M20-070 試験

1.0 試験方法及び結果

表 1. 試験の概要

治験の標題：Assessment of the Bioavailability of the Venetoclax 10 mg, 50 mg and 100 mg Strength Tablets in Healthy Female Subjects	
施設数 / 実施国名：1 / 米国	
治験責任医師：[redacted], MD	
公表文献（参考資料）：なし	
治験期間： 治験開始日：2019 年 9 月 [redacted] 日 治験終了日：2020 年 2 月 [redacted] 日	開発のフェーズ：I
目的： 本試験の主要目的は，健康女性被験者を対象として，低脂肪食の食後投与におけるベネトクラクス 100 mg 錠 1 錠に対する 50 mg 錠 2 錠， 50 mg 錠 2 錠に対する 10 mg 錠 10 錠，及び 100 mg 錠 1 錠に対する 10 mg 錠 10 錠のバイオアベイラビリティを評価することであった。	
被験者数 (計画時と解析時) ： 計画例数：36 名，登録例数：40 名，完了例数：37 名，安全性評価例数：40 名，薬物動態評価例数：40 名	
診断と主要な組入れ基準： 18 歳から 60 歳までで以下のいずれかに該当する女性を被験者とした。閉経後の女性，永久的な不妊手術を受けた女性，又は閉経周辺期若しくは閉経前の女性で，治験薬の最終投与後 1 ヵ月以上経過するまで 2 種類以上の避妊法を実施する者。	
治験方法： 本試験は，第 I 相，単回投与，無作為化，非盲検，3 期，6 シークエンス，クロスオーバー試験であった。被験者は被験薬投与前 30 分以内に食事を開始し，食事を 20 分以内に摂取した。ベネトクラクスの濃度測定用の血液検体は，各期の投与 1 日目投与後 72 時間まで採取した。	
被験薬，用量，投与方法及びバッチ番号： ベネトクラクス 100 mg，50 mg 及び 10 mg フィルムコーティング錠（市販用製剤）を経口投与した。 バルク製品ロット番号（[redacted]［100 mg 錠］，[redacted]［50 mg 錠］，[redacted]［10 mg 錠］） 治療期間： 5 日のウォッシュアウト期間を設けてベネトクラクス 100 mg を単回投与	
評価基準： 薬物動態： C_{max}，T_{max}，AUC_t 及び AUC_∞	

統計手法：

薬物動態：

薬物動態パラメータである C_{max}，AUC_t 及び AUC_∞ を対数変換して，線形混合効果解析を行った。レジメン A（100 mg 錠 1 錠）に対するレジメン B（50 mg 錠 2 錠），レジメン B に対するレジメン C（10 mg 錠 10 錠）及びレジメン A に対するレジメン C のバイオアベイラビリティを，C_{max}，AUC_t 及び AUC_∞ の自然対数変換後の解析から得られた両側 90%信頼区間（CI）とともに算出した。

結果：

薬物動態：

Regimens Test vs. Reference	Pharmacokinetic Parameter	Central Value		Relative Bioavailability	
		Test	Reference	Point Estimate	90% Confidence Interval
B vs. A	C_{max} (µg/mL)	0.522	0.557	0.937	(0.852, 1.031)
	AUC_t (µg•h/mL)	5.83	6.56	0.889	(0.808, 0.979)
	AUC_∞ (µg•h/mL)	5.98	6.72	0.890	(0.809, 0.979)
C vs. B	C_{max} (µg/mL)	0.515	0.522	0.986	(0.896, 1.085)
	AUC_t (µg•h/mL)	5.78	5.83	0.991	(0.900, 1.090)
	AUC_∞ (µg•h/mL)	5.93	5.98	0.992	(0.902, 1.091)
C vs. A	C_{max} (µg/mL)	0.515	0.557	0.924	(0.840, 1.017)
	AUC_t (µg•h/mL)	5.78	6.56	0.881	(0.800, 0.969)
	AUC_∞ (µg•h/mL)	5.93	6.72	0.883	(0.803, 0.971)

Regimen A: One 100 mg venetoclax tablet (commercial formulation) administered under low-fat conditions (reference).

Regimen B: Two 50 mg venetoclax tablets (commercial formulation) administered under low-fat conditions (test, reference).

Regimen C: Ten 10 mg venetoclax tablets (commercial formulation) administered under low-fat conditions (test).

安全性：

検討したレジメンの被験者の忍容性はおおむね良好であった。試験期間中，臨床的に意義のあるバイタルサイン，ECG 又は臨床検査値の変化は認められなかった。報告された有害事象に一定の傾向は認められず，本試験において新たな安全性の問題は認められなかった。

結論：

低脂肪摂取後の条件下で投与したとき，ベネトクラクス 50 mg 錠 2 錠とベネトクラクス 100 mg 錠 1 錠，ベネトクラクス 10 mg 錠 10 錠とベネトクラクス 50 mg 錠 2 錠，ベネトクラクス 10 mg 錠 10 錠とベネトクラクス 100 mg 錠 1 錠との生物学的同等性が示された。

M15-656 試験

本項では，中間解析（データカットオフ日：2020 年 1 月 4 日）に基づく治験総括報告書の要約を示す。

1.0 試験方法

表 1. 試験の概要

治験の標題： A Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Phase 3 Study of Venetoclax in Combination with Azacitidine Versus Azacitidine in Treatment Naïve Subjects with Acute Myeloid Leukemia Who Are Ineligible for Standard Induction Therapy	
施設数 / 実施国名： 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，南アフリカ，韓国，スペイン，スウェーデン，台湾，トルコ，及び米国の 134 施設	
治験調整医師：[redacted], MD	
公表文献（参考資料）：なし	
治験期間： 治験開始日：2017 年 2 月 2 日 治験終了日：試験継続中 データカットオフ日：2020 年 1 月 4 日	開発のフェーズ：III
目的： **主要目的**： • 未治療の急性骨髄性白血病（以下「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に，プラセボとアザシチジンの併用投与と比較して，全生存期間（以下「OS」）及び複合的完全寛解（完全寛解［以下「CR」］＋血球数回復が不完全な完全寛解［以下「CRi」］：CR＋CRi）率が改善するか評価すること。 **副次目的**： • ベネトクラクスをアザシチジンと併用投与したときに，CR 率が改善するか評価すること。 • ベネトクラクスをアザシチジンと併用投与したときに，CR 及び部分的血液学的回復を伴う完全寛解（以下「CRh」）（CR＋CRh）率が改善するか評価すること。 • ベネトクラクスをアザシチジンと併用投与したときに，サイクル 2 開始時までに複合的完全寛解（CR＋CRi）率が改善するか評価すること。 • ベネトクラクスをアザシチジンと併用投与したときに，輸血非依存となった被験者の割合が改善するか評価すること。 • ベネトクラクスをアザシチジンと併用投与したときに，微小残存病変（以下「MRD」）陰性率が改善するか評価すること。 • ベネトクラクスをアザシチジンと併用投与したときに，分子マーカーサブグループでの寛解率及び OS が改善するか評価すること。	

- ベネトクラクスをアザシチジンと併用投与したときに，患者報告アウトカム（PRO）評価（Patient Reported Outcomes Measurement Information System［以下「PROMIS」］，Fatigue Short Form［以下「SF」］7a，及び European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core［以下「EORTC QLQ-C30」］）に基づいて疲労が軽減し，被験者の全般的健康状態 / 生活の質（以下「GHS / QoL」）が改善するか評価すること。
- ベネトクラクスをアザシチジンと併用投与したときに，無イベント生存期間（以下「EFS」）が改善するか評価すること。

治験方法：

本試験は，年齢又は併存疾患のため強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の 18 歳以上の AML 患者を対象に，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する第 III 相，多施設共同，無作為化，プラセボ対照，二重盲検試験であり，現在実施中である。本試験では約 400 名の AML 患者を組み入れて無作為化することとし，その他に科学的要件及び薬事要件を満たすために非盲検の中国人安全性コホートを設け，中国本土の治験実施施設より 12 名を組み入れることとした。非盲検試験（中国人安全性コホート）の目的は，中国人 AML 患者の国際共同試験への参加の可否を判断するために，前もってベネトクラクス 400 mg（1 日 1 回投与）をアザシチジンと併用投与したときの安全性及び薬物動態プロファイルを評価することであった。

すべての被験者はサイクル 1 の第 1 日目から治験薬の投与を開始することとした。国際共同試験では，ベネトクラクス群（ベネトクラクス＋アザシチジン）及びプラセボ群（プラセボ＋アザシチジン）のいずれかに 2：1 の比率で無作為に割り付けた。非盲検試験（中国人安全性コホート）では，すべての被験者に対してベネトクラクスをアザシチジンと併用投与した。治験薬の投与は 28 日サイクルとした。ベネトクラクス又はプラセボは，1 日 1 回連日経口投与した。また，併用薬であるアザシチジンは各サイクルの 1 日目から 7 日目にかけて 1 日 1 回連日皮下又は静脈内投与した

被験者数（計画時と解析時）：

計画時の被験者数は，国際共同試験では 400 名，非盲検試験（中国人安全性コホート）では 12 名とした。

データカットオフ時点（2020 年 1 月 4 日）で，合計 433 名が国際共同試験*（グループ 1：2 名［ベネトクラクス群及びプラセボ群各 1 名］，グループ 2：431 名［ベネトクラクス群 286 名，プラセボ群 145 名］）に組み入れられた。そのうち治験薬が投与された被験者は合計 427 名（グループ 1：2 名［ベネトクラクス群及びプラセボ群各 1 名］，グループ 2：425 名［ベネトクラクス群 282 名，プラセボ群 143 名］）であった。

非盲検試験（中国人安全性コホート）に組み入れられた被験者は 10 名であり，すべての被験者に治験薬が投与された。

*国際共同試験は，初版の治験実施計画書に基づいて無作為化されたグループ 1，及び改訂された治験実施計画書（Amendment 1 以降）に基づいて無作為化されたグループ 2 より構成されている。治験実施計画書 Amendment 1 以降では，若年者で強力な寛解導入療法の適応とならない被験者も組み入れることが可能となるように変更しており，割付け時の層別因子を変更していることから，有効性の解析はグループ 2 の 431 名で実施した。

診断と主要な組入れ基準：

本試験は，年齢又は併存疾患のため強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の 18 歳以上の AML 患者を対象とした。また，Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）の Performance Status（PS）が 75 歳以上では 0–2，18 歳以上 74 歳以下では 0–3 であり，十分な腎機能及び肝機能を有する患者とした。また，AML に対する前治療（ヒドロキシカルバミドは除く）が行われた患者は除外した。

被験薬，用量，投与方法及びバッチ番号：

治験薬の投与は 28 日サイクルとした。ベネトクラクスは，連日 1 日 1 回食後（朝食後が望ましい）30 分以内に経口投与した。サイクル 1 の 1–3 日目では，1 日目の用量 100 mg から，2 日目 200 mg，3 日目 400 mg まで増量し，以降は規定用量 400 mg で継続投与した。サイクル 1 の増量期間中は入院することとした。併用薬であるアザシチジン（75 mg/m^2）は，各サイクルの 1 日目から 7 日目に連日皮下又は静脈内投与した。

中程度のシトクロム P450（以下「CYP」）3A 阻害薬又は P 糖タンパク（P-gp）阻害薬を使用する場合には，サイクル 1 の 1–3 日目では，1 日目の用量 50 mg から，2 日目 100 mg，3 日目 200 mg まで増量し，以降は 200 mg で継続投与した。また，強力な CYP3A 阻害薬を使用する場合には，サイクル 1 の 1–3 日目では，1 日目の用量 10 mg から，2 日目 20 mg，3 日目 50 mg まで増量し，以降は 50 mg で継続投与した。

被験薬	剤型	投与経路	バルクロット番号
ベネトクラクス	10 mg 錠	経口	[redacted], [redacted]
ベネトクラクス	50 mg 錠	経口	[redacted], [redacted]
ベネトクラクス	100 mg 錠	経口	[redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted]

ベネトクラクスは，アッヴィ社が提供した。

併用薬	剤型	投与経路	バルクロット番号
アザシチジン	100 mg 粉末注射剤	皮下又は静脈内	[redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted]

対照薬，用量，投与方法及びバッチ番号：

プラセボは，ベネトクラクスと同様に経口投与した。

対照薬	剤型	投与経路	バルクロット番号
ベネトクラクス 10 mg 錠に対応するプラセボ	0 mg 錠	経口	[redacted]
ベネトクラクス 50 mg 錠に対応するプラセボ	0 mg 錠	経口	[redacted]
ベネトクラクス 100 mg 錠に対応するプラセボ	0 mg 錠	経口	[redacted], [redacted], [redacted], [redacted]

ベネトクラクス錠に対応するプラセボは，アッヴィ社が提供した。

投与期間：

治験責任医師による評価に基づく疾患進行の確認，許容できない毒性の発現，同意撤回，若しくはその他の治験実施計画書の中止基準への抵触のうち，いずれかが認められるまでベネトクラクス，プラセボ又はアザシチジンの投与を継続することとした。

評価基準：

有効性：

試験期間中，以下の有効性評価項目を評価した：CR，CRi，部分寛解（以下「PR」），形態学的に白血病細胞がない状態（以下「MLFS」），治療抵抗（以下「RD」），形態学的再発（以下「MR」），及び進行（以下「PD」）。

AML に対する効果は，国際研究班（以下「IWG」）が作成した AML 効果判定規準に従って評価した。被験者の治療効果は，直前の身体検査，骨髄検査結果及び直前の血液検査値に基づいて評価した。

CR：末梢血好中球数が $10^3/\mu L$ 超，血小板数が $10^5/\mu L$ 超，赤血球輸血非依存，及び骨髄中の芽球割合が 5%未満。循環血中の芽球，アウエル小体を伴う芽球，及び髄外での疾患なし。

CRi：CR のすべての基準を満たす。ただし，$10^3/\mu L$ 以下の好中球減少症又は $10^5/\mu L$ 以下の血小板減少症の残存を除く。赤血球輸血依存も CRi と定義する。

PR：CR の血液学的検査値の基準をすべて満たすが，骨髄穿刺液中の芽球割合が 50%以上減少し，5%–25%である。

MLFS：骨髄破片が含まれる骨髄穿刺液中の芽球割合が 5%未満で，有核細胞数が 200 以上。循環血中の芽球及び骨髄外での疾患がなく，CR 又は CRi の閾値を満たす末梢血球数回復が認められない。

RD：CR，CRi，PR 又は MLFS 未達成で，サイクル 1 の投与終了後 7 日間以上生存した被験者のみで，血液検査及び / 又は骨髄検査で白血病持続の所見が認められる。

MR：CR / CRi 達成後に末梢血若しくは骨髄中の骨髄芽球が 5%以上，又は骨髄外での疾患の発症。

PD：European LeukemiaNet（ELN）の基準に従った。

- 骨髄芽球がベースライン値から 50%超の増加（ベースラインの骨髄芽球が 30%未満の場合は最低 15%ポイントの増加が必要）；又は骨髄芽球の割合が 3 ヵ月間以上持続的に 70%を上回る；末梢血好中球数 500/μL 超までの改善がみられない，及び / 又は非輸血時の血小板数 50000/μL 超までの改善がみられない；又は
- 25000/μL 超までの，末梢血芽球（WBC × %芽球）の 50%の増加；又は
- 新たな骨髄外での疾患

上記の規準による評価に加えて，赤血球及び血小板の輸血状況に基づく輸血非依存，並びに骨髄芽球及び血液学的検査値に基づく CRh についても評価した。以下の基準に該当する場合に CRh と判定した。

- 骨髄中の芽球の割合が 5%未満である。
- 末梢血中の好中球数が $0.5 \times 10^3/\mu L$*を超える。
- 末梢血中の血小板数が $0.5 \times 10^5/\mu L$*を超える。
  - * 治験薬投与の最終サイクル前に採取した骨髄検体については，骨髄検体採取日からその後の治験薬投与サイクルの 1 日目までに実施した血液学的検査結果を用いて CRh 解析を行う。
  - * 治験薬投与の最終サイクル中又は後に採取した骨髄検体については，骨髄検体採取後 14 日以内に実施した血液学的検査結果を用いて CRh 解析を行う。
  - * 血液学的検査の結果前に 7 日以上の血小板輸血非依存がある。

薬物動態：

ベネトクラクスの薬物動態評価用の血液は，サイクル 1 の 1–5 日目（ベネトクラクス投与 8 時間後）及びサイクル 2，4，6，及び 8 の 5 日目のベネトクラクス投与前，並びにアザシチジンの薬物動態評価用の血液は，サイクル 1 の 5 日目（アザシチジン投与終了時）及びサイクル 2，4，6，及び 8 の 5 日目のアザシチジン投与終了時に採取し，それぞれ血漿中濃度を測定した。非盲検試験（中国人安全性コホート）に組み入れられた被験者では，サイクル 2 の 4 日目に薬物動態評価用の血液を集中的に採取し，以下に示すベネトクラクスの薬物動態パラメータをノンコンパートメント法により求めた：最高血漿中濃度（以下「C_{max}」），最高血漿中濃度到達時間（T_{max}），投与後 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（以下「AUC_{0-24h}」），及び見かけのクリアランス（CL/F）。投与量で補正した薬物動態パラメータ（C_{max} 及び AUC_{0-24h}）の値は，それぞれの薬物動態パラメータを投与量で除算して求めた。

安全性：

治験薬の曝露，有害事象，重篤な有害事象，死亡，並びに臨床検査値及びバイタルサインのパラメータの変化量を評価することで，ベネトクラクス又はプラセボをアザシチジンと併用したときの安全性を評価した。

統計手法：

有効性：

米国では，OS を主要評価項目とし，有意水準は 0.05（両側）とした。日本及び欧州連合（以下「EU」）では，CR + CRi 率（治験責任医師の評価：グループ 2 で最初に無作為化された 225 名を対象）及び OS（グループ 2 で無作為化されたすべての被験者を対象）を主要評価項目とした。これらの国では，主要評価項目（CR + CRi 率及び OS）間で有意水準（両側 0.05）を分割して，CR + CRi 率の解析の有意水準は 0.01，OS の解析の有意水準は 0.04 と設定した。CR + CRi 率に統計学的な有意差があった場合には，OS に対する有意水準は 0.05（両側）とした。

OS について統計学的に有意差があった場合には，副次評価項目に対して有意水準（両側 0.05）で固定順序法による検定を実施することとした。OS について統計学的に有意差がなかった場合には，いずれの副次評価項目についても統計学的な有意差を主張することはできないこととした。固定順序法による検定の詳細な順位については，統計解析計画書の Table 9（日本及び欧州）及び Table 10（米国）に示した。

本試験では中間解析を実施した。最初の 225 名が無作為化されてから 6 ヵ月後の時点で，第 1 回目の中間解析を実施することとした。第 1 回目の中間解析は，主要評価項目である CR + CRi 率について両側 $\alpha = 0.01$ で検定を行った。第 2 回目の中間解析は，最大の解析対象集団（以下「FAS」）で 75% OS イベント（360 名中 270 名）が認められた時点で，OS に対して実施した。OS 及び副次評価項目の検定は O'Brien-Fleming（以下「OBF」）境界に基づいた。詳細は統計解析計画書に示した。第 1 回目の中間解析で，CR + CRi 率に統計学的な有意差が認められた場合には，第 2 回目の中間解析での OS の有意水準は OBF 境界に基づき両側 0.02 とした。

主要評価項目の OS は，層別化した log-rank 検定を用いて投与群間（ベネトクラクス群，プラセボ群）で比較した。ハザード比（以下「HR」）及び 95%信頼区間は年齢（18 歳以上 74 歳以下，75 歳以上）及び細胞遺伝学的リスク（中程度，不良）で層別化した Cox 比例ハザードモデルによって推定した。CR + CRh 率，CR + CRi 率，CR 率，サイクル 2 開始時までの CR + CRh 率及び CR + CRi 率，赤血球及び / 又は血小板輸血非依存となった被験者の割合，MRD 陰性を達成した被験者の割合（米国），CR + CRi 及び MRD 陰性を達成した被験者の割合（日本及び EU）については，年齢（18 歳以上 74 歳以下，75 歳以上）及び細胞遺伝学的リスク（中程度，不良）で層別化した Cochran-Mantel-Haenszel（以下「CMH」）検定を用いて，投与群間の比較を行った。EFS については，OS と同様の方法で解析を行った。PROMIS Cancer Fatigue SF 7a 及び EORTC QLQ-C30 GHS / QoL については，線形混合効果回帰モデルを使用して解析した。isocitrate dehydrogenase 1/2（以下「IDH1 / IDH2」）変異及び FMS 様チロシンキナーゼ（以下「FLT」）3 変異を有する被験者の CR + CRh 率及び CR + CRi 率は Fisher の正確検定を用いて投与群間の比較を行った。IDH1 / IDH2 変異及び FLT3 変異を有する被験者の OS の分布は非層別化 log-rank 検定を用いて投与群間の比較を行った。

薬物動態：
ベネトクラクス及びアザシチジンの個々の血漿中濃度を投与群別及び来院別に一覧表で示した。また，投与群別及び来院別に要約統計量を算出した。採取時期を著しく逸脱した検体は，要約統計量の算出から除外した。

安全性：
治験薬の曝露量，有害事象，重篤な有害事象，死亡，臨床検査値及びバイタルサインのパラメータの変化量を評価することで，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安全性を評価した。

要約 / 結論：

有効性：

本試験では中間解析を 2 回実施した。第 1 回目の中間解析は，グループ 2 で最初の 226 名（ベネトクラクス群 147 名，プラセボ群 79 名）が無作為化されてから 6 ヵ月経過した時点でデータカットオフ（2018 年 10 月 1 日）して CR + CRi 率を解析・評価した。第 1 回目の中間解析後も盲検を維持した。第 2 回目の中間解析は，OS イベントが 270 件（合計 360 件のうちの 75%）に達した時点でデータカットオフ（2020 年 1 月 4 日）して解析した。グループ 2 で無作為化されたすべての被験者 431 名（FAS：ベネトクラクス群 286 名，プラセボ群 145 名）を対象に，すべての有効性評価項目について解析・評価した。

有効性の結果は，断りのない限り FAS（グループ 2 で無作為化されたすべての被験者）431 名を対象とした第 2 回目の中間解析に基づく結果を示す。

IWG による判定に基づく評価は，断りのない限り治験責任医師の評価を示す。

（有効性の主要評価項目）

- 第 1 回目の中間解析時点の CR + CRi 率（グループ 2 で最初に無作為化された 226 名を対象）は，プラセボ群 25.3%（20/79 名）（95%信頼区間：16.2%–36.4%）に対して，ベネトクラクス群では 65.3%（96/147 名）（95%信頼区間：57.0%–73.0%）であった。CR + CRi 率は，プラセボ群よりもベネトクラクス群の方が統計学的に有意に高かった（$P < 0.001$，CMH 検定）。プラセボ群と比較して，ベネトクラクス群の方が CR + CRi 率が高かった。
- OS の中央値は，プラセボ群 9.6 ヵ月（95%信頼区間：7.4–12.7 ヵ月）に対して，ベネトクラクス群では 14.7 ヵ月（95%信頼区間：11.9–18.7 ヵ月）であった。OS は，プラセボ群と比較して，ベネトクラクス群の方が統計学的に有意に長く（$P < 0.001$［層別 log-rank 検定，両側検定］），ベネトクラクス群のプラセボ群に対する HR は 0.662（95%信頼区間：0.518–0.845，$P < 0.001$）であった。強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の AML 患者にとって，死亡リスクが 33.8%低下することは臨床的に意義があると考える。

（有効性の副次評価項目）

- CR + CRi 率（FAS：431 名）は，プラセボ群 28.3%（41/145 名）（CR 率 17.9%，CRi 率 10.3%）に対して，ベネトクラクス群では 66.4%（190/286 名）（CR 率 36.7%，CRi 率 29.7%）であった。CR + CRi 率は，プラセボ群よりもベネトクラクス群の方が統計学的に有意に高かった（$P < 0.001$，CMH 検定）。サイクル 2 開始時までの CR + CRi 率は，プラセボ群 7.6%と比較して，ベネトクラクス群では 43.4%と統計学的に有意に改善した（$P < 0.001$，CMH 検定）。プラセボ群と比較して，ベネトクラクス群の方が CR + CRi 率が高く，速やかに寛解を達成した。
- CR + CRh 率は，プラセボ群 22.8%（CR 率 17.9%，CRh 率 4.8%）に対して，ベネトクラクス群では 64.7%（CR 率 36.7%，CRh 率 28.0%）であった。CR + CRh 率は，プラセボ群よりもベネトクラクス群の方が統計学的に有意に高かった（$P < 0.001$，CMH 検定）。また，サイクル 2 開始時までの CR + CRh 率も，プラセボ群 5.5%と比較して，ベネトクラクス群では 39.9%と統計学的に有意に改善した（$P < 0.001$，CMH 検定）。
- CR 率は，プラセボ群 17.9%に対して，ベネトクラクス群では 36.7%であった。CR 率は，プラセボ群よりもベネトクラクス群の方が統計学的に有意に高かった（$P < 0.001$，CMH 検定）。

- 赤血球及び血小板の輸血非依存（56 日以上輸血を行わない状態）を達成した被験者の割合は，プラセボ群ではそれぞれ 35.2%及び 49.7%に対して，ベネトクラクス群ではそれぞれ 59.8%及び 68.5%であった。いずれもプラセボ群よりもベネトクラクス群の方が統計学的に有意に高かった（いずれも $P < 0.001$，CMH 検定）。
- EFS の中央値は，ベネトクラクス群では 9.8 ヵ月（95%信頼区間：8.4–11.8 ヵ月），プラセボ群では 7.0 ヵ月（95%信頼区間：5.6–9.5 ヵ月）であった。EFS は，プラセボ群よりもベネトクラクス群の方が統計学的に有意に長く（$P < 0.001$［層別 log-rank 検定，両側検定］），ベネトクラクス群のプラセボ群に対する HR は 0.632（95%信頼区間：0.502–0.796，$P < 0.001$）であった。
- 深い寛解（CR + CRi 及び MRD 陰性［$< 10^{-3}$］）を達成した被験者は，ベネトクラクス群では 286 名のうち 67 名（23.4%），プラセボ群では 145 名のうち 11 名（7.6%）であった。深い寛解（CR + CRi 及び MRD 陰性）を達成した被験者の割合は，プラセボ群よりもベネトクラクス群の方が統計学的に有意に高かった（$P < 0.001$，CMH 検定）。深い寛解（CR + CRi 及び MRD 陰性）を達成した被験者の割合の高さが，OS の延長につながったと考えられた。
- IDH1 / IDH2 変異を有する被験者の CR + CRi 率は，プラセボ群 10.7%に対して，ベネトクラクス群では 75.4%であり，統計学的に有意（$P < 0.001$）に改善した。また，CR + CRh 率は，プラセボ群 7.1%に対して，ベネトクラクス群では 72.1%であり，統計学的に有意（$P < 0.001$）に改善した。IDH1 / IDH2 変異を有する被験者の OS の中央値は，プラセボ群 6.2 ヵ月（95%信頼区間：2.3–12.7 ヵ月）に対して，ベネトクラクス群では中央値に至っていない（95%信頼区間：12.2 ヵ月–推定不能）。OS は，プラセボ群と比較して，ベネトクラクス群では統計学的に有意に改善した（HR = 0.345，$P < 0.0001$［非層別 log-rank 検定，両側検定］）。
- FLT3 変異を有する被験者の CR + CRi 率は，プラセボ群 36.4%に対して，ベネトクラクス群では 72.4%であり，統計学的に有意（$P = 0.021$）に改善した。また，CR + CRh 率は，プラセボ群 18.2%に対して，ベネトクラクス群では 65.5%であり，統計学的に有意（$P = 0.001$）に改善した。FLT3 変異を有する被験者の OS の中央値は，プラセボ群 8.6 ヵ月（95%信頼区間：5.9–14.7 ヵ月）に対して，ベネトクラクス群では 12.7 ヵ月（95%信頼区間：7.3–23.5 ヵ月）であり，臨床的に意義のある OS の改善を示した（HR = 0.664，$P = 0.2054$［非層別 log-rank 検定，両側検定］）。
- nucleophosmin 1（以下「NPM1」）変異及び tumor protein p53（以下「TP53」）変異を有する被験者の寛解率も，プラセボ群と比較して，ベネトクラクス群の方が改善した。
- PROMIS Cancer Fatigue による評価では，アザシチジンの投与による疲労をベネトクラクスが増強させることはなかった。また，EORTC QLQ-C30 GHS / QoL による評価では，プラセボ群と比較して，ベネトクラクス群で QoL 悪化までの期間が長かった。
- CR + CRi 持続期間の中央値は，ベネトクラクス群では 17.5 ヵ月，プラセボ群では 13.4 ヵ月であった。また，CR + CRh 持続期間の中央値は，ベネトクラクス群では 17.8 ヵ月，プラセボ群では 13.9 ヵ月であった。

ベネトクラクスとアザシチジンの併用投与は，強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の AML 患者（使用可能な治療法でも予後が極めて不良とされる集団をすべて含む）に対して有効であった。標準的なアザシチジン単剤投与（プラセボ群）と比較して，ベネトクラクスとアザシチジンの併用投与（ベネトクラクス群）では，CR + CRi 率は 2 倍超，CR 率は 2 倍高くなり，OS は有意に長くなった。ベネトクラクスとアザシチジンの併用投与は，強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の AML 患者（リスクの高い患者も含む）に対して有効であった。

薬物動態：

サイクル 2 以降のベネトクラクス投与前のベネトクラクスの平均血漿中濃度（0 時間）は来院日を通して一貫していた。また，ベネトクラクスの平均血漿中濃度は，全被験者とアジア諸国（中国，日本，韓国及び台湾）からの被験者とでおおむね同程度であった。非盲検試験（中国人安全性コホート）で，中国人 AML 患者にベネトクラクス 400 mg を投与したときの曝露量（C_{max} 及び AUC_{0-24h}）は，以前に中国人以外の AML 患者で認められた曝露量の範囲内であった。

アザシチジン投与後のアザシチジンの血漿中濃度はベネトクラクス群とプラセボ群でおおむね同程度であった。

安全性：

第 2 回目のデータカットオフ時点（2020 年 1 月 4 日）までに，国際共同試験に組み入れられ，治験薬が投与されたすべての被験者 427 名（グループ 1：2 名［ベネトクラクス群及びプラセボ群各 1 名］，グループ 2：425 名［ベネトクラクス群 282 名，プラセボ群 143 名］）を安全性解析対象集団に採用し，安全性を評価した。

AML 患者に対するベネトクラクスとアザシチジンの併用投与の忍容性は良好であり，発現割合の高かった有害事象は，血小板減少症（ベネトクラクス群 45.9%，プラセボ群 40.3%，以下同順），好中球減少症（42.0%，29.2%），悪心（43.8%，34.7%），発熱性好中球減少症（41.7%，18.8%），下痢（41.3%，33.3%），嘔吐（29.7%，22.9%），貧血（27.6%，20.8%），食欲減退（25.4%，17.4%），末梢性浮腫（24.4%，18.1%），白血球減少症（20.5%，13.9%），及び無力症（15.5%，8.3%）であった。全般的な安全性プロファイルはベネトクラクスの既知の安全性プロファイルと一貫しており，特に AML 患者を対象としたこれまでの臨床試験と一貫していた。

グレード 3 以上の有害事象の発現割合は，プラセボ群 96.5%に対して，ベネトクラクス群では 98.6%と同程度であった。グレード 3 以上の有害事象の発現割合が最も高かった器官別大分類（SOC）は，両投与群とも「血液およびリンパ系障害」（ベネトクラクス群 82.3%，プラセボ群 68.1%，以下同順）であった。ベネトクラクス群のグレード 3 以上の有害事象の発現割合がプラセボ群より高かった SOC は，「感染症および寄生虫症」（63.6%，51.4%），「臨床検査」（20.5%，9.0%），「呼吸器，胸郭および縦隔障害」（15.5%，10.4%），及び「胃腸障害」（14.8%，11.8%）であった。グレード 3 以上の有害事象がベネトクラクス群とプラセボ群で同様であった SOC は「代謝および栄養障害」（ベネトクラクス群 27.6%，プラセボ群 27.1%，以下同順），「心臓障害」（15.5%，13.9%）及び「一般・全身障害および投与部位の状態」（13.4%，15.3%）であった。

治験責任医師によって治験薬（ベネトクラクス又はプラセボ）との因果関係「関連あり」と判断された有害事象（重症度を問わない）の発現割合は，ベネトクラクス群では 85.2%，プラセボ群では 66.7%であった。ベネトクラクスとの因果関係「関連あり」と判断された有害事象のうち発現割合の高かった事象は，好中球減少症であり，ベネトクラクス群（35.7%）の方がプラセボ群（21.5%）よりも高かった。その他に，治験薬（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，ベネトクラクス群の方がプラセボ群よりも 2%以上発現割合の高かった有害事象は，血小板減少症（ベネトクラクス群 33.9%，プラセボ群 22.2%，以下同順），発熱性好中球減少症（27.9%，7.6%），悪心（27.6%，20.1%），下痢（24.0%，11.1%），貧血（19.8%，13.9%），白血球減少症（18.0%，11.1%），嘔吐（15.9%，12.5%），及び食欲減退（14.8%，8.3%）であった。

重篤な有害事象の発現割合は，プラセボ群（72.9%）と比較して，ベネトクラクス群（83.0%）の方が高かった。重篤な有害事象の発現割合が最も高かった SOC は両投与群とも「感染症および寄生虫症」（ベネトクラクス群 57.2%，プラセボ群 43.8%，以下同順）であり，次いで「血液およびリンパ系障害」（39.9%，16.7%）であった。いずれも発現割合はプラセボ群と比較して，ベネトクラクス群の方が高かった。また，SOC で「心臓障害」（13.4%，9.7%）及び「胃腸障害」（11.3%，9.7%）に該当する重篤な有害事象の発現割合も両投与群で同程度であった。ベネトクラクス群で最も発現割合の高かった重篤な有害事象は発熱性好中球減少症（29.7%，10.4%）であり，プラセボ群よりも発現割合は高かった。プラセボ群で最も発現割合の高かった重篤な有害事象は肺炎（16.6%，22.2%）であり，ベネトクラクス群よりも発現割合は高かった。

データカットオフ時点で，治験薬が投与された被験者 427 名のうち 268 名（ベネトクラクス群 159 名［56.2%］，プラセボ群 109 名［75.7%］）が死亡した。治験薬の初回投与から 30 日以内に死亡した被験者はベネトクラクス群 21 名（7.4%）及びプラセボ群 9 名（6.3%）であり，治験薬の初回投与から 60 日以内に死亡した被験者はベネトクラクス群 43 名（15.2%）及びプラセボ群 24 名（16.7%）であった。治験薬の初回投与から

30 日以内及び 60 日以内に死亡した被験者の割合は，いずれも両投与群で同程度であった。

ベネトクラクス群では，75 名（26.5%）の死因が疾患進行によるものであり，その他の 84 名は疾患進行によるものではない（78 名）又は原因不明（6 名）と治験責任医師により判断された。プラセボ群では，65 名（45.1%）の死因が疾患進行によるものであり，その他の 44 名は疾患進行によるものではない（35 名）又は原因不明（9 名）と治験責任医師により判断された。疾患進行によるものではないと判断された死亡の割合は，ベネトクラクス群 27.6%（78 名），プラセボ群 24.3%（35 名）であり，両投与群で同程度であった。治験薬の最終投与から 30 日を超えて発現した死亡の場合には，死亡の原因を確認できなかったために原因不明とされている可能性がある。ベネトクラクス群 6 名及びプラセボ群 9 名については，原因不明とされている死亡は，いずれも治験薬の最終投与から 30 日を超えて発現した。

全体として，死亡に至った有害事象の発現割合は，ベネトクラクス群（22.6%，64 名）とプラセボ群（20.1%，29 名）で同程度であった。死亡に至った有害事象の発現割合が最も高かった SOC は両投与群とも「感染症および寄生虫症」（ベネトクラクス群 9.2%，プラセボ群 7.6%，以下同順）であり，発現割合は両投与群で同程度であった。ベネトクラクス群で発現割合が 1%以上であった死亡に至った有害事象は，肺炎（3.9%，11 名），敗血症（2.1%，6 名），死亡（1.4%，4 名），並びに心停止，頭蓋内出血，呼吸不全及び敗血症性ショック（各 1.1%，3 名）であった。1 名（被検者番号 55102）は転倒後に頭蓋内出血で死亡した。死亡した時点で，この被験者は血小板減少症を併発していた。プラセボ群で発現割合が 1%以上であった死亡に至った有害事象は，敗血症（3.5%，5 名），肺炎（2.1%，3 名），並びに死亡及び心停止（各 1.4%，2 名）であった。このうちの 1 名（被検者番号 40103）は転倒後に硬膜下血腫で死亡した。

治験実施計画書に記載されている腫瘍崩壊症候群（以下「TLS」）（Howard 基準）に関する臨床検査値異常が，両投与群に同程度の割合で認められた（ベネトクラクス群 2.5%［7 名］，プラセボ群 2.1%［3 名］）。TLS が，サイクル 1 のベネトクラクス増量中及び治験薬投与開始後 7 日以内に 3 名（1.1%）に発現した。いずれもベネトクラクス群の被験者であり，そのうち 2 名は重症度がグレード 3 以上であった。これら 2 名は TLS（Howard 基準）に関する臨床検査値異常は認められなかったものの治験責任医師によって TLS と判断され，重篤な有害事象として報告された。TLS が報告された 3 名すべてが laboratory TLS であった。

「出血」（MedDRA 標準検索式［SMQ］，狭域）に含まれる有害事象の発現割合は，ベネトクラクス群 37.8%（107 名），プラセボ群 36.8%（53 名）であり，同程度であった。これら「出血」に含まれる有害事象の大多数は「胃腸障害」（SOC）に含まれる事象であった（ベネトクラクス群 12.4%，プラセボ群 10.4%）。発現割合が 10%を超える「出血」に含まれる有害事象は，両投与群とも認められなかった。「出血」に含まれる重篤な有害事象の発現割合は，プラセボ群 5.6%（8 名）に対して，ベネトクラクス群では 8.8%（25 名）であり，ベネトクラクス群の方が数値的に高かった。ベネトクラクス群又はプラセボ群で 2 名以上に発現した重篤な有害事象は，鼻出血（1.4%，0%），血尿（1.1%，0.7%），頭蓋内出血（1.1%，0%），胃腸出血（0.7%，1.4%），及びメレナ（0.7%，0.7%）であった。

胆嚢炎（詳細不明，急性又は慢性）又は胆石症が，プラセボ群 1 名（0.7%）に対してベネトクラクス群では 12 名（4.2%）に報告された。これらのうち，治験責任医師によってベネトクラクスとの因果関係「関連あり」と判断されたのは 2 件だけであった。プラセボ群ではグレード 3 以上は認められなかったのに対して，ベネトクラクス群では 6 名（2.1%）がグレード 3 以上であったが，いずれも治験薬との因果関係「関連なし」と判断された。また，ベネトクラクス群では，血清ビリルビン値の上昇が認められた被験者の割合が高かった。

部分集団解析の結果より，中国及び日本より参加した被験者の安全性プロファイルは全体集団の安全性プロファイルと同様であることが示された。また，腎機能障害及び肝機能障害を有する被験者の安全性プロファイルも全体集団の安全性プロファイルと同様であった。

以上より，強力な寛解導入療法の適応とならない AML 患者を対象とした，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プロファイルは，管理可能であり，忍容性も良好であった。また，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は，アザシチジンを単剤投与したときの安全性プロファイルとおおむね一貫していた。

非盲検試験（中国人安全性コホート）の結果

有効性：

非盲検試験（中国人安全性コホート）では，強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の AML 患者に対して，ベネトクラクスとアザシチジンの併用投与は有効であった（CR + CRi 率 80.0%［8/10 名］，95%信頼区間：44.4%–97.5%）。

安全性：

10 名の治験薬（ベネトクラクス及びアザシチジン）の投与期間の中央値は 9.3 ヵ月であった。

発現割合の高かった有害事象（50%超）は，白血球減少症，血小板減少症，低カリウム血症，好中球減少症，便秘，貧血，食欲減退，下痢，発熱性好中球減少症，肺感染，及び嘔吐であった。

グレード 3 以上の有害事象は，すべての被験者に発現した。発現割合の高かったグレード 3 以上の有害事象（50%以上）は白血球減少症（100%），好中球減少症及び血小板減少症（各 80%），貧血，発熱性好中球減少症，及び肺感染（各 50%）であった。

本試験では 3 名が死亡した。そのうちの 2 名は疾患進行で死亡し，1 名は疾患進行以外の理由で死亡した。1 名は治験薬最終投与後 30 日以内に死亡し，他の 2 名は治験薬最終投与後 30 日を超えてから死亡した。死亡に至った有害事象は認められなかった。

重篤な有害事象の発現割合は低く，肺感染が 3 名（30%），好中球減少症及び血小板減少症が各 2 名（20%）であった。

臨床的に意義のある臨床検査値異常及びバイタルサインの異常は認められなかった。

妊娠は報告されなかった。

非盲検試験（中国人安全性コホート）の結論：

非盲検試験（中国人安全性コホート）での有効性と安全性の結果は，国際共同試験の結果と一貫していた。

結論：

- ベネトクラクスとアザシチジンの併用投与は，アザシチジン単剤投与と比較して，OS を統計学的に有意に改善させると共に，強力な寛解導入療法の適応とならない AML 患者のすべての部分集団に対し，速やかで持続する高い複合的完全寛解率（CR + CRi）を示した。
- OS の中央値は，プラセボ群よりもベネトクラクス群の方が長く，ベネトクラクス群のプラセボ群に対する HR は 0.662（95%信頼区間：0.518–0.845）であった。OS の結果は，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死亡リスクが 33.8%低下し，アザシチジン単剤投与と比較して OS が大幅に改善したことを示している。強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の AML 患者にとって，この死亡リスクの低下は臨床的に意義がある。
- 寛解（CR + CRi 及び CR + CRh）を達成した被験者の割合は，本試験で対象とした AML 患者に対して，プラセボ群と比較して，ベネトクラクス群の方がより高かった。また，これらの寛解は速やかに認められた。
- サイクル 2 開始時までに寛解（CR + CRi 及び CR + CRh）を達成した被験者の割合は，プラセボ群と比較して，ベネトクラクス群の方が有意に高かった。また，これらの寛解は治験薬投与初期に速やかに認められた。
- 治験薬投与期間中に，ベネトクラクス群の半数以上の被験者が赤血球及び血小板の輸血非依存を達成し，達成した被験者の割合はプラセボ群と比較して，いずれもベネトクラクス群の方が高かった。
- CR + CRi 及び MRD 陰性（$< 10^{-3}$）を達成した被験者の割合は，プラセボ群よりもベネトクラクス群の方が高く，ベネトクラクスとアザシチジンの併用投与は白血病による負荷をより軽減することが示された。

- 強力な寛解導入療法の適応とならない AML 患者に対して，ベネトクラクスとアザシチジンの併用投与は，忍容性が良好であった。ベネトクラクスをアザシチジンと併用投与したときの有害事象の重症度及び種類はベネトクラクス及び脱メチル化剤の作用機序並びに既知の安全性プロファイルと一貫していた。また，発現した有害事象は高齢の AML 患者でよく見られる有害事象と一貫していた。
- すべての被験者に対して，TLS のリスク対策が積極的に行われた。ベネトクラクスの初期投与時に連日 3 日間かけて増量し，TLS の予防策を組み合わせることによって，TLS のリスクを軽減した。本中間解析では，TLS のリスクは，適切な予防措置，モニタリング，並びにベネトクラクスの漸増投与で軽減及び管理可能であることが示された。
- ベネトクラクス群では好中球減少症及び発熱性好中球減少症の発現割合が高かった。これらの有害事象は本試験で対象とした AML 患者で予測される事象であり，現在実施されているリスク最小化策と標準的な診療ガイドラインによって管理可能であった。本試験で検討した安全性のデータは，本試験と同様の AML 患者を対象として以前に確認されたベネトクラクス単剤療法又はアザシチジン単剤療法の安全性プロファイルと一貫していた。また，ベネトクラクスの新たな重要なリスクは特定されなかった。
- 早期の死亡率は投与群間で同様であり，ベネトクラクスを併用投与しても早期の死亡率は高くならないことが示された。
- ベネトクラクスは，AML に対してアザシチジンと相乗的に作用する。ベネトクラクスとアザシチジンの併用投与で認められた効果（臨床的に意義のある OS 及び寛解率）は，本試験で対象とした AML 患者集団に対する現時点での標準治療よりも大幅に高かった。
- 全体として，ベネトクラクスとアザシチジンの併用投与は，強力な寛解導入療法の適応とならない AML 患者に対して，良好なベネフィット・リスクプロファイルを示した。

発現したすべての有害事象を表 2 に，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 3 に，アザシチジンとの因果関係「関連あり」の有害事象を表 4 に示した。死亡に至った有害事象を表 5 に，重篤な有害事象を表 6 に，死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象の一覧を 2.7.4.7 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を表 7 に，アザシチジンの投与中止に至った有害事象を表 8 に示した。

表 2. すべての有害事象（M15-656 試験）

MedDRA 21.0 System Organ Class Preferred Term	Placebo + Azacitidine (N=144) n (%)	Venetoclax 400 mg QD + Azacitidine (N=283) n (%)	Total (N=427) n (%)
Any adverse event	144 (100)	283 (100)	427 (100)
血液およびリンパ系障害	100 (69.4)	236 (83.4)	336 (78.7)
血小板減少症	58 (40.3)	130 (45.9)	188 (44.0)
好中球減少症	42 (29.2)	119 (42.0)	161 (37.7)
発熱性好中球減少症	27 (18.8)	118 (41.7)	145 (34.0)
貧血	30 (20.8)	78 (27.6)	108 (25.3)
白血球減少症	20 (13.9)	58 (20.5)	78 (18.3)
リンパ球減少症	1 (0.7)	8 (2.8)	9 (2.1)
汎血球減少症	0	6 (2.1)	6 (1.4)
白血球増加症	6 (4.2)	3 (1.1)	9 (2.1)
リンパ節症	2 (1.4)	3 (1.1)	5 (1.2)
骨髄機能不全	0	2 (0.7)	2 (0.5)
血球減少症	0	2 (0.7)	2 (0.5)
顆粒球減少症	1 (0.7)	2 (0.7)	3 (0.7)
低フィブリノゲン血症	0	2 (0.7)	2 (0.5)
単球減少症	2 (1.4)	2 (0.7)	4 (0.9)
葉酸欠乏性貧血	0	1 (0.4)	1 (0.2)
播種性血管内凝固	3 (2.1)	1 (0.4)	4 (0.9)
溶血	0	1 (0.4)	1 (0.2)
出血性素因	1 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.5)
著明な白血球増多	1 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.5)
免疫性血小板減少性紫斑病	0	1 (0.4)	1 (0.2)
白血球停滞症候群	0	1 (0.4)	1 (0.2)
リンパ節痛	0	1 (0.4)	1 (0.2)
リンパ節炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
単球増加症	1 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.5)
全身性肥満細胞症	0	1 (0.4)	1 (0.2)
血小板増加症	0	1 (0.4)	1 (0.2)
好塩基球増加症	1 (0.7)	0	1 (0.2)
凝血異常	2 (1.4)	0	2 (0.5)

表 2. すべての有害事象（M15-656 試験）（続き）

MedDRA 21.0 System Organ Class Preferred Term	Placebo + Azacitidine (N=144) n (%)	Venetoclax 400 mg QD + Azacitidine (N=283) n (%)	Total (N=427) n (%)
貪食細胞性組織球症	1 (0.7)	0	1 (0.2)
リンパ球増加症	2 (1.4)	0	2 (0.5)
脾腫	1 (0.7)	0	1 (0.2)
心臓障害	37 (25.7)	88 (31.1)	125 (29.3)
心房細動	15 (10.4)	33 (11.7)	48 (11.2)
心不全	5 (3.5)	15 (5.3)	20 (4.7)
頻脈	5 (3.5)	9 (3.2)	14 (3.3)
うっ血性心不全	1 (0.7)	6 (2.1)	7 (1.6)
動悸	0	5 (1.8)	5 (1.2)
洞性徐脈	0	5 (1.8)	5 (1.2)
狭心症	0	4 (1.4)	4 (0.9)
徐脈	0	4 (1.4)	4 (0.9)
急性心不全	2 (1.4)	4 (1.4)	6 (1.4)
洞性頻脈	0	4 (1.4)	4 (0.9)
急性心筋梗塞	3 (2.1)	3 (1.1)	6 (1.4)
心停止	2 (1.4)	3 (1.1)	5 (1.2)
心筋梗塞	0	3 (1.1)	3 (0.7)
心筋虚血	2 (1.4)	3 (1.1)	5 (1.2)
心嚢液貯留	0	3 (1.1)	3 (0.7)
上室性頻脈	2 (1.4)	3 (1.1)	5 (1.2)
不安定狭心症	0	2 (0.7)	2 (0.5)
心房粗動	1 (0.7)	2 (0.7)	3 (0.7)
心室性期外収縮	0	2 (0.7)	2 (0.5)
急性冠動脈症候群	1 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.5)
大動脈弁閉鎖不全症	0	1 (0.4)	1 (0.2)
不整脈	0	1 (0.4)	1 (0.2)
冠動脈硬化症	0	1 (0.4)	1 (0.2)
房室ブロック	0	1 (0.4)	1 (0.2)
左脚ブロック	0	1 (0.4)	1 (0.2)
慢性心不全	0	1 (0.4)	1 (0.2)

表 2. すべての有害事象（M15-656 試験）（続き）

MedDRA 21.0 System Organ Class Preferred Term	Placebo + Azacitidine (N=144) n (%)	Venetoclax 400 mg QD + Azacitidine (N=283) n (%)	Total (N=427) n (%)
心タンポナーデ	0	1 (0.4)	1 (0.2)
心拡大	1 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.5)
拡張機能障害	0	1 (0.4)	1 (0.2)
期外収縮	0	1 (0.4)	1 (0.2)
虚血性心筋症	0	1 (0.4)	1 (0.2)
左室機能不全	0	1 (0.4)	1 (0.2)
左室不全	0	1 (0.4)	1 (0.2)
心筋浮腫	0	1 (0.4)	1 (0.2)
結節性不整脈	0	1 (0.4)	1 (0.2)
心膜炎	1 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.5)
上室性期外収縮	0	1 (0.4)	1 (0.2)
頻脈性不整脈	0	1 (0.4)	1 (0.2)
トルサード　ド　ポアント	0	1 (0.4)	1 (0.2)
心室機能不全	0	1 (0.4)	1 (0.2)
心室性頻脈	0	1 (0.4)	1 (0.2)
心肺停止	1 (0.7)	0	1 (0.2)
心血管不全	1 (0.7)	0	1 (0.2)
チアノーゼ	1 (0.7)	0	1 (0.2)
心筋炎	1 (0.7)	0	1 (0.2)
右室不全	1 (0.7)	0	1 (0.2)
先天性、家族性および遺伝性障害	0	2 (0.7)	2 (0.5)
色覚異常	0	1 (0.4)	1 (0.2)
扁平爪	0	1 (0.4)	1 (0.2)
耳および迷路障害	5 (3.5)	25 (8.8)	30 (7.0)
回転性めまい	1 (0.7)	14 (4.9)	15 (3.5)
耳痛	1 (0.7)	4 (1.4)	5 (1.2)
耳垢栓塞	0	2 (0.7)	2 (0.5)
耳閉	0	2 (0.7)	2 (0.5)
感音性難聴	0	1 (0.4)	1 (0.2)

表 2. すべての有害事象（M15-656 試験）（続き）

MedDRA 21.0 System Organ Class Preferred Term	Placebo + Azacitidine (N=144) n (%)	Venetoclax 400 mg QD + Azacitidine (N=283) n (%)	Total (N=427) n (%)
片耳難聴	1 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.5)
耳不快感	1 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.5)
聴力低下	0	1 (0.4)	1 (0.2)
耳鳴	0	1 (0.4)	1 (0.2)
乗物酔い	1 (0.7)	0	1 (0.2)
内分泌障害	2 (1.4)	6 (2.1)	8 (1.9)
甲状腺機能低下症	0	3 (1.1)	3 (0.7)
副腎肥大	0	1 (0.4)	1 (0.2)
甲状腺機能亢進症	0	1 (0.4)	1 (0.2)
甲状腺嚢腫	0	1 (0.4)	1 (0.2)
副腎出血	1 (0.7)	0	1 (0.2)
甲状腺腫瘤	1 (0.7)	0	1 (0.2)
眼障害	15 (10.4)	29 (10.2)	44 (10.3)
結膜出血	5 (3.5)	8 (2.8)	13 (3.0)
白内障	0	4 (1.4)	4 (0.9)
眼瞼炎	0	2 (0.7)	2 (0.5)
眼乾燥	2 (1.4)	2 (0.7)	4 (0.9)
眼充血	1 (0.7)	2 (0.7)	3 (0.7)
霧視	1 (0.7)	2 (0.7)	3 (0.7)
硝子体浮遊物	0	2 (0.7)	2 (0.5)
結膜沈着物	0	1 (0.4)	1 (0.2)
結膜充血	1 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.5)
結膜蒼白	0	1 (0.4)	1 (0.2)
複視	0	1 (0.4)	1 (0.2)
眼出血	1 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.5)
眼部腫脹	1 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.5)
眼瞼浮腫	0	1 (0.4)	1 (0.2)
眼瞼下垂	0	1 (0.4)	1 (0.2)
角膜炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)

表 2. すべての有害事象（M15-656 試験）（続き）

MedDRA 21.0 System Organ Class Preferred Term	Placebo + Azacitidine (N=144) n (%)	Venetoclax 400 mg QD + Azacitidine (N=283) n (%)	Total (N=427) n (%)
流涙増加	0	1 (0.4)	1 (0.2)
黄斑浮腫	0	1 (0.4)	1 (0.2)
眼窩周囲浮腫	0	1 (0.4)	1 (0.2)
網膜出血	0	1 (0.4)	1 (0.2)
網膜静脈閉塞	0	1 (0.4)	1 (0.2)
強膜充血	1 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.5)
視力障害	1 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.5)
硝子体出血	0	1 (0.4)	1 (0.2)
眼そう痒症	2 (1.4)	0	2 (0.5)
瞳孔不同	1 (0.7)	0	1 (0.2)
網膜剥離	1 (0.7)	0	1 (0.2)
胃腸障害	112 (77.8)	241 (85.2)	353 (82.7)
悪心	50 (34.7)	124 (43.8)	174 (40.7)
便秘	56 (38.9)	121 (42.8)	177 (41.5)
下痢	48 (33.3)	117 (41.3)	165 (38.6)
嘔吐	33 (22.9)	84 (29.7)	117 (27.4)
口内炎	8 (5.6)	33 (11.7)	41 (9.6)
腹痛	12 (8.3)	31 (11.0)	43 (10.1)
痔核	7 (4.9)	28 (9.9)	35 (8.2)
消化不良	8 (5.6)	19 (6.7)	27 (6.3)
上腹部痛	4 (2.8)	16 (5.7)	20 (4.7)
口腔内潰瘍形成	6 (4.2)	11 (3.9)	17 (4.0)
腹部膨満	6 (4.2)	8 (2.8)	14 (3.3)
口内乾燥	2 (1.4)	8 (2.8)	10 (2.3)
肛門周囲痛	4 (2.8)	8 (2.8)	12 (2.8)
歯痛	3 (2.1)	8 (2.8)	11 (2.6)
痔出血	1 (0.7)	7 (2.5)	8 (1.9)
メレナ	3 (2.1)	7 (2.5)	10 (2.3)
腹部不快感	2 (1.4)	6 (2.1)	8 (1.9)
裂肛	1 (0.7)	6 (2.1)	7 (1.6)

表 2. すべての有害事象（M15-656 試験）（続き）

MedDRA 21.0 System Organ Class Preferred Term	Placebo + Azacitidine (N=144) n (%)	Venetoclax 400 mg QD + Azacitidine (N=283) n (%)	Total (N=427) n (%)
嚥下障害	4 (2.8)	6 (2.1)	10 (2.3)
歯肉出血	3 (2.1)	6 (2.1)	9 (2.1)
口腔内痛	2 (1.4)	6 (2.1)	8 (1.9)
舌苔	0	6 (2.1)	6 (1.4)
大腸炎	0	5 (1.8)	5 (1.2)
胃食道逆流性疾患	4 (2.8)	5 (1.8)	9 (2.1)
口腔内出血	5 (3.5)	5 (1.8)	10 (2.3)
歯周病	0	5 (1.8)	5 (1.2)
口唇炎	0	4 (1.4)	4 (0.9)
胃炎	2 (1.4)	4 (1.4)	6 (1.4)
口腔障害	1 (0.7)	4 (1.4)	5 (1.2)
痔瘻	0	3 (1.1)	3 (0.7)
肛門失禁	0	3 (1.1)	3 (0.7)
鼓腸	3 (2.1)	3 (1.1)	6 (1.4)
歯肉痛	2 (1.4)	3 (1.1)	5 (1.2)
下腹部痛	0	2 (0.7)	2 (0.5)
アフタ性潰瘍	3 (2.1)	2 (0.7)	5 (1.2)
腹水	0	2 (0.7)	2 (0.5)
齲歯	0	2 (0.7)	2 (0.5)
腸憩室	0	2 (0.7)	2 (0.5)
胃腸出血	2 (1.4)	2 (0.7)	4 (0.9)
単径ヘルニア	0	2 (0.7)	2 (0.5)
嚥下痛	1 (0.7)	2 (0.7)	3 (0.7)
食道炎	1 (0.7)	2 (0.7)	3 (0.7)
舌変色	0	2 (0.7)	2 (0.5)
毛舌症	0	2 (0.7)	2 (0.5)
上部消化管出血	0	2 (0.7)	2 (0.5)
肛門出血	0	1 (0.4)	1 (0.2)
肛門潰瘍	1 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.5)
虚血性大腸炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
歯嚢胞	0	1 (0.4)	1 (0.2)

表 2. すべての有害事象（M15-656 試験）（続き）

MedDRA 21.0 System Organ Class Preferred Term	Placebo + Azacitidine (N=144) n (%)	Venetoclax 400 mg QD + Azacitidine (N=283) n (%)	Total (N=427) n (%)
十二指腸胃逆流	1 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.5)
おくび	1 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.5)
出血性胃炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
消化管運動過剰	0	1 (0.4)	1 (0.2)
歯肉腫脹	0	1 (0.4)	1 (0.2)
舌炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
吐血	0	1 (0.4)	1 (0.2)
血便排泄	1 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.5)
口の感覚鈍麻	0	1 (0.4)	1 (0.2)
イレウス	2 (1.4)	1 (0.4)	3 (0.7)
腸出血	0	1 (0.4)	1 (0.2)
腸閉塞	0	1 (0.4)	1 (0.2)
腹腔内液貯留	0	1 (0.4)	1 (0.2)
口唇乾燥	0	1 (0.4)	1 (0.2)
口唇腫脹	1 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.5)
下部消化管出血	0	1 (0.4)	1 (0.2)
口腔腫脹	0	1 (0.4)	1 (0.2)
粘液便	0	1 (0.4)	1 (0.2)
壊死性大腸炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
非感染性歯肉炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
食道痛	1 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.5)
口腔知覚不全	0	1 (0.4)	1 (0.2)
口蓋潰瘍	0	1 (0.4)	1 (0.2)
口の錯感覚	1 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.5)
直腸出血	2 (1.4)	1 (0.4)	3 (0.7)
直腸病変	0	1 (0.4)	1 (0.2)
直腸ポリープ	0	1 (0.4)	1 (0.2)
直腸しぶり	0	1 (0.4)	1 (0.2)
流涎過多	0	1 (0.4)	1 (0.2)
小腸閉塞	0	1 (0.4)	1 (0.2)
舌障害	0	1 (0.4)	1 (0.2)

表 2. すべての有害事象（M15-656 試験）（続き）

MedDRA 21.0 System Organ Class Preferred Term	Placebo + Azacitidine (N=144) n (%)	Venetoclax 400 mg QD + Azacitidine (N=283) n (%)	Total (N=427) n (%)
舌血腫	0	1 (0.4)	1 (0.2)
舌出血	0	1 (0.4)	1 (0.2)
舌潰瘍	0	1 (0.4)	1 (0.2)
腹部腫瘤	1 (0.7)	0	1 (0.2)
水疱性出血性口峡炎	1 (0.7)	0	1 (0.2)
肛門直腸不快感	1 (0.7)	0	1 (0.2)
憩室	1 (0.7)	0	1 (0.2)
心窩部不快感	1 (0.7)	0	1 (0.2)
糞塊	1 (0.7)	0	1 (0.2)
変色便	1 (0.7)	0	1 (0.2)
軟便	1 (0.7)	0	1 (0.2)
胃粘膜紅斑	1 (0.7)	0	1 (0.2)
びらん性胃炎	1 (0.7)	0	1 (0.2)
胃腸障害	1 (0.7)	0	1 (0.2)
歯肉障害	1 (0.7)	0	1 (0.2)
歯肉肥厚	1 (0.7)	0	1 (0.2)
肛門肥大乳頭	1 (0.7)	0	1 (0.2)
大腸ポリープ	1 (0.7)	0	1 (0.2)
好中球減少性大腸炎	1 (0.7)	0	1 (0.2)
直腸炎	2 (1.4)	0	2 (0.5)
直腸裂	1 (0.7)	0	1 (0.2)
吐き戻し	1 (0.7)	0	1 (0.2)
後腹膜血腫	1 (0.7)	0	1 (0.2)
臍ヘルニア	1 (0.7)	0	1 (0.2)
口蓋垂炎	1 (0.7)	0	1 (0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	95 (66.0)	195 (68.9)	290 (67.9)
末梢性浮腫	26 (18.1)	69 (24.4)	95 (22.2)
発熱	32 (22.2)	66 (23.3)	98 (23.0)
疲労	24 (16.7)	59 (20.8)	83 (19.4)
無力症	12 (8.3)	44 (15.5)	56 (13.1)

表 2. すべての有害事象（M15-656 試験）（続き）

MedDRA 21.0 System Organ Class Preferred Term	Placebo + Azacitidine (N=144) n (%)	Venetoclax 400 mg QD + Azacitidine (N=283) n (%)	Total (N=427) n (%)
注射部位紅斑	10 (6.9)	17 (6.0)	27 (6.3)
疼痛	4 (2.8)	16 (5.7)	20 (4.7)
倦怠感	2 (1.4)	15 (5.3)	17 (4.0)
注射部位反応	10 (6.9)	13 (4.6)	23 (5.4)
悪寒	2 (1.4)	11 (3.9)	13 (3.0)
非心臓性胸痛	2 (1.4)	11 (3.9)	13 (3.0)
胸部不快感	2 (1.4)	8 (2.8)	10 (2.3)
胸痛	4 (2.8)	8 (2.8)	12 (2.8)
注射部位疼痛	4 (2.8)	8 (2.8)	12 (2.8)
粘膜の炎症	3 (2.1)	8 (2.8)	11 (2.6)
末梢腫脹	0	8 (2.8)	8 (1.9)
カテーテル留置部位疼痛	0	5 (1.8)	5 (1.2)
全身健康状態低下	4 (2.8)	5 (1.8)	9 (2.1)
注射部位内出血	0	5 (1.8)	5 (1.2)
死亡	2 (1.4)	4 (1.4)	6 (1.4)
注射部位過敏反応	0	3 (1.1)	3 (0.7)
注射部位そう痒感	2 (1.4)	3 (1.1)	5 (1.2)
浮腫	1 (0.7)	3 (1.1)	4 (0.9)
全身性炎症反応症候群	2 (1.4)	3 (1.1)	5 (1.2)
カテーテル留置部位紅斑	1 (0.7)	2 (0.7)	3 (0.7)
カテーテル留置部位炎症	0	2 (0.7)	2 (0.5)
カテーテル留置部位発疹	0	2 (0.7)	2 (0.5)
全身性浮腫	2 (1.4)	2 (0.7)	4 (0.9)
炎症	2 (1.4)	2 (0.7)	4 (0.9)
注射部位硬結	0	2 (0.7)	2 (0.5)
注射部位炎症	0	2 (0.7)	2 (0.5)
注射部位結節	0	2 (0.7)	2 (0.5)
医療機器使用部位疼痛	1 (0.7)	2 (0.7)	3 (0.7)
医療機器使用部位そう痒感	0	2 (0.7)	2 (0.5)
多臓器機能不全症候群	1 (0.7)	2 (0.7)	3 (0.7)
投与部位反応	0	1 (0.4)	1 (0.2)

表 2. すべての有害事象（M15-656 試験）（続き）

MedDRA 21.0 System Organ Class Preferred Term	Placebo + Azacitidine (N=144) n (%)	Venetoclax 400 mg QD + Azacitidine (N=283) n (%)	Total (N=427) n (%)
カテーテル留置部位異常感覚	0	1 (0.4)	1 (0.2)
泣き	0	1 (0.4)	1 (0.2)
嚢胞	1 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.5)
医療機器関連血栓症	0	1 (0.4)	1 (0.2)
不快感	0	1 (0.4)	1 (0.2)
運動耐性低下	0	1 (0.4)	1 (0.2)
顔面浮腫	0	1 (0.4)	1 (0.2)
歩行障害	2 (1.4)	1 (0.4)	3 (0.7)
低体温	0	1 (0.4)	1 (0.2)
治癒不良	0	1 (0.4)	1 (0.2)
セルフケア障害	0	1 (0.4)	1 (0.2)
嵌頓ヘルニア	0	1 (0.4)	1 (0.2)
インフルエンザ様疾患	0	1 (0.4)	1 (0.2)
注入部位血管外漏出	1 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.5)
注射部位皮膚剥脱	0	1 (0.4)	1 (0.2)
注射部位漏出	0	1 (0.4)	1 (0.2)
注射部位血腫	0	1 (0.4)	1 (0.2)
注射部位刺激感	1 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.5)
注射部位腫瘤	1 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.5)
注射部位蕁麻疹	0	1 (0.4)	1 (0.2)
粘膜変色	0	1 (0.4)	1 (0.2)
粘膜出血	1 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.5)
小結節	1 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.5)
穿刺部位疼痛	0	1 (0.4)	1 (0.2)
突然死	0	1 (0.4)	1 (0.2)
腫脹	0	1 (0.4)	1 (0.2)
温度変化不耐症	0	1 (0.4)	1 (0.2)
血管穿刺部位出血	0	1 (0.4)	1 (0.2)
投与部位紅斑	1 (0.7)	0	1 (0.2)
投与部位疼痛	1 (0.7)	0	1 (0.2)
適用部位紅斑	1 (0.7)	0	1 (0.2)

表 2. すべての有害事象（M15-656 試験）（続き）

MedDRA 21.0 System Organ Class Preferred Term	Placebo + Azacitidine (N=144) n (%)	Venetoclax 400 mg QD + Azacitidine (N=283) n (%)	Total (N=427) n (%)
カテーテル留置部位出血	1 (0.7)	0	1 (0.2)
カテーテル留置部位そう痒感	2 (1.4)	0	2 (0.5)
カテーテル留置部位関連反応	1 (0.7)	0	1 (0.2)
疾患進行	1 (0.7)	0	1 (0.2)
注射部位発疹	1 (0.7)	0	1 (0.2)
注射部位腫脹	1 (0.7)	0	1 (0.2)
限局性浮腫	1 (0.7)	0	1 (0.2)
粘膜乾燥	1 (0.7)	0	1 (0.2)
心疾患による浮腫	1 (0.7)	0	1 (0.2)
軟部組織の炎症	1 (0.7)	0	1 (0.2)
心突然死	1 (0.7)	0	1 (0.2)
圧痛	1 (0.7)	0	1 (0.2)
内臓痛	1 (0.7)	0	1 (0.2)
肝胆道系障害	6 (4.2)	35 (12.4)	41 (9.6)
高ビリルビン血症	3 (2.1)	9 (3.2)	12 (2.8)
急性胆嚢炎	0	5 (1.8)	5 (1.2)
胆石症	0	4 (1.4)	4 (0.9)
胆嚢炎	1 (0.7)	3 (1.1)	4 (0.9)
胆汁うっ滞	0	2 (0.7)	2 (0.5)
肝嚢胞	0	2 (0.7)	2 (0.5)
肝炎	0	2 (0.7)	2 (0.5)
肝細胞損傷	0	2 (0.7)	2 (0.5)
肝腫大	0	2 (0.7)	2 (0.5)
急性肝不全	0	1 (0.4)	1 (0.2)
胆管閉塞	0	1 (0.4)	1 (0.2)
慢性胆嚢炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
肝臓うっ血	0	1 (0.4)	1 (0.2)
肝機能異常	0	1 (0.4)	1 (0.2)
肝病変	0	1 (0.4)	1 (0.2)
急性肝炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)

表 2. すべての有害事象（M15-656 試験）（続き）

MedDRA 21.0 System Organ Class Preferred Term	Placebo + Azacitidine (N=144) n (%)	Venetoclax 400 mg QD + Azacitidine (N=283) n (%)	Total (N=427) n (%)
胆汁うっ滞性肝炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
肝毒性	0	1 (0.4)	1 (0.2)
肝損傷	0	1 (0.4)	1 (0.2)
脂肪肝	1 (0.7)	0	1 (0.2)
黄疸	1 (0.7)	0	1 (0.2)
肝障害	1 (0.7)	0	1 (0.2)
免疫系障害	2 (1.4)	6 (2.1)	8 (1.9)
薬物過敏症	2 (1.4)	4 (1.4)	6 (1.4)
過敏症	0	1 (0.4)	1 (0.2)
季節性アレルギー	0	1 (0.4)	1 (0.2)
感染症および寄生虫症	97 (67.4)	239 (84.5)	336 (78.7)
肺炎	39 (27.1)	65 (23.0)	104 (24.4)
上気道感染	13 (9.0)	26 (9.2)	39 (9.1)
尿路感染	11 (7.6)	26 (9.2)	37 (8.7)
肺感染	4 (2.8)	19 (6.7)	23 (5.4)
敗血症	13 (9.0)	18 (6.4)	31 (7.3)
口腔ヘルペス	6 (4.2)	17 (6.0)	23 (5.4)
蜂巣炎	8 (5.6)	16 (5.7)	24 (5.6)
口腔カンジダ症	5 (3.5)	16 (5.7)	21 (4.9)
気管支炎	4 (2.8)	15 (5.3)	19 (4.4)
インフルエンザ	6 (4.2)	13 (4.6)	19 (4.4)
大腸菌性菌血症	1 (0.7)	9 (3.2)	10 (2.3)
大腸菌性尿路感染	0	9 (3.2)	9 (2.1)
咽頭炎	0	9 (3.2)	9 (2.1)
シュードモナス感染	0	9 (3.2)	9 (2.1)
ブドウ球菌感染	2 (1.4)	9 (3.2)	11 (2.6)
大腸菌性敗血症	3 (2.1)	8 (2.8)	11 (2.6)
感染	0	8 (2.8)	8 (1.9)
敗血症性ショック	2 (1.4)	8 (2.8)	10 (2.3)

表 2. すべての有害事象（M15-656 試験）（続き）

MedDRA 21.0 System Organ Class Preferred Term	Placebo + Azacitidine (N=144) n (%)	Venetoclax 400 mg QD + Azacitidine (N=283) n (%)	Total (N=427) n (%)
菌血症	0	7 (2.5)	7 (1.6)
鼻炎	2 (1.4)	7 (2.5)	9 (2.1)
副鼻腔炎	1 (0.7)	7 (2.5)	8 (1.9)
皮膚感染	3 (2.1)	7 (2.5)	10 (2.3)
血管デバイス感染	2 (1.4)	7 (2.5)	9 (2.1)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	3 (2.1)	6 (2.1)	9 (2.1)
膀胱炎	0	6 (2.1)	6 (1.4)
腸球菌感染	2 (1.4)	6 (2.1)	8 (1.9)
上咽頭炎	2 (1.4)	6 (2.1)	8 (1.9)
気道感染	1 (0.7)	6 (2.1)	7 (1.6)
ブドウ球菌性菌血症	1 (0.7)	6 (2.1)	7 (1.6)
肛門膿瘍	0	5 (1.8)	5 (1.2)
気管支肺アスペルギルス症	2 (1.4)	5 (1.8)	7 (1.6)
憩室炎	1 (0.7)	5 (1.8)	6 (1.4)
歯肉炎	0	5 (1.8)	5 (1.2)
軟部組織感染	0	5 (1.8)	5 (1.2)
皮下組織膿瘍	2 (1.4)	5 (1.8)	7 (1.6)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0	4 (1.4)	4 (0.9)
医療機器関連感染	0	4 (1.4)	4 (0.9)
帯状疱疹	1 (0.7)	4 (1.4)	5 (1.2)
クレブシエラ感染	3 (2.1)	4 (1.4)	7 (1.6)
真菌性肺炎	1 (0.7)	4 (1.4)	5 (1.2)
膿疱性皮疹	2 (1.4)	4 (1.4)	6 (1.4)
ライノウイルス感染	2 (1.4)	4 (1.4)	6 (1.4)
腸球菌性尿路感染	2 (1.4)	4 (1.4)	6 (1.4)
肛門直腸蜂巣炎	0	3 (1.1)	3 (0.7)
アスペルギルス感染	1 (0.7)	3 (1.1)	4 (0.9)
丹毒	0	3 (1.1)	3 (0.7)
せつ	1 (0.7)	3 (1.1)	4 (0.9)
胃腸炎	1 (0.7)	3 (1.1)	4 (0.9)
クレブシエラ性菌血症	0	3 (1.1)	3 (0.7)

表 2. すべての有害事象（M15-656 試験）（続き）

MedDRA 21.0 System Organ Class Preferred Term	Placebo + Azacitidine (N=144) n (%)	Venetoclax 400 mg QD + Azacitidine (N=283) n (%)	Total (N=427) n (%)
中耳炎	0	3 (1.1)	3 (0.7)
クレブシエラ菌性肺炎	0	3 (1.1)	3 (0.7)
ブドウ球菌性敗血症	0	3 (1.1)	3 (0.7)
レンサ球菌性菌血症	0	3 (1.1)	3 (0.7)
歯膿瘍	0	3 (1.1)	3 (0.7)
四肢膿瘍	1 (0.7)	2 (0.7)	3 (0.7)
肛門感染	1 (0.7)	2 (0.7)	3 (0.7)
口角口唇炎	1 (0.7)	2 (0.7)	3 (0.7)
異型肺炎	0	2 (0.7)	2 (0.5)
細菌性疾患キャリアー	0	2 (0.7)	2 (0.5)
細菌感染	1 (0.7)	2 (0.7)	3 (0.7)
カンジダ感染	0	2 (0.7)	2 (0.5)
結膜炎	3 (2.1)	2 (0.7)	5 (1.2)
コロナウイルス感染	1 (0.7)	2 (0.7)	3 (0.7)
感染性皮膚炎	0	2 (0.7)	2 (0.5)
感染性腸炎	0	2 (0.7)	2 (0.5)
腸球菌性菌血症	0	2 (0.7)	2 (0.5)
眼感染	0	2 (0.7)	2 (0.5)
毛包炎	2 (1.4)	2 (0.7)	4 (0.9)
消化管感染	2 (1.4)	2 (0.7)	4 (0.9)
単純ヘルペス	0	2 (0.7)	2 (0.5)
クレブシエラ性敗血症	1 (0.7)	2 (0.7)	3 (0.7)
肝膿瘍	0	2 (0.7)	2 (0.5)
下気道感染	0	2 (0.7)	2 (0.5)
爪感染	0	2 (0.7)	2 (0.5)
鼻ヘルペス	0	2 (0.7)	2 (0.5)
好中球減少性感染	0	2 (0.7)	2 (0.5)
口腔真菌感染	0	2 (0.7)	2 (0.5)
パラインフルエンザウイルス感染	0	2 (0.7)	2 (0.5)
耳下腺炎	0	2 (0.7)	2 (0.5)
歯周炎	2 (1.4)	2 (0.7)	4 (0.9)

表 2. すべての有害事象（M15-656 試験）（続き）

MedDRA 21.0 System Organ Class Preferred Term	Placebo + Azacitidine (N=144) n (%)	Venetoclax 400 mg QD + Azacitidine (N=283) n (%)	Total (N=427) n (%)
ニューモシスチス・イロベチイ感染	0	2 (0.7)	2 (0.5)
ウイルス性肺炎	0	2 (0.7)	2 (0.5)
プロテウス感染	0	2 (0.7)	2 (0.5)
シュードモナス性菌血症	1 (0.7)	2 (0.7)	3 (0.7)
シュードモナス性敗血症	2 (1.4)	2 (0.7)	4 (0.9)
歯髄炎	1 (0.7)	2 (0.7)	3 (0.7)
直腸膿瘍	1 (0.7)	2 (0.7)	3 (0.7)
ＲＳウイルス感染	1 (0.7)	2 (0.7)	3 (0.7)
白癬感染	1 (0.7)	2 (0.7)	3 (0.7)
細菌性尿路感染	0	2 (0.7)	2 (0.5)
尿路性敗血症	0	2 (0.7)	2 (0.5)
ウイルス感染	0	2 (0.7)	2 (0.5)
創傷感染	0	2 (0.7)	2 (0.5)
腹部感染	0	1 (0.4)	1 (0.2)
ダニ皮膚炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
急性副鼻腔炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
細菌性敗血症	0	1 (0.4)	1 (0.2)
カンジダ性亀頭炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
体部白癬	0	1 (0.4)	1 (0.2)
ブレビバクテリウム感染	0	1 (0.4)	1 (0.2)
細気管支炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
モラクセラ性気管支炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
ウイルス性気管支炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
バークホルデリア感染	0	1 (0.4)	1 (0.2)
カンピロバクター胃腸炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
カンジダ性敗血症	0	1 (0.4)	1 (0.2)
カンジダ尿	1 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.5)
カプノサイトファーガ感染	0	1 (0.4)	1 (0.2)
男性外性器蜂巣炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
眼窩蜂巣炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
ブドウ球菌性蜂巣炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)

表 2. すべての有害事象（M15-656 試験）（続き）

MedDRA 21.0 System Organ Class Preferred Term	Placebo + Azacitidine (N=144) n (%)	Venetoclax 400 mg QD + Azacitidine (N=283) n (%)	Total (N=427) n (%)
シトロバクター感染	0	1 (0.4)	1 (0.2)
クロストリジウム性敗血症	0	1 (0.4)	1 (0.2)
クロストリジウム性大腸炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
涙嚢炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
耳感染	0	1 (0.4)	1 (0.2)
エンテロバクター感染	0	1 (0.4)	1 (0.2)
腸球菌性敗血症	2 (1.4)	1 (0.4)	3 (0.7)
エンテロウイルス感染	0	1 (0.4)	1 (0.2)
大腸菌感染	1 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.5)
真菌感染	0	1 (0.4)	1 (0.2)
真菌性敗血症	0	1 (0.4)	1 (0.2)
クロストリジウム菌性胃腸炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
サルモネラ菌性胃腸炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
真菌性消化管感染	0	1 (0.4)	1 (0.2)
陰部ヘルペス	0	1 (0.4)	1 (0.2)
ジアルジア症	0	1 (0.4)	1 (0.2)
歯肉膿瘍	0	1 (0.4)	1 (0.2)
鼡径部膿瘍	0	1 (0.4)	1 (0.2)
肝脾カンジダ症	0	1 (0.4)	1 (0.2)
ヘルペスウイルス感染	0	1 (0.4)	1 (0.2)
麦粒腫	0	1 (0.4)	1 (0.2)
感染性皮膚嚢腫	0	1 (0.4)	1 (0.2)
感染性胸水	0	1 (0.4)	1 (0.2)
注射部位感染	0	1 (0.4)	1 (0.2)
椎間板炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
喉頭炎	1 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.5)
限局性感染	0	1 (0.4)	1 (0.2)
真菌性下気道感染	0	1 (0.4)	1 (0.2)
ライム病	0	1 (0.4)	1 (0.2)
リンパ管炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
医療機器使用部位蜂巣炎	1 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.5)

表 2. すべての有害事象（M15-656 試験）（続き）

MedDRA 21.0 System Organ Class Preferred Term	Placebo + Azacitidine (N=144) n (%)	Venetoclax 400 mg QD + Azacitidine (N=283) n (%)	Total (N=427) n (%)
髄膜炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
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)	1 (0.2)
好中球減少性敗血症	0	1 (0.4)	1 (0.2)
臍炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
爪真菌症	0	1 (0.4)	1 (0.2)
眼部単純ヘルペス	0	1 (0.4)	1 (0.2)
精巣炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
中咽頭カンジダ症	0	1 (0.4)	1 (0.2)
真菌性口腔咽頭炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
骨髄炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
爪囲炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
病原体耐性	0	1 (0.4)	1 (0.2)
歯冠周囲炎	1 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.5)
直腸周囲膿瘍	0	1 (0.4)	1 (0.2)
咽頭扁桃炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
ヘモフィルス性肺炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
肺炎球菌性肺炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
ＲＳウイルス肺炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
処置後感染	1 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.5)
偽膜性大腸炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
腰筋膿瘍	0	1 (0.4)	1 (0.2)
肺真菌症	0	1 (0.4)	1 (0.2)
肺ノカルジア症	0	1 (0.4)	1 (0.2)
急性腎盂腎炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
陰嚢感染	0	1 (0.4)	1 (0.2)
皮膚カンジダ	1 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.5)
脾臓膿瘍	0	1 (0.4)	1 (0.2)
ブドウ球菌性咽頭炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
ストーマ部感染	0	1 (0.4)	1 (0.2)
レンサ球菌感染	0	1 (0.4)	1 (0.2)
レンサ球菌性敗血症	0	1 (0.4)	1 (0.2)

表 2. すべての有害事象（M15-656 試験）（続き）

MedDRA 21.0 System Organ Class Preferred Term	Placebo + Azacitidine (N=144) n (%)	Venetoclax 400 mg QD + Azacitidine (N=283) n (%)	Total (N=427) n (%)
全身性細菌感染	0	1 (0.4)	1 (0.2)
全身性カンジダ	0	1 (0.4)	1 (0.2)
全身性感染	0	1 (0.4)	1 (0.2)
全身性真菌症	0	1 (0.4)	1 (0.2)
扁桃炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
細菌性扁桃炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
歯感染	0	1 (0.4)	1 (0.2)
気管炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
結核	1 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.5)
シュードモナス性尿路感染	0	1 (0.4)	1 (0.2)
泌尿生殖器細菌感染	0	1 (0.4)	1 (0.2)
泌尿生殖器真菌感染	0	1 (0.4)	1 (0.2)
血管確保部位感染	0	1 (0.4)	1 (0.2)
ウイルス性上気道感染	0	1 (0.4)	1 (0.2)
外陰部腟カンジダ症	1 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.5)
外陰腟真菌感染	0	1 (0.4)	1 (0.2)
ウォーターハウス・フリーデリクセン症候群	0	1 (0.4)	1 (0.2)
真菌性創感染	0	1 (0.4)	1 (0.2)
シュードモナス性創感染	0	1 (0.4)	1 (0.2)
ブドウ球菌性創感染	0	1 (0.4)	1 (0.2)
膿瘍	1 (0.7)	0	1 (0.2)
真菌性膿瘍	1 (0.7)	0	1 (0.2)
アシネトバクター性菌血症	1 (0.7)	0	1 (0.2)
歯槽骨炎	1 (0.7)	0	1 (0.2)
細菌性気管支炎	1 (0.7)	0	1 (0.2)
心内膜炎	1 (0.7)	0	1 (0.2)
エンテロバクター性肺炎	1 (0.7)	0	1 (0.2)
皮膚真菌感染	1 (0.7)	0	1 (0.2)
感染性甲状腺炎	1 (0.7)	0	1 (0.2)
注射部位蜂巣炎	1 (0.7)	0	1 (0.2)
乳様突起炎	1 (0.7)	0	1 (0.2)

表 2. すべての有害事象（M15-656 試験）（続き）

MedDRA 21.0 System Organ Class Preferred Term	Placebo + Azacitidine (N=144) n (%)	Venetoclax 400 mg QD + Azacitidine (N=283) n (%)	Total (N=427) n (%)
足部白癬	2 (1.4)	0	2 (0.5)
傷害、中毒および処置合併症	42 (29.2)	83 (29.3)	125 (29.3)
転倒	10 (6.9)	28 (9.9)	38 (8.9)
輸血反応	6 (4.2)	13 (4.6)	19 (4.4)
挫傷	12 (8.3)	10 (3.5)	22 (5.2)
皮膚擦過傷	0	8 (2.8)	8 (1.9)
創傷	0	8 (2.8)	8 (1.9)
四肢損傷	3 (2.1)	7 (2.5)	10 (2.3)
裂傷	2 (1.4)	5 (1.8)	7 (1.6)
処置による疼痛	5 (3.5)	5 (1.8)	10 (2.3)
頭部損傷	2 (1.4)	3 (1.1)	5 (1.2)
靭帯捻挫	1 (0.7)	3 (1.1)	4 (0.9)
脊椎圧迫骨折	0	3 (1.1)	3 (0.7)
歯牙破折	2 (1.4)	3 (1.1)	5 (1.2)
アレルギー性輸血反応	3 (2.1)	2 (0.7)	5 (1.2)
節足動物咬傷	0	2 (0.7)	2 (0.5)
ストーマ部疼痛	0	2 (0.7)	2 (0.5)
皮下血腫	0	2 (0.7)	2 (0.5)
サンバーン	0	2 (0.7)	2 (0.5)
創合併症	0	2 (0.7)	2 (0.5)
労働災害	0	1 (0.4)	1 (0.2)
肛門損傷	0	1 (0.4)	1 (0.2)
動脈バイパス閉塞	0	1 (0.4)	1 (0.2)
剥離骨折	0	1 (0.4)	1 (0.2)
咬刺傷	0	1 (0.4)	1 (0.2)
凍瘡	0	1 (0.4)	1 (0.2)
焼痂	0	1 (0.4)	1 (0.2)
顔面損傷	0	1 (0.4)	1 (0.2)
足骨折	0	1 (0.4)	1 (0.2)
体内異物	0	1 (0.4)	1 (0.2)

表 2. すべての有害事象（M15-656 試験）（続き）

MedDRA 21.0 System Organ Class Preferred Term	Placebo + Azacitidine (N=144) n (%)	Venetoclax 400 mg QD + Azacitidine (N=283) n (%)	Total (N=427) n (%)
手骨折	0	1 (0.4)	1 (0.2)
切開部位血腫	0	1 (0.4)	1 (0.2)
瘢痕ヘルニア	0	1 (0.4)	1 (0.2)
注入に伴う反応	1 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.5)
注射に伴う反応	0	1 (0.4)	1 (0.2)
損傷	0	1 (0.4)	1 (0.2)
関節損傷	0	1 (0.4)	1 (0.2)
骨盤骨折	0	1 (0.4)	1 (0.2)
眼窩周囲血腫	0	1 (0.4)	1 (0.2)
処置後血腫	0	1 (0.4)	1 (0.2)
処置後出血	1 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.5)
処置による低血圧	0	1 (0.4)	1 (0.2)
直腸損傷	0	1 (0.4)	1 (0.2)
肋骨骨折	1 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.5)
引っかき傷	1 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.5)
鎮静合併症	1 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.5)
硬膜下血腫	1 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.5)
硬膜下出血	0	1 (0.4)	1 (0.2)
腱断裂	0	1 (0.4)	1 (0.2)
胸椎骨折	0	1 (0.4)	1 (0.2)
ワクチン接種合併症	0	1 (0.4)	1 (0.2)
血管偽動脈瘤	0	1 (0.4)	1 (0.2)
血管麻痺症候群	0	1 (0.4)	1 (0.2)
創傷出血	0	1 (0.4)	1 (0.2)
誤った薬剤	0	1 (0.4)	1 (0.2)
殿部損傷	1 (0.7)	0	1 (0.2)
顔面骨骨折	2 (1.4)	0	2 (0.5)
大腿骨頚部骨折	1 (0.7)	0	1 (0.2)
歯肉損傷	1 (0.7)	0	1 (0.2)
上腕骨骨折	1 (0.7)	0	1 (0.2)
腰椎骨折	1 (0.7)	0	1 (0.2)

表 2. すべての有害事象（M15-656 試験）（続き）

MedDRA 21.0 System Organ Class Preferred Term	Placebo + Azacitidine (N=144) n (%)	Venetoclax 400 mg QD + Azacitidine (N=283) n (%)	Total (N=427) n (%)
口腔内損傷	1 (0.7)	0	1 (0.2)
筋断裂	1 (0.7)	0	1 (0.2)
過量投与	1 (0.7)	0	1 (0.2)
皮膚損傷	1 (0.7)	0	1 (0.2)
腱損傷	1 (0.7)	0	1 (0.2)
舌損傷	1 (0.7)	0	1 (0.2)
外傷性血腫	1 (0.7)	0	1 (0.2)
臨床検査	56 (38.9)	136 (48.1)	192 (45.0)
体重減少	14 (9.7)	37 (13.1)	51 (11.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	12 (8.3)	21 (7.4)	33 (7.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	13 (9.0)	21 (7.4)	34 (8.0)
血中ビリルビン増加	5 (3.5)	21 (7.4)	26 (6.1)
Ｃ－反応性蛋白増加	5 (3.5)	17 (6.0)	22 (5.2)
血中アルカリホスファターゼ増加	4 (2.8)	14 (4.9)	18 (4.2)
血中クレアチニン増加	8 (5.6)	14 (4.9)	22 (5.2)
血小板数減少	1 (0.7)	13 (4.6)	14 (3.3)
白血球数減少	2 (1.4)	11 (3.9)	13 (3.0)
好中球数減少	1 (0.7)	8 (2.8)	9 (2.1)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.7)	6 (2.1)	7 (1.6)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (1.4)	5 (1.8)	7 (1.6)
国際標準比増加	2 (1.4)	5 (1.8)	7 (1.6)
体重増加	3 (2.1)	5 (1.8)	8 (1.9)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1 (0.7)	4 (1.4)	5 (1.2)
心電図ＱＴ延長	2 (1.4)	4 (1.4)	6 (1.4)
肝機能検査値上昇	0	4 (1.4)	4 (0.9)
血中尿酸増加	1 (0.7)	3 (1.1)	4 (0.9)
血小板数増加	1 (0.7)	3 (1.1)	4 (0.9)
トロポニン増加	0	3 (1.1)	3 (0.7)
リンパ球数減少	2 (1.4)	2 (0.7)	4 (0.9)
酸素飽和度低下	0	2 (0.7)	2 (0.5)

表 2. すべての有害事象（M15-656 試験）（続き）

MedDRA 21.0 System Organ Class Preferred Term	Placebo + Azacitidine (N=144) n (%)	Venetoclax 400 mg QD + Azacitidine (N=283) n (%)	Total (N=427) n (%)
血清フェリチン増加	0	2 (0.7)	2 (0.5)
アミラーゼ増加	0	1 (0.4)	1 (0.2)
アンチトロンビンＩＩＩ減少	0	1 (0.4)	1 (0.2)
アスペルギルス検査陽性	0	1 (0.4)	1 (0.2)
抱合ビリルビン増加	0	1 (0.4)	1 (0.2)
血中アルブミン減少	0	1 (0.4)	1 (0.2)
血中非抱合ビリルビン増加	0	1 (0.4)	1 (0.2)
血中クロール減少	0	1 (0.4)	1 (0.2)
血中乳酸増加	0	1 (0.4)	1 (0.2)
心雑音	0	1 (0.4)	1 (0.2)
クロストリジウム検査陽性	0	1 (0.4)	1 (0.2)
凝固時間延長	0	1 (0.4)	1 (0.2)
頭部コンピュータ断層撮影異常	0	1 (0.4)	1 (0.2)
胸部コンピュータ断層撮影異常	0	1 (0.4)	1 (0.2)
エンテロコッカス検査陽性	0	1 (0.4)	1 (0.2)
全身健康状態異常	0	1 (0.4)	1 (0.2)
糸球体濾過率減少	0	1 (0.4)	1 (0.2)
ヘモグロビン減少	0	1 (0.4)	1 (0.2)
心拍数不整	0	1 (0.4)	1 (0.2)
臨床検査異常	0	1 (0.4)	1 (0.2)
単球数増加	0	1 (0.4)	1 (0.2)
脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体N端フラグメント増加	0	1 (0.4)	1 (0.2)
プロトロンビン時間延長	0	1 (0.4)	1 (0.2)
シュードモナス検査陽性	0	1 (0.4)	1 (0.2)
ブドウ球菌検査陽性	0	1 (0.4)	1 (0.2)
トロンビン時間延長	0	1 (0.4)	1 (0.2)
総胆汁酸増加	0	1 (0.4)	1 (0.2)
白血球数増加	3 (2.1)	1 (0.4)	4 (0.9)
血中マグネシウム減少	1 (0.7)	0	1 (0.2)
血中リン増加	2 (1.4)	0	2 (0.5)
血圧上昇	1 (0.7)	0	1 (0.2)

表 2. すべての有害事象（M15-656 試験）（続き）

MedDRA 21.0 System Organ Class Preferred Term	Placebo + Azacitidine (N=144) n (%)	Venetoclax 400 mg QD + Azacitidine (N=283) n (%)	Total (N=427) n (%)
心拍数増加	1 (0.7)	0	1 (0.2)
肝機能検査異常	1 (0.7)	0	1 (0.2)
好中球数増加	1 (0.7)	0	1 (0.2)
代謝および栄養障害	79 (54.9)	175 (61.8)	254 (59.5)
低カリウム血症	41 (28.5)	81 (28.6)	122 (28.6)
食欲減退	25 (17.4)	72 (25.4)	97 (22.7)
低リン酸血症	17 (11.8)	35 (12.4)	52 (12.2)
低アルブミン血症	13 (9.0)	22 (7.8)	35 (8.2)
低マグネシウム血症	5 (3.5)	21 (7.4)	26 (6.1)
低カルシウム血症	8 (5.6)	17 (6.0)	25 (5.9)
低ナトリウム血症	7 (4.9)	16 (5.7)	23 (5.4)
高カリウム血症	4 (2.8)	13 (4.6)	17 (4.0)
高血糖	6 (4.2)	11 (3.9)	17 (4.0)
高リン酸塩血症	2 (1.4)	9 (3.2)	11 (2.6)
高尿酸血症	5 (3.5)	9 (3.2)	14 (3.3)
鉄過剰	1 (0.7)	9 (3.2)	10 (2.3)
脱水	3 (2.1)	8 (2.8)	11 (2.6)
水分過負荷	4 (2.8)	7 (2.5)	11 (2.6)
低蛋白血症	2 (1.4)	4 (1.4)	6 (1.4)
体液貯留	2 (1.4)	3 (1.1)	5 (1.2)
痛風	1 (0.7)	3 (1.1)	4 (0.9)
高カルシウム血症	2 (1.4)	3 (1.1)	5 (1.2)
高ナトリウム血症	4 (2.8)	3 (1.1)	7 (1.6)
低クロール血症	1 (0.7)	3 (1.1)	4 (0.9)
低血糖	1 (0.7)	3 (1.1)	4 (0.9)
血液量減少症	1 (0.7)	3 (1.1)	4 (0.9)
栄養障害	2 (1.4)	3 (1.1)	5 (1.2)
腫瘍崩壊症候群	1 (0.7)	3 (1.1)	4 (0.9)
ビタミンＢ１２欠乏	0	3 (1.1)	3 (0.7)
葉酸欠乏	3 (2.1)	2 (0.7)	5 (1.2)

表 2. すべての有害事象（M15-656 試験）（続き）

MedDRA 21.0 System Organ Class Preferred Term	Placebo + Azacitidine (N=144) n (%)	Venetoclax 400 mg QD + Azacitidine (N=283) n (%)	Total (N=427) n (%)
高クロール血症	0	2 (0.7)	2 (0.5)
血液量増加症	0	2 (0.7)	2 (0.5)
代謝性アシドーシス	1 (0.7)	2 (0.7)	3 (0.7)
代謝性アルカローシス	2 (1.4)	2 (0.7)	4 (0.9)
２型糖尿病	0	2 (0.7)	2 (0.5)
糖尿病	1 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.5)
成長障害	0	1 (0.4)	1 (0.2)
食物嫌悪	0	1 (0.4)	1 (0.2)
高アンモニア血症	0	1 (0.4)	1 (0.2)
高脂血症	1 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.5)
高マグネシウム血症	0	1 (0.4)	1 (0.2)
過小食	0	1 (0.4)	1 (0.2)
低亜鉛血症	0	1 (0.4)	1 (0.2)
高クレアチニン血症	1 (0.7)	0	1 (0.2)
乳酸アシドーシス	1 (0.7)	0	1 (0.2)
筋骨格系および結合組織障害	50 (34.7)	110 (38.9)	160 (37.5)
関節痛	7 (4.9)	33 (11.7)	40 (9.4)
背部痛	13 (9.0)	24 (8.5)	37 (8.7)
四肢痛	14 (9.7)	22 (7.8)	36 (8.4)
筋骨格痛	5 (3.5)	18 (6.4)	23 (5.4)
骨痛	1 (0.7)	12 (4.2)	13 (3.0)
筋力低下	3 (2.1)	12 (4.2)	15 (3.5)
筋肉痛	2 (1.4)	12 (4.2)	14 (3.3)
頚部痛	0	12 (4.2)	12 (2.8)
関節炎	2 (1.4)	8 (2.8)	10 (2.3)
変形性関節症	2 (1.4)	7 (2.5)	9 (2.1)
筋痙縮	2 (1.4)	5 (1.8)	7 (1.6)
側腹部痛	1 (0.7)	4 (1.4)	5 (1.2)
滑液包炎	0	3 (1.1)	3 (0.7)
肢径部痛	1 (0.7)	3 (1.1)	4 (0.9)

表 2. すべての有害事象（M15-656 試験）（続き）

MedDRA 21.0 System Organ Class Preferred Term	Placebo + Azacitidine (N=144) n (%)	Venetoclax 400 mg QD + Azacitidine (N=283) n (%)	Total (N=427) n (%)
関節腫脹	0	3 (1.1)	3 (0.7)
筋骨格系胸痛	5 (3.5)	3 (1.1)	8 (1.9)
関節滲出液	0	2 (0.7)	2 (0.5)
四肢不快感	1 (0.7)	2 (0.7)	3 (0.7)
筋肉内出血	0	2 (0.7)	2 (0.5)
筋骨格硬直	0	2 (0.7)	2 (0.5)
顎痛	0	2 (0.7)	2 (0.5)
脊椎痛	0	2 (0.7)	2 (0.5)
関節障害	0	1 (0.4)	1 (0.2)
骨腫脹	0	1 (0.4)	1 (0.2)
痛風性関節炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
椎間板突出	0	1 (0.4)	1 (0.2)
関節可動域低下	0	1 (0.4)	1 (0.2)
腰部脊柱管狭窄症	0	1 (0.4)	1 (0.2)
筋緊張	0	1 (0.4)	1 (0.2)
筋骨格不快感	1 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.5)
骨炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
骨端症	0	1 (0.4)	1 (0.2)
骨粗鬆症	1 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.5)
関節周囲炎	1 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.5)
関節リウマチ	0	1 (0.4)	1 (0.2)
肩回旋筋腱板症候群	1 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.5)
血清反応陰性関節炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
軟部組織出血	0	1 (0.4)	1 (0.2)
変形性脊椎症	0	1 (0.4)	1 (0.2)
滑液嚢腫	0	1 (0.4)	1 (0.2)
滑膜炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
顎関節症候群	1 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.5)
腱炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
下顎腫瘤	1 (0.7)	0	1 (0.2)
リウマチ性多発筋痛	1 (0.7)	0	1 (0.2)

表 2. すべての有害事象（M15-656 試験）（続き）

MedDRA 21.0 System Organ Class Preferred Term	Placebo + Azacitidine (N=144) n (%)	Venetoclax 400 mg QD + Azacitidine (N=283) n (%)	Total (N=427) n (%)
軟部組織腫脹	3 (2.1)	0	3 (0.7)
腱痛	1 (0.7)	0	1 (0.2)
腱鞘炎	1 (0.7)	0	1 (0.2)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	9 (6.3)	18 (6.4)	27 (6.3)
悪性新生物進行	6 (4.2)	4 (1.4)	10 (2.3)
基底細胞癌	0	3 (1.1)	3 (0.7)
皮膚有棘細胞癌	0	2 (0.7)	2 (0.5)
胃腺癌	0	1 (0.4)	1 (0.2)
結腸腺癌	0	1 (0.4)	1 (0.2)
脳新生物	0	1 (0.4)	1 (0.2)
軟骨新生物	0	1 (0.4)	1 (0.2)
緑色腫	0	1 (0.4)	1 (0.2)
赤白血病	0	1 (0.4)	1 (0.2)
皮膚神経内分泌癌	0	1 (0.4)	1 (0.2)
口腔新生物	0	1 (0.4)	1 (0.2)
形質細胞性骨髄腫	0	1 (0.4)	1 (0.2)
皮膚乳頭腫	0	1 (0.4)	1 (0.2)
大腸腺腫	1 (0.7)	0	1 (0.2)
悪性黒色腫	1 (0.7)	0	1 (0.2)
母斑出血	1 (0.7)	0	1 (0.2)
腎癌	1 (0.7)	0	1 (0.2)
神経系障害	39 (27.1)	107 (37.8)	146 (34.2)
浮動性めまい	10 (6.9)	37 (13.1)	47 (11.0)
頭痛	10 (6.9)	30 (10.6)	40 (9.4)
味覚異常	3 (2.1)	11 (3.9)	14 (3.3)
失神	1 (0.7)	10 (3.5)	11 (2.6)
傾眠	0	8 (2.8)	8 (1.9)
末梢性感覚ニューロパチー	1 (0.7)	5 (1.8)	6 (1.4)
振戦	0	5 (1.8)	5 (1.2)

表 2. すべての有害事象（M15-656 試験）（続き）

MedDRA 21.0 System Organ Class Preferred Term	Placebo + Azacitidine (N=144) n (%)	Venetoclax 400 mg QD + Azacitidine (N=283) n (%)	Total (N=427) n (%)
感覚鈍麻	1 (0.7)	4 (1.4)	5 (1.2)
末梢性ニューロパチー	0	4 (1.4)	4 (0.9)
失神寸前の状態	0	4 (1.4)	4 (0.9)
平衡障害	0	3 (1.1)	3 (0.7)
脳血管発作	2 (1.4)	3 (1.1)	5 (1.2)
頭蓋内出血	0	3 (1.1)	3 (0.7)
嗜眠	2 (1.4)	3 (1.1)	5 (1.2)
意識消失	0	3 (1.1)	3 (0.7)
錯感覚	2 (1.4)	3 (1.1)	5 (1.2)
健忘	1 (0.7)	2 (0.7)	3 (0.7)
頚動脈狭窄	0	2 (0.7)	2 (0.5)
脳出血	1 (0.7)	2 (0.7)	3 (0.7)
筋緊張低下	0	2 (0.7)	2 (0.5)
虚血性脳卒中	1 (0.7)	2 (0.7)	3 (0.7)
末梢性運動ニューロパチー	0	2 (0.7)	2 (0.5)
痙攣発作	1 (0.7)	2 (0.7)	3 (0.7)
味覚消失	0	1 (0.4)	1 (0.2)
脳血腫	0	1 (0.4)	1 (0.2)
脳梗塞	0	1 (0.4)	1 (0.2)
昏睡	0	1 (0.4)	1 (0.2)
認知症	0	1 (0.4)	1 (0.2)
異常感覚	0	1 (0.4)	1 (0.2)
ジスキネジア	0	1 (0.4)	1 (0.2)
脳症	0	1 (0.4)	1 (0.2)
顔面不全麻痺	0	1 (0.4)	1 (0.2)
微細運動機能障害	0	1 (0.4)	1 (0.2)
出血性卒中	0	1 (0.4)	1 (0.2)
頭部不快感	0	1 (0.4)	1 (0.2)
不全片麻痺	0	1 (0.4)	1 (0.2)
味覚減退	0	1 (0.4)	1 (0.2)
頚静脈閉塞	0	1 (0.4)	1 (0.2)

表 2. すべての有害事象（M15-656 試験）（続き）

MedDRA 21.0 System Organ Class Preferred Term	Placebo + Azacitidine (N=144) n (%)	Venetoclax 400 mg QD + Azacitidine (N=283) n (%)	Total (N=427) n (%)
記憶障害	0	1 (0.4)	1 (0.2)
代謝性脳症	0	1 (0.4)	1 (0.2)
神経痛	0	1 (0.4)	1 (0.2)
神経変性障害	0	1 (0.4)	1 (0.2)
多発ニューロパチー	1 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.5)
坐骨神経痛	1 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.5)
緊張性頭痛	0	1 (0.4)	1 (0.2)
血管性脳症	0	1 (0.4)	1 (0.2)
意識レベルの低下	2 (1.4)	0	2 (0.5)
構語障害	1 (0.7)	0	1 (0.2)
顔面痙攣	1 (0.7)	0	1 (0.2)
過眠症	1 (0.7)	0	1 (0.2)
筋緊張亢進	1 (0.7)	0	1 (0.2)
神経系障害	1 (0.7)	0	1 (0.2)
末梢神経不全麻痺	1 (0.7)	0	1 (0.2)
睡眠の質低下	4 (2.8)	0	4 (0.9)
感覚運動障害	1 (0.7)	0	1 (0.2)
妊娠、産褥および周産期の状態	0	1 (0.4)	1 (0.2)
会陰血腫	0	1 (0.4)	1 (0.2)
製品の問題	0	3 (1.1)	3 (0.7)
医療機器位置異常	0	1 (0.4)	1 (0.2)
医療機器機能不良	0	1 (0.4)	1 (0.2)
医療機器閉塞	0	1 (0.4)	1 (0.2)
精神障害	37 (25.7)	71 (25.1)	108 (25.3)
不眠症	15 (10.4)	35 (12.4)	50 (11.7)
錯乱状態	5 (3.5)	15 (5.3)	20 (4.7)
不安	3 (2.1)	13 (4.6)	16 (3.7)
譫妄	3 (2.1)	9 (3.2)	12 (2.8)

表 2. すべての有害事象（M15-656 試験）（続き）

MedDRA 21.0 System Organ Class Preferred Term	Placebo + Azacitidine (N=144) n (%)	Venetoclax 400 mg QD + Azacitidine (N=283) n (%)	Total (N=427) n (%)
うつ病	4 (2.8)	6 (2.1)	10 (2.3)
幻覚	1 (0.7)	6 (2.1)	7 (1.6)
激越	3 (2.1)	3 (1.1)	6 (1.4)
睡眠障害	1 (0.7)	3 (1.1)	4 (0.9)
精神状態変化	2 (1.4)	2 (0.7)	4 (0.9)
落ち着きのなさ	0	2 (0.7)	2 (0.5)
抑うつ気分	0	1 (0.4)	1 (0.2)
抑うつ症状	0	1 (0.4)	1 (0.2)
失見当識	1 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.5)
幻視	1 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.5)
易刺激性	0	1 (0.4)	1 (0.2)
気分変化	0	1 (0.4)	1 (0.2)
悪夢	0	1 (0.4)	1 (0.2)
緊張	0	1 (0.4)	1 (0.2)
急性ストレス反応	1 (0.7)	0	1 (0.2)
不安障害	1 (0.7)	0	1 (0.2)
妄想	1 (0.7)	0	1 (0.2)
神経過敏	1 (0.7)	0	1 (0.2)
涙ぐむ	1 (0.7)	0	1 (0.2)
腎および尿路障害	33 (22.9)	71 (25.1)	104 (24.4)
急性腎障害	13 (9.0)	25 (8.8)	38 (8.9)
尿閉	1 (0.7)	11 (3.9)	12 (2.8)
血尿	5 (3.5)	10 (3.5)	15 (3.5)
頻尿	5 (3.5)	9 (3.2)	14 (3.3)
尿失禁	2 (1.4)	8 (2.8)	10 (2.3)
排尿困難	2 (1.4)	5 (1.8)	7 (1.6)
腎不全	0	5 (1.8)	5 (1.2)
慢性腎臓病	2 (1.4)	3 (1.1)	5 (1.2)
尿意切迫	1 (0.7)	3 (1.1)	4 (0.9)
尿路痛	0	3 (1.1)	3 (0.7)

表 2. すべての有害事象（M15-656 試験）（続き）

MedDRA 21.0 System Organ Class Preferred Term	Placebo + Azacitidine (N=144) n (%)	Venetoclax 400 mg QD + Azacitidine (N=283) n (%)	Total (N=427) n (%)
高窒素血症	1 (0.7)	2 (0.7)	3 (0.7)
乏尿	1 (0.7)	2 (0.7)	3 (0.7)
無尿	0	1 (0.4)	1 (0.2)
膀胱脱	0	1 (0.4)	1 (0.2)
非感染性膀胱炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
尿路出血	1 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.5)
緊張性膀胱	0	1 (0.4)	1 (0.2)
腎症	1 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.5)
夜間頻尿	3 (2.1)	1 (0.4)	4 (0.9)
多尿	0	1 (0.4)	1 (0.2)
腎萎縮	0	1 (0.4)	1 (0.2)
腎嚢胞	0	1 (0.4)	1 (0.2)
腎梗塞	0	1 (0.4)	1 (0.2)
腎損傷	0	1 (0.4)	1 (0.2)
腎腫瘤	0	1 (0.4)	1 (0.2)
有痛性排尿困難	0	1 (0.4)	1 (0.2)
尿道出血	0	1 (0.4)	1 (0.2)
尿道痛	0	1 (0.4)	1 (0.2)
切迫性尿失禁	0	1 (0.4)	1 (0.2)
尿流量減少	1 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.5)
蛋白尿	1 (0.7)	0	1 (0.2)
腎仙痛	1 (0.7)	0	1 (0.2)
腎機能障害	1 (0.7)	0	1 (0.2)
腹圧性尿失禁	1 (0.7)	0	1 (0.2)
生殖系および乳房障害	4 (2.8)	17 (6.0)	21 (4.9)
良性前立腺肥大症	1 (0.7)	5 (1.8)	6 (1.4)
腟出血	0	3 (1.1)	3 (0.7)
後天性包茎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
乳房過形成	0	1 (0.4)	1 (0.2)
乳房腫脹	0	1 (0.4)	1 (0.2)

表 2. すべての有害事象（M15-656 試験）（続き）

MedDRA 21.0 System Organ Class Preferred Term	Placebo + Azacitidine (N=144) n (%)	Venetoclax 400 mg QD + Azacitidine (N=283) n (%)	Total (N=427) n (%)
女性化乳房	0	1 (0.4)	1 (0.2)
陰茎紅斑	0	1 (0.4)	1 (0.2)
陰茎出血	0	1 (0.4)	1 (0.2)
陰茎浮腫	0	1 (0.4)	1 (0.2)
陰嚢被角血管腫	0	1 (0.4)	1 (0.2)
陰嚢腫脹	0	1 (0.4)	1 (0.2)
腟粘膜水疱形成	0	1 (0.4)	1 (0.2)
外陰腟乾燥	0	1 (0.4)	1 (0.2)
膀胱瘤	1 (0.7)	0	1 (0.2)
前立腺腫大	1 (0.7)	0	1 (0.2)
精巣障害	1 (0.7)	0	1 (0.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	60 (41.7)	138 (48.8)	198 (46.4)
呼吸困難	11 (7.6)	37 (13.1)	48 (11.2)
咳嗽	20 (13.9)	35 (12.4)	55 (12.9)
胸水	8 (5.6)	28 (9.9)	36 (8.4)
鼻出血	12 (8.3)	26 (9.2)	38 (8.9)
口腔咽頭痛	6 (4.2)	25 (8.8)	31 (7.3)
労作性呼吸困難	2 (1.4)	12 (4.2)	14 (3.3)
鼻漏	0	10 (3.5)	10 (2.3)
喀血	4 (2.8)	8 (2.8)	12 (2.8)
呼吸不全	3 (2.1)	7 (2.5)	10 (2.3)
発声障害	2 (1.4)	4 (1.4)	6 (1.4)
安静時呼吸困難	3 (2.1)	4 (1.4)	7 (1.6)
しゃっくり	1 (0.7)	4 (1.4)	5 (1.2)
アレルギー性鼻炎	0	4 (1.4)	4 (0.9)
頻呼吸	0	4 (1.4)	4 (0.9)
急性呼吸不全	3 (2.1)	3 (1.1)	6 (1.4)
無気肺	0	3 (1.1)	3 (0.7)
慢性閉塞性肺疾患	0	3 (1.1)	3 (0.7)
低酸素症	5 (3.5)	3 (1.1)	8 (1.9)

表 2. すべての有害事象（M15-656 試験）（続き）

MedDRA 21.0 System Organ Class Preferred Term	Placebo + Azacitidine (N=144) n (%)	Venetoclax 400 mg QD + Azacitidine (N=283) n (%)	Total (N=427) n (%)
鼻閉	1 (0.7)	3 (1.1)	4 (0.9)
肺臓炎	2 (1.4)	3 (1.1)	5 (1.2)
肺水腫	5 (3.5)	3 (1.1)	8 (1.9)
呼吸性アルカローシス	0	3 (1.1)	3 (0.7)
慢性気管支炎	0	2 (0.7)	2 (0.5)
上気道分泌増加	0	2 (0.7)	2 (0.5)
副鼻腔うっ血	1 (0.7)	2 (0.7)	3 (0.7)
上気道咳症候群	0	2 (0.7)	2 (0.5)
急性呼吸窮迫症候群	0	1 (0.4)	1 (0.2)
無呼吸	0	1 (0.4)	1 (0.2)
誤嚥	0	1 (0.4)	1 (0.2)
肺気腫	0	1 (0.4)	1 (0.2)
低換気	0	1 (0.4)	1 (0.2)
間質性肺疾患	0	1 (0.4)	1 (0.2)
喉頭痛	0	1 (0.4)	1 (0.2)
肺硬化	0	1 (0.4)	1 (0.2)
肺障害	1 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.5)
咽頭紅斑	0	1 (0.4)	1 (0.2)
気胸	1 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.5)
自然気胸	0	1 (0.4)	1 (0.2)
湿性咳嗽	0	1 (0.4)	1 (0.2)
肺動脈血栓症	0	1 (0.4)	1 (0.2)
肺うっ血	0	1 (0.4)	1 (0.2)
肺塞栓症	0	1 (0.4)	1 (0.2)
肺線維症	0	1 (0.4)	1 (0.2)
肺腫瘤	0	1 (0.4)	1 (0.2)
肺痛	0	1 (0.4)	1 (0.2)
ラ音	0	1 (0.4)	1 (0.2)
呼吸障害	0	1 (0.4)	1 (0.2)
気道うっ血	0	1 (0.4)	1 (0.2)
咽喉刺激感	0	1 (0.4)	1 (0.2)

表 2. すべての有害事象（M15-656 試験）（続き）

MedDRA 21.0 System Organ Class Preferred Term	Placebo + Azacitidine (N=144) n (%)	Venetoclax 400 mg QD + Azacitidine (N=283) n (%)	Total (N=427) n (%)
喘鳴	3 (2.1)	1 (0.4)	4 (0.9)
急性肺水腫	1 (0.7)	0	1 (0.2)
アレルギー性胞隔炎	1 (0.7)	0	1 (0.2)
気管支痙攣	1 (0.7)	0	1 (0.2)
カタル	1 (0.7)	0	1 (0.2)
息詰まり	1 (0.7)	0	1 (0.2)
器質化肺炎	1 (0.7)	0	1 (0.2)
咽頭出血	1 (0.7)	0	1 (0.2)
胸膜痛	1 (0.7)	0	1 (0.2)
誤嚥性肺炎	1 (0.7)	0	1 (0.2)
肺出血	1 (0.7)	0	1 (0.2)
肺高血圧症	1 (0.7)	0	1 (0.2)
睡眠時無呼吸症候群	1 (0.7)	0	1 (0.2)
上気道うっ血	1 (0.7)	0	1 (0.2)
皮膚および皮下組織障害	51 (35.4)	137 (48.4)	188 (44.0)
そう痒症	6 (4.2)	28 (9.9)	34 (8.0)
発疹	9 (6.3)	26 (9.2)	35 (8.2)
斑状丘疹状皮疹	4 (2.8)	23 (8.1)	27 (6.3)
点状出血	8 (5.6)	17 (6.0)	25 (5.9)
皮膚乾燥	3 (2.1)	16 (5.7)	19 (4.4)
紅斑	5 (3.5)	15 (5.3)	20 (4.7)
斑状出血	3 (2.1)	7 (2.5)	10 (2.3)
斑状皮疹	0	7 (2.5)	7 (1.6)
皮膚病変	0	7 (2.5)	7 (1.6)
褥瘡性潰瘍	1 (0.7)	5 (1.8)	6 (1.4)
皮膚嚢腫	0	4 (1.4)	4 (0.9)
薬疹	0	4 (1.4)	4 (0.9)
多汗症	0	4 (1.4)	4 (0.9)
全身性そう痒症	6 (4.2)	4 (1.4)	10 (2.3)
全身性皮疹	0	4 (1.4)	4 (0.9)

表 2. すべての有害事象（M15-656 試験）（続き）

MedDRA 21.0 System Organ Class Preferred Term	Placebo + Azacitidine (N=144) n (%)	Venetoclax 400 mg QD + Azacitidine (N=283) n (%)	Total (N=427) n (%)
丘疹性皮疹	2 (1.4)	4 (1.4)	6 (1.4)
脱毛症	3 (2.1)	3 (1.1)	6 (1.4)
湿疹	1 (0.7)	3 (1.1)	4 (0.9)
紫斑	1 (0.7)	3 (1.1)	4 (0.9)
紅斑性皮疹	3 (2.1)	3 (1.1)	6 (1.4)
そう痒性皮疹	3 (2.1)	3 (1.1)	6 (1.4)
皮膚腫瘤	2 (1.4)	3 (1.1)	5 (1.2)
蕁麻疹	3 (2.1)	3 (1.1)	6 (1.4)
水疱	0	2 (0.7)	2 (0.5)
血性水疱	0	2 (0.7)	2 (0.5)
ざ瘡様皮膚炎	0	2 (0.7)	2 (0.5)
アレルギー性皮膚炎	0	2 (0.7)	2 (0.5)
接触皮膚炎	1 (0.7)	2 (0.7)	3 (0.7)
寝汗	3 (2.1)	2 (0.7)	5 (1.2)
麻疹様発疹	0	2 (0.7)	2 (0.5)
皮膚出血	1 (0.7)	2 (0.7)	3 (0.7)
皮膚色素過剰	0	2 (0.7)	2 (0.5)
皮膚潰瘍	2 (1.4)	2 (0.7)	4 (0.9)
顔面腫脹	0	2 (0.7)	2 (0.5)
急性熱性好中球性皮膚症	0	1 (0.4)	1 (0.2)
皮脂欠乏症	0	1 (0.4)	1 (0.2)
冷汗	0	1 (0.4)	1 (0.2)
皮膚炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
皮脂欠乏性湿疹	0	1 (0.4)	1 (0.2)
表皮壊死	0	1 (0.4)	1 (0.2)
結節性紅斑	0	1 (0.4)	1 (0.2)
剥脱性発疹	0	1 (0.4)	1 (0.2)
間擦疹	1 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.5)
網状皮斑	1 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.5)
斑	0	1 (0.4)	1 (0.2)
汗疹	0	1 (0.4)	1 (0.2)

表 2. すべての有害事象（M15-656 試験）（続き）

MedDRA 21.0 System Organ Class Preferred Term	Placebo + Azacitidine (N=144) n (%)	Venetoclax 400 mg QD + Azacitidine (N=283) n (%)	Total (N=427) n (%)
爪甲脱落症	0	1 (0.4)	1 (0.2)
血管周囲細胞浸潤性皮膚炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
光線過敏性反応	1 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.5)
色素沈着障害	0	1 (0.4)	1 (0.2)
アレルギー性そう痒症	0	1 (0.4)	1 (0.2)
レッドマン症候群	0	1 (0.4)	1 (0.2)
痂皮	0	1 (0.4)	1 (0.2)
皮膚変色	1 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.5)
皮膚障害	0	1 (0.4)	1 (0.2)
皮膚びらん	0	1 (0.4)	1 (0.2)
皮膚亀裂	1 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.5)
皮膚刺激	1 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.5)
皮膚軟化	0	1 (0.4)	1 (0.2)
皮膚反応	0	1 (0.4)	1 (0.2)
うっ滞性皮膚炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
一過性棘融解性皮膚症	0	1 (0.4)	1 (0.2)
光線角化症	1 (0.7)	0	1 (0.2)
多形紅斑	1 (0.7)	0	1 (0.2)
手掌紅斑	1 (0.7)	0	1 (0.2)
皮膚萎縮	1 (0.7)	0	1 (0.2)
皮膚硬結	2 (1.4)	0	2 (0.5)
社会環境	1 (0.7)	0	1 (0.2)
不適切な食事	1 (0.7)	0	1 (0.2)
外科および内科処置	1 (0.7)	0	1 (0.2)
関節注入	1 (0.7)	0	1 (0.2)
血管障害	37 (25.7)	85 (30.0)	122 (28.6)
低血圧	9 (6.3)	28 (9.9)	37 (8.7)
高血圧	12 (8.3)	26 (9.2)	38 (8.9)

表 2. すべての有害事象（M15-656 試験）（続き）

MedDRA 21.0 System Organ Class Preferred Term	Placebo + Azacitidine (N=144) n (%)	Venetoclax 400 mg QD + Azacitidine (N=283) n (%)	Total (N=427) n (%)
血腫	8 (5.6)	16 (5.7)	24 (5.6)
起立性低血圧	2 (1.4)	7 (2.5)	9 (2.1)
血栓性静脈炎	2 (1.4)	5 (1.8)	7 (1.6)
深部静脈血栓症	4 (2.8)	4 (1.4)	8 (1.9)
ほてり	0	3 (1.1)	3 (0.7)
静脈炎	5 (3.5)	3 (1.1)	8 (1.9)
表在性血栓性静脈炎	3 (2.1)	3 (1.1)	6 (1.4)
高血圧クリーゼ	0	2 (0.7)	2 (0.5)
蒼白	0	2 (0.7)	2 (0.5)
血管炎	1 (0.7)	2 (0.7)	3 (0.7)
四肢静脈血栓症	1 (0.7)	2 (0.7)	3 (0.7)
動脈硬化症	0	1 (0.4)	1 (0.2)
循環虚脱	1 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.5)
腹腔動脈閉塞	0	1 (0.4)	1 (0.2)
塞栓症	0	1 (0.4)	1 (0.2)
出血	0	1 (0.4)	1 (0.2)
出血性血管炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
血液量減少性ショック	0	1 (0.4)	1 (0.2)
末梢静脈疾患	2 (1.4)	1 (0.4)	3 (0.7)
表在性静脈炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
血栓後症候群	0	1 (0.4)	1 (0.2)
出血性ショック	0	1 (0.4)	1 (0.2)
血栓症	0	1 (0.4)	1 (0.2)
静脈瘤	0	1 (0.4)	1 (0.2)
動脈出血	1 (0.7)	0	1 (0.2)

Note: The sum of the total number of subjects reporting each of the preferred terms should be greater than or equal to the system organ class total. A subject who reports two or more different preferred terms which are in the same system organ class is counted only once in the system organ class total.
Data included are subject to a cutoff date of 04JAN2020.
Group 1: Enrolled under original protocol.
Group 2: Enrolled not under original protocol.

相互参照：M15-656 CSR TABLE 14.3__1.2.1

表 3. 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）

MedDRA 21.0 System Organ Class Preferred Term	Placebo + Azacitidine (N=144) n (%)	Venetoclax 400 mg QD + Azacitidine (N=283) n (%)	Total (N=427) n (%)
Any adverse event	96 (66.7)	241 (85.2)	337 (78.9)
血液およびリンパ系障害	57 (39.6)	191 (67.5)	248 (58.1)
好中球減少症	31 (21.5)	101 (35.7)	132 (30.9)
血小板減少症	32 (22.2)	96 (33.9)	128 (30.0)
発熱性好中球減少症	11 (7.6)	79 (27.9)	90 (21.1)
貧血	20 (13.9)	56 (19.8)	76 (17.8)
白血球減少症	16 (11.1)	51 (18.0)	67 (15.7)
リンパ球減少症	0	7 (2.5)	7 (1.6)
骨髄機能不全	0	2 (0.7)	2 (0.5)
血球減少症	0	2 (0.7)	2 (0.5)
顆粒球減少症	1 (0.7)	2 (0.7)	3 (0.7)
単球減少症	2 (1.4)	2 (0.7)	4 (0.9)
汎血球減少症	0	2 (0.7)	2 (0.5)
葉酸欠乏性貧血	0	1 (0.4)	1 (0.2)
溶血	0	1 (0.4)	1 (0.2)
低フィブリノゲン血症	0	1 (0.4)	1 (0.2)
単球増加症	1 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.5)
好塩基球増加症	1 (0.7)	0	1 (0.2)
播種性血管内凝固	1 (0.7)	0	1 (0.2)
白血球増加症	1 (0.7)	0	1 (0.2)
リンパ球増加症	2 (1.4)	0	2 (0.5)
心臓障害	8 (5.6)	13 (4.6)	21 (4.9)
心房細動	3 (2.1)	5 (1.8)	8 (1.9)
動悸	0	2 (0.7)	2 (0.5)
頻脈	0	2 (0.7)	2 (0.5)
心房粗動	0	1 (0.4)	1 (0.2)
左室不全	0	1 (0.4)	1 (0.2)
心筋梗塞	0	1 (0.4)	1 (0.2)

表 3. 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）（続き）

MedDRA 21.0 System Organ Class Preferred Term	Placebo + Azacitidine (N=144) n (%)	Venetoclax 400 mg QD + Azacitidine (N=283) n (%)	Total (N=427) n (%)
心筋浮腫	0	1 (0.4)	1 (0.2)
洞性頻脈	0	1 (0.4)	1 (0.2)
上室性期外収縮	0	1 (0.4)	1 (0.2)
上室性頻脈	1 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.5)
心室性頻脈	0	1 (0.4)	1 (0.2)
心不全	1 (0.7)	0	1 (0.2)
急性心不全	1 (0.7)	0	1 (0.2)
心肺停止	1 (0.7)	0	1 (0.2)
チアノーゼ	1 (0.7)	0	1 (0.2)
心膜炎	1 (0.7)	0	1 (0.2)
先天性、家族性および遺伝性障害	0	1 (0.4)	1 (0.2)
扁平爪	0	1 (0.4)	1 (0.2)
耳および迷路障害	2 (1.4)	1 (0.4)	3 (0.7)
回転性めまい	1 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.5)
乗物酔い	1 (0.7)	0	1 (0.2)
内分泌障害	0	1 (0.4)	1 (0.2)
甲状腺機能低下症	0	1 (0.4)	1 (0.2)
眼障害	2 (1.4)	5 (1.8)	7 (1.6)
結膜出血	1 (0.7)	2 (0.7)	3 (0.7)
眼瞼炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
眼乾燥	1 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.5)
眼瞼下垂	0	1 (0.4)	1 (0.2)
角膜炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
霧視	0	1 (0.4)	1 (0.2)
視力障害	0	1 (0.4)	1 (0.2)

表 3. 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）（続き）

MedDRA 21.0 System Organ Class Preferred Term	Placebo + Azacitidine (N=144) n (%)	Venetoclax 400 mg QD + Azacitidine (N=283) n (%)	Total (N=427) n (%)
胃腸障害	62 (43.1)	140 (49.5)	202 (47.3)
悪心	29 (20.1)	78 (27.6)	107 (25.1)
下痢	16 (11.1)	68 (24.0)	84 (19.7)
嘔吐	18 (12.5)	45 (15.9)	63 (14.8)
便秘	18 (12.5)	32 (11.3)	50 (11.7)
口内炎	3 (2.1)	11 (3.9)	14 (3.3)
腹痛	3 (2.1)	6 (2.1)	9 (2.1)
消化不良	2 (1.4)	6 (2.1)	8 (1.9)
腹部膨満	2 (1.4)	5 (1.8)	7 (1.6)
舌苔	0	4 (1.4)	4 (0.9)
口唇炎	0	3 (1.1)	3 (0.7)
胃炎	2 (1.4)	3 (1.1)	5 (1.2)
胃食道逆流性疾患	1 (0.7)	2 (0.7)	3 (0.7)
歯肉出血	0	2 (0.7)	2 (0.5)
痔核	0	2 (0.7)	2 (0.5)
口腔内潰瘍形成	3 (2.1)	2 (0.7)	5 (1.2)
食道炎	1 (0.7)	2 (0.7)	3 (0.7)
歯周病	0	2 (0.7)	2 (0.5)
肛門周囲痛	0	2 (0.7)	2 (0.5)
腹部不快感	1 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.5)
下腹部痛	0	1 (0.4)	1 (0.2)
アフタ性潰瘍	0	1 (0.4)	1 (0.2)
口内乾燥	1 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.5)
十二指腸胃逆流	1 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.5)
嚥下障害	1 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.5)
おくび	1 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.5)
歯肉痛	1 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.5)
歯肉腫脹	0	1 (0.4)	1 (0.2)
舌炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
痔出血	0	1 (0.4)	1 (0.2)

表 3. 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）（続き）

MedDRA 21.0 System Organ Class Preferred Term	Placebo + Azacitidine (N=144) n (%)	Venetoclax 400 mg QD + Azacitidine (N=283) n (%)	Total (N=427) n (%)
イレウス	0	1 (0.4)	1 (0.2)
メレナ	0	1 (0.4)	1 (0.2)
非感染性歯肉炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
口腔内痛	0	1 (0.4)	1 (0.2)
口の錯感覚	0	1 (0.4)	1 (0.2)
舌変色	0	1 (0.4)	1 (0.2)
舌出血	0	1 (0.4)	1 (0.2)
歯痛	0	1 (0.4)	1 (0.2)
肛門潰瘍	1 (0.7)	0	1 (0.2)
変色便	1 (0.7)	0	1 (0.2)
鼓腸	1 (0.7)	0	1 (0.2)
胃腸障害	1 (0.7)	0	1 (0.2)
口腔内出血	2 (1.4)	0	2 (0.5)
好中球減少性大腸炎	1 (0.7)	0	1 (0.2)
直腸炎	1 (0.7)	0	1 (0.2)
直腸出血	1 (0.7)	0	1 (0.2)
吐き戻し	1 (0.7)	0	1 (0.2)
後腹膜血腫	1 (0.7)	0	1 (0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	17 (11.8)	71 (25.1)	88 (20.6)
疲労	6 (4.2)	28 (9.9)	34 (8.0)
発熱	5 (3.5)	18 (6.4)	23 (5.4)
無力症	2 (1.4)	10 (3.5)	12 (2.8)
倦怠感	1 (0.7)	7 (2.5)	8 (1.9)
末梢性浮腫	2 (1.4)	7 (2.5)	9 (2.1)
悪寒	0	4 (1.4)	4 (0.9)
粘膜の炎症	0	4 (1.4)	4 (0.9)
疼痛	1 (0.7)	4 (1.4)	5 (1.2)
非心臓性胸痛	0	2 (0.7)	2 (0.5)
死亡	0	1 (0.4)	1 (0.2)

表 3. 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）（続き）

MedDRA 21.0 System Organ Class Preferred Term	Placebo + Azacitidine (N=144) n (%)	Venetoclax 400 mg QD + Azacitidine (N=283) n (%)	Total (N=427) n (%)
全身健康状態低下	0	1 (0.4)	1 (0.2)
注射部位紅斑	0	1 (0.4)	1 (0.2)
浮腫	0	1 (0.4)	1 (0.2)
末梢腫脹	0	1 (0.4)	1 (0.2)
温度変化不耐症	0	1 (0.4)	1 (0.2)
歩行障害	1 (0.7)	0	1 (0.2)
注射部位反応	1 (0.7)	0	1 (0.2)
全身性炎症反応症候群	1 (0.7)	0	1 (0.2)
肝胆道系障害	2 (1.4)	9 (3.2)	11 (2.6)
高ビリルビン血症	2 (1.4)	4 (1.4)	6 (1.4)
胆石症	0	2 (0.7)	2 (0.5)
胆管閉塞	0	1 (0.4)	1 (0.2)
肝機能異常	0	1 (0.4)	1 (0.2)
肝炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
胆汁うっ滞性肝炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
肝腫大	0	1 (0.4)	1 (0.2)
免疫系障害	0	1 (0.4)	1 (0.2)
過敏症	0	1 (0.4)	1 (0.2)
感染症および寄生虫症	26 (18.1)	104 (36.7)	130 (30.4)
肺炎	12 (8.3)	28 (9.9)	40 (9.4)
肺感染	3 (2.1)	10 (3.5)	13 (3.0)
敗血症	0	8 (2.8)	8 (1.9)
尿路感染	2 (1.4)	8 (2.8)	10 (2.3)
口腔カンジダ症	1 (0.7)	7 (2.5)	8 (1.9)
大腸菌性菌血症	0	6 (2.1)	6 (1.4)
大腸菌性敗血症	0	5 (1.8)	5 (1.2)
口腔ヘルペス	1 (0.7)	5 (1.8)	6 (1.4)

表 3. 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）（続き）

MedDRA 21.0 System Organ Class Preferred Term	Placebo + Azacitidine (N=144) n (%)	Venetoclax 400 mg QD + Azacitidine (N=283) n (%)	Total (N=427) n (%)
蜂巣炎	0	4 (1.4)	4 (0.9)
敗血症性ショック	1 (0.7)	4 (1.4)	5 (1.2)
上気道感染	3 (2.1)	4 (1.4)	7 (1.6)
気管支炎	2 (1.4)	3 (1.1)	5 (1.2)
膀胱炎	0	3 (1.1)	3 (0.7)
感染	0	3 (1.1)	3 (0.7)
皮膚感染	0	3 (1.1)	3 (0.7)
肛門直腸蜂巣炎	0	2 (0.7)	2 (0.5)
菌血症	0	2 (0.7)	2 (0.5)
カンジダ感染	0	2 (0.7)	2 (0.5)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0	2 (0.7)	2 (0.5)
大腸菌性尿路感染	0	2 (0.7)	2 (0.5)
帯状疱疹	0	2 (0.7)	2 (0.5)
クレブシエラ性菌血症	0	2 (0.7)	2 (0.5)
クレブシエラ性敗血症	0	2 (0.7)	2 (0.5)
咽頭炎	0	2 (0.7)	2 (0.5)
ブドウ球菌性菌血症	0	2 (0.7)	2 (0.5)
血管デバイス感染	0	2 (0.7)	2 (0.5)
腹部感染	0	1 (0.4)	1 (0.2)
四肢膿瘍	0	1 (0.4)	1 (0.2)
急性副鼻腔炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
肛門感染	0	1 (0.4)	1 (0.2)
口角口唇炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
アスペルギルス感染	0	1 (0.4)	1 (0.2)
体部白癬	0	1 (0.4)	1 (0.2)
ブレビバクテリウム感染	0	1 (0.4)	1 (0.2)
細気管支炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
気管支肺アスペルギルス症	0	1 (0.4)	1 (0.2)
バークホルデリア感染	0	1 (0.4)	1 (0.2)
カンジダ性敗血症	0	1 (0.4)	1 (0.2)

表 3. 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）（続き）

MedDRA 21.0 System Organ Class Preferred Term	Placebo + Azacitidine (N=144) n (%)	Venetoclax 400 mg QD + Azacitidine (N=283) n (%)	Total (N=427) n (%)
眼窩蜂巣炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
ブドウ球菌性蜂巣炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
クロストリジウム性大腸炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
感染性皮膚炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
医療機器関連感染	0	1 (0.4)	1 (0.2)
憩室炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
腸球菌性菌血症	0	1 (0.4)	1 (0.2)
腸球菌感染	2 (1.4)	1 (0.4)	3 (0.7)
丹毒	0	1 (0.4)	1 (0.2)
眼感染	0	1 (0.4)	1 (0.2)
真菌感染	0	1 (0.4)	1 (0.2)
胃腸炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
クロストリジウム菌性胃腸炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
消化管感染	2 (1.4)	1 (0.4)	3 (0.7)
歯肉炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
鼠径部膿瘍	0	1 (0.4)	1 (0.2)
肝脾カンジダ症	0	1 (0.4)	1 (0.2)
感染性皮膚嚢腫	0	1 (0.4)	1 (0.2)
感染性胸水	0	1 (0.4)	1 (0.2)
インフルエンザ	0	1 (0.4)	1 (0.2)
注射部位感染	0	1 (0.4)	1 (0.2)
クレブシエラ感染	0	1 (0.4)	1 (0.2)
肝膿瘍	0	1 (0.4)	1 (0.2)
下気道感染	0	1 (0.4)	1 (0.2)
医療機器使用部位蜂巣炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
髄膜炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
眼部単純ヘルペス	0	1 (0.4)	1 (0.2)
精巣炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
中咽頭カンジダ症	0	1 (0.4)	1 (0.2)
骨髄炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)

表 3. 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）（続き）

MedDRA 21.0 System Organ Class Preferred Term	Placebo + Azacitidine (N=144) n (%)	Venetoclax 400 mg QD + Azacitidine (N=283) n (%)	Total (N=427) n (%)
パラインフルエンザウイルス感染	0	1 (0.4)	1 (0.2)
耳下腺炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
ニューモシスチス・イロベチイ感染	0	1 (0.4)	1 (0.2)
真菌性肺炎	1 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.5)
ヘモフィルス性肺炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
クレブシエラ菌性肺炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
ウイルス性肺炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
プロテウス感染	0	1 (0.4)	1 (0.2)
シュードモナス性菌血症	1 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.5)
シュードモナス性敗血症	0	1 (0.4)	1 (0.2)
シュードモナス感染	0	1 (0.4)	1 (0.2)
腰筋膿瘍	0	1 (0.4)	1 (0.2)
直腸膿瘍	0	1 (0.4)	1 (0.2)
ＲＳウイルス感染	0	1 (0.4)	1 (0.2)
副鼻腔炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
皮膚カンジダ	0	1 (0.4)	1 (0.2)
ブドウ球菌性敗血症	0	1 (0.4)	1 (0.2)
レンサ球菌性菌血症	0	1 (0.4)	1 (0.2)
レンサ球菌性敗血症	0	1 (0.4)	1 (0.2)
全身性カンジダ	0	1 (0.4)	1 (0.2)
全身性感染	0	1 (0.4)	1 (0.2)
全身性真菌症	0	1 (0.4)	1 (0.2)
白癬感染	0	1 (0.4)	1 (0.2)
尿路性敗血症	0	1 (0.4)	1 (0.2)
ブドウ球菌性創感染	0	1 (0.4)	1 (0.2)
エンテロバクター性肺炎	1 (0.7)	0	1 (0.2)
腸球菌性敗血症	1 (0.7)	0	1 (0.2)
喉頭炎	1 (0.7)	0	1 (0.2)
膿疱性皮疹	1 (0.7)	0	1 (0.2)
気道感染	1 (0.7)	0	1 (0.2)

表 3. 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）（続き）

MedDRA 21.0 System Organ Class Preferred Term	Placebo + Azacitidine (N=144) n (%)	Venetoclax 400 mg QD + Azacitidine (N=283) n (%)	Total (N=427) n (%)
腸球菌性尿路感染	1 (0.7)	0	1 (0.2)
傷害、中毒および処置合併症	3 (2.1)	8 (2.8)	11 (2.6)
挫傷	2 (1.4)	5 (1.8)	7 (1.6)
転倒	0	4 (1.4)	4 (0.9)
損傷	0	1 (0.4)	1 (0.2)
皮膚擦過傷	0	1 (0.4)	1 (0.2)
輸血反応	1 (0.7)	0	1 (0.2)
臨床検査	25 (17.4)	57 (20.1)	82 (19.2)
体重減少	5 (3.5)	14 (4.9)	19 (4.4)
血小板数減少	1 (0.7)	11 (3.9)	12 (2.8)
血中ビリルビン増加	2 (1.4)	10 (3.5)	12 (2.8)
白血球数減少	1 (0.7)	9 (3.2)	10 (2.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	7 (4.9)	8 (2.8)	15 (3.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	7 (4.9)	8 (2.8)	15 (3.5)
好中球数減少	0	8 (2.8)	8 (1.9)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.7)	4 (1.4)	5 (1.2)
血中クレアチニン増加	3 (2.1)	4 (1.4)	7 (1.6)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.7)	3 (1.1)	4 (0.9)
Ｃ－反応性蛋白増加	1 (0.7)	3 (1.1)	4 (0.9)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	2 (0.7)	2 (0.5)
リンパ球数減少	2 (1.4)	2 (0.7)	4 (0.9)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.5)
アンチトロンビンＩＩＩ減少	0	1 (0.4)	1 (0.2)
抱合ビリルビン増加	0	1 (0.4)	1 (0.2)
血中非抱合ビリルビン増加	0	1 (0.4)	1 (0.2)
血中乳酸増加	0	1 (0.4)	1 (0.2)
心電図ＱＴ延長	1 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.5)
心拍数不整	0	1 (0.4)	1 (0.2)

表 3. 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）（続き）

MedDRA 21.0 System Organ Class Preferred Term	Placebo + Azacitidine (N=144) n (%)	Venetoclax 400 mg QD + Azacitidine (N=283) n (%)	Total (N=427) n (%)
単球数増加	0	1 (0.4)	1 (0.2)
血小板数増加	0	1 (0.4)	1 (0.2)
総胆汁酸増加	0	1 (0.4)	1 (0.2)
血中尿酸増加	1 (0.7)	0	1 (0.2)
肝機能検査異常	1 (0.7)	0	1 (0.2)
好中球数増加	1 (0.7)	0	1 (0.2)
白血球数増加	1 (0.7)	0	1 (0.2)
代謝および栄養障害	21 (14.6)	78 (27.6)	99 (23.2)
食欲減退	12 (8.3)	42 (14.8)	54 (12.6)
低カリウム血症	5 (3.5)	21 (7.4)	26 (6.1)
低リン酸血症	4 (2.8)	10 (3.5)	14 (3.3)
高リン酸塩血症	1 (0.7)	7 (2.5)	8 (1.9)
低アルブミン血症	4 (2.8)	7 (2.5)	11 (2.6)
低カルシウム血症	1 (0.7)	6 (2.1)	7 (1.6)
高カリウム血症	1 (0.7)	5 (1.8)	6 (1.4)
高尿酸血症	0	3 (1.1)	3 (0.7)
低マグネシウム血症	2 (1.4)	3 (1.1)	5 (1.2)
腫瘍崩壊症候群	1 (0.7)	3 (1.1)	4 (0.9)
脱水	2 (1.4)	2 (0.7)	4 (0.9)
低ナトリウム血症	2 (1.4)	2 (0.7)	4 (0.9)
水分過負荷	0	1 (0.4)	1 (0.2)
食物嫌悪	0	1 (0.4)	1 (0.2)
高カルシウム血症	0	1 (0.4)	1 (0.2)
過小食	0	1 (0.4)	1 (0.2)
低蛋白血症	0	1 (0.4)	1 (0.2)
代謝性アシドーシス	0	1 (0.4)	1 (0.2)
代謝性アルカローシス	0	1 (0.4)	1 (0.2)
糖尿病	1 (0.7)	0	1 (0.2)
高クレアチニン血症	1 (0.7)	0	1 (0.2)

表 3. 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）（続き）

MedDRA 21.0 System Organ Class Preferred Term	Placebo + Azacitidine (N=144) n (%)	Venetoclax 400 mg QD + Azacitidine (N=283) n (%)	Total (N=427) n (%)
筋骨格系および結合組織障害	3 (2.1)	8 (2.8)	11 (2.6)
筋力低下	0	4 (1.4)	4 (0.9)
筋痙縮	0	1 (0.4)	1 (0.2)
筋肉痛	0	1 (0.4)	1 (0.2)
頚部痛	0	1 (0.4)	1 (0.2)
四肢痛	2 (1.4)	1 (0.4)	3 (0.7)
軟部組織出血	0	1 (0.4)	1 (0.2)
背部痛	1 (0.7)	0	1 (0.2)
筋骨格系胸痛	1 (0.7)	0	1 (0.2)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	1 (0.4)	1 (0.2)
基底細胞癌	0	1 (0.4)	1 (0.2)
神経系障害	9 (6.3)	29 (10.2)	38 (8.9)
浮動性めまい	1 (0.7)	9 (3.2)	10 (2.3)
味覚異常	1 (0.7)	8 (2.8)	9 (2.1)
頭痛	1 (0.7)	7 (2.5)	8 (1.9)
振戦	0	2 (0.7)	2 (0.5)
味覚消失	0	1 (0.4)	1 (0.2)
頭蓋内出血	0	1 (0.4)	1 (0.2)
頚静脈閉塞	0	1 (0.4)	1 (0.2)
末梢性ニューロパチー	0	1 (0.4)	1 (0.2)
錯感覚	0	1 (0.4)	1 (0.2)
末梢性感覚ニューロパチー	1 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.5)
多発ニューロパチー	1 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.5)
失神	0	1 (0.4)	1 (0.2)
嗜眠	1 (0.7)	0	1 (0.2)
睡眠の質低下	2 (1.4)	0	2 (0.5)
痙攣発作	1 (0.7)	0	1 (0.2)
感覚運動障害	1 (0.7)	0	1 (0.2)

表 3. 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）（続き）

MedDRA 21.0 System Organ Class Preferred Term	Placebo + Azacitidine (N=144) n (%)	Venetoclax 400 mg QD + Azacitidine (N=283) n (%)	Total (N=427) n (%)
精神障害	3 (2.1)	9 (3.2)	12 (2.8)
錯乱状態	1 (0.7)	3 (1.1)	4 (0.9)
幻覚	0	2 (0.7)	2 (0.5)
不安	0	1 (0.4)	1 (0.2)
譫妄	0	1 (0.4)	1 (0.2)
失見当識	0	1 (0.4)	1 (0.2)
不眠症	1 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.5)
気分変化	0	1 (0.4)	1 (0.2)
悪夢	0	1 (0.4)	1 (0.2)
落ち着きのなさ	0	1 (0.4)	1 (0.2)
激越	1 (0.7)	0	1 (0.2)
涙ぐむ	1 (0.7)	0	1 (0.2)
腎および尿路障害	4 (2.8)	13 (4.6)	17 (4.0)
急性腎障害	1 (0.7)	3 (1.1)	4 (0.9)
血尿	1 (0.7)	3 (1.1)	4 (0.9)
腎不全	0	2 (0.7)	2 (0.5)
慢性腎臓病	0	1 (0.4)	1 (0.2)
腎症	0	1 (0.4)	1 (0.2)
頻尿	0	1 (0.4)	1 (0.2)
腎梗塞	0	1 (0.4)	1 (0.2)
尿閉	0	1 (0.4)	1 (0.2)
尿路痛	0	1 (0.4)	1 (0.2)
高窒素血症	1 (0.7)	0	1 (0.2)
尿意切迫	1 (0.7)	0	1 (0.2)
尿流量減少	1 (0.7)	0	1 (0.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	10 (6.9)	29 (10.2)	39 (9.1)
鼻出血	3 (2.1)	10 (3.5)	13 (3.0)
胸水	1 (0.7)	5 (1.8)	6 (1.4)

表 3. 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）（続き）

MedDRA 21.0 System Organ Class Preferred Term	Placebo + Azacitidine (N=144) n (%)	Venetoclax 400 mg QD + Azacitidine (N=283) n (%)	Total (N=427) n (%)
呼吸困難	2 (1.4)	4 (1.4)	6 (1.4)
口腔咽頭痛	0	3 (1.1)	3 (0.7)
急性呼吸不全	0	2 (0.7)	2 (0.5)
咳嗽	2 (1.4)	2 (0.7)	4 (0.9)
労作性呼吸困難	0	2 (0.7)	2 (0.5)
誤嚥	0	1 (0.4)	1 (0.2)
喉頭痛	0	1 (0.4)	1 (0.2)
咽頭紅斑	0	1 (0.4)	1 (0.2)
肺臓炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
肺塞栓症	0	1 (0.4)	1 (0.2)
呼吸性アルカローシス	0	1 (0.4)	1 (0.2)
呼吸不全	0	1 (0.4)	1 (0.2)
アレルギー性鼻炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
鼻漏	0	1 (0.4)	1 (0.2)
頻呼吸	0	1 (0.4)	1 (0.2)
安静時呼吸困難	1 (0.7)	0	1 (0.2)
喀血	1 (0.7)	0	1 (0.2)
肺障害	1 (0.7)	0	1 (0.2)
上気道うっ血	1 (0.7)	0	1 (0.2)
皮膚および皮下組織障害	7 (4.9)	38 (13.4)	45 (10.5)
そう痒症	1 (0.7)	9 (3.2)	10 (2.3)
点状出血	1 (0.7)	7 (2.5)	8 (1.9)
斑状丘疹状皮疹	0	6 (2.1)	6 (1.4)
脱毛症	0	2 (0.7)	2 (0.5)
アレルギー性皮膚炎	0	2 (0.7)	2 (0.5)
皮膚乾燥	0	2 (0.7)	2 (0.5)
斑状出血	0	2 (0.7)	2 (0.5)
紅斑	0	2 (0.7)	2 (0.5)
全身性そう痒症	1 (0.7)	2 (0.7)	3 (0.7)

表 3. 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）（続き）

MedDRA 21.0 System Organ Class Preferred Term	Placebo + Azacitidine (N=144) n (%)	Venetoclax 400 mg QD + Azacitidine (N=283) n (%)	Total (N=427) n (%)
紫斑	0	2 (0.7)	2 (0.5)
発疹	1 (0.7)	2 (0.7)	3 (0.7)
丘疹性皮疹	1 (0.7)	2 (0.7)	3 (0.7)
ざ瘡様皮膚炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
湿疹	0	1 (0.4)	1 (0.2)
皮脂欠乏性湿疹	0	1 (0.4)	1 (0.2)
多汗症	0	1 (0.4)	1 (0.2)
斑	0	1 (0.4)	1 (0.2)
寝汗	0	1 (0.4)	1 (0.2)
紅斑性皮疹	2 (1.4)	1 (0.4)	3 (0.7)
斑状皮疹	0	1 (0.4)	1 (0.2)
皮膚亀裂	0	1 (0.4)	1 (0.2)
皮膚反応	0	1 (0.4)	1 (0.2)
血管障害	2 (1.4)	17 (6.0)	19 (4.4)
低血圧	1 (0.7)	7 (2.5)	8 (1.9)
高血圧	1 (0.7)	4 (1.4)	5 (1.2)
蒼白	0	2 (0.7)	2 (0.5)
循環虚脱	0	1 (0.4)	1 (0.2)
腹腔動脈閉塞	0	1 (0.4)	1 (0.2)
血腫	0	1 (0.4)	1 (0.2)
出血	0	1 (0.4)	1 (0.2)
ほてり	0	1 (0.4)	1 (0.2)
表在性静脈炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
血栓性静脈炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
四肢静脈血栓症	0	1 (0.4)	1 (0.2)
深部静脈血栓症	1 (0.7)	0	1 (0.2)

表 3. 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）（続き）

MedDRA 21.0 System Organ Class Preferred Term	Placebo + Azacitidine (N=144) n (%)	Venetoclax 400 mg QD + Azacitidine (N=283) n (%)	Total (N=427) n (%)

Note: The sum of the total number of subjects reporting each of the preferred terms should be greater than or equal to the system organ class total. A subject who reports two or more different preferred terms which are in the same system organ class is counted only once in the system organ class total.
Data included are subject to a cutoff date of 04JAN2020.
Group 1: Enrolled under original protocol.
Group 2: Enrolled not under original protocol.

相互参照：M15-656 CSR TABLE 14.3__1.3.1

表 4. アザシチジンとの因果関係「関連あり」の有害事象（M15-656 試験）

MedDRA 21.0 System Organ Class Preferred Term	Placebo + Azacitidine (N=144) n (%)	Venetoclax 400 mg QD + Azacitidine (N=283) n (%)	Total (N=427) n (%)
Any adverse event	108 (75.0)	246 (86.9)	354 (82.9)
血液およびリンパ系障害	63 (43.8)	188 (66.4)	251 (58.8)
好中球減少症	31 (21.5)	97 (34.3)	128 (30.0)
血小板減少症	37 (25.7)	97 (34.3)	134 (31.4)
発熱性好中球減少症	11 (7.6)	81 (28.6)	92 (21.5)
貧血	20 (13.9)	56 (19.8)	76 (17.8)
白血球減少症	19 (13.2)	53 (18.7)	72 (16.9)
リンパ球減少症	0	7 (2.5)	7 (1.6)
汎血球減少症	0	3 (1.1)	3 (0.7)
骨髄機能不全	0	2 (0.7)	2 (0.5)
血球減少症	0	2 (0.7)	2 (0.5)
顆粒球減少症	1 (0.7)	2 (0.7)	3 (0.7)
単球減少症	2 (1.4)	2 (0.7)	4 (0.9)
葉酸欠乏性貧血	0	1 (0.4)	1 (0.2)
溶血	0	1 (0.4)	1 (0.2)
低フィブリノゲン血症	0	1 (0.4)	1 (0.2)
単球増加症	1 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.5)
好塩基球増加症	1 (0.7)	0	1 (0.2)
播種性血管内凝固	1 (0.7)	0	1 (0.2)
白血球増加症	1 (0.7)	0	1 (0.2)
リンパ球増加症	2 (1.4)	0	2 (0.5)
心臓障害	8 (5.6)	10 (3.5)	18 (4.2)
心房細動	2 (1.4)	4 (1.4)	6 (1.4)
動悸	0	2 (0.7)	2 (0.5)
頻脈	0	2 (0.7)	2 (0.5)
心房粗動	0	1 (0.4)	1 (0.2)
左室不全	0	1 (0.4)	1 (0.2)
心筋梗塞	0	1 (0.4)	1 (0.2)
心筋浮腫	0	1 (0.4)	1 (0.2)

表 4. アザシチジンとの因果関係「関連あり」の有害事象（M15-656 試験）（続き）

MedDRA 21.0 System Organ Class Preferred Term	Placebo + Azacitidine (N=144) n (%)	Venetoclax 400 mg QD + Azacitidine (N=283) n (%)	Total (N=427) n (%)
心室性頻脈	0	1 (0.4)	1 (0.2)
心不全	2 (1.4)	0	2 (0.5)
急性心不全	1 (0.7)	0	1 (0.2)
心肺停止	1 (0.7)	0	1 (0.2)
チアノーゼ	1 (0.7)	0	1 (0.2)
心膜炎	1 (0.7)	0	1 (0.2)
耳および迷路障害	3 (2.1)	1 (0.4)	4 (0.9)
回転性めまい	1 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.5)
耳不快感	1 (0.7)	0	1 (0.2)
乗物酔い	1 (0.7)	0	1 (0.2)
内分泌障害	0	1 (0.4)	1 (0.2)
甲状腺機能低下症	0	1 (0.4)	1 (0.2)
眼障害	2 (1.4)	5 (1.8)	7 (1.6)
結膜出血	1 (0.7)	2 (0.7)	3 (0.7)
眼瞼炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
眼乾燥	1 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.5)
眼瞼下垂	0	1 (0.4)	1 (0.2)
角膜炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
霧視	0	1 (0.4)	1 (0.2)
視力障害	0	1 (0.4)	1 (0.2)
胃腸障害	68 (47.2)	149 (52.7)	217 (50.8)
悪心	35 (24.3)	88 (31.1)	123 (28.8)
下痢	17 (11.8)	58 (20.5)	75 (17.6)
嘔吐	21 (14.6)	56 (19.8)	77 (18.0)
便秘	19 (13.2)	39 (13.8)	58 (13.6)
口内炎	3 (2.1)	14 (4.9)	17 (4.0)
腹部膨満	2 (1.4)	5 (1.8)	7 (1.6)

表 4. アザシチジンとの因果関係「関連あり」の有害事象（M15-656 試験）（続き）

MedDRA 21.0 System Organ Class Preferred Term	Placebo + Azacitidine (N=144) n (%)	Venetoclax 400 mg QD + Azacitidine (N=283) n (%)	Total (N=427) n (%)
腹痛	5 (3.5)	5 (1.8)	10 (2.3)
消化不良	3 (2.1)	4 (1.4)	7 (1.6)
痔核	0	4 (1.4)	4 (0.9)
口唇炎	0	3 (1.1)	3 (0.7)
胃炎	1 (0.7)	2 (0.7)	3 (0.7)
歯肉出血	0	2 (0.7)	2 (0.5)
口腔内潰瘍形成	3 (2.1)	2 (0.7)	5 (1.2)
口腔内痛	0	2 (0.7)	2 (0.5)
歯周病	0	2 (0.7)	2 (0.5)
肛門周囲痛	0	2 (0.7)	2 (0.5)
舌苔	0	2 (0.7)	2 (0.5)
下腹部痛	0	1 (0.4)	1 (0.2)
裂肛	0	1 (0.4)	1 (0.2)
アフタ性潰瘍	0	1 (0.4)	1 (0.2)
口内乾燥	1 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.5)
嚥下障害	1 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.5)
胃食道逆流性疾患	1 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.5)
舌炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
痔出血	0	1 (0.4)	1 (0.2)
イレウス	0	1 (0.4)	1 (0.2)
メレナ	0	1 (0.4)	1 (0.2)
非感染性歯肉炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
口蓋潰瘍	0	1 (0.4)	1 (0.2)
舌出血	0	1 (0.4)	1 (0.2)
歯痛	0	1 (0.4)	1 (0.2)
腹部不快感	1 (0.7)	0	1 (0.2)
腹部腫瘤	1 (0.7)	0	1 (0.2)
肛門潰瘍	1 (0.7)	0	1 (0.2)
水疱性出血性口峡炎	1 (0.7)	0	1 (0.2)
おくび	1 (0.7)	0	1 (0.2)
糞塊	1 (0.7)	0	1 (0.2)

表 4. アザシチジンとの因果関係「関連あり」の有害事象（M15-656 試験）（続き）

MedDRA 21.0 System Organ Class Preferred Term	Placebo + Azacitidine (N=144) n (%)	Venetoclax 400 mg QD + Azacitidine (N=283) n (%)	Total (N=427) n (%)
変色便	1 (0.7)	0	1 (0.2)
鼓腸	1 (0.7)	0	1 (0.2)
胃粘膜紅斑	1 (0.7)	0	1 (0.2)
歯肉痛	1 (0.7)	0	1 (0.2)
口腔内出血	2 (1.4)	0	2 (0.5)
好中球減少性大腸炎	1 (0.7)	0	1 (0.2)
直腸炎	1 (0.7)	0	1 (0.2)
直腸出血	1 (0.7)	0	1 (0.2)
吐き戻し	1 (0.7)	0	1 (0.2)
後腹膜血腫	1 (0.7)	0	1 (0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	39 (27.1)	101 (35.7)	140 (32.8)
疲労	8 (5.6)	34 (12.0)	42 (9.8)
発熱	5 (3.5)	25 (8.8)	30 (7.0)
注射部位紅斑	9 (6.3)	14 (4.9)	23 (5.4)
注射部位反応	9 (6.3)	12 (4.2)	21 (4.9)
無力症	2 (1.4)	11 (3.9)	13 (3.0)
注射部位疼痛	3 (2.1)	7 (2.5)	10 (2.3)
倦怠感	1 (0.7)	7 (2.5)	8 (1.9)
粘膜の炎症	0	7 (2.5)	7 (1.6)
末梢性浮腫	2 (1.4)	6 (2.1)	8 (1.9)
悪寒	0	4 (1.4)	4 (0.9)
注射部位内出血	0	4 (1.4)	4 (0.9)
疼痛	1 (0.7)	4 (1.4)	5 (1.2)
注射部位過敏反応	0	3 (1.1)	3 (0.7)
注射部位そう痒感	0	3 (1.1)	3 (0.7)
注射部位硬結	0	2 (0.7)	2 (0.5)
注射部位炎症	0	2 (0.7)	2 (0.5)
注射部位結節	0	2 (0.7)	2 (0.5)
非心臓性胸痛	0	2 (0.7)	2 (0.5)
投与部位反応	0	1 (0.4)	1 (0.2)

表 4. アザシチジンとの因果関係「関連あり」の有害事象（M15-656 試験）（続き）

MedDRA 21.0 System Organ Class Preferred Term	Placebo + Azacitidine (N=144) n (%)	Venetoclax 400 mg QD + Azacitidine (N=283) n (%)	Total (N=427) n (%)
死亡	0	1 (0.4)	1 (0.2)
全身健康状態低下	0	1 (0.4)	1 (0.2)
注射部位皮膚剥脱	0	1 (0.4)	1 (0.2)
注射部位刺激感	0	1 (0.4)	1 (0.2)
注射部位腫瘤	0	1 (0.4)	1 (0.2)
注射部位蕁麻疹	0	1 (0.4)	1 (0.2)
浮腫	0	1 (0.4)	1 (0.2)
末梢腫脹	0	1 (0.4)	1 (0.2)
温度変化不耐症	0	1 (0.4)	1 (0.2)
投与部位紅斑	1 (0.7)	0	1 (0.2)
投与部位疼痛	1 (0.7)	0	1 (0.2)
適用部位紅斑	1 (0.7)	0	1 (0.2)
歩行障害	1 (0.7)	0	1 (0.2)
炎症	1 (0.7)	0	1 (0.2)
注射部位発疹	1 (0.7)	0	1 (0.2)
注射部位腫脹	1 (0.7)	0	1 (0.2)
小結節	1 (0.7)	0	1 (0.2)
全身性炎症反応症候群	1 (0.7)	0	1 (0.2)
肝胆道系障害	2 (1.4)	8 (2.8)	10 (2.3)
高ビリルビン血症	2 (1.4)	3 (1.1)	5 (1.2)
胆石症	0	2 (0.7)	2 (0.5)
胆管閉塞	0	1 (0.4)	1 (0.2)
肝機能異常	0	1 (0.4)	1 (0.2)
肝炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
胆汁うっ滞性肝炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
肝腫大	0	1 (0.4)	1 (0.2)
免疫系障害	1 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.5)
過敏症	0	1 (0.4)	1 (0.2)
薬物過敏症	1 (0.7)	0	1 (0.2)

表 4. アザシチジンとの因果関係「関連あり」の有害事象（M15-656 試験）（続き）

MedDRA 21.0 System Organ Class Preferred Term	Placebo + Azacitidine (N=144) n (%)	Venetoclax 400 mg QD + Azacitidine (N=283) n (%)	Total (N=427) n (%)
感染症および寄生虫症	28 (19.4)	108 (38.2)	136 (31.9)
肺炎	13 (9.0)	28 (9.9)	41 (9.6)
口腔カンジダ症	0	9 (3.2)	9 (2.1)
肺感染	3 (2.1)	8 (2.8)	11 (2.6)
敗血症	0	8 (2.8)	8 (1.9)
尿路感染	2 (1.4)	8 (2.8)	10 (2.3)
大腸菌性菌血症	0	6 (2.1)	6 (1.4)
蜂巣炎	0	5 (1.8)	5 (1.2)
大腸菌性敗血症	0	5 (1.8)	5 (1.2)
口腔ヘルペス	1 (0.7)	5 (1.8)	6 (1.4)
感染	0	4 (1.4)	4 (0.9)
敗血症性ショック	1 (0.7)	4 (1.4)	5 (1.2)
上気道感染	3 (2.1)	4 (1.4)	7 (1.6)
皮膚感染	0	3 (1.1)	3 (0.7)
肛門直腸蜂巣炎	0	2 (0.7)	2 (0.5)
菌血症	0	2 (0.7)	2 (0.5)
気管支炎	2 (1.4)	2 (0.7)	4 (0.9)
カンジダ感染	0	2 (0.7)	2 (0.5)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0	2 (0.7)	2 (0.5)
膀胱炎	0	2 (0.7)	2 (0.5)
腸球菌感染	2 (1.4)	2 (0.7)	4 (0.9)
大腸菌性尿路感染	0	2 (0.7)	2 (0.5)
帯状疱疹	0	2 (0.7)	2 (0.5)
クレブシエラ性菌血症	0	2 (0.7)	2 (0.5)
クレブシエラ感染	0	2 (0.7)	2 (0.5)
咽頭炎	0	2 (0.7)	2 (0.5)
ブドウ球菌性菌血症	0	2 (0.7)	2 (0.5)
血管デバイス感染	0	2 (0.7)	2 (0.5)
腹部感染	0	1 (0.4)	1 (0.2)
四肢膿瘍	0	1 (0.4)	1 (0.2)
急性副鼻腔炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)

表 4. アザシチジンとの因果関係「関連あり」の有害事象（M15-656 試験）（続き）

MedDRA 21.0 System Organ Class Preferred Term	Placebo + Azacitidine (N=144) n (%)	Venetoclax 400 mg QD + Azacitidine (N=283) n (%)	Total (N=427) n (%)
肛門感染	0	1 (0.4)	1 (0.2)
口角口唇炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
アスペルギルス感染	0	1 (0.4)	1 (0.2)
体部白癬	0	1 (0.4)	1 (0.2)
ブレビバクテリウム感染	0	1 (0.4)	1 (0.2)
細気管支炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
気管支肺アスペルギルス症	0	1 (0.4)	1 (0.2)
バークホルデリア感染	0	1 (0.4)	1 (0.2)
カンピロバクター胃腸炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
カンジダ性敗血症	0	1 (0.4)	1 (0.2)
眼窩蜂巣炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
ブドウ球菌性蜂巣炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
クロストリジウム性大腸炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
感染性皮膚炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
医療機器関連感染	0	1 (0.4)	1 (0.2)
憩室炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
腸球菌性菌血症	0	1 (0.4)	1 (0.2)
丹毒	0	1 (0.4)	1 (0.2)
眼感染	0	1 (0.4)	1 (0.2)
真菌感染	0	1 (0.4)	1 (0.2)
胃腸炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
クロストリジウム菌性胃腸炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
消化管感染	2 (1.4)	1 (0.4)	3 (0.7)
歯肉炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
鼠径部膿瘍	0	1 (0.4)	1 (0.2)
肝脾カンジダ症	0	1 (0.4)	1 (0.2)
感染性皮膚嚢腫	0	1 (0.4)	1 (0.2)
感染性胸水	0	1 (0.4)	1 (0.2)
インフルエンザ	0	1 (0.4)	1 (0.2)
注射部位感染	0	1 (0.4)	1 (0.2)
クレブシエラ性敗血症	0	1 (0.4)	1 (0.2)

表 4. アザシチジンとの因果関係「関連あり」の有害事象（M15-656 試験）（続き）

MedDRA 21.0 System Organ Class Preferred Term	Placebo + Azacitidine (N=144) n (%)	Venetoclax 400 mg QD + Azacitidine (N=283) n (%)	Total (N=427) n (%)
肝膿瘍	0	1 (0.4)	1 (0.2)
下気道感染	0	1 (0.4)	1 (0.2)
リンパ管炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
医療機器使用部位蜂巣炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
髄膜炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
眼部単純ヘルペス	0	1 (0.4)	1 (0.2)
精巣炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
中咽頭カンジダ症	0	1 (0.4)	1 (0.2)
骨髄炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
パラインフルエンザウイルス感染	0	1 (0.4)	1 (0.2)
爪囲炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
耳下腺炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
ニューモシスチス・イロベチイ感染	0	1 (0.4)	1 (0.2)
真菌性肺炎	1 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.5)
ヘモフィルス性肺炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
クレブシエラ菌性肺炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
ウイルス性肺炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
プロテウス感染	0	1 (0.4)	1 (0.2)
シュードモナス性菌血症	1 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.5)
シュードモナス性敗血症	0	1 (0.4)	1 (0.2)
シュードモナス感染	0	1 (0.4)	1 (0.2)
腰筋膿瘍	0	1 (0.4)	1 (0.2)
直腸膿瘍	0	1 (0.4)	1 (0.2)
ＲＳウイルス感染	0	1 (0.4)	1 (0.2)
気道感染	1 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.5)
副鼻腔炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
皮膚カンジダ	0	1 (0.4)	1 (0.2)
ブドウ球菌性敗血症	0	1 (0.4)	1 (0.2)
レンサ球菌性菌血症	0	1 (0.4)	1 (0.2)
レンサ球菌性敗血症	0	1 (0.4)	1 (0.2)
全身性カンジダ	0	1 (0.4)	1 (0.2)

表 4. アザシチジンとの因果関係「関連あり」の有害事象（M15-656 試験）（続き）

MedDRA 21.0 System Organ Class Preferred Term	Placebo + Azacitidine (N=144) n (%)	Venetoclax 400 mg QD + Azacitidine (N=283) n (%)	Total (N=427) n (%)
全身性感染	0	1 (0.4)	1 (0.2)
全身性真菌症	0	1 (0.4)	1 (0.2)
白癬感染	0	1 (0.4)	1 (0.2)
尿路性敗血症	0	1 (0.4)	1 (0.2)
ブドウ球菌性創感染	0	1 (0.4)	1 (0.2)
エンテロバクター性肺炎	1 (0.7)	0	1 (0.2)
腸球菌性敗血症	1 (0.7)	0	1 (0.2)
注射部位蜂巣炎	1 (0.7)	0	1 (0.2)
喉頭炎	1 (0.7)	0	1 (0.2)
膿疱性皮疹	1 (0.7)	0	1 (0.2)
腸球菌性尿路感染	1 (0.7)	0	1 (0.2)
傷害、中毒および処置合併症	5 (3.5)	11 (3.9)	16 (3.7)
挫傷	4 (2.8)	7 (2.5)	11 (2.6)
転倒	0	4 (1.4)	4 (0.9)
損傷	0	1 (0.4)	1 (0.2)
四肢損傷	0	1 (0.4)	1 (0.2)
皮膚擦過傷	0	1 (0.4)	1 (0.2)
輸血反応	1 (0.7)	0	1 (0.2)
臨床検査	25 (17.4)	61 (21.6)	86 (20.1)
体重減少	6 (4.2)	17 (6.0)	23 (5.4)
血中ビリルビン増加	2 (1.4)	11 (3.9)	13 (3.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6 (4.2)	10 (3.5)	16 (3.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6 (4.2)	10 (3.5)	16 (3.7)
血小板数減少	1 (0.7)	10 (3.5)	11 (2.6)
白血球数減少	1 (0.7)	9 (3.2)	10 (2.3)
好中球数減少	0	8 (2.8)	8 (1.9)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.7)	5 (1.8)	6 (1.4)
血中クレアチニン増加	3 (2.1)	4 (1.4)	7 (1.6)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.7)	3 (1.1)	4 (0.9)

表 4. アザシチジンとの因果関係「関連あり」の有害事象（M15-656 試験）（続き）

MedDRA 21.0 System Organ Class Preferred Term	Placebo + Azacitidine (N=144) n (%)	Venetoclax 400 mg QD + Azacitidine (N=283) n (%)	Total (N=427) n (%)
Ｃ－反応性蛋白増加	1 (0.7)	3 (1.1)	4 (0.9)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	2 (0.7)	2 (0.5)
リンパ球数減少	2 (1.4)	2 (0.7)	4 (0.9)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.5)
アンチトロンビンＩＩＩ減少	0	1 (0.4)	1 (0.2)
抱合ビリルビン増加	0	1 (0.4)	1 (0.2)
血中非抱合ビリルビン増加	0	1 (0.4)	1 (0.2)
血中乳酸増加	0	1 (0.4)	1 (0.2)
心電図ＱＴ延長	0	1 (0.4)	1 (0.2)
心拍数不整	0	1 (0.4)	1 (0.2)
単球数増加	0	1 (0.4)	1 (0.2)
酸素飽和度低下	0	1 (0.4)	1 (0.2)
血小板数増加	0	1 (0.4)	1 (0.2)
血中尿酸増加	1 (0.7)	0	1 (0.2)
肝機能検査異常	1 (0.7)	0	1 (0.2)
好中球数増加	1 (0.7)	0	1 (0.2)
白血球数増加	1 (0.7)	0	1 (0.2)
代謝および栄養障害	21 (14.6)	73 (25.8)	94 (22.0)
食欲減退	14 (9.7)	43 (15.2)	57 (13.3)
低カリウム血症	5 (3.5)	21 (7.4)	26 (6.1)
低リン酸血症	3 (2.1)	10 (3.5)	13 (3.0)
低アルブミン血症	4 (2.8)	8 (2.8)	12 (2.8)
高リン酸塩血症	1 (0.7)	5 (1.8)	6 (1.4)
高カリウム血症	1 (0.7)	4 (1.4)	5 (1.2)
低カルシウム血症	1 (0.7)	4 (1.4)	5 (1.2)
低マグネシウム血症	2 (1.4)	3 (1.1)	5 (1.2)
脱水	2 (1.4)	2 (0.7)	4 (0.9)
高尿酸血症	0	2 (0.7)	2 (0.5)
低ナトリウム血症	2 (1.4)	2 (0.7)	4 (0.9)
腫瘍崩壊症候群	0	2 (0.7)	2 (0.5)

表 4. アザシチジンとの因果関係「関連あり」の有害事象（M15-656 試験）（続き）

MedDRA 21.0 System Organ Class Preferred Term	Placebo + Azacitidine (N=144) n (%)	Venetoclax 400 mg QD + Azacitidine (N=283) n (%)	Total (N=427) n (%)
水分過負荷	0	1 (0.4)	1 (0.2)
高カルシウム血症	0	1 (0.4)	1 (0.2)
過小食	0	1 (0.4)	1 (0.2)
低蛋白血症	0	1 (0.4)	1 (0.2)
代謝性アシドーシス	0	1 (0.4)	1 (0.2)
代謝性アルカローシス	0	1 (0.4)	1 (0.2)
糖尿病	1 (0.7)	0	1 (0.2)
高クレアチニン血症	1 (0.7)	0	1 (0.2)
筋骨格系および結合組織障害	5 (3.5)	11 (3.9)	16 (3.7)
筋力低下	0	4 (1.4)	4 (0.9)
筋肉痛	0	2 (0.7)	2 (0.5)
四肢痛	2 (1.4)	2 (0.7)	4 (0.9)
関節炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
筋痙縮	0	1 (0.4)	1 (0.2)
頚部痛	0	1 (0.4)	1 (0.2)
軟部組織出血	0	1 (0.4)	1 (0.2)
背部痛	1 (0.7)	0	1 (0.2)
骨痛	1 (0.7)	0	1 (0.2)
筋骨格系胸痛	1 (0.7)	0	1 (0.2)
軟部組織腫脹	1 (0.7)	0	1 (0.2)
神経系障害	9 (6.3)	27 (9.5)	36 (8.4)
浮動性めまい	2 (1.4)	9 (3.2)	11 (2.6)
味覚異常	2 (1.4)	7 (2.5)	9 (2.1)
頭痛	1 (0.7)	7 (2.5)	8 (1.9)
振戦	0	2 (0.7)	2 (0.5)
味覚消失	0	1 (0.4)	1 (0.2)
頭蓋内出血	0	1 (0.4)	1 (0.2)
味覚減退	0	1 (0.4)	1 (0.2)
頚静脈閉塞	0	1 (0.4)	1 (0.2)

表 4. アザシチジンとの因果関係「関連あり」の有害事象（M15-656 試験）（続き）

MedDRA 21.0 System Organ Class Preferred Term	Placebo + Azacitidine (N=144) n (%)	Venetoclax 400 mg QD + Azacitidine (N=283) n (%)	Total (N=427) n (%)
末梢性ニューロパチー	0	1 (0.4)	1 (0.2)
錯感覚	0	1 (0.4)	1 (0.2)
多発ニューロパチー	0	1 (0.4)	1 (0.2)
失神	0	1 (0.4)	1 (0.2)
嗜眠	1 (0.7)	0	1 (0.2)
末梢性感覚ニューロパチー	1 (0.7)	0	1 (0.2)
睡眠の質低下	2 (1.4)	0	2 (0.5)
痙攣発作	1 (0.7)	0	1 (0.2)
感覚運動障害	1 (0.7)	0	1 (0.2)
精神障害	2 (1.4)	8 (2.8)	10 (2.3)
錯乱状態	1 (0.7)	3 (1.1)	4 (0.9)
不安	0	1 (0.4)	1 (0.2)
譫妄	0	1 (0.4)	1 (0.2)
幻覚	0	1 (0.4)	1 (0.2)
不眠症	1 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.5)
精神状態変化	0	1 (0.4)	1 (0.2)
気分変化	0	1 (0.4)	1 (0.2)
悪夢	0	1 (0.4)	1 (0.2)
落ち着きのなさ	0	1 (0.4)	1 (0.2)
激越	1 (0.7)	0	1 (0.2)
腎および尿路障害	2 (1.4)	15 (5.3)	17 (4.0)
血尿	1 (0.7)	4 (1.4)	5 (1.2)
急性腎障害	0	3 (1.1)	3 (0.7)
慢性腎臓病	0	2 (0.7)	2 (0.5)
腎不全	0	2 (0.7)	2 (0.5)
腎症	0	1 (0.4)	1 (0.2)
頻尿	0	1 (0.4)	1 (0.2)
腎梗塞	0	1 (0.4)	1 (0.2)
尿閉	0	1 (0.4)	1 (0.2)

表 4. アザシチジンとの因果関係「関連あり」の有害事象（M15-656 試験）（続き）

MedDRA 21.0 System Organ Class Preferred Term	Placebo + Azacitidine (N=144) n (%)	Venetoclax 400 mg QD + Azacitidine (N=283) n (%)	Total (N=427) n (%)
尿路痛	0	1 (0.4)	1 (0.2)
尿意切迫	1 (0.7)	0	1 (0.2)
尿流量減少	1 (0.7)	0	1 (0.2)
生殖系および乳房障害	0	1 (0.4)	1 (0.2)
良性前立腺肥大症	0	1 (0.4)	1 (0.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	12 (8.3)	32 (11.3)	44 (10.3)
鼻出血	4 (2.8)	11 (3.9)	15 (3.5)
呼吸困難	2 (1.4)	7 (2.5)	9 (2.1)
口腔咽頭痛	0	5 (1.8)	5 (1.2)
胸水	1 (0.7)	5 (1.8)	6 (1.4)
急性呼吸不全	0	3 (1.1)	3 (0.7)
咳嗽	3 (2.1)	2 (0.7)	5 (1.2)
労作性呼吸困難	0	2 (0.7)	2 (0.5)
誤嚥	0	1 (0.4)	1 (0.2)
喉頭痛	0	1 (0.4)	1 (0.2)
肺臓炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
肺塞栓症	0	1 (0.4)	1 (0.2)
呼吸性アルカローシス	0	1 (0.4)	1 (0.2)
呼吸不全	0	1 (0.4)	1 (0.2)
アレルギー性鼻炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
鼻漏	0	1 (0.4)	1 (0.2)
頻呼吸	0	1 (0.4)	1 (0.2)
安静時呼吸困難	1 (0.7)	0	1 (0.2)
喀血	1 (0.7)	0	1 (0.2)
肺障害	1 (0.7)	0	1 (0.2)
鼻閉	1 (0.7)	0	1 (0.2)
上気道うっ血	1 (0.7)	0	1 (0.2)

表 4. アザシチジンとの因果関係「関連あり」の有害事象（M15-656 試験）（続き）

MedDRA 21.0 System Organ Class Preferred Term	Placebo + Azacitidine (N=144) n (%)	Venetoclax 400 mg QD + Azacitidine (N=283) n (%)	Total (N=427) n (%)
皮膚および皮下組織障害	14 (9.7)	51 (18.0)	65 (15.2)
そう痒症	1 (0.7)	11 (3.9)	12 (2.8)
紅斑	1 (0.7)	7 (2.5)	8 (1.9)
点状出血	1 (0.7)	7 (2.5)	8 (1.9)
発疹	2 (1.4)	7 (2.5)	9 (2.1)
斑状丘疹状皮疹	0	5 (1.8)	5 (1.2)
皮膚乾燥	0	3 (1.1)	3 (0.7)
斑状出血	0	3 (1.1)	3 (0.7)
アレルギー性皮膚炎	0	2 (0.7)	2 (0.5)
全身性そう痒症	2 (1.4)	2 (0.7)	4 (0.9)
紫斑	0	2 (0.7)	2 (0.5)
斑状皮疹	0	2 (0.7)	2 (0.5)
水疱	0	1 (0.4)	1 (0.2)
ざ瘡様皮膚炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
薬疹	0	1 (0.4)	1 (0.2)
湿疹	0	1 (0.4)	1 (0.2)
皮脂欠乏性湿疹	0	1 (0.4)	1 (0.2)
多汗症	0	1 (0.4)	1 (0.2)
斑	0	1 (0.4)	1 (0.2)
寝汗	0	1 (0.4)	1 (0.2)
紅斑性皮疹	2 (1.4)	1 (0.4)	3 (0.7)
全身性皮疹	0	1 (0.4)	1 (0.2)
丘疹性皮疹	1 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.5)
皮膚亀裂	0	1 (0.4)	1 (0.2)
皮膚腫瘤	1 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.5)
皮膚反応	0	1 (0.4)	1 (0.2)
脱毛症	1 (0.7)	0	1 (0.2)
皮膚変色	1 (0.7)	0	1 (0.2)
蕁麻疹	1 (0.7)	0	1 (0.2)

表 4. アザシチジンとの因果関係「関連あり」の有害事象（M15-656 試験）（続き）

MedDRA 21.0 System Organ Class Preferred Term	Placebo + Azacitidine (N=144) n (%)	Venetoclax 400 mg QD + Azacitidine (N=283) n (%)	Total (N=427) n (%)
血管障害	5 (3.5)	20 (7.1)	25 (5.9)
低血圧	1 (0.7)	6 (2.1)	7 (1.6)
血腫	2 (1.4)	4 (1.4)	6 (1.4)
高血圧	1 (0.7)	4 (1.4)	5 (1.2)
蒼白	0	2 (0.7)	2 (0.5)
循環虚脱	0	1 (0.4)	1 (0.2)
腹腔動脈閉塞	0	1 (0.4)	1 (0.2)
出血	0	1 (0.4)	1 (0.2)
ほてり	0	1 (0.4)	1 (0.2)
表在性静脈炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
出血性ショック	0	1 (0.4)	1 (0.2)
血栓性静脈炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
深部静脈血栓症	1 (0.7)	0	1 (0.2)
血管炎	1 (0.7)	0	1 (0.2)

Note: The sum of the total number of subjects reporting each of the preferred terms should be greater than or equal to the system organ class total. A subject who reports two or more different preferred terms which are in the same system organ class is counted only once in the system organ class total.
Data included are subject to a cutoff date of 04JAN2020.
Group 1: Enrolled under original protocol.
Group 2: Enrolled not under original protocol.

相互参照：M15-656 CSR TABLE 14.3__1.3.2

表 5. 死亡に至った有害事象（M15-656 試験）

MedDRA 21.0 System Organ Class Preferred Term	Placebo + Azacitidine (N=144) n (%)	Venetoclax 400 mg QD + Azacitidine (N=283) n (%)	Total (N=427) n (%)
Any adverse event	29 (20.1)	64 (22.6)	93 (21.8)
血液およびリンパ系障害	1 (0.7)	0	1 (0.2)
発熱性好中球減少症	1 (0.7)	0	1 (0.2)
心臓障害	6 (4.2)	8 (2.8)	14 (3.3)
心停止	2 (1.4)	3 (1.1)	5 (1.2)
心房細動	0	2 (0.7)	2 (0.5)
心不全	0	1 (0.4)	1 (0.2)
急性心不全	0	1 (0.4)	1 (0.2)
心筋梗塞	0	1 (0.4)	1 (0.2)
急性心筋梗塞	1 (0.7)	0	1 (0.2)
心肺停止	1 (0.7)	0	1 (0.2)
心血管不全	1 (0.7)	0	1 (0.2)
心筋虚血	1 (0.7)	0	1 (0.2)
胃腸障害	0	2 (0.7)	2 (0.5)
出血性胃炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
腸出血	0	1 (0.4)	1 (0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (4.9)	9 (3.2)	16 (3.7)
死亡	2 (1.4)	4 (1.4)	6 (1.4)
多臓器機能不全症候群	1 (0.7)	2 (0.7)	3 (0.7)
全身性炎症反応症候群	1 (0.7)	2 (0.7)	3 (0.7)
全身健康状態低下	1 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.5)
突然死	0	1 (0.4)	1 (0.2)
カテーテル留置部位出血	1 (0.7)	0	1 (0.2)
心突然死	1 (0.7)	0	1 (0.2)
感染症および寄生虫症	11 (7.6)	26 (9.2)	37 (8.7)
肺炎	3 (2.1)	11 (3.9)	14 (3.3)

表 5. 死亡に至った有害事象（M15-656 試験）（続き）

MedDRA 21.0 System Organ Class Preferred Term	Placebo + Azacitidine (N=144) n (%)	Venetoclax 400 mg QD + Azacitidine (N=283) n (%)	Total (N=427) n (%)
敗血症	5 (3.5)	6 (2.1)	11 (2.6)
敗血症性ショック	1 (0.7)	3 (1.1)	4 (0.9)
肛門膿瘍	0	1 (0.4)	1 (0.2)
カンジダ性敗血症	0	1 (0.4)	1 (0.2)
腸球菌感染	0	1 (0.4)	1 (0.2)
大腸菌性敗血症	0	1 (0.4)	1 (0.2)
真菌性敗血症	0	1 (0.4)	1 (0.2)
サルモネラ菌性胃腸炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
インフルエンザ	0	1 (0.4)	1 (0.2)
クレブシエラ感染	1 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.5)
大腸菌感染	1 (0.7)	0	1 (0.2)
ライノウイルス感染	1 (0.7)	0	1 (0.2)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.7)	0	1 (0.2)
硬膜下血腫	1 (0.7)	0	1 (0.2)
代謝および栄養障害	1 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.5)
成長障害	0	1 (0.4)	1 (0.2)
代謝性アシドーシス	1 (0.7)	0	1 (0.2)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	1 (0.4)	1 (0.2)
脳新生物	0	1 (0.4)	1 (0.2)
神経系障害	1 (0.7)	10 (3.5)	11 (2.6)
頭蓋内出血	0	3 (1.1)	3 (0.7)
脳血腫	0	1 (0.4)	1 (0.2)
脳出血	1 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.5)
脳梗塞	0	1 (0.4)	1 (0.2)
脳血管発作	0	1 (0.4)	1 (0.2)
昏睡	0	1 (0.4)	1 (0.2)
出血性卒中	0	1 (0.4)	1 (0.2)

表 5. 死亡に至った有害事象（M15-656 試験）（続き）

MedDRA 21.0 System Organ Class Preferred Term	Placebo + Azacitidine (N=144) n (%)	Venetoclax 400 mg QD + Azacitidine (N=283) n (%)	Total (N=427) n (%)
虚血性脳卒中	0	1 (0.4)	1 (0.2)
痙攣発作	0	1 (0.4)	1 (0.2)
腎および尿路障害	0	2 (0.7)	2 (0.5)
腎不全	0	2 (0.7)	2 (0.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (2.1)	5 (1.8)	8 (1.9)
呼吸不全	0	3 (1.1)	3 (0.7)
急性呼吸窮迫症候群	0	1 (0.4)	1 (0.2)
急性呼吸不全	1 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.5)
喀血	1 (0.7)	0	1 (0.2)
肺臓炎	1 (0.7)	0	1 (0.2)
血管障害	1 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.5)
腹腔動脈閉塞	0	1 (0.4)	1 (0.2)
低血圧	1 (0.7)	0	1 (0.2)

Note: Group 1: Enrolled under original protocol. Group 2: Enrolled not under original protocol.

Note: The sum of the total number of subjects reporting each of the preferred terms should be greater than or equal to the system organ class total. A subject who reports two or more different preferred terms which are in the same system organ class is counted only once in the system organ class total.
Data included are subject to a cutoff date of 04JAN2020.

相互参照：M15-656 CSR TABLE 14.3__2.5.2.1

表 6. 重篤な有害事象（M15-656 試験）

MedDRA 21.0 System Organ Class Preferred Term	Placebo + Azacitidine (N=144) n (%)	Venetoclax 400 mg QD + Azacitidine (N=283) n (%)	Total (N=427) n (%)
Any adverse event	105 (72.9)	235 (83.0)	340 (79.6)
血液およびリンパ系障害	24 (16.7)	113 (39.9)	137 (32.1)
発熱性好中球減少症	15 (10.4)	84 (29.7)	99 (23.2)
貧血	6 (4.2)	14 (4.9)	20 (4.7)
好中球減少症	3 (2.1)	13 (4.6)	16 (3.7)
血小板減少症	2 (1.4)	12 (4.2)	14 (3.3)
汎血球減少症	0	4 (1.4)	4 (0.9)
白血球減少症	0	3 (1.1)	3 (0.7)
血球減少症	0	2 (0.7)	2 (0.5)
播種性血管内凝固	0	1 (0.4)	1 (0.2)
溶血	0	1 (0.4)	1 (0.2)
白血球増加症	2 (1.4)	1 (0.4)	3 (0.7)
心臓障害	14 (9.7)	38 (13.4)	52 (12.2)
心房細動	2 (1.4)	13 (4.6)	15 (3.5)
心不全	3 (2.1)	6 (2.1)	9 (2.1)
心停止	2 (1.4)	3 (1.1)	5 (1.2)
急性心不全	0	3 (1.1)	3 (0.7)
急性心筋梗塞	3 (2.1)	2 (0.7)	5 (1.2)
心筋梗塞	0	2 (0.7)	2 (0.5)
急性冠動脈症候群	1 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.5)
狭心症	0	1 (0.4)	1 (0.2)
不安定狭心症	0	1 (0.4)	1 (0.2)
房室ブロック	0	1 (0.4)	1 (0.2)
うっ血性心不全	1 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.5)
心タンポナーデ	0	1 (0.4)	1 (0.2)
虚血性心筋症	0	1 (0.4)	1 (0.2)
左室機能不全	0	1 (0.4)	1 (0.2)
心筋虚血	1 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.5)

表 6. 重篤な有害事象（M15-656 試験）（続き）

MedDRA 21.0 System Organ Class Preferred Term	Placebo + Azacitidine (N=144) n (%)	Venetoclax 400 mg QD + Azacitidine (N=283) n (%)	Total (N=427) n (%)
心筋浮腫	0	1 (0.4)	1 (0.2)
心嚢液貯留	0	1 (0.4)	1 (0.2)
心膜炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
上室性期外収縮	0	1 (0.4)	1 (0.2)
上室性頻脈	1 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.5)
トルサード　ド　ポアント	0	1 (0.4)	1 (0.2)
心室性頻脈	0	1 (0.4)	1 (0.2)
心肺停止	1 (0.7)	0	1 (0.2)
心血管不全	1 (0.7)	0	1 (0.2)
右室不全	1 (0.7)	0	1 (0.2)
耳および迷路障害	0	1 (0.4)	1 (0.2)
回転性めまい	0	1 (0.4)	1 (0.2)
胃腸障害	14 (9.7)	32 (11.3)	46 (10.8)
下痢	2 (1.4)	6 (2.1)	8 (1.9)
悪心	0	3 (1.1)	3 (0.7)
上腹部痛	0	2 (0.7)	2 (0.5)
大腸炎	0	2 (0.7)	2 (0.5)
便秘	2 (1.4)	2 (0.7)	4 (0.9)
胃腸出血	2 (1.4)	2 (0.7)	4 (0.9)
メレナ	1 (0.7)	2 (0.7)	3 (0.7)
痔瘻	0	1 (0.4)	1 (0.2)
虚血性大腸炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
消化不良	0	1 (0.4)	1 (0.2)
出血性胃炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
吐血	0	1 (0.4)	1 (0.2)
イレウス	1 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.5)
鼠径ヘルニア	0	1 (0.4)	1 (0.2)
腸出血	0	1 (0.4)	1 (0.2)
腸閉塞	0	1 (0.4)	1 (0.2)

表 6. 重篤な有害事象（M15-656 試験）（続き）

MedDRA 21.0 System Organ Class Preferred Term	Placebo + Azacitidine (N=144) n (%)	Venetoclax 400 mg QD + Azacitidine (N=283) n (%)	Total (N=427) n (%)
下部消化管出血	0	1 (0.4)	1 (0.2)
壊死性大腸炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
口蓋潰瘍	0	1 (0.4)	1 (0.2)
肛門周囲痛	0	1 (0.4)	1 (0.2)
小腸閉塞	0	1 (0.4)	1 (0.2)
口内炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
歯痛	0	1 (0.4)	1 (0.2)
嘔吐	1 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.5)
痔核	1 (0.7)	0	1 (0.2)
肛門肥大乳頭	1 (0.7)	0	1 (0.2)
好中球減少性大腸炎	1 (0.7)	0	1 (0.2)
直腸炎	2 (1.4)	0	2 (0.5)
直腸出血	1 (0.7)	0	1 (0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	17 (11.8)	31 (11.0)	48 (11.2)
発熱	3 (2.1)	7 (2.5)	10 (2.3)
無力症	0	4 (1.4)	4 (0.9)
死亡	2 (1.4)	4 (1.4)	6 (1.4)
全身健康状態低下	4 (2.8)	3 (1.1)	7 (1.6)
全身性炎症反応症候群	2 (1.4)	3 (1.1)	5 (1.2)
粘膜の炎症	0	2 (0.7)	2 (0.5)
多臓器機能不全症候群	1 (0.7)	2 (0.7)	3 (0.7)
不快感	0	1 (0.4)	1 (0.2)
疲労	1 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.5)
セルフケア障害	0	1 (0.4)	1 (0.2)
嵌頓ヘルニア	0	1 (0.4)	1 (0.2)
注射部位漏出	0	1 (0.4)	1 (0.2)
注射部位炎症	0	1 (0.4)	1 (0.2)
末梢腫脹	0	1 (0.4)	1 (0.2)
突然死	0	1 (0.4)	1 (0.2)
カテーテル留置部位出血	1 (0.7)	0	1 (0.2)

表 6. 重篤な有害事象（M15-656 試験）（続き）

MedDRA 21.0 System Organ Class Preferred Term	Placebo + Azacitidine (N=144) n (%)	Venetoclax 400 mg QD + Azacitidine (N=283) n (%)	Total (N=427) n (%)
悪寒	1 (0.7)	0	1 (0.2)
末梢性浮腫	1 (0.7)	0	1 (0.2)
心突然死	1 (0.7)	0	1 (0.2)
肝胆道系障害	0	8 (2.8)	8 (1.9)
胆嚢炎	0	2 (0.7)	2 (0.5)
急性胆嚢炎	0	2 (0.7)	2 (0.5)
胆石症	0	1 (0.4)	1 (0.2)
肝臓うっ血	0	1 (0.4)	1 (0.2)
肝炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
急性肝炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
胆汁うっ滞性肝炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
免疫系障害	1 (0.7)	0	1 (0.2)
薬物過敏症	1 (0.7)	0	1 (0.2)
感染症および寄生虫症	63 (43.8)	162 (57.2)	225 (52.7)
肺炎	32 (22.2)	47 (16.6)	79 (18.5)
敗血症	12 (8.3)	16 (5.7)	28 (6.6)
大腸菌性敗血症	2 (1.4)	8 (2.8)	10 (2.3)
インフルエンザ	2 (1.4)	8 (2.8)	10 (2.3)
肺感染	3 (2.1)	8 (2.8)	11 (2.6)
敗血症性ショック	1 (0.7)	7 (2.5)	8 (1.9)
尿路感染	3 (2.1)	7 (2.5)	10 (2.3)
大腸菌性菌血症	1 (0.7)	6 (2.1)	7 (1.6)
菌血症	0	5 (1.8)	5 (1.2)
蜂巣炎	3 (2.1)	5 (1.8)	8 (1.9)
憩室炎	1 (0.7)	5 (1.8)	6 (1.4)
上気道感染	0	5 (1.8)	5 (1.2)
血管デバイス感染	2 (1.4)	5 (1.8)	7 (1.6)
真菌性肺炎	1 (0.7)	4 (1.4)	5 (1.2)

表 6. 重篤な有害事象（M15-656 試験）（続き）

MedDRA 21.0 System Organ Class Preferred Term	Placebo + Azacitidine (N=144) n (%)	Venetoclax 400 mg QD + Azacitidine (N=283) n (%)	Total (N=427) n (%)
肛門膿瘍	0	3 (1.1)	3 (0.7)
アスペルギルス感染	0	3 (1.1)	3 (0.7)
気管支肺アスペルギルス症	2 (1.4)	3 (1.1)	5 (1.2)
胃腸炎	0	3 (1.1)	3 (0.7)
クレブシエラ菌性肺炎	0	3 (1.1)	3 (0.7)
ブドウ球菌性敗血症	0	3 (1.1)	3 (0.7)
皮下組織膿瘍	0	3 (1.1)	3 (0.7)
肛門直腸蜂巣炎	0	2 (0.7)	2 (0.5)
腸球菌感染	1 (0.7)	2 (0.7)	3 (0.7)
大腸菌性尿路感染	0	2 (0.7)	2 (0.5)
消化管感染	0	2 (0.7)	2 (0.5)
歯肉炎	0	2 (0.7)	2 (0.5)
感染	0	2 (0.7)	2 (0.5)
クレブシエラ性菌血症	0	2 (0.7)	2 (0.5)
クレブシエラ感染	2 (1.4)	2 (0.7)	4 (0.9)
クレブシエラ性敗血症	1 (0.7)	2 (0.7)	3 (0.7)
耳下腺炎	0	2 (0.7)	2 (0.5)
咽頭炎	0	2 (0.7)	2 (0.5)
ニューモシスチス・イロベチイ感染	0	2 (0.7)	2 (0.5)
シュードモナス性菌血症	0	2 (0.7)	2 (0.5)
シュードモナス性敗血症	2 (1.4)	2 (0.7)	4 (0.9)
シュードモナス感染	0	2 (0.7)	2 (0.5)
ライノウイルス感染	1 (0.7)	2 (0.7)	3 (0.7)
副鼻腔炎	0	2 (0.7)	2 (0.5)
ブドウ球菌性菌血症	1 (0.7)	2 (0.7)	3 (0.7)
ブドウ球菌感染	1 (0.7)	2 (0.7)	3 (0.7)
レンサ球菌性菌血症	0	2 (0.7)	2 (0.5)
腸球菌性尿路感染	0	2 (0.7)	2 (0.5)
尿路性敗血症	0	2 (0.7)	2 (0.5)
急性副鼻腔炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
異型肺炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)

表 6. 重篤な有害事象（M15-656 試験）（続き）

MedDRA 21.0 System Organ Class Preferred Term	Placebo + Azacitidine (N=144) n (%)	Venetoclax 400 mg QD + Azacitidine (N=283) n (%)	Total (N=427) n (%)
細気管支炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
気管支炎	1 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.5)
モラクセラ性気管支炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
ウイルス性気管支炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
バークホルデリア感染	0	1 (0.4)	1 (0.2)
カンピロバクター胃腸炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
カンジダ性敗血症	0	1 (0.4)	1 (0.2)
男性外性器蜂巣炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
眼窩蜂巣炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
ブドウ球菌性蜂巣炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
シトロバクター感染	0	1 (0.4)	1 (0.2)
クロストリジウム性敗血症	0	1 (0.4)	1 (0.2)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
感染性皮膚炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
耳感染	0	1 (0.4)	1 (0.2)
腸球菌性敗血症	2 (1.4)	1 (0.4)	3 (0.7)
丹毒	0	1 (0.4)	1 (0.2)
大腸菌感染	1 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.5)
眼感染	0	1 (0.4)	1 (0.2)
真菌性敗血症	0	1 (0.4)	1 (0.2)
サルモネラ菌性胃腸炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
単純ヘルペス	0	1 (0.4)	1 (0.2)
感染性胸水	0	1 (0.4)	1 (0.2)
椎間板炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
肝膿瘍	0	1 (0.4)	1 (0.2)
医療機器使用部位蜂巣炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
髄膜炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
爪感染	0	1 (0.4)	1 (0.2)
好中球減少性敗血症	0	1 (0.4)	1 (0.2)
口腔ヘルペス	0	1 (0.4)	1 (0.2)
精巣炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)

表 6. 重篤な有害事象（M15-656 試験）（続き）

MedDRA 21.0 System Organ Class Preferred Term	Placebo + Azacitidine (N=144) n (%)	Venetoclax 400 mg QD + Azacitidine (N=283) n (%)	Total (N=427) n (%)
中咽頭カンジダ症	0	1 (0.4)	1 (0.2)
骨髄炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
中耳炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
パラインフルエンザウイルス感染	0	1 (0.4)	1 (0.2)
咽頭扁桃炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
肺炎球菌性肺炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
ウイルス性肺炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
処置後感染	0	1 (0.4)	1 (0.2)
プロテウス感染	0	1 (0.4)	1 (0.2)
腰筋膿瘍	0	1 (0.4)	1 (0.2)
肺真菌症	0	1 (0.4)	1 (0.2)
肺ノカルジア症	0	1 (0.4)	1 (0.2)
歯髄炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
直腸膿瘍	0	1 (0.4)	1 (0.2)
ＲＳウイルス感染	0	1 (0.4)	1 (0.2)
鼻炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
軟部組織感染	0	1 (0.4)	1 (0.2)
ストーマ部感染	0	1 (0.4)	1 (0.2)
レンサ球菌性敗血症	0	1 (0.4)	1 (0.2)
全身性カンジダ	0	1 (0.4)	1 (0.2)
全身性感染	0	1 (0.4)	1 (0.2)
全身性真菌症	0	1 (0.4)	1 (0.2)
扁桃炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
歯膿瘍	0	1 (0.4)	1 (0.2)
細菌性尿路感染	0	1 (0.4)	1 (0.2)
ウォーターハウス・フリーデリクセン症候群	0	1 (0.4)	1 (0.2)
創傷感染	0	1 (0.4)	1 (0.2)
ブドウ球菌性創感染	0	1 (0.4)	1 (0.2)
真菌性膿瘍	1 (0.7)	0	1 (0.2)
四肢膿瘍	1 (0.7)	0	1 (0.2)
アシネトバクター性菌血症	1 (0.7)	0	1 (0.2)

表 6. 重篤な有害事象（M15-656 試験）（続き）

MedDRA 21.0 System Organ Class Preferred Term	Placebo + Azacitidine (N=144) n (%)	Venetoclax 400 mg QD + Azacitidine (N=283) n (%)	Total (N=427) n (%)
歯槽骨炎	1 (0.7)	0	1 (0.2)
細菌性気管支炎	1 (0.7)	0	1 (0.2)
カンジダ尿	1 (0.7)	0	1 (0.2)
コロナウイルス感染	1 (0.7)	0	1 (0.2)
心内膜炎	1 (0.7)	0	1 (0.2)
エンテロバクター性肺炎	1 (0.7)	0	1 (0.2)
感染性甲状腺炎	1 (0.7)	0	1 (0.2)
歯冠周囲炎	1 (0.7)	0	1 (0.2)
気道感染	1 (0.7)	0	1 (0.2)
皮膚感染	1 (0.7)	0	1 (0.2)
傷害、中毒および処置合併症	8 (5.6)	8 (2.8)	16 (3.7)
動脈バイパス閉塞	0	1 (0.4)	1 (0.2)
転倒	3 (2.1)	1 (0.4)	4 (0.9)
頭部損傷	0	1 (0.4)	1 (0.2)
切開部位血腫	0	1 (0.4)	1 (0.2)
損傷	0	1 (0.4)	1 (0.2)
靭帯捻挫	0	1 (0.4)	1 (0.2)
骨盤骨折	0	1 (0.4)	1 (0.2)
硬膜下血腫	1 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.5)
硬膜下出血	0	1 (0.4)	1 (0.2)
輸血反応	2 (1.4)	1 (0.4)	3 (0.7)
血管偽動脈瘤	0	1 (0.4)	1 (0.2)
顔面骨骨折	1 (0.7)	0	1 (0.2)
大腿骨頚部骨折	1 (0.7)	0	1 (0.2)
上腕骨骨折	1 (0.7)	0	1 (0.2)
腰椎骨折	1 (0.7)	0	1 (0.2)
臨床検査	4 (2.8)	10 (3.5)	14 (3.3)
Ｃ－反応性蛋白増加	1 (0.7)	3 (1.1)	4 (0.9)
血中ビリルビン増加	0	1 (0.4)	1 (0.2)

表 6. 重篤な有害事象（M15-656 試験）（続き）

MedDRA 21.0 System Organ Class Preferred Term	Placebo + Azacitidine (N=144) n (%)	Venetoclax 400 mg QD + Azacitidine (N=283) n (%)	Total (N=427) n (%)
血中クレアチニン増加	1 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.5)
頭部コンピュータ断層撮影異常	0	1 (0.4)	1 (0.2)
全身健康状態異常	0	1 (0.4)	1 (0.2)
好中球数減少	0	1 (0.4)	1 (0.2)
血小板数減少	0	1 (0.4)	1 (0.2)
ブドウ球菌検査陽性	0	1 (0.4)	1 (0.2)
体重減少	0	1 (0.4)	1 (0.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.7)	0	1 (0.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.7)	0	1 (0.2)
白血球数増加	1 (0.7)	0	1 (0.2)
代謝および栄養障害	6 (4.2)	9 (3.2)	15 (3.5)
血液量減少症	0	2 (0.7)	2 (0.5)
腫瘍崩壊症候群	1 (0.7)	2 (0.7)	3 (0.7)
食欲減退	1 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.5)
成長障害	0	1 (0.4)	1 (0.2)
高ナトリウム血症	0	1 (0.4)	1 (0.2)
低ナトリウム血症	1 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.5)
代謝性アシドーシス	1 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.5)
脱水	1 (0.7)	0	1 (0.2)
高カリウム血症	1 (0.7)	0	1 (0.2)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.7)	5 (1.8)	6 (1.4)
関節痛	0	1 (0.4)	1 (0.2)
関節炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
関節腫脹	0	1 (0.4)	1 (0.2)
頚部痛	0	1 (0.4)	1 (0.2)
変形性関節症	0	1 (0.4)	1 (0.2)
四肢痛	0	1 (0.4)	1 (0.2)
血清反応陰性関節炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
軟部組織出血	0	1 (0.4)	1 (0.2)

表 6. 重篤な有害事象（M15-656 試験）（続き）

MedDRA 21.0 System Organ Class Preferred Term	Placebo + Azacitidine (N=144) n (%)	Venetoclax 400 mg QD + Azacitidine (N=283) n (%)	Total (N=427) n (%)
背部痛	1 (0.7)	0	1 (0.2)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	7 (4.9)	6 (2.1)	13 (3.0)
悪性新生物進行	5 (3.5)	2 (0.7)	7 (1.6)
結腸腺癌	0	1 (0.4)	1 (0.2)
脳新生物	0	1 (0.4)	1 (0.2)
赤白血病	0	1 (0.4)	1 (0.2)
皮膚有棘細胞癌	0	1 (0.4)	1 (0.2)
悪性黒色腫	1 (0.7)	0	1 (0.2)
腎癌	1 (0.7)	0	1 (0.2)
神経系障害	6 (4.2)	21 (7.4)	27 (6.3)
失神	1 (0.7)	4 (1.4)	5 (1.2)
脳血管発作	2 (1.4)	3 (1.1)	5 (1.2)
頭蓋内出血	0	3 (1.1)	3 (0.7)
虚血性脳卒中	1 (0.7)	2 (0.7)	3 (0.7)
脳血腫	0	1 (0.4)	1 (0.2)
脳出血	1 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.5)
脳梗塞	0	1 (0.4)	1 (0.2)
昏睡	0	1 (0.4)	1 (0.2)
浮動性めまい	0	1 (0.4)	1 (0.2)
脳症	0	1 (0.4)	1 (0.2)
出血性卒中	0	1 (0.4)	1 (0.2)
頭痛	0	1 (0.4)	1 (0.2)
不全片麻痺	0	1 (0.4)	1 (0.2)
失神寸前の状態	0	1 (0.4)	1 (0.2)
痙攣発作	0	1 (0.4)	1 (0.2)
意識レベルの低下	1 (0.7)	0	1 (0.2)
精神障害	1 (0.7)	6 (2.1)	7 (1.6)
錯乱状態	0	2 (0.7)	2 (0.5)

表 6. 重篤な有害事象（M15-656 試験）（続き）

MedDRA 21.0 System Organ Class Preferred Term	Placebo + Azacitidine (N=144) n (%)	Venetoclax 400 mg QD + Azacitidine (N=283) n (%)	Total (N=427) n (%)
譫妄	1 (0.7)	2 (0.7)	3 (0.7)
うつ病	0	1 (0.4)	1 (0.2)
精神状態変化	0	1 (0.4)	1 (0.2)
腎および尿路障害	8 (5.6)	13 (4.6)	21 (4.9)
急性腎障害	5 (3.5)	5 (1.8)	10 (2.3)
血尿	1 (0.7)	3 (1.1)	4 (0.9)
腎不全	0	2 (0.7)	2 (0.5)
慢性腎臓病	1 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.5)
尿路出血	0	1 (0.4)	1 (0.2)
腎腫瘤	0	1 (0.4)	1 (0.2)
有痛性排尿困難	0	1 (0.4)	1 (0.2)
尿閉	1 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.5)
高窒素血症	1 (0.7)	0	1 (0.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	10 (6.9)	23 (8.1)	33 (7.7)
呼吸不全	1 (0.7)	5 (1.8)	6 (1.4)
鼻出血	0	4 (1.4)	4 (0.9)
急性呼吸不全	2 (1.4)	2 (0.7)	4 (0.9)
胸水	3 (2.1)	2 (0.7)	5 (1.2)
肺臓炎	1 (0.7)	2 (0.7)	3 (0.7)
急性呼吸窮迫症候群	0	1 (0.4)	1 (0.2)
慢性閉塞性肺疾患	0	1 (0.4)	1 (0.2)
肺気腫	0	1 (0.4)	1 (0.2)
喀血	1 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.5)
肺硬化	0	1 (0.4)	1 (0.2)
肺障害	0	1 (0.4)	1 (0.2)
気胸	0	1 (0.4)	1 (0.2)
自然気胸	0	1 (0.4)	1 (0.2)
肺動脈血栓症	0	1 (0.4)	1 (0.2)
肺水腫	0	1 (0.4)	1 (0.2)

表 6. 重篤な有害事象（M15-656 試験）（続き）

MedDRA 21.0 System Organ Class Preferred Term	Placebo + Azacitidine (N=144) n (%)	Venetoclax 400 mg QD + Azacitidine (N=283) n (%)	Total (N=427) n (%)
低酸素症	1 (0.7)	0	1 (0.2)
誤嚥性肺炎	1 (0.7)	0	1 (0.2)
皮膚および皮下組織障害	0	3 (1.1)	3 (0.7)
紅斑	0	1 (0.4)	1 (0.2)
紅斑性皮疹	0	1 (0.4)	1 (0.2)
全身性皮疹	0	1 (0.4)	1 (0.2)
丘疹性皮疹	0	1 (0.4)	1 (0.2)
そう痒性皮疹	0	1 (0.4)	1 (0.2)
血管障害	5 (3.5)	10 (3.5)	15 (3.5)
低血圧	2 (1.4)	5 (1.8)	7 (1.6)
循環虚脱	1 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.5)
腹腔動脈閉塞	0	1 (0.4)	1 (0.2)
深部静脈血栓症	1 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.5)
出血性血管炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
起立性低血圧	0	1 (0.4)	1 (0.2)
四肢静脈血栓症	0	1 (0.4)	1 (0.2)
動脈出血	1 (0.7)	0	1 (0.2)

Note: The sum of the total number of subjects reporting each of the preferred terms should be greater than or equal to the system organ class total. A subject who reports two or more different preferred terms which are in the same system organ class is counted only once in the system organ class total.
Data included are subject to a cutoff date of 04JAN2020.
Group 1: Enrolled under original protocol.
Group 2: Enrolled not under original protocol.

相互参照：M15-656 CSR TABLE 14.3__2.1.3.1

表 7. 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（M15-656 試験）

MedDRA 21.0 System Organ Class Preferred Term	Placebo + Azacitidine (N=144) n (%)	Venetoclax 400 mg QD + Azacitidine (N=283) n (%)	Total (N=427) n (%)
Any adverse event	29 (20.1)	69 (24.4)	98 (23.0)
血液およびリンパ系障害	6 (4.2)	11 (3.9)	17 (4.0)
発熱性好中球減少症	1 (0.7)	4 (1.4)	5 (1.2)
好中球減少症	2 (1.4)	4 (1.4)	6 (1.4)
血小板減少症	3 (2.1)	3 (1.1)	6 (1.4)
貧血	1 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.5)
骨髄機能不全	0	1 (0.4)	1 (0.2)
血球減少症	0	1 (0.4)	1 (0.2)
汎血球減少症	0	1 (0.4)	1 (0.2)
心臓障害	2 (1.4)	7 (2.5)	9 (2.1)
心房細動	0	4 (1.4)	4 (0.9)
心不全	0	2 (0.7)	2 (0.5)
虚血性心筋症	0	1 (0.4)	1 (0.2)
心筋梗塞	0	1 (0.4)	1 (0.2)
心室性頻脈	0	1 (0.4)	1 (0.2)
急性心筋梗塞	1 (0.7)	0	1 (0.2)
上室性頻脈	1 (0.7)	0	1 (0.2)
胃腸障害	1 (0.7)	4 (1.4)	5 (1.2)
下痢	1 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.5)
消化不良	0	1 (0.4)	1 (0.2)
出血性胃炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
腸出血	0	1 (0.4)	1 (0.2)
悪心	0	1 (0.4)	1 (0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (2.8)	7 (2.5)	11 (2.6)
死亡	0	2 (0.7)	2 (0.5)
全身性炎症反応症候群	1 (0.7)	2 (0.7)	3 (0.7)
全身健康状態低下	1 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.5)

表 7. 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（M15-656 試験）（続き）

MedDRA 21.0 System Organ Class Preferred Term	Placebo + Azacitidine (N=144) n (%)	Venetoclax 400 mg QD + Azacitidine (N=283) n (%)	Total (N=427) n (%)
倦怠感	0	1 (0.4)	1 (0.2)
多臓器機能不全症候群	0	1 (0.4)	1 (0.2)
突然死	0	1 (0.4)	1 (0.2)
疲労	2 (1.4)	0	2 (0.5)
肝胆道系障害	0	1 (0.4)	1 (0.2)
胆嚢炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
感染症および寄生虫症	10 (6.9)	25 (8.8)	35 (8.2)
肺炎	4 (2.8)	4 (1.4)	8 (1.9)
敗血症	5 (3.5)	4 (1.4)	9 (2.1)
クレブシエラ菌性肺炎	0	2 (0.7)	2 (0.5)
敗血症性ショック	0	2 (0.7)	2 (0.5)
カンジダ性敗血症	0	1 (0.4)	1 (0.2)
憩室炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
耳感染	0	1 (0.4)	1 (0.2)
腸球菌感染	0	1 (0.4)	1 (0.2)
真菌性敗血症	0	1 (0.4)	1 (0.2)
胃腸炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
インフルエンザ	0	1 (0.4)	1 (0.2)
クレブシエラ性菌血症	0	1 (0.4)	1 (0.2)
クレブシエラ感染	0	1 (0.4)	1 (0.2)
骨髄炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
真菌性肺炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
軟部組織感染	0	1 (0.4)	1 (0.2)
結核	0	1 (0.4)	1 (0.2)
上気道感染	0	1 (0.4)	1 (0.2)
尿路性敗血症	0	1 (0.4)	1 (0.2)
ウォーターハウス・フリーデリクセン症候群	0	1 (0.4)	1 (0.2)
ライノウイルス感染	1 (0.7)	0	1 (0.2)

表 7. 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（M15-656 試験）（続き）

MedDRA 21.0 System Organ Class Preferred Term	Placebo + Azacitidine (N=144) n (%)	Venetoclax 400 mg QD + Azacitidine (N=283) n (%)	Total (N=427) n (%)
臨床検査	0	1 (0.4)	1 (0.2)
頭部コンピュータ断層撮影異常	0	1 (0.4)	1 (0.2)
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (0.4)	1 (0.2)
軟部組織出血	0	1 (0.4)	1 (0.2)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	3 (2.1)	6 (2.1)	9 (2.1)
悪性新生物進行	3 (2.1)	3 (1.1)	6 (1.4)
胃腺癌	0	1 (0.4)	1 (0.2)
赤白血病	0	1 (0.4)	1 (0.2)
皮膚神経内分泌癌	0	1 (0.4)	1 (0.2)
神経系障害	1 (0.7)	5 (1.8)	6 (1.4)
脳血腫	0	1 (0.4)	1 (0.2)
昏睡	0	1 (0.4)	1 (0.2)
頭蓋内出血	0	1 (0.4)	1 (0.2)
出血性卒中	0	1 (0.4)	1 (0.2)
虚血性脳卒中	0	1 (0.4)	1 (0.2)
痙攣発作	0	1 (0.4)	1 (0.2)
脳血管発作	1 (0.7)	0	1 (0.2)
腎および尿路障害	2 (1.4)	5 (1.8)	7 (1.6)
急性腎障害	2 (1.4)	4 (1.4)	6 (1.4)
腎不全	0	1 (0.4)	1 (0.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (1.4)	4 (1.4)	6 (1.4)
急性呼吸窮迫症候群	0	1 (0.4)	1 (0.2)
急性呼吸不全	1 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.5)
胸水	1 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.5)
呼吸不全	0	1 (0.4)	1 (0.2)

表 7. 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（M15-656 試験）（続き）

MedDRA 21.0 System Organ Class Preferred Term	Placebo + Azacitidine (N=144) n (%)	Venetoclax 400 mg QD + Azacitidine (N=283) n (%)	Total (N=427) n (%)
血管障害	1 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.5)
腹腔動脈閉塞	0	1 (0.4)	1 (0.2)
低血圧	1 (0.7)	0	1 (0.2)

Note: The sum of the total number of subjects reporting each of the preferred terms should be greater than or equal to the system organ class total. A subject who reports two or more different preferred terms which are in the same system organ class is counted only once in the system organ class total.
Data included are subject to a cutoff date of 04JAN2020.
Group 1: Enrolled under original protocol.
Group 2: Enrolled not under original protocol.

相互参照：M15-656 CSR TABLE 14.3__1.6.1.1

表 8. アザシチジンの投与中止に至った有害事象（M15-656 試験）

MedDRA 21.0 System Organ Class Preferred Term	Placebo + Azacitidine (N=144) n (%)	Venetoclax 400 mg QD + Azacitidine (N=283) n (%)	Total (N=427) n (%)
Any adverse event	29 (20.1)	68 (24.0)	97 (22.7)
血液およびリンパ系障害	5 (3.5)	10 (3.5)	15 (3.5)
好中球減少症	1 (0.7)	4 (1.4)	5 (1.2)
発熱性好中球減少症	1 (0.7)	3 (1.1)	4 (0.9)
血小板減少症	3 (2.1)	3 (1.1)	6 (1.4)
貧血	1 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.5)
骨髄機能不全	0	1 (0.4)	1 (0.2)
血球減少症	0	1 (0.4)	1 (0.2)
汎血球減少症	0	1 (0.4)	1 (0.2)
心臓障害	2 (1.4)	7 (2.5)	9 (2.1)
心房細動	0	4 (1.4)	4 (0.9)
心不全	0	2 (0.7)	2 (0.5)
虚血性心筋症	0	1 (0.4)	1 (0.2)
心筋梗塞	0	1 (0.4)	1 (0.2)
心室性頻脈	0	1 (0.4)	1 (0.2)
急性心筋梗塞	1 (0.7)	0	1 (0.2)
上室性頻脈	1 (0.7)	0	1 (0.2)
胃腸障害	1 (0.7)	4 (1.4)	5 (1.2)
下痢	1 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.5)
消化不良	0	1 (0.4)	1 (0.2)
出血性胃炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
腸出血	0	1 (0.4)	1 (0.2)
悪心	0	1 (0.4)	1 (0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (2.8)	7 (2.5)	11 (2.6)
死亡	0	2 (0.7)	2 (0.5)
全身性炎症反応症候群	1 (0.7)	2 (0.7)	3 (0.7)
全身健康状態低下	1 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.5)

表 8. アザシチジンの投与中止に至った有害事象（M15-656 試験）（続き）

MedDRA 21.0 System Organ Class Preferred Term	Placebo + Azacitidine (N=144) n (%)	Venetoclax 400 mg QD + Azacitidine (N=283) n (%)	Total (N=427) n (%)
倦怠感	0	1 (0.4)	1 (0.2)
多臓器機能不全症候群	0	1 (0.4)	1 (0.2)
突然死	0	1 (0.4)	1 (0.2)
疲労	2 (1.4)	0	2 (0.5)
肝胆道系障害	0	1 (0.4)	1 (0.2)
胆嚢炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
感染症および寄生虫症	10 (6.9)	25 (8.8)	35 (8.2)
肺炎	4 (2.8)	4 (1.4)	8 (1.9)
敗血症	5 (3.5)	4 (1.4)	9 (2.1)
クレブシエラ菌性肺炎	0	2 (0.7)	2 (0.5)
敗血症性ショック	0	2 (0.7)	2 (0.5)
カンジダ性敗血症	0	1 (0.4)	1 (0.2)
憩室炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
耳感染	0	1 (0.4)	1 (0.2)
腸球菌感染	0	1 (0.4)	1 (0.2)
真菌性敗血症	0	1 (0.4)	1 (0.2)
胃腸炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
感染	0	1 (0.4)	1 (0.2)
インフルエンザ	0	1 (0.4)	1 (0.2)
クレブシエラ性菌血症	0	1 (0.4)	1 (0.2)
クレブシエラ感染	0	1 (0.4)	1 (0.2)
骨髄炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
真菌性肺炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
軟部組織感染	0	1 (0.4)	1 (0.2)
結核	0	1 (0.4)	1 (0.2)
上気道感染	0	1 (0.4)	1 (0.2)
ウォーターハウス・フリーデリクセン症候群	0	1 (0.4)	1 (0.2)
ライノウイルス感染	1 (0.7)	0	1 (0.2)

表 8. アザシチジンの投与中止に至った有害事象（M15-656 試験）（続き）

MedDRA 21.0 System Organ Class Preferred Term	Placebo + Azacitidine (N=144) n (%)	Venetoclax 400 mg QD + Azacitidine (N=283) n (%)	Total (N=427) n (%)
臨床検査	0	1 (0.4)	1 (0.2)
頭部コンピュータ断層撮影異常	0	1 (0.4)	1 (0.2)
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (0.4)	1 (0.2)
軟部組織出血	0	1 (0.4)	1 (0.2)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	3 (2.1)	6 (2.1)	9 (2.1)
悪性新生物進行	3 (2.1)	3 (1.1)	6 (1.4)
胃腺癌	0	1 (0.4)	1 (0.2)
赤白血病	0	1 (0.4)	1 (0.2)
皮膚神経内分泌癌	0	1 (0.4)	1 (0.2)
神経系障害	1 (0.7)	5 (1.8)	6 (1.4)
脳血腫	0	1 (0.4)	1 (0.2)
昏睡	0	1 (0.4)	1 (0.2)
頭蓋内出血	0	1 (0.4)	1 (0.2)
出血性卒中	0	1 (0.4)	1 (0.2)
虚血性脳卒中	0	1 (0.4)	1 (0.2)
痙攣発作	0	1 (0.4)	1 (0.2)
脳血管発作	1 (0.7)	0	1 (0.2)
腎および尿路障害	2 (1.4)	4 (1.4)	6 (1.4)
急性腎障害	2 (1.4)	3 (1.1)	5 (1.2)
腎不全	0	1 (0.4)	1 (0.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (1.4)	4 (1.4)	6 (1.4)
急性呼吸窮迫症候群	0	1 (0.4)	1 (0.2)
急性呼吸不全	1 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.5)
胸水	1 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.5)
呼吸不全	0	1 (0.4)	1 (0.2)

表 8. アザシチジンの投与中止に至った有害事象（M15-656 試験）（続き）

MedDRA 21.0 System Organ Class Preferred Term	Placebo + Azacitidine (N=144) n (%)	Venetoclax 400 mg QD + Azacitidine (N=283) n (%)	Total (N=427) n (%)
血管障害	1 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.5)
腹腔動脈閉塞	0	1 (0.4)	1 (0.2)
低血圧	1 (0.7)	0	1 (0.2)

Note: The sum of the total number of subjects reporting each of the preferred terms should be greater than or equal to the system organ class total. A subject who reports two or more different preferred terms which are in the same system organ class is counted only once in the system organ class total.
Data included are subject to a cutoff date of 04JAN2020.
Group 1: Enrolled under original protocol.
Group 2: Enrolled not under original protocol.

相互参照：M15-656 CSR TABLE 14.3__1.7.1.1

2.0 死亡例及び重篤な有害事象の個別被験者の詳細

有害事象による死亡例及び日本人被験者での治験薬との因果関係「関連あり」の重篤な有害事象発現例の経過を以下に示した。これら被験者の経過以外の詳細及びその他の重篤な有害事象発現例の詳細（経過を含む）を M15-656 試験 CSR 14.3__3 項に示した。

被験者番号 10101

Event #1 of 8 : Serious Adverse Event	
Preferred term	血尿

Event #2 of 8 : Serious Adverse Event	
Preferred term	発熱性好中球減少症

Event #3 of 8 : Serious Adverse Event	
Preferred term	頭部損傷；硬膜下出血

Event #4 of 8 : Serious Adverse Event	
Preferred term	浮動性めまい；転倒；損傷

Event #5 of 8 : Serious Adverse Event, Event of Interest	
Preferred term	真菌性肺炎

Event #6 of 8 : Serious Adverse Event, Event of Interest	
Preferred term	髄膜炎

Event #7 of 8 : Serious Adverse Event	
Preferred term	急性胆嚢炎

Event #8 of 8 : Event of Interest	
Preferred term	ブドウ球菌性菌血症

Death, Event of Interest	
Preferred term	疾患進行

被験者は 7[redacted] 歳のアジア人女性で，20[redacted] 年に骨髄異形成症候群と診断された後，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，グレード 4 の輸血依存性血小板減少症，グレード 3 の輸血依存性貧血，グレード 4 の好中球減少症，グレード 4 の白血球減少症，血尿，4 mm の硬膜下血腫，時折の鼻出血，肝海綿状血管腫，発熱，高血圧，A 型肝炎，出血性気管炎，アルコール摂取者（2 杯未満/日）が認められた。有害事象として血尿，発熱性好中球減少症，頭部損傷；硬膜下出血，浮動性めまい；転倒；損傷，真菌性肺炎，髄膜炎，急性胆嚢炎，ブドウ球菌性菌血症が発現し，疾患進行のため死亡した。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクス又はプラセボを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に

100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日を経て，予定最終用量 400 mg/日まで漸増）し，1–7 日目にアザシチジン 75 mg/m^2/日を皮下投与又は静脈内投与する計画であった。

Event 1 の臨床経過：

投与–1 日目，治験実施計画書に従い，腫瘍崩壊症候群（TLS）の予防のため入院した。投与 1 日目，ベネトクラクス及びアザシチジンの投与を開始した。投与 2 日目，血尿の悪化と共に，大量の大きな血塊の排出及び骨盤痛の増強が認められた。フォーリーカテーテルが留置された。関連する臨床検査値を下表に示す。血尿のため，ベネトクラクス及びアザシチジンの投与を中断し，最終投与日は投与 2 日目であった。投与 3 日目，腹部超音波検査で膀胱に 8 cm の病変が認められた。投与 4 日目，膀胱鏡検査では，尿道外側の顕著な浮腫，膀胱の広範囲の発赤と膀胱粘膜全体の出血性変化（膀胱三角 / 膀胱底が最も顕著），大量の血塊（排出済み），広範囲の粘膜出血がみられた。局所性の活動性出血部位や，明らかな乳頭状又は広基性腫瘍は認められなかった。膀胱生検では，軽度の尿路上皮異形成，線維素性物質（浮腫及び肉芽組織を伴う），1 片の組織片（線維素性物質，血塊，顕著な浮腫及び肉芽組織から成る），一部の尿路上皮粘膜の顕著な剥離，並びに尿路上皮細胞の軽度の細胞異型がみられ，尿路上皮異形成の確たる所見は認められなかった。治療として，持続的膀胱洗浄，血小板及び濃厚赤血球（PRBC）の複数回の輸血，oxybutynin，tranexamic acid，mirabegron，tolterodine 及びオピオイドの投与が行われた。投与 5 日目，高血圧が併発した（amlodipine により治療）。投与 13 日目，血尿は回復したと判断された。投与 14 日目，持続的膀胱洗浄が中止され，尿路カテーテルが抜去された。投与 29 日目，ベネトクラクス及びサイクル 1 のアザシチジンの投与を再開した。ベネトクラクスは 100 mg/日に減量して再開後，200 mg/日を経て，予定最終用量 400 mg/日まで漸増した。投与 32 日目，被験者は退院した。併発した高血圧は継続していた。

治験責任医師は，血尿とベネトクラクス / プラセボ及びアザシチジンとの因果関係を「関連あり」と判断した。治験依頼者は，血尿とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として血小板減少症を挙げた。本事象が発現する数週間前のスクリーニング時の臨床検査で血小板数 10×10^9 /L であった。

Event 2 及び 3 の臨床経過：

投与 59 日目，来院時に発熱 39°C，心拍数 117 bpm，息切れ，脱力，錯乱がみられ，人に対する見当識はあったが，場所及び時間への見当識がなかった。被験者は発熱性好中球減少症のため入院した。paracetamol 及び抗生剤が投与された。投与 60 日目，頭部損傷；硬膜下出血が発現した。頭部コンピュータ断層撮影（CT）検査の結果，前回検査ではみられなかった硬膜下出血が左小脳テント面まで進展していた。血圧は 132/60 mmHg であった。発熱性好中球減少症及び頭部損傷；硬膜下出血のため，ベネトクラクス及びアザシチジンの投与を中断し，最終投与日は投与 59 日目であった。投与 61 日目，体温が 36.3°C であったため，発熱性好中球減少症は回復したと判断された。血圧は 157/82 mmHg であった。投与 62 日目，血圧は 181/82 mmHg に上昇した。投与 63 日目，血圧は 172/85 mmHg であった。継続していた高血圧に対して amlodipine

が投与され，複数回の血小板輸血及び PRBC 輸血が行われた。同日，抗菌剤及び抗真菌剤の予防投与が開始された。投与 64 日目，頭部 CT 検査の結果，出血の増加はみられず，大脳鎌及び左小脳テントに沿って亜急性硬膜下血腫の再分布がみられた。被験者は退院した。投与 65 日目，ベネトクラクス及びアザシチジンの投与を再開した。真菌感染の予防目的で中等度の CYP3A 阻害剤（fluconazole）を併用するため，ベネトクラクスの投与を 200 mg に減量して再開した。併発した高血圧は継続していた。

治験責任医師は，発熱性好中球減少症とベネトクラクス / プラセボ及びアザシチジンとの因果関係を「関連あり」と判断した。治験依頼者は，発熱性好中球減少症とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因としておそらく原疾患の AML の結果であると考えた。

治験責任医師は，頭部損傷；硬膜下出血とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として硬膜下血腫及び血小板減少症の病歴を挙げた。治験依頼者は，頭部損傷；硬膜下出血とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，硬膜下血腫の既往症及び AML に関連する血小板減少症の継続が認められる高齢被験者での偶発的外傷を挙げた。

Event 4 の臨床経過：

投与 102 日目，血圧 129/64 mmHg（仰臥位），116/67 mmHg（座位），86/57 mmHg（立位）であった。起立性低血圧の併発が報告され，被験者に水分摂取を増やすよう助言が行われた。投与 107 日目，被験者は上体を倒した後にまっすぐに立とうとしたとき，めまいがして転倒し，頭部と左手を打った。転倒を目撃した人はいなかったが，家族が転倒の音を聞いて，床に倒れている被験者を発見した。被験者は錯乱しておらず，すべてを思い出すことができた。救急治療室で被験者は，浮動性めまいが発現する前に胸痛や局所神経症状はなかったと述べ，座位又は仰臥位から立ち上がったときにめまいがしたことが数回あると報告した。頭部の非造影 CT 検査では，急性期の右前頭部眼窩周囲及び前上顎部外傷性表在性軟部組織損傷が認められ，骨又は頭蓋内の急性期の異常は認められなかった。頭部 CT の再検査では，過去に認められた硬膜下出血が完全に消失したため，頭部損傷；硬膜下出血は回復したと判断された。左手，第 4 指の X 線検査で近位指節間（PIP）関節及び基節骨軟組織腫脹が認められ，骨折や脱臼の所見は認められなかった。右肩の X 線検査では，骨折の所見は認められなかった。被験者は浮動性めまい；転倒；損傷のため入院した。救急治療室での血圧は 125/79 mmHg であった。浮動性めまい；転倒；損傷のため，ベネトクラクスの投与を中断し，最終投与日は投与 107 日目であった。アザシチジンの投与は有害事象発現時点で予定されていなかったため，行われなかった。diclofenac，celecoxib，morphine，tranexamic acid が投与され，amlodipine の投与は中断された。投与 109 日目，浮動性めまい；転倒；損傷及び起立性低血圧は回復し，被験者は退院した。投与 113 日目にベネトクラクスの投与を再開したが，有害事象は再発しなかった。併発した高血圧は継続していた。

治験責任医師は，浮動性めまい；転倒；損傷とベネトクラクス / プラセボ及びアザシチジンとの因果関係を「関連あり」と判断した。治験依頼者は，浮動性めまい；転倒；損傷とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として高血圧の病歴及び高齢による起立性低血圧のほか，原疾患の AML に続発した輸血依存性貧血を挙げた。

Event 5 及び 6 の臨床経過：

本有害事象が発現する前に，因果関係「関連なし」の有害事象である食欲減退のため，ベネトクラクスの投与を中断し，サイクル 5 のアザシチジンの投与を延期した。ベネトクラクスの最終投与日は投与 139 日目，アザシチジンの最終投与日は投与 119 日目であった。投与 143 日目，来院時に尿失禁，失見当識，重度の脱力，食欲減退が認められ，体温 38.1°C，血圧 150/70 mmHg，心拍数 110–120 bpm，呼吸数正常であったが，両肺底部肺音の減弱が認められた。胸部 X 線検査の結果，左上葉に陰影が認められ，臨床症状から感染症と考えられた。血液及び尿培養検査，鼻咽頭ウイルス培養検査，並びにメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）の鼻腔及び直腸スワブの結果は陰性であった。被験者は真菌性肺炎のため入院した。ベネトクラクスの投与中断とアザシチジンの投与延期を継続した。神経学的検査の結果，錯乱，失見当識，注意欠如がみられ，検査に非協力的であったが，脳神経障害は認められなかった。頭部 CT 検査では，急性期の所見は認められず，進行性変化（本被験者の年齢層でみられる小血管病変と一致）及び広範囲の中等度容積減少が認められた。投与 144 日目，体温は 39.1°C に上昇した。paracetamol，抗生剤及び抗真菌剤が投与された。投与 145 日目，変動する錯乱，意識レベルの低下が認められ，髄膜炎が発現した。同日，頭部 CT 検査では，急性期の頭蓋内異常は認められなかった。真菌感染予防のための fluconazole の投与を終了した。Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG） performance status は 4 であり，入院時よりも覚醒状態は改善したが，脱力が継続し，意識レベルの低下による嚥下能力の低下及び嚥下困難が認められた。髄膜炎と推測されたが，血小板数減少と出血のリスクにより腰椎穿刺は実施されなかった。投与 146 日目，発熱は回復した（体温 36.8°C）。投与 147 日目，脳核磁気共鳴画像（MRI）では，頭蓋内に急性期の異常を示す所見は認められなかった。左小脳半球及び脳橋に blooming artifact を示す小病巣を認め，過去の微少出血が示唆された。また，左前頭–頭頂部の脳表ヘモジデリン沈着症の所見と共に，基礎疾患としてのアミロイド血管障害を示唆する他の blooming artifact を認め，重度の慢性微小血管虚血性変化が認められた。投与 148 日目，経鼻胃管の挿入後に経腸栄養が開始された。同日，頚部 CT 検査の結果，顕著な頚部リンパ節症（大きさの基準による）は認められず，頚部に液貯留や腫瘤性病変は認められなかった。投与 149 日目，気管支肺胞洗浄検査を伴う気管支鏡検査が実施されたが，異常は認められなかった。投与 150 日目，脳波（EEG）では，背景活動が不規則で徐波を伴い，発作活動はみられなかった。複数の抗生剤，voriconazole，tranexamic acid 及び aciclovir が投与された。投与 164 日目，胸部 CT 検査の結果，複数の肺結節及びコンソリデーションは著しく改善し，左側胸水に変化はなかった。投与 170 日目，脳及び脊椎 MRI 検査では，急性期の頭蓋内異常は認められず，慢性微小血管症，アミロイド血管障害の疑い及び

第 5 腰椎–第 1 仙椎の結節が認められた。投与 185 日目，栄養法が経鼻胃管から経皮的内視鏡下胃瘻造設術（PEG）チューブへ変更された。投与 193 日目，髄膜炎は回復したと判断された。被験者は退院し，長期ケアのためリハビリテーション病院へ移った。真菌性肺炎及び併発した高血圧の転帰は継続と判断された。退院時に，血球数回復のためにベネトクラクスの投与中断とアザシチジンの投与延期を継続した。

治験責任医師は，真菌性肺炎とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として真菌感染を挙げた。治験依頼者は，真菌性肺炎とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として好中球減少症を伴う原疾患の AML による免疫不全状態を挙げた。

治験責任医師は，髄膜炎とベネトクラクス / プラセボ及びアザシチジンとの因果関係を「関連あり」と判断した。治験依頼者は，髄膜炎とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，病人との接触や慢性硬膜下出血の病歴を含む他のリスク因子を有する高齢被験者での好中球減少症を伴う原疾患の AML による免疫不全状態を挙げた。

Event 7，8 及び疾患進行の臨床経過：

投与 236 日目，来院時に腹痛，嘔吐，PEG チューブの吐き出し，右上腹部痛が 2 日間認められた。心電図で洞性頻脈（心拍数 159 bpm）が認められた。臨床検査の結果，アラニンアミノトランスフェラーゼ 184 U/L（基準範囲：17–63 U/L），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ 97 U/L（基準範囲：15–37 U/L）であった。総ビリルビンは報告されなかった。腹部及び骨盤部 CT 検査の結果，胆石を伴う急性胆嚢炎を示唆する特徴がみられ，胃幽門洞部及び結腸の肝彎曲部の反応性肥厚が認められた。胆嚢が腫大し，胆石が少なくとも 1 個認められた。被験者は急性胆嚢炎のため入院した。肝胆道超音波検査では，合併症を伴わない急性胆嚢炎（穿孔なし）が認められた。肝内胆管拡張や明らかな総胆管閉塞は認められなかった。皮下への胆嚢ドレーンの挿入は超音波ガイド下で問題なく終了した。同日，尿，胆汁及び MRSA（鼻孔及び直腸）の培養検査の結果は陰性，血液培養検査の結果は *Bacillus cereus* 陽性であった。治療として，抗生剤の投与及び静脈内輸液が行われた。翌日，心拍数は 99 bpm であった。投与 238 日目，被験者は退院し，急性胆嚢炎の転帰は継続と判断された。投与 252 日目，骨髄生検の結果，芽球比率は 8%であった。投与 266 日目，治験実施計画書に従い，TLS 予防のため入院した。投与 267 日目，サイクル 5 のアザシチジンの投与を再開した。骨髄芽球比率が 88%で TLS の潜在的リスクがあり，真菌性肺炎に対する強力な CYP3A 阻害剤（voriconazole）を併用するため，ベネトクラクスの投与は，10 mg 単位で増量及び用量調節を繰り返し，20 mg/日を経て，最終用量 50 mg/日まで漸増した。投与 283 日目，T チューブ胆管造影では，胆嚢から造影剤漏出がみられ，胆嚢管，肝内及び肝外胆管の造影に問題はなく，陰影欠損はみられなかった。翌日，胆嚢造瘻術のチューブは抜去され，急性胆嚢炎は回復したと判断され，再発はなかった。投与 287 日目，形態学的再発のため，ベネトクラクス及びアザシチジンの投与を中止し，アザシチジンの最終投与日は投与 273 日目，ベネトクラクスの最終投与日は投与 287 日目であった。投与 296 日目

（最終投与後 9 日目），ブドウ球菌性菌血症が報告され，抗生剤が投与された。投与 301 日目（最終投与後 14 日目），血液培養検査の結果はコアグラーゼ陰性ブドウ球菌陽性であった。投与 305 日目，血液培養の再検査で成育はみられなかった。投与 306 日目（最終投与後 19 日目），被験者は疾患進行のため死亡した。その他の詳細については報告されなかった。

治験責任医師は，急性胆嚢炎とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として胆泥が充満した胆嚢の肥厚及び複数の胆石（超音波検査の所見）を挙げた。治験依頼者は，急性胆嚢炎とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，原疾患の AML に加えて，リスク因子と考えられる複数回の輸血の病歴を有する高齢被験者における胆石の結果を挙げた。

治験責任医師は，ブドウ球菌性菌血症とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断した。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	Hemoglobin Reference Range: 115 to 155 g/L	Platelets Reference Range: 130 to 180 x 10^9/L
Day -20 (Screening)	94	10
Day 1	82	< 10
Day 2	87	< 10
Day 29	79	< 10
Day 59	Not Provided	< 10
Day 60	Not provided	15
Day 61	Not provided	< 10
Day 85	100	28
Day 109	103	31
Day 113	100	20
Day 140	85	< 10
Day 143	63	12
Day 176	111	< 10

Treatment Day	Neutrophils Reference Range: 2.0 to 7.5 x 10^9/L	White Blood Cells Reference Range: 3.5 to 10.5 x 10^9/L
Day -20 (Screening)	0.18	0.7
Day 1	0.20	1.3
Day 57	0.16	0.6
Day 60	0.30	0.5
Day 61	0.30	0.5
Day 62	0.10	0.5
Day 140	0.00	0.3
Day 143	0.00	0.2
Day 176	1.30	2.2
Day 236	6.48 (reference range: not provided x 10^9/L)	11.6
Day 267	0.29	28.6
Day 294 (Post-Treatment Day 7)	0.00	32.7

Treatment Day	Alanine Aminotransferase Reference Range: 17 to 63 u/L	Aspartate Aminotransferase Reference Range: 15 to 37 u/L	Bilirubin Reference Range: Not Provided umol/L
Day -20 (Screening)	20 (reference range: not provided u/L)	14	11
Day 1	15	13	13
Day 113	19(reference range: not provided u/L)	17 (reference range: not provided u/L)	9
Day 236	184	97	Not provided
Day 238	44 (reference range: not provided u/L)	22 (reference range: not provided u/L)	Not provided
Day 267	16	12	5

被験者番号 10301

Event #1 of 6 : Serious Adverse Event

Preferred term 末梢性浮腫

Event #2 of 6 : Serious Adverse Event

Preferred term 転倒

Event #3 of 6 : Serious Adverse Event	
Preferred term	白血球数増加

Event #4 of 6 : Serious Adverse Event, Event of Interest	
Preferred term	肺炎

Event #5 of 6 : Serious Adverse Event	
Preferred term	右室不全

Event #6 of 6 : Serious Adverse Event, Death	
Preferred term	心血管不全

被験者は 7[redacted] 歳の白人男性で，20[redacted] 年に骨髄異形成症候群（MDS）と診断された後，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，血栓塞栓イベント，高血圧，グレード 4 の血小板数減少，肺線維症，咳嗽，両下肢浮腫，疲労，肺炎，RS ウイルス（RSV）感染，斑状丘疹状皮疹，グレード 3 の貧血（濃厚赤血球により治療）及びグレード 2 の白血球数増加（hydroxycarbamide により治療）が認められた。有害事象として白血球数増加，右室不全，末梢性浮腫，肺炎，転倒及び心血管不全が発現し，死亡に至った。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクス又はプラセボを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日を経て，予定最終用量 400 mg/日まで漸増）し，1–7 日目にアザシチジン 75 mg/m^2/日を皮下投与又は静脈内投与する計画であった。

Event 1 の臨床経過：

治験薬の投与を開始するため，治験実施計画書に従い，腫瘍崩壊症候群（TLS）予防のため入院したが，既に認められた RSV 感染により治験薬の投与を 8 日間延期した。RSV 感染の治療として，ribavirin を含む抗ウイルス剤を投与–6 日目から投与–1 日目に投与した。投与 1 日目，プラセボ及びアザシチジンの投与を開始した。投与 4 日目，末梢性浮腫が発現した。本事象のため，入院期間が延長された。治療として，furosemide が投与された。プラセボ及びアザシチジンの投与は中断せずに継続した。投与 18 日目，末梢性浮腫は回復したと判断され，被験者は退院した。

治験責任医師は，末梢性浮腫とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として体液貯留を挙げた。治験依頼者は，末梢性浮腫とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として既存の状態を挙げた。

Event 2 及び 3 の臨床経過：

投与 27 日目，被験者は自宅で転倒し，頭部への裂傷，右側腹部の血腫，右肘の挫傷を負った。被験者によると，頭痛や視覚の変化はなかった。投与 30 日目，被験者はサイクル 2 の投与 1 日目の治療のため来院した際に転倒を報告した。転倒による右側腹部の大きな血腫及び頭皮の小さな裂傷により，被験者は脳 / 腹部の画像検査と白血球数の確認及びサイクル 2 の投与のために入院した。臨床検査の結果，白血球数 61.2×10^9 /L（基準範囲：4–11×10^9 /L）であり，併発した呼吸困難，挫傷（右肘打撲）及び口腔内出血に加えて，白血球数増加も認められた。その他の関連する臨床検査値を下表に示す。転倒に対して paracetamol が投与された。白血球数増加に対する特定の治療的介入は報告されなかった。脳のコンピュータ断層撮影（CT）検査では，頭蓋内異常を示す所見は認められず，腹部 CT 検査では，右側腹部の皮下脂肪の浸潤がみられ（血腫の病歴と一致），固形臓器損傷又は骨折を示す明らかな所見は認められなかった。投与 32 日目，呼吸困難が悪化したため，furosemide 及び salbutamol の静脈内投与が行われた。翌日に amoxicillin の予防投与が開始され，3 日後に pip / tazo へ切り替えられた。投与 35 日目，腹部に挫傷を負った。投与 36 日目，口腔内出血は回復したと判断された。プラセボ及びアザシチジンの投与は中断せずに継続した。投与 40 日目，併発した呼吸困難は回復した。投与 41 日目，被験者は退院し，転倒及び白血球数増加は回復したと判断された。投与 44 日目，挫傷（右肘打撲）は回復したと判断された。投与 51 日目，裂傷は回復したと判断された。投与 53 日目，右側腹部血腫は回復したと判断された。挫傷（腹部）は継続していた。

治験責任医師は，転倒とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として疲労を挙げた。治験依頼者は，転倒とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，疲労を含む複数の合併症に伴う機能的障害による転倒及び年齢による可能性がより高いことを挙げた。

治験責任医師は，白血球数増加とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として AML を挙げた。治験依頼者は，白血球数増加とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として原疾患の悪性腫瘍と関連している可能性がより高いことを挙げた。

Event 4，5 及び 6 の臨床経過：

投与 106 日目に末梢性浮腫，投与 107 日目に呼吸困難の悪化，投与 110 日目に心エコーで原因不明の肺高血圧症が判明した後，肺水腫，限局性浮腫及び肺高血圧症が発現した。利尿剤の投与及び抗生剤の予防投与が行われた。呼吸困難，限局性浮腫及び肺高血圧症のため，プラセボの投与を中断し（プラセボの予定最終投与日は投与 113 日目），アザシチジンの次回サイクルを延期した。投与 117 日目，被験者（有害事象発現時 7[redacted] 歳）は，安静時息切れの増強及び両下肢から腹部に広がる浮腫を訴えて来院し，肺炎及び右室不全のため入院した。右室不全のため，プラセボの投与中断を継続し，次回サイクルのアザシチジンの投与を更に延期した。心エコーでは，原因不明の肺高血圧症が認められ，胸部 CT 検査では，真菌性と考えられる肺炎が認められた。関連する臨床検査値を下表に示す。利尿剤，抗生剤，抗真菌剤，solumedrol，

morphine 及び metoprolol が投与された。治験責任医師によると，投与 120 日目に被験者は気分が改善し，安静時の息切れと浮腫（両下肢のみに残存）も改善したと報告した。被験者からの改善の報告により，投与 122 日目にプラセボ及びアザシチジンの投与を再開した。投与 128 日目，息切れが次第に顕著となり，胸部 CT の再検査では，前回検査ではみられなかった左肺のコンソリデーション及び結節が認められた（肺炎の悪化と一致）。同日，meropenem の投与が開始された。翌日，meropenem に vancomycin 及び voriconazole が追加された。投与 130 日目，プラセボを 50 mg へ減量した。右室不全のため，プラセボの投与を再度中断し（プラセボの予定最終投与日は投与 131 日目），次回サイクルのアザシチジンの投与を延期した。治験責任医師によると，抗生剤 / 抗真菌剤を変更しても被験者の状態は悪化し続け，息切れが顕著となり，意識状態が低下した。投与 131 日目，胸部 X 線検査の結果，肺水腫が認められ，緩和ケアに移行した。翌日の投与 132 日目（最終投与後 1 日目），被験者は心血管不全のため死亡した。その他の情報提供はなかった。

治験責任医師は，肺炎とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として AML を挙げた。治験依頼者は，肺炎とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，おそらく原疾患の AML 及び MDS を有する高齢被験者における市中感染であると考えた。

治験責任医師は，右室不全とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として右側心不全及び心拡大の病歴を挙げた。治験依頼者は，右室不全とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として肺線維症及び肺高血圧症の病歴による可能性がより高いことを挙げた。

治験責任医師は，心血管不全とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として AML を挙げた。治験依頼者は，心血管不全とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，AML を有する高齢被験者において最近発現した肺感染，肺水腫，肺高血圧症，心不全及び高血圧の病歴と関連している可能性がより高いことを挙げた。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	Neutrophils Reference Range: 2 to 7.5 x 10^9/L	White Blood Cells Reference Range: 4 to 11 x 10^9/L	Hemoglobin Reference Range: 140 to 180 g/L	Platelets Reference Range: 150 to 400 x 10^9/L
Day – 18 (Screening)	2.45 (reference range: not provided x10^9/L)	7.2 (reference range: not provided x 10^9/L)	90	3
Day 1	6.19 (reference range: not provided x10^9/L)	17.9	72	12
Day 5	2.77 (reference range: not provided x10^9/L)	8.4 (reference range: not provided x 10^9/L)	75	9
Day 8	Not provided	4.2 (reference range: not provided x 10^9/L)	70	13
Day 15	0.59	1.8	73	7
Day 30	21.79	61.2	59	4
Day 58	4.62 (reference range: not provided x 10^9/L)	7.8 (reference range: not provided x 10^9/L)	69	2
Day 81	3.72 (reference range: not provided x 10^9/L)	7.0 (reference range: not provided x 10^9/L)	85	1
Day 85	5.43 (reference range: not provided x 10^9/L)	9.2 (reference range: not provided x 10^9/L)	70	2
Day 117	6.83 (reference range: 2 to 7.5 x 10^9/L)	11.5	72	1
Day 122	1.75	4.9	77	3
Day 131	0.55 (reference range: 2 to 7.5 x 10^9/L)	1.8	66	< 3

被験者番号 10302

Event #1 of 6 : Serious Adverse Event

Preferred term 下痢

Event #2 of 6 : Serious Adverse Event, Event of Interest	
Preferred term	クレブシエラ感染

Event #3 of 6 : Serious Adverse Event, Event of Interest	
Preferred term	敗血症

Event #4 of 6 : Serious Adverse Event, Event of Interest	
Preferred term	肺感染

Event #5 of 6 : Serious Adverse Event, Event of Interest	
Preferred term	敗血症性ショック

Event #6 of 6 : Serious Adverse Event, Death, Event of Interest	
Preferred term	敗血症

被験者は 7[redacted] 歳のアジア人男性で，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，グレード 4 の好中球数減少，グレード 4 の白血球数減少，下痢，B 型肝炎コア抗体陽性，冠動脈疾患，高血圧，紙巻タバコの元喫煙者（1 箱/日を 20 年間），既に回復した低血圧，国際標準比（INR）増加，咳嗽，下痢及び直腸膿瘍，並びに以前より継続している痔核が認められた。有害事象として下痢，クレブシエラ感染，肺感染，敗血症性ショック（1 件）及び敗血症（2 件）が発現し，死亡に至った。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクス又はプラセボを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日を経て，予定最終用量 400 mg/日まで漸増）し，1–7 日目にアザシチジン 75 mg/m^2/日を皮下投与又は静脈内投与する計画であった。

Event 1，2，3，4，5 及び 6 の臨床経過：

真菌感染の予防目的で強力な CYP3A 阻害剤である voriconazole を投与するため，投与 1 日目にベネトクラクスの用量調節を行い，開始用量 10 mg/日で投与を開始し，20 mg/日を経て，最終用量 50 mg/日まで漸増した。

血球数回復のため，治験実施計画書で認められる投与延期に基づきベネトクラクスの投与を中断し，サイクル 4 のアザシチジンの投与を延期した。ベネトクラクスの最終投与日は投与 82 日目，アザシチジンの最終投与日は投与 63 日目であった。被験者は緩和ケアに移行するために同意を撤回したため，最終的にベネトクラクス及びアザシチジンの投与を中止した。投与 84 日目（最終投与後 2 日目），被験者（有害事象発現時 7[redacted] 歳）は来院した。下痢の悪化，自宅での発熱（体温の報告なし），低血圧，電解質失調，クレアチニン増加及び INR 増加が認められた。同日，クレブシエラ感染，敗血症及び下痢の悪化が報告された。被験者は下痢，クレブシエラ感染及び敗血症のため入院した。投与 85 日目（最終投与後 3 日目），下痢の悪化は治療なしで

回復した。同日，心室機能不全及び誤嚥性肺炎による肺感染が報告された。いずれの事象についても特定の治療は報告されなかった。最高体温は 38.3°C で，入院中の体温は報告されなかった。肺感染を除外するため，胸部コンピュータ断層撮影（CT）を実施した結果，新たな少量の胸水，小葉間隔壁のびまん性肥厚，両肺の不明瞭な陰影（水分過負荷又は肺水腫を示す），過去の検査と比較して若干縮小した上葉の結節，両肺に散在する数ヵ所の新たな不明瞭な陰影（感染性 / 炎症性と考えられる）が認められた。腹部 CT 検査の結果，膿瘍はみられなかった。血液培養検査の結果は肺炎桿菌陽性であった。入院中に実施されたその他の血液培養検査の結果は陰性であった。治験責任医師によると，「敗血症に進行し，感染源は痔核による可能性が最も高かった」。臨床検査の結果，クレアチニン 175 µmol/L（基準範囲：64–110 µmol/L），カリウム 2.7 mmol/L（基準範囲：3.2–5.0 mmol/L），重炭酸塩 19 mmol/L（基準範囲：23–29 mmol/L），トロポニン 4409 ng/L（基準範囲：26 ng/L 未満），好中球数 0.02×10^9 /L（基準範囲：2–7.5×10^9 /L），白血球（WBC）数 0.2×10^9 /L（基準範囲：4–11×10^9 /L）であった。その他の関連する臨床検査値を下表に示す。抗生剤，抗ウイルス剤，解熱剤，hydromorphone，potassium chloride，filgrastim 及び norepinephrine が投与された。改善がみられ，意識明瞭で見当識があると判断され，酸素療法は中止された。投与 88 日目（最終投与後 6 日目），敗血症は回復したと判断された。投与 89 日目（最終投与後 7 日目），胸部 X 線検査の結果，肺容量が更に減少し，肺門周囲の陰影が減少し，おそらく浮腫は改善した。気胸又は胸水の所見は認められなかった。投与 93 日目（最終投与後 11 日目），クレブシエラ感染は回復したと判断された。投与 96 日目（最終投与後 14 日目），集中治療室（ICU）から入院病棟へ移り，抗生剤は静脈内投与から経口投与へ切り替えられた。投与 99 日目（最終投与後 17 日目），胸部 CT 検査の結果，小葉間隔壁肥厚及び胸水の悪化（水分過負荷を示すと考えられる），肺の複数の局所的な陰影及び結節（感染と一致）が認められた。投与 100 日目（最終投与後 18 日目），夜遅くに悪寒及び発熱性好中球減少症が認められ，低血圧及び意識レベルの低下へ進行した。投与 101 日目（最終投与後 19 日目），敗血症性ショックが報告され，ICU に再度入室した。治験責任医師によると，敗血症性ショックは誤嚥性肺炎による可能性があった。抗生剤の投与は継続された。同日，尿細管壊死によると考えられる急性腎障害が併発した。臨床検査の結果，クレアチニンが 157 µmol/L（基準範囲：64–110 µmol/L）であった。投与 105 日目（最終投与後 23 日目），肺感染及び敗血症性ショックは回復したと判断された。胸部 X 線の再検査で，両側の広範囲にコンソリデーション（両上葉で増強）が認められ，胸水の排出は困難と考えられた。同日，家族は緩和ケアへの移行を決断し，蘇生拒否（DNR）の方針が取られた。hydromorphone，lorazepam，haloperidol 及び hyoscine が投与された。投与 106 日目（最終投与後 24 日目），敗血症が発現した。同日，被験者は敗血症のため死亡した。その他の情報提供はなかった。

治験責任医師は，下痢とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として感染を挙げた。治験依頼者は，下痢とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として敗血症を伴う感染症の合併症に続発した可能性がより高いと判断した。

治験責任医師は，クレブシエラ感染とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として感染を挙げた。治験依頼者は，クレブシエラ感染とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として原疾患の AML による免疫不全に続発した可能性がより高いと判断した。

治験責任医師は，1 回目の敗血症とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として感染を挙げた。治験依頼者は，1 回目の敗血症とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として菌血症及び AML による免疫不全に続発した可能性がより高いと判断した。

治験責任医師は，肺感染とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として誤嚥性肺炎を挙げた。治験依頼者は，肺感染とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として最近発現した敗血症，クレブシエラ感染及び原疾患の AML による免疫不全状態を挙げた。

治験責任医師は，敗血症性ショックとベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として AML を挙げた。治験依頼者は，敗血症性ショックとベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，原疾患の AML による免疫不全状態の合併症及び本事象発現前の複数の感染による可能性がより高いと判断した。

治験責任医師は，2 回目の敗血症とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として誤嚥性肺炎を挙げた。治験依頼者は，2 回目の敗血症とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，転帰死亡となった敗血症は原疾患の AML に続発した直近の敗血症が進行したことが原因であった。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	Neutrophils Reference Range: 2 to 7.5 x 10^9/L	White Blood Cells Reference Range: 4 to 11 x 10^9/L
Day – 5 (Screening)	0.03	0.5
Day 1	0.03	0.6
Day 80	0.00	0.7
Day 85 (Post-Treatment Day 3)	0.02	0.2
Day 101 (Post-Treatment Day 19)	0.22	0.4
Day 106 (Post-Treatment Day 24)	1.97	2.6

Treatment Day	Creatinine Reference Range: 64 to 110 umol/L	Potassium Reference Range: 3.2 to 5 mmol/L
Day – 5 (Screening)	79 (reference range: not provided umol/L)	4.2 (reference range: not provided mmol/L)
Day 1	75 (reference range: not provided umol/L)	3.4 (reference range: not provided mmol/L)
Day 85 (Post-Treatment Day 3)	175	2.7
Day 93 (Post-Treatment Day 11)	Not provided	2.9
Day 100 (Post-Treatment Day 18)	63	Not provided
Day 101 (Post-Treatment Day 19)	157	3.6 (reference range: not provided mmol/L)
Day 106 (Post-Treatment Day 24)	644	Not provided

被験者番号 10303

Event #1 of 3 : Serious Adverse Event	
Preferred term	肺感染

Event #2 of 3 : Serious Adverse Event	
Preferred term	セルフケア障害

Event #3 of 3 : Serious Adverse Event, Death, Event of Interest	
Preferred term	肺炎

被験者は 7[redacted] 歳の白人男性で，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，グレード 4 の好中球数減少，疲労，四肢浮腫，歯感染，洞性頻脈，両側胸水，紙巻タバコの元喫煙者（1 箱/日を 20 年間）及びアルコール摂取者（2 杯未満/日）が認められた。有害事象としてセルフケア障害，肺感染及び肺炎が発現し，死亡に至った。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクス又はプラセボを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日を経て，予定最終用量 400 mg/日まで漸増）し，1–7 日目にアザシチジン 75 mg/m^2/日を皮下投与又は静脈内投与する計画であった。

Event 1 の臨床経過：

投与–11 日目，被験者は来院時に発熱を訴え，体温を 37.7°C と報告し，歯の感染のため入院した。paracetamol，口腔洗浄剤，nystatin，抗生剤予防投与及び抜歯による治療が行われた。治験責任医師は，抜歯後に解熱したと報告した。抗真菌剤の予防投与として中等度の CYP3A 阻害剤である fluconazole を投与するため，投与 1 日目にベネトクラクスの用量調節を行い，50 mg/日

で投与を開始し，100 mg/日を経て，最終用量 200 mg/日まで漸増した。投与 3 日目，被験者は発熱が継続していると報告し（体温 38°C），推測される真菌性肺炎に対して meropenem の投与が開始された。水分過負荷が発現し，furosemide が投与された。血液培養検査の結果は陰性であった。臨床検査の結果，好中球数 0.19×10^9 /L（基準範囲：$2.0–7.5 \times 10^9$ /L），白血球数 1.8×10^9 /L（基準範囲：$4–11 \times 10^9$ /L）であった。その他の関連する臨床検査値を下表に示す。ベネトクラクス及びアザシチジンの投与は中断せずに継続した。投与 4 日目，胸部コンピュータ断層撮影（CT）検査の結果，両側胸水の著しい増加及び両下葉の無気肺 / コンソリデーションがみられた。同日，肺感染が発現し，入院期間が延長された。ベネトクラクスの投与は中断せずに継続し，アザシチジンの投与は有害事象発現時点で予定されていなかったため，行われなかった。投与 5 日目，気管支鏡検査を実施した結果，成育はみられなかった。しかし，気管支肺胞洗浄検査では膿細胞が検出され，共生細菌がみられた。その他の気管支肺胞洗浄液の培養検査の結果は陰性であった。投与 7 日目，呼吸困難の併発が報告され，鼻カニューレを介した酸素投与（2–3 L）が行われた。退院前に meropenem の投与が中止され，ertapenem 及び caspofungin の投与が開始された。投与 9 日目，水分過負荷は回復したと判断された。投与 10 日目，fluconazole の投与が中止された。投与 12 日目，被験者は退院し，肺感染は回復したと判断された。呼吸困難は継続していた。

治験責任医師は，肺感染とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として AML を挙げた。治験依頼者は，肺感染とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として原疾患の AML の合併症と関連している可能性がより高いと判断した。

Event 2 及び 3 の臨床経過：

投与 18 日目，被検者は来院時に食欲不振，うつ病，脱力，悪心及び自宅での日常生活動作の遂行不能を訴えた。その後，セルフケア障害のため入院した。ベネトクラクスの投与は中断せずに継続した。アザシチジンの投与は有害事象発現時点で予定されていなかったため，行われなかった。血液培養検査の結果は陰性であった。関連する臨床検査値を下表に示す。脳の CT 検査では，急性期の頭蓋内異常は認められず，胸部 CT 検査では，中程度の量の両側胸水の残存，前回検査からの左側胸水の若干の増加及びそれに関連する左下葉後側のコンソリデーションを伴う / 伴わない無気肺が認められた。投与 19 日目，錯乱状態が併発し，理学療法に関する相談が指示された。投与 20 日目，幻覚が併発した。投与 22 日目，錯乱状態が悪化した。Haloperidol 及び quetiapine が投与され，抗生剤の予防投与が開始された。投与 23 日目，脳の核磁気共鳴画像（MRI）検査では，前頭円蓋部及び大脳鎌前方に沿って軽度の非定型的かつ均一な硬膜肥厚及び増強効果（過去の腰椎穿刺と関連している可能性があり，疾患進行とはおそらく関連なし）と共に，T1 強調画像で右小脳上部に高信号を呈する小病変が認められ，直近の CT 検査でみられた高濃度病変と一致し，小さな石灰化領域と考えられたが，T1 強調画像からは出血と考えられた。投与 24 日目，鼻カニューレを介した酸素投与（3 L）が開始された。投与 29 日目，ベネトクラクスの用量を 400 mg へ増量し，サイクル 2 のアザシチジンの投与を開始した。投与 30

日目，水分過負荷が併発し，furosemide が投与された。投与 31 日目，呼吸困難は回復したと判断された。胸部 CT の再検査では，両側部分の無気肺，コンソリデーション及び胸水増加が認められた。脳の CT 検査の結果，頭蓋内出血又はその他の重大な局所性の異常を示す所見は認められず，2 週間前の検査から変化していなかった。両側胸水及び肺炎の併発が報告された。抗生剤，抗ウイルス剤，鎮痛剤及び hydrocortisone が投与された。疾患進行のため，ベネトクラクス及びアザシチジンの投与を完全に中止し，ベネトクラクスの最終投与日は投与 33 日目，アザシチジンの最終投与日は投与 35 日目であった。投与 39 日目，治験責任医師の報告によると，被験者の状態が悪化し始め，精神状態変化が進行し，上気道分泌物が増加した。Glycopyrronium の投与及び酸素療法の増量が必要となり，入院中の酸素飽和度は 92%–95%であった。投与 40 日目（最終投与後 1 日目），胸部 X 線検査の結果，中程度の量の胸水（前回検査から若干増加）が認められた。しかし，少量の右側胸水は減少し，気胸の所見は認められなかった。左肺中央部の帯状の無気肺は変化がなく，右肺下部の帯状の無気肺は改善した。右側の胸腔穿刺を実施し，1200 mL の混濁のない黄色の液体を採取した。治験責任医師によると，被験者の状態は胸腔穿刺後に改善したが，まもなく嗜眠がみられ，肺炎及び胸水は悪化した。投与 41 日目（最終投与後 2 日目），血液培養検査の結果，コアグラーゼ陰性ブドウ球菌陽性であった。臨床検査では，クレアチニンが 174 µmol/L（基準範囲：63–111 µmol/L）であり，急性腎不全が報告された。同日，家族は積極的な治療を求めない方針とした。投与 41 日目（最終投与後 2 日目），被験者は肺炎の悪化のため死亡した。その他の情報提供はなかった。

治験責任医師は，セルフケア障害とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として食欲不振，うつ病及び脱力を挙げた。治験依頼者は，セルフケア障害とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として脱力，食欲不振，悪心，自宅での日常生活動作の遂行不能と関連している可能性がより高いと判断した。

治験責任医師は，肺炎とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として AML を挙げた。治験依頼者は，肺炎とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，過去の肺炎，両側胸水及び原疾患の AML による免疫不全状態が本事象の他の原因である可能性がより高いと判断した。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	Neutrophils Reference Range: 2.0 to 7.5 x 10^9/L	White Blood Cells Reference Range: 4.0 to 11.0 x 10^9/L
Day – 11 (Screening)	0.99	5.5 (Reference Range: Not Provided x 10^9/L)
Day 1	0.36	2.9
Day 3	0.19	1.8
Day 4	0.22	1.5
Day 12	0.03 Reference Range: 4 to 7.5 x 10^9/L)	0.5 (Reference Range: 2.0 to 11.0 x 10^9/L)
Day 18	0.03	0.5
Day 22	0.01	0.4
Day 25	Not Provided	0.3
Day 29	0.07	0.5
Day 40 (Post-Treatment Day 1)	0.32	0.8

被験者番号 10306

Event #1 of 2 : Serious Adverse Event, Event of Interest

Preferred term 蜂巣炎

Event #2 of 2 : Serious Adverse Event, Death, Event of Interest

Preferred term 心停止；敗血症

被験者は 7[redacted] 歳のアジア人男性で，20[redacted] 年に慢性骨髄単球性白血病と診断された後，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，グレード 3 の貧血（赤血球輸血により治療），グレード 4 の血小板数減少（血小板輸血により治療）及びグレード 2 の白血球数増加（hydroxycarbamide により治療）が認められた。有害事象として蜂巣炎及び心停止；敗血症が発現し，死亡に至った。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクス又はプラセボを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日を経て，予定最終用量 400 mg/日まで漸増）し，1–7 日目にアザシチジン 75 mg/m^2/日を皮下投与又は静脈内投与する計画であった。

Event 1 の臨床経過：

細菌感染の予防目的で中等度の CYP3A 阻害剤（ciprofloxacin）を併用するため，投与 1 日目に治験薬（プラセボ）の用量調節を行い，50 mg/日で投与を開始し，100 mg/日を経て，最終用量 200 mg/日まで漸増した。投与 8 日目，真菌感染予防のため，fluconazole の投与を開始した。

投与 17 日目，被験者は救急治療室（ER）を受診し，右下肢腫脹，発赤及び疼痛を訴え，右下肢の蜂巣炎が報告された。治療として，ceftriaxone の静脈内投与が行われ，被験者は同日に退院し，帰宅した。翌日，治験責任医師によると，被験者は「発熱」により ER を再度受診し，体温は 36.9°C であった。発熱の併発が報告された。血液及び尿培養検査の結果は陰性であった。Ceftriaxone の投与は中止され，clindamycin の経口投与が開始された。投与 22 日目，治験実施医療機関で被験者の評価が行われ，右下肢が悪化したようにみえると治験責任医師により報告された。Cefazolin の投与が開始され，ciprofloxacin の投与は中止された。投与 25 日目，被験者は来院した。改善はみられず，投与 23 日目以降，自宅で低グレードの発熱が断続的に認められた（体温の報告なし）。右下肢蜂巣炎が悪化し，体温が 39°C であったため，精査のために入院した。臨床検査の結果，好中球数 2.9×10^9 /L（基準範囲：2.0–7.5×10^9 /L），白血球数 4.8×10^9 /L（基準範囲：4.0–11×10^9 /L）であった。その他の関連する臨床検査値を下表に示す。抗生剤の静脈内投与及び経口投与が行われ，fluconazole の投与は中止された。投与 26 日目，平熱（体温 36.5°C）であったため，併発した発熱は回復したと判断された。蜂巣炎のため，プラセボの投与を中断し（投与スケジュールに従った最終投与日は投与 28 日目），サイクル 2 のアザシチジンの投与を延期した。投与 33 日目，被験者は退院した。投与 34 日目，蜂巣炎は回復したと判断された。投与 36 日目，fluconazole 及び ciprofloxacin の投与は終了したが，プラセボの投与を 200 mg に減量して再開した。サイクル 2 のアザシチジンの投与を開始した。蜂巣炎の再発はなかった。

治験責任医師は，蜂巣炎とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，原因は判明しておらず，血液培養検査の結果はすべて陰性であり，原疾患の AML による可能性があると判断した。治験依頼者は，蜂巣炎とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，原疾患の白血病による免疫不全状態と関連している可能性がより高いと判断した。再投与の結果，有害事象は再発しなかった。

Event 2 の臨床経過：

投与 76 日目（最終投与後 1 日目），被験者は来院時に自宅で 24 時間の脱力及び呼吸困難が認められたと訴えた。治験責任医師によると，被験者は敗血症のため入院した。治験責任医師によると，来院時の体温は 36.3°C，血液培養検査の結果は陰性であり，胸部 X 線検査では，両肺底部に透過性が低下した不明瞭な陰影及び「新たな浸潤影」が認められた。心電図では，心調律は判定不能で，心室性期外収縮及び融合波形が認められた。臨床検査の結果，好中球数 0.9×10^9 /L（基準範囲：2.0–7.5×10^9 /L），白血球数 1.7×10^9 /L（基準範囲：4.0–11.0×10^9 /L），乳酸塩 2.6 mmol/L（基準範囲：0.5–2.0 mmol/L）であった。その他の関連する臨床検査値を下表に示す。治療として，抗生剤，furosemide 及び paracetamol が投与された。治験責任医師によると，一時的に酸素飽和度が低下した（89%–92%）。動脈血ガス分析の結果，酸素分圧（PO2）37 mmHg（基準範囲：30–50 mmHg），重炭酸塩（HCO3）20 mmol/L（基準範囲：22–28 mmol/L），炭酸ガス分圧（PCO2）35 mmHg（基準範囲：40–52 mmHg），pH 7.38（基準範

囲：7.31–7.41［単位報告なし］）であった。持続的気道陽圧が開始されたが，被験者が取り外したため，フェイスマスクを介した酸素投与（15 L）を開始した。トロポニンは 52 ng/L（基準範囲：26 ng/L 未満）であった。同日（時刻不明），ER 入室中に心停止に至り，calcium gluconate，epinephrine 及び norepinephrine が投与された。心肺蘇生を 5 分間実施したが，反応はなく，被験者は心停止；敗血症により死亡した。剖検報告書は入手されなかった。プラセボ及びアザシチジンの投与を中止し，プラセボの最終投与日は投与 75 日目，アザシチジンの最終投与日は投与 70 日目であった。その他の情報提供はなかった。

治験責任医師は，心停止；敗血症とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として AML を挙げた。治験依頼者は，心停止；敗血症とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として原疾患の AML の結果である可能性がより高いと判断した。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	Neutrophils Reference Range: 2.0 to 7.5 x 10^9/L	White Blood Cells Reference Range: 4.0 to 11.0 x 10^9/L
Day -4 (Screening)	3.7 (Reference Range: not provided x 10^9/L)	15.4
Day 1	2.6 (Reference Range: not provided x 10^9/L)	9.4 (Reference Range: not provided x 10^9/L)
Day 15	0.6	2.4
Day 22	2.8 (Reference Range: not provided x 10^9/L)	3.8
Day 25	2.9	4.8
Day 31	1.3	7.3 (Reference Range: not provided x 10^9/L)
Day 64	0.6	1.9
Day 76	0.9	1.7

被験者番号 10501

Event #1 of 1 : Serious Adverse Event, Event of Interest

Preferred term	敗血症

Death, Event of Interest

Preferred term	疾患進行

被験者は 7[redacted] 歳の白人男性で，20[redacted] 年に骨髄異形成症候群と診断された後，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，グレード 2 の好中球減少症，胸水及び既に回復したグレード 3 の好中球減少症が認められた。有害事象として敗血症が発現し，疾患進行のため死亡に至った。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクス又はプラセボを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日を経て，予定最終用量 400 mg/日まで漸増）し，1–7 日目にアザシチジン 75 mg/m^2/日を皮下投与又は静脈内投与する計画であった。

Event 1 及び疾患進行の臨床経過：

投与 34 日目（最終投与後 1 日目），被験者は救急車で来院し，脱力，息切れ，股関節 / 骨盤 / 下肢の疼痛，倦怠感及び発熱（38.6°C）を訴えた。経口摂取量減少及び脱水（3 週間），並びに尿量減少（30 分ごとに少量の排尿）が認められた。救急車到着時の体温は 37.5°C，救急治療室到着時の体温は 36.8°C であった。その他のバイタルサインは，心拍数 102 bpm，血圧 95/60 mmHg，呼吸数 28–30 回/分であった。酸素飽和度が 92%であったため，酸素投与（2 L/分）が行われた。酸素飽和度は 97%まで改善した。被験者は敗血症のため入院した。心筋梗塞（発症時期不明）及び発熱性好中球減少症が併発し，これらの有害事象に対する特定の治療的介入は報告されなかった。急性腎障害，国際標準比（INR）増加，活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）延長，血中乳酸増加，低血圧（血圧 93/53 mmHg），低カルシウム血症，尿閉及び低リン酸血症が認められた。臨床検査の結果，好中球数 0.2 × 10^9 /L（基準範囲：2.0–8.0 × 10^9 /L），白血球数 20.1 × 10^9 /L（基準範囲：4.0–11.0 × 10^9 /L），芽球数 16.3 × 10^9 /L（基準範囲：0–0 × 10^9 /L），クレアチニン 161 µmol/L（基準範囲：60–100 µmol/L）であった。鼻スワブの結果はメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA），インフルエンザ，アデノウイルス，RS ウイルス，ヒトメタニューモウイルス陰性，会陰スワブの結果は MRSA 陰性，直腸スワブの結果はバンコマイシン耐性腸球菌（VRE）陰性，血液及び尿培養検査の結果は陰性であった。その他の関連する臨床検査値を下表に示す。尿閉に対して抗生剤，静注用 sodium chloride，plasma lyte 148，sodium phosphate，オピオイド，calcium gluconate，tamsulosin，phytomenadione，hydroxycarbomide 及びフォーリーカテーテルによる治療が行われた。同日，低リン酸血症及び心筋梗塞は回復したと判断された。心電図（ECG）では，洞性頻脈と共に心房性期外収縮が認められた。胸部 X 線検査の結果，過去に確認された左側胸水はほぼ完全に消失し，左肺下部に少数の線状無気肺が認められた。肺の換気血流スキャンでは，肺塞栓症の所見は認められなかった。腹部コンピュータ断層撮影の結果，左側の微量の胸水と胸膜下の斑状陰影及び軽度の肺容量減少（右側の方が軽度），右中葉下部にもみられる軽度の局所性の陰影，軽度の誤嚥の可能性又は感染性コンソリデーション（右下葉より左下葉が顕著），微量の心嚢液が認められた。急性腎障害及び敗血症のため，投与 34 日目にベネトクラクス及びアザシチジンの投与を中断し，最終投与日はベネトクラクス及びアザシチジン共に投与 33 日目であった。投与 35 日目（最終投与後 2 日目），血中乳酸増加は回復したと判断された。同日，急性腎障害が悪化した。投与 36 日目（最終投与後 3 日目），norepinephrine の投与が追加された。同日，心房細動が併発した。

治療として，heparin 及び amiodarone が投与され，血小板，血漿及びアルブミンが輸血された。投与 37 日目（最終投与後 4 日目），腎臓病科の診察では，複数の虚血及び中毒発作による急性尿細管壊死であると判断された。心房細動及び発熱性好中球減少症は治験責任医師により同日に回復したと判断された。投与 39 日目（最終投与後 6 日目），喀痰培養検査の結果は陰性であり，低血圧は治験責任医師により回復したと判断された。同日，上室性頻脈の併発が報告された。治療として，adenosine 及び vasopressin が投与され，濃厚赤血球が輸血された。上室性頻脈は同日に回復したと判断された。投与 41 日目（最終投与後 8 日目），被験者は同意を撤回し，緩和ケアのみを受けることとした。投与 42 日目（最終投与後 9 日目），被験者は疾患進行のため死亡した。その他の情報提供はなかった。

治験責任医師は，敗血症とベネトクラクス / プラセボとの因果関係を「関連なし」と判断し，アザシチジンとの因果関係を「関連あり」と判断した。治験依頼者は，敗血症とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として AML による免疫抑制及び高齢のリスク因子と関連していると判断した。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	Neutrophils Reference Range: 2.0 to 8.0 x 10^9/L	White Blood Cells Reference Range: 4.0 to 11.0 x 10^9/L	Blasts Reference Range: 0 to 0 x10^9/L
Day -13 (screening)	4.5 (reference range: not provided x 10^9/L)	19.6	13.1
Day 1	1.3	23.7	18.6
Day 29	0.9	46.9	38.9
Day 34 (Post-Treatment Day 1)	0.2	20.1	16.3
Day 37 (Post-Treatment Day 4)	3.7	52.8	Not Provided
Day 41 (Post-Treatment Day 8)	Not provided	91.6	69.8

