSSIBILITY Z: NO REASONABLE POSSIBILITY A: None O: MEDICAL PROCEDURE C: Yes	S: Yes, DEATH OF SUBJECT O: POSSIBLY RELATED TO AML, INFECTION, THROMBOCYTOPENIA V: NO REASONABLE POSSIBILITY A: NO REASONABLE POSSIBILITY R: No

Data included are subject to a cutoff date of 04JAN2020. POST = Post study drug treatment.
AZA = Azacitidine. Group 1: Enrolled under original protocol. Group 2: Enrolled not under original protocol.
# Subject prematurely discontinued.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.4

Listing of Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M15-656 Group 1 and Group 2)

Subject Number	Name	Epoch	Interval	Rx Day of AE Onset	R:Reported Term S:System Organ Class P:MedDRA 21.0 Preferred Term L:Lower Level Term	E:Rx Day Ended O:Ongoing as of Rx Day L:Length I:Intermittent?	D:DLT Event G:NCI Toxicity R:Relationship to Venetoclax/Placebo Z:Relationship to AZA A:Actions Taken O:Other Actions Taken C:Concomitant or Additional Treatment Given	S:Serious AE? O:Other Cause of Event V:Abbvie Opinion of Venetoclax/Placebo Causality A:Abbvie Opinion of Azacitidine Causality R:AE Related to TLS
INV: [redacted] (83588) TRT: Placebo + Azacitidine								
42405#	Age:6[redacted] Sex:Female Race:WHITE Weight:47.0 kg							
		POST	50 TO 56	3	52	R: BRONCHOPNEUMONIA S: Infections and infestations P: 肺炎 L: Bronchopneumonia	E: 52 O: No L: 1 Day I: No	G: Grade 5 R: NO REASONABLE POSSIBILITY Z: NO REASONABLE POSSIBILITY A: None O: NONE	S: Yes, DEATH OF SUBJECT O: AML V: NO REASONABLE POSSIBILITY A: NO REASONABLE POSSIBILITY R: No

Data included are subject to a cutoff date of 04JAN2020. POST = Post study drug treatment.
AZA = Azacitidine. Group 1: Enrolled under original protocol. Group 2: Enrolled not under original protocol.
# Subject prematurely discontinued.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.4

Listing of Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M15-656 Group 1 and Group 2)

Subject Number	Name	Epoch / Interval	Day	Rx Day of AE Onset	R:Reported Term S:System Organ Class P:MedDRA 21.0 Preferred Term L:Lower Level Term	E:Rx Day Ended O:Ongoing as of Rx Day L:Length I:Intermittent?	D:DLT Event G:NCI Toxicity R:Relationship to Venetoclax/Placebo Z:Relationship to AZA A:Actions Taken O:Other Actions Taken C:Concomitant or Additional Treatment Given	S:Serious AE? O:Other Cause of Event V:Abbvie Opinion of Venetoclax/Placebo Causality A:Abbvie Opinion of Azacitidine Causality R:AE Related to TLS
INV: [redacted] (83588) TRT: Placebo + Azacitidine								
42411#	Age:6[redacted] Sex:Male Race:WHITE Weight:93.1 kg							
		POST 141 TO 150	9	149	R: SEPTIC SHOCK S: Infections and infestations P: 敗血症性ショック L: Septic shock	E: 149 O: No L: 1 Day I: No	G: Grade 5 R: NO REASONABLE POSSIBILITY Z: NO REASONABLE POSSIBILITY A: Multiple: VENETOCLAX/PLACEBO|DRUG INTERRUPTED, AZACITIDINE|DRUG INTERRUPTED C: Yes	S: Yes, DEATH OF SUBJECT, HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION O: ACUTE MYELOID LEUKEMIA V: NO REASONABLE POSSIBILITY A: NO REASONABLE POSSIBILITY R: No

Data included are subject to a cutoff date of 04JAN2020. POST = Post study drug treatment.
AZA = Azacitidine. Group 1: Enrolled under original protocol. Group 2: Enrolled not under original protocol.
# Subject prematurely discontinued.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.4

Listing of Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M15-656 Group 1 and Group 2)

Subject Number	Name	Epoch Interval	Rx Day of AE Onset	R:Reported Term S:System Organ Class P:MedDRA 21.0 Preferred Term L:Lower Level Term	E:Rx Day Ended O:Ongoing as of Rx Day L:Length I:Intermittent?	D:DLT Event G:NCI Toxicity R:Relationship to Venetoclax/Placebo Z:Relationship to AZA A:Actions Taken O:Other Actions Taken C:Concomitant or Additional Treatment Given	S:Serious AE? O:Other Cause of Event V:Abbvie Opinion of Venetoclax/Placebo Causality A:Abbvie Opinion of Azacitidine Causality R:AE Related to TLS
INV: [redacted] (83588) TRT: Venetoclax 400 mg QD + Azacitidine							
42413#	Age:8[redacted] Sex:Male Race:WHITE Weight:76.0 kg						
		POST 142 TO 147 Day 5	146	R: SEPTIC SHOCK S: Infections and infestations P: 敗血症性ショック L: Septic shock	E: 146 O: No L: 1 Day I: No	G: Grade 5 R: REASONABLE POSSIBILITY Z: REASONABLE POSSIBILITY A: Multiple: VENETOCLAX/PLACEBO|DRUG WITHDRAWN - NOT RELATED TO PROGRESSION, AZACITIDINE|DRUG WITHDRAWN - NOT RELATED TO PROGRESSION O: NONE	S: Yes, DEATH OF SUBJECT V: NO REASONABLE POSSIBILITY A: NO REASONABLE POSSIBILITY R: No

Data included are subject to a cutoff date of 04JAN2020. POST = Post study drug treatment.
AZA = Azacitidine. Group 1: Enrolled under original protocol. Group 2: Enrolled not under original protocol.
# Subject prematurely discontinued.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.4

Listing of Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M15-656 Group 1 and Group 2)

Subject Number	Name	Epoch Interval	Day	Rx Day of AE Onset	R:Reported Term S:System Organ Class P:MedDRA 21.0 Preferred Term L:Lower Level Term	E:Rx Day Ended O:Ongoing as of Rx Day L:Length I:Intermittent?	D:DLT Event G:NCI Toxicity R:Relationship to Venetoclax/Placebo Z:Relationship to AZA A:Actions Taken O:Other Actions Taken C:Concomitant or Additional Treatment Given	S:Serious AE? O:Other Cause of Event V:Abbvie Opinion of Venetoclax/Placebo Causality A:Abbvie Opinion of Azacitidine Causality R:AE Related to TLS
INV: [redacted] (52791) TRT: Placebo + Azacitidine								
13106#	Age:7[redacted] Sex:Female Race:WHITE Weight:103.3 kg							
		POST 3 TO 5	1	3	R: SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE SYNDROME S: General disorders and administration site conditions P: 全身性炎症反応症候群 L: Systemic inflammatory response syndrome	E: 4 O: No L: 2 Days I: No	G: Grade 5 R: NO REASONABLE POSSIBILITY Z: NO REASONABLE POSSIBILITY A: None O: Multiple: MEDICAL PROCEDURE, BIPAP INITIATED	S: Yes, LIFE THREATENING, DEATH OF SUBJECT, HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION O: UNDERLYING AML WITH NEUTROPENIA V: NO REASONABLE POSSIBILITY A: NO REASONABLE POSSIBILITY R: No

Data included are subject to a cutoff date of 04JAN2020. POST = Post study drug treatment.
AZA = Azacitidine. Group 1: Enrolled under original protocol. Group 2: Enrolled not under original protocol.
# Subject prematurely discontinued.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.4

Listing of Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M15-656 Group 1 and Group 2)

Subject Number	Name	Epoch Interval	Rx Day of AE Onset	R:Reported Term S:System Organ Class P:MedDRA 21.0 Preferred Term L:Lower Level Term	E:Rx Day Ended O:Ongoing as of Rx Day L:Length I:Intermittent?	D:DLT Event G:NCI Toxicity R:Relationship to Venetoclax/Placebo Z:Relationship to AZA A:Actions Taken O:Other Actions Taken C:Concomitant or Additional Treatment Given	S:Serious AE? O:Other Cause of Event V:Abbvie Opinion of Venetoclax/Placebo Causality A:Abbvie Opinion of Azacitidine Causality R:AE Related to TLS
INV: [redacted] (52791) TRT: Venetoclax 400 mg QD + Azacitidine							
13103#	Age:7[redacted] Sex:Male Race:WHITE Weight:44.7 kg						
		POST 29 TO 35 Day	6	34	R: RESPIRATORY FAILURE S: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders P: 呼吸不全 L: Respiratory failure	E: 34 O: No L: 1 Day I: No	G: Grade 5 R: NO REASONABLE POSSIBILITY Z: NO REASONABLE POSSIBILITY A: None O: MEDICAL PROCEDURE C: Yes	S: Yes, LIFE THREATENING, DEATH OF SUBJECT, HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION O: LUNG INFECTION V: NO REASONABLE POSSIBILITY A: NO REASONABLE POSSIBILITY R: No

Data included are subject to a cutoff date of 04JAN2020. POST = Post study drug treatment.
AZA = Azacitidine. Group 1: Enrolled under original protocol. Group 2: Enrolled not under original protocol.
# Subject prematurely discontinued.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.4

Listing of Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M15-656 Group 1 and Group 2)

Subject Number	Name	Epoch	Interval	Rx Day of AE Onset	R:Reported Term S:System Organ Class P:MedDRA 21.0 Preferred Term L:Lower Level Term	E:Rx Day Ended O:Ongoing as of Rx Day L:Length I:Intermittent?	D:DLT Event G:NCI Toxicity R:Relationship to Venetoclax/Placebo Z:Relationship to AZA A:Actions Taken O:Other Actions Taken C:Concomitant or Additional Treatment Given	S:Serious AE? O:Other Cause of Event V:Abbvie Opinion of Venetoclax/Placebo Causality A:Abbvie Opinion of Azacitidine Causality R:AE Related to TLS
INV: [redacted] (52791) TRT: Venetoclax 400 mg QD + Azacitidine								
13105# Age:8[redacted] Sex:Female Race:WHITE Weight:71.3 kg								
		POST	30 TO 38	3	32	R: PNEUMONIA S: Infections and infestations P: 肺炎 L: Pneumonia	E: 33 O: No L: 2 Days I: No	G: Grade 5 R: NO REASONABLE POSSIBILITY Z: NO REASONABLE POSSIBILITY A: None O: MEDICAL PROCEDURE C: Yes	S: Yes, LIFE THREATENING, DEATH OF SUBJECT, HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION O: PER PI THIS EVENT WAS LIKELY RELATED TO IMMUNOSUPPRESSION FROM LEUKEMIA. V: NO REASONABLE POSSIBILITY A: NO REASONABLE POSSIBILITY R: No

Data included are subject to a cutoff date of 04JAN2020. POST = Post study drug treatment.
AZA = Azacitidine. Group 1: Enrolled under original protocol. Group 2: Enrolled not under original protocol.
# Subject prematurely discontinued.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.4

Listing of Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M15-656 Group 1 and Group 2)

Subject Number	Name	Epoch Interval	Rx Day	Rx Day of AE Onset	R:Reported Term S:System Organ Class P:MedDRA 21.0 Preferred Term L:Lower Level Term	E:Rx Day Ended O:Ongoing as of Rx Day L:Length I:Intermittent?	D:DLT Event G:NCI Toxicity R:Relationship to Venetoclax/Placebo Z:Relationship to AZA A:Actions Taken O:Other Actions Taken C:Concomitant or Additional Treatment Given	S:Serious AE? O:Other Cause of Event V:Abbvie Opinion of Venetoclax/Placebo Causality A:Abbvie Opinion of Azacitidine Causality R:AE Related to TLS
INV: [redacted](112045) TRT: Venetoclax 400 mg QD + Azacitidine								
55102#	Age:7[redacted] Sex:Female Race:WHITE Weight:66.0 kg							
	TRT	1 TO 49	49	49	R: INTRACRANIAL HEMORRHAGE S: Nervous system disorders P: 頭蓋内出血 L: Intracranial hemorrhage	E: 49 O: No L: 1 Day I: No	G: Grade 5 R: NO REASONABLE POSSIBILITY Z: NO REASONABLE POSSIBILITY A: None O: NONE	S: Yes, LIFE THREATENING, DEATH OF SUBJECT, IMPORTANT MEDICAL EVENT REQUIRING MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION TO PREVENT SERIOUS OUTCOME O: TROMBOCYTOPENIA, PREVIOUS FALL V: NO REASONABLE POSSIBILITY A: NO REASONABLE POSSIBILITY R: No

Data included are subject to a cutoff date of 04JAN2020. TRT = On study treatment.
AZA = Azacitidine. Group 1: Enrolled under original protocol. Group 2: Enrolled not under original protocol.
# Subject prematurely discontinued.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.4

Listing of Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M15-656 Group 1 and Group 2)

Subject Number	Name	Epoch	Interval	Rx Day of AE Onset	R:Reported Term S:System Organ Class P:MedDRA 21.0 Preferred Term L:Lower Level Term	E:Rx Day Ended O:Ongoing as of Rx Day L:Length I:Intermittent?	D:DLT Event G:NCI Toxicity R:Relationship to Venetoclax/Placebo Z:Relationship to AZA A:Actions Taken O:Other Actions Taken C:Concomitant or Additional Treatment Given	S:Serious AE? O:Other Cause of Event V:Abbvie Opinion of Venetoclax/Placebo Causality A:Abbvie Opinion of Azacitidine Causality R:AE Related to TLS
INV: [redacted] (114203) TRT: Placebo + Azacitidine								
40103#	Age:9[redacted] Sex:Female Race:WHITE Weight:57.0 kg							
		POST	362 TO 387	25	386	R: SUBDURAL HEMATOMA S: Injury, poisoning and procedural complications P: 硬膜下血腫 L: Subdural hematoma	E: 386 O: No L: 1 Day I: No	G: Grade 5 R: NO REASONABLE POSSIBILITY Z: NO REASONABLE POSSIBILITY A: None O: NONE	S: Yes, DEATH OF SUBJECT O: PRE-EXISTING THROMBOPENIA GRADE 4 V: NO REASONABLE POSSIBILITY A: NO REASONABLE POSSIBILITY R: No

Data included are subject to a cutoff date of 04JAN2020. POST = Post study drug treatment.
AZA = Azacitidine. Group 1: Enrolled under original protocol. Group 2: Enrolled not under original protocol.
# Subject prematurely discontinued.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.4

Listing of Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M15-656 Group 1 and Group 2)

Subject Number	Name	Epoch Interval	Day	Rx Day of AE Onset	R:Reported Term S:System Organ Class P:MedDRA 21.0 Preferred Term L:Lower Level Term	E:Rx Day Ended O:Ongoing as of Rx Day L:Length I:Intermittent?	D:DLT Event G:NCI Toxicity R:Relationship to Venetoclax/Placebo Z:Relationship to AZA A:Actions Taken O:Other Actions Taken C:Concomitant or Additional Treatment Given	S:Serious AE? O:Other Cause of Event V:Abbvie Opinion of Venetoclax/Placebo Causality A:Abbvie Opinion of Azacitidine Causality R:AE Related to TLS
INV: [redacted] (177357) TRT: Venetoclax 400 mg QD + Azacitidine								
18202#	Age:8[redacted] Sex:Male Race:WHITE Weight:60.4 kg							
		POST 4 TO 9	5	8	R: RESPIRATORY FAILURE S: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders P: 呼吸不全 L: Respiratory failure	E: 8 O: No L: 1 Day I: No	G: Grade 5 R: NO REASONABLE POSSIBILITY Z: NO REASONABLE POSSIBILITY A: None O: MEDICAL PROCEDURE	S: Yes, LIFE THREATENING, DEATH OF SUBJECT, HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, IMPORTANT MEDICAL EVENT REQUIRING MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION TO PREVENT SERIOUS OUTCOME O: DISEASE PROGRESSION V: NO REASONABLE POSSIBILITY A: NO REASONABLE POSSIBILITY R: No

Data included are subject to a cutoff date of 04JAN2020. POST = Post study drug treatment.
AZA = Azacitidine. Group 1: Enrolled under original protocol. Group 2: Enrolled not under original protocol.
# Subject prematurely discontinued.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.4

Listing of Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M15-656 Group 1 and Group 2)

Subject Number	Name	Epoch Interval	Rx Day of AE Onset	R:Reported Term S:System Organ Class P:MedDRA 21.0 Preferred Term L:Lower Level Term	E:Rx Day Ended O:Ongoing as of Rx Day L:Length I:Intermittent?	D:DLT Event G:NCI Toxicity R:Relationship to Venetoclax/Placebo Z:Relationship to AZA A:Actions Taken O:Other Actions Taken C:Concomitant or Additional Treatment Given	S:Serious AE? O:Other Cause of Event V:Abbvie Opinion of Venetoclax/Placebo Causality A:Abbvie Opinion of Azacitidine Causality R:AE Related to TLS
INV: [redacted] (110036) TRT: Venetoclax 400 mg QD + Azacitidine							
52502#	Age:7[redacted] Sex:Female Race:WHITE Weight:58.0 kg						
		POST 283 TO 285 Day 2	284	R: SUDDEN DEATH S: General disorders and administration site conditions P: 突然死 L: Sudden death	E: 284 O: No L: 1 Day I: No	G: Grade 5 R: NO REASONABLE POSSIBILITY Z: NO REASONABLE POSSIBILITY A: Multiple: VENETOCLAX/PLACEBO|DRUG WITHDRAWN - NOT RELATED TO PROGRESSION, AZACITIDINE|DRUGWITHDRAWN - NOT RELATED TO PROGRESSION O: NONE	S: Yes, LIFE THREATENING, DEATH OF SUBJECT O: PROBABLE INFECTION V: NO REASONABLE POSSIBILITY A: NO REASONABLE POSSIBILITY R: No

Data included are subject to a cutoff date of 04JAN2020. POST = Post study drug treatment.
AZA = Azacitidine. Group 1: Enrolled under original protocol. Group 2: Enrolled not under original protocol.
# Subject prematurely discontinued.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.4

Listing of Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M15-656 Group 1 and Group 2)

Subject Number	Name	Epoch Interval	Rx Day of AE Onset	R:Reported Term S:System Organ Class P:MedDRA 21.0 Preferred Term L:Lower Level Term	E:Rx Day Ended O:Ongoing as of Rx Day L:Length I:Intermittent?	D:DLT Event G:NCI Toxicity R:Relationship to Venetoclax/Placebo Z:Relationship to AZA A:Actions Taken O:Other Actions Taken C:Concomitant or Additional Treatment Given	S:Serious AE? O:Other Cause of Event V:Abbvie Opinion of Venetoclax/Placebo Causality A:Abbvie Opinion of Azacitidine Causality R:AE Related to TLS
INV: [redacted] (110903) TRT: Venetoclax 400 mg QD + Azacitidine							
38605#	Age:7[redacted] Sex:Male Race:WHITE Weight:72.6 kg						
		POST 63 TO 66 Day 3	65	R: BILATERAL BRONCHOPNEUMONIA S: Infections and infestations P: 肺炎 L: Bilateral bronchopneumonia	E: 65 O: No L: 1 Day I: No	G: Grade 5 R: NO REASONABLE POSSIBILITY Z: NO REASONABLE POSSIBILITY A: Multiple: VENETOCLAX/PLACEBO|DRUG WITHDRAWN - NOT RELATED TO PROGRESSION, AZACITIDINE|DRUG WITHDRAWN - NOT RELATED TO PROGRESSION O: NONE	S: Yes, DEATH OF SUBJECT O: PROGRESSION OF BILATERAL BROCHOPNEUMONIA. V: NO REASONABLE POSSIBILITY A: NO REASONABLE POSSIBILITY R: No

Data included are subject to a cutoff date of 04JAN2020. POST = Post study drug treatment.
AZA = Azacitidine. Group 1: Enrolled under original protocol. Group 2: Enrolled not under original protocol.
# Subject prematurely discontinued.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.4

Listing of Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M15-656 Group 1 and Group 2)

Subject Number	Name	Epoch Interval	Rx Day of AE Onset	R:Reported Term S:System Organ Class P:MedDRA 21.0 Preferred Term L:Lower Level Term	E:Rx Day Ended O:Ongoing as of Rx Day L:Length I:Intermittent?	D:DLT Event G:NCI Toxicity R:Relationship to Venetoclax/Placebo Z:Relationship to AZA A:Actions Taken O:Other Actions Taken C:Concomitant or Additional Treatment Given	S:Serious AE? O:Other Cause of Event V:Abbvie Opinion of Venetoclax/Placebo Causality A:Abbvie Opinion of Azacitidine Causality R:AE Related to TLS
INV: [redacted] (99539) TRT: Placebo + Azacitidine							
90801#	Age:7[redacted] Sex:Male Race:WHITE Weight:92.5 kg						
		POST 9 TO 11	1	9	R: ISCHEMIC HEART DISEASE S: Cardiac disorders P: 心筋虚血 L: Ischemic heart disease	E: 9 O: No L: 1 Day I: No	G: Grade 5 R: NO REASONABLE POSSIBILITY Z: NO REASONABLE POSSIBILITY A: None O: NONE	S: Yes, LIFE THREATENING, DEATH OF SUBJECT O: LIKELY CARDIOVASCULAR EVENT. DISEASE PROGRESSION ON BLOODS AT TIME. V: NO REASONABLE POSSIBILITY A: NO REASONABLE POSSIBILITY R: No

Data included are subject to a cutoff date of 04JAN2020. POST = Post study drug treatment.
AZA = Azacitidine. Group 1: Enrolled under original protocol. Group 2: Enrolled not under original protocol.
# Subject prematurely discontinued.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.4

Listing of Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M15-656 Group 1 and Group 2)

Subject Number	Name	Epoch	Interval	Rx Day of AE Onset	R:Reported Term S:System Organ Class P:MedDRA 21.0 Preferred Term L:Lower Level Term	E:Rx Day Ended O:Ongoing as of Rx Day L:Length I:Intermittent?	D:DLT Event G:NCI Toxicity R:Relationship to Venetoclax/Placebo Z:Relationship to AZA A:Actions Taken O:Other Actions Taken C:Concomitant or Additional Treatment Given	S:Serious AE? O:Other Cause of Event V:Abbvie Opinion of Venetoclax/Placebo Causality A:Abbvie Opinion of Azacitidine Causality R:AE Related to TLS
INV: [redacted] (116166) TRT: Venetoclax 400 mg QD + Azacitidine								
40301#	Age:6[redacted] Sex:Female Race:WHITE Weight:54.0 kg							
		POST	4 TO 14	10	13	R: ACUTE CARDIAC FAILURE S: Cardiac disorders P: 急性心不全 L: Cardiac failure acute	E: 13 O: No L: 1 Day I: No	G: Grade 5 R: NO REASONABLE POSSIBILITY Z: NO REASONABLE POSSIBILITY A: None O: NONE	S: Yes, DEATH OF SUBJECT O: WORSENING PNEUMONIA V: NO REASONABLE POSSIBILITY A: NO REASONABLE POSSIBILITY R: No

Data included are subject to a cutoff date of 04JAN2020. POST = Post study drug treatment.
AZA = Azacitidine. Group 1: Enrolled under original protocol. Group 2: Enrolled not under original protocol.
# Subject prematurely discontinued.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.4

Listing of Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M15-656 Group 1 and Group 2)

Subject Number	Name	Epoch Interval	Rx Day	Rx Day of AE Onset	R:Reported Term S:System Organ Class P:MedDRA 21.0 Preferred Term L:Lower Level Term	E:Rx Day Ended O:Ongoing as of Rx Day L:Length I:Intermittent?	D:DLT Event G:NCI Toxicity R:Relationship to Venetoclax/Placebo Z:Relationship to AZA A:Actions Taken O:Other Actions Taken C:Concomitant or Additional Treatment Given	S:Serious AE? O:Other Cause of Event V:Abbvie Opinion of Venetoclax/Placebo Causality A:Abbvie Opinion of Azacitidine Causality R:AE Related to TLS
INV: [redacted] (114975)								
TRT: Placebo + Azacitidine								
97104#	Age:7[redacted] Sex:Female Race:ASIAN Weight:50.0 kg							
		POST 22 TO 40	18	39	R: SEPSIS S: Infections and infestations P: 敗血症 L: Sepsis	E: 39 O: No L: 1 Day I: No	G: Grade 5 R: NO REASONABLE POSSIBILITY Z: NO REASONABLE POSSIBILITY A: None O: NONE	S: Yes, DEATH OF SUBJECT O: SPESIS V: NO REASONABLE POSSIBILITY A: NO REASONABLE POSSIBILITY R: No
TRT: Venetoclax 400 mg QD + Azacitidine								
97101#	Age:7[redacted] Sex:Male Race:ASIAN Weight:65.0 kg							
		POST 8 TO 13	5	12	R: SEPSIS S: Infections and infestations P: 敗血症 L: Sepsis	E: 12 O: No L: 1 Day I: No	G: Grade 5 R: NO REASONABLE POSSIBILITY Z: NO REASONABLE POSSIBILITY A: None C: Yes	S: Yes, DEATH OF SUBJECT O: NEUTROPENIA RELATED V: NO REASONABLE POSSIBILITY A: NO REASONABLE POSSIBILITY R: No

Data included are subject to a cutoff date of 04JAN2020. POST = Post study drug treatment.
AZA = Azacitidine. Group 1: Enrolled under original protocol. Group 2: Enrolled not under original protocol.
# Subject prematurely discontinued.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.4

Listing of Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M15-656 Group 1 and Group 2)

Subject Number	Name	Epoch Interval	Day	Rx Day of AE Onset	R:Reported Term S:System Organ Class P:MedDRA 21.0 Preferred Term L:Lower Level Term	E:Rx Day Ended O:Ongoing as of Rx Day L:Length I:Intermittent?	D:DLT Event G:NCI Toxicity R:Relationship to Venetoclax/Placebo Z:Relationship to AZA A:Actions Taken O:Other Actions Taken C:Concomitant or Additional Treatment Given	S:Serious AE? O:Other Cause of Event V:Abbvie Opinion of Venetoclax/Placebo Causality A:Abbvie Opinion of Azacitidine Causality R:AE Related to TLS
INV: [redacted] (109796) TRT: Venetoclax 400 mg QD + Azacitidine								
14602#	Age:7[redacted] Sex:Female Race:WHITE Weight:77.1 kg							
		POST 57 TO 67	10	66	R: RENAL FAILURE S: Renal and urinary disorders P: 腎不全 L: Renal failure	E: 66 O: No L: 1 Day I: No	G: Grade 5 R: REASONABLE POSSIBILITY Z: REASONABLE POSSIBILITY A: None O: NONE	S: Yes, DEATH OF SUBJECT V: NO REASONABLE POSSIBILITY A: NO REASONABLE POSSIBILITY R: No

Data included are subject to a cutoff date of 04JAN2020. POST = Post study drug treatment.
AZA = Azacitidine. Group 1: Enrolled under original protocol. Group 2: Enrolled not under original protocol.
# Subject prematurely discontinued.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.4

Listing of Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M15-656 Group 1 and Group 2)

Subject Number	Name	Epoch	Interval	Day	Rx Day of AE Onset	R:Reported Term S:System Organ Class P:MedDRA 21.0 Preferred Term L:Lower Level Term	E:Rx Day Ended O:Ongoing as of Rx Day L:Length I:Intermittent?	D:DLT Event G:NCI Toxicity R:Relationship to Venetoclax/Placebo Z:Relationship to AZA A:Actions Taken O:Other Actions Taken C:Concomitant or Additional Treatment Given	S:Serious AE? O:Other Cause of Event V:Abbvie Opinion of Venetoclax/Placebo Causality A:Abbvie Opinion of Azacitidine Causality R:AE Related to TLS
INV: [redacted] (115036) TRT: Venetoclax 400 mg QD + Azacitidine									
93203#	Age:7[redacted] Sex:Female Race:ASIAN Weight:46.0 kg								
		POST	18 TO 27	9	26	R: CEREBRAL HEMORRHAGE S: Nervous system disorders P: 脳出血 L: Cerebral hemorrhage	E: 26 O: No L: 1 Day I: No	G: Grade 5 R: NO REASONABLE POSSIBILITY Z: NO REASONABLE POSSIBILITY A: None C: Yes	S: Yes, DEATH OF SUBJECT O: AML V: NO REASONABLE POSSIBILITY A: NO REASONABLE POSSIBILITY R: No

Data included are subject to a cutoff date of 04JAN2020. POST = Post study drug treatment.
AZA = Azacitidine. Group 1: Enrolled under original protocol. Group 2: Enrolled not under original protocol.
# Subject prematurely discontinued.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.4

Listing of Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M15-656 Group 1 and Group 2)

Subject Number	Name	Epoch Interval	Rx Day of AE Onset	R:Reported Term S:System Organ Class P:MedDRA 21.0 Preferred Term L:Lower Level Term	E:Rx Day Ended O:Ongoing as of Rx Day L:Length I:Intermittent?	D:DLT Event G:NCI Toxicity R:Relationship to Venetoclax/Placebo Z:Relationship to AZA A:Actions Taken O:Other Actions Taken C:Concomitant or Additional Treatment Given	S:Serious AE? O:Other Cause of Event V:Abbvie Opinion of Venetoclax/Placebo Causality A:Abbvie Opinion of Azacitidine Causality R:AE Related to TLS
INV: [redacted] (110840) TRT: Venetoclax 400 mg QD + Azacitidine							
38701#	Age:8[redacted] Sex:Male Race:WHITE Weight:80.0 kg						
		POST 18 TO 33 Day 15	32	R: WORSENING ACUTE GASTROENTERITIS PER SALMONELLA S: Infections and infestations P: サルモネラ菌性胃腸炎 L: Gastroenteritis salmonella	E: 32 O: No L: 1 Day I: No	G: Grade 5 R: NO REASONABLE POSSIBILITY Z: NO REASONABLE POSSIBILITY A: None O: NONE	S: Yes, DEATH OF SUBJECT, HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, PERSISTENT OR SIGNIFICANT DISABILITY/INCAPACITY O: INCFECTION VIRAL V: NO REASONABLE POSSIBILITY A: NO REASONABLE POSSIBILITY R: No

Data included are subject to a cutoff date of 04JAN2020. POST = Post study drug treatment.
AZA = Azacitidine. Group 1: Enrolled under original protocol. Group 2: Enrolled not under original protocol.
# Subject prematurely discontinued.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.4

Listing of Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M15-656 Group 1 and Group 2)

Subject Number	Name	Epoch Interval	Rx Day of AE Onset	R:Reported Term S:System Organ Class P:MedDRA 21.0 Preferred Term L:Lower Level Term	E:Rx Day Ended O:Ongoing as of Rx Day L:Length I:Intermittent?	D:DLT Event G:NCI Toxicity R:Relationship to Venetoclax/Placebo Z:Relationship to AZA A:Actions Taken O:Other Actions Taken C:Concomitant or Additional Treatment Given	S:Serious AE? O:Other Cause of Event V:Abbvie Opinion of Venetoclax/Placebo Causality A:Abbvie Opinion of Azacitidine Causality R:AE Related to TLS
INV: [redacted] (110840) TRT: Venetoclax 400 mg QD + Azacitidine							
38701#	Age:8[redacted] Sex:Male Race:WHITE Weight:80.0 kg						
	(Cont.)	POST 18 TO 33	15	32	R: WORSENING ACUTE RENAL FAILURE S: Renal and urinary disorders P: 腎不全 L: Renal failure aggravated	E: 32 O: No L: 1 Day I: No	G: Grade 5 R: NO REASONABLE POSSIBILITY Z: NO REASONABLE POSSIBILITY A: None O: NONE	S: Yes, DEATH OF SUBJECT, HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, PERSISTENT OR SIGNIFICANT DISABILITY/INCAPACITY O: WORSENING NEUTROPENIA V: NO REASONABLE POSSIBILITY A: NO REASONABLE POSSIBILITY R: No

Data included are subject to a cutoff date of 04JAN2020. POST = Post study drug treatment.
AZA = Azacitidine. Group 1: Enrolled under original protocol. Group 2: Enrolled not under original protocol.
# Subject prematurely discontinued.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.4

Listing of Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M15-656 Group 1 and Group 2)

Subject Number	Name	Epoch	Interval	Rx Day of AE Onset	R:Reported Term S:System Organ Class P:MedDRA 21.0 Preferred Term L:Lower Level Term	E:Rx Day Ended O:Ongoing as of Rx Day L:Length I:Intermittent?	D:DLT Event G:NCI Toxicity R:Relationship to Venetoclax/Placebo Z:Relationship to AZA A:Actions Taken O:Other Actions Taken C:Concomitant or Additional Treatment Given	S:Serious AE? O:Other Cause of Event V:Abbvie Opinion of Venetoclax/Placebo Causality A:Abbvie Opinion of Azacitidine Causality R:AE Related to TLS
INV: [redacted] (115029) TRT: Venetoclax 400 mg QD + Azacitidine								
93608#	Age:7[redacted] Sex:Male Race:ASIAN Weight:60.0 kg							
		POST	20 TO 41	21	R: CEREBRAL INFARCTION S: Nervous system disorders P: 脳梗塞 L: Cerebral infarction	E: 40 O: No L: 1 Day I: No	G: Grade 5 R: NO REASONABLE POSSIBILITY Z: NO REASONABLE POSSIBILITY A: None C: Yes	S: Yes, DEATH OF SUBJECT O: LACUNAR INFARCTION,AML V: NO REASONABLE POSSIBILITY A: NO REASONABLE POSSIBILITY R: No

Data included are subject to a cutoff date of 04JAN2020. POST = Post study drug treatment.
AZA = Azacitidine. Group 1: Enrolled under original protocol. Group 2: Enrolled not under original protocol.
# Subject prematurely discontinued.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.4

Listing of Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M15-656 Group 1 and Group 2)

Subject Number	Name	Epoch Interval	Day	Rx Day of AE Onset	R:Reported Term S:System Organ Class P:MedDRA 21.0 Preferred Term L:Lower Level Term	E:Rx Day Ended O:Ongoing as of Rx Day L:Length I:Intermittent?	D:DLT Event G:NCI Toxicity R:Relationship to Venetoclax/Placebo Z:Relationship to AZA A:Actions Taken O:Other Actions Taken C:Concomitant or Additional Treatment Given	S:Serious AE? O:Other Cause of Event V:Abbvie Opinion of Venetoclax/Placebo Causality A:Abbvie Opinion of Azacitidine Causality R:AE Related to TLS
INV: [redacted](53099) TRT: Placebo + Azacitidine								
86202#	Age:7[redacted] Sex:Female Race:ASIAN Weight:57.8 kg							
		POST 42 TO 47	5	46	R: PNEUMONIA S: Infections and infestations P: 肺炎 L: Pneumonia	E: 46 O: No L: 1 Day I: No	D: No G: Grade 5 R: NO REASONABLE POSSIBILITY Z: NO REASONABLE POSSIBILITY A: None O: NONE	S: Yes, DEATH OF SUBJECT O: AML V: NO REASONABLE POSSIBILITY A: NO REASONABLE POSSIBILITY R: No

Data included are subject to a cutoff date of 04JAN2020. POST = Post study drug treatment.
AZA = Azacitidine. Group 1: Enrolled under original protocol. Group 2: Enrolled not under original protocol.
# Subject prematurely discontinued.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.4

Listing of Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M15-656 Group 1 and Group 2)

Subject Number	Name	Epoch	Interval	Rx Day of AE Onset	R:Reported Term S:System Organ Class P:MedDRA 21.0 Preferred Term L:Lower Level Term	E:Rx Day Ended O:Ongoing as of Rx Day L:Length I:Intermittent?	D:DLT Event G:NCI Toxicity R:Relationship to Venetoclax/Placebo Z:Relationship to AZA A:Actions Taken O:Other Actions Taken C:Concomitant or Additional Treatment Given	S:Serious AE? O:Other Cause of Event V:Abbvie Opinion of Venetoclax/Placebo Causality A:Abbvie Opinion of Azacitidine Causality R:AE Related to TLS
INV: [redacted] (113476) TRT: Placebo + Azacitidine								
26003#	Age:8[redacted] Sex:Female Race:WHITE Weight:60.4 kg							
		POST	58 TO 72	12	69	R: INTRACEREBRAL HEMORRHAGE S: Nervous system disorders P: 脳出血 L: Intracerebral hemorrhage	E: 70 O: No L: 2 Days I: No	G: Grade 5 R: NO REASONABLE POSSIBILITY Z: NO REASONABLE POSSIBILITY A: None C: Yes	S: Yes, DEATH OF SUBJECT O: NEUTROPENIC INFECTION, THROMBOCYTOPENIA, AML, CORONARY ARTERY DISEASE, HYPERTENSION V: NO REASONABLE POSSIBILITY A: NO REASONABLE POSSIBILITY R: No

Data included are subject to a cutoff date of 04JAN2020. POST = Post study drug treatment.
AZA = Azacitidine. Group 1: Enrolled under original protocol. Group 2: Enrolled not under original protocol.
# Subject prematurely discontinued.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.4

Listing of Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M15-656 Group 1 and Group 2)

Subject Number	Name	Epoch Interval	Rx Day of AE Onset	R:Reported Term S:System Organ Class P:MedDRA 21.0 Preferred Term L:Lower Level Term	E:Rx Day Ended O:Ongoing as of Rx Day L:Length I:Intermittent?	D:DLT Event G:NCI Toxicity R:Relationship to Venetoclax/Placebo Z:Relationship to AZA A:Actions Taken O:Other Actions Taken C:Concomitant or Additional Treatment Given	S:Serious AE? O:Other Cause of Event V:Abbvie Opinion of Venetoclax/Placebo Causality A:Abbvie Opinion of Azacitidine Causality R:AE Related to TLS
INV: [redacted] (133536) TRT: Venetoclax 400 mg QD + Azacitidine							
52602# Age:8[redacted] Sex:Male Race:WHITE Weight:60.0 kg							
		POST 46 TO 50 Day 4	49	R: PNEUMONIA S: Infections and infestations P: 肺炎 L: Pneumonia	E: 49 O: No L: 1 Day I: No	G: Grade 5 R: NO REASONABLE POSSIBILITY Z: NO REASONABLE POSSIBILITY A: None C: Yes	S: Yes, DEATH OF SUBJECT O: DESPITE THE TREATMENTS, PNEUMONIA HAS PROGRESSED DUE TO POOR GENERAL CONDITION AND UNDERLYING DISEASE. V: NO REASONABLE POSSIBILITY A: NO REASONABLE POSSIBILITY R: No

Data included are subject to a cutoff date of 04JAN2020. POST = Post study drug treatment.
AZA = Azacitidine. Group 1: Enrolled under original protocol. Group 2: Enrolled not under original protocol.
# Subject prematurely discontinued.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.4

Listing of Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M15-656 Group 1 and Group 2)

Subject Number	Name	Epoch Interval	Rx Day of AE Onset	R:Reported Term S:System Organ Class P:MedDRA 21.0 Preferred Term L:Lower Level Term	E:Rx Day Ended O:Ongoing as of Rx Day L:Length I:Intermittent?	D:DLT Event G:NCI Toxicity R:Relationship to Venetoclax/Placebo Z:Relationship to AZA A:Actions Taken O:Other Actions Taken C:Concomitant or Additional Treatment Given	S:Serious AE? O:Other Cause of Event V:Abbvie Opinion of Venetoclax/Placebo Causality A:Abbvie Opinion of Azacitidine Causality R:AE Related to TLS
INV: [redacted] (110899) TRT: Placebo + Azacitidine							
38001#	Age:8[redacted] Sex:Male Race:WHITE Weight:77.5 kg						
		POST 64 TO 66 Day 1	64	R: HEMOPTYSIS S: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders P: 喀血 L: Hemoptysis	E: 64 O: No L: 1 Day I: No	G: Grade 5 R: NO REASONABLE POSSIBILITY Z: NO REASONABLE POSSIBILITY A: Multiple: VENETOCLAX/PLACEBO|DRUG INTERRUPTED, AZACITIDINE|DRUG INTERRUPTED O: NONE	S: Yes, DEATH OF SUBJECT O: PNEUMONIA V: NO REASONABLE POSSIBILITY A: NO REASONABLE POSSIBILITY R: No

Data included are subject to a cutoff date of 04JAN2020. POST = Post study drug treatment.
AZA = Azacitidine. Group 1: Enrolled under original protocol. Group 2: Enrolled not under original protocol.
# Subject prematurely discontinued.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.4

Listing of Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M15-656 Group 1 and Group 2)

Subject Number	Name	Epoch Interval	Rx Day of AE Onset	R:Reported Term S:System Organ Class P:MedDRA 21.0 Preferred Term L:Lower Level Term	E:Rx Day Ended O:Ongoing as of Rx Day L:Length I:Intermittent?	D:DLT Event G:NCI Toxicity R:Relationship to Venetoclax/Placebo Z:Relationship to AZA A:Actions Taken O:Other Actions Taken C:Concomitant or Additional Treatment Given	S:Serious AE? O:Other Cause of Event V:Abbvie Opinion of Venetoclax/Placebo Causality A:Abbvie Opinion of Azacitidine Causality R:AE Related to TLS
INV: [redacted] (110899) TRT: Placebo + Azacitidine							
38003#	Age:7[redacted] Sex:Male Race:WHITE Weight:81.3 kg						
		POST 6 TO 17	11	16	R: SEVERE ACUTE RESPIRATORY FAILURE, IN A PATIENT WITH PNEUMONIA RHINOVIRUS S: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders P: 急性呼吸不全 L: Acute respiratory failure	E: 16 O: No L: 1 Day I: No	G: Grade 5 R: NO REASONABLE POSSIBILITY Z: NO REASONABLE POSSIBILITY A: Multiple: VENETOCLAX/PLACEBO|DRUG WITHDRAWN - NOT RELATED TO PROGRESSION, AZACITIDINE|DRUG WITHDRAWN - NOT RELATED TO PROGRESSION O: NONE	S: Yes, DEATH OF SUBJECT O: POSSIBLE INFLAMMATORY / INFECTIOUS PROCESS WITH SIGNS SUGGESTING POSSIBLE CARDIAC DECOMPENSATION. THE PROCESS IS INFECTIOUS: PCR RHINOVIRUS POSITIVE V: NO REASONABLE POSSIBILITY A: NO REASONABLE POSSIBILITY R: No

Data included are subject to a cutoff date of 04JAN2020. POST = Post study drug treatment.
AZA = Azacitidine. Group 1: Enrolled under original protocol. Group 2: Enrolled not under original protocol.
# Subject prematurely discontinued.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.4

Listing of Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M15-656 Group 1 and Group 2)

Subject Number	Name	Epoch Interval	Rx Day of AE Onset	R:Reported Term S:System Organ Class P:MedDRA 21.0 Preferred Term L:Lower Level Term	E:Rx Day Ended O:Ongoing as of Rx Day L:Length I:Intermittent?	D:DLT Event G:NCI Toxicity R:Relationship to Venetoclax/Placebo Z:Relationship to AZA A:Actions Taken O:Other Actions Taken C:Concomitant or Additional Treatment Given	S:Serious AE? O:Other Cause of Event V:Abbvie Opinion of Venetoclax/Placebo Causality A:Abbvie Opinion of Azacitidine Causality R:AE Related to TLS
INV: [redacted] (110899) TRT: Placebo + Azacitidine							
38003#	Age:7[redacted] Sex:Male Race:WHITE Weight:81.3 kg						
	(Cont.)	POST 6 TO 17	11	16 R: SEVERE ACUTE RESPIRATORY FAILURE, IN A PATIENT WITH PNEUMONIA RHINOVIRUS S: Infections and infestations P: ライノウイルス感染 L: Rhinovirus infection	E: 16 O: No L: 1 Day I: No	G: Grade 5 R: NO REASONABLE POSSIBILITY Z: NO REASONABLE POSSIBILITY A: Multiple: VENETOCLAX/PLACEBO|DRUG WITHDRAWN - NOT RELATED TO PROGRESSION, AZACITIDINE|DRUG WITHDRAWN - NOT RELATED TO PROGRESSION O: NONE	S: Yes, DEATH OF SUBJECT O: POSSIBLE INFLAMMATORY / INFECTIOUS PROCESS WITH SIGNS SUGGESTING POSSIBLE CARDIAC DECOMPENSATION. THE PROCESS IS INFECTIOUS: PCR RHINOVIRUS POSITIVE V: NO REASONABLE POSSIBILITY A: NO REASONABLE POSSIBILITY R: No

Data included are subject to a cutoff date of 04JAN2020. POST = Post study drug treatment.
AZA = Azacitidine. Group 1: Enrolled under original protocol. Group 2: Enrolled not under original protocol.
# Subject prematurely discontinued.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.4

Listing of Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M15-656 Group 1 and Group 2)

Subject Number	Name	Epoch Interval	Day	Rx Day of AE Onset	R:Reported Term S:System Organ Class P:MedDRA 21.0 Preferred Term L:Lower Level Term	E:Rx Day Ended O:Ongoing as of Rx Day L:Length I:Intermittent?	D:DLT Event G:NCI Toxicity R:Relationship to Venetoclax/Placebo Z:Relationship to AZA A:Actions Taken O:Other Actions Taken C:Concomitant or Additional Treatment Given	S:Serious AE? O:Other Cause of Event V:Abbvie Opinion of Venetoclax/Placebo Causality A:Abbvie Opinion of Azacitidine Causality R:AE Related to TLS
INV: [redacted] (112073) TRT: Placebo + Azacitidine								
28102#	Age:7[redacted] Sex:Male Race:WHITE Weight:74.7 kg							
		POST 8 TO 11	2	9	R: BLEEDING FROM SITE OF DIALYSIS CATHETER S: General disorders and administration site conditions P: カテーテル留置部位出血 L: Catheter site bleeding	E: 9 O: No L: 1 Day I: No	G: Grade 5 R: NO REASONABLE POSSIBILITY Z: NO REASONABLE POSSIBILITY A: None O: NONE	S: Yes, LIFE THREATENING, DEATH OF SUBJECT O: PROBABLY BLEEDING FROM SITE OF DIALYSIS CATHETER V: NO REASONABLE POSSIBILITY A: NO REASONABLE POSSIBILITY R: No

Data included are subject to a cutoff date of 04JAN2020. POST = Post study drug treatment.
AZA = Azacitidine. Group 1: Enrolled under original protocol. Group 2: Enrolled not under original protocol.
# Subject prematurely discontinued.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.4

Listing of Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M15-656 Group 1 and Group 2)

Subject Number	Name	Epoch	Interval	Rx Day of AE Onset	R:Reported Term S:System Organ Class P:MedDRA 21.0 Preferred Term L:Lower Level Term	E:Rx Day Ended O:Ongoing as of Rx Day L:Length I:Intermittent?	D:DLT Event G:NCI Toxicity R:Relationship to Venetoclax/Placebo Z:Relationship to AZA A:Actions Taken O:Other Actions Taken C:Concomitant or Additional Treatment Given	S:Serious AE? O:Other Cause of Event V:Abbvie Opinion of Venetoclax/Placebo Causality A:Abbvie Opinion of Azacitidine Causality R:AE Related to TLS
INV: [redacted] (112073) TRT: Venetoclax 400 mg QD + Azacitidine								
28101#	Age:8[redacted] Sex:Female Race:WHITE Weight:78.5 kg							
		POST	90 TO 94	4	93	R: BRAIN TUMOR, NOT OTHERWISE SPECIFIED S: Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) P: 脳新生物 L: Brain tumor NOS	E: 93 O: No L: 1 Day I: No	G: Grade 5 R: NO REASONABLE POSSIBILITY Z: NO REASONABLE POSSIBILITY A: None O: NONE	S: Yes, LIFE THREATENING, DEATH OF SUBJECT, HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION O: PROGRESSION OF DISEASE V: NO REASONABLE POSSIBILITY A: NO REASONABLE POSSIBILITY R: No

Data included are subject to a cutoff date of 04JAN2020. POST = Post study drug treatment.
AZA = Azacitidine. Group 1: Enrolled under original protocol. Group 2: Enrolled not under original protocol.
# Subject prematurely discontinued.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.4

Listing of Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M15-656 Group 1 and Group 2)

Subject Number	Name	Epoch Interval	Day	Rx Day of AE Onset	R:Reported Term S:System Organ Class P:MedDRA 21.0 Preferred Term L:Lower Level Term	E:Rx Day Ended O:Ongoing as of Rx Day L:Length I:Intermittent?	D:DLT Event G:NCI Toxicity R:Relationship to Venetoclax/Placebo Z:Relationship to AZA A:Actions Taken O:Other Actions Taken C:Concomitant or Additional Treatment Given	S:Serious AE? O:Other Cause of Event V:Abbvie Opinion of Venetoclax/Placebo Causality A:Abbvie Opinion of Azacitidine Causality R:AE Related to TLS
INV: [redacted] (53275) TRT: Venetoclax 400 mg QD + Azacitidine								
15401#	Age:7[redacted] Sex:Male Race:WHITE Weight:98.3 kg							
		POST 256 TO 270	14	269	R: SEPSIS S: Infections and infestations P: 敗血症 L: Sepsis	E: 269 O: No L: 1 Day I: No	G: Grade 5 R: NO REASONABLE POSSIBILITY Z: NO REASONABLE POSSIBILITY A: None C: Yes	S: Yes, DEATH OF SUBJECT O: UNDERLYING AML V: NO REASONABLE POSSIBILITY A: NO REASONABLE POSSIBILITY R: No

Data included are subject to a cutoff date of 04JAN2020. POST = Post study drug treatment.
AZA = Azacitidine. Group 1: Enrolled under original protocol. Group 2: Enrolled not under original protocol.
# Subject prematurely discontinued.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.4

Listing of Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M15-656 Group 1 and Group 2)

Subject Number	Name	Epoch Interval	Day	Rx Day of AE Onset	R:Reported Term S:System Organ Class P:MedDRA 21.0 Preferred Term L:Lower Level Term	E:Rx Day Ended O:Ongoing as of Rx Day L:Length I:Intermittent?	D:DLT Event G:NCI Toxicity R:Relationship to Venetoclax/Placebo Z:Relationship to AZA A:Actions Taken O:Other Actions Taken C:Concomitant or Additional Treatment Given	S:Serious AE? O:Other Cause of Event V:Abbvie Opinion of Venetoclax/Placebo Causality A:Abbvie Opinion of Azacitidine Causality R:AE Related to TLS
INV: [redacted] (999763) TRT: Placebo + Azacitidine								
40702#	Age:7[redacted] Sex:Male Race:WHITE Weight:77.0 kg							
		POST 50 TO 52	1	50	R: KLEBSIELLA PNEUMONIAE AND E.COLI S: Infections and infestations P: 大腸菌感染 L: Escherichia coli infection	E: 50 O: No L: 1 Day I: No	G: Grade 5 R: NO REASONABLE POSSIBILITY Z: NO REASONABLE POSSIBILITY A: None O: NONE	S: Yes, DEATH OF SUBJECT O: PROGRESSION OF AML V: NO REASONABLE POSSIBILITY A: NO REASONABLE POSSIBILITY R: No

Data included are subject to a cutoff date of 04JAN2020. POST = Post study drug treatment.
AZA = Azacitidine. Group 1: Enrolled under original protocol. Group 2: Enrolled not under original protocol.
# Subject prematurely discontinued.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.4

Listing of Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M15-656 Group 1 and Group 2)

Subject Number	Name	Epoch Interval	Day	Rx Day of AE Onset	R:Reported Term S:System Organ Class P:MedDRA 21.0 Preferred Term L:Lower Level Term	E:Rx Day Ended O:Ongoing as of Rx Day L:Length I:Intermittent?	D:DLT Event G:NCI Toxicity R:Relationship to Venetoclax/Placebo Z:Relationship to AZA A:Actions Taken O:Other Actions Taken C:Concomitant or Additional Treatment Given	S:Serious AE? O:Other Cause of Event V:Abbvie Opinion of Venetoclax/Placebo Causality A:Abbvie Opinion of Azacitidine Causality R:AE Related to TLS
INV: [redacted](999763) TRT: Placebo + Azacitidine								
40702#	Age:7[redacted] Sex:Male Race:WHITE Weight:77.0 kg							
	(Cont.)	POST 50 TO 52	1	50	R: KLEBSIELLA PNEUMONIAE AND E.COLI S: Infections and infestations P: クレブシエラ感染 L: Klebsiella pneumoniae infection	E: 50 O: No L: 1 Day I: No	G: Grade 5 R: NO REASONABLE POSSIBILITY Z: NO REASONABLE POSSIBILITY A: None O: NONE	S: Yes, DEATH OF SUBJECT O: PROGRESSION OF AML V: NO REASONABLE POSSIBILITY A: NO REASONABLE POSSIBILITY R: No

Data included are subject to a cutoff date of 04JAN2020. POST = Post study drug treatment.
AZA = Azacitidine. Group 1: Enrolled under original protocol. Group 2: Enrolled not under original protocol.
# Subject prematurely discontinued.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.4

Listing of Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M15-656 Group 1 and Group 2)

Subject Number	Name	Epoch	Interval	Rx Day of AE Onset	R:Reported Term S:System Organ Class P:MedDRA 21.0 Preferred Term L:Lower Level Term	E:Rx Day Ended O:Ongoing as of Rx Day L:Length I:Intermittent?	D:DLT Event G:NCI Toxicity R:Relationship to Venetoclax/Placebo Z:Relationship to AZA A:Actions Taken O:Other Actions Taken C:Concomitant or Additional Treatment Given	S:Serious AE? O:Other Cause of Event V:Abbvie Opinion of Venetoclax/Placebo Causality A:Abbvie Opinion of Azacitidine Causality R:AE Related to TLS
INV: [redacted] (111789) TRT: Venetoclax 400 mg QD + Azacitidine								
42203#	Age:7[redacted] Sex:Male Race:WHITE Weight:89.0 kg							
		POST	14 TO 19	2	15	R: ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROM S: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders P: 急性呼吸窮迫症候群 L: Acute respiratory distress syndrome	E: 15 O: No L: 1 Day I: No	G: Grade 5 R: NO REASONABLE POSSIBILITY Z: NO REASONABLE POSSIBILITY A: None C: Yes	S: Yes, LIFE THREATENING, DEATH OF SUBJECT, HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, IMPORTANT MEDICAL EVENT REQUIRING MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION TO PREVENT SERIOUS OUTCOME O: UNKNOWN ORIGIN PNEUMOPATHY V: NO REASONABLE POSSIBILITY A: NO REASONABLE POSSIBILITY R: No

Data included are subject to a cutoff date of 04JAN2020. POST = Post study drug treatment.
AZA = Azacitidine. Group 1: Enrolled under original protocol. Group 2: Enrolled not under original protocol.
# Subject prematurely discontinued.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.4

Listing of Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M15-656 Group 1 and Group 2)

Subject Number	Name	Epoch Interval	Day	Rx Day of AE Onset	R:Reported Term S:System Organ Class P:MedDRA 21.0 Preferred Term L:Lower Level Term	E:Rx Day Ended O:Ongoing as of Rx Day L:Length I:Intermittent?	D:DLT Event G:NCI Toxicity R:Relationship to Venetoclax/Placebo Z:Relationship to AZA A:Actions Taken O:Other Actions Taken C:Concomitant or Additional Treatment Given	S:Serious AE? O:Other Cause of Event V:Abbvie Opinion of Venetoclax/Placebo Causality A:Abbvie Opinion of Azacitidine Causality R:AE Related to TLS
INV: [redacted] (111789) TRT: Venetoclax 400 mg QD + Azacitidine								
42204#	Age:8[redacted] Sex:Male Race:WHITE Weight:65.0 kg							
		POST 71 TO 79	8	78	R: WORSENING OF GENERAL CONDITION S: General disorders and administration site conditions P: 全身健康状態低下 L: General physical health deterioration	E: 78 O: No L: 1 Day I: No	G: Grade 5 R: NO REASONABLE POSSIBILITY Z: NO REASONABLE POSSIBILITY A: None O: NONE	S: Yes, LIFE THREATENING, DEATH OF SUBJECT O: OLD AGE AND DECLINING NEURAL FUNCTIONS V: NO REASONABLE POSSIBILITY A: NO REASONABLE POSSIBILITY R: No

Data included are subject to a cutoff date of 04JAN2020. POST = Post study drug treatment.
AZA = Azacitidine. Group 1: Enrolled under original protocol. Group 2: Enrolled not under original protocol.
# Subject prematurely discontinued.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.4

Listing of Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M15-656 Group 1 and Group 2)

Subject Number	Name	Epoch Interval	Day	Rx Day of AE Onset	R:Reported Term S:System Organ Class P:MedDRA 21.0 Preferred Term L:Lower Level Term	E:Rx Day Ended O:Ongoing as of Rx Day L:Length I:Intermittent?	D:DLT Event G:NCI Toxicity R:Relationship to Venetoclax/Placebo Z:Relationship to AZA A:Actions Taken O:Other Actions Taken C:Concomitant or Additional Treatment Given	S:Serious AE? O:Other Cause of Event V:Abbvie Opinion of Venetoclax/Placebo Causality A:Abbvie Opinion of Azacitidine Causality R:AE Related to TLS
INV: [redacted] (111789) TRT: Venetoclax 400 mg QD + Azacitidine								
42206# Age:8[redacted] Sex:Male Race:WHITE Weight:81.0 kg								
	POST	263 TO 408	28	290	R: E. COLI SEPTIC SHOCK S: Infections and infestations P: 大腸菌性敗血症 L: Septicemia due to Escherichia coli (E. coli)	E: 290 O: No L: 1 Day I: No	G: Grade 5 R: REASONABLE POSSIBILITY Z: REASONABLE POSSIBILITY A: None C: Yes	S: Yes, LIFE THREATENING, DEATH OF SUBJECT, HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION V: NO REASONABLE POSSIBILITY A: NO REASONABLE POSSIBILITY R: No

Data included are subject to a cutoff date of 04JAN2020. POST = Post study drug treatment.
AZA = Azacitidine. Group 1: Enrolled under original protocol. Group 2: Enrolled not under original protocol.
# Subject prematurely discontinued.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.4

Listing of Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M15-656 Group 1 and Group 2)

Subject Number	Name	Epoch Interval	Day	Rx Day of AE Onset	R:Reported Term S:System Organ Class P:MedDRA 21.0 Preferred Term L:Lower Level Term	E:Rx Day Ended O:Ongoing as of Rx Day L:Length I:Intermittent?	D:DLT Event G:NCI Toxicity R:Relationship to Venetoclax/Placebo Z:Relationship to AZA A:Actions Taken O:Other Actions Taken C:Concomitant or Additional Treatment Given	S:Serious AE? O:Other Cause of Event V:Abbvie Opinion of Venetoclax/Placebo Causality A:Abbvie Opinion of Azacitidine Causality R:AE Related to TLS
INV: [redacted] (111789) TRT: Venetoclax 400 mg QD + Azacitidine								
42206#	Age:8[redacted] Sex:Male Race:WHITE Weight:81.0 kg							
(Cont.)	POST	263 TO 408	28	290	R: E. COLI SEPTIC SHOCK S: Infections and infestations P: 敗血症性ショック L: Septic shock	E: 290 O: No L: 1 Day I: No	G: Grade 5 R: REASONABLE POSSIBILITY Z: REASONABLE POSSIBILITY A: None C: Yes	S: Yes, LIFE THREATENING, DEATH OF SUBJECT, HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION V: NO REASONABLE POSSIBILITY A: NO REASONABLE POSSIBILITY R: No

Data included are subject to a cutoff date of 04JAN2020. POST = Post study drug treatment.
AZA = Azacitidine. Group 1: Enrolled under original protocol. Group 2: Enrolled not under original protocol.
# Subject prematurely discontinued.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.4

Listing of Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M15-656 Group 1 and Group 2)

Subject Number	Name	Epoch	Interval	Rx Day of AE Onset	R:Reported Term S:System Organ Class P:MedDRA 21.0 Preferred Term L:Lower Level Term	E:Rx Day Ended O:Ongoing as of Rx Day L:Length I:Intermittent?	D:DLT Event G:NCI Toxicity R:Relationship to Venetoclax/Placebo Z:Relationship to AZA A:Actions Taken O:Other Actions Taken C:Concomitant or Additional Treatment Given	S:Serious AE? O:Other Cause of Event V:Abbvie Opinion of Venetoclax/Placebo Causality A:Abbvie Opinion of Azacitidine Causality R:AE Related to TLS
INV: [redacted] (110535) TRT: Venetoclax 400 mg QD + Azacitidine								
44101#	Age:7[redacted] Sex:Male Race:WHITE Weight:112.0 kg							
		POST	46 TO 61	11	56	R: CANDIDOSIS SEPSIS S: Infections and infestations P: カンジダ性敗血症 L: Candida sepsis	E: 56 O: No L: 1 Day I: No	G: Grade 5 R: REASONABLE POSSIBILITY Z: REASONABLE POSSIBILITY A: Multiple: VENETOCLAX/PLACEBO|DRUG WITHDRAWN - NOT RELATED TO PROGRESSION, AZACITIDINE|DRUG WITHDRAWN - NOT RELATED TO PROGRESSION C: Yes	S: Yes, LIFE THREATENING, DEATH OF SUBJECT V: REASONABLE POSSIBILITY A: REASONABLE POSSIBILITY R: No

Data included are subject to a cutoff date of 04JAN2020. POST = Post study drug treatment.
AZA = Azacitidine. Group 1: Enrolled under original protocol. Group 2: Enrolled not under original protocol.
# Subject prematurely discontinued.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.4

Listing of Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M15-656 Group 1 and Group 2)

Subject Number	Name	Epoch	Interval	Rx Day of AE Onset	R:Reported Term S:System Organ Class P:MedDRA 21.0 Preferred Term L:Lower Level Term	E:Rx Day Ended O:Ongoing as of Rx Day L:Length I:Intermittent?	D:DLT Event G:NCI Toxicity R:Relationship to Venetoclax/Placebo Z:Relationship to AZA A:Actions Taken O:Other Actions Taken C:Concomitant or Additional Treatment Given	S:Serious AE? O:Other Cause of Event V:Abbvie Opinion of Venetoclax/Placebo Causality A:Abbvie Opinion of Azacitidine Causality R:AE Related to TLS
INV: [redacted] (98758) TRT: Placebo + Azacitidine								
70205#	Age:7[redacted] Sex:Male Race:WHITE Weight:77.0 kg							
		POST	17 TO 19	1	17	R: WORSENING OF GENERAL CONDITION S: General disorders and administration site conditions P: 全身健康状態低下 L: General physical health deterioration	E: 17 O: No L: 1 Day I: No	G: Grade 5 R: NO REASONABLE POSSIBILITY Z: NO REASONABLE POSSIBILITY A: None C: Yes	S: Yes, LIFE THREATENING, DEATH OF SUBJECT O: AML RELATED V: NO REASONABLE POSSIBILITY A: NO REASONABLE POSSIBILITY R: No

Data included are subject to a cutoff date of 04JAN2020. POST = Post study drug treatment.
AZA = Azacitidine. Group 1: Enrolled under original protocol. Group 2: Enrolled not under original protocol.
# Subject prematurely discontinued.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.4

Listing of Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M15-656 Group 1 and Group 2)

Subject Number	Name	Epoch Interval	Day	Rx Day of AE Onset	R:Reported Term S:System Organ Class P:MedDRA 21.0 Preferred Term L:Lower Level Term	E:Rx Day Ended O:Ongoing as of Rx Day L:Length I:Intermittent?	D:DLT Event G:NCI Toxicity R:Relationship to Venetoclax/Placebo Z:Relationship to AZA A:Actions Taken O:Other Actions Taken C:Concomitant or Additional Treatment Given	S:Serious AE? O:Other Cause of Event V:Abbvie Opinion of Venetoclax/Placebo Causality A:Abbvie Opinion of Azacitidine Causality R:AE Related to TLS
INV: [redacted] (48886) TRT: Venetoclax 400 mg QD + Azacitidine								
14312#	Age:7[redacted] Sex:Female Race:WHITE Weight:69.3 kg							
		POST 63 TO 72	9	71	R: RESPIRATORY FAILURE S: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders P: 呼吸不全 L: Respiratory failure	E: 71 O: No L: 1 Day I: No	D: No G: Grade 5 R: REASONABLE POSSIBILITY Z: REASONABLE POSSIBILITY A: Multiple: VENETOCLAX/PLACEBO|DRUG WITHDRAWN - NOT RELATED TO PROGRESSION, AZACITIDINE|DRUG WITHDRAWN - NOT RELATED TO PROGRESSION O: CONCOMITANT MEDICATION OR THERAPY DISCONTINUED	S: Yes, LIFE THREATENING, DEATH OF SUBJECT, HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION V: NO REASONABLE POSSIBILITY A: NO REASONABLE POSSIBILITY R: No

Data included are subject to a cutoff date of 04JAN2020. POST = Post study drug treatment.
AZA = Azacitidine. Group 1: Enrolled under original protocol. Group 2: Enrolled not under original protocol.
# Subject prematurely discontinued.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.4

Listing of Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M15-656 Group 1 and Group 2)

Subject Number	Name	Epoch Interval	Day	Rx Day of AE Onset	R:Reported Term S:System Organ Class P:MedDRA 21.0 Preferred Term L:Lower Level Term	E:Rx Day Ended O:Ongoing as of Rx Day L:Length I:Intermittent?	D:DLT Event G:NCI Toxicity R:Relationship to Venetoclax/Placebo Z:Relationship to AZA A:Actions Taken O:Other Actions Taken C:Concomitant or Additional Treatment Given	S:Serious AE? O:Other Cause of Event V:Abbvie Opinion of Venetoclax/Placebo Causality A:Abbvie Opinion of Azacitidine Causality R:AE Related to TLS
INV: [redacted](82114) TRT: Venetoclax 400 mg QD + Azacitidine								
52105#	Age:8[redacted] Sex:Male Race:WHITE Weight:81.0 kg							
	POST	20 TO 22	1	20	R: DEATH - NOT OTHERWISE SPECIFIED S: General disorders and administration site conditions P: 死亡 L: Death NOS	E: 20 O: No L: 1 Day I: No	G: Grade 5 R: NO REASONABLE POSSIBILITY Z: NO REASONABLE POSSIBILITY A: Multiple: VENETOCLAX/PLACEBO|DRUG WITHDRAWN - NOT RELATED TO PROGRESSION, AZACITIDINE|DRUGWITHDRAWN - NOT RELATED TO PROGRESSION O: NONE	S: Yes, DEATH OF SUBJECT O: CAUSE MAY BE INFECTION, SEPSIS. V: NO REASONABLE POSSIBILITY A: NO REASONABLE POSSIBILITY R: No

Data included are subject to a cutoff date of 04JAN2020. POST = Post study drug treatment.
AZA = Azacitidine. Group 1: Enrolled under original protocol. Group 2: Enrolled not under original protocol.
# Subject prematurely discontinued.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.4

Listing of Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M15-656 Group 1 and Group 2)

Subject Number	Name	Epoch	Interval	Rx Day	Rx Day of AE Onset	R:Reported Term S:System Organ Class P:MedDRA 21.0 Preferred Term L:Lower Level Term	E:Rx Day Ended O:Ongoing as of Rx Day L:Length I:Intermittent?	D:DLT Event G:NCI Toxicity R:Relationship to Venetoclax/Placebo Z:Relationship to AZA A:Actions Taken O:Other Actions Taken C:Concomitant or Additional Treatment Given	S:Serious AE? O:Other Cause of Event V:Abbvie Opinion of Venetoclax/Placebo Causality A:Abbvie Opinion of Azacitidine Causality R:AE Related to TLS
INV: [redacted] (113456) TRT: Placebo + Azacitidine									
70101#	Age:7[redacted] Sex:Male Race:WHITE Weight:86.0 kg								
		TRT	1 TO 108	108	108	R: DEATH - NOT OTHERWISE SPECIFIED S: General disorders and administration site conditions P: 死亡 L: Death NOS	E: 108 O: No L: 1 Day I: No	G: Grade 5 R: NO REASONABLE POSSIBILITY Z: NO REASONABLE POSSIBILITY A: None O: CONCOMITANT MEDICATION OR THERAPY DISCONTINUED	S: Yes, LIFE THREATENING, DEATH OF SUBJECT O: THE PATIENT COULD NOT BE LEARNED BECAUSE HE DIED AT HOME. V: NO REASONABLE POSSIBILITY A: NO REASONABLE POSSIBILITY R: No

Data included are subject to a cutoff date of 04JAN2020. TRT = On study treatment.
AZA = Azacitidine. Group 1: Enrolled under original protocol. Group 2: Enrolled not under original protocol.
# Subject prematurely discontinued.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.4

Listing of Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M15-656 Group 1 and Group 2)

Subject Number	Name	Epoch Interval	Day	Rx Day of AE Onset	R:Reported Term S:System Organ Class P:MedDRA 21.0 Preferred Term L:Lower Level Term	E:Rx Day Ended O:Ongoing as of Rx Day L:Length I:Intermittent?	D:DLT Event G:NCI Toxicity R:Relationship to Venetoclax/Placebo Z:Relationship to AZA A:Actions Taken O:Other Actions Taken C:Concomitant or Additional Treatment Given	S:Serious AE? O:Other Cause of Event V:Abbvie Opinion of Venetoclax/Placebo Causality A:Abbvie Opinion of Azacitidine Causality R:AE Related to TLS
INV: [redacted] (113456) TRT: Venetoclax 400 mg QD + Azacitidine								
70106#	Age:7[redacted] Sex:Male Race:WHITE Weight:66.0 kg							
	TRT	1 TO 74	74	74	R: DEATH - NOT OTHERWISE SPECIFIED S: General disorders and administration site conditions P: 死亡 L: Death NOS	E: 74 O: No L: 1 Day I: No	G: Grade 5 R: NO REASONABLE POSSIBILITY Z: NO REASONABLE POSSIBILITY A: None O: NONE	S: Yes, LIFE THREATENING, DEATH OF SUBJECT O: THE PATIENT DID NOT DIE FROM ADVERSE EVENTS OR PROGRESSION. BECAUSE THE PATIENT DIED AT HOME, THE EXACT CAUSE OF DEATH IS UNKNOWN. V: NO REASONABLE POSSIBILITY A: NO REASONABLE POSSIBILITY R: No

Data included are subject to a cutoff date of 04JAN2020. TRT = On study treatment.
AZA = Azacitidine. Group 1: Enrolled under original protocol. Group 2: Enrolled not under original protocol.
# Subject prematurely discontinued.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.4

Listing of Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M15-656 Group 1 and Group 2)

Subject Number	Name	Epoch	Interval	Rx Day of AE Onset	R:Reported Term S:System Organ Class P:MedDRA 21.0 Preferred Term L:Lower Level Term	E:Rx Day Ended O:Ongoing as of Rx Day L:Length I:Intermittent?	D:DLT Event G:NCI Toxicity R:Relationship to Venetoclax/Placebo Z:Relationship to AZA A:Actions Taken O:Other Actions Taken C:Concomitant or Additional Treatment Given	S:Serious AE? O:Other Cause of Event V:Abbvie Opinion of Venetoclax/Placebo Causality A:Abbvie Opinion of Azacitidine Causality R:AE Related to TLS
INV: [redacted] (113456) TRT: Venetoclax 400 mg QD + Azacitidine								
70108#	Age:7[redacted] Sex:Male Race:WHITE Weight:79.5 kg							
		POST	97 TO 103	102	R: CARDIAC ARREST S: Cardiac disorders P: 心停止 L: Cardiac arrest	E: 102 O: No L: 1 Day I: No	G: Grade 5 R: NO REASONABLE POSSIBILITY Z: NO REASONABLE POSSIBILITY A: None C: Yes	S: Yes, LIFE THREATENING, DEATH OF SUBJECT O: PATIENT DIED DUE TO REFRACTORY DISEASE V: NO REASONABLE POSSIBILITY A: NO REASONABLE POSSIBILITY R: No

Data included are subject to a cutoff date of 04JAN2020. POST = Post study drug treatment.
AZA = Azacitidine. Group 1: Enrolled under original protocol. Group 2: Enrolled not under original protocol.
# Subject prematurely discontinued.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.4

Listing of Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M15-656 Group 1 and Group 2)

Subject Number	Name	Epoch	Interval	Rx Day of AE Onset	R:Reported Term S:System Organ Class P:MedDRA 21.0 Preferred Term L:Lower Level Term	E:Rx Day Ended O:Ongoing as of Rx Day L:Length I:Intermittent?	D:DLT Event G:NCI Toxicity R:Relationship to Venetoclax/Placebo Z:Relationship to AZA A:Actions Taken O:Other Actions Taken C:Concomitant or Additional Treatment Given	S:Serious AE? O:Other Cause of Event V:Abbvie Opinion of Venetoclax/Placebo Causality A:Abbvie Opinion of Azacitidine Causality R:AE Related to TLS
INV: [redacted] (117823) TRT: Placebo + Azacitidine								
47008#	Age:8[redacted] Sex:Female Race:WHITE Weight:69.6 kg							
		POST	410 TO 419	9	418			
					R: CARDIAC ARREST S: Cardiac disorders P: 心停止 L: Cardiac arrest	E: 418 O: No L: 1 Day I: No	G: Grade 5 R: NO REASONABLE POSSIBILITY Z: NO REASONABLE POSSIBILITY A: None O: NONE	S: Yes, DEATH OF SUBJECT O: ARITHMYA V: NO REASONABLE POSSIBILITY A: NO REASONABLE POSSIBILITY R: No