被験者番号 13102

Event #1 of 3 : Serious Adverse Event, Event of Interest

Preferred term 肺炎

Event #2 of 3 : Serious Adverse Event

Preferred term 発熱

Event #3 of 3 : Serious Adverse Event	
Preferred term	発熱性好中球減少症

Death, Event of Interest	
Preferred term	疾患進行

被験者は 8[redacted] 歳の白人女性で，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，グレード 4 の好中球減少症，グレード 4 の白血球減少症，グレード 3 の輸血依存性貧血，グレード 3 の輸血依存性血小板減少症，左鼻孔基底細胞癌，左下肢創傷，慢性気管支炎，労作性息切れ，咳嗽，免疫不全状態，帯状疱疹，尿路感染，紙巻タバコの元喫煙者（1.5 箱/日を 3 年間）が認められた。有害事象として肺炎，発熱及び発熱性好中球減少症が発現し，疾患進行のため死亡に至った。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクス又はプラセボを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日を経て，予定最終用量 400 mg/日まで漸増）し，1–7 日目にアザシチジン 75 mg/m^2/日を皮下投与又は静脈内投与する計画であった。

Event 1 の臨床経過：

投与–1 日目，治験実施計画書に従い，腫瘍崩壊症候群の予防及びモニタリングのため入院した。更に，同日に抗ウイルス剤（valacyclovir）の予防投与を開始した。投与 1 日目，息切れが発現し，肺炎が報告された。治療として，抗生剤及び ipratropium が投与され，抗真菌剤の予防投与（治験薬投与期間をとおして継続）が開始された。関連する臨床検査値を下表に示す。投与 3 日目，胸部 X 線検査の結果，右下葉に亜区域性の無気肺が認められ，無気肺の併発が報告された。特定の治療的介入は報告されなかった。胸部コンピュータ断層撮影（CT）検査の結果，右上葉及び両下葉に肺炎が認められた。血液及び尿の培養検査の結果は陰性であった。ベネトクラクス及びアザシチジンの投与は中断せずに継続した。投与 4 日目，体温は 102°F であり，エンテロウイルス感染，ライノウイルス感染及び上気道感染の併発が報告された。本事象に対する特定の治療的介入は報告されなかった。投与 5 日目，呼吸器のポリメラーゼ連鎖反応（PCR）マルチプレックスパネルでは，ヒトライノウイルス / エンテロウイルスが検出された。投与 6 日目，気管支鏡検査を実施した結果，気管支内に病変はみられなかった。投与 7 日目，併発した無気肺は回復したと判断された。同日，喘鳴及び喀血の併発が報告された。喘鳴に対して salbutamol が投与され，喀血に対する特定の治療的介入は報告されなかった。胸部 X 線検査の結果，両肺に陰影が認められ，肺炎（前回検査から若干増強）と考えられた。投与 8 日目，胸部 CT の再検査の結果，右上葉及び両下葉の肺炎はほぼ完全に消失した。同日，benzonatate 及び Tussin DM が投与レジメンに追加された。また，胸水（両側）の併発が報告され，併発した喘鳴は回復したと判断された。投与 9 日目，併発した上気道感染 / ライノウイルス感染 / エンテロウイルス感染は回復したと判断された。投与 11 日目，併発した喀血は回復したと判断された。投与 13 日目，胸部 X 線の再検査では，肺炎を示す放射線学的所見は認められなかった。同日，

胸水は回復したと判断された。投与 27 日目，被験者は退院し，抗ウイルス剤の予防投与は中止され，肺炎は回復したと判断された。

治験責任医師は，肺炎とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因としてヒトライノウイルス / エンテロウイルスを挙げた。治験依頼者は，肺炎とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として高齢被験者での好中球減少症を伴う原疾患の AML の進行による免疫不全状態を挙げた。

Event 2 の臨床経過：

投与 32 日目，抗真菌剤の予防投与として中等度の CYP3A 阻害剤である isavuconazonium を投与するため，ベネトクラクスを 200 mg に減量した。投与 104 日目（有害事象発現時 8[redacted] 歳），発熱が認められた。翌日，被験者は来院した。体温は 100.7°F であり，本事象により入院となり，paracetamol が投与された。同日，体温は 99.6°F まで低下した。胸部 X 線検査では，心肺の急性過程は認められず，胸部 CT 検査では，急性の異常はみられなかった。血液及び尿培養検査の結果は陰性であった。治験責任医師によると，ベネトクラクスの投与は入院中に担当医により中断された。ベネトクラクスの最終投与日は投与 105 日目であった。アザシチジンの投与は有害事象発現時点で予定されていなかったため，行われなかった。被験者は投与 113 日目に退院し，発熱は回復したと判断された。投与 137 日目，サイクル 5 を開始し，ベネトクラクスの投与を再開した。更に，同日に治験実施計画書に従い，血球減少症の病歴に基づき，28 日のサイクルのうち 21 日間に短縮してベネトクラクスを投与することとした。

治験責任医師は，発熱とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として急性骨髄芽球性白血病を挙げた。治験依頼者は，発熱とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として原疾患の AML の結果を挙げた。

Event 3 及び疾患進行の臨床経過：

形態学的再発のため，ベネトクラクス及びアザシチジンの投与を中止し，ベネトクラクスの最終投与日は投与 229 日目，アザシチジンの最終投与日は投与 214 日目であった。投与 238 日目（最終投与後 9 日目），臨床検査の結果，好中球数が 0.58×10^9 /L（基準範囲：1.7–7.3×10^9 /L）であった。その他の関連する臨床検査値を下表に示す。投与 239 日目（最終投与後 10 日目），被検者は救急治療部門を受診し，悪寒及び体温が 38.5°C であると訴えた。その後，被験者は発熱性好中球減少症のため入院した。胸部 X 線検査では，急性の浸潤影はみられなかった。血液培養検査の結果は陰性であった。尿培養検査では，常在菌がみられた。治療として，抗生剤が投与された。投与 240 日目（最終投与後 11 日目），胸部 CT 検査では肺炎は認められなかった。投与 242 日目（最終投与後 13 日目），大腸炎及びクロストリジウム・ディフィシレ感染の併発が報告された。投与 245 日目（最終投与後 16 日目），前回の治療効果判定で形態学的再発が認められ，骨髄芽球比率 63%（基準範囲：報告なし），末梢血芽球/白血球は 52%（基

準範囲：0%–0%）であった。vancomycin 及び methylprednisone が投与され，クロストリジウム・ディフィシレ感染及び大腸炎は投与 249 日目（最終投与後 20 日目）に回復したと判断された。投与 250 日目（最終投与後 21 日目），血液培養検査の結果は陰性であった。胸部 X 線検査の結果，両肺に斑状の陰影が認められ，感染と考えられた。投与 252 日目（最終投与後 23 日目），午前の最高体温は 39.5°C，午後の体温は 36.5°C であった。被験者は可能な限り早く在宅ホスピスに移行するために帰宅を希望した。同日，被験者は安定した状態で，娘に付き添われて救急車で退院した。発熱性好中球減少症は治験責任医師により回復したと判断された。投与 256 日目（最終投与後 27 日目），被験者は疾患進行のため死亡した。

治験責任医師は，発熱性好中球減少症とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として AML を挙げた。治験依頼者は，発熱性好中球減少症とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として原疾患の AML による既存の好中球減少症を挙げた。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	Neutrophils Reference Range: 1.7 to 7.3 x 10^9/L	White Blood Cells Reference Range: 4 to 11 x 10^9/L	Blasts/White Blood Cells Reference Range: 0 to 0%
Day -1 (Screening)	0.29	1.5	Not Provided
Day 1	0.10	1.9	9
Day 15	0.01	0.6	Not Provided
Day 27	0.01	0.5	Not Provided
Day 105	Not provided	0.3	Not Provided
Day 127	0.62	1.8	Not Provided
Day 238 (Post-Treatment Day 9)	0.58	3.2	39
Day 245 (Post-Treatment Day 16)	1.59	6.1 (reference range: not provided x 10^9/L)	52
Day 252 (Post-Treatment Day 24)	0.77	5.5 (reference range: not provided x 10^9/L)	Not Provided

被験者番号 13103

Event #1 of 1 : Serious Adverse Event, Death

Preferred term 呼吸不全

被験者は 7[redacted] 歳の白人男性で，20[redacted] 年に骨髄異形成症候群と診断された後，同年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，グレード 3 の好中球減少症，グレード 3 の貧血，グレード 3 の血小板減少症，消化管の悪性新生物（20[redacted] 年），多発性骨髄腫（20[redacted] 年），好中球減少性発熱，肺炎，慢性気管支炎，慢性肺疾患，息切れ，咳嗽，急性上顎洞炎，会話困難，嚥下困難，食道潰瘍，紙巻タバコの元喫煙者（0.25 箱/日を 9 年間）が認められた。有害事象として，呼吸不全が発現し，死亡に至った。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクス又はプラセボを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日を経て，予定最終用量 400 mg/日まで漸増）し，1–7 日目にアザシチジン 75 mg/m^2/日を皮下投与又は静脈内投与する計画であった。

Event 1 の臨床経過：

投与–1 日目，治験実施計画書に従い，腫瘍崩壊症候群（TLS）の予防のため入院した。投与 1 日目，治験実施計画書に従い，ベネトクラクス及びアザシチジンを投与した。同日，理由は不明であるが，胸部コンピュータ断層撮影（CT）検査が実施され，両肺に斑状のすりガラス状陰影が認められ，肺の線維化に併発した感染 / 炎症と考えられた。投与 2 日目，胸水及び心嚢液貯留が発現し，本事象に対する特定の治療的介入は報告されなかった。発熱が併発した。同日，発熱性好中球減少症が継続していたため，linezolid の投与が開始された。翌日，腹痛が併発した。腹部コンピュータ断層撮影（CT）検査の結果，胆石及び関連する胆嚢壁肥厚がみられ，胆嚢炎の徴候及び症状と関連している可能性があった。急性胆嚢炎が報告された。投与 4 日目，胆嚢の超音波検査では，胆泥及び胆石症と共にびまん性胆嚢壁肥厚及び浮腫が認められた。翌日，肝胆道スキャンでは，胆嚢管は開存しており，胆嚢の描出遅延が認められ，慢性胆嚢炎と考えられた。治療として，抗生剤及び鎮痛剤の静脈内投与が行われた。投与 15 日目，心房粗動（diltiazem により治療），頻呼吸（ipratropium により治療）及び頻脈（特定の治療の報告なし）が発現した。動脈血ガス（ABG）分析の結果，pH 7.43（結果は体温 37°C で補正），炭酸ガス分圧（pCO2）27 mmHg（基準範囲：報告なし），酸素分圧（pO2）159 mmHg（基準範囲：報告なし），重炭酸塩（HCO3）18 mmol/L（基準範囲：報告なし），過剰塩基–6 mmol/L，酸素飽和度 100%であった。心電図（EKG）では，心拍数 130 bpm で，顕著な右軸偏位及び右脚ブロックが認められた。胸部 X 線検査では，両肺の陰影が前回検査から悪化し，肺炎と考えられた。同日，胸水及び少量の心嚢液貯留は回復したと判断された。投与 16 日目，肺塞栓症を除外するため，胸部 CT 検査が行われたが，特筆すべき所見は認められなかった。投与 23 日目，フォローアップの胸部 X 線検査では，肺の陰影に改善がみられた。投与 25 日目，胸部 CT の再検査では，散在性のすりガラス状陰影がみられ，両下葉に好発し，右上葉の陰影に変化はなかった。これらの所見から感染又は出血が疑われた。副鼻腔の CT 検査では，左上顎洞に鏡面形成の残存と増強が認められ，急性副鼻腔炎が示唆された。治験責任医師によると，「被験者が死亡時まで入院していたため」，ベネトクラクスの投与は中断された後，再開されず，最終投与日は投与 28 日目であった。サイクル 2 のアザシチジンの投与は開始されなかった。投与 33 日目（最終投与後 5 日目），胸部 X 線検査の結果，両肺の陰影に前回検査から著しい変化は認められず，肺水腫，

肺炎及び / 又はびまん性肺胞出血と考えられた。再度実施された ABG 分析の結果は，pCO2 38 mmHg（基準範囲：35–45 mmHg），pO2 59 mmHg（基準範囲：83–108 mmHg），pH 7.49（基準範囲：7.35–7.45［単位報告なし］）であった。投与 34 日目（最終投与後 6 日目），呼吸仕事量が増加し，酸素飽和度は 97%から 80%へ低下したため，被験者は呼吸不全のため集中治療室へ搬送された。緊急で挿管が行われた。治療として，酸素，ヒトアルブミン，salbutamol，etomidate，combivent，norepinephrine，phenylephrine，prednisone，fentanyl，vasopressin，midazolam 及び抗生剤が投与された。胸部 X 線の再検査では，体内に留置した気管内チューブがみられ，両側の斑状及び結節状肺胞性病変に変化はなく，肺炎，出血又は浮腫が懸念された。気管支肺胞洗浄検査及び真菌培養では，少数の出芽酵母が検出された。気管支肺胞洗浄検査では，中程度の酵母が確認され，*Ralstonia* 属が検出された。抗酸菌培養検査（塗抹標本）の結果は陰性であった。関連する臨床検査値を下表に示す。予後不良のため，家族は緩和ケアへの移行を決断した。蘇生措置の方針は蘇生拒否へ変更された。併発した発熱，腹痛，急性胆嚢炎，心房細動，頻脈及び頻呼吸の転帰は投与 34 日目（最終投与後 6 日目）の呼吸不全による死亡まで継続と判断された。

治験責任医師は，呼吸不全とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として肺感染を挙げた。治験依頼者は，呼吸不全とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として原疾患の AML 及び既存の好中球減少症を有する免疫不全被験者に発現した感染の結果である可能性がより高いと判断した。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	Neutrophils Reference Range: 1.70 to 7.30 x 10^9/L	White Blood Cells Reference Range: 4.0 to 11.0 x 10^9/L
Day -1 (Screening)	0.85	5.3 (reference range: not provided x 10^9/L)
Day 1	1.04	5.2 (reference range: not provided x 10^9/L)
Day 4	0.37	1.0
Day 15	0.06	0.3
Day 34 (Post-Treatment Day 6)	Not provided	0.3

被験者番号 13105

Event #1 of 1 : Serious Adverse Event, Death, Event of Interest

Preferred term	肺炎

被験者は 8[redacted] 歳の白人女性で，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，グレード 4 の好中球減少症，グレード 3 の輸血依存性貧血，グレード 2 の輸血依存性血小板減少症，精神状態変化，継続している肺炎（posaconazole 及び valaciclovir により治療）が認められた。有害事象として，肺炎が発現し，死亡に至った。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクス又はプラセボを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日を経て，予定最終用量 400 mg/日まで漸増）し，1–7 日目にアザシチジン 75 mg/m^2/日を皮下投与又は静脈内投与する計画であった。

Event 1 の臨床経過：

投与–3 日目，肺炎が継続していたため，ipratropium の投与が開始された。肺炎の治療として強力な CYP3A 阻害剤である posaconazole を投与するため，投与 1 日目にベネトクラクスの用量調節を行い，10 mg/日で投与を開始し，20 mg/日を経て，最終用量 50 mg/日まで漸増した。

投与 2 日目，咳嗽が発現した。胸部 X 線検査の結果，下葉の肺胞性陰影が進行しており，肺炎又は誤嚥が疑われた。投与 5 日目，精神状態変化の既往症があるため，頭部のコンピュータ断層撮影（CT）検査を実施した結果，急性期の大きな領域梗塞はみられなかった。投与 7 日目，胸部 CT 検査の結果，気管支血管のすりガラス状肺胞性陰影及び肺結節が前回検査から増強しており，多発性肺炎と考えられた。Posaconazole の投与が継続された。投与 8 日目，精神状態変化が継続していたため，haloperidol の投与が開始された。投与 14 日目，嚥下障害が発現した。同日，胸部 X 線検査では，胸水及び肺の斑状陰影に変化はみられず，肺炎と考えられた（過去に胸水が発現したことがあるか，又は胸水の有害事象が発現したかは不明）。投与 19 日目，頭部 CT の再検査では，過去の発作による右前頭部の慢性的な脳軟化がみられ，左傍前床突起部髄膜腫に変化はなかった。投与 25 日目，低酸素症が発現した。胸部 X 線検査の結果，両側胸水及び肺の陰影に前回検査から著しい変化はみられず，肺炎，肺水腫及び / 又はびまん性肺胞出血と考えられた。投与 29 日目，頭部 CT 検査を実施した結果，急性期の頭蓋内異常はみられなかった。しかし，神経学的状態の悪化及び誤嚥リスク増加のため，ベネトクラクスの投与を中断し，最終投与日は投与 29 日目であった。アザシチジンの投与は予定されていなかったため，行われなかった。投与 31 日目（最終投与後 2 日目），低血圧及び発熱が認められ，体温 101.5°F，血圧 82/55 mmHg であった。投与 32 日目（最終投与後 3 日目），発熱は回復したが血圧は 82/49 mmHg で不安定であった。低酸素症が認められ，被験者は集中治療室へ搬送された。胸部 X 線検査では，両側のびまん性肺胞性病変に変化はみられず，肺炎又は誤嚥が疑われた。肺炎が発現し，複数の抗生剤が投与された。肺炎に対して治験薬の処置は行われなかった。投与 32 日目（最終投与後 3 日目）のその他のバイタルサインは，体温 37.0°C，血圧 98/57 mmHg，脈拍数 96 bpm，呼吸数 18 回/分であった。翌日（最終投与後 4 日目），高流量酸素療法が行われた。関

連する臨床検査値を下表に示す。投与 33 日目（最終投与後 4 日目），家族は緩和ケアへの移行を決断した。高流量酸素療法が中止された。投与 33 日目（最終投与後 4 日目），被験者は肺炎のため死亡した。

治験責任医師は，肺炎とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として白血病による免疫抑制を挙げた。治験依頼者は，肺炎とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，原疾患の AML による免疫不全状態，スクリーニング時に認められた好中球減少症及び長期間の入院によって被験者が感染リスクにさらされたことによる可能性がより高いと判断した。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	Neutrophils Reference Range: 1.7 to 7.3 x 10^9/L	White Blood Cell Reference Range: 4 to 11 x 10^9/L
Day -1 (screening)	0.38	1.0
Day 1	0.35	0.9
Day 8	0.06	0.4
Day 15	Not provided	0.2
Day 28	Not provided	0.2
Day 32 (Post-Treatment Day 3)	0.00	0.2

被験者番号 13106

Event #1 of 1 : Serious Adverse Event, Death

Preferred term　全身性炎症反応症候群

被験者は 7[redacted] 歳の白人女性で，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，グレード 4 の好中球数減少，糖尿病，冠動脈疾患及び発熱が認められた。有害事象として全身性炎症反応症候群が発現し，死亡に至った。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクス又はプラセボを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日を経て，予定最終用量 400 mg/日まで漸増）し，1–7 日目にアザシチジン 75 mg/m^2/日を皮下投与又は静脈内投与する計画であった。

Event 1 の臨床経過：

投与–10 日目（全身性炎症反応症候群の発現前），被験者は入院した（理由不明）。投与 1 日目，プラセボ及びアザシチジンの投与を開始した。プラセボの投与は 50 mg に減量して開始した（理由不明）。投与 2 日目，譫妄が発現した。本事象に対する特定の治療的介入は報告され

なかった。本事象のため，プラセボ及びアザシチジンの投与を中断し，両治験薬の最終投与日は投与 2 日目であった。投与 3 日目（最終投与後 1 日目），低血圧（血圧 84/47 mmHg）と共に重度の錯乱が認められた。酸素飽和度が 91%であったため，両レベル設定陽圧呼吸が開始された。全身性炎症反応症候群が報告された。治療として，ondansetron，hydrocortisone，furosemide，ヒトアルブミン，lorazepam，オピオイド，抗生剤，midazolam 及び sodium bicarbonate が投与された。血液及び尿の培養検査の結果は陰性であった。胸部 X 線検査の結果，右肺門部下方に疑わしい新たな陰影がみられ，肺炎又は無気肺の可能性があった。投与 4 日目（最終投与後 2 日目），被験者は全身性炎症反応症候群のため死亡した。その他の情報提供はなかった。

治験責任医師は，全身性炎症反応症候群とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として好中球減少症を伴う原疾患の AML を挙げた。治験依頼者は，全身性炎症反応症候群とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として原疾患の AML の合併症と関連している可能性がより高いと判断した。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	Neutrophils Reference Range: 1.7 to 7.3 x 10^9/L	White Blood Cells Reference Range: 4 to 11 x 10^9/L
Day -1 (Screening)	0.15	1.4
Day 1	0.13	1.2
Day 2	0.19	1.2
Day 3 (Post-Treatment Day 1)	0.23	1.1

被験者番号 13806

Event #1 of 4 : Serious Adverse Event	
Preferred term	疲労

Event #2 of 4 : Serious Adverse Event, AE Leading to Discontinuation of Study Drug, Event of Interest	
Preferred term	真菌性敗血症

Event #3 of 4 : Serious Adverse Event	
Preferred term	悪心

Event #4 of 4 : Serious Adverse Event, Death, Event of Interest	
Preferred term	真菌性敗血症

被験者は 7[redacted] 歳の白人女性で，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，グレード 4 の好中球減少症，グレード 3 の白血球数減少，呼吸困難及び疲労，並びに以前より継続している軟部組織感染及び悪心が認められた。有害事象として悪心，疲労及び 2 件の真菌性敗血症が発現し，1 件の真菌性敗血症は死亡に至った。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクス又はプラセボを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日を経て，予定最終用量 400 mg/日まで漸増）し，1–7 日目にアザシチジン 75 mg/m^2/日を皮下投与又は静脈内投与する計画であった。

Event 1，2，3 及び 4 の臨床経過：

サイクル 1 終了時の投与 26 日目以降，骨髄生検で芽球比率は 40%であり，効果判定で治療抵抗と判定された。投与 28 日目，来院時に悪心及び疲労の増強が認められ，体温 39.4°C，白血球数 0.7 × 10^9 /L（基準範囲：3.9–10.3 × 10^9 /L），好中球数 0.0 × 10^9 /L（基準範囲：2.0–7.3 × 10^9 /L）であった。その他の関連する臨床検査値を下表に示す。被験者は悪心，疲労及び真菌性敗血症のため入院した。血液培養検査の結果，*Scedosporium prolificans* 陽性であった。尿培養検査の結果は陰性であった。脳のコンピュータ断層撮影（CT）検査では，急性期の頭蓋内異常はみられなかった。真菌性敗血症に対して cefepime，pethidine，micafungin，paracetamol 及び vancomycin が投与された。悪心に対して lorazepam 及び ondansetron が投与された。疲労に対する特定の治療的介入は報告されなかった。真菌性敗血症のため，ベネトクラクス及びアザシチジンの投与を中止し，アザシチジンの最終投与日は投与 7 日目，ベネトクラクスの最終投与日は投与 28 日目であった。投与 28 日目，嘔吐が併発した。本事象に対する特定の治療的介入は報告されなかった。嘔吐は同日に回復した。投与 29 日目（最終投与後 1 日目），体温は 36.6°C であった。血液培養の再検査の結果は *Scendosporium prolificans* 陽性であった。同日，錯乱状態が併発し，本事象に対する特定の治療的介入は報告されなかった。更に，呼吸困難の併発が報告され，酸素投与が行われた。投与 30 日目（最終投与後 2 日目），胸部及び腹部 CT 検査の結果，少量から中程度の量の両側胸水がみられた。同日，心房細動が併発し，本事象に対する特定の治療的介入は報告されなかった。投与 31 日目（最終投与後 3 日目），体温は 39.1°C であった。緩和ケアが開始され，蘇生拒否の方針が取られた。同日，被験者は真菌性敗血症のため死亡した。

治験責任医師は，悪心とベネトクラクス / プラセボ及びアザシチジンとの因果関係を「関連あり」と判断した。治験依頼者は，悪心とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，AML 被験者において併発した発熱性好中球減少症と関連している可能性がより高いと判断した。

治験責任医師は，疲労とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として好中球減少症を挙げた。治験依頼者は，疲労とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，AML 被験者において併発した発熱性好中球減少症と関連している可能性がより高いと判断した。

治験責任医師は，真菌性敗血症とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として好中球減少症を挙げた。治験依頼者は，真菌性敗血

症とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として AML 及び既存の好中球減少症を有する被験者での免疫不全状態を挙げた。

治験責任医師は，真菌性敗血症とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として好中球減少症を挙げた。治験依頼者は，真菌性敗血症とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として AML を有する高齢被験者においてベースライン時に好中球減少症が認められたことを挙げた。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	Neutrophils Reference Range: 2 to 7.3 x 10^9/L	White Blood Cells Reference Range: 3.9 to 10.3 x 10^9/L
Day -12 (screening)	0.8	4.7 (reference range: not provided x 10^9/L)
Day 1	0.4	3.5
Day 26	0.0	1.0
Day 28	0.0	0.7
Day 31 (Post-Treatment Day 3)	0.1	1.4

被験者番号 14101

Event #1 of 1 : Event of Interest	
Preferred term	敗血症

Death, Event of Interest	
Preferred term	疾患進行

被験者は 6[redacted] 歳の黒人又はアフリカ系米国人女性で，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，グレード 3 の好中球減少症，グレード 4 の輸血依存性血小板減少症，グレード 3 の輸血依存性貧血，白血球増加症（hydroxycarbamide により治療），小細胞肺癌（20[redacted] 年に診断され，放射線療法により治療），肺気腫 / 慢性閉塞性肺疾患，咳嗽及び食道痛が認められた。有害事象として敗血症が発現し，疾患進行のため死亡に至った。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクス又はプラセボを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日を経て，予定最終用量 400 mg/日まで漸増）し，1–7 日目にアザシチジン 75 mg/m^2/日を皮下投与又は静脈内投与する計画であった。

Event 1 及び疾患進行の臨床経過：

投与–6 日目，腫瘍崩壊症候群の予防のため入院した。投与–3 日目，抗菌剤の予防投与を開始した。投与 3 日目，体温は 38.6°C であった。発熱の併発が報告され，gentamicin が投与された。投与 7 日目，急性腎障害が併発し，sodium chloride 及び bumetanide が投与された。投与 8 日目（最終投与後 1 日目），白血球増加症の悪化が併発し，sodium citrate 及び hydroxycarbamide が投与された。関連する臨床検査値を下表に示す。同日，食道痛の悪化が認められ，sucralfate が投与された。投与 9 日目（最終投与後 2 日目），肺の真菌培養検査の結果，*Candida albicans* 陽性であり，敗血症が報告された。抗酸菌（AFB）培養検査及び気管支培養検査の結果は陰性であった。気管支鏡検査では，肺炎，右肺の粘液栓，気管の浮腫状粘膜及び粘液栓形成に伴う虚脱が認められ，気管分岐部は鋭角であった。ウイルス培養検査の結果は陰性であった。複数の抗生剤が投与され，抗菌剤の予防投与は中止された。同日，呼吸窮迫のため，挿管が行われた。低血圧（血圧 85/51 mmHg）が発現し，sodium chloride，norepinephrine 及び phenylephrine が投与された。敗血症及び併発した食道痛のため，プラセボの投与を中断し，最終投与日は投与 7 日目であった。アザシチジンの投与は有害事象発現時点で予定されていなかったため，行われなかった。投与 10 日目（最終投与後 3 日目），急性腎障害が悪化し，bumetanide が投与された。投与 11 日目（最終投与後 4 日目），被験者は疾患進行のため死亡した。ベースライン後の治療効果判定の結果は報告されなかった。その他の情報提供はなかった。

治験責任医師は，敗血症とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断した。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	Neutrophils Reference Range: 2.0 to 8.8 x 10^9/L	White Blood Cells Reference Range: 4.5 to 11.0 x 10^9/L	Blasts Reference Range: 0 to 0 x 10^9/L
Day -4 (screening)	1.47	24.5	Not Provided
Day 1	0.57	14.3	Not Provided
Day 3	1.31	26.2	Not Provided
Day 4	1.68	42.1	37.9
Day 5	0.60	60.1	Not Provided
Day 8 (Post-Treatment Day 1)	0.94	93.6	Not Provided
Day 9 (Post-Treatment Day 2)	0.00	61.9	Not Provided

被験者番号 14312

Event #1 of 4 : Serious Adverse Event	
Preferred term	呼吸不全

Event #2 of 4 : Serious Adverse Event	
Preferred term	蜂巣炎

Event #3 of 4 : Event of Interest	
Preferred term	ブドウ球菌性菌血症

Event #4 of 4 : Serious Adverse Event, AE Leading to Discontinuation of Study Drug, Death	
Preferred term	呼吸不全

被験者は 7[redacted] 歳の白人女性で，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，グレード 4 の好中球減少症，グレード 2 の白血球減少症，呼吸困難，肺気腫 / 慢性閉塞性肺疾患（COPD），高血圧，持続性心房細動，白血球増加症及び紙巻タバコの元喫煙者（1 箱/日を 50 年間）が認められた。有害事象として蜂巣炎，ブドウ球菌性菌血症及び 2 件の呼吸不全が発現し，死亡に至った。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクス又はプラセボを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日を経て，予定最終用量 400 mg/日まで漸増）し，1–7 日目にアザシチジン 75 mg/m^2/日を皮下投与又は静脈内投与する計画であった。

Event 1 の臨床経過：

抗真菌剤の予防投与として強力な CYP3A 阻害剤である posaconazole を投与するため，投与 1 日目にベネトクラクスの用量調節を行い，10 mg/日で投与を開始し，20 mg/日を経て，最終用量 50 mg/日まで漸増した。

投与–5 日目，COPD 悪化のため，Combivent が投与された。投与 2 日目，抗ウイルス剤（aciclovir）の予防投与を開始した（試験終了まで投与）。また，投与 2 日目に低酸素症が発現し，投与 3 日目に末梢性浮腫及び肺炎が発現した。治療として，furosemide 及び vancomycin が投与された。投与 15 日目，被験者は治験実施医療機関に息切れ，下肢浮腫の増強及び「継続的に酸素が必要である」と報告した。被験者は呼吸不全のため入院した。胸部 X 線検査では，右側胸水に変化はなかった。臨床検査の結果，好中球数 0.24×10^9 /L（基準範囲：1.12–6.72×10^9 /L），白血球数 1.4×10^9 /L（基準範囲：3.5–11.0×10^9 /L），ヘモグロビン 64 g/L（基準範囲：115–155 g/L），血小板数 7×10^9 /L（基準範囲：150–450×10^9 /L），B 型ナトリウム利尿ペプチド（BNP）2630 pg/mL（上昇）（基準範囲：0–125 pg/mL）であった。濃厚赤血球及び血小板が輸血された。その他の関連する臨床検査値を下表に示す。治療として，酸素及び furosemide が投与された。投与 16 日目，仙骨部創傷が併発し，Aquacel 被覆 / 保護材が使用さ

れた。投与 17 日目，右側胸水が併発した。投与 19 日目，胸腔穿刺で反応性細胞が認められたが，排液量は報告されなかった。同日，胸水は回復したと判断された。投与 20 日目，肺炎は回復したと判断された。血球数回復のため，治験実施計画書で認められる投与延期に基づきベネトクラクスの投与を中断し，サイクル 2 のアザシチジンの投与を延期した。ベネトクラクスの最終投与日は投与 28 日目，アザシチジンの最終投与日は投与 7 日目であった。投与 42 日目，ベネトクラクス及びアザシチジンの投与を再開した。投与 49 日目，呼吸不全は回復し，被験者は酸素投与下で退院した。併発した低酸素症，末梢性浮腫及び仙骨部創傷は継続していた。

治験責任医師は，呼吸不全とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，多因子性であり，肺のコンソリデーション；肺水腫の可能性及びベースライン時の全般的な左室機能不全の可能性を挙げた。治験依頼者は，呼吸不全とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として既存の COPD 及びベースライン時の息切れを挙げた。

Event 2，3 及び 4 の臨床経過：

ベネトクラクスの投与を中断し（理由不明），ベネトクラクスの最終投与日は投与 62 日目であった。アザシチジンの投与は有害事象発現時点で予定されていなかったため，行われなかった。投与 64 日目（最終投与後 2 日目），来院時に脱力，疲労，発熱，低血圧及び頻回心室応答を伴う心房細動（心房細動の病歴あり），並びに左第 3 指の紅斑及び腫脹が認められた。前日に被験者は先の鋭い針を用いて左第 3 指から異物を除去しようとしたができなかった。指の X 線検査の結果，非定型的な中等度のびまん性軟組織腫脹がみられ，軟部組織感染と考えられた。臨床検査の結果，好中球数 0.03×10^9 /L（基準範囲：$1.12–6.72 \times 10^9$ /L），白血球数 0.2×10^9 /L（基準範囲：$3.5–11.0 \times 10^9$ /L），乳酸塩 2.48 mmol/L（基準範囲：0.56–2.10 mmol/L）であった。被験者は指の蜂巣炎のため入院した。投与 64 日目（最終投与後 2 日目）の血液培養検査では，グラム陽性球菌及びメチシリン耐性黄色ブドウ球菌陽性であり，ブドウ球菌性菌血症が報告された。喀痰培養検査では，メチシリン耐性黄色ブドウ球菌陽性（同定）であった。尿培養検査の結果は陰性であった。投与 64 日目（最終投与後 2 日目），体温は 38.5°C–40°C，最低血圧 74/54 mmHg 及び最高血圧 103/67 mmHg であった。治療として，抗生剤，metronidazole 及び酸素が投与された。投与 65 日目（最終投与後 3 日目），発熱が継続し，体温は 38.6°C であった。翌日，白血球数減少の併発が報告された。抗生剤の投与は継続された。投与 68 日目（最終投与後 6 日目），血液培養検査の結果，グラム陽性球菌陽性（集塊状）であった。投与 68 日目（最終投与後 6 日目），胸部全体の心エコーでは，疣贅はみられなかった。投与 70 日目（最終投与後 8 日目），喀痰培養検査の結果，グラム陽性球菌陽性（集塊状）であった。胸部 X 線検査では，肺炎が発症した状態に加えて，浮腫を疑わせる陰影に悪化がみられた。昏迷状態で記録された脳波に異常がみられ，背景活動の全般性の徐波化（中等度の脳症と一致）がみられ，局所性，一側性又はてんかん性の活動はみられず，てんかん発作の記録はなかった。投与 71 日目（最終投与後 9 日目），低酸素症，末梢性浮腫，仙骨部創傷，白血球数減少，蜂巣炎及びブドウ球菌性菌血症は継続しており，酸素必要量は著しく増加し，呼吸不全が発現した。死戦期呼吸がみ

られ，緩和ケアへ移行した。呼吸不全のため，ベネトクラクス及びアザシチジンの投与を最終的に中止し，ベネトクラクスの最終投与日は投与 62 日目，アザシチジンの最終投与日は投与 48 日目であった。投与 71 日目（最終投与後 9 日目）の臨床検査の結果，動脈血ガス分析 pCO2 69 mmHg（基準範囲：34–46 mmHg），好中球数 0.57×10^9 /L（基準範囲：$1.12–6.72 \times 10^9$ /L），白血球数 0.8×10^9 /L（基準範囲：$3.5–11.0 \times 10^9$ /L）であった。緩和ケアに移行後まもなく，被験者は投与 71 日目（最終投与後 9 日目）に呼吸不全のため死亡した。

治験責任医師は，蜂巣炎とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，おそらく被験者が異物の除去を試みたことによる外傷が原因であると判断した。治験依頼者は，蜂巣炎とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として AML による免疫不全状態と，患部の指に鋭いものを最近使用したことを挙げた。

治験責任医師は，ブドウ球菌性菌血症とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断した。

治験責任医師は，呼吸不全とベネトクラクス / プラセボ及びアザシチジンとの因果関係を「関連あり」と判断した。治験依頼者は，呼吸不全とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，肺気腫 / COPD 及び心房細動の病歴と最近発現した感染に加え，原疾患の AML を有する高齢被験者の治療を家族が進めない決定をしたことを挙げた。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	Neutrophils Reference Range: 1.12 to 6.72 x10^9/L	White Blood Cells Reference Range: 3.5 to 11.0 x10^9/L	Hemoglobin Reference Range: 115 to 155 G/L	Platelets Reference Range: 150 to 450 x10^9/L
Day -8 (Screening)	2.85 (reference range: not provided x10^9/L)	40.7	73	74
Day 1	0.73	5.8 (reference range: not provided x10^9/L)	96	19
Day 8	0.15	0.8	90	23
Day 15	0.24	1.4	64	7
Day 18	Not Provided	1	Not Provided	Not Provided
Day 21	0.03	0.6	Not Provided	Not Provided
Day 22	0.08	0.5	83	20
Day 31	0.03	0.4	77	Not Provided
Day 38	0.43	0.7	Not Provided	Not Provided
Day 42	1.17 (reference range: not provided x10^9/L)	1.7	93	162 (reference range: not provided x10^9/L)
Day 64	0.03	0.2	Not Provided	Not Provided
Day 71	0.57	0.8	78	10

被験者番号 14601

Event #1 of 1 : Serious Adverse Event, AE Leading to Discontinuation of Study Drug

Preferred term	急性腎障害

Death, Event of Interest

Preferred term	疾患進行

被験者は 7[redacted] 歳の白人男性で，20[redacted] 年に慢性骨髄単球性白血病と診断された後，同年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，左腋窩リンパ節の扁平上皮癌（20[redacted] 年に放射線療法により治療），糖尿病，グレード 3 の白血球減少症及び以前より継続している低血圧が認められた。有害事象として急性腎障害が発現し，疾患進行のため死亡に至った。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクス又はプラセボを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日を経て，予定最終用量 400 mg/日まで漸増）し，1–7 日目にアザシチジン 75 mg/m^2/日を皮下投与又は静脈内投与する計画であった。

Event 1 及び疾患進行の臨床経過：

投与 29 日目，部分寛解が認められた。その他の治療効果判定の結果は報告されなかった。投与 48 日目，被験者は来院時に頭部ふらふら感及び足のふらつき感を訴え，3 回嘔吐したと報告した。投与 49 日目，被験者は急性腎障害のため入院した。臨床検査の結果，クレアチニン 151 µmol/L（増加）（基準範囲：62–115 µmol/L），白血球数 50.56×10^9 /L（基準範囲：3.81–8.94×10^9 /L），乳酸脱水素酵素 1322 U/L（基準範囲：107–231 U/L）であった。Flebobag ring lact 及び sodium chloride による補液が行われた。急性腎障害のため，ベネトクラクス及びアザシチジンの投与を完全に中止し，ベネトクラクスの最終投与日は投与 49 日目，アザシチジンの最終投与日は投与 42 日目であった。投与 49 日目，末梢血芽球数は 6.1×10^9 /L（基準範囲：0×10^9 /L 未満）であった。被験者の状態が悪化し，緩和ケアのみの方針に移行した（日付不明）。投与 56 日目（最終投与後 7 日目），被験者は疾患進行のため死亡した。その他の情報提供はなかった。

治験責任医師は，急性腎障害とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として疾患進行を挙げた。治験依頼者は，急性腎障害とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として原疾患の進行，複数の心血管合併症，糖尿病及び嘔吐を挙げた。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	Creatinine Reference Range: Not Provided umol/L	Creatinine Clearance Reference Range: Not Provided mL/s
Day -2 (Screening)	65	2.4
Day 1	76	2.0
Day 36	101	1.5
Day 49	151(reference range: 62 to 115 umol/L)	1.0 (reference range: 1.4 to 3.2 mL/s

被験者番号 14602

Event #1 of 4 : Serious Adverse Event	
Preferred term	嵌頓ヘルニア

Event #2 of 4 : Event of Interest	
Preferred term	ブドウ球菌感染

Event #3 of 4 : Serious Adverse Event, AE Leading to Discontinuation of Study Drug	
Preferred term	腎不全

Event #4 of 4 : Serious Adverse Event, Death

Preferred term	腎不全

被験者は 7[redacted] 歳の白人女性で，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，グレード 4 の好中球減少症，グレード 1 の白血球減少症，発熱，高血圧，憩室炎，憩室症（部分切除後にヘルニアが発現し，メッシュ修復術を要した），結腸切除，結腸瘻造設，胃逆流，悪心及び便秘が認められた。有害事象としてブドウ球菌感染；嵌頓ヘルニア及び 2 件の腎不全が発現し，1 件の腎不全は死亡に至った。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクス又はプラセボを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日を経て，予定最終用量 400 mg/日まで漸増）し，1–7 日目にアザシチジン 75 mg/m^2/日を皮下投与又は静脈内投与する計画であった。

Event 1，2，3 及び 4 の臨床経過：

投与 15 日目，被験者（有害事象発現時 7[redacted] 歳）は来院時に嘔吐及び悪心，冷汗，右下腹部の膨隆と疼痛（疼痛スケールで 9/10）が認められた。身体所見では，腸音減弱，右下腹部の大きなヘルニア（メロン大）とそれを覆う紅斑が認められ，被験者は入院した。腹部 / 骨盤部のコンピュータ断層撮影検査の結果，右腹壁中央部に大きな欠損がみられ，そこを介して小腸及び大腸の両方のループがヘルニアを形成し，ヘルニア嚢内の小腸及び大腸のループは拡張し，壁の造影効果の低下と近接部の脂肪浸潤がみられ，小腸は入り口からヘルニア嚢への移行部が狭く，ループが閉じた状態では生理機能が懸念されるため，小腸遠位部が減圧された。被験者は嵌頓ヘルニアのため入院した。臨床検査の結果，好中球数 0.1×10^9 /L（基準範囲：1.92–7.6×10^9 /L），白血球数 0.5×10^9 /L（基準範囲：4–10×10^9 /L）であった。その他の関連する臨床検査値を下表に示す。発熱（体温の報告なし）及び冷汗の併発も報告された。同日，冷汗は回復したと判断された。癒着の剥離，右半結腸切除，腹壁瘢痕ヘルニアの修復及び回腸瘻造設が実施された。手術の忍容性は良好であり，被験者は安定した状態で集中治療室へ移された。嵌頓ヘルニアのため，ベネトクラクスの投与を中断し，サイクル 2 のアザシチジンの投与を延期した。アザシチジンの最終投与日は投与 7 日目，ベネトクラクスの最終投与日は投与 14 日目であった。治療として，抗生剤，micafungin，metronidazole，lidocaine transdermal，オピオイド鎮痛剤及び paracetamol が投与され，治験開始前からの aciclovir の投与が継続された。投与 26 日目，発熱は回復した。投与 28 日目，サイクル 1 終了時の骨髄穿刺では芽球比率は 47%であり，効果判定で治療抵抗と判定された。投与 29 日目，ブドウ球菌感染（腹壁）の併発が報告された。翌日，腹部創傷の培養検査の結果，メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）陽性であった。投与 33 日目，腹部膿瘍の洗浄とデブリードマンが実施された。濁った液体が排出され，創傷は湿ったガーゼで覆われた。投与 33 日目，ブドウ球菌感染は回復したと判断された。投与 36 日目，ベネトクラクス及びアザシチジンの投与を再開した。口腔感染の予防目的で中等度の CYP3A 阻害剤（clotrimazole）を併用するため，投与 56 日目にベネトクラクスの用量を 200 mg に減量した。投与 57 日目（最終投与後 1 日目），色の濃い尿が排出された。臨床検査の結果，クレアチ

ニン 266 µmol/L（増加）（基準範囲：44–106 µmol/L），血中尿素窒素（BUN）11.4 mmol/L（基準範囲：2.1–82 mmol/L），クレアチニン・クリアランス 0.3 mL/秒（基準範囲：1–16.7 mL/秒）であった。腎不全が発現した。腎臓チームへの相談が行われた。腎不全のため，ベネトクラクス及びアザシチジンの投与を中止し，ベネトクラクスの最終投与日は投与 56 日目，アザシチジンの最終投与日は投与 42 日目であった。投与 62 日目（最終投与後 6 日目），被験者は退院し，在宅ホスピスケアへ移行した。嵌頓ヘルニア及び腎不全は継続していた。投与 66 日目（最終投与後 10 日目），腎不全が悪化し，被験者は腎不全のため死亡した。

治験責任医師は，嵌頓ヘルニアとベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として脱力 / ヘルニア（過去に留置されたメッシュの不良）を挙げた。治験依頼者は，嵌頓ヘルニアとベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，既存のヘルニア及び憩室症が部分切除に至り，ヘルニアによりメッシュの留置が必要となったことや，原疾患の難治性 AML による免疫抑制状態が，回腸瘻造設による代謝障害により複雑化した可能性が高いことと関連している可能性がより高いと判断した。

治験責任医師は，ブドウ球菌感染とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断した。

治験責任医師は，1 回目の腎不全とベネトクラクス / プラセボ及びアザシチジンとの因果関係を「関連あり」と判断した。治験依頼者は，1 回目の腎不全とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，基礎疾患の高血圧及び難治性 AML を有する高齢被験者における術後合併症及び長期入院，MRSA 感染又は vancomycin 及び levofloxacin を含む複数の薬剤による治療の結果である可能性が最も高いと判断した。

治験責任医師は，転帰死亡の腎不全とベネトクラクス / プラセボ及びアザシチジンとの因果関係を「関連あり」と判断した。治験依頼者は，転帰死亡の腎不全とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，おそらく基礎疾患の高血圧及び難治性 AML を有する高齢被験者における MRSA 感染及びその治療（vancomycin 及び Levaquin を含む複数の薬剤）による急性腎不全の進行が原因であると判断した。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	Neutrophils Reference Range: 1.92 to 7.6 × 10^9/L	White Blood Cells Reference Range: 4 to 10 x10^9/L
Day -1 (Screening)	0.15	3.9
Day 1	0.16	3.2
Day 8	0.25	1.5
Day 15	0.10	0.5
Day 28	1.02	2.2
Day 36	0.42	1.5
Day 57	3.66 (reference range: not provided 10^9/L)	3.9

Treatment Day	Creatinine Reference Range: Not provided umol/L	BUN Reference Range: Not provided mmol/L	Creatinine Clearance Reference Range: 1 to 16.7 mL/s
Day -1 (Screening)	55	3.2	>1.0 (reference range: not provided mL/s)
Day 1	52	2.1	1.7 (reference range: not provided mL/s)
Day 36	50	1.8	1.5 (reference range: not provided mL/s)
Day 57	266 (reference range: 44 to 106 umol/L)	11.4 (reference range: 2.1 to 8.2 mmol/L)	0.3

被験者番号 14704

Event #1 of 2 : Serious Adverse Event, AE Leading to Discontinuation of Study Drug

Preferred term 発熱性好中球減少症

Event #2 of 2 : Serious Adverse Event, Death

Preferred term 発熱性好中球減少症

被験者は 7[redacted] 歳の黒人又はアフリカ系米国人女性で，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，グレード 4 の好中球減少症及びグレード 3 の白血球減少症が認められた。有害事象として 2 件の発熱性好中球減少症が発現し，1 件は死亡に至った。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクス又はプラセボを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日を経て，予定最終用量 400 mg/日まで漸増）し，1–7 日目にアザシチジン 75 mg/m^2/日を皮下投与又は静脈内投与する計画であった。

Event 1 及び 2 の臨床経過：

投与 4 日目，便秘が発現し，macrogol 3350 が投与された。投与 8 日目，脱水及び血中クレアチニン増加が発現し，sodium chloride の静脈内投与が行われた。同日，直腸裂（被験者が便を排除しようとしたことによる）が報告され，lidocaine クリームが使用された。感染予防のため，cefdinir の投与が開始された。血中クレアチニン増加のため，プラセボの投与を中断し，プラセボの最終投与日は投与 8 日目であった。アザシチジンの投与はその時点で予定されていなかったため，行われなかった。投与 10 日目（最終投与後 2 日目），被験者は救急治療室を受診し，体温は 104.5°F で，腹痛を訴えた。臨床検査の結果，好中球数 0.01×10^9 /L（基準範囲：1.90–7.20×10^9 /L），白血球数 0.7×10^9 /L（基準範囲：3.6–11.1×10^9 /L）であった。その他の関連する臨床検査値を下表に示す。被験者は発熱性好中球減少症のため入院した。治験責任医師によると，当初は敗血症と考えられたが，血液，尿及び便の培養検査の結果は陰性であった。Paracetamol（頓用），sodium chloride の静脈内投与及び抗生剤による治療が行われた。発熱性好中球減少症のため，プラセボ及びアザシチジンの投与を完全に中止し，プラセボの最終投与日は投与 8 日目，アザシチジンの最終投与日は投与 7 日目であった。投与 11 日目（最終投与後 3 日目），被験者は退院し，ホスピスへ移った。発熱性好中球減少症，便秘，脱水，血中クレアチニン増加，腹痛及び直腸裂は継続していた。投与 34 日目（最終投与後 26 日目），発熱性好中球減少症が悪化し，被験者は発熱性好中球減少症のため死亡した。

治験責任医師は，発熱性好中球減少症とベネトクラクス / プラセボ及びアザシチジンとの因果関係を「関連あり」と判断した。治験依頼者は，発熱性好中球減少症とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，被験者は AML により好中球減少症に罹患し，発熱や感染を生じ易いと共に，直腸裂の既往症によりリスクが増加していたことを挙げた。

治験責任医師は，転帰死亡の発熱性好中球減少症とベネトクラクス / プラセボ及びアザシチジンとの因果関係を「関連あり」と判断した。治験依頼者は，転帰死亡の発熱性好中球減少症とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，原疾患の AML 及び過去に発現した好中球減少性発熱，並びに本事象発現前に被験者がホスピスに滞在していたことを挙げた。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	Neutrophils Reference Range: 1.90 to 7.20 x 10^9/L	White Blood Cells Reference Range: 3.6 to 11.1 x 10^9/L
Day -6 (Screening)	0.05	1.0
Day 1	0.30	2.9
Day 8	0.20	4.5 (reference range: not provided x 10^9/L)
Day 10 (Post-Treatment Day 2)	0.01	0.7
Day 11 (Post-Treatment Day 3)	Not Provided	0.8
Day 12 (Post-Treatment Day 4)	Not Provided	0.1
Day 13 (Post-Treatment Day 5)	Not Provided	0.4
Day 14 (Post-Treatment Day 6)	0.01	0.6
Day 15 (Post-Treatment Day 7)	0.01	0.6
Day 16 (Post-Treatment Day 8)	0.01	0.6

被験者番号 14706

Event #1 of 3 : Serious Adverse Event, Event of Interest

Preferred term 肺炎

Event #2 of 3 : Serious Adverse Event, Event of Interest

Preferred term 肺炎

Event #3 of 3 : Serious Adverse Event, AE Leading to Discontinuation of Study Drug

Preferred term 胸水

Death, Event of Interest

Preferred term 疾患進行

被験者は 7[redacted] 歳の白人男性で，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，グレード 4 の好中球減少症，グレード 3 の輸血依存性貧血，グレード 1 の汎血球減少症，高血圧，労作性息切れ及び肥満が認められた。有害事象として 2 件の肺炎，1 件の胸水が発現し，疾患進行のため死亡に至った。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクス又はプラセボを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日を経て，予定最終用量 400 mg/日まで漸増）し，1–7 日目にアザシチジン 75 mg/m^2/日を皮下投与又は静脈内投与する計画であった。

Event 1 の臨床経過：

投与–10 日目，抗菌剤（levofloxacin）の予防投与，抗ウイルス剤（aciclovir）の予防投与及び抗真菌剤（fluconazole）の予防投与を開始した（いずれも治験薬投与期間をとおして継続）。ウイルス予防目的で中等度の CYP3A 阻害剤である fluconazole を投与するため，投与 1 日目にプラセボの用量調節を行い，50 mg/日で投与を開始し，100 mg/日を経て，最終用量 200 mg/日まで漸増した。

投与 79 日目，来院時の体温が 99.0°F であった。胸部 X 線検査の結果，左下葉に中等度の新たなコンソリデーションが認められ，肺炎が示唆された。被験者は肺炎のため入院した。臨床検査の結果，好中球数 0.0×10^9 /L（基準範囲：1.9–7.2×10^9 /L），白血球数 1.0×10^9 /L（基準範囲：3.6–11.1×10^9 /L）であった。その他の関連する臨床検査値を下表に示す。血液培養検査の結果は陰性であった。肺炎のため，プラセボの投与を中断し，サイクル 4 のアザシチジンの投与を延期した。プラセボの最終投与日は投与 80 日目，アザシチジンの最終投与日は投与 70 日目であった。Meropenem 及び sodium chloride（静脈内投与）による治療が行われた。投与 83 日目，最高体温は 101.4°F であった。投与 88 日目，平熱（体温 98.7°F）であったため，肺炎は回復したと判断された。被験者は退院した。投与 95 日目以降，効果判定で治療抵抗と判定された。投与 108 日目，プラセボ及びアザシチジンの投与を再開した。

治験責任医師は，肺炎とベネトクラクス / プラセボ及びアザシチジンとの因果関係を「関連あり」と判断した。治験依頼者は，肺炎とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，被験者は治験開始時点で AML によるグレード 4 の好中球減少症に罹患しており，感染リスクがあったことを挙げた。

Event 2，3 及び疾患進行の臨床経過：

投与 88 日目（肺炎及び胸水の発現前），咳嗽が発現し，投与 119 日目に benzonatate の投与が開始された。投与 130 日目，胸部コンピュータ断層撮影（CT）検査の結果，肺に進行性のコンソリデーションが認められ，進行性の感染性 / 炎症性肺炎の可能性があった。投与 133 日目，被験者は肺炎，湿性咳嗽の悪化，透明な喀痰，継続している顕著な疲労，全身脱力，食欲喪失及び疼痛（特に咳嗽の後の胸痛）のため入院した。受診記録によると，胸部 CT 検査で異常が認められ，鑑別診断は緩徐進行性感染又は白血病性浸潤影とされた。臨床検査の結果，好中球数 0.13×10^9 /L（基準範囲：1.9–7.2×10^9 /L），白血球数 1.1×10^9 /L（基準範囲：3.6–11.1×10^9 /L）であった。喀痰培養検査の結果，少数の白血球，わずかな上皮細胞，中程度のグラム陽性球菌（集塊状），わずかなグラム陽性球菌（対を形成）及びわずかなグラム陰性桿菌が認められた。肺炎のため，プラセボの投与を中断し，サイクル 5 のアザシチジンの投与を延期した。プラセボの最終投与日は投与 133 日目，アザシチジンの最終投与日は投与 114 日目であった。治療として，meropenem，vicodin，hydrocodone，morphine 及び vancomycin が投与された。投与 134 日目（最終投与後 1 日目），左下葉及び右上葉の気管支肺胞洗浄検査を含む気管支鏡検査では，悪性腫瘍及び真菌は認められなかった。気管支洗浄検査では，わずかな白血球数とわずかなグラム陽性球菌（対を形成）が認められた。投与 135 日目（最終投与後 2 日目），胸部 CT 検査及

び X 線検査では，前回検査と比較して悪化がみられ，大量の左側胸水及び無気肺，並びに右肺底部の気腔が認められた。腹部及び骨盤部の CT 検査では，右肺底部に進行性のコンソリデーションが認められ，左側胸水が増加し，左下葉の二次性の圧迫性無気肺が認められた。コンソリデーションは肺炎を示している可能性があった。左側の胸腔穿刺で 1500 mL の胸水が除去された。胸水の培養検査の結果は陰性であった。胸腔穿刺後の胸部 X 線検査では，左側胸水の著しい減少及び原因となっている実質性浸潤影，引き続き残存する少量から中程度の量の左側胸水及び原因となっている実質性浸潤影，継続している右肺底部の軽微な間質性浸潤影が認められた。血液培養検査の結果はすべて陰性であった。Methylprednisolone の投与が追加された。投与 137 日目（最終投与後 4 日目），胸腔穿刺で 1400 mL の胸水が除去された。フォローアップの胸部 X 線検査では，超音波検査ガイド下胸腔穿刺後に著しく減少した左側胸水及び融合した浸潤影がみられ，気胸は認められなかった。右肺底部の斑状浸潤影は残存し，左肺底部の斑状浸潤影と少量の肺底部の胸水は残存していた。投与 140 日目（最終投与後 7 日目），胸部 X 線検査の結果，左肺底部の少量の胸水と原因となっている斑状の浸潤影，右肺底部の斑状の浸潤影と右肋骨横隔膜角外側の軽微な胸膜肥厚が認められ，病変は安定している印象であった。被験者は緩和ケアの助言を受け，蘇生拒否の方針となった。投与 140 日目（最終投与後 7 日目），肺炎は回復したと判断され，被験者は退院した。投与 143 日目（最終投与後 10 日目），増強する脱力，疲労，息切れ及び耐え難い疼痛が認められた。胸水のため，被験者は再入院した。胸水のため，プラセボ及びアザシチジンの投与を再開せず，完全に中止した。プラセボの最終投与日は投与 133 日目，アザシチジンの最終投与日は投与 114 日目であった。入院した日の心電図では，頻回心室応答を伴う心房細動が認められ，心房細動が併発した。被験者は心臓科病棟へ移された。Diltiazem 点滴に切り替えられた後，diltiazem 経口剤に切り替えられた。投与 147 日目（最終投与後 14 日目），咳嗽の治療として，Cheracol が投与された。投与 148 日目（最終投与後 15 日目），胸腔穿刺及びトンネル型胸膜ドレナージカテーテルの留置が行われ，再発した胸水の軽減のために 2600 mL が排液された。被験者は白血病に対するすべての治療を中止し，在宅ホスピスケアで緩和ケアのみを受けることとした。同日，被験者は退院した。胸水，咳嗽及び心房細動は継続していた。投与 162 日目（最終投与後 29 日目），被験者は疾患進行のため死亡した。

治験責任医師は，肺炎とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として AML と関連していると考えた。治験依頼者は，肺炎とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として原疾患の AML の合併症（最近肺炎が発現）及び継続している好中球減少症を挙げた。

治験責任医師は，胸水とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として最近肺炎のために入院したことを挙げた。治験依頼者は，胸水とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，最近発現した肺炎，貧血（原疾患の AML による）の病歴，高血圧及び肥満と関連している可能性がより高いと判断した。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	Neutrophils Reference Range: 2 to 7.8 x 10^9/L	White Blood Cells Reference Range: 4.1 to 10.9 x 10^9/L
Day -6 (Screening)	0.20	0.7
Day 1	0.05 (reference range: 1.9 to 7.2 x 10^9/L)	0.7 (reference range: 3.6 to 11.1 x 10^9/L)
Day 77	0.40	1.4
Day 79	0.00 (reference range: 1.9 to 7.2 x 10^9/L)	1.0 (reference range: 3.6 to 11.1 x 10^9/L)
Day 83	0.16 (reference range: 1.9 to 7.2 x 10^9/L)	1.0 (reference range: 3.6 to 11.1 x 10^9/L)
Day 108	0.30	1.1
Day 114	0.30	1.4
Day 120	0.30	1.1
Day 129	0.20	1.4
Day 133	0.13 (reference range: 1.9 to 7.2 x 10^9/L)	1.1 (reference range: 3.6 to 11.1 x 10^9/L)
Day 140 (Post-Treatment Day 7)	0.09 (reference range: 1.9 to 7.2 x 10^9/L)	0.5 (reference range: 3.6 to 11.1 x 10^9/L)
Day 148 (Post-Treatment Day 15)	Not Provided	1.2 (reference range: 3.6 to 11.1 x 10^9/L)

被験者番号 14709

Event #1 of 3 : AE Leading to Discontinuation of Study Drug

Preferred term 汎血球減少症

Event #2 of 3 : AE Leading to Discontinuation of Study Drug, Event of Interest

Preferred term 軟部組織感染

Event #3 of 3 : Serious Adverse Event, Death

Preferred term 成長障害

被験者は6[redacted]歳の白人男性で，20[redacted]年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，グレード 3 の輸血依存性貧血及び血小板減少症，グレード 4 の好中球減少症，グレード 3 の白血球増加症，低アルブミン血症，粘膜炎，疲労，うつ病，褥瘡，右肺下葉の壊死性肉芽腫及び関連するリンパ節におけるリンパ節炎，並びに以前より継続している頚部痛が認め

られた。有害事象として汎血球減少症，軟部組織感染（頚部）及び成長障害が発現し，死亡に至った。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクス又はプラセボを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日を経て，予定最終用量 400 mg/日まで漸増）し，1–7 日目にアザシチジン 75 mg/m^2/日を皮下投与又は静脈内投与する計画であった。

Event 1，2 及び 3 の臨床経過：

投与–11 日目，AML 診断の前に被験者は，咽喉痛，脱力，食欲不振及び 50 ポンドの体重減少を訴え，入院した。投与–10 日目，levofloxacin の予防投与を開始した（投与 22 日目まで継続）。投与–9 日目，aciclovir 及び fluconazole の予防投与を開始した（試験期間をとおして継続）。予防投与として中等度の CYP3A 阻害剤である fluconazole を投与するため，投与 1 日目にベネトクラクスの用量調節を行い，50 mg/日で投与を開始し，100 mg/日を経て，最終用量 200 mg/日まで漸増した。

投与 1 日目，治験実施計画書に従い，治験薬の投与を開始した。投与 3 日目，汎血球減少症が発現し，濃厚赤血球及び血小板が輸血された。臨床検査の結果，ヘモグロビン 77 g/L（基準範囲：139–163 g/L），血小板数 30 × 10^9 /L（基準範囲：140–450 × 10^9 /L），白血球数 1.8 × 10^9 /L（基準範囲：3.6–11.1 × 10^9 /L），好中球数 0.02 × 10^9 /L（基準範囲：1.90–7.20 × 10^9 /L）であった。その他の関連する臨床検査値を下表に示す。投与 5 日目，頚部軟部組織のコンピュータ断層撮影（CT）検査の結果，大部分に浮腫がみられた。食欲の喪失は入院前から変化がなかったが，被験者は引き続き食事を取っておらず，体重減少が継続していた。治療として，megestrol が投与された。投与 6 日目，頚部の軟部組織感染が発現し，複数の抗生剤及び micafungin が投与された。投与 20 日目，耳下腺腫瘤の超音波検査ガイド下生検を実施した結果，大量の炎症性細胞（主に好中球）がみられ，悪性細胞はみられなかった。同日，軟部組織頚部創傷の悪化が報告された。顔面創傷の培養検査の結果，*Enterobacter cloacae* 群，*Enterococcus faecalis*，*Enterococcus faecium*，*Serratia liquefaciens* 及びカルバペネム抵抗性腸内細菌科が検出された。投与 28 日目，成長障害の併発が報告された。Megestrol の投与は継続された。汎血球減少症及び成長障害のため，ベネトクラクスの投与を中断し，サイクル 2 のアザシチジンの投与を延期した。ベネトクラクスの最終投与日は投与 28 日目，アザシチジンの最終投与日は投与 7 日目であった。軟部組織感染のため，最終的にベネトクラクス及びアザシチジンの投与を中止した。投与 43 日目（最終投与後 15 日目），錯乱，幻覚及び振戦が認められたため，頭部 CT 検査を実施した結果，頭蓋内に急性期の所見は認められなかった。軟部組織感染，軟部組織頚部創傷，頚部痛，汎血球減少症及び成長障害は継続していた。被験者はホスピスケアに移行することとし，投与 50 日目（最終投与後 22 日目）に退院し，在宅ホスピスケアに移行した。投与 54 日目（最終投与後 26 日目），成長障害の悪化が認められた。投与 55 日目（最終投与後 27 日目），被験者は成長障害のため死亡した。

治験責任医師は，汎血球減少症とベネトクラクス / プラセボ及びアザシチジンとの因果関係を「関連あり」と判断した。

治験責任医師は，軟部組織感染とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断した。

治験責任医師は，成長障害とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として感染；汎血球減少症を挙げた。治験依頼者は，成長障害とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として成長障害，うつ病，原疾患の白血病，最近発現した汎血球減少症及び敗血症を挙げた。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	Hemoglobin Reference Range: 139 to 163 g/L	Platelets Reference Range: 140 to 450 x 10^9/L	White Blood Cells Reference Range: 3.6 to 11.1 x 10^9/L	Neutrophils Reference Range: 1.90 to 7.20 x 10^9/L
Day -1 (Screening)	73	27	30.2	0.60
Day 1	85	32	24.2	0.48
Day 3	77	30	1.8	0.02
Day 5	77	28	0.7	0.04
Day 8	77	26	0.6	0.03
Day 15	76	50	0.9	0.18
Day 22	87	42	0.6	0.10
Day 25	81	15	0.7	0.08

被験者番号 15204

Event #1 of 2 : Serious Adverse Event

Preferred term	発熱性好中球減少症

Event #2 of 2 : Serious Adverse Event, Death, Event of Interest

Preferred term	肺炎

被験者は 6[redacted] 歳の白人男性で，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，グレード 4 の好中球減少症，グレード 1 の汎血球減少症，咳嗽，呼吸困難，肺気腫 / 慢性閉塞性肺疾患，石綿肺症を伴うアスベスト曝露，肺炎，既に回復した発熱性好中球減少症及び発熱，並びに以前より継続している呼吸困難が認められた。有害事象として発熱性好中球減少症及び肺炎が発現し，死亡に至った。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクス又はプラセボを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日を経て，予定最終用量 400 mg/日まで漸増）し，1–7 日目にアザシチジン 75 mg/m^2/日を皮下投与又は静脈内投与する計画であった。

Event 1 の臨床経過：

投与 29 日目，filgrastim の連日投与を開始した（試験期間をとおして継続）。投与 94 日目，被験者（有害事象発現時 6[redacted] 歳）は悪寒，発熱及び労作性呼吸困難のため救急治療部門を受診した。被験者は発熱性好中球減少症のため入院した。入院時の体温は 100.4°F であった。胸部 X 線検査の結果，肺気腫と軽度の肺線維症が認められた。血液培養検査の結果は陰性であった。血球数回復のため，治験実施計画書で認められる投与延期に基づきベネトクラクスの投与を中断し，サイクル 4 のアザシチジンの投与を延期した。ベネトクラクスの最終投与日は投与 94 日目，アザシチジンの最終投与日は投与 82 日目であった。投与 95 日目の臨床検査の結果，好中球数が 0.2×10^9 /L（基準範囲：1.8–7.7×10^9 /L）であった。その他の関連する臨床検査値を下表に示す。治療として，bactrim，pip / tazo，aciclovir，caspofungin，micafungin 及び levofloxacin が投与された。投与 96 日目，発熱は回復し，体温は 36.2°C であった。同日の尿培養検査の結果は陽性（グラム陽性菌混合 80000 CFU/mL）であり，細菌性尿路感染の併発が報告された。抗生剤の投与は継続された。投与 97 日目，鼻腔の培養検査の結果は陰性であった。投与 100 日目，発熱性好中球減少症は治験責任医師により回復したと判断され，被験者は退院した。投与 111 日目，ベネトクラクス及びアザシチジンの投与を再開した。その後，発熱性好中球減少症の再発はなかった。併発した細菌性尿路感染の転帰は継続と判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，発熱性好中球減少症とベネトクラクス / プラセボ及びアザシチジンとの因果関係を「関連あり」と判断した。

Event 2 の臨床経過：

投与 223 日目，狭心症及び呼吸困難の悪化が認められた。特定の治療的介入は報告されなかった。投与 225 日目，肺炎が発現した。心停止が認められ，救急隊が要請された。挿管が行われ，被験者は救急治療室に搬送された。到着時に脈拍が認められなかった。Epinephrine，sodium bicarbonate 及び calcium carbonate の投与を含む二次救命処置が開始された。肺塞栓症の治療として，経験的に alteplase が投与された。心肺蘇生を約 8 回実施したが，自己心拍は再開せず，被験者は肺炎のため死亡した。家族の到着後に，被験者は胸痛と息切れで 3 日間不調であったことが救急隊に告げられた。被験者死亡のため，ベネトクラクス及びアザシチジンの投与は中止となり，ベネトクラクスの最終投与日は投与 225 日目，アザシチジンの最終投与日は投与 204 日目であった。剖検報告書には，原因となった事象として急性細菌性大葉性肺炎が記載されていた。

治験責任医師は，肺炎とベネトクラクス / プラセボ及びアザシチジンとの因果関係を「関連あり」と判断した。治験依頼者は，肺炎とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として複数の合併症を有する被験者における原疾患の AML の結果 / 合併症を挙げた。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	Neutrophils Reference Range: 1.8 to 7.7 x 10^9/L	White Blood Cells Reference Range: 4.5 to 11 x 10^9/L
Day -3 (Screening)	0.3	12.5
Day 1	0.4	17.0
Day 76	1.8 (reference range: not provided x 10^9/L)	3.4
Day 95	0.2	0.5 (reference range: 3.1 to 8.5 x 10^9/L)
Day 98	0.9	1.4 (reference range: 3.1 to 8.5 x 10^9/L)
Day 100	1.7	2.7 (reference range: 3.1 to 8.5 x 10^9/L)
Day 198	0.8	2.6
Day 225	0.7 (reference range: 1. 8 to 6.8 x 10^9/L)	2.9 (reference range: 3.4 to 10 x 10^9/L)

被験者番号 15212

Event #1 of 6 : Serious Adverse Event

Preferred term 血中ビリルビン増加

Event #2 of 6 : Serious Adverse Event, Event of Interest

Preferred term レンサ球菌性敗血症

Event #3 of 6 : Serious Adverse Event, Event of Interest

Preferred term 感染性胸水

Event #4 of 6 : Event of Interest

Preferred term クレブシエラ感染

Event #5 of 6 : Serious Adverse Event

Preferred term 脳血管発作

Event #6 of 6 : Serious Adverse Event, Death

Preferred term 脳血管発作

被験者は 7[redacted] 歳の白人女性で，20[redacted] 年に骨髄異形成症候群と診断された後，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，グレード 4 の好中球減少症，グレード 4 の白血球減少症，グレード 4 の輸血依存性血小板減少症，血中ビリルビン増加，呼吸困難，心雑音を伴う大動脈狭窄，両膝の圧痕性浮腫 1+，頭痛及びアルコール摂取者（2 杯/日未満）が認められた。有害事象として血中ビリルビン増加，レンサ球菌性敗血症，クレブシエラ感染，感染性胸水及び 2 件の脳血管発作が発現し，1 件の脳血管発作は死亡に至った。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクス又はプラセボを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日を経て，予定最終用量 400 mg/日まで漸増）し，1–7 日目にアザシチジン 75 mg/m^2/日を皮下投与又は静脈内投与する計画であった。

Event 1，2，3，4，5 及び 6 の臨床経過：

投与–1 日目，治験実施計画書に従い，腫瘍崩壊症候群の予防のため入院した。投与 1 日目，抗菌剤（levofloxacin），抗ウイルス剤（aciclovir）及び抗真菌剤（micafungin）の予防投与を開始した。Aciclovir 及び micafungin の投与は治験薬投与期間をとおして継続した。投与 1 日目，ベネトクラクス及びアザシチジンの投与を開始した。投与 5 日目，臨床検査の結果，ビリルビン 130 µmol/L（基準範囲：5.1–22.2 µmol/L），アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）15 U/L（基準範囲：報告なし），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）19 U/L（基準範囲：報告なし）であり，血中ビリルビン増加のため入院期間が延長された。その他の関連する臨床検査値を下表に示す。血中ビリルビン増加のため，ベネトクラクス及びアザシチジンの投与を中断し，アザシチジン及びベネトクラクスの最終投与日は投与 5 日目であった。投与 6 日目，腹部超音波検査の結果，急性胆嚢炎の可能性は低く，胆石及び胆泥があり，胆嚢は中等度の拡張がみられたが，緊張はなく，胆嚢壁の肥厚はみられず，超音波検査時にマーフィー徴候は認められなかった。胆石症，肝内及び肝外胆管拡張の検討が必要とされ，閉塞の原因は特定されなかった。総胆管結石症又は遠位総胆管（CBD）閉塞の他の原因の検討が必要とされ，精査のため磁気共鳴胆道膵管撮影（MRCP）の検討が必要とされた。投与 7 日目，腹部の核磁気共鳴画像（MRI）検査の結果，中等度の肝内及び肝外胆管中央部から膨大部の高さまでの拡張，遠位 CBD の不明瞭な低信号の陰影欠損がみられ，閉塞による可能性が高い胆泥と考えられた。胆石症及び胆泥がみられ，壁肥厚や炎症がないことから，現時点で急性胆嚢炎が示唆された。T2 強調画像で肝臓及び脾臓にびまん性の低信号域がみられることから，二次性ヘモクロマトーシス / ヘモジデリン沈着症が示唆され，輸血の病歴と臨床検査値との関連が認められた。投与 9 日目，臨床検査の結果，ビリルビンは 118 µmol/L（基準範囲：5.1–22.2 µmol/L）と減少し，血中ビリルビン増加は回復したと判断された。投与 10 日目，胆管閉塞が併発し，ursodeoxycholic acid が投与された。投与 14 日目，ベネトクラクス及びアザシチジンの投与を再開した。血中ビリルビン増加の再発はなかった。被験者は引き続き入院中であった（理由不明）。

投与 19 日目，悪心，錯乱及び発熱（101.4°F）の症状が認められた。錯乱状態及び傾眠の併発が報告された。胸部 X 線検査の結果，局所性のコンソリデーション又は肺水腫や明らかな胸水はみられず，気胸は描出されなかった。血液培養検査の結果は，緑色レンサ球菌群陽性であっ

た。レンサ球菌性敗血症のため，入院期間が延長された。関連する臨床検査値を下表に示す。投与 19 日目，発熱及び併発した胆管閉塞は回復したと判断された。治療として，感染予防のための metronidazole，levofloxacin，aciclovir 及び micafungin に加えて，酸素，cefepime 及び vancomycin が投与された。ベネトクラクスの投与は中断せずに継続した。アザシチジンの投与は有害事象発現時点で予定されていなかったため，行われなかった。投与 20 日目，レンサ球菌性敗血症及び併発した傾眠は回復した。翌日，被験者は引き続き入院中であり，経胸壁心エコーの結果，駆出率 55%で，心調律は心房細動を示すと考えられ，心臓弁疣贅又は心嚢液貯留の所見は認められなかった。投与 25 日目の心房細動及び投与 29 日目の左室不全の併発が報告され，それぞれの治療として metoprolol 及び digoxin が投与された。投与 30 日目，併発した心房細動は回復した。投与 33 日目，胸痛が認められ，胸部 X 線検査では，左胸郭外側に沿って中程度の量の左側胸水が新たに認められ，胸水の被包化が懸念された。投与 34 日目，感染性胸水が発現した。血液培養検査の結果は陰性であった。室内気吸入時の酸素飽和度は 92%であった。投与 34 日目，胸腔穿刺が行われた。胸水及び腹水の結果は，肺炎桿菌 2+であり，クレブシエラ感染が報告された。感染性胸水のため，ベネトクラクスの投与を中断し，ベネトクラクスの最終投与日は投与 28 日目であった（骨髄検査の結果待機により有害事象発現前に中断）。感染性胸水のため，サイクル 2 のアザシチジンの投与を延期した。投与 35 日目，胸腔チューブが留置された。胸部 X 線検査の結果，気胸は認められず，左側胸水は大量であるが減少した。投与 36 日目，胸部 X 線検査の結果，複雑性胸水は減少し，浸潤影 / 無気肺は継続していた。治療として，抗生剤，hydromorphone，fentanyl，alteplase 及び dornase alfa が投与された。投与 37 日目，胸部 X 線検査の結果，左肺底部の含気減少が認められた。投与 39 日目，胸部 X 線検査の結果，左中央部及び底部の胸膜–実質の軽度悪化，並びに持続性の心拡大 / 縦隔充満が認められた。投与 41 日目，胸部 X 線検査では，残存している左側胸水の改善と，近接する無気肺又は肺炎がみられた。胸部コンピュータ断層撮影（CT）検査では，左側被包化胸水と，少量のおそらく流動性の右側胸水が認められ，前回検査と比較して，左側胸水はやや縮小し，右側胸水は増大した。投与 42 日目，胸部 X 線検査の結果，左肺底部の含気減少に変化はなかった。投与 45 日目，ベネトクラクス及びアザシチジンの投与を再開した。投与 49 日目及び投与 50 日目に呼吸困難及び疲労がそれぞれ併発し，特定の介入は報告されなかった。投与 52 日目，被験者は退院し，高度看護施設へ移った。感染性胸水は継続していた。併発した疲労のため，ベネトクラクスの投与を中断し，最終投与日は投与 58 日目であった。アザシチジンの投与は有害事象発現時点で予定されていなかったため，行われなかった。投与 59 日目，被験者が同意を撤回したため，ベネトクラクス及びアザシチジンの投与を完全に中止した。投与 61 日目，被験者は救急治療室を受診し，頭痛及び息切れを訴えた。精神状態の悪化が認められた。救急治療室では，痙攣発作が認められ，被験者は応答しなくなった。治験責任医師によると，バイタルサインは，体温 37.3°C，心拍数 88–140 bpm，血圧 159/100–184/92 mmHg，呼吸数 17–32 回/分であった。頭部の非造影 CT 検査では，年齢に関連する脳萎縮及び慢性小血管虚血性変化がみられ，急性期の頭蓋内異常は認められなかった。投与 61 日目（最終投与後 3 日目），被験者は脳血管発作のため入院した。胸部 X 線検査では，両肺底部の無気肺又は浸潤影及び少量の胸水，並びに心拡大と軽

度の浮腫がみられた。同日，感染性胸水は回復したと判断された。投与 64 日目（最終投与後 6 日目），治験責任医師の評価によると，被験者は口頭で応答可能で意識清明であるが，錯乱，落ち着きのなさ及び顕著な脱力が継続していた。治療として，酸素が投与された。投与 65 日目（最終投与後 7 日目），被験者は退院し，ホスピスの高度看護施設に移った。錯乱状態，左室不全，呼吸困難，クレブシエラ感染及び疲労は継続していた。投与 78 日目（最終投与後 20 日目），脳血管発作が悪化し，被験者は本事象のため死亡した。剖検報告書又は死亡診断書は入手されず，治験責任医師は死因を「脳卒中」と判断した。その他の情報提供はなかった。

治験責任医師は，血中ビリルビン増加とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として胆泥による胆管閉塞を挙げた。治験依頼者は，血中ビリルビン増加とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として胆管拡張及び総胆管閉塞（画像所見）を挙げた。

治験責任医師は，レンサ球菌性敗血症とベネトクラクス / プラセボ及びアザシチジンとの因果関係を「関連あり」と判断した。治験依頼者は，レンサ球菌性敗血症とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として消化管が感染源と考えられる菌血症と肝胆汁性胆管拡張に加え，ベースライン時に認められた AML によるグレード 4 の好中球減少症のリスクを挙げた。

治験責任医師は，クレブシエラ感染とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断した。

治験責任医師は，感染性胸水とベネトクラクス / プラセボ及びアザシチジンとの因果関係を「関連あり」と判断した。治験依頼者は，感染性胸水とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として原疾患の AML による免疫不全状態に続発した感染及び併発したレンサ球菌性菌血症を挙げた。

治験責任医師は，脳血管発作とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として AML，感染，血小板減少症と関連している可能性があると判断した。治験依頼者は，脳血管発作とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として年齢に関連する脳萎縮，慢性小血管病変，最近の感染，AML 及び心臓病を挙げた。

治験責任医師は，転帰死亡の脳血管発作とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として AML，感染又は血小板減少症と関連している可能性があることを挙げた。治験依頼者は，転帰死亡の脳血管発作とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として年齢に関連する脳萎縮，慢性小血管病変，最近の感染，AML 及び心臓病と関連している可能性がより高いと判断した。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	Neutrophils Reference Range: 1.8 to 7.7 x 10^9/L	White Blood Cells Reference Range: 4.5 to 11.0 x 10^9/L	Platelets Reference Range: 130 to 400 x 10^9/L	Hemoglobin Reference Range: 120 to 160 g/L
Day -9 (Screening)	0.2	0.8	5	68
Day -1 (Screening)	0.2	0.7	30	60
Day 3	0.2	0.4	10	72
Day 5	0.2	0.3	10	66
Day 8	0.2	0.3	11	82
Day 15	0.0	0.2	7	68
Day 16	0.0	0.2	26	70
Day 19	Not provided	0.1	Not provided	Not provided
Day 22	0.0	0.1	12	82
Day 27	0.3	Not provided	12	72
Day 45	6.2 (reference range: not provided x 10^9/L)	7.1 (reference range: not provided x 10^9/L)	99	76
Day 57	1.9 (reference range: not provided x 10^9/L)	2.4 (reference range: 4 to 10 x 10^9/L)	19 (reference range: 150 to 400 x 10^9/L)	104 (reference range: 136 to 170 g/L
Day 61(Post-Treatment Day 3)	0.9 (reference range: 1.3 to 7.4 x 10^9/L)	1.3 (reference range: 4.3 to 11.0 x 10^9/L)	8	100
Day 64 (Post-Treatment Day 6)	0.4 (reference range: 1.3 to 7.4 x 10^9/L)	0.6 (reference range: 4.3 to 11.0 x 10^9/L)	Not provided	84

被験者番号 15214

Event #1 of 3 : Serious Adverse Event, Event of Interest

Preferred term 肺炎

Event #2 of 3 : Serious Adverse Event

Preferred term 急性呼吸不全

Event #3 of 3 : Serious Adverse Event, AE Leading to Discontinuation of Study Drug, Death, Event of Interest

Preferred term 肺炎

被験者は 6[redacted] 歳の白人男性で，20[redacted] 年に骨髄異形成症候群と診断された後，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，グレード 4 の好中球減少症，グレード 3 の白血球減少症，グレード 1 のリンパ球減少症，好中球減少性発熱，間質性肺疾患，低酸素血症性呼吸不全，急性呼吸窮迫，2 件の肺炎（20[redacted] 年及び 20[redacted] 年），呼吸困難（酸素補給及び salbutamol により治療），咳嗽，四肢浮腫，急性上顎洞炎，敗血症，反応性単球増加症，後天性楕円赤血球症，非 ST 上昇型心筋梗塞，大動脈弁逆流症，左室肥大，既に回復した低酸素症及び肺水腫，以前より継続している咳嗽及び鼻閉が認められた。有害事象として急性呼吸不全及び 2 件の肺炎が発現し，1 件の肺炎は死亡に至った。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクス又はプラセボを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日を経て，予定最終用量 400 mg/日まで漸増）し，1–7 日目にアザシチジン 75 mg/m^2/日を皮下投与又は静脈内投与する計画であった。

Event 1，2 及び 3 の臨床経過：

投与 7 日目（本有害事象発現前），感染予防のため，levofloxacin の投与を開始した（治験薬投与期間をとおして継続）。投与 22 日目，被験者は来院時に体温 101°F（自宅で測定した体温）を報告し，2 日前に発現した，混濁した茶色の喀痰を伴う断続的な湿性咳嗽の悪化を訴えた。来院時の体温は 37.9°C であり，被験者は肺炎のため入院した。投与 23 日目，胸部 X 線検査の結果，前回認められなかった不明瞭な肺胞性陰影が右中葉及び下葉に認められ，感染性コンソリデーションと考えられた。両肺尖部の線維化と気管支拡張症が認められ，前回の胸部コンピュータ断層撮影（CT）検査の結果の方が良好と認識された（前回の CT 検査は投与–115 日目に実施されたが本報告時点で結果の報告なし）。臨床検査の結果，好中球数 0.0×10^9 /L（基準範囲：$1.8–7.7 \times 10^9$ /L），白血球数 0.9×10^9 /L（基準範囲：$4.5–11.0 \times 10^9$ /L）であった。その他の関連する臨床検査値を下表に示す。治療として，抗生剤，isavuconazonium，aciclovir 及び paracetamol が投与された。酸素療法及び salbutamol 吸入剤（頓用）の投与が継続された。肺炎のため，プラセボの投与を中断し，最終投与日は投与 22 日目であった。アザシチジンの投与は有害事象発現時点で予定されていなかったため，行われなかった。投与 23 日目，体温は 39°C まで上昇した。投与 24 日目，体温上昇（37.6°C）が継続していた。呼吸器の喀痰培養検査の結果，呼吸器常在菌 4+であった。血液培養検査の結果は陰性，呼吸器ウイルスの鼻スワブの結果は陰性，尿培養検査及び尿中肺炎レンサ球菌抗原の結果は陰性，便中 *Clostridium difficile* の結果は陰性であった。投与 26 日目，肺炎に対して中等度の CYP3A 阻害剤である isavuconazonium を投与するため，プラセボを 200 mg/日に減量して投与を再開した。肺炎のため，サイクル 2 のアザシチジンの投与を延期した。投与 29 日目，治験責任医師によると，肺炎は改善し，被験者は退院した。本事象は継続していた。抗生剤，isavuconazonium，aciclovir，酸素療法，salbutamol 吸入剤及び paracetamol の投与は継続された。

投与 34 日目，被験者は救急治療部門を受診し，100.6°F（自宅で測定した体温）の発熱を報告し，湿性咳嗽を訴えた。臨床検査の結果，好中球数 0.0×10^9 /L（基準範囲：$1.8–7.7 \times 10^9$ /L），白血球数 0.3×10^9 /L（基準範囲：$4.5–11.0 \times 10^9$ /L）であった。入院時は平熱（体温 36°C）であ

った。胸部 CT 検査では，前回検査でみられなかったコンソリデーションが両側に複数部分に認められ，多発性肺炎と考えられた。過去に認められたコンソリデーションはほぼ完全に消失しており，新たな両側胸水，気管支拡張の増強（特に両上葉）が認められた。被験者は未回復の肺炎のため入院した。胸水の併発が報告され，この時点では治療は行わなかった。投与 35 日目，体温は 37.6°C であった。治療として，抗生剤，aciclovir，isavuconazonium，salbutamol，paracetamol，Tussin DM，fentanyl 及び micafungin が投与された。投与 36 日目，体温は 39.6°C まで上昇した。胸部 X 線検査では，少量から中程度の量の両側胸水がみられ，隣接する肺底部無気肺（左が右より顕著）/ コンソリデーションが認められた。付加的かつ散在性の斑状肺胞性陰影及び原因となっている間質性肺疾患は直近の CT 検査の評価結果の方が良好であった。両心尖部に瘢痕がみられ，気胸は描出されなかった。同日，急性呼吸不全が発現し，治療として，気管内挿管及び furosemide の投与が行われ，（悪化する）末梢性浮腫及び頻脈（報告された心拍数 130 bpm）の併発も報告された。治療として，気管内挿管及び furosemide の投与が行われた。気管支鏡検査の結果，少量の新鮮血液が気管内チューブの上から流出していると思われ，それ以外の出血は描出されなかった。気道は全体的に正常であった。疑わしい感染原因を評価するため，気管支肺胞洗浄検査を実施した結果，抗酸菌，*Pneumocystis jirovecii*，flavin adenine dinucleotide は検出されなかった。血液，喀痰，鼻腔，尿及び胸水の培養検査の結果は陰性であった。肺炎のため，プラセボ及びアザシチジン（サイクル 2 の投与 6 日目）の投与を中断し，プラセボ及びアザシチジンの最終投与日は投与 36 日目であった。その後，肺炎のため，プラセボ及びアザシチジンの投与を完全に中止する予定であった。投与 37 日目，抜管となり，40%エアロゾルマスクに切り替えられ，ピッグテール胸腔チューブが留置された。発熱は継続し，体温 38.5°C であった。胸部 X 線検査では，両側に混合性の異常パターンがみられ，肺水腫と感染の合併が示唆された。複雑性胸水の一部が除去された。投与 38 日目（最終投与後 2 日目），発熱は継続し，体温は 38.1°C であった。その後の 3 日間の体温は 37°C–37.4°C であった。それ以降の体温は報告されなかった。

投与 40 日目（最終投与後 4 日目），血液培養の再検査の結果は陰性であった。胸部 X 線検査では，前回みられなかった左胸腔チューブのラインがみられ，広範囲の複雑性胸膜–実質性病変によって左胸腔の大部分が不明瞭であり，大きな病巣は肺門周囲中央部の肺胞性病変を覆っていた（直近と比較した場合，比較的クリアーであった）。挿管は概して予後を改善しないこと及び挿管しても病院で死亡する可能性が高いことについて，被験者との協議が行われた。被験者は家族と協議した後，「限定した蘇生方針」を継続することとし，心停止の場合には心蘇生を希望せず，限定して挿管を試みることで「問題はなく」，回復が合理的に見込めない場合は，1–2 週間を超えて継続することを希望しないこととした。その後，挿管が行われた。入院中に追加された治療薬は，oxycodone，fentanyl，ketamine，morphine 及び linezolid であった。投与 41 日目（最終投与後 5 日目），胸部 X 線検査の結果，左胸全体に及ぶ重度の複雑性胸膜–実質性病変がみられた。気管支鏡検査の結果，両側の粘膜の顕著な蒼白及び古い血液（右より左が多い）がみられ，活動性出血の原因は認められなかった。その後，肺出血の併発が報告され，特定の治療的介入は報告されなかった。経胸壁心エコーの結果，推定左室駆出率は 45%で，少量の心

嚢液貯留，軽度の求心性左室（LV）肥大，LV 拡張機能異常，ステージ I の早期 LV 弛緩障害（弛緩パターン異常）が認められ，左房のサイズ及び構造は正常で，軽度の右房拡張及び大量の胸水が認められた。投与 41 日目（最終投与後 5 日目），被験者は言語や触覚の刺激に反応しなくなり，自発呼吸が停止し，肺炎のため死亡した。急性呼吸不全と併発した胸水，末梢性浮腫，肺出血及び頻脈の転帰は被験者の死亡まで継続したと判断された。肺炎及び被験者の死亡のため，投与 41 日目（最終投与後 5 日目）にプラセボ及びアザシチジンの投与は中止となり，プラセボ及びアザシチジンの最終投与日は投与 36 日目であった。

治験責任医師は，1 回目の肺炎とベネトクラクス / プラセボ及びアザシチジンとの因果関係を「関連あり」と判断した。治験依頼者は，1 回目の肺炎とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として既存の好中球減少症を伴う原疾患の AML を挙げた。

治験責任医師は，急性呼吸不全とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として AML 及び基礎疾患の肺疾患を挙げた。治験依頼者は，急性呼吸不全とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，本事象は呼吸不全及び心筋梗塞の既往症，並びに複数の合併症を有する被験者において併発した肺炎の結果であると判断した。

治験責任医師は，転帰死亡の肺炎とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として AML 及び基礎疾患の肺疾患を挙げた。治験依頼者は，転帰死亡の肺炎とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として好中球減少症を伴う原疾患の AML の免疫不全状態を挙げた。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	Neutrophils Reference Range: 1.8 to 7.7 x 10^9/L	White Blood Cells Reference Range: 4.5 to 11.0 x 10^9/L
Day -4 (Screening)	0.0	1.6
Day 1	0.1	1.0
Day 15	0.0	0.7
Day 22	0.0	0.9
Day 24	0.1	0.7
Day 28	0.0	0.7
Day 31	Not Provided	0.7
Day 34	0.0	0.3
Day 36	0.0	Not Provided
Day 37 (Post-Treatment Day 1)	0.1	Not Provided
Day 41 (Post-Treatment Day 5)	0.0	4.8

被験者番号 15401

Event #1 of 7 : Serious Adverse Event	
Preferred term	急性腎障害

Event #2 of 7 : Serious Adverse Event	
Preferred term	悪心

Event #3 of 7 : Serious Adverse Event, Event of Interest	
Preferred term	敗血症

Event #4 of 7 : Event of Interest	
Preferred term	クロストリジウム・ディフィシレ感染

Event #5 of 7 : Serious Adverse Event	
Preferred term	脳症

Event #6 of 7 : Serious Adverse Event	
Preferred term	呼吸不全

Event #7 of 7 : Serious Adverse Event, Death, Event of Interest	
Preferred term	敗血症

被験者は 7[redacted] 歳の白人男性で，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，グレード 2 の白血球減少症，グレード 4 の好中球減少症，慢性腎臓病，胸水，肺炎，低アルブミン血症，うっ血性心不全，心房細動，腸炎，既に回復した悪心，グレード 3 の白血球数減少及びうっ血性心不全の悪化，並びに以前より継続しているグレード 4 の白血球数減少が認められた。有害事象として悪心，急性腎障害，クロストリジウム・ディフィシレ感染，呼吸不全，脳症及び 2 件の敗血症が発現し，1 件の敗血症は死亡に至った。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクス又はプラセボを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日を経て，予定最終用量 400 mg/日まで漸増）し，1–7 日目にアザシチジン 75 mg/m^2/日を皮下投与又は静脈内投与する計画であった。

Event 1，2，3，4，5，6 及び 7 の臨床経過：

投与–15 日目，抗ウイルス剤の予防投与を開始した（治験薬投与期間をとおして継続）。投与 213 日目（本有害事象発現前），抗真菌剤の予防投与として posaconazole の投与を開始した（試験期間をとおして継続）。翌日，抗真菌剤の予防投与として強力な CYP3A 阻害剤（posaconazole）を併用するため，ベネトクラクスの用量を 50 mg へ減量した。

投与 255 日目，被験者は来院し，精神状態変化，呼吸困難，疲労，徐々に悪化する息切れ及び両下肢の圧痕性浮腫 3+が認められ，前週に体重が 3–5 ポンド増加したと報告した。投与 171 日目に 203 ポンドであった体重は 220 ポンドとなり，体重増加が報告された。臨床検査の結果，クレアチニン 121 µmol/L（基準範囲：59–109 µmol/L），乳酸 4.5 mmol/L（基準範囲：0.5–2.2 mmol/L）であった。悪心及び急性腎障害のため，被験者は入院した。体重増加の併発が報告された。胸部の血管造影コンピュータ断層撮影検査では，胸水，無気肺及び心拡大が認められた。同日，トロポニン増加（0.14 ng/mL，基準範囲：0.0–0.0 ng/mL），無気肺，心拡大及び胸水の併発も報告された。その他の臨床検査値を下表に示す。悪心及び急性腎障害のため，ベネトクラクスの投与を中断し，最終投与日は投与 255 日目であった。悪心及び急性腎障害による投与中断は治験薬投与期間をとおして継続した。アザシチジンの投与は有害事象発現時点で予定されていなかったため，行われなかった。投与 256 日目（最終投与後 1 日目），好中球数 0.78×10^9 /L（基準範囲：$1.8–7.8 \times 10^9$ /L），白血球数 1.1×10^9 /L（基準範囲：$4.0–10.0 \times 10^9$ /L），アルブミン 29 g/L（基準範囲：37–51 g/L）であり，発熱性好中球減少症（報告された体温 38.2°C）及び低アルブミン血症の併発が報告された。治療として，制吐剤，解熱剤及び抗生剤が投与された。投与 257 日目（最終投与後 2 日目），乳酸 3.3 mmol/L（基準範囲：0.5–2.2 mmol/L），血圧 78/41 mmHg であり，敗血症が報告された。治療として，追加で抗真菌剤の投与が開始された。血液培養検査は実施されなかった。投与 266 日目（最終投与後 11 日目），便培養検査の結果は *Clostridium difficile* 陽性であり，併発した代謝性アシドーシスと共にクロストリジウム・ディフィシレ感染が報告された。治療として，アルブミン及び昇圧剤が投与された。投与 268 日目（最終投与後 13 日目），脳症及び呼吸不全が報告され，挿管が行われた。血行動態が不安定であり，治療を追加できなかった。Vancomycin 及び midodrine の投与が追加された。投与 269 日目（最終投与後 14 日目），家族との協議が行われ，治療方針は蘇生拒否（DNR）へ変更された。同日，被験者は敗血症のため死亡した。その他の情報提供はなかった。

治験責任医師は，悪心とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として原疾患の AML を挙げた。治験依頼者は，悪心とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として原疾患の AML の合併症と関連している可能性がより高いと判断した。

治験責任医師は，急性腎障害とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として原疾患を挙げた。治験依頼者は，急性腎障害とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，ベースライン時に慢性腎臓病及び心血管合併症が認められた状況で併発した敗血症の合併症である可能性がより高いと判断した。

治験責任医師は，クロストリジウム・ディフィシレ感染とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断した。

治験責任医師は，呼吸不全とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として敗血症及び原疾患の AML を挙げた。治験依頼者は，呼吸不全とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，

他の原因として，原疾患の AML と，免疫不全状態による感染を含む AML の合併症の結果である可能性がより高いと判断した。また，被験者は心血管合併症によりリスクが増加していた。

治験責任医師は，脳症とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として敗血症，急性腎障害及び呼吸不全を挙げた。治験依頼者は，脳症とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として同時に発現した敗血症，呼吸不全及び急性腎障害の結果である可能性がより高いと判断した。

治験責任医師は，1 回目の敗血症とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として疾患との関連を挙げた。治験依頼者は，1 回目の敗血症とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，複数の合併症を有する高齢被験者における原疾患の AML の合併症と関連している可能性がより高いと判断した。

治験責任医師は，転帰死亡の敗血症とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として原疾患の AML を挙げた。治験依頼者は，転帰死亡の敗血症とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，心臓障害及び再発性感染を含む合併症を有する高齢被験者における原疾患の AML の合併症と関連している可能性がより高いと判断した。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	Neutrophils Reference Range: 1.8 to 7.8 x 10^9/L	White Blood Cells Reference Range: 4.0 to 10.0 x 10^9/L	Lactic Acid Reference Range: 0.5 to 2.2 mmol/L	Creatinine Reference Range: 59 to 109 umol/L
Day -5 (Screening)	0.50 (reference range: 1.5 to 7.5 x 10^9/L)	5.7 (reference range: not provided x 10^9/L)	Not provided	115 (reference range: not provided umol/L
Day 1	0.30 (reference range: 1.5 to 7.5 x 10^9/L)	2.4 (reference range: 4 to 11 x 10^9/L)	Not provided	141 (reference range: 53 to 115 umol/L)
Day 244	0.50 (reference range: 1.5 to 7.5 x 10^9/L)	1.3 (reference range: 4 to 11 x 10^9/L)		97 (reference range: not provided umol/L
Day 255	0.25	0.8	4.5 mmol/L	121
Day 256 (Post-Treatment Day 1)	0.78	1.1	Not provided	144
Day 257 (Post-Treatment Day 2)	0.61	0.7	3.3	Not provided
Day 260 (Post-Treatment Day 5)	Not provided	0.6	3.6	118
Day 267 (Post-Treatment Day 12)	0.28	0.8	6.1	183
Day 268 (Post-Treatment Day 13)	0.22	0.6	Not provided	214
Day 269 (Post-Treatment Day 14)	0.26	0.4	Not provided	279

被験者番号 18202

Event #1 of 2 : Serious Adverse Event

Preferred term 急性腎障害

Event #2 of 2 : Serious Adverse Event, Death

Preferred term 呼吸不全

被験者は 8[redacted] 歳の白人男性で，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，急性腎障害，尿路痛及び肺水腫が認められた。有害事象として急性腎障害及び呼吸不全が発現し，死亡に至った。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクス又はプラセボを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日

を経て，予定最終用量 400 mg/日まで漸増）し，1–7 日目にアザシチジン 75 mg/m^2/日を皮下投与又は静脈内投与する計画であった。

Event 1 及び 2 の臨床経過：

投与–10 日目，被験者は入院し，AML と診断された。Allopurinol 300 mg/日及び sodium chloride 8000 mL（静脈内）の 9 日間連日投与を含む腫瘍崩壊症候群（TLS）の予防投与を開始した。更に，抗ウイルス剤（aciclovir）の予防投与，抗菌剤（Bactrim）の予防投与及び抗真菌剤（voriconazole）の予防投与を開始した。抗真菌剤の予防投与として強力な CYP3A 阻害剤である voriconazole を投与するため，投与 1 日目にベネトクラクスの用量調節を行い，10 mg/日で投与を開始し，20 mg/日を経て，最終用量 50 mg/日まで漸増した。投与 1 日目，治験実施計画書に従い，ベネトクラクス及びアザシチジンの投与を開始した。投与 2 日目，TLS 予防のため，calcium gluconate 及び sodium chloride 520 mL 及び減量した allopurinol（100 mg）の静脈内投与が行われた。カルシウム値は報告されなかった。投与 3 日目，急性腎障害が発現した。臨床検査の結果，クレアチニン 218 µmol/L（基準範囲：62–133 µmol/L），クレアチニン・クリアランス 20.4 mL/秒（基準範囲：報告なし）であった。その他の関連する臨床検査値を下表に示す。腎臓病専門医の診察を受けた。診断名として薬剤（aciclovir 及び Bactrim）による腎毒性が疑われた。急性腎障害のため，ベネトクラクス及びアザシチジンの投与を中断し，ベネトクラクスの最終投与日は投与 2 日目，アザシチジンの最終投与日は投与 3 日目であった。治療として，TLS 予防のために投与 3 日目から投与 4 日目（最終投与後 1 日目）に投与された sodium chloride 3500 mL の静脈内輸液に加えて，sodium chloride の静脈内投与が行われた。投与 4 日目（最終投与後 1 日目），aciclovir の投与は中止された。投与 6 日目（最終投与後 3 日目），sodium chloride 2500 mL の静脈内投与が 3 日間行われた。Bactrim の最終投与日は投与 7 日目（最終投与後 4 日目）であった。投与 8 日目（最終投与後 5 日目），精神錯乱及び言語緩慢が認められた。診察中に被験者の両眼が閉じた。この時点で，特定の治療的介入は報告されなかった。更に，頭痛が発現し，tramadol が投与された。頭痛は病歴と関連していると報告され，個別の事象ではなかった。その後，同日の夜に意識消失に至り，呼吸不全が発現した。気管内挿管が試みられたが，気道内に出血があり，目視困難であった。麻酔科が気管内挿管を試みたが，気道内の「大量の出血」により実施できなかった。外科が召集され，緊急輪状甲状靭帯切開が行われ，人工呼吸が開始された。呼吸不全は継続していた。投与 8 日目（最終投与後 5 日目），被験者は呼吸不全及び疾患進行のため死亡した。投与–8 日目に実施された直近の骨髄生検では，芽球比率は 40%であった。ベースライン時の疾患評価は報告されなかった。

治験責任医師は，急性腎障害とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として腎毒性を挙げた。治験依頼者は，急性腎障害とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として既存の腎機能障害と原疾患の AML 及びスクリーニング時にクレアチニン・クリアランスが 41.66 であったことを挙げた。

治験責任医師は，呼吸不全とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として疾患進行を挙げた。治験依頼者は，呼吸不全とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として進行性 AML を挙げた。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	Creatinine Clearance Reference Range: Not provided mL/s	Creatinine Reference Range: 62 to 115 umol/L
Day -8 (Screening)	0.7	113 (reference range: not provided umol/L)
Day 1 (6:11)	0.5	148
Day 1 (17:20)	0.5	154
Day 2 (6:00)	0.5	147
Day 2 (15:40)	Not provided	171
Day 3 (6:18)	0.3	218
Day 3 (15:55)	Not provided	225
Day 4 (Post-Treatment Day 1)	Not provided	244
Day 5 (Post-Treatment Day 2)	Not provided	245
Day 6 (Post-Treatment Day 3)	0.3	250
Day 7 (Post-Treatment Day 4)	0.3	262
Day 8 (Post-Treatment Day 5)	0.3	227

Treatment Day	Calcium Reference Range: Not Provided mmol/L	Potassium Reference Range: Not Provided mmol/L	Phosphate Reference Range: Not Provided mmol/L	Urate Reference Range: 148.7 to 356.9 umol/L
Day -8 (Screening)	2.20	4.5	1.0	139.8
Day 1 (6:11)	2.30	4.3	0.9	91.6
Day 1 (17:20)	2.30	4.5	0.8	86.3
Day 2 (6:00)	Not Provided	4.1	1.0	84.5
Day 2 (15:40)	Not Provided	4.4	1.0	92.2
Day 3 (6:18)	Not Provided	4.4	1.5	121.9
Day 3 (15:55)	Not Provided	4.3	1.3	140.4
Day 4 (Post-Treatment Day 1)	Not Provided	4.2	1.2	159.4 (reference range: not provided umol/L)
Day 5 (Post-Treatment Day 2)	Not Provided	4.1	1.1	179.0 (reference range: not provided umol/L)
Day 6 (Post-Treatment Day 3)	Not Provided	4.2	0.9	193.9 (reference range: not provided umol/L)
Day 7 (Post-Treatment Day 4)	2.08 (reference range: 2.12 to 2.62 mmol/L)	4.0	Not Provided	Not Provided
Day 8 (Post-Treatment Day 5)	2.17	4.0	0.9	209.4 (reference range: not provided umol/L)

Treatment Day	Blasts/White Blood Cells Reference Range: 1 to 3 (%)
Day -8 (Screening)	0
Day 2	0
Day 6 (Post-Treatment Day 3)	0
Day 7 (Post-Treatment Day 4)	35
Day 8 (Post-Treatment Day 5)	48

被験者番号 23301

Event #1 of 2 : Event of Interest

Preferred term　クロストリジウム・ディフィシレ感染

Event #2 of 2 : Serious Adverse Event, Event of Interest

Preferred term　腸球菌性敗血症

Death, Event of Interest	
Preferred term	疾患進行

被験者は 8[redacted] 歳の白人男性で，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，グレード 4 の好中球減少症，シュードモナス性敗血症，下痢及び肺炎，並びに継続している上気道感染が認められた。有害事象として腸球菌性敗血症及びクロストリジウム・ディフィシレ感染が発現し，疾患進行のため死亡に至った。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクス又はプラセボを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日を経て，予定最終用量 400 mg/日まで漸増）し，1–7 日目にアザシチジン 75 mg/m^2/日を皮下投与又は静脈内投与する計画であった。

Event 1，2 及び疾患進行の臨床経過：

感染予防目的で強力な CYP3A 阻害剤である posaconazole を投与するため，投与 21 日目にプラセボの用量を 50 mg へ調節した。更に，抗菌剤（ciprofloxacin）の予防投与を開始した。投与 29 日目，最後の効果判定で治療抵抗と判定され，末梢血芽球数は 9×10^9 /L（基準範囲：0×10^9 /L 未満）であった。投与 49 日目，被験者は来院し，38°C の発熱を訴えた。臨床検査の結果，好中球数が 0.1×10^9 /L 未満（基準範囲：1.6–5.9 × 10^9 /L）であった。その他の関連する臨床検査値を下表に示す。その後，被験者は腸球菌性敗血症のため入院した。プラセボの投与は中断せずに継続し，アザシチジンの投与は有害事象発現時点で予定されていなかったため，行われなかった。入院日の血液培養検査の結果は報告されなかった。治療として，pip / tazo が投与された。同日，便培養検査の結果は *Clostridium difficile* トキシン B-DNA 陽性であり，クロストリジウム・ディフィシレ感染が報告された。治療として，metronidazole が投与された。翌日，心エコーの結果，駆出率は 25%であり，心不全が報告された。治療として，enalapril，furosemide 及び spironolactone が投与された。同日，超音波検査では，右肺に大量の液体が認められた。投与 51 日目，胸腔ドレナージが実施され，750 mL の液体が除去された。同日，血液培養検査の結果は陰性であり，ciprofloxacin の投与が中止された。投与 53 日目，血液培養検査の結果，バンコマイシン耐性腸球菌陽性であった。治療として，linezolid，meropenem，vancomycin の投与及び Bactrim の予防投与が行われた。投与 55 日目，疾患進行のため，プラセボ及びアザシチジンの投与を中止し，プラセボの最終投与日は投与 55 日目，アザシチジンの最終投与日は投与 35 日目であった。翌日，体温は 36°C，末梢血芽球数は 8.2×10^9 /L（基準範囲：0×10^9 /L 未満）であった。末梢血芽球数が多かったため，白血病は難治性と判断され，被験者は投与 63 日目（最終投与後 8 日目）に退院し，緩和ケアへ移行した。腸球菌性敗血症，クロストリジウム・ディフィシレ感染及び心不全の転帰はいずれも退院時点で継続と判断された。投与 68 日目，被験者は疾患進行のため死亡した。

治験責任医師は，腸球菌性敗血症とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として AML を挙げた。治験依頼者は，腸球菌性敗血症とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因

として合併症 / 好中球減少症（好中球絶対数 0.1 未満）を伴う原疾患の AML の進行と関連している可能性がより高いと判断した。

治験責任医師は，クロストリジウム・ディフィシレ感染とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断した。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	Neutrophils Reference Range: 1.6 to 5.9 x 10^9/L	White Blood Cells Reference Range: 3.5 to 8.8 x 10^9/L	Blasts Reference Range: 0 to 0 x 10^9/L
Day -2 (Screening)	< 0.10	2.2	1.5
Day 1	< 0.10	1.8	1.1
Day 2	< 0.10	2	1.3
Day 3	< 0.10	2.3	1.4
Day 4	< 0.10	2.5	1.7
Day 5	< 0.10	1.9	1.4
Day 8	< 0.10	3.3	2.4
Day 22	< 0.10	7.5	6.4
Day 29	< 0.10	10.2	9.0
Day 49	< 0.10	14.8	13.5
Day 50	< 0.10	14.1	12.6
Day 52	< 0.10	13.6	12.4
Day 56 (Post-Treatment Day 1)	< 0.10	9.2	8.2

被験者番号 26003

Event #1 of 4 : Serious Adverse Event

Preferred term	発熱性好中球減少症

Event #2 of 4 : Serious Adverse Event

Preferred term	心不全

Event #3 of 4 : Serious Adverse Event, AE Leading to Discontinuation of Study Drug, Event of Interest

Preferred term	肺炎

Event #4 of 4 : Serious Adverse Event, Death

Preferred term	脳出血

被験者は 8[redacted] 歳の白人女性で，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，グレード 4 の好中球減少症，グレード 3 の輸血依存性貧血，グレード 1 の血小板減少症，無症候性冠動脈疾患（CAD）（治療あり），高血圧，収縮期性心雑音，左脚ブロック（LBBB）及び高脂血症が認められた。有害事象として発熱性好中球減少症，心不全，肺炎及び脳出血が発現し，死亡に至った。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクス又はプラセボを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日を経て，予定最終用量 400 mg/日まで漸増）し，1–7 日目にアザシチジン 75 mg/m^2/日を皮下投与又は静脈内投与する計画であった。

Event 1，2，3 及び 4 の臨床経過：

投与 32 日目，腋窩体温 38.5°C であった。臨床検査の結果，好中球数 0.14 × 10^9 /L（基準範囲：1.5–6.7 × 10^9 /L），白血球数 1.3 × 10^9 /L（基準範囲：3.4–8.2 × 10^9 /L）であった。その他の関連する臨床検査値を下表に示す。被験者は発熱性好中球減少症のため入院した。胸部 X 線検査の結果は正常であった。血液，尿及び喀痰の培養検査の結果は陰性であった。治療として，paracetamol，meropenem 及び micafungin が投与された。投与 34 日目，発熱が悪化し，腋窩体温は 39.4°C であった。投与 35 日目，胸痛の併発が報告され，特定の治療的介入は行わなかった。同日，*Clostridium* トキシンの便培養検査の結果は陰性であった。投与 36 日目，臨床検査の結果，リン酸塩が 0.5 mmol/L（基準範囲：0.8–1.4 mmol/L）と減少がみられ，低リン酸血症の併発が報告された。発熱性好中球減少症のため，プラセボの投与を中断し，最終投与日は投与 36 日目であった。アザシチジンの投与はその時点で予定されていなかったため，行われなかった。投与 37 日目，臨床検査の結果，トロポニン I が 3524 ng/L（基準範囲：0–25 ng/L）と増加がみられ，カリウムが 2.7 mmol/L（基準範囲：3.3–4.9 mmol/L）と減少がみられた。

心不全が発現し，胸痛は回復したと判断された。心電図（ECG）では，左脚ブロックが認められ，ベースラインからの変化はなかった。胸部 X 線検査の結果，うっ血及び胸水が認められた。治療として，furosemide，potassium，enoxaparin，bisoprolol 及び amlodipine が投与された。投与 37 日目，低カリウム血症及び血小板減少症の併発が報告された。同日，filgrastim の連日投与が開始された。投与 38 日目，臨床検査の結果，脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）が 2236 ng/L（基準範囲：0–35 ng/L）と増加がみられた。投与 39 日目，filgrastim の投与は終了となった。投与 40 日目，sodium phosphate monobasic が連日 4 日間投与され，血小板 250 mL の輸血が行われた。心エコーの結果は正常で，胸部 X 線検査では胸水が認められた。投与 40 日目，低カリウム血症は回復したと判断された。投与 42 日目，プラセボの投与を再開した。投与 43 日目，低リン酸血症は回復した。投与 46 日目，血小板減少症の悪化が併発し，血小板 500 mL が輸血された。投与 49 日目，胸部 X 線検査では引き続き胸水が認められた。胸部コンピュータ断層撮影（CT）検査では，肺炎が疑われた。投与 51 日目，アスペルギルス抗原の血液培養検査の結果は陰性であった。発熱性好中球減少症のため，プラセボの投与を中断し（2 回目），最終投与日は投与 57 日目であった。投与 58 日目（最終投与後 1 日目），平熱（体温 37°C）であったため，発熱性好中球減少症は回復したと判断された。投与 61 日目（最終投与後 4 日目），肺炎

が発現した。肺炎のため，プラセボ及びアザシチジンの投与を中止し，プラセボの最終投与日は投与 57 日目，アザシチジンの最終投与日は投与 36 日目であった。血液培養検査の結果は陰性であった。臨床検査の結果，好中球数 1.87×10^9 /L（基準範囲：1.5–6.7×10^9 /L），白血球数 3.4×10^9 /L（基準範囲：3.4–8.2×10^9 /L）であった。投与 63 日目（最終投与後 7 日目），心筋トロポニン I は 13 ng/L（基準範囲：0–25 ng/L）へ正常化した。ECG では LBBB に変化は認められず，胸部 X 線検査では再び胸水が認められた。投与 64 日目（最終投与後 7 日目），血液培養の再検査の結果は陰性であった。胸部 X 線検査及び胸部超音波検査で胸水が認められた。胸部 CT 検査の結果，肺炎及び胸水が認められた。治療として，抗生剤，prednisolone 及び paracetamol（頓用）が投与された。投与 65 日目（最終投与後 8 日目），micafungin の投与が開始された。同日，虚血性心不全の治療のため，enoxaparin の用量は 40 mg/日から 40 mg 1 日 2 回へ増量された（その後の 6 日間）。投与 68 日目（最終投与後 11 日目），臨床検査の結果，抗第 Xa 因子活性 0.25 IU/ML（基準範囲：報告なし）であった。投与 69 日目（最終投与後 12 日目），胸部 X 線検査の結果，肺炎は軽快していた。同日，筋緊張亢進，頭痛及び 191/99–209/92 mmHg の血圧を伴う脳出血が発現した。臨床検査の結果，血小板数 120×10^9 /L（基準範囲：150–360×10^9 /L），C-反応性蛋白 28 mg/L（基準範囲：3 mg/L 未満）であった。治療として，amlodipine 及び enalapril が投与された。投与 70 日目（最終投与後 13 日目），血圧は 199/95 mmHg で，引き続き高値であった。心不全及び肺炎が継続する中，被験者は投与 70 日目（最終投与後 13 日目）の朝に脳出血により死亡した状態で発見された。剖検の結果，主な死因は脳内出血とされた。

治験責任医師は，発熱性好中球減少症とベネトクラクス / プラセボ及びアザシチジンとの因果関係を「関連あり」と判断した。治験依頼者は，発熱性好中球減少症とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として原疾患の AML による既存の好中球減少症を伴う免疫不全状態が高齢により複雑化したと判断した。

治験責任医師は，心不全とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として冠動脈疾患，発熱 / 感染を挙げた。治験依頼者は，心不全とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として高齢，並びに CAD，高脂血症及び高血圧を含む複数の心血管疾患を挙げた。

治験責任医師は，肺炎とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として感染，長期入院及び免疫低下を挙げた。治験依頼者は，肺炎とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，原疾患の AML を有する高齢の免疫不全被験者における院内感染を挙げた。

治験責任医師は，脳出血とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として好中球減少性感染，血小板減少症，AML，CAD，高血圧を挙げた。治験依頼者は，脳出血とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として原疾患の AML，高齢，CAD の病歴及び高血圧を挙げた。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	Neutrophils Reference Range: 1.5 to 6.7 x10^9/L	White Blood Cells Reference Range: 3.4 to 8.2 x 10^9/L	Platelets Reference Range: 150 to 360 x 10^9/L)
Day -3	0.33	6.6 (reference range: not provided x 10^9/L)	102
Day 1	Not Provided	7.1 (reference range: not provided x 10^9/L)	82
Day 2	0.20	6.5 (reference range: not provided x 10^9/L)	91
Day 30	0.09	2.0	137
Day 32	0.14	1.3	95
Day 36	0.29	1.5	77
Day 40	Not Provided	5.0 (reference range: not provided x 10^9/L)	52
Day 46	1.42	3.1	46
Day 58	1.13	3.6 (reference range: not provided x 10^9/L)	Not Provided
Day 61	1.87	3.4 (reference range: not provided x 10^9/L)	Not Provided
Day 69	0.35	1.5	120

Treatment Day	Potassium Reference Range: 3.3 to 4.9 mmol/L	Phosphate Reference Range: 0.8 to 1.4 mmol/L
Day -3	4.0 (reference range: not provided mmol/L)	1.0 (reference range: not provided mmol/L)
Day 1	4.0 (reference range: not provided mmol/L)	1.2 (reference range: not provided mmol/L)
Day 36	3.0	0.5
Day 37	2.7	Not Provided
Day 40	3.8 (reference range: not provided mmol/L)	0.3

被験者番号 28101

Event #1 of 5 : Serious Adverse Event

Preferred term 好中球減少症

Event #2 of 5 : Serious Adverse Event, Event of Interest	
Preferred term	尿路感染

Event #3 of 5 : Serious Adverse Event	
Preferred term	体重減少

Event #4 of 5 : Serious Adverse Event, AE Leading to Discontinuation of Study Drug	
Preferred term	頭部コンピュータ断層撮影異常

Event #5 of 5 : Serious Adverse Event, Death	
Preferred term	脳新生物

被験者は 8[redacted] 歳の白人女性で，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，感染巣のない発熱，口腔真菌感染，両側性肺炎（20[redacted] 年 [redacted] 月），尿路感染，食欲の喪失，咳嗽，呼吸困難，乳癌（乳房切除あり，過去の治療内容不明）及び紙巻タバコの元喫煙者（1 日あたりの摂取量不明，22 年間），並びに既に回復した C-反応性蛋白（CRP）増加及び好中球減少症が認められた。有害事象として好中球減少症，尿路感染，体重減少，頭部コンピュータ断層撮影異常（思考異常）及び脳新生物が発現し，死亡に至った。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクス又はプラセボを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日を経て，予定最終用量 400 mg/日まで漸増）し，1–7 日目にアザシチジン 75 mg/m^2/日を皮下投与又は静脈内投与する計画であった。

Event 1，2，3，4 及び 5 の臨床経過：

投与 36 日目，被験者は来院し，呼吸困難，咳嗽及び疲労感を訴えた。体温は 37.6°C で，右肺に若干の捻髪音が聴取された。臨床検査の結果，CRP 157 mg/L（基準範囲：0–8 mg/L），白血球数 1.1 × 10^9 /L（基準範囲：3.5–10 × 10^9 /L），好中球数 0.48 × 10^9 /L（基準範囲：2–7 × 10^9 /L）であり，好中球減少症が報告された。その他の関連する臨床検査値を下表に示す。胸部 X 線検査では大きな浸潤影は認められなかった。同日，血液培養検査の結果は陰性であったが，尿培養検査の結果は大腸菌陽性であり，尿路感染（UTI）が報告された。その後，被験者は好中球減少症及び尿路感染のため入院した。UTI の治療として，pip / tazo が投与された。好中球減少症に対する特定の治療的介入は報告されなかった。好中球減少症及び UTI のため，ベネトクラクスの投与を中断した（投与スケジュールに従った最終投与日は投与 28 日目）。血球数回復のため，治験実施計画書で認められる投与延期に基づきサイクル 2 のアザシチジンの投与を延期した。投与 42 日目，被験者は退院し，UTI は回復したと判断された。好中球減少症の転帰は継続と判断された。同日，pip / tazo の投与は中止された。投与 43 日目，ベネトクラクス及びアザシチジンの投与を再開した。

投与 60 日目，味覚異常が併発した。本事象に対する特定の治療的介入は報告されなかった。投与 71 日目，被験者は来院時に味覚障害の悪化，断続的悪心及びスクリーニング時からの 16.5 ポンドの体重減少を訴えた。その後，被験者は体重減少のため入院した。尿培養検査の結果は大腸菌陽性であったが，この時点で有害事象は報告されなかった。悪心のため，顆粒球コロニー刺激因子及び dexamethasone の連日投与が開始された。ベネトクラクスの投与は中断せずに継続した。投与 72 日目，体重減少のため，アザシチジンの用量を 57.5 mg へ減量した。投与 75 日目，好中球減少症は回復したと判断された。投与 77 日目，大腸菌性 UTI の併発が報告され，治療として ciprofloxacin が投与された。投与 78 日目，好中球減少症予防のための顆粒球コロニー刺激因子の投与は連日から週 2 回へ変更され，被験者は退院した。体重減少及び味覚異常は継続していた。投与 79 日目，大腸菌性 UTI のため，ベネトクラクスの用量を 200 mg へ減量した。投与 82 日目，ciprofloxacin の投与は終了となった。投与 85 日目，ベネトクラクスの用量を 400 mg へ増量した。投与 88 日目，大腸菌性 UTI は回復したと判断され，口腔カンジダ症が併発した。口腔カンジダ症に対して中等度の CYP3A 阻害剤である fluconazole を投与するため，投与 88 日目にベネトクラクスの用量を 200 mg へ減量した。投与 89 日目，被験者は来院し，体温が 37°C であり，発熱，悪心，脱力及び錯乱を訴えた。その後，被験者は頭部コンピュータ断層撮影異常（思考異常）のため入院した。入院後 24 時間以内に右側の不全片麻痺及び表出性失語症が発現した。臨床検査の結果，血小板数が 42×10^9 /L（基準範囲：165–400×10^9 /L）であった。その他の関連する臨床検査の結果は報告されなかった。投与 90 日目（最終投与後 1 日目），頭部コンピュータ断層撮影検査の結果，脳の進行及び高吸収を呈する変化がみられた。治験責任医師によると，その変化が梗塞，腫瘍又は感染によるものであるかは判定不能であった。

思考異常のためベネトクラクス及びアザシチジンの投与を中断し，その後，中止した（投与スケジュールに従ったベネトクラクスの最終投与日は投与 89 日目，アザシチジンの最終投与日は投与 77 日目）。本事象に対するその他の治療的介入は報告されなかった。投与 93 日目（最終投与後 4 日目），脳新生物が報告された。同日，被験者は脳新生物のため死亡した。その他の情報提供はなかった。

治験責任医師及び治験依頼者は，好中球減少症とベネトクラクス / プラセボ及びアザシチジンとの因果関係を「関連あり」と判断した。

治験責任医師は，尿路感染とベネトクラクス / プラセボ及びアザシチジンとの因果関係を「関連あり」と判断した。治験依頼者は，尿路感染とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として AML による免疫不全状態（スクリーニング時に肺炎あり）が原因である可能性がより高いと判断した。

治験責任医師は，体重減少とベネトクラクス / プラセボとの因果関係を「関連あり」と判断し，アザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断した。治験依頼者は，体重減少とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として高齢，原疾患の白血病及び食欲喪失の病歴を挙げた。

治験責任医師は，頭部コンピュータ断層撮影異常（思考異常）とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として疾患進行を挙げた。

治験依頼者は，頭部コンピュータ断層撮影異常（思考異常）とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，関連リスクである原疾患の AML，脳腫瘍及び高齢と関連している可能性がより高いと判断した。

治験責任医師は，脳新生物とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として疾患進行を挙げた。治験依頼者は，脳新生物とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，原疾患の AML，乳癌の病歴及び高齢のリスクと関連している可能性がより高いと判断した。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	Neutrophils Reference Range: 2.00 to 7.00 x 10^9/L	White Blood Cells Reference Range: 3.5 to 10.0 x 10^9/L	C-Reactive Protein Reference Range: 0-8 mg/L
Day – 4 (Screening)	5.11 (reference range: not provided × 10^9/L)	8.7 (reference range: not provided × 10^9/L)	Not provided
Day 1	3.84 (reference range: not provided × 10^9/L)	9.4 (reference range: not provided × 10^9/L)	Not provided
Day 25	1.33	2.1	Not provided
Day 36	0.48	1.1	157
Day 43	1.10	2.2	Not provided
Day 66	0.16	Not provided	Not provided
Day 71	0.19	0.7	Not provided
Day 75	1.22	1.7	Not provided
Day 81	0.62	1.1	Not provided
Day 87	3.38 (reference range: not provided × 10^9/L)	4.2 (reference range: not provided × 10^9/L)	Not provided
Day 89	4.92	5.2	245

被験者番号 28102

Event #1 of 3 : Serious Adverse Event

Preferred term 胸水

Event #2 of 3 : Serious Adverse Event

Preferred term 高窒素血症

Event #3 of 3 : Serious Adverse Event, Death

Preferred term カテーテル留置部位出血

被験者は 7[redacted] 歳の白人男性で，20[redacted] 年に骨髄異形成症候群と診断された後，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，継続しているグレード 3 の輸血依存性貧血，グレード 2 の著明な白血球増多（hydroxycarbamide により治療），グレード 3 の白血球停滞，グレード 4 の輸血依存性血小板減少症，呼吸困難，肺炎，気管支痙攣，脾腫，高リン酸塩血症，出血傾向，不安 / 心配及び睡眠障害が認められた。有害事象として高窒素血症，胸水及びカテーテル留置部位出血が発現し，死亡に至った。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクス又はプラセボを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日を経て，予定最終用量 400 mg/日まで漸増）し，1–7 日目にアザシチジン 75 mg/m^2/日を皮下投与又は静脈内投与する計画であった。

Event 1，2 及び 3 の臨床経過：

投与–6 日目，被験者は「悪化」のため入院した。同日，腫瘍崩壊症候群（TLS）予防のため，allopurinol の投与を開始した（投与 4 日目まで）。また，投与–5 日目に睡眠障害に対する zopiclone，投与–3 日目に不安 / 心配に対する lorazepam，投与–2 日目に呼吸困難及び努力性呼吸に対する furosemide の投与を開始した（いずれも治験薬投与期間をとおして継続）。投与–1 日目から投与 2 日目に TLS 予防のための補液を行った。TLS 予防のため，rasburicase の投与を投与 1 日目に開始し，投与 2 日目まで投与した。投与 1 日目，プラセボ及びアザシチジンの投与を開始した。投与 2 日目，濃厚赤血球（PRBC）244 mL 及び血小板 209 mL が輸血された。投与 3 日目，被験者は努力性呼吸の悪化を訴え，胸水が報告された。酸素飽和度は 96%から 79%へ低下し，15 L/分の酸素投与が開始された。持続的気道陽圧（CPAP）による呼吸補助及び胸腔ドレナージを行うため，被験者は集中治療室に入室した。臨床検査の結果，血小板数が 16 × 10^9 /L（基準範囲：145–350 × 10^9 /L）であった。その他の関連する臨床検査値を下表に示す。更に PRBC 273 mL 及び血小板 212 mL が輸血された。治験責任医師により被験者は治療に不適合と判断されたため，プラセボの投与を中断し，最終投与日は投与 2 日目であった。アザシチジンの投与は中断せずに継続した。投与 4 日目，臨床検査の結果，クレアチニン 211 µmol/L（基準範囲：60–105 µmol/L），血中尿素窒素 29.4 mmol/L（基準範囲：3.5–8.1 mmol/L），尿酸塩 60 µmol/L（基準範囲：230–480 µmol/L），リン酸塩 3.0 mmol/L（基準範囲：0.71–1.2 mmol/L）であった。高窒素血症（尿毒症）も報告された。同日，超音波検査の結果，両側胸水が認められた。同日に胸腔ドレナージで 2000 mL の胸水が除去され，呼吸状態は改善した。血液透析が開始され，投与 6 日目まで継続された。抗生剤，抗真菌剤，methylprednisolone，fenoterol / ipratropium，combivent，glyceryl trinitrate，allopurinol 及び静脈内輸液による治療が行われた。また，継続している高リン酸塩血症に対して，calcium carbonate が投与された。TLS 予防のため，投与 4 日目に rasburicase が投与された。投与 5 日目，胸腔ドレナージが実施され（胸水の量は報告なし），施術後に呼吸が改善したと報告された。投与 6 日目，被験者は酸素 2 L/分投与下で集中治療室から退室し，酸素飽和度は 93%であった。投与 7 日目，酸素飽和度は 97%（酸素補給なし）であった。投与 7 日目にサイクル 1 のアザシチジンの投与を完了した。被験者の死亡により，プラセボの投与は再開せず，プラセボ及びアザシチジンの投与はいずれも中止となっ

た。プラセボの最終投与日は投与 2 日目，治験実施計画書に準拠したアザシチジンの最終投与日は投与 7 日目であった。入院中に，PRBC 輸血が投与 4 日目及び投与 7 日目に更に 2 回行われ，血小板輸血が投与 4 日目から投与 8 日目（最終投与後 1 日目）に更に 5 回行われた。投与 9 日目（最終投与後 2 日目），被験者はカテーテル留置部位出血のため死亡した。治験責任医師の報告によると，透析カテーテルを偶発的に外した被験者が多量の出血によりベッドの中で死亡しているのを看護師らが発見した。その他の情報提供はなかった。

治験責任医師は，胸水とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として白血病を挙げた。治験依頼者は，胸水とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，付加的リスクである補液，輸血，脾腫，最近発現した肺炎及び治験開始前の呼吸困難を伴う原疾患の急性単球性白血病の合併症と関連している可能性がより高いと判断した。

治験責任医師は，高窒素血症とベネトクラクス / プラセボとの因果関係を「関連あり」と判断し，アザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断した。治験依頼者は，高窒素血症とベネトクラクス / プラセボ及びアザシチジンとの因果関係を「関連あり」と判断した。

治験責任医師は，カテーテル留置部位出血とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因としておそらく透析カテーテル部からの出血であると判断した。治験依頼者は，カテーテル留置部位出血とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，治験薬投与開始前から認められる血小板減少症を伴う AML を有する被験者における透析カテーテルの偶発的な除去という合併症と関連している可能性がより高いと判断した。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	Hemoglobin Reference Range: 137 to 173 g/L	Platelets Reference Range: 145 to 350 x 10^9/L
Day – 3 (Screening)	107	21
Day 1	97	14
Day 2	94	27
Day 3	89	16
Day 4	86	16

Treatment Day	Phosphate Reference Range: 0.7 to 1.2 mmol/L	Urate Reference Range: 230 to 480 umol/L
Day – 3 (Screening)	1.4	320 (reference range: not provided umol/L)
Day 1	1.5	330 (reference range: not provided umol/L)
Day 2	1.7	10
Day 3	2.2	10
Day 4	3.0	60
Day 5	2.8	Not provided

Treatment Day	Blood Urea Nitrogen Reference Range: 3.5 to 8.1 mmol/L	Creatinine Reference Range: 60 to 105 umol/L
Day – 3 (Screening)	9.6	112
Day 1	10.5	114
Day 2	15.1	130
Day 3	18.3	148
Day 4	29.4	211
Day 5	31.8	224

被験者番号 36002

Event #1 of 3 : Serious Adverse Event

Preferred term 慢性腎臓病

Event #2 of 3 : Serious Adverse Event, Event of Interest

Preferred term 腫瘍崩壊症候群

Event #3 of 3 : Serious Adverse Event, AE Leading to Discontinuation of Study Drug

Preferred term 悪性新生物進行

Death, Event of Interest

Preferred term 疾患進行

被験者は 8[redacted] 歳の白人男性で，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。スクリーニング時の臨床検査値は，カリウム 5.0 mmol/L（基準範囲：3.8–5 mmol/L），尿酸塩 562 µmol/L

（基準範囲：143–416 µmol/L），リン酸塩 1.5 mmol/L（基準範囲：0.8–1.9 mmol/L），カルシウム 2.24 mmol/L（基準範囲：2.2–2.65 mmol/L）であった。関連する病歴として，慢性腎臓病，腎結石症，白血球増加症（hydroxycarbamide により治療），びまん性大細胞型 B 細胞性非ホジキンリンパ腫（rituximab，cyclophosphamide，doxorubicin，vincristine 及び prednisone の R-CHOP レジメンによる治療歴あり）及び以前より継続している末梢性浮腫（両下肢）が認められた。有害事象として慢性腎臓病，腫瘍崩壊症候群，悪性新生物進行が発現し，疾患進行のため死亡に至った。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクス又はプラセボを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日を経て，予定最終用量 400 mg/日まで漸増）し，1–7 日目にアザシチジン 75 mg/m²/日を皮下投与又は静脈内投与する計画であった。

Event 1 の臨床経過：

投与 56 日目，臨床検査の結果，クレアチニン 310 µmol/L（基準範囲：59–104 µmol/L），クレアチニン・クリアランス 0.3 mL/秒（基準範囲：報告なし）であった。被験者は慢性腎臓病のため入院した。その他の関連する臨床検査値を下表に示す。下肢浮腫が認められたが，その他の徴候又は症状は報告されなかった。治験責任医師によると，「急性腎不全が発現し，難治性の浮腫（furosemide の効果なし）が認められた。」腎臓の超音波検査では，両腎はびまん性のエコー源性を呈し，腎毒性が示唆された。慢性腎臓病のため，プラセボの投与を中断し，サイクル 3 のアザシチジンの投与を延期した。プラセボの最終投与日は投与 55 日目，アザシチジンの最終投与日は投与 34 日目であった。治療として，sodium chloride（静脈内）及び furosemide が投与された。投与 57 日目，末梢性浮腫は回復したと判断された。投与 59 日目，慢性腎臓病は回復したと判断された。投与 61 日目，被験者は退院した。慢性腎臓病の再発はなかった。

治験責任医師は，慢性腎臓病とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として慢性腎臓病の病歴を挙げた。治験依頼者は，慢性腎臓病とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として既存の状態である慢性腎臓病を挙げた。

Event 2 の臨床経過：

腫瘍崩壊症候群の発現前に，allopurinol 300 mg の投与及び経口補液 3 L/日がベネトクラクスの初回投与前に開始され，継続されていた。投与 64 日目，プラセボ及びアザシチジンの投与を再開した。同日，AML に対する hydroxycarbamide の投与が開始された。投与 68 日目，臨床検査の結果，リン酸塩 2.7 mmol/L（基準範囲：0.8–1.9 mmol/L），尿酸塩 504 µmol/L（基準範囲：143–416 µmol/L），カルシウム 2.16 mmol/L（基準範囲：2.2–2.5 mmol/L），カリウム 4.0 mmol/L（基準範囲：3.8–5 mmol/L），クレアチニン 283 µmol/L（基準範囲：59–104 µmol/L）であった。症状は認められず，関連する身体所見は認められなかった。投与 68 日目，hydroxycarbamide の投与が終了となった。腫瘍崩壊症候群のため，プラセボの投与を中断し，サイクル 4 のアザシチジンの投与を延期した。プラセボの最終投与日は投与 68 日目，アザシチジンの最終投与日は投

与 70 日目であった。投与 70 日目，臨床検査の結果，リン酸塩 2.6 mmol/L（基準範囲：0.8–1.9 mmol/L），尿酸塩 499 µmol/L（基準範囲：143–416 µmol/L），クレアチニン 287 µmol/L（基準範囲：59–104 µmol/L）であり，引き続き上昇が認められた。被験者は腫瘍崩壊症候群のため投与 70 日目に入院した。利尿剤，allopurinol 及び経口補液に加えて，治療として sodium chloride 2000 mL/日の静脈内投与が 6 日間行われた。投与 74 日目，カリウムの投与が追加された。同日，臨床検査の結果，リン酸塩 1.2 mmol/L（基準範囲：0.8–1.9 mmol/L），尿酸塩 297 µmol/L（基準範囲：143–416 µmol/L）であり，正常化した。投与 75 日目，腫瘍崩壊症候群は回復したと判断され，被験者は退院した。投与 82 日目，白血球（WBC）数増加が併発し，治療として hydroxycarbamide が投与された。WBC 数増加のため，プラセボ及びアザシチジンの投与中断を継続した。投与 98 日目，hydroxycarbamide の投与は終了となり，WBC 数増加は回復した。投与 104 日目，治療効果判定のための末梢血スメアによる検査で白血病性芽球（量不明）が認められた。投与 105 日目，アザシチジン及びプラセボの投与を再開したが，TLS のため，サイクル 1 と同様に漸増するためプラセボの投与を 100 mg に減量して再開した。腫瘍崩壊症候群の再発はなかった。

治験責任医師は，腫瘍崩壊症候群とベネトクラクス / プラセボとの因果関係を「関連あり」と判断し，アザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断した。治験依頼者は，腫瘍崩壊症候群とベネトクラクス / プラセボとの因果関係を「関連あり」と判断し，アザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断した。

Event 3 及び疾患進行の臨床経過：

投与 118 日目，最後の治療効果判定で疾患進行と判定され，悪性新生物進行が認められた。投与 119 日目，被験者は発熱，精神運動変化及び凝血異常を伴う悪性新生物進行のため入院した。悪性新生物進行のため，プラセボ及びアザシチジンの投与を中断し，プラセボの最終投与日は投与 119 日目，アザシチジンの最終投与日は投与 111 日目であった。臨床検査の結果，活性化部分トロンボプラスチン時間 38.8 秒（基準範囲：24.6–31.8 秒），白血球数 188.8×10^9 /L（基準範囲：$4–11 \times 10^9$ /L），国際標準比 1.56（基準範囲：0.9–1.2），プロトロンビン時間 17.5 秒（基準範囲：0–21 秒）であった。治療として，sodium chloride（静脈内），furosemide，paracetamol，pip / tazo，diazepam，phytomenadione，haloperidol，midazolam 及び morphine が投与された。徐々に悪化が認められ，被験者は投与 120 日目（最終投与後 1 日目）に疾患進行のため死亡した。

治験責任医師は，悪性新生物進行とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として急性骨髄性白血病の進行を挙げた。治験依頼者は，悪性新生物進行とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，疾患の悪化 / 進行は原疾患の AML の特性に伴うものと判断した。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	Calcium Reference Range: 2.2 to 2.5 mmol/L	Phosphate Reference Range: 0.8 to 1.9 mmol/L	Potassium Reference Range: 3.8 to 5.0 mmol/L	Urate Reference Range: 143 to 416 umol/L
Day – 21 (Screening)	2.24 (reference range: not provided mmol/L)	1.5 (reference range: not provided mmol/L)	5.0 (reference range: not provided mmol/L)	562
Day 1 (pre-dose placebo) (9:47)	1.22	1.1 (reference range: not provided mmol/L)	4.2 (reference range: not provided mmol/L)	407 (reference range: not provided umol/L)
Day 63 (10:08)	2.27 (reference range: not provided mmol/L)	1.2 (reference range: not provided mmol/L)	3.8 (reference range: not provided mmol/L)	479
Day 68 (10:06)	2.16	2.7	4.0 (reference range: not provided mmol/L)	504
Day 70 (10:12)	Not Provided	2.6	3.9 (reference range: not provided mmol/L)	499
Day 74 (10:22)	Not Provided	1.2 (reference range: not provided mmol/L)	3.3	297 (reference range: not provided umol/L)
Day 104 (10:41)	2.17	Not Provided	4.0 (reference range: not provided mmol/L)	231 (reference range: not provided umol/L)

Treatment Day	Creatinine Reference Range: 59 to 104 umol/L	Creatinine Clearance Reference Range: Not provided mL/Second	Lactate Dehydrogenase Reference Range: 67 to 248 u/L
Day – 21 (Screening)	112	0.8	845
Day 1	112	0.8	821
Day 56	310	0.3	Not Provided
Day 60	176	0.5	Not Provided
Day 63 (10:08)	246	0.4	1114
Day 68 (10:06)	283	Not Provided	Not Provided
Day 70 (10:12)	287	Not Provided	Not Provided
Day 74 (10:22)	184	Not Provided	Not Provided
Day 104	141	0.6	456

Treatment Day	White Blood Cells Reference Range: 4 to 11 x 10^9/L	Blasts/White Blood Cells Reference Range: 0 to 0 %
Day – 21 (Screening)	20.1	Not Provided
Day 1	16.3	36.3
Day 56	70.3	Not Provided
Day 60	105.9	Not Provided
Day 63 (10:08)	141.5	Not Provided
Day 68 (10:06)	Not Provided	Not Provided
Day 70 (10:12)	69.6	Not Provided
Day 74 (10:22)	Not Provided	Not Provided
Day 104	7.1 (reference range: not provided x 10^9/L)	>90.0
Day 118	157.8	>90.0
Day 119	188.8	Not Provided

被験者番号 38001

Event #1 of 4 : Serious Adverse Event, Event of Interest	
Preferred term	歯冠周囲炎

Event #2 of 4 : Serious Adverse Event, Event of Interest	
Preferred term	歯槽骨炎

Event #3 of 4 : Serious Adverse Event, Event of Interest	
Preferred term	肺炎

Event #4 of 4 : Serious Adverse Event, Death	
Preferred term	喀血

被験者は 8[redacted] 歳の白人男性で，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，グレード 3 の輸血依存性貧血，グレード 4 の好中球減少症，グレード 3 の輸血依存性血小板減少症，糖尿病，紙巻タバコの元喫煙者（1 箱/日を 50 年間），葉巻の元喫煙者（1 日の摂取量及び年数は報告なし），アルコール摂取者 2–4 杯/日及び以前より継続しているアフタ性潰瘍が認められた。有害事象として歯槽骨炎，歯冠周囲炎，肺炎及び喀血が発現し，死亡に至った。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクス又はプラセボを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日を経て，予定最終用量

400 mg/日まで漸増）し，1–7 日目にアザシチジン 75 mg/m²/日を皮下投与又は静脈内投与する計画であった。

Event 1 の臨床経過：

投与–1 日目，抗ウイルス剤の予防投与を開始した。投与 18 日目，最高体温は 37.6°C であった。投与 22 日目，被験者は来院時に「口の開けにくさ」，嚥下痛，疼痛を訴え，歯冠周囲炎のため入院した。同日，体温は 36.2°C であった。治療として，metamizole，cariax 口腔洗浄剤，amoxi-clavulanico，pip / tazo，cefditoren 及び paracetamol が投与された。投与 25 日目，抜歯が問題なく行われた。歯冠周囲炎のため，プラセボの投与を中断し（プラセボの最終投与日は投与 28 日目），サイクル 2 のアザシチジンの投与を延期した。投与 32 日目，被験者は退院した。歯冠周囲炎は継続していた。投与 31 日目，プラセボ及びアザシチジンの投与を再開した。

治験責任医師は，歯冠周囲炎とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因としてウイルス感染を挙げた。治験依頼者は，歯冠周囲炎とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として AML 及び糖尿病による免疫不全状態と関連している可能性がより高いと判断した。

Event 2，3 及び 4 の臨床経過：

投与 44 日目，被験者は来院時に継続している歯冠周囲炎によるコントロール不良の激しい痛み（過去 3–4 日間）及び投与 37 日目の 38°C の発熱を報告した。オルソパントモグラフィーの結果は正常であった。被験者は歯槽骨炎のため入院した。翌日，血液及び尿培養検査の結果は陰性であった。投与 45 日目，歯槽部分の掻爬が行われ，炎症はみられなかった。入院中（日付不明）に最高体温は 38.7°C に到達し，胸郭痛が継続した。治療として，metamizole，paracetamol，meropenem，amikacin，vancomycin 及び pethidine が投与され，抗ウイルス剤の予防投与が継続された。プラセボの投与は中断せずに継続した。アザシチジンの投与は有害事象発現時点で予定されていなかったため，行われなかった。投与 46 日目，臨床検査の結果，C-反応性蛋白（CRP）が 150 mg/L（基準範囲：0–5 mg/L）であった。その他の関連する臨床検査値を下表に示す。投与 48 日目，胸部 X 線検査では，「明らかな濃度上昇はみられず，左肺門部が疑わしい」とされ，血液培養の再検査の結果は陰性であった。投与 49 日目，血液培養検査の結果は陰性であり，歯冠周囲炎及び歯槽骨炎は回復したと判断された。投与 51 日目，肺炎が報告された。投与 54 日目，胸部 X 線の再検査では，LSI における肺実質の濃度上昇と共に，胸膜牽引及びその下側の低吸収の貯留像がみられ，最大のもので 27 mm であり，膿瘍と考えられた。また，残りの左肺野を覆う広範囲のすりガラス状高吸収域がみられ，真菌性肺炎が疑われた。投与 55 日目，血液培養検査の結果は陰性であった。プラセボ及びアザシチジンの投与は中断せずに継続した。治療として，combivent，naproxen 及び linezolid が投与された。肺炎の治療として，投与 54 日目及び投与 56 日目にそれぞれ voriconazole（強力な CYP3A 阻害剤）及び posaconazole（強力な CYP3A 阻害剤）を追加した。投与 60 日目，肺炎に対して強力な CYP3A 阻害剤（voriconazole 及び posaconazole）を併用するため，プラセボの用量を 50 mg へ減量した。投与 57 日目，臨床検査の

結果，CRP が 301.4 mg/L（基準範囲：0–5 mg/L）であった。投与 63 日目，夜に被験者は激越，不安及び不快感を訴え，治療として，morphine，midazolam 及び haloperidol が投与された。治験責任医師によると，数時間後の投与 64 日目（最終投与後 1 日目）に喀血が発現し，被験者は喀血のため死亡した。その他の情報提供はなかった。

治験責任医師は，歯槽骨炎とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として抜歯後の球菌の不適切な増殖を挙げた。治験依頼者は，歯槽骨炎とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として糖尿病及び AML による免疫不全，並びに抜歯を要した最近の歯感染と関連している可能性がより高いと判断した。

治験責任医師は，肺炎とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として診断以降認められた好中球減少症を挙げた。治験依頼者は，肺炎とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として高齢，基礎疾患の糖尿病，原疾患の AML による免疫不全状態及び最近の入院を挙げた。

治験責任医師は，喀血とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として肺炎を挙げた。治験依頼者は，喀血とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因としておそらく肺炎の結果であると判断した。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	Neutrophils Reference Range: 1.8 to 7.0 x10^9/L	White Blood Cells Reference Range: 4 to 11 x10^9/L	C-reactive Protein Reference Range: 0 to 5 mg/L
Day – 5 (Screening)	0.1	0.8	Not provided
Day 1	0.1	0.9	Not provided
Day 15	0.0	0.7	Not provided
Day 22	0.0	0.6	Not provided
Day 26	0.0	0.8	Not provided
Day 31	0.0	0.8	Not provided
Day 44	0.0	0.6	Not provided
Day 46	Not provided	Not provided	150
Day 50	Not provided	Not provided	165.1
Day 52	Not provided	Not provided	194.4
Day 54	Not provided	Not provided	286.6
Day 57	Not provided	Not provided	301.4
Day 59	0.0	0.5	Not provided

被験者番号 38003

Event #1 of 2 : Serious Adverse Event, Event of Interest	
Preferred term	急性呼吸不全；ライノウイルス感染

Event #2 of 2 : Serious Adverse Event, AE Leading to Discontinuation of Study Drug, Death, Event of Interest	
Preferred term	急性呼吸不全；ライノウイルス感染

被験者は 7[redacted] 歳の白人男性で，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，グレード 3 の好中球減少症，喉頭類表皮癌，肺炎，睡眠時無呼吸及び紙巻タバコの元喫煙者（1 箱/日を 10 年間）が認められた。有害事象としてライノウイルス感染及び急性呼吸不全が発現し，死亡に至った。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクス又はプラセボを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日を経て，予定最終用量 400 mg/日まで漸増）し，1–7 日目にアザシチジン 75 mg/m^2/日を皮下投与又は静脈内投与する計画であった。

Event 1 及び 2 の臨床経過：

投与–1 日目，治験実施計画書に従い，腫瘍崩壊症候群の予防のため入院した。投与 5 日目，呼吸困難が発現した。肺炎の継続により，治験開始前から酸素 2 L/日の投与を継続していたが，酸素飽和度は 72%であった。発熱や疼痛はなかった。胸部コンピュータ断層撮影検査の結果，心臓代償不全の可能性を示す徴候を伴う炎症 / 感染過程が示唆された。治療に続発した肺臓炎の可能性を否定できなかった。臨床検査の結果，C-反応性蛋白 158 mg/L（基準範囲：0–5 mg/L），B 型ナトリウム利尿ペプチド 594 pg/mL（基準範囲：0–254 pg/mL），好中球数 3.5 × 10^9 /L（基準範囲：1.8–7.0 × 10^9 /L），白血球数 5.6（基準範囲：4.0–11.0 × 10^9 /L）であった。その他の関連する臨床検査値を下表に示す。呼吸不全及びライノウイルス感染のため，入院期間が延長された。被験者は集中治療室に搬送された。治療として，抗真菌剤，抗ウイルス剤，抗生剤，furosemide，methylprednisolone 及び morphine が投与された。投与 5 日目，呼吸不全のため，プラセボ及びアザシチジンの投与を中止し，プラセボの最終投与日は投与 5 日目，アザシチジンの最終投与日は投与 5 日目であった。投与 7 日目（最終投与後 2 日目），酸素飽和度は 94%であった。投与 8 日目（最終投与後 3 日目），胸部 X 線検査の結果，両肺の浸潤影と共に，右肺のベール状の陰影が認められた。1 日をとおして酸素測定の経過が不良であり，頻呼吸が進行した。投与 8 日目（最終投与後 3 日目），経過が不良であったため，臨床症状の悪化を考慮し，挿管が行われた。投与 9 日目（最終投与後 4 日目），気管支肺胞洗浄液のポリメラーゼ連鎖反応（PCR）検査でライノウイルス陽性であった。鼻腔，直腸，喀痰及び尿の培養検査の結果はすべて陰性であった。投与 15 日目（最終投与後 10 日目），抜管となり，「終末期鎮静」が行われた。投与 16 日目（最終投与後 11 日目），被験者は急性呼吸不全及びライノウイルス感染のため死亡した。その他の情報提供はなかった。

治験責任医師は，呼吸不全及びライノウイルス感染とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，心臓代償不全の可能性を示す徴候を伴う炎症 / 感染過程の可能性，経過が感染性であること，ポリメラーゼ連鎖反応検査でライノウイルス陽性であったことを挙げた。治験依頼者は，呼吸不全及びライノウイルス感染とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，おそらく既存の重度の好中球減少症を伴う原疾患の AML が喫煙歴，高齢及び最近発現した肺炎により複雑化した結果と判断した。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	Neutrophils Reference Range: Not provided x 10^9/L	White Blood Cells Reference Range: Not provided x 10^9/L
Day -14 (Screening)	0.80 (reference range: 1.8 to 7 x 10^9/L)	2.0 (reference range: 4 to 11 x 10^9/L)
Day 1	1.2 (reference range: 1.8 to 7 x 10^9/L)	3.7 (reference range: 4 to 11 x 10^9/L)
Day 2	2.1	5.2
Day 3	2.4	4.5
Day 4	2.4	5.2
Day 5	0.20 (reference range: 1.8 to 7 x 10^9/L)	4.8
Day 8 (Post-Treatment Day 3)	5.9	8.4
Day 9 (Post-Treatment Day 4)	1.6 (reference range: 1.8 to 7 x 10^9/L)	3.4 (reference range: 4 to 11 x 10^9/L)
Day 15 (Post-Treatment Day 10)	0.10 (reference range: 1.8 to 7 x 10^9/L)	9.4

被験者番号 38502

Event #1 of 3 : Serious Adverse Event	
Preferred term	肺水腫

Event #2 of 3 : Serious Adverse Event, AE Leading to Discontinuation of Study Drug, Death, Event of Interest	
Preferred term	敗血症

Event #3 of 3 : Serious Adverse Event, Death, Event of Interest	
Preferred term	敗血症

被験者は 9[redacted] 歳の白人女性で，20[redacted] 年に骨髄異形成症候群（MDS）と診断された後，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，グレード 4 の好中球減少症，グレード 3 の輸血依存性貧血，グレード 4 の輸血依存性血小板減少症が認められた。有害事象として肺水腫及び敗血症が発現し，死亡に至った。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルと

し，ベネトクラクス又はプラセボを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日を経て，予定最終用量 400 mg/日まで漸増）し，1–7 日目にアザシチジン 75 mg/m^2/日を皮下投与又は静脈内投与する計画であった。

Event 1 の臨床経過：

投与–1 日目，治験実施計画書に従い，腫瘍崩壊症候群の予防のため入院した。投与 1 日目–投与 4 日目，以前からの AML に関連するグレード 3 の輸血依存性貧血に対して，合計 1000 mL の濃厚赤血球が投与され，以前からのグレード 4 の輸血依存性血小板減少症に対して，700 mL の血小板が投与された。更に，腫瘍崩壊症候群の予防目的で 15 L の静脈内輸液が行われた。投与 5 日目，朝に呼吸困難，頻呼吸が発現し，酸素飽和度は 65%で，若干の体温上昇（体温 37.7℃）が認められた。肺水腫が発現した。酸素療法，breva 吸入剤，furosemide 及び hydrocortisone による治療が行われた。ベネトクラクス及びアザシチジンの投与は中断せずに継続した。胸部 X 線検査の結果は正常であった。3 時間後の体温は 36.4℃ であった。投与 8 日目，酸素飽和度は 100%となり，酸素療法は中止された。投与 11 日目，肺水腫は回復したと判断され，被験者は退院した。

治験責任医師は，肺水腫とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として水分過負荷，利尿剤の投与により改善したことを挙げた。治験依頼者は，肺水腫とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として血液製剤の輸血により利尿剤の投与と酸素療法が必要となったことと関連している可能性が高いと判断した。

Event 2 及び 3 の臨床経過：

敗血症が発現する前に，感染予防のため，levofloxacin，cefuroxime 及び pip / tazo が投与されていた。投与 22 日目，発熱が認められた。投与 25 日目，来院時に無力症及び 38.9℃ の発熱が認められた。被験者は敗血症のため入院した。血圧は 92/68 mmHg で，8 時間の尿量は 250 mL であった。血液，尿及び鼻腔の細菌検査の結果は陰性であった。鼻腔 / 咽喉スワブの結果は陰性であった。咽頭浸出物の検査結果は *Candida albicans* 陽性であった。胸部 X 線検査の結果，両肺にコンソリデーションや浮腫の徴候はみられず，右肺底部に層状の無気肺（right base laminae atelectasis）がみられ，胸水は認められなかった。その他の関連する臨床検査値を下表に示す。抗生剤の投与は継続され，amikacin，paracetamol，tramadol，morphine，furosemide，midazolam 及び phytomenadione が追加された。抗生剤が投与されたが，被験者の状態は悪化した。投与 27 日目，腹部超音波検査で胆石症が認められ，急性胆嚢炎の徴候はみられなかった。投与 29 日目，敗血症のため，ベネトクラクス及びアザシチジンの投与を中止した。アザシチジンの最終投与日は投与 7 日目，ベネトクラクスの最終投与日は投与 28 日目であった。投与 31 日目（最終投与後 3 日目），敗血症が悪化し，被験者は敗血症のため死亡した。その他の情報提供はなかった。

治験責任医師は，敗血症とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として AML を挙げた。治験依頼者は，敗血症とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，既存の MDS を伴う原疾患の AML の合併症及びサイクル 1 投与 1 日目に認められた重度の好中球減少症と関連している可能性がより高いと判断した。

治験責任医師は，2 回目の敗血症とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として敗血症；多臓器不全の結果を挙げた。治験依頼者は，2 回目の敗血症とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として原疾患の MDS の合併症と関連している可能性がより高いと判断した。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	Neutrophils Reference Range: 2.4 to 7.56 x 10^9/L	White Blood Count Reference Range: 3.5 to 9.7 x 10^9/L
Day –8 (Screening)	0.56	2.5
Day 1	0.35	2.7
Day 8	0.45 (reference range: 1.90 to 7.3 x 10^9/L)	0.9
Day 15	0.14	0.7
Day 22	0.01	0.5
Day 27	0.07	0.13 (reference range: 3.5 to 10.5 x 10^9/L)
Day 29 (Post-Treatment Day 1)	0.26	0.6

被験者番号 38605

Event #1 of 6 : Serious Adverse Event	
Preferred term	発熱

Event #2 of 6 : Serious Adverse Event	
Preferred term	肺炎

Event #3 of 6 : Serious Adverse Event	
Preferred term	不快感

Event #4 of 6 : Serious Adverse Event	
Preferred term	発熱

Event #5 of 6 : Serious Adverse Event, Event of Interest

Preferred term	肺炎

Event #6 of 6 : Serious Adverse Event, AE Leading to Discontinuation of Study Drug, Death, Event of Interest

Preferred term	肺炎

被験者は 7[redacted] 歳の白人男性で，20[redacted] 年に骨髄異形成症候群（MDS）と診断された後，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，グレード 2 の好中球減少症，輸血依存性貧血，糖尿病，動脈性高血圧，肺炎（20[redacted] 年 [redacted] 月），尿路感染，発熱，紙巻タバコの元喫煙者（1 日の摂取量及び年数の報告なし），元アルコール摂取者（2–4 杯/日）及び過去に発現した好中球減少症が認められた。有害事象として 1 件の不快感，2 件の発熱及び 2 件の肺炎が発現し，1 件の肺炎は死亡に至った。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクス又はプラセボを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日を経て，予定最終用量 400 mg/日まで漸増）し，1–7 日目にアザシチジン 75 mg/m^2/日を皮下投与又は静脈内投与する計画であった。

Event 1 の臨床経過：

投与–10 日目（本有害事象発現前），被験者は 38.3°C の発熱及び呼吸困難のため入院した。血液培養検査では肺炎桿菌陽性，尿培養検査では大腸菌陽性であった。胸部 X 線検査では異常は認められなかった。治療として，paracetamol，nolotil，抗生剤及び抗真菌剤が投与された。投与 1 日目，ベネトクラクス及びアザシチジンの投与を開始した。投与 7 日目，発熱のため，入院期間が延長された。治験責任医師によると，被験者は退院する見込みであったが，発熱が再発した。体温は 38.1°C であった。治療として，抗生剤が追加された。投与 8 日目，胸部 X 線検査の結果，両側胸水が認められた。ベネトクラクスの投与は中断せずに継続した。アザシチジンの投与は有害事象発現時点で予定されていなかったため，行われなかった。投与 11 日目，平熱（体温 36.0°C）であった。同日，被験者は退院し，抗生剤の予防投与は継続された。発熱は回復したと判断された。

治験責任医師は，発熱とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，おそらく呼吸器の病巣によると判断した。治験依頼者は，発熱とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として原疾患の AML に続発した可能性がより高いと判断した。

Event 2，3，4 及び 5 の臨床経過：

投与 34 日目，発熱が認められ，同日に回復した。投与 35 日目，発熱（38.1°C）が継続したため，被験者は来院し，肺炎のため入院した。胸部 X 線検査では，右上葉肺炎が認められた。臨床検査の結果，好中球数 0.1×10^9 /L（基準範囲：1.8–7.5×10^9 /L），白血球数 0.4×10^9 /L（基準範囲：4–10×10^9 /L）であった。その他の関連する臨床検査値を下表に示す。入院中，治験責任

医師から呼吸困難が数回発現したと報告された。治療として，抗生剤，抗真菌剤，paracetamol，nolotil 及び salbutamol が投与された。投与 37 日目，気管支肺胞洗浄液の培養検査では，ブドウ球菌コアグラーゼ検査，*Candida lustinaniae* 及び *Aspergillus fumigatus* が陽性であった。ベネトクラクス及びアザシチジンの投与は中断せずに継続した。投与 38 日目，平熱（体温 36.6°C）となり，残りの入院期間をとおして平熱であった。肺炎に対して中等度の CYP3A 阻害剤である isavuconazole を投与するため，投与 45 日目にベネトクラクスの用量を 200 mg へ減量した。投与 51 日目，被験者は退院した。肺炎は継続していた。投与 61 日目，発熱（体温 37.8°C）及び不快感が認められ，その後入院となった。不快感に対する特定の治療的介入は報告されなかった。投与 62 日目，胸部 X 線検査の結果，浸潤影の悪化が認められ，肺炎の再発が報告された。本事象により入院期間が延長された。肺炎のため，ベネトクラクス及びアザシチジンの投与を中断し，ベネトクラクス及びアザシチジンの最終投与日は投与 62 日目であった。臨床検査の結果，乳酸脱水素酵素 3349 U/L（基準範囲：135–225 U/L），白血球数 86.20×10^9 /L（基準範囲：4–10×10^9 /L），好中球数 77.2×10^9 /L（基準範囲：1.8–7.5×10^9 /L）であった。治療として，抗生剤，抗真菌剤，抗ウイルス剤，acetylcysteine，ipratropium，nolotil，paracetamol，並びに morphine，midazolam 及び buscapine を含む終末期鎮静のための薬剤が投与された。投与 65 日目（最終投与後 3 日目），被験者は肺炎のため死亡した。その他の情報提供はなかった。

治験責任医師は，1 回目の肺炎とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，被験者に好中球減少症が認められていたことを挙げた。治験依頼者は，1 回目の肺炎とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，付加的リスクである糖尿病，高齢，最近の長期入院及び最近発現した肺炎を伴った，原疾患の AML の結果である可能性がより高いと判断した。

治験責任医師は，不快感とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として両側性気管支肺炎の進行を挙げた。治験依頼者は，不快感とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，喫煙歴及び 2–4 杯/日の飲酒歴と共に既存の高血圧，糖尿病を有する高齢被験者における原疾患の AML の合併症と関連している可能性がより高く，併発した発熱症候群も要因となった可能性があると判断した。

治験責任医師は，発熱とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として両側性気管支肺炎の進行を挙げた。治験依頼者は，発熱とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，喫煙歴及び 2–4 杯/日の飲酒歴を有する高齢被験者における原疾患の AML の合併症と関連している可能性がより高く，既存の高血圧，糖尿病も要因となった可能性があると判断した。

治験責任医師は，2 回目の肺炎とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として両側性気管支肺炎の進行を挙げた。治験依頼者は，2 回目の肺炎とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，付加的リスクである糖尿病，高齢，最近の長期入院及び最近発現した肺

炎を伴う原疾患の AML を有する高齢被験者における両側性肺炎の進行による可能性がより高いと判断した。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	Neutrophils Reference Range: 1.8 to 7.5 x10^9/L	White Blood Cells Reference Range: 4 to 10 x10^9/L
Day – 13 (Screening)	2.1 (reference range: not provided x10^9/L)	3.3
Day 1	1.1	1.7
Day 7	0.4	0.7
Day 11	0.4	0.8
Day 34	0.1	0.4
Day 51	0.1	1.8
Day 58	13.5	15.4
Day 60	14.5	15.8
Day 65	77.2	86.2

被験者番号 38701

Event #1 of 5 : Serious Adverse Event, AE Leading to Discontinuation of Study Drug

Preferred term 急性腎障害

Event #2 of 5 : Serious Adverse Event, AE Leading to Discontinuation of Study Drug

Preferred term 心房細動

Event #3 of 5 : Serious Adverse Event, AE Leading to Discontinuation of Study Drug, Event of Interest

Preferred term 胃腸炎

Event #4 of 5 : Serious Adverse Event, Death, Event of Interest

Preferred term サルモネラ菌性胃腸炎

Event #5 of 5 : Serious Adverse Event, Death

Preferred term 腎不全

被験者は 8[redacted] 歳の白人男性で，20[redacted] 年に骨髄異形成症候群（MDS）と診断された後，同年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，グレード 2 の好中球減少症，グ

レード 3 の輸血依存性貧血，グレード 3 の血小板減少症（輸血による治療歴なし），グレード 1 の白血球増加症（hydroxycarbamide により治療），非虚血性拡張型心筋症，期外収縮，発作性心房細動，高血圧，肺気腫 / 慢性閉塞性肺疾患，良性前立腺肥大症，多発性嚢胞腎，腎機能不全及び胃食道逆流性疾患，既に回復した心筋虚血，トロポニン増加，発熱，便秘，悪心及び血小板減少症，並びに継続しているグレード 4 の好中球減少症が認められた。有害事象として心房細動，急性腎障害，胃腸炎，腎不全及びサルモネラ菌性胃腸炎が発現し，死亡に至った。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクス又はプラセボを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日を経て，予定最終用量 400 mg/日まで漸増）し，1–7 日目にアザシチジン 75 mg/m^2/日を皮下投与又は静脈内投与する計画であった。

Event 1，2，3，4 及び 5 の臨床経過：

非虚血性拡張型心筋症に対して P-gp 阻害剤である carvedilol を投与するため，投与 2 日目にベネトクラクスの用量調節を行い，100 mg/日で投与を開始し，投与 3 日目に最終用量 200 mg/日へ漸増した。投与 9 日目，Augmentin の予防投与が開始された。投与 12 日目，fluconazole の予防投与が開始された。Fluconazole の投与は治験終了まで継続された。治験責任医師によると，被験者は「気分が悪く，投与を中止することとした」ため，投与 18 日目にベネトクラクスの投与を中断した。アザシチジンの投与はその時点で予定されていなかったため，行われなかった。投与 21 日目（最終投与後 4 日目），来院時に嘔吐，発熱，下痢及びベースライン時に認められた心房細動の悪化が認められた。手で脈拍を測定したところ，頻脈が認められた。心電図検査は実施されなかった。便培養検査の結果は *Salmonella enterica* 陽性であった。関連する臨床検査値を下表に示す。被験者は心房細動，急性腎障害及び胃腸炎のため入院した。心房細動，急性腎障害及び胃腸炎のため，ベネトクラクスの投与を中断後に中止した。ベネトクラクスの最終投与日は投与 17 日目であった。上記事象のため，アザシチジンの投与も中止し，最終投与日は投与 7 日目であった。胃腸炎の治療として ciprofloxacin が投与されたが，心房細動又は急性腎障害に対する特定の治療的介入は報告されなかった。投与 32 日目（最終投与後 15 日目），腎不全及びサルモネラ菌性胃腸炎が悪化し，被験者はこれらの有害事象のため死亡した。その他の情報提供はなかった。

治験責任医師は，心房細動とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として急性胃腸炎及び急性腎不全を挙げた。治験依頼者は，心房細動とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，原疾患の AML を有する高齢の被験者において併発した感染及び急性腎不全，既存の高血圧及び貧血と関連している可能性がより高いと判断した。

治験責任医師は，急性腎障害とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として急性胃腸炎を挙げた。治験依頼者は，急性腎障害とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因と

して，原疾患の AML を有する高齢被験者において併発した急性胃腸炎が，既存の腎機能不全と貧血により複雑化したことと関連している可能性がより高いと判断した。

治験責任医師は，胃腸炎とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因としてウイルス感染を挙げた。治験依頼者は，胃腸炎とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として既存の好中球減少症を伴う原疾患の AML を有する高齢被験者に発現した消化管感染を挙げた。

治験責任医師は，腎不全とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として好中球減少症の悪化を挙げた。治験依頼者は，腎不全とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，おそらく高齢被験者において併発した胃腸炎が，既存の腎機能不全及び貧血により複雑化した結果であると判断した。

治験責任医師は，サルモネラ菌性胃腸炎とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因としてウイルス感染を挙げた。治験依頼者は，サルモネラ菌性胃腸炎とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として最近発現した胃腸炎の結果と判断した。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	Neutrophils Reference Range: 1.8 to 7.0 x10^9/L	White Blood Cells Reference Range: 3.8 to 11.0 x10^9/L	Hemoglobin Reference Range: 130 to 170 G/L	Platelets Reference Range: 140 to 350 x10^9/L
Day -19 (screening)	3.6 (reference range: not provided x10^9/L)	32.7	107	37
Day 1	1.03	5.6 (reference range: not provided x10^9L)	78	45
Day 2	0.60	2.3	93	Not provided
Day 3	0.22	1.6	88	23
Day 4	0.39	1.3	86	16
Day 5	0.37	1.1	92	13
Day 9	0.55	1.5	88	26
Day 15	0.42	1.0	79	78
Day 24 (Post-Treatment Day 7)	Not Provided	1.0	Not Provided	18
Day 31 (Post-Treatment Day 14)	Not Provided	1.0	Not Provided	7

Treatment Day	Creatinine Reference Range: 0 to 106 umol/L	Sodium Reference Range: Not Provided mmol/L	Potassium Reference Range: Not Provided mmol/L	Bilirubin Reference Range: Reference Range: not provided mmol/L
Day -19 (screening)	151	140	4.2	10
Day 1	174	138	4.4	12
Day 2	197	133 (reference range: 136 to 145 mmol/L)	4.7	15
Day 3	192	136	5	15
Day 4	181	136	4.9	15
Day 5	178	134 (reference range: 136 to 145 mmol/L)	4.7	21 (reference range: 0 to 17mmol/L)
Day 9	182	141	4.7	14
Day 15	148	137	4.3	19 (reference range: 0 to 17mmol/L)
Day 24 (Post-Treatment Day 7)	408 (reference range: 64 to 110 umol/L)	Not Provided	Not Provided	10
Day 31 (Post-Treatment Day 14)	215(reference range: 64 to 110 umol/L)	Not Provided	Not Provided	26 (reference range: 0 to 17mmol/L)

被験者番号 40103

Event #1 of 5 : Serious Adverse Event

Preferred term 胃腸出血

Event #2 of 5 : Serious Adverse Event

Preferred term 貧血

Event #3 of 5 : Serious Adverse Event, AE Leading to Discontinuation of Study Drug

Preferred term 血小板減少症

Event #4 of 5 : Serious Adverse Event

Preferred term 硬膜下血腫

Event #5 of 5 : Serious Adverse Event, Death

Preferred term	硬膜下血腫

被験者は 9[redacted] 歳の白人女性で，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，グレード 3 の輸血依存性貧血，グレード 3 の血小板減少症及びアテローム動脈硬化性心疾患（clopidogrel の予防投与により治療）が認められた。有害事象として胃腸出血，貧血，血小板減少症及び 2 件の硬膜下血腫が発現し，1 件の硬膜下血腫は死亡に至った。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクス又はプラセボを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日を経て，予定最終用量 400 mg/日まで漸増）し，1–7 日目にアザシチジン 75 mg/m^2/日を皮下投与又は静脈内投与する計画であった。

Event 1 の臨床経過：

投与 78 日目，臨床検査の結果，ヘモグロビン 44 g/L（基準範囲：120–160 g/L），血小板数 91 × 10^9 /L（基準範囲：130–400 × 10^9 /L）であった。その他の関連する臨床検査値を下表に示す。食道胃十二指腸内視鏡検査の結果，出血性血管異形成が認められた。その後，被験者（有害事象発現時 9[redacted] 歳）は胃腸出血のため入院した。十二指腸下行部の出血性血管異形成に対して Beamer を用いたアルゴンによる硬化療法と共に，反口側十二指腸球部の非出血性血管異形成（2 ヵ所）の焼灼が行われた。本事象のため，clopidogrel の投与は中止された。治療として，pantoprazole が投与された。更に，基礎疾患の貧血に対する濃厚赤血球（PRBC）輸血が行われた。本事象のため，プラセボの投与を中断し，最終投与日は投与 78 日目であった。次回サイクルのアザシチジンの投与を延期した。投与 83 日目，結腸内視鏡検査では，下部消化管に出血の徴候はみられず，十二指腸のカプセル内視鏡検査では，非出血性血管異形成と共に，十二指腸球後部にフィブリンで覆われた潰瘍が認められた。PRBC 輸血後に改善がみられ，投与 84 日目に胃腸出血は治験責任医師により回復したと判断された。投与 85 日目，プラセボ及びアザシチジンの投与を再開し，胃腸出血の再発はなかった。投与 91 日目，被験者は退院した。

治験責任医師は，胃腸出血とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，clopidogrel による血管異形成が疑われた。治験依頼者は，胃腸出血とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として clopidogrel 及び ibuprofen による治療を挙げた。

Event 2 の臨床経過：

投与 105 日目，臨床検査の結果，ヘモグロビン 68 g/L（基準範囲：120–160 g/L）であった。その後，被験者は貧血のため入院した。関連する臨床検査値を下表に示す。治療として，PRBC が輸血された。投与 106 日目，食道胃十二指腸内視鏡検査では，出血に関連する徴候はみられなかった。プラセボの投与は中断せずに継続した。アザシチジンの投与は有害事象発現時点で予定されていなかったため，行われなかった。投与 107 日目，貧血は治験責任医師により回復

したと判断されたが，サイクル 5 のアザシチジンの投与のため被験者は引き続き入院していた。投与 118 日目，被験者は退院した。

治験責任医師は，貧血とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として原疾患の AML を挙げた。治験依頼者は，貧血とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，スクリーニング時に認められた輸血依存性貧血，原疾患の AML 及びアルゴンプラズマ凝固を要した空腸の血管異形成による断続的出血の可能性を挙げた。

Event 3，4 及び 5 の臨床経過：

投与 357 日目（有害事象発現前），腹痛及びメレナが発現し，特定の治療的介入は報告されなかった。投与 361 日目，臨床検査の結果，血小板数が 8×10^9 /L（基準範囲：130–400 × 10^9 /L）であり，血小板減少症が発現した。血小板減少症のため，プラセボ及びアザシチジンの投与を中止し，プラセボの最終投与日は投与 361 日目，アザシチジンの最終投与日は投与 346 日目であった。投与 363 日目（最終投与後 2 日目），被験者は血小板減少症のため入院した。関連する臨床検査値を下表に示す。基礎疾患の貧血に対して濃厚赤血球が投与され，血小板減少症に対して血小板輸血が行われた。投与 369 日目（最終投与後 8 日目），左足及び下肢に血腫が併発し，治療としてヘパリン類似物質及び hydromorphone が投与された。投与 374 日目（最終投与後 13 日目），被験者は入院中に後頭部から転倒した。頭部コンピュータ断層撮影（CT）検査の結果，左頭頂部及び側頭部から頭蓋底にかけての急性硬膜下血腫及び左前頭頭頂葉の慢性硬膜下血腫が認められた。治療として，tranexamic acid，acetazolamide，dexamethasone 及び morphine による疼痛管理のための支持療法及び脳圧の調節が行われた。投与 375 日目（最終投与後 14 日目），頭部 CT の再検査で硬膜下血腫の進行がみられた。投与 386 日目（最終投与後 25 日目），硬膜下血腫が悪化し，被験者は硬膜下血腫のため死亡した。剖検は実施されなかった。

治験責任医師は，血小板減少症とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として原疾患を挙げた。治験依頼者は，血小板減少症とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，AML の合併症及び既存の血小板減少症が高齢により複雑化したことと関連している可能性がより高いと判断した。

治験責任医師は，1 回目の硬膜下血腫とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として既存のグレード 4 の血小板減少症を挙げた。治験依頼者は，1 回目の硬膜下血腫とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，原疾患の白血病による血小板減少症が既に認められる被験者での後頭部からの転倒によると判断した。

治験責任医師は，転帰死亡の硬膜下血腫とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因としてグレード 4 の硬膜下血腫を挙げた。治験依頼者は，転帰死亡の硬膜下血腫とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を

「関連なし」と判断し，他の原因として，原疾患の白血病による血小板減少症が既に認められる被験者での後頭部からの転倒によると判断した。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	Hemoglobin Reference Range: 130 to 160 g/L	Platelets Reference Range: 150 to 400 x 10^9/L
Day –3 (screening)	78	87
Day 1	86	88
Day 78	44 (reference range: 120 to 160 g/L)	91 (reference range: 130 to 400 x 10^9/L)
Day 79	57	Not provided
Day 84	98	Not provided
Day 85	104	309
Day 105	68 (reference range: 120 to 160 g/L)	Not provided
Day 107	100	Not provided
Day 340	91	52
Day 361	Not provided	8 (reference range: 130 to 400 x 10^9/L)
Day 363 (Post-Treatment Day 2)	103	13
Day 368 (Post-Treatment Day 7)	Not provided	17
Day 374 (Post-Treatment Day 13)	Not provided	14

被験者番号 40202

Event #1 of 3 : Serious Adverse Event, AE Leading to Discontinuation of Study Drug

Preferred term 心不全

Event #2 of 3 : Serious Adverse Event

Preferred term 肺炎

Event #3 of 3 : Serious Adverse Event, Death, Event of Interest

Preferred term 肺炎

被験者は 7[redacted] 歳の白人男性で，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，グレード 3 の輸血依存性貧血，グレード 3 の白血球減少症，グレード 3 の好中球減少症，グレード 4 の血小板減少症，断続的な発熱，副鼻腔炎，尿路感染，原因不明の感染，C-反応性蛋白（CRP）増加，慢性心機能不全，腹水及び慢性心房細動が認められた。有害事象として心不全及び 2 件の肺炎が発現し，1 件の肺炎は死亡に至った。投与スケジュールは 28 日間

を 1 サイクルとし，ベネトクラクス又はプラセボを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日を経て，予定最終用量 400 mg/日まで漸増）し，1–7 日目にアザシチジン 75 mg/m^2/日を皮下投与又は静脈内投与する計画であった。

Event 1，2 及び 3 の臨床経過：

感染予防目的で強力な CYP3A 阻害剤である voriconazole を投与するため，投与 1 日目に治験薬（ベネトクラクス）の用量調節を行い，10 mg/日でベネトクラクスの投与を開始し，20 mg/日を経て，最終用量 50 mg/日まで漸増した。

投与–17 日目，被験者は AML のため入院した。同日，抗菌剤（lidatrim）の予防投与を開始した（治験薬投与期間をとおして継続）。投与 3 日目，腎不全が発現した。本事象に対して特定の治療は行われなかった。投与 9 日目，末梢性浮腫が発現し，furosemide 及び spironolactone が投与された。投与 11 日目，腹水が悪化した。本事象に対して特定の治療は行われなかった。投与 12 日目，グレード 4 の白血球減少症が発現した。filgrastim の連日投与が開始された。投与 14 日目，被験者は浮腫の悪化と呼吸不全を訴えた。胸部，腹部及び骨盤部のコンピュータ断層撮影（CT）検査では，腹水，浮腫の悪化，胸水及び肺炎が認められた。心不全及び肺炎が報告された。これらの事象により入院期間が延長された。Xipamide，lisinopril，利尿剤，抗真菌剤，抗ウイルス剤，抗生剤，lidatrim，paracetamol，combivent，ヒト免疫グロブリン，norepinephrine，hydromorphone 及び酸素療法による治療が行われた。胸水が併発した。本事象に対する特定の治療的介入は報告されなかった。心不全のため，ベネトクラクス及びアザシチジンの投与を完全に中止した。投与スケジュールに従ったベネトクラクスの最終投与日は投与 15 日目，アザシチジンの最終投与日は投与 7 日目であった。投与 17 日目（最終投与後 2 日目），喀痰培養検査で *Candida albicans* が検出された。関連する臨床検査値を下表に示す。被験者は集中治療室に搬送された（日付不明）。投与 23 日目（最終投与後 8 日目），肺炎が悪化し，被験者は肺炎のため死亡した。その他の情報提供はなかった。

治験責任医師は，心不全とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として合併症を挙げた。治験依頼者は，心不全とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として心臓病の病歴を挙げた。

治験責任医師は，1 回目の肺炎とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として AML を挙げた。治験依頼者は，1 回目の肺炎とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として AML による免疫抑制を挙げた。

治験責任医師は，2 回目の肺炎とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として多臓器不全を挙げた。治験依頼者は，2 回目の肺炎とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として AML による免疫抑制及び治験薬投与開始前の敗血症の既往を挙げた。

Relevant Laboratory Values:

Treatment Day	White Blood Cells Reference Range: 4 to 9 x 10^9/L	Neutrophils Reference Range: Not Provided x 10^9/L	Neutrophils/White Blood Cells Reference Range: 51 to 75 %
Day -12 (Screening)	1.3	Not provided	23
Day 1	2.4	Not provided	24
Day 14	0.9	Not Provided	Not Provided
Day 17 (Post-Treatment Day 2)	0.3	Not Provided	Not Provided
Day 22 (Post-Treatment Day 7)	0.3	Not Provided	Not Provided

被験者番号 40203

Event #1 of 4 : Serious Adverse Event	
Preferred term	心房細動

Event #2 of 4 : Serious Adverse Event	
Preferred term	肺炎

Event #3 of 4 : Serious Adverse Event	
Preferred term	血小板減少症

Event #4 of 4 : Serious Adverse Event, AE Leading to Discontinuation of Study Drug	
Preferred term	悪性新生物進行

Death, Event of Interest	
Preferred term	疾患進行

被験者は 6[redacted] 歳の白人男性で，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，グレード 2 の輸血依存性血小板減少症，グレード 3 の輸血依存性貧血，グレード 2 の白血球減少症，高血圧，心嚢液貯留，呼吸困難，冠動脈性心疾患，肥満，呼吸困難，糖尿病，紙巻タバコの元喫煙者（2 箱/日を 20 年間），以前より継続している動悸，医療機器関連感染（末梢穿刺中心静脈カテーテル［PICC］ライン）及び白血球減少症が認められた。有害事象として心房細動，肺炎，血小板減少症，悪性新生物進行が認められ，疾患進行のため死亡に至った。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクス又はプラセボを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日を経て，予定最終用量

400 mg/日まで漸増）し，1–7 日目にアザシチジン 75 mg/m²/日を皮下投与又は静脈内投与する計画であった。

Event 1 の臨床経過：

投与–11 日目，血栓症予防のため enoxaparin の投与を開始した。投与–8 日目，抗ウイルス剤（valaciclovir）の予防投与を開始した（治験薬投与期間をとおして継続）。感染予防目的で強力な CYP3A 阻害剤（voriconazole）を併用するため，投与 1 日目に治験薬（ベネトクラクス）の用量調節を行い，10 mg/日でベネトクラクスの投与を開始し，20 mg/日を経て，最終用量 50 mg/日まで漸増した。本有害事象発現前の直近の enoxaparin の投与日は投与 11 日目であった。翌日（本有害事象発現前），「心血管イベント予防」のため，acetylsalicylic acid が追加された。投与 27 日目，被験者は「骨髄穿刺及びサイクル 2 の開始」のため入院した。投与 28 日目，効果判定で治療抵抗と判定された。投与 29 日目，サイクル 2 のベネトクラクス及びアザシチジンの投与を開始した。同日，enoxaparin の予防投与が再開された。投与 36 日目，心電図では，心房細動が認められ，心拍数は 85 bpm であった。心房細動が報告された。心房細動の悪化に対して，enoxaparin が増量された。ベネトクラクス及びアザシチジンの投与は中断せずに継続した。投与 43 日目，被験者は退院した。心房細動は継続していた。

治験責任医師は，心房細動とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として疾患進行を挙げた。治験依頼者は，心房細動とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として心臓関連リスク因子があり，冠動脈疾患，高血圧，年齢及び過去の心嚢液貯留を挙げた。

Event 2 及び 3 の臨床経過：

投与 46 日目（本有害事象発現前），併発した発熱に対して moxifloxacin が投与された。投与 55 日目，併発した発熱は回復したと判断され，被験者は入院したため，サイクル 2 終了時に骨髄穿刺を実施可能であった。同日，臨床検査の結果，C-反応性蛋白（CRP）が 15.76 mg/dL（基準範囲：0–0.5 mg/dL）と増加がみられた。投与 56 日目，臨床検査の結果，白血球数が 2.7×10^9 /L（基準範囲：$4–9 \times 10^9$ /L）と増加がみられた。その他の関連する臨床検査値を下表に示す。同日，胸部 X 線検査で肺炎が認められ，肺炎が報告され，入院期間が延長された。肺炎のため，ベネトクラクスの投与を中断し，サイクル 3 のアザシチジンの投与を延期した。ベネトクラクスの最終投与日は投与 56 日目，アザシチジンの最終投与日は投与 35 日目であった。咽喉培養検査では，*Stenotrophomonas maltophilia* 及び *Candida albicans* 陽性であった。尿培養検査では，*Enterococcus faecium* 及びコアグラーゼ陰性ブドウ球菌陽性であった。投与 57 日目，血液培養検査では *Staphylococcus haemolyticus* 陽性であった。投与 59 日目，便培養検査の結果，*Enterococcus faecium* 及び大腸菌陽性であった。治療として，unacid が投与された。投与 59 日目，肺炎は回復した。投与 60 日目，ベネトクラクス及びアザシチジンの投与を再開した。投与 66 日目，臨床検査の結果，血小板数が 18×10^9 /L（基準範囲：$130–400 \times 10^9$ /L）と減少がみられた。無症候性血小板減少症の悪化が認められ，治療として血小板 100 mL が輸血された。ベネトクラ

クス及びアザシチジンの投与は中断せずに継続した。被験者はサイクル 3 のアザシチジンの投与を完了した後，血小板減少症のため引き続き入院中であった。投与 71 日目，被験者は退院し，併発した白血球減少症は回復したと判断された。血小板減少症及び心房細動は継続していた。

治験責任医師は，肺炎とベネトクラクス / プラセボ及びアザシチジンとの因果関係を「関連あり」と判断した。治験依頼者は，肺炎とベネトクラクス / プラセボ及びアザシチジンとの因果関係を「関連あり」と判断した。

治験責任医師は，血小板減少症とベネトクラクス / プラセボ及びアザシチジンとの因果関係を「関連あり」と判断した。治験依頼者は，血小板減少症とベネトクラクス / プラセボ及びアザシチジンとの因果関係を「関連あり」と判断した。

Event 4 及び疾患進行の臨床経過：

投与 82 日目，来院時に発熱（体温の報告なし）及び咳嗽が認められた。臨床検査の結果，白血球数が 40.2×10^9 /L（基準範囲：4–9×10^9 /L）と増加が認められた。PICC ラインの *Staphylococcus hominis* 感染の併発が報告された。効果判定では治療抵抗と判定され，骨髄穿刺では芽球比率が 95%であった。悪性新生物進行が報告された。治療として，hydroxycarbamide が投与された。疾患進行のため，投与 82 日目にベネトクラクスの投与を中断した後，アザシチジンと共に投与を中止した。アザシチジンの最終投与日は投与 66 日目，ベネトクラクスの最終投与日は投与 82 日目であった。投与 93 日目（最終投与後 11 日目），肺炎の再発が認められた。治療として，voriconazole，valaciclovir 及び抗生剤の投与が継続され，meropenem が追加された。投与 101 日目（最終投与後 19 日目），被験者（有害事象発現時 6[redacted] 歳）は疾患進行のため死亡した。その他の情報提供はなかった。

治験責任医師は，悪性新生物進行とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として AML の進行を挙げた。治験依頼者は，悪性新生物進行とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，疾患の進行は原疾患の悪性腫瘍（AML）の特性に伴うものと考えた。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	White Blood Cells Reference Range: 4 to 9 x 10^9/L	Hemoglobin Reference Range: 135 to 175 G/L	Platelets Reference Range: 130 to 400 x 10^9/L
Day -6 (Screening)	2.4	104	137 (Reference Range: Not Provided × 10^9/L)
Day 1	7.5 (Reference Range: Not Provided × 10^9/L)	104	203 (Reference Range: Not Provided × 10^9/L)
Day 29	3.6	75	75
Day 36	1.5	81	79
Day 56	2.7	Not Provided	83
Day 60	2.8	83	36
Day 66	Not Provided	Not Provided	18
Day 82	40.2	Not Provided	Not Provided
Day 85 (Post-Treatment Day 3)	27.9	76	14

被験者番号 40301

Event #1 of 3 : Serious Adverse Event, Event of Interest

Preferred term 肺炎

Event #2 of 3 : Serious Adverse Event, AE Leading to Discontinuation of Study Drug

Preferred term 心室性頻脈

Event #3 of 3 : Serious Adverse Event, Death

Preferred term 急性心不全

被験者は 6[redacted] 歳の白人女性で，20[redacted] 年に骨髄異形成症候群と診断された後，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，グレード 4 の好中球減少症，慢性閉塞性肺疾患（COPD）/ 肺気腫，僧帽弁石灰化による僧帽弁不全，小血管炎及び継続しているグレード 3 の肺炎（meropenem 及び cefepime により治療）が認められた。有害事象として心室性頻脈，肺炎及び急性心不全が認められ，死亡に至った。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクス又はプラセボを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日を経て，予定最終用量 400 mg/日まで漸増）し，1–7 日目にアザシチジン 75 mg/m^2/日を皮下投与又は静脈内投与する計画であった。

Event 1，2 及び 3 の臨床経過：

投与–16 日目，被験者は入院した（理由不明）。投与–14 日目，感染予防目的で levofloxacin の投与を開始した（試験期間をとおして継続）。投与–4 日目，感染予防目的で aciclovir 及び posaconazole の投与を開始した（試験期間をとおして継続）。投与–2 日目，胸部コンピュータ断層撮影（CT）の結果，小さな陰影が個々にびまん性に分布しており，周囲にすりガラス状陰影（異型肺炎を示唆）が認められ，この時点で融合性コンソリデーションや胸水はみられなかった。感染予防目的で強力な CYP3A 阻害剤である posaconazole を投与するため，投与 1 日目にベネトクラクスの用量調節を行い，10 mg/日で投与を開始し，20 mg/日を経て，最終用量 50 mg/日まで漸増した。同日，被験者は浮動性めまい，呼吸困難及びチアノーゼのため集中治療室（ICU）に搬送された。グレード 4 の肺炎が報告された。臨床検査の結果，酸素分圧 46 mmHg（基準範囲：71–104 mmHg）であった。酸素飽和度が 80%であったため，更に，linezolid が投与され，鼻カニューレを介した酸素補給（6 L）が行われた。その他の治療薬は報告されなかった。胸部 X 線検査では，投与–2 日目の前回診断時から肺炎に変化はみられなかった。投与 3 日目，抗生剤が投与され，ICU での治療が継続されたが，被験者の状態は悪化した。心電図では，wide-chamber complex tachycardia（心拍数 240 bpm）が認められ，心室性頻脈が報告された。同日，心臓除細動が行われた。頻脈は消失し，心拍数は 100 bpm に改善したが，治験責任医師により本事象の転帰は継続と判断された。心室性頻脈のため，ベネトクラクス及びアザシチジンの投与を完全に中止した。投与スケジュールに従ったベネトクラクス及びアザシチジンの最終投与日は投与 3 日目であった。治験責任医師によると，「心臓関連事象」は継続しており，QRS 幅の広い頻脈性不整脈に続けて進行性心機能不全が認められた。投与 10 日目（最終投与後 7 日目），臨床検査の結果，脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）が 22367 pg/mL（基準範囲：0–150 pg/mL）であった。投与 12 日目（最終投与後 9 日目），胸部 X 線検査で心拡大がみられた。翌日，心肺蘇生が行われたが被験者は急性心不全のため死亡した。その他の情報提供はなかった。

治験責任医師は，肺炎とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として AML による免疫抑制を挙げた。治験依頼者は，肺炎とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として治験薬投与開始前からの発熱及び肺炎を挙げた。

治験責任医師は，心室性頻脈とベネトクラクス / プラセボ及びアザシチジンとの因果関係を「関連あり」と判断した。治験依頼者は，心室性頻脈とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として治験薬投与開始前からの肺炎及び低酸素症（低酸素症が更なる合併症に至った）を挙げた。

治験責任医師は，急性心不全とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として肺炎の悪化を挙げた。治験依頼者は，急性心不全とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として連鎖的な経過を示す進行性肺炎を挙げた。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	Neutrophils/White Blood Cells Reference Range: 50 to 75 %	White Blood Cells Reference Range: 4.4 to 11.3 x10^9/L
Day -6 (Screening)	20	2.4
Day 1	18	4.6 (reference range: not provided x10^9/L)
Day 2	39	4.0
Day 3	37	1.5
Day 6	13	1.0

被験者番号 40502

Event #1 of 2 : Serious Adverse Event	
Preferred term	鼻出血

Event #2 of 2 : Serious Adverse Event	
Preferred term	血尿

Death, Event of Interest	
Preferred term	疾患進行

被験者は 8[redacted] 歳の白人男性で，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，グレード 1 の貧血，グレード 4 の好中球減少症，グレード 3 の血小板減少症及び鼻出血（20[redacted] 年に焼灼を要した）が認められた。有害事象として鼻出血及び血尿が認められ，疾患進行のため死亡に至った。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクス又はプラセボを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日を経て，予定最終用量 400 mg/日まで漸増）し，1–7 日目にアザシチジン 75 mg/m^2/日を皮下投与又は静脈内投与する計画であった。

Event 1，2 及び疾患進行の臨床経過：

投与 26 日目（本有害事象発現前），効果判定で治療抵抗と判定され，骨髄芽球数は 80（単位：報告なし）であった。投与 43 日目，グレード 3 の貧血が発現し，合計 600 mL の濃厚赤血球（PRBC）の輸血が必要となった。同日，グレード 4 の血小板減少症が発現した。血小板減少症のため，ベネトクラクスの投与を中断し，最終投与日は投与 43 日目であった。アザシチジンの投与は有害事象発現時点で予定されていなかったため，行われなかった。治療として，血小板が輸血された。貧血及び血小板減少症は継続していた。投与 51 日目，被験者（有害事象発現

時 8[redacted] 歳）は鼻出血のため入院した。臨床検査の結果，血小板数 4×10^9 /L（基準範囲：150–370×10^9 /L），ヘモグロビン 90 g/L（基準範囲：130–175 g/L）であった。その他の関連する臨床検査値を下表に示す。鼻出血の治療として，投与 51 日目に血小板 1 単位が投与され，翌日に焼灼及びタンポン充填が行われた。治験責任医師によると，処置後に出血の再発はなかったが，投与 54 日目に血尿のため退院が延期された。同日，留置カテーテルが挿入され，900 mL の濃厚赤血球が 2 日間かけて投与された。投与 55 日目–投与 57 日目，洗浄用カテーテルが留置された後に抜去され，留置カテーテルが再度挿入された。投与 60 日目，tamsulosin の投与が追加された。投与 61 日目，被験者は退院し，鼻出血及び血尿は回復したと判断された。血小板減少症が継続していたため，サイクル 3 のアザシチジンの投与を延期した。投与 71 日目，血小板減少症は回復したと判断された。効果判定では治療抵抗と判定され，骨髄芽球数は 35（単位：報告なし）であった。投与 72 日目，ベネトクラクス及びアザシチジンの投与を再開した。投与 73 日目，血尿が再発した。投与 75 日目，血尿は回復したと判断された。投与 84 日目，嚥下障害の併発が報告された。嚥下障害のため，ベネトクラクスの用量を投与 94 日目に 200 mg に減量した後，投与 95 日目に 100 mg へ減量した。投与 100 日目（最終投与後 3 日目），ベネフィットの欠如及び治療抵抗のため，医師の判断でベネトクラクス及びアザシチジンの投与が完全に中止された。投与 103 日目（最終投与後 6 日目），被験者は疾患進行のため死亡した。その他の情報提供はなかった。

治験責任医師は，鼻出血とベネトクラクス / プラセボとの因果関係を「関連あり」と判断し，アザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断した。治験依頼者は，鼻出血とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として鼻出血の既往症により再発のリスクが高かったことを挙げた。

治験責任医師及び治験依頼者は，血尿とベネトクラクス / プラセボとの因果関係を「関連なし」と判断し，アザシチジンとの因果関係を「関連あり」と判断した。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	Hemoglobin Reference Range: 13 to 17.5 g/dL	Platelets Reference Range: 150 to 370 x 10^9/L
Day -11 (Screening)	11.6	103
Day 1	10.0	165
Day 22	10.1	106
Day 43	6.9	14
Day 51	9.0	4
Day 52	Not provided	26
Day 54	6.7	Not provided
Day 61	7.8	45
Day 72	6.9	79
Day 73	9.1	68
Day 75	9.3	57

被験者番号 40702

Event #1 of 4 : Event of Interest	
Preferred term	尿路感染

Event #2 of 4 : Serious Adverse Event	
Preferred term	好中球減少症

Event #3 of 4 : Serious Adverse Event, AE Leading to Discontinuation of Study Drug, Event of Interest	
Preferred term	敗血症

Event #4 of 4 : Serious Adverse Event, Death, Event of Interest	
Preferred term	大腸菌感染；クレブシエラ感染

被験者は 7[redacted] 歳の白人男性で，20[redacted] 年に骨髄異形成症候群と診断された後，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，グレード 4 の好中球減少症（filgrastim により治療），グレード 3 の輸血依存性貧血，グレード 3 の血小板減少症，心房細動及びうっ血性心不全（植込み型心臓除細動器［ICD］によりモニタリング）が認められた。有害事象として尿路感染，好中球減少症，敗血症及び大腸菌感染；クレブシエラ感染が発現し，死亡に至った。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクス又はプラセボを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日を経て，予定最

終用量 400 mg/日まで漸増）し，1–7 日目にアザシチジン 75 mg/m^2/日を皮下投与又は静脈内投与する計画であった。

Event 1 の臨床経過：

投与 3 日目，治験開始前から投与されていた filgrastim の投与頻度が週 1 回から連日（30 MIU）へ増加となった。投与 5 日目，臨床検査の結果，好中球数 0.3 × 10^9 /L（基準範囲：2–7 × 10^9 /L），白血球数 0.9 × 10^9 /L（基準範囲：4–10 × 10^9 /L）であった。その他の関連する臨床検査値を下表に示す。投与 6 日目，尿路感染が発現し，治療として amoxi-clavulanico 及び unacid が投与された。プラセボ及びアザシチジンの投与は中断せずに継続した。投与 10 日目，尿路感染は回復した。

治験責任医師は，尿路感染とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断した。

Event 2，3 及び 4 の臨床経過：

投与 16 日目（本有害事象発現前），filgrastim の用量が増量され（48 MIU），投与頻度は連日のままであった。投与 22 日目，C-反応性蛋白（CRP）に関する事象が認められたがこの時点で治療は行われず，結果は報告されなかった。投与 22 日目–投与 24 日目，継続している好中球減少症の治療として，抗生剤が投与された。投与 25 日目，来院時に体温が 37.2°C であった。胸部 X 線検査では肺に浸潤影はみられなかった。治験責任医師によると，尿培養検査の結果は陰性であった。臨床検査の結果，C-反応性蛋白 8.61 mg/dL（基準範囲：0–0.5 mg/dL），好中球数 0.0 × 10^9 /L（基準範囲：2–7 × 10^9 /L），白血球数 0.4 × 10^9 /L（基準範囲：4–10 × 10^9 /L）であった。好中球減少症のため，被験者は入院した。好中球減少症及び感染症パラメータの上昇に対して抗生剤が投与され，filgrastim の連日投与が継続された。同日，併発した C-反応性蛋白に関する事象は回復したと判断された。プラセボの投与は中断せずに継続した。アザシチジンの投与は有害事象発現時点で予定されていなかったため，行われなかった。投与 27 日目，尿培養検査では *Enterococcus faecium* 陽性であったが，同日に再度実施された尿培養検査では治験責任医師により特筆すべき所見はないと判断された。尿培養検査陽性に対する特定の治療的介入は報告されなかった。投与 28 日目，CRP が 11.1 mg/dL（基準範囲：0–0.5 mg/dL）であり，有害事象は報告されなかったが，好中球減少症及び感染症パラメータの上昇に対して抗生剤の投与が継続された。投与 38 日目，心房細動が併発した後，ICD による電気ショックが作動した。回数は増加する結果となった。本事象は同日に回復した。投与 38 日目，filgrastim の最終投与が行われ，被験者は退院した。入院中は平熱であり，記録された最高体温は 37.8°C であった。投与 39 日目，心房細動が再発した後，ICD による電気ショックが作動し（結果の報告なし），本事象は同日に回復した。同日，被験者は転倒した（治療なし）。本事象は同日に回復したと判断されたが，顔面骨折に至った。この時点では，顔面骨折の治療は行われなかった。プラセボの投与は中断せずに継続した。アザシチジンの投与はこれらの有害事象発現時点で予定されていなかったため，行われなかった。投与 40 日目，好中球減少症は回復したと判断された。同日，被験者は気

を失いそうになり，体温は 39.4°C であった。臨床検査の結果，好中球数 0.0×10^9 /L（基準範囲：2.0–7.0 × 10^9 /L），白血球数 0.2×10^9 /L（基準範囲：4–10 × 10^9 /L），血小板数 15×10^9 /L（基準範囲：150–450 × 10^9 /L），ヘモグロビン 83 g/L（基準範囲：135–180 g/L），CRP 6.83 mg/dL（基準範囲：0–0.5 mg/dL）であった。血液培養検査の結果，肺炎桿菌及び大腸菌陽性であった。被験者は敗血症のため入院した。解熱剤，抗生剤，amiodarone，digitoxin，rovignon 及び静脈内輸液による治療が行われた。治験責任医師によると，貧血及び血小板減少症が判明したため，本事象の経過において濃厚赤血球 200 mL が 6 回，血小板 100 mL が 5 回輸血されたが，血球数は回復しなかった。投与 41 日目，発熱が継続し，体温 39.0°C であった。A 型及び B 型インフルエンザの咽頭スワブポリメラーゼ連鎖反応（PCR）検査及び尿培養検査の結果は陰性であった。体温は 38.0°C まで低下した。投与 43 日目，CRP は 17.54 mg/dL（基準範囲：0–0.5 mg/dL）へ増加したが，血液培養検査，並びに A 型及び B 型インフルエンザウイルス咽頭スワブの ELISA 及び PCR 検査の結果は陰性であった。投与 45 日目，体温は 36.6°C であった。敗血症のため，プラセボ及びアザシチジンの投与を中止し，プラセボの最終投与日は投与 49 日目，アザシチジンの最終投与日は投与 35 日目であった。投与 49 日目，敗血症は回復したと判断された。しかし，「最大限の保存療法」が実施されたが，治験責任医師によると，被験者の全身状態は悪化した。投与 50 日目（最終投与後 1 日目），治験責任医師によると，被験者は大腸菌感染；クレブシエラ感染及び疾患進行のため死亡した。投与 28 日目に実施された最後の効果判定で治療抵抗と判定され，骨髄生検では芽球比率は 80%であった。同日の末梢血芽球比率は 7%（基準範囲：0%–0%）であった。その他の情報提供はなかった。

治験責任医師は，好中球減少症とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として原疾患の AML を挙げた。治験依頼者は，好中球減少症とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として原疾患の AML と関連している可能性がより高いと判断した。

治験責任医師は，敗血症とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として AML の進行を挙げた。治験依頼者は，敗血症とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，複数の医学的問題が認められる高齢男性における既存の好中球減少症を伴う原疾患の AML による免疫抑制状態及び疾患進行と関連している可能性がより高いと判断した。

治験責任医師は，大腸菌感染；クレブシエラ感染とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として AML の進行を挙げた。治験依頼者は，大腸菌感染；クレブシエラ感染とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，複数の医学的問題が認められる高齢男性における既存の好中球減少症を伴う原疾患の AML による免疫抑制状態及び疾患進行と関連している可能性がより高いと判断した。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	Neutrophils Reference Range: 2 to 7 x 10^9/L	White Blood Cells Reference Range: 4.0 to 10.0 x 10^9/L	Platelets Reference Range: 150 to 450 x 10^9/L	Hemoglobin Reference Range: 135 to 180 g/L
Day -9 (Screening)	0.1	0.8	30	62
Day 1	0.4	1.4	26	80
Day 3	Not Provided	0.9	25	90
Day 5	0.3	0.9	26	90
Day 8	0.1	0.9	29	84
Day 15	0.0	1.1	15	85
Day 22	0.0	0.6	26	62
Day 25	0.0	0.4	Not Provided	Not Provided
Day 30	0.0	0.6	23	80
Day 38	Not Provided	0.4	Not Provided	Not Provided
Day 40	0.0	0.2	15	83
Day 43	Not Provided	Not Provided	8	76
Day 48	0.0	0.8	18	105

被験者番号 42203

Event #1 of 2 : Serious Adverse Event, AE Leading to Discontinuation of Study Drug

Preferred term 急性呼吸窮迫症候群

Event #2 of 2 : Serious Adverse Event, Death

Preferred term 急性呼吸窮迫症候群

被験者は 7[redacted] 歳の白人男性で，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，グレード 4 の好中球減少症，肺炎，心房細動，左脚前枝ブロック，冠動脈疾患（CAD），右冠動脈症（ステント留置あり），大動脈狭窄（大動脈バイオプロテーゼ置換あり），肺水分過負荷，高血圧及び一過性脳虚血発作（TIA）が認められた。有害事象として 2 件の急性呼吸窮迫症候群が発現し，1 件は死亡に至った。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクス又はプラセボを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日を経て，予定最終用量 400 mg/日まで漸増）し，1–7 日目にアザシチジン 75 mg/m^2/日を皮下投与又は静脈内投与する計画であった。

Event 1 及び 2 の臨床経過：

投与 12 日目，被験者（有害事象発現時 7[redacted] 歳）は急性呼吸窮迫症候群を発症し，体温は 38°C と報告された。翌日，被験者は救急治療室を受診した。呼吸窮迫がみられ，体温は 39.4°C であった。被験者は本事象のため入院した。急性呼吸窮迫症候群のため，ベネトクラクス及びアザシチジンの投与を完全に中止し，投与スケジュールに従った最終投与日はそれぞれ投与 7 日目及び投与 13 日目であった。関連する臨床検査値を下表に示す。治療として，抗生剤及び抗ウイルス剤が投与された。更に，高流量の酸素療法及び非侵襲的補助換気が開始された。投与 14 日目（最終投与後 1 日目）の夜から投与 15 日目にかけて，呼吸窮迫が認められた。治療として，rocuronium 及び ketamine が投与された。更に，挿管が行われたが，難治性低酸素症が認められる中で心肺停止に至り，状況は複雑化した。心肺蘇生のために epinephrine が投与された。しかし，処置にもかかわらず急性呼吸窮迫症候群が悪化し，被験者は急性呼吸窮迫症候群の悪化により投与 15 日目（最終投与後 2 日目）に死亡した。その他の情報提供はなかった。

治験責任医師は，1 回目の急性呼吸窮迫症候群とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として原因不明の肺疾患を挙げた。治験依頼者は，1 回目の急性呼吸窮迫症候群とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，AML による好中球減少症に起因する合併症，複数の心血管合併症及びスクリーニング時の肺炎に対して最近行われた治療である可能性がより高いと判断した。

治験責任医師は，2 回目の急性呼吸窮迫症候群とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として原因不明の肺疾患を挙げた。治験依頼者は，2 回目の急性呼吸窮迫症候群とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として TIA，ステント留置を伴う CAD 及び大動脈バイオプロテーゼ置換を含む心血管合併症に続発した可能性がより高いと判断した。

Relevant Laboratory Values:

Treatment Day	White Blood Cells Reference Range: 4 to 10 x 10^9/L	Neutrophils Reference Range: 1.5 to 7.5 x 10^9/L
Day -8 (Screening)	1.0	0.33
Day 1	1.1	0.28
Day 12	0.4	Not Provided
Day 13 (08:25)	0.4	0.06
Day 13 (19:23)	1.2	Not Provided
Day 14 (Post-Treatment Day 1)	0.2	Not Provided
Day 15 (Post-Treatment Day 2)	Not provided	Not Provided

被験者番号 42204

Event #1 of 6 : Serious Adverse Event	
Preferred term	発熱性好中球減少症

Event #2 of 6 : Serious Adverse Event	
Preferred term	胸水

Event #3 of 6 : Serious Adverse Event	
Preferred term	錯乱状態

Event #4 of 6 : Serious Adverse Event	
Preferred term	胸水

Event #5 of 6 : Serious Adverse Event	
Preferred term	全身健康状態低下

Event #6 of 6 : Serious Adverse Event, Death	
Preferred term	全身健康状態低下

被験者は 8[redacted] 歳の白人男性で，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，グレード 4 の好中球減少症，グレード 3 の輸血依存性貧血，グレード 2 の輸血依存性血小板減少症，グレード 3 の白血球減少症，高血圧，視床部脳卒中及び無力症が認められた。有害事象として発熱性好中球減少症，錯乱状態，2 件の胸水及び 2 件の全身健康状態低下が発現し，1 件の全身健康状態低下は死亡に至った。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクス又はプラセボを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日を経て，予定最終用量 400 mg/日まで漸増）し，1–7 日目にアザシチジン 75 mg/m^2/日を皮下投与又は静脈内投与する計画であった。

Event 1，2，3，4，5 及び 6 の臨床経過：

投与 15 日目，被験者は来院時に発熱（体温 37.8°C）を訴え，発熱性好中球減少症のため入院した。臨床検査の結果，投与 14 日目の好中球数が 0.8×10^9 /L（基準範囲：1.5–7.5 × 10^9 /L），投与 15 日目の白血球数が 0.54×10^9 /L（基準範囲：4.0–10.0 × 10^9 /L）であった。その他の関連する臨床検査値を下表に示す。投与 16 日目，初めに抗生剤が投与された。その後の 4 日間で paracetamol，ceftazidime，vancomycin 及び amphotericin B が追加された。投与 17 日目，嘔吐，悪心及び健忘が併発し，metoclopramide が投与された。併発した事象はすべて同日に回復した。また，意識消失が複数回発現し，死亡時まで断続的に認められた。翌日，体温は 39.6°C へ上昇した。投与 21 日目，心電図では頻脈及び心房細動が認められた。胸部コンピュータ断層撮影（CT）

検査の結果，胸水が認められた。心房細動が併発し，胸水が発現した。心房細動に対する特定の治療的介入は報告されなかった。投与 22 日目，心房細動は回復した。同日，体温は 38.8°C と報告され，錯乱状態が併発した。脳の CT 検査では異常は認められなかった。錯乱状態に対する治療的介入は報告されなかった。投与 23 日目，感染予防として pip / tazo が追加された。投与 25 日目，体温は 37.4°C へ低下した。投与 26 日目，錯乱状態は回復したと判断され，発熱の治療薬として ciprofloxacin が追加された。錯乱状態のため，amphotericin B の投与は中止された。発熱性好中球減少症のため，ベネトクラクスの投与を中断し（最終投与日は投与 28 日目），サイクル 2 のアザシチジンの投与を延期した。投与 30 日目，体温は 39.2°C へ上昇した。血液培養検査の結果は陰性であった。翌日，労作性呼吸困難が併発した。胸部 CT 検査の結果，胸水の悪化が認められた。投与 33 日目，胸水の悪化に対する治療として，augmentin が追加された。投与 36 日目，被験者は退院した（体温 37.8°C）。意識消失，発熱性好中球減少症，労作性呼吸困難及び胸水の悪化は継続していた。

同日，被験者は来院し，食欲不振，顕著な無力症及び悪液質症候群を訴え，全身健康状態低下のため再入院した。臨床検査の結果，白血球数 0.85×10^9 /L（基準範囲：4–10×10^9 /L），好中球数 0.39×10^9 /L（基準範囲：1.5–7.5×10^9 /L）であった。その他の関連する臨床検査値を下表に示す。投与 40 日目，発熱性好中球減少症は回復したと判断された。投与 47 日目，ベネトクラクスの投与を再開し，サイクル 2 のアザシチジンの投与を開始した。翌日，体温上昇が認められ，38°C の発熱が報告された。特定の介入は報告されなかった。投与 59 日目，尿培養検査の結果，ertapenem 感受性多剤耐性大腸菌が認められた。翌日，再度体温が上昇し，39.2°C の発熱が報告された。血液培養検査の結果，*Pseudomonas oryzihabitans* が検出された。治療として，抗生剤が投与され，primaxin の投与が開始された。被験者の同意撤回により，ベネトクラクス及びアザシチジンの投与を中止した。ベネトクラクスの最終投与日は投与 70 日目，アザシチジンの最終投与日は投与 53 日目であった。投与 71 日目，被験者は緩和ケアへ移行した。投与 78 日目（最終投与後 8 日目），被験者は全身健康状態低下の悪化のため死亡した。

治験責任医師は，発熱性好中球減少症とベネトクラクス / プラセボ及びアザシチジンとの因果関係を「関連あり」と判断した。治験依頼者は，発熱性好中球減少症とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，治験開始時に認められた好中球減少症を伴う原疾患の AML と関連している可能性がより高いと判断した。

治験責任医師は，胸水とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，胸水は低栄養状態による全身浮腫の状態と関連していると判断した。治験依頼者は，胸水とベネトクラクス / プラセボとの因果関係を「関連なし」と判断し，アザシチジンとの因果関係を「関連あり」と判断した。

治験責任医師は，錯乱状態とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として併用薬の ambisome（投与開始日：20[redacted]，投与終了日：20[redacted]）を挙げた。同剤の投与は錯乱状態のため中止された。治験依頼者は，錯乱状態とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原

因として，錯乱状態はおそらく原疾患の AML を有する高齢被験者に心房細動が認められる状態で胸水に対する複数の併用薬が使用された結果であると判断した。

治験責任医師は，胸水とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，胸水は低栄養状態による全身浮腫の状態と関連していると判断した。治験依頼者は，胸水とベネトクラクス / プラセボとの因果関係を「関連なし」と判断し，アザシチジンとの因果関係を「関連あり」と判断した。

治験責任医師は，全身健康状態低下とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として高齢及び神経機能の低下を挙げた。治験依頼者は，全身健康状態低下とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，高齢，原疾患の AML 及び複数の合併症が本事象の他の原因である可能性がより高いと判断した。

治験責任医師は，転帰死亡の全身健康状態低下とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として高齢及び神経機能の低下を挙げた。治験依頼者は，転帰死亡の全身健康状態低下とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，高齢，原疾患の AML 及び複数の合併症が本事象の他の原因である可能性がより高いと判断した。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	Neutrophils Reference Range: 1.5 to 7.5 x 10^9/L	White Blood Cells Reference Range: 4 to 10 x 10^9/L	C-Reactive Protein Reference Range: 0 to 5 mg/L	Creatinine Clearance Reference Range: 1.2 to 2.4 mL/S
Day -6 (screening)	Not provided	1.7	Not provided	0.7
Day 1	0.23	1.3	Not provided	0.7
Day 3	0.40	1.1	Not provided	0.7
Day 15	Not provided	0.5	13	0.7
Day 17	Not provided	Not provided	Not provided	Not provided
Day 22	Not provided	0.2	Not provided	0.7
Day 30	Not provided	0.4	Not provided	Not provided
Day 36	0.39	0.9	187	Not provided
Day 46	1.19	1.9	Not provided	0.9
Day 48	Not provided	Not provided	Not provided	Not provided
Day 50	Not provided	2.9	200	Not provided
Day 70	Not provided	0.4	Not provided	Not provided

被験者番号 42206

Event #1 of 7 : Serious Adverse Event	
Preferred term	粘膜の炎症；口蓋潰瘍

Event #2 of 7 : Serious Adverse Event	
Preferred term	発熱性好中球減少症

Event #3 of 7 : Serious Adverse Event, Event of Interest	
Preferred term	口腔ヘルペス

Event #4 of 7 : Serious Adverse Event	
Preferred term	発熱性好中球減少症

Event #5 of 7 : Serious Adverse Event, Event of Interest	
Preferred term	肺炎

Event #6 of 7 : Serious Adverse Event, Event of Interest	
Preferred term	大腸菌性敗血症；敗血症性ショック

Event #7 of 7 : Serious Adverse Event, Death, Event of Interest	
Preferred term	大腸菌性敗血症；敗血症性ショック

被験者は 8[redacted] 歳の白人男性で，20[redacted] 年に骨髄異形成症候群と診断された後，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，グレード 4 の好中球減少症，グレード 3 の白血球減少症，グレード 1 の貧血，グレード 2 の血小板減少症，紙巻タバコ（1 日の摂取量不明，35 年間）及び葉巻の元喫煙者，アルコール摂取者（2–4 杯/日）及び既に回復した失神が認められた。有害事象として粘膜の炎症；口蓋潰瘍，口腔ヘルペス，肺炎，2 件の発熱性好中球減少症及び 2 件の大腸菌性敗血症；敗血症性ショックが発現し，1 件の大腸菌性敗血症；敗血症性ショックは死亡に至った。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクス又はプラセボを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日を経て，予定最終用量 400 mg/日まで漸増）し，1–7 日目にアザシチジン 75 mg/m^2/日を皮下投与又は静脈内投与する計画であった。

Event 1，2 及び 3 の臨床経過：

投与 1 日目，抗真菌剤の予防投与を開始した（治験薬投与期間をとおして継続）。感染予防目的で強力な CYP3A 阻害剤（posaconazole）を併用するため，投与 1 日目に治験薬（ベネトクラクス）の用量調節を行い，10 mg/日でベネトクラクスの投与を開始し，20 mg/日を経て，最終

用量 50 mg/日まで漸増した。投与 8 日目，抗ウイルス剤の予防投与を開始した（治験薬投与期間をとおして継続）。投与 26 日目，粘膜の炎症；口蓋潰瘍が発現した。投与 27 日目，意識消失及び 40°C の発熱が認められた後，被験者は救急治療部門を受診し，中咽頭の炎症が食事に影響していると報告した。被験者は粘膜の炎症；口蓋潰瘍，発熱性好中球減少症及び口腔ヘルペスのため入院した。治験責任医師によると，投与 27 日目–投与 30 日目の好中球数は定量不能であった。関連する臨床検査の結果は，白血球数が 0.34×10^9 /L（基準範囲：4–10×10^9 /L）であった。その他の関連する臨床検査値を下表に示す。治療として，抗真菌剤，抗ウイルス剤，抗生剤及び lenograstim が投与された。同日に実施された血清学的検査でヘルペス初感染が判明した。水痘帯状疱疹ウイルスの血清学的検査，呼吸器ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）検査及び血液培養検査の結果は陰性であった。発熱性好中球減少症のため，ベネトクラクスの投与を中断し（ベネトクラクスの最終投与日は投与 26 日目），サイクル 2 のアザシチジンの投与を延期した。投与 30 日目，起立性低血圧（血圧 84/58 mmHg）が認められたが，特定の治療的介入は報告されなかった。投与 31 日目，体温は 36.6°C，血圧は 130/80 mmHg であった。粘膜の炎症；口蓋潰瘍，発熱性好中球減少症，口腔ヘルペス及び併発した起立性低血圧は回復したと判断された。同日，被験者は退院した。血球数回復のため，治験実施計画書で認められる投与延期に基づきベネトクラクスの投与中断を継続し，サイクル 2 のアザシチジンの投与延期を継続した。投与 40 日目，ベネトクラクス及びアザシチジンの投与を再開した。

治験責任医師は，粘膜の炎症；口蓋潰瘍とベネトクラクス / プラセボとの因果関係を「関連なし」と判断し，アザシチジンとの因果関係を「関連あり」と判断した。治験依頼者は，粘膜の炎症；口蓋潰瘍とベネトクラクス / プラセボとの因果関係を「関連なし」と判断し，アザシチジンとの因果関係を「関連あり」と判断した。

治験責任医師は，発熱性好中球減少症とベネトクラクス / プラセボ及びアザシチジンとの因果関係を「関連あり」と判断した。治験依頼者は，発熱性好中球減少症とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，高齢被験者における原疾患の AML による既存の好中球減少症を伴う免疫抑制を挙げた。

治験責任医師は，口腔ヘルペスとベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として発熱性好中球減少症を挙げた。治験依頼者は，口腔ヘルペスとベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因としてリスク因子である粘膜炎及び原疾患の AML を挙げた。

Event 4，5，6 及び 7 の臨床経過：

投与 96 日目以降，治験実施計画書に従い，血球減少症の病歴に基づき，28 日のサイクルのうち 21 日間に短縮してベネトクラクスを投与した。投与 263 日目（本有害事象発現前），以前より継続している血小板減少症のため，ベネトクラクスの投与を中断し，サイクル 8 のアザシチジンの投与を延期した。投与 274 日目（最終投与後 12 日目），来院時に顕著な汎血球減少症，顕著な悪寒を伴う発熱（体温及び臨床検査の結果は報告なし）が認められ，発熱性好中球減少症及び肺炎のため入院となった。両肺の臨床的な検査で左肺底部に水泡音が聴取された。投与

275 日目（最終投与後 13 日目），胸部 X 線検査の結果，左肺下葉の投影像に均一な実質性陰影が認められ，局所性肺炎と考えられた。関連する臨床検査の結果は，白血球数が 0.31×10^9 /L（基準範囲：4–10×10^9 /L）であった。その他の関連する臨床検査値を下表に示す。治療として，抗生剤（詳細不明）が投与され，血小板及び赤血球が輸血された。投与 278 日目（最終投与後 16 日目），被験者は退院した。発熱性好中球減少症及び肺炎の転帰は継続と判断された。投与 289 日目（最終投与後 27 日目），被験者は血小板及び赤血球の輸血のため来院した。同日，36.8°C の発熱及び低血圧（血圧 117/74 mmHg）が認められ，被検者は大腸菌性敗血症；敗血症性ショックのため入院した。治験責任医師は，多臓器不全も認められると報告した。同日の夕方の体温は 39.3°C，血圧は 95/57 mmHg であった。血液培養検査では大腸菌陽性であった。抗生剤，midazolam，hyoscine，morphine 及び生理食塩液 500 mL のボーラス投与による治療が行われた。投与 290 日目（最終投与後 28 日目），治験責任医師によると，敗血症性ショックに関連する転倒が発生し，被験者の状態は急速に悪化した。血圧は 60/40 mmHg と報告されたが，疾患及び全身状態が制御不能であったため，被験者を集中治療室へ搬送しないこととなった。同日，大腸菌性敗血症；敗血症性ショックが悪化し，被験者は大腸菌性敗血症；敗血症性ショックのため死亡した。治験責任医師は，大腸菌性敗血症；敗血症性ショックは AML の進行と関連があると判断した。

治験責任医師は，発熱性好中球減少症とベネトクラクス / プラセボ及びアザシチジンとの因果関係を「関連あり」と判断した。治験依頼者は，発熱性好中球減少症とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として骨髄異形成症候群及び好中球減少症（スクリーニング時の好中球絶対数 0.67）及び過去に発現し継続していた白血球減少症の病歴を伴う原疾患の AML と関連している可能性がより高いと判断した。

治験責任医師は，肺炎とベネトクラクス / プラセボ及びアザシチジンとの因果関係を「関連あり」と判断した。治験依頼者は，肺炎とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，高齢被験者における骨髄異形成症候群及び好中球減少症の病歴を伴う原疾患の AML と関連している可能性がより高いと判断した。

治験責任医師は，大腸菌性敗血症；敗血症性ショックとベネトクラクス / プラセボ及びアザシチジンとの因果関係を「関連あり」と判断した。治験依頼者は，大腸菌性敗血症；敗血症性ショックとベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，過去に複数の感染が認められた高齢被験者における AML の合併症，ベースライン時に認められ，継続していた好中球減少症及び最近発現した感染のための入院と関連している可能性がより高いと判断した。

治験責任医師は，転帰死亡の大腸菌性敗血症；敗血症性ショックとベネトクラクス / プラセボ及びアザシチジンとの因果関係を「関連あり」と判断した。治験依頼者は，転帰死亡の大腸菌性敗血症；敗血症性ショックとベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，過去に複数の感染が認められた高齢被験者における AML の合併症，ベースライン時に認められ，継続していた好中球減少症及び最近発現した感染

のための入院，並びに疾患が制御不能で急速な悪化がみられたことから，集中治療を実施しない決定をしたことと関連している可能性がより高いと判断した。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	Neutrophils Reference Range: 1.5 to 7.5 x 10^9/L	White Blood Cells Reference Range: 4 to 10 x 10^9/L
Day -7 (Screening)	0.67	1.6
Day 1	0.25	1.1
Day 26	Not Provided	0.5
Day 27	Not Provided	0.3
Day 29	Not Provided	0.4
Day 31	0.35	0.7
Day 40	3.63	6.3 (Reference Range: Not Provided x 10^9/L)
Day 96	2.29 (Reference Range: Not Provided x 10^9/L)	3.0
Day 275 (Post-Treatment Day 13)	Not Provided	0.3
Day 278 (Post-Treatment Day 16)	Not Provided	0.4
Day 290 (Post-Treatment Day 28)	Not Provided	0.1

被験者番号 42303

Event #1 of 3 : Serious Adverse Event	
Preferred term	下痢

Event #2 of 3 : Serious Adverse Event, AE Leading to Discontinuation of Study Drug, Event of Interest	
Preferred term	インフルエンザ

Event #3 of 3 : Serious Adverse Event, Death, Event of Interest	
Preferred term	インフルエンザ

被験者は 6[redacted] 歳の白人男性で，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，グレード 3 の好中球減少症，グレード 3 の白血球減少症，グレード 3 のリンパ球減少症，糖尿病，肥満，心筋梗塞（MI），紙巻タバコの元喫煙者（2 箱/日を 15 年間）及びアルコール摂取者（2–4 杯/日）が認められた。有害事象として 1 件の下痢及び 2 件のインフルエンザが発現し，1 件のインフルエンザは死亡に至った。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルと

し，ベネトクラクス又はプラセボを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日を経て，予定最終用量 400 mg/日まで漸増）し，1–7 日目にアザシチジン 75 mg/m^2/日を皮下投与又は静脈内投与する計画であった。

Event 1 の臨床経過：

投与 1 日目，治験実施計画書に従い，腫瘍崩壊症候群の予防のため入院した。同日，抗ウイルス剤の予防投与を開始した（試験期間をとおして継続）。投与 2 日目，下痢が発現した。便培養検査の結果は陰性であった。投与 4 日目，腹痛が発現し，下痢のグレードが悪化した。このため，入院期間が延長された。治療として，racecadortril の投与が開始された後，loperamide が追加された。ベネトクラクス及びアザシチジンの投与は中断せずに継続した。投与 5 日目，下痢は治験責任医師により回復したと判断された。被験者は同日に退院した。

治験責任医師は，下痢とベネトクラクス / プラセボ及びアザシチジンとの因果関係を「関連あり」と判断した。治験依頼者は，下痢とベネトクラクス / プラセボ及びアザシチジンとの因果関係を「関連あり」と判断した。

Event 2 及び 3 の臨床経過：

投与 28 日目，被験者は来院時に発熱（体温の報告なし）及び呼吸困難を訴えた。入院時の口腔スワブでインフルエンザ感染が判明し，被験者はインフルエンザのため入院した。インフルエンザのため，ベネトクラクス及びアザシチジンの投与を中止し，ベネトクラクスの最終投与日は投与 28 日目，アザシチジンの最終投与日は投与 7 日目であった。臨床検査の結果は報告されなかった。インフルエンザの治療として，pip / tazo 及び amikacin が投与された後，皮疹が併発した時点で両剤の投与は早期に中止された。その後，cefepime，oseltamivir 及び酸素療法による治療が行われた。併発した皮疹は回復したと判断された。ニューモシスチス症が疑われるため，治療として，linezolid 及び atovaquone の投与が追加された。投与 35 日目（最終投与後 7 日目），被験者はインフルエンザの悪化のため死亡した。その他の情報提供はなかった。

治験責任医師は，インフルエンザとベネトクラクス / プラセボ及びアザシチジンとの因果関係を「関連あり」と判断した。治験依頼者は，インフルエンザとベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として原疾患の AML による好中球減少症を背景とした市中感染，糖尿病及び肥満による可能性がより高いと判断した。

治験責任医師は，転帰死亡のインフルエンザとベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として AML を挙げた。治験依頼者は，転帰死亡のインフルエンザとベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，リスク因子である原疾患の AML，糖尿病，高齢及び複数の合併症と関連している可能性がより高いと判断した。

被験者番号 42405

Event #1 of 3 : Serious Adverse Event	
Preferred term	全身健康状態低下

Event #2 of 3 : Serious Adverse Event, AE Leading to Discontinuation of Study Drug, Event of Interest	
Preferred term	肺炎

Event #3 of 3 : Serious Adverse Event, Death, Event of Interest	
Preferred term	肺炎

被験者は 6[redacted] 歳の白人女性で，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，グレード 2 の好中球減少症，グレード 3 の輸血依存性貧血，グレード 4 の輸血依存性血小板減少症，RS ウイルス，発熱，咽頭炎，左腕の静脈炎，紙巻タバコの元喫煙者（0.5 箱/日を 20[redacted] 年に中止［喫煙年数不明］）が認められた。有害事象として，1 件の全身健康状態低下及び 2 件の肺炎が発現し，1 件の肺炎は死亡に至った。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクス又はプラセボを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日を経て，予定最終用量 400 mg/日まで漸増）し，1–7 日目にアザシチジン 75 mg/m^2/日を皮下投与又は静脈内投与する計画であった。

Event 1 の臨床経過：

投与–2 日目，腫瘍崩壊症候群の予防のため入院した。投与 3 日目（本有害事象発現前），喀痰培養検査の結果，10.5 CFU/mL の *Rothia* 及び 10.5 CFU/mL の *Streptococcus viridans* が検出されたが，治験責任医師により臨床的に重要でないと判断された。投与 6 日目，体温は 37.9°C で，自立障害が認められ，全身健康状態低下のため，入院期間が延長された。関連する臨床検査値を下表に示す。全身健康状態低下に対する特定の治療は報告されなかった。胸部コンピュータ断層撮影（CT）では，胸膜肺疾患及び大量の心嚢液貯留が認められ，胸膜肺疾患及び心膜炎の併発が報告された。これらの事象に対する特定の治療的介入は報告されなかった。心電図（ECG）では心房細動が認められ，心房細動の併発が報告された。治療として，digoxin が投与された。投与 7 日目，最高体温は 38.7°C であった。経胸壁心エコーで，心房頻拍（140 bpm）及び心嚢液貯留が認められた。投与 14 日目，心臓病による浮腫（部位報告なし）及び左上腕の表在性静脈血栓症が併発した。浮腫の治療として，furosemide が投与された。表在性静脈血栓症に対する特定の治療的介入は報告されなかった。心房細動予防のため，bisoprolol の投与（投与 48 日目まで継続）及び抗菌剤の予防投与（投与 21 日目まで継続）が開始された。翌日，ECG が正常であったため，心房細動は投与 16 日目に回復したと判断された。投与 17 日目，経胸壁心エコーの結果，心嚢液貯留は消失したため，心膜炎は回復したと判断された。投与 22 日目，体温は 37.7°C であった。その後の体温は報告されなかった。投与 30 日目，全身健康状態低下は回復したと判断された。投与 35 日目，経胸壁心エコーの結果，僧帽弁下の後部に目立たない刀状の

滲出液貯留，微量の滲出液（心嚢液）がみられた。被験者は予定どおりサイクル 2 のプラセボ及びアザシチジンの投与を開始するまで，更に 1 週間入院した。投与 37 日目，併発した表在性静脈血栓症は回復したと判断され，被験者は退院した。併発した浮腫は継続していた。投与 44 日目，併発した胸膜肺疾患は回復したと判断された。プラセボ及びアザシチジンの投与は中断せずに継続した。

治験責任医師は，全身健康状態低下とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として AML を挙げた。治験依頼者は，全身健康状態低下とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として心房細動及び心膜炎を含む，心肺に関連する事象の併発と関連している可能性がより高いと判断した。

Event 2 及び 3 の臨床経過：

投与 41 日目，抗菌剤の予防投与を開始した（投与 44 日目まで継続）。投与 45 日目，被験者は血小板及び濃厚赤血球の輸血治療のため来院した。頻呼吸，呼吸困難，酸素飽和度低下（酸素飽和度：報告なし）及び体温 38.9°C であった。被験者は肺炎のため入院した。胸部 CT 検査の結果，両側に多巣性の肺胞性陰影が増加した。気管支肺胞洗浄検査では，*Pneumocystis jirovecii* が検出された。臨床検査の結果，C-反応性蛋白（CRP）204 mg/L（基準範囲：0–3 mg/L）であった。その他の関連する臨床検査値を下表に示す。Paracetamol，hydrocortisone，voriconazole 及び酸素補給による治療が行われ，感染予防として，pip / tazo，amikacin，bactrim 及び oseltamivir の投与が開始された。翌日，血液培養検査の結果は陰性であった。投与 47 日目，最高体温は 39.4°C であった。喀痰培養検査の結果は陰性であった。投与 48 日目，酸素飽和度が 89%であったため，酸素投与の流量が増量された。投与 49 日目，被験者は呼吸窮迫のため集中治療室に搬送された。血液培養検査の結果は陰性，喀痰培養検査の結果は陽性であり，10.5 CFU/mL の *Staphylococcus haemolyticus* 及び 10.5 CFU/mL の *Stomatococcus* 属が検出された。肺炎に対して強力な CYP3A 阻害剤である voriconazole を投与するため，投与 49 日目にプラセボの用量を 50 mg へ減量した。胸部 X 線検査では，両側に肺実質性陰影が主に両上葉の高さにみられた。感染予防のため，meropenem 及び isosorbide nitrate が追加された。肺炎のため，プラセボ及びアザシチジンの投与を最終的に中止し，プラセボの最終投与日は投与 49 日目，アザシチジンの最終投与日は投与 36 日目であった。翌日，胸部 X 線検査では，両肺実質に濃度上昇がみられた。被験者の全身状態は悪化し続け，すべての治療が中止された。投与 52 日目（最終投与後 3 日目），肺炎が悪化し，被験者は同日肺炎のため死亡した。

治験責任医師は，肺炎とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として AML を挙げた。治験依頼者は，肺炎とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として AML の合併症を挙げた。

治験責任医師は，転帰死亡の肺炎とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として AML を挙げた。治験依頼者は，転帰死亡の肺炎と

ベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として AML を背景として過去に発現した気管支肺炎の結果である可能性がより高いと判断した。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	Neutrophils Reference Range: 2 to 7.5 x 10^9/L	White Blood Cells Reference Range: 4 to 10 x 10^9/L	C-Reactive Protein Reference Range: 0 to 3 mg/L
Day -14 (Screening)	1.4	6.4 (Reference Range: Not provided x 10^9/L)	Not provided
Day 1	Not provided	15.7	Not provided
Day 8	Not provided	6.2 (Reference Range: Not provided x 10^9/L)	Not provided
Day 22	Not provided	Not provided	212
Day 30	2.2 (Reference Range: Not provided x 10^9/L)	3.9	Not provided
Day 45	Not provided	Not provided	204
Day 49	1.8	3.3	301
Day 51 (Post-Treatment Day 2)	Not provided	2.4	Not provided

被験者番号 42411

Event #1 of 3 : Serious Adverse Event, Event of Interest

Preferred term　アシネトバクター性菌血症

Event #2 of 3 : Serious Adverse Event

Preferred term　心不全

Event #3 of 3 : Serious Adverse Event, Death, Event of Interest

Preferred term　敗血症性ショック

被験者は 6[redacted] 歳の白人男性で，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。病歴として，グレード 3 の輸血依存性貧血，グレード 4 の輸血依存性血小板減少症，心房細動による不整脈及び以前より継続している発熱が認められた。有害事象としてアシネトバクター性菌血症，心不全及び敗血症性ショックが発現し，死亡に至った。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクス又はプラセボを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日を経て，予定最終用量 400 mg/日まで漸増）し，1–7 日目にアザシチジン 75 mg/m^2/日を皮下投与又は静脈内投与する計画であった。

Event 1，2 及び 3 の臨床経過：

投与 130 日目，以前からの血小板減少症に対する血小板輸血のため，また，発熱及び悪寒の訴えがあり，入院となった。体温は 38.0°C であった。臨床検査の結果，C-反応性蛋白が 69.5 mg/L（基準範囲：0–5 mg/L）であった。投与 135 日目，尿培養検査の結果は陰性であったが，血液培養検査の結果は *Acinetobacter baumanii* 陽性であった。アシネトバクター性菌血症が報告された。同日，最高体温は 39.0°C であった。治療として，pip / tazo が投与された。関連する臨床検査データを下表に示す。敗血症性ショックのためプラセボの投与を中断し，サイクル 6 のアザシチジンの投与を延期した。プラセボの最終投与日は投与 140 日目，アザシチジンの最終投与日は投与 119 日目であった。投与 147 日目（最終投与後 7 日目），治験責任医師からの報告によると，心不全が発現した。血圧は 80/50 mmHg，心拍数は 150 bpm であった。心エコー（Simpson Biplane 法）では左室駆出率が 53%であり，心電図では心房細動が認められた。心不全の治療として，atenolol，furosemide 及び norepinephrine が投与された。同日，胸部 X 線検査では，間質肺胞症候群が認められた。投与 148 日目（最終投与後 8 日目），治験責任医師によると，敗血症性ショックの進行に加え，腎不全の徴候がみられた。臨床検査の結果，クレアチニン 343 µmol/L（基準範囲：59–104 µmol/L），C-反応性蛋白 174.5 mg/L（基準範囲：0–5 mg/L）であった。胸部 / 腹部 / 骨盤部のコンピュータ断層撮影（CT）検査では，胸水を伴う肝脾腫大が認められた。治療として，更に meropenem，vancomycin，pip / tazo 及び amikacin が投与された。投与 149 日目（最終投与後 9 日目），被験者は敗血症性ショックのため死亡した。

治験責任医師は，アシネトバクター性菌血症とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として AML を挙げた。治験依頼者は，アシネトバクター性菌血症とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として免疫不全被験者における AML の合併症と関連している可能性がより高いと判断した。

治験責任医師は，心不全とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因としてアザシチジンによる可能性がより高いと判断した。治験依頼者は，心不全とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として高齢及び心臓病の既往症を背景として，感染の併発が敗血症性ショックに至ったことと関連している可能性がより高いと判断した。

治験責任医師は，敗血症性ショックとベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として AML を挙げた。治験依頼者は，敗血症性ショックとベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，心房細動及び複数回の輸血の病歴を有する免疫不全被験者における AML の合併症と関連している可能性がより高いと判断した。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	Neutrophils Reference Range: 2 to 7.5 x 10^9/L	White Blood Cells Reference Range: 4 to 10 x 10^9/L	Platelets Reference Range: 150 to 450 x 10^9/L	Hemoglobin Reference Range: 130 to 175 g/L
Day – 13 (Screening)	3.8 (reference range: not provided x 10^9/L)	4.6 (reference range: not provided x 10^9/L)	19	91
Day 1	1.5	2.2	5	76
Day 85	Not provided	4.2 (reference range: not provided x 10^9/L)	9	95
Day 113	Not provided	2.7	5	83
Day 147 (Post-Treatment Day 7)	9.8 (reference range: 1800 to 7500 x 10^9/L)	12.1 (reference range: 4 to 11 x 10^9/L)	Not provided	Not provided
Day 148 (Post-Treatment Day 8)	Not provided	32.9 (reference range: 4 to 11 x 10^9/L)	Not provided	9 (reference range: 13 to 18 g/L)

被験者番号 42413

Event #1 of 4 : Serious Adverse Event

Preferred term	慢性腎臓病

Event #2 of 4 : Serious Adverse Event

Preferred term	アスペルギルス感染；ニューモシスチス・イロベチイ感染

Event #3 of 4 : Serious Adverse Event, Event of Interest

Preferred term	敗血症性ショック

Event #4 of 4 : Serious Adverse Event, AE Leading to Discontinuation of Study Drug, Death, Event of Interest

Preferred term	敗血症性ショック

被験者は 8[redacted] 歳の白人男性で，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，グレード 4 の好中球減少症，グレード 3 の白血球減少症，慢性腎臓病及びアルコール摂取者（2–4 杯/日）が認められた。有害事象として慢性腎臓病，アスペルギルス感染；ニューモシスチス・イロベチイ感染及び 2 件の敗血症性ショックが発現し，1 件の敗血症性ショックは死亡に至った。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクス又はプラセボ

を 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日を経て，予定最終用量 400 mg/日まで漸増）し，1–7 日目にアザシチジン 75 mg/m^2/日を皮下投与又は静脈内投与する計画であった。

Event 1 及び 2 の臨床経過：

投与–1 日目，治験実施計画書に従い，腫瘍崩壊症候群（TLS）の予防のため入院した。投与 1 日目，TLS 予防のための補液及び rasburicase の投与が行われた。投与 2 日目，治験薬投与前の臨床検査の結果は，クレアチニン 121 µmol/L（基準範囲：62–155 µmol/L），クレアチニン・クリアランス 0.8 mL/秒（基準範囲：1.3–2.0 mL/秒）であった。慢性腎臓病の悪化が認められた。その他の関連する臨床検査値を下表に示す。治療として，furosemide が投与され，TLS 予防のための補液が継続された。ベネトクラクス及びアザシチジンの投与は中断せずに継続した。投与 8 日目，慢性腎臓病の治療により水分過剰となったため，入院の継続が決定された。投与 9 日目，咳嗽及び 38°C の発熱が認められた。アスペルギルス感染；ニューモシスチス・イロベチイ感染が発現した。臨床検査の結果，好中球数 0.2×10^9 /L（基準範囲：$2.0–7.5 \times 10^9$ /L），白血球数 1.02×10^9 /L（基準範囲：$4–10 \times 10^9$ /L），C-反応性蛋白 32.2 mg/L（基準範囲：0–5 mg/L）であった。その他の関連する臨床検査値を下表に示す。治療として，抗生剤が投与された。投与 10 日目，腎臓の超音波検査の結果は正常であった。投与 11 日目，左腕のブドウ球菌感染が併発した。治療として，抗生剤が投与された。投与 12 日目，胸部コンピュータ断層撮影（CT）検査の結果，アスペルギルス症が疑われた。発熱は継続し，投与 13 日目の体温は 39°C であった。投与 15 日目，気管支肺胞洗浄検査を含む気管支内視鏡検査の結果，アスペルギルス症及びニューモシスチスが認められた。投与 19 日目，voriconazole の投与が開始された。強力な CYP3A 阻害剤である voriconazole を併用するため，投与 20 日目にベネトクラクスの用量を 400 mg から 50 mg へ減量した。投与 24 日目，体温は 36.9°C へ正常化した。ベネトクラクスの投与は中断せずに 50 mg で継続し，アザシチジンの投与はその時点で予定されていなかったため，行われなかった。投与 24 日目，慢性腎臓病は回復したと判断され，被験者は退院した。投与 29 日目，併発したブドウ球菌感染は回復したと判断された。投与 40 日目に抗菌剤の予防投与を開始し，投与 92 日目に抗ウイルス剤の予防投与を開始した（試験期間をとおして継続）。アスペルギルス感染；ニューモシスチス・イロベチイ感染は継続していた。Voriconazole の投与は投与 117 日目に終了となったが，投与 120 日目にアスペルギルス感染に対して posaconazole（強力な CYP3A 阻害剤）の投与が開始されたため，ベネトクラクスの用量を再び漸増することはなかった。

治験責任医師は，慢性腎臓病とベネトクラクス / プラセボとの因果関係を「関連なし」と判断し，アザシチジンとの因果関係を「関連あり」と判断した。治験依頼者は，慢性腎臓病とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因としてクレアチニン・クリアランス減少を伴う既存の慢性腎臓病を挙げた。

治験責任医師は，アスペルギルス感染；ニューモシスチス・イロベチイ感染とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として AML

を挙げた。治験依頼者は，アスペルギルス感染；ニューモシスチス・イロベチイ感染とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として原疾患の AML による免疫不全状態が高齢及び入院のリスク因子により複雑化したと判断した。

Event 3 及び 4 の臨床経過：

投与 140 日目（敗血症性ショック発現前），被験者は自宅で転倒した後，救急治療室を受診した。不明瞭発語と共に運動機能障害と左下肢痛が認められ，後に敗血症性ショックの症状と判断された。投与 141 日目，40℃ の発熱，低血圧（血圧：報告なし），頻脈（110 bpm），多呼吸，酸素必要量増加及び胸部までの斑点が認められた。被験者は敗血症性ショックのため入院した。胸部 CT 検査では，右下葉に濃度上昇が認められ，両腎周囲に浸潤影が認められた。血液培養検査の結果，大腸菌陽性であった。尿培養検査の結果は陰性であった。臨床検査の結果，白血球数 0.1×10^9 /L（基準範囲：$4–10 \times 10^9$ /L），C-反応性蛋白 408.8 mg/L（基準範囲：0–5 mg/L）であった。その他の関連する臨床検査値を下表に示す。敗血症性ショックのため，ベネトクラクスの投与を中断し，ベネトクラクスの最終投与日は投与 141 日目であった。アザシチジンの投与はその時点で予定されていなかったため，行われなかった。治療として，抗生剤が投与された。投与 146 日目（最終投与後 5 日目），敗血症性ショックが悪化し，被験者は同日に敗血症性ショックの悪化のため死亡した。

治験責任医師は，1 回目の敗血症性ショックとベネトクラクス / プラセボ及びアザシチジンとの因果関係を「関連あり」と判断した。治験依頼者は，1 回目の敗血症性ショックとベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，かなり高齢の被験者において原疾患の AML と共にスクリーニング時にグレード 4 の好中球減少症及びグレード 3 の白血球減少症が認められ，サイクル 1 投与 1 日目までに悪化し，3 週間前の生検で骨髄の回復が不十分であったことを挙げた。

治験責任医師は，2 回目の敗血症性ショックとベネトクラクス / プラセボ及びアザシチジンとの因果関係を「関連あり」と判断した。治験依頼者は，2 回目の敗血症性ショックとベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，AML を背景とした合併症の感染（肺炎及び菌血症），ベースライン時に認められ，継続していた好中球減少症，高齢及び慢性腎臓病を挙げた。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	Neutrophils Reference Range: 2.0 to 7.5 x 10^9/L	White Blood Cells Reference Range: 4.0 to 10 x 10^9/L	Hemoglobin Reference Range: 130 to 175 g/L	Platelets Reference Range: 150 to 450 x 10^9/L	C-Reactive protein (CRP) Reference Range: 0 to 5mg/L
Day -13 (Screening)	0.3	1.0	95	72	Not Provided
Day 1	0.2	1.9	85	71	Not Provided
Day 2	Not Provided	1.1	83	74	Not Provided
Day 3	Not Provided	1.4	83	72	Not Provided
Day 5	0.3	1.0	74	71	Not Provided
Day 8	Not Provided	0.8	90	69	Not Provided
Day 9	0.2	1.0	Not Provided	Not Provided	32.2
Day 13	Not Provided	0.7	79	42	Not Provided
Day 15	Not Provided	0.6	95	62	Not Provided
Day 17	Not Provided	Not Provided	Not Provided	Not Provided	107
Day 24	0.6	1.3	Not Provided	Not Provided	22
Day 29	1.3	2.4	109	373 (reference range not provided x 10^9/L)	Not Provided
Day 57	Not Provided	2.7	119	323 (reference range not provided x 10^9/L)	Not Provided
Day 92	Not Provided	2.5	120	103	Not Provided
Day 120	0.8	1.6	120	187 (reference range not provided x 10^9/L)	Not Provided
Day 141	Not Provided	0.1	Not Provided	Not Provided	408.8
Day 144 (Post-Treatment Day 3)	Not Provided	0.1	Not Provided	Not Provided	Not Provided

Treatment Day	Creatinine Reference Range: 62 to 115 umol/L	Creatinine Clearance Reference Range: 1.3 to 2.0 mL/second
Day – 13 (Screening)	113 (reference range: not provided umol/L)	0.8
Day 1 (06:13)	108 (reference range: not provided umol/L)	0.7
Day 1 (20:02)	119	0.8
Day 2 (05:44)	121	0.8
Day 2 (17:40)	126	0.7
Day 3 (06:24)	133	0.7
Day 3 (16:41)	140	0.7
Day 4	140	0.6
Day 5	139	0.7
Day 8	154	0.6
Day 15	118	0.8
Day 24	Not Provided	Not Provided
Day 29	184	0.5
Day 57	128	0.7
Day 92	119	0.7
Day 120	102 (reference range: not provided umol/L)	0.8

被験者番号 44101

Event #1 of 4 : Serious Adverse Event	
Preferred term	発熱性好中球減少症

Event #2 of 4 : Serious Adverse Event	
Preferred term	発熱性好中球減少症

Event #3 of 4 : Serious Adverse Event, Event of Interest	
Preferred term	カンジダ性敗血症

Event #4 of 4 : Serious Adverse Event, AE Leading to Discontinuation of Study Drug, Death, Event of Interest	
Preferred term	カンジダ性敗血症

被験者は 7[redacted] 歳の白人男性で，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，グレード 2 の好中球減少症，グレード 4 の輸血依存性血小板減少症，グレード 2 の白血球減少症，感染源不明の感染及び発熱性好中球減少症が認められた。有害事象として 2 件

の発熱性好中球減少症及び 2 件のカンジダ性敗血症が発現し，1 件のカンジダ性敗血症は死亡に至った。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクス又はプラセボを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日を経て，予定最終用量 400 mg/日まで漸増）し，1–7 日目にアザシチジン 75 mg/m^2/日を皮下投与又は静脈内投与する計画であった。

Event 1 の臨床経過：

投与 21 日目，来院時に発熱（体温 38.7°C）及び好中球減少症が認められた。被験者は発熱性好中球減少症のため入院した。更に，好中球減少症の併発が報告された。臨床検査の結果，白血球数が 0.4 × 10^9 /L（基準範囲：4.4–11.3 × 10^9 /L）であった。その他の関連する臨床検査値を下表に示す。血液培養検査の結果は陰性であった。静脈内輸液，haemofiltrationsloesung HF 24，pip / tazo 及び paracetamol による治療が行われた。発熱性好中球減少症のため，ベネトクラクスの投与を中断し，最終投与日は投与 21 日目であった。アザシチジンの投与は有害事象発現時点で予定されていなかったため，行われなかった。投与 22 日目，胸部 X 線検査の結果は，「所見なし」であり，血液培養の再検査の結果は陰性であった。投与 27 日目，好中球減少症は回復したと判断された。投与 28 日目，発熱は認められず（体温 35.6°C），発熱性好中球減少症は回復したと判断された。ベネトクラクスの投与を再開した。同日，被験者は退院した。

治験責任医師は，発熱性好中球減少症とベネトクラクス / プラセボ及びアザシチジンとの因果関係を「関連あり」と判断した。治験依頼者は，発熱性好中球減少症とベネトクラクス / プラセボ及びアザシチジンとの因果関係を「関連あり」と判断した。

Event 2，3 及び 4 の臨床経過：

投与 45 日目（発熱性好中球減少症及びカンジダ性敗血症の発現前），好中球減少症が再発した。この時点で，特定の治療的介入は報告されなかった。好中球減少症のため，ベネトクラクスの投与を中断し，最終投与日は投与 45 日目であった。アザシチジンの投与は有害事象発現時点で予定されていなかったため，行われなかった。投与 48 日目（最終投与後 3 日目），被験者は来院時に発熱（体温：報告なし），頭痛，回転性めまい及び「疲労感」を訴えた。発熱性好中球減少症が発現した。翌日，被験者は発熱性好中球減少症（体温：報告なし）のため入院した。臨床検査の結果，白血球数が 0.1 × 10^9 /L（基準範囲：4.4–11.3 × 10^9 /L）であった。同日，血液培養検査の結果，*Candida tropicalis* 陽性であり，カンジダ症 / 敗血症が認められた。カンジダ性敗血症が発現した。治療として，抗真菌剤，抗生剤，paracetamol 及び haemofiltration loesung HF 24 が投与された。投与 50 日目（最終投与後 5 日目），尿培養検査の結果，*Candida tropicalis* 陽性であった。回転性めまいの併発が報告されたが，特定の治療的介入は報告されなかった。投与 51 日目（最終投与後 6 日目），filgrastim の連日投与が開始された。投与 52 日目（最終投与後 7 日目），下痢（治療なし）及び心房細動が併発した。心エコー及び心電図で確認した後，心房細動に対して digitoxin 及び potassium（静脈内及び経口）が投与された。投与 53 日目（最終投与後 8 日目），頚静脈閉塞の併発が報告され，同日に特定の治療的介入が行われ

ることなく回復した。更に，anidulafungin 及び fluconazole が投与された。投与 54 日目（最終投与後 9 日目），頻呼吸（呼吸数：報告なし），胸水，幻覚（haloperidol により治療），錯乱状態及び転倒が併発した。頭部コンピュータ断層撮影（CT）検査では，関連する結果は認められなかった。頭部 MRI 検査では，脳の両側前部に最小規模の点状の梗塞が複数認められ，分布パターンから心原性脳塞栓症と考えられた。同日，転倒は回復したと判断された。投与 56 日目（最終投与後 11 日目），morphine の投与が開始された。同日（有害事象発現時 7[redacted] 歳），被験者はカンジダ性敗血症のため死亡した。剖検報告書によると，主な死因は敗血症性塞栓症を伴う *Candida tropicalis* 感染によるカンジダ性敗血症であった。死亡診断書には，主な死因はカンジダ性敗血症，二次的な死因は心臓及び脳の敗血症性塞栓症を伴う *Candida tropicalis* 感染によるカンジダ性敗血症と記載されていた。

治験責任医師は，発熱性好中球減少症とベネトクラクス / プラセボ及びアザシチジンとの因果関係を「関連あり」と判断した。治験依頼者は，発熱性好中球減少症とベネトクラクス / プラセボ及びアザシチジンとの因果関係を「関連あり」と判断した。

治験責任医師は，1 回目のカンジダ性敗血症とベネトクラクス / プラセボ及びアザシチジンとの因果関係を「関連あり」と判断した。治験依頼者は，1 回目のカンジダ性敗血症とベネトクラクス / プラセボ及びアザシチジンとの因果関係を「関連あり」と判断した。

治験責任医師は，2 回目のカンジダ性敗血症とベネトクラクス / プラセボ及びアザシチジンとの因果関係を「関連あり」と判断した。治験依頼者は，2 回目のカンジダ性敗血症とベネトクラクス / プラセボ及びアザシチジンとの因果関係を「関連あり」と判断した。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	Neutrophils Reference Range: 1.5 to 7.7 x 10^9/L	White Blood Cells Reference Range: 4.4 to 11.3 x 10^9/L	C-Reactive Protein Reference Range: 0 to 5 mg/L
Day -13 (Screening)	2.1 (reference range: not provided x 10^9/L)	2.7	Not provided
Day 1	1.3	2.6	Not provided
Day 21	Not provided	0.4	47.6
Day 22	Not provided	0.2	Not provided
Day 23	0.0	0.4	Not provided
Day 25	0.1	0.6	39.8
Day 28	0.5	1.2	Not provided
Day 45	0.0	0.4	Not provided
Day 49 (Post-Treatment Day 4)	Not provided	0.1	Not provided
Day 50 (Post-Treatment Day 5)	Not provided	Not provided	Not provided
Day 52 (Post-Treatment Day 7)	Not provided	Not provided	Not provided
Day 53 (Post-Treatment Day 8)	Not provided	0.1	Not provided
Day 56 (Post-Treatment Day 11)	Not provided	0.3	Not provided

被験者番号 44202

Event #1 of 2 : Event of Interest

Preferred term	口腔カンジダ症

Event #2 of 2 : Serious Adverse Event, AE Leading to Discontinuation of Study Drug, Death

Preferred term	全身性炎症反応症候群

被験者は 7[redacted] 歳の白人男性で，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，グレード 4 の好中球減少症，グレード 3 の白血球増加症（hydroxycarbamide により治療），肺炎及び発熱が認められた。有害事象として口腔カンジダ症及び全身性炎症反応症候群が発現し，死亡に至った。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクス又はプラセボを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日を経て，予定最終用量 400 mg/日まで漸増）し，1–7 日目にアザシチジン 75 mg/m^2/日を皮下投与又は静脈内投与する計画であった。

Event 1 及び 2 の臨床経過：

投与 50 日目（本有害事象発現前），C-反応性蛋白（CRP）増加が認められた。本事象に対する特定の治療的介入は報告されなかった。投与 51 日目，被験者（有害事象発現時 7[redacted] 歳）は口腔カンジダ症を発症した。治療として，fluconazole が投与された。口腔カンジダ症に対して中等度の CYP3A 阻害剤（fluconazole）を投与するため，投与 52 日目にベネトクラクスの用量を 200 mg に減量した。アザシチジンの投与は有害事象発現時点で予定されていなかったため，行われなかった。投与 54 日目，被験者は救急治療部門を受診し，発熱及び頻脈（体温及び心拍数：報告なし）を訴えた。被験者は全身性炎症反応症候群のため入院した。治療として，pip / tazo 及び ciprofloxacin が投与された。臨床検査の結果，CRP が 244.5 mg/L（基準範囲：0–5 mg/L）であった。関連する臨床検査値を下表に示す。全身性炎症反応症候群のため，ベネトクラクス及びアザシチジンの投与を中止し，アザシチジンの最終投与日は投与 37 日目，ベネトクラクスの最終投与日は投与 54 日目であった。同日，被験者は全身性炎症反応症候群のため死亡した。その他の情報提供はなかった。

治験責任医師は，口腔カンジダ症とベネトクラクス / プラセボとの因果関係を「関連なし」と判断し，アザシチジンとの因果関係を「関連あり」と判断した。

治験責任医師は，全身性炎症反応症候群とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として原疾患を挙げた。治験依頼者は，全身性炎症反応症候群とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因としておそらく原疾患の悪性腫瘍による免疫不全状態の結果であると考えた。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	Neutrophils Reference Range: 1.5 to 7.7 x 10^9/L	White Blood Cells Reference Range: 3.8 to 11 x 10^9/L	CRP Reference Range: 0 to 5 mg/L
Day -12 (Screening)	0.71	7.1 (Reference Range: Not Provided)	Not Provided
Day 1	1.75 (Reference Range: Not Provided)	9.0 (Reference Range: Not Provided)	Not Provided
Day 22	0.23	0.8	Not Provided
Day 46	0.10	0.4	Not Provided
Day 50	0.10	0.3	143
Day 54	Not Provided	Not Provided	244.5

被験者番号 44203

Event #1 of 2 : Serious Adverse Event	
Preferred term	回転性めまい

Event #2 of 2 : Serious Adverse Event, AE Leading to Discontinuation of Study Drug, Death	
Preferred term	心房細動

被験者は 8[redacted] 歳の白人男性で，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，グレード 4 の輸血依存性血小板減少症，グレード 3 の輸血依存性貧血，回転性めまい，疲労，絶対性不整脈頻脈型，房室リエントリー性頻脈及び高血圧が認められた。有害事象として回転性めまい及び心房細動が発現し，死亡に至った。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクス又はプラセボを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日を経て，予定最終用量 400 mg/日まで漸増）し，1–7 日目にアザシチジン 75 mg/m^2/日を皮下投与又は静脈内投与する計画であった。

Event 1 及び 2 の臨床経過：

有害事象が発現する前に，ベネトクラクスの投与は投与 8 日目に中断された（理由不明）。投与 12 日目（最終投与後 4 日目），被験者は救急治療室を受診し，回転性めまい，疲労及び呼吸困難を訴え，回転性めまいのため入院した。特定の治療的介入は報告されなかった。投与 14 日目（最終投与後 6 日目），心房細動が発現した。バイタルサインは，血圧 90/40 mmHg，心拍数 99 bpm であった。同日，転倒及び頭部損傷が併発し，傾眠が認められた。脳のコンピュータ断層撮影（CT）検査では，脳出血は認められなかった。心エコーでは，「左室駆出率は良好」であった。関連する臨床検査の結果は報告されなかった。特定の治療的介入は再び報告がなかった。治験責任医師によると，傾眠が顕著となり，「心臓が不安定」になった。心房細動のため，ベネトクラクス及びアザシチジンの投与を完全に中止し，ベネトクラクスの最終投与日は投与 8 日目，アザシチジンの最終投与日は投与 7 日目であった。投与 14 日目（最終投与後 6 日目），被験者は心房細動のため死亡した。その他の情報提供はなかった。

治験責任医師は，回転性めまいとベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，本事象は絶対性不整脈頻脈型の病歴による可能性が高いと判断した。治験依頼者は，回転性めまいとベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，リスク因子であるかなり高齢であること，高血圧及び過去に認められた不整脈と関連している可能性がより高いと判断した。

治験責任医師は，心房細動とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，本事象は絶対性不整脈頻脈型の病歴による可能性が高いと判断した。治験依頼者は，心房細動とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として房室リエントリー性頻脈及び絶対性不整脈頻脈型の既往症と関連している可能性がより高いと判断した。

被験者番号 44204

Event #1 of 5 : Serious Adverse Event, Event of Interest	
Preferred term	感染

Event #2 of 5 : Serious Adverse Event	
Preferred term	不安定狭心症

Event #3 of 5 : Serious Adverse Event, AE Leading to Discontinuation of Study Drug, Event of Interest	
Preferred term	尿路性敗血症

Event #4 of 5 : Serious Adverse Event	
Preferred term	胆嚢炎

Event #5 of 5 : Serious Adverse Event, Death	
Preferred term	多臓器機能不全症候群

被験者は 7[redacted] 歳の白人女性で，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，グレード 4 の好中球減少症，グレード 3 の白血球増加症（hydroxycarbamide により治療），グレード 3 の輸血依存性貧血，グレード 3 の輸血依存性血小板減少症，2 型糖尿病，発熱，絶対性不整脈頻脈型，動脈血栓性静脈炎，低カリウム血症，高コレステロール血症，高血圧及び以前より継続している呼吸困難が認められた。有害事象として感染，不安定狭心症，胆嚢炎，尿路性敗血症及び多臓器機能不全症候群が認められ，死亡に至った。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクス又はプラセボを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日を経て，予定最終用量 400 mg/日まで漸増）し，1–7 日目にアザシチジン 75 mg/m^2/日を皮下投与又は静脈内投与する計画であった。

Event 1，2，3，4 及び 5 の臨床経過：

投与–14 日目（感染の発現前），被験者は入院した（理由の報告なし）。投与 1 日目，呼吸困難が認められた。呼吸困難に対する治療は報告されなかった。投与 4 日目，体温は 38.8°C であり，原因不明の感染が報告された。感染のため，入院期間が延長された。治療として，aciclovir が投与された。関連する臨床検査値を下表に示す。投与 5 日目，不安定狭心症が発現し，胸痛が併発した。治療として，治験薬投与開始前から投与が継続されている acetylsalicylic acid，metoprolol 及び enoxaparin（予防）に加えて，morphine が投与された。ベネトクラクスの投与は中断せずに継続し，アザシチジンの投与は感染のため中止した（最終投与日は投与 5 日目）。投与 6 日目，疲労，体温 38.3°C，頻脈性不整脈，血圧低値（測定値：報告なし）が認められた。

心電図では，頻脈（脈拍数 143 bpm）が認められ，洞調律であった。尿路性敗血症が報告され，被験者は今後の管理のために集中治療室へ搬送された。血液又は尿培養検査に関する情報は報告がなかった。治療として，抗生剤が投与された。尿路性敗血症のため，ベネトクラクスの投与を中止し，最終投与日は投与 6 日目であった。投与 7 日目（最終投与後 1 日目），尿培養検査の結果は陰性であった。同日，胆嚢炎が発現し，緊急腹腔鏡下胆嚢切除と共に肝臓のパッキングが行われた。治験責任医師によると，胆嚢炎が敗血症の原因となった可能性があった。抗生剤の投与は継続された。投与 8 日目（最終投与後 2 日目），血液培養検査の結果は陰性であった。投与 9 日目（最終投与後 3 日目），多臓器機能不全症候群が発現し，感染，不安定狭心症，胆嚢炎及び尿路性敗血症は継続していた。同日，被験者は多臓器機能不全症候群のため死亡した。剖検報告書又は死亡診断書は入手されなかった。その他の情報提供はなかった。

治験責任医師は，感染とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として原疾患を挙げた。治験依頼者は，感染とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として原疾患の AML による免疫抑制と関連している可能性がより高いと判断した。

治験責任医師は，不安定狭心症とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として基礎疾患の心臓関連の病歴を挙げた。治験依頼者は，不安定狭心症とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として高齢，糖尿病及び高血圧を含むリスク因子と関連している可能性がより高いと判断した。

治験責任医師は，尿路性敗血症とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として尿路感染（詳細情報の入手不可）及び原疾患を挙げた。治験依頼者は，尿路性敗血症とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として原疾患の AML による免疫抑制及び高齢と関連している可能性がより高いと判断した。

治験責任医師は，胆嚢炎とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として年齢との関連を挙げた。治験依頼者は，胆嚢炎とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として高齢，原疾患の悪性腫瘍による免疫不全状態及び複数の合併症を含むリスク因子と関連している可能性がより高いと判断した。

治験責任医師は，多臓器機能不全症候群とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，原疾患の AML，糖尿病及び高血圧を有する高齢被験者における胆嚢炎及び尿路性敗血症と関連している可能性がより高いと判断した。治験依頼者は，多臓器機能不全症候群とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として原疾患の AML，糖尿病及び高血圧を有する高齢被験者における胆嚢炎及び尿路性敗血症と関連している可能性がより高いと判断した。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	Neutrophils Reference Range: 1.5 to 7.7 x 10^9/L	White Blood Cells Reference Range: 3.8 to 11 x 10^9/L
Day -2 (Screening)	1.06	19.1
Day 1	0.23	8.1 (reference range: not provided x 10^9/L)
Day 4	0.10	1.3
Day 5	0.10	0.8
Day 7 (Post-Treatment Day 1)	0.19	2.1
Day 8 (Post-Treatment Day 2)	Not Provided	Not Provided

Treatment Day	C-Reactive Protein: Reference Range: 0 to 5 mg/L	Aspartate Aminotransferase Reference Range: Not Provided U/L	Bilirubin Reference Range: Not Provided umol/L	Lactate Dehydrogenase Reference Range: 84 to 246 U/L
Day -2 (Screening)	Not provided	26	19	416
Day 1	Not provided	20	15	339
Day 4	Not provided	17	17	265
Day 5	336	15	19	162 (reference range: not provided U/L)
Day 7 (Post-Treatment Day 1)	312	3028 (reference range: 10 to 35 U/L)	43	6516
Day 8 (Post-Treatment Day 2)	Not Provided	19576 (reference range: 10 to 35 U/L)	60	19516

被験者番号 44501

Event #1 of 3 : Serious Adverse Event

Preferred term C-反応性蛋白増加

Event #2 of 3 : Serious Adverse Event, Event of Interest

Preferred term インフルエンザ

Event #3 of 3 : Serious Adverse Event, Death

Preferred term 頭蓋内出血

被験者は 7[redacted] 歳の白人男性で，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，グレード 3 の好中球減少症，グレード 3 の輸血依存性貧血，グレード 4 の輸血依存性血小板減少症，高血圧及び慢性閉塞性肺疾患が認められた。有害事象として C-反応性蛋白（CRP）増加，インフルエンザ及び頭蓋内出血が発現し，死亡に至った。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクス又はプラセボを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日を経て，予定最終用量 400 mg/日まで漸増）し，1–7 日目にアザシチジン 75 mg/m^2/日を皮下投与又は静脈内投与する計画であった。

Event 1 の臨床経過：

投与 1 日目，腫瘍崩壊症候群の予防及びモニタリングのため入院した。投与 4 日目，臨床検査の結果，CRP が 5.61 mg/dL（基準範囲：0–0.5 mg/dL）と増加が認められた。C-反応性蛋白増加が発現し，入院期間の延長を要した。その他の関連する臨床検査値を下表に示す。同日，感染予防のため，cefixime 及び cefuroxime の投与が開始された。ベネトクラクス及びアザシチジンの投与は中断せずに継続した。治験責任医師によると，被験者に感染の徴候や発熱は認められず，投与 5 日目に退院となり，C-反応性蛋白増加は回復したと判断された。

治験責任医師は，C-反応性蛋白増加とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として抗生剤を挙げた。治験依頼者は，C-反応性蛋白増加とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として免疫不全状態を伴う原疾患の AML の合併症と関連している可能性がより高いと判断した。

Event 2 及び 3 の臨床経過：

投与 10 日目，被験者は救急治療部門を受診し，発熱（体温 39.2°C）を訴えた。喀痰培養検査の結果，B 型インフルエンザ陽性であり，被験者はインフルエンザのため入院した。酸素，ertapenem，metamizole，primaxin，levofloxacin 及び oseltamivir による治療が行われた。投与 14 日目，体温は 37.2°C まで低下した。ベネトクラクスの投与は中断せずに継続し，アザシチジンの投与は有害事象発現時点で予定されていなかったため，行われなかった。投与 17 日目（最終投与後 1 日目），治験責任医師によると，被験者はベッド脇で反応及び意識のない状態で発見された。頭部のコンピュータ断層撮影（CT）検査の結果，形態上やや小さな血腫（2 cm）と共にヘルニアが認められ，頭蓋内出血が発現した。臨床検査の結果は報告されなかった。同日，被験者は頭蓋内出血のため死亡した。その他の情報提供はなかった。

治験責任医師は，インフルエンザとベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として B 型インフルエンザウイルス感染を挙げた。治験依頼者は，インフルエンザとベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，おそらく原疾患の AML を有する高齢被験者における市中感染であると判断した。

治験責任医師は，頭蓋内出血とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として AML による血小板減少症を挙げた。治験依頼者は，頭蓋内出血とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として高齢，高血圧及び原疾患の AML による血小板減少症を挙げた。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	CRP Reference Range: 0 to 0.5 mg/dL
Day -10 screening	Not Provided
Day 1	Not Provided
Day 4	5.61
Day 5	5.19 (Reference Range: 0 to 0.5 ng/mL)
Day 10	3.68
Day 11	11.15
Day 13	18.74
Day 15	15.13

Treatment Day	Neutrophils Reference Range: 1.78 to 6.23 x 10^9/L	White Blood Cells Reference Range: 3.9 to 9.8 x 10^9/L	Platelets Reference Range: 146 to 328 x 10^9/L	Hemoglobin Reference Range: 135 to 175 g/L
Day -10 Screening	0.79	2.4	9	87
Day 1	0.49	2.2	7	89
Day 4	0.45	1.3	17	79
Day 5	0.38	1.3	12	79
Day 10	0.27	0.9	18	85
Day 15	0.13	0.6	18	95

被験者番号 44502

Event #1 of 4 : Serious Adverse Event

Preferred term	発熱性好中球減少症

Event #2 of 4 : Serious Adverse Event, AE Leading to Discontinuation of Study Drug, Event of Interest

Preferred term	胆嚢炎；敗血症

Event #3 of 4 : Serious Adverse Event, AE Leading to Discontinuation of Study Drug	
Preferred term	多臓器機能不全症候群；全身性炎症反応症候群

Event #4 of 4 : Serious Adverse Event, AE Leading to Discontinuation of Study Drug, Death	
Preferred term	多臓器機能不全症候群；全身性炎症反応症候群

被験者は 7[redacted] 歳の白人男性で，20[redacted] 年に慢性骨髄単球性白血病（CML）と診断された後，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，グレード 4 の好中球数減少，グレード 3 の白血球減少症，C-反応性蛋白増加，脾腫を伴う肝腫大，熱帯熱マラリア，慢性腎機能不全及び冠動脈疾患（閉鎖及び狭窄）が認められた。有害事象として発熱性好中球減少症，敗血症；胆嚢炎及び 2 件の多臓器機能不全症候群；全身性炎症反応症候群（SIRS）が発現し，1 件の多臓器機能不全症候群；SIRS は死亡に至った。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクス又はプラセボを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日を経て，予定最終用量 400 mg/日まで漸増）し，1–7 日目にアザシチジン 75 mg/m^2/日を皮下投与又は静脈内投与する計画であった。

Event 1，2，3 及び 4 の臨床経過：

投与 22 日目，被験者は来院時に悪寒及び発熱（38.7°C）を訴え，発熱性好中球減少症のため入院した。治療として，pip / tazo，paracetamol 及び Haemofiltrationsloesung HF 24 が投与された。関連する臨床検査値を下表に示す。血液，喀痰，鼻腔，咽喉及び肛門スメアの培養検査の結果，好気性菌及び嫌気性菌，メチシリン耐性黄色ブドウ球菌，基質特異性拡張型 β-ラクタマーゼ及びカンジダ菌は検出されなかった。尿培養検査では，細菌又はカンジダ菌の増殖はみられなかった。感染源は依然として不明であった。ベネトクラクスの投与は中断せずに継続した。アザシチジンの投与は有害事象発現時点で予定されていなかったため，行われなかった。投与 25 日目，発熱（38.4°C）が継続していたため，抗生剤が pip / tazo から imipenem 及び vancomycin へ切り替えられた。投与 28 日目，平熱となったが（体温 37.1°C），感染源は特定されていなかった。実施上 / スケジュール上の都合によりベネトクラクスの投与を中断し（最終投与日は投与 29 日目），治験実施計画書で認められるサイクル間の投与延期に基づきサイクル 2 のアザシチジンの投与を延期した（最終投与日は投与 8 日目）。投与 32 日目，発熱性好中球減少症は回復したと判断された。投与 33 日目，被験者は退院した。ベネトクラクスの投与を再開し，サイクル 2 のアザシチジンの投与を開始した。発熱性好中球減少症の再発はなかった。投与 38 日目，被験者は来院時に発熱を訴え，体温が 38.6°C であると報告し，敗血症；胆嚢炎のため入院した。治療として，抗生剤が投与された。投与 43 日目，口腔カンジダ症，口腔単純ヘルペス及び口内のシュードモナス感染が併発した。併発した口腔単純ヘルペスに対する aciclovir を除いて，これらの事象に対する特定の治療的介入は報告されなかった。投与 47 日目，併発した口腔単純ヘルペスは回復したと判断された。疾患進行のため，ベネトクラクス及びアザシチジンの投与を投与 48 日目に中止し，アザシチジンの最終投与日は投与 39 日目，ベネトクラクスの最終投与日

は投与 48 日目であった。投与 49 日目（最終投与後 1 日目），腹部コンピュータ断層撮影検査で急性胆嚢炎が認められた後，敗血症；胆嚢炎が確認された。同日，胆嚢切除術が実施された。切除した胆嚢には，AML の顕著な浸潤がみられ，疾患進行と一致した。被験者は集中治療室に入院し，敗血症；胆嚢炎は回復したと判断され，腹水の併発が報告された。投与 50 日目（最終投与後 2 日目），血管麻痺症候群及び出血性ショックの併発（argipressin 及び hydrocortisone により治療）が報告された。血圧低値（109/51 mmHg）及び乳酸アシドーシス（乳酸 118 mg/dL［基準範囲：4.5–14.5 mg/dL］）の症状がみられた。出血性ショックは同日に回復したと判断された。結果的に多臓器機能不全症候群；SIRS が報告され，治療として，norepinephrine，sufentanil 及び propofol（鎮静維持のため）が投与された。その後の血液，咽喉，鼻腔スワブ及び easy flow ドレーンの培養検査の結果はすべて陰性であったが，便培養検査では *Enterococcus faecium* 及びバンコマイシン耐性腸球菌陽性であった。投与 51 日目（最終投与後 3 日目），急性腎障害が併発し，透析及び haemofiltrationsloesung HF 24 による治療が行われた。翌日，譫妄及び呼吸性アルカローシスの併発が報告され，それぞれの治療として，physostigmine 及び melperone が投与された。合併症及び疾患進行のため，被験者は緩和ケアに移行した。投与 56 日目（最終投与後 8 日目），被験者は多臓器機能不全症候群；全身性炎症反応症候群のため死亡した。併発した口腔カンジダ症，シュードモナス感染，腹水，血管麻痺症候群，出血性ショック，急性腎臓病，譫妄及び呼吸性アルカローシスは継続していた。

治験責任医師は，発熱性好中球減少症とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として詳細不明の感染を挙げた。治験依頼者は，発熱性好中球減少症とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として原疾患の AML の結果を挙げた。

治験責任医師は，敗血症；胆嚢炎とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として切除した胆嚢への AML の顕著な浸潤を挙げた。治験依頼者は，敗血症；胆嚢炎とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，治験開始時に認められた好中球減少症を伴う原疾患の AML と関連している可能性がより高いと判断した。

治験責任医師は，多臓器機能不全症候群；全身性炎症反応症候群とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として疾患進行，出血性ショックを挙げた。治験依頼者は，多臓器機能不全症候群；全身性炎症反応症候群とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，好中球減少症を伴う原疾患の AML の進行を背景として，高齢被験者において術中出血を伴った胆嚢切除の術後合併症，慢性腎不全，冠動脈疾患及び疾患進行による治験薬の投与中止と関連している可能性がより高いと判断した。

治験責任医師は，転帰死亡の多臓器機能不全症候群；全身性炎症反応症候群とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として疾患進行，出血性ショックを挙げた。治験依頼者は，転帰死亡の多臓器機能不全症候群；全身性炎症反応症候群とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断

し，他の原因として，好中球減少症を伴う原疾患の AML の進行を背景として，高齢被験者において術中出血を伴った胆嚢切除の術後合併症，慢性腎不全，冠動脈疾患及び疾患進行による治験薬の投与中止と関連している可能性がより高いと判断した。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	Neutrophils Reference Range: 1.78 to 6.23 x 10^9/L	White Blood Cells Reference Range: 3.9 to 9.8 x 10^9/L	C-Reactive Protein Reference Range: 0 to <0.5 MG/DL
Day -3 (Screening)	Not provided	4.8 (Reference Range: Not provided x 10^9/L)	Not provided
Day 1	0.39	1.2	Not provided
Day 7	0.13	0.7	Not provided
Day 12	0.03	0.4	Not provided
Day 22	0.29	1.0	4.10
Day 26	0.33	1.4	10.09
Day 33	0.03	0.6	1.72
Day 48	9.45	15.0	Not provided
Day 49 (Post-Treatment Day 1)	7.52	10.5	13.16 (reference range: 0 to 0.5 mg/dL)
Day 50 (Post-Treatment Day 2)	Not provided	40.0	Not provided
Day 51 (Post-Treatment Day 3)	Not provided	6.7	Not provided
Day 56 (Post-Treatment Day 8)	Not provided	56.2	Not provided

被験者番号 47004

Event #1 of 4 : Serious Adverse Event, Event of Interest

Preferred term エンテロバクター性肺炎

Event #2 of 4 : Serious Adverse Event

Preferred term 蜂巣炎

Event #3 of 4 : Serious Adverse Event, Event of Interest

Preferred term 肺炎

Event #4 of 4 : Serious Adverse Event, Event of Interest	
Preferred term	肺炎

Death, Event of Interest	
Preferred term	疾患進行

被験者は 7[redacted] 歳の白人男性で，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，グレード 4 の好中球減少症，グレード 3 の輸血依存性貧血，グレード 4 の輸血依存性血小板減少症，グレード 2 の白血球増加症（hydroxycarbamide により治療），咽喉の新生物（20[redacted] 年に強度変調放射線療法により治療），表皮ブドウ球菌感染，気管支感染，紙巻タバコの元喫煙者（1 箱/日を 57 年間），既に回復した発熱，並びに以前より継続している好中球減少症，口腔ヘルペス及び喉頭炎が認められた。有害事象としてエンテロバクター性肺炎，蜂巣炎及び 2 件の肺炎が認められ，疾患進行のため死亡に至った。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクス又はプラセボを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日を経て，予定最終用量 400 mg/日まで漸増）し，1–7 日目にアザシチジン 75 mg/m^2/日を皮下投与又は静脈内投与する計画であった。