Data included are subject to a cutoff date of 04JAN2020. POST = Post study drug treatment.
AZA = Azacitidine. Group 1: Enrolled under original protocol. Group 2: Enrolled not under original protocol.
# Subject prematurely discontinued.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.4

Listing of Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M15-656 Group 1 and Group 2)

Subject Number	Name	Epoch Interval	Day	Rx Day of AE Onset	R:Reported Term S:System Organ Class P:MedDRA 21.0 Preferred Term L:Lower Level Term	E:Rx Day Ended O:Ongoing as of Rx Day L:Length I:Intermittent?	D:DLT Event G:NCI Toxicity R:Relationship to Venetoclax/Placebo Z:Relationship to AZA A:Actions Taken O:Other Actions Taken C:Concomitant or Additional Treatment Given	S:Serious AE? O:Other Cause of Event V:Abbvie Opinion of Venetoclax/Placebo Causality A:Abbvie Opinion of Azacitidine Causality R:AE Related to TLS
INV: [redacted] (78377) TRT: Venetoclax 400 mg QD + Azacitidine								
86303#	Age:7[redacted] Sex:Female Race:ASIAN Weight:45.0 kg							
		POST 27 TO 33	2	28	R: CELIAC ARTERY OCCLUSION S: Vascular disorders P: 腹腔動脈閉塞 L: Celiac artery occlusion	E: 28 O: No L: 1 Day I: No	G: Grade 5 R: REASONABLE POSSIBILITY Z: REASONABLE POSSIBILITY A: Multiple: VENETOCLAX/PLACEBO|DRUG WITHDRAWN - NOT RELATED TO PROGRESSION, AZACITIDINE|DRUG WITHDRAWN - NOT RELATED TO PROGRESSION O: NONE	S: Yes, DEATH OF SUBJECT V: NO REASONABLE POSSIBILITY A: NO REASONABLE POSSIBILITY R: No

Data included are subject to a cutoff date of 04JAN2020. POST = Post study drug treatment.
AZA = Azacitidine. Group 1: Enrolled under original protocol. Group 2: Enrolled not under original protocol.
# Subject prematurely discontinued.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.4

Listing of Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M15-656 Group 1 and Group 2)

Subject Number	Name	Epoch	Interval	Rx Day of AE Onset	R:Reported Term S:System Organ Class P:MedDRA 21.0 Preferred Term L:Lower Level Term	E:Rx Day Ended O:Ongoing as of Rx Day L:Length I:Intermittent?	D:DLT Event G:NCI Toxicity R:Relationship to Venetoclax/Placebo Z:Relationship to AZA A:Actions Taken O:Other Actions Taken C:Concomitant or Additional Treatment Given	S:Serious AE? O:Other Cause of Event V:Abbvie Opinion of Venetoclax/Placebo Causality A:Abbvie Opinion of Azacitidine Causality R:AE Related to TLS
INV: [redacted] (112186) TRT: Venetoclax 400 mg QD + Azacitidine								
74404#	Age:8[redacted] Sex:Male Race:WHITE Weight:84.0 kg							
		POST	367 TO 385	18	384	R: PERIANAL ABSCESS S: Infections and infestations P: 肛門膿瘍 L: Perianal abscess	E: 384 O: No L: 1 Day I: No	G: Grade 5 R: NO REASONABLE POSSIBILITY Z: NO REASONABLE POSSIBILITY A: None O: NONE	S: Yes, LIFE THREATENING, DEATH OF SUBJECT, HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION O: PERIANAL ABSCESS WORSENING V: NO REASONABLE POSSIBILITY A: NO REASONABLE POSSIBILITY R: No

Data included are subject to a cutoff date of 04JAN2020. POST = Post study drug treatment.
AZA = Azacitidine. Group 1: Enrolled under original protocol. Group 2: Enrolled not under original protocol.
# Subject prematurely discontinued.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.4

Listing of Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M15-656 Group 1 and Group 2)

Subject Number	Name	Epoch Interval	Day	Rx Day of AE Onset	R:Reported Term S:System Organ Class P:MedDRA 21.0 Preferred Term L:Lower Level Term	E:Rx Day Ended O:Ongoing as of Rx Day L:Length I:Intermittent?	D:DLT Event G:NCI Toxicity R:Relationship to Venetoclax/Placebo Z:Relationship to AZA A:Actions Taken O:Other Actions Taken C:Concomitant or Additional Treatment Given	S:Serious AE? O:Other Cause of Event V:Abbvie Opinion of Venetoclax/Placebo Causality A:Abbvie Opinion of Azacitidine Causality R:AE Related to TLS
INV: [redacted] (97401) TRT: Venetoclax 400 mg QD + Azacitidine								
65901#	Age:6[redacted] Sex:Male Race:WHITE Weight:110.0 kg							
		POST 4 TO 11	7	10	R: CARDIAC ARREST S: Cardiac disorders P: 心停止 L: Cardiac arrest	E: 10 O: No L: 1 Day I: No	G: Grade 5 R: NO REASONABLE POSSIBILITY Z: NO REASONABLE POSSIBILITY A: None O: MEDICAL PROCEDURE C: Yes	S: Yes, LIFE THREATENING, DEATH OF SUBJECT O: AML V: NO REASONABLE POSSIBILITY A: NO REASONABLE POSSIBILITY R: No

Data included are subject to a cutoff date of 04JAN2020. POST = Post study drug treatment.
AZA = Azacitidine. Group 1: Enrolled under original protocol. Group 2: Enrolled not under original protocol.
# Subject prematurely discontinued.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.4

Listing of Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M15-656 Group 1 and Group 2)

Subject Number	Name	Epoch Interval	Day	Rx Day of AE Onset	R:Reported Term S:System Organ Class P:MedDRA 21.0 Preferred Term L:Lower Level Term	E:Rx Day Ended O:Ongoing as of Rx Day L:Length I:Intermittent?	D:DLT Event G:NCI Toxicity R:Relationship to Venetoclax/Placebo Z:Relationship to AZA A:Actions Taken O:Other Actions Taken C:Concomitant or Additional Treatment Given	S:Serious AE? O:Other Cause of Event V:Abbvie Opinion of Venetoclax/Placebo Causality A:Abbvie Opinion of Azacitidine Causality R:AE Related to TLS
INV: [redacted] (97401) TRT: Venetoclax 400 mg QD + Azacitidine								
65902#	Age:6[redacted] Sex:Female Race:WHITE Weight:76.0 kg							
		POST 18 TO 21	3	20	R: ISCHEMIC STROKE IN BOTH HEMISPHERES OF THE BRAIN S: Nervous system disorders P: 虚血性脳卒中 L: Ischemic stroke	E: 20 O: No L: 1 Day I: No	G: Grade 5 R: NO REASONABLE POSSIBILITY Z: NO REASONABLE POSSIBILITY A: None O: NONE	S: Yes, DEATH OF SUBJECT, HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION O: TROMBOCYTOPENIA V: NO REASONABLE POSSIBILITY A: NO REASONABLE POSSIBILITY R: No

Data included are subject to a cutoff date of 04JAN2020. POST = Post study drug treatment.
AZA = Azacitidine. Group 1: Enrolled under original protocol. Group 2: Enrolled not under original protocol.
# Subject prematurely discontinued.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.4

Listing of Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M15-656 Group 1 and Group 2)

Subject Number	Name	Epoch	Interval	Rx Day of AE Onset	R:Reported Term S:System Organ Class P:MedDRA 21.0 Preferred Term L:Lower Level Term	E:Rx Day Ended O:Ongoing as of Rx Day L:Length I:Intermittent?	D:DLT Event G:NCI Toxicity R:Relationship to Venetoclax/Placebo Z:Relationship to AZA A:Actions Taken O:Other Actions Taken C:Concomitant or Additional Treatment Given	S:Serious AE? O:Other Cause of Event V:Abbvie Opinion of Venetoclax/Placebo Causality A:Abbvie Opinion of Azacitidine Causality R:AE Related to TLS
INV: [redacted] (110902) TRT: Venetoclax 400 mg QD + Azacitidine								
38502#	Age:9[redacted] Sex:Female Race:WHITE Weight:66.2 kg							
		POST	29 TO 32	3	31	R: SEPSIS S: Infections and infestations P: 敗血症 L: Sepsis	E: 31 O: No L: 1 Day I: No	G: Grade 5 R: NO REASONABLE POSSIBILITY Z: NO REASONABLE POSSIBILITY A: None O: NONE	S: Yes, LIFE THREATENING, DEATH OF SUBJECT O: CONSEQUENCE OF SEPSIS: MULTIPLE ORGAN FAILURE AND PATRIENT DIED. NO MICROBIOLOGICAL CULTURE DETECTED. V: NO REASONABLE POSSIBILITY A: NO REASONABLE POSSIBILITY R: No

Data included are subject to a cutoff date of 04JAN2020. POST = Post study drug treatment.
AZA = Azacitidine. Group 1: Enrolled under original protocol. Group 2: Enrolled not under original protocol.
# Subject prematurely discontinued.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.4

Listing of Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M15-656 Group 1 and Group 2)

Subject Number	Name	Epoch Interval	Day	Rx Day of AE Onset	R:Reported Term S:System Organ Class P:MedDRA 21.0 Preferred Term L:Lower Level Term	E:Rx Day Ended O:Ongoing as of Rx Day L:Length I:Intermittent?	D:DLT Event G:NCI Toxicity R:Relationship to Venetoclax/Placebo Z:Relationship to AZA A:Actions Taken O:Other Actions Taken C:Concomitant or Additional Treatment Given	S:Serious AE? O:Other Cause of Event V:Abbvie Opinion of Venetoclax/Placebo Causality A:Abbvie Opinion of Azacitidine Causality R:AE Related to TLS
INV: [redacted] (53154) TRT: Venetoclax 400 mg QD + Azacitidine								
90401#	Age:8[redacted] Sex:Female Race:WHITE Weight:70.4 kg							
		POST	9 TO 16	2	10	R: ACUTE RESPIRATORY FAILURE S: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders P: 急性呼吸不全 L: Acute respiratory failure	E: 10 O: No L: 1 Day I: No	G: Grade 5 R: REASONABLE POSSIBILITY Z: REASONABLE POSSIBILITY A: Multiple: VENETOCLAX/PLACEBO|DRUG WITHDRAWN - NOT RELATED TO PROGRESSION, AZACITIDINE|DRUG WITHDRAWN - NOT RELATED TO PROGRESSION O: Multiple: MEDICAL PROCEDURE, POST-MORTEM AUTOPSY	S: Yes, DEATH OF SUBJECT, HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION V: NO REASONABLE POSSIBILITY A: NO REASONABLE POSSIBILITY R: No

Data included are subject to a cutoff date of 04JAN2020. POST = Post study drug treatment.
AZA = Azacitidine. Group 1: Enrolled under original protocol. Group 2: Enrolled not under original protocol.
# Subject prematurely discontinued.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.4

Listing of Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M15-656 Group 1 and Group 2)

Subject Number	Name	Epoch	Interval	Rx Day of AE Onset	R:Reported Term S:System Organ Class P:MedDRA 21.0 Preferred Term L:Lower Level Term	E:Rx Day Ended O:Ongoing as of Rx Day L:Length I:Intermittent?	D:DLT Event G:NCI Toxicity R:Relationship to Venetoclax/Placebo Z:Relationship to AZA A:Actions Taken O:Other Actions Taken C:Concomitant or Additional Treatment Given	S:Serious AE? O:Other Cause of Event V:Abbvie Opinion of Venetoclax/Placebo Causality A:Abbvie Opinion of Azacitidine Causality R:AE Related to TLS
INV: [redacted] (112047) TRT: Placebo + Azacitidine								
55302#	Age:7[redacted] Sex:Male Race:WHITE Weight:86.0 kg							
		POST	29 TO 397	5	33	R: SEPSIS S: Infections and infestations P: 敗血症 L: Sepsis	E: 33 O: No L: 1 Day I: No	G: Grade 5 R: NO REASONABLE POSSIBILITY Z: NO REASONABLE POSSIBILITY A: None O: NONE	S: Yes, DEATH OF SUBJECT O: IMMUNOCOMPROMISED PATIENT WITH OVERALL DETERIORATION OF THE PATIENT'S CONDITION (FATIQUE RELATED TO ANEMIA). V: NO REASONABLE POSSIBILITY A: NO REASONABLE POSSIBILITY R: No

Data included are subject to a cutoff date of 04JAN2020. POST = Post study drug treatment.
AZA = Azacitidine. Group 1: Enrolled under original protocol. Group 2: Enrolled not under original protocol.
# Subject prematurely discontinued.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.4

Listing of Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M15-656 Group 1 and Group 2)

Subject Number	Name	Epoch	Interval	Rx Day of AE Onset	R:Reported Term S:System Organ Class P:MedDRA 21.0 Preferred Term L:Lower Level Term	E:Rx Day Ended O:Ongoing as of Rx Day L:Length I:Intermittent?	D:DLT Event G:NCI Toxicity R:Relationship to Venetoclax/Placebo Z:Relationship to AZA A:Actions Taken O:Other Actions Taken C:Concomitant or Additional Treatment Given	S:Serious AE? O:Other Cause of Event V:Abbvie Opinion of Venetoclax/Placebo Causality A:Abbvie Opinion of Azacitidine Causality R:AE Related to TLS
INV: [redacted](53155) TRT: Venetoclax 400 mg QD + Azacitidine								
90501#	Age:8[redacted] Sex:Male Race:WHITE Weight:80.0 kg							
		POST	8 TO 10	1	8	R: CARDIAC ARREST S: Cardiac disorders P: 心停止 L: Cardiac arrest	E: 8 O: No L: 1 Day I: No	G: Grade 5 R: NO REASONABLE POSSIBILITY Z: NO REASONABLE POSSIBILITY A: VENETOCLAX/PLACEBO|DRUG INTERRUPTED C: Yes	S: Yes, LIFE THREATENING, DEATH OF SUBJECT, HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, IMPORTANT MEDICAL EVENT REQUIRING MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION TO PREVENT SERIOUS OUTCOME O: BRONCHOSCOPY AND WASHOUT PROCEDURE, PNEUMONIA, CARDIOMYOPATHY. V: NO REASONABLE POSSIBILITY A: NO REASONABLE POSSIBILITY R: No

Data included are subject to a cutoff date of 04JAN2020. POST = Post study drug treatment.
AZA = Azacitidine. Group 1: Enrolled under original protocol. Group 2: Enrolled not under original protocol.
# Subject prematurely discontinued.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.4

Listing of Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M15-656 Group 1 and Group 2)

Subject Number	Name	Epoch	Interval	Rx Day of AE Onset	R:Reported Term S:System Organ Class P:MedDRA 21.0 Preferred Term L:Lower Level Term	E:Rx Day Ended O:Ongoing as of Rx Day L:Length I:Intermittent?	D:DLT Event G:NCI Toxicity R:Relationship to Venetoclax/Placebo Z:Relationship to AZA A:Actions Taken O:Other Actions Taken C:Concomitant or Additional Treatment Given	S:Serious AE? O:Other Cause of Event V:Abbvie Opinion of Venetoclax/Placebo Causality A:Abbvie Opinion of Azacitidine Causality R:AE Related to TLS
INV: [redacted] (486430) TRT: Venetoclax 400 mg QD + Azacitidine								
47203#	Age:8[redacted] Sex:Male Race:WHITE Weight:89.0 kg							
		POST	49 TO 72	23	71	R: WORSENING BRONCHOPNEUMONIA S: Infections and infestations P: 肺炎 L: Pneumonia aggravated	E: 71 O: No L: 1 Day I: No	G: Grade 5 R: NO REASONABLE POSSIBILITY Z: NO REASONABLE POSSIBILITY A: None O: NONE	S: Yes, DEATH OF SUBJECT O: BACTERIAL INFECTION (NO INFORMATION, PATIENT HOSPITALIZED IN OTHER CENTER) V: NO REASONABLE POSSIBILITY A: NO REASONABLE POSSIBILITY R: No

Data included are subject to a cutoff date of 04JAN2020. POST = Post study drug treatment.
AZA = Azacitidine. Group 1: Enrolled under original protocol. Group 2: Enrolled not under original protocol.
# Subject prematurely discontinued.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.4

Listing of Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M15-656 Group 1 and Group 2)

Subject Number	Name	Epoch	Interval	Rx Day of AE Onset	R:Reported Term S:System Organ Class P:MedDRA 21.0 Preferred Term L:Lower Level Term	E:Rx Day Ended O:Ongoing as of Rx Day L:Length I:Intermittent?	D:DLT Event G:NCI Toxicity R:Relationship to Venetoclax/Placebo Z:Relationship to AZA A:Actions Taken O:Other Actions Taken C:Concomitant or Additional Treatment Given	S:Serious AE? O:Other Cause of Event V:Abbvie Opinion of Venetoclax/Placebo Causality A:Abbvie Opinion of Azacitidine Causality R:AE Related to TLS
INV: [redacted] (486430) TRT: Venetoclax 400 mg QD + Azacitidine								
47205#	Age:8[redacted] Sex:Female Race:WHITE Weight:49.0 kg							
		POST	556 TO 569	13	568	R: UNEXPLAINED DEATH S: General disorders and administration site conditions P: 死亡 L: Death unexplained	E: 568 O: No L: 1 Day I: No	G: Grade 5 R: NO REASONABLE POSSIBILITY Z: NO REASONABLE POSSIBILITY A: Multiple: VENETOCLAX/PLACEBO|DRUG WITHDRAWN - NOT RELATED TO PROGRESSION, AZACITIDINE|DRUG WITHDRAWN - NOT RELATED TO PROGRESSION O: NONE	S: Yes, LIFE THREATENING, DEATH OF SUBJECT O: UNK: ON 17DEC2019 DURING SLEEP PATIENT DIED.THE CAUSE IS UNKNOWN, POSSIBLE HEART FAILURE, BUT NOT DOCUMENTED V: NO REASONABLE POSSIBILITY A: NO REASONABLE POSSIBILITY R: No

Data included are subject to a cutoff date of 04JAN2020. POST = Post study drug treatment.
AZA = Azacitidine. Group 1: Enrolled under original protocol. Group 2: Enrolled not under original protocol.
# Subject prematurely discontinued.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.4

Listing of Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M15-656 Group 1 and Group 2)

Subject Number	Name	Epoch Interval	Rx Day of AE Onset	R:Reported Term S:System Organ Class P:MedDRA 21.0 Preferred Term L:Lower Level Term	E:Rx Day Ended O:Ongoing as of Rx Day L:Length I:Intermittent?	D:DLT Event G:NCI Toxicity R:Relationship to Venetoclax/Placebo Z:Relationship to AZA A:Actions Taken O:Other Actions Taken C:Concomitant or Additional Treatment Given	S:Serious AE? O:Other Cause of Event V:Abbvie Opinion of Venetoclax/Placebo Causality A:Abbvie Opinion of Azacitidine Causality R:AE Related to TLS
INV: [redacted](112190) TRT: Venetoclax 400 mg QD + Azacitidine							
74301#	Age:7[redacted] Sex:Male Race:WHITE Weight:57.5 kg						
		POST 54 TO 60 Day 6	59	R: SEPTIC SHOCK S: Infections and infestations P: 敗血症性ショック L: Septic shock	E: 59 O: No L: 1 Day I: No	G: Grade 5 R: NO REASONABLE POSSIBILITY Z: NO REASONABLE POSSIBILITY A: VENETOCLAX/PLACEBO|DRUG INTERRUPTED O: CONCOMITANT MEDICATION OR THERAPY DISCONTINUED	S: Yes, LIFE THREATENING, DEATH OF SUBJECT, HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION O: NEUTROPENIC PATIENT V: NO REASONABLE POSSIBILITY A: NO REASONABLE POSSIBILITY R: No

Data included are subject to a cutoff date of 04JAN2020. POST = Post study drug treatment.
AZA = Azacitidine. Group 1: Enrolled under original protocol. Group 2: Enrolled not under original protocol.
# Subject prematurely discontinued.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.4

Listing of Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M15-656 Group 1 and Group 2)

Subject Number	Name	Epoch Interval	Rx Day of AE Onset	R:Reported Term S:System Organ Class P:MedDRA 21.0 Preferred Term L:Lower Level Term	E:Rx Day Ended O:Ongoing as of Rx Day L:Length I:Intermittent?	D:DLT Event G:NCI Toxicity R:Relationship to Venetoclax/Placebo Z:Relationship to AZA A:Actions Taken O:Other Actions Taken C:Concomitant or Additional Treatment Given	S:Serious AE? O:Other Cause of Event V:Abbvie Opinion of Venetoclax/Placebo Causality A:Abbvie Opinion of Azacitidine Causality R:AE Related to TLS
INV: [redacted] (113026) TRT: Venetoclax 400 mg QD + Azacitidine							
40202# Age:7[redacted] Sex:Male Race:WHITE Weight:92.0 kg							
		POST 16 TO 24	8	23	R: WORSENING OF PNEUMONIA S: Infections and infestations P: 肺炎 L: Pneumonia aggravated	E: 23 O: No L: 1 Day I: No	G: Grade 5 R: NO REASONABLE POSSIBILITY Z: NO REASONABLE POSSIBILITY A: None O: NONE	S: Yes, LIFE THREATENING, DEATH OF SUBJECT, HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION O: MULTIPLE ORGAN FAILURE V: NO REASONABLE POSSIBILITY A: NO REASONABLE POSSIBILITY R: No

Data included are subject to a cutoff date of 04JAN2020. POST = Post study drug treatment.
AZA = Azacitidine. Group 1: Enrolled under original protocol. Group 2: Enrolled not under original protocol.
# Subject prematurely discontinued.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.4

Listing of Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M15-656 Group 1 and Group 2)

Subject Number	Name	Epoch Interval	Day	Rx Day of AE Onset	R:Reported Term S:System Organ Class P:MedDRA 21.0 Preferred Term L:Lower Level Term	E:Rx Day Ended O:Ongoing as of Rx Day L:Length I:Intermittent?	D:DLT Event G:NCI Toxicity R:Relationship to Venetoclax/Placebo Z:Relationship to AZA A:Actions Taken O:Other Actions Taken C:Concomitant or Additional Treatment Given	S:Serious AE? O:Other Cause of Event V:Abbvie Opinion of Venetoclax/Placebo Causality A:Abbvie Opinion of Azacitidine Causality R:AE Related to TLS
INV: [redacted] (53268) TRT: Placebo + Azacitidine								
97201#	Age:7[redacted] Sex:Female Race:ASIAN Weight:96.7 kg							
		POST 34 TO 37	3	36	R: SEPSIS S: Infections and infestations P: 敗血症 L: Sepsis	E: 36 O: No L: 1 Day I: No	D: No G: Grade 5 R: NO REASONABLE POSSIBILITY Z: NO REASONABLE POSSIBILITY A: Multiple: VENETOCLAX/PLACEBO|DRUG WITHDRAWN - NOT RELATED TO PROGRESSION, AZACITIDINE|DRUG WITHDRAWN - NOT RELATED TO PROGRESSION O: NONE	S: Yes, DEATH OF SUBJECT O: AML RELATED V: NO REASONABLE POSSIBILITY A: NO REASONABLE POSSIBILITY R: No

Data included are subject to a cutoff date of 04JAN2020. POST = Post study drug treatment.
AZA = Azacitidine. Group 1: Enrolled under original protocol. Group 2: Enrolled not under original protocol.
# Subject prematurely discontinued.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.4

Listing of Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M15-656 Group 1 and Group 2)

Subject Number	Name	Epoch Interval	Day	Rx Day of AE Onset	R:Reported Term S:System Organ Class P:MedDRA 21.0 Preferred Term L:Lower Level Term	E:Rx Day Ended O:Ongoing as of Rx Day L:Length I:Intermittent?	D:DLT Event G:NCI Toxicity R:Relationship to Venetoclax/Placebo Z:Relationship to AZA A:Actions Taken O:Other Actions Taken C:Concomitant or Additional Treatment Given	S:Serious AE? O:Other Cause of Event V:Abbvie Opinion of Venetoclax/Placebo Causality A:Abbvie Opinion of Azacitidine Causality R:AE Related to TLS
INV: [redacted] (53268) TRT: Placebo + Azacitidine								
97203#	Age:8[redacted] Sex:Male Race:ASIAN Weight:61.8 kg							
		POST 305 TO 308	2	306	R: SEPSIS S: Infections and infestations P: 敗血症 L: Sepsis	E: 306 O: No L: 1 Day I: No	G: Grade 5 R: NO REASONABLE POSSIBILITY Z: NO REASONABLE POSSIBILITY A: Multiple: VENETOCLAX/PLACEBO|DRUG WITHDRAWN - NOT RELATED TO PROGRESSION, AZACITIDINE|DRUGWITHDRAWN - NOT RELATED TO PROGRESSION O: NONE	S: Yes, DEATH OF SUBJECT O: ESCHERICHIA COLI V: NO REASONABLE POSSIBILITY A: NO REASONABLE POSSIBILITY R: No

Data included are subject to a cutoff date of 04JAN2020. POST = Post study drug treatment.
AZA = Azacitidine. Group 1: Enrolled under original protocol. Group 2: Enrolled not under original protocol.
# Subject prematurely discontinued.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.4

Listing of Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M15-656 Group 1 and Group 2)

Subject Number	Name	Epoch	Interval	Rx Day of AE Onset	R:Reported Term S:System Organ Class P:MedDRA 21.0 Preferred Term L:Lower Level Term	E:Rx Day Ended O:Ongoing as of Rx Day L:Length I:Intermittent?	D:DLT Event G:NCI Toxicity R:Relationship to Venetoclax/Placebo Z:Relationship to AZA A:Actions Taken O:Other Actions Taken C:Concomitant or Additional Treatment Given	S:Serious AE? O:Other Cause of Event V:Abbvie Opinion of Venetoclax/Placebo Causality A:Abbvie Opinion of Azacitidine Causality R:AE Related to TLS
INV: [redacted] (130298) TRT: Placebo + Azacitidine								
93902#	Age:7[redacted] Sex:Male Race:ASIAN Weight:83.2 kg							
		POST	20 TO 58	18	37	R: THE DEATH OF UNKNOWN CAUSE S: General disorders and administration site conditions P: 死亡 L: Unknown cause of death	E: 37 O: No L: 1 Day I: No	G: Grade 5 R: NO REASONABLE POSSIBILITY Z: NO REASONABLE POSSIBILITY A: None O: NONE	S: Yes, DEATH OF SUBJECT O: IT IS MORE LIKELY THAT THE CAUSE OF DEATH IS DUE TO THE DISEASE ITSELF V: NO REASONABLE POSSIBILITY A: NO REASONABLE POSSIBILITY R: No

Data included are subject to a cutoff date of 04JAN2020. POST = Post study drug treatment.
AZA = Azacitidine. Group 1: Enrolled under original protocol. Group 2: Enrolled not under original protocol.
# Subject prematurely discontinued.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.4

Listing of Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M15-656 Group 1 and Group 2)

Subject Number	Name	Epoch Interval	Rx Day of AE Onset	R:Reported Term S:System Organ Class P:MedDRA 21.0 Preferred Term L:Lower Level Term	E:Rx Day Ended O:Ongoing as of Rx Day L:Length I:Intermittent?	D:DLT Event G:NCI Toxicity R:Relationship to Venetoclax/Placebo Z:Relationship to AZA A:Actions Taken O:Other Actions Taken C:Concomitant or Additional Treatment Given	S:Serious AE? O:Other Cause of Event V:Abbvie Opinion of Venetoclax/Placebo Causality A:Abbvie Opinion of Azacitidine Causality R:AE Related to TLS
INV: [redacted] (130298) TRT: Venetoclax 400 mg QD + Azacitidine							
93906#	Age:7[redacted] Sex:Male Race:ASIAN Weight:50.0 kg						
		POST 29 TO 32	2	30	R: INTRACRANIAL HEMORRHAGE S: Nervous system disorders P: 頭蓋内出血 L: Intracranial hemorrhage	E: 30 O: No L: 1 Day I: No	G: Grade 5 R: REASONABLE POSSIBILITY Z: REASONABLE POSSIBILITY A: Multiple: VENETOCLAX/PLACEBO|DRUG WITHDRAWN - NOT RELATED TO PROGRESSION, AZACITIDINE|DRUG WITHDRAWN - NOT RELATED TO PROGRESSION C: Yes	S: Yes, DEATH OF SUBJECT V: NO REASONABLE POSSIBILITY A: NO REASONABLE POSSIBILITY R: No

Data included are subject to a cutoff date of 04JAN2020. POST = Post study drug treatment.
AZA = Azacitidine. Group 1: Enrolled under original protocol. Group 2: Enrolled not under original protocol.
# Subject prematurely discontinued.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.4

Listing of Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M15-656 Group 1 and Group 2)

Subject Number	Name	Epoch	Interval	Rx Day of AE Onset	R:Reported Term S:System Organ Class P:MedDRA 21.0 Preferred Term L:Lower Level Term	E:Rx Day Ended O:Ongoing as of Rx Day L:Length I:Intermittent?	D:DLT Event G:NCI Toxicity R:Relationship to Venetoclax/Placebo Z:Relationship to AZA A:Actions Taken O:Other Actions Taken C:Concomitant or Additional Treatment Given	S:Serious AE? O:Other Cause of Event V:Abbvie Opinion of Venetoclax/Placebo Causality A:Abbvie Opinion of Azacitidine Causality R:AE Related to TLS
INV: [redacted] (95116) TRT: Placebo + Azacitidine								
14704#	Age:7[redacted] Sex:Female Race:BLACK OR AFRICAN AMERICAN Weight:75.3 kg							
		POST	9 TO 121	26	34	R: WORSENING NEUTROPENIC FEVER S: Blood and lymphatic system disorders P: 発熱性好中球減少症 L: Neutropenic fever	E: 34 O: No L: 1 Day I: No	G: Grade 5 R: REASONABLE POSSIBILITY Z: REASONABLE POSSIBILITY A: None O: NONE	S: Yes, DEATH OF SUBJECT V: NO REASONABLE POSSIBILITY A: NO REASONABLE POSSIBILITY R: No

Data included are subject to a cutoff date of 04JAN2020. POST = Post study drug treatment.
AZA = Azacitidine. Group 1: Enrolled under original protocol. Group 2: Enrolled not under original protocol.
# Subject prematurely discontinued.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.4

Listing of Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M15-656 Group 1 and Group 2)

Subject Number	Name	Epoch Interval	Rx Day	Rx Day of AE Onset	R:Reported Term S:System Organ Class P:MedDRA 21.0 Preferred Term L:Lower Level Term	E:Rx Day Ended O:Ongoing as of Rx Day L:Length I:Intermittent?	D:DLT Event G:NCI Toxicity R:Relationship to Venetoclax/Placebo Z:Relationship to AZA A:Actions Taken O:Other Actions Taken C:Concomitant or Additional Treatment Given	S:Serious AE? O:Other Cause of Event V:Abbvie Opinion of Venetoclax/Placebo Causality A:Abbvie Opinion of Azacitidine Causality R:AE Related to TLS
INV: [redacted](95116) TRT: Venetoclax 400 mg QD + Azacitidine								
14709#	Age:6[redacted] Sex:Male Race:WHITE Weight:82.0 kg							
		POST 29 TO 156	27	55	R: FAILURE TO THRIVE S: Metabolism and nutrition disorders P: 成長障害 L: Failure to thrive	E: 55 O: No L: 1 Day I: No	G: Grade 5 R: NO REASONABLE POSSIBILITY Z: NO REASONABLE POSSIBILITY A: None O: NONE	S: Yes, LIFE THREATENING, DEATH OF SUBJECT O: INFECTION, PANCYTOPENIA V: NO REASONABLE POSSIBILITY A: NO REASONABLE POSSIBILITY R: No

Data included are subject to a cutoff date of 04JAN2020. POST = Post study drug treatment.
AZA = Azacitidine. Group 1: Enrolled under original protocol. Group 2: Enrolled not under original protocol.
# Subject prematurely discontinued.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.4

Listing of Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M15-656 Group 1 and Group 2)

Subject Number	Name	Epoch Interval	Day	Rx Day of AE Onset	R:Reported Term S:System Organ Class P:MedDRA 21.0 Preferred Term L:Lower Level Term	E:Rx Day Ended O:Ongoing as of Rx Day L:Length I:Intermittent?	D:DLT Event G:NCI Toxicity R:Relationship to Venetoclax/Placebo Z:Relationship to AZA A:Actions Taken O:Other Actions Taken C:Concomitant or Additional Treatment Given	S:Serious AE? O:Other Cause of Event V:Abbvie Opinion of Venetoclax/Placebo Causality A:Abbvie Opinion of Azacitidine Causality R:AE Related to TLS
INV: [redacted] (53503) TRT: Venetoclax 400 mg QD + Azacitidine								
13806#	Age:7[redacted] Sex:Female Race:WHITE Weight:52.5 kg							
		POST 29 TO 37	3	31	R: FUNGAL SEPSIS S: Infections and infestations P: 真菌性敗血症 L: Fungal sepsis	E: 31 O: No L: 1 Day I: No	G: Grade 5 R: NO REASONABLE POSSIBILITY Z: NO REASONABLE POSSIBILITY A: None C: Yes	S: Yes, DEATH OF SUBJECT O: NEUTROPENIA V: NO REASONABLE POSSIBILITY A: NO REASONABLE POSSIBILITY R: No

Data included are subject to a cutoff date of 04JAN2020. POST = Post study drug treatment.
AZA = Azacitidine. Group 1: Enrolled under original protocol. Group 2: Enrolled not under original protocol.
# Subject prematurely discontinued.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.4

Listing of Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M15-656 Group 1 and Group 2)

Subject Number	Name	Epoch Interval	Day	Rx Day of AE Onset	R:Reported Term S:System Organ Class P:MedDRA 21.0 Preferred Term L:Lower Level Term	E:Rx Day Ended O:Ongoing as of Rx Day L:Length I:Intermittent?	D:DLT Event G:NCI Toxicity R:Relationship to Venetoclax/Placebo Z:Relationship to AZA A:Actions Taken O:Other Actions Taken C:Concomitant or Additional Treatment Given	S:Serious AE? O:Other Cause of Event V:Abbvie Opinion of Venetoclax/Placebo Causality A:Abbvie Opinion of Azacitidine Causality R:AE Related to TLS
INV: [redacted](114329) TRT: Venetoclax 400 mg QD + Azacitidine								
66106#	Age:7[redacted] Sex:Female Race:WHITE Weight:64.1 kg							
		POST 7 TO 16	9	15	R: EXTENSIVE INTRACEREBRAL HEMATOMA OF THE LEFT TEMPORO-PARIETO-OCCIPITAL REGION S: Nervous system disorders P: 脳血腫 L: Intracerebral hematoma	E: 15 O: No L: 1 Day I: No	G: Grade 5 R: NO REASONABLE POSSIBILITY Z: NO REASONABLE POSSIBILITY A: Multiple: VENETOCLAX/PLACEBO|DRUG WITHDRAWN - NOT RELATED TO PROGRESSION, AZACITIDINE|DRUGWITHDRAWN - NOT RELATED TO PROGRESSION O: NONE	S: Yes, LIFE THREATENING, DEATH OF SUBJECT, HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION O: TRANSFUSION DEPENDENT THROMBOCYTOPENIA GRADE 4 V: NO REASONABLE POSSIBILITY A: NO REASONABLE POSSIBILITY R: No

Data included are subject to a cutoff date of 04JAN2020. POST = Post study drug treatment.
AZA = Azacitidine. Group 1: Enrolled under original protocol. Group 2: Enrolled not under original protocol.
# Subject prematurely discontinued.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.4

Listing of Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M15-656 Group 1 and Group 2)