Event 1 の臨床経過：

エンテロバクター性肺炎が発現する前に好中球減少症の併発のため，プラセボの投与を中断し，サイクル 3 のアザシチジンの投与を延期した。プラセボの最終投与日は投与 56 日目，アザシチジンの最終投与日は投与 35 日目であった。投与 62 日目，38.3°C の発熱及び発声障害の症状が認められ，azithromycin 及び cefixime が投与された。投与 69 日目，被験者はエンテロバクター性肺炎のため入院した。胸部 X 線検査では，左肺底部に肥厚が認められた。投与 70 日目，喀痰培養検査では，*Enterobacter hormaechei* 陽性であり，エンテロバクター性肺炎が確認された。抗生剤は pip / tazo，amikacin 及び imipenem へ変更された。関連する臨床検査値を下表に示す。エンテロバクター性肺炎のため，プラセボの投与を引き続き中断し，サイクル 3 のアザシチジンの投与を引き続き延期した。投与 89 日目，顔部のコンピュータ断層撮影（CT）検査では，異常はみられなかった。投与 96 日目，被験者は退院し，感染予防のため levofloxacin が投与された。エンテロバクター性肺炎の転帰は継続と判断された。投与 103 日目，併発した好中球減少症は回復した。投与 112 日目，プラセボ及びアザシチジンの投与を再開した。腫瘍崩壊症候群のリスクを最小限にするため，プラセボの用量を 100 mg に減量して投与を再開した後，増量を繰り返し，投与 113 日目に 200 mg へ，投与 114 日目に最終用量の 400 mg へ漸増した。投与 133 日目，エンテロバクター性肺炎は回復したと判断された。

治験責任医師は，エンテロバクター性肺炎とベネトクラクス / プラセボ及びアザシチジンとの因果関係を「関連あり」と判断した。治験依頼者は，エンテロバクター性肺炎とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，原

疾患の AML による免疫不全状態，ベースライン時のグレード 4 の好中球減少症，並びに過去に認められた呼吸器感染及び断続的な発熱のリスクによる可能性がより高いと判断した。

Event 2 の臨床経過：

投与 235 日目，被験者は自宅での発熱（体温：報告なし）を報告した。蜂巣炎が報告された。投与 240 日目，被験者は来院し，腫脹，紅斑及び左下肢痛を訴え，左下肢蜂巣炎のため入院した。治療として，抗生剤が投与された。プラセボの投与は中断せずに継続し，アザシチジンの投与は有害事象発現時点で予定されていなかったため，行われなかった。治験責任医師によると，被験者の臨床状態は徐々に改善し，被験者は投与 249 日目に退院した。投与 252 日目，蜂巣炎は回復したと判断された。

治験責任医師は，蜂巣炎とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として好中球減少症を伴う AML を挙げた。治験依頼者は，蜂巣炎とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として原疾患の AML による免疫抑制の結果を挙げた。

Event 3，4 及び疾患進行の臨床経過：

投与 352 日目，救急治療室受診時の体温が 39℃ であった。被験者は肺炎（有害事象発現時 7[redacted]歳）のため入院した。胸部及び腹部 X 線検査で肺炎が確認された。血液培養検査の結果は陰性であった。関連する臨床検査値を下表に示す。治療として，beclometasone，ipratropium，salbutamol，pip / tazo 及び vancomycin が投与された。投与 357 日目，アスペルギルス抗原の血清学的検査の結果は陰性であった。翌日，胸部及び腹部 CT 検査では，両側性肺炎が認められ，顔部 CT 検査では異常は認められなかった。プラセボ及びアザシチジンの投与は中断せずに継続した。臨床的改善が認められ，被験者は投与 363 日目に退院した。肺炎は回復したと判断された。同日，pip / tazo 及び vancomycin の投与が中止され，感染予防のための levofloxacin の投与は投与 366 日目に中止された。投与 371 日目，胸部 X 線の再検査で肺炎が認められ，肺炎の再発が報告された。肺炎のため，アザシチジンの投与を中断し，最終投与日は投与 371 日目であった。翌日，被験者は本事象のため再入院した。バイタルサインは，体温 38℃ であった。関連する臨床検査値を下表に示す。治療として，pip / tazo，vancomycin 及び ambisome が投与された。投与 374 日目，心電図で心房細動が認められた。心房細動の併発が報告された。治療として，amiodarone 及び metoprolol が投与され，心房細動は翌日に回復したと判断された。投与 379 日目，胸部 X 線の再検査で肺炎の悪化が認められた。治療無効（骨髄中の芽球比率 50%）のため，アザシチジン及びプラセボの投与を中止し，アザシチジンの最終投与日は投与 371 日目，プラセボの最終投与日は投与 381 日目であった。投与 386 日目（最終投与後 5 日目），胸部 X 線の再検査で肺炎が認められた。投与 394 日目（最終投与後 13 日目），被験者は死亡した。死因は疾患進行であった。

治験責任医師は，肺炎とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として AML に関連する好中球減少症を挙げた。治験依頼者は，肺炎

とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として原疾患の AML の合併症と関連している可能性がより高いと判断した。

治験責任医師は，2 回目の肺炎とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として AML に関連する好中球減少症を挙げた。治験依頼者は，2 回目の肺炎とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，高齢被験者における好中球減少症を伴う原疾患の AML による免疫不全状態と関連している可能性がより高いと判断した。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	Neutrophils Reference Range: 1.5 to 6.5 x 10^9/L	White Blood Cells Reference Range: 4.8 to 10.8 x 10^9/L	C-reactive Protein Reference Range: 0 to 0.5 mg/dL
Day -9 (Screening)	0.41	5.1 (reference range: not provided x 10^9/L)	Not provided
Day 1	0.08	1.3	Not provided
Day 56	Not provided	0.7	Not provided
Day 69	Not provided	0.6	30.72
Day 98	Not provided	3.4	Not provided
Day 103	0.56	Not provided	Not provided
Day 111	0.18	3.1	Not provided
Day 224	0.23	1.3	Not provided
Day 352	Not provided	0.6	34.44
Day 363	Not provided	0.7	19.71
Day 369	Not provided	0.6	Not provided
Day 371	Not provided	0.6	36.30
Day 377	0.1	0.9	20.58
Day 381	0.06	1.6	22.84
Day 384 (Post-Treatment Day 3)	0.1	0.7	Not provided

被験者番号 47007

Event #1 of 1 : Serious Adverse Event, Event of Interest

Preferred term 肺炎

Death, Event of Interest

Preferred term 疾患進行

被験者は 7[redacted] 歳の白人女性で，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，両側性肺炎，低酸素症，発熱，高頻度の心房細動，若干の胸水及び紙巻タバコの元喫煙者（1 箱/日を 15 年間）が認められた。有害事象として肺炎が発現し，疾患進行のため死亡した。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクス又はプラセボを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日を経て，予定最終用量 400 mg/日まで漸増）し，1–7 日目にアザシチジン 75 mg/m^2/日を皮下投与又は静脈内投与する計画であった。

Event 1 の臨床経過：

投与–22 日目（本有害事象発現前），被験者は入院した（理由不明）。投与–21 日目，発熱（体温 37.7°C–38.3°C）が認められた。呼吸困難及び無力症が発現した。投与–10 日目，既に認められた低酸素症に対して持続的気道陽圧を開始したところ，顕著な改善がみられた。心房細動に対して P-gp 阻害剤である amiodarone を投与するため，投与 1 日目にプラセボの用量調節を行い，50 mg/日で投与を開始し，100 mg/日を経て，最終用量 200 mg/日へ漸増した。投与 7 日目，被験者は発熱（体温：報告なし）を訴えた。肺炎が発現し，入院期間が延長された。治験責任医師によると，胸部 CT 検査で多発性肺炎が確認された。血液培養検査及び直腸スワブの結果は陰性であった。抗生剤及び吸入療法による治療が行われた。関連する臨床検査値を下表に示す。プラセボ及びアザシチジンの投与は中断せずに継続した。投与 9 日目，平熱（体温 36°C）であった。治験責任医師によると，被験者の臨床状態は徐々に改善し，胸部 CT 検査で肺炎の放射線学的改善及び若干の胸水が認められた。投与 19 日目，被験者は退院した。投与 22 日目，肺炎は回復したと判断された。投与 28 日目以降，効果判定で治療抵抗と判定された。同日，骨髄芽球数 40（単位及び範囲：報告なし），末梢血芽球数 0.9×10^9 /L（基準範囲：報告なし）であった。

治験責任医師は，肺炎とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として心房細動を挙げた。治験依頼者は，肺炎とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として原疾患の AML による免疫不全状態及び長期入院による病院関連の感染リスクの増加と関連している可能性がより高いと判断した。

疾患進行の臨床経過：

投与 211 日目，最後の治療効果判定で引き続き治療抵抗と判定され，骨髄芽球数 5（単位：報告なし）であった。投与 279 日目（最終投与後 13 日目），末梢血芽球数 4.4×10^9 /L（基準範囲：報告なし）であった。投与 280 日目（最終投与後 14 日目），治療無効のため，プラセボ及びアザシチジンの投与を完全に中止し，アザシチジンの最終投与日は投与 244 日目，プラセボの最終投与日は投与 266 日目であった。投与 283 日目（最終投与後 17 日目），被験者は疾患進行のため死亡した。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	Neutrophils Reference Range: 1.5 to 6.5 x10^9/L	White Blood Cells Reference Range: 4.8 to 10.8 x10^9/L	C-Reactive Protein Reference Range: 0 to 0.5 mg/dL
Day – 22 (Screening)	Not provided	Not provided	9.42
Day – 15 (Screening)	4.43 (reference range: not provided x 10^9/L)	13.0	Not provided
Day 1	1.21	6.1 (reference range: not provided x 10^9/L)	Not provided
Day 5	0.8	5.8 (reference range: not provided x 10^9/L)	Not provided
Day 8	1.70 (reference range: not provided x 10^9/L)	6.8 (reference range: not provided x 10^9/L)	13.76
Day 15	1.05	3.7	Not provided
Day 19	Not provided	Not provided	2.7
Day 22	1.14	3.0	Not provided

被験者番号 47008

Event #1 of 3 : Serious Adverse Event, Event of Interest	
Preferred term	気管支炎

Event #2 of 3 : Serious Adverse Event, Event of Interest	
Preferred term	肺炎

Event #3 of 3 : Serious Adverse Event, Death	
Preferred term	心停止

被験者は 8[redacted] 歳の白人女性で，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，グレード 4 の好中球減少症，心房細動，並びに既に回復した発熱及び発熱性好中球減少症が認められた。有害事象として気管支炎，肺炎及び心停止が発現し，死亡に至った。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクス又はプラセボを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日を経て，予定最終用量 400 mg/日まで漸増）し，1–7 日目にアザシチジン 75 mg/m^2/日を皮下投与又は静脈内投与する計画であった。

Event 1 の臨床経過：

投与 96 日目（本有害事象発現前），抗ウイルス剤（aciclovir）の予防投与を開始した（治験薬投与期間をとおして継続）。投与 169 日目以降，治験実施計画書に従い，血球減少症の病歴に基づき，28 日のサイクルのうち 21 日間に短縮してプラセボを投与した。投与 260 日目，被験者（有害事象発現時 8[redacted] 歳）は気管支炎を発症した。投与 263 日目，被験者は来院時に 3 日間の発熱及び咳嗽を訴えた。体温は 38.1°C であり，胸部 X 線検査で気管支炎が確認された。被験者は入院した。鼻咽頭スワブで RS ウイルス（RSV）陽性であった。治療として，levofloxacin，pip / tazo 及び prednisone が投与された。プラセボの投与は中断せずに継続した。アザシチジンの投与は有害事象発現時点で予定されていなかったため，行われなかった。投与 272 日目，気管支炎は回復したと判断され，被験者は退院した。その他の情報提供はなかった。

治験責任医師は，気管支炎とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として AML に関連する好中球減少症を挙げた。治験依頼者は，気管支炎とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，原疾患の AML による好中球減少症を有する被験者において，市中感染した RSV と関連している可能性がより高いと判断した。

Event 2 の臨床経過：

投与 293 日目，被験者は来院時に発熱（体温：報告なし）を訴え，胸部 X 線検査で多発性肺炎が認められた。被験者は肺炎のため入院した。治療として，pip / tazo が投与された。プラセボの投与は中断せずに継続した。同日，肺炎のため，アザシチジンの投与を中断し，最終投与日は投与 292 日目であった。被験者の状態は徐々に改善し，肺炎は投与 301 日目に回復したと治験責任医師により判断され，被験者は退院した。投与 338 日目，アザシチジンの投与を再開した。肺炎の再発はなかった。その他の情報提供はなかった。

治験責任医師は，肺炎とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として AML に関連する好中球減少症を挙げた。治験依頼者は，肺炎とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，おそらく好中球減少症を伴う AML，最近発現した気管支炎及び高齢を背景とした市中感染によると判断した。

Event 3 の臨床経過：

投与 344 日目（本有害事象発現前），うつ病が発現し，投与 359 日目にプラセボの投与を中断した。投与 389 日目（本有害事象発現前），プラセボの投与を再開した。投与 418 日目，被験者は心停止のため死亡した。治験責任医師によると，本有害事象の発現前に被験者の「血行動態は安定」しており，被験者の娘から自宅で死亡した被験者を発見したと報告があった。心停止のため，プラセボ及びアザシチジンの投与を中止し，プラセボの最終投与日は投与 409 日目，アザシチジンの最終投与日は投与 395 日目であった。剖検は実施されなかった。その他の情報提供はなかった。

治験責任医師は，心停止とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として不整脈を挙げた。治験依頼者は，心停止とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，高齢被験者における原疾患の AML に加え，心房細動及び二室ペースメーカー植込みを含む既存の心血管系リスクを挙げた。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	Neutrophils Reference Range: 1.5 to 6.5 x 10^9/L	White Blood Cells Reference Range: 4.8 to 10.8 x 10^9/L
Day -19 (Screening)	0.48	3.20
Day 1	0.98	2.90
Day 2	0.57	2.90
Day 249	0.12	1.20
Day 288	Not Provided	0.70
Day 313	0.06	Not Provided
Day 338	0.41	1.6
Day 387	0.10	1.6

被験者番号 47203

Event #1 of 2 : Serious Adverse Event, Event of Interest

Preferred term 肺炎

Event #2 of 2 : Serious Adverse Event, Death, Event of Interest

Preferred term 肺炎

被験者は 8[redacted] 歳の白人男性で，骨髄異形成症候群（診断年不明）と診断された後，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（AML）と診断され，既知のリスク因子はなかった。有害事象として 2 件の肺炎が発現し，1 件は死亡に至った。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクス又はプラセボを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日を経て，予定最終用量 400 mg/日まで漸増）し，1–7 日目にアザシチジン 75 mg/m^2/日を皮下投与又は静脈内投与する計画であった。

Event 1 及び 2 の臨床経過：

投与–1 日目，抗菌剤の予防投与及び抗ウイルス剤の予防投与を開始した（治験薬投与期間をとおして継続）。投与 48 日目，被験者は肺炎を発症し，他院に入院した。肺炎のため，ベネト

クラクス及びアザシチジンの投与を中断し，アザシチジンの最終投与日は投与 35 日目，ベネトクラクスの最終投与日は投与 48 日目であった。関連する臨床検査 / 診断検査の結果及び特定の治療的介入は報告されなかった。投与 71 日目（最終投与後 23 日目），肺炎が悪化した。被験者は同日に肺炎の悪化のため死亡した。死亡により，ベネトクラクス及びアザシチジンの投与は中止となった。治験責任医師によると，被験者は他院に入院したため，その他の情報は得られなかった。

治験責任医師は，1 回目の肺炎とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として細菌感染を挙げた。治験依頼者は，1 回目の肺炎とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因としておそらく原疾患の AML による免疫不全状態の結果であると判断した。

治験責任医師は，2 回目の肺炎とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として細菌感染を挙げた。治験依頼者は，2 回目の肺炎とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，高齢被験者において最近発現した気管支肺炎及び原疾患の悪性腫瘍による免疫不全状態を挙げた。

被験者番号 47205

Event #1 of 4 : Serious Adverse Event, Event of Interest	
Preferred term	シュードモナス性敗血症

Event #2 of 4 : Serious Adverse Event, Event of Interest	
Preferred term	気管支肺アスペルギルス症

Event #3 of 4 : Serious Adverse Event, Event of Interest	
Preferred term	肺炎

Event #4 of 4 : Serious Adverse Event, AE Leading to Discontinuation of Study Drug, Death	
Preferred term	死亡

被験者は 8[redacted] 歳の白人女性で，20[redacted] 年に骨髄異形成と診断された後，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，グレード 4 の好中球減少症，グレード 4 の白血球減少症，直腸からのカルバペネマーゼ産生肺炎桿菌の検出，並びに既に回復した *Proteus* 属感染，大腸菌性尿路感染及び発熱が認められた。有害事象としてシュードモナス性敗血症，肺炎，気管支肺アスペルギルス症及び原因不明の死亡が認められた。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクス又はプラセボを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目

に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日を経て，予定最終用量 400 mg/日まで漸増）し，1–7 日目にアザシチジン 75 mg/m^2/日を皮下投与又は静脈内投与する計画であった。

Event 1 及び 2 の臨床経過：

投与 155 日目，来院時に 39°C の発熱が認められた。臨床検査の結果，好中球数 0.05 × 10^9 /L（基準範囲：4.5–9.8 × 10^9 /L），白血球数 0.17 × 10^9 /L（基準範囲：1.8–7.8 × 10^9 /L）であった。その他の関連する臨床検査値を下表に示す。血液培養検査で緑膿菌陽性であった。シュードモナス性敗血症が報告され，被験者は入院した。シュードモナス性敗血症のため，ベネトクラクス及びアザシチジンの投与を中断し，アザシチジンの最終投与日は投与 154 日目，ベネトクラクスの最終投与日は投与 155 日目であった。治療として，piperacillin / tazobactam，paracetamol，caspofungin，gentamicin 及び meropenem が投与された。投与 158 日目，血液培養検査の結果は陰性であったが，「持続する発熱」（体温：報告なし）が認められた。投与 168 日目，ガラクトマンナンの血液培養検査の結果，真菌性抗原感染が認められ，気管支肺アスペルギルス症が報告された。投与 169 日目，治療として，voriconazole（中等度の CYP3A 阻害剤）が追加された。投与 171 日目，治験責任医師によると，コンピュータ断層撮影（CT）検査で肺アスペルギルス症が認められた。気管支肺アスペルギルス症のため，ベネトクラクス及びアザシチジンの投与を引き続き中断した。発熱は回復し，臨床状態は改善した。投与 190 日目，CT 検査で肺病変は著しく縮小し，肺アスペルギルス症の改善がみられた。同日，ガラクトマンナンの血液培養検査の結果は陰性であった。投与 192 日目，シュードモナス性敗血症は回復したと判断され，被験者は退院した。voriconazole（CYP3A 阻害剤）の予防投与は継続された。投与 225 日目，気管支肺アスペルギルス症は回復したと判断された。投与 276 日目，予防として中等度の CYP3A 阻害剤（voriconazole）を併用するため，ベネトクラクスの投与を 50 mg に減量して再開し，アザシチジンの投与を再開した。シュードモナス性敗血症又は気管支肺アスペルギルス症の再発はなかった。

治験責任医師は，シュードモナス性敗血症とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として好中球減少症を挙げた。治験依頼者は，シュードモナス性敗血症とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として AML による免疫不全（基礎疾患）の結果である可能性がより高いと判断した。

治験責任医師は，気管支肺アスペルギルス症とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として真菌感染及び好中球減少症を挙げた。治験依頼者は，気管支肺アスペルギルス症とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として複数の合併症を有する高齢被験者における原疾患の AML による免疫不全状態と関連している可能性がより高いと判断した。

Event 3 及び 4 の臨床経過：

血球減少症の病歴に基づき，28 日のサイクルのうち 21 日間に短縮したベネトクラクスの投与を継続し，最終投与は投与 555 日目に行われた。投与 562 日目（最終投与後 7 日目），被験者（有害事象発現時 8[redacted] 歳）は体温が 40.0°C で，低血圧（血圧 85/50 mmHg）が認められた。臨床検査の結果，CRP 82.2 mg/L（基準範囲：0.0–5.0 mg/L），好中球数 0.2×10^9 /L（基準範囲：1.8–7.8×10^9 /L），白血球数 15.2×10^9 /L（基準範囲：4.5–9.8×10^9 /L）であった。血液及び尿の培養検査の結果は陰性であった。肺炎が報告され，被験者は入院した。翌日，CT 検査の結果，肺炎が認められたが，その他の詳細は報告されなかった。酸素補給（濃度の報告なし），抗生剤及び noradrenaline による治療が行われた。肺炎のため，ベネトクラクスの投与を中断し，サイクル 14 のアザシチジンの投与を延期した。投与 564 日目（最終投与後 9 日目），発熱は回復した（体温：報告なし）。投与 568 日目（最終投与後 13 日目），被験者は睡眠中に死亡した（原因不明）。アザシチジンの最終投与日は投与 541 日目であった。その他の詳細については報告されなかった。

治験責任医師は，肺炎とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として AML 及び発熱性好中球減少症を挙げた。治験依頼者は，肺炎とベネトクラクス / プラセボ及びアザシチジンとの因果関係を「関連あり」と判断した。

治験責任医師は，原因不明の死亡とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として心不全の可能性（記録なし）；被験者が睡眠中に死亡したことを挙げた。治験依頼者は，原因不明の死亡とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因としてリスク因子である高齢，高血圧及び原疾患の AML と関連している可能性がより高いと判断した。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	Neutrophils Reference Range: 1.80 to 7.80 x10^9/L	White Blood Count Reference Range: 4.5 to 9.8 x10^9/L	C-Reactive Protein: 0.00 to 5.00 mg/L	Procalcitonin: 0.00 to 0.25 ug/L
Day -19 (Screening)	0.07	0.8	Not provided	Not provided
Day 1	0.11	0.8	Not provided	Not provided
Day 150	0.12	0.3	Not provided	Not provided
Day 155	0.05	0.2	224	0.38
Day 175	Not provided	Not provided	293	Not provided
Day 189	0.23	0.5	55.4	Not provided
Day 535	0.54	1.3	Not provided	Not provided
Day 563 (Post-Treatment Day 8)	0.2	15.2	350	Not provided
Day 567 (Post-Treatment Day 12)	6.7	7.7	Not provided	Not provided

被験者番号 47501

Event #1 of 3 : Serious Adverse Event	
Preferred term	急性心筋梗塞

Event #2 of 3 : Serious Adverse Event, Event of Interest	
Preferred term	肺炎

Event #3 of 3 : Serious Adverse Event, AE Leading to Discontinuation of Study Drug, Death	
Preferred term	急性心筋梗塞

被験者は 7[redacted] 歳の白人男性で，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，グレード 3 の好中球減少症，グレード 2 の白血球減少症，グレード 2 の貧血及び高血圧が認められた。有害事象として肺炎及び 2 件の急性心筋梗塞が発現し，1 件の心筋梗塞は死亡に至った。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクス又はプラセボを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日を経て，予定最終用量 400 mg/日まで漸増）し，1–7 日目にアザシチジン 75 mg/m^2/日を皮下投与又は静脈内投与する計画であった。

Event 1，2 及び 3 の臨床経過：

投与 1 日目，抗真菌剤の予防投与として fluconazole の投与を開始したが，プラセボの用量調節は行われなかった。投与 19 日目（最終投与後 1 日目），被検者は救急治療室受診時に無力症，呼吸困難（酸素飽和度 90%），頻呼吸（呼吸数：報告なし），無尿及び貧血（ヘモグロビン 74 g/L［基準範囲：140–170 g/L］）を訴えた。血液培養検査の結果は陰性であった。胸部 X 線検査の結果，右肺底部及び尖部に浸潤影が認められた。心電図では洞性頻脈及び ST 上昇型側壁心筋梗塞が認められ，心エコーでは駆出率が 45%–50%で，重度の僧帽弁不全が認められた。被験者は急性心筋梗塞及び肺炎のため入院した。集中治療室では，治療抵抗の循環性ショックのため治療が必要となり，挿管が行われた。その後の冠動脈造影検査では異常は認められなかった。臨床検査の結果，トロポニン 12.12 ng/mL（基準範囲：0–0.07 ng/mL），C-反応性蛋白（CRP）28.4 mg/dL（基準範囲：0–1 mg/dL），脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）1417 ng/L（基準範囲：0–100 ng/L）であった。貧血悪化の併発が報告された。その他の関連する臨床検査値を下表に示す。肺炎及び急性心筋梗塞のため，プラセボの投与を中断した。プラセボの最終投与日は投与 18 日目であった。アザシチジンの投与は有害事象発現時点で予定されていなかったため，行われなかった。抗生剤，voriconazole，oseltamivir，鎮痛剤，静脈内投与による鎮静，hydrocortisone，furosemide，etacrynic acid，昇圧剤，強心剤による治療が行われ，合計 5 単位の濃厚赤血球が輸血された。投与 20 日目（最終投与後 2 日目），動脈血酸素飽和度は 40.3%であり，動脈カウンターパルセーションが開始された。同日，急性心筋梗塞が悪化し，被験者は急性心筋梗塞のため死亡した。

治験責任医師は，肺炎とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として AML を挙げた。治験依頼者は，肺炎とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として高齢被験者における原疾患の AML 及び併発した心筋梗塞と関連している可能性がより高いと判断した。

治験責任医師は，急性心筋梗塞とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として詳細不明の心筋症を挙げた。治験依頼者は，急性心筋梗塞とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，被験者には高齢，長年の高血圧及び併発した多発性肺炎を含む複数のリスク因子があったことを挙げた。

治験責任医師は，転帰死亡の急性心筋梗塞とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として詳細不明の心筋症を挙げた。治験依頼者は，転帰死亡の急性心筋梗塞とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，原疾患の AML を背景として複数の合併症及び肺炎の併発がみられる高齢被験者において過去に認められた急性心筋梗塞の結果である可能性がより高いと判断した。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	Neutrophils Reference Range: 2 to 6.7 x 10^9 /L	White Blood Cells Reference Range: 4.2 to 9.4 x 10^9/L	Hemoglobin Reference Range: 142 to 172 g/L
Day -19 (Screening)	2.34 (reference range: not provided x 10^9/L)	6.1 (reference range: not provided x 10^9/L)	124
Day 1	1.72	7.5 (reference range: not provided x 10^9/L)	100
Day 19 (Post-Treatment Day 1)	45.45	50. 7	74 (reference range 140 to 170 g/L)
Day 20 (Post-Treatment Day 2)	34.66	38.2	Not provided

被験者番号 47703

Event #1 of 3 : Serious Adverse Event	
Preferred term	血中クレアチニン増加

Event #2 of 3 : Serious Adverse Event, AE Leading to Discontinuation of Study Drug	
Preferred term	急性腎障害

Event #3 of 3 : Serious Adverse Event	
Preferred term	白血球増加症

Death, Event of Interest	
Preferred term	疾患進行

被験者は 7[redacted] 歳の白人男性で，20[redacted] 年に骨髄異形成に関連した異常を伴う急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，グレード 4 の輸血依存性血小板減少症，グレード 3 の輸血依存性貧血，糖尿病，高血圧，高コレステロール血症，不整脈（ペースメーカーが必要），慢性腎臓病及び白血球増加症（hydroxycarbamide により治療）が認められた。有害事象として血中クレアチニン増加，急性腎障害，白血球増加症が発現し，疾患進行のため死亡に至った。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクス又はプラセボを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日を経て，予定最終用量 400 mg/日まで漸増）し，1–7 日目にアザシチジン 75 mg/m^2/日を皮下投与又は静脈内投与する計画であった。

Event 1 の臨床経過：

投与–16 日目，腫瘍崩壊症候群（TLS）予防のため入院した。Allopurinol（600 mg）の投与が開始された。水分過負荷の予防のため，furosemide（静脈内）が投与–16 日目–投与–6 日目に 1 日 2 回投与された後，投与–4 日目に 1 日 2 回の投与が再開された。投与–1 日目，腫瘍崩壊症候群（TLS）予防のため，sodium chloride（静脈内）の投与が開始され，投与 10 日目まで合計 40 L が投与された。水分過負荷予防のため，furosemide（静脈内）が同時に投与 9 日目まで投与された。投与 12 日目，白血球増加症の病歴のため，hydroxycarbamide が投与された。臨床検査値を下表に示す。投与 12 日目–投与 15 日目，TLS 予防のための補液として合計 12 L の sodium chloride（静脈内）が投与された（水分過負荷予防のための furosemide を含む）。投与 15 日目，被験者は退院した。hydroxycarbamide の投与は投与 18 日目まで継続された。投与 18 日目，臨床検査の結果，クレアチニン 147 µmol/L（基準範囲：65–104 µmol/L），カリウム 5.9 mmol/L（基準範囲：3.5–5.1 mmol/L）であった。その後，被験者は血中クレアチニン増加のため入院し，TLS 予防のための sodium chloride（静脈内）の投与が開始され，投与 21 日目までに合計 12 L が投与された。更に，クレアチニン増加に関連する水分過負荷の治療として，furosemide が連日投与された。投与 18 日目，hydroxycarbamide の投与は終了となった。プラセボの投与は中断せずに継続した。アザシチジンの投与は有害事象発現時点で予定されていなかったため，行われなかった。投与 23 日目，臨床検査の結果，クレアチニン 133 µmol/L（基準範囲：65–104 µmol/L），カリウム 4.3 mmol/L（基準範囲：3.5–5.1 mmol/L）であった。血中クレアチニン増加は治験責任医師により回復したと判断され，被験者は退院した。

治験責任医師は，血中クレアチニン増加とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因としてこの期間に服用した薬剤によると考えた。

治験依頼者は，血中クレアチニン増加とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として高齢被験者における複数の心血管及び代謝合併症の病歴を伴う腎機能障害による可能性がより高いと判断した。

Event 2，3 及び疾患進行の臨床経過：

投与 176 日目，被験者は来院時に状態不良を報告し，白血球数の急激な増加が認められた。関連する臨床検査の結果は報告されなかった。被験者は救急治療室に搬送され，急性腎障害及び白血球増加症のため入院した。疾患進行に関連する急性腎障害のため，プラセボ及びアザシチジンの投与を中止し，アザシチジンの最終投与日は投与 159 日目，プラセボの最終投与日は投与 176 日目であった。急性腎障害は同日に回復したと判断され，白血球増加症は継続していた。急性腎障害又は白血球増加症に対する特定の治療的介入は報告されなかった。投与 178 日目（最終投与後 2 日目），被験者は疾患進行のため死亡した。

治験責任医師は，急性腎障害とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として白血球増加症を挙げた。治験依頼者は，急性腎障害とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として高齢被験者における慢性腎臓病の病歴；糖尿病及び高血圧を含む付加的リスクと関連している可能性がより高いと判断した。

治験責任医師は，白血球増加症とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として急性腎障害を挙げた。治験依頼者は，白血球増加症とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として原疾患の AML による白血球増加症の病歴と関連している可能性がより高いと判断した。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	Creatinine Reference Range: 62 to 115 umol/L	Creatinine Clearance Reference Range: Not provided x mL/s	Potassium Reference Range: 3.5 to 5.1 mmol/L
Day -8 (Screening)	149	0.5	3.9 (reference range: not provided mmol/L)
Day 1	116	0.6	4.1 (reference range: not provided mmol/L)
Day 15	126	0.6	4.3 (reference range: not provided mmol/L)
Day 18	147 (reference range: 65 to 104 umol/L)	Not Provided	5.9
Day 22	137	0.6	4.2 (reference range: not provided mmol/L)
Day 23	133 (reference range: 65 to 104 umol/L)	Not Provided	4.3 (reference range: not provided mmol/L)
Day 27	157	0.5	5.1
Day 118	156	0.5	4.0
Day 153	124	0.6	4.5

Treatment Day	White Blood Cells Reference Range: 4.3 to 10.8 x 10^9/L
Day -8 (Screening)	16.1
Day 1	3.2
Day 8	8.3
Day 15	4.6
Day 18	Not Provided
Day 22	1.8
Day 27	4.5
Day 118	11
Day 153	3.8

被験者番号 47902

Event #1 of 2 : Serious Adverse Event, Event of Interest	
Preferred term	クレブシエラ菌性肺炎

Event #2 of 2 : Serious Adverse Event, AE Leading to Discontinuation of Study Drug, Event of Interest	
Preferred term	ウォーターハウス・フリーデリクセン症候群

Death, Event of Interest	
Preferred term	疾患進行

被験者は 7[redacted] 歳の白人女性で，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，グレード 3 の好中球減少症，グレード 3 の輸血依存性貧血，グレード 4 の血小板減少症，グレード 3 の著明な白血球増多（hydroxycarbamide により治療），心筋梗塞，高血圧性心疾患，高血圧，変性大動脈狭窄，肥満及び発熱が認められた。有害事象としてクレブシエラ菌性肺炎及びウォーターハウス・フリーデリクセン症候群が発現し，疾患進行のため死亡に至った。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクス又はプラセボを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日を経て，予定最終用量 400 mg/日まで漸増）し，1–7 日目にアザシチジン 75 mg/m^2/日を皮下投与又は静脈内投与する計画であった。

Event 1，2 及び疾患進行の臨床経過：

投与–9 日目，発熱が発現し，ceftriaxone，enoxaparin，posaconazole の投与が開始された。発熱は投与 8 日目に回復したと判断された。感染予防目的で強力な CYP3A 阻害剤（posaconazole）を投与するため，投与 1 日目にベネトクラクスの用量調節を行い，10 mg/日で投与を開始し，20 mg/日を経て，最終用量 50 mg/日まで漸増した。投与 15 日目，被験者は来院時に「数日間」の発熱を訴えた。治療として，Rocephin が投与された（日付不明）。救急治療室到着時の体温は 39.5°C と報告され，身体所見では，肺胞音と共に水泡音が聴取され，血液培養検査で肺炎桿菌陽性であった。その後，被験者はクレブシエラ菌性肺炎のため入院した。肺炎のため，ベネトクラクスの投与を中断し，投与スケジュールに従った最終投与日は投与 15 日目であった。アザシチジンの投与は有害事象発現時点で予定されていなかったため，行われなかった。治療として，meropenem 及び tigecycline が投与された。投与 16 日目，胸部 X 線検査では，左上葉実質の肥厚が認められ，同日に実施された 2 回目の胸部 X 線検査では，左中葉 / 上葉にコンソリデーションを呈する病変が認められた。尿及び鼻腔の培養検査の結果は陰性であったが，咽頭の培養検査では，*Candida albicans* 以外の *Candida* 属のまばらな集落形成が認められ，再度実施された血液培養及び直腸スワブでは，肺炎桿菌陽性であった。関連する臨床検査値を下表に示す。投与 20 日目，胸部コンピュータ断層撮影（CT）検査の結果，左中葉及び右中葉にコンソリデーションを呈する病変が認められ，ドップラー心エコーでは，駆出率が 65%で，大動脈狭窄が認

められた。同日，治療として colistin が投与され，追加で抗菌剤の予防投与が開始された。クレブシエラ菌性肺炎のため，ベネトクラクスの投与を引き続き中断し，サイクル 2 のアザシチジンの投与を延期した。投与 30 日目，胸部 CT 検査の結果，左下葉実質の肥厚が減弱した。投与 34 日目，ベネトクラクスの投与を再開し，サイクル 2 のアザシチジンの投与を開始した。投与 37 日目，胸部 CT の再検査では，左中葉及び右中葉のコンソリデーション部位と共に，右下葉に間質性病変がみられ，胸部高分解能 CT 検査では，左肺葉実質の肥厚及び腎上部出血が認められた。投与 39 日目（最終投与後 1 日目），血圧は 70/50 mmHg，体温は 38°C であった。更に，尿閉が認められた。心電図（ECG）では，ST 低下が認められた（心筋梗塞と一致）。同日，ウォーターハウス・フリーデリクセン症候群が報告された。本事象のため，ベネトクラクス及びアザシチジンの投与を中断後に中止し，投与スケジュールに従ったベネトクラクス及びアザシチジンの最終投与日は投与 38 日目であった。治療として，hydrocortisone（静脈内），gelofusine 及び dopamine が投与され，排尿管理のため膀胱カテーテルが挿入された。投与 40 日目（最終投与後 2 日目），体温は 36.2°C であり，低血圧は改善した（血圧：報告なし）。治験責任医師によると，被験者は長期間寝たきり状態であったため，全身状態が悪化し続けた。被験者はその後の管理のために病院の別の部門へ移された。血液培養の再検査では引き続き肺炎桿菌陽性であった。投与 41 日目（最終投与後 3 日目），尿培養検査で肺炎桿菌陽性であった。同日，腹部 CT 検査の結果，左右副腎に小結節（左：30 × 24 mm，右：22 × 14 mm）が認められた。投与 48 日目（最終投与後 10 日目），胸部 X 線検査の結果，肺のコンソリデーションは認められず，胸水はわずかであった。クレブシエラ菌性肺炎は回復したと判断された。投与 56 日目（最終投与後 18 日目），ウォーターハウス・フリーデリクセン症候群は回復した。投与 58 日目（最終投与後 20 日目），被験者は退院した。投与 59 日目（最終投与後 21 日目），被験者は疾患進行のため死亡した。

治験責任医師は，クレブシエラ菌性肺炎とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，本事象は概して免疫防御を低下させる化学療法による発生頻度が高いことを挙げた。治験依頼者は，クレブシエラ菌性肺炎とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として好中球減少症を伴う原疾患の AML による免疫不全状態と関連している可能性がより高いと判断した。

治験責任医師は，ウォーターハウス・フリーデリクセン症候群とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として敗血症を挙げた。治験依頼者は，ウォーターハウス・フリーデリクセン症候群とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，AML 及びベースライン時に好中球減少症が認められた免疫不全被験者において連鎖的な経過を示す敗血症である可能性がより高いと判断した。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	Neutrophils Reference Range: 1.8 to 6.4 x 10^9/L	White Blood Cells Reference Range: 4.1 to 11.2 x 10^9/L	Hemoglobin Reference Range: 117 to 155 g/L	Platelets Reference Range: 156 to 373 x 10^9/L
Day -2 (Screening)	2.2 (reference range: not provided x 10^9/L)	10.6 (reference range: not provided x 10^9/L)	90	33
Day 1	0.7	4.5 (reference range: not provided x 10^9/L)	90	20
Day 15	0.0	0.4	84	10
Day 22	0.1	1.0	84	202
Day 39 (Post-Treatment Day 1)	Not Provided	6.86 (reference range: 4 to 10 x 10^9/L)	Not Provided	Not Provided
Day 48 (Post-Treatment Day 10)	Not Provided	Not Provided	Not Provided	Not Provided
Day 58 (Post-Treatment Day 20)	Not Provided	Not Provided	Not Provided	Not Provided

Treatment Day	C-Reactive Protein Reference Range: 0 to 10 mg/L	Procalcitonine Reference Range: 0.05 to 0.5 ng/mL
Day -2 (Screening)	Not Provided	Not Provided
Day 1	Not Provided	Not Provided
Day 16	244.6	Not Provided
Day 40 (Post-Treatment Day 2)	Not Provided	3.08
Day 41 (Post-Treatment Day 3)	58.1	9.94

被験者番号 48001

Event #1 of 4 : Serious Adverse Event

Preferred term 肺炎

Event #2 of 4 : Serious Adverse Event

Preferred term 動脈出血

Event #3 of 4 : Serious Adverse Event	
Preferred term	肺炎

Event #4 of 4 : Serious Adverse Event, Death	
Preferred term	肺臓炎

被験者は 8[redacted] 歳の白人女性で，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，グレード 4 の好中球減少症，グレード 2 の貧血，左右膝窩動脈の深部静脈血栓症，肺臓炎，心房細動，高血圧及び既に回復した発熱が認められた。有害事象として 2 件の肺炎，1 件の動脈出血及び 1 件の肺臓炎が発現し，死亡に至った。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクス又はプラセボを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日を経て，予定最終用量 400 mg/日まで漸増）し，1–7 日目にアザシチジン 75 mg/m^2/日を皮下投与又は静脈内投与する計画であった。

Event 1 の臨床経過：

抗真菌剤の予防投与として強力な CYP3A 阻害剤である posaconazole を投与するため，投与 1 日目にプラセボの用量調節を行い，10 mg/日で投与を開始し，20 mg/日を経て，最終用量 50 mg/日まで漸増した。投与 4 日目，咳嗽が報告された（治療なし）。投与 21 日目，被験者は救急治療室（ER）を受診し，呼吸困難を訴えた。胸部 X 線検査の結果，右肺野上部にコンソリデーションが認められた。被験者は肺炎のため入院した。関連する臨床検査値を下表に示す。血液，尿及び直腸スワブ，並びに鼻咽頭の培養検査の結果は陰性であった。治療として，抗生剤及び気管支拡張剤が投与された。投与 24 日目，咳嗽は回復したと判断された。投与 25 日目，胸部コンピュータ断層撮影（CT）検査の結果，左肺コンソリデーションの減弱と胸水の消失が認められ，右肺コンソリデーション（おそらく浮腫と関連）と新たに診断された。投与 29 日目，胸部 CT の再検査で，両肺のコンソリデーションは消失し，胸水はわずかであった。胸部 X 線検査では，異常は認められなかった。プラセボ及びアザシチジンの投与は中断せずに継続した。投与 30 日目，被験者は退院し，肺炎は回復したと判断された。

治験責任医師は，肺炎とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，肺炎は AML と関連していると考えた。治験依頼者は，肺炎とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，原疾患の AML による免疫不全状態及びベースライン時に認められたグレード 4 の好中球減少症による感染性合併症である可能性が最も高いと判断した。

Event 2 の臨床経過：

投与 92 日目，骨髄穿刺が実施され，2 日後に右殿筋に血腫が認められた。投与 100 日目，血腫が大きくなり，疼痛を伴った。投与 101 日目，被験者は ER を受診した。動脈造影検査では，右殿動脈の分岐部に活動性出血が若干発生していた。出血に対して塞栓術が行われ，問題なく

終了した。被験者は動脈出血（右殿動脈の出血）のため入院した。深部静脈血栓症の予防目的で投与 1 日目より前に開始された enoxaparin の投与が継続された。臨床検査の結果，ヘモグロビンは 79 g/L（基準範囲：115–160 g/L）であった。貧血の併発が報告され，治療として，投与 102 日目に濃厚赤血球 1 単位が投与された。その他の関連する臨床検査値を下表に示す。プラセボの投与は中断せずに継続し，アザシチジンの投与はその時点で予定されていなかったため，行われなかった。投与 103 日目，貧血は回復したと判断された。同日，下肢の超音波検査（カラードップラー法）の結果は正常であり，循環血流は良好であった。投与 104 日目，被験者は退院した。動脈出血は回復したと判断された。

治験責任医師は，動脈出血とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，出血は抗凝固剤の予防投与と関連していると判断した。治験依頼者は，動脈出血とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，Clexane を服用中の被験者における骨髄生検処置の合併症である可能性がより高いと判断した。

Event 3 及び 4 の臨床経過：

肺炎のため，プラセボの投与を中断し，サイクル 6 のアザシチジンの投与を延期した。アザシチジンの最終投与日は投与 121 日目，プラセボの最終投与日は投与 142 日目であった。投与 144 日目（最終投与後 2 日目），来院時に体温 38.5℃，食欲喪失，下痢，無力症及び粘膜炎が認められた。被験者は肺炎のため入院した。投与 145 日目（最終投与後 3 日目），胸部 X 線検査で中程度の量の両側胸水が認められた。抗生剤及び酸素療法による治療が行われた。投与 151 日目，posaconazole の投与が中止された。投与 152 日目（最終投与後 10 日目），フォローアップの胸部 X 線検査では，左肺上葉の不均一な実質性コンソリデーションと共に，同側性の底部胸膜に中程度のベール状の陰影がみられた。投与 158 日目（最終投与後 16 日目），胸部 X 線検査の結果，左肺に肥厚がみられた。投与 158 日目，被験者は退院し，臨床状態は良好であった。投与 168 日目（最終投与後 26 日目），来院時に急性呼吸窮迫が認められ，被験者は肺臓炎のため入院した。持続的気道陽圧が実施されたが呼吸不全に至り，被験者は肺臓炎のため死亡した。被験者の死亡により，プラセボ及びアザシチジンの投与は中止となった。その他の情報提供はなかった。

治験責任医師は，肺炎とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として AML との関連を挙げた。治験依頼者は，肺炎とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，より可能性の高い他の原因として，原疾患の AML を有する高齢被験者において過去に発現した肺臓炎並びに最近発現した肺炎，発熱及び無力症を挙げた。

治験責任医師は，肺臓炎とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として急性呼吸窮迫症候群を挙げた。治験依頼者は，肺臓炎とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，より可能性

の高い他の原因として，原疾患の AML を有する高齢被験者において過去に発現した肺臓炎及び最近発現した肺炎を挙げた。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	Neutrophils Reference Range: 1.9 to 7.7 x 10^9 /L	White Blood Cells Reference Range: 4 to 10 x 10^9 /L	Hemoglobin Reference Range: 115 to 160 g/L	Platelets Reference Range: 150 to 400 x 10^9/L
Day -6 (Screening)	0.57	5.7 (reference range: not provided x 10^9/L)	94	214 (reference range: not provided x 10^9/L)
Day 1	0.42	6.9 (reference range: not provided x 10^9/L)	88	275 (reference range: not provided x 10^9/L)
Day 2	0.48	7.7 (reference range: not provided x 10^9/L)	91	351 (reference range: not provided x 10^9/L)
Day 21	0.43	3.7	115 (reference range: not provided x 10^9/L)	Not provided
Day 22	0.27	2.7	105	173 (reference range: not provided x 10^9/L)
Day 29	0.05	1.4	107	138
Day 30	0.07	1.3	104	143
Day 101	Not provided	Not provided	79	178 (reference range: not provided x 10^9/L)
Day 102	0.15	1.4	77	327 (reference range: not provided x 10^9/L)
Day 142	0.27	2.1	98	644
Day 144 (Post-Treatment Day 2)	5.46 (reference range: not provided x 10^9/L)	9.4 (reference range: not provided x 10^9/L)	99	497
Day 158 (Post-Treatment Day 16)	0.71	2.3	Not provided	Not provided

被験者番号 48002

Event #1 of 2 : Serious Adverse Event	
Preferred term	多臓器機能不全症候群

Event #2 of 2 : Serious Adverse Event, Death	
Preferred term	多臓器機能不全症候群

被験者は 7[redacted] 歳の白人女性で，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，洞性頻脈，発熱，グレード 3 の輸血依存性貧血，末梢性浮腫，肺臓炎，グレード 1 の白血球増加症，以前より継続している咳嗽及び肺臓炎が認められた。有害事象として 2 件の多臓器機能不全症候群が発現し，1 件は死亡に至った。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクス又はプラセボを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日を経て，予定最終用量 400 mg/日まで漸増）し，1–7 日目にアザシチジン 75 mg/m^2/日を皮下投与又は静脈内投与する計画であった。

Event 1 及び 2 の臨床経過：

抗真菌剤の予防投与として強力な CYP3A 阻害剤である posaconazole を投与するため，投与 1 日目にプラセボの用量調節を行い，10 mg/日で投与を開始し，20 mg/日を経て，最終用量 50 mg/日まで漸増した。

投与–1 日目，被験者は腫瘍崩壊症候群（TLS）予防のため入院し，肺臓炎の病歴に対する治療として methylprednisolone の投与を開始した。TLS 予防のため，合計 11 L の sodium chloride を投与した。投与 5 日目，心不全が懸念されたため，心電図検査を実施した結果，心房粗動が認められた。心房粗動が報告され，治療として amiodarone が投与された。胸部 X 線検査（CXR）では，右肺の広範囲に肥厚がみられた。肺臓炎の悪化も報告された。持続的気道陽圧（CPAP），pip / tazo 及び melthylprednisolone による治療が継続された。プラセボ及びアザシチジンの投与は中断せずに継続した。投与 8 日目，血尿及び胸水の併発が報告された。特定の治療的介入は報告されず，血尿は同日回復したと判断された。胸部 X 線検査の結果，右肺底部の膨張は減少し，広範囲に実質の肥厚がみられた。投与 9 日目，コンピュータ断層撮影（CT）検査では，右肺及び左肺下部実質の肥厚，両側胸水及び中程度の量の心嚢液貯留が認められた。継続している白血球増加症の治療として，hydroxycarbamide が投与された。治験責任医師によると，肺臓炎の悪化，心不全及び多臓器不全により被験者の身体的状態が悪化し，投与 10 日目（最終投与後 1 日目）に多臓器機能不全症候群のため，入院期間が延長された。多臓器機能不全症候群のため，プラセボの投与を中断し，最終投与日は投与 9 日目であった。アザシチジンの投与は有害事象発現時点で予定されていなかったため，行われなかった。臨床検査の結果，ビリルビン 108 µmol/L（基準範囲：3–21 µmol/L），アラニンアミノトランスフェラーゼ 168 U/L（基準範囲：0–40 U/L），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ 256（基準範囲：0–40 U/L），脳性ナトリウム利尿ペプチド 159 ng/mL（基準範囲：1–100 ng/mL），C-反応性蛋白 35.5 mg/dL（基

準範囲：0–0.6 mg/dL），プロカルシトニン 2.27 ng/mL（基準範囲：0–0.5 ng/mL）であった。その他の関連する臨床検査値を下表に示す。抗生剤，抗真菌剤，鎮痛剤，利尿剤，カリウム，ヒトアルブミン及び静脈内輸液による治療が行われた。胸部 X 線の再検査では，実質の肥厚が悪化しており，酸素療法は持続的気道陽圧から両レベル設定陽圧呼吸へ切り替えられた。血液及び尿の培養検査の結果は陰性であった。投与 16 日目（最終投与後 7 日目），治験責任医師によると，酸素飽和度低下及び呼吸不全が認められた。投与 17 日目（最終投与後 8 日目），治験責任医師によると，被験者の臨床状態は悪化し，被験者は多臓器機能不全症候群の悪化のため死亡した。

治験責任医師は，1 回目の多臓器機能不全症候群とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として導入療法を行っている AML 被験者における肺臓炎を挙げた。治験依頼者は，1 回目の多臓器機能不全症候群とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，AML を有する免疫不全被験者における院内感染の合併症による可能性がより高いと判断した。

治験責任医師は，2 回目の多臓器機能不全症候群とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として肺臓炎及び多臓器不全が認められる被験者における急性呼吸不全を挙げた。治験依頼者は，2 回目の多臓器機能不全症候群とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，高齢，最近発現した心房粗動及び原疾患の AML を背景とした肺臓炎の合併症 / 進行と関連している可能性がより高いと判断した。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	Neutrophils Reference Range: 1.9 to 7.7 x 10^9/L	White Blood Cells Reference Range: 4 to 10 x 10^9/L	Aspartate Aminotransferase Reference Range: Not provided	Alanine Aminotransferase Reference Range: Not provided	Bilirubin Reference Range: 3.4 to 20.5 umol/L
Day -14 (Screening)	23.76	43.2	42	103 (reference range: 0 to 40 IU/L)	9 (reference range: not provided)
Day 1	9.01	27.3	40	25	7 (reference range: not provided)
Day 3	11.86	26.4	19	30	5 (reference range: not provided)
Day 4	9.89	22.8	15	23	87
Day 8	3.05 (reference range: not provided x 10^9/L)	9.7 (reference range: not provided x 10^9/L)	35	29	48
Day 10 (Post-Treatment Day 1)	4.79 (reference range: not provided x 10^9/L)	18.5	256 (reference range: 0 to 40 IU/L)	168 (reference range: 0 to 40 IU/L)	108
Day 17 (Post-Treatment Day 8)	6.37 (reference range: not provided x 10^9/L)	17.0	Not provided	Not provided	Not provided

被験者番号 48003

Event #1 of 3 : Serious Adverse Event

Preferred term 有痛性排尿困難

Event #2 of 3 : Serious Adverse Event

Preferred term 失神寸前の状態

Event #3 of 3 : Serious Adverse Event, Event of Interest

Preferred term 尿路感染

Death, Event of Interest

Preferred term 疾患進行

被験者は7[redacted]歳の白人女性で，20[redacted]年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，グレード 4 の好中球減少症，グレード 3 の輸血依存性貧血及び高血圧が認められた。有害事象として有痛性排尿困難，失神寸前の状態及び尿路感染が発現し，疾患進行のため死亡に至った。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクス又はプラセボを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日を経て，予定最終用量 400 mg/日まで漸増）し，1–7 日目にアザシチジン 75 mg/m^2/日を皮下投与又は静脈内投与する計画であった。

Event 1 の臨床経過：

投与–15 日目，抗真菌剤（posaconazole）の予防投与（投与 167 日目まで継続）及び抗菌剤（levofloxacin）の予防投与（治験薬投与期間をとおして継続）を開始した。抗真菌剤の予防投与として強力な CYP3A 阻害剤である posaconazole を投与するため，投与 1 日目にベネトクラクスの用量調節を行い，10 mg/日で投与を開始し，20 mg/日を経て，最終用量 50 mg/日まで漸増した。投与 3 日目，直腸しぶりが発現し，proctosedyl が投与された。投与 6 日目，実施上 / スケジュール上の都合により，アザシチジンは投与されず，投与 7 日目に投与が再開された。投与 8 日目，サイクル 1 のアザシチジンの投与を終了した。投与 28 日目，被験者は来院時に有痛性排尿困難，直腸しぶり及び重度の無力症が認められ，有痛性排尿困難のため入院した。有痛性排尿困難に対する特定の治療的介入は報告されなかった。腹部超音波検査では，胆泥と共に腺筋腫によるポリープ状の病変が胆嚢に認められ，脾臓は縦径 11 cm でエコー構造は維持されていた。膵臓，大動脈及び両腎は「正常」，うっ滞の徴候はなく，膀胱は充満し，腹膜内滲出液は認められなかった。有痛性排尿困難のため，ベネトクラクスの投与を中断し，サイクル 2 のアザシチジンの投与を延期した。ベネトクラクスの最終投与日は投与 28 日目，アザシチジンの最終投与日は投与 8 日目であった。投与 29 日目，尿及び血液培養検査の結果はいずれも陰性であった。投与 40 日目，有痛性排尿困難は回復したと判断された。投与 41 日目，ベネトクラクス及びアザシチジンの投与を再開した。有痛性排尿困難の再発はなかった。治験責任医師によると，被験者の臨床状態は良好であり，発熱はなく，軽度の無力症がみられ，被験者は自ら経口投与が可能で，投与 43 日目に退院した。直腸しぶりは継続していた。

治験責任医師は，有痛性排尿困難とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，併発した直腸しぶりの合併症及び年齢による可能性がより高いと判断した。治験依頼者は，有痛性排尿困難とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，併発した直腸しぶりの合併症及び年齢による可能性がより高いと判断した。

Event 2 の臨床経過：

投与 52 日目，被験者は救急治療室を受診し，当日朝に失神したと訴え無力症，好中球減少症及び低カリウム血症が発現したと判断された。心電図では，洞調律と共に QT 間隔延長がみられた。被験者は失神寸前の状態のため入院した。臨床検査の結果，カリウム 2.9 mmol/L（基準範

囲：3.6–4.9 mmol/L），白血球数 0.6×10^9 /L（基準範囲：4–10×10^9 /L），好中球数 0.31×10^9 /L（基準範囲：1.9–7.7×10^9 /L）であった。その他の関連する臨床検査値を下表に示す。血液及び尿の培養検査の結果は陰性であった。胸部 X 線検査では，感染はみられなかった。同日，後に発熱が認められ（体温：報告なし），発熱性好中球減少症の併発が報告された。発熱性好中球減少症は発現したその日に回復した。治療として，pip / tazo，Augmentin，顆粒球コロニー刺激因子及びカリウムが投与された。ベネトクラクスの投与は中断せずに継続し，アザシチジンの投与は有害事象発現時点で予定されていなかったため，行われなかった。治験開始前からの高血圧の薬（salutec）の投与は継続された。投与 55 日目，失神寸前の状態は回復したと判断され，被験者は良好な臨床状態で退院した。

治験責任医師は，失神寸前の状態とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，被験者は投与 52 日目に失神（lipotimia）が認められ，入院したこと及び入院中に発熱があり，感染が疑われたことを挙げた。治験依頼者は，失神寸前の状態とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，有害事象はリスク因子である原疾患の AML，高齢，既存の貧血，好中球減少症及び降圧剤の使用と関連している可能性がより高いと判断した。

Event 3 及び疾患進行の臨床経過：

投与 156 日目（尿路感染の発現前），尿道出血が認められた。本事象に対する特定の治療的介入は報告されなかった。投与 167 日目，抗真菌剤の予防投与を中止した。効果判定で血球数回復が不完全な完全寛解と判定され，骨髄穿刺で芽球数/白血球数は 80%（基準範囲：0%未満）であった。投与 172 日目，尿道出血は回復したと判断された。投与 186 日目，被験者は救急治療部門受診時に発熱を訴えた（体温：報告なし）。血液培養検査の結果は陰性であったが，尿培養検査で多剤耐性緑膿菌陽性であった。尿路感染が報告された。関連する臨床検査値を下表に示す。投与 187 日目，被験者は入院した。治療として，ertapenem が投与された。投与 191 日目（最終投与後 4 日目），末梢穿刺中心静脈カテーテル（PICC）ラインの培養検査の結果，コアグラーゼ陰性ブドウ球菌陽性であった。しかし，この結果は治験責任医師により臨床的に重要と判断されなかった。投与 193 日目（最終投与後 6 日目），被験者は疾患進行のため死亡した。その他の情報提供はなかった。

治験責任医師は，尿路感染とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として好中球減少症及び芽球症を挙げた。治験依頼者は，尿路感染とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，おそらく AML 及び既存の好中球減少症を有する高齢の女性被験者での免疫抑制状態の結果であると考えた。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	Neutrophils Reference Range: 1.9 to 7.7 x 10^9/L	White Blood Cells Reference Range: 4 to 10 x 10^9/L	Blasts/Leukocytes Reference Range: < 0 %
Day -15 (Screening)	0.23	8.9 (reference range: not provided x 10^9/L)	70
Day 1	0.11	11.1	80
Day 28	Not provided	0.6	0 (reference range: not provided %)
Day 40	0.87	1.4	0 (reference range: not provided %)
Day 52	0.26	0.6	0 (reference range: not provided %)
Day 55	0.70	0.9	0 (reference range: not provided %)
Day 186	0.15	7.3 (reference range: not provided x 10^9/L)	80
Day 187	Not provided	13.9	Not provided
Day 188 (Post-Treatment Day 1)	0.11	21.9	85
Day 189 (Post-Treatment Day 2)	1.64	44.2	79
Day 190 (Post-Treatment Day 3)	1.05	58.5	67
Day 191 (Post-Treatment Day 4)	Not provided	86.5	Not provided
Day 193 (Post-Treatment Day 6)	1.09	181	80

被験者番号 48006

Event #1 of 2 : Serious Adverse Event

Preferred term 心不全

Event #2 of 2 : Serious Adverse Event, AE Leading to Discontinuation of Study Drug, Death

Preferred term 腸出血

被験者は 8[redacted] 歳の白人女性で，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，心房細動，高血圧，うっ血性心不全，肺炎，グレード 1 の血小板減少症，グレード 3 の輸血依存性貧血，既に回復した高血圧及び継続している肺臓炎が認められた。有害事象として心不全及び腸出血が発現し，死亡に至った。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクス又はプラセボを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日を経て，予定最終用量 400 mg/日まで漸増）し，1–7 日目にアザシチジン 75 mg/m^2/日を皮下投与又は静脈内投与する計画であった。

Event 1 の臨床経過：

投与–2 日目，被験者は入院した（理由の報告なし）。入院中，腫瘍崩壊症候群の予防のため，合計 41 L の sodium chloride が投与された。抗真菌剤の予防投与として強力な CYP3A 阻害剤である posaconazole を投与するため，投与 1 日目にベネトクラクスの用量調節を行い，10 mg/日で投与を開始し，20 mg/日を経て，最終用量 50 mg/日まで漸増した。投与 4 日目，低血圧が発現した。低血圧は治療なしで同日に回復した。投与 6 日目，末梢性浮腫（両下肢）が報告され，治療として furosemide が投与された。投与 7 日目，グレード 2 の肺臓炎と共に，酸素飽和度低下（酸素飽和度 88%）が認められた。胸部 X 線検査では，びまん性の実質の肥厚がみられた。治療として，ceftriaxone 及び pip / tazo が投与された。投与 9 日目，大腸菌性尿路感染が報告された。尿道スワブ培養検査では，大腸菌及び腸球菌，基質特異性拡張型 β-ラクタマーゼ（ESBL）が検出された。Pip / tazo の投与は継続された。投与 12 日目，心電図で心房細動が認められた。心房細動の併発が報告され，治療として amiodarone が投与された。同日，肺臓炎の悪化が報告され，治療として抗生剤が投与された。投与 13 日目，心不全が発現した。臨床検査の結果，脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）2451 pg/mL（基準範囲：1–100 pg/mL），トロポニン I 0.015 ng/mL（基準範囲：0–0.055）であった。治療として，furosemide，canrenoic acid 及び amiodarone が投与された。心不全及び心房細動のため，ベネトクラクスの投与を中断し，最終投与日は投与 12 日目であった。アザシチジンの投与はその時点で予定されていなかったため，行われなかった。投与 14 日目，BNP が 3971 pg/mL（基準範囲：1–100 pg/mL）へ増加した。その後の BNP 又はトロポニンは報告されなかった。投与 14 日目，酸素飽和度が 83%へ低下し，肺水腫の併発が報告された。投与 15 日目，amiodarone の投与は中止された。翌日（投与 16 日目），腹部超音波検査で両側胸水が認められた。投与 18 日目，血小板数減少が報告された。臨床検査の結果，血小板数が 22×10^9 /L（基準範囲：$150–400 \times 10^9$ /L）であった。血小板数減少のため，投与 19 日目–投与 27 日目に 6 単位の血小板が投与された。投与 19 日目，心電図で心房細動，頻脈及び非特異的かつ非定型的な再分極が認められた。投与 20 日目，胸部 X 線検査の結果，肺の肥厚は軽減された。Metoprolol tartrate の投与が投与 20 日目に開始された。投与 26 日目，直腸出血が発現し，同日に回復したと判断された。投与 28 日目，心房細動に対する amiodarone の投与が再開された。ベネトクラクスの投与を投与 28 日目に再開し，血球減少症のため，サイクル 2 のアザシチジンの投与を延期した。投与 30 日目，アザシチジンの投与を再開した。投与 33 日目，大腸菌性尿路感染は回復したと判断された。同日，胸部高分解能コンピュータ断層撮影検査では，胸水の減少，両肺葉膨張の改善及び実質の肥厚の軽減がみられた。投与 35 日目，posaconazole による抗真菌剤の予防投与が中止された。同日，ベネトクラクスの用量を 200 mg へ増量し，投与 38 日目に 400 mg へ増量した。投与 40 日目，末梢性浮腫は治験責任医師により回復したと判断された。投与 41 日目，被験者は退院し，心不全は回復したと判断された。その後，心不全の再発はなかった。心房細動，肺水腫，血小板数減少及び肺臓炎は継続していた。

治験責任医師は，心不全とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，肺臓炎及び心房細動を有する被験者における心不全を挙

げた。治験依頼者は，心不全とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として肺臓炎及び心房細動の病歴を挙げた。

Event 2 の臨床経過：

投与 58 日目（腸出血発現前），抗血栓剤の予防投与として fondaparinux の投与を開始した。投与 96 日目，臨床検査の結果，白血球数が 0.4（基準範囲：4–10 × 10^9 /L）であり，白血球数減少が認められた。白血球数減少のため，ベネトクラクスの投与を中断し，最終投与日は投与 95 日目であった。アザシチジンの投与はその時点で予定されていなかったため，行われなかった。治療として，filgrastim が投与された。投与 100 日目，白血球数減少は回復したと判断され，ベネトクラクスの投与が再開された。投与 149 日目，P-gp 阻害剤（amiodarone）を併用するため，ベネトクラクスの用量を 50 mg へ減量した。同日，抗血栓剤の予防投与を中止した。投与 176 日目，被験者は腸出血を来たし，死亡した。アザシチジンの最終投与日は投与 155 日目，ベネトクラクスの最終投与日は投与 175 日目であった。その他の情報提供はなかった。

治験責任医師は，腸出血とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として出血を挙げた。治験依頼者は，腸出血とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，心不全の病歴を有する高齢被験者における原疾患の AML 及び血小板減少症を含む AML の合併症と関連している可能性がより高いと判断した。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	Neutrophils Reference Range: 1.9 to 7.7 (10^9/L)	White Blood Cells Reference Range: 4 to 10 (10^9/L)	Platelets Reference Range: 150 to 400 (10^9/L)
Day -3 (Screening)	3.94	9.6	324
Day 1	4.85	13.4	135
Day 2	3.64	14.1	96
Day 13	0.42	1.3	Not provided
Day 41	0.40	1.3	356 (reference ranges not provided)
Day 61	0.27	0.6	39
Day 68	0.81	1.5	55
Day 96	Not provided	0.4	108
Day 149	1.36	2.5	51

被験者番号 52105

Event #1 of 2 : Serious Adverse Event, Event of Interest	
Preferred term	クロストリジウム性敗血症

Event #2 of 2 : Serious Adverse Event, AE Leading to Discontinuation of Study Drug, Death	
Preferred term	死亡

被験者は 8[redacted] 歳の白人男性で，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，AML によるグレード 3 の好中球減少症，AML によるグレード 3 の輸血依存性貧血，グレード 3 の白血球減少症及びうっ血性心不全が認められた。有害事象としてクロストリジウム性敗血症及び死亡が発現した。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクス又はプラセボを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日を経て，予定最終用量 400 mg/日まで漸増）し，1–7 日目にアザシチジン 75 mg/m^2/日を皮下投与又は静脈内投与する計画であった。

Event 1 及び 2 の臨床経過：

投与 1 日目，腫瘍崩壊症候群の予防及びモニタリングのため入院した。投与 8 日目，来院時に下痢及び 38.0°C の発熱が認められた。血液培養検査の結果は陰性であった。便培養検査の結果，*Clostridium difficile* 陽性であった。クロストリジウム性敗血症のため，入院期間が延長された。臨床検査の結果，C-反応性蛋白（CRP）279.7 mg/L（基準範囲：0–5 mg/L），好中球数 0.28 × 10^9 /L（基準範囲：2.0–8.5 × 10^9 /L）であった。その他の関連する臨床検査値を下表に示す。ベネトクラクスの投与は中断せずに継続し，アザシチジンの投与は有害事象発現時点で予定されていなかったため，行われなかった。投与 9 日目，臨床検査の結果，プロカルシトニン（PCT）が 19 µg/L（基準範囲：0–0.5 µg/L）と増加が認められた。治療として，抗生剤及び *Bacillus clausii* が投与された。投与 15 日目，好中球減少症の悪化の併発が報告された。好中球減少症に対する特定の治療的介入は報告されなかった。投与 18 日目，被験者は退院し，クロストリジウム性敗血症は回復したと判断された。投与 20 日目（最終投与後 1 日目），被験者は親族により自宅で死亡した状態で発見され，死亡が報告された。アザシチジンの最終投与日は投与 7 日目であった。剖検は実施されず，死因は不明であった。

治験責任医師は，クロストリジウム性敗血症とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として好中球減少症を挙げた。治験依頼者は，クロストリジウム性敗血症とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として原疾患の AML の結果を挙げた。

治験責任医師は，死亡とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，原因は感染，敗血症の可能性があると判断した。治験依頼者は，死亡とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断

し，他の原因として，うっ血性心不全及び最近発現した敗血症が認められる高齢男性における原疾患の AML による既存の好中球減少症による免疫不全の合併症を挙げた。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	Neutrophils Reference Range: 2.0 to 8.5 x 10^9/L	White Blood Cells Reference Range: 4.5 to 10.0 x 10^9/L	C-Reactive Protein Reference Range: 0 to 5 mg/L	Procalcitonin Reference Range: 0 to 0.5 UG/L
Day -21 (Screening)	1.63	2.8	Not provided	Not provided
Day 1	Not provided	1.8	Not provided	Not provided
Day 3	Not provided	1.3	Not provided	Not provided
Day 8	0.28	0.7	279.7	Not provided
Day 9	0.10	Not provided	Not provided	19.0
Day 11	0.12	0.3	Not provided	14.81
Day 14	0.05	0.5	144.7	Not provided
Day 17	0.05	0.3	Not provided	Not provided

被験者番号 52201

Event #1 of 5 : Serious Adverse Event, Event of Interest

Preferred term 肺炎

Event #2 of 5 : AE Leading to Discontinuation of Study Drug

Preferred term 皮膚神経内分泌癌

Event #3 of 5 : Serious Adverse Event

Preferred term 貧血

Event #4 of 5 : Event of Interest

Preferred term 感染

Event #5 of 5 : Serious Adverse Event, Death, Event of Interest

Preferred term 敗血症

被験者は 7[redacted] 歳の白人男性で，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，グレード 3 の好中球減少症，グレード 4 の輸血依存性血小板減少症，グレード 3 の輸血依存性貧血，グレード 3 の白血球増加症，C-反応性蛋白増加，既に回復した原因不明の感染，腸球菌性尿路感染，好中球減少症及び継続している好中球減少症が認められた。有害事象

として肺炎，皮膚神経内分泌癌，貧血，感染及び敗血症が発現し，死亡に至った。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクス又はプラセボを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日を経て，予定最終用量 400 mg/日まで漸増）し，1–7 日目にアザシチジン 75 mg/m^2/日を皮下投与又は静脈内投与する計画であった。

Event 1 の臨床経過：

投与–4 日目，抗ウイルス剤の予防投与を開始した（治験薬投与期間をとおして継続）。投与 170 日目，来院時に 38.3°C の発熱が認められた。胸部 X 線検査の結果，左側肺炎が認められた。翌日，被験者は肺炎のため入院した。臨床検査の結果，好中球数 0.03×10^9 /L（基準範囲：1.9–7.7×10^9 /L），白血球数 1.0×10^9 /L（基準範囲：4.5–10.8×10^9 /L）であった。その他の関連する臨床検査値を下表に示す。同日，好中球減少症（悪化）が報告された。併発した好中球減少症の治療として，amikacin 及び ceftazidime，並びに filgrastim（連日投与）が投与された。投与 171 日目，発熱は回復した（体温 36.6°C）。肺炎のため，また，血球数回復のための治験実施計画書で認められる投与延期に基づきベネトクラクスの投与を中断し，サイクル 7 のアザシチジンの投与を延期した。ベネトクラクスの最終投与日は投与 175 日目，アザシチジンの最終投与日は投与 155 日目であった。投与 175 日目，被験者は退院した。Levofloxacin の経口投与が行われた。肺炎は回復したと判断された。投与 182 日目にベネトクラクス及びアザシチジンの投与を再開し，同日に filgrastim の投与を中止した。その後，肺炎の再発はなかった。好中球減少症は継続していた。

治験責任医師は，肺炎とベネトクラクス / プラセボ及びアザシチジンとの因果関係を「関連あり」と判断した。治験依頼者は，肺炎とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として好中球減少症を伴う原疾患の AML による免疫不全状態を挙げた。

Event 2 の臨床経過：

投与 322 日目，皮膚神経内分泌癌（左上腕）が発現した。投与 408 日目，病変の皮膚生検でメルケル細胞癌が認められた。投与 435 日目，グレード 4 の血小板減少症が報告された。皮膚神経内分泌癌のため，投与 435 日目にベネトクラクス及びアザシチジンの投与を中止し，ベネトクラクスの最終投与日は投与 435 日目，アザシチジンの最終投与日は投与 428 日目であった。皮膚神経内分泌癌及び血小板減少症は継続していた。

治験責任医師は，皮膚神経内分泌癌とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断した。

Event 3，4 及び 5 の臨床経過：

投与 447 日目（最終投与後 12 日目）（本有害事象発現前），胸部及び腹部のコンピュータ断層撮影（CT）検査で右側女性化乳房，左腋窩のリンパ節腫大及び左側胸水が認められた。投与 449 日目（最終投与後 14 日目），骨髄生検では，メルケル細胞癌細胞の骨髄への浸潤がみられ

た。投与 450 日目（最終投与後 15 日目），被験者（有害事象発現時 7[redacted] 歳）は来院し，脱力，蒼白，体温 38.3°C が認められ，貧血のため入院し，濃厚赤血球（PRBC）の輸血を受けた。同日，感染が報告された。臨床検査の結果，ヘモグロビン 73 g/L（基準範囲：130–165 g/L），好中球数 1.01×10^9 /L（基準範囲：1.9–7.7×10^9 /L），血小板数 13×10^9 /L（基準範囲：150–400×10^9 /L），白血球数 2.62×10^9 /L（基準範囲：4.5–10.8×10^9 /L），C-反応性蛋白 188.2 mg/dL（基準範囲：0–5.2 mg/dL 未満）であった。その他の関連する臨床検査値を下表に示す。血液培養検査の結果は陰性であった。Amoxi-clavulanico（静脈内），posaconazole，filgrastim，PRBC 輸血（5 回）及び血小板輸血（8 回）による治療が行われた。投与 454 日目（最終投与後 19 日目），感染源は特定されていないが，進行がみられ，体温 38.9°C，心拍数 112 bpm，血圧 85/54 mmHg であった。敗血症が報告され，治療として meropenem（静脈内）が投与された。投与 455 日目（最終投与後 20 日目），被験者は敗血症のため死亡した。

治験責任医師は，貧血とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として骨髄不全を挙げた。治験依頼者は，貧血とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として原疾患の AML 及びメルケル細胞癌の骨髄への浸潤による可能性がより高いと判断した。

治験責任医師は，感染とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断した。

治験責任医師は，敗血症とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として免疫抑制を挙げた。治験依頼者は，敗血症とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として AML 及び転移性メルケル細胞癌の合併症と関連している可能性がより高いと判断した。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	Neutrophils Reference Range: 1.9 to 7.7 x 10^9/L	White Blood Cells Reference Range: 4.5 to 11.5 x 10^9/L	Hemoglobin Reference Range: 130 to 165 g/L	Platelets Reference Range 150 to 400 x 10^9/L	C-Reactive Protein Reference Range: 0 to < 5.2 mg/L
Day –5 (Screening)	Not provided	20.6	86	16	Not provided
Day 1	Not provided	5.9 (reference range: not provided x 10^9/L)	86	26	Not provided
Day 170	0.03	1.01	104	111	68.16
Day 172	Not provided	Not provided	Not provided	Not provided	223.9
Day 175	0.49	2.06 (reference range: 4.5 to 10.8 x 10^9/L	Not provided	Not provided	42.7
Day 450 (Post-Treatment Day 15)	1.01	2.62 (reference range: 4.5 to 10.8 x 10^9/L	73	13	Not provided
Day 451 (Post-Treatment Day 16)	Not provided	Not provided	Not provided	Not provided	188.2
Day 454 (Post-Treatment Day 19)	0.75	1.25 (reference range: 4.5 to 10.8 x 10^9/L)	75	17	Not provided
Day 455 (Post-Treatment Day 20)	Not provided	0.57 (reference range: 4.5 to 10.8 x 10^9/L)	74	Not provided	276.2

被験者番号 52202

Event #1 of 6 : Serious Adverse Event	
Preferred term	尿路感染

Event #2 of 6 : Serious Adverse Event	
Preferred term	C-反応性蛋白増加

Event #3 of 6 : Serious Adverse Event	
Preferred term	貧血

Event #4 of 6 : Serious Adverse Event	
Preferred term	血小板減少症

Event #5 of 6 : Serious Adverse Event	
Preferred term	貧血

Event #6 of 6 : Serious Adverse Event, Death, Event of Interest	
Preferred term	肺炎

被験者は 7[redacted] 歳の白人男性で，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，グレード 3 の輸血依存性貧血，グレード 4 の輸血依存性血小板減少症，グレード 3 の好中球減少症，良性前立腺肥大症（BPH），原因不明の感染，既に回復した尿路感染及び継続しているグレード 4 の好中球減少症（filgrastim により治療）が認められた。有害事象として 2 件の貧血，並びに尿路感染，C-反応性蛋白増加，血小板減少症及び肺炎が発現し，死亡に至った。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクス又はプラセボを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日を経て，予定最終用量 400 mg/日まで漸増）し，1–7 日目にアザシチジン 75 mg/m^2/日を皮下投与又は静脈内投与する計画であった。

Event 1 及び 2 の臨床経過：

投与 202 日目以降，治験実施計画書に従い，血球減少症の病歴に基づき，28 日のサイクルのうち 21 日間に短縮してベネトクラクスを投与した。投与 313 日目，来院時に脱力及び発汗が認められ，被験者は尿路感染のため入院した。尿検査の結果，白血球が 40/HPF（基準範囲：0–2/HPF 未満）であった。その他の関連する臨床検査値を下表に示す。併発した BPH の悪化も報告された。治療として，fosfomycin，augmentin 及び tamsulosin が投与された。本事象のため，翌日にサイクル 12 のベネトクラクス及びアザシチジンの投与を延期し，ベネトクラクスの最終投与日は投与 306 日目，アザシチジンの最終投与日は投与 292 日目であった。尿培養検査の結果は陰性であった。投与 316 日目，被験者は退院し，尿路感染は投与 318 日目に回復した。併発した BPH は継続していた。

投与 319 日目，再来院時に脱力及び発汗が認められ，被験者は C-反応性蛋白（CRP）増加のため入院した。入院時の CRP は 72.8 mg/L（基準範囲：0–5.2 mg/L）であった。血液及び尿培養検査の結果は陰性であり，胸部 X 線検査では特筆すべき所見は認められなかった。その他の関連する臨床検査値を下表に示す。治療として，moxifloxacin 及び pip / tazo が投与された。投与 328 日目，ベネトクラクス及びアザシチジンの投与を再開した。投与 334 日目，C-反応性蛋白増加は回復したと判断され，被験者は退院した。

治験責任医師は，尿路感染とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として免疫抑制及び良性前立腺肥大症を挙げた。治験依頼者

は，尿路感染とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として高齢男性における原疾患の AML の合併症及び BPH の病歴と関連している可能性がより高いと判断した。

治験責任医師は，C-反応性蛋白増加とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として免疫抑制を挙げた。治験依頼者は，C-反応性蛋白増加とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として原疾患の AML による免疫抑制状態と関連している可能性がより高いと判断した。

Event 3 の臨床経過：

投与 347 日目，来院時に脱力が認められ，被験者はグレード 3 の貧血のため入院した。ヘモグロビンが 69 g/L（基準範囲：130–165 g/L）であった。その他の関連する臨床検査値を下表に示す。感染（原因不明）の併発も報告された。治療として，metronidazole 及び ceftriaxone が投与され，4 日間で濃厚赤血球 4 単位が輸血された。投与 351 日目，貧血及び感染（原因不明）は回復したと判断され，被験者は退院した。ベネトクラクスの投与は中断せずに継続した。アザシチジンの投与は有害事象発現時点で予定されていなかったため，行われなかった。

治験責任医師は，貧血とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として AML の進行を挙げた。治験依頼者は，貧血とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，本事象は原疾患の AML の結果であると判断した。

Event 4 の臨床経過：

投与 356 日目，被験者（年齢 7[redacted] 歳）は規定の臨床検査で血小板数が 9×10^9 /L（基準範囲：150–400 $\times 10^9$ /L）と判明した後，グレード 4 の血小板減少症のため入院した。出血の徴候又は症状はみられなかった。その他の関連する臨床検査値を下表に示す。同日に血小板 4 単位が輸血され，投与 360 日目に更に 4 単位が輸血された。ベネトクラクス及びアザシチジンの投与は中断せずに継続した。投与 362 日目，血小板減少症は回復したと判断され，被験者は退院した。

治験責任医師は，血小板減少症とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として AML の進行を挙げた。治験依頼者は，血小板減少症とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，原疾患の AML 及び既存のグレード 4 の輸血依存性血小板減少症と関連している可能性がより高いと判断した。

Event 5 及び 6 の臨床経過：

投与 370 日目（本有害事象発現前），グレード 4 の血小板減少症が再び認められ，投与 371 日目に血小板 4 単位が外来で輸血された。投与 377 日目（最終投与後 1 日目），来院時に脱力がみられ，皮膚が青白く，被験者はグレード 3 の貧血のため入院した。ヘモグロビンが 67 g/L（基準範囲：130–165 g/L）であった。その他の関連する臨床検査値を下表に示す。同日，尿検

査の結果，「大量の細菌」が認められ，尿路感染及び急性腎障害の併発が報告された。投与 377 日目–投与 381 日目に合計 3 単位の濃厚赤血球及び 12 単位の血小板が輸血された。ベネトクラクス又はアザシチジンの投与は有害事象発現時点で予定されていなかったため行われず，ベネトクラクスの最終投与日は投与 376 日目（最終投与後 2 日目），アザシチジンの最終投与日は投与 362 日目であった。投与 378 日目，尿培養検査の結果は陰性であった。投与 380 日目（最終投与後 4 日目），身体所見では，聴診で肺に水泡音が聴取され，肺炎が報告された。治療として，酸素，pip / tazo 及び furosemide の投与が開始された。投与 381 日目（最終投与後 5 日目），被験者は肺炎のため死亡した。その他の情報提供はなかった。

治験責任医師は，貧血とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として AML を挙げた。治験依頼者は，貧血とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として原疾患の AML の再発と関連している可能性がより高いと判断した。

治験責任医師は，肺炎とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として AML を挙げた。治験依頼者は，肺炎とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として原疾患の AML の合併症と関連している可能性がより高いと判断した。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	Neutrophils Reference Range: 1.9 to 7.7 x 10^9/L	White Blood Cells Reference Range: 4.5 to 10.8 x 10^9/L	C- Reactive Protein Reference Range: 0 to 5.2 mg/L
Day -1 (Screening)	Not provided	16.0 (reference range: 4.5 to 11.5 x 10^9/L)	Not provided
Day 1	0.63	6.4 (reference range: not provided x 10^9/L)	Not provided
Day 313	9.56	10.79	75.5
Day 319	12.94	13.71	72.8
Day 321	9.12	10.50	128.7
Day 325	3.4	4.49	50.5
Day 332	Not provided	Not provided	43.4
Day 377	Not provided	0.77	Not provided
Day 381	1.1	1.84	182.5

Treatment Day	Hemoglobin Reference Range: 130 to 165 g/L	Platelets Reference Range: 150 to 400 x 10^9/L
Day -1 (Screening)	93	13
Day 1	80	9
Day 347	69	Not provided
Day 351	83	Not provided
Day 356	88	9
Day 360	Not provided	15
Day 377	67	Not provided
Day 381	79	Not provided

被験者番号 52203

Event #1 of 4 : Serious Adverse Event, Event of Interest	
Preferred term	咽頭炎

Event #2 of 4 : Serious Adverse Event	
Preferred term	貧血

Event #3 of 4 : Serious Adverse Event, Event of Interest	
Preferred term	肺炎

Event #4 of 4 : Serious Adverse Event, Death, Event of Interest	
Preferred term	肺炎

被験者は 7[redacted] 歳の白人女性で，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，グレード 4 の好中球減少症，グレード 3 の貧血及び肺線維症が認められた。有害事象として咽頭炎，グレード 3 の貧血及び 2 件の肺炎が発現し，2 回目の肺炎は死亡に至った。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクス又はプラセボを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日を経て，予定最終用量 400 mg/日まで漸増）し，1–7 日目にアザシチジン 75 mg/m^2/日を皮下投与又は静脈内投与する計画であった。

Event 1 の臨床経過：

投与 14 日目，咽頭炎が発現し，ceftriaxone が投与された。投与 17 日目，来院時に咽喉痛及び発熱が認められ，体温は 38.8℃ であった。被験者は咽頭炎のため入院した。関連する臨床検査

値を下表に示す。治療として，meropenem 及び fluconazole が投与された。ベネトクラクスの投与は中断せずに継続した。咽頭炎に対して中等度の CYP3A 阻害剤である fluconazole を投与するため，投与 18 日目にベネトクラクスの用量を 200 mg に減量した。アザシチジンの投与は有害事象発現時点で予定されていなかったため，行われなかった。投与 19 日目，体温は 37.6°C であった。投与 22 日目，平熱（体温 36.5°C）であったため，被験者は退院した。咽頭炎は回復したと判断された。投与 22 日目，fluconazole の投与が中止された。投与 24 日目，ベネトクラクスの用量を 400 mg へ増量した。

治験責任医師は，咽頭炎とベネトクラクス / プラセボ及びアザシチジンとの因果関係を「関連あり」と判断した。治験依頼者は，咽頭炎とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として既存の好中球減少症を伴う原疾患の AML を挙げた。

Event 2，3 及び 4 の臨床経過：

投与 227 日目，来院時に脱力が認められ，被験者は貧血のため入院した。ヘモグロビンは 71 g/L（基準範囲：115–150 g/L）であった。関連する臨床検査値を下表に示す。投与 227 日目–投与 229 日目，PRBC 3 単位が輸血された。ベネトクラクス及びアザシチジンの投与は中断せずに継続した。投与 234 日目，体温は 38.1°C であったが，その他の症状はなかった。被験者（有害事象発現時 7[redacted] 歳）は入院中であり，肺炎の併発が報告された。好中球数 0.48×10^9 /L（基準範囲：1.9–7.7 × 10^9 /L），白血球数 1.14×10^9 /L（基準範囲：4.5–10.8 × 10^9 /L），ヘモグロビン 87 g/L（基準範囲：115–150 g/L）であった。治療として，抗生剤，fluconazole 及び filgrastim（連日投与）が投与された。中等度の CYP3A 阻害剤である fluconazole を投与していた期間に，誤ってベネトクラクスの用量が 400 mg のままで投与され，治験実施計画書に従って減量されていなかった。投与 234 日目以降，PRBC 及び血小板の輸血が連日行われ，入院期間をとおして継続された。血液培養検査の結果は陰性であった。投与 239 日目，胸部 X 線検査で浸潤影は認められなかった。投与 240 日目，体温は 39.5°C であった。血液でのアスペルギルス抗原検査，サイトメガロウイルス PCR 検査及び便培養検査の結果は陰性であった。治験責任医師によると，被験者が「有害事象ではなく AML による全身状態不良」によりベネトクラクスの服用を中止したため，ベネトクラクスの投与は中断となり，最終投与日は投与 241 日目であった。アザシチジンの投与はその時点で予定されていなかったため，行われなかった。サイクル 7 の治験薬投与終了時の治療効果判定で形態学的再発と判定された。投与 244 日目（最終投与後 3 日目），胸部 X 線検査では，左側に浸潤影が認められた。投与 246 日目（最終投与後 5 日目），右下肢の丹毒が報告され，治療として clindamycin が投与された。抗生剤の併用投与が行われたが発熱は継続し，被験者は投与 251 日目（最終投与後 10 日目）に（悪化した）肺炎のため死亡した。

治験責任医師は，貧血とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として AML の進行を挙げた。治験依頼者は，貧血とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として原疾患の AML による貧血の病歴と関連していると判断した。

治験責任医師は，肺炎とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として AML 及び好中球減少症を挙げた。治験依頼者は，肺炎とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，既存の好中球減少症を背景とした高齢被験者における原疾患の AML の合併症を挙げた。

治験責任医師は，転帰死亡の（悪化した）肺炎とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として AML 及び好中球減少症を挙げた。治験依頼者は，転帰死亡の（悪化した）肺炎とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，既存の好中球減少症を背景とした高齢被験者における原疾患の AML の合併症を挙げた。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	Neutrophils Reference Range: 1.9 to 7.7 x 10^9/L	White Blood Cells Reference Range: 4.5 to 11.5 x 10^9/L	Hemoglobin Reference Range: 115 to 150 g/L	Platelets Reference Range: 150 to 400 x 10^9/L	C-Reactive Protein Reference Range: 0 to < 4.6 mg/L
Day -8 (Screening)	0.23	1.5	108	140	Not provided
Day 1	Not provided	2.8	90	104	Not provided
Day 14	Not Provided	0.6	88	20	Not Provided
Day 17	Not provided	0.3 (reference range: 4.5 to 10.8 x 10^9/L)	Not provided	Not provided	319.7
Day 22	Not provided	0.9 (reference range: 4.5 to 10.8 x 10^9/L)	102	107	24.8
Day 226	Not provided	2.1	75	36	Not provided
Day 234	0.48	1.1 (reference range: 4.5 to 10.8 x 10^9/L)	87	Not provided	Not provided
Day 239	Not provided	1.6 (reference range: 4.5 to 10.8 x 10^9/L)	80	Not provided	225.4
Day 244 (Post-Treatment Day 3)	Not provided	1.3 (reference range: 4.5 to 10.8 x 10^9/L)	Not provided	Not provided	212.2
Day 251 (Post-Treatment Day 10	Not provided	6.2 (reference range: not provided x 10^9/L)	80	Not provided	297.9

被験者番号 52205

Event #1 of 2 : Serious Adverse Event

Preferred term	発熱性好中球減少症

Event #2 of 2 : Serious Adverse Event, AE Leading to Discontinuation of Study Drug, Death

Preferred term	出血性卒中

被験者は 7[redacted] 歳の白人女性で，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，グレード 4 の血小板減少症，グレード 2 の貧血，グレード 4 の好中球減少症，グレード 2 の白血球減少症，高血圧，以前より継続しているグレード 3 の貧血，グレード 4 の血小板減少症及び原因不明の感染が認められた。有害事象として発熱性好中球減少症及び出血性卒中が発現し，死亡に至った。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクス又はプラセボを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日を経て，予定最終用量 400 mg/日まで漸増）し，1–7 日目にアザシチジン 75 mg/m^2/日を皮下投与又は静脈内投与する計画であった。

Event 1 及び 2 の臨床経過：

投与 30 日目，被験者は発熱性好中球減少症のため入院した。体温は 38.4°C であった。臨床検査の結果，白血球数 0.5 × 10^9 /L（基準範囲：4.5–10.8 × 10^9 /L），C-反応性蛋白 139.32 mg/L（基準範囲：0–4.6 mg/L）であった。関連する臨床検査値を下表に示す。尿培養検査の結果は陰性であった。投与 31 日目，腹部超音波検査，胸部 X 線検査及び血液培養検査では，異常は認められなかった。治療として，ceftazidime，amikacin，filgrastim 及び meropenem が投与された。投与 32 日目，臨床検査の結果，血小板数は 14 × 10^9 /L（基準範囲：150–400 × 10^9 /L）であった。翌日，血小板 4 単位が輸血された。発熱性好中球減少症のため，ベネトクラクス及びアザシチジンの投与を中断し，アザシチジンの最終投与日は投与 7 日目，ベネトクラクスの最終投与日は投与 31 日目であった。投与 35 日目，ベネトクラクス及びアザシチジンの投与を再開した。投与 36 日目（最終投与後 1 日目），浮動性めまい，脱力，傾眠及び右側不全片麻痺が発現した。臨床検査の結果，血小板数が 10 × 10^9 /L（基準範囲：150–400 × 10^9 /L）であった。コンピュータ断層撮影検査及び磁気共鳴画像検査の結果，脳幹出血が認められ，出血性卒中が発現した。出血性卒中のため，ベネトクラクス及びアザシチジンの投与を中止し，ベネトクラクス及びアザシチジンの最終投与日は投与 35 日目であった。継続している併発事象である貧血及び血小板減少症に対して，血小板 8 単位及び濃厚赤血球 2 単位が 2 日間かけて輸血された。投与 37 日目（最終投与後 2 日目），被験者は昏睡に陥り，出血性卒中のため死亡した。

治験責任医師は，発熱性好中球減少症とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として好中球減少症を挙げた。治験依頼者は，発熱性好中球減少症とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として原疾患の AML 及び既存の好中球減少症を挙げた。

治験責任医師は，出血性卒中とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として血小板減少症を挙げた。治験依頼者は，出血性卒中とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として原疾患の AML 及びベースライン時に認められたグレード 4 の血小板減少症を挙げた。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	Neutrophils Reference Range: 1.9 to 7.7 x 10^9/L	White Blood Cells Reference Range: 4.5 to 11.5 x 10^9/L	Platelets Reference Range: 150 to 400 x 10^9/L	Hemoglobin Reference Range: 115 to 150 g/L
Day -7 (Screening)	0.57	2.2	28	103
Day 1	Not Provided	1.7	24	97
Day 2	Not Provided	1.5	18	86
Day 15	Not Provided	1.4	10	82
Day 17	Not Provided	1.0	10	77
Day 22	Not Provided	0.7	11	84
Day 30	Not Provided	0.5 (reference range: 4.5 to 10.8 x 10^9/L)	Not Provided	Not Provided
Day 35	Not Provided	0.6	<5	79
Day 36 (Post-Treatment Day 1)	Not Provided	0.5 (reference range: 4.5 to 10.8 x 10^9/L)	10	Not Provided

被験者番号 52502

Event #1 of 6 : Serious Adverse Event

Preferred term 貧血

Event #2 of 6 : Serious Adverse Event, Event of Interest

Preferred term 大腸菌性菌血症

Event #3 of 6 : Serious Adverse Event, Event of Interest

Preferred term 咽頭炎

Event #4 of 6 : Serious Adverse Event, Event of Interest

Preferred term 大腸菌性菌血症

Event #5 of 6 : Serious Adverse Event, Event of Interest

Preferred term アスペルギルス感染

Event #6 of 6 : Serious Adverse Event, AE Leading to Discontinuation of Study Drug, Death

Preferred term 突然死

被験者は 7[redacted] 歳の白人女性で，20[redacted] 年 [redacted] 月に骨髄異形成症候群と診断された後，20[redacted] 年 [redacted] 月に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，グレード 4 の輸血依存性血小板減少症，グレード 3 の輸血依存性貧血，グレード 4 の好中球減少症及び好中球減少性発熱が認められた。有害事象として貧血，咽頭炎，アスペルギルス感染，2 件の大腸菌性菌血症及び 1 件の突然死が発現した。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクス又はプラセボを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日を経て，予定最終用量 400 mg/日まで漸増）し，1–7 日目にアザシチジン 75 mg/m^2/日を皮下投与又は静脈内投与する計画であった。

Event 1 の臨床経過：

投与 1 日目，抗ウイルス剤の予防投与を開始した（治験薬投与期間をとおして継続）。投与 22 日目，来院時に息切れが認められた。臨床検査の結果，ヘモグロビンが 59 g/L（基準範囲：120–155 g/L）と減少が認められた。被験者は貧血のため入院した。その他の関連する臨床検査値を下表に示す。投与 22 日目に濃厚赤血球（PRBC）3 単位，投与 24 日目に PRBC 2 単位が輸血された。ベネトクラクスの投与は中断せずに継続し，アザシチジンの投与は有害事象発現時点で予定されていなかったため，行われなかった。投与 26 日目，被験者は退院し，貧血は回復したと判断された。

治験責任医師は，貧血とベネトクラクス / プラセボ及びアザシチジンとの因果関係を「関連あり」と判断した。治験依頼者は，貧血とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として原疾患の AML を挙げた。

Event 2 の臨床経過：

投与 75 日目，来院時に悪寒及び 39°C の発熱が認められた。胸部 X 線検査の結果，びまん性の間質性陰影が認められたが，典型的な浸潤影はみられなかった。血液培養検査の結果，大腸菌陽性であった。被験者は大腸菌性菌血症のため入院し，好中球減少症に対して，pip / tazo，levofloxacin 及び filgrastim が投与された。関連する臨床検査値を下表に示す。大腸菌性菌血症のため，ベネトクラクスの投与を中断し，サイクル 4 のアザシチジンの投与を延期した。ベネトクラクスの最終投与日は投与 75 日目，アザシチジンの最終投与日は投与 66 日目であった。投与 81 日目，血液培養検査の結果，アスペルギルス抗原血症は認められなかった。投与 89 日目，被験者は退院し，levofloxacin（経口）が投与された。大腸菌性菌血症は回復したと判断された。投与 101 日目，ベネトクラクス及びアザシチジンの投与を再開した。

治験責任医師は，大腸菌性菌血症とベネトクラクス / プラセボ及びアザシチジンとの因果関係を「関連あり」と判断した。治験依頼者は，大腸菌性菌血症とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として原疾患の AML 及び過去に発現した好中球減少性発熱を挙げた。

Event 3 の臨床経過：

投与 107 日目，好中球減少症に対する抗菌剤の予防投与として，amoxicillin の投与を開始した。投与 124 日目（咽頭炎の発現前），好中球減少症及び貧血が発現した。治療として，血小板及び赤血球が輸血された。好中球減少症及び貧血のため，ベネトクラクスの投与を中断し，サイクル 5 のアザシチジンの投与を延期した。ベネトクラクスの最終投与日は投与 135 日目，アザシチジンの最終投与日は投与 107 日目であった。投与 145 日目，貧血は回復した。投与 148 日目，ベネトクラクス及びアザシチジンの投与を再開した。好中球減少症及び貧血のため，アザシチジンの用量を 50%減量した（60 mg）。同日，好中球減少症は回復した。投与 154 日目，amoxicillin の投与を中止した。投与 170 日目，被験者（発現時 7[redacted] 歳）は来院時に軽度の咽頭炎及び 38.3°C の発熱が認められた。臨床検査の結果，白血球数 0.6×10^9 /L（基準範囲：4.4–11.3×10^9 /L），好中球数 0.03×10^9 /L（1.8–7.7×10^9 /L）であった。被験者は咽頭炎のため入院した。治療として，pip / tazo が投与された。投与 171 日目，胸部 X 線検査では異常は認められず，咽喉スワブではインフルエンザ，パラインフルエンザ，ヒトメタニューモウイルス，コロナウイルス及びレジオネラ菌は検出されなかった。投与 172 日目，血液培養検査の結果は陰性であった。投与 173 日目，filgrastim（連日投与）による治療が開始された。ベネトクラクスの投与は中断せずに継続した。血小板減少症の病歴のため，サイクル 6 のアザシチジンの投与を延期し，最終投与日は投与 154 日目であった。投与 180 日目，被験者は退院し，平熱であった。咽頭炎は回復したと判断された。翌日，抗菌剤の予防投与として amoxicillin の投与を開始した。血小板減少症のため，ベネトクラクスの投与を中断し，最終投与日は投与 182 日目であった。サイクル 6 のアザシチジンの投与は血小板減少症のため引き続き延期した。投与 199 日目，ベネトクラクス及びアザシチジンの投与を再開した。その後，咽頭炎の再発はなかった。

治験責任医師は，咽頭炎とベネトクラクス / プラセボ及びアザシチジンとの因果関係を「関連あり」と判断した。治験依頼者は，咽頭炎とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，既存の好中球減少症を伴う原疾患の AML 及び MDS を有する高齢被験者における免疫抑制を挙げた。

Event 4 及び 5 の臨床経過：

投与 219 日目，好中球減少症が発現した。好中球減少症及び継続している血小板減少症のため，ベネトクラクスの投与を中断し，最終投与日は投与 219 日目であった。好中球減少症及び継続している血小板減少症のため，サイクル 7 のアザシチジンの投与を延期し，最終投与日は投与 205 日目であった。投与 229 日目，来院時に体温 39°C，悪寒及び脱力が認められた。被験者は大腸菌性菌血症のため入院した。治療として，pip / tazo 及び amikacin が投与された。血液培養検査が実施された。投与 230 日目，尿培養検査の結果は *Enterococcus faecium* 陽性であった。投与 232 日目，血液培養検査の結果を受領し，pip / tazo 耐性大腸菌の検出が判明したため，pip / tazo の投与を中止し，meropenem の投与を開始した。投与 240 日目，平熱（体温 36.5°C）であった。抗生剤の投与を終了した。翌日，被験者は退院し，大腸菌性菌血症は回復したと判断された。投与 253 日目，被験者は治験薬投与のため再入院した。体温は 38.1°C であり，アスペルギ

ルス感染が報告された。同日，好中球減少症は回復した。投与 254 日目，ベネトクラクス及びアザシチジンの投与を再開した。同日，発熱（体温 38.5℃）が認められた。臨床検査の結果，好中球数 2.96×10^9 /L（基準範囲：報告なし），白血球数 6.5×10^9 /L（基準範囲：報告なし）であった。投与 255 日目，血液培養検査の結果，アスペルギルス抗原陽性であった。尿及び便の培養検査では，*Clostridium difficile* 陰性であった。投与 262 日目及び投与 267 日目の胸部 X 線検査では，左側胸水が認められた。本所見は治験責任医師により臨床的に重要でないと判断された。治療として，tramadol，meropenem，amikacin，metronidazole 及び micafungin が投与された。ベネトクラクス及びアザシチジンの投与は中断せずに継続した。投与 268 日目，被験者は退院し，アスペルギルス感染は回復したと判断された。

治験責任医師は，大腸菌性菌血症とベネトクラクス / プラセボ及びアザシチジンとの因果関係を「関連あり」と判断した。治験依頼者は，大腸菌性菌血症とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として原疾患の AML 及び既存の好中球減少症を挙げた。

治験責任医師は，アスペルギルス感染とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として腹膜炎の可能性を挙げた。治験依頼者は，アスペルギルス感染とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として原疾患の AML による免疫抑制を挙げた。

Event 6 の臨床経過：

投与 282 日目（突然死の発現前），汎血球減少症が発現した。汎血球減少症のため，ベネトクラクスの投与を中断し，最終投与日は投与 282 日目であった。汎血球減少症のため，サイクル 8 のアザシチジンの投与を延期し，最終投与日は投与 260 日目であった。治療として，投与 282 日目に血小板 5 単位，投与 283 日目（最終投与後 1 日目）に PRBC 2 単位が投与された。投与 284 日目（最終投与後 2 日目），自宅で体温が 41℃ となったが，被験者は来院を拒否したと報告された。同日，被験者は自宅で突然死により死亡した。その他の情報提供はなかった。

治験責任医師は，突然死とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因としておそらく感染であると判断した。治験依頼者は，突然死とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，原疾患の AML の合併症に加え，骨髄異形成症候群，重度の好中球減少症，並びに最近複数回認められた発熱及び感染の病歴を有する高齢被験者であることを挙げた。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	Neutrophils Reference Range: 2.0 to 7.5 x 10^9/L	White Blood Cells Reference Range: 4.0 to 10.0 x 10^9/L	Platelets Reference Range: 150 to 400 x 10^9/L	Hemoglobin Reference Range 120 to 155 G/L
Day -17 (Screening)	0.16	1.3	33.0	87.0
Day 22	0.03	0.5	20.0	59.0
Day 24	Not Provided	Not Provided	Not Provided	76.0
Day 26	0.40	1.3	25.0	92.0
Day 75	0.01 (reference range: 1.8 to 7.7 x 10^9/L)	0.3 (reference range: 4.4 to 11.3 x 10^9/L)	Not Provided	Not Provided
Day 89	0.63	1.5	Not Provided	Not Provided
Day 101	0.78	2.1	19.0	82.0
Day 124	0.02	0.5	5.0	69.0
Day 137	0.17	0.8	3.0	74.0
Day 145	0.44	1.3	5.0	76.0
Day 148	1.33	2.1	6.0	81.0
Day 170	0.03 (reference range: 1.8 to 7.7 x 10^9/L)	0.6 (reference range: 4.4 to 11.3 x 10^9/L)	2.0 (reference range: 187 to 366 x 10^9/L)	Not Provided
Day 175	Not Provided	Not Provided	23.0	Not Provided
Day 199	0.34	1.0	4.0	59.0
Day 219	0.04	0.3	1.0	72.0
Day 229	0.02 (reference range: 1.8 to 7.7 x 10^9/L)	0.2 (reference range: 4.4 to 11.3 x 10^9/L)	5.0 (reference range: 187 to 366 x 10^9/L	Not Provided
Day 240	0.54 (reference range: 1.8 to 7.7 x 10^9/L)	3.4 (reference range: 4.4 to 11.3 x 10^9/L)	Not Provided	Not Provided
Day 248	0.95	7.2 (reference range: not provided)	33.0	84.0
Day 253	4.83 (reference range: not provided)	9.0 (reference range: not provided)	6.0	75.0
Day 254	2.96 (reference range: not provided)	6.5 (reference range: not provided)	12.0	82.0
Day 255	0.20	4.8 (reference range: not provided)	Not Provided	Not Provided
Day 268	1.02	1.7	Not Provided	Not Provided
Day 282	0.05	0.6	2.0	81.0

被験者番号 52602

Event #1 of 3 : Event of Interest	
Preferred term	肺炎

Event #2 of 3 : Serious Adverse Event, AE Leading to Discontinuation of Study Drug, Event of Interest	
Preferred term	肺炎

Event #3 of 3 : Serious Adverse Event, Death, Event of Interest	
Preferred term	肺炎

被験者は8[redacted]歳の白人男性で，20[redacted]年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，肺炎，グレード 1 の白血球減少症，グレード 2 の好中球減少症及び紙巻タバコの元喫煙者（1 箱/日を 71 年間）が認められた。有害事象として 3 件の肺炎が発現し，1 件は死亡に至った。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクス又はプラセボを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日を経て，予定最終用量 400 mg/日まで漸増）し，1–7 日目にアザシチジン 75 mg/m^2/日を皮下投与又は静脈内投与する計画であった。

Event 1，2 及び 3 の臨床経過：

投与–10 日目，被験者は入院した（理由の報告なし）。以前からの肺炎に対して，投与–10 日目から投与–1 日目に meropenem 及び vancomycin が投与され，肺炎は投与–1 日目に回復したと判断された。投与 1 日目，感染予防として，pip / tazo の投与が開始された。投与 9 日目，好中球減少症が報告された。投与 11 日目，治療として，filgrastim が 1 回投与された。投与 15 日目，好中球減少症が悪化した。ベネトクラクスに対する処置は行われなかった。投与 16 日目，pip / tazo の投与が中止された。投与 18 日目，入院中に肺炎が発現し，脱力及び 38.2°C の発熱が認められた。関連する臨床検査値を下表に示す。治療として，pip / tazo，colomycin 及び meropenem が投与された。投与 21 日目，尿培養検査の結果，*Candida albicans* 陽性であり，カンジダ尿が併発した。カンジダ尿に対する特定の治療的介入は報告されなかった。投与 23 日目，血液培養検査の結果は陰性であった。投与 23 日目の骨髄による効果判定で治療抵抗と判定された。投与 29 日目，filgrastim の投与頻度が 1 日 1 回から 1 日 2 回へ増加となり，治験終了まで継続された。ベネトクラクス及びアザシチジンの投与は中断せずに継続した。投与 31 日目，尿培養の再検査で引き続き *Candida albicans* 陽性であった。投与 35 日目，便培養検査の結果は陰性であった。投与 45 日目，胸部 CT 検査でコンソリデーションが認められ，肺炎の悪化（別事象）が認められた。肺炎の悪化のため，ベネトクラクス及びアザシチジンの投与を中止し，アザシチジンの最終投与日は投与 36 日目，ベネトクラクスの最終投与日は投与 45 日目であった。投与 46 日目（最終投与後 1 日目），発熱（体温 38.4°C）が認められた。治療として，ヒトアルブミン，pip / tazo，vancomycin，抗ウイルス剤及び抗真菌剤が投与された。投与 48 日目（最終投与後 3 日

目），発熱（38°C）は継続していた。好中球減少症及びカンジダ尿は継続していた。治験責任医師によると，被験者の状態は悪化し続け，被験者は投与 49 日目（最終投与後 4 日目）に肺炎の悪化のため死亡した。その他の情報提供はなかった。

治験責任医師は，1 回目の肺炎とベネトクラクス / プラセボ及びアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断した。

治験責任医師は，2 回目の肺炎とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，肺炎は治療を行うも全身状態不良及び原疾患により進行したと判断した。治験依頼者は，2 回目の肺炎とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，原疾患の AML による免疫不全が高齢及び好中球減少症により複雑化したと判断した。

治験責任医師は，3 回目の肺炎とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，肺炎は治療を行うも全身状態不良及び原疾患により進行したと判断した。治験依頼者は，3 回目の肺炎とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，原疾患の AML による免疫不全が高齢及び好中球減少症により複雑化したと判断した。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	Neutrophils Reference Range: 2.0 to 7.0 × 10^9/L	White Blood Cells Reference Range: 4.0 to 11.0 × 10^9/L
Day -20 (Screening)	1.40	8.2
Day 1	Not Provided	14.3
Day 9	0.95	Not Provided
Day 15	0.34	Not Provided
Day 17	Not Provided	2.1
Day 23	Not Provided	1.1
Day 28	0.35	Not Provided
Day 30	0.80	1.5
Day 36	0.11	Not Provided
Day 42	0.05	Not Provided
Day 46 (Post-Treatment Day 1)	0.10	0.2
Day 49 (Post-Treatment Day 4)	0.10	0.2

Treatment Day	C-Reactive Protein Reference Range: >0 to <3 mg/L
Day 46 (Post-Treatment Day 1)	182.82
Day 49 (Post-Treatment Day 4)	485.8

被験者番号 55005

Event #1 of 4 : Serious Adverse Event, Event of Interest

Preferred term	敗血症

Event #2 of 4 : Serious Adverse Event, Event of Interest

Preferred term	大腸菌性尿路感染

Event #3 of 4 : Serious Adverse Event, AE Leading to Discontinuation of Study Drug, Event of Interest

Preferred term	消化不良；上気道感染

Event #4 of 4 : Serious Adverse Event, AE Leading to Discontinuation of Study Drug, Event of Interest

Preferred term	憩室炎

Death, Event of Interest

Preferred term	疾患進行

被験者は 7[redacted] 歳の白人女性で，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，グレード 3 の好中球減少症，グレード 3 の輸血依存性貧血，高血圧，憩室症，裂孔ヘルニア，痔核，悪心，食欲不振及び紙巻タバコの元喫煙者（0.4 箱/日を 40 年間）が認められた。有害事象として敗血症，消化不良；上気道感染，憩室炎及び大腸菌性尿路感染（UTI）が発現し，疾患進行のため死亡した。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクス又はプラセボを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日を経て，予定最終用量 400 mg/日まで漸増）し，1–7 日目にアザシチジン 75 mg/m^2/日を皮下投与又は静脈内投与する計画であった。

Event 1，2，3，4 及び疾患進行の臨床経過：

真菌感染の予防目的で中等度の CYP3A 阻害剤である fluconazole を投与するため，投与 1 日目にベネトクラクスの用量調節を行い，50 mg/日で投与を開始し，100 mg/日を経て，最終用量 200 mg/日まで漸増した。投与 15 日目（本有害事象発現前），好中球減少症及び白血球減少症が認められた。関連する臨床検査値を下表に示す。これらの事象に対する特定の治療的介入は報告されなかった。投与 27 日目，被験者は入院した。血圧 80/40 mmHg，脈拍数 78 bpm であった。

被験者は疲労，「ひどい気分」，過去 4 ヵ月間で約 17 kg の体重減少を報告した。敗血症が発現し，疲労が併発した。投与 27 日目，骨髄穿刺で芽球比率が 5%超であり，治療抵抗がみられた。尿培養検査の結果，大腸菌陽性であった。臨床検査の結果，好中球数 0.018×10^9 /L（基準範囲：$2–7 \times 10^9$ /L），白血球数 1.8×10^9 /L（基準範囲：$4–10 \times 10^9$ /L）であった。投与 29 日目，体温は 38.1°C，血圧は 85/54 mmHg であった。血液培養検査（好気培養）で表皮ブドウ球菌及び *Acinetobacter pittii* が検出された。血液培養検査（嫌気培養）でグラム陽性球菌が検出された。治療として，sodium chloride（静脈内），paracetamol，ciprofloxacin，cefepime 及び hydrocortisone が投与された。同日，大腸菌性尿路感染が発現し，cefepime 及び amikacin が投与された。敗血症のため，ベネトクラクスの投与を中断し，大腸菌性尿路感染のため，サイクル 2 のアザシチジンの投与を中断した。ベネトクラクス及びアザシチジンの最終投与日は投与 31 日目であった。投与 35 日目，ベネトクラクス及びアザシチジンの投与を再開した。投与 38 日目，被験者は退院し，大腸菌性尿路感染は回復したと判断された。敗血症，疲労，白血球減少症及び好中球減少症は継続していた。

投与 42 日目，上気道感染が併発した。治療として azithromycin が投与された。投与 45 日目，消化不良；上気道感染の悪化が認められ，被験者は入院した。入院時に湿性咳嗽，悪心，下痢，食欲不振，腹痛及び発熱が認められ，体温は 38℃ 超（正確な値は不明）と報告された。直腸スワブで大腸菌が検出され，血液培養検査の結果は *Staphylococcus hominis* 陽性，尿培養検査の結果は大腸菌，*Enterococcus faecalis* 及び *Enterococcus faecium* 陽性であった。咽喉，尿及び直腸の真菌培養検査の結果は陰性であった。胸部 X 線検査では異常は認められなかった。治療として，hydrocortisone，pip / tazo 及び amikacin が投与された。同日，嘔吐，下痢及び食欲不振の併発が報告された。治療として，metoclopramide，pantoprazole，carbohydrates NOS w/choline/fats no 及び栄養剤（特定不能）が投与された。下痢に対する特定の治療的介入は報告されなかった。投与 47 日目，併発した白血球減少症が悪化した。治療は報告されなかった。投与 48 日目，憩室炎が発現した。治療として，hylak，primaxin，trimecaine，metamizole，nutriflex omega plus，pantoprazole，tramadol，diclofenac，paracetamol，diosmectite，octreotide 及び metronidazole が投与された。疾患進行に関連する憩室炎及び消化不良；上気道感染のため，ベネトクラクス及びアザシチジンの投与を中止した。ベネトクラクスの最終投与日は投与 49 日目，アザシチジンの最終投与日は投与 38 日目であった。投与 50 日目（最終投与後 1 日目），敗血症は回復したと判断された。血液培養の再検査の結果は陰性であった。Codeine，acetylcysteine，meropenem 及び linezolid が投与レジメンに追加された。投与 52 日目，嘔吐は回復し，呼吸困難の併発が報告された。投与 55 日目（最終投与後 6 日目），酸素飽和度が 92%未満であったため，酸素療法（1–3 L/分）及び salbutamol の投与が開始された。翌日，胸部 X 線検査の結果，右肺底部の浸潤影が認められ，左肺底部の浸潤影も疑われた。投与 57 日目，下痢は回復した。投与 64 日目，疲労及び食欲不振は回復したと判断された。投与 65 日目（最終投与後 16 日目），うっ血性心不全が併発した。本事象に対する特定の治療的介入は報告されなかった。投与 67 日目（最終投与後 18 日目），併発したうっ血性心不全は回復したと判断された。最大限の対症療法へ移行した（日付不明）。投与 68 日目（最終投与後 19 日目），被験者は疾患進行のため死亡した。

治験責任医師は，敗血症とベネトクラクス / プラセボとの因果関係を「関連あり」と判断し，アザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断した。治験依頼者は，敗血症とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，本事象は，尿培養検査陽性及び（体重の著しい減少が示す）全身状態不良，経口摂取量減少及び持続的な好中球減少症が認められる被験者では，おそらく原疾患の AML による免疫不全状態の結果であると判断した。

治験責任医師は，大腸菌性尿路感染とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，大腸菌による感染を挙げた。治験依頼者は，大腸菌性尿路感染とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として AML による免疫不全状態，並びにリスク因子である高齢及び性別と関連している可能性がより高いと判断した。

治験責任医師は，消化不良；上気道感染とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因としてグレード 4 の好中球減少症，抗生剤使用時の水分及び食事への不耐容を挙げた。治験依頼者は，消化不良；上気道感染とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，原疾患の AML を有する高齢の免疫不全被験者における感染と関連している可能性がより高く，消化不良はベースライン時に認められた裂孔ヘルニア（治療目的での抗生剤の使用により悪化）による可能性が高いと判断した。

治験責任医師は，憩室炎とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として憩室症及びグレード 4 の好中球減少症の病歴を挙げた。治験依頼者は，憩室炎とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として AML 被験者における憩室炎の病歴を挙げた。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	Neutrophils Reference Range: 2.0 to 7.0 x10^9/L	White Blood Cells Reference Range: 4.0 to 10.0 x10^9/L
Day -14 (Screening)	Not Provided	6.0 (reference range: not provided x10^9/L)
Day 15	0.23	1.6
Day 20	0.42	2.1
Day 22	0.26	1.9
Day 27	0.19	1.9
Day 28	0.01	1.8
Day 29	Not Provided	2.1
Day 31	Not Provided	1.5
Day 33	Not Provided	1.5
Day 34	0.11	1.7
Day 42	0.23	1.4
Day 45	Not Provided	1.3
Day 47	0.21	1.0
Day 48	0.24	1.2
Day 49	Not Provided	1.6
Day 51 (Post-Treatment Day 2)	0.50	1.8
Day 52 (Post-Treatment Day 3)	Not Provided	2.9
Day 53 (Post-Treatment Day 4)	Not Provided	6.1 (reference range: not provided x10^9/L)
Day 54 (Post-Treatment Day 5)	Not Provided	6.1 (reference range: not provided x10^9/L)
Day 55 (Post-Treatment Day 6	Not Provided	10.5
Day 58 (Post-Treatment Day 9)	Not Provided	7.7 (reference range: not provided x 10^9/L)

Treatment Day	C-Reactive Protein Reference Range: 0 to 10 mg/L
Day -14 (Screening)	Not Provided
Day 1	Not Provided
Day 27	26.3
Day 28	30.4
Day 29	56.3
Day 31	154.0
Day 33	169.0
Day 34	120.0
Day 45	128.0
Day 47	97.4
Day 48	110.0
Day 49	106.0
Day 50 (Post-Treatment Day 1)	134.0
Day 51 (Post-Treatment Day 2)	172.0
Day 52 (Post-Treatment Day 3)	193.0
Day 53 (Post-Treatment Day 4)	246.0
Day 54 (Post-Treatment Day 5)	184.0
Day 55 (Post-Treatment Day 6)	121.0
Day 58 (Post-Treatment Day 9)	126.0

被験者番号 55101

Event #1 of 1 : AE Leading to Discontinuation of Study Drug

Preferred term	悪性新生物進行

Death, Event of Interest

Preferred term	疾患進行

被験者は 7[redacted] 歳の白人男性で，20[redacted] 年に骨髄異形成症候群と診断された後，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，グレード 2 の好中球減少症，グレード 2 の貧血，グレード 1 の血小板減少症，白血球増加症（hydroxycarbamide により治療），過去に発現し回復した断続的なグレード 4 の好中球減少症（filgrastim 及び lipegfilgrastim により治療），グレード 4 の血小板減少症（血小板輸血により治療）及び継続しているグレード 3 の貧血（濃厚赤血球［PRBC］輸血により治療）が認められた。有害事象として悪性新生物進行が発現し，疾患進行のため死亡に至った。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトク

ラクス又はプラセボを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日を経て，予定最終用量 400 mg/日まで漸増）し，1–7 日目にアザシチジン 75 mg/m^2/日を皮下投与又は静脈内投与する計画であった。

Event 1 及び疾患進行の臨床経過：

投与 139 日目，治療効果判定で形態学的に白血病でない状態と判定され，芽球比率は 5%未満であった。投与 181 日目以降，治療効果判定で形態学的再発と判定され，骨髄芽球比率は 5%以上であった。投与 181 日目に再度実施された治療効果判定で形態学的再発が確認された後も治験薬の投与を継続した。同日の末梢血芽球比率は 9%（基準範囲：0%–0%）であった。投与 405 日目，白血球増加症に対して hydroxycarbamide の投与が開始された。関連する臨床検査値を下表に示す。投与 412 日目（有害事象発現時 7[redacted] 歳），悪性新生物進行が報告され，本事象のためベネトクラクス及びアザシチジンの投与を中止した。ベネトクラクスの最終投与日は投与 412 日目，アザシチジンの最終投与日は投与 393 日目であった。同日，cytarabine の投与が開始された。投与 430 日目（最終投与後 18 日目），被験者は疾患進行のため死亡した。死亡診断書に記載されていた主な死因は白血球停滞症候群であった。その他の詳細については報告されなかった。

治験責任医師は，悪性新生物進行とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断した。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	Neutrophils Reference Range: 2.00 to 7.00 x 10^9/L	White Blood Cells Reference Range: 4.0 to 10.0 x 10^9/L	Hemoglobin Reference Range: 135 to 175 g/L	Platelets Reference Range: 150 to 400 x 10^9/L
Day -2 (Screening)	3.00 (reference range: not provided x 10^9/L)	23.0	109	92
Day 1	1.19	13.3	89	78
Day 2	0.07	8.3 (reference range: not provided x 10^9/L)	92	62
Day 359	1.34	7.1 (reference range: not provided x 10^9/L)	104	155 (reference range: not provided x 10^9/L)
Day 405	Not provided	57.8	87	95
Day 412	1.92	32.0	97	61

被験者番号 55102

Event #1 of 4 : Serious Adverse Event	
Preferred term	低ナトリウム血症

Event #2 of 4 : Event of Interest	
Preferred term	尿路感染

Event #3 of 4 : Serious Adverse Event, Event of Interest	
Preferred term	軟部組織感染

Event #4 of 4 : Serious Adverse Event, Death	
Preferred term	頭蓋内出血

被験者は 7[redacted] 歳の白人女性で，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，グレード 4 の輸血依存性血小板減少症，グレード 4 の輸血依存性貧血，グレード 4 の好中球減少症，下肢浮腫及び高血圧が認められた。有害事象として低ナトリウム血症，尿路感染，軟部組織感染及び頭蓋内出血が発現し，死亡に至った。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクス又はプラセボを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日を経て，予定最終用量 400 mg/日まで漸増）し，1–7 日目にアザシチジン 75 mg/m^2/日を皮下投与又は静脈内投与する計画であった。

Event 1，2，3 及び 4 の臨床経過：

感染予防目的で強力な CYP3A 阻害剤（posaconazole）を投与するため，投与 1 日目にベネトクラクスの用量調節を行い，10 mg/日で投与を開始し，20 mg/日を経て，最終用量 50 mg/日まで漸増した。投与 22 日目，臨床検査の結果，ナトリウムが 126 mmol/L（基準範囲：137–145 mmol/L）と減少が認められた。被験者は低ナトリウム血症のため入院した。血液培養検査の結果は陰性であった。尿培養検査の結果，*Enterobacter cloacae* 陽性であり，尿路感染が報告された。その他の関連する臨床検査値を下表に示す。治療として，生理食塩液（静脈内）が投与され，ナトリウムの経口摂取量が増量され，Augmentin 及び ciprofloxacin が投与された。体液貯留 / 下肢浮腫に対して投与 1 日目以前に投与が開始された spironolactone は，低ナトリウム血症のため投与中止となった。投与 25 日目，高血圧の悪化の併発が報告され，amlodipine が投与された。ベネトクラクス及びアザシチジンに対する処置は行われなかった。投与 27 日目，尿路感染は回復した。低ナトリウム血症のため，ベネトクラクスの投与を中断し，サイクル 2 のアザシチジンの投与を延期した。アザシチジンの最終投与日は投与 7 日目，ベネトクラクスの最終投与日は投与 27 日目であった。サイクル 1 終了時の効果判定で治療抵抗と判定された。投与 29 日目，発熱（体温：報告なし），両下肢の皮疹（触れると痛みあり）が認められ，両下肢の軟部組織感染が報告された。7 日前に実施された両下肢皮膚掻爬による微生物培養検査では，常在

菌がみられた。治療として，clindamycin，meropenem 及び linezolid が投与された。Posaconazole の投与は投与 31 日目に中止され，下肢浮腫に対する spironolactone の投与が再開された。投与 35 日目，ベネトクラクス及びアザシチジンの投与を再開し，ベネトクラクスの目標用量は 400 mg/日とした。投与 36 日目，経食道心エコーで感染性心内膜炎は否定された。投与 38 日目，継続している好中球減少症に対して filgrastim（連日投与）の投与が開始された（投与 43 日目まで）。投与 40 日目，平熱であり，蜂巣炎性変化が消失したため，軟部組織感染は回復したと判断された。投与 42 日目，低ナトリウム血症は回復したと判断された。低ナトリウム血症の再発はなかった。投与 48 日目，被験者は転倒した。転倒及び頭蓋内出血が併発し，etamsilate が投与された。投与 49 日目，コンピュータ断層撮影検査の結果，進行及び頭蓋内出血の新たな病巣が認められ，頭蓋内出血の悪化が認められた。頭蓋内出血のため，ベネトクラクス及びアザシチジンの投与を中止し，ベネトクラクスの最終投与日は投与 49 日目，アザシチジンの最終投与日は投与 41 日目であった。発現した当日（投与 49 日目）に被験者は頭蓋内出血のため死亡した。

治験責任医師は，低ナトリウム血症とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因としてナトリウム摂取量の減少を挙げた。治験依頼者は，低ナトリウム血症とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として体液貯留の治療のために併用薬の投与を最近開始したことを挙げた。

治験責任医師は，尿路感染とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断した。

治験責任医師は，軟部組織感染とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として浮腫がみられる部位での軟部組織感染と関連していると判断した。治験依頼者は，軟部組織感染とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として治験薬投与開始前から認められた，原疾患に関連する重度の好中球減少症と関連している可能性がより高いと判断した。

治験責任医師は，頭蓋内出血とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として血小板減少症及び過去の転倒を挙げた。治験依頼者は，頭蓋内出血とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として最近の転倒，高齢，輸血依存性血小板減少症及び高血圧の病歴を挙げた。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	Sodium Reference Range: 137 to145 mmol/L
Day -2 (Screening)	140 (reference range: not provided mmol/L)
Day 1	141 (reference range: not provided mmol/L)
Day 22	124
Day 23	126
Day 24	129
Day 27	130
Day 35	130
Day 42	133

Treatment Day	Neutrophils Reference Range: 2.0 to 7.0 x 10^9/L	White Blood Cells Reference Range: 4.0 to 10.0 x 10^9/L	Platelets Reference Range: 150 to 140 x 10^9/L	Hemoglobin Reference Range: 120 to 160 G/L
Day -2 (Screening)	0.208	2.6	18	97
Day 1	0.370	3.1	8	88
Day 22	1.420	4.2 4.2 (reference range: not provided x 10^9/L)	35	81
Day 29	0.920	2.1	Not Provided	Not Provided
Day 30	0.920	2.1	45	88
Day 35	0.350	1.3	15	86
Day 40	0.260	1.0	Not Provided	Not Provided
Day 49	Not Provided	6.0 (reference range: not provided x 10^9/L)	19	92

Treatment Day	C-Reactive Protein Reference Range: >=1 to <8 mg/L
Day 29	74
Day 30	57
Day 34	27

被験者番号 55103

Event #1 of 1 : Serious Adverse Event	
Preferred term	失神

Death, Event of Interest	
Preferred term	疾患進行

被験者は 7[redacted] 歳の白人男性で 20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，グレード 3 の輸血依存性貧血，第一度房室ブロックが認められた。有害事象として失神が発現し，疾患進行のため死亡に至った。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクス又はプラセボを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日を経て，予定最終用量 400 mg/日まで漸増）し，1–7 日目にアザシチジン 75 mg/m^2/日を皮下投与又は静脈内投与する計画であった。

Event 1 及び疾患進行の臨床経過：

本有害事象が発現する前に，再発のためベネトクラクスの投与を中断し，次回サイクルのアザシチジンの投与を延期したが，その時点で再投与が計画された。アザシチジンの最終投与日は投与 111 日目，ベネトクラクスの最終投与日は投与 125 日目であった。投与 146 日目（最終投与後 21 日目）に実施された最後の効果判定で治療抵抗と判定され，末梢血芽球比率は 7%（基準範囲：0%–0%）であった。投与 141 日目（最終投与後 16 日目），「起立性虚脱」が認められ，被験者は失神のため入院した。「身体所見は正常で，軽度の低血圧及び貧血」が認められた。臨床検査の結果，ヘモグロビン 75 g/L（基準範囲：135–175 g/L），血圧 135/70 mmHg であった。濃厚赤血球が輸血され，失神は同日に回復したと判断された。投与 143 日目（最終投与後 18 日目），臨床検査の結果，ヘモグロビン 93 g/L（基準範囲：135–175 g/L）であった。疾患進行のため，投与 146 日目（最終投与後 21 日目）にベネトクラクス及びアザシチジンの投与を中止し，ベネトクラクスの最終投与日は投与 125 日目，アザシチジンの最終投与日は投与 111 日目であった。投与 147 日目（最終投与後 22 日目），被験者は退院した。投与 154 日目（最終投与後 29 日目），被験者は疾患進行のため死亡した。死亡診断書が入手され，主な死因は AML の進行であった。

治験責任医師は，失神とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として貧血による失神を挙げた。治験依頼者は，失神とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因としておそらく高齢被験者における原疾患の白血病による既存の貧血の結果であると判断した。

被験者番号 55302

Event #1 of 2 : Serious Adverse Event, Event of Interest	
Preferred term	敗血症

Event #2 of 2 : Serious Adverse Event, Death, Event of Interest	
Preferred term	敗血症

被験者は 7[redacted] 歳の白人男性で，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，グレード 4 の好中球減少症，グレード 3 の輸血依存性貧血，グレード 3 の血小板減少症，上室性不整脈，糖尿病及び動脈性高血圧が認められた。有害事象として 2 件の敗血症が発現し，1 件は死亡に至った。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクス又はプラセボを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日を経て，予定最終用量 400 mg/日まで漸増）し，1–7 日目にアザシチジン 75 mg/m^2/日を皮下投与又は静脈内投与する計画であった。

Event 1 及び 2 の臨床経過：

投与–7 日目（本事象発現前），抗菌剤及び抗ウイルス剤の予防投与を開始した。投与–5 日目，抗真菌剤の予防投与を開始した。抗菌剤，抗ウイルス剤及び抗真菌剤の予防投与は試験期間をとおして継続した。感染予防目的で中等度の CYP3A 阻害剤である fluconazole 及び ciprofloxacin を投与するため，投与 1 日目にプラセボの用量調節を行い，50 mg/日で投与を開始し，100 mg/日を経て，最終用量 200 mg/日まで漸増した。投与 28 日目，貧血は継続していた。来院時に全身状態の悪化，脱水，呼吸困難及び疲労が認められ，被験者は敗血症のため入院した。臨床検査の結果，白血球数 0.4×10^9 /L（基準範囲：4–10×10^9 /L），ヘモグロビン 68 g/L（基準範囲：135–175 g/L），C-反応性蛋白 237.2 mg/L（基準範囲：0–5 mg/L）であった。好中球絶対数の報告はなかった。その他の関連する臨床検査値を下表に示す。血液培養検査の結果は緑膿菌陽性であった。投与 28 日目，抗菌剤及び抗真菌剤の予防投与を中止した。治療として，投与 28 日目に meropenem の投与及び濃厚赤血球（PRBC）輸血（1 回）が行われ，投与 29 日目（最終投与後 1 日目）に PRBC が 1 回輸血された。サイクル 1 終了時の効果判定で治療抵抗と判定された。被験者は治験への同意を撤回し，治験薬の投与を中止した。プラセボの最終投与日は投与 28 日目，アザシチジンの最終投与日は投与 7 日目であった。投与 29 日目（最終投与後 1 日目），咽喉の培養検査の結果，肺炎桿菌陽性であった。投与 30 日目（最終投与後 2 日目），抗ウイルス

剤の予防投与を中止した。入院中に被験者の全身状態は悪化し続け，投与 31 日目（最終投与後 3 日目）に傾眠状態となった。予後不良につき，緩和ケアのみが行われ，meropenem の投与は投与 32 日目（最終投与後 4 日目）に中止された。投与 33 日目（最終投与後 5 日目），被験者は敗血症の悪化のため死亡した。その他の情報提供はなかった。

治験責任医師は，1 回目の敗血症とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として全身状態の悪化（貧血に関連する疲労）がみられる免疫不全被験者を挙げた。治験依頼者は，1 回目の敗血症とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として原疾患の AML による免疫抑制状態，輸血依存性及び糖尿病と関連している可能性がより高いと判断した。

治験責任医師は，2 回目の敗血症とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として全身状態の悪化（貧血に関連する疲労）がみられる免疫不全被験者を挙げた。治験依頼者は，2 回目の敗血症とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，高齢被験者における免疫不全状態を伴う原疾患の AML 及び過去に発現した敗血症の結果である可能性がより高いと判断した。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	White Blood Cells Reference Range: 4.0 to 10.0 x 10^9/L	Hemoglobin Reference Range: 135 to 175 G/L
Day -2 (Screening)	0.8	77
Day 1	0.6	84
Day 22	0.3	62
Day 28	0.4	68
Day 31 (Post-Treatment Day 3)	0.5	Not provided

被験者番号 58002

Event #1 of 2 : Serious Adverse Event, AE Leading to Discontinuation of Study Drug

Preferred term	心房細動；心不全；虚血性心筋症

Event #2 of 2 : Serious Adverse Event, Death

Preferred term	心不全

被験者は 7[redacted] 歳の白人男性で，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，グレード 4 の輸血依存性血小板減少症，グレード 3 の輸血依存性貧血，好中球減少性発熱，慢性心不全，虚血性心筋症（CMP），心房細動，肝腫大，2 型糖尿病及びグレード 4 の

好中球減少症が認められた。有害事象として心房細動，心不全，虚血性心筋症及び心不全が発現し，死亡に至った。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクス又はプラセボを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日を経て，予定最終用量 400 mg/日まで漸増）し，1–7 日目にアザシチジン 75 mg/m^2/日を皮下投与又は静脈内投与する計画であった。

Event 1 及び 2 の臨床経過：

投与–1 日目，治験実施計画書に従い，腫瘍崩壊症候群（TLS）の予防のため入院した。投与 1 日目，予定どおり，ベネトクラクス及びアザシチジンの投与を開始した。同日，低血圧，浅呼吸，「まばらな」呼吸，全身性浮腫（重症全身浮腫），徐脈，意識消失が認められた後，呼吸停止に至った。被験者は挿管後に集中治療室（ICU）へ入室した。ICU でのバイタルサインは，血圧 90/60 mmHg，心拍数 80 bpm であった。心電図では，心房細動が認められ，心拍数は 123 bpm であった。臨床検査の結果，トロポニン I 0.04 µg/L（基準範囲：0–0.04 µg/L），動脈血ガス分析 41%（基準範囲：95%–100%）であった。心房細動；心不全；虚血性心筋症が発現した。入院中に治療として，furosemide，dopamine，bisoprolol 及び amiodarone が投与された。心房細動；心不全；虚血性心筋症のため，ベネトクラクス及びアザシチジンの投与を中止し，最終投与日は投与 1 日目であった。投与 3 日目（最終投与後 2 日目），心拍数は 88 bpm，酸素飽和度は 96%であった。被験者の状態は改善し，酸素補給が不要となったため，抜管となった。投与 4 日目（最終投与後 3 日目），脈拍数及び酸素飽和度はそれぞれ 100 bpm 及び 100%であった。被験者は ICU から退室し，高度治療室へ移った。投与 6 日目，心房細動，心不全及び虚血性心筋症は継続していた。投与 7 日目（最終投与後 6 日目），被験者の状態は改善せず，被験者は呼吸停止に至り，心不全のため死亡した。剖検報告書又は死亡診断書は入手されなかった。その他の情報は報告されなかった。

治験責任医師は，心房細動；心不全；虚血性心筋症とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として過去に認められた非代償性虚血性心筋症を挙げた。治験依頼者は，心房細動；心不全；虚血性心筋症とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，AML 及び糖尿病を有する高齢被験者における虚血性心筋症，慢性心不全及び心房細動の病歴と関連している可能性がより高いと判断した。

治験責任医師は，心不全とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として過去に認められた非代償性虚血性心筋症を挙げた。治験依頼者は，心不全とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，AML 及び糖尿病を有する高齢被験者における虚血性心筋症，慢性心不全及び心房細動の病歴と関連している可能性がより高いと判断した。

被験者番号 65001

Event #1 of 2 : Serious Adverse Event	
Preferred term	発熱性好中球減少症

Event #2 of 2 : Event of Interest	
Preferred term	肺炎

Death, Event of Interest	
Preferred term	疾患進行

被験者は 6[redacted] 歳の白人女性で，20[redacted] 年に初発急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，冠動脈疾患，グレード 3 の白血球減少症，グレード 4 の好中球減少症と共に，既に回復した 3 件の発熱性好中球減少症及び既に回復した 2 件のグレード 4 の好中球減少症が認められた。有害事象として発熱性好中球減少症及び肺炎が発現し，疾患進行のため死亡に至った。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクス又はプラセボを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日を経て，予定最終用量 400 mg/日まで漸増）し，1–7 日目にアザシチジン 75 mg/m^2/日を皮下投与又は静脈内投与する計画であった。

Event 1，2 及び疾患進行の臨床経過：

発熱性好中球減少症及び肺炎が発現する前に好中球減少症のため，プラセボの投与を中断し（最終投与日は投与 314 日目），再開しなかった。アザシチジンの投与は有害事象発現時点で予定されていなかったため，行われなかった。

投与 322 日目（最終投与後 8 日目），悪寒が認められ，体温は 39.0°C であった。被験者は発熱性好中球減少症（有害事象発現時 6[redacted] 歳）のため入院した。同日，血液培養検査の結果，大腸菌陽性であった。治療として，cefotaxime，linezolid 及び meropenem が投与された。関連する臨床検査値を下表に示す。投与 323 日目（最終投与後 9 日目），骨髄穿刺で芽球比率が 32%であり，形態学的再発が確認された。胸部 X 線検査では，右側下葉肺炎が認められ，肺炎が報告された。同日，被験者は疾患進行のため死亡した。発熱性好中球減少症及び肺炎は回復したと判断された。その他の情報提供はなかった。

治験責任医師は，発熱性好中球減少症とベネトクラクス / プラセボ及びアザシチジンとの因果関係を「関連あり」と判断した。治験依頼者は，発熱性好中球減少症とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，肺炎を背景として，既存の好中球減少症を伴う原疾患の AML の進行と関連している可能性がより高いと判断した。

治験責任医師は，肺炎とベネトクラクス / プラセボ及びアザシチジンとの因果関係を「関連あり」と判断した。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	Neutrophils Reference Range: 1.8 to 6.3 x 10^9/L	White Blood Cells Reference Range: 4 to 9 x 10^9/L
Day -17	0.364	1.4
Day 1	0.665	1.9
Day 322 (Post-Treatment Day 8)	0.273	0.6
Day 323 (Post-Treatment Day 9)	0.070	1.0

被験者番号 65701

Event #1 of 2 : Serious Adverse Event

Preferred term 低血圧

Event #2 of 2 : Serious Adverse Event, AE Leading to Discontinuation of Study Drug, Death

Preferred term 低血圧

被験者は 8[redacted] 歳の白人女性で，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，継続している高血圧（perindopril 及び spironolactone により治療）及びグレード 3 の輸血依存性貧血が認められた。有害事象として 2 件の低血圧が発現し，1 件は死亡に至った。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクス又はプラセボを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日を経て，予定最終用量 400 mg/日まで漸増）し，1–7 日目にアザシチジン 75 mg/m^2/日を皮下投与又は静脈内投与する計画であった。

Event 1 及び 2 の臨床経過：

投与 14 日目，胃腸障害が発現し，治療として，meteospasmyl 及び plantago ovata が投与された。胃腸障害のため，プラセボの投与を中断し，最終投与日は投与 14 日目であった。アザシチジンの投与はその時点で予定されていなかったため，行われなかった。投与 26 日目，被験者はサイクル 2 の開始のため，標準治療に基づき入院したが，胃腸障害が継続していたため，プラセボの投与を引き続き中断し，サイクル 2 のアザシチジンの投与を延期した。被験者は引き続き入院中であった。投与 40 日目，プラセボ及びアザシチジンの投与を再開した。胃腸障害のため，プラセボの用量を 200 mg へ減量した。投与 43 日目，多発ニューロパチー（両上肢）が認められた。多発ニューロパチーのため，プラセボの投与を中断し，最終投与日は投与 42 日目であった。アザシチジンの投与は中断せずに継続した。多発ニューロパチーに対するその他の治療は報告されなかった。投与 45 日目（最終投与後 1 日目），意識消失，嘔吐及び動脈血圧低下（「60/0」mmHg）が認められた。低血圧が発現し，dopamine，静脈内輸液，dextran 及び

prednisolone による治療が行われた。同日，高血圧の病歴に対する perindopril 及び spironolactone の投与が中止された。低血圧のため，プラセボの投与を引き続き中断し，アザシチジンの投与を中断した（最終投与日は投与 44 日目）。その後の血圧は報告されなかった。神経科への相談が行われた。脳のコンピュータ断層撮影検査では，「脳の血液循環に異常はみられなかった」。臨床検査の結果，ヘモグロビン 60 g/L（基準範囲：120–140 g/L），赤血球数 2.1×10^{12} /L（基準範囲：3.8–5.1 $\times 10^{12}$ /L）であった。濃厚赤血球 260 mL が輸血された。投与 46 日目（最終投与後 2 日目），被験者は低血圧のため死亡した。その他の情報提供はなかった。

治験責任医師は，低血圧とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として AML を挙げた。治験依頼者は，低血圧とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，本事象は原疾患の AML の合併症である可能性がより高いこと，高齢，並びに Perindopril，Verospiron 及び Tramadol を含む血圧を低下させる可能性のある併用薬を挙げた。

治験責任医師は，2 回目の低血圧とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として AML を挙げた。治験依頼者は，2 回目の低血圧とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，本事象は原疾患の AML の合併症である可能性がより高いこと，高齢，並びに Perindopril，Verospiron 及び Tramadol を含む血圧を低下させる可能性のある併用薬を挙げた。

被験者番号 65703

Event #1 of 1 : Serious Adverse Event, Death

Preferred term	心肺停止

被験者は 7[redacted] 歳の白人女性で，20[redacted] 年に骨髄異形成症候群と診断された後，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，グレード 3 の難治性輸血依存性貧血，グレード 1 の血小板減少症，グレード 2 の著明な白血球増多，自律神経血管系ジストニア，低カリウム血症及び自己免疫性甲状腺炎が認められた。有害事象として心肺停止が発現し，死亡に至った。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクス又はプラセボを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日を経て，予定最終用量 400 mg/日まで漸増）し，1–7 日目にアザシチジン 75 mg/m^2/日を皮下投与又は静脈内投与する計画であった。

Event 1 の臨床経過：

投与 83 日目，被験者はサイクル 4 のプラセボ及びアザシチジンの投与のため入院した。投与 84 日目，血小板減少症（血小板輸血により治療）及び好中球減少症が報告された。臨床検査の結果，血小板数 30×10^9 /L（基準範囲：150–400 $\times 10^9$ /L），好中球数 0.169×10^9 /L（基準範囲：1.8–6.3 $\times 10^9$ /L）であった。血球数回復及び好中球減少症のため，治験実施計画書で認められる

投与延期に基づきプラセボ及びアザシチジンの投与を中断し，アザシチジンの最終投与日は投与 64 日目，プラセボの最終投与日は投与 85 日目であった。サイクル 4 を延期した。投与 100 日目，好中球減少症は回復し，プラセボ及びアザシチジンの投与を再開した。投与 109 日目，血小板減少症が悪化した。臨床検査の結果，血小板数は 7×10^9 /L（基準範囲：150–400 × 10^9 /L）であった。血小板減少症に対する特定の治療的介入は報告されなかった。投与 110 日目，被験者（有害事象発現時 7[redacted] 歳）は心肺停止に至った。非開胸心マッサージ，epinephrine の投与及び酸素による肺換気が実施されたが，奏効しなかった。被験者は心肺停止のため死亡した。その他の情報提供はなかった。

治験責任医師は，心肺停止とベネトクラクス / プラセボ及びアザシチジンとの因果関係を「関連あり」と判断した。治験依頼者は心肺停止とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，確定した死因は報告されていないが，心肺停止の他の原因は，原疾患の悪性腫瘍の合併症又は転帰，最近の好中球減少症，自己免疫性甲状腺炎及び高齢である可能性がより高いと考えられた。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	Neutrophils Reference Range: 1.8 to 6.3 x 10^9/L	Hemoglobin Reference Range: 120 to 150 g/L	Platelets Reference Range: 150 to 400 x 10^9/L	White Blood Cells Reference Range: 4 to 9 x 10^9/L
Day -27 (Screening)	21.80	100	99	24.8
Day 1	8.20	95	96	10.9
Day 58	1.40	92	Not Provided	2.3
Day 84	0.20	Not Provided	30	1.3
Day 100	1.00	60	38	2.0
Day 109	0.98	72	7	1.3

被験者番号 65704

Event #1 of 2 : Serious Adverse Event	
Preferred term	出血性胃炎

Event #2 of 2 : Serious Adverse Event, AE Leading to Discontinuation of Study Drug, Death	
Preferred term	出血性胃炎

被験者は 7[redacted] 歳の白人男性で，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，過好酸球増加症，グレード 2 の二次性貧血及びグレード 3 の白血球増加症が認められた。有害事象として 2 件の出血性胃炎が発現し，1 件は死亡に至った。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクス又はプラセボを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1

日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日を経て，予定最終用量 400 mg/日まで漸増）し，1–7 日目にアザシチジン 75 mg/m^2/日を皮下投与又は静脈内投与する計画であった。

Event 1 及び 2 の臨床経過：

投与 257 日目，貧血が悪化したため，投与 257 日目から投与 381 日目に濃厚赤血球が 7 回輸血された。投与 403 日目（最終投与後 1 日目），来院時に黒色の液状便，脱力の増強，筋緊張低下，低血圧及び頻脈が認められた。血圧は 80/40 mmHg であった。心電図では洞性頻脈が認められた。食道胃十二指腸ファイバースコピーでは，出血性胃炎及び胃粘膜のびらんが認められた。被験者（有害事象発現時 7[redacted] 歳）は出血性胃炎のため ICU に入院した。「低血圧の補正」のため，famotidine，etamsilate，calcium chloride 及び「輸液療法」による治療が行われた。本事象のため，ベネトクラクスの投与を中断した。アザシチジンの投与は有害事象発現時点で予定されていなかったため，行われなかった。被験者の状態は「改善せず」，低血圧が進行した。バイタルサインの結果は提供されなかった。投与 404 日目（最終投与後 2 日目），被験者は出血性胃炎のため死亡した。本事象のため，ベネトクラクス及びアザシチジンの投与を中止し，ベネトクラクスの最終投与日は投与 402 日目，アザシチジンの最終投与日は投与 388 日目であった。

治験責任医師は，出血性胃炎とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として胃粘膜の非特異的炎症を挙げた。治験依頼者は，出血性胃炎とベネトクラクス / プラセボとの因果関係を「関連なし」と判断し，アザシチジンとの因果関係を「関連あり」と判断した。

治験責任医師は，2 回目の出血性胃炎とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として胃粘膜の非特異的炎症を挙げた。治験依頼者は，2 回目の出血性胃炎とベネトクラクス / プラセボとの因果関係を「関連なし」と判断し，アザシチジンとの因果関係を「関連あり」と判断した。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	Hemoglobin Reference Range: 131 to 170 G/L	Platelets Reference Range: 150 to 400 x 10^9/L
Day -18 (Screening)	86	440
Day 1	92	560
Day 257	58	Not provided
Day 382	76	82
Day 403	75 (reference range: 130 to 160 G/L)	Not provided
Day 404	73 (reference range: 130 to 160 G/L)	56

被験者番号 65705

Event #1 of 3 : Event of Interest	
Preferred term	気管支炎

Event #2 of 3 : Serious Adverse Event	
Preferred term	出血性血管炎；注射部位漏出

Event #3 of 3 : Serious Adverse Event, AE Leading to Discontinuation of Study Drug, Death, Event of Interest	
Preferred term	肺炎

被験者は 6[redacted] 歳の白人女性で，20[redacted] 年に骨髄異形成症候群（MDS）と診断された後，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，グレード 3 の白血球増加症，グレード 3 の輸血依存性貧血，グレード 4 の血小板減少症，凝固 / 出血の問題（鼻出血），慢性腎臓病，喘息を伴う肺気腫，既に回復した深部静脈血栓症及び血腫，並びに以前より継続しているグレード 4 の血小板減少症，血栓後症候群及び処置後血腫が認められた。有害事象として気管支炎，出血性血管炎，注射部位漏出及び肺炎が発現し，死亡に至った。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクス又はプラセボを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日を経て，予定最終用量 400 mg/日まで漸増）し，1–7 日目にアザシチジン 75 mg/m^2/日を皮下投与又は静脈内投与する計画であった。

Event 1 の臨床経過：

投与 35 日目，気管支炎が発現した。胸部 X 線検査では，肺下部の陰影の増強と濃度上昇がみられたが，臨床的に重要でないと判断された。関連する臨床検査の結果は報告されなかった。治療として，azithromycin，ceftriaxone，carbocisteine 及び paracetamol が投与された。ベネトクラクス及びアザシチジンの投与は中断せずに継続した。ただし，気管支炎に対して azithromycin を投与するため，治験責任医師の判断で，投与 35 日目にベネトクラクスの用量を 200 mg へ減量した。投与 41 日目，azithromycin の最終投与が行われた。投与 44 日目，気管支炎は回復したと判断された。投与 45 日目，ベネトクラクスの用量を 400 mg へ増量した。その他の詳細については報告がなかった。

治験責任医師は，気管支炎とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断した。

Event 2 及び 3 の臨床経過：

投与 119 日目以降，治験実施計画書に従い，血球減少症の病歴に基づき，28 日のサイクルのうち 21 日間に短縮してベネトクラクスを投与した。注射部位漏出；出血性血管炎が発現する前に濃厚赤血球輸血（4 回）及び血小板輸血（3 回）が行われた。投与 665 日目，治療効果判定で形態学的再発と判定され，骨髄生検では芽球比率は 0%であった。同日の末梢血芽球比率は 11%

（基準範囲：0%–0%）であった。投与 702 日目，被験者（有害事象発現時 6[redacted] 歳）は来院し，発熱（37.5℃），浮腫，充血，出血性血管炎（左前腕の内面に痛みを伴う浸潤物が「皮膚の上に飛び出していた」）が認められた。被験者は注射部位漏出；出血性血管炎のため入院した。注射部位漏出；出血性血管炎のため，ベネトクラクスの投与を中断し，サイクル 26 のアザシチジンの投与を延期した。ベネトクラクスの最終投与日は投与 700 日目であった。治療として，抗生剤，heparin 及び prednisolone が投与された。投与 706 日目，疼痛は軽減し，体温は正常化した（体温：報告なし）。投与 713 日目，浸潤物は著しく軽減し，疼痛は消失した。ベネトクラクスの投与を再開し，サイクル 26 のアザシチジンの投与を開始した。投与 714 日目，重度の悪寒，発熱（37.8℃），激しい咳嗽が認められ，聴診で乾性ラ音が聴取された。体温は 39.0℃ へ上昇し，肺炎の併発が報告された。胸部 X 線検査では両肺野に気腫がみられた。心電図（ECG）は正常であった。治療として，解熱剤及び抗生剤が投与された。夜間に乾性咳嗽が悪化した。投与 715 日目（最終投与後 1 日目）の朝，体温は 38.7℃ で激しい咳嗽が認められ，聴診では散在性に乾性ラ音が聴取された。血圧は 120/70 mmHg であった。肺炎が悪化し，約 40 分後に被験者は意識を消失し，呼吸が停止した。心肺蘇生法及び気管挿管による蘇生が試みられたが奏効せず，治験責任医師によると，被験者は疾患進行による肺炎のため死亡した。その他の詳細については報告がなかった。

治験責任医師は，出血性血管炎；注射部位漏出とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，サイクル 25 の期間中に輸血を実施するために左前腕静脈に末梢カテーテルが留置されていたことを挙げた。治験依頼者は，出血性血管炎；注射部位漏出とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として最近実施された複数回の輸血の合併症によるものであり，本事象は治験薬の有効成分とは関連がないと判断した。

治験責任医師は，肺炎とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として AML の再発を挙げた。治験依頼者は，肺炎とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，再発した原疾患の AML の結果である可能性がより高く，付加的リスクとして，過去に発現した有害事象による入院期間の延長，高齢，心臓 / 肺の合併症及び慢性腎臓病があった。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	Neutrophils Reference Range: 1.8 to 6.3 x 10^9/L	White Blood Cells Reference Range: 4.0 to 9.0 x 10^9/L	Hemoglobin Reference Range: 120 to 150 g/L	Platelets Reference Range: 150 to 400 x 10^9/L
Day -20 (Screening)	8.53	14.7	109	10
Day 1	13.4	20.3	82	9
Day 29	1.22	2.3	83	55
Day 679	0.40	39.8	80	24
Day 713	4.04 (reference range: not provided x10^9/L)	67.3	81	11

被験者番号 65706

Event #1 of 2 : Serious Adverse Event

Preferred term 心筋梗塞

Event #2 of 2 : Serious Adverse Event, AE Leading to Discontinuation of Study Drug, Death

Preferred term 心筋梗塞

被験者は 7[redacted] 歳の白人男性で，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，心筋梗塞（20[redacted] 年），アンギナ，脳血管疾患，低血圧，輸血依存性貧血，上室性期外収縮及び慢性腎臓病が認められた。有害事象として 2 件の心筋梗塞が発現し，1 件は死亡に至った。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクス又はプラセボを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日を経て，予定最終用量 400 mg/日まで漸増）し，1–7 日目にアザシチジン 75 mg/m^2/日を皮下投与又は静脈内投与する計画であった。

Event 1 及び 2 の臨床経過：

投与–2 日目，被験者は標準治療及びサイクル 1 の投与開始のため入院した。投与–1 日目，心電図（ECG）では，洞調律，頻回の上室性期外収縮，左室拡大及び左室前側壁虚血の徴候が認められた。投与 1 日目，ベネトクラクス及びアザシチジンの投与を開始した。投与 9 日目，2D 心エコーでは，左室及び左房の拡大，左室の収縮機能障害，運動低下部位，中等度の僧帽弁及び三尖弁逆流，並びに中等度の肺高血圧症が認められた。ECG では，洞性頻脈，心室性期外収縮及び左室前側壁虚血の徴候が認められた。臨床検査の結果，トロポニン 665 ng/L（基準範囲：0–50 ng/L），クレアチンホスホキナーゼ-MB 11 U/L（基準範囲：0–24 U/L），クレアチンホスホキナーゼ 62 U/L（基準範囲：0–171 U/L）であった。心筋梗塞が発現した。心臓病専門医との

相談が計画された。心筋梗塞のため，ベネトクラクスの投与を当初は中断し，最終投与日は投与 9 日目であった。アザシチジンの投与はその時点で予定されていなかったため，行われなかった。しかし，心筋梗塞のため，最終的に投与 10 日目にベネトクラクス及びアザシチジンの投与を中止し，ベネトクラクスの最終投与日は投与 9 日目，アザシチジンの最終投与日は投与 7 日目であった。投与 10 日目（最終投与後 1 日目）の朝，状態が急激に悪化し，血圧は 50/30 mmHg へ低下した。ECG では，洞調律，V3–V4 の陰性 T 波の減少，左室心筋の代謝過程の改善及び左室前縁部の梗塞後変化が認められた。治療として，epinephrine，dopamine，prednisolone が投与され，酸素による肺換気及び非開胸心マッサージが実施されたが，奏効しなかった。投与 10 日目（最終投与後 1 日目），被験者は心筋梗塞のため死亡した。

治験責任医師は，心筋梗塞とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として労作性アンギナ，心筋梗塞の病歴を挙げた。治験依頼者は，心筋梗塞とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，高齢被験者における心血管疾患（アンギナ及び心筋梗塞）の既往症との併発と関連している可能性がより高いと判断した。

治験責任医師は，2 回目の心筋梗塞とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として労作性アンギナ，心筋梗塞の病歴を挙げた。治験依頼者は，2 回目の心筋梗塞とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として高齢被験者における心血管疾患（アンギナ及び心筋梗塞）の既往症との併発と関連している可能性が最も高いと判断した。

被験者番号 65901

Event #1 of 2 : Serious Adverse Event	
Preferred term	肺動脈血栓症

Event #2 of 2 : Serious Adverse Event, Death	
Preferred term	心停止

被験者は 6[redacted] 歳の白人男性で，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，グレード 2 の貧血，慢性閉塞性肺疾患（COPD），アテローム動脈硬化性心臓硬化症，慢性安定狭心症，発作性心房細動，動脈性高血圧，慢性代償性肺性心，慢性心不全，糖尿病，肥満，以前から継続しているグレード 3 の貧血（濃厚赤血球の輸血あり）が認められた。有害事象として肺動脈血栓症及び心停止が発現し，死亡に至った。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクス又はプラセボを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日を経て，予定最終用量 400 mg/日まで漸増）し，1–7 日目にアザシチジン 75 mg/m^2/日を皮下投与又は静脈内投与する計画であった。

Event 1 及び 2 の臨床経過：

投与–15 日目，腫瘍崩壊症候群の予防のため入院した。投与 3 日目，入院中に被験者の状態が急激に悪化し，びまん性のチアノーゼが認められた。血圧は 60/40 mmHg へ低下し，末梢血管の脈拍が消失していた。挿管，人工呼吸，間接心臓マッサージ及び epinephrine による蘇生が開始された。これらの処置が奏効し，心臓の活動が回復した。肺動脈血栓症が発現し，心不全が併発した。被験者は集中治療室（ICU）に搬送された。治療として，enoxaparin 及び epinephrine が投与された。臨床検査の結果，D ダイマーが 5000 µg/mL（基準範囲：0.063–0.701 µg/mL）と増加が認められ，トロポニンは 0 ng/mL（基準範囲：0–0.1 ng/mL）であった。その後のトロポニン及び D ダイマーの結果は報告がなかった。投与 4 日目（最終投与後 1 日目），肺動脈血栓症のため，ベネトクラクス及びアザシチジンの投与を中断した。レベル 1 の昏睡に陥った。代謝性脳症及び高血圧の併発が報告された。治療として，metoprolol，norepinepherine，choline alfoscerate，diazepam，morphine，propofol，isosorbide dinitrate 及び suxamethonium が投与された。強心剤投与下で血圧 140/80 mmHg，脈拍数 85 bpm であった。投与 5 日目（最終投与後 2 日目），心不全は回復したと判断された。翌日，血小板減少症の併発が報告され，治療として血小板が投与された。投与 7 日目（最終投与後 4 日目），pipecuronium 及び verapamil の投与が追加された。投与 8 日目（最終投与後 5 日目），肺炎が併発し，治療として meropenem が投与された。投与 10 日目（最終投与後 7 日目），心停止が認められた。心肺蘇生（CPR）が開始され，epinephrine が投与された。蘇生は成功せず，治験責任医師によると，被験者は心停止のため死亡した。その他の情報提供はなかった。

治験責任医師は，肺動脈血栓症とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として慢性安定狭心症，発作性心房細動及び動脈性高血圧を挙げた。治験依頼者は，肺動脈血栓症とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，複数の心血管疾患，肥満及び原疾患の AML が他の原因である可能性がより高いと判断した。

治験責任医師は，心停止とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として AML を挙げた。治験依頼者は，心停止とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として原疾患の AML 及び複数の心血管疾患を挙げた。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	Platelets Reference Range: 150 to 400 x 10^9/L	Hemoglobin Reference Range: 135 to 175 x
Day -14 (Screening)	300 (reference range: not provided)	91
Day 1	250 (reference range: not provided)	82
Day 3	220 (reference range: not provided)	73
Day 5 (Post-Treatment Day 2)	120	86
Day 10 (Post-Treatment Day 7)	220 (reference range: not provided)	104

被験者番号 65902

Event #1 of 2 : Serious Adverse Event, AE Leading to Discontinuation of Study Drug

Preferred term 虚血性脳卒中

Event #2 of 2 : Serious Adverse Event, Death

Preferred term 虚血性脳卒中

被験者は6[redacted]歳の白人女性で，20[redacted]年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，グレード 4 の輸血依存性血小板減少症，グレード 3 の輸血依存性貧血及び慢性安定狭心症が認められた。有害事象として 2 件の虚血性脳卒中が発現し，1 件は死亡に至った。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクス又はプラセボを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日を経て，予定最終用量 400 mg/日まで漸増）し，1–7 日目にアザシチジン 75 mg/m^2/日を皮下投与又は静脈内投与する計画であった。

Event 1 及び 2 の臨床経過：

投与–18 日目，被験者は「診断及び治療選択を確定させるための検査」のため入院した。投与 17 日目，入院中に右側頭部に鋭い痛みと左側不全片麻痺が認められた。脳のコンピュータ断層撮影（CT）検査では，虚血性脳卒中と共に両側半球への血液の流入及び脳浮腫が認められた。虚血性脳卒中が発現した。虚血性脳卒中のため，ベネトクラクスの投与を中断し，最終投与日は投与 17 日目であった。アザシチジンの投与は有害事象発現時点で予定されていなかったため，行われなかった。治療として，tranexamic acid，血小板輸血（3 回）血漿輸血（2 回）及び濃厚赤血球（PRBC）輸血（1 回）が行われた。人工呼吸が開始された。その後，虚血性脳卒中のため，ベネトクラクス及びアザシチジンの投与を中止し，アザシチジンの最終投与日は投与 7 日目であった。投与 18 日目（最終投与後 1 日目），臨床検査の結果，血小板数が 9×10^9 /L（基準範囲：150–400 × 10^9 /L）であった。その他の関連する臨床検査値を下表に示す。被験者の状態は徐々に悪化し，「意識レベルは昏睡 2–3」であり，被験者は集中治療室へ搬送された。急性心不

全（dopamine により治療）及び間質性肺疾患（報告用語：急性両側性間質性肺炎）が併発し，meropenem の投与が継続された。更に，投与 18 日目（最終投与後 1 日目）に血小板輸血（1 回），PRBC 輸血（1 回）及び血漿輸血（4 回）が行われた。投与 20 日目（最終投与後 3 日目），心肺蘇生，並びに epinephrine 及び atropine の投与が行われたが，被験者は虚血性脳卒中のため死亡した。その他の情報提供はなかった。

治験責任医師は，1 回目の虚血性脳卒中とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として血小板減少症を挙げた。治験依頼者は，1 回目の虚血性脳卒中とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として AML の合併症である可能性がより高いと判断した。

治験責任医師は，2 回目の虚血性脳卒中とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として血小板減少症を挙げた。治験依頼者は，2 回目の虚血性脳卒中とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，本事象は原疾患の白血病の合併症と関連している可能性がより高いと判断した。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	Platelets Reference Range: 150 to 400 x 10^9/L	Hemoglobin Reference Range: 115 to 155 g/L
Day -14 (Screening)	28	84
Day 1	20	87
Day 15	3	51
Day 18 (Post-Treatment Day 1)	9	Not Provided

被験者番号 66106

Event #1 of 4 : Serious Adverse Event, Event of Interest

Preferred term	腸球菌性敗血症；大腸菌性敗血症

Event #2 of 4 : Serious Adverse Event

Preferred term	壊死性大腸炎

Event #3 of 4 : Serious Adverse Event

Preferred term	脳血腫

Event #4 of 4 : Serious Adverse Event, AE Leading to Discontinuation of Study Drug, Death

Preferred term	脳血腫

被験者は 7[redacted] 歳の白人女性で，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，グレード 1 の白血球増加症（hydroxycarbamide により治療），グレード 4 の好中球減少症，グレード 3 の輸血依存性貧血，グレード 4 の輸血依存性血小板減少症，糖尿病，高血圧及び脳血管発作が認められた。有害事象として腸球菌性敗血症；大腸菌性敗血症，壊死性大腸炎及び 2 件の脳血腫が発現し，1 件の脳血腫は死亡に至った。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクス又はプラセボを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日を経て，予定最終用量 400 mg/日まで漸増）し，1–7 日目にアザシチジン 75 mg/m^2/日を皮下投与又は静脈内投与する計画であった。

Event 1，2，3 及び 4 の臨床経過：

投与–22 日目，腫瘍崩壊症候群の予防のため入院した。投与 7 日目（最終投与後 1 日目），体温は 39°C であり，下痢及び腹痛が認められた。腸球菌性敗血症；大腸菌性敗血症及び壊死性大腸炎のため，入院期間が延長された。点状出血の併発が報告され，治療として血小板輸血が行われた。関連する臨床検査値を下表に示す。腸球菌性敗血症；大腸菌性敗血症，壊死性大腸炎及び併発した点状出血のため，ベネトクラクス及びアザシチジンの投与を中断し，ベネトクラクス及びアザシチジンの最終投与日は投与 6 日目であった。血液培養検査の結果，大腸菌及び *Enterococcus faecalis* 陽性であった。治療として，抗生剤，omeprazole，paracetamol，potassium 及び magnesium sulfate（静脈内），sodium chloride（静脈内），並びに haemofiltrationsloesung HF 24（静脈内）が投与された。投与 8 日目（最終投与後 2 日目），腹部超音波検査の結果，胆石症，慢性胆嚢炎の悪化，尿路結石症及び右腎結石が認められたが，これらの結果は治験責任医師によると臨床的に重要ではなかった。アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び慢性胆嚢炎の併発が報告された。これらの併発事象に対する特定の治療的介入は報告されなかった。投与 10 日目（最終投与後 4 日目），貧血の併発が報告され，治療として濃厚赤血球が輸血された。投与 11 日目（最終投与後 5 日目），鼻出血が併発した。併発した本事象に対する特定の治療的介入は報告されなかった。投与 12 日目（最終投与後 6 日目），壊死性大腸炎は回復したと判断された。投与 14 日目（最終投与後 8 日目），脳血腫が発現し，高血圧の併発が報告された。意識レベルの低下，グラスゴー昏睡尺度スコア 4，光反応の欠如，硬直のない後頭筋，広範囲の筋緊張低下，バビンスキー徴候両側陽性及び疼痛刺激による除脳硬直が認められた。血圧は 160/90（単位：報告なし）であった。挿管後に人工呼吸が開始され，被験者は集中治療室へ搬送された。脳のコンピュータ断層撮影検査では，左側頭 / 頭頂 / 後頭部の脳内血腫と共に，脳室内及びくも膜下出血が認められた。神経内科及び脳神経外科と相談した結果，外科処置は適応外と助言された。治療として，抗生剤，metronidazole，omeprazole，paracetamol，haemofiltrationsloesung HF 24，filgrastim，potassium（静脈内）及び sodium chloride（静脈内）の継続投与に加えて，citicoline，captopril，nifedipine 及び

magnesium sulfate が投与された。投与 15 日目（最終投与後 9 日目），被験者の状態は悪化し，心停止が発現した。心肺蘇生が 30 分行われたが奏効せず，被験者は脳血腫のため死亡した。

治験責任医師は，腸球菌性敗血症；大腸菌性敗血症とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として感染を挙げた。治験依頼者は，腸球菌性敗血症；大腸菌性敗血症とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として消化管からの感染と，付加的リスクであるベースライン時の好中球減少症及び糖尿病を挙げた。

治験責任医師は，壊死性大腸炎とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として好中球減少症を挙げた。治験依頼者は，壊死性大腸炎とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として AML によるベースライン時のグレード 4 の好中球減少症及び感染性合併症のリスクを挙げた。

治験責任医師は，脳血腫とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因としてグレード 4 の輸血依存性血小板減少症を挙げた。治験依頼者は，脳血腫とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として既存の輸血依存性血小板減少症を伴う原疾患の AML，高血圧及び脳血管発作の病歴を挙げた。

治験責任医師は，転帰死亡の脳血腫とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因としてグレード 4 の輸血依存性血小板減少症を挙げた。治験依頼者は，転帰死亡の脳血腫とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として既存の輸血依存性血小板減少症を伴う原疾患の AML，高血圧及び脳血管発作の病歴を挙げた。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	Neutrophils Reference Range: 1.900 to 6.070 x 10^9/L	White Blood Cells Reference Range: 4.0 to 9.0 x 10^9/L	Hemoglobin Reference Range: 120 to 140 g/L	Platelets Reference Range: 150 to 400 x 10^9/L
Day -17 (Screening)	0.576	19.2	77	14
Day 1	0.215	21.5	66	13
Day 7 (Post-Treatment Day 1)	0.040	0.1	Not provided	Not provided
Day 8 (Post-Treatment Day 2)	0.020	0.1	60	2
Day 12 (Post-Treatment Day 6)	0.010	0.1	Not provided	6
Day 13 (Post-Treatment Day 7)	Not provided	Not provided	Not provided	4
Day 14 (Post-Treatment Day 8)	Not provided	Not provided	Not provided	2

Treatment Day	C-reactive protein Reference Range: 0.0 to 5.0 mg/L	Prothrombin time Reference Range: 9 to 13 sec	Fibrinogen Reference Range: 2.00 to 3.93 g/L
Day -17 (Screening)	Not provided	13	Not provided
Day 1	Not provided	22	Not provided
Day 7 (Post-Treatment Day 1)	Not provided	Not provided	Not provided
Day 8 (Post-Treatment Day 2)	305.1	21	4.31
Day 12 (Post-Treatment Day 6)	Not provided	Not provided	Not provided
Day 13 (Post-Treatment Day 7)	117.6	Not provided	Not provided
Day 14 (Post-Treatment Day 8)	Not provided	21	4.25 (reference range: 2.76 to 4.71 g/L)

被験者番号 66107

Event #1 of 2 : Serious Adverse Event

Preferred term 心房細動

Event #2 of 2 : Serious Adverse Event, AE Leading to Discontinuation of Study Drug, Death

Preferred term 心房細動

被験者は 7[redacted] 歳の白人男性で，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，冠動脈疾患，右内頚動脈の狭窄，高血圧，腕頭動脈のアテローム性動脈硬化症及び左鎖骨下動脈の狭窄が認められた。有害事象として 2 件の心房細動が発現した。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクス又はプラセボを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日を経て，予定最終用量 400 mg/日まで漸増）し，1–7 日目にアザシチジン 75 mg/m^2/日を皮下投与又は静脈内投与する計画であった。

Event 1 及び 2 の臨床経過：

投与 118 日目，被験者は救急車で来院し，「気を失いそうで」，脱力及び頻脈があると訴えた。心拍数は 114 bpm，血圧は 70/50 mmHg であった。その後，被験者は心房細動のため入院した。治療が行われたが，特定の治療は報告されなかった。翌日，胸部 X 線検査で心拡大が認められた。心筋酵素の臨床検査の結果は報告されなかった。治験責任医師によると，血液循環が停止し，蘇生措置が 30 分間行われたが，奏効しなかった。投与 119 日目，心房細動が悪化し，被験者は死亡した。治験責任医師によると，死因は急性心血管障害であった。ベネトクラクスの投与は投与 118 日目まで継続し，投与 100 日目にサイクル 4 投与 7 日目のアザシチジンの投与を完了した。その他の情報提供はなかった。

治験責任医師は，心房細動とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として心血管系の合併症を挙げた。治験依頼者は，心房細動とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，本事象は基礎疾患の心血管疾患及び高齢による可能性がより高いと判断した。

治験責任医師は，転帰死亡の心房細動とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として心血管系の合併症を挙げた。治験依頼者は，転帰死亡の心房細動とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，本事象は高齢，原疾患の悪性腫瘍，高血圧及びアテローム動脈硬化性心臓硬化症を含む複数の心血管疾患と関連している可能性がより高いと判断した。

被験者番号 70101

Event #1 of 1 : Serious Adverse Event, Death	
Preferred term	死亡

被験者は 7[redacted] 歳の白人男性で，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，発熱性好中球減少症，グレード 4 の好中球減少症，グレード 4 の輸血依存性血小板減少症，グレード 3 の輸血依存性貧血及び高血圧が認められた。有害事象として死亡が発現した。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクス又はプラセボを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日を経て，予定最終用量

400 mg/日まで漸増）し，1–7 日目にアザシチジン 75 mg/m²/日を皮下投与又は静脈内投与する計画であった。

Event 1 の臨床経過：

投与 108 日目，被験者は自宅で死亡した。死因は不明であり，剖検は実施されなかった。被験者は死亡日までプラセボの投与を継続し，投与 96 日目にサイクル 4 投与 7 日目のアザシチジンの投与を完了した。その他の情報提供はなかった。

治験責任医師は，死亡とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，被験者は自宅で死亡したため，他の原因を確認できないとした。治験依頼者は，死亡とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，輸血依存性血小板減少症及び貧血を伴う AML，高齢，並びに最近複数回認められた原疾患に関連する発熱性好中球減少症と関連している可能性がより高いと判断した。

被験者番号 70106

Event #1 of 1 : Serious Adverse Event, Death

Preferred term	死亡

被験者は 7[redacted] 歳の白人男性で，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，グレード 4 の好中球減少症，グレード 3 の輸血依存性貧血及び原因不明の右腎摘除が認められた。有害事象として死亡が発現した。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクス又はプラセボを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日を経て，予定最終用量 400 mg/日まで漸増）し，1–7 日目にアザシチジン 75 mg/m²/日を皮下投与又は静脈内投与する計画であった。

Event 1 の臨床経過：

投与 25 日目（本有害事象発現前），C-反応性蛋白（CRP）増加が認められた（217.1 mg/L［基準範囲：報告なし］）。予防措置として，caspofungin 及び複数の抗生剤の投与を開始した。ベネトクラクス及びアザシチジンの投与は中断せずに継続した。投与 36 日目，CRP が 3.8 mg/L（基準範囲：報告なし）であったため，C-反応性蛋白増加は回復したと判断された。その他の情報提供はなかった。投与 57 日目（本有害事象発現前），臨床検査の結果，血小板数が 30×10^9 /L（基準範囲：150–400 × 10^9 /L）であり，グレード 3 の血小板減少症が報告された。治療として，血小板輸血が行われ，本事象は同日に回復したと判断された。投与 61 日目（本有害事象発現前），臨床検査の結果，血小板数が 39×10^9 /L（基準範囲：150–400 × 10^9 /L）であった。投与 74 日目，被験者は自宅で死亡した。死因は不明であるが，治験責任医師によると，疾患進行と関連はなかった。剖検は実施されなかった。ベネトクラクスの投与は死亡日まで継続し，

ベネトクラクスの最終投与日は投与 74 日目であった。アザシチジンの投与はサイクル 3 が完了し，最終投与日は投与 63 日目であった。その他の情報提供はなかった。

治験責任医師は，死亡とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因を不明としたが，死亡は有害事象や疾患進行とは関連がなかった。治験依頼者は，死亡とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として原疾患の AML の合併症と関連している可能性がより高いと判断した。

被験者番号 70108

Event #1 of 4 : Serious Adverse Event	
Preferred term	発熱性好中球減少症

Event #2 of 4 : Serious Adverse Event, Event of Interest	
Preferred term	直腸膿瘍

Event #3 of 4 : Serious Adverse Event, Event of Interest	
Preferred term	敗血症

Event #4 of 4 : Serious Adverse Event, Death	
Preferred term	心停止

被験者は 7[redacted] 歳の白人男性で，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，グレード 4 の輸血依存性血小板減少症，グレード 3 の輸血依存性貧血，甲状腺機能低下症，高血糖，脂肪肝，紙巻タバコの元喫煙者（1 箱/日を 50 年間）が認められた。有害事象として直腸膿瘍，発熱性好中球減少症，敗血症及び心停止が発現し，死亡に至った。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクス又はプラセボを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日を経て，予定最終用量 400 mg/日まで漸増）し，1–7 日目にアザシチジン 75 mg/m^2/日を皮下投与又は静脈内投与する計画であった。

Event 1，2，3 及び 4 の臨床経過：

投与 86 日目，被験者は来院時に痙攣（部位不明），「38°C 超」の発熱，疲労，疼痛（部位不明）及び炎症を訴え，発熱性好中球減少症及び直腸膿瘍のため入院した。臨床検査の結果，好中球数が 0.07 × 10^9 /L（基準範囲：1.8–7.7 × 10^9 /L）であった。その他の関連する臨床検査値を下表に示す。下腹部のコンピュータ断層撮影（CT）検査では，肛門「ルート」の壁肥厚及び肛門管の左側壁に少量の堆積が認められた。尿培養検査の結果は陰性で，便培養検査では *Salmonella* 属及び *Shigella* 属が検出された。治療として，diosmin，metronidazole，pip / tazo，lidocaine，magnesium，ibuprofen，meropenem，procto-glyvenol，teicoplanin，pheneticillin 及び

tramadol hydrochloride が投与された。直腸膿瘍及び発熱性好中球減少症のため，サイクル 4 のアザシチジンの投与を延期し，ベネトクラクスの投与を中断した。ベネトクラクスの最終投与日は投与 85 日目であった。投与 87 日目，体温は 38.2°C であった。投与 90 日目，発熱性好中球減少症は治験責任医師により回復したと判断された。同日，ベネトクラクス及びアザシチジンの投与を再開した。投与 95 日目，直腸膿瘍のドレナージが行われた。投与 97 日目，被験者は退院し，直腸膿瘍は継続していた。直腸膿瘍のため，投与 97 日目にベネトクラクスの投与を再度中断し，ベネトクラクスの最終投与日は投与 96 日目であった。アザシチジンの投与はその時点で予定されていなかったため，行われなかった。投与 100 日目（最終投与後 4 日目），被験者は敗血症のため入院した。グレード 4 の白血球減少症の併発が報告され，本事象に対する特定の治療的介入は報告されなかった。臨床検査の結果，好中球数 0.07×10^9 /L（基準範囲：1.8–7.7×10^9 /L），白血球数 0.70×10^9 /L（基準範囲：4.5–11×10^9 /L）であり，体温は 39°C であった。治療として，pheneticillin，teicoplanin，filgrastim 及び glucose が投与された。投与 102 日目（最終投与後 6 日目），心停止が発現した。治療として，epinephrine，sodium bicarbonate，furosemide 及び salbutamol が投与された。臨床検査の結果，炭酸ガス分圧（PCO2）50.1 mmHg（基準範囲：35–48 mmHg），PO2 39.9 mmHg（基準範囲：83–108 mmHg），「SO2」34.2%（基準範囲：95%–99%），血液 pH 6.839（基準範囲：7.35–7.45）であった。心肺蘇生（CPR）が開始され，挿管が行われた。CPR は奏効せず，投与 102 日目（最終投与後 6 日目）に被験者は心停止のため死亡した。その他の情報提供はなかった。

治験責任医師は，直腸膿瘍とベネトクラクス / プラセボ及びアザシチジンとの因果関係を「関連あり」と判断した。治験依頼者は，直腸膿瘍とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，肛門直腸膿瘍は肛門陰窩–肛門腺の閉塞に起因することが最も多い，頻度の高い肛門直腸感染であることを挙げた。

治験責任医師は，発熱性好中球減少症とベネトクラクス / プラセボ及びアザシチジンとの因果関係を「関連あり」と判断した。治験依頼者は，発熱性好中球減少症とベネトクラクス / プラセボ及びアザシチジンとの因果関係を「関連あり」と判断した。

治験責任医師は，敗血症とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として難治性疾患を挙げた。治験依頼者は，敗血症とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，原疾患の AML を有する高齢の免疫抑制被験者において継続している肛門直腸膿瘍と関連している可能性がより高いと判断した。

治験責任医師は，心停止とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，被験者は難治性疾患により死亡したと判断した。治験依頼者は，心停止とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，原疾患の難治性 AML を有する高齢の免疫抑制被験者における敗血症の合併症と関連している可能性がより高いと判断した。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	Neutrophils Reference Range: 1.8 to 7.7 x10^9/L	White Blood Cells Reference Range: 4.5 to 11 x10^9/L	C-Reactive Protein Reference Range: 0 to 5 mg/L
Day -12 (Screening)	2.53 (reference range: not provided x10^9/L)	14.6	Not provided
Day 1	2.97 (reference range: not provided x10^9/L)	20.8	Not provided
Day 59	0.04	1.6	Not provided
Day 86	0.07	1.0	125
Day 90	0.21	2.5	Not provided
Day 100 (Post-Treatment Day 4)	0.07	0.7	206.6
Day 101 (Post-Treatment Day 5)	0.14	1.3	232.8

被験者番号 70205

Event #1 of 2 : Serious Adverse Event, AE Leading to Discontinuation of Study Drug

Preferred term	全身健康状態低下

Event #2 of 2 : Serious Adverse Event, Death

Preferred term	全身健康状態低下

被験者は 7[redacted] 歳の白人男性で，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，グレード 3 の好中球減少症，グレード 3 の輸血依存性貧血，高血圧，高コレステロール血症及び糖尿病が認められた。有害事象として 2 件の全身健康状態低下が発現し，1 件は死亡に至った。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクス又はプラセボを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日を経て，予定最終用量 400 mg/日まで漸増）し，1–7 日目にアザシチジン 75 mg/m^2/日を皮下投与又は静脈内投与する計画であった。

Event 1 及び 2 の臨床経過：

投与 14 日目，被験者は来院時に脱力が突然認められたと訴え，全身健康状態低下のため入院した。治療として，pyridoxine hydrochloride with thioctic，tramadol，folic acid，metformin，difflam-c，pantoprazole，paracetamol，metoprolol，ranitidine 及び atenolol が投与された。投与 15 日目，pip / tazo の投与が追加された。関連する臨床検査値を下表に示す。投与 16 日目，furosemide，methylprednisolone 及び salbutamol が治療に追加された。全身健康状態低下のため，

プラセボ及びアザシチジンの投与を中止し，プラセボの最終投与日は投与 16 日目，アザシチジンの最終投与日は投与 7 日目であった。投与 17 日目（最終投与後 1 日目），被験者の状態は更に悪化し，全身健康状態低下の悪化が認められた。呼吸困難となった後，挿管が行われた。同日，心停止に至ったため，心肺蘇生（CPR）と共に epinephrine の静脈内投与が開始された。CPR は奏効せず，被験者は全身健康状態低下の悪化のため死亡した。

治験責任医師は，全身健康状態低下とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として AML との関連を挙げた。治験依頼者は，全身健康状態低下とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として原疾患の AML の合併症と関連している可能性がより高いと判断した。

治験責任医師は，転帰死亡の全身健康状態低下とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として AML との関連を挙げた。治験依頼者は，転帰死亡の全身健康状態低下とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，バイパス手術，糖尿病及び高血圧の病歴を含む複数の合併症を有する高齢被験者における原疾患の AML の合併症と関連している可能性がより高いと判断した。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	Neutrophils Reference Range: 1.8 to 6.98 x 10^9/L	White Blood Cells Reference Range: 3.9 to 10.9 x 10^9/L	Hemoglobin Reference Range: 135 to 169 g/L	Platelets Reference Range: Not Provided x 10^9/L
Day -7 (Screening)	0.97	1.6	78	220
Day 1	0.78	1.3	82	204
Day 2	0.76	1.2	90	226
Day 8	1.04	1.8	91	222
Day 14	Not provided	3.0	84	65 (reference range: 166 to 308 x 10^9/L)
Day 15	3.44 (reference range: not provided x 10^9/L)	4.3 (reference range: not provided x 10^9/L)	82	70 (reference range: 166 to 308 x 10^9/L)

被験者番号 74001

Event #1 of 7 : Serious Adverse Event, Event of Interest

Preferred term 肺炎

Event #2 of 7 : Serious Adverse Event	
Preferred term	急性冠動脈症候群

Event #3 of 7 : Serious Adverse Event	
Preferred term	急性心筋梗塞

Event #4 of 7 : Serious Adverse Event	
Preferred term	脳血管発作

Event #5 of 7 : Serious Adverse Event	
Preferred term	下痢

Event #6 of 7 : Serious Adverse Event	
Preferred term	顔面骨骨折

Event #7 of 7 : Serious Adverse Event	
Preferred term	転倒

Death, Event of Interest	
Preferred term	疾患進行

被験者は8[redacted]歳の白人男性で，20[redacted]年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，グレード 4 の好中球減少症，グレード 4 の白血球減少症，グレード 3 の血小板減少症，グレード 3 の輸血依存性貧血及び高血圧が認められた。有害事象として肺炎，急性冠動脈症候群，急性心筋梗塞，脳血管発作，下痢，転倒及び顔面骨骨折が発現し，疾患進行のため死亡に至った。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクス又はプラセボを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日を経て，予定最終用量 400 mg/日まで漸増）し，1–7 日目にアザシチジン 75 mg/m^2/日を皮下投与又は静脈内投与する計画であった。

Event 1，2，3，4，5，6，7 及び疾患進行の臨床経過：

投与–3 日目，被験者は入院した（理由不明）。投与 1 日目，治験実施計画書に従い，プラセボ及びアザシチジンの投与を開始した。投与 3 日目，被験者は来院時に低酸素症を訴え，肺炎のため，入院期間が延長された。室内気吸入時の酸素飽和度は 88%であったが，発熱や咳嗽の症状はなかった。酸素飽和度低下のため，鼻カニューレを介した酸素投与（3–4 L）が開始された。胸部 X 線検査の結果，右下葉に新たな浸潤影が認められたため，抗生剤の投与が開始された。血液培養検査の結果，メチシリン耐性黄色ブドウ球菌，バンコマイシン耐性腸球菌（VRE）

及びカルバペネム耐性腸内細菌科細菌（CRE）陰性であった。関連する臨床検査の結果は，白血球数 0.6×10^9 /L（基準範囲：4.0–11.0 $\times 10^9$ /L），好中球数 0.2×10^9 /L（基準範囲：2–7.7 $\times 10^9$ /L）であった。その他の臨床検査値を下表に示す。治験責任医師によると，鼻カニューレを介した酸素投与開始後に酸素飽和度は回復した。Azithromycin を単回投与するため，投与 4 日目にプラセボの用量 200 mg へ減量し，アザシチジンの投与は中断せずに継続した。投与 5 日目，プラセボの投与を 400 mg で再開した。投与 10 日目，肺炎は回復したと判断された。

入院中の投与 12 日目の身体所見では心室性 / 心房性期外収縮が認められ，心電図検査が実施された。急性冠動脈症候群のため，入院期間が延長された。心電図検査の結果，洞調律，PR 延長，下壁での ST 低下を伴う T 波逆転を含むスクリーニング時の心電図から変化がみられた。トロポニン 0.14 ng/mL（基準範囲：0.03–0.1 ng/mL）を含む心筋酵素の軽度上昇が認められ，心エコーでは駆出率は 45%で，局所的な壁運動異常が認められた。その他の関連する臨床検査値を下表に示す。治験責任医師によると，被験者は血小板減少症の病歴があるため，カテーテル処置や二剤併用抗血小板療法（DAPT）の対象とならないため，外来患者としての経過観察が助言された。急性冠動脈症候群に対する薬物治療は行われなかった。プラセボの投与は中断せずに継続した。アザシチジンの投与は有害事象発現時点で予定されていなかったため，行われなかった。投与 12 日目，急性冠動脈症候群は回復したと判断された。投与 15 日目，被験者は退院した。

投与 18 日目，被験者は予定された医学的評価のため来院し，胸痛及び全身脱力を訴えた。心電図では，下壁での ST 上昇と共に対側の ST 低下が認められた。その後，被験者は急性心筋梗塞のため入院した。同日，右冠動脈のバルーン血管形成を伴うカテーテル処置が行われ，左冠動脈主幹部狭窄が認められた。処置後，治験責任医師は臨床症状の消失を報告した。関連する臨床検査値を下表に示す。治療として，acetylsalicylic acid の予防投与が行われた。プラセボの投与は中断せずに継続した。アザシチジンの投与は有害事象発現時点で予定されていなかったため，行われなかった。急性心筋梗塞は同日の投与 18 日目に回復したと判断された。投与 19 日目，心エコーでは，左室駆出率 45%，三尖弁の石灰化，軽度の左室肥大，軽度の僧帽弁機能不全，軽度の右室拡張，軽度の右室機能不全，軽度の右逆流，軽度の三尖弁逆流及び軽度の肺動脈収縮期圧上昇が認められた。投与 21 日目，カテーテル処置後に錯乱がみられた。脳のコンピュータ断層撮影（CT）検査では，亜急性期の左側頭–後頭部梗塞が認められ，脳血管発作（CVA）のため入院期間が延長された。投与 22 日目，神経学的評価を実施した結果，時間や場所の認識欠如，指示の遂行不能，集中及び注意困難が報告された。本事象に対する特定の治療的介入は報告されなかった。プラセボの投与は中断せずに継続した。アザシチジンの投与は有害事象発現時点で予定されていなかったため，行われなかった。投与 27 日目，被験者は退院し，CVA は継続していた。

投与 38 日目，下痢が過去 2 日間認められた。投与 40 日目，被験者は下痢のため入院した。痔核及び裂肛が併発した。血液及び便の培養検査では，*Clostridium difficile*，VRE 及び CRE 陰性であった。腹部 X 線検査では，結腸に沿って内部に便がみられた。入院中に治療として，

magnesium compresses，pramocaine，paraffin，metamizole，oxycodone，proctozorin，targin，portalak，その他すべての治療薬（pramin + tramal）及び morphine が投与された。

投与 44 日目，被験者はベッドから転落し，転倒及び顔面骨骨折（鼻）のため入院期間が延長された。頭部 CT 検査で鼻骨折が確認された。治療として，magnesium compress が投与された。プラセボの投与は中断せずに投与 49 日目まで継続した。アザシチジンの投与は有害事象発現時点で予定されていなかったため，行われなかった。投与 49 日目，被験者は疾患進行のため死亡した。投与 26 日目に実施された最後の効果判定で治療抵抗と判定され，骨髄穿刺では芽球比率は 70%であった。投与 29 日目の末梢血芽球比率は 7.1%であった（基準範囲：報告なし）。

治験責任医師は，肺炎とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，被験者は治験組入れ前から好中球減少症が認められ，長期化した好中球減少症がおそらく肺炎の原因であった。治験依頼者は，肺炎とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，治験薬投与開始前からグレード 4 の好中球減少症が認められる高齢被験者における原疾患の AML による免疫抑制と関連している可能性がより高いと判断した。

治験責任医師は，急性冠動脈症候群とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因としてリスク因子である年齢，性別及び高血圧を挙げた。治験依頼者は，急性冠動脈症候群とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として高齢及び基礎疾患の高血圧を挙げた。

治験責任医師は，急性心筋梗塞とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因としてリスク因子である年齢，性別及び高血圧を挙げた。治験依頼者は，急性心筋梗塞とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，高齢，左冠動脈主幹部狭窄及び基礎疾患の高血圧が他の原因である可能性がより高いと判断した。

治験責任医師は，脳血管発作とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，左心臓カテーテル処置及び高血圧と関連している可能性があることを挙げた。治験依頼者は，脳血管発作とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，リスク因子である年齢，高血圧及び急性心筋梗塞と関連している可能性がより高いと判断した。

治験責任医師は，下痢とベネトクラクス / プラセボとの因果関係を「関連なし」と判断し，アザシチジンとの因果関係を「関連あり」と判断した。治験依頼者は，下痢とベネトクラクス / プラセボとの因果関係を「関連なし」と判断し，アザシチジンとの因果関係を「関連あり」と判断した。

治験責任医師は，顔面骨骨折とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として過去の CVA を挙げ，被験者は主に CVA が原因で錯乱がみられ，アヘン製剤の targin も投与されていた。治験依頼者は，顔面骨骨折とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，おそらく外傷の結果であると判断した。

治験責任医師は，転倒とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として過去の CVA を挙げ，被験者は主に CVA が原因で錯乱がみられ，アヘン製剤の targin も投与されていた。治験依頼者は，転倒とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として外傷を伴う偶発的事象によるものと判断した。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	Neutrophils Reference Range: 0.2 to 7.7 x 10^9/L	White Blood Cells Reference Range: 4 to 11 x 10^9/L	Platelets Reference Range: 140 to 450 x 10^9/L	Hemoglobin Reference Range: 135 to 175 g/L
Day -10 (Screening)	0.3	1.0	52	100
Day 1	0.1	0.9	36	75
Day 2	0.2	0.8	35	71
Day 3	0.2	0.6	37	80
Day 4	0.2	0.8	38	76
Day 5	0.3	0.8	36	76
Day 8	0.6	1.3	40	83
Day 12	Not provided	Not provided	Not provided	Not provided
Day 13	Not provided	Not provided	Not provided	Not provided
Day 14	0.9	8.4 (reference range: not provided x 10^9/L)	Not provided	Not provided
Day 15	0.5	4.9 (reference range: not provided x 10^9/L)	18	95
Day 18	Not provided	Not provided	Not provided	Not provided
Day 19	Not provided	Not provided	Not provided	Not provided
Day 22	0.8	1.7	90	93
Day 26	0.7	Not provided	78	Not provided
Day 29	0.6	2.2	83	98

Treatment Day	Troponin Reference Range: 0.03 to 0.1 ng/mL	Creatine Kinase Reference Range: 10 to 270 U/L)
Day -10 (Screening)	Not provided	Not provided
Day 1	Not provided	Not provided
Day 12	0.14	Not provided
Day 13	0.19	Not provided
Day 14	0.40	Not provided
Day 15	0.65	Not provided
Day 18	0.91	202
Day 19	1.64	278
Day 22	Not provided	Not provided
Day 26	Not provided	Not provided
Day 29	Not provided	Not provided

被験者番号 74101

Event #1 of 3 : Serious Adverse Event, Event of Interest	
Preferred term	腫瘍崩壊症候群

Event #2 of 3 : Serious Adverse Event, AE Leading to Discontinuation of Study Drug, Event of Interest	
Preferred term	腸球菌感染；クレブシエラ感染

Event #3 of 3 : Serious Adverse Event, Death, Event of Interest	
Preferred term	腸球菌感染；クレブシエラ感染

被験者は 8[redacted] 歳の白人男性で，20[redacted] 年に骨髄異形成症候群と診断された後，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，高血圧，低マグネシウム血症，グレード 1 の白血球増加症（hydroxycarbamide により治療），グレード 4 の好中球減少症，グレード 3 の輸血依存性貧血，グレード 3 の断続的な血小板減少症，グレード 4 の輸血依存性血小板減少症及びグレード 1 の軽度の汎血球減少症，紙巻タバコの元喫煙者（1 箱/日を 45 年間）が認められた。有害事象として腫瘍崩壊症候群（TLS）及び 2 件の腸球菌感染；クレブシエラ感染が認められ，1 件は死亡に至った。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクス又はプラセボを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日を経て，予定最終用量 400 mg/日まで漸増）し，1–7 日目にアザシチジン 75 mg/m^2/日を皮下投与する計画であった。

Event 1，2 及び 3 の臨床経過：

投与–27 日目（治験開始前），腫瘍崩壊症候群（TLS）予防のため allopurinol の投与を開始した（投与 14 日目まで継続）。投与–1 日目，被験者は治験実施計画書に従い，TLS 予防のため入院し，sodium chloride 2 L の静脈内輸液を開始した。投与 1 日目の初回投与前の臨床検査の結果，白血球数 27.3×10^9 /L（基準範囲：4–10.8×10^9 /L），尿酸塩 523.5 µmol/L（基準範囲：208.2–428.3 µmol/L），クレアチニン 108 µmol/L（基準範囲：59–103 µmol/L），乳酸脱水素酵素（LDH）542 U/L（基準範囲：100–260 U/L）であった。投与 1 日目，ベネトクラクス及びアザシチジンの投与を開始した。初回投与約 6–8 時間後の臨床検査の結果，リン酸塩 1.4 mmol/L（基準範囲：0.6–1.3 mmol/L），尿酸塩 505.6 µmol/L（基準範囲：208.2–428.3 µmol/L），クレアチニン 114 µmol/L（基準範囲：59–103 µmol/L），LDH 1025 U/L（基準範囲：100–260 U/L）であり，TLS が報告された。その他の関連する臨床検査値を下表に示す。乳酸脱水素酵素（LDH）増加及び発熱性好中球減少症（体温 39.2°C）が併発した。TLS 及び LDH 増加のため，ベネトクラクス及びアザシチジンの投与を中断し，ベネトクラクス及びアザシチジンの最終投与日は投与 1 日目であった。TLS の治療として，rasburicase 及び aluminum hydroxide が投与され，併発した発熱性好中球減少症に対して pip / tazo 及び metamizole が投与された。投与 2 日目，発熱性好中球減少症は回復したと判断された。投与 6 日目，低カリウム血症が併発し，治療として potassium が投与された。投与 7 日目，臨床検査の結果，リン酸塩 0.7 mmol/L（基準範囲：報告なし），尿酸塩 113 µmol/L（基準範囲：208.2–428.3 µmol/L），クレアチニン 148 µmol（基準範囲：59–103 µmol/L）であり，TLS は回復したと判断された。投与 8 日目にベネトクラクス（100 mg で再開し，再度漸増）及びアザシチジンの投与を再開したが，その後，TLS の報告はなかった。投与 14 日目，被験者は退院し，併発した LDH 増加及び低カリウム血症は継続していた。投与 16 日目，LDH 増加は回復したと判断された。

投与 20 日目，被験者は自宅での発熱（体温：報告なし）を訴えた後，翌日に入院した。最高体温は 39.7°C であった。血液培養検査の結果，肺炎桿菌及び *Enterococcus faecium* が検出され，腸球菌感染；クレブシエラ感染が報告された。関連する臨床検査値を下表に示す。治療として，抗生剤及び paracetamol が投与された。投与 25 日目，腹部 / 骨盤部コンピュータ断層撮影（CT）検査では，膿瘍の所見は認められず，回腸遠位部に壁肥厚がみられた。腸球菌感染；クレブシエラ感染のため，ベネトクラクス及びアザシチジンの投与を中断後に中止した。ベネトクラクスの最終投与日は投与 27 日目，アザシチジンの最終投与日は投与 13 日目であった。投与 31 日目（最終投与後 4 日目），メレナの併発が報告された。治療として pantoprazole 及び omeprazole が投与され，メレナは同日に回復した。投与 32 日目（最終投与後 5 日目），グレード 4 の好中球減少症が併発し，治療として filgrastim が投与された。投与 36 日目（最終投与後 9 日目），低カリウム血症は回復したと判断された。好中球減少症は継続しており，被験者は投与 38 日目（最終投与後 11 日目）に腸球菌感染；クレブシエラ感染の悪化のため死亡した。

治験責任医師は，腫瘍崩壊症候群とベネトクラクス / プラセボとの因果関係を「関連あり」と判断し，アザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断した。治験依頼者は，腫瘍崩壊症候群とベネトクラクス / プラセボ及びアザシチジンとの因果関係を「関連あり」と判断した。

治験責任医師は，1 回目の腸球菌感染；クレブシエラ感染とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，AML による好中球減少症を挙げた。治験依頼者は，1 回目の腸球菌感染；クレブシエラ感染とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，AML によるベースライン時の好中球減少症が原因である可能性がより高く，被験者は発熱性疾患や感染症のリスクがあった。

治験責任医師は，転帰死亡の腸球菌感染；クレブシエラ感染とベネトクラクス / プラセボとの因果関係を「関連なし」と判断し，アザシチジンとの因果関係を「関連あり」と判断した。また，他の原因として AML による好中球減少症を挙げた。治験依頼者は，転帰死亡の腸球菌感染；クレブシエラ感染とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，AML によるベースライン時の好中球減少症が原因である可能性がより高く，被験者は発熱性疾患や感染症のリスクがあった。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	Neutrophils Reference Range: 1.8 to 7.7 × 10^9/L	White Blood Cells Reference Range: 4 to 10.8 × 10^9/L
Day -12 (Screening)	0.94	62.0
Day 1	0.25	27.3
Day 6	0.04	1.2
Day 7	0.03	1.3
Day 21	0.01	0.3
Day 28 (Post-Treatment Day 1)	0.06	0.5
Day 32 (Post-Treatment Day 32)	0.10	0.6
Day 36 (Post-Treatment Day 9)	0.24	0.6

Treatment Day (Time)	Potassium Reference Range: 3.5 to 5.2 mmol/L	Calcium Reference Range: 2.02 to 2.59 mmol/L	Urate Reference Range: 208.2 to 428.3 umol/L	Phosphate Reference Range: 0.6 to 1.3 mmol/L
Day -12 (Screening)	3.3	2.17 (reference range: not provided mmol/L)	232.0 (reference range: not provided mmol/L)	0.6 (reference range: not provided mmol/L)
Day 1 (9:46)	3.7 (reference range: not provided mmol/L)	2.12 (reference range: not provided mmol/L)	523.5	1.0 (reference range: not provided mmol/L)
Day 1 (19:40)	5.2 (reference range: not provided mmol/L)	2.15 (reference range: not provided mmol/L)	505.6	1.4
Day 2 (7:13)	4.8 (reference range: not provided mmol/L)	Not provided	Not provided	1.8
Day 3	3.6 (reference range: not provided mmol/L)	Not provided	Not provided	2.3
Day 4	3.6 (reference range: not provided mmol/L)	Not provided	Not provided	1.8
Day 6	3.4	1.90	166.6	0.9 (reference range: not provided mmol/L)
Day 7	3.5 (reference range: not provided mmol/L)	1.95	113.0	0.7 (reference range: not provided mmol/L)

Treatment Day (Time)	Creatinine Reference Range: 59 to 103 umol/L	Lactate Dehydrogenase Reference Range: 100 to 260 u/L
Day – 12 (Screening)	93 (reference range: not provided umol/L)	465
Day 1 (09:46)	108	542
Day 1 (19:40)	114	1025
Day 6	167	4973
Day 7	148	3132
Day 21	182	419
Day 28 (Post-Treatment Day 1)	110	268
Day 36 (Post-Treatment Day 9)	101 (reference range: not provided umol/L)	185 (reference range: not provided u/L)

被験者番号 74202

Event #1 of 1 : Serious Adverse Event, AE Leading to Discontinuation of Study Drug

Preferred term	疲労

Death, Event of Interest

Preferred term	疾患進行

被験者は 8[redacted] 歳の白人女性で，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，グレード 3 の輸血依存性貧血及び疲労が認められた。有害事象として疲労が発現し，疾患進行のため死亡に至った。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクス又はプラセボを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日を経て，予定最終用量 400 mg/日まで漸増）し，1–7 日目にアザシチジン 75 mg/m^2/日を皮下投与又は静脈内投与する計画であった。

Event 1 及び疾患進行の臨床経過：

疲労が発現する前に被験者の判断でプラセボの投与が中断され，最終投与日は投与 18 日目であった。その他の情報提供はなかった。アザシチジンの投与はその時点で予定されていなかったため，行われなかった。投与 23 日目（最終投与後 5 日目），疲労が発現した。被験者は疲労のため他院に入院した。治験責任医師は家族からの連絡であったため，正確な入院日は報告されなかった。治療として，濃厚赤血球が輸血された。疾患進行及び疲労のため，プラセボ及びアザシチジンの投与を中止した。投与 26 日目（最終投与後 8 日目），被験者はホスピスに移った。投与 40 日目（最終投与後 22 日目），被験者は疾患進行のため死亡した。その他の情報提供はなかった。

治験責任医師は，疲労とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として AML を挙げた。治験依頼者は，疲労とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として高齢，疲労及び貧血の既往症，並びに原疾患の AML を挙げた。

被験者番号 74204

Event #1 of 2 : Serious Adverse Event, Event of Interest	
Preferred term	肺炎

Event #2 of 2 : Serious Adverse Event, Death, Event of Interest	
Preferred term	肺炎

被験者は 7[redacted] 歳の白人女性で，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，グレード 4 の好中球減少症，気管支喘息，心房細動，横隔膜ヘルニア及び既に回復した細菌性扁桃炎が認められた。有害事象として 2 件の肺炎が発現し，1 件は死亡に至った。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクス又はプラセボを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日を経て，予定最終用量 400 mg/日まで漸増）し，1–7 日目にアザシチジン 75 mg/m^2/日を皮下投与又は静脈内投与する計画であった。

Event 1 及び 2 の臨床経過：

投与 121 日目，被験者は失神した後，救急治療室を受診した。体温は 38.5°C で，好中球減少症及び呼吸困難が認められた。被験者は肺炎のため入院した。関連する臨床検査値を下表に示す。治療として，酸素，抗生剤，bisoprolol，verapamil，ipratropium 及び voriconazole が投与された。投与 124 日目，胸部コンピュータ断層撮影（CT）検査では，肺胞性浸潤影と共に気管支透亮像（air bronchogram）が主に右上葉と左下葉に認められた。右下葉のすりガラス状陰影（GGO）はおそらく感染によるものと考えられた。酸素飽和度が 84%であったため，鼻カニューレを介した酸素補給が開始された（濃度の報告なし）。頭部 CT 検査の結果，出血はみられなかった。ホルターモニターによる評価では正常であった。便培養検査の結果は陰性であった。失神の発現は治験責任医師により感染によるものと判断された。肺炎のため，ベネトクラクスの投与を中断し，ベネトクラクスの最終投与日は投与 124 日目であった。アザシチジンの投与はその時点で予定されていなかったため，行われなかった。投与 125 日目（最終投与後 1 日目），酸素飽和度（酸素補給あり）は 92%であった。投与 126 日目（最終投与後 2 日目），心静止に至り，心肺蘇生（CPR）が 10 分間実施されたが奏効しなかった。同日，被験者は肺炎のため死亡した。その他の情報提供はなかった。

治験責任医師は，肺炎とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として感染によるものと判断した。治験依頼者は，肺炎とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として治験開始時に認められた好中球減少症及び原疾患の AML による感染のリスクと関連している可能性がより高いと判断した。

治験責任医師は，転帰死亡の肺炎とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として感染によるものと判断した。治験依頼者は，転帰死亡の肺炎とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，AML 及び気管支喘息の病歴を有する高齢被験者においてベースライン時に認められた好中球減少症及び不完全な血球数回復と関連している可能性がより高いと判断した。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	Neutrophils Reference Range: 1.4 to 6.5 x10^9/L	White Blood Cell Reference Range: 4.0 to 10.8 x10^9/L
Day -5 (screening)	0.30	1.1
Day 1	0.30	1.3
Day 99	0.57	1.6
Day 124	Not provided	0.1

被験者番号 74206

Event #1 of 1 : Serious Adverse Event	
Preferred term	低ナトリウム血症

Death, Event of Interest	
Preferred term	疾患進行

被験者は 7[redacted] 歳の白人男性で，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，慢性腎不全，高血圧及び 2 型糖尿病が認められた。有害事象として低ナトリウム血症が発現し，疾患進行のため死亡に至った。

投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクス又はプラセボを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日を経て，予定最終用量 400 mg/日まで漸増）し，1–7 日目にアザシチジン 75 mg/m^2/日を皮下投与又は静脈内投与する計画であった。

Event 1 及び疾患進行の臨床経過：

投与 162 日目（最終投与後 1 日目），被験者は救急治療室を受診し，疲労，胸部及び背部の発疹（更に，髄外病変が疑われるとの記載あり）が認められ，クレアチニンは 235 µmol/L（基準範囲：62–115 µmol/L）と増加が認められ，ナトリウムは 123 mmol/L（基準範囲：133–145 mmol/L）であった。被験者は低ナトリウム血症のため入院した。臨床検査の結果，白血球数が 17.8×10^9 /L（基準範囲：$4.0–10.8 \times 10^9$ /L）であった。その他の臨床検査値を下表に示す。同日，治療無効のため，プラセボ及びアザシチジンの投与を中止し，アザシチジンの最終投与日は投与 147 日目，プラセボの最終投与日は投与 161 日目であった。本事象に対する特定の治療的介入は報告されなかった。投与 165 日目（最終投与後 3 日目），被験者は疾患進行のため死亡した。投与 113 日目に実施された最後の効果判定で治療抵抗と判定され，骨髄芽球比率は 5%であった。

治験責任医師は，低ナトリウム血症とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として疾患進行による可能性が最も高いと判断した。治験依頼者は，低ナトリウム血症とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，慢性腎不全及び糖尿病の病歴を有する高齢被験者における原疾患の AML の治療抵抗の結果である可能性がより高いと判断した。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	Sodium Reference Range: 133 to 145 mmol/L	Creatinine Reference Range: 62 to 115 umol/L	White Blood Cells Reference Range: 4.0 to 10.8 x 10^9/L
Day -4 (Screening)	138	179	19.0
Day 1	142	175	24.5
Day 141	139	173	3.2
Day 162	123	235	17.8

被験者番号 74301

Event #1 of 3 : Event of Interest	
Preferred term	クレブシエラ性菌血症

Event #2 of 3 : Serious Adverse Event, Event of Interest	
Preferred term	敗血症性ショック

Event #3 of 3 : Serious Adverse Event, Death, Event of Interest	
Preferred term	敗血症性ショック

被験者は 7[redacted] 歳の白人男性で，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，発熱性好中球減少症，慢性閉塞性肺疾患（COPD），グレード 2 の拡張機能障害，以

前より継続しているグレード 4 の好中球減少症（断続的に filgrastim により治療）及びグレード 3 の拡張機能障害が認められた。有害事象としてクレブシエラ性菌血症及び 2 件の敗血症性ショックが発現し，死亡に至った。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクス又はプラセボを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日を経て，予定最終用量 400 mg/日まで漸増）し，1–7 日目にアザシチジン 75 mg/m^2/日を皮下投与又は静脈内投与する計画であった。

Event 1 の臨床経過：

投与–3 日目，発熱性好中球減少症の治療及び感染予防のため，抗生剤の投与を開始した。感染予防目的で中等度の CYP3A 阻害剤（fluconazole）を併用するため，投与 1 日目に治験薬（ベネトクラクス）の用量調節を行い，50 mg/日で投与を開始し，100 mg/日を経て，最終用量 200 mg/日まで漸増した。投与 15 日目，抗生剤の投与を中止した。投与 21 日目，発熱（体温：報告なし）が認められた。血液培養検査の結果，肺炎桿菌陽性であり，クレブシエラ性菌血症が報告された。治療として，meropenem amikacin が投与された。ベネトクラクスの投与は中断せずに継続した。アザシチジンに対する処置は行われなかった。投与 26 日目，血液培養検査の結果は陰性であった。投与 28 日目，便培養検査の結果，*Clostridium difficile* 陽性であり，*Clostridium difficile* の併発が報告された。治療として vancomycin が投与された。ベネトクラクス及びアザシチジンの投与は中断せずに継続した。投与 40 日目，クレブシエラ性菌血症は回復したと判断され，併発した *Clostridium difficile* の転帰は継続と判断された。その他の詳細については報告がなかった。

治験責任医師は，クレブシエラ性菌血症とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断した。

Event 2 及び 3 の臨床経過：

投与 48 日目–投与 50 日目，以前からの好中球減少症の治療として filgrastim が合計 3 回投与された。投与 52 日目，来院時に 39.3°C の発熱，76/46（単位：報告なし）の低血圧，118 bpm の頻脈及び 2.9 mmol/L（基準範囲：3.9–6.1 mmol/L）の低血糖が認められた。その他の関連する臨床検査値を下表に示す。便培養検査の結果，*Clostridium difficile* 陽性であり，血液培養検査では，サイトメガロウイルス感染，アスペルギルス（ガラクトマンナン）抗原及び細胞変性は認められなかった。被験者は敗血症性ショックのため入院した。敗血症性ショックのため，ベネトクラクスの投与を中断し，最終投与日は投与 53 日目であった。アザシチジンの投与は有害事象発現時点で予定されていなかったため，行われなかった。継続しているグレード 3 の拡張機能障害の治療として，抗生剤，ステロイド剤及び利尿剤が投与された。投与 53 日目，血圧は 60/40（単位：報告なし）で，四肢冷感が認められた。翌日，無尿のため，尿路カテーテルが留置された。投与 55 日目（最終投与後 2 日目），noradrenaline が投与レジメンに追加され，鼻カニューレを介した酸素投与（2 L/分）が開始された。治験責任医師によると，血液培養検査の結果は引き続き陰性であった。投与 56 日目（最終投与後 3 日目），尿量は 0.2 mL/kg/hour（基準範

囲：報告なし）と報告された。投与 57 日目（最終投与後 4 日目），尿路カテーテルが抜去され，noradrenaline の投与が中止された（血圧：報告なし）。投与 58 日目（最終投与後 5 日目），被験者は脱力，疼痛及び息切れを訴えた。同日，胸部 X 線検査では，胸部浮腫が認められたが，診断名の追加報告はなかった。同日，利尿剤の用量が増量された。被験者の状態は悪化し続け，高ナトリウム血症，低カリウム血症，低血糖及び重度の低血圧（65/41 mmHg）が報告された。投与 59 日目（最終投与後 6 日目），敗血症性ショックが悪化し，被験者は敗血症性ショックの悪化のため死亡した。その他の情報提供はなかった。

治験責任医師は，1 回目の敗血症性ショックとベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として好中球減少症が認められる被験者を挙げた。治験依頼者は，1 回目の敗血症性ショックとベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として原疾患の AML による免疫不全と共に，付加的リスクである最近の感染（クレブシエラ性菌血症及び *Clostridium difficile* 感染）と関連している可能性がより高いと判断した。

治験責任医師は，転帰死亡の敗血症性ショックとベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として好中球減少症が認められる被験者を挙げた。治験依頼者は，転帰死亡の敗血症性ショックとベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，好中球減少症を伴う原疾患の AML を有する高齢被験者において過去に発現した敗血症性ショックの結果である可能性がより高いと判断した。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	Neutrophils Reference Range: 1.4 to 6 x10^9/L	White Blood Cells Reference Range: 4 to 11 x10^9/L
Day – 8 (Screening)	1.6 (reference range: not provided x 10^9/L	3.9
Day 1	1.5 (reference range: x 10^9/L)	4.1 (reference range: not provided x 10^9/L)
Day 22	0.2	1.0
Day 26	0.6	1.1
Day 52	0.0	0.5
Day 56 (Post-Treatment Day 3)	0.6	0.8
Day 58 (Post-Treatment Day 5)	0.2	0.3

Treatment Day	Glucose Reference Range: 3.9 to 6.1 mmol/L	Sodium Reference Range: 135 to 146 mmol/L	Potassium Reference Range: 3.5 to 5.3 mmol/L
Day – 8 (Screening)	4.7 (reference range: not provided x mmol/L)	139 (reference range: not provided x mmol/L)	3.9 (reference range: not provided x mmol/L)
Day 1	3.9 (reference range: not provided x mmol/L)	140 (reference range: not provided x mmol/L)	4.1 (reference range: not provided x mmol/L)
Day 29	4.7 (reference range: not provided x mmol/L)	143 (reference range: not provided x mmol/L)	2.9
Day 52	2.9	139	3.8
Day 55 (Post-Treatment Day 2)	8.7	Not provided	5.0
Day 58 (Post-Treatment Day 5)	5.8 (reference range: not provided x mmol/L)	Not provided	3.2
Day 59 (Post-Treatment Day 6)	3.6 (reference range: not provided x mmol/L)	150	2.8

被験者番号 74304

Event #1 of 2 : Serious Adverse Event	
Preferred term	嘔吐

Event #2 of 2 : Serious Adverse Event, Event of Interest	
Preferred term	敗血症

Death, Event of Interest	
Preferred term	疾患進行

被験者は 8[redacted] 歳の白人男性で，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，左鼡径部皮膚感染，グレード 4 の好中球減少症，グレード 3 の白血球減少症，グレード 3 の輸血依存性貧血，白血球増加症，消化不良，便秘及び以前より継続している皮膚感染が認められた。有害事象として嘔吐及び敗血症が発現し，疾患進行のため死亡に至った。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクス又はプラセボを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日を経て，予定最終用量 400 mg/日まで漸増）し，1–7 日目にアザシチジン 75 mg/m^2/日を皮下投与又は静脈内投与する計画であった。

Event 1，2 及び疾患進行の臨床経過：

感染予防目的で中等度の CYP3A 阻害剤である fluconazole を投与するため，投与 1 日目にプラセボの用量調節を行い，50 mg/日で投与を開始し，100 mg/日を経て，最終用量 200 mg/日まで漸増した。投与 1 日目，アザシチジンによる嘔吐を予防するため，granisetron の投与を開始した。投与 26 日目，最後の効果判定では治療抵抗と判定され，骨髄穿刺で芽球比率は 35%（基準範囲：報告なし）であった。投与 29 日目の末梢血芽球数は 0.2×10^9 /L（基準範囲：0–0×10^9 /L）であった。投与 29 日目，被験者は来院時にアザシチジン投与後の嘔吐を訴え，入院した。治療として，ondansetron，magnesium sulfate，potassium 及び sodium chloride が投与された。プラセボ及びアザシチジンの投与は中断せずに継続した。投与 30 日目，嘔吐は回復したと判断され，被験者は投与 36 日目に退院した。

投与 37 日目，被験者は来院時に右下肢痛，低血圧（血圧：報告なし）及び体温 38.4℃ を訴え，敗血症のため入院した。尿流量を確認するため，フォーリーカテーテルが挿入された。治療として，norepinephrine 及び抗生剤が投与された。関連する臨床検査値を下表に示す。血液培養検査の結果，*Aeromonas hydrophila* 及び *Streptococcus gallolyticus* 陽性であった。投与 38 日目，両下肢の蜂巣炎が併発し，治療として oxycodone が投与された。同日，血圧は 92/55 mmHg であった。投与 39 日目，四肢のコンピュータ断層撮影（CT）検査で蜂巣炎が認められた。投与 41 日目，フォーリーカテーテルが抜去された。投与 43 日目，脱力がみられたが，解熱した（体温 37.2℃）。その後の血圧値は入手できなかった。投与 44 日目，被験者の同意撤回により，プラセボ及びアザシチジンの投与を中止し，プラセボの最終投与日は投与 43 日目，アザシチジンの最終投与日は投与 35 日目であった。その他の情報提供はなかった。敗血症及び蜂巣炎は継続していた。被験者は投与 46 日目（最終投与後 2 日目）に疾患進行のため死亡した。

治験責任医師及び治験依頼者は，嘔吐とベネトクラクス / プラセボ及びアザシチジンとの因果関係を「関連あり」と判断した。

治験責任医師は，敗血症とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として好中球減少症を挙げた。治験依頼者は，敗血症とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として原疾患の AML の合併症である可能性がより高いと判断した。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	Neutrophils Reference Range: 1.4 to 6 x 10^9/L	White Blood Cells Reference Range: 4 to 11 x 10^9/L
Day -7 (Screening)	7.1	9.7 (reference range: not provided x 10^9/L)
Day 1	0.0	1.6
Day 2	0.0	4.0 (reference range: not provided x 10^9/L)
Day 26	0.2	3.5
Day 29	0.3	2.2
Day 32	0.0	0.8
Day 36	0.2	1.4
Day 37	0.1	0.4
Day 38	0.1	0.3
Day 40	0.2	0.9
Day 41	0.0	0.4
Day 43	0.0	0.3

被験者番号 74404

Event #1 of 3 : Serious Adverse Event	
Preferred term	下部消化管出血

Event #2 of 3 : Event of Interest	
Preferred term	肛門膿瘍

Event #3 of 3 : Serious Adverse Event, Death, Event of Interest	
Preferred term	肛門膿瘍

被験者は 8[redacted] 歳の白人男性で，20[redacted] 年に治療関連急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，直腸出血，グレード 4 の断続的な好中球減少症，グレード 4 の輸血依存性血小板減少症，グレード 3 の輸血依存性貧血，アルコール摂取者（2 杯/日未満），並びに既に回復した腹痛及び便秘が認められた。有害事象として下部消化管出血及び 2 件の肛門膿瘍が発現し，1 件の肛門膿瘍は死亡に至った。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクス又はプラセボを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日を経て，予定最終用量 400 mg/日まで漸増）し，1–7 日目にアザシチジン 75 mg/m^2/日を皮下投与又は静脈内投与する計画であった。

Event 1，2 及び 3 の臨床経過：

投与 365 日目（有害事象発現時 8[redacted] 歳），来院時に大量の直腸出血がみられ，続けて直腸痛が認められた。発熱，呼吸困難又は胸痛の報告はなかった。ヘモグロビンが 63 g/L（基準範囲：140–180 g/L）であった。その他の関連する臨床検査値を下表に示す。身体所見として，裂肛及び痔核が認められ，被験者は下部消化管出血のため入院した。同日に実施された血液培養検査の結果は陰性であった。投与 366 日目，腹部 X 線検査では，腸閉塞の徴候はみられず，尿培養検査の結果は陰性，A 型 / B 型インフルエンザ及び RS ウイルスの鼻スワブの結果は陰性であった。血漿輸血と共に，濃厚赤血球及び血小板の輸血，sodium chloride 及び topical nifedipine による治療が行われた。下部消化管出血のため，ベネトクラクスの投与を中断し，アザシチジンの投与を延期した。残りの試験期間をとおして，ベネトクラクスの投与を中断し，アザシチジンの投与を延期した。ベネトクラクスの最終投与日は投与 366 日目，アザシチジンの最終投与日は投与 357 日目であった。投与 369 日目（最終投与後 3 日目），腹部 / 骨盤部のコンピュータ断層撮影（CT）検査の結果，肛門周囲膿瘍が認められ，肛門膿瘍が報告された。治療として，metamizole，paracetamol，pip / tazo，oxycodone，fentanyl 及び morphine が投与された。関連する臨床検査値を下表に示す。投与 376 日目（最終投与後 10 日目），*Clostridium difficile* 抗原 A，寄生虫卵の便検査の結果は陰性であった。投与 378 日目（最終投与後 12 日目），右大腿部の蜂巣炎が併発し，ciprofloxacin 及び cefazolin が投与された。投与 382 日目（最終投与後 16 日目），尿培養検査では酵母菌陽性，尿真菌培養検査では *Candida tropicalis* 陽性であった。被験者の状態は著しく悪化し，すべての抗生剤の投与が中止され，morphine の投与が継続された。投与 383 日目（最終投与後 17 日目），下部消化管出血は回復したと判断され，右大腿部の蜂巣炎は継続していた。投与 384 日目（最終投与後 18 日目），被験者は肛門膿瘍のため死亡した。

治験責任医師は，下部消化管出血とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として細菌感染の可能性を挙げた。治験依頼者は，下部消化管出血とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として裂肛及び痔核が AML による血小板減少症によって複雑化したことと関連している可能性がより高いと判断した。

治験責任医師は，肛門膿瘍とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断した。

治験責任医師は，転帰死亡の肛門膿瘍とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として肛門周囲膿瘍の悪化を挙げた。治験依頼者は，転帰死亡の肛門膿瘍とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として原疾患の AML による免疫不全状態にある高齢被験者における裂肛及び痔核の病歴と関連している可能性がより高いと判断した。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	Neutrophils Reference Range: 1.9 to 9.8 x 10^9/L	White Blood Cells Reference Range: 4.8 to 10.8 x 10^9/L	Hemoglobin Reference Range: 140 to 180 g/L	Platelets Reference Range: 130 to 400 x 10^9/L
Day -10 (screening)	0.4	1.2	93	41
Day 1	0.4	1.1	79	20
Day 365	0.1	0.2	63	19
Day 368	Not provided	Not provided	74	23
Day 372	Not provided	Not provided	76	8
Day 376	Not provided	Not provided	70	12
Day 380	Not provided	Not provided	61	23

被験者番号 74603

Event #1 of 5 : Serious Adverse Event	
Preferred term	発熱性好中球減少症；ブドウ球菌検査陽性

Event #2 of 5 : Serious Adverse Event	
Preferred term	発熱性好中球減少症

Event #3 of 5 : Serious Adverse Event	
Preferred term	イレウス

Event #4 of 5 : Serious Adverse Event, Event of Interest	
Preferred term	ブドウ球菌性菌血症

Event #5 of 5 : Serious Adverse Event	
Preferred term	白血球増加症

Death, Event of Interest	
Preferred term	疾患進行

被験者は 7[redacted] 歳の白人女性で，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，グレード 4 の好中球減少症及びグレード 3 の白血球減少症が認められた。有害事象として発熱性好中球減少症；ブドウ球菌検査陽性，発熱性好中球減少症，イレウス，ブドウ球菌性菌血症，白血球増加症が発現し，疾患進行のため死亡に至った。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクス又はプラセボを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目

に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日を経て，予定最終用量 400 mg/日まで漸増）し，1–7 日目にアザシチジン 75 mg/m^2/日を皮下投与又は静脈内投与する計画であった。

Event 1 の臨床経過：

投与 19 日目，被験者は発熱性好中球減少症，ブドウ球菌検査陽性のため入院した。入院時の体温は 37.5°C であった。胸部，腹部及び骨盤部のコンピュータ断層撮影（CT）検査では，感染源は認められなかった。関連する臨床検査値を下表に示す。血液培養検査の結果，*Staphylococcus hominis* 陽性であった。治療として，ciprofloxacin，fluconazole 及び vancomycin が投与された。ベネトクラクス及びアザシチジンの投与は中断せずに継続した。ただし，発熱性好中球減少症に対して中等度の CYP3A 阻害剤である ciprofloxacin を投与するため，投与 20 日目にベネトクラクスの用量を 200 mg へ減量した。入院中に認められた最高体温は投与 27 日目の 38.4°C であった。投与 37 日目，被験者は退院し，体温は 36.2°C であった。発熱性好中球減少症；ブドウ球菌検査陽性は回復したと判断された。

治験責任医師は，発熱性好中球減少症；ブドウ球菌検査陽性とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として原疾患との関連を挙げた。治験依頼者は，発熱性好中球減少症；ブドウ球菌検査陽性とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として原疾患の AML による既存の好中球減少症を挙げた。

Event 2 及び 3 の臨床経過：

投与 48 日目，体温は 37.7°C へ上昇した。投与 49 日目，被験者は発熱性好中球減少症のため入院した。治療として，vancomycin，fluconazole，pip / tazo 及び ciprofloxacin が投与された。頭部，胸部，腹部及び骨盤部の CT 検査では明らかな感染源は認められなかった。便培養検査では，*Enterococcus faecium* が検出された。アスペルギルス（ガラクトマンナン）抗原の血液培養検査の結果は陰性であった。最高体温は投与 51 日目の 39.3°C であった。投与 60 日目，便秘が併発した。投与 64 日目，イレウスが発現した。腹部及び骨盤部の CT 検査では，小腸にびまん性の軽度の拡張がみられ，移行部はなくイレウスであるかは定かでなかった。治療として，erythromycin 及び metoclopramide が投与された。イレウスのため，ベネトクラクスの投与を中断し，サイクル 4 のアザシチジンの投与を延期した。最終投与日は両剤共に投与 63 日目であった。投与 64 日目，胸部，腹部及び骨盤部の CT 検査では，新たに大きな肺胞性浸潤影と共に，左下葉の気管支透亮像（air bronchogram），無気肺を伴う肺炎が認められた。肺感染の併発が報告された。肺感染に対する特定の治療的介入は報告されず，肺感染は投与 66 日目に回復したと判断された。投与 72 日目，便秘及びイレウスは回復したと判断された。投与 76 日目，体温は 36.6°C であった。投与 77 日目，被験者は退院し，発熱性好中球減少症は回復したと判断された。投与 93 日目，ベネトクラクス 400 mg 及びアザシチジンの投与を再開した。その後，イレウスの再発はなかった。

治験責任医師は，発熱性好中球減少症とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として疾患との関連を挙げた。治験依頼者は，発熱性好中球減少症とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として原疾患の AML による既存の好中球減少症を挙げた。

治験責任医師は，イレウスとベネトクラクス / プラセボ及びアザシチジンとの因果関係を「関連あり」と判断した。治験依頼者は，イレウスとベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，便秘が継続している高齢女性における複数の抗生剤，抗真菌剤及び抗ウイルス剤の併用を含め，発熱性好中球減少症の合併症の結果である可能性がより高いと判断した。

Event 4 の臨床経過：

投与 119 日目，体温は 39.0°C であり，被験者はブドウ球菌性菌血症のため入院した。血液培養検査では，アスペルギルス（ガラクトマンナン）抗原及び *Staphylococcus hominis* が検出され，便培養検査では *Enterococcus faecium* 陽性であったが，治験責任医師によると，アスペルギルス（ガラクトマンナン）抗原及び *Enterococcus faecium* は臨床的に重要でなかった。治療として，vancomycin 及び pip / tazo が投与された。ブドウ球菌性菌血症のため，ベネトクラクスの投与を中断し（最終投与日は投与 119 日目），サイクル 5 のアザシチジンの投与を延期した（最終投与日は投与 99 日目）。投与 125 日目，体温は 36.0°C まで低下し，ブドウ球菌性菌血症は回復したと判断された。投与 126 日目，被験者は退院した。投与 132 日目，ベネトクラクス及びアザシチジンの投与を再開した。

治験責任医師は，ブドウ球菌性菌血症とベネトクラクス / プラセボ及びアザシチジンとの因果関係を「関連あり」と判断した。治験依頼者は，ブドウ球菌性菌血症とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として最近発現した発熱性好中球減少症及び原疾患の AML による既存の好中球減少症を挙げた。

Event 5 及び疾患進行の臨床経過：

形態学的再発のため，ベネトクラクス及びアザシチジンの投与を完全に中止し，アザシチジンの最終投与日は投与 231 日目，ベネトクラクスの最終投与日は投与 244 日目であった。投与 225 日目，最後の治療効果判定で形態学的再発と判定され，骨髄穿刺では芽球比率 7%（基準範囲：報告なし）であった。投与 252 日目（最終投与後 8 日目），AML に対して cytarabine 及び mercaptopurine の投与が開始された。同日，来院時に脱力が認められ，白血球数が 140.3×10^9 /L（基準範囲：4.4–11.3×10^9 /L）であった。被験者は白血球増加症のため入院した。その他の関連する臨床検査値を下表に示す。翌日，白血球除去療法が実施されたが，血液粘度が高く，すべての処置は奏効しなかった。便及び血液の培養検査の結果はすべて陰性であった。白血球増加症は継続していた。被験者は投与 254 日目（最終投与後 10 日目）に疾患進行のため死亡した。

治験責任医師は，白血球増加症とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として疾患進行を挙げた。治験依頼者は，白血球増加症と

ベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として原疾患の AML と関連している可能性がより高いと判断した。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	Neutrophils Reference Range: 2 to 7.5 × 10^9/L	White Blood Cells Reference Range: 4 to 10 × 10^9/L
Day -17 (screening)	0.1	1.0
Day 1	0	1.0
Day 2	0	0.8
Day 19	0	0.6
Day 29	0	0.5
Day 37	0	0.7
Day 48	0	0.4
Day 62	0.5	0.7
Day 72	0	0.2
Day 119	0.1	0.6
Day 125	0.7	1.9
Day 132	3.0 (reference range: not provided x10^9/L)	4.8 (reference range: not provided x10^9/L)
Day 252	Not provided	140.3
Day 253	Not provided	245.5
Day 254	Not provided	291.1

被験者番号 77103

Event #1 of 7 : Serious Adverse Event

Preferred term 上腹部痛

Event #2 of 7 : Serious Adverse Event

Preferred term 粘膜の炎症

Event #3 of 7 : Serious Adverse Event, Event of Interest

Preferred term アスペルギルス感染

Event #4 of 7 : Serious Adverse Event, Event of Interest	
Preferred term	全身性カンジダ

Event #5 of 7 : Event of Interest	
Preferred term	ジアルジア症

Event #6 of 7 : Event of Interest	
Preferred term	クレブシエラ感染

Event #7 of 7 : Serious Adverse Event	
Preferred term	胃腸出血

Death, Event of Interest	
Preferred term	疾患進行

被験者は 7[redacted] 歳の白人男性で，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，グレード 3 の白血球減少症，グレード 4 の好中球減少症，グレード 3 の輸血依存性貧血，グレード 2 の血小板減少症，クローン病，結腸部分切除，血便排泄，十二指腸潰瘍，腎損傷，肺気腫 / 慢性閉塞性肺疾患（COPD），虚血性心疾患，喫煙者（1 箱/日を 49 年間）及びアルコール摂取者（4 杯/日超）が認められた。有害事象として上腹部痛，アスペルギルス感染，全身性カンジダ，ジアルジア症，粘膜の炎症，胃腸出血，クレブシエラ感染が発現し，疾患進行のため死亡に至った。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクス又はプラセボを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日を経て，予定最終用量 400 mg/日まで漸増）し，1–7 日目にアザシチジン 75 mg/m^2/日を皮下投与又は静脈内投与する計画であった。

Event 1，2，3，4，5 及び 6 の臨床経過：

投与 19 日目，被験者は上腹部痛及び粘膜の炎症のため入院した。口腔咽頭痛，食欲減退，悪心，無力症及び腎損傷の併発が報告された。クレアチニンが 214 µmol/L（基準範囲：64–104 µmol/L）であった。その他の関連する臨床検査値を下表に示す。鎮痛剤，咽喉用製剤，paracetamol，pantoprazole，metoclopramide，chlorohexidine 口腔洗浄剤，非経口完全栄養及び抗生剤の予防投与による治療が行われた。ベネトクラクスの投与は中断せずに継続し，アザシチジンの投与は有害事象発現時点で予定されていなかったため，行われなかった。投与 26 日目，検査では腹部は軟らかで圧痛はなく，上腹部痛及び併発した無力症は回復したと判断された。投与 26 日目，上大静脈に留置ポートが挿入され，投与 27 日目に医療機器（ポート）部位疼痛の併発が報告された。治療として buprenorphine が投与された。投与 28 日目，副鼻腔のコンピュータ断層撮影（CT）検査では，前頭洞，篩骨洞，上顎洞及び蝶形骨洞は正常であった。胸部 CT

検査では，血管侵襲性アスペルギルス症が認められ，右上葉の葉間裂隣接部の病変と周囲を取り囲むすりガラス状陰影が認められた。体温は 38.6℃ であり，アスペルギルス感染が報告された。同日，医療機器部位疼痛は回復したと判断された。治験責任医師によると，被験者の体調がひどく悪く，気管支洗浄検査を実施できず，生検に向けて喀痰採取を数回試みたが実施できなかった。アスペルギルス感染のため，ベネトクラクスの投与を中断し，サイクル 2 のアザシチジンの投与を延期した。ベネトクラクスの最終投与日は投与 28 日目，アザシチジンの最終投与日は投与 7 日目であった。治療として，抗生剤，鎮痛剤，filgrastim，fluconazole（中等度の CYP3A 阻害剤）及び voriconazole（強力な CYP3A 阻害剤）（それぞれ投与 28 日目及び投与 29 日目に投与開始）が投与された。投与 29 日目，Fungitell を用いた血液培養検査の結果は陽性（523.4 pg/mL［基準範囲：報告なし］）であった。治験責任医師によって，この結果によりアスペルギルス感染の診断が確定した。同日，副鼻腔炎の併発が報告され，Tramadol 及び hydrocortisone が投与された。投与 30 日目，血液培養検査の結果，*Candida albicans* 陽性であり，全身性カンジダが報告された。抗生剤及び抗真菌剤の投与が継続された。全身性カンジダのため，ベネトクラクス及びアザシチジンの投与を引き続き中断した。投与 31 日目，粘膜の炎症は回復したと判断された。投与 32 日目，解熱した（体温：報告なし）。中心静脈圧ラインが投与 33 日目に挿入され，投与 34 日目に抜去された。投与 34 日目，ジアルジア症が発現し，低血圧（113/67 mmHg）及び呼吸不全が併発した。同日の血液培養検査では，*Candida albicans* 陽性であり，併発した副鼻腔炎は回復したと判断された。Dobutamine，naloxone，metronidazole，diosmectite，kaopectate，loperamide，epinephrine，phenylephrine，codeine，amphotericin B，ipratropium，montelukast，voriconazole，fluconazole 及び非経口完全栄養（TPN）による治療が行われた。投与 35 日目，被験者は集中治療室（ICU）へ搬送された。投与 37 日目，血圧は 73/46 mmHg であった。投与 38 日目，呼気気道陽圧（EPAP）8 及び吸入気酸素濃度（FiO2）35%の設定で鼻マスクによる間欠的陽圧換気（NIPPV）が開始された。投与 40 日目，Verona Integron Encoded Metallo-Beta-Lactamase（VIM）型の便培養検査の結果は陽性であった。投与 41 日目，心エコーでは駆出率は 66.3%であった。同日，上腹部痛の併発が報告された。投与 42 日目，血液培養の再検査で *Candida albicans* 陽性であった。投与 43 日目，胸部 X 線検査では，ベール状の肺胞性陰影が肺門周囲と肺野全体に広がっており，腹部超音波検査では，両側に大量の胸水貯留がみられた。投与 45 日目，低換気及び鎮静合併症が併発した。特定の治療的介入は報告されず，低換気及び鎮静合併症は同日に回復した。前胸部 X 線検査では，肋骨横隔膜角の著しい鈍化がみられ，胸水貯留が示唆された。投与 49 日目，併発した低血圧は回復したと判断された。投与 50 日目，併発した呼吸不全は回復したと判断された。投与 55 日目，併発した口腔咽頭痛及び上腹部痛は回復したと判断された。投与 56 日目，アスペルギルス感染及び全身性カンジダは回復したと判断された。同日，ベネトクラクス及びアザシチジンの投与を再開した。全身性カンジダの治療及び感染予防の目的で中等度の CYP3A 阻害剤（fluconazole 及び ciprofloxacin）を併用するため，ベネトクラクスの用量を 200 mg へ減量した。その後，アスペルギルス感染又は全身性カンジダの再発はなかった。投与 57 日目，被験者は ICU から高度治療病棟へ再度移された。投与 61 日目，OXA-48 の便培養検査の結果は陽性であり，クレブシエラ感

染の併発が報告された。同日，血液培養検査の結果は陰性であった。投与 64 日目，併発したジアルジア症は回復したと判断された。投与 69 日目，血液培養検査の結果，*Candida auris* 陽性であり，カンジダ感染が報告された。本事象に対する特定の治療的介入は報告されなかった。投与 71 日目，併発したクレブシエラ感染及び悪心は回復したと判断された。被験者はその後の治療及び検査を拒否して退院した。真菌感染予防のため，posaconazole（強力な CYP3A 阻害剤）が投与された。投与 84 日目，体重減少が併発した。投与 85 日目，感染予防目的で強力な CYP3A 阻害剤である posaconazole を併用するため，ベネトクラクスの用量を 50 mg へ減量した。併発した腎損傷及び体重減少により，同日にアザシチジンの用量を 37.5 mg/m^2 へ減量した。併発した腎損傷，食欲減退，体重減少及びカンジダ感染は継続していた。

治験責任医師は，上腹部痛とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因としてクローン病を挙げた。治験依頼者は，上腹部痛とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因としてクローン病及び原疾患の AML の合併症と関連している可能性がより高いと判断した。

治験責任医師は，粘膜の炎症とベネトクラクス / プラセボとの因果関係を「関連なし」と判断し，アザシチジンとの因果関係を「関連あり」と判断した。治験依頼者は，粘膜の炎症とベネトクラクス / プラセボとの因果関係を「関連なし」と判断し，アザシチジンとの因果関係を「関連あり」と判断した。

治験責任医師は，アスペルギルス感染とベネトクラクス / プラセボ及びアザシチジンとの因果関係を「関連あり」と判断した。治験依頼者は，アスペルギルス感染とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として治験のスクリーニング時に認められたグレード 4 の好中球減少症を伴う AML による免疫不全状態と関連している可能性がより高いと判断した。

治験責任医師は，全身性カンジダとベネトクラクス / プラセボ及びアザシチジンとの因果関係を「関連あり」と判断した。治験依頼者は，全身性カンジダとベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として治験のスクリーニング時に認められたグレード 4 の好中球減少症を伴う AML による免疫不全状態と関連している可能性がより高いと判断した。

治験責任医師は，ジアルジア症とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断した。

治験責任医師は，クレブシエラ感染とベネトクラクス / プラセボ及びアザシチジンとの因果関係を「関連あり」と判断した。

Event 7 及び疾患進行の臨床経過：

胃腸出血が発現する前に，2 件の血小板減少症が併発し，回復した。疾患進行のため，ベネトクラクス及びアザシチジンの投与を中止し，ベネトクラクスの最終投与日は投与 213 日目，アザシチジンの最終投与日は投与 199 日目であった。投与 226 日目（最終投与後 13 日目），最後の効果判定で治療抵抗と判定され，芽球数は 45（単位の報告なし）であった。投与 227 日目

（最終投与後 14 日目），被験者は来院時に胃腸出血，脱力及び血色の悪さを訴え，胃腸出血のため入院した。投与 229 日目，CKD-EPI 式（慢性腎臓病 / 糸球体濾過率の計算式）による eGFR は 30 mL/min/1.73 m^2（基準範囲：0–90 mL/min/1.73 m^2）であった。被験者は他院で治療を受け，記録を入手できなかったため，胃腸出血に対する特定の治療的介入は報告されなかった。治験責任医師によると，直腸出血は安定化し，停止した。緩和ケアが開始された。投与 230 日目（最終投与後 17 日目），胃腸出血，並びに併発した腎損傷，食欲減退，カンジダ感染及び体重減少は継続していた。被験者の状態は悪化し，被験者は疾患進行のため死亡した。その他の情報提供はなかった。

治験責任医師は，胃腸出血とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として急性白血病の進行を挙げた。治験依頼者は，胃腸出血とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，原疾患である AML が進行し，以前から継続している血小板減少症と十二指腸潰瘍及び血便排泄の病歴により複雑化した結果である可能性がより高いと判断した。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	Neutrophils Reference Range: 2 to 7.5 x 10^9/L	White Blood Cells Reference Range: 3.9 to 9.9 x 10^9/L	Platelets Reference Range: 150 to 450 x 10^9/L	Hemoglobin Reference Range: 143 to 183 g/L
Day – 7 (Screening)	0.43	2.1	110	109
Day 1	0.28	1.5	56	88
Day 13	0.25	0.8	42	117
Day 22	0.29	0.5	24	87
Day 29	0.07	0.4	76	82
Day 32	0.01	0.2	22	71
Day 56	1.27	1.9	14	105
Day 61	1.28	2.0	Not provided	Not provided
Day 224 (Post-Treatment Day 11)	0.14	1.0	32	78
Day 226 (Post-Treatment Day 13)	0.70	0.6	33	87
Day 229 (Post-Treatment Day 16)	Not provided	2.6 (reference range: 4 to 11 x 10^9/L)	98 (reference range: 140 to 420 x 10^9/L)	72 (reference range: 135 to 185 g/L)

Treatment Day	Creatinine Reference Range: 64 to 104 umol/L
Day – 7 (Screening)	95 (reference range: not provided umol/L)
Day 1	145
Day 19	214
Day 84	258
Day 112	149
Day 191	130
Day 226 (Post-Treatment Day 13)	176
Day 229 (Post-Treatment Day 16)	192

被験者番号 77104

Event #1 of 4 : Serious Adverse Event, Event of Interest	
Preferred term	全身性感染

Event #2 of 4 : Serious Adverse Event, Event of Interest	
Preferred term	気管支肺アスペルギルス症

Event #3 of 4 : Serious Adverse Event, Event of Interest	
Preferred term	敗血症

Event #4 of 4 : Serious Adverse Event, Death, Event of Interest	
Preferred term	敗血症

被験者は 7[redacted] 歳の白人男性で，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，グレード 3 の白血球減少症，グレード 4 の好中球減少症，グレード 1 の血小板減少症，グレード 1 の貧血，左舌区の肺炎，呼吸困難，既に回復したグレード 2 及び 3 の血小板減少症，並びに継続しているグレード 3 の貧血及びグレード 4 の血小板減少症が認められた。有害事象として全身性感染，気管支肺アスペルギルス症及び 2 件の敗血症が発現し，1 件の敗血症は死亡に至った。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクス又はプラセボを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日を経て，予定最終用量 400 mg/日まで漸増）し，1–7 日目にアザシチジン 75 mg/m^2/日を皮下投与又は静脈内投与する計画であった。

Event 1，2，3 及び 4 の臨床経過：

投与 1 日目（本有害事象発現前），抗菌剤及び抗ウイルス剤の予防投与を開始した（試験期間をとおして継続）。投与 46 日目，来院時に発熱が認められた（体温：報告なし）。臨床検査の結果，好中球数 0.01×10^9 /L（基準範囲：$2.0–7.5 \times 10^9$ /L），白血球数 0.4×10^9 /L（基準範囲：$3.9–9.9 \times 10^9$ /L），C-反応性蛋白（CRP）81 mg/L（基準範囲：0 mg/L 超 5 mg/L 未満）であった。その他の関連する臨床検査値を下表に示す。被験者は全身性感染のため入院した。血液培養検査の結果は陰性であった。治療として，paracetamol（頓用），抗生剤及び micafungin が投与された。この時点ではベネトクラクスの投与は中断せずに継続した。アザシチジンの投与は予定されていなかったため，行われなかった。投与 48 日目，臨床検査の結果，プロカルシトニン増加（0.54 ng/mL［基準範囲：0–0.05 ng/mL］），CRP 増加（185 mg/L［基準範囲：0–5 mg/L］）が認められた。投与 52 日目，臨床検査の結果，CRP 271 mg/L（基準範囲：0 mg/L 超 5 mg/L 未満）であり，Fungitell を用いた β-グルカン測定の結果は陽性（386.9 pg/mL［基準範囲：報告なし］）であった。気管支肺アスペルギルス症（両肺の上葉及び下葉）が報告された。治療として，抗生剤が追加された。投与 54 日目，胸部コンピュータ断層撮影検査の結果，コンソリデーションを呈する不規則な病巣部位（辺縁が星状）及び高濃度の陰影と周囲のわずかな肺変化が認められた。投与 55 日目，抗酸菌の喀痰培養検査及び GeneXpert を用いた結核菌ポリメラーゼ連鎖反応検査のための気管支肺胞洗浄の結果は陰性であった。投与 56 日目，血液での *Aspergillus* 属のポリメラーゼ連鎖反応（PCR）検査の結果，*Aspergillus* 属陽性（低値）であった。Voriconazole の投与が追加された。気管支肺アスペルギルス症及び全身性感染が発現し，強力な CYP3A 阻害剤である voriconazole を投与するため，ベネトクラクス及びアザシチジンの投与を中断し（ベネトクラクスの最終投与日は投与 55 日目），サイクル 3 を延期した。気管支肺アスペルギルス症及び全身性感染は継続しており，併発した血小板減少症及び貧血は継続していた。被験者は投与 58 日目に退院した。Voriconazole の投与は継続された。投与 64 日目，ベネトクラクス及びアザシチジンの投与を再開し，強力な CYP3A 阻害剤である voriconazole を投与するため，ベネトクラクスの用量を 50 mg/日へ減量した。投与 78 日目，被験者は来院時に体温が 40°C であり，敗血症のため入院した。気管支肺アスペルギルス症及び全身性感染の転帰は継続と判断された。投与 79 日目，臨床検査の結果，好中球数 0.01×10^9 /L（基準範囲：$2–7.5 \times 10^9$ /L），白血球数 0.3×10^9 /L（基準範囲：$3.9–9.9 \times 10^9$ /L），血小板数 97×10^9 /L（基準範囲：$150–450 \times 10^9$ /L），ヘモグロビン 68 g/L（基準範囲：143–183 g/L），CRP 270 mg/L（基準範囲：0 mg/L 超 5 mg/L 未満）であった。有害事象の経過において，血小板 8 単位及び濃厚赤血球 5 単位が輸血された。治療として，抗生剤，micafungin 及び voriconazole が投与された。投与 84 日目，Fungitell を用いた血液培養検査の結果は陽性であり，103.6 pg/mL（基準範囲：0.0–59.0 pg/mL）であった。胸部 CT 検査では，コンソリデーションを呈する複数の病巣部位及び感染性の浸潤影が認められ，胸膜反応を伴っていることから，敗血症は胸部から発生したと考えられ，肺底部の変化は前回検査と比較して，著しく進行したと報告された。敗血症のため，ベネトクラクス及びアザシチジンの投与を中止し，ベネトクラクスの最終投与日は投与 88 日目，アザシチジンの最終投与日は投与 70 日目であった。投与 89 日目（最終投与後 1 日目），臨床検査の結果，

プロカルシトニン増加（78.39 ng/mL［基準範囲：0–0.05 ng/mL］）が認められた。同日，被験者は敗血症の悪化のため死亡した。その他の情報提供はなかった。

治験責任医師は，全身性感染とベネトクラクス / プラセボ及びアザシチジンとの因果関係を「関連あり」と判断した。治験依頼者は，全身性感染とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として原疾患の AML の合併症と関連している可能性がより高いと判断した。

治験責任医師は，気管支肺アスペルギルス症とベネトクラクス / プラセボ及びアザシチジンとの因果関係を「関連あり」と判断した。治験依頼者は，気管支肺アスペルギルス症とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として原疾患の AML の合併症と関連している可能性がより高いと判断した。

治験責任医師は，1 回目の敗血症とベネトクラクス / プラセボ及びアザシチジンとの因果関係を「関連あり」と判断した。治験依頼者は，1 回目の敗血症とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として原疾患の白血病によると考えられる過去の好中球減少症，白血球減少症，悪化した感染及び全身性感染（アスペルギルス症を含む）を挙げた。

治験責任医師は，2 回目の敗血症とベネトクラクス / プラセボ及びアザシチジンとの因果関係を「関連あり」と判断した。治験依頼者は，2 回目の敗血症とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として原疾患の白血病によると考えられる過去の好中球減少症，白血球減少症，悪化した感染及び全身性感染（アスペルギルス症を含む）を挙げた。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	Neutrophils Reference Range: 2.0 to 7.5 x 10^9/L	White Blood Cells Reference Range: 3.9 to 9.9 x 10^9/L	C-Reactive Protein Reference Range: >0 to <0.5 mg/L
Day -9	0.38	2.0	Not Provided
Day 1	0.13	1.6	Not Provided
Day 43	0.05	0.7	Not Provided
Day 46	0.01	0.4	81
Day 48	0.01	0.4	185
Day 52	0.01	0.3	271
Day 53	Not Provided	Not Provided	284
Day 55	0.04	0.4	242
Day 58	0.03	0.4	281
Day 64	0.11	0.7	Not Provided
Day 70	0.25	1.2	Not Provided
Day 79	0.01	0.3	270
Day 89 (Post-Treatment Day 1)	0.00	0.2	250

Treatment Day	Hemoglobin Reference Range: 143 to 183 g/L	Platelets Reference Range: 150 to 450 x 10^9/L
Day -9	117	88
Day 1	113	88
Day 43	87	8
Day 46	74	99
Day 58	97	23
Day 64	108	35
Day 70	97	19
Day 79	68	97
Day 89 (Post-Treatment Day 1)	107	22

被験者番号 80002

Death, Event of Interest

Preferred term 疾患進行

被験者は8[redacted]歳のアジア人男性で，20[redacted]年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，グレード 4 の好中球減少症，グレード 4 の輸血依存性貧血，グレード 4 の輸血依存性血小板減少症，下肢浮腫，呼吸困難，胸水及び出血性胃炎が認められた。被験者は疾患進行のため死亡した。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクス又はプラセボを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日を経て，予定最終用量 400 mg/日まで漸増）し，1–7 日目にアザシチジン 75 mg/m^2/日を皮下投与又は静脈内投与する計画であった。

<u>疾患進行の臨床経過：</u>

投与 72 日目，被験者は治験実施計画書に従い，最後にアザシチジンの投与を受けた。投与 85 日目，被験者は最後にベネトクラクスの投与を受けた。同日，治験責任医師によると，被験者は救急治療部門に搬送されたが，到着時に死亡していると判断された。投与 85 日目，治験責任医師によると，被験者は疾患進行のため死亡した。剖検報告書又は死亡診断書は入手されなかった。

<u>Relevant Laboratory Results:</u>

Treatment Day	Neutrophils Reference Range: 1.57 to 8.3 x 10^9L	White Blood Cells Reference Range: 3.8 to 10.6 x 10^9L	Blast/White Blood Cells Reference Range: 0 to 0 %
Day -5 (Screening)	0.37	12.3	93
Day 1	0.43	21.3	93
Day 2	0.08	3.8	88
Day 22	0.06	0.6	0.0 (reference range: not provided %)
Day 30	0.87	2.5	0.0 (reference range: not provided %)
Day 59	0.05	0.6	0.0 (reference range: not provided %)
Day 66	0.42	1.1	0.0 (reference range: not provided %)

被験者番号 80004

Event #1 of 3 : Serious Adverse Event

Preferred term	発熱性好中球減少症

Event #2 of 3 : Serious Adverse Event	
Preferred term	虚血性脳卒中

Event #3 of 3 : Serious Adverse Event, AE Leading to Discontinuation of Study Drug, Event of Interest	
Preferred term	敗血症

Death, Event of Interest	
Preferred term	疾患進行

被験者は6[redacted]歳のアジア人男性で，20[redacted]年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，グレード 4 の好中球減少症，グレード 3 の発熱性好中球減少症，グレード 3 の輸血依存性血小板減少症，グレード 3 の輸血依存性貧血及び高血圧が認められた。有害事象として発熱性好中球減少症，虚血性脳卒中及び敗血症が発現し，疾患進行のため死亡に至った。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクス又はプラセボを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日を経て，予定最終用量 400 mg/日まで漸増）し，1–7 日目にアザシチジン 75 mg/m^2/日を皮下投与又は静脈内投与する計画であった。

Event 1 の臨床経過：

投与 51 日目，被験者（有害事象発現時 7[redacted]歳）は来院時に 38.5°C の発熱が認められ，臨床検査の結果，好中球数 0.04（基準範囲：1.57–8.30 × 10^9 /L），白血球数 2 × 10^9 /L（基準範囲：3.8–10.6 × 10^9 /L）であった。その他の関連する臨床検査値を下表に示す。その後，被験者は発熱性好中球減少症のため入院した。血液及び尿の培養検査の結果は陰性であった。喀痰培養検査の結果，グラム陽性球菌，グラム陽性桿菌及び咽頭常在菌が検出された。胸部 X 線検査では，前回検査からの変化はみられなかった。プラセボの投与は中断せずに継続した。アザシチジンの投与は有害事象発現時点で予定されていなかったため，行われなかった。治療として，paracetamol 及び抗生剤（静脈内）が投与された。投与 56 日目に実施された最後の治療効果判定で疾患進行と判定され，骨髄生検では芽球比率は 60%であった。末梢血芽球比率は 20%（基準範囲：0%–0%）であった。投与 56 日目，体温は 36.0°C であった。同日，被験者は退院し，発熱性好中球減少症は回復したと判断された。

治験責任医師は，発熱性好中球減少症とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として原疾患（AML）による感染の徴候がないことを挙げた。治験依頼者は，発熱性好中球減少症とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，過去の発熱性好中球減少症，原疾患の AML が本事象の他の原因である可能性がより高いと判断した。

Event 2，3 及び疾患進行の臨床経過：

投与 61 日目，予定されていたアザシチジン投与のため来院した。失語，構語障害，右鼻唇溝の平坦化が認められ，被験者は虚血性脳卒中のため投与 62 日目に入院した。脳の核磁気共鳴画像（MRI）検査では，増強効果を示す右頭頂葉の出血性腫瘤及び増強効果を示す左前頭葉の局所病変，並びに両大脳半球，右小脳皮質及び皮質下部（左中心前回を含む）の急性期の多発性塞栓性梗塞が認められた。関連する臨床検査値を下表に示す。虚血性脳卒中のため，プラセボ及びアザシチジン（サイクル 3 投与 5 日目）の投与を中断し，プラセボの最終投与日は投与 62 日目，アザシチジンの最終投与日は投与 61 日目であった。この時点で，本事象に対する特定の治療的介入は報告されなかった。投与 64 日目，上気道感染が発現し，咳嗽及び感冒用製剤，erdosteine 及び cefazolin が投与された。翌日，プラセボの投与を再開し，アザシチジンの投与を引き続き中断した。投与 68 日目，発熱性好中球減少症が発現し，経口抗生剤及び propacetamol が投与された。投与 73 日目，深部静脈血栓症が報告され，鎮痛剤が投与された。投与 74 日目，被験者は退院し，上気道感染は回復したと判断された。虚血性脳卒中，深部静脈血栓症及び発熱性好中球減少症は継続していた。

投与 75 日目，被験者は救急治療室を再度受診した。体温 38.1°C，左下肢浮腫及び譫妄が認められた。臨床検査の結果，好中球数 0.2（基準範囲：1.57–8.30 × 10^9 /L），白血球数 3.3 × 10^9 /L（基準範囲：3.8–10.6 × 10^9 /L）であった。その後，被験者は敗血症のため入院した。1 回目の血液培養検査の結果は陰性であった。治療として，抗生剤（経口及び静脈内），抗真菌剤（静脈内），酸素（必要時），propacetamol 及び infukoll hes が投与された。継続している虚血性脳卒中に対して，lorazepam，midazolam，quetiapine 及び haloperidol が投与された。敗血症のため，プラセボ及びアザシチジンの投与を投与 75 日目に中止し，プラセボの最終投与日は投与 75 日目，アザシチジンの最終投与日は投与 61 日目であった。投与 84 日目（最終投与後 9 日目），脳の MRI 検査の結果，以前からの右頭頂葉の出血性腫瘤の石灰化及び左前部の慢性期の梗塞が認められた。投与 90 日目（最終投与後 15 日目），低血圧が発現し，infukoll hes が投与された。翌日，本事象は回復したと判断された。投与 92 日目（最終投与後 17 日目），アスペルギルス（ガラクトマンナン）抗原の血液培養検査の結果は陽性であった。抗生剤（静脈内）及び抗真菌剤（静脈内）の投与が継続された。投与 95 日目（最終投与後 20 日目），体温は 39.1°C，鼻カニューレを介した 6.0 L 高流量酸素投与下での酸素飽和度は 86%であった。同日，低血圧が発現し，norepinephrine 及び infukoll hes が投与された。同日，低血圧は回復したと判断された。敗血症，発熱性好中球減少症，深部静脈血栓症は継続していた。投与 95 日目（最終投与後 20 日目），アスペルギルス（ガラクトマンナン）抗原の血液培養の再検査の結果は陽性であった。同日，被験者は疾患進行のため死亡した。

治験責任医師は，虚血性脳卒中とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として原疾患（AML）の血小板減少が原因であると判断した。治験依頼者は，虚血性脳卒中とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として原疾患の AML の慢性血小板減少症及びリスク因子である年齢及び高血圧による可能性がより高いと判断した。

治験責任医師は，敗血症とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として原疾患のためと判断した。治験依頼者は，敗血症とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，本事象は原疾患の AML の結果と判断した。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	Neutrophils Reference Range: 1.57 to 8.3 x 10^9/L	White Blood Cells Reference Range: 3.8 to 10.6 x 10^9/L	Hemoglobin Reference Range: 136 to 174 g/L	Platelets Reference Range: 141 to 316 x 10^9/L
Day -4 (Screening)	0.47	2.9	76	42
Day 1	0.5	2.9	70	32
Day 2	0.3	2.0	59	14
Day 3	0.2	2.0	75	44
Day 4	0.05	1.8	75	25
Day 5	0.04	1.5	75	17
Day 15	0.09	2.8	88	7
Day 22	0.1	3.4	74	16
Day 51	0.04	2.0	Not Provided	Not Provided
Day 56	0.06	2.1	Not Provided	22
Day 68	0.1	1.7	Not Provided	Not Provided
Day 74	Not Provided	Not Provided	Not Provided	63
Day 75	0.2	3.3	Not Provided	Not Provided
Day 79 (Post-Treatment Day 4)	0.06	1.1	Not Provided	Not Provided
Day 93 (Post-Treatment Day 18)	0.09	1.0	71	21

被験者番号 80006

Death, Event of Interest

Preferred term　　疾患進行

被験者は 8[redacted] 歳のアジア人女性で，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，グレード 4 の好中球減少症，グレード 3 の輸血依存性貧血，グレード 4 の輸血依存性血小板減少症及び継続しているグレード 4 の好中球減少症が認められた。被験者は疾患進行のため死亡した。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクス又はプラ

セボを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日を経て，予定最終用量 400 mg/日まで漸増）し，1–7 日目にアザシチジン 75 mg/m^2/日を皮下投与又は静脈内投与する計画であった。

疾患進行の臨床経過：

投与 1 日目，抗菌剤の予防投与を開始した（治験薬投与期間をとおして継続）。投与 113 日目，サイクル 4 終了時の効果判定で引き続き治療抵抗と判定され，骨髄生検で芽球比率は 10%であった。関連する臨床検査値を下表に示す。治療無効のため，ベネトクラクス及びアザシチジンの投与を中止した。アザシチジンの最終投与日は投与 182 日目，ベネトクラクスの最終投与日は投与 185 日目であった。投与 208 日目（最終投与後 23 日目），被験者は疾患進行のため死亡した。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	Neutrophils Reference Range: 1.57 to 8.3 × 10^9/L	White Blood Cells Reference Range: 3.2 to 8.6 × 10^9/L
Day –1 (Screening)	0.31	2.2
Day 1	0.51	2.0
Day 28	0.04	0.8
Day 89	0.27	1.2
Day 113	0.32	Not provided
Day 170	0.10	0.7
Day 176	0.10	0.9
Day 204 (Post-Treatment Day 19)	0.04	0.7

被験者番号 85702

Event #1 of 1 : Event of Interest	
Preferred term	肺炎

Death, Event of Interest	
Preferred term	疾患進行

被験者は 7[redacted] 歳のアジア人男性で，20[redacted] 年に骨髄異形成症候群と診断された後，同年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，グレード 3 の貧血，グレード 3 の好中球減少症，グレード 2 の白血球減少症，紙巻タバコの元喫煙者（0.5 箱/日を 50 年間），既に回復したグレード 3 の白血球減少症，咽頭炎及び 5 件の発熱，並びに以前より継続しているグ

レード 4 の白血球減少症及び好中球減少症，歯周炎及び発熱が認められた。有害事象として肺炎が発現し，疾患進行のため死亡に至った。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクス又はプラセボを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日を経て，予定最終用量 400 mg/日まで漸増）し，1–7 日目にアザシチジン 75 mg/m^2/日を皮下投与又は静脈内投与する計画であった。

Event 1 及び疾患進行の臨床経過：

本有害事象が発現する前に，心房細動の病歴に対して P-gp 阻害剤である amiodarone を併用するため，投与 1 日目に治験薬（ベネトクラクス）の用量調節を行い，50 mg/日でベネトクラクスの投与を開始し，100 mg/日を経て，最終用量 200 mg/日まで漸増した。投与 331 日目，末梢血芽球比率は 41%であった。投与 356 日目，感染予防のため，levofloxacin の投与が開始された。本有害事象が発現する前に，血球減少症及び末梢血芽球数の増加（疾患進行の可能性あり）のため，治験実施計画書で認められる投与延期に基づきベネトクラクスの投与を中断し，サイクル 11 のアザシチジンの投与を延期した。ベネトクラクスの最終投与日は投与 358 日目，アザシチジンの最終投与日は投与 337 日目であった。投与 359 日目（最終投与後 1 日目），胸部 X 線検査の結果，肺野に不鮮明な浸潤影が認められ，肺炎が報告された。被験者（有害事象発現時 7[redacted]歳）は胸痛を伴う肺炎に対して複数の抗生剤，抗真菌剤及び複数の鎮痛剤の投与を受けた。翌日，コンピュータ断層撮影（CT）検査の結果，複数の浸潤影が両側の上葉及び下葉に認められ，肺炎及び両側胸水が示唆された。胸水の併発が報告され，furosemide が投与された。同日，levofloxacin の投与が中止された。関連する臨床検査値を下表に示す。投与 366 日目（最終投与後 8 日目），形態学的再発のため，ベネトクラクス及びアザシチジンの投与を完全に中止し，ベネトクラクスの最終投与日は投与 358 日目，アザシチジンの最終投与日は投与 337 日目であった。投与 369 日目（最終投与後 11 日目），治療効果判定で形態学的再発と判定され，末梢血芽球比率は 89%であった。投与 388 日目（最終投与後 30 日目），被験者は疾患進行のため死亡した。

治験責任医師は，肺炎とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断した。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	Neutrophils Reference Range: 2.4 to 7.56 x 10^9/L)	White Blood Cells Reference Range: 3.3 to 8.6 x 10^9/L
Day -4 (Screening)	3.744 (reference range: Not provided x 10^9/L)	9.6
Day 1	0.546	2.1
Day 292	0.924	1.2
Day 331	0.816	1.7
Day 369 (Post-Treatment Day 11)	0.312	5.2 (reference range: Not provided)

被験者番号 85801

Event #1 of 3 : AE Leading to Discontinuation of Study Drug	
Preferred term	好中球減少症

Event #2 of 3 : AE Leading to Discontinuation of Study Drug	
Preferred term	疲労

Event #3 of 3 : Event of Interest	
Preferred term	肺炎

Death, Event of Interest	
Preferred term	疾患進行

被験者は 7[redacted] 歳のアジア人男性で，20[redacted] 年に骨髄異形成症候群と診断された後，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，うっ血性心不全，心房細動，慢性歯周炎，不眠症，グレード 3 の輸血依存性貧血，グレード 4 の好中球減少症，既に回復した発熱，以前より継続している下痢及び紙巻タバコの元喫煙者（1 箱/日を 42 年間）が認められた。有害事象としてグレード 4 の好中球減少症，疲労，肺炎が発現し，疾患進行のため死亡に至った。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクス又はプラセボを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日を経て，予定最終用量 400 mg/日まで漸増）し，1–7 日目にアザシチジン 75 mg/m^2/日を皮下投与又は静脈内投与する計画であった。

Event 1，2，3 及び疾患進行の臨床経過：

感染予防目的で強力な CYP3A 阻害剤である itraconazole（治験薬投与期間をとおして継続）を投与するため，投与 1 日目にプラセボの用量調節を行い，10 mg/日で投与を開始し，20 mg/日を経て，最終用量 50 mg/日まで漸増した。

投与 8 日目，グレード 4 の好中球減少症が発現した。関連する臨床検査値を下表に示す。本事象に対する特定の治療的介入は報告されなかった。投与 23 日目，食欲減退が併発し，mosapride が投与された。投与 37 日目，発熱が併発し，体温は 39.3℃ と報告された。治療として paracetamol が投与された。翌日，併発した発熱は回復したと判断され，体温は 36.1℃ であった。投与 38 日目，疲労が発現し，治療として prednisolone が投与された。診断検査又は臨床検査の結果に関するその他の情報は報告されなかった。投与 59 日目，疲労及び好中球減少症のため，プラセボ及びアザシチジンの投与を中止し，プラセボの最終投与日は投与 59 日目，アザシチジンの最終投与日は投与 38 日目であった。投与 64 日目（最終投与後 5 日目），肺炎が発現し，cefozopran，doripenem 及び teicoplanin が投与された。本事象に関するその他の情報は報告されなかった。投与 80 日目（最終投与後 21 日目），被験者は疾患進行のため死亡した。好中球減少症，疲労及び肺炎の転帰は継続と判断され，死亡時まで継続した。

治験責任医師は，好中球減少症とベネトクラクス / プラセボ及びアザシチジンとの因果関係を「関連あり」と判断した。

治験責任医師は，疲労とベネトクラクス / プラセボ及びアザシチジンとの因果関係を「関連あり」と判断した。

治験責任医師は，肺炎とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断した。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	Neutrophils Reference Range: 2.185 to 5.680 x 10^9/L	Neutrophils/White Blood Cells Reference Range: 49.5 to 71 %	White Blood Cells Reference Range: 4.3 to 8 x 10^9/L
Day -12 (Screening)	Not Provided	3.0	1.6
Day 1	0.270	9.0	3.0
Day 8	Not Provided	3.0	2.5
Day 52	0.004	1.0	0.4
Day 60	Not Provided	4.0	0.4

被験者番号 86202

Event #1 of 2 : Event of Interest	
Preferred term	肺炎

Event #2 of 2 : Serious Adverse Event, Death, Event of Interest

Preferred term	肺炎

被験者は 7[redacted] 歳のアジア人女性で，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，グレード 3 の輸血依存性貧血，グレード 4 の好中球減少症，グレード 4 の輸血依存性血小板減少症及びグレード 3 の白血球減少症，並びに以前より継続している発熱性好中球減少症が認められた。有害事象として 2 件の肺炎が発現し，1 件は死亡に至った。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクス又はプラセボを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日を経て，予定最終用量 400 mg/日まで漸増）し，1–7 日目にアザシチジン 75 mg/m^2/日を皮下投与又は静脈内投与する計画であった。

Event 1 及び 2 の臨床経過：

投与–1 日目，治験実施計画書に従い，腫瘍崩壊症候群の予防及びモニタリングのため入院した。抗真菌剤の予防投与として中等度の CYP3A 阻害剤である fluconazole を併用するため，投与 1 日目に治験薬（プラセボ）の用量調節を行い，50 mg/日で投与を開始し，100 mg/日を経て，最終用量 200 mg/日まで漸増した。投与 1 日目，抗菌剤（Bactrim）の予防投与を開始した（治験薬投与期間をとおして継続）。治験責任医師によると，被験者は自宅が遠方であり，AML による体調不良が認められたため，投与–1 日目以降入院していた。投与 41 日目，入院中に体温 38.9°C, SPO2 95%となり，肺炎が報告された。翌日，胸部コンピュータ断層撮影（CT）検査で肺炎が確認された。同日，本事象のため，プラセボの投与を中断した。アザシチジンの投与は有害事象発現時点で予定されていなかったため，行われなかった。血液培養検査の結果は陰性であった。治療的介入として，pip / tazo，meropenem，micafungin 及びヒト免疫グロブリンが投与された。投与 43 日目（最終投与後 2 日目），体温は 40°C であった。同日，呼吸不全が発現し，酸素濃度が突然低下した。酸素飽和度は 84%であったため，酸素補給（10 L）が開始された。投与 45 日目（最終投与後 4 日目），酸素飽和度は 81%であった。投与 46 日目（最終投与後 5 日目），肺炎が悪化し，被験者は肺炎及び疾患進行のため死亡した。サイクル 2 の治験薬投与開始前に実施された骨髄穿刺では芽球比率は 85.2%であり，治験責任医師による効果判定で治療抵抗と判定された。プラセボ及びアザシチジンの投与は再開されなかった。その他の情報は提供されなかった。

治験責任医師は，肺炎とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断した。

治験責任医師は，転帰死亡の肺炎とベネトクラクス / プラセボ及びアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として AML を挙げた。治験依頼者は，転帰死亡の肺炎とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，ベースライン時に好中球減少症が認められた AML を背景とした市中感染である可能性がより高いと判断した。

被験者番号 86303

Event #1 of 3 : Serious Adverse Event	
Preferred term	循環虚脱

Event #2 of 3 : Serious Adverse Event	
Preferred term	代謝性アシドーシス

Event #3 of 3 : Serious Adverse Event, AE Leading to Discontinuation of Study Drug, Death	
Preferred term	腹腔動脈閉塞

被験者は 7[redacted] 歳のアジア人女性で，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，関節リウマチ，高尿酸血症，低カリウム血症，高血圧，輸血依存性グレード 3 の貧血及び輸血依存性グレード 4 の血小板減少症，並びに以前より継続している心房細動，心不全及び発熱性好中球減少症が認められた。有害事象として循環虚脱，代謝性アシドーシス及び腹腔動脈閉塞が発現し，死亡に至った。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクス又はプラセボを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日を経て，予定最終用量 400 mg/日まで漸増）し，1–7 日目にアザシチジン 75 mg/m^2/日を皮下投与又は静脈内投与する計画であった。

Event 1，2 及び 3 の臨床経過：

投与–12 日目，被験者は入院した（理由不明）。投与 1 日目，抗菌剤の予防投与を開始した（投与 26 日目まで継続）。投与 4 日目，継続している心房細動に対して中等度の CYP3A 阻害剤（verapamil）を併用するため，ベネトクラクスの用量を 200 mg へ減量した。

投与 26 日目の夕方，入院中に腹部不快感が認められた。4 時間後，循環不全及び呼吸不全が突然発現し，代謝性アシドーシス及び急性循環不全が報告された。悪心及び腹腔動脈閉塞が併発した。悪心の治療として metoclopramide が投与され，併発した悪心は回復したと判断された。被験者は集中治療室に移され，catecholamine の持続投与及び酸素吸入による治療が行われた。関連する臨床検査の結果から肝酵素上昇が認められた。結果を下表に示す。コンピュータ断層撮影（CT）検査では，心肺系に明らかな異常はみられなかった。血液ガス分析では，乳酸アシドーシス（pH 7.167［基準範囲：報告なし］）が認められ，炭酸ガス分圧は 24.2 mmHg（基準範囲：報告なし）であった。このため，持続的血液濾過透析が開始された。継続している心不全に対して furosemide が投与された。治験責任医師によると，循環状態及び呼吸状態は治療によりやや改善した。この時点で，乳酸アシドーシスの原因は一時的な循環虚脱及び詳細不明の高サイトカイン血症（可能性）によるものと考えられた。高サイトカイン血症及び急性循環虚脱の治療として，ステロイド療法が行われた。アシドーシスは sodium hydrogen carbonate の投与により一時的に改善したが，高乳酸塩血症は改善しなかった。臨床検査の結果，肝機能が更に悪化した。臨床検査の結果は報告されなかった。腹部 CT の再検査で，腹腔動脈分岐部付近の腹部

大動脈壁に狭窄が認められた。上下腸間膜動脈も全体的に狭窄がみられ，部分的な腎梗塞が明らかとなった。腎梗塞の併発が報告された。治験責任医師によると，乳酸アシドーシスは，腹腔動脈の閉塞と主に関連している腹部臓器全体の虚血により発生したと考えられた。投与 27 日目（最終投与後 1 日目），初めの循環虚脱から約 28 時間後，呼吸状態が悪化したため，挿管が行われ，人工呼吸が開始された。活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）が悪化し続けた。治験責任医師によると，播種性凝固障害が顕著となった。治療として，dopamine，methylprednisolone，thrombomodulin alfa，norepinephrine 及び sodium bicarbonate が投与された。循環状態は悪化し続けた。投与 26 日目，循環虚脱及び代謝性アシドーシスのため，ベネトクラクスの投与を中断し，サイクル 2 のアザシチジンの投与を延期した。投与 28 日目（最終投与後 2 日目），ベネトクラクス及びアザシチジンの投与を完全に中止し，被験者は腹腔動脈閉塞のため死亡した。死亡時点での心房細動，心不全，発熱性好中球減少症，腎梗塞，循環虚脱及び代謝性アシドーシスの転帰は継続と判断された。

治験責任医師は，循環虚脱とベネトクラクス / プラセボ及びアザシチジンとの因果関係を「関連あり」と判断した。治験依頼者は，循環虚脱とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として腹部臓器虚血の合併症である可能性がより高いと判断した。

治験責任医師は，代謝性アシドーシスとベネトクラクス / プラセボ及びアザシチジンとの因果関係を「関連あり」と判断した。治験依頼者は，代謝性アシドーシスとベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として腹部臓器虚血の合併症である可能性がより高いと判断した。

治験責任医師は，腹腔動脈閉塞とベネトクラクス / プラセボ及びアザシチジンとの因果関係を「関連あり」と判断した。治験依頼者は，腹腔動脈閉塞とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，腹腔動脈分岐部付近の腹部大動脈壁の狭窄（ほぼ確実に既存の状態と考えられる）が原因である可能性がより高いと判断した。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	Neutrophils Reference Range: 1.62 to 6.54 x 10^9/L	White Blood Cells Reference Range: 3.3 to 8.6 x 10^9/L	Lactate Reference Range: Not reported mmol/L	Lactate Dehydrogenase (LDH) Reference Range: 124 to 222 U/L	Brain Natriuretic Peptide (BNP) Reference Range: 0 to 18 pg/mL
Day -12 (Screening)	2.48	3.40	Not provided	389	Not provided
Day 26	1.92	3.8	14.8	4960	239.2
Day 28 (Post-Treatment Day 2)	7.53	9	Not provided	20998	Not provided

Treatment Day	Alanine amino transferase Reference Range: 7 to 23 U/L	Aspartate amino transferase Reference Range: 13 to 30 U/L	Bilirubin Reference Range: 6.84 to 25.66 umol/L	Alkaline Phosphatase Reference Range: 106 to 322 U/L	Activated Partial Thromboplastin Time Reference Range: 26.9 to 38.1 seconds	INR Reference Range: ≤ 1.15
Day -12 (Screening)	11.0	25.0	27.4	124	Not provided	Not provided
Day 26	887	1891	41.05	465	41.7	2.12
Day 27 (Post-Treatment Day 1)	Not provided	Not provided	Not provided	Not provided	107.3	3.26
Day 28 (Post-Treatment Day 2)	4232	11700	56.44	781	67.7	3.47

被験者番号 86902

Event #1 of 4 : Serious Adverse Event

Preferred term 下痢

Event #2 of 4 : Event of Interest

Preferred term 感染性腸炎

Event #3 of 4 : Serious Adverse Event	
Preferred term	嘔吐

Event #4 of 4 : Serious Adverse Event	
Preferred term	播種性血管内凝固

Death, Event of Interest	
Preferred term	疾患進行

被験者は 7[redacted] 歳のアジア人男性で，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，グレード 1 の白血球増加症（hydroxycarbamide により治療），グレード 2 の血小板減少症，アルコール摂取者（4 杯/日超）及び継続している発熱性好中球減少症が認められた。有害事象として下痢，感染性腸炎，嘔吐，播種性血管内凝固が発現し，疾患進行のため死亡に至った。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクス又はプラセボを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日を経て，予定最終用量 400 mg/日まで漸増）し，1–7 日目にアザシチジン 75 mg/m^2/日を皮下投与又は静脈内投与する計画であった。

Event 1，2 及び 3 の臨床経過：

投与 4 日目，血小板減少症が併発した。治療として血小板輸血が行われた。投与 10 日目，便秘が併発し，lubiprostone が投与された。投与 13 日目，発熱性好中球減少症が併発し，paracetamol，garenoxacin 及び cefozopran が投与された。投与 14 日目，併発した便秘は回復したと判断された。翌日，被験者は来院時に嘔吐及び重度の軟便を訴え，嘔吐及び下痢のため入院した。同日，血中クレアチニン増加，貧血及び感染性腸炎の併発が報告された。便培養検査の結果，腸球菌陽性であった。関連する臨床検査値を下表に示す。嘔吐，感染性腸炎及び血中クレアチニン増加に対する特定の治療は報告されなかったが，下痢に対して *Clostridium butyricum* が投与され，貧血に対して濃厚赤血球が輸血された。ベネトクラクスの投与は中断せずに継続した。アザシチジンの投与は有害事象発現時点で予定されていなかったため，行われなかった。投与 17 日目，併発した血中クレアチニン増加は回復したと判断された。投与 18 日目，嘔吐，下痢及び感染性腸炎は回復したと判断されたが，被験者は「患者の都合」のため投与 23 日目まで入院した。被験者は同日に退院し，帰宅した。*Clostridium butyricum* の投与は継続された。血小板減少症及び貧血は継続していた。

治験責任医師は，嘔吐及び下痢とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として感染性腸炎を挙げた。治験依頼者は，嘔吐及び下痢とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，AML 及び最近発現した発熱性好中球減少症が認められる免疫不全被験者での感染性の原因と関連している可能性がより高いと判断した。

治験責任医師は，感染性腸炎とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断した。

Event 4 及び疾患進行の臨床経過：

投与 36 日目（最終投与後 8 日目），併発した発熱性好中球減少症は回復したと判断された。投与 40 日目（最終投与後 12 日目），被験者はサイクル 2 を開始するため入院した。同日，播種性血管内凝固が発現し，antithrombin III 及び thrombomodulin alfa が投与された。関連する臨床検査値を下表に示す。投与 36 日目（最終投与後 8 日目），播種性血管内凝固及び併発した発熱性好中球減少症のため，ベネトクラクス及びアザシチジンの投与を中断した後，25%の末梢血芽球比率（基準範囲：0%–0%）に基づく疾患進行のため，投与を中止した。アザシチジンの最終投与日は投与 7 日目，ベネトクラクスの最終投与日は投与 28 日目であった。投与 41 日目（最終投与後 13 日目），被験者は疾患進行のため死亡した。

治験責任医師は，播種性血管内凝固とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として原疾患の悪化を挙げた。治験依頼者は，播種性血管内凝固とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として進行を伴う原疾患の AML の合併症を挙げた。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	Neutrophils Reference Range: 1.54 to 6.21 x 10^9/L	White Blood Cells Reference Range: 3.5 to 9 x 10^9/L	C-Reactive Protein Reference Range: 0 to 0.3 mg/dL	Creatinine Reference Range: 53 to 106 umol/L
Day -14 (Screening)	3.312	13.8	Not provided	141
Day 1	Not provided	6.3 (Reference range: Not provided x 10^9/L	Not provided	181
Day 15	Not provided	0.3	13.98	248
Day 17	Not provided	0.4	Not provided	Not provided
Day 36 (Post-Treatment Day 8)	3.013	13.1	Not provided	Not provided
Day 40 (Post-Treatment Day 12)	2.562	85.4	9.78	Not provided
Day 41 (Post-Treatment Day 13)	3.500	175.0	8.32	Not provided