Subject Number	Name	Epoch	Interval	Rx Day of AE Onset	R:Reported Term S:System Organ Class P:MedDRA 21.0 Preferred Term L:Lower Level Term	E:Rx Day Ended O:Ongoing as of Rx Day L:Length I:Intermittent?	D:DLT Event G:NCI Toxicity R:Relationship to Venetoclax/Placebo Z:Relationship to AZA A:Actions Taken O:Other Actions Taken C:Concomitant or Additional Treatment Given	S:Serious AE? O:Other Cause of Event V:Abbvie Opinion of Venetoclax/Placebo Causality A:Abbvie Opinion of Azacitidine Causality R:AE Related to TLS
INV: [redacted] (114329) TRT: Venetoclax 400 mg QD + Azacitidine								
66107#	Age:7[redacted] Sex:Male Race:WHITE Weight:69.2 kg							
		POST	119 TO 121	1	119	R: PAROXYSM OF ATRIAL FIBRILLATION S: Cardiac disorders P: 心房細動 L: Paroxysmal atrial fibrillation	E: 119 O: No L: 1 Day I: No	G: Grade 5 R: NO REASONABLE POSSIBILITY Z: NO REASONABLE POSSIBILITY A: Multiple: VENETOCLAX/PLACEBO|DRUG WITHDRAWN - NOT RELATED TO PROGRESSION, AZACITIDINE|DRUG WITHDRAWN - NOT RELATED TO PROGRESSION O: NONE	S: Yes, DEATH OF SUBJECT O: CONCOMITANT PATHOLOGY OF THE CARDIOVASCULAR SYSTEM V: NO REASONABLE POSSIBILITY A: NO REASONABLE POSSIBILITY R: No

Data included are subject to a cutoff date of 04JAN2020. POST = Post study drug treatment.
AZA = Azacitidine. Group 1: Enrolled under original protocol. Group 2: Enrolled not under original protocol.
# Subject prematurely discontinued.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.4

Listing of Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M15-656 Group 1 and Group 2)

Subject Number	Name	Epoch Interval	Day	Rx Day of AE Onset	R:Reported Term S:System Organ Class P:MedDRA 21.0 Preferred Term L:Lower Level Term	E:Rx Day Ended O:Ongoing as of Rx Day L:Length I:Intermittent?	D:DLT Event G:NCI Toxicity R:Relationship to Venetoclax/Placebo Z:Relationship to AZA A:Actions Taken O:Other Actions Taken C:Concomitant or Additional Treatment Given	S:Serious AE? O:Other Cause of Event V:Abbvie Opinion of Venetoclax/Placebo Causality A:Abbvie Opinion of Azacitidine Causality R:AE Related to TLS
INV: [redacted] (111121) TRT: Venetoclax 400 mg QD + Azacitidine								
58002#	Age:7[redacted] Sex:Male Race:WHITE Weight:93.0 kg							
		POST 2 TO 8	6	7	R: CARDIAC FAILURE S: Cardiac disorders P: 心不全 L: Cardiac failure	E: 7 O: No L: 1 Day I: No	G: Grade 5 R: NO REASONABLE POSSIBILITY Z: NO REASONABLE POSSIBILITY A: None O: NONE	S: Yes, LIFE THREATENING, DEATH OF SUBJECT, HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, IMPORTANT MEDICAL EVENT REQUIRING MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION TO PREVENT SERIOUS OUTCOME O: HEART FAILURE V: NO REASONABLE POSSIBILITY A: NO REASONABLE POSSIBILITY R: No

Data included are subject to a cutoff date of 04JAN2020. POST = Post study drug treatment.
AZA = Azacitidine. Group 1: Enrolled under original protocol. Group 2: Enrolled not under original protocol.
# Subject prematurely discontinued.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.4

Listing of Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M15-656 Group 1 and Group 2)

Subject Number	Name	Epoch Interval	Rx Day	Rx Day of AE Onset	R:Reported Term S:System Organ Class P:MedDRA 21.0 Preferred Term L:Lower Level Term	E:Rx Day Ended O:Ongoing as of Rx Day L:Length I:Intermittent?	D:DLT Event G:NCI Toxicity R:Relationship to Venetoclax/Placebo Z:Relationship to AZA A:Actions Taken O:Other Actions Taken C:Concomitant or Additional Treatment Given	S:Serious AE? O:Other Cause of Event V:Abbvie Opinion of Venetoclax/Placebo Causality A:Abbvie Opinion of Azacitidine Causality R:AE Related to TLS
INV: [redacted] (53326) TRT: Venetoclax 400 mg QD + Azacitidine								
44202#	Age:7[redacted] Sex:Male Race:WHITE Weight:91.7 kg							
	TRT	1 TO 54	54	54	R: SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE SYNDROME S: General disorders and administration site conditions P: 全身性炎症反応症候群 L: Systemic inflammatory response syndrome	E: 54 O: No L: 1 Day I: No	G: Grade 5 R: NO REASONABLE POSSIBILITY Z: NO REASONABLE POSSIBILITY A: Multiple: VENETOCLAX/PLACEBO|DRUG WITHDRAWN - NOT RELATED TO PROGRESSION, AZACITIDINE|DRUG WITHDRAWN - NOT RELATED TO PROGRESSION C: Yes	S: Yes, DEATH OF SUBJECT O: UNDERLYING DISEASE V: NO REASONABLE POSSIBILITY A: NO REASONABLE POSSIBILITY R: No

Data included are subject to a cutoff date of 04JAN2020. TRT = On study treatment.
AZA = Azacitidine. Group 1: Enrolled under original protocol. Group 2: Enrolled not under original protocol.
# Subject prematurely discontinued.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.4

Listing of Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M15-656 Group 1 and Group 2)

Subject Number	Name	Epoch Interval	Day	Rx Day of AE Onset	R:Reported Term S:System Organ Class P:MedDRA 21.0 Preferred Term L:Lower Level Term	E:Rx Day Ended O:Ongoing as of Rx Day L:Length I:Intermittent?	D:DLT Event G:NCI Toxicity R:Relationship to Venetoclax/Placebo Z:Relationship to AZA A:Actions Taken O:Other Actions Taken C:Concomitant or Additional Treatment Given	S:Serious AE? O:Other Cause of Event V:Abbvie Opinion of Venetoclax/Placebo Causality A:Abbvie Opinion of Azacitidine Causality R:AE Related to TLS
INV: [redacted] (53326) TRT: Venetoclax 400 mg QD + Azacitidine								
44203#	Age:8[redacted] Sex:Male Race:WHITE Weight:84.0 kg							
		POST 9 TO 15	6	14	R: ATRIAL FIBRILLATION S: Cardiac disorders P: 心房細動 L: Atrial fibrillation	E: 14 O: No L: 1 Day I: Yes	G: Grade 5 R: NO REASONABLE POSSIBILITY Z: NO REASONABLE POSSIBILITY A: Multiple: VENETOCLAX/PLACEBO|DRUG WITHDRAWN - NOT RELATED TO PROGRESSION, AZACITIDINE|DRUG WITHDRAWN - NOT RELATED TO PROGRESSION O: NONE	S: Yes, DEATH OF SUBJECT O: THIS IS PLAUSIBLE WITH MEDICAL HISTORY TACHYARRHYTMIA ABSOLUTA V: NO REASONABLE POSSIBILITY A: NO REASONABLE POSSIBILITY R: No

Data included are subject to a cutoff date of 04JAN2020. POST = Post study drug treatment.
AZA = Azacitidine. Group 1: Enrolled under original protocol. Group 2: Enrolled not under original protocol.
# Subject prematurely discontinued.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.4

Listing of Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M15-656 Group 1 and Group 2)

Subject Number	Name	Epoch Interval	Rx Day of AE Onset	R:Reported Term S:System Organ Class P:MedDRA 21.0 Preferred Term L:Lower Level Term	E:Rx Day Ended O:Ongoing as of Rx Day L:Length I:Intermittent?	D:DLT Event G:NCI Toxicity R:Relationship to Venetoclax/Placebo Z:Relationship to AZA A:Actions Taken O:Other Actions Taken C:Concomitant or Additional Treatment Given	S:Serious AE? O:Other Cause of Event V:Abbvie Opinion of Venetoclax/Placebo Causality A:Abbvie Opinion of Azacitidine Causality R:AE Related to TLS
INV: [redacted] (53326) TRT: Venetoclax 400 mg QD + Azacitidine							
44204#	Age:7[redacted] Sex:Female Race:WHITE Weight:85.0 kg						
		POST 7 TO 10	3	9	R: MULTI ORGAN FAILURE S: General disorders and administration site conditions P: 多臓器機能不全症候群 L: Multi organ failure	E: 9 O: No L: 1 Day I: No	G: Grade 5 R: NO REASONABLE POSSIBILITY Z: NO REASONABLE POSSIBILITY A: None O: NONE	S: Yes, DEATH OF SUBJECT O: PATIENT DIED ON 8THDECEMBER2017 AT INTENSIVE CARE UNIT.MORE LIKELY RELATED TO CHOLECYSTITIS AND UROSEPSIS IN THIS ELDERLY PATIENT WITH UNDERLYING AML, DIABETES AND HYPERTENSION V: NO REASONABLE POSSIBILITY A: NO REASONABLE POSSIBILITY R: No

Data included are subject to a cutoff date of 04JAN2020. POST = Post study drug treatment.
AZA = Azacitidine. Group 1: Enrolled under original protocol. Group 2: Enrolled not under original protocol.
# Subject prematurely discontinued.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.4

Listing of Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M15-656 Group 1 and Group 2)

Subject Number	Name	Epoch	Interval	Rx Day of AE Onset	R:Reported Term S:System Organ Class P:MedDRA 21.0 Preferred Term L:Lower Level Term	E:Rx Day Ended O:Ongoing as of Rx Day L:Length I:Intermittent?	D:DLT Event G:NCI Toxicity R:Relationship to Venetoclax/Placebo Z:Relationship to AZA A:Actions Taken O:Other Actions Taken C:Concomitant or Additional Treatment Given	S:Serious AE? O:Other Cause of Event V:Abbvie Opinion of Venetoclax/Placebo Causality A:Abbvie Opinion of Azacitidine Causality R:AE Related to TLS
INV: [redacted] (115026) TRT: Venetoclax 400 mg QD + Azacitidine								
94204#	Age:6[redacted] Sex:Female Race:ASIAN Weight:66.0 kg							
		POST	29 TO 39	10	38	R: UNEXPLAINED DEATH S: General disorders and administration site conditions P: 死亡 L: Death unexplained	E: 38 O: No L: 1 Day I: No	G: Grade 5 R: REASONABLE POSSIBILITY Z: REASONABLE POSSIBILITY A: None O: NONE	S: Yes, LIFE THREATENING, DEATH OF SUBJECT V: NO REASONABLE POSSIBILITY A: NO REASONABLE POSSIBILITY R: No

Data included are subject to a cutoff date of 04JAN2020. POST = Post study drug treatment.
AZA = Azacitidine. Group 1: Enrolled under original protocol. Group 2: Enrolled not under original protocol.
# Subject prematurely discontinued.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.4

Listing of Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M15-656 Group 1 and Group 2)

Subject Number	Name	Epoch Interval	Rx Day of Epoch	Rx Day of AE Onset	R:Reported Term S:System Organ Class P:MedDRA 21.0 Preferred Term L:Lower Level Term	E:Rx Day Ended O:Ongoing as of Rx Day L:Length I:Intermittent?	D:DLT Event G:NCI Toxicity R:Relationship to Venetoclax/Placebo Z:Relationship to AZA A:Actions Taken O:Other Actions Taken C:Concomitant or Additional Treatment Given	S:Serious AE? O:Other Cause of Event V:Abbvie Opinion of Venetoclax/Placebo Causality A:Abbvie Opinion of Azacitidine Causality R:AE Related to TLS
INV: [redacted] (115026) TRT: Venetoclax 400 mg QD + Azacitidine								
94210#	Age:7[redacted] Sex:Male Race:ASIAN Weight:56.0 kg							
	POST	70 TO 72	2	71	R: COMA AND CONVULSIONS S: Nervous system disorders P: 昏睡 L: Coma	E: 71 O: No L: 1 Day I: No	D: No G: Grade 5 R: NO REASONABLE POSSIBILITY Z: NO REASONABLE POSSIBILITY A: None C: Yes	S: Yes, DEATH OF SUBJECT O: 1.DIABETES 2.ADVANCED AGE V: NO REASONABLE POSSIBILITY A: NO REASONABLE POSSIBILITY R: No
				71	R: COMA AND CONVULSIONS S: Nervous system disorders P: 痙攣発作 L: Convulsions	E: 71 O: No L: 1 Day I: No	D: No G: Grade 5 R: NO REASONABLE POSSIBILITY Z: NO REASONABLE POSSIBILITY A: None C: Yes	S: Yes, DEATH OF SUBJECT O: 1.DIABETES 2.ADVANCED AGE V: NO REASONABLE POSSIBILITY A: NO REASONABLE POSSIBILITY R: No

Data included are subject to a cutoff date of 04JAN2020. POST = Post study drug treatment.
AZA = Azacitidine. Group 1: Enrolled under original protocol. Group 2: Enrolled not under original protocol.
# Subject prematurely discontinued.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.4

Listing of Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M15-656 Group 1 and Group 2)

Subject Number	Name	Epoch	Interval	Rx Day of AE Onset	R:Reported Term S:System Organ Class P:MedDRA 21.0 Preferred Term L:Lower Level Term	E:Rx Day Ended O:Ongoing as of Rx Day L:Length I:Intermittent?	D:DLT Event G:NCI Toxicity R:Relationship to Venetoclax/Placebo Z:Relationship to AZA A:Actions Taken O:Other Actions Taken C:Concomitant or Additional Treatment Given	S:Serious AE? O:Other Cause of Event V:Abbvie Opinion of Venetoclax/Placebo Causality A:Abbvie Opinion of Azacitidine Causality R:AE Related to TLS
INV: [redacted] (112188) TRT: Venetoclax 400 mg QD + Azacitidine								
74204# Age:7[redacted] Sex:Female Race:WHITE Weight:73.0 kg								
		POST	125 TO 127	2	126	R: PNEUMONIA S: Infections and infestations P: 肺炎 L: Pneumonia	E: 126 O: No L: 1 Day I: No	G: Grade 5 R: NO REASONABLE POSSIBILITY Z: NO REASONABLE POSSIBILITY A: None C: Yes	S: Yes, LIFE THREATENING, DEATH OF SUBJECT, HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION O: SECONDARY TO INFECTION V: NO REASONABLE POSSIBILITY A: NO REASONABLE POSSIBILITY R: No

Data included are subject to a cutoff date of 04JAN2020. POST = Post study drug treatment.
AZA = Azacitidine. Group 1: Enrolled under original protocol. Group 2: Enrolled not under original protocol.
# Subject prematurely discontinued.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.4

Listing of Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M15-656 Group 1 and Group 2)

Subject Number	Name	Epoch Interval	Day	Rx Day of AE Onset	R:Reported Term S:System Organ Class P:MedDRA 21.0 Preferred Term L:Lower Level Term	E:Rx Day Ended O:Ongoing as of Rx Day L:Length I:Intermittent?	D:DLT Event G:NCI Toxicity R:Relationship to Venetoclax/Placebo Z:Relationship to AZA A:Actions Taken O:Other Actions Taken C:Concomitant or Additional Treatment Given	S:Serious AE? O:Other Cause of Event V:Abbvie Opinion of Venetoclax/Placebo Causality A:Abbvie Opinion of Azacitidine Causality R:AE Related to TLS
INV: [redacted] (349769) TRT: Placebo + Azacitidine								
93804#	Age:7[redacted] Sex:Male Race:ASIAN Weight:68.5 kg							
		POST 10 TO 12	1	10	R: METABOLIC ACIDOSIS S: Metabolism and nutrition disorders P: 代謝性アシドーシス L: Metabolic acidosis	E: 10 O: No L: 1 Day I: No	G: Grade 5 R: NO REASONABLE POSSIBILITY Z: NO REASONABLE POSSIBILITY A: None O: NONE	S: Yes, DEATH OF SUBJECT O: DISEASE PROGRESSION, ELEVATED WHITE BLOOD CELLS V: NO REASONABLE POSSIBILITY A: NO REASONABLE POSSIBILITY R: No

Data included are subject to a cutoff date of 04JAN2020. POST = Post study drug treatment.
AZA = Azacitidine. Group 1: Enrolled under original protocol. Group 2: Enrolled not under original protocol.
# Subject prematurely discontinued.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.4

Listing of Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M15-656 Group 1 and Group 2)

Subject Number	Name	Epoch Interval	Rx Day of AE Onset	R:Reported Term S:System Organ Class P:MedDRA 21.0 Preferred Term L:Lower Level Term	E:Rx Day Ended O:Ongoing as of Rx Day L:Length I:Intermittent?	D:DLT Event G:NCI Toxicity R:Relationship to Venetoclax/Placebo Z:Relationship to AZA A:Actions Taken O:Other Actions Taken C:Concomitant or Additional Treatment Given	S:Serious AE? O:Other Cause of Event V:Abbvie Opinion of Venetoclax/Placebo Causality A:Abbvie Opinion of Azacitidine Causality R:AE Related to TLS
INV: [redacted] (349769) TRT: Placebo + Azacitidine							
93804#	Age:7[redacted] Sex:Male Race:ASIAN Weight:68.5 kg						
	(Cont.)	POST 10 TO 12	1	10	R: SUDDEN CARDIAC DEATH S: General disorders and administration site conditions P: 心突然死 L: Sudden cardiac death	E: 10 O: No L: 1 Day I: No	G: Grade 5 R: NO REASONABLE POSSIBILITY Z: NO REASONABLE POSSIBILITY A: None C: Yes	S: Yes, LIFE THREATENING, DEATH OF SUBJECT O: HISTORY OF CORONARY HEART DISEASE V: NO REASONABLE POSSIBILITY A: NO REASONABLE POSSIBILITY R: No

Data included are subject to a cutoff date of 04JAN2020. POST = Post study drug treatment.
AZA = Azacitidine. Group 1: Enrolled under original protocol. Group 2: Enrolled not under original protocol.
# Subject prematurely discontinued.

Program Source Code: [redacted]

表 2.7.4-93.　　死亡に至った有害事象を発現した被験者一覧（M14-358 試験）

TABLE 1__10.3

Listing of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M14-358)

Subject Number	Name	Epoch	Interval	RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA ver. 21.0 Preferred Term L: Lower Level Term	E: RX Day Ended O: Ongoing at the End of Study? D: Duration L: Length I: Intermittent?	D: DLT Event G: NCI Toxicity -Relationship to- R1: ABT-199 R2: CYTARABINE A: Action Taken with Study Treatment O: Other Actions Taken	R: Related to TLS? S: Serious AE? O: Other Cause of Event C: Sponsor Opinion of Causality
INV:[redacted] (53184) TRT:Venetocla 800 mg + AZA 12702#	Age:7[redacted]	Sex:Male	Race:White	Weight:100.0 kg				
		POST	46 TO	5	50	R: RESPIRATORY FAILURE S: RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS P: 呼吸不全 L: RESPIRATORY FAILURE	E: 50 L: 1 Day I: No	G: Grade 5 R1: No reasonable possibility R3: No reasonable possibility A: DISC ABT-199 - NOT RELATED TO PROGRESSION O: NONE	S: Yes, LIFE THREATENING, DEATH OF SUBJECT, HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION O: RESPIRATORY FAILURE, THE PATIENT'S FAMILY DECIDED TO EXTUBATE THE PATIENT. STUDY DRUG DID NOT CAUSE EVENT, IT WAS SEPTIC SHOCK/SEPSIS C: No reasonable possibility

# Subject prematurely discontinued ABT-199.
POST = Off.
AZA = Azacitidine. DEC = Decitabine. DDI = Drug Drug Interaction: Venetoclax 400 MG + Decitabline + Dosaconzaole.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.3

Listing of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M14-358)

Subject Number	Name	Epoch	Interval	RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA ver. 21.0 Preferred Term L: Lower Level Term	E: RX Day Ended O: Ongoing at the End of Study? D: Duration L: Length I: Intermittent?	D: DLT Event G: NCI Toxicity -Relationship to- R1: ABT-199 R2: CYTARABINE A: Action Taken with Study Treatment O: Other Actions Taken	R: Related to TLS? S: Serious AE? O: Other Cause of Event C: Sponsor Opinion of Causality
INV:[redacted](52791) TRT:Venetocla 400 mg + DEC 15102# Age:7[redacted] Sex:Female Race:White Weight:75.0 kg								
	OPEN	1 TO 278	276	276	R: DISEASE PROGRESSION OF PRE-EXISTING CANCER S: NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS) P: 悪性新生物進行 L: PROGRESSION OF PRE-EXISTING CANCER	E: 283 L: 8 Days I: No	D: No G: Grade 5 R1: No reasonable possibility R2: No reasonable possibility R3: No reasonable possibility A: DISC ABT-199 - RELATED TO PROGRESSION O: CONCOMITANT MEDICATION PRESCRIBED	S: Yes, LIFE THREATENING, DEATH OF SUBJECT, HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION O: AML C: No reasonable possibility

# Subject prematurely discontinued ABT-199.
OPEN = Open Label.
AZA = Azacitidine. DEC = Decitabine. DDI = Drug Drug Interaction: Venetoclax 400 MG + Decitabline + Dosaconzaole.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.3

Listing of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M14-358)

Subject Number	Name	Epoch	Interval	RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA ver. 21.0 Preferred Term L: Lower Level Term	E: RX Day Ended O: Ongoing at the End of Study? D: Duration L: Length I: Intermittent?	D: DLT Event G: NCI Toxicity -Relationship to- R1: ABT-199 R2: CYTARABINE A: Action Taken with Study Treatment O: Other Actions Taken	R: Related to TLS? S: Serious AE? O: Other Cause of Event C: Sponsor Opinion of Causality
INV:[redacted] (52791) TRT:Venetocla 400 mg + DEC 15104# Age:8[redacted] Sex:Male Race:White Weight:74.7 kg								
	POST	16 TO	7	22	R: WORSENING BACTEREMIA S: INFECTIONS AND INFESTATIONS P: 菌血症 L: BACTEREMIA	E: 22 L: 1 Day I: No	D: No G: Grade 5 R1: No reasonable possibility R2: No reasonable possibility R3: No reasonable possibility A: NONE O: CONCOMITANT MEDICATION PRESCRIBED	S: Yes, LIFE THREATENING, DEATH OF SUBJECT O: POSSIBLY RELATED TO DISEASE C: No reasonable possibility

# Subject prematurely discontinued ABT-199.
POST = Off.
AZA = Azacitidine. DEC = Decitabine. DDI = Drug Drug Interaction: Venetoclax 400 MG + Decitabline + Dosaconzaole.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.3

Listing of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M14-358)

Subject Number	---- Name	Epoch Interval	---- RX Day	RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA ver. 21.0 Preferred Term L: Lower Level Term	E: RX Day Ended O: Ongoing at the End of Study? D: Duration L: Length I: Intermittent?	D: DLT Event G: NCI Toxicity -Relationship to- R1: ABT-199 R2: CYTARABINE A: Action Taken with Study Treatment O: Other Actions Taken	R: Related to TLS? S: Serious AE? O: Other Cause of Event C: Sponsor Opinion of Causality
INV:[redacted] (52791) TRT:DDI Venet_clax 400 mg 29405# Age:7[redacted] Sex:Male Race:White Weight:88.6 kg								
	POST	77 TO	10	86	R: PROGRESSION OF PRE-EXISTING CANCER S: NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS) P: 悪性新生物進行 L: PROGRESSION OF PRE-EXISTING CANCER	E: 86 L: 1 Day I: No	D: No G: Grade 5 R1: No reasonable possibility R2: No reasonable possibility R3: No reasonable possibility A: NONE O: CONCOMITANT MEDICATION DISCONTINUED O: OTHER: COMFORT CARE	S: Yes, LIFE THREATENING, DEATH OF SUBJECT O: DISEASE UNDER STUDY C: No reasonable possibility

# Subject prematurely discontinued ABT-199.
POST = Off.
AZA = Azacitidine. DEC = Decitabine. DDI = Drug Drug Interaction: Venetoclax 400 MG + Decitabline + Dosaconzaole.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.3

Listing of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M14-358)

Subject Number	---- Name	Epoch Interval	---- Day	RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA ver. 21.0 Preferred Term L: Lower Level Term	E: RX Day Ended O: Ongoing at the End of Study? D: Duration L: Length I: Intermittent?	D: DLT Event G: NCI Toxicity -Relationship to- R1: ABT-199 R2: CYTARABINE A: Action Taken with Study Treatment O: Other Actions Taken	R: Related to TLS? S: Serious AE? O: Other Cause of Event C: Sponsor Opinion of Causality
INV:[redacted] (52791) TRT:DDI Venet_clax 400 mg 29407# Age:8[redacted] Sex:Male Race:White Weight:85.7 kg								
	OPEN	1 TO 57	57	57	R: VOLVULUS S: GASTROINTESTINAL DISORDERS P: 腸の軸捻転 L: VOLVULUS	E: 57 L: 1 Day I: No	D: No G: Grade 5 R1: No reasonable possibility R2: No reasonable possibility R3: No reasonable possibility A: NONE O: NONE	S: Yes, LIFE THREATENING, DEATH OF SUBJECT, HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION O: WORSENING OF SAE C: No reasonable possibility

# Subject prematurely discontinued ABT-199.
OPEN = Open Label.
AZA = Azacitidine. DEC = Decitabine. DDI = Drug Drug Interaction: Venetoclax 400 MG + Decitabline + Dosaconzaole.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.3

Listing of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M14-358)

Subject Number	Name	Epoch	Interval	RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA ver. 21.0 Preferred Term L: Lower Level Term	E: RX Day Ended O: Ongoing at the End of Study? D: Duration L: Length I: Intermittent?	D: DLT Event G: NCI Toxicity -Relationship to- R1: ABT-199 R2: CYTARABINE A: Action Taken with Study Treatment O: Other Actions Taken	R: Related to TLS? S: Serious AE? O: Other Cause of Event C: Sponsor Opinion of Causality
INV: [redacted] (52791) TRT:DDI Venet clax 400 mg 29413#	Age:8[redacted]	Sex:Female	Race:White	Weight:69.8 kg				
		POST	29 TO	17	45 R: SEPSIS S: INFECTIONS AND INFESTATIONS P: 敗血症 L: SEPSIS	E: 45 L: 1 Day I: No	D: No G: Grade 5 R1: No reasonable possibility R2: No reasonable possibility R3: No reasonable possibility A: NONE O: CONCOMITANT MEDICATION DISCONTINUED	S: Yes, LIFE THREATENING, DEATH OF SUBJECT, HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION O: ASPIRATION, INFECTION AND NEUTROPENIC WITH AML C: No reasonable possibility

# Subject prematurely discontinued ABT-199.
POST = Off.
AZA = Azacitidine. DEC = Decitabine. DDI = Drug Drug Interaction: Venetoclax 400 MG + Decitabline + Dosaconzaole.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.3

Listing of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M14-358)

Subject Number	Name	Epoch	Interval	RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA ver. 21.0 Preferred Term L: Lower Level Term	E: RX Day Ended O: Ongoing at the End of Study? D: Duration L: Length I: Intermittent?	D: DLT Event G: NCI Toxicity -Relationship to- R1: ABT-199 R2: CYTARABINE A: Action Taken with Study Treatment O: Other Actions Taken	R: Related to TLS? S: Serious AE? O: Other Cause of Event C: Sponsor Opinion of Causality
INV: [redacted] (52791) TRT:DDI Venet clax 400 mg 29414#	Age:8[redacted]	Sex:Female	Race:White	Weight:73.4 kg				
	POST	23 TO	3	25	R: PNEUMONIA S: INFECTIONS AND INFESTATIONS P: 肺炎 L: PNEUMONIA	E: 25 L: 1 Day I: No	D: No G: Grade 5 R1: No reasonable possibility R2: No reasonable possibility R3: No reasonable possibility A: NONE O: CONCOMITANT MEDICATION PRESCRIBED	S: Yes, LIFE THREATENING, DEATH OF SUBJECT, HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION O: NEUTROPENIA, COMORBIDITY C: No reasonable possibility

# Subject prematurely discontinued ABT-199.
POST = Off.
AZA = Azacitidine. DEC = Decitabine. DDI = Drug Drug Interaction: Venetoclax 400 MG + Decitabline + Dosaconzaole.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.3

Listing of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M14-358)

Subject Number	Name	Epoch	Interval	RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA ver. 21.0 Preferred Term L: Lower Level Term	E: RX Day Ended O: Ongoing at the End of Study? D: Duration L: Length I: Intermittent?	D: DLT Event G: NCI Toxicity -Relationship to- R1: ABT-199 R2: CYTARABINE A: Action Taken with Study Treatment O: Other Actions Taken	R: Related to TLS? S: Serious AE? O: Other Cause of Event C: Sponsor Opinion of Causality
INV:[redacted] (52791) TRT:Venetocla 400 mg + DEC 15524# Age:6[redacted] Sex:Male Race:Black Weight:111.0 kg								
		POST	113 TO 1	113	R: PNEUMONIA S: INFECTIONS AND INFESTATIONS P: 肺炎 L: PNEUMONIA	E: 113 L: 1 Day I: No	G: Grade 5 R1: No reasonable possibility R2: No reasonable possibility A: NONE O: CONCOMITANT MEDICATION PRESCRIBED	S: Yes, LIFE THREATENING, DEATH OF SUBJECT O: ON GOING PNEUMONIA NEUTROPENIA C: No reasonable possibility

# Subject prematurely discontinued ABT-199.
POST = Off.
AZA = Azacitidine. DEC = Decitabine. DDI = Drug Drug Interaction: Venetoclax 400 MG + Decitabline + Dosaconzaole.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.3

Listing of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M14-358)

Subject Number	Name	Epoch	Interval	RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA ver. 21.0 Preferred Term L: Lower Level Term	E: RX Day Ended O: Ongoing at the End of Study? D: Duration L: Length I: Intermittent?	D: DLT Event G: NCI Toxicity -Relationship to- R1: ABT-199 R2: CYTARABINE A: Action Taken with Study Treatment O: Other Actions Taken	R: Related to TLS? S: Serious AE? O: Other Cause of Event C: Sponsor Opinion of Causality
INV:[redacted] (52791) TRT:Venetocla 800 mg + DEC 15516#	Age:7[redacted]	Sex:Female	Race:White	Weight:79.8 kg				
		POST	29 TO 30	58	R: SEPSIS S: INFECTIONS AND INFESTATIONS P: 敗血症 L: SEPSIS	E: 58 L: 1 Day I: No	G: Grade 5 R1: No reasonable possibility R2: No reasonable possibility A: NONE O: CONCOMITANT MEDICATION DISCONTINUED	S: Yes, LIFE THREATENING, DEATH OF SUBJECT, HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION O: NEUTROPENIA, SEPSIS C: No reasonable possibility

# Subject prematurely discontinued ABT-199.
POST = Off.
AZA = Azacitidine. DEC = Decitabine. DDI = Drug Drug Interaction: Venetoclax 400 MG + Decitabline + Dosaconzaole.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.3

Listing of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M14-358)

Subject Number	Name	Epoch	Interval	RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA ver. 21.0 Preferred Term L: Lower Level Term	E: RX Day Ended O: Ongoing at the End of Study? D: Duration L: Length I: Intermittent?	D: DLT Event G: NCI Toxicity -Relationship to- R1: ABT-199 R2: CYTARABINE A: Action Taken with Study Treatment O: Other Actions Taken	R: Related to TLS? S: Serious AE? O: Other Cause of Event C: Sponsor Opinion of Causality
INV:[redacted] (52791) TRT:Venetocla 400 mg + AZA 15932#	Age:8[redacted]	Sex:Male	Race:White	Weight:63.6 kg				
		POST	84 TO	2	85	R: MYOCARDIAL INFARCTION S: CARDIAC DISORDERS P: 心筋梗塞 L: MYOCARDIAL INFARCTION	E: 86 L: 2 Days I: No	G: Grade 5 R1: No reasonable possibility R3: No reasonable possibility A: NONE O: CONCOMITANT MEDICATION DISCONTINUED O: OTHER: CPR DONE	S: Yes, LIFE THREATENING, DEATH OF SUBJECT, HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION O: DISEASE AML C: No reasonable possibility

# Subject prematurely discontinued ABT-199.
POST = Off.
AZA = Azacitidine. DEC = Decitabine. DDI = Drug Drug Interaction: Venetoclax 400 MG + Decitabline + Dosaconzaole.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.3

Listing of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M14-358)

Subject Number	Name	Epoch	Interval	RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA ver. 21.0 Preferred Term L: Lower Level Term	E: RX Day Ended O: Ongoing at the End of Study? D: Duration L: Length I: Intermittent?	D: DLT Event G: NCI Toxicity -Relationship to- R1: ABT-199 R2: CYTARABINE A: Action Taken with Study Treatment O: Other Actions Taken	R: Related to TLS? S: Serious AE? O: Other Cause of Event C: Sponsor Opinion of Causality
INV:[redacted] (38145) TRT:Venetocla 400 mg + AZA 15933# Age:7[redacted] Sex:Male Race:White Weight:70.0 kg								
		POST	600 TO	7	606	R: SEPTIC SHOCK S: INFECTIONS AND INFESTATIONS P: 敗血症性ショック L: SEPTIC SHOCK	E: 606 L: 1 Day I: No	G: Grade 5 R1: No reasonable possibility R3: No reasonable possibility A: DISC ABT-199 - NOT RELATED TO PROGRESSION O: NONE	S: Yes, LIFE THREATENING, DEATH OF SUBJECT, HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION O: PNEUMONIA C: No reasonable possibility

# Subject prematurely discontinued ABT-199.
POST = Off.
AZA = Azacitidine. DEC = Decitabine. DDI = Drug Drug Interaction: Venetoclax 400 MG + Decitabline + Dosaconzaole.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.3

Listing of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M14-358)

Subject Number	Name	Epoch	Interval	RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA ver. 21.0 Preferred Term L: Lower Level Term	E: RX Day Ended O: Ongoing at the End of Study? D: Duration L: Length I: Intermittent?	D: DLT Event G: NCI Toxicity -Relationship to- R1: ABT-199 R2: CYTARABINE A: Action Taken with Study Treatment O: Other Actions Taken	R: Related to TLS? S: Serious AE? O: Other Cause of Event C: Sponsor Opinion of Causality
INV:[redacted] (53186) TRT:Venetocla 400 mg + DEC 17102# Age:7[redacted] Sex:Female Race:White Weight:72.4 kg								
	POST	17 TO	6	22	R: WORSENING RESPIRATORY FAILURE S: RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS P: 呼吸不全 L: RESPIRATORY FAILURE AGGRAVATED	E: 22 L: 1 Day I: No	D: No G: Grade 5 R1: No reasonable possibility R2: No reasonable possibility R3: No reasonable possibility A: NONE O: CONCOMITANT MEDICATION PRESCRIBED O: OTHER: INTUBATION	S: Yes, LIFE THREATENING, DEATH OF SUBJECT, IMPORTANT MEDICAL EVENT REQUIRING MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION TO PREVENT SERIOUS OUTCOME, PERSISTENT OR SIGNIFICANT DISABILITY/INCAPACITY O: DISEASE RELATED, COMPLICATIONS FROM PNEUMONIA C: No reasonable possibility

# Subject prematurely discontinued ABT-199.
POST = Off.
AZA = Azacitidine. DEC = Decitabine. DDI = Drug Drug Interaction: Venetoclax 400 MG + Decitabline + Dosaconzaole.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.3

Listing of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M14-358)

Subject Number	Name	Epoch	Interval	RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA ver. 21.0 Preferred Term L: Lower Level Term	E: RX Day Ended O: Ongoing at the End of Study? D: Duration L: Length I: Intermittent?	D: DLT Event G: NCI Toxicity -Relationship to- R1: ABT-199 R2: CYTARABINE A: Action Taken with Study Treatment O: Other Actions Taken	R: Related to TLS? S: Serious AE? O: Other Cause of Event C: Sponsor Opinion of Causality
INV:[redacted] (53186) TRT:Venetocla 400 mg + AZA 17914#	Age:7[redacted] Sex:Female Race:White Weight:63.1 kg							
		POST	196 TO	22	217	R: PNEUMONIA S: INFECTIONS AND INFESTATIONS P: 肺炎 L: PNEUMONIA	E: 217 L: 1 Day I: No	G: Grade 5 R1: Reasonable possibility R3: Reasonable possibility A: NONE O: CONCOMITANT MEDICATION PRESCRIBED O: OTHER: COMFORT CARE	S: Yes, DEATH OF SUBJECT C: No reasonable possibility

# Subject prematurely discontinued ABT-199.
POST = Off.
AZA = Azacitidine. DEC = Decitabine. DDI = Drug Drug Interaction: Venetoclax 400 MG + Decitabline + Dosaconzaole.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.3

Listing of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M14-358)

Subject Number	Name	Epoch	Interval	RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA ver. 21.0 Preferred Term L: Lower Level Term	E: RX Day Ended O: Ongoing at the End of Study? D: Duration L: Length I: Intermittent?	D: DLT Event G: NCI Toxicity -Relationship to- R1: ABT-199 R2: CYTARABINE A: Action Taken with Study Treatment O: Other Actions Taken	R: Related to TLS? S: Serious AE? O: Other Cause of Event C: Sponsor Opinion of Causality
INV:[redacted] (53186) TRT:Venetocla 400 mg + AZA 17918# Age:8[redacted] Sex:Male Race:White Weight:84.8 kg								
		POST	167 TO 193	27	R: RESPIRATORY FAILURE S: RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS P: 呼吸不全 L: RESPIRATORY FAILURE	E: 193 L: 1 Day I: No	G: Grade 5 R1: Reasonable possibility R3: Reasonable possibility A: DISC ABT-199 - NOT RELATED TO PROGRESSION O: OTHER: PATIENT PLACED ON BIPAP VENTILATION	S: Yes, LIFE THREATENING, DEATH OF SUBJECT C: No reasonable possibility

# Subject prematurely discontinued ABT-199.
POST = Off.
AZA = Azacitidine. DEC = Decitabine. DDI = Drug Drug Interaction: Venetoclax 400 MG + Decitabline + Dosaconzaole.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.3

Listing of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M14-358)

Subject Number	---- Name	Epoch Interval	---- RX Day	RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA ver. 21.0 Preferred Term L: Lower Level Term	E: RX Day Ended O: Ongoing at the End of Study? D: Duration L: Length I: Intermittent?	D: DLT Event G: NCI Toxicity -Relationship to- R1: ABT-199 R2: CYTARABINE A: Action Taken with Study Treatment O: Other Actions Taken	R: Related to TLS? S: Serious AE? O: Other Cause of Event C: Sponsor Opinion of Causality
INV:[redacted] (50839) TRT:Venetocla 1200 mg + AZA 18203# Age:7[redacted] Sex:Male Race:White, Asian Weight:70.5 kg								
	POST	13 TO	15	27	R: WORSENING SEPSIS S: INFECTIONS AND INFESTATIONS P: 敗血症 L: SEPSIS	E: 27 L: 1 Day I: No	G: Grade 5 R1: Reasonable possibility R2: No reasonable possibility R3: Reasonable possibility A: NONE O: NONE	S: Yes, LIFE THREATENING, DEATH OF SUBJECT, HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION C: No reasonable possibility

# Subject prematurely discontinued ABT-199.
POST = Off.
AZA = Azacitidine. DEC = Decitabine. DDI = Drug Drug Interaction: Venetoclax 400 MG + Decitabline + Dosaconzaole.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.3

Listing of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M14-358)

Subject Number	Name	Epoch	Interval	RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA ver. 21.0 Preferred Term L: Lower Level Term	E: RX Day Ended O: Ongoing at the End of Study? D: Duration L: Length I: Intermittent?	D: DLT Event G: NCI Toxicity -Relationship to- R1: ABT-199 R2: CYTARABINE A: Action Taken with Study Treatment O: Other Actions Taken	R: Related to TLS? S: Serious AE? O: Other Cause of Event C: Sponsor Opinion of Causality
INV:[redacted] (50839) TRT:Venetocla 400 mg + AZA 18706# Age:8[redacted] Sex:Male Race:White Weight:94.7 kg								
	POST	74 TO	10	83	R: FUNGAL PNEUMONIA S: INFECTIONS AND INFESTATIONS P: 真菌性肺炎 L: PNEUMONIA FUNGAL	E: 83 L: 1 Day I: No	G: Grade 5 R1: No reasonable possibility R3: No reasonable possibility A: NONE O: CONCOMITANT MEDICATION PRESCRIBED	S: Yes, DEATH OF SUBJECT, HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION O: AML C: No reasonable possibility

# Subject prematurely discontinued ABT-199.
POST = Off.
AZA = Azacitidine. DEC = Decitabine. DDI = Drug Drug Interaction: Venetoclax 400 MG + Decitabline + Dosaconzaole.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.3

Listing of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M14-358)

Subject Number	---- Name	Epoch Interval	---- RX Day	RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA ver. 21.0 Preferred Term L: Lower Level Term	E: RX Day Ended O: Ongoing at the End of Study? D: Duration L: Length I: Intermittent?	D: DLT Event G: NCI Toxicity -Relationship to- R1: ABT-199 R2: CYTARABINE A: Action Taken with Study Treatment O: Other Actions Taken	R: Related to TLS? S: Serious AE? O: Other Cause of Event C: Sponsor Opinion of Causality
INV:[redacted] (84581) TRT:Venetocla 400 mg + AZA 55901# Age:7[redacted] Sex:Female Race:White Weight:65.6 kg								
	POST	53 TO	6	58	R: MULTIORGAN FAILURE S: GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS P: 多臓器機能不全症候群 L: MULTIORGAN FAILURE	E: 58 L: 1 Day I: No	G: Grade 5 R1: No reasonable possibility R3: No reasonable possibility A: NONE O: NONE	S: Yes, LIFE THREATENING, DEATH OF SUBJECT, HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION O: NEUTROPENIA C: No reasonable possibility

# Subject prematurely discontinued ABT-199.
POST = Off.
AZA = Azacitidine. DEC = Decitabine. DDI = Drug Drug Interaction: Venetoclax 400 MG + Decitabline + Dosaconzaole.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.3

Listing of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M14-358)

Subject Number	Name	Epoch	Interval	RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA ver. 21.0 Preferred Term L: Lower Level Term	E: RX Day Ended O: Ongoing at the End of Study? D: Duration L: Length I: Intermittent?	D: DLT Event G: NCI Toxicity -Relationship to- R1: ABT-199 R2: CYTARABINE A: Action Taken with Study Treatment O: Other Actions Taken	R: Related to TLS? S: Serious AE? O: Other Cause of Event C: Sponsor Opinion of Causality
INV:[redacted] (50868) TRT:Venetocla 800 mg + AZA 20206# Age:8[redacted] Sex:Female Race:White Weight:72.7 kg								
	POST	5 TO	29	33	R: PROGRESSION OF PRE-EXISTING CANCER S: NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS) P: 悪性新生物進行 L: PROGRESSION OF PRE-EXISTING CANCER	E: 33 L: 1 Day I: No	G: Grade 5 R1: No reasonable possibility R2: No reasonable possibility R3: No reasonable possibility A: NONE O: NONE	S: Yes, DEATH OF SUBJECT O: ACUTE MYELOID LEUKEMIA IS THE MOST LIKELY CAUSE OF EVENT. C: No reasonable possibility

# Subject prematurely discontinued ABT-199.
POST = Off.
AZA = Azacitidine. DEC = Decitabine. DDI = Drug Drug Interaction: Venetoclax 400 MG + Decitabline + Dosaconzaole.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.3

Listing of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M14-358)

Subject Number	Name	Epoch	Interval	RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA ver. 21.0 Preferred Term L: Lower Level Term	E: RX Day Ended O: Ongoing at the End of Study? D: Duration L: Length I: Intermittent?	D: DLT Event G: NCI Toxicity -Relationship to- R1: ABT-199 R2: CYTARABINE A: Action Taken with Study Treatment O: Other Actions Taken	R: Related to TLS? S: Serious AE? O: Other Cause of Event C: Sponsor Opinion of Causality
INV:[redacted] (50868) TRT:Venetocla 400 mg + AZA 20719# Age:7[redacted] Sex:Male Race:White Weight:86.3 kg								
		POST	9 TO	8	16	R: WORSENING MULTI ORGAN FAILURE S: GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS P: 多臓器機能不全症候群 L: MULTI ORGAN FAILURE	E: 16 L: 1 Day I: No	G: Grade 5 R1: No reasonable possibility R3: No reasonable possibility A: OTHER: PERMANENTLY DISCONTINUED O: NONE	S: Yes, DEATH OF SUBJECT O: DISEASE UNDER STUDY C: No reasonable possibility

# Subject prematurely discontinued ABT-199.
POST = Off.
AZA = Azacitidine. DEC = Decitabine. DDI = Drug Drug Interaction: Venetoclax 400 MG + Decitabline + Dosaconzaole.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.3

Listing of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M14-358)

Subject Number	---- Name	Epoch Interval	---- RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA ver. 21.0 Preferred Term L: Lower Level Term	E: RX Day Ended O: Ongoing at the End of Study? D: Duration L: Length I: Intermittent?	D: DLT Event G: NCI Toxicity -Relationship to- R1: ABT-199 R2: CYTARABINE A: Action Taken with Study Treatment O: Other Actions Taken	R: Related to TLS? S: Serious AE? O: Other Cause of Event C: Sponsor Opinion of Causality
INV:[redacted] (50868) TRT:Venetocla 400 mg + AZA 20939# Age:8[redacted] Sex:Female Race:White Weight:60.0 kg							
	POST	310 TO	14	323	E: 323 L: 1 Day I: No	G: Grade 5 R1: No reasonable possibility R3: No reasonable possibility A: DISC ABT-199 - NOT RELATED TO PROGRESSION O: NONE	S: Yes, DEATH OF SUBJECT O: INFECTION C: No reasonable possibility

R: ACUTE RESPIRATORY FAILURE
S: RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS
P: 急性呼吸不全
L: ACUTE RESPIRATORY FAILURE

# Subject prematurely discontinued ABT-199.
POST = Off.
AZA = Azacitidine. DEC = Decitabine. DDI = Drug Drug Interaction: Venetoclax 400 MG + Decitabline + Dosaconzaole.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.3

Listing of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M14-358)

Subject Number	Name	Epoch	Interval	RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA ver. 21.0 Preferred Term L: Lower Level Term	E: RX Day Ended O: Ongoing at the End of Study? D: Duration L: Length I: Intermittent?	D: DLT Event G: NCI Toxicity -Relationship to- R1: ABT-199 R2: CYTARABINE A: Action Taken with Study Treatment O: Other Actions Taken	R: Related to TLS? S: Serious AE? O: Other Cause of Event C: Sponsor Opinion of Causality
INV:[redacted] (50868) TRT:Venetocla 400 mg + AZA 20946# Age:7[redacted] Sex:Male Race:White Weight:65.6 kg								
		POST	810 TO	2	811	R: MESSENTERIC ISCHEMIA S: GASTROINTESTINAL DISORDERS P: 腸管虚血 L: MESENTERIC ISCHEMIA	E: 811 L: 1 Day I: No	G: Grade 5 R1: No reasonable possibility R3: No reasonable possibility A: DISC ABT-199 - NOT RELATED TO PROGRESSION O: NONE	S: Yes, LIFE THREATENING, DEATH OF SUBJECT O: GRADE 4 ISCHEMIC BOWEL C: No reasonable possibility

# Subject prematurely discontinued ABT-199.
POST = Off.
AZA = Azacitidine. DEC = Decitabine. DDI = Drug Drug Interaction: Venetoclax 400 MG + Decitabline + Dosaconzaole.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.3

Listing of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M14-358)

Subject Number	Name	Epoch	Interval	RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA ver. 21.0 Preferred Term L: Lower Level Term	E: RX Day Ended O: Ongoing at the End of Study? D: Duration L: Length I: Intermittent?	D: DLT Event G: NCI Toxicity -Relationship to- R1: ABT-199 R2: CYTARABINE A: Action Taken with Study Treatment O: Other Actions Taken	R: Related to TLS? S: Serious AE? O: Other Cause of Event C: Sponsor Opinion of Causality
INV:[redacted] (53503) TRT:Venetocla 400 mg + DEC 13510# Age:7[redacted] Sex:Female Race:White Weight:61.0 kg								
		POST	135 TO	2	136	R: RESPIRATORY ARREST S: RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS P: 呼吸停止 L: RESPIRATORY ARREST	E: 136 L: 1 Day I: No	G: Grade 5 R1: No reasonable possibility R2: No reasonable possibility A: DISC ABT-199 - NOT RELATED TO PROGRESSION A: DISC LDAC - NOT RELATED TO PROGRESSION O: NONE	S: Yes, DEATH OF SUBJECT O: PNEUMONIA C: No reasonable possibility

# Subject prematurely discontinued ABT-199.
POST = Off.
AZA = Azacitidine. DEC = Decitabine. DDI = Drug Drug Interaction: Venetoclax 400 MG + Decitabline + Dosaconzaole.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.3

Listing of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M14-358)

Subject Number	Name	Epoch	Interval	RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA ver. 21.0 Preferred Term L: Lower Level Term	E: RX Day Ended O: Ongoing at the End of Study? D: Duration L: Length I: Intermittent?	D: DLT Event G: NCI Toxicity -Relationship to- R1: ABT-199 R2: CYTARABINE A: Action Taken with Study Treatment O: Other Actions Taken	R: Related to TLS? S: Serious AE? O: Other Cause of Event C: Sponsor Opinion of Causality
INV:[redacted] (53503) TRT:Venetocla 800 mg + DEC 13504# Age:8[redacted] Sex:Male Race:White Weight:79.4 kg								
		POST	179 TO	27	205	R: PNEUMONIA S: INFECTIONS AND INFESTATIONS P: 肺炎 L: PNEUMONIA	E: 205 L: 1 Day I: No	G: Grade 5 R1: Reasonable possibility R2: Reasonable possibility A: NONE O: NONE	S: Yes, DEATH OF SUBJECT, HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION C: No reasonable possibility

# Subject prematurely discontinued ABT-199.
POST = Off.
AZA = Azacitidine. DEC = Decitabine. DDI = Drug Drug Interaction: Venetoclax 400 MG + Decitabline + Dosaconzaole.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.3

Listing of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M14-358)

Subject Number	---- Name	Epoch Interval	---- RX Day	RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA ver. 21.0 Preferred Term L: Lower Level Term	E: RX Day Ended O: Ongoing at the End of Study? D: Duration L: Length I: Intermittent?	D: DLT Event G: NCI Toxicity -Relationship to- R1: ABT-199 R2: CYTARABINE A: Action Taken with Study Treatment O: Other Actions Taken	R: Related to TLS? S: Serious AE? O: Other Cause of Event C: Sponsor Opinion of Causality
INV:[redacted] (53503) TRT:Venetocla 800 mg + DEC 13509# Age:7[redacted] Sex:Male Race:White Weight:73.3 kg								
	POST	5 TO	2	6	R: SEPTIC SHOCK S: INFECTIONS AND INFESTATIONS P: 敗血症性ショック L: SEPTIC SHOCK	E: 6 L: 1 Day I: No	G: Grade 5 R1: No reasonable possibility R2: No reasonable possibility A: DISC ABT-199 - NOT RELATED TO PROGRESSION A: DISC LDAC - NOT RELATED TO PROGRESSION O: NONE	S: Yes, LIFE THREATENING, DEATH OF SUBJECT O: PATIENT PREVIOUSLY HAD COMPLICATION OF VRE SEPSIS. CULTURES WERE NEGATIVE ON 21APR2016 AND PATIENT WAS ON ANTIBIOTICS. C: No reasonable possibility

# Subject prematurely discontinued ABT-199.
POST = Off.
AZA = Azacitidine. DEC = Decitabine. DDI = Drug Drug Interaction: Venetoclax 400 MG + Decitabline + Dosaconzaole.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.3

Listing of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M14-358)

Subject Number	Name	Epoch	Interval	RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA ver. 21.0 Preferred Term L: Lower Level Term	E: RX Day Ended O: Ongoing at the End of Study? D: Duration L: Length I: Intermittent?	D: DLT Event G: NCI Toxicity -Relationship to- R1: ABT-199 R2: CYTARABINE A: Action Taken with Study Treatment O: Other Actions Taken	R: Related to TLS? S: Serious AE? O: Other Cause of Event C: Sponsor Opinion of Causality
INV:[redacted] (53503) TRT:Venetocla 400 mg + AZA 13921# Age:7[redacted] Sex:Male Race:White Weight:96.6 kg								
		POST	105 TO 126	22	R: KLESBSIELLA BACTEREMIA S: INFECTIONS AND INFESTATIONS P: クレブシエラ性菌血症 L: KLEBSIELLA BACTEREMIA	E: 126 L: 1 Day I: No	G: Grade 5 R1: No reasonable possibility R3: No reasonable possibility A: NONE O: CONCOMITANT MEDICATION PRESCRIBED	S: Yes, DEATH OF SUBJECT, HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION O: LOW ANC C: No reasonable possibility

# Subject prematurely discontinued ABT-199.
POST = Off.
AZA = Azacitidine. DEC = Decitabine. DDI = Drug Drug Interaction: Venetoclax 400 MG + Decitabline + Dosaconzaole.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.3

Listing of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M14-358)

Subject Number	---- Name	Epoch Interval	---- RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA ver. 21.0 Preferred Term L: Lower Level Term	E: RX Day Ended O: Ongoing at the End of Study? D: Duration L: Length I: Intermittent?	D: DLT Event G: NCI Toxicity -Relationship to- R1: ABT-199 R2: CYTARABINE A: Action Taken with Study Treatment O: Other Actions Taken	R: Related to TLS? S: Serious AE? O: Other Cause of Event C: Sponsor Opinion of Causality
INV:[redacted] (83588) TRT:Venetocla 400 mg + AZA 43703# Age:6[redacted] Sex:Female Race: Weight:76.0 kg							
	POST	118 TO	1	118	R: SUDDEN DEATH S: GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS P: 突然死 L: SUDDEN DEATH	E: 118 L: 1 Day I: No	G: Grade 5 R1: Reasonable possibility R3: No reasonable possibility A: DISC ABT-199 - NOT RELATED TO PROGRESSION O: NONE	S: Yes, DEATH OF SUBJECT C: No reasonable possibility

# Subject prematurely discontinued ABT-199.
POST = Off.
AZA = Azacitidine. DEC = Decitabine. DDI = Drug Drug Interaction: Venetoclax 400 MG + Decitabline + Dosaconzaole.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.3

Listing of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M14-358)

Subject Number	---- Name	Epoch Interval	---- RX Day	RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA ver. 21.0 Preferred Term L: Lower Level Term	E: RX Day Ended O: Ongoing at the End of Study? D: Duration L: Length I: Intermittent?	D: DLT Event G: NCI Toxicity -Relationship to- R1: ABT-199 R2: CYTARABINE A: Action Taken with Study Treatment O: Other Actions Taken	R: Related to TLS? S: Serious AE? O: Other Cause of Event C: Sponsor Opinion of Causality
INV:[redacted] (83588) TRT:Venetocla 800 mg + AZA 43702# Age:7[redacted] Sex:Male Race: Weight:81.0 kg								
	POST	62 TO	21	82	R: SEPTICEMIA TO PSEUDOMONAS AERUGINOSA S: INFECTIONS AND INFESTATIONS P: シュードモナス性敗血症 L: SEPTICEMIA DUE TO PSEUDOMONAS	E: 82 L: 1 Day I: No	G: Grade 5 R1: Reasonable possibility R3: Reasonable possibility A: NONE O: NONE	S: Yes, DEATH OF SUBJECT, HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION C: No reasonable possibility

# Subject prematurely discontinued ABT-199.
POST = Off.
AZA = Azacitidine. DEC = Decitabine. DDI = Drug Drug Interaction: Venetoclax 400 MG + Decitabline + Dosaconzaole.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.3

Listing of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M14-358)

Subject Number	Name	Epoch	Interval	RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA ver. 21.0 Preferred Term L: Lower Level Term	E: RX Day Ended O: Ongoing at the End of Study? D: Duration L: Length I: Intermittent?	D: DLT Event G: NCI Toxicity -Relationship to- R1: ABT-199 R2: CYTARABINE A: Action Taken with Study Treatment O: Other Actions Taken	R: Related to TLS? S: Serious AE? O: Other Cause of Event C: Sponsor Opinion of Causality
INV: [redacted] (53187) TRT:Venetocla 400 mg + AZA 22905# Age:7[redacted] Sex:Female Race:White Weight:53.1 kg								
		POST	52 TO	1	52	R: INVASIVE FUNGAL SINUSITIS S: INFECTIONS AND INFESTATIONS P: 真菌性副鼻腔炎 L: SINUSITIS FUNGAL	E: 52 L: 1 Day I: No	G: Grade 5 R1: No reasonable possibility R3: No reasonable possibility A: NONE O: CONCOMITANT MEDICATION PRESCRIBED	S: Yes, LIFE THREATENING, DEATH OF SUBJECT, HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, IMPORTANT MEDICAL EVENT REQUIRING MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION TO PREVENT SERIOUS OUTCOME PERSISTENT OR SIGNIFICANT DISABILITY/INCAPACITY O: AML C: No reasonable possibility

# Subject prematurely discontinued ABT-199.
POST = Off.
AZA = Azacitidine. DEC = Decitabine. DDI = Drug Drug Interaction: Venetoclax 400 MG + Decitabline + Dosaconzaole.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.3

Listing of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M14-358)

Subject Number	Name	Epoch	Interval	RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA ver. 21.0 Preferred Term L: Lower Level Term	E: RX Day Ended O: Ongoing at the End of Study? D: Duration L: Length I: Intermittent?	D: DLT Event G: NCI Toxicity -Relationship to- R1: ABT-199 R2: CYTARABINE A: Action Taken with Study Treatment O: Other Actions Taken	R: Related to TLS? S: Serious AE? O: Other Cause of Event C: Sponsor Opinion of Causality
INV:[redacted] (979679) TRT:Venetocla 800 mg + AZA 21713# Age:7[redacted] Sex:Male Race:Black Weight:102.3 kg								
		POST	29 TO	14	42	R: INTRACRANIAL HEMORRHAGE S: NERVOUS SYSTEM DISORDERS P: 頭蓋内出血 L: INTRACRANIAL HEMORRHAGE	E: 42 L: 1 Day I: No	G: Grade 5 R1: No reasonable possibility R3: No reasonable possibility A: DISC ABT-199 - NOT RELATED TO PROGRESSION O: CONCOMITANT MEDICATION PRESCRIBED O: OTHER: PLATELETS TRANSFUSED.	S: Yes, LIFE THREATENING, DEATH OF SUBJECT, HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, IMPORTANT MEDICAL EVENT REQUIRING MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION TO PREVENT SERIOUS OUTCOME O: PATIENT HAD BEEN PRESECRIBED LOVENOX AT OUTSIDE HOSPITAL WITH PLATELET COUNT OF LESS THAN 30. C: No reasonable possibility

# Subject prematurely discontinued ABT-199.
POST = Off.
AZA = Azacitidine. DEC = Decitabine. DDI = Drug Drug Interaction: Venetoclax 400 MG + Decitabline + Dosaconzaole.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.3

Listing of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M14-358)

Subject Number	Name	Epoch	Interval	RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA ver. 21.0 Preferred Term L: Lower Level Term	E: RX Day Ended O: Ongoing at the End of Study? D: Duration L: Length I: Intermittent?	D: DLT Event G: NCI Toxicity -Relationship to- R1: ABT-199 R2: CYTARABINE A: Action Taken with Study Treatment O: Other Actions Taken	R: Related to TLS? S: Serious AE? O: Other Cause of Event C: Sponsor Opinion of Causality
INV:[redacted] (979679) TRT:Venetocla 800 mg + AZA 21717# Age:7[redacted] Sex:Female Race:White Weight:50.9 kg								
	POST	167 TO	2	168	R: PROGRESSIVE INFECTION OF UNKNOWN ETIOLOGY S: INFECTIONS AND INFESTATIONS P: 感染 L: INFECTION AGGRAVATED	E: 168 L: 1 Day I: No	G: Grade 5 R1: No reasonable possibility R3: No reasonable possibility A: NONE O: NONE	S: Yes, LIFE THREATENING, DEATH OF SUBJECT, HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, IMPORTANT MEDICAL EVENT REQUIRING MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION TO PREVENT SERIOUS OUTCOME PERSISTENT OR SIGNIFICANT DISABILITY/INCAPACITY O: UNKNOWN; NO AUTOPSY C: No reasonable possibility

# Subject prematurely discontinued ABT-199.
POST = Off.
AZA = Azacitidine. DEC = Decitabine. DDI = Drug Drug Interaction: Venetoclax 400 MG + Decitabline + Dosaconzaole.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.3

Listing of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M14-358)

Subject Number	---- Name	Epoch Interval	---- Day	RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA ver. 21.0 Preferred Term L: Lower Level Term	E: RX Day Ended O: Ongoing at the End of Study? D: Duration L: Length I: Intermittent?	D: DLT Event G: NCI Toxicity -Relationship to- R1: ABT-199 R2: CYTARABINE A: Action Taken with Study Treatment O: Other Actions Taken	R: Related to TLS? S: Serious AE? O: Other Cause of Event C: Sponsor Opinion of Causality
INV:[redacted] (979679) TRT:Venetocla 800 mg + AZA 21730# Age:7[redacted] Sex:Male Race:White Weight:79.0 kg								
	POST	714 TO	1	714	R: SEPTIC SHOCK S: INFECTIONS AND INFESTATIONS P: 敗血症性ショック L: SEPTIC SHOCK	E: 714 L: 1 Day I: No	G: Grade 5 R1: No reasonable possibility R3: No reasonable possibility A: NONE O: NONE	S: Yes, LIFE THREATENING, DEATH OF SUBJECT, HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, IMPORTANT MEDICAL EVENT REQUIRING MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION TO PREVENT SERIOUS OUTCOME O: POSSIBLE BILIARY INFECTION C: No reasonable possibility

# Subject prematurely discontinued ABT-199.
POST = Off.
AZA = Azacitidine. DEC = Decitabine. DDI = Drug Drug Interaction: Venetoclax 400 MG + Decitabline + Dosaconzaole.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.3

Listing of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M14-358)

Subject Number	Name	Epoch	Interval	RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA ver. 21.0 Preferred Term L: Lower Level Term	E: RX Day Ended O: Ongoing at the End of Study? D: Duration L: Length I: Intermittent?	D: DLT Event G: NCI Toxicity -Relationship to- R1: ABT-199 R2: CYTARABINE A: Action Taken with Study Treatment O: Other Actions Taken	R: Related to TLS? S: Serious AE? O: Other Cause of Event C: Sponsor Opinion of Causality
INV: [redacted] (979679) TRT:Venetocla 400 mg + AZA 21933# Age:7[redacted] Sex:Male Race:White Weight:108.6 kg								
		POST	75 TO	30	104	R: HYPOXEMIC RESPIRATORY FAILURE S: RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS P: 呼吸不全 L: HYPOXIC RESPIRATORY FAILURE	E: 104 L: 1 Day I: No	G: Grade 5 R1: No reasonable possibility R3: No reasonable possibility A: NONE O: NONE	S: Yes, DEATH OF SUBJECT, HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION O: PNEUMONIA C: No reasonable possibility

# Subject prematurely discontinued ABT-199.
POST = Off.
AZA = Azacitidine. DEC = Decitabine. DDI = Drug Drug Interaction: Venetoclax 400 MG + Decitabline + Dosaconzaole.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.3

Listing of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M14-358)

Subject Number	Name	Epoch	Interval	RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA ver. 21.0 Preferred Term L: Lower Level Term	E: RX Day Ended O: Ongoing at the End of Study? D: Duration L: Length I: Intermittent?	D: DLT Event G: NCI Toxicity -Relationship to- R1: ABT-199 R2: CYTARABINE A: Action Taken with Study Treatment O: Other Actions Taken	R: Related to TLS? S: Serious AE? O: Other Cause of Event C: Sponsor Opinion of Causality
INV:[redacted] (48886) TRT:Venetocla 400 mg + DEC 26101# Age:7[redacted] Sex:Female Race:White Weight:75.0 kg								
		POST	38 TO	22	59	R: PROGRESSION OF PRE-EXISTING CANCER S: NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS) P: 悪性新生物進行 L: PROGRESSION OF PRE-EXISTING CANCER	E: 59 L: 1 Day I: No	D: No G: Grade 5 R1: No reasonable possibility R2: No reasonable possibility R3: No reasonable possibility A: NONE O: NONE	S: Yes, LIFE THREATENING, DEATH OF SUBJECT O: DISEASE PROGRESSION C: No reasonable possibility

# Subject prematurely discontinued ABT-199.
POST = Off.
AZA = Azacitidine. DEC = Decitabine. DDI = Drug Drug Interaction: Venetoclax 400 MG + Decitabline + Dosaconzaole.

Program Source Code: [redacted]

表 2.7.4-94.　　死亡に至った有害事象を発現した被験者一覧（M13-834 試験）

[redacted]
VENETOCLAX (ABT-199)
STUDY M13-834 - SECOND INTERIM
R&D/18/0749 - CLINICAL/STATISTICAL

TABLE 14.3__2.5.1.2
LISTING OF SUBJECTS WITH TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENTS LEADING TO DEATH
(ALL TREATED SUBJECTS)

SUBJECT NUMBER	NAME	--- EPOCH --- INTERVAL	DAY	RX DAY OF ONSET	R:REPORTED TERM S:SYSTEM ORGAN CLASS P:MEDDRA 21.0 PREFERRED TERM L:LOWER LEVEL TERM	E:RX DAY ENDED O:ONGOING AT THE END OF STUDY? L:LENGTH I:INTERMITTENT?	G:NCI TOXICITY R1:RELATIONSHIP TO VENETOCLAX R2: RELATIONSHIP TO AZACITIDINE R3: RELATIONSHIP TO IDEC-C2B8 A:ACTION TAKEN WITH STUDY TREATMENT O:OTHER ACTIONS TAKEN	S:SERIOUS AE? D:DLT EVENT O:OTHER CAUSE OF EVENT A:ABBVIE OPINION OF CAUSALITY
TRT:VENETOCLAX - ARM C								
INV:[redacted] (103235)								
6802 AGE:7[redacted] SEX:FEMALE RACE:ASIAN WEIGHT:39.3 KG								
	POST	187 TO	26	212				
					R:CEREBRAL HEMORRHAGE S:NERVOUS SYSTEM DISORDERS P:脳出血 L:CEREBRAL HEMORRHAGE	E:212 L:1 DAY I:NO	G:GRADE 5 R1:NO REASONABLE POSSIBILITY R2:NO REASONABLE POSSIBILITY A:NONE O:NONE	S:YES, DEATH OF SUBJECT O:PRIMARY DISEASE A:NO REASONABLE POSSIBILITY

Program Source Code: [redacted]

表 2.7.4-95.　　死亡に至った有害事象を発現した被験者一覧（M16-043 試験）

TABLE 1__10.2

Listing of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M16-043)

Subject Number	Epoch Name	Epoch Interval	RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA ver. 21.0 Preferred Term L: Lower Level Term	E: RX Day Ended O: Ongoing at the End of Study L: Length I: Intermittent?	G: NCI Toxicity R: Relationship to Study Drug Z: Relationship to LDAC A: Action Taken O: Other Actions Taken C: Concomitant or Additional TRT Given	S: Serious AE? O: Other Cause of Event A: AbbVie Opinion of Causality R: Related to TLS?
INV: [redacted] (53898) TRT: Venetoclax 600 mg QD + LDAC 33002# Age:8[redacted] Sex:Male Race:WHITE Weight:80.0 kg							
	POST	24 TO 82 25	48	R: MULTIORGAN FAILURE S: General disorders and administration site conditions P: 多臓器機能不全症候群 L: Multiorgan failure	E: 50 O: NO L: 3 DAYS I: NO	G: Grade 5 R: NO REASONABLE POSSIBILITY Z: NO REASONABLE POSSIBILITY A: NONE C: YES	S: YES, LIFE THREATENING, DEATH OF SUBJECT, HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION O: UNDERLYING DISEASE A: NO REASONABLE POSSIBILITY R: NO

# Subject prematurely discontinued.
LDAC = Low Dose Cytarabine. POST = Post Study Drug Treatment.
Note: Data included are subject to a cutoff date of 15AUG2019.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.2

Listing of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M16-043)

Subject Number	Epoch Name	Epoch Interval	RX Day	RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA ver. 21.0 Preferred Term L: Lower Level Term	E: RX Day Ended O: Ongoing at the End of Study L: Length I: Intermittent?	G: NCI Toxicity R: Relationship to Study Drug Z: Relationship to LDAC A: Action Taken O: Other Actions Taken C: Concomitant or Additional TRT Given	S: Serious AE? O: Other Cause of Event A: AbbVie Opinion of Causality R: Related to TLS?
INV: [redacted] (42821) TRT: Venetoclax 600 mg QD + LDAC								
40802# Age:6[redacted] Sex:Male Race:WHITE Weight:68.0 kg								
	POST	284 TO 308	1	284	R: EROSIVE GASTRITIS S: Gastrointestinal disorders P: びらん性胃炎 L: Gastritis erosive	E: 308 O: NO L: 25 DAYS I: YES	G: Grade 5 R: REASONABLE POSSIBILITY Z: REASONABLE POSSIBILITY A: MULTIPLE: VENETOCLAX/PLACEBO|DRUG INTERRUPTED, LDAC|DRUG INTERRUPTED C: YES	S: YES, LIFE THREATENING, DEATH OF SUBJECT, HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION A: NO REASONABLE POSSIBILITY R: NO

# Subject prematurely discontinued.
LDAC = Low Dose Cytarabine. POST = Post Study Drug Treatment.
Note: Data included are subject to a cutoff date of 15AUG2019.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.2

Listing of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M16-043)

Subject Number	Epoch Name	Epoch Interval	RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA ver. 21.0 Preferred Term L: Lower Level Term	E: RX Day Ended O: Ongoing at the End of Study L: Length I: Intermittent?	G: NCI Toxicity R: Relationship to Study Drug Z: Relationship to LDAC A: Action Taken O: Other Actions Taken C: Concomitant or Additional TRT Given	S: Serious AE? O: Other Cause of Event A: AbbVie Opinion of Causality R: Related to TLS?
INV: [redacted] (111556) TRT: Placebo + LDAC							
48102# Age:8[redacted] Sex:Male Race:WHITE Weight:80.0 kg							
	TRT	1 TO 49	49	R: SYSTEMIC SEPSIS S: Infections and infestations P: 敗血症 L: Sepsis	E: 49 O: NO L: 1 DAY I: NO	G: Grade 5 R: REASONABLE POSSIBILITY Z: REASONABLE POSSIBILITY A: MULTIPLE: VENETOCLAX/PLACEBO|DRUG WITHDRAWN - NOT RELATED TO PROGRESSION, LDAC|DRUG WITHDRAWN - NOT RELATED TO PROGRESSION O: MEDICAL PROCEDURE C: YES	S: YES, DEATH OF SUBJECT, HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION A: NO REASONABLE POSSIBILITY R: NO

# Subject prematurely discontinued.
LDAC = Low Dose Cytarabine. TRT = On Study Treatment.
Note: Data included are subject to a cutoff date of 15AUG2019.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.2

Listing of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M16-043)

Subject Number	Epoch Name	Epoch Interval	RX Day	RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA ver. 21.0 Preferred Term L: Lower Level Term	E: RX Day Ended O: Ongoing at the End of Study L: Length I: Intermittent?	G: NCI Toxicity R: Relationship to Study Drug Z: Relationship to LDAC A: Action Taken O: Other Actions Taken C: Concomitant or Additional TRT Given	S: Serious AE? O: Other Cause of Event A: AbbVie Opinion of Causality R: Related to TLS?
INV: [redacted] (111556) TRT: Venetoclax 600 mg QD + LDAC 48101# Age:7[redacted] Sex:Female Race:WHITE Weight:77.0 kg								
	TRT	1 TO 30	18	18	R: ANGIO-INVASIVE ASPERGILLOSIS S: Infections and infestations P: アスペルギルス感染 L: Aspergillosis	E: 35 O: NO L: 18 DAYS I: NO	G: Grade 5 R: REASONABLE POSSIBILITY Z: REASONABLE POSSIBILITY A: OTHER: WITHDRAWN CONSENT O: MEDICAL PROCEDURE C: YES	S: YES, DEATH OF SUBJECT, HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION A: NO REASONABLE POSSIBILITY R: NO

# Subject prematurely discontinued.
LDAC = Low Dose Cytarabine. TRT = On Study Treatment.
Note: Data included are subject to a cutoff date of 15AUG2019.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.2

Listing of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M16-043)

Subject Number	Epoch Name	Epoch Interval	RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA ver. 21.0 Preferred Term L: Lower Level Term	E: RX Day Ended O: Ongoing at the End of Study L: Length I: Intermittent?	G: NCI Toxicity R: Relationship to Study Drug Z: Relationship to LDAC A: Action Taken O: Other Actions Taken C: Concomitant or Additional TRT Given	S: Serious AE? O: Other Cause of Event A: AbbVie Opinion of Causality R: Related to TLS?
INV: [redacted] (118070) TRT: Placebo + LDAC							
26001# Age:7[redacted] Sex:Male Race:WHITE Weight:87.1 kg							
	TRT	1 TO 18 17	17	R: RESPIRATORY DECOMPENSATION S: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders P: 呼吸不全 L: Respiratory failure	E: 18 O: NO L: 2 DAYS I: NO	G: Grade 5 R: NO REASONABLE POSSIBILITY Z: NO REASONABLE POSSIBILITY A: NONE O: MEDICAL PROCEDURE	S: YES, LIFE THREATENING, DEATH OF SUBJECT, IMPORTANT MEDICAL EVENT REQUIRING MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION TO PREVENT SERIOUS OUTCOME O: PNEUMONIA A: NO REASONABLE POSSIBILITY R: NO