Treatment Day	Hemoglobin Reference Range: 135 to 180 g/L	Platelets Reference Range: 125 to 370 x 10^9/L	Activated Partial Thromboplastin Time Reference Range: 24.5 to 36.5 seconds	Prothrombin intl Normalized Ratio	Prothrombin Time Reference Range: 9.2 to 12.8 seconds	Antithrombin III Reference Range: ≥ 70%
Day -14 (Screening)	125	50	32	1.1	13	Not provided
Day 1	112	89	34	1.1	14	Not provided
Day 4	93	45	Not provided	Not provided	Not provided	Not provided
Day 15	66	23	0.3	Not provided	Not provided	Not provided
Day 40 (Post-Treatment Day 12)	Not provided	Not provided	52	Not provided	30	51
Day 41 (Post-Treatment Day 13)	Not provided	Not provided	55	Not provided	Not provided	Not provided

被験者番号 90401

Event #1 of 3 : AE Leading to Discontinuation of Study Drug

Preferred term	急性腎障害

Event #2 of 3 : Serious Adverse Event

Preferred term	急性呼吸不全

Event #3 of 3 : Serious Adverse Event, AE Leading to Discontinuation of Study Drug, Death

Preferred term	急性呼吸不全

被験者は 8[redacted] 歳の白人女性で，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，グレード 3 の貧血，グレード 2 の好中球減少症及び高血圧が認められた。有害事象として急性腎障害及び 2 件の急性呼吸不全が発現し，死亡に至った。

投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクス又はプラセボを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日を経て，予定最終用量 400 mg/日まで漸増）し，1–7 日目にアザシチジン 75 mg/m^2/日を皮下投与又は静脈内投与する計画であった。

Event 1，2 及び 3 の臨床経過：

投与–1 日目，腫瘍崩壊症候群の予防及びモニタリングのため入院した。投与 1 日目，抗菌剤（投与 8 日目まで継続）及び抗真菌剤（投与 9 日目まで継続）の予防投与を開始した。抗真菌剤の予防投与として強力な CYP3A 阻害剤である posaconazole を投与するため，投与 1 日目に治験薬（ベネトクラクス）の用量調節を行い，10 mg/日で投与を開始し，20 mg/日を経て，最終用量 50 mg/日まで漸増した。投与 3 日目（急性呼吸不全及び急性腎障害の発現前），呼吸障害（両側肺底部での空気の流入減少）及び発熱（体温 38.1℃）が認められた。特定の治療的介入は報告されなかった。投与 5 日目，発熱は回復したと判断された。発熱性好中球減少症が報告され，pip / tazo 及び paracetamol が投与された。投与 6 日目，発熱性好中球減少症は回復した。翌日，体温は 36.9℃ になった後，最高で 38.7℃ となった。投与 8 日目，体温は 38.1℃ であり，検査で両肺底部に水泡音が聴取され，頚静脈圧上昇が認められた。その後の体温は報告されなかった。血液及び尿の培養検査の結果は陰性であった。呼吸障害は回復したと判断され，急性呼吸不全が報告され，治療として酸素が投与された。臨床検査の結果，クレアチニンが 152 µmol/L（基準範囲：36–73 µmol/L）であり，急性腎障害が報告された。関連する臨床検査値を下表に示す。腎灌流を改善させるため，静脈内輸液（3 L/日）が増量された。腎機能障害の原因は不明であったが，尿路感染又は既に回復した発熱性好中球減少症の治療のために使用された pip / tazo の副作用による可能性があると考えられた。投与 9 日目（最終投与後 1 日目），乾性咳嗽が認められ，被験者はもがくように呼吸をしていたが胸痛はなかった。胸部 X 線検査の結果，少量の左側胸水が認められた。急性腎障害及び急性呼吸不全のため，ベネトクラクスの投与を中断した後（ベネトクラクスの最終投与日は投与 8 日目），急性腎障害のため，中止した。急性呼吸不全のため，アザシチジンの投与を中断し，アザシチジンの最終投与日は投与 7 日目であった。水分過負荷，呼吸困難及び胸水が併発し，水分過負荷に対して furosemide が投与された。鼻腔及び直腸スワブの結果は陰性であった。心電図では，洞調律と共に心室性期外収縮が認められた。入院期間全体で，濃厚赤血球 871 mL 及び血小板 639 mL が輸血された。治験責任医師によると，輸液管理が継続されたが，腎機能は低下し続けた。また，呼吸補助が実施されたが，被験者の状態は悪化し続けた。投与 10 日目（最終投与後 2 日目），被験者は急性呼吸不全のため死亡した。投与 13 日目（最終投与後 5 日目），限定的な死後検査では，肺及び腎臓の広範囲の微小血管に血栓が認められた。剖検報告書が入手され，主な死因は呼吸不全であり，二次的な死因は腎不全及び AML であった。死亡時点で，併発した水分過負荷，呼吸困難及び胸水は継続していた。

治験責任医師は，急性腎障害とベネトクラクス / プラセボ及びアザシチジンとの因果関係を「関連あり」と判断した。

治験責任医師は，1 回目の急性呼吸不全とベネトクラクス / プラセボ及びアザシチジンとの因果関係を「関連あり」と判断した。治験依頼者は，1 回目の急性呼吸不全とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，高血圧を有する高齢被験者において，追加リスクである静脈内輸液，血液製剤の輸血及び微小血管の血栓（病理報告書に記載あり）を伴う原疾患の AML の合併症による可能性がより高いと判断した。

治験責任医師は，2 回目の急性呼吸不全とベネトクラクス / プラセボ及びアザシチジンとの因果関係を「関連あり」と判断した。治験依頼者は，2 回目の急性呼吸不全とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，高血圧を有する高齢被験者において，追加リスクである静脈内輸液，血液製剤の輸血及び微小血管の血栓（病理報告書に記載あり）を伴う原疾患の AML の合併症による可能性がより高いと判断した。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	Neutrophils Reference Range: 2 to 8 x10^9/L	White Blood Cells Reference Range: 3.5 to 11 x10^9/L	Creatinine Reference Range: 36 to 73 umol/L
Day –3 (Screening)	1.46	8.6 (reference range: not provided x10^9/L)	61 (reference range: not provided umol/L)
Day 1	3.14 (reference range: not provided x10^9/L)	14.1	58 (reference range: not provided umol/L)
Day 2	2.3 (reference range: not provided x10^9/L)	7.6 (reference range: not provided x10^9/L)	71 (reference range: not provided umol/L)
Day 3	1.1	3.8 (reference range: not provided x10^9/L)	82
Day 4	1.0	3.5 (reference range: not provided x10^9/L)	89
Day 5	0.8	2.5	90
Day 6	0.9	Not Provided	Not Provided
Day 7	Not provided	Not provided	111
Day 8	4.0 (reference range: not provided x10^9/L)	4.6 (reference range: not provided x10^9/L)	152
Day 9 (Post-Treatment Day 1)	15.5	16.2	163
Day 10 (Post-Treatment Day 2)	16.6	17.1	334

被験者番号 90501

Event #1 of 2 : Event of Interest

Preferred term 肺炎

Event #2 of 2 : Serious Adverse Event, Death

Preferred term 心停止

被験者は 8[redacted] 歳の白人男性で，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，グレード 3 の輸血依存性貧血，グレード 4 の輸血依存性血小板減少症，グレード 4 の好中球減少症，グレード 4 の白血球減少症，発熱性好中球減少症，うっ血性心不全（CHF），冠動脈疾患（CAD），非虚血性拡張型心筋症及び紙巻タバコの元喫煙者（1 箱/日を 30 年間）が認められた。有害事象として肺炎及び心停止が発現し，死亡に至った。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクス又はプラセボを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日を経て，予定最終用量 400 mg/日まで漸増）し，1–7 日目にアザシチジン 75 mg/m^2/日を皮下投与又は静脈内投与する計画であった。

Event 1 及び 2 の臨床経過：

投与–2 日目，被験者は腫瘍崩壊症候群（TLS）の予防のため入院し，TLS の予防のための補液として calcium chloride + potassium 1000 mL 及び sodium chloride 1000 mL の投与を受けた。入院時の体温は 38.6°C であった。同日，抗真菌剤及び抗ウイルス剤の予防投与（治験薬投与期間をとおして継続）に加えて，以前からの発熱性好中球減少症に対する治療として抗生剤及び解熱剤の投与が開始された。抗真菌剤の予防投与として強力な CYP3A 阻害剤である posaconazole を投与するため，投与 1 日目に治験薬（ベネトクラクス）の用量調節を行い，10 mg/日で投与を開始し，20 mg/日を経て，最終用量 50 mg/日まで漸増した。投与 1 日目，平熱（体温 37.3°C）であった。その後の体温は報告されなかった。投与 3 日目，胸部コンピュータ断層撮影（CT）検査の結果，真菌性肺炎が示唆され，肺炎が報告された。関連する臨床検査の結果は報告されなかった。Spektramox 及び pip / tazo の投与は中止された。ベネトクラクス及びアザシチジンの投与は中断せずに継続した。ベネトクラクス及びアザシチジンの最終投与日は投与 7 日目であった。投与 8 日目（最終投与後 1 日目），気管支鏡検査では，常在菌がみられ，病原菌は同定されなかった。Pip / tazo の投与が再開された。気管支鏡検査終了後に寒気，悪寒，低酸素性が認められ，トイレからの「移動」時に卒倒した。心肺蘇生（CPR）が開始され，epinephrine が投与された。また，挿管が行われた。CPR 及び挿管が実施されたが，被験者は心停止のため死亡した。

治験責任医師は，肺炎とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断した。

治験責任医師は，心停止とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として気管支鏡検査及び洗浄処置，肺炎及び心筋症を挙げた。治験依頼者は，心停止とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，高齢，並びに CAD，CHF 及び心筋症を含む基礎疾患の心血管合併症が他の原因である可能性がより高いと判断した。

被験者番号 90801

Event #1 of 1 : Serious Adverse Event, Death

Preferred term	心筋虚血

被験者は 7[redacted] 歳の白人男性で，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，2 型糖尿病，高コレステロール血症，静脈及び動脈の末梢血管疾患（ステントは正常位置に留置），虚血性心疾患，肥満，慢性閉塞性肺疾患，持続的気道陽圧を要する閉塞性睡眠時無呼吸，水分過負荷及び紙巻タバコの元喫煙者（1.3 箱/日を 55 年間）が認められた。有害事象として心筋虚血が発現し，死亡に至った。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクス又はプラセボを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日を経て，予定最終用量 400 mg/日まで漸増）し，1–7 日目にアザシチジン 75 mg/m^2/日を皮下投与又は静脈内投与する計画であった。

Event 1 の臨床経過：

投与–54 日目，強力な CYP3A 阻害剤（posaconazole）による抗真菌剤の予防投与を開始した（試験期間をとおして継続）。投与–1 日目，治験実施計画書に従い，腫瘍崩壊症候群（TLS）の予防のため入院した。抗真菌剤の予防投与として強力な CYP3A 阻害剤である posaconazole を投与するため，投与 1 日目に治験薬（プラセボ）の用量調節を行い，10 mg/日で投与を開始し，20 mg/日を経て，最終用量 50 mg/日まで漸増した。

投与 8 日目，治験責任医師によると，被験者の状態は良好と評価された。被験者は白血球（WBC）の増加を認識していたが帰宅を希望し，投与 8 日目に退院した。血液検査を毎日実施する予定であった。プラセボの投与は中断せずに継続し，アザシチジンの投与は有害事象発現時点で予定されていなかったため，行われなかった。投与 9 日目（最終投与後 1 日目），被験者は虚血性心疾患のため自宅で死亡した。その他の情報提供はなかった。

治験責任医師は，心筋虚血とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因としておそらく心血管イベント，「その時点での血液疾患の進行」であると判断した。治験依頼者は，心筋虚血とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，AML，糖尿病，COPD，閉塞性睡眠時無呼吸（CPAP 使用中）及びステント留置を要する末梢動脈疾患を背景としたベースライン時の虚血性心疾患の結果である可能性がより高いと判断した。

被験者番号 93203

Event #1 of 5 : Event of Interest

Preferred term	肺炎

Event #2 of 5 : Serious Adverse Event	
Preferred term	急性心不全

Event #3 of 5 : Serious Adverse Event	
Preferred term	脳出血

Event #4 of 5 : Serious Adverse Event, Death	
Preferred term	脳出血

Event #5 of 5 : Event of Interest	
Preferred term	敗血症性ショック

被験者は 7[redacted] 歳のアジア人女性で，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，グレード 4 の白血球減少症，グレード 4 の好中球減少症，グレード 4 の血小板減少症（血小板輸血により治療），グレード 3 の貧血（輸血による治療歴なし），低カリウム血症及び肺炎（スクリーニング時点で継続しており，試験期間をとおして継続）が認められた。有害事象として急性心不全，肺炎，敗血症性ショック及び 2 件の脳出血が発現し，死亡に至った。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクス又はプラセボを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日を経て，予定最終用量 400 mg/日まで漸増）し，1–7 日目にアザシチジン 75 mg/m^2/日を皮下投与又は静脈内投与する計画であった。

Event 1，2，3，4 及び 5 の臨床経過：

投与–11 日目，腫瘍崩壊症候群（TLS）の予防のため入院した（残りの試験期間をとおして入院）。投与–7 日目，以前から継続している肺炎に対する抗真菌剤の投与を開始した。投与 4 日目，以前からの肺炎が悪化した。肺炎，並びに併発した呼吸性アルカローシス及び代謝性アルカローシスが報告され，抗生剤及び dexamethasone が投与された。投与 7 日目，結節性不整脈の併発が報告された。投与 12 日目，グレード 4 のリンパ球減少症の併発が報告された。関連する臨床検査値を下表に示す。投与 13 日目，以前からの白血球減少症に対する顆粒球コロニー刺激因子（GCSF）の連日投与が開始された（試験期間をとおして継続）。翌日，以前からの血小板減少症に対する組換え型ヒトトロンボポエチンの連日投与が開始された（試験期間をとおして継続）。また，肺炎の治療として 2–3 L/分の酸素補給，去痰剤の投与及び抗生剤の追加が行われ，心機能不全の予防のための利尿剤が投与された。肺炎のため，ベネトクラクスの投与を中断し（残りの試験期間をとおして継続），最終投与日は投与 17 日目であった。アザシチジンの投与は，肺炎又はその後の有害事象の発現時点で予定されていなかったため，行われなかった。投与 21 日目（最終投与後 4 日目），譫妄と共に「意識障害」がみられ，両眼は右側を凝視し，両側の筋力が均等でなく，左腕の落下試験で陽性であり（詳細不明），左側のバビンスキー徴候

が誘発されず，息切れと共に両肺の乾性及び湿性ラ音が認められた。体温 39.2°C，心拍数 175 bpm，末梢毛細血管の酸素飽和度（SPo2）90%であった。血液ガス分析では，pH 7.526（基準範囲：7.35–7.45），炭酸ガス分圧 27.6 mmHg（基準範囲：35–45 mmHg），酸素分圧 177.0 mmHg（基準範囲：80–100 mmHg），重炭酸塩 22.8 mmol/L（基準範囲：21.4–27.3 mmol/L）であった。急性心不全及び脳出血が報告され，併発した呼吸性アルカローシスが悪化した。治験責任医師によると，症状は脳出血によるものであり，診断検査は実施されなかった。治療として，抗生剤及び抗真菌剤が追加され，amlodipine，deslanoside，metoprolol，methylprednisolone，qiangxin が投与され，酸素補給が 5 L/分へ増量された。投与 23 日目（最終投与後 6 日目），血圧は 81/42 mmHg であった。血液量減少性ショックの併発が報告され，norepinephrine，hetastarch 及び mannitol が治療として追加された。治験薬の投与開始以降，補助療法として，合計で血小板 12.8 単位，濃厚赤血球（PRBC）6 単位及び血漿 350 mL が輸血された。その他の臨床検査の結果は報告されなかった。投与 26 日目（最終投与後 9 日目），血圧低下（52/23 mmHg）が認められた。敗血症性ショックが報告され，治療として epinephrine が投与された。培養検査は実施されなかった。同日，脳出血が悪化し，被験者は脳出血のため死亡した。

治験責任医師は，肺炎とベネトクラクス / プラセボ及びアザシチジンとの因果関係を「関連あり」と判断した。

治験責任医師は，急性心不全とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として AML を挙げた。治験依頼者は，急性心不全とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，高血圧の病歴を有する高齢被験者において併発した神経学的損傷と関連している可能性がより高いと判断した。

治験責任医師は，脳出血とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として AML を挙げた。治験依頼者は，脳出血とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として既存の血小板減少症を伴う原疾患の AML の合併症である可能性がより高いと判断した。

治験責任医師は，敗血症性ショックとベネトクラクス / プラセボ及びアザシチジンとの因果関係を「関連あり」と判断した。

治験責任医師は，転帰死亡の脳出血とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として AML を挙げた。治験依頼者は，転帰死亡の脳出血とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として既存の血小板減少症を伴う原疾患の AML の合併症である可能性がより高いと判断した。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	Neutrophils Reference Range: 1.5 to 7.0 x 10^9/L	White Blood Cells Reference Range: 4.0 to 10.0 x 10^9/L	Lymphocytes Reference Range: 0.8 to 4.0 x 10^9/L
Day -3 (Screening)	0.04	0.6	0.48
Day 1	0.05	0.8	0.66
Day 12	Not provided	Not provided	0.15
Day 15	0.03	0.1	0.03
Day 22 (Post-Treatment Day 5)	0.11	0.3	0.08

Treatment Day	Hemoglobin Reference Range: 120 to 165 g/L	Platelets Reference Range: 100 to 300 x 10^9/L	Activated Partial Thromboplastin Time Reference Range: 28 to 42 Seconds
Day -3 (Screening)	58	25	45
Day 1	59	60	42
Day 12	Not provided	Not provided	Not provided
Day 15	65	9	Not provided
Day 21 (Post-Treatment Day 4)	71(reference range: 110 to 150 g/L)	13	45
Day 22 (Post-Treatment Day 5)	79	49	Not provided

被験者番号 93608

Event #1 of 5 : Event of Interest

Preferred term	真菌性消化管感染

Event #2 of 5 : Serious Adverse Event

Preferred term	脳梗塞

Event #3 of 5 : Serious Adverse Event

Preferred term	高ナトリウム血症

Event #4 of 5 : Serious Adverse Event

Preferred term	低血圧

Event #5 of 5 : Serious Adverse Event, Death

Preferred term	脳梗塞

被験者は 7[redacted] 歳のアジア人男性で，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，グレード 3 の好中球減少症，グレード 3 の白血球減少症，グレード 4 の血小板減少症，グレード 3 の輸血依存性貧血，白血球増加症（hydroxycarbamide により治療），継続している呼吸器感染，高血圧，慢性非萎縮性胃炎，ラクナ梗塞，低アルブミン血症，腎機能不全，以前より継続している白血球減少症の悪化，好中球減少症の悪化，活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）延長及び嘔吐が認められた。有害事象として真菌性消化管感染，高ナトリウム血症，低血圧及び 2 件の脳梗塞が発現し，死亡に至った。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクス又はプラセボを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日を経て，予定最終用量 400 mg/日まで漸増）し，1–7 日目にアザシチジン 75 mg/m^2/日を皮下投与又は静脈内投与する計画であった。

Event 1，2，3，4 及び 5 の臨床経過：

投与–12 日目，被験者はスケジュールの都合（その他の詳細不明）により入院した。投与–7 日目，出血予防のため，etamsylate の連日投与を開始した（投与 20 日目まで継続）。投与 4 日目，組換え型ヒトトロンボポエチンの連日投与を開始した（投与 20 日目まで継続）。投与 10 日目，顆粒球コロニー刺激因子（GCSF）の連日投与を開始した（試験期間をとおして継続）。

投与 19 日目，入院中に便の微生物検出検査で candida diffusa が認められ，真菌性消化管感染が報告された。本事象に対する特定の治療的介入は報告されなかった。同日の夜に異常行動，不随意運動，傾眠，意識朦朧，嚥下障害が認められ，脳梗塞が報告された。投与 20 日目（最終投与後 1 日目）の朝，眠気があり，会話でわずかな応答があり，質問への回答が遅いものの引き続き意識はあった。緊急で頭部コンピュータ断層撮影（CT）検査を実施した結果，両側前頭葉，右側頭葉及び後頭葉のやや低濃度の陰影，脳橋，両側大脳基底核，両側前頭葉–頭頂葉及び側方脳室周囲の複数のラクナ病変，脳の老化が認められ，脳梗塞が報告された。同日，以前からの嘔吐は回復したと判断された。制吐剤，止瀉剤，ステロイド剤，ocplex，静脈内輸液，抗生剤及び継続している呼吸器感染に対する呼吸促進剤による治療が行われた。Etamsylate の投与は中止された。脳梗塞のため，ベネトクラクスの投与を中断し，最終投与日は投与 19 日目であった。アザシチジンの投与は有害事象発現時点で予定されていなかったため，行われなかった。その後，医師の判断でベネトクラクス及びアザシチジンの投与を中止し，アザシチジンの最終投与日は投与 7 日目，ベネトクラクスの最終投与日は投与 19 日目であった。投与 21 日目（最終投与後 2 日目），aPTT 延長の悪化が認められ，ocplex が投与された。投与 22 日目（最終投与後 3 日目），臨床検査の結果，ナトリウムが 150 mmol/L（基準範囲：130–147 mmol/L）であり，高ナトリウム血症の併発が報告された。本事象に対する特定の治療的介入は報告されなかった。関連する臨床検査値を下表に示す。翌日，ナトリウムが 156 mmol/L（基準範囲：130–147 mmol/L）へ増加し，併発した高ナトリウム血症が悪化した。同日，臨床検査の結果，フィブ

リノゲンが 1.2 g/L（基準範囲：1.8–3.6 g/L）であり，低フィブリノゲン血症の併発が報告された。治療として，insulin，sodium glycerophosphate，potassium，phytomenadione 及びフィブリノゲン（第 I 因子）が投与された（投与 32 日目［最終投与後 13 日目］まで継続）。投与 24 日目（最終投与後 5 日目），血圧が 55/25 mmHg であり，低血圧の併発が報告された。治療として dopamine の投与，濃厚赤血球 2 単位及び代用血漿剤の輸血が行われた。投与 25 日目（最終投与後 6 日目），ナトリウムが 162 mmol/L（基準範囲：130–147 mmol/L）まで増加し，高ナトリウム血症の悪化と，併発した上部消化管出血が報告された。血小板及び PRBC の輸血，omeprazole，etamsylate，静脈内輸液及び利尿剤による治療が行われた。投与 27 日目（最終投与後 8 日目），低血圧の悪化が報告された（血圧：報告なし）。静脈内輸液及び dopamine による治療が継続された。血圧は 64/38 mmHg に改善した。同日，併発した上部消化管出血は回復したと判断された。投与 35 日目（最終投与後 16 日目），真菌性消化管感染の治療として voriconazole が追加され，白血球減少症の治療として顆粒球コロニー刺激因子が追加された（投与 39 日目［最終投与後 20 日目］まで継続）。投与 40 日目（最終投与後 21 日目），脳梗塞の治療として，nikethamide，epinephrine，isoprenaline 及び lobeline が追加された。同日，脳梗塞が悪化し，被験者は脳梗塞の悪化のため死亡した。死亡時点で，真菌性消化管感染，高ナトリウム血症，低フィブリノゲン血症，低血圧，aPTT 延長，白血球減少症の悪化及び好中球減少症の悪化の転帰は継続と判断された。その他の詳細については報告されなかった。

治験責任医師は，真菌性消化管感染とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断した。

治験責任医師は，高ナトリウム血症とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として脳梗塞を挙げた。治験依頼者は，高ナトリウム血症とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として脱水，並びにリスク（高齢，腎機能不全の病歴及び原疾患の AML）と関連している可能性がより高いと判断した。

治験責任医師は，低血圧とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として脳梗塞を挙げた。治験依頼者は，低血圧とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として脱水及びリスク（高齢及び原疾患の AML）と関連している可能性がより高いと判断した。

治験責任医師は，1 回目の脳梗塞とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因としてラクナ梗塞，AML を挙げた。治験依頼者は，1 回目の脳梗塞とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因としてリスク（高齢，高血圧及びラクナ梗塞の病歴，並びに原疾患の AML）と関連している可能性がより高いと判断した。

治験責任医師は，転帰死亡の脳梗塞とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因としてラクナ梗塞，AML を挙げた。治験依頼者は，転帰死亡の脳梗塞とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と

判断し，他の原因としてリスク（高齢，高血圧及びラクナ梗塞の病歴，並びに原疾患の AML）と関連している可能性がより高いと判断した。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	Neutrophils Reference Range: 2.0 to 7.0 x 10^9/L	White Blood Cells Reference Range: 4.00 to 9.2 x 10^9/L	Hemoglobin Reference Range: 131 to 172 g/L	Platelets Reference Range: 85 to 303 x 10^9/L	Activated Partial Thromboplastin Time Reference Range: 22 to 39 seconds	Sodium Reference Range: 130 to 147 mmol/L
Day -12 (Screening)	28.4	67.7	50	96 (Reference Range: Not provided 10^9/L)	35	139 (Reference Range: Not provided mmol/L)
Day 1	Not provided	1.3	54	13	37	141 (Reference Range: Not provided mmol/L)
Day 10	0.4	1.0	50	21	Not provided	Not provided
Day 17	Not provided	Not provided	Not provided	Not provided	43	Not provided
Day 22 (Post-Treatment Day 3)	Not provided	0.8	69	143 (Reference Range: Not provided 10^9/L)	67	150
Day 23 (Post-Treatment Day 4)	Not provided	Not provided	Not provided	50	45	156
Day 25 (Post-Treatment Day 6)	Not provided	Not provided	Not provided	47	57	162
Day 38 (Post-Treatment Day 19)	Not provided	0.7	66	3	48	156
Day 39 (Post-Treatment Day 20)	Not provided	Not provided	Not provided	17	60	Not provided

被験者番号 93804

Event #1 of 2 : Serious Adverse Event, Death	
Preferred term	代謝性アシドーシス

Event #2 of 2 : Serious Adverse Event, Death	
Preferred term	心突然死

被験者は 7[redacted] 歳のアジア人男性で，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，心嚢液貯留，胸水，肺水腫，冠動脈性心疾患，中等度の僧帽弁閉鎖不全，拡張型心筋症，2 型糖尿病，高尿酸血症，左腎嚢胞，複数の肝嚢胞，グレード 3 の白血球減少症，グレード 2 の白血球増加症（hydroxycarbamide により治療），グレード 3 のリンパ球減少，グレード 3 のリンパ球増加，グレード 4 の好中球数減少，継続している肺炎（抗生剤により治療），既に回復したグレード 3 及びグレード 4 の好中球減少症，グレード 2 の白血球減少症，継続しているグレード 2 の白血球増加症，グレード 2 のリンパ球増加症，並びにグレード 2 の単球減少症が認められた。有害事象として代謝性アシドーシス及び心突然死が発現した。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクス又はプラセボを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日を経て，予定最終用量 400 mg/日まで漸増）し，1–7 日目にアザシチジン 75 mg/m^2/日を皮下投与又は静脈内投与する計画であった。

Event 1 及び 2 の臨床経過：

投与–14 日目，被験者は AML（最終的に投与–7 日目に診断）のため入院した。投与–5 日目，以前からの肺炎の治療として，強力な CYP3A 阻害剤である voriconazole の投与を開始した（試験期間をとおして継続）。投与 6 日目，臨床検査の結果，カリウム 3.2 mmol/L（基準範囲：3.5–5.3 mmol/L），カルシウム 1.89 mmol/L（基準範囲：2.11–2.52 mmol/L），リン酸塩 0.7 mmol/L（基準範囲：0.9–1.5 mmol/L）であり，低カリウム血症，低カルシウム血症及び低リン酸血症が報告された。その他の関連する臨床検査値を下表に示す。治療として，potassium 及び calcium gluconate が投与された。プラセボ及びアザシチジンに対する処置は行われなかった。投与 7 日目，胸部コンピュータ断層撮影検査の結果，両肺の炎症の軽減，肺水腫の改善，胸水及び心嚢液の減少，肺高血圧症の軽減が認められた。同日，グレード 1 の好中球数増加の併発が報告され，投与 8 日目にグレード 2 の好中球数増加に悪化した。同日の動脈血ガス分析では，乳酸が 2.23 mmol/L（基準範囲：0.5–2 mmol/L）であり，乳酸アシドーシスの併発が報告された。その後の動脈血ガス分析の結果は入手できなかった。投与 9 日目，以前からの肺炎に対して強力な CYP3A 阻害剤である voriconazole を併用するため，プラセボの用量を 50 mg へ減量した。同日，併発した白血球増加症の治療として hydroxycarbamide が投与された。投与 10 日目（最終投与後 1 日目），被験者は意識を消失し，呼吸が停止し，頚動脈の脈拍が消失したため，心マッサージが開始され，epinephrine が投与された。血糖は 2.1 mmol/L（基準範囲：報告なし）であり，低血糖の併発が報告され，治療として直ちにグルコースが注射された。その他の臨床検査の結果は，

アニオンギャップ 27.7 mmol/L（基準範囲：8–16 mmol/L），二酸化炭素 11.9 mmol/L（基準範囲：22–29 mmol/L），白血球数 108.3×10^9 /L（基準範囲：$3.5–9.5 \times 10^9$ /L），ビリルビン 24 µmol/L（基準範囲：3–17 µmol/L），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ 92 U/L（基準範囲：15–40 U/L）であった。低血糖，グレード 4 の白血球増加症，グレード 4 の好中球数増加，急性腎障害（クレアチニンの報告なし），血中ビリルビン増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加の併発が報告された。家族はこれ以上の救命措置を諦め，被験者は代謝性アシドーシス及び心突然死のため死亡した。その他の詳細については報告がなかった。

治験責任医師は，代謝性アシドーシスとベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として疾患進行，白血球増加を挙げた。治験依頼者は，代謝性アシドーシスとベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，最近発現した感染と急性腎障害の併発が認められる高齢の糖尿病被験者における原疾患の急性骨髄性白血病の合併症と関連している可能性がより高いと判断した。

治験責任医師は，心突然死とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として冠動脈性心疾患の病歴を挙げた。治験依頼者は，心突然死とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，冠動脈性心疾患，拡張型心筋症を伴う弁膜性心疾患を含む複数の合併症を有する高齢の糖尿病被験者における原疾患の AML による免疫不全状態が肺水腫，心嚢液及び肺液により複雑化した結果である可能性がより高いと判断した。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	Potassium Reference Range: 3.5 to 5.3 mmol/L	Calcium Reference Range: 2.11 to 2.52 mmol/L	Phosphate Reference Range: 0.9 to 1.5 mmol/L	Bilirubin Reference Range: Not provided umol/L	Aspartate Amino-transferase Reference Range: 15 to 40 u/L	Alanine-Amino-transferase Reference Range: 9 to 50 u/L
Day -6 (Screening)	3.5	1.83	1.0 (reference range: not provided mmol/L)	12	16 (Reference range: not provided u/L)	13 (Reference range: not provided u/L)
Day 1	3. 5	1.93	0.8	12	12	7
Day 4	3.8 (Reference range: not provided mmol/L)	2.03	0.8	13	13 (Reference range: not provided u/L)	9 (Reference range: not provided u/L)
Day 6	3.2	1.89	0.7	15	11	6
Day 8	3.4	1.66	0.5	17	17 (Reference range: not provided u/L)	10 (Reference range: not provided u/L)
Day 10 (Post-Treatment Day 1)	3.3	2.02	0.1	24 (Reference range: 3 to 17 umol/L)	92	12 (Reference range: not provided u/L)

Treatment Day	Neutrophils Reference Range: 1.8 to 6.3 x 10^9/L	White Blood Cells Reference Range: 3.5 to 9.5 x 10^9/L
Day -6 (Screening)	2.67 (Reference range: not provided x 10^9/L)	6.9 (Reference range: not provided x 10^9/L)
Day 1	1.21	4.5 (Reference range: not provided x 10^9/L)
Day 4	4.26 (Reference range: not provided x 10^9/L)	15.4
Day 6	4.63 (Reference range: not provided x 10^9/L)	8.1 (Reference range: not provided x 10^9/L)
Day 8	15.86	28.6
Day 10 (Post-Treatment Day 1)	68.43	108.3

被験者番号 93902

Event #1 of 2 : Serious Adverse Event, Event of Interest	
Preferred term	肺炎

Event #2 of 2 : Serious Adverse Event, Death	
Preferred term	死亡

被験者は 7[redacted] 歳のアジア人男性で，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，グレード 3 の輸血依存性貧血，グレード 4 の輸血依存性血小板減少症，グレード 4 の好中球数減少，グレード 3 の白血球減少，脳梗塞，高血圧，継続している発熱及び抗菌剤投与を要する両側性肺炎，並びに紙巻タバコの元喫煙者（0.2 箱/日を 30 年間）が認められた。有害事象として肺炎が発現し，死亡に至った。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクス又はプラセボを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日を経て，予定最終用量 400 mg/日まで漸増）し，1–7 日目にアザシチジン 75 mg/m^2/日を皮下投与又は静脈内投与する計画であった。

Event 1 及び 2 の臨床経過：

投与–13 日目，抗真菌剤の予防投与を開始した。投与–8 日目，抗ウイルス剤の予防投与を開始した。以前からの両側性肺炎に対する抗菌剤及び去痰剤の投与が継続中であった。投与 11 日目，来院時の体温が 38.0°C であり，肺炎が報告された。同日，抗真菌剤及び抗ウイルス剤の予防投与が中止された。投与 12 日目，関する臨床検査の結果は，白血球数 5.1 × 10^9 /L（基準範囲：3.5–9.5 × 10^9 /L），好中球数 1.81 × 10^9 /L（基準範囲：1.80–6.30 × 10^9 /L）であった。その他の関連する臨床検査値を下表に示す。体温は 39.5°C であり，被験者は肺炎のため入院した。治療として，抗生剤，抗真菌剤，propacetamol，dexamethasone，promethazine，an li nuo er（doxofylline 及び glucose），ambroxol，salbutamol，acetylcysteine 及び baclofen が投与された。投与 13 日目，コンピュータ断層撮影検査の結果，気管支炎，両側性肺炎，両肺の複数の陰影，真菌感染の可能性，両上葉及び左下葉の炎症性結節，縦隔リンパ節の若干の腫脹，胸部大動脈及び冠動脈のアテローム硬化症，並びに脂肪肝が認められた。血液培養検査の結果は陰性であった。同日，抗ウイルス剤の予防投与が再開された。投与 14 日目，体温は 38.5°C であり，喀痰及び便の培養検査の結果はいずれも陰性であった。投与 17 日目，体温は 39.8°C であった。投与 19 日目，心拍数増加及び代謝性アルカローシスが併発し，deslanoside，metoprolol 及び arginine が投与された。投与 30 日目，被験者の家族が治療を断念し，治験を中止したため，プラセボ及びアザシチジンの投与を中止し，プラセボの最終投与日は投与 19 日目，アザシチジンの最終投与日は投与 7 日目であった。同日，肺炎は回復したと判断され，被験者は退院した。投与 37 日目（最終投与後 18 日目），被験者は死亡した（原因不明）。被験者は院外で死亡し，薬剤は投与されず，検査や剖検は実施されなかった。治験責任医師は死因を確定できなかった。

治験責任医師は，肺炎とベネトクラクス / プラセボ及びアザシチジンとの因果関係を「関連あり」と判断した。治験依頼者は，肺炎とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として原疾患の AML の合併症を挙げた。

治験責任医師は，死亡とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，原疾患自体による可能性がより高いと判断した。治験依頼者は，死亡とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として高齢被験者における原疾患の AML の結果である可能性がより高いと判断した。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	Neutrophils Reference Range: 1.80 to 6.30 x 10^9/L	White Blood Cells Reference Range: 3.5 to 9.5 x 10^9/L
Day -4 (Screening)	0.31	1.8
Day 1	0.30	2.1
Day 2	0.16	1.9
Day 11	0.66	3.3
Day 12	1.81 (Reference Range: Not Provided)	5.1 (Reference Range: Not Provided)
Day 17	1.00	1.9
Day 19	1.73	3.6 (Reference Range: Not Provided)
Day 29 (Post-Treatment Day 10)	0.37	2.3

被験者番号 93906

Event #1 of 3 : Serious Adverse Event, Event of Interest	
Preferred term	敗血症

Event #2 of 3 : Event of Interest	
Preferred term	肺炎

Event #3 of 3 : Serious Adverse Event, AE Leading to Discontinuation of Study Drug, Death	
Preferred term	頭蓋内出血

被験者は 7[redacted] 歳のアジア人男性で，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，グレード 3 の貧血，グレード 2 の血小板数減少，グレード 3 の好中球数減少，脳血管発作（ラクナ脳梗塞）（20[redacted] 年 [redacted] 月），脳出血，慢性腎臓病，高血圧，継続しているグレード 4 の血小板減少症，グレード 4 の白血球減少症，グレード 4 の好中球減少症及び紙巻タ

バコの元喫煙者（0.25 箱/日を 40 年間）が認められた。有害事象として敗血症，肺炎及び頭蓋内出血が発現し，死亡に至った。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクス又はプラセボを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日を経て，予定最終用量 400 mg/日まで漸増）し，1–7 日目にアザシチジン 75 mg/m^2/日を皮下投与又は静脈内投与する計画であった。

Event 1，2 及び 3 の臨床経過：

投与 22 日目，来院時の体温が 40.2°C であり，臨床検査の結果，白血球数 0.4 × 10^9 /L（基準範囲：3.5–9.5 × 10^9 /L），好中球数 0.03 × 10^9 /L（基準範囲：1.8–6.3 × 10^9 /L）であった。関連する臨床検査値を下表に示す。血液培養検査の結果，緑膿菌陽性であり，敗血症が確認された。被験者は入院し，発熱に対する propacetamol 及び敗血症に対する pip / tazo の投与を受けた。投与 23 日目，血球数は減少し続け，白血球数は 0.2 × 10^9 /L（基準範囲：3.5–9.5 × 10^9 /L），好中球数は 0.01 × 10^9 /L（基準範囲：1.8–6.3 × 10^9 /L）であった。肺のコンピュータ断層撮影（CT）検査では，両肺の炎症性病変は前回検査と比較して若干散在し，炎症は若干軽減し，左肺下葉に高濃度の陰影が認められ，右肺の葉間水腫は前回検査と比較して減少し，左側胸膜石灰化が認められた。同日，被験者は肺炎と診断され，同日に記録された最高体温は 39.0°C であった。入院中に治療として，meropenem，顆粒球コロニー刺激因子，ibuprofen 及び teicoplanin が投与された。投与 24 日目，体温は 38.4°C であった。投与 27 日目，バイタルサインは，血圧 140/90 mmHg，体温 38.5°C であった。投与 28 日目，体温は 38.0°C であり，治験薬の投与中止を決定し，ベネトクラクスの最終投与日は投与 28 日目，アザシチジンの最終投与日は投与 7 日目であった。投与 29 日目（最終投与後 1 日目），肺の CT 検査では，投与 23 日目の前回検査と比較して両肺に炎症性病変が散在しており，病変の範囲が拡大し，左肺下葉の高濃度の陰影は前回検査から若干濃度が低下し，葉間の滲出液及び右側胸水は増加し，左側胸膜の石灰化が認められた。体温は 38.5°C で，血液培養検査の結果は陰性であった。投与 30 日目（最終投与後 2 日目），血圧 223/122 mmHg，体温 38.5°C，酸素飽和度 40%であり，身体所見では錯乱と共に両眼の瞳孔不同（左：5 mm，右：2 mm），瞳孔対光反射は両側で遅延がみられ，心電図（ECG）モニタリングでは，血圧 192/105 mmHg，心拍数 110 bpm，呼吸数 21 回/分，酸素マスク使用下での酸素飽和度 96%であった。緊急で頭部 CT 検査を実施した結果，両側性多発性ラクナ脳梗塞が認められ，出血性脳梗塞の可能性があった。被験者は頭蓋内出血と診断され，nifedipine，shen ning による治療及び顆粒球コロニー刺激因子の投与を受けた。バイタルサインは徐々に低下し始め，ECG モニタリングでは，血圧 69/37 mmHg，心拍数 42 bpm，血中酸素飽和度（指先で測定）40%であった。同日，被験者は死亡した。死因は頭蓋内出血と報告された。死亡時点で，敗血症及び肺炎は継続していた。死亡診断書又は剖検報告書は入手されなかった。

治験責任医師は，敗血症とベネトクラクス / プラセボ及びアザシチジンとの因果関係を「関連あり」と判断した。治験依頼者は，敗血症とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として慢性腎臓病及び心血管疾患を有する高齢被験者において最近診断された AML の合併症と関連している可能性がより高いと判断した。

治験責任医師は，肺炎とベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係を「関連あり」と判断した。

治験責任医師は，頭蓋内出血とベネトクラクス / プラセボ及びアザシチジンとの因果関係を「関連あり」と判断した。治験依頼者は，頭蓋内出血とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，血小板減少症を伴う AML を背景とした高齢，高血圧，過去の脳出血及び最近発現した脳卒中と関連している可能性がより高いと判断した。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	Neutrophils Reference Range: 1.80 to 6.30 x 10^9/L	White Blood Cells Reference Range: 3.5 to 9.5 x 10^9/L
Day -4 (Screening)	0.90	3.0
Day 1	0.84	2.4
Day 2	1.21	2.7
Day 5	1.29	2.5
Day 6	1.23	2.0
Day 15	0.27	1.3
Day 22	0.03	0.4
Day 23	0.01	0.2
Day 24	0.00	0.2
Day 25	0.01	0.2
Day 26	0.02	0.1
Day 27	0.00	0.3
Day 28	0.02	0.2
Day 29 (Post-Treatment Day 1)	0.02	0.1
Day 30 (Post-Treatment Day 2)	Not Provided	0.1

Treatment Day	Hemoglobin Reference Range: 130 to 150 G/L	Platelets Reference Range: 125 to 350 x 10^9/L
Day -4 (Screening)	80	72
Day 1	69	103
Day 2	66	38
Day 5	64	30
Day 6	55	17
Day 15	63	15
Day 22	56	1
Day 23	55	28
Day 24	60	19
Day 25	72	36
Day 26	68	21
Day 27	72	40
Day 28	65	19
Day 29 (Post-Treatment Day 1)	67	11
Day 30 (Post-Treatment Day 2)	62	27

被験者番号 94204

Event #1 of 6 : Event of Interest

Preferred term	肺炎

Event #2 of 6 : Event of Interest

Preferred term	上気道感染

Event #3 of 6 : Serious Adverse Event

Preferred term	溶血

Event #4 of 6 : Serious Adverse Event, Event of Interest

Preferred term	菌血症；バークホルデリア感染

Event #5 of 6 : Serious Adverse Event, Event of Interest	
Preferred term	肺炎

Event #6 of 6 : Serious Adverse Event, Death	
Preferred term	死亡

被験者は 6[redacted] 歳のアジア人女性で，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，グレード 3 の白血球減少症，グレード 4 の好中球減少症，グレード 2 の血小板減少症，グレード 3 の輸血依存性貧血及び両側性肺炎（投与 1 日目まで）が認められた。有害事象として 2 件の肺炎，上気道感染，菌血症；バークホルデリア感染，溶血及び原因不明の死亡が発現した。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクス又はプラセボを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日を経て，予定最終用量 400 mg/日まで漸増）し，1–7 日目にアザシチジン 75 mg/m^2/日を皮下投与又は静脈内投与する計画であった。

Event 1，2，3，4，5 及び 6 の臨床経過：

投与–8 日目，被験者は原疾患のため入院した。投与–6 日目，胸部コンピュータ断層撮影（CT）検査の結果，両側性肺炎と共に右肺に境界不明瞭な斑状及び索状陰影の増強が認められた。右下葉には石灰化が 1 ヵ所みられた。肺門部の 2 ヵ所の陰影は大きくなかった。投与–5 日目，以前からの肺炎の治療として，抗生剤及び抗真菌剤の投与が開始された。

投与 1 日目，抗生剤の静脈内投与が継続中であった。肺炎が悪化し，有害事象が報告された。投与 2 日目，臨床検査の結果，好中球数 0.28×10^9 /L（基準範囲：$1.80–6.30 \times 10^9$ /L），白血球数（WBC）1.2×10^9 /L（基準範囲：$3.5–9.5 \times 10^9$ /L），ヘモグロビン 62 g/L（基準範囲：115–150 g/L），血小板数 44×10^9 /L（$125–350 \times 10^9$ /L）であり，グレード 4 の好中球減少症，グレード 3 の白血球減少症，グレード 3 の貧血及びグレード 3 の血小板減少症の併発が報告された。その他の関連する臨床検査値を下表に示す。治療として，初めに PRBC 2 単位及び血小板 1 単位が輸血された。投与 3 日目，白血球減少症及び血小板減少症が悪化し，グレード 4 の白血球減少症及びグレード 4 の血小板減少症の併発が報告された。肺炎の治療として，断続的に酸素補給が行われた。顆粒球コロニー刺激因子（GCSF）及び顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（GM-CSF）が試験期間をとおして投与された。投与 15 日目，体温は 37.8°C であり，上気道感染が報告された。投与 19 日目，CT 検査の結果，斑状陰影と共に両肺の陰影増強が認められた。境界は不明瞭であり，全体として前回検査から変化はなかった。肝保護のための予防投与として，ademetionine の投与が開始され，試験期間をとおして継続された。溶血が発現する前に合計で血小板 5 単位及び PRBC 12 単位が輸血され，輸血反応予防のための calcium gluconate が投与された。投与 27 日目（有害事象発現時 6[redacted] 歳），臨床検査の結果，間接ビリルビン 31.7 µmol/L（基準範囲：0.0–15.0 µmol/L），ヘモグロビン 61 g/L（基準範囲：115–150 g/L）であり，血中ビリルビン増加の併発及び溶血が報告された。その後の 7 日間で更に PRBC 8 単位及び血小板 3 単

位が輸血され，治療として methylprednisolone が投与された。血球減少症のため，治験実施計画書で認められる投与延期に基づきベネトクラクスの投与を中断し，次回サイクルのアザシチジンの投与を延期した。ベネトクラクスの最終投与日は投与 28 日目，アザシチジンの最終投与日は投与 7 日目であった。投与 32 日目（最終投与後 4 日目），尿培養検査の結果，潜血陽性であり，体温は 38.6°C であった。投与 33 日目（最終投与後 5 日目），尿培養検査では細菌の成育はみられず，血液培養検査では *Burkholderia cepacia* 陽性であった。菌血症；バークホルデリア感染が報告された。本事象に対する特定の治療的介入は報告されなかった。ベネトクラクス及びアザシチジンの投与を引き続き中断した。投与 35 日目（最終投与後 8 日目），間接ビリルビンは 10.6 µmol/L（基準範囲：0.0–15.0 µmol/L）であった。投与 36 日目（最終投与後 8 日目），CT 検査の結果，両肺に斑状及び結節性の陰影が認められ，境界は不明瞭と考えられ，前回検査と比較して全体の範囲は同様であり，肺炎も同様であった。上気道感染は回復したと判断されたが，肺炎は悪化した。投与 37 日目に有害事象が報告された。肺炎の治療として，非ステロイド性抗炎症剤（NSAID），dexamethasone，抗生剤が追加された。被験者の家族は被験者に地元の病院で治療を受けさせるために退院を希望し，状態 / リスクが家族に伝えられ，被験者は投与 37 日目に退院した。体温は 39°C であった。投与 38 日目（最終投与後 10 日目），被験者は自宅で死亡した（原因不明の死亡）。死亡時点で，菌血症；バークホルデリア感染及び肺炎の転帰は継続と判断された。剖検報告書又は死亡診断書は入手されなかった。その他の詳細については報告がなかった。

治験責任医師は，1 回目の肺炎とベネトクラクス / プラセボ及びアザシチジンとの因果関係を「関連あり」と判断した。

治験責任医師は，2 回目の肺炎とベネトクラクス / プラセボ及びアザシチジンとの因果関係を「関連あり」と判断した。治験依頼者は，2 回目の肺炎とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，リスク因子である好中球減少症及び治験開始前から継続している肺炎による可能性がより高いと判断した。

治験責任医師は，上気道感染とベネトクラクス / プラセボ及びアザシチジンとの因果関係を「関連あり」と判断した。

治験責任医師は，溶血とベネトクラクス / プラセボ及びアザシチジンとの因果関係を「関連あり」と判断した。治験依頼者は，溶血とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として原疾患の造血器腫瘍の合併症である可能性がより高いと判断した。

治験責任医師は，菌血症；バークホルデリア感染とベネトクラクス / プラセボ及びアザシチジンとの因果関係を「関連あり」と判断した。治験依頼者は，菌血症；バークホルデリア感染とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として好中球減少症を伴う原疾患の AML による免疫不全状態と関連している可能性がより高いと判断した。

治験責任医師は，原因不明の死亡とベネトクラクス / プラセボ及びアザシチジンとの因果関係を「関連あり」と判断した。治験依頼者は，原因不明の死亡とベネトクラクス / プラセボ又

はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，AML 及び以前から継続している好中球減少症が認められる免疫抑制被験者での最近の肺炎及び菌血症と関連している可能性がより高いと判断した。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	Neutrophils Reference Range: 1.80 to 6.30 x 10^9/L	White Blood Cells Reference Range: 3.5 to 9.5 x 10^9/L	Platelets Reference Range: 125 to 350 x 10^9/L	Hemoglobin Reference Range: 115 to 150 g/L	Indirect Bilirubin Reference Range: 0.0 to 15.0 umol/L
Day -6 (Screening)	0.14	1.5	129	79	Not provided
Day 1	1.34	6.8	74	72	Not provided
Day 2	0.28	1.2	44	62	Not provided
Day 25	0.08	0.4	20	68	Not provided
Day 27	0.01	0.2	27	61	31.7
Day 35	0.03	0.2	17	56	10.6
Day 37	Not provided	0.1	2	54	Not provided

被験者番号 94210

Event #1 of 3 : Event of Interest

Preferred term	肺感染

Event #2 of 3 : Serious Adverse Event, AE Leading to Discontinuation of Study Drug

Preferred term	昏睡；痙攣発作

Event #3 of 3 : Serious Adverse Event, Death

Preferred term	昏睡；痙攣発作

被験者は 7[redacted] 歳のアジア人男性で，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，グレード 4 の好中球減少症，グレード 3 の輸血依存性貧血，グレード 4 の輸血依存性血小板減少症，2 型糖尿病，肺動脈性肺高血圧症，グレード 3 の肺感染，胸内苦悶，左室拡張機能障害，完全右脚ブロック，三尖弁逆流，C 型肝炎及び紙巻タバコの元喫煙者（0.35 箱/日を 50 年間）が認められた。有害事象として肺感染，2 件の昏睡；痙攣発作が発現し，1 件の昏睡；痙攣発作は死亡に至った。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクス又はプラセボを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/

日を経て，予定最終用量 400 mg/日まで漸増）し，1–7 日目にアザシチジン 75 mg/m^2/日を皮下投与又は静脈内投与する計画であった。

Event 1，2 及び 3 の臨床経過：

投与–11 日目，被験者は AML のため入院し，腫瘍崩壊症候群の予防及びモニタリングを開始した。投与 1 日目，入院中にグレード 3 の肺感染が報告された。治療として，caspofungin，meropenem，doxofylline，ambroxol，primaxin，voriconazole，dexamethasone，methylprednisone 及び複数の抗生剤が投与された。投与 2 日目，血小板減少症（血小板数 11 × 10^9 /L［基準範囲：125–350 × 10^9 /L］），貧血（ヘモグロビン 83 g/L［基準範囲：130–175 g/L］），白血球減少症（白血球数 1.3 × 10^9 /L［基準範囲：3.5–9.5 × 10^9 /L］），好中球減少症（好中球数 0.51 × 10^9 /L［基準範囲：1.8–6.3 × 10^9 /L］），低アルブミン血症（アルブミン 30 g/L［基準範囲：34–48 g/L］）が併発した。その他の関連する臨床検査値を下表に示す。投与 3 日目，白血球減少症，貧血及び好中球減少症の悪化が併発した。血小板減少症，貧血，好中球減少症，低アルブミン血症及び白血球減少症の治療として，血小板輸血，ヒトトロンボポエチン注射，濃厚赤血球輸血，calcium gluconate の予防投与，顆粒球マクロファージコロニー刺激因子の投与及びヒトアルブミン（静脈内）の予防投与が行われた。投与 25 日目，肺感染に対して強力な CYP3A 阻害剤（voriconazole）を併用するため，ベネトクラクスの用量を 50 mg へ減量した。肺感染のため，ベネトクラクスの投与を中断し，サイクル 2 を延期した。アザシチジンの最終投与日は投与 7 日目，ベネトクラクスの最終投与日は投与 31 日目であった。投与 43 日目，ベネトクラクス及びアザシチジンの投与を再開した。肺感染，血小板減少症，貧血，好中球減少症及び低アルブミン血症の転帰は継続と判断され，被験者は入院中であった。

投与 69 日目（昏睡；痙攣発作の発現前），過去 2 日間，もの忘れと記憶力の低下がみられた。検査では，意識明瞭で時間，場所及び人物に対する正確な見当識があり，反応は緩徐で，両眼の瞳孔は 3 mm で同大，真円，対光反射あり，血圧 120/80 mmHg，心拍数 95 bpm，呼吸数 20 回/分，末梢毛細血管の酸素飽和度（SPO2）97%であった。昏睡；痙攣発作が報告された。投与 70 日目（最終投与後 1 日目），被験者は両眼の右上方を凝視し，時折，左手足に動きがみられ，言語によるコミュニケーションができず，心電図（ECG）モニタリング（結果の報告なし）と酸素補給を開始した。両眼の対光反射あり，圧迫眼窩刺激では，右では軸反応と痛みの表情がみられたが，左では認められず，昏睡中に頻回の痙攣発作が認められた。脳の CT（コンピュータ断層撮影）検査では，両側大脳基底核の石灰化と共に脳の老年性変化（可能性）がみられた。脳の磁気共鳴画像（MRI）検査では，脳白質に虚血性の脱髄が散在していた。神経外科への相談が行われ，脳幹梗塞の可能性が高いと考えられた。血栓溶解による合併症を考慮し，状況が許す限り，抗血小板療法と共に循環，脳機能の改善及び抗フリーラジカル療法が提案された。酸素，diazepam，低分子量ヘパリン及び salvia miltiorrhiza による血栓症予防，mannitol，epinephrine，edaravone，citicoline，valproic acid，norepinephrine，insulin，nikethamaide，ertapenem，metamizole，lobeline，levofloxacin，並びに血小板輸血による治療が行われた。昏睡；痙攣発作のため，アザシチジン及びベネトクラクスの投与を中断後に中止し，最終投与日はそれぞれ投与

49 日目及び投与 69 日目であった。投与 71 日目（最終投与後 2 日目），臨床検査の結果，pH 7.673（基準範囲：7.35–7.45），炭酸ガス分圧（PCO2）22.1 mmHg（基準範囲：35–45 mmHg），酸素分圧 146.4 mmHg（基準範囲：80–100 mmHg）であり，呼吸性アルカローシス及び代謝性アルカローシスの併発が報告された。血圧は 62/34 mmHg，心拍数は 53 bpm，末梢毛細血管の酸素飽和度（SPO2）は検出不能で呼吸が断続的であったため，心マッサージが行われた。両眼の瞳孔径は 4.5 mm まで増大し，形は不規則で対光反射は消失した。両眼は凝視しており，両側の軸反応がみられ，筋緊張は非対称であり，脳梗塞の可能性が高いと考えられたが，治験責任医師によると，このような初期段階では MRI 検査及び CT 検査で検出されない可能性があった。同日，家族はこれ以上の治療を求めないこととし，被験者を帰宅させた。肺感染及び併発した呼吸性アルカローシス，代謝性アルカローシス，血小板減少症，貧血，好中球減少症及び低アルブミン血症の転帰は継続と判断された。昏睡；痙攣発作が悪化し，被験者は自宅への搬送中に本事象のため死亡した。

治験責任医師は，肺感染とベネトクラクス / プラセボ及びアザシチジンとの因果関係を「関連あり」と判断した。

治験責任医師は，昏睡；痙攣発作とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として糖尿病，高齢を挙げた。治験依頼者は，昏睡；痙攣発作とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，脳幹梗塞による可能性がより高く，被験者には糖尿病，心臓病，肺高血圧症，血小板減少症及び原疾患の AML の病歴があった。

治験責任医師は，転帰死亡の昏睡；痙攣発作とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として糖尿病，高齢を挙げた。治験依頼者は，転帰死亡の昏睡；痙攣発作とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，脳幹梗塞による可能性がより高く，被験者には糖尿病，心臓病，肺高血圧症，血小板減少症及び原疾患の AML の病歴があった。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	Neutrophils Reference Range: 1.8 to 6.3 x 10^9/L	White Blood Cells Reference Range: 3.5 to 9.5 x 10^9/L	Platelets Reference Range: 125 to 350 x 10^9/L	Hemoglobin Reference Range: 130 to 175 G/L
Day -10 screening	1.89 (Reference range: not reported x 10^9/L)	3.7 (Reference range: not reported x 10^9/L)	28	80
Day 1	2.07 (Reference range: not reported x 10^9/L)	4.9 (Reference range: not reported x10^9/L)	21	90
Day 2	0.51	1.3	11	83
Day 3	0.26	0.7	27	73
Day 5	0.62	1.0	8	80
Day 43	1.80 (Reference range: not reported x 10^9/L)	3.4	443	106
Day 69	Not reported	Not reported	17	Not reported
Day 70 (Post Treatment Day 1)	Not reported	Not reported	34	Not reported
Day 71 (Post Treatment Day 2)	Not reported	Not reported	19	Not reported

Treatment Day	Albumin Reference Range: 34 to 48 G/L
Day -10 screening	39 (Reference range: not reported G/L)
Day 1	31
Day 2	30
Day 3	32
Day 5	35 (Reference range: not reported G/L)
Day 43	31 (Reference range: not reported G/L)
Day 69	Not reported
Day 70 (Post Treatment Day 1)	Not reported
Day 71 (Post Treatment Day 2)	Not reported

被験者番号 94302

Event #1 of 3 : Event of Interest

Preferred term 上気道感染

Event #2 of 3 : AE Leading to Discontinuation of Study Drug, Event of Interest	
Preferred term	肺感染

Event #3 of 3 : Event of Interest	
Preferred term	腫瘍崩壊症候群

Death, Event of Interest	
Preferred term	疾患進行

被験者は5[redacted]歳のアジア人男性で，20[redacted]年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，グレード 3 の好中球減少症，グレード 1 の血小板減少症，グレード 3 の輸血依存性貧血，グレード 2 の白血球増加症（hydroxycarbamide により治療），肺感染，肺動脈性肺高血圧症，肺気腫，慢性閉塞性肺疾患，胸水，糖尿病，高血圧，高脂血症，慢性腎機能不全，慢性心機能不全，低蛋白血症，低カルシウム血症，高尿酸血症，既に回復した発熱，紙巻タバコの元喫煙者（0.4 箱/日を 25 年間）及び電子タバコ喫煙者（1 年間，喫煙量の報告なし）が認められた。有害事象として上気道感染，肺感染及び腫瘍崩壊症候群（TLS）が発現し，疾患進行のため死亡に至った。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクス又はプラセボを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日を経て，予定最終用量 400 mg/日まで漸増）し，1–7 日目にアザシチジン 75 mg/m^2/日を皮下投与又は静脈内投与する計画であった。

Event 1，2，3 及び疾患進行の臨床経過：

投与–11 日目，白血球増加症に対する hydroxycarbamide 1 g 1 日 3 回及び TLS 予防のための sodium bicarbonate（経口）の投与が開始された。臨床検査の結果，白血球数が 83.4 × 10^9 /L（基準範囲：3.5–9.5 × 10^9 /L）であった。投与–8 日目，TLS 予防のため，allopurinol の投与が開始された。投与–7 日目，hydroxycarbamide 1 g が 2 回投与された。投与–3 日目，治験実施計画書に従い，腫瘍崩壊症候群（TLS）の予防のため入院した。投与 1 日目，ベネトクラクス及びアザシチジンの投与を開始した。投与 2 日目，臨床検査の結果，好中球数 0.87 × 10^9 /L（基準範囲：1.8–6.3 × 10^9 /L），白血球数 1.9 × 10^9 /L（基準範囲：3.5–9.5 × 10^9 /L），リン酸塩 1.7 mmol/L（基準範囲：0.8–1.5 mmol/L）であり，グレード 4 の好中球減少症，グレード 3 の白血球減少症及び高リン酸塩血症が発現した。関連する臨床検査値を下表に示す。感染予防のための抗生剤（静脈内），並びに高リン酸塩血症に対する lekovit Ca 及び lanthanum carbonate の投与が開始された。投与 3 日目，allopurinol の投与が中止された。投与 4 日目，臨床検査の結果，血小板数が 73 × 10^9 /L（基準範囲：125–350 × 10^9 /L）であり，グレード 2 の血小板減少症の併発が報告された。この時点で，本事象の治療は行われなかった。翌日，感染予防のための potassium permanganate（外用）が 1 回投与され，高リン酸塩血症に対する sevelamer が追加で 1 回投与された。ベネトクラクス及びアザシチジンの投与は中断せずに継続した。投与 7 日目，sodium

bicarbonate の投与が終了となった。同日，臨床検査の結果，血小板数減少が認められ，グレード 3 の血小板減少症の併発が報告された。血小板減少症に対する特定の治療は報告されなかった。投与 8 日目，臨床検査の結果，血小板数が 23×10^9 /L（基準範囲：125–350 × 10^9 /L）であり，グレード 4 の血小板減少症が報告された。この時点で，本事象の治療は行われなかった。投与 9 日目，入院中に上気道感染が報告され，lidocaine 口腔洗浄剤，ribavirin，gentamicin，levofloxacin，並びに詳細不明の生薬及び伝統薬が投与された。投与 15 日目，臨床検査の結果，白血球数が更に減少し，グレード 4 の白血球減少症の併発が報告された。投与 20 日目，併発したグレード 4 の血小板減少症の治療として，輸血が行われ，27 日間で 16 単位が投与された。投与 23 日目，併発した高リン酸塩血症は回復したと判断された。投与 27 日目，発熱（体温 38.4℃）が併発し，cotylenol，dexamethasone，sodium chloride 及び bufferin が投与された。上気道感染に対して，追加で抗生剤及び抗ウイルス剤の投与が開始された。血球数回復のため，治験実施計画書で認められる投与延期に基づきベネトクラクスの投与を中断し，サイクル 2 のアザシチジンの投与を延期した。ベネトクラクスの最終投与日は投与 28 日目であった。投与 33 日目（最終投与後 5 日目），併発した発熱は回復したと判断された。投与 34 日目（最終投与後 6 日目），併発した白血球減少症は回復したと判断された。投与 35 日目（最終投与後 7 日目），上気道感染は治験責任医師により回復したと判断され，被験者は退院した。併発したグレード 4 の好中球減少症及びグレード 4 の血小板減少症は継続していた。

投与 43 日目（最終投与後 15 日目），肺感染が報告され，paracetamol，sulperazon，sodium chloride，methylprednisolone，bufferin，meropenem，tigecycline 及び levofloxacin が投与された。ベネトクラクス及びアザシチジンは再開せず，肺感染により投与を完全に中止し，ベネトクラクス及びアザシチジンの最終投与日はそれぞれ投与 28 日目及び投与 7 日目であった。

投与 45 日目（最終投与後 17 日目），hydroxycarbamide 0.5 g が 1 回投与され，胸部コンピュータ断層撮影（CT）検査で肺感染が確認された。投与 46 日目（最終投与後 18 日目），臨床検査の結果，白血球数 10.9×10^9 /L（基準範囲：3.5–9.5 × 10^9 /L），好中球数 2.70×10^9 /L（基準範囲：報告なし）であり，併発したグレード 4 の好中球減少症は回復したと判断された。同日，サイクル 1 終了時の骨髄穿刺では芽球比率 73.5%であり，効果判定で治療抵抗と判定された。投与 48 日目（最終投与後 20 日目），hydroxycarbamide 1 g 1 日 3 回の投与が開始された。臨床検査の結果，白血球数 70.9×10^9 /L（基準範囲：3.5–9.5 × 10^9 /L）であった。翌日，臨床検査の結果，白血球数 111.5×10^9 /L（基準範囲：3.5–9.5 × 10^9 /L）であり，sodium bicarbonate による TLS 予防が開始された。投与 50 日目（最終投与後 22 日目），臨床検査の結果，尿酸塩増加（982 µmol/L［基準範囲：208–428 µmol/L］），リン酸塩増加（1.9 mmol/L［基準範囲：0.8–1.5 mmol/L］），カルシウム減少（1.46 mmol/L［基準範囲：2.2–2.65 mmol/L］）が認められた。同日，腫瘍崩壊症候群が報告された。Calcium gluconate，hydroxycarbamide 1 g の追加及びグルコース注射による治療が行われた。同日，乳酸アシドーシスの併発が報告され（乳酸値の報告なし），治療として sodium bicarbonate が投与された。投与 51 日目（最終投与後 23 日目），臨床検査の結果，アルブミンが 29 g/L（基準範囲：40–55 g/L）であった。その他の関連する臨床検査値を下表に示す。投与 51 日目（最終投与後 23 日目），被験者は疾患進行のため死亡した。

治験責任医師は，上気道感染とベネトクラクス / プラセボとの因果関係を「関連あり」と判断し，アザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断した。

治験責任医師は，肺感染とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断した。

治験責任医師は，腫瘍崩壊症候群とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断した。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	Neutrophils Reference Range: 1.8 to 6.3 x 10^9 /L	White Blood Cells Reference Range: 3.5 to 9.5 x 10^9 /L	Platelets Reference Range: 125 to 350 x 10^9/L
Day -11 (Screening)	17.510	83.4	115
Day 1	2.710 (reference range: Not Provided x 10^9/L)	13.3	90
Day 2	0.870	1.9	83
Day 3	0.470	1.4	77
Day 4	0.290	1.8	73
Day 5	0.430	1.7	68
Day 8	0.470	1.8	23
Day 15	0.200	0.9	20
Day 22	0.090	0.9	16
Day 25	0.100	0.8	25
Day 34 (Post-Treatment Day 6)	Not Provided	7.1 (reference range: Not Provided x 10^9/L)	Not Provided
Day 37 (Post-Treatment Day 9)	5.260 (reference range: Not Provided x 10^9/L)	41.8	32
Day 44 (Post-Treatment Day 16)	1.960 (reference range: Not Provided x 10^9/L)	9.1 (reference range: Not Provided x 10^9/L)	57
Day 46 (Post-Treatment Day 18)	2.700 (reference range: Not Provided x 10^9/L)	10.9	20
Day 48 (Post-Treatment Day 20)	7.090	70.9	44
Day 49 (Post-Treatment Day 21)	35.110	111.5	46
Day 50 (Post-Treatment Day 22) (1:18)	53.000	74.0	23
Day 50 (Post-Treatment Day 22) (6:41)	16.270	61.4	19
Day 50 (Post-Treatment Day 22) (13:05)	10.110	39.0	12
Day 51 (Post-Treatment Day 23) (1:02)	7.430	30.2	18

Treatment Day	Creatinine Reference Range: 53 to 123 umol/L	Lactate Dehydrogenase Reference Range: 0 to 248 U/L
Day -11 (Screening)	188	415
Day 1	138	230 (reference range: Not Provided U/L)
Day 2	161	2138
Day 3	173	1629
Day 4	159	808
Day 5	159	604
Day 8	170	300
Day 22	203	144 (reference range: Not Provided U/L)
Day 44 (Post-Treatment Day 16)	213	Not Provided
Day 46 (Post-Treatment Day 18)	Not Provided	238 (reference range: Not Provided U/L)
Day 49 (Post-Treatment Day 21)	242	Not Provided
Day 50 (Post-Treatment Day 22) 0641	221	Not Provided
Day 51 (Post-Treatment Day 23)	Not Provided	2183

Treatment Day	Potassium Reference Range: 3.5 to 5.3 mmol/L	Calcium Reference Range: 2.2 to 2.65 mmol/L	Urate Reference Range: 208 to 428 umol/L	Phosphate Reference Range: 0.8 to 1.5 mmol/L	Albumin Reference Range: 40 to 55 g/L
Day -11 (Screening)	3.8 (reference range: Not Provided mmol/L)	2.06	391 (reference range: Not Provided umol/L)	0.8 (reference range: Not Provided mmol/L)	30
Day 1 (08:47)	4.9 (reference range: Not Provided mmol/L)	2.11	277 (reference range: Not Provided umol/L)	1.2 (Reference range: Not Provided mmol/L)	34
Day 1 (17:49)	4.9 (reference range: Not Provided mmol/L)	2.11	261 (reference range: Not Provided umol/L)	1.5	Not Provided
Day 2 (07:33)	5.4	1.96	389 (reference range: Not Provided umol/L)	1.7	30
Day 2 (21:32)	4.2 (reference range: Not Provided mmol/L)	2.03	404 (reference range: Not Provided umol/L)	1.5	Not Provided
Day 8	3.5 (reference range: Not Provided mmol/L)	2.08	305 (reference range: Not Provided umol/L)	0.9 (reference range: Not Provided mmol/L)	32
Day 15	4.1 (reference range: Not Provided mmol/L)	2.30 (reference range: Not Provided mmol/L)	422 (reference range: Not Provided umol/L)	1.7	36
Day 22	4.1 (reference range: Not Provided mmol/L)	2.23 (reference range: Not Provided mmol/L)	448	1.7	34
Day 44 (16:52) (Post-Treatment Day 16)	5.1 (reference range: Not Provided mmol/L)	1.73	397 (reference range: Not Provided umol/L)	0.9 (reference range: Not Provided mmol/L)	30
Day 48 (Post-Treatment Day 20)	3.5	2.17	Not provided	0.3	Not Provided
Day 50 (06:41) (Post-	4.3 (reference	Not Provided	1002	Not Provided	Not Provided

Treatment Day	Potassium Reference Range: 3.5 to 5.3 mmol/L	Calcium Reference Range: 2.2 to 2.65 mmol/L	Urate Reference Range: 208 to 428 umol/L	Phosphate Reference Range: 0.8 to 1.5 mmol/L	Albumin Reference Range: 40 to 55 g/L
Treatment Day 22)	range: Not Provided mmol/L)				
Day 50 (13:05) (Post-Treatment Day 22)	3.8 (reference range: Not Provided mmol/L)	1.46	982	1.9	Not Provided
Day 51 (Post-Treatment Day 23)	3.4	1.61	855	1.6	29

被験者番号 97101

Event #1 of 4 : Serious Adverse Event, AE Leading to Discontinuation of Study Drug

Preferred term	発熱性好中球減少症

Event #2 of 4 : Serious Adverse Event, Event of Interest

Preferred term	敗血症

Event #3 of 4 : Event of Interest

Preferred term	肺炎

Event #4 of 4 : Serious Adverse Event, Death, Event of Interest

Preferred term	敗血症

被験者は 7[redacted] 歳のアジア人男性で，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，発熱性好中球減少症，発熱，グレード 3 の好中球減少症，グレード 3 の白血球減少症，グレード 3 の輸血依存性貧血，グレード 4 の輸血依存性血小板減少症，低カリウム血症，慢性腎臓病，うっ血性心不全（スクリーニング時の左室駆出率 41%），心房細動，元アルコール摂取者（2 杯/日未満）及び紙巻タバコの元喫煙者（1 箱/日を 40 年間）が認められた。有害事象として発熱性好中球減少症，肺炎及び 2 件の敗血症が発現し，1 件の敗血症は死亡に至った。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクス又はプラセボを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日を経て，予定最終用量 400 mg/日まで漸増）し，1–7 日目にアザシチジン 75 mg/m^2/日を皮下投与又は静脈内投与する計画であった。

Event 1，2，3 及び 4 の臨床経過：

投与–1 日目，被験者は腫瘍崩壊症候群の予防のため入院し，補液として合計で 4000 mL の電解質溶液が静脈内に投与された。投与 1 日目，心不全の悪化が認められ，治療として furosemide 及び spironolactone が投与された。投与 6 日目，体温は 39.5°C であった。臨床検査の結果，白血球数が 0.2×10^9 /L（基準範囲：$4.1–10.5 \times 10^9$ /L）であった。関連する臨床検査値を下表に示す。血液培養検査の結果は肺炎桿菌陽性であった。発熱性好中球減少症及び敗血症が認められ，治療として teicoplanin 及び primaxin が投与された。心房細動の悪化の併発が報告された。心房細動の治療として，amiodarone，propranolol 及び bisoprolol が投与された。投与 7 日目，低カルシウム血症，肝損傷（代謝性肝炎）及び急性腎障害の併発が報告された。治療として，silybum marianum 及び calcium が投与された。発熱性好中球減少症のため，ベネトクラクス及びアザシチジンの投与を中断し，ベネトクラクスの最終投与日は投与 7 日目，アザシチジンの最終投与日は投与 6 日目であった。投与 8 日目（最終投与後 1 日目），高アンモニア血症が併発し，lactulose が投与された。継続している心不全に対して digoxin の投与が開始された。投与 11 日目（最終投与後 4 日目），低カルシウム血症は回復した。酸素飽和度は 96%であった。胸部 X 線検査では，右肺上部に肺炎が認められ，肺炎が報告された。臨床検査の結果，総ビリルビン 233.47 µmol/L（基準範囲：3.42–17.10 µmol/L），AST 40 U/L（基準範囲：10–42 U/L），ALT 89 U/L（基準範囲：10–40 U/L），LDH 320 U/L（基準範囲：98–192 U/L）であった。更に，急性肝不全，凝固時間延長，痙攣発作，低アルブミン血症及び低血圧の併発が報告された。呼吸不全のため，被験者は集中治療室に搬送され，挿管が行われた。治療として，meropenem，ciprofloxacin，levetiracetam，ヒトアルブミン，tranexamic acid，desmopressin，midazolam，norepinephrine，vasopressin 及び epinephrine が投与された。発熱性好中球減少症のため，ベネトクラクス及びアザシチジンの投与を引き続き中断した。投与 12 日目（最終投与後 5 日目），呼吸不全及び徐脈が併発し，epinephrine が投与された。入院期間をとおして発熱が認められた。治験責任医師によると，家族は状態及び予後の不良を認識していた。発熱性好中球減少症及び被験者の同意撤回のため，ベネトクラクス及びアザシチジンの投与を中止した。被験者は退院した。発熱性好中球減少症，敗血症，肺炎，急性肝損傷，急性腎障害，高アンモニア血症，呼吸不全，心不全の悪化，徐脈，心房細動，凝固時間延長，痙攣発作，低アルブミン血症及び低血圧の転帰はいずれも継続と判断された。投与 12 日目（最終投与後 5 日目），敗血症が悪化し，被験者は敗血症及び多臓器不全のため自宅で死亡した。

治験責任医師は，発熱性好中球減少症とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として病歴との関連を挙げた。治験依頼者は，発熱性好中球減少症とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として原疾患の AML による既存の好中球減少症を挙げた。

治験責任医師は，敗血症とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として好中球減少症との関連を挙げた。治験依頼者は，敗血症とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因

として，複数の合併症を有する高齢被験者での原疾患の AML による免疫抑制及び既存の発熱性好中球減少症による感染の可能性を挙げた。

治験責任医師は，肺炎とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断した。

治験責任医師は，転帰死亡の敗血症とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として好中球減少症との関連を挙げた。治験依頼者は，転帰死亡の敗血症とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として免疫抑制及び既存の発熱性好中球減少症による感染の可能性を挙げた。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	Neutrophils Reference Range: 40 to 75 %	White Blood Cells Reference Range: 4.1 to 10.5 x10^9/L
Day -3 (Screening)	Not Provided	1.8
Day 1	3	2.0
Day 6	15	0.2
Day 8 (Post-Treatment Day 1)	3	0.2

Treatment Day	Total Bilirubin Reference Range: 3 to 17 umol/L
Day -3 (Screening)	19
Day 1	21
Day 2	17
Day 3	21
Day 4	30
Day 5	34
Day 7	105
Day 8 (Post-Treatment Day 1)	97
Day 11 (Post-Treatment Day 4)	233

被験者番号 97104

Event #1 of 3 : Event of Interest	
Preferred term	肺炎

Event #2 of 3 : Serious Adverse Event, Event of Interest	
Preferred term	カンジダ尿

Event #3 of 3 : Serious Adverse Event, Death, Event of Interest	
Preferred term	敗血症

被験者は 7[redacted] 歳のアジア人女性で，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，グレード 3 の輸血依存性貧血，グレード 3 の発熱性好中球減少症，グレード 2 の白血球増加症（hydroxycarbamide により治療），糖尿病，高血圧，継続している気管支肺炎（20[redacted] 年 [redacted] 月）及び以前より継続している口内炎が認められた。有害事象として肺炎，カンジダ尿及び敗血症が発現し，死亡に至った。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクス又はプラセボを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日を経て，予定最終用量 400 mg/日まで漸増）し，1–7 日目にアザシチジン 75 mg/m^2/日を皮下投与又は静脈内投与する計画であった。

Event 1，2 及び 3 の臨床経過：

投与–12 日目（治験開始前），被験者は急性白血病及び発熱（体温の報告なし）のため入院した。投与–7 日目，胸部 X 線検査では肺炎は認められなかった。以前からの不整脈に対して P-gp 阻害剤である amiodarone を投与するため，投与 1 日目にプラセボの用量調節を行い，50 mg/日で投与を開始し，100 mg/日を経て，最終用量 200 mg/日まで漸増した。投与 1 日目，治験実施計画書に従い，プラセボ及びアザシチジンの投与を開始した。投与 3 日目，治験実施計画書に基づく入院中に肺炎の悪化が報告された。治療として，cefepime，tranexamic acid，codeine，dextromethorphan，newpenem，breva，furosemide 及び hydrocortisone が投与された。投与 5 日目，血液培養検査の結果は陰性であった。関連する臨床検査値を下表に示す。プラセボ及びアザシチジンの投与は中断せずに継続した。投与 11 日目，体温は 39.4°C であった。投与 12 日目，尿培養検査の結果は *Candida* 属陽性であり，カンジダ尿のため，入院期間が延長された。投与 14 日目，体温は 38.9°C であり，voriconazole の投与が開始された。胸部コンピュータ断層撮影（CT）検査では，肺腫瘤及びリンパ節症が認められ，侵襲を伴う肺腫瘍が疑われた。同日，両肺のリンパ節症の併発が報告された。本事象に対する特定の治療的介入は報告されなかった。カンジダ尿に対して強力な CYP3A 阻害剤（voriconazole）を投与するため，投与 15 日目にプラセボの用量を 50 mg へ減量した。投与 16 日目，嚥下障害の併発が報告された。本事象に対する特定の治療的介入は報告されなかった。嚥下障害のため，投与 16 日目にプラセボの投与を中断した。アザシチジンの投与は有害事象発現時点で予定されていなかったため，行われなかった。

同日，予定されていた気管支検査が行われたが，鎮静中で酸素飽和度が低下していたため生検は実施できなかった。投与 17 日目，プラセボの投与を 50 mg で再開した。投与 19 日目，胸部 X 線検査では，気管支肺炎の悪化が認められた。被験者の同意撤回により，プラセボ及びアザシチジンの投与を投与 21 日目に中止し，プラセボの最終投与日は投与 21 日目，アザシチジンの最終投与日は投与 7 日目であった。投与 23 日目（最終投与後 2 日目），胸部 X 線検査で肺炎が認められた。関連する臨床検査値を下表に示す。治療として，ceftazidime，spironolactone，amphotericin B，acetylcysteine，hydrocortisone，diprophylline 及び tigecycline が投与された。投与 34 日目（最終投与後 13 日目），血液培養検査の結果，クレブシエラ菌性肺炎が認められた。その他の情報提供はなかった。投与 35 日目（最終投与後 14 日目），被験者は追跡調査のための来院を含む治験全体の同意を撤回した。投与 39 日目（最終投与後 18 日目），早朝に高熱が続発し（体温の報告なし），意識変化が認められた。治験責任医師によると，臨床検査データから敗血症が示唆された。関連する臨床検査の結果は報告されなかった。被験者の家族は説明を受けた後，蘇生拒否に署名をした。経鼻胃管が挿入され，被験者は精査のため内科集中治療室に搬送され，バイタルサイン維持のために昇圧剤が追加された。しかし，同日に血圧が低下し，心電図（EKG）で心静止がみられた後，被験者は敗血症のため死亡した。死亡時点で，肺炎，カンジダ尿，リンパ節症及び嚥下障害の転帰は継続と判断された。剖検報告書又は死亡診断書は入手されなかった。その他の情報は入手できなかった。

治験責任医師は，肺炎とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断した。

治験責任医師は，カンジダ尿とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として発熱性好中球減少症を挙げた。治験依頼者は，カンジダ尿とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，本有害事象発現前の数ヵ月で複数の感染症と複数回発現した発熱性好中球減少症が認められた被験者において，リスクである AML，AML による好中球減少症，糖尿病，高齢及び女性と関連している可能性がより高いと判断した。

治験責任医師は，敗血症とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として敗血症を挙げた。治験依頼者は，敗血症とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として原疾患の AML を有する高齢，免疫不全，糖尿病の女性における尿路感染の合併症と関連している可能性がより高いと判断した。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	Neutrophils/White Blood Cells Reference Range: 40.0 to 75.0 %	Neutrophils Reference Range: 0.5 to 1.5 × 10^9/L	White Blood Cells Reference Range: 4.1 to 10.5 × 10^9/L
Day -9 (Screening)	15.6.	Not Provided	31.3
Day 1	38.8	Not Provided	3.9
Day 2	41.5	Not Provided	4.2 (Reference range: Not provided × 10^9/L)
Day 3	62.0	Not Provided	3.1
Day 15	42.3 (Reference range: Not provided %)	Not Provided	4.2 (Reference range: Not provided × 10^9/L)
Day 22 (Post-Treatment Day 1)	18.0	Not Provided	1.2
Day 27 (Post-Treatment Day 6)	Not Provided	0.44	1.4
Day 30 (Post-Treatment Day 9)	Not provided	0.15	0.8

被験者番号 97201

Event #1 of 6 : Serious Adverse Event

Preferred term 発熱性好中球減少症

Event #2 of 6 : Event of Interest

Preferred term 尿路感染

Event #3 of 6 : Serious Adverse Event

Preferred term 発熱性好中球減少症

Event #4 of 6 : Event of Interest

Preferred term 肺炎

Event #5 of 6 : Serious Adverse Event, AE Leading to Discontinuation of Study Drug, Event of Interest

Preferred term 敗血症

Event #6 of 6 : Serious Adverse Event, AE Leading to Discontinuation of Study Drug, Death, Event of Interest

Preferred term	敗血症

被験者は 7[redacted] 歳のアジア人女性で，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，グレード 4 の好中球減少症，グレード 3 の白血球減少症，グレード 3 の輸血依存性貧血，喘息，肺水腫，肥満，心不全，高血圧，敗血症，膿尿，肺炎（20[redacted] 年 [redacted] 月），並びに既に回復した咳嗽及び発熱が認められた。有害事象として発熱性好中球減少症（2 件），尿路感染，肺炎及び敗血症（2 件）が発現し，1 件の敗血症は死亡に至った。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクス又はプラセボを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日を経て，予定最終用量 400 mg/日まで漸増）し，1–7 日目にアザシチジン 75 mg/m^2/日を皮下投与又は静脈内投与する計画であった。

Event 1，2，3，4，5 及び 6 の臨床経過：

投与 15 日目，被験者は発熱性好中球減少症のため入院した。体温は 38.9°C であった。血液培養検査及び尿培養検査の結果は陰性であった。関連する臨床検査値を下表に示す。胸部 X 線検査では胸水又は活動性肺病変の所見は認められなかった。治療として，filgrastim，lenograstim 及び pip / tazo が投与された。同日，尿路感染が併発し，治療として pip / tazo が投与された。プラセボの投与は中断せずに継続した。アザシチジンの投与は有害事象発現時点で予定されていなかったため，行われなかった。投与 18 日目，体温は 37.2°C であり，被験者は退院した。感染予防として levofloxacin が投与された。発熱性好中球減少症及び尿路感染は回復したと判断された。投与 20 日目，救急治療部門受診時に体温が 39.1°C であり，被験者は発熱性好中球減少症のため入院した。血液培養検査，尿培養検査及び喀痰培養検査の結果はいずれも陰性であった。関連する臨床検査値を下表に示す。治療として，filgrastim，pip / tazo 及び paracetamol が投与された。プラセボの投与は中断せずに継続した。アザシチジンの投与は有害事象発現時点で予定されていなかったため，行われなかった。投与 22 日目，体温は 37.7°C であり，肺炎の併発が報告された。治療として，bactrim，hydrocortisone，combivent，teicoplanin，primaxin，levofloxacin，acetylcysteine 及び furosemide が投与された。プラセボの投与は中断せずに継続した。アザシチジンの投与は有害事象発現時点で予定されていなかったため，行われなかった。投与 25 日目，心不全及び低カリウム血症が併発し，カリウム 2.9 mmol/L（基準範囲：3.5–4.5 mmol/L）であったため，spironolactone 及び potassium が投与された。投与 28 日目，胸部 X 線検査では両肺下部に浸潤影が認められた。投与 30 日目，胸部 X 線の再検査では，両肺下部に浸潤影が認められた。併発した低カリウム血症は回復したと判断され，カリウムは 3.2 mmol/L（基準範囲：3.5–4.5 mmol/L）であった。投与 33 日目，錯乱状態が併発し，治療として haloperidol 及び lorazepam が投与された。投与 34 日目（最終投与後 1 日目），低血圧（血圧 98/58 mmHg），37.8°C の発熱及び乳酸塩増加が認められ，敗血症のため入院期間が延長された。血液培養検査及び尿培養検査の結果は陰性であった。被験者の家族はすべての緊急治療を拒否し，蘇生拒否に署名した。Morphine，andulafungin，levofloxacin，combivent，norepinephrine，ヒトアルブミン，glucose，

insulin，rasburicase 及び calcium gluconate が投与された。同日，激越が併発し，diphenhydramine，morphine 及び haloperidol が投与された。錯乱状態は回復したと判断された。敗血症のため，プラセボ及びアザシチジンの投与を中断後に中止し，プラセボ及びアザシチジン（サイクル 2 投与 5 日目）の最終投与日は投与 33 日目であった。投与 35 日目（最終投与後 2 日目），血圧は 61/40 mmHg，体温は 38.8°C であった。補助療法後も被験者の状態はなお重篤であった。同日，激越は回復したと判断された。投与 36 日目（最終投与後 3 日目），敗血症が悪化し，被験者は敗血症のため死亡した。死亡診断書又は剖検報告書は入手されなかった。

治験責任医師は，1 回目の発熱性好中球減少症とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として AML を挙げた。治験依頼者は，1 回目の発熱性好中球減少症とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として原疾患の AML と関連している可能性がより高いと判断した。

治験責任医師は，尿路感染とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断した。

治験責任医師は，2 回目の発熱性好中球減少症とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として AML を挙げた。治験依頼者は，2 回目の発熱性好中球減少症とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として原疾患の AML と関連している可能性がより高いと判断した。

治験責任医師は，肺炎とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断した。

治験責任医師は，1 回目の敗血症とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として AML との関連を挙げた。治験依頼者は，1 回目の敗血症とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として原疾患の悪性腫瘍による免疫不全と関連している可能性がより高いと判断した。

治験責任医師は，転帰死亡の敗血症とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として AML との関連を挙げた。治験依頼者は，転帰死亡の敗血症とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として原疾患の悪性腫瘍による免疫不全と関連している可能性がより高いと判断した。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	Neutrophils Reference Range: 43.3 to 76.6%	White Blood Cells Reference Range: 3.6 to 11.2 × 10^9/L	Lactate Reference Range: 4.5 to 19.8 mg/dL
Day -9 (Screening)	13	2.3	Not provided
Day 1	6.4	1.8	Not provided
Day 2	17.8	1.4	Not provided
Day 15	3.5	1.5	Not provided
Day 20	0	1.5	Not provided
Day 22	0.9	1.3	Not provided
Day 29	0	0.9	Not provided
Day 34 (Post-Treatment Day 1)	Not provided	0.3	Not provided
Day 35 05:58 (Post-Treatment Day 2)	Not provided	0.4	79.7
Day 35 12:20 (Post-Treatment Day 2)	Not provided	0.4	96.3

被験者番号 97203

Event #1 of 5 : Serious Adverse Event

Preferred term 輸血反応

Event #2 of 5 : Serious Adverse Event, Event of Interest

Preferred term 肺炎

Event #3 of 5 : Serious Adverse Event, Event of Interest

Preferred term 大腸菌性敗血症

Event #4 of 5 : Event of Interest

Preferred term 肺炎

Event #5 of 5 : Serious Adverse Event, AE Leading to Discontinuation of Study Drug, Death, Event of Interest

Preferred term 敗血症

被験者は 8[redacted] 歳のアジア人男性で，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，グレード 3 の輸血依存性貧血，グレード 3 の輸血依存性血小板減少症，グレード 2 の好中球減少症，2 型糖尿病，高血圧，左足蜂巣炎，喀痰を伴う咳嗽，発熱，慢性腎臓病，紙巻タバコの元喫煙者（0.5 箱/日を 20 年間），並びに継続しているグレード 4 の好中球減少症及びグレード 2 の白血球減少症が認められた。有害事象として輸血反応，2 件の肺炎，大腸菌性敗血症及び敗血症が発現し，死亡に至った。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクス又はプラセボを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日を経て，予定最終用量 400 mg/日まで漸増）し，1–7 日目にアザシチジン 75 mg/m^2/日を皮下投与又は静脈内投与する計画であった。

Event 1 及び 2 の臨床経過：

真菌感染予防目的で強力な CYP3A 阻害剤である posaconazole を併用するため，投与 1 日目に治験薬（プラセボ）の用量調節を行い，10 mg/日で投与を開始し，20 mg/日を経て，最終用量 50 mg/日まで漸増した。投与 28 日目，血小板輸血の後に 38.4℃ の発熱が認められた。その後，被験者は輸血反応のため入院した。本事象に対する特定の治療的介入は報告されなかった。同日，輸血反応は回復したと判断された。プラセボ及びアザシチジンの投与は予定どおり継続した。翌日，発熱は認められなかった（体温 37.4℃）。投与 30 日目，発熱（体温 38.4℃）及び呼吸困難が認められ，肺炎のため，入院期間が延長された。Paracetamol，bactrim，酸素 3 L/分の継続投与，hydrocortisone，furosemide，spironolactone 及び primaxin による治療が行われた。関連する臨床検査値を下表に示す。肺炎のため，プラセボ及びアザシチジンの投与を中断し，プラセボ及びアザシチジンの最終投与日は投与 30 日目であった。投与 31 日目，喀血（治療の報告なし）及び気管支痙攣（combivent 及び hydrocortisone により治療）が併発し，いずれの事象も同日に回復した。喀痰培養検査の結果は陰性で，胸部 X 線検査では肺炎が疑われた。投与 33 日目，胸部 X 線の再検査で胸水が認められ，肺炎が考えられた。胸水の併発が報告され，furosemide が投与された。投与 34 日目，喘鳴（combivent により治療）及び発熱（治療の報告なし）が併発し，いずれも同日に回復した。投与 36 日目，喀血が併発し，tranexamic acid が投与された。投与 37 日目，グレード 3 の白血球減少症が併発し，filgrastim が投与された。投与 37 日目，胸部 X 線の再検査で両側胸水が認められたが，肺炎は改善した。投与 42 日目，喀血は回復したと判断された。投与 44 日目，被験者は平熱（体温 36.6℃）であったため退院し，肺炎及び胸水は回復したと判断された。投与 45 日目，プラセボの投与を再開した。投与 57 日目，アザシチジンの投与を再開した。投与 100 日目，併発したグレード 3 の白血球減少症はグレード 4 の白血球減少症に悪化し，継続していた。

治験責任医師は，輸血反応とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として輸血反応の疑いを挙げた。治験依頼者は，輸血反応とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として血小板輸血による反応と関連している可能性がより高いと判断した。

治験責任医師は，肺炎とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として AML との関連，免疫不全状態又は感染との関連を疑った。治験依頼者は，肺炎とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として AML による免疫不全状態に続発した可能性がより高いと判断した。

Event 3，4 及び 5 の臨床経過：

投与 56 日目以降，治験責任医師による効果判定で治療抵抗と判定され，投与 274 日目（サイクル 10 終了時）の骨髄芽球比率は 44%であった。投与 303 日目，被験者は自宅で体温が 39.3°C であったため，救急治療室を受診し，バイタルサインは血圧 190/73 mmHg，心拍数 107 bpm，呼吸数 24 回/分，体温 39.4°C であった。同日，血液培養検査の結果，大腸菌陽性であり，胸部 X 線検査では臨床的に重要な所見は認められなかった。敗血症の疑いがあり，C-反応性蛋白が 5.67 mg/dL（基準範囲：0.8 mg/dL 未満）であったため，被験者は入院した。関連する臨床検査値を下表に示す。投与 305 日目，発熱が継続し，体温は 39.5°C であった。呼吸困難が認められた。胸部 X 線検査では，両肺下部の軽度の浸潤影と肺炎が認められた。治療として，paracetamol，cefepime，furosemide，ipratropium，primaxin，tiperidine 及び morphine が投与された。大腸菌性敗血症のため，プラセボの投与を中断し，プラセボの最終投与日は投与 304 日目であった。アザシチジンの投与はその時点で予定されていなかったため，行われなかった。同日，酸素飽和度が次第に低下したため（呼吸数 42 回/分，酸素飽和度の報告なし），挿管が検討されたが，家族が拒否したため，緩和ケアが開始された。同日，蘇生拒否の署名が行われ，治験薬の投与を完全に中止し，プラセボの最終投与日は投与 304 日目，アザシチジンの最終投与日は投与 288 日目であった。投与 306 日目（最終投与後 2 日目），被験者は敗血症と敗血症性ショック及び呼吸不全を伴う肺炎のため死亡した。死亡時点で，白血球減少症は継続していた。死亡診断書又は剖検報告書は入手されなかった。その他の情報は報告されなかった。

治験責任医師は，大腸菌性敗血症とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として大腸菌を挙げた。治験依頼者は，大腸菌性敗血症とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，糖尿病を含む複数の合併症を有する高齢被験者における原疾患の急性骨髄性白血病による免疫不全状態の結果である可能性がより高いと判断した。

治験責任医師は，肺炎とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断した。

治験責任医師は，敗血症とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として大腸菌を挙げた。治験依頼者は，敗血症とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，糖尿病を含む複数の合併症を有する高齢被験者における原疾患の急性骨髄性白血病による免疫不全状態の結果である可能性がより高いと判断した。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	Neutrophils Reference Range: 2.400 to 7.560 x10^9/L	White Blood Cells Reference Range: 3.6 to 11.2 x10^9/L	Neutrophils /White Blood Cells Reference Range: 43.3 to 76.6 %
Day – 7 (Screening)	Not provided	4.9 (reference range: not provided x10^9/L)	24.5
Day 1	Not provided	5.7 (reference range: not provided x10^9/L)	27.4
Day 28	0.347	5.5 (reference range: not provided x10^9/L)	6.3
Day 29	Not provided	2.2	14.4
Day 31	Not provided	16.4	53.7 (reference range: not provided %)
Day 44	Not provided	7.3 (reference range: not provided x10^9/L)	54.4 (reference range: not provided %)
Day 56	0.203	1.8	11.3
Day 85	Not provided	1.3	25.4
Day 100	Not provided	0.8	Not provided
Day 112	1.315	2.4	54.8
Day 282	Not provided	1.0	41.0
Day 303	Not provided	0.4	Not provided
Day 305	Not provided	0.2	Not provided

Treatment Day	Lactate Dehydrogenase Reference Range: 98 to 192.0 u/L	Urate Reference Range: 148 to 446.1 umol/L
Day -7 (Screening)	215	309.3
Day 1	199	261.7
Day 15	235	416.4
Day 225	109	356.9
Day 282	113	339.1

被験者番号 85001

Event #1 of 3 : Serious Adverse Event	
Preferred term	白血球減少症

Event #2 of 3 : Serious Adverse Event	
Preferred term	発熱性好中球減少症

Event #3 of 3 : Serious Adverse Event	
Preferred term	好中球減少症

被験者は 7[redacted] 歳のアジア人男性で，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，グレード 2 の白血球減少症及びグレード 4 の好中球減少症が認められた。有害事象としてグレード 3 の白血球減少症，発熱性好中球減少症及びグレード 4 の好中球減少症が発現した。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクス又はプラセボを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日を経て，予定最終用量 400 mg/日まで漸増）し，1–7 日目にアザシチジン 75 mg/m^2/日を皮下投与又は静脈内投与する計画であった。

Event 1 及び 2 の臨床経過：

治験薬投与開始前に感染予防のために levofloxacin の断続的な投与を開始した（治験薬投与期間をとおして継続）。投与 1 日目（白血球減少症の発現前），体温が 39.7°C であり，発熱性好中球減少症の併発が報告された。治療として，cefepime 及び paracetamol が投与された。投与 3 日目，臨床検査の結果，白血球数が 0.5×10^9 /L（基準範囲：4.0–8.5×10^9 /L）であり，白血球減少症が報告された。投与 12 日目，併発した発熱性好中球減少症は回復したと判断された。投与 14 日目，感染性皮膚炎（腰部）が併発し，cefepime 及び gentamicin が投与された。投与 19 日目，発熱性好中球減少症が併発し，paracetamol が投与された。投与 22 日目，体温は 36.5°C であり，併発した感染性皮膚炎及び発熱性好中球減少症は回復したと判断された。投与 33 日目，智歯の歯冠周囲炎が併発し，loxoprofen，bacampicillin 及び iodine が投与された。入院前に，血球減少症の病歴のため，治験実施計画書で認められる投与延期に基づきベネトクラクス及びアザシチジンの投与を中断し，ベネトクラクスの最終投与日は投与 67 日目，アザシチジンの最終投与日は投与 46 日目であった。投与 72 日目，歯冠周囲炎は回復したと判断された。同日，臨床検査の結果，好中球絶対数 0.04×10^9 /L（基準範囲：2.4–7.56×10^9 /L），白血球数 0.7×10^9 /L（基準範囲：4.0–8.5×10^9 /L）であり，被験者は白血球減少症のため，「感染コントロール」の目的で入院した。入院後，体温が 37.9°C であり，発熱性好中球減少症が報告された。血液培養検査の結果は陰性であった。関連する臨床検査値を下表に示す。白血球減少症に対する特定の治療的介入は報告されなかった。発熱性好中球減少症の治療として，cefepime 及び paracetamol が投与

された。投与 74 日目，最高体温は 38°C と報告された。投与 80 日目，平熱（37.3°C）であった。投与 82 日目，臨床検査の結果，好中球絶対数 1.56×10^9 /L（基準範囲：2.4–7.56×10^9 /L），白血球数 3.0×10^9 /L（基準範囲：4.0–8.5×10^9 /L）であった。同日，発熱性好中球減少症は回復したと判断された。投与 85 日目，ベネトクラクス及びアザシチジンの投与を再開した。投与 93 日目，被験者は退院し，白血球減少症の転帰は継続と判断された。その他の情報提供はなかった。

治験責任医師は，白血球減少症とベネトクラクス / プラセボ及びアザシチジンとの因果関係を「関連あり」と判断した。治験依頼者は，白血球減少症とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，既存の白血球減少症は原疾患の白血病に続発した可能性が高いと判断した。

治験責任医師は，発熱性好中球減少症とベネトクラクス / プラセボ及びアザシチジンとの因果関係を「関連あり」と判断した。治験依頼者は，発熱性好中球減少症とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として原疾患の AML の結果と判断した。

Event 3 の臨床経過：

投与 158 日目，臨床検査の結果，好中球絶対数が 0.23×10^9 /L（基準範囲：2.4–7.56×10^9 /L）であった。被験者は好中球減少症のため入院した。平熱（36.8°C）であり，徴候又は症状はみられなかった。関連する臨床検査値を下表に示す。感染予防のため，levofloxacin が投与された。ベネトクラクスの投与は中断せずに継続した。アザシチジンの投与は有害事象発現時点で予定されていなかったため，行われなかった。スケジュールの都合により，血球減少症の病歴に基づく治験実施計画書で認められる投与延期を行うため，ベネトクラクス及びアザシチジンの投与を中断し，ベネトクラクスの最終投与日は投与 165 日目，アザシチジンの最終投与日は投与 144 日目であった。投与 177 日目，臨床検査の結果，好中球絶対数は 0.63×10^9 /L（基準範囲：2.4–7.56×10^9 /L）であり，好中球減少症は回復したと判断された。翌日，被験者は退院した。投与 197 日目，ベネトクラクス及びアザシチジンの投与を再開した。その他の情報提供はなかった。

治験責任医師は，好中球減少症とベネトクラクス / プラセボ及びアザシチジンとの因果関係を「関連あり」と判断した。治験依頼者は，好中球減少症とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として原疾患の AML による好中球減少症の病歴を挙げた。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	Neutrophils Reference Range: 2.4 to 7.56 x 10^9/L	White Blood Count Reference Range: 4.0 to 8.5 x 10^9/L
Day -11 (Screening)	0.30	1.00
Day 1	0.02	1.00
Day 2	0.03	1.10
Day 3	0.06	0.50
Day 15	0.00	0.70
Day 19	0.02	Not provided
Day 22	0.01	0.70
Day 72	0.04	0.70
Day 82	1.56	3.00
Day 85	1.05	2.70
Day 158	0.23	1.50
Day 177	0.63	1.80
Day 197	1.27	2.60

被験者番号 85003

Event #1 of 2 : Serious Adverse Event	
Preferred term	白血球減少症

Event #2 of 2 : Serious Adverse Event	
Preferred term	好中球減少症

被験者は 7[redacted] 歳のアジア人男性で，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，グレード 4 の好中球減少症，グレード 3 の白血球減少症，並びに既に回復した発熱性好中球減少症及びグレード 4 の白血球減少症が認められた。有害事象としてグレード 4 の好中球減少症及び白血球減少症が発現した。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクス又はプラセボを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日を経て，予定最終用量 400 mg/日まで漸増）し，1–7 日目にアザシチジン 75 mg/m^2/日を皮下投与又は静脈内投与する計画であった。

Event 1 及び 2 の臨床経過：

投与 36 日目（好中球減少症及び白血球減少症の発現前），感染予防のため，garenoxacin の投与を開始した（治験薬投与期間をとおして継続）。投与 44 日目，真菌感染の予防目的で中等度

の CYP3A 阻害剤（fluconazole）を併用するため，ベネトクラクスの用量を 200 mg へ減量した。投与 68 日目，臨床検査の結果，好中球絶対数 0.11×10^9 /L（基準範囲：2.4–7.56×10^9 /L），白血球数 0.9×10^9 /L（基準範囲：4.0–8.5×10^9 /L）であった。被験者は好中球減少症及び白血球減少症のため，モニタリングの目的で入院した。平熱（36.4℃）であり，徴候又は症状はみられなかった。関連する臨床検査値を下表に示す。これらの事象に対する特定の治療的介入は報告されなかった。ベネトクラクスの投与は中断せずに継続した。アザシチジンの投与は有害事象発現時点で予定されていなかったため，行われなかった。投与 71 日目，血球減少症の病歴のため，治験実施計画書で認められる投与延期に基づきベネトクラクス及びアザシチジンの投与を中断し，ベネトクラクスの最終投与日は投与 70 日目，アザシチジンの最終投与日は投与 49 日目であった。投与 99 日目，好中球減少症及び白血球減少症はグレード 3 へ回復し，これらの事象は回復したと判断された。被験者は退院した。投与 120 日目，ベネトクラクス（200 mg）及びアザシチジンの投与を再開した。その他の情報提供はなかった。

治験責任医師は，白血球減少症とベネトクラクス / プラセボ及びアザシチジンとの因果関係を「関連あり」と判断した。治験依頼者は，白血球減少症とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因としてベースライン時に白血球減少症を伴っていた原疾患の AML と関連している可能性がより高いと判断した。

治験責任医師は，好中球減少症とベネトクラクス / プラセボ及びアザシチジンとの因果関係を「関連あり」と判断した。治験依頼者は，好中球減少症とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，治験開始時に好中球減少症を伴っていた原疾患の AML と関連している可能性がより高いと判断した。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	Neutrophils Reference Range: 2.4 to 7.56 x 10^9/L	White Blood Cells Reference Range: 4.0 to 8.5 x 10^9/L
Day -7 (Screening)	0.08	1.90
Day 1	0.17	1.70
Day 2	0.14	1.60
Day 36	0.80	Not provided
Day 43	2.50 (reference range not provided)	4.10
Day 68	0.11	0.90
Day 72	0.01	0.90
Day 79	0.00	0.90
Day 86	0.15	1.10
Day 96	0.30	2.00
Day 99	0.56	1.80
Day 117	2.33	3.70

被験者番号 85204

Event #1 of 3 : Serious Adverse Event	
Preferred term	好中球減少性大腸炎

Event #2 of 3 : Event of Interest	
Preferred term	上気道感染

Event #3 of 3 : Serious Adverse Event	
Preferred term	心不全

被験者は 7[redacted] 歳のアジア人男性で，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，グレード 4 の好中球減少症，慢性胃炎，継続しているアスペルギルス性肺炎，高血圧，紙巻タバコの元喫煙者（1 箱/日を 12 年間），既に回復したグレード 3 の白血球減少症，以前より継続している発熱性好中球減少症，上咽頭炎及びグレード 4 の白血球減少症が認められた。有害事象として好中球減少性大腸炎，上気道感染及び心不全が発現した。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクス又はプラセボを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日を経て，予定最終用量 400 mg/日まで漸増）し，1–7 日目にアザシチジン 75 mg/m^2/日を皮下投与又は静脈内投与する計画であった。

Event 1，2 及び 3 の臨床経過：

投与–8 日目，被験者は入院した（理由不明）。投与 52 日目，入院中に体温が 37.8°C となり，右下腹部痛が認められた。コンピュータ断層撮影（CT）検査の結果，結腸周囲の脂肪に炎症性変化が認められ，好中球減少性大腸炎が報告された。関連する臨床検査値を下表に示す。治療として，vancomycin，meropenem，metronidazole 及び hydrocortisone が投与された。腸管安静のため，非経口栄養が開始された。投与 53 日目，好中球減少性大腸炎のため，プラセボの投与を中断し，サイクル 3 のアザシチジンの投与を延期した。CT の再検査では，結腸周囲の脂肪の炎症性変化が残存していた。投与 62 日目，CT 検査の結果，結腸周囲の脂肪の炎症性変化が前回検査と同じレベルで残存していた。同日，以前からのアスペルギルス性肺炎が継続していたため，voriconazole の投与が開始された。投与 66 日目，体温は 38.9°C であった。投与 67 日目，CT 検査の結果，結腸周囲の脂肪の炎症性変化が前回検査と同じレベルで残存していた。投与 67 日目，好中球減少性大腸炎の治療として，hydrocortisone が投与された。投与 85 日目，CT 検査の結果，結腸周囲の脂肪の炎症性変化が残存していた。投与 100 日目，CT 検査の結果，結腸周囲の脂肪の炎症性変化が残存していたが改善した。投与 105 日目，以前からのアスペルギルス性肺炎に対して強力な CYP3A 阻害剤である voriconazole を併用するため，プラセボ及びアザシチジンの投与は，プラセボを 50 mg に減量して再開した。

投与 121 日目，入院中に被験者は発熱（体温の報告なし）及び咳嗽を訴え，上気道感染が報告された。特定の治療的介入は報告されなかった。プラセボの投与は中断せずに継続し，アザシチジンの投与は有害事象発現時点で予定されていなかったため，行われなかった。投与 129 日目，体重増加，下肢浮腫及び呼吸困難（酸素飽和度 90%）が認められた。酸素投与が開始された。トロポニンが 0.026 ng/mL（基準範囲：0–0.014 ng/mL）であり，心不全が報告された。心エコーでは，駆出率の低下（20%）が認められた。心電図では，正常洞調律で，ST-T 変化はみられなかった。治療として，dobutamine，carperitide，glyceryl trinitrate，amiodarone，nicardipine が投与された。投与 130 日目（最終投与後 1 日目），臨床検査の結果，脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）1814.4 ng/mL（基準範囲：0–18.4 ng/mL），トロポニン 0.026 ng/mL（基準範囲：0–0.014 ng/mL）であった。同日，心不全のため，プラセボの投与を中断した。アザシチジンの投与は有害事象発現時点で予定されていなかったため，行われなかった。医師の判断で最終的にプラセボ及びアザシチジンの投与を中止し，プラセボの最終投与日は投与 129 日目，アザシチジンの最終投与日は投与 111 日目であった。サイクル 3 終了時の治験責任医師による効果判定で治療抵抗と判定され，骨髄芽球比率は 81%であった。投与 137 日目（最終投与後 8 日目），心エコーの再検査で左室機能不全が認められ，前回検査から改善した。駆出率は 41%であった。投与 144 日目（最終投与後 15 日目），CT 検査の結果，結腸周囲の脂肪の炎症性変化が若干悪化した。投与 151 日目（最終投与後 22 日目），CT 検査の結果，両肺門部付近の浸潤影，びまん性のすりガラス状陰影及び右側胸水の若干の増加が認められた。器質化肺炎が併発し，methylprednisolone が投与された。投与 179 日目（最終投与後 50 日目），CT 検査の結果，結腸周囲の脂肪の炎症性変化が改善した。投与 219 日目（最終投与後 90 日目），便培養検査の結果，*Stenotrophomonas maltophilia* 陽性であった。

投与 225 日目（最終投与後 96 日目），被験者は退院し，緩和ケアへ移行した。好中球減少性大腸炎，上気道感染，心不全及び器質化肺炎の転帰は継続と判断された。投与 231 日目（最終投与後 102 日目），被験者は疾患進行のため死亡した。

治験責任医師は，好中球減少性腸炎とベネトクラクス / プラセボ及びアザシチジンとの因果関係を「関連あり」と判断した。治験依頼者は，好中球減少性腸炎とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として原疾患の AML による合併症，治療抵抗及びそれに関連する免疫抑制と既存の重度の好中球減少症による可能性がより高いと判断した。

治験責任医師は，上気道感染とベネトクラクス / プラセボ及びアザシチジンとの因果関係を「関連あり」と判断した。

治験責任医師は，心不全とベネトクラクス / プラセボ及びアザシチジンとの因果関係を「関連あり」と判断した。治験依頼者は，心不全とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，原疾患の AML 及び高血圧の病歴を有する高齢被験者において最近発現した感染の身体的ストレスと関連している可能性がより高いと判断した。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	Neutrophils/White Blood Cells Reference Range: 40 to70%	White Blood Cell Reference Range: 3.30 to 8.60 ×10^9 /L	C-Reactive Protein Reference Range: 0 to 0.14 mg/dL
Day -8 (screening)	5.0	5.60 (Reference range: Not provided ×10⁹ /L)	Not provided
Day 1	1.5	9.00	Not provided
Day 52	4.7	0.55	10.87
Day 54	Not provided	Not provided	14.65
Day 59	2.0	0.60	Not provided
Day 122	0.0	0.50	Not provided
Day 129	Not Provided	0.51	6.33
Day 136 (Post-Treatment Day 7)	1.0	0.40	Not provided
Day 150 (Post-Treatment Day 21)	0.0	0.30	Not provided
Day 171 (Post-Treatment Day 42)	8.0	0.3	Not provided
Day 224 (Post-Treatment Day 95)	1.5	1.9	Not provided

被験者番号 85501

Event #1 of 3 : Serious Adverse Event, Event of Interest	
Preferred term	インフルエンザ

Event #2 of 3 : Serious Adverse Event	
Preferred term	発熱性好中球減少症

Event #3 of 3 : Serious Adverse Event, Event of Interest	
Preferred term	消化管感染

被験者は 8[redacted] 歳のアジア人男性で，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，グレード 4 の好中球減少症，グレード 2 の白血球減少症，慢性副鼻腔炎，紙巻タバコ喫煙者（0.5 箱/日を 60 年間）及び既に回復した発熱（1 件）が認められた。有害事象としてインフルエンザ，発熱性好中球減少症及び消化管感染が発現した。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクス又はプラセボを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日を経て，予定最終用量 400 mg/日まで漸増）し，1–7 日目にアザシチジン 75 mg/m^2/日を皮下投与又は静脈内投与する計画であった。

Event 1 の臨床経過：

投与 79 日目（本事象の発現前），抗真菌剤の予防投与として中等度の CYP3A 阻害剤である fluconazol を併用するため，ベネトクラクスの用量を 200 mg へ減量した。投与 86 日目，被験者（有害事象発現時 8[redacted] 歳）は来院時に発熱（体温 39.7℃）を訴え，インフルエンザのため入院した。咽頭スワブで A 型インフルエンザ感染が判明し，インフルエンザが確認された。胸部 X 線検査では，肺炎は確認されなかった。血液培養検査及び尿培養検査の結果は陰性であった。関連する臨床検査値を下表に示す。インフルエンザのため，ベネトクラクスの投与を中断し，最終投与日は投与 85 日目であった。アザシチジンの投与は有害事象発現時点で予定されていなかったため，行われなかった。治療として，paracetamol 及び peramivir が投与された。投与 92 日目，インフルエンザは回復したと判断された。投与 93 日目，被験者は退院した。投与 93 日目，ベネトクラクスの投与を再開し，アザシチジンの投与はこの時点で予定されていなかった。その後，インフルエンザの再発はなかった。

治験責任医師は，インフルエンザとベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，被験者は免疫低下によりウイルスに感染し易い状態であったと判断した。治験依頼者は，インフルエンザとベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，おそらく高齢の免疫不全被験者における市中感染であると判断した。

Event 2 の臨床経過：

本有害事象が発現する前に，血球減少症の病歴のため，治験実施計画書で認められる投与延期に基づきベネトクラクスの投与を中断し，サイクル 8 のアザシチジンの投与を延期した。ベネトクラクスの最終投与日は投与 277 日目，アザシチジンの最終投与日は投与 263 日目であった。投与 279 日目，被験者は来院時に自宅での発熱（38.5°C），頚部及び手掌の結節性紅斑を報告した。好中球数が 0.06×10^9 /L（基準範囲：2.4–7.56×10^9 /L）であり，発熱性好中球減少症が報告された。入院時の体温は 37.0°C であった。その他の関連する臨床検査値を下表に示す。本事象の治療として，pip / tazo が投与された。同日，結節性紅斑の併発が報告され，特定の治療的介入は報告されなかった。投与 280 日目，血液培養検査の結果は陰性で，皮膚生検で *Staphylococcus capitis* が検出された。体温は 38.2°C であった。翌日，骨盤部及び副鼻腔のコンピュータ断層撮影（CT）検査では，感染は認められず，異常所見は確認されなかった。投与 282 日目，体温は 37.2°C であった。投与 291 日目，発熱性好中球減少症は治験責任医師により回復したと判断され，被験者は退院した。投与 309 日目，ベネトクラクス及びアザシチジンの投与を再開した。その後，発熱性好中球減少症の再発はなかった。投与 351 日目，結節性紅斑は回復したと判断された。

治験責任医師は，発熱性好中球減少症とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連あり」と判断した。治験依頼者は，発熱性好中球減少症とベネトクラクス / プラセボ及びアザシチジンとの因果関係を「関連あり」と判断した。

Event 3 の臨床経過：

本有害事象が発現する前に，血球減少症の病歴のため，治験実施計画書で認められる投与延期に基づきベネトクラクスの投与を中断し，サイクル 10 のアザシチジンの投与を延期した。ベネトクラクスの最終投与日は投与 378 日目，アザシチジンの最終投与日は投与 364 日目であった。投与 379 日目以降，被験者は心窩部痛，悪心及び摂食困難を訴えた。同日，細菌感染の予防目的で levofloxacin の投与が開始された。投与 380 日目，消化管感染が報告された。投与 383 日目，被験者は消化管感染（体温 36.8°C）のため入院した。翌日，心窩部痛は「軽かった」。しかし，被験者は排便ができず，グリセリン浣腸が投与された。排便可能となり，腹部の症状は「軽減した」。関連する臨床検査値を下表に示す。治療として，famotidine，pentazocine，metoclopramide 及び複数の抗生剤が投与された。投与 390 日目，便培養検査の結果は腸球菌陽性であり，下部内視鏡検査でポリープはみられなかったが，憩室が認められた。投与 394 日目，腹部症状及び食欲は回復し，消化管感染は回復したと判断され，被験者は退院した。Amoxicillin（経口）の投与が継続中であった。ベネトクラクスの投与を引き続き中断し，サイクル 10 のアザシチジンの投与を引き続き延期した。

治験責任医師は，消化管感染とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として細菌感染を挙げた。治験依頼者は，消化管感染とベネトクラクス / プラセボ及びアザシチジンとの因果関係を「関連あり」と判断した。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	Neutrophils Reference Range: 2.4 to 7.56 x 10^9/L	Neutrophils/White Blood Cells Reference Range: 38.5 to 80.5 %	White Blood Cells Reference Range: 3.9 to 9.8 x 10^9/L	C-Reactive Protein Reference Range: 0 to 14%
Day -7 (Screening)	Not provided	3.0	3.4	Not provided
Day 1	Not provided	4.0	2.9	Not provided
Day 79	Not provided	41.0	1.9	Not provided
Day 86	0.85	70.5 (reference range: 38 to 74%)	1.2 (reference range: 3.3 to 8.6 x 10^9/L)	10.73
Day 89	Not provided	30.0 (reference range: 38 to 74%)	0.9 (reference range: 3.3 to 8.6 x 10^9/L)	5.62
Day 92	Not provided	40.0 (reference range: 38 to 74%)	1.8 (reference range: 3.3 to 8.6 x 10^9/L)	Not Provided
Day 117	Not provided	29.0	0.9	Not Provided
Day 274	Not provided	Not provided	Not provided	Not provided
Day 279	0.06	4.7	1.3 (reference range: 3.3 to 8.6 x 10^9/L)	15.04
Day 288	0.08	8.0	1.0	Not provided
Day 299	0.19	16.0	1.2	Not provided
Day 309	0.64	40.0 (reference range: Not provided)	1.6	Not provided
Day 358	0.58	48.0 (reference range: Not provided)	1.2	Not provided
Day 383	Not provided	Not provided	Not provided	6.81 (reference range: 0.00 to 0.14 mg/dL)
Day 386	0.06	12.0	0.5	Not provided
Day 393	0.62	52.0 (reference range: Not provided)	1.2	1.75 (reference range: 0.00 to 0.04 mg/dL)

被験者番号 85701

Event #1 of 4 : Serious Adverse Event, Event of Interest	
Preferred term	肺真菌症

Event #2 of 4 : Serious Adverse Event	
Preferred term	好中球減少症

Event #3 of 4 : Serious Adverse Event, Event of Interest	
Preferred term	肺炎

Event #4 of 4 : Event of Interest	
Preferred term	肺炎

被験者は 8[redacted] 歳のアジア人女性で，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，グレード 4 の好中球減少症，紙巻タバコの元喫煙者（1 箱/日を 52 年間），既に回復した白血球減少症（7 件），既に回復した好中球減少症（3 件），既に回復した発熱性好中球減少症（1 件），並びに継続している白血球減少症及び好中球減少症が認められた。有害事象として肺真菌症，好中球減少症及び 2 件の肺炎が発現した。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクス又はプラセボを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日を経て，予定最終用量 400 mg/日まで漸増）し，1–7 日目にアザシチジン 75 mg/m^2/日を皮下投与又は静脈内投与する計画であった。

Event 1 の臨床経過：

投与 182 日目以降，治験実施計画書に従い，血球減少症の病歴に基づき，28 日のサイクルのうち 21 日間に短縮してベネトクラクスを投与した。投与 247 日目，サイクル 7 の投与を開始するため入院した。投与 251 日目，サイクル 7 の投与を開始する予定であったが，血球数減少のため治験責任医師により延期された。投与 258 日目，臨床検査の結果，C-反応性蛋白が 14.18 mg/dL（基準範囲：0–0.14 mg/dL）であり，体温は 38.3°C であった。投与 260 日目，被験者（有害事象発現時 8[redacted] 歳）は体温が 38.3°C であった。血液培養検査の結果は陰性であった。コンピュータ断層撮影（CT）検査の結果，「ポリープ切除が行われた」肺と小さな陰影（真菌性及び敗血症性塞栓の可能性あり）が認められ，肺真菌症が報告された。その他の検査は実施されなかった。治療として，micafungin，paracetamol 及び caspofungin が投与された。投与 268 日目，CT の再検査では，右肺病変が縮小し，肝臓及び脾臓に複数の低吸収域がみられた。同日，肝膿瘍及び脾臓膿瘍の併発が報告され，meropenem，metronidazole 及び levofloxacin が投与された。肺真菌症，肝膿瘍及び脾臓膿瘍のため，サイクル 7 の投与を引き続き延期した。投与 275 日目，血液培養の再検査の結果は陰性であった。CT の再検査では，肺結節及び脾臓結節に変化はみられず，複数の肝腫瘤が増大し，新たな結節はみられなかった。投与 282 日目，CT の再検

査では，右下葉の結節性陰影が若干増加し，左上葉の陰影に変化はなく，肝病変は変化がないか，部分的に増大し，脾臓病変に変化はなかった。投与 294 日目，CT 検査の結果，右下葉及び左上葉の病変は縮小し，脾臓に変化はなく，新たな病変はみられなかった。投与 308 日目，CT 検査の結果，肝臓及び右肺上部の病変は縮小し，その他の病変にほとんど変化はなかった。投与 309 日目，以前より継続している白血球減少症及び好中球減少症は回復したと判断された。投与 313 日目，口腔カンジダ症が併発し，amphotericin B が投与された。投与 319 日目，口腔カンジダ症は回復したと判断された。翌日，CT 検査の結果，肺及び肝臓の病変は縮小し，肺真菌症は回復したと判断された。投与 322 日目，被験者は退院した。投与 330 日目，好中球減少症及び白血球減少症の併発が報告された。これらの事象に対する特定の治療的介入は報告されなかった。投与 344 日目，好中球減少症は回復したと判断された。投与 351 日目，ベネトクラクス及びアザシチジンの投与を再開した。翌日，白血球減少症は回復したと判断された。肝膿瘍及び脾臓膿瘍は継続していた。

治験責任医師は，肺真菌症とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として好中球減少症に関連する感染を挙げた。治験依頼者は，肺真菌症とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として好中球減少症を伴う原疾患の AML による免疫不全状態と関連している可能性がより高いと判断した。

Event 2 及び 3 の臨床経過：

投与 372 日目，被験者は規定来院のため外来クリニックを受診した。臨床検査の結果，好中球数 0.021×10^9 /L（基準範囲：2.4–7.56×10^9 /L），白血球数 0.7×10^9 /L（基準範囲：3.3–8.6×10^9 /L）であった。被験者は好中球減少症のため入院した。白血球減少症の併発が報告された。被験者は平熱（体温 36.6°C）であった。治療として，fluconazole 及び levofloxacin が投与された。投与 379 日目，cefepime が 1 回投与された。同日，cefepime の投与後に被験者は呼吸困難を訴えた。体温 37.8°C，酸素飽和度 88%，呼吸数 32 回/分であった。治療として，鼻カニューレを介した酸素投与（流量 4 L/分）が行われた。胸部 X 線検査の結果，左肺炎がみられた。血液培養検査の結果は陰性であった。喀痰培養検査では，レンサ球菌，*Neisseria* 属及び *Haemophilus parainfluenzae* が検出された。肺炎が報告された。本事象により入院期間が延長された。治療として，pip / tazo，filgrastim，tulobuterol，paracetamol 及び micafungin が投与された。好中球減少症及び肺炎のため，ベネトクラクスの投与を中断し，サイクル 8 のアザシチジンの投与を延期した。投与 381 日目，酸素投与は流量 2 L/分へ減量された。投与 383 日目，X 線の再検査では，左上葉の肺炎所見に変化はなかった。投与 383 日目及び投与 386 日目の血液培養の再検査の結果は陰性であった。投与 387 日目，酸素投与は流量 1 L/分へ減量され，翌日に中止された。投与 394 日目，CT 検査の結果，細菌性肺炎が認められ，投与 397 日目，投与 400 日目，投与 404 日目及び投与 411 日目に実施された X 線の再検査では，改善がみられた。投与 421 日目，好中球数は 1.43×10^9 /L（基準範囲：2.4–7.56×10^9 /L）であり，好中球減少症は回復したと判断され，被験者は退院した。肺炎は継続していた。投与 435 日目，白血球減少症は回復したと判断され

た。投与 441 日目，肝膿瘍及び脾臓膿瘍は回復した。翌日，ベネトクラクス及びアザシチジンの投与を再開した。投与 460 日目，臨床検査の結果，好中球数 0.992×10^9 /L（基準範囲：2.4–7.56×10^9 /L），白血球数 1.6×10^9 /L（基準範囲：3.3–8.6×10^9 /L）であり，好中球減少症及び白血球減少症の再発が報告された。これらの事象に対する特定の治療的介入は報告されなかった。翌日，臨床検査の結果，好中球数 0.26×10^9 /L（基準範囲：2.4–7.56×10^9 /L），白血球数 1×10^9 /L（基準範囲：3.3–8.6×10^9 /L）であり，好中球減少症及び白血球減少症の悪化が報告された。投与 477 日目，肺炎は回復したと判断された。本報告時点で，好中球減少症及び白血球減少症の悪化は継続していた。

治験責任医師及び治験依頼者は，好中球減少症とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連あり」と判断した。

治験責任医師は，肺炎とベネトクラクス / プラセボ及びアザシチジンとの因果関係を「関連あり」と判断した。治験依頼者は，肺炎とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として AML 及び好中球減少症を有する高齢被験者における免疫抑制状態と関連している可能性がより高いと判断した。

Event 4 の臨床経過：

肺炎が発現する前に，血球数回復のためにベネトクラクスの投与を中断し，次回サイクルのアザシチジンの投与を延期した。アザシチジンの最終投与日は投与 550 日目，ベネトクラクスの最終投与日は投与 564 日目であった。投与 575 日目，胸部 CT 検査では，左下葉の肺炎の増強が認められ，肺炎が報告された。治療として，cefepime 及び micafungin が投与された。投与 582 日目，胸部 X 線検査の結果，明らかな肺炎像はみられなかった。投与 589 日目，胸部 X 線の再検査で明らかな浸潤影はみられなかった。投与 597 日目，胸部 X 線検査を再度実施した結果，明らかな肺炎は認められず，肺炎は回復したと判断された。その他の情報提供はなかった。

治験責任医師は，肺炎とベネトクラクス / プラセボ及びアザシチジンとの因果関係を「関連あり」と判断した。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	Neutrophils Reference Range: 2.4 to 7.56 × 10^9/L	White Blood Count Reference Range: 3.3 to 8.6 × 10^9/L
Day -2 (Screening)	0.132	4.4 (reference range: not provided × 10^9/L)
Day 1	0.155	3.3 (reference range: not provided × 10^9/L)
Day 260	Not provided	0.6
Day 309	1.870	3.4 (reference range: not provided × 10^9/L)
Day 330	1.334	2.9
Day 352	3.465 (reference range: not provided × 10^9/L)	4.5 (reference range: not provided × 10^9/L)
Day 372	0.021	0.7
Day 379	0.018	0.3
Day 393	0.576	1.2
Day 418	1.104	2.4
Day 421	1.430	2.6
Day 440	2.268	4.2 (reference range: not provided × 10^9/L)
Day 460	0.992	1.6
Day 461	0.260	1.0
Day 477	0.286	1.1
Day 572	0.196	0.7
Day 579	0.198	1.1
Day 586	0.612	1.7

被験者番号 85903

Event #1 of 5 : Serious Adverse Event

Preferred term	うつ病

Event #2 of 5 : Serious Adverse Event

Preferred term	発熱性好中球減少症

Event #3 of 5 : Serious Adverse Event	
Preferred term	発熱性好中球減少症

Event #4 of 5 : Serious Adverse Event, Event of Interest	
Preferred term	肝膿瘍

Event #5 of 5 : Serious Adverse Event, Event of Interest	
Preferred term	肺炎

被験者は8[redacted]歳のアジア人女性で，20[redacted]年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，グレード 4 の好中球減少症，グレード 3 の白血球減少症，グレード 2 の血小板減少症，グレード 3 の輸血依存性貧血，うつ病，肝嚢胞及び既に回復した発熱性好中球減少症が認められた。有害事象としてうつ病，肝膿瘍，肺炎及び 2 件の発熱性好中球減少症が発現した。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクス又はプラセボを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日を経て，予定最終用量 400 mg/日まで漸増）し，1–7 日目にアザシチジン 75 mg/m^2/日を皮下投与する計画であった。

Event 1 の臨床経過：

投与 19 日目，被験者の家族が被験者のうつ状態の行動を見ていたことから，被験者は精神科クリニックで医師の診察を受けることとなった。投与 33 日目，不安とフラストレーションが増強し，うつ病が報告された。治療として，suvorexant 及び sulpiride が投与された。投与 37 日目，苛立ちが高まったため，被験者は再び精神科クリニックを受診した。Sulpiride 及び suvorexant の投与は中止され，就寝前の olanzapine の投与が開始された。投与 40 日目，体のこわばり及び複視が認められ，治験責任医師に従い，被験者は olanzapine の服用を中止した。Sulpiride 1 日 3 回の投与が再開された。被験者は自己判断でベネトクラクスの投与を中断し，ベネトクラクスの最終投与日は投与 43 日目であった。アザシチジンの投与はその時点で予定されておらず，投与 47 日目にベネトクラクスの投与を再開した。投与 50 日目，被験者は精神科クリニックを受診した。その日の被験者は安定しており，alprazolam の投与を開始したと報告された。投与 51 日目，被験者は自殺目的で etizolam を 7 錠服用した。被験者に反応がなかったため，家族は救急車を要請した。被験者はうつ病の悪化のため入院した。うつ病のため，ベネトクラクスの投与を中断し，サイクル 3 のアザシチジンの投与を延期した。アザシチジンの最終投与日は投与 37 日目，ベネトクラクスの最終投与日は投与 51 日目であった。治療として，quetiapine，clonazepam，lorazepam，suvorexant 及び valproic acid が投与された。投与 58 日目，単光子放射型コンピュータ断層撮影（CT）検査の結果，脳の血流低下が認められ，神経変性障害（前頭側頭変性）の併発が報告された。本事象に対する特定の治療的介入は報告されなかった。投与 61 日目，発熱性好中球減少症が併発した。体温 38.3°C，好中球数 0.015×10^9 /L（基準範囲：2.4–7.56×10^9 /L）であった。治療として，meropenem が投与された。本事象は投与 66 日目に回復したと判断され

た。投与 75 日目，精神状態は安定化し，被験者は退院し，帰宅した。うつ病は継続していた。投与 78 日目，被験者は精神科クリニックを訪れた。被験者の娘から被験者に錯乱が認められたと報告された。被検者は精神的興奮により再入院が必要と精神科クリニックの医師により判断され，うつ病のため同日に再入院した。治療として，mirtazapine が投与された。治験責任医師によると，投与 100 日目に被験者の精神状態は完全に安定化した。投与 102 日目，ベネトクラクス及びアザシチジンの投与を再開した。投与 108 日目，被験者は退院し，帰宅した。うつ病の悪化は回復した。神経変性障害（前頭側頭変性）は継続していた。

治験責任医師は，うつ病とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として併用薬（Dogmatyl），長期間の入院及び疾患名の宣告による余命に関する不安を挙げた。治験依頼者は，うつ病とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，長期入院，原疾患の AML，かなりの高齢であること及び大うつ病の病歴による社会心理学的問題を挙げた。

Event 2 の臨床経過：

投与 122 日目（発熱性好中球減少症の発現前），下痢，悪寒及び発熱が認められた。感染性腸炎が報告され，levofloxacin が投与された。投与 127 日目，被験者（有害事象発現時 8[redacted] 歳）は来院し，体温が 38°C であった。臨床検査の結果，好中球数 0.0108×10^9 /L（基準範囲：2.4–7.56×10^9 /L），白血球数 0.4×10^9 /L（基準範囲：3.6–8.9×10^9 /L），C-反応性蛋白 11.09 mg/dL（基準範囲：0.3 mg/dL 未満）であった。被験者は発熱性好中球減少症のため入院した。腹部及び胸部のコンピュータ断層撮影検査では，異常所見は認められなかった。入院中に実施された複数回の血液培養検査の結果は陰性であった。治療として，meropenem，paracetamol，vancomycin，lenograstim，micafungin 及び metamizole が投与された。発熱性好中球減少症が発現したため，血球数回復のためにベネトクラクスの投与を中断し，サイクル 4 のアザシチジンの投与を延期した。アザシチジンの最終投与日は投与 108 日目，ベネトクラクスの最終投与日は投与 129 日目であった。投与 130 日目，感染性腸炎は回復したと判断された。投与 153 日目，正常体温となったため，被験者は退院し帰宅したと治験責任医師から報告された。投与 156 日目，腹痛が発現し，肝膿瘍が併発した。治療として，levofloxacin が投与された。投与 158 日目，C-反応性蛋白が 11.23 mg/dL（基準範囲：0.3 mg/dL 未満）であった。肝膿瘍のため，ベネトクラクスの投与中断及びアザシチジンの投与延期を継続した。投与 165 日目，体温 36.3°C，好中球数 2.6×10^9 /L（基準範囲：2.4–7.56×10^9 /L）であった。発熱性好中球減少症は回復したと判断された。同日，頚部，胸部，腹部及び骨盤部の CT 検査で肝膿瘍が疑われた。肝膿瘍は継続しており，投与 212 日目にベネトクラクス及びアザシチジンの投与を再開した。

治験責任医師及び治験依頼者は，発熱性好中球減少症とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連あり」と判断した。

Event 3，4 及び 5 の臨床経過：

投与 235 日目，来院時の体温は 38.4°C であった。臨床検査の結果，白血球数 0.5×10^9 /L（基準範囲：3.6–8.9×10^9 /L），CRP 5.18 mg/dL であった。被験者は発熱性好中球減少症のため入院した。好中球数の報告はなかった。治療として，paracetamol，ceftriaxone，meropenem，lenograstim，levofloxacin 及び teicoplanin が投与された。入院中に実施された複数回の血液培養検査の結果は陰性であった。発熱性好中球減少症が発現したため，血球数回復のためにベネトクラクスの投与を中断し，サイクル 5 のアザシチジンの投与を延期した。アザシチジンの最終投与日は投与 218 日目，ベネトクラクスの最終投与日は投与 236 日目であった。投与 244 日目，腹痛が併発し，paracetamol が投与された。投与 259 日目，皮下組織膿瘍（右腕の点滴部分）が併発した。治療として，gentamycin（局所）が投与され，本事象は投与 278 日目に回復したと判断された。投与 279 日目，血液培養の再検査で *Staphylococcus caprae* が検出されたが，治験責任医師により臨床的に重要でないと判断された。入院中に実施されたその後の複数回の血液培養検査の結果はすべて陰性であった。投与 289 日目，ベネトクラクス及びアザシチジンの投与を再開した。投与 291 日目，腹痛は回復したと判断された。

治験責任医師によると，投与 297 日目の腹部 CT 検査で肝膿瘍が認められ，肝膿瘍の悪化が報告された。本事象により入院期間が延長された。治療として，levofloxacin が投与された。投与 299 日目，*Candida albicans* 抗原の血液検査の結果は陽性であった。発熱性好中球減少症及び肝膿瘍が発現したため，血球数回復のためにベネトクラクスの投与を中断し，サイクル 6 のアザシチジンの投与を延期したが，最終的に形態学的再発により両剤の投与を中止した。アザシチジンの最終投与日は投与 294 日目，ベネトクラクスの最終投与日は投与 299 日目であった。サイクル 5 の治験薬投与開始前の骨髄穿刺で芽球比率が 34%であり，治験責任医師による治療効果判定で形態学的再発と判定された。投与 303 日目（最終投与後 4 日目），fluconazole の投与が開始された。投与 312 日目（最終投与後 13 日目），酸素投与が開始され，投与 342 日目（最終投与後 43 日目）まで継続された。治療として，投与 314 日目–投与 316 日目（最終投与後 15 日目–最終投与後 17 日目）に amphotericin B が投与された。投与 316 日目（最終投与後 17 日目），被験者は呼吸困難を訴え，酸素飽和度は 87%であった。CT 検査では，すりガラス状陰影，両肺の胸水及び左肺のコンソリデーションが認められた。肺炎が報告され，本事象により入院期間が延長された。胸水の併発が報告され，methylprednisone，furosemide，prednisolone 及び atovaquone が投与された。肝膿瘍の治療として，voriconazole が追加された。投与 319 日目（最終投与後 20 日目），喀痰培養検査の結果は陰性であった。投与 323 日目（最終投与後 24 日目），投与 332 日目（最終投与後 33 日目），投与 354 日目（最終投与後 55 日目）及び投与 361 日目（最終投与後 62 日目）の胸部 X 線検査で両肺の網状影と両側胸水が認められた。投与 342 日目（最終投与後 43 日目），胸部，腹部及び骨盤部の CT 検査で左肺のコンソリデーション，肝膿瘍及び胸水が認められた。投与 372 日目（最終投与後 73 日目），発熱性好中球減少症は回復したと判断された。投与 374 日目（最終投与後 75 日目），肺炎及び胸水は回復したと判断された。治験終了時点で，被験者は入院中であり，神経変性障害（前頭側頭変性）及び肝膿瘍は継続していた。

治験責任医師及び治験依頼者は，発熱性好中球減少症とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連あり」と判断した。

治験責任医師及び治験依頼者は，肝膿瘍とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連あり」と判断した。

治験責任医師は，肺炎とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として Ambisome 及び Funguard を挙げた。治験依頼者は，肺炎とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として併用した抗真菌剤と関連している可能性がより高いと判断した。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	Neutrophils Reference Range: 2.4 to 7.56 × 10⁹/L	White Blood Count Reference Range: 3.6 to 8.9 × 10⁹/L	CRP Reference Range: < 0.3 mg/dL
Day -11 (Screening)	Not provided	1.9	Not provided
Day 1	Not provided	1.5	Not provided
Day 127	0.0108	0.4	8.14
Day 143	0.803	1.1	5.25
Day 165	2.6085	4.7	10.24
Day 235	Not provided	0.5	5.18
Day 242	Not provided	0.2	16.08
Day 278	Not provided	2.76	20.96
Day 299	Not provided	Not provided	20.84
Day 372 (Post-Treatment Day 73)	4.480 (reference range: not provided × 10⁹/L)	7.4 (reference range: not provided × 10⁹/L)	Not provided

被験者番号 86002

Event #1 of 2 : Serious Adverse Event, Event of Interest

Preferred term 感染性甲状腺炎

Event #2 of 2 : Serious Adverse Event, AE Leading to Discontinuation of Study Drug

Preferred term 急性腎障害

被験者は 8[redacted] 歳のアジア人女性で，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，咽喉痛，肺炎，両下肢浮腫，慢性腎臓病，低カリウム血症，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，食欲不振，播種性血管内凝固及びグレード 4 の好中球減少症が認められた。有害事象として感染性甲状腺炎及び急性腎障害が発現した。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクス又はプラ

セボを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日を経て，予定最終用量 400 mg/日まで漸増）し，1–7 日目にアザシチジン 75 mg/m^2/日を皮下投与又は静脈内投与する計画であった。

Event 1 及び 2 の臨床経過：

投与–12 日目，被験者は「AML の検査」のため入院し，AML と診断された。投与–8 日目，抗菌剤の予防投与を開始した。投与–7 日目，抗真菌剤の予防投与を開始した。投与–1 日目から腫瘍崩壊症候群の予防投与を開始し，投与 4 日目までに 2140 mL の経口補液及び 9662 mL の静脈内輸液を行った。投与 1 日目，被験者は治験実施計画書に従い，治験薬の投与を受けた。体温が 38.9°C となり，頚部痛が発現した。治療として，paracetamol が投与された。被験者は感染性甲状腺炎と診断された。本事象に対して，翌日に vancomycin の投与が開始された。投与 3 日目，抗菌剤の予防投与及び vancomycin の投与が中止された。静脈内輸液，pip / tazo 及び amikacin による治療的介入が追加された。投与 6 日目，抗真菌剤の予防投与，amphotericin B の投与及び静脈内輸液が中止された。発熱は 39.2°C まで悪化した。投与 7 日目，caspofungin の投与が開始され，翌日に発熱は回復した。同日，臨床検査の結果，アルカリホスファターゼが 706 U/L（基準範囲：104–338 U/L）であり，血中アルカリホスファターゼ増加の併発が報告された。投与 10 日目，頚部のコンピュータ断層撮影（CT）検査で甲状腺の腫大が認められた。以前からの食欲不振が悪化した。治療として，sulpiride 及び電解液が投与された。Pip / tazo の投与は中止され，以前からの両下肢浮腫に対して furosemide が投与された。投与 11 日目，感染性甲状腺炎の治療に meropenem が追加された。投与 13 日目，臨床検査の結果，TSH が 0.032 µIU/mL（基準範囲：0.35–4.94 µIU/mL）であり，FT3 と FT4 の結果も異常が認められた。関連する臨床検査値を下表に示す。発熱が再発し，40.1°C に到達した。悪心及び嘔吐が併発し，prochlorperazine が投与された。投与 14 日目，paracetamol が投与された。投与 15 日目，クレアチニンの臨床検査値が悪化し，被験者は急性腎障害と診断された。24 時間の尿量は 60 mL であった。頚部 CT 検査では甲状腺に変化はみられなかった。Amikacin，meropenem 及び sulpiride の投与が中止された。甲状腺炎の治療のため，linezolid 及びヒト免疫グロブリンの投与が開始された。また，嘔吐及び悪心に対して metoclopramide の投与が開始された。投与 16 日目，急性腎障害に対して週 3 回の透析が開始された。CRP は 15.88 mg/dL（基準範囲：0–0.30 mg/dL）であった。急性腎障害のため，プラセボの投与を中断し，最終投与日は投与 16 日目であった。アザシチジンの投与は有害事象発現時点で予定されていなかったため，行われなかった。投与 17 日目（最終投与後 1 日目），発熱は回復し，免疫グロブリンの投与は中止された。投与 19 日目（最終投与後 3 日目），paracetamol の投与は中止された。投与 23 日目（最終投与後 7 日目），caspofungin の投与は中止された。胃潰瘍の予防目的で esomeprazole の投与が開始された。頚部 CT 検査では甲状腺に変化はみられなかった。投与 28 日目，アルカリホスファターゼ増加は回復した。投与 29 日目（最終投与後 13 日目），meropenem の投与は中止された。急性腎障害のため，プラセボの投与を引き続き中断し，サイクル 2 のアザシチジンの投与を延期した。投与 31 日目（最終投与後 15 日目），linezolid の投与は中止された。投与 32 日目（最終投与後 16 日目），高血圧が発現し，

isosorbide dinitrate 及び amlodipine が投与された。投与 42 日目（最終投与後 26 日目），頚部 CT 検査では甲状腺に変化はみられなかった。投与 44 日目（最終投与後 28 日目），高血圧は回復した。急性腎障害のため，プラセボ及びアザシチジンの投与を中止し，プラセボの最終投与日は投与 16 日目，アザシチジンの最終投与日は投与 7 日目であった。投与 49 日目（最終投与後 33 日目），尿中クレアチニン排泄量は 297 mg/日（基準範囲：報告なし）であった。投与 51 日目（最終投与後 35 日目），感染性甲状腺炎は回復したと判断された。尿中クレアチニン排泄量は 360 mg/日（基準範囲：報告なし）であった。投与 53 日目（最終投与後 37 日目），透析は中止された。投与 79 日目（最終投与後 63 日目），「治験責任医師により間質性腎炎が疑われると判断されたため」，esomeprazole の投与は中止された。投与 105 日目–投与 115 日目（最終投与後 89 日目–最終投与後 99 日目），急性腎障害に対して solita-T1 が投与され，クレアチニン値は改善した（下記表参照）。急性腎障害及び併発した食欲不振の転帰は継続と判断された。

治験責任医師は，急性腎障害とベネトクラクス / プラセボとの因果関係を「関連あり」と判断し，アザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断した。治験依頼者は，急性腎障害とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，高齢被験者における慢性腎臓病の病歴，並びに vancomycin 及び amikacin を含む複数の併用薬と関連している可能性がより高いと判断した。

治験責任医師は，感染性甲状腺炎とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として甲状腺の感染が発現したと判断した。治験依頼者は，感染性甲状腺炎とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として原疾患の AML による免疫不全状態及びベースライン時の好中球減少症に加え，治験薬の投与開始日に本事象が発現し，時間的に整合しないことを挙げた。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	TSH Reference Range: 0.35 to 4.94 uIU/mL	FT3 Reference Range: 1.88 to 3.18 ng/dL	FT4 Reference Range: 0.70 to 1.48 ng/dL
Day -1 (Screening)	Not provided	Not provided	Not provided
Day 1	Not provided	Not provided	Not provided
Day 13	0.032	4.19	1.85
Day 16	0.663	Not provided	1.13
Day 51 (Post-Treatment Day 35)	0.63	1.90	1.00

Treatment Day	Neutrophils Reference Range: 1.2 to 8.0 x 10^9/L	White Blood Cells Reference Range: 3.1 to 9.5 x 10^9/L
Day –1 (Screening)	0.075	5.0
Day 1	0.018	3.5
Day 3	0.019	1.9
Day 15	Not provided	3.7
Day 30 (Post-Treatment Day 14)	0.44	5.5

Treatment Day	Creatinine Reference Range: 35.36 to 70.72 Umol/L	Blood Urea Nitrogen Reference Range: 2.57 to 7.14 mmol/L	Creatinine Clearance Reference Range: Not Provided mL/s	Potassium Reference Range: 3.6 to 4.8 mmol/L
Day –1 (Screening)	50	6.9	0.9	4.0
Day 1	51	6.4	0.9	4.0
Day 8	63	5.7	0.7	3.1
Day 15	225	12.5	0.2	5.1
Day 20 (Post-Treatment Day 4)	550	23.6	Not provided	4.3
Day 22 (Post-Treatment Day 6)	580	18.5	0.1	3.5
Day 115 (Post-Treatment Day 99)	194	Not provided	Not provided	Not provided

被験者番号 86201

Event #1 of 8 : Serious Adverse Event, Event of Interest

Preferred term 敗血症

Event #2 of 8 : Serious Adverse Event, Event of Interest

Preferred term 敗血症

Event #3 of 8 : Serious Adverse Event, Event of Interest

Preferred term 敗血症

Event #4 of 8 : Serious Adverse Event	
Preferred term	発熱性好中球減少症

Event #5 of 8 : Event of Interest	
Preferred term	蜂巣炎

Event #6 of 8 : Serious Adverse Event	
Preferred term	発熱性好中球減少症

Event #7 of 8 : Serious Adverse Event	
Preferred term	発熱性好中球減少症

Event #8 of 8 : Serious Adverse Event, Event of Interest	
Preferred term	肺炎

被験者は 7[redacted] 歳のアジア人男性で，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，グレード 4 の好中球減少症，グレード 3 の白血球減少症，全身の発疹，継続している蜂巣炎（左殿部）（抗生剤により治療），咽頭炎，紙巻タバコの元喫煙者（2 箱/日を 30 年間）及び既に回復した口腔粘膜炎が認められた。有害事象として蜂巣炎，肺炎，3 件の敗血症及び 3 件の発熱性好中球減少症が発現した。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクス又はプラセボを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日を経て，予定最終用量 400 mg/日まで漸増）し，1–7 日目にアザシチジン 75 mg/m^2/日を皮下投与又は静脈内投与する計画であった。

Event 1 の臨床経過：

投与 1 日目，抗菌剤の予防投与を開始した（試験期間をとおして継続）。本有害事象が発現する前に，血球減少症の病歴のため，治験実施計画書で認められる投与延期に基づきベネトクラクスの投与を中断し，サイクル 2 のアザシチジンの投与を延期した。ベネトクラクスの最終投与日は投与 28 日目，アザシチジンの最終投与日は投与 7 日目であった。

投与 34 日目，来院時に 39.5°C の発熱が認められ，血圧 107/93 mmHg，脈拍数 55 bpm であった。胸部から骨盤部のコンピュータ断層撮影（CT）検査では肺炎は認められなかった。血液培養検査の結果は肺炎桿菌陽性であった。臨床検査の結果，白血球数 0.35×10^9 /L（基準範囲：3.30–8.60 $\times 10^9$ /L），C-反応性蛋白（CRP）9.72 mg/dL（基準範囲：0–0.14 mg/dL）であった。その他の関連する臨床検査値を下表に示す。被験者は敗血症のため入院した。抗生剤，抗真菌剤，静脈内輸液及び paracetamol による治療が行われた。敗血症のため，ベネトクラクスの投与中断及びサイクル 2 のアザシチジンの投与延期を継続した。投与 43 日目，血液培養検査の結果は陰性，血圧 116/65 mmHg，体温 36.8°C であった。敗血症は回復したと判断された。投与 46 日目，

ベネトクラクス及びアザシチジンの投与を再開した。治験責任医師によると，被験者はサイクル 2 のために入院し，投与 53 日目に退院した。

治験責任医師は，1 回目の敗血症とベネトクラクス / プラセボ及びアザシチジンとの因果関係を「関連あり」と判断した。治験依頼者は，1 回目の敗血症とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として治験開始時に認められた好中球減少症を伴う原疾患の AML と関連している可能性がより高いと判断した。

Event 2 及び 3 の臨床経過：

投与 62 日目，感染予防目的で中等度の CYP3A 阻害剤（fluconazole）を併用するため，ベネトクラクスの用量を 200 mg へ減量した。敗血症が発現する前に，血球減少症の病歴のため，治験実施計画書で認められる投与延期に基づきベネトクラクスの投与を中断し，サイクル 4 のアザシチジンの投与を延期した。ベネトクラクスの最終投与日は投与 134 日目であった。

投与 138 日目，来院時に 37.8°C の発熱が認められ，血圧は 86/54 mmHg であった。臨床検査の結果，白血球数 0.5×10^9 /L（基準範囲：3.3–8.6×10^9 /L），CRP 6.39 mg/dL（基準範囲：0–0.14 mg/dL）であった。その他の臨床検査値を下表に示す。血液培養検査の結果，*Corynebacterium striatum* 陽性であり，被験者は敗血症のため再入院となった。治療として，抗生剤及び paracetamol が投与された。敗血症のため，ベネトクラクスの投与中断及びアザシチジンの投与延期を継続した。投与 144 日目，血液培養検査の結果は陰性であった。投与 152 日目，体温 37.8°C，血圧 113/75 mmHg であった。同日，敗血症は回復したと判断され，被験者は退院した。抗生剤（経口）が投与された。投与 166 日目，サイクル 4 のベネトクラクス及びアザシチジンの投与を開始した。同日，咽頭炎が併発し，継続していた。治療として，初めに dequalinium が投与された。投与 180 日目，感染予防のため，levofloxacin の投与が開始された。

血球減少症の病歴があり，感染のリスクがあるため，治験責任医師によって，治験実施計画書で認められる投与延期に基づきベネトクラクスの投与が中断され，サイクル 5 のアザシチジンの投与が延期された。ベネトクラクスの最終投与日は投与 193 日目，アザシチジンの最終投与日は投与 172 日目であった。投与 195 日目，levofloxacin の投与は中止された。

投与 196 日目，来院時の体温は 39°C であった。臨床検査の結果，白血球数 0.2×10^9 /L（基準範囲：3.3–8.6×10^9 /L），CRP 3.87 mg/dL（基準範囲：0–0.14 mg/dL）であった。その他の関連する臨床検査値を下表に示す。血液培養検査の結果は *Streptococcus mitis* 群陽性であり，被験者は敗血症（有害事象発現時 7[redacted] 歳）のため再入院となった。CT 検査の結果，肺炎は認められなかった。同日，fluconazole の投与は中止された。治療として，ヒト免疫グロブリン（静脈内），抗生剤，paracetamol が投与され，感染予防のための抗真菌剤の Fluconazole（中等度の CYP3A 阻害剤）の投与が投与 214 日目に再開され，投与 215 日目に中止された。投与 218 日目，CT 検査で肺炎が認められ，肺炎の併発が報告された。治療として，voriconazole（強力な CYP3A 阻害剤）が 1 日投与された。敗血症のため，ベネトクラクスの投与中断及びアザシチジンの投与延期を継続した。投与 206 日目，体温は 40.1°C であり，血液培養検査の結果は陰性であった。治療として，抗生剤が追加された。投与 247 日目，フォローアップの CT 検査で肺炎が認められた。翌

日，感染予防のため，voriconazole の投与が再開された。投与 249 日目，体温は 36.7°C であった。治験責任医師により，敗血症は回復したと判断され，併発した咽頭炎及び肺炎の転帰は継続と判断された。被験者は退院した。感染予防のため voriconazole が投与された。ベネトクラクスの投与中断及びアザシチジンの投与延期を継続した。その他の詳細については報告がなかった。

治験責任医師は，2 回目の敗血症とベネトクラクス / プラセボ及びアザシチジンとの因果関係を「関連あり」と判断した。治験依頼者は，2 回目の敗血症とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として既存の好中球減少症を伴う原疾患の AML と関連している可能性がより高いと判断した。

治験責任医師は，3 回目の敗血症とベネトクラクス / プラセボ及びアザシチジンとの因果関係を「関連あり」と判断した。治験依頼者は，3 回目の敗血症とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として既存の好中球減少症を伴う原疾患の AML 及び最近発現した敗血症と関連している可能性がより高いと判断した。

Event 4 の臨床経過：

発熱性好中球減少症が発現する前に，感染予防のため，cefcapene の投与が開始された。投与 289 日目，来院時に 38.2°C の発熱が認められた。臨床検査の結果，好中球数 0.04×10^9 /L（基準範囲：1.61–6.52 × 10^9 /L），WBC 0.8×10^9 /L（基準範囲：3.3–8.6 × 10^9 /L），CRP 7.44 mg/dL（0–0.14 mg/dL）であった。胸部 X 線検査の結果，左肺の陰影が残存していたが，新たな陰影はみられなかった。血液培養検査の結果は陰性であった。被験者は発熱性好中球減少症のため入院した。治療として，paracetamol 及び抗生剤が投与された。発熱性好中球減少症のため，ベネトクラクスの投与中断及びアザシチジンの投与延期を継続した。投与 295 日目，血液培養検査の結果は陰性であった。投与 297 日目，好中球数 0.01×10^9 /L（基準範囲：1.61–6.52 × 10^9 /L），体温 36.2°C であり，胸部 X 線検査では前回検査から悪化はみられなかった。同日，発熱性好中球減少症は回復したと判断された。サイクル 5 の投与のため，被験者は引き続き入院していた。投与 297 日目，感染予防目的で強力な CYP3A 阻害剤（voriconazole）の併用を継続するため，ベネトクラクスの用量を 50 mg へ減量してベネトクラクス及びアザシチジンの投与を再開した。投与 298 日目，クロストリジウム・ディフィシレ感染の併発が報告され，vancomycin（経口）が投与された。投与 304 日目，クロストリジウム・ディフィシレ感染は回復したと判断された。投与 311 日目，被験者は退院した。感染予防のため，levofloxacin 及び voriconazole（強力な CYP3A 阻害剤）が投与された。

治験責任医師は，1 回目の発熱性好中球減少症とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として AML を挙げた。治験依頼者は，1 回目の発熱性好中球減少症とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として既存の好中球減少症を伴う原疾患の AML の合併症と関連している可能性がより高いと判断した。

Event 5 及び 6 の臨床経過：

投与 320 日目，左腕の蜂巣炎が発現し，局所用 gentamycin 及び cefepime が投与された。投与 321 日目，来院時に 38.2°C の発熱が認められた。臨床検査の結果，白血球数 0.2×10^9 /L（基準範囲：3.3–8.6×10^9 /L），CRP 14.84 mg/dL（基準範囲：0–0.14 mg/dL）であり，好中球数は報告がなかった。被験者は発熱性好中球減少症のため入院した。胸部 X 線検査では，胸部に陰影が認められた。血液培養検査の結果は陰性であった。治療として，抗生剤及び paracetamol が投与された。発熱性好中球減少症のため，ベネトクラクスの投与を中断し（最終投与日は投与 324 日目），サイクル 6 のアザシチジンの投与を延期した。蜂巣炎及び発熱性好中球減少症に対して，抗生剤が追加された。投与 337 日目，フォローアップの胸部 X 線検査では，胸部の陰影に変化はみられなかった。血液培養検査の結果は陰性であった。投与 344 日目，好中球数 0×10^9 /L（基準範囲：1.61–6.52×10^9 /L），体温 37.0°C であった。発熱性好中球減少症は回復したと判断され，蜂巣炎の転帰は継続と判断された。投与 344 日目，ベネトクラクスの投与を再開し，サイクル 6 のアザシチジンの投与を開始した。蜂巣炎に対する gentamicin（局所）の投与は継続された。投与 351 日目，抗生剤（経口及び静脈内）の投与は中止され，gentamycin（局所）の投与は継続された。投与 352 日目，被験者は退院した。その他の詳細については報告がなかった。

治験責任医師は，蜂巣炎とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断した。

治験責任医師は，2 回目の発熱性好中球減少症とベネトクラクス / プラセボ及びアザシチジンとの因果関係を「関連あり」と判断した。治験依頼者は，2 回目の発熱性好中球減少症とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として継続している好中球減少症を伴う原疾患の AML と関連している可能性がより高いと判断した。

Event 7 及び 8 の臨床経過：

投与 356 日目，来院時に 38.3°C の発熱が認められた。白血球数 0.4×10^9 /L（基準範囲：3.3–8.6×10^9 /L），CRP 7.59 mg/dL（基準範囲：0–0.14 mg/dL）であり，好中球数は報告がなかった。血液培養検査の結果は陰性であった。被験者は 3 回目の発熱性好中球減少症のため入院した。その他の診断検査の結果は報告されなかった。治療として，paracetamol が投与された。更に，感染予防目的で抗生剤，抗真菌剤及びヒト免疫グロブリン（静脈内）が投与された。投与 365 日目，フォローアップの血液培養検査の結果は陰性であった。投与 369 日目，voriconazole の投与は中止された。発熱性好中球減少症のため，ベネトクラクスの投与を中断し，サイクル 8 のアザシチジンの投与を延期した。ベネトクラクスの最終投与日は投与 371 日目であった。その後，疾患進行のため中止された。投与 376 日目（最終投与後 5 日目），効果判定で疾患進行と判定され，投与 227 日目以降の過去の効果判定では治療抵抗と判定されていた。投与 379 日目（最終投与後 8 日目），体温は 39.9°C であった。投与 382 日目（最終投与後 11 日目），末梢毛細血管の酸素飽和度（SpO2）が 90%であり，鼻カニューレを介した酸素補給（2 L）が行われた。併発した肺炎が悪化し，肺炎のため，入院期間が延長された。投与 385 日目（最終投与後 18 日

目），CT 検査では，肺炎の進行が認められ，陰影が拡大していた。肺炎に対する特定の治療的介入は報告されなかったが，感染予防は継続されていた。投与 389 日目（最終投与後 18 日目），X 線検査の結果，右肺の浸潤影は若干軽減し，SpO2 は 97%であった。投与 401 日目（最終投与後 30 日目），体温は引き続き高かった（38.4°C）。投与 423 日目（最終投与後 52 日目），胸部 X 線の再検査では肺コンソリデーションが認められた。被験者は入院中であり，発熱性好中球減少症，肺炎，蜂巣炎及び併発した咽頭炎の転帰は継続と判断された。投与 427 日目（最終投与後 56 日目），被験者は疾患進行のため死亡した。その他の情報は提供されなかった。

治験責任医師は，3 回目の発熱性好中球減少症とベネトクラクス / プラセボ及びアザシチジンとの因果関係を「関連あり」と判断した。治験依頼者は，3 回目の発熱性好中球減少症とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として白血球減少症，好中球減少症及び発熱性好中球減少症の病歴を有する被験者における原疾患の AML による可能性がより高いと判断した。

治験責任医師は，肺炎とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として AML を挙げた。治験依頼者は肺炎とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，易感染性に加え，リスクである AML，継続している好中球減少症，高齢及び複数回の入院による可能性がより高いと判断した。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	Neutrophils Reference Range: 1.61 to 6.52 x 10^9/L	White Blood Cells Reference Range: 3.3 to 8.6 x 10^9/L	C-Reactive Protein Reference Range: 0 to 0.14 mg/dL
Day -14 (Screening)	0.14	1.4	Not provided
Day 1	0.10	1.2	Not provided
Day 34	Not provided	0.4	9.72
Day 36	0.13	0.5	Not provided
Day 43	0.70	2.0	4.34
Day 52	1.91	3.4	Not provided
Day 138	Not provided	0.5	6.39
Day 141	0.09	0.4	7.70
Day 144	0.28	0.9	8.26
Day 148	0.31	1.9	1.42
Day 151	0.39	1.5	1.17
Day 196	Not provided	0.2	3.87
Day 207	Not Provided	Not Provided	20.11
Day 221	0.02	0.2	Not Provided
Day 248	0.06	0.5	2.28
Day 269	0.03	0.9	Not provided
Day 289	0.04	0.8	7.44
Day 297	0.01	0.9	1.04
Day 321	Not provided	0.2	14.84
Day 344	0.00	0.5	1.04
Day 356	Not provided	0.4	7.59
Day 358	0.00	0.22	Not Provided
Day 381 (Post-Treatment Day 31)	0.00	0.1	Not provided
Day 424 (Post-Treatment Day 74)	0.004	0.1	16.56

被験者番号 86203

Event #1 of 1 : Serious Adverse Event

Preferred term	発熱性好中球減少症

被験者は 8[redacted] 歳のアジア人女性で，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，グレード 3 の輸血依存性貧血，既に回復した発熱，クロストリジウム菌性胃腸炎及び 2 件の膀胱炎が認められた。有害事象として発熱性好中球減少症が発現した。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクス又はプラセボを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日を経て，予定最終用量 400 mg/日まで漸増）し，1–7 日目にアザシチジン 75 mg/m^2/日を皮下投与又は静脈内投与する計画であった。

Event 1 の臨床経過：

投与 179 日目（有害事象発現時 8[redacted] 歳），来院時に発熱（37.7°C）が認められ，好中球数が 0.07 × 10^9 /L（基準範囲：1.61–6.52 × 10^9 /L）であった。被験者は発熱性好中球減少症のため入院した。その他の関連する臨床検査値を下表に示す。血液培養検査の結果は陰性であった。本事象に対する特定の治療的介入は報告されなかった。同日，感染予防のため，cefepime の投与が開始された。ベネトクラクスの投与は中断せずに継続した。アザシチジンの投与は有害事象発現時点で予定されていなかったため，行われなかった。投与 180 日目，体温は 36.7°C であった。投与 185 日目，cefepime の投与は中止された。同日，血球減少症の病歴のため，治験実施計画書で認められる投与延期に基づきベネトクラクスの投与を中断し，ベネトクラクスの最終投与日は投与 185 日目であった。アザシチジンの投与はその時点で予定されていなかったため，行われなかった。投与 186 日目，体温は 36.2°C であり，発熱性好中球減少症は回復したと判断された。被験者は退院した。感染予防のため，Bactrim が投与された。投与 187 日目，感染予防のため，levofloxacin 及び fluconazole（中等度の CYP3A 阻害剤）の投与も開始された。投与 200 日目，中等度の CYP3A 阻害剤（fluconazole）を併用するため，200 mg に減量してベネトクラクスの投与を再開した。更に，血球減少症の病歴に基づき，28 日のサイクルのうち 21 日間に短縮してベネトクラクスを投与することとした。同日，アザシチジンの投与を再開した。その他の詳細については報告がなかった。

治験責任医師は，発熱性好中球減少症とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連あり」と判断した。治験依頼者は，発熱性好中球減少症とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連あり」と判断した。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	Neutrophils Reference Range: 1.61 to 6.52 x 10^9/L	White Blood Cells Reference Range: 3.3 to 8.6 x 10^9/L	C-Reactive Protein Reference Range: 0 to 0.15 mg/dL
Day -7 (Screening)	5.5 (reference range: not provided)	14.8	Not provided
Day 1	5.6 (reference range: not provided)	15.0	Not provided
Day 158	0.52	1.6	Not provided
Day 179	0.07	0.9	0.79
Day 185	0.17	1.3	0.59 (reference range: 0 to 0.14 mg/dL)
Day 200	0.60	3.0	Not provided

被験者番号 86204

Event #1 of 1 : Serious Adverse Event, Event of Interest

Preferred term　　ブドウ球菌性敗血症

被験者は 7[redacted] 歳のアジア人女性で，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病と診断された。関連する病歴として，グレード 3 の輸血依存性貧血，グレード 3 の輸血依存性血小板減少症，グレード 3 の白血球増加症（hydroxycarbamide により治療），既に回復した発熱性好中球減少症及び肺炎，並びに継続している断続的なグレード 4 の好中球減少症が認められた。有害事象としてブドウ球菌性敗血症が発現した。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクス又はプラセボを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日を経て，予定最終用量 400 mg/日まで漸増）し，1–7 日目にアザシチジン 75 mg/m^2/日を皮下投与又は静脈内投与する計画であった。

Event 1 の臨床経過：

投与–10 日目，抗菌剤の予防投与を開始した（治験薬投与期間をとおして継続）。投与 38 日目，肺炎予防のため，強力な CYP3A 阻害剤（voriconazole）を併用するため，ベネトクラクスの用量を 50 mg へ減量した。投与 60 日目，被験者は「サイクル 3 の治療目的」で入院した。血球減少症の病歴及び好中球減少症に基づき，治験実施計画書で認められる投与延期に基づきベネトクラクスの投与を中断し，サイクル 3 のアザシチジンの投与を延期した。ベネトクラクスの最終投与日は投与 64 日目であった。

投与 74 日目（有害事象発現時 7[redacted] 歳），体温は 39.4°C であった。血液培養検査の結果，*Streptococcus mitis* 群が検出され，ブドウ球菌性敗血症が報告された。その他のバイタルサインは報告がなかった。関連する臨床検査値を下表に示す。治療として，抗生剤及びヒト免疫グロブリンが投与された。ブドウ球菌性敗血症のため，ベネトクラクスの投与中断及び次回サイクルのアザシチジンの投与延期を継続した。投与 80 日目，体温は 36.5°C であり，血液培養検査の

結果は陰性であった。投与 85 日目，ブドウ球菌性敗血症は治験責任医師により回復したと判断された。被験者は引き続き入院中であった。好中球減少症の転帰は継続と判断された。投与 108 日目，ベネトクラクスの投与を再開し，サイクル 3 のアザシチジンの投与を開始した。その後，ブドウ球菌性敗血症の再発はなかった。投与 108 日目以降，治験実施計画書に従い，血球減少症の病歴に基づき，28 日のサイクルのうち 21 日間に短縮してベネトクラクスを投与した。投与 116 日目，被験者は退院した。

治験責任医師は，ブドウ球菌性敗血症とベネトクラクス / プラセボ及びアザシチジンとの因果関係を「関連あり」と判断した。治験依頼者は，ブドウ球菌性敗血症とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として高齢被験者における原疾患の AML による免疫不全状態による可能性がより高いと判断した。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	Neutrophils Reference Range: 1.61 to 6.52 x 10^9/L	White Blood Cells Reference Range: 3.3 to 8.6 x 10^9/L	C-Reactive protein Reference Range: 0 to 0.14 mg/dL
Day -7 (Screening)	Not provided	17.2	Not provided
Day 1	Not provided	9.4	Not provided
Day 37	0.890	1.8	Not provided
Day 75	0.015	0.3	5.48
Day 82	0.080	0.9	2.04
Day 108	0.680	1.6	Not provided

被験者番号 86301

Event #1 of 2 : Serious Adverse Event	
Preferred term	好中球減少症

Event #2 of 2 : Serious Adverse Event	
Preferred term	発熱性好中球減少症

被験者は 7[redacted] 歳のアジア人男性で，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，グレード 4 の好中球減少症及びグレード 3 の白血球減少症，既に回復した発熱，並びにグレード 4 の好中球減少症が認められた。有害事象としてグレード 4 の好中球減少症及び発熱性好中球減少症が発現した。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクス又はプラセボを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日を経て，予定最終用量 400 mg/日まで漸増）し，1–7 日目にアザシチジン 75 mg/m^2/日を皮下投与又は静脈内投与する計画であった。

Event 1 の臨床経過：

投与–4 日目，感染予防のため，levofloxacin の投与を開始した（治験薬投与期間をとおして継続）。投与 56 日目，臨床検査の結果，好中球数が 0.14×10^9 /L（基準範囲：1.62–6.54 × 10^9 /L）であり，グレード 4 の好中球減少症が報告された。翌日，被験者は好中球減少症により，感染コントロールのため入院した。入院時の体温は 36.8°C であった。感染予防のため，caspofungin の投与が開始された。「骨髄穿刺の結果待ち」であるため，ベネトクラクスの投与を中断し，サイクル 3 のアザシチジンの投与を延期した。アザシチジンの最終投与日は投与 38 日目，ベネトクラクスの最終投与日は投与 59 日目であった。投与 64 日目，体温は 39.4°C であり，発熱性好中球減少症の併発が報告された。翌日，臨床検査の結果，好中球数が 0×10^9 /L（基準範囲：1.62–6.54 × 10^9 /L）であった。その他の関連する臨床検査値を下表に示す。治療として，paracetamol，meropenem，pip / tazo，vancomycin，lenograstim 及び levofloxacin が投与された。発熱性好中球減少症のため，ベネトクラクスの投与中断及びアザシチジンの投与延期を継続した。投与 69 日目，口腔咽頭痛が併発し，hachiazule が投与された。投与 79 日目，口腔咽頭痛は回復したと判断された。翌日，体温は 36.8°C であり，発熱性好中球減少症は回復したと判断された。ベネトクラクス及びアザシチジンの投与を再開した。投与 81 日目，好中球減少症のため，アザシチジンの用量を 37.5 mg/m^2 へ減量した。投与 84 日目，アザシチジンの用量を 75 mg/m^2 へ増量した。投与 124 日目，好中球減少症は回復したと判断され，被験者は退院した。

治験責任医師は，好中球減少症とベネトクラクス / プラセボ及びアザシチジンとの因果関係を「関連あり」と判断した。治験依頼者は，好中球減少症とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，ベースライン時に既に認められたグレード 4 の好中球減少症を伴う原疾患の AML の合併症と関連している可能性がより高く，ベースライン時の好中球絶対数は 0.05×10^9 /L であり，治験開始以降の変動はわずかであった。

Event 2 の臨床経過：

発熱性好中球減少症が発現する前に，血球減少症の病歴のため，治験実施計画書で認められる投与延期に基づきベネトクラクスの投与を中断し，サイクル 5 のアザシチジンの投与を延期した。ベネトクラクスの最終投与日は投与 134 日目であった。投与 141 日目（最終投与後 7 日目），被験者（有害事象発現時 7[redacted] 歳）は体温が 38.0°C で，咽喉痛が認められた。臨床検査の結果，好中球数 0.08×10^9 /L（基準範囲：1.62–6.54 × 10^9 /L），白血球数 0.4×10^9 /L（基準範囲：3.30–8.60 × 10^9 /L）であった。被験者は発熱性好中球減少症のため入院した。口腔咽頭痛の併発が報告され，hachiazule が投与された。血液培養検査の結果は陰性であり，鼻粘膜の培養検査の結果はインフルエンザウイルス陰性であった。その他の関連する臨床検査値を下表に示す。翌日，体温は 39.4°C であり，眼窩上縁から骨盤部までのコンピュータ断層撮影（CT）検査では感染源は特定できなかった。発熱性好中球減少症のため，ベネトクラクスの投与中断及びアザシチジンの投与延期を継続した。Lenograstim，caspofungin，doripenem，paracetamol，levofloxacin，

ヒト免疫グロブリン，vancomycin 及び静脈内輸液による治療が行われた。投与 154 日目（最終投与後 20 日目），体温は 36.7°C であり，発熱性好中球減少症は回復したと判断された。治験責任医師によると，治験薬の投与を再開するため，好中球絶対数を回復させる目的で被験者は引き続き入院していた。ベネトクラクス / プラセボ及びアザシチジンの投与は再開せず，最終的に投与 162 日目（最終投与後 28 日目）に形態学的再発のため中止した。同日，併発した口腔咽頭痛は回復し，被験者は退院した。

治験責任医師は，発熱性好中球減少症とベネトクラクス / プラセボ及びアザシチジンとの因果関係を「関連あり」と判断した。治験依頼者は，発熱性好中球減少症とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として原疾患の AML の合併症と関連している可能性がより高いと判断した。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	Neutrophils Reference Range: 1.62 to 6.54 x 10^9/L	White Blood Cells Reference range: 3.30 to 8.60 x 10^9/L
Day -6 (screening)	0.05	1.5
Day 1	0.09	1.7
Day 53	0.5	0.9
Day 56	0.14	0.5
Day 59	0.01	0.4
Day 65	0.00	Not provided
Day 123	0.29	0.6
Day 141	0.08	0.4
Day 154	0.16	0.8

被験者番号 86803

Event #1 of 3 : Serious Adverse Event	
Preferred term	発熱性好中球減少症

Event #2 of 3 : Serious Adverse Event	
Preferred term	発熱性好中球減少症

Event #3 of 3 : Serious Adverse Event	
Preferred term	悪性新生物進行

被験者は8[redacted]歳のアジア人女性で，20[redacted]年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，グレード 4 の好中球減少症，グレード 3 の白血球数減少及び紙巻タバコの元喫煙者（1.5 箱/日を 10 年間）が認められた。有害事象として発熱性好中球減少症（2 件）及び悪性新生物進行が発現した。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクス又はプラセボを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日を経て，予定最終用量 400 mg/日まで漸増）し，1–7 日目にアザシチジン 75 mg/m^2/日を皮下投与又は静脈内投与する計画であった。

Event 1 の臨床経過：

投与 3 日目，感染予防のため，fluconazole 及び cefepime の投与を開始した。発熱性好中球減少症が発現する前に，中等度の CYP3A 阻害剤である fluconazole を投与するため，投与 4 日目にベネトクラクスの用量を 400 mg から 200 mg へ減量した。投与 10 日目，感染予防のため，levofloxacin 及び augmentin の投与を開始した。血球減少症の病歴のため，治験実施計画書で認められる投与延期に基づきベネトクラクス及びアザシチジンの投与を中断し，アザシチジンの最終投与日は投与 86 日目，ベネトクラクスの最終投与日は投与 107 日目であった。投与 112 日目（有害事象発現時 8[redacted]歳），被検者は来院時に体温が 38.3°C で，発熱性好中球減少症のため入院した。脱水及び食欲減退の併発が報告された。臨床検査の結果，好中球数 0.33×10^9 /L（基準範囲：1.27–6.92×10^9 /L），白血球数 0.78×10^9 /L（基準範囲：3.30–8.60×10^9 /L），C-反応性蛋白（CRP）6.27 mg/dL（基準範囲：0–0.14 mg/dL）であった。血液培養検査，並びに A 型及び B 型インフルエンザ培養検査の結果は陰性であった。その他の関連する臨床検査値を下表に示す。静脈内輸液，acetaminophen 及び cefepime による治療が行われた。発熱性好中球減少症のため，ベネトクラクス及びアザシチジンの投与を引き続き中断した。投与 118 日目，体温は 36.3°C であった。発熱性好中球減少症は治験責任医師により回復したと判断され，被験者は退院した。投与 136 日目，併発した食欲減退は治験責任医師により回復したと判断され，併発した脱水の転帰は継続と判断された。投与 139 日目，ベネトクラクス（200 mg）及びアザシチジンの投与を再開した。投与 139 日目，治験実施計画書に従い，血球減少症の病歴に基づき，28 日のサイクルのうち 21 日間に短縮してベネトクラクスを投与した。その他の詳細については報告がなかった。

治験責任医師は，発熱性好中球減少症とベネトクラクス / プラセボ及びアザシチジンとの因果関係を「関連あり」と判断した。治験依頼者は，発熱性好中球減少症とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，原疾患の AML とそれに伴う好中球減少症を有する高齢被験者における市中感染と関連している可能性がより高いと判断した。

Event 2 及び 3 の臨床経過：

本有害事象が発現する前に，血球減少症の病歴のため，治験実施計画書で認められる投与延期に基づきベネトクラクスの投与を中断し，サイクル 7 のアザシチジンの投与を延期した。ベ

ネトクラクスの最終投与日は投与 278 日目（最終投与後 10 日目）であった。治験責任医師によると，投与 289 日目（最終投与後 21 日目）以降，原疾患の進行の徴候が認められた。末梢血芽球比率は 17%と報告された。投与 297 日目（最終投与後 29 日目），体温は 38.9°C であり，咳嗽が認められた。発熱性好中球減少症及び悪性新生物進行が認められた。臨床検査の結果，好中球数 0.19×10^9 /L（基準範囲：1.27–6.923×10^9 /L），白血球数 0.97×10^9 /L（基準範囲：3.30–8.60×10^9 /L），CRP 21.74 mg/dL（基準範囲：0–0.14 mg/dL）であった。発熱性好中球減少症のため，ベネトクラクスの投与中断及びアザシチジンの投与延期を継続した。投与 300 日目（最終投与後 32 日目），血液培養検査の結果は陰性であった。翌日の投与 301 日目（最終投与後 33 日目），胸部コンピュータ断層撮影（CT）ですりガラス状陰影が認められ，感染源は肺臓炎と確認された。翌日，喀痰培養検査の結果，*Corynebacterium* 属，*Neisseria* 属及び α 溶血性レンサ球菌が検出された。治療として，ambroxol，piperacillin / tazobactam，voriconazole，ビタミン C，cefepime，ヒト免疫グロブリン，meropenem，loxoprofen NA，cancidas 及び vancomycin が投与された。全身状態が悪化し，発熱性好中球減少症及び悪性新生物進行は継続していた（日付不明）。投与 322 日目（最終投与後 54 日目），被験者は疾患進行のため死亡した。

治験責任医師は，2 回目の発熱性好中球減少症とベネトクラクス / プラセボ及びアザシチジンとの因果関係を「関連あり」と判断した。治験依頼者は，2 回目の発熱性好中球減少症とベネトクラクス / プラセボ及びアザシチジンとの因果関係を「関連あり」と判断した。

治験責任医師は，悪性新生物進行とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として AML を挙げた。治験依頼者は，悪性新生物進行とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，疾患進行は原疾患の悪性腫瘍の特性に伴うものと判断した。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	Absolute Neutrophils Reference Range: 1.27 to 6.923 x 10^9/L	White Blood Cells Reference Range: 3.30 to 8.60 x 10^9/L	C-Reactive Protein Reference Range: 0 to 0.14 mg/dL
Day -14 (screening)	0.076	1.7	Not provided
Day 1	0.03	1.6	Not provided
Day 107	Not provided	0.8	Not provided
Day 112	0.33	0.78	6.27
Day 118	0.39	1.79	1.91
Day 170	0.15	1.34	Not Provided
Day 296 (Post-Treatment Day 28)	0.0	1.0	Not Provided
Day 298 (Post-Treatment Day 30)	0.19	0.57	21.74
Day 302 (Post-Treatment Day 34)	0.0	0.45	37.86
Day 305 (Post-Treatment Day 37)	0.02 (reference range: 1.399-6.45)	0.41	Not provided
Day 308 (Post-Treatment Day 40)	Not provided	0.3	40.55
Day 315 (Post-Treatment Day 47)	Not provided	0.19	Not provided

被験者番号 86901

Event #1 of 4 : Serious Adverse Event	
Preferred term	発熱性好中球減少症

Event #2 of 4 : Serious Adverse Event	
Preferred term	発熱性好中球減少症

Event #3 of 4 : Serious Adverse Event	
Preferred term	発熱性好中球減少症

Event #4 of 4 : Serious Adverse Event	
Preferred term	悪心

被験者は 6[redacted] 歳のアジア人男性で，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，グレード 3 の発熱性好中球減少症，既に回復した発熱，過去に発現した悪心及

び嘔吐，並びに以前より継続している口内炎が認められた。有害事象として発熱性好中球減少症（3 件）及び悪心が発現した。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクス又はプラセボを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日を経て，予定最終用量 400 mg/日まで漸増）し，1–7 日目にアザシチジン 75 mg/m^2/日を皮下投与又は静脈内投与する計画であった。

Event 1 の臨床経過：

投与 22 日目，来院時に 40°C の発熱が認められた。臨床検査の結果，白血球数 0.6 × 10^9 /L（基準範囲：3.5–9.0 × 10^9 /L），C-反応性蛋白（CRP）13.58 mg/dL（基準範囲：0–0.3 mg/dL）であった。好中球数の報告はなかった。その他の関連する臨床検査値を下表に示す。胸部及び腹部の X 線検査の結果は正常であり，血液培養検査の結果は陰性であった。翌日，被験者は発熱性好中球減少症のため入院した。服薬不遵守のため，ベネトクラクスの投与が中断となり，最終投与日は投与 21 日目であった。アザシチジンの投与は有害事象発現時点で予定されていなかったため，行われなかった。Paracetamol，静脈内輸液及び hydrocortisone（静脈内）による治療が行われた。感染予防目的で抗生剤及び micafungin が投与され，ニューモシスチス肺炎の予防目的で atovaquone 及び valaciclovir が投与された。投与 23 日目，ベネトクラクスの投与を再開した。投与 26 日目，体温は 37.6°C へ低下した。投与 27 日目，血液培養の再検査の結果は陰性であった。血球数回復のため，治験実施計画書で認められる投与延期に基づきベネトクラクスの投与を中断し，サイクル 2 のアザシチジンの投与を延期した。ベネトクラクスの最終投与日は投与 28 日目，アザシチジンの最終投与日は投与 7 日目であった。投与 33 日目，平熱（体温 36.6°C）であったため，発熱性好中球減少症は回復したと判断された。投与 35 日目，ベネトクラクス及びアザシチジンの投与を再開した。投与 33 日目–投与 48 日目，被検者は「被験者の都合」により，引き続き入院していた。

治験責任医師は，発熱性好中球減少症とベネトクラクス / プラセボ及びアザシチジンとの因果関係を「関連あり」と判断した。治験依頼者は，発熱性好中球減少症とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として原疾患の AML による既存の好中球減少症を挙げた。

Event 2 の臨床経過：

投与 54 日目（発熱性好中球減少症の発現前），被験者は治験実施計画書に規定された推奨用量（400 mg）に従わず，ベネトクラクスの用量を 100 mg に減量して自己投与した。翌日，400 mg でのベネトクラクスの投与を再開した。投与 56 日目，服薬不遵守により，ベネトクラクスの投与は再び中断となった。アザシチジンの投与はその時点で予定されていなかったため，行われなかった。投与 57 日目，来院時に食欲不振及び 37.9°C の発熱が認められた。臨床検査の結果，白血球数 0.3 × 10^9 /L（基準範囲：3.5–9.0 × 10^9 /L），CRP 11.20 mg/dL（基準範囲：0–0.3 mg/dL）であった。胸部 X 線検査の結果は正常であった。被験者は発熱性好中球減少症のため入院した。発熱性好中球減少症のため，ベネトクラクスの投与を引き続き中断し，血球数回

復のため，治験実施計画書で認められる投与延期に基づきベネトクラクス及びサイクル 3 のアザシチジンの投与を延期した。尿培養検査の結果，グラム陰性桿菌，ブドウ球菌及び *Corynebacterium* 属が検出された。投与 58 日目，体温は 39.5℃ まで上昇した。「冷却」，paracetamol，静脈内輸液及び filgrastim（6 日間）による治療が行われた。感染予防のため，抗生剤が投与された。投与 62 日目，発熱は回復した（体温 36.4℃）。翌日，発熱性好中球減少症は回復したと判断された。治験責任医師によると，被験者は「治療上の都合」で引き続き入院していた。投与 68 日目，ベネトクラクス及びアザシチジンの投与を再開し，中等度の CYP3A 阻害剤である aprepitant を投与するため（悪心予防のため投与 68 日目–投与 70 日目に投与），ベネトクラクスの用量を 400 mg から 200 mg へ減量した。投与 73 日目，ベネトクラクスの用量を 400 mg へ増量した。投与 82 日目，被験者は退院した。その他の情報提供はなかった。

治験責任医師は，発熱性好中球減少症とベネトクラクス / プラセボ及びアザシチジンとの因果関係を「関連あり」と判断した。治験依頼者は，発熱性好中球減少症とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として原疾患の AML による既存の好中球減少症を挙げた。

Event 3 の臨床経過：

投与 145 日目，来院時に食欲不振及び 38.9℃ の発熱が認められ，被験者は発熱性好中球減少症のため入院した。臨床検査の結果，白血球数は 0.5×10^9 /L（基準範囲：3.5–9.0 × 10^9 /L）であり，好中球数の報告はなかった。その他の関連する臨床検査値を下表に示す。胸部 X 線検査の結果は正常であった。血液培養検査の結果は陰性であった。投与 148 日目，体温は 36.4℃ であった。発熱性好中球減少症のため，ベネトクラクス及びアザシチジンの投与を中断し，最終投与日はそれぞれ投与 144 日目及び投与 130 日目であった。治療として paracetamol が投与され，感染予防目的で cefozopran が投与された。投与 152 日目，発熱性好中球減少症は回復した。被験者は「治療上の都合」で引き続き入院していた。投与 153 日目，アザシチジンの投与を再開した。ベネトクラクスは，中等度の CYP3A 阻害剤である aprepitant を投与するため（悪心予防のため投与 153 日目–投与 155 日目に投与），200 mg へ減量して投与を再開した。投与 158 日目，ベネトクラクスの用量を 400 mg へ増量した。その後，発熱性好中球減少症の再発はなかった。投与 163 日目，被験者は退院した。

治験責任医師は，発熱性好中球減少症とベネトクラクス / プラセボ及びアザシチジンとの因果関係を「関連あり」と判断した。治験依頼者は，発熱性好中球減少症とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，原疾患の白血病の合併症である可能性がより高く，スクリーニング時に発熱性好中球減少症が認められ，好中球減少症が継続していた。

Event 4 の臨床経過：

投与 251 日目，過去に悪心が発現していたため，ベネトクラクスの用量を 200 mg へ減量した。投与 403 日目，被験者（有害事象発現時 6[redacted] 歳）はグレード 3 の悪心のため入院した。治療とし

て metoclopramide が投与され，悪心の予防目的で palonosetron 及び aprepitant が投与された。悪心のため，ベネトクラクスの投与を中断した後（最終投与日は投与 403 日目），投与 422 日目に投与を 1 日再開した。悪心のため，断続的に投与を中断し，投与 424 日目，投与 447 日目–投与 453 日目及び投与 490 日目–投与 496 日目に投与した。アザシチジンの投与も悪心のため中断した後（最終投与日は投与 405 日目），投与 447 日目に再開した。投与 413 日目，被験者は退院した。悪心の転帰は継続と判断された。

治験責任医師は，悪心とベネトクラクス / プラセボ及びアザシチジンとの因果関係を「関連あり」と判断した。治験依頼者は，悪心とベネトクラクス / プラセボとの因果関係を「関連なし」と判断し，アザシチジンとの因果関係を「関連あり」と判断した。他の原因としてアザシチジン又は本事象が発現する 4 日前に投与が開始された minocycline と関連している可能性がより高いと判断した。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	Neutrophils Reference Range: 1.54 to 6.21 x 10^9/L	White Blood Cells Reference Range: 3.5 to 9.0 x 10^9/L	CRP Reference Range: 0.0 to 0.3 mg/dL
Day – 16 (Screening)	Not Provided	1.9	Not Provided
Day 1	Not Provided	1.6	Not Provided
Day 21	Not Provided	0.6	Not Provided
Day 22	Not Provided	0.6	13.58
Day 26	Not Provided	Not Provided	6.69
Day 27	0.014	0.7	Not Provided
Day 33	0.170 (reference range: 1.54 to 6.021 x 10^9/L)	1.0	0.79
Day 35	Not Provided	1.5	Not Provided
Day 57	3	0.3	11.2
Day 61	0.132	0.6	Not Provided
Day 63	3.675 (reference range: 1.54 to 6.24 x 10^9/L)	4.9	3.63
Day 68	Not Provided	4.2	Not Provided
Day 121	0.754	1.3	Not Provided
Day 145	Not Provided	0.5	Not Provided
Day 152	0.9	1.7	Not Provided

被験者番号 86904

Event #1 of 2 : Event of Interest	
Preferred term	肺炎

Event #2 of 2 : Serious Adverse Event, Event of Interest	
Preferred term	眼窩蜂巣炎

被験者は 7[redacted] 歳のアジア人女性で，20[redacted] 年に骨髄異形成症候群と診断された後，同年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，継続している発熱，低酸素症及び緑内障が認められた。有害事象として肺炎及び眼窩蜂巣炎が発現した。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクス又はプラセボを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日を経て，予定最終用量 400 mg/日まで漸増）し，1–7 日目にアザシチジン 75 mg/m^2/日を皮下投与又は静脈内投与する計画であった。

Event 1 の臨床経過：

投与 2 日目，発熱予防のため，prednisolone の投与を開始した（投与 128 日目まで継続）。投与 8 日目，抗菌剤及び抗ウイルス剤の予防投与を開始した（投与 91 日目まで継続）。投与 10 日目，肺炎が発現した（胸部 X 線検査により確認）。関連する臨床検査値を下表に示す。治療として，meropenem が投与された。ベネトクラクスの投与は中断せずに継続した。アザシチジンの投与は有害事象発現時点で予定されていなかったため，行われなかった。投与 17 日目，肺炎は治験責任医師により回復したと判断された。その他の情報提供はなかった。

治験責任医師は，肺炎とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断した。

Event 2 の臨床経過：

投与 286 日目，被験者（有害事象発現時 7[redacted] 歳）は眼窩蜂巣炎を発症した。投与 288 日目，体温は 38.0°C で，朝に両眼の腫脹が認められた。翌日，治療として，cefdinir 及び gatifloxacin が投与された。投与 290 日目，眼窩蜂巣炎により，左眼の腫脹が悪化し，体温が 39°C であったため，被験者は入院した。臨床検査の結果，好中球数 0.210×10^9 /L（基準範囲：1.54–6.21×10^9 /L），白血球数 0.3×10^9 /L（基準範囲：3.5–9×10^9 /L），C-反応性蛋白 37.48 mg/dL（基準範囲：0–0.3 mg/dL）であった。その他の関連する臨床検査値を下表に示す。同日，発熱性好中球減少症が併発し，治療として filgrastim の連日投与が投与 290 日目に開始され，5 日間投与された。「目やに」の培養検査では，緑膿菌陽性であった。血液培養検査の結果は陰性であった。治療として，抗生剤が投与された。眼窩蜂巣炎のため，ベネトクラクスの投与を中断し，最終投与日は投与 289 日目であった。アザシチジンの投与は有害事象発現時点で予定されていなかったため，行われなかった。投与 293 日目，体温は 36.1°C であった。翌日，併発した発熱性好中球減少症は回復したと判断された。投与 297 日目，C-反応性蛋白は 3.04 mg/dL（基準範囲：0–

0.3 mg/dL）であり，眼窩蜂巣炎は治験責任医師により回復したと判断された。投与 301 日目，ベネトクラクス及びアザシチジンの投与を再開した。その後，眼窩蜂巣炎の再発はなかった。投与 301 日目以降，治験実施計画書に従い，血球減少症の病歴に基づき，28 日のサイクルのうち 21 日間に短縮してベネトクラクスを投与した。投与 308 日目，被験者は退院した。

治験責任医師は，眼窩蜂巣炎とベネトクラクス / プラセボ及びアザシチジンとの因果関係を「関連あり」と判断した。治験依頼者は，眼窩蜂巣炎とベネトクラクス / プラセボ及びアザシチジンとの因果関係を「関連あり」と判断した。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	Neutrophils/White Blood Cells % Reference Range: 44 to 69%	Neutrophils Reference Range: 1.54 to 6.21 x 10^9/L	White Blood Cells Reference Range: 3.50 to 9.00 x 10^9/L	C-Reactive Protein Reference Range: 0 to 0.3 mg/dL
Day -9 (Screening)	14	Not provided	14.51	Not provided
Day 1	6	Not provided	55.81	Not provided
Day 8	2	Not Provided	19.11	Not provided
Day 15	7	Not provided	3.70 (reference range: not provided x 10^9/L)	Not provided
Day 20	12	Not provided	2.10 (reference range: not provided x 10^9/L)	Not provided
Day 290	Not provided	0.210	0.30	37.48
Day 294	70	1.275	1.70	Not provided
Day 297	Not provided	Not provided	Not provided	3.04

被験者番号 87001

Event #1 of 4 : Serious Adverse Event

Preferred term	発熱性好中球減少症

Event #2 of 4 : Event of Interest

Preferred term	感染

Event #3 of 4 : Serious Adverse Event

Preferred term	胃腸出血

Event #4 of 4 : Serious Adverse Event

Preferred term	発熱性好中球減少症

被験者は 8[redacted] 歳のアジア人男性で，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，グレード 4 の好中球減少症，グレード 2 の貧血，グレード 2 の血小板減少症，HBV 感染後，既に回復したグレード 3 の血小板減少症及びグレード 3 の貧血が認められた。有害事象として発熱性好中球減少症（2 件），感染（原因不明）及び胃腸出血が発現した。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクス又はプラセボを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日を経て，予定最終用量 400 mg/日まで漸増）し，1–7 日目にアザシチジン 75 mg/m^2/日を皮下投与又は静脈内投与する計画であった。

Event 1 の臨床経過：

投与 37 日目，抗菌剤の予防投与を開始した。発熱性好中球減少症が発現する前に，好中球減少症の病歴に対して filgrastim が断続的に投与された。投与 141 日目，来院時の体温は 38.0°C であり，症状はなかった。発熱性好中球減少症が報告された。投与 142 日目，胸部 X 線検査及びコンピュータ断層撮影（CT）検査（部位不明）の結果，異常所見は認められなかった。臨床検査の結果，白血球数 3.01 × 10^9 /L（基準範囲：3.30–8.60 × 10^9 /L），好中球数 2.228 × 10^9 /L（2.4–7.56 × 10^9 /L），C-反応性蛋白（CRP）14.67 mg/dL（基準範囲：0–0.15 mg/dL）であった。尿及び血液の培養検査の結果は陰性であった。被験者は発熱性好中球減少症のため入院した。同日，血管炎の併発が報告された。投与 143 日目，体温は 38.6°C であった。その他の関連する臨床検査値を下表に示す。投与 147 日目，胸部 X 線検査及び造影 CT 検査では感染の原因は認められず，血液培養の再検査の結果は陰性であった。以前からの抗菌剤の予防投与は中止され，治療として，paracetamol，teicoplanin，meropenem，cefepime 及び filgrastim（好中球減少症の病歴のため）が投与された。発熱性好中球減少症のため，ベネトクラクスの投与を中断し，サイクル 6 のアザシチジンの投与を延期した。ベネトクラクスの最終投与日は投与 149 日目であった。投与 151 日目，血管炎に対して prednisolone の投与が開始された。投与 156 日目，発熱は認められず，発熱性好中球減少症は回復したと判断された。サイクル 6 を開始するため，被験者は引き続き入院していた。同日，ベネトクラクスの投与を再開し，サイクル 6 のアザシチジンの投与を開始した。投与 157 日目（有害事象発現前），感染予防のため，levofloxacin の投与が開始された。投与 163 日目，被験者は退院した。併発した血管炎は継続していた。

治験責任医師は，発熱性好中球減少症とベネトクラクス / プラセボ及びアザシチジンとの因果関係を「関連あり」と判断した。治験依頼者は，発熱性好中球減少症とベネトクラクス / プラセボ及びアザシチジンとの因果関係を「関連あり」と判断した。

Event 2 の臨床経過：

投与 182 日目（有害事象発現時 8[redacted] 歳），感染（原因不明）が報告された。臨床検査の結果，白血球数が 0.9 × 10^9 /L（基準範囲：3.3–8.6 × 10^9 /L）であった。CT 検査（部位の報告なし）で

は，感染源は認められなかった。その他の関連する臨床検査値を下表に示す。同日，levofloxacin の投与は中止された。投与 183 日目，投与 185 日目及び投与 188 日目に実施された血液培養検査の結果は陰性であった。ベネトクラクスの投与は中断せずに継続し，アザシチジンの投与はその時点で予定されていなかったため，行われなかった。治療として，pip / tazo が投与された。投与 190 日目，感染は回復し，感染予防のための levofloxacin の投与が再開された。併発した血管炎は継続しており，ステロイド剤が断続的に投与された。その他の詳細については報告されなかった。

治験責任医師は，感染とベネトクラクス / プラセボ及びアザシチジンとの因果関係を「関連あり」と判断した。

Event 3 の臨床経過：

投与 477 日目（本有害事象発現前），ヘモグロビン 75 g/L（基準範囲：137–168 g/L），血小板数 2×10^9 /L（基準範囲：158–348 $\times 10^9$ /L）であり，グレード 3 の貧血及びグレード 4 の血小板減少症が報告された。治療として，濃厚赤血球及び血小板が輸血された。投与 504 日目，来院時に吐血が認められ，被験者は胃腸出血のため入院した。胸部及び腹部のコンピュータ断層撮影（CT）検査の結果，出血源は食道と考えられた。上部消化管内視鏡検査の結果，胃粘膜からの出血の所見が認められた。関連する臨床検査値を下表に示す。アルゴンプラズマ凝固，濃厚赤血球輸血，血小板輸血，carbazochrome，omeprazole 及び tranexamic acid による治療が行われた。胃腸出血のため，ベネトクラクスの投与を中断し，最終投与日は投与 504 日目であった。アザシチジンの投与は有害事象発現時点で予定されていなかったため，行われなかった。投与 506 日目，ベネトクラクスの投与を再開した。投与 513 日目，胃腸出血は回復したと判断され，被験者は退院した。その後，胃腸出血の再発はなかった。貧血及び血小板減少症は継続していた。

治験責任医師は，胃腸出血とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として血小板減少症を挙げた。治験依頼者は，胃腸出血とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として原疾患の AML を有する高齢被験者における血小板減少症の合併症と関連している可能性がより高いと判断した。

Event 4 の臨床経過：

投与 533 日目，38.1°C の発熱が認められ，症状はなかった。被験者は発熱性好中球減少症のため入院した。臨床検査の結果，白血球数 0.17×10^9 /L（基準範囲：3.30–8.60 $\times 10^9$ /L），CRP 3.28 mg/dL（基準範囲：0–0.30 mg/dL），好中球数 0.02×10^9 /L（基準範囲：2.4–7.56 $\times 10^9$ /L）であった。その他の関連する臨床検査値を下表に示す。粘膜のインフルエンザ検査の結果は陰性であった。本事象の治療として meropenem が投与され，以前から継続している好中球減少症に対して pegfilgrastim が投与された。発熱性好中球減少症の転帰は継続と判断され，被験者は引き

続き入院していた。ベネトクラクスの投与は中断せずに継続し，アザシチジンの投与は有害事象発現時点で予定されていなかったため，行われなかった。

治験責任医師は，発熱性好中球減少症とベネトクラクス / プラセボ又はアザシチジンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として AML を挙げた。治験依頼者は，発熱性好中球減少症とベネトクラクス / プラセボ及びアザシチジンとの因果関係を「関連あり」と判断した。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	Neutrophils Reference Range: 2.400 to 7.5600 x 10^9/L	White Blood Cells Reference Range: 3.30 to 8.60 x 10^9/L	C-Reactive Protein Reference Range: 0 to 0.15 mg/dL
Day -7 (Screening)	Not provided	1.30	Not provided
Day 1	Not provided	1.60	Not provided
Day 28	0.051	0.60	Not provided
Day 142	2.228	3.01	14.67
Day 144	1.784	2.46	19.83
Day 145	1.791	2.42	20.09
Day 147	1.966	2.75	21.33
Day 156	Not provided	2.8	0.60
Day 182	Not provided	0.90	8.26
Day 184	Not provided	2.90	Not provided
Day 189	Not provided	1.90	0.31
Day 533	0.020	0.17	3.28 (reference range: 0 to 0.30 mg/dL)
Day 535	1.681	1.95	4.13 (reference range: 0 to 0.30 mg/dL)
Day 537	1.600	1.93	2.14 (reference range: 0 to 0.30 mg/dL)

Treatment Day	Hemoglobin Reference Range: 137 to 168 g/L	Platelets Reference Range: 158 to 348 x 10^9/L
Day -7 (screening)	103	60
Day 1	91	50
Day 491	61	25
Day 504	59	10
Day 505	57	37
Day 513	75	36
Day 533	65	4

M16-043 試験

本項では，主要解析（データカットオフ日：2019 年 2 月 15 日）及び 6 ヵ月後の追跡調査（データカットオフ日：2019 年 8 月 15 日）に基づく治験総括報告書の要約を示す。

1.0 試験方法

表 1. 試験の概要

治験の標題： A Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Phase 3 Study of Venetoclax Co-Administered with Low Dose Cytarabine Versus Low Dose Cytarabine in Treatment-Naïve Patients with Acute Myeloid Leukemia Who Are Ineligible for Intensive Chemotherapy	
施設数 / 実施国名： 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，及び米国（プエルトリコを含む）の 76 施設	
治験調整医師：[redacted], MD	
公表文献（参考資料）：なし	
治験期間： 治験開始日：2017 年 5 月 [redacted] 日 治験終了日：試験継続中 主要解析のデータカットオフ日：2019 年 2 月 15 日 6 ヵ月後の追跡調査のデータカットオフ日：2019 年 8 月 15 日	開発のフェーズ：III
目的： **主要目的**： • 未治療の急性骨髄性白血病（以下「AML」）患者に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に，プラセボと LDAC の併用投与と比較して，全生存期間（以下「OS」）が改善するか評価すること。 **副次目的**： • ベネトクラクスを LDAC と併用投与したときに，複合的完全寛解（完全寛解［以下「CR」］+血球数回復が不完全な完全寛解［以下「CRi」］；CR + CRi）を達成した被験者の割合が改善するか評価すること。 • ベネトクラクスを LDAC と併用投与したときに，CR 及び部分的血液学的回復を伴う完全寛解（以下「CRh」）（CR + CRh）を達成した被験者の割合が改善するか評価すること。 • ベネトクラクスを LDAC と併用投与したときに，サイクル 2 開始時までに複合的 CR（CR + CRi）を達成した被験者の割合が改善するか評価すること。 • ベネトクラクスを LDAC と併用投与したときに，サイクル 2 開始時までに CR 及び CRh（CR + CRh）を達成した被験者の割合が改善するか評価すること。 • ベネトクラクスを LDAC と併用投与したときに，CR 率が改善するか評価すること。 • ベネトクラクスを LDAC と併用投与したときに，輸血非依存となった被験者の割合が改善するか評価すること。	

- ベネトクラクスを LDAC と併用投与したときに，Patient Reported Outcomes Measurement Information System（以下「PROMIS」）及び Fatigue Short Form（以下「SF」）7a の患者報告アウトカム（PRO）評価に基づいて疲労が軽減するか評価すること。
- ベネトクラクスを LDAC と併用投与したときに，European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core（以下「EORTC QLQ-C30」）に基づいて被験者の全般的健康状態 / 生活の質（以下「GHS / QoL」）が改善するか評価すること。
- ベネトクラクスを LDAC と併用投与したときに，微小残存病変（以下「MRD」）陰性率が改善するか評価すること。
- ベネトクラクスを LDAC と併用投与したときに，無イベント生存期間（以下「EFS」）が改善するか評価すること。
- ベネトクラクスを LDAC と併用投与したときに，バイオマーカーサブグループ（isocitrate dehydrogenase 1/2［以下「IDH 1/2」］，FMS-like tyrosine kinase 3［以下「FLT3」］など）での寛解率及び OS が改善するか評価すること。

治験方法：

本試験は，強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の AML 患者を対象に，ベネトクラクス又はプラセボを LDAC と併用投与する第 III 相，多施設共同，無作為化，プラセボ対照，二重盲検試験であり，現在実施中である。本試験はベネトクラクスと LDAC を併用投与する Arm A（ベネトクラクス群），及びプラセボと LDAC を併用投与する Arm B（プラセボ群）の 2 つの投与群より構成された。適格性が確認された被験者をベネトクラクス群及びプラセボ群のいずれかに 2：1 の比率で無作為に割り付けた。治験薬の投与は 28 日サイクルとした。ベネトクラクス又はプラセボは，1 日 1 回連日経口投与した。また，併用薬である LDAC は各サイクルの 1 日目から 10 日目にかけて 1 日 1 回連日皮下投与した。

被験者数（計画時と解析時）：

計画時の被験者数は，併存疾患のため強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の AML 患者約 210 名であった。

本試験に組み入れられた被験者数は 211 名であった（ベネトクラクス群 143 名，プラセボ群 68 名）。主要解析時点（2019 年 2 月 15 日）及び 6 ヵ月後の追跡調査時点（2019 年 8 月 15 日）で，治験薬の投与を 1 回以上受けた被験者はいずれも 210 名（ベネトクラクス群 142 名，プラセボ群 68 名）であった。

診断と主要な組入れ基準：

世界保健機関（WHO）の分類基準に従って，組織学的に AML と診断されており，強力な寛解導入療法の適応とならない 75 歳以上の患者，又は 18 歳以上 74 歳以下で強力な寛解導入療法の適応外となる基準を 1 つ以上満たす患者を対象とした。また，Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）の Performance Status（PS）が 75 歳以上では 0–2，18 歳以上 74 歳以下では 0–3 であり，12 週以上の生存が期待できる患者とした。更に，骨髄異形成症候群に対する前治療歴（シタラビンは除く）のある患者は組み入れ可能としたが，AML に対する前治療（ヒドロキシカルバミドは除く）が行われた患者は除外した。

被験薬，用量，投与方法及びバッチ番号：

治験薬の投与は 28 日サイクルとした。ベネトクラクスは，1 日 1 回食後（朝食後が望ましい）30 分以内に経口投与した。サイクル 1 の 1–4 日目では，1 日目の用量 100 mg から，2 日目 200 mg，3 日目 400 mg，4 日目 600 mg まで増量し，以降は規定用量 600 mg で継続投与した。サイクル 1 の増量期間中（5 日目まで：4 日目の投与後 24 時間経過後まで）は入院することとした。併用薬であるシタラビン（20 mg/m^2）を各サイクルの投与 1 日目から 10 日目に連日皮下投与した。治験薬の投与は，病院，クリニック，又は治験実施地域の規制で認められればそれ以外の場所（自宅）で行った。

中程度のシトクロム P450（以下「CYP」）3A 阻害薬又は p 糖タンパク（P-gp）阻害薬を使用する場合には，サイクル 1 の 1–4 日目では，1 日目の用量 50 mg から，2 日目 100 mg，3 日目 200 mg，4 日目 300 mg まで増量し，以降は 300 mg で継続投与した。また，強力な CYP3A 阻害薬を使用する場合には，サイクル 1 の 1–4 日目では，1 日目の用量 10 mg から，2 日目 20 mg，3 日目及び 4 日目 50 mg まで増量し，以降は 50 mg で継続投与した。

被験薬	剤型	投与経路	バルクロット番号
ベネトクラクス	100 mg 錠	経口	[redacted]
ベネトクラクス	50 mg 錠	経口	[redacted]
ベネトクラクス	10 mg 錠	経口	[redacted]

ベネトクラクスは，アッヴィ社が提供した。

併用薬	剤型	投与経路	バルクロット番号
シタラビン	100 mg/5 ml 注射剤	皮下	[redacted]

シタラビンは，市販品を入手できない場合には，アッヴィ社が提供した。

対照薬，用量，投与方法及びバッチ番号：

プラセボは，ベネトクラクスと同様に経口投与した。

対照薬	剤型	投与経路	バルクロット番号
ベネトクラクス 100 mg 錠に対応するプラセボ	0 mg 錠	経口	[redacted]
ベネトクラクス 50 mg 錠に対応するプラセボ	0 mg 錠	経口	[redacted]
ベネトクラクス 10 mg 錠に対応するプラセボ	0 mg 錠	経口	[redacted]

ベネトクラクス錠に対応するプラセボは，アッヴィ社が提供した。

投与期間：

治験責任医師による評価に基づく疾患進行の確認，許容できない毒性の発現，同意撤回，若しくはその他の治験実施計画書の中止基準への抵触のうち，いずれかが認められるまでベネトクラクス，プラセボ又は LDAC の投与を継続することとした。

評価基準：

有効性：

試験期間中，以下の有効性評価項目を評価した：OS，CR，CRi，部分寛解（PR），形態学的に白血病細胞がない状態（MLFS），治療抵抗（RD），形態学的再発（MR），及び進行（以下「PD」）。

AML に対する効果は，国際研究班（以下「IWG」）が作成した AML 効果判定規準に従って評価した。PD の定義は European LeukemiaNet（ELN）の勧告に従った。被験者の治療を最適化するために，追加の治療が必要な場合には，治験実施施設の基準及び手順に従って実施することを可能とした。

被験者の治療効果は，直前の身体検査，骨髄検査結果及び直前の血液検査値に基づいて評価した。骨髄評価後の血球数回復のために次のサイクルの治験薬の投与を遅らせる必要があった被験者で，次のサイクルの 1 日目の投与前，又は追加投与が行われていない場合には，骨髄検査から 2 週間後までの血液検査値を用いて IWG による AML 効果判定規準に従って判定した。

少なくとも 1 サイクル完了したすべての被験者を対象として，IWG による AML 効果判定基準に従って治験責任医師が判定した。サイクル 1 を完了する前に治験薬の投与を中止した被験者は，評価不能と判定した。IWG による AML 効果判定基準を用いた治験責任医師による評価に加えて，治験依頼者は被験者ごとに CRh を評価した。

薬物動態：

薬物動態評価用の血液を，サイクル 1 の 1–4 日目（ベネトクラクス投与 6 時間後），サイクル 2，4，及び 8 の 5 日目のベネトクラクス投与前，並びにサイクル 2，4，及び 8 の 5 日目のシタラビン投与 0.25 時間後（中国で組み入れられた被験者は除く）に採取し，血漿中濃度を測定した。中国で組み入れられた被験者では，サイクル 1 の 10 日目に薬物動態評価用の血液を集中的に採取し，以下に示すベネトクラクスの薬物動態パラメータをノンコンパートメント法により求めた：最高血漿中濃度（以下「C_{max}」），最高血漿中濃度到達時間（T_{max}），投与後 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}24h}$），及び見かけのクリアランス（CL/F）。投与量で補正した薬物動態パラメータ（C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$）の値は，それぞれの薬物動態パラメータを投与量で除算して求めた。

安全性：

試験期間中に以下の安全性評価を実施した：有害事象，重篤な有害事象，死亡，並びに臨床検査値及びバイタルサインの変化。

統計手法：

有効性：

本試験の主要評価項目は OS とした。OS は，無作為割付け日から死亡日までの日数と定義した。

有効性の副次評価項目は，CR + CRi 率，CR + CRh 率，サイクル 2 開始時までの CR + CRi 率，サイクル 2 開始時までの CR + CRh 率，CR 率，PROMIS Fatigue SF 7a に基づく疲労度，EORTC QLQ-C30 により評価する GHS / QoL，EFS，赤血球又は血小板の輸血非依存となった被験者の割合，CR + CRi 及び MRD 陰性を達成した被験者の割合，CR + CRh 及び MRD 陰性を達成した被験者の割合，バイオマーカーのサブグループ（FLT3，IDH 1/2 など）での CR + CRi 率，バイオマーカーサブグループ（FLT3，IDH 1/2 など）での CR + CRh 率，並びにバイオマーカーサブグループ（FLT3，IDH 1/2 など）での OS とした。

薬物動態：

ベネトクラクスの個々の血漿中濃度を来院別及び時点別に示し，それらの要約も示した。また，シタラビンの個々の血漿中濃度は投与群別及び来院別に示し，それらの要約も示した。採取時期を著しく逸脱した検体は，要約統計量の算出から除外した。

安全性：

治験薬の曝露量，有害事象，重篤な有害事象，死亡，臨床検査値及びバイタルサインのパラメータの変化量を評価することで，ベネトクラクスと LDAC 併用投与の安全性を評価した。

要約 / 結論：

211 名の被験者が組み入れられ（ベネトクラクス群 143 名，プラセボ群 68 名），組み入れられたすべての被験者が最大の解析対象集団（FAS）に採用された。そのうち治験薬が少なくとも 1 回以上投与された 210 名（ベネトクラクス群 142 名，プラセボ群 68 名）が安全性解析対象集団に採用された。

有効性：

- LDAC にベネトクラクスを併用することにより，主要解析時点で死亡リスクが 25%低下し，6 ヵ月後の追跡調査時点では 30%低下した。主要解析時点で，OS の中央値はプラセボ群 4.1 ヵ月に対して，ベネトクラクス群では 7.2 ヵ月であった（$P = 0.114$［層別 log-rank 検定，両側検定］）。ベネトクラクス群のプラセボ群に対するハザード比（以下「HR」）は 0.749（95%信頼区間：0.524–1.071，$P = 0.114$）であった。

  6 ヵ月後の追跡調査時点で，OS の中央値はプラセボ群 4.1 ヵ月に対して，ベネトクラクス群では 8.4 ヵ月であった（$P = 0.040$［層別 log-rank 検定，両側検定］）。ベネトクラクス群のプラセボ群に対する HR は 0.704（95%信頼区間：0.503–0.985，$P = 0.041$）であった。
- 主要解析時点で，ベースラインの共変量で調整した，ベネトクラクス群のプラセボ群に対する HR は 0.671（95%信頼区間：0.467–0.964，$P = 0.031$）であり，プラセボ群と比較してベネトクラクス群で重要な治療効果が示された（OS の感度分析）。

  6 ヵ月後の追跡調査時点でも同様に，共変量で調整した HR は 0.647（95%信頼区間：0.461–0.909，$P = 0.012$）であり，プラセボ群と比較してベネトクラクス群で重要な治療効果の継続が示された（OS の感度分析）。
- 主要解析時点で，治験責任医師の効果判定に基づく CR + CRi 率は，ベネトクラクス群では 47.6%（95%信頼区間：39.1%–56.1%）であり，プラセボ群 13.2%（95%信頼区間：6.2%–23.6%）と比較して高かった（$P < 0.001$，Cochran-Mantel-Haenszel［以下「CMH」］検定）。寛解持続期間（CR + CRi 持続期間）の中央値は，プラセボ群 6.2 ヵ月に対して，ベネトクラクス群では 10.8 ヵ月であった。

  6 ヵ月後の追跡調査時点でも，治験責任医師の効果判定に基づく CR + CRi 率は，ベネトクラクス群では 48.3%（95%信頼区間：39.8%–56.8%），プラセボ群では 13.2%（95%信頼区間：6.2%–23.6%）であり，プラセボ群と比較してベネトクラクス群での治療効果の継続が認められた（$P < 0.001$，CMH 検定）。寛解持続期間（CR + CRi 持続期間）の中央値は，プラセボ群 6.2 ヵ月に対して，ベネトクラクス群では 11.7 ヵ月であった。
- 主要解析時点で，初回寛解（CR + CRi）までの期間の中央値は，プラセボ群 3.7 ヵ月（範囲：0.9–6.5 ヵ月）に対して，ベネトクラクス群では 1.1 ヵ月（範囲：0.8–4.7 ヵ月）であった。サイクル 2 開始時までの CR + CRi 率は，ベネトクラクス群では 34.3%であり，プラセボ群 2.9%と比較して高かった（$P < 0.001$）。

  6 ヵ月後の追跡調査時点で，初回寛解（CR + CRi）までの期間の中央値は，プラセボ群 3.7 ヵ月（範囲：0.9–6.5 ヵ月）に対して，ベネトクラクス群では 1.1 ヵ月（範囲：0.8–16.3 ヵ月）であった。サイクル 2 開始時までの CR + CRi 率は，ベネトクラクス群では 34.3%であり，プラセボ群 2.9%と比較して高かった（$P < 0.001$）。
- 主要解析時点で，CR + CRh 率は，ベネトクラクス群では 46.9%（95%信頼区間：38.5%–55.4%）であり，プラセボ群 14.7%（95%信頼区間：7.3%–25.4%）と比較して高かった（$P < 0.001$，CMH 検定）。寛解持続期間（CR + CRh 持続期間）の中央値は，プラセボ群 6.2 ヵ月に対して，ベネトクラクス群では 11.1 ヵ月であった。

  6 ヵ月後の追跡調査時点で，CR + CRh 率は，ベネトクラクス群では 48.3%（95%信頼区間：39.8%–56.8%）であり，プラセボ群 14.7%（95%信頼区間：7.3%–25.4%）と比較して高かった（$P < 0.001$，CMH 検定）。寛解持続期間（CR + CRh 持続期間）の中央値は，プラセボ群 8.3 ヵ月に対して，ベネトクラクス群では 11.7 ヵ月であった。

- 主要解析時点で，初回寛解（CR + CRh）までの期間の中央値は，プラセボ群 2.8 ヵ月（範囲：0.9–6.5 ヵ月）に対して，ベネトクラクス群では 1.0 ヵ月（範囲：0.7–5.8 ヵ月）であった。サイクル 2 開始時までの CR + CRh 率は，ベネトクラクス群では 30.8%であり，プラセボ群 4.4%と比較して高かった（$P < 0.001$）。

  6 ヵ月後の追跡調査時点で，初回寛解（CR + CRh）までの期間の中央値は，プラセボ群 2.8 ヵ月（範囲：0.9–6.5 ヵ月）に対して，ベネトクラクス群では 1.0 ヵ月（範囲：0.7–16.3 ヵ月）であった。サイクル 2 開始時までの CR + CRh 率は，ベネトクラクス群では 30.8%であり，プラセボ群 4.4%と比較して高かった（$P < 0.001$）。
- 主要解析時点で，治験責任医師の効果判定に基づく CR 率は，ベネトクラクス群では 27.3%（95%信頼区間：20.2%–35.3%）であり，プラセボ群 7.4%（95%信頼区間：2.4%–16.3%）と比較して高かった（$P < 0.001$，CMH 検定）。寛解持続期間（CR 持続期間）の中央値は，プラセボ群 8.3 ヵ月に対して，ベネトクラクス群では 11.1 ヵ月であった。

  6 ヵ月後の追跡調査時点でも，治験責任医師の効果判定に基づく CR 率は，ベネトクラクス群では 28.0%（95%信頼区間：20.8%–36.1%）であり，プラセボ群 7.4%（95%信頼区間：2.4%–16.3%）と比較して高かった（$P < 0.001$，CMH 検定）。寛解持続期間（CR 持続期間）の中央値は，プラセボ群 8.3 ヵ月に対して，ベネトクラクス群では 17.1 ヵ月であった。ベネトクラクス群の CR 率は，主要解析時点の 27.3%から 6 ヵ月後の追跡調査時点の 28.0%へと高くなったが，プラセボ群では変化がなかった。
- 主要解析時点で，赤血球及び血小板の輸血非依存（56 日以上輸血を行わない状態）を達成した被験者は，プラセボ群ではそれぞれ 12 名（17.6%）及び 22 名（32.4%）に対して，ベネトクラクス群ではそれぞれ 58 名（40.6%）及び 68 名（47.6%）であった。

  6 ヵ月後の追跡調査時点で，赤血球及び血小板の輸血非依存を達成した被験者の割合は，いずれもベネトクラクス群の方が継続して高かった。6 ヵ月後の追跡調査時点で，赤血球及び血小板の輸血非依存を達成した被験者は，プラセボ群ではそれぞれ 13 名（19.1%）及び 22 名（32.4%）であったのに対して，ベネトクラクス群ではそれぞれ 62 名（43.4%）及び 70 名（49.0%）であった。
- 主要解析時点で，赤血球輸血非依存の持続期間の中央値及び平均値は，ベネトクラクス群ではそれぞれ 118.5 日及び 169.9 日，プラセボ群ではそれぞれ 146.0 日及び 156.3 日であった。血小板輸血非依存の持続期間の中央値及び平均値は，ベネトクラクス群ではそれぞれ 163.5 日及び 194.6 日，プラセボ群ではそれぞれ 112.0 日及び 157.5 日であった。

  6 ヵ月後の追跡調査時点で，赤血球輸血非依存の持続期間の中央値及び平均値は，ベネトクラクス群ではそれぞれ 133.5 日及び 205.7 日，プラセボ群ではそれぞれ 110.0 日及び 176.6 日であった。血小板輸血非依存の持続期間の中央値及び平均値は，ベネトクラクス群ではそれぞれ 198.5 日及び 241.5 日，プラセボ群ではそれぞれ 132.5 日及び 183.1 日であった。
- 主要解析時点で，赤血球及び血小板の両方に対して輸血非依存を達成した被験者は，プラセボ群 11 名（16.2%）に対して，ベネトクラクス群では 53 名（37.1%）であった。赤血球及び血小板の両方に対して輸血非依存であった期間の中央値及び平均値は，ベネトクラクス群ではそれぞれ 132.0 日及び 176.1 日，プラセボ群ではそれぞれ 182.0 日及び 158.2 日であった。

  6 ヵ月後の追跡調査時点で，赤血球及び血小板の両方に対して輸血非依存を達成した被験者は，プラセボ群 12 名（17.6%）に対して，ベネトクラクス群では 56 名（39.2%）であった。赤血球及び血小板の両方に対して輸血非依存であった期間の中央値及び平均値は，ベネトクラクス群ではそれぞれ 159.5 日及び 217.5 日，プラセボ群ではそれぞれ 154.5 日及び 180.1 日であった。
- 主要解析時点で，ベネトクラクス群では，PROMIS による評価で疲労度スコアが改善した。ベースラインの疲労度スコアの平均値は，ベネトクラクス群では 54.28，プラセボ群では 54.89 であり，両投与群で同程度であった。疲労度スコアのベースラインからの変化量（ベネトクラクス群及びプラセボ群）は，サイクル 3（1 日目）では–2.940 及び 1.567，サイクル 5（1 日目）では–5.259 及び–0.336，サイクル 7（1 日目）では–4.625 及び–3.818，サイクル 9（1 日目）では–5.101 及び–3.453 であり，ベネトクラクス群の方がプラセボ群よりも大きかった。サイクル 3 及びサイクル 5 では，PROMIS Cancer Fatigue による評価での最小重要差（3 ポイント）以上の差が認められた。

6 ヵ月後の追跡調査時点でも，ベネトクラクス群では，PROMIS による評価で疲労度スコアの改善効果の継続が認められた。疲労度スコアのベースラインからの変化量（ベネトクラクス群及びプラセボ群）は，サイクル 3（1 日目）では–3.410 及び 1.110，サイクル 5（1 日目）では–5.489 及び–0.538，サイクル 7（1 日目）では–4.376 及び–3.855，サイクル 9（1 日目）では–5.562 及び–3.326，サイクル 11（1 日目）では–4.944 及び–1.269 であり，ベネトクラクス群の方がプラセボ群よりも大きかった。サイクル 3，サイクル 5 及びサイクル 11 では，PROMIS Cancer Fatigue による評価での最小重要差（3 ポイント）以上の差が認められた。

- 主要解析時点で，ベースラインの GHS/QoL スコアは，ベネトクラクス群では 56.96，プラセボ群では 54.52 であり，両投与群で同程度であった。GHS/QoL スコアのベースラインからの変化量（ベネトクラクス群及びプラセボ群）は，サイクル 3（1 日目）では 4.857 及び 1.941，サイクル 5（1 日目）では 16.015 及び 2.627，サイクル 7（1 日目）では 10.599 及び 3.481，サイクル 9（1 日目）では 13.299 及び 6.918 であり，ベネトクラクス群の方がプラセボ群よりも大きかった。サイクル 5，サイクル 7 及びサイクル 9 では，EORTC QLQ-C30 での最小重要差（5 ポイント）以上の差が認められた。

  6 ヵ月後の追跡調査時点で，GHS/QoL スコアのベースラインからの変化量（ベネトクラクス群及びプラセボ群）は，サイクル 3（1 日目）では 5.655 及び 2.838，サイクル 5（1 日目）では 14.841 及び 5.724，サイクル 7（1 日目）では 9.783 及び 5.913，サイクル 9（1 日目）では 15.291 及び 8.837，サイクル 11（1 日目）では 11.753 及び 11.366 であり，ベネトクラクス群の方がプラセボ群よりも大きかった。サイクル 5 及びサイクル 9 では，EORTC QLQ-C30 での最小重要差（5 ポイント）以上の差が認められた。
- 主要解析時点で，EFS は，プラセボ群と比較して，ベネトクラクス群で改善した。治験責任医師の効果判定に基づく EFS の中央値は，ベネトクラクス群では 4.7 ヵ月（95%信頼区間：3.7–6.4 ヵ月）であり，プラセボ群 2.0 ヵ月（95%信頼区間：1.6–3.1 ヵ月）と比較して長かった（HR = 0.583，$P = 0.002$［層別 log-rank 検定，両側検定］）。

  6 ヵ月後の追跡調査時点でも，ベネトクラクス群の EFS 改善効果（プラセボとの比較）は継続して認められており，ベネトクラクス群のイベントリスクは，主要解析時点で 42%低下し，6 ヵ月後の追跡調査時点では 39%低下した。治験責任医師の効果判定に基づく EFS の中央値は，ベネトクラクス群では 4.9 ヵ月（95%信頼区間：3.7–6.4 ヵ月）であり，プラセボ群 2.1 ヵ月（95%信頼区間：1.5–3.2 ヵ月）と比較して長かった（HR = 0.610，$P = 0.002$［層別 log-rank 検定，両側検定］）。
- 主要解析時点で，CR + CRi 及び MRD 陰性（$< 10^{-3}$）を達成した被験者は，ベネトクラクス群 143 名のうち 8 名（5.6%）であり，そのうち 6 名は MRD が検出下限未満（$< 10^{-4}$）であった。プラセボ群 68 名のうち 1 名（1.5%）は CR + CRi 及び MRD 陰性を達成したが，MRD が検出下限未満であった被験者はいなかった。

  6 ヵ月後の追跡調査時点で，CR + CRi 及び MRD 陰性を達成した被験者は，ベネトクラクス群 143 名のうち 9 名（6.3%）であり，そのうち 6 名は MRD が検出下限未満であった。プラセボ群 68 名のうち 1 名（1.5%）は CR + CRi 及び MRD 陰性を達成したが，MRD が検出下限未満であった被験者はいなかった。
- 主要解析時点で，CR + CRh 及び MRD 陰性を達成した被験者は，ベネトクラクス群では 143 名のうち 8 名（5.6%），プラセボ群では 68 名のうち 1 名（1.5%）であった。6 ヵ月後の追跡調査時点でも変わらなかった。
- 主要解析時点で，IDH 1/2 の変異を有する被験者（ベネトクラクス群 21 名，プラセボ群 12 名）では，ベネトクラクスと LDAC の併用投与により OS が改善した。IDH 1/2 の変異を有する被験者の OS の中央値は，プラセボ群 9.0 ヵ月に対して，ベネトクラクス群では 10.8 ヵ月であった（HR = 0.724，$P = 0.478$）。

  6 ヵ月後の追跡調査時点でも，ベネトクラクスと LDAC の併用投与による OS の改善は継続していた。IDH 1/2 の変異を有する被験者の OS の中央値は，プラセボ群 9.0 ヵ月に対して，ベネトクラクス群では 11.2 ヵ月（HR = 0.709，$P = 0.442$）であった。
- 主要解析時点及び 6 ヵ月後の追跡調査時点で，ベネトクラクスと LDAC の併用投与により，評価した副次評価項目（寛解率）について，すべての部分集団解析で改善が認められた。
- 主要解析及び 6 ヵ月後の追跡調査のいずれの時点でも地域別の部分集団解析では，ベネトクラクス群の OS は日本を除くすべての地域で良好であり，寛解率は日本を含むすべての地域でプラセボ群と比較して改善が認められた。

6 ヵ月後の追跡調査時点では，日本の部分集団での OS の中央値はプラセボ群の方が数値的に長いままであったが，ベネトクラクス群のプラセボ群に対する HR は主要解析時と比較してわずかな改善が認められた。

薬物動態：

ベネトクラクス投与前のベネトクラクスの平均血漿中濃度（0 時間）は来院日を通して一貫していた。サイクル 1 の 4 日目のベネトクラクス 600 mg 投与後（6 時間後）のベネトクラクスの平均血漿中濃度は 2.54 μg/mL であった。シタラビン投与後（0.25 時間後）のシタラビンの平均血漿中濃度はベネトクラクス群とプラセボ群でおおむね同程度であった。

安全性：

安全性については，6 ヵ月後の追跡調査時点（2019 年 8 月 15 日）での結果を示す。

AML 患者に対するベネトクラクスと LDAC の併用投与の忍容性は良好であり，発現割合の高かった有害事象は，好中球減少症（ベネトクラクス群 48.6%，プラセボ群 17.6%，以下同順），血小板減少症（45.8%，39.7%），悪心（43.0%，30.9%），下痢（33.1%，17.6%），及び発熱性好中球減少症（32.4%，29.4%）であった。全般的な安全性プロファイルはベネトクラクスの既知の安全性プロファイルと一貫しており，特に AML 患者を対象としたこれまでの臨床試験と一貫していた。

全体として，グレード 3 以上の有害事象の発現割合は，プラセボ群 95.6%に対して，ベネトクラクス群では 97.2%と同程度であった。グレード 3 以上の有害事象の発現割合が最も高かった器官別大分類（SOC）は，両投与群とも「血液およびリンパ系障害」（ベネトクラクス群 78.9%，プラセボ群 73.5%，以下同順）であり，次いで「感染症および寄生虫症」（43.0%，50.0%）及び「代謝および栄養障害」（28.2%，32.4%）であった。

グレード 3 以上の有害事象の発現割合で，ベネトクラクス群の方がプラセボ群よりも低かった SOC は「感染症および寄生虫症」のほか「心臓障害」（ベネトクラクス群 9.2%，プラセボ群 16.2%，以下同順）及び「呼吸器，胸郭および縦隔障害」（8.5%，16.2%）であった。一方，グレード 3 以上の有害事象（発現割合）でベネトクラクス群の方がプラセボ群よりも高かった SOC は「臨床検査」（21.1%，14.7%）及び「胃腸障害」（13.4%，8.8%）であった。

治験責任医師によって治験薬（ベネトクラクス又はプラセボ）との因果関係「関連あり」と判断された有害事象（重症度を問わない）の発現割合は，ベネトクラクス群では 74.6%，プラセボ群では 69.1%であった。ベネトクラクスとの因果関係「関連あり」と判断された有害事象のうち発現割合の高かった事象は，好中球減少症（34.5%），血小板減少症（31.7%），悪心（27.5%），貧血（19.7%），及び発熱性好中球減少症（16.9%）であった。LDAC との因果関係「関連あり」と判断された有害事象のうち発現割合の高かった事象は，好中球減少症（ベネトクラクス群 35.9%，プラセボ群 11.8%，以下同順），血小板減少症（33.8%，26.5%）及び悪心（29.6%，25.0%）であった。

重篤な有害事象は，ベネトクラクス群では 66.9%，プラセボ群では 61.8%に報告された。重篤な有害事象の発現割合が最も高かった SOC は両投与群とも「感染症および寄生虫症」（ベネトクラクス群 37.3%，プラセボ群 36.8%，以下同順）であり，次いで「血液およびリンパ系障害」（23.2%，23.5%）であった。いずれも発現割合は両投与群で同程度であった。また，「心臓障害」（SOC）に該当する重篤な有害事象の発現割合も両投与群で同程度であった。最も発現割合の高かった重篤な有害事象は発熱性好中球減少症（16.9%，17.6%）であり，次いで肺炎（14.1%，10.3%）であった。その他の重篤な有害事象の発現割合はいずれも 10%未満であった。

6 ヵ月後の追跡調査時点で，合計 153 名（ベネトクラクス群 99 名［69.7%］，プラセボ群 54 名［79.4%］）が死亡した。治験薬の初回投与から 30 日以内に死亡した被験者はベネトクラクス群 18 名（12.7%）及びプラセボ群 11 名（16.2%）であり，治験薬の初回投与から 60 日以内に死亡した被験者はベネトクラクス群 29 名（20.4%）及びプラセボ群 21 名（30.9%）であった。ベネトクラクス群では，61 名（43.0%）の死因が疾患進行によるものであり，その他は疾患進行によるものではない（36 名）又は原因が不明である（2 名）と治験責任医師により判断された。プラセボ群では，37 名（54.4%）の死因が疾患進行によるものであり，その他は疾患進行によるものではない（14 名）又は原因が不明である（3 名）と治験責任医師により判断された。死亡に至った有害事象を発現した被験者は，ベネトクラクス群 33 名（23.2%），プラセボ群 14 名（20.6%）であり，発現割合は両投与群で同程度であった。死亡に至った有害事象の発現割合が最も高かった SOC は両投与群とも「感染症および寄生

虫症」（ベネトクラクス群 14.8%，プラセボ群 10.3%，以下同順）であり，発現割合はベネトクラクス群の方が高かった。死亡に至った有害事象の発現割合で，ベネトクラクス群の方がプラセボ群より低かった SOC は「一般・全身障害および投与部位の状態」（1.4%，4.4%），「心臓障害」（2.1%，2.9%），及び「呼吸器，胸郭および縦隔障害」（0.7%，1.5%）であった。ベネトクラクス群で 2%以上の被験者に発現した死亡に至った有害事象は，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%），及び急性心不全（3 名，2.1%）であった。プラセボ群で 2%以上の被験者に発現した死亡に至った有害事象は，敗血症性ショック（3 名，4.4%）だけであった。

Howard 基準に該当した被験者は，プラセボ群 1 名（1.5%）に対して，ベネトクラクス群では 9 名（6.3%）であり，発現割合はベネトクラクス群の方が高かった。腫瘍崩壊症候群（以下「TLS」）を発現した 8 名すべてがベネトクラクス群であり，7 名では重症度がグレード 3 以上であった。そのうちの 2 名（被験者番号 33301 及び 70403：両被験者とも TLS のリスクが高かった）に発現した TLS は重篤な有害事象であり，死亡に至った（重症度はグレード 5）。これら 2 名の TLS は，ベネトクラクスとの因果関係「関連あり」と判断された。

「出血」（MedDRA 標準検索式［SMQ］，狭域）に含まれる有害事象の発現割合は，プラセボ群 21 名（30.9%）に対して，ベネトクラクス群では 59 名（41.5%）であり，ベネトクラクス群の方が高かった。これら「出血」に含まれる有害事象の大多数は「胃腸障害」（SOC）に含まれる事象であった（ベネトクラクス群 17.6%，プラセボ群 19.1%）。グレード 3 以上の「出血」に含まれる有害事象の発現割合は，プラセボ群 5 名（7.4%）に対して，ベネトクラクス群では 16 名（11.3%）であり，ベネトクラクス群の方が数値的に高かった。「出血」に含まれる重篤な有害事象の発現割合は，プラセボ群 4 名（5.9%）に対して，ベネトクラクス群では 12 名（8.5%）であり，発現割合はベネトクラクス群の方が数値的に高かった。重篤な有害事象と判断された上部消化管出血が 2 名（被験者番号 63301 及び 63302）に発現し，いずれも重症度はグレード 2 であり，両被験者とも試験終了前に回復した。死亡に至った「出血」の発現割合は，ベネトクラクス群では 1.4%，プラセボ群では 1.5%であり，両投与群で同程度であった。

以上より，強力な寛解導入療法の適応とならない AML 患者を対象とした，ベネトクラクスと LDAC の併用投与の安全性プロファイルは，管理可能であり，LDAC を単剤投与したときの安全性プロファイルとおおむね一貫していた。

結論：

強力な寛解導入療法の適応とならない AML 患者でのベネトクラクスの忍容性は良好であった。ベネトクラクスと LDAC の併用投与は，良好なベネフィット・リスクプロファイルを示した。管理可能な毒性プロファイルであり，この患者集団では治療選択肢がほとんどないことを考慮すると，OS の中央値の延長効果及び寛解率，輸血非依存割合など副次評価項目の改善は臨床的に意味があるものと考えられる。

ベネトクラクス投与前のベネトクラクスの平均血漿中濃度（0 時間）は来院日を通して一貫していた。サイクル 1 の 4 日目のベネトクラクス 600 mg 投与後（6 時間後）のベネトクラクスの平均血漿中濃度は 2.54 µg/mL であった。シタラビン投与後（0.25 時間後）のシタラビンの平均血漿中濃度はベネトクラクス群とプラセボ群でおおむね同程度であった。

発現したすべての有害事象を表 2 に，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 3 に，LDAC との因果関係「関連あり」の有害事象を表 4 に示した。死亡に至った有害事象を表 5 に，重篤な有害事象を表 6 に，死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象の一覧を 2.7.4.7 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を表 7 に，LDAC の投与中止に至った有害事象を表 8 に示した。

表 2. すべての有害事象（M16-043 試験）

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	PLACEBO + LDAC (N=68) n (%)	VENETOCLAX 600 MG QD + LDAC (N=142) n (%)
ANY ADVERSE EVENT	67 (98.5)	141 (99.3)
血液およびリンパ系障害	51 (75.0)	116 (81.7)
好中球減少症	12 (17.6)	69 (48.6)
血小板減少症	27 (39.7)	65 (45.8)
発熱性好中球減少症	20 (29.4)	46 (32.4)
貧血	15 (22.1)	41 (28.9)
白血球減少症	5 (7.4)	18 (12.7)
播種性血管内凝固	0	5 (3.5)
白血球増加症	5 (7.4)	3 (2.1)
凝血異常	2 (2.9)	2 (1.4)
著明な白血球増多	0	2 (1.4)
ビタミンＢ１２欠乏性貧血	0	1 (0.7)
自己免疫性溶血性貧血	0	1 (0.7)
骨髄機能不全	0	1 (0.7)
好酸球増加症	0	1 (0.7)
顆粒球減少症	0	1 (0.7)
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)
リンパ節痛	0	1 (0.7)
リンパ球減少症	3 (4.4)	1 (0.7)
脾腫	0	1 (0.7)
血小板減少性紫斑病	1 (1.5)	1 (0.7)
血小板増加症	1 (1.5)	1 (0.7)
無顆粒球症	1 (1.5)	0
低フィブリノゲン血症	1 (1.5)	0
リンパ節症	1 (1.5)	0
リンパ球増加症	1 (1.5)	0
心臓障害	16 (23.5)	26 (18.3)
心房細動	4 (5.9)	8 (5.6)
心不全	3 (4.4)	4 (2.8)

表 2. すべての有害事象（M16-043 試験）（続き）

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	PLACEBO + LDAC (N=68) n (%)	VENETOCLAX 600 MG QD + LDAC (N=142) n (%)
急性心不全	1 (1.5)	4 (2.8)
うっ血性心不全	2 (2.9)	3 (2.1)
頻脈	1 (1.5)	3 (2.1)
狭心症	1 (1.5)	2 (1.4)
上室性期外収縮	0	2 (1.4)
心室性頻脈	0	2 (1.4)
心房頻脈	0	1 (0.7)
慢性心不全	0	1 (0.7)
左室不全	0	1 (0.7)
心嚢液貯留	1 (1.5)	1 (0.7)
右室不全	0	1 (0.7)
急性心筋梗塞	1 (1.5)	0
心停止	1 (1.5)	0
心臓弁膜疾患	1 (1.5)	0
心血管障害	1 (1.5)	0
期外収縮	2 (2.9)	0
心筋虚血	1 (1.5)	0
洞性頻脈	1 (1.5)	0
心室性期外収縮	1 (1.5)	0
心室細動	1 (1.5)	0
耳および迷路障害	3 (4.4)	6 (4.2)
回転性めまい	1 (1.5)	4 (2.8)
耳閉	0	1 (0.7)
耳垢分泌過多	0	1 (0.7)
耳鳴	1 (1.5)	1 (0.7)
難聴	1 (1.5)	0
内分泌障害	3 (4.4)	0
副甲状腺機能亢進症	2 (2.9)	0
甲状腺機能低下症	2 (2.9)	0

表 2. すべての有害事象（M16-043 試験）（続き）

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	PLACEBO + LDAC (N=68) n (%)	VENETOCLAX 600 MG QD + LDAC (N=142) n (%)
眼障害	7 (10.3)	19 (13.4)
結膜出血	1 (1.5)	7 (4.9)
眼乾燥	0	3 (2.1)
霧視	0	3 (2.1)
眼瞼血腫	0	2 (1.4)
眼瞼浮腫	1 (1.5)	2 (1.4)
流涙増加	0	2 (1.4)
網膜出血	0	2 (1.4)
視力障害	0	2 (1.4)
眼精疲労	0	1 (0.7)
白内障	0	1 (0.7)
眼痛	0	1 (0.7)
眼充血	2 (2.9)	1 (0.7)
羞明	0	1 (0.7)
眼瞼外反	1 (1.5)	0
眼瞼紅斑	2 (2.9)	0
眼球浮腫	1 (1.5)	0
胃腸障害	47 (69.1)	106 (74.6)
悪心	21 (30.9)	61 (43.0)
下痢	12 (17.6)	47 (33.1)
嘔吐	10 (14.7)	41 (28.9)
便秘	22 (32.4)	29 (20.4)
腹痛	3 (4.4)	17 (12.0)
口内炎	0	14 (9.9)
上腹部痛	2 (2.9)	9 (6.3)
消化不良	2 (2.9)	9 (6.3)
口腔内潰瘍形成	2 (2.9)	6 (4.2)
肛門周囲痛	2 (2.9)	6 (4.2)
口腔内出血	0	5 (3.5)
アフタ性潰瘍	3 (4.4)	4 (2.8)
胃腸出血	1 (1.5)	4 (2.8)

表 2. すべての有害事象（M16-043 試験）（続き）

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	PLACEBO + LDAC (N=68) n (%)	VENETOCLAX 600 MG QD + LDAC (N=142) n (%)
歯肉出血	1 (1.5)	4 (2.8)
血便排泄	4 (5.9)	4 (2.8)
歯痛	1 (1.5)	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)
口腔内痛	0	3 (2.1)
上部消化管出血	0	3 (2.1)
腹部不快感	1 (1.5)	2 (1.4)
口内乾燥	1 (1.5)	2 (1.4)
嚥下障害	1 (1.5)	2 (1.4)
痔核	3 (4.4)	2 (1.4)
腹部膨満	1 (1.5)	1 (0.7)
下腹部痛	0	1 (0.7)
裂肛	0	1 (0.7)
肛門出血	0	1 (0.7)
呼気臭	0	1 (0.7)
口唇のひび割れ	0	1 (0.7)
齲歯	0	1 (0.7)
歯不快感	0	1 (0.7)
糞塊	0	1 (0.7)
胃出血	0	1 (0.7)
胃炎	0	1 (0.7)
びらん性胃炎	0	1 (0.7)
出血性胃炎	0	1 (0.7)
胃食道逆流性疾患	2 (2.9)	1 (0.7)
舌炎	0	1 (0.7)
口唇出血	0	1 (0.7)
吸収不良	0	1 (0.7)
口腔障害	0	1 (0.7)
急性膵炎	0	1 (0.7)
肛門周囲紅斑	0	1 (0.7)
歯周病	0	1 (0.7)

表 2. すべての有害事象（M16-043 試験）（続き）

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	PLACEBO + LDAC (N=68) n (%)	VENETOCLAX 600 MG QD + LDAC (N=142) n (%)
直腸炎	0	1 (0.7)
小腸閉塞	0	1 (0.7)
舌潰瘍	0	1 (0.7)
歯髄出血	0	1 (0.7)
鼓腸	1 (1.5)	0
痔出血	1 (1.5)	0
口唇潰瘍	1 (1.5)	0
嚥下痛	1 (1.5)	0
口腔挫傷	1 (1.5)	0
直腸出血	2 (2.9)	0
舌変色	1 (1.5)	0
毛舌症	1 (1.5)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	35 (51.5)	76 (53.5)
発熱	13 (19.1)	25 (17.6)
疲労	10 (14.7)	22 (15.5)
末梢性浮腫	14 (20.6)	20 (14.1)
無力症	8 (11.8)	17 (12.0)
胸痛	1 (1.5)	5 (3.5)
悪寒	2 (2.9)	4 (2.8)
倦怠感	4 (5.9)	4 (2.8)
末梢腫脹	1 (1.5)	4 (2.8)
非心臓性胸痛	1 (1.5)	3 (2.1)
浮腫	0	3 (2.1)
胸部不快感	0	2 (1.4)
疼痛	0	2 (1.4)
カテーテル留置部位びらん	0	1 (0.7)
カテーテル留置部位紅斑	0	1 (0.7)
カテーテル留置部位出血	1 (1.5)	1 (0.7)
カテーテル留置部位疼痛	1 (1.5)	1 (0.7)
カテーテル留置部位そう痒感	0	1 (0.7)
カテーテル留置部位関連反応	0	1 (0.7)

表 2. すべての有害事象（M16-043 試験）（続き）

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	PLACEBO + LDAC (N=68) n (%)	VENETOCLAX 600 MG QD + LDAC (N=142) n (%)
カテーテル留置部位小水疱	0	1 (0.7)
捻髪音	0	1 (0.7)
嚢胞	0	1 (0.7)
不快感	0	1 (0.7)
歩行障害	1 (1.5)	1 (0.7)
全身健康状態低下	2 (2.9)	1 (0.7)
全身性浮腫	0	1 (0.7)
注入部位発疹	0	1 (0.7)
注入部位腫脹	0	1 (0.7)
注射部位内出血	0	1 (0.7)
注射部位炎症	0	1 (0.7)
注射部位疼痛	0	1 (0.7)
限局性浮腫	1 (1.5)	1 (0.7)
粘膜出血	0	1 (0.7)
粘膜の炎症	1 (1.5)	1 (0.7)
多臓器機能不全症候群	1 (1.5)	1 (0.7)
異物感	0	1 (0.7)
軟部組織の炎症	0	1 (0.7)
突然死	0	1 (0.7)
恥骨上痛	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)
血管穿刺部位疼痛	0	1 (0.7)
乾燥症	0	1 (0.7)
カテーテル留置部位変色	1 (1.5)	0
カテーテル留置部位血腫	1 (1.5)	0
カテーテル留置部位腫脹	1 (1.5)	0
死亡	1 (1.5)	0
顔面痛	1 (1.5)	0
高熱	1 (1.5)	0
埋込み部位疼痛	1 (1.5)	0
インフルエンザ様疾患	1 (1.5)	0

表 2. すべての有害事象（M16-043 試験）（続き）

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	PLACEBO + LDAC (N=68) n (%)	VENETOCLAX 600 MG QD + LDAC (N=142) n (%)
粘膜乾燥	1 (1.5)	0
肝胆道系障害	5 (7.4)	12 (8.5)
高ビリルビン血症	1 (1.5)	3 (2.1)
急性胆嚢炎	0	2 (1.4)
胆嚢炎	0	1 (0.7)
慢性胆嚢炎	0	1 (0.7)
薬物性肝障害	0	1 (0.7)
胆嚢腫大	0	1 (0.7)
肝機能異常	2 (2.9)	1 (0.7)
肝病変	1 (1.5)	1 (0.7)
脂肪肝	0	1 (0.7)
肝細胞損傷	0	1 (0.7)
高トランスアミナーゼ血症	0	1 (0.7)
肝障害	0	1 (0.7)
黄疸眼	1 (1.5)	0
免疫系障害	1 (1.5)	1 (0.7)
薬物過敏症	1 (1.5)	1 (0.7)
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)

表 2. すべての有害事象（M16-043 試験）（続き）

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	PLACEBO + LDAC (N=68) n (%)	VENETOCLAX 600 MG QD + LDAC (N=142) n (%)
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)
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)

表 2. すべての有害事象（M16-043 試験）（続き）

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	PLACEBO + LDAC (N=68) n (%)	VENETOCLAX 600 MG QD + LDAC (N=142) n (%)
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)
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)
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)

表 2. すべての有害事象（M16-043 試験）（続き）

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	PLACEBO + LDAC (N=68) n (%)	VENETOCLAX 600 MG QD + LDAC (N=142) n (%)
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)
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
傷害、中毒および処置合併症	9 (13.2)	38 (26.8)
転倒	0	14 (9.9)
輸血反応	1 (1.5)	7 (4.9)
処置による疼痛	3 (4.4)	6 (4.2)

表 2. すべての有害事象（M16-043 試験）（続き）

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	PLACEBO + LDAC (N=68) n (%)	VENETOCLAX 600 MG QD + LDAC (N=142) n (%)
挫傷	2 (2.9)	4 (2.8)
裂傷	0	4 (2.8)
アレルギー性輸血反応	1 (1.5)	2 (1.4)
頭部損傷	0	2 (1.4)
熱傷	0	2 (1.4)
労働災害	0	1 (0.7)
眼挫傷	0	1 (0.7)
股関節部骨折	0	1 (0.7)
四肢損傷	0	1 (0.7)
口唇損傷	0	1 (0.7)
腰椎骨折	0	1 (0.7)
投薬過誤	0	1 (0.7)
末梢神経損傷	0	1 (0.7)
処置後出血	0	1 (0.7)
引っかき傷	0	1 (0.7)
皮膚損傷	0	1 (0.7)
脊椎骨折	0	1 (0.7)
皮下血腫	0	1 (0.7)
腱断裂	0	1 (0.7)
組織損傷	0	1 (0.7)
血管確保部位出血	0	1 (0.7)
肛門損傷	1 (1.5)	0
上腕骨骨折	1 (1.5)	0
外傷性血腫	1 (1.5)	0
外傷性血胸	1 (1.5)	0
臨床検査	22 (32.4)	54 (38.0)
血中ビリルビン増加	1 (1.5)	16 (11.3)
白血球数減少	4 (5.9)	15 (10.6)
体重減少	2 (2.9)	14 (9.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (5.9)	13 (9.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5 (7.4)	10 (7.0)

表 2. すべての有害事象（M16-043 試験）（続き）

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	PLACEBO + LDAC (N=68) n (%)	VENETOCLAX 600 MG QD + LDAC (N=142) n (%)
好中球数減少	3 (4.4)	10 (7.0)
血小板数減少	4 (5.9)	8 (5.6)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (1.5)	4 (2.8)
血中クレアチニン増加	2 (2.9)	3 (2.1)
国際標準比増加	2 (2.9)	3 (2.1)
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (2.9)	2 (1.4)
血中ブドウ糖増加	1 (1.5)	2 (1.4)
Ｃ－反応性蛋白増加	1 (1.5)	2 (1.4)
リンパ球数減少	1 (1.5)	2 (1.4)
体重増加	0	2 (1.4)
アンチトロンビンＩＩＩ減少	0	1 (0.7)
血中マグネシウム減少	0	1 (0.7)
血中尿酸増加	1 (1.5)	1 (0.7)
体温上昇	0	1 (0.7)
呼吸音異常	0	1 (0.7)
心雑音	0	1 (0.7)
肝酵素上昇	0	1 (0.7)
肝機能検査異常	1 (1.5)	1 (0.7)
肝機能検査値上昇	1 (1.5)	1 (0.7)
乳房撮影異常	0	1 (0.7)
尿検査異常	0	1 (0.7)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1 (1.5)	0
抗ＨＬＡ抗体検査陽性	1 (1.5)	0
血中尿素増加	1 (1.5)	0
間接クームス試験陽性	1 (1.5)	0
心電図異常Ｔ波	1 (1.5)	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (1.5)	0
全身健康状態異常	1 (1.5)	0
心拍数増加	1 (1.5)	0
リンパ球数増加	2 (2.9)	0
血清フェリチン増加	1 (1.5)	0

表 2. すべての有害事象（M16-043 試験）（続き）

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	PLACEBO + LDAC (N=68) n (%)	VENETOCLAX 600 MG QD + LDAC (N=142) n (%)
代謝および栄養障害	40 (58.8)	87 (61.3)
低カリウム血症	17 (25.0)	44 (31.0)
食欲減退	13 (19.1)	31 (21.8)
低カルシウム血症	8 (11.8)	13 (9.2)
低マグネシウム血症	6 (8.8)	13 (9.2)
高リン酸塩血症	3 (4.4)	11 (7.7)
低アルブミン血症	9 (13.2)	9 (6.3)
低ナトリウム血症	7 (10.3)	9 (6.3)
腫瘍崩壊症候群	0	8 (5.6)
脱水	3 (4.4)	7 (4.9)
高血糖	5 (7.4)	6 (4.2)
高カリウム血症	1 (1.5)	6 (4.2)
低リン酸血症	4 (5.9)	5 (3.5)
痛風	0	4 (2.8)
栄養障害	0	4 (2.8)
水分過負荷	1 (1.5)	3 (2.1)
低血糖	0	3 (2.1)
糖尿病	2 (2.9)	2 (1.4)
電解質失調	0	2 (1.4)
高尿酸血症	1 (1.5)	2 (1.4)
血液量増加症	0	2 (1.4)
異常体重減少	0	1 (0.7)
悪液質	1 (1.5)	1 (0.7)
体液貯留	1 (1.5)	1 (0.7)
ヘモジデリン沈着症	0	1 (0.7)
高ナトリウム血症	1 (1.5)	1 (0.7)
低蛋白血症	0	1 (0.7)
低尿酸血症	0	1 (0.7)
鉄過剰	0	1 (0.7)
多飲症	0	1 (0.7)
ナトリウム貯留	0	1 (0.7)
ビタミンＢ１２欠乏	1 (1.5)	1 (0.7)

表 2. すべての有害事象（M16-043 試験）（続き）

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	PLACEBO + LDAC (N=68) n (%)	VENETOCLAX 600 MG QD + LDAC (N=142) n (%)
ビタミンD欠乏	0	1 (0.7)
食欲障害	1 (1.5)	0
高カルシウム血症	1 (1.5)	0
代謝性アシドーシス	1 (1.5)	0
筋骨格系および結合組織障害	18 (26.5)	44 (31.0)
関節痛	2 (2.9)	11 (7.7)
背部痛	5 (7.4)	9 (6.3)
四肢痛	3 (4.4)	6 (4.2)
筋骨格痛	3 (4.4)	5 (3.5)
筋肉痛	2 (2.9)	4 (2.8)
頚部痛	3 (4.4)	4 (2.8)
変形性関節症	2 (2.9)	3 (2.1)
関節炎	0	2 (1.4)
骨痛	1 (1.5)	2 (1.4)
側腹部痛	0	2 (1.4)
関節滲出液	0	2 (1.4)
筋痙縮	0	2 (1.4)
筋力低下	2 (2.9)	2 (1.4)
脊椎痛	0	2 (1.4)
骨病変	0	1 (0.7)
滑液包炎	0	1 (0.7)
尾骨痛	0	1 (0.7)
外骨腫	0	1 (0.7)
痛風性関節炎	0	1 (0.7)
関節腫脹	1 (1.5)	1 (0.7)
筋骨格系胸痛	1 (1.5)	1 (0.7)
筋骨格硬直	0	1 (0.7)
リウマチ性多発筋痛	0	1 (0.7)
横紋筋融解症	0	1 (0.7)
変形性脊椎症	0	1 (0.7)
結晶性関節障害	1 (1.5)	0

表 2. すべての有害事象（M16-043 試験）（続き）

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	PLACEBO + LDAC (N=68) n (%)	VENETOCLAX 600 MG QD + LDAC (N=142) n (%)
腱付着部症	1 (1.5)	0
筋膜炎	1 (1.5)	0
尺骨部痛	1 (1.5)	0
筋炎	1 (1.5)	0
腱炎	1 (1.5)	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）	4 (5.9)	6 (4.2)
癌疼痛	2 (2.9)	1 (0.7)
白血病歯肉浸潤	0	1 (0.7)
白血病肺浸潤	0	1 (0.7)
神経腫	0	1 (0.7)
陰茎疣贅	0	1 (0.7)
皮膚有棘細胞癌	0	1 (0.7)
腫瘍熱	2 (2.9)	0
神経系障害	15 (22.1)	49 (34.5)
頭痛	3 (4.4)	20 (14.1)
浮動性めまい	2 (2.9)	12 (8.5)
味覚異常	1 (1.5)	4 (2.8)
錯感覚	0	4 (2.8)
感覚鈍麻	0	3 (2.1)
嗜眠	0	3 (2.1)
失神寸前の状態	1 (1.5)	3 (2.1)
傾眠	3 (4.4)	3 (2.1)
失神	0	3 (2.1)
脳血管発作	0	2 (1.4)
痙攣発作	0	2 (1.4)
振戦	0	2 (1.4)
平衡障害	0	1 (0.7)
脳出血	0	1 (0.7)
意識レベルの低下	0	1 (0.7)

表 2. すべての有害事象（M16-043 試験）（続き）

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	PLACEBO + LDAC (N=68) n (%)	VENETOCLAX 600 MG QD + LDAC (N=142) n (%)
注意力障害	0	1 (0.7)
頭蓋内出血	1 (1.5)	1 (0.7)
起立不耐性	0	1 (0.7)
末梢性感覚ニューロパチー	0	1 (0.7)
中毒性脳症	0	1 (0.7)
一過性脳虚血発作	1 (1.5)	1 (0.7)
脳血腫	1 (1.5)	0
虚血性脳卒中	1 (1.5)	0
記憶障害	1 (1.5)	0
片頭痛	1 (1.5)	0
運動機能障害	1 (1.5)	0
多発ニューロパチー	1 (1.5)	0
精神障害	19 (27.9)	38 (26.8)
不眠症	9 (13.2)	20 (14.1)
譫妄	2 (2.9)	6 (4.2)
うつ病	1 (1.5)	6 (4.2)
不安	3 (4.4)	5 (3.5)
錯乱状態	5 (7.4)	3 (2.1)
失見当識	1 (1.5)	2 (1.4)
幻覚	0	2 (1.4)
激越	0	1 (0.7)
精神障害	0	1 (0.7)
落ち着きのなさ	1 (1.5)	1 (0.7)
情動障害	1 (1.5)	0
大うつ病	1 (1.5)	0
腎および尿路障害	11 (16.2)	23 (16.2)
急性腎障害	5 (7.4)	7 (4.9)
腎機能障害	0	4 (2.8)
排尿困難	2 (2.9)	3 (2.1)
慢性腎臓病	1 (1.5)	2 (1.4)

表 2. すべての有害事象（M16-043 試験）（続き）

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	PLACEBO + LDAC (N=68) n (%)	VENETOCLAX 600 MG QD + LDAC (N=142) n (%)
血尿	0	2 (1.4)
尿閉	0	2 (1.4)
膀胱痙縮	0	1 (0.7)
水腎症	0	1 (0.7)
夜間頻尿	0	1 (0.7)
頻尿	0	1 (0.7)
多尿	0	1 (0.7)
腎不全	0	1 (0.7)
腎臓痛	0	1 (0.7)
腎症	1 (1.5)	0
排尿躊躇	1 (1.5)	0
尿失禁	1 (1.5)	0
生殖系および乳房障害	2 (2.9)	7 (4.9)
骨盤痛	0	2 (1.4)
腟瘤	0	1 (0.7)
精巣上体嚢胞	0	1 (0.7)
勃起不全	0	1 (0.7)
女性化乳房	0	1 (0.7)
子宮出血	0	1 (0.7)
外陰腟そう痒症	0	1 (0.7)
良性前立腺肥大症	1 (1.5)	0
性器潰瘍形成	1 (1.5)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	25 (36.8)	54 (38.0)
鼻出血	3 (4.4)	15 (10.6)
咳嗽	6 (8.8)	14 (9.9)
呼吸困難	5 (7.4)	11 (7.7)
口腔咽頭痛	3 (4.4)	6 (4.2)
労作性呼吸困難	1 (1.5)	5 (3.5)
喀血	0	5 (3.5)
低酸素症	2 (2.9)	5 (3.5)

表 2. すべての有害事象（M16-043 試験）（続き）

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	PLACEBO + LDAC (N=68) n (%)	VENETOCLAX 600 MG QD + LDAC (N=142) n (%)
胸水	5 (7.4)	5 (3.5)
湿性咳嗽	1 (1.5)	5 (3.5)
鼻漏	2 (2.9)	3 (2.1)
鼻閉	1 (1.5)	2 (1.4)
呼吸不全	1 (1.5)	2 (1.4)
喘鳴	1 (1.5)	2 (1.4)
急性肺水腫	2 (2.9)	1 (0.7)
急性呼吸不全	2 (2.9)	1 (0.7)
無気肺	0	1 (0.7)
発声障害	1 (1.5)	1 (0.7)
しゃっくり	0	1 (0.7)
肺浸潤	2 (2.9)	1 (0.7)
鼻乾燥	0	1 (0.7)
器質化肺炎	0	1 (0.7)
咽頭出血	0	1 (0.7)
胸膜痛	0	1 (0.7)
誤嚥性肺炎	0	1 (0.7)
気胸	1 (1.5)	1 (0.7)
肺胞出血	0	1 (0.7)
肺出血	0	1 (0.7)
肺高血圧症	0	1 (0.7)
肺腫瘤	0	1 (0.7)
肺水腫	1 (1.5)	1 (0.7)
逆流性喉頭炎	0	1 (0.7)
気道うっ血	0	1 (0.7)
上気道の炎症	0	1 (0.7)
喉頭浮腫	1 (1.5)	0
肺硬化	1 (1.5)	0
肺障害	1 (1.5)	0
呼吸窮迫	1 (1.5)	0

表 2. すべての有害事象（M16-043 試験）（続き）

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	PLACEBO + LDAC (N=68) n (%)	VENETOCLAX 600 MG QD + LDAC (N=142) n (%)
皮膚および皮下組織障害	24 (35.3)	47 (33.1)
発疹	5 (7.4)	10 (7.0)
そう痒症	3 (4.4)	8 (5.6)
紅斑	4 (5.9)	7 (4.9)
皮膚乾燥	1 (1.5)	6 (4.2)
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)
斑状丘疹状皮疹	1 (1.5)	3 (2.1)
脱毛症	1 (1.5)	2 (1.4)
皮膚炎	1 (1.5)	2 (1.4)
アレルギー性皮膚炎	0	2 (1.4)
水疱性皮膚炎	0	2 (1.4)
皮膚病変	3 (4.4)	2 (1.4)
ざ瘡	0	1 (0.7)
褥瘡性潰瘍	2 (2.9)	1 (0.7)
薬疹	0	1 (0.7)
湿疹	2 (2.9)	1 (0.7)
皮脂欠乏性湿疹	1 (1.5)	1 (0.7)
環状肉芽腫	0	1 (0.7)
皮下出血	2 (2.9)	1 (0.7)
多汗症	1 (1.5)	1 (0.7)
寝汗	0	1 (0.7)
丘疹	0	1 (0.7)
ばら色粃糠疹	0	1 (0.7)
全身性そう痒症	0	1 (0.7)
毛孔性皮疹	0	1 (0.7)
全身性皮疹	0	1 (0.7)
丘疹性皮疹	0	1 (0.7)
丘疹落屑性皮疹	0	1 (0.7)
皮膚灼熱感	0	1 (0.7)
皮膚変色	0	1 (0.7)

表 2. すべての有害事象（M16-043 試験）（続き）

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	PLACEBO + LDAC (N=68) n (%)	VENETOCLAX 600 MG QD + LDAC (N=142) n (%)
皮膚びらん	0	1 (0.7)
皮膚亀裂	0	1 (0.7)
皮膚刺激	0	1 (0.7)
皮膚潰瘍	1 (1.5)	1 (0.7)
蕁麻疹	0	1 (0.7)
皮膚血管炎	1 (1.5)	0
結節性紅斑	1 (1.5)	0
扁平苔癬	1 (1.5)	0
紅斑性皮疹	1 (1.5)	0
脂漏性皮膚炎	1 (1.5)	0
皮膚腫瘤	1 (1.5)	0
血管障害	14 (20.6)	39 (27.5)
高血圧	7 (10.3)	14 (9.9)
低血圧	2 (2.9)	14 (9.9)
血腫	0	6 (4.2)
深部静脈血栓症	1 (1.5)	2 (1.4)
鎖骨下静脈血栓症	0	2 (1.4)
表在性血栓性静脈炎	0	2 (1.4)
大動脈狭窄	0	1 (0.7)
腋窩静脈血栓症	0	1 (0.7)
頚静脈血栓症	0	1 (0.7)
起立性低血圧	1 (1.5)	1 (0.7)
血栓性静脈炎	1 (1.5)	1 (0.7)
血管炎	0	1 (0.7)
四肢静脈血栓症	0	1 (0.7)
大動脈硬化症	1 (1.5)	0
ほてり	1 (1.5)	0
静脈炎	1 (1.5)	0
静脈血栓症	1 (1.5)	0

表 2. すべての有害事象（M16-043 試験）（続き）

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	PLACEBO + LDAC (N=68) n (%)	VENETOCLAX 600 MG QD + LDAC (N=142) n (%)

LDAC = LOW DOSE CYTARABINE.

NOTE: DATA INCLUDED ARE SUBJECT TO A CUTOFF DATE OF 15AUG2019. THE SUM OF THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS REPORTING EACH OF THE PREFERRED TERMS SHOULD BE GREATER THAN OR EQUAL TO THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. A SUBJECT WHO REPORTS TWO OR MORE DIFFERENT PREFERRED TERMS WHICH ARE IN THE SAME SYSTEM ORGAN CLASS IS COUNTED ONLY ONCE IN THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL.

相互参照：M16-043 CSR TABLE 14.3__1.1.2A

表 3. 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）

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	PLACEBO + LDAC (N=68) n (%)	VENETOCLAX 600 MG QD + LDAC (N=142) n (%)
ANY ADVERSE EVENT	47 (69.1)	106 (74.6)
血液およびリンパ系障害	30 (44.1)	78 (54.9)
好中球減少症	7 (10.3)	49 (34.5)
血小板減少症	16 (23.5)	45 (31.7)
貧血	9 (13.2)	28 (19.7)
発熱性好中球減少症	6 (8.8)	24 (16.9)
白血球減少症	2 (2.9)	14 (9.9)
自己免疫性溶血性貧血	0	1 (0.7)
骨髄機能不全	0	1 (0.7)
播種性血管内凝固	0	1 (0.7)
リンパ節痛	0	1 (0.7)
リンパ球減少症	2 (2.9)	1 (0.7)
凝血異常	1 (1.5)	0
血小板増加症	1 (1.5)	0
心臓障害	1 (1.5)	5 (3.5)
心房細動	0	2 (1.4)
心不全	0	2 (1.4)
狭心症	0	1 (0.7)
心房頻脈	0	1 (0.7)
うっ血性心不全	0	1 (0.7)
上室性期外収縮	0	1 (0.7)
心停止	1 (1.5)	0
眼障害	0	4 (2.8)
視力障害	0	2 (1.4)
眼乾燥	0	1 (0.7)
流涙増加	0	1 (0.7)

表 3. 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）（続き）

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	PLACEBO + LDAC (N=68) n (%)	VENETOCLAX 600 MG QD + LDAC (N=142) n (%)
胃腸障害	20 (29.4)	66 (46.5)
悪心	15 (22.1)	39 (27.5)
下痢	5 (7.4)	19 (13.4)
嘔吐	6 (8.8)	19 (13.4)
便秘	5 (7.4)	6 (4.2)
腹痛	1 (1.5)	4 (2.8)
口内炎	0	4 (2.8)
上腹部痛	0	2 (1.4)
アフタ性潰瘍	1 (1.5)	2 (1.4)
消化不良	2 (2.9)	2 (1.4)
口腔内出血	0	2 (1.4)
腹部不快感	0	1 (0.7)
呼気臭	0	1 (0.7)
嚥下障害	0	1 (0.7)
びらん性胃炎	0	1 (0.7)
出血性胃炎	0	1 (0.7)
胃腸出血	0	1 (0.7)
舌炎	0	1 (0.7)
血便排泄	0	1 (0.7)
口腔内潰瘍形成	0	1 (0.7)
口腔内痛	0	1 (0.7)
上部消化管出血	0	1 (0.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	10 (14.7)	29 (20.4)
疲労	4 (5.9)	12 (8.5)
無力症	2 (2.9)	8 (5.6)
発熱	5 (7.4)	8 (5.6)
倦怠感	0	3 (2.1)
末梢性浮腫	1 (1.5)	3 (2.1)
胸痛	0	1 (0.7)
注射部位炎症	0	1 (0.7)

表 3. 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）（続き）

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	PLACEBO + LDAC (N=68) n (%)	VENETOCLAX 600 MG QD + LDAC (N=142) n (%)
悪寒	1 (1.5)	0
肝胆道系障害	4 (5.9)	4 (2.8)
急性胆嚢炎	0	1 (0.7)
薬物性肝障害	0	1 (0.7)
肝病変	0	1 (0.7)
高ビリルビン血症	1 (1.5)	1 (0.7)
高トランスアミナーゼ血症	0	1 (0.7)
肝機能異常	2 (2.9)	0
黄疸眼	1 (1.5)	0
感染症および寄生虫症	11 (16.2)	33 (23.2)
肺炎	0	8 (5.6)
肺感染	2 (2.9)	4 (2.8)
口腔ヘルペス	0	3 (2.1)
尿路感染	0	3 (2.1)
蜂巣炎	1 (1.5)	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)
爪の皮膚糸状菌症	0	1 (0.7)
外耳蜂巣炎	1 (1.5)	1 (0.7)
毛包炎	0	1 (0.7)
真菌性食道炎	0	1 (0.7)
消化管感染	0	1 (0.7)
歯肉炎	0	1 (0.7)
ヘルペスウイルス感染	0	1 (0.7)
帯状疱疹	0	1 (0.7)
クレブシエラ感染	0	1 (0.7)

表 3. 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）（続き）

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	PLACEBO + LDAC (N=68) n (%)	VENETOCLAX 600 MG QD + LDAC (N=142) n (%)
口唇感染	0	1 (0.7)
真菌性下気道感染	0	1 (0.7)
好中球減少性敗血症	0	1 (0.7)
口腔カンジダ症	0	1 (0.7)
口腔真菌感染	1 (1.5)	1 (0.7)
中咽頭カンジダ症	0	1 (0.7)
耳下腺炎	0	1 (0.7)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0	1 (0.7)
真菌性肺炎	0	1 (0.7)
シュードモナス性菌血症	0	1 (0.7)
膿疱性皮疹	0	1 (0.7)
敗血症	2 (2.9)	1 (0.7)
敗血症性ショック	2 (2.9)	1 (0.7)
唾液腺炎	0	1 (0.7)
副鼻腔炎	0	1 (0.7)
皮膚感染	0	1 (0.7)
ブドウ球菌性菌血症	0	1 (0.7)
重複感染	0	1 (0.7)
扁桃炎	0	1 (0.7)
上気道感染	1 (1.5)	1 (0.7)
カンジダ性敗血症	1 (1.5)	0
丹毒	1 (1.5)	0
限局性感染	1 (1.5)	0
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (0.7)
脊椎骨折	0	1 (0.7)
臨床検査	10 (14.7)	31 (21.8)
好中球数減少	3 (4.4)	8 (5.6)
白血球数減少	3 (4.4)	8 (5.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (2.9)	7 (4.9)

表 3. 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）（続き）

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	PLACEBO + LDAC (N=68) n (%)	VENETOCLAX 600 MG QD + LDAC (N=142) n (%)
血小板数減少	4 (5.9)	7 (4.9)
体重減少	1 (1.5)	6 (4.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (2.9)	5 (3.5)
血中ビリルビン増加	1 (1.5)	5 (3.5)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (1.5)	1 (0.7)
血中クレアチニン増加	1 (1.5)	1 (0.7)
血中ブドウ糖増加	0	1 (0.7)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	1 (0.7)
体温上昇	0	1 (0.7)
Ｃ－反応性蛋白増加	0	1 (0.7)
肝酵素上昇	0	1 (0.7)
国際標準比増加	0	1 (0.7)
肝機能検査値上昇	0	1 (0.7)
リンパ球数減少	1 (1.5)	1 (0.7)
体重増加	0	1 (0.7)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (1.5)	0
代謝および栄養障害	13 (19.1)	39 (27.5)
食欲減退	6 (8.8)	15 (10.6)
高リン酸塩血症	1 (1.5)	9 (6.3)
腫瘍崩壊症候群	0	8 (5.6)
高カリウム血症	0	5 (3.5)
低カリウム血症	3 (4.4)	5 (3.5)
低カルシウム血症	2 (2.9)	3 (2.1)
低ナトリウム血症	1 (1.5)	3 (2.1)
電解質失調	0	2 (1.4)
高血糖	0	2 (1.4)
低マグネシウム血症	0	2 (1.4)
異常体重減少	0	1 (0.7)
悪液質	0	1 (0.7)
脱水	0	1 (0.7)

表 3. 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）（続き）

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	PLACEBO + LDAC (N=68) n (%)	VENETOCLAX 600 MG QD + LDAC (N=142) n (%)
高尿酸血症	1 (1.5)	1 (0.7)
低アルブミン血症	0	1 (0.7)
多飲症	0	1 (0.7)
ビタミンＢ１２欠乏	0	1 (0.7)
糖尿病	2 (2.9)	0
低リン酸血症	1 (1.5)	0
筋骨格系および結合組織障害	3 (4.4)	2 (1.4)
関節滲出液	0	1 (0.7)
筋力低下	1 (1.5)	1 (0.7)
四肢痛	0	1 (0.7)
腱付着部症	1 (1.5)	0
筋膜炎	1 (1.5)	0
頚部痛	1 (1.5)	0
腱炎	1 (1.5)	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	1 (0.7)
陰茎疣贅	0	1 (0.7)
神経系障害	3 (4.4)	11 (7.7)
味覚異常	1 (1.5)	3 (2.1)
頭痛	0	3 (2.1)
嗜眠	0	2 (1.4)
浮動性めまい	0	1 (0.7)
頭蓋内出血	1 (1.5)	1 (0.7)
錯感覚	0	1 (0.7)
傾眠	1 (1.5)	1 (0.7)
失神	0	1 (0.7)
振戦	0	1 (0.7)

表 3. 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）（続き）

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	PLACEBO + LDAC (N=68) n (%)	VENETOCLAX 600 MG QD + LDAC (N=142) n (%)
精神障害	0	3 (2.1)
不安	0	1 (0.7)
うつ病	0	1 (0.7)
不眠症	0	1 (0.7)
腎および尿路障害	2 (2.9)	5 (3.5)
急性腎障害	2 (2.9)	2 (1.4)
腎機能障害	0	2 (1.4)
夜間頻尿	0	1 (0.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (8.8)	10 (7.0)
呼吸困難	3 (4.4)	2 (1.4)
呼吸不全	0	2 (1.4)
咳嗽	0	1 (0.7)
鼻出血	0	1 (0.7)
喀血	0	1 (0.7)
鼻閉	0	1 (0.7)
口腔咽頭痛	0	1 (0.7)
肺胞出血	0	1 (0.7)
発声障害	1 (1.5)	0
労作性呼吸困難	1 (1.5)	0
喉頭浮腫	1 (1.5)	0
肺浸潤	1 (1.5)	0
胸水	1 (1.5)	0
皮膚および皮下組織障害	5 (7.4)	9 (6.3)
脱毛症	1 (1.5)	2 (1.4)
発疹	1 (1.5)	2 (1.4)
アレルギー性皮膚炎	0	1 (0.7)
皮膚乾燥	1 (1.5)	1 (0.7)
斑状出血	0	1 (0.7)

表 3. 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）（続き）

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	PLACEBO + LDAC (N=68) n (%)	VENETOCLAX 600 MG QD + LDAC (N=142) n (%)
紅斑	1 (1.5)	1 (0.7)
点状出血	0	1 (0.7)
斑状丘疹状皮疹	0	1 (0.7)
皮下出血	1 (1.5)	0
多汗症	1 (1.5)	0
血管障害	1 (1.5)	7 (4.9)
高血圧	0	3 (2.1)
血腫	0	1 (0.7)
低血圧	0	1 (0.7)
頚静脈血栓症	0	1 (0.7)
起立性低血圧	0	1 (0.7)
四肢静脈血栓症	0	1 (0.7)
ほてり	1 (1.5)	0

LDAC = LOW DOSE CYTARABINE.

NOTE: DATA INCLUDED ARE SUBJECT TO A CUTOFF DATE OF 15AUG2019. THE SUM OF THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS REPORTING EACH OF THE PREFERRED TERMS SHOULD BE GREATER THAN OR EQUAL TO THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. A SUBJECT WHO REPORTS TWO OR MORE DIFFERENT PREFERRED TERMS WHICH ARE IN THE SAME SYSTEM ORGAN CLASS IS COUNTED ONLY ONCE IN THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. DRUG RELATIONSHIP AS ASSESSED BY INVESTIGATOR.

相互参照：M16-043 CSR TABLE 14.3__1.3.1A

表 4. 低用量シタラビンとの因果関係「関連あり」の有害事象（M16-043 試験）

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	PLACEBO + LDAC (N=68) n (%)	VENETOCLAX 600 MG QD + LDAC (N=142) n (%)
ANY ADVERSE EVENT	49 (72.1)	107 (75.4)
血液およびリンパ系障害	33 (48.5)	81 (57.0)
好中球減少症	8 (11.8)	51 (35.9)
血小板減少症	18 (26.5)	48 (33.8)
貧血	10 (14.7)	28 (19.7)
発熱性好中球減少症	8 (11.8)	25 (17.6)
白血球減少症	2 (2.9)	14 (9.9)
自己免疫性溶血性貧血	0	1 (0.7)
骨髄機能不全	0	1 (0.7)
播種性血管内凝固	0	1 (0.7)
好酸球増加症	0	1 (0.7)
リンパ節痛	0	1 (0.7)
リンパ球減少症	2 (2.9)	1 (0.7)
凝血異常	1 (1.5)	0
血小板増加症	1 (1.5)	0
心臓障害	1 (1.5)	4 (2.8)
狭心症	0	1 (0.7)
心房細動	0	1 (0.7)
心不全	0	1 (0.7)
うっ血性心不全	0	1 (0.7)
心停止	1 (1.5)	0
耳および迷路障害	1 (1.5)	0
回転性めまい	1 (1.5)	0
眼障害	3 (4.4)	4 (2.8)
視力障害	0	2 (1.4)
眼乾燥	0	1 (0.7)
流涙増加	0	1 (0.7)
眼充血	0	1 (0.7)

表 4. 低用量シタラビンとの因果関係「関連あり」の有害事象（M16-043 試験）（続き）

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	PLACEBO + LDAC (N=68) n (%)	VENETOCLAX 600 MG QD + LDAC (N=142) n (%)
結膜出血	1 (1.5)	0
眼球浮腫	1 (1.5)	0
眼瞼浮腫	1 (1.5)	0
胃腸障害	22 (32.4)	64 (45.1)
悪心	17 (25.0)	42 (29.6)
嘔吐	6 (8.8)	24 (16.9)
下痢	5 (7.4)	16 (11.3)
便秘	6 (8.8)	8 (5.6)
腹痛	1 (1.5)	4 (2.8)
口内炎	0	4 (2.8)
アフタ性潰瘍	1 (1.5)	2 (1.4)
消化不良	2 (2.9)	2 (1.4)
口腔内出血	0	2 (1.4)
口腔内潰瘍形成	0	2 (1.4)
上部消化管出血	0	2 (1.4)
嚥下障害	0	1 (0.7)
胃炎	0	1 (0.7)
びらん性胃炎	0	1 (0.7)
出血性胃炎	0	1 (0.7)
舌炎	0	1 (0.7)
口腔内痛	0	1 (0.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	12 (17.6)	31 (21.8)
疲労	4 (5.9)	13 (9.2)
無力症	2 (2.9)	9 (6.3)
発熱	6 (8.8)	7 (4.9)
倦怠感	1 (1.5)	3 (2.1)
末梢性浮腫	0	2 (1.4)
胸痛	0	1 (0.7)
注射部位内出血	0	1 (0.7)
注射部位疼痛	0	1 (0.7)

表 4. 低用量シタラビンとの因果関係「関連あり」の有害事象（M16-043 試験）（続き）

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	PLACEBO + LDAC (N=68) n (%)	VENETOCLAX 600 MG QD + LDAC (N=142) n (%)
限局性浮腫	0	1 (0.7)
末梢腫脹	0	1 (0.7)
悪寒	1 (1.5)	0
高熱	1 (1.5)	0
肝胆道系障害	4 (5.9)	2 (1.4)
肝病変	0	1 (0.7)
高トランスアミナーゼ血症	0	1 (0.7)
肝機能異常	2 (2.9)	0
高ビリルビン血症	1 (1.5)	0
黄疸眼	1 (1.5)	0
免疫系障害	0	1 (0.7)
薬物過敏症	0	1 (0.7)
感染症および寄生虫症	11 (16.2)	31 (21.8)
肺炎	0	7 (4.9)
肺感染	2 (2.9)	3 (2.1)
尿路感染	0	3 (2.1)
口腔ヘルペス	0	2 (1.4)
真菌性肺炎	0	2 (1.4)
敗血症	2 (2.9)	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)
蜂巣炎	1 (1.5)	1 (0.7)
爪の皮膚糸状菌症	0	1 (0.7)
外耳蜂巣炎	1 (1.5)	1 (0.7)
真菌性食道炎	0	1 (0.7)
消化管感染	0	1 (0.7)

表 4. 低用量シタラビンとの因果関係「関連あり」の有害事象（M16-043 試験）（続き）

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	PLACEBO + LDAC (N=68) n (%)	VENETOCLAX 600 MG QD + LDAC (N=142) n (%)
ヘルペスウイルス感染	0	1 (0.7)
帯状疱疹	0	1 (0.7)
クレブシエラ感染	0	1 (0.7)
口唇感染	0	1 (0.7)
真菌性下気道感染	0	1 (0.7)
好中球減少性敗血症	0	1 (0.7)
口腔カンジダ症	0	1 (0.7)
口腔真菌感染	1 (1.5)	1 (0.7)
中咽頭カンジダ症	0	1 (0.7)
耳下腺炎	0	1 (0.7)
歯周炎	0	1 (0.7)
シュードモナス性菌血症	0	1 (0.7)
膿疱性皮疹	0	1 (0.7)
敗血症性ショック	2 (2.9)	1 (0.7)
唾液腺炎	0	1 (0.7)
副鼻腔炎	0	1 (0.7)
ブドウ球菌性菌血症	0	1 (0.7)
重複感染	0	1 (0.7)
上気道感染	1 (1.5)	1 (0.7)
カンジダ性敗血症	1 (1.5)	0
丹毒	1 (1.5)	0
限局性感染	1 (1.5)	0
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (0.7)
脊椎骨折	0	1 (0.7)
臨床検査	11 (16.2)	25 (17.6)
白血球数減少	4 (5.9)	9 (6.3)
好中球数減少	3 (4.4)	7 (4.9)
血小板数減少	4 (5.9)	7 (4.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (4.4)	5 (3.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (4.4)	5 (3.5)

表 4. 低用量シタラビンとの因果関係「関連あり」の有害事象（M16-043 試験）（続き）

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	PLACEBO + LDAC (N=68) n (%)	VENETOCLAX 600 MG QD + LDAC (N=142) n (%)
体重減少	1 (1.5)	5 (3.5)
血中ビリルビン増加	1 (1.5)	3 (2.1)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	1 (0.7)
体温上昇	0	1 (0.7)
Ｃ－反応性蛋白増加	0	1 (0.7)
肝酵素上昇	0	1 (0.7)
国際標準比増加	0	1 (0.7)
肝機能検査値上昇	0	1 (0.7)
リンパ球数減少	1 (1.5)	1 (0.7)
体重増加	0	1 (0.7)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (1.5)	0
血中クレアチニン増加	1 (1.5)	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (1.5)	0
代謝および栄養障害	14 (20.6)	26 (18.3)
食欲減退	6 (8.8)	13 (9.2)
高リン酸塩血症	0	5 (3.5)
腫瘍崩壊症候群	0	4 (2.8)
高カリウム血症	0	3 (2.1)
低カリウム血症	3 (4.4)	3 (2.1)
低ナトリウム血症	0	2 (1.4)
異常体重減少	0	1 (0.7)
脱水	0	1 (0.7)
電解質失調	0	1 (0.7)
高血糖	0	1 (0.7)
低アルブミン血症	1 (1.5)	1 (0.7)
低カルシウム血症	1 (1.5)	1 (0.7)
糖尿病	2 (2.9)	0
高尿酸血症	1 (1.5)	0
低リン酸血症	1 (1.5)	0

表 4. 低用量シタラビンとの因果関係「関連あり」の有害事象（M16-043 試験）（続き）

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	PLACEBO + LDAC (N=68) n (%)	VENETOCLAX 600 MG QD + LDAC (N=142) n (%)
筋骨格系および結合組織障害	4 (5.9)	2 (1.4)
関節滲出液	0	1 (0.7)
筋力低下	1 (1.5)	1 (0.7)
四肢痛	0	1 (0.7)
関節痛	1 (1.5)	0
腱付着部症	1 (1.5)	0
筋膜炎	1 (1.5)	0
頚部痛	1 (1.5)	0
腱炎	1 (1.5)	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	1 (0.7)
陰茎疣贅	0	1 (0.7)
神経系障害	2 (2.9)	12 (8.5)
味覚異常	0	3 (2.1)
浮動性めまい	0	2 (1.4)
頭痛	0	2 (1.4)
嗜眠	0	2 (1.4)
頭蓋内出血	1 (1.5)	1 (0.7)
末梢性感覚ニューロパチー	0	1 (0.7)
失神	0	1 (0.7)
振戦	0	1 (0.7)
多発ニューロパチー	1 (1.5)	0
精神障害	1 (1.5)	2 (1.4)
不安	0	1 (0.7)
うつ病	0	1 (0.7)
錯乱状態	1 (1.5)	0
腎および尿路障害	1 (1.5)	3 (2.1)
急性腎障害	1 (1.5)	1 (0.7)

表 4. 低用量シタラビンとの因果関係「関連あり」の有害事象（M16-043 試験）（続き）

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	PLACEBO + LDAC (N=68) n (%)	VENETOCLAX 600 MG QD + LDAC (N=142) n (%)
夜間頻尿	0	1 (0.7)
腎機能障害	0	1 (0.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (8.8)	10 (7.0)
呼吸困難	3 (4.4)	3 (2.1)
呼吸不全	0	2 (1.4)
咳嗽	0	1 (0.7)
鼻出血	0	1 (0.7)
喀血	0	1 (0.7)
鼻閉	0	1 (0.7)
口腔咽頭痛	0	1 (0.7)
発声障害	1 (1.5)	0
労作性呼吸困難	1 (1.5)	0
喉頭浮腫	1 (1.5)	0
肺浸潤	1 (1.5)	0
胸水	1 (1.5)	0
皮膚および皮下組織障害	7 (10.3)	10 (7.0)
脱毛症	1 (1.5)	2 (1.4)
発疹	1 (1.5)	2 (1.4)
アレルギー性皮膚炎	0	1 (0.7)
皮膚乾燥	1 (1.5)	1 (0.7)
斑状出血	0	1 (0.7)
紅斑	1 (1.5)	1 (0.7)
点状出血	0	1 (0.7)
紫斑	0	1 (0.7)
皮下出血	2 (2.9)	0
多汗症	1 (1.5)	0
紅斑性皮疹	1 (1.5)	0
血管障害	1 (1.5)	7 (4.9)
血腫	0	2 (1.4)

表 4. 低用量シタラビンとの因果関係「関連あり」の有害事象（M16-043 試験）（続き）

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	PLACEBO + LDAC (N=68) n (%)	VENETOCLAX 600 MG QD + LDAC (N=142) n (%)
高血圧	0	2 (1.4)
低血圧	0	1 (0.7)
頚静脈血栓症	0	1 (0.7)
起立性低血圧	0	1 (0.7)
四肢静脈血栓症	0	1 (0.7)
血栓性静脈炎	1 (1.5)	0

LDAC = LOW DOSE CYTARABINE.

NOTE: DATA INCLUDED ARE SUBJECT TO A CUTOFF DATE OF 15AUG2019. THE SUM OF THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS REPORTING EACH OF THE PREFERRED TERMS SHOULD BE GREATER THAN OR EQUAL TO THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. A SUBJECT WHO REPORTS TWO OR MORE DIFFERENT PREFERRED TERMS WHICH ARE IN THE SAME SYSTEM ORGAN CLASS IS COUNTED ONLY ONCE IN THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. DRUG RELATIONSHIP AS ASSESSED BY INVESTIGATOR.

相互参照：M16-043 CSR TABLE 14.3__1.3.2A

表 5. 死亡に至った有害事象（M16-043 試験）

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	PLACEBO + LDAC (N=68) n (%)	VENETOCLAX 600 MG QD + LDAC (N=142) n (%)
ANY ADVERSE EVENT	14 (20.6)	33 (23.2)
血液およびリンパ系障害	0	2 (1.4)
貧血	0	1 (0.7)
血小板減少症	0	1 (0.7)
心臓障害	2 (2.9)	3 (2.1)
急性心不全	1 (1.5)	3 (2.1)
心停止	1 (1.5)	0
胃腸障害	0	1 (0.7)
びらん性胃炎	0	1 (0.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (4.4)	2 (1.4)
多臓器機能不全症候群	1 (1.5)	1 (0.7)
突然死	0	1 (0.7)
死亡	1 (1.5)	0
全身健康状態低下	1 (1.5)	0
感染症および寄生虫症	7 (10.3)	21 (14.8)
肺炎	0	7 (4.9)
敗血症性ショック	3 (4.4)	5 (3.5)
敗血症	1 (1.5)	4 (2.8)
アスペルギルス感染	0	1 (0.7)
気管支肺アスペルギルス症	0	1 (0.7)
好中球減少性敗血症	0	1 (0.7)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0	1 (0.7)
腰筋膿瘍	0	1 (0.7)
ブドウ球菌性敗血症	1 (1.5)	1 (0.7)
カンジダ性敗血症	1 (1.5)	0
シュードモナス菌性肺感染	1 (1.5)	0
ブドウ球菌性肺炎	1 (1.5)	0

表 5. 死亡に至った有害事象（M16-043 試験）（続き）

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	PLACEBO + LDAC (N=68) n (%)	VENETOCLAX 600 MG QD + LDAC (N=142) n (%)
代謝および栄養障害	0	2 (1.4)
腫瘍崩壊症候群	0	2 (1.4)
神経系障害	1 (1.5)	3 (2.1)
脳出血	0	1 (0.7)
脳血管発作	0	1 (0.7)
一過性脳虚血発作	0	1 (0.7)
頭蓋内出血	1 (1.5)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.5)	1 (0.7)
肺胞出血	0	1 (0.7)
呼吸不全	1 (1.5)	0

LDAC = LOW DOSE CYTARABINE.

NOTE: DATA INCLUDED ARE SUBJECT TO A CUTOFF DATE OF 15AUG2019. THE SUM OF THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS REPORTING EACH OF THE PREFERRED TERMS SHOULD BE GREATER THAN OR EQUAL TO THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. A SUBJECT WHO REPORTS TWO OR MORE DIFFERENT PREFERRED TERMS WHICH ARE IN THE SAME SYSTEM ORGAN CLASS IS COUNTED ONLY ONCE IN THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL.

相互参照：M16-043 CSR TABLE 14.3__2.5.2A

表 6. 重篤な有害事象（M16-043 試験）

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	PLACEBO + LDAC (N=68) n (%)	VENETOCLAX 600 MG QD + LDAC (N=142) n (%)
ANY ADVERSE EVENT	42 (61.8)	95 (66.9)
血液およびリンパ系障害	16 (23.5)	33 (23.2)
発熱性好中球減少症	12 (17.6)	24 (16.9)
血小板減少症	2 (2.9)	7 (4.9)
貧血	0	4 (2.8)
好中球減少症	0	4 (2.8)
播種性血管内凝固	0	1 (0.7)
著明な白血球増多	0	1 (0.7)
白血球増加症	2 (2.9)	1 (0.7)
白血球減少症	0	1 (0.7)
心臓障害	5 (7.4)	9 (6.3)
急性心不全	1 (1.5)	4 (2.8)
心房細動	1 (1.5)	2 (1.4)
心不全	3 (4.4)	1 (0.7)
うっ血性心不全	0	1 (0.7)
右室不全	0	1 (0.7)
心停止	1 (1.5)	0
眼障害	1 (1.5)	2 (1.4)
結膜出血	0	1 (0.7)
眼瞼血腫	0	1 (0.7)
網膜出血	0	1 (0.7)
眼瞼浮腫	1 (1.5)	0
胃腸障害	1 (1.5)	10 (7.0)
上部消化管出血	0	2 (1.4)
下痢	0	1 (0.7)
胃出血	0	1 (0.7)
胃炎	0	1 (0.7)
びらん性胃炎	0	1 (0.7)

表 6. 重篤な有害事象（M16-043 試験）（続き）

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	PLACEBO + LDAC (N=68) n (%)	VENETOCLAX 600 MG QD + LDAC (N=142) n (%)
出血性胃炎	0	1 (0.7)
胃腸出血	0	1 (0.7)
急性膵炎	0	1 (0.7)
小腸閉塞	0	1 (0.7)
血便排泄	1 (1.5)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (11.8)	6 (4.2)
発熱	5 (7.4)	3 (2.1)
全身健康状態低下	1 (1.5)	1 (0.7)
多臓器機能不全症候群	1 (1.5)	1 (0.7)
突然死	0	1 (0.7)
死亡	1 (1.5)	0
肝胆道系障害	1 (1.5)	2 (1.4)
急性胆嚢炎	0	2 (1.4)
高ビリルビン血症	1 (1.5)	0
感染症および寄生虫症	25 (36.8)	53 (37.3)
肺炎	7 (10.3)	20 (14.1)
敗血症	4 (5.9)	8 (5.6)
敗血症性ショック	4 (5.9)	5 (3.5)
蜂巣炎	2 (2.9)	4 (2.8)
肺感染	2 (2.9)	4 (2.8)
好中球減少性敗血症	0	3 (2.1)
尿路感染	0	3 (2.1)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	0	2 (1.4)
真菌性肺炎	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)
菌血症	0	1 (0.7)
細菌性敗血症	0	1 (0.7)

表 6. 重篤な有害事象（M16-043 試験）（続き）

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	PLACEBO + LDAC (N=68) n (%)	VENETOCLAX 600 MG QD + LDAC (N=142) n (%)
気管支肺アスペルギルス症	1 (1.5)	1 (0.7)
大腸菌性菌血症	1 (1.5)	1 (0.7)
大腸菌性尿路感染	0	1 (0.7)
外耳蜂巣炎	0	1 (0.7)
インフルエンザ	0	1 (0.7)
クレブシエラ感染	1 (1.5)	1 (0.7)
メタニューモウイルス感染	0	1 (0.7)
口腔カンジダ症	0	1 (0.7)
中咽頭カンジダ症	0	1 (0.7)
耳下腺炎	0	1 (0.7)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0	1 (0.7)
シュードモナス性菌血症	0	1 (0.7)
腰筋膿瘍	0	1 (0.7)
肺真菌症	0	1 (0.7)
気道感染	0	1 (0.7)
皮膚感染	0	1 (0.7)
ブドウ球菌性菌血症	0	1 (0.7)
ブドウ球菌性敗血症	2 (2.9)	1 (0.7)
扁桃炎	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
腸球菌感染	1 (1.5)	0
大腸菌感染	1 (1.5)	0
クレブシエラ性敗血症	2 (2.9)	0
肝膿瘍	1 (1.5)	0
限局性感染	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
上咽頭炎	1 (1.5)	0
ブドウ球菌性肺炎	1 (1.5)	0
セラチア性菌血症	1 (1.5)	0
ブドウ球菌感染	1 (1.5)	0

表 6. 重篤な有害事象（M16-043 試験）（続き）

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	PLACEBO + LDAC (N=68) n (%)	VENETOCLAX 600 MG QD + LDAC (N=142) n (%)
皮下組織膿瘍	1 (1.5)	0
血管デバイス感染	1 (1.5)	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (1.5)	3 (2.1)
転倒	0	1 (0.7)
股関節部骨折	0	1 (0.7)
投薬過誤	0	1 (0.7)
外傷性血胸	1 (1.5)	0
臨床検査	2 (2.9)	2 (1.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.7)
好中球数減少	0	1 (0.7)
白血球数減少	0	1 (0.7)
全身健康状態異常	1 (1.5)	0
血小板数減少	1 (1.5)	0
代謝および栄養障害	0	5 (3.5)
腫瘍崩壊症候群	0	2 (1.4)
食欲減退	0	1 (0.7)
痛風	0	1 (0.7)
低ナトリウム血症	0	1 (0.7)
筋骨格系および結合組織障害	2 (2.9)	0
筋力低下	1 (1.5)	0
腱炎	1 (1.5)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (2.9)	0
腫瘍熱	2 (2.9)	0

表 6. 重篤な有害事象（M16-043 試験）（続き）

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	PLACEBO + LDAC (N=68) n (%)	VENETOCLAX 600 MG QD + LDAC (N=142) n (%)
神経系障害	3 (4.4)	9 (6.3)
脳血管発作	0	2 (1.4)
脳出血	0	1 (0.7)
頭蓋内出血	1 (1.5)	1 (0.7)
嗜眠	0	1 (0.7)
起立不耐性	0	1 (0.7)
失神寸前の状態	0	1 (0.7)
痙攣発作	0	1 (0.7)
失神	0	1 (0.7)
一過性脳虚血発作	0	1 (0.7)
脳血腫	1 (1.5)	0
浮動性めまい	1 (1.5)	0
腎および尿路障害	0	2 (1.4)
急性腎障害	0	1 (0.7)
尿閉	0	1 (0.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (7.4)	4 (2.8)
呼吸不全	1 (1.5)	2 (1.4)
肺胞出血	0	1 (0.7)
肺出血	0	1 (0.7)
急性呼吸不全	2 (2.9)	0
呼吸困難	1 (1.5)	0
喉頭浮腫	1 (1.5)	0
肺浸潤	1 (1.5)	0
胸水	1 (1.5)	0
皮膚および皮下組織障害	0	1 (0.7)
皮膚変色	0	1 (0.7)
血管障害	0	3 (2.1)
深部静脈血栓症	0	2 (1.4)

表 6. 重篤な有害事象（M16-043 試験）（続き）

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	PLACEBO + LDAC (N=68) n (%)	VENETOCLAX 600 MG QD + LDAC (N=142) n (%)
低血圧	0	1 (0.7)

LDAC = LOW DOSE CYTARABINE.

NOTE: DATA INCLUDED ARE SUBJECT TO A CUTOFF DATE OF 15AUG2019. THE SUM OF THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS REPORTING EACH OF THE PREFERRED TERMS SHOULD BE GREATER THAN OR EQUAL TO THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. A SUBJECT WHO REPORTS TWO OR MORE DIFFERENT PREFERRED TERMS WHICH ARE IN THE SAME SYSTEM ORGAN CLASS IS COUNTED ONLY ONCE IN THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL.

相互参照：M16-043 CSR TABLE 14.3__2.1.3A

表 7. 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（M16-043 試験）

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	PLACEBO + LDAC (N=68) n (%)	VENETOCLAX 600 MG QD + LDAC (N=142) n (%)
ANY ADVERSE EVENT	16 (23.5)	37 (26.1)
血液およびリンパ系障害	4 (5.9)	6 (4.2)
発熱性好中球減少症	2 (2.9)	2 (1.4)
貧血	0	1 (0.7)
白血球増加症	1 (1.5)	1 (0.7)
好中球減少症	0	1 (0.7)
血小板減少症	1 (1.5)	1 (0.7)
心臓障害	2 (2.9)	3 (2.1)
心不全	0	1 (0.7)
急性心不全	1 (1.5)	1 (0.7)
うっ血性心不全	0	1 (0.7)
心停止	1 (1.5)	0
胃腸障害	0	2 (1.4)
口腔内潰瘍形成	0	1 (0.7)
急性膵炎	0	1 (0.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.5)	3 (2.1)
疲労	0	1 (0.7)
発熱	1 (1.5)	1 (0.7)
突然死	0	1 (0.7)
感染症および寄生虫症	6 (8.8)	17 (12.0)
肺炎	1 (1.5)	7 (4.9)
肺感染	1 (1.5)	2 (1.4)
敗血症	1 (1.5)	2 (1.4)
敗血症性ショック	1 (1.5)	2 (1.4)
頚部膿瘍	0	1 (0.7)
気管支肺アスペルギルス症	0	1 (0.7)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	0	1 (0.7)

表 7. 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（M16-043 試験）（続き）

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	PLACEBO + LDAC (N=68) n (%)	VENETOCLAX 600 MG QD + LDAC (N=142) n (%)
好中球減少性敗血症	0	1 (0.7)
気道感染	0	1 (0.7)
ブドウ球菌性敗血症	0	1 (0.7)
大腸菌性菌血症	1 (1.5)	0
クレブシエラ性敗血症	1 (1.5)	0
肝膿瘍	1 (1.5)	0
臨床検査	1 (1.5)	0
心電図異常Ｔ波	1 (1.5)	0
全身健康状態異常	1 (1.5)	0
代謝および栄養障害	0	3 (2.1)
腫瘍崩壊症候群	0	2 (1.4)
食欲減退	0	1 (0.7)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (2.9)	0
腫瘍熱	2 (2.9)	0
神経系障害	1 (1.5)	4 (2.8)
脳出血	0	1 (0.7)
脳血管発作	0	1 (0.7)
頭蓋内出血	1 (1.5)	1 (0.7)
一過性脳虚血発作	0	1 (0.7)
精神障害	0	1 (0.7)
失見当識	0	1 (0.7)
腎および尿路障害	0	1 (0.7)
急性腎障害	0	1 (0.7)

表 7. 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（M16-043 試験）（続き）

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	PLACEBO + LDAC (N=68) n (%)	VENETOCLAX 600 MG QD + LDAC (N=142) n (%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.5)	1 (0.7)
器質化肺炎	0	1 (0.7)
呼吸困難	1 (1.5)	0
皮膚および皮下組織障害	1 (1.5)	0
発疹	1 (1.5)	0

LDAC = LOW DOSE CYTARABINE.

NOTE: DATA INCLUDED ARE SUBJECT TO A CUTOFF DATE OF 15AUG2019. THE SUM OF THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS REPORTING EACH OF THE PREFERRED TERMS SHOULD BE GREATER THAN OR EQUAL TO THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. A SUBJECT WHO REPORTS TWO OR MORE DIFFERENT PREFERRED TERMS WHICH ARE IN THE SAME SYSTEM ORGAN CLASS IS COUNTED ONLY ONCE IN THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL.

相互参照：M16-043 CSR TABLE 14.3__1.6.1A

表 8. 低用量シタラビンの投与中止に至った有害事象（M16-043 試験）

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	PLACEBO + LDAC (N=68) n (%)	VENETOCLAX 600 MG QD + LDAC (N=142) n (%)
ANY ADVERSE EVENT	16 (23.5)	37 (26.1)
血液およびリンパ系障害	4 (5.9)	6 (4.2)
発熱性好中球減少症	2 (2.9)	2 (1.4)
貧血	0	1 (0.7)
白血球増加症	1 (1.5)	1 (0.7)
好中球減少症	0	1 (0.7)
血小板減少症	1 (1.5)	1 (0.7)
心臓障害	2 (2.9)	3 (2.1)
心不全	0	1 (0.7)
急性心不全	1 (1.5)	1 (0.7)
うっ血性心不全	0	1 (0.7)
心停止	1 (1.5)	0
胃腸障害	0	2 (1.4)
口腔内潰瘍形成	0	1 (0.7)
急性膵炎	0	1 (0.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.5)	3 (2.1)
疲労	0	1 (0.7)
発熱	1 (1.5)	1 (0.7)
突然死	0	1 (0.7)
感染症および寄生虫症	6 (8.8)	17 (12.0)
肺炎	1 (1.5)	7 (4.9)
肺感染	1 (1.5)	2 (1.4)
敗血症	1 (1.5)	2 (1.4)
敗血症性ショック	1 (1.5)	2 (1.4)
頚部膿瘍	0	1 (0.7)
気管支肺アスペルギルス症	0	1 (0.7)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	0	1 (0.7)

表 8. 低用量シタラビンの投与中止に至った有害事象（M16-043 試験）（続き）

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	PLACEBO + LDAC (N=68) n (%)	VENETOCLAX 600 MG QD + LDAC (N=142) n (%)
好中球減少性敗血症	0	1 (0.7)
気道感染	0	1 (0.7)
ブドウ球菌性敗血症	0	1 (0.7)
大腸菌性菌血症	1 (1.5)	0
クレブシエラ性敗血症	1 (1.5)	0
肝膿瘍	1 (1.5)	0
臨床検査	1 (1.5)	0
心電図異常Ｔ波	1 (1.5)	0
全身健康状態異常	1 (1.5)	0
代謝および栄養障害	0	3 (2.1)
腫瘍崩壊症候群	0	2 (1.4)
食欲減退	0	1 (0.7)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (2.9)	0
腫瘍熱	2 (2.9)	0
神経系障害	1 (1.5)	4 (2.8)
脳出血	0	1 (0.7)
脳血管発作	0	1 (0.7)
頭蓋内出血	1 (1.5)	1 (0.7)
一過性脳虚血発作	0	1 (0.7)
精神障害	0	1 (0.7)
失見当識	0	1 (0.7)
腎および尿路障害	0	1 (0.7)
急性腎障害	0	1 (0.7)

表 8. 低用量シタラビンの投与中止に至った有害事象（M16-043 試験）（続き）

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	PLACEBO + LDAC (N=68) n (%)	VENETOCLAX 600 MG QD + LDAC (N=142) n (%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.5)	1 (0.7)
器質化肺炎	0	1 (0.7)
呼吸困難	1 (1.5)	0
皮膚および皮下組織障害	1 (1.5)	0
発疹	1 (1.5)	0

LDAC = LOW DOSE CYTARABINE.

NOTE: DATA INCLUDED ARE SUBJECT TO A CUTOFF DATE OF 15AUG2019. THE SUM OF THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS REPORTING EACH OF THE PREFERRED TERMS SHOULD BE GREATER THAN OR EQUAL TO THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. A SUBJECT WHO REPORTS TWO OR MORE DIFFERENT PREFERRED TERMS WHICH ARE IN THE SAME SYSTEM ORGAN CLASS IS COUNTED ONLY ONCE IN THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL.

相互参照：M16-043 CSR TABLE 14.3__1.7.1A

2.0 死亡例及び重篤な有害事象の個別被験者の詳細

有害事象による死亡例及び日本人被験者での治験薬との因果関係「関連あり」の重篤な有害事象発現例の経過を以下に示した。これら被験者の経過以外の詳細及びその他の重篤な有害事象発現例の詳細（経過を含む）を M16-043 試験 CSR 14.3__3 項に示した。

被験者番号 18101

Event #1 of 5 : Serious Adverse Event	
Preferred term	発熱性好中球減少症

Event #2 of 5 : Serious Adverse Event	
Preferred term	発熱性好中球減少症

Event #3 of 5 : Serious Adverse Event	
Preferred term	発熱性好中球減少症

Event #4 of 5 : Serious Adverse Event	
Preferred term	発熱性好中球減少症

Event #5 of 5 : Serious Adverse Event	
Preferred term	発熱性好中球減少症

Death, Event of Interest	
Preferred term	疾患進行

被験者は 7[redacted] 歳の白人男性で，20[redacted] 年に骨髄異形成症候群（MDS）と診断され，20[redacted] 年に二次性急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，グレード 3 の白血球数減少，グレード 4 の好中球減少症，輸血後の発熱，無力症，呼吸困難及び下肢浮腫が認められた。有害事象として発熱性好中球減少症（5 件）が発現し，疾患進行のため死亡した。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクスを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日及び 400 mg/日を経て，予定最終用量 600 mg/日まで漸増）し，1–10 日目に低用量シタラビン（LDAC）20 mg/m^2/日を皮下投与する計画であった。

Event 1 の臨床経過：

事象発現前の投与 1 日目，被験者は無力症及び呼吸困難の症状を伴った状態で治験参加のため入院した。入院時の直腸スメア検査の結果，基質特異性拡張型 β-ラクタマーゼ（ESBL）が検出された。投与 2 日目，37.8°C の発熱が認められた。投与 3 日目，発熱は 38.4°C に達し，臨床検査の結果，好中球数が 0.02×10^9 /L（基準範囲：$1.6–7 \times 10^9$ /L）であり，発熱性好中球減少症が報告された。C 反応性蛋白（CRP）は 84 mg/L（基準範囲：0–5 mg/L）であった。その他の関連する臨床検査値を下表に示す。血液培養検査の結果は陰性であった。治療として，ピペラシリン / タゾバクタムが投与された。投与 4 日目，便培養検査の結果，直腸 ESBL 産生大腸菌が検出され，大腸菌感染の併発が報告された。入院中に大腸菌感染に対する特定の治療的介入は

報告されなかった。ベネトクラクス及び LDAC の投与は中断せずに継続した。投与 5 日目，体温は 36.5°C であり，発熱性好中球減少症は同日に回復したと判断された。投与 8 日目，被験者は退院した。大腸菌感染は継続していた。

治験責任医師は，発熱性好中球減少症とベネトクラクス / プラセボ及び LDAC との因果関係を「関連あり」と判断した。治験依頼者は，発熱性好中球減少症とベネトクラクス / プラセボ及び LDAC との因果関係を「関連なし」と判断し，治験薬の投与量が少ないことを考慮し，他の原因として原疾患の AML を挙げた。

Event 2 の臨床経過：

投与 11 日目，被験者に「安定性の呼吸困難」（前夜より発現した乾性咳嗽），体温 38.2°C が認められた。臨床検査の結果，好中球数が 0.02×10^9 /L（基準範囲：$1.6–7 \times 10^9$ /L）であり，被験者は発熱性好中球減少症の再発のため入院した。CRP は 95 mg/L（基準範囲：0–5 mg/L）であった。発熱性好中球減少症及び直腸大腸菌感染の併発を踏まえ，抗菌剤メロペネムの経験的投与が妥当と考えられた。血液及び尿培養検査の結果は両者とも陰性であり，抗生剤はピペラシリン / タゾバクタムに切り替えられた。ベネトクラクスの投与は中断せずに継続し，LDAC の投与は本事象発現時に予定されていなかったため行われなかった。投与 12 日目，最高体温は 38.8°C であった。投与 14 日目，体温は 37.2°C であった。投与 18 日目，発熱性好中球減少症は回復したと判断され，同日に被験者は退院した。直腸大腸菌感染は継続していた。

治験責任医師は，発熱性好中球減少症とベネトクラクス / プラセボ及び LDAC との因果関係を「関連あり」と判断した。治験依頼者は，発熱性好中球減少症とベネトクラクス / プラセボ及び LDAC との因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として原疾患の AML を挙げた。

Event 3 の臨床経過：

投与 30 日目，被験者（有害事象発現時に 7[redacted] 歳）の体温は 38°C であった。臨床検査の結果，好中球数が 0.22×10^9 /L（基準範囲：$1.6–7 \times 10^9$ /L）であり，被験者は発熱性好中球減少症の再発のため入院した。入院時の最高体温は 38.6°C であった。口内炎（口腔粘膜炎）が併発した。胸部 X 線検査の結果，実質陰影，胸水は認められず，心臓–縦隔の輪郭に異常はみられなかった。血液及び尿培養検査の結果は陰性であった。投与 31 日目，直腸スメア検査の結果，多数の大腸菌が検出され，翌日に行われた便培養検査では少数の大腸菌が検出された。発熱性好中球減少症に対してメロペネム及びピペラシリン / タゾバクタム，粘膜炎に対してリドカイン（口腔洗浄剤）が投与された。ベネトクラクス及び LDAC の投与は中断せずに継続した。投与 33 日目，体温は 36°C に低下し，発熱性好中球減少症は回復したと判断された。投与 37 日目，被験者は退院した。大腸菌感染及び口内炎は継続していた。

治験責任医師は，発熱性好中球減少症とベネトクラクス / プラセボ及び LDAC との因果関係を「関連あり」と判断した。治験依頼者は，発熱性好中球減少症とベネトクラクス / プラセボ及び LDAC との因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として AML による好中球減少症を挙げた。

Event 4 の臨床経過：

投与 43 日目，被験者は化学療法に関連した発熱のため来院した。悪寒を伴う 38.4℃ のスパイク熱が認められ，継続している呼吸困難以外の症状はみられなかった。臨床検査の結果，好中球数が 0.19×10^9 /L（基準範囲：$1.6–7 \times 10^9$ /L）であり，同日に被験者は発熱性好中球減少症の再発のため入院した。胸部 X 線検査の結果，全身病巣及び胸水は認められず，心胸郭係数は正常であった。血液及び尿培養検査の結果は陰性であった。発熱は投与 45 日目に最高体温 39.2℃ に達した。治療として，メロペネムが投与され，その後ピペラシリン / タゾバクタムに切り替えられた。ベネトクラクスの投与は中断せずに継続し，LDAC の投与は本事象発現中に予定されていなかったため行われなかった。投与 47 日目，体温は 37.0℃ であり，発熱性好中球減少症は回復したと判断された。投与 50 日目，被験者は退院し，大腸菌感染及び口内炎は継続していた。

治験責任医師は，発熱性好中球減少症とベネトクラクス / プラセボ及び LDAC との因果関係を「関連あり」と判断した。治験依頼者は，発熱性好中球減少症とベネトクラクス / プラセボ及び LDAC との因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として AML を挙げた。

Event 5 及び疾患進行の臨床経過：

投与 55 日目，被験者は救急治療部門を受診し，1 週間前から下肢浮腫がわずかに悪化し，朝から最高 39.0℃ の体温変動があると訴えた。臨床検査の結果，好中球数が 0.65×10^9 /L（基準範囲：$1.6–7 \times 10^9$ /L）であり，同日に被験者は発熱性好中球減少症の再発のため入院した。同日，以前に発現した口内炎は回復したと判断された。血液培養検査の結果は陰性であり，直腸スメア検体は検査不可能であった。胸部 X 線検査の結果，心胸郭比は基準範囲内であり，実質陰影は認められなかった。治療として，メロペネムが投与され，その後ピペラシリン / タゾバクタムに切り替えられた。投与 56 日目，毛包炎（*Pseudomonas* 感染）が併発し，シプロフロキサシンが投与された。投与 57 日目（最終投与後 1 日目），採取された左鼡径部の表在性創傷部のスメア検体は緑膿菌陽性であった。同日，ベネトクラクスの投与を中断し，LDAC の次のサイクルの投与は，疾患進行が疑われたため開始しなかった。投与 60 日目（最終投与後 4 日目），骨髄穿刺による治療効果判定で進行が認められ，芽球数は 56%を占めていた。緩和ケアへの移行が決定された。投与 62 日目（最終投与後 6 日目），疾患進行のため，ベネトクラクス及び LDAC の投与を中止した。投与スケジュールに従った LDAC の最終投与日は 38 日目，ベネトクラクスの最終投与日は 56 日目であった。投与 64 日目（最終投与後 8 日目），疾患進行に対してヒドロキシカルバミドによる治療を開始した。翌日，被験者は退院し，発熱性好中球減少症は回復したと判断された。継続していた併発事象である大腸菌感染及び毛包炎は引き続き継続していた。投与 81 日目（最終投与後 25 日目），被験者は疾患進行のため死亡した。

治験責任医師は，発熱性好中球減少症とベネトクラクス / プラセボ及び LDAC との因果関係を「関連あり」と判断した。治験依頼者は，発熱性好中球減少症とベネトクラクス / プラセボ及び LDAC との因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として AML による好中球減少症を挙げた。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	Neutrophils Reference Range: 1.6 to 7 × 10^9/L	White Blood Cells Reference Range: 4 to 10 × 10^9/L	Blasts/White Blood Cells Reference Range: 0 to 0.99 %
Day –7 (Screening)	0.08	1.6	27.9
Day 1	0.09	1.3	10.2
Day 3	0.02	0.5	12.2
Day 5	0.03	0.8	2
Day 11	0.02	0.3	Not provided
Day 18	0.05	0.6	Not provided
Day 30	0.22	0.5	Not provided
Day 32	0.38	0.8	Not provided
Day 43	0.19	0.6	Not provided
Day 46	0.96	1.6	Not provided
Day 55	0.65	3.8	Not provided
Day 60 (Post-Treatment Day 4)	3.04	11.44	47.8
Day 65 (Post-Treatment Day 9)	7.41	41.6	Not provided

被験者番号 20102

Event #1 of 3 : Serious Adverse Event

Preferred term	下痢

Event #2 of 3 : Serious Adverse Event

Preferred term	発熱性好中球減少症

Event #3 of 3 : Serious Adverse Event

Preferred term	発熱性好中球減少症

Death, Event of Interest

Preferred term	疾患進行

被験者は 8[redacted] 歳の白人女性で，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，グレード 4 の好中球減少症が報告された。有害事象として下痢及び発熱性好中球減少症（2 件）が発現し，疾患進行のため死亡した。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクスを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日及び 400 mg/日を経て，予定最終用量 600 mg/日まで漸増）し，1–10 日目に低用量シタラビン（LDAC）20 mg/m^2/日を皮下投与する計画であった。

Event 1 及び 2 の臨床経過：

投与 21 日目，38.4°C の発熱及び下痢が発現した。臨床検査の結果，好中球数が 0.03×10^9 /L（基準範囲：1.9–7.3 × 10^9 /L）であり，下痢及び発熱性好中球減少症のため，被験者は入院した。その他の関連する臨床検査値を下表に示す。便培養検査の結果は陰性であった。治療として，paracetamol 及びピペラシリン / タゾバクタムが投与された。投与 23 及び 24 日目に再実施された便培養検査の結果も陰性であった。ベネトクラクスの投与は中断せずに継続し，LDAC の投与は本事象発現時に予定されていなかった。投与 30 日目，体温は 36.0°C であり，下痢及び発熱性好中球減少症は回復したと判断され，被験者は退院した。

治験責任医師は，下痢とベネトクラクス / プラセボ又は LDAC との因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として原因不明の胃腸障害を挙げた。治験依頼者は，下痢とベネトクラクス / プラセボ又は LDAC との因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として好中球減少症に伴う感染性の病因の可能性を挙げた。

治験責任医師は，発熱性好中球減少症とベネトクラクス / プラセボ又は LDAC との因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として原因不明の発熱を挙げた。治験依頼者は，発熱性好中球減少症とベネトクラクス / プラセボ又は LDAC との因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として原疾患の AML に伴う既存の好中球減少症を挙げた。

Event 3 及び疾患進行の臨床経過：

投与 134 日目（最終投与後 1 日目），被験者（有害事象発現時に 8[redacted] 歳）は来院時，全身状態不良，体温 38° C 及び好中球数 0.06×10^9 /L（基準範囲：2.4–7.56 × 10^9 /L）が認められ，発熱性好中球減少症のため入院した。治療として，ピペラシリン / タゾバクタム，paracetamol 及びモルヒネが投与された。同日，治療効果判定で形態学的再発が認められ，骨髄穿刺の結果，芽球数が 99%を占めていた。ベネトクラクス又は LDAC に対する処置は行われず，ベネトクラクスの最終投与日は投与 133 日目，LDAC の最終投与日は投与 116 日目であった。同日，被験者は疾患進行のため死亡した。その他の情報は得られなかった。

治験責任医師は，発熱性好中球減少症とベネトクラクス / プラセボ又は LDAC との因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として AML の進行を挙げた。治験依頼者は，発熱性好中球減少症とベネトクラクス / プラセボ又は LDAC との因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として原疾患の AML を挙げた。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	White Blood Cells Reference Range: 3.5 to 10.7 × 10^9/L	Neutrophils Reference Range: 2.4 to 7.56 × 10^9/L	Blasts/White Blood Cells Reference Range: Not provided %
Day –7 (Screening)	3.7 (reference range: not provided × 10^9/L)	0.700	36
Day 1	2.9	0.230	34
Day 21	0.2 (reference range: 3.5 to 10.5 × 10^9/L)	0.030 (reference range: 1.9 to 7.3 × 10^9/L)	Not provided
Day 30	0.9	0.5	0
Day 68	2.0	1.002	0
Day 107	3.1	0.55	28
Day 134	0.3 (reference range: 3.5 to 10.5 × 10^9/L)	0.060	Not provided

被験者番号 20103

Event #1 of 2 : Serious Adverse Event	
Preferred term	発熱性好中球減少症

Event #2 of 2 : Serious Adverse Event, AE Leading to Discontinuation of Study Drug	
Preferred term	腫瘍熱

Death, Event of Interest	
Preferred term	疾患進行

被験者は 5[redacted] 歳の白人男性で，20[redacted] 年に骨髄異形成症候群（MDS）と診断され，20[redacted] 年に二次性急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，腫瘍熱（メロペネムにより治療）が認められた。有害事象として発熱性好中球減少症及び腫瘍熱が発現し，疾患進行のため死亡した。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクスのプラセボを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日及び 400 mg/日を経て，予定最終用量 600 mg/日まで漸増）し，1–10 日目に低用量シタラビン（LDAC）20 mg/m^2/日を皮下投与する計画であった。

Event 1 の臨床経過：

治験薬投与開始前の投与–16 日目，被験者は治験参加のため入院した。投与 5 日目の入院中，臨床検査の結果，好中球数が 0.15 × 10^9 /L（基準範囲：1.9–7.3 × 10^9 /L）であり，発熱性好中球減少症が報告された（発現時の体温は未入手）。その他の関連する臨床検査値を下表に示す。

尿培養検査の結果は陰性であった。中咽頭カンジダ症が併発し，カスポファンギンが投与された。投与 6 日目，体温は 38°C であり，血液培養検査の結果は陰性であった。同日，発熱性好中球減少症に対してピペラシリン / タゾバクタム及びアミカシンの投与が開始された。プラセボ及び LDAC の投与は中断せずに継続した。投与 15 日目，発熱性好中球減少症は回復し（体温は未報告），被験者は投与 18 日目に退院した。併発した咽頭カンジダ感染は継続したままであった。

治験責任医師は，発熱性好中球減少症とベネトクラクス / プラセボ又は LDAC との因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として AML を挙げた。治験依頼者は，発熱性好中球減少症とベネトクラクス / プラセボ及び LDAC との因果関係を「関連あり」と判断した。

Event 2 及び疾患進行の臨床経過：

投与 24 日目，38.1°C の発熱が認められ，被験者は腫瘍熱のため入院した。治療として，paracetamol，ピペラシリン / タゾバクタム，リネゾリド及びヒドロキシカルバミドが投与された。同日，中咽頭カンジダ症は回復した。疾患進行に関連した腫瘍熱のため，プラセボ及び LDAC の投与は中止された。プラセボの最終投与日は投与 28 日目，LDAC の最終投与日は投与 10 日目であった。投与 31 日目（最終投与後 3 日目），治験責任医師は，腫瘍熱は回復したと判断した。同日，被験者は疾患進行のため死亡した。ベースライン後に治療効果判定は実施されなかった。その他の情報提供はなかった。

治験責任医師は，腫瘍熱とベネトクラクス / プラセボ及び LDAC との因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として AML の進行を挙げた。治験依頼者は，腫瘍熱とベネトクラクス / プラセボ及び LDAC との因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，原疾患の AML と関連している可能性がより高いと判断した。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	Neutrophils Reference Range: 1.9 to 7.3 × 10^9/L	White Blood Cells Reference Range: 3.5 to 10.5 × 10^9/L	Blasts/White Blood Cells Reference Range Not provided %
Day –1 (Screening)	6.72 (reference range: Not provided × 10^9/L)	11.1	Not provided
Day 1	3.71	7.9 (reference range: Not provided × 10^9/L)	40
Day 5	0.150	0.8	Not provided
Day 6	0.040	0.8	Not provided
Day 8	0.000	0.4	1
Day 15	0.080	1.0	38
Day 17	2.500 (reference range: Not provided × 10^9/L)	3.5	Not provided
Day 26	Not provided	28.9	Not provided
Day 27	22.330	36.7	Not provided

被験者番号 20112

Event #1 of 1 : Serious Adverse Event, AE Leading to Discontinuation of Study Drug

Preferred term 腫瘍熱

Death, Event of Interest

Preferred term 疾患進行

被験者は 7[redacted] 歳の白人女性で，20[redacted] 年に骨髄異形成症候群（MDS）と診断された後，20[redacted] 年に二次性急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，グレード 4 の好中球減少症，並びに以前から継続している白血球増加症，粘膜炎及び扁桃炎が認められた。有害事象として腫瘍熱が発現し，疾患進行のため死亡した。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクスのプラセボを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日及び 400 mg/日を経て，予定最終用量 600 mg/日まで漸増）し，1–10 日目に低用量シタラビン（LDAC）20 mg/m^2/日を皮下投与する計画であった。

Event 1 及び疾患進行の臨床経過：

投与 58 日目，治療効果判定で進行が認められ，骨髄穿刺の結果，芽球数が 98%を占めていた。投与 65 日目，被験者は体温 38°C であり，腫瘍熱のため入院した。関連する臨床検査値を下表に示す。治療として，抗生剤及びデキサメタゾンが投与された。投与 66 日目（最終投与後 1 日目），疾患進行と関連した腫瘍熱のため，プラセボ及び LDAC の投与は中止された。両剤の最

終投与日は投与 65 日目であった。投与 67 日目（最終投与後 2 日目），体温は 36.4°C であった。投与 68 日目（最終投与後 3 日目），治験責任医師は，以前から継続していた白血球増加症は回復したと判断した。投与 79 日目（最終投与後 14 日目），被験者は退院した。腫瘍熱は回復し，以前から継続していた粘膜炎及び扁桃炎は引き続き継続していると判断された。投与 90 日目（最終投与後 25 日目），被験者は疾患進行のため死亡した。

治験責任医師は，腫瘍熱とベネトクラクス / プラセボ又は LDAC との因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として AML の進行を挙げた。治験依頼者は，腫瘍熱とベネトクラクス / プラセボ又は LDAC との因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として原疾患である AML の進行を挙げた。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	Neutrophils Reference Range: 1.9 to 7.3 × 10^9/L	White Blood Cells Reference Range: 3.5 to 10.7 × 10^9/L	Blasts/White Blood Cells Reference Range: Not provided %
Day –7 (Screening)	0.93	4.7 (reference range: not provided × 10^9/L)	33
Day 1	0.35	1.6	2
Day 58	0.32	16.0	76
Day 65	5.10 (reference range: not provided × 10^9/L)	80.8 (reference range: 3.5 to 10.5 × 10^9/L)	Not provided
Day 73 (Post-Treatment Day 8)	0.06 (reference range: 1.9 to 7.3 × 10^9/L)	0.9 (reference range: 3.5 to 10.7 × 10^9/L)	Not provided
Day 78 (Post-Treatment Day 13)	0.11 (reference range: 1.9 to 7.3 × 10^9/L)	3.5 (reference range: not provided × 10^9/L)	Not provided

被験者番号 23001

Event #1 of 2 : Serious Adverse Event	
Preferred term	発熱性好中球減少症

Event #2 of 2 : Serious Adverse Event	
Preferred term	全身健康状態低下

Death, Event of Interest	
Preferred term	疾患進行

被験者は 7[redacted] 歳の白人男性で，20[redacted] 年に新規の急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，グレード 3 の好中球減少症，グレード 3 の血小板減少症及びグレード 1 の貧

血，並びに以前より継続しているグレード 4 の好中球減少症が認められた。有害事象として発熱性好中球減少症及び全身健康状態低下が発現し，疾患進行のため死亡した。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクスを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日及び 400 mg/日を経て，予定最終用量 600 mg/日まで漸増）し，1–10 日目に低用量シタラビン（LDAC）20 mg/m^2/日を皮下投与する計画であった。

Event 1 の臨床経過：

投与–1 日目，被験者は腫瘍崩壊症候群の予防のため入院した。投与 9 日目，臨床検査の結果，好中球数が 0.22 × 10^9 /L（基準範囲：1.5–7 × 10^9 /L），体温は 38°C であり，発熱性好中球減少症が報告された。発熱性好中球減少症のため，入院期間の延長に至った。その他の関連する臨床検査値を下表に示す。投与 11 日目，最高体温が 38.7°C であり，血液培養検査の結果は陰性であった。同日，以前から継続している好中球減少症は回復したと判断された。治療として，シプロフロキサシン，ピペラシリン / タゾバクタム及びリネゾリドが投与された。また，投与 11–15 日目にフィルグラスチムが 1 日 1 回投与された。ベネトクラクス及び LDAC の投与は中断せずに継続した。投与 14 日目，リンパ球減少症が認められた。リンパ球減少症に対して，特定の治療的介入は報告されなかった。投与 16 日目，発熱性好中球減少症は回復したと判断され，翌日に被験者は退院した。投与 30 日目，リンパ球減少症は回復した。

治験責任医師は，発熱性好中球減少症とベネトクラクス / プラセボ及び LDAC との因果関係を「関連あり」と判断した。治験依頼者は，発熱性好中球減少症とベネトクラクス / プラセボ又は LDAC との因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として原疾患の AML 及び以前より継続していたグレード 3 の好中球減少症を挙げた。

Event 2 及び疾患進行の臨床経過：

事象発現前，投与 86 日目の治療効果判定で進行が認められ，骨髄穿刺の結果，芽球数が 40% を占めていた。投与 99 日目，血小板減少症の再発が認められ，血小板が輸血された。ベネトクラクス及び LDAC の投与は疾患進行のため中止され，LDAC の最終投与日は投与 95 日目，ベネトクラクスの最終投与日は投与 101 日目であった。投与 104 日目（最終投与後 3 日目），被験者（有害事象発現時 7[redacted] 歳）は無力症，呼吸困難及び下肢痛を認め，全身状態の悪化のため入院した。同日，呼吸困難，骨痛，悪心及び食欲不振が報告された。関連する臨床検査値を下表に示す。治療として，AML に対してメチルプレドニゾロン，全身状態の悪化及び呼吸困難に対して酸素療法及びヒドロキシカルバミド，骨痛に対して nefopam，paracetamol 及びオキシコドン，不安に対してゾピクロン及びアルプラゾラムが投与され，悪心及び食欲不振に対する治療的介入は行われなかった。投与 106 日目（最終投与後 5 日目），下肢紫斑及び口腔内出血が認められた。これらの事象に対して特定の治療的介入が行われた。血小板減少症，全身状態の悪化，呼吸困難，骨痛，悪心，食欲不振，不安，下肢紫斑及び口内出血は継続していた。投与 114 日目（最終投与後 13 日目），被験者は疾患進行のため死亡した。

治験責任医師は，全身状態の悪化とベネトクラクス / プラセボ又は LDAC との因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として AML の再発を挙げた。治験依頼者は，全身状態の悪化とベネトクラクス / プラセボ又は LDAC との因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，原疾患である AML の進行又は合併症と関連している可能性がより高いことを挙げた。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	Neutrophils Reference Range: 1.5 to 7 × 10^9/L	White Blood Cells Reference Range: 4 to 10 × 10^9/L	Platelets Reference Range: 150 to 400 × 10^9/L	Hemoglobin Reference Range: 130 to 170 g/L	Blasts/White Blood Cells Reference Range:
Day –6 (Screening)	0.97	13.8	38	130 (reference range: not provided g/L)	31
Day 1	0.81	26.9	34	115	67
Day 3	0.22	3.6	19	100	7
Day 9	0.22	2.0	Not provided	Not provided	Not provided
Day 12	2.89 (reference range: not provided × 10^9/L)	3.9	19	92	0
Day 16	2.34 (reference range: not provided × 10^9/L)	2.6	Not provided	Not provided	Not provided
Day 30	1.15	2.3	345 (reference range: not provided × 10^9/L)	127	0
Day 86	1.41	2.6	115	147	4.7
Day 99	Not provided	22.7	22	Not provided	Not provided
Day 101	8.58	39.0	20	135 (reference range: not provided g/dL)	53

被験者番号 23003

Event #1 of 4 : Serious Adverse Event

Preferred term	発熱性好中球減少症

Event #2 of 4 : Serious Adverse Event, Event of Interest

Preferred term	ブドウ球菌感染

Event #3 of 4 : AE Leading to Discontinuation of Study Drug	
Preferred term	心電図異常T波

Event #4 of 4 : Serious Adverse Event, AE Leading to Discontinuation of Study Drug	
Preferred term	全身健康状態異常

Death, Event of Interest	
Preferred term	疾患進行

被験者は8[redacted]歳の白人女性で，20[redacted]年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，グレード4の好中球減少症，利尿剤により治療された高血圧，房室ブロック，虚血性心筋症及び肺塞栓症，並びに既に回復した低カリウム血症，皮膚病変及び肺病変が認められた。有害事象としてブドウ球菌感染，発熱性好中球減少症，低カリウム血症，心電図異常T波及び全身健康状態異常が発現し，疾患進行のため死亡した。投与スケジュールは28日間を1サイクルとし，ベネトクラクスのプラセボを1日1回経口投与（サイクル1の1日目に100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日及び400 mg/日を経て，予定最終用量600 mg/日まで漸増）し，1–10日目に低用量シタラビン（LDAC）20 mg/m^2/日を皮下投与する計画であった。

Event 1 及び 2 の臨床経過：

有害事象発現前の投与 72 日目，臨床検査の結果，好中球数が 0.492×10^9 /L（基準範囲：1.9–5.7×10^9 /L），白血球数が 1.33×10^9 /L（基準範囲：3.8–9.1×10^9 /L）であった。その他の関連する臨床検査値を下表に示す。投与 73 日目，血液培養検査の結果，表皮ブドウ球菌陽性であり，被験者は発熱 39.0°C を伴うブドウ球菌感染及び発熱性好中球減少症のため入院した。治療として抗生剤及び paracetamol が投与された。発熱性好中球減少症のため次のサイクルの LDAC 投与は延期され，投与スケジュールに従った LDAC の最終投与日は投与 66 日目であった。プラセボの投与は中断せずに継続した。投与 74 日目，期外収縮及び散発性の低カリウム血症が発現し，カリウムが投与された。治験責任医師は，期外収縮は同日に回復したと判断した。投与 79 日目，再度実施された血液培養検査の結果は陰性であり，治験責任医師は，ブドウ球菌感染は回復したと判断した。投与 84 日目，体温は 36.9°C であり，被験者は退院した。治験責任医師は，発熱性好中球減少症は回復したと判断した。散発性の低カリウム血症は継続していた。

治験責任医師は，ブドウ球菌感染とベネトクラクス / プラセボ又は LDAC との因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として好中球減少症及び AML を挙げた。治験依頼者は，ブドウ球菌感染とベネトクラクス / プラセボ又は LDAC との因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として高齢の被験者が有する原疾患の AML を挙げた。

治験責任医師は，発熱性好中球減少症とベネトクラクス / プラセボ又は LDAC との因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として表皮ブドウ球菌感染を挙げた。治験依頼者は，発熱性好中球減少症とプラセボ / プラセボ又は LDAC との因果関係を「関連なし」と判断し，他の

原因として原疾患である AML の合併症及び治験薬投与開始前に発現したグレード 4 の好中球減少症の病歴を挙げた。

Event 3，4 及び疾患進行の臨床経過：

投与 92 日目，全身状態が悪化し，被験者は全身健康状態異常のため入院した。治療効果判定で進行が認められ，骨髄穿刺では芽球数が 88%を占めていた。臨床検査の結果，カリウムが 2.7 mmol/L（基準範囲：3.5–4.6 mmol/L）であった。心電図検査では早いタイミングの心室波形及び T 波異常が認められ，同日，心電図異常Ｔ波及び心室性期外収縮が発現した。同日，疾患進行，心電図異常Ｔ波及び全身健康状態異常のため，プラセボ及び LDAC の投与を中止した。プラセボの最終投与日は 92 日目，LDAC の最終投与日は 66 日目であった。心室性期外収縮に対する特定の治療的介入は報告されなかった。治療としてカリウムが静脈内投与された。92 日目に再度実施された臨床検査の結果，カリウムは 4.2 mmol/L（基準範囲：3.5–4.6 mmol/L）であり，治験責任医師は，心室性期外収縮及び心電図異常Ｔ波は同日に回復したと判断した。投与 94 日目（最終投与後 2 日目），被験者は退院した。散発性の低カリウム血症及び全身健康状態異常は継続していた。投与 109 日目（最終投与後 17 日目），被験者は疾患進行のため死亡した。

治験責任医師は，全身健康状態異常とベネトクラクス / プラセボ又は LDAC との因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因としてグレード 3 の低カリウム血症及び疾患進行を挙げた。治験依頼者は，全身健康状態異常とベネトクラクス / プラセボ又は LDAC との因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として合併症及び原疾患である AML の進行を挙げた。

治験責任医師は，心電図異常Ｔ波とベネトクラクス / プラセボ又は LDAC との因果関係を「関連なし」と判断した。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	Neutrophils Reference Range: 1.5 to 7 × 10^9/L	White Blood Cells Reference Range: 4 to 10 × 10^9/L	Blasts/White Blood Cells Reference Range: 0 to 0 %	Potassium Reference Range: 3.5 to 4.6 mmol/L
Day –18 (Screening)	0.900	2.9	1	4.0 (reference range: not provided mmol/L)
Day 1	0.940	2.6	0 (reference range: not provided %)	4.2
Day 72	0.492 (reference range: 1.9 to 5.7 × 10^9/L)	1.33 (reference range: 3.8 to 9.1 × 10^9/L)	Not Provided	Not Provided
Day 77	Not Provided	Not Provided	Not provided	3.5 (reference range: not provided mmol/L)
Day 92	0.140	0.9	17.1	10:57 2.7 16:38 4.2 (reference range: not provided mmol/L)

被験者番号 23201

Event #1 of 2 : Serious Adverse Event, Event of Interest

Preferred term 皮下組織膿瘍

Event #2 of 2 : Serious Adverse Event, Death, Event of Interest

Preferred term シュードモナス菌性肺感染

被験者は 7[redacted] 歳の白人男性で，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，グレード 4 の好中球減少症，グレード 2 のリンパ球減少症，グレード 4 の白血球減少症，2 型糖尿病，腎不全及び心房細動を伴う不整脈が認められた。有害事象として皮下組織膿瘍及びシュードモナス菌性肺感染が発現し，死亡に至った。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクスのプラセボを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日及び 400 mg/日を経て，予定最終用量 600 mg/日まで漸増）し，1–10 日目に低用量シタラビン（LDAC）20 mg/m^2/日を皮下投与する計画であった。

Event 1 の臨床経過：

投与 17 日目，被験者は右腋窩皮下組織膿瘍のため入院した。関連する臨床検査の結果には，C 反応性蛋白 141 mg/L（基準範囲：0–10 mg/L），好中球数 0.15 × 10^9 /L（基準範囲：1.5–7.5 × 10^9 /L）及び白血球数 0.9 × 10^9 /L（基準範囲：4–10 × 10^9 /L）があった。その他の関連する臨床検査値を下表に示す。治療としてピペラシリン / タゾバクタムの投与及びバンコマイシンの単回投与が行われた。翌日，血液培養検査の結果，肺炎桿菌陽性であり，クレブシエラ感染が報告された。治療としてセフトリアキソンが投与され，右橈側皮静脈カテーテルが抜去された。プラセボ及び LDAC の投与は中断せずに継続した。投与 23 日目，被験者は退院した。投与 29 日目，皮下組織膿瘍及びクレブシエラ感染は回復したと判断された。その他の情報提供はなかった。

治験責任医師は，皮下組織膿瘍とベネトクラクス / プラセボ又は LDAC との因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として肺炎桿菌感染を挙げた。治験依頼者は，皮下組織膿瘍とベネトクラクス / プラセボ又は LDAC との因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，カテーテル挿入部位における感染リスクと関連している可能性がより高いこと，並びに他のリスク因子である原疾患の AML による免疫不全，高齢及び糖尿病を挙げた。

Event 2 の臨床経過：

有害事象発現前の投与 302 日目，血小板減少症が発現した。投与 306 日目，被験者（有害事象発現時 7[redacted] 歳）に失見当識，発汗，不安定型糖尿病及び労作性呼吸困難が認められた。高血糖は「対処」された。投与 308 日目（最終投与後 1 日目），肺の X 線検査の結果，左間質性症候群を伴う右肺の陰影が認められ，被験者はシュードモナス菌性肺感染のため入院した。同日，急性肺水腫が報告された。臨床検査の結果，グルコース 37.8 mmol/L（基準範囲：4.6–6.1 mmol/L），クレアチニン 343 µmol/L（基準範囲：62–106 µmol/L）及び C 反応性蛋白 463 mg/L（基準範囲：0–5 mg/L）であり，高血糖が報告された。インスリンアスパルトの静脈内投与，フロセミド，硝酸イソソルビド，レボフロキサシン，セフトリアキソン及び鼻カニューレを介した酸素補給による治療が行われた。翌日，体温は 38.1°C（その後の体温は報告なし）であり，落ち着きのなさが報告され，治療としてモルヒネ及びミダゾラムが投与された。シュードモナス菌性肺感染，落ち着きのなさ，血小板減少症，急性肺水腫及び高血糖の事象のためと血小板数回復目的でプラセボの投与を中断した。投与スケジュールに従ったプラセボの最終投与日は投与 307 日目であった。血小板減少症のため，次のサイクルの LDAC 投与を延期した。血液培養検査の結果，緑膿菌陽性であった。緑膿菌陽性に対して特定の治療的介入は報告されなかった。投与 310 日目（最終投与後 3 日目），被験者はシュードモナス菌性肺感染のため死亡した。その他の情報提供はなかった。

治験責任医師は，シュードモナス菌性肺感染とベネトクラクス / プラセボ又は LDAC との因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として細菌感染を挙げた。治験依頼者は，シュードモナス菌性肺感染とベネトクラクス / プラセボ又は LDAC との因果関係を「関連なし」と判断

し，他の原因として原疾患の AML に伴う免疫不全状態，直近の肺炎の病歴及び糖尿病の病歴を挙げた。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	Neutrophils Reference Range: 1.5 to 7.5 × 10^9/L	White Blood Cells Reference Range: 4 to 10 × 10^9/L
Day –12 (Screening)	0.1	0.9
Day 1	Not Provided	0.6
Day 17	0.15	0.9
Day 22	0.5	1.6
Day 29	2.2 (reference range: not provided × 10^9/L)	3.4
Day 308 (Post-Treatment Day 1)	1.0 (reference range: 1.8 to 7.5 × 10^9/L)	7.6

被験者番号 26001

Event #1 of 2 : Serious Adverse Event

Preferred term 心不全

Event #2 of 2 : Serious Adverse Event, Death

Preferred term 呼吸不全

被験者は 7[redacted] 歳の白人男性で，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，肺気腫 / 慢性閉塞性肺疾患（COPD），COPD による感染の増悪，肺炎，高血圧，高脂血症，心房細動，肺高血圧症，心代償不全，肺性心及び紙巻タバコの元喫煙者（箱数不明/日を 35 年間）が認められた。有害事象として心不全及び呼吸不全が発現し，死亡に至った。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクスのプラセボを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日及び 400 mg/日を経て，予定最終用量 600 mg/日まで漸増）し，1–10 日目に低用量シタラビン（LDAC）20 mg/m^2/日を皮下投与する計画であった。

Event 1 及び 2 の臨床経過：

事象発現前の投与–10 日目，被験者は治験開始手順のため入院した。投与–1 日目，肺機能測定を行い，1 秒間の努力呼気量が 33%であった。投与 1 日目，肺炎による呼吸不全が原因で呼吸困難の症状がみられたため，被験者は集中治療室に移された。心不全が報告され，治療として norepinephrine，フロセミド及びトラセミドが投与された。関連する臨床検査値を下表に示す。

心不全のため，プラセボの投与は投与 2 日目に中断され，LDAC の投与は中断せずに継続した。投与 8 日目，治験責任医師は，心不全はベースラインに回復したと判断した。投与 14 日目，プラセボの投与を 100 mg の用量で再開し，心代償不全の再発はみられなかった。投与 17 日目，入院を継続している間，酸素投与を行っていたにもかかわらず，呼吸困難増悪の症状を伴う呼吸不全が発現した。翌日，被験者は呼吸不全のため死亡した。その他の情報提供はなかった。

治験責任医師は，心不全とベネトクラクス / プラセボ又は LDAC との因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として肺炎を挙げた。治験依頼者は，心不全とベネトクラクス / プラセボ又は LDAC との因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として治験参加前に発現した心代償不全及び以前より継続している心疾患を挙げた。

治験責任医師は，呼吸不全とベネトクラクス / プラセボ又は LDAC との因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として肺炎を挙げた。治験依頼者は，呼吸不全とベネトクラクス / プラセボ又は LDAC との因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として肺炎及び COPD を挙げた。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	CRP Reference Range: 0 to 5 mg/L	CK-MB Reference Range: 0 to 24 U/L
Day –1 (Screening)	Not Provided	Not Provided
Day 1	79.1	Not Provided
Day 7	18.9	8.3
Day 8	28.1	9.8

被験者番号 26003

Event #1 of 1 : Serious Adverse Event, Death, Event of Interest

Preferred term　　カンジダ性敗血症

被験者は 7[redacted] 歳の白人男性で，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，散発性の発熱性好中球減少症，グレード 4 の好中球減少症，グレード 4 の白血球減少症，肝硬変，心筋梗塞及び心不整脈（期外収縮）が認められた。有害事象としてカンジダ性敗血症が発現し，死亡に至った。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクスのプラセボを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日及び 400 mg/日を経て，予定最終用量 600 mg/日まで漸増）し，1–10 日目に低用量シタラビン（LDAC）20 mg/m^2/日を皮下投与する計画であった。

Event 1 の臨床経過：

事象発現前の投与 14 日目，治験責任医師は，被験者が治療継続のため入院したと報告した。投与 16 日目，クロストリジウム・ディフィシレ感染が発現し，メトロニダゾール及び hyoscine が投与された。投与 21 日目，体温が 38.3°C であり，ピペラシリン / タゾバクタム及び metamizole が投与された。臨床検査の結果，白血球数は 0.50×10^9 /L（基準範囲：3.90–10.50×10^9 /L）であった。その他の関連する臨床検査値を下表に示す。同日，血液培養検査の結果は *Candida tropicalis* 陽性であり，カンジダ性敗血症が報告された。カンジダ性敗血症のため，入院期間の延長に至った。ピペラシリン / タゾバクタム及び metamizole の投与は中止され，投与 23 日目にカスポファンギン及びメロペネムの投与が開始され，メトロニダゾールの投与量は増量された。プラセボ及び LDAC の投与は中断せずに継続した。投与 24 日目，末梢穿刺中心静脈カテーテル留置が行われ，体温は 37.5°C であった。治験責任医師によると，被験者の状態は徐々に悪化し，被験者は投与 24 日目にカンジダ性敗血症のため死亡した。

治験責任医師は，カンジダ性敗血症とベネトクラクス / プラセボ及び LDAC との因果関係を「関連あり」と判断した。治験依頼者は，カンジダ性敗血症とベネトクラクス / プラセボ又は LDAC との因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，肝硬変，心筋梗塞及び心不整脈の病歴があり，治験開始時からグレード 4 の好中球減少症を有していた AML の高齢被験者にカンジダ及びクロストリジウム・ディフィシレ感染の合併下で生じた免疫抑制状態と関連している可能性がより高いことを挙げた。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	White Blood Cells Reference Range: 3.9 to 10.5 × 10^9/L	Neutrophils Reference Range: 1.5 to 7.7 × 10^9/L	Platelets Reference Range: 150 to 370 × 10^9/L
Day –7 (Screening)	0.6	Not provided	27
Day 1	0.5	0.09	18
Day 15	0.7	Not provided	23
Day 21	0.5	Not provided	14
Day 22	0.3	Not provided	21
Day 24	0.3	Not provided	20

被験者番号 33002

Event #1 of 2 : Serious Adverse Event , AE Leading to Discontinuation of Study Drug, Event of Interest

Preferred term	肺感染

Event #2 of 2 : Serious Adverse Event, Death

Preferred term	多臓器機能不全症候群

被験者は8[redacted]歳の白人男性で，20[redacted]年に骨髄異形成症候群（MDS）と診断された後，20[redacted]年に二次性急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，グレード3の好中球減少症及びクレアチニンクリアランス減少が認められた。有害事象として肺感染及び多臓器機能不全症候群が発現し，死亡に至った。投与スケジュールは28日間を1サイクルとし，ベネトクラクスを1日1回経口投与（サイクル1の1日目に100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日及び400 mg/日を経て，予定最終用量600 mg/日まで漸増）し，1–10日目に低用量シタラビン（LDAC）20 mg/m^2/日を皮下投与する計画であった。

Event 1及び2の臨床経過：

投与24日目，体温が37.9°Cであり，被験者は入院した。胸部X線検査の結果，肺浸潤が認められ，胸部コンピュータ断層撮影では肺浸潤，胸水及び小結節がみられ，肺感染が報告された。臨床検査の結果，好中球数は0.7×10^9 /L（基準範囲：1.6–6.5 × 10^3 /μL）及び白血球数は8.76×10^9 /L（基準範囲：3.8–10.5 × 10^9 /L）であった。その他の臨床検査値は報告されなかった。入院中をとおして血液及び尿培養検査の結果は陰性であった。治療として，セフェピム，テイコプラニン，オセルタミビル，ピペラシリン / タゾバクタム及びレボフロキサシンが投与された。ベネトクラクスの投与を中断した後，次のサイクルのLDAC投与を延期したが，肺感染のため，最終的に両剤の投与を中止した。LDACの最終投与日は投与10日目，ベネトクラクスの最終投与日は投与23日目であった。投与25日目（最終投与後2日目），体温は38.1°Cであった。その他の体温測定値は報告されなかった。投与35日目（最終投与後12日目），セフェピム及びオセルタミビルの投与は中止された。投与38日目（最終投与後15日目），呼吸補助のためBreva（イプラトロピウム / サルブタモール）及びブデソニドが投与された。投与48日目（最終投与後25日目），精神状態の悪化，腎機能の悪化及び敗血症の疑いが認められ，多臓器機能不全症候群が報告された。臨床検査の結果，クレアチニンは189 μmol/L（基準範囲：62–97 μmol/L）であった。その他の臨床検査値は報告されなかった。収縮期血圧は90 mmHgであった。治療としてセフェピム及びメロペネムが投与された。緩和ケアが開始され，投与50日目（最終投与後27日目），被験者は疾患進行及び多臓器機能不全症候群のため死亡した。ベースライン後の治療効果判定は実施されなかった。

治験責任医師は，肺感染とベネトクラクス / プラセボ又はLDACとの因果関係を「関連あり」と判断した。治験依頼者は，肺感染とベネトクラクス / プラセボ又はLDACとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，AMLが原因である可能性が高く，サイクル1の投与1日目の治験薬投与前に，被験者がグレード3の好中球減少症を有していたことを挙げた。

治験責任医師は，多臓器機能不全症候群とベネトクラクス / プラセボ又はLDACとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として原疾患を挙げた。治験依頼者は，多臓器機能不全症候群とベネトクラクス / プラセボ又はLDACとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，原疾患であるAMLによる免疫不全及び合併症である可能性がより高いことを挙げた。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	Neutrophils Reference Range: 1.6 to 6.5 × 10^9/L	White Blood Cells Reference Range: Not provided	Blasts/White Blood Cells Reference Range 0 to 0 %
Day –7 (Screening)	1.0	6.6	45
Day 1	1.0	6.2	44
Day 8	0.8	5.5	42
Day 15	Not provided	6.2	40
Day 22	Not provided	12.8	60
Day 24	0.7	8.8 (reference range: 3.8 to 10.5 × 10^9/L)	Not provided

被験者番号 33003

Event #1 of 2 : Serious Adverse Event , Event of Interest

Preferred term 肺感染

Event #2 of 2 : Serious Adverse Event, Event of Interest

Preferred term 気管支肺アスペルギルス症

Death, Event of Interest

Preferred term 疾患進行

被験者は 8[redacted] 歳の白人男性で，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，グレード 4 の好中球減少症，グレード 1 の白血球減少症，冠動脈疾患，冠動脈バイパス移植，頚動脈狭窄，糖尿病，紙巻タバコの元喫煙者（30 本/日を 56 年間）及びパイプの現喫煙者が認められた。有害事象として肺感染及び気管支肺アスペルギルス症が発現し，疾患進行のため死亡した。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクスのプラセボを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日及び 400 mg/日を経て，予定最終用量 600 mg/日まで漸増）し，1–10 日目に低用量シタラビン（LDAC）20 mg/m^2/日を皮下投与する計画であった。

Event 1，2 及び疾患進行の臨床経過：

投与–1 日目，治験実施計画書に従い，腫瘍崩壊症候群の予防のため入院した。投与 3 日目，体温は 38°C であった。翌日，胸部 X 線検査で肺浸潤が認められ，肺感染が報告された。臨床検査の結果，好中球は 20.7%（基準範囲：45%–75%）及び白血球数は 1.98 × 10^9 /L（基準範囲：3.8–10.5 × 10^9 /L）であった。その他の関連する臨床検査値を下表に示す。治療としてセフェピ

ム，Breva（イプラトロピウム / サルブタモール），ブデソニド，レボフロキサシン及びオセルタミビルが投与された。同日，急性心筋梗塞が発現し，ニトログリセリン，ペチジン，トラマドール，アトルバスタチン，フロセミド及びビソプロロールが投与された。肺感染及び非ＳＴ部分心筋梗塞のためプラセボ及びLDACの投与を中断し，両剤の中断前の最終投与日は投与2日目であった。投与6日目，非ＳＴ部分心筋梗塞は回復したと判断された。投与9日目，体温は36.4°Cであった。投与16日目，肺感染は回復したと判断された。胸部コンピュータ断層撮影で肺アスペルギルス症と考えられる肺浸潤及び小結節性スリガラス状陰影が認められ，肺アスペルギルス症が有害事象として報告された。被験者は退院した。投与21日目，肺アスペルギルス症のため，被験者は入院した。臨床検査の結果，好中球数は0.6×10^9 /L（基準範囲：1.6–6.5×10^9 /L）及び白血球数は3.64×10^9 /L（基準範囲：3.8–10.5×10^9 /L）であった。その他の関連する臨床検査値を下表に示す。同日，プラセボの投与を100 mgに減量して再開し，200 mg，400 mg及び最終用量600 mg/日に達するように漸増した。LDACの投与は，投与23日目に用量を調節せずに再開した。治療として，ボリコナゾール，モキシフロキサシン，セフェピム，メロペネム，アジスロマイシン及びBactrim（スルファメトキサゾール / トリメトプリム）が投与された。投与26日目，虚血性脳卒中が発現した。虚血性脳卒中に対して特定の治療又は治療的介入は行われなかった。体温は38°Cであった。肺アスペルギルス症に対して強力なシトクロムP450 3A阻害剤であるボリコナゾールを投与するため，投与26日目にプラセボの用量を50 mgに調節した。投与30日目，嚥下障害が発現した。嚥下障害のためプラセボ及びLDACの投与を中断し，両剤の最終投与日は投与30日目であった。投与32日目（最終投与後2日目），最高体温38.8°Cに達した。投与36日目（最終投与後6日目），体温は36.5°Cであり，虚血性脳卒中は回復したと判断された。投与37日目（最終投与後7日目），被験者は疾患進行のため死亡した。ベースライン後の治療効果判定は実施されなかった。その他の情報提供はなかった。

治験責任医師は，肺感染とベネトクラクス / プラセボ又はLDACとの因果関係を「関連あり」と判断した。治験依頼者は，肺感染とベネトクラクス / プラセボ又はLDACとの因果関係を「関連なし」と判断し，以前より継続しているAMLが原因である可能性が最も高いと考えた。

治験責任医師は，肺アスペルギルス症とベネトクラクス / プラセボ又はLDACとの因果関係を「関連あり」と判断した。治験依頼者は，肺アスペルギルス症とベネトクラクス / プラセボ又はLDACとの因果関係を「関連なし」と判断し，原疾患であるAMLに続発した免疫不全状態の結果であると考えた。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	Neutrophils Reference Range: 1.6 to 6.5 × 10^9/L	White Blood Cell Reference Range: 3.8 to 10.5 × 10^9/L	Blasts/White Blood Cells Reference Range: 0 to 0 %
Day –5 (Screening)	0.1	2.7	87
Day 1	0.4	2.3	2
Day 3	20.7% (reference range: 45 to 75%)	1.98	Not provided
Day 21	0.6	3.6	Not provided
Day 25	1.0	4.0 (reference range: not provided × 10^9/L)	0
Day 35	2.9 (reference range: not provided × 10^9/L)	4.8 (reference range: not provided × 10^9/L)	Not provided
Day 36	1.6 (reference range: not provided × 10^9/L)	3.3	Not provided

被験者番号 33004

Event #1 of 3 : Serious Adverse Event, Event of Interest

Preferred term	尿路感染

Event #2 of 3 : Serious Adverse Event, AE Leading to Discontinuation of Study Drug

Preferred term	発熱

Event #3 of 3 : Serious Adverse Event

Preferred term	著明な白血球増多

Death, Event of Interest

Preferred term	疾患進行

被験者は 7[redacted] 歳の白人女性で，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，グレード 4 の好中球減少症，グレード 1 のリンパ球数減少及び糖尿病，並びに既に回復した発熱が認められた。有害事象として尿路感染，発熱及び著明な白血球増多が発現し，疾患進行のため死亡した。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクスを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日及び 400 mg/日を経て，予定最終用量 600 mg/日まで漸増増）し，1–10 日目に低用量シタラビン（LDAC）20 mg/m^2/日を皮下投与する計画であった。

Event 1 の臨床経過：

投与–1 日目，被験者は腫瘍崩壊予防のため入院した。投与 3 日目，尿路感染と診断された。尿培養検査の結果，大腸菌及び *Candida albicans* が検出された。体温は 38.2℃ であった。治療としてメロペネムが投与された。関連する臨床検査値を下表に示す。ベネトクラクス及び LDAC の投与は中断せずに継続した。投与 9 日目，治験責任医師は，尿路感染が回復したと判断した。抗生剤の静脈内投与を完了するため，被験者は入院を継続した。投与 14 日目，被験者は退院した。

治験責任医師は，尿路感染とベネトクラクス / プラセボ及び LDAC との因果関係を「関連あり」と判断した。治験依頼者は，尿路感染とベネトクラクス / プラセボ又は LDAC との因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，原疾患の AML に伴い以前より継続している好中球減少症が原因で，被験者が免疫不全状態にあることを挙げた。

Even2，3 及び疾患進行の臨床経過：

投与 94 日目，発熱が発現したが，体温の情報は提供されなかった。投与 95 日目，被験者は発熱のため入院した。体温の情報はなかった。治療としてメロペネムが投与された。関連する臨床検査値を下表に示す。発熱のため，ベネトクラクスの投与を中断し，次のサイクルの LDAC 投与を延期したが，発熱及び治療無効のため，両剤の投与は最終的に中止された。ベネトクラクスの最終投与日は投与 95 日目，LDAC の最終投与日は投与 93 日目であった。投与 98 日目（最終投与後 3 日目），被験者は退院し，発熱は回復したと判断された。投与 99 日目（最終投与後 4 日目），治療効果判定で治療抵抗が示され，骨髄穿刺の結果，芽球数は 75%を占めていた。数日後の投与 105 日目（最終投与後 10 日目），被験者は著明な白血球増多のため入院した。治療としてヒドロキシカルバミドが投与された。関連する臨床検査値を下表に示す。その他の情報提供はなかった。投与 108 日目（最終投与後 13 日目），被験者は疾患進行のため死亡した。

治験責任医師は，発熱とベネトクラクス / プラセボ及び LDAC との因果関係を「関連あり」と判断した。治験依頼者は，発熱とベネトクラクス / プラセボ又は LDAC との因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，原疾患である治療抵抗性の AML による合併症を挙げた。

治験責任医師は，著明な白血球増多とベネトクラクス / プラセボ又は LDAC との因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として疾患進行を挙げた。治験依頼者は，著明な白血球増多とベネトクラクス / プラセボ又は LDAC との因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として疾患進行との関連を挙げた。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	Neutrophils Reference Range: 1.6 - 6.5 × 10^9/L	White Blood Cell Reference Range: 3.8 - 10.5 × 10^9/L	Blats/White Blood Cells Reference Range: 0 to 0 %
Day –8 (screening)	0.314	15.7	87
Day 1	Not provided	11.1	2
Day 4	0.2	9.5	85
Day 8	0.2	3.6	34
Day 9	Not provided	Not provided	Not provided
Day 29	0.3	2.7	1
Day 94	Not provided	18.6 (Reference range 4 - 10 × 10^9/L)	Not provided
Day 98 (Post-Treatment Day 3)	3.6	27.1 (Reference range 4 - 10 × 10^9/L)	Not provided
Day 99 (Post-Treatment Day 4)	Not provided	29.77	52
Day 105 (Post-Treatment Day 10)	Not provided	63.2	Not provided

被験者番号 33101

Event #1 of 2 : Serious Adverse Event , AE Leading to Discontinuation of Study Drug, Event of Interest

Preferred term 気道感染

Event #2 of 2 : Serious Adverse Event, AE Leading to Discontinuation of Study Drug, Death, Event of Interest

Preferred term 敗血症性ショック

被験者は 7[redacted] 歳の白人男性で，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，糖尿病，葉巻及び紙巻タバコの元喫煙者（箱数不明を 40 年間），既に回復した感染（原因不明），及び以前より継続している好中球数減少が認められた。有害事象として気道感染及び敗血症性ショックが発現し，死亡に至った。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクスを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日及び 400 mg/日を経て，予定最終用量 600 mg/日まで漸増）し，1–10 日目に低用量シタラビン（LDAC）20 mg/m^2/日を皮下投与する計画であった。

Event 1 及び 2 の臨床経過：

投与 27 日目（最終投与後 1 日目），被験者は来院し，発熱（体温は報告なし）を訴えた。気道感染及び敗血症性ショックのため，被験者は入院した。臨床検査の結果は未入手であった。

治療として，メロペネムの投与及び濃厚赤血球 1 単位の輸血が行われた。気道感染及び敗血症性ショックのため，投与 27 日目にベネトクラクスの投与を中断した。LDAC の投与はこれらの事象の発現時に予定されていなかったため行われなかった。しかしながら，その後，これらの事象のためにベネトクラクス及び LDAC の投与を中止した。投与 29 日目（最終投与後 3 日目），被験者は敗血症性ショックのため死亡した。その他の情報提供はなかった。

治験責任医師は，気道感染とベネトクラクス / プラセボ又は LDAC との因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として免疫不全状態の結果 / 合併症を挙げた。治験依頼者は，気道感染とベネトクラクス / プラセボ又は LDAC との因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，高齢な本被験者が有する原疾患の白血病に伴う免疫不全状態の結果であることを挙げた。

治験責任医師は，敗血症性ショックとベネトクラクス / プラセボ又は LDAC との因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として気道感染を挙げた。治験依頼者は，敗血症性ショックとベネトクラクス / プラセボ又は LDAC との因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，原疾患の AML に伴う免疫不全状態の結果 / 合併症を挙げた。

被験者番号 33204

Event #1 of 3 : Serious Adverse Event	
Preferred term	発熱性好中球減少症

Event #2 of 3 : Serious Adverse Event, AE Leading to Discontinuation of Study Drug, Event of Interest	
Preferred term	肺感染

Event #3 of 3 : Serious Adverse Event, Death, Event of Interest	
Preferred term	敗血症性ショック

被験者は 8[redacted] 歳の白人男性で，20[redacted] 年に骨髄異形成症候群（MDS）と診断された後，20[redacted] 年に二次性急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，グレード 4 の好中球減少症，濃厚赤血球輸血により治療されたグレード 3 の貧血，血小板輸血により治療されたグレード 4 の血小板減少症及びグレード 3 の好中球減少性発熱が認められた。有害事象として発熱性好中球減少症，肺感染及び敗血症性ショックが発現し，死亡に至った。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクスを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日及び 400 mg/日を経て，予定最終用量 600 mg/日まで漸増）し，1–10 日目に低用量シタラビン（LDAC）20 mg/m^2/日を皮下投与する計画であった。

Event 1，2 及び 3 の臨床経過：

投与 41 日目，被験者は病院を受診し，脱力及び発熱を訴え，発熱性好中球減少症のため入院した。入院時，血圧は 110 / 70 mmHg，心拍数は 92 bpm，酸素飽和度は 97%，体温は 38.2°C で

あった。臨床検査の結果，C 反応性蛋白は 9.8 mg/dL（基準範囲：0–0.5 mg/dL），好中球数は 0.01×10^9 /L（基準範囲：2–7.7×10^9 /L），白血球数は 0.30×10^9 /L（基準範囲：4–11×10^9 /L）であった。投与 42 日目，血液及び尿培養検査の結果は陰性であった。治療としてセフェピム及びメロペネムが投与された。投与 45 日目，血液培養検査の結果は陰性であった。投与 46 日目，咳嗽が認められ，酸素飽和度が 90%に低下した。胸部 X 線検査の結果，肺感染が認められた。治療として，ゲンタマイシン，アムホテリシン B，バンコマイシン及びコリスチンが投与され，ベンチュリマスクを介しての酸素補給が追加で行われた。翌日，胸郭 – 腹部のコンピュータ断層撮影が実施され，胸水及び気管支肺陰影が示され，肺感染と考えられた。肺感染のためベネトクラクス及び LDAC の投与を中止し，LDAC の最終投与日は投与 38 日目，ベネトクラクスの最終投与日は投与 51 日目であった。また，投与 51 日目に心房細動も発現し，メトプロロールが投与された。被験者の状態は悪化し続け，投与 54 日目（最終投与後 3 日目）に敗血症性ショックが発現した。翌日，被験者は敗血症性ショックのため死亡した。

治験責任医師は，発熱性好中球減少症とベネトクラクス / プラセボ又は LDAC との因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として AML に伴う好中球減少症を挙げた。治験依頼者は，発熱性好中球減少症とベネトクラクス / プラセボ又は LDAC との因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，原疾患の AML による合併症と関連している可能性がより高いことを挙げた。

治験責任医師は，肺感染とベネトクラクス / プラセボ又は LDAC との因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として好中球減少症を挙げた。治験依頼者は，肺感染とベネトクラクス / プラセボ又は LDAC との因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，治験開始時に認められたグレード 4 の好中球減少症及び発熱を伴う原疾患の AML の合併症と関連している可能性がより高いことを挙げた。

治験責任医師は，敗血症性ショックとベネトクラクス / プラセボ又は LDAC との因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として感染症を挙げた。治験依頼者は，敗血症性ショックとベネトクラクス / プラセボ又は LDAC との因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，免疫不全状態の結果及び肺感染の合併症である可能性がより高いことを挙げた。

被験者番号 33207

Event #1 of 3 : Serious Adverse Event, AE Leading to Discontinuation of Study Drug, Event of Interest	
Preferred term	大腸菌性菌血症

Event #2 of 3 : Serious Adverse Event, AE Leading to Discontinuation of Study Drug	
Preferred term	発熱性好中球減少症

Event #3 of 3 : Serious Adverse Event, Death, Event of Interest

Preferred term	敗血症性ショック

被験者は 8[redacted] 歳の白人女性で，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，グレード 4 の好中球減少症，グレード 1 の白血球減少症及び糖尿病が認められた。有害事象として発熱性好中球減少症，大腸菌性菌血症及び敗血症性ショックが発現し，死亡に至った。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクスのプラセボを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日及び 400 mg/日を経て，予定最終用量 600 mg/日まで漸増）し，1–10 日目に低用量シタラビン（LDAC）20 mg/m^2/日を皮下投与する計画であった。

Event 1，2 及び 3 の臨床経過：

投与 43 日目，疲労，急性腎不全及び 38.3°C の発熱が認められた。胸部 X 線検査の結果，両肺野にびまん性陰影がみられ，パルスオキシメータによる酸素飽和度は 88%であった。31%の酸素濃度でベンチュリマスクが装着された。血液細菌検査の結果，フルオロキノロン耐性及びメロペネム感受性の大腸菌が検出された。C 反応性蛋白は 11.8 mg/dL（基準範囲：0–0.5 mg/dL）であった。その他の関連する臨床検査値を下表に示す。被験者はその後，発熱性好中球減少症及び大腸菌性菌血症のため入院した。同日，急性腎障害が発現した。急性腎障害に対する特定の治療的介入は報告されなかった。投与 44 日目（最終投与後 1 日目），敗血症性ショックが発現した。治療として，メロペネム及び生理食塩水の投与，並びに赤血球 1 単位の輸血が行われた。発熱性好中球減少症及び大腸菌性菌血症のためプラセボ及び LDAC の投与を中止し，プラセボの最終投与日は投与 43 日目，LDAC の最終投与日は投与 38 日目であった。治療を行ったものの，被験者の状態は急速に悪化した。投与 44 日目（最終投与後 1 日目），被験者は敗血症性ショックのため死亡した。

治験責任医師は，発熱性好中球減少症とベネトクラクス / プラセボ又は LDAC との因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，継続した好中球減少症を伴う，原疾患が安定した状態を挙げた。治験依頼者は，発熱性好中球減少症とベネトクラクス / プラセボ又は LDAC との因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，原疾患の AML に伴う継続している好中球減少症を挙げた。

治験責任医師は，大腸菌性菌血症とベネトクラクス / プラセボ又は LDAC との因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として好中球減少症を挙げた。治験依頼者は，大腸菌性菌血症とベネトクラクス / プラセボ又は LDAC との因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，難治性の AML の合併症と関連している可能性がより高いことを挙げた。

治験責任医師は，敗血症性ショックとベネトクラクス / プラセボ又は LDAC との因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として菌血症を挙げた。治験依頼者は，敗血症性ショックとベネトクラクス / プラセボ又は LDAC との因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，難治性の AML の合併症と関連している可能性がより高いことを挙げた。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	Neutrophils Reference Range: 2 to 7.7 × 10^9/L	White Blood Cells Reference Range: 4 to 11 × 10^9/L
Day –2 (Screening)	0.51	3.8
Day 1	0.63	4.4 (reference range: not provided × 10^9/L)
Day 43	0 (reference range: 1.5 to 4 × 10^9/L)	5.9 reference range: not provided × 10^9/L)

被験者番号 33208

Event #1 of 2 : Serious Adverse Event

Preferred term	胃炎

Event #2 of 2 : Serious Adverse Event, AE Leading to Discontinuation of Study Drug, Death

Preferred term	突然死

被験者は 6[redacted] 歳の白人男性で，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，糖尿病，心筋梗塞，冠動脈疾患，うっ血性心不全，大動脈狭窄，高脂血症，慢性腎臓病及び継続している治療を要する胃炎が認められた。有害事象として胃炎及び突然死が発現した。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクスを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日及び 400 mg/日を経て，予定最終用量 600 mg/日まで漸増）し，1–10 日目に低用量シタラビン（LDAC）20 mg/m^2/日を皮下投与する計画であった。

Event 1 の臨床経過：

投与 34 日目，被験者は来院し，悪心，飲食後の嘔吐及び食欲減退が 2 日前より認められると訴え，胃炎のため入院した。臨床検査の結果，グルコースは 14.8 mmol/L（基準範囲：3.9–6.1 mmol/L），クレアチニンは 133 µmol/L（基準範囲：53–124 µmol/L）及び高感度トロポニン T は 132 pg/mL（基準範囲：0–14 pg/mL）であった。心電図検査では洞調律が認められ，ST 上昇又はその他の虚血の徴候はみられず，QTc 間隔は 455 ms（ベースラインと同じ）であった。投与頻度を増加したエソメプラゾール及びオンダンセトロンによる治療が行われた。ベネトクラクス及び LDAC の投与は中断せずに継続した。被験者の症状は消失し，投与 39 日目に胃炎は回復したと判断された。被験者はエソメプラゾールの投与を継続したまま退院した。その他の情報提供はなかった。

治験責任医師は，胃炎とベネトクラクス / プラセボとの因果関係を「関連なし」と判断し，LDAC との因果関係を「関連あり」と判断した。治験依頼者は，胃炎とベネトクラクス / プラ

セボ又はLDACとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，継続している胃炎の病歴と関連している可能性がより高いことを挙げた。

Event 2 の臨床経過：

投与 240 日目，被験者は自宅において座位安静時に意識を失った。被験者は意識消失の状態で救急治療部門に来院し，死亡していることが確認され，突然死が有害事象として報告された。死亡診断書によると，主要な死因は心停止であり，二次的な死因は高カリウム血症であった。その他の情報提供はなかった。

治験責任医師は，突然死とベネトクラクス / プラセボ又は LDAC との因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，糖尿病及び冠動脈性心疾患の病歴を挙げた。治験依頼者は，突然死とベネトクラクス / プラセボ又はLDACとの因果関係を「関連なし」と判断し，高齢，原疾患の AML，並びに冠動脈疾患，高脂血症，弁膜性心疾患，うっ血性心不全及び糖尿病を含む多数の合併症が原因である可能性がより高いと考えた。

被験者番号 33301

Event #1 of 3 : Serious Adverse Event, Death, Event of Interest	
Preferred term	腫瘍崩壊症候群

Event #2 of 3 : Serious Adverse Event, AE Leading to Discontinuation of Study Drug, Death, Event of Interest	
Preferred term	肺炎

Event #3 of 3 : Serious Adverse Event, Death	
Preferred term	肺胞出血

被験者は 7[redacted] 歳の白人男性で，20[redacted] 年に骨髄異形成症候群（MDS）と診断された後，20[redacted] 年に二次性急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，グレード 4 の好中球減少症，赤血球輸血により治療されたグレード 3 の輸血依存性貧血，血小板輸血により治療されたグレード 4 の輸血依存性血小板減少症，並びに球結膜下及び眼窩周囲出血が認められた。有害事象として，clinical 腫瘍崩壊症候群（TLS），肺炎及び肺胞出血が発現し，すべての事象が原因で死亡に至った。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクスを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日及び 400 mg/日を経て，予定最終用量 600 mg/日まで漸増）し，1–10 日目に低用量シタラビン（LDAC）20 mg/m^2/日を皮下投与する計画であった。

Event 1，2 及び 3 の臨床経過：

有害事象発現前の投与–7 日目，治験実施計画書の手順に関連しない重篤な有害事象のため，被験者は入院した。投与 1 日目，治験薬の投与開始 6–8 時間後の臨床検査の結果，無機リンが 12.1 mg/dL（基準範囲：2.5–4.5 mg/dL）及びカリウムが 7.4 mmol/L（基準範囲：3.7–4.9 mmol/L）であり，clinical TLS が報告された。その他の関連する臨床検査値を下表に示す。治療として，ポリスチレンスルホン酸ナトリウム，グルコン酸カルシウム，グルコース（静脈内），インスリン，セベラマー及びラスブリカーゼの投与が行われた。Clinical TLS のため，ベネトクラクス及び LDAC の投与を中断し，両剤の投与スケジュールに従った最終投与日は投与 1 日目であった。投与 2 日目（最終投与後 1 日目），大腿静脈に中心静脈カテーテルが留置され，血液透析が行われた。同日，血便排泄が発現し，赤血球 1 単位，血小板 5 単位及び血漿 3 単位輸血により治療された。透析後の臨床検査値及び被験者の臨床状態はわずかに改善した。投与 4 日目（最終投与後 3 日目），肺炎が発現した。乾性咳嗽及び左半胸郭痛が認められた。胸部 X 線検査の結果，左側胸郭の陰影濃度及び胸水の増加が示された。アンチバイオグラムによる血液検査の結果，コリマイシンにのみ感受性を有する *Acinetobacter baumannii*（*anitratus*）陽性であった。血液透析が再度実施され，透析中，低血圧が認められた。血圧は 60 / 40 mmHg，心拍数は 200 bpm であり，重度の呼吸困難がみられ，呼吸数は 25 回/分であった。被験者は挿管され，血小板 5 単位が輸血された。臨床的肺炎のためベネトクラクス及び LDAC の投与を中止し，両剤の投与スケジュールに従った最終投与日は投与 1 日目であった。投与 5 日目（最終投与後 4 日目），肺胞出血が発現し，被験者は TLS，肺炎及び肺胞出血のため死亡した。その他の情報提供はなかった。

治験責任医師は，clinical TLS とベネトクラクス / プラセボとの因果関係を「関連あり」，LDAC との因果関係を「関連なし」と判断した。治験依頼者は，clinical TLS とベネトクラクス / プラセボ及び LDAC との因果関係を「関連あり」と判断した。

治験責任医師は，肺炎とベネトクラクス / プラセボとの因果関係を「関連あり」，LDAC との因果関係を「関連なし」と判断した。治験依頼者は，肺炎とベネトクラクス / プラセボ又は LDAC との因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，AML による好中球減少症を挙げた。

治験責任医師は，肺胞出血とベネトクラクス / プラセボとの因果関係を「関連あり」，LDAC との因果関係を「関連なし」と判断した。治験依頼者は，肺胞出血とベネトクラクス / プラセボ又は LDAC との因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，原疾患の AML に伴う輸血依存性血小板減少症，過去の下気道感染，並びに治験開始前に発現した球結膜下及び眼窩周囲出血を挙げた。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	Calcium Reference Range: 2.15 to 2.55 mmol/L	Phosphate Reference Range: 0.8 to 1.5 mmol/L	Potassium Reference Range: 3.7 – 4.9 mmol/L	Urate Reference Range: 202.2 to 416.4 umol/L	Creatinine Reference Range: 62 to 106 mmol/L
Day –17 (Screening)	2.32 (reference range: not provided mmol/L)	0.7	4.4	202.2 (reference range: not provided umol/L)	81 (reference range: not provided umol/L)
Day 1 08:10	2.00	1.2 (reference range: not provided mmol/L)	3.6	345.0 (reference range: not provided umol/L)	96 (reference range: not provided umol/L)
Day 1 16:00	2.10	3.9	7.4	345.0 (reference range: not provided umol/L)	111
Day 1 18:30	1.95	4.2	5.4	422.3	133
Day 1 20:15	1.85	4.3	5.4	458.0	136
Day 2 00:00 (Post-Treatment Day 1)	1.85	4.5	5.0	547.3	164
Day 2 07:00 (Post-Treatment Day 1)	2.15 (reference range: not provided mmol/L)	4.7	4.5	749.5	219
Day 3 12:00 (Post-Treatment Day 2)	2.00	3.9	4.6	35.7	289
Day 3 18:10 (Post-Treatment Day 2)	2.20	2.1	4.2	11.9	224
Day 4 07:30 (Post-Treatment Day 3)	2.05	1.7	3.5	35.7	309
Day 4 18:15 (Post-Treatment Day 3)	2.05	1.9	4.3	47.6	319

Treatment Day	White Blood Cells Reference Range 4.5 to 11.0 × 10^9/L	Neutrophils Reference Range 1.5 to 6.6 × 10^9/L	Hemoglobin Reference Range 135 to 180 G/L	Platelets Reference Range 140 to 440 × 10^9/L
Day –17 (Screening)	75.0	2.25 (reference range: not provided × 10^9/L)	96	8
Day 1	13.5	0.4	91	12
Day 2	1.0	0.2	80	8
Day 3	1.1	0.5	81	9
Day 4	1.2	0.3	105	6

被験者番号 33303

Death, Event of Interest

Preferred term　　疾患進行

被験者は7[redacted]歳の白人男性で，20[redacted]年に骨髄異形成症候群（MDS）と診断された後，20[redacted]年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，グレード 4 の好中球減少症，グレード 2 の貧血，継続している下気道感染及び過去の貧血の悪化が認められ，疾患進行のため死亡した。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクスのプラセボを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日及び 400 mg/日を経て，予定最終用量 600 mg/日まで漸増）し，1–10 日目に低用量シタラビン（LDAC）20 mg/m^2/日を皮下投与する計画であった。

<u>疾患進行の臨床経過：</u>

投与 47 日目，治療効果判定で治療抵抗が示され，骨髄穿刺の結果，芽球数が 85%を占めていた。関連する臨床検査値を下表に示す。治療無効のためプラセボ及び LDAC の投与を中止し，LDAC の最終投与日は投与 38 日目，プラセボの最終投与日は投与 50 日目であった。投与 55 日目（最終投与後 5 日目），被験者は疾患進行のため死亡した。その他の情報提供はなかった。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	Neutrophils Reference Range: Not provided 10^9/L	White Blood Cell Reference Range: 3.8 - 10.5 × 10^9/L	Blasts/White Blood Cells Reference Range: 0 to 0 %
Day –4 (screening)	2.4	21.9	46
Day 1	2.47	19.0	46
Day 8	4.88	21.2	40
Day 29	3.78	9.5	10
Day 47	10.87 (reference range: 1.5 - 6.6 × 10^9/L)	31.1	50

被験者番号 33304

Death, Event of Interest

Preferred term 疾患進行

被験者は 7[redacted] 歳の白人女性で，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，グレード 3 の血小板減少症，グレード 2 の貧血，既に回復した好中球減少症 4 件，並びに既に回復した貧血及び血小板減少症が認められ，疾患進行のため死亡した。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクスを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日及び 400 mg/日を経て，予定最終用量 600 mg/日まで漸増）し，1–10 日目に低用量シタラビン（LDAC）20 mg/m^2/日を皮下投与する計画であった。

疾患進行の臨床経過：

疾患進行のため，ベネトクラクスの投与を中止し，LDAC の最終投与日は投与 170 日目，ベネトクラクスの最終投与日は投与 187 日目であった。投与 195 日目（最終投与後 8 日目），治療効果判定で形態学的再発が認められ，骨髄穿刺の結果，芽球数が 80%を占めていた。関連する臨床検査値を下表に示す。投与 203 日目（最終投与後 16 日目），被験者は疾患進行のため死亡した。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	Neutrophils Reference Range: 1.5 - 6.6 × 10^9/L	White Blood Cells Reference Range: 4 to 10 × 10⁹/L	Blasts/White Blood Cells Reference Range: 0 to 0 %
Day –6 (screening)	44.65	111.6 (reference range: 4.5 to 11 × 10⁹/L)	40
Day 1	4.31 (reference range: not provided × 10⁹/L)	14.4 (reference range: 4.5 to 11 × 10⁹/L)	30
Day 29	3.22 (reference range: not provided × 10⁹/L)	4.0	0
Day 188 (Post-Treatment Day 1)	3.67 (reference range: not provided × 10⁹/L)	5.8 (reference range: not provided × 10⁹/L)	0
Day 195 (Post-Treatment Day 8)	6.8	68.0	70

被験者番号 33309

Event #1 of 1 : Serious Adverse Event, AE Leading to Discontinuation of Study Drug, Death

Preferred term 血小板減少症

被験者は 7[redacted] 歳の白人女性で，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，継続している発熱性好中球減少症，グレード 3 の貧血，血小板輸血により治療されたグレード 4 の血小板減少症及び継続している血便排泄が認められた。有害事象として血小板減少症が発現し，死亡に至った。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクスを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日及び 400 mg/日を経て，予定最終用量 600 mg/日まで漸増）し，1–10 日目に低用量シタラビン（LDAC）20 mg/m^2/日を皮下投与する計画であった。

Event 1 の臨床経過：

被験者は治験参加のため投与–19 日目から入院し，準備ができた後も，治療抵抗性の貧血及び血小板減少症のため入院を継続していた。臨床検査値を下表に示す。投与 1 日目の有害事象発現前，貧血の悪化が認められ，濃厚赤血球が輸血された。投与 3 日目，貧血は回復した。投与 30 日目，血小板減少症及び治療無効のためベネトクラクス及び LDAC の投与を中止し，両剤の最終投与日は投与 30 日目であった。投与 31 日目（最終投与後 1 日目），意識レベル障害を伴う血小板減少症の悪化が認められ，身体所見では網膜出血がみられ，頭蓋内出血が示唆された。投与 31 日目（最終投与後 1 日目），被験者は治療抵抗性の AML に関連した血小板減少症のため死亡した。

治験責任医師は，血小板減少症とベネトクラクス / プラセボとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として治療抵抗を挙げた。治験依頼者は，血小板減少症とベネトクラクス / プラセボ及び LDAC との因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として治療抵抗性の AML の合併症を挙げた。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	Platelet Count 140 to 440 10^9/L	Hemoglobin 120 to –165 G/L
Day –4 (screening)	5	93
Day 1	6	77
Day 30	0	65

被験者番号 33313

Event #1 of 3 : Serious Adverse Event

Preferred term 血小板減少症

Event #2 of 3 : Serious Adverse Event, Event of Interest

Preferred term 敗血症

Event #3 of 3 : Serious Adverse Event, AE Leading to Discontinuation of Study Drug, Death

Preferred term 頭蓋内出血

被験者は 7[redacted] 歳の白人男性で，20[redacted] 年に慢性骨髄単球性白血病と診断された後，20[redacted] 年に二次性急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，高血圧，発熱，グレード 3 の輸血依存性貧血，グレード 3 の白血球増加症，グレード 4 のリンパ球数減少，及び過去のグレード 3 の血小板減少症が認められた。有害事象として血小板減少症，敗血症及び頭蓋内出血が発現した。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクスのプラセボを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日及び 400 mg/日を経て，予定最終用量 600 mg/日まで漸増）し，1–10 日目に低用量シタラビン（LDAC）20 mg/m^2/日を皮下投与する計画であった。

Event 1，2 及び 3 の臨床経過：

事象発現前の投与–8 日目，被験者は腫瘍崩壊症候群の予防治療を開始するために入院した。入院中の投与 5 日目，貧血の悪化，国際標準比増加及び血小板減少症の悪化が同時に発現した。有害事象発現時の血小板数は 12 × 10^9 /L（基準範囲：140–440 × 10^9 /L）であった。その他のすべての関連する臨床検査値を下表に示す。治療として赤血球及び血漿が輸血された。投与 6 日目，

好中球減少症及びメレナが発現し，フィルグラスチムが投与された。メレナに対して特定の治療的介入は報告されなかった。プラセボ及びLDACの投与は中断せずに継続した。

入院中の9日目（最終投与後1日目），錯乱が認められ，心拍数及び呼吸数増加を伴う低血圧及び発熱が発現した。敗血症が報告された。バイタルサインは，血圧90 / 60 mmHg，心拍数100 bpm，呼吸数22回/分，体温39°Cであった。血液培養検査の結果は陰性であった。治療として，メロペネム，ダプトマイシン及びカスポファンギンが投与され，血小板5単位が輸血された。敗血症のためプラセボ及びLDACの投与を中断し，最終投与日は投与8日目であった。投与14日目（最終投与後6日目），血小板5単位が追加で輸血された。投与15日目（最終投与後7日目），頭蓋内出血が報告され，被験者は死亡した。死亡時，血小板減少症，好中球減少症，メレナ及び敗血症は継続していた。

治験責任医師は，血小板減少症とベネトクラクス / プラセボ及びLDACとの因果関係を「関連あり」と判断した。治験依頼者は，血小板減少症とベネトクラクス / プラセボ及びLDACとの因果関係を「関連あり」と判断した。

治験責任医師は，敗血症とベネトクラクス / プラセボ及びLDACとの因果関係を「関連あり」と判断した。治験依頼者は，敗血症とベネトクラクス / プラセボ又はLDACとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，原疾患であるAMLの合併症と関連している可能性がより高いことを挙げた。

治験責任医師は，頭蓋内出血とベネトクラクス / プラセボ及びLDACとの因果関係を「関連あり」と判断した。治験依頼者は，頭蓋内出血とベネトクラクス / プラセボ又はLDACとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，高齢，高血圧，直近の血小板減少症及び国際標準比増加の病歴を挙げた。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	Neutrophils Reference Range: 1.5 to 6.6 × 10^9/L	White Blood Cell Reference Range: 4.5 to 11 × 10^9/L	Hemoglobin Reference Range: 135 to 180 g/L	Platelets Reference Range: 140 to 440 × 10^9/L	International Normalized Ratio Reference Range: Not Provided
Day –8	148.3	185.4 (Reference Range: 4 to 10 × 10^9/L)	94 (Reference Range: 140 to 165 g/L)	303 (reference range: not provided × 10^9/L)	Not Provided
Day 1	18.8	22.5	79	183 5.5 (reference range: not provided × 10^9/L)	Not Provided
Day 2	15.2	20.2	87	150 5.5 (reference range: not provided × 10^9/L)	Not Provided
Day 5	1	1.2	58	12	2.09
Day 6	0.43	0.4	65	6	1.78
Day 7	0.2	0.6	77	7	Not Provided
Day 14	1	6.9	88	2	Not Provided
Day 15	3.5 5.5 (reference range: not provided × 10^9/L)	11.7	87	18	Not Provided

被験者番号 33315

Event #1 of 3 : Serious Adverse Event

Preferred term 発熱性好中球減少症

Event #2 of 3 : Serious Adverse Event

Preferred term 肺炎

Event #3 of 3 : Serious Adverse Event, AE Leading to Discontinuation of Study Drug, Death

Preferred term 一過性脳虚血発作

被験者は9[redacted]歳の白人男性で，20[redacted]年に骨髄異形成症候群（MDS）と診断された後，20[redacted]年に二次性急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，喘息，高血圧，脂質異常症，グレード2の貧血，グレード4の血小板減少症及びグレード4の好中球減少症が認められた。有害事象として発熱性好中球減少症，肺炎及び一過性脳虚血発作（TIA）が発現し，死亡に至った。投与スケジュールは28日間を1サイクルとし，ベネトクラクスを1日1回経口投与（サイクル1の1日目に100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日及び400 mg/日を経て，予定最終用量600 mg/日まで漸増）し，1–10日目に低用量シタラビン（LDAC）20 mg/m^2/日を皮下投与する計画であった。

Event 1，2及び3の臨床経過：

事象発現前の投与–1日目，被験者はAMLの治療のため入院した。投与5日目，咳嗽が認められ，体温は38.5°C及び好中球数は0.1×10^9 /L（基準範囲：1.5–6.6×10^9 /L）であった。その他の臨床検査値を下表に示す。胸部X線検査の結果，肺炎の所見がみられ，血液及び尿培養検査の結果は陰性であった。肺炎及び発熱性好中球減少症が報告され，入院期間の延長に至った。治療として抗生剤，カスポファンギン及びフィルグラスチムが投与された。投与7日目，体温は36.0°Cと発熱はなかった。投与12日目，発熱，悪寒及び呼吸困難が認められた。胸部X線検査の結果は結論に至るものではなかったが，体温は39°Cであり，フォローアップの尿及び血液培養検査の結果は陰性であった。C反応性蛋白は183 mg/L（基準範囲：0–5 mg/L）であった。翌日，喀血が発現し，トラネキサム酸が投与された。投与14日目，右側の脱力，失語症及び嚥下困難が認められ，TIAが報告された。脳のコンピュータ断層撮影の結果，重要な所見はみられず，トラネキサム酸の投与は中止された。C反応性蛋白は340.28 mg/L（基準範囲：0–5 mg/L）であった。TIAのため，投与14日目にベネトクラクスの投与を中断し，LDACの投与は有害事象発現時に予定されていなかったため行われなかった。投与15日目，被験者はTIAのため死亡した。

治験責任医師は，発熱性好中球減少症とベネトクラクス / プラセボ又はLDACとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因としてAMLを挙げた。治験依頼者は，発熱性好中球減少症とベネトクラクス / プラセボ又はLDACとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，治験開始時に認められていた好中球減少症を伴う原疾患のAMLを挙げた。

治験責任医師は，肺炎とベネトクラクス / プラセボ又はLDACとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因としてAMLによる重度の好中球減少症を挙げた。治験依頼者は，肺炎とベネトクラクス / プラセボ又はLDACとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，AMLによる免疫不全状態及びベースライン時に認められていた好中球減少症を挙げた。

治験責任医師は，TIAとベネトクラクス / プラセボ又はLDACとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因としてトラネキサム酸の投与とおそらく関連があると考えた。治験依頼者は，TIAとベネトクラクス / プラセボ又はLDACとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，高齢の被験者の高血圧及び脂質異常症を含む原疾患の心血管系併存疾患を挙げた。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	Neutrophils Reference Range: 1.5 to 6.6 × 10^9/L	White Blood Cells Reference Range: 4.5 to 11 × 10^9/L
Day –3 (Screening)	5.95 (reference range: not provided × 10^9/L)	19.8
Day 1	0.30	2.7
Day 5	0.10	0.5
Day 8	0.14	0.9
Day 12	0.13	0.6
Day 14	0.10	0.5

被験者番号 33319

Death, Event of Interest

Preferred term 疾患進行

被験者は 7[redacted] 歳の白人男性で，20[redacted] 年 [redacted]月に骨髄異形成症候群（MDS）と診断された後，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，グレード 4 の血小板減少症，グレード 3 の貧血，グレード 3 の好中球減少症，発熱性好中球減少症及び以前より継続しているグレード 4 の好中球減少症が認められ，疾患進行のため死亡した。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクスを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日及び 400 mg/日を経て，予定最終用量 600 mg/日まで漸増）し，1–10 日目に低用量シタラビン（LDAC）20 mg/m^2/日を皮下投与する計画であった。

疾患進行の臨床経過：

投与–4 日目，骨髄穿刺の結果，芽球数が 90%を占めていた。投与 29 日目，治療効果判定で治療抵抗が認められ，骨髄穿刺では芽球数が 90%を占めていた。関連する臨床検査値を下表に示す。投与 30 日目，サイクル 2 の投与を開始した。投与 50 日目，被験者は疾患進行のため死亡した。その他の情報提供はなかった。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	Neutrophils Reference Range: 1.5 - 6.6 ×10⁹/L	White Blood Cell Reference Range: 4 to 10 ×10⁹/L	Blasts/White Blood Cells Reference Range: 0 to 0 %
Day –5 (screening)	0.94	2.8	0
Day 1	0.8	2.3 (reference range: 4.5 to 11 ×10⁹/L)	0
Day 8	0.4	1.5 (reference range: 4.5 to 11 ×10⁹/L)	0
Day 29	1.89	5.5	0
Day 36	0.61	2.3	0

被験者番号 33401

Event #1 of 2 : Serious Adverse Event

Preferred term 発熱性好中球減少症

Event #2 of 2 : Serious Adverse Event, AE Leading to Discontinuation of Study Drug, Death, Event of Interest

Preferred term ブドウ球菌性敗血症

被験者は6[redacted]歳の白人男性で，20[redacted]年に骨髄異形成症候群（MDS）と診断された後，20[redacted]年に二次性急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，グレード4の好中球減少症，糖尿病，慢性閉塞性肺疾患，メチルプレドニゾロン及びヒドロキシクロロキンにより治療された関節リウマチ，既に回復した発熱性好中球減少症が認められた。有害事象として発熱性好中球減少症及びブドウ球菌性敗血症が発現し，死亡に至った。投与スケジュールは28日間を1サイクルとし，ベネトクラクスを1日1回経口投与（サイクル1の1日目に100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日及び400 mg/日を経て，予定最終用量600 mg/日まで漸増）し，1–10日目に低用量シタラビン（LDAC）20 mg/m^2/日を皮下投与する計画であった。

Event 1及び2の臨床経過：

投与40日目，体温が39°C，好中球数は0.130 × 10^9 /L（基準範囲：2–7.7 × 10^9 /L）であり，被験者は発熱性好中球減少症のため入院した。臨床検査の結果，C反応性蛋白は2.29 mg/dL（基準範囲：5 mg/dL未満）であり，胸部X線検査では重要な所見はみられなかった。治療として，複数の抗生剤及びanidulafunginが投与された。ベネトクラクス及びLDACの投与は中断せずに継続した。投与48日目，被験者は退院した。発熱性好中球減少症は継続していた。投与51日目，被験者は来院し，呼吸困難，悪寒及び38°Cの発熱が認められた。酸素飽和度は88%であった。心電図検査では洞性頻脈が認められた。血液培養検査の結果，表皮ブドウ球菌が検出され，被

験者はその後ブドウ球菌性敗血症のため入院した。治療として，抗生剤，anidulafungin 及びフロセミドが投与された。治験責任医師によると，利尿剤を投与後の酸素飽和度は 99%であった。ブドウ球菌性敗血症のためベネトクラクスの投与を中断したが，最終的に本事象のためベネトクラクス及び LDAC の投与を中止した。ベネトクラクスの最終投与日は投与 51 日目，LDAC の最終投与日は投与 45 日目であった。治験責任医師によると，被験者は投与 55 日目（最終投与後 4 日目）から血行動態が不安定となり，挿管され，人工呼吸器を装着された。同日，喀痰培養で肺炎桿菌陽性であった。投与 57 日目（最終投与後 6 日目），ブドウ球菌性敗血症及び疾患進行のため，被験者は死亡した。投与 30 日目に行われた最後の治療効果判定では治療抵抗が認められ，芽球数は 65%であった。

治験責任医師は，発熱性好中球減少症とベネトクラクス / プラセボ又は LDAC との因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として原疾患の AML を挙げた。治験依頼者は，発熱性好中球減少症とベネトクラクス / プラセボ又は LDAC との因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として原疾患の AML を挙げた。

治験責任医師は，ブドウ球菌性敗血症とベネトクラクス / プラセボ又は LDAC との因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として AML を挙げた。治験依頼者はブドウ球菌性敗血症とベネトクラクス / プラセボ又は LDAC との因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，AML に起因する免疫不全状態による合併症，並びに他のリスク因子である糖尿病及び関節リウマチに対する長期のステロイド使用と関連している可能性がより高いことを挙げた。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	Neutrophils Reference Range: 2 to 7.7 × 10^9/L	White Blood Cell Reference Range: 4 to 11 × 10^9/L	Blasts/White Blood Cells Reference Range: 0 to 0 %
Day –21 (screening)	3.430 (Reference range: not provided)	6.0 (Reference range: not provided)	15
Day 1	0.320 (Reference range: not provided)	6.6 (Reference range: not provided)	18
Day 8	Not provided	2.7	5
Day 15	Not provided	2.5	40
Day 36	Not provided	1.2	40
Day 40	0.130	9.2	Not provided
Day 45	0.890	5.6	Not provided
Day 48	0.390	2.4	Not provided

被験者番号 35204

Event #1 of 1 : Serious Adverse Event, AE Leading to Discontinuation of Study Drug, Death

Preferred term	脳血管発作

被験者は6[redacted]歳の白人男性で，20[redacted]年に骨髄異形成症候群（MDS）と診断された後，20[redacted]年に二次性急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，グレード3の血小板減少症及びうっ血性心不全が認められた。有害事象として脳血管発作が発現し，死亡に至った。投与スケジュールは28日間を1サイクルとし，ベネトクラクスを1日1回経口投与（サイクル1の1日目に100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日及び400 mg/日を経て，予定最終用量600 mg/日まで漸増）し，1–10日目に低用量シタラビン（LDAC）20 mg/m^2/日を皮下投与する計画であった。

Event 1 の臨床経過：

投与–5日目，治験責任医師によると，被験者は，社会的背景に基づき及び腫瘍崩壊症候群の予防治療を開始するために入院した。入院中の投与9日目（最終投与後1日目），浮動性めまい及び傾眠が認められ，意識を消失した。頭部コンピュータ断層撮影で脳卒中が認められ，脳血管発作が報告され，入院期間の延長に至った。血圧は113 / 59 mmHg，血小板数は35 × 10^9 /L（基準範囲：150–400 × 10^9 /L）であった。新鮮凍結血漿2単位が投与された。神経科の診察が行われ，外科手術は必要とされなかったが，被験者の状態は悪化した。脳血管発作のためベネトクラクス及びLDACの投与を中断したが，最終的に中止した。両剤の最終投与日は投与8日目であった。投与10日目（最終投与後2日目），被験者は脳血管発作のため死亡した。その他の情報提供はなかった。

治験責任医師は，脳血管発作とベネトクラクス / プラセボ又はLDACとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因としてAMLによる血小板減少症を挙げた。治験依頼者は，脳血管発作とベネトクラクス / プラセボ又はLDACとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として原疾患であるAMLの合併症と関連している可能性がより高いことを挙げた。

被験者番号 35205

Event #1 of 2 : AE Leading to Discontinuation of Study Drug

Preferred term	発疹

Event #2 of 2 : Serious Adverse Event, Death

Preferred term	全身健康状態低下

被験者は7[redacted]歳の白人女性で，20[redacted]年に骨髄異形成症候群（MDS）と診断された後，20[redacted]年に二次性急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，皮膚の発疹及び既に

回復した発疹が認められた。有害事象として発疹及び全身健康状態低下が発現し，死亡に至った。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクスのプラセボを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日及び 400 mg/日を経て，予定最終用量 600 mg/日まで漸増）し，1–10 日目に低用量シタラビン（LDAC）20 mg/m^2/日を皮下投与する計画であった。

Event 1 の臨床経過：

投与 19 日目，発疹の悪化が認められた。ビラスチンによる治療が継続された。発疹のためプラセボ及び LDAC の投与を中止し，プラセボの最終投与日は投与 19 日目，LDAC の最終投与日は投与 10 日目であった。発疹は継続していた。

治験責任医師は，発疹とベネトクラクス / プラセボとの因果関係を「関連あり」，LDAC との因果関係を「関連なし」と判断した。

Event 2 の臨床経過：

全身健康状態低下が発現する前の投与 24 日目（最終投与後 5 日目），悪液質が認められ，megestrol が投与された。投与 38 日目（最終投与後 19 日目），失見当識が発現し，ミルタザピンが投与された。投与 47 日目（最終投与後 28 日目），失見当識の悪化がみられ，被験者は全身健康状態低下のため入院した。治療として，酸素療法及びモルヒネの投与が行われた。投与 52 日目（最終投与後 33 日目），被験者は全身健康状態低下のため死亡した。その他の情報提供はなかった。

治験責任医師は，全身健康状態低下とベネトクラクス / プラセボ又は LDAC との因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として被験者が疾患進行により死亡したことを挙げた。治験依頼者は，全身健康状態低下とベネトクラクス / プラセボ又は LDAC との因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として高齢及び原疾患である AML の合併症と関連している可能性がより高いこと挙げた。

被験者番号 35402

Event #1 of 3 : Event of Interest	
Preferred term	腫瘍崩壊症候群

Event #2 of 3 : Serious Adverse Event, Event of Interest	
Preferred term	敗血症

Event #3 of 3 : Serious Adverse Event, Death, Event of Interest	
Preferred term	肺炎

被験者は6[redacted]歳の白人男性で，20[redacted]年[redacted]月に慢性骨髄単球性白血病と診断された後，20[redacted]年[redacted]月に二次性急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，乳酸脱水素酵素増加，ヒドロキシカルバミドにより治療された白血球増加症，高尿酸血症，低カルシウム血症，グレード4の輸血依存性血小板減少症，グレード4の好中球減少症及び紙巻タバコの現喫煙者（20/日を20年間）が認められた。有害事象として，腫瘍崩壊症候群（TLS），敗血症及び肺炎が発現し，死亡に至った。投与スケジュールは28日間を1サイクルとし，ベネトクラクスを1日1回経口投与（サイクル1の1日目に100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日及び400 mg/日を経て，予定最終用量600 mg/日まで漸増）し，1–10日目に低用量シタラビン（LDAC）20 mg/m^2/日を皮下投与する計画であった。

Event 1の臨床経過：

治験開始前，20[redacted]年に高尿酸血症の病歴に対してアロプリノールの投与が開始され，投与–16日目に低カルシウム血症の予防のため，炭酸カルシウムの投与が開始された。両剤の投与は治験中継続された。投与–1日目，TLSの予防のため，静脈内水分補給が開始された。投与1日目，初回のベネトクラクス100 mgの投与及び低用量のLDAC 20 mg/m^{2}の皮下投与を行った。投与開始約6–8時間後の臨床検査の結果，リン酸塩1.6 mmol/L（基準範囲：0.9–1.5 mmol/L）の高値，カリウム6 mmol/L（基準範囲：3.5–5.6 mmol/L）の高値及び尿酸485 µmol/L（基準範囲：134–420 µmol/L）の高値が認められた。その他の関連する臨床検査値を下表に示す。投与2日目，リン酸塩，カリウム及び尿酸は同様の値が継続しており，TLSが報告された。同日，TLSのためベネトクラクス及びLDACの投与を中断し，TLSの予防レジメンにラスブリカーゼが追加された。投与3日目，リン酸塩，カリウム及び尿酸の値は正常に戻り，TLSは回復したと判断された。同日，ベネトクラクス（200 mg）及びLDACの投与を再開した。その後TLSの再発はみられなかった。

治験責任医師は，TLSとベネトクラクス / プラセボとの因果関係を「関連あり」，LDACとの因果関係を「関連なし」と判断した。

Event 2及び3の臨床経過：

肺炎及び敗血症の発現前，疾患進行のためベネトクラクス及びLDACの投与を中止した。LDACの最終投与日は投与291日目，ベネトクラクスの最終投与日は投与302日目であった。投与321日目（最終投与後19日目），脱力，下部消化管症状，発熱及び筋緊張低下が1日続き，被験者（有害事象発現時に6[redacted]歳）は病院を受診した。臨床検査の結果，C反応性蛋白は114 mg/L（基準範囲：0–10 mg/L），プロカルシトニンは37.23 ng/mL（基準範囲：0.05–0.50 ng/mL），クレアチニンは171.01 µmol/L（基準範囲：53.04–97.24 µmol/L），白血球数は140 × 10^9 /L（基準範囲：4–10 × 10^9 /L）であり，被験者は敗血症のため入院した。急性腎障害，白血球増加症，下痢及び腹痛も報告された。その他の関連する臨床検査値を下表に示す。胸部X線検査では肺循環のわずかなうっ血が認められた。腹部X線検査の結果は陰性であったが，腹部超音波検査で下行及びS状結腸の腹壁肥厚がみられた。血液の好気的，嫌気的及び真菌培養

検査の結果は陰性であった。治療として，メロペネム，metamizole，フロセミド，ヒドロキシカルバミド，drotaverine 及びロペラミド塩酸塩が投与された。AML に対するシタラビン投与も開始された。投与 324 日目（最終投与後 22 日目），血液及び便培養検査の結果は陰性であった。投与 326 日目（最終投与後 24 日目），気道分泌物の培養では *Candida albicans* 陽性であった。同日，クレアチニンは 72.49 µmol/L（基準範囲：53.04–97.24 µmol/L）であり，急性腎障害は回復したと判断された。投与 326 日目（最終投与後 24 日目）に腹痛も回復した。投与 330 日目（最終投与後 28 日目），胸部 X 線検査で右肺門部の炎症性浸潤が認められ，肺炎が報告された。好気的，嫌気的，真菌，Aspergillus 及び咽頭粘膜培養の結果はすべて陰性であった。治療としてピペラシリン / タゾバクタム，バンコマイシン及びオセルタミビルが投与された。投与 332 日目（最終投与後 30 日目），再度実施された便培養検査の結果は陰性であり，下痢は回復したと判断された。敗血症，白血球増加症及び肺炎は継続していた。治験責任医師によると，被験者の状態は急速に悪化し，投与 333 日目（最終投与後 31 日目）に被験者は肺炎及び疾患進行のため死亡した。

治験責任医師は，敗血症とベネトクラクス / プラセボ又は LDAC との因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として疾患進行を挙げた。治験依頼者は，敗血症とベネトクラクス / プラセボ又は LDAC との因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として少し前に疾患進行が認められた原疾患の AML を挙げた。

治験責任医師は，肺炎とベネトクラクス / プラセボ又は LDAC との因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として疾患進行を挙げた。治験依頼者は，肺炎とベネトクラクス / プラセボ又は LDAC との因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として原疾患の AML を挙げた。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	Potassium Reference Range: Not provided mmol/L	Calcium Reference Range: 2.25 to 2.75 mmol/L	Phosphate Reference Range: Not provided mmol/L	Urate Reference Range: Not provided mcmol/L	LDH Reference Range: 153 to 463 U/L	Creatinine Reference Range: Not provided umol/L
Day –19 (screening)	3.7	2.05	1.1	275	1396	94
Day 1 (12:00)	5.0	2.00	1.4	474 (reference range: 134 to 420 mcmol/L)	1323	96
Day 1 (21:26)	6.0 (reference range: 3.5 to 5.6 mmol/L)	1.88	1.6 (reference range: 0.9 to 1.5 mmol/L)	485 (reference range: 134 to 420 mcmol/L)	1324	89
Day 2	6.0 (reference range: 3.5 to 5.6 mmol/L)	1.88	1.6 (reference range: 0.9 to 1.5 mmol/L)	485 (reference range: 134 to 420 mcmol/L)	1324	89
Day 3 (12:04)	4.4	1.99	1.3	365	2780	83
Day 3 (20:45)	4.0	1.97	1.4	409	2310	80
Day 4 (12:58)	4.4	2.08	1.4	400	1886	84
Day 4 (21:30)	3.8	1.89	1.3	412	1628	85

Treatment Day	White Blood Cells Reference Range: 4 to 10 × 10^9/L	Neutrophils Reference Range: 2 to 7.5 × 10^9/L
Day –19 (screening)	93.8	34
Day 1	20.0	0.27
Day 321 (Post-Treatment Day 19)	140.0	1.32
Day 332 (Post-Treatment Day 30)	53.7	0
Day 333 (Post-Treatment Day 31)	119	0

被験者番号 35403

Event #1 of 1 : Serious Adverse Event, Death, Event of Interest

Preferred term 肺炎

被験者は8[redacted]歳の白人男性で，20[redacted]年に骨髄異形成症候群（MDS）と診断された後，20[redacted]年に二次性急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，グレード4の好中球減少症，グレード3の白血球増加症及び紙巻タバコの元喫煙者（20本/日を20年間）が認められた。有害事象として肺炎が発現し，死亡に至った。投与スケジュールは28日間を1サイクルとし，ベネトクラクスを1日1回経口投与（サイクル1の1日目に100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日及び400 mg/日を経て，予定最終用量600 mg/日まで漸増）し，1–10日目に低用量シタラビン（LDAC）20 mg/m^2/日を皮下投与する計画であった。

Event 1の臨床経過：

有害事象発現前の投与56日目，サイクル2の治験薬投与を開始するため，被験者は入院した。同日，治療効果判定で進行が認められ，骨髄穿刺の結果，芽球数は67.5%を占めていた。入院中の投与58日目，最高体温38.3°Cの発熱及び呼吸困難が認められ，肺炎が報告された。肺炎のため，入院期間の延長に至った。関連する臨床検査値を下表に示す。治療として，セフタジジム及びピペラシリン / タゾバクタムが投与された。疾患進行のため，ベネトクラクス及びLDACの投与を中止し，ベネトクラクスの最終投与日は投与59日目，LDACの最終投与日は投与58日目であった。投与66日目（最終投与後7日目），呼吸困難が認められ，10–15 L/分での持続的酸素投与及びスピロノラクトンの投与が行われた。酸素飽和度の報告はなかった。投与70日目（最終投与後11日目），血液培養検査の結果は陰性であった。同日，コンピュータ断層撮影で異型肺炎及び胸水が認められた。治験責任医師によると，被験者の全身状態は悪化し，酸素療法を行ったにもかかわらず，呼吸困難は悪化した。そのため，クリンダマイシン，イトラコナゾール及びフロセミドが追加され，スピロノラクトンの投与量が増量された。投与74日目（最終投与後15日目），臨床検査の結果，C反応性蛋白は234 mg/L（基準範囲：0–10 mg/L），乳酸脱水素酵素は1187 U/L（基準範囲：153–463 U/L）であった。同日，被験者は肺炎及び疾患進行のため死亡した。

治験責任医師は，肺炎とベネトクラクス / プラセボ又はLDACとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として疾患進行を挙げた。治験依頼者は，肺炎とベネトクラクス / プラセボ又はLDACとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として原疾患であるAMLの進行による合併症と関連している可能性がより高いことを挙げた。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	Neutrophils Reference Range: 2 to 7.5 × 10^9/L	White Blood Cells Reference Range: 4 to 10 × 10^9/L	Platelets Reference Range: 150 to 400 × 10^9/L	Blasts/ White Blood Cells Reference Range: 0 to 1%
Day –12 (Screening)	Not provided	65.8	38	81
Day 1	2.54 (reference range: not provided × 10^9/L)	16.4	17	81
Day 56	0.35	1.2	33	85
Day 60 (Post-Treatment Day 1)	0.22	1.2	32	Not provided
Day 64 (Post-Treatment Day 5)	0.34	17.8	18	60

被験者番号 35701

Event #1 of 2 : Serious Adverse Event, AE Leading to Discontinuation of Study Drug, Event of Interest

Preferred term 肺炎

Event #2 of 2 : Serious Adverse Event, AE Leading to Discontinuation of Study Drug, Death, Event of Interest

Preferred term 敗血症

被験者は 7[redacted] 歳の白人男性で，20[redacted] 年に骨髄異形成症候群（MDS）と診断された後，20[redacted] 年に二次性急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，グレード 4 の好中球減少症，既に回復した発熱性好中球減少症及び以前より継続しているグレード 3 の好中球減少症が認められた。有害事象として肺炎及び敗血症が発現し，死亡に至った。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクスを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日及び 400 mg/日を経て，予定最終用量 600 mg/日まで漸増）し，1–10 日目に低用量シタラビン（LDAC）20 mg/m^2/日を皮下投与する計画であった。

Event 1 及び 2 の臨床経過：

投与 15 日目，被験者が輸血のために入院中，頻脈，頻呼吸及び呼吸困難が認められた。臨床検査の結果，C 反応性蛋白（CRP）は 377.1 mg/L（基準範囲：0–5 mg/L），好中球数は 0.03 × 10^9 /L（基準範囲：1.78–5.38 × 10^9 /L），白血球数は 0.092 × 10^9 /L（基準範囲：4–10 × 10^9 /L），尿検査の結果は *Legionella pneumophila* 抗原陽性であった。その他の関連する臨床検査値を下表に示す。同日，コンピュータ断層撮影で右肺下葉肺炎が確定診断された。治療として，Bactrim（スルファメトキサゾール / トリメトプリム），バンコマイシン及びメロペネムが投与された。投与 16 日目（最終投与後 1 日目），低血圧，呼吸不全，CRP 432.5 mg/L（基準範囲：

0–5 mg/L）が認められ，被験者は敗血症と診断された。肺炎及び敗血症のため，投与 16 日目（最終投与後 1 日目）にベネトクラクス及び LDAC の投与を中止し，ベネトクラクスの最終投与日は投与 15 日目，LDAC の最終投与日は投与 10 日目であった。乳酸アシドーシスのため，被験者は集中治療室に移され，挿管されて昇圧剤補助を伴う機械的換気下に置かれた。更にレボフロキサシン及びフルコナゾールによる抗生剤療法が行われた。投与 23 日目（最終投与後 8 日目），被験者は敗血症のため死亡した。その他の情報提供はなかった。

治験責任医師は，肺炎とベネトクラクス / プラセボ及び LDAC との因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として原疾患の合併症を挙げた。治験依頼者は，肺炎とベネトクラクス / プラセボ及び LDAC との因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，原疾患の AML 及びスクリーニング時に継続していた好中球減少症を挙げた。

治験責任医師は，敗血症とベネトクラクス / プラセボ及び LDAC との因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として AML 及び好中球減少症を挙げた。治験依頼者は，敗血症とベネトクラクス / プラセボ及び LDAC との因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として治験参加中に認められた好中球減少症を挙げ，肺炎及び敗血症は AML が原因である可能性が最も高いと考えた。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	White Blood Cells Reference Range: 4 to 10 × 10^9/L	Neutrophils Reference Range: 1.78 to 5.38 × 10^9/L
Day –16 (Screening)	6.3 (reference range: not provided × 10^9/L)	0.28
Day 1	16.3	0.17
Day 15	0.1	0.03

被験者番号 35702

Event #1 of 2 : Event of Interest	
Preferred term	ブドウ球菌感染

Event #2 of 2 : Serious Adverse Event, AE Leading to Discontinuation of Study Drug, Death, Event of Interest	
Preferred term	敗血症

被験者は 7[redacted] 歳の白人女性で，20[redacted] 年に骨髄異形成症候群（MDS）と診断された後，20[redacted] 年に二次性急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，グレード 4 の好中球減少症が認められた。有害事象としてブドウ球菌感染及び敗血症が発現し，死亡に至った。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクスを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日及び 400 mg/日を経て，予定最終用量 600 mg/日

まで漸増）し，1–10 日目に低用量シタラビン（LDAC）20 mg/m²/日を皮下投与する計画であった。

Event 1 の臨床経過：

投与 31 日目，ブドウ球菌感染が発現し，抗生剤が投与された。関連する臨床検査値を下表に示す。ベネトクラクス及び LDAC の投与は中断せずに継続した。投与 42 日目，治験責任医師は，ブドウ球菌感染は回復したと判断した。その他の情報提供はなかった。

治験責任医師は，ブドウ球菌感染とベネトクラクス / プラセボ又は LDAC との因果関係を「関連なし」と判断した。

Event 2 の臨床経過：

投与 161 日目，被験者（有害事象発現時に 7[redacted] 歳）は，家庭上及び社会的な理由により入院した。急速な疾患進行による低血圧及び低酸素血症が認められた。投与 175 日目，敗血症が発現し，ピペラシリン / タゾバクタムが投与された。尿培養検査の結果，*Enterococcus faecalis* 及び緑膿菌陽性であった。臨床検査の結果，C 反応性蛋白は 265.4 mg/L（基準範囲：0–5 mg/L），プロカルシトニンは 0.74 ng/mL（基準範囲：0–0.5 ng/mL）であった。その他の関連する臨床検査値を下表に示す。投与 178 日目，血圧は 70 / 50 mmHg であり，5 L/分で酸素療法が開始された。敗血症性ショックが発現した。疾患進行に関連した敗血症のため，ベネトクラクス及び LDAC の投与を中止した。ベネトクラクス / プラセボ及び LDAC の最終投与日は投与 178 日目であった。投与 179 日目（最終投与後 1 日目），被験者は敗血症及び疾患進行のため死亡した。投与 113 日目に実施された最後の治療効果判定では，形態学的再発が認められ，骨髄穿刺の結果，芽球数は 5%を占めていた。投与 113 日目の末梢血芽球数は 0%（基準範囲は報告なし）であった。

治験責任医師は，敗血症とベネトクラクス / プラセボ又は LDAC との因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として敗血症及び多臓器不全を挙げた。治験依頼者は，敗血症とベネトクラクス / プラセボ又は LDAC との因果関係を「関連なし」と判断し，原疾患である AML の合併症が原因である可能性がより高いと考えた。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	Neutrophils Reference Range: 1.78 to 5.38 × 10^9/L	White Blood Cells Reference Range: 4 to 10 × 10^9/L
Day –7 (Screening)	0.41	5.9 (reference range: not provided × 10^9/L)
Day 1	0.1	6.5 (reference range: not provided × 10^9/L)
Day 29	0.05	0.8
Day 57	0.77	1.4
Day 141	0.17	0.6
Day 169	0.15	0.5

被験者番号 38001

Event #1 of 1 :Event of Interest	
Preferred term	感染

Death, Event of Interest	
Preferred term	疾患進行

被験者は6[redacted]歳の白人男性で，20[redacted]年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，ヒドロキシカルバミドにより治療されたグレード3の白血球増加症及びグレード4の好中球減少症が認められた。有害事象として感染が発現し，疾患進行のため死亡した。投与スケジュールは28日間を1サイクルとし，ベネトクラクスのプラセボを1日1回経口投与（サイクル1の1日目に100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日及び400 mg/日を経て，予定最終用量600 mg/日まで漸増）し，1–10日目に低用量シタラビン（LDAC）20 mg/m^2/日を皮下投与する計画であった。

Event 1 の臨床経過：

投与2日目，原因不明の感染が発現し，metamizole，シプロフロキサシン及びAugmentin（アモキシシリン / クラブラン酸）が投与された。関連する臨床検査値を下表に示す。プラセボ及びLDACの投与は中断せずに継続した。投与9日目，治験責任医師は，原因不明の感染は回復したと判断した。その他の情報提供はなかった。

治験責任医師は，感染とベネトクラクス / プラセボ又はLDACとの因果関係を「関連なし」と判断した。

疾患進行の臨床経過：

投与 29 日目，治療効果判定で治療抵抗が認められ，骨髄穿刺の結果，芽球数は 91.8%を占めていた。疾患進行のためプラセボ及び LDAC の投与を中止し，両剤の最終投与日は投与 38 日目であった。投与 68 日目（最終投与後 30 日目），被験者は疾患進行のため死亡した。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	Neutrophils Reference Range: Not provided × 10^9/L	White Blood Cells Reference Range: 4 to 10 × 10^9/L	Blasts/White Blood Cells 0 to 0 %
Day –6 (Screening)	2.78	24.9	75
Day 1	Not Provided	8.7 (reference range: not provided × 10^9/L)	66.5
Day 2	Not Provided	7.2 (reference range: not provided × 10^9/L)	61
Day 3	Not Provided	23.4	38.5
Day 4	Not Provided	25.9	32
Day 5	Not Provided	25.3	51
Day 15	Not Provided	14.8	42
Day 29	0.38 (reference range: 2 to 7 x 10^9/L)	3.4	47.6
Day 42 (Post-Treatment Day 4)	4.18	18.5	55.5

被験者番号 38002

Death, Event of Interest

Preferred term 疾患進行

被験者は 8[redacted] 歳の白人男性で，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，グレード 4 の好中球減少症，グレード 3 の輸血依存性貧血，グレード 2 の白血球減少症，グレード 1 の輸血依存性血小板減少症，既に回復したグレード 3 の好中球減少症及び以前より継続しているグレード 4 の好中球減少症が認められ，疾患進行のため死亡した。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクスを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日及び 400 mg/日を経て，予定最終用量 600 mg/日まで漸増）し，1–10 日目に低用量シタラビン（LDAC）20 mg/m^2/日を皮下投与する計画であった。

疾患進行の臨床経過：

投与 322 日目，治療効果判定で形態学的再発が認められ，骨髄穿刺は実施されなかった。関連する臨床検査値を下表に示す。投与 332 日目，形態学的再発のためベネトクラクス及び LDAC の投与を中止した。LDAC の最終投与日は投与 331 日目，ベネトクラクスの最終投与日は投与 332 日目であった。同日，被験者（有害事象発現時に 8[redacted] 歳）に上部消化管出血が認められ，Ascorutin が投与された。投与 342 日目（最終投与後 11 日目），被験者は疾患進行のため死亡した。死亡時，消化管出血は継続していた。その他の情報提供はなかった。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	Neutrophils Reference Range: 2 to 7 × 10^9/L	White Blood Cells Reference Range 4 to 10 × 10^9/L	Blasts/White Blood Cells Reference Range: 0 to 0 %
Day –13 (Screening)	0.43	2	1.3
Day 1	Not provided	1.8	0 (reference range: not provided %)
Day 29	0.03	0.3	0 (reference range: not provided %)
Day 63	0.86	2.2	0 (reference range: not provided %)
Day 108	1.03	2.3	0 (reference range: not provided %)
Day 143	1.95	3.8	0 (reference range: not provided %)
Day 184	1.91	3.1	0 (reference range: not provided %)
Day 224	1.09	2.2	0 (reference range: not provided %)
Day 266	2.65	3.8	0 (reference range: not provided %)
Day 322	0.38	1.9	12.7

被験者番号 38004

Event #1 of 1 : Serious Adverse Event, AE Leading to Discontinuation of Study Drug, Death, Event of Interest

Preferred term	好中球減少性敗血症

被験者は 6[redacted] 歳の白人男性で，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，グレード 4 の好中球減少症，濃厚赤血球輸血により治療されたグレード 3 の貧血，血小板輸血により治療されたグレード 4 の血小板減少症及び継続している肺炎が認められた。

有害事象として好中球減少性敗血症が発現し，死亡に至った。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクスを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日及び 400 mg/日を経て，予定最終用量 600 mg/日まで漸増）し，1–10 日目に低用量シタラビン（LDAC）20 mg/m^2/日を皮下投与する計画であった。

Event 1 の臨床経過：

投与 1 日目，感染症の予防を目的として中等度のシトクロム P450 3A 阻害剤（フルコナゾール）を投与するため，ベネトクラクスの用量を 50 mg/日とし，100 mg/日及び 200 mg/日を経て最終用量 300 mg/日へ漸増するように調節した。投与 7 日目，臨床検査の結果，好中球数は 0.06 × 10^9 /L（基準範囲：2–7 × 10^9 /L）であった。その他の関連する臨床検査値を下表に示す。投与 8 日目，被験者は好中球減少性敗血症のため入院した。治験責任医師によると，被験者は他院に入院し，入手可能な情報が限られた。体温は 37.1°C であり，その他の体温の報告はなかった。治療として，詳細不明の薬剤が投与された。翌日，好中球減少性敗血症のためベネトクラクス及び LDAC の投与を中断した。最終的に本事象のために両剤の投与は中止され，最終投与日は投与 8 日目であった。投与 23 日目（最終投与後 15 日目），その他の情報提供はなかった。

治験責任医師は，好中球減少性敗血症とベネトクラクス / プラセボ又は LDAC との因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として AML を挙げた。治験依頼者は，好中球減少性敗血症とベネトクラクス / プラセボ又は LDAC との因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として原疾患の AML を挙げた。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	White Blood Cells Reference Range: 4 to 10 × 10^9/L	Neutrophils Reference Range: 2 to 7 × 10^9/L
Day –6 (Screening)	2.9	Not provided
Day 1	1.4	Not provided
Day 3	0.5	Not provided
Day 4	0.4	Not provided
Day 7	Not provided	0.06

被験者番号 38008

Event #1 of 2 : Serious Adverse Event, AE Leading to Discontinuation of Study Drug, Death, Event of Interest

Preferred term 肺炎

Event #2 of 2 : Serious Adverse Event

Preferred term	心房細動

被験者は 7[redacted] 歳の白人女性で，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，高血圧，慢性静脈機能不全，心房細動，グレード 1 の好中球減少症及び高コレステロール血症が認められた。有害事象として心房細動及び肺炎が発現し，死亡に至った。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクスを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日及び 400 mg/日を経て，予定最終用量 600 mg/日まで漸増）し，1–10 日目に低用量シタラビン（LDAC）20 mg/m^2/日を皮下投与する計画であった。

Event 1 及び 2 の臨床経過：

投与–1 日目，腫瘍崩壊の予防治療を開始するため，被験者は入院した。スクリーニング時の心電図検査では無症候性の心房細動が認められた。入院中の投与 1 日目，継続している心房細動に対してメトプロロールの投与が開始され，続けられた。投与 2 日目，心房細動の治療として，アミオダロン及びフロセミドが追加された。投与 3 日目，呼吸困難が発現し，酸素飽和度は 80%，体温は 37.6°C であり，肺炎が報告された。肺炎に対し，Augmentin（アモキシシリン / クラブラン酸）及び Unacid（アンピシリンナトリウム / スルバクタムナトリウム）投与が開始された。投与 4 日目，心房細動の悪化が報告され，ジゴキシンが投与された。同日，心房細動のため，ベネトクラクスの用量を減量した。LDAC の投与は中断せずに継続した。肺炎の治療として，フルコナゾール，シプロフロキサシン及びメロペネムが追加された。投与 5 日目，エコー検査で心房細動が確認された。投与 6 日目（最終投与後 1 日目），肺炎のため，ベネトクラクス及び LDAC の投与を中断し，その後に中止した。両剤の最終投与日は投与 5 日目であった。心房細動の治療として，フロセミドが追加された。投与 8 日目（最終投与後 3 日目），肺炎の治療として paracetamol 及びモルヒネが追加された。投与 11 日目（最終投与後 6 日目），肺炎の治療として metamizole が追加で投与された。投与 12 日目（最終投与後 7 日目），体温は 40.3°C であった。同日，被験者は肺炎のため死亡した。

治験責任医師は，肺炎とベネトクラクス / プラセボ及び LDAC との因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として AML を挙げた。治験依頼者は，肺炎とベネトクラクス / プラセボ及び LDAC との因果関係を「関連なし」と判断し，原疾患の AML が原因である可能性が最も高いと考えた。

治験責任医師は，心房細動とベネトクラクス / プラセボ及び LDAC との因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として病歴の心房細動の悪化を挙げた。治験依頼者は，心房細動とベネトクラクス / プラセボ及び LDAC との因果関係を「関連なし」と判断し，高齢，血球減少症及び AML が原因である可能性が最も高いと考えた。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	White Blood Cells Reference Range: 4 to 10 × 10^9/L	Neutrophils Reference Range: Not Provided × 10^9/L
Day –6 (Screening)	17.1	4.49
Day 1	12.9	Not Provided
Day 3	13.3	Not Provided
Day 5	15.2	Not provided
Day 8 (Post-treatment Day 3)	23.0	Not Provided

被験者番号 40101

Event #1 of 1 : Serious Adverse Event, AE Leading to Discontinuation of Study Drug, Event of Interest	
Preferred term	肺炎

Death, Event of Interest	
Preferred term	疾患進行

被験者は 7[redacted] 歳の白人女性で，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，グレード 3 の好中球減少症，グレード 2 の貧血及びグレード 3 の血小板減少症が認められた。有害事象として肺炎が発現し，疾患進行のため死亡した。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクスのプラセボを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日及び 400 mg/日を経て，予定最終用量 600 mg/日まで漸増）し，1–10 日目に低用量シタラビン（LDAC）20 mg/m^2/日を皮下投与する計画であった。

Event 1 の臨床経過：

投与 1 日目，腫瘍崩壊の予防治療及び治験薬投与を開始するため入院した。投与 2 日目，38°C の発熱，脱力及び食欲不振が認められ，肺炎が報告された。好中球数は 0.5 × 10^9 /L（基準範囲：2–5.5 × 10^9 /L），白血球数は 1.3 × 10^9 /L（基準範囲：4.4–11.3 × 10^9 /L）であった。胸部 X 線検査で肺炎が認められた。治療として，シプロフロキサシン，アンブロキソール，アシクロビル及びガンシクロビルが投与された。肺炎のため，プラセボ及び LDAC の投与を中断し，その後中止した。プラセボの最終投与日は投与 2 日目，LDAC の最終投与日は投与 1 日目であった。投与 9 日目（最終投与後 7 日目），血液培養検査の結果，エプスタイン・バーウイルス陽性であった。治験責任医師によると，被験者の状態は急性白血病の進行のため悪化した。血圧は次第に低下し，被験者は集中治療室に移された。肺炎は継続しており，投与 31 日目（最終投与後 29 日目），被験者は疾患進行のため死亡した。ベースラインの病勢評価では，骨髄穿刺による芽球数は 29.6%を占めていたが，ベースライン後に治療効果判定は実施されなかった。

治験責任医師は，肺炎とベネトクラクス / プラセボ又は LDAC との因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因としてウイルス感染を挙げた。治験依頼者は，肺炎とベネトクラクス / プラセボ又は LDAC との因果関係を「関連なし」と判断し，原疾患として AML を有する高齢の被験者で認められた市中感染が原因である可能性がより高いと考えた。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	Neutrophils Reference Range: 2 to 5.5 × 10^9/L	White Blood Cells Reference Range: 4.4 to 11.3 × 10^9/L	Blast/White Blood Cells Reference Range: Not provided %
Day –3 (Screening)	0.7	2.1	0
Day 1	0.5	1.6	0
Day 2	0.5	1.3	0

被験者番号 40302

Event #1 of 1 : Serious Adverse Event, Event of Interest

Preferred term	肺炎

Death, Event of Interest

Preferred term	疾患進行

被験者は 7[redacted] 歳の白人男性で，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，うっ血性心不全，グレード 1 の好中球減少症及び既に回復したグレード 3 の好中球減少症が認められた。有害事象として肺炎が発現し，疾患進行のため死亡した。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクスのプラセボを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日及び 400 mg/日を経て，予定最終用量 600 mg/日まで漸増）し，1–10 日目に低用量シタラビン（LDAC）20 mg/m^2/日を皮下投与する計画であった。

Event 1 及び疾患進行の臨床経過：

有害事象発現前の投与 51 日目，発熱，咳嗽及び息切れが認められた。投与 52 日目，被験者は検査のためクリニックを受診した。血圧は 110 / 60 mmHg，脈拍は 100 bpm，呼吸数は 26 回/分，酸素飽和度は 95%であった。両肺の聴診で湿性の喘鳴が認められた。胸部コンピュータ断層撮影の結果，両肺の肺炎が確認された。被験者は肺炎のため入院し，好中球減少症も報告された。関連する臨床検査値を下表に示す。投与 53 日目（最終投与後 1 日目），肺炎のためプラセボの投与を中断し，LDAC の投与は本事象発現時に予定されていなかったため行われなかった。中心静脈カテーテルが留置され，抗生剤及びカスポファンギンが投与された。被験者の状態は

夕方に悪化し，呼吸不全，呼吸困難，低酸素血症及び低炭酸症が認められた。被験者は集中治療室に移され，高流量の非侵襲性肺換気下に置かれた。投与 55 日目（最終投与後 3 日目），治療効果判定で進行が認められ，骨髄穿刺では芽球数が 91.6%を占めていた。同日，疾患進行のためプラセボ及び LDAC の投与を中止し，プラセボの最終投与日は投与 52 日目，LDAC の最終投与日は投与 38 日目であった。肺炎は継続しており，投与 57 日目（最終投与後 5 日目）に被験者は疾患進行のため死亡した。

治験責任医師は，肺炎とベネトクラクス / プラセボ又は LDAC との因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として白血病を挙げた。治験依頼者は，肺炎とベネトクラクス / プラセボ又は LDAC との因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，高齢及び原疾患の悪性疾患に伴う免疫不全状態を挙げた。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	Neutrophils Reference Range: 2 to 5.8 × 10^9/L	White Blood Cells Reference Range: 4 to 9 × 10^9/L	Blasts Reference Range: 0 to 0 × 10^9/L
Day –7 (Screening)	3.29 (reference range: not provided)	18.3	13.7
Day 1	1.71	10.7	7.9
Day 52	0.40	6.6 (reference range: not provided)	5.8
Day 54 (Post-Treatment Day 2)	0.43	3.3	1.9
Day 55 (Post-Treatment Day 3)	0.25	3.6	2.8

被験者番号 40304

Event #1 of 2 : Serious Adverse Event, AE Leading to Discontinuation of Study Drug, Death, Event of Interest

Preferred term	敗血症性ショック

Event #2 of 2 : Event of Interest

Preferred term	肺炎

被験者は 7[redacted] 歳の白人男性で，20[redacted] 年に骨髄異形成症候群（MDS）と診断された後，20[redacted] 年に二次性急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，グレード 4 の輸血依存性血小板減少症及びうっ血性心不全が認められた。有害事象として肺炎及び敗血症性ショックが発現し，死亡に至った。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクスを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日及び 400 mg/日

を経て，予定最終用量 600 mg/日まで漸増）し，1–10 日目に低用量シタラビン（LDAC）20 mg/m^2/日を皮下投与する計画であった。

Event 1 及び 2 の臨床経過：

有害事象発現前の投与–6 日目，被験者は AML の治療のため入院した。投与 2 日目，過去に認められた慢性心不全の悪化が報告され，フロセミドが投与された。投与 8 日目，39.7°C の発熱，血圧 75 / 40 mmHg の低血圧及び呼吸不全が認められた。呼吸窮迫症候群のため集中治療室に移され，敗血症性ショックが報告された。投与 9 日目（最終投与後 1 日目），肺炎が報告され，胸部 X 線検査で確認された。臨床検査の結果，C 反応性蛋白は 66.45 mg/L（基準範囲：0–5 mg/L），白血球数は 73.1 × 10^9 /L（基準範囲：4–9 × 10^9 /L），好中球数は 65.5 × 10^9 /L（基準範囲：2–5.8 × 10^9 /L）であった。その他の関連する臨床検査値を下表に示す。同日，機械的換気が開始された。血液及び尿培養検査の結果は陰性であった。治療として，抗生剤，カスポファンギン，norepinephrine，ドパミン，ヒドロコルチゾン，Plasma-Lyte 148 及び Gelofusine が投与された。合計で血小板 430 mL，赤血球 310 mL，血漿 500 mL が輸血された。投与 9 日目（最終投与後 1 日目），肺炎のためベネトクラクス及び LDAC の投与を中断し，その後，敗血症性ショックのため両剤の投与を中止した。両剤の最終投与日は投与 8 日目であった。投与 9 日目（最終投与後 1 日目），心停止が認められ，蘇生処置は奏効しなかった。同日，被験者は敗血症性ショックのため死亡した。

治験責任医師は，敗血症性ショックとベネトクラクス / プラセボ又は LDAC との因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として好中球減少症及び白血病細胞の増殖を挙げた。治験依頼者は，敗血症性ショックとベネトクラクス / プラセボ又は LDAC との因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，骨髄異形成変化を伴う AML の合併症と関連している可能性がより高いことを挙げた。

治験責任医師は，肺炎とベネトクラクス / プラセボ又は LDAC との因果関係を「関連なし」と判断した。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	Neutrophils Reference Range: 2 to 5.8 × 10^9/L	White Blood Cells Reference Range: 4 to 9 ×10^9/L	Platelets Reference Range: 150 to 400 × 10^9/L
Day –5 (Screening)	5.57 (reference range: not provided)	12.4	13
Day 1	8.31	21.3	13
Day 2	9.68	15.6	12
Day 5	4.48 (reference range: not provided)	11.8	7
Day 8	7.79	17.7	5
Day 9 (Post-Treatment Day 1)	65.5	73.1	10

被験者番号 40801

Death, Event of Interest

Preferred term 疾患進行

被験者は7[redacted]歳の白人男性で，20[redacted]年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，グレード3の好中球減少症，グレード2の血小板減少症及びグレード3の輸血依存性難治性貧血が認められ，疾患進行のため死亡した。投与スケジュールは28日間を1サイクルとし，ベネトクラクスのプラセボを1日1回経口投与（サイクル1の1日目に100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日及び400 mg/日を経て，予定最終用量600 mg/日まで漸増）し，1–10日目に低用量シタラビン（LDAC）20 mg/m^2/日を皮下投与する計画であった。

疾患進行の臨床経過：

死亡する前に有害事象は報告されなかった。投与 281 日目（最終投与後 1 日目）（被験者はその時点で7[redacted]歳），骨髄穿刺の結果，芽球数が 72.8%であり，投与 283 日目（最終投与後 3 日目）の治療効果判定で進行が認められた。投与 283 日目（最終投与後 3 日目），疾患進行のためプラセボ及び LDAC の投与を中止した。LDAC の投与スケジュールに従った最終投与日は投与 262 日目，プラセボの最終投与日は投与 280 日目であった。投与 299 日目（最終投与後 19 日目），被験者は疾患進行のため死亡した。その他の情報提供はなかった。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	Neutrophils Reference Range: 1.8 to 6.3 × 10^9/L	White Blood Cells Reference Range: 4 to 9 × 10^9/L	Blasts/White Blood Cells Reference Range: 0 to 0 %
Day -6 screening	2.16	6 (reference range: not provided × 10^9/L)	4
Day 1	0.81	2.9	10
Day 15	0.9	5.3 (reference range: not provided × 10^9/L)	24
Day 57	0.73	2.7	0
Day 112	2.04	5.1 (reference range: not provided × 10^9/L)	0
Day 197	1.23	3.0	0
Day 281 (Post-Treatment Day 1)	0.73	14.5	51
Day 283 (Post-Treatment Day 3)	1.63	18.1	66

被験者番号 40802

Event #1 of 1 : Serious Adverse Event, Death

Preferred term びらん性胃炎

被験者は6[redacted]歳の白人男性で，20[redacted]年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，グレード3の輸血依存性貧血，グレード4の非輸血依存性血小板減少症，既に回復した悪心及び継続しているびらん性胃炎が認められた。有害事象としてびらん性胃炎が発現し，死亡に至った。投与スケジュールは28日間を1サイクルとし，ベネトクラクスを1日1回経口投与（サイクル1の1日目に100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日及び400 mg/日を経て，予定最終用量600 mg/日まで漸増）し，1–10日目に低用量シタラビン（LDAC）20 mg/m^2/日を皮下投与する計画であった。

Event 1 の臨床経過：

投与274日目，サイクル10の治験薬投与のため，被験者は入院した。被験者は浮動性めまい，脱力，息切れ，黒色の液状便及び悪心を訴えた。投与284日目（最終投与後1日目），以前より継続しているびらん性胃炎の悪化及び血圧80 / 50 mmHgへの低下が認められ，被験者は救急治療室に移された。胃内視鏡検査でびらん性胃炎及び胃腸出血が確認され，びらん性胃炎のため，入院期間の延長に至った。治療として，抗潰瘍剤及び止血剤が投与され，濃厚赤血球及び血小板が輸血された。関連する臨床検査値を下表に示す。びらん性胃炎のため，ベネトクラクスの投与を中断し，次のサイクルのLDAC投与を延期した。両剤の最終投与日は投与283日目であった。投与286日目（最終投与後3日目），心電図検査で洞性頻脈が認められたが，治療は報告されなかった。投与292日目（最終投与後9日目），身体所見で止血が認められ，被験者は血液科に移された。投与305日目（最終投与後22日目），出血が再度認められた。ベネト

クラクス及び LDAC の投与を再開する事はなく，被験者は投与 308 日目（最終投与後 25 日目）にびらん性胃炎のため死亡した。死亡診断書によると，主要な死因は AML であった。

治験責任医師は，びらん性胃炎とベネトクラクス / プラセボとの因果関係を「関連あり」，LDAC との因果関係を「関連なし」と判断した。治験依頼者は，びらん性胃炎とベネトクラクス / プラセボとの因果関係を「関連なし」と判断し，LDAC との因果関係を「関連あり」と判断した。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	Hemoglobin Reference Range: 131 to 170 g/L	Platelets Reference Range: 150 to 400 × 10^9/L
Day –3 (screening)	95	27
Day 1	106	24
Day 2	100	33
Day 244	71	10
Day 274	71	36
Day 284 (Post-Treatment Day 1)	32	Not provided
Day 292 (Post-Treatment Day 9)	54	65
Day 307 (Post-Treatment Day 24)	37	8

被験者番号 40902

Event #1 of 3 : Event of Interest	
Preferred term	肺炎

Event #2 of 3 : Serious Adverse Event	
Preferred term	急性心不全

Event #3 of 3 : Serious Adverse Event, Death	
Preferred term	急性心不全

被験者は 7[redacted] 歳の白人女性で，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，グレード 3 の好中球減少症，高血圧，下肢血管のアテローム性動脈硬化症，循環性脳症及び洞性頻脈が認められた。有害事象として肺炎及び急性心不全 2 件が発現し，このうち 1 件の急性心不全のため死亡に至った。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクスを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日及び 400 mg/日を経て，予定最終用量 600 mg/日まで漸増）し，1–10 日目に低用量シタラビン（LDAC）20 mg/m^2/日を皮下投与する計画であった。

Event 1，2 及び 3 の臨床経過：

投与 24 日目，サイクル 2 の治験薬投与開始の準備のため，被験者は血液科に入院した。投与 51 日目（最終投与後 1 日目），治療効果判定で進行が認められ，骨髄穿刺の結果，芽球数が 76.8%を占めていた。その他の関連する臨床検査値を下表に示す。投与 46 日目，気管気管支炎が発現し，アンブロキソール及びセフォペラゾン / スルバクタムが投与された。疾患進行に関連してベネトクラクス及び LDAC の投与を中止した。ベネトクラクスの最終投与日は投与 50 日目，LDAC の最終投与日は投与 39 日目であった。投与 51 日目（最終投与後 1 日目），心電図検査で心筋にびまん性変化が認められた。投与 56 日目（最終投与後 6 日目），X 線検査で両肺に白血病浸潤及び肺炎がみられ，肺炎及び白血病肺浸潤が有害事象として報告された（被験者は有害事象発現時に 8[redacted] 歳）。肺炎に対する治療として，メロペネム，フルコナゾール及び Bactrim（スルファメトキサゾール / トリメトプリム）が投与された。白血病肺浸潤に対する特定の治療的介入は報告されなかった。同日，気管気管支炎は回復したと判断された。入院中，血漿，血小板及び赤血球が複数回輸血された。投与 57 日目（最終投与後 7 日目）の入院中，呼吸困難及び湿性ラ音の症状が認められ，被験者は急性心不全と診断された。この間のバイタルサインは血圧 140 / 80 mmHg，脈拍 90 bpm，呼吸数 32 回/分及び体温 36.6°C であった。被験者は集中治療室（ICU）に移され，酸素療法，硝酸イソソルビド，フロセミド及びモルヒネの投与により，喘鳴及び呼吸困難は軽快した。同日，被験者の状態は 11 時間で回復し，治療を継続するために血液科に移されたが，翌日に被験者の状態は悪化し，ICU に戻された。投与 59 日目（最終投与後 9 日目），治療を継続したが，急性心不全は徐々に悪化し，被験者は心停止に至った。胸部圧迫，人工換気，アドレナリン，硝酸塩及びモルヒネによる医学的介入を含む心肺蘇生が開始されたが奏効しなかった。同日，被験者は疾患進行及び急性心不全のため死亡した。

治験責任医師は，肺炎とベネトクラクス / プラセボ及び LDAC との因果関係を「関連なし」と判断した。

治験責任医師は，1 回目の急性心不全とベネトクラクス / プラセボ及び LDAC との因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として白血病浸潤を挙げた。治験依頼者は，急性心不全とベネトクラクス / プラセボ及び LDAC との因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，白血病性肺病変により継続していた肺不全に反応したものである可能性が最も高いと考えた。

治験責任医師は，2 回目の急性心不全とベネトクラクス / プラセボ及び LDAC との因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として両肺の白血病浸潤を挙げた。治験依頼者は，急性心不全とベネトクラクス / プラセボ及び LDAC との因果関係を「関連なし」と判断し，AML による肺病変に伴う白血病の進行が原因である可能性が最も高いと考えた。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	Neutrophils Reference Range: 1.2 to 6.8 × 10^9/L	White Blood Cells Reference Range: 4 to 11 × 10^9/L	Blasts/White Blood Cells Reference Range: 0 to 0 × 10^9/L
Day –6 (Screening)	0.936	11.7	30
Day 1	1.518 (reference range: not provided × 10^9/L)	3.3	0 (reference range: not provided × 10^9/L)
Day 24	2.370 (reference range: not provided × 10^9/L)	23.4	75
Day 30	0.000	3.9	26
Day 44	0.795	6.6 (reference range: not provided × 10^9/L)	40
Day 51	0.951	31.7	80
Day 53	0.314	3.9	45

被験者番号 40903

Event #1 of 1 : Serious Adverse Event, AE Leading to Discontinuation of Study Drug	
Preferred term	心不全

Death, Event of Interest	
Preferred term	疾患進行

被験者は 7[redacted] 歳の白人女性で，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，狭心症，高血圧，洞性頻脈及び以前より継続しているグレード 4 の低カリウム血症が認められた。有害事象として心不全が発現し，疾患進行のため死亡した。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクスを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日及び 400 mg/日を経て，予定最終用量 600 mg/日まで漸増）し，1–10 日目に低用量シタラビン（LDAC）20 mg/m^2/日を皮下投与する計画であった。

Event 1 及び疾患進行の臨床経過：

投与–6 日目，治験実施計画書に従い，被験者は腫瘍崩壊症候群のモニタリングのため入院した。有害事象発現前の投与–4 日目，心電図検査で異常な洞性頻脈リズムが認められ，2D 心電図では左室駆出率 54%（基準範囲は報告なし）の異常がみられた。投与 19 日目（最終投与後 1 日目），不安，暗色の喀痰を伴う咳嗽，脱力，筋無力及び両肺の乾性喘鳴が認められ，血液科で呼吸困難の症状に対して未報告の治療を受けたが奏効しなかった。心電図検査で，心拍数 107 bpm を伴う洞性頻脈，頻回の上室性期外収縮及び inferior secular 領域の中等度の再分極異常がみられた。同日，被験者は，心不全及び低血圧の発現のため，集中治療室に移された。治療

として，硝酸イソソルビド，ドパミン及びフロセミドが投与された。被験者は挿管及び人工呼吸器を装着され，鎮静のため，モルヒネ及び γ-アミノ酪酸が投与された。臨床検査の結果，カリウムは 2.3 mmol/L（基準範囲：3.50–5.10 mmol/L）であった。治験責任医師によると，疾患進行が認められ，多臓器不全の悪化が発現した。その他の診断的画像検査として胸部 X 線検査が実施され，両肺底部の肺紋理増強，肺根部のうっ血による拡張，静脈洞の開存，心臓の左方への中等度の拡大，及びうっ血性変化がみられ，大動脈に異常はみられなかった。投与 19 日目（最終投与後 1 日目），心不全のためベネトクラクスの投与を中断し，その時点で LDAC の投与は予定されていなかった。投与 20 日目（最終投与後 2 日目），心電図で心拍数 125 bpm の洞性頻脈，2 連発の上室性期外収縮が 1 回及び下外側領域の心筋に中等度の変化が認められた。投与 22 日目（最終投与後 4 日目），治療効果判定で進行が認められ，骨髄穿刺の結果，芽球数が 92%を占めていた。心電図検査で心拍数 120 bpm の洞性頻脈が認められ，心筋下外側領域の再分極過程に悪化がみられた。同日，被験者は心停止となり，心肺蘇生法による非開胸心臓マッサージが 30 分間行われ，アドレナリン及びアトロピンが投与されたが奏効しなかった。同日，被験者は疾患進行のため死亡した。心不全，疾患進行及び被験者が死亡したため，ベネトクラクス及び LDAC の投与は最終的に投与 22 日目（最終投与後 4 日目）に中止された。

治験責任医師は，心不全とベネトクラクス / プラセボ及び LDAC との因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，疾患進行（骨髄像で芽球数が増加していたこと）を挙げた。治験依頼者は，心不全とベネトクラクス / プラセボ及び LDAC との因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，その後感染症及び高拍出性心不全により増悪した原疾患の心疾患（ベースライン時の狭心症）と関連している可能性が最も高いことを挙げた。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	Neutrophils Reference Range: 1.2 to 6.8 × 10^9/L	White Blood Cells Reference Range: 4 to 11 × 10^9/L	Blasts/White Blood Cells Reference Range: 0 to 0 %
Day –5 (Screening)	0.109	0.7	1
Day 1	0.154	0.6	0
Day 15	0.061	0.3	0
Day 22 (Post- Treatment Day 4)	2.483 (reference range: not provided × 10^9/L)	8.0 (reference range: not provided × 10^9/L)	5

被験者番号 40904

Event #1 of 1 : Serious Adverse Event, AE Leading to Discontinuation of Study Drug, Death

Preferred term 急性心不全

被験者は 6[redacted] 歳の白人女性で，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，動脈性高血圧，左側不全片麻痺を伴う脳血管発作，心臓硬化症及び 1 回の上室性期

外収縮が認められた。有害事象として急性心不全が発現した。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクスのプラセボを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日及び 400 mg/日を経て，予定最終用量 600 mg/日まで漸増）し，1–10 日目に低用量シタラビン（LDAC）20 mg/m^2/日を皮下投与する計画であった。

Event 1 の臨床経過：

有害事象発現前の投与–18 日目，AML の診断及び治療法を選択するため，被験者は入院した。入院中の投与 5 日目（最終投与後 1 日目），被験者の状態は急速に悪化し，急性心不全が報告された。血圧は 80 / 40 mmHg，心拍数は 120 bpm，呼吸数は 30 回/分であった。治療として，デキサメタゾン，ドパミン及び epinephrine が投与された。同日，急性心不全のためプラセボ及び LDAC の投与を中断した。心肺蘇生を行ったが奏効せず，同日に被験者は急性心不全のため死亡した。

治験責任医師は，急性心不全とベネトクラクス / プラセボ又は LDAC との因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，動脈性高血圧及びアテローム動脈硬化性心臓硬化症を挙げた。治験依頼者は，急性心不全とベネトクラクス / プラセボ又は LDAC との因果関係を「関連なし」と判断し，過去の心血管リスク因子である高血圧，アテローム動脈硬化性心臓硬化症及び脳血管発作と関連している可能性がより高いことを挙げた。

被験者番号 40905

Event #1 of 1 : Serious Adverse Event, AE Leading to Discontinuation of Study Drug, Death

Preferred term	急性心不全

被験者は 8[redacted] 歳の白人男性で，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，高血圧，冠動脈疾患，動脈硬化症，慢性気管支炎，心膜水腫，好中球減少症，輸血依存性貧血及び輸血依存性血小板減少症が認められた。有害事象として急性心不全が発現した。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクスを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日及び 400 mg/日を経て，予定最終用量 600 mg/日まで漸増）し，1–10 日目に低用量シタラビン（LDAC）20 mg/m^2/日を皮下投与する計画であった。

Event 1 の臨床経過：

投与 10 日目，被験者が血液科に入院中，息切れの増加，胸痛及び血液を伴う咳嗽が認められた。被験者は集中治療室（ICU）に移され，急性心不全が報告された。治療として，フロセミド及びベラパミルが投与された。急性心不全のためベネトクラクス及び LDAC の投与は中断され，再開されることはなかった。両剤の最終投与日は投与 10 日目であった。ICU に入院中の投与 11 日目（最終投与後 1 日目），心停止が認められた。治療として，デキサメタゾン，硝酸イソソ

ルビド，モルヒネ及び epienphrine が投与された。心肺蘇生が行われたが奏効せず，被験者は急性心不全のため死亡した。

治験責任医師は，急性心不全とベネトクラクス / プラセボ又は LDAC との因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，慢性気管支炎，冠動脈疾患及び高張性疾患を挙げた。治験依頼者は，急性心不全とベネトクラクス / プラセボ又は LDAC との因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，病歴の高血圧，冠動脈疾患及び慢性気管支炎を挙げた。

被験者番号 41003

Event #1 of 1 : Serious Adverse Event, Death	
Preferred term	急性心不全

被験者は 7[redacted] 歳の白人男性で，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，肺硬化症及び多発性嚢胞腎疾患が認められた。有害事象として急性心不全が発現し，死亡に至った。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクスを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日及び 400 mg/日を経て，予定最終用量 600 mg/日まで漸増）し，1–10 日目に低用量シタラビン（LDAC）20 mg/m^2/日を皮下投与する計画であった。

Event 1 の臨床経過：

投与 112 日目，治療効果判定で形態学的再発が認められ，骨髄穿刺の結果，芽球数が 97%を占めていた。同日，形態学的再発のためベネトクラクス及び LDAC の投与を中止した。ベネトクラクスの最終投与日は投与 112 日目，LDAC の最終投与日は投与 94 日目であった。投与 139 日目（最終投与後 27 日目），被験者の親族の報告によると，被験者は自宅にて死亡し，死因は急性心不全及び疾患進行と報告された。剖検は実施されず，死亡診断書は提供されなかった。その他の情報提供はなかった。

治験責任医師は，急性心不全とベネトクラクス / プラセボ又は LDAC との因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，被験者が自宅で死亡したことを挙げた。治験依頼者は，急性心不全とベネトクラクス / プラセボ又は LDAC との因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，被験者が高齢であること，ベースライン時の腎機能不全，以前から認められていた肺疾患及び進行性の原疾患の AML の結果である可能性がより高いことを挙げた。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	Neutrophils Reference Range: 1.95 to 6.3 × 10^9/L	White Blood Cells Reference Range: 3.9 to 9.0 × 10^9/L	Blasts/White Blood Cells Reference Range: 0 to 0 %
Day –5 (Screening)	1.000	12.4	46
Day 1	1.000	24.3	55
Day 29	0.390	2.0	0 (reference range: not provided %)
Day 112	0.360	2.9	45
Day 115 (Post-Treatment Day 3)	0.450	3.0	55

被験者番号 41101

Event #1 of 2 : Serious Adverse Event, AE Leading to Discontinuation of Study Drug, Event of Interest

Preferred term　　クレブシエラ性敗血症

Event #2 of 2 : Serious Adverse Event, Death, Event of Interest

Preferred term　　敗血症性ショック

被験者は 7[redacted] 歳の白人女性で，20[redacted] 年に骨髄異形成症候群（MDS）と診断された後，20[redacted] 年に二次性急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，慢性気管支炎及び以前より継続している骨髄毒性無顆粒球症が認められた。有害事象としてクレブシエラ性敗血症及び敗血症性ショックが発現し，死亡に至った。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクスのプラセボを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日及び 400 mg/日を経て，予定最終用量 600 mg/日まで漸増）し，1–10 日目に低用量シタラビン（LDAC）20 mg/m^2/日を皮下投与する計画であった。

Event 1 及び 2 の臨床経過：

投与 12 日目，治療継続及び輸血療法を受けるため，被験者は予定どおりに入院した。投与 17 日目，体温 40°C の発熱，血圧 85 / 40 mmHg の低血圧，圧迫感，悪寒，呼吸不全及び循環不全が認められた。同日，被験者は敗血症と診断された。投与 18 日目，血液培養検査で多剤耐性肺炎桿菌陽性であり，*Klebsiella* 菌が敗血症の原因であると判断された。クレブシエラ性敗血症のためプラセボ及び LDAC の投与を中止し，LDAC の最終投与日は投与 10 日目，プラセボの最終投与日は投与 18 日目であった。臨床検査の結果，好中球数は 0.01 × 10^9 /L（基準範囲：1.9–6.07 × 10^9 /L），白血球数は 0.2 × 10^9 /L（基準範囲：4–9 × 10^9 /L）であった。その他の関連する臨床検査値を下表に示す。治療として，メロペネム，リネゾリド，ketorolac 及びスルペラゾンが

投与された。報告されたその他のバイタルサインには，脈拍 110 bpm，体温 39.6°C 及び血中酸素飽和度 92%があった。投与 19 日目（最終投与後 1 日目）のバイタルサインは，血圧 70 / 35 mmHg，体温 37.0°C，心拍数 100 bpm 及び血中酸素飽和度 75%であり，敗血症性ショックが確定診断された。同日，心臓活動が停止し，間接心臓マッサージ，挿管及び人工換気による蘇生措置が開始された。蘇生措置は 30 分行われたが奏効せず，被験者は同日に敗血症性ショックのため死亡した。

治験責任医師は，敗血症性ショックとベネトクラクス / プラセボ及び LDAC との因果関係を「関連あり」と判断した。治験依頼者は，敗血症性ショックとベネトクラクス / プラセボ及び LDAC との因果関係を「関連あり」と判断した。

治験責任医師は，敗血症とベネトクラクス / プラセボ及び LDAC との因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，骨髄毒性無顆粒球症を挙げた。治験依頼者は，敗血症とベネトクラクス / 及び LDAC との因果関係を「関連あり」と判断した。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	White Blood Cells Reference Range: 4 to 9 × 10^9/L	Neutrophils Reference Range: 1.9 to 6.07 × 10^9/L
Day –3 (Screening)	6.5 (reference range: not provided × 10^9/L)	4.3 (reference range: not provided × 10^9/L)
Day 1	4.8 (reference range: not provided ×10^9/L)	2.67 (reference range: not provided × 10^9/L)
Day 15	1.2	0.11
Day 18	0.2	0.01

被験者番号 41103

Event #1 of 3 : Serious Adverse Event, Event of Interest

Preferred term	肺炎

Event #2 of 3 : Serious Adverse Event, Event of Interest

Preferred term	肺炎

Event #3 of 3 : Serious Adverse Event, Death, Event of Interest

Preferred term	肺炎

被験者は 8[redacted] 歳の白人女性で，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，白血球増加症，好中球減少症及び以前より継続しているグレード 4 の好中球減少症が認められた。有害事象として肺炎 3 件が発現した。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクル

とし，ベネトクラクスを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日及び 400 mg/日を経て，予定最終用量 600 mg/日まで漸増）し，1–10 日目に低用量シタラビン（LDAC）20 mg/m^2/日を皮下投与する計画であった。

Event 1 の臨床経過：

有害事象発現前の投与 19 日目，悪寒を伴う最高体温 38.6°C が発現した。投与 29 日目，治療継続が予定されていたため，被験者は入院した。入院中の投与 49 日目，体温が 38.6°C であり，肺炎（左肺根）が報告された。白血球数は 0.67 × 10^9 /L（基準範囲：4–9 × 10^9 /L），好中球数は 0.39 × 10^9 /L（基準範囲：1.9–6.07 × 10^9 /L）であった。その他の関連する臨床検査値を下表に示す。治療として，セフォタキシム及びバンコマイシンが投与された。血液培養検査の結果は陰性であった。ベネトクラクス及び LDAC の投与は中断せずに継続した。投与 52 日目，胸部 X 線検査で左側肺炎が認められた。投与 56 日目，体温は 36.6°C であり，左側肺炎は回復したと判断された。投与 62 日目，被験者は退院した。

治験責任医師は，肺炎とベネトクラクス / プラセボ又は LDAC との因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として好中球減少症との関連を挙げた。治験依頼者は，肺炎とベネトクラクス / プラセボ又は LDAC との因果関係を「関連なし」と判断し，原疾患の AML による免疫不全状態が原因である可能性がより高いことを挙げた。

Event 2 及び 3 の臨床経過：

投与 63 日目，被験者は治験薬投与を継続するため入院した。入院中の投与 76 日目，38.5°C の発熱が認められ，（左肺下葉の）肺炎が報告された。白血球数は 0.26 × 10^9 /L（基準範囲：4–9 × 10^9 /L），好中球数は 0.06 × 10^9 /L（基準範囲：1.9–6.07 × 10^9 /L）であった。治療として，スルペラゾン，Haemofiltrationsloesung HF 24，アミカシン及びメロペネムが投与された。血液培養検査の結果は陰性であった。肺炎のため，ベネトクラクスの投与を中断し，次のサイクルの LDAC 投与を延期した。ベネトクラクスの最終投与日は投与 76 日目，LDAC の最終投与日は投与 66 日目であった。投与 78 日目（最終投与後 2 日目），胸部 X 線検査で左肺下葉肺炎が認められた。投与 83 日目（最終投与後 7 日目），胸部コンピュータ断層撮影の結果，病巣及び浸潤性変化はみられなかった。同日，体温は 36.4°C に回復した。翌日，肺炎は回復したと判断された。投与 87 日目（最終投与後 11 日目），被験者は退院し，ベネトクラクス又は LDAC の投与は再開しなかった。同日の夜，39.2°C の発熱が認められ，（両側）肺炎が報告された。投与 88 日目（最終投与後 12 日目），肺炎のため，被験者は再入院した。白血球数は 2.71 × 10^9 /L（基準範囲：4–9 × 10^9 /L），好中球数は 0.07 × 10^9 /L（基準範囲：1.9–6.07 × 10^9 /L）であった。その他の関連する臨床検査値を下表に示す。胸部 X 線検査で小循環の血管にうっ血像が認められ，うっ血型の間質性肺炎の可能性を除外することはできなかった。治療として，フルコナゾール，アミカシン，Primaxin（イミペネム / シラスタチン）及びバンコマイシンが投与された。投与 92 日目（最終投与後 16 日目），胸部 X 線検査で回復が不十分な段階の両側肺炎が認められた。投与 94 日目（最終投与後 18 日目），血液培養検査の結果は陰性であった。投与 99 日目（最終

投与後 23 日目），体温は 39.5℃ に上昇した。息切れ，並びに両呼吸器系及び心血管系の機能不全の悪化が認められた。被験者は無反応となり，集中治療室に移されたが，状態は悪化した。投与 104 日目（最終投与後 28 日目），心停止が発現した。心肺蘇生が 30 分間行われたが奏効せず，被験者は肺炎のため死亡した。

治験責任医師は，肺炎とベネトクラクス / プラセボ又は LDAC との因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として感染性合併症との関連を挙げた。治験依頼者は，肺炎とベネトクラクス / プラセボ又は LDAC との因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，AML に伴い以前より継続している好中球減少症が認められることから，発熱性疾患及び感染症のリスクを有することを挙げた。

治験責任医師は，肺炎とベネトクラクス / プラセボ又は LDAC との因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として好中球減少症との関連を挙げた。治験依頼者は，肺炎とベネトクラクス / プラセボ又は LDAC との因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，高齢及び以前より継続している好中球減少症の影響を受けた原疾患の AML による免疫不全状態と関連している可能性がより高いことを挙げた。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	Neutrophils Reference Range: 1.9 to 6.07 × 10^9/L	White Blood Cell Reference Range: 4 to 9 × 10^9/L
Day –1 (Screening)	1.268	21.1
Day 1	0.690	23.0
Day 49	0.390	0.7
Day 56	0.960	2.7
Day 57	1.588	3.6
Day 76	0.060	0.3
Day 84 (Post Treatment Day 8)	0.030	1.4
Day 87 (Post Treatment Day 11)	0.070	2.7
Day 91 (Post Treatment Day 15)	0.000	0.8
Day 93 (Post Treatment Day 17)	0.019	1.9
Day 94 (Post Treatment Day 18)	0.370	6.2 (reference range: not provided × 10^9/L)

被験者番号 48101

Event #1 of 1 : Serious Adverse Event, Death, Event of Interest

Preferred term	アスペルギルス感染

被験者は 7[redacted] 歳の白人女性で，20[redacted] 年に骨髄異形成症候群（MDS）と診断され，その後 20[redacted] 年に二次性急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，白血球増加症及び以前より継続しているグレード 4 の好中球減少症が認められた。有害事象としてアスペルギルス感染が発現し，死亡に至った。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクスを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日及び 400 mg/日を経て，予定最終用量 600 mg/日まで漸増）し，1–10 日目に低用量シタラビン（LDAC）20 mg/m^2/日を皮下投与する計画であった。

Event 1 の臨床経過：

投与–4 日目，ヒドロキシカルバミドによる腫瘍減量のため，被験者は入院した。治験薬の投与開始前の投与–1 日目，抗菌材及び抗ウイルス剤の予防的投与が開始された。入院中の投与 17 日目，発熱（体温は報告なし）が発現した。投与 18 日目，臨床検査の結果，C 反応性蛋白は 187 mg/L（基準範囲：0–5 mg/L），白血球数は 0.74 × 10^9 /L（基準範囲：3.92–9.88 × 10^9 /L），好中球数は 0.12 × 10^9 /L（基準範囲：2–7.50 × 10^9 /L）であった。その他の関連する臨床検査値を下表に示す。血液及び喀痰培養検査の結果は陰性であった。同日，胸部コンピュータ断層撮影の結果，スリガラス状陰影が認められ，アスペルギルス感染（血管侵襲性アスペルギルス症）が確定診断された。投与 20 日目，アスペルギルス感染に対して強力なシトクロム P450 3A 阻害剤であるボリコナゾールを投与するため，ベネトクラクスの用量を 50 mg に減量した。LDAC の投与は本事象発現時に予定されていなかったため行われなかった。投与 30 日目，被験者が同意を撤回したため，ベネトクラクス及び LDAC の投与を中止した。ベネトクラクスの最終投与日は投与 30 日目，LDAC の最終投与日は投与 10 日目であった。投与 35 日目（最終投与後 5 日目），被験者はアスペルギルス感染及び AML のため死亡した。

治験責任医師は，アスペルギルス感染とベネトクラクス / プラセボ及び LDAC との因果関係を「関連あり」と判断した。治験依頼者は，アスペルギルス感染とベネトクラクス / プラセボ及び LDAC との因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，以前より継続している AML，免疫細胞機能不全及び好中球減少症を挙げた。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	White Blood Cells Reference Range: 3.9 to 9.9 × 10^9/L	Neutrophils Reference Range: 2 to 7.5 × 10^9/L
Day –19 (Screening)	24.7 (reference range: 4 to 10 × 10^9/L)	3.21 (reference range: not provided ×10^9/L)
Day 2	1.4 (reference range: 4 to 10 × 10^9/L)	0.62 (reference Range: 2 - 7 × 10^9/L)
Day 18	0.7	0.12
Day 24	0.3	0.07
Day 30	1.2	0.63

被験者番号 48102

Event #1 of 2 : Serious Adverse Event, Event of Interest

Preferred term 大腸菌感染

Event #2 of 2 : Serious Adverse Event, AE Leading to Discontinuation of Study Drug, Death, Event of Interest

Preferred term 敗血症

被験者は 8[redacted] 歳の白人男性で，20[redacted] 年に骨髄異形成症候群（MDS）と診断された後，20[redacted] 年に二次性急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，グレード 4 の好中球減少症及びグレード 4 の白血球減少症が認められた。有害事象として大腸菌感染及び敗血症が発現し，死亡に至った。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクスのプラセボを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日及び 400 mg/日を経て，予定最終用量 600 mg/日まで漸増）し，1–10 日目に低用量シタラビン（LDAC）20 mg/m^2/日を皮下投与する計画であった。

Event 1 及び 2 の臨床経過：

投与 27 日目，体温 39.5°C 及び重度の好中球減少症が認められた。関連する臨床検査値を下表に示す。嫌気的血液培養検査の結果，大腸菌陽性であり，被験者は大腸菌感染のため入院した。翌日の尿の顕微鏡検査で潜血，抗菌活性及びウロビリノーゲンが認められた。治療として，抗生剤，ミカファンギン，paracetamol 及び塩化ナトリウムが投与された。投与 28 日目，大腸菌感染のためプラセボの投与を中断し，LDAC の投与は本事象発現時に予定されていなかったため行われなかった。投与 30 日目の体温は 35.7°C であり，翌日，大腸菌感染は回復したと判断され，被験者は退院した。投与 34 日目，プラセボ及び LDAC の投与をそれぞれ 600 mg 及び 20 mg の用量で再開し，大腸菌感染の再発はみられなかった。投与 49 日目，被験者は敗血症のため入院した。被験者は，コントロール不能の発熱及び疲労の症状が認められた後に入院した。入院時

の体温は正常であったが，C 反応性蛋白は 224 mg/L（基準範囲：0–5 mg/L），プロカルシトニンは 3.36 ng/mL（基準範囲：0.00–0.05 ng/mL）であった。血液検体を用いた黄色ブドウ球菌，好気的培養，及びカルバペネマーゼスクリーニングのためのポリメラーゼ連鎖反応検査の結果はすべて陰性であった。治療として，抗生剤及びミカファンギンが投与された。投与 49 日目，被験者は AML に関連した敗血症のため死亡した。

治験責任医師は，大腸菌感染とベネトクラクス / プラセボ又は LDAC との因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因としてベースライン時に認められていた好中球減少症を挙げた。治験依頼者は，大腸菌感染とベネトクラクス / プラセボ又は LDAC との因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，高齢の被験者で以前より継続している AML に関連した，重度の好中球減少症と関連している可能性がより高いことを挙げた。

治験責任医師は，全身性敗血症とベネトクラクス / プラセボ及び LDAC との因果関係を「関連あり」と判断した。治験依頼者は，全身性敗血症とベネトクラクス / プラセボ又は LDAC との因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，高齢の被験者で以前より継続している AML に関連した，重度の好中球減少症と関連している可能性がより高いことを挙げた。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	Neutrophils Reference Range: 2 to 7 × 10^9/L	White Blood Cells Reference Range: 4 to 10 × 10^9/L
Day –2 (Screening)	0.04	0.4
Day 1	0.09	0.5
Day 2	0.03	0.3
Day 27	0.03	0.1
Day 28	0.06 (reference range: 2 to 7.5 × 10^9/L)	0.2 (reference range: 3.9 to 9.9 × 10^9/L)
Day 29	0.06	0.3
Day 30	0.09 (reference range: 2 to 7.5 × 10^9/L)	0.4 (reference range: 3.9 to 9.9 × 10^9/L)
Day 41	0.21	0.5

被験者番号 50003

Event #1 of 1 : Serious Adverse Event, AE Leading to Discontinuation of Study Drug, Death

Preferred term 脳出血

被験者は 6[redacted] 歳のアジア人女性で，20[redacted] 年に二次性急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，グレード 4 の輸血依存性血小板減少症，グレード 3 の輸血依存性貧血，フィブリノゲン分解産物増加，脳出血，脳梗塞，両篩骨洞及び左上顎洞の炎症，並びに高血圧

が認められた。有害事象として脳出血が発現し，死亡に至った。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクスを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日及び 400 mg/日を経て，予定最終用量 600 mg/日まで漸増）し，1–10 日目に低用量シタラビン（LDAC）20 mg/m^2/日を皮下投与する計画であった。

Event 1 の臨床経過：

治験責任医師によると，治験開始約 3 週間前に原因不明の失神が発現し，意識消失が約 5 分間続いた。更に，過去 3 週間に浮動性めまい，運動後の神経過敏及び息切れもみられた。投与–6 日目，スクリーニング手順を開始するため被験者は入院し，治験開始時に入院を継続していた。投与 1 日目，重度の嘔吐に続き，意識消失及び呼吸の異常が認められた。頭蓋脳単純コンピュータ断層撮影の結果，脳室系に伸展した左大脳基底核出血がみられ，脳の縦方向にみられる亀裂は線状の高濃度陰影を伴い拡大しており，硬膜下血腫と考えられた。左大脳基底核の半卵円中心部には軟化病巣と考えられる低濃度陰影の小塊が認められ，両篩骨洞及び左上顎洞炎もみられた。脳出血の悪化が報告された。バイタルサインの維持のため（バイタルサインは報告なし），etamsylate，アミノカプロン酸，オメプラゾール，デキサメタゾン，マンニトール及びヘモコアグラーゼが投与され，血小板 2 単位及び血漿 400 mL が輸血された。身体所見では，眼窩圧反射がみられず，針穴瞳孔，両側の病理学的徴候を伴う昏睡が認められた。同日，播種性血管内凝固が発現し，第 I 因子（フィブリノゲン）が投与された。関連する臨床検査値を下表に示す。心電図検査では洞性頻脈，異常心電図，心房性期外収縮，ST-T 変化及び QT 間隔延長が認められた。投与 2 日目（最終投与後 1 日目），酸素飽和度，血圧及び心拍数は徐々に低下した（値は報告なし）。同日，呼吸不全に対するレスキュー療法として lobeline 及び nikethamide が投与された。心電図で洞停止が認められ，被験者は脳出血のため死亡した。脳出血及び被験者が死亡したため，ベネトクラクス及び LDAC の投与を中止し，両剤の投与スケジュールに従った最終投与日は投与 1 日目であった。

治験責任医師は，脳出血とベネトクラクス / プラセボ又は LDAC との因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，血小板数低値との関連を挙げた。治験依頼者は，脳出血とベネトクラクス / プラセボ又は LDAC との因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，脳出血，高血圧及び AML に伴い継続していた血小板減少症の病歴と関連している可能性がより高いことを挙げた。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	Hemoglobin Reference Range: 110 to 150 g/L	Platelets Reference Range: 100 to 300 × 10^9/L
Day –4 (Screening)	73	9
Day 1	79	26
Day 2 (Post-Treatment Day 1)	88	126

被験者番号 50105

Event #1 of 1 : Serious Adverse Event, AE Leading to Discontinuation of Study Drug, Death

Preferred term 心停止

被験者は 8[redacted] 歳のアジア人女性で，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，高脂血症，高血圧，冠動脈疾患，低カルシウム血症及び 2 型糖尿病，並びに以前より継続している低マグネシウム血症，低カリウム血症，うっ血性心不全及び低カルシウム血症の悪化が認められた。有害事象として心停止が発現し，死亡に至った。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクスのプラセボを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日及び 400 mg/日を経て，予定最終用量 600 mg/日まで漸増）し，1–10 日目に低用量シタラビン（LDAC）20 mg/m²/日を皮下投与する計画であった。

Event 1 の臨床経過：

腫瘍崩壊症候群の予防，並びにサイクル 1 のプラセボ及び LDAC 投与のため，治験開始前より入院中であった投与 22 日目，被験者は親族の補助を受けて排尿した後，昏睡に陥った。被験者は覚醒せず，血圧は検知不能であった。心電図検査が実施され，心拍数は 98 bpm，鼻カニューレを介した酸素投与下での酸素飽和度は 54%であった。身体所見では，脈拍は触知不能であり，聴診では心音微弱であった。心肺蘇生及びバルーン補助による換気が開始された。治療として，lobeline，nikethamide 及び epinephrine が投与された。蘇生を 30 分間行ったが，バイタルサインは回復しなかった。心電図で全心停止が認められ，被験者は死亡した。被験者が死亡したため，プラセボ及び LDAC の投与を中止し，LDAC の最終投与日は投与 10 日目，プラセボの最終投与日は投与 22 日目であった。

治験責任医師は，心停止とベネトクラクス / プラセボ及び LDAC との因果関係を「関連あり」と判断した。治験依頼者は，心停止とベネトクラクス / プラセボ又は LDAC との因果関係を「関連なし」と判断し，高齢，原疾患の AML，並びに高血圧，高脂血症及び糖尿病を含む複数の合併症が原因である可能性がより高いと考えた。

被験者番号 50501

Event #1 of 1 : Serious Adverse Event, Event of Interest	
Preferred term	肺感染

Death, Event of Interest	
Preferred term	疾患進行

被験者は 7[redacted] 歳のアジア人女性で，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，グレード 4 の好中球数減少，グレード 3 の白血球減少症，ヒドロキシカルバミドにより治療されたグレード 2 の白血球増加症，発熱，及び治療を要し，継続している肺感染が認められた。有害事象として肺感染が発現し，疾患進行のため死亡した。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクスを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日及び 400 mg/日を経て，予定最終用量 600 mg/日まで漸増）し，1–10 日目に低用量シタラビン（LDAC）20 mg/m^2/日を皮下投与する計画であった。

Event 1 の臨床経過：

投与–5 日目，サイクル 1 のベネトクラクス及び LDAC 投与を開始するため，被験者は入院した。投与 1 日目，胸痛が発現したが，治療に関する情報は報告されなかった。投与 3 日目，発熱が報告され，詳細不明のハーブ / 伝統薬が投与された。投与 4 日目，白血球減少症の悪化が報告され，顆粒球コロニー刺激因子が 2 回投与された。同日，胸痛の悪化が報告され，paracetamol 及びトラマドールが投与された。治験責任医師によると，被験者は胸部苦悶及び喀出がみられ，投与 15 日目には肺感染の悪化が報告され，入院期間の延長に至った。胸部コンピュータ断層撮影の結果，両肺に多発性の斑状及び層状の不明瞭陰影，両胸腔に胸水，いくつかの肺組織には無気肺が認められ，心拡大，心膜肥厚，大動脈及び冠血管壁の限局性の石灰化もみられた。その他の所見として，肝左葉に低濃度病巣が認められた。臨床検査の結果，好中球数 / 白血球数は 31%（基準範囲：50%–70%），白血球数は 7.5×10^9 /L（基準範囲：3.69–9.16×10^9 /L）であった。その他の関連する臨床検査値を下表に示す。β–D–グルカンの検査結果は陰性であった。治療として，抗生剤，抗真菌剤，paracetamol 及びアンブロキソールが投与された。ベネトクラクスの投与は中断せずに継続した。LDAC の投与は本事象発現時に予定されていなかったため行われなかった。同日，心不全が発現し，ジゴキシンが投与された。投与 19 日目，上室性期外収縮，心房頻脈及び心不全（心機能不全）が発現し，メトプロロール，硝酸イソソルビド，トリメタジジン，「他の強心剤」及びアミオダロンが投与された。投与 19 日目，肺感染の悪化に対して強力なシトクロム P450 3A 阻害剤のボリコナゾールを投与するため，ベネトクラクスの用量を 50 mg に減量した。投与 21 日目，発熱は回復したと判断された。投与 21 及び 23 日目，白血球増加症に対してヒドロキシカルバミドが投与された。投与 25 日目，治療効果判定で治療抵抗が認められ，骨髄穿刺の結果，芽球数は 23%を占めていた。同日，末梢血スメア中に芽球は検出されなかった。医師の判断により，ベネトクラクス及び LDAC の投与を

中止し，LDAC の最終投与日は投与 10 日目，ベネトクラクスの最終投与日は投与 28 日目であった。投与 29 日目（最終投与後 1 日目），心不全の悪化が認められ，ジゴキシンが投与された。投与 32 日目（最終投与後 4 日目），期外収縮及び心房頻脈は回復したと判断された。同日，被験者は退院した。肺感染の悪化，白血球減少症の悪化，心機能不全，胸痛の悪化及び心不全の悪化は継続していた。投与 33 日目（最終投与後 5 日目），被験者は死亡した。死因は疾患進行であった。

治験責任医師は，肺感染とベネトクラクス / プラセボとの因果関係を「関連あり」，LDAC との因果関係を「関連なし」と判断した。治験依頼者は，肺感染とベネトクラクス / プラセボ及び LDAC との因果関係を「関連あり」と判断した。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	Neutrophils/White Blood Cells Reference Range: 50 to 70%	White Blood Cells Reference Range: 3.7 × 9.2 × 10^9/L
Day –19 (Screening)	39.4	8.9 (reference range: not provided × 10^9/L)
Day 1	11.5	1.7
Day 4	23.3	0.6
Day 5	39.9	0.8
Day 16	31	7.5 (reference range: 3.69 to 9.16 × 10^9/L)
Day 18	11	6.8 (reference range: 3.69 to 9.16 × 10^9/L)
Day 21	19	12.8
Day 22	14	19.2
Day 25	16	9.9
Day 31 (Post-Treatment Day 3)	0	0.3

被験者番号 50901

Event #1 of 3 : Serious Adverse Event	
Preferred term	血小板数減少

Event #2 of 3 : Serious Adverse Event	
Preferred term	発熱性好中球減少症

Event #3 of 3 : Serious Adverse Event, Death

Preferred term	死亡

被験者は6[redacted]歳のアジア人女性で，20[redacted]年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，グレード4の好中球数減少，グレード4の白血球減少症，血小板輸血により治療されたグレード4の血小板数減少，濃厚赤血球輸血により治療されたグレード4の貧血，心疾患，両肺炎，高血圧，慢性閉塞性肺疾患（COPD）及び紙巻タバコの元喫煙者（20本/日を20年間），並びに以前より継続している白血球数減少，好中球数減少及び悪心が認められた。有害事象として発熱性好中球減少症，血小板数減少及び死亡が発現した。投与スケジュールは28日間を1サイクルとし，ベネトクラクスのプラセボを1日1回経口投与（サイクル1の1日目に100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日及び400 mg/日を経て，予定最終用量600 mg/日まで漸増）し，1–10日目に低用量シタラビン（LDAC）20 mg/m^2/日を皮下投与する計画であった。

Event 1，2及び3の臨床経過：

有害事象発現前の投与–15日目，被験者は詳細不明の理由のため入院した。被験者は治験期間中，入院を継続した。投与2日目，臨床検査の結果，血小板数は14×10^9 /L（基準範囲：125–350×10^9 /L）であり，血小板数減少が報告され，入院期間の延長に至った。治療として血小板1単位が輸血された。投与14日目，発熱性好中球減少症が発現し，入院期間の延長に至った。発熱性好中球減少症の発現時の体温は38.6°Cであり，臨床検査の結果，好中球数は0.09×10^9 /L（基準範囲：1.8–6.3 × 10^9 /L），白血球数は0.5×10^9 /L（基準範囲：3.5–9.5 × 10^9 /L）であった。その他の関連する臨床検査値を下表に示す。血液培養検査の結果は陰性であった。治療として，メロペネム及びpropacetamolの投与，並びにミカファンギンの予防的投与が行われた。翌日，悪心のためプラセボの投与を中断した。体温は正常であった（回復時の体温は報告なし）。投与16日目（最終投与後2日目），臨床検査の結果，血小板数は1×10^9 /L（基準範囲：125–350×10^9 /L）であり，更に血小板1.5単位が輸血された。入院中，治験責任医師によると，被験者の全身状態は錯乱を伴い不良であった。頭部コンピュータ断層撮影の結果，両側性の多発性ラクナ脳梗塞，脳委縮，左側頭極のくも膜下腔の幅拡大，並びに鎌状で小結節を伴う脳前頭部の肥厚が認められた。同日，被験者が同意を撤回したためプラセボ及びLDACの投与を中止し，LDACの最終投与日は投与10日目，プラセボの最終投与日は投与14日目であった。投与17日目（最終投与後3日目），被験者は退院した。発熱性好中球減少症及び血小板数減少は継続していた。投与39日目（最終投与後25日目），被験者は原因不明の死亡に至った。その他の情報提供はなかった。

治験責任医師は，発熱性好中球減少症とベネトクラクス / プラセボ又はLDACとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として原疾患との関連を挙げた。治験依頼者は，発熱性好中球減少症とベネトクラクス / プラセボ又はLDACとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，原疾患のAMLを挙げた。

治験責任医師は，血小板数減少とベネトクラクス / プラセボ及び LDAC との因果関係を「関連あり」と判断した。治験依頼者は，血小板数減少とベネトクラクス / プラセボ及び LDAC との因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，原疾患の AML を挙げた。

治験責任医師による死亡とベネトクラクス / プラセボ及び LDAC との因果関係に関する情報は提供されなかった。治験依頼者は，死亡とベネトクラクス / プラセボ及び LDAC との因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，原疾患の AML 及び複数の心血管系の合併症を挙げた。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	Platelets Reference Range: 125 to 350 × 10^9/L	White Blood Cells Reference Range: 3.5 to 9.5 × 10^9/L	Neutrophils Reference Range: 1.8 to 6.3 × 10^9/L
Day –8 (Screening)	11	0.8	0.26
Day 1	21	0.6	0.14
Day 2	14	0.5	0.11
Day 14	1	0.5	0.09
Day 15 (Post-Treatment Day 1)	1	0.3	0.09
Day 16 (Post-Treatment Day 2)	12	0.6	0.29

被験者番号 58101

Event #1 of 3 : Event of Interest	
Preferred term	肺炎

Event #2 of 3 : Serious Adverse Event, Death, Event of Interest	
Preferred term	腰筋膿瘍

Event #3 of 3 : Serious Adverse Event, Death, Event of Interest	
Preferred term	敗血症性ショック

被験者は 6[redacted] 歳のアジア人男性で，20[redacted] 年に骨髄異形成症候群（MDS）と診断された後，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，結核性胸膜炎，グレード 4 の好中球減少症，グレード 3 の汎血症減少症，グレード 3 の輸血依存性血小板減少症，発熱性好中球減少症及び気管支肺炎が認められた。有害事象として肺炎，腰筋膿瘍及び敗血症性ショックが発現し，死亡に至った。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクスを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日及び 400 mg/

日を経て，予定最終用量 600 mg/日まで漸増）し，1–10 日目に低用量シタラビン（LDAC）20 mg/m^2/日を皮下投与する計画であった。

Event 1 の臨床経過：

投与 6 日目，胸部 X 線検査で肺炎が認められ，肺炎が有害事象として報告された。治療として，ピペラシリン / タゾバクタム及び paracetamol が投与された。投与 8 日目，好中球数は 0.312×10^9 /L（基準範囲：0.5–1.5 × 10^9 /L），白血球数は 0.6×10^9 /L（基準範囲：4.1–10.5 × 10^9 /L）であった。その他の関連する臨床検査値を下表に示す。投与 12 日目，フィルグラスチム 1 日 1 回の投与が開始され，投与 14 日目にフィルグラスチムの最終投与が行われた。ベネトクラクス及び LDAC の投与は中断せずに継続した。投与 15 日目，予定されていたとおりに被験者は退院し，ピペラシリン / タゾバクタムの投与は中止された。肺炎は継続していた。投与 22 日目，血小板減少症が発現し，血小板が輸血された。血小板減少症及び血小板数の回復のため，投与 29 日目にベネトクラクスの投与を中断し，次のサイクルの LDAC 投与を延期した。投与 30 日目，レボフロキサシン，Medicon A，ケトチフェン，Combivent（イプラトロピウム / サルブタモール）及び Sensibit D の投与が開始され，レボフロキサシンの投与は投与 40 日目まで継続された。投与 44 日目，セフィキシムの投与が開始された。投与 55 日目，血小板減少症は回復したと判断された。投与 58 日目，メチルエフェドリンの投与が開始され，ベネトクラクス及び LDAC の投与を再開した。同日，血小板減少症が再発し，血小板が輸血された。投与 64 日目，肺炎は回復したと判断された。投与 86 日目，血小板減少症及び血小板数の回復のため，ベネトクラクスの投与を再度中断し，次のサイクルの LDAC 投与を延期した。投与 93 日目，血小板減少症は回復し，ベネトクラクス及び LDAC の投与を再開した。

治験責任医師は，肺炎とベネトクラクス / プラセボとの因果関係を「関連なし」，LDAC との因果関係を「関連あり」と判断した。

Event 2 及び 3 の臨床経過：

投与 310 日目，グレード 4 の血小板減少症が発現し，継続していた。血小板減少症に対し，血小板が合計で 38 単位輸血された。投与 498 日目，被験者（有害事象発現時に 6[redacted] 歳）は側腹部痛が 12 時間続いていたため救急治療室を受診し，入院した。関連する臨床検査値を下表に示す。腹部及び両下肢のコンピュータ断層撮影の結果，右腸腰筋内に右大腿へと広がる気腫性変化及びガス貯留を伴う腸腰筋膿瘍，並びに腰筋膿瘍の疑いを伴う病巣周囲の浸潤増加が認められ，大腿皮下気腫又は壊死性筋膜炎の鑑別診断が下された。気腫性腰筋膿瘍に対して抗生剤が投与され，また，血小板 1 単位が輸血された。腰筋膿瘍及び敗血症性ショックのためベネトクラクス及び LDAC の投与を中断し，ベネトクラクスの最終投与日は投与 498 日目，LDAC の最終投与日は投与 484 日目であった。投与 499 日目（最終投与後 1 日目）の 3 時 31 分，意識変化及び無脈が認められ，心肺脳蘇生が開始された。治療として，epinephrine，アミオダロン及び炭酸水素ナトリウムの投与，並びに気管内チューブの挿管が行われ，3 時 52 分に自己心拍が再開した。更に肝機能障害及び急性腎障害が発現し，急性腎障害に対して炭酸水素ナトリウムが投

与され，血小板 2 単位が輸血された。その後，5 時 23 分に心停止が認められ，被験者は腰筋膿瘍及び敗血症性ショックのため死亡した。

治験責任医師は，腰筋膿瘍とベネトクラクス / プラセボ又は LDAC との因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として AML に関連した免疫不全状態を挙げた。治験依頼者は，腰筋膿瘍とベネトクラクス / プラセボ又は LDAC との因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，原疾患の AML に伴う免疫不全状態を挙げた。

治験責任医師は，敗血症性ショックとベネトクラクス / プラセボ又は LDAC との因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として腰筋膿瘍を挙げた。治験依頼者は，敗血症性ショックとベネトクラクス / プラセボ又は LDAC との因果関係を「関連なし」と判断し，AML による免疫不全状態における腰筋膿瘍の合併症が原因である可能性がより高いことを挙げた。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	Neutrophils Reference Range: 0.5 to 1.5 × 10^9/L	White Blood Cells Reference Range: 4.1 to 10.5 × 10^9/L	Platelets Reference Range: 160 to 370 × 10^9/L	Hemoglobin Reference Range: 13.4 to 17.2 g/dL	Blasts/White Blood Cells Reference Range: 0 to 0.99%
Day –17 Screening	0.273	1.8	51	7.3	24
Day 1	0.237	3.4	72	10.0	23
Day 8	0.312	0.6	29	7.6	1
Day 15	4.443	5.3 (reference range: not provided ×10^9/L)	90	8.5	1
Day 22	0.883 (reference range: not provided × 10^9/L)	1.3	20	7.4	0
Day 28	1.380 (reference range: not provided × 10^9/L)	2.0	13	6.0	0
Day 58	0.496	1.6	11	8.5	0
Day 492	246 (reference range: 500 -1500 /mm3)	1.37	8	8.2	0
Day 498	Not provided	10.92	15	Not provided	Not provided
Day 499	Not provided	30.48	Not provided	4.8	Not provided

Treatment Day	Potassium Reference Range: 3.5 to 5.1 mmol/L	C-Reactive Protein Reference Range: 0 to 5 mg/L	Alanine amino transferase Reference Range: 10 to 40 IU/L	Troponin Reference Range: 0 to 0.04 ng/mL
Day –17 Screening	3.5	Not provided	30	Not provided
Day 1	3.3	Not provided	30	Not provided
Day 498	Not provided	3.4	92	Not provided
Day 499	8.5	Not provided	737	0.145

被験者番号 58102

Event #1 of 6 : Event of Interest	
Preferred term	尿路感染

Event #2 of 6 : Event of Interest	
Preferred term	皮下組織膿瘍

Event #3 of 6 : Serious Adverse Event, Death, Event of Interest	
Preferred term	ブドウ球菌性敗血症

Event #4 of 6 : Event of Interest	
Preferred term	肺炎

Event #5 of 6 : Event of Interest	
Preferred term	ブドウ球菌性尿路感染

Event #6 of 6 : Serious Adverse Event	
Preferred term	急性呼吸不全

被験者は6[redacted]歳のアジア人男性で，20[redacted]年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，糖尿病，低アルブミン血症，尿路感染，紙巻タバコの元喫煙者（1 箱/日を 40 年間），並びに以前より継続している発熱及び湿性咳嗽が認められた。有害事象として尿路感染，皮下組織膿瘍，ブドウ球菌性尿路感染，肺炎，急性呼吸不全及びブドウ球菌性敗血症が発現し，死亡に至った。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクスのプラセボを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日及び 400 mg/日を

経て，予定最終用量 600 mg/日まで漸増）し，1–10 日目に低用量シタラビン（LDAC）20 mg/m^2/日を皮下投与する計画であった。

Event 1，2，3，4，5 及び 6 の臨床経過：

投与 4 日目，尿路感染が発現し，抗生剤が投与された。尿検査で細菌が検出されたが，プラセボ及び LDAC の投与を中断せずに継続した。その他の関連する臨床検査値を下表に示す。投与 6 日目，継続している発熱は回復したと判断された。投与 16 日目，治験責任医師は尿路感染及び以前より継続している湿性咳嗽は回復したと判断した。同日，血小板減少症が報告され，血小板が輸血された。投与 24 日目，（左臀部の）皮下組織膿瘍が発現した。膿瘍の切開排膿が行われ，Unacid（アンピシリンナトリウム / スルバクタムナトリウム），クロラムフェニコール及びポビドンヨード軟膏が投与された。同日，湿性咳嗽が発現し，テオフィリン，デキストロメトルファン，クロルフェニラミン，アセチルシステイン，glycyrrhiza w. opium，Medicon A 及びテルブタリンが投与された。投与 29 日目，血小板減少症及び血小板数の回復のため，プラセボの投与を中断し，次のサイクルの LDAC 投与を延期した。投与 34 日目，プラセボ及び LDAC の投与を再開した。投与 37 日目，倦怠感が認められた。倦怠感に対し，特定の治療的介入は報告されず，治験薬の投与を中断せずに継続した。投与 43 日目，体温 39°C，悪寒及び湿性咳嗽が認められた。創傷培養検査の結果，*Bacteroides fragilis, proteus mirabilis* 及びメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）が検出され，被験者はブドウ球菌性敗血症のため入院した。翌日の尿培養検査の結果，MRSA が検出されたが，フォローアップの血液培養検査の結果は陰性であった。胸部 X 線検査で両下肺野に感染の経過の疑いが示された。体温は 39.9°C と上昇したままであった。ブドウ球菌性尿路感染及び肺炎が有害事象として報告され，抗生剤が投与された。投与 47 日目，陰茎亀頭に潰瘍が認められ，泌尿器科医の診察を受けたところ，フルニエ壊疽の可能性は除外された。形成外科医の診察を受け，手術は不適応と考えられた。投与 49 日目，腹部及び骨盤部のコンピュータ断層撮影の結果，両肺のコンソリデーションを伴う両側胸水，腹部大動脈のアテローム性動脈硬化症及び肛門周囲膿瘍が認められた。両側胸水が有害事象として報告された。特定の治療的介入は報告されなかった。特に体温が依然として 40.1°C であったことから，肛門周囲膿瘍に対して切開排膿が提案された。しかし，被験者及び被験者の親族と敗血症性ショック又は死亡リスクについて相談した後に，手術は行わず，当時の治療を継続することが決定された。投与 51 日目，洞性頻脈及び非心臓性胸痛が発現し，Ultracet（トラマドール / アセトアミノフェン）が投与された。投与 57 日目，会陰創の感染予防のため，フォーリーカテーテルが留置された。翌日，栄養補給のため，経鼻胃管が留置された。投与 58 日目（最終投与後 1 日目），被験者が錠剤の嚥下困難のため同意を撤回したことからプラセボ及び LDAC の投与を中止し，プラセボの最終投与日は投与 57 日目，LDAC の最終投与日は投与 43 日目であった。投与 59 日目（最終投与後 2 日目），スパイク熱（体温は報告なし）が認められ，意識レベルは「傾眠」から「昏迷」であった。臨床検査の結果から感染症の進行が示唆された。投与 61 日目（最終投与後 4 日目），急性呼吸不全が発現した。被験者は「あえぐような呼吸」及び洞性頻脈を伴い昏睡状態となった。被験者の親族と相談した後，蘇生禁止指示を出し，支援的

ケアのみを行うことが決定された。同日，徐脈が認められ，心停止に至った。投与 61 日目（最終投与後 4 日目），被験者はブドウ球菌性敗血症のため死亡した。

治験責任医師は，尿路感染とベネトクラクス / プラセボ又は LDAC との因果関係を「関連なし」と判断した。

治験責任医師は，皮下組織膿瘍とベネトクラクス / プラセボ又は LDAC との因果関係を「関連なし」と判断した。

治験責任医師は，ブドウ球菌性尿路感染とベネトクラクス / プラセボ又は LDAC との因果関係を「関連なし」と判断した。

治験責任医師は，肺炎とベネトクラクス / プラセボ又は LDAC との因果関係を「関連なし」と判断した。

治験責任医師は，ブドウ球菌性敗血症とベネトクラクス / プラセボ又は LDAC との因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として左肛門周囲膿瘍の疑いを挙げた。治験依頼者は，ブドウ球菌性敗血症とベネトクラクス / プラセボ又は LDAC との因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，尿路感染及び臀部膿瘍の進行と関連している可能性がより高いことを挙げた。

治験責任医師及び治験依頼者は，急性呼吸不全とベネトクラクス / プラセボ又は LDAC との因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として敗血症性ショックを挙げた。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	Neutrophils Reference Range: 0.5 to 1.5 × 10^9/L	White Blood Cells Reference Range: 4.1 to 10.5 × 10^9/L	C-Reactive Protein Reference Range: 0 to 5 mg/L
Day –2 (Screening)	3.066	10.2 (reference range: not provided × 10^9/L)	Not Provided
Day 1	4.989	12.2	Not Provided
Day 4	2.981	10.3 (reference range: not provided × 10^9/L)	Not Provided
Day 5	3.14	10.1 (reference range: not provided × 10^9/L)	Not Provided
Day 16	3.251	7.7 (reference range: not provided × 10^9/L)	Not Provided
Day 23	2.221	6.7 (reference range: not provided × 10^9/L)	Not Provided
Day 28	5.647	14.9	Not Provided
Day 34	6.907	17.7	Not Provided
Day 37	Not Provided	15.5	Not Provided
Day 42	Not Provided	8.8 (reference range: not provided × 10^9/L)	Not Provided
Day 44	Not Provided	9.9 (reference range: not provided × 10^9/L)	134.46
Day 47	Not Provided	Not Provided	162.64
Day 54	Not Provided	Not Provided	194.79

被験者番号 58103

Event #1 of 4 : Serious Adverse Event, Death, Event of Interest

Preferred term ブドウ球菌性肺炎

Event #2 of 4 : Serious Adverse Event, Death, Event of Interest

Preferred term 敗血症性ショック

Event #3 of 4 : Serious Adverse Event

Preferred term 心不全

Event #4 of 4 : Serious Adverse Event

Preferred term 心房細動

被験者は6[redacted]歳のアジア人男性で，20[redacted]年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，グレード 4 の好中球減少症，高血圧，脂質異常症，糖尿病，慢性腎臓病，喘息，慢性閉塞性肺疾患（COPD），紙巻タバコの元喫煙者（1 箱/日を 20 年間），アルコールの元摂取者（2 杯未満/日）及びベースライン心電図での不整脈（不規則な RR 間隔）が認められた。有害事象としてブドウ球菌性肺炎，心不全，心房細動及び敗血症性ショックが発現し，死亡に至った。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクスのプラセボを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日及び 400 mg/日を経て，予定最終用量 600 mg/日まで漸増）し，1–10 日目に低用量シタラビン（LDAC）20 mg/m^2/日を皮下投与する計画であった。

Event 1，2，3 及び 4 の臨床経過：

有害事象発現前の投与 41 日目，疾患進行のためプラセボ及び LDAC の投与を中止した。両剤の最終投与日は同日（投与 41 日目）であった。投与 43 日目（最終投与後 2 日目），AML に対して抗がん剤（イダルビシン / シタラビン）の静脈内併用投与が開始された。

投与 45 日目（最終投与後 4 日目），被験者は来院し，起坐呼吸を伴う呼吸困難及び前夜より両下肢浮腫を認めると訴えた。同日，被験者は敗血症性ショック及びブドウ球菌性肺炎のため入院し，その後不安定な状態のさらなる管理のため，集中治療室に移された。前後方向の胸部 X 線検査で両肺に肺炎が認められた。好気的及び嫌気的血液培養検査の結果は陰性であったが，好気的喀痰培養検査では黄色ブドウ球菌陽性であった。臨床検査の結果，B 型ナトリウム利尿ペプチド（BNP）が 1192.7 pg/mL（基準範囲：100 pg/mL 未満），クレアチニンが 240 µmol/L（基準範囲：56–112 µmol/L）及び C 反応性蛋白（CRP）が 148.81 mg/L（基準範囲：0–5 mg/L）であった。治療として，ヒドロコルチゾン，Combivent（イプラトロピウム / サルブタモール）及び Primaxin（イミペネム / シラスタチン）が投与された。投与 46 日目（最終投与後 5 日目），心不全が発現した。投与 49 日目（最終投与後 8 日目），被験者は胸膜痛を訴え，心電図検査で頻回心室応答を伴う心房細動が認められ，心房細動が有害事象として報告された。前後方向の胸部 X 線検査で両肺の肺炎の悪化がみられ，コンピュータ断層撮影においても両肺の肺炎，及び肺高血圧症が認められた。他の治療として，低血圧に対して norepinephrine bitartrate の静脈内投与及びニトログリセリンの投与，心房細動に対してアミオダロン塩酸塩の静脈内投与，浮腫に対してフロセミド，テイコプラニン，ボリコナゾール，メチルプレドニゾロン及びレボフロキサシンの投与が行われた。投与 50 日目（最終投与後 9 日目），ブドウ球菌性肺炎は回復した。同日の臨床検査の結果，BNP は 2546.4 pg/mL（基準範囲：0–100 pg/mL 未満）と高値であり，翌日，CRP も 297.13 mg/L（基準範囲：：0–5 mg/L）と高値であった。心房細動及び心不全は継続していた。投与 51 日目（最終投与後 10 日目），呼吸困難が発現し，突発性の無脈性心室頻拍に対してアミオダロンが投与された。被験者の意思に基づき挿管又は心肺蘇生は実施されず，被験者は敗血症性ショック及びブドウ球菌性肺炎のため死亡した。入手した死亡診断書によると，主要な死因は医原性肺炎に関連した敗血症性ショックであり，二次的な死因として肺炎及び心不全の進行と関連した呼吸窮迫が記載されていた。

治験責任医師は，敗血症性ショックとベネトクラクス / プラセボ又は LDAC との因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として医原性肺炎を挙げた。治験依頼者は，敗血症性ショックとベネトクラクス / プラセボ又は LDAC との因果関係を「関連なし」と判断し，原疾患の AML による免疫不全状態に伴う肺炎及び肺アスペルギルス症の進行が原因である可能性がより高いと考えた。

治験責任医師は，ブドウ球菌性肺炎とベネトクラクス / プラセボ又は LDAC との因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として原 AML に関連した免疫不全状態を挙げた。治験依頼者は，ブドウ球菌性肺炎とベネトクラクス / プラセボ又は LDAC との因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，原疾患の AML による免疫不全状態と関連している可能性がより高いことを挙げた。

治験責任医師は，心房細動とベネトクラクス / プラセボ又は LDAC との因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として低カリウム血症を挙げた。治験依頼者は心房細動とベネトクラクス / プラセボ又は LDAC との因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，原疾患の AML，高血圧，糖尿病，COPD，慢性腎臓病及び過去に診断された心不整脈を有する高齢の本被験者において継続している両側肺炎及び敗血症性ショックのストレスと関連している可能性がより高いことを挙げた。

治験責任医師は，心不全とベネトクラクス / プラセボ又は LDAC との因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として不整脈を挙げた。治験依頼者は，心不全とベネトクラクス / プラセボ又は LDAC との因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，原疾患の AML，高血圧，糖尿病，COPD，慢性腎臓病及び過去に診断された心不整脈を有する高齢の本被験者において継続している両側肺炎及び敗血症性ショックのストレスと関連している可能性がより高いことを挙げた。

被験者番号 62001

Event #1 of 2 : Serious Adverse Event, AE Leading to Discontinuation of Study Drug, Death, Event of Interest	
Preferred term	肺炎

Event #2 of 2 : Serious Adverse Event, AE Leading to Discontinuation of Study Drug	
Preferred term	うっ血性心不全

被験者は 8[redacted] 歳のアジア人男性で，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，結核，肺炎，心房細動，グレード 4 の好中球数減少，低ナトリウム血症，安定狭心症，QT 延長症候群，慢性腎臓病，既に回復したグレード 4 の白血球数減少及び発熱性好中球減少症，並びに元喫煙者（3 本/日）が認められた。有害事象としてうっ血性心不全及び肺炎が発現し，死亡に至った。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクスを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日及び 400 mg/日を

経て，予定最終用量 600 mg/日まで漸増）し，1–10 日目に低用量シタラビン（LDAC）20 mg/m^2/日を皮下投与する計画であった。

Event 1 及び 2 の臨床経過：

有害事象発現前の投与–15 日目，被験者は腫瘍崩壊予防のため入院した。投与 29 日目，食欲不振，息切れ，浮腫及び疲労が認められ，酸素飽和度は 97%（基準範囲は報告なし）であった。投与 30 日目，胸部 X 線検査で肺炎が確定診断され，うっ血性心不全も認められた。うっ血性心不全が有害事象として報告された。治療として，酸素，メロペネム及びミカファンギンが投与された。フロセミドの投与が開始され，酸素療法は継続された。肺炎に対して中等度のシトクロム P450 3A 阻害剤（ミカファンギン）を投与するため，投与 38 日目にベネトクラクスの用量を 300 mg に減量した。投与 40 日目，胸痛の症状が認められた。投与 41 日目，うっ血性心不全は悪化した。同日，肺炎及びうっ血性心不全のためベネトクラクス及び LDAC の投与を中止し，ベネトクラクスの最終投与日は投与 41 日目，LDAC の最終投与日は投与 38 日目であった。投与 44 日目（最終投与後 3 日目），心電図検査で QTcF 間隔は 478 ms と異常がみられ，QTcF 延長及び発作性心室収縮が認められた。投与 53 日目（最終投与後 12 日目），血液培養検査の結果は陰性であった。肺炎及びうっ血性心不全は継続しており，呼吸状態のさらなる悪化がみられた。投与 68 日目（最終投与後 27 日目），被験者は肺炎のため死亡した。

治験責任医師は，肺炎とベネトクラクス / プラセボ及び LDAC との因果関係を「関連あり」と判断した。治験依頼者は，肺炎とベネトクラクス / プラセボ及び LDAC との因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として原疾患である AML の進行が挙げられるため，治験薬が原因ではないと考えた。

治験責任医師は，うっ血性心不全とベネトクラクス / プラセボ及び LDAC との因果関係を「関連あり」と判断した。治験依頼者は，うっ血性心不全とベネトクラクス / プラセボ又は LDAC との因果関係を「関連なし」と判断し，原疾患である AML の進行による肺炎のストレスが原因である可能性が最も高いとし，おそらく治験薬が原因ではないと考えた。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	White Blood Count Reference Range: 3.3 - 8.6 × 10^9/L	Neutrophils Reference Range: 1.5 to 6.45 × 10^9/L
Day –15 (Screening)	10.5	Not provided
Day 1	7.4 (reference range: not provided × 10^9/L)	Not Provided
Day 29	8.6	Not provided
Day 36	Not provided	0.210
Day 41	0.6	Not provided
Day 44 (Post-Treatment Day 3)	Not provided	0.14
Day 48 (Post-Treatment Day 7)	0.2	Not provided
Day 66 (Post-Treatment Day 25)	6.2	Not provided

被験者番号 62401

Death, Event of Interest

Preferred term 疾患進行

被験者は 7[redacted] 歳のアジア人男性で，20[redacted] 年に骨髄異形成症候群（MDS）と診断された後，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，グレード 3 の貧血及びグレード 3 の血小板減少症，並びに以前より継続している肝機能異常が認められ，疾患進行のため死亡に至った。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクスのプラセボを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日及び 400 mg/日を経て，予定最終用量 600 mg/日まで漸増）し，1–10 日目に低用量シタラビン（LDAC）20 mg/m^2/日を皮下投与する計画であった。

疾患進行の臨床経過：

投与 73 日目，治療効果判定で治療抵抗が認められ，骨髄穿刺の結果，芽球数は 21.6%（基準範囲：0%–0.99%）を占めていた。関連する臨床検査値を下表に示す。投与 78 日目，治療無効であったため，プラセボ及び LDAC の投与を中止し，LDAC の最終投与日は投与 54 日目，プラセボの最終投与日は投与 72 日目であった。投与 92 日目（最終投与後 20 日目），被験者は疾患進行のため死亡した。死亡時，肝機能異常は継続していた。その他の情報提供はなかった。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	Neutrophils Reference Range: 1.12 to 6.12 × 10^9/L	White Blood Cells Reference Range 3.3 to 8.6 × 10^9/L	Blasts/White Blood Cells Reference Range: 0 to 0.99 %
Day –6 (Screening)	Not Provided	6.5	2
Day 1	Not Provided	2.4	5
Day 3	Not Provided	4.3	1
Day 8	2.15 (reference range: not provided × 10^9/L)	3.1	0
Day 15	Not Provided	2.6	1
Day 23	Not Provided	2.8	3
Day 28	Not Provided	3.6	5
Day 45	Not Provided	8.0	11
Day 73	19.72	31.8	27
Day 78	Not Provided	37.2	22

Treatment Day	Alanine Aminotransferase Reference Range: 10 to 42 IU/L	Aspartate Aminotransferase Reference Range 13 to 30 IU/L	Bilirubin Reference Range: Not provided umol/L
Day –6 (Screening)	22	22	15
Day 1	17	15	22
Day 3	15	14	15
Day 8	24	18	15
Day 14	72	44	31 (reference range: 7 to 26 umol/L)
Day 15	80	46	19
Day 21	208	87	15
Day 23	107	29	21
Day 45	32	29	19
Day 78	26	31	43 (reference range: 7 to 26 umol/L)

被験者番号 62502

Event #1 of 1 :Serious Adverse Event

Preferred term 急性胆嚢炎

Death, Event of Interest	
Preferred term	疾患進行

被験者は 7[redacted] 歳のアジア人男性で，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，グレード 3 の好中球減少症，アルコールの現摂取者（2 杯未満/日）及び既に回復した胆嚢炎，高ビリルビン血症，高リン酸血症及び腹部不快感が認められた。有害事象として急性胆嚢炎が発現し，疾患進行のため死亡した。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクスを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日及び 400 mg/日を経て，予定最終用量 600 mg/日まで漸増）し，1–10 日目に低用量シタラビン（LDAC）20 mg/m^2/日を皮下投与する計画であった。

Event 1 及び疾患進行の臨床経過：

投与 140 日目，治験責任医師によると，被験者は「サイクル 6 の治療を目的として」入院した。投与 150 日目，食欲減退が発現し，糖質（詳細不明） / 塩化カリウム / ナトリウム，Veen D（酢酸リンゲル液［ブドウ糖加］），及びアミノ酸（詳細不明） / 電解質（詳細不明） / グルコース / チアミンが投与された。投与 154 日目，下痢が報告された。下痢に対して特定の治療的介入は報告されず，本事象は投与 158 日目に回復したと判断された。治験責任医師によると，投与 161 日目（有害事象発現時は 7[redacted] 歳），腹痛が認められ，投与 162 日目には急性胆嚢炎が報告され，入院期間の延長に至った。急性胆嚢炎のため，ベネトクラクスの投与を中断し，次のサイクルの LDAC 投与を延期した。LDAC の中断前の最終投与日は投与 150 日目，ベネトクラクスの中断前の最終投与日は投与 162 日目であった。胸部及び腹部 X 線検査で異常は認められなかった。翌日，体温が 38.8°C と発熱がみられ，コンピュータ断層撮影の結果，胆嚢炎が認められた。関連する臨床検査値を下表に示す。治療として，ペンタゾシン，hyoscine，paracetamol，スルバクタム，Strong neo-minophagen C（強力ミノファーゲンシー）及びドリペネムが投与された。投与 169 日目，内視鏡的逆行性胆道膵管撮影（ERCP）の結果，結石又は腫瘍は認められなかった。内視鏡的胆嚢ドレナージが行われ，黄疸は軽快し，ビリルビン値は低下した。投与 182 日目にサイクル 7 の LDAC 投与を開始し，投与 184 日目にベネトクラクスの投与を急性胆嚢炎のため 300 mg の用量に減量して再開した。投与 184 日目の臨床検査の結果，リン酸塩は 1.6 mmol/L（基準範囲：0.9–1.5 mmol/L）であり，高リン酸血症が報告された。同日，高リン酸血症のためベネトクラクスの投与を中断した。LDAC の投与は中断せずに継続した。投与 186 日目，リン酸塩は 1.2 mmol/L（基準範囲は報告なし）であり，高リン酸血症は回復したと判断された。投与 189 日目，ベネトクラクスを 100 mg/日の用量に減量して再開し，投与 192 日目に 200 mg/日，投与 197 日目に 300 mg，投与 198 日目に 400 mg/日，投与 199 日目に 600 mg/日に漸増した。投与 200 日目（最終投与後 1 日目），急性胆嚢炎のためベネトクラクスの投与を再度中断し，LDAC の投与は当時予定されていなかったため行われなかった。投与 207 日目（最終投与後 8 日目），治療効果判定で進行が認められ，骨髄穿刺の結果，芽球数が 14.6%を占めて

いた。同日，疾患進行のためベネトクラクス及び LDAC の投与を中止した。胆嚢炎は継続しており，投与 210 日目（最終投与後 11 日目）に被験者は疾患進行のため死亡した。

治験責任医師は，急性胆嚢炎とベネトクラクス / プラセボとの因果関係を「関連あり」と判断し，LDAC との因果関係を「関連なし」と判断した。治験依頼者は，急性胆嚢炎とベネトクラクス / プラセボ又は LDAC との因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，リスク因子である年齢及び過去の胆嚢炎と関連している可能性がより高いことを挙げた。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	Alanine Aminotransferase Reference Range: Not provided U/L	Aspartate Aminotransferase Reference Range: Not provided U/L	Bilirubin Reference Range: Not provided umol/L	Alkaline Phosphatase Reference Range: Not provided U/L
Day –8 (Screening)	15	15	12	267
Day 1	16	17	12	192
Day 6	12	13	32 (reference range: 3 to 22 umol/L)	168
Day 121	Not provided	Not provided	22	Not provided
Day 140	14	12 (reference range: 13 to 30 U/L)	15	382 (reference range: 106 to 322 U/L)
Day 164	393 (reference range: 10 to 42 U/L)	145 (reference range: 13 to 30 U/L)	75 (reference range: 7 to 26 umol/L)	1570 (reference range: 106 to 322 U/L)
Day 182	44 (reference range: 10 to 42 U/L)	30	15	857 (reference range: 106 to 322 U/L)
Day 207 (Post-Treatment Day 8)	18	28	15	678 (reference range: 106 to 322 U/L)

Treatment Day	Neutrophils/White Blood Cells Reference Range: 41.7 to 74.6 %	White Blood Cell Reference Range: 3.8 to 9.6 × 10^9/L	Blasts/White Blood Cells Reference Range: -1 to 0 %
Day –8 (Screening)	0	49.5	18
Day 1	4.5	19.6	17.5
Day 29	7	2.4	0
Day 112	13	1.6	13
Day 140	0	2.4 (reference range: 3.3 to 8.6 × 10^9/L)	18
Day 175	Not provided	44.0 (reference range: 3.3 to 8.6 × 10^9/L)	63.5
Day 182	Not provided	185.1 (reference range: 3.3 to 8.6 × 10^9/L)	89
Day 207 (Post-Treatment Day 8)	2.5	286.6 (reference range: 3.3 to 8.6 × 10^9/L)	97

被験者番号 62504

Death, Event of Interest

Preferred term　　疾患進行

被験者は 8[redacted] 歳のアジア人男性で，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，グレード 4 の好中球減少症，グレード 2 の貧血及びグレード 2 の血小板減少症，並びに既に回復した血小板減少症 2 件及び発熱性好中球減少症が認められ，疾患進行のため死亡に至った。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクスのプラセボを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日及び 400 mg/日を経て，予定最終用量 600 mg/日まで漸増）し，1–10 日目に低用量シタラビン（LDAC）20 mg/m^2/日を皮下投与する計画であった。

<u>疾患進行の臨床経過：</u>

投与 364 日目，治療効果判定で形態学的再発が認められ，骨髄穿刺の結果，芽球数は 60.4%を占めていた。投与 444 日目，臨床検査の結果，好中球は 2.5%（基準範囲：41.7%–74.6%）であり，体温 38.1°C の発熱が認められた。発熱性好中球減少症が報告された。治療として，セフェピム及び paracetamol が投与された。翌日の治療効果判定で進行が認められた。骨髄穿刺は実施されなかった。末梢血芽球数は 97%（基準範囲：–1%–0%）であった。疾患進行のためプラセボ

及び LDAC の投与を中止し，LDAC の最終投与日は投与 430 日目，プラセボの最終投与日は投与 444 日目であった。投与 446 日目（最終投与後 2 日目），癌疼痛が報告され，Ultracet（トラマドール / アセトアミノフェン）及びオキシコドンが投与された。投与 448 日目（最終投与後 4 日目），AML に対してシタラビン及びアクラルビシンの投与が開始された。発熱性好中球減少症及び癌は継続しており，投与 456 日目（最終投与後 12 日目）に被験者は疾患進行のため死亡した。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	Neutrophils Reference Range: 41.7 to 74.6%	White Blood Cell Reference Range: 3.8 to 9.6 × 10^9/L	Blasts/White Blood Cells Reference Range: 0 to 0 %
Day –4 (Screening)	2	15.3	2
Day 1	46	3.3	1
Day 29	14.5	27.7	1
Day 56	7	0.5	0
Day 336	42	1.4	4
Day 364	30	1.3	10.5
Day 393	16.5	1.7	19
Day 421	4.5	20.2	89.5
Day 444	2.5	135.9	Not provided
Day 445 (Post Treatment Day 1)	2.5	138.5	97

被験者番号 62601

Event #1 of 1 : Serious Adverse Event, Death

Preferred term 多臓器機能不全症候群

被験者は 7[redacted] 歳の日本人男性で，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，グレード 3 の輸血依存性貧血，グレード 2 の血小板減少症，高ビリルビン血症，低蛋白血症，低アルブミン血症，高尿酸血症，肺気腫 / 慢性閉塞性肺疾患（COPD）及び以前より継続している譫妄が認められた。有害事象として多臓器不全が発現し，死亡に至った。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクスのプラセボを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日及び 400 mg/日を経て，予定最終用量

600 mg/日まで漸増）し，1–10 日目に低用量シタラビン（LDAC）20 mg/m²/日を皮下投与する計画であった。

Event 1 の臨床経過：

スクリーニング前の投与–24 日目，被験者は COPD の治療のため入院した。入院中に汎血球減少症が認められ，追加の検査が行われて AML と診断された。被験者は治験薬の投与開始のため引き続き入院し，投与期間をとおして入院は継続された。投与 59 日目，治療効果判定で疾患進行が認められ，骨髄穿刺の結果，芽球数は 70.3%であった。投与 81 日目に再実施された治療効果判定でも疾患進行が認められ，骨髄穿刺による芽球数は 96.2%を占めていた。同日，疾患進行のためプラセボ及び LDAC の投与を中止し，プラセボの最終投与日は投与 81 日目，LDAC の最終投与日は 69 日目であった。投与 106 日目（最終投与後 25 日目），被験者（有害事象発現時に 7[redacted] 歳）に尿量減少及び意識レベル低下を伴う多臓器不全が認められた。投与 108 日目（最終投与後 27 日目），下顎呼吸がみられ，心拍数は約 50 bpm で無脈性電気活動を伴っていた。投与 108 日目（最終投与後 27 日目），被験者は多臓器不全のため死亡した。その他の情報提供はなかった。

治験責任医師は，多臓器不全とベネトクラクス / プラセボ又は LDAC との因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として AML の進行を挙げた。治験依頼者は，多臓器不全とベネトクラクス / プラセボ又は LDAC との因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，原疾患である AML の合併症に伴うものである可能性がより高いことを挙げた。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	Neutrophils/ White Blood Cells Reference Range: 37 to 72	White Blood Cell Reference Range: 3.9 to 9.7 × 10^9/L	Blasts/White Blood Cells Reference Range: 0 to 0 %
Day –5 (Screening)	24	2.1	0
Day 1	38.5 (reference range: not provided %)	2.2	0
Day 29	20	2.7	0
Day 59	12.5	2.2	0
Day 82 (Post-Treatment Day 1)	43.5 (reference range: not provided %)	3.9 (reference range: not provided × 10^9/L)	0
Day 106 (Post-Treatment Day 25)	32.5	5.6 (reference range: not provided × 10^9/L)	0

被験者番号 62701

Event #1 of 1 : Serious Adverse Event	
Preferred term	胃腸出血

Death, Event of Interest	
Preferred term	疾患進行

被験者は 7[redacted] 歳のアジア人女性で，20[redacted] 年に骨髄異形成症候群（MDS）と診断された後，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，便秘，赤血球輸血により治療されたグレード 4 の貧血及びグレード 4 の血小板減少症が認められた。有害事象として胃腸出血が発現し，疾患進行のため死亡した。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクスを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日及び 400 mg/日を経て，予定最終用量 600 mg/日まで漸増）し，1–10 日目に低用量シタラビン（LDAC）20 mg/m^2/日を皮下投与する計画であった。

Event 1 及び疾患進行の臨床経過：

有害事象発現前の投与 12 日目，上部消化管出血が発現した。上部消化管内視鏡検査，アルゴンプラズマ凝固及びトロンビンの投与が行われた。更に，オメプラゾール，トロンビン，カルバゾクロム，トラネキサム酸，糖質（詳細不明） / 塩化カリウム / ナトリウム及びアミノ酸（詳細不明） / 電解質（詳細不明） / グルコース / チアミンが投与された。投与 15 日目，フォローアップの上部消化管内視鏡検査が実施され，上部消化管出血は回復した。投与 54 日目（最終投与後 1 日目），治療効果判定で治療抵抗が認められ，骨髄穿刺の結果，芽球数は 21.6%であった。治療無効のためベネトクラクス及び LDAC の投与を中止し，ベネトクラクスの最終投与日は投与 53 日目，LDAC の最終投与日は投与 38 日目であった。投与 56 日目（最終投与後 3 日目），「出血及びふらつき（blood and wobble）」が認められ，胃腸出血及び疾患進行の疑いのため，被験者は緊急入院した。関連する臨床検査の結果，血小板数は 13×10^9 /L（基準範囲：158–348 × 10^9 /L）であった。治療として，カルバゾクロム及びランソプラゾールが投与され，赤血球が輸血された。翌日の血小板数は 44×10^9 /L（基準範囲：158–348 × 10^9 /L）であり，血小板が輸血された。投与 60 日目（最終投与後 7 日目），被験者は疾患進行のため死亡した。

治験責任医師は，胃腸出血とベネトクラクス / プラセボ又は LDAC との因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として血小板減少症を挙げた。治験依頼者は，胃腸出血とベネトクラクス / プラセボ又は LDAC との因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として， AML に伴い治験開始前から継続していた血小板減少症を挙げた。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	Neutrophils/White Blood Cells Reference Range: 39.8 to 70.5%	White Blood Cell Reference Range: 3.3 to 8.6 × 10^9/L	Blasts/White Blood Cells Reference Range: 0 to 0 %
Day –5 (Screening)	5	3.6 (reference range: not provided × 10^9/L)	53
Day 1	2	6.0 (reference range: not provided × 10^9/L)	79
Day 2	9	3.1	46
Day 5	5	0.9	18
Day 8	6	0.7	4
Day 29	7	0.9	2
Day 54 (Post-treatment Day 1)	3	31.2	42

被験者番号 62802

Event #1 of 1 : Serious Adverse Event, Event of Interest

Preferred term 肺炎

Death, Event of Interest

Preferred term 疾患進行

被験者は 8[redacted] 歳のアジア人女性で，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，グレード 4 の好中球減少症及び発熱性好中球減少症が認められた。有害事象として肺炎が発現し，疾患進行のため死亡した。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクスのプラセボを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日及び 400 mg/日を経て，予定最終用量 600 mg/日まで漸増）し，1–10 日目に低用量シタラビン（LDAC）20 mg/m^2/日を皮下投与する計画であった。

Event 1 及び疾患進行の臨床経過：

投与–6 日目，被験者は治験参加のため入院した。同日，発熱性好中球減少症が認められ，体温は 39°C であった。胸部 X 線検査では明らかな肺炎は認められなかった。関連する臨床検査値を下表に示す。投与 7 日目，コンピュータ断層撮影の結果，右肺下葉に浸潤影がみられた。肺炎が報告され，入院期間の延長に至った。治療としてピペラシリン / タゾバクタムが投与された。投与 11 日目，治療効果判定で治療抵抗が認められ，骨髄穿刺の結果，芽球数は 83.5%であった。治療のためプラセボ及び LDAC の投与を中止し，両剤の最終投与日は投与 10 日目であっ

た。投与 19 日目（最終投与後 9 日目）の胸部 X 線検査の結果，右下肺野の浸潤影は継続していたが，若干の軽快がみられた。肺炎は継続しており，投与 21 日目（最終投与後 11 日目）に被験者は疾患進行のため死亡した。

治験責任医師は，肺炎とベネトクラクス / プラセボ又は LDAC との因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，AML に対する導入化学療法後に認められる肺炎は，最もよくみられる感染合併症の 1 つであることを挙げた。治験依頼者は，肺炎とベネトクラクス / プラセボ又は LDAC との因果関係を「関連なし」と判断し，AML 及び好中球減少症が原因である可能性が最も高いと考えた。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	White Blood Cells Reference Range: 3.3 to 8.6 × 10^9/L	Neutrophils Reference Range: 2.4 to 7.56 × 10^9/L	Blasts/White Blood Cells Reference Range: Not provided %	C-Reactive Protein Reference Range: 0 to 0.14 mg/dl
Day –4 (Screening)	13.4	Not Provided	0	Not Provided
Day –3	Not Provided	Not Provided	0	9.462
Day 1	6.6 (reference range: not provided × 10^9/L)	0.199	0	Not Provided
Day 2	6.8 (reference range: not provided × 10^9/L)	Not Provided	0	16.198
Day 5	10.1	Not Provided	0.0	Not Provided
Day 7	13.0	Not Provided	Not Provided	15.175
Day 11 (Post-Treatment Day 1)	23.2	6.050	0	Not Provided
Day 14 (Post-Treatment Day 4)	21.6	0.151	0.2	12.293
Day 18 (Post-Treatment Day 8)	29.8	Not Provided	Not Provided	5.255

被験者番号 63101

Death, Event of Interest

Preferred term 疾患進行

被験者は 7[redacted] 歳のアジア人男性で，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，グレード 4 の輸血依存性血小板減少症，グレード 3 の輸血依存性貧血及びグレード 1 の好中球減少症が認められ，疾患進行のため死亡に至った。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクスを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用

量で開始後，200 mg/日及び 400 mg/日を経て，予定最終用量 600 mg/日まで漸増）し，1–10 日目に低用量シタラビン（LDAC）20 mg/m^2/日を皮下投与する計画であった。

<u>疾患進行の臨床経過：</u>

投与 27 日目，発熱性好中球減少症が発現した。翌日の臨床検査の結果，好中球数は 0.03 × 10^9 /L（基準範囲は報告なし），白血球数は 0.5 × 10^9 /L（基準範囲：3.9–9.8 × 10^9 /L）であり，体温は 38°C であった。その他の関連する臨床検査値を下表に示す。治療として，ピペラシリン / タゾバクタム，メロペネム及びバンコマイシンが投与された。発熱性好中球減少症のため，ベネトクラクスの投与を中断し，次のサイクルの LDAC 投与は延期した。ベネトクラクスの中断前の最終投与日は投与 28 日目であった。投与 45 日目の骨髄穿刺の結果，芽球数は 32.2%を占めており，翌日の治療効果判定で治療抵抗が認められたが，髄外疾患はみられなかった。投与 49 日目，ベネトクラクス及び LDAC の投与を再開した。本事象のためベネトクラクス及び LDAC の投与を再度中断し，両剤の中断前の最終投与日は投与 53 日目であった。投与 57 日目，ベネトクラクス及び LDAC の投与を再開した。投与 76 日目，治療無効のためベネトクラクス及び LDAC の投与を中止し，LDAC の最終投与日は投与 58 日目，ベネトクラクスの最終投与日は投与 76 日目であった。発熱性好中球減少症は継続しており，投与 104 日目（最終投与後 29 日目）に被験者は疾患進行のため死亡した。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	Neutrophils Reference Range: 2.4 to 7.56 x10^9/L	White Blood Cells Reference Range: 3.9 to 9.8 x10^9/L	Blasts/White Blood Cells Reference Range: 0 to 0 %
Day –12 (Screening)	not provided	5.7 (reference range: not provided x 10^9/L)	14
Day 1	1.848	8.8 (reference range: not provided x 10^9/L)	24
Day 3	4.698 (reference range: not provided x 10^9/L	8.7 (reference range: not provided x 10^9/L)	7
Day 24	0.041	0.5	0
Day 28	0.030	0.5	Not provided
Day 44	0.280	1.4	28
Day 49	0.420	2.0	8
Day 52	0.759	2.3	11
Day 57	0.210	1.4	7
Day 62	0.616	1.4	1
Day 72	0.060	0.6	12
Day 74	0.064	0.8	24
Day 77 (Post-Treatment Day 1)	0.044	1.1	13
Day 82 (Post-Treatment Day 6)	0.192	2.4	23
Day 84 (Post-Treatment Day 8)	0.280	5.6 (reference range: not provided x 10^9/L)	70
Day 88 (Post Treatment Day 12)	2.475 (reference range: not provided x 10^9/L)	16.5	32

被験者番号 63102

Event #1 of 1 : Event of Interest

Preferred term	蜂巣炎

Death, Event of Interest

Preferred term	疾患進行

被験者は 7[redacted] 歳のアジア人女性で，20[redacted] 年に骨髄異形成症候群（MDS）と診断された後，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，グレード 4 の好中球減少

症，グレード 3 の白血球減少症，既に回復した発熱性好中球減少症及び以前より継続している（両下肢の）紅斑が認められた。有害事象として（左下肢の）蜂巣炎が発現し，疾患進行のため死亡した。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクスのプラセボを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日及び 400 mg/日を経て，予定最終用量 600 mg/日まで漸増）し，1–10 日目に低用量シタラビン（LDAC）20 mg/m^2/日を皮下投与する計画であった。

Event 1 及び疾患進行の臨床経過：

投与 52 日目，左下肢に蜂巣炎が認められた。治療として，複数の抗生剤及びヒト免疫グロブリンが投与された。投与 56 日目，左下肢の筋膜炎が発現した。筋膜炎に対し，特定の治療的介入は報告されなかった。蜂巣炎及び筋膜炎のため，投与 57 日目にプラセボの投与を中断し，次のサイクルの LDAC 投与は延期した。投与 67 日目（最終投与後 11 日目），治療無効のためプラセボ及び LDAC の投与を中止し，プラセボの最終投与日は投与 56 日目，LDAC の最終投与日は投与 38 日目であった。蜂巣炎及び筋膜炎は継続しており，投与 68 日目（最終投与後 12 日目）に被験者は疾患進行のため死亡した。投与 28 日目に実施された最後の治療効果判定では治療抵抗が認められ，芽球数は 25.4%を占めていた。

治験責任医師は，蜂巣炎とベネトクラクス / プラセボ及び LDAC との因果関係を「関連あり」と判断した。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	Neutrophils/White Blood Cells Reference Range: 38.5 to 80.5%	White Blood Cells Reference Range: 3.5 to 9.1 × 10^9/L	Blasts Reference Range: 0 to 0 × 10^9/L
Day –8 (Screening)	15	1.7	2
Day 1	11	1.5	1
Day 29	26	1.2	1
Day 67 (Post-Treatment Day 11)	42	2.1	27

被験者番号 63603

Event #1 of 1 : Serious Adverse Event, AE Leading to Discontinuation of Study Drug

Preferred term	頭蓋内出血

Death, Event of Interest

Preferred term	疾患進行

被験者は8[redacted]歳のアジア人男性で，20[redacted]年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，グレード3の輸血依存性貧血，グレード3の血小板減少症，グレード4の好中球減少症及び発熱性好中球減少症，既に回復したグレード4の白血球数減少及び発熱性好中球減少症2件，並びに以前より継続しているグレード3の血小板数減少，発熱性好中球減少症及びグレード4の白血球数減少が認められた。有害事象として頭蓋内出血が発現し，疾患進行のため死亡した。投与スケジュールは28日間を1サイクルとし，ベネトクラクスを1日1回経口投与（サイクル1の1日目に100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日及び400 mg/日を経て，予定最終用量600 mg/日まで漸増）し，1–10日目に低用量シタラビン（LDAC）20 mg/m^2/日を皮下投与する計画であった。

Event 1及び疾患進行の臨床経過：

頭蓋内出血が発現する前の投与72日目，次のサイクルの治験薬投与を開始するため，被験者は入院した。治験責任医師によると，被験者は投与107日目（最終投与後1日目）に転倒し，頭蓋内出血が発現した。グレード3の低カリウム血症及び心室性頻脈も認められたが，治療は行われなかった。臨床検査の結果，ヘモグロビンは59 g/L（基準範囲：116–148 g/L），血小板数は27 × 10^9 /L（基準範囲：158–348 × 10^9 /L），活性化部分トロンボプラスチン時間は39.3秒（基準範囲：21–42秒），プロトロンビン時間国際標準比は1.13（基準範囲：0.88–1.12），プロトロンビン時間は13.1秒（基準範囲：10.0–12.2秒）であった。コンピュータ断層撮影の結果，右後頭葉及び小脳の出血が認められた。治療として，メトクロプラミド，グリセロール，カルバゾクロム及びトラネキサム酸の投与，並びに血小板10単位及び赤血球2単位の輸血が行われた。頭蓋内出血のため，ベネトクラクス及びLDACの投与を中止し，最終投与日は投与106日目であった。投与110日目（最終投与後4日目），低カリウム血症の悪化が認められ，また，高ナトリウム血症が発現し，カリウム及び糖質（詳細不明） / 塩化カリウム / ナトリウムの静脈内投与が行われた。治験責任医師によると，AMLは急速に悪化した。投与125日目（最終投与後19日目），血圧は76 / 47 mmHg，脈拍は30 bpmであり，同日，被験者は疾患進行のため死亡した。同日に診察又は臨床検査は報告されなかった。投与25日目に行われた最後の治療効果判定では，血球数回復が不完全な完全寛解が認められていた。

治験責任医師は，頭蓋内出血とベネトクラクス / プラセボ及びLDACとの因果関係を「関連あり」と判断した。治験依頼者は，頭蓋内出血とベネトクラクス / プラセボ又はLDACとの因果関係を「関連なし」と判断した。直接の原因は，入院に至った直近の転倒である可能性が最も高く，転倒は年齢によるものと考えられ，血小板減少症の存在も影響していたと考えらえた。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	Hemoglobin Reference Range: 116 to 148 g/L	Platelets Reference Range: 158 to 348 × 10^9/L	Neutrophils Reference Range: 2.4 to 7.56 × 10^9/L	White Blood Cells Reference Range: 3.3 to 8.6 × 10^9/L	Blasts/White Blood Cells Reference Range: Not provided %
Day –7 (Screening)	68	40	0.074	7.4 (reference range: not provided × 10^9/L)	80
Day 1	74	39	0.049	4.9 (reference range: not provided × 10^9/L)	72.5
Day 22	76	77	0.049	0.7	0
Day 101	75	76	0.66	8.8 (reference range: not provided × 10^9/L)	14
Day 107 (Post-Treatment Day 1)	59	27	Not provided	Not provided	Not provided
Day 108 (Post-Treatment Day 2)	80	98	0.315	0.9	0
Day 117 (Post-Treatment Day 11)	Not provided	23	Not provided	Not provided	Not provided

被験者番号 63703

Death, Event of Interest

Preferred term 疾患進行

被験者は7[redacted]歳のアジア人男性で，20[redacted]年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，グレード4の好中球減少症，グレード3の血小板減少症，グレード3の白血球減少症，グレード3の好中球減少症，グレード1のリンパ球減少症，グレード1の貧血及び播種性血管内凝固が認められ，疾患進行のため死亡に至った。投与スケジュールは28日間を1サイクルとし，ベネトクラクスを1日1回経口投与（サイクル1の1日目に100 mg/日の用量で開

始後，200 mg/日及び 400 mg/日を経て，予定最終用量 600 mg/日まで漸増）し，1–10 日目に低用量シタラビン（LDAC）20 mg/m^2/日を皮下投与する計画であった。

疾患進行の臨床経過：

投与 17 日目（最終投与後 1 日目），最後の治療効果判定で治療抵抗が認められ，骨髄穿刺の結果，芽球数は 33%を占めていた。同日，AML に対してヒドロキシカルバミドの投与が開始された。治療無効のためベネトクラクス及び LDAC の投与を中止し，LDAC の最終投与日は投与 10 日目，ベネトクラクスの最終投与日は投与 16 日目であった。投与 18 日目（最終投与後 2 日目），発熱が認められ，体温は 38.8°C であった。治療として，セフェピム及びヒドロコルチゾンが投与された。投与 19 日目（最終投与後 3 日目），播種性血管内凝固が発現し，発熱は回復したと判断された。播種性血管内凝固に対し，特定の治療的介入は報告されなかった。投与 23 日目（最終投与後 7 日目），嘔吐が認められ，メトクロプラミドが投与された。投与 24 日目（最終投与後 8 日目），胸部 X 線検査で右肺全体及び上葉に浸潤影が認められた。誤嚥性肺炎が報告され，メロペネムが投与された。投与 25 日目（最終投与後 9 日目），被験者は疾患進行のため死亡した。その他の情報提供はなかった。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	Neutrophils/White Blood cells Reference Range: 54 to 72%	White Blood Cells Reference Range: 4 to 8.5 × 10^9/L	Blasts/White Blood Cells Reference Range: 0 to 0%
Day –13 (Screening)	11	49.2	1
Day 1	21	1.6	1
Day 15	45	10.2	16
Day 17 (Post-Treatment Day 7)	4	72.2	20

被験者番号 70403

Event #1 of 1 : Serious Adverse Event, AE Leading to Discontinuation of Study Drug, Death, Event of Interest

Preferred term 腫瘍崩壊症候群

被験者は 8[redacted] 歳のアジア人女性で，20[redacted] 年に慢性骨髄単球性白血病と診断された後，20[redacted] 年に二次性急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，慢性腎臓病が認められた。有害事象として腫瘍崩壊症候群（TLS）が発現し，死亡に至った。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクスを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日及び 400 mg/日を経て，予定最終用量 600 mg/日まで漸増）し，1–10 日目に低用量シタラビン（LDAC）20 mg/m^2/日を皮下投与する計画であった。

Event 1 の臨床経過：

有害事象発現前の投与–6 日目，治験薬の投与開始前に被験者は TLS の予防のため待機入院した。TLS の予防のため，生理食塩液の静脈内投与及びアロプリノールの投与が開始された。投与 2 日目，急性肺水腫が認められ，フロセミド，ヒドロコルチゾン，サルブタモール及び Seretide（サルメテロールキシナホ酸塩 / フルチカゾンプロピオン酸エステル）が投与された。翌日の臨床検査の結果，クレアチニンは 261 µmol/L（基準範囲：45–90 µmol/L）及びリン酸塩は 3.5 mmol/L（基準範囲：0.75–1.5 mmol/L）であり，clinical TLS が報告された。その他の関連する臨床検査値を下表に示す。TLS 予防のための薬剤投与は継続され，ラスブリカーゼも投与されたが改善はみられず，留置カテーテルが挿入された。胸部 X 線検査で肺静脈うっ血が認められた。被験者の状態は悪化し続け，急性腎障害が発現した。腎代替療法のため集中治療室に移されたが，臨床症状の悪化が認められたため，治療は過度に侵襲的と考えられた。TLS のため，ベネトクラクス及び LDAC の投与を中止し，両剤の投与スケジュールに従った最終投与日は投与 2 日目であった。投与 4 日目（最終投与後 2 日目），被験者は TLS のため死亡した。

治験責任医師は，TLS とベネトクラクス / プラセボとの因果関係を「関連あり」，LDAC との因果関係を「関連なし」と判断した。治験依頼者は，TLS とベネトクラクス / プラセボ及び LDAC との因果関係を「関連あり」と判断した。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	Potassium Reference Range: Not provided mmol/L	Calcium Reference Range: 2.1 to 2.6 mmol/L	Phosphate Reference Range: Not provided mmol/L	Urate Reference Range: Not provided umol/L	Creatinine Reference Range: 45 to 90 umol/L
Day –13 (screening)	4.5	2.09	1.0	170	143
Day 1 (0:43)	4.2	1.83	1.1	180	146
Day 1 (16:10)	4.3	1.82	1.2	190	145
Day 2 (3:50)	4.9	1.79	1.9 (reference range: 0.8 to 1.5 mmol/L)	330	154
Day 2 (14:40)	5.1	1.83	2.3 (reference range: 0.8 to 1.5 mmol/L)	390	179
Day 3 (Post-Treatment Day 1) (5:30)	5.0	1.88	Not provided	460 (reference range: 150 to 400 umol/L)	243
Day 3 (Post-Treatment Day 1) (11:00)	5.3 (reference range: 3.5 to 5.2 mmol/L)	1.96	3.5 (reference range: 0.8 to 1.5 mmol/L)	410 (reference range: 150 to 400 umol/L)	261
Day 4 (Post-Treatment Day 2) (0:19)	5.6 (reference range: 3.5 to 5.2 mmol/L)	2.02	Not provided	Not provided	309
Day 4 (Post-Treatment Day 12) (10:01)	6.2 (reference range: 3.5 to 5.2 mmol/L)	2.02	Not provided	< 100 (reference range: 150 to 400 umol/L)	361

被験者番号 75002

Event #1 of 3 : Event of Interest

Preferred term	腫瘍崩壊症候群

Event #2 of 3 : Serious Adverse Event, Event of Interest

Preferred term	蜂巣炎

Event #3 of 3 : Serious Adverse Event, Death, Event of Interest

Preferred term	敗血症

被験者は 7[redacted] 歳の白人女性で，20[redacted] 年に骨髄異形成症候群（MDS）と診断された後，20[redacted] 年に二次性急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，左下肢の蜂巣炎，2 型糖尿病，うっ血性心不全及び脳血管疾患が認められた。有害事象として腫瘍崩壊症候群（TLS），蜂巣炎及び敗血症が発現し，死亡に至った。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクスを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日及び 400 mg/日を経て，予定最終用量 600 mg/日まで漸増）し，1–10 日目に低用量シタラビン（LDAC）20 mg/m^2/日を皮下投与する計画であった。

Event 1，2 及び 3 の臨床経過：

投与–1 日目，被験者は TLS の予防のため入院した。アロプリノールの投与が開始され，ラスブリカーゼが単回投与された。真菌予防として中等度のシトクロム P450 3A 阻害剤（フルコナゾール）を投与するため，投与 1 日目にベネトクラクスを 50 mg の用量に調節し，その後 100 mg/日及び 200 mg/日を経て最終用量 300 mg/日へ漸増した。投与 2 日目の臨床検査の結果，クレアチニンは 146 µmol/L（基準範囲：45–90 µmol/L）及びリン酸塩 1.9 mmol/L（基準範囲：0.75–1.5 mmol/L）であり，clinical TLS が報告された。治療として，炭酸カルシウム及び硫酸マグネシウムが投与された。関連する臨床検査値を下表に示す。同日，急性腎障害が発現した。投与 2 日目に TLS 及び急性腎障害のため，ベネトクラクスの投与を中断した。LDAC の投与は中断せずに継続した。投与 3 日目，右側上部の歯周感染が認められ，抗生剤が投与された。TLS 及び急性腎障害のため，ベネトクラクスの投与を 30 mg に減量して再開した。同日，急性腎障害は回復したと判断された。最終用量 300 mg に達するまで，ベネトクラクスの用量漸増を継続した。投与 4 日目，治験責任医師は，TLS は回復したと判断した。投与 9 日目，被験者は左下肢の蜂巣炎のため入院し，左腕の蜂巣炎が認められた。低血圧及び急性腎機能障害もみられ，抗生剤が投与された。投与 10 日目，敗血症及び急性腎障害が発現した。血液及び便培養検査の結果は陰性であった。胸部 X 線検査で肺のコンソリデーションが疑われる左肺底部の斑状影，及び右肩峰隣接部に小骨片がみられた。両肺に以前にも認められた軽度の間質陰影もみられたが，明らかな胸水の所見はなかった。投与 11 日目（最終投与後 1 日目），血圧は 69 / 35 mmHg であり，留置カテーテルが挿入され，被験者は昇圧剤投与のため集中治療室に移された。治療として，抗生剤，metaraminol 及び塩化ナトリウム（静脈内）の投与が行われた。投与 11 日目（最終投与後 1 日目），敗血症のため，ベネトクラクスの投与を中断し，LDAC の投与は本事象発現時に予定されていなかったため行われなかった。ベネトクラクスの最終投与日は投与 10 日目であった。投与 14 日目（最終投与後 4 日目），被験者は敗血症のため死亡した。

治験責任医師は，TLS とベネトクラクス / プラセボとの因果関係を「関連あり」，LDAC との因果関係を「関連なし」と判断した。

治験責任医師は，左下肢の蜂巣炎とベネトクラクス / プラセボ又は LDAC との因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として蜂巣炎の悪化を挙げた。治験依頼者は，左下肢の蜂巣炎とベネトクラクス / プラセボ又は LDAC との因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，AML 及び糖尿病を有する高齢被験者において継続していた蜂巣炎の悪化を挙げた。

治験責任医師は，敗血症とベネトクラクス / プラセボ又は LDAC との因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として蜂巣炎を挙げた。治験依頼者は，敗血症とベネトクラクス / プラセボ又は LDAC との因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，AML による免疫不全，並びに糖尿病，うっ血性心不全及び CVA の合併症を有する状態で継続していた下肢の蜂巣炎に伴うものである可能性がより高いと考えた。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	Neutrophils Reference Range: Not Provided × 10^9/L	White Blood Cells Reference Range: Not Provided × 10^9/L
Day –6 (Screening)	2.7	10.7
Day 1	2.5	12.4 (reference range: 4.0 to 11.0 × 10^9/L)
Day 2	3.4	10.5
Day 3	2.6	10.0
Day 4	4.2	9.5
Day 5	1.3 (reference range: 1.9 to 7.5 × 10^9/L)	7.1
Day 7	2.2	4.5
Day 8	1.8 (reference range: 1.9 to 7.5 × 10^9/L)	3.8 (reference range: 4.0 to 11.0 × 10^9/L)

Treatment Day	Potassium Reference Range: Not provided mmol/L	Calcium Reference Range: Not Provided mmol/L	Urate Reference Range: 160 to 420 umol/L	Phosphate Reference Range: 0.7 to 1.5 mmol/L	Creatinine Reference Range: 45 to 90 umol/l
Day –6 (Screening)	4.6	2.40	510	1.5 (reference range: not provided)	82 (reference range: not provided umol/L)
Day 1 (Pre-dose 0715)	4.3	2.35	80	1.4 (reference range: not provided)	88 (reference range: not provided umol/L)
Day 1 (Post-dose 1528)	4.1	2.30	60	1.5 (reference range: not provided)	130
Day 2 (Pre-dose 0722)	4.2	2.20	80	1.9	146
Day 2 (Post-dose 1300)	4.1	2.30	90	2.2	146
Day 3 (Pre-dose 0805)	4.1	2.40	150	1.5	102
Day 3 (Post-dose 1525)	3.7	2.25	190 (reference range: not provided)	1.3 (reference range: not provided)	98
Day 4	4.2	2.45	220 (reference range: not provided)	1.5	81 (reference range: not provided umol/L)
Day 5	3.7	2.45	210 (reference range: not provided)	1.6	78 (reference range: not provided umol/L)

被験者番号 75103

Event #1 of 1 : Serious Adverse Event, Death, Event of Interest

Preferred term　　ニューモシスチス・イロベチイ肺炎

被験者は 7[redacted] 歳の白人男性で，20[redacted] 年に慢性骨髄単球性白血病と診断された後，20[redacted] 年に二次性急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，ヒドロキシカルバミドにより治療されたグレード 3 の白血球増加症，肺炎桿菌感染，インスリン非依存性糖尿病，（両腕及び左胸上部の）点状出血，既に回復した発熱及び以前より継続している好中球減少症が認

められた。有害事象としてニューモシスチス・イロベチイ肺炎が発現し，死亡に至った。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクスを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日及び 400 mg/日を経て，予定最終用量 600 mg/日まで漸増）し，1–10 日目に低用量シタラビン（LDAC）20 mg/m^2/日を皮下投与する計画であった。

Event 1 の臨床経過：

投与 6 日目，医師の判断により治験薬の投与を中止し，ベネトクラクス及び LDAC の最終投与日は投与 5 日目であった。投与 11 日目（最終投与後 6 日目），被験者は来院し，悪寒，発熱，点状出血の増加，脱水，好中球減少症及び背部痛を訴え，ニューモシスチス・イロベチイ肺炎のため入院した。臨床検査の結果，好中球数は 0.4×10^9 /L（基準範囲：1.9–7.5 × 10^9 /L），白血球数は 0.8×10^9 /L（基準範囲：4–11 × 10^9 /L）であった。その他の関連する臨床検査値を下表に示す。胸部 X 線検査で肺野末梢側に肺胞性陰影が認められ，おそらく左側肺炎と考えられた。鼻咽頭スワブの培養検査の結果，A 及び B 型インフルエンザウイルス，並びに RS ウイルス陰性であった。治療として，塩化ナトリウム（静脈内）2 L，フロセミド及びメロペネムの投与が行われた。投与 15 日目（最終投与後 10 日目），再度実施された胸部 X 線検査で前回の結果と比較して所見の悪化が認められ，両肺野末梢側の広範囲に肺胞性陰影の発現を伴い，急性肺水腫と診断された。治療として，更にモルヒネ，アジスロマイシン，Bactrim（スルファメトキサゾール / トリメトプリム），prednisone 及び鼻カニューレを介した高流量酸素が投与された。投与 20 日目（最終投与後 15 日目），治験責任医師によると，重度の 1 型呼吸不全が発現し，被験者はニューモシスチス・イロベチイ肺炎のため死亡した。

治験責任医師は，ニューモシスチス・イロベチイ肺炎とベネトクラクス / プラセボとの因果関係を「関連あり」，LDAC との因果関係を「関連なし」と判断した。治験依頼者は，ニューモシスチス・イロベチイ肺炎とベネトクラクス / プラセボ又は LDAC との因果関係を「関連なし」と判断し，高齢，原疾患の AML による免疫不全状態及び糖尿病の合併症が原因である可能性がより高いと考えた。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	Neutrophils Reference Range: 1.9 to 7.5 × 10^9/L	White Blood Cells Reference Range: 4 to 11 × 10^9/L
Day –11 (Screening)	10.0	18.8
Day 1	6.3 (reference range: not provided × 10^9/L)	33.1
Day 9 (Post-Treatment Day 4)	0.2	1.9
Day 11 (Post-Treatment Day 6)	0.4	0.8

被験者番号 80201

Death, Event of Interest	
Preferred term	疾患進行

被験者は6[redacted]歳の白人女性で，20[redacted]年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，グレード4の好中球減少症，グレード4の輸血依存性血小板減少症，グレード3の汎血球減少症，グレード2のリンパ球数減少，グレード3のヘマトクリット低値，既に回復した発熱性好中球減少症及び以前より継続している急性腎障害が認められ，疾患進行のため死亡に至った。投与スケジュールは28日間を1サイクルとし，ベネトクラクスのプラセボを1日1回経口投与（サイクル1の1日目に100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日及び400 mg/日を経て，予定最終用量600 mg/日まで漸増）し，1–10日目に低用量シタラビン（LDAC）20 mg/m^2/日を皮下投与する計画であった。

<u>疾患進行の臨床経過：</u>

投与13日目，発熱性好中球減少症が発現し，体温は39.9°C，好中球数は0.2 × 10^9 /L（基準範囲：1.8–8.2 × 10^9 /L）であった。関連する臨床検査値を下表に示す。治療としてピペラシリン/タゾバクタムが投与され，発熱性好中球減少症は回復したと判断された。投与14日目（最終投与後1日目），急性腎障害が発現し，クレアチニンは149 µmol/L（基準範囲：53–88 µmol/L）であった。被験者は同意を撤回し，治験を中止した。プラセボの最終投与日は投与13日目，LDACの最終投与日は投与10日目であった。投与15日目（最終投与後2日目），急性腎障害は悪化し，クレアチニンは338 µmol/L（基準範囲：53–88 µmol/L）であり，緩和ケアが行われた。被験者は疾患進行のため死亡し，二次的な死因は急性腎不全であった。ベースライン（投与–1日目）の骨髄穿刺の結果，芽球数は59%を占めており，ベースライン後の治療効果判定は実施されなかった。その他の情報提供はなかった。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	Neutrophils (reference range: 1.8 to 8.2 × 10^9/L)	White Blood Cells (reference range: 4 to 11 × 10^9/L)	Blasts/White Blood Cells Reference Range: 0 to 0.99%
Day –1 (Screening)	0.2	1.3	Not provided
Day 1	0.3	1.8	0.34
Day 2	0.3	1.3	0.26
Day 3	0.4	1.6	0.16
Day 4	0.3	1.5	Not provided
Day 5	0.1	1.3	0.16
Day 8	0.2	1.5	0.13
Day 13	0.2	1.7	Not provided

Treatment Day	Creatinine (reference range: 53 to 88 umol/L)	Creatinine Clearance (reference range: not provided mL/min)
Day –1 (Screening)	64	126.9
Day 1	62	131
Day 2	63 59	141.5 132.6
Day 3	59 66	128.1 143.3
Day 4	69	122.5
Day 5	64	132.1
Day 6	72	117.4
Day 8	83	101.0
Day 13	75	Not provided
Day 14 (Post-Treatment Day 1)	149	Not provided
Day 15 (Post-Treatment Day 2)	338	Not provided

被験者番号 80401

Event #1 of 4 : Serious Adverse Event, Event of Interest

Preferred term メタニューモウイルス感染

Event #2 of 4 : Serious Adverse Event, AE Leading to Discontinuation of Study Drug, Event of Interest	
Preferred term	肺炎

Event #3 of 4 : Serious Adverse Event	
Preferred term	肺出血

Event #4 of 4 : Serious Adverse Event, Death, Event of Interest	
Preferred term	肺炎

被験者は 7[redacted] 歳の白人男性で，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，肺気腫 / 慢性閉塞性肺疾患（COPD），グレード 2 の貧血，グレード 2 の血小板減少症及びグレード 3 の好中球減少症，並びに以前より継続している非定型胸部感染，グレード 4 の好中球減少症，グレード 3 の貧血及びグレード 4 の血小板減少症が認められた。有害事象としてメタニューモウイルス感染，肺出血，肺炎及び死亡に至った肺炎が発現した。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクスを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日及び 400 mg/日を経て，予定最終用量 600 mg/日まで漸増）し，1–10 日目に低用量シタラビン（LDAC）20 mg/m^2/日を皮下投与する計画であった。

Event 1 の臨床経過：

投与 26 日目，発熱，咳嗽及び呼吸困難が認められた。胸部 X 線検査で左肺下葉にコンソリデーションが認められ，肺炎と考えられた。メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）の培養検査の結果は陰性であり，鼻咽頭スワブはメタニューモウイルス陽性であり，被験者はメタニューモウイルス感染のため入院した。投与 27 日目，呼吸困難，咳嗽及び発熱（体温は報告なし）が報告された。メタニューモウイルス感染のため，ベネトクラクスの投与を中断し，LDAC の投与は本事象発現時に予定されていなかったため行われなかった。ベネトクラクスの最終投与日は投与 26 日目であった。治療として，ピペラシリン / タゾバクタム，トブラマイシン，paracetamol，イプラトロピウム臭化物及び酸素が投与され，治験期間をとおして投与は継続された。投与 29 日目，発熱は回復したと判断された。投与 30 日目，メタニューモウイルス感染は回復したと判断され，ベネトクラクスの投与を再開し，被験者は退院した。呼吸困難及び咳嗽は継続していた。

治験責任医師は，メタニューモウイルス感染とベネトクラクス / プラセボ又は LDAC との因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として AML を挙げた。治験依頼者は，メタニューモウイルス感染とベネトクラクス / プラセボとの因果関係を「関連あり」，LDAC との因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，COPD の病歴及び原疾患の AML に伴う免疫不全状態であったことを挙げた。