# Subject prematurely discontinued.
LDAC = Low Dose Cytarabine. TRT = On Study Treatment.
Note: Data included are subject to a cutoff date of 15AUG2019.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.2

Listing of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M16-043)

Subject Number	Name	Epoch Interval	RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA ver. 21.0 Preferred Term L: Lower Level Term	E: RX Day Ended O: Ongoing at the End of Study L: Length I: Intermittent?	G: NCI Toxicity R: Relationship to Study Drug Z: Relationship to LDAC A: Action Taken O: Other Actions Taken C: Concomitant or Additional TRT Given	S: Serious AE? O: Other Cause of Event A: AbbVie Opinion of Causality R: Related to TLS?
INV: [redacted] (118070) TRT: Placebo + LDAC							
26003# Age:7[redacted] Sex:Male Race:WHITE Weight:67.1 kg							
	TRT	1 TO 24	21	R: SEPSIS CAUSED BY CANDIDA TROPICALIS S: Infections and infestations P: カンジダ性敗血症 L: Candida sepsis	E: 24 O: NO L: 4 DAYS I: NO	G: Grade 5 R: REASONABLE POSSIBILITY Z: REASONABLE POSSIBILITY A: NONE C: YES	S: YES, DEATH OF SUBJECT, HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, IMPORTANT MEDICAL EVENT REQUIRING MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION TO PREVENT SERIOUS OUTCOME O: UNKNOWN A: NO REASONABLE POSSIBILITY R: NO

# Subject prematurely discontinued.
LDAC = Low Dose Cytarabine. TRT = On Study Treatment.
Note: Data included are subject to a cutoff date of 15AUG2019.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.2

Listing of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M16-043)

Subject Number	Name	Epoch	Interval	RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA ver. 21.0 Preferred Term L: Lower Level Term	E: RX Day Ended O: Ongoing at the End of Study L: Length I: Intermittent?	G: NCI Toxicity R: Relationship to Study Drug Z: Relationship to LDAC A: Action Taken O: Other Actions Taken C: Concomitant or Additional TRT Given	S: Serious AE? O: Other Cause of Event A: AbbVie Opinion of Causality R: Related to TLS?
INV: [redacted] (116129) TRT: Venetoclax 600 mg QD + LDAC								
33401# Age:6[redacted] Sex:Male Race:WHITE Weight:61.0 kg								
	TRT	1 TO 51	51	51	R: SEPSIS-STAPHYLOCOCCUS EPIDERMIDIS INFECTION S: Infections and infestations P: ブドウ球菌性敗血症 L: Staphylococcus epidermidis septicemia	E: 57 O: NO L: 7 DAYS I: NO	G: Grade 5 R: NO REASONABLE POSSIBILITY Z: NO REASONABLE POSSIBILITY A: MULTIPLE: VENETOCLAX/PLACEBO|DRUG WITHDRAWN - NOT RELATED TO PROGRESSION, VENETOCLAX/PLACEBO|DRUG INTERRUPTED, LDAC|DRUG WITHDRAWN - NOT RELATED TO PROGRESSION C: YES	S: YES, LIFE THREATENING, DEATH OF SUBJECT, HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION O: RELATED AML A: NO REASONABLE POSSIBILITY R: NO

# Subject prematurely discontinued.
LDAC = Low Dose Cytarabine. TRT = On Study Treatment.
Note: Data included are subject to a cutoff date of 15AUG2019.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.2

Listing of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M16-043)

Subject Number	Epoch Name	Epoch Interval	RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA ver. 21.0 Preferred Term L: Lower Level Term	E: RX Day Ended O: Ongoing at the End of Study L: Length I: Intermittent?	G: NCI Toxicity R: Relationship to Study Drug Z: Relationship to LDAC A: Action Taken O: Other Actions Taken C: Concomitant or Additional TRT Given	S: Serious AE? O: Other Cause of Event A: AbbVie Opinion of Causality R: Related to TLS?
INV: [redacted] (120501) TRT: Placebo + LDAC							
35205# Age:7[redacted] Sex:Female Race:WHITE Weight:63.0 kg							
[redacted]	POST	20 TO 52 28	47	R: WORSENING CLINIC STATUS S: General disorders and administration site conditions P: 全身健康状態低下 L: General physical health deterioration	E: 52 O: NO L: 6 DAYS I: NO	G: Grade 5 R: NO REASONABLE POSSIBILITY Z: NO REASONABLE POSSIBILITY A: NONE O: NONE	S: YES, DEATH OF SUBJECT, HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION O: THE PATIENT WAS DIED DUE TO THE PROGRESSION OF THE DESEASE A: NO REASONABLE POSSIBILITY R: NO

# Subject prematurely discontinued.
LDAC = Low Dose Cytarabine. POST = Post Study Drug Treatment.
Note: Data included are subject to a cutoff date of 15AUG2019.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.2

Listing of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M16-043)

Subject Number	Epoch Name	Epoch Interval	RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA ver. 21.0 Preferred Term L: Lower Level Term	E: RX Day Ended O: Ongoing at the End of Study L: Length I: Intermittent?	G: NCI Toxicity R: Relationship to Study Drug Z: Relationship to LDAC A: Action Taken O: Other Actions Taken C: Concomitant or Additional TRT Given	S: Serious AE? O: Other Cause of Event A: AbbVie Opinion of Causality R: Related to TLS?
INV: [redacted] (120501) TRT: Venetoclax 600 mg QD + LDAC							
35204# Age:6[redacted] Sex:Male Race:WHITE Weight:64.2 kg							
	POST	9 TO 10	1	9	R: APOPLEXIA CEREBRI S: Nervous system disorders P: 脳血管発作 L: Apoplexy	E: 10 O: NO L: 2 DAYS I: NO	G: Grade 5 R: NO REASONABLE POSSIBILITY Z: NO REASONABLE POSSIBILITY A: MULTIPLE: VENETOCLAX/PLACEBO|DRUG WITHDRAWN - NOT RELATED TO PROGRESSION, VENETOCLAX/PLACEBO|DRUG INTERRUPTED, LDAC|DRUG WITHDRAWN - NOT RELATED TO PROGRESSION, LDAC|DRUG INTERRUPTED O: PLASMA TRASFUSION C: YES	S: YES, LIFE THREATENING, DEATH OF SUBJECT O: AML.THROMBOCYTOPENIA A: NO REASONABLE POSSIBILITY R: NO

# Subject prematurely discontinued.
LDAC = Low Dose Cytarabine. POST = Post Study Drug Treatment.
Note: Data included are subject to a cutoff date of 15AUG2019.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.2

Listing of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M16-043)

Subject Number	Name	Epoch	Interval	RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA ver. 21.0 Preferred Term L: Lower Level Term	E: RX Day Ended O: Ongoing at the End of Study L: Length I: Intermittent?	G: NCI Toxicity R: Relationship to Study Drug Z: Relationship to LDAC A: Action Taken O: Other Actions Taken C: Concomitant or Additional TRT Given	S: Serious AE? O: Other Cause of Event A: AbbVie Opinion of Causality R: Related to TLS?
INV: [redacted] (52791) TRT: Venetoclax 600 mg QD + LDAC 84001# Age:8[redacted] Sex:Male Race:WHITE Weight:87.3 kg								
	POST	29 TO 30	1	29	R: SEPSIS S: Infections and infestations P: 敗血症 L: Sepsis	E: 30 O: NO L: 2 DAYS I: NO	G: Grade 5 R: NO REASONABLE POSSIBILITY Z: NO REASONABLE POSSIBILITY A: MULTIPLE: VENETOCLAX/PLACEBO|DRUG INTERRUPTED, LDAC|DRUG INTERRUPTED O: MEDICAL PROCEDURE C: YES	S: YES, LIFE THREATENING, DEATH OF SUBJECT, HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION O: BACTERIA POSSIBLY RELATED TO PNEUMONIA A: NO REASONABLE POSSIBILITY R: NO

# Subject prematurely discontinued.
LDAC = Low Dose Cytarabine. POST = Post Study Drug Treatment.
Note: Data included are subject to a cutoff date of 15AUG2019.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.2

Listing of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M16-043)

Subject Number	Epoch Name	Epoch Interval	RX Day	RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA ver. 21.0 Preferred Term L: Lower Level Term	E: RX Day Ended O: Ongoing at the End of Study L: Length I: Intermittent?	G: NCI Toxicity R: Relationship to Study Drug Z: Relationship to LDAC A: Action Taken O: Other Actions Taken C: Concomitant or Additional TRT Given	S: Serious AE? O: Other Cause of Event A: AbbVie Opinion of Causality R: Related to TLS?
INV: [redacted] (53159) TRT: Venetoclax 600 mg QD + LDAC								
75103# Age:7[redacted] Sex:Male Race:WHITE Weight:82.5 kg								
	POST	6 TO 26	6	11	R: PNEUMOCYCTIS JOVECII PNEUMONIA S: Infections and infestations P: ニューモシスチス・イロベチイ肺炎 L: Pneumocystis jiroveci pneumonia	E: 20 O: NO L: 10 DAYS I: NO	G: Grade 5 R: REASONABLE POSSIBILITY Z: NO REASONABLE POSSIBILITY A: NONE C: YES	S: YES, DEATH OF SUBJECT, HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION A: NO REASONABLE POSSIBILITY R: NO

# Subject prematurely discontinued.
LDAC = Low Dose Cytarabine. POST = Post Study Drug Treatment.
Note: Data included are subject to a cutoff date of 15AUG2019.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.2

Listing of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M16-043)

Subject Number	Epoch Name	Epoch Interval	RX Day	RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA ver. 21.0 Preferred Term L: Lower Level Term	E: RX Day Ended O: Ongoing at the End of Study L: Length I: Intermittent?	G: NCI Toxicity R: Relationship to Study Drug Z: Relationship to LDAC A: Action Taken O: Other Actions Taken C: Concomitant or Additional TRT Given	S: Serious AE? O: Other Cause of Event A: AbbVie Opinion of Causality R: Related to TLS?
INV: [redacted] (122547) TRT: Venetoclax 600 mg QD + LDAC								
90301# Age:8[redacted] Sex:Male Race:WHITE Weight:64.9 kg								
	TRT	1 TO 19	19	19	R: SEPTIC SHOCK S: Infections and infestations P: 敗血症性ショック L: Septic shock	E: 38 O: NO L: 20 DAYS I: NO	G: Grade 5 R: REASONABLE POSSIBILITY Z: REASONABLE POSSIBILITY A: MULTIPLE: VENETOCLAX/PLACEBO|DRUG INTERRUPTED, LDAC|DRUG INTERRUPTED O: MEDICAL PROCEDURE C: YES	S: YES, LIFE THREATENING, DEATH OF SUBJECT, HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, IMPORTANT MEDICAL EVENT REQUIRING MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION TO PREVENT SERIOUS OUTCOME A: NO REASONABLE POSSIBILITY R: NO

# Subject prematurely discontinued.
LDAC = Low Dose Cytarabine. TRT = On Study Treatment.
Note: Data included are subject to a cutoff date of 15AUG2019.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.2

Listing of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M16-043)

Subject Number	Epoch Name	Epoch Interval	RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA ver. 21.0 Preferred Term L: Lower Level Term	E: RX Day Ended O: Ongoing at the End of Study L: Length I: Intermittent?	G: NCI Toxicity R: Relationship to Study Drug Z: Relationship to LDAC A: Action Taken O: Other Actions Taken C: Concomitant or Additional TRT Given	S: Serious AE? O: Other Cause of Event A: AbbVie Opinion of Causality R: Related to TLS?
INV: [redacted] (110036) TRT: Venetoclax 600 mg QD + LDAC							
35402# Age:6[redacted] Sex:Male Race:WHITE Weight:99.0 kg							
	POST	303 TO 333	28	R: PNEUMONIA S: Infections and infestations P: 肺炎 L: Pneumonia	E: 333 O: NO L: 4 DAYS I: NO	G: Grade 5 R: NO REASONABLE POSSIBILITY Z: NO REASONABLE POSSIBILITY A: NONE C: YES	S: YES, LIFE THREATENING, DEATH OF SUBJECT, HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, PERSISTENT OR SIGNIFICANT DISABILITY/INCAPACITY O: DESEASE PROGRESSION A: NO REASONABLE POSSIBILITY R: NO

# Subject prematurely discontinued.
LDAC = Low Dose Cytarabine. POST = Post Study Drug Treatment.
Note: Data included are subject to a cutoff date of 15AUG2019.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.2

Listing of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M16-043)

Subject Number	Epoch Name	Epoch Interval	RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA ver. 21.0 Preferred Term L: Lower Level Term	E: RX Day Ended O: Ongoing at the End of Study L: Length I: Intermittent?	G: NCI Toxicity R: Relationship to Study Drug Z: Relationship to LDAC A: Action Taken O: Other Actions Taken C: Concomitant or Additional TRT Given	S: Serious AE? O: Other Cause of Event A: AbbVie Opinion of Causality R: Related to TLS?
INV: [redacted] (110036) TRT: Venetoclax 600 mg QD + LDAC							
35403# Age:8[redacted] Sex:Male Race:WHITE Weight:69.9 kg							
	TRT	1 TO 59	58	R: PNEUMONIA S: Infections and infestations P: 肺炎 L: Pneumonia	E: 74 O: NO L: 17 DAYS I: NO	G: Grade 5 R: NO REASONABLE POSSIBILITY Z: NO REASONABLE POSSIBILITY A: NONE O: CT	S: YES, LIFE THREATENING, DEATH OF SUBJECT, IMPORTANT MEDICAL EVENT REQUIRING MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION TO PREVENT SERIOUS OUTCOME O: DISEASE PROGRESSION A: NO REASONABLE POSSIBILITY R: NO

# Subject prematurely discontinued.
LDAC = Low Dose Cytarabine. TRT = On Study Treatment.
Note: Data included are subject to a cutoff date of 15AUG2019.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.2

Listing of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M16-043)

Subject Number	Name	Epoch Interval	RX Day	RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA ver. 21.0 Preferred Term L: Lower Level Term	E: RX Day Ended O: Ongoing at the End of Study L: Length I: Intermittent?	G: NCI Toxicity R: Relationship to Study Drug Z: Relationship to LDAC A: Action Taken O: Other Actions Taken C: Concomitant or Additional TRT Given	S: Serious AE? O: Other Cause of Event A: AbbVie Opinion of Causality R: Related to TLS?
INV: [redacted] (114975) TRT: Placebo + LDAC								
58102# Age:6[redacted] Sex:Male Race:ASIAN Weight:48.6 kg								
	TRT	1 TO 57	43	43	R: SEPSIS, MRSA S: Infections and infestations P: ブドウ球菌性敗血症 L: Methicillin-resistant Staphylococcus aureus sepsis	E: 61 O: NO L: 19 DAYS I: NO	G: Grade 5 R: NO REASONABLE POSSIBILITY Z: NO REASONABLE POSSIBILITY A: NONE O: MEDICAL PROCEDURE C: YES	S: YES, DEATH OF SUBJECT, HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION O: SUSPECT LEFT PERIANAL ABSCESS A: NO REASONABLE POSSIBILITY R: NO

# Subject prematurely discontinued.
LDAC = Low Dose Cytarabine. TRT = On Study Treatment.
Note: Data included are subject to a cutoff date of 15AUG2019.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.2

Listing of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M16-043)

Subject Number	Epoch Name	Epoch Interval	RX Day	RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA ver. 21.0 Preferred Term L: Lower Level Term	E: RX Day Ended O: Ongoing at the End of Study L: Length I: Intermittent?	G: NCI Toxicity R: Relationship to Study Drug Z: Relationship to LDAC A: Action Taken O: Other Actions Taken C: Concomitant or Additional TRT Given	S: Serious AE? O: Other Cause of Event A: AbbVie Opinion of Causality R: Related to TLS?
INV: [redacted] (114975) TRT: Placebo + LDAC								
58103# Age:6[redacted] Sex:Male Race:ASIAN Weight:79.4 kg								
	POST	42 TO 51	4	45	R: SEPTIC SHOCK S: Infections and infestations P: 敗血症性ショック L: Septic shock	E: 51 O: NO L: 7 DAYS I: YES	G: Grade 5 R: NO REASONABLE POSSIBILITY Z: NO REASONABLE POSSIBILITY A: NONE C: YES	S: YES, DEATH OF SUBJECT O: HOSPITAL ACQUIRED PNEUMONIA A: NO REASONABLE POSSIBILITY R: NO

# Subject prematurely discontinued.
LDAC = Low Dose Cytarabine. POST = Post Study Drug Treatment.
Note: Data included are subject to a cutoff date of 15AUG2019.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.2

Listing of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M16-043)

Subject Number	Epoch Name	Epoch Interval	RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA ver. 21.0 Preferred Term L: Lower Level Term	E: RX Day Ended O: Ongoing at the End of Study L: Length I: Intermittent?	G: NCI Toxicity R: Relationship to Study Drug Z: Relationship to LDAC A: Action Taken O: Other Actions Taken C: Concomitant or Additional TRT Given	S: Serious AE? O: Other Cause of Event A: AbbVie Opinion of Causality R: Related to TLS?
INV: [redacted] (114975) TRT: Placebo + LDAC							
58103# Age:6[redacted] Sex:Male Race:ASIAN Weight:79.4 kg							
	POST	42 TO 51 4	45	R: HOSPITAL ACQUIRED PNEUMONIA(STAPHYLOCOCCUS AUREUS) S: Infections and infestations P: ブドウ球菌性肺炎 L: Staphylococcus aureus pneumonia	E: 50 O: NO L: 6 DAYS I: YES	G: Grade 5 R: NO REASONABLE POSSIBILITY Z: NO REASONABLE POSSIBILITY A: NONE C: YES	S: YES, DEATH OF SUBJECT O: IMMUNOCOMPROMISED STATE RELATED TO AML A: NO REASONABLE POSSIBILITY R: NO

# Subject prematurely discontinued.
LDAC = Low Dose Cytarabine. POST = Post Study Drug Treatment.
Note: Data included are subject to a cutoff date of 15AUG2019.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.2

Listing of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M16-043)

Subject Number	Name	Epoch	Interval	RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA ver. 21.0 Preferred Term L: Lower Level Term	E: RX Day Ended O: Ongoing at the End of Study L: Length I: Intermittent?	G: NCI Toxicity R: Relationship to Study Drug Z: Relationship to LDAC A: Action Taken O: Other Actions Taken C: Concomitant or Additional TRT Given	S: Serious AE? O: Other Cause of Event A: AbbVie Opinion of Causality R: Related to TLS?
INV: [redacted] (114975) TRT: Venetoclax 600 mg QD + LDAC								
58101# Age:6[redacted] Sex:Male Race:ASIAN Weight:45.5 kg								
	TRT	1 TO 498	498	498	R: PSOAS MUSCLE ABSCESS S: Infections and infestations P: 腰筋膿瘍 L: Psoas abscess	E: 499 O: NO L: 2 DAYS I: YES	G: Grade 5 R: NO REASONABLE POSSIBILITY Z: NO REASONABLE POSSIBILITY A: VENETOCLAX/PLACEBO|DRUG INTERRUPTED C: YES	S: YES, DEATH OF SUBJECT O: IMMUNOCOMPROMISED STATE RELATED TO AML A: NO REASONABLE POSSIBILITY R: NO

# Subject prematurely discontinued.
LDAC = Low Dose Cytarabine. TRT = On Study Treatment.
Note: Data included are subject to a cutoff date of 15AUG2019.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.2

Listing of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M16-043)

Subject Number	Epoch Name	Epoch Interval	RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA ver. 21.0 Preferred Term L: Lower Level Term	E: RX Day Ended O: Ongoing at the End of Study L: Length I: Intermittent?	G: NCI Toxicity R: Relationship to Study Drug Z: Relationship to LDAC A: Action Taken O: Other Actions Taken C: Concomitant or Additional TRT Given	S: Serious AE? O: Other Cause of Event A: AbbVie Opinion of Causality R: Related to TLS?
INV: [redacted] (114975) TRT: Venetoclax 600 mg QD + LDAC							
58101# Age:6[redacted] Sex:Male Race:ASIAN Weight:45.5 kg							
	POST	499 TO 501	1	499	R: SEPTIC SHOCK S: Infections and infestations P: 敗血症性ショック L: Septic shock	E: 499 O: NO L: 1 DAY I: YES	G: Grade 5 R: NO REASONABLE POSSIBILITY Z: NO REASONABLE POSSIBILITY A: VENETOCLAX/PLACEBO|DRUG INTERRUPTED O: MEDICAL PROCEDURE C: YES	S: YES, DEATH OF SUBJECT O: PSOAS MUSCLE ABCESS A: NO REASONABLE POSSIBILITY R: NO

# Subject prematurely discontinued.
LDAC = Low Dose Cytarabine. POST = Post Study Drug Treatment.
Note: Data included are subject to a cutoff date of 15AUG2019.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.2

Listing of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M16-043)

Subject Number	Epoch Name	Epoch Interval	RX Day	RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA ver. 21.0 Preferred Term L: Lower Level Term	E: RX Day Ended O: Ongoing at the End of Study L: Length I: Intermittent?	G: NCI Toxicity R: Relationship to Study Drug Z: Relationship to LDAC A: Action Taken O: Other Actions Taken C: Concomitant or Additional TRT Given	S: Serious AE? O: Other Cause of Event A: AbbVie Opinion of Causality R: Related to TLS?
INV: [redacted] (122071) TRT: Venetoclax 600 mg QD + LDAC								
35701# Age:7[redacted] Sex:Male Race:WHITE Weight:66.0 kg								
	POST	16 TO 23	1	16	R: SEPTICEMIA S: Infections and infestations P: 敗血症 L: Septicemia	E: 23 O: NO L: 8 DAYS I: NO	G: Grade 5 R: NO REASONABLE POSSIBILITY Z: NO REASONABLE POSSIBILITY A: MULTIPLE: VENETOCLAX/PLACEBO|DRUG WITHDRAWN - RELATED TO PROGRESSION, LDAC|DRUG WITHDRAWN - RELATED TO PROGRESSION O: NONE	S: YES, LIFE THREATENING, DEATH OF SUBJECT, HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, IMPORTANT MEDICAL EVENT REQUIRING MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION TO PREVENT SERIOUS OUTCOME O: AML, NEUTROPENIA A: NO REASONABLE POSSIBILITY R: NO

# Subject prematurely discontinued.
LDAC = Low Dose Cytarabine. POST = Post Study Drug Treatment.
Note: Data included are subject to a cutoff date of 15AUG2019.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.2

Listing of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M16-043)

Subject Number	Epoch Name	Epoch Interval	RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA ver. 21.0 Preferred Term L: Lower Level Term	E: RX Day Ended O: Ongoing at the End of Study L: Length I: Intermittent?	G: NCI Toxicity R: Relationship to Study Drug Z: Relationship to LDAC A: Action Taken O: Other Actions Taken C: Concomitant or Additional TRT Given	S: Serious AE? O: Other Cause of Event A: AbbVie Opinion of Causality R: Related to TLS?
INV: [redacted] (122071) TRT: Venetoclax 600 mg QD + LDAC 35702# Age:7[redacted] Sex:Female Race:WHITE Weight:89.3 kg							
	TRT	1 TO 178 175	175	R: SEPSIS S: Infections and infestations P: 敗血症 L: Sepsis	E: 179 O: NO L: 5 DAYS I: NO	G: Grade 5 R: NO REASONABLE POSSIBILITY Z: NO REASONABLE POSSIBILITY A: MULTIPLE: VENETOCLAX/PLACEBO|DRUG WITHDRAWN - RELATED TO PROGRESSION, LDAC|DRUG WITHDRAWN - RELATED TO PROGRESSION O: NONE	S: YES, LIFE THREATENING, DEATH OF SUBJECT, PERSISTENT OR SIGNIFICANT DISABILITY/INCAPACITY O: SEPSIS AND MULTIORGAN FAILURE A: NO REASONABLE POSSIBILITY R: NO

# Subject prematurely discontinued.
LDAC = Low Dose Cytarabine. TRT = On Study Treatment.
Note: Data included are subject to a cutoff date of 15AUG2019.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.2

Listing of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M16-043)

Subject Number	Epoch Name	Epoch Interval	RX Day	RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA ver. 21.0 Preferred Term L: Lower Level Term	E: RX Day Ended O: Ongoing at the End of Study L: Length I: Intermittent?	G: NCI Toxicity R: Relationship to Study Drug Z: Relationship to LDAC A: Action Taken O: Other Actions Taken C: Concomitant or Additional TRT Given	S: Serious AE? O: Other Cause of Event A: AbbVie Opinion of Causality R: Related to TLS?
INV: [redacted] (116128) TRT: Venetoclax 600 mg QD + LDAC								
33101# Age:7[redacted] Sex:Male Race:WHITE Weight:89.0 kg								
	POST	27 TO 29	1	27	R: SEPTIC SHOCK S: Infections and infestations P: 敗血症性ショック L: Septic shock	E: 29 O: NO L: 3 DAYS I: NO	G: Grade 5 R: NO REASONABLE POSSIBILITY Z: NO REASONABLE POSSIBILITY A: MULTIPLE: VENETOCLAX/PLACEBO|DRUG WITHDRAWN - NOT RELATED TO PROGRESSION, VENETOCLAX/PLACEBO|DRUG INTERRUPTED, LDAC|DRUG WITHDRAWN - NOT RELATED TO PROGRESSION O: NONE	S: YES, LIFE THREATENING, DEATH OF SUBJECT, HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION O: RESPIRATORY TRACK INFECTION A: NO REASONABLE POSSIBILITY R: NO

# Subject prematurely discontinued.
LDAC = Low Dose Cytarabine. POST = Post Study Drug Treatment.
Note: Data included are subject to a cutoff date of 15AUG2019.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.2

Listing of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M16-043)

Subject Number	Epoch Name	Epoch Interval	RX Day	RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA ver. 21.0 Preferred Term L: Lower Level Term	E: RX Day Ended O: Ongoing at the End of Study L: Length I: Intermittent?	G: NCI Toxicity R: Relationship to Study Drug Z: Relationship to LDAC A: Action Taken O: Other Actions Taken C: Concomitant or Additional TRT Given	S: Serious AE? O: Other Cause of Event A: AbbVie Opinion of Causality R: Related to TLS?
INV: [redacted] (72970) TRT: Venetoclax 600 mg QD + LDAC								
38004# Age:6[redacted] Sex:Male Race:WHITE Weight:93.3 kg								
	TRT	1 TO 8	8	8	R: NEUTROPENIC SEPSIS S: Infections and infestations P: 好中球減少性敗血症 L: Neutropenic sepsis	E: 23 O: NO L: 16 DAYS I: YES	G: Grade 5 R: NO REASONABLE POSSIBILITY Z: NO REASONABLE POSSIBILITY A: MULTIPLE: VENETOCLAX/PLACEBO|DRUG WITHDRAWN - NOT RELATED TO PROGRESSION, LDAC|DRUG WITHDRAWN - NOT RELATED TO PROGRESSION O: MEDICATION WAS ADMINISTERED BUT NO DATA AVAILABLE C: YES	S: YES, DEATH OF SUBJECT, HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION O: PATIENT WAS HOSPITALIZED. NO FURTHER DATA AVAILABLE. PI BELIEVES NEUTROPENIC SEPSIS IS CAUSE OF DEATH. NEUTROPENIC SEPSIS WAS CAUSED OF AML. A: NO REASONABLE POSSIBILITY R: NO

# Subject prematurely discontinued.
LDAC = Low Dose Cytarabine. TRT = On Study Treatment.
Note: Data included are subject to a cutoff date of 15AUG2019.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.2

Listing of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M16-043)

Subject Number	Epoch Name	Epoch Interval	RX Day	RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA ver. 21.0 Preferred Term L: Lower Level Term	E: RX Day Ended O: Ongoing at the End of Study L: Length I: Intermittent?	G: NCI Toxicity R: Relationship to Study Drug Z: Relationship to LDAC A: Action Taken O: Other Actions Taken C: Concomitant or Additional TRT Given	S: Serious AE? O: Other Cause of Event A: AbbVie Opinion of Causality R: Related to TLS?
INV: [redacted] (72970) TRT: Venetoclax 600 mg QD + LDAC								
38008# Age:7[redacted] Sex:Female Race:WHITE Weight:85.6 kg								
	TRT	1 TO 5	3	3	R: PNEUMONIA S: Infections and infestations P: 肺炎 L: Pneumonia	E: 12 O: NO L: 10 DAYS I: NO	G: Grade 5 R: NO REASONABLE POSSIBILITY Z: NO REASONABLE POSSIBILITY A: MULTIPLE: VENETOCLAX/PLACEBO|DRUG WITHDRAWN - NOT RELATED TO PROGRESSION, VENETOCLAX/PLACEBO|DRUG INTERRUPTED, LDAC|DRUG WITHDRAWN - NOT RELATED TO PROGRESSION, LDAC|DRUG INTERRUPTED C: YES	S: YES, LIFE THREATENING, DEATH OF SUBJECT, HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION O: AML A: NO REASONABLE POSSIBILITY R: NO

# Subject prematurely discontinued.
LDAC = Low Dose Cytarabine. TRT = On Study Treatment.
Note: Data included are subject to a cutoff date of 15AUG2019.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.2

Listing of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M16-043)

Subject Number	Name	Epoch	Interval	RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA ver. 21.0 Preferred Term L: Lower Level Term	E: RX Day Ended O: Ongoing at the End of Study L: Length I: Intermittent?	G: NCI Toxicity R: Relationship to Study Drug Z: Relationship to LDAC A: Action Taken O: Other Actions Taken C: Concomitant or Additional TRT Given	S: Serious AE? O: Other Cause of Event A: AbbVie Opinion of Causality R: Related to TLS?
INV: [redacted] (130295) TRT: Venetoclax 600 mg QD + LDAC 50003# Age:6[redacted] Sex:Female Race:ASIAN Weight:48.8 kg								
	TRT	1	1	1	R: CEREBRAL HEMORRHAGE S: Nervous system disorders P: 脳出血 L: Cerebral hemorrhage	E: 2 O: NO L: 2 DAYS I: NO	G: Grade 5 R: NO REASONABLE POSSIBILITY Z: NO REASONABLE POSSIBILITY A: MULTIPLE: VENETOCLAX/PLACEBO|DRUG WITHDRAWN - NOT RELATED TO PROGRESSION, LDAC|DRUG WITHDRAWN - NOT RELATED TO PROGRESSION O: MEDICAL PROCEDURE C: YES	S: YES, LIFE THREATENING, DEATH OF SUBJECT O: ASSOCIATED WITH LOW PLATELET COUNT A: NO REASONABLE POSSIBILITY R: NO

# Subject prematurely discontinued.
LDAC = Low Dose Cytarabine. TRT = On Study Treatment.
Note: Data included are subject to a cutoff date of 15AUG2019.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.2

Listing of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M16-043)

Subject Number	Epoch Name	Epoch Interval	RX Day Day	RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA ver. 21.0 Preferred Term L: Lower Level Term	E: RX Day Ended O: Ongoing at the End of Study L: Length I: Intermittent?	G: NCI Toxicity R: Relationship to Study Drug Z: Relationship to LDAC A: Action Taken O: Other Actions Taken C: Concomitant or Additional TRT Given	S: Serious AE? O: Other Cause of Event A: AbbVie Opinion of Causality R: Related to TLS?
INV: [redacted] (118170) TRT: Venetoclax 600 mg QD + LDAC								
80401# Age:7[redacted] Sex:Male Race:WHITE Weight:124.7 kg								
	POST	50 TO 54	3	52	R: WORSENING PNEUMONIA S: Infections and infestations P: 肺炎 L: Pneumonia aggravated	E: 52 O: NO L: 1 DAY I: NO	G: Grade 5 R: NO REASONABLE POSSIBILITY Z: NO REASONABLE POSSIBILITY A: NONE O: NONE	S: YES, DEATH OF SUBJECT O: AML A: NO REASONABLE POSSIBILITY R: NO

# Subject prematurely discontinued.
LDAC = Low Dose Cytarabine. POST = Post Study Drug Treatment.
Note: Data included are subject to a cutoff date of 15AUG2019.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.2

Listing of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M16-043)

Subject Number	Epoch Name	Epoch Interval	RX Day	RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA ver. 21.0 Preferred Term L: Lower Level Term	E: RX Day Ended O: Ongoing at the End of Study L: Length I: Intermittent?	G: NCI Toxicity R: Relationship to Study Drug Z: Relationship to LDAC A: Action Taken O: Other Actions Taken C: Concomitant or Additional TRT Given	S: Serious AE? O: Other Cause of Event A: AbbVie Opinion of Causality R: Related to TLS?
INV: [redacted] (118246) TRT: Placebo + LDAC								
23201# Age:7[redacted] Sex:Male Race:WHITE Weight:84.5 kg								
	TRT	1 TO 307	306	306	R: PSEUDOMONAS AERUGINOSA PULMONARY INFECTION S: Infections and infestations P: シュードモナス菌性肺感染 L: Lung infection pseudomonal	E: 310 O: NO L: 5 DAYS I: YES	G: Grade 5 R: NO REASONABLE POSSIBILITY Z: NO REASONABLE POSSIBILITY A: VENETOCLAX/PLACEBO|DRUG INTERRUPTED C: YES	S: YES, DEATH OF SUBJECT, HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION O: BACTERIAL INFECTION A: NO REASONABLE POSSIBILITY R: NO

# Subject prematurely discontinued.
LDAC = Low Dose Cytarabine. TRT = On Study Treatment.
Note: Data included are subject to a cutoff date of 15AUG2019.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.2

Listing of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M16-043)

Subject Number	Name	Epoch	Interval	RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA ver. 21.0 Preferred Term L: Lower Level Term	E: RX Day Ended O: Ongoing at the End of Study L: Length I: Intermittent?	G: NCI Toxicity R: Relationship to Study Drug Z: Relationship to LDAC A: Action Taken O: Other Actions Taken C: Concomitant or Additional TRT Given	S: Serious AE? O: Other Cause of Event A: AbbVie Opinion of Causality R: Related to TLS?
INV: [redacted] (122548) TRT: Venetoclax 600 mg QD + LDAC 90101# Age:6[redacted] Sex:Female Race:WHITE Weight:67.0 kg								
	TRT	1 TO 148	89	89	R: FUNGAL PULMONARY ASPERGILLOSIS S: Infections and infestations P: 気管支肺アスペルギルス症 L: Pulmonary aspergillosis	E: 167 O: NO L: 79 DAYS I: NO	G: Grade 5 R: REASONABLE POSSIBILITY Z: REASONABLE POSSIBILITY A: MULTIPLE: VENETOCLAX/PLACEBO|DRUG WITHDRAWN - NOT RELATED TO PROGRESSION, VENETOCLAX/PLACEBO|DRUG INTERRUPTED, LDAC|DRUG WITHDRAWN - NOT RELATED TO PROGRESSION, LDAC|DRUG INTERRUPTED O: MULTIPLE: CONCOMITANT MEDICATION OR THERAPY DISCONTINUED, MEDICAL PROCEDURE C: YES	S: YES, DEATH OF SUBJECT, HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION A: NO REASONABLE POSSIBILITY R: NO

# Subject prematurely discontinued.
LDAC = Low Dose Cytarabine. TRT = On Study Treatment.
Note: Data included are subject to a cutoff date of 15AUG2019.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.2

Listing of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M16-043)

Subject Number	Epoch Name	Epoch Interval	RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA ver. 21.0 Preferred Term L: Lower Level Term	E: RX Day Ended O: Ongoing at the End of Study L: Length I: Intermittent?	G: NCI Toxicity R: Relationship to Study Drug Z: Relationship to LDAC A: Action Taken O: Other Actions Taken C: Concomitant or Additional TRT Given	S: Serious AE? O: Other Cause of Event A: AbbVie Opinion of Causality R: Related to TLS?
INV: [redacted] (116130) TRT: Placebo + LDAC							
33207# Age:8[redacted] Sex:Female Race:WHITE Weight:60.0 kg							
	POST	44 TO 46 1	44	R: SEPTIC SHOCK S: Infections and infestations P: 敗血症性ショック L: Septic shock	E: 44 O: NO L: 1 DAY I: NO	G: Grade 5 R: NO REASONABLE POSSIBILITY Z: NO REASONABLE POSSIBILITY A: NONE C: YES	S: YES, LIFE THREATENING, DEATH OF SUBJECT, HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, IMPORTANT MEDICAL EVENT REQUIRING MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION TO PREVENT SERIOUS OUTCOME O: BACTEREMIA A: NO REASONABLE POSSIBILITY R: NO