Event 2，3 及び 4 の臨床経過：

投与 39 日目，発熱，咳嗽，息切れ及び右胸の聴診時に摩擦音が認められた。MRSA のスクリーニング，喀痰及び血液培養検査の結果は陰性であったが，鼻咽頭スワブはメタニューモウイルス陽性であった。胸部 X 線検査で右肺下葉の肺炎が認められ，肺炎は有害事象として報告され，被験者は入院した。投与 43 日目，胸部 X 線検査で進行性の右肺下葉肺炎が疑われる右肺底部の陰影増加及び左肺底部のわずかな陰影が認められた。投与 47 日目に実施された胸部 X 線検査では，右肺下葉のコンソリデーションの範囲及び濃度ともに更に増加しており，肺炎と考えられた。右側横隔膜後面に肺胞性陰影のシルエットがみられ，胸水の可能性は除外されなかった。同日，肺出血，喀血及び胸痛が報告された。肺出血に対し，特定の治療的介入は報告されなかった。肺炎，喀血及び胸痛に対し，ピペラシリン / タゾバクタム及び paracetamol に加え，トラネキサム酸，フィトナジオン，Newpenem（イミペネム / シラスタチン），デキサメタゾン，ジクロフェナク及びモルヒネが投与された。投与 48 日目の胸部コンピュータ断層撮影の結果，右肺下葉の広範囲にコンソリデーション及びスリガラス状陰影，左肺下葉に小腫瘤様のコンソリデーション病巣，左上葉内に限局性の小葉中心性陰影がみられ，肺炎随伴胸水と考えられる右側胸水の増加が認められたが，評価には胸腔穿刺が必要であった。左肺下葉の後肺底区動脈の急性閉塞は閉塞部位での血栓症に関連していると考えられ，急性肺塞栓症の可能性は低かった。投与 49 日目，胸部右側の超音波検査の結果，右肺底部に高濃度のコンソリデーション及びこの周囲にわずかな胸水が認められ，胸腔穿刺は適さなかった。フィブリノゲンは 9.0 g/L 超（基準範囲：1.9–4.2 g/L），国際標準比は 1.4 秒（基準範囲：0.8–1.2 秒）であった。肺炎のためベネトクラクス及び LDAC の投与を中止し，LDAC の最終投与日は投与 39 日目，ベネトクラクスの最終投与日は投与 49 日目であった。投与 50 日目（最終投与後 1 日目），被験者の要望により治療目標が変更され，緩和ケアが行われた。肺出血，呼吸困難，咳嗽及び喀血は継続していると判断された。投与 52 日目（最終投与後 3 日目），肺炎は悪化し，被験者は死亡した。呼吸器系に限定して実施された部分的な剖検の結果，両下肺野に顕著な両側出血性コンソリデーションが認められ，広範囲の胸膜肥厚及び漿液性の胸水がみられた。顕微鏡検査では腔内に真菌球及び血管侵襲性真菌が認められ，広範囲の出血性肺梗塞を伴っていた。死因は免疫抑制に伴う侵襲性真菌感染であった。

治験責任医師は，肺炎とベネトクラクス / プラセボ又は LDAC との因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として AML を挙げた。治験依頼者は，肺炎とベネトクラクス / プラセボ又は LDAC との因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として COPD の病歴，少し前に認められた非定型胸部感染及び肺炎，並びに好中球減少症を伴う原疾患の AML による免疫不全状態を挙げた。

治験責任医師は，肺出血とベネトクラクス / プラセボ又は LDAC との因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として真菌性肺炎を挙げた。治験依頼者は肺出血とベネトクラクス / プラセボ又は LDAC との因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，原疾患の AML を有する高齢の本被験者におけるグレード 4 の血小板減少症を合併し，継続している真菌性肺炎に伴う肺炎の再発を挙げた。

治験責任医師は，致死的事象である肺炎とベネトクラクス / プラセボ又は LDAC との因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として AML を挙げた。治験依頼者は，肺炎とベネトクラクス / プラセボ又は LDAC との因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，高齢，COPD の病歴，少し前に認められた非定型胸部感染及び肺炎，並びに好中球減少症を伴う原疾患の AML による免疫不全状態を挙げた。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	Absolute Neutrophil Count Reference Range: 1.8 to 7.5 × 10^9/L	White Blood Cells Reference Range: 4 to 11 × 10^9/L	Platelets Reference Range: 140 to 450 × 10^9/L
Day –8 (screening)	1.5	23.8	113
Day 1	0.6	5.2 (reference range: not provided × 10^9/L)	58
Day 22	0.0	1.1	238 (reference range: not provided × 10^9/L)
Day 26	0.3	2.5	Not provided
Day 30	0.3	3.0	106
Day 39	0.5	7.1 (reference range: not provided × 10^9/L)	22
Day 47	0.7	11.1	10
Day 50	1.2	16.8	45

被験者番号 84001

Event #1 of 1 : Serious Adverse Event, Death, Event of Interest

Preferred term 敗血症

被験者は 8[redacted] 歳の白人男性で，20[redacted] 年に骨髄異形成症候群（MDS）と診断された後，20[redacted] 年に二次性急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，疲労，脱力，呼吸困難，グレード 4 の好中球減少症及びグレード 4 の白血球減少症が認められた。有害事象として敗血症が発現し，死亡に至った。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクスを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日及び 400 mg/日を経て，予定最終用量 600 mg/日まで漸増）し，1–10 日目に低用量シタラビン（LDAC）20 mg/m^2/日を皮下投与する計画であった。

Event 1 の臨床経過：

有害事象発現前の投与–1 日目，被験者は治験薬の投与を開始するため入院した。投与 1 日目，胸部 X 線検査で少量の両側胸水及び斑状の肺の X 線不透過性が認められ，うっ血性心不全及び

/ 又は肺炎によるものと考えられた。投与 17 日目，発熱性好中球減少症が発現し，体温は 38.3℃ であり，抗生剤及び paracetamol が投与された。投与 26 日目，嘔吐が認められ，オンダンセトロンが随時投与された。翌日，悪寒が発現した。特定の治療的介入は報告されず，同日に悪寒は回復した。投与 28 日目の気管支鏡検査の結果，最初の亜区域レベルで正常な気管気管支樹，並びに正常な気管支粘膜及び構造が認められた。洗浄液 120 mL が注入され，混濁した液 50 mL が排出されたが，粘液栓はみられなかった。約 12 時間後，体温 39.4℃ が認められ，酸素濃度を吸入酸素分画 70%に高め，35 L/分で投与した。同日，発熱性好中球減少症は回復し，頻脈が発現した。頻脈に対し，特定の治療的介入は報告されなかった。投与 29 日目（最終投与後 1 日目），敗血症及び低血圧が発現し，血圧は 85 / 52 mmHg であった。胸部 X 線検査の結果，肺炎又は肺水腫を示している可能性のあるびまん性の両側肺胞性陰影の増加，並びにわずかな両側胸水が認められた。更に，下気道培養検体のグラム染色で混入物と考えられるカビが単離され，白血球もわずかに認められた。敗血症性ショック，低血圧及び急性呼吸不全の管理のため，被験者は集中治療室に移された。被験者は酸素濃度 70%で圧設定 10/7 の持続的両レベル設定陽圧呼吸（BiPAP）下に置かれた。同日，被験者は挿管され，機械的換気補助が行われた。治療として，アミカシン，ポサコナゾール，Combivent（イプラトロピウム / サルブタモール），バソプレシン，フェニレフリン及び norepinephrine が投与された。敗血症のためベネトクラクス及び LDAC の投与を中断し，LDAC の投与スケジュールに従った最終投与日は投与 10 日目，ベネトクラクスの投与スケジュールに従った最終投与日は投与 28 日目であった。被験者は緩和ケア下に置かれ，翌日，敗血症の合併症のため死亡した。

治験責任医師は，敗血症とベネトクラクス / プラセボ又は LDAC との因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，肺炎とおそらく関連があると考えた。治験依頼者は，敗血症とベネトクラクス / プラセボ又は LDAC との因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，ベースラインで認められていた好中球減少症及び AML による好中球減少症に起因する感染症を挙げた。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	Neutrophils Reference Range: 1.70 to 7.30 × 10^9/L	White Blood Cells Reference Range: 4.0 to 11.0 × 10^9/L
Day –14 (Screening)	0.38	1.0
Day 1	0.87	3.0
Day 17	0.04	0.6
Day 22	0.01	0.7
Day 28	0.06	2.9
Day 29 (Post-Treatment Day 1)	0.00	3.2
Day 30 (Post-Treatment Day 2)	0.26	5.2 (reference range: Not Provided × 10^9/L)

被験者番号 84007

Event #1 of 3 : Serious Adverse Event	
Preferred term	低ナトリウム血症

Event #2 of 3 : Event of Interest	
Preferred term	尿路感染

Event #3 of 3 : Serious Adverse Event	
Preferred term	発熱性好中球減少症

Death, Event of Interest	
Preferred term	疾患進行

被験者は 7[redacted] 歳の白人女性で，20[redacted] 年に骨髄異形成症候群（MDS）と診断された後，20[redacted] 年に二次性急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，低ナトリウム血症，尿閉，発熱，腎機能不全，肺感染，高血圧，2 型糖尿病，抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH），グレード 4 の好中球減少症，グレード 3 の白血球減少症及びグレード 3 の汎血球減少症が認められた。有害事象として低ナトリウム血症，発熱性好中球減少症及び尿路感染が発現し，疾患進行のため死亡した。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクスを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日及び 400 mg/日を経て，予定最終用量 600 mg/日まで漸増増）し，1–10 日目に低用量シタラビン（LDAC）20 mg/m^2/日を皮下投与する計画であった。

Event 1 及び 2 の臨床経過：

投与 1 日目，真菌感染の予防として中等度のシトクロム P450 3A 阻害剤（ポサコナゾール）を投与するため，ベネトクラクス / プラセボの用量を 50 mg/日に変更することとし，10 mg/日及び 20 mg/日を経て最終用量 50 mg/日へ漸増した。投与 4 日目，低ナトリウム血症及び尿路感染が発現した。尿路感染に対してホスホマイシンが投与され，当時，低ナトリウム血症に対する特定の治療的介入は報告されなかった。関連する臨床検査値を下表に示す。血球数の回復のため，ベネトクラクスの投与を中断し，LDAC の投与を延期した。ベネトクラクスの最終投与日は投与 28 日目，LDAC の最終投与日は投与 10 日目であった。投与 33 日目，尿路感染は回復したと判断された。投与 40 日目，ベネトクラクス及び LDAC の投与を再開した。投与 50 日目，疲労及び脱力を伴う低ナトリウム血症のため，被験者は入院した。同日，脱水が発現し，塩化ナトリウムの静脈内投与が行われた。ベネトクラクスの投与は中断せずに継続し，LDAC の投与は本事象発現時に予定されていなかった。投与 52 日目のバイタルサインは，血圧 159 / 67 mmHg，心拍数 59 bpm，呼吸数 18 回/分，体温 37.0℃ 及び酸素飽和度 100%であった。被験者は移行期治療を要望し，投与 52 日目に退院した。低ナトリウム血症は継続していた。

治験責任医師は，低ナトリウム血症とベネトクラクス / プラセボ又は LDAC との因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，慢性 SIADH，衰弱に至った慢性腎機能不全及び被験者のセルフケア不能を挙げた。治験依頼者は，低ナトリウム血症とベネトクラクス / プラセボ又は LDAC との因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，糖尿病の病歴，SIADH 及び原疾患の白血病を挙げた。

治験責任医師は，尿路感染とベネトクラクス / プラセボ又は LDAC との因果関係を「関連なし」と判断した。

Event 3 及び疾患進行の臨床経過：

投与 65 日目，脱水，衰弱及び体温 37.5℃ が認められ，被験者は発熱性好中球減少症のため入院した。臨床検査の結果，ヘモグロビンは 5.7 g/dL（基準範囲：12.0–16.0 g/dL）であった。翌日，体温は 38.8℃，好中球数は 0.11×10^9 /L（基準範囲：1.7–7.3 × 10^9 /L）であった。血液培養検査で増殖は認められなかった。翌日，菌血症が報告された。治療として，抗生剤が投与され，赤血球 4 単位が輸血された。治療無効のためベネトクラクス及び LDAC の投与を中止し，ベネトクラクスの最終投与日は投与 67 日目，LDAC の最終投与日は投与 49 日目であった。投与 68 日目（最終投与後 1 日目）に実施された軟性気管支鏡検査及び気管支肺胞洗浄の結果は正常であった。投与 74 日目（最終投与後 7 日目），体温は 36.6℃ であり，発熱性好中球減少症は回復したと判断され，被験者は在宅ホスピスケアのため退院した。菌血症及び低ナトリウム血症は継続していた。投与 83 日目（最終投与後 16 日目），被験者は疾患進行のため死亡した。投与 29 日目（ベースライン後の評価 1）に行われた最後の治療効果判定で治療抵抗が認められ，芽球数は 17%を占めていた。さらなる治療効果判定は実施されなかった。

治験責任医師は，発熱性好中球減少症とベネトクラクス / プラセボ又は LDAC との因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として肺感染の病歴を挙げた。治験依頼者は，発熱性好中

球減少症とベネトクラクス / プラセボ又は LDAC との因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，スクリーニング時に認められた好中球減少症を伴う原疾患の AML を挙げた。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	Neutrophils Reference Range: 1.7 to 7.3 × 10^9/L	White Blood Cells Reference Range: 4.0 to 11.0 × 10^9/L	Blasts/White Blood Cells Reference Range 0 to 0 %	Sodium Reference Range: 135 to 147 mmol/L
Day –3 (Screening)	0.20	1.4	36	125
Day 1	0.11	1.2	55	126
Day 4	0.21	0.5	35	134
Day 5	0.05	0.5	29	138 (Reference Range: Not Provided)
Day 8	Not Provided	0.3	Not provided	140 (Reference Range: Not Provided)
Day 15	0.01	0.5	0	135 (Reference Range: Not Provided)
Day 22	0.07	0.5	4	132
Day 29	0.15	0.5	10	Not Provided
Day 40	0.46	0.8	5	129
Day 50	Not Provided	Not Provided	Not provided	128 (reference range: 136 to 145 mmol/L)
Day 65	Not Provided	0.3	Not provided	Not Provided
Day 74 (Post-Treatment Day 7)	0.12	0.4	Not provided	Not Provided

被験者番号 84102

Event #1 of 1 : Serious Adverse Event, AE Leading to Discontinuation of Study Drug

Preferred term 白血球増加症

Death, Event of Interest

Preferred term 疾患進行

被験者は 8[redacted] 歳の白人男性で，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，呼吸困難，湿性咳嗽及びグレード 2 の好中球数減少，既に回復したグレード 3 の好

中球数減少，並びに以前より継続しているリンパ球数減少及び呼吸困難が認められた。有害事象として白血球増加症が発現し，疾患進行のため死亡した。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクスのプラセボを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日及び 400 mg/日を経て，予定最終用量 600 mg/日まで漸増）し，1–10 日目に低用量シタラビン（LDAC）20 mg/m^2/日を皮下投与する計画であった。

Event 1 及び疾患進行の臨床経過：

投与 19 日目，被験者（有害事象発現時に 8[redacted] 歳）は来院し，脱力の悪化及び息切れを訴えた。臨床検査の結果，白血球数は 120.7 × 10^9 /L（基準範囲：3.8–10.6 × 10^9 /L）であり，被験者は有害事象として白血球増加症の診断を受け，入院した。その他の関連する臨床検査値を下表に示す。同日，呼吸困難の悪化，全身筋力低下及び低酸素症が発現した。低酸素症及び呼吸困難に対し，酸素が投与された。投与 19 日目，疾患進行と関連があると判断された白血球増加症のため，プラセボ及び LDAC の投与を中止した。プラセボの最終投与日は投与 19 日目，LDAC の最終投与日は投与 10 日目であった。投与 20 日目（最終投与後 1 日目），白血球増加症に対してヒドロキシカルバミドが投与された。胸部コンピュータ断層撮影の結果，両肺にびまん性の胸膜下スリガラス状陰影及び高濃度のコンソリデーションが認められた。白血病性肺浸潤及び多巣性肺炎の鑑別診断が下され，間質浮腫がみられないことから肺胞性肺水腫の可能性は低く，反応性縦隔リンパ節腫脹がみられることから異型肺炎の可能性は除外されなかった。両肺のコンソリデーションも報告された。治療として，フロセミド，セフェピム及びバンコマイシンが投与された。呼吸困難及び低酸素症に対し，イプラトロピウム / サルブタモールの投与も開始された。血液培養，メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）のスクリーニング及び呼吸器ウイルスパネル検査の結果は陰性であった。投与 22 日目（最終投与後 3 日目），リンパ球数減少は回復したと判断された。同日，好中球数減少及び発熱が発現した。治療として，paracetamol が投与された。投与 23 日目（最終投与後 4 日目），治験責任医師は，白血球増加症は回復し，被験者は在宅ホスピスのため退院した。両肺のコンソリデーション，呼吸困難，全身筋力低下，低酸素症，発熱及び好中球数減少は継続しており，投与 25 日目（最終投与後 6 日目）に被験者は疾患進行のため死亡した。ベースライン後の治療効果判定は実施されなかった。

治験責任医師は，白血球増加症とベネトクラクス / プラセボとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，治療無効であった疾患進行を挙げた。治験依頼者は，白血球増加症とベネトクラクス / プラセボ及び LDAC との因果関係を「関連なし」と判断し，原疾患である AML の進行が原因である可能性が最も高いと考えた。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	White Blood Cells Reference Range: 3.8 to 10.6 × 10^9/L	Neutrophils Reference Range: 2.24 to 7.68 × 10^9/L	Blasts/White Blood Cells Reference Range: 0 to 0 %
Day –1 (screening)	22.9	2.5 (reference range: not provided × 10^9/L)	65.7
Day 19	120.7	Not Provided	93.4
Day 20	115.7	1.2	Not provided
Day 22	86.3	0.9	Not provided

被験者番号 84304

Event #1 of 4 : Serious Adverse Event	
Preferred term	発熱性好中球減少症

Event #2 of 4 : Serious Adverse Event	
Preferred term	発熱性好中球減少症

Event #3 of 4 : Serious Adverse Event, Event of Interest	
Preferred term	菌血症

Event #4 of 4 : Event of Interest	
Preferred term	シュードモナス菌性肺炎

Death, Event of Interest	
Preferred term	疾患進行

被験者は 7[redacted] 歳の白人女性で，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，喘息，肺塞栓症，アレルギー性気管支肺アスペルギルス症，僧帽弁逆流，間欠性気管支拡張症，気管支洗浄検査 *Achromobacter xylosoxidans* 陽性及びグレード 4 の好中球減少症が認められた。有害事象として発熱性好中球減少症 2 件，並びに菌血症及びシュードモナス菌性肺炎が 1 件ずつ発現し，疾患進行のため死亡した。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクスを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日及び 400 mg/日を経て，予定最終用量 600 mg/日まで漸増）し，1–10 日目に低用量シタラビン（LDAC）20 mg/m^2/日を皮下投与する計画であった。

Event 1 の臨床経過：

投与 12 日目，被験者は発熱性好中球減少症のため入院した。自宅にて体温は 38.3°C であった。胸部 X 線検査で軽度の両肺底部無気肺が認められ，限局性のコンソリデーションはみられず，入院時の口腔体温は 37.7°C であった。血液培養，尿培養及び鼻腔洗浄検体の呼吸器病原体パネル検査の結果はすべて陰性であった。その他の関連する臨床検査値を下表に示す。治療として，抗生剤，オセルタミビル及び塩化ナトリウム（静脈内）の投与が行われた。ベネトクラクスの投与は中断せずに継続した。LDAC の投与は有害事象発現時に予定されていなかったため行われなかった。投与 15 日目，体温は 36.8°C であり，被験者は退院した。発熱性好中球減少症は回復したと判断された。

治験責任医師は，発熱性好中球減少症とベネトクラクス / プラセボ又は LDAC との因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として AML に関連した免疫不全を挙げた。治験依頼者は，発熱性好中球減少症とベネトクラクス / プラセボ又は LDAC との因果関係を「関連なし」と判断し，治験参加前より継続していた AML によるグレード 4 の好中球減少症が原因である可能性がより高いと考えた。

Event 2，3，4 及び疾患進行の臨床経過：

投与 44 日目，自宅で体温 38.4°C，食欲減退及び悪寒が認められ，被験者は発熱性好中球減少症のため入院した。血液及び尿培養検査の結果は陰性であった。翌日の気管支鏡検査では，気管粘膜浮腫及び竜骨の尖鋭化と共に，少量の「透明 / 白色の」分泌物が認められた。気管支肺胞洗浄検体の真菌培養の結果，*Cryptococcus* 属酵母陽性であったが，通常下気道検体から単離された場合は，上気道細菌叢によるコンタミネーションを示唆するものと報告されている。呼吸器病原体パネル，気管支洗浄検体の培養，抗酸菌のグラム染色及びスメア，水酸化カリウム製剤及びレジオネラ菌のポリメラーゼ連鎖反応検査の結果はすべて陰性であった。その他の関連する臨床検査値を下表に示す。投与 45 日目，詳細不明の理由のためベネトクラクスの投与を中断し，LDAC の投与は，発熱性好中球減少症の発現時に予定されていなかったため行われなかった。入院中に認められた最高体温は，投与 46 日目の 38.6°C であった。治療として，抗生剤，anidulafungin，アシクロビル及び塩化ナトリウム（静脈内）の投与が行われた。投与 49 日目，体温は 37.1°C であり，被験者は退院した。発熱性好中球減少症は回復したと判断された。同日，鵞口瘡が発現し，nystatin が投与された。

投与 70 日目，失神症状を伴う体温 38.3°C が認められ，被験者は菌血症のため入院した。胸部 X 線検査で，変化のない右肺上葉及び中葉，並びに舌区の気管支拡張症に加え，慢性の右肺中葉及び舌区無気肺がみられたが，急性の心肺 X 線所見異常は認められなかった。血液培養検査でグラム陽性球菌が検出された。同日，緑色レンサ球菌性菌血症が報告され，ピペラシリン / タゾバクタムが投与された。投与 71 日目，治験薬との因果関係のない悪心のためベネトクラクスの投与を中断し，LDAC の投与は有害事象発現時に予定されていなかったため行われなかった。投与 72 日目，ベネトクラクスの投与を 600 mg で再開した。投与 72 日目，緑色レンサ球菌性菌血症は回復したと判断された。投与 73 日目（最終投与後 1 日目），治療効果判定で治療抵抗が

認められ，骨髄穿刺の結果，芽球数は 62%を占めていた。末梢血芽球数の結果は報告されなかった。治療無効のためベネトクラクス及び LDAC の投与を中止し，ベネトクラクスの最終投与日は投与 72 日目，LDAC の最終投与日は投与 65 日目であった。投与 78 日目（最終投与後 6 日目），decitabine による治療が開始され，本剤による治療継続が決定された。同日，咳嗽が報告され，benzonatate が投与された。被験者の活動状態及び肺の状態は急速に低下した。投与 81 日目（最終投与後 9 日目），シュードモナス菌性肺炎が発現し，本事象は翌日の気管支洗浄培養検査で確認された。更に，血液の定性的ポリメラーゼ連鎖反応検査でサイトメガロウイルスが検出された。治療として，抗生剤及びポサコナゾールが投与された。投与 87 日目（最終投与後 15 日目），サイトメガロウイルス性肺炎が発現し，ガンシクロビルが投与された。被験者は最終的に呼吸不全のため集中治療室に移された。投与 89 日目（最終投与後 17 日目），急性呼吸不全が認められ，被験者は翌日に挿管された。緩和ケアが行われ，蘇生禁止指示に署名された。投与 91 日目（最終投与後 19 日目），被験者は疾患進行のため死亡した。

治験責任医師は，発熱性好中球減少症とベネトクラクス / プラセボ及び LDAC との因果関係を「関連あり」と判断した。治験依頼者は，発熱性好中球減少症とベネトクラクス / プラセボ又は LDAC との因果関係を「関連なし」と判断し，原疾患の AML に伴い継続していた好中球減少症がおそらく原因であると考えた。

治験責任医師は，菌血症とベネトクラクス / プラセボ又は LDAC との因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，AML に関連した免疫不全を挙げた。治験依頼者は，菌血症とベネトクラクス / プラセボ又は LDAC との因果関係を「関連なし」と判断し，治験参加前より継続していた AML によるグレード 4 の好中球減少症が原因である可能性が最も高いと考えた。

治験責任医師は，シュードモナス菌性肺炎とベネトクラクス / プラセボ又は LDAC との因果関係を「関連なし」と判断した。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	Neutrophils Reference Range: 2.0 to 8.8 × 10^9/L	White Blood Cells Reference Range: 4.5 to 11.0 × 10^9/L
Day –4	0.22	5.6 (reference range: not provided × 10^9/L)
Day 1	0.18	3.6
Day 12	0.07 (reference range: 1.5 to 7.5 × 10^9/L)	0.7
Day 15	0.05	0.6
Day 44	0.01	0.5
Day 49	0.04	0.6
Day 51	0.05	0.9
Day 56	0.06	0.9
Day 70	0.05 (reference range: 1.7 to 7.5 × 10^9/L)	0.5
Day 73 (Post-Treatment Day 1)	0.05	0.6
Day 74 (Post-Treatment Day 2)	0.01	0.6

被験者番号 88001

Event #1 of 1 : Serious Adverse Event, AE Leading to Discontinuation of Study Drug, Death

Preferred term 貧血

被験者は 7[redacted] 歳の黒人男性で，20[redacted] 年に骨髄異形成症候群（MDS）と診断された後，20[redacted] 年に二次性急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，グレード 4 の輸血依存性貧血，及びグレード 3 の輸血依存性血小板減少症が認められた。有害事象として貧血が発現した。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクスを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日及び 400 mg/日を経て，予定最終用量 600 mg/日まで漸増）し，1–10 日目に低用量シタラビン（LDAC）20 mg/m^2/日を皮下投与する計画であった。

Event 1 の臨床経過：

投与 22 日目，被験者は貧血のため入院した。関連する臨床検査値を下表に示す。脱力，疲労，体位交換時の浮動性めまい，背部痛及び腹痛が認められた。被験者は輸血のため入院し，濃厚赤血球及び血小板を計 2 単位ずつ輸血された。腹痛の評価時に複数の肝病変が認められ，遠隔

転移を伴う疾患の存在が示唆された。投与 22 日目，貧血のためベネトクラクス及び LDAC の投与を中止し，ベネトクラクスの最終投与日は投与 22 日目，LDAC の最終投与日は投与 10 日目であった。投与 24 日目（最終投与後 2 日目），肝生検の結果，遠隔転移を伴う肝腺癌が確認された。同日，被験者は貧血及び疾患進行のため死亡した。ベースライン後の治療効果判定は実施されなかった。

治験責任医師は，貧血とベネトクラクス / プラセボ又は LDAC との因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，疾患進行を挙げた。治験依頼者は，貧血とベネトクラクス / プラセボ又は LDAC との因果関係を「関連なし」と判断し，おそらく MDS に伴う原疾患の AML，並びに輸血依存性貧血及び血小板減少症の病歴が原因であると考えた。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	Hemoglobin Reference Range: 126 to 178 g/L	Platelets Reference Range: 155 to 371 × 10^9/L	Neutrophils/White Blood Cells Reference Range: 34 to 74 %	White Blood Cells Reference Range: 4.3 to 9.3 × 10^9/L	Blasts/White Blood Cells Reference Range 0 to 0 %
Day –7 (Screening)	90	32	41(reference range: not provided %)	12.1	13
Day 1	84	55	10.4	27.5	3.1
Day 22	72	30	11	13.8	3
Day 23 (Post-Treatment Day 1)	92	Not Provided	Not provided	Not provided	Not provided
Day 24 (Post-Treatment Day 2)	83	Not Provided	Not provided	Not provided	Not provided

被験者番号 90101

Event #1 of 7 : Event of Interest	
Preferred term	腫瘍崩壊症候群

Event #2 of 7 : Serious Adverse Event	
Preferred term	好中球減少症

Event #3 of 7 : Serious Adverse Event	
Preferred term	血小板減少症

Event #4 of 7 : Serious Adverse Event	
Preferred term	発熱性好中球減少症

Event #5 of 7 : Serious Adverse Event, Event of Interest	
Preferred term	中咽頭カンジダ症

Event #6 of 7 : Serious Adverse Event, AE Leading to Discontinuation of Study Drug, Death, Event of Interest	
Preferred term	気管支肺アスペルギルス症

Event #7 of 7 : Event of Interest	
Preferred term	蜂巣炎

被験者は6[redacted]歳の白人女性で，20[redacted]年に骨髄異形成症候群（MDS）と診断された後，20[redacted]年に二次性急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，糖尿病，慢性閉塞性肺疾患，肺血栓塞栓症，慢性腎不全，痛風，低カルシウム血症，グレード 3 の輸血依存性貧血，高血圧，グレード 1 の血小板減少症，グレード 3 の好中球減少症，深部静脈血栓症及び紙巻タバコの元喫煙者（20 本/日を 15 年間）が認められた。有害事象として腫瘍崩壊症候群（TLS），好中球減少症，血小板減少症，発熱性好中球減少症，中咽頭カンジダ症，蜂巣炎及び気管支肺アスペルギルス症が発現し，死亡に至った。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクスを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日及び 400 mg/日を経て，予定最終用量 600 mg/日まで漸増）し，1–10 日目に低用量シタラビン（LDAC）20 mg/m^2/日を皮下投与する計画であった。

Event 1 の臨床経過：

投与 1 日目，治験実施計画書に従い，予定されていた TLS の予防治療を受けるため，被験者は入院した。TLS の予防として，アロプリノール，フロセミド，塩化ナトリウム（静脈内）及び炭酸水素ナトリウム（静脈内）の投与が行われた。投与 2 日目，治験薬投与前の臨床検査の結果，無機リン 1.6 mmol/L（基準範囲：0.8–1.5 mmol/L）及び尿酸 553.2 µmol/L（基準範囲：142.8–339.1 µmol/L）であり TLS が報告された。その他の臨床検査値を下表に示す。TLS の予防治療以外に治療的介入は報告されなかった。治験薬の投与は中断せずに継続した。投与 4 日目，TLS は回復したと判断され，翌日に被験者は退院した。

治験責任医師は，TLS とベネトクラクス / プラセボ及び LDAC との因果関係を「関連あり」と判断した。

Event 2 及び 3 の臨床経過：

投与 15 日目，好中球減少症及び血小板減少症が発現した。臨床検査の結果，好中球数は 0.38 × 10^9 /L（基準範囲：1.7–7 × 10^9 /L），血小板数は 15 × 10^9 /L（基準範囲：150–450 × 10^9 /L），

ヘモグロビンは 53 g/L（基準範囲：120–155 g/L）であった。投与 19 日目，被験者は来院し，皮膚の点状出血の症状が認められ，好中球数 0.08×10^9 /L（基準範囲：$1.7–7 \times 10^9$ /L）及び血小板数 5×10^9 /L（基準範囲：$150–450 \times 10^9$ /L）を含む臨床検査値の悪化がみられた。その他の臨床検査値を下表に示す。被験者は好中球減少症及び血小板減少症のため入院した。同日，関連する有害事象である口腔カンジダ症が報告された。入院中に，好中球減少症，血小板減少症又は口腔カンジダ症に対する特定の治療は報告されなかった。以前より継続している輸血依存性貧血に対して赤血球 1 単位が輸血され，翌日に被験者は退院した。好中球減少症，血小板減少症及び中咽頭カンジダ症は継続していた。治験薬の投与は中断せずに継続した。

治験責任医師及び治験依頼者は，好中球減少症及び血小板減少症とベネトクラクス / プラセボ及び LDAC との因果関係を「関連あり」と判断した。

Event 4 及び 5 の臨床経過：

投与 22 日目，好中球減少症及び血小板減少症が継続している中，嚥下障害及び中咽頭カンジダ症へと進展した口腔カンジダ症の悪化が認められ，静脈内療法が行われた。被験者は，自宅にて発熱（体温は報告なし）を認め，病院到着前に解熱剤が投与されたと報告した。被験者は中咽頭カンジダ症及び発熱性好中球減少症のため再入院し，同日，脱水が報告された。入院中の体温及び好中球数の情報は提供されなかった。胸部 X 線検査で気管支血管陰影，心臓後方部に不鮮明な領域及び右肺下葉にコンソリデーション病巣に関連した所見が認められ，大動脈にはアテローム性プラークがみられた。臨床検査の結果，白血球数は 0.3×10^9 /L（基準範囲：3.5–10.5×10^9 /L），血小板数は 8×10^9 /L（基準範囲：$150–440 \times 10^9$ /L）であった。尿及び血液培養検査の結果は陰性であった。投与 22 日目，血小板 7 単位及び全血 2 単位が輸血された。同日，アシクロビルによる抗ウイルス予防療法が開始され，投与 128 日目まで続けられた。中咽頭カンジダ症の治療として，フルコナゾール及び nystatin が投与され，発熱性好中球減少症に対してピペラシリン / タゾバクタムが投与された。脱水に対する特定の治療は報告されなかった。投与 22 日目の（中等度のシトクロム P450 3A［CYP3A］阻害剤である）フルコナゾールの投与開始時，治験実施計画書に基づくベネトクラクスの用量減量は実施しなかった。投与 24 日目，胃腸出血が発現した。血小板 7 単位及び赤血球 2 単位が更に輸血された。投与 25 日目の内視鏡検査で食道及び胃に少量の出血が認められた。投与 26 日目，胃腸出血は回復したと判断された。入院中，赤血球 4 単位及び血小板 1 単位が更に輸血された。投与 29 日目，血圧は 180 / 110 mmHg であり，高血圧（ベースラインより悪化）が報告されたが，本事象はアテノロールの投与後，同日中に回復したと判断された。同日，中咽頭カンジダ症及び発熱性好中球減少症も回復したと判断された。物流 / スケジュールの都合により，ベネトクラクスの投与を中断し，次のサイクルの LDAC 投与は延期した。LDAC の最終投与日は投与 10 日目，ベネトクラクスの最終投与日は投与 29 日目であった。投与 30 日目，脱水は回復したと判断され，被験者は中咽頭カンジダ症の予防としてフルコナゾールを処方され，退院した。投与 36 日目，血小板減少症は回復したと判断され，ベネトクラクス及び LDAC の投与を再開した。しかし，当時行われていたフルコナゾールの予防的投与に伴い，治験実施計画書に基づくベネトクラクスの用

量減量は実施しなかった。投与 43 日目，中咽頭カンジダ症が再発し，投与 51 日目に以前に処方されたフルコナゾールの予防的投与のため，治験実施計画書に従いベネトクラクスの用量を 300 mg に減量した。投与 64 日目，再発した中咽頭カンジダ症に対して nystatin の投与が開始され，投与 68 日目にフルコナゾールの投与が中止された。投与 69 日目，中咽頭カンジダ症に対する治療として（強力な CYP3A 阻害剤である）ポサコナゾールが追加され，治験実施計画書に従いベネトクラクスの用量を 50 mg に減量した。治験期間中，ベネトクラクスの用量は 50 mg のままであった。

治験責任医師及び治験依頼者は，発熱性好中球減少症とベネトクラクス / プラセボ及び LDAC との因果関係を「関連あり」と判断した。

治験責任医師は，中咽頭カンジダ症とベネトクラクス / プラセボ及び LDAC との因果関係を「関連あり」と判断した。治験依頼者は，中咽頭カンジダ症とベネトクラクス / プラセボ又は LDAC との因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，おそらく原疾患の白血病による免疫不全状態及び糖尿病の合併症に伴うものであると考えた。

Event 6 及び 7 の臨床経過：

投与 89 日目，好中球減少症及び中咽頭カンジダ症が継続している中，呼吸器症状が数週間続いていたため，胸郭のコンピュータ断層撮影（CT）検査が実施された。CT 検査の結果，不均一に分布し，おそらく真菌によるものと考えられる性質不明の炎症 / 感染経過が疑われる所見（血管侵襲性アスペルギルス症）が認められ，気管支肺アスペルギルス症が報告された。投与 90 日目，中咽頭カンジダ症は回復したと判断され，投与 95 日目に nystatin，翌日にはポサコナゾールの投与が中止された。投与 96 日目，被験者は救急治療室に搬送され，気管支肺アスペルギルス症のため入院した。被験者には発熱（体温は報告なし），呼吸困難及び咳嗽の症状が認められた。投与 97 日目，ガラクトマンナン検査陽性により，真菌感染の確定診断に至った。投与 106 日目，血液培養検査の結果，*Capnocytophaga* 属陽性であった。その他の臨床検査値を下表に示す。投与 107 日目，体温は 38.3℃ であり，発熱性好中球減少症が再発した。気管支肺アスペルギルス症に対し，ミカファンギン及びボリコナゾールよる治療が行われた。発熱性好中球減少症に対し，セフェピムが投与され，投与 113 日目に発熱性好中球減少症は回復したと判断された。本入院中，発熱は paracetamol 及び metamizole の随時投与によりコントロールされた。投与 120 日目に実施された軟性気管支鏡検査では異常はみられなかった。気管支肺胞洗浄及び左肺下葉のトポグラフィによる経気管支生検も実施され，関連する変化は認められなかった。気管支肺胞洗浄検体の細胞病理学的評価の結果，悪性細胞陰性であった。治験責任医師によると，被験者は治療抵抗性アスペルギルス症と診断され，感染症専門医は診断の主原因は重度及び継続している好中球減少症であると考え，治療にもかかわらず，肺病変の大きさは増加した。投与 125 日目，全身性浮腫が発現し，フロセミドが投与された。投与 131 日目，下肢の蜂巣炎が報告され，メロペネム及びバンコマイシンが投与された。治験責任医師はまた，骨髄生検を試みたが検体が採取できなかったため失敗に終わり，「骨髄は『空』であり，疾患は治療抵抗性である」と報告した。気管支肺アスペルギルス症のため治験薬の投与を中断し，最終的に中

止した。LDAC の最終投与日は投与 130 日目，ベネトクラクスの最終投与日は投与 148 日目であった。投与 157 日目（最終投与後 9 日目），慢性腎臓病（ベースラインより悪化）が報告され，発熱性好中球減少症が再発した。体温は 38.1°C であった。再発した発熱性好中球減少症に対してメロペネムが投与され，慢性腎臓病に対する特定の治療は報告されなかった。投与 166 日目（最終投与後 18 日目），緩和的鎮静が開始された。好中球減少症，気管支肺アスペルギルス症，蜂巣炎，全身性浮腫，慢性腎臓病及び発熱性好中球減少症は継続していると判断され，投与 167 日目（最終投与後 19 日目）に被験者は気管支肺アスペルギルス症のため死亡した。

治験責任医師は，気管支肺アスペルギルス症とベネトクラクス / プラセボ及び LDAC との因果関係を「関連あり」と判断した。治験依頼者は，気管支肺アスペルギルス症とベネトクラクス / プラセボ又は LDAC との因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，糖尿病を有する被験者における好中球減少症を伴う原疾患の AML による免疫不全状態と関連している可能性がより高いことを挙げた。

治験責任医師は，蜂巣炎とベネトクラクス / プラセボ及び LDAC との因果関係を「関連あり」と判断した。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	Neutrophils Reference Range: 1.7 to 7 × 10^9	White blood cells Reference Range: 3.5 to 10.5 × 10^9	Hemoglobin Reference Range: 120 to 155 g/L	Platelets Reference Range: 150 to 450 × 10^9
Day –11	1.42	5.3 (reference range: not provided × 10^9)	63	108
Day 1	2.46 (reference range: not provided × 10^9)	8.7 (reference range: not provided × 10^9)	66	121
Day 15	0.38	1.2	53	15
Day 19	0.083	0.7	Not provided	5
Day 22	Not provided	0.3	Not provided	8
Day 26	Not provided	Not provided	Not provided	38
Day 36	0.03	3.7 (reference range: not provided × 10^9)	63	211 (reference range: not provided × 10^9)
Day 121	0.15	1.0	60	74
Day 131	Not provided	Not provided	Not provided	19
Day 149 (Post-treatment Day 1)	0.17	0.7	54	25
Day 157 (Post-treatment Day 9)	0.35	2.8	Not provided	Not provided
Day 160 (Post-treatment Day 12)	0.65	3.6 (reference range: not provided × 10^9)	52	22

Treatment Day	Potassium Reference Range: 3.5 to 5.1 mmol/L	Calcium Reference Range: 2.15 to 2.57 mmol/L	Urate Reference Range 142.8 to 339.1 umol/L	Phosphate Reference Range: 0.8 to 1.5 mmol/L	Creatinine Reference Range: 53 to 97 umol/L
Day –11 (screening)	5.5	1.92	612.7	1.4 (reference range: not provided mmol/L)	128
Day 1 10:15	5.6	1.95	511.6	1.5	111
Day 1 18:18	5.7	1.80	535.4	1.7	108
Day 2 05:22	5.7	1.80	553.2	1.6	106
Day 2 15:13	5.3	1.85	565.1	1.8	109
Day 3 06:34	5.1	1.80	541.3	1.6	96
Day 3 15:19	5.2	1.77	529.4	1.7	95
Day 4 05:48	4.6	1.75	475.9	1.2	86
Day 4 15:14	4.0	1.60	434.2	1.2	78
Day 5 06:08	4.4 (reference range: not provided mmol/L)	1.90	511.6	1.6	94 (reference range: not provided umol/L)

被験者番号 90301

Event #1 of 7 : Event of Interest

Preferred term 腫瘍崩壊症候群

Event #2 of 7 : Serious Adverse Event, Event of Interest

Preferred term 皮膚感染

Event #3 of 7 : Serious Adverse Event, Event of Interest

Preferred term シュードモナス性菌血症

Event #4 of 7 : Serious Adverse Event

Preferred term 呼吸不全

Event #5 of 7 : Serious Adverse Event, Death, Event of Interest

Preferred term 敗血症性ショック

Event #6 of 7 : Event of Interest	
Preferred term	ブドウ球菌性菌血症

Event #7 of 7 : Serious Adverse Event	
Preferred term	心房細動

被験者は 8[redacted] 歳の白人男性で，20[redacted] 年に骨髄異形成症候群（MDS）と診断された後，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，高血圧，左下肢の静脈血栓症，慢性静脈不全，グレード 4 の好中球減少症及び慢性腎機能不全が認められた。有害事象として腫瘍崩壊症候群（TLS），皮膚感染，シュードモナス性菌血症，敗血症性ショック，呼吸不全，ブドウ球菌性菌血症及び心房細動が発現した。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクスを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日及び 400 mg/日を経て，予定最終用量 600 mg/日まで漸増）し，1–10 日目に低用量シタラビン（LDAC）20 mg/m^2/日を皮下投与する計画であった。

Event 1，2，3，4，5，6 及び 7 の臨床経過：

有害事象発現前，被験者は TLS の予防のため入院し，治験実施計画書に従いアロプリノール及び生理食塩水が投与された。投与 2 日目，治験薬投与前の臨床検査の結果，尿酸は 600.8 µmol/L（基準範囲：202.2–416.4 µmol/L）と増加し，リン酸塩は 1.5 mmol/L（基準範囲：0.8–1.5 mmol/L）であった。その他の関連する臨床検査値を下表に示す。その後，TLS が報告された。治療として，ラスブリカーゼ及び生理食塩水 3 L が投与された。同日，低カルシウム血症が発現し，カルシウムは 2.07 mmol/L（基準範囲：2.2–2.55 mmol/L）であった。治療としてグルコン酸カルシウムが投与された。ベネトクラクス及び LDAC の投与は中断せずに継続した。同日のその後，再度実施された臨床検査の結果は尿酸 23.8 µmol/L（基準範囲は報告なし）及びリン酸塩 1.5 mmol/L（基準範囲は報告なし）であり，TLS は回復したと判断された。低カルシウム血症は継続していた。

入院を継続中の投与 3 日目，左下肢浮腫，充血，局所発熱及び皮膚感染が報告された。白血球数は 0.7×10^9 /L（基準範囲：$3.6–11 \times 10^9$ /L），C 反応性蛋白は 19 mg/dL（基準範囲：0–5 mg/dL）であった。その他の関連する臨床検査値を下表に示す。血液培養検査の結果は陰性であった。治療としてバンコマイシン及びテイコプラニンが投与された。ベネトクラクス及び LDAC の投与は中断せずに継続した。投与 14 日目，発熱性好中球減少症及び肺水腫が発現した。体温又は好中球数は報告されなかった。治療として，セフェピム，metamizole 及びフロセミドが投与された。血液培養の結果，緑膿菌陽性であり，シュードモナス性菌血症が報告された。シュードモナス菌感染の症状はみられなかった。シュードモナス性菌血症に対してポリミキシンが投与された。投与 15 日目，皮膚感染，発熱性好中球減少症及び肺水腫は回復したと判断された。投与 19 日目，呼吸パターンの悪化及び低血圧が認められたが，血圧は報告されなかった。呼吸不全及び敗血症性ショックが報告された。同日，経口気管内挿管が開始され，挿管に対す

る鎮静のため，フェンタニル及びミダゾラムが投与された。敗血症性ショックに対してボリコナゾール及びゲンタマイシンも投与された。ベネトクラクス及び LDAC の投与を中断し，ベネトクラクスの最終投与日は投与 19 日目，LDAC の最終投与日は投与 10 日目であった。投与 20 日目（最終投与後 1 日目），血液培養の結果は S*taphylococcus haemolyticus* 陽性であり，ブドウ球菌性菌血症が報告された。本事象に対する特定の介入は報告されなかった。翌日，心拍リズムの異常がみられ，心房細動が報告された。心房細動に対してアミオダロン，アテノロール，メトプロロール及び etomidate が投与され，呼吸不全に対する治療としてブチルスコポラミンが追加された。投与 24 日目（最終投与後 5 日目）に心房細動は回復したと判断され，投与 25 日目（最終投与後 6 日目）に低カルシウム血症は回復したと判断された。投与 32 日目（最終投与後 13 日目），ブドウ球菌性菌血症は回復したと判断された。投与 35 日目（最終投与後 16 日目），鎮静のためプロポフォール及びモルヒネが投与され，呼吸不全に対してフェノテロール及びイプラトロピウム臭化物が投与された。ベネトクラクス及び LDAC の投与は再開せず，投与 38 日目（最終投与後 19 日目）に被験者は敗血症性ショックのため死亡した。死亡時，呼吸不全及びシュードモナス性菌血症は継続していた。

治験責任医師は，TLS とベネトクラクス / プラセボ及び LDAC との因果関係を「関連あり」と判断した。

治験責任医師は，皮膚感染とベネトクラクス / プラセボ又は LDAC との因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，好中球減少症による感染及び疾患の状態を挙げた。治験依頼者は，皮膚感染とベネトクラクス / プラセボ又は LDAC との因果関係を「関連なし」と判断し，AML に関連し，ベースライン時に継続していた好中球減少症が原因である可能性がより高いと考えた。

治験責任医師は，シュードモナス性菌血症とベネトクラクス / プラセボ及び LDAC との因果関係を「関連あり」と判断した。治験依頼者は，シュードモナス性菌血症とベネトクラクス / プラセボ又は LDAC との因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，原疾患の AML による免疫不全状態と関連している可能性がより高いことを挙げた。

治験責任医師は，呼吸不全とベネトクラクス / プラセボ又は LDAC との因果関係を「関連あり」と判断した。治験依頼者は，呼吸不全とベネトクラクス / プラセボ又は LDAC との因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，肺水腫及び全身性感染と関連している可能性を挙げた。

治験責任医師は，敗血症性ショックとベネトクラクス / プラセボ及び LDAC との因果関係を「関連あり」と判断した。治験依頼者は，敗血症性ショックとベネトクラクス / プラセボ又は LDAC との因果関係を「関連なし」と判断し，AML による免疫不全状態，血流感染及び蜂巣炎が原因である可能性がより高いと考えた。

治験責任医師は，ブドウ球菌性菌血症とベネトクラクス / プラセボ及び LDAC との因果関係を「関連あり」と判断した。

治験責任医師は，心房細動とベネトクラクス / プラセボ及び LDAC との因果関係を「関連あり」と判断した。治験依頼者は，心房細動とベネトクラクス / プラセボ又は LDAC との因果関

係を「関連なし」と判断し，他の原因として，敗血症性ショックは高血圧及び血管疾患の病歴による交絡を受けて発現したカスケード事象であることを挙げた。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	Potassium Reference Range: Not provided mmol/L	Calcium Reference Range: 2.2 to 2.55 mmol/L	Urate Reference Range: 202.2 to 416.4 µmol/L	Phosphate Reference Range: Not provided mmol/L
Day –7 (screening)	4.4	2.12	475.9	0.8
Day 1	4.9	2.25 (reference range: not provided mmol/L)	362.9 (reference range: not provided umol/L)	0.9
Day 2 (05:50)	5.4 (reference range: 3.5 to 5.1 mmol/L)	2.07	600.8	1.5 (reference range: 0.8 to 1.45 mmol/L)
Day 2 (17:45)	4.7	1.72	23.8	1.3
Day 3 (05:49)	4.7	2.02	11.9	1.2

Treatment Day	Neutrophils Reference Range: 1.52 to 7.7 × 10^9/L	White Blood Cell Reference Range: 3.6 to 11 × 10^9/L
Day –7 (Screening)	0.220	1.2
Day 1	0.209	1.2
Day 3	0.109	0.7
Day 14	Not provided	0.3
Day 15	Not provided	0.2
Day 19	Not provided	0.4
Day 24 (Post-Treatment Day 5)	1.556	4.4
Day 28 (Post-Treatment Day 9)	5.024 (reference range: not provided × 10^9/L)	6.4
Day 34 (Post-Treatment Day 15)	1.789 (reference range: not provided × 10^9/L)	2.1

被験者番号 63301

Event #1 of 2 : Serious Adverse Event	
Preferred term	上部消化管出血

Event #2 of 2 : Serious Adverse Event, Event of Interest	
Preferred term	肺炎

被験者は 8[redacted] 歳のアジア人男性で，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，胃癌，間質性肺炎，高血圧，グレード 3 の貧血，グレード 3 の好中球減少症，グレード 2 の白血球減少症，グレード 2 の血小板減少症，紙巻タバコの元喫煙者（2 本/日を 53 年間），アルコールの元摂取者（2–4 杯/日），既に回復した悪心及び以前より継続している血小板輸血を伴うグレード 4 の血小板数減少が認められた。有害事象として上部消化管出血及び肺炎が発現した。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクスを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日及び 400 mg/日を経て，予定最終用量 600 mg/日まで漸増）し，1–10 日目に低用量シタラビン（LDAC）20 mg/m^2/日を皮下投与する計画であった。

Event 1 の臨床経過：

胃腸出血が発現する前の投与 73 日目，嘔吐が認められた。翌日，被験者は来院してメレナを訴え，上部消化管出血のため入院した。被験者は悪心を伴わずに朝食を摂取することができたが，同日の昼食時から絶食が開始された。胃腸出血のため，ベネトクラクスの投与を投与 74 日目に中断し，LDAC に対する処置は行われなかった。投与 75 日目の臨床検査の結果，プロトロンビン時間は 13.6 秒（基準範囲：10.0–13.0 秒），フィブリノゲンは 353 mg/dL（基準範囲：170–350 mg/dL）であった。その他の関連する臨床検査値を下表に示す。治療として，メトクロプラミド，ラクトリンゲル，オメプラゾール，カルバゾクロム，アミノ酸（詳細不明） / 電解質（詳細不明） / グルコース / チアミン，Maalox（乾燥水酸化アルミニウムゲル / 水酸化マグネシウム），Glycine max 及びトロンビンが投与された。入院中，赤血球計 8 単位及び血小板 10 単位も輸血された。更に，アセチルサリチル酸，シロスタゾール及びリマプロストの投与は中断された。ベネトクラクスの投与は，投与 75 日目に 600 mg の用量で再開し，1 回投与されたが，投与 76 日目に胃腸出血のため再度中断した。投与 78 日目，ベネトクラクスの投与を再開した。投与 80 日目，排便が認められ，メレナはみられなかった。投与 83 日目，被験者は退院し，胃腸出血は回復したと判断された。当時，血小板数減少は継続していると判断された。

治験責任医師は，胃腸出血とベネトクラクス / プラセボ及び LDAC との因果関係を「関連あり」と判断した。治験依頼者は，胃腸出血とベネトクラクス / プラセボ又は LDAC との因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因としてスクリーニング中及び投与前に認められた血小板減少症を挙げた。

Event 2 の臨床経過：

肺炎が発現する前の投与 131 日目，乾性咳嗽，微熱（体温は報告なし）及び食欲減退の症状が認められた。投与 134 日目（最終投与後 1 日目），被験者は来院し，胸部 X 線検査で浸潤影が認められ，肺炎のため入院した。C 反応性蛋白（CRP）は 6.55 mg/dL（基準範囲：0.00–0.30 mg/dL），血液培養検査の結果は陰性であった。その他の関連する臨床検査値を下表に示す。治療として，抗生剤，ミカファンギン，アミノ酸（詳細不明） / 電解質（詳細不明） / グルコース / チアミン及び Glycine max が投与された。肺炎のため，ベネトクラクスの投与を中断し，次のサイクルの LDAC 投与を延期した。ベネトクラクスの最終投与日は投与 133 日目であった。投与 143 日目（最終投与後 10 日目），好中球減少症が発現し，顆粒球コロニー刺激成長因子が投与された。投与 144 日目（最終投与後 11 日目），胸部 X 線検査で「肺野透過性に変化はなかった」。投与 151 日目（最終投与後 18 日目），体温は 37.8℃ であった。投与 154 日目（最終投与後 21 日目），胸部コンピュータ断層撮影の結果，スリガラス状陰影の減少がみられた。投与 161 日目（最終投与後 28 日目），治験責任医師は，好中球減少症は回復したと判断した。投与 171 日目（最終投与後 38 日目），体温は 36.3℃ であり，CRP は 1.38 mg/dL（基準範囲：0.00–0.30 mg/dL）であった。同日，被験者は退院し，治験責任医師は，肺炎は回復したと判断した。投与 176 日目（最終投与後 43 日目），被験者が同意を撤回したためベネトクラクス及び LDAC の投与を中止し，ベネトクラクスの最終投与日は投与 133 日目，LDAC の最終投与日は投与 115 日目であった。

治験責任医師は，肺炎とベネトクラクス / プラセボ及び LDAC との因果関係を「関連あり」と判断した。治験依頼者は，肺炎とベネトクラクス / プラセボ又は LDAC との因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として原疾患の AML を挙げた。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	Hemoglobin Reference Range: 135 to 180 g/L	Platelets Reference Range: 130 to 370 × 10^9/L
Day –15 (Screening)	88	63
Day 1	69	60
Day 70	53	28
Day 75	50	50
Day 105	52	23

Treatment Day	Neutrophils/White Blood Cells Reference Range: Not Provided 38.3 to 74.4%	White Blood Cells Reference Range: 3.5 to 9 × 10^9/L
Day –15 (Screening)	26	2.3
Day 1	32	2.0
Day 134 (Post-Treatment Day 1)	88	1.8
Day 143 (Post-Treatment Day 10)	16.2	0.4
Day 161 (Post-Treatment Day 28)	83.5	9.0 (reference range: not provided)
Day 171 (Post-Treatment Day 38)	69.0 (reference range: not provided %)	3.3
Day 177 (Post-Treatment Day 44)	62.0 (reference range: not provided %)	3.4

被験者番号 63601

Event #1 of 1 : Serious Adverse Event, AE Leading to Discontinuation of Study Drug, Event of Interest

Preferred term 肺炎

被験者は 8[redacted] 歳のアジア人女性で，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，発熱性好中球減少症，咽頭炎，グレード 3 の白血球減少症及びグレード 4 の好中球減少症が認められた。有害事象として肺炎が発現した。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクスを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日及び 400 mg/日を経て，予定最終用量 600 mg/日まで漸増）し，1–10 日目に低用量シタラビン（LDAC）20 mg/m^2/日を皮下投与する計画であった。

Event 1 の臨床経過：

有害事象発現前の投与–17 日目，被験者は発熱を含む AML のため入院した。投与–7 日目，治験実施計画書に従いスクリーニング検査が行われ，投与 1 日目に治験薬の初回投与が行われた。投与 2 日目，白血球減少症の増悪が認められた。投与 3 日目，発熱性好中球減少症の悪化がみられ，体温は 38°C であった。投与 5 日目，肺炎が報告された。更に，心拍数は 120 bpm を伴う心室性頻脈が発現し，ベラパミルが投与された。血液培養検査の結果は陰性であったが，喀痰培養検査で *Staphylococcus epidermis* 及び *Candida albicans* 陽性であった。X 線検査の結果，右肺野にコンソリデーションがみられ，コンピュータ断層撮影の結果，肺炎が確認された。治療として，ヒドロコルチゾン，メチルプレドニゾロン，シベレスタット，アムホテリシン B，ドリペネム，カスポファンギン，ヒト免疫グロブリン，ペンタミジン及び抗生剤が投与された。肺炎のためベネトクラクス及び LDAC の投与を中止し，両剤の投与スケジュールに従った最終投与日は投与 5 日目であった。投与 6 日目（最終投与後 1 日目），急性呼吸不全の管理のため，酸

素投与が開始され，被験者は集中治療室に移された。被験者の状態は悪化し，気管挿管を必要とした。投与 19 日目（最終投与後 14 日目），AML の悪化が確認され，被験者の親族は治験の中止を要請した。同日，アザシチジンの投与が開始された。投与 24 日目（最終投与後 19 日目），フォローアップの胸部 X 線検査で改善が認められた。被験者は引き続き入院し，治験終了時に肺炎及び心室性頻脈は継続していた。

治験責任医師及び治験依頼者は，肺炎とベネトクラクス / プラセボ及び LDAC との因果関係を「関連あり」と判断した。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	Neutrophils Reference Range: 2.4 to 7.56 × 10^9/L	White Blood Cells Reference Range: 3.3 to 8.6 × 10^9/L
Day –5 (Screening)	0.270	1.1
Day 1	0.910	1.3
Day 2	0.120	0.8
Day 3	0.140	0.8
Day 5	0.464	1.6
Day 8 (Post-treatment Day 3)	2.147	11.3
Day 19 (Post-treatment Day 14)	0.513	2.7
Day 24 (Post-treatment Day 19)	Not Provided	3.7
Day 36 (Post-treatment Day 31)	10.434	14.1

被験者番号 63701

Event #1 of 8 : Serious Adverse Event	
Preferred term	好中球数減少

Event #2 of 8 : Serious Adverse Event	
Preferred term	白血球数減少

Event #3 of 8 : Serious Adverse Event	
Preferred term	好中球数減少

Event #4 of 8 : Serious Adverse Event	
Preferred term	白血球数減少

Event #5 of 8 : Serious Adverse Event	
Preferred term	好中球数減少

Event #6 of 8 : Serious Adverse Event	
Preferred term	白血球数減少

Event #7 of 8 : Serious Adverse Event	
Preferred term	好中球数減少

Event #8 of 8 : Serious Adverse Event	
Preferred term	白血球数減少

被験者は 7[redacted] 歳のアジア人女性で，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（AML）と診断された。関連する病歴として，ヒドロキシカルバミドにより治療されたスクリーニング時の白血球数増加，グレード 4 の好中球減少症及びグレード 2 の白血球減少症，並びに既に回復した白血球数減少 2 件が認められた。有害事象として好中球数減少 4 件及び白血球数減少 4 件が発現した。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし，ベネトクラクスを 1 日 1 回経口投与（サイクル 1 の 1 日目に 100 mg/日の用量で開始後，200 mg/日及び 400 mg/日を経て，予定最終用量 600 mg/日まで漸増）し，1–10 日目に低用量シタラビン（LDAC）20 mg/m^2/日を皮下投与する計画であった。

Event 1 及び 2 の臨床経過：

有害事象発現前，被験者はサイクル 2 のベネトクラクス及び LDAC 投与を受けるため入院した。投与 72 日目の臨床検査の結果，好中球数は 0.05×10^9 /L（基準範囲は報告なし），白血球数は 0.6×10^9 /L（基準範囲：4.0–8.5 × 10^9 /L）であった。その他の関連する臨床検査値を下表に示す。好中球数減少及び白血球数減少が報告され，入院期間の延長に至った。好中球数減少及び白血球数減少のため，ベネトクラクスの投与を中断し，サイクル 3 の LDAC 投与を延長した。LDAC の中断前の最終投与日は投与 59 日目，ベネトクラクスの中断前の最終投与日は投与 77 日目であった。好中球数減少及び白血球数減少に対して特定の治療的介入は報告されなかった。投与 83 日目，被験者は退院した。投与 86 日目，好中球数減少及び白血球数減少は回復したと判断された。投与 94 日目，ベネトクラクスの投与を再開し，サイクル 3 の LDAC 投与を開始した。

治験責任医師は，好中球数減少とベネトクラクス / プラセボ及び LDAC との因果関係を「関連あり」と判断した。治験依頼者は，好中球数減少とベネトクラス / プラセボ又は LDAC との因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，サイクル 1 の投与 1 日目の好中球数はグレード 4 の 100 であったことから，グレード 4 の好中球減少症は AML により継続していた状態であったことを挙げた。

治験責任医師は，白血球数減少とベネトクラクス / プラセボ及び LDAC との因果関係を「関連あり」と判断した。治験依頼者は，白血球数減少とベネトクラス / プラセボ又は LDAC との因果関係を「関連あり」と判断した。

Event 3 及び 4 の臨床経過：

投与 116 日目，被験者は好中球数減少及び白血球数減少が再発したため入院した。関連する臨床検査値には，好中球数 0.14×10^9 /L（基準範囲は報告なし）及び白血球数 0.8×10^9 /L（基準範囲：$4.0–8.5 \times 10^9$ /L）があった。その他の関連する臨床検査値を下表に示す。好中球数減少及び白血球数減少のため，ベネトクラクスの投与を中断し，サイクル 4 の LDAC 投与を延期した。LDAC の中断前の最終投与日は投与 103 日目，ベネトクラクスの中断前の最終投与日は投与 121 日目であった。好中球数減少及び白血球数減少に対し，特定の治療的介入は報告されなかった。投与 124 日目，被験者は退院し，好中球数減少及び白血球数減少は継続していた。投与 130 日目，好中球数減少及び白血球数減少は回復したと判断された。投与 144 日目，ベネトクラクスの投与を再開し，サイクル 4 の LDAC 投与を開始した。

治験責任医師は，好中球数減少及び白血球数減少とベネトクラクス / プラセボ及び LDAC との因果関係を「関連あり」と判断した。治験依頼者は，好中球数減少及び白血球数減少とベネトクラス / プラセボ及び LDAC との因果関係を「関連あり」と判断した。

Event 5 及び 6 の臨床経過：

投与 200 日目，被験者（有害事象発現時に 7[redacted] 歳）は好中球数減少及び白血球数減少のため入院した。関連する臨床検査値には，好中球数 0.01×10^9 /L（基準範囲は報告なし）及び白血球数 0.6×10^9 /L（基準範囲：$4.0–8.5 \times 10^9$ /L）があった。その他の関連する臨床検査値を下表に示す。好中球数減少及び白血球数減少，並びに齲歯の病歴のため，ベネトクラクスの投与を中断し，サイクル 6 の LDAC 投与を延期した。LDAC の最終投与日は投与 193 日目，ベネトクラクスの最終投与日は投与 204 日目であった。好中球数減少及び白血球数減少に対し，特定の治療的介入は報告されなかった。投与 212 日目，被験者は退院し，好中球数減少及び白血球数減少は継続していた。投与 219 日目，好中球数減少及び白血球数減少は回復したと判断された。投与 234 日目，ベネトクラクスの投与を再開し，サイクル 6 の LDAC 投与を開始したが，治験実施計画書によると，血球減少症の病歴によりベネトクラクス / プラセボの投与期間を 28 日未満に短縮することが可能であったため，ベネトクラクス / プラセボの投与期間を 21 日間に短縮して投与していた。

治験責任医師は，好中球数減少とベネトクラクス / プラセボ及び LDAC との因果関係を「関連あり」と判断した。治験依頼者は，好中球数減少とベネトクラス / プラセボ又は LDAC との因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，以前より認められていた疾患関連の好中球減少症と関連している可能性がより高いことを挙げた。

治験責任医師は，白血球数減少とベネトクラクス / プラセボ及び LDAC との因果関係を「関連あり」と判断した。治験依頼者は，白血球数減少とベネトクラス / プラセボ又は LDAC との

因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，以前より認められていた疾患関連の白血球数減少と関連している可能性がより高いことを挙げた。

Event 7 及び 8 の臨床経過：

投与 296 日目，被験者は好中球数減少及び白血球数減少のため入院した。関連する臨床検査値には，好中球数 0.08×10^9 /L（基準範囲は報告なし）及び白血球数 0.8×10^9 /L（基準範囲：4.0–8.5×10^9 /L）があった。その他の関連する臨床検査値を下表に示す。好中球数減少及び白血球数減少に対し，特定の治療的介入は報告されなかった。好中球数減少及び白血球数減少，並びに齲歯の病歴のため，ベネトクラクスの投与を中断し，サイクル 8 の LDAC 投与を延期した。LDAC の中断前の最終投与日は投与 291 日目，ベネトクラクスの中断前の最終投与日は投与 302 日目であった。投与 310 日目，被験者は退院し，好中球数減少及び白血球数減少は継続していた。投与 324 日目，好中球数減少及び白血球数減少は回復したと判断された。投与 330 日目，ベネトクラクスの投与を再開し，サイクル 8 の LDAC 投与を開始した。好中球数減少の再発はみられなかった。白血球数減少は散発的に再発し，血球数の回復のためベネトクラクス及び LDAC の投与中断を必要としたが，入院することはなかった。

治験責任医師は，好中球数減少及び白血球数減少とベネトクラクス / プラセボ及び LDAC との因果関係を「関連あり」と判断した。治験依頼者は，好中球数減少及び白血球数減少とベネトクラス / プラセボ及び LDAC との因果関係を「関連あり」と判断した。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	Neutrophils Reference Range: 2.4 to 7.56 × 10^9/L	White Blood Cells Reference Range: 4 to 8.5 × 10^9/L
Day –5 (Screening)	Not Provided	37.7
Day 1	Not provided	2.1
Day 72	0.05	0.6
Day 86	3.31 (reference range: not provided × 10^9/L)	4.3 (reference range: not provided × 10^9/L)
Day 116	0.14	0.8
Day 130	2.11	Not Provided
Day 200	0.01 (reference range: not provided × 10^9/L)	0.6
Day 219	2.38 (reference range: not provided × 10^9/L)	3.3
Day 296	0.08 (reference range: not provided × 10^9/L)	0.8
Day 324	2.48 (reference range: not provided × 10^9/L)	3.7

M13-834 試験

本項では，2 回目の中間解析（データカットオフ日：2019 年 1 月 18 日）に基づく治験総括報告書（中間報告）の要約を示す。

1.0 試験の概要

表 1. 試験の概要

治験の標題： A Phase 1/2 Study Evaluating the Safety, Pharmacokinetics and Efficacy of Venetoclax in Japanese Subjects with Hematological Malignancies	
施設数 / 実施国名：12 施設 / 日本	
治験調整医師：[redacted]	
公表文献（参考資料）：なし	
治験期間： Arm A 最初の被験者の初回来院日：2014 年 9 月 22 日 最初の被験者の初回投与日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 Arm B 最初の被験者の初回来院日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 最初の被験者の初回投与日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 Arm C 最初の被験者の初回来院日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 最初の被験者の初回投与日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 Arm D 最初の被験者の初回来院日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 最初の被験者の初回投与日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 治験終了日：試験継続中（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日終了予定） 2 回目のデータカットオフ日：2019 年 1 月 18 日	開発のフェーズ： Arm A，Arm B 及び Arm C：I Arm D：II
目的： 本試験の第 I 相パートの主要目的は，血液がん（再発 / 難治性の非ホジキンリンパ腫［以下「NHL」］及び多発性骨髄腫［以下「MM」］，再発 / 難治性の慢性リンパ性白血病［以下「CLL」］，小リンパ球性リンパ腫［以下「SLL」］，並びに再発 / 難治性又は未治療の急性骨髄性白血病［以下「AML」］）の日本人被験者を対象に，ベネトクラクスを単剤投与及び併用投与したときの安全性プロファイルを評価し，薬物動態の特性を示すことであった。副次的目的は，奏効率（以下「ORR」），無増悪期間（以下「TTP」），及び奏効期間又は寛解持続期間*（以下「DOR」）に関するベネトクラクスの効果について，予備的な有効性データを評価することであった。また，探索的に薬力学及び予測されるバイオマーカーの解析を行い，評価する計画であった。 本試験の第 II 相パートの主要目的は，日本人の再発 / 難治性の CLL の被験者を対象に，ベネトクラクスを IDEC-C2B8（以下「リツキシマブ」）と併用投与したときの有効性を評価することであった。有効性は ORR を用いて評価した。副次的目的は，完全奏効又は完全寛解*（以下「CR」）率，部分奏効又は部分寛解*（以下「PR」）率，DOR，無増悪生存期間（以下「PFS」）及び TTP を評価することであった。ベネトクラクスをリツキシマブと併用投与したときの安全性及び忍容性も併せて評価した。 *AML については，CR は完全寛解，PR は部分寛解，DOR は寛解持続期間と定義する。	

治験方法：

本試験は，非盲検，多施設共同の第 I/II 相試験であり，第 I 相パートでは日本人被験者でのベネトクラクスの安全性及び薬物動態を評価し，第 II 相パートでは日本人被験者でのベネトクラクスの有効性を評価した。

第 I 相パートにおいて，Arm A では再発 / 難治性の NHL 又は MM の被験者，Arm B では再発 / 難治性の CLL / SLL の被験者を対象に，ベネトクラクスを単剤投与したときの安全性及び薬物動態を評価した。Arm A では 4 つの用量漸増 Cohort を設定し，標準的な 3 + 3 デザインを使用して各用量での安全性を評価した。また，Arm C では，再発 / 難治性又は未治療の AML の被験者を対象に，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及び薬物動態を評価した。

第 II 相パート（Arm D）では，再発 / 難治性の CLL の被験者を対象に，ベネトクラクスをリツキシマブと併用投与したときの有効性を評価した。

なお，それぞれの Arm 及び Arm A の各 Cohort について，治験実施計画書で定められた規定用量で投与する前に，腫瘍崩壊症候群（以下「TLS」）のリスクを軽減する目的でベネトクラクスの増量期を設定した。

被験者数（計画時と解析時）：

計画時： Arm A：NHL 又は MM 被験者約 15–24 名
Arm B：CLL / SLL 被験者約 6 名
Arm C：AML 被験者 3–6 名
Arm D：CLL 被験者約 6 名

解析時： Arm A：NHL 又は MM 被験者 20 名
Arm B：CLL / SLL 被験者 6 名
Arm C：AML 被験者 6 名
Arm D：CLL 被験者 6 名

診断と主要な組入れ基準：

主な選択基準：

1. 20 歳以上の患者（AML 患者以外）
2. Eastern Cooperative Oncology Group（以下「ECOG」）の Performance status（以下「PS」）が 1 以下の患者（AML 患者以外）
3. 以下の診断及び病態を有する患者：
   - 再発 / 難治性の NHL 患者：スクリーニング時に測定可能な病変を有し，以下のいずれかの定義に該当した患者：
     - 世界保健機関（WHO）分類で定義された NHL（成熟 B 細胞腫瘍のみ）であると組織学的に診断された患者（ただし，除外基準に該当する場合を除く）
     - 治療が必要と治験責任医師が判断した患者
     - R-CHOP 療法（リツキシマブ + シクロホスファミド + ドキソルビシン + ビンクリスチン + プレドニゾロン）若しくは R-CVP 療法（リツキシマブ + シクロホスファミド + ビンクリスチン + プレドニゾロン），又はフルダラビンを含む治療等の標準治療後に再発したか，標準治療に対して難治性の患者
     - 加えて，他の根治治療の選択肢がなく，標準治療とされる選択肢をすべて実施した患者
     - 他のリンパ増殖性疾患を有する患者はアッヴィ社のメディカルモニターとの検討により適否を判断された。
   - MM 患者：治療を必要とし，過去に 1 ライン以上の治療を受けたことのある患者。導入療法，その後の造血幹細胞移植及び維持療法は 1 ラインとみなした。
     - TLS のリスクが高い MM 患者の場合，アッヴィ社のメディカルモニターと治験責任医師の協議により適格と判断された患者のみ組入れ可とした。
     - スクリーニング時に測定可能な病変を有し，以下のいずれかの定義に該当した MM 患者：
       – 血清タンパク電気泳動検査での単クローン性タンパク（以下「M タンパク」）が 1.0 g/dL 以上

– 尿タンパクの電気泳動検査（24 時間蓄尿）で M タンパクが 200 mg 以上
– 血清免疫グロブリン遊離軽鎖（FLC）値が 10 mg/dL 以上で，FLC の κ/λ 比が異常

- 再発 / 難治性の CLL / SLL 患者：TLS のリスクが高い CLL / SLL 患者は，登録前にアッヴィ社のメディカルモニターによる事前承認を必要とした。

Arm B：

- 治療が必要と治験責任医師が判断した患者
- フルダラビンを含む治療（フルダラビン＋シクロホスファミド，フルダラビン＋リツキシマブ，フルダラビン＋シクロホスファミド＋リツキシマブ）又はアルキル化剤（chlorambucil，ベンダムスチン）による治療等の標準治療後に再発したか，標準治療に対して難治性の患者
- 他の根治治療の選択肢がなく，標準治療とされる選択肢をすべて実施した患者

Arm D（再発 / 難治性の CLL 患者のみ）：

- 治療が必要と治験責任医師が判断した患者
- 1 ライン以上の治療後に再発したか，治療に対して難治性の患者
- 2008 年に改訂された CLL に関する国際ワークショップの米国国立がん研究所・ワーキンググループガイドラインに従い再発 / 難治性 CLL と診断された患者

- AML 患者：以下を満たす患者とした。
  - WHO の分類基準の定義に従って，AML であることが組織学的に診断され，以下のいずれかに該当する患者
    – 再発又は難治性の AML 患者
    – 未治療の AML 患者
  - 60 歳以上の患者
  - 未治療の AML 患者の場合，以下の定義に従って，寛解導入療法の適応とならない患者
    – 75 歳以上の AML 患者
    – 60 歳以上 74 歳以下であり，少なくとも以下のいずれかひとつに該当する併存疾患を有しているため，強力な寛解導入療法の適応とならない患者
      · ECOG PS が 2 又は 3
      · 治療を要するうっ血性心不全，駆出率 50%以下，又は慢性安定狭心症の既往
      · 一酸化炭素肺拡散能（DLCO）65%以下，又は 1 秒量（FEV1）65%以下
      · クレアチニンクリアランスが 30 mL/分以上 45 mL/分未満（修正 Cockcroft-Gault 式で算出）
      · 総ビリルビンが基準範囲の上限（以下「ULN」）の 1.5 倍を超え 3.0 倍以下の中等度の肝機能障害
      · 強力な寛解導入療法の適応とならないと治験責任医師が判断する上記以外の併存疾患を有している患者については，組入れ前に本試験のメディカルモニターの承認を得ることとした。
  - 少なくとも 12 週間以上の生存が期待できる患者
  - ECOG PS が以下の基準にあてはまる患者
    – 75 歳以上：0–2
    – 60 歳以上 74 歳以下：0–3

4. スクリーニング時の臨床検査値が以下の基準範囲内にある患者：
   - 活性化部分トロンボプラスチン時間及びプロトロンビン時間が ULN の 1.2 倍以下
   - 修正 Cockcroft-Gault 式又は 24 時間蓄尿により算出されたクレアチニンクリアランス：
     - NHL 患者：50 mL/分以上
     - MM 患者：30 mL/分以上
       クレアチニンクリアランスが 50 mL/分以下の MM 患者の場合，患者の医療上の管理について

アッヴィ社のメディカルモニターと協議することとした。
- CLL / SLL 患者：50 mL/分以上
- AML 患者：30 mL/分以上

- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ及びアラニンアミノトランスフェラーゼが ULN の 3.0 倍以下
- ビリルビンが ULN の 1.5 倍以下
  - Gilbert 症候群を有する患者の場合，アッヴィ社のメディカルモニターの許可が得られれば，ビリルビンが ULN の 1.5 倍を超えてもよいこととした。74 歳以下の AML 患者の場合は，ビリルビンが ULN の 3.0 倍未満とした。
- 十分な血液機能（詳細は治験実施計画書 5.2.1 項を参照）
  - AML 患者の場合は，ヘモグロビン値，血小板数及び末梢血好中球数について規定しないが，白血球数については除外基準に抵触しない患者

主な除外基準：

以下のいずれかの基準に合致した場合には，本試験への参加は不適格とした：

1. 他の臨床的に重要なコントロール不良の状態がみられた患者。これには，コントロール不良の全身性感染症（ウイルス性，細菌性又は真菌性），治験薬の初回投与前 1 週間以内に認められた発熱及び好中球減少症が含まれるが，これらに限定されるものではない。
2. 過去 6 ヵ月以内に腎臓，神経，精神，肺，内分泌，代謝，免疫，心血管又は肝臓の疾患の重要な既往歴があり，本試験への参加に悪影響を及ぼすと治験責任医師が判断した患者。過去 6 ヵ月以内に上述の疾患のいずれかに対して介入が必要となった患者については，治験責任医師とアッヴィ社のメディカルモニターで協議することとした。
3. 試験組入れ前 3 年以内に，MM，NHL，AML 又は CLL / SLL 以外の活動性悪性腫瘍の既往歴を有する患者。ただし，以下は除く：
   - 適切に治療された子宮頸部上皮内癌
   - 皮膚の基底細胞癌又は皮膚の限局性の有棘細胞癌
   - 根治目的で外科的に除去された（又は他の方法で治療された）限局性の悪性腫瘍
4. リヒター症候群であることが生検で確認された患者
5. 前リンパ球性白血病を有する患者
6. 以前にベネトクラクスの投与を受けた患者
7. 吸収不良症候群又は他の状態を有し，腸管からの薬物の吸収が妨げられる患者
8. 同種造血幹細胞移植を受けたことがある NHL 患者
9. 移植後リンパ球増殖症（PTLD），バーキットリンパ腫，バーキット様リンパ腫，リンパ芽球性リンパ腫 / 白血病，又はマントル細胞リンパ腫（MCL）と診断されている NHL 患者
10. 同種又は自家造血幹細胞移植を受けた CLL 患者
11. 以下に該当する AML 患者
    - 脱メチル化剤による治療を受けたことがある患者（骨髄異形成症候群［以下「MDS」］に対する他の薬剤の治療歴を有する患者は許容される）
    - 骨髄増殖性腫瘍の既往歴を有する患者
    - AML に対する前治療の数が 2 ライン以上の患者。ただし，ヒドロキシカルバミドは例外とし，サイクル 1 での使用も可能とした。
    - 同種又は自家造血幹細胞移植を受けたことがある患者
    - National Comprehensive Cancer Network（NCCN）腫瘍学臨床診療ガイドライン急性骨髄性白血病（2016 年，第 1 版）において細胞遺伝学的所見の低リスクに分類される患者。t（8;21），inv（16）t（16;16），又は t（15;17）を含む。
    - 急性前骨髄球性白血病の患者
    - 活動性の中枢神経系白血病を有する患者

- 白血球数が 25000/μL を超える患者。なお，ヒドロキシカルバミドの使用は許容される。
- 酸素の継続使用を必要とする慢性呼吸器疾患を有する患者
- 本試験登録後 16 週以内に骨髄又は造血幹細胞移植の候補となる患者
- マンニトールに対する過敏症の既往歴を有する患者

12. 活動性かつコントロール不良の自己免疫性血球減少症（2 週間以上）を有する患者。これには自己免疫性溶血性貧血及び特発性血小板減少性紫斑病を含む。
13. ヒト免疫不全ウイルス（HIV）検査結果が陽性の患者。抗レトロウイルス薬がベネトクラクスと薬物間相互作用を示す可能性があることに加え，ベネトクラクスの作用機序に基づくリンパ球減少症の発現が想定され，日和見感染のリスクを増加させる可能性があるとともに，特定の抗感染症薬と薬物間相互作用を示す可能性があるため。
14. A 型肝炎ウイルス血清学的陽性，B 型肝炎ウイルス表面抗原陽性，C 型肝炎ウイルス（以下「HCV」）抗体又は HCV－RNA が陽性の患者。B 型肝炎ウイルスワクチン接種歴を示す血清学上の徴候（すなわち抗 B 型肝炎ウイルス表面抗原［以下「HBs」］抗体陽性，抗 B 型肝炎ウイルスの核［以下「HBc」］抗体陰性）を示す患者は本試験に参加することができる。抗 HBs 抗体陽性又は抗 HBc 抗体陽性の被験者は日本肝臓学会のガイドラインに従って管理を行う。
15. 本試験への組入れ時点で，他の抗骨髄腫療法を受けている MM 患者。ビスホスホネート及び低用量副腎皮質ステロイド（例：プレドニゾン換算 10 mg［1 日 1 回経口投与］以下の副腎皮質ステロイド）の併用療法を行っている患者は本試験に参加することができる。
16. 本試験で禁止されている薬剤の投与を受けた患者，又は禁止されている食物を摂取した患者
17. 他の BCL-2 ファミリータンパク阻害薬で血小板減少症以外の重大な毒性が発現したことのある患者
18. リツキシマブの投与により，重度のアレルギー（グレード 4，又は治療中止を要するもの）又はアナフィラキシー反応を発現したことがある患者（Arm D のみ）

被験薬，用量，投与方法及びバッチ番号：

Arm A：ベネトクラクスは 1 日 1 回投与とした。ベネトクラクスの規定用量を 300 mg（Cohort 1），600 mg（Cohort 2），900 mg（Cohort 3）及び 1200 mg（Cohort 4）とする 4 つの Cohort を設定した。増量期は初回用量（1 週目）をそれぞれ 50 mg，100 mg，300 mg 及び 400 mg から開始し，その後，投与 2 週目にそれぞれ 100 mg，300 mg，600 mg 及び 800 mg，3 週目にはそれぞれの規定用量まで増量した。その後は 21 日間を 1 サイクルとして，それぞれの規定用量で継続投与した。

Arm B：ベネトクラクスは 1 日 1 回投与とした。増量期は初回用量 20 mg（1 週目）から開始し，その後，投与 2，3，4 及び 5 週目に，それぞれ 50 mg，100 mg，200 mg 及び 400 mg と増量した。その後は規定用量 400 mg で継続投与した。

Arm C：ベネトクラクスは 1 日 1 回投与とした。増量期は初回用量 100 mg（2 日目）から開始し，その後 3 及び 4 日目にそれぞれ 200 mg 及び 400 mg と増量した。その後は規定用量 400 mg で継続投与した。また，28 日間を 1 サイクルとして，アザシチジン（75 mg/m^2）を各サイクルの 1 日目から 7 日目にかけて皮下又は静脈内投与した。

Arm D：ベネトクラクスは 1 日 1 回投与とした。増量期は Arm B と同様に 5 週間かけて規定用量 400 mg まで増量し，その後は規定用量 400 mg で継続投与した。また，リツキシマブを 6 週目の 1 日目及びその後 4 週ごとに合計 6 回静脈内投与した（6 週目の 1 日目は 375 mg/m^2，その後の 4 週ごとの投与 5 回は 500 mg/m^2）。

治験薬	剤形	製造業者	バルクロット番号
ベネトクラクス	10 mg 錠	米国アッヴィ社 / アボット社	[redacted]
ベネトクラクス	50 mg 錠	米国アッヴィ社 / アボット社	[redacted]
ベネトクラクス	100 mg 錠	米国アッヴィ社 / アボット社	[redacted]
アザシチジン	100 mg 粉末注射剤	日本新薬	[redacted]
リツキシマブ	500 mg 注射剤	全薬工業	[redacted]

投与期間：

第 I 相パートの投与期間は 10 ヵ月と想定した。被験者は，継続して治験薬に忍容性があり，疾患進行が認められず，中止基準のいずれにも該当しない場合には，最後の被験者の登録日から最長 2 年間，ベネトクラクスを継続投与できるものとした。

対照薬，用量，投与方法及びバッチ番号：

該当なし

評価基準：

有効性：

試験期間中の有効性は，第 I 相パートでは ORR，TTP 及び DOR，第 II 相パートでは ORR，CR，PR，PFS，TTP 及び DOR により評価した。

薬物動態：

治験薬の薬物動態を検討するために，薬物動態測定用検体の頻回採取日を Arm ごとに設定した（Arm A はサイクル 1 の 15 日目，Arm B は投与 7 週目の 1 日目，Arm C はサイクル 2 の 5 日目，Arm D は投与 10 週目の 1 日目）。ベネトクラクス及びアザシチジンの薬物動態パラメータとして，最高血漿中濃度（以下「C_{max}」），最高血漿中濃度到達時間（以下「T_{max}」），並びにベネトクラクスの場合には血漿中濃度-時間曲線下面積（以下「AUC」）の投与後 0 時間から 24 時間までの値（以下「AUC_{0-24h}」）及びアザシチジンの場合には AUC の投与後 0 時間から t 時間までの値（AUC_{0-t}）等をノンコンパートメント法により算出した。

安全性：

試験期間中の安全性は，有害事象モニタリング，バイタルサイン，身体所見，12 誘導心電図，マルチゲートスキャン / 2 次元心エコー及び臨床検査値により評価した。

統計手法：

被験者数の設定根拠：

第 I 相パートは，用量漸増試験であり，必要な被験者数は，本試験の進行に伴う毒性の発現状況に基づいて決定された。第 II 相パートは，再発 / 難治性の CLL 被験者を対象に，ベネトクラクスをリツキシマブと併用投与したときの有効性を評価するために 6 名を組み入れることとした。被験者数 6 名は，ベネトクラクスの期待奏効率を 67%（6 名中 4 名が PR 以上），奏効率の閾値を 20%と仮定したときに，一標本 χ^2 検定で片側有意水準 2.5%とした場合の検出力は 78%となり，95%信頼区間の下限値が 20%を上回る被験者数として算出された。

解析対象集団：

特に規定しない限り，有効性，薬物動態及び安全性の解析は，治験薬が 1 回以上投与されたすべての被験者を対象とした。

有効性：

第 I 相パートの各 Arm における主な有効性の評価項目を以下に示す。

Arm A：ORR，TTP，DOR

Arm B：ORR，CR / CRi*率，PR / nPR#率，PFS，TTP，DOR

Arm C：ORR，CR 率，CRi*率，CRh 率，CR + CRi 率，CR + CRh 率，TTP，DOR，OS，ベースライン後に輸血非依存（赤血球及び血小板）となった被験者の割合と期間

第 II 相パートの有効性の主要解析では ORR を評価し、副次的解析では，CR 率，PR 率，PFS，TTP，DOR を評価した。95%信頼区間を Clopper-Pearson 正確法により算出した。

*CRi：骨髄回復が不完全な完全奏効（CLL の評価に適用），血球数回復が不完全な完全寛解（AML の評価に適用）

#nPR：結節性部分奏効（CLL の評価に適用）

薬物動態：

ベネトクラクス，アザシチジン及びリツキシマブの血漿中濃度及び薬物動態パラメータを被験者ごと及び Cohort 別に表で示し，各採血時点及び各パラメータの要約統計量を算出した。ベネトクラクスの薬物動態パラメータは，薬物動態測定用検体の頻回採取日のデータに基づいて評価することとした。アザシチジンの薬物動態パラメータは，Arm C のサイクル 2 の 5 日目のデータに基づいて評価することとした。ベネトクラクスについては，曝露の用量比例性を評価するために，すべての Arm のデータを使用して分散分析を行った。

安全性：

安全性の解析は，有害事象，重篤な有害事象，すべての死亡，臨床検査値及びバイタルサインの変化について実

施した。

要約 / 結論：

今回の中間解析に基づく治験総括報告書（中間報告）は，Arm A，Arm B，Arm C 及び Arm D の人口統計学的，有効性，薬物動態データ及び安全性を含めた。

被験者の内訳：

2019 年 1 月 18 日のデータカットオフ日時点で，38 名の被験者が本試験に組み入れられ，治験薬の投与を 1 回以上受けた。本試験の各 Arm のベネトクラクスの規定用量及び被験者数は，以下のとおりであった。

- Arm A：NHL 及び MM 被験者合計 20 名（NHL 被験者 18 名，MM 被験者 2 名）
  （規定用量：300 mg［Cohort 1］3 名，600 mg［Cohort 2］7 名，900 mg［Cohort 3］7 名，1200 mg［Cohort 4］3 名）
- Arm B：CLL / SLL 被験者（規定用量：400 mg）6 名
- Arm C：AML 被験者（規定用量：400 mg）6 名
- Arm D：CLL 被験者（規定用量：400 mg）6 名

有効性の結果：

Arm A（再発 / 難治性の NHL 又は MM：ベネトクラクス単剤投与）

Arm A には合計 20 名（Cohort 1：3 名，Cohort 2：7 名，Cohort 3：7 名，Cohort 4：3 名）の再発 / 難治性の NHL 又は MM 患者が組み入れられ，すべての被験者にベネトクラクスが単剤投与された。Cohort 2 の 1 名にベネトクラクス最終投与後 30 日以内に用量制限毒性（以下「DLT」）（薬疹）が認められたが，そのほかの Cohort では DLT は認められなかった。どの Cohort でも DLT の発現割合は 33.3%未満であったことから，本試験で検討した範囲内では最大耐量には到達しなかった。

Arm A では治験薬が投与されたすべての被験者 20 名（NHL：18 名，MM：2 名）を解析対象とした。データカットオフ日時点での 20 名のベネトクラクスの投与期間の中央値は 119.5 日（範囲：2–1505 日）であった。NHL 被験者における ORR は 55.6%（CR：16.7%［3 名］，PR：38.9%［7 名］）であり，DOR の中央値は 9.7 ヵ月（95%信頼区間：2.4–27.7 ヵ月）であった。NHL 被験者における TTP の中央値は 5.9 ヵ月（95%信頼区間：1.6–11.5 ヵ月）であった。推定 6 ヵ月無増悪率は 47.2%（95%信頼区間：23.1%–68.1%），推定 12 ヵ月無増悪率は 23.6%（95%信頼区間：7.3%–45.0%），推定 24 ヵ月無増悪率は 11.8%（95%信頼区間：2.0%–31.3%）であった。MM の 2 名はいずれも疾患進行となり，奏効は達成できなかった。MM 被験者の TTP の中央値は 1.2 ヵ月（95%信頼区間：0.5–1.9 ヵ月）であった。

Arm B（再発 / 難治性の CLL / SLL：ベネトクラクス単剤投与）

Arm B には 6 名の再発 / 難治性の CLL / SLL 患者が組み入れられ，すべての被験者にベネトクラクス 400 mg が単剤投与された。すべての被験者を解析対象とした。データカットオフ日時点でのベネトクラクスの投与期間の中央値は 848.0 日（範囲：289–1082 日）であった。Arm B の ORR は 100.0%（CR：16.7%［1 名］，PR：83.3%［5 名］）であった。Arm B では事前に有効性の主要評価項目を設定していなかったが，6 名すべての被験者が CR 又は PR を達成したことから，ベネトクラクスの単剤投与は再発 / 難治性 CLL / SLL 患者に対して有効であることが示唆された。推定 12 ヵ月無増悪生存率は 100%（95%信頼区間：100.0%–100.0%），推定 24 ヵ月無増悪生存率は 66.7%（95%信頼区間：19.5%–90.4%）であった。

Arm C（再発 / 難治性又は未治療の AML：ベネトクラクスとアザシチジンの併用投与）

Arm C には 6 名の再発 / 難治性又は未治療の AML 患者が組み入れられ，すべての被験者にベネトクラクス 400 mg 及びアザシチジン 75 mg/m^2 が併用投与された。すべての被験者を解析対象とした。データカットオフ日時点でのベネトクラクスの投与期間の中央値は 266.0 日（範囲：20–578 日）であった。ORR（CR + CRi + PR）は 83.3%（95%信頼区間：35.9%–99.6%）（6 名中 5 名）であり，その内訳は CR が 3 名，CRi が 2 名であった。また，1 名は，治療抵抗（以下「RD」）となった。CR 率は 50.0%（95%信頼区間：11.8%–88.2%），CRi 率は 33.3%（95%信頼区間：4.3%–77.7%）であり，CR + CRi 率は 83.3%（95%信頼区間：35.9%–99.6%）であった。最初に CR 又は CRi になるまでの期間の中央値は 1.0 ヵ月（範囲：0.8–5.5 ヵ月）であり，最良効果が CR 又は CRi になるまでの期間の中央値は 4.5 ヵ月（範囲：0.8–16.0 ヵ月）であった。6 ヵ月時点及び 12 ヵ月時点での推定 CR + CRi 率はいずれも 50.0%（95%信頼区間：5.8%–84.5%）であった。TTP の中央値は 6.2 ヵ月（95%信頼区

間：5.1 ヵ月 – –）であった。今回のデータカットオフ日時点では 6 名のうち 4 名が生存しており，3 名は治験薬を投与中であった。ベースライン後に輸血非依存（赤血球及び血小板）となった被験者は 3 名（50.0%［95%信頼区間：11.8%–88.2%］），赤血球輸血非依存となった被験者は 4 名（66.7%［95%信頼区間：22.3%–95.7%］），血小板輸血非依存となった被験者は 3 名（50.0%［95%信頼区間：11.8%–88.2%］）であった。ベースライン後の輸血非依存（赤血球及び血小板）であった期間の中央値は 323.0 日（範囲：137–494 日），赤血球輸血非依存であった期間の中央値は 230.0 日（範囲：57–494 日），血小板輸血非依存であった期間の中央値は 347.0 日（範囲：165–563 日）であった。

Arm D（再発 / 難治性の CLL：ベネトクラクスとリツキシマブの併用投与）

Arm D には 6 名の再発 / 難治性の CLL 患者が組み入れられ，すべての被験者にベネトクラクス 400 mg 及びリツキシマブが併用投与された。すべての被験者を解析対象とした。データカットオフ日時点で投与 22 週目以上の評価が可能であった被験者は 6 名中 4 名であり，ベネトクラクスの投与期間の中央値は 410.0 日（範囲：82–460 日）と Arm B よりも曝露期間が短かった。6 名中 4 名が CR であり，ORR は 66.7%（95%信頼区間：22.3%–95.7%）であった。ORR の閾値は事前に 20%と設定されており，95%信頼区間の下限値は 20%を上回ることが確認された。本試験で 6 名中 4 名が CR を達成したことから，再発 / 難治性 CLL 患者に対するベネトクラクス及びリツキシマブ併用投与の有効性が支持された。推定 12 ヵ月無増悪生存率は 83.3%（95%信頼区間：27.3%–97.5%）であった。

薬物動態の結果：

ベネトクラクスの T_{max} の中央値は，いずれの Arm 及び Cohort においてもベネトクラクスの投与後 6.0–7.5 時間の範囲内であり，400 mg を投与したときの C_{max} の平均値は 2.08–2.23 µg/mL，$AUC_{0\text{-}24h}$ の平均値は 31.0–36.7 µg•hr/mL であった。各来院時のベネトクラクス 400 mg 投与前の血漿中濃度の平均値は，0.104–0.951 µg/mL の範囲であった。すべての被験者の定常状態時のデータを併合した結果，300–1200 mg の用量範囲では，C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ はいずれも用量比例性のあることが示唆された。

安全性の結果：

全体として，本試験で認められた有害事象は一貫性があり，ベネトクラクスの既知の安全性プロファイル及び血液腫瘍を有する高齢で前治療を受けた集団で予測される事象であった。

また，日本人被験者で新たな安全性上の問題点は認められなかった。TLS はベネトクラクスの既知のリスクであるが，本試験では有害事象として TLS は報告されず，Laboratory TLS の基準に該当する被験者も認められなかった。

Arm A（再発 / 難治性の NHL 又は MM：ベネトクラクス単剤投与）

Arm A の各 Cohort の有害事象発現状況は類似していた。有害事象は Arm A のすべての被験者に発現した。Arm A 全体で最も発現割合の高かった有害事象はリンパ球減少症（16 名［80.0%］）であり，次いで好中球減少症及び悪心（各 12 名［60.0%］）であった。治験薬投与終了後 30 日以内に死亡した被験者は，いずれの Cohort でも認められなかったが，ベネトクラクスの投与終了後 30 日以上経過した後に，NHL 被験者 1 名（Cohort 3）が併発していたリンパ腫の増悪（びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫）により死亡した。データカットオフ日時点までに，重篤な有害事象が Arm A 全体で 4 名（20.0%）に発現した。これらの重篤な有害事象（肺炎，心不全，疾患進行，びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫［死亡：前出］）はいずれも NHL 被験者に発現し，ベネトクラクスとの因果関係「関連なし」と判断された。MM 被験者では重篤な有害事象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被験者は Arm A 全体で 2 名（10.0%），ベネトクラクスの投与中断に至った被験者は 6 名（30.0%）であった。いずれも NHL 被験者であり，MM 被験者では治験薬の投与中止，中断 / 延期又は減量に至った有害事象は認められなかった。

なお、「有効性の結果」に記載したとおり，Cohort 2 の 1 名でベネトクラクス最終投与後 30 日以内に DLT（薬疹）が認められたが，その他の Cohort では DLT は認められなかった。

Arm B（再発 / 難治性の CLL / SLL：ベネトクラクス単剤投与）

Arm B で治験薬が投与されたすべての被験者（6 名）に有害事象が発現した。発現割合の高かった有害事象（50%以上）は，好中球減少症（6 名［100.0%］）及びリンパ球減少症（5 名［83.3%］）であった。6 名のうち 1 名が治験薬投与終了後 30 日超経過後に疾患進行ではない事象（骨髄異形成症候群）により死亡した。重篤な有害事象は 2 名（33.3%）に発現した。ベネトクラクスの投与中止に至った有害事象として，骨髄異形成症候群

が 1 名（16.7%）に発現した。ベネトクラクスの投与中断 / 延期に至った有害事象は 3 名（50.0%）に発現した。ベネトクラクスの減量に至った有害事象として，好中球減少症が 1 名（16.7%）に発現した。

Arm C（再発 / 難治性又は未治療の AML：ベネトクラクスとアザシチジンの併用投与）

Arm C で治験薬が投与された被験者 6 名のうち 5 名（83.3%）に有害事象が発現した。発現割合の高かった有害事象（50%以上）は，リンパ球減少症及び発熱（各 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，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。6 名のうち 2 名が死亡した。死亡した 2 名のうち 1 名は，212 日目（治験薬最終投与後 30 日以内）に自宅で転倒し，脳出血を伴う左半身の脱力のため入院したが，同日に死亡した。なお，当該被験者は 186 日目に治験実施計画書に従って疾患進行のため治験薬の投与を中止していた（ベネトクラクス及びアザシチジンの最終投与日はそれぞれ 186 日目及び 170 日目であった）。別の 1 名は，治験薬最終投与後 30 日超経過後に疾患進行のため死亡した。重篤な有害事象は 3 名（50.0%）に発現した。治験薬（ベネトクラクス及びアザシチジン）の投与中止に至った有害事象として肺感染が 1 名（16.7%）に発現した。ベネトクラクスの投与中断に至った有害事象は 2 名（33.3%）に発現した。治験薬の減量に至った有害事象は認められなかったが，アザシチジンの投与延期に至った有害事象が 4 名に発現し，そのうち 2 名がベネトクラクスの投与を中断した。

Arm D（再発 / 難治性の CLL：ベネトクラクスとリツキシマブの併用投与）

Arm D で治験薬が投与されたすべての被験者（6 名）に有害事象が発現した。発現割合の高かった有害事象（50%以上）は，好中球減少症（5 名［83.3%］），リンパ球減少症，白血球減少症，悪心及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（各 4 名［66.7%］），血小板減少症及び倦怠感（各 3 名［50.0%］）であった。死亡は認められなかったが，重篤な有害事象が 2 名（33.3%）に発現した。ベネトクラクスの投与中止に至った有害事象として，血小板減少症が 1 名（16.7%）に発現した（リツキシマブの投与も中止した）。ベネトクラクスの投与中断に至った有害事象は 4 名（66.7%）に発現した（1 名は細菌性肺炎，紫斑及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加，1 名は好中球減少症，1 名は尿路感染，1 名は高リン酸塩血症）。ベネトクラクスの減量に至った有害事象は 2 名（33.3%）に発現した（1 名は好中球減少症，1 名は好中球減少症，細菌性肺炎及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加）。

ベネトクラクスの特定されたリスクである好中球減少症関連事象（グレード 3 以上）は，本試験のすべての被験者 38 名のうち 27 名に発現した。各 Arm における好中球減少症関連事象（グレード 3 以上）の発現割合は，Arm A が 20 名中 11 名（55.0%），Arm B が 6 名中 6 名（100%），Arm C が 6 名中 5 名（83.3%），Arm D が 6 名中 5 名（83.3%）であった。好中球減少症による死亡やベネトクラクスの投与中止は認められなかった。好中球減少症関連事象（グレード 3 以上）により，3 名（7.9%）がベネトクラクスの減量，5 名（13.2%）がベネトクラクスの投与中断に至った。好中球減少症関連事象は用量変更及び本事象に対する標準的な支持療法（顆粒球コロニー刺激因子［以下「G-CSF」］）により管理可能であった。リンパ球減少症はベネトクラクスの薬理学的な標的効果によるものであり，最も注目すべき有害事象である。リンパ球減少症の各 Arm における発現割合は Arm A が 20 名中 16 名（80.0%），Arm B が 6 名中 5 名（83.3%），Arm C が 6 名中 4 名（66.7%），Arm D が 6 名中 4 名（66.7%）であった。リンパ球減少症関連事象による死亡，ベネトクラクスの投与中止，中断及び減量は認められなかった。リンパ球減少症関連事象も支持療法により管理可能であった。感染症関連事象については，Arm A でグレード 3 以上の感染症が 3 名に発現し，いずれもベネトクラクスとの因果関係「関連なし」と判断されたが，3 名ともベネトクラクスの投与を中断した。また，Arm A では死亡に至った有害事象及びベネトクラクスの投与中止に至った特に注目すべき有害事象に該当する感染症関連事象は認められなかった。また，Arm B 及び Arm D では各 2 名にグレード 3 以上の感染症関連事象が発現し，重篤な感染症関連事象は Arm B では 2 名，Arm D では 1 名に発現した。Arm C では 6 名中 5 名に感染症関連事象が発現し，そのうち 4 名はグレード 3 以上の感染症関連事象であった。

本試験の結果，日本人被験者でベネトクラクス 1200 mg までの忍容性が確認された。ベネトクラクスに関するリスクについては，ベネトクラクスの作用機序から予測できるものであり，標準的な支持療法によって管理可能であった。

結論：

本試験で対象とした日本人の血液がん患者におけるベネトクラクスの忍容性は良好であった。以下に本試験の主要な結果を示す。

- 日本人にベネトクラクスを単剤投与，並びにベネトクラクスをリツキシマブ又はアザシチジンと併用投与したときの安全性プロファイルは，これまでに実施した臨床試験と同様であると考えられ，

新たな安全性シグナルは認められなかった。安全性に関する日本人特有の懸念も認められなかった。

- TLS のリスクは，増量期を含む TLS 予防管理法，投与中断及びその他の標準的な支持療法により管理可能であり，日本人を対象とした本試験でも TLS は認められなかった。
- 好中球減少症関連事象のリスクは，用量変更及びその他の標準的な支持療法により管理可能であった。
- ベネトクラクスの T_{max} の中央値は，本試験で検討したいずれの Arm 及び Cohort においても投与後 6.0–7.5 時間の範囲内であり，ベネトクラクスの規定用量 400 mg での定常状態の C_{max} の平均値は 2.08–2.23 µg/mL，$AUC_{0\text{-}24h}$ の平均値は 31.0–36.7 µg•hr/mL であった。各来院時のベネトクラクス 400 mg 投与前の濃度の平均値は，0.104–0.951 µg/mL の範囲内であった。すべての Arm の被験者の定常状態時データを併合した結果，300–1200 mg の用量範囲では，C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ はいずれも用量比例性であることが示唆された。
- データカットオフ日時点での各 Arm におけるベネトクラクスの投与期間の中央値は，Arm A（再発 / 難治性の NHL 又は MM：単剤投与）では 119.5 日（範囲：2–1505 日），Arm B（再発 / 難治性の CLL / SLL：単剤投与）では 848.0 日（範囲：289–1082 日），Arm C（再発 / 難治性又は未治療の AML：併用投与）では 266.0 日（範囲：20–578 日），Arm D（再発 / 難治性の CLL：併用投与）では 410.0 日（範囲：82–460 日）であった。
- データカットオフ日時点でのベネトクラクスの投与期間の中央値は，再発 / 難治性の NHL 被験者では 161 日（範囲：2–1505 日），MM 被験者では 74.5 日（範囲：72–77 日）であった。
- Arm A（NHL 被験者 18 名）の ORR は 55.6%（CR：16.7%［3 名］，PR：38.9%［7 名］）であり，DOR の中央値は 9.7 ヵ月（95%信頼区間：2.4–27.7 ヵ月）であった。NHL 被験者における TTP の中央値は 5.9 ヵ月（95%信頼区間：1.6–11.5 ヵ月）であった。推定 6 ヵ月無増悪率は 47.2%（95%信頼区間：23.1%–68.1%），推定 12 ヵ月無増悪率は 23.6%（95%信頼区間：7.3%–45.0%），推定 24 ヵ月無増悪率は 11.8%（95%信頼区間：2.0%–31.3%）であった。Arm A（MM 被験者 2 名）の TTP の中央値は 1.2 ヵ月（95%信頼区間：0.5–1.9 ヵ月）であった。2 名とも疾患進行となり，奏効は達成できなかった。
- Arm B（再発 / 難治性の CLL / SLL：単剤投与）では治験薬投与被験者 6 名のうち 1 名が CR，5 名が PR であり，ORR は 100.0%（95%信頼区間：54.1%–100.0%）であった。
- Arm D（再発 / 難治性の CLL：併用投与）は Arm B よりも曝露期間が短かったが，治験薬投与被験者 6 名のうち 4 名が CR であり，ORR は 66.7%（95%信頼区間：22.3%–95.7%）であった。
- Arm D では治験薬投与被験者 6 名のうち 4 名が CR を達成したことから，再発 / 難治性 CLL 患者にベネトクラクスをリツキシマブと併用投与したときの有効性が支持された。Arm B では事前に有効性についての主要なエンドポイント及び解析を設定していなかったものの，6 名すべての被験者に CR 又は PR が認められたことから，再発 / 難治性の CLL / SLL 患者におけるベネトクラクスの単剤投与の臨床的有効性が示された。
- Arm C（再発 / 難治性又は未治療の AML：併用投与）では，ORR（CR + CRi + PR）は 83.3%（95%信頼区間：35.9%–99.6%）（6 名中 5 名）であり，その内訳は CR が 3 名，CRi が 2 名であった。残りの 1 名は RD となった。CR 率は 50.0%（95%信頼区間：11.8%–88.2%），CRi 率は 33.3%（95%信頼区間：4.3%–77.7%）であり，CR + CRi 率は 83.3%（95%信頼区間：35.9%–99.6%）であった。最初に CR 又は CRi になるまでの期間の中央値は 1.0 ヵ月（範囲：0.8–5.5 ヵ月）であり，最良効果が CR 又は CRi になるまでの期間の中央値は 4.5 ヵ月（範囲：0.8–16.0 ヵ月）であった。6 ヵ月及び 12 ヵ月時点での推定 CR + CRi 率はいずれも 50.0%（95%信頼区間：5.8%–84.5%）であった。TTP の中央値は 6.2 ヵ月（95%信頼区間：5.1 ヵ月––）であった。今回のデータカットオフ日時点では 6 名中 4 名が生存しており，3 名は治験薬を投与中であった。ベースライン後に輸血非依存（赤血球及び血小板）となった被験者は 3 名（50.0%［95%信頼区間：11.8%–88.2%］），赤血球輸血非依存となった被験者は 4 名（66.7%［95%信頼区間：22.3%–95.7%］），血小板輸血非依存となった被験者は 3 名（50.0%［95%信頼区間：11.8%–88.2%］）であった。ベースライン後の輸血非依存（赤血球及び血小板）であった期間の中央値は 323.0 日（範囲：137–494 日），赤血球輸血非依存であった期間の中央値は 230.0 日（範囲：57–494 日），血小板輸血非依存であった期間の中央値は 347.0 日（範囲：165–563 日）であった。

- 日本人の血液がん患者では，ベネトクラクスの全般的なベネフィット / リスクのバランスは良好であり，安全性プロファイルは許容できるものであった。
- ベネトクラクスの CLL / SLL に対する単剤投与，及び CLL に対するリツキシマブとの併用投与で選択した 1 日用量はいずれも 400 mg であり，日本人の CLL / SLL 患者におけるベネトクラクスの 1 日用量は 400 mg が適切であると考えられた。
- 日本人の再発 / 難治性又は未治療の AML 患者にアザシチジンと併用投与するときのベネトクラクスの 1 日用量は 400 mg が適切であると考えられた。

本試験で発現した有害事象の一覧表を以下に示す。

表 2：すべての有害事象（Arm A）（M13-834 試験）
表 3：すべての有害事象（Arm B，C，D，すべての Arm）（M13-834 試験）
表 4：ベネトクラクスとの因果関係「関連あり」の有害事象（Arm A）（M13-834 試験）
表 5：ベネトクラクスとの因果関係「関連あり」の有害事象（Arm B，C，D，すべての Arm）（M13-834 試験）
表 6：アザシチジンとの因果関係「関連あり」の有害事象（Arm C）（M13-834 試験）
表 7：死亡に至った有害事象（Arm A）（M13-834 試験）
表 8：死亡に至った有害事象（Arm B，C，D，すべての Arm）（M13-834 試験）
表 9：重篤な有害事象（Arm A）（M13-834 試験）
表 10：重篤な有害事象（Arm B，C，D，すべての Arm）（M13-834 試験）
表 11：ベネトクラクスの投与中止に至った有害事象（Arm A）（M13-834 試験）
表 12：ベネトクラクスの投与中止に至った有害事象（Arm B，C，D，すべての Arm）（M13-834 試験）
表 13：アザシチジンの投与中止に至った有害事象（Arm C）（M13-834 試験）

表 2. すべての有害事象（Arm A）（M13-834 試験）

	VENETOCLAX ARM A									
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 21.0 PREFERRED TERM	COHORT 1 (N=3)		COHORT 2 (N=7)		COHORT 3 (N=7)		COHORT 4 (N=3)		TOTAL (N=20)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
ANY ADVERSE EVENT	3	(100)	7	(100)	7	(100)	3	(100)	20	(100)
血液およびリンパ系障害										
貧血	1	(33.3)	4	(57.1)	1	(14.3)	0		6	(30.0)
発熱性好中球減少症	0		0		0		0		0	
白血球減少症	2	(66.7)	4	(57.1)	4	(57.1)	0		10	(50.0)
リンパ球減少症	3	(100)	5	(71.4)	5	(71.4)	3	(100)	16	(80.0)
好中球減少症	3	(100)	4	(57.1)	5	(71.4)	0		12	(60.0)
血小板減少症	2	(66.7)	0		1	(14.3)	0		3	(15.0)
---	---		---		---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	3	(100)	6	(85.7)	7	(100)	3	(100)	19	(95.0)
心臓障害										
狭心症	1	(33.3)	0		0		0		1	(5.0)
心房細動	0		0		0		0		0	
心不全	0		1	(14.3)	0		0		1	(5.0)

表 2. すべての有害事象（Arm A）（M13-834 試験）（続き）

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 21.0 PREFERRED TERM	VENETOCLAX ARM A COHORT 1 (N=3)		COHORT 2 (N=7)		COHORT 3 (N=7)		COHORT 4 (N=3)		TOTAL (N=20)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	1	(33.3)	1	(14.3)	0		0		2	(10.0)
耳および迷路障害										
耳鳴	0		0		0		0		0	
回転性めまい	0		0		0		0		0	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0		0		0		0		0	
眼障害										
白内障	0		0		0		0		0	
眼乾燥	0		0		1	(14.3)	0		1	(5.0)
角膜炎	0		0		0		0		0	
黄斑浮腫	0		0		1	(14.3)	0		1	(5.0)

表 2. すべての有害事象（Arm A）（M13-834 試験）（続き）

	VENETOCLAX ARM A									
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 21.0 PREFERRED TERM	COHORT 1 (N=3)		COHORT 2 (N=7)		COHORT 3 (N=7)		COHORT 4 (N=3)		TOTAL (N=20)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0		0		2	(28.6)	0		2	(10.0)
胃腸障害										
腹痛	0		0		1	(14.3)	1	(33.3)	2	(10.0)
下腹部痛	0		1	(14.3)	0		0		1	(5.0)
上腹部痛	1	(33.3)	0		0		0		1	(5.0)
肛門出血	0		0		0		0		0	
慢性胃炎	0		0		0		0		0	
便秘	0		0		0		2	(66.7)	2	(10.0)
齲歯	0		0		0		0		0	
下痢	1	(33.3)	4	(57.1)	0		1	(33.3)	6	(30.0)
胃炎	0		1	(14.3)	0		2	(66.7)	3	(15.0)
歯肉痛	0		1	(14.3)	0		1	(33.3)	2	(10.0)
吐血	0		0		1	(14.3)	0		1	(5.0)
痔核	0		0		0		0		0	
腸管狭窄	0		0		0		0		0	
大腸潰瘍	0		0		0		0		0	

表 2. すべての有害事象（Arm A）（M13-834 試験）（続き）

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 21.0 PREFERRED TERM	VENETOCLAX ARM A COHORT 1 (N=3)		COHORT 2 (N=7)		COHORT 3 (N=7)		COHORT 4 (N=3)		TOTAL (N=20)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
大腸ポリープ	0		0		0		0		0	
悪心	1	(33.3)	5	(71.4)	5	(71.4)	1	(33.3)	12	(60.0)
肛門周囲痛	0		0		0		0		0	
口内炎	1	(33.3)	0		0		1	(33.3)	2	(10.0)
舌変色	0		0		0		0		0	
歯痛	2	(66.7)	0		0		0		2	(10.0)
嘔吐	1	(33.3)	2	(28.6)	2	(28.6)	2	(66.7)	7	(35.0)
---	---		---		---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	2	(66.7)	6	(85.7)	5	(71.4)	3	(100)	16	(80.0)
一般・全身障害および投与部位の状態										
カテーテル留置部位腫脹	0		0		0		0		0	
胸部不快感	0		1	(14.3)	0		0		1	(5.0)
悪寒	0		0		0		0		0	
疾患進行	0		0		0		1	(33.3)	1	(5.0)
顔面浮腫	0		0		0		0		0	
疲労	0		2	(28.6)	0		0		2	(10.0)

表 2. すべての有害事象（Arm A）（M13-834 試験）（続き）

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 21.0 PREFERRED TERM	VENETOCLAX ARM A COHORT 1 (N=3) n	(%)	COHORT 2 (N=7) n	(%)	COHORT 3 (N=7) n	(%)	COHORT 4 (N=3) n	(%)	TOTAL (N=20) n	(%)
インフルエンザ様疾患	0		0		0		0		0	
注射部位反応	0		0		0		0		0	
医療機器関連損傷	0		1	(14.3)	0		0		1	(5.0)
倦怠感	1	(33.3)	0		0		0		1	(5.0)
粘膜の炎症	1	(33.3)	0		0		0		1	(5.0)
腎疾患による浮腫	0		1	(14.3)	0		0		1	(5.0)
発熱	0		1	(14.3)	0		1	(33.3)	2	(10.0)
---	---		---		---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	1	(33.3)	4	(57.1)	0		2	(66.7)	7	(35.0)
肝胆道系障害										
胆管結石	0		0		0		0		0	
胆石症	0		0		0		0		0	
肝障害	0		0		0		0		0	
---	---		---		---		---		---	

表 2. すべての有害事象（Arm A）（M13-834 試験）（続き）

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 21.0 PREFERRED TERM	VENETOCLAX ARM A COHORT 1 (N=3) n	(%)	COHORT 2 (N=7) n	(%)	COHORT 3 (N=7) n	(%)	COHORT 4 (N=3) n	(%)	TOTAL (N=20) n	(%)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0		0		0		0		0	
免疫系障害										
過敏症	0		0		0		0		0	
低γグロブリン血症	0		0		0		0		0	
季節性アレルギー	0		0		0		0		0	
---	---		---		---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0		0		0		0		0	
感染症および寄生虫症										
細菌感染	0		0		0		0		0	
気管支炎	0		0		0		0		0	
蜂巣炎	0		0		0		0		0	
結膜炎	0		2	(28.6)	0		0		2	(10.0)
膀胱炎	1	(33.3)	1	(14.3)	0		0		2	(10.0)
医療機器関連感染	0		1	(14.3)	0		0		1	(5.0)
帯状疱疹	0		0		0		0		0	

表 2. すべての有害事象（Arm A）（M13-834 試験）（続き）

	VENETOCLAX ARM A									
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 21.0 PREFERRED TERM	COHORT 1 (N=3)		COHORT 2 (N=7)		COHORT 3 (N=7)		COHORT 4 (N=3)		TOTAL (N=20)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
播種性帯状疱疹	0		0		0		0		0	
インフルエンザ	2	(66.7)	1	(14.3)	0		1	(33.3)	4	(20.0)
口唇感染	0		0		0		0		0	
肺感染	0		0		0		0		0	
上咽頭炎	1	(33.3)	1	(14.3)	3	(42.9)	2	(66.7)	7	(35.0)
咽頭炎	0		0		0		0		0	
肺炎	1	(33.3)	0		0		0		1	(5.0)
細菌性肺炎	0		0		0		0		0	
真菌性肺炎	0		0		0		0		0	
敗血症	0		0		0		0		0	
敗血症性ショック	0		0		0		0		0	
副鼻腔炎	1	(33.3)	0		0		0		1	(5.0)
皮膚感染	1	(33.3)	0		0		0		1	(5.0)
レンサ球菌感染	0		1	(14.3)	0		0		1	(5.0)
股部白癬	0		1	(14.3)	0		0		1	(5.0)
上気道感染	1	(33.3)	1	(14.3)	1	(14.3)	1	(33.3)	4	(20.0)
尿路感染	0		0		0		0		0	

表 2. すべての有害事象（Arm A）（M13-834 試験）（続き）

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 21.0 PREFERRED TERM	VENETOCLAX ARM A COHORT 1 (N=3) n	(%)	COHORT 2 (N=7) n	(%)	COHORT 3 (N=7) n	(%)	COHORT 4 (N=3) n	(%)	TOTAL (N=20) n	(%)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	2	(66.7)	5	(71.4)	4	(57.1)	3	(100)	14	(70.0)
傷害、中毒および処置合併症										
節足動物咬傷	0		0		0		0		0	
歯科修復不成功	1	(33.3)	1	(14.3)	0		0		2	(10.0)
転倒	0		0		0		0		0	
骨折	0		1	(14.3)	0		0		1	(5.0)
手骨折	0		0		0		0		0	
注入に伴う反応	0		2	(28.6)	0		0		2	(10.0)
処置による疼痛	0		0		0		1	(33.3)	1	(5.0)
創合併症	0		0		0		0		0	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	1	(33.3)	4	(57.1)	0		1	(33.3)	6	(30.0)
臨床検査										
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0		2	(28.6)	1	(14.3)	0		3	(15.0)
アミラーゼ増加	0		1	(14.3)	0		0		1	(5.0)

表 2. すべての有害事象（Arm A）（M13-834 試験）（続き）

	VENETOCLAX ARM A									
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 21.0 PREFERRED TERM	COHORT 1 (N=3)		COHORT 2 (N=7)		COHORT 3 (N=7)		COHORT 4 (N=3)		TOTAL (N=20)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0		3	(42.9)	0		0		3	(15.0)
血中アルブミン減少	0		1	(14.3)	0		0		1	(5.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	0		1	(14.3)	0		0		1	(5.0)
血中ビリルビン増加	0		0		0		0		0	
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0		0		1	(14.3)	0		1	(5.0)
血中クレアチニン増加	0		1	(14.3)	0		0		1	(5.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	0		0		0		0		0	
血中リン増加	0		0		0		1	(33.3)	1	(5.0)
血中尿酸増加	0		0		0		0		0	
尿中血陽性	1	(33.3)	0		0		0		1	(5.0)
C－反応性蛋白増加	0		1	(14.3)	0		0		1	(5.0)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0		0		1	(14.3)	0		1	(5.0)
ヘモグロビン減少	0		0		0		0		0	
リパーゼ増加	0		0		1	(14.3)	0		1	(5.0)
血小板数減少	0		0		0		0		0	
血小板数増加	0		1	(14.3)	0		0		1	(5.0)
体重減少	0		2	(28.6)	1	(14.3)	0		3	(15.0)

表 2. すべての有害事象（Arm A）（M13-834 試験）（続き）

	VENETOCLAX ARM A									
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 21.0 PREFERRED TERM	COHORT 1 (N=3)		COHORT 2 (N=7)		COHORT 3 (N=7)		COHORT 4 (N=3)		TOTAL (N=20)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
体重増加	0		0		0		0		0	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	1	(33.3)	5	(71.4)	2	(28.6)	1	(33.3)	9	(45.0)
代謝および栄養障害										
食欲減退	1	(33.3)	3	(42.9)	1	(14.3)	0		5	(25.0)
高カルシウム血症	0		0		0		1	(33.3)	1	(5.0)
高血糖	0		1	(14.3)	0		0		1	(5.0)
高カリウム血症	0		0		1	(14.3)	0		1	(5.0)
高ナトリウム血症	0		0		0		0		0	
高リン酸塩血症	0		0		0		0		0	
高トリグリセリド血症	0		1	(14.3)	0		0		1	(5.0)
高尿酸血症	0		0		1	(14.3)	0		1	(5.0)
低アルブミン血症	0		1	(14.3)	0		0		1	(5.0)
低カルシウム血症	0		0		0		0		0	
低カリウム血症	0		2	(28.6)	0		0		2	(10.0)
低マグネシウム血症	1	(33.3)	0		0		0		1	(5.0)

表 2. すべての有害事象（Arm A）（M13-834 試験）（続き）

	VENETOCLAX ARM A									
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 21.0 PREFERRED TERM	COHORT 1 (N=3)		COHORT 2 (N=7)		COHORT 3 (N=7)		COHORT 4 (N=3)		TOTAL (N=20)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
低ナトリウム血症	0		0		1	(14.3)	0		1	(5.0)
低リン酸血症	0		0		0		1	(33.3)	1	(5.0)
低尿酸血症	1	(33.3)	0		0		0		1	(5.0)
鉄過剰	0		0		0		0		0	
---	---		---		---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	3	(100)	5	(71.4)	3	(42.9)	1	(33.3)	12	(60.0)
筋骨格系および結合組織障害										
関節痛	0		0		0		0		0	
背部痛	0		1	(14.3)	1	(14.3)	0		2	(10.0)
骨痛	1	(33.3)	0		0		0		1	(5.0)
筋痙縮	0		0		0		0		0	
頚部痛	0		1	(14.3)	0		0		1	(5.0)
四肢痛	0		1	(14.3)	0		0		1	(5.0)
変形性脊椎症	0		0		0		0		0	
腱鞘炎	0		1	(14.3)	0		0		1	(5.0)

表 2. すべての有害事象（Arm A）（M13-834 試験）（続き）

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 21.0 PREFERRED TERM	VENETOCLAX ARM A COHORT 1 (N=3) n	(%)	COHORT 2 (N=7) n	(%)	COHORT 3 (N=7) n	(%)	COHORT 4 (N=3) n	(%)	TOTAL (N=20) n	(%)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	1	(33.3)	2	(28.6)	1	(14.3)	0		4	(20.0)
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）										
慢性リンパ性白血病	0		0		0		0		0	
びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫	0		0		1	(14.3)	0		1	(5.0)
骨髄異形成症候群	0		0		0		0		0	
腫瘍熱	0		1	(14.3)	0		0		1	(5.0)
腫瘍疼痛	0		1	(14.3)	0		1	(33.3)	2	(10.0)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0		2	(28.6)	1	(14.3)	1	(33.3)	4	(20.0)
神経系障害										
脳出血	0		0		0		0		0	
浮動性めまい	0		0		0		0		0	
味覚異常	0		1	(14.3)	0		0		1	(5.0)
頭痛	1	(33.3)	1	(14.3)	0		0		2	(10.0)

表 2. すべての有害事象（Arm A）（M13-834 試験）（続き）

	VENETOCLAX ARM A									
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 21.0 PREFERRED TERM	COHORT 1 (N=3)		COHORT 2 (N=7)		COHORT 3 (N=7)		COHORT 4 (N=3)		TOTAL (N=20)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
記憶障害	0		0		0		0		0	
失神寸前の状態	0		0		0		0		0	
傾眠	0		2	(28.6)	0		0		2	(10.0)
---	---		---		---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	1	(33.3)	3	(42.9)	0		0		4	(20.0)
精神障害										
不眠症	0		0		2	(28.6)	1	(33.3)	3	(15.0)
---	---		---		---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0		0		2	(28.6)	1	(33.3)	3	(15.0)
腎および尿路障害										
血尿	0		0		1	(14.3)	0		1	(5.0)
蛋白尿	0		0		1	(14.3)	0		1	(5.0)
---	---		---		---		---		---	

表 2. すべての有害事象（Arm A）（M13-834 試験）（続き）

	VENETOCLAX ARM A									
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 21.0 PREFERRED TERM	COHORT 1 (N=3)		COHORT 2 (N=7)		COHORT 3 (N=7)		COHORT 4 (N=3)		TOTAL (N=20)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0		0		1	(14.3)	0		1	(5.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害										
咳嗽	1	(33.3)	1	(14.3)	0		1	(33.3)	3	(15.0)
鼻出血	0		0		0		0		0	
口腔咽頭痛	0		0		0		0		0	
---	---		---		---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	1	(33.3)	1	(14.3)	0		1	(33.3)	3	(15.0)
皮膚および皮下組織障害										
脱毛症	0		0		0		0		0	
薬疹	0		1	(14.3)	0		0		1	(5.0)
皮膚乾燥	0		1	(14.3)	0		2	(66.7)	3	(15.0)
湿疹	0		1	(14.3)	0		0		1	(5.0)
神経皮膚炎	0		0		1	(14.3)	0		1	(5.0)
そう痒症	1	(33.3)	0		1	(14.3)	0		2	(10.0)
紫斑	0		0		0		0		0	

表 2. すべての有害事象（Arm A）（M13-834 試験）（続き）

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 21.0 PREFERRED TERM	VENETOCLAX ARM A COHORT 1 (N=3)		COHORT 2 (N=7)		COHORT 3 (N=7)		COHORT 4 (N=3)		TOTAL (N=20)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
発疹	0		0		0		0		0	
斑状丘疹状皮疹	0		0		1	(14.3)	1	(33.3)	2	(10.0)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	1	(33.3)	3	(42.9)	2	(28.6)	2	(66.7)	8	(40.0)
血管障害										
ほてり	0		0		0		0		0	
高血圧	0		1	(14.3)	0		0		1	(5.0)
低血圧	0		0		0		0		0	
血管痛	0		1	(14.3)	0		0		1	(5.0)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0		1	(14.3)	0		0		1	(5.0)

NOTE: THE SUM OF THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS REPORTING EACH OF THE PREFERRED TERMS SHOULD BE GREATER THAN OR EQUAL TO THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. A SUBJECT WHO REPORTS TWO OR MORE DIFFERENT PREFERRED TERMS WHICH ARE IN THE SAME SYSTEM ORGAN CLASS IS COUNTED ONLY ONCE IN THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT IS DEFINED AS ANY ADVERSE EVENT WITH AN ONSET DATE ON OR AFTER THE FIRST DOSE OF STUDY DRUG AND UP TO 30 DAYS AFTER THE LAST DOSE OF STUDY DRUG.

Program Source Code: [redacted]

相互参照：M13-834CSR Table 14.3__1.2.1

表 3. すべての有害事象（Arm B，C，D，すべての Arm）（M13-834 試験）

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 21.0 PREFERRED TERM	VENETOCLAX ARM B (N=6) n	(%)	ARM C (N=6) n	(%)	ARM D (N=6) n	(%)	TOTAL (N=38) n	(%)
ANY ADVERSE EVENT	6	(100)	5	(83.3)	6	(100)	37	(97.4)
血液およびリンパ系障害								
貧血	1	(16.7)	0		0		7	(18.4)
発熱性好中球減少症	1	(16.7)	3	(50.0)	0		4	(10.5)
白血球減少症	1	(16.7)	3	(50.0)	4	(66.7)	18	(47.4)
リンパ球減少症	5	(83.3)	4	(66.7)	4	(66.7)	29	(76.3)
好中球減少症	6	(100)	3	(50.0)	5	(83.3)	26	(68.4)
血小板減少症	2	(33.3)	3	(50.0)	3	(50.0)	11	(28.9)
---	---		---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	6	(100)	5	(83.3)	6	(100)	36	(94.7)
心臓障害								
狭心症	0		0		0		1	(2.6)
心房細動	1	(16.7)	0		0		1	(2.6)
心不全	0		0		0		1	(2.6)
---	---		---		---		---	

表 3. すべての有害事象（Arm B，C，D，すべての Arm）（M13-834 試験）（続き）

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 21.0 PREFERRED TERM	VENETOCLAX ARM B (N=6)		VENETOCLAX ARM C (N=6)		VENETOCLAX ARM D (N=6)		VENETOCLAX TOTAL (N=38)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	1	(16.7)	0		0		3	(7.9)
耳および迷路障害								
耳鳴	0		0		1	(16.7)	1	(2.6)
回転性めまい	0		0		1	(16.7)	1	(2.6)
---	---		---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0		0		2	(33.3)	2	(5.3)
眼障害								
白内障	1	(16.7)	0		0		1	(2.6)
眼乾燥	0		0		1	(16.7)	2	(5.3)
角膜炎	1	(16.7)	0		0		1	(2.6)
黄斑浮腫	0		0		0		1	(2.6)
---	---		---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	1	(16.7)	0		1	(16.7)	4	(10.5)
胃腸障害								
腹痛	1	(16.7)	2	(33.3)	1	(16.7)	6	(15.8)

表 3. すべての有害事象（Arm B，C，D，すべての Arm）（M13-834 試験）（続き）

	VENETOCLAX							
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 21.0 PREFERRED TERM	ARM B (N=6)		ARM C (N=6)		ARM D (N=6)		TOTAL (N=38)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
下腹部痛	0		0		0		1	(2.6)
上腹部痛	0		0		0		1	(2.6)
肛門出血	0		1	(16.7)	0		1	(2.6)
慢性胃炎	0		1	(16.7)	0		1	(2.6)
便秘	2	(33.3)	2	(33.3)	1	(16.7)	7	(18.4)
齲歯	1	(16.7)	0		0		1	(2.6)
下痢	0		1	(16.7)	2	(33.3)	9	(23.7)
胃炎	1	(16.7)	1	(16.7)	0		5	(13.2)
歯肉痛	0		0		0		2	(5.3)
吐血	0		0		0		1	(2.6)
痔核	0		1	(16.7)	1	(16.7)	2	(5.3)
腸管狭窄	1	(16.7)	0		0		1	(2.6)
大腸潰瘍	1	(16.7)	0		0		1	(2.6)
大腸ポリープ	1	(16.7)	0		0		1	(2.6)
悪心	1	(16.7)	3	(50.0)	4	(66.7)	20	(52.6)
肛門周囲痛	1	(16.7)	1	(16.7)	0		2	(5.3)
口内炎	2	(33.3)	0		1	(16.7)	5	(13.2)

表 3. すべての有害事象（Arm B，C，D，すべての Arm）（M13-834 試験）（続き）

	VENETOCLAX							
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 21.0 PREFERRED TERM	ARM B (N=6) n	(%)	ARM C (N=6) n	(%)	ARM D (N=6) n	(%)	TOTAL (N=38) n	(%)
舌変色	0		1	(16.7)	0		1	(2.6)
歯痛	0		0		0		2	(5.3)
嘔吐	2	(33.3)	3	(50.0)	0		12	(31.6)
---	---		---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	6	(100)	4	(66.7)	5	(83.3)	31	(81.6)
一般・全身障害および投与部位の状態								
カテーテル留置部位腫脹	0		0		1	(16.7)	1	(2.6)
胸部不快感	0		0		0		1	(2.6)
悪寒	0		0		1	(16.7)	1	(2.6)
疾患進行	0		0		0		1	(2.6)
顔面浮腫	0		1	(16.7)	0		1	(2.6)
疲労	0		0		0		2	(5.3)
インフルエンザ様疾患	1	(16.7)	0		0		1	(2.6)
注射部位反応	0		3	(50.0)	0		3	(7.9)
医療機器関連損傷	0		0		0		1	(2.6)
倦怠感	0		1	(16.7)	3	(50.0)	5	(13.2)

表 3. すべての有害事象（Arm B，C，D，すべての Arm）（M13-834 試験）（続き）

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 21.0 PREFERRED TERM	VENETOCLAX ARM B (N=6)		VENETOCLAX ARM C (N=6)		VENETOCLAX ARM D (N=6)		VENETOCLAX TOTAL (N=38)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
粘膜の炎症	0		0		0		1	(2.6)
腎疾患による浮腫	0		0		0		1	(2.6)
発熱	2	(33.3)	4	(66.7)	1	(16.7)	9	(23.7)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	3	(50.0)	4	(66.7)	4	(66.7)	18	(47.4)
肝胆道系障害								
胆管結石	0		1	(16.7)	0		1	(2.6)
胆石症	0		1	(16.7)	0		1	(2.6)
肝障害	0		0		1	(16.7)	1	(2.6)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0		1	(16.7)	1	(16.7)	2	(5.3)
免疫系障害								
過敏症	0		1	(16.7)	0		1	(2.6)
低γグロブリン血症	0		0		1	(16.7)	1	(2.6)
季節性アレルギー	0		0		1	(16.7)	1	(2.6)

表 3. すべての有害事象（Arm B，C，D，すべての Arm）（M13-834 試験）（続き）

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 21.0 PREFERRED TERM	VENETOCLAX ARM B (N=6) n	(%)	ARM C (N=6) n	(%)	ARM D (N=6) n	(%)	TOTAL (N=38) n	(%)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0		1	(16.7)	2	(33.3)	3	(7.9)
感染症および寄生虫症								
細菌感染	0		0		1	(16.7)	1	(2.6)
気管支炎	0		0		1	(16.7)	1	(2.6)
蜂巣炎	0		1	(16.7)	0		1	(2.6)
結膜炎	0		0		1	(16.7)	3	(7.9)
膀胱炎	0		0		1	(16.7)	3	(7.9)
医療機器関連感染	0		0		0		1	(2.6)
帯状疱疹	0		0		1	(16.7)	1	(2.6)
播種性帯状疱疹	1	(16.7)	0		0		1	(2.6)
インフルエンザ	0		0		1	(16.7)	5	(13.2)
口唇感染	1	(16.7)	0		0		1	(2.6)
肺感染	0		1	(16.7)	0		1	(2.6)
上咽頭炎	2	(33.3)	1	(16.7)	0		10	(26.3)
咽頭炎	0		1	(16.7)	0		1	(2.6)
肺炎	1	(16.7)	1	(16.7)	0		3	(7.9)

表 3. すべての有害事象（Arm B，C，D，すべての Arm）（M13-834 試験）（続き）

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 21.0 PREFERRED TERM	VENETOCLAX ARM B (N=6)		ARM C (N=6)		ARM D (N=6)		TOTAL (N=38)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
細菌性肺炎	0		0		1	(16.7)	1	(2.6)
真菌性肺炎	0		1	(16.7)	0		1	(2.6)
敗血症	1	(16.7)	1	(16.7)	0		2	(5.3)
敗血症性ショック	1	(16.7)	0		0		1	(2.6)
副鼻腔炎	0		0		0		1	(2.6)
皮膚感染	2	(33.3)	0		0		3	(7.9)
レンサ球菌感染	0		0		0		1	(2.6)
股部白癬	0		0		0		1	(2.6)
上気道感染	0		1	(16.7)	0		5	(13.2)
尿路感染	0		0		1	(16.7)	1	(2.6)
---	---		---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	4	(66.7)	5	(83.3)	3	(50.0)	26	(68.4)
傷害、中毒および処置合併症								
節足動物咬傷	1	(16.7)	0		0		1	(2.6)
歯科修復不成功	0		0		0		2	(5.3)
転倒	0		1	(16.7)	0		1	(2.6)

表 3. すべての有害事象（Arm B，C，D，すべての Arm）（M13-834 試験）（続き）

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 21.0 PREFERRED TERM	VENETOCLAX ARM B (N=6)		ARM C (N=6)		ARM D (N=6)		TOTAL (N=38)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
骨折	0		0		0		1	(2.6)
手骨折	0		1	(16.7)	0		1	(2.6)
注入に伴う反応	0		0		2	(33.3)	4	(10.5)
処置による疼痛	0		0		0		1	(2.6)
創合併症	0		0		1	(16.7)	1	(2.6)
---	---		---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	1	(16.7)	2	(33.3)	3	(50.0)	12	(31.6)
臨床検査								
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0		1	(16.7)	2	(33.3)	6	(15.8)
アミラーゼ増加	0		0		0		1	(2.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0		2	(33.3)	4	(66.7)	9	(23.7)
血中アルブミン減少	0		0		0		1	(2.6)
血中アルカリホスファターゼ増加	0		1	(16.7)	1	(16.7)	3	(7.9)
血中ビリルビン増加	1	(16.7)	1	(16.7)	0		2	(5.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0		0		0		1	(2.6)
血中クレアチニン増加	0		2	(33.3)	0		3	(7.9)

表 3. すべての有害事象（Arm B，C，D，すべての Arm）（M13-834 試験）（続き）

	VENETOCLAX							
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 21.0 PREFERRED TERM	ARM B (N=6)		ARM C (N=6)		ARM D (N=6)		TOTAL (N=38)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
血中乳酸脱水素酵素増加	1	(16.7)	0		0		1	(2.6)
血中リン増加	0		0		0		1	(2.6)
血中尿酸増加	1	(16.7)	0		0		1	(2.6)
尿中血陽性	0		0		0		1	(2.6)
C－反応性蛋白増加	0		0		0		1	(2.6)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0		0		0		1	(2.6)
ヘモグロビン減少	1	(16.7)	0		0		1	(2.6)
リパーゼ増加	1	(16.7)	0		0		2	(5.3)
血小板数減少	0		1	(16.7)	0		1	(2.6)
血小板数増加	0		0		0		1	(2.6)
体重減少	2	(33.3)	3	(50.0)	1	(16.7)	9	(23.7)
体重増加	0		1	(16.7)	0		1	(2.6)
---	---		---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	3	(50.0)	4	(66.7)	4	(66.7)	20	(52.6)
代謝および栄養障害								
食欲減退	0		2	(33.3)	2	(33.3)	9	(23.7)

表 3. すべての有害事象（Arm B，C，D，すべての Arm）（M13-834 試験）（続き）

	VENETOCLAX							
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 21.0 PREFERRED TERM	ARM B (N=6)		ARM C (N=6)		ARM D (N=6)		TOTAL (N=38)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
高カルシウム血症	0		0		0		1	(2.6)
高血糖	0		0		1	(16.7)	2	(5.3)
高カリウム血症	0		3	(50.0)	0		4	(10.5)
高ナトリウム血症	0		0		1	(16.7)	1	(2.6)
高リン酸塩血症	1	(16.7)	1	(16.7)	1	(16.7)	3	(7.9)
高トリグリセリド血症	0		0		0		1	(2.6)
高尿酸血症	0		1	(16.7)	0		2	(5.3)
低アルブミン血症	0		1	(16.7)	0		2	(5.3)
低カルシウム血症	0		1	(16.7)	1	(16.7)	2	(5.3)
低カリウム血症	0		2	(33.3)	0		4	(10.5)
低マグネシウム血症	0		1	(16.7)	0		2	(5.3)
低ナトリウム血症	0		0		0		1	(2.6)
低リン酸血症	0		2	(33.3)	2	(33.3)	5	(13.2)
低尿酸血症	0		0		0		1	(2.6)
鉄過剰	1	(16.7)	0		0		1	(2.6)

表 3. すべての有害事象（Arm B，C，D，すべての Arm）（M13-834 試験）（続き）

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 21.0 PREFERRED TERM	VENETOCLAX ARM B (N=6) n	(%)	ARM C (N=6) n	(%)	ARM D (N=6) n	(%)	TOTAL (N=38) n	(%)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	2	(33.3)	4	(66.7)	6	(100)	24	(63.2)
筋骨格系および結合組織障害								
関節痛	0		0		1	(16.7)	1	(2.6)
背部痛	0		0		0		2	(5.3)
骨痛	0		0		0		1	(2.6)
筋痙縮	0		1	(16.7)	0		1	(2.6)
頚部痛	0		0		0		1	(2.6)
四肢痛	0		0		0		1	(2.6)
変形性脊椎症	0		0		1	(16.7)	1	(2.6)
腱鞘炎	0		0		0		1	(2.6)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0		1	(16.7)	1	(16.7)	6	(15.8)
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）								
慢性リンパ性白血病	0		0		1	(16.7)	1	(2.6)

表 3. すべての有害事象（Arm B，C，D，すべての Arm）（M13-834 試験）（続き）

	VENETOCLAX							
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 21.0 PREFERRED TERM	ARM B (N=6)		ARM C (N=6)		ARM D (N=6)		TOTAL (N=38)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫	0		0		0		1	(2.6)
骨髄異形成症候群	1	(16.7)	0		0		1	(2.6)
腫瘍熱	0		0		0		1	(2.6)
腫瘍疼痛	0		0		0		2	(5.3)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	1	(16.7)	0		1	(16.7)	6	(15.8)
神経系障害								
脳出血	0		1	(16.7)	0		1	(2.6)
浮動性めまい	0		2	(33.3)	0		2	(5.3)
味覚異常	0		0		1	(16.7)	2	(5.3)
頭痛	1	(16.7)	0		0		3	(7.9)
記憶障害	0		0		1	(16.7)	1	(2.6)
失神寸前の状態	0		1	(16.7)	0		1	(2.6)
傾眠	0		0		0		2	(5.3)

表 3. すべての有害事象（Arm B，C，D，すべての Arm）（M13-834 試験）（続き）

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 21.0 PREFERRED TERM	VENETOCLAX ARM B (N=6) n	(%)	VENETOCLAX ARM C (N=6) n	(%)	VENETOCLAX ARM D (N=6) n	(%)	VENETOCLAX TOTAL (N=38) n	(%)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	1	(16.7)	3	(50.0)	1	(16.7)	9	(23.7)
精神障害								
不眠症	0		0		2	(33.3)	5	(13.2)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0		0		2	(33.3)	5	(13.2)
腎および尿路障害								
血尿	0		0		0		1	(2.6)
蛋白尿	0		0		0		1	(2.6)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0		0		0		1	(2.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害								
咳嗽	2	(33.3)	1	(16.7)	1	(16.7)	7	(18.4)
鼻出血	0		2	(33.3)	0		2	(5.3)
口腔咽頭痛	1	(16.7)	0		0		1	(2.6)

表 3. すべての有害事象（Arm B，C，D，すべての Arm）（M13-834 試験）（続き）

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 21.0 PREFERRED TERM	VENETOCLAX ARM B (N=6)		VENETOCLAX ARM C (N=6)		VENETOCLAX ARM D (N=6)		VENETOCLAX TOTAL (N=38)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	3	(50.0)	2	(33.3)	1	(16.7)	9	(23.7)
皮膚および皮下組織障害								
脱毛症	0		0		1	(16.7)	1	(2.6)
薬疹	0		0		0		1	(2.6)
皮膚乾燥	0		2	(33.3)	0		5	(13.2)
湿疹	0		0		0		1	(2.6)
神経皮膚炎	0		0		0		1	(2.6)
そう痒症	0		1	(16.7)	0		3	(7.9)
紫斑	0		0		1	(16.7)	1	(2.6)
発疹	0		0		2	(33.3)	2	(5.3)
斑状丘疹状皮疹	1	(16.7)	0		0		3	(7.9)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	1	(16.7)	3	(50.0)	3	(50.0)	15	(39.5)
血管障害								
ほてり	1	(16.7)	0		2	(33.3)	3	(7.9)

表 3. すべての有害事象（Arm B，C，D，すべての Arm）（M13-834 試験）（続き）

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 21.0 PREFERRED TERM	VENETOCLAX ARM B (N=6)		VENETOCLAX ARM C (N=6)		VENETOCLAX ARM D (N=6)		VENETOCLAX TOTAL (N=38)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
高血圧	0		0		0		1	(2.6)
低血圧	0		1	(16.7)	0		1	(2.6)
血管痛	0		0		0		1	(2.6)
---	---		---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	1	(16.7)	1	(16.7)	2	(33.3)	5	(13.2)

NOTE: THE SUM OF THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS REPORTING EACH OF THE PREFERRED TERMS SHOULD BE GREATER THAN OR EQUAL TO THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. A SUBJECT WHO REPORTS TWO OR MORE DIFFERENT PREFERRED TERMS WHICH ARE IN THE SAME SYSTEM ORGAN CLASS IS COUNTED ONLY ONCE IN THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT IS DEFINED AS ANY ADVERSE EVENT WITH AN ONSET DATE ON OR AFTER THE FIRST DOSE OF STUDY DRUG AND UP TO 30 DAYS AFTER THE LAST DOSE OF STUDY DRUG.

Program Source Code: [redacted]

相互参照：M13-834CSR Table 14.3__1.2.2

表 4. ベネトクラクスとの因果関係「関連あり」の有害事象（Arm A）（M13-834 試験）

	VENETOCLAX ARM A									
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 21.0 PREFERRED TERM	COHORT 1 (N=3)		COHORT 2 (N=7)		COHORT 3 (N=7)		COHORT 4 (N=3)		TOTAL (N=20)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
ANY ADVERSE EVENT	3	(100)	7	(100)	7	(100)	3	(100)	20	(100)
血液およびリンパ系障害										
貧血	0		4	(57.1)	0		0		4	(20.0)
発熱性好中球減少症	0		0		0		0		0	
白血球減少症	2	(66.7)	3	(42.9)	3	(42.9)	0		8	(40.0)
リンパ球減少症	3	(100)	4	(57.1)	5	(71.4)	3	(100)	15	(75.0)
好中球減少症	3	(100)	3	(42.9)	4	(57.1)	0		10	(50.0)
血小板減少症	1	(33.3)	0		1	(14.3)	0		2	(10.0)
---	---		---		---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	3	(100)	6	(85.7)	7	(100)	3	(100)	19	(95.0)
胃腸障害										
上腹部痛	1	(33.3)	0		0		0		1	(5.0)
慢性胃炎	0		0		0		0		0	
便秘	0		0		0		0		0	
下痢	1	(33.3)	0		0		1	(33.3)	2	(10.0)

表 4. ベネトクラクスとの因果関係「関連あり」の有害事象（Arm A）（M13-834 試験）（続き）

	VENETOCLAX ARM A									
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 21.0 PREFERRED TERM	COHORT 1 (N=3)		COHORT 2 (N=7)		COHORT 3 (N=7)		COHORT 4 (N=3)		TOTAL (N=20)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
胃炎	0		0		0		1	(33.3)	1	(5.0)
歯肉痛	0		1	(14.3)	0		0		1	(5.0)
悪心	1	(33.3)	4	(57.1)	5	(71.4)	1	(33.3)	11	(55.0)
口内炎	1	(33.3)	0		0		0		1	(5.0)
嘔吐	0		1	(14.3)	2	(28.6)	2	(66.7)	5	(25.0)
---	---		---		---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	2	(66.7)	4	(57.1)	5	(71.4)	3	(100)	14	(70.0)
一般・全身障害および投与部位の状態										
悪寒	0		0		0		0		0	
疲労	0		1	(14.3)	0		0		1	(5.0)
倦怠感	1	(33.3)	0		0		0		1	(5.0)
発熱	0		1	(14.3)	0		1	(33.3)	2	(10.0)
---	---		---		---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	1	(33.3)	2	(28.6)	0		1	(33.3)	4	(20.0)
肝胆道系障害										
肝障害	0		0		0		0		0	

表 4. ベネトクラクスとの因果関係「関連あり」の有害事象（Arm A）（M13-834 試験）（続き）

	VENETOCLAX ARM A									
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 21.0 PREFERRED TERM	COHORT 1 (N=3)		COHORT 2 (N=7)		COHORT 3 (N=7)		COHORT 4 (N=3)		TOTAL (N=20)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0		0		0		0		0	
感染症および寄生虫症										
細菌感染	0		0		0		0		0	
結膜炎	0		1	(14.3)	0		0		1	(5.0)
膀胱炎	0		0		0		0		0	
播種性帯状疱疹	0		0		0		0		0	
口唇感染	0		0		0		0		0	
肺感染	0		0		0		0		0	
上咽頭炎	0		0		0		1	(33.3)	1	(5.0)
細菌性肺炎	0		0		0		0		0	
真菌性肺炎	0		0		0		0		0	
敗血症	0		0		0		0		0	
上気道感染	0		0		1	(14.3)	0		1	(5.0)
尿路感染	0		0		0		0		0	

表 4. ベネトクラクスとの因果関係「関連あり」の有害事象（Arm A）（M13-834 試験）（続き）

	VENETOCLAX ARM A									
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 21.0 PREFERRED TERM	COHORT 1 (N=3)		COHORT 2 (N=7)		COHORT 3 (N=7)		COHORT 4 (N=3)		TOTAL (N=20)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0		1	(14.3)	1	(14.3)	1	(33.3)	3	(15.0)
臨床検査										
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0		1	(14.3)	0		0		1	(5.0)
アミラーゼ増加	0		1	(14.3)	0		0		1	(5.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0		2	(28.6)	0		0		2	(10.0)
血中アルブミン減少	0		1	(14.3)	0		0		1	(5.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	0		1	(14.3)	0		0		1	(5.0)
血中ビリルビン増加	0		0		0		0		0	
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0		0		1	(14.3)	0		1	(5.0)
血中クレアチニン増加	0		0		0		0		0	
血中乳酸脱水素酵素増加	0		0		0		0		0	
血中リン増加	0		0		0		1	(33.3)	1	(5.0)
血中尿酸増加	0		0		0		0		0	
尿中血陽性	1	(33.3)	0		0		0		1	(5.0)
C－反応性蛋白増加	0		1	(14.3)	0		0		1	(5.0)
ヘモグロビン減少	0		0		0		0		0	

表 4. ベネトクラクスとの因果関係「関連あり」の有害事象（Arm A）（M13-834 試験）（続き）

	VENETOCLAX ARM A									
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 21.0 PREFERRED TERM	COHORT 1 (N=3)		COHORT 2 (N=7)		COHORT 3 (N=7)		COHORT 4 (N=3)		TOTAL (N=20)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
リパーゼ増加	0		0		1	(14.3)	0		1	(5.0)
血小板数減少	0		0		0		0		0	
血小板数増加	0		1	(14.3)	0		0		1	(5.0)
体重減少	0		2	(28.6)	0		0		2	(10.0)
---	---		---		---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	1	(33.3)	5	(71.4)	1	(14.3)	1	(33.3)	8	(40.0)
代謝および栄養障害										
食欲減退	0		2	(28.6)	0		0		2	(10.0)
高カリウム血症	0		0		1	(14.3)	0		1	(5.0)
高リン酸塩血症	0		0		0		0		0	
高尿酸血症	0		0		0		0		0	
低カリウム血症	0		1	(14.3)	0		0		1	(5.0)
低ナトリウム血症	0		0		1	(14.3)	0		1	(5.0)
---	---		---		---		---		---	

表 4. ベネトクラクスとの因果関係「関連あり」の有害事象（Arm A）（M13-834 試験）（続き）

	VENETOCLAX ARM A									
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 21.0 PREFERRED TERM	COHORT 1 (N=3)		COHORT 2 (N=7)		COHORT 3 (N=7)		COHORT 4 (N=3)		TOTAL (N=20)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0		2	(28.6)	1	(14.3)	0		3	(15.0)
筋骨格系および結合組織障害										
関節痛	0		0		0		0		0	
背部痛	0		1	(14.3)	1	(14.3)	0		2	(10.0)
四肢痛	0		1	(14.3)	0		0		1	(5.0)
---	---		---		---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0		1	(14.3)	1	(14.3)	0		2	(10.0)
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）										
骨髄異形成症候群	0		0		0		0		0	
---	---		---		---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0		0		0		0		0	
神経系障害										
浮動性めまい	0		0		0		0		0	
味覚異常	0		0		0		0		0	

表 4. ベネトクラクスとの因果関係「関連あり」の有害事象（Arm A）（M13-834 試験）（続き）

	VENETOCLAX ARM A									
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 21.0 PREFERRED TERM	COHORT 1 (N=3)		COHORT 2 (N=7)		COHORT 3 (N=7)		COHORT 4 (N=3)		TOTAL (N=20)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
失神寸前の状態	0		0		0		0		0	
---	---		---		---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0		0		0		0		0	
呼吸器、胸郭および縦隔障害										
咳嗽	0		0		0		0		0	
---	---		---		---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0		0		0		0		0	
皮膚および皮下組織障害										
薬疹	0		1	(14.3)	0		0		1	(5.0)
湿疹	0		1	(14.3)	0		0		1	(5.0)
紫斑	0		0		0		0		0	
発疹	0		0		0		0		0	
---	---		---		---		---		---	

表 4. ベネトクラクスとの因果関係「関連あり」の有害事象（Arm A）（M13-834 試験）（続き）

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 21.0 PREFERRED TERM	VENETOCLAX ARM A COHORT 1 (N=3) n	(%)	COHORT 2 (N=7) n	(%)	COHORT 3 (N=7) n	(%)	COHORT 4 (N=3) n	(%)	TOTAL (N=20) n	(%)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0		2	(28.6)	0		0		2	(10.0)
血管障害										
ほてり	0		0		0		0		0	
---	---		---		---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0		0		0		0		0	

NOTE: THE SUM OF THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS REPORTING EACH OF THE PREFERRED TERMS SHOULD BE GREATER THAN OR EQUAL TO THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. A SUBJECT WHO REPORTS TWO OR MORE DIFFERENT PREFERRED TERMS WHICH ARE IN THE SAME SYSTEM ORGAN CLASS IS COUNTED ONLY ONCE IN THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT IS DEFINED AS ANY ADVERSE EVENT WITH AN ONSET DATE ON OR AFTER THE FIRST DOSE OF STUDY DRUG AND UP TO 30 DAYS AFTER THE LAST DOSE OF STUDY DRUG.

Program Source Code: [redacted]

相互参照：M13-834CSR Table 14.3__1.5.2.1.1

表 5. ベネトクラクスとの因果関係「関連あり」の有害事象（Arm B，C，D，すべての Arm）（M13-834 試験）

	VENETOCLAX							
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 21.0 PREFERRED TERM	ARM B (N=6) n	(%)	ARM C (N=6) n	(%)	ARM D (N=6) n	(%)	TOTAL (N=38) n	(%)
ANY ADVERSE EVENT	6	(100)	5	(83.3)	6	(100)	37	(97.4)
血液およびリンパ系障害								
貧血	1	(16.7)	0		0		5	(13.2)
発熱性好中球減少症	0		1	(16.7)	0		1	(2.6)
白血球減少症	1	(16.7)	2	(33.3)	3	(50.0)	14	(36.8)
リンパ球減少症	5	(83.3)	3	(50.0)	3	(50.0)	26	(68.4)
好中球減少症	6	(100)	2	(33.3)	4	(66.7)	22	(57.9)
血小板減少症	2	(33.3)	2	(33.3)	2	(33.3)	8	(21.1)
---	---		---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	6	(100)	4	(66.7)	5	(83.3)	34	(89.5)
胃腸障害								
上腹部痛	0		0		0		1	(2.6)
慢性胃炎	0		1	(16.7)	0		1	(2.6)
便秘	0		1	(16.7)	0		1	(2.6)
下痢	0		1	(16.7)	0		3	(7.9)

表 5. ベネトクラクスとの因果関係「関連あり」の有害事象（Arm B，C，D，すべての Arm）（M13-834 試験）（続き）

	VENETOCLAX							
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 21.0 PREFERRED TERM	ARM B (N=6)		ARM C (N=6)		ARM D (N=6)		TOTAL (N=38)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
胃炎	1	(16.7)	1	(16.7)	0		3	(7.9)
歯肉痛	0		0		0		1	(2.6)
悪心	1	(16.7)	1	(16.7)	4	(66.7)	17	(44.7)
口内炎	1	(16.7)	0		1	(16.7)	3	(7.9)
嘔吐	2	(33.3)	1	(16.7)	0		8	(21.1)
---	---		---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	4	(66.7)	4	(66.7)	4	(66.7)	26	(68.4)
一般・全身障害および投与部位の状態								
悪寒	0		0		1	(16.7)	1	(2.6)
疲労	0		0		0		1	(2.6)
倦怠感	0		0		2	(33.3)	3	(7.9)
発熱	1	(16.7)	0		1	(16.7)	4	(10.5)
---	---		---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	1	(16.7)	0		3	(50.0)	8	(21.1)
肝胆道系障害								
肝障害	0		0		1	(16.7)	1	(2.6)

表 5. ベネトクラクスとの因果関係「関連あり」の有害事象（Arm B，C，D，すべての Arm）（M13-834 試験）（続き）

	VENETOCLAX							
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 21.0 PREFERRED TERM	ARM B (N=6) n	(%)	ARM C (N=6) n	(%)	ARM D (N=6) n	(%)	TOTAL (N=38) n	(%)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0		0		1	(16.7)	1	(2.6)
感染症および寄生虫症								
細菌感染	0		0		1	(16.7)	1	(2.6)
結膜炎	0		0		0		1	(2.6)
膀胱炎	0		0		1	(16.7)	1	(2.6)
播種性帯状疱疹	1	(16.7)	0		0		1	(2.6)
口唇感染	1	(16.7)	0		0		1	(2.6)
肺感染	0		1	(16.7)	0		1	(2.6)
上咽頭炎	0		0		0		1	(2.6)
細菌性肺炎	0		0		1	(16.7)	1	(2.6)
真菌性肺炎	0		1	(16.7)	0		1	(2.6)
敗血症	1	(16.7)	0		0		1	(2.6)
上気道感染	0		0		0		1	(2.6)
尿路感染	0		0		1	(16.7)	1	(2.6)

表 5. ベネトクラクスとの因果関係「関連あり」の有害事象（Arm B，C，D，すべての Arm）（M13-834 試験）（続き）

	VENETOCLAX							
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 21.0 PREFERRED TERM	ARM B (N=6)		ARM C (N=6)		ARM D (N=6)		TOTAL (N=38)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	2	(33.3)	2	(33.3)	2	(33.3)	9	(23.7)
臨床検査								
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0		0		1	(16.7)	2	(5.3)
アミラーゼ増加	0		0		0		1	(2.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0		0		2	(33.3)	4	(10.5)
血中アルブミン減少	0		0		0		1	(2.6)
血中アルカリホスファターゼ増加	0		0		0		1	(2.6)
血中ビリルビン増加	1	(16.7)	0		0		1	(2.6)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0		0		0		1	(2.6)
血中クレアチニン増加	0		1	(16.7)	0		1	(2.6)
血中乳酸脱水素酵素増加	1	(16.7)	0		0		1	(2.6)
血中リン増加	0		0		0		1	(2.6)
血中尿酸増加	1	(16.7)	0		0		1	(2.6)
尿中血陽性	0		0		0		1	(2.6)
C－反応性蛋白増加	0		0		0		1	(2.6)
ヘモグロビン減少	1	(16.7)	0		0		1	(2.6)

表 5. ベネトクラクスとの因果関係「関連あり」の有害事象（Arm B，C，D，すべての Arm）（M13-834 試験）（続き）

	VENETOCLAX							
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 21.0 PREFERRED TERM	ARM B (N=6) n	(%)	ARM C (N=6) n	(%)	ARM D (N=6) n	(%)	TOTAL (N=38) n	(%)
リパーゼ増加	1	(16.7)	0		0		2	(5.3)
血小板数減少	0		1	(16.7)	0		1	(2.6)
血小板数増加	0		0		0		1	(2.6)
体重減少	1	(16.7)	2	(33.3)	1	(16.7)	6	(15.8)
---	---		---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	3	(50.0)	2	(33.3)	3	(50.0)	16	(42.1)
代謝および栄養障害								
食欲減退	0		1	(16.7)	1	(16.7)	4	(10.5)
高カリウム血症	0		2	(33.3)	0		3	(7.9)
高リン酸塩血症	1	(16.7)	1	(16.7)	1	(16.7)	3	(7.9)
高尿酸血症	0		1	(16.7)	0		1	(2.6)
低カリウム血症	0		0		0		1	(2.6)
低ナトリウム血症	0		0		0		1	(2.6)
---	---		---		---		---	

表 5. ベネトクラクスとの因果関係「関連あり」の有害事象（Arm B，C，D，すべての Arm）（M13-834 試験）（続き）

	VENETOCLAX							
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 21.0 PREFERRED TERM	ARM B (N=6) n	(%)	ARM C (N=6) n	(%)	ARM D (N=6) n	(%)	TOTAL (N=38) n	(%)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	1	(16.7)	2	(33.3)	1	(16.7)	7	(18.4)
筋骨格系および結合組織障害								
関節痛	0		0		1	(16.7)	1	(2.6)
背部痛	0		0		0		2	(5.3)
四肢痛	0		0		0		1	(2.6)
---	---		---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0		0		1	(16.7)	3	(7.9)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）								
骨髄異形成症候群	1	(16.7)	0		0		1	(2.6)
---	---		---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	1	(16.7)	0		0		1	(2.6)
神経系障害								
浮動性めまい	0		1	(16.7)	0		1	(2.6)
味覚異常	0		0		1	(16.7)	1	(2.6)

表 5. ベネトクラクスとの因果関係「関連あり」の有害事象（Arm B，C，D，すべての Arm）（M13-834 試験）（続き）

	VENETOCLAX							
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 21.0 PREFERRED TERM	ARM B (N=6)		ARM C (N=6)		ARM D (N=6)		TOTAL (N=38)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
失神寸前の状態	0		1	(16.7)	0		1	(2.6)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0		2	(33.3)	1	(16.7)	3	(7.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害								
咳嗽	1	(16.7)	0		0		1	(2.6)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	1	(16.7)	0		0		1	(2.6)
皮膚および皮下組織障害								
薬疹	0		0		0		1	(2.6)
湿疹	0		0		0		1	(2.6)
紫斑	0		0		1	(16.7)	1	(2.6)
発疹	0		0		1	(16.7)	1	(2.6)

表 5. ベネトクラクスとの因果関係「関連あり」の有害事象（Arm B，C，D，すべての Arm）（M13-834 試験）（続き）

	VENETOCLAX							
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 21.0 PREFERRED TERM	ARM B (N=6) n	(%)	ARM C (N=6) n	(%)	ARM D (N=6) n	(%)	TOTAL (N=38) n	(%)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0		0		2	(33.3)	4	(10.5)
血管障害								
ほてり	1	(16.7)	0		2	(33.3)	3	(7.9)
---	---		---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	1	(16.7)	0		2	(33.3)	3	(7.9)

NOTE: THE SUM OF THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS REPORTING EACH OF THE PREFERRED TERMS SHOULD BE GREATER THAN OR EQUAL TO THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. A SUBJECT WHO REPORTS TWO OR MORE DIFFERENT PREFERRED TERMS WHICH ARE IN THE SAME SYSTEM ORGAN CLASS IS COUNTED ONLY ONCE IN THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT IS DEFINED AS ANY ADVERSE EVENT WITH AN ONSET DATE ON OR AFTER THE FIRST DOSE OF STUDY DRUG AND UP TO 30 DAYS AFTER THE LAST DOSE OF STUDY DRUG.

Program Source Code: [redacted]

相互参照：M13-834CSR Table 14.3__1.5.2.1.2

表 6. アザシチジンとの因果関係「関連あり」の有害事象（Arm C）（M13-834 試験）

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 21.0 PREFERRED TERM	VENETOCLAX ARM C (N=6) n	(%)
ANY ADVERSE EVENT	5	(83.3)
血液およびリンパ系障害		
発熱性好中球減少症	2	(33.3)
白血球減少症	3	(50.0)
リンパ球減少症	4	(66.7)
好中球減少症	3	(50.0)
血小板減少症	3	(50.0)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	5	(83.3)
胃腸障害		
腹痛	1	(16.7)
慢性胃炎	1	(16.7)
便秘	1	(16.7)
下痢	1	(16.7)
胃炎	1	(16.7)
悪心	2	(33.3)

表 6. アザシチジンとの因果関係「関連あり」の有害事象（Arm C）（M13-834 試験）（続き）

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 21.0 PREFERRED TERM	VENETOCLAX ARM C (N=6) n	(%)
嘔吐	1	(16.7)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	3	(50.0)
一般・全身障害および投与部位の状態		
注射部位反応	2	(33.3)
発熱	1	(16.7)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	2	(33.3)
感染症および寄生虫症		
肺感染	1	(16.7)
真菌性肺炎	1	(16.7)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	2	(33.3)
臨床検査		
血中クレアチニン増加	1	(16.7)

表 6. アザシチジンとの因果関係「関連あり」の有害事象（Arm C）（M13-834 試験）（続き）

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 21.0 PREFERRED TERM	VENETOCLAX ARM C (N=6) n	 (%)
血小板数減少	1	(16.7)
体重減少	2	(33.3)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	2	(33.3)
代謝および栄養障害		
食欲減退	1	(16.7)
高カリウム血症	2	(33.3)
高リン酸塩血症	1	(16.7)
高尿酸血症	1	(16.7)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	2	(33.3)
神経系障害		
失神寸前の状態	1	(16.7)

表 6. アザシチジンとの因果関係「関連あり」の有害事象（Arm C）（M13-834 試験）（続き）

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 21.0 PREFERRED TERM	VENETOCLAX ARM C (N=6) n	 (%)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	1	(16.7)

NOTE: THE SUM OF THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS REPORTING EACH OF THE PREFERRED TERMS SHOULD BE GREATER THAN OR EQUAL TO THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. A SUBJECT WHO REPORTS TWO OR MORE DIFFERENT PREFERRED TERMS WHICH ARE IN THE SAME SYSTEM ORGAN CLASS IS COUNTED ONLY ONCE IN THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT IS DEFINED AS ANY ADVERSE EVENT WITH AN ONSET DATE ON OR AFTER THE FIRST DOSE OF STUDY DRUG AND UP TO 30 DAYS AFTER THE LAST DOSE OF STUDY DRUG.

Program Source Code: [redacted]

相互参照：M13-834CSR Table 14.3__1.5.2.2

表 7. 死亡に至った有害事象（Arm A）（M13-834 試験）

	VENETOCLAX ARM A									
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 21.0 PREFERRED TERM	COHORT 1 (N=3)		COHORT 2 (N=7)		COHORT 3 (N=7)		COHORT 4 (N=3)		TOTAL (N=20)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
ANY ADVERSE EVENT	0		0		0		0		0	
神経系障害										
脳出血	0		0		0		0		0	
---	---		---		---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0		0		0		0		0	

NOTE: THE SUM OF THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS REPORTING EACH OF THE PREFERRED TERMS SHOULD BE GREATER THAN OR EQUAL TO THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. A SUBJECT WHO REPORTS TWO OR MORE DIFFERENT PREFERRED TERMS WHICH ARE IN THE SAME SYSTEM ORGAN CLASS IS COUNTED ONLY ONCE IN THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT IS DEFINED AS ANY ADVERSE EVENT WITH AN ONSET DATE ON OR AFTER THE FIRST DOSE OF STUDY DRUG AND UP TO 30 DAYS AFTER THE LAST DOSE OF STUDY DRUG.

Program Source Code: [redacted]

相互参照：M13-834CSR Table 14.3__2.5.1.1.1.

表 8. 死亡に至った有害事象（Arm B，C，D，すべての Arm）（M13-834 試験）

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 21.0 PREFERRED TERM	VENETOCLAX ARM B (N=6) n	(%)	ARM C (N=6) n	(%)	ARM D (N=6) n	(%)	TOTAL (N=38) n	(%)
ANY ADVERSE EVENT	0		1	(16.7)	0		1	(2.6)
神経系障害								
脳出血	0		1	(16.7)	0		1	(2.6)
---	---		---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0		1	(16.7)	0		1	(2.6)

NOTE: THE SUM OF THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS REPORTING EACH OF THE PREFERRED TERMS SHOULD BE GREATER THAN OR EQUAL TO THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. A SUBJECT WHO REPORTS TWO OR MORE DIFFERENT PREFERRED TERMS WHICH ARE IN THE SAME SYSTEM ORGAN CLASS IS COUNTED ONLY ONCE IN THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT IS DEFINED AS ANY ADVERSE EVENT WITH AN ONSET DATE ON OR AFTER THE FIRST DOSE OF STUDY DRUG AND UP TO 30 DAYS AFTER THE LAST DOSE OF STUDY DRUG.

Program Source Code: [redacted]

相互参照：M13-834CSR Table 14.3__2.5.1.1.2

表 9. 重篤な有害事象（Arm A）（M13-834 試験）

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 21.0 PREFERRED TERM	VENETOCLAX ARM A COHORT 1 (N=3) n	(%)	COHORT 2 (N=7) n	(%)	COHORT 3 (N=7) n	(%)	COHORT 4 (N=3) n	(%)	TOTAL (N=20) n	(%)
ANY ADVERSE EVENT	1	(33.3)	1	(14.3)	1	(14.3)	1	(33.3)	4	(20.0)
血液およびリンパ系障害										
発熱性好中球減少症	0		0		0		0		0	
---	---		---		---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0		0		0		0		0	
心臓障害										
心不全	0		1	(14.3)	0		0		1	(5.0)
---	---		---		---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0		1	(14.3)	0		0		1	(5.0)
胃腸障害										
胃炎	0		0		0		0		0	
大腸潰瘍	0		0		0		0		0	
---	---		---		---		---		---	

表 9. 重篤な有害事象（Arm A）（M13-834 試験）（続き）

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 21.0 PREFERRED TERM	VENETOCLAX ARM A COHORT 1 (N=3) n	(%)	COHORT 2 (N=7) n	(%)	COHORT 3 (N=7) n	(%)	COHORT 4 (N=3) n	(%)	TOTAL (N=20) n	(%)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0		0		0		0		0	
一般・全身障害および投与部位の状態										
疾患進行	0		0		0		1	(33.3)	1	(5.0)
---	---		---		---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0		0		0		1	(33.3)	1	(5.0)
感染症および寄生虫症										
播種性帯状疱疹	0		0		0		0		0	
肺炎	1	(33.3)	0		0		0		1	(5.0)
細菌性肺炎	0		0		0		0		0	
真菌性肺炎	0		0		0		0		0	
敗血症	0		0		0		0		0	
敗血症性ショック	0		0		0		0		0	
---	---		---		---		---		---	

表 9. 重篤な有害事象（Arm A）（M13-834 試験）（続き）

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 21.0 PREFERRED TERM	VENETOCLAX ARM A COHORT 1 (N=3)		COHORT 2 (N=7)		COHORT 3 (N=7)		COHORT 4 (N=3)		TOTAL (N=20)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	1	(33.3)	0		0		0		1	(5.0)
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）										
慢性リンパ性白血病	0		0		0		0		0	
びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫	0		0		1	(14.3)	0		1	(5.0)
骨髄異形成症候群	0		0		0		0		0	
---	---		---		---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0		0		1	(14.3)	0		1	(5.0)
神経系障害										
脳出血	0		0		0		0		0	
---	---		---		---		---		---	

表 9. 重篤な有害事象（Arm A）（M13-834 試験）（続き）

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 21.0 PREFERRED TERM	VENETOCLAX ARM A COHORT 1 (N=3) n	(%)	COHORT 2 (N=7) n	(%)	COHORT 3 (N=7) n	(%)	COHORT 4 (N=3) n	(%)	TOTAL (N=20) n	(%)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0		0		0		0		0	

NOTE: THE SUM OF THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS REPORTING EACH OF THE PREFERRED TERMS SHOULD BE GREATER THAN OR EQUAL TO THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. A SUBJECT WHO REPORTS TWO OR MORE DIFFERENT PREFERRED TERMS WHICH ARE IN THE SAME SYSTEM ORGAN CLASS IS COUNTED ONLY ONCE IN THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT IS DEFINED AS ANY ADVERSE EVENT WITH AN ONSET DATE ON OR AFTER THE FIRST DOSE OF STUDY DRUG AND UP TO 30 DAYS AFTER THE LAST DOSE OF STUDY DRUG.

Program Source Code: [redacted]

相互参照：M13-834CSR Table 14.3__2.1.2.1

表 10. 重篤な有害事象（Arm B，C，D，すべての Arm）（M13-834 試験）

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 21.0 PREFERRED TERM	VENETOCLAX ARM B (N=6) n	(%)	ARM C (N=6) n	(%)	ARM D (N=6) n	(%)	TOTAL (N=38) n	(%)
ANY ADVERSE EVENT	2	(33.3)	3	(50.0)	2	(33.3)	11	(28.9)
血液およびリンパ系障害								
発熱性好中球減少症	1	(16.7)	0		0		1	(2.6)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	1	(16.7)	0		0		1	(2.6)
心臓障害								
心不全	0		0		0		1	(2.6)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0		0		0		1	(2.6)
胃腸障害								
胃炎	0		1	(16.7)	0		1	(2.6)
大腸潰瘍	1	(16.7)	0		0		1	(2.6)

表 10. 重篤な有害事象（Arm B，C，D，すべての Arm）（M13-834 試験）（続き）

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 21.0 PREFERRED TERM	VENETOCLAX ARM B (N=6)		VENETOCLAX ARM C (N=6)		VENETOCLAX ARM D (N=6)		VENETOCLAX TOTAL (N=38)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	1	(16.7)	1	(16.7)	0		2	(5.3)
一般・全身障害および投与部位の状態								
疾患進行	0		0		0		1	(2.6)
---	---		---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0		0		0		1	(2.6)
感染症および寄生虫症								
播種性帯状疱疹	1	(16.7)	0		0		1	(2.6)
肺炎	1	(16.7)	1	(16.7)	0		3	(7.9)
細菌性肺炎	0		0		1	(16.7)	1	(2.6)
真菌性肺炎	0		1	(16.7)	0		1	(2.6)
敗血症	1	(16.7)	1	(16.7)	0		2	(5.3)
敗血症性ショック	1	(16.7)	0		0		1	(2.6)
---	---		---		---		---	

表 10. 重篤な有害事象（Arm B，C，D，すべての Arm）（M13-834 試験）（続き）

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 21.0 PREFERRED TERM	VENETOCLAX ARM B (N=6) n	(%)	ARM C (N=6) n	(%)	ARM D (N=6) n	(%)	TOTAL (N=38) n	(%)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	2	(33.3)	2	(33.3)	1	(16.7)	6	(15.8)
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）								
慢性リンパ性白血病	0		0		1	(16.7)	1	(2.6)
びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫	0		0		0		1	(2.6)
骨髄異形成症候群	1	(16.7)	0		0		1	(2.6)
---	---		---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	1	(16.7)	0		1	(16.7)	3	(7.9)
神経系障害								
脳出血	0		1	(16.7)	0		1	(2.6)
---	---		---		---		---	

表 10. 重篤な有害事象（Arm B，C，D，すべての Arm）（M13-834 試験）（続き）

	VENETOCLAX							
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 21.0 PREFERRED TERM	ARM B (N=6)		ARM C (N=6)		ARM D (N=6)		TOTAL (N=38)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0		1	(16.7)	0		1	(2.6)

NOTE: THE SUM OF THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS REPORTING EACH OF THE PREFERRED TERMS SHOULD BE GREATER THAN OR EQUAL TO THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. A SUBJECT WHO REPORTS TWO OR MORE DIFFERENT PREFERRED TERMS WHICH ARE IN THE SAME SYSTEM ORGAN CLASS IS COUNTED ONLY ONCE IN THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT IS DEFINED AS ANY ADVERSE EVENT WITH AN ONSET DATE ON OR AFTER THE FIRST DOSE OF STUDY DRUG AND UP TO 30 DAYS AFTER THE LAST DOSE OF STUDY DRUG.

Program Source Code: [redacted]

相互参照：M13-834CSR Table 14.3__2.1.2.2

表 11. ベネトクラクスの投与中止に至った有害事象（Arm A）（M13-834 試験）

	VENETOCLAX ARM A									
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 21.0 PREFERRED TERM	COHORT 1 (N=3)		COHORT 2 (N=7)		COHORT 3 (N=7)		COHORT 4 (N=3)		TOTAL (N=20)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
ANY ADVERSE EVENT	0		1	(14.3)	0		1	(33.3)	2	(10.0)
血液およびリンパ系障害										
血小板減少症	0		0		0		0		0	
---	---		---		---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0		0		0		0		0	
一般・全身障害および投与部位の状態										
疾患進行	0		0		0		1	(33.3)	1	(5.0)
---	---		---		---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0		0		0		1	(33.3)	1	(5.0)
感染症および寄生虫症										
肺感染	0		0		0		0		0	

表 11. ベネトクラクスの投与中止に至った有害事象（Arm A）（M13-834 試験）（続き）

	VENETOCLAX ARM A									
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 21.0 PREFERRED TERM	COHORT 1 (N=3)		COHORT 2 (N=7)		COHORT 3 (N=7)		COHORT 4 (N=3)		TOTAL (N=20)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
---	---		---		---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0		0		0		0		0	
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）										
骨髄異形成症候群	0		0		0		0		0	
---	---		---		---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0		0		0		0		0	
皮膚および皮下組織障害										
薬疹	0		1	(14.3)	0		0		1	(5.0)
---	---		---		---		---		---	

表 11. ベネトクラクスの投与中止に至った有害事象（Arm A）（M13-834 試験）（続き）

	VENETOCLAX ARM A									
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 21.0 PREFERRED TERM	COHORT 1 (N=3)		COHORT 2 (N=7)		COHORT 3 (N=7)		COHORT 4 (N=3)		TOTAL (N=20)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0		1	(14.3)	0		0		1	(5.0)

NOTE: THE SUM OF THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS REPORTING EACH OF THE PREFERRED TERMS SHOULD BE GREATER THAN OR EQUAL TO THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. A SUBJECT WHO REPORTS TWO OR MORE DIFFERENT PREFERRED TERMS WHICH ARE IN THE SAME SYSTEM ORGAN CLASS IS COUNTED ONLY ONCE IN THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT IS DEFINED AS ANY ADVERSE EVENT WITH AN ONSET DATE ON OR AFTER THE FIRST DOSE OF STUDY DRUG AND UP TO 30 DAYS AFTER THE LAST DOSE OF STUDY DRUG.

Program Source Code: [redacted]

相互参照：M13-834CSR Table 14.3__2.2.1.1.1

表 12. ベネトクラクスの投与中止に至った有害事象（Arm B，C，D，すべての Arm）（M13-834 試験）

	VENETOCLAX							
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 21.0 PREFERRED TERM	ARM B (N=6) n	(%)	ARM C (N=6) n	(%)	ARM D (N=6) n	(%)	TOTAL (N=38) n	(%)
ANY ADVERSE EVENT	1	(16.7)	1	(16.7)	1	(16.7)	5	(13.2)
血液およびリンパ系障害								
血小板減少症	0		0		1	(16.7)	1	(2.6)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0		0		1	(16.7)	1	(2.6)
一般・全身障害および投与部位の状態								
疾患進行	0		0		0		1	(2.6)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0		0		0		1	(2.6)
感染症および寄生虫症								
肺感染	0		1	(16.7)	0		1	(2.6)

表 12. ベネトクラクスの投与中止に至った有害事象（Arm B，C，D，すべての Arm）（M13-834 試験）（続き）

	VENETOCLAX							
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 21.0 PREFERRED TERM	ARM B (N=6) n	(%)	ARM C (N=6) n	(%)	ARM D (N=6) n	(%)	TOTAL (N=38) n	(%)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0		1	(16.7)	0		1	(2.6)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）								
骨髄異形成症候群	1	(16.7)	0		0		1	(2.6)
---	---		---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	1	(16.7)	0		0		1	(2.6)
皮膚および皮下組織障害								
薬疹	0		0		0		1	(2.6)
---	---		---		---		---	

表 12. ベネトクラクスの投与中止に至った有害事象（Arm B，C，D，すべての Arm）（M13-834 試験）（続き）

	VENETOCLAX							
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 21.0 PREFERRED TERM	ARM B (N=6)		ARM C (N=6)		ARM D (N=6)		TOTAL (N=38)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0		0		0		1	(2.6)

NOTE: THE SUM OF THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS REPORTING EACH OF THE PREFERRED TERMS SHOULD BE GREATER THAN OR EQUAL TO THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. A SUBJECT WHO REPORTS TWO OR MORE DIFFERENT PREFERRED TERMS WHICH ARE IN THE SAME SYSTEM ORGAN CLASS IS COUNTED ONLY ONCE IN THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT IS DEFINED AS ANY ADVERSE EVENT WITH AN ONSET DATE ON OR AFTER THE FIRST DOSE OF STUDY DRUG AND UP TO 30 DAYS AFTER THE LAST DOSE OF STUDY DRUG.

Program Source Code: [redacted]

相互参照：M13-834CSR Table 14.3__2.2.1.1.2

表 13. アザシチジンの投与中止に至った有害事象（Arm C）（M13-834 試験）

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 21.0 PREFERRED TERM	VENETOCLAX ARM C (N=6) n	(%)
ANY ADVERSE EVENT	1	(16.7)
感染症および寄生虫症		
肺感染	1	(16.7)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	1	(16.7)

NOTE: THE SUM OF THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS REPORTING EACH OF THE PREFERRED TERMS SHOULD BE GREATER THAN OR EQUAL TO THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. A SUBJECT WHO REPORTS TWO OR MORE DIFFERENT PREFERRED TERMS WHICH ARE IN THE SAME SYSTEM ORGAN CLASS IS COUNTED ONLY ONCE IN THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT IS DEFINED AS ANY ADVERSE EVENT WITH AN ONSET DATE ON OR AFTER THE FIRST DOSE OF STUDY DRUG AND UP TO 30 DAYS AFTER THE LAST DOSE OF STUDY DRUG.

Program Source Code: [redacted]

相互参照：M13-834CSR Table 14.3__2.2.1.3

2.0 死亡例及び重篤な有害事象の個別被験者の詳細

有害事象による死亡例及びベネトクラクスとの因果関係「関連あり」の重篤な有害事象発現例の経過を以下に示した。これら被験者の経過以外の詳細及びその他の重篤な有害事象発現例の詳細（経過を含む）を M13-834 試験 CSR 14.3__3 項に示した。

被験者番号 3303（978954）

	有害事象名（基本語）	Seriousness
Event 1	好中球減少症	Non-serious（None）
Event 2	好中球減少症	Non-serious（None）
Event 3	好中球減少症	Non-serious（None）
Event 4	びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫	Serious（Hospitalization）
Event 5	びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫	Serious（Death, Hospitalization）

本被験者は 6[redacted] 歳（登録時）のアジア人男性で，20[redacted] 年 [redacted] 月にステージ 3 の非ホジキンリンパ腫（びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫）と診断された。有害事象として，びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫（重篤）及び好中球減少症（非重篤）が発現した。関連のある病歴は，貧血，好中球数減少及び白血球減少症であった。関連のある前治療は，プレドニゾロンを含む多剤併用療法（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），R-CHOP（リツキシマブ，シクロホスファミド，ドキソルビシン，ビンクリスチン，プレドニゾロン）（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），抗腫瘍薬の多剤併用療法（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）であった。

本被験者は Arm A（コホート 3）に組み入れられた。本被験者に対して予定された治療はベネトクラクスの連日経口投与であり，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日にベネトクラクス 300 mg で投与を開始し，600 mg に増量した後，最終用量である 900 mg に達した。

Event 1，2 及び 3 の臨床経過：

投与 8 日目，好中球数が 0.27×10^9/L（基準範囲：$\geq 2 \times 10^9$/L）となり，グレード 4 の好中球減少症が発現した。同日及び投与 9 日目，処置としてフィルグラスチム 75 μg（1 日 1 回）を投与した。治験薬の投与に変更はなかった。投与 10 日目，好中球数が 2.17×10^9/L となり，好中球減少症の転帰は回復と判断された。

投与 25 日目，好中球数が 0.28×10^9/L（基準範囲：$\geq 2 \times 10^9$/L）となり，グレード 4 の好中球減少症が発現した。同日から投与 27 日目まで，処置としてフィルグラスチム 75 μg（1 日 1 回）を投与した。治験薬の投与に変更はなかった。投与 28 日目，好中球数が 6.38×10^9/L となり，好中球減少症の転帰は回復と判断された。

投与 42 日目，好中球数が 0.07×10^9/L（基準範囲：$\geq 2 \times 10^9$/L）となり，グレード 4 の好中球減少症が発現した。同日，処置としてフィルグラスチム 75 μg（1 日 1 回）を投与した。好中球減少症のため治験薬の投与を中断したが，疾患進行が認められたことから治験薬は投与中止となった（最終投与日は投与 42 日目）。投与 49 日目（最終投与後 7 日目），好中球数が 2.99×10^9/L となり，好中球減少症の転帰は回復と判断された。

Event 4 及び 5 の臨床経過：

投与 39 日目，食欲不振，嘔吐及び上部消化管出血が認められた。投与 49 日目（最終投与後 7 日目）のコンピュータ断層撮影（以下「CT」）検査で肝臓及び胃に腫瘍，また腎臓の腫瘍増大が認められた。疾患進行のため被験者は治験中止となった。投与 50 日目（最終投与後 8 日目），全身状態悪化のため被験者は入院し，有害事象としてびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫の悪化が報告された。上部消化管出血及び低血圧は持続していた。処置として，輸液投与及び赤血球輸血を行った。投与 60 日目（最終投与後 18 日目），CT 検査の結果，疼痛の原因と考えられる神経孔 L2 及び L3 への腫瘍浸潤を認めた。大腿部痛の訴えに対して paracetamol を投与したが疼痛緩和が得られず，オキシコドンを導入したところ，倦怠感及び嘔吐の悪化がみられた。倦怠感及び嘔吐が軽快したためベタメタゾンを開始したが，被験者の全身状態は急激に悪化した。投与 86 日目（最終投与後 44 日目），びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫のグレードが 3 から更に悪化し，被験者は死亡した。

治験責任医師は 3 件の好中球減少症について，いずれもベネトクラクスとの因果関係は「関連あり」と判断した。

治験責任医師は 2 件のびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫の悪化について，いずれもベネトクラクスとの因果関係は「関連なし」と判断した。治験依頼者は，2 件のびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫の悪化について，いずれもベネトクラクスとの因果関係は「関連なし」であり，その原因は原疾患であると判断した。

被験者番号 5304

Event #1 of 5 : Serious Adverse Event, AE Leading to Discontinuation of Study Drug	
Preferred term	骨髄異形成症候群
Event #2 of 5 : Serious Adverse Event	
Preferred term	発熱性好中球減少症
Event #3 of 5 : Serious Adverse Event	
Preferred term	発熱性好中球減少症
Event #4 of 5 : Serious Adverse Event	
Preferred term	肺炎
Event #5 of 5 : Serious Adverse Event	
Preferred term	敗血症性ショック

本被験者は 7[redacted] 歳（治験登録時）のアジア人男性で，20[redacted] 年 [redacted] 月に Rai 分類に基づき ステージ 3 の慢性リンパ性白血病と初回診断され，本治験において骨髄異形成症候群（以下「MDS」），発熱性好中球減少症（以下「FN」），肺炎および敗血症性ショックの重篤な有害事象が発現した。関連する病歴として，高尿酸血症，不整脈（心室性期外収縮），高血圧，歯周病，喘息，および咽頭癌があった。化学療法歴にクロラムブシル及びオファツムマブ療法（20[redacted]–20[redacted]）があった。Arm B に登録され，ベネトクラクスの毎日，経口投与を 20[redacted] に 20 mg から開始し，50 mg，100 mg，200 mg と毎週漸増し，最終的な 1 日用量は 400 mg であった。

Event 1，2，3，4，及び 5 の臨床経過：

投与開始 289 日，汎血球減少症（のちに MDS と報告された）となり，血小板輸血を開始した。治験薬は汎血球減少症のため中止され，最終投与日は 289 日目であった。投与開始から 290 日目，被験者は入院し，291 日目より赤血球輸血を開始した。

磁気共鳴画像（MRI），骨髄シンチグラフィ，骨髄穿刺がそれぞれ投与開始 294 日目，303 日目，311 日目に実施された。投与開始 295 日目（最終投与後 6 日目），体温 37.4°C（これ以外の体温の報告はない），白血球数 0.9×10^9/L（基準範囲: 3.3 – 8.6 × 10^9/L），好中球数 0.32×10^9/L（基準範囲: ≥ 2.00×10^9/L）であり，治験責任医師はグレード 3 の FN と判断した。セフェピム，フィルグラスチムが投与された。投与開始 298 日目（最終投与後 9 日目），FN は回復したと判断され，退院した。投与開始 306 日目（最終投与後 17 日目），38°C から 39°C の発熱と咳があり，投与開始 310 日目（最終投与後 21 日目），グレード 3 の FN と診断され（好中球数 0.28 × 10^9/L），入院した。レボフロキサシン，アセトアミノフェン，フィルグラスチムが投与された。投与開始 311 日目（最終投与後 22 日目），コンピューター断層撮影（CT）により，グレード 3 の肺炎が認められ，レボフロキサシン，セフェピム，バンコマイシン，メロペネム，バクトラミン，アトバコン，ボリコナゾール，アセトアミノフェン，アンブロキソール，コデインが投与された。投与開始 312 日目（最終投与後 23 日目），呼吸困難と心拍数 180 bpm，心房細動を

発現した。ランジオロールと酸素吸入（経鼻）1–3 L/min が開始された。投与開始 313 日目（最終投与後 24 日目），6 L/min に酸素吸入（マスク）量が増加され，頻脈（160-170 bpm）と低血圧が確認された。グレード 4 の敗血症性ショックと診断され，全身管理のため集中治療室（ICU）へ移動した。非重篤な有害事象である心房細動に対しベラパミルとノルアドレナリンが投与された。投与開始 315 日目（最終投与後 26 日目），喀痰培養は陰性で，気管支鏡検査で右中葉気管支に出血が認められ，止血と呼吸管理のために挿管した。血圧コントロールにニカルジピンを投与した。投与開始 329 日目*（最終投与後 40 日目），長期的な呼吸管理の可能性を考慮し，呼吸器管理のため気管支切開術を行った。同日，敗血症性ショックは回復と判断された。投与開始 336 日目*（最終投与後 47 日目），一般病棟へ移った。投与開始 367 日目*（最終投与後 78 日目），被験者は MDS により死亡したと報告された。FN と肺炎は死亡時，継続と判断された。
*治験薬最終投与から 30 日後であるが，特別報告された内容である。

治験責任医師は MDS を治験薬との関連ありと判断した。2 件の FN，肺炎を関連なしと判断し，その他の要因として MDS によるものとした。敗血症性ショックを関連なしと判断し，その他の要因として汎血球減少症によるものとした。

治験依頼者は MDS を治験薬との関連なしと判断し，その他の要因として以前の化学療法による可能性があるとした。初めの FN を関連なしと判断し，その他の要因として骨髄抑制によるものとした。2 度目の FN と肺炎，敗血症性ショックを関連なしと判断し，その他の要因として基礎疾患による骨髄抑制によるものとした。

<u>関連する臨床検査値:</u>

投与開始からの日数	**血小板数 (× 10^9/L) (基準範囲: 158 - 348 × 10^9/L)**	**白血球数 (× 10^9/L) (基準範囲: 3.3 - 8.6 × 10^9/L)**	**好中球数(× 10^9/L) (基準範囲: ≥ 2.00 × 10^9/L)**
-1	141	27.5	3.3
254	53	2.0	1.3
289	20	0.9	0.32
291	34	0.9	0.45
310	18	1.2	0.28
317	27	2.1	0.36

被験者番号 6802（103235）

	有害事象名（基本語）	Seriousness
Event 1	好中球減少症	Non-serious（None）
Event 2	好中球減少症	Non-serious（None）
Event 3	脳出血	Serious（Death, Life-threatening, Hospitalization）

本被験者は 7[redacted] 歳のアジア人女性で，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（以下「AML」）と診断された。癌既往歴は，胃癌（20[redacted] 年に胃全摘を施行）であった。関連のある病歴は，グレード 4 の輸血依存性の血小板減少症，グレード 3 の輸血依存性の貧血及び高血圧であった。有害事象として，2 件の好中球減少症及び脳出血が発現し，脳出血の転帰は死亡であった。

本被験者に対して予定された治療は，各 28 日サイクルの最初の 7 日間はアザシチジン 75 mg/m^2 を 1 日 1 回投与し，投与 2 日目からベネトクラクスを連日経口投与した。ベネトクラクスの開始用量は 100 mg とし，200 mg（投与 3 日目），400 mg（投与 4 日目）に連日漸増し，初回サイクルの 28 日目まで 400 mg を継続することとした。2 サイクル目以降は，ベネトクラクス 400 mg を 28 日間連日経口投与し，各 28 日サイクルの最初の 7 日間はアザシチジン 75 mg/m^2 を 1 日 1 回投与した。

Event 1 の臨床経過：

投与 4 日目，好中球減少症が発現した。好中球数は 0.25 × 10^9/L（基準範囲：1.50–5.95 × 10^9/L）であった。本事象に対する特定の治療介入は行わなかった。ベネトクラクス投与は中断せずに継続したが，次サイクルのアザシチジン投与開始は延期された。投与 40 日目，好中球減少症の転帰は回復と判断された。

治験責任医師は好中球減少症について，ベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連あり」と判断した。

Event 2 の臨床経過：

投与 100 日目，本被験者（発現時の年齢 7[redacted] 歳）に好中球減少症が発現した。好中球数は 0.40 × 10^9/L（基準範囲：1.50–5.95 × 10^9/L）であった。本事象に対する特定の治療介入は報告されなかった。ベネトクラクス投与は中断せずに継続したが，次サイクルのアザシチジン投与開始は延期された。投与 109 日目，好中球減少症の転帰は回復と判断された。

治験責任医師は好中球減少症について，ベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連あり」と判断した。

Event 3 の臨床経過：

事象発現前の投与 179 日目，血小板数減少が認められ（血小板数 20 × 10^9/L［基準範囲：158–348 × 10^9/L］，血小板輸血を行った。投与 186 日目，治験実施計画書の規定に従い，疾患進行のためベネトクラクス及びアザシチジンの投与を中止した。アザシチジンの最終投与日は投与 170 日目，ベネトクラクスの最終投与日は投与 186 日目であった。投与 212 日目（最終投与後 26 日目），被験者は自宅で倒れ，左半身の脱力を認めて病院を受診した。被験者は脳出血のため入

院となった。治験責任医師によると，入院時，被験者は意識清明であった。血小板数は，7×10^9/L（基準範囲：158–348 × 10^9/L）であった。本事象に対する特定の治療介入は報告されなかった。コンピュータ断層撮影検査の結果，脳出血が認められた。被験者の容態は急激に悪化し，同日，脳出血悪化のため死亡した。

治験責任医師は脳出血について，ベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連なし」であり，その原因は原疾患であると判断した。治験依頼者は脳出血について，ベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連なし」であり，その原因は原疾患及び高血圧であると判断した。

被験者番号 5702

Event #1 of 7 : Adverse Event	
Preferred term	好中球減少症
Event #2 of 7 : Adverse Event	
Preferred term	好中球減少症
Event #3 of 7 : Adverse Event	
Preferred term	好中球減少症
Event #4 of 7 : Serious Adverse Event	
Preferred term	播種性帯状疱疹
Event #5 of 7 : Serious Adverse Event	
Preferred term	大腸潰瘍
Event #6 of 7 : Serious Adverse Event	
Preferred term	敗血症
Event #7 of 7 : Adverse Event	
Preferred term	好中球減少症

本被験者は 4[redacted] 歳（治験登録時）のアジア人男性で，20[redacted] 年 [redacted] 月，ステージ 4 の小リンパ球性リンパ腫と初回診断され，本治験において重篤な有害事象として，播種性帯状疱疹，大腸潰瘍，敗血症と非重篤な有害事象として，好中球減少症を発現した。関連する病歴として，貧血，白血球減少症，赤芽球癆，血小板減少症及び乳頭様甲状腺癌があった。化学療法歴にフルダラビン及びリツキシマブ療法（20[redacted]–20[redacted]，シクロホスファミド及びリツキシマブ療法（20[redacted]–20[redacted]）があった。Arm B に登録され，ベネトクラクスの毎日，経口投与を 20[redacted] に 20 mg から開始し，50 mg，100 mg，200 mg と毎週漸増し，最終的な 1 日用量は 400 mg であった。

Event 4 の臨床経過：

投与開始 87 日目，グレード 3 の播種性帯状疱疹が発現した。同日，X 線，コンピューター断層撮影（CT）で異常なし，血液培養陰性であることが確認された。投与開始 91 日目，水痘が認められ，入院した。バラシクロビルとアシクロビルが投与された。治験薬は継続した。投与開始 99 日目，グレード 3 の播種性帯状疱疹は回復したと判断され，退院した。

Event 5 の臨床経過：

投与開始 107 日目，メレナと腹部痛があり，グレード 3 の大腸潰瘍が発現した。投与開始 107 日目の投与後，治験薬を中断した。投与開始 108 日目，消化管出血の評価のため入院した。内視鏡検査で大腸の出血と潰瘍が見られ，アドレナリンが投与された。生検と CT スキャンも実施された。生検結果が明らかになるまで治験薬は中断されることとなった。投与開始 109 日目，CT スキャンでの異常は認められず，投与開始 113 日目，投与開始 108 日目の生検結果では悪性

腫瘍やサイトメガロウィルス（CMV）感染の有無は確定できなかった。投与開始 115 日目，内視鏡検査と生検が再び実施された。潰瘍は軽快しており，生検では悪性病変は確認されず，CMV 陰性であった。診断名は下部消化管出血から大腸潰瘍へ変更された。投与開始 117 日目，治験薬を 400 mg/日で再開した。投与開始 128 日目，大腸潰瘍は回復したと判断され，同日退院した。

Event 6 の臨床経過：

投与開始 295 日目，39.7℃ の発熱があり，治験薬を中断した。投与開始 296 日目，一般細菌検査で大腸菌陽性，グレード 3 の敗血症により入院した。CT で肺炎も見られた。投与開始 297 日目，便潜血検査陽性であり，下痢が認められた。投与開始 304 日目，下部消化管内視鏡検査ではリンパ腫の浸潤を示す所見はなく，CD20 陽性の B 細胞はほとんど認められず，悪性所見はなかった。アミカシン，アセトアミノフェン，セフェピム，セファゾリンが投与された。投与開始 309 日目，治験薬を 400 mg/日で再開した。投与開始 312 日目，敗血症は回復したと判断され，退院した。

治験責任医師はすべての好中球減少症を治験薬との関連ありと判断した。治験責任医師と治験依頼者は播種性帯状疱疹を治験薬との関連ありと判断した。治験責任医師は大腸潰瘍を治験薬との関連なしと判断した。治験依頼者は大腸潰瘍を治験薬との関連なしと判断し，その他の要因として併用薬のプレドニゾロンによるものとした。治験責任医師と治験依頼者は敗血症について治験薬との関連ありと判断した。

被験者番号 6703（96133）

	有害事象名（基本語）	Seriousness
Event 1	胃炎	Serious（Hospitalization）
Event 2	発熱性好中球減少症	Non-serious（None）
Event 3	胃炎	Serious（Hospitalization）
Event 4	胃炎	Serious（Hospitalization）
Event 5	真菌性肺炎	Serious（Hospitalization）

本被験者は 7[redacted] 歳のアジア人女性で，20[redacted] 年に骨髄異形成に関連した異常を伴う急性骨髄性白血病（以下「AML」）と診断された。関連のある病歴は，グレード 3 の輸血依存性の貧血，グレード 3 の輸血依存性の血小板減少症，グレード 4 の好中球減少症，グレード 3 の白血球減少症，グレード 3 のリンパ球減少症，口内炎及び十二指腸潰瘍（外科的治療後）であった。有害事象として 3 件の胃炎，発熱性好中球減少症及び真菌性肺炎が発現した。

本被験者に対して予定された治療は，各 28 日サイクルの最初の 7 日間はアザシチジン 75 mg/m^2 を 1 日 1 回投与し，投与 2 日目からベネトクラクスを連日経口投与した。ベネトクラクスの開始用量は 100 mg とし，200 mg（投与 3 日目），400 mg（投与 4 日目）に連日漸増し，初回サイクルの 28 日目まで 400 mg を継続することとした。2 サイクル目以降は，ベネトクラクス 400 mg を 28 日間連日経口投与し，各 28 日サイクルの最初の 7 日間はアザシチジン 75 mg/m^2 を 1 日 1 回投与した。

Event 1 の臨床経過：

事象発現前の投与 143 日目，本被験者に非重篤の胃炎が発現した。処置として，エソメプラゾール及びスクラルファートを投与し，悪心予防でグラニセトロンを投与した。ベネトクラクスは中断せずに投与を継続したが，胃炎のため次サイクルのアザシチジン投与開始は延期した。投与 236 日目，被験者は 38.0°C の発熱及び腹痛を訴えた（1 件目の胃炎）。胃炎悪化のため，ベネトクラクス投与を中断し（中断前の最終投与日は投与 236 日目），次サイクルのアザシチジン投与開始も延期となった。翌日，被験者は持続する腹痛，38.1°C の発熱及び嘔吐を訴えて病院を受診し，急性胃炎のため入院となった。臨床検査結果は，白血球数 0.2 × 10^9/L（基準範囲：3.2–7.9 × 10^9/L），C 反応性タンパク（以下「CRP」）23 mg/L（基準範囲：0–3.0 mg/L）であった。同日，血液及び尿の培養検査結果は，いずれも陰性であった。コンピュータ断層撮影（以下「CT」）検査及び心電図（以下「ECG」）検査の結果は正常所見であった。処置として，ファモチジン，ランソプラゾール及び hyoscine を投与し，補水目的で静脈内輸液を行った。投与 240 日目，尿及び便の培養検査結果はいずれも陰性であった。投与 241 日目，腹部エコー検査の結果は正常所見であった。投与 243 日目，便培養の再検査結果は陰性であった。投与 245 日目，急性胃炎の転帰は回復と判断され，被験者は退院した。投与 258 日目にベネトクラクス投与を再開し，投与 260 日目に次サイクルのアザシチジン投与を再開した。

治験責任医師は胃炎（1 件目）について，ベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連なし」であり，その原因は本事象の発現前から持続していた胃炎であると判断した。治験依頼者は胃炎（1 件目）について，ベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連なし」であり，その原因はベネトクラクス及びアザシチジンと関連のない胃炎の既往に加え，感染性疾患であると判断した。

Event 2，3，4 の臨床経過：

事象発現前の投与 283 日目，内視鏡検査で慢性胃炎及び胃発赤の所見が認められた。投与 287 日目，被験者は腹痛，嘔吐及び 38.1°C の発熱を訴えて病院を受診し（これ以降，体温の報告なし），発熱性好中球減少症及び急性胃炎（2 件目の胃炎）のため入院となった。臨床検査結果は，白血球数 0.10×10^9/L（基準範囲：3.2–7.9 × 10^9/L），好中球数 0.05×10^9/L（基準範囲：1.45–5.92 × 10^9/L），CRP 8.0 mg/L（基準範囲：0–3.0 mg/L）であった。同日，血液の培養検査結果は陰性であり，ECG 検査及び CT 検査の結果も正常所見であった。処置として，ランソプラゾール，ペンタゾシン，hyoscine，メトクロプラミド及び paracetamol を投与した。また，補水目的で静脈内輸液，感染予防で抗菌薬を投与した。急性胃炎及び発熱性好中球減少症のため，ベネトクラクス投与を中断し（中断前の最終投与日は投与 287 日目），次サイクルのアザシチジン投与開始も延期した。投与 290 日目，血液，尿及び便の培養検査結果はいずれも陰性であった。投与 298 日目，上部内視鏡検査で胃潰瘍，胃発赤を伴う急性胃炎の所見が認められた。また，下部内視鏡検査で大腸炎疑いが認められた。投与 299 日目，発熱性好中球減少症の転帰は回復と判断された。投与 301 日目，被験者は退院した。投与 311 日目まで，急性胃炎は持続していた。同日，「急性胃炎」の事象名は，被験者の状態に合わせて「胃炎」に変更された（3 件目の胃炎）。投与 316 日目，食欲不振，胃痛，悪心及び体重減少を訴えて被験者は病院を受診し，胃炎のため再び入院となった。ベネトクラクスは引き続き投与を中断し，胃炎のため次サイクルのアザシチジン投与も更に延期した。処置としてテプレノンを投与し，また悪心に対してグラニセトロンを投与した。投与 317 日目，ECG 検査の結果は正常所見であった。投与 318 日目，尿及び便の培養検査結果はいずれも陰性であり，胸部及び腹部の CT 検査結果は正常所見であった。投与 327 日目，「胃炎」の事象名は，被験者の状態に合わせて「慢性胃炎」に変更された。慢性胃炎に対する処置としてテプレノンを投与し，本報告時点で投与を継続していた。経口摂取及び補水の管理のため，入院は継続とした。投与 330 日目，ベネトクラクス投与を再開し，次サイクルのアザシチジン投与も再開した。投与 336 日目，被験者は退院した。

治験責任医師は発熱性好中球減少症について，ベネトクラクスとの因果関係は「関連なし」，アザシチジンとの因果関係は「関連あり」と判断した。

治験責任医師は胃炎（2 件目）について，ベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連あり」と判断した。治験依頼者は胃炎（2 件目）について，ベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連なし」であり，その原因はベネトクラクス及びアザシチジンと関連のない胃炎の既往に加え，感染性疾患であると判断した。

治験責任医師は胃炎（3 件目）について，ベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連あり」と判断した。治験依頼者は胃炎（3 件目）について，ベネトクラクス及びアザシチ

ジンとの因果関係は「関連なし」であり，その原因はベネトクラクス及びアザシチジンと関連のない急性胃炎の既往であると判断した。

Event 5 の臨床経過：

投与 409 日目，被験者は 4 日間にわたる疲労，咳嗽及び喀痰，並びに 39.7°C の高熱を訴えて病院を受診し，真菌性肺炎のため入院となった。臨床検査結果は，白血球数 0.58×10^9/L（基準範囲：3.2–7.9×10^9/L），好中球数 0.29×10^9/L（基準範囲：1.45–5.92×10^9/L），アスペルギルス抗原 1.4（単位及び基準範囲の提示なし）であった。血液培養検査の結果は陰性であり，喀痰培養検査では緑膿菌陽性であった。CT 検査では，両側上肺野及び舌区に結節影が認められた。処置として，アムホテリシン B 及び paracetamol を投与した。また，感染予防で抗菌薬，補水目的で静脈内輸液を投与した。真菌性肺炎のため，ベネトクラクス投与を中断し（中断前の最終投与日は投与 409 日目），次サイクルのアザシチジン投与開始も延期した。投与 411 日目，体温は 37.3°C に戻った。投与 416 日目，CT 検査を再度実施した結果，左上肺野に擦りガラス陰影が認められた。投与 423 日目の CT 検査では，肺浸潤影はわずかに縮小し，擦りガラス陰影の濃度も低下した。投与 424 日目，経過観察の旨を伝えた上で，被験者は退院となった。投与 439 日目，真菌性肺炎の転帰は回復と判断された。投与 442 日目，ベネトクラクス及びアザシチジンは投与を再開した。

治験責任医師は真菌性肺炎について，ベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連あり」と判断した。治験依頼者は真菌性肺炎について，ベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連あり」と判断した。

被験者番号 7208

Event #1 of 4 : Adverse Event	
Preferred term	好中球減少症
Event #2 of 4 : Serious Adverse Event	
Preferred term	細菌性肺炎
Event #3 of 4 : Adverse Event	
Preferred term	好中球減少症
Event #4 of : Adverse Event ， AE Leading to Discontinuation of Study Drug	
Preferred term	血小板減少症

本被験者は 6[redacted] 歳（治験登録時）のアジア人男性で，20[redacted] 年 [redacted] 月，Rai 分類に基づきステージ 4 の慢性リンパ性白血病と初回診断され，本治験において重篤な有害事象として，細菌性肺炎と非重篤な有害事象として，好中球減少症，血小板減少症を発現した。関連する病歴として，貧血，血小板減少症，緑膿菌性肺炎があった。化学療法歴にフルダラビン療法（20[redacted]–20[redacted]，20[redacted]–20[redacted]）フルダラビン及びリツキシマブ療法（20[redacted]–20[redacted]），フルダラビン療法（20[redacted]–20[redacted]），リツキシマブ療法（20[redacted]–20[redacted]），オファツムマブ療法（20[redacted]–20[redacted]）があった。Arm D に登録され，ベネトクラクスを 20mg 連日，経口投与で 20[redacted] に開始し，50 mg，100 mg，200 mg と毎週漸増，最終的に 1 日用量は 400 mg（Week 5）まで増量した。リツキシマブはベネトクラクスと併用され（併用療法期間は 6 週から 29 週），6 週の 1 日目の投与量は 375 mg/m^2，10 週の 1 日目の投与量は 500 mg/m^2 であった。その後はベネトクラクスが単独投与された。

Event 1，2，3，及び 4 の臨床経過：

投与開始 8 日目，治験実施計画書に基づき測定した治験薬投与前の好中球数 1.89 × 10^9/L（基準範囲: ≥ 2.00 × 10^9/L），投与後 8 時間後の好中球数が 0.67 × 10^9/L となり，グレード 3 の好中球減少症を発現した。治験薬は減量された。投与開始 22 日目からフィルグラスチム（75 mcg）が必要時に投与された。投与開始 65 日目から軽度の発熱（37.4°C–37.8°C）が認められた。投与開始 66 日目，軽度の発熱が継続し，入院した。血液検査より C 反応性タンパク質（CRP）は 4.27 mg/dL（基準範囲: < 0.14 mg/dL）と高値であり，胸部 X 線で右肺のコンソリデーションが確認されたため，グレード 3 の細菌性肺炎と診断された。この事象は，重篤な事象であると判断された。初めにセフェピム，ポリグロビン，デキストロメトルファン，その後レボフロキサシン，アセトアミノフェン，コデイン，バンコマイシン，メロペネム，タゾバクタムが投与された。投与開始 79 日目，CT 検査により肺炎の軽快が確認された。この事象により治験薬は投与開始 67 日目から 85 日目は中断され，再開後は 200 mg に減量した。投与開始 85 日目，体温 36.7°C，CRP 0.14 mg/dL，聴診が明瞭であったことより，細菌性肺炎は回復したと判断された。

治験薬（ベネトクラクス）とリツキシマブは投与開始 113 日目に発現した非重篤な有害事象，紫斑により中断された。投与開始 116 日目，好中球数が 0.45 × 10^9/L となり，グレード 4 の好中球減少症を発現した。投与開始 130 日目（最終投与後 16 日目），血小板数が 20 × 10^9/L（基準範囲: 158 – 348 × 10^9/L）となり，グレード 4 の血小板減少症を発現した。治験薬は投与中断中に血小板減少症のため中止され，最終投与日は投与開始 114 日目であった。グレード 4 の血小板減少症は報告時点では継続中であった。投与開始 136 日目（最終投与後 22 日目）より，ペグフィルグラスチム（3.6 mg）を必要時に投与を開始した。投与開始 144 日目（最終投与後 30 日目）時点で，好中球数は 2.7× 10^9/L であり，好中球減少症は散発性が認められ，継続と判断された。

治験責任医師はグレード 3 とグレード 4 の好中球減少症，グレード 4 の血小板減少症について治験薬との関連あり，リツキシマブとの関連なしと判断した。治験責任医師は細菌性肺炎について治験薬（ベネトクラクス）とリツキシマブとの関連ありと判断した。治験依頼者は細菌性肺炎について治験薬（ベネトクラクス）とリツキシマブとの関連ありと判断した。

関連する臨床検査値:

投与開始からの日数	好中球数(× 10^9/L) (基準範囲: ≥ 2.00 × 10^9/L)	血小板数 (× 10^9/L) (基準範囲: 158 × 10^9/L to 348 × 10^9/L)	ヘモグロビン (基準範囲: 137 g/L to 168 g/L)
1	1.73	49	106
8 (投与前)	1.89	36	105
8 (投与 8 時間後)	0.67	35	99
9	1.44	36	101
11	1.98	42	111
14	1.31	39	109
16	1.22	36	103
18	1.10	36	103
32	0.54	31	93
39	0.80	32	90
60	2.89	65	95
88	1.00	43	99
92	6.19	35	95
116 (最終投与後 2 日目)	0.45	27	-
130 (最終投与後 16 日目)	-	20	-
144 (最終投与後 30 日目)	2.7	6	104

M14-358 試験

本項では，3 回目の中間解析（データカットオフ日：2019 年 7 月 19 日）に基づく治験総括報告書（中間報告）の要約を示す。

1.0 試験方法

表 1. 試験の概要

治験の標題： A Phase 1b Study of ABT-199 (GDC-0199) in Combination with Azacitidine or Decitabine in Treatment-Naïve Subjects with Acute Myelogenous Leukemia Who Are ≥ 60 Years of Age and Who Are Not Eligible for Standard Induction Therapy	
施設数 / 実施国名： データカットオフ日（2019 年 7 月 19 日）時点で，米国，オーストラリア，ドイツ及びフランスの 18 施設で被験者を組み入れた。本試験は，被験者の組入れを完了している。	
治験調整医師：[redacted], MD	
公表文献（参考資料）：4 報	
治験期間： 治験開始日：2014 年 11 月 [redacted] 日 治験終了日：試験継続中 データカットオフ日（3 回目）：2019 年 7 月 19 日	開発のフェーズ：Ib
目的： 本試験の用量漸増ステージの主要目的は，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 歳以上の未治療の急性骨髄性白血病（以下「AML」）患者を対象に，ベネトクラクスを，標準的な用量及びスケジュールのアザシチジン又は decitabine と併用して経口投与したときの安全性及び薬物動態を評価することであった。 本試験の拡大ステージの主要目的は，未治療の AML 患者を対象に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確認し，完全寛解（以下「CR」）及び血球数回復が不完全な CR（以下「CRi」）等の有効性を評価，並びに全生存期間（以下「OS」）を算出することであった。 本試験の薬物相互作用（以下「DDI」）サブ試験の主要目的は，AML 患者によく用いられる強力なシトクロム P450（以下「CYP」）3A 阻害剤であるポサコナゾールをベネトクラクスと併用投与したときの，ベネトクラクスの薬物動態及び安全性に対するポサコナゾールの影響を評価することであった。	
治験方法： 本試験は，併存疾患又は他の要因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 患者を対象に，ベネトクラクスを脱メチル化剤（以下「HMA」）であるアザシチジン又は decitabine と併用して経口投与したときの安全性，及びベネトクラクス + アザシチジン又はベネトクラクス + decitabine の有効性を予備的に検討する第 Ib 相，非盲検，非無作為化，多施設共同試験である。 本試験の用量漸増ステージは 2 つの用量漸増群から構成された。Arm A では decitabine 併用下でベネトクラクスを漸増投与した。Arm B ではアザシチジン併用下でベネトクラクスを漸増投与した。用量漸増ステージ（Arm A 及び Arm B）はそれぞれ 4 つのコホートで構成され，各併用投与レジメンの安全性を評価する目的で，標準的な 3 + 3 デザインを使用して，各コホートには最大 6 名の被験者を組み入れた。また，1 つの医療施設のみ，追加の Arm C に被験者を組み入れ，ポサコナゾールが併用投与されたときのベネトクラクスの安全性及び薬物動態を評価した。Arm C の被験者に対して decitabine 併用下でベネトクラクスを増量した。	

続く拡大ステージでは，ベネトクラクス（2 用量）を decitabine（Arm D）又はアザシチジン（Arm E）と併用投与したときの抗白血病効果及び安全性を評価した。拡大ステージ 1 では，ベネトクラクスの 2 用量をアザシチジン又は decitabine と併用投与するため，それぞれ 25 名の被験者を割り当て，100 名の被験者を組み入れた。拡大ステージ 2（Arm G）では新たに 55 名の被験者を組み入れて，ベネトクラクス（1 日 400 mg）をアザシチジンと併用投与した。

なお，それぞれの Arm 及びコホートについて，治験実施計画書で定められた規定用量で継続投与する前に，腫瘍崩壊症候群（以下「TLS」）のリスクを軽減する目的で 3 日から 6 日間の増量期（連日増量）を設定した。

被験者数（計画時と解析時）：

データカットオフ日（2019 年 7 月 19 日）時点で，合計 212 名が組み入れられ，治験薬が投与された。データカットオフ日の 6 ヵ月以上前までに 212 名すべての被験者が治験薬の初回投与を受けた。各ステージ及び DDI サブ試験の解析時の被験者数は以下のとおりであった。

用量漸増ステージ（Arm A 及び Arm B）：45 名

DDI サブ試験（Arm C）：12 名

拡大ステージ 1（Arm D 及び Arm E）：100 名

拡大ステージ 2（Arm G）：55 名

診断と主要な組入れ基準：

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 患者を対象とした。用量漸増ステージ，拡大ステージ 1 及び DDI サブ試験に組み入れられた被験者はすべて 65 歳以上であり，拡大ステージ 2 に組み入れられた被験者は 60 歳以上であった。被験者は過去に AML の治療を受けていない（ただし，ヒドロキシカルバミドでの治療は除く）者で，Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）の Performance Status（PS）が 0–2（75 歳以上）又は 0–3（60 歳以上 74 歳以下）であり，十分な腎機能及び肝機能を有する者とした。拡大ステージ 2 に組み入れる被験者は，強力な寛解導入療法の適応とならない患者を定めた修正 Ferrara 基準を満たす者とした。

被験薬，用量，投与方法及びバッチ番号：

本試験のいずれのステージ及び DDI サブ試験でも，ベネトクラクスを食事終了後（朝食後が望ましい）30 分以内に，1 日 1 回経口投与した。アザシチジンと併用する場合には，アザシチジン（75 mg/m^2）を各サイクルの 1 日目から 7 日目にかけて皮下又は静脈内投与した。decitabine と併用する場合には，decitabine（20 mg/m^2）を各サイクルの 1 日目から 5 日目にかけて静脈内投与した。アザシチジン及び decitabine のいずれも，4 サイクル以上投与した。なお，用量漸増ステージ及び DDI サブ試験ではベネトクラクスは投与 2 日目から投与を開始した。

各 Arm 及びコホートでのベネトクラクスの用量を以下のように規定した。

<u>用量漸増ステージ</u>

Arm A（ベネトクラクス + decitabine）及び Arm B（ベネトクラクス + アザシチジン）：

コホート 1：ベネトクラクスを 20 mg から 400 mg（投与 6 日目）まで連日増量し，規定用量は 400 mg

コホート 2：ベネトクラクスを 50 mg から 800 mg（投与 6 日目）まで連日増量し，規定用量は 800 mg

コホート 3：ベネトクラクスを 100 mg から 800 mg（投与 5 日目）まで連日増量し，規定用量は 800 mg

コホート 4：ベネトクラクスを 100 mg から 1200 mg（投与 6 日目）まで連日増量し，規定用量は 1200 mg

<u>DDI サブ試験</u>

Arm C（ベネトクラクス + decitabine + ポサコナゾール）：

ベネトクラクスを 20 mg から 400 mg（投与 6 日目）まで連日増量し，投与 20 日目まで規定用量 400 mg で継続し，ポサコナゾールを併用投与する 21–28 日目はベネトクラクスを 100 mg に減量した（最初の 6 名）。最初の 6 名から得られたベネトクラクスの曝露量及び安全性のデータに基づいて，続く 6 名はベネトクラクスの用量を 50 mg に減量した。ポサコナゾールの用法用量は，投与 21 日目は 300 mg を 1 日 2 回，投与 22–28 日目は 300 mg

を 1 日 1 回経口投与した。

拡大ステージ 1

Arm D1 及び D2（ベネトクラクス + decitabine）及び Arm E1 及び E2（ベネトクラクス + アザシチジン）：

Arm D1 及び E1：ベネトクラクスを 100 mg から 400 mg（投与 3 日目）まで連日増量し，規定用量は 400 mg

Arm D2 及び E2：ベネトクラクスを 100 mg から 800 mg（投与 4 日目）まで連日増量し，規定用量は 800 mg

拡大ステージ 2

Arm G（ベネトクラクス ＋ アザシチジン）：

ベネトクラクスを 100 mg から 400 mg（投与 3 日目）まで連日増量し，規定用量は 400 mg

治験薬	剤形	投与経路	製造業者	バルクロット番号
ベネトクラクス	10 mg 錠	経口	アッヴィ社	[redacted]
ベネトクラクス	50 mg 錠	経口	アッヴィ社	[redacted]
ベネトクラクス	100 mg 錠	経口	アッヴィ社	[redacted]
アザシチジン	100 mg 粉末注射剤	皮下又は 静脈内	先発品又は 後発品	[redacted]
decitabine	50 mg 粉末注射剤	静脈内	先発品又は 後発品	[redacted]
ポサコナゾール	100 mg 徐放錠	経口	メルク社	[redacted]

投与期間：

ベネトクラクスを 28 日サイクルで 1 日 1 回経口投与した。アザシチジンは各サイクルの 1 日目から 7 日目にかけて最低 4 サイクル皮下又は静脈内投与した。decitabine は各サイクルの 1 日目から 5 日目にかけて最低 4 サイクル静脈内投与した。被験者が寛解を示した場合，被験者にベネフィットが継続して認められた場合，又は被験者が血液学的寛解を示した場合（すなわち再発又は治療抵抗が認められない場合）に限り，治験薬投与の継続を可能とした。

対照薬，用量，投与方法及びバッチ番号：

該当なし

評価基準：

有効性：

CR：末梢血好中球数が 10^3/μL 以上，血小板数が 10^5/μL 以上，赤血球輸血非依存，及び骨髄中の芽球割合が 5%未満

CRi：骨髄中の芽球割合が 5%未満，及び末梢血好中球数が 10^3/μL 未満又は血小板数が 10^5/μL 未満

部分的血液学的回復を伴う CR（以下「CRh」）：骨髄中の芽球割合が 5%未満，末梢血好中球数が 0.5×10^3/μL を超える，かつ血小板数が 0.5×10^5/μL を超える

部分寛解（以下「PR」）：CR の血液学的数値の基準をすべて満たすが，骨髄穿刺液中の芽球割合が 50%以上減少し，5%–25%である

形態学的に白血病細胞がない状態（MLFS）：骨髄穿刺液中の芽球割合が 5%未満であるが，骨髄骨片及び 200 以上の有核細胞を含む

治療抵抗（RD）：サイクル 1 の投与終了後，7 日間以上生存し，血液又は骨髄検査により白血病の持続病変が認められた被験者で，CR，CRi 又は PR に達しない者

形態学的再発（MR）：末梢血若しくは骨髄中に 5%以上の芽球が再出現，又は髄外病変の進行

薬物動態：

ベネトクラクス：最高血漿中濃度（以下「C_{max}」），最高血漿中濃度到達時間（以下「T_{max}」），投与後 0 時間から最終測定可能時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積（以下「AUC_{0-t}」），及び投与後 0 時間から 24 時間までの AUC（以下「AUC_{0-24h}」）

アザシチジン及び decitabine：C_{max}，T_{max}，終末相の消失半減期（$t_{1/2}$），AUC_{0-t}，投与後 0 時間から無限時間までの AUC（$AUC_{0-\infty}$），及びクリアランス（CL）

安全性：

有害事象モニタリング，バイタルサイン，身体所見，心電図及び臨床検査値の評価

統計手法：

有効性：

ベネトクラクスの有効性は，CR + CRi + PR で定義される奏効率（ORR），CR 率，CRi 率，CRh 率，CR + CRi 率，CR + CRh 率，寛解持続期間及び OS を評価した。また，0.1%（閾値）未満の測定可能な微小残存病変（以下「MRD」）に達した全被験者の割合，輸血依存であったがベースライン後に輸血非依存になった被験者の割合，及び治験薬投与終了後に幹細胞移植を受けた被験者の割合を探索的解析により評価した。

薬物動態：

ベネトクラクス，アザシチジン及び decitabine の血漿中濃度を各被験者について来院日，採血予定時点，及び用量レベル別に表で示し，各採血予定時点の要約統計量を算出した。ベネトクラクス，アザシチジン及び decitabine の薬物動態パラメータを各被験者について来院日及び用量レベル別に表で示し，各パラメータの要約統計量を算出した。

安全性：

治験薬曝露量，有害事象（治験薬投与開始後の有害事象），並びに臨床検査値及びバイタルサインの変化量を評価し，要約した。安全性解析は，治験薬を 1 回以上投与したすべての被験者を対象に実施した。

要約 / 結論：

被験者の内訳：

データカットオフ日（2019 年 7 月 19 日）時点で，合計 212 名が組み入れられ，治験薬が投与された。各 Arm の被験者数は，以下のとおりであった。

用量漸増ステージ

Arm A（ベネトクラクス* + decitabine）23 名

コホート 1：6 名，コホート 2：6 名，コホート 3：6 名，コホート 4：5 名

Arm B（ベネトクラクス* + アザシチジン）22 名

コホート 1：4 名，コホート 2：6 名，コホート 3：6 名，コホート 4：6 名

*規定用量：コホート 1 は 400 mg，コホート 2 及びコホート 3 は各 800 mg，コホート 4 は 1200 mg

DDI サブ試験

Arm C（ベネトクラクス 400 mg# + decitabine + ポサコナゾール）12 名

#ポサコナゾール併用投与時（投与 21–28 日目）のベネトクラクスの用量は 50 mg 又は 100 mg（各 6 名）

拡大ステージ

拡大ステージ 1（100 名）

Arm D1（ベネトクラクス 400 mg + decitabine）25 名

Arm D2（ベネトクラクス 800 mg + decitabine）25 名

Arm E1（ベネトクラクス 400 mg + アザシチジン）25 名

Arm E2（ベネトクラクス 800 mg + アザシチジン）25 名

拡大ステージ 2（55 名）

Arm G（ベネトクラクス 400 mg + アザシチジン）55 名

併用投与時のベネトクラクス推奨用量の検討：

用量漸増ステージの Arm A（ベネトクラクス + decitabine）及び Arm B（ベネトクラクス + アザシチジン）では，いずれのコホートでも用量制限毒性（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。

有効性：

ベネトクラクスとアザシチジンの併用投与

- ベネトクラクス（すべての用量レベル）をアザシチジンと併用投与した被験者（127 名）での CR + CRi 率は 66.1%（CR 率：41.7%，CRi 率：24.4%）であった。ベネトクラクス 400 mg（推奨用量）をアザシチジンと併用投与した被験者（84 名）でも同様の結果が得られ，これらの被験者での CR + CRi 率は 71.4%（CR 率：44.0%，CRi 率：27.4%）であった。
- ベネトクラクス（すべての用量レベル）をアザシチジンと併用投与した被験者での CR + CRi 持続期間の中央値は 17.9 ヵ月（95%信頼区間：13.4–26.5 ヵ月）であった。ベネトクラクス 400 mg をアザシチジンと併用投与した被験者での CR + CRi 持続期間の中央値は 21.9 ヵ月（95%信頼区間：15.1–30.2 ヵ月）であり，12 ヵ月時点での推定 CR + CRi 持続率は 69.1%（95%信頼区間：53.1%–80.6%）であった。
- ベネトクラクス（すべての用量レベル）をアザシチジンと併用投与した被験者での CR + CRh 率は 60.6%（CR 率：41.7%，CRh 率：18.9%）であった。ベネトクラクス 400 mg をアザシチジンと併用投与した被験者での CR + CRh 率は 64.3%（CR 率：44.0%，CRh 率：20.2%）であった。
- ベネトクラクス（すべての用量レベル）をアザシチジンと併用投与した被験者での CR + CRh 持続期間の中央値は 18.1 ヵ月（95%信頼区間：13.3–26.5 ヵ月）であり，12 ヵ月時点での推定 CR + CRh 持続率は 64.0%（95%信頼区間：50.4%–74.8%）であった。ベネトクラクス 400 mg をアザシチジンと併用投与した被験者での 12 ヵ月時点での推定 CR + CRh 持続率は 69.5%（95%信頼区間：53.1%–81.1%）であった。
- ベネトクラクス（すべての用量レベル）をアザシチジンと併用投与した被験者での OS の中央値は 14.9 ヵ月（95%信頼区間：11.3–20.5 ヵ月）であった。ベネトクラクス 400 mg をアザシチジンと併用投与し

た被験者での OS の中央値は 16.4 ヵ月（95%信頼区間：11.3–24.5 ヵ月）であった。データカットオフ日時点で，ベネトクラクス（すべての用量レベル）をアザシチジンと併用投与した被験者での生存追跡期間の中央値は 34.3 ヵ月であった。一方，ベネトクラクス 400 mg をアザシチジンと併用投与した被験者での生存追跡期間の中央値は 28.9 ヵ月であった。

- 試験期間中に治験薬の投与を積極的に受けて赤血球及び血小板輸血非依存となった被験者の割合は，ベネトクラクス（すべての用量レベル）をアザシチジンと併用投与した被験者では 61.4%，ベネトクラクス 400 mg をアザシチジンと併用投与した被験者では 61.9%であった。赤血球及び血小板輸血非依存の持続期間の中央値は，ベネトクラクス（すべての用量レベル）をアザシチジンと併用投与した被験者，及びベネトクラクス 400 mg をアザシチジンと併用投与した被験者ではいずれも 145.0 日であった。ベネトクラクス初回投与前 8 週間以内に赤血球又は血小板輸血依存であった被験者のうち，それぞれ 75.6%又は 71.9%の被験者が試験期間中に輸血非依存となった。

<u>ベネトクラクスと decitabine の併用投与</u>

- ベネトクラクス（すべての用量レベル）を decitabine と併用投与した被験者（73 名）での CR + CRi 率は 72.6%（CR 率：50.7%，CRi 率：21.9%）であった。ベネトクラクス 400 mg（推奨用量）を decitabine と併用投与した被験者（31 名）でも同様の結果が得られ，これらの被験者での CR + CRi 率は 74.2%（CR 率：54.8%，CRi 率：19.4%）であった。
- ベネトクラクス（すべての用量レベル）を decitabine と併用投与した被験者での CR + CRi 持続期間の中央値は 13.6 ヵ月（95%信頼区間：7.2–30.0 ヵ月）であった。ベネトクラクス 400 mg を decitabine と併用投与した被験者での CR + CRi 持続期間の中央値は，15.0 ヵ月（95%信頼区間：7.2–30.0 ヵ月）であった。
- ベネトクラクス（すべての用量レベル）を decitabine と併用投与した被験者での CR + CRh 率は 68.5%（CR 率：50.7%，CRh 率：17.8%）であった。ベネトクラクス 400 mg を decitabine と併用投与した被験者での CR + CRh 率は 71.0%（CR 率：54.8%，CRh 率：16.1%）であった。
- ベネトクラクス（すべての用量レベル）を decitabine と併用投与した被験者での CR + CRh 持続期間の中央値は 12.2 ヵ月（95%信頼区間：7.5–30.2 ヵ月）であった。ベネトクラクス 400 mg を decitabine と併用投与した被験者での CR + CRh 持続期間の中央値は，15.3 ヵ月（95%信頼区間：7.2–30.2 ヵ月）であった。
- ベネトクラクス（すべての用量レベル）を decitabine と併用投与した被験者での OS の中央値は 16.6 ヵ月（95%信頼区間：12.4–26.8 ヵ月）であった。ベネトクラクス 400 mg を decitabine と併用投与した被験者での OS の中央値は 16.2 ヵ月（95%信頼区間：9.1–27.8 ヵ月）であった。データカットオフ日時点で，ベネトクラクス（すべての用量レベル）を decitabine と併用投与した被験者，及びベネトクラクス 400 mg を decitabine と併用投与した被験者での生存追跡期間の中央値はいずれも 40.4 ヵ月であった。
- 試験期間中に治験薬の投与を積極的に受けて赤血球及び血小板輸血非依存となった被験者の割合は，ベネトクラクス（すべての用量レベル）を decitabine と併用投与した被験者では 63.0%，ベネトクラクス 400 mg を decitabine と併用投与した被験者では 61.3%であった。赤血球及び血小板輸血非依存の持続期間の中央値は，ベネトクラクス（すべての用量レベル）を decitabine と併用投与した被験者では 172.5 日，ベネトクラクス 400 mg を decitabine と併用投与した被験者では 110.0 日であった。ベネトクラクス初回投与前 8 週間以内に赤血球又は血小板輸血依存であった被験者のうち，それぞれ 52.8%又は 56.5%の被験者が試験期間中に輸血非依存となった。

<u>DDI サブ試験：ベネトクラクス 400 mg と decitabine 及びポサコナゾールの併用投与</u>

- DDI サブ試験では，ポサコナゾールを追加投与したときに，ベネトクラクスの用量を推奨用量 400 mg の 1/4（100 mg）又は 1/8（50 mg）に減量した結果，サイクル 2 開始時点でベネトクラクス 400 mg を投与した被験者と同程度の反応が認められた。この結果より，HMA とベネトクラクスの併用投与を受けている患者に対して，有効性に影響を及ぼすことなくポサコナゾールの追加投与が可能であることが示唆された。

有効性に関する結論

- ベネトクラクスと HMA（アザシチジン又は decitabine）の併用投与は，強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の AML 被験者（実施可能な治療法に対して最も予後不良とされる被験者を含む）に対して有効であった。
- ベネトクラクス 400 mg をアザシチジンと併用投与した被験者では，アザシチジン標準単剤療法でこれまでに報告されている有効性と比較して，CR + CRi 率は 2 倍超高く，CR 率は 2 倍高く，今回の追跡調査期間での OS はより長かった。
- ベネトクラクス 400 mg を decitabine と併用投与した被験者では，decitabine 標準単剤療法でこれまでに報告されている有効性と比較して，CR + CRi 率は 3 倍近く，CR 率は 3 倍超高く，今回の追跡調査期間での OS は 2 倍超長かった。
- 寛解持続期間，OS，輸血非依存となった被験者の割合，及び輸血非依存の持続期間で示されているように，CRh は臨床的に意味のある寛解であると考えられた。CRh を達成した被験者では，無反応例（CRh 又は CR に達しなかった被験者）と比較して，感染症発現率などの AML に関連する併存疾患に及ぼす影響，及び初回入院までの期間が改善された。
- 治験薬の減量又は投与中断に至った有害事象を発現した被験者の CR + CRi 率は，治験薬の減量又は投与中断に至らなかった被験者と同程度であった。
- ベネトクラクスと HMA（アザシチジン又は decitabine）との併用投与により，AML に対して相乗効果が得られた。ベネトクラクスをいずれかの HMA と併用投与したときの寛解率は，本試験の対象集団に対する現行の標準治療と比較して十分に高く，臨床的に意味のある転帰の改善が認められた。
- ベネトクラクス 400 mg をアザシチジン又は decitabine と併用投与したとき，CR 又は CRi を達成した被験者のうち MRD が 0.1%未満となった被験者数（アザシチジン投与被験者の 48.3%，decitabine 投与被験者の 39.1%）に示されるように，白血病細胞の大幅な低減が明らかとなった。

薬物動態：

- アザシチジンを併用投与したときの定常状態でのベネトクラクスの C_{max} 又は $AUC_{0\text{-}24h}$ は，検討したベネトクラクスの用量範囲内（400–1200 mg）で用量比例性が認められた。ベネトクラクス 400 mg をアザシチジンと併用投与したときのサイクル 1 の 3 日目での投与後 8 時間の平均血漿中濃度は 1.42 µg/mL であった。ベネトクラクス 400 mg を投与した被験者のサイクル 2–8 の来院日でのベネトクラクス投与前の平均血漿中濃度は 0.49–0.84 µg/mL の範囲内であった。
- decitabine を併用投与したときの定常状態でのベネトクラクスの C_{max} 又は $AUC_{0\text{-}24h}$ も，検討したベネトクラクスの用量範囲内（400–1200 mg）で用量比例性が認められた。ベネトクラクス 400 mg を decitabine と併用投与したときのサイクル 1 の 3 日目での投与後 8 時間の平均血漿中濃度は 1.66 µg/mL であった。ベネトクラクス 400 mg を投与した被験者のサイクル 2–8 の来院日でのベネトクラクス投与前の平均血漿中濃度は 0.50–0.73 µg/mL の範囲内であった。
- ベネトクラクス 400 mg を単剤投与したときと比較して，ポサコナゾールと併用投与したときのベネトクラクス 50 mg 及び 100 mg の C_{max} はそれぞれ 61%及び 86%高く，$AUC_{0\text{-}24h}$ はそれぞれ 90%及び 144%高かった。

安全性：

- アザシチジン又は decitabine と併用投与したときのベネトクラクス 400 mg（推奨用量）の安全性プロファイルは，強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の AML 患者に対して許容可能であり，忍容性は良好であった。本試験での有害事象プロファイル，ベネトクラクスの実投与量 / 規定用量，及びベネトクラクスの投与中止の割合を基に検討した結果，ベネトクラクスを HMA と併用投与したときの毒性は HMA 単剤療法時に想定される毒性を上回ることはないと考えられた。

- 本試験中にベネトクラクス（すべての用量レベル）をアザシチジンと併用投与した被験者（127 名）で発現割合の高かった有害事象は，悪心（63.0%），下痢（58.3%），便秘（50.4%），発熱性好中球減少症（40.2%），末梢性浮腫（36.2%）及び疲労（35.4%）であった。ベネトクラクス（すべての用量レベル）を decitabine と併用投与した被験者（73 名）で発現割合の高かった有害事象は，悪心（64.4%），下痢（54.8%），発熱性好中球減少症（52.1%），疲労（45.2%），便秘（45.2%），低カリウム血症（43.8%），食欲減退（38.4%），嘔吐（35.6%）及び白血球数減少（35.6%）であった。
- ベネトクラクスをアザシチジンと併用投与した被験者での「出血」（MedDRA 標準検索式［SMQ］，狭域）に含まれるグレード 3 以上の有害事象の発現割合は，ベネトクラクス 800 mg を投与した被験者（37 名）では 10.8%であり，ベネトクラクス 400 mg を投与した被験者（7.1%）と比較して高かった。同様に，ベネトクラクスを decitabine と併用投与した被験者での「出血」に含まれるグレード 3 以上の有害事象の発現割合は，ベネトクラクス 800 mg を投与した被験者（37 名）では 5.4%であり，ベネトクラクス 400 mg を投与した被験者では 0%であった。
- ベネトクラクスをアザシチジンと併用投与した被験者での「胃腸障害」（MedDRA の器官別大分類［SOC］）に含まれるグレード 3 以上の有害事象の発現割合は，ベネトクラクス 800 mg を投与した被験者では 16.2%であり，ベネトクラクス 400 mg を投与した被験者では 21.4%であった。ベネトクラクスを decitabine と併用投与した被験者での「胃腸障害」に含まれるグレード 3 以上の有害事象の発現割合は，ベネトクラクス 800 mg を投与した被験者では 13.5%であり，ベネトクラクス 400 mg を投与した被験者では 12.9%であった。
- ベネトクラクスの推奨用量である 400 mg をアザシチジンと併用投与した被験者（84 名）で発現割合の高かった有害事象は，悪心（64.3%），下痢（60.7%），便秘（50.0%），末梢性浮腫（40.5%），発熱性好中球減少症（39.3%），嘔吐（38.1%）及び疲労（35.7%）であった。ベネトクラクス 400 mg を decitabine と併用投与した被験者（31 名）で発現割合の高かった有害事象は，発熱性好中球減少症及び悪心（各 64.5%），便秘（51.6%），血小板数減少（48.4%），疲労，下痢及び白血球数減少（各 45.2%），嘔吐，肺炎及び浮動性めまい（各 38.7%），低カリウム血症及び低血圧（各 35.5%）であった。
- ベネトクラクス 400 mg をアザシチジン又は decitabine と併用投与したときの有害事象は，標準的な支持療法を行うことで対処可能であった。投与中断の主な理由は血液学的毒性又は感染症であり，総じて治験薬の減量又は投与中止に至らなかった。好中球減少症及び発熱性好中球減少症は AML 患者集団で認められる事象であり，AML 患者に対するこれらの事象の標準的治療によって管理可能である。本試験では，血小板減少症及び貧血等の他の血球減少症も認められたが，これらは AML 患者集団で予想される事象であり，HMA 単剤療法でも報告されている。本試験で得られた安全性データからは，ベネトクラクスに関連する新たな重要なリスクは特定されなかった。疾患進行に関連しない，ベネトクラクスの投与中止に至った有害事象の発現割合は，ベネトクラクスをアザシチジンと併用投与した被験者では 18.9%，ベネトクラクスを decitabine と併用投与した被験者では 15.1%であった。
- TLS は報告されなかった。投与開始前に白血球数が 25000/μL 未満になるように管理するとともに，ベネトクラクスの増量期の増量方法を治験実施計画書に事前に規定した上で，TLS に対する予防措置を講ずることは有効であった。
- ベネトクラクス（すべての用量レベル）をアザシチジンと併用投与した被験者（127 名）の 30 日目及び 60 日目での死亡率はそれぞれ 2.4%及び 9.4%であった。ベネトクラクス（すべての用量レベル）を decitabine と併用投与した被験者（73 名）の 30 日目及び 60 日目での死亡率はそれぞれ 4.1%及び 6.8%であった。
- ベネトクラクスをアザシチジンと併用投与した 127 名の被験者のうち 20 名（15.7%）に死亡に至った有害事象が発現し，そのうち 1 名は悪性新生物進行により死亡した。また，複数名に発現した死亡に至った有害事象は，呼吸不全（3 名，2.4%），多臓器機能不全症候群（2 名，1.6%）及び敗血症性ショック（2 名，1.6%）であった。本試験の死亡までの経過は，同じ AML 患者集団の自然経過及び治療経過と一致していた。治験責任医師によりベネトクラクスとの因果関係が「関連あり」と判断された死亡に至った有害事象は，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。ベネトクラクスを decitabine と併用投与した 73 名の被験者のうち 9 名（12.3%）に死亡に至った有

害事象が発現し，そのうち 2 名は悪性新生物進行により死亡した。また，複数名に発現した死亡に至った有害事象は，悪性新生物及び肺炎（各 2 名，2.7%）であった。治験責任医師によりベネトクラクスとの因果関係が「関連あり」と判断された死亡に至った有害事象は肺炎（1 件）のみであった。

- 以上の結果より，推奨用量 400 mg の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忍容性は良好であり，有害事象は管理可能であった。強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の AML 患者に対して，ベネトクラクスを HMA（アザシチジン又は decitabine）と併用投与したときの安全性プロファイルは，HMA 単剤療法の安全性プロファイルと同様であり，有害事象の発現割合が大幅に高くなることはないと考えられた。更に，寛解率，寛解持続期間，及び生存率は，本患者集団に実施可能な治療から想定される期待値を上回っていた。全体として，強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の AML 患者に対して，ベネトクラクスと HMA（アザシチジン又は decitabine）の併用投与は良好なベネフィット・リスクプロファイルを有することを示している。

結論：

- 強力な寛解導入療法の適応とならない AML 患者に対し，ベネトクラクスはアザシチジン又は decitabine と併用投与したときに有望な抗白血病活性を示し，過去の文献で報告されたこれらの患者での寛解率（CR + CRi）と比較して迅速で深い奏効が得られ，寛解持続期間も改善した。
- ベネトクラクス 400 mg をアザシチジンと併用投与したときの CR 率は 44.0%，CRi 率は 27.4%，CR + CRi 率は 71.4%，CR + CRh 率は 64.3%（CR 率：44.0%，CRh 率：20.2%），CR + CRi 持続期間の中央値は 21.9 ヵ月（95%信頼区間：15.1–30.2 ヵ月），12 ヵ月時点での推定 CR 持続率は 77.0%，CRi 持続率は 47.6%，及び CR + CRi 持続率は 69.1%（95%信頼区間：53.1%–80.6%）であった。また，CR + CRh 持続期間の中央値は 21.7 ヵ月（95%信頼区間：14.6–30.3 ヵ月），12 ヵ月時点での推定 CR 持続率は 77.0%，CRh 持続率は 46.2%，及び CR + CRh 持続率は 69.5%（95%信頼区間：53.1%–81.1%）であった。
- 同様にベネトクラクス 400 mg を decitabine と併用投与したときの CR 率は 54.8%，CRi 率 19.4%，CR + CRi 率は 74.2%，CR + CRh 率は 71.0%（CR 率：54.8%，CRh 率：16.1%），CR + CRi 持続期間の中央値は 15.0 ヵ月（95%信頼区間：7.2–30.0 ヵ月），12 ヵ月時点での推定 CR 持続率は 69.6%，CRi 持続率は 33.3%，及び CR + CRi 持続率は 59.2%（95%信頼区間：34.6%–77.2%）であった。また，CR + CRh 持続期間の中央値は 15.3 ヵ月（95%信頼区間：7.2–30.2 ヵ月），12 ヵ月時点での推定 CR 持続率は 69.6%，CRh 持続率は 20.0%，及び CR + CRh 持続率は 56.9%（95%信頼区間：31.8%–75.7%）であった。
- ベネトクラクス 400 mg をアザシチジンと併用投与したときの OS の中央値は 16.4 ヵ月（95%信頼区間：11.3–24.5 ヵ月），ベネトクラクス 400 mg を decitabine と併用投与したときの OS の中央値は 16.2 ヵ月（95%信頼区間：9.1–27.8 ヵ月）であった。過去のデータ [1,2] よりアザシチジン単剤療法及び decitabine 単剤療法の OS の中央値はそれぞれ 10.4 ヵ月及び 7.7 ヵ月であったことから，これらの結果はアザシチジン単剤療法及び decitabine 単剤療法と比較して OS が大きく改善されたことを示していた。
- ベネトクラクス 400 mg をアザシチジン又は decitabine と併用投与した被験者の大半が，治験薬の投与を積極的に受けて赤血球及び血小板輸血非依存となった（アザシチジン：61.9%，decitabine：61.3%）。
- 寛解持続期間，OS，輸血非依存となった被験者の割合，及び輸血非依存の持続期間，AML に関連する併存疾患に及ぼす影響，及び初回入院までの期間について無反応例と比較した結果より，CRh は臨床的に意義のある寛解であることが示され，本試験の評価結果に基づいて，CR + CRh が適切な評価項目であることが示された。
- 種々の用量のベネトクラクスと併用した場合でも，ベネトクラクスの投与はアザシチジン及び decitabine の曝露量に影響を及ぼさないと考えられたが，ポサコナゾールとの併用投与時にはベネトクラクスの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ はベネトクラクス 400 mg 単剤投与時と比較して増加した。
- MRD が 0.1%未満となった被験者の割合は，ベネトクラクス 400 mg とアザシチジンの併用投与後に CR + CRi を達成した被験者では 48.3%，ベネトクラクス 400 mg と decitabine の併用投与後に CR + CRi を達成した被験者では 39.1%であり，これらの被験者に対し深い奏効が認められた。

- 強力な寛解導入療法の適応とならない AML 患者に対してベネトクラクス 400 mg を HMA（アザシチジン又は decitabine）と併用投与したときの忍容性は良好であった。報告された有害事象の重症度及び種類は，ベネトクラクス及び HMA の作用機序及び既知の安全性プロファイルと合致するものであった。報告された有害事象は高齢の AML 患者集団で典型的に認められる事象と一致していた。
- 好中球減少症及び発熱性好中球減少症は対象とした AML 患者集団で予想される事象であり，標準的な診療ガイドラインに従うことにより対処可能であった。今回の中間安全性データは，これまでに報告された AML 患者集団でのベネトクラクス及び HMA 単剤療法の安全性プロファイルと一致していた。ベネトクラクスに関連する新たなリスクは特定されなかった。
- 本試験の対象集団とした強力な寛解導入療法の適応とならない AML 患者集団での早期死亡率は 10%未満であった。ベネトクラクス 400 mg をアザシチジンと併用投与した被験者での 30 日目及び 60 日目の死亡率はそれぞれ 2.4%及び 8.3%であった。同様に，ベネトクラクス 400 mg を decitabine と併用投与した被験者での 30 日目及び 60 日目の死亡率はそれぞれ 6.5%及び 9.7%であった。本被験者集団での治療レジメンの忍容性は，HMA 単剤療法の過去のデータと比較しても良好であった。
- すべての被験者に対し TLS のリスクに適切に対応した。本試験では TLS の発現を予防するために，ベネトクラクスを 3 日間以上かけて規定用量の 400 mg まで増量することに加え，TLS に対する予防措置（尿酸降下薬，水分補給，臨床検査値の綿密なモニタリング等），並びにリン酸及びカリウムの吸着薬を使用した。本中間解析の結果より，適切な予防措置，モニタリング，及び治療方法によって TLS のリスクを軽減し，管理できることが示された。
- AML の治療としてベネトクラクスを HMA と併用投与する際に，中程度又は強力な CYP3A 阻害剤の追加投与が必要となった被験者に対し，ベネトクラクスを適宜減量することによって使用可能であることが考えられる。
- 以上の結果より，強力な寛解導入療法の適応とならない AML 患者の治療では，ベネトクラクスと HMA（アザシチジン又は decitabine）の併用投与は，良好なベネフィット・リスクプロファイルを有することが示された。

参考文献：

1. Kantarjian HM, Thomas XG, Dmoszynska A, et al. Multicenter, randomized, open-label, phase III trial of decitabine versus patient choice, with physician advice, of either supportive care or low-dose cytarabine for the treatment of older patients with newly diagnosed acute myeloid leukaemia. J Clin Oncol. 2012;30(21):2670-7.
2. Dombret H, Seymour JF, Butrym A, et al. International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with > 30% blasts. Blood. 2015;126(3):291-9.

本試験で発現した有害事象を以下に示す。

表 2：すべての有害事象（アザシチジンとの併用）
表 3：すべての有害事象（decitabine との併用）
表 4：すべての有害事象（全用量）
表 5：ベネトクラクスとの因果関係「関連あり」の有害事象（アザシチジンとの併用）
表 6：ベネトクラクスとの因果関係「関連あり」の有害事象（decitabine との併用）
表 7：ベネトクラクスとの因果関係「関連あり」の有害事象（全用量）
表 8：アザシチジンとの因果関係「関連あり」の有害事象
表 9：decitabine との因果関係「関連あり」の有害事象（decitabine との併用）
表 10：decitabine との因果関係「関連あり」の有害事象（薬物相互作用集団）
表 11：死亡に至った有害事象（アザシチジンとの併用）
表 12：死亡に至った有害事象（decitabine との併用）
表 13：死亡に至った有害事象（全用量）
表 14：重篤な有害事象（アザシチジンとの併用）
表 15：重篤な有害事象（decitabine との併用）
表 16：重篤な有害事象（全用量）
表 17：ベネトクラクスの投与中止に至った有害事象（アザシチジンとの併用）
表 18：ベネトクラクスの投与中止に至った有害事象（decitabine との併用）
表 19：ベネトクラクスの投与中止に至った有害事象（全用量）
表 20：アザシチジンの投与中止に至った有害事象
表 21：decitabine の投与中止に至った有害事象（decitabine との併用）
表 22：decitabine の投与中止に至った有害事象（薬物相互作用集団）

表 2. すべての有害事象（アザシチジンとの併用）（M14-358 試験）

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	VENETOCLAX 400 MG + AZA (N = 84) n (%)	VENETOCLAX 800 MG + AZA (N = 37) n (%)	VENETOCLAX 1200 MG + AZA (N = 6) n (%)
ANY ADVERSE EVENT	84 (100)	37 (100)	6 (100)
血液およびリンパ系障害	61 (72.6)	26 (70.3)	6 (100)
貧血	25 (29.8)	12 (32.4)	0
凝血異常	3 (3.6)	0	0
播種性血管内凝固	0	1 (2.7)	0
発熱性好中球減少症	33 (39.3)	15 (40.5)	3 (50.0)
出血性素因	1 (1.2)	0	0
内出血発生の増加傾向	1 (1.2)	0	0
白血球増加症	3 (3.6)	0	0
白血球減少症	2 (2.4)	1 (2.7)	0
白血球停滞症候群	1 (1.2)	0	0
肥満細胞症	0	1 (2.7)	0
好中球減少症	17 (20.2)	7 (18.9)	1 (16.7)
汎血球減少症	0	0	1 (16.7)
血小板減少症	21 (25.0)	11 (29.7)	3 (50.0)
血小板増加症	0	1 (2.7)	0
心臓障害	34 (40.5)	15 (40.5)	1 (16.7)
狭心症	4 (4.8)	0	0
不安定狭心症	0	1 (2.7)	0
不整脈	1 (1.2)	1 (2.7)	0
心房細動	8 (9.5)	5 (13.5)	1 (16.7)
心房粗動	1 (1.2)	0	0
房室ブロック	1 (1.2)	0	0
徐脈	3 (3.6)	3 (8.1)	0
心停止	2 (2.4)	0	0
心不全	1 (1.2)	0	0
うっ血性心不全	0	1 (2.7)	0
心粗動	1 (1.2)	0	0
心拡大	1 (1.2)	1 (2.7)	0
冠動脈疾患	0	1 (2.7)	0

表 2. すべての有害事象（アザシチジンとの併用）（M14-358 試験）（続き）

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	VENETOCLAX 400 MG + AZA (N = 84) n (%)	VENETOCLAX 800 MG + AZA (N = 37) n (%)	VENETOCLAX 1200 MG + AZA (N = 6) n (%)
期外収縮	1 (1.2)	0	0
左室機能不全	2 (2.4)	0	0
左室肥大	1 (1.2)	0	0
心筋梗塞	2 (2.4)	1 (2.7)	0
動悸	2 (2.4)	1 (2.7)	0
心嚢液貯留	4 (4.8)	0	0
心膜炎	1 (1.2)	0	0
洞性徐脈	0	1 (2.7)	0
洞性頻脈	3 (3.6)	0	0
ストレス心筋症	0	1 (2.7)	0
上室性期外収縮	1 (1.2)	0	0
頻脈	13 (15.5)	5 (13.5)	0
耳および迷路障害	7 (8.3)	2 (5.4)	1 (16.7)
耳垢栓塞	0	1 (2.7)	0
難聴	1 (1.2)	0	0
耳不快感	0	1 (2.7)	0
耳出血	1 (1.2)	0	0
耳痛	4 (4.8)	0	0
聴力低下	1 (1.2)	0	0
耳鳴	2 (2.4)	0	0
回転性めまい	2 (2.4)	0	1 (16.7)
内分泌障害	2 (2.4)	0	0
甲状腺機能低下症	1 (1.2)	0	0
抗利尿ホルモン不適合分泌	1 (1.2)	0	0
眼障害	17 (20.2)	3 (8.1)	2 (33.3)
白内障	3 (3.6)	0	0
結膜出血	1 (1.2)	1 (2.7)	0
複視	0	1 (2.7)	0
眼乾燥	2 (2.4)	0	0

表 2. すべての有害事象（アザシチジンとの併用）（M14-358 試験）（続き）

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	VENETOCLAX 400 MG + AZA (N = 84) n (%)	VENETOCLAX 800 MG + AZA (N = 37) n (%)	VENETOCLAX 1200 MG + AZA (N = 6) n (%)
眼出血	1 (1.2)	0	0
眼球浮腫	0	0	1 (16.7)
眼痛	2 (2.4)	0	0
眼そう痒症	1 (1.2)	0	0
眼瞼血腫	0	1 (2.7)	0
眼充血	2 (2.4)	0	0
眼窩周囲浮腫	1 (1.2)	0	0
羞明	2 (2.4)	0	0
瞳孔不同	2 (2.4)	0	0
強膜出血	1 (1.2)	0	0
霧視	5 (6.0)	1 (2.7)	0
硝子体浮遊物	1 (1.2)	0	1 (16.7)
胃腸障害	78 (92.9)	33 (89.2)	5 (83.3)
腹部不快感	1 (1.2)	3 (8.1)	0
腹部膨満	7 (8.3)	1 (2.7)	1 (16.7)
腹部ヘルニア	1 (1.2)	0	0
腹痛	16 (19.0)	7 (18.9)	0
下腹部痛	1 (1.2)	0	0
上腹部痛	4 (4.8)	3 (8.1)	0
腹部圧痛	1 (1.2)	0	0
裂肛	1 (1.2)	0	0
肛門出血	1 (1.2)	0	0
肛門失禁	6 (7.1)	0	0
肛門そう痒症	2 (2.4)	0	0
水疱性出血性口峡炎	3 (3.6)	0	1 (16.7)
アフタ性潰瘍	1 (1.2)	0	0
呼気臭	1 (1.2)	0	0
大腸炎	2 (2.4)	0	0
便秘	42 (50.0)	18 (48.6)	4 (66.7)
歯不快感	1 (1.2)	0	0
下痢	51 (60.7)	19 (51.4)	4 (66.7)

表 2. すべての有害事象（アザシチジンとの併用）（M14-358 試験）（続き）

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	VENETOCLAX 400 MG + AZA (N = 84) n (%)	VENETOCLAX 800 MG + AZA (N = 37) n (%)	VENETOCLAX 1200 MG + AZA (N = 6) n (%)
血性下痢	1 (1.2)	0	0
憩室穿孔	1 (1.2)	0	0
憩室	2 (2.4)	0	0
腸憩室	2 (2.4)	0	0
口内乾燥	10 (11.9)	1 (2.7)	0
排便困難	1 (1.2)	0	0
消化不良	5 (6.0)	3 (8.1)	1 (16.7)
嚥下障害	6 (7.1)	2 (5.4)	0
糞石	1 (1.2)	0	0
鼓腸	3 (3.6)	2 (5.4)	1 (16.7)
胃炎	1 (1.2)	1 (2.7)	0
胃腸出血	1 (1.2)	0	0
消化管運動障害	1 (1.2)	0	0
消化管壊死	1 (1.2)	0	0
胃食道逆流性疾患	2 (2.4)	0	0
歯肉出血	4 (4.8)	2 (5.4)	0
歯肉痛	1 (1.2)	1 (2.7)	0
舌痛	1 (1.2)	0	0
血便排泄	4 (4.8)	0	0
痔出血	0	1 (2.7)	0
痔核	9 (10.7)	4 (10.8)	1 (16.7)
裂孔ヘルニア	2 (2.4)	0	0
麻痺性イレウス	1 (1.2)	0	0
鼠径ヘルニア	0	1 (2.7)	0
腸管虚血	1 (1.2)	0	0
腸管腫瘤	1 (1.2)	0	0
口唇乾燥	1 (1.2)	0	0
メレナ	1 (1.2)	0	0
口腔内出血	3 (3.6)	1 (2.7)	0
口腔腫脹	1 (1.2)	0	0
口腔内潰瘍形成	5 (6.0)	4 (10.8)	0
悪心	54 (64.3)	23 (62.2)	3 (50.0)

表 2. すべての有害事象（アザシチジンとの併用）（M14-358 試験）（続き）

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	VENETOCLAX 400 MG + AZA (N = 84) n (%)	VENETOCLAX 800 MG + AZA (N = 37) n (%)	VENETOCLAX 1200 MG + AZA (N = 6) n (%)
嚥下痛	0	1 (2.7)	0
食道痛	0	1 (2.7)	0
食道炎	1 (1.2)	1 (2.7)	0
口腔挫傷	1 (1.2)	0	0
口腔障害	4 (4.8)	0	0
口腔内痛	2 (2.4)	0	0
耳下腺腫大	1 (1.2)	0	0
歯周病	0	1 (2.7)	0
肛門周囲痛	3 (3.6)	0	0
直腸炎	0	0	1 (16.7)
直腸出血	3 (3.6)	0	0
直腸病変	0	1 (2.7)	1 (16.7)
レッチング	2 (2.4)	0	0
歯の知覚過敏	1 (1.2)	0	0
小腸閉塞	1 (1.2)	0	0
口内炎	8 (9.5)	0	0
舌苔	0	1 (2.7)	0
舌変色	1 (1.2)	0	0
舌障害	1 (1.2)	0	0
舌出血	1 (1.2)	0	0
舌浮腫	0	1 (2.7)	0
舌潰瘍	1 (1.2)	0	0
歯痛	5 (6.0)	6 (16.2)	0
嘔吐	32 (38.1)	10 (27.0)	2 (33.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	76 (90.5)	33 (89.2)	4 (66.7)
医薬品副作用	1 (1.2)	0	0
無力症	13 (15.5)	2 (5.4)	2 (33.3)
カテーテル留置部位内出血	1 (1.2)	0	0
カテーテル留置部位皮膚炎	1 (1.2)	0	0
カテーテル留置部位紅斑	2 (2.4)	2 (5.4)	0
カテーテル留置部位血腫	1 (1.2)	0	0

表 2. すべての有害事象（アザシチジンとの併用）（M14-358 試験）（続き）

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	VENETOCLAX 400 MG + AZA (N = 84) n (%)	VENETOCLAX 800 MG + AZA (N = 37) n (%)	VENETOCLAX 1200 MG + AZA (N = 6) n (%)
カテーテル留置部位炎症	2 (2.4)	0	0
カテーテル留置部位疼痛	2 (2.4)	0	0
カテーテル留置部位そう痒感	1 (1.2)	0	0
カテーテル留置部位発疹	1 (1.2)	1 (2.7)	0
カテーテル留置部位関連反応	1 (1.2)	0	0
胸部不快感	1 (1.2)	0	0
悪寒	16 (19.0)	5 (13.5)	1 (16.7)
医療機器関連血栓症	2 (2.4)	0	1 (16.7)
顔面浮腫	1 (1.2)	0	0
疲労	30 (35.7)	13 (35.1)	2 (33.3)
歩行障害	4 (4.8)	0	0
低体温	1 (1.2)	0	0
インフルエンザ様疾患	1 (1.2)	1 (2.7)	0
注入部位過敏反応	1 (1.2)	0	0
注入部位刺激感	0	1 (2.7)	0
注入部位疼痛	1 (1.2)	0	0
注入部位反応	0	1 (2.7)	0
注射部位内出血	1 (1.2)	0	0
注射部位不快感	0	0	1 (16.7)
注射部位紅斑	0	1 (2.7)	0
注射部位出血	1 (1.2)	0	0
注射部位反応	5 (6.0)	3 (8.1)	0
限局性浮腫	1 (1.2)	0	0
倦怠感	8 (9.5)	1 (2.7)	0
腫瘤	0	1 (2.7)	0
医療機器使用部位刺激感	1 (1.2)	0	0
粘膜の炎症	5 (6.0)	1 (2.7)	0
粘膜潰瘍	1 (1.2)	0	0
多臓器機能不全症候群	5 (6.0)	0	0
非心臓性胸痛	8 (9.5)	3 (8.1)	0
浮腫	4 (4.8)	1 (2.7)	0
末梢性浮腫	34 (40.5)	11 (29.7)	1 (16.7)

表 2. すべての有害事象（アザシチジンとの併用）（M14-358 試験）（続き）

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	VENETOCLAX 400 MG + AZA (N = 84) n (%)	VENETOCLAX 800 MG + AZA (N = 37) n (%)	VENETOCLAX 1200 MG + AZA (N = 6) n (%)
疼痛	7 (8.3)	3 (8.1)	2 (33.3)
末梢腫脹	4 (4.8)	2 (5.4)	0
発熱	25 (29.8)	9 (24.3)	1 (16.7)
突然死	1 (1.2)	0	0
恥骨上痛	0	1 (2.7)	0
温度変化不耐症	1 (1.2)	0	0
肝胆道系障害	12 (14.3)	2 (5.4)	0
胆管結石	1 (1.2)	0	0
胆嚢炎	1 (1.2)	0	0
急性胆嚢炎	1 (1.2)	0	0
胆石症	2 (2.4)	1 (2.7)	0
肝病変	2 (2.4)	0	0
肝壊死	1 (1.2)	0	0
肝腫大	1 (1.2)	0	0
高ビリルビン血症	4 (4.8)	1 (2.7)	0
免疫系障害	2 (2.4)	1 (2.7)	0
過敏症	0	1 (2.7)	0
季節性アレルギー	2 (2.4)	0	0
感染症および寄生虫症	65 (77.4)	28 (75.7)	5 (83.3)
腹部膿瘍	1 (1.2)	0	0
顎膿瘍	1 (1.2)	0	0
口腔膿瘍	0	1 (2.7)	0
肛門直腸蜂巣炎	1 (1.2)	0	0
感染性関節炎	1 (1.2)	0	0
バチルス性菌血症	0	1 (2.7)	0
菌血症	4 (4.8)	4 (10.8)	1 (16.7)
細菌感染	0	1 (2.7)	0
細菌性敗血症	1 (1.2)	0	0
バルトリン腺膿瘍	1 (1.2)	0	0

表 2. すべての有害事象（アザシチジンとの併用）（M14-358 試験）（続き）

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	VENETOCLAX 400 MG + AZA (N = 84) n (%)	VENETOCLAX 800 MG + AZA (N = 37) n (%)	VENETOCLAX 1200 MG + AZA (N = 6) n (%)
乳房膿瘍	1 (1.2)	0	0
細気管支炎	1 (1.2)	0	0
気管支炎	1 (1.2)	0	0
気管支肺アスペルギルス症	0	1 (2.7)	0
カンジダ感染	3 (3.6)	2 (5.4)	0
カテーテル留置部位蜂巣炎	0	1 (2.7)	0
カテーテル留置部位感染	2 (2.4)	0	0
蜂巣炎	4 (4.8)	2 (5.4)	1 (16.7)
慢性副鼻腔炎	1 (1.2)	0	0
クロストリジウム性菌血症	2 (2.4)	0	0
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1 (1.2)	0	2 (33.3)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	2 (2.4)	1 (2.7)	0
ウイルス性結膜炎	0	1 (2.7)	0
コロナウイルス感染	2 (2.4)	0	0
コリネバクテリウム性菌血症	1 (1.2)	0	0
膀胱炎	1 (1.2)	0	0
医療機器関連感染	1 (1.2)	0	0
憩室炎	1 (1.2)	1 (2.7)	0
膿瘡	1 (1.2)	0	0
心内膜炎	1 (1.2)	0	0
子宮内膜炎	0	1 (2.7)	0
エンテロバクター性菌血症	0	1 (2.7)	0
腸球菌性菌血症	2 (2.4)	0	0
腸球菌感染	2 (2.4)	0	0
大腸菌性菌血症	1 (1.2)	0	0
大腸菌性尿路感染	0	1 (2.7)	0
毛包炎	3 (3.6)	1 (2.7)	1 (16.7)
真菌感染	1 (1.2)	1 (2.7)	0
皮膚真菌感染	1 (1.2)	0	0
せつ	1 (1.2)	0	0
胃腸炎	1 (1.2)	0	0

表 2. すべての有害事象（アザシチジンとの併用）（M14-358 試験）（続き）

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	VENETOCLAX 400 MG + AZA (N = 84) n (%)	VENETOCLAX 800 MG + AZA (N = 37) n (%)	VENETOCLAX 1200 MG + AZA (N = 6) n (%)
大腸菌性胃腸炎	1 (1.2)	0	0
真菌性性器感染	0	1 (2.7)	0
帯状疱疹	1 (1.2)	0	0
麦粒腫	2 (2.4)	0	0
膿痂疹	1 (1.2)	0	0
感染	1 (1.2)	1 (2.7)	0
インフルエンザ	1 (1.2)	1 (2.7)	0
クレブシエラ性菌血症	1 (1.2)	0	0
クレブシエラ感染	0	1 (2.7)	0
クレブシエラ性敗血症	0	1 (2.7)	0
肝膿瘍	0	1 (2.7)	0
限局性感染	1 (1.2)	1 (2.7)	1 (16.7)
下気道感染	1 (1.2)	0	0
肺感染	0	1 (2.7)	0
乳腺炎	1 (1.2)	0	0
ムコール症	1 (1.2)	0	0
粘膜感染	0	1 (2.7)	0
上咽頭炎	4 (4.8)	2 (5.4)	0
好中球減少性敗血症	0	1 (2.7)	0
口腔カンジダ症	4 (4.8)	1 (2.7)	0
口腔ヘルペス	2 (2.4)	0	1 (16.7)
中耳炎	0	1 (2.7)	0
パラインフルエンザウイルス感染	1 (1.2)	1 (2.7)	0
爪囲炎	1 (1.2)	0	0
耳下腺炎	1 (1.2)	0	0
会陰蜂巣炎	1 (1.2)	0	0
歯周炎	1 (1.2)	0	0
咽頭炎	1 (1.2)	0	0
肺炎	27 (32.1)	8 (21.6)	1 (16.7)
真菌性肺炎	5 (6.0)	0	0
シュードモナス性敗血症	0	1 (2.7)	0
肺ノカルジア症	1 (1.2)	0	0

表 2. すべての有害事象（アザシチジンとの併用）（M14-358 試験）（続き）

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	VENETOCLAX 400 MG + AZA (N = 84) n (%)	VENETOCLAX 800 MG + AZA (N = 37) n (%)	VENETOCLAX 1200 MG + AZA (N = 6) n (%)
RS ウイルス感染	1 (1.2)	1 (2.7)	0
鼻炎	1 (1.2)	1 (2.7)	0
ライノウイルス感染	1 (1.2)	1 (2.7)	0
敗血症	3 (3.6)	0	1 (16.7)
敗血症性ショック	3 (3.6)	1 (2.7)	0
副鼻腔炎	2 (2.4)	2 (5.4)	1 (16.7)
真菌性副鼻腔炎	1 (1.2)	0	0
皮膚カンジダ	0	0	1 (16.7)
皮膚感染	3 (3.6)	2 (5.4)	0
軟部組織感染	1 (1.2)	0	0
ブドウ球菌性菌血症	1 (1.2)	1 (2.7)	0
レンサ球菌性菌血症	2 (2.4)	1 (2.7)	0
歯膿瘍	0	0	1 (16.7)
歯感染	1 (1.2)	1 (2.7)	0
上気道感染	8 (9.5)	2 (5.4)	0
尿路感染	12 (14.3)	4 (10.8)	0
血管デバイス感染	1 (1.2)	0	0
ウイルス性上気道感染	1 (1.2)	0	0
外陰部腟カンジダ症	1 (1.2)	0	0
外陰腟真菌感染	1 (1.2)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	40 (47.6)	14 (37.8)	3 (50.0)
アレルギー性輸血反応	5 (6.0)	3 (8.1)	2 (33.3)
動物咬傷	2 (2.4)	1 (2.7)	0
挫傷	12 (14.3)	3 (8.1)	0
眼瞼挫傷	1 (1.2)	0	0
転倒	15 (17.9)	6 (16.2)	0
股関節部骨折	2 (2.4)	0	0
切開部位出血	1 (1.2)	0	0
瘢痕ヘルニア	1 (1.2)	0	0
注入に伴う反応	1 (1.2)	0	0
注射に伴う反応	1 (1.2)	0	0

表 2. すべての有害事象（アザシチジンとの併用）（M14-358 試験）（続き）

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	VENETOCLAX 400 MG + AZA (N = 84) n (%)	VENETOCLAX 800 MG + AZA (N = 37) n (%)	VENETOCLAX 1200 MG + AZA (N = 6) n (%)
裂傷	1 (1.2)	0	0
靭帯捻挫	1 (1.2)	0	0
四肢損傷	2 (2.4)	0	0
肉離れ	1 (1.2)	0	0
過量投与	1 (1.2)	0	0
処置後出血	1 (1.2)	0	0
処置に対する不安	1 (1.2)	0	0
処置合併症	1 (1.2)	0	0
処置による疼痛	3 (3.6)	1 (2.7)	0
交通事故	1 (1.2)	0	0
皮膚擦過傷	3 (3.6)	0	0
硬膜下血腫	0	1 (2.7)	0
熱傷	1 (1.2)	0	0
歯牙破折	1 (1.2)	1 (2.7)	0
輸血反応	3 (3.6)	1 (2.7)	0
血管確保合併症	1 (1.2)	0	1 (16.7)
血管確保部位挫傷	1 (1.2)	0	0
血管確保部位出血	1 (1.2)	0	0
創傷	1 (1.2)	1 (2.7)	0
創部分泌	1 (1.2)	0	0
手首関節骨折	1 (1.2)	0	0
臨床検査	66 (78.6)	28 (75.7)	3 (50.0)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	0	1 (2.7)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6 (7.1)	2 (5.4)	0
アミラーゼ増加	0	1 (2.7)	0
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 (8.1)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	4 (4.8)	1 (2.7)	0
血中ビリルビン増加	8 (9.5)	2 (5.4)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (1.2)	0	0

表 2. すべての有害事象（アザシチジンとの併用）（M14-358 試験）（続き）

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	VENETOCLAX 400 MG + AZA (N = 84) n (%)	VENETOCLAX 800 MG + AZA (N = 37) n (%)	VENETOCLAX 1200 MG + AZA (N = 6) n (%)
血中クレアチニン減少	1 (1.2)	0	0
血中クレアチニン増加	10 (11.9)	4 (10.8)	0
血中乳酸増加	2 (2.4)	0	0
血中尿素増加	1 (1.2)	0	0
血中尿酸増加	0	1 (2.7)	0
呼吸音異常	1 (1.2)	0	0
心雑音	3 (3.6)	0	0
クロストリジウム検査陽性	2 (2.4)	0	0
駆出率減少	1 (1.2)	1 (2.7)	0
心電図 QT 延長	3 (3.6)	0	1 (16.7)
胃内 pH 低下	1 (1.2)	0	0
心拍数不整	1 (1.2)	0	0
国際標準比増加	1 (1.2)	0	0
リパーゼ増加	0	1 (2.7)	0
リンパ球数減少	1 (1.2)	2 (5.4)	0
好中球数減少	23 (27.4)	8 (21.6)	2 (33.3)
血小板数減少	25 (29.8)	11 (29.7)	1 (16.7)
呼吸数増加	1 (1.2)	0	0
トロポニン増加	3 (3.6)	0	0
体重減少	14 (16.7)	5 (13.5)	1 (16.7)
体重増加	1 (1.2)	0	1 (16.7)
白血球数減少	28 (33.3)	13 (35.1)	1 (16.7)
代謝および栄養障害	68 (81.0)	26 (70.3)	4 (66.7)
高クロール血性アシドーシス	1 (1.2)	0	0
食欲減退	25 (29.8)	14 (37.8)	2 (33.3)
脱水	7 (8.3)	2 (5.4)	0
成長障害	2 (2.4)	1 (2.7)	0
水分過負荷	12 (14.3)	5 (13.5)	2 (33.3)
体液貯留	3 (3.6)	0	0
痛風	5 (6.0)	0	0
高カルシウム血症	1 (1.2)	0	0

表 2. すべての有害事象（アザシチジンとの併用）（M14-358 試験）（続き）

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	VENETOCLAX 400 MG + AZA (N = 84) n (%)	VENETOCLAX 800 MG + AZA (N = 37) n (%)	VENETOCLAX 1200 MG + AZA (N = 6) n (%)
高血糖	6 (7.1)	3 (8.1)	0
高カリウム血症	2 (2.4)	4 (10.8)	0
高脂血症	1 (1.2)	0	0
高マグネシウム血症	1 (1.2)	0	0
高ナトリウム血症	1 (1.2)	0	0
高リン酸塩血症	7 (8.3)	1 (2.7)	0
高トリグリセリド血症	1 (1.2)	0	0
高尿酸血症	2 (2.4)	1 (2.7)	0
血液量増加症	2 (2.4)	0	1 (16.7)
低アルブミン血症	4 (4.8)	2 (5.4)	0
低カルシウム血症	7 (8.3)	2 (5.4)	0
低血糖	0	1 (2.7)	0
低カリウム血症	29 (34.5)	12 (32.4)	3 (50.0)
低マグネシウム血症	12 (14.3)	3 (8.1)	0
低ナトリウム血症	8 (9.5)	1 (2.7)	0
過小食	0	1 (2.7)	0
低リン酸血症	22 (26.2)	6 (16.2)	2 (33.3)
低尿酸血症	1 (1.2)	0	0
乳酸アシドーシス	2 (2.4)	0	0
栄養障害	4 (4.8)	1 (2.7)	1 (16.7)
代謝性アシドーシス	0	1 (2.7)	0
ビタミン B12 欠乏	1 (1.2)	1 (2.7)	0
ビタミン D 欠乏	2 (2.4)	1 (2.7)	0
筋骨格系および結合組織障害	48 (57.1)	22 (59.5)	2 (33.3)
関節痛	16 (19.0)	8 (21.6)	0
背部痛	13 (15.5)	6 (16.2)	0
骨痛	1 (1.2)	3 (8.1)	0
滑液包炎	1 (1.2)	0	0
ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	0	1 (2.7)	0
側腹部痛	2 (2.4)	0	0

表 2. すべての有害事象（アザシチジンとの併用）（M14-358 試験）（続き）

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	VENETOCLAX 400 MG + AZA (N = 84) n (%)	VENETOCLAX 800 MG + AZA (N = 37) n (%)	VENETOCLAX 1200 MG + AZA (N = 6) n (%)
出血性関節症	0	1 (2.7)	0
関節腫脹	4 (4.8)	0	0
四肢不快感	1 (1.2)	0	0
筋痙縮	4 (4.8)	1 (2.7)	0
筋緊張	1 (1.2)	0	0
筋力低下	6 (7.1)	1 (2.7)	0
筋骨格系胸痛	1 (1.2)	0	1 (16.7)
筋骨格障害	1 (1.2)	0	0
筋骨格痛	7 (8.3)	5 (13.5)	1 (16.7)
筋肉痛	4 (4.8)	2 (5.4)	0
頚部痛	5 (6.0)	2 (5.4)	0
骨硬化症	1 (1.2)	0	0
四肢痛	12 (14.3)	6 (16.2)	1 (16.7)
顎痛	3 (3.6)	2 (5.4)	0
変形性脊椎症	1 (1.2)	0	0
腱障害	0	1 (2.7)	0
腱痛	2 (2.4)	0	0
腱炎	1 (1.2)	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）	1 (1.2)	2 (5.4)	0
中枢神経系白血病	0	1 (2.7)	0
皮膚白血病	0	1 (2.7)	0
悪性新生物進行	0	1 (2.7)	0
皮膚有棘細胞癌	1 (1.2)	0	0
神経系障害	57 (67.9)	21 (56.8)	3 (50.0)
異痛症	1 (1.2)	0	0
健忘	0	2 (5.4)	0
失語症	1 (1.2)	0	0
固定姿勢保持困難	1 (1.2)	0	0
運動失調	0	1 (2.7)	0

表 2. すべての有害事象（アザシチジンとの併用）（M14-358 試験）（続き）

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	VENETOCLAX 400 MG + AZA (N = 84) n (%)	VENETOCLAX 800 MG + AZA (N = 37) n (%)	VENETOCLAX 1200 MG + AZA (N = 6) n (%)
平衡障害	1 (1.2)	0	0
脳幹梗塞	1 (1.2)	0	0
灼熱感	1 (1.2)	0	0
頚動脈硬化症	1 (1.2)	0	0
頚動脈狭窄	1 (1.2)	0	0
小脳梗塞	1 (1.2)	0	0
脳血腫	1 (1.2)	0	0
虚血性脳小血管疾患	1 (1.2)	0	0
脳血管発作	2 (2.4)	0	0
認知障害	2 (2.4)	0	0
注意力障害	1 (1.2)	0	0
浮動性めまい	22 (26.2)	12 (32.4)	2 (33.3)
体位性めまい	1 (1.2)	0	0
頭部下垂症候群	1 (1.2)	0	0
構語障害	1 (1.2)	0	0
味覚異常	11 (13.1)	2 (5.4)	1 (16.7)
中毒性脳炎	1 (1.2)	0	0
顔面不全麻痺	1 (1.2)	0	0
頭蓋内出血	0	1 (2.7)	0
出血性卒中	1 (1.2)	0	0
頭痛	21 (25.0)	7 (18.9)	1 (16.7)
肝性脳症	1 (1.2)	0	0
過眠症	2 (2.4)	0	0
感覚鈍麻	2 (2.4)	2 (5.4)	0
虚血性脳卒中	1 (1.2)	0	0
第 4 脳神経麻痺	0	1 (2.7)	0
嗜眠	3 (3.6)	1 (2.7)	0
記憶障害	2 (2.4)	0	0
代謝性脳症	0	1 (2.7)	0
重症筋無力症	1 (1.2)	0	0
ミオクローヌス	0	1 (2.7)	0
神経痛	1 (1.2)	0	0

表 2. すべての有害事象（アザシチジンとの併用）（M14-358 試験）（続き）

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	VENETOCLAX 400 MG + AZA (N = 84) n (%)	VENETOCLAX 800 MG + AZA (N = 37) n (%)	VENETOCLAX 1200 MG + AZA (N = 6) n (%)
末梢性ニューロパチー	6 (7.1)	2 (5.4)	0
神経毒性	1 (1.2)	0	0
錯感覚	3 (3.6)	2 (5.4)	0
末梢性感覚ニューロパチー	2 (2.4)	0	0
腓骨神経麻痺	1 (1.2)	0	0
失神寸前の状態	5 (6.0)	0	1 (16.7)
下肢静止不能症候群	1 (1.2)	0	0
坐骨神経痛	2 (2.4)	0	0
傾眠	3 (3.6)	2 (5.4)	0
失神	4 (4.8)	1 (2.7)	0
中毒性脳症	0	1 (2.7)	0
振戦	1 (1.2)	0	0
製品の問題	1 (1.2)	0	0
医療機器位置異常	1 (1.2)	0	0
精神障害	42 (50.0)	14 (37.8)	0
激越	1 (1.2)	0	0
不安	13 (15.5)	5 (13.5)	0
錯乱状態	10 (11.9)	4 (10.8)	0
譫妄	5 (6.0)	4 (10.8)	0
うつ病	8 (9.5)	3 (8.1)	0
失見当識	1 (1.2)	0	0
幻覚	2 (2.4)	0	0
不眠症	20 (23.8)	2 (5.4)	0
精神状態変化	5 (6.0)	2 (5.4)	0
脱線思考	1 (1.2)	0	0
腎および尿路障害	30 (35.7)	5 (13.5)	2 (33.3)
急性腎障害	13 (15.5)	2 (5.4)	1 (16.7)
膀胱痙縮	2 (2.4)	1 (2.7)	0
慢性腎臓病	1 (1.2)	0	0

表 2. すべての有害事象（アザシチジンとの併用）（M14-358 試験）（続き）

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	VENETOCLAX 400 MG + AZA (N = 84) n (%)	VENETOCLAX 800 MG + AZA (N = 37) n (%)	VENETOCLAX 1200 MG + AZA (N = 6) n (%)
出血性膀胱炎	1 (1.2)	0	0
排尿困難	7 (8.3)	2 (5.4)	0
血尿	4 (4.8)	2 (5.4)	1 (16.7)
緊張性膀胱	1 (1.2)	0	0
尿意切迫	1 (1.2)	0	0
ネフローゼ症候群	1 (1.2)	0	0
頻尿	6 (7.1)	0	0
蛋白尿	1 (1.2)	0	0
腎嚢胞	1 (1.2)	0	0
腎腫瘤	1 (1.2)	0	0
尿失禁	6 (7.1)	2 (5.4)	0
尿閉	7 (8.3)	1 (2.7)	0
尿臭異常	1 (1.2)	0	0
生殖系および乳房障害	12 (14.3)	1 (2.7)	0
良性前立腺肥大症	2 (2.4)	0	0
女性化乳房	0	1 (2.7)	0
卵巣嚢胞	1 (1.2)	0	0
陰茎紅斑	1 (1.2)	0	0
陰茎出血	1 (1.2)	0	0
前立腺腫大	1 (1.2)	0	0
陰嚢紅斑	1 (1.2)	0	0
陰嚢血瘤	1 (1.2)	0	0
陰嚢浮腫	1 (1.2)	0	0
腟出血	1 (1.2)	0	0
外陰腟そう痒症	1 (1.2)	0	0
外陰腟発疹	1 (1.2)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	67 (79.8)	29 (78.4)	5 (83.3)
急性肺水腫	1 (1.2)	0	0
急性呼吸窮迫症候群	1 (1.2)	0	0
急性呼吸不全	2 (2.4)	0	0

表 2. すべての有害事象（アザシチジンとの併用）（M14-358 試験）（続き）

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	VENETOCLAX 400 MG + AZA (N = 84) n (%)	VENETOCLAX 800 MG + AZA (N = 37) n (%)	VENETOCLAX 1200 MG + AZA (N = 6) n (%)
無気肺	2 (2.4)	1 (2.7)	0
気管支拡張症	1 (1.2)	0	0
咳嗽	17 (20.2)	11 (29.7)	2 (33.3)
発声障害	2 (2.4)	1 (2.7)	0
呼吸困難	25 (29.8)	10 (27.0)	0
労作性呼吸困難	3 (3.6)	2 (5.4)	0
鼻出血	17 (20.2)	5 (13.5)	1 (16.7)
喀血	4 (4.8)	0	1 (16.7)
低酸素症	14 (16.7)	1 (2.7)	1 (16.7)
特発性肺線維症	1 (1.2)	0	0
肺硬化	1 (1.2)	1 (2.7)	0
肺障害	0	1 (2.7)	0
鼻閉	7 (8.3)	1 (2.7)	0
鼻粘膜潰瘍	1 (1.2)	0	0
口腔咽頭痛	9 (10.7)	2 (5.4)	0
起坐呼吸	0	1 (2.7)	0
咽頭潰瘍	1 (1.2)	1 (2.7)	0
胸水	17 (20.2)	1 (2.7)	1 (16.7)
胸膜痛	0	2 (5.4)	0
誤嚥性肺炎	1 (1.2)	0	0
湿性咳嗽	7 (8.3)	4 (10.8)	0
肺うっ血	0	0	1 (16.7)
肺塞栓症	0	1 (2.7)	0
肺腫瘤	1 (1.2)	1 (2.7)	0
肺水腫	7 (8.3)	1 (2.7)	0
ラ音	1 (1.2)	1 (2.7)	0
呼吸窮迫	0	1 (2.7)	0
呼吸不全	3 (3.6)	1 (2.7)	0
鼻漏	12 (14.3)	3 (8.1)	1 (16.7)
副鼻腔うっ血	0	1 (2.7)	0
副鼻腔障害	1 (1.2)	0	0
くしゃみ	1 (1.2)	0	0

表 2. すべての有害事象（アザシチジンとの併用）（M14-358 試験）（続き）

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	VENETOCLAX 400 MG + AZA (N = 84) n (%)	VENETOCLAX 800 MG + AZA (N = 37) n (%)	VENETOCLAX 1200 MG + AZA (N = 6) n (%)
頻呼吸	3 (3.6)	0	0
咽喉刺激感	0	1 (2.7)	1 (16.7)
上気道咳症候群	4 (4.8)	2 (5.4)	0
喘鳴	3 (3.6)	3 (8.1)	0
皮膚および皮下組織障害	54 (64.3)	21 (56.8)	4 (66.7)
光線角化症	1 (1.2)	0	0
急性熱性好中球性皮膚症	2 (2.4)	1 (2.7)	0
脱毛症	2 (2.4)	0	0
血性水疱	1 (1.2)	0	0
褥瘡性潰瘍	2 (2.4)	1 (2.7)	0
皮膚炎	1 (1.2)	0	0
水疱性皮膚炎	0	1 (2.7)	0
全身性剥脱性皮膚炎	1 (1.2)	0	0
皮膚乾燥	7 (8.3)	0	0
斑状出血	6 (7.1)	2 (5.4)	1 (16.7)
湿疹	2 (2.4)	0	0
紅斑	5 (6.0)	2 (5.4)	0
毛髪変色	1 (1.2)	0	0
多汗症	2 (2.4)	0	0
硬化性苔癬	1 (1.2)	0	0
好中球性皮膚症	1 (1.2)	0	0
寝汗	4 (4.8)	2 (5.4)	1 (16.7)
爪破損	1 (1.2)	0	0
皮膚疼痛	2 (2.4)	0	0
点状出血	11 (13.1)	1 (2.7)	0
そう痒症	11 (13.1)	2 (5.4)	2 (33.3)
全身性そう痒症	1 (1.2)	2 (5.4)	0
乾癬	2 (2.4)	0	0
紫斑	2 (2.4)	1 (2.7)	0
発疹	15 (17.9)	5 (13.5)	2 (33.3)
紅斑性皮疹	1 (1.2)	2 (5.4)	0

表 2. すべての有害事象（アザシチジンとの併用）（M14-358 試験）（続き）

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	VENETOCLAX 400 MG + AZA (N = 84) n (%)	VENETOCLAX 800 MG + AZA (N = 37) n (%)	VENETOCLAX 1200 MG + AZA (N = 6) n (%)
毛孔性皮疹	0	2 (5.4)	0
全身性皮疹	1 (1.2)	0	0
斑状皮疹	2 (2.4)	2 (5.4)	0
斑状丘疹状皮疹	7 (8.3)	1 (2.7)	0
丘疹性皮疹	1 (1.2)	0	0
そう痒性皮疹	1 (1.2)	0	0
皮膚びらん	1 (1.2)	0	0
皮膚亀裂	0	1 (2.7)	0
皮膚色素過剰	1 (1.2)	0	0
皮膚刺激	3 (3.6)	0	0
皮膚病変	6 (7.1)	2 (5.4)	0
皮膚潰瘍	1 (1.2)	1 (2.7)	0
うっ滞性皮膚炎	1 (1.2)	0	0
蕁麻疹	2 (2.4)	3 (8.1)	0
血管障害	31 (36.9)	18 (48.6)	1 (16.7)
深部静脈血栓症	3 (3.6)	5 (13.5)	0
塞栓症	0	1 (2.7)	1 (16.7)
血腫	1 (1.2)	0	0
ほてり	1 (1.2)	1 (2.7)	0
高血圧	11 (13.1)	5 (13.5)	0
低血圧	16 (19.0)	8 (21.6)	0
起立性低血圧	3 (3.6)	1 (2.7)	0
蒼白	1 (1.2)	1 (2.7)	0
血栓性静脈炎	1 (1.2)	0	0
静脈瘤	1 (1.2)	0	0
静脈血栓症	1 (1.2)	0	0

AZA = AZACITIDINE.