# Subject prematurely discontinued.
LDAC = Low Dose Cytarabine. POST = Post Study Drug Treatment.
Note: Data included are subject to a cutoff date of 15AUG2019.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.2

Listing of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M16-043)

Subject Number	Epoch Name	Epoch Interval	RX Day Day	RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA ver. 21.0 Preferred Term L: Lower Level Term	E: RX Day Ended O: Ongoing at the End of Study L: Length I: Intermittent?	G: NCI Toxicity R: Relationship to Study Drug Z: Relationship to LDAC A: Action Taken O: Other Actions Taken C: Concomitant or Additional TRT Given	S: Serious AE? O: Other Cause of Event A: AbbVie Opinion of Causality R: Related to TLS?
INV: [redacted] (116130) TRT: Venetoclax 600 mg QD + LDAC								
33204# Age:8[redacted] Sex:Male Race:WHITE Weight:86.0 kg								
	POST	52 TO 55	3	54	R: SEPTIC SHOCK S: Infections and infestations P: 敗血症性ショック L: Septic shock	E: 55 O: NO L: 2 DAYS I: NO	G: Grade 5 R: NO REASONABLE POSSIBILITY Z: NO REASONABLE POSSIBILITY A: NONE C: YES	S: YES, LIFE THREATENING, DEATH OF SUBJECT, HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, IMPORTANT MEDICAL EVENT REQUIRING MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION TO PREVENT SERIOUS OUTCOME O: INFECTION A: NO REASONABLE POSSIBILITY R: NO

# Subject prematurely discontinued.
LDAC = Low Dose Cytarabine. POST = Post Study Drug Treatment.
Note: Data included are subject to a cutoff date of 15AUG2019.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.2

Listing of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M16-043)

Subject Number	Epoch Name	Epoch Interval	RX Day	RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA ver. 21.0 Preferred Term L: Lower Level Term	E: RX Day Ended O: Ongoing at the End of Study L: Length I: Intermittent?	G: NCI Toxicity R: Relationship to Study Drug Z: Relationship to LDAC A: Action Taken O: Other Actions Taken C: Concomitant or Additional TRT Given	S: Serious AE? O: Other Cause of Event A: AbbVie Opinion of Causality R: Related to TLS?
INV: [redacted] (116130) TRT: Venetoclax 600 mg QD + LDAC								
33208# Age:6[redacted] Sex:Male Race:WHITE Weight:78.0 kg								
	TRT	1 TO 240	240	240	R: SUDDEN DEATH S: General disorders and administration site conditions P: 突然死 L: Sudden death	E: 240 O: NO L: 1 DAY I: NO	G: Grade 5 R: NO REASONABLE POSSIBILITY Z: NO REASONABLE POSSIBILITY A: MULTIPLE: VENETOCLAX/PLACEBO|DRUG WITHDRAWN - NOT RELATED TO PROGRESSION, LDAC|DRUG WITHDRAWN - NOT RELATED TO PROGRESSION O: NONE	S: YES, LIFE THREATENING, DEATH OF SUBJECT O: HISTORY OF DIABETES AND CORONARY HEART DISEASE A: NO REASONABLE POSSIBILITY R: NO

# Subject prematurely discontinued.
LDAC = Low Dose Cytarabine. TRT = On Study Treatment.
Note: Data included are subject to a cutoff date of 15AUG2019.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.2

Listing of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M16-043)

Subject Number	Epoch Name	Epoch Interval	RX Day	RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA ver. 21.0 Preferred Term L: Lower Level Term	E: RX Day Ended O: Ongoing at the End of Study L: Length I: Intermittent?	G: NCI Toxicity R: Relationship to Study Drug Z: Relationship to LDAC A: Action Taken O: Other Actions Taken C: Concomitant or Additional TRT Given	S: Serious AE? O: Other Cause of Event A: AbbVie Opinion of Causality R: Related to TLS?
INV: [redacted] (119619) TRT: Venetoclax 600 mg QD + LDAC								
62001# Age:8[redacted] Sex:Male Race:ASIAN Weight:45.8 kg								
	TRT	1 TO 41	29	29	R: PNEUMONIA S: Infections and infestations P: 肺炎 L: Pneumonia	E: 68 O: NO L: 40 DAYS I: YES	G: Grade 5 R: REASONABLE POSSIBILITY Z: REASONABLE POSSIBILITY A: MULTIPLE: VENETOCLAX/PLACEBO|DRUG WITHDRAWN - RELATED TO PROGRESSION, LDAC|DRUG WITHDRAWN - RELATED TO PROGRESSION C: YES	S: YES, LIFE THREATENING, DEATH OF SUBJECT A: NO REASONABLE POSSIBILITY R: NO

# Subject prematurely discontinued.
LDAC = Low Dose Cytarabine. TRT = On Study Treatment.
Note: Data included are subject to a cutoff date of 15AUG2019.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.2

Listing of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M16-043)

Subject Number	Epoch Name	Epoch Interval	RX Day Day	RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA ver. 21.0 Preferred Term L: Lower Level Term	E: RX Day Ended O: Ongoing at the End of Study L: Length I: Intermittent?	G: NCI Toxicity R: Relationship to Study Drug Z: Relationship to LDAC A: Action Taken O: Other Actions Taken C: Concomitant or Additional TRT Given	S: Serious AE? O: Other Cause of Event A: AbbVie Opinion of Causality R: Related to TLS?
INV: [redacted] (118377) TRT: Placebo + LDAC								
62601# Age:7[redacted] Sex:Male Race:ASIAN Weight:46.9 kg								
	POST	82 TO 108	25	106	R: MULTIPLE ORGAN FAILURE S: General disorders and administration site conditions P: 多臓器機能不全症候群 L: Multiple organ failure	E: 108 O: NO L: 3 DAYS I: NO	G: Grade 5 R: NO REASONABLE POSSIBILITY Z: NO REASONABLE POSSIBILITY A: NONE O: NONE	S: YES, DEATH OF SUBJECT O: PROGRESSION OF AML. A: NO REASONABLE POSSIBILITY R: NO

# Subject prematurely discontinued.
LDAC = Low Dose Cytarabine. POST = Post Study Drug Treatment.
Note: Data included are subject to a cutoff date of 15AUG2019.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.2

Listing of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M16-043)

Subject Number	Epoch Name	Epoch Interval	RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA ver. 21.0 Preferred Term L: Lower Level Term	E: RX Day Ended O: Ongoing at the End of Study L: Length I: Intermittent?	G: NCI Toxicity R: Relationship to Study Drug Z: Relationship to LDAC A: Action Taken O: Other Actions Taken C: Concomitant or Additional TRT Given	S: Serious AE? O: Other Cause of Event A: AbbVie Opinion of Causality R: Related to TLS?
INV: [redacted] (97401) TRT: Placebo + LDAC 40904# Age:6[redacted] Sex:Female Race:WHITE Weight:76.1 kg							
	POST	5 TO 7	1	5	R: ACUTE HEART FAILURE S: Cardiac disorders P: 急性心不全 L: Acute heart failure	E: 5 O: NO L: 1 DAY I: NO	G: Grade 5 R: NO REASONABLE POSSIBILITY Z: NO REASONABLE POSSIBILITY A: MULTIPLE: VENETOCLAX/PLACEBO|DRUG WITHDRAWN - NOT RELATED TO PROGRESSION, VENETOCLAX/PLACEBO|DRUG INTERRUPTED, LDAC|DRUG WITHDRAWN - NOT RELATED TO PROGRESSION, LDAC|DRUG INTERRUPTED C: YES	S: YES, LIFE THREATENING, DEATH OF SUBJECT O: ARTERIAL HYPERTENSION, ATHEROSCLEROTOC CARDIOSCLEROSIS A: NO REASONABLE POSSIBILITY R: NO

# Subject prematurely discontinued.
LDAC = Low Dose Cytarabine. POST = Post Study Drug Treatment.
Note: Data included are subject to a cutoff date of 15AUG2019.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.2

Listing of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M16-043)

Subject Number	Epoch Name	Epoch Interval	RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA ver. 21.0 Preferred Term L: Lower Level Term	E: RX Day Ended O: Ongoing at the End of Study L: Length I: Intermittent?	G: NCI Toxicity R: Relationship to Study Drug Z: Relationship to LDAC A: Action Taken O: Other Actions Taken C: Concomitant or Additional TRT Given	S: Serious AE? O: Other Cause of Event A: AbbVie Opinion of Causality R: Related to TLS?
INV: [redacted] (97401) TRT: Venetoclax 600 mg QD + LDAC 40902# Age:7[redacted] Sex:Female Race:WHITE Weight:78.0 kg							
	POST	51 TO 59 9	59	R: ACUTE HEART FAILURE S: Cardiac disorders P: 急性心不全 L: Acute heart failure	E: 59 O: NO L: 1 DAY I: NO	G: Grade 5 R: NO REASONABLE POSSIBILITY Z: NO REASONABLE POSSIBILITY A: NONE O: MEDICAL PROCEDURE C: YES	S: YES, LIFE THREATENING, DEATH OF SUBJECT, HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION O: LEUKEMIC INFILTRATION OF THE LUNGS A: NO REASONABLE POSSIBILITY R: NO

# Subject prematurely discontinued.
LDAC = Low Dose Cytarabine. POST = Post Study Drug Treatment.
Note: Data included are subject to a cutoff date of 15AUG2019.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.2

Listing of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M16-043)

Subject Number	Epoch Name	Epoch Interval	RX Day	RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA ver. 21.0 Preferred Term L: Lower Level Term	E: RX Day Ended O: Ongoing at the End of Study L: Length I: Intermittent?	G: NCI Toxicity R: Relationship to Study Drug Z: Relationship to LDAC A: Action Taken O: Other Actions Taken C: Concomitant or Additional TRT Given	S: Serious AE? O: Other Cause of Event A: AbbVie Opinion of Causality R: Related to TLS?
INV: [redacted] (97401) TRT: Venetoclax 600 mg QD + LDAC 40905# Age:8[redacted] Sex:Male Race:WHITE Weight:95.0 kg								
	TRT	1 TO 10	10	10	R: ACUTE HEART FAILURE S: Cardiac disorders P: 急性心不全 L: Acute heart failure	E: 11 O: NO L: 2 DAYS I: YES	G: Grade 5 R: NO REASONABLE POSSIBILITY Z: NO REASONABLE POSSIBILITY A: MULTIPLE: VENETOCLAX/PLACEBO|DRUG WITHDRAWN - NOT RELATED TO PROGRESSION, VENETOCLAX/PLACEBO|DRUG INTERRUPTED, LDAC|DRUG WITHDRAWN - NOT RELATED TO PROGRESSION, LDAC|DRUG INTERRUPTED A: OTHER: LDAC 10 DAY COURSE OF CYCLE 1 WAS FINISHED C: YES	S: YES, LIFE THREATENING, DEATH OF SUBJECT, HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION O: CHRONIC BRONCHITIS, CORONARY ARTERY DISEASE, HYPERTONIC DISEASE A: NO REASONABLE POSSIBILITY R: NO

# Subject prematurely discontinued.
LDAC = Low Dose Cytarabine. TRT = On Study Treatment.
Note: Data included are subject to a cutoff date of 15AUG2019.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.2

Listing of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M16-043)

Subject Number	Epoch Name	Epoch Interval	RX Day	RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA ver. 21.0 Preferred Term L: Lower Level Term	E: RX Day Ended O: Ongoing at the End of Study L: Length I: Intermittent?	G: NCI Toxicity R: Relationship to Study Drug Z: Relationship to LDAC A: Action Taken O: Other Actions Taken C: Concomitant or Additional TRT Given	S: Serious AE? O: Other Cause of Event A: AbbVie Opinion of Causality R: Related to TLS?
INV: [redacted] (99259) TRT: Placebo + LDAC								
33313# Age:7[redacted] Sex:Male Race:WHITE Weight:70.1 kg								
	POST	9 TO 16	7	15	R: INTRACRANIAL HEMORRHAGE S: Nervous system disorders P: 頭蓋内出血 L: Intracranial hemorrhage	E: 15 O: NO L: 1 DAY I: NO	G: Grade 5 R: REASONABLE POSSIBILITY Z: REASONABLE POSSIBILITY A: MULTIPLE: VENETOCLAX/PLACEBO|DRUG WITHDRAWN - NOT RELATED TO PROGRESSION, LDAC|DRUG WITHDRAWN - NOT RELATED TO PROGRESSION O: NONE	S: YES, DEATH OF SUBJECT A: NO REASONABLE POSSIBILITY R: NO

# Subject prematurely discontinued.
LDAC = Low Dose Cytarabine. POST = Post Study Drug Treatment.
Note: Data included are subject to a cutoff date of 15AUG2019.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.2

Listing of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M16-043)

Subject Number	Epoch Name	Epoch Interval	RX Day Day	RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA ver. 21.0 Preferred Term L: Lower Level Term	E: RX Day Ended O: Ongoing at the End of Study L: Length I: Intermittent?	G: NCI Toxicity R: Relationship to Study Drug Z: Relationship to LDAC A: Action Taken O: Other Actions Taken C: Concomitant or Additional TRT Given	S: Serious AE? O: Other Cause of Event A: AbbVie Opinion of Causality R: Related to TLS?
INV: [redacted] (99259) TRT: Venetoclax 600 mg QD + LDAC 33301# Age:7[redacted] Sex:Male Race:WHITE Weight:88.0 kg								
	TRT	1	1	1	R: CLINICAL TLS S: Metabolism and nutrition disorders P: 腫瘍崩壊症候群 L: Tumor lysis syndrome	E: 5 O: NO L: 5 DAYS I: NO	G: Grade 5 R: REASONABLE POSSIBILITY Z: NO REASONABLE POSSIBILITY A: MULTIPLE: VENETOCLAX/PLACEBO|DRUG INTERRUPTED, LDAC|DRUG INTERRUPTED O: MEDICAL PROCEDURE C: YES	S: YES, LIFE THREATENING, DEATH OF SUBJECT, HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, IMPORTANT MEDICAL EVENT REQUIRING MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION TO PREVENT SERIOUS OUTCOME A: REASONABLE POSSIBILITY R: YES

# Subject prematurely discontinued.
LDAC = Low Dose Cytarabine. TRT = On Study Treatment.
Note: Data included are subject to a cutoff date of 15AUG2019.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.2

Listing of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M16-043)

Subject Number	Name	Epoch	Interval	RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA ver. 21.0 Preferred Term L: Lower Level Term	E: RX Day Ended O: Ongoing at the End of Study L: Length I: Intermittent?	G: NCI Toxicity R: Relationship to Study Drug Z: Relationship to LDAC A: Action Taken O: Other Actions Taken C: Concomitant or Additional TRT Given	S: Serious AE? O: Other Cause of Event A: AbbVie Opinion of Causality R: Related to TLS?
INV: [redacted] (99259) TRT: Venetoclax 600 mg QD + LDAC								
33301# Age:7[redacted] Sex:Male Race:WHITE Weight:88.0 kg								
		POST	2 TO 258	3 4	R: LOWER RESPIRATORY TRACT INFECTION (PNEUMONIA) S: Infections and infestations P: 肺炎 L: Pneumonia	E: 5 O: NO L: 2 DAYS I: NO	G: Grade 5 R: REASONABLE POSSIBILITY Z: NO REASONABLE POSSIBILITY A: MULTIPLE: VENETOCLAX/PLACEBO|DRUG WITHDRAWN - NOT RELATED TO PROGRESSION, LDAC|DRUG WITHDRAWN - NOT RELATED TO PROGRESSION O: CONCOMITANT MEDICATION OR THERAPY DISCONTINUED C: YES	S: YES, LIFE THREATENING, DEATH OF SUBJECT, HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION A: NO REASONABLE POSSIBILITY R: NO

# Subject prematurely discontinued.
LDAC = Low Dose Cytarabine. POST = Post Study Drug Treatment.
Note: Data included are subject to a cutoff date of 15AUG2019.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.2

Listing of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M16-043)

Subject Number	Epoch Name	Epoch Interval	RX Day Day	RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA ver. 21.0 Preferred Term L: Lower Level Term	E: RX Day Ended O: Ongoing at the End of Study L: Length I: Intermittent?	G: NCI Toxicity R: Relationship to Study Drug Z: Relationship to LDAC A: Action Taken O: Other Actions Taken C: Concomitant or Additional TRT Given	S: Serious AE? O: Other Cause of Event A: AbbVie Opinion of Causality R: Related to TLS?
INV: [redacted] (99259) TRT: Venetoclax 600 mg QD + LDAC								
33301# Age:7[redacted] Sex:Male Race:WHITE Weight:88.0 kg								
	POST	2 TO 258	4	5	R: INTRAALVEOLAR (PULMONARY) HEMORRHAGE S: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders P: 肺胞出血 L: Pulmonary alveolar hemorrhage	E: 5 O: NO L: 1 DAY I: NO	G: Grade 5 R: REASONABLE POSSIBILITY Z: NO REASONABLE POSSIBILITY A: NONE O: NONE	S: YES, DEATH OF SUBJECT A: NO REASONABLE POSSIBILITY R: NO

# Subject prematurely discontinued.
LDAC = Low Dose Cytarabine. POST = Post Study Drug Treatment.
Note: Data included are subject to a cutoff date of 15AUG2019.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.2

Listing of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M16-043)

Subject Number	Name	Epoch	Interval	RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA ver. 21.0 Preferred Term L: Lower Level Term	E: RX Day Ended O: Ongoing at the End of Study L: Length I: Intermittent?	G: NCI Toxicity R: Relationship to Study Drug Z: Relationship to LDAC A: Action Taken O: Other Actions Taken C: Concomitant or Additional TRT Given	S: Serious AE? O: Other Cause of Event A: AbbVie Opinion of Causality R: Related to TLS?
INV: [redacted] (99259) TRT: Venetoclax 600 mg QD + LDAC 33309# Age:7[redacted] Sex:Female Race:WHITE Weight:74.0 kg								
		POST	31 TO 33 1	31	R: THROMBOCYTOPENIA S: Blood and lymphatic system disorders P: 血小板減少症 L: Thrombocytopenia	E: 31 O: NO L: 1 DAY I: NO	G: Grade 5 R: NO REASONABLE POSSIBILITY Z: NO REASONABLE POSSIBILITY A: MULTIPLE: VENETOCLAX/PLACEBO|DRUG WITHDRAWN - RELATED TO PROGRESSION, LDAC|DRUG WITHDRAWN - RELATED TO PROGRESSION O: NONE	S: YES, LIFE THREATENING, DEATH OF SUBJECT O: RESISTANT DISEASE A: NO REASONABLE POSSIBILITY R: NO

# Subject prematurely discontinued.
LDAC = Low Dose Cytarabine. POST = Post Study Drug Treatment.
Note: Data included are subject to a cutoff date of 15AUG2019.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.2

Listing of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M16-043)

Subject Number	Epoch Name	Epoch Interval	RX Day	RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA ver. 21.0 Preferred Term L: Lower Level Term	E: RX Day Ended O: Ongoing at the End of Study L: Length I: Intermittent?	G: NCI Toxicity R: Relationship to Study Drug Z: Relationship to LDAC A: Action Taken O: Other Actions Taken C: Concomitant or Additional TRT Given	S: Serious AE? O: Other Cause of Event A: AbbVie Opinion of Causality R: Related to TLS?
INV: [redacted] (99259) TRT: Venetoclax 600 mg QD + LDAC 33315# Age:9[redacted] Sex:Male Race:WHITE Weight:60.1 kg								
	POST	14 TO 15	1	14	R: TRANSIENT ISCHAEMIC ATTACK S: Nervous system disorders P: 一過性脳虚血発作 L: Transient ischaemic attack	E: 15 O: NO L: 2 DAYS I: NO	G: Grade 5 R: NO REASONABLE POSSIBILITY Z: NO REASONABLE POSSIBILITY A: MULTIPLE: VENETOCLAX/PLACEBO|DRUG WITHDRAWN - NOT RELATED TO PROGRESSION, VENETOCLAX/PLACEBO|DRUG INTERRUPTED, LDAC|DRUG WITHDRAWN - NOT RELATED TO PROGRESSION O: CONCOMITANT MEDICATION OR THERAPY DISCONTINUED	S: YES, LIFE THREATENING, DEATH OF SUBJECT, HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION O: POSSIBLY RELATED TO TREATMENT WITH TRANSAMINE A: NO REASONABLE POSSIBILITY R: NO

# Subject prematurely discontinued.
LDAC = Low Dose Cytarabine. POST = Post Study Drug Treatment.
Note: Data included are subject to a cutoff date of 15AUG2019.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.2

Listing of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M16-043)

Subject Number	Epoch Name	Epoch Interval	RX Day	RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA ver. 21.0 Preferred Term L: Lower Level Term	E: RX Day Ended O: Ongoing at the End of Study L: Length I: Intermittent?	G: NCI Toxicity R: Relationship to Study Drug Z: Relationship to LDAC A: Action Taken O: Other Actions Taken C: Concomitant or Additional TRT Given	S: Serious AE? O: Other Cause of Event A: AbbVie Opinion of Causality R: Related to TLS?
INV: [redacted] (118511) TRT: Venetoclax 600 mg QD + LDAC 75002# Age:7[redacted] Sex:Female Race:WHITE Weight:54.0 kg								
	TRT	1 TO 10	10	10	R: SEPSIS S: Infections and infestations P: 敗血症 L: Sepsis	E: 14 O: NO L: 5 DAYS I: NO	G: Grade 5 R: NO REASONABLE POSSIBILITY Z: NO REASONABLE POSSIBILITY A: VENETOCLAX/PLACEBO|DRUG INTERRUPTED O: CONCOMITANT MEDICATION OR THERAPY DISCONTINUED C: YES	S: YES, LIFE THREATENING, DEATH OF SUBJECT O: CELLULITIS A: NO REASONABLE POSSIBILITY R: NO

# Subject prematurely discontinued.
LDAC = Low Dose Cytarabine. TRT = On Study Treatment.
Note: Data included are subject to a cutoff date of 15AUG2019.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.2

Listing of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M16-043)

Subject Number	Epoch Name	Epoch Interval	RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA ver. 21.0 Preferred Term L: Lower Level Term	E: RX Day Ended O: Ongoing at the End of Study L: Length I: Intermittent?	G: NCI Toxicity R: Relationship to Study Drug Z: Relationship to LDAC A: Action Taken O: Other Actions Taken C: Concomitant or Additional TRT Given	S: Serious AE? O: Other Cause of Event A: AbbVie Opinion of Causality R: Related to TLS?
INV: [redacted] (112452) TRT: Venetoclax 600 mg QD + LDAC							
70403# Age:8[redacted] Sex:Female Race:ASIAN Weight:77.4 kg							
	POST	3 TO 8	1	3	R: CLINICAL TUMOUR LYSIS SYNDROME S: Metabolism and nutrition disorders P: 腫瘍崩壊症候群 L: Clinical tumour lysis syndrome	E: 4 O: NO L: 2 DAYS I: NO	G: Grade 5 R: REASONABLE POSSIBILITY Z: NO REASONABLE POSSIBILITY A: MULTIPLE: VENETOCLAX/PLACEBO|DRUG WITHDRAWN - NOT RELATED TO PROGRESSION, VENETOCLAX/PLACEBO|DRUG INTERRUPTED, LDAC|DRUG WITHDRAWN - NOT RELATED TO PROGRESSION, LDAC|DRUG INTERRUPTED C: YES	S: YES, LIFE THREATENING, DEATH OF SUBJECT, HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION A: REASONABLE POSSIBILITY R: YES

# Subject prematurely discontinued.
LDAC = Low Dose Cytarabine. POST = Post Study Drug Treatment.
Note: Data included are subject to a cutoff date of 15AUG2019.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.2

Listing of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M16-043)

Subject Number	Epoch Name	Epoch Interval	RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA ver. 21.0 Preferred Term L: Lower Level Term	E: RX Day Ended O: Ongoing at the End of Study L: Length I: Intermittent?	G: NCI Toxicity R: Relationship to Study Drug Z: Relationship to LDAC A: Action Taken O: Other Actions Taken C: Concomitant or Additional TRT Given	S: Serious AE? O: Other Cause of Event A: AbbVie Opinion of Causality R: Related to TLS?
INV: [redacted] (130298) TRT: Placebo + LDAC							
50901# Age:6[redacted] Sex:Female Race:ASIAN Weight:70.0 kg							
	POST	15 TO 39 25	39	R: UNEXPLANATED DEATH S: General disorders and administration site conditions P: 死亡 L: Death unexplained	E: 39 O: NO L: 1 DAY I: NO	G: Grade 5 R: UNKNOWN Z: UNKNOWN A: NONE O: NONE	S: YES, DEATH OF SUBJECT A: NO REASONABLE POSSIBILITY

# Subject prematurely discontinued.
LDAC = Low Dose Cytarabine. POST = Post Study Drug Treatment.
Note: Data included are subject to a cutoff date of 15AUG2019.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.2

Listing of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M16-043)

Subject Number	Epoch Name	Epoch Interval	RX Day	RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA ver. 21.0 Preferred Term L: Lower Level Term	E: RX Day Ended O: Ongoing at the End of Study L: Length I: Intermittent?	G: NCI Toxicity R: Relationship to Study Drug Z: Relationship to LDAC A: Action Taken O: Other Actions Taken C: Concomitant or Additional TRT Given	S: Serious AE? O: Other Cause of Event A: AbbVie Opinion of Causality R: Related to TLS?
INV: [redacted] (102034) TRT: Venetoclax 600 mg QD + LDAC								
41003# Age:7[redacted] Sex:Male Race:WHITE Weight:66.0 kg								
	POST	113 TO 139	27	139	R: ACUTE CARDIOVASCULAR FAILURE S: Cardiac disorders P: 急性心不全 L: Acute heart failure	E: 139 O: NO L: 1 DAY I: NO	G: Grade 5 R: NO REASONABLE POSSIBILITY Z: NO REASONABLE POSSIBILITY A: NONE O: NONE	S: YES, DEATH OF SUBJECT O: THE PATIENT DIED AT HOME A: NO REASONABLE POSSIBILITY R: NO

# Subject prematurely discontinued.
LDAC = Low Dose Cytarabine. POST = Post Study Drug Treatment.
Note: Data included are subject to a cutoff date of 15AUG2019.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.2

Listing of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M16-043)

Subject Number	Epoch Name	Epoch Interval	RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA ver. 21.0 Preferred Term L: Lower Level Term	E: RX Day Ended O: Ongoing at the End of Study L: Length I: Intermittent?	G: NCI Toxicity R: Relationship to Study Drug Z: Relationship to LDAC A: Action Taken O: Other Actions Taken C: Concomitant or Additional TRT Given	S: Serious AE? O: Other Cause of Event A: AbbVie Opinion of Causality R: Related to TLS?
INV: [redacted] (120899) TRT: Venetoclax 600 mg QD + LDAC 40304# Age:7[redacted] Sex:Male Race:WHITE Weight:79.5 kg							
	TRT	1 TO 8	8	R: SEPTIC SHOCK S: Infections and infestations P: 敗血症性ショック L: Septic shock	E: 9 O: NO L: 2 DAYS I: NO	G: Grade 5 R: NO REASONABLE POSSIBILITY Z: NO REASONABLE POSSIBILITY A: MULTIPLE: VENETOCLAX/PLACEBO|DRUG WITHDRAWN - NOT RELATED TO PROGRESSION, LDAC|DRUG WITHDRAWN - NOT RELATED TO PROGRESSION O: MEDICAL PROCEDURE C: YES	S: YES, LIFE THREATENING, DEATH OF SUBJECT O: NEUTROPENIA, LEUKEMIA PROLIFERATION A: NO REASONABLE POSSIBILITY R: NO

# Subject prematurely discontinued.
LDAC = Low Dose Cytarabine. TRT = On Study Treatment.
Note: Data included are subject to a cutoff date of 15AUG2019.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.2

Listing of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M16-043)

Subject Number	Epoch Name	Epoch Interval	RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA ver. 21.0 Preferred Term L: Lower Level Term	E: RX Day Ended O: Ongoing at the End of Study L: Length I: Intermittent?	G: NCI Toxicity R: Relationship to Study Drug Z: Relationship to LDAC A: Action Taken O: Other Actions Taken C: Concomitant or Additional TRT Given	S: Serious AE? O: Other Cause of Event A: AbbVie Opinion of Causality R: Related to TLS?
INV: [redacted] (114329) TRT: Placebo + LDAC							
41101# Age:7[redacted] Sex:Female Race:WHITE Weight:60.0 kg							
	POST	19 TO 313 1	19	R: SEPTIC SHOCK S: Infections and infestations P: 敗血症性ショック L: Septic shock	E: 19 O: NO L: 1 DAY I: NO	G: Grade 5 R: REASONABLE POSSIBILITY Z: REASONABLE POSSIBILITY A: NONE C: YES	S: YES, LIFE THREATENING, DEATH OF SUBJECT, IMPORTANT MEDICAL EVENT REQUIRING MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION TO PREVENT SERIOUS OUTCOME, PERSISTENT OR SIGNIFICANT DISABILITY/INCAPACITY A: REASONABLE POSSIBILITY R: NO

# Subject prematurely discontinued.
LDAC = Low Dose Cytarabine. POST = Post Study Drug Treatment.
Note: Data included are subject to a cutoff date of 15AUG2019.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.2

Listing of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M16-043)

Subject Number	Epoch Name	Epoch Interval	RX Day	RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA ver. 21.0 Preferred Term L: Lower Level Term	E: RX Day Ended O: Ongoing at the End of Study L: Length I: Intermittent?	G: NCI Toxicity R: Relationship to Study Drug Z: Relationship to LDAC A: Action Taken O: Other Actions Taken C: Concomitant or Additional TRT Given	S: Serious AE? O: Other Cause of Event A: AbbVie Opinion of Causality R: Related to TLS?
INV: [redacted] (114329) TRT: Venetoclax 600 mg QD + LDAC								
41103# Age:8[redacted] Sex:Female Race:WHITE Weight:75.0 kg								
	POST	77 TO 104	11	87	R: BILATERAL PNEUMONIA S: Infections and infestations P: 肺炎 L: Bilateral pneumonia	E: 104 O: NO L: 18 DAYS I: YES	G: Grade 5 R: NO REASONABLE POSSIBILITY Z: NO REASONABLE POSSIBILITY A: NONE C: YES	S: YES, DEATH OF SUBJECT, HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION O: NEUTROPENIA A: NO REASONABLE POSSIBILITY R: NO

# Subject prematurely discontinued.
LDAC = Low Dose Cytarabine. POST = Post Study Drug Treatment.
Note: Data included are subject to a cutoff date of 15AUG2019.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.2

Listing of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M16-043)

Subject Number	Epoch Name	Epoch Interval	RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA ver. 21.0 Preferred Term L: Lower Level Term	E: RX Day Ended O: Ongoing at the End of Study L: Length I: Intermittent?	G: NCI Toxicity R: Relationship to Study Drug Z: Relationship to LDAC A: Action Taken O: Other Actions Taken C: Concomitant or Additional TRT Given	S: Serious AE? O: Other Cause of Event A: AbbVie Opinion of Causality R: Related to TLS?
INV: [redacted] (40334) TRT: Venetoclax 600 mg QD + LDAC							
88001# Age:7[redacted] Sex:Male Race:BLACK OR AFRICAN AMERICAN Weight:84.3 kg							
	TRT	1 TO 22	22	R: SYMPTOMATIC ANEMIA S: Blood and lymphatic system disorders P: 貧血 L: Anemia	E: 24 O: NO L: 3 DAYS I: NO	G: Grade 4 R: NO REASONABLE POSSIBILITY Z: NO REASONABLE POSSIBILITY A: MULTIPLE: VENETOCLAX/PLACEBO|DRUG WITHDRAWN - RELATED TO PROGRESSION, LDAC|DRUG WITHDRAWN - RELATED TO PROGRESSION O: TRANSFUSION	S: YES, LIFE THREATENING, DEATH OF SUBJECT, HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION O: DISEASE PROGRESSION. A: NO REASONABLE POSSIBILITY R: NO

# Subject prematurely discontinued.
LDAC = Low Dose Cytarabine. TRT = On Study Treatment.
Note: Data included are subject to a cutoff date of 15AUG2019.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.2

Listing of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M16-043)

Subject Number	Epoch Name	Epoch Interval	RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA ver. 21.0 Preferred Term L: Lower Level Term	E: RX Day Ended O: Ongoing at the End of Study L: Length I: Intermittent?	G: NCI Toxicity R: Relationship to Study Drug Z: Relationship to LDAC A: Action Taken O: Other Actions Taken C: Concomitant or Additional TRT Given	S: Serious AE? O: Other Cause of Event A: AbbVie Opinion of Causality R: Related to TLS?
INV: [redacted] (130308) TRT: Placebo + LDAC							
50105# Age:8[redacted] Sex:Female Race:ASIAN Weight:61.0 kg							
	TRT	1 TO 22	22	R: CARDIAC ARREST S: Cardiac disorders P: 心停止 L: Cardiac arrest	E: 22 O: NO L: 1 DAY I: NO	G: Grade 5 R: REASONABLE POSSIBILITY Z: REASONABLE POSSIBILITY A: MULTIPLE: VENETOCLAX/PLACEBO|DRUG WITHDRAWN - NOT RELATED TO PROGRESSION, LDAC|DRUG WITHDRAWN - NOT RELATED TO PROGRESSION C: YES	S: YES, DEATH OF SUBJECT A: NO REASONABLE POSSIBILITY R: NO

# Subject prematurely discontinued.
LDAC = Low Dose Cytarabine. TRT = On Study Treatment.
Note: Data included are subject to a cutoff date of 15AUG2019.

Program Source Code: [redacted]

表 2.7.4-96.　　死亡に至った有害事象を発現した被験者一覧（M14-387 試験）

TABLE 1__10.1

Listing of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M14-387)

Subject Number	---- Name	Epoch Interval	---- RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA ver. 21.0 Preferred Term L: Lower Level Term	E: RX Day Ended O: Ongoing at the End of Study? D: Duration L: Length I: Intermittent?	D: DLT Event G: NCI Toxicity -Relationship to- R1: ABT-199 R2: CYTARABINE A: Action Taken with Study Treatment O: Other Actions Taken	R: Related to TLS? S: Serious AE? O: Other Cause of Event C: Sponsor Opinion of Causality
INV:[redacted] (53326) TRT:ABT-199 C_HORT 2 - 800 MG QD 50101#	Age:7[redacted]	Sex:Male	Race:White	Weight:78.0 kg			
	POST	476 TO	1	476	R: MULTIORGANFAILURE S: GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS P: 多臓器機能不全症候群 L: MULTI ORGAN FAILURE	E: 476 L: 1 Day I: No	D: No G: Grade 5 R1: No reasonable possibility R2: No reasonable possibility A: DISC ABT-199 - NOT RELATED TO PROGRESSION A: DISC LDAC - NOT RELATED TO PROGRESSION O: CONCOMITANT MEDICATION PRESCRIBED	R: No S: Yes, DEATH OF SUBJECT O: SEPTIC SHOCK C: No reasonable possibility

# Subject prematurely discontinued ABT-199.
POST = Off.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.1

Listing of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M14-387)

Subject Number	---- Name	Epoch Interval	---- RX Day	RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA ver. 21.0 Preferred Term L: Lower Level Term	E: RX Day Ended O: Ongoing at the End of Study? D: Duration L: Length I: Intermittent?	D: DLT Event G: NCI Toxicity -Relationship to- R1: ABT-199 R2: CYTARABINE A: Action Taken with Study Treatment O: Other Actions Taken	R: Related to TLS? S: Serious AE? O: Other Cause of Event C: Sponsor Opinion of Causality
INV: [redacted] (53326) TRT:ABT-199 C HORT 2 - 800 MG QD 50101# Age:7[redacted] Sex:Male Race:White Weight:78.0 kg								
(Cont.)	POST	476 TO	1	476	R: SEPTIC SHOCK S: INFECTIONS AND INFESTATIONS P: 敗血症性ショック L: SEPTIC SHOCK	E: 476 L: 1 Day I: No	D: No G: Grade 5 R1: No reasonable possibility R2: No reasonable possibility A: NONE O: NONE	R: No S: Yes, DEATH OF SUBJECT, HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION O: DUE TO PLEURAL EMPYEMA C: No reasonable possibility
INV: [redacted] (50863) TRT:ABT-199 P 2 PORTION - 600 MG QD 31207# Age:7[redacted] Sex:Male Race:White Weight:88.9 kg								
	POST	191 TO	7	197	R: UNEXPLAINED DEATH S: GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS P: 死亡 L: DEATH UNEXPLAINED	E: 197 L: 1 Day I: No	D: No G: Grade 5 R1: Reasonable possibility R2: Reasonable possibility A: NONE O: NONE	R: No S: Yes, DEATH OF SUBJECT C: No reasonable possibility

# Subject prematurely discontinued ABT-199.
POST = Off.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.1

Listing of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M14-387)

Subject Number	---- Name	Epoch Interval	---- RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA ver. 21.0 Preferred Term L: Lower Level Term	E: RX Day Ended O: Ongoing at the End of Study? D: Duration L: Length I: Intermittent?	D: DLT Event G: NCI Toxicity -Relationship to- R1: ABT-199 R2: CYTARABINE A: Action Taken with Study Treatment O: Other Actions Taken	R: Related to TLS? S: Serious AE? O: Other Cause of Event C: Sponsor Opinion of Causality
INV:[redacted] (50863) TRT:ABT-199 P 2 PORTION - 600 MG QD 31210# Age:7[redacted] Sex:Male Race:White Weight:80.4 kg							
	POST	36 TO	9	44 R: INTRACRANIAL BLEED S: NERVOUS SYSTEM DISORDERS P: 頭蓋内出血 L: BLEEDING INTRACRANIAL	E: 44 L: 1 Day I: No	D: No G: Grade 5 R1: No reasonable possibility R2: No reasonable possibility A: DISC ABT-199 - NOT RELATED TO PROGRESSION A: DISC LDAC - NOT RELATED TO PROGRESSION O: OTHER: CT SCAN/ICU	R: No S: Yes, LIFE THREATENING, DEATH OF SUBJECT, HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION O: DECREASED PLATELET COUNT/THROMBOCYTOPENIA C: No reasonable possibility

# Subject prematurely discontinued ABT-199.
POST = Off.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.1

Listing of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M14-387)

Subject Number	---- Name	Epoch Interval	---- RX Day	RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA ver. 21.0 Preferred Term L: Lower Level Term	E: RX Day Ended O: Ongoing at the End of Study? D: Duration L: Length I: Intermittent?	D: DLT Event G: NCI Toxicity -Relationship to- R1: ABT-199 R2: CYTARABINE A: Action Taken with Study Treatment O: Other Actions Taken	R: Related to TLS? S: Serious AE? O: Other Cause of Event C: Sponsor Opinion of Causality
INV:[redacted] (50863) TRT:ABT-199 C_HORT C - PH2 PORTION - 600 MG QD 31212# Age:6[redacted] Sex:Male Race:White Weight:99.2 kg								
	POST	24 TO	5	28	R: LUNG INFECTION S: INFECTIONS AND INFESTATIONS P: 肺感染 L: LUNG INFECTION	E: 28 L: 1 Day I: No	G: Grade 5 R1: Reasonable possibility R2: Reasonable possibility A: DISC ABT-199 - NOT RELATED TO PROGRESSION A: DISC LDAC - NOT RELATED TO PROGRESSION O: NONE	R: No S: Yes, DEATH OF SUBJECT C: No reasonable possibility

# Subject prematurely discontinued ABT-199.
POST = Off.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.1

Listing of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M14-387)

Subject Number	---- Name	Epoch Interval	---- RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA ver. 21.0 Preferred Term L: Lower Level Term	E: RX Day Ended O: Ongoing at the End of Study? D: Duration L: Length I: Intermittent?	D: DLT Event G: NCI Toxicity -Relationship to- R1: ABT-199 R2: CYTARABINE A: Action Taken with Study Treatment O: Other Actions Taken	R: Related to TLS? S: Serious AE? O: Other Cause of Event C: Sponsor Opinion of Causality
INV:[redacted] (50863) TRT:ABT-199 C HORT C - PH2 PORTION - 600 MG QD 31216# Age:7[redacted] Sex:Female Race:White Weight:89.1 kg							
	POST	18 TO	5	22 R: SEPSIS S: INFECTIONS AND INFESTATIONS P: 敗血症 L: SEPSIS	E: 22 L: 1 Day I: No	D: No G: Grade 5 R1: Reasonable possibility R2: Reasonable possibility A: NONE O: NONE	R: No S: Yes, LIFE THREATENING, DEATH OF SUBJECT, HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION C: No reasonable possibility

# Subject prematurely discontinued ABT-199.
POST = Off.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.1

Listing of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M14-387)

Subject Number	Name	Epoch	Interval	RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA ver. 21.0 Preferred Term L: Lower Level Term	E: RX Day Ended O: Ongoing at the End of Study? D: Duration L: Length I: Intermittent?	D: DLT Event G: NCI Toxicity -Relationship to- R1: ABT-199 R2: CYTARABINE A: Action Taken with Study Treatment O: Other Actions Taken	R: Related to TLS? S: Serious AE? O: Other Cause of Event C: Sponsor Opinion of Causality
INV:[redacted] (53446) TRT:ABT-199 C_HORT 2 - 800 MG QD 32102# Age:7[redacted] Sex:Female Race:White Weight:80.7 kg								
	POST	19 TO	4	22	R: PROGRESSION OF PRE-EXISTING CANCER S: NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS) P: 悪性新生物進行 L: PROGRESSION OF PRE-EXISTING CANCER	E: 22 L: 1 Day I: No	D: No G: Grade 5 R1: No reasonable possibility R2: No reasonable possibility A: NONE O: NONE	R: No S: Yes, DEATH OF SUBJECT O: PROGRESSIVE DISEASE; PATIENT WITHDREW CONSENT FROM CLINICAL TRIAL ON 20APR2015 AND CHOSE TO GO HOME ON HOSPICE. C: No reasonable possibility

# Subject prematurely discontinued ABT-199.
POST = Off.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.1

Listing of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M14-387)

Subject Number	Name	Epoch	Interval	RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA ver. 21.0 Preferred Term L: Lower Level Term	E: RX Day Ended O: Ongoing at the End of Study? D: Duration L: Length I: Intermittent?	D: DLT Event G: NCI Toxicity -Relationship to- R1: ABT-199 R2: CYTARABINE A: Action Taken with Study Treatment O: Other Actions Taken	R: Related to TLS? S: Serious AE? O: Other Cause of Event C: Sponsor Opinion of Causality
INV:[redacted] (53446) TRT:ABT-199 P 2 PORTION - 600 MG QD 32202# Age:8[redacted] Sex:Female Race:White Weight:78.5 kg								
	POST	425 TO	30	454	R: PNEUMONIA S: INFECTIONS AND INFESTATIONS P: 肺炎 L: PNEUMONIA	E: 454 L: 1 Day I: No	D: No G: Grade 5 R1: No reasonable possibility R2: No reasonable possibility A: OTHER: PATIENT OFF STUDY TREATMENT O: OTHER: PATIENT OFF STUDY TREATMENT	R: No S: Yes, DEATH OF SUBJECT O: AML C: No reasonable possibility

# Subject prematurely discontinued ABT-199.
POST = Off.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.1

Listing of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M14-387)

Subject Number	---- Name	Epoch Interval	---- RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA ver. 21.0 Preferred Term L: Lower Level Term	E: RX Day Ended O: Ongoing at the End of Study? D: Duration L: Length I: Intermittent?	D: DLT Event G: NCI Toxicity -Relationship to- R1: ABT-199 R2: CYTARABINE A: Action Taken with Study Treatment O: Other Actions Taken	R: Related to TLS? S: Serious AE? O: Other Cause of Event C: Sponsor Opinion of Causality
INV:[redacted] (53188) TRT:ABT-199 P 2 PORTION - 600 MG QD 33214# Age:7[redacted] Sex:Male Race:White Weight:73.7 kg							
	POST	105 TO	22	126	R: RESPIRATORY FAILURE S: RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS P: 呼吸不全 L: RESPIRATORY FAILURE	E: 126 L: 1 Day I: No	D: No G: Grade 5 R1: No reasonable possibility R2: No reasonable possibility A: NONE O: NONE	R: No S: Yes, DEATH OF SUBJECT O: PROGRESSION OF AML DISEASE C: No reasonable possibility

# Subject prematurely discontinued ABT-199.
POST = Off.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.1

Listing of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M14-387)

Subject Number	---- Name	Epoch Interval	---- RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA ver. 21.0 Preferred Term L: Lower Level Term	E: RX Day Ended O: Ongoing at the End of Study? D: Duration L: Length I: Intermittent?	D: DLT Event G: NCI Toxicity -Relationship to- R1: ABT-199 R2: CYTARABINE A: Action Taken with Study Treatment O: Other Actions Taken	R: Related to TLS? S: Serious AE? O: Other Cause of Event C: Sponsor Opinion of Causality
INV:[redacted] (83690) TRT:ABT-199 P_2 PORTION - 600 MG QD 34202# Age:7[redacted] Sex:Male Race:White Weight:78.9 kg							
	POST	43 TO 6	48	R: ACUTE HEPATIC FAILURE S: HEPATOBILIARY DISORDERS P: 急性肝不全 L: ACUTE HEPATIC FAILURE	E: 48 L: 1 Day I: No	D: No G: Grade 5 R1: Reasonable possibility R2: Reasonable possibility A: DISC ABT-199 - NOT RELATED TO PROGRESSION A: DISC LDAC - NOT RELATED TO PROGRESSION O: NONE	R: No S: Yes, LIFE THREATENING, DEATH OF SUBJECT C: Reasonable possibility

# Subject prematurely discontinued ABT-199.
POST = Off.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.1

Listing of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M14-387)

Subject Number	Name	Epoch	Interval	RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA ver. 21.0 Preferred Term L: Lower Level Term	E: RX Day Ended O: Ongoing at the End of Study? D: Duration L: Length I: Intermittent?	D: DLT Event G: NCI Toxicity -Relationship to- R1: ABT-199 R2: CYTARABINE A: Action Taken with Study Treatment O: Other Actions Taken	R: Related to TLS? S: Serious AE? O: Other Cause of Event C: Sponsor Opinion of Causality
INV:[redacted] (83690) TRT:ABT-199 P 2 PORTION - 600 MG QD 34203# Age:7[redacted] Sex:Female Race:White Weight:69.9 kg								
	POST	542 TO	18	559	R: SUDDEN DEATH NOS S: GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS P: 突然死 L: SUDDEN DEATH NOS	E: 559 L: 1 Day I: No	D: No G: Grade 5 R1: No reasonable possibility R2: No reasonable possibility A: NONE O: NONE	R: No S: Yes, LIFE THREATENING, DEATH OF SUBJECT, HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION O: PANCYTOPENIA C: No reasonable possibility
34209# Age:7[redacted] Sex:Male Race:Black Weight:67.4 kg								
	POST	56 TO	1	56	R: INTRAPARENCHYMAL HEMORRHAGE OF BRAIN S: NERVOUS SYSTEM DISORDERS P: 脳出血 L: INTRACEREBRAL HEMORRHAGE	E: 56 L: 1 Day I: No	D: No G: Grade 5 R1: No reasonable possibility R2: No reasonable possibility A: DISC ABT-199 - RELATED TO PROGRESSION A: DISC LDAC - RELATED TO PROGRESSION O: NONE	R: No S: Yes, DEATH OF SUBJECT O: AT THIS TIME POSSIBLY RELATED TO UNDERLYING ACUTE MYELOID LEUKEMIA. C: No reasonable possibility

# Subject prematurely discontinued ABT-199.
POST = Off.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.1

Listing of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M14-387)

Subject Number	---- Name	Epoch Interval	---- RX Day	RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA ver. 21.0 Preferred Term L: Lower Level Term	E: RX Day Ended O: Ongoing at the End of Study? D: Duration L: Length I: Intermittent?	D: DLT Event G: NCI Toxicity -Relationship to- R1: ABT-199 R2: CYTARABINE A: Action Taken with Study Treatment O: Other Actions Taken	R: Related to TLS? S: Serious AE? O: Other Cause of Event C: Sponsor Opinion of Causality
INV: [redacted] (83690) TRT:ABT-199 P 2 PORTION - 600 MG QD 34210# Age:8[redacted] Sex:Male Race:White Weight:80.9 kg								
	POST	166 TO	8	173	R: PROGRESSION OF PRE-EXISTING CANCER S: NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS) P: 悪性新生物進行 L: PROGRESSION OF PRE-EXISTING CANCER	E: 173 L: 1 Day I: No	D: No G: Grade 5 R1: No reasonable possibility R2: No reasonable possibility A: DISC ABT-199 - RELATED TO PROGRESSION O: NONE	R: No S: Yes, LIFE THREATENING, DEATH OF SUBJECT O: AML DISEASE PROGRESSION C: No reasonable possibility

# Subject prematurely discontinued ABT-199.
POST = Off.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.1

Listing of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M14-387)

Subject Number	---- Name	Epoch Interval	---- RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA ver. 21.0 Preferred Term L: Lower Level Term	E: RX Day Ended O: Ongoing at the End of Study? D: Duration L: Length I: Intermittent?	D: DLT Event G: NCI Toxicity -Relationship to- R1: ABT-199 R2: CYTARABINE A: Action Taken with Study Treatment O: Other Actions Taken	R: Related to TLS? S: Serious AE? O: Other Cause of Event C: Sponsor Opinion of Causality
INV:[redacted] (83690) TRT:ABT-199 C_HORT C - PH2 PORTION - 600 MG QD 34214# Age:8[redacted] Sex:Male Race:White Weight:80.9 kg							
	POST	93 TO	22	114	R: INTRACRANIAL HEMORRHAGE S: NERVOUS SYSTEM DISORDERS P: 頭蓋内出血 L: INTRACRANIAL HEMORRHAGE	E: 114 L: 1 Day I: No	G: Grade 5 R1: No reasonable possibility R2: No reasonable possibility A: DISC ABT-199 - NOT RELATED TO PROGRESSION A: DISC LDAC - NOT RELATED TO PROGRESSION O: NONE	R: No S: Yes, LIFE THREATENING, DEATH OF SUBJECT O: DISEASE UNDER STUDY C: No reasonable possibility

# Subject prematurely discontinued ABT-199.
POST = Off.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.1

Listing of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M14-387)

Subject Number	---- Name	Epoch Interval	---- RX Day of Onset Day	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA ver. 21.0 Preferred Term L: Lower Level Term	E: RX Day Ended O: Ongoing at the End of Study? D: Duration L: Length I: Intermittent?	D: DLT Event G: NCI Toxicity -Relationship to- R1: ABT-199 R2: CYTARABINE A: Action Taken with Study Treatment O: Other Actions Taken	R: Related to TLS? S: Serious AE? O: Other Cause of Event C: Sponsor Opinion of Causality
INV:[redacted] (53442) TRT:ABT-199 C_HORT 2 - 800 MG QD 35102# Age:7[redacted] Sex:Female Race:White Weight:63.0 kg							
	POST	38 TO	23 60	R: CANDIDA ALBICANS PNEUMONIA S: INFECTIONS AND INFESTATIONS P: カンジダ性肺炎 L: CANDIDA PNEUMONIA	E: 60 L: 1 Day I: No	D: No G: Grade 5 R1: Reasonable possibility R2: Reasonable possibility A: NONE O: CONCOMITANT MEDICATION PRESCRIBED	R: No S: Yes, DEATH OF SUBJECT, IMPORTANT MEDICAL EVENT REQUIRING MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION TO PREVENT SERIOUS OUTCOME C: No reasonable possibility

# Subject prematurely discontinued ABT-199.
POST = Off.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.1

Listing of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M14-387)

Subject Number	Name	Epoch	Interval	RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA ver. 21.0 Preferred Term L: Lower Level Term	E: RX Day Ended O: Ongoing at the End of Study? D: Duration L: Length I: Intermittent?	D: DLT Event G: NCI Toxicity -Relationship to- R1: ABT-199 R2: CYTARABINE A: Action Taken with Study Treatment O: Other Actions Taken	R: Related to TLS? S: Serious AE? O: Other Cause of Event C: Sponsor Opinion of Causality
INV:[redacted] (53332) TRT:ABT-199 C_HORT 1 - 600 MG QD 40103# Age:7[redacted] Sex:Female Race:White Weight:58.6 kg								
	POST	8 TO	3	10	R: LUNG INFECTION S: INFECTIONS AND INFESTATIONS P: 肺感染 L: LUNG INFECTION	E: 13 L: 4 Days I: No	D: No G: Grade 5 R1: No reasonable possibility R2: No reasonable possibility A: OTHER: STUDY DRUGS WERE WITHHELD FROM THE 27 JAN 2015 (LAST DOSE STUDY DRUG GIVEN ON 26 JAN 2015). O: CONCOMITANT MEDICATION PRESCRIBED	R: No S: Yes, LIFE THREATENING, DEATH OF SUBJECT, HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, IMPORTANT MEDICAL EVENT REQUIRING MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION TO PREVENT SERIOUS OUTCOME O: A COMBINATION OF THE PATIENT'S AML AND CONSCIOUS STATE IMPAIRMENT FROM THE SUBDURAL HAEMATOMAS. C: No reasonable possibility

# Subject prematurely discontinued ABT-199.
POST = Off.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.1

Listing of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M14-387)

Subject Number	Name	Epoch	Interval	RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA ver. 21.0 Preferred Term L: Lower Level Term	E: RX Day Ended O: Ongoing at the End of Study? D: Duration L: Length I: Intermittent?	D: DLT Event G: NCI Toxicity -Relationship to- R1: ABT-199 R2: CYTARABINE A: Action Taken with Study Treatment O: Other Actions Taken	R: Related to TLS? S: Serious AE? O: Other Cause of Event C: Sponsor Opinion of Causality
INV:[redacted] (53332) TRT:ABT-199 C_HORT 2 - 800 MG QD 40108# Age:7[redacted] Sex:Male Race:White Weight:88.2 kg								
	POST	65 TO	2	66	R: PROGRESSION OF PRE-EXISTING CANCER S: NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS) P: 悪性新生物進行 L: PROGRESSION OF PRE-EXISTING CANCER	E: 70 L: 5 Days I: No	D: No G: Grade 5 R1: No reasonable possibility R2: No reasonable possibility A: NONE O: CONCOMITANT MEDICATION PRESCRIBED	R: No S: Yes, DEATH OF SUBJECT, HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, IMPORTANT MEDICAL EVENT REQUIRING MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION TO PREVENT SERIOUS OUTCOME O: PROGRESSIVE DISEASE AML C: No reasonable possibility

# Subject prematurely discontinued ABT-199.
POST = Off.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.1

Listing of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M14-387)

Subject Number	Name	Epoch	Interval	RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA ver. 21.0 Preferred Term L: Lower Level Term	E: RX Day Ended O: Ongoing at the End of Study? D: Duration L: Length I: Intermittent?	D: DLT Event G: NCI Toxicity -Relationship to- R1: ABT-199 R2: CYTARABINE A: Action Taken with Study Treatment O: Other Actions Taken	R: Related to TLS? S: Serious AE? O: Other Cause of Event C: Sponsor Opinion of Causality
INV:[redacted] (53332) TRT:ABT-199 P 2 PORTION - 600 MG QD 40209# Age:7[redacted] Sex:Female Race:Black Weight:52.2 kg								
		POST	43 TO 59	17	R: PROGRESSION OF PRE-EXISTING CANCER S: NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS) P: 悪性新生物進行 L: PROGRESSION OF PRE-EXISTING CANCER	E: 59 L: 1 Day I: No	D: No G: Grade 5 R1: No reasonable possibility R2: No reasonable possibility A: NONE O: NONE	R: No S: Yes, LIFE THREATENING, DEATH OF SUBJECT O: NONE, PATIENT DIED DUE TO PROGRESSIVE AML C: No reasonable possibility

# Subject prematurely discontinued ABT-199.
POST = Off.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.1

Listing of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M14-387)

Subject Number	---- Name	Epoch Interval	---- RX Day of Day	Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA ver. 21.0 Preferred Term L: Lower Level Term	E: RX Day Ended O: Ongoing at the End of Study? D: Duration L: Length I: Intermittent?	D: DLT Event G: NCI Toxicity -Relationship to- R1: ABT-199 R2: CYTARABINE A: Action Taken with Study Treatment O: Other Actions Taken	R: Related to TLS? S: Serious AE? O: Other Cause of Event C: Sponsor Opinion of Causality
INV:[redacted] (53332) TRT:ABT-199 P 2 PORTION - 600 MG QD 40211# Age:6[redacted] Sex:Female Race:White Weight:70.4 kg								
	POST	294 TO	14	307	R: SEPSIS S: INFECTIONS AND INFESTATIONS P: 敗血症 L: SEPSIS	E: 307 L: 1 Day I: No	D: No G: Grade 5 R1: No reasonable possibility R2: No reasonable possibility A: NONE O: CONCOMITANT MEDICATION PRESCRIBED	R: No S: Yes, LIFE THREATENING, DEATH OF SUBJECT, HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, IMPORTANT MEDICAL EVENT REQUIRING MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION TO PREVENT SERIOUS OUTCOME O: INFECTION C: No reasonable possibility

# Subject prematurely discontinued ABT-199.
POST = Off.

Program Source Code:[redacted]

TABLE 1__10.1

Listing of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M14-387)

Subject Number	Name	Epoch	Interval	RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA ver. 21.0 Preferred Term L: Lower Level Term	E: RX Day Ended O: Ongoing at the End of Study? D: Duration L: Length I: Intermittent?	D: DLT Event G: NCI Toxicity -Relationship to- R1: ABT-199 R2: CYTARABINE A: Action Taken with Study Treatment O: Other Actions Taken	R: Related to TLS? S: Serious AE? O: Other Cause of Event C: Sponsor Opinion of Causality
INV:[redacted] (53332) TRT:ABT-199 P 2 PORTION - 600 MG QD 40214# Age:6[redacted] Sex:Male Race:White Weight:93.7 kg								
		POST	29 TO	28	56	R: PROGRESSION OF PRE-EXISTING CANCER S: NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS) P: 悪性新生物進行 L: PROGRESSION OF PRE-EXISTING CANCER	E: 56 L: 1 Day I: No	D: No G: Grade 5 R1: No reasonable possibility R2: No reasonable possibility A: NONE O: NONE	R: No S: Yes, LIFE THREATENING, DEATH OF SUBJECT O: NONE, PATIENT DIED OF AML DISEASE PROGRESSION C: No reasonable possibility

# Subject prematurely discontinued ABT-199.
POST = Off.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.1

Listing of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M14-387)

Subject Number	---- Name	Epoch Interval	---- RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA ver. 21.0 Preferred Term L: Lower Level Term	E: RX Day Ended O: Ongoing at the End of Study? D: Duration L: Length I: Intermittent?	D: DLT Event G: NCI Toxicity -Relationship to- R1: ABT-199 R2: CYTARABINE A: Action Taken with Study Treatment O: Other Actions Taken	R: Related to TLS? S: Serious AE? O: Other Cause of Event C: Sponsor Opinion of Causality
INV:[redacted] (53332) TRT:ABT-199 C_HORT C - PH2 PORTION - 600 MG QD 40216# Age:8[redacted] Sex:Female Race:White Weight:62.9 kg							
	POST	13 TO	4	16 R: WORSENING CHEST INFECTION - SEPSIS S: INFECTIONS AND INFESTATIONS P: 肺敗血症 L: PULMONARY SEPSIS	E: 16 L: 1 Day I: No	D: No G: Grade 5 R1: No reasonable possibility R2: No reasonable possibility A: NONE O: CONCOMITANT MEDICATION PRESCRIBED O: OTHER: O2 SUPPORT	R: No S: Yes, LIFE THREATENING, DEATH OF SUBJECT, HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, IMPORTANT MEDICAL EVENT REQUIRING MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION TO PREVENT SERIOUS OUTCOME O: IMMUNOCOMPROMISED ELDERLY PATIENT WITH NEW DIAGNOSIS OF AML C: No reasonable possibility

# Subject prematurely discontinued ABT-199.
POST = Off.

Program Source Code: [redacted]

表 2.7.4-97.　　死亡に至った有害事象を発現した被験者一覧（M14-212 試験）

TABLE 1__10.5

Listing of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M14-212)

Subject Number	Epoch Name	Interval	RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA ver. 18.1 Preferred Term L: Lower Level Term	E: RX Day Ended O: Ongoing at the End of Study L: Length I: Intermittent?	G: NCI Toxicity R: Relationship to Study Drug A: Action Taken with Study Treatment O: Other Actions Taken	S: Serious AE? O: Other Cause of Event C: Sponsor Opinion of Causality
INV:[redacted] (50907) TRT:ABT-199 40001# Age:5[redacted] Sex:Female Race:White Weight:63.1 kg							
	POST	36 TO 1	36	R: PROGRESSION OF PRE-EXISTING CANCER S: NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS) P: 悪性新生物進行 L: PROGRESSION OF PRE-EXISTING CANCER	E: 39 L: 4 Days I: No	G: Grade 5 R: No reasonable possibility A: DRUG WITHDRAWN - RELATED TO PROGRESSION A: DISCONTINUED STUDY - RELATED TO PROGRESSION	S: Yes, LIFE THREATENING, DEATH OF SUBJECT, HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, IMPORTANT MEDICAL EVENT REQUIRING MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION TO PREVENT SERIOUS OUTCOME O: UNDERLYING DISEASE (AML) C: No reasonable possibility

# Subject prematurely discontinued study.
POST = Off.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.5

Listing of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M14-212)

Subject Number	Epoch Name	Interval	RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA ver. 18.1 Preferred Term L: Lower Level Term	E: RX Day Ended O: Ongoing at the End of Study L: Length I: Intermittent?	G: NCI Toxicity R: Relationship to Study Drug A: Action Taken with Study Treatment O: Other Actions Taken	S: Serious AE? O: Other Cause of Event C: Sponsor Opinion of Causality
INV:[redacted] (50869) TRT:ABT-199 20006# Age:7[redacted] Sex:Female Race:White Weight:66.0 kg							
	POST	31 TO 49	19	R: PROGRESSION OF PRE-EXISTING CANCER S: NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS) P: 悪性新生物進行 L: PROGRESSION OF PRE-EXISTING CANCER	E: 57 L: 9 Days I: No	G: Grade 5 R: No reasonable possibility A: NONE O: CONCOMITANT MEDICATION PRESCRIBED	S: Yes, LIFE THREATENING, DEATH OF SUBJECT O: AML C: No reasonable possibility
20009# Age:7[redacted] Sex:Female Race:White Weight:78.3 kg							
	POST	145 TO 159	15	R: DEATH NOS S: GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS P: 死亡 L: DEATH NOS	E: 159 L: 1 Day I: No	G: Grade 5 R: No reasonable possibility A: NONE O: NONE	S: Yes, DEATH OF SUBJECT O: AML C: No reasonable possibility

# Subject prematurely discontinued study.
POST = Off.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.5

Listing of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M14-212)

Subject Number	Epoch Name	Interval	RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA ver. 18.1 Preferred Term L: Lower Level Term	E: RX Day Ended O: Ongoing at the End of Study L: Length I: Intermittent?	G: NCI Toxicity R: Relationship to Study Drug A: Action Taken with Study Treatment O: Other Actions Taken	S: Serious AE? O: Other Cause of Event C: Sponsor Opinion of Causality
INV:[redacted] (50869) TRT:ABT-199 20011# Age:6[redacted] Sex:Male Race:White Weight:102.9 kg							
	POST	67 TO 1	67	R: TERMINAL ILEITIS S: GASTROINTESTINAL DISORDERS P: クローン病 L: TERMINAL ILEITIS	E: 69 L: 3 Days I: No	G: Grade 5 R: No reasonable possibility A: DRUG WITHDRAWN - NOT RELATED TO PROGRESSION A: DISCONTINUED STUDY - NOT RELATED TO PROGRESSION	S: Yes, LIFE THREATENING, DEATH OF SUBJECT, HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION O: AML C: No reasonable possibility
20014# Age:7[redacted] Sex:Female Race:Black Weight:103.5 kg							
	POST	106 TO 13	118	R: SEPSIS S: INFECTIONS AND INFESTATIONS P: 敗血症 L: SEPSIS	E: 143 L: 26 Days I: No	G: Grade 5 R: No reasonable possibility A: NONE O: CONCOMITANT MEDICATION PRESCRIBED	S: Yes, DEATH OF SUBJECT, HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION O: INFECTION C: No reasonable possibility

# Subject prematurely discontinued study.
POST = Off.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.5

Listing of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M14-212)

Subject Number	Epoch Name	Interval	RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA ver. 18.1 Preferred Term L: Lower Level Term	E: RX Day Ended O: Ongoing at the End of Study L: Length I: Intermittent?	G: NCI Toxicity R: Relationship to Study Drug A: Action Taken with Study Treatment O: Other Actions Taken	S: Serious AE? O: Other Cause of Event C: Sponsor Opinion of Causality
INV:[redacted] (50869) TRT:ABT-199 20015# Age:6[redacted] Sex:Male Race:White Weight:72.0 kg							
	OPEN	1 TO 27	13	R: MULITFOCAL PNEUMONIA S: INFECTIONS AND INFESTATIONS P: 肺炎 L: MULTILOBAR PNEUMONIA	E: 34 L: 22 Days I: No	G: Grade 5 R: No reasonable possibility A: DOSE INTERRUPTED O: CONCOMITANT MEDICATION PRESCRIBED O: OTHER: SUPPLEMENTAL OXYGEN, VAPOTHERM	S: Yes, DEATH OF SUBJECT, HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION O: AML C: No reasonable possibility

# Subject prematurely discontinued study.
OPEN = Open Label.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.5

Listing of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M14-212)

Subject Number	Epoch Name	Epoch Interval	RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA ver. 18.1 Preferred Term L: Lower Level Term	E: RX Day Ended O: Ongoing at the End of Study L: Length I: Intermittent?	G: NCI Toxicity R: Relationship to Study Drug A: Action Taken with Study Treatment O: Other Actions Taken	S: Serious AE? O: Other Cause of Event C: Sponsor Opinion of Causality
INV: [redacted] (50839) TRT:ABT-199 30001# Age:6[redacted] Sex:Male Race:White Weight:109.1 kg							
	OPEN	1 TO 18	15	R: PROGRESSION OF PREEXISITNG CANCER S: NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS) P: 悪性新生物進行 L: PROGRESSION OF PRE-EXISTING CANCER	E: 23 L: 9 Days I: No	G: Grade 5 R: No reasonable possibility A: DRUG WITHDRAWN - RELATED TO PROGRESSION A: DISCONTINUED STUDY - RELATED TO PROGRESSION O: CONCOMITANT MEDICATION PRESCRIBED	S: Yes, DEATH OF SUBJECT, HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION O: AML C: No reasonable possibility

# Subject prematurely discontinued study.
OPEN = Open Label.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.5

Listing of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M14-212)

Subject Number	Epoch Name	Interval	RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA ver. 18.1 Preferred Term L: Lower Level Term	E: RX Day Ended O: Ongoing at the End of Study L: Length I: Intermittent?	G: NCI Toxicity R: Relationship to Study Drug A: Action Taken with Study Treatment O: Other Actions Taken	S: Serious AE? O: Other Cause of Event C: Sponsor Opinion of Causality
INV:[redacted] (50839) TRT:ABT-199 30004# Age:7[redacted] Sex:Female Race:White Weight:66.7 kg							
	OPEN	1 TO 15	5	R: DISEASE PROGRESSION OF PRE-EXISTING AML S: NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS) P: 急性骨髄性白血病 L: ACUTE MYELOID LEUKEMIA PROGRESSION	E: 19 L: 15 Days I: No	G: Grade 5 R: No reasonable possibility A: DISCONTINUED STUDY - RELATED TO PROGRESSION A: OTHER: SUBJECT HAD ALREADY DISCONTINUED TREATMENT	S: Yes, LIFE THREATENING, DEATH OF SUBJECT O: DISEASE PROGRESSION OF AML C: No reasonable possibility

# Subject prematurely discontinued study.
OPEN = Open Label.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.5

Listing of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M14-212)

Subject Number	Epoch Name	Interval	RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA ver. 18.1 Preferred Term L: Lower Level Term	E: RX Day Ended O: Ongoing at the End of Study L: Length I: Intermittent?	G: NCI Toxicity R: Relationship to Study Drug A: Action Taken with Study Treatment O: Other Actions Taken	S: Serious AE? O: Other Cause of Event C: Sponsor Opinion of Causality
INV:[redacted] (50839) TRT:ABT-199 30005#	Age:7[redacted] Sex:Male Race:White Weight:91.0 kg						
	POST	86 TO 13	98	R: PROGRESSION OF PREEXISITNG CANCER S: NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS) P: 悪性新生物進行 L: PROGRESSION OF PRE-EXISTING CANCER	E: 98 L: 1 Day I: No	G: Grade 5 R: No reasonable possibility A: DISCONTINUED STUDY - RELATED TO PROGRESSION A: OTHER: PATIENT WAS ALREADY OFF STUDY DRUG PRIOR TO THIS EVENT	S: Yes, DEATH OF SUBJECT O: AML C: No reasonable possibility

# Subject prematurely discontinued study.
POST = Off.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.5

Listing of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M14-212)

Subject Number	Epoch Name	Interval	RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA ver. 18.1 Preferred Term L: Lower Level Term	E: RX Day Ended O: Ongoing at the End of Study L: Length I: Intermittent?	G: NCI Toxicity R: Relationship to Study Drug A: Action Taken with Study Treatment O: Other Actions Taken	S: Serious AE? O: Other Cause of Event C: Sponsor Opinion of Causality
INV: [redacted] (50868) TRT:ABT-199 10006# Age:8[redacted] Sex:Male Race:White Weight:72.6 kg							
	POST	15 TO 22	8	R: PROGRESSION OF PRE-EXISTING CANCER S: NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS) P: 悪性新生物進行 L: PROGRESSION OF PRE-EXISTING CANCER	E: 30 L: 9 Days I: No	G: Grade 5 R: No reasonable possibility A: NONE O: NONE	S: Yes, LIFE THREATENING, DEATH OF SUBJECT, HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION O: PROGRESSION OF AML C: No reasonable possibility

# Subject prematurely discontinued study.
POST = Off.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.5

Listing of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M14-212)

Subject Number	Epoch Name	Interval	RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA ver. 18.1 Preferred Term L: Lower Level Term	E: RX Day Ended O: Ongoing at the End of Study L: Length I: Intermittent?	G: NCI Toxicity R: Relationship to Study Drug A: Action Taken with Study Treatment O: Other Actions Taken	S: Serious AE? O: Other Cause of Event C: Sponsor Opinion of Causality
INV:[redacted] (50868) TRT:ABT-199 10008# Age:5[redacted] Sex:Female Race:White Weight:54.9 kg							
	OPEN	1 TO 13	12	R: PROGRESSION OF PRE-EXISTING CANCER S: NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS) P: 悪性新生物進行 L: PROGRESSION OF PRE-EXISTING CANCER	E: 22 L: 11 Days I: No	G: Grade 5 R: No reasonable possibility A: DRUG WITHDRAWN - RELATED TO PROGRESSION A: DISCONTINUED STUDY - RELATED TO PROGRESSION	S: Yes, LIFE THREATENING, DEATH OF SUBJECT O: COMPLICATIONS OF PURPURA AND INTRA-ABOMINAL BLEEDING SAE WITH AML DISEASE PROGRESSION C: No reasonable possibility

# Subject prematurely discontinued study.
OPEN = Open Label.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__10.5

Listing of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death
(Safety Analysis Set - M14-212)

Subject Number	Epoch Name	Interval	RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA ver. 18.1 Preferred Term L: Lower Level Term	E: RX Day Ended O: Ongoing at the End of Study L: Length I: Intermittent?	G: NCI Toxicity R: Relationship to Study Drug A: Action Taken with Study Treatment O: Other Actions Taken	S: Serious AE? O: Other Cause of Event C: Sponsor Opinion of Causality
INV:[redacted] (50868) TRT:ABT-199 10011# Age:8[redacted] Sex:Male Race:White Weight:68.7 kg							
	OPEN	1 TO 142	134	R: PROGRESSION OF PRE-EXISTING CANCER S: NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS) P: 悪性新生物進行 L: PROGRESSION OF PRE-EXISTING CANCER	E: 162 L: 29 Days I: No	G: Grade 5 R: No reasonable possibility A: DRUG WITHDRAWN - RELATED TO PROGRESSION A: DISCONTINUED STUDY - RELATED TO PROGRESSION	S: Yes, LIFE THREATENING, DEATH OF SUBJECT, HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION O: DISEASE PROGRESSION C: No reasonable possibility

# Subject prematurely discontinued study.
OPEN = Open Label.

Program Source Code: [redacted]