NOTE: SUBJECTS ARE COUNTED ONCE IN EACH ENTRY, REGARDLESS OF THE NUMBER OF EVENTS THEY MAY HAVE HAD.

相互参照：M14-358 CSR TABLE 14.3__1.2.1.1

表 3. すべての有害事象（decitabine との併用）（M14-358 試験）

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	VENETOCLAX 400 MG + DEC (N = 31) n (%)	VENETOCLAX 800 MG + DEC (N = 37) n (%)	VENETOCLAX 1200 MG + DEC (N = 5) n (%)
ANY ADVERSE EVENT	31 (100)	37 (100)	5 (100)
血液およびリンパ系障害	24 (77.4)	28 (75.7)	4 (80.0)
貧血	8 (25.8)	12 (32.4)	2 (40.0)
播種性血管内凝固	1 (3.2)	0	0
発熱性好中球減少症	20 (64.5)	15 (40.5)	3 (60.0)
白血球増加症	1 (3.2)	3 (8.1)	0
白血球減少症	0	1 (2.7)	0
リンパ節炎	0	1 (2.7)	0
好中球減少症	3 (9.7)	9 (24.3)	1 (20.0)
汎血球減少症	0	1 (2.7)	0
血小板減少症	7 (22.6)	8 (21.6)	1 (20.0)
心臓障害	10 (32.3)	11 (29.7)	1 (20.0)
急性心筋梗塞	0	1 (2.7)	0
狭心症	0	1 (2.7)	0
心房細動	1 (3.2)	3 (8.1)	0
心房粗動	0	1 (2.7)	0
心停止	1 (3.2)	0	0
うっ血性心不全	1 (3.2)	0	1 (20.0)
心拡大	1 (3.2)	1 (2.7)	0
冠動脈疾患	1 (3.2)	0	0
心筋梗塞	1 (3.2)	0	0
動悸	2 (6.5)	0	0
心嚢液貯留	0	1 (2.7)	0
洞性徐脈	0	2 (5.4)	0
洞性頻脈	4 (12.9)	3 (8.1)	1 (20.0)
上室性頻脈	0	1 (2.7)	0
頻脈	2 (6.5)	1 (2.7)	0
耳および迷路障害	3 (9.7)	2 (5.4)	1 (20.0)
両耳難聴	0	0	1 (20.0)

表 3. すべての有害事象（decitabine との併用）（M14-358 試験）（続き）

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	VENETOCLAX 400 MG + DEC (N = 31) n (%)	VENETOCLAX 800 MG + DEC (N = 37) n (%)	VENETOCLAX 1200 MG + DEC (N = 5) n (%)
耳閉	0	1 (2.7)	0
耳痛	2 (6.5)	0	0
耳垢分泌過多	0	1 (2.7)	0
耳鳴	0	0	1 (20.0)
回転性めまい	1 (3.2)	0	0
眼障害	5 (16.1)	6 (16.2)	1 (20.0)
嚢胞様黄斑浮腫	0	0	1 (20.0)
眼乾燥	2 (6.5)	1 (2.7)	0
眼脂	1 (3.2)	0	0
眼瞼痛	0	1 (2.7)	0
眼充血	1 (3.2)	0	0
光視症	0	1 (2.7)	0
霧視	0	3 (8.1)	0
視力障害	1 (3.2)	1 (2.7)	0
硝子体剥離	0	1 (2.7)	0
硝子体浮遊物	0	1 (2.7)	0
硝子体出血	0	1 (2.7)	0
胃腸障害	29 (93.5)	36 (97.3)	5 (100)
腹部不快感	0	2 (5.4)	0
腹部膨満	3 (9.7)	6 (16.2)	0
腹部ヘルニア	1 (3.2)	0	0
腹痛	9 (29.0)	9 (24.3)	2 (40.0)
下腹部痛	2 (6.5)	0	0
上腹部痛	1 (3.2)	0	0
腹部圧痛	1 (3.2)	0	0
裂肛	0	1 (2.7)	0
肛門失禁	0	1 (2.7)	0
水疱性出血性口峡炎	1 (3.2)	0	0
大腸炎	2 (6.5)	0	0
便秘	16 (51.6)	15 (40.5)	2 (40.0)

表 3. すべての有害事象（decitabine との併用）（M14-358 試験）（続き）

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	VENETOCLAX 400 MG + DEC (N = 31) n (%)	VENETOCLAX 800 MG + DEC (N = 37) n (%)	VENETOCLAX 1200 MG + DEC (N = 5) n (%)
齲歯	0	2 (5.4)	0
下痢	14 (45.2)	22 (59.5)	4 (80.0)
憩室	1 (3.2)	0	0
口内乾燥	2 (6.5)	6 (16.2)	0
消化不良	3 (9.7)	2 (5.4)	0
嚥下障害	0	3 (8.1)	1 (20.0)
心窩部不快感	1 (3.2)	0	0
糞塊	1 (3.2)	0	0
鼓腸	3 (9.7)	1 (2.7)	0
胃炎	0	1 (2.7)	0
消化器痛	1 (3.2)	0	0
胃食道逆流性疾患	0	2 (5.4)	0
歯肉出血	1 (3.2)	1 (2.7)	0
潰瘍性歯肉炎	0	1 (2.7)	0
舌炎	0	1 (2.7)	0
吐血	0	1 (2.7)	0
血便排泄	1 (3.2)	0	0
痔核	3 (9.7)	5 (13.5)	0
口唇水疱	0	1 (2.7)	0
口唇潰瘍	1 (3.2)	0	0
メレナ	0	1 (2.7)	0
口腔内出血	0	1 (2.7)	0
口腔内潰瘍形成	2 (6.5)	3 (8.1)	1 (20.0)
悪心	20 (64.5)	23 (62.2)	4 (80.0)
食道炎	1 (3.2)	0	0
口腔障害	3 (9.7)	1 (2.7)	0
口腔内痛	2 (6.5)	3 (8.1)	0
口蓋潰瘍	1 (3.2)	0	0
歯周病	2 (6.5)	0	0
ひだ舌	0	0	1 (20.0)
肛門周囲痛	2 (6.5)	0	0
直腸出血	0	1 (2.7)	0

表 3. すべての有害事象（decitabine との併用）（M14-358 試験）（続き）

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	VENETOCLAX 400 MG + DEC (N = 31) n (%)	VENETOCLAX 800 MG + DEC (N = 37) n (%)	VENETOCLAX 1200 MG + DEC (N = 5) n (%)
後腹膜血腫	0	1 (2.7)	0
小腸閉塞	1 (3.2)	0	0
口内炎	5 (16.1)	2 (5.4)	1 (20.0)
舌水疱形成	1 (3.2)	0	0
舌潰瘍	1 (3.2)	1 (2.7)	0
歯の沈着物	1 (3.2)	0	0
歯痛	3 (9.7)	3 (8.1)	1 (20.0)
臍ヘルニア	2 (6.5)	0	0
嘔吐	12 (38.7)	11 (29.7)	3 (60.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	27 (87.1)	31 (83.8)	5 (100)
医薬品副作用	1 (3.2)	0	0
無力症	2 (6.5)	2 (5.4)	0
カテーテル留置部位びらん	1 (3.2)	0	0
カテーテル留置部位紅斑	1 (3.2)	0	0
カテーテル留置部位疼痛	1 (3.2)	3 (8.1)	0
カテーテル留置部位発疹	1 (3.2)	0	0
胸部不快感	1 (3.2)	1 (2.7)	0
胸痛	0	1 (2.7)	0
悪寒	4 (12.9)	9 (24.3)	2 (40.0)
嚢胞	0	1 (2.7)	0
顔面浮腫	1 (3.2)	1 (2.7)	0
疲労	14 (45.2)	15 (40.5)	4 (80.0)
歩行障害	2 (6.5)	0	0
全身性浮腫	1 (3.2)	0	0
治癒不良	0	0	1 (20.0)
炎症	1 (3.2)	0	0
インフルエンザ様疾患	1 (3.2)	0	1 (20.0)
注射部位疼痛	1 (3.2)	0	0
限局性浮腫	0	1 (2.7)	0
倦怠感	3 (9.7)	0	1 (20.0)
腫瘤	0	1 (2.7)	0

表 3. すべての有害事象（decitabine との併用）（M14-358 試験）（続き）

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	VENETOCLAX 400 MG + DEC (N = 31) n (%)	VENETOCLAX 800 MG + DEC (N = 37) n (%)	VENETOCLAX 1200 MG + DEC (N = 5) n (%)
粘膜の炎症	1 (3.2)	3 (8.1)	0
多臓器機能不全症候群	1 (3.2)	0	0
小結節	1 (3.2)	0	0
非心臓性胸痛	6 (19.4)	3 (8.1)	0
浮腫	1 (3.2)	0	0
粘膜浮腫	0	1 (2.7)	0
末梢性浮腫	10 (32.3)	13 (35.1)	2 (40.0)
疼痛	1 (3.2)	1 (2.7)	0
末梢腫脹	2 (6.5)	2 (5.4)	0
ポリープ	1 (3.2)	0	0
発熱	10 (32.3)	8 (21.6)	1 (20.0)
恥骨上痛	1 (3.2)	0	0
腫脹	0	1 (2.7)	0
肝胆道系障害	2 (6.5)	5 (13.5)	0
胆道仙痛	0	1 (2.7)	0
胆石症	2 (6.5)	1 (2.7)	0
肝病変	0	1 (2.7)	0
肝炎	1 (3.2)	0	0
高ビリルビン血症	0	2 (5.4)	0
免疫系障害	1 (3.2)	1 (2.7)	0
過敏症	1 (3.2)	1 (2.7)	0
感染症および寄生虫症	25 (80.6)	27 (73.0)	4 (80.0)
膿瘍	0	1 (2.7)	0
肛門膿瘍	1 (3.2)	0	0
肛門感染	0	1 (2.7)	0
細菌性関節炎	0	0	1 (20.0)
菌血症	7 (22.6)	2 (5.4)	0
乳房蜂巣炎	1 (3.2)	0	0
気管支炎	1 (3.2)	2 (5.4)	0

表 3. すべての有害事象（decitabine との併用）（M14-358 試験）（続き）

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	VENETOCLAX 400 MG + DEC (N = 31) n (%)	VENETOCLAX 800 MG + DEC (N = 37) n (%)	VENETOCLAX 1200 MG + DEC (N = 5) n (%)
気管支肺アスペルギルス症	0	0	1 (20.0)
カンジダ感染	0	1 (2.7)	0
蜂巣炎	3 (9.7)	2 (5.4)	2 (40.0)
クロストリジウム性菌血症	1 (3.2)	0	0
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1 (3.2)	2 (5.4)	0
クロストリジウム・ディフィシレ感染	1 (3.2)	3 (8.1)	1 (20.0)
結膜炎	2 (6.5)	0	1 (20.0)
コロナウイルス感染	1 (3.2)	0	0
コリネバクテリウム性敗血症	0	1 (2.7)	0
憩室炎	1 (3.2)	0	0
エンテロバクター性菌血症	1 (3.2)	0	0
エンテロバクター感染	1 (3.2)	0	0
腸球菌性菌血症	0	2 (5.4)	0
感染性小腸結腸炎	1 (3.2)	0	0
大腸菌性菌血症	0	3 (8.1)	0
大腸菌感染	0	1 (2.7)	0
大腸菌性敗血症	0	1 (2.7)	0
大腸菌性尿路感染	0	1 (2.7)	0
毛包炎	3 (9.7)	1 (2.7)	0
真菌血症	0	1 (2.7)	0
真菌性腹膜炎	1 (3.2)	0	0
皮膚真菌感染	1 (3.2)	0	0
せつ	1 (3.2)	0	0
フソバクテリウム感染	0	1 (2.7)	0
ノロウイルス性胃腸炎	0	1 (2.7)	0
ウイルス性胃腸炎	1 (3.2)	0	0
歯肉炎	1 (3.2)	1 (2.7)	1 (20.0)
肝カンジダ症	0	0	1 (20.0)
インフルエンザ	0	1 (2.7)	0
クレブシエラ性菌血症	1 (3.2)	0	0
クレブシエラ感染	1 (3.2)	0	0

表 3. すべての有害事象（decitabine との併用）（M14-358 試験）（続き）

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	VENETOCLAX 400 MG + DEC (N = 31) n (%)	VENETOCLAX 800 MG + DEC (N = 37) n (%)	VENETOCLAX 1200 MG + DEC (N = 5) n (%)
クレブシエラ性敗血症	1 (3.2)	1 (2.7)	0
喉頭炎	1 (3.2)	0	0
限局性感染	1 (3.2)	1 (2.7)	0
肺感染	2 (6.5)	2 (5.4)	0
上咽頭炎	2 (6.5)	2 (5.4)	0
口腔カンジダ症	0	1 (2.7)	0
口腔ヘルペス	0	0	1 (20.0)
パラインフルエンザウイルス感染	0	1 (2.7)	0
毛巣嚢胞	1 (3.2)	0	0
肺炎	12 (38.7)	9 (24.3)	0
細菌性肺炎	0	1 (2.7)	0
真菌性肺炎	1 (3.2)	0	0
ブドウ球菌性肺炎	1 (3.2)	0	0
前立腺感染	1 (3.2)	0	0
腎盂腎炎	0	1 (2.7)	0
真菌性気道感染	0	1 (2.7)	0
陰嚢感染	1 (3.2)	0	0
敗血症	3 (9.7)	2 (5.4)	1 (20.0)
敗血症性ショック	1 (3.2)	2 (5.4)	0
副鼻腔炎	0	2 (5.4)	0
皮膚感染	1 (3.2)	0	1 (20.0)
ブドウ球菌性菌血症	1 (3.2)	0	1 (20.0)
ブドウ球菌皮膚感染	0	1 (2.7)	0
レンサ球菌性菌血症	0	1 (2.7)	1 (20.0)
足部白癬	1 (3.2)	0	0
扁桃炎	0	0	1 (20.0)
歯感染	1 (3.2)	0	0
上気道感染	3 (9.7)	3 (8.1)	1 (20.0)
尿路感染	6 (19.4)	3 (8.1)	0
尿路性敗血症	0	1 (2.7)	0
血管デバイス感染	0	0	1 (20.0)
女性外陰部蜂巣炎	1 (3.2)	0	0

表 3. すべての有害事象（decitabine との併用）（M14-358 試験）（続き）

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	VENETOCLAX 400 MG + DEC (N = 31) n (%)	VENETOCLAX 800 MG + DEC (N = 37) n (%)	VENETOCLAX 1200 MG + DEC (N = 5) n (%)
創傷感染	0	0	1 (20.0)
傷害、中毒および処置合併症	17 (54.8)	17 (45.9)	2 (40.0)
アレルギー性輸血反応	3 (9.7)	2 (5.4)	0
節足動物咬傷	2 (6.5)	0	0
挫傷	7 (22.6)	4 (10.8)	0
転倒	2 (6.5)	2 (5.4)	1 (20.0)
頭部損傷	1 (3.2)	0	0
切開部位紅斑	0	0	1 (20.0)
切開部位痛	1 (3.2)	0	0
裂傷	1 (3.2)	2 (5.4)	0
四肢損傷	1 (3.2)	2 (5.4)	1 (20.0)
腰椎骨折	0	1 (2.7)	0
肉離れ	0	4 (10.8)	0
術後創合併症	0	0	1 (20.0)
処置による高血圧	1 (3.2)	0	0
処置による低血圧	1 (3.2)	0	0
処置による疼痛	3 (9.7)	4 (10.8)	1 (20.0)
橈骨骨折	1 (3.2)	0	0
肋骨骨折	1 (3.2)	0	0
交通事故	1 (3.2)	0	0
皮膚擦過傷	2 (6.5)	0	0
くも膜下出血	0	1 (2.7)	0
腱断裂	0	0	1 (20.0)
熱傷	1 (3.2)	0	0
血管確保合併症	3 (9.7)	1 (2.7)	1 (20.0)
創傷出血	1 (3.2)	0	0
臨床検査	24 (77.4)	24 (64.9)	4 (80.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5 (16.1)	4 (10.8)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (12.9)	2 (5.4)	0

表 3. すべての有害事象（decitabine との併用）（M14-358 試験）（続き）

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	VENETOCLAX 400 MG + DEC (N = 31) n (%)	VENETOCLAX 800 MG + DEC (N = 37) n (%)	VENETOCLAX 1200 MG + DEC (N = 5) n (%)
血中アルカリホスファターゼ増加	3 (9.7)	2 (5.4)	0
血中ビリルビン増加	4 (12.9)	5 (13.5)	1 (20.0)
血中クレアチニン増加	4 (12.9)	2 (5.4)	0
血中マグネシウム減少	1 (3.2)	2 (5.4)	0
血中リン増加	0	1 (2.7)	0
クロストリジウム検査陽性	1 (3.2)	0	0
駆出率減少	1 (3.2)	0	0
心電図 QT 延長	1 (3.2)	0	0
胃内容物潜血陽性	1 (3.2)	0	0
肝機能検査異常	1 (3.2)	0	0
肝機能検査値上昇	0	1 (2.7)	0
リンパ球数減少	2 (6.5)	1 (2.7)	0
好中球数減少	9 (29.0)	9 (24.3)	2 (40.0)
血小板数減少	15 (48.4)	7 (18.9)	2 (40.0)
プロテウス検査陽性	1 (3.2)	0	0
呼吸数増加	0	1 (2.7)	0
体重減少	4 (12.9)	2 (5.4)	2 (40.0)
体重増加	1 (3.2)	1 (2.7)	1 (20.0)
白血球数減少	14 (45.2)	10 (27.0)	2 (40.0)
代謝および栄養障害	25 (80.6)	33 (89.2)	5 (100)
悪液質	1 (3.2)	0	1 (20.0)
食欲減退	10 (32.3)	15 (40.5)	3 (60.0)
脱水	5 (16.1)	4 (10.8)	2 (40.0)
糖尿病	0	1 (2.7)	0
成長障害	0	1 (2.7)	1 (20.0)
水分過負荷	6 (19.4)	6 (16.2)	0
体液貯留	1 (3.2)	5 (13.5)	0
痛風	0	1 (2.7)	0
高血糖	4 (12.9)	2 (5.4)	0
高カリウム血症	6 (19.4)	2 (5.4)	0
高脂血症	0	1 (2.7)	0

表 3. すべての有害事象（decitabine との併用）（M14-358 試験）（続き）

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	VENETOCLAX 400 MG + DEC (N = 31) n (%)	VENETOCLAX 800 MG + DEC (N = 37) n (%)	VENETOCLAX 1200 MG + DEC (N = 5) n (%)
高マグネシウム血症	0	1 (2.7)	0
高ナトリウム血症	0	1 (2.7)	0
過食	0	1 (2.7)	0
高リン酸塩血症	6 (19.4)	7 (18.9)	1 (20.0)
高尿酸血症	2 (6.5)	3 (8.1)	1 (20.0)
低アルブミン血症	2 (6.5)	2 (5.4)	1 (20.0)
低カルシウム血症	2 (6.5)	3 (8.1)	0
低血糖	0	1 (2.7)	1 (20.0)
低カリウム血症	11 (35.5)	18 (48.6)	3 (60.0)
低マグネシウム血症	8 (25.8)	9 (24.3)	4 (80.0)
低ナトリウム血症	0	2 (5.4)	1 (20.0)
低リン酸血症	4 (12.9)	2 (5.4)	2 (40.0)
鉄過剰	0	1 (2.7)	0
筋骨格系および結合組織障害	23 (74.2)	20 (54.1)	4 (80.0)
関節痛	5 (16.1)	10 (27.0)	0
背部痛	6 (19.4)	6 (16.2)	0
骨痛	5 (16.1)	3 (8.1)	0
骨腫脹	0	1 (2.7)	0
滑液包炎	1 (3.2)	0	0
側腹部痛	2 (6.5)	0	0
関節硬直	1 (3.2)	0	0
腰部脊柱管狭窄症	1 (3.2)	0	0
運動性低下	1 (3.2)	0	0
筋痙縮	1 (3.2)	0	1 (20.0)
筋力低下	2 (6.5)	2 (5.4)	1 (20.0)
筋骨格系胸痛	1 (3.2)	2 (5.4)	1 (20.0)
筋骨格痛	7 (22.6)	1 (2.7)	0
筋骨格硬直	1 (3.2)	1 (2.7)	0
筋肉痛	5 (16.1)	0	1 (20.0)
筋炎	0	2 (5.4)	0
頚部痛	6 (19.4)	2 (5.4)	0

表 3. すべての有害事象（decitabine との併用）（M14-358 試験）（続き）

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	VENETOCLAX 400 MG + DEC (N = 31) n (%)	VENETOCLAX 800 MG + DEC (N = 37) n (%)	VENETOCLAX 1200 MG + DEC (N = 5) n (%)
骨減少症	0	1 (2.7)	0
四肢痛	6 (19.4)	3 (8.1)	1 (20.0)
顎痛	1 (3.2)	0	0
関節リウマチ	1 (3.2)	0	0
肩回旋筋腱板症候群	1 (3.2)	0	0
側弯症	0	1 (2.7)	0
軟部組織腫瘤	1 (3.2)	0	0
腱障害	0	0	1 (20.0)
腱痛	1 (3.2)	0	0
腱炎	1 (3.2)	0	0
弾発指	0	0	1 (20.0)
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）	8 (25.8)	3 (8.1)	1 (20.0)
アクロコルドン	1 (3.2)	0	0
基底細胞癌	1 (3.2)	1 (2.7)	1 (20.0)
緑色腫	1 (3.2)	0	0
乳房乳管内乳頭状腫瘍	1 (3.2)	0	0
脂肪腫	1 (3.2)	0	0
悪性黒色腫	0	0	1 (20.0)
悪性新生物進行	3 (9.7)	0	0
髄膜腫	0	1 (2.7)	0
扁平上皮癌	1 (3.2)	0	0
皮膚有棘細胞癌	1 (3.2)	1 (2.7)	0
神経系障害	21 (67.7)	20 (54.1)	5 (100)
アカシジア	0	0	1 (20.0)
健忘	1 (3.2)	0	0
注意力障害	0	1 (2.7)	0
浮動性めまい	12 (38.7)	9 (24.3)	2 (40.0)
味覚異常	2 (6.5)	2 (5.4)	0
塞栓性脳卒中	1 (3.2)	0	0

表 3. すべての有害事象（decitabine との併用）（M14-358 試験）（続き）

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	VENETOCLAX 400 MG + DEC (N = 31) n (%)	VENETOCLAX 800 MG + DEC (N = 37) n (%)	VENETOCLAX 1200 MG + DEC (N = 5) n (%)
脳症	1 (3.2)	1 (2.7)	0
顔面麻痺	1 (3.2)	0	0
頭部不快感	1 (3.2)	0	0
頭痛	10 (32.3)	8 (21.6)	2 (40.0)
不全片麻痺	1 (3.2)	0	0
感覚鈍麻	0	1 (2.7)	0
第 3 脳神経障害	1 (3.2)	0	0
嗜眠	1 (3.2)	2 (5.4)	0
記憶障害	1 (3.2)	0	0
重症筋無力症	1 (3.2)	0	0
神経痛	1 (3.2)	0	0
末梢性ニューロパチー	0	1 (2.7)	0
錯感覚	1 (3.2)	2 (5.4)	0
失神寸前の状態	2 (6.5)	2 (5.4)	0
坐骨神経痛	1 (3.2)	0	0
発作様現象	1 (3.2)	0	0
傾眠	1 (3.2)	1 (2.7)	1 (20.0)
失神	1 (3.2)	0	2 (40.0)
振戦	4 (12.9)	0	1 (20.0)
声帯麻痺	0	1 (2.7)	0
精神障害	16 (51.6)	23 (62.2)	4 (80.0)
不安を伴う適応障害	1 (3.2)	0	0
激越	1 (3.2)	1 (2.7)	2 (40.0)
不安	6 (19.4)	7 (18.9)	3 (60.0)
錯乱状態	2 (6.5)	3 (8.1)	1 (20.0)
譫妄	1 (3.2)	2 (5.4)	0
うつ病	4 (12.9)	6 (16.2)	0
失見当識	0	1 (2.7)	0
不眠症	8 (25.8)	9 (24.3)	2 (40.0)
易刺激性	1 (3.2)	0	0
精神状態変化	2 (6.5)	2 (5.4)	0

表 3. すべての有害事象（decitabine との併用）（M14-358 試験）（続き）

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	VENETOCLAX 400 MG + DEC (N = 31) n (%)	VENETOCLAX 800 MG + DEC (N = 37) n (%)	VENETOCLAX 1200 MG + DEC (N = 5) n (%)
気分変化	0	1 (2.7)	0
睡眠障害	0	1 (2.7)	0
腎および尿路障害	10 (32.3)	12 (32.4)	2 (40.0)
急性腎障害	3 (9.7)	3 (8.1)	1 (20.0)
着色尿	2 (6.5)	0	0
慢性腎臓病	0	1 (2.7)	0
排尿困難	2 (6.5)	1 (2.7)	0
血尿	2 (6.5)	1 (2.7)	0
尿意切迫	1 (3.2)	1 (2.7)	0
頻尿	3 (9.7)	1 (2.7)	1 (20.0)
多尿	0	1 (2.7)	0
腎不全	0	1 (2.7)	0
腎機能障害	1 (3.2)	1 (2.7)	0
尿失禁	2 (6.5)	2 (5.4)	1 (20.0)
尿閉	1 (3.2)	2 (5.4)	1 (20.0)
尿臭異常	1 (3.2)	0	0
生殖系および乳房障害	3 (9.7)	2 (5.4)	1 (20.0)
乳房腫瘤	1 (3.2)	0	0
卵巣嚢胞	1 (3.2)	0	0
骨盤液貯留	1 (3.2)	0	0
会陰痛	1 (3.2)	0	0
性機能不全	0	1 (2.7)	0
子宮腟脱	0	1 (2.7)	0
腟出血	0	1 (2.7)	1 (20.0)
外陰腟痛	2 (6.5)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	25 (80.6)	30 (81.1)	3 (60.0)
急性肺水腫	0	1 (2.7)	0
急性呼吸不全	0	1 (2.7)	0
無呼吸	0	1 (2.7)	0

表 3. すべての有害事象（decitabine との併用）（M14-358 試験）（続き）

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	VENETOCLAX 400 MG + DEC (N = 31) n (%)	VENETOCLAX 800 MG + DEC (N = 37) n (%)	VENETOCLAX 1200 MG + DEC (N = 5) n (%)
無気肺	0	4 (10.8)	0
慢性閉塞性肺疾患	1 (3.2)	0	0
咳嗽	10 (32.3)	13 (35.1)	2 (40.0)
咽頭知覚不全	0	0	1 (20.0)
呼吸困難	5 (16.1)	8 (21.6)	1 (20.0)
労作性呼吸困難	0	1 (2.7)	0
発作性夜間呼吸困難	1 (3.2)	0	0
鼻出血	4 (12.9)	8 (21.6)	0
喀血	1 (3.2)	1 (2.7)	0
低酸素症	4 (12.9)	3 (8.1)	0
喉頭の炎症	0	0	1 (20.0)
鼻閉	3 (9.7)	5 (13.5)	0
鼻乾燥	1 (3.2)	0	0
口腔咽頭痛	8 (25.8)	4 (10.8)	1 (20.0)
副鼻腔不快感	0	1 (2.7)	0
副鼻腔分泌過多	0	1 (2.7)	0
胸水	4 (12.9)	4 (10.8)	0
胸膜痛	1 (3.2)	0	0
肺臓炎	1 (3.2)	0	0
湿性咳嗽	1 (3.2)	1 (2.7)	0
肺高血圧症	0	1 (2.7)	0
肺水腫	1 (3.2)	2 (5.4)	0
呼吸停止	1 (3.2)	0	0
呼吸窮迫	0	1 (2.7)	0
呼吸不全	4 (12.9)	1 (2.7)	0
鼻漏	3 (9.7)	5 (13.5)	0
副鼻腔うっ血	1 (3.2)	2 (5.4)	0
副鼻腔障害	1 (3.2)	0	0
副鼻腔痛	1 (3.2)	1 (2.7)	0
頻呼吸	2 (6.5)	2 (5.4)	0
上気道咳症候群	2 (6.5)	1 (2.7)	0
喘鳴	0	1 (2.7)	0

表 3. すべての有害事象（decitabine との併用）（M14-358 試験）（続き）

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	VENETOCLAX 400 MG + DEC (N = 31) n (%)	VENETOCLAX 800 MG + DEC (N = 37) n (%)	VENETOCLAX 1200 MG + DEC (N = 5) n (%)
皮膚および皮下組織障害	18 (58.1)	20 (54.1)	4 (80.0)
光線角化症	1 (3.2)	1 (2.7)	0
脱毛症	1 (3.2)	1 (2.7)	0
水疱	1 (3.2)	1 (2.7)	0
血性水疱	0	1 (2.7)	0
ざ瘡様皮膚炎	1 (3.2)	0	0
水疱性皮膚炎	0	1 (2.7)	0
接触皮膚炎	1 (3.2)	0	0
皮膚乾燥	3 (9.7)	3 (8.1)	0
斑状出血	2 (6.5)	2 (5.4)	2 (40.0)
紅斑	1 (3.2)	1 (2.7)	0
多形紅斑	1 (3.2)	0	1 (20.0)
結節性紅斑	0	1 (2.7)	0
多汗症	1 (3.2)	0	0
寝汗	1 (3.2)	0	0
手掌紅斑	1 (3.2)	0	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1 (3.2)	0	0
丘疹	0	1 (2.7)	0
点状出血	1 (3.2)	2 (5.4)	1 (20.0)
そう痒症	2 (6.5)	1 (2.7)	0
紫斑	1 (3.2)	0	1 (20.0)
発疹	5 (16.1)	8 (21.6)	0
紅斑性皮疹	1 (3.2)	0	0
斑状皮疹	0	1 (2.7)	1 (20.0)
斑状丘疹状皮疹	2 (6.5)	1 (2.7)	0
丘疹性皮疹	1 (3.2)	0	0
そう痒性皮疹	1 (3.2)	1 (2.7)	1 (20.0)
酒さ	1 (3.2)	1 (2.7)	0
痂皮	0	1 (2.7)	0
皮膚病変	2 (6.5)	6 (16.2)	0
皮膚腫瘤	2 (6.5)	0	0
皮膚壊死	0	1 (2.7)	0

表 3. すべての有害事象（decitabine との併用）（M14-358 試験）（続き）

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	VENETOCLAX 400 MG + DEC (N = 31) n (%)	VENETOCLAX 800 MG + DEC (N = 37) n (%)	VENETOCLAX 1200 MG + DEC (N = 5) n (%)
うっ滞性皮膚炎	0	1 (2.7)	0
顔面腫脹	1 (3.2)	0	0
蕁麻疹	1 (3.2)	0	0
血管障害	17 (54.8)	14 (37.8)	3 (60.0)
大動脈瘤	0	1 (2.7)	0
動脈硬化症	1 (3.2)	0	0
深部静脈血栓症	4 (12.9)	2 (5.4)	0
塞栓症	1 (3.2)	0	0
潮紅	0	0	1 (20.0)
血腫	2 (6.5)	0	0
高血圧	5 (16.1)	5 (13.5)	1 (20.0)
低血圧	11 (35.5)	9 (24.3)	1 (20.0)
血液量減少性ショック	0	1 (2.7)	0
リンパ浮腫	1 (3.2)	0	0
起立性低血圧	1 (3.2)	0	1 (20.0)
血栓症	1 (3.2)	0	0

DEC = DECITABINE.

NOTE: SUBJECTS ARE COUNTED ONCE IN EACH ENTRY, REGARDLESS OF THE NUMBER OF EVENTS THEY MAY HAVE HAD.

相互参照：M14-358 CSR TABLE 14.3__ 1.2.1.2

表 4. すべての有害事象（全用量）（M14-358 試験）

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	ALL SUBJECTS VENETOCLAX + AZA (N = 127) n (%)	ALL SUBJECTS VENETOCLAX + DEC (N = 73) n (%)	DDI VENETOCLAX 400 MG (N = 12) n (%)
ANY ADVERSE EVENT	127 (100)	73 (100)	12 (100)
血液およびリンパ系障害	93 (73.2)	56 (76.7)	7 (58.3)
貧血	37 (29.1)	22 (30.1)	4 (33.3)
凝血異常	3 (2.4)	0	0
播種性血管内凝固	1 (0.8)	1 (1.4)	0
発熱性好中球減少症	51 (40.2)	38 (52.1)	3 (25.0)
出血性素因	1 (0.8)	0	0
内出血発生の増加傾向	1 (0.8)	0	0
白血球増加症	3 (2.4)	4 (5.5)	0
白血球減少症	3 (2.4)	1 (1.4)	0
白血球停滞症候群	1 (0.8)	0	0
リンパ節炎	0	1 (1.4)	0
リンパ節症	0	0	1 (8.3)
肥満細胞症	1 (0.8)	0	0
好中球減少症	25 (19.7)	13 (17.8)	1 (8.3)
汎血球減少症	1 (0.8)	1 (1.4)	0
血小板減少症	35 (27.6)	16 (21.9)	1 (8.3)
血小板増加症	1 (0.8)	0	0
心臓障害	50 (39.4)	22 (30.1)	3 (25.0)
急性心筋梗塞	0	1 (1.4)	0
狭心症	4 (3.1)	1 (1.4)	0
不安定狭心症	1 (0.8)	0	0
不整脈	2 (1.6)	0	0
心房細動	14 (11.0)	4 (5.5)	2 (16.7)
心房粗動	1 (0.8)	1 (1.4)	0
房室ブロック	1 (0.8)	0	0
徐脈	6 (4.7)	0	0
心停止	2 (1.6)	1 (1.4)	0
心不全	1 (0.8)	0	0
うっ血性心不全	1 (0.8)	2 (2.7)	0

表 4. すべての有害事象（全用量）（M14-358 試験）（続き）

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	ALL SUBJECTS VENETOCLAX + AZA (N = 127) n (%)	ALL SUBJECTS VENETOCLAX + DEC (N = 73) n (%)	DDI VENETOCLAX 400 MG (N = 12) n (%)
心粗動	1 (0.8)	0	0
心拡大	2 (1.6)	2 (2.7)	0
冠動脈疾患	1 (0.8)	1 (1.4)	0
期外収縮	1 (0.8)	0	0
左室機能不全	2 (1.6)	0	0
左室肥大	1 (0.8)	0	0
心筋梗塞	3 (2.4)	1 (1.4)	0
動悸	3 (2.4)	2 (2.7)	0
心嚢液貯留	4 (3.1)	1 (1.4)	0
心膜炎	1 (0.8)	0	0
洞性徐脈	1 (0.8)	2 (2.7)	0
洞性頻脈	3 (2.4)	8 (11.0)	0
ストレス心筋症	1 (0.8)	0	0
上室性期外収縮	1 (0.8)	0	0
上室性頻脈	0	1 (1.4)	0
頻脈	18 (14.2)	3 (4.1)	1 (8.3)
耳および迷路障害	10 (7.9)	6 (8.2)	1 (8.3)
耳垢栓塞	1 (0.8)	0	0
難聴	1 (0.8)	0	1 (8.3)
両耳難聴	0	1 (1.4)	0
耳閉	0	1 (1.4)	0
耳不快感	1 (0.8)	0	0
耳出血	1 (0.8)	0	0
耳痛	4 (3.1)	2 (2.7)	0
耳垢分泌過多	0	1 (1.4)	0
聴力低下	1 (0.8)	0	0
耳鳴	2 (1.6)	1 (1.4)	0
回転性めまい	3 (2.4)	1 (1.4)	0
内分泌障害	2 (1.6)	0	0
甲状腺機能低下症	1 (0.8)	0	0

表 4. すべての有害事象（全用量）（M14-358 試験）（続き）

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	ALL SUBJECTS VENETOCLAX + AZA (N = 127) n (%)	ALL SUBJECTS VENETOCLAX + DEC (N = 73) n (%)	DDI VENETOCLAX 400 MG (N = 12) n (%)
抗利尿ホルモン不適合分泌	1 (0.8)	0	0
眼障害	22 (17.3)	12 (16.4)	1 (8.3)
白内障	3 (2.4)	0	0
皮質白内障	0	0	1 (8.3)
結膜出血	2 (1.6)	0	0
嚢胞様黄斑浮腫	0	1 (1.4)	0
複視	1 (0.8)	0	0
眼乾燥	2 (1.6)	3 (4.1)	0
眼脂	0	1 (1.4)	0
眼出血	1 (0.8)	0	0
眼球浮腫	1 (0.8)	0	0
眼痛	2 (1.6)	0	0
眼そう痒症	1 (0.8)	0	0
眼瞼血腫	1 (0.8)	0	0
眼瞼痛	0	1 (1.4)	0
眼充血	2 (1.6)	1 (1.4)	0
眼窩周囲浮腫	1 (0.8)	0	0
羞明	2 (1.6)	0	0
光視症	0	1 (1.4)	0
瞳孔不同	2 (1.6)	0	0
強膜出血	1 (0.8)	0	0
霧視	6 (4.7)	3 (4.1)	0
視力障害	0	2 (2.7)	0
硝子体剥離	0	1 (1.4)	0
硝子体浮遊物	2 (1.6)	1 (1.4)	0
硝子体出血	0	1 (1.4)	0
胃腸障害	116 (91.3)	70 (95.9)	12 (100)
腹部不快感	4 (3.1)	2 (2.7)	1 (8.3)
腹部膨満	9 (7.1)	9 (12.3)	1 (8.3)
腹部ヘルニア	1 (0.8)	1 (1.4)	0

表 4. すべての有害事象（全用量）（M14-358 試験）（続き）

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	ALL SUBJECTS VENETOCLAX + AZA (N = 127) n (%)	ALL SUBJECTS VENETOCLAX + DEC (N = 73) n (%)	DDI VENETOCLAX 400 MG (N = 12) n (%)
腹痛	23 (18.1)	20 (27.4)	0
下腹部痛	1 (0.8)	2 (2.7)	0
上腹部痛	7 (5.5)	1 (1.4)	0
腹部圧痛	1 (0.8)	1 (1.4)	0
裂肛	1 (0.8)	1 (1.4)	0
肛門出血	1 (0.8)	0	0
肛門失禁	6 (4.7)	1 (1.4)	0
肛門そう痒症	2 (1.6)	0	0
水疱性出血性口峡炎	4 (3.1)	1 (1.4)	0
アフタ性潰瘍	1 (0.8)	0	0
呼気臭	1 (0.8)	0	0
大腸炎	2 (1.6)	2 (2.7)	0
便秘	64 (50.4)	33 (45.2)	2 (16.7)
齲歯	0	2 (2.7)	0
歯不快感	1 (0.8)	0	0
下痢	74 (58.3)	40 (54.8)	7 (58.3)
血性下痢	1 (0.8)	0	0
憩室穿孔	1 (0.8)	0	0
憩室	2 (1.6)	1 (1.4)	0
腸憩室	2 (1.6)	0	0
口内乾燥	11 (8.7)	8 (11.0)	0
排便困難	1 (0.8)	0	0
消化不良	9 (7.1)	5 (6.8)	1 (8.3)
嚥下障害	8 (6.3)	4 (5.5)	2 (16.7)
心窩部不快感	0	1 (1.4)	0
糞石	1 (0.8)	0	0
糞塊	0	1 (1.4)	0
鼓腸	6 (4.7)	4 (5.5)	0
胃炎	2 (1.6)	1 (1.4)	0
胃腸出血	1 (0.8)	0	0
消化管運動障害	1 (0.8)	0	0
消化管壊死	1 (0.8)	0	0

表 4. すべての有害事象（全用量）（M14-358 試験）（続き）

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	ALL SUBJECTS VENETOCLAX + AZA (N = 127) n (%)	ALL SUBJECTS VENETOCLAX + DEC (N = 73) n (%)	DDI VENETOCLAX 400 MG (N = 12) n (%)
消化器痛	0	1 (1.4)	0
胃食道逆流性疾患	2 (1.6)	2 (2.7)	1 (8.3)
歯肉出血	6 (4.7)	2 (2.7)	0
歯肉痛	2 (1.6)	0	0
潰瘍性歯肉炎	0	1 (1.4)	0
舌炎	0	1 (1.4)	0
舌痛	1 (0.8)	0	0
吐血	0	1 (1.4)	1 (8.3)
血便排泄	4 (3.1)	1 (1.4)	0
痔出血	1 (0.8)	0	0
痔核	14 (11.0)	8 (11.0)	1 (8.3)
裂孔ヘルニア	2 (1.6)	0	0
イレウス	0	0	1 (8.3)
麻痺性イレウス	1 (0.8)	0	0
鼠径ヘルニア	1 (0.8)	0	0
腸管虚血	1 (0.8)	0	0
腸管腫瘤	1 (0.8)	0	0
口唇水疱	0	1 (1.4)	0
口唇乾燥	1 (0.8)	0	0
口唇潰瘍	0	1 (1.4)	0
メレナ	1 (0.8)	1 (1.4)	0
口腔内出血	4 (3.1)	1 (1.4)	0
口腔腫脹	1 (0.8)	0	0
口腔内潰瘍形成	9 (7.1)	6 (8.2)	0
悪心	80 (63.0)	47 (64.4)	7 (58.3)
嚥下痛	1 (0.8)	0	1 (8.3)
食道痛	1 (0.8)	0	0
食道炎	2 (1.6)	1 (1.4)	0
口腔挫傷	1 (0.8)	0	0
口腔障害	4 (3.1)	4 (5.5)	0
口腔内痛	2 (1.6)	5 (6.8)	2 (16.7)
口蓋潰瘍	0	1 (1.4)	0

表 4. すべての有害事象（全用量）（M14-358 試験）（続き）

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	ALL SUBJECTS VENETOCLAX + AZA (N = 127) n (%)	ALL SUBJECTS VENETOCLAX + DEC (N = 73) n (%)	DDI VENETOCLAX 400 MG (N = 12) n (%)
耳下腺腫大	1 (0.8)	0	0
歯周病	1 (0.8)	2 (2.7)	0
ひだ舌	0	1 (1.4)	0
肛門周囲痛	3 (2.4)	2 (2.7)	0
直腸炎	1 (0.8)	0	0
直腸出血	3 (2.4)	1 (1.4)	0
直腸病変	2 (1.6)	0	0
レッチング	2 (1.6)	0	0
後腹膜血腫	0	1 (1.4)	0
歯の知覚過敏	1 (0.8)	0	0
小腸閉塞	1 (0.8)	1 (1.4)	0
口内炎	8 (6.3)	8 (11.0)	2 (16.7)
舌水疱形成	0	1 (1.4)	0
舌苔	1 (0.8)	0	0
舌変色	1 (0.8)	0	0
舌障害	1 (0.8)	0	0
舌出血	1 (0.8)	0	0
舌浮腫	1 (0.8)	0	0
舌潰瘍	1 (0.8)	2 (2.7)	0
歯の沈着物	0	1 (1.4)	0
埋伏歯	0	0	1 (8.3)
歯痛	11 (8.7)	7 (9.6)	1 (8.3)
臍ヘルニア	0	2 (2.7)	0
腸の軸捻転	0	0	1 (8.3)
嘔吐	44 (34.6)	26 (35.6)	5 (41.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	113 (89.0)	63 (86.3)	7 (58.3)
医薬品副作用	1 (0.8)	1 (1.4)	0
無力症	17 (13.4)	4 (5.5)	1 (8.3)
カテーテル留置部位内出血	1 (0.8)	0	0
カテーテル留置部位皮膚炎	1 (0.8)	0	0
カテーテル留置部位びらん	0	1 (1.4)	0

表 4. すべての有害事象（全用量）（M14-358 試験）（続き）

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	ALL SUBJECTS VENETOCLAX + AZA (N = 127) n (%)	ALL SUBJECTS VENETOCLAX + DEC (N = 73) n (%)	DDI VENETOCLAX 400 MG (N = 12) n (%)
カテーテル留置部位紅斑	4 (3.1)	1 (1.4)	0
カテーテル留置部位血腫	1 (0.8)	0	0
カテーテル留置部位炎症	2 (1.6)	0	0
カテーテル留置部位疼痛	2 (1.6)	4 (5.5)	0
カテーテル留置部位そう痒感	1 (0.8)	0	0
カテーテル留置部位発疹	2 (1.6)	1 (1.4)	0
カテーテル留置部位関連反応	1 (0.8)	0	0
胸部不快感	1 (0.8)	2 (2.7)	0
胸痛	0	1 (1.4)	0
悪寒	22 (17.3)	15 (20.5)	1 (8.3)
嚢胞	0	1 (1.4)	0
医療機器関連血栓症	3 (2.4)	0	0
顔面浮腫	1 (0.8)	2 (2.7)	0
疲労	45 (35.4)	33 (45.2)	3 (25.0)
歩行障害	4 (3.1)	2 (2.7)	1 (8.3)
全身性浮腫	0	1 (1.4)	1 (8.3)
低体温	1 (0.8)	0	0
治癒不良	0	1 (1.4)	0
炎症	0	1 (1.4)	0
インフルエンザ様疾患	2 (1.6)	2 (2.7)	1 (8.3)
注入部位過敏反応	1 (0.8)	0	0
注入部位刺激感	1 (0.8)	0	0
注入部位疼痛	1 (0.8)	0	0
注入部位反応	1 (0.8)	0	0
注射部位内出血	1 (0.8)	0	0
注射部位不快感	1 (0.8)	0	0
注射部位紅斑	1 (0.8)	0	0
注射部位出血	1 (0.8)	0	0
注射部位疼痛	0	1 (1.4)	0
注射部位反応	8 (6.3)	0	0
限局性浮腫	1 (0.8)	1 (1.4)	0
倦怠感	9 (7.1)	4 (5.5)	0

表 4. すべての有害事象（全用量）（M14-358 試験）（続き）

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	ALL SUBJECTS VENETOCLAX + AZA (N = 127) n (%)	ALL SUBJECTS VENETOCLAX + DEC (N = 73) n (%)	DDI VENETOCLAX 400 MG (N = 12) n (%)
腫瘤	1 (0.8)	1 (1.4)	0
医療機器使用部位刺激感	1 (0.8)	0	0
粘膜の炎症	6 (4.7)	4 (5.5)	1 (8.3)
粘膜潰瘍	1 (0.8)	0	0
多臓器機能不全症候群	5 (3.9)	1 (1.4)	0
小結節	0	1 (1.4)	0
非心臓性胸痛	11 (8.7)	9 (12.3)	0
浮腫	5 (3.9)	1 (1.4)	0
粘膜浮腫	0	1 (1.4)	0
末梢性浮腫	46 (36.2)	25 (34.2)	3 (25.0)
疼痛	12 (9.4)	2 (2.7)	0
末梢腫脹	6 (4.7)	4 (5.5)	0
ポリープ	0	1 (1.4)	0
発熱	35 (27.6)	19 (26.0)	3 (25.0)
突然死	1 (0.8)	0	0
恥骨上痛	1 (0.8)	1 (1.4)	0
腫脹	0	1 (1.4)	0
温度変化不耐症	1 (0.8)	0	0
肝胆道系障害	14 (11.0)	7 (9.6)	0
胆管結石	1 (0.8)	0	0
胆道仙痛	0	1 (1.4)	0
胆嚢炎	1 (0.8)	0	0
急性胆嚢炎	1 (0.8)	0	0
胆石症	3 (2.4)	3 (4.1)	0
肝病変	2 (1.6)	1 (1.4)	0
肝壊死	1 (0.8)	0	0
肝炎	0	1 (1.4)	0
肝腫大	1 (0.8)	0	0
高ビリルビン血症	5 (3.9)	2 (2.7)	0

表 4. すべての有害事象（全用量）（M14-358 試験）（続き）

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	ALL SUBJECTS VENETOCLAX + AZA (N = 127) n (%)	ALL SUBJECTS VENETOCLAX + DEC (N = 73) n (%)	DDI VENETOCLAX 400 MG (N = 12) n (%)
免疫系障害	3 (2.4)	2 (2.7)	1 (8.3)
過敏症	1 (0.8)	2 (2.7)	0
複合アレルギー	0	0	1 (8.3)
季節性アレルギー	2 (1.6)	0	0
感染症および寄生虫症	98 (77.2)	56 (76.7)	10 (83.3)
腹部膿瘍	1 (0.8)	0	0
膿瘍	0	1 (1.4)	0
顎膿瘍	1 (0.8)	0	0
口腔膿瘍	1 (0.8)	0	0
肛門膿瘍	0	1 (1.4)	0
肛門感染	0	1 (1.4)	0
肛門直腸蜂巣炎	1 (0.8)	0	0
細菌性関節炎	0	1 (1.4)	0
感染性関節炎	1 (0.8)	0	0
バチルス性菌血症	1 (0.8)	0	1 (8.3)
菌血症	9 (7.1)	9 (12.3)	2 (16.7)
細菌感染	1 (0.8)	0	0
細菌性敗血症	1 (0.8)	0	0
バルトリン腺膿瘍	1 (0.8)	0	0
乳房膿瘍	1 (0.8)	0	0
乳房蜂巣炎	0	1 (1.4)	0
細気管支炎	1 (0.8)	0	0
気管支炎	1 (0.8)	3 (4.1)	0
気管支肺アスペルギルス症	1 (0.8)	1 (1.4)	0
カンジダ感染	5 (3.9)	1 (1.4)	1 (8.3)
カテーテル留置部位蜂巣炎	1 (0.8)	0	0
カテーテル留置部位感染	2 (1.6)	0	0
蜂巣炎	7 (5.5)	7 (9.6)	1 (8.3)
慢性副鼻腔炎	1 (0.8)	0	0
クロストリジウム性菌血症	2 (1.6)	1 (1.4)	0

表 4. すべての有害事象（全用量）（M14-358 試験）（続き）

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	ALL SUBJECTS VENETOCLAX + AZA (N = 127) n (%)	ALL SUBJECTS VENETOCLAX + DEC (N = 73) n (%)	DDI VENETOCLAX 400 MG (N = 12) n (%)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	3 (2.4)	3 (4.1)	0
クロストリジウム・ディフィシレ感染	3 (2.4)	5 (6.8)	0
結膜炎	0	3 (4.1)	0
ウイルス性結膜炎	1 (0.8)	0	0
コロナウイルス感染	2 (1.6)	1 (1.4)	0
コリネバクテリウム性菌血症	1 (0.8)	0	0
コリネバクテリウム性敗血症	0	1 (1.4)	0
膀胱炎	1 (0.8)	0	0
医療機器関連感染	1 (0.8)	0	0
憩室炎	2 (1.6)	1 (1.4)	0
膿瘡	1 (0.8)	0	0
心内膜炎	1 (0.8)	0	0
子宮内膜炎	1 (0.8)	0	0
エンテロバクター性菌血症	1 (0.8)	1 (1.4)	0
エンテロバクター感染	0	1 (1.4)	0
腸球菌性菌血症	2 (1.6)	2 (2.7)	0
腸球菌感染	2 (1.6)	0	0
感染性小腸結腸炎	0	1 (1.4)	0
大腸菌性菌血症	1 (0.8)	3 (4.1)	0
大腸菌感染	0	1 (1.4)	0
大腸菌性敗血症	0	1 (1.4)	0
大腸菌性尿路感染	1 (0.8)	1 (1.4)	0
毛包炎	5 (3.9)	4 (5.5)	0
真菌血症	0	1 (1.4)	0
真菌感染	2 (1.6)	0	0
真菌性腹膜炎	0	1 (1.4)	0
皮膚真菌感染	1 (0.8)	1 (1.4)	0
せつ	1 (0.8)	1 (1.4)	0
フソバクテリウム感染	0	1 (1.4)	0
胃腸炎	1 (0.8)	0	0
大腸菌性胃腸炎	1 (0.8)	0	1 (8.3)

表 4. すべての有害事象（全用量）（M14-358 試験）（続き）

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	ALL SUBJECTS VENETOCLAX + AZA (N = 127) n (%)	ALL SUBJECTS VENETOCLAX + DEC (N = 73) n (%)	DDI VENETOCLAX 400 MG (N = 12) n (%)
ノロウイルス性胃腸炎	0	1 (1.4)	0
ウイルス性胃腸炎	0	1 (1.4)	0
真菌性性器感染	1 (0.8)	0	0
歯肉炎	0	3 (4.1)	0
肝カンジダ症	0	1 (1.4)	0
帯状疱疹	1 (0.8)	0	0
麦粒腫	2 (1.6)	0	0
膿痂疹	1 (0.8)	0	0
感染	2 (1.6)	0	0
インフルエンザ	2 (1.6)	1 (1.4)	0
クレブシエラ性菌血症	1 (0.8)	1 (1.4)	0
クレブシエラ感染	1 (0.8)	1 (1.4)	0
クレブシエラ性敗血症	1 (0.8)	2 (2.7)	0
喉頭炎	0	1 (1.4)	0
肝膿瘍	1 (0.8)	0	0
限局性感染	3 (2.4)	2 (2.7)	0
下気道感染	1 (0.8)	0	0
肺感染	1 (0.8)	4 (5.5)	0
乳腺炎	1 (0.8)	0	0
ムコール症	1 (0.8)	0	0
粘膜感染	1 (0.8)	0	0
上咽頭炎	6 (4.7)	4 (5.5)	0
好中球減少性敗血症	1 (0.8)	0	0
口腔カンジダ症	5 (3.9)	1 (1.4)	1 (8.3)
口腔ヘルペス	3 (2.4)	1 (1.4)	0
口腔感染	0	0	1 (8.3)
中耳炎	1 (0.8)	0	0
パラインフルエンザウイルス感染	2 (1.6)	1 (1.4)	0
爪囲炎	1 (0.8)	0	0
耳下腺炎	1 (0.8)	0	0
会陰蜂巣炎	1 (0.8)	0	0
歯周炎	1 (0.8)	0	0

表 4. すべての有害事象（全用量）（M14-358 試験）（続き）

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	ALL SUBJECTS VENETOCLAX + AZA (N = 127) n (%)	ALL SUBJECTS VENETOCLAX + DEC (N = 73) n (%)	DDI VENETOCLAX 400 MG (N = 12) n (%)
咽頭炎	1 (0.8)	0	1 (8.3)
毛巣嚢胞	0	1 (1.4)	0
肺炎	36 (28.3)	21 (28.8)	6 (50.0)
細菌性肺炎	0	1 (1.4)	0
真菌性肺炎	5 (3.9)	1 (1.4)	0
ブドウ球菌性肺炎	0	1 (1.4)	0
前立腺感染	0	1 (1.4)	0
シュードモナス性敗血症	1 (0.8)	0	0
肺ノカルジア症	1 (0.8)	0	0
腎盂腎炎	0	1 (1.4)	0
RS ウイルス感染	2 (1.6)	0	0
真菌性気道感染	0	1 (1.4)	0
鼻炎	2 (1.6)	0	0
ライノウイルス感染	2 (1.6)	0	0
陰嚢感染	0	1 (1.4)	0
敗血症	4 (3.1)	6 (8.2)	2 (16.7)
敗血症性ショック	4 (3.1)	3 (4.1)	0
副鼻腔炎	5 (3.9)	2 (2.7)	2 (16.7)
真菌性副鼻腔炎	1 (0.8)	0	0
皮膚カンジダ	1 (0.8)	0	0
皮膚感染	5 (3.9)	2 (2.7)	0
軟部組織感染	1 (0.8)	0	0
ブドウ球菌性菌血症	2 (1.6)	2 (2.7)	0
ブドウ球菌皮膚感染	0	1 (1.4)	0
レンサ球菌性菌血症	3 (2.4)	2 (2.7)	0
足部白癬	0	1 (1.4)	0
扁桃炎	0	1 (1.4)	0
歯膿瘍	1 (0.8)	0	1 (8.3)
歯感染	2 (1.6)	1 (1.4)	0
上気道感染	10 (7.9)	7 (9.6)	0
尿路感染	16 (12.6)	9 (12.3)	2 (16.7)
尿路性敗血症	0	1 (1.4)	0

表 4. すべての有害事象（全用量）（M14-358 試験）（続き）

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	ALL SUBJECTS VENETOCLAX + AZA (N = 127) n (%)	ALL SUBJECTS VENETOCLAX + DEC (N = 73) n (%)	DDI VENETOCLAX 400 MG (N = 12) n (%)
血管デバイス感染	1 (0.8)	1 (1.4)	0
ウイルス性上気道感染	1 (0.8)	0	0
女性外陰部蜂巣炎	0	1 (1.4)	0
外陰部腟カンジダ症	1 (0.8)	0	0
外陰腟真菌感染	1 (0.8)	0	0
創傷感染	0	1 (1.4)	0
傷害、中毒および処置合併症	57 (44.9)	36 (49.3)	6 (50.0)
アレルギー性輸血反応	10 (7.9)	5 (6.8)	2 (16.7)
動物咬傷	3 (2.4)	0	0
節足動物咬傷	0	2 (2.7)	0
挫傷	15 (11.8)	11 (15.1)	0
眼瞼挫傷	1 (0.8)	0	0
顔面骨骨折	0	0	1 (8.3)
転倒	21 (16.5)	5 (6.8)	2 (16.7)
頭部損傷	0	1 (1.4)	0
股関節部骨折	2 (1.6)	0	0
切開部位紅斑	0	1 (1.4)	0
切開部位出血	1 (0.8)	0	0
切開部位痛	0	1 (1.4)	0
瘢痕ヘルニア	1 (0.8)	0	0
注入に伴う反応	1 (0.8)	0	0
注射に伴う反応	1 (0.8)	0	0
裂傷	1 (0.8)	3 (4.1)	1 (8.3)
靭帯捻挫	1 (0.8)	0	0
四肢損傷	2 (1.6)	4 (5.5)	0
腰椎骨折	0	1 (1.4)	0
肉離れ	1 (0.8)	4 (5.5)	0
過量投与	1 (0.8)	0	0
処置後出血	1 (0.8)	0	0
術後創合併症	0	1 (1.4)	0
処置に対する不安	1 (0.8)	0	0

表 4. すべての有害事象（全用量）（M14-358 試験）（続き）

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	ALL SUBJECTS VENETOCLAX + AZA (N = 127) n (%)	ALL SUBJECTS VENETOCLAX + DEC (N = 73) n (%)	DDI VENETOCLAX 400 MG (N = 12) n (%)
処置合併症	1 (0.8)	0	0
処置による高血圧	0	1 (1.4)	0
処置による低血圧	0	1 (1.4)	0
処置による疼痛	4 (3.1)	8 (11.0)	1 (8.3)
橈骨骨折	0	1 (1.4)	0
肋骨骨折	0	1 (1.4)	1 (8.3)
交通事故	1 (0.8)	1 (1.4)	0
皮膚擦過傷	3 (2.4)	2 (2.7)	0
皮膚創傷	0	0	1 (8.3)
くも膜下出血	0	1 (1.4)	0
硬膜下血腫	1 (0.8)	0	0
腱断裂	0	1 (1.4)	0
熱傷	1 (0.8)	1 (1.4)	0
歯牙破折	2 (1.6)	0	0
輸血反応	4 (3.1)	0	0
血管確保合併症	2 (1.6)	5 (6.8)	0
血管確保部位挫傷	1 (0.8)	0	0
血管確保部位出血	1 (0.8)	0	0
創傷	2 (1.6)	0	0
創傷出血	0	1 (1.4)	0
創部分泌	1 (0.8)	0	0
手首関節骨折	1 (0.8)	0	0
臨床検査	97 (76.4)	52 (71.2)	11 (91.7)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1 (0.8)	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	8 (6.3)	9 (12.3)	1 (8.3)
アミラーゼ増加	1 (0.8)	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	14 (11.0)	6 (8.2)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	5 (3.9)	5 (6.8)	0
血中ビリルビン増加	10 (7.9)	10 (13.7)	1 (8.3)

表 4. すべての有害事象（全用量）（M14-358 試験）（続き）

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	ALL SUBJECTS VENETOCLAX + AZA (N = 127) n (%)	ALL SUBJECTS VENETOCLAX + DEC (N = 73) n (%)	DDI VENETOCLAX 400 MG (N = 12) n (%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.8)	0	0
血中クレアチニン減少	1 (0.8)	0	0
血中クレアチニン増加	14 (11.0)	6 (8.2)	1 (8.3)
血中乳酸増加	2 (1.6)	0	0
血中マグネシウム減少	0	3 (4.1)	0
血中リン増加	0	1 (1.4)	0
血中尿素増加	1 (0.8)	0	0
血中尿酸増加	1 (0.8)	0	0
尿中血陽性	0	0	1 (8.3)
呼吸音異常	1 (0.8)	0	0
心雑音	3 (2.4)	0	0
クロストリジウム検査陽性	2 (1.6)	1 (1.4)	0
駆出率減少	2 (1.6)	1 (1.4)	0
心電図 QT 延長	4 (3.1)	1 (1.4)	0
胃内容物潜血陽性	0	1 (1.4)	0
胃内 pH 低下	1 (0.8)	0	0
心拍数不整	1 (0.8)	0	0
国際標準比増加	1 (0.8)	0	0
リパーゼ増加	1 (0.8)	0	0
肝機能検査異常	0	1 (1.4)	0
肝機能検査値上昇	0	1 (1.4)	0
リンパ球数減少	3 (2.4)	3 (4.1)	4 (33.3)
好中球数減少	33 (26.0)	20 (27.4)	4 (33.3)
血小板数減少	37 (29.1)	24 (32.9)	5 (41.7)
プロテウス検査陽性	0	1 (1.4)	0
呼吸数増加	1 (0.8)	1 (1.4)	0
トロポニン増加	3 (2.4)	0	0
体重減少	20 (15.7)	8 (11.0)	2 (16.7)
体重増加	2 (1.6)	3 (4.1)	0
白血球数減少	42 (33.1)	26 (35.6)	7 (58.3)

表 4. すべての有害事象（全用量）（M14-358 試験）（続き）

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	ALL SUBJECTS VENETOCLAX + AZA (N = 127) n (%)	ALL SUBJECTS VENETOCLAX + DEC (N = 73) n (%)	DDI VENETOCLAX 400 MG (N = 12) n (%)
代謝および栄養障害	98 (77.2)	63 (86.3)	12 (100)
高クロール血性アシドーシス	1 (0.8)	0	0
悪液質	0	2 (2.7)	0
食欲減退	41 (32.3)	28 (38.4)	4 (33.3)
脱水	9 (7.1)	11 (15.1)	1 (8.3)
糖尿病	0	1 (1.4)	0
成長障害	3 (2.4)	2 (2.7)	0
水分過負荷	19 (15.0)	12 (16.4)	4 (33.3)
体液貯留	3 (2.4)	6 (8.2)	0
痛風	5 (3.9)	1 (1.4)	0
高カルシウム血症	1 (0.8)	0	0
高血糖	9 (7.1)	6 (8.2)	0
高カリウム血症	6 (4.7)	8 (11.0)	1 (8.3)
高脂血症	1 (0.8)	1 (1.4)	0
高マグネシウム血症	1 (0.8)	1 (1.4)	0
高ナトリウム血症	1 (0.8)	1 (1.4)	1 (8.3)
過食	0	1 (1.4)	0
高リン酸塩血症	8 (6.3)	14 (19.2)	4 (33.3)
高トリグリセリド血症	1 (0.8)	0	0
高尿酸血症	3 (2.4)	6 (8.2)	1 (8.3)
血液量増加症	3 (2.4)	0	2 (16.7)
低アルブミン血症	6 (4.7)	5 (6.8)	4 (33.3)
低カルシウム血症	9 (7.1)	5 (6.8)	4 (33.3)
低血糖	1 (0.8)	2 (2.7)	1 (8.3)
低カリウム血症	44 (34.6)	32 (43.8)	8 (66.7)
低マグネシウム血症	15 (11.8)	21 (28.8)	7 (58.3)
低ナトリウム血症	9 (7.1)	3 (4.1)	1 (8.3)
過小食	1 (0.8)	0	0
低リン酸血症	30 (23.6)	8 (11.0)	0
低尿酸血症	1 (0.8)	0	0
鉄過剰	0	1 (1.4)	1 (8.3)
乳酸アシドーシス	2 (1.6)	0	0

表 4. すべての有害事象（全用量）（M14-358 試験）（続き）

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	ALL SUBJECTS VENETOCLAX + AZA (N = 127) n (%)	ALL SUBJECTS VENETOCLAX + DEC (N = 73) n (%)	DDI VENETOCLAX 400 MG (N = 12) n (%)
栄養障害	6 (4.7)	0	1 (8.3)
代謝性アシドーシス	1 (0.8)	0	0
ビタミン B12 欠乏	2 (1.6)	0	0
ビタミン D 欠乏	3 (2.4)	0	1 (8.3)
筋骨格系および結合組織障害	72 (56.7)	47 (64.4)	7 (58.3)
関節痛	24 (18.9)	15 (20.5)	3 (25.0)
背部痛	19 (15.0)	12 (16.4)	1 (8.3)
骨痛	4 (3.1)	8 (11.0)	1 (8.3)
骨腫脹	0	1 (1.4)	0
滑液包炎	1 (0.8)	1 (1.4)	0
ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	1 (0.8)	0	0
側腹部痛	2 (1.6)	2 (2.7)	0
出血性関節症	1 (0.8)	0	0
関節硬直	0	1 (1.4)	0
関節腫脹	4 (3.1)	0	0
四肢不快感	1 (0.8)	0	0
腰部脊柱管狭窄症	0	1 (1.4)	0
運動性低下	0	1 (1.4)	0
筋痙縮	5 (3.9)	2 (2.7)	0
筋緊張	1 (0.8)	0	0
筋力低下	7 (5.5)	5 (6.8)	1 (8.3)
筋骨格系胸痛	2 (1.6)	4 (5.5)	0
筋骨格障害	1 (0.8)	0	0
筋骨格痛	13 (10.2)	8 (11.0)	1 (8.3)
筋骨格硬直	0	2 (2.7)	1 (8.3)
筋肉痛	6 (4.7)	6 (8.2)	0
筋炎	0	2 (2.7)	0
頚部痛	7 (5.5)	8 (11.0)	1 (8.3)
変形性関節症	0	0	1 (8.3)
骨減少症	0	1 (1.4)	0

表 4. すべての有害事象（全用量）（M14-358 試験）（続き）

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	ALL SUBJECTS VENETOCLAX + AZA (N = 127) n (%)	ALL SUBJECTS VENETOCLAX + DEC (N = 73) n (%)	DDI VENETOCLAX 400 MG (N = 12) n (%)
骨硬化症	1 (0.8)	0	0
四肢痛	19 (15.0)	10 (13.7)	2 (16.7)
顎痛	5 (3.9)	1 (1.4)	0
関節リウマチ	0	1 (1.4)	0
肩回旋筋腱板症候群	0	1 (1.4)	0
側弯症	0	1 (1.4)	0
軟部組織腫瘤	0	1 (1.4)	0
変形性脊椎症	1 (0.8)	0	0
腱障害	1 (0.8)	1 (1.4)	0
腱痛	2 (1.6)	1 (1.4)	0
腱炎	1 (0.8)	1 (1.4)	0
弾発指	0	1 (1.4)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	3 (2.4)	12 (16.4)	1 (8.3)
アクロコルドン	0	1 (1.4)	0
基底細胞癌	0	3 (4.1)	0
中枢神経系白血病	1 (0.8)	0	0
緑色腫	0	1 (1.4)	0
乳房乳管内乳頭状腫瘍	0	1 (1.4)	0
皮膚白血病	1 (0.8)	0	0
脂肪腫	0	1 (1.4)	0
悪性黒色腫	0	1 (1.4)	0
悪性新生物進行	1 (0.8)	3 (4.1)	1 (8.3)
髄膜腫	0	1 (1.4)	0
扁平上皮癌	0	1 (1.4)	0
皮膚有棘細胞癌	1 (0.8)	2 (2.7)	0
神経系障害	81 (63.8)	46 (63.0)	8 (66.7)
アカシジア	0	1 (1.4)	0
異痛症	1 (0.8)	0	0
健忘	2 (1.6)	1 (1.4)	1 (8.3)

表 4. すべての有害事象（全用量）（M14-358 試験）（続き）

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	ALL SUBJECTS VENETOCLAX + AZA (N = 127) n (%)	ALL SUBJECTS VENETOCLAX + DEC (N = 73) n (%)	DDI VENETOCLAX 400 MG (N = 12) n (%)
失語症	1 (0.8)	0	0
固定姿勢保持困難	1 (0.8)	0	0
運動失調	1 (0.8)	0	0
平衡障害	1 (0.8)	0	0
脳幹梗塞	1 (0.8)	0	0
灼熱感	1 (0.8)	0	1 (8.3)
頚動脈硬化症	1 (0.8)	0	0
頚動脈狭窄	1 (0.8)	0	0
小脳梗塞	1 (0.8)	0	0
脳血腫	1 (0.8)	0	0
虚血性脳小血管疾患	1 (0.8)	0	0
脳血管発作	2 (1.6)	0	1 (8.3)
認知障害	2 (1.6)	0	0
注意力障害	1 (0.8)	1 (1.4)	0
浮動性めまい	36 (28.3)	23 (31.5)	5 (41.7)
体位性めまい	1 (0.8)	0	0
頭部下垂症候群	1 (0.8)	0	0
構語障害	1 (0.8)	0	0
味覚異常	14 (11.0)	4 (5.5)	0
塞栓性脳卒中	0	1 (1.4)	0
中毒性脳炎	1 (0.8)	0	0
脳症	0	2 (2.7)	0
顔面麻痺	0	1 (1.4)	0
顔面不全麻痺	1 (0.8)	0	0
頭蓋内出血	1 (0.8)	0	1 (8.3)
出血性卒中	1 (0.8)	0	0
頭部不快感	0	1 (1.4)	0
頭痛	29 (22.8)	20 (27.4)	1 (8.3)
不全片麻痺	0	1 (1.4)	0
肝性脳症	1 (0.8)	0	0
過眠症	2 (1.6)	0	1 (8.3)
感覚鈍麻	4 (3.1)	1 (1.4)	0

表 4. すべての有害事象（全用量）（M14-358 試験）（続き）

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	ALL SUBJECTS VENETOCLAX + AZA (N = 127) n (%)	ALL SUBJECTS VENETOCLAX + DEC (N = 73) n (%)	DDI VENETOCLAX 400 MG (N = 12) n (%)
第 3 脳神経障害	0	1 (1.4)	0
虚血性脳卒中	1 (0.8)	0	0
第 4 脳神経麻痺	1 (0.8)	0	0
嗜眠	4 (3.1)	3 (4.1)	0
記憶障害	2 (1.6)	1 (1.4)	1 (8.3)
代謝性脳症	1 (0.8)	0	0
重症筋無力症	1 (0.8)	1 (1.4)	0
ミオクローヌス	1 (0.8)	0	0
神経痛	1 (0.8)	1 (1.4)	0
末梢性ニューロパチー	8 (6.3)	1 (1.4)	0
神経毒性	1 (0.8)	0	0
錯感覚	5 (3.9)	3 (4.1)	0
パーキンソニズム	0	0	1 (8.3)
末梢性感覚ニューロパチー	2 (1.6)	0	0
腓骨神経麻痺	1 (0.8)	0	1 (8.3)
失神寸前の状態	6 (4.7)	4 (5.5)	1 (8.3)
下肢静止不能症候群	1 (0.8)	0	0
坐骨神経痛	2 (1.6)	1 (1.4)	0
発作様現象	0	1 (1.4)	0
傾眠	5 (3.9)	3 (4.1)	1 (8.3)
失神	5 (3.9)	3 (4.1)	0
中毒性脳症	1 (0.8)	0	0
振戦	1 (0.8)	5 (6.8)	1 (8.3)
声帯麻痺	0	1 (1.4)	0
製品の問題	1 (0.8)	0	0
医療機器位置異常	1 (0.8)	0	0
精神障害	56 (44.1)	43 (58.9)	7 (58.3)
不安を伴う適応障害	0	1 (1.4)	0
激越	1 (0.8)	4 (5.5)	0
不安	18 (14.2)	16 (21.9)	1 (8.3)

表 4. すべての有害事象（全用量）（M14-358 試験）（続き）

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	ALL SUBJECTS VENETOCLAX + AZA (N = 127) n (%)	ALL SUBJECTS VENETOCLAX + DEC (N = 73) n (%)	DDI VENETOCLAX 400 MG (N = 12) n (%)
錯乱状態	14 (11.0)	6 (8.2)	2 (16.7)
譫妄	9 (7.1)	3 (4.1)	0
うつ病	11 (8.7)	10 (13.7)	1 (8.3)
失見当識	1 (0.8)	1 (1.4)	1 (8.3)
幻覚	2 (1.6)	0	0
不眠症	22 (17.3)	19 (26.0)	3 (25.0)
易刺激性	0	1 (1.4)	0
精神状態変化	7 (5.5)	4 (5.5)	1 (8.3)
気分変化	0	1 (1.4)	0
睡眠障害	0	1 (1.4)	0
脱線思考	1 (0.8)	0	0
腎および尿路障害	37 (29.1)	24 (32.9)	5 (41.7)
急性腎障害	16 (12.6)	7 (9.6)	1 (8.3)
膀胱痙縮	3 (2.4)	0	0
着色尿	0	2 (2.7)	0
慢性腎臓病	1 (0.8)	1 (1.4)	0
出血性膀胱炎	1 (0.8)	0	0
排尿困難	9 (7.1)	3 (4.1)	1 (8.3)
血尿	7 (5.5)	3 (4.1)	0
緊張性膀胱	1 (0.8)	0	0
尿意切迫	1 (0.8)	2 (2.7)	0
ネフローゼ症候群	1 (0.8)	0	0
頻尿	6 (4.7)	5 (6.8)	3 (25.0)
多尿	0	1 (1.4)	0
蛋白尿	1 (0.8)	0	0
腎嚢胞	1 (0.8)	0	0
腎不全	0	1 (1.4)	0
腎機能障害	0	2 (2.7)	0
腎腫瘤	1 (0.8)	0	0
尿失禁	8 (6.3)	5 (6.8)	1 (8.3)
尿閉	8 (6.3)	4 (5.5)	0

表 4. すべての有害事象（全用量）（M14-358 試験）（続き）

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	ALL SUBJECTS VENETOCLAX + AZA (N = 127) n (%)	ALL SUBJECTS VENETOCLAX + DEC (N = 73) n (%)	DDI VENETOCLAX 400 MG (N = 12) n (%)
尿臭異常	1 (0.8)	1 (1.4)	0
生殖系および乳房障害	13 (10.2)	6 (8.2)	0
良性前立腺肥大症	2 (1.6)	0	0
乳房腫瘤	0	1 (1.4)	0
女性化乳房	1 (0.8)	0	0
卵巣嚢胞	1 (0.8)	1 (1.4)	0
骨盤液貯留	0	1 (1.4)	0
陰茎紅斑	1 (0.8)	0	0
陰茎出血	1 (0.8)	0	0
会陰痛	0	1 (1.4)	0
前立腺腫大	1 (0.8)	0	0
陰嚢紅斑	1 (0.8)	0	0
陰嚢血瘤	1 (0.8)	0	0
陰嚢浮腫	1 (0.8)	0	0
性機能不全	0	1 (1.4)	0
子宮腟脱	0	1 (1.4)	0
腟出血	1 (0.8)	2 (2.7)	0
外陰腟痛	0	2 (2.7)	0
外陰腟そう痒症	1 (0.8)	0	0
外陰腟発疹	1 (0.8)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	101 (79.5)	58 (79.5)	9 (75.0)
急性肺水腫	1 (0.8)	1 (1.4)	0
急性呼吸窮迫症候群	1 (0.8)	0	0
急性呼吸不全	2 (1.6)	1 (1.4)	1 (8.3)
無呼吸	0	1 (1.4)	0
無気肺	3 (2.4)	4 (5.5)	0
気管支拡張症	1 (0.8)	0	0
慢性閉塞性肺疾患	0	1 (1.4)	0
咳嗽	30 (23.6)	25 (34.2)	2 (16.7)
咽頭知覚不全	0	1 (1.4)	0

表 4. すべての有害事象（全用量）（M14-358 試験）（続き）

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	ALL SUBJECTS VENETOCLAX + AZA (N = 127) n (%)	ALL SUBJECTS VENETOCLAX + DEC (N = 73) n (%)	DDI VENETOCLAX 400 MG (N = 12) n (%)
発声障害	3 (2.4)	0	1 (8.3)
呼吸困難	35 (27.6)	14 (19.2)	0
労作性呼吸困難	5 (3.9)	1 (1.4)	0
発作性夜間呼吸困難	0	1 (1.4)	0
鼻出血	23 (18.1)	12 (16.4)	1 (8.3)
喀血	5 (3.9)	2 (2.7)	1 (8.3)
低酸素症	16 (12.6)	7 (9.6)	1 (8.3)
特発性肺線維症	1 (0.8)	0	0
喉頭の炎症	0	1 (1.4)	0
肺硬化	2 (1.6)	0	0
肺障害	1 (0.8)	0	0
鼻閉	8 (6.3)	8 (11.0)	0
鼻乾燥	0	1 (1.4)	0
鼻粘膜潰瘍	1 (0.8)	0	0
口腔咽頭痛	11 (8.7)	13 (17.8)	2 (16.7)
起坐呼吸	1 (0.8)	0	0
副鼻腔不快感	0	1 (1.4)	0
副鼻腔分泌過多	0	1 (1.4)	0
咽頭潰瘍	2 (1.6)	0	0
胸水	19 (15.0)	8 (11.0)	0
胸膜痛	2 (1.6)	1 (1.4)	0
誤嚥性肺炎	1 (0.8)	0	0
肺臓炎	0	1 (1.4)	0
湿性咳嗽	11 (8.7)	2 (2.7)	1 (8.3)
肺うっ血	1 (0.8)	0	0
肺塞栓症	1 (0.8)	0	0
肺高血圧症	0	1 (1.4)	0
肺腫瘤	2 (1.6)	0	0
肺水腫	8 (6.3)	3 (4.1)	1 (8.3)
ラ音	2 (1.6)	0	0
呼吸停止	0	1 (1.4)	0
呼吸窮迫	1 (0.8)	1 (1.4)	1 (8.3)

表 4. すべての有害事象（全用量）（M14-358 試験）（続き）

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	ALL SUBJECTS VENETOCLAX + AZA (N = 127) n (%)	ALL SUBJECTS VENETOCLAX + DEC (N = 73) n (%)	DDI VENETOCLAX 400 MG (N = 12) n (%)
呼吸不全	4 (3.1)	5 (6.8)	0
鼻漏	16 (12.6)	8 (11.0)	0
副鼻腔うっ血	1 (0.8)	3 (4.1)	0
副鼻腔障害	1 (0.8)	1 (1.4)	0
副鼻腔痛	0	2 (2.7)	1 (8.3)
くしゃみ	1 (0.8)	0	0
頻呼吸	3 (2.4)	4 (5.5)	0
咽喉刺激感	2 (1.6)	0	0
上気道うっ血	0	0	1 (8.3)
上気道咳症候群	6 (4.7)	3 (4.1)	1 (8.3)
喘鳴	6 (4.7)	1 (1.4)	0
皮膚および皮下組織障害	79 (62.2)	42 (57.5)	7 (58.3)
光線角化症	1 (0.8)	2 (2.7)	0
急性熱性好中球性皮膚症	3 (2.4)	0	0
脱毛症	2 (1.6)	2 (2.7)	0
水疱	0	2 (2.7)	0
血性水疱	1 (0.8)	1 (1.4)	0
褥瘡性潰瘍	3 (2.4)	0	0
皮膚炎	1 (0.8)	0	0
ざ瘡様皮膚炎	0	1 (1.4)	0
水疱性皮膚炎	1 (0.8)	1 (1.4)	0
接触皮膚炎	0	1 (1.4)	0
全身性剥脱性皮膚炎	1 (0.8)	0	0
皮膚乾燥	7 (5.5)	6 (8.2)	0
斑状出血	9 (7.1)	6 (8.2)	0
湿疹	2 (1.6)	0	0
紅斑	7 (5.5)	2 (2.7)	0
多形紅斑	0	2 (2.7)	0
結節性紅斑	0	1 (1.4)	0
毛髪変色	1 (0.8)	0	0
多汗症	2 (1.6)	1 (1.4)	0

表 4. すべての有害事象（全用量）（M14-358 試験）（続き）

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	ALL SUBJECTS VENETOCLAX + AZA (N = 127) n (%)	ALL SUBJECTS VENETOCLAX + DEC (N = 73) n (%)	DDI VENETOCLAX 400 MG (N = 12) n (%)
硬化性苔癬	1 (0.8)	0	0
好中球性皮膚症	1 (0.8)	0	0
寝汗	7 (5.5)	1 (1.4)	0
爪破損	1 (0.8)	0	0
皮膚疼痛	2 (1.6)	0	0
手掌紅斑	0	1 (1.4)	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	0	1 (1.4)	0
丘疹	0	1 (1.4)	0
点状出血	12 (9.4)	4 (5.5)	0
そう痒症	15 (11.8)	3 (4.1)	2 (16.7)
全身性そう痒症	3 (2.4)	0	0
乾癬	2 (1.6)	0	0
紫斑	3 (2.4)	2 (2.7)	0
発疹	22 (17.3)	13 (17.8)	4 (33.3)
紅斑性皮疹	3 (2.4)	1 (1.4)	0
毛孔性皮疹	2 (1.6)	0	0
全身性皮疹	1 (0.8)	0	0
斑状皮疹	4 (3.1)	2 (2.7)	0
斑状丘疹状皮疹	8 (6.3)	3 (4.1)	0
丘疹性皮疹	1 (0.8)	1 (1.4)	1 (8.3)
そう痒性皮疹	1 (0.8)	3 (4.1)	0
酒さ	0	2 (2.7)	0
痂皮	0	1 (1.4)	0
皮膚びらん	1 (0.8)	0	0
皮膚亀裂	1 (0.8)	0	0
皮膚色素過剰	1 (0.8)	0	0
皮膚刺激	3 (2.4)	0	0
皮膚病変	8 (6.3)	8 (11.0)	0
皮膚腫瘤	0	2 (2.7)	0
皮膚壊死	0	1 (1.4)	0
皮膚潰瘍	2 (1.6)	0	0
うっ滞性皮膚炎	1 (0.8)	1 (1.4)	0

表 4. すべての有害事象（全用量）（M14-358 試験）（続き）

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	ALL SUBJECTS VENETOCLAX + AZA (N = 127) n (%)	ALL SUBJECTS VENETOCLAX + DEC (N = 73) n (%)	DDI VENETOCLAX 400 MG (N = 12) n (%)
顔面腫脹	0	1 (1.4)	0
蕁麻疹	5 (3.9)	1 (1.4)	0
血管障害	50 (39.4)	34 (46.6)	4 (33.3)
大動脈瘤	0	1 (1.4)	0
動脈硬化症	0	1 (1.4)	0
深部静脈血栓症	8 (6.3)	6 (8.2)	0
塞栓症	2 (1.6)	1 (1.4)	1 (8.3)
潮紅	0	1 (1.4)	0
血腫	1 (0.8)	2 (2.7)	0
ほてり	2 (1.6)	0	0
高血圧	16 (12.6)	11 (15.1)	1 (8.3)
低血圧	24 (18.9)	21 (28.8)	2 (16.7)
血液量減少性ショック	0	1 (1.4)	0
リンパ浮腫	0	1 (1.4)	0
起立性低血圧	4 (3.1)	2 (2.7)	0
蒼白	2 (1.6)	0	0
鎖骨下静脈血栓症	0	0	1 (8.3)
血栓性静脈炎	1 (0.8)	0	0
血栓症	0	1 (1.4)	0
静脈瘤	1 (0.8)	0	0
静脈血栓症	1 (0.8)	0	0

AZA = AZACITIDINE. DEC = DECITABINE. DDI = DRUG DRUG INTERACTION: VENETOCLAX 400 MG + DECI TABINE + POSACONAZOLE.

NOTE: SUBJECTS ARE COUNTED ONCE IN EACH ENTRY, REGARDLESS OF THE NUMBER OF EVENTS THEY MAY HAVE HAD.

相互参照：M14-358 CSR TABLE 14.3__1.2.1.3

表 5. ベネトクラクスとの因果関係「関連あり」の有害事象（アザシチジンとの併用）（M14-358 試験）

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	VENETOCLAX 400 MG + AZA (N = 84) n (%)	VENETOCLAX 800 MG + AZA (N = 37) n (%)	VENETOCLAX 1200 MG + AZA (N = 6) n (%)
ANY ADVERSE EVENT	76 (90.5)	34 (91.9)	6 (100)
血液およびリンパ系障害	34 (40.5)	17 (45.9)	5 (83.3)
貧血	18 (21.4)	3 (8.1)	0
発熱性好中球減少症	11 (13.1)	7 (18.9)	1 (16.7)
白血球減少症	1 (1.2)	1 (2.7)	0
好中球減少症	11 (13.1)	7 (18.9)	1 (16.7)
汎血球減少症	0	0	1 (16.7)
血小板減少症	15 (17.9)	7 (18.9)	3 (50.0)
心臓障害	3 (3.6)	1 (2.7)	0
心房細動	2 (2.4)	1 (2.7)	0
動悸	1 (1.2)	0	0
耳および迷路障害	1 (1.2)	0	0
回転性めまい	1 (1.2)	0	0
胃腸障害	52 (61.9)	17 (45.9)	3 (50.0)
腹部不快感	0	2 (5.4)	0
腹痛	3 (3.6)	1 (2.7)	0
下腹部痛	1 (1.2)	0	0
上腹部痛	1 (1.2)	0	0
アフタ性潰瘍	1 (1.2)	0	0
大腸炎	1 (1.2)	0	0
便秘	12 (14.3)	1 (2.7)	0
下痢	20 (23.8)	5 (13.5)	1 (16.7)
口内乾燥	3 (3.6)	0	0
消化不良	1 (1.2)	2 (5.4)	1 (16.7)
嚥下障害	1 (1.2)	0	0
鼓腸	1 (1.2)	0	0
胃腸出血	1 (1.2)	0	0

表 5. ベネトクラクスとの因果関係「関連あり」の有害事象（アザシチジンとの併用）（M14-358 試験）（続き）

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	VENETOCLAX 400 MG + AZA (N = 84) n (%)	VENETOCLAX 800 MG + AZA (N = 37) n (%)	VENETOCLAX 1200 MG + AZA (N = 6) n (%)
歯肉出血	0	1 (2.7)	0
麻痺性イレウス	1 (1.2)	0	0
口腔内潰瘍形成	1 (1.2)	1 (2.7)	0
悪心	37 (44.0)	13 (35.1)	1 (16.7)
食道痛	0	1 (2.7)	0
口腔障害	1 (1.2)	0	0
肛門周囲痛	1 (1.2)	0	0
直腸炎	0	0	1 (16.7)
直腸病変	0	1 (2.7)	0
口内炎	2 (2.4)	0	0
舌障害	1 (1.2)	0	0
嘔吐	19 (22.6)	4 (10.8)	1 (16.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	26 (31.0)	12 (32.4)	2 (33.3)
無力症	6 (7.1)	1 (2.7)	0
カテーテル留置部位発疹	1 (1.2)	0	0
悪寒	3 (3.6)	1 (2.7)	0
顔面浮腫	1 (1.2)	0	0
疲労	18 (21.4)	9 (24.3)	2 (33.3)
注入部位刺激感	0	1 (2.7)	0
倦怠感	1 (1.2)	0	0
粘膜の炎症	2 (2.4)	1 (2.7)	0
粘膜潰瘍	1 (1.2)	0	0
多臓器機能不全症候群	1 (1.2)	0	0
非心臓性胸痛	1 (1.2)	0	0
末梢性浮腫	2 (2.4)	0	0
発熱	6 (7.1)	2 (5.4)	0
突然死	1 (1.2)	0	0
肝胆道系障害	2 (2.4)	0	0
高ビリルビン血症	2 (2.4)	0	0

表 5. ベネトクラクスとの因果関係「関連あり」の有害事象（アザシチジンとの併用）（M14-358 試験）（続き）

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	VENETOCLAX 400 MG + AZA (N = 84) n	(%)	VENETOCLAX 800 MG + AZA (N = 37) n	(%)	VENETOCLAX 1200 MG + AZA (N = 6) n	(%)
感染症および寄生虫症	18	(21.4)	11	(29.7)	2	(33.3)
腹部膿瘍	1	(1.2)	0		0	
顎膿瘍	1	(1.2)	0		0	
肛門直腸蜂巣炎	1	(1.2)	0		0	
バチルス性菌血症	0		1	(2.7)	0	
菌血症	1	(1.2)	1	(2.7)	0	
カンジダ感染	2	(2.4)	2	(5.4)	0	
蜂巣炎	1	(1.2)	0		0	
膿瘡	1	(1.2)	0		0	
心内膜炎	1	(1.2)	0		0	
大腸菌性菌血症	1	(1.2)	0		0	
大腸菌性尿路感染	0		1	(2.7)	0	
毛包炎	0		0		1	(16.7)
真菌感染	0		1	(2.7)	0	
クレブシエラ性敗血症	0		1	(2.7)	0	
粘膜感染	0		1	(2.7)	0	
上咽頭炎	1	(1.2)	0		0	
好中球減少性敗血症	0		1	(2.7)	0	
口腔カンジダ症	0		1	(2.7)	0	
パラインフルエンザウイルス感染	1	(1.2)	0		0	
肺炎	7	(8.3)	2	(5.4)	0	
真菌性肺炎	1	(1.2)	0		0	
シュードモナス性敗血症	0		1	(2.7)	0	
肺ノカルジア症	1	(1.2)	0		0	
敗血症	1	(1.2)	0		1	(16.7)
ブドウ球菌性菌血症	1	(1.2)	0		0	
尿路感染	2	(2.4)	0		0	
ウイルス性上気道感染	1	(1.2)	0		0	
傷害、中毒および処置合併症	3	(3.6)	1	(2.7)	0	
挫傷	1	(1.2)	1	(2.7)	0	

表 5. ベネトクラクスとの因果関係「関連あり」の有害事象（アザシチジンとの併用）（M14-358 試験）（続き）

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	VENETOCLAX 400 MG + AZA (N = 84) n (%)	VENETOCLAX 800 MG + AZA (N = 37) n (%)	VENETOCLAX 1200 MG + AZA (N = 6) n (%)
眼瞼挫傷	1 (1.2)	0	0
転倒	1 (1.2)	0	0
臨床検査	50 (59.5)	20 (54.1)	3 (50.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.2)	1 (2.7)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (3.6)	2 (5.4)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (1.2)	0	0
血中ビリルビン増加	2 (2.4)	1 (2.7)	0
血中クレアチニン増加	2 (2.4)	0	0
血中尿酸増加	0	1 (2.7)	0
胃内 pH 低下	1 (1.2)	0	0
心拍数不整	1 (1.2)	0	0
リンパ球数減少	0	2 (5.4)	0
好中球数減少	23 (27.4)	7 (18.9)	2 (33.3)
血小板数減少	23 (27.4)	8 (21.6)	1 (16.7)
体重減少	5 (6.0)	0	1 (16.7)
白血球数減少	26 (31.0)	12 (32.4)	1 (16.7)
代謝および栄養障害	18 (21.4)	10 (27.0)	2 (33.3)
食欲減退	10 (11.9)	9 (24.3)	2 (33.3)
水分過負荷	1 (1.2)	0	0
痛風	4 (4.8)	0	0
高カリウム血症	0	2 (5.4)	0
高リン酸塩血症	2 (2.4)	1 (2.7)	0
高尿酸血症	1 (1.2)	0	0
低カルシウム血症	2 (2.4)	1 (2.7)	0
低カリウム血症	0	0	1 (16.7)
低マグネシウム血症	1 (1.2)	0	0
過小食	0	1 (2.7)	0
低リン酸血症	2 (2.4)	0	0

表 5. ベネトクラクスとの因果関係「関連あり」の有害事象（アザシチジンとの併用）（M14-358 試験）（続き）

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	VENETOCLAX 400 MG + AZA (N = 84) n (%)	VENETOCLAX 800 MG + AZA (N = 37) n (%)	VENETOCLAX 1200 MG + AZA (N = 6) n (%)
栄養障害	1 (1.2)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	3 (3.6)	1 (2.7)	0
筋力低下	1 (1.2)	0	0
筋骨格系胸痛	1 (1.2)	0	0
四肢痛	1 (1.2)	1 (2.7)	0
神経系障害	15 (17.9)	5 (13.5)	2 (33.3)
灼熱感	1 (1.2)	0	0
浮動性めまい	3 (3.6)	2 (5.4)	0
味覚異常	9 (10.7)	1 (2.7)	1 (16.7)
頭痛	2 (2.4)	1 (2.7)	1 (16.7)
嗜眠	1 (1.2)	1 (2.7)	0
末梢性ニューロパチー	1 (1.2)	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	1 (1.2)	0	0
精神障害	1 (1.2)	0	0
不眠症	1 (1.2)	0	0
生殖系および乳房障害	0	1 (2.7)	0
女性化乳房	0	1 (2.7)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7 (8.3)	0	1 (16.7)
咳嗽	1 (1.2)	0	0
呼吸困難	1 (1.2)	0	0
鼻出血	2 (2.4)	0	0
口腔咽頭痛	2 (2.4)	0	0
呼吸不全	1 (1.2)	0	0
鼻漏	0	0	1 (16.7)
上気道咳症候群	1 (1.2)	0	0

表 5. ベネトクラクスとの因果関係「関連あり」の有害事象（アザシチジンとの併用）（M14-358 試験）（続き）

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	VENETOCLAX 400 MG + AZA (N = 84) n (%)	VENETOCLAX 800 MG + AZA (N = 37) n (%)	VENETOCLAX 1200 MG + AZA (N = 6) n (%)
皮膚および皮下組織障害	9 (10.7)	1 (2.7)	0
急性熱性好中球性皮膚症	1 (1.2)	0	0
脱毛症	2 (2.4)	0	0
皮膚乾燥	1 (1.2)	0	0
湿疹	1 (1.2)	0	0
紅斑	1 (1.2)	0	0
毛髪変色	1 (1.2)	0	0
好中球性皮膚症	1 (1.2)	0	0
寝汗	1 (1.2)	0	0
点状出血	1 (1.2)	0	0
そう痒症	2 (2.4)	1 (2.7)	0
血管障害	1 (1.2)	0	0
高血圧	1 (1.2)	0	0

AZA = AZACITIDINE.

NOTE: SUBJECTS ARE COUNTED ONCE IN EACH ENTRY, REGARDLESS OF THE NUMBER OF EVENTS THEY MAY HAVE HAD.

相互参照：M14-358 CSR TABLE 14.3__1.3.1.1.1

表 6. ベネトクラクスとの因果関係「関連あり」の有害事象（decitabine との併用）（M14-358 試験）

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	VENETOCLAX 400 MG + DEC (N = 31) n (%)	VENETOCLAX 800 MG + DEC (N = 37) n (%)	VENETOCLAX 1200 MG + DEC (N = 5) n (%)
ANY ADVERSE EVENT	25 (80.6)	35 (94.6)	4 (80.0)
血液およびリンパ系障害	12 (38.7)	19 (51.4)	3 (60.0)
貧血	3 (9.7)	9 (24.3)	1 (20.0)
播種性血管内凝固	1 (3.2)	0	0
発熱性好中球減少症	10 (32.3)	3 (8.1)	1 (20.0)
好中球減少症	2 (6.5)	8 (21.6)	1 (20.0)
血小板減少症	3 (9.7)	5 (13.5)	1 (20.0)
心臓障害	1 (3.2)	0	0
動悸	1 (3.2)	0	0
胃腸障害	20 (64.5)	24 (64.9)	4 (80.0)
腹部不快感	0	1 (2.7)	0
腹部膨満	1 (3.2)	0	0
腹痛	1 (3.2)	3 (8.1)	1 (20.0)
大腸炎	1 (3.2)	0	0
便秘	4 (12.9)	3 (8.1)	1 (20.0)
下痢	6 (19.4)	13 (35.1)	4 (80.0)
口内乾燥	1 (3.2)	0	0
消化不良	2 (6.5)	0	0
嚥下障害	0	0	1 (20.0)
鼓腸	2 (6.5)	0	0
消化器痛	1 (3.2)	0	0
舌炎	0	1 (2.7)	0
吐血	0	1 (2.7)	0
口唇潰瘍	1 (3.2)	0	0
口腔内潰瘍形成	2 (6.5)	1 (2.7)	0
悪心	15 (48.4)	19 (51.4)	4 (80.0)
口内炎	2 (6.5)	1 (2.7)	1 (20.0)
嘔吐	5 (16.1)	8 (21.6)	1 (20.0)

表 6. ベネトクラクスとの因果関係「関連あり」の有害事象（decitabine との併用）（M14-358 試験）（続き）

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	VENETOCLAX 400 MG + DEC (N = 31) n (%)	VENETOCLAX 800 MG + DEC (N = 37) n (%)	VENETOCLAX 1200 MG + DEC (N = 5) n (%)
一般・全身障害および投与部位の状態	10 (32.3)	12 (32.4)	3 (60.0)
無力症	0	1 (2.7)	0
疲労	7 (22.6)	8 (21.6)	3 (60.0)
インフルエンザ様疾患	0	0	1 (20.0)
限局性浮腫	0	1 (2.7)	0
倦怠感	3 (9.7)	0	1 (20.0)
粘膜の炎症	1 (3.2)	1 (2.7)	0
浮腫	1 (3.2)	0	0
末梢性浮腫	2 (6.5)	3 (8.1)	0
発熱	1 (3.2)	2 (5.4)	1 (20.0)
肝胆道系障害	0	2 (5.4)	0
高ビリルビン血症	0	2 (5.4)	0
感染症および寄生虫症	5 (16.1)	7 (18.9)	2 (40.0)
菌血症	1 (3.2)	1 (2.7)	0
気管支炎	0	1 (2.7)	0
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1 (3.2)	0	0
憩室炎	1 (3.2)	0	0
エンテロバクター性菌血症	1 (3.2)	0	0
大腸菌性菌血症	0	1 (2.7)	0
毛包炎	1 (3.2)	0	0
歯肉炎	0	0	1 (20.0)
クレブシエラ性菌血症	1 (3.2)	0	0
クレブシエラ感染	1 (3.2)	0	0
クレブシエラ性敗血症	1 (3.2)	0	0
上咽頭炎	1 (3.2)	0	0
肺炎	3 (9.7)	3 (8.1)	0
ブドウ球菌性肺炎	1 (3.2)	0	0
腎盂腎炎	0	1 (2.7)	0
敗血症性ショック	1 (3.2)	1 (2.7)	0

表 6. ベネトクラクスとの因果関係「関連あり」の有害事象（decitabine との併用）（M14-358 試験）（続き）

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	VENETOCLAX 400 MG + DEC (N = 31) n (%)	VENETOCLAX 800 MG + DEC (N = 37) n (%)	VENETOCLAX 1200 MG + DEC (N = 5) n (%)
ブドウ球菌性菌血症	1 (3.2)	0	0
上気道感染	0	1 (2.7)	1 (20.0)
尿路感染	0	1 (2.7)	0
尿路性敗血症	0	1 (2.7)	0
血管デバイス感染	0	0	1 (20.0)
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (2.7)	0
挫傷	0	1 (2.7)	0
臨床検査	13 (41.9)	17 (45.9)	4 (80.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	2 (5.4)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (2.7)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	0	1 (2.7)	0
血中ビリルビン増加	1 (3.2)	3 (8.1)	1 (20.0)
血中クレアチニン増加	0	1 (2.7)	0
血中リン増加	0	1 (2.7)	0
クロストリジウム検査陽性	1 (3.2)	0	0
肝機能検査異常	1 (3.2)	0	0
リンパ球数減少	2 (6.5)	1 (2.7)	0
好中球数減少	7 (22.6)	9 (24.3)	2 (40.0)
血小板数減少	11 (35.5)	5 (13.5)	1 (20.0)
体重減少	1 (3.2)	0	2 (40.0)
白血球数減少	12 (38.7)	9 (24.3)	2 (40.0)
代謝および栄養障害	7 (22.6)	8 (21.6)	4 (80.0)
食欲減退	4 (12.9)	4 (10.8)	3 (60.0)
脱水	0	0	1 (20.0)
成長障害	0	0	1 (20.0)
高血糖	1 (3.2)	0	0
高カリウム血症	1 (3.2)	0	0

表 6. ベネトクラクスとの因果関係「関連あり」の有害事象（decitabine との併用）（M14-358 試験）（続き）

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	VENETOCLAX 400 MG + DEC (N = 31) n (%)	VENETOCLAX 800 MG + DEC (N = 37) n (%)	VENETOCLAX 1200 MG + DEC (N = 5) n (%)
高リン酸塩血症	1 (3.2)	2 (5.4)	1 (20.0)
高尿酸血症	0	0	1 (20.0)
低アルブミン血症	0	1 (2.7)	0
低カルシウム血症	0	1 (2.7)	0
低カリウム血症	1 (3.2)	1 (2.7)	1 (20.0)
低マグネシウム血症	1 (3.2)	1 (2.7)	1 (20.0)
筋骨格系および結合組織障害	4 (12.9)	0	0
背部痛	2 (6.5)	0	0
関節硬直	1 (3.2)	0	0
筋骨格硬直	1 (3.2)	0	0
筋肉痛	1 (3.2)	0	0
神経系障害	3 (9.7)	4 (10.8)	1 (20.0)
浮動性めまい	2 (6.5)	1 (2.7)	0
味覚異常	1 (3.2)	1 (2.7)	0
頭痛	2 (6.5)	1 (2.7)	0
嗜眠	0	1 (2.7)	0
失神寸前の状態	0	1 (2.7)	0
傾眠	0	0	1 (20.0)
精神障害	1 (3.2)	0	1 (20.0)
不眠症	1 (3.2)	0	1 (20.0)
腎および尿路障害	2 (6.5)	3 (8.1)	0
急性腎障害	1 (3.2)	1 (2.7)	0
着色尿	1 (3.2)	0	0
慢性腎臓病	0	1 (2.7)	0
腎不全	0	1 (2.7)	0
尿臭異常	1 (3.2)	0	0

表 6. ベネトクラクスとの因果関係「関連あり」の有害事象（decitabine との併用）（M14-358 試験）（続き）

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	VENETOCLAX 400 MG + DEC (N = 31) n (%)	VENETOCLAX 800 MG + DEC (N = 37) n (%)	VENETOCLAX 1200 MG + DEC (N = 5) n (%)
生殖系および乳房障害	1 (3.2)	0	0
骨盤液貯留	1 (3.2)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (3.2)	2 (5.4)	0
咳嗽	1 (3.2)	0	0
口腔咽頭痛	0	1 (2.7)	0
副鼻腔うっ血	0	1 (2.7)	0
皮膚および皮下組織障害	4 (12.9)	6 (16.2)	1 (20.0)
水疱	0	1 (2.7)	0
ざ瘡様皮膚炎	1 (3.2)	0	0
皮膚乾燥	0	1 (2.7)	0
手掌紅斑	1 (3.2)	0	0
点状出血	0	2 (5.4)	0
そう痒症	1 (3.2)	1 (2.7)	0
紫斑	0	0	1 (20.0)
発疹	1 (3.2)	3 (8.1)	0
斑状丘疹状皮疹	1 (3.2)	0	0
酒さ	1 (3.2)	0	0

DEC = DECITABINE.

NOTE: SUBJECTS ARE COUNTED ONCE IN EACH ENTRY, REGARDLESS OF THE NUMBER OF EVENTS THEY MAY HAVE HAD.

相互参照：M14-358 CSR TABLE 14.3__1.3.1.1.2

表 7. ベネトクラクスとの因果関係「関連あり」の有害事象（全用量）（M14-358 試験）

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	ALL SUBJECTS VENETOCLAX + AZA (N = 127) n (%)	ALL SUBJECTS VENETOCLAX + DEC (N = 73) n (%)	DDI VENETOCLAX 400 MG (N = 12) n (%)
ANY ADVERSE EVENT	116 (91.3)	64 (87.7)	11 (91.7)
血液およびリンパ系障害	56 (44.1)	34 (46.6)	3 (25.0)
貧血	21 (16.5)	13 (17.8)	3 (25.0)
播種性血管内凝固	0	1 (1.4)	0
発熱性好中球減少症	19 (15.0)	14 (19.2)	0
白血球減少症	2 (1.6)	0	0
好中球減少症	19 (15.0)	11 (15.1)	1 (8.3)
汎血球減少症	1 (0.8)	0	0
血小板減少症	25 (19.7)	9 (12.3)	1 (8.3)
心臓障害	4 (3.1)	1 (1.4)	0
心房細動	3 (2.4)	0	0
動悸	1 (0.8)	1 (1.4)	0
耳および迷路障害	1 (0.8)	0	0
回転性めまい	1 (0.8)	0	0
胃腸障害	72 (56.7)	48 (65.8)	9 (75.0)
腹部不快感	2 (1.6)	1 (1.4)	1 (8.3)
腹部膨満	0	1 (1.4)	0
腹痛	4 (3.1)	5 (6.8)	0
下腹部痛	1 (0.8)	0	0
上腹部痛	1 (0.8)	0	0
アフタ性潰瘍	1 (0.8)	0	0
大腸炎	1 (0.8)	1 (1.4)	0
便秘	13 (10.2)	8 (11.0)	0
下痢	26 (20.5)	23 (31.5)	3 (25.0)
口内乾燥	3 (2.4)	1 (1.4)	0
消化不良	4 (3.1)	2 (2.7)	0
嚥下障害	1 (0.8)	1 (1.4)	0
鼓腸	1 (0.8)	2 (2.7)	0

表 7. ベネトクラクスとの因果関係「関連あり」の有害事象（全用量）（M14-358 試験）（続き）

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	ALL SUBJECTS VENETOCLAX + AZA (N = 127) n (%)	ALL SUBJECTS VENETOCLAX + DEC (N = 73) n (%)	DDI VENETOCLAX 400 MG (N = 12) n (%)
胃腸出血	1 (0.8)	0	0
消化器痛	0	1 (1.4)	0
歯肉出血	1 (0.8)	0	0
舌炎	0	1 (1.4)	0
吐血	0	1 (1.4)	0
麻痺性イレウス	1 (0.8)	0	0
口唇潰瘍	0	1 (1.4)	0
口腔内潰瘍形成	2 (1.6)	3 (4.1)	0
悪心	51 (40.2)	38 (52.1)	7 (58.3)
食道痛	1 (0.8)	0	0
口腔障害	1 (0.8)	0	0
肛門周囲痛	1 (0.8)	0	0
直腸炎	1 (0.8)	0	0
直腸病変	1 (0.8)	0	0
口内炎	2 (1.6)	4 (5.5)	0
舌障害	1 (0.8)	0	0
嘔吐	24 (18.9)	14 (19.2)	5 (41.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	40 (31.5)	25 (34.2)	2 (16.7)
無力症	7 (5.5)	1 (1.4)	0
カテーテル留置部位発疹	1 (0.8)	0	0
悪寒	4 (3.1)	0	0
顔面浮腫	1 (0.8)	0	0
疲労	29 (22.8)	18 (24.7)	2 (16.7)
インフルエンザ様疾患	0	1 (1.4)	0
注入部位刺激感	1 (0.8)	0	0
限局性浮腫	0	1 (1.4)	0
倦怠感	1 (0.8)	4 (5.5)	0
粘膜の炎症	3 (2.4)	2 (2.7)	0
粘膜潰瘍	1 (0.8)	0	0
多臓器機能不全症候群	1 (0.8)	0	0

表 7. ベネトクラクスとの因果関係「関連あり」の有害事象（全用量）（M14-358 試験）（続き）

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	ALL SUBJECTS VENETOCLAX + AZA (N = 127) n (%)	ALL SUBJECTS VENETOCLAX + DEC (N = 73) n (%)	DDI VENETOCLAX 400 MG (N = 12) n (%)
非心臓性胸痛	1 (0.8)	0	0
浮腫	0	1 (1.4)	0
末梢性浮腫	2 (1.6)	5 (6.8)	0
発熱	8 (6.3)	4 (5.5)	0
突然死	1 (0.8)	0	0
肝胆道系障害	2 (1.6)	2 (2.7)	0
高ビリルビン血症	2 (1.6)	2 (2.7)	0
感染症および寄生虫症	31 (24.4)	14 (19.2)	1 (8.3)
腹部膿瘍	1 (0.8)	0	0
顎膿瘍	1 (0.8)	0	0
肛門直腸蜂巣炎	1 (0.8)	0	0
バチルス性菌血症	1 (0.8)	0	0
菌血症	2 (1.6)	2 (2.7)	0
気管支炎	0	1 (1.4)	0
カンジダ感染	4 (3.1)	0	0
蜂巣炎	1 (0.8)	0	0
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0	1 (1.4)	0
憩室炎	0	1 (1.4)	0
膿瘡	1 (0.8)	0	0
心内膜炎	1 (0.8)	0	0
エンテロバクター性菌血症	0	1 (1.4)	0
大腸菌性菌血症	1 (0.8)	1 (1.4)	0
大腸菌性尿路感染	1 (0.8)	0	0
毛包炎	1 (0.8)	1 (1.4)	0
真菌感染	1 (0.8)	0	0
歯肉炎	0	1 (1.4)	0
クレブシエラ性菌血症	0	1 (1.4)	0
クレブシエラ感染	0	1 (1.4)	0
クレブシエラ性敗血症	1 (0.8)	1 (1.4)	0

表 7. ベネトクラクスとの因果関係「関連あり」の有害事象（全用量）（M14-358 試験）（続き）

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	ALL SUBJECTS VENETOCLAX + AZA (N = 127) n (%)	ALL SUBJECTS VENETOCLAX + DEC (N = 73) n (%)	DDI VENETOCLAX 400 MG (N = 12) n (%)
粘膜感染	1 (0.8)	0	0
上咽頭炎	1 (0.8)	1 (1.4)	0
好中球減少性敗血症	1 (0.8)	0	0
口腔カンジダ症	1 (0.8)	0	0
パラインフルエンザウイルス感染	1 (0.8)	0	0
肺炎	9 (7.1)	6 (8.2)	0
真菌性肺炎	1 (0.8)	0	0
ブドウ球菌性肺炎	0	1 (1.4)	0
シュードモナス性敗血症	1 (0.8)	0	0
肺ノカルジア症	1 (0.8)	0	0
腎盂腎炎	0	1 (1.4)	0
敗血症	2 (1.6)	0	0
敗血症性ショック	0	2 (2.7)	0
副鼻腔炎	0	0	1 (8.3)
ブドウ球菌性菌血症	1 (0.8)	1 (1.4)	0
上気道感染	0	2 (2.7)	0
尿路感染	2 (1.6)	1 (1.4)	0
尿路性敗血症	0	1 (1.4)	0
血管デバイス感染	0	1 (1.4)	0
ウイルス性上気道感染	1 (0.8)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	4 (3.1)	1 (1.4)	0
挫傷	2 (1.6)	1 (1.4)	0
眼瞼挫傷	1 (0.8)	0	0
転倒	1 (0.8)	0	0
臨床検査	73 (57.5)	34 (46.6)	10 (83.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.6)	2 (2.7)	1 (8.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5 (3.9)	1 (1.4)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.8)	1 (1.4)	0

表 7. ベネトクラクスとの因果関係「関連あり」の有害事象（全用量）（M14-358 試験）（続き）

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	ALL SUBJECTS VENETOCLAX + AZA (N = 127) n (%)	ALL SUBJECTS VENETOCLAX + DEC (N = 73) n (%)	DDI VENETOCLAX 400 MG (N = 12) n (%)
血中ビリルビン増加	3 (2.4)	5 (6.8)	0
血中クレアチニン増加	2 (1.6)	1 (1.4)	0
血中リン増加	0	1 (1.4)	0
血中尿酸増加	1 (0.8)	0	0
クロストリジウム検査陽性	0	1 (1.4)	0
胃内 pH 低下	1 (0.8)	0	0
心拍数不整	1 (0.8)	0	0
肝機能検査異常	0	1 (1.4)	0
リンパ球数減少	2 (1.6)	3 (4.1)	3 (25.0)
好中球数減少	32 (25.2)	18 (24.7)	3 (25.0)
血小板数減少	32 (25.2)	17 (23.3)	5 (41.7)
体重減少	6 (4.7)	3 (4.1)	0
白血球数減少	39 (30.7)	23 (31.5)	7 (58.3)
代謝および栄養障害	30 (23.6)	19 (26.0)	1 (8.3)
食欲減退	21 (16.5)	11 (15.1)	1 (8.3)
脱水	0	1 (1.4)	0
成長障害	0	1 (1.4)	0
水分過負荷	1 (0.8)	0	0
痛風	4 (3.1)	0	0
高血糖	0	1 (1.4)	0
高カリウム血症	2 (1.6)	1 (1.4)	0
高リン酸塩血症	3 (2.4)	4 (5.5)	0
高尿酸血症	1 (0.8)	1 (1.4)	0
低アルブミン血症	0	1 (1.4)	0
低カルシウム血症	3 (2.4)	1 (1.4)	0
低カリウム血症	1 (0.8)	3 (4.1)	0
低マグネシウム血症	1 (0.8)	3 (4.1)	0
過小食	1 (0.8)	0	0
低リン酸血症	2 (1.6)	0	0
栄養障害	1 (0.8)	0	0

表 7. ベネトクラクスとの因果関係「関連あり」の有害事象（全用量）（M14-358 試験）（続き）

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	ALL SUBJECTS VENETOCLAX + AZA (N = 127) n (%)	ALL SUBJECTS VENETOCLAX + DEC (N = 73) n (%)	DDI VENETOCLAX 400 MG (N = 12) n (%)
筋骨格系および結合組織障害	4 (3.1)	4 (5.5)	0
背部痛	0	2 (2.7)	0
関節硬直	0	1 (1.4)	0
筋力低下	1 (0.8)	0	0
筋骨格系胸痛	1 (0.8)	0	0
筋骨格硬直	0	1 (1.4)	0
筋肉痛	0	1 (1.4)	0
四肢痛	2 (1.6)	0	0
神経系障害	22 (17.3)	8 (11.0)	0
灼熱感	1 (0.8)	0	0
浮動性めまい	5 (3.9)	3 (4.1)	0
味覚異常	11 (8.7)	2 (2.7)	0
頭痛	4 (3.1)	3 (4.1)	0
嗜眠	2 (1.6)	1 (1.4)	0
末梢性ニューロパチー	1 (0.8)	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	1 (0.8)	0	0
失神寸前の状態	0	1 (1.4)	0
傾眠	0	1 (1.4)	0
精神障害	1 (0.8)	2 (2.7)	0
不眠症	1 (0.8)	2 (2.7)	0
腎および尿路障害	0	5 (6.8)	0
急性腎障害	0	2 (2.7)	0
着色尿	0	1 (1.4)	0
慢性腎臓病	0	1 (1.4)	0
腎不全	0	1 (1.4)	0
尿臭異常	0	1 (1.4)	0

表 7. ベネトクラクスとの因果関係「関連あり」の有害事象（全用量）（M14-358 試験）（続き）

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	ALL SUBJECTS VENETOCLAX + AZA (N = 127) n	(%)	ALL SUBJECTS VENETOCLAX + DEC (N = 73) n	(%)	DDI VENETOCLAX 400 MG (N = 12) n	(%)
生殖系および乳房障害	1	(0.8)	1	(1.4)	0	
女性化乳房	1	(0.8)	0		0	
骨盤液貯留	0		1	(1.4)	0	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8	(6.3)	3	(4.1)	0	
咳嗽	1	(0.8)	1	(1.4)	0	
呼吸困難	1	(0.8)	0		0	
鼻出血	2	(1.6)	0		0	
口腔咽頭痛	2	(1.6)	1	(1.4)	0	
呼吸不全	1	(0.8)	0		0	
鼻漏	1	(0.8)	0		0	
副鼻腔うっ血	0		1	(1.4)	0	
上気道咳症候群	1	(0.8)	0		0	
皮膚および皮下組織障害	10	(7.9)	11	(15.1)	0	
急性熱性好中球性皮膚症	1	(0.8)	0		0	
脱毛症	2	(1.6)	0		0	
水疱	0		1	(1.4)	0	
ざ瘡様皮膚炎	0		1	(1.4)	0	
皮膚乾燥	1	(0.8)	1	(1.4)	0	
湿疹	1	(0.8)	0		0	
紅斑	1	(0.8)	0		0	
毛髪変色	1	(0.8)	0		0	
好中球性皮膚症	1	(0.8)	0		0	
寝汗	1	(0.8)	0		0	
手掌紅斑	0		1	(1.4)	0	
点状出血	1	(0.8)	2	(2.7)	0	
そう痒症	3	(2.4)	2	(2.7)	0	
紫斑	0		1	(1.4)	0	
発疹	0		4	(5.5)	0	
斑状丘疹状皮疹	0		1	(1.4)	0	

表 7. ベネトクラクスとの因果関係「関連あり」の有害事象（全用量）（M14-358 試験）（続き）

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	ALL SUBJECTS VENETOCLAX + AZA (N = 127) n (%)	ALL SUBJECTS VENETOCLAX + DEC (N = 73) n (%)	DDI VENETOCLAX 400 MG (N = 12) n (%)
酒さ	0	1 (1.4)	0
血管障害	1 (0.8)	0	0
高血圧	1 (0.8)	0	0

AZA = AZACITIDINE. DEC = DECITABINE. DDI = DRUG DRUG INTERACTION: VENETOCLAX 400 MG + DECITABINE + POSACONAZOLE.

NOTE: SUBJECTS ARE COUNTED ONCE IN EACH ENTRY, REGARDLESS OF THE NUMBER OF EVENTS THEY MAY HAVE HAD.

相互参照：M14-358 CSR TABLE 14.3__1.3.1.1.3

表 8. アザシチジンとの因果関係「関連あり」の有害事象（M14-358 試験）

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	VENETOCLAX 400 MG + AZA (N = 84) n (%)	VENETOCLAX 800 MG + AZA (N = 37) n (%)	VENETOCLAX 1200 MG + AZA (N = 6) n (%)
ANY ADVERSE EVENT	77 (91.7)	36 (97.3)	6 (100)
血液およびリンパ系障害	35 (41.7)	19 (51.4)	5 (83.3)
貧血	18 (21.4)	5 (13.5)	0
発熱性好中球減少症	14 (16.7)	8 (21.6)	1 (16.7)
白血球減少症	1 (1.2)	0	0
好中球減少症	11 (13.1)	7 (18.9)	1 (16.7)
汎血球減少症	0	0	1 (16.7)
血小板減少症	16 (19.0)	7 (18.9)	3 (50.0)
心臓障害	2 (2.4)	0	0
心房細動	1 (1.2)	0	0
動悸	1 (1.2)	0	0
耳および迷路障害	1 (1.2)	0	1 (16.7)
回転性めまい	1 (1.2)	0	1 (16.7)
胃腸障害	59 (70.2)	25 (67.6)	4 (66.7)
腹部不快感	1 (1.2)	2 (5.4)	0
腹痛	5 (6.0)	2 (5.4)	0
上腹部痛	1 (1.2)	0	0
裂肛	1 (1.2)	0	0
アフタ性潰瘍	1 (1.2)	0	0
大腸炎	1 (1.2)	0	0
便秘	24 (28.6)	4 (10.8)	0
下痢	20 (23.8)	7 (18.9)	1 (16.7)
口内乾燥	2 (2.4)	0	0
消化不良	0	1 (2.7)	0
嚥下障害	1 (1.2)	0	0
鼓腸	1 (1.2)	0	0
胃腸出血	1 (1.2)	0	0
麻痺性イレウス	1 (1.2)	0	0

表 8. アザシチジンとの因果関係「関連あり」の有害事象（M14-358 試験）（続き）

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	VENETOCLAX 400 MG + AZA (N = 84) n (%)	VENETOCLAX 800 MG + AZA (N = 37) n (%)	VENETOCLAX 1200 MG + AZA (N = 6) n (%)
口腔内潰瘍形成	1 (1.2)	1 (2.7)	0
悪心	43 (51.2)	20 (54.1)	3 (50.0)
食道炎	0	1 (2.7)	0
肛門周囲痛	1 (1.2)	0	0
直腸炎	0	0	1 (16.7)
直腸病変	0	1 (2.7)	0
レッチング	1 (1.2)	0	0
口内炎	2 (2.4)	0	0
舌障害	1 (1.2)	0	0
嘔吐	23 (27.4)	6 (16.2)	2 (33.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	33 (39.3)	15 (40.5)	4 (66.7)
無力症	6 (7.1)	0	2 (33.3)
カテーテル留置部位発疹	1 (1.2)	0	0
悪寒	2 (2.4)	1 (2.7)	0
顔面浮腫	1 (1.2)	0	0
疲労	19 (22.6)	8 (21.6)	2 (33.3)
注入部位刺激感	0	1 (2.7)	0
注射部位内出血	1 (1.2)	0	0
注射部位不快感	0	0	1 (16.7)
注射部位紅斑	0	1 (2.7)	0
注射部位反応	4 (4.8)	3 (8.1)	0
倦怠感	1 (1.2)	0	0
医療機器使用部位刺激感	1 (1.2)	0	0
粘膜の炎症	2 (2.4)	1 (2.7)	0
粘膜潰瘍	1 (1.2)	0	0
多臓器機能不全症候群	1 (1.2)	0	0
非心臓性胸痛	1 (1.2)	1 (2.7)	0
疼痛	1 (1.2)	0	0
発熱	6 (7.1)	4 (10.8)	0

表 8. アザシチジンとの因果関係「関連あり」の有害事象（M14-358 試験）（続き）

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	VENETOCLAX 400 MG + AZA (N = 84) n (%)	VENETOCLAX 800 MG + AZA (N = 37) n (%)	VENETOCLAX 1200 MG + AZA (N = 6) n (%)
肝胆道系障害	1 (1.2)	0	0
高ビリルビン血症	1 (1.2)	0	0
感染症および寄生虫症	18 (21.4)	11 (29.7)	1 (16.7)
腹部膿瘍	1 (1.2)	0	0
顎膿瘍	1 (1.2)	0	0
肛門直腸蜂巣炎	1 (1.2)	0	0
バチルス性菌血症	0	1 (2.7)	0
菌血症	1 (1.2)	1 (2.7)	0
気管支肺アスペルギルス症	0	1 (2.7)	0
カンジダ感染	2 (2.4)	2 (5.4)	0
蜂巣炎	1 (1.2)	0	0
膿瘡	1 (1.2)	0	0
心内膜炎	1 (1.2)	0	0
大腸菌性菌血症	1 (1.2)	0	0
大腸菌性尿路感染	0	1 (2.7)	0
真菌感染	0	1 (2.7)	0
クレブシエラ性敗血症	0	1 (2.7)	0
上咽頭炎	1 (1.2)	0	0
好中球減少性敗血症	0	1 (2.7)	0
口腔カンジダ症	0	1 (2.7)	0
パラインフルエンザウイルス感染	1 (1.2)	0	0
肺炎	7 (8.3)	2 (5.4)	0
真菌性肺炎	1 (1.2)	0	0
シュードモナス性敗血症	0	1 (2.7)	0
肺ノカルジア症	1 (1.2)	0	0
敗血症	1 (1.2)	0	1 (16.7)
ブドウ球菌性菌血症	1 (1.2)	0	0
尿路感染	2 (2.4)	0	0
ウイルス性上気道感染	1 (1.2)	0	0

表 8. アザシチジンとの因果関係「関連あり」の有害事象（M14-358 試験）（続き）

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	VENETOCLAX 400 MG + AZA (N = 84) n (%)	VENETOCLAX 800 MG + AZA (N = 37) n (%)	VENETOCLAX 1200 MG + AZA (N = 6) n (%)
傷害、中毒および処置合併症	5 (6.0)	2 (5.4)	0
挫傷	2 (2.4)	2 (5.4)	0
眼瞼挫傷	1 (1.2)	0	0
転倒	1 (1.2)	0	0
注射に伴う反応	1 (1.2)	0	0
臨床検査	49 (58.3)	20 (54.1)	2 (33.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.2)	1 (2.7)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (2.4)	2 (5.4)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (1.2)	0	0
血中ビリルビン増加	2 (2.4)	2 (5.4)	0
血中クレアチニン増加	2 (2.4)	0	0
血中尿酸増加	0	1 (2.7)	0
心拍数不整	1 (1.2)	0	0
リンパ球数減少	0	1 (2.7)	0
好中球数減少	22 (26.2)	7 (18.9)	2 (33.3)
血小板数減少	23 (27.4)	11 (29.7)	1 (16.7)
体重減少	5 (6.0)	0	0
白血球数減少	26 (31.0)	12 (32.4)	1 (16.7)
代謝および栄養障害	20 (23.8)	11 (29.7)	1 (16.7)
食欲減退	14 (16.7)	9 (24.3)	1 (16.7)
水分過負荷	1 (1.2)	0	0
痛風	3 (3.6)	0	0
高カリウム血症	0	1 (2.7)	0
高リン酸塩血症	0	1 (2.7)	0
低カルシウム血症	1 (1.2)	1 (2.7)	0
低マグネシウム血症	1 (1.2)	0	0
低ナトリウム血症	1 (1.2)	0	0
過小食	0	1 (2.7)	0
低リン酸血症	2 (2.4)	0	0

表 8. アザシチジンとの因果関係「関連あり」の有害事象（M14-358 試験）（続き）

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	VENETOCLAX 400 MG + AZA (N = 84) n (%)	VENETOCLAX 800 MG + AZA (N = 37) n (%)	VENETOCLAX 1200 MG + AZA (N = 6) n (%)
栄養障害	1 (1.2)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	3 (3.6)	1 (2.7)	0
筋力低下	1 (1.2)	0	0
筋骨格系胸痛	1 (1.2)	0	0
四肢痛	1 (1.2)	1 (2.7)	0
神経系障害	16 (19.0)	4 (10.8)	1 (16.7)
灼熱感	1 (1.2)	0	0
浮動性めまい	3 (3.6)	1 (2.7)	0
味覚異常	8 (9.5)	1 (2.7)	1 (16.7)
中毒性脳炎	1 (1.2)	0	0
頭痛	3 (3.6)	2 (5.4)	0
嗜眠	1 (1.2)	1 (2.7)	0
末梢性ニューロパチー	1 (1.2)	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	1 (1.2)	0	0
精神障害	1 (1.2)	1 (2.7)	0
不眠症	1 (1.2)	0	0
精神状態変化	0	1 (2.7)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8 (9.5)	2 (5.4)	1 (16.7)
呼吸困難	2 (2.4)	1 (2.7)	0
鼻出血	2 (2.4)	1 (2.7)	0
口腔咽頭痛	2 (2.4)	0	0
呼吸不全	1 (1.2)	0	0
鼻漏	0	0	1 (16.7)
上気道咳症候群	1 (1.2)	0	0
皮膚および皮下組織障害	13 (15.5)	4 (10.8)	0
急性熱性好中球性皮膚症	1 (1.2)	0	0
脱毛症	2 (2.4)	0	0

表 8. アザシチジンとの因果関係「関連あり」の有害事象（M14-358 試験）（続き）

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	VENETOCLAX 400 MG + AZA (N = 84) n (%)	VENETOCLAX 800 MG + AZA (N = 37) n (%)	VENETOCLAX 1200 MG + AZA (N = 6) n (%)
皮膚乾燥	1 (1.2)	0	0
斑状出血	0	1 (2.7)	0
紅斑	1 (1.2)	1 (2.7)	0
寝汗	1 (1.2)	0	0
皮膚疼痛	1 (1.2)	0	0
点状出血	2 (2.4)	1 (2.7)	0
そう痒症	2 (2.4)	1 (2.7)	0
発疹	3 (3.6)	0	0
斑状丘疹状皮疹	1 (1.2)	0	0
血管障害	1 (1.2)	0	0
高血圧	1 (1.2)	0	0

AZA = AZACITIDINE.

NOTE: SUBJECTS ARE COUNTED ONCE IN EACH ENTRY, REGARDLESS OF THE NUMBER OF EVENTS THEY MAY HAVE HAD.

相互参照：M14-358 CSR TABLE 14.3__1.3.1.2

表 9. decitabine との因果関係「関連あり」の有害事象（decitabine との併用）（M14-358 試験）

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	VENETOCLAX 400 MG + DEC (N = 31) n (%)	VENETOCLAX 800 MG + DEC (N = 37) n (%)	VENETOCLAX 1200 MG + DEC (N = 5) n (%)
ANY ADVERSE EVENT	28 (90.3)	31 (83.8)	4 (80.0)
血液およびリンパ系障害	14 (45.2)	18 (48.6)	3 (60.0)
貧血	4 (12.9)	9 (24.3)	1 (20.0)
播種性血管内凝固	1 (3.2)	0	0
発熱性好中球減少症	10 (32.3)	4 (10.8)	1 (20.0)
好中球減少症	2 (6.5)	8 (21.6)	1 (20.0)
血小板減少症	3 (9.7)	3 (8.1)	1 (20.0)
胃腸障害	20 (64.5)	23 (62.2)	4 (80.0)
腹部不快感	0	1 (2.7)	0
腹部膨満	1 (3.2)	0	0
腹痛	1 (3.2)	3 (8.1)	1 (20.0)
大腸炎	1 (3.2)	0	0
便秘	5 (16.1)	4 (10.8)	1 (20.0)
下痢	6 (19.4)	12 (32.4)	4 (80.0)
口内乾燥	1 (3.2)	0	0
消化不良	2 (6.5)	0	0
鼓腸	1 (3.2)	0	0
消化器痛	1 (3.2)	0	0
舌炎	0	1 (2.7)	0
吐血	0	1 (2.7)	0
口唇潰瘍	1 (3.2)	0	0
口腔内潰瘍形成	2 (6.5)	1 (2.7)	0
悪心	14 (45.2)	16 (43.2)	4 (80.0)
口腔障害	1 (3.2)	0	0
口内炎	2 (6.5)	0	1 (20.0)
舌潰瘍	1 (3.2)	0	0
嘔吐	5 (16.1)	7 (18.9)	2 (40.0)

表 9. decitabine との因果関係「関連あり」の有害事象（decitabine との併用）（M14-358 試験）（続き）

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	VENETOCLAX 400 MG + DEC (N = 31) n (%)	VENETOCLAX 800 MG + DEC (N = 37) n (%)	VENETOCLAX 1200 MG + DEC (N = 5) n (%)
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (25.8)	10 (27.0)	3 (60.0)
無力症	0	1 (2.7)	0
悪寒	1 (3.2)	0	0
疲労	7 (22.6)	8 (21.6)	3 (60.0)
インフルエンザ様疾患	0	0	1 (20.0)
限局性浮腫	0	1 (2.7)	0
倦怠感	3 (9.7)	0	1 (20.0)
粘膜の炎症	1 (3.2)	1 (2.7)	0
浮腫	1 (3.2)	0	0
末梢性浮腫	0	1 (2.7)	0
発熱	1 (3.2)	2 (5.4)	1 (20.0)
感染症および寄生虫症	5 (16.1)	7 (18.9)	2 (40.0)
菌血症	1 (3.2)	1 (2.7)	0
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1 (3.2)	0	0
憩室炎	1 (3.2)	0	0
エンテロバクター性菌血症	1 (3.2)	0	0
大腸菌性菌血症	0	1 (2.7)	0
毛包炎	1 (3.2)	0	0
歯肉炎	0	0	1 (20.0)
クレブシエラ性菌血症	1 (3.2)	0	0
クレブシエラ感染	1 (3.2)	0	0
クレブシエラ性敗血症	1 (3.2)	0	0
上咽頭炎	1 (3.2)	0	0
肺炎	3 (9.7)	3 (8.1)	0
ブドウ球菌性肺炎	1 (3.2)	0	0
腎盂腎炎	0	1 (2.7)	0
敗血症性ショック	1 (3.2)	1 (2.7)	0
ブドウ球菌性菌血症	1 (3.2)	0	0
上気道感染	0	1 (2.7)	1 (20.0)
尿路感染	0	1 (2.7)	0

表 9. decitabine との因果関係「関連あり」の有害事象（decitabine との併用）（M14-358 試験）（続き）

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	VENETOCLAX 400 MG + DEC (N = 31) n (%)	VENETOCLAX 800 MG + DEC (N = 37) n (%)	VENETOCLAX 1200 MG + DEC (N = 5) n (%)
尿路性敗血症	0	1 (2.7)	0
血管デバイス感染	0	0	1 (20.0)
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (2.7)	0
挫傷	0	1 (2.7)	0
臨床検査	15 (48.4)	14 (37.8)	4 (80.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	2 (5.4)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (2.7)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	0	1 (2.7)	0
血中ビリルビン増加	1 (3.2)	3 (8.1)	1 (20.0)
血中クレアチニン増加	0	1 (2.7)	0
血中リン増加	0	1 (2.7)	0
クロストリジウム検査陽性	1 (3.2)	0	0
肝機能検査異常	1 (3.2)	0	0
リンパ球数減少	2 (6.5)	1 (2.7)	0
好中球数減少	8 (25.8)	7 (18.9)	2 (40.0)
血小板数減少	12 (38.7)	5 (13.5)	1 (20.0)
体重減少	1 (3.2)	1 (2.7)	2 (40.0)
白血球数減少	12 (38.7)	7 (18.9)	2 (40.0)
代謝および栄養障害	8 (25.8)	9 (24.3)	4 (80.0)
食欲減退	5 (16.1)	6 (16.2)	3 (60.0)
脱水	0	0	1 (20.0)
成長障害	0	0	1 (20.0)
高血糖	1 (3.2)	0	0
高カリウム血症	1 (3.2)	0	0
高リン酸塩血症	0	2 (5.4)	1 (20.0)
高尿酸血症	0	0	1 (20.0)
低アルブミン血症	0	1 (2.7)	0

表 9. decitabine との因果関係「関連あり」の有害事象（decitabine との併用）（M14-358 試験）（続き）

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	VENETOCLAX 400 MG + DEC (N = 31) n (%)	VENETOCLAX 800 MG + DEC (N = 37) n (%)	VENETOCLAX 1200 MG + DEC (N = 5) n (%)
低カルシウム血症	0	1 (2.7)	0
低カリウム血症	2 (6.5)	0	1 (20.0)
低マグネシウム血症	1 (3.2)	1 (2.7)	1 (20.0)
筋骨格系および結合組織障害	4 (12.9)	0	1 (20.0)
関節痛	1 (3.2)	0	0
背部痛	1 (3.2)	0	0
筋肉痛	1 (3.2)	0	1 (20.0)
四肢痛	1 (3.2)	0	0
神経系障害	5 (16.1)	4 (10.8)	1 (20.0)
浮動性めまい	3 (9.7)	1 (2.7)	0
味覚異常	2 (6.5)	1 (2.7)	0
頭痛	3 (9.7)	1 (2.7)	0
嗜眠	0	1 (2.7)	0
失神寸前の状態	0	1 (2.7)	0
傾眠	0	0	1 (20.0)
精神障害	2 (6.5)	0	1 (20.0)
不眠症	2 (6.5)	0	1 (20.0)
腎および尿路障害	1 (3.2)	3 (8.1)	0
急性腎障害	0	1 (2.7)	0
着色尿	1 (3.2)	0	0
慢性腎臓病	0	1 (2.7)	0
腎不全	0	1 (2.7)	0
尿臭異常	1 (3.2)	0	0
生殖系および乳房障害	1 (3.2)	0	0
骨盤液貯留	1 (3.2)	0	0

表 9. decitabine との因果関係「関連あり」の有害事象（decitabine との併用）（M14-358 試験）（続き）

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	VENETOCLAX 400 MG + DEC (N = 31) n (%)	VENETOCLAX 800 MG + DEC (N = 37) n (%)	VENETOCLAX 1200 MG + DEC (N = 5) n (%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (6.5)	2 (5.4)	1 (20.0)
咳嗽	1 (3.2)	0	0
咽頭知覚不全	0	0	1 (20.0)
呼吸困難	1 (3.2)	0	0
鼻出血	2 (6.5)	0	0
口腔咽頭痛	0	1 (2.7)	0
副鼻腔うっ血	0	1 (2.7)	0
皮膚および皮下組織障害	4 (12.9)	6 (16.2)	1 (20.0)
水疱	0	1 (2.7)	0
ざ瘡様皮膚炎	1 (3.2)	0	0
皮膚乾燥	0	1 (2.7)	0
多形紅斑	0	0	1 (20.0)
手掌紅斑	1 (3.2)	0	0
点状出血	0	2 (5.4)	0
そう痒症	1 (3.2)	1 (2.7)	0
紫斑	0	0	1 (20.0)
発疹	1 (3.2)	3 (8.1)	0
斑状丘疹状皮疹	1 (3.2)	0	0
血管障害	1 (3.2)	0	0
低血圧	1 (3.2)	0	0

DEC = DECITABINE.

NOTE: SUBJECTS ARE COUNTED ONCE IN EACH ENTRY, REGARDLESS OF THE NUMBER OF EVENTS THEY MAY HAVE HAD.

相互参照：M14-358 CSR TABLE 14.3__1.3.1.3

表 10. decitabine との因果関係「関連あり」の有害事象（薬物相互作用集団）（M14-358 試験）

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	DDI VENETOCLAX 400 MG (N = 12) n (%)
ANY ADVERSE EVENT	11 (91.7)
血液およびリンパ系障害	4 (33.3)
貧血	4 (33.3)
好中球減少症	1 (8.3)
血小板減少症	1 (8.3)
胃腸障害	9 (75.0)
腹部不快感	1 (8.3)
下痢	3 (25.0)
悪心	7 (58.3)
嘔吐	5 (41.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (16.7)
疲労	2 (16.7)
感染症および寄生虫症	1 (8.3)
副鼻腔炎	1 (8.3)
臨床検査	9 (75.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (8.3)
リンパ球数減少	3 (25.0)
好中球数減少	2 (16.7)
血小板数減少	4 (33.3)
白血球数減少	7 (58.3)
代謝および栄養障害	1 (8.3)
食欲減退	1 (8.3)

表 10. decitabine との因果関係「関連あり」の有害事象（薬物相互作用集団）（M14-358 試験）（続き）

	DDI VENETOCLAX 400 MG (N = 12)
MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	n (%)

DDI = DRUG DRUG INTERACTION: VENETOCLAX 400 MG + DECITABINE + POSACONAZOLE.

NOTE: SUBJECTS ARE COUNTED ONCE IN EACH ENTRY, REGARDLESS OF THE NUMBER OF EVENTS THEY MAY HAVE HAD.

相互参照：M14-358 CSR TABLE 14.3__1.3.1.4

表 11. 死亡に至った有害事象（アザシチジンとの併用）（M14-358 試験）

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	VENETOCLAX 400 MG + AZA (N = 84) n (%)	VENETOCLAX 800 MG + AZA (N = 37) n (%)	VENETOCLAX 1200 MG + AZA (N = 6) n (%)
ANY ADVERSE EVENT	13 (15.5)	6 (16.2)	1 (16.7)
心臓障害	1 (1.2)	0	0
心筋梗塞	1 (1.2)	0	0
胃腸障害	1 (1.2)	0	0
腸管虚血	1 (1.2)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (3.6)	0	0
多臓器機能不全症候群	2 (2.4)	0	0
突然死	1 (1.2)	0	0
感染症および寄生虫症	5 (6.0)	3 (8.1)	1 (16.7)
感染	0	1 (2.7)	0
クレブシエラ性菌血症	1 (1.2)	0	0
肺炎	1 (1.2)	0	0
真菌性肺炎	1 (1.2)	0	0
シュードモナス性敗血症	0	1 (2.7)	0
敗血症	0	0	1 (16.7)
敗血症性ショック	1 (1.2)	1 (2.7)	0
真菌性副鼻腔炎	1 (1.2)	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	1 (2.7)	0
悪性新生物進行	0	1 (2.7)	0
神経系障害	0	1 (2.7)	0
頭蓋内出血	0	1 (2.7)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (3.6)	1 (2.7)	0
急性呼吸不全	1 (1.2)	0	0
呼吸不全	2 (2.4)	1 (2.7)	0

表 11. 死亡に至った有害事象（アザシチジンとの併用）（M14-358 試験）（続き）

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	VENETOCLAX 400 MG + AZA (N = 84) n (%)	VENETOCLAX 800 MG + AZA (N = 37) n (%)	VENETOCLAX 1200 MG + AZA (N = 6) n (%)

AZA = AZACITIDINE.

NOTE: SUBJECTS ARE COUNTED ONCE IN EACH ENTRY, REGARDLESS OF THE NUMBER OF EVENTS THEY MAY HAVE HAD.

相互参照：M14-358 CSR TABLE 14.3__2.3.1.1

表 12. 死亡に至った有害事象（decitabine との併用）（M14-358 試験）

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	VENETOCLAX 400 MG + DEC (N = 31) n (%)	VENETOCLAX 800 MG + DEC (N = 37) n (%)	VENETOCLAX 1200 MG + DEC (N = 5) n (%)
ANY ADVERSE EVENT	6 (19.4)	3 (8.1)	0
感染症および寄生虫症	2 (6.5)	3 (8.1)	0
菌血症	1 (3.2)	0	0
肺炎	1 (3.2)	1 (2.7)	0
敗血症	0	1 (2.7)	0
敗血症性ショック	0	1 (2.7)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (6.5)	0	0
悪性新生物進行	2 (6.5)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (6.5)	0	0
呼吸停止	1 (3.2)	0	0
呼吸不全	1 (3.2)	0	0

DEC = DECITABINE.

NOTE: SUBJECTS ARE COUNTED ONCE IN EACH ENTRY, REGARDLESS OF THE NUMBER OF EVENTS THEY MAY HAVE HAD.

相互参照：M14-358 CSR TABLE 14.3__2.3.1.2

表 13. 死亡に至った有害事象（全用量）（M14-358 試験）

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	ALL SUBJECTS VENETOCLAX + AZA (N = 127) n (%)	ALL SUBJECTS VENETOCLAX + DEC (N = 73) n (%)	DDI VENETOCLAX 400 MG (N = 12) n (%)
ANY ADVERSE EVENT	20 (15.7)	9 (12.3)	4 (33.3)
心臓障害	1 (0.8)	0	0
心筋梗塞	1 (0.8)	0	0
胃腸障害	1 (0.8)	0	1 (8.3)
腸管虚血	1 (0.8)	0	0
腸の軸捻転	0	0	1 (8.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (2.4)	0	0
多臓器機能不全症候群	2 (1.6)	0	0
突然死	1 (0.8)	0	0
感染症および寄生虫症	9 (7.1)	5 (6.8)	2 (16.7)
菌血症	0	1 (1.4)	0
感染	1 (0.8)	0	0
クレブシエラ性菌血症	1 (0.8)	0	0
肺炎	1 (0.8)	2 (2.7)	1 (8.3)
真菌性肺炎	1 (0.8)	0	0
シュードモナス性敗血症	1 (0.8)	0	0
敗血症	1 (0.8)	1 (1.4)	1 (8.3)
敗血症性ショック	2 (1.6)	1 (1.4)	0
真菌性副鼻腔炎	1 (0.8)	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.8)	2 (2.7)	1 (8.3)
悪性新生物進行	1 (0.8)	2 (2.7)	1 (8.3)
神経系障害	1 (0.8)	0	0
頭蓋内出血	1 (0.8)	0	0

表 13. 死亡に至った有害事象（全用量）（M14-358 試験）（続き）

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	ALL SUBJECTS VENETOCLAX + AZA (N = 127) n (%)	ALL SUBJECTS VENETOCLAX + DEC (N = 73) n (%)	DDI VENETOCLAX 400 MG (N = 12) n (%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (3.1)	2 (2.7)	0
急性呼吸不全	1 (0.8)	0	0
呼吸停止	0	1 (1.4)	0
呼吸不全	3 (2.4)	1 (1.4)	0

AZA = AZACITIDINE. DEC = DECITABINE. DDI = DRUG DRUG INTERACTION: VENETOCLAX 400 MG + DECI TABINE + POSACONAZOLE.

NOTE: SUBJECTS ARE COUNTED ONCE IN EACH ENTRY, REGARDLESS OF THE NUMBER OF EVENTS THEY MAY HAVE HAD.

相互参照：M14-358 CSR TABLE 14.3__2.3.1.3

表 14. 重篤な有害事象（アザシチジンとの併用）（M14-358 試験）

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	VENETOCLAX 400 MG + AZA (N = 84) n (%)	VENETOCLAX 800 MG + AZA (N = 37) n (%)	VENETOCLAX 1200 MG + AZA (N = 6) n (%)
ANY ADVERSE EVENT	65 (77.4)	29 (78.4)	3 (50.0)
血液およびリンパ系障害	28 (33.3)	12 (32.4)	1 (16.7)
貧血	1 (1.2)	0	0
播種性血管内凝固	0	1 (2.7)	0
発熱性好中球減少症	26 (31.0)	11 (29.7)	1 (16.7)
白血球増加症	1 (1.2)	0	0
白血球停滞症候群	1 (1.2)	0	0
心臓障害	6 (7.1)	6 (16.2)	0
狭心症	1 (1.2)	0	0
不安定狭心症	0	1 (2.7)	0
心房細動	1 (1.2)	2 (5.4)	0
心停止	2 (2.4)	0	0
うっ血性心不全	0	1 (2.7)	0
冠動脈疾患	0	1 (2.7)	0
心筋梗塞	2 (2.4)	1 (2.7)	0
ストレス心筋症	0	1 (2.7)	0
胃腸障害	13 (15.5)	1 (2.7)	1 (16.7)
腹痛	2 (2.4)	0	0
上腹部痛	1 (1.2)	0	0
裂肛	1 (1.2)	0	0
大腸炎	1 (1.2)	0	0
便秘	3 (3.6)	0	0
下痢	1 (1.2)	1 (2.7)	0
憩室穿孔	1 (1.2)	0	0
憩室	2 (2.4)	0	0
胃腸出血	1 (1.2)	0	0
消化管壊死	1 (1.2)	0	0
裂孔ヘルニア	1 (1.2)	0	0
腸管虚血	1 (1.2)	0	0

表 14. 重篤な有害事象（アザシチジンとの併用）（M14-358 試験）（続き）

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	VENETOCLAX 400 MG + AZA (N = 84) n (%)	VENETOCLAX 800 MG + AZA (N = 37) n (%)	VENETOCLAX 1200 MG + AZA (N = 6) n (%)
口腔内潰瘍形成	1 (1.2)	0	0
悪心	1 (1.2)	0	0
直腸炎	0	0	1 (16.7)
小腸閉塞	1 (1.2)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	13 (15.5)	2 (5.4)	0
無力症	1 (1.2)	0	0
悪寒	2 (2.4)	0	0
疲労	2 (2.4)	0	0
歩行障害	1 (1.2)	0	0
倦怠感	1 (1.2)	0	0
粘膜の炎症	1 (1.2)	0	0
多臓器機能不全症候群	5 (6.0)	0	0
非心臓性胸痛	0	1 (2.7)	0
発熱	3 (3.6)	1 (2.7)	0
突然死	1 (1.2)	0	0
肝胆道系障害	2 (2.4)	0	0
胆管結石	1 (1.2)	0	0
胆嚢炎	1 (1.2)	0	0
急性胆嚢炎	1 (1.2)	0	0
感染症および寄生虫症	40 (47.6)	18 (48.6)	2 (33.3)
腹部膿瘍	1 (1.2)	0	0
顎膿瘍	1 (1.2)	0	0
感染性関節炎	1 (1.2)	0	0
バチルス性菌血症	0	1 (2.7)	0
菌血症	3 (3.6)	4 (10.8)	1 (16.7)
細菌感染	0	1 (2.7)	0
細菌性敗血症	1 (1.2)	0	0
気管支肺アスペルギルス症	0	1 (2.7)	0
カテーテル留置部位蜂巣炎	0	1 (2.7)	0

表 14. 重篤な有害事象（アザシチジンとの併用）（M14-358 試験）（続き）

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	VENETOCLAX 400 MG + AZA (N = 84) n (%)	VENETOCLAX 800 MG + AZA (N = 37) n (%)	VENETOCLAX 1200 MG + AZA (N = 6) n (%)
カテーテル留置部位感染	1 (1.2)	0	0
蜂巣炎	0	1 (2.7)	0
慢性副鼻腔炎	1 (1.2)	0	0
クロストリジウム性菌血症	2 (2.4)	0	0
コリネバクテリウム性菌血症	1 (1.2)	0	0
憩室炎	1 (1.2)	0	0
膿瘡	1 (1.2)	0	0
心内膜炎	1 (1.2)	0	0
子宮内膜炎	0	1 (2.7)	0
エンテロバクター性菌血症	0	1 (2.7)	0
腸球菌感染	1 (1.2)	0	0
大腸菌性菌血症	1 (1.2)	0	0
大腸菌性尿路感染	0	1 (2.7)	0
真菌感染	0	1 (2.7)	0
胃腸炎	1 (1.2)	0	0
感染	1 (1.2)	1 (2.7)	0
インフルエンザ	0	1 (2.7)	0
クレブシエラ性菌血症	1 (1.2)	0	0
クレブシエラ性敗血症	0	1 (2.7)	0
肝膿瘍	0	1 (2.7)	0
限局性感染	1 (1.2)	0	0
好中球減少性敗血症	0	1 (2.7)	0
耳下腺炎	1 (1.2)	0	0
会陰蜂巣炎	1 (1.2)	0	0
肺炎	22 (26.2)	5 (13.5)	0
真菌性肺炎	3 (3.6)	0	0
シュードモナス性敗血症	0	1 (2.7)	0
肺ノカルジア症	1 (1.2)	0	0
RS ウイルス感染	0	1 (2.7)	0
ライノウイルス感染	1 (1.2)	0	0
敗血症	3 (3.6)	0	1 (16.7)
敗血症性ショック	1 (1.2)	1 (2.7)	0

表 14. 重篤な有害事象（アザシチジンとの併用）（M14-358 試験）（続き）

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	VENETOCLAX 400 MG + AZA (N = 84) n (%)	VENETOCLAX 800 MG + AZA (N = 37) n (%)	VENETOCLAX 1200 MG + AZA (N = 6) n (%)
副鼻腔炎	0	1 (2.7)	0
真菌性副鼻腔炎	1 (1.2)	0	0
皮膚感染	1 (1.2)	0	0
ブドウ球菌性菌血症	1 (1.2)	1 (2.7)	0
レンサ球菌性菌血症	1 (1.2)	1 (2.7)	0
尿路感染	0	2 (5.4)	0
傷害、中毒および処置合併症	7 (8.3)	2 (5.4)	0
アレルギー性輸血反応	2 (2.4)	1 (2.7)	0
転倒	0	1 (2.7)	0
股関節部骨折	2 (2.4)	0	0
過量投与	1 (1.2)	0	0
硬膜下血腫	0	1 (2.7)	0
血管確保合併症	1 (1.2)	0	0
手首関節骨折	1 (1.2)	0	0
臨床検査	1 (1.2)	0	0
クロストリジウム検査陽性	1 (1.2)	0	0
代謝および栄養障害	2 (2.4)	1 (2.7)	0
脱水	1 (1.2)	0	0
成長障害	1 (1.2)	1 (2.7)	0
水分過負荷	0	1 (2.7)	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.2)	3 (8.1)	0
関節痛	1 (1.2)	0	0
骨痛	0	2 (5.4)	0
ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	0	1 (2.7)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	1 (2.7)	0
悪性新生物進行	0	1 (2.7)	0

表 14. 重篤な有害事象（アザシチジンとの併用）（M14-358 試験）（続き）

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	VENETOCLAX 400 MG + AZA (N = 84) n (%)	VENETOCLAX 800 MG + AZA (N = 37) n (%)	VENETOCLAX 1200 MG + AZA (N = 6) n (%)
神経系障害	5 (6.0)	2 (5.4)	0
脳血管発作	2 (2.4)	0	0
浮動性めまい	1 (1.2)	0	0
頭蓋内出血	0	1 (2.7)	0
出血性卒中	1 (1.2)	0	0
虚血性脳卒中	1 (1.2)	0	0
末梢性ニューロパチー	1 (1.2)	0	0
失神	0	1 (2.7)	0
精神障害	2 (2.4)	2 (5.4)	0
精神状態変化	2 (2.4)	2 (5.4)	0
腎および尿路障害	1 (1.2)	0	0
急性腎障害	1 (1.2)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	13 (15.5)	2 (5.4)	0
急性呼吸窮迫症候群	1 (1.2)	0	0
急性呼吸不全	2 (2.4)	0	0
呼吸困難	4 (4.8)	0	0
鼻出血	1 (1.2)	0	0
喀血	1 (1.2)	0	0
低酸素症	2 (2.4)	0	0
肺硬化	0	1 (2.7)	0
誤嚥性肺炎	1 (1.2)	0	0
呼吸不全	3 (3.6)	1 (2.7)	0
皮膚および皮下組織障害	3 (3.6)	0	0
急性熱性好中球性皮膚症	2 (2.4)	0	0
全身性剥脱性皮膚炎	1 (1.2)	0	0
多汗症	1 (1.2)	0	0
好中球性皮膚症	1 (1.2)	0	0

表 14. 重篤な有害事象（アザシチジンとの併用）（M14-358 試験）（続き）

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	VENETOCLAX 400 MG + AZA (N = 84) n (%)	VENETOCLAX 800 MG + AZA (N = 37) n (%)	VENETOCLAX 1200 MG + AZA (N = 6) n (%)
血管障害	4 (4.8)	1 (2.7)	0
低血圧	3 (3.6)	1 (2.7)	0
起立性低血圧	1 (1.2)	0	0

AZA = AZACITIDINE.

NOTE: SUBJECTS ARE COUNTED ONCE IN EACH ENTRY, REGARDLESS OF THE NUMBER OF EVENTS THEY MAY HAVE HAD.

相互参照：M14-358 CSR TABLE 14.3__2.1.2.1.1

表 15. 重篤な有害事象（decitabine との併用）（M14-358 試験）

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	VENETOCLAX 400 MG + DEC (N = 31) n (%)	VENETOCLAX 800 MG + DEC (N = 37) n (%)	VENETOCLAX 1200 MG + DEC (N = 5) n (%)
ANY ADVERSE EVENT	25 (80.6)	25 (67.6)	4 (80.0)
血液およびリンパ系障害	13 (41.9)	14 (37.8)	3 (60.0)
貧血	0	1 (2.7)	0
発熱性好中球減少症	13 (41.9)	10 (27.0)	3 (60.0)
白血球増加症	1 (3.2)	1 (2.7)	0
リンパ節炎	0	1 (2.7)	0
汎血球減少症	0	1 (2.7)	0
心臓障害	2 (6.5)	3 (8.1)	0
狭心症	0	1 (2.7)	0
心房細動	0	1 (2.7)	0
心停止	1 (3.2)	0	0
心筋梗塞	1 (3.2)	0	0
上室性頻脈	0	1 (2.7)	0
胃腸障害	3 (9.7)	2 (5.4)	0
腹痛	0	1 (2.7)	0
大腸炎	1 (3.2)	0	0
下痢	1 (3.2)	1 (2.7)	0
食道炎	1 (3.2)	0	0
小腸閉塞	1 (3.2)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (6.5)	6 (16.2)	0
悪寒	1 (3.2)	0	0
疲労	1 (3.2)	3 (8.1)	0
非心臓性胸痛	0	1 (2.7)	0
末梢腫脹	0	1 (2.7)	0
発熱	1 (3.2)	1 (2.7)	0
感染症および寄生虫症	17 (54.8)	19 (51.4)	4 (80.0)
肛門感染	0	1 (2.7)	0

表 15. 重篤な有害事象（decitabine との併用）（M14-358 試験）（続き）

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	VENETOCLAX 400 MG + DEC (N = 31) n (%)	VENETOCLAX 800 MG + DEC (N = 37) n (%)	VENETOCLAX 1200 MG + DEC (N = 5) n (%)
菌血症	5 (16.1)	2 (5.4)	0
蜂巣炎	1 (3.2)	1 (2.7)	0
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1 (3.2)	0	0
クロストリジウム・ディフィシレ感染	0	1 (2.7)	0
コリネバクテリウム性敗血症	0	1 (2.7)	0
憩室炎	1 (3.2)	0	0
エンテロバクター性菌血症	1 (3.2)	0	0
大腸菌性菌血症	0	2 (5.4)	0
大腸菌感染	0	1 (2.7)	0
大腸菌性敗血症	0	1 (2.7)	0
大腸菌性尿路感染	0	1 (2.7)	0
フソバクテリウム感染	0	1 (2.7)	0
肝カンジダ症	0	0	1 (20.0)
クレブシエラ性菌血症	1 (3.2)	0	0
クレブシエラ感染	1 (3.2)	0	0
クレブシエラ性敗血症	1 (3.2)	1 (2.7)	0
限局性感染	1 (3.2)	0	0
肺感染	1 (3.2)	1 (2.7)	0
パラインフルエンザウイルス感染	0	1 (2.7)	0
肺炎	9 (29.0)	6 (16.2)	0
細菌性肺炎	0	1 (2.7)	0
ブドウ球菌性肺炎	1 (3.2)	0	0
腎盂腎炎	0	1 (2.7)	0
真菌性気道感染	0	1 (2.7)	0
陰嚢感染	1 (3.2)	0	0
敗血症	2 (6.5)	1 (2.7)	1 (20.0)
敗血症性ショック	1 (3.2)	2 (5.4)	0
ブドウ球菌性菌血症	1 (3.2)	0	0
レンサ球菌性菌血症	0	1 (2.7)	1 (20.0)
尿路感染	0	1 (2.7)	0
尿路性敗血症	0	1 (2.7)	0

表 15. 重篤な有害事象（decitabine との併用）（M14-358 試験）（続き）

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	VENETOCLAX 400 MG + DEC (N = 31) n (%)	VENETOCLAX 800 MG + DEC (N = 37) n (%)	VENETOCLAX 1200 MG + DEC (N = 5) n (%)
血管デバイス感染	0	0	1 (20.0)
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (2.7)	0
転倒	0	1 (2.7)	0
臨床検査	0	2 (5.4)	0
血中ビリルビン増加	0	1 (2.7)	0
肝機能検査値上昇	0	1 (2.7)	0
代謝および栄養障害	0	2 (5.4)	2 (40.0)
食欲減退	0	1 (2.7)	0
脱水	0	1 (2.7)	0
成長障害	0	0	1 (20.0)
低ナトリウム血症	0	0	1 (20.0)
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (2.7)	0
骨痛	0	1 (2.7)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (6.5)	0	1 (20.0)
悪性黒色腫	0	0	1 (20.0)
悪性新生物進行	2 (6.5)	0	0
神経系障害	3 (9.7)	3 (8.1)	0
塞栓性脳卒中	1 (3.2)	0	0
脳症	0	1 (2.7)	0
頭痛	0	1 (2.7)	0
第 3 脳神経障害	1 (3.2)	0	0
嗜眠	0	1 (2.7)	0
失神	1 (3.2)	0	0
声帯麻痺	0	1 (2.7)	0

表 15. 重篤な有害事象（decitabine との併用）（M14-358 試験）（続き）

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	VENETOCLAX 400 MG + DEC (N = 31) n (%)	VENETOCLAX 800 MG + DEC (N = 37) n (%)	VENETOCLAX 1200 MG + DEC (N = 5) n (%)
精神障害	1 (3.2)	1 (2.7)	0
不安を伴う適応障害	1 (3.2)	0	0
精神状態変化	0	1 (2.7)	0
腎および尿路障害	1 (3.2)	1 (2.7)	0
急性腎障害	1 (3.2)	1 (2.7)	0
生殖系および乳房障害	1 (3.2)	0	0
卵巣嚢胞	1 (3.2)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (12.9)	3 (8.1)	0
急性呼吸不全	0	1 (2.7)	0
慢性閉塞性肺疾患	1 (3.2)	0	0
鼻出血	0	1 (2.7)	0
低酸素症	0	1 (2.7)	0
呼吸停止	1 (3.2)	0	0
呼吸不全	2 (6.5)	0	0
血管障害	0	5 (13.5)	0
低血圧	0	4 (10.8)	0
血液量減少性ショック	0	1 (2.7)	0

DEC = DECITABINE.

NOTE: SUBJECTS ARE COUNTED ONCE IN EACH ENTRY, REGARDLESS OF THE NUMBER OF EVENTS THEY MAY HAVE HAD.

相互参照：M14-358 CSR TABLE 14.3__2.1.2.1.2

表 16. 重篤な有害事象（全用量）（M14-358 試験）

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	ALL SUBJECTS VENETOCLAX + AZA (N = 127) n (%)	ALL SUBJECTS VENETOCLAX + DEC (N = 73) n (%)	DDI VENETOCLAX 400 MG (N = 12) n (%)
ANY ADVERSE EVENT	97 (76.4)	54 (74.0)	9 (75.0)
血液およびリンパ系障害	41 (32.3)	30 (41.1)	2 (16.7)
貧血	1 (0.8)	1 (1.4)	0
播種性血管内凝固	1 (0.8)	0	0
発熱性好中球減少症	38 (29.9)	26 (35.6)	1 (8.3)
白血球増加症	1 (0.8)	2 (2.7)	0
白血球停滞症候群	1 (0.8)	0	0
リンパ節炎	0	1 (1.4)	0
リンパ節症	0	0	1 (8.3)
汎血球減少症	0	1 (1.4)	0
心臓障害	12 (9.4)	5 (6.8)	0
狭心症	1 (0.8)	1 (1.4)	0
不安定狭心症	1 (0.8)	0	0
心房細動	3 (2.4)	1 (1.4)	0
心停止	2 (1.6)	1 (1.4)	0
うっ血性心不全	1 (0.8)	0	0
冠動脈疾患	1 (0.8)	0	0
心筋梗塞	3 (2.4)	1 (1.4)	0
ストレス心筋症	1 (0.8)	0	0
上室性頻脈	0	1 (1.4)	0
胃腸障害	15 (11.8)	5 (6.8)	2 (16.7)
腹痛	2 (1.6)	1 (1.4)	0
上腹部痛	1 (0.8)	0	0
裂肛	1 (0.8)	0	0
大腸炎	1 (0.8)	1 (1.4)	0
便秘	3 (2.4)	0	0
下痢	2 (1.6)	2 (2.7)	0
憩室穿孔	1 (0.8)	0	0
憩室	2 (1.6)	0	0

表 16. 重篤な有害事象（全用量）（M14-358 試験）（続き）

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	ALL SUBJECTS VENETOCLAX + AZA (N = 127) n (%)	ALL SUBJECTS VENETOCLAX + DEC (N = 73) n (%)	DDI VENETOCLAX 400 MG (N = 12) n (%)
胃腸出血	1 (0.8)	0	0
消化管壊死	1 (0.8)	0	0
裂孔ヘルニア	1 (0.8)	0	0
イレウス	0	0	1 (8.3)
腸管虚血	1 (0.8)	0	0
口腔内潰瘍形成	1 (0.8)	0	0
悪心	1 (0.8)	0	0
食道炎	0	1 (1.4)	0
直腸炎	1 (0.8)	0	0
小腸閉塞	1 (0.8)	1 (1.4)	0
腸の軸捻転	0	0	1 (8.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	15 (11.8)	8 (11.0)	2 (16.7)
無力症	1 (0.8)	0	1 (8.3)
悪寒	2 (1.6)	1 (1.4)	0
疲労	2 (1.6)	4 (5.5)	0
歩行障害	1 (0.8)	0	0
倦怠感	1 (0.8)	0	0
粘膜の炎症	1 (0.8)	0	1 (8.3)
多臓器機能不全症候群	5 (3.9)	0	0
非心臓性胸痛	1 (0.8)	1 (1.4)	0
末梢腫脹	0	1 (1.4)	0
発熱	4 (3.1)	2 (2.7)	0
突然死	1 (0.8)	0	0
肝胆道系障害	2 (1.6)	0	0
胆管結石	1 (0.8)	0	0
胆嚢炎	1 (0.8)	0	0
急性胆嚢炎	1 (0.8)	0	0
感染症および寄生虫症	60 (47.2)	40 (54.8)	8 (66.7)
腹部膿瘍	1 (0.8)	0	0

表 16. 重篤な有害事象（全用量）（M14-358 試験）（続き）

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	ALL SUBJECTS VENETOCLAX + AZA (N = 127) n (%)	ALL SUBJECTS VENETOCLAX + DEC (N = 73) n (%)	DDI VENETOCLAX 400 MG (N = 12) n (%)
顎膿瘍	1 (0.8)	0	0
肛門感染	0	1 (1.4)	0
感染性関節炎	1 (0.8)	0	0
バチルス性菌血症	1 (0.8)	0	0
菌血症	8 (6.3)	7 (9.6)	1 (8.3)
細菌感染	1 (0.8)	0	0
細菌性敗血症	1 (0.8)	0	0
気管支肺アスペルギルス症	1 (0.8)	0	0
カテーテル留置部位蜂巣炎	1 (0.8)	0	0
カテーテル留置部位感染	1 (0.8)	0	0
蜂巣炎	1 (0.8)	2 (2.7)	0
慢性副鼻腔炎	1 (0.8)	0	0
クロストリジウム性菌血症	2 (1.6)	0	0
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0	1 (1.4)	0
クロストリジウム・ディフィシレ感染	0	1 (1.4)	0
コリネバクテリウム性菌血症	1 (0.8)	0	0
コリネバクテリウム性敗血症	0	1 (1.4)	0
憩室炎	1 (0.8)	1 (1.4)	0
膿瘡	1 (0.8)	0	0
心内膜炎	1 (0.8)	0	0
子宮内膜炎	1 (0.8)	0	0
エンテロバクター性菌血症	1 (0.8)	1 (1.4)	0
腸球菌感染	1 (0.8)	0	0
大腸菌性菌血症	1 (0.8)	2 (2.7)	0
大腸菌感染	0	1 (1.4)	0
大腸菌性敗血症	0	1 (1.4)	0
大腸菌性尿路感染	1 (0.8)	1 (1.4)	0
真菌感染	1 (0.8)	0	0
フソバクテリウム感染	0	1 (1.4)	0
胃腸炎	1 (0.8)	0	0
肝カンジダ症	0	1 (1.4)	0

表 16. 重篤な有害事象（全用量）（M14-358 試験）（続き）

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	ALL SUBJECTS VENETOCLAX + AZA (N = 127) n (%)	ALL SUBJECTS VENETOCLAX + DEC (N = 73) n (%)	DDI VENETOCLAX 400 MG (N = 12) n (%)
感染	2 (1.6)	0	0
インフルエンザ	1 (0.8)	0	0
クレブシエラ性菌血症	1 (0.8)	1 (1.4)	0
クレブシエラ感染	0	1 (1.4)	0
クレブシエラ性敗血症	1 (0.8)	2 (2.7)	0
肝膿瘍	1 (0.8)	0	0
限局性感染	1 (0.8)	1 (1.4)	0
肺感染	0	2 (2.7)	0
好中球減少性敗血症	1 (0.8)	0	0
パラインフルエンザウイルス感染	0	1 (1.4)	0
耳下腺炎	1 (0.8)	0	0
会陰蜂巣炎	1 (0.8)	0	0
咽頭炎	0	0	1 (8.3)
肺炎	27 (21.3)	15 (20.5)	5 (41.7)
細菌性肺炎	0	1 (1.4)	0
真菌性肺炎	3 (2.4)	0	0
ブドウ球菌性肺炎	0	1 (1.4)	0
シュードモナス性敗血症	1 (0.8)	0	0
肺ノカルジア症	1 (0.8)	0	0
腎盂腎炎	0	1 (1.4)	0
RS ウイルス感染	1 (0.8)	0	0
真菌性気道感染	0	1 (1.4)	0
ライノウイルス感染	1 (0.8)	0	0
陰嚢感染	0	1 (1.4)	0
敗血症	4 (3.1)	4 (5.5)	2 (16.7)
敗血症性ショック	2 (1.6)	3 (4.1)	0
副鼻腔炎	1 (0.8)	0	0
真菌性副鼻腔炎	1 (0.8)	0	0
皮膚感染	1 (0.8)	0	0
ブドウ球菌性菌血症	2 (1.6)	1 (1.4)	0
レンサ球菌性菌血症	2 (1.6)	2 (2.7)	0
尿路感染	2 (1.6)	1 (1.4)	0

表 16. 重篤な有害事象（全用量）（M14-358 試験）（続き）

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	ALL SUBJECTS VENETOCLAX + AZA (N = 127) n (%)	ALL SUBJECTS VENETOCLAX + DEC (N = 73) n (%)	DDI VENETOCLAX 400 MG (N = 12) n (%)
尿路性敗血症	0	1 (1.4)	0
血管デバイス感染	0	1 (1.4)	0
傷害、中毒および処置合併症	9 (7.1)	1 (1.4)	0
アレルギー性輸血反応	3 (2.4)	0	0
転倒	1 (0.8)	1 (1.4)	0
股関節部骨折	2 (1.6)	0	0
過量投与	1 (0.8)	0	0
硬膜下血腫	1 (0.8)	0	0
血管確保合併症	1 (0.8)	0	0
手首関節骨折	1 (0.8)	0	0
臨床検査	1 (0.8)	2 (2.7)	0
血中ビリルビン増加	0	1 (1.4)	0
クロストリジウム検査陽性	1 (0.8)	0	0
肝機能検査値上昇	0	1 (1.4)	0
代謝および栄養障害	3 (2.4)	4 (5.5)	1 (8.3)
食欲減退	0	1 (1.4)	0
脱水	1 (0.8)	1 (1.4)	0
成長障害	2 (1.6)	1 (1.4)	0
水分過負荷	1 (0.8)	0	1 (8.3)
低ナトリウム血症	0	1 (1.4)	0
筋骨格系および結合組織障害	4 (3.1)	1 (1.4)	0
関節痛	1 (0.8)	0	0
骨痛	2 (1.6)	1 (1.4)	0
ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	1 (0.8)	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.8)	3 (4.1)	1 (8.3)
悪性黒色腫	0	1 (1.4)	0

表 16. 重篤な有害事象（全用量）（M14-358 試験）（続き）

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	ALL SUBJECTS VENETOCLAX + AZA (N = 127) n (%)	ALL SUBJECTS VENETOCLAX + DEC (N = 73) n (%)	DDI VENETOCLAX 400 MG (N = 12) n (%)
悪性新生物進行	1 (0.8)	2 (2.7)	1 (8.3)
神経系障害	7 (5.5)	6 (8.2)	2 (16.7)
脳血管発作	2 (1.6)	0	1 (8.3)
浮動性めまい	1 (0.8)	0	0
塞栓性脳卒中	0	1 (1.4)	0
脳症	0	1 (1.4)	0
頭蓋内出血	1 (0.8)	0	1 (8.3)
出血性卒中	1 (0.8)	0	0
頭痛	0	1 (1.4)	0
第 3 脳神経障害	0	1 (1.4)	0
虚血性脳卒中	1 (0.8)	0	0
嗜眠	0	1 (1.4)	0
末梢性ニューロパチー	1 (0.8)	0	0
腓骨神経麻痺	0	0	1 (8.3)
失神	1 (0.8)	1 (1.4)	0
声帯麻痺	0	1 (1.4)	0
精神障害	4 (3.1)	2 (2.7)	0
不安を伴う適応障害	0	1 (1.4)	0
精神状態変化	4 (3.1)	1 (1.4)	0
腎および尿路障害	1 (0.8)	2 (2.7)	1 (8.3)
急性腎障害	1 (0.8)	2 (2.7)	1 (8.3)
生殖系および乳房障害	0	1 (1.4)	0
卵巣嚢胞	0	1 (1.4)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	15 (11.8)	7 (9.6)	1 (8.3)
急性呼吸窮迫症候群	1 (0.8)	0	0
急性呼吸不全	2 (1.6)	1 (1.4)	0
慢性閉塞性肺疾患	0	1 (1.4)	0

表 16. 重篤な有害事象（全用量）（M14-358 試験）（続き）

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	ALL SUBJECTS VENETOCLAX + AZA (N = 127) n (%)	ALL SUBJECTS VENETOCLAX + DEC (N = 73) n (%)	DDI VENETOCLAX 400 MG (N = 12) n (%)
呼吸困難	4 (3.1)	0	0
鼻出血	1 (0.8)	1 (1.4)	0
喀血	1 (0.8)	0	0
低酸素症	2 (1.6)	1 (1.4)	0
肺硬化	1 (0.8)	0	0
誤嚥性肺炎	1 (0.8)	0	0
呼吸停止	0	1 (1.4)	0
呼吸窮迫	0	0	1 (8.3)
呼吸不全	4 (3.1)	2 (2.7)	0
皮膚および皮下組織障害	3 (2.4)	0	0
急性熱性好中球性皮膚症	2 (1.6)	0	0
全身性剥脱性皮膚炎	1 (0.8)	0	0
多汗症	1 (0.8)	0	0
好中球性皮膚症	1 (0.8)	0	0
血管障害	5 (3.9)	5 (6.8)	0
低血圧	4 (3.1)	4 (5.5)	0
血液量減少性ショック	0	1 (1.4)	0
起立性低血圧	1 (0.8)	0	0

AZA = AZACITIDINE. DEC = DECITABINE. DDI = DRUG DRUG INTERACTION: VENETOCLAX 400 MG + DECITABINE + POSACONAZOLE.

NOTE: SUBJECTS ARE COUNTED ONCE IN EACH ENTRY, REGARDLESS OF THE NUMBER OF EVENTS THEY MAY HAVE HAD.

相互参照：M14-358 CSR TABLE 14.3__2.1.2.1.3

表 17. ベネトクラクスの投与中止に至った有害事象（アザシチジンとの併用）（M14-358 試験）

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	VENETOCLAX 400 MG + AZA (N = 84) n (%)	VENETOCLAX 800 MG + AZA (N = 37) n (%)	VENETOCLAX 1200 MG + AZA (N = 6) n (%)
ANY ADVERSE EVENT	21 (25.0)	10 (27.0)	1 (16.7)
血液およびリンパ系障害	5 (6.0)	2 (5.4)	0
発熱性好中球減少症	3 (3.6)	0	0
白血球増加症	1 (1.2)	0	0
肥満細胞症	0	1 (2.7)	0
好中球減少症	1 (1.2)	1 (2.7)	0
胃腸障害	2 (2.4)	0	0
嚥下障害	1 (1.2)	0	0
腸管虚血	1 (1.2)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (3.6)	0	0
疲労	1 (1.2)	0	0
多臓器機能不全症候群	1 (1.2)	0	0
突然死	1 (1.2)	0	0
感染症および寄生虫症	6 (7.1)	4 (10.8)	1 (16.7)
コリネバクテリウム性菌血症	1 (1.2)	0	0
肝膿瘍	0	1 (2.7)	0
肺炎	2 (2.4)	1 (2.7)	0
真菌性肺炎	1 (1.2)	0	0
シュードモナス性敗血症	0	1 (2.7)	0
敗血症	0	0	1 (16.7)
敗血症性ショック	1 (1.2)	1 (2.7)	0
真菌性副鼻腔炎	1 (1.2)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (1.2)	0	0
手首関節骨折	1 (1.2)	0	0

表 17. ベネトクラクスの投与中止に至った有害事象（アザシチジンとの併用）（M14-358 試験）（続き）

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	VENETOCLAX 400 MG + AZA (N = 84) n	(%)	VENETOCLAX 800 MG + AZA (N = 37) n	(%)	VENETOCLAX 1200 MG + AZA (N = 6) n	(%)
臨床検査	1	(1.2)	1	(2.7)	0	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(1.2)	0		0	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(1.2)	0		0	
血小板数減少	0		1	(2.7)	0	
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0		1	(2.7)	0	
中枢神経系白血病	0		1	(2.7)	0	
神経系障害	1	(1.2)	1	(2.7)	0	
頭蓋内出血	0		1	(2.7)	0	
末梢性ニューロパチー	1	(1.2)	0		0	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	(2.4)	1	(2.7)	0	
急性呼吸不全	1	(1.2)	0		0	
呼吸不全	1	(1.2)	1	(2.7)	0	

AZA = AZACITIDINE.

NOTE: SUBJECTS ARE COUNTED ONCE IN EACH ENTRY, REGARDLESS OF THE NUMBER OF EVENTS THEY MAY HAVE HAD.

相互参照：M14-358 CSR TABLE 14.3__2.2.4.1.1.1.1

表 18. ベネトクラクスの投与中止に至った有害事象（decitabine との併用）（M14-358 試験）

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	VENETOCLAX 400 MG + DEC (N = 31) n (%)	VENETOCLAX 800 MG + DEC (N = 37) n (%)	VENETOCLAX 1200 MG + DEC (N = 5) n (%)
ANY ADVERSE EVENT	8 (25.8)	5 (13.5)	2 (40.0)
血液およびリンパ系障害	1 (3.2)	0	0
白血球増加症	1 (3.2)	0	0
感染症および寄生虫症	3 (9.7)	4 (10.8)	1 (20.0)
肝カンジダ症	0	0	1 (20.0)
肺炎	3 (9.7)	1 (2.7)	0
真菌性気道感染	0	1 (2.7)	0
敗血症	0	1 (2.7)	0
敗血症性ショック	0	1 (2.7)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (3.2)	0	1 (20.0)
悪性黒色腫	0	0	1 (20.0)
悪性新生物進行	1 (3.2)	0	0
神経系障害	1 (3.2)	0	0
塞栓性脳卒中	1 (3.2)	0	0
精神障害	0	1 (2.7)	0
精神状態変化	0	1 (2.7)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (6.5)	0	0
呼吸停止	1 (3.2)	0	0
呼吸不全	1 (3.2)	0	0

DEC = DECITABINE.

NOTE: SUBJECTS ARE COUNTED ONCE IN EACH ENTRY, REGARDLESS OF THE NUMBER OF EVENTS THEY MAY HAVE HAD.

相互参照：M14-358 CSR TABLE 14.3__2.2.4.1.1.1.2

表 19. ベネトクラクスの投与中止に至った有害事象（全用量）（M14-358 試験）

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	ALL SUBJECTS VENETOCLAX + AZA (N = 127) n (%)	ALL SUBJECTS VENETOCLAX + DEC (N = 73) n (%)	DDI VENETOCLAX 400 MG (N = 12) n (%)
ANY ADVERSE EVENT	32 (25.2)	15 (20.5)	4 (33.3)
血液およびリンパ系障害	7 (5.5)	1 (1.4)	0
発熱性好中球減少症	3 (2.4)	0	0
白血球増加症	1 (0.8)	1 (1.4)	0
肥満細胞症	1 (0.8)	0	0
好中球減少症	2 (1.6)	0	0
胃腸障害	2 (1.6)	0	2 (16.7)
嚥下障害	1 (0.8)	0	1 (8.3)
腸管虚血	1 (0.8)	0	0
腸の軸捻転	0	0	1 (8.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (2.4)	0	1 (8.3)
無力症	0	0	1 (8.3)
疲労	1 (0.8)	0	0
多臓器機能不全症候群	1 (0.8)	0	0
突然死	1 (0.8)	0	0
感染症および寄生虫症	11 (8.7)	8 (11.0)	1 (8.3)
菌血症	0	0	1 (8.3)
コリネバクテリウム性菌血症	1 (0.8)	0	0
肝カンジダ症	0	1 (1.4)	0
肝膿瘍	1 (0.8)	0	0
肺炎	3 (2.4)	4 (5.5)	0
真菌性肺炎	1 (0.8)	0	0
シュードモナス性敗血症	1 (0.8)	0	0
真菌性気道感染	0	1 (1.4)	0
敗血症	1 (0.8)	1 (1.4)	0
敗血症性ショック	2 (1.6)	1 (1.4)	0
真菌性副鼻腔炎	1 (0.8)	0	0

表 19. ベネトクラクスの投与中止に至った有害事象（全用量）（M14-358 試験）（続き）

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	ALL SUBJECTS VENETOCLAX + AZA (N = 127) n (%)	ALL SUBJECTS VENETOCLAX + DEC (N = 73) n (%)	DDI VENETOCLAX 400 MG (N = 12) n (%)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.8)	0	0
手首関節骨折	1 (0.8)	0	0
臨床検査	2 (1.6)	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.8)	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.8)	0	0
血小板数減少	1 (0.8)	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.8)	2 (2.7)	0
中枢神経系白血病	1 (0.8)	0	0
悪性黒色腫	0	1 (1.4)	0
悪性新生物進行	0	1 (1.4)	0
神経系障害	2 (1.6)	1 (1.4)	0
塞栓性脳卒中	0	1 (1.4)	0
頭蓋内出血	1 (0.8)	0	0
末梢性ニューロパチー	1 (0.8)	0	0
精神障害	0	1 (1.4)	0
精神状態変化	0	1 (1.4)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (2.4)	2 (2.7)	0
急性呼吸不全	1 (0.8)	0	0
呼吸停止	0	1 (1.4)	0
呼吸不全	2 (1.6)	1 (1.4)	0

表 19. ベネトクラクスの投与中止に至った有害事象（全用量）（M14-358 試験）（続き）

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	ALL SUBJECTS VENETOCLAX + AZA (N = 127) n (%)	ALL SUBJECTS VENETOCLAX + DEC (N = 73) n (%)	DDI VENETOCLAX 400 MG (N = 12) n (%)

AZA = AZACITIDINE. DEC = DECITABINE. DDI = DRUG DRUG INTERACTION: VENETOCLAX 400 MG + DECITABINE + POSACONAZOLE.

NOTE: SUBJECTS ARE COUNTED ONCE IN EACH ENTRY, REGARDLESS OF THE NUMBER OF EVENTS THEY MAY HAVE HAD.

相互参照：M14-358 CSR TABLE 14.3__2.2.4.1.1.1.3

表 20. アザシチジンの投与中止に至った有害事象（M14-358 試験）

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	VENETOCLAX 400 MG + AZA (N = 84) n (%)	VENETOCLAX 800 MG + AZA (N = 37) n (%)	VENETOCLAX 1200 MG + AZA (N = 6) n (%)	ALL SUBJECTS VENETOCLAX + AZA (N = 127) n (%)
ANY ADVERSE EVENT	18 (21.4)	9 (24.3)	1 (16.7)	28 (22.0)
血液およびリンパ系障害	4 (4.8)	2 (5.4)	0	6 (4.7)
発熱性好中球減少症	3 (3.6)	0	0	3 (2.4)
肥満細胞症	0	1 (2.7)	0	1 (0.8)
好中球減少症	1 (1.2)	1 (2.7)	0	2 (1.6)
胃腸障害	2 (2.4)	0	0	2 (1.6)
嚥下障害	1 (1.2)	0	0	1 (0.8)
腸管虚血	1 (1.2)	0	0	1 (0.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (2.4)	0	0	2 (1.6)
疲労	1 (1.2)	0	0	1 (0.8)
多臓器機能不全症候群	1 (1.2)	0	0	1 (0.8)
感染症および寄生虫症	5 (6.0)	3 (8.1)	1 (16.7)	9 (7.1)
コリネバクテリウム性菌血症	1 (1.2)	0	0	1 (0.8)
肝膿瘍	0	1 (2.7)	0	1 (0.8)
肺炎	1 (1.2)	1 (2.7)	0	2 (1.6)
真菌性肺炎	1 (1.2)	0	0	1 (0.8)
敗血症	0	0	1 (16.7)	1 (0.8)
敗血症性ショック	1 (1.2)	1 (2.7)	0	2 (1.6)
真菌性副鼻腔炎	1 (1.2)	0	0	1 (0.8)
傷害、中毒および処置合併症	1 (1.2)	0	0	1 (0.8)
手首関節骨折	1 (1.2)	0	0	1 (0.8)
臨床検査	1 (1.2)	1 (2.7)	0	2 (1.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.2)	0	0	1 (0.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.2)	0	0	1 (0.8)

表 20. アザシチジンの投与中止に至った有害事象（M14-358 試験）（続き）

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	VENETOCLAX 400 MG + AZA (N = 84) n (%)	VENETOCLAX 800 MG + AZA (N = 37) n (%)	VENETOCLAX 1200 MG + AZA (N = 6) n (%)	ALL SUBJECTS VENETOCLAX + AZA (N = 127) n (%)
血小板数減少	0	1 (2.7)	0	1 (0.8)
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	1 (2.7)	0	1 (0.8)
中枢神経系白血病	0	1 (2.7)	0	1 (0.8)
神経系障害	1 (1.2)	1 (2.7)	0	2 (1.6)
頭蓋内出血	0	1 (2.7)	0	1 (0.8)
末梢性ニューロパチー	1 (1.2)	0	0	1 (0.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.2)	1 (2.7)	0	2 (1.6)
呼吸不全	1 (1.2)	1 (2.7)	0	2 (1.6)
皮膚および皮下組織障害	1 (1.2)	0	0	1 (0.8)
好中球性皮膚症	1 (1.2)	0	0	1 (0.8)

AZA = AZACITIDINE.

NOTE: SUBJECTS ARE COUNTED ONCE IN EACH ENTRY, REGARDLESS OF THE NUMBER OF EVENTS THEY MAY HAVE HAD.

相互参照：M14-358 CSR TABLE 14.3__2.2.4.1.2.1.1

表 21. decitabine の投与中止に至った有害事象（decitabine との併用）（M14-358 試験）

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	VENETOCLAX 400 MG + DEC (N = 31) n (%)	VENETOCLAX 800 MG + DEC (N = 37) n (%)	VENETOCLAX 1200 MG + DEC (N = 5) n (%)	ALL SUBJECTS VENETOCLAX + DEC (N = 73) n (%)
ANY ADVERSE EVENT	4 (12.9)	4 (10.8)	2 (40.0)	10 (13.7)
血液およびリンパ系障害	1 (3.2)	0	0	1 (1.4)
白血球増加症	1 (3.2)	0	0	1 (1.4)
感染症および寄生虫症	2 (6.5)	3 (8.1)	1 (20.0)	6 (8.2)
肝カンジダ症	0	0	1 (20.0)	1 (1.4)
肺炎	2 (6.5)	1 (2.7)	0	3 (4.1)
敗血症	0	1 (2.7)	0	1 (1.4)
敗血症性ショック	0	1 (2.7)	0	1 (1.4)
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	0	1 (20.0)	1 (1.4)
悪性黒色腫	0	0	1 (20.0)	1 (1.4)
精神障害	0	1 (2.7)	0	1 (1.4)
精神状態変化	0	1 (2.7)	0	1 (1.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (3.2)	0	0	1 (1.4)
呼吸停止	1 (3.2)	0	0	1 (1.4)

DEC = DECITABINE.

NOTE: SUBJECTS ARE COUNTED ONCE IN EACH ENTRY, REGARDLESS OF THE NUMBER OF EVENTS THEY MAY HAVE HAD.

相互参照：M14-358 CSR TABLE 14.3__2.2.4.1.2.2.1

表 22. decitabine の投与中止に至った有害事象（薬物相互作用集団）（M14-358 試験）

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	DDI VENETOCLAX 400 MG (N = 12) n	(%)
ANY ADVERSE EVENT	1	(8.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	1	(8.3)
無力症	1	(8.3)

DDI = DRUG DRUG INTERACTION: VENETOCLAX 400 MG + DECITABINE + POSACONAZOLE.

NOTE: SUBJECTS ARE COUNTED ONCE IN EACH ENTRY, REGARDLESS OF THE NUMBER OF EVENTS THEY MAY HAVE HAD.

相互参照：M14-358 CSR TABLE 14.3__2.2.4.1.2.3.1

2.0 死亡例及び重篤な有害事象の個別被験者の詳細

有害事象による死亡例の経過を以下に示した。これら被験者の経過以外の詳細及びその他の重篤な有害事象発現例の詳細（経過を含む）を M14-358 試験 CSR 14.3__3 項に示した。

被験者番号 10505（53182）

	有害事象名（基本語）	Seriousness
Event 1	発熱性好中球減少症	Serious（Hospitalization）
Event 2	肺炎	Serious（Hospitalization）
	疾患進行	Death

本被験者は 7[redacted] 歳の白人女性で，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（以下「AML」），非特異型と診断された。関連のある既往歴は，呼吸器感染再発，肺小結節，労作時呼吸困難，グレード 4 の好中球減少症，グレード 4 の白血球数減少，グレード 3 の貧血（濃厚赤血球輸血で治療），及びグレード 1 の血小板減少症であった。元喫煙者（0.2 箱／日を 20 年間）であった。被験者は発熱性好中球減少症及び肺炎を発現し，疾患進行により死亡した。本被験者に対して予定された治療はベネトクラクスの連日経口投与で，開始用量 1 日 100 mg から 200 mg に連日漸増投与し，想定最終用量は 1 日 400 mg であった。また，28 日サイクルの 1 日目から 5 日目に decitabine 20 mg/m^2 を静脈内投与した。

Event 1 の臨床経過：

被験者は，投与–21 日目に抗ウイルス薬の予防投与，投与–7 日目に抗真菌薬及び抗菌薬の予防投与をそれぞれ開始し，いずれの薬剤も治験期間中継続した。投与 16 日目，被験者は悪寒，悪心，嘔吐，及び発熱を発現し，1 日間救急治療室を受診した。体温は 39.1°C であった。臨床検査結果は，好中球数が 0.0 × 10^9/L（基準範囲の提示なし，単位 10^9/L）及び白血球数が 0.3 × 10^9/L（基準範囲：4–11 × 10^9/L）であった。被験者は，発熱性好中球減少症のため入院した。血液培養検査の結果は，大腸菌（*Escherichia coli*）が陽性であった。胸部 X 線検査では，心肺機能に関する急性の所見は認められなかった。尿培養検査の結果は陰性であった。被験者は抗菌薬を投与された。同日，肛門膿瘍の併発が報告された。投与 17 日目，左側の肛門周囲膿瘍の切開排膿処置を実施した。被験者は，ベネトクラクスの投与を中断せずに継続した。decitabine の投与スケジュールの中断はなかった。投与 25 日目，発熱性好中球減少症の転帰は回復と判断され，投与 26 日目に被験者は発熱なく退院した。

治験責任医師は発熱性好中球減少症について，ベネトクラクス及び decitabine との因果関係は「関連なし」，その原因は AML であると判断した。治験依頼者は発熱性好中球減少症について，ベネトクラクス及び decitabine との因果関係は「関連なし」，その原因は原疾患である AML に起因する好中球減少症を有する被験者から予測される事象であると判断した。

Event 2 及び疾患進行の臨床経過：

肺炎発現前に，ベネトクラクス及び decitabine の投与は，投与スケジュールに休日がかかっていたために中断された。中断前の最終投与日は，decitabine が投与 80 日目であり，ベネトクラクスが投与 103 日目であった。投与 110 日目（最終投与後 7 日目），被験者は発熱性好中球減少症及び胸痛（非心臓性）を発現した。被験者は発熱性好中球減少症の処置として抗菌薬及び抗真菌薬が投与された。胸痛（非心臓性）に対して特定の処置は報告されなかった。投与 112 日

目（最終投与後 9 日目），被験者は 2 日間に 38.0°C の発熱，汎血球減少症，並びに継続中の全身型の非心臓性胸痛及び発熱性好中球減少症が発現したため受診した。胸部，腹部，及び骨盤部のコンピュータ断層撮影（以下「CT」）検査の結果，少量の胸水，肺胞性陰影，及び肺炎の可能性が示された。被験者は肺炎のため入院した。胸水の併発が報告された。胸水に対して特定の処置は報告されなかった。血液培養検査の結果は陰性であった。被験者は，処置として抗菌薬，抗真菌薬，及び静脈内輸液が投与された。治験前予防であるアシクロビル及びレボフロキサシンの投与は継続した。肺炎のため，ベネトクラクス及び decitabine の投与は中止された。投与 113 日目（最終投与後 10 日目）の臨床検査結果は，好中球数が 0.1×10^9/L（基準範囲の提示なし，単位 10^9/L），白血球数が 1.4×10^9/L（基準範囲：4–10×10^9/L）であった。被験者はフィルグラスチム 7 日間連日投与を開始した。心エコー検査では，左室駆出率が 77%，及び軽度の三尖弁逆流が認められた。胸部 X 線検査では，肺胞性陰影の散在及び少量の胸水が認められた。心電図検査では，心房細動が認められた，また，メトプロロールを投与されている心房細動の併発が報告された。投与 115 日目（最終投与後 12 日目），尿培養検査の結果は陰性であった。心電図で洞性頻脈が認められた。胸部 X 線検査の結果，両側下葉に肺炎が疑われる同様の肺胞性陰影，改善中の肺水腫，及び持続中の両側下葉の肺胞疾患が認められた。臨床検査結果では，血小板数が 24×10^9/L（基準範囲：124–354×10^9/L）に減少し血小板減少症が報告された。投与 116 日目（最終投与後 13 日目），被験者は，処置としてアミオダロンが投与され，4 日間 5 単位の血小板製剤が輸血された。再度の血液培養検査の結果は陰性であった。胸部 CT 検査では，多巣性の肺炎が認められた。胸部 X 線検査では，両側性の間質性肺胞疾患の安定が認められた。投与 117 日目（最終投与後 14 日目）、胸部 X 線検査では両側性の肺胞浸潤，うっ血性心不全，肺水腫，及び両側性の間質性肺胞疾患を伴う心拡大が示された。呼吸不全，心拡大，及びうっ血性心不全の併発が報告された。被験者は処置として酸素を投与され、挿管を実施された。臨床検査結果は、ヘモグロビン 81 g/L（基準範囲：115–147 g/L）であり、2 単位の赤血球製剤を輸血された。気管支洗浄液の培養検査の結果は陰性であった。心電図検査では心房細動が認められ，メロペネムが投与された。投与 118 日目（最終投与後 15 日目），心電図検査結果は正常であり，心房細動の転帰は回復と判断された。胸部 X 線検査の結果，両側性の肺胞浸潤の拡散に変化は認められなかった。被験者は 2 単位の血漿輸血が実施された。発熱性好中球減少症，胸痛（非心臓性），肺炎，胸水，血小板減少症，呼吸不全，心拡大，及びうっ血性心不全は依然として継続していた。被験者は抗菌薬及び抗真菌薬の投与を継続し，投与 119 日目（最終投与後 16 日目），フィルグラスチムの最終投与を受けた。胸部 X 線では，広範囲にわたる両側性の肺胞疾患の持続が示された。投与 119 日目（最終投与後 16 日目），被験者は病勢進行のため死亡した。その他の情報は提供されなかった。

治験責任医師は肺炎について，ベネトクラクス及び decitabine との因果関係は「関連なし」，その原因は AML であると判断した。治験依頼者は肺炎について，ベネトクラクス及び decitabine との因果関係は「関連なし」，その原因は易感染性の被験者の肺炎であると判断した。

被験者番号 12702（53184）

	有害事象名（基本語）	Seriousness
Event 1	カテーテル留置部位蜂巣炎	Serious（Hospitalization）
Event 2	ブドウ球菌性菌血症	Serious（Hospitalization, Life-threatening）
Event 3	クレブシエラ性敗血症	Serious（Hospitalization）
Event 4	呼吸不全	Serious（Hospitalization, Medical significant, Life-threatening）

本被験者は 7[redacted] 歳の白人男性で，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（以下「AML」），非特異型と診断された。関連のある既往歴は，グレード 3 の好中球減少症，グレード 3 の貧血（濃厚赤血球輸血を実施），グレード 3 の血小板減少症，冠動脈疾患，高血圧，及び α-1 アンチトリプシン欠損症を伴う肺気腫又は慢性閉塞性肺疾患であった。被験者はカテーテル留置部位蜂巣炎，ブドウ球菌性菌血症，クレブシエラ性敗血症，及び転帰死亡の呼吸不全を発現した。本被験者に対して予定された治療はベネトクラクスの連日経口投与で，開始用量 1 日 100 mg から 200 mg、400 mg に連日漸増投与し，想定最終用量は 1 日 800 mg であった。また，28 日サイクルの 1 日目から 7 日目にアザシチジン 75 mg/m^2 を皮下投与又は静脈内投与した。

Event 1 の臨床経過：

治験薬投与前に抗菌薬の予防投与，投与 1 日目に抗ウイルス薬の予防投与を開始し，治験期間中継続した。投与 10 日目，被験者は末梢挿入型中心静脈カテーテルに関連するカテーテル留置部位蜂巣炎を発現した。臨床検査の結果は，好中球が 0.19 × 10^9/L（基準範囲の提示なし，単位 10^9/L），及び白血球が 0.9 × 10^9/L（基準範囲：4.3–10.0 × 10^9/L）であった。入院中，被験者は持続する貧血のため 4 単位の濃厚赤血球輸血，及び持続する血小板減少症のため 3 単位の血小板輸血を実施した。被験者は 38.1℃ に発熱し，カテーテル留置部位蜂巣炎のため入院した。処置として抗生物質を投与された。投与 11 日目，抗真菌薬の予防投与を開始した。投与 11 日目，胸部 X 線検査では右肺底の混濁が認められ，感染又は誤嚥を示す可能性があるが，無気肺の可能性が最も高かった。超音波検査では，近位右上腕静脈に末梢挿入型中心静脈カテーテルに関連する非塞栓性の限局性深部静脈血栓症が認められ，末梢挿入型中心静脈カテーテルは抜去した。深部静脈血栓症の併発が報告された。ベネトクラクス及びアザシチジンのいずれも中断なく継続投与された。発熱は持続し，最高体温は投与 12 日目の 39.1℃ であった。投与 14 日目，追跡超音波検査では，びまん性蜂巣炎が認められたが，右上腕に限局性の液体貯留は認められなかった。投与 17 日目，カテーテル留置部位蜂巣炎及び深部静脈血栓症の転帰は回復と判断された。被験者は，抗生物質による治療，並びに抗菌薬，抗真菌薬及び抗ウイルス薬の予防投与を継続して退院した

治験責任医師はカテーテル留置部位蜂巣炎について，ベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連なし」，その原因は本治験対象の原疾患であると判断した。治験依頼者はカテーテル留置部位蜂巣炎について，ベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連な

し」，その原因は AML に起因した好中球減少症を既往する患者に発現した発熱であると判断した。

Event 2 の臨床経過：

投与 36 日目，被験者は 39.6°C の発熱，からだのゆれ，及び悪寒を発現し，救急科を受診した。臨床検査の結果は，好中球が 0.0 × 109/L（基準範囲の提示なし，単位 10^9/L），及び白血球が 0.3 × 10^9/L（基準範囲：4.1–10.8 × 10^9/L）であった。血液培養検査の結果は，表皮ブドウ球菌（*Staphylococcus epidermidis*）陽性であった。被験者はブドウ球菌性菌血症を発現し入院した。治験責任医師により，表皮ブドウ球菌（*Staphylococcus epidermidis*）は末梢挿入型中心静脈カテーテル留置部位の感染に続発したものとされ，末梢挿入型中心静脈カテーテルは再び抜去された。処置として，抗生物質が投与された。投与 46 日目（最終投与後 1 日目），フィルグラスチム連日投与を開始し，治験終了時まで継続した。入院中，被験者は持続する貧血のため 9 単位の濃厚赤血球輸血，及び持続する血小板減少症のため 12 単位の血小板輸血を実施した。治験実施計画書で血球減少症の病歴に基づき治験薬の投与延期が許容されているため，ベネトクラクスの投与は中断された。中断前の最終投与日は投与 45 日目であった。発現時はアザシチジンの規定投与日ではなかったため，投与変更はされなかった。アザシチジンの最終投与日は投与 35 日目であった。投与 46 日目（最終投与後 1 日目），ブドウ球菌性菌血症の転帰は回復と判断され，退院した。

治験責任医師はブドウ球菌性菌血症について，ベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連なし」，その原因は本試験の原疾患と判断した。治験依頼者はブドウ球菌性菌血症について，ベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連なし」，その原因は血液培養で陽性となったブドウ球菌属を有する AML 患者である被験者から発現したものと判断した。

Event 3 及び 4 の臨床経過：

投与 49 日目（最終投与後 4 日目），被験者は 40.0°C の発熱及び悪寒を発現し，救急治療室を受診した。心拍数は 109 bpm，血圧は 118/76 mmHg，及び室内気での酸素飽和度は 97%であった。救急治療室で採血された血液培養検査の結果，グラム陰性菌であるクレブシエラ属陽性であった。被験者は，クレブシエラ性敗血症のため入院した。処置として抗生物質が投与された。クレブシエラ性敗血症が発現したため，ベネトクラクスの投与は中断した。発現時はアザシチジンの規定投与日ではなかったため，投与変更はされなかった。臨床検査の結果は，乳酸が 3.78 mcmol/L（基準範囲の提示なし，単位 mcmol/L），好中球が 0.0 × 10^9/L（基準範囲の提示なし，単位 10^9/L），及び白血球が 0.4 × 10^9/L（基準範囲：4.1–10.8 × 10^9/L）であった。胸部 X 線検査の結果，心陰影及び肺血管系は正常の所見内であり，重大な限局性の硬化は認められなかった。被験者は集中治療室に輸送された。次の胸部 X 線検査では，右中肺部に不規則な混濁が認められ，肺炎及び少量の右側胸水の可能性が示された。心電図検査の結果，洞性頻脈及び非特異的 ST-T 変化が認められた。投与 50 日目（最終投与後 5 日目），被験者は呼吸不全を発現し，挿管及び人口呼吸器を設置した。臨床検査の結果，乳酸が 7.7 mcmol/L（基準範囲の提示なし）であった。呼吸不全発現のため，ベネトクラクス及びアザシチジンはいずれも投与中止された。被験者の家族と協議した結果，積極的な医療は中断し，被験者の安楽を考えた緩和医療

を採用することに決定した。人口呼吸器による補助を中止し，投与 50 日目（最終投与後 5 日目），被験者は呼吸不全のため死亡した。

治験責任医師はクレブシエラ性敗血症について，ベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連あり」と判断した。治験依頼者はクレブシエラ性敗血症について，ベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連なし」，その原因は原疾患の AML に続発する免疫抑制状態が，グラム陰性菌感染に繋がった可能性が高いためであると判断した。

治験責任医師は呼吸不全について，ベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連なし」，その原因は敗血症性ショック又は敗血症と判断した。治験依頼者は呼吸不全について，ベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連なし」，その原因は免疫抑制からの敗血症に続発して死亡に至ったものと判断した。

被験者番号 12706（53184）

	有害事象名（基本語）	Seriousness
Event 1	精神状態変化	Serious（Hospitalization）
Event 2	肺炎	Serious（Hospitalization）
Event 3	骨痛	Serious（Hospitalization）
Event 4	肺炎	Serious（Hospitalization）
	疾患進行	Death

本被験者は 8[redacted] 歳の白人男性で，20[redacted] 年 [redacted] 月に骨髄異形成症候群と診断され，20[redacted] 年 [redacted] 月に急性骨髄性白血病，非特異型と診断された。関連のある既往歴は，グレード 4 の好中球減少症（フィルグラスチムで治療），グレード 3 の貧血（濃厚赤血球輸血で治療），グレード 3 の血小板減少症，肺気腫／慢性閉塞性肺疾患（以下「COPD」），疲労，労作時呼吸困難，高血圧，無症候性冠動脈疾患，及び不安で，元喫煙者（1 箱／日を 30 年間）であった。以前に錯乱状態及び不安も経験し，先行する継続中の事象として，グレード 3 の白血球数減少，グレード 4 の血小板減少症及び胸水を発現していた。被験者は有害事象として精神状態変化，骨痛，肺炎（2 件）を発現し，疾患進行により死亡した。本被験者に対して予定された治療はベネトクラクスの連日経口投与で，開始用量 100 mg から 200 mg，400 mg に連日漸増投与し，想定最終用量は 1 日 800 mg であった。また，28 日サイクルの 1 日目から 7 日目にアザシチジン 75 mg/m^2 を皮下投与又は静脈内投与した。

Event 1 の臨床経過：

精神状態変化を発現する前，投与 15 日前に抗菌薬及び抗ウイルス薬の予防投与が開始され治験期間中継続し，投与 3 日前に疼痛予防のためトラマドールの投与が開始された。投与 3 日目，抗真菌薬の予防投与が開始され治験期間中継続した。投与 10 日目（精神状態変化を発現する前），被験者は譫妄を発現し，処置としてオランザピンが投与された。翌日，被験者は転倒を併発したが頭部打撲はなく，治験責任医師によると転倒を家族が目撃しており，同日に回復し

た。投与 14 日目，被験者は化学療法のための最初の入院以降の錯乱，顕著な記憶障害，思考の整理の困難を訴えて来院し，精神状態変化により入院した。同日，譫妄の転帰は回復と判断された。頭部のコンピュータ断層撮影（以下「CT」）では，出血，梗塞，腫瘤効果を認めず，錯乱の悪化を説明する所見はなかった。胸部 X 線検査で，両肺底部に誤嚥又は肺炎の可能性のある肺胞性陰影，右側に前回の検査から増大した陰影，及び胸水の増加を示唆する右肋骨横隔膜角の進行する鈍化を認め，肺炎（無症候性）の併発が報告された。処置として，被験者に経口シプロフロキサシンが投与された。また，未回復の血小板減少症に対して 1 単位の血小板輸血，未回復の貧血に対して 2 単位の濃厚赤血球輸血が実施された。治験責任医師は譫妄を起こしやすい薬剤を避けるべきであると判断し，ロラゼパム及びトラマドールの投与が中止された。ベネトクラクス及びアザシチジンの投与は中断されることなく継続した。投与 17 日目，精神状態変化の転帰は回復と判断され，被験者は退院した。治験実施計画書で好中球数回復のための投与延期が許容されているため，ベネトクラクスの投与が中断された。中断前の最終投与日は投与 28 日目であった。投与 37 日目にベネトクラクス及びアザシチジンの投与が再開された。投与 42 日目に併発事象の肺炎は回復したと判断された。

治験責任医師は精神状態変化について，ベネトクラクスとの因果関係は「関連なし」，アザシチジンとの因果関係は「関連あり」と判断した。治験依頼者は精神状態変化について，ベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連なし」，その原因として神経症状はベネトクラクス又はアザシチジンに起因するものではなく，転倒の既往歴がある高齢者へのロラゼパム投与であると判断した。

Event 2 の臨床経過：

肺炎を発現する前，投与 198 日目に，被験者は呼吸困難を発現したが，特定の治療介入は報告されなかった。治験実施計画書で血球減少症の病歴に基づき治験薬の投与延期が許容されているため，ベネトクラクス及びアザシチジンの投与は中断された。中断前の最終投与日はアザシチジンが投与 233 日目，ベネトクラクスが投与 236 日目であった。投与 253 日目，呼吸困難が悪化した。翌日，被験者は咳嗽及び好中球減少症を呈した。臨床検査の結果，好中球数 0.55×10^9/L（基準範囲の報告なし），白血球数 0.9×10^9/L（基準範囲：4.3–10×10^9/L）であった。胸部 X 線検査で感染を示唆する左肺上葉の浸潤影の増悪を認めた。胸部 CT で感染を示唆する左肺上葉の斑状影の増悪及び散在する境界不明瞭な結節影をわずかに認めた。被験者は肺炎のため引き続き入院した（発現時の年齢 8[redacted] 歳）。処置として，被験者にフィルグラスチムが投与された。投与 255 日目，気管支鏡検査で気管支壁上皮細胞の他，単一種又は複合種の細菌塊，カンジダに一致するまれな出芽酵母を認めた。気管支肺胞洗浄検査でも，10,000 コロニー/mL を超える 3 種類以上の緑色連鎖球菌群を認めた。*Pneumocystis* 属は陰性で，下気道由来検体の真菌培養検査で *Candida kefyr* を認めた。処置として，被験者に抗生物質が投与された。本事象によりベネトクラクス及びアザシチジン投与の中断が継続された。投与 256 日目，呼吸困難の転帰は回復と判断され，肺炎は未回復であったが病状が安定していたため，被験者は退院した。投与 266 日目，胸部 X 線検査で左肺上葉及び左肺中葉の陰影，肺底部の明瞭な気腫の縮小を認め，

肺炎の転帰は回復と判断された。投与 269 日目にベネトクラクス及びアザシチジンの投与が再開された。

治験責任医師は肺炎について，ベネトクラクスとの因果関係は「関連なし」，アザシチジンとの因果関係は「関連あり」と判断した。治験依頼者は肺炎について，ベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連なし」，その原因は原疾患として慢性閉塞性肺疾患を有する高齢者であることと判断した。

Event 3，4 及び疾患進行の臨床経過：

投与 336 日目（骨痛及び肺炎を発現する前），効果判定で完全寛解と判定され，骨髄芽球 1.0%であった。その後，骨髄穿刺や骨髄生検による評価は実施されなかった。治験実施計画書で血球減少症の病歴に基づき治験薬の投与延期が許容されているため，ベネトクラクス及びアザシチジンの投与は中断された。中断前の最終投与日はアザシチジンが投与 786 日目，ベネトクラクスが投与 789 日目であった。投与 801 日目（最終投与後 12 日目），臨床検査の結果，好中球数 0.09×10^9/L（基準範囲の報告なし），白血球数 0.7×10^9/L（基準範囲：4–12 $\times 10^9$/L）であった。翌日，処置として，被験者にフィルグラスチム（頓用）が投与された。投与 803 日目（最終投与後 14 日目），被験者（発現時の年齢 8[redacted] 歳）は体痛，背部痛，頚部痛，全身脱力，疲労及び嗜眠により救急治療部門を受診し，骨痛のため入院した。被験者によると，フィルグラスチムの注射後に全身痛がよくみられた。処置として，トラマドールが投与され，濃厚赤血球（以下「PRBC」）1 単位が投与された。同日，落ち着きのなさ，錯乱，激越がみられるようになり，譫妄が併発した。本併発事象に対する特定の治療介入は報告されなかった。心電図検査では正常洞調律であった。尿検査，喀痰のインフルエンザ迅速培養検査，メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（*Staphylococcus aureus*）（MRSA）の鼻腔スワブ及び血液培養検査の結果は陰性であった。投与 805 日目（最終投与後 16 日目），併発事象の胸水が継続しており，胸部 X 線検査で左肺底部の陰影の残存と少量の左側胸水が認められた。被験者は退院した。骨痛は継続しており，併発事象の譫妄の転帰は回復と判断された。投与 811 日目（最終投与後 22 日目），被験者は PRBC 2 単位の輸血を受け，肺炎のため入院した。好中球減少症及び譫妄が認められた。胸部 X 線検査で肺胞性陰影が認められ，心電図検査で心室性の頻脈を伴う心房細動が認められた。臨床検査の結果，好中球数 0.52×10^9/L（基準範囲の報告なし），白血球数 3.4×10^9/L（基準範囲：4–12 $\times 10^9$/L），ヘモグロビン 77 g/L（基準範囲：140–180 g/L），クレアチニン 1.23 mg/dL（基準範囲：8–24 mg/dL），血中尿素窒素 27.8 mmol/L（基準範囲：2.9–8.6 mmol/L），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下「AST」）152 U/L（基準範囲：5–40 U/L），アラニンアミノトランスフェラーゼ（以下「ALT」）201 U/L（基準範囲：6–60 U/L）であった。AST 増加及び ALT 増加の併発が報告された。また，治験責任医師によると，軽度の急性腎障害が認められた。バイタルサインは，血圧 109/52 mmHg，心拍数 140 bpm，呼吸数 28 回／分，体温 35.7℃ であった。血液培養検査の結果は陰性であった。ネブライザーによる治療，鼻カニューレを介した酸素投与，静脈内輸液が実施された。被験者の予後不良及び臨床状態悪化により，家族は緩和措置のみでの治療を選択し，モルヒネの投与が開始された。ベネトクラクス及びアザシチジン投与は肺炎により中止された。投与 811 日目（最終投与後 22 日目），効果判定は行

われなかったが，臨床的に再発が疑われる所見が認められた。投与 818 日目（最終投与後 29 日目），被験者は疾患進行により死亡した。

治験責任医師は骨痛について，ベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連なし」，その原因は Granix の注射に関連する疼痛と判断した。治験依頼者は骨痛について，ベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連なし」，その原因はフィルグラスチム注射及び原疾患の AML の合併症と判断した。

治験責任医師は肺炎について，ベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連あり」と判断した。治験依頼者は肺炎について，ベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連なし」，その原因は原疾患の AML による免疫不全状態，最近発現した肺炎，COPD，高齢及び元喫煙者と判断した。

被験者番号 13504（53503）

	有害事象名（基本語）	Seriousness
Event 1	転倒	Serious（Hospitalization）
Event 2	急性呼吸不全	Serious（Hospitalization）
Event 3	敗血症性ショック	Serious（Hospitalization）
Event 4	肺炎	Serious（Life-threatening, Hospitalization）
Event 5	死亡	Serious（Death, Hospitalization）

本被験者は 8[redacted] 歳の白人男性で，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（以下「AML」），非特異型と診断された。関連のある既往歴は，グレード 4 の好中球減少症，並びにグレード 1 の貧血，高血圧及び糖尿病であった。過去に発熱性好中球減少症，肺炎及び呼吸困難を発現していた。被験者は転倒，急性呼吸不全，敗血症性ショック及び肺炎 2 件を発現し，肺炎のうち 1 件の転帰は死亡であった。本被験者に対して予定された治療はベネトクラクスの連日経口投与で，開始用量 100 mg から 200 mg，400 mg に連日漸増投与し，想定最終用量は 1 日 800 mg であった。また，28 日サイクルの 1 日目から 5 日目に decitabine の 20 mg/m^2 を静脈内投与した。

Event 1，2，3，4 及び 5 の臨床経過：

投与 7 日目，被験者は抗ウイルス薬の予防投与を開始し，治験薬の投与期間中継続した。転倒を発現する前，治験実施計画書で血球減少症の病歴に基づき 1 サイクルのベネトクラクス投与期間を 28 日未満に短縮することが許容されているため，投与 140 日目から 1 サイクルの投与期間を 21 日間に，投与 165 日目から 1 サイクルの投与期間を 14 日間に短縮してベネトクラクスを投与した。最終投与日は，decitabine が投与 169 日目であり，ベネトクラクスが投与 178 日目であった。投与 188 日目（最終投与後 10 日目），被験者は駐車場で転倒し，車に当たって頭部に外傷を負い，錯乱した。被験者は，この転倒のために入院した。被験者は 38.5°C–39.4°C の発熱があった。臨床検査の結果，好中球数は 0.046 × 10^9/L（基準範囲の提示なし），白血球数は 0.2 × 10^9/L（基準範囲：4–10.5 × 10^9/L）であった。治験責任医師によると，血液培養検査の結果

は陰性であった。被験者は疲労及び発熱性好中球減少症を併発した。コンピュータ断層撮影（以下「CT」）ではくも膜下出血の併発が認められ，報告された。被験者は，処置としてフィルグラスチムを 3 日間投与された。さらに転倒による軽度の外傷に対する追加の処置として，レベチラセタム，モルヒネ，セフェピム，バンコマイシン，ピペラシリン／タゾバクタム配合剤，フルコナゾール，paracetamol 及びバシトラシンが投与された。投与 188 日目（最終投与後 10 日目），転倒発現の同日，転倒の転帰は回復と判断された。投与 189 日目（最終投与後 11 日目），疲労の転帰は回復と判断された。発現時はベネトクラクス及び decitabine の規定投与日ではなかったため，投与変更はされなかった。投与 190 日目（最終投与後 12 日目），被験者は急性呼吸不全を発現し，挿管された。急性呼吸不全及び敗血症性ショックの発現が報告された。急性呼吸不全のために，ベネトクラクス及び decitabine の投与は中断された。追加の処置として，hydrocodone/acetaminophen 配合剤，ハロペリドール及びヒドララジンが投与された。発熱は継続中であり，体温は 39.3°C であった。被験者は洞性頻脈及び肺水腫を併発した。肺水腫及び洞性頻脈に対する特定の治療介入は報告されなかった。投与 191 日目（最終投与後 13 日目），敗血症性ショックの転帰は回復と判断された。同日，気管支鏡検査でグラム陽性球菌が認められた。投与 194 日目（最終投与後 16 日目），被験者は肺炎を発現した。同日，発熱性好中球減少症の転帰は回復と判断された。レベチラセタム，モルヒネ，ベナゼプリル，セフェピム，バンコマイシン，フルコナゾール，ハロペリドール及び paracetamol が継続投与された。肺炎のため，ベネトクラクス及び decitabine の投与はそれ以降中止された。くも膜下出血，洞性頻脈，急性呼吸不全，肺水腫及び肺炎はの転帰は未回復と判断された。投与 205 日目（最終投与後 27 日目），被験者は肺炎の悪化及び急性腎障害を併発した。関連する臨床検査結果及び追加で実施された治療の報告はなかった。投与 205 日目（最終投与後 27 日目），被験者は肺炎の悪化により死亡した。

治験責任医師は転倒について，ベネトクラクス及び decitabine との因果関係は「関連なし」，その原因は疲労及び錯乱と判断した。治験依頼者は転倒について，ベネトクラクス及び decitabine との因果関係は「関連なし」，その原因は年齢及び原疾患の AML による体調不良と判断した。

治験責任医師は急性呼吸不全について，ベネトクラクス及び decitabine との因果関係は「関連なし」，その原因は肺水腫と判断した。治験依頼者は急性呼吸不全について，ベネトクラクス及び decitabine との因果関係は「関連なし」，その原因は高齢の被験者で肺水腫に続発したものと判断した。

治験責任医師は敗血症性ショックについて，ベネトクラクス及び decitabine との因果関係は「関連あり」と判断した。治験依頼者は敗血症性ショックについて，ベネトクラクス及び decitabine との因果関係は「関連なし」，その原因は重度の好中球減少症と判断した。

治験責任医師は 1 件目の肺炎について，ベネトクラクス及び decitabine との因果関係は「関連あり」と判断した。治験依頼者は 1 件目の肺炎について，ベネトクラクス及び decitabine との因果関係は「関連なし」，その原因は原疾患の AML による免疫抑制のために肺炎が起きたものと判断した。

治験責任医師は 2 件目の肺炎について，ベネトクラクス及び decitabine との因果関係は「関連あり」と判断した。治験依頼者は 2 件目の肺炎について，ベネトクラクス及び decitabine との因果関係は「関連なし」，その原因は原疾患の AML による好中球減少症のために死亡に至った肺炎が起きたものと判断した。

被験者番号 13509（53503）

	有害事象名（基本語）	Seriousness
Event 1	敗血症性ショック	Serious（Death）

本被験者は 7[redacted] 歳の白人男性で，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（以下「AML」），非特異型と診断された。関連のある既往歴は，前立腺癌，グレード 3 の貧血（濃厚赤血球輸血により治療），グレード 3 の血小板減少症（血小板輸血により治療），グレード 3 の好中球減少症，グレード 3 の発熱性好中球減少症，慢性腎不全，高血圧，洞性頻脈，糖尿病及びバンコマイシン耐性腸球菌による菌血症・敗血症があった。本被験者は敗血症を発現し，その転帰は死亡であった。本被験者に対して予定された治療はベネトクラクスの連日経口投与で，開始用量 100 mg から 200 mg，400 mg に連日漸増投与し，想定最終用量は 1 日 800 mg であった。また，28 日サイクルの 1 日目から 5 日目に decitabine の 20 mg/m^2 を静脈内投与した。

Event 1 の臨床経過：

投与 16 日前，被験者は試験に登録するために入院した。同日，便培養検査の結果はバンコマイシン耐性の *Enterococcus faecium* 陽性であった。投与 13 日前，血液培養検査の結果はバンコマイシン耐性の *Enterococcus faecium* 陽性であった。被験者は抗生物質，抗真菌薬及び抗ウイルス薬を投与された。投与 8 日前，血液培養検査の結果は陰性であった。抗生物質，抗真菌薬及び抗ウイルス薬の投与は継続された。

投与 2 日目，入院中に，被験者は 39.5°C の発熱及び血球減少症悪化，呼吸困難，呼吸窮迫及び両側胸水を発現した。臨床検査では，白血球数は 4.8 × 10^9/L（基準範囲の提示なし），好中球数は 0.4 × 10^9/L（基準範囲：1.9–6 × 10^9/L）であった。被験者は塩化ナトリウム注射液，抗生物質，抗真菌薬，抗ウイルス薬および paracetamol を静脈内投与された。投与 4 日目，血中クレアチニン増加及び頻呼吸の発現が報告された。臨床検査では，血清中クレアチニンは 125 µmol/L（基準範囲：53–88 µmol/L）であった。塩化ナトリウムの静脈内投与は継続された。被験者は，入院中に，貧血に対する処置として 2 単位の濃厚赤血球輸血を，継続中の血小板減少症に対する処置として 3 単位の血小板輸血を受けた。血中クレアチニン増加によりベネトクラクス及び decitabine の投与は中断された。投与 4 日目がベネトクラクス及び decitabine の最終投与であった。投与 5 日目（最終投与後 1 日目），体液貯留の発現が報告され，被験者は好中球減少性発熱及び精神状態の変化（個別の事象の報告なし）を発現した。塩化ナトリウムの静脈内投与の速度を低下させ，抗生物質，抗真菌薬及び抗ウイルス薬の投与を継続した。投与 6 日目（最終投与後 2 日目），被験者は敗血症性ショックを発現した。心拍数は 116 bpm，呼吸数 39 bpm，血圧

70/38 mmHg，体温は 38°C であった。敗血症性ショックのためにベネトクラクス及び decitabine の投与は中止された。好中球減少症，呼吸困難，呼吸窮迫，胸水，頻呼吸，血中クレアチニン増加及び体液貯留は継続中であった。蘇生処置拒否指示が導入された。被験者は塩化ナトリウム注射液，抗真菌薬及び抗生物質を静脈内投与された。投与 6 日目（最終投与後 2 日目），被験者は敗血症性ショックにより死亡した。

治験責任医師は敗血症性ショックについて，ベネトクラクス及び decitabine との因果関係は「関連なし」，その原因は以前合併していたバンコマイシン耐性腸球菌による敗血症と判断した。投与 1 日目の培養検査結果は陰性であり，被験者は抗生物質を投与されていた。治験依頼者は敗血症性ショックについて，ベネトクラクス及び decitabine との因果関係は「関連なし」，その原因は感染症の高いリスクとなる，既存の腎障害を伴う AML と判断した。

被験者番号 13510（53503）

	有害事象名（基本語）	Seriousness
Event 1	心筋梗塞	Serious（Hospitalization）
Event 2	疲労	Serious（Hospitalization）
Event 3	肺炎	Serious（Hospitalization）
Event 4	呼吸停止	Serious（Death）
Event 5	敗血症性ショック	Serious（Life-threatening，Hospitalization）

本被験者は 7[redacted] 歳の白人女性で，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（以下「AML」），非特異型と診断された。関連のある既往歴は，グレード 4 の好中球減少症，グレード 3 の貧血（濃厚赤血球輸血により治療），グレード 3 の血小板減少症，肺炎，疲労，心筋梗塞，高血圧，冠動脈疾患，洞不全症候群，不整脈，心臓ペースメーカー挿入及び心房ペーシング調律があった。本被験者は心筋梗塞，疲労，肺炎，敗血症性ショック及び呼吸停止を発現し，呼吸停止の転帰は死亡であった。本被験者に対して予定された治療はベネトクラクスの連日経口投与で，開始用量 100 mg から 200 mg に連日漸増投与し，想定最終用量は 1 日 400 mg であった。また，28 日サイクルの 1 日目から 5 日目に decitabine の 20 mg/m^2 を静脈内投与した。

Event 1 の臨床経過：

心筋梗塞を発現する前，被験者は抗菌薬，抗真菌薬及び抗ウイルス薬の予防投与を開始した。投与 35 日目，被験者は胸部絞扼感を発現した。被験者はニトログリセリン錠を自己投与したが，症状は緩和されなかった。そのため，被験者は病院を受診し，心筋梗塞により入院した。その後 2 日間の臨床検査の結果，トロポニンは 0.02–0.98 ng/mL（基準範囲：0–0.05 ng/mL）であった。胸痛は回復し，被験者は経過観察のためにその後 24 時間入院した。心筋梗塞のためにベネトクラクス及び decitabine の投与は中断された。中断前の最終投与日は，decitabine が投与 33 日目であり，ベネトクラクスが投与 35 日目であった。投与 36 日目，被験者は退院し，心筋梗塞は継続中であった。投与 37 日目，被験者は治験責任医師に面会し，詳細な診察のために入院した。

心電図では，心房ペーシング調律及び左脚ブロックが認められた。投与 38 日目，再実施した心電図では，左軸偏位が認められた。投与 40 日目，負荷試験では，薬理学的負荷に対する十分な血行動態反応が認められた。同日，被験者は，冠動脈疾患に対する処置として，メトプロロールの投与を開始した。投与 40 日目及び投与 45 日目，再実施した心電図で変化は認められなかった。投与 46 日目，心エコー像では，中等度の左室の拡張が認められ，左室肥大の可能性があると判断された。同日，ベネトクラクスの投与が再開され，抗菌薬の予防投与が中止された。抗真菌薬及び抗ウイルス薬の予防投与は治験薬の投与中継続された。投与 50 日目，高血圧に対する処置にカルベジロールが追加された。投与 57 日目，抗菌薬の予防投与が再開され，治験薬の投与中継続された。投与 58 日目，被験者は退院し，心筋梗塞は継続中であった。投与 66 日目，次の投与サイクルで decitabine の投与が再開された。

治験責任医師は心筋梗塞について，ベネトクラクス及び decitabine との因果関係は「関連なし」，その原因は冠動脈疾患に対する処置として行われた治療歴と判断した。治験依頼者は心筋梗塞について，ベネトクラクス及び decitabine との因果関係は「関連なし」，その原因は冠動脈疾患及び心筋梗塞の既往歴と判断した。

Event 2，3，4 及び 5 の臨床経過：

疲労，肺炎，敗血症性ショック及び呼吸停止を発現する前，心筋梗塞の継続中に，次のサイクルの開始前に，呼吸停止のためにベネトクラクス及び decitabine の投与は中止された。最終投与日は，decitabine が投与 111 日目であり，ベネトクラクスが投与 134 日目であった。投与 135 日目（最終投与後 1 日目），被験者は疲労を発現し，発熱性好中球減少症，悪心，嘔吐及び下痢を併発した。被験者の娘は，被験者は脱力がひどく，寝たきりである旨を述べた。また，被験者は，体温が 38.3°C あり，嘔吐後に 37.2°C まで回復したことを報告した。投与 135 日目（最終投与後 1 日目），併発した発熱性好中球減少症の転帰は回復と判断された。投与 136 日目（最終投与後 2 日目），被験者の娘が 911 番に電話し，被験者は疲労により入院した。嘔吐に対する処置として，被験者はプロメタジンを投与された。臨床検査の結果，白血球数は 0.4×10^9/L（基準範囲：3.8–11.8×10^9/L），好中球数は 0.016×10^9/L（基準範囲の提示なし）であった。同日，被験者の体温は 38.7°C であった。胸部 X 線検査では右肺門に影が認められ，これは肺炎又は浮腫に合致するものであった。血液培養検査の結果は緑膿菌（*Pseudomonas aeruginosa*）陽性であり，肺炎及び敗血症性ショックが報告された。また，咳嗽，浮動性めまい及び精神状態変化の併発も報告された。投与 136 日目（最終投与後 2 日目），被験者は呼吸停止を発現して死亡に至った。他に追加の情報は報告されなかった。

治験責任医師は疲労について，ベネトクラクス及び decitabine との因果関係は「関連なし」，その原因は脱力と判断した。治験依頼者は疲労について，ベネトクラクス及び decitabine との因果関係は「関連なし」，その原因は下痢及び嘔吐と判断した。

治験責任医師は肺炎について，ベネトクラクス及び decitabine との因果関係は「関連あり」と判断した。治験依頼者は肺炎について，ベネトクラクス及び decitabine との因果関係は「関連なし」，その原因は下痢による脱力及び誤嚥性肺炎を示唆する肺門部の陰影を生じさせた嘔気によるを示唆すると判断した。

治験責任医師は敗血症性ショックについて，ベネトクラクス及び decitabine との因果関係は「関連あり」と判断した。治験依頼者は敗血症性ショックについて，ベネトクラクス及び decitabine との因果関係は「関連なし」，その原因は被験者に下痢，嘔吐及び脱力があり肺浸潤及び呼吸不全が起きたためと判断した。

被験者番号 13513（53503）

	有害事象名（基本語）	Seriousness
Event 1	クロストリジウム・ディフィシレ感染	Non-serious（None）
Event 2	肛門感染	Serious（Hospitalization）
Event 3	狭心症	Serious（Hospitalization）
Event 4	狭心症	Serious（Hospitalization）
Event 5	脱水	Serious（Hospitalization）
Event 6	疲労	Serious（Hospitalization）
	疾患進行	Death

本被験者は 8[redacted] 歳の白人男性で，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（以下「AML」）と診断された。鼻及び耳の基底細胞癌又は扁平上皮癌の診断歴があった。関連のある既往歴は，グレード 4 の好中球減少症，グレード 2 の貧血，グレード 4 の血小板減少症，高血糖，肥満，便秘，疲労，高血圧，不整脈，頻脈，及び QTC 間隔延長であった。過去に下痢，尿失禁，肛門感染，痔核及び胸痛を発現していた。本被験者はクロストリジウム・ディフィシレ感染，肛門感染，脱水，疲労及び狭心症 2 件を発現し，疾患進行により死亡した。本被験者に対して予定された治療はベネトクラクスの連日経口投与で，開始用量 100 mg から 200 mg，400 mg に連日漸増投与し，想定最終用量は 1 日 800 mg であった。また，28 日サイクルの 1 日目から 5 日目に decitabine の 20 mg/m^2 を静脈内投与した。

Event 1 及び 2 の臨床経過：

治験薬の初回投与前，被験者は抗ウイルス薬，抗真菌薬及び抗生物質の予防投与を開始し，継続中であった。投与 72 日目，被験者はクロストリジウム・ディフィシレ感染を発現し，処置として抗生物質を投与された。投与 85 日目，クロストリジウム・ディフィシレ感染の転帰は回復と判断された。同日，被験者は裂肛を発現し，継続中であった。投与 107 日目，血球減少症の既往歴に基づく治験薬の投与遅延を許容する治験実施計画書の規定により，ベネトクラクスの投与が中断された。Decitabine の投与は中断されず，継続された。投与 121 日目，ベネトクラクスの投与は再開された。治験実施計画書で規定された疾患進行のために，ベネトクラクス及び decitabine の投与は中断された。最終投与日は，decitabine が投与 125 日目であり，ベネトクラクスが投与 134 日目であった。投与 136 日目（最終投与後 2 日目），被験者は，継続中の好中球減少症に対する処置としてフィルグラスチムの連日投与を開始し，投与 157 日目（最終投与

後 23 日目）まで実施した。投与 142 日目（最終投与後 8 日目），被験者は排便時の肛門周囲痛を訴えた。臨床検査の結果，好中球数は 0.0 × 10^9/L（基準範囲の提示なし，単位 10^9/L），白血球数は 1.3 × 10^9/L（基準範囲の提示なし，単位 10^9/L）であった。被験者は肛門感染により入院し，処置として抗生物質及び抗真菌剤を投与され，抗ウイルス薬の予防投与を受けた。投与 146 日目（最終投与後 12 日目），裂肛及び肛門感染の転帰は回復と判断され，被験者は退院した。

治験責任医師はクロストリジウム・ディフィシレ感染について，ベネトクラクス及び decitabine との因果関係は「関連なし」と判断した。

治験責任医師は肛門感染について，ベネトクラクス及び decitabine との因果関係は「関連なし」，その原因は好中球絶対数低値と判断した。治験依頼者は心筋梗塞について，ベネトクラクス及び decitabine との因果関係は「関連なし」，その原因は被験者に尿失禁，下痢及び痔核があり，肛門周囲の感染のリスクとなったためと判断した。

Event 3，4，5，6 及び疾患進行の臨床経過：

投与 154 日目（最終投与後 20 日目），被験者は，胸骨の中央部から腕まで痛みが広がった狭心症のために病院を受診した。被験者は狭心症により入院した。臨床検査の結果，トロポニン増加が認められ，トロポニンは 0.058 ng/mL（基準範囲：0.04 ng/mL 未満）であった。胸部コンピュータ断層撮影（以下「CT」）では肺塞栓症の所見はなく，軽度の亜区域性無気肺，微量の後部心嚢液貯留及び心拡大が認められ，胸水はなかった。被験者は心嚢液貯留及び無気肺を併発した。心電図の結果，房室ブロック，脚ブロック及び左脚前枝ブロックを伴う洞調律が認められ，QT/QTC は 416/511 であった。投与 155 日目（最終投与後 21 日目），狭心症は悪化したと判断された。臨床検査の結果，トロポニン増加が認められ，トロポニンは 0.072 ng/mL（基準範囲：0.04 ng/mL 未満）であった。他にトロポニン値の提示はなかった。ストレス試験の結果，大きな心筋虚血及び心筋瘢痕はなかった。安静時の心室機能検査では，左心室の収縮は良好であり，駆出率は 61%であった。処置として被験者は降圧剤，強心配糖体及び鎮痛剤を投与され，同日，別の病院で検査を受けるため退院した。投与 156 日目（最終投与後 22 日目），被験者は狭心症，疲労及び脱水により再入院した。追跡調査の心電図では，頻回心室応答を伴う心房細動並びに心室性期外収縮又は異常収縮が認められ，心房細動の併発が報告された。処置として，被験者は降圧剤及び鎮痛剤を投与され，静脈内輸液を受けた。被験者はホスピスのために退院することを選択した。投与 157 日目（最終投与後 23 日目），末梢血中の芽球数は 14.48 × 10^9/L（基準範囲の報告なし）であった。同日，脱水の転帰は回復と判断され，被験者は退院して在宅ホスピスに移行した。疲労，狭心症，無気肺，心房細動及び心嚢液貯留の転帰は未回復と判断された。投与 162 日目（最終投与後 28 日目），被験者は疾患進行により死亡した。

治験責任医師は 1 件目の狭心症について，ベネトクラクス及び decitabine との因果関係は「関連なし」，その原因は不整脈と判断した。治験依頼者は 1 件目の狭心症について，ベネトクラクス及び decitabine との因果関係は「関連なし」，その原因は高齢の被験者で心疾患の既往歴があり，心疾患による胸痛があったことと判断した。

治験責任医師は 2 件目の狭心症について，ベネトクラクス及び decitabine との因果関係は「関連なし」，その原因は AML 再発と判断した。治験依頼者は 2 件目の狭心症について，ベネトク

ラクス及び decitabine との因果関係は「関連なし」，その原因は高血圧を有する高齢の被験者で冠疾患のリスクがあったことと判断した。

治験責任医師は疲労について，ベネトクラクス及び decitabine との因果関係は「関連なし」，その原因は AML 再発と判断した。治験依頼者は疲労について，ベネトクラクス及び decitabine との因果関係は「関連なし」，その原因は AML 再発であり原疾患に続発したものと判断した。

治験責任医師は脱水について，ベネトクラクス及び decitabine との因果関係は「関連なし」，その原因は AML 再発と判断した。治験依頼者は脱水について，ベネトクラクス及び decitabine との因果関係は「関連なし」，その原因は高齢の被験者の脱水と判断した。

被験者番号 13921（53503）

	有害事象名（基本語）	Seriousness
Event 1	肺炎	Serious（Hospitalization）
Event 2	クロストリジウム性菌血症	Serious（Hospitalization）
Event 3	コリネバクテリウム性菌血症	Serious（Hospitalization）
Event 4	クレブシエラ性菌血症	Serious（Hospitalization）
Event 5	肺炎	Non-serious（None）
Event 6	クレブシエラ性菌血症	Serious（Death, Hospitalization）
Event 7	敗血症性ショック	Non-serious（None）

本被験者は 7[redacted] 歳の白人男性で，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（以下「AML」），非特異型と診断された。本被験者は以前に肺癌の治療のためシプラチン及びエトポシド，並びに放射線療法の併用療法を受けた。関連のある既往歴は，慢性閉塞性肺疾患（COPD），呼吸困難，グレード 1 の好中球減少症，グレード 3 の血小板減少症，グレード 2 の貧血，高血圧，心筋梗塞，元喫煙者（1.5 箱／日を 51 年間），グレード 2，3 及び 4 の好中球減少症，グレード 1，2 及び 3 の白血球減少症，発熱，並びに呼吸困難であった。本被験者は有害事象として，2 件の肺炎，クロストリジウム性菌血症，コリネバクテリウム性菌血症，クレブシエラ性菌血症，敗血症性ショックを発現し，クレブシエラ性菌血症の転帰は死亡であった。本被験者に対して予定された治療はベネトクラクスの連日経口投与で，開始用量 100 mg から 200 mg に連日漸増投与し，想定最終用量は 1 日 400 mg であった。また，28 日サイクルの 1 日目から 7 日目にアザシチジンの 75 mg/m^2 を静脈内投与した。

Event 1 の臨床経過：

本治験に先立ち，被験者は抗ウイルス薬の予防投与を開始し，治験薬投与終了まで継続した。投与 8 日目，被験者は抗真菌薬（投与 42 日目まで継続）及び抗菌薬（投与 43 日目まで継続）の予防投与を開始した。投与 29 日目に，被験者は治験責任医師の判断で治験薬投与のために入院した。予防投与している抗真菌薬（isavuconazonium）は中程度のシトクローム P450（CYP）3A 阻害作用を有するため，投与 31 日目にベネトクラクスの投与量を 400 mg から 200 mg に減

量した。投与 36 日目に肺炎及び併発している白血球減少症のため入院期間を延長した。白血球減少症に対する特別な処置は，報告されなかった。胸部コンピュータ断層撮影検査の結果，両側下葉に斑状影が多く認められた。投与 37 日目に，被験者の体温は 38.2°C であった。気管支鏡検査結果では，真菌，ニューモシスチス，及びウイルス感染の結果はいずれも陰性であった。血液培養検査及び気管支洗浄液のアスペルギルスと呼吸器系感染症パネル検査の結果も陰性であった。左肺葉の気管支洗浄液の呼吸器系グラム染色では，中程度の白血球，少数のグラム陽性球菌及びグラム陽性桿菌が認められた。処置として，抗菌薬及び抗真菌薬が予防投与された。投与 43 日目に，肺炎の転帰は回復と判断され，被験者は退院した。併発している白血球減少症は未回復のままであった。

治験責任医師は肺炎について，ベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連なし」，その原因は好中球絶対数の低下であると判断した。治験依頼者は肺炎について，ベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連なし」，その原因は原疾患である AML の合併症によるものと判断した。

Event 2 の臨床経過：

投与 58 日目に，被験者は治験責任医師の判断で治験薬の投与のために入院した。投与 59 日目に，被験者は抗真菌薬の予防投与を再開し，治験薬投与終了まで継続した。投与 64 日目に，血液培養検査結果で *Clostridium septicum* が陽性であったことから，クロストリジウム性菌血症が報告され，入院を延長した。そのときの被験者の体温は 38.8°C であった。治験依頼者の提案により，アザシチジン及びベネトクラクスは中断された。中断前の最終投与日は，アザシチジンが投与 64 日目であり，ベネトクラクスが投与 65 日目であった。被験者は末梢挿入型中心静脈カテーテル（PICC）が抜去され，同日に別のカテーテルが留置された。処置として，解熱薬及び抗生物質が投与され，抗真菌薬の予防投与は継続された。投与 66 日目，血液培養検査結果では陰性であった。投与 72 日目，ベネトクラクス（200 mg）の投与は再開された。投与 77 日目に，併発している好中球減少症に対する処置として，必要に応じフィルグラスチムの投与を行った。投与 81 日目に，クロストリジウム性菌血症の転帰は回復と判断された。投与 82 日目に，被験者は抗菌薬の予防投与を再開し，治験薬投与終了まで継続した。被験者は投与 83 日目に退院した。投与 87 日目に，クロストリジウム性菌血症は再発しなかったので，アザシチジンの投与が再開された。

治験責任医師はクロストリジウム性菌血症について，ベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連なし」，その原因は汎血球減少症であると判断した。治験依頼者はクロストリジウム性菌血症について，ベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連なし」，その原因は AML 及び既存の好中球減少症に続発する免疫抑制であると判断した。

Event 3，4，5，6，及び 7 の臨床経過：

投与 105 日目（最終投与後 1 日目）に，被験者は意識消失を伴わない浮動性めまい及び転倒を同時に発現し，発熱のある状態で来院した。被験者はコリネバクテリウム性菌血症のため入院した。転倒に対する特定の治療は行われず，同日に転帰は回復と判断された。投与 105 日目（最終投与後 1 日目）にフィルグラスチムの投与は中止となり，処置として抗生物質が投与さ

れた。ベネトクラクス及びアザシチジンの投与は中断となり，続いてコリネバクテリウム性菌血症のため中止された。最終投与日は，アザシチジンが投与 93 日目であり，ベネトクラクスが投与で 104 日目あった。投与 107 日目（最終投与後 3 日目），血液培養検査の結果は陰性となり，コリネバクテリウム性菌血症の転帰は回復と判断された。投与 108 日目（最終投与後 4 日目）に，浮動性めまいの転帰は回復と判断されたが，被験者は入院を継続した。投与 109 日目，便の培養検査結果は陰性であった。投与 113 日目（最終投与後 9 日目）に，血液培養検査の結果でクレブシエラ性菌血症の陽性が報告された。投与 116 日目（最終投与後 12 日目）から投与 125 日目（最終投与後 21 日目）まで，被験者は併発する好中球減少症のため連日フィルグラスチムの投与を受けた。投与 119 日目（最終投与後 15 日目）に，被験者は肺炎を発現した。被験者は抗生物質及び抗真菌薬の投与が継続されていたが，処置として抗生物質が追加投与された。投与 121 日目（最終投与後 17 日目）に，気管支洗浄液の検査の結果はグラム陽性球菌がわずかに陽性であった。翌日の血液培養検査及び尿培養検査の結果は陰性であった。投与 126 日目（最終投与後 22 日目），被験者は敗血症性ショックを発現した。敗血症性ショックに対する特定の治療介入は報告されなかった。胸部 X 線検査結果では，両側にびまん性で斑状かつ放射状の肺浸潤の進行が認められた。白血球減少症，肺炎，及びクレブシエラ性菌血症が同時に発生した状況は継続し，同日，敗血症性ショックに続いてクレブシエラ性菌血症の事象が悪化し，被験者は死亡した。

治験責任医師はコリネバクテリウム性菌血症について，ベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連なし」，その原因は好中球絶対数の低下であると判断した。治験依頼者はコリネバクテリウム性菌血症について，ベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連なし」，その原因は AML 及び併発している好中球減少症に続発する免疫抑制であると判断した。

治験責任医師はクレブシエラ性菌血症について，ベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連なし」，その原因は好中球絶対数の低下であると判断した。治験依頼者は，コリネバクテリウム性菌血症についてベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連なし」，その原因は原疾患である AML 及び心血管系疾患の罹患による病的な状況に起因する免疫抑制と判断した。

治験責任医師は肺炎について，ベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連なし」と判断した。

治験責任医師は敗血症性ショックについて，ベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連なし」と判断した。

治験責任医師はクレブシエラ性菌血症について，ベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連なし」，その原因は好中球絶対数の低下であると判断した。治験依頼者はクレブシエラ性菌血症について，ベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連なし」，その原因は原疾患である AML 及び心血管系疾患の罹患による病的な状況に起因する免疫抑制と判断した。

被験者番号 13924（53503）

	有害事象名（基本語）	Seriousness
Event 1	レンサ球菌性菌血症	Serious（Hospitalization）
Event 2	菌血症	Serious（Hospitalization）
Event 3	腹痛	Serious（Hospitalization）
Event 4	発熱性好中球減少症	Non-serious（None）
Event 5	低血圧	Serious（Hospitalization）
Event 6	出血性卒中	Serious（Life-threatening，Medically significant, Hospitalization）
Event 7	虚血性脳卒中	Serious（Life-threatening，Medically significant, Hospitalization）
	疾患進行	Death

本被験者は 8[redacted] 歳のアジア人女性で，20[redacted] 年に骨髄異形成症候群（MDS），20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（以下「AML」），非特異型と診断され，レナリドミドを含む化学療法レジメンで 1 回治療された。関連する既往歴は，グレード 4 の好中球減少症，グレード 4 の血小板減少症（血小板輸血で治療），グレード 4 の貧血（濃厚赤血球［PRBC］輸血で治療），グレード 4 の白血球減少症，及び変形性関節症であった。本被験者は有害事象としてレンサ球菌性菌血症，菌血症，腹痛，発熱性好中球減少症，低血圧，出血性卒中，及び虚血性脳卒中を発現し，疾患進行により死亡した。本被験者に対して予定された治療はベネトクラクスの連日経口投与で，開始用量 100 mg から 200 mg に連日漸増投与し，想定最終用量は 1 日 400 mg であった。また，28 日サイクルの 1 日目から 7 日目にアザシチジンの 75 mg/m^2 を皮下又は静脈内投与した。

Event 1 の臨床経過：

レンサ球菌性菌血症を発現する前に，被験者は抗真菌薬及び抗ウイルス薬の予防投与を受けていた。投与 18 日目に，クリニックにてフォローアップ検査のため受診した際に体温が 39.2°C であった。被験者は入院した。末梢血及び末梢挿入中心静脈カテーテル（以下「PICC」）から採取した血液の培養検査結果では緑色レンサ球菌が陽性であり，レンサ球菌性菌血症が報告された。尿培養検査，鼻咽頭洗浄液呼吸器系パネル検査，及び鼻腔内検体培養検査の結果では *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus*（MRSA）はいずれも陰性であった。臨床検査値結果では，白血球数は 0.2 × 10^9/L（基準範囲：3.6-10.1 × 10^9/L），血小板数は 4 × 10^9/L（基準範囲：150-340 × 10^9/L），ヘモグロビン値は 88 g/L（基準範囲：114-153 g/L）であった。当日，被験者は 4 単位の血小板輸血を受けた。投与 19 日目，便培養検査結果及び血液培養検査結果ではいずれも *Clostridium difficile* は陰性であったが，体温は 39.4°C であった。投与 20 日目，再び便培養検査及び血液培養検査を実施したが，いずれも *Clostridium difficile* は陰性で，体温は 37.8°C であった。投与 24 日目に，被験者の PICC は抜去され，投与 26 日目に再び留置された。処置として，抗生物質，paracetamol，PRBC 3 単位，追加で血小板 4 単位が投与された。抗真菌薬及び抗ウイルス薬の予防投与は継続された。ベネトクラクスの投与は中断されることなく継続され，アザ

シチジンについても発現時は規定投与日ではなかったため，投与変更は行われなかった。投与 26 日目，レンサ球菌性菌血症の転帰は未回復と判断されたが，被験者は退院した。翌日，抗菌薬の予防投与が開始された。投与 32 日目に，レンサ球菌性菌血症の転帰は回復と判断された。

治験責任医師は，レンサ球菌血症についてベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連なし」，その原因は PICC ラインであると判断した。治験依頼者は，レンサ球菌血症についてベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連なし」，その原因は留置された中心静脈カテーテルに続発したものであると判断した。

Event 2 の臨床経過：

菌血症を発現する前に，被験者に対して抗菌薬及び抗ウイルス薬の投与が開始されていた。投与 328 日目（菌血症発現時は 8[redacted] 歳）に，被験者は治験責任医師に対して体温が 38.5°C であることを報告した。処置として，paracetamol が投与された。被験者は，咳嗽，息切れ，胸痛，呼吸困難，及び腹痛は否定した。その日の遅くになって，被験者の体温は 37.6°C に改善したことが被験者の息子によって報告された。被験者に対しては，paracetamol を追加服用しないこと，水分摂取量を増やすこと，症状を観察すること，及び発熱したときには治験責任医師に報告することが助言された。夜中に，被験者の体温が 38.1°C に悪化したことが被験者の息子によって報告された。同日，被験者は病院に状況を報告し，入院することとなった。血液培養検査結果ではグラム陽性球菌が陽性であり，菌血症が報告された。被験者の体温は 37.8°C であった。臨床検査値の結果について，白血球数は 0.1×10^9/L（基準範囲：3.9-10.3 × 10^9/L），血小板数は 29×10^9/L（基準範囲：150-350 × 10^9/L），及びヘモグロビン値は 88 g/L（基準範囲：117-161 g/L）であった。被験者は投与 328 日目に血小板 1 単位，投与 329 日目に PRBC 1 単位の投与を受けた。投与 329 日目に，被験者の体温は 39.3°C に悪化し，フィルグラスチムの投与（2 日間）が開始された。投与 330 日目，血液培養検査結果は陰性であり，最高体温は 38.0°C であった。翌日，再び血液培養検査を実施したが陰性であった。被験者は既往の変形性関節症に対する処置として，paracetamol 及び抗菌薬が予防投与された。アザシチジン及びベネトクラクスは菌血症，並びに血小板減少症及び好中球減少症のため中断された。中断前の最終投与日は，アザシチジンが投与 316 日目であり，ベネトクラクスが投与 328 日目であった。投与 331 日目に，菌血症の転帰は回復となった。投与 333 日目に，PICC が抜去され，新たな PICC が留置された。被験者の体温は 37.5°C であった。同日，被験者は退院したが，抗ウイルス薬の予防投与は継続された。投与 345 日目にベネトクラクス及びアザシチジンの投与が再開された。

治験責任医師は，菌血症についてベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連なし」，その原因は好中球減少症であると判断した。治験依頼者は，菌血症についてベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連なし」，その原因は原疾患の AML に続発する好中球減少症である可能性が高いと判断した。

Event 3，4，5，6，7 及び疾患進行の臨床経過：

被験者は有害事象（腹痛，発熱性好中球減少症，低血圧，出血性卒中，及び虚血性脳卒中）発現前の投与 443 日目に断続的に転倒していた。投与 457 日目に，効果判定で治療抵抗と判定された。投与 480 日目に，被験者は，重度でけいれん性の腹部中央部の腹痛，自宅での複数回

の転倒，右膝の広範囲の挫傷，軽度の下痢，重度の背部痛，呼吸困難，及び軽度の発熱（37.6°C）を訴えて救急科を受診した。救急科では，被験者の血圧は 135/61 mmHg と低めであった。被験者は，腹痛及び低血圧のため入院した。発熱性好中球減少症，並びに倦怠感，背部痛，挫傷，及び下痢が同時に報告された。臨床検査の結果，白血球数 0.2×10^9/L（基準範囲：3.9-10.3 × 10^9/L），血小板数 17×10^9/L（基準範囲：150-350 × 10^9/L），及びヘモグロビン値 94 g/L（基準範囲：114-153 g/L）であった。バイタルサインは，体温 36.8°C，脈拍数 97 bpm，呼吸数 18 回／分，血圧 149/78 mmHg，及び末梢毛細血管酸素飽和度（SpO_2）97%であった。腹部，直立又は臥位時の体軸前後の X 線検査結果では，中等度のびまん性骨減少症及び下腰椎のわずかな退行性変化を除いて，正常であった。

鼻腔ぬぐい検体では MRSA は陰性であった。事象について病因は確認されていないが，治験責任医師は感染性であると考えていた。ベネトクラクスの投与は，腹痛のため中断された。中断前の最終投与日は，投与 480 日目であった。アザシチジンについては，発現時は規定投与日ではなかったため，投与変更は行われなかった。被験者は抗生物質及び抗真菌薬の投与を受け，酸素流量が改善された高流量鼻腔カニューレを介して酸素療法を受けた。投与 482 日目に，ベネトクラクスの投与を 1 日だけ再開したが，ベネトクラクス及びアザシチジンの投与は併発している発熱性好中球減少症のため中断された。被験者の体温は 39.1°C であった。アザシチジン及びベネトクラクスの投与は再開されず，中止された。最終投与日は，アザシチジンが投与 463 日目であり，ベネトクラクスが投与 482 日目であった。投与 483 日目（最終投与後 1 日目），造影剤を使用しないコンピュータ断層撮影（以下「CT」）検査で，腹部骨盤に小さな右胸水，右下葉の斑状の圧迫又は無気肺，可視化された右上葉肺にすりガラス状の高密度領域が認められ，同時に肺硬化が報告された。同日の夜間に，被験者の意識レベルが低下し，出血性卒中が報告された。投与 484 日目（最終投与後 2 日目），静脈造影剤を使用しない CT 検査で，浮腫及び局所的な脳溝の消失，並びに脳内出血（2.6 × 2.5 cm）を伴う右頭頂後頭葉実質出血が認められた。被験者は気道保護のために挿管された。バイタルサインは，体温 36.4°C，脈拍数 135 bpm，呼吸数 20 回／分，血圧 107/64 mmHg，及び SpO_2 92%であった。投与 484 日目（最終投与後 2 日目），脳の核磁気共鳴画像（造影剤の有無にかかわらず）で，小脳のほとんど全域を含む急性梗塞が明らかとなった。左小脳の後面に血腫があった可能性があり，第 4 脳室及び左脳幹に対する物理的圧迫による悪影響が顕著で，これらの結果として新たな水頭症に至った可能性がある。

投与 484 日目（最終投与後 2 日目）に虚血性脳卒中が報告された。この病変では生存は困難であると治験責任医師によって判断された。治験責任医師は重度の汎血球減少症を伴った活動性の病態であると判断した。投与 485 日目（最終投与後 3 日目）の胸部 X 線検査で，右上葉の大部分を占める持続的な硬化が認められた。処置として，被験者に抗生物質，抗真菌薬，点滴，及び血管拡張薬が投与され，入院中に 4 回の PRBC，8 回の血小板輸血，8 回の血漿輸血を受けた。投与 485 日目（最終投与後 3 日目）に，被験者は原疾患の疾患進行により死亡した。この他には情報は提供されなかった。

治験責任医師は腹痛について，ベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連なし」，その原因は原疾患の疾患進行であると判断した。治験依頼者は腹痛について，ベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連なし」，その原因は下痢及び発熱の症状に起因する感染，原疾患の抵抗性 AML の疾患進行，及び複数回の腹部手術の既往による可能性が高いと判断した。

治験責任医師は発熱性好中球減少症について，ベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連なし」と判断した。

治験責任医師は低血圧について，ベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連なし」，その原因は原疾患の疾患進行であると判断した。治験依頼者は低血圧について，ベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連なし」，その原因は原疾患の AML，下痢，及び食物摂取ができないことによる可能性がより高いと判断した。

治験責任医師は出血性卒中について，ベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連なし」，その原因は重度の血小板減少症及び血小板機能障害を伴う長期の汎血球減少症であると判断した。治験依頼者は出血性卒中について，ベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連なし」，その原因は本試験開始前から発現している持続性の血小板減少症を伴う抵抗性の AML による可能性がより高いと判断した。

治験責任医師は虚血性脳卒中について，ベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連なし」，その原因は原疾患の疾患進行であると判断した。治験依頼者は虚血性脳卒中について，ベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連なし」，その原因は抵抗性の AML（原疾患），高脂血症，及び高齢による可能性がより高いと判断した。

被験者番号 15102（52791）

	有害事象名（基本語）	Seriousness
Event 1	悪性新生物進行	Serious（Death, Life-threatening, Hospitalization）

本被験者は 7[redacted] 歳の白人女性で，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（以下「AML」）と診断された。関連のある既往歴は，乳癌，左頬及び右足の黒色腫，グレード 3 の好中球数減少，グレード 4 の血小板減少症，グレード 3 の貧血（輸血で治療），免疫抑制，並びにグレード 4 の白血球増加症（ヒドロキシカルバミドを投与）であった。本被験者は有害事象としてグレード 4 の好中球数減少を発現し，回復した後に，悪性新生物進行を発現した。本被験者に対して予定された治療はベネトクラクスの連日経口投与で，開始用量 50 mg（投与 2 日目）から 100 mg，200 mg に連日漸増投与し，想定最終用量は 1 日 400 mg であった。また，28 日サイクルの 1 日目から 5 日目に decitabine の 20 mg/m^2 を静脈内投与した。

Event 1 の臨床経過：

悪性新生物進行が発現する前の投与 59 日目に，併発する好中球数減少のためベネトクラクスの投与量が 200 mg に減量された。投与 276 日目に，被験者（悪性新生物進行発現時の年齢は 8[redacted]

歳）は，抗真菌薬を予防投与するために外部のクリニックを紹介され，発熱（38.3°C）していることが判明した。白血球数は 3.6 × 10^9/L（基準範囲：3.8–10.8 × 10^9/L）であった。被験者は顔面痛，息切れ，酸素供給を必要とする低酸素症，及び脱力も発現した。被験者は経過観察のため入院し，悪性新生物進行が報告された。投与 279 日目（最終投与後 1 日目），被験者の状態は悪化し，白血球数は 26.9 × 10^9/L（基準範囲：3.8–10.8 × 10^9/L），循環血中芽球数は 6.19 × 10^9/L（基準範囲の提示なし，単位 10^9/L）であった。原疾患の急速な進行による発熱，低酸素症，及び脱力，並びに更なる化学療法を実施するメリットはないことを助言した。その後，被験者に対しては緩和ケアのみを行うこととした。ベネトクラクスの投与は悪性新生物進行及び病勢進行，decitabine の投与は病勢進行を理由に，治験実施計画書に従い中止された。最終投与日は，decitabine が投与 257 日目であり，ベネトクラクスが投与 278 日目であった。。抗生物質の静脈内への予防投与も中止されたが，被験者に対する酸素療法は継続された。投与 280 日目（最終投与後 2 日目），白血球数は 48.4 × 10^9/L（基準範囲：3.8–10.8 × 10^9/L）と更に悪化し，循環血中芽球数は 15.97 × 10^9/L（基準範囲の提示なし，単位 10^9/L）であった。被験者の状態は徐々に悪化し、投与 283 日目（最終投与後 5 日目）に悪性新生物の進行のために被験者は死亡した。

治験責任医師は悪性新生物進行について，ベネトクラクス及び decitabine との因果関係は「関連なし」，その原因は AML であると判断した。治験依頼者は悪性新生物進行について，ベネトクラクス及び decitabine との因果関係は「関連なし」，その原因は AML の再発であると判断した。

被験者番号 15104（52791）

	有害事象名（基本語）	Seriousness
Event 1	菌血症	Serious（Life-threatening, Death）

本被験者は 8[redacted] 歳の白人男性で，20[redacted] 年に急性赤白血病と診断された。関連のある癌の既往歴は非ホジキンリンパ腫であり，関連のある既往歴はグレード 4 の血小板減少症（血小板輸血で治療），グレード 3 の貧血（濃厚赤血球輸血で治療），発熱，尿路感染，黄色ブドウ球菌性菌血症，並びに肺感染又は肺野陰影であった。本被験者は有害事象として菌血症を発現し，死亡した。本被験者に対して予定された治療はベネトクラクスの連日経口投与で，開始用量 20 mg（投与 2 日目）から 50 mg，100 mg，200 mg に連日漸増投与し，想定最終用量は 1 日 400 mg であった。また，28 日サイクルの 1 日目から 5 日目に decitabine の 20 mg/m^2 を静脈内投与した。

Event 1 の臨床経過：

投与 13 日前，被験者は新たに急性骨髄性白血病（以下「AML」）と診断され，入院した。血液培養検査の結果，黄色ブドウ球菌（*Staphylococcus aureus*）陽性であった。投与 1 日前，尿培養検査の結果，10–50,000 CFU/mL の酵母菌が検出された。抗生物質及び抗ウイルス薬が投与された。投与 1 日目，被験者は抗菌薬の予防投与を開始した。菌血症を発現する前，投与 5 日目に被験者は肺臓炎及び尿路感染を発現し，プロテウスの検査でミラビリス変形菌（*Proteus*

mirabilis）が検出された（尿路感染）。臨床検査の結果，好中球数は 5.74 × 10^9/L（基準範囲の提示なし，単位 10^9/L），白血球数は 6.8 × 10^9/L（基準範囲：4.5–11 × 10^9/L）であった。投与 6 日目，被験者は息切れを発現した。携帯型胸部 X 線検査の結果，感染症の悪化を示唆していると考えられる気腔陰影の著しい悪化がみられ，処置として追加の抗生物質，イプラトロピウム及び levosalbutamol が投与された。投与 7 日目，胸部のコンピュータ断層撮影検査の結果，冠動脈石灰化，新たな両肺の肺炎，小さな胸膜滲出影の拡大，両肺の上葉及び下葉に濃い浸潤影，並びに両肺上葉，右肺中葉，小舌及び右肺下葉に広範なすりガラス様陰影がみられた。被験者はカスポファンギン，オセルタミビル及び他の抗生物質の投与を開始した。投与 8 日目，被験者は腎機能障害を発現した。同日，腎機能障害のためベネトクラクスの投与は中断された。発現時は decitabine の規定投与日ではなかったため，投与変更はされなかった。投与 9 日目，プロテウス検査陽性及び尿路感染の転帰はいずれも回復と判断された。続く 3 日間，処置として追加の抗生物質，抗ウイルス薬及び抗真菌薬に加え methylprednisone が投与された。投与 12 日目，ベネトクラクスの投与が再開された。投与 13 日目，腎機能障害の転帰は回復と判断された。被験者の容態は悪化し，脱力及び息切れが認められた（日付不明）。被験者は退院を主張し，すべての医療介入を拒否した。被験者が更なる治療を拒否し，同意を撤回したため，ベネトクラクス及び decitabine の投与は中止され，最終投与日は decitabine が投与 5 日目であり，ベネトクラクスが投与 15 日目であった。被験者は容態が安定し，帰宅することを主張した。家族は在宅ホスピスケアを準備した。入院中に，継続中の貧血のため濃厚赤血球 6 単位が輸血され，継続中の血小板減少症のため血小板 40 単位が輸血された。投与 16 日目（最終投与後 1 日目），被験者は退院した。肺臓炎は未回復と判断され，抗生物質の投与及び輸血が継続された。投与 22 日目（最終投与後 7 日目），ホスピスケア中に被験者は菌血症のため死亡した。詳細情報は提供されなかった。

治験責任医師は菌血症について，ベネトクラクス及び decitabine との因果関係は「関連なし」，その原因は原疾患に関連している可能性があると判断した。治験依頼者は菌血症について，ベネトクラクス及び decitabine との因果関係は「関連なし」，その原因は AML による重度の免疫抑制が感染及び関連する合併症の重要なリスク因子であり，被験者の年齢及び複数の併発事象と交絡したことであると判断した。

被験者番号 15516（52791）

	有害事象名（基本語）	Seriousness
Event 1	肺感染	Non-Serious
Event 2	敗血症	Serious（Hospitalization）
Event 3	脳症	Serious（Hospitalization）
Event 4	敗血症	Serious（Death, Life-threatening, Hospitalization）

本被験者は 7[redacted] 歳の白人女性で，20[redacted] 年に異形成像を伴う急性骨髄性白血病（以下「AML」）と診断された。関連のある既往歴は，胸水，心雑音，グレード 3 の好中球減少症，グレード 4 の血小板減少症（血小板輸血で治療）及びグレード 3 の貧血（濃厚赤血球輸血で治療）であった。本被験者は有害事象として脳症，肺感染及び 2 件の敗血症を発現し，死亡した。本被験者に対して予定された治療はベネトクラクスの連日経口投与で，開始用量 100 mg から 200 mg，400 mg に連日漸増投与し，想定最終用量は 1 日 800 mg であった。また，28 日サイクルの 1 日目から 5 日目に decitabine の 20 mg/m^2 を静脈内投与した。

Event 1，2，3 及び 4 の臨床経過：

投与前 6 日目，被験者は抗菌薬，抗真菌薬及び抗ウイルス薬の予防投与を開始し，治験期間中継続した。被験者は，投与 3 日目に白血球数減少，投与 8 日目に好中球数減少及び投与 9 日目に肺感染を発現した。これらの事象に対する特定の治療介入は報告されなかったが，抗菌薬，抗真菌薬及び抗ウイルス薬の予防投与は継続された。ベネトクラクス及び decitabine の投与は好中球数減少のため中断され，最終投与日は decitabine が投与 5 日目であり，ベネトクラクスが投与 28 日目であった。投与 35 日目（最終投与後 7 日目），併発事象の発熱が報告された。発熱に対する特定の治療介入は報告されなかった。肺感染が継続していた投与 39 日目（最終投与後 11 日目），被験者は精神状態変化，振戦，嘔吐，悪寒，及び四肢の脱力を急性発症し，救急治療室を受診した。血圧は 170/43 mmHg，脈拍数は 140 bpm，呼吸数は 21 回／分，体温は 37.2°C 及び酸素飽和度は 95%であった。被験者は経過を説明することが出来なかったが，家族が，被験者は前日，歩行や通常の食事が可能で，健康状態も普段どおりであったと報告した。その後，被験者は 1 回嘔吐した後，混乱状態となり，脱力で歩けなくなった。胸部 X 線検査で，両側性の肺浸潤が認められた。臨床検査値は，白血球数が 0.2 × 10^9/L（基準範囲：4–11 × 10^9/L）であり，減少が認められた。血液培養検査の結果，表皮ブドウ球菌（*Staphylococcus epidermidis*）が 16 から 20 コロニー，ストレプトコッカス・サリバリウス（*Streptococcus salivarius*）が 2 コロニー検出された。同日，被験者は敗血症により入院した。併発事象として精神状態変化が報告された。頭部のコンピュータ断層撮影（以下「CT」）検査で，急性の頭蓋内異常は認められなかった。胸部 CT 検査で，両肺底部及び左上葉の亜区域性無気肺が認められた。敗血症のため，ベネトクラクス及び decitabine の投与は中止された。投与 39 日目（最終投与後 11 日目），発熱の転帰は回復と判断された。治療として，酸素吸入，静脈内輸液，並びに抗菌薬及び抗真菌薬の投与が行われたが，精神状態変化に対する特定の治療介入は報告されなかった。投与 41 日目（最終投与後 13 日目），乏尿（報告されなかった別事象）に対してフロセミドが投与された。投与 42 日目（最終投与後 14 日目），臨床検査でクレアチニンが上昇し始めたことが確認された（検査値は提供されなかった）。投与 43 日目（最終投与後 15 日目），脳波図検査で全般性周期性てんかん様放電が認められ，被験者は脳症を発現した。投与 44 日目（最終投与後 16 日目）の腰椎穿刺による脳脊髄液中に悪性細胞は認められなかった。投与 45 日目（最終投与後 17 日目）に実施した神経腫瘍学的検査で，精神状態の変化は，毒性・代謝性変化に続発した脳症によるものと考えられた。処置としてレベチラセタム及びフェニトインが投与された。投与 48 日目（最終投与後 20 日目）の臨床検査値は，血清クレアチニンが 293 µmol/L（基準範囲：53–

88 µmol/L）に上昇しており，腎不全が報告された。腎臓超音波検査で異常は認められなかった。投与 49 日目（最終投与後 21 日目）の臨床検査値は，引き続きクレアチニンが 342 µmol/L（基準範囲：53–88 µmol/L）であり，高値であった。フロセミド投与中にもかかわらず，乏尿が継続した。呼吸不全が認められたため，酸素療法を 4 L／分に増量した。腎臓専門医の診断では，低血圧（血圧値の提供はなし）に続発した急性腎尿細管壊死が疑われた。投与 51 日目（最終投与後 23 日目），被験者は血液透析を開始した。投与 53 日目（最終投与後 25 日目），メレナが報告され，処置として aminocaproic acid が静脈内点滴投与された。脳症に対するレベチラセタムの投与は継続された。被験者は，疼痛や刺激に対し無反応になった（発現日の報告はなし）。血液透析は継続された。投与 56 日目（最終投与後 28 日目），血圧が 78/40 mmHg に低下した。処置として静脈内輸液及びヒトアルブミンが投与された。動脈血液ガス分析の結果，呼吸性及び代謝性アシドーシスが認められた。家族の希望により蘇生措置は拒否された。治験責任医師の報告では，感染により呼吸不全を伴う低血圧が継続していた。白血球数減少，好中球数減少，発熱，脳症，精神状態の変化，肺感染，敗血症，メレナ及び腎不全は継続中であった。投与 58 日目（最終投与後 30 日目），被験者は敗血症の悪化により死亡した。

治験責任医師は肺感染について，ベネトクラクス及び decitabine との因果関係は「関連なし」と判断した。

治験責任医師は 1 件目の敗血症について，ベネトクラクス及び decitabine との因果関係は「関連なし」，その原因は好中球減少症であると判断した。治験依頼者は 1 件目の敗血症について，ベネトクラクス及び decitabine との因果関係は「関連なし」，その原因は肺浸潤及び嘔吐後の発熱性疾患であると判断した。

治験責任医師は脳症について，ベネトクラクス及び decitabine との因果関係は「関連なし」，その原因は代謝異常であると判断した。治験依頼者は脳症について，ベネトクラクス及び decitabine との因果関係は「関連なし」，その原因は敗血症の続発症と判断した。

治験責任医師は 2 件目の敗血症について，ベネトクラクス及び decitabine との因果関係は「関連なし」，その原因は好中球減少症及び敗血症であると判断した。治験依頼者は 2 件目の敗血症について，ベネトクラクス及び decitabine との因果関係は「関連なし」，その原因は死亡に至った敗血症であると判断した。

被験者番号 15524（52791）

	有害事象名（基本語）	Seriousness
Event 1	発熱性好中球減少症	Serious（Hospitalization）
Event 2	肺炎	Serious（Hospitalization）
Event 3	肺炎	Serious（Death, Life-threatening）

本被験者は 6[redacted] 歳の黒人男性で，20[redacted] 年に骨髄異形成関連変化を伴う急性骨髄性白血病（以下「AML」）と診断された。関連のある既往歴は，肺炎，喘息，肺気腫／慢性閉塞性肺疾患，間

欠熱，胸部絞扼感，悪寒，間欠性咳嗽，鼻閉，呼吸困難，間欠性肺水腫，急性腎不全，高血圧，失神，頻脈，2 型糖尿病，下痢，疲労，グレード 4 の好中球減少症，グレード 4 の血小板減少症，及びグレード 3 の貧血（濃厚赤血球輸血により治療）であった。本被験者は、元喫煙者（1 箱／日を 30 年間）であり，以前に発熱性好中球減少症も経験していた。本被験者は有害事象として発熱性好中球減少症，及び 2 件の肺炎を発現し，その 2 件目の肺炎の転帰が死亡であった。本被験者に対して予定された治療はベネトクラクスの連日経口投与で，開始用量 100 mg から 200 mg に連日漸増投与し，想定最終用量は 1 日 400 mg であった。また，28 日サイクルの 1 日目から 5 日目に decitabine の 20 mg/m^2 を静脈内投与した。

Event 1 の臨床経過：

投与 13 日前，被験者は肺炎により入院し，投与 1 日目にベネトクラクス及び decitabine を初回投与され，投与 23 日目に退院した。治験に参加する前に受けていた解熱薬，抗菌薬，抗真菌薬及び抗ウイルス薬の予防投与は継続した。退院の同日（投与 23 日目），右上腹部痛，頭痛，悪寒，及び亜急性下痢を訴えて来院した。検査では，心拍数 106 bpm，呼吸数 22 回／分，血圧 176/83 mmHg，酸素飽和度 87%，体温 36.6ºC であった。胸部 X 線では，両側の陰影の軽度改善及び残存する多病巣性の肺炎が示された。臨床検査結果からは，白血球数が 0.3×10^9/L（基準範囲：4–11 × 10^9/L）であることが示された。尿培養検査の結果は陰性であった。投与 23 日目，被験者は発熱性好中球減少症を発現し，再入院した。投与 24 日目，被験者は 39.1ºC まで発熱した。腹部のコンピュータ断層撮影（以下「CT」）の結果，急性の腹部／骨盤の異常は示されなかった。血液培養検査の結果は陰性であった。被験者は，paracetamol（頓服），抗生物質を投与され，抗菌薬，抗真菌薬及び抗ウイルス薬の予防投与を継続した。ベネトクラクス投与は中断せず継続した。発現時は decitabine の規定投与日ではなかったため，投与変更はされなかった。投与 27 日目，被験者の体温は 36.9ºC まで下がり，発熱性好中球減少症の転帰は回復と判断され，被験者は安定した状態で退院し，帰宅した。

治験責任医師は発熱性好中球減少症について，ベネトクラクス及び decitabine との因果関係は「関連なし」，その原因は好中球減少症であると判断した。治験依頼者は発熱性好中球減少症について，ベネトクラクス及び decitabine との因果関係は「関連なし」，それは既存の AML の続発症であると判断した。

Event 2 の臨床経過：

投与 54 日目，被験者は 38.9ºC の発熱，咳嗽，悪寒及び息切れを訴え，地元の救急医療施設を受診し，解熱薬及び抗生物質を投与された。その後，被験者は救急医療施設から病院に移送された。病院到着時，被験者に熱はなく，軽度の息切れを呈していた。血圧は 91/49 mmHg，脈拍数は 86 bpm，呼吸数は 18 回／分，体温は 36.9ºC，酸素飽和度は 94%であった。その他の症状としては，筋肉痛，疲労及び頭痛があった。臨床検査の結果，白血球数は 0.2 × 10^9/L（基準範囲：4–11 × 10^9/L）であった。血液培養検査の結果は陰性であった。被験者は肺炎のため入院した。ベネトクラクス及び decitabine の投与は肺炎を理由に中断された。中断前の最終投与日は，decitabine が投与 36 日目であり，ベネトクラクスが投与 54 日目であった。投与 55 日目，胸部 CT により多病巣性の肺炎の進行が認められた。投与 57 日目，気管支鏡検査が実施された。気

管支肺胞洗浄液培養検査の結果，*Stenotrophomonas maltophilia* がごくわずかに検出され，病理学的検査の結果，悪性細胞及び真菌は示されなかった。被験者は，解熱薬及び抗生物質を投与された。治験参加前の呼吸器治療は継続され，息切れの転帰は回復と判断された。投与 67 日目，ベネトクラクス及び decitabine の投与は再開された。化学療法の忍容性は良好であり，被験者は歩行器なしで廊下を歩行していた。投与 71 日目，被験者は安定した状態で退院したが，肺炎は継続していた。

治験責任医師は肺炎について，ベネトクラクス及び decitabine との因果関係は「関連なし」，その原因は好中球減少症及び治験参加前に併発していた疾患であると判断した。治験依頼者は肺炎について，ベネトクラクス及び decitabine との因果関係は「関連なし」，その原因は AML に起因する免疫抑制であると判断した。

Event 3 の臨床経過：

投与 112 日目，肺炎は継続していたが，被験者は朝刊を取るために自宅の私道を歩いていたところ疲労してバランスを失い，芝生の上に後ろ向きに転倒した。被験者は起き上がることができず，隣人に助けられるまで 2 から 3 時間芝生の上に寝転がっていた。その後，被験者は病院に連れて来られた。来院時，被験者は 1 週間にわたる息切れ，下痢，及び疲労を訴えた。転倒は疲労によるものであった。バイタルサインは，血圧が 132/60 mmHg，脈拍数が 101 bpm，呼吸数が 24 回／分，体温が 37.1ºC であった。頭部 CT の結果，頭蓋内出血は認められなかった。血液培養検査及び尿培養検査の結果は陰性であった。便培養検査の結果，*Clostridium difficile* が検出された。胸部 X 線検査の結果，右中肺野に線状から斑状の浸潤が認められた。ベネトクラクスの投与は継続中の肺炎を理由に中止され，中止前の最終投与日は，投与 112 日目であった。発現時は decitabine の規定投与日ではなかったため，投与変更はされなかったが，decitabine の最終投与日は投与 99 日目であった。被験者は抗生物質の投与と呼吸器の治療を受けた。投与 113 日目（最終投与後 1 日目）の早朝，被験者は 77/47 mmHg の低血圧，37 回/分の呼吸数増加，及び酸素飽和度 90%を示した。被験者はノルエピネフリンを投与され，集中治療室に搬送された。被験者の「容態は十分な介入を行う前に悪化した」。投与 113 日目（最終投与後 1 日目），被験者は肺炎の悪化により死亡した。他に追加の情報はなかった。

治験責任医師は肺炎について，ベネトクラクス及び decitabine との因果関係は「関連なし」，その原因は継続中の肺炎及び好中球減少症であると判断した。治験依頼者は肺炎について，ベネトクラクス及び decitabine との因果関係は「関連なし」，好中球減少症を併発した免疫抑制患者での肺感染症が敗血症及び死亡をもたらしたと判断した。

被験者番号 15932（52791）

	有害事象名（基本語）	Seriousness
Event 1	肺炎	Serious（Hospitalization）
Event 2	心筋梗塞	Serious（Death, Life-threatening, Hospitalization）
Event 3	敗血症	Serious（Life-threatening, Hospitalization）

本被験者は 8[redacted] 歳の白人男性で，20[redacted] 年に骨髄異形成症候群の診断を受け、20[redacted] 年に骨髄異形成関連変化を伴う急性骨髄性白血病（以下「AML」）と診断された。関連のある前治療はヒトエリスロポエチンを含む化学療法レジメンであった。関連のある既往歴は，グレード 2 の好中球減少症，グレード 2 の白血球数減少，グレード 3 の貧血（濃厚赤血球輸血で治療），血小板増加症，肺炎，真菌性副鼻腔炎，呼吸困難，咳嗽，免疫抑制，低アルブミン血症，心房細動，及び散発性の心室性期外収縮がみられる洞調律であった。元喫煙者（喫煙年数 2 年，1 日の喫煙量不明）及び元飲酒者（2 単位／日未満）であった。先行する継続中の事象として，グレード 4 の好中球数減少，グレード 4 の白血球数減少，グレード 4 の血小板数減少及び頻脈の発現があった。本被験者は有害事象として肺炎，敗血症及び心筋梗塞を発現し，心筋梗塞の転帰は死亡であった。本被験者に対して予定された治療はベネトクラクスの連日経口投与で，開始用量 100 mg から 200 mg に連日漸増投与し，想定最終用量は 1 日 400 mg であった。また，28 日サイクルの投与 1 日目から 7 日目にアザシチジンの 75 mg/m^2 を皮下投与又は静脈内投与した。

Event 1 の臨床経過：

投与-3 日目，治験実施計画書に規定された治験薬投与開始時の腫瘍崩壊症候群のモニタリングを受けるため，被験者は規定どおり入院した。同日，抗菌薬，抗真菌薬及び抗ウイルス薬の予防投与が開始され，抗菌薬は間欠投与され，抗真菌薬及び抗ウイルス薬は治験終了まで継続投与された。投与 25 日目（入院中），ベースライン時に認められた肺炎は継続していた。同日，気管支肺胞洗浄液の培養検査の結果，ごくわずかなコアグラーゼ陰性ブドウ球菌属及び *Mycobacterium intracellulare* が検出され，同検体の細胞病理検査の結果は陰性であった。ベースライン時の胸部 X 線検査の結果，肺野に陰影が認められた。投与 28 日目，被験者は低酸素症を併発した。咳嗽及び息切れが持続した。投与 29 日目，喀痰培養検査の結果，ごくわずかな酵母菌及びグラム陽性桿菌が検出された。投与 30 日目，胸部 X 線検査の結果，多巣性肺炎の所見とよく一致する，斑状陰影が両肺に認められ，同日に肺炎の発現が報告された。胸部コンピュータ断層撮影（以下「CT」）の結果，急性肺塞栓症は否定された。臨床検査の結果は，好中球数 1.14 × 10^3/mm^3（基準範囲：1.7–7.3 × 10^3/mm^3），白血球数 1.8 × 10^9/L（基準範囲：4–11 × 10^9/L）であった。ベネトクラクス及びアザシチジンの投与は，継続中の好中球数減少を理由に中断された。中断前の最終投与日は，アザシチジンが投与 7 日目であり，ベネトクラクスが投与 28 日目であった。投与 31 日目，鼻カニュラを介した酸素投与下（酸素流量 5 L/min）で被験者の酸素飽和度は 8990%であったため，高流量経鼻酸素投与が吸入酸素濃度 100%で開始された。投与 32 日目，高流量経鼻酸素投与下（吸入酸素濃度 70%，酸素流量 50 L/min）で被験者

の呼吸状態が悪化し，酸素飽和度が 80%台に低下した。このため，二相性陽圧換気が 2 日間にわたり行われた。その後，高流量経鼻酸素投与の吸入酸素濃度（%）及び流量（L/min）は，投与 34 日目に 70%，45 L/min へ，投与 35 日目に 50%，35 L/min へと調節された。投与 36 日目に最終的に 60%，35 L/min へと調節され，7 日間継続された。処置として，抗真菌薬，抗菌薬，ステロイド，利尿薬，喀痰溶解薬，アルブミン点滴，及び気管支拡張薬が投与された。投与 40 日目，胸部 X 線検査の結果，前回の検査と比較して左下肺野の陰影のわずかな進行が認められた。投与 41 日目，被験者に発熱はなく，状態に著しい改善が認められ，高流量経鼻酸素投与は酸素流量 35 L/min で継続された。同日，抗菌薬の予防投与が再開され，治験終了まで継続された。投与 48 日目，胸部 X 線検査では，両肺の陰影に改善傾向が認められ，頭部 CT スキャンでは，左前頭洞及び左上顎洞に進行性の内因性高吸収陰影が認められた。同日，併発していた頻脈の転帰は回復と判断された。高流量経鼻酸素投与は，吸入酸素濃度 70%，酸素流量 35 L/min で更に 6 日間継続された。投与 49 日目，アザシチジン及びベネトクラクスの投与は再開されたが，肺炎に対し中強度の CYP3A 阻害薬である isavuconazonium を投与する必要があったため，ベネトクラクスは 200 mg に減量された。軟性鼻咽喉鏡検査の結果，アレルギー性真菌性副鼻腔炎は継続中であった。投与 54 日目，高流量経鼻酸素投与から鼻カニュラを介した通常の酸素投与（酸素流量 2 L/min）に移行した。投与 61 日目，被験者は室内酸素のみで廊下を歩行していた。投与 64 日目，発熱はなく，被験者は退院して帰宅したが，肺炎は継続中であった。併発していた低酸素症，好中球数減少，白血球数減少及び血小板数減少も継続中と判断された。

治験責任医師は肺炎について，ベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連なし」，その原因は既存の肺感染及び気管支炎であると判断した。治験依頼者は肺炎について，ベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連なし」，その原因は被験者が治験薬投与前から胸部 X 線検査で肺所見を有していたことであると判断した。

Event 2 及び 3 の臨床経過：

心筋梗塞及び敗血症を発現する前，被験者は次の治験薬投与サイクルに入るための規定来院日の受診を電話でキャンセルし，治験薬の投与は中止された。肺炎は継続中であり，併発していた低酸素症，好中球数減少，白血球数減少及び血小板数減少も継続中であった。投与 85 日目（最終投与後 2 日目），被験者は，3 日間にわたる息切れ及び下痢のため，救急医療サービスに電話した。被験者は危篤状態で病院に搬送され，脱水状態を呈し，バイタルサインの所見は体温 36.1°C，血圧 89/66 mmHg，心拍数 97 bpm，呼吸数 24 回／分であった。臨床検査の結果は，白血球数 0.7 × 10^9/L（基準範囲：3.2–11.5 × 10^9/L），好中球数 0.0 × 10^3/μL（基準範囲：1.6–7.2 × 10^3/μL），乳酸 4 mmol/L（基準範囲：0.5–2.2 mmol/L），クレアチニン 2.38 mg/dL（基準範囲：0.64–1.27 mg/dL），血中尿素窒素 34 mg/dL（基準範囲：6–20 mg/dL），クレアチンキナーゼ 264 IU/L（基準範囲：0–243 IU/L），トロポニン I 0.031 ng/mL（基準範囲：0–0.03 ng/mL）であった。胸部 CT 検査により，肺に斑状，網状及び結節性の間質性陰影が認められ，血液培養検査では，ブドウ房状の集塊をなすグラム陽性球菌が検出された。同日，被験者は敗血症のため集中治療室に入室し，処置として複数の抗生物質，抗真菌薬，プロバイオティクス（1 剤），アミオダロン，ノルアドレナリン，プロトンポンプ阻害薬（1 剤），フェニレフリン，バソプレ

シン，フェンタニル，炭酸水素ナトリウム，気管支拡張薬及びフィルグラスチムを投与された。投与 85 日目（最終投与後 2 日目）の夜間に，3 つの心電図異常が認められた（洞性頻脈，非特異的 ST-T 異常を伴う異常心調律，頻回心室応答を伴う心房細動及び ST-T 異常）。ST 上昇心筋梗塞による無脈性電気活動に対し，心肺蘇生が 15 分間実施され，被験者は蘇生した。投与 85 日目（最終投与後 2 日目），心筋梗塞の発現が報告された。ベネトクラクス及びアザシチジンの投与は，規定の来院がキャンセルされたことを理由に中止された。最終投与日は，アザシチジンが投与 55 日目であり，ベネトクラクスが投与 83 日目であった。投与 85 日目（最終投与後 2 日目）の深夜，被験者の家族が，生命維持治療に関する指示を「蘇生を行わない」に変更することに決定した。投与 86 日目（最終投与後 3 日目）の午前 0 時過ぎ，被験者は心筋梗塞のため死亡した。

治験責任医師は敗血症について，ベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連なし」，その原因は好中球減少症及び AML であると判断した。治験依頼者は敗血症について，ベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連なし」，本事象は基礎疾患の AML から続発した免疫抑制状態によるものであり，敗血症の原因としては好中球減少症がより有力であると判断した。

治験責任医師は心筋梗塞について，ベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連なし」，その原因は AML であると判断した。治験依頼者は心筋梗塞について，ベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連なし」，その原因は敗血症及び脱水（いずれも AML で生じるリスク）の合併であると判断した。

被験者番号 15933（38145）

	有害事象名（基本語）	Seriousness
Event 1	肺炎	Non-serious（None）
Event 2	敗血症性ショック	Serious（Hospitalization, Life-threatening, Death）

本被験者は 7[redacted] 歳の白人男性で，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（以下「AML」），非特異型と診断された。関連のある既往歴は，継続中の慢性閉塞性肺疾患，呼吸困難，咳嗽，高血圧，疲労，倦怠感，無力症（脱力），グレード 1 の低アルブミン血症，グレード 2 のリンパ球数減少，グレード 3 の貧血（濃厚赤血球輸血により治療），グレード 4 の血小板減少症（血小板輸血により治療），グレード 4 の白血球数減少，グレード 4 の好中球数減少，タバコの元喫煙者（1 箱／日を 50 年間），過去に発現した頻脈，カテーテル留置部位炎症，蜂巣炎，栄養障害，呼吸困難及び咳嗽，過去に発現し継続している悪寒であった。本被験者は有害事象として肺炎及び敗血症性ショックを発現し，転帰は死亡であった。本被験者に対して予定された治療はベネトクラクスの連日経口投与で，開始用量 100 mg から 200 mg に連日漸増投与し，想定最終用量は 1 日 400 mg であった。また，28 日サイクルの投与 1 日目から 7 日目にアザシチジン 75 mg/m^2 を皮下投与又は静脈内投与した。

Event 1 及び 2 の臨床経過：

肺炎及び敗血症性ショックを発現する前，ベネトクラクス及びアザシチジンの投与は，好中球数減少の既往歴が継続していたため中断された。中断前の最終投与日は，ベネトクラクスが投与 597 日目，アザシチジンが投与 599 日目であった。投与 606 日目（最終投与後 7 日目），被験者は救急治療室を受診し，転倒を報告した。被験者は疲労を訴え，頻脈がみられた。被験者（発現時の年齢 7[redacted] 歳）は敗血症性ショックにより入院し，肺炎の発現が報告された。検査で被験者は協力的で，不快感及び頻脈があり，外傷はなく，意識清明で対話可能，顔面と四肢の動作は対称であった。徴候及び症状として，発熱，咳嗽，胸痛，トロポニン I 高値及び急性腎障害が認められた。臨床検査の結果，好中球数 0.2×10^9/L（基準範囲の報告なし），白血球数 0.6×10^9/L（基準範囲：4.0–11 × 10^9/L），血小板数 34×10^9/L（基準範囲：150–450 × 10^9/L），ヘモグロビン 82 g/L（基準範囲：130–170 g/L），トロポニン I 2.09 ng/mL（基準範囲：0.30 ng/mL 未満），クレアチニン 208 µmol/L（基準範囲：44–106 µmol/L），血中尿素窒素 11.10 mg/dL（基準範囲：6.00–20.00 mg/dL）であった。静脈血液ガス分析では，pH 7.19，動脈血二酸化炭素分圧（$PaCO_2$）27 mmHg，動脈血酸素分圧（PaO_2）43 mmHg，重炭酸イオン（HCO_3）10 mEq/L であった。バイタルサインは，体温 38.3°C，心拍数 134 bpm，血圧 154/100 mmHg，呼吸数 16 回／分，室内空気下で経皮的酸素飽和度（SpO_2）95%であった。血液培養検査は実施されなかった。胸部 X 線検査では，右中肺野に腫瘤様の陰影（約 5.6 × 4.7 cm）が認められ，腫瘤／悪性腫瘍が懸念される所見であった。脳のコンピュータ断層撮影検査で，ごく軽度の萎縮がみられ，脳実質内又は脳実質外の液貯留又は血液，腫瘤，正中線偏位，頭蓋骨陥没骨折はみられず，描出された副鼻腔，中耳及び乳様突起に異常はみられなかった。心電図検査（3 回測定）では，洞性頻脈（133 bpm）と左脚ブロック，洞性頻脈（125 bpm）と左脚ブロック及び洞性頻脈（114 bpm）と左脚ブロックが認められた。処置として，抗生物質が投与された。その後，同日に被験者は反応がなくなり，蘇生処置不要の指示が実行された。20 分後に死亡が宣告された。剖検は家族により拒否された。ベネトクラクス及びアザシチジンの投与は敗血症性ショックにより中止されたと判断された。その他の情報は提供されなかった。

治験責任医師は肺炎について，ベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連なし」と判断した。

治験責任医師は敗血症性ショックについて，ベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連なし」，その原因は肺炎であると判断した。治験依頼者は敗血症性ショックについて，ベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連なし」，その原因はおそらく，複数の心血管合併症を有する高齢の本被験者では，基礎疾患の AML の転帰及び蘇生処置不要の命令であると判断した。

被験者番号 15935（52791）

	有害事象名（基本語）	Seriousness
Event 1	発熱性好中球減少症	Serious（Hospitalization）
Event 2	発熱	Serious（Hospitalization）
Event 3	成長障害	Serious（Hospitalization）
Event 4	発熱	Serious（Hospitalization）
Event 5	発熱性好中球減少症	Serious（Life-threatening, Hospitalization）
	疾患進行	Death

本被験者は 6[redacted] 歳の白人男性で，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（以下「AML」），非特異型と診断された。関連のある既往歴は，グレード 2 の好中球数減少，グレード 3 の白血球数減少，グレード 3 の貧血（濃厚赤血球輸血で治療），グレード 4 の血小板減少症（血小板輸血で治療），脳卒中，難聴，機能的視力喪失，不安，不眠，疲労，うつ病，関節リウマチ，骨痛，食欲減退，体重変化，慢性疲労症候群であった。先行する回復した有害事象として，発熱及び発熱性好中球減少症の発現があった。先行する継続中の有害事象として，頭痛，認知障害，脱力，脱水，間欠的なグレード 4 の白血球数減少，間欠的なグレード 4 の好中球数減少であった。本被験者は有害事象として，発熱性好中球減少症（2 件），発熱（2 件），及び成長障害（1 件）を発現し，疾患進行により死亡した。本被験者に対して予定された治療は，ベネトクラクスの連日経口投与で，開始用量 100 mg から 200 mg に連日漸増投与し，想定最終用量は 1 日 400 mg であった。また，28 日サイクルの 1 日目から 7 日目にアザシチジンの 75 mg/m^2 を皮下投与又は静脈内投与した。

Event 1 の臨床経過：

発熱性好中球減少症（1 件目）を発現する前，抗菌薬，抗真菌薬及び抗ウイルス薬の予防投与が開始され，治験期間を通じて継続された。抗真菌薬の予防投与として強い CYP3A 阻害薬（ボリコナゾール）を併用したため，ベネトクラクスの 1 日量は投与 37 日目に 50 mg へと減量され，投与 38 日目に 100 mg へと増量され，投与 42 日目に最終用量 200 mg へと増量された。投与 60 日目，被験者は救急科を受診し，極めて軽度の労作でも発現する息切れ，疲労，夜間に発現する前頭部痛，非心臓性胸痛，腰痛及び両下肢痛を呈していた。バイタルサインは，血圧 133/75 mmHg，脈拍数 105 bpm，呼吸数 18 回／分，体温 37°C，酸素飽和度 97%であった。臨床検査の結果は，好中球数 0.21 × 10^9/L（基準範囲：1.7–7.3 × 10^9/L），白血球数 0.5 × 10^9/L（基準範囲：4.0–11 × 10^9/L）であった。同日の晩，被験者の体温は 38.2°C まで上昇した。被験者は発熱性好中球減少症のため入院した。血液培養検査の結果は陰性であった。尿検査の結果は，白血球及びタンパクが陽性であった。尿培養の結果は陰性であった。被験者は尿路感染，変形性脊椎症及び成長障害を併発した。成長障害に対する特定の治療介入は，報告されなかった。脳のコンピュータ断層撮影（以下「CT」）において，両側小脳半球に意義不明の低吸収領域が認められた。脳の磁気共鳴画像撮影（以下「MRI」）では，両側小脳の離れた部位の損傷に関連す

る脳軟化症が認められた。頚部，胸部及び腰部の MRI では，骨髄浸潤過程の所見と一致するびまん性の骨髄の低信号及び変性病変が示された。処置として，抗生物質，抗真菌薬，鎮痛薬，麻薬，副腎皮質ステロイド及びガバペンチンの投与並びに静脈内輸液が行われた。ベネトクラクス及びアザシチジンの投与は，好中球数減少の併発により中断された。中断前の最終投与日は，アザシチジンが投与 41 日目，ベネトクラクスが投与 62 日目であった。投与 62 日目，坐骨神経痛の併発が報告された。副腎皮質ステロイド，ガバペンチン及び麻薬による治療は継続された。投与 64 日目，被験者は平熱に復した（体温 36.7°C）。同日，発熱性好中球減少症及び併発していた尿路感染の転帰は回復と判断され，被験者は退院した。併発していた頭痛，認知障害，脱力，脱水，変形性脊椎症，坐骨神経痛，白血球数減少，好中球数減少及び成長障害の転帰は未回復であった。抗菌薬，抗ウイルス薬及び抗真菌薬の予防投与は継続された。

治験責任医師は，発熱性好中球減少症について，ベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連なし」，その原因は好中球減少症であると判断した。治験依頼者は，発熱性好中球減少症について，ベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連なし」，その原因は免疫抑制された被験者の易感染状態であると判断した。

Event 2 の臨床経過：

投与 76 日目，被験者は化学療法を受けるため入院した。投与 77 日目，ベネトクラクス 200 mg 及びアザシチジンの投与が再開された。治験実施計画書で血球減少症の病歴に基づき 1 サイクルのベネトクラクス投与期間を 28 日未満に短縮することが許容されているため，1 サイクルの投与期間を 21 日間に短縮してベネトクラクスを投与した。同日，被験者の体温は 38.8°C であり，発熱の発現が報告された。臨床検査の結果は，好中球数 1.41×10^9/L（基準範囲の提示なし，単位 10^9/L）WBC が 2.1×10^9/L（基準範囲：4.5–11×10^9/L）であった。投与 78 日目，うつ病の併発が報告され，被験者は精神科を受診し，処置として抗うつ薬と音楽療法を受けた。投与 79 日目の体温は 39.4°C と報告された。投与 83 日目，胸部 X 線検査では，両下肺野に新たな散在性の陰影が認められた。胸部 CT では，単純撮影像の陰影は回復後の無気肺であったことが示され，肺炎の証拠は認められなかった。血液培養の結果は陰性であった。同日も発熱は持続した（体温 38.4°C）。処置として，抗生物質及び抗真菌薬が投与された。また，併発していた継続中の有害事象に対する処置として，鎮痛薬，麻薬及びガバペンチンの投与並びに静脈内輸液が行われた。ベネトクラクス及びアザシチジンの投与は中断されることなく，予定通りに継続された。その後は発熱の報告はなく，投与 89 日目，発熱の転帰は回復と判断され被験者は退院した。併発していた頭痛，認知障害，脱力，脱水，変形性脊椎症，坐骨神経痛，白血球数減少，好中球数減少，うつ病，及び成長障害の転帰は未回復と判断された。

治験責任医師は，発熱について，ベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連なし」，その原因は AML であると判断した。治験依頼者は，発熱について，ベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連なし」，その原因は基礎疾患の AML である可能性が高いと判断した。

Event 3 及び 4 の臨床経過：

成長障害及び発熱（2 件目）を発現する前，ベネトクラクス及びアザシチジンの投与は好中球数減少の併発を理由に中断された。中断前の最終投与日は，アザシチジンが投与 83 日目であり，ベネトクラクスが投与 97 日目であった。投与 119 日目，被験者は受診し，骨痛，脱力及び食欲不振を訴えた。被験者の体重は 71.4 kg であり，投与 1 日目以降の体重減少の総変化量は 28.6 kg であった。被験者は成長障害の増悪を理由に入院した。バイタルサインは，血圧 117/67 mmHg，体温 37°C，脈拍数 107 bpm，呼吸数 18 回／分であった。臨床検査の結果は，好中球数 2.66×10^9/L（基準範囲：1.7–7.3 × 10^9/L），白血球数 3.7×10^9/L（基準範囲：4–11 × 10^9/L）であった。投与 119 日目，好中球数減少の転帰は回復と判断され，併発していた骨痛の増悪が報告された。投与 120 日目，発熱の併発が報告された（体温の提示なし）。投与 122 日目の体温は 38.5°C と報告された。胸部 X 線検査でコンソリデーションは認められなかった。投与 126 日目，併発していた頭痛の増悪が報告された。投与 129 日目，被験者は発熱の増悪を発現した（体温 38.3°C）。胸部 X 線検査で，右中肺野に感染が疑われる新たな結節状陰影が認められ，真菌性であると考えられた。投与 130 日目，胸部 CT では，X 線検査の所見（右中肺野の結節状陰影）と相関する限局性のすりガラス陰影やコンソリデーションは認められず，X 線検査で認められたのは血管陰影が重なったものである可能性が高かった。投与 130 日目，胸水の併発が報告され，処置として酸素療法が必要に応じて行われ，鎮痛薬及び抗生物質の投与並びに栄養補助療法も行われた。また，併発していた継続中の有害事象に対する処置として，麻薬及びガバペンチンの投与並びに静脈内輸液が行われた。このほか，成長障害に対しては作業療法及び理学療法が，骨痛に対しては理学療法が行われた。投与 131 日目，効果判定で形態学的再発と判定された。投与 133 日目，被験者は血小板輸血を受け，輸血反応を発現した。輸血反応に対する処置として薬剤（詳細不明）が投与され，同日に輸血反応の転帰は回復と判断された。また，被験者は（オピオイド誘発性）神経毒性を発現し，オキシコドンは減量され，投与 134 日目に神経毒性の転帰は回復と判断された。投与 134 日目，発熱の増悪は継続しており，体温は 39.3°C であった。血液培養検査，尿培養検査及び便培養検査の結果は陰性であった。投与 135 日目，腹部 X 線検査で肝腫大が認められたが，腸閉塞及び腹腔内遊離ガス所見は認められなかった。同日，肝腫大の併発が報告された。併発した肝腫大に対する特定の治療介入は，報告されなかった。投与 139 日目，言語病理士による認知機能評価が行われ，中等度から重度の認知障害と報告され，理学療法，作業療法及び言語療法の実施が勧められた。投与 140 日目，ベネトクラクス 200 mg 及びアザシチジンの投与は再開された。投与 141 日目，被験者は持続する頭痛及び錯乱を訴えた。頭部 CT では，急性頭蓋内出血の所見は認められなかった。投与 144 日目，胸部 X 線検査では，少量の両側胸水が認められた。投与 145 日目，臨床検査の結果は，好中球数減少（0.46 × 10^9/L［基準範囲の提示なし，単位 10^9/L］），白血球数 1.0×10^9/L（基準範囲：4.5–11.0 × 10^9/L）であった。好中球数減少の併発が報告された。投与 147 日目，被験者は帰宅を希望したが，重大な気象警報が発令されたため退院は延期となった。投与 152 日目，超音波検査で胆石症の所見は認められなかった。投与 153 日目，腹部及び骨盤部 CT 検査で肝腫大は認められなかった。併発していた肝腫大の転帰は回復と判断された。被験者の上腹部痛は基礎疾患の

白血病によるものであった。投与 156 日目，成長障害及び発熱の転帰は回復と判断され，被験者は安定した状態で退院した。併発していた頭痛，認知障害，脱力，脱水，変形性脊椎症，坐骨神経痛，骨痛，うつ病，胸水，白血球数減少及び好中球数減少の転帰は未回復と判断された。退院後，ベネトクラクス及びアザシチジンの投与は治験実施計画書に従い疾患進行を理由に中止された。最終投与日は，アザシチジンが投与 146 日目であり，ベネトクラクスが投与 160 日目であった。

治験責任医師は，成長障害について，ベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連なし」，その原因は AML であると判断した。治験依頼者は，成長障害について，ベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連なし」，成長障害は基礎疾患である AML の合併症，被験者の年齢（高齢）及び既往歴（慢性疲労症候群，関節リウマチ，脳卒中，難聴及び視力喪失，並びに不安）に関連する可能性が高いと判断した。

治験責任医師は発熱（2 件目）について，ベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連なし」，その原因は AML であると判断した。治験依頼者は発熱（2 件目）について，ベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連なし」，その原因は基礎疾患の AML である可能性が高いと判断した。

Event 5 及び疾患進行の臨床経過：

投与 166 日目（最終投与後 6 日目），被験者は病院を受診し，前日の夜の発熱（体温 39.3°C），全身の脱力，腰痛及び食欲の欠如を訴えた。バイタルサインは，血圧 123/63 mmHg，体温 38.1°C，心拍数は 124 bpm，呼吸数 20 回／分であった。胸部 X 線検査では，左肺底部に区域性浸潤影又は無気肺を示す所見が認められた。被験者は，発熱性好中球減少症のため入院した。投与 167 日目（最終投与後 7 日目），臨床検査の結果は，好中球数減少（$0.0 \times 10^3/\mu L$［基準範囲：$42–76 \times 10^3/\mu L$），白血球数 $4.2 \times 10^9/L$（基準範囲：$4.8–10.9 \times 10^9/L$）であった。血液培養検査及び尿培養検査の結果は陰性であった。投与 168 日目（最終投与後 8 日目）の胸部 CT 検査では，急性心肺疾患の所見はなかった。処置として，抗生物質が投与された。併発していた継続中の有害事象に対しては，鎮痛薬，麻薬及びガバペンチンの投与並びに静脈内輸液が行われた。腹痛の訴えがあった後，投与 169 日目（最終投与後 9 日目）に腹部 CT 検査が行われ，肝脾腫大及び重症全身浮腫が認められた。末梢血中の芽球数は $2.11 \times 10^9/L$（基準範囲の報告なし）であった。被験者の家族に対し，治療選択肢は緩和ケアなどに限られていることが説明された。投与 172 日目（最終投与後 12 日目），被験者は退院し，在宅緩和ケアに移行した。発熱性好中球減少症並びに併発していた頭痛，認知障害，脱力，脱水，変形性脊椎症，坐骨神経痛，骨痛，うつ病，胸水，肝腫大，白血球数減少及び好中球数減少の転帰は未回復と判断された。投与 175 日目（最終投与後 15 日目），被験者は疾患進行により死亡した。

治験責任医師は，発熱性好中球減少症（2 件目）について，ベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連なし」，その原因は AML であると判断した。治験依頼者は，発熱性好中球減少症（2 件目）について，ベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連なし」，その原因は基礎疾患である AML の進行である可能性が高いと判断した。

被験者番号 15936（52791）

	有害事象名（基本語）	Seriousness
Event 1	急性腎障害	Serious（Life-threatening, Hospitalization,）
Event 2	白血球増加症	Serious（Life-threatening, Hospitalization,）
	疾患進行	Death

本被験者は 8[redacted] 歳の白人男性で，20[redacted] 年に単球性の急性骨髄性白血病（以下「AML」）と診断された。関連のある既往歴は，グレード 3 の貧血（濃厚赤血球輸血で治療），グレード 3 の血小板減少症，グレード 3 の白血球増加症，グレード 1 の好中球減少症，急性腎障害，クレアチニン値上昇，断続的な腎結石，高尿酸血症であった。先行する回復した有害事象として，グレード 4 の好中球数減少，継続中の有害事象として，腸球菌感染の発現があった。本被験者は有害事象として白血球増加症及び急性腎障害を発現し，疾患進行により死亡した。本被験者に対して予定された治療はベネトクラクス連日経口投与で，開始用量 100 mg から 200 mg に連日漸増投与し，想定最終用量は 1 日 400 mg であった。また，28 日サイクルの 1 日目から 7 日目にアザシチジンの 75 mg/m^2 を皮下投与又は静脈内投与した。

Event 1，2 及び疾患進行の臨床経過：

急性腎障害及び白血球増加症発現前の投与 4 日目，末梢血中の芽球数は 2.11 × 10^9/L（基準範囲の報告なし）であった。被験者は抗菌薬及び抗ウイルス薬の予防投与を受けていた。抗真菌薬の予防投与は投与 27 日目に中止した。同日，次の治療サイクル前の腫瘍崩壊症候群予防処置として，生理食塩液の静脈内投与による補水を開始した。投与 27 日目の効果判定では，治療抵抗と判定された。投与 29 日目（最終投与後 1 日目），被験者は次の治療サイクルに向けた評価のため来院した。来院時の白血球数は 134.1 × 10^9/L（基準範囲：4.0–11 × 10^9/L）で，被験者は白血球増加症により入院となった。ベネトクラクスの投与は白血球増加症を理由に中止した。ベネトクラクスの最終投与日は，投与 28 日目であった。発現時はアザシチジンの規定投与日ではなかったため，投与変更はされなかった。白血球増加症を理由として次の治療サイクルは開始されなかったため，アザシチジンの最終投与日は投与 7 日目であった。静脈内投与の処置は継続し，投与 29 日目（最終投与後 1 日目），治験薬への反応が認められなかったため，フルダラビン及び前投薬としてのプレドニゾロンによる最終投与後治療を開始した。同日（投与 29 日目），被験者は急性腎障害を発現し，クレアチニン値は 148 µmol/L（基準範囲：62–115 µmol/L）と増悪し，呼吸困難を併発した。その晩，被験者は無尿を呈した。投与 30 日目（最終投与後 2 日目），被験者は腎臓科で診察を受けた。腎臓超音波検査により，腎実質性疾患に関連する可能性のある腎実質のエコー輝度がわずかに検出された。被験者は息切れを伴う心拍数 115 bpm の頻脈及び低血圧（95/59 mmHg）を呈し，酸素飽和度は 93%であった。同日，緊急の持続的腎代替療法を行うため，被験者は集中治療室に搬送された。無尿は持続し，白血球数は更に増加し 199.3 × 10^9/L（基準範囲：4.5–11 × 10^9/L）となった。最終投与後の治療に cytarabine 及び前投薬としてのメチルプレドニゾロンを追加し，投与 30 日目（最終投与後 2 日目）に 5 単位の血漿

輸血を行った。被験者は肺水腫を併発し，これに対してフロセミドによる処置が行われた。抗真菌薬の予防投与として isavuconazonium の投与を開始した。クレアチニン値は増悪して 278 µmol/L（基準範囲：62–115 µmol/L），カリウムは 5.0 mmol/L（基準範囲：3.5–5.0 mmol/L）となり，投与 30 日目に透析を実施した。投与 31 日目（最終投与後 3 日目），被験者は心拍数 135 bpm，血圧 93/62 mmHg，酸素飽和度 86%で酸素要求量が増加したため挿管し，酸素 85% 25 L にて Vapotherm による管理を開始した。2 単位の濃厚赤血球輸血を行った。血液培養及び尿培養の結果は陰性であった。被験者は無反応，徐脈となり，心拍が停止した。緊急事態となり，二次心肺蘇生法の手順が実施された。被験者は 3 回心肺停止となった。家族が到着し，蘇生処置は行わない事となった。投与 31 日目（最終投与後 3 日目），被験者は疾患進行により死亡した。

治験責任医師は白血球増加症について，ベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連なし」，その原因は AML であると判断した。治験依頼者は白血球増加症について，ベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連なし」，その原因は AML の続発症であると判断した。

治験責任医師は急性腎障害について，ベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連なし」，その原因は疾患進行であると判断した。治験依頼者は急性腎障害について，ベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連なし」，その原因は著明な白血球増多を伴う AML であると判断した。

被験者番号 17102（53186）

	有害事象名（基本語）	Seriousness
Event 1	肺炎	Serious（Hospitalization）
Event 2	感染性小腸結腸炎	Non-serious（None）
Event 3	呼吸不全	Serious（Life-threatening, Hospitalization, Persistent disability, Medical significant）
Event 4	敗血症	Non-serious（None）
Event 5	呼吸不全	Serious（Death, Life-threatening, Persistent disability, Medical significant）

本被験者は 7[redacted] 歳の白人女性で，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（以下「AML」），非特異型と診断された。既往歴は，グレード 4 の好中球減少症，グレード 3 の白血球数減少，グレード 2 の貧血，及び呼吸困難であった。本被験者は有害事象として，肺炎，感染性小腸結腸炎，呼吸不全，敗血症，及び呼吸不全の悪化を発現し，呼吸不全の悪化の転帰は死亡であった。本被験者に対して予定された治療はベネトクラクスの連日経口投与で，開始用量 20 mg（投与 2 日目）から 50 mg，100 mg，200 mg に連日漸増投与し，想定最終用量は 1 日 400 mg であった。また，28 日サイクルの 1 日目から 5 日目に decitabine の 20 mg/m^2 を静脈内投与した。

Event 1，2，3，4 及び 5 の臨床経過：

投与 1 日前，被験者は治験実施計画書に従い入院し，ベネトクラクス及び decitabine 導入前の輸液を受けた。投与 2 日目，被験者は発熱性好中球減少症を発現し，処置として，セフェピム及びイブプロフェンが投与された。被験者の体温の情報は提供されていない。胸部 X 線検査の結果，肺炎の所見は認められなかった。投与 2 日目及び以降の入院期間にわたる血液培養検査の結果は，すべて陰性であった。投与 3 日目に胸部 X 線検査を実施した結果，不明瞭な肺門部の輪郭及び肺門部周囲の間質性浮腫の増加が示された。胸部コンピュータ断層撮影（以下「CT」）の結果，両肺に多巣性コンソリデーション，右肺に胸水，左上葉に斑状のすりガラス／浸潤影領域が示され，肺炎が報告された。被験者は，咳嗽，非心臓性胸痛，頻呼吸，洞性頻脈，及び口腔咽頭痛も併発した。処置として，バンコマイシン，フェノール，及び benzonatate が投与された。投与 7 日目，腹部及び骨盤部の CT の結果，左側の胸水の増加とそれに伴う無気肺性変化，及び右下葉の斑状の高吸収域が示され，処置として，メロペネム，アムホテリシン B 及び Tussin DM が投与レジメンに追加された。胸部 X 線検査を実施した結果，肺胞性陰影が継続しており，あまり改善していないことが分かった。同日，非心臓性胸痛の転帰は回復と判断された。投与 8 日目，被験者は感染性小腸結腸炎を発現し，下痢を併発した。投与 9 日目，便培養の結果， *Clostridium difficile* が検出された。同日，酸素療法が開始された。投与 10 日目，バンコマイシン耐性腸球菌の便培養検査の結果は陰性であった。投与 11 日目，咳嗽及び頻呼吸の転帰は回復と判断された。翌日，被験者は湿性咳嗽を併発した。胸部 X 線検査を実施したところ，肺炎と一致する多巣性の肺胞性陰影はほとんど変化していなかった。喀痰培養検査の結果は陽性であったが，この結果は過度の口腔咽頭汚染を示していた。投与 13 日目，下痢の転帰は回復と判断された。投与 14 日目，肺炎は継続しており，被験者は呼吸不全を発現し，処置として，二相性陽圧呼吸器（以下「BiPAP」）の使用を開始した。胸部 CT の結果，両肺の多巣性コンソリデーション領域の進行が認められ，胸部 X 線検査の結果，びまん性の斑状肺胞性陰影の外観のわずかな悪化，微量の浸出液の疑い，非常に軽度の間質性浮腫が示された。敗血症も報告された。*Clostridium difficile* 検査の結果は陰性であった。翌日，気管支洗浄液培養検査及び呼吸器培養検査の結果，まれなグラム陽性球菌及び桿菌，まれなグラム陰性桿菌，赤血球，白血球，及び未確認宿主細胞が検出された。呼吸器真菌及びウイルス培養検査の結果，陰性であった。気管支洗浄液培養検査の結果，酵母及び *Pneumocystis jiroveci* は陰性であった。同日，胸部 X 線検査の結果，気管支肺炎に一致する両側肺胞性陰影の悪化が示された。ベネトクラクスの投与は呼吸不全を理由に中止され，中止前の最終投与日は投与 16 日目であった。decitabine の最終投与日は，予定通りの投与 5 日目であった。治験責任医師によると，被験者は投与 1～5 日目を完了したものの，新たなサイクルを開始する前に被験者が死亡したため，decitabine 投与は中止された。投与 17 日目（最終投与後 1 日目），胸部 X 線検査の結果，右上葉，右下葉，及び左下葉に新たなコンソリデーション領域を伴う両側肺胞性陰影の悪化が示された。処置として，被験者に気管内挿管し，人工呼吸器を装着し，複数の鎮静薬を投与した。残りの入院期間中に実施された胸部 X 線検査では，毎回胸水及び肺胞性陰影の悪化が示された。投与 18 日目（最終投与後 2 日目），被験者は低血圧を併発し，処置としてノルエピネフリン及びバソプレシンを

投与された。投与 20 日目（最終投与後 4 日目），ファイバー気管支鏡検査の結果，大量の薄く透明な分泌物が認められた。気管支洗浄液の真菌及びウイルス培養検査を実施した結果，陰性であり，呼吸器細菌培養検査の結果，グラム陽性桿菌が検出された。処置として，Combivent 及びメチルプレドニゾロンが投与された。翌日，被験者は多臓器機能不全症候群も併発した。発熱性好中球減少症の転帰は回復と判断された。投与 22 日目（最終投与後 6 日目），呼吸不全が悪化し，呼吸不全により被験者は死亡した。

治験責任医師は肺炎について，ベネトクラクス及び decitabine との因果関係は「関連なし」，その原因は非感染性の特徴から原疾患であると判断した。治験依頼者は肺炎について，ベネトクラクス及び decitabine との因果関係は「関連なし」，その原因は既存の免疫抑制に関連する多巣性の肺炎であると判断した。

治験責任医師は感染性小腸結腸炎について，ベネトクラクス及び decitabine との因果関係は「関連なし」と判断した。

治験責任医師は 1 件目の呼吸不全について，ベネトクラクス及び decitabine との因果関係は「関連なし」，その原因は肺炎の合併症であり，非感染性の特徴から原疾患であると判断した。治験依頼者は 1 件目の呼吸不全について，ベネトクラクス及び decitabine との因果関係は「関連なし」，その原因は既存の AML，免疫抑制及び好中球減少症に関連する感染症であると判断した。

治験責任医師は敗血症について，ベネトクラクス及び decitabine との因果関係は「関連なし」と判断した。

治験責任医師は 2 件目の呼吸不全について，ベネトクラクス及び decitabine との因果関係は「関連なし」，その原因は肺炎の合併であると判断した。治験依頼者は 2 件目の呼吸不全について，ベネトクラクス及び decitabine との因果関係は「関連なし」，その原因は投与 2 日目のベネトクラクス投与前の発熱，投与 3 日目に発現した肺感染及び呼吸不全に至った感染の悪化であると判断した。

被験者番号 17513（53186）

	有害事象名（基本語）	Seriousness
Event 1	発熱性好中球減少症	Serious（Hospitalization）
Event 2	発熱性好中球減少症	Serious（Hospitalization）
Event 3	発熱性好中球減少症	Serious（Hospitalization）
Event 4	ブドウ球菌性肺炎	Serious（Hospitalization）
Event 5	菌血症	Serious（Hospitalization）
Event 6	肺炎	Serious（Hospitalization）
Event 7	呼吸不全	Serious（Life-threatening, Hospitalization）
Event 8	呼吸不全	Serious（Life-threatening, Hospitalization）
Event 9	肺炎	Serious（Life-threatening, Hospitalization）
	疾患進行	Death

本被験者は 7[redacted] 歳のハワイ先住民又は太平洋諸島住民の男性で，20[redacted] 年に骨髄異形成症候群（MDS），骨髄異形成関連変化を伴う急性骨髄性白血病（以下「AML」）と診断された。関連のある既往歴は，発熱性好中球減少症，グレード 3 の好中球減少症，グレード 3 の貧血（濃縮赤血球を輸血），グレード 2 の白血球減少，グレード 2 の血小板減少症，単クローン性 B 細胞リンパ球増加症，慢性閉塞性肺疾患，糖尿病（1 型及び 2 型）であった。被験者は元喫煙者（1 箱／日を 60 年間）であった。被験者はブドウ球菌性肺炎，菌血症，発熱性好中球減少症を 3 件，肺炎を 2 件，及び呼吸不全を 2 件発現し，疾患進行により死亡した。本被験者に対して予定された治療はベネトクラクスの連日経口投与で，開始用量 100 mg から 200 mg に連日漸増投与し，想定最終用量は 1 日 400 mg であった。また，28 日サイクルの 1 日目から 5 日目に decitabine の 20 mg/m^2 を静脈内投与した。

Event 1 の臨床経過：

初回投与 1 日前，被験者は抗ウイルス薬及び抗真菌薬の予防投与を開始した。投与 1 日目，被験者は間欠性の好中球減少症を発現した。投与 8 日目，被験者は抗菌薬の予防投与を開始した。投与 17 日目，被験者は自宅で 38.3°C の熱を出し，救急治療室を受診した。臨床検査の結果は，好中球数 0.036 × 10^9/L（基準範囲の提示なし，単位 10^9/L）及び白血球数 0.4 × 10^9/L（基準範囲：4–11 × 10^9/L）であった。被験者は発熱性好中球減少症のため，入院した。胸部 X 線検査の結果，心肺機能に関する急性の所見は認められなかった。血液及び尿培養検査，並びにメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（*Staphylococcus aureus*）（以下「MRSA」）検査の結果，いずれも陰性であった。処置として，被験者に点滴静注及び抗生物質が投与された。抗ウイルス薬，抗菌薬及び抗真菌薬の予防投与は継続した。ベネトクラクスの投与は発熱性好中球減少症を理由に 1 日中断され，投与 18 日目に再開された。本事象発現時は decitabine の規定投与日ではなかったため，投与変更はされなかった。被験者の発熱は継続し，最高で 38.4°C であった。投与 22 日目，発熱の転帰は回復とされた。投与 24 日目，発熱性好中球減少症の転帰は回復と判断され，

被験者は退院した。好中球減少症の併発は継続していた。治験実施計画書に基づき，好中球数が回復するまで休薬した後，投与 35 日目にベネトクラクス及び decitabine の次のサイクルが再開された。

治験責任医師は発熱性好中球減少症について，ベネトクラクス及び decitabine との因果関係は「関連あり」と判断した。治験依頼者は発熱性好中球減少症について，ベネトクラクス及び decitabine との因果関係は「関連なし」と判断し，その原因は発熱性疾患を伴う AML による好中球減少症の既往であると判断した。

Event 2 の臨床経過：

本事象発現前，投与 87 日目に血小板減少症の併発が報告された。治験実施計画書では，血小板減少症及び好中球減少症の既往に基づき，ベネトクラクスの投与期間を 1 サイクル 28 日未満に短縮することが許容されており，投与 105 日目に被験者はベネトクラクスの投与期間を 1 サイクル 21 日間に短縮して投与を受けた。投与 108 日目，被験者は頭痛を発現し，鎮痛薬が投与された。投与 115 日目，被験者は自宅で 37.8°C–38.1°C の発熱及び頭痛を発現し，救急治療室を受診した。救急治療室到着時の体温は 37.6°C であった。臨床検査の結果は，好中球数 0.5×10^9/L（基準範囲の提示なし，単位 10^9/L）及び白血球数 1.0×10^9/L（基準範囲：4.5–11×10^9/L）であり，C 反応性タンパクの増加（171.6 mg/L［基準範囲：0.0–9.0 mg/L］）が認められた。被験者は発熱性好中球減少症のため，入院した。胸部 X 線検査の結果，肺浸潤物又は胸水は認められず，心電図検査の結果，洞性頻脈が認められた。脳のコンピュータ断層撮影（以下「CT」）検査の結果，感染過程，出血，腫瘤，及び浮腫は認められなかった。血液，尿及び鼻腔の培養検査の結果，いずれも陰性であった。処置として，被験者に点滴静注，抗生物質，抗真菌薬及び鎮痛薬が必要に応じて投与された。投与 116 日目，被験者はフィルグラスチムの投与を 5 日間受けた。ベネトクラクス及び decitabine の投与は予定通りに継続され，中断されることはなかった。投与 121 日目，発熱性好中球減少症の転帰は回復と判断され，被験者は退院した。好中球減少症，血小板減少症及び頭痛の併発は継続しており，抗菌薬，抗ウイルス薬及び抗真菌薬の予防投与は継続された。

治験責任医師は発熱性好中球減少症について，ベネトクラクスとの因果関係は「関連なし」と判断し，decitabine との因果関係は「関連あり」と判断した。治験依頼者は発熱性好中球減少症について，ベネトクラクス又は decitabine との因果関係は「関連なし」と判断し，その原因は被験者が好中球減少症を有しており，熱性事象を発現しやすかったためと判断した。

Event 3 の臨床経過：

本事象発現前，投与 140 日目に抗菌薬，抗ウイルス薬及び抗真菌薬の予防投与を中止した。抗ウイルス薬の投与は投与 226 日目に再開された。投与 298 日目，被験者（発現時の年齢 7[redacted] 歳）は，発熱（38.3°C），口のびらん，数週間持続する慢性前頭部頭痛のため，クリニックを受診した。前日の体温は 39.4°C であった。頭痛の併発が継続していた。臨床検査の結果，好中球数 0.06×10^9/L（基準範囲の提示なし，単位 10^9/L）及び白血球数 0.3×10^9/L（基準範囲：4.5–11×10^9/L）であった。被験者は発熱性好中球減少症のため，入院した。胸部 X 線検査の結果，急性の所見は認められなかった。脳の核磁気共鳴画像法検査の結果，副鼻腔疾患が認められ，

右より左が大きく，真菌性副鼻腔炎が示唆された。投与 298 日目に報告された体温は 39.1°C であり，最も高かった。ベネトクラクス及び decitabine の投与は好中球減少症及び発熱性好中球減少症の併発を理由に中断された。最終投与日は，decitabine が投与 277 日目であり，ベネトクラクスが投与 297 日目であった。血液，鼻咽頭インフルエンザ A 型及び B 型，並びに MRSA 培養検査の結果，いずれも陰性であった。処置として，被験者に静脈内輸液及びフィルグラスチムが 7 日間投与され，抗生物質，抗真菌薬，抗ウイルス薬及び鎮痛薬が必要に応じて投与された。投与 301 日目，発熱性好中球減少症の転帰は回復と判断された。投与 305 日目，被験者は退院した。体温は 36.7°C であり，経口による抗生物質の予防投与は継続された。好中球減少症，血小板減少症及び頭痛の併発は継続していた。投与 322 日目，ベネトクラクス及び decitabine の投与は再開された。

治験責任医師及び治験依頼者は発熱性好中球減少症について，ベネトクラクス及び decitabine との因果関係は「関連あり」と判断した。

Event 4 の臨床経過：

ブドウ球菌性肺炎発現前，ベネトクラクス及び decitabine の投与は好中球減少症の併発を理由に中断された。中断前の最終投与日は，decitabine が投与 326 日目であり，ベネトクラクスが投与 336 日目であった。ベネトクラクス及び decitabine の投与中断はブドウ球菌性肺炎を理由に継続された。投与 342 日目，被験者は 38.9°C の発熱によるめまい感のため自宅で倒れ，救急治療室を受診し，ブドウ球菌性肺炎と報告された。心電図検査の結果，洞性頻脈が認められ，心拍数は 109 bpm であり，急性 ST 変化は認められなかった。血圧は 119/63 mmHg であった。被験者は低血圧，浮動性めまい，洞性頻脈，悪寒，頭痛（継続）を併発した。臨床検査の結果，好中球数 0.003 × 10^9/L（基準範囲の提示なし，単位 10^9/L），白血球数 0.3 × 10^9/L（基準範囲：4.5–11 × 10^9/L）及びヘモグロビン 70 g/L（基準範囲：126–174 g/L）であった。血液及び鼻腔の培養検査の結果，いずれも陰性であった。脳の CT 検査の結果，大脳萎縮が認められたが，急性の頭蓋内病変は認められなかった。ブドウ球菌性肺炎のため被験者は入院し，24 時間テレメトリーによるモニタリングが可能な病棟に入室した。投与 343 日目，被験者の体温は 38.8°C であり，胸部 X 線検査で左下肺に浸潤が認められたが，縦隔及び心影像は正常であった。処置として被験者に静脈内輸液，抗生物質，抗真菌薬及び鎮痛薬が必要に応じて投与された。投与 343 日目，浮動性めまい及び洞性頻脈の転帰は回復とされた。投与 344 日目，悪寒の転帰は回復とされ，呼吸困難の併発が報告された。胸部 X 線の再検査の結果，下肺内の陰影がわずかに増しており，右肺と比較して左肺に拡張がみられた。投与 345 日目，処置として，被験者にフルコナゾールが投与され，低血圧の転帰は回復とされた。投与 346 日目，被験者の体温は 37.2°C に下がった。投与 347 日目，胸部 X 線検査の結果，左肺門及び左底部に同様な陰影（少量の両側胸水）が認められた。また，間質性隆起の改善が認められた。胸部 CT 検査の結果，，腹部及び骨盤の中等度の部分的に被包化された左胸水，少量の右胸水，広範囲に及ぶ両側肺底部の浸潤影及び気腔疾患，右肺と比較して左肺に認められる拡張（無気肺，感染症又は誤嚥による影響と思われる），左上葉に 2 mm の結節，基礎疾患の肺動脈高血圧症を示唆する主肺動脈の拡張が認められた。胸水の併発が報告されたが，特定の治療介入は報告されなかった。投与 353 日目，気管支

肺胞洗浄液の培養検査の結果双球菌，中等度の黄色ブドウ球菌（*Staphylococcus aureus*）及び中等度の混合気道細菌叢が陽性であった。投与 355 日目から 3 日間，被験者にフィルグラスチムが投与された。投与 357 日，体温が平熱（37.0°C）に下がり，被験者は退院した。ブドウ球菌性肺炎は継続していた。投与 361 日目，呼吸困難は消失した。被験者に追加で抗生物質及び isavuconazonium の投与がされた。退院後に週末を挟んでいたため物流の関係で，ベネトクラクス及び decitabine の次のサイクルは投与 364 日目まで中断された。投与 364 日目，間欠性の好中球減少症の併発の治療を継続中であったこと，中等度の CYP3A 阻害薬（isavuconazonium）を併用していたことから，ベネトクラクスの投与量を 200 mg に減量して再開された。同日，decitabine の投与も再開されたが，当薬も好中球減少症の併発のため 15 mg/m^2 に減量して投与された。ベネトクラクス及び decitabine の投与は好中球減少症の併発を理由に再び中断された。中断前の最終投与日は，decitabine が投与 368 日目であり，ベネトクラクスが投与 377 日目であった。被験者はフィルグラスチムの連日投与を開始した。事象発現時は decitabine の規定投与日ではなかったため，投与変更はされなかった。投与 388 日目，被験者は発熱性好中球減少症を併発した。胸水の転帰は回復と判断された。投与 389 日目，発熱性好中球減少症の転帰は回復と判断された。投与 396 日目，ブドウ球菌性肺炎及び頭痛の併発の転帰は回復と判断された。フィルグラスチムの最終投与日は投与 398 日目であった。投与 413 日目，ベネトクラクス（200 mg）及び decitabine の投与は再開された。好中球減少症及び血小板減少症の併発は継続していた。抗ウイルス薬の予防投与は継続された。

治験責任医師及び治験依頼者はブドウ球菌性肺炎について，ベネトクラクス及び decitabine との因果関係は「関連あり」と判断した。

Event 5，6，7，8，9 及び疾患進行の臨床経過：

菌血症，肺炎及び呼吸不全発現前，ベネトクラクス及び decitabine の投与は好中球減少症の継続を理由に中断された。中断前の最終投与日は，decitabine が投与 459 日目，ベネトクラクスが投与 468 日目であった。その後，ベネトクラクス及び decitabine の投与は，治験実施計画書で規定された疾患進行及び肺炎の発現を理由に再開することなく中止された。投与 476 日目（最終投与後 8 日目），悪液質，体重減少，血小板減少症及び好中球減少症の併発に加え，発熱性好中球減少症，咳嗽，胸膜炎性胸痛，発熱（38°C）の症状が認められた。臨床検査の結果，好中球数 0.0 × 10^9/L（基準範囲の提示なし，単位 10^9/L），白血球数 0.4 × 10^9/L（基準範囲：4–11 × 10^9/L），ヘモグロビン 71 g/L（基準範囲：135–180 g/L）及び血小板数 14 × 10^9/L（基準範囲：15–400 × 10^9/L）であった。胸部 X 線検査の結果，吸気量の減少を原因とする気管支血管陰影の過密，左肺門及び両側肺底部領域の早期浸潤が認められ，心電図検査の結果，洞性不整脈を伴う洞調律が認められた。血液培養検査の結果，マイコプラズマ肺炎及び表皮ブドウ球菌（*Staphylococcus epidermis*）A が陽性であった。被験者は菌血症及び肺炎のため入院した。処置として，被験者に抗生物質，抗ウイルス薬，抗真菌薬及び鎮痛薬が必要に応じて投与された。投与 477 日目（最終投与後 9 日目），被験者はフィルグラスチムの連日投与を開始した。投与 478 日目（最終投与後 10 日目），体重減少は消失した。投与 478 日目（最終投与後 10 日目），末梢挿入中心静脈カテーテル（以下「PICC」）が抜去された。PICC 先端培養検査の結果は陰性

であった。喀痰培養検査の結果，中等度のセラチア菌（*Serratia marcescens*）*A*，少数のグラム陰性双球菌及び球桿菌，少数のグラム陽性桿菌及び球菌，並びに中等度の混合気道細菌叢が陽性であった。投与 480 日目（最終投与後 12 日目），胸部 X 線検査の結果，，左肺門の陰影の増悪，並びに新たに右中葉及び下葉の陰影が認められ，肺炎が疑われた。投与 482 日目（最終投与後 14 日目），悪液質の増悪が報告された。投与 483 日目（最終投与後 15 日目），胸部 X 線検査の結果，両側上葉のびまん性陰影，びまん性間質性隆起の増大及びアテローム性動脈硬化症が認められた。投与 484 日目（最終投与後 16 日目），被験者は呼吸不全を発現した。酸素飽和度は 87%であった。酸素飽和度測定時の酸素補給の有無については報告されなかった。処置として，被験者は鼻カニュラによる酸素吸入（2 L/分）を受けた。被験者は熱（39.1°C）があった。投与 484 日目（最終投与後 16 日目），胸部 CT 検査の結果，肺炎に合致すると思われる両側上葉を覆う濃い浸潤影の他に，限局性浸潤を示すと思われる右肺に散在する小結節性病巣（12 mm）が認められ，その他の病因は除外された。胸水の併発が報告され，処置としてレボフロキサシンの投与が追加された。投与 485 日目（最終投与後 17 日目），被験者の体温は 38.4°C であった。投与 486 日目（最終投与後 18 日目），気管支肺胞洗浄液の培養検査の結果，少数のグラム陰性桿菌（A），白血球，上皮細胞及び混合気道細菌叢が陽性であった。処置として，被験者に抗生物質が投与された。投与 490 日目（最終投与後 22 日目）の効果判定で形態学的再発と判定され，骨髄芽球 10%であった。投与 493 日目（最終投与後 25 日目），平熱（36.5°C）に下がった。投与 494 日目（最終投与後 26 日目），被験者は喀血を併発した。同日の臨床検査の結果は報告されなかった。胸部 CT 検査の結果，両側上葉，肺門及び下葉全体に広がるびまん性陰影のような高密度の腫瘤，エアレーションの増悪（前回の検査時との比較），少量の右側胸水及び中程度の左側胸水，反応性変化と思われる縦隔内リンパ節肥大が認められた。抗生物質，抗真菌薬，抗ウイルス薬，フィルグラスチム，ヒドロモルフォン及び paracetamol の投与は継続された。投与 495 日目（最終投与後 27 日目），呼吸不全の増悪が認められ，酸素補給を増加した。酸素飽和度は 89%であった。投与 495 日目（最終投与後 27 日目），フィルグラスチムの最終投与を受けた。投与 496 日目（最終投与後 28 日目），肺炎の増悪が認められた。被験者の呼吸状態は悪化の一途をたどり，継続的な酸素の供給が不可欠となった（吸入酸素濃度 45%，35 L）。ホスピスに入院し緩和ケアを行うことが決まり，蘇生処置不要指示が出された。鎮痛ケアのためモルヒネが投与された。好中球減少症，血小板減少症，菌血症，悪液質，胸水，喀血及び呼吸不全の増悪は継続した。投与 497 日目（最終投与後 29 日目），被験者は疾患進行のため死亡した。

治験責任医師は肺炎（1 回目）について，ベネトクラクス及び decitabine との因果関係は「関連なし」と判断し，その原因は AML の疾患進行であると判断した。治験依頼者は肺炎（1 回目）について，ベネトクラクス又は decitabine との因果関係は「関連なし」と判断し，その原因は高齢，直近の肺炎の病歴，基礎疾患である糖尿病及び基礎疾患である AML に続発した免疫不全状態であると判断した。

治験責任医師は菌血症について，ベネトクラクス又は decitabine との因果関係は「関連なし」と判断し，その原因は AML の疾患進行及び肺炎であると判断した。治験依頼者は菌血症につい

て，ベネトクラクス又は decitabine との因果関係は「関連なし」と判断し，その原因は基礎疾患である AML の疾患進行であると判断した。

治験責任医師は呼吸不全（1 回目）について，ベネトクラクス又は decitabine との因果関係は「関連なし」と判断し，その原因は AML の疾患進行及び肺炎であると判断した。治験依頼者は呼吸不全（1 回目）について，ベネトクラクス又は decitabine との因果関係は「関連なし」と判断し，その原因は基礎疾患である AML 及び複数の合併症であると判断した。

治験責任医師は呼吸不全（2 回目）について，ベネトクラクス又は decitabine との因果関係は「関連なし」と判断し，その原因は AML の疾患進行及び肺炎であると判断した。治験依頼者は呼吸不全（2 回目）について，ベネトクラクス又は decitabine との因果関係は「関連なし」と判断し，その原因は複数の合併症及び AML の疾患進行を背景とする基礎疾患である肺炎の進行であると判断した。

治験責任医師は肺炎（2 回目）について，ベネトクラクス又は decitabine との因果関係は「関連なし」と判断し，その原因は AML の疾患進行であると判断した。治験依頼者は肺炎（2 回目）について，ベネトクラクス又は decitabine との因果関係は「関連なし」と判断し，その原因は基礎疾患の進行，先行して発現した肺炎及び複数の合併症であると判断した。

被験者番号 17914（53186）

	有害事象名（基本語）	Seriousness
Event 1	肺炎	Serious（Hospitalization）
Event 2	肺炎	Serious（Hospitalization）
Event 3	肺炎	Serious（Death）

本被験者は 7[redacted] 歳の白人女性で，20[redacted] 年に分化型急性骨髄性白血病（以下「AML」）と診断された。既往歴は，グレード 1 の好中球減少症，グレード 1 の白血球数減少，グレード 3 の貧血，グレード 1 の血小板減少症，間欠性乾性咳嗽，及び上気道感染であった。継続している事象として，グレード 4 の好中球数減少，グレード 4 の血小板減少症及び呼吸困難があった。本被験者は有害事象として，3 件の肺炎を発現し，3 件目の肺炎の転帰は死亡であった。本被験者に対して予定された治療はベネトクラクスの連日経口投与で，開始用量 100 mg から 200 mg に連日漸増投与し，想定最終用量は 1 日 400 mg であった。また，28 日サイクルの 1 日目から 7 日目にアザシチジン 75 mg/m^2 を皮下投与又は静脈内投与した。

Event 1 の臨床経過：

肺炎の発現前に，予防投与として抗真菌薬の isavuconazonium，抗菌薬及び抗ウイルス薬の投与を開始した。投与 35 日目，被験者は 1 日 1 回のフィルグラスチム投与（頓服）を開始した。投与 84 日目以降，被験者は中程度の CYP3A 阻害薬 isavuconazonium を併用していたため，ベネトクラクスの用量を 1 サイクル 200 mg に減量して投与していた。投与 122 日目，以前から継続していた呼吸困難，好中球数減少及び血小板減少症に加え，悪心，嘔吐，低酸素症，腹部不快

感，疲労，無力症及び錯乱状態の併発を訴えて救急科を受診した。肺炎の発現が報告された。低酸素症に対する処置として酸素補給が行われ，低酸素症は同日中に回復した。また，体温は 39.5ºC であった。臨床検査の結果，ヘモグロビンが 66 g/L（基準範囲：117–161 g/L），血小板数が 5×10^9/L（基準範囲：150–400 × 10^9/L），好中球数が 0×10^9/L（基準範囲の提示なし，単位 10^9/L)。血液培養検査及び尿培養検査の結果は陰性であった。投与 123 日目，胸部 X 線検査（以下「CXR」）の結果，肺底部の陰影が認められ，被験者は肺炎のため入院した。ベネトクラクスの投与は肺炎及び併発していた好中球数減少を理由に中断された。中断前のベネトクラクスの最終投与日は投与 122 日目であった。アザシチジンの投与は肺炎を理由には中断されなかったが，併発していた好中球数減少を理由に中断された。アザシチジンの最終投与日は投与 118 日目であった。処置として，paracetamol，抗生物質，1 単位の血小板輸血及び 2 単位の濃厚赤血球輸血が，継続中の 1 日 1 回のフィルグラスチム（頓服）投与と共に実施された。併発していた悪心，嘔吐，腹部不快感，疲労，無力症及び錯乱状態に対し，特定の治療介入は報告されなかった。投与 124 日目，再度 CXR を実施した結果，左下葉の軽度な斑状陰影のわずかな悪化が示された。同日，併発していた錯乱状態，悪心，嘔吐，疲労及び無力症の転帰は回復と判断され，被験者は経口抗生物質を処方されて退院し，帰宅した。肺炎は，投与 137 日目に回復と判断された。投与 147 日目，併発していた好中球数減少及び血小板減少症は継続していたが，ベネトクラクス（200 mg）及びアザシチジンの投与は再開された。投与 172 日目，併発していた呼吸困難の転帰は回復と判断された。

治験責任医師は肺炎について，ベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連あり」と判断した。治験依頼者は肺炎について，ベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連なし」，その原因は AML による免疫抑制であると判断した。

Event 2 及び 3 の臨床経過：

投与 194 日目，被験者は発熱を発現した（体温の提示なし）。投与 196 日目（最終投与後 1 日目），被験者は息切れ及び 39.2ºC の発熱を訴え他院を受診した。心電図は正常であった。CXR の結果，右肺の中央部に感染の進行と一致する楕円形の浸潤影が認められ，被験者は肺炎により入院した。血液培養検査及び尿培養検査の結果は陰性であった。投与 196 日目（最終投与後 1 日目），1 日 1 回のフィルグラスチム（頓服）投与が中止された。処置として，サルブタモール，抗生物質及びイブプロフェンが投与された。投与 198 日目（最終投与後 3 日目），胸部コンピュータ断層（以下「CT」）血管造影像にて，右肺上葉及び下葉に高吸収のコンソリデーションの増加，並びに少量の右胸水が認められた。投与 199 日目（最終投与後 4 日目）メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（*Staphylococcus aureus*）（以下「MRSA」）のスクリーニング結果は陰性であった。被験者の発熱は持続しており，体温は 39.3ºC であった。翌日，肺炎に伴う咳嗽に対する処置としてグアイフェネシンが，好中球減少症に対する処置としてフィルグラスチムが投与されたが，治験責任医師によると好中球数は回復しなかった。ベネトクラクスの投与は中断され，中断前の最終投与日は投与 195 日目であった。発現時はアザシチジンの規定投与日ではなかったため，投与変更はなかった。ベネトクラクス及びアザシチジンの投与は再開されず，その後，肺炎を理由に中止された。中止前のアザシチジンの最終投与日は，投与 188 日

目であった。投与 200 日目（最終投与後 6 日目），1 日 1 回のフィルグラスチムを再開し，投与 215 日目（最終投与後 20 日目）まで継続した。投与 201 日目（最終投与後 6 日目），再度 CXR を実施した結果，右肺下葉の後区を含むコンソリデーション領域が前回検査時よりも増大したことが示された。同日も発熱は継続しており，体温は 39.2ºC であった。翌日，被験者は低酸素症を併発した。再度胸部 CT を実施した結果，右肺上葉の輪郭の不明瞭な大きな高吸収の肺胞性陰影も増大していることが示された。投与 203 日目（最終投与後 8 日目），被験者は非心臓性胸痛を併発した。投与 205 日目（最終投与後 10 日目），MRSA 再検査の結果は陰性であった。再度胸部 CT を実施した結果，右肺上葉の肺炎が示され，肺炎に対する処置として治療レジメンに新規の抗生物質及び抗ウイルス薬が追加された。翌日，血液検査の結果，（1, 3）β-D-グルカンが検出されたが，アスペルギルスガラクトマンナン EIA は陰性であった。胸部 CT の結果，進行性でおそらく血管侵襲性の真菌性疾患，及び右後方から側方にかけて胸壁の新たな侵襲が認められた。好中球数減少に対する処置としてフィルグラスチムが，非心臓性胸痛に対する処置としてリドカインが追加投与された。投与 207 日目（最終投与後 12 日目），低酸素症が悪化し，頻呼吸が報告された。ファイバースコープ気管支鏡検査の結果，右肺中葉及び下葉の気道にびまん性の炎症が認められた。経気管支生検の結果，肺組織の線維化及び無気化が認められ，真菌は陰性であった。再度 CXR を実施した結果，右肺の含気量低下が継続していた。胸水の併発が報告され，非心臓性胸痛に対する処置としてオキシコドンが投与された。投与 208 日目（最終投与後 13 日目），再度 CXR を実施した結果，右側の少量の胸水による右胸部の陰影が持続していた。心電図の再検査の結果，上室性期外収縮がみられる洞性頻脈及び非特異的 ST-T 異常が示された。同日，非心臓性胸痛が悪化し，処置としてモルヒネが投与された。投与 210 日目（最終投与後 15 日目），CXR の結果，右肺の肺炎，及び右肺上葉の肺炎の安定と右側胸水の悪化，右肺底部の無気肺，左肺下葉の無気肺の悪化がそれぞれ認められた。投与 214 日目（最終投与後 19 日目），胸部 CT 血管造影にて右肺膿瘍の進行，縦隔偏位を伴う大量の右側胸水，新たな左側の斑状陰影が認められた。同日，被験者の緩和ケアが開始され，緩和ケアの疼痛管理のための処置としてモルヒネが投与された。投与 217 日目（最終投与後 22 日目），被験者は肺炎の悪化のため死亡した。

治験責任医師は肺炎について，ベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連あり」と判断した。治験依頼者は肺炎について，ベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連なし」，その原因は AML による免疫抑制とおそらく関連していると判断した。

治験責任医師は死亡に至った肺炎について，ベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連あり」と判断した。治験依頼者は本事象について，ベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連なし」，その原因は加齢，最近発症した肺炎，及び既存の AML による免疫抑制であると判断した。

被験者番号 17918（53186）

	有害事象名（基本語）	Seriousness
Event 1	発熱性好中球減少症	Serious（Hospitalization）
Event 2	発熱性好中球減少症	Serious（Hospitalization）
Event 3	肺炎	Serious（Hospitalization）
Event 4	呼吸不全	Serious（Hospitalization, Life-threatening）
Event 5	呼吸不全	Serious（Death, Life-threatening）

本被験者は 8[redacted] 歳の白人男性で，20[redacted] 年に骨髄異形成症候群（以下「MDS」）と診断され，前治療として，ヒトエリスロポエチン，フィルグラスチム及びロミプロスチムを含む 1 療法を受け，20[redacted] 年に骨髄形成異常関連の変化を伴う急性骨髄性白血病（以下「AML」）と診断された。関連のある既往歴は，グレード 3 の血小板減少症，グレード 2 の白血球減少，濃厚赤血球輸血を要したグレード 3 の貧血，グレード 2 のリンパ球数減少，グレード 3 の好中球減少症及び免疫性血小板減少性紫斑病であった。発熱性好中球減少症及び咳嗽は回復していた。グレード 4 の血小板数減少が継続していた。グレード 4 の好中球数減少に対する処置としてフィルグラスチムが投与されていた。以前は喫煙者（1 箱／日を 20 年間）であり，現飲酒者（2–4 杯／日未満）であった。本被験者は発熱性好中球減少症を 2 件，肺炎を 1 件，呼吸不全を 2 件発現し，2 件目の呼吸不全の転帰が死亡であった。本被験者に対して予定された治療はベネトクラクスの連日経口投与で，開始用量 100 mg から 200 mg に連日漸増投与し，想定最終用量は 1 日 400 mg であった。また，28 日サイクルの投与 1 日目から 7 日目にアザシチジンの 75 mg/m^2 を皮下投与又は静脈内投与した。

Event 1 の臨床経過：

投与 1 日前、発熱性好中球減少症を発現する前，被験者は抗菌薬，抗真菌薬及び抗ウイルス薬の予防投与を開始し，これらの投与は治験終了まで断続的に続けられた。抗真菌薬の予防投与として中程度の CYP3A 阻害薬（isavuconazonium）を併用していたため，治験薬ベネトクラクスの用量を各サイクルで投与 1 日目に 50 mg，100 mg に連日漸増投与し，想定最終用量は 1 日 200 mg とするよう変更した。被験者は，継続している好中球減少症に対する処置として，投与 29 日目にフィルグラスチムの連日投与を開始し，投与 90 日目まで継続した。投与 73 日目，抗真菌薬の予防投与を中止したが，抗ウイルス薬及び抗菌薬の予防投与は継続した。投与 100 日目，被験者は転倒して額を打ったため，救急治療室（以下「ER」）を受診した。検査が実施され，脳のコンピュータ断層撮影（以下「CT」）の結果，急性の頭蓋内病態の所見は示されなかったため，被験者は ER を退院した。その後，被験者は 37.9ºC の発熱を報告し，口腔咽頭痛を併発した。被験者は入院し，発熱性好中球減少症が報告された。入院時の被験者の体温は 38.8ºC であった。レンサ球菌の粘膜培養検査，尿培養検査及び血液培養検査の結果は，すべて陰性であった。胸部 X 線検査の結果，心肺機能に関する急性の所見は認められなかった。臨床検査の結果，好中球数は 0.068 × 10^9/L（基準範囲の提示なし × 10^9/L）及び白血球数は 0.4 × 10^9/L（基準

範囲：4–11 × 10^9/L）であった。処置として，paracetamol，抗菌薬，抗真菌薬及び抗ウイルス薬が投与された。ベネトクラクスの投与は発熱性好中球減少症を理由に，投与 100 日目で中断された。発現時はアザシチジンの規定投与日ではなかったため，投与変更はされなかった。しかし，ベネトクラクス及びアザシチジンの投与は好中球数減少の併発を理由に中断され，アザシチジンは投与 96 日目が最終投与となった。投与 100 日目，継続中の好中球減少症に対する処置として，フィルグラスチムの連日投与を再開し，投与 192 日目まで継続した。投与 101 日目，便培養検査の結果，志賀毒素は陰性であった。被験者は支持療法として，血小板製剤及び濃厚赤血球の輸血を受けた。被験者は粘膜炎を併発した。粘膜炎に対する処置には，口腔用製剤が含まれた。投与 102 日目，便培養検査の結果，クロストリジウム・ディフィシル（*Clostridium difficile*）（以下「C. Diff」）は陰性であり，糞便塗抹検体による便中白血球検査の結果，まれな白血球が検出された。同日，被験者は口腔咽頭痛から回復したが，悪寒を併発した。悪寒に対する特定の治療介入は報告されなかった。投与 104 日目，悪寒は悪化した。腹部超音波検査の結果，胆嚢頚部に非可動性の胆石が認められ、胆石症が示されたが，診察及び肝機能検査で異常所見は認められなかった。治験責任医師は，急性感染症進行の所見がないことから，被験者の症状を化学療法誘発性汎血球減少症によるものと考えた。また，フォローアップ血液培養検査及び水痘帯状疱疹検査の結果も陰性であった。投与 105 日目，被験者は悪寒から回復した。投与 107 日目，被験者の体温は 36.8ºC であり，治験責任医師は発熱性好中球減少症の転帰を回復と判断した。発熱のない状態が数日間続いた後，投与 111 日目に被験者は退院した。退院時の体温は 36.6ºC であり，抗菌薬はその後も継続した。併発していた好中球数減少及び血小板数減少の転帰は未回復であった。投与 118 日目，併発していた粘膜炎の転帰は回復と判断され，免疫性血小板減少性紫斑病の病歴に対する処置として週 1 回のロミプロスチム投与が開始された。投与 146 日目，ベネトクラクス及びアザシチジンの投与が再開された。

治験責任医師は発熱性好中球減少症について，ベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連あり」と判断した。治験依頼者は発熱性好中球減少症について，ベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連なし」，その原因は時間的にも以前の MDS に続発した既存の AML と関連している可能性が高いと判断した。

Event 2 の臨床経過：

投与 146 日目，発熱性好中球減少症を発現する前，治験実施計画書で好中球減少症及び血小板減少症の病歴に基づき 1 サイクルのベネトクラクス投与期間を 28 日未満に短縮することが許容されているため，被験者の 1 サイクルのベネトクラクス投与期間が 21 日間に短縮された。ベネトクラクスの最終投与日は投与 166 日目であった。その後，ベネトクラクス及びアザシチジンの次の投与サイクルは好中球数減少の継続を理由に中断され，アザシチジンの最終投与日は，投与 152 日目であった。投与 165 日目，被験者は下痢を併発した。投与 168 日目（最終投与後 2 日目），フィルグラスチムの連日投与下で，併発していた好中球数減少が継続しており，好中球数は 0.0 × 10^9/L（基準範囲の提示なし × 10^9/L）であった。投与 169 日目（最終投与後 3 日目），被験者は悪寒及び疲労の併発を伴う発熱性好中球減少症（自己申告による体温 38.1ºC）を発現した。投与 172 日目（最終投与後 6 日目），間欠熱及び併発していた悪寒，疲労及び下痢

の継続を訴え，ER を受診した。被験者は，口腔咽頭痛，胸水，低血圧，及び徐脈も併発した。被験者は ER で輸液を受け，低血圧及び徐脈から回復したと判断された。その後，被験者は発熱性好中球減少症のため入院した。入院時の体温は 37.3ºC であった。被験者は，汎血球減少状態であり，好中球数 $0.20 \times 10^3/mm^3$（基準範囲 $2–8 \times 10^3/mm^3$），白血球数 $0.5 \times 10^9/L$（基準範囲：$4–11 \times 10^9/L$），血小板数 $2 \times 10^9/L$（基準範囲：$150–400 \times 10^9/L$），ヘモグロビン 65 g/L（基準範囲：135–180 g/L）であった。血液培養検査の結果，血球増加は認められなかった。胸部 X 線検査の結果，両側肺底部無気肺，浸潤影，少量の滲出液が確認された。支持療法として，フィルグラスチムの連日投与，2 単位の濃厚赤血球及び 2 単位の血小板製剤の 5 日間にわたる輸血を行い，ロミプロスチムを継続した。paracetamol，抗菌薬及び抗ウイルス薬の投与も実施した。投与 172 日目（最終投与後 6 日目），治験責任医師は発熱性好中球減少症の転帰を回復と判断した。同日，被験者は歯痛（これに対する特定の治療介入の報告なし）及び歯牙破折を併発した。歯牙破折を理由に，ベネトクラクス及びアザシチジンの中断は継続された。投与 173 日目（最終投与後 7 日目），被験者は併発していた悪寒から回復した。投与 176 日目（最終投与後 10 日目），被験者は体温 36.6ºC で退院し，抗真菌薬，抗ウイルス薬及び抗生物質の予防投与を継続した。同日，併発していた下痢及び口腔咽頭痛から回復した。併発していた胸水，好中球数減少，血小板数減少，疲労，歯痛及び歯牙破折は継続していた。

治験責任医師及び治験依頼者は発熱性好中球減少症について，ベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連あり」と判断した。

Event 3，4 及び 5 の臨床経過：

投与 186 日目（最終投与後 20 日目），肺炎及び呼吸器不全を発現する前，被験者は咳嗽を併発した。投与 188 日目（最終投与後 22 日目），被験者は肺炎により入院し，悪寒，低血圧，末梢性浮腫及び凝血異常を併発した。併発していた胸水，好中球数減少，血小板数減少，疲労，歯痛，歯牙破折及び咳嗽は継続していた。入院時の体温は 38.3ºC であった。胸部 X 線検査の結果，両側肺底部の無気肺／滲出液を伴う浸潤影及び安定した心拡大が認められた。便培養検査の結果，C. Diff 及び志賀毒素は陰性であった。尿培養検査及び血液培養検査の結果は陰性であった。呼吸器病原体のスクリーニング検査では，呼吸器ウイルス及びメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（*Staphylococcus aureus*）（以下「MRSA」）は陰性であった。

処置として，静脈内補液，鎮痛薬，麻薬，フィルグラスチム，抗生物質，抗真菌薬及び抗ウイルス薬が投与された。投与 189 日目（最終投与後 23 日目），胸部 CT 検査の結果，感染症の可能性が有力であったが，侵襲性の外観を持つ腫瘤，並びに多巣性のすりガラス状陰影及び部分充実結節の存在から，侵襲性の転移性又は原発性悪性腫瘍の可能性も完全に否定できなかった。同日，被験者は心嚢液貯留を併発し，投与 190 日目（最終投与後 24 日目）に喀血を併発したが，処置は報告されていない。投与 191 日目（最終投与後 25 日目），被験者は挫傷を併発し，凝血異常の併発に対する処置としてフィトナジオンの投与を受けた。投与 192 日目（最終投与後 26 日目），被験者は肺炎の精密検査として気管支鏡検査を受け，その後，喀血が悪化し，呼吸不全が発現した。同日，呼吸不全のため被験者は，両レベル設定陽圧呼吸（以下「BiPAP」）による換気を開始した。胸部 X 線検査では，急速に進行する肺感染／急性呼吸窮迫症候群が認

められた。被験者とその妻は，緩和ケアへの移行を望む意思を表明した。投与 193 日目（最終投与後 27 日目），呼吸不全が悪化し，BiPAP 装置を取り外すと死亡の転帰に至った。ベネトクラクス及びアザシチジンの投与は呼吸不全を理由に中止された。中止前の最終投与日は，アザシチジンが投与 152 日目であり，ベネトクラクスが投与 166 日目であった。

治験責任医師は肺炎について，ベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連あり」と判断した。治験依頼者は肺炎について，ベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連なし」，その原因は加齢，複数の併存疾患，及び既存の AML による免疫抑制状態であると判断した。

治験責任医師は 1 件目の呼吸不全について，ベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連あり」と判断した。治験依頼者は 1 件目の呼吸不全について，ベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連なし」，その原因は加齢，複数の併存疾患，既存の AML による免疫抑制状態及び最近の肺炎の進行であると判断した。

治験責任医師は死亡の転帰に至った 2 件目の呼吸不全について，ベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連あり」と判断した。治験依頼者は死亡の転帰に至った 2 件目の呼吸不全について，ベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連なし」，その原因は AML に罹患した状態で直近に発現した肺炎が進行したためである可能性が高いと判断した。

被験者番号 17920（53186）

	有害事象名（基本語）	Seriousness
Event 1	白血球停滞症候群	Serious（Hospitalization）
Event 2	多臓器機能不全症候群	Serious（Life-threatening, Hospitalization）
Event 3	肺炎	Serious（Hospitalization）
	疾患進行	Death

本被験者は 7[redacted] 歳の白人女性で，20[redacted] 年に急性単芽球性及び単球性白血病（以下「AML」）と診断された。関連のある既往歴は，グレード 2 のリンパ球数減少，グレード 2 の白血球数増加（ヒドロキシカルバミドで治療），グレード 3 の血小板減少症，グレード 3 の貧血（濃厚赤血球で治療），呼吸困難，肺炎，呼吸不全，胸水（右），急性腎障害，心筋梗塞，間欠熱，及び心房細動であった。過去に呼吸困難 2 件を発現していた。本被験者は有害事象として，白血球停滞症候群，肺炎，及び多臓器不全症候群を発現し，疾患進行により死亡した。本被験者に対して予定された治療はベネトクラクスの連日経口投与で，開始用量 100 mg から 200 mg に連日漸増投与し，想定最終用量は 1 日 400 mg であった。また，28 日サイクルの 1 日目から 7 日目にアザシチジンの 75 mg/m^2 を皮下投与又は静注内投与した。

Event 1，2，3 及び疾患進行の臨床経過：

抗真菌薬の予防投与として中程度の CYP3A 阻害薬（isavuconazonium）が併用されたため，ベネトクラクスの用量調節が行われ，投与 1 日目の開始用量 50 mg から 100 mg に連日漸増投与し，

最終用量は 200 mg であった。白血球停滞症候群を発現する前，追加で抗ウイルス薬の予防投与が開始され，白血球停滞症候群の発現中継続された。投与 26 日目，効果判定で治療抵抗と判定された。投与 31 日目（最終投与後 2 日目），被験者は診療所で診察を受け，骨髄生検の 5 日後に発現した呼吸困難増悪ともに，酸素飽和度の室内気中 80%台への低下が報告され，病院に搬送された。被験者は，来院時，最高体温 38.9°C，呼吸数 24 回／分，血圧 114/65 mmHg，及び酸素飽和度 84%から 94%であった。臨床検査の結果，白血球数は 74.5×10^9/L（基準範囲：4.5–11.0×10^9/L），好中球数は 0.04×10^3/mm^3（基準範囲：1.8–7.7×10^3/mm^3）であった。同日，被験者は多臓器不全症候群及び白血球停滞症候群により入院した。白血球除去療法を開始し，ヒドロキシカルバミドを 1 日 3 回投与された。白血球除去療法後，白血球数は 26.9×10^9/L（基準範囲：4.5–11.0×10^9/L）まで減少したが，再び急速に増加した。経鼻カニューレにて酸素を 2 L から 10 L 供給し，酸素飽和度は 92%超に保たれた。投与 31 日目（最終投与後 2 日目）の胸部 X 線検査の結果，両肺内に多巣性気腔影及び顕著な間質性陰影が見られ，多巣性肺炎が示唆された。投与 7 日目に実施した胸部 X 線検査の結果と比較し，左下葉でわずかに悪化し，右下葉でわずかに軽快したように見えた（結果未入手）。心電図により，心房細動は洞性頻脈に変更された。心エコー像では，「最適以下」と報告され，左心室機能は駆出率 60%と正常であった。治験責任医師によると，肺炎の発現は投与 32 日目（最終投与後 3 日目）であり，体温 39.3°C，呼吸数 36 回／分，血圧 78/45 mmHg，及び酸素飽和度 64%と報告された。同日，胸部 X 線では，左上肺部においてスペアが見られ，また前回検査時より増加しており，冠動脈うっ血の徴候のない胸水の可能性があると考えられた。投与 33 日目（最終投与後 4 日目），胸部 X 線により，多巣性肺炎及び間質性浮腫の合併に矛盾しない，気腔影に変化のないフラッシュ肺水腫又は肺炎に続発した頻呼吸の悪化が認められた。同日，二相性陽圧換気の実施にも関わらず，被験者は挿管された。呼吸数 40 回／分，酸素飽和度 89%と報告された後，気管支鏡検査が行われた。血液及び呼吸器の培養検査の結果は，入院期間を通していずれも陰性であった。処置として，抗ウイルス薬及び抗真菌薬が予防投与され，鎮痛薬，利尿薬，濃厚赤血球，及び昇圧薬に加え抗生物質が投与された。ベネトクラクス及びアザシチジンの投与は，疾患進行に関連した多臓器不全症候群を理由に中止された。最終投与日は，アザシチジンが投与 8 日目であり，ベネトクラクスが投与 29 日目であった。投与 34 日目（最終投与後 5 日目），クレアチニン，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，アラニンアミノトランスフェラーゼ，及び総ビリルビンが増加し，多臓器不全症候群の症状と判断された。末梢血中の芽球数は 39.74×10^9/L（基準範囲の報告なし）であった。同日，被験者は疾患進行により死亡した。

治験責任医師は白血球停滞症候群について，ベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連なし」，その原因は抵抗性疾患と判断した。治験依頼者は，白血球停滞症候群について，ベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連なし」，その原因は治験薬投与 1 サイクル後の持続性 AML であると判断した。

治験責任医師は多臓器機能不全症候群について，ベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連なし」，その原因は疾患進行であると判断した。治験依頼者は多臓器機能不全症

候群について，ベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連なし」，その原因は白血球停滞症候群及び予測された末期の臓器不全であると判断した。

治験責任医師は肺炎について，ベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連なし」，その原因は「肺炎の明確な原因は不明。多巣性と認められるのみ」と判断した。治験依頼者は肺炎について，ベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連なし」，その原因は AML による免疫抑制であると判断した。

被験者番号 18203（50839）

	有害事象名（基本語）	Seriousness
Event 1	クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	Non-serious（None）
Event 2	直腸炎	Serious（Hospitalization）
Event 3	敗血症	Serious（Hospitalization）
Event 4	蜂巣炎	Non-serious（None）
Event 5	敗血症	Serious（Death, Life-threatening, Hospitalization）

本被験者は 7[redacted] 歳の白人のアジア人男性で，まず 20[redacted] 年に骨髄異形成症候群と診断され，処置として CAR T 細胞（NKG2D T 細胞）を投与され，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（以下「AML」），非特異型と診断された。関連のある既往歴は，グレード 4 の好中球減少症，濃厚赤血球輸血により処置されたグレード 3 の貧血，グレード 3 の血小板減少症，グレード 3 のリンパ球数減少，左側腹部蜂巣炎，消化管の腺腫様ポリープであった。本被験者は，クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎，直腸炎，蜂巣炎，及び 2 件の敗血症を発現し，2 件目の敗血症の転帰が死亡であった。本被験者に対して予定された治療はベネトクラクスの連日経口投与で，開始用量 100 mg（投与 2 日目）から 200 mg，400 mg，800 mg に連日漸増投与し，想定最終用量は 1 日 1200 mg の 21 日間投与であった。また，28 日サイクルの投与 1 日目から 7 日目にアザシチジンの 75 mg/m^2 を皮下投与又は点滴静注した。

Event 1，2，3，4 及び 5 の臨床経過：

投与 12 日目，被験者は発熱（体温の報告なし）を訴え救急治療室（以下「ER」）を受診した。ER に滞在中，被験者は下痢及び 39.5ºC の発熱を発現した。腹部のコンピュータ断層撮影の結果，直腸炎が認められた。血液培養検査の結果，大腸菌（*Escherichia coli*）が検出された。臨床検査の結果，白血球数は 0.07 × 10^9/L（基準範囲：4–10 × 10^9/L）であり，カリウムは 2.7 mmol/L（基準範囲：3.4–5.0 mmol/L）に低下していた。カリウム減少に対する処置は，報告されなかった。被験者は，敗血症，直腸炎，及びクロストリジウム・ディフィシレ大腸炎を発現した。被験者は，敗血症及び直腸炎で入院した。更に，下痢，直腸病変，胸水，発熱性好中球減少症，及び頻拍性心房細動の併発も報告された。胸腔穿刺を実施し，漿液血液状の液 80 mL を採取した。処置として，酸素補給，並びに食塩水輸液，バンコマイシン，セフタジジム，メトロニダ

ゾール，レボフロキサシン及び paracetamol の静脈内投与を行い，一切の経口摂取を禁止した。直腸病変，下痢及び頻拍性心房細動に対する特定の治療介入は，報告されなかった。ベネトクラクス及びアザシチジンの投与は敗血症を理由に中止された。中止前の最終投与日は，アザシチジンが投与 7 日目であり，ベネトクラクスが投与 12 日目であった。投与 13 日目（最終投与後 1 日目），急性腎障害の併発が報告された。輸液は継続した。便培養検査の結果，クロストリジウム・ディフィシレ（*Clostridium difficile*）が検出された。投与 14 日目（最終投与後 2 日目），発熱が 37.7ºC まで改善した。同日，被験者は肺うっ血及び低酸素症を併発した。フロセミドによる処置を継続した。投与 15 日目（最終投与後 3 日目），胸部 X 線検査の結果，右側の胸水及び両肺下葉の無気肺が認められた。被験者は，蜂巣炎（左側腹部）を発現した。処置として薬剤（詳細不明）を投与した。投与 19 日目（最終投与後 7 日目），蜂巣炎の転帰は回復と判断された。投与 23 日目（最終投与後 11 日目），敗血症に対する処置としてタゾバクタムの投与を開始した。投与 24 日目（最終投与後 12 日目），腹部膨満の併発が報告された。腹部膨満に対する特定の治療介入は，報告されなかった。投与 26 日目（最終投与後 14 日目），アシドーシスに対する処置として炭酸水素ナトリウムが投与された。投与 27 日目（最終投与後 15 日目），敗血症が悪化した。敗血症，直腸炎，クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎及び蜂巣炎のほか，併発していた下痢，大腸菌性菌血症，発熱性好中球減少症，急性腎障害，腹部膨満，肺うっ血及び低酸素症が継続していた。被験者は，腹部膨満の悪化，錯乱，乏尿性腎不全のため集中治療室に移送され，静脈内投与による複数の抗生物質投与及び輸液チャレンジを受け，二相性陽圧呼吸を開始した。被験者は固定散瞳を伴う多臓器不全に陥り，家族は「治療の中止」を決断し，蘇生なし／挿管なしの命令が実行された。投与 27 日目（最終投与後 15 日目），被験者は敗血症の悪化により治験を終了した。

治験責任医師はクロストリジウム・ディフィシレ大腸炎について，ベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連なし」と判断した。

治験責任医師は直腸炎について，ベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連あり」と判断した。治験依頼者は直腸炎について，ベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連なし」，その原因は既存の AML に続発する好中球減少症状態における下痢であると判断した。

治験責任医師は 1 件目の敗血症について，ベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連あり」と判断した。治験依頼者は 1 件目の敗血症について，ベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連なし」，その原因は感染症リスクの高い既存の好中球減少症であると判断した。

治験責任医師は蜂巣炎について，ベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連なし」と判断した。

治験責任医師は 2 件目の敗血症について，ベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連あり」と判断した。治験依頼者は 2 件目の敗血症について，ベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連なし」，その原因は既存の AML 及び免疫抑制による深刻な好中球減少症状態における大腸菌（*Escherichia Coli*）菌血症であると判断した。

被験者番号 18706（50839）

	有害事象名（基本語）	Seriousness
Event 1	喀血	Serious（Life-threatening, Hospitalization）
Event 2	肺炎	Serious（Hospitalization）
Event 3	真菌性肺炎	Serious（Life-threatening）
Event 4	心停止	Serious（Life-threatening）
Event 5	真菌性肺炎	Serious（Death, Hospitalization）
Event 6	呼吸不全	Serious（Life-threatening）

本被験者は 8[redacted] 歳の白人男性で，20[redacted] 年に急性赤芽球性白血病と診断された。関連のある既往歴は，グレード 3 の好中球減少症，グレード 3 の血小板減少症，グレード 3 の貧血（濃厚赤血球輸血で治療），喘鳴，咳嗽，慢性閉塞性肺疾患及び呼吸困難であった。元喫煙者（2 箱／日を 40 年間）であり，飲酒者（2 単位／日未満）であった。先行する回復した事象として低酸素症，狭心症，頻呼吸，無気肺及び胸水の発現があり，未回復の事象として喀血，末梢性浮腫及びグレード 4 の血小板減少症の発現があった。本被験者は有害事象として，喀血の悪化，肺炎，真菌性肺炎（2 件），心停止及び呼吸不全を発現し，2 件目の真菌性肺炎の転帰は死亡であった。本被験者に対して予定された治療はベネトクラクスの連日経口投与で，開始用量 100 mg から 200 mg に連日漸増投与し，想定最終用量は 1 日 400 mg であった。また，28 日サイクルの投与 1 日目から 7 日目にアザシチジンの 75 mg/m^2 を皮下投与又は静脈内投与した。

Event 1，2，3，4，5 及び 6 の臨床経過：

投与 63 日目，治験責任医師の判断及び要望によりアザシチジン投与が中止された。投与 73 日目，被験者は喀血の悪化のため救急治療室を受診した。受診の 2–3 週間前から，淡赤色の喀痰が喀出されており，これは血小板数低値に起因していた。受診の前日には喀痰の色が鮮紅色に変わり，受診当日の朝には血餅が喀出された。被験者は，喀血の悪化及び肺炎により入院し，処置として抗生物質の投与が開始された。臨床検査の結果は，好中球数 0.46 × 10^9/L（基準範囲の提示なし），白血球数 0.9 × 10^9/L（基準範囲：4–10 × 10^9/L），血小板数が 31 × 10^9/L（基準範囲：150–450 × 10^9/L）であった。喀痰培養／塗抹検査の結果，わずかな分葉核好中球，わずかな上皮細胞，グラム陽性球菌（1+），わずかなグラム陰性桿菌，及び口腔細菌叢（3+）が検出された。ベネトクラクスの投与は肺炎を理由に中断され，その後中止された。中断前の最終投与日は，投与 73 日目であった。投与 74 日目（最終投与後 1 日目），血液培養検査の結果は陰性であり，鼻腔検体の薬剤耐性菌スクリーニング検査では，メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（*Staphylococcus aureus*）（4+）が検出された。胸部コンピュータ断層撮影（以下「CT」）の結果，斑状の濃淡がほぼ均一な陰影が認められ，多巣性肺炎及びびまん性肺胞出血の所見とよく一致した。同日の気管支鏡検査の結果，鼻咽頭部に血餅が認められ，気管支樹全体にわたり泡沫状の血性分泌物が認められるものの，活動性出血の明らかな部位はなく，鮮血も認められなかった。気管支肺胞洗浄液の真菌培養検査の結果，酵母菌［カンジダ・アルビカンス（*Candida*

albicans）ではない］が検出された。投与 74 日目（最終投与後 1 日目），被験者は血小板輸血を受け，先行して発現した血小板減少症の転帰は回復と判断された。同日，疲労の併発が報告されたが，特定の治療介入は報告されなかった。投与 75 日目（最終投与後 2 日目），胸部 X 線検査で，左肺上葉のコンソリデーション（悪化），右肺上葉の濃淡がほぼ均一な陰影（前回の検査から不変），並びに安定した心臓及び縦隔陰影が確認された。これらは，肺炎拡大の所見と一致し，左肺上葉，右肺上葉及び両肺下葉に及ぶ両肺の多巣性陰影の増加が認められたことから，多巣性肺炎であると示された。気胸は認められなかった。軽度の肺水腫が継続しており，両側に少量の胸水が認められた。被験者は，投与 76 日目（最終投与後 3 日目）に高血圧，投与 78 日目（最終投与後 5 日目）に水分過負荷を併発し，処置として鎮痛薬，抗生物質，吸入薬，ステロイド，フィトナジオン，リシノプリル及びフロセミドが投与され，抗菌薬及び抗真菌薬の予防投与が開始された。投与 79 日目（最終投与後 6 日目），肺炎の転帰は回復と判断されたが，喀血並びに併発していた末梢性浮腫，疲労，高血圧及び水分過負荷は継続していた。同日，胸部 X 線検査では，肺炎の所見と一致する左肺の陰影が前回の検査から増強しており，前回同様に両側の軽度肺水腫，中等度の左胸水，少量の右側胸水が認められ，気胸は認められなかった。胸部 CT スキャンでは，左肺小舌及び右肺上葉の肺門周囲領域に気管支透亮像を伴う斑状の濃淡がほぼ均一な陰影が認められた。本所見は，発熱のある患者では多巣性の肺炎を示唆している可能性が最も高いが，免疫抑制状態の白血病患者では，転移性疾患及び真菌感染症などの非定型感染症の可能性もある。同日さらに CT 検査を実施した結果，左肺上葉のすりガラス陰影及びコンソリデーションが新たに発生又は増大しており，左肺小舌で血管侵襲性の真菌感染症の進行が懸念され，左肺上葉に reversed halo sign（すりガラス陰影を囲むリング状のコンソリデーション）が見られたことから，アスペルギルス症よりもムコール症の可能性が高かった。

投与 79 日目（最終投与後 6 日目），被験者は真菌性肺炎を発現した。処置として，これまでの治療並びに抗菌薬及び抗真菌薬の予防投与を継続し，それに加えて鎮静薬，抗真菌薬及び利尿薬が投与され，塩化ナトリウムが急速静脈内投与された。被験者は衰弱し続け，投与 80 日目（最終投与後 7 日目）に低血圧及び急性腎障害を併発した。臨床検査の結果は，クレアチニン 175 µmol/L（基準範囲：44–106 µmol/L），血中尿素 26.1 mmol/L（基準範囲：2.9–8.2 mmol/L）であった。この急性腎不全は，フロセミド，アムホテリシン B 及び腎の低潅流と関連していると考えられた。腎毒性のある薬物はいずれも，投与を中止するか，腎障害を伴う場合の用量に変更する措置がとられた。心エコー検査の結果，推定左室駆出率 60%及び左室肥大が認められた。左室拡張機能及び右室収縮機能は正常であった。胸腔穿刺が実施され，忍容性は良好であった。胸水の培養／塗抹検査及び真菌培養検査の結果は陰性であった。ポータブル撮影機による胸部 X 線検査の前後方向撮影像では，左肺に肺炎の所見と一致する高度なびまん性の陰影が認められ，隣接部に胸水が示された。また，前回と同様の所見として，軽度から中等度の肺水腫、中等度の右側胸水及び隣接部の無気肺が認められたが，気胸は認められなかった。同日に追加撮影された胸部 X 線検査の前後方向撮影像では，併発していた軽度から中等度の肺水腫はわずかに軽減していた。同日，幻覚，錯乱状態及びうつ病の併発も報告された。処置として，これまでの治療並びに抗菌薬及び抗真菌薬の予防投与を継続し，それに加えてリン吸着剤，炭酸水素ナト

リウム及び抗精神病薬が投与された。投与 81 日目（最終投与後 8 日目），被験者の右頚静脈への皮下トンネル型中心静脈カテーテル（POWERLINE）の留置に成功した。投与 82 日目（最終投与後 9 日目），末梢性浮腫の転帰は回復と判断された。同日，腎不全が進行して急性尿細管壊死を来したため，被験者は血液透析を受けたが，その忍容性は不良であり，低血圧が発現した（血圧測定値は提示なし）。投与 83 日目（最終投与後 10 日目），被験者は心拍数 40 bpm 台の徐脈を併発し，最終的に心停止を来した。配偶者の要望により，生命維持治療に関する指示が「蘇生を行わない」から「蘇生する」に戻された。気管挿管を試みたが，気道に著しい出血が存在したため，挿管に失敗した。喀血に続き誤嚥及び低酸素血症を伴う呼吸不全が発現し，心停止に至った。心停止及び呼吸不全の発現が報告された。処置として，吸入治療が行われ，昇圧薬が投与された。投与 83 日目（最終投与後 10 日目），被験者は真菌性肺炎（悪化）を発現したため，治験を終了した。剖検報告書によれば，死因は壊死性及び器質化変化を伴う両側真菌性肺炎を合併した，急性赤芽球性白血病であった。

治験責任医師は喀血について，ベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連なし」，その原因は真菌である（真菌性肺炎）と判断した。治験依頼者は喀血について，ベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連なし」，その原因は基礎疾患の AML による免疫抑制に起因する真菌性肺炎であると判断した。

治験責任医師は肺炎について，ベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連なし」，その原因は細菌である（細菌性肺炎）と判断した。治験依頼者は肺炎について，ベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連なし」，その原因は，被験者側の素因である感染症リスクの高い AML に続発した重度の好中球減少症であり，本事象は多巣性の肺炎であると判断した。

治験責任医師は真菌性肺炎（1 件目）について，ベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連なし」，その原因は好中球減少症の遷延であると判断した。治験依頼者は真菌性肺炎（1 件目）について，ベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連なし」，本事象は感染症であり，AML に続発する遷延性の好中球減少症から予期される合併症であると判断した。

治験責任医師は心停止について，ベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連なし」，その原因は呼吸不全であると判断した。治験依頼者は心停止について，ベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連なし」，その原因は肺感染による呼吸不全であると判断した。

治験責任医師は真菌性肺炎（2 件目）について，ベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連なし」，その原因は AML であると判断した。治験依頼者は真菌性肺炎（2 件目）について，ベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連なし」，本事象は基礎疾患の AML による遷延性の好中球減少症により発現した真菌性肺炎であり，死亡に至ったものであると判断した。

治験責任医師は呼吸不全について，ベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連なし」，その原因は喀血であると判断した。治験依頼者は呼吸不全について，ベネトクラクス

及びアザシチジンとの因果関係は「関連なし」，その原因は喀血及び真菌性肺炎であると判断した。

被験者番号 20206（50868）

	有害事象名（基本語）	Seriousness
Event 1	中枢神経系白血病	Non-serious（None）
Event 2	悪性新生物進行	Serious（Death）

本被験者は 8[redacted] 歳の白人女性で，20[redacted] 年に不明瞭な分化系統を示す急性白血病と診断された。関連のある既往歴は，結腸癌，歩行障害及び錯感覚（両側の手指及び肘）であった。本被験者は有害事象として，中枢神経系白血病及び悪性新生物進行を発現し，悪性新生物進行の転帰は死亡であった。本被験者に対して予定された治療はベネトクラクスの連日経口投与で，開始用量 50 mg（投与 2 日目）から 100 mg，200 mg，400 mg に連日漸増投与し，想定最終用量は 1 日 800 mg であった。また，28 日サイクルの 1 日目から 7 日目にアザシチジンの 75 mg/m^2 を皮下投与又は静脈内投与した。

Event 1 及び 2 の臨床経過：

投与 1 日前，被験者は治験実施計画書に従い入院した。投与 3 日目，被験者は上背部の疼痛と左手のしびれ感を伴う錯感覚の悪化（両側の手指及び肘）を発現した。このとき，特定の治療介入は，報告されなかった。投与 4 日目，脳の核磁気共鳴画像法の結果，大脳円蓋部，大脳鎌及び大脳テントに沿ってびまん性に硬膜の肥厚と増強が，わずかな小結節と共に，特に右前頭葉の側方でよく認められた。本所見で最も懸念されるのは，急性骨髄性白血病（以下「AML」）による硬髄膜炎である。被験者は中枢神経系白血病を発現した。ベネトクラクス及びアザシチジンの投与は中枢神経系白血病を理由に中止された。中止前のベネトクラクス及びアザシチジンの最終投与日は，投与 4 日目であった。投与 5 日目（最終投与後 1 日目），被験者はガバペンチンの投与を開始した。投与 6 日目（最終投与後 2 日目），腰椎穿刺の結果，大多数の細胞が CD45 陰性で光散乱が弱く赤血球に一致すること，白血球の大多数はリンパ球であること，白血球全体の約 10%に相当する異常な数の芽球が存在すること，及び検体に多くの赤血球が含まれるため，これらの所見は末梢血汚染に由来する汚染芽球によるものであるか，急性白血病に脳脊髄液が侵されていることによるものかのいずれかであることが示された。投与 8 日目（最終投与後 4 日目），被験者は緩和ケアに移行し，投与 9 日目（最終投与後 5 日目），被験者はガバペンチン投与を継続しつつ退院した。投与 33 日目（最終投与後 29 日目），被験者は悪性新生物進行を発現し，同日，悪性新生物進行により死亡した。その他の情報は提供されなかった。

治験責任医師は中枢神経系白血病について，ベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連なし」と判断した。

治験責任医師は悪性新生物進行について，ベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連なし」，その原因は AML であると判断した。治験依頼者は悪性新生物進行について，ベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連なし」，その原因は既存の AML による脳の白血病性浸潤であると判断した。

被験者番号 20719（50868）

	有害事象名（基本語）	Seriousness
Event 1	発熱性好中球減少症	Serious（Hospitalization）
Event 2	多臓器機能不全症候群	Serious（Hospitalization, Persistent disability, Life-threatening）
Event 3	敗血症	Serious（Hospitalization）
Event 4	軟部組織感染	Non-serious（None）
Event 5	心筋梗塞	Serious（Life-threatening）
Event 6	急性呼吸窮迫症候群	Serious（Hospitalization）
Event 7	多臓器機能不全症候群	Serious（Death）

本被験者は 7[redacted] 歳の白人男性で，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（以下「AML」），非特異型と診断された。関連のある既往歴は，グレード 3 の貧血（濃厚赤血球輸血で治療），グレード 4 の血小板数減少，グレード 2 のリンパ球数減少，ペルゲル様核異常のある毒性顆粒球，高血圧，第 1 度房室ブロックを伴う洞性徐脈，糖尿病，慢性閉塞性肺疾患／肺気腫，睡眠時無呼吸，高脂血症及び高コレステロール血症であった。本被験者は元喫煙者（1 箱／日を 31 年間）であった。本被験者は有害事象として，発熱性好中球減少症，敗血症，軟部組織感染，心筋梗塞，急性呼吸窮迫症候群，及び 2 件の多臓器機能不全症候群を発現し，2 件目の多臓器機能不全症候群の転帰は死亡であった。本被験者に対して予定された治療はベネトクラクスの連日経口投与で，開始用量 100 mg から 200 mg に連日漸増投与し，想定最終用量は 1 日 400 mg であった。また，28 日サイクルの 1 日目から 7 日目にアザシチジンの 75 mg/m^2 を皮下投与又は静脈内投与した。

Event 1，2，3，4，5，6 及び 7 の臨床経過：

投与 5 日目，抗菌薬及び抗ウイルス薬の予防投与を開始した。投与 8 日目，被験者は硬直，褐色の吐瀉物，37.9ºC の発熱，頭皮と両下肢の点状出血，左肩の水疱様の皮疹を発現し，知覚が極めて低下した状態であった。被験者は嗜眠状態であったが，反応を示し，全身性デコンディショニング及び断続的な失神を呈した。臨床検査の結果，白血球数が 2.2 × 10^9/L（基準範囲：4.5–11 × 10^9/L），血小板数が 18 × 10^9/L（基準範囲：150–400 × 10^9/L），ヘモグロビンが 96 g/L（基準範囲：145–181 g/L）であった。尿培養検査及び血液培養検査の結果は陰性であった。排尿後残尿量検査の結果，尿閉が否定された（被験者には良性前立腺肥大症の既往歴がある）。尿検査の結果，異常は認められなかった。腎臓，尿管，及び膀胱の X 線検査の結果，腹部大動脈及び腸骨動脈の石灰化を伴うアテローム性動脈硬化が広範囲に認められ，直腸に大量の便も

認められた。頭部コンピュータ断層撮影（以下「CT」）の結果について特記すべき点はなかった。胸部の 1 方向 CT の結果，不確定の小さな左側底部の陰影が認められ，胸部 X 線の前後（以後「PA」）像及び側面（以後「LAT」）像の撮影による評価を必要とした。胸部 X 線検査の結果，第 5 肋骨上の左肺底部に投影された 1.5 cm の陰影が認められ，アーチファクト，限局性浸潤又は結節性病変であると考えられた。被験者は，発熱性好中球減少症，敗血症及び多臓器機能不全症候群のため入院した。更に被験者は肝性脳症（アンモニア濃度の提供はなし），悪心及び嘔吐（処置としてオンダンセトロンを投与），急性腎障害，失神，並びに咳嗽の併発が報告された。この時，肝性脳症，急性腎障害，失神及び咳嗽に対する特定の治療介入は報告されなかった。脳症により精神状態の変化，振戦，譫妄及び全身性筋力低下の症状が発現したと考えられた。ベネトクラクス及びアザシチジンの投与は発熱性好中球減少症を理由に中止された。中止前の最終投与日は，アザシチジンが投与 7 日目であり，ベネトクラクスが投与 8 日目であった。投与 9 日目（最終投与後 1 日目），被験者は血糖値モニタリング装置の針が原因で，右手中指に感染性のフレグモーネを発現した。手の X 線検査の結果，末節骨の骨減少症が認められ，明らかな皮質のでこぼこ又はびらんは認められず，既知の蜂巣炎に一致する軟組織の腫脹が認められた。処置としてデブリードメントが実施された軟部組織感染（右手中指）が報告された。処置として，抗生物質，抗ウイルス薬，抗真菌薬及び paracetamol が投与された。尿検査の結果，タンパク質，ヘモグロビン及びグルコースが検出された。胸部 X 線検査の結果，軽度の肺血管うっ血が認められた。PA 及び LAT の 2 方向胸部 X 線検査の結果，左肺下葉に腫瘤は認められず，骨構造との重なりに相当する左下肺野の陰影，著明な肺の血管系，両肺底部の斑状の肺胞性陰影，右側のわずかな胸水の可能性を示す陰影が認められ，心臓・縦隔部のシルエットのサイズは基準値上限であった。投与 10 日目（最終投与後 2 日目），臨床検査の結果，国際標準比が 1.5 に増加しており（基準範囲：0.9–1.2），国際標準比増加が報告された。本事象に対する処置は報告されなかった。投与 11 日目（最終投与後 3 日目），肝性脳症の悪化の併発が報告され，処置としてラクツロースが投与された。アンモニア濃度は提供されなかった。門脈及び肝静脈の腹部ドップラー超音波検査の結果，開存性及び正常な方向性が示された（限定的な検査であった）。胸部 X 線検査の結果，心拡大，大動脈の石灰化，右側の微量な胸水，斑状の実質陰影の散在，無気肺，感染，軽度の血管うっ血が認められた。軟組織の超音波検査の結果，下腹部にエコー輝度の高いいくつかの不均一な領域（AP 像での寸法が最大で 7×2 cm），これらの領域に散在する液ポケットと考えられるエコー輝度の低いかすかな領域，及び血腫と考えられる複数の皮下軟組織の塊が認められたが，これらの構造内に裂け目を示す所見はなかった。腰椎穿刺が実施された。脳脊髄液培養検査の結果，白血球陰性であった。投与 12 日目（最終投与後 4 日目），心筋梗塞を発現し，加えて白血球数減少及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加を併発した。白血球数減少，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，及び心筋梗塞に対する特定の治療介入は報告されなかった。被験者が緩和ケアに移行したため，心筋梗塞は治療されなかった。投与 12 日目（最終投与後 4 日目），発熱性好中球減少症の転帰は回復と判断された。投与 13 日目（最終投与後 5 日目），被験者は急性呼吸窮迫症候群を発現した。胸部 CT 検査の結果，左右肺底部にびまん性の辺縁浸潤影と少量の両側の胸水，

及び左右肺上葉の限局性浸潤影から肺炎が疑われた。投与 14 日目（最終投与後 6 日目），被験者の要望を受け，家族とも更に話し合った結果，被験者はホスピスに転院した。ホスピスでの治療中に，被験者は疼痛（全身性），悪心，落ち着きのなさ，及び不安を発現し，処置として鎮痛薬，オンダンセトロン及びロラゼパムを投与された。投与 16 日目（最終投与後 8 日目），被験者は多臓器機能不全症候群の悪化により死亡した。

治験責任医師は発熱性好中球減少症について，ベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連なし」，その原因は敗血症であると判断した。治験依頼者は発熱性好中球減少症について，ベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連なし」，その原因は既存の AML から予期される発熱性好中球減少症の合併であると判断した。

治験責任医師は 1 件目の多臓器機能不全症候群について，ベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連なし」，その原因は疾患の進行であると判断した。治験依頼者は 1 件目の多臓器機能不全症候群について，ベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連なし」，その原因は AML により免疫抑制状態にある高齢被験者での感染による発熱性好中球減少症であると判断した。

治験責任医師は敗血症について，ベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連なし」，その原因は多臓器不全であると判断した。治験依頼者は敗血症について，ベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連なし」，その原因は AML による敗血症，糖尿病，及びデジタル式フィンガースティック検査後の感染であると判断した。

治験責任医師は軟部組織感染について，ベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連なし」と判断した。

治験責任医師は心筋梗塞について，ベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連なし」，その原因は多臓器不全であると判断した。治験依頼者は心筋梗塞について，ベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連なし」，その原因は高齢被験者の高血圧及び糖尿病が冠動脈疾患や心筋梗塞のリスクを高めたことであると判断した。

治験責任医師は急性呼吸窮迫症候群について，ベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連なし」，その原因は敗血症であると判断した。治験依頼者は急性呼吸窮迫症候群について，ベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連なし」，その原因は既存の AML に続発した発熱性好中球減少症であると判断した。

治験責任医師は多臓器機能不全症候群の悪化について，ベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連なし」，その原因は治験の対象疾患であると判断した。治験依頼者は多臓器機能不全症候群の悪化について，ベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連なし」，その原因は発熱性好中球減少症を発現した被験者が中指の感染症の後に発現した多臓器不全であると判断した。

被験者番号 20939（50868）

	有害事象名（基本語）	Seriousness
Event 1	細気管支炎	Non-serious（None）
Event 2	皮膚感染	Serious（Hospitalization）
Event 3	発熱性好中球減少症	Serious（Hospitalization）
Event 4	鼻出血	Serious（Hospitalization）
Event 5	発熱	Serious（Hospitalization）
Event 6	肺炎	Non-serious（None）
Event 7	急性呼吸不全	Serious（Death）

本被験者は 8[redacted] 歳の白人女性で，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（以下「AML」），非特異型と診断された。関連のある既往歴は，呼吸困難，皮膚感染，グレード 4 の好中球数減少，グレード 4 の白血球数減少，グレード 3 のリンパ球数減少，グレード 1 の血小板数減少及びグレード 3 の貧血（濃厚赤血球輸血で治療）であった。先行する事象として，継続中のグレード 2 の血小板数減少，斑状丘疹状皮疹，呼吸困難（悪化），そう痒症及び皮膚疼痛を発現した。本被験者は有害事象として，発熱性好中球減少症，皮膚感染，鼻出血，発熱，肺炎，細気管支炎及び急性呼吸不全を発現し，急性呼吸不全の転帰は死亡であった。本被験者に対して予定された治療はベネトクラクスの連日経口投与で，開始用量 100 mg から 200 mg に連日漸増投与し，想定最終用量は 1 日 400 mg であった。また，28 日サイクルの投与 1 日目から 7 日目にアザシチジンの 75 mg/m^2 を皮下投与又は静脈内投与した。

Event 1，2 及び 3 の臨床経過：

投与 9 日前，被験者は抗ウイルス薬及び抗生物質の予防投与を開始し，治験薬投与期間を通して継続した。投与 8 日目，被験者は右上肢の末梢挿入型中心静脈カテーテル（以下「PICC」）ライン周辺に蜂巣炎を新たに発現し，皮膚感染及び間欠性細気管支炎も発現した。投与 9 日目，被験者は抗真菌薬の予防投与を開始し，投与 15 日目まで継続した。投与 10 日目，被験者はクリニックを受診し，疲労感が増加していること，及び発赤が悪化し初回診察時の辺縁を超えて広がったことを報告した。その後，被験者は皮膚感染により入院した。同日，血小板数減少の悪化の併発が報告された。体温の測定値は 37.6ºC であった。処置として，抗生物質が投与された。ベネトクラクスの投与は本事象を理由に中断はされず、発現時はアザシチジンの規定投与日ではなかったため，投与変更はされなかった。血液培養検査及び尿培養検査の結果，増殖は認められなかった。投与 15 日目，体温は 36.3ºC であり，被験者は退院して帰宅したが，皮膚感染及び細気管支炎，並びに併発していた血小板数減少は継続中と判断され，抗生物質投与は継続した。投与 22 日目，被験者は咳嗽を併発した。咳嗽に対する特定の治療介入は報告されなかった。投与 24 日目，自宅での静注ライン洗浄後，被験者は悪寒を発現し，体温は 40ºC であった。被験者は終日，疲労及び悪寒の悪化を認め，その後，発熱，悪寒及び乾性咳嗽を発現したため，病院を受診した。被験者は，発熱性好中球減少症及び悪寒の併発に加え，咳嗽の継続により入

院した。入院時の体温は 37.4ºC であった。臨床検査の結果，好中球数は 0.10 × 10^9/L（基準範囲の提示なし，単位 10^9/L）まで低下していた。胸部 X 線検査の結果，非特異的な，かすんだ陰影が底部に認められた。鼻腔洗浄液からのポリメラーゼ連鎖反応法による複数回の呼吸器系病原体遺伝子検査，血液培養検査及び尿培養検査の結果は陰性であった。翌日，体温は 38.0ºC であった。胸部 X 線検査の結果，上葉を中心とする tree-in-bud 陰影の改善，及び複数のすりガラス結節に沿った気管支壁肥厚の持続が認められた。処置として，paracetamol 及びモルヒネの投与，並びに抗菌薬の予防投与が行われた。投与 26 日目，体温は 39.0ºC，好中球数の検査値は 0.30 × 10^9/L（基準範囲の提示なし，単位 10^9/L）であり，咳嗽の転帰は回復と判断された。投与 28 日目，悪寒の転帰は回復と判断された。ベネトクラクス及びアザシチジンの投与は，治験実施計画書に従い好中球数を回復させる目的で中断された。中断前の最終投与日は，アザシチジンが投与 7 日目であり，ベネトクラクスが投与 28 日目であった。投与 31 日目，被験者の体温は 36.7ºC であり，発熱性好中球減少症の転帰は回復と判断された。翌日，被験者は退院して帰宅した。抗菌薬及び抗ウイルス薬の予防投与は継続された。投与 36 日目，ベネトクラクス及びアザシチジンの投与は再開された。細気管支炎，皮膚感染及び併発していた血小板数減少の転帰は，未回復と判断された。

治験責任医師は皮膚感染について，ベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連なし」，その原因は PICC ラインの留置であると判断した。治験依頼者は皮膚感染について，ベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連なし」，好中球減少症の被験者への PICC ラインの留置が腕の蜂巣炎に関連していると判断した。

治験責任医師は発熱性好中球減少症について，ベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連なし」，その原因はライン感染である可能性があると判断した。治験依頼者は発熱性好中球減少症について，ベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連なし」，その原因は感染症及び発熱性疾患のリスクが高い AML に続発した好中球減少症であると判断した。

治験責任医師は細気管支炎について，ベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連なし」と判断した。

Event 4，5，6 及び 7 の臨床経過：

鼻出血，発熱，肺炎及び急性呼吸不全を発現する前，投与 104 日目に，被験者の血小板数はさらに 16 × 10^9/L（基準範囲：150–400 × 10^9/L）まで悪化し，血小板数減少の悪化が報告され，処置として血小板輸血が実施され，エルトロンボパグが投与された。投与 117 日目，治験責任医師の判断／要望により，アザシチジンの投与は同日を最終投与日として中止された。投与 303 日目，鼻出血，血性水疱の悪化及び重度の血小板減少症を訴え来院した。被験者（事象発現時 8[redacted] 歳）は，鼻出血のため入院した。入院時，被験者の体温は 37.7ºC であり，発熱はなかった。腹部及び骨盤のコンピュータ断層撮影（以下「CT」）の結果，結腸憩室症が認められたが，急性憩室炎の所見はなく，尿培養検査の結果は微生物の増殖を示さなかった。ベネトクラクスの投与は中断されず継続された。翌日，被験者は発熱し，体温は 38.6ºC であった。この発熱のため入院が延長された。血液培養検査の結果は陰性であった。発熱に対する処置は行われなかったが，血小板輸血及び濃厚赤血球輸血が実施された。投与 304 日目，鼻出血の転帰は回復と判

断された。ベネトクラクスの投与は鼻出血により中断された。ベネトクラクスの中断前の最終投与日は，投与 302 日目であった。投与 304 日目，ベネトクラクスの投与が再開され，その後，鼻出血の再発はなかった。投与 305 日目，胸部 X 線検査の結果，肺炎を示唆する限局性陰影は認められなかった。投与 306 日目，腹部 X 線検査の結果，閉塞又は気腹の所見は認められなかった。尿培養検査の結果は陰性であった。投与 309 日目，被験者は急性呼吸不全及び低酸素症を併発した。処置として，酸素が投与されたが，低酸素症に対する特定の治療介入は，報告されなかった。胸部 X 線検査の結果，肺炎又は誤嚥を示している可能性のあるびまん性の気管支壁肥厚及びかすんだ陰影が左肺中葉に認められた。胸部 CT スキャンの結果，肺水腫又は非定型感染症を反映している可能性が高い新たなびまん性のすりガラス状陰影，右側の新たな少量の胸水，及び左側の少量の胸水の増加が認められた。ベネトクラクスの投与は急性呼吸不全の悪化を理由に中止された。ベネトクラクスの最終投与日は，投与 309 日目であった。投与 311 日目（最終投与後 2 日目），胸部 X 線検査の結果，両側の少量の胸水及び軽度から中等度の肺水腫が認められた。脳の CT スキャンの結果，急性の頭蓋内異常は示されず，超音波検査の結果，高い抵抗指数が示され，感染症を含む内因性腎疾患が考えられた。再実施した尿培養検査の結果，増殖は認められなかった。投与 315 日目（最終投与後 6 日目），被験者は肺炎を発現し，処置として，抗生物質及び抗真菌薬を投与された。心エコー像は正常であった。翌日，胸部 CT スキャンの結果，葉間隔壁の肥厚，右側底部の胸水，及びびまん性のすりガラス状陰影の減少が認められ，容量状態の改善が示唆された。また，散在する肺小結節の減少も示され，感染症／炎症進行の改善が示唆された。間質性肺疾患を示す所見はなかった。尿培養検査の結果は，再び陰性に戻った。投与 319 日目（最終投与後 10 日目），腹部及び骨盤の CT スキャンの結果，液貯留は認められなかった。翌日，胸部 X 線検査の結果，意味のある変化は認められなかった。胸部 CT スキャンの結果，感染が懸念される新たな陰影が認められた。被験者は投与 320 日目（最終投与後 11 日目）に急性腎障害，投与 321 日（最終投与後 12 日目）に蛋白尿及び尿閉，投与 322 日目（最終投与後 13 日目）にネフローゼ症候群を併発した。これらの併発した事象のいずれに対しても特定の治療介入は，報告されなかった。投与 322 日目（最終投与後 13 日目），喀痰培養検査の結果，わずかにグラム陽性球菌の増殖が検出されたが，真菌は陰性であった。投与 323 日目（最終投与後 14 日目），胸部 X 線検査の結果，びまん性の線状陰影が認められた。投与 323 日目（最終投与後 14 日目），被験者は急性呼吸不全の悪化により死亡した。その他の情報は提供されなかった。

治験責任医師は鼻出血について，ベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連なし」，その原因は血小板減少症であると判断した。治験依頼者は鼻出血について，ベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連なし」，その原因は既存の AML に続発した血小板減少症であると判断した。

治験責任医師は発熱について，ベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連なし」，その原因は AML であると判断した。治験依頼者は発熱について，ベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連なし」，その原因はおそらく既存の AML であると判断した。

治験責任医師は肺炎について，ベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連なし」と判断した。

治験責任医師は急性呼吸不全について，ベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連なし」，その原因は感染症であると判断した。治験依頼者は急性呼吸不全について，ベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連なし」，その原因は循環器系及び腎臓の慢性疾患が複数併存するこの高齢患者において既存の AML に続発した免疫抑制状態での感染症に関連している可能性が高いと判断した。

被験者番号 20945（50868）

	有害事象名（基本語）	Seriousness
Event 1	憩室穿孔	Serious（Hospitalization）
Event 2	肺炎	Non-serious（None）
	疾患進行	Death

本被験者は 7[redacted] 歳の白人女性であり，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（以下「AML」）と診断された。関連のある既往歴は，間欠性の便秘，肺水腫，両側胸水，グレード 3 の貧血，グレード 4 の血小板減少症，グレード 1 の好中球減少症，及びグレード 4 の白血球増加症（ヒドロキシカルバミドにて治療）であった。本被験者は元喫煙者（箱／日及び年数は不明）であり，過去に発現した事象としてグレード 2 の好中球数減少及びグレード 2 の白血球数減少があった。本被験者は有害事象として，憩室穿孔及び肺炎を発現し，疾患進行により死亡した。本被験者に対して予定された治療はベネトクラクスの連日経口投与で，開始用量 1 日 100 mg から 200 mg に連日漸増投与し，想定最終用量は 1 日 400 mg であった。また，28 日サイクルの 1 日目から 7 日目にアザシチジン 75 mg/m^2 を皮下投与又は静脈内投与した。

Event 1，2 及び疾患進行の臨床経過：

投与 3 日前，被験者は治験実施計画書に従って入院した。被験者は抗ウイルス薬の予防投与を継続中であった。投与 2 日前，骨髄生検が実施された。投与 2 日目，入院中に，超音波検査において，右殿部軟部組織内に前回の生検穿刺領域を上回る線形の液貯留跡，生検後血腫が認められた。投与 3 日目，被験者は骨髄生検部位の痛みを訴えた。検査時にヘモグロビン及びヘマトクリットの減少に加えて，右側骨髄生検部位から側腹部周囲に及ぶ大きな斑状出血が認められた。コンピュータ断層撮影（CT）検査では，憩室症の見られる部位に腹腔内ガスや腹腔内液を伴わない S 状結腸壁肥厚が認められた。憩室穿孔及び肺炎が報告された。処置として，抗生物質，利尿剤及び ipratropium albuterol が投与された。同日，臨床検査結果は好中球数 0.9 × 10^9/L（基準範囲の提示なし，単位× 10^9/L），白血球数 2.5 × 10^9/L（基準範囲：4.5–11 × 10^9/L）であり，好中球数減少及び白血球数減少の併発が報告された。投与 4 日目（最終投与後 1 日目），憩室穿孔によりベネトクラクス及びアザシチジンの投与は中止となった。被験者はホスピスケアを受けることを決断し，本治験の参加を取りやめた。被験者は退院した。憩

室穿孔及び肺炎，並びに併発していた好中球数減少及び白血球数減少の転帰はいずれも継続と判断された。投与 12 日目（最終投与後 9 日目），被験者は疾患進行により死亡した。その他の情報は提供されなかった。

治験責任医師は肺炎について，ベネトクラクス又はアザシチジンとの因果関係は「関連なし」と判断した。

治験責任医師は憩室穿孔について，ベネトクラクス又はアザシチジンとの因果関係は「関連なし」，その原因は AML であると判断した。治験依頼者は憩室穿孔について，ベネトクラクス又はアザシチジンとの因果関係は「関連なし」，その原因として，憩室疾患は原疾患である AML 及び治験薬とは無関係であると判断した。

被験者番号 20946（50868）

	有害事象名（基本語）	Seriousness
Event 1	腸管虚血	Serious（Hospitalization, Life-threatening）
Event 2	心停止	Serious（Hospitalization, Medically significant, Life-threatening）
Event 3	消化管壊死	Serious（Medically significant, Life-threatening）
Event 4	多臓器機能不全症候群	Serious（Hospitalization, Medically significant, Life-threatening）
Event 5	腸管虚血	Serious（Life-threatening, Death）

本被験者は 7[redacted] 歳の白人男性で，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（以下「AML」），非特異型と診断された。関連のある既往歴は，胃食道逆流性疾患，高血圧，アルコール症，グレード 1 の貧血，グレード 1 の血小板数減少，グレード 1 の好中球減少症，グレード 2 の白血球数減少及び元アルコール摂取者（4 杯超／日）であった。先行する回復した有害事象として皮膚感染，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下「AST」）増加及びグレード 2 の血小板数減少，継続中の有害事象として便秘，悪心，アラニンアミノトランスフェラーゼ（以下「ALT」）増加，グレード 4 の好中球数減少及びグレード 4 の白血球数減少の発現があった。本被験者は有害事象として，心停止，消化管壊死，多臓器機能不全症候群及び腸管虚血 2 件を発現し，腸管虚血 1 件は死亡に至った。本被験者に対して予定された治療はベネトクラクスの連日経口投与で，開始用量 1 日 100 mg から 200 mg に連日漸増投与し，想定最終用量は 1 日 400 mg であった。また，28 日サイクルの 1 日目から 7 日目にアザシチジン 75 mg/m^2 を皮下投与又は静脈内投与した。

Event 1，2，3，4 及び 5 の臨床経過：

腸管虚血，心停止，消化管壊死，多臓器機能不全症候群及び腸管虚血の発現前に，アザシチジンの投与は治験責任医師の判断により投与 104 日以降中断された後，投与 785 日目に再開された。投与 809 日目，被験者は救急治療室を受診し，重度の腹痛を訴えた。腸管（膜）虚血が報告された。被験者は，疼痛コントロールが得られない中で医学的助言に従わずに帰宅した。

疼痛に対する処置は不明であった。ベネトクラクス及びアザシチジンの投与は腸管虚血により中止された。最終投与日は，アザシチジンが投与 791 日目，ベネトクラクスが投与 809 日目であった。翌日，被験者は自宅で排便しようとしているときに失神した。被験者は妻に支えられて床に寝かせられ，救急車が呼ばれた。救急隊員によると，低血圧がみられたが，QRS 幅の広い頻脈はみられず，短時間の脈拍喪失を伴う短時間の心停止／呼吸停止がみられた。心停止の発現が報告された。被験者は病院へ搬送され，心停止により入院した。心電図検査で洞性頻脈の異常所見が認められた。心電図の再検査で，洞性頻脈又は異所性心房頻脈，QT 間隔延長（QT 408 msec，QTC 610 msec）の異常所見が認められた。心エコーでは，左室収縮機能が亢進状態であり，駆出率は 70%超であった。胸部 X 線検査では，胸部左側面に円形の像が描出された。挿管が行われた。バイタルサインは，血圧 135/58 mmHg，脈拍数 107 bpm，呼吸数 21 回／分，体温 36.0℃，酸素飽和度 91%であった。心停止の転帰は同日に回復と判断された。コンピュータ断層撮影検査で小腸梗塞が認められた。試験開腹と小腸切除が行われ，肝壊死が確認された。回腸切除では，小腸に貫壁性虚血性壊死，浮腫，血管のうっ血及び出血が認められた。消化管（小腸）壊死の発現が報告された。経鼻胃管が留置され，胸部 X 線の再検査で先端が食道下端に到達しているのが確認された。さらに，乳酸アシドーシス，急性肝不全，ALT 増加，AST 増加，敗血症性ショック及び脳症を根拠として，治験責任医師より多臓器機能不全症候群の発現が報告された。本事象のその他の徴候及び症状として，低カルシウム血症，低血糖及び不安が認められた。臨床検査の結果，乳酸塩 10.62 mmol/L（基準範囲：0.50–2.20 mmol/L），トロポニン 0.19 ng/mL（基準範囲：0.3 ng/mL 以下），ALT 74 U/L（基準範囲：21–72 U/L），AST 135 U/L（基準範囲：15–46 U/L），総ビリルビン 26 µmol/L（基準範囲：3–22 µmol/L），アルカリホスファターゼ 53 U/L（基準範囲：38–126 U/L），クレアチニン 133 µmol/L（基準範囲：58–111 µmol/L），重炭酸塩 12 mmol/L（基準範囲：22–30 mmol/L），好中球数 0.0×10^9/L（基準範囲：1.8–6.6 × 10^9/L），白血球数 0.2×10^9/L（基準範囲：4.0–11.0 × 10^9/L），血小板数 32×10^9/L（基準範囲：150–400 × 10^9/L）及びヘモグロビン 99 g/L（基準範囲：143–181 g/L）であった。処置して，塩化カルシウム，グルコース，エフェドリン，フェンタニル，フェニレフリン，フィトナジオン，ロクロニウム，炭酸水素ナトリウム，ヒトアルブミン，ヒドロコルチゾン，合成バソプレシン，グリコピロニウム，ロラゼパム，オンダンセトロン，静注液及び抗生物質が投与され，血小板 1 単位，濃厚赤血球 2 単位及び血漿 6 単位が輸血された。投与 811 日目（最終投与後 2 日目），肝壊死の併発が報告されたが処置は行われなかった。被験者は腸管虚血の悪化により死亡した。その他の情報は提供されなかった。

治験責任医師は腸管虚血（1 回目）について，ベネトクラクス又はアザシチジンとの因果関係は「関連なし」，その原因は便秘であると判断した。治験依頼者は腸管虚血（1 回目）について，ベネトクラクス又はアザシチジンとの因果関係は「関連なし」，その原因として，基礎疾患の心血管合併症や高齢とおそらく関連していると判断した。

治験責任医師は心停止について，ベネトクラクス又はアザシチジンとの因果関係は「関連なし」，その原因は失神の発現であると判断した。治験依頼者は心停止について，ベネトクラクス又はアザシチジンとの因果関係は「関連なし」，その原因として，高齢でコレステロール高

値及び高血圧の既往歴がある状況で併発した小腸梗塞（画像検査で確認）の合併症である可能性が高いと判断した。

治験責任医師は消化管壊死について，ベネトクラクス又はアザシチジンとの因果関係は「関連なし」，その原因は腸間膜虚血であると判断した。治験依頼者は消化管壊死について，ベネトクラクス又はアザシチジンとの因果関係は「関連なし」，その原因として，高齢の AML 患者における腸間膜虚血とおそらく関連していると判断した。

治験責任医師は多臓器機能不全症候群について，ベネトクラクス又はアザシチジンとの因果関係は「関連なし」，その原因は腸間膜虚血であると判断した。治験依頼者は多臓器機能不全症候群について，ベネトクラクス又はアザシチジンとの因果関係は「関連なし」，その原因は合併症の腸閉塞，低血圧及び心停止であると判断した。

治験責任医師は腸管虚血の悪化について，ベネトクラクス又はアザシチジンとの因果関係は「関連なし」，その原因はグレード 4 の腸虚血であると判断した。治験依頼者は腸管虚血の悪化について，ベネトクラクス又はアザシチジンとの因果関係は「関連なし」，その原因として，基礎疾患の心血管合併症や高齢とおそらく関連していると判断した。

被験者番号 21713（979679）

	有害事象名（基本語）	Seriousness
Event 1	発熱性好中球減少症	Serious（Hospitalization）
Event 2	頭蓋内出血	Serious（Life-threatening，Hospitalization，Medically significant）
Event 3	頭蓋内出血	Serious（Death，Life-threatening，Hospitalization，Medically significant）

本被験者は 7[redacted] 歳の黒人男性で，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（以下「AML」），非特異型と診断された。関連のある既往歴は，グレード 1 の血小板減少症，グレード 3 の貧血（濃厚赤血球輸血にて治療），グレード 4 の好中球減少症，高血圧，心房細動，浮動性めまい，及び労作時の呼吸困難で，以前より継続中の有害事象としてグレード 4 の血小板減少症があった。本被験者は有害事象として，発熱性好中球減少症及び 2 件の頭蓋内出血を発現し，そのうち 1 件の頭蓋内出血の転帰は死亡であった。本被験者に対して予定された治療はベネトクラクスの連日経口投与で，開始用量 1 日 100 mg から 200 mg，400 mg に連日漸増投与し，想定最終用量は 1 日 800 mg であった。また，28 日サイクルの 1 日目から 7 日目にアザシチジン 75 mg/m^2 を皮下投与又は静脈内投与した。

Event 1, 2 及び 3 の臨床経過：

これらの事象発現前に，被験者は，投与 1 日目に抗ウイルス薬の予防投与を開始し，治験期間中継続した。また投与 5 日目に抗真菌薬の予防投与を開始し，発熱性好中球減少症発現期間中継続した。投与 26 日目の臨床検査結果は，好中球数 0.01 × 10^9/L（基準範囲の提示なし，単位 10^9/L），白血球数 0.5 × 10^9/L（基準範囲：4.5–11 × 10^9/L）であった。投与 27 日目，被験者は，

起床時に脱力，悪寒，倦怠感，及び 38.8°C の発熱があり，地元の救急外来を受診するよう指示された。胸部 X 線で，限局性浸潤は認められず，右上肺野に 1.5 cm の石灰化した小結節が認められた。被験者は，発熱性好中球減少症により入院した。処置として，被験者に paracetamol 及びバンコマイシンが投与され，また，深部静脈血栓症予防のためエノキサパリンが投与された。発熱性好中球減少症を理由に，ベネトクラクス及びアザシチジンの投与は中断され，アザシチジンの最終投与日は投与 7 日目，ベネトクラクスの最終投与日は投与 28 日目であった。心エコー像から，軽度の求心性左室肥大，グレード 1 の拡張機能障害，僧帽弁,大動脈弁，及び三尖弁における微量の逆流，及び右室収縮期圧上昇（42 mmHg）が認められた。投与 30 日目（最終投与後 2 日目），右側の脱力感，喚語困難，左側への傾き，利き手の右手での食事不能，及び右上肢の律動性痙攣が認められ，頭蓋内出血が報告された。投与 31 日目（最終投与後 3 日目）の臨床検査結果は，血小板数 13×10^9/L（基準範囲：150–350 × 10^9/L），好中球数 0.0×10^9/L（基準範囲の提示なし，単位 10^9/L），及び白血球数 0.2×10^9/L（基準範囲: 4.5–11 × 10^9/L）であった。血液培養検査の結果は陰性であった。造影剤を用いない頭部及び脳のコンピュータ断層撮影（CT）において，関連する相当量の左上前頭回の血管原性浮腫を伴う 1.3 cm の実質内血腫，鏡面像（air-fluid levels）はないものの左上顎洞に軽度の炎症性変化が認められた。これらの所見は，被験者の AML 歴を考慮すると，特に血小板数が減少している状況を伴う AML に関連した頭蓋内出血であると考えられ，鑑別診断には皮質静脈血栓症とそれに伴う静脈梗塞が含まれた。投与 31 日目（最終投与後 3 日目）の造影剤を用いない胸部 CT では，中央の空洞化及び周囲のすりガラス陰影を伴う左上葉における腫瘤様のコンソリデーションが認められた。所見は，アスペルギルスではなく肺癌を示している可能性があり，右上葉の新たな小さい肺結節は不明瞭であった。投与 32 日目（最終投与後 4 日目），痙攣発作に関連した 2 回のエピソードが認められた。救命救急チームが呼ばれたが，到着時，被験者は反応がなく，眼球が左に偏位しており，痛みに反応せず，両眼に「反応が緩慢な」縮瞳が認められたが，咳嗽は正常で，気道は確保されていた。造影剤を用いない頭部の磁気共鳴血管造影（MRA）では，左前頭に出血が認められ，液面形成（fluid level）が進行していた前回の頭部 CT 上で認められた 1.3 × 1.5 cm と比較して 4 × 3.9 cm になっており，腫瘤内のガドリニウム造影剤貯留から活動性出血が示唆された。このことは，嚢胞内のガドリニウムの偽層，眼球の左偏位から最も理解できる。造影剤を用いない頭部核磁気共鳴画像（MRI）では，多数の拡散制限病巣が認められ，それに付随して主に右上前頭回内に分布する灰白質接合部，両側頭頂葉と左後頭葉，右尾状核頭部，右前レンズ核，左背側視床，右後角に隣接する脳室周囲白質，小脳虫部，及び両側小脳半球に位置する T2 流体減衰反転回復（FLAIR）高信号域の拡大が認められた。造影後 T1 強調画像では，わずかに線形の軟膜増強が示され，またこれらの病変に関連する強調信号の変化も高感度に強調されていた。正中線偏位は認められず，脳室は正常で，基底槽は明瞭であり，灌流の非対称性は認められなかった。心モニタリングが開始され，被験者は挿管され，人工呼吸器を装着した。脳波（EEG）は，記録の大部分で，持続的な筋肉アーチファクトにより異常が示され，神経筋ブロックにより，低～中電圧のシータ活動が短時間消失した。造影剤を用いない頭部及び脳のフォローアップ CT の結果では，左前頭葉の血腫の大きさが拡大し続けて 5.9 × 3.9 cm（前回は 4.0 × 3.5 cm)になって

いることが確認され，また以下も認められた：中等度の周囲の血管原性浮腫，新たに拡大しつつある左側脳室消失，左側脳室の絞扼が懸念される前角の肥大，脳室内伸展を示唆する第 3 脳室で認められる新たな出血，第 3 脳室の大部分の消失，右側脳室下角の隆起がやや増加，対側性の水頭症発現を示唆する右脳室三角部の間隔拡大，右側に 1 cm 偏位した透明中隔，両側大脳半球皮質溝の消失の増加，基底槽は明瞭に見え，眼窩に特記すべきことなし，左上顎洞における軽度の粘膜肥厚，乳突蜂巣は問題なし，頭蓋冠は正常。胸部前後方向の X 線は最適ではない検査であり，一部肺を隠す異物，左中肺野の不明瞭な腫瘤が認められたが，本試験では明確に視認できないものの恐らく投与 31 日目の前回の CT と比較して顕著な変化はないと思われた。また，左側横隔膜の軽度上昇，軽度心拡大；軽度の変性骨変化も認められた。胸部 CT では，心陰影は安定しており，右肺は清，前回の記載通り左中肺野にわずかにコンソリデーションが進んだと思われる腫瘤様の陰影を認めたが，気胸又は胸水はなく，急性の骨異常も認められなかった。血液，喀痰，及び便からの培養検査，及び鼻スワブの検査結果は陰性であった。発熱は続いており，体温は 38.5℃ であった。エノキサパリンの最終投与日は同日であった。処置として，アミノカプロン酸，ホスフェニトイン，ラコサミド，レベチラセタム，抗生物質，抗ウイルス薬，抗真菌薬，paracetamol，静脈内補液が投与され，13 単位の血小板及び 2 単位の濃厚赤血球が輸血された。投与 33 日目（最終投与後 5 日目），神経学的にさらなる増悪は認められず，人工呼吸器は装着したままであった。冷却用ブランケットが掛けられ，体温は平熱に戻った。血液培養検査の結果は陰性であった。計 8 単位の血漿が輸血された。トランスアミナーゼ上昇を理由に，ホスフェニトインの投与は中止された。投与 34 日目（最終投与後 6 日目），腹部及び骨盤の CT において，左腎結石症が認められた。複数の低密度の肝腫瘤及び複数の脾腫瘤からリンパ腫／白血病病変が示唆された。境界が不鮮明な病変の幾つかは梗塞又はリンパ腫／白血病病変を示している可能性がある，左腎上極の楔形病変を含む複数の両腎嚢胞及び新たな低密度の小規模病変，及び小舌に 1.2 cm の肺結節が認められた。気管支鏡検査が実施され，喀痰培養検査の結果は陰性であった。処置として，フェンタニルが投与され，吸入療法が実施され，9 単位の血小板及び 2 単位の濃厚赤血球が輸血された。投与 35 日目（最終投与後 7 日目），被験者は指示に従うことができず，目を覚まそうとしなかった。瞳孔は正常であり，てんかん重積状態ではなくなっていた。次の 8 日間で，計 21 単位の血小板，4 単位の濃厚赤血球が輸血された。投与 37 日目（最終投与後 9 日目）の神経学的検査において，被験者の容体は安定していたが昏睡状態にあることが確認され，脳幹反射，上肢の伸筋姿勢，下肢の屈筋反応が認められた。投与 38 日目（最終投与後 10 日目），複数の抗生物質，抗真菌薬，及び抗ウイルス薬の投与後に，発熱性好中球減少症の転帰は回復と判断されたが，抗生物質，抗真菌薬，及び抗ウイルス薬の投与は継続された。発熱は続いており，体温は 38℃ であった。EEG は全身活動の緩慢さから中等度に異常があり，左右対照的で（活性化は右側がわずかに増加），反応性は最小限であった。EEG は，高度のびまん性脳障害及び左側の障害の可能性を示唆するものであったが，発作放電は認められなかった。投与 40 日目（最終投与後 12 日目），臨床検査結果はアルブミン 17 g/L（基準範囲：32–46 g/L）で，低アルブミン血症の併発が報告された。胸部 X 線では，特に左中肺野において両側性の集密的な空洞陰影がやや減少していたが，これは，多巣性肺炎で

はなく浮腫を示している可能性があった。また，両側性の肺血管うっ血及び間質の突出は不変，おそらく微量の両側胸水は顕著な変化なし，両肺底部の圧迫性無気肺及び心臓後部のコンソリデーションは不変，心陰影は不変で，変性変化が認められた。投与 41 日目（最終投与後 13 日目），血小板輸血後に酸素飽和度低下及び低血圧が認められ，処置として，低血圧に対しフェニレフリン，また低アルブミン血症に対しヒトアルブミンが投与された。神経学的検査では，状態は安定しており，嘔吐反射は認められず，軽度に咳嗽が認められた。胸部 X 線では両肺全体，特に左中上肺野及び右中下肺野に顕著な多巣性の肺胞陰影が認められた。前日の検査と比較して，左中肺野のコンソリデーションはやや増加しており，所見では多巣性肺炎の可能性が最も高かった。少量の両側胸水は不変で，気胸は認められなかった。投与 42 日目（最終投与後 14 日目），頭蓋内出血の悪化が発現し，処置として，レベチラセタム，モルヒネ，及び抗生物質が投与され，吸入療法が実施された。造影剤を用いない頭部及び脳の CT では以下が認められた：左基底核に及ぶ大規模な左前頭実質内の血腫サイズは不変，血管原性浮腫に関連する周囲の低密度は不変，左から右への 13 mm の正中線偏位については変化なし，左側脳室上の部分的消失を伴う腫瘤の影響は変化なし，右側より左側の脳室への血腫伸展は不変，軽度の右大脳鎌下ヘルニアは不変，右側脳室サイズが前回からわずかに拡大（例えば，右側脳室房が過去に 2.0 cm だったものが 2.5 cm），脳脊髄液の流れを示す徐々に顕著になりつつある脳室周囲白質の低密度化，関連する全体的な溝消失を伴うびまん性脳浮腫の程度は不変，右下前頭葉，尾状核，大脳基底核における梗塞の程度は不変，左後頭葉梗塞においてより顕著な新たな出血性変化，前回からの後頭葉梗塞の進行，右側小脳半球梗塞の進行，右上前頭葉梗塞の進行，新たな確定的な梗塞なし，眼窩正常，頭蓋冠正常，右蝶形骨洞の軽度肥厚は不変，右乳様突起先端にわずかな滲出液。胸部 X 線では，多病巣性肺炎と一致する，今度は左中肺野に見られる顕著な集密的なコンソリデーションを伴う肺全体の空洞陰影悪化が認められ，小規模な両側性の胸水の層形成は顕著な変化なし，気胸は認められず，心縦隔陰影は基準範囲内であった。治験責任医師によると，今回の感染は「好中球減少性発熱を引き起こす感染過程を想定させ」化学療法が実施できない。頭蓋内出血悪化を理由に，ベネトクラクス及びアザシチジンの投与は中止された。家族会議において，被験者を楽にさせる決定が下された。気管内チューブが抜去された。同日，被験者は頭蓋内出血悪化により死亡した。

治験責任医師は発熱性好中球減少症について，ベネトクラクス又はアザシチジンとの因果関係は「関連なし」，その原因は好中球減少症であると判断した。治験依頼者は発熱性好中球減少症について，ベネトクラクス又はアザシチジンとの因果関係は「関連なし」，その原因は AML に起因する既存の好中球減少症を有する被験者における発熱であると判断した。治験責任医師は頭蓋内出血について，ベネトクラクス又はアザシチジンとの因果関係は「関連なし」，その原因は患者が外部病院で低分子量ヘパリンを処方されており血小板数が 30×10^9/L 未満（基準範囲：4.5–11 × 10^9/L）であったことと判断した。治験依頼者は頭蓋内出血について，ベネトクラクス又はアザシチジンとの因果関係は「関連なし」，その原因は原疾患である AML の続発症の血小板減少症であると判断した。

治験責任医師は頭蓋内出血悪化について，ベネトクラクス又はアザシチジンとの因果関係は「関連なし」，その原因は患者が血小板数 30×10^9/L 未満（基準範囲：4.5–11 × 10^9/L）であり外部病院でエノキサパリンを処方されたことと判断した。治験依頼者は頭蓋内出血悪化について，ベネトクラクス又はアザシチジンとの因果関係は「関連なし」，その原因は原疾患である AML に起因する血小板減少症であると判断した。

被験者番号 21717（979679）

	有害事象名（基本語）	Seriousness
Event 1	発熱性好中球減少症	Serious（Hospitalization）
Event 2	感染	Serious（Hospitalization, Persistent disability, Medically significant, Life-threatening）
Event 3	発熱性好中球減少症	Serious（Hospitalization）
Event 4	肝膿瘍	Serious（Hospitalization, Persistent disability, Medically significant, Life-threatening）
Event 5	感染	Serious（Hospitalization, Persistent disability, Medically significant, Life-threatening, Death）

本被験者は 7[redacted] 歳の白人女性で，20[redacted] 年にまず骨髄異形成症候群（以下「MDS」）と診断され，20[redacted] 年に骨髄異形成関連変化を伴う急性骨髄性白血病（以下「AML」）と診断された。関連のある既往歴は，グレード 2 の血小板数減少，グレード 3 の貧血及びグレード 3 の好中球減少症であった。以前にグレード 4 の好中球減少症及びグレード 4 の血小板減少症も経験していた。本被験者は有害事象として，2 件の発熱性好中球減少症，肝膿瘍及び 2 件の感染を発現し，2 件目の感染の転帰は死亡であった。本被験者に対して予定された治療はベネトクラクスの連日経口投与で，開始用量 100 mg から 200 mg，400 mg に連日漸増投与し，想定最終用量は 1 日 800 mg であった。また，28 日サイクルの投与 1 日目から 7 日目にアザシチジンの 75 mg/m^2 を皮下投与又は静脈内投与した。

Event 1，2，3，4 及び 5 の臨床経過：

投与 3 日目，被験者は抗ウイルス薬及び抗菌薬の予防投与を開始し，投与 5 日目に抗真菌薬の予防投与を開始し，すべて治験終了まで継続した。投与 136 日目，被験者は発熱性好中球減少症により入院した。入院時の体温は 38.5℃ であり，臨床検査の結果，白血球数は 0.4 × 10^9/L（基準範囲：4.5–11 × 10^9/L），好中球数は 0.09 × 10^9/L（基準範囲の提示なし，単位 10^9/L）であった。同日（投与 136 日目），胸部コンピュータ断層撮影（以下「CT」）の結果，胸水及び心嚢液貯留は陰性であった。投与 137 日目，顎顔面 CT 検査の結果，鼻副鼻腔炎症性疾患は認められなかった。血液培養検査，尿培養検査，及び便培養検査の結果，感染性微生物は陰性であった。抗菌薬，抗真菌薬，及び抗ウイルス薬の予防投与は，発熱性好中球減少症の発現中も継続し，輸液による水分補給を行ったほか，治療レジメンに抗生物質の予防投与を追加した。治験実施計画書で血球減少症の病歴に基づき治験薬の投与延期が許容されているため，ベネトクラ

クス及びアザシチジンの投与は中断された。中断前の最終投与日は，アザシチジンが投与 119 日目であり，ベネトクラクスが投与 140 日目であった。投与 141 日目，入院継続中に被験者は感染を発現した。胸部 CT の結果，感染又は感染と誤嚥の併発が懸念される所見が得られた。末梢及び中心静脈からの血液培養検査の結果は陰性であり，アデノウイルス検査及びサイトメガロウイルス検査も陰性であった。投与 142 日目，血液培養検査の結果，投与された血液製剤からグラム陽性球菌が検出された。しかし，被験者の血液培養検査の結果は依然として陰性であり，真菌のバイオマーカーはすべて陰性であった。便培養検査の結果は陰性であった。投与 145 日目，血液培養検査の結果は依然として陰性であり，治験責任医師によると，感染の原因は投与された血液製剤ではなかった。同日（投与 145 日目），被験者は疼痛及び発熱を併発したが，特定の治療介入は報告されなかった。投与 146 日目，気管支鏡検査の結果，ウイルス感染及び悪性新生物は陰性であった。投与 148 日目，胸部 CT の結果，右肺下葉の受動的無気肺領域の持続及び無気肺内の低吸収領域が示され，感染の持続が考えられたほか，右側に中程度及び左側に少量の胸水が認められた。心嚢液貯留は認められなかった。感染の発現中，抗菌薬，抗真菌薬及び抗ウイルス薬の予防投与は継続した。ベネトクラクス及びアザシチジン投与の中断は継続した。投与 151 日目，被験者の体温は 36.9ºC であり，治験責任医師により発熱性好中球減少症の転帰は回復と判断された。投与 154 日目，ベネトクラクス及びアザシチジンの投与は再開された。投与 156 日目，入院継続中に被験者は再度，発熱性好中球減少症を発現した。被験者の体温は 38.7ºC であり，臨床検査の結果，白血球数は 0.6×10^9/L（基準範囲：4.5–11×10^9/L），好中球数は 0.10×10^9/L（基準範囲の提示なし，単位 10^9/L）であった。血液培養検査及び尿培養検査の結果，感染性微生物は陰性であった。発熱性好中球減少症の発現中，抗菌薬，抗真菌薬及び抗ウイルス薬の予防投与は継続した。ベネトクラクス及びアザシチジンは，中断することなく継続した。発熱性好中球減少症及び感染は継続し，被験者は入院を続けた。投与 165 日目，被験者は心房細動を併発し，処置としてアミオダロンが投与された。投与 167 日目，被験者は肝膿瘍を発現した。同日，被験者は譫妄及び低血圧を発現し，肺底部にラ音又は低音性連続性ラ音が聴かれた。投与 166 日目，胸部及び腹部 CT の結果，肝臓に不鮮明な分葉病変が認められ，浸潤性の腫瘍又は膿瘍を含む診断が確定した。肝膿瘍の発現中，抗菌薬，抗真菌薬及び抗ウイルス薬の予防投与は継続した。ベネトクラクス及びアザシチジンの投与は肝膿瘍を理由に中止された。中止前の最終投与日は，アザシチジンが投与 160 日目であり，ベネトクラクスが投与 166 日目であった。発熱性好中球減少症，感染及び肝膿瘍は，依然として継続していた。投与 168 日目（最終投与後 2 日目），被験者の血圧が 70/30 mmHg に低下し，心拍数は 204 bpm，酸素飽和度は 80%台，呼吸数は 49 回／分以上であった。処置として，ノルエピネフリン，バソプレシン及びヒドロモルフォンを開始し，ノンリブリーザーを装着した。同日，感染が悪化し，被験者は死亡し，死因は感染とされた。剖検は実施されなかった。

治験責任医師は 1 件目の発熱性好中球減少症について，ベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連あり」と判断した。治験依頼者は 1 件目の発熱性好中球減少症についてベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連なし」，その原因は二次性 AML により好中球減少症が長期間持続し，感染症を合併するリスクが高かったためであると判断した。

治験責任医師は 1 件目の感染について，ベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連なし」，その原因は好中球減少症であると判断した。治験依頼者は 1 件目の感染について，ベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連なし」，その原因は好中球減少症及び原因不明の肝臓病変であると判断した。

治験責任医師は 2 件目の発熱性好中球減少症について，ベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連あり」と判断した。治験依頼者は 2 件目の発熱性好中球減少症について，ベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連なし」，その原因は先行した MDS に続発した AML による長期間の好中球減少症であると判断した。

治験責任医師は肝膿瘍について，ベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連なし」，その原因は好中球減少症であると判断した。治験依頼者は肝膿瘍について，ベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連なし」，その原因は二次性 AML に伴う長期間の汎血球減少症により重篤な感染症のリクスが高かったことであると判断した。

治験責任医師は死亡の転帰を辿った 2 件目の感染について，ベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連なし」，その原因は不明であり，剖検も実施しないと判断した。治験依頼者は死亡の転帰を辿った 2 件目の感染について，ベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連なし」，その原因は原因不明の肝臓病変及びグラム陽性菌による悪化の進行であり，死亡に至ったと判断した。

被験者番号 21725（979679）

	有害事象名（基本語）	Seriousness
Event 1	好中球減少症	Non-serious（None）
Event 2	精神状態変化	Serious（Hospitalization）
Event 3	好中球減少性敗血症	Serious（Life-threatening, Hospitalization）
Event 4	水分過負荷	Serious（Hospitalization, Medically significant）
Event 5	成長障害	Serious（Hospitalization）
	疾患進行	Death

本被験者は 7[redacted] 歳の白人男性で，20[redacted] 年に骨髄異形成関連変化を伴う急性骨髄性白血病（以下「AML」）と診断された。関連のある既往歴は，糖尿病，グレード 3 の貧血（濃厚赤血球輸血で治療），グレード 4 の血小板減少症（血小板輸血で治療），疲労，尿意切迫を伴う良性前立腺肥大症，両下肢浮腫，心拡大，うっ血性心不全，肺気腫／慢性閉塞性肺疾患，発作性夜間呼吸困難，労作時呼吸困難であり，過去に食欲減退を発現していた。本被験者は有害事象として，好中球減少症，好中球減少性敗血症，精神状態変化，水分過負荷及び成長障害を発現し，疾患進行により死亡した。本被験者に対して予定された治療はベネトクラクスの連日経口投与で，開始用量 100 mg から 200 mg，400 mg に連日漸増投与し，想定最終用量は 1 日 800 mg であった。

また，各 28 日サイクルの 1 日目から 7 日目にアザシチジンの 75 mg/m^2 を皮下投与又は静脈内投与した。

Event 1 の臨床経過：

好中球減少症を発現する前，抗菌薬，抗真菌薬及び抗ウイルス薬の予防投与が開始され，治験薬投与期間を通して継続された。投与 19 日目，臨床検査の結果は，好中球数が 0.25 × 10^9/L（基準範囲の提示なし，単位 10^9/L）及び白血球数が 0.7 × 10^9/L（基準範囲：4.5–11.0 × 10^9/L）であり，好中球減少症と報告された。ベネトクラクス及びアザシチジンの投与は，好中球減少症の発現を理由に中断された。投与 25 日目の効果判定で治療抵抗と判定され，骨髄芽球 8%であった。中断前の最終投与日は，アザシチジンが投与 7 日目であり、ベネトクラクスが投与 28 日目であった。特定の治療介入は報告されず，好中球減少症は継続中であった。投与 37 日目，ベネトクラクス及びアザシチジンの投与は再開された。

治験責任医師は好中球減少症について，ベネトクラクス又はアザシチジンとの因果関係は「関連あり」と判断した。

Event 2，3 及び 4 の臨床経過：

投与 65 日目，精神状態変化及び好中球減少性敗血症により被験者は入院した。疲労，脱力及び錯乱を訴え，体温は 39.4°C であった。同日，被験者は低血圧，尿閉，膀胱痙縮，血尿及び恥骨上痛を併発した。尿閉の原因は，被験者による外傷性のフォーリーカテーテル抜管であった。泌尿器科に相談し，クーデカテーテルが留置され血餅が排除された。ベネトクラクス及びアザシチジンの投与は，併発している好中球減少症を理由に中断された。中断前の最終投与日は，アザシチジンが投与 43 日目であり，ベネトクラクスが投与 64 日目であった。頭部／脳のコンピュータ断層撮影（以下「CT」）検査の結果，急性頭蓋内異常は認められず，急性副鼻腔炎の証拠はなかった。胸部，腹部及び骨盤の CT 検査で感染源は認められなかった。血液培養検査の結果はエンテロバクター・クロアカコンプレックス（*Enterobacter cloacae*）群陽性であった。尿培養，クロストリジウム・ディフィシル（*Clostridium difficile*），メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（*Methicillin-resistant Staphylococcus aureus*），便培養及び再実施した血液培養の結果はすべて陰性であった。処置として，被験者に抗生物質，塩化ナトリウム液の急速静注，鎮痛薬，解熱薬，血管収縮薬，オキシブチニン及びタムスロシンが投与され，濃厚赤血球及び血小板が輸血された。投与 66 日目，好中球減少性敗血症の転帰は回復と判断されたが，精神状態変化，好中球減少症及び併発した低血圧，血尿，尿閉，膀胱痙縮及び恥骨上痛は継続中であった。投与 67 日目，水分過負荷を理由に入院が延長され，処置として被験者にフロセミドが投与された。水分過負荷は，輸液の急速静注及び入院時の「自宅」利尿薬（詳細不明）投与中止に起因すると判断された。投与 70 日目，膀胱痙縮の転帰は回復と判断された。投与 71 日目，併発した恥骨上痛及び血尿並びに精神状態変化の転帰は回復と判断され，翌日に低血圧の転帰は回復と判断された。投与 79 日目，水分過負荷及び併発した尿閉の転帰は回復と判断され，被験者は退院した。投与 92 日目，ベネトクラクス及びアザシチジンの投与は再開された。ベネトクラクス及びアザシチジンの投与はその後，好中球減少症を理由に中止された。最終投与日は，アザシチジ

ンが投与 98 日目であり，ベネトクラクスが投与 119 日目であった。好中球減少症は継続中であった。

治験責任医師は好中球減少性敗血症について，ベネトクラクス又はアザシチジンとの因果関係は「関連あり」と判断した。治験依頼者は好中球減少性敗血症について，ベネトクラクス又はアザシチジンとの因果関係は「関連なし」，AML からの免役抑制に続発する敗血症であると判断した。

治験責任医師は精神状態変化について，ベネトクラクス又はアザシチジンとの因果関係は「関連なし」，その原因は好中球減少性敗血症であると判断した。治験依頼者は精神状態変化について，ベネトクラクス又はアザシチジンとの因果関係は「関連なし」，敗血症の結果として精神状態変化が発現したと判断した。

治験責任医師は水分過負荷について，ベネトクラクス又はアザシチジンとの因果関係は「関連なし」，その原因は慢性心不全の既往歴であると判断した。治験依頼者は水分過負荷について，ベネトクラクス又はアザシチジンとの因果関係は「関連なし」，その原因は高齢被験者で外傷性のフォーリーカテーテル抜管後に生じた尿閉であると判断した。

Event 5 及び疾患進行の臨床経過：

投与 135 日目（最終投与後 16 日目），成長障害により被験者は入院し，水分過負荷，嚥下障害，呼吸困難及び起坐呼吸を併発した。同日，嚥下障害の転帰は回復と判断された。家族の要請により，ホスピス治療開始の判断が下され，被験者の平穏を維持するための治療が行われた。フェイスマスクにより 10 L/分の酸素，鎮痛薬及び利尿薬が投与された。投与 137 日目（最終投与後 18 日目），譫妄を併発した。投与 138 日目（最終投与後 19 日目），被験者は退院し，ホスピスに入院した。成長障害，好中球減少症及び併発した水分過負荷，呼吸困難，譫妄及び起坐呼吸は未回復であった。投与 141 日目（最終投与後 22 日目），疾患進行により被験者は死亡した。

治験責任医師は成長障害について，ベネトクラクス又はアザシチジンとの因果関係は「関連なし」，その原因は疾患進行であると判断した。治験依頼者は成長障害について，ベネトクラクス又はアザシチジンとの因果関係は「関連なし」，原疾患の AML に続発したと判断した。

被験者番号 21730（979679）

	有害事象名（基本語）	Seriousness
Event 1	菌血症	Serious（Hospitalization, Medically significant）
Event 2	RS ウイルス感染	Serious（Hospitalization）
Event 3	発熱性好中球減少症	Serious（Hospitalization）
Event 4	心房細動	Serious（Hospitalization, Medically significant）
Event 5	敗血症性ショック	Serious（Hospitalization, Medically significant, Life-threatening）
Event 6	敗血症性ショック	Serious（Hospitalization, Medically significant, Life-threatening, Death）

本被験者は 7[redacted] 歳の白人男性で，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（以下「AML」）と診断された。関連のある既往歴は，低酸素症を伴う急性呼吸不全及び高炭酸ガス血症であった。継続している事象として，乾性咳嗽，間欠熱，労作時呼吸困難，肺水腫，胸水，心房細動，高血圧，高脂血症，グレード 4 の血小板減少症（血小板輸血，血漿輸血及びクリオ製剤輸血で治療），グレード 3 の貧血（濃厚赤血球輸血で治療），グレード 4 の好中球減少症，急性腎障害に合致するクレアチニン増加，高ナトリウム血症，低リン酸血症，譫妄，代謝性アルカローシスがあった。以前にライノウイルス感染も経験していた。本被験者は有害事象として，RS ウイルス感染，菌血症，発熱性好中球減少症，心房細動及び 2 件の敗血症性ショックを発現し，2 件目の敗血症性ショックの転帰は死亡であった。本被験者に対して予定された治療はベネトクラクスの連日経口投与で，開始用量 100 mg から 200 mg，400 mg に連日漸増投与し，想定最終用量は 1 日 800 mg であった。また，28 日サイクルの 1 日目から 7 日目にアザシチジンの 75 mg/m^2 を皮下投与又は静脈内投与した。

Event 1 及び 2 の臨床経過：

投与 14 日前，RS ウイルス感染及び菌血症を発現する前に被験者は，抗ウイルス薬の予防投与及び抗菌薬の予防投与を開始し，いずれも治験終了まで継続した。治験実施計画書で好中球減少症の病歴に基づき 1 サイクルのベネトクラクス投与期間を 28 日未満に短縮することが許容されているため，投与 78 日目以降，1 サイクルの投与期間を 21 日間に短縮してベネトクラクスを投与し，投与 246 日目には，1 サイクルの投与期間を更に 14 日間に短縮した。投与 318 日目，ベネトクラクスの用量を 400 mg に減量したが，その理由は不明である。治験実施計画書で好中球減少症及び血小板減少症の病歴に基づき治験薬の投与延期が許容されているため，ベネトクラクス及びアザシチジンの投与は中断された。中断前の最終投与日は，アザシチジンが投与 394 日目であり，ベネトクラクスが投与 401 日目であった。投与 423 日目，被験者はミカファンギンの予防投与を開始し，治験終了まで継続した。投与 470 日目，ライノウイルス感染が継続していた被験者（発現時の年齢 7[redacted] 歳）は，発熱，労作時呼吸困難，倦怠感，湿性咳嗽，及び疲労を発現した。血液培養検査の結果，グラム陰性桿菌及びグラム陽性球菌が検出され，RS ウイルス核酸検査の結果は陽性であった。同日，被験者は RS ウイルス感染及び菌血症により入院した。

入院時の被験者の体温は 38.3ºC であり，同日の再測定では 38.9ºC であった。被験者は，心拍数 100 bpm の頻脈も発現した。胸部コンピュータ断層撮影（以下「CT」）の結果，急性肺疾患は陰性であった。臨床検査の結果，好中球数は 0.58×10^9/L であった（基準範囲の提示なし，単位 10^9/L）。その後被験者は，発熱性好中球減少症の経験的治療として複数の抗生物質の静脈内投与，及び RS ウイルス感染に対するリバビリン投与を開始した。翌日，中心及び末梢静脈カテーテルからの血液培養検査の結果，グラム陰性桿菌が検出されたが，別の末梢血液培養検査の結果は陰性であった。投与 472 日目，被験者は高血圧に対する処置としてアムロジピン投与を，グラム陰性菌血症に対する処置としてセフタジジム投与を開始した。投与 472 日目，併発していたライノウイルス感染の転帰は回復と判断された。投与 473 日目，臨床検査の結果，白血球数は 1.2×10^9/L（基準範囲：4.5–11×10^9/L），好中球数は 0.35×10^9/L（基準範囲の提示なし，単位 10^9/L）であった。同日，抗真菌薬の予防投与としてポサコナゾール，グラム陰性菌血症に対する処置としてレボフロキサシンを開始した。投与 474 日目，RS ウイルス感染及び菌血症は継続中と判断されたが，被験者は退院した。退院時の体温は 36.9ºC であった。投与 479 日目，ベネトクラクス及びアザシチジンの投与は再開されたが，CYP3A 阻害薬ポサコナゾールを併用するため，ベネトクラクスの用量は 50 mg に減量した。同日，ポサコナゾールを中止した。投与 479 日目，RS ウイルス感染及び菌血症の転帰は回復と判断された。投与 482 日目，ベネトクラクスの用量を 400 mg に増量した。

治験責任医師は RS ウイルス感染について，ベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連なし」，その原因はウイルス感染であると判断した。治験責任医師は RS ウイルス感染について，ベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連なし」，その原因は市中感染であると判断した。

治験責任医師は菌血症について，ベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連なし」，その原因は好中球減少症であると判断した。治験依頼者は菌血症について，ベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連なし」，その原因は AML の感染症合併リスクであると判断した。

Event 3 の臨床経過：

発熱性好中球減少症を発現する前，治験実施計画書で好中球減少症及び血小板減少症の病歴に基づき治験薬の投与延期が許容されているため，ベネトクラクス及びアザシチジンの投与は中断された。中断前の最終投与日は，アザシチジンが投与 485 日目であり，ベネトクラクスが投与 492 日目であった。投与 539 日目，被験者（発現時の年齢 7[redacted] 歳）は発熱性好中球減少症を発現した。投与 542 日目，被験者は外来受診で臨床検査及び次の治療サイクルを開始するための評価を受けた。被験者は投与 539 日目から間欠的に悪寒を発現していることを報告し，発熱性好中球減少症のため入院した。体温は 39.1ºC であった。臨床検査の結果，白血球数は 0.3×10^9/L（基準範囲：4.5–11×10^9/L），好中球数は 0.07×10^9/L（基準範囲の提示なし，単位 10^9/L）であった。血液培養検査の結果は陰性であった。胸部及び副鼻腔の CT 検査の結果，肺炎及び急性副鼻腔炎は陰性であった。処置として，抗生物質が投与された。投与 543 日目，被験者の体温は 38.6ºC であったが，同日，発熱性好中球減少症の転帰は回復と判断された。投与

547 日目，24 時間発熱がなく，体温が 37.1ºC となり，被験者は退院した。ベネトクラクス及びアザシチジンの中断は継続した。

治験責任医師は発熱性好中球減少症について，ベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連なし」，その原因は好中球減少症であると判断した。治験依頼者は発熱性好中球減少症について，ベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連なし」，それは好中球数の不完全な回復による免疫抑制の継続に起因する可能性が高いと判断した。

Event 4，5 及び 6 の臨床経過：

投与 713 日目，被験者が 5 日目のアザシチジン投与のため来院した際，頻呼吸，低血圧及び頻脈が認められた。被験者は救急診療部に移送され，速い心室レートを伴う心房細動の悪化を示し，入院した。バイタルサインの結果は，呼吸数 42 回／分，血圧 98/47 mmHg，心拍数 158 bpm，体温 35.7ºC であった。酸素飽和度は 78%であったが，ノンリブリーザーマスクの装着により 100%まで改善した。心電図検査の結果，速い心室レート（182 bpm）を伴う心房細動が認められた。被験者は，食欲不振，疲労，労作時及び安静時の息切れ，嘔吐を伴わない悪心，食事で改善も悪化もしない腹部正中の疼痛，数日間の浅眠，3 日前からの便通及び排尿の減少を訴えた。被験者は，左側を下にして横になると、やや楽になると報告した。処置として輸液及びメトプロロールが投与され，血圧及び心拍数が改善した。臨床検査の結果，白血球数は 2.4×10^9/L（基準範囲：4.5–11 × 10^9/L），好中球数は 1.08×10^3/mm^3（基準範囲：1.5-7.8×10^3/mm^3），血小板数は 39×10^9/L（基準範囲：150–350 × 10^9/L），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下「AST」）は 565 U/L（基準範囲：0–37 U/L），アラニンアミノトランスフェラーゼ（以下「ALT」）は 386 U/L（基準範囲：0–40 U/L），及び総ビリルビンは 74 mcmol/L（基準範囲：0–21 mcmol/L）であった。血液培養検査の結果は得られなかった。胸部／腹部／骨盤 CT 検査の結果，胆嚢炎が疑われた。腹部超音波検査の結果，びまん性の胆嚢壁肥厚が認められた。被験者は集中治療室に移送され，肝機能検査高値，診察で認められた腹痛，及びリズムコントロールに基づき胆道に由来すると考えられた敗血症性ショックに対する処置として抗生物質投与を開始した。被験者は速い心室レートを再度発現したが，治験責任医師によると，アミオダロン投与を開始すると心拍数は正常化した。ベッド上で介護者に補助されて左側に体位変換したとき，被験者は除脈と血圧低下を発現し，心停止に至った。胸骨圧迫を開始し，10 回の圧迫後，被験者の心拍数及び血圧は自然に回復したが，精神状態は回復しなかった。被験者は気管挿管された。ベネトクラクス及びアザシチジンの投与は敗血症性ショックを理由に中断され，最終的に中止された。中断前の最終投与日は，アザシチジンが投与 712 日目であり，ベネトクラクスが投与 713 日目であった。投与 714 日目（最終投与後 1 日目），臨床検査の結果，AST が 4739 U/L（基準範囲：0–37 U/L），ALT が 1599 U/L（基準範囲：0–40 U/L），総ビリルビンが 97 mcmol/L（基準範囲：0–21 mcmol/L），クレアチニンが 150 mcmol/L（基準範囲：53–115 mcmol/L），及び動脈血 pH 7.08（基準範囲：7.35–7.35）の酸血症といった悪化が認められ，肝不全及び腎不全が示された。被験者は，持続的腎代替療法を開始した。複数の昇圧薬による処置にも関わらず，被験者は依然として 70/53 mmHg の低血圧，及

び 142 bpm の頻脈を発現していた。投与 714 日目（最終投与後 1 日目），家族が治療を中止し，被験者は敗血症性ショックの悪化により死亡した。

治験責任医師は心房細動について，ベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連なし」，その原因は AML であると判断した。治験依頼者は心房細動について，ベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連なし」，その原因はこの敗血症を併発していた高齢男性被験者の心房細動の既往に関連していると判断した。

治験責任医師は敗血症性ショックについて，ベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連なし」，その原因は胆道感染症の可能性があると判断した。治験依頼者は敗血症性ショックについて，ベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連なし」，その原因は既存の AML 及び複数の併発を有するこの高齢被験者のおそらくは胆嚢炎である可能性が高いと判断した。

治験責任医師は 2 件目の敗血症性ショックについて，ベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連なし」，その原因は胆道感染症の可能性があると判断した。治験依頼者は 2 件目の敗血症性ショックについて，ベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連なし」，その原因は既存の AML 及び複数の併発を有するこの高齢被験者のおそらくは胆嚢炎である可能性が高いと判断した。

被験者番号 21933（979679）

	有害事象名（基本語）	Seriousness
Event 1	肺炎	Serious（Hospitalization）
Event 2	肺炎	Serious（Hospitalization）
Event 3	呼吸不全	Serious（Hospitalization, Life-threatening）
Event 4	呼吸不全	Serious（Death, Hospitalization）

本被験者は 7[redacted] 歳の白人男性で，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（以下「AML」），非特異型と診断された。関連のある既往歴は，グレード 3 の好中球減少症，グレード 3 の貧血，グレード 4 の血小板減少症及び拡張機能障害であった。元喫煙者（1.5 箱／日を 15 年間)，現飲酒者（2 単位／日未満）で，過去の有害事象として継続中のグレード 4 の好中球減少症があった。本被験者は有害事象として，肺炎 2 件及び呼吸不全 2 件を発現し，そのうち 1 件の呼吸不全の転帰は死亡であった。本被験者に対して予定された治療はベネトクラクスの連日経口投与で，開始用量 1 日 100 mg から 200 mg に連日漸増投与し，想定最終用量は 1 日 400 mg であった。また，28 日サイクルの 1 日目から 7 日目にアザシチジンの 75 mg/m^2 を皮下投与又は静脈内投与した。

Event 1 の臨床経過：

投与 6 日前に抗ウイルス薬の予防投与，投与 4 日前に抗菌薬の予防投与が開始された。投与 18 日目，被験者は悪寒を発現した。投与 24 日目，被験者は乾性咳嗽，37.5°C の発熱及び血圧 88/53 mmHg の低血圧により救急外来を受診し，肺炎のため入院した。鼻漏の併発が報告された。

処置として，被験者に抗生物質及びポサコナゾールが投与され，1 単位の濃厚赤血球も輸血された。メチシリン耐性黄色ブドウ球菌鼻腔スワブ，呼吸器系ウイルス複合体スワブ，ガラクトマンナン血清血液培養，及び便培養の結果は陰性であった。造影剤を用いない腹部，骨盤及び胸部のコンピュータ断層撮影（以下「CT」）スキャンにおいて，新たな肺小結節が認められた。肺小結節を理由にベネトクラクス及びアザシチジンの投与変更はされなかったが，ベネトクラクス及びアザシチジンの投与は好中球減少症の併発及び被験者による治験薬投与の拒否により中断され，最終投与日はアザシチジンが投与 7 日目，ベネトクラクスが投与 24 日目であった。投与 26 日目，被験者は抗生物質を含むより簡略化した治療計画に同意し，治験薬投与継続に同意した。投与 27 日目，肺炎の転帰は回復と判断され，被験者は退院した。好中球減少症，悪寒，及び鼻漏は継続中であった。同日，抗菌薬及び抗ウイルス薬の予防投与は中止されたが，ポサコナゾールの投与は継続された。投与 47 日目，感染予防用に強力な CYP3A 阻害剤（ポサコナゾール）を併用するため，ベネトクラクスの投与は 50 mg に減量して再開された。同日，アザシチジンも再開された。継続中の好中球減少症を理由に，ベネトクラクス及びアザシチジンの投与が中断され，その後，進行を理由に中止となった。最終投与日は，ベネトクラクスが投与 74 日目であり，アザシチジンが投与 53 日目であった。投与 82 日目（最終投与後 8 日目），水分過負荷の転帰は回復と判断された。

治験責任医師は肺炎について，ベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連なし」，その原因は感染症と判断した。治験依頼者は肺炎について，ベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連なし」，その原因は原疾患である AML に起因する好中球減少症を有する被験者は発熱性疾患及び感染のリスクがあるためと判断した。

Event 2，3 及び 4 の臨床経過:

投与 89 日目（最終投与後 15 日目），3 単位の血小板を輸血後に，被験者は悪寒，発熱，乾性咳嗽，胸膜痛及び悪寒を発現して，クリニックを受診した。被験者は肺炎のため入院し，水分過負荷も併発した。喀痰培養及び便培養検査の結果は陰性であった。胸部，腹部，及び骨盤の CT スキャンにおいて，微量の両側胸水を伴う，感染を示している可能性が高い斑点状のすりガラス様の硬化陰影が両肺に認められた。同日，右側胸水及び左側胸水の併発が報告された。翌日，血液及び尿からの培養の結果は陰性であった。投与 95 日目（最終投与後 21 日目），胸部 CT スキャンで，肺炎悪化に一致する両肺内特に上葉における硬化及びすりガラス様陰影の顕著な増加，中等度の右側胸水，及び小規模の左側胸水が認められた。顎顔面 CT では，急性副鼻腔炎のエビデンスは認められなかった。この時点で，「大量の利尿」が必要となり，末梢酸素飽和度 90%超を維持するため鼻カニューレによる 5 リットルの酸素投与が必要となった。投与 96 日目（最終投与後 22 日目），被験者は呼吸不全を発現し，「60%高流量鼻カニューレに増量」された。胸部 X 線検査で，明らかな変化は認められなかった。処置として，被験者に利尿薬，抗生物質，気管支拡張薬及び抗ウイルス薬が投与された。また，入院中に 14 単位の血小板及び 8 単位の濃厚赤血球も輸血された。投与 101 日目，一夜で低酸素症が進行した。この時点で被験者及び家族と話し合った結果，被験者は積極的治療を断念し，緩和的処置に専念することを希望した。投与 104 日目（最終投与後 30 日目），被験者は，呼吸不全悪化により死亡した。この

時点で好中球減少症，鼻漏，悪寒，肺炎，右側胸水，左側胸水及び水分過負荷の転帰は未回復と判断されていた。

治験責任医師は 2 件目の肺炎について，ベネトクラクスとの因果関係は「関連あり」，アザシチジンとの因果関係は「関連なし」と判断した。治験依頼者は 2 件目の肺炎について，ベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連なし」，その原因は原疾患である AML に起因する免疫抑制状態に続発するものと判断した。

治験責任医師は 1 件目の呼吸不全について，ベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連なし」，その原因は肺炎であると判断した。治験依頼者は 1 件目の呼吸不全について，ベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連なし」，その原因は肺炎及び原疾患の進行であると判断した。

治験責任医師は 2 件目の呼吸不全について，ベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連なし」，その原因は肺炎であると判断した。治験依頼者は 2 件目の呼吸不全について，ベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連なし」，その原因は疾患の再発及び進行の合併症であると判断した。

被験者番号 22905（53187）

	有害事象名（基本語）	Seriousness
Event 1	尿路感染	Non-serious（None）
Event 2	真菌性副鼻腔炎	Serious（Hospitalization, Medically significant, Life-threatening
Event 3	真菌性副鼻腔炎	Serious（Death, Hospitalization, Medically significant, Life-threatening）

本被験者は 7[redacted] 歳の白人女性で，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（以下「AML」），非特異型と診断された。肝臓及び乳房の転移性黒色腫歴があり，関連のある既往歴は，グレード 4 の好中球減少症，グレード 3 の貧血（濃厚赤血球輸血で治療），グレード 3 の血小板減少症（血小板輸血で治療），敗血症性ショック，呼吸困難，急性低酸素血症性呼吸不全，誤嚥性肺炎，肺水腫，高血圧，2 型糖尿病，心房細動及び夜間頻尿であった。過去の有害事象として尿失禁及びパラインフルエンザウイルス感染を発現していた。本被験者は有害事象として，尿路感染 1 件及び真菌性副鼻腔炎 2 件を発現し，そのうち 1 件の真菌性副鼻腔炎の転帰は死亡であった。本被験者に対して予定された治療はベネトクラクスの連日経口投与で，開始用量 1 日 100 mg から 200 mg に連日漸増投与し，想定最終用量は 1 日 400 mg であった。また，28 日サイクルの 1 日目から 7 日目にアザシチジンの 75 mg/m^2 を皮下投与した。

Event 1, 2 及び 3 の臨床経過：

投与 20 日前，被験者は，治験実施計画書に従い腫瘍崩壊症候群予防のため入院した。投与 1 日目，心房細動に対する中程度 CYP3A 阻害剤（ジルチアゼム）の併用を理由に，ベネトクラク

スについて治験薬用量が 10 mg に変更され，20 mg に連日漸増投与し，最終用量は 1 日 50 mg であった。治験実施計画書で，好中球数を回復させる目的で治験薬の投与延期が許容されているため，ベネトクラクス及びアザシチジンの投与は中断された。中断前の最終投与日はベネトクラクスが投与 28 日目であり，アザシチジンは投与 7 日目であった。被験者は，「看護及び最初の病状発現からの回復のため，また院内での血球数回復を医師が望んでいるため」入院を継続していた。投与 33 日目，入院中に，被験者は尿路感染を発現した。処置として，抗生物質が投与された。投与 36 日目，尿路感染の転帰は回復と判断された。投与 41 日目，ベネトクラクス（50 mg）及びアザシチジンの投与は再開された。投与 48 日目，頭痛増悪，右眼窩周囲浮腫，精神状態悪化の症状及び徴候，及び右蝶篩陥凹からの顕著な出血が認められた。左鼻腔は感覚が乏しく，鼻中隔と鼻甲介間に壊死が懸念される顕著な痂皮を伴っており，その部位は切除された。同日，真菌性副鼻腔炎の発現が報告された。投与 50 日目，脳のコンピュータ断層撮影の結果，「軽度から中等度のびまん性炎症性副鼻腔疾患が認められた。的確な臨床状況において，右蝶形骨及び左上顎洞細胞の鏡面像から，急性副鼻腔炎の診断が裏付けられた。核磁気共鳴画像（以下「MRI」）がより検出感度が高いものの，急性の浸潤性真菌性副鼻腔炎を示唆する骨破壊変化は認められなかった」。投与 51 日目，被験者の体温は 37.3ºC であった。脳 MRI の結果，「壊死を示唆する左鼻腔の非強調領域を伴う汎副鼻腔疾患」が認められた。蝶形骨洞疾患による可能性が高い，右海綿静脈洞，右眼窩先端部，右上直筋，右視神経に及ぶ頭蓋内進展のエビデンスが認められた。内視鏡検査時に採取した鼻腔培養の結果，接合真菌症陽性であった。処置として鎮痛薬及び抗副交感神経薬が投与され，鼻腔内のデブリードメントが行われた。ベネトクラクス及び decitabine の投与は中断され，その後，浸潤性真菌性副鼻腔炎により中止された。最終投与日はアザシチジンが投与 47 日目であり，ベネトクラクスが投与 51 日目であった。投与 52 日目（最終投与後 1 日目），被験者は真菌性副鼻腔炎の悪化により死亡した。

治験責任医師は尿路感染について，ベネトクラクス又はアザシチジンとの因果関係は「関連なし」と判断した。

治験責任医師は 1 件目の真菌性副鼻腔炎について，ベネトクラクス又はアザシチジンとの因果関係は「関連なし」，その原因は AML と判断した。治験依頼者は 1 件目の真菌性副鼻腔炎について，ベネトクラクス又はアザシチジンとの因果関係は「関連なし」，その原因は原疾患である AML 及び糖尿病に起因する免疫抑制状態に関連する可能性が高いと判断した。

治験責任医師は死に至った 2 件目の真菌性副鼻腔炎について，ベネトクラクス又はアザシチジンとの因果関係は「関連なし」，その原因は AML と判断した。治験依頼者は死に至った 2 件目の真菌性副鼻腔炎について，ベネトクラクス又はアザシチジンとの因果関係は「関連なし」，その原因は原疾患である AML 及び糖尿病に起因する免疫抑制状態に関連する可能性が高いと判断した。

被験者番号 26101（48886）

	有害事象名（基本語）	Seriousness
Event 1	発熱性好中球減少症	Serious（Hospitalization）
Event 2	発熱性好中球減少症	Serious（Hospitalization）
Event 3	塞栓性脳卒中	Serious（Hospitalization, Medically significant）
Event 4	悪性新生物進行	Serious（Life-threatening, Death,）

本被験者は 7[redacted] 歳の白人女性で，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（以下「AML」），非特異型と診断された。関連のある既往歴は，高血圧，高コレステロール血症，2 型糖尿病，グレード 3 の貧血，及びグレード 4 の好中球減少症であった。本被験者は有害事象として，2 件の発熱性好中球減少症，塞栓性脳卒中及び悪性新生物進行を発現し，悪性新生物進行の転帰は死亡であった。本被験者に対して予定された治療はベネトクラクスの連日経口投与で，開始用量 20 mg（投与 2 日目）から 50 mg，100 mg，200 mg に連日漸増投与し，想定最終用量は 1 日 400 mg であった。また，28 日サイクルの 1 日目から 5 日目に decitabine の 20 mg/m^2 を静脈内投与した。

Event 1 の臨床経過：

被験者は，投与 11 日前に抗ウイルス薬及び抗菌薬の予防投与，投与 2 日前に抗真菌薬の予防投与を開始し，いずれも治験期間中継続した。投与 9 日目，疲労レベルの増大，歩行困難，息切れ，悪心，浮動性めまいが認められ，被験者はものにしっかりつかまることが困難であった。被験者の体温は 38.0ºC，絶対好中球数は 0.04 × 10^9/L（基準範囲: 1.12～6.72 × 10^9/L）であり，その後被験者は発熱性好中球減少症により入院した。血液培養の結果は陰性であった。処置として，抗菌薬が投与され，体温は 38.2ºC に達した。ベネトクラクスは発熱性好中球減少症により中断され，最終投与日は投与 9 日目であった。発現時は decitabine の規定投与日ではなかったため，投与変更はされなかった。同日，発熱性好中球減少症の転帰は回復と判断された。投与 10 日目，胸部 X 線で，左下葉に肺炎に合致する新たな空洞陰影が認められた。肺炎の併発が報告され，特定の治療介入は記載されなかったが，予防投与は継続された。投与 11 日目，ベネトクラクスの投与は再開された。投与 14 日目，被験者の体温は 36.3ºC で，抗菌薬，抗ウイルス薬及び抗真菌薬の予防投与を継続の上，被験者は退院し，肺炎の転帰は回復と判断された。

治験責任医師は発熱性好中球減少症について，ベネトクラクスとの因果関係は「関連なし」，decitabine との因果関係は「関連あり」と判断した。治験依頼者は発熱性好中球減少症について，ベネトクラクス及び decitabine との因果関係は「関連なし」，その原因は投与前に好中球減少症を有していた被験者が原疾患に続発する発熱を発現したことと判断した。

Events 2，3，及び 4 の臨床経過:

投与 31 日目，被験者は 38.3°C の発熱を呈し，自宅での微熱及び過去 2 日間の悪寒を報告し，その後入院となった。好中球数は 0.03 × 10^9/L（基準範囲: 1.12～6.72 × 10^9/L）で，発熱性好中球減少症の発現が報告された。ベネトクラクス及び decitabine の投与は理由詳細不明で中断され，いずれも最終投与日は投与 30 日目であった。処置として，被験者に抗生物質が投与された。投

与 32 日目，発熱性好中球減少症の転帰は回復と判断された。同日，胸部 X 線で，右下肺野及び左肺門上部に限局性の異常の可能性が認められ，肺気量は小さく，体温は 38.9°C であった。その後肺炎の併発が報告され，処置として去痰薬が投与され，薬物の予防投与も行われた。投与 34 日目に実施された気管支鏡検査の結果は正常であった。肺炎を理由にベネトクラクス及び decitabine の中断は継続された。投与 37 日目，ベネトクラクスの投与は再開されたが，肺炎の再発は認められなかった。同日，被験者は不明瞭発語，左腕の脱力を訴え，「脳卒中」を来しているように感じると訴えた。頭部コンピュータ断層撮影（以下「CT」）スキャンの結果，急性所見は認められなかったが，脳核磁気共鳴画像（以下「MRI」）スキャンでは，右中大脳動脈及び後大脳動脈領域に点在する多発性の脳梗塞の点状病変が認められ，塞栓性脳卒中の発現が報告された。特定の治療介入は，報告されなかった。ベネトクラクスの投与は塞栓性脳卒中を理由に中止され，最終投与日は投与 37 日目であった。投与 38 日目（最終投与後 1 日目），再度の頭部 CT で，右大脳半球に，発症時期不明の小血管虚血性疾患に併発した，前回の MRI 上の急性梗塞領域と相関する低吸収域の多発性病巣が認められた。同日，塞栓性脳卒中の転帰は回復と判断された。脳波の結果は，中等度のびまん性脳症と合致していた。被験者は，家族と共に，ホスピスケアへの転院を決定し，投与 49 日目（最終投与後 12 日目）に退院した。同日，肺炎の転帰は回復と判断された。被験者及び家族が在宅ホスピスケアを続行したため decitabine が再開されることはなかった。投与 59 日目（最終投与後 22 日目），被験者は悪性新生物進行により死亡した。被験者の死亡に関してその他の詳細は提供されなかった。

治験責任医師は発熱性好中球減少症について，ベネトクラクス又は decitabine との因果関係は「関連なし」，その原因は治験中に発現した疾患である可能性が高いと判断した。治験依頼者は発熱性好中球減少症について，ベネトクラクス又は decitabine との因果関係は「関連なし」，その原因は原疾患である AML 及び免疫抑制に関連する発熱性好中球減少症と判断した。

治験責任医師は塞栓性脳卒中について，ベネトクラクス又は decitabine との因果関係は「関連なし」，その原因は右椎骨動脈狭窄と判断した。治験依頼者は塞栓性脳卒中について，ベネトクラクス又は decitabine との因果関係は「関連なし」，その原因は年齢が脳血管イベントのリスクファクターであることに加えて，被験者が高血圧及び高コレステロール血症の既往歴を有していたことと判断した。

治験責任医師は悪性新生物進行について，ベネトクラクス又は decitabine との因果関係は「関連なし」，その原因は疾患進行であると判断した。治験依頼者は悪性新生物進行について，ベネトクラクス又は decitabine との因果関係は「関連なし」，その原因は原疾患に続発するものと判断した。

被験者番号 29405（52791）

	有害事象名（基本語）	Seriousness
Event 1	菌血症	Serious（Hospitalization）
Event 2	副鼻腔炎	Non-serious（None）
Event 3	菌血症	Serious（Hospitalization）
Event 4	悪性新生物進行	Serious（Death, Life-threatening）

本被験者は 7[redacted] 歳の白人男性で，20[redacted] 年に骨髄異形成症候群及び骨髄異形成関連変化を伴う急性骨髄性白血病（以下「AML」）と診断された。関連のある既往歴は，グレード 3 の間欠性の貧血（濃厚赤血球輸血で治療），グレード 2 の間欠性の白血球減少，グレード 4 の血小板減少症，グレード 4 の好中球減少症で，過去の有害事象として体重減少，下痢，疲労，悪心，低アルブミン血症，低マグネシウム血症，グレード 4 の白血球数減少，湿性咳嗽，及び発熱性好中球減少症があった。本被験者は有害事象として，菌血症 2 件，副鼻腔炎，及び悪性新生物進行を発現し，悪性新生物進行の転帰は死亡であった。本被験者に対して予定された治療はベネトクラクスの連日経口投与で，投与 2 日目の開始用量 1 日 20 mg から 50 mg，100 mg，200 mg に連日漸増投与し，想定最終用量は投与 6 日目の 1 日 400 mg であった。また，投与 1 日目から 5 日目に decitabine の 20 mg/m^2 を静脈内投与した。また，本被験者に対して予定された治療として，ポサコナゾールを投与 21 日目に 600 mg，22 日目から 28 日目に 1 日 300 mg も投与され，21 日目から 28 日目にベネトクラクスの連日経口投与は 100 mg に減量された。

Event 1 及び 2 の臨床経過：

投与 1 日前，被験者は抗真菌薬，抗菌薬，及び抗ウイルス薬の予防投与を開始し，いずれも治験薬の投与期間中継続した。投与 50 日目，被験者は，疲労，微熱 37.8ºC，継続する白血球数減少，湿性咳嗽，頭痛及び食欲減退を発現した同日に，転倒しかけ，救急外来を受診し，入院となった。菌血症の発現が報告された。入院時のその他のバイタルサインは血圧 118/65 mmHg 及び心拍数 110 bpm であった。胸部 X 線検査において心肺所見は認められず，初回血液培養ではコアグラーゼ陰性ブドウ球菌が検出された。処置として，抗生物質及び制吐薬が投与された。ベネトクラクスの投与は中断されることなく継続した。事象発現時は decitabine 又はポサコナゾールの規定投与日ではなかったため，decitabine 又はポサコナゾールの投与変更はされなかった。投与 51 日目，被験者は筋力低下を併発したが処置は行われなかった。投与 53 日目，体温が 39.3ºC に達し，外部の医師は腸管内菌叢のトランスロケーションが発熱の原因である可能性を示唆した。投与 55 日目に，被験者は，敗血症が懸念されることから，持続する好中球減少症に対するさらなる治療のため，別の施設に搬送された。代替施設に到着時，被験者のバイタルは血圧 142/64 mmHg，心拍数 64 bpm，呼吸数 20 回／分であり，体温は 37.4°C であった。発熱は頭痛を伴っていた。再度の胸部 X 線検査において，肺炎のエビデンスは認められず，血液培養の結果は陰性であった。同日，被験者は副鼻腔炎を発現し，また食欲減退，及び口腔カンジダ症を併発し，処置として，抗生物質，抗真菌薬，制吐薬，及びナイスタチンが投与された。食欲

減退に対する特定の治療介入は，報告されなかった。顎顔面コンピュータ断層撮影（以下「CT」）スキャンで，慢性的特徴を示す汎副鼻腔炎が明らかとなった。投与 56 日目，併発していた体重減少の悪化が認められた。投与 57 日目，被験者の容体は依然として安定し，体調良好で熱もなかったため，経口の抗生物質を継続の上退院となり，菌血症の転帰は回復と判断された。副鼻腔炎及び併発している下痢，疲労，悪心，低アルブミン血症，低マグネシウム血症，白血球数減少，湿性咳嗽，食欲減退，口腔カンジダ症，筋力低下，及び体重減少は継続中であった。投与 59 日目，併発していた低アルブミン血症の転帰は回復と判断された。翌日，嘔吐の併発が報告され，処置として，被験者に制吐薬が投与されたが嘔吐は継続していた。

治験責任医師は菌血症について，ベネトクラクス，decitabine，又はポサコナゾールとの因果関係は関連なし，その原因は好中球減少症であると判断した。治験依頼者は菌血症について，ベネトクラクス，decitabine，又はポサコナゾールとの因果関係は関連なし，その原因は原疾患に起因する好中球減少症に続発するものと判断した。

治験責任医師は副鼻腔炎について，ベネトクラクス，decitabine，又はポサコナゾールとの因果関係は関連なしと判断した。

Event 3 の臨床経過：

投与 68 日目，被験者は歯膿瘍を併発し，その結果，患歯の抜歯手術が行われた。同日，歯膿瘍の転帰は回復と判断され，抗生物質の予防的投与が行われた。数日後の投与 71 日目，被験者は救急車で病院に搬送され，38.9ºC の発熱があり歩行できないほど弱っていると報告された。副鼻腔炎，並びに併発している疲労，筋力低下，悪心，嘔吐，下痢，食欲減退，及び体重減少は継続中であった。病院到着時，精神状態の変化が認められ，錯乱状態の併発が報告された。被験者は 2 件目の菌血症により入院した。入院時バイタルサインは血圧 113/60 mmHg，心拍数 94 bpm，呼吸数 20 回／分であり，体温は 38.3ºC であった。被験者は脱水しているようであり，家族から経口摂取減少及び右上腹部痛が継続していることが確認された。胸部 X 線検査では，急性の心肺プロセスは認められなかった。便培養検査及び尿培養検査の結果は陰性であった。2 回の血液培養検査のうち 1 回で，肺炎桿菌（*Klebsiella pneumoniae*）が検出された。処置として，被験者に静脈内補液，抗生物質，及び制吐薬が投与された。ベネトクラクスの投与は中断されることなく継続した。事象発現時は decitabine 又はポサコナゾールの規定投与日ではなかったため，decitabine 又はポサコナゾールの投与変更はされなかった。投与 71 日目，治験責任医師は副鼻腔炎の転帰を回復と判断した。翌日の再度の血液培養検査の結果は陰性であり，被験者の食欲及び経口摂取は改善した。入院期間中熱はなく，投与 75 日目，被験者は安定した状態で，経口の抗生物質を継続の上退院した。同日，治験責任医師は，菌血症及び併発した低マグネシウム血症の転帰を回復と判断した。併発した下痢，疲労，悪心，白血球数減少，湿性咳嗽，食欲減退，口腔カンジダ症，筋力低下，体重減少，嘔吐，及び錯乱状態は継続中であった。

治験責任医師は菌血症について，ベネトクラクス，decitabine，又はポサコナゾールとの因果関係は関連なし，その原因は好中球減少症であると判断した。治験依頼者は菌血症について，ベネトクラクス，decitabine，又はポサコナゾールとの因果関係は関連なし，その原因は既存の好中球減少症に続発するものと判断した。

Event 4 の臨床経過：

投与 76 日目，ベネトクラクスの投与は，血球数を回復させる目的で中断された。投与 84 日目（最終投与後 8 日目），被験者の娘が研究チームに，被験者が化学療法，輸血，及び静脈内補液を含むすべての治療を中止し，ホスピスケアにおいて緩和的処置を受けることを理性的に選択したと伝えた。同意撤回により，また，被験者が緩和的処置のみを受けることを望んだため，ベネトクラクス，decitabine，及びポサコナゾールの投与は中止された。最終投与日は，ベネトクラクスが投与 76 日目，decitabine が投与 63 日目であり，ポサコナゾールが投与 28 日目であった。併発した下痢，疲労，悪心，WBC 数減少，湿性咳嗽，食欲減退，口腔カンジダ症，筋力低下，体重減少，嘔吐，及び錯乱状態の転帰は未回復と判断された。投与 86 日目（最終投与後 10 日目），被験者は悪性新生物進行により死亡した。

治験責任医師は悪性新生物進行について，ベネトクラクス，decitabine，又はポサコナゾールとの因果関係は関連なし，その原因は原疾患であると判断した。治験依頼者は悪性新生物進行について，ベネトクラクス，decitabine，又はポサコナゾールとの因果関係は関連なし，その原因は疾患進行に続発するものと判断した。

被験者番号 29407（52791）

	有害事象名（基本語）	Seriousness
Event 1	腸の軸捻転	Serious（Hospitalization, Medically significant）
Event 2	腸の軸捻転	Serious（Death, Hospitalization, Life-threatening）

本被験者は 8[redacted] 歳の白人男性で，ヒドロキシカルバミド投与後の 20[redacted] 年に急性骨髄性白血病と診断された。関連のある既往歴は，ヒドロキシカルバミドを投与した白血球増加症，濃厚赤血球輸血で処置したグレード 3 の貧血，グレード 3 の好中球減少症，グレード 4 の血小板減少症，グレード 3 の発熱性好中球減少症，白血球増加症，慢性の腸管壁肥厚を伴うＳ状結腸軸捻転，小腸閉塞（腸管拡張），慢性便秘，断続的な腹部膨満，腹水，食欲不振，うっ血性心不全，心房細動，胸水，呼吸困難，低酸素症及び疲労並びに過去に発現し継続していた腹部膨満，過去に発現し回復したグレード 4 の好中球数減少であった。有害事象として，2 件の腸の軸捻転を発現し，うち 1 件の転帰は死亡であった。本被験者に対して予定されていた治療はベネトクラクスの連日経口投与で，開始用量 20 mg（投与 2 日目）から 50 mg，100 mg，200 mg に連日漸増投与し，想定最終用量は 1 日 400 mg（投与 20 日目）であった。また，投与 1 日目から 5 日目には decitabine の 20 mg/m^2 の静脈内投与を予定していた。

さらに，投与 21 日目から 28 日目に，100 mg まで減量したベネトクラクスの連日投与と併用して，投与 21 日目にポサコナゾールの 600 mg，投与 22 日目から 28 日目にポサコナゾールの 300 mg の連日投与を予定していた。

Event 1 及び 2 の臨床経過：

本事象の発現前に，被験者は抗菌薬，抗真菌薬及び抗ウイルス薬の予防投与を開始，いずれも治験期間中継続した。投与 53 日目（その時点では 8[redacted] 歳），被験者は疲労の悪化，息切れ，低血圧，乳酸アシドーシス（検査結果は提供されていない），腹部膨満を発現して救急治療室を受診し，腸の軸捻転のため入院した。腹部超音波検査で急性の異常及び腹水は認められなかった。胸部 X 線検査で，中等度の右胸水が示された。白血球数は 1.1×10^9/L（基準値範囲：4-11×10^9/L）であった。治験担当医師によると，輸液の静脈内投与を開始し，制酸剤，利尿剤及び下剤並びに抗菌薬，抗真菌薬及び抗ウイルス薬の予防投与を継続した。投与 54 日目，被験者は心臓検査のため転院した。バイタルサインは，血圧 120/71 mmHg，体温 36.9°C，脈拍 110 bpm，酸素飽和度 94%であり，血液培養の結果は陰性であった。ベネトクラクスの投与は，腸の軸捻転のため，投与 57 日目を最終投与として中止された。投与 57 日目は decitabine の規定投与日でなかったため，投与変更の措置はなかったが，decitabine は本事象発現前の直近の投与 46 日目が最終投与となった。被験者は本事象 2 件の発現前に投与コースを完了していため，ポサコナゾールの投与に関する措置はなかった。投与 57 日目，被験者は 80/41 mmHg の低血圧を発現，「臨床マーカーの悪化」が示され，急迫した状態であった。アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）は 445 U/L（基準値範囲：10-50 U/L）であった。ホスピスケアが開始され，緩和ケアのために鎮痛剤及び抗不安剤が投与された。数時間後，被験者は腸の軸捻転の悪化を発現し，本事象のために死亡した。詳細情報は提供されていない。

治験担当医師は腸の軸捻転の 1 件目の事象について，ベネトクラクス，decitabine，ポサコナゾールとの因果関係は「関連なし」と判断し，その原因を基礎疾患（腸の軸捻転）の悪化とした。治験依頼者は，腸の軸捻転の 1 件目の事象について，ベネトクラクス，decitabine，ポサコナゾールとの因果関係は「関連なし」と判断し，事象の原因を結腸の腸間膜の捩れであり，薬剤誘発性ではないと判断した。

治験担当医師は腸の軸捻転の 2 件目の事象について，ベネトクラクス，decitabine，ポサコナゾールとの因果関係は「関連なし」と判断し，その原因を重篤な有害事象の悪化と判断した。治験依頼者は，腸の軸捻転の 2 件目の事象ついて，ベネトクラクス，decitabine，ポサコナゾールとの因果関係は「関連なし」と判断し，事象は自発性であり，薬剤誘発性ではないと判断した。

被験者番号 29411（52791）

	有害事象名（基本語）	Seriousness
Event 1	蜂巣炎	Non-serious（None）
Event 2	肺炎	Serious（Hospitalization）
Event 3	水分過負荷	Serious（Hospitalization）
Event 4	腓骨神経麻痺	Serious（Hospitalization）
Event 5	頭蓋内出血	Serious（Hospitalization, Life-threatening）
Event 6	呼吸窮迫	Serious（Hospitalization, Life-threatening）
	疾患進行	Death

本被験者は 7[redacted] 歳のアジア人男性で，20[redacted] 年に骨髄異形成関連変化を伴う急性骨髄性白血病（以下「AML」）と診断された。化学療法の治療歴はなかった。関連のある既往歴は，回復したインフルエンザ様症状，帯状疱疹，狭心症及び心筋梗塞，並びに継続中の咳嗽，呼吸困難，疲労，関節リウマチ，グレード 3 の貧血（濃厚赤血球輸血［以下「PRBC」］により治療），グレード 4 の好中球減少症，グレード 4 の血小板減少症（血小板輸血により治療）及びグレード 3 の白血球数減少であった。元喫煙者（1 箱／日を 22 年間）であった。過去の回復した有害事象として発熱及び口腔内痛，先行する継続中の有害事象としてグレード 4 の白血球数減少があった。本被験者は有害事象として，蜂巣炎，肺炎，水分過負荷，腓骨神経麻痺，頭蓋内出血及び呼吸窮迫を発現し，疾患進行により死亡した。本被験者に対して予定された治療はベネトクラクスの連日経口投与で，開始用量 20 mg（投与 2 日目）から 50 mg，100 mg，200 mg に連日漸増投与し，投与 6 日目の想定最終用量は 1 日 400 mg であった。また，28 日サイクルの 1 日目から 5 日目に decitabine の 20 mg/m^2 を静脈内投与した。更に，投与 21 日目にポサコナゾールの 600 mg を，投与 22 日目から 28 日目に 300 mg を投与した。ベネトクラクスの連日経口投与は投与 21 日目から 28 日目に 100 mg に減量された。

Event 1 及び 2 の臨床経過：

蜂巣炎及び肺炎を発現する前，投与 2 日前，被験者は抗ウイルス薬及び抗真菌薬の予防投与を開始し，治験薬投与期間中継続した。投与 63 日目，被験者（発現時の年齢 7[redacted] 歳）は点滴センターで発熱して体温 38.7°C となり，顔面の蜂巣炎及び肺炎により入院した。体温 37.7°C，暗褐色の血の混じった喀痰を伴う湿性咳嗽，歩行制限を伴う疲労，足部浮腫，食欲不振，並びに左頬部の疼痛，温感及び腫脹が認められた。被験者は入院の約 5 日前に左頬を噛んだと報告した。2 cm の硬結を伴う圧痛のある紅斑性病変及び小膿疱が認められた。胸部コンピュータ断層撮影において，すりガラス様陰影に囲まれた腫瘤様の硬化が右上葉に認められた。更に小結節状陰影も右上葉上区に認められた。尿培養検査の結果は陰性であり，ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）による呼吸器パネルの予備的所見の結果は陰性であった。臨床検査結果は，白血球数 0.2 × 10^9/L（基準範囲：4.0–11.0 × 10^9/L）及び血小板数 17 × 10^9/L（基準範囲：140–440 × 10^9/L）であった。投与 64 日目，顔面及び頚部の核磁気共鳴画像法（MRI）において左側顔面／頬部の

蜂巣炎が認められ，被験者は頬粘膜炎を併発した。気管支鏡検査が実施され，気管支肺胞洗浄検査における培養の結果は，ガラクトマンナン陽性（測定値：–0.17［単位及び基準範囲の提示なし］）であった。更に，喀痰培養検査の結果は，α 及び γ 溶血性レンサ球菌陽性であった。処置として，抗生物質及び抗真菌薬が投与された。投与 66 日目，中程度の CYP3A 阻害剤のシプロフロキサシンの投与が開始されたが，ベネトクラクスは継続された。治験実施計画書で好中球減少症の病歴及び白血球数減少の併発に基づき投与延期が許容されているため，ベネトクラクス及び decitabine の投与は中断された。中断前の最終投与日は，decitabine が投与 45 日目であり，ベネトクラクスが投与 68 日目であった。同日，顔面の蜂巣炎は改善し，熱もなかった（体温の提示なし）。投与 69 日目，被験者は抗菌薬の予防投与を開始し，治験薬投与期間中継続した。投与 70 日目，被験者は補助なしで歩行し，通常食の摂取が可能であった。同日，顔面の蜂巣炎に対し経口抗生物質（14 日分）を処方された上で，被験者は退院した。顔面の蜂巣炎及び肺炎の転帰は回復と判断された。併発した白血球数減少は継続中であった。投与 72 日目，併発した頬粘膜炎の転帰は回復と判断された。投与 83 日目，decitabine の投与は再開され，翌日の投与 84 日目（運営上の理由のため），ベネトクラクスの投与が再開された。併発した白血球数減少の転帰は未回復と判断された。好中球減少症及び白血球数減少が持続していたため，治験実施計画書に従い，以後の治験期間では 1 サイクル 28 日中 21 日間の投与に短縮された。

治験責任医師は蜂巣炎について，ベネトクラクス，decitabine 及びポサコナゾールとの因果関係は「関連なし」，その原因は好中球減少症であると判断した。

治験責任医師は肺炎について，ベネトクラクス，decitabine 及びポサコナゾールとの因果関係は「関連なし」，その原因は，AML に続発する好中球減少症であると判断した。治験依頼者は肺炎について，ベネトクラクス，decitabine 及びポサコナゾールとの因果関係は「関連なし」，その根拠として，肺感染は原疾患である AML に続発する免疫抑制に続発したものであると判断した。

Event 3 及び 4 の臨床経過：

水分過負荷を発現する前に，被験者は投与 1126 日目に末梢性浮腫を発現し，処置としてフロセミドが投与された。ベネトクラクス又は decitabine の投与変更はなかった。ベネトクラクス及び decitabine の投与は，血小板減少症，好中球減少症及び白血球数減少が継続していたため，血球数回復のために中断された。中断前の最終投与日は decitabine が投与 1160 日目，ベネトクラクスが投与 1176 日目であった。投与 1185 日目，被験者（発現時年齢 7[redacted] 歳）は安静時にも認められた進行性の息切れにより救急治療室を受診し，水分過負荷のため入院した。被験者は（末梢性浮腫に対して）処方されたフロセミドを 10 日間服用していないと報告した。また，被験者は複数回輸血（投与 1182 日目：PRBC 2 単位及び血小板 1 単位，投与 1185 日目：血小板 1 単位）を受けたと報告した。バイタルサインは，体温 37.6°C，血圧 110/67 mmHg，心拍数 108 bpm，呼吸数 16 回／分，経皮的酸素飽和度（SpO_2）93%であった。臨床検査の結果，白血球数 1.2×10^9/L（基準範囲：4.0–11.0 × 10^9/L），好中球数 1.01×10^9/L（基準範囲：1.7–7.30 × 10^9/L），血小板数 5×10^9/L（基準範囲の報告なし），ヘモグロビン 98 g/L（基準範囲：126–174 g/L），トロポニン T 154 ng/mL（基準範囲：18 ng/mL 以下），脳性ナトリウム利尿ペプチド（以下

「BNP」）7004 pg/mL（基準範囲：0–450 pg/mL）であった。血液培養検査の結果は陰性，尿培養検査の結果は陽性，10,000 コロニー形成単位／mL 未満で常在菌が検出された。胸部 X 線検査では，少量の両側胸水とともに両肺底部に軽微な無気肺（治験責任医師は診断を確定できないと判断）が認められた。心電図検査では洞性頻脈が認められ，心エコーでは左室駆出率（LVEF）55%–60%であった。被験者は心臓病専門科の検査を受けた。トロポニン T 及び BNP の増加は需要増加型虚血に起因していた。処置として，フロセミドの静脈内投与及び鼻カニューレを介した酸素投与（2 L／分）が行われ，厳格な水分制限が行われた。労作時の息切れが継続したため，投与 1186 日目に酸素投与が高流量 55%（30 L／分）へ変更された。心臓病専門科は拡張期心不全の要素を疑った。胸部 X 線の再検査では新たな像はみられなかった。投与 1187 日目，フロセミドの投与により息切れが著しく改善したため，鼻カニューレを介した酸素投与は 3 L／分へ変更された。胸部 X 線の再検査では，右肺底部に斑状の陰影が残存していた。投与 1188 日目，被験者は平熱で安定した状態であったため，鼻カニューレを介した酸素投与の必要量は 2 L／分へ減量された。心臓病専門科は引き続き被験者の経過を観察した。フロセミドは減量された。胸部 X 線の再検査では，両肺底部下面の陰影に変化はみられなかった。投与 1189 日目，被験者の気分は改善し，酸素投与は中止され，室内気吸入となった。被験者は退院し，安定した状態で帰宅した。水分過負荷の転帰は回復と判断され，併発事象の白血球数減少及び末梢性浮腫の転帰は継続と判断された。ベネトクラクス及び decitabine の中断は継続された。翌日，被験者は疲労及び右下垂足（朝に誘因なしで発現）のため救急治療室を受診し，腓骨神経麻痺（右下垂足）により入院した。検査で被験者は右足を背屈できず，底屈 5/5 で右下肢の脱力はなかった。バイタルサインは，体温 36.7°C，血圧 121/76 mmHg，呼吸数 20 回／分，SpO_2 95%であった。臨床検査の結果は，白血球数 0.3×10^9/L（基準範囲：4.0–11.0× 10^9/L）であった。培養検査の結果は陰性であった。頭部コンピュータ断層撮影（以下「CT」）検査では特筆すべき所見は認められなかった。投与 1191 日目，神経腫瘍科の検査では，被験者は右足を引きずり，持ち上げて歩行していた。検査の結果，背屈 0/5，回外力 0/5 及び回外力 3/5 であったが，感覚の変化はなかった。神経腫瘍科は筋電図検査とニューロパチーの精密検査を推奨した。脊髄の MRI では特筆すべき所見は認められなかった。翌日，腰椎穿刺で悪性細胞はみられなかった。下垂足が引き続き認められたため，Parvo ブーツが注文された。投与 1195 日目，Parvo ブーツのフィッティングが行われ，週 3 回の理学療法／作業療法及び矯正具の訓練が指示された。下垂足の原因は特定されなかった。腓骨神経麻痺に対する特定の医学的治療介入は報告されなかった。被験者は退院し，安定した状態で帰宅した。投与 1195 日目，腓骨神経麻痺の転帰は回復と判断され，併発事象の白血球数減少及び末梢性浮腫の転帰は継続と判断された。投与 1198 日目，筋電図検査で運動は臨床的意義なし – 右腓骨神経は振幅が著しく低く，腓骨頭上の刺激で電位は発生せず；右腓骨神経の振幅は正常であったが，腓骨頭上で振幅の 47%減少がみられた。ベネトクラクス及び decitabine の投与中断は，血小板減少症，好中球減少症及び白血球数減少が継続していたため，血球数回復のために継続された。

治験責任医師は水分過負荷について，ベネトクラクス，decitabine 及びポサコナゾールとの因果関係は「関連なし」，その原因は，輸血と利尿薬の投与欠落であると判断した。治験依頼者

は水分過負荷について，ベネトクラクス，decitabine 及びポサコナゾールとの因果関係は「関連なし」，その原因は，おそらく処方された利尿薬の投与欠落及び輸血であると判断した。

治験責任医師は腓骨神経麻痺について，ベネトクラクス，decitabine 及びポサコナゾールとの因果関係は「関連なし」，その原因は，ニューロパチーであると判断した。治験依頼者は腓骨神経麻痺について，ベネトクラクス，decitabine 及びポサコナゾールとの因果関係は「関連なし」，その根拠として，原疾患の AML 糖尿病及び関節リウマチを有する高齢男性において，おそらく神経学的状態又は筋骨格の状態が神経の合併症に至ったと判断した。

Event 5 の臨床経過：

頭蓋内出血を発現する前の投与 1205 日目，被験者はカンジダ感染予防のため強力な CYP3A 阻害薬（ポサコナゾール）の投与を開始した。同日，治験実施計画書に従い，ベネトクラクス（50 mg）を減量し，decitabine の投与を再開した。投与 1215 日目，併発事象の末梢性浮腫は継続しており，被験者は自宅の裏庭でつまずいて転倒し，顔面と右膝を打った。被験者は眼窩周囲腫脹及び転倒後疼痛により救急治療室を受診した。検査で右眼窩周囲部に腫脹（5 × 10 cm）が認められた。頭部 CT 検査では，少量の急性くも膜下出血とともに右眼窩隔膜前軟組織腫脹と右眼窩底骨折が認められた。神経／腫瘍科による検査で一連の神経学的検査及び血圧と血小板数のモニタリングが推奨された。被験者は頭蓋内出血により入院し，集中治療室（以下「ICU」）に入室した。併発事象の顔面骨折も報告された。バイタルサインは，体温 36.4°C，脈拍数 104 bpm，血圧 126/77 mmHg，呼吸数 18 回／分，SpO2 99%であった。臨床検査の結果，白血球数 0.3× 10^9/L（基準範囲：4.0–11.0× 10^9/L），血小板数 7 × 10^9/L（基準範囲の報告なし），ヘモグロビン 98 g/L（基準範囲：126–174 g/L）であった。眼科の検査では，眼球に損傷はみられず，絞扼の所見はみられなかった。顔面骨折に対して推奨された治療は，右眼への 24–48 時間の寒冷圧迫療法及び Romycin（エリスロマイシン）0.5%眼軟膏の塗布であった。頭蓋内出血に対する特定の治療介入は報告されなかったが，投与 1215 日目に血小板 3 単位及び新鮮凍結血漿 1 単位が輸血された。ベネトクラクスの投与は頭蓋内出血により中断された。中断前の最終投与日は投与 1214 日目であった。decitabine はその時点で投与が予定されていなかったため，投与変更はなかった。被験者はさらに血小板 3 単位／日（3 日間）及び PRBC 1 単位の投与を受けた。投与 1217 日目，被験者は平熱で安定していたため，ICU から退室した。投与 1218 日目，血小板数は 45× 10^9/L（基準範囲：150–400× 10^9/L）へ改善し，血圧は 123/69 mmHg であった。神経外科は退院を承認し，2 週間後に CT 検査で経過を観察することを推奨した。投与 1218 日目，被験者は退院し，安定した状態で帰宅した。頭蓋内出血の転帰は回復と判断され，併発事象の白血球数減少，末梢性浮腫及び顔面骨折の転帰は継続と判断された。ベネトクラクスの投与中断は頭蓋内出血により継続された。投与 1223 日目，併発事象の顔面骨折の転帰は回復と判断された。ベネトクラクスの投与中断は，血小板減少症，好中球減少症及び白血球数減少が継続していたため，血球数回復のために継続された。投与 1251 日目，ベネトクラクス（50 mg）及び decitabine の投与が再開された。

治験責任医師は頭蓋内出血について，ベネトクラクス，decitabine 及びポサコナゾールとの因果関係は「関連なし」，その原因は，転倒であると判断した。治験依頼者は頭蓋内出血につい

て，ベネトクラクス，decitabine 及びポサコナゾールとの因果関係は「関連なし」，その根拠として，頭蓋内出血は糖尿病，高血圧，冠動脈疾患，血小板減少症を含む複数の合併症と原疾患の白血病を有する本被験者では，転倒による外傷に続発したと判断した。

Event 6 及び疾患進行の臨床経過：

呼吸窮迫を発現する前に，被験者は治験実施計画書に従い，疾患進行によりベネトクラクスと decitabine の投与を中止した。最終投与日は decitabine が投与 1255 日目，ベネトクラクスが投与 1271 日目であった。投与 1281 日目（最終投与後 10 日目），骨髄芽球 10%であった。投与 1282 日目（最終投与後 11 日目），効果判定で形態学的再発と判定された。投与 1285 日目（最終投与後 14 日目），被験者は次のラインの治療を受けるために入院した。被験者は脱力感が増して食欲が低下したと報告した。家族は経口摂取量が著しく減少したと報告した。バイタルサインは，体温 39.1°C，脈拍数 119 bpm，血圧 88/52 mmHg，SpO_2 95%であった。臨床検査の結果，白血球数 0.7×10^9/L（基準範囲：4.0–11.0× 10^9/L），トロポニン 207 ng/mL（基準範囲：18 ng/mL 未満），proBNP 40,336 pg/mL（基準範囲：0–450 pg/mL）であった。胸部 X 線検査では左肺下部の陰影が増強していた。呼吸窮迫が報告された。その後，夕方の血圧は 82/50 mmHg 及び 74/50 mmHg であった。処置として，生理食塩液及び抗生物質が投与された。心臓病専門科の検査で需要増加型虚血が疑われた。処置として，1.5 L の静脈内輸液が行われると，間もなく息切れが認められ，ネブライザーによる治療と鼻カニューレを介した酸素投与（4 L／分）が必要となった。低血圧が継続しており，血圧は 74/50 mmHg であった。処置として，5%アルブミンが投与され，救急医療チームの登録看護師の派遣が要請された。投与 1286 日目（最終投与後 15 日目），早朝に鼻カニューレを介した酸素投与（4 L／分）下で酸素飽和度が 60%台まで低下した。酸素投与を高流量及び二相性陽圧換気（BiPAP）（40%）へ切り替えたところ，吸入気酸素濃度（FiO_2）は 85%に上昇した。バイタルサインは，血圧 64/41 mmHg，体温 39.1°C，脈拍数 113 bpm であった。処置として，ヒドロコルチゾンが投与され，被験者は ICU へ移動した。被験者は呼吸窮迫が増強した状態で，胸部絞扼感がみられた。胸部 X 線の再検査では，左肺下部の陰影は減弱した。家族は緩和ケアのみを希望し，被験者は投与 1286 日目（最終投与後 15 日目）に疾患進行により死亡した。

治験責任医師は呼吸窮迫について，ベネトクラクス，decitabine 及びポサコナゾールとの因果関係は「関連なし」，その原因は，AML，肺感染（疑い）であると判断した。治験依頼者は呼吸窮迫について，ベネトクラクス，decitabine 及びポサコナゾールとの因果関係は「関連なし」，その根拠として，断続的な呼吸困難の既往歴及び喫煙歴を有する本被験者では，おそらく骨髄異形成変化を伴う原疾患の AML の合併症であると判断した。

被験者番号 29413（52791）

	有害事象名（基本語）	Seriousness
Event 1	菌血症	Non-serious（None）
Event 2	敗血症	Serious（Hospitalization, Life-threatening）
Event 3	敗血症	Serious（Hospitalization, Life-threatening, Death）

本被験者は 8[redacted] 歳の白人女性で，20[redacted] 年に最未分化型の急性骨髄性白血病（以下「AML」）と診断された。関連のある既往歴は，肺炎，高血圧（継続中），グレード 4 の好中球数減少，グレード 3 の白血球数減少，グレード 3 の貧血（濃厚赤血球輸血で治療），クレアチニン増加及び咳嗽であった。先行する継続中の有害事象として，悪心，嘔吐及びグレード 4 の白血球数減少が発現していた。本被験者は有害事象として，菌血症及び 2 件の敗血症を発現し，2 件目の敗血症の転帰が死亡であった。本被験者に対して予定されていた治療はベネトクラクスの連日経口投与で，開始用量 20 mg（投与 2 日目）から 50 mg，100 mg，200 mg に連日漸増投与し，想定最終用量は 1 日 400 mg（投与 20 日目）であった。また，28 日サイクルの 1 日目から 5 日目に decitabine の 20 mg/m^2 を静脈内投与した。さらに，21 日目から 28 日目には，ベネトクラクスを 100 mg に減量して連日経口投与し，posaconazole 300 mg の連日投与を併用する予定であった。その後はベネトクラクスを 400 mg に戻して連日経口投与し，次の 28 日サイクルの 1 日目から 5 日目に decitabine の 20 mg/m^2 を静脈内投与する予定であった。

Event 1，2 及び 3 の臨床経過：

本治験の開始前に，被験者は抗菌薬，抗真菌薬及び抗ウイルス薬の予防投与を開始し，いずれも治験期間を通じて継続した。投与 26 日目，被験者は菌血症を発現した。菌血症に対する特定の治療介入は報告されておらず，投与 30 日目，菌血症の転帰は回復と判断された。ベネトクラクスと decitabine の投与は菌血症を理由に中断された。中断前の最終投与日は，decitabine が投与 5 日目であり，ベネトクラクスが投与 28 日目であった。投与変更はされなかった。投与 43 日目（最終投与後 15 日目），被験者は嘔吐を発現した後，脱力及び錯乱を発現し，歩行困難となった。被験者は，救急治療室を受診したが，しばしば眠りに落ち，被験者の夫の問いかけに反応しなかった。受診時の体温は 37.5°C であった。同日，胸部 X 線検査では，左胸の心臓後方に陰影が認められ，膜状に広がる左胸水が示唆されたが，左肺底部の無気肺及びコンソリデーションの有無は明らかでなかった。血液培養の結果，緑膿菌（*Pseudomonas aeruginosa*）が検出され，被験者は敗血症の発現により入院した。頭部コンピュータ断層撮影検査では，頭蓋内病変は認められなかった。数時間後，体温は 37.8°C に上昇した。再撮影した胸部 X 線検査では，間質性陰影が前回の検査と比較して増強していた。右側胸郭には肺胞性陰影も認められたが，多巣性肺炎ではなく，肺水腫の所見であった可能性がある。処置として，利尿薬投与及び高流量酸素療法が行われ，被験者は集中治療室に移された。被験者は一夜にして，頻呼吸となり，徐々に疲弊した。被験者は急性の低酸素性呼吸不全に陥っていると判断され，処置として酸素分圧 52%で，持続陽圧呼吸療法が開始された。呼吸不全は敗血症によるものと考えられ，敗血症は嘔吐後の誤嚥性肺炎が原因である可能性があった。投与 44 日目（最終投与後 16 日目）の

早朝には，緊急で気管挿管が行われた。同日朝の尿 pH は 6.98（基準範囲：7.35–7.45），乳酸は 12.8 mmol/L（基準範囲：0.7–2.1 mmol/L）であった。同日，治験責任医師によると，被験者は敗血症に急性腎不全を続発した。持続腎代替療法が開始され，被験者に留置されていた末梢挿入型中心静脈カテーテルが抜管された。気管支鏡検査の結果，重度の気道炎症を示す斑状の炎症像が複数認められ，右気管支に粘膜出血が認められた。抗菌薬，抗ウイルス薬及び抗真菌薬の予防投与を継続し，さらに，追加の処置として，抗生物質，抗真菌薬，抗不整脈薬，利尿薬及び昇圧薬を投与した。ベネトクラクス及び decitabine の投与は，菌血症の発現を理由に中断され，その後は再開されなかった。その後，ベネトクラクスの投与は菌血症のために中止された。decitabine はその他の理由（治療コースの完了）で中止された。その後，被験者は敗血症を発現した。posaconazole はその他の理由（治療コースの完了）で中止された。投与 45 日目（最終投与後 17 日目），被験者は敗血症の悪化により死亡した。

治験責任医師は菌血症について，ベネトクラクス，decitabine 及び posaconazole との因果関係は「関連なし」と判断した。

治験責任医師は敗血症（1 件目）について，ベネトクラクス，decitabine 及び posaconazole との因果関係は「関連なし」，その原因は好中球減少症，感染症及び嘔吐物の誤嚥であると判断した。治験依頼者は敗血症（1 件目）について，ベネトクラクス，decitabine 及び posaconazole との因果関係は「関連なし」，他の原因説明として，基礎疾患の AML による好中球減少症に肺感染が続発し，敗血症に至ったと判断した。

治験責任医師は敗血症（2 件目，転帰死亡）について，ベネトクラクス，decitabine 及び posaconazole との因果関係は「関連なし」，その原因は誤嚥，感染症及び AML による好中球減少症であると判断した。治験依頼者は敗血症（2 件目，転帰死亡）について，ベネトクラクス，decitabine 及び posaconazole との因果関係は「関連なし」，他の原因説明として，被験者はシュードモナス性敗血症により死亡したと判断した。

被験者番号 29414（52791）

	有害事象名（基本語）	Seriousness
Event 1	肺炎	Serious（Life-threatening, Hospitalization）
Event 2	嚥下障害	Non-serious（None）
Event 3	急性腎障害	Serious（Life-threatening, Hospitalization）
Event 4	脳血管発作	Serious（Hospitalization）
Event 5	肺炎	Serious（Death, Life-threatening, Hospitalization）

本被験者は 8[redacted] 歳の白人女性で，20[redacted] 年に骨髄異形成症候群と診断され，20[redacted] 年に骨髄異形成関連変化を伴う急性骨髄性白血病（以下「AML」）と診断された。関連のある前治療として，ダルベポエンチンアルファを用いる化学療法レジメンの治療を受けた。関連のある既往歴は，耳下腺感染，嚥下障害，口腔粘膜炎，歯周病，慢性及び急性の左顎関節感染，感染性の蜂巣炎

（左顔面及び頚部），高血圧，グレード 4 の好中球減少症，グレード 4 の血小板減少症（輸血で治療）及びグレード 3 の貧血（輸血で治療），グレード 3 の白血球増加症（ヒドロキシカルバミドで治療）であった。先行する事象として水分過負荷及び下痢の発現があった。本被験者は有害事象として，嚥下障害，急性腎障害，脳血管発作及び肺炎（2 件）を発現し，2 件目の肺炎の転帰は死亡であった。

本被験者に対して予定されていた治療はベネトクラクスの連日経口投与で，開始用量 20 mg（投与 2 日目）から 50 mg，100 mg，200 mg に連日漸増投与し，想定最終用量は 1 日 400 mg（投与 6 日目）であった。また，投与 1 日目から投与 5 日目に decitabine の 20 mg/m^2 を静脈内投与した。更に，投与 21 日目から投与 28 日目にベネトクラクスを 100 mg に減量して連日投与し，投与 21 日目に posaconazole の 600 mg，投与 22 日目から投与 28 日目に posaconazole の 300 mg の連日投与を併用する予定であった。

Event 1，2，3，4 及び 5 の臨床経過：

投与 6 日前，被験者は抗真菌薬の予防投与を開始した。同日，被験者は化学療法の開始のために入院した。被験者は，投与 3 日前に治験参加に同意し，継続中の耳下腺感染症に対する処置として抗生物質の投与が開始された。投与 4 日目，被験者は呼吸困難を発現した。頚部コンピュータ断層撮影（以下「CT」）により，肺炎に関連する肺の浸潤影が認められた。肺炎の発現が報告された。臨床検査の結果は，好中球数 0.06 × 10^9/L（基準範囲の提示なし，単位 10^9/L），白血球数 1.4 × 10^9/L（基準値範囲：4.5–11 × 10^9/L）であった。投与 5 日目，胸部 CT スキャンでは，両肺に斑状のすりガラス陰影及び濃淡がほぼ均一な陰影が認められ，多巣性の肺炎が疑われた。低アルブミン血症の併発が報告され，アルブミン値は 27 g/L（基準範囲：32–46 g/L）であった。低アルブミン血症に対する処置として，ヒトアルブミンが投与された。ベネトクラクス及び decitabine の投与変更はなかった。発現時は posaconazole の規定投与日ではなかったため，投与変更はされなかった。投与 6 日目，被験者は呼吸器科の診察を受け，気管支鏡検査が実施された。同日，気管支肺胞洗浄液の培養検査の結果，悪性細胞，ウイルス性病変，真菌及びニューモシスチス属（*Pneumocystis*）は検出されなかった。肺炎に対する処置として，抗真菌薬及び利尿薬が投与され，ネブライザーによる治療が実施された。投与 9 日目，息切れに対する処置として，コルチコステロイドの静脈内投与が開始された。投与 10 日目，被験者は息切れが労作時に悪化することを訴え，酸素飽和度（室内）が 88%に低下していた。緊急対応チームが呼ばれ，被験者に Vapotherm（酸素供給装置）を装着し，酸素流量 20 L で治療が実施された。同日，胸部X線検査により，多巣性の肺炎の進展所見と一致する多巣性のコンソリデーションの増加が認められた。投与 11 日目，急性呼吸不全の併発が報告された。呼吸窮迫に対する処置として，被験者は集中治療室に入室し，酸素流量 30 L で治療され，状態の改善が認められた。同日，喀痰培養検査で細菌叢の異常が検出されなかったので，抗生物質の投与は変更され，抗ウイルス薬の投与が開始された。ベネトクラクスの投与は肺炎を理由として中断された。中断前の最終投与日は投与 10 日目であった。decitabine 及び posaconazole の規定投与日ではなかったため，両薬剤の投与変更はされなかった。投与 12 日目，ベネトクラクスの投与は再開された。投与 12 日目，被験者は高ナトリウム血症を併発し，ナトリウム値は 153 mmol/L（基準

範囲：136–145 mmol/L）であった。高ナトリウム血症に対する特定の治療介入は，報告されなかった。同日，高血圧の悪化の発現が報告された。処置として，降圧薬が投与された。ベネトクラクスの投与は中断することなく継続された。発現時は decitabine 及び posaconazole の規定投与日ではなかったため，両薬剤の投与変更はされなかった。胸部 X 線検査では，両肺の肺炎悪化が認められ，Vapotherm の酸素流量は 35 L に増量された。血液培養の結果は陰性であった。投与 13 日目，被験者は喀血を併発し，処置として aminocaproic acid が投与された。ベネトクラクスの投与は中断することなく継続された。発現時は decitabine 及び posaconazole の規定投与日ではなかったため，両薬剤の投与変更はされなかった。投与 15 日目，被験者は一般病棟に移された。投与 16 日目，Vapotherm の酸素流量は 40 L に更に増量された。投与 19 日目，酸素流量は 30 L に減量された。継続していた散発性の下痢及び嚥下困難のため，被験者の経口摂取は減少した。同日，嚥下障害の発現が報告された。ベネトクラクスは，嚥下障害を理由として 200 mg に減量された。発現時は decitabine 及び posaconazole の規定投与日ではなかったため，両薬剤の投与変更はされなかった。被験者は，濃い果汁飲料とともに嚥下障害用の dysphagia diet II（機能性ソフト固形食）を摂取した。血液培養検査の結果は，前回に続き陰性であった。投与 20 日目，ベネトクラクスは 300 mg に増量された。発現時は decitabine 及び posaconazole の規定投与日ではなかったため，両薬剤の投与変更はされなかった。投与 21 日目，Vapotherm から鼻カニューレを介した酸素療法（酸素流量 2 L/min）へと移行した。ベネトクラクスは，嚥下障害の発現を理由に，50 mg に減量された。posaconazole の初回投与が行われた。投与 22 日目，被験者は降圧薬を投与された後，低血圧を併発し（血圧 90/60 mmHg），その後，経過観察のために集中治療室に入室した。同日，腎臓内科の診察が行われ，輸液による血圧維持が勧められた。低血圧に対する処置として，少量の急速静脈内輸液及び血液製剤の輸血が行われ，3 日間にわたり濃厚赤血球液 2 単位，血小板 3 単位，cryoprecipitate 1 単位が輸血された。被験者は素因として抗真菌薬治療（アムビゾームの使用）及び脱水を有しており，急性腎障害は多因子性であると考えられた。同日，被験者は急性腎障害を発現し，脱水を併発した。臨床検査で，クレアチニンが 161 µmol/L（基準範囲：53–88 µmol/L）に増加した。血液培養検査の結果は陰性であった。投与 22 日目，ベネトクラクスは嚥下障害のため 50 mg に減量して投与され，その後，肺炎を理由に中断された。中断前の最終投与日は，投与 22 日目であった。ベネトクラクスの投与は再開されることなく，その後，嚥下障害を理由に中止された。decitabine 及び posaconazole の投与は，被験者の同意撤回により中止された。中止前の最終投与日は，decitabine が投与 5 日目であり，posaconazole が投与 22 日目であった。投与 22 日目，併発していた低血圧の転帰は回復と判断された。投与 23 日目（最終投与後 1 日目），被験者の状態は悪化し，乏尿を発現した。腎臓内科の診察で透析の実施が考慮され，家族と話し合われた。持続的腎代替療法が開始され，併発していた低血圧及び脱水の転帰は回復と判断されたが，肺炎，嚥下障害及び急性腎障害，並びに併発していた水分過負荷，下痢，低アルブミン血症，高ナトリウム血症，喀血及び急性呼吸不全は継続中と判断された。投与 24 日目（最終投与後 2 日目），急性腎障害に続発した精神状態変化の悪化及び瞳孔不同（左眼の異常）が認められた。頭部 CT 検査で，右後頭葉，右前頭頭頂部及び右側頭部に急性の梗塞所見が認められ，脳血管発作の発現が報告された。脳血管発作に

対する特定の治療介入は報告されなかった。同日，高ナトリウム血症の転帰は回復と判断された。被験者の家族は治療の中止を要望し，鎮静薬による緩和ケアが実施された。投与 25 日目（最終投与後 3 日目），肺炎悪化を発現し，被験者は肺炎のため死亡した。

治験担当医師は肺炎（1 件目）について，ベネトクラクス，decitabine 及び posaconazole との因果関係は「関連なし」，その原因は感染及び好中球減少症であると判断した。治験依頼者は肺炎（1 件目）について，ベネトクラクス，decitabine 及び posaconazole との因果関係は「関連なし」，その原因説明として好中球減少症に続発する感染がリスクであったと判断した。

治験担当医師は嚥下障害について，ベネトクラクス，decitabine 及び posaconazole との因果関係は「関連なし」と判断した。

治験担当医師は急性腎障害について，ベネトクラクス，decitabine 及び posaconazole との因果関係は「関連なし」，その原因は脱水及び抗真菌薬であると判断した。治験依頼者は急性腎障害について，ベネトクラクス，decitabine 及び posaconazole との因果関係は「関連なし」，本事象は多因子性であり，脱水，アムビゾームの使用及び低血圧などが原因である可能性が高いと判断した。

治験担当医師は脳血管発作について，ベネトクラクス，decitabine 及び posaconazole との因果関係は「関連なし」，本事象は高血圧及び被験者の年齢が素因であったと判断した。治験依頼者は脳血管発作について，ベネトクラクス，decitabine 及び posaconazole との因果関係は「関連なし」，本事象は高齢の被験者が有する低血圧に続発した急性脳梗塞であり，治験薬に関連しないと判断された。

治験担当医師は肺炎（2 件目）について，ベネトクラクス，decitabine 及び posaconazole との因果関係は「関連なし」，その原因は好中球減少症であり，本事象は合併症であると判断した。治験依頼者は肺炎（2 件目）について，ベネトクラクス，decitabine 及び posaconazole との因果関係は「関連なし」，他の原因説明として，被験者は基礎疾患である好中球減少症に続発した肺炎で死亡したと判断した。

被験者番号 43702（83588）

	有害事象名（基本語）	Seriousness
Event 1	シュードモナス性敗血症	Serious（Hospitalization）
Event 2	シュードモナス性敗血症	Serious（Death, Hospitalization）

本被験者は 7[redacted] 歳の男性（人種不明）で，当初は，20[redacted] 年に骨髄異形成症候群と診断され，20[redacted] 年に骨髄形成異常に関連する変化による急性骨髄性白血病（以下「AML」）と診断された。ヒドロキシカルバミドの治療歴があった。関連のある既往歴は，グレード 3 の好中球減少症，濃厚赤血球輸血で処置したグレード 3 の貧血，グレード 4 の血小板減少症であった。有害事象として，2 件のシュードモナス性敗血症を発現し，1 件のシュードモナス性敗血症の転帰は死亡であった。本被験者に対して予定されていた治療はベネトクラクスの連日経口投与で，開始用

量 100 mg から 200 mg，400 mg に連日漸増投与し，想定最終用量は 1 日 800 mg であった。また，各 28 日サイクルの投与 1 日目から 7 日目にアザシチジン 75 mg/m^2 の皮下投与又は静脈内投与を予定していた。

Event 1 及び 2 の臨床経過：

投与 50 日目，被験者はシュードモナス性敗血症により外部の病院に入院した。被験者は発熱しており，体温 38.7°C，汎血球減少が認められた。直腸病変の併発も報告されたが，特定の治療介入は報告されなかった。臨床検査の結果，白血球数は 0.3 × 10^9/L（基準範囲：3.8-10.0 × 10^9/L）であった。血液培養検査の結果，緑膿菌（*pseudomonas aeruginosa*）が検出された。処置として抗生物質及び paracetamol が投与された。さらに，被験者の入院中，複数回の血小板輸血及び濃厚赤血球輸血も行われた。投与 51 日目の C 反応タンパク（以下「CRP」）は 263 mg/L（基準範囲：0-5 mg/L）であった。投与 53 日目，再度の血液培養検査及び細胞学的検査の結果は陰性であった。胸部 X 線検査の結果は正常であった。投与 56 日目，被験者はアスペルギルス感染の疑いのため，ボリコナゾールが投与された。しかしながら，寄生虫／真菌検査の結果は陰性であった。投与 57 日目，胸部，腹部及び骨盤のスキャン検査の結果，異常は認められなかった。投与 62 日目，被験者は退院した。しかしながら，翌日，被験者は 38.2°C の発熱を発現し，シュードモナス性敗血症のにより再入院した。同日，被験者は白血球数減少を併発した。ベネトクラクスの投与は白血球数減少により中断され，最終的には，シュードモナス性敗血症を理由に中止された。最終投与日は投与 61 日目であった。治験担当医師によると，ベネトクラクスの投与中止によりアザシチジンの投与も中止された。アザシチジンの最終投与日は投与 39 日目であった。投与 63 日目（最終投与後 2 日目）の血液培養検査では，再度，緑膿菌が検出され，臨床検査では，CRP は 259 mg/L（基準範囲：0-5 mg/L）に増加した。投与 69 日目（最終投与後 8 日目）の血液培養検査結果は陰性であった。投与 70 日目（最終投与後 9 日目），胸部，腹部及び骨盤のスキャン検査の結果，サテライトリンパ節膨脹を伴う直腸病変及び肛門潰瘍が認められた。治験担当医師によると，直腸潰瘍が感染症の原因と考えられた。投与 73 日目（最終投与後 12 日目）の便培養の再検査結果は陰性であった。投与 76 日目（最終投与後 15 日目），発熱の処置としてコルチコステロイドの投与が開始された。治験担当医師によると，入院中の米国東海岸がん臨床試験グループ（ECOG）のスコアは 4，錯乱状態は急速に悪化した。投与 82 日目（最終投与後 21 日目），シュードモナス性敗血症の事象は悪化した。同日，気管支閉塞が発現し，被験者は意識喪失した。処置として，hyoscine 及びミダゾラムを投与された。投与 82 日目（最終投与後 21 日目），被験者はシュードモナス性敗血症により死亡した。

治験担当医師は 1 件目のシュードモナス性敗血症について，ベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連あり」と判断した。治験依頼者は本事象について，ベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連なし」，本事象は，AML に続発する好中球減少症を発現したことにより緑膿菌で発熱したものと判断した。

治験担当医師は 2 件目のシュードモナス性敗血症について，ベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連あり」と判断した。治験依頼者は本事象について，ベネトクラクス及

びアザシチジンとの因果関係は「関連なし」，被験者はシュードモナス性敗血症により死亡したと判断した。

被験者番号 43703（83588）

	有害事象名（基本語）	Seriousness
Event 1	発熱性好中球減少症	Serious（Hospitalization）
Event 2	肺ノカルジア症	Serious（Hospitalization）
Event 3	無力症	Serious（Hospitalization）
Event 4	突然死	Serious（Death）

本被験者は 6[redacted] 歳の女性で，20[redacted] 年に急性骨髄性白血病（以下「AML」），非特異型と診断された。関連のある既往歴は，低カルシウム血症，継続していたグレード 4 の好中球減少症，グレード 4 の血小板減少症，及び処置として濃厚赤血球輸血が行われたグレード 3 の貧血であった。有害事象として，肺ノカルジア症，発熱性好中球減少症，無力症及び突然死であった。本被験者に対して予定されていた治療はベネトクラクスの連日経口投与で，開始用量 100 mg から 200 mg に連日漸増投与し，想定最終用量は 1 日 400 mg であった。また，各 28 日サイクルの投与 1 日目から 7 日目にアザシチジン 75 mg/m^2 の皮下投与又は静脈内投与を予定していた。

Event 1 の臨床経過：

投与 2 日目，治験実施計画書で定められた試験開始のための入院中に，被験者は発熱を発現，入院が延長され，最終的に発熱性好中球減少症と診断された。体温は 38°C から 38.9°C の範囲であり，好中球減少症及び貧血を伴った。臨床検査の結果，白血球数 0.7 × 10^9/L（基準範囲：4.5-11 × 10^9/L），白血球減少症の併発も報告された。投与 7 日目，胸部コンピュータ断層撮影（CT）により，アスペルギルス症は認められず，血液及び尿培養検査の結果は陰性であった。処置としてペグフィルグラスチム（投与 8 日目に 1 回），抗生物質及び paracetamol が投与された。投与 9 日目，被験者は退院し，発熱性好中球減少症の転帰は回復と考えられた。ベネトクラクス及びアザシチジンの投与は中断なく継続された。

治験担当医師は発熱性好中球減少症について，ベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連なし」，AML と関連があると判断した。治験依頼者はベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連なし」，原疾患の AML の続発症であると判断した。

Event 2 の臨床経過：

投与 26 日目，被験者は発熱を発現した。体温は 39.3°C であった。被験者は肺ノカルジア症のために入院した。投与 28 日目，胸部 X 線検査（以下「CXR」）では疾患進行は認められなかった。血液培養検査及び血清検査ではアスペルギルス菌は検出されなかった。肺ノカルジア症により，ベネトクラクス及びアザシチジンの投与は中断された。アザシチジンの最終投与は投与 7 日目，ベネトクラクスの最終投与は投与 28 日目であった。投与 33 日目，胸部 CT 検査の結果，アスペルギルス症を示す右肺上部の肺炎を認めた。投与 36 日目，気管支肺胞洗浄液培養検査の

結果，ノカルジア菌が検出され，ニューモシスチス・イロベチイ，サイトメガロウイルス，ヘルペスウイルス，アデノウィルス及び呼吸器系ウイルスは検出されなかった。血清再検査でアスペルギルス菌は検出されなかった。処置として，抗生物質，抗真菌薬及び paracetamol を投与した。同日，被験者は栄養障害及び低アルブミン血症を併発した。投与 37 日目及び 38 日目，血液培養の再検査は陰性であった。投与 42 日目，血液培養検査の結果は陰性のままであった。投与 43 日目，栄養障害及び低アルブミン血症の処置として，グルコース，非経口栄養液，ビタミン及び電解質のサプリメントの栄養剤の投与を開始した。さらに，フィルグラスチムの投与も開始し，投与 58 日目まで毎日継続した。投与 45 日目，胸部 CT 検査の結果，前回の検査時と比較して，右肺上部の肺炎が増大していることが示された。投与 49 日目，被験者は低ナトリウム血症を併発し，処置として薬剤（薬剤名の記載なし）を投与した。投与 51 日目 CXR の結果，右肺上葉の気管傍に陰影が認められた。ベネトクラクス及びアザシチジンの投与は，投与 57 日目に再開された。投与 61 日目，CXR で，右肺上葉の陰影の増大が認められた。同日も血液培養検査及び血清検査ではアスペルギルス菌は検出されなかった。投与 64 日目，胸部 CT 再検査で，右肺上葉の肺実質のコンソリデーションの増大及び右胸に中等量の胸水が認められた。投与 64 日目，継続中の好中球減少症の処置として pegfilgrastim が投与された。投与 73 日目，CXR で右上肺葉の陰影のわずかな縮小が示された。投与 73 日目，被験者は退院し，肺ノカルジア症の処置として抗生物質投与，栄養障害の処置として栄養補助ドリンクを継続していた。肺ノカルジア症の転帰は回復と判断され，併発事象である白血球減少症，栄養障害，低アルブミン血症及び低ナトリウム血症の転帰は未回復と判断された。肺ノカルジア症の再発はなかった。

治験担当医師は肺ノカルジア症について，ベネトクラクス及びアザシチジンの投与との因果関係は「関連あり」と判断した。治験担当医師は肺ノカルジア症について，ベネトクラクス及びアザシチジンの投与との因果関係は「関連なし」，その原因は原疾患の AML 及び真菌感染のリスク増大の要因となる好中球減少症の継続であると判断した。

Event 3 及び 4 の臨床経過：

投与 113 日目，被験者は貧血に関連する無力症により入院した。被験者は，蒼白及び息切れなどを伴う貧血の症状を発現した。臨床検査の結果は，ヘモグロビン 72 g/L（基準範囲：117-161 g/L），ナトリウム 121 mmol/L（基準範囲：137-145 mmol/L）であった。処置として，2 単位の濃厚赤血球輸血が行われた。翌日，頻脈を発現した。脈拍は 150 bpm，息切れを伴っていた。頻脈の併発が報告された。投与 115 日目，心エコー検査結果は正常であり，併発した頻脈の転帰は回復と判断された。脈拍は 71 bpm であった。治験担当医師によると，息切れを伴った頻脈の事象はおそらく継続中の貧血と関連があると考えられた。併発した低ナトリウム血症の処置として輸液の静脈内投与，継続中の好中球減少症の処置として pegfilgrastim（投与 113 日後に 1 回）の投与が行われた。投与 115 日，被験者は退院し，無力症の転帰は回復と判断された。併発事象の白血球数減少，栄養障害，低アルブミン血症及び低ナトリウム血症は未回復であった。ベネトクラクスの投与は中断されることなく継続された。発現時はアザシチジンの規定投与日ではなかったため，投与変更はなかった。投与 118 日目（最終投与後 1 日目），被験者は突然死を発現した。その前週，被験者は，重度の無力症及び頻脈を伴う呼吸困難の進行を発現して

いた。併発事象である白血球数減少，栄養障害，低アルブミン血症及び低ナトリウム血症は未回復であった。同日，被験者は自宅にいる時に昏睡を発現した。緊急隊員が呼ばれ，蘇生処置の介入が実施された。しかしながら，蘇生処置の効果はなく，被験者の死亡が宣告された。被験者は昏睡の発現から 2 時間以内に死亡した。詳細は提示されていない。

治験担当医師は無力症について，ベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連あり」と判断した。治験依頼者は無力症について，ベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連なし」，原疾患の AML による貧血の続発症であると判断した。

治験担当医師は突然死について，ベネトクラクスの投与との因果関係は「関連あり」，アザシチジンとの因果関係は「関連なし」と判断した。治験依頼者は突然死について，ベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連なし」，その原因は，呼吸困難及び無力症の進行を伴う AML による好中球減少症の継続であり，それによる感染症／敗血症の疑いが強いと判断した。

被験者番号 43905（83588）

	有害事象名（基本語）	Seriousness
Event 1	粘膜の炎症	Serious（Hospitalization）
Event 2	口腔ヘルペス	Non-serious（None）
Event 3	多臓器機能不全症候群	Serious（Hospitalization, Medically significant, Life-threatening）
	疾患進行	Death

本被験者は 7[redacted] 歳の男性で（人種の提示なし），20[redacted] 年に治療に関連する急性骨髄性白血病（以下「AML」）と診断された。関連のある癌既往歴は，未分化型胃癌（20[redacted] 年，カルボプラチン及びエトポシドを含む化学療法レジメンにより治療）であった。関連のある既往歴は，グレード 3 の貧血とその処置としての濃厚赤血球輸血，グレード 4 の好中球減少症，グレード 3 の白血球減少症，グレード 2 のリンパ球減少症，及びグレード 1 の血小板減少症であった。被験者は元喫煙者（40 年間，喫煙量の報告なし）であり，飲酒者（2 単位／日未満）であり，過去に未回復のグレード 4 の血小板減少症を発現していた。本被験者は有害事象として粘膜の炎症，口腔ヘルペス，及び多臓器機能不全症候群を発現し，疾患進行により死亡した。本被験者に対して予定された治療はベネトクラクスの連日経口投与で，開始用量 100 mg から 200 mg に連日漸増投与し，想定最終用量は 1 日 400 mg であった。また，28 日サイクルの 1 日目から 7 日目にアザシチジンの 75 mg/m^2 を皮下投与又は静脈内投与した。

Event 1 及び 2 の臨床経過：

投与 18 日目，抗菌薬の予防投与が開始された。投与 24 日目，被験者は 38.2°C の発熱を呈して受診し，粘膜の炎症及び継続中の血小板減少症により入院した。血小板減少症が継続中であることを示す臨床検査の結果は，ヘモグロビンが 71 g/dL（基準範囲：絶対好中球数が 130–

180 g/L），血小板数が 23×10^9/L（基準範囲：150–400 × 10^9/L）及び白血球数が 0.4×10^9/L（基準範囲：4–10 × 10^9/L）であった。治験責任医師による診察所見は，貧血の徴候を除き正常であった。その後 7 日間にわたり 4 単位の濃厚赤血球及び 2 単位の血小板が投与された。投与 28 日目，セフロキシムの予防投与が中止された。ベネトクラクスの投与は中断なく継続された。発現時はアザシチジンの規定投与日ではなかったため，投与変更はされなかった。投与 28 日目，アザシチジンの投与は予定どおり再開された。投与 30 日目，口腔ヘルペスの発現が報告された。処置として，抗生物質，抗真菌剤，鎮痛薬，洗口液及び抗ウイルス薬が追加投与された。中程度のシトクロム P450（以下「CYP」）3A 阻害剤であるフルコナゾールの併用中（投与 39 日目まで投与継続），ベネトクラクスの減量は行われなかった。投与 33 日目，粘膜炎の転帰は回復と判断され，被験者は退院した。血小板減少症及び口腔ヘルペスの転帰は未回復と判断された。

治験責任医師は粘膜炎について，ベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連あり」と判断した。治験依頼者は粘膜炎について，ベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連なし」，本事象は原疾患の治療抵抗性 AML からの好中球減少症に続発した可能性があると判断した。

治験責任医師は口腔ヘルペスについて，ベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連なし」と判断した。

Event 3 及び疾患進行の臨床経過：

多臓器機能不全症候群を発現する前，治験実施計画書で血小板減少症及び好中球減少症の病歴に基づき 1 サイクルのベネトクラクス投与期間を 28 日未満に短縮することが許容されているため，投与 89 日目から 1 サイクルの投与期間を 21 日間に短縮してベネトクラクスを投与した。投与 125 日目，効果判定で血球数回復が不完全な完全寛解と判定された。投与 149 日目，さらに輸血（血液製剤の詳細の報告なし）が実施された。入院前日の投与 150 日目，被験者は気分がすぐれず，多臓器機能不全症候群の発現が報告された。投与 151 日目（最終投与後 1 日目），被験者の状態が悪化したため，発熱（体温の提示なし）を呈して来院した。被験者は，代謝性アシドーシス及び乳酸アシドーシスを伴う全般的な精神状態変化呈して入院した。ベネトクラクスの投与は多臓器機能不全症候群の発現を理由に中断され，治験薬の投与はその後再開されなかった。ベネトクラクス及びアザシチジンの投与は，疾患進行を理由に治験実施計画書に従い中止された。最終投与日は，アザシチジンが投与 141 日目であり，ベネトクラクスが投与 150 日目であった。敗血症が疑われたが，投与 151 日目（最終投与後 1 日目）以降に得られた培養検査の結果はすべて陰性であった。末梢血中の芽球数は 0.04×10^9/L（基準範囲の報告なし）であった。処置として，被験者に抗生物質及びノルアドレナリンが投与された。投与 151 日目（最終投与後 1 日目），機械的換気を開始した結果，呼吸が改善した。投与 152 日目（最終投与後 2 日目），血液透析が実施された。投与 153 日目（最終投与後 3 日目），肝細胞融解が発現した。投与 155 日目（最終投与後 5 日目），骨髄穿刺の結果，疾患進行が認められた。多臓器機能不全症候群に対するすべての治療薬の投与が中止され，被験者は鎮静下に置かれた。投与 162 日目（最終投与後 12 日目），疾患進行により被験者は死亡した。

治験責任医師は多臓器機能不全症候群について，ベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連あり」と判断した。治験依頼者は多臓器機能不全症候群について，ベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連なし」，その原因は疾患進行の可能性が高いと判断した。

被験者番号 55901（84581）

	有害事象名（基本語）	Seriousness
Event 1	発熱性好中球減少症	Serious（Hospitalization，Life-threatening）
Event 2	多臓器機能不全症候群	Serious（Hospitalization，Life-threatening，Death）

本被験者は 7[redacted] 歳の白人女性で，20[redacted] 年に骨髄異形成症候群及び 20[redacted] 年に治療に関連した骨髄性腫瘍（以下「t-AML」）と診断された。前治療として，レナリドミドを含む 1 レジメンの化学療法が実施された。関連のある既往歴は，S 字結腸切除及び保護的回腸瘻造設，脂肪肝，間欠性嘔吐，悪心，グレード 2 の熱性感染症，グレード 3 の貧血（濃厚赤血球輸血で治療），グレード 4 の血小板減少症（血小板輸血で治療），並びにグレード 4 の好中球減少症であった。元喫煙者（箱／日及び喫煙年数の提示なし），元飲酒者（2 単位／日未満）であった。以前に嘔吐，及び継続している事象として下痢，真菌感染，浮動性めまいがあった。本被験者は有害事象として，発熱性好中球減少症及び多臓器機能不全症候群を発現し，多臓器機能不全症候群の転帰は死亡であった。本被験者に対して予定された治療はベネトクラクスの連日経口投与で，開始用量 100 mg から 200 mg に連日漸増投与し，想定最終用量は 1 日 400 mg であった。また，28 日サイクルの 1 日目から 7 日目にアザシチジンの 75 mg/m^2 を皮下投与又は静脈内投与した。

Event 1 及び 2 の臨床経過：

投与 38 日目，事象発現前に，抗真菌薬の予防投与が開始され，治験期間中継続した。投与 48 日目，被験者は発熱性好中球減少症により入院した。全身状態悪化，発熱，浮動性めまい，悪心，下痢，及び嘔吐の症状が認められた。体温は 38.5°C であった。胸部コンピュータ断層撮影スキャンでは何ら浸潤は認められず，心代償不全も認められなかった。心電図検査で 103 bpm の洞性頻脈が認められた。臨床検査結果は C 反応性タンパク 91.04 mg/L（基準範囲：< 5 mg/L）であった。処置として，被験者に抗生物質及び制吐薬が投与された。投与 49 日目，2 単位の濃厚赤血球輸血及び 2 単位の血小板輸血が実施された。抗生物質療法の甲斐無く，発熱は続き（体温の提示なし），被験者は真菌感染を併発し（発現日の提示なし），処置として抗真菌薬が投与された。サイトメガロウイルス DNA 検査の結果は陰性であった。ベネトクラクス及びアザシチジンの投与は，発熱性好中球減少症を理由に中止された。最終投与日は，アザシチジンが投与 38 日目であり，ベネトクラクスが投与 52 日目であった。投与 56 日目（最終投与後 4 日目），被験者は胸水を併発し，胸水に対する処置として抗利尿薬が投与された。発熱性好中球減少症の転帰は未回復と判断された。臨床検査結果は C 反応性タンパクが 165 mg/L（基準範

囲：<5 mg/L）であった。投与 58 日目（最終投与後 6 日目），被験者は多臓器機能不全症候群を発現し，転帰は死亡であった。

治験責任医師は発熱性好中球減少症について，ベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連なし」，その原因は好中球減少症であると判断した。治験依頼者は発熱性好中球減少症について，ベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連なし」，その原因は原疾患である AML に起因する既存の顕著な好中球減少症で感染症リスクがあるためと判断した。

治験責任医師は多臓器機能不全症候群について，ベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連なし」，その原因は好中球減少症であると判断した。治験依頼者は多臓器機能不全症候群について，ベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連なし」，その原因は治療抵抗性 AML であると判断した。

被験者番号 60701（35916）

	有害事象名（基本語）	Seriousness
Event 1	発熱	Serious（Hospitalization）
Event 2	関節痛	Serious（Hospitalization）
Event 3	発熱	Serious（Life-threatening, Hospitalization）
	疾患進行	Death

本被験者は 6[redacted] 歳の白人男性で，20[redacted] 年に骨髄異形成関連変化を伴う急性骨髄性白血病（以下「AML」）と診断された。関連のある既往歴は，グレード 1 の血小板減少症，グレード 3 の貧血，発熱，及びカンピロバクター下痢症であった。被験者は有害事象として関節痛 1 件及び発熱 2 件を発現し，疾患進行により死亡した。本被験者に対して予定された治療はベネトクラクスの連日経口投与で，開始用量 100 mg から 200 mg に連日漸増投与し，想定最終用量は 1 日 400 mg であった。また，28 日サイクルの 1 日目から 7 日目にアザシチジンの 75 mg/m^2 を皮下投与又は静脈内投与した。

Event 1 の臨床経過：

発熱を発現する前，投与 2 日前に，治験実施計画書に従い治験薬の投与を開始するために被験者は入院した。被験者は入院時に 38°C の発熱があり，入院期間中に断続的に発熱したが，身体所見に懸念はなかった。処置として，抗生物質及び paracetamol が投与された。投与 1 日前，血液及び尿培養検査の結果は陰性であり，便培養検査の結果はカンピロバクター陽性であった。抗ウイルス薬の予防投与が開始され，治験薬投与期間を通して継続された。投与 1 日前，胸部 X 線検査で下葉に軽微な線状変化が認められたが，特に感染を確定するものではなかった。投与 3 日目，被験者は悪心及び水分過負荷を併発した。悪心に対する処置としてメトクロプラミドが投与され，水分過負荷に対する処置としてフロセミドが投与された。投与 4 日目，被験者は発熱し（39.1°C），処置として抗生物質及び paracetamol の投与が継続された。投与 5 日目，胸部 X 線検査で新たな両側性の間質肥厚が認められたが，限局性のコンソリデーション又は胸水はな

く，非特異的な水分過負荷が示唆された。同日，6 時間後に再実施した胸部 X 線検査で，両側性の間質肥厚に中程度の改善が認められた。投与 6 日目，発熱の転帰は回復と判断された。発熱を観察するために，入院が一晩延長された。投与 8 日目，被験者は退院し，悪心及び水分過負荷の転帰は回復と判断された。ベネトクラクス及びアザシチジンの投与は中断されることなく継続された。

治験責任医師は発熱について，ベネトクラクス又はアザシチジンとの因果関係は「関連なし」，その原因は原疾患に関連する発熱又は正確な原因が不明の感染であると判断した。治験依頼者は発熱について，ベネトクラクス又はアザシチジンとの因果関係は「関連なし」，その原因は治験薬投与前の発熱であると判断した。

Event 2，3 及び疾患進行の臨床経過：

関節痛及び 2 件目の発熱を発現する前，投与 25 日目に被験者は好中球減少症を発現したが，処置は行われなかった。投与 39 日目，血小板数減少が悪化し，血小板輸血が行われた。血小板数減少及び好中球減少症の転帰はそれぞれ投与 79 日目及び投与 101 日目に回復と判断された。アザシチジンの投与は疾患進行を理由に中止され，最終投与日は投与 129 日目であった。投与 131 日目，被験者は関節痛（左側股関節領域の疼痛）を発現した。投与 133 日目，処置として鎮痛薬が投与された。投与 135 日目，左鼠径部の超音波検査でヘルニア，股関節滲出液又は疼痛の明確な原因は認められなかった。腹部及び骨盤部のコンピュータ断層撮影で，横行結腸近位部に蠕動の領域又は真の狭窄病変が認められた。さらに原因を究明するため結腸内視鏡検査が必要であると判断された。また，第 4 腰椎右側の硬化性病巣及び左腸骨の変化が認められ，パジェット病の可能性が示唆された。投与 140 日目，左側股関節領域の疼痛の悪化及び発熱により被験者は入院した。同日，被験者は体液貯留を併発した。被験者は戦慄，寝汗，38.6°C の発熱，著しい左腹部／股関節痛，硬直及び疲労を呈した。処置として，被験者に鎮痛薬，paracetamol 及びフルセミドが投与された。同日，37.7°C の体温が記録された。投与 141 日目，全身スキャンで股関節に異常は認められなかった。股関節の X 線検査で骨折，変形性関節症，変形性疾患又は疑わしい骨病変は認められなかった。同日，抗菌薬の予防投与が開始された。翌日，陽電子放出断層撮影（以下「PET」）検査で，長骨幹中央への骨髄腔拡大を伴う散在性の狭い代謝亢進が認められた。また，下肺野の胸水も認められ，結腸はガスで膨張していた。治験責任医師は，一次鑑別診断を原疾患の再発と結論付けた。胸部 X 線検査では，左中肺野から下肺野に感染性変化が認められた。腹部 X 線検査で，著しい大小の腸管拡張が認められたが，腹腔内遊離ガスは認められなかった。体温は 39.5°C であった。投与 143 日目，効果判定で形態学的再発と判定された。投与 144 日目，被験者は尿閉を併発し，処置としてカテーテルが 5 日間留置されたが，発現の同日に尿閉の転帰は回復と判断された。投与 147 日目，抗菌薬の予防投与が中止された。投与 150 日目，臨床検査の結果は，好中球数が 0.9×10^9/L（基準範囲：2.0–8.0×10^9/L），白血球数が 1.8×10^9/L（基準範囲：4.0–11.0×10^9/L），血小板数が 16×10^9/L（基準範囲：150–400×10^9/L）であった。血小板数減少の悪化が報告された。ベネトクラクスの投与は疾患進行を理由に中止され，最終投与日は投与 150 日目であった。投与 151 日目（最終投与後 1 日目），末梢血中の芽球数は 0.12×10^9/L（基準範囲の報告なし）であった。投与 152 日目

（最終投与後 2 日目），被験者は譫妄，目撃者のいない転倒，及び全身性疼痛を併発した。股関節痛に対する処置としてフェンタニルが投与され，併発した全身性疼痛及び譫妄に対する処置としてモルヒネ，ハロペリドール，ミダゾラム及びロラゼパムが投与された。また，入院中に血小板 3 単位及び濃厚赤血球輸血 7 単位が投与された。投与 154 日目（最終投与後 4 日目），疾患進行により被験者は死亡した。

治験責任医師は関節痛について，ベネトクラクス又はアザシチジンとの因果関係は「関連なし」，その原因は PET 検査及び骨髄から確認された疾患進行であると判断した。治験依頼者は関節痛について，ベネトクラクス又はアザシチジンとの因果関係は「関連なし」，本事象は原疾患に続発したものであると判断した。

治験責任医師は 2 件目の発熱について，ベネトクラクスとの因果関係は「関連なし」，アザシチジンとの因果関係は「関連あり」と判断した。治験依頼者は 2 件目の発熱について，ベネトクラクス又はアザシチジンとの因果関係は「関連なし」，その原因は被験者が免役抑制を有していたためと判断した。

被験者番号 65915（53332）

	有害事象名（基本語）	Seriousness
Event 1	肺炎	Serious（Hospitalization）
Event 2	腸球菌性菌血症	Non-serious（None）
	疾患進行	Death

本被験者は 8[redacted] 歳の白人女性で，20[redacted] 年に骨髄異形成関連変化を伴う急性骨髄性白血病（以下「AML」）と診断された。関連のある既往歴は，グレード 1 の貧血，グレード 3 の好中球減少症，及び胸部感染であった。継続している事象として，グレード 3 の貧血（濃厚赤血球輸血により治療）及びグレード 4 の好中球減少症があった。本被験者は有害事象として肺炎及び腸球菌性菌血症を発現し，疾患進行により死亡した。本被験者に対して予定された治療はベネトクラクスの連日経口投与で，開始用量 100 mg から 200 mg に連日漸増投与し，想定最終用量は 1 日 400 mg であった。また，28 日サイクルの 1 日目から 7 日目にアザシチジンの 75 mg/m^2 を皮下投与又は静脈内投与した。

Event 1，2 及び疾患進行の臨床経過：

肺炎を発現する前，被験者に抗ウイルス薬及び抗真菌薬の予防投与が開始され，治験薬投与期間中継続された。抗真菌薬予防投与として強力な CYP3A 阻害薬（ポサコナゾール）を併用するため，投与 8 日目にベネトクラクスの用量が 50 mg に減量された。投与 27 日目，効果判定で治療抵抗と判定された。投与 47 日目，被験者は終夜の息切れ及び発熱を訴えて来院し，肺炎により入院した。入院時，被験者の体温は 37.6°C，心拍数は 80 bpm，血圧は 120/80 mmHg，酸素飽和度は室内空気下で 94%，呼吸数は 14 回／分であった。診察時，過剰心音を認めたが心雑音はなく，頚静脈圧は 2 cm で，右肺底部に断続性ラ音，両肺の呼吸音低下を認め，腹部は柔らか

く圧痛を認めず，ふくらはぎは柔らかく圧痛を認めず，浮腫や低酸素症を認めなかった。胸部 X 線検査で心陰影の拡大を認め，限局性のコンソリデーションを認めず，右肺に新たな少量の胸水を認めた。肺炎球菌尿中抗原検査の結果は陰性であった。処置として，被験者にピペラシリン／タゾバクタム配合剤が投与された。投与 48 日目，血液検体を用いたリボ核酸ポリメラーゼ連鎖反応法による RS ウイルス，並びにインフルエンザ A 型ウイルス及びインフルエンザ B 型ウイルスは陰性であった。また，尿沈渣検査及び培養検査の結果は陰性であった。投与 49 日目，血液培養検査の結果は，VanB 型 *Enterococcus faecium*（バンコマイシン耐性腸球菌）が陽性で，被験者は腸球菌性菌血症を発現した。腸球菌性菌血症に対する特定の治療介入は，報告されなかった。ベネトクラクス及びアザシチジンの投与は，緩和ケアを受けるための被験者の同意撤回を理由に中止された。最終投与日は，アザシチジンが投与 42 日目であり，ベネトクラクスが投与 61 日目であった。投与 73 日目（最終投与後 12 日目），被験者は病勢進行により死亡した。その他の情報は提供されなかった。

治験責任医師は肺炎について，ベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連なし」，その原因は原疾患及び好中球減少症であると判断した。

治験依頼者は肺炎について，ベネトクラクス及びアザシチジンとの因果関係は「関連なし」，その原因は原疾患及び好中球減少症のリスクによるものであると判断した。

治験責任医師は腸球菌性菌血症について，ベネトクラクス及びデシタビンとの因果関係は「関連なし」と判断した。

被験者番号 65916（53332）

	有害事象名（基本語）	Seriousness
	疾患進行	Death

本被験者は 7[redacted] 歳の白人女性で，20[redacted] 年に急性赤白血病と診断された。関連のある既往歴は，グレード 2 の貧血，グレード 3 の好中球減少症，グレード 4 の血小板減少症，グレード 2 の白血球数増加（ヒドロキシカルバミドにより治療），喘息及び高血圧であった。先行する回復した有害事象として，発熱（原因不明），下痢，心拍数不整及び動悸，先行する継続中の有害事象として，グレード 3 の貧血（濃厚赤血球輸血を要する），クロストリジウム検査陽性及び倦怠感の発現があった。本被験者は疾患進行により死亡した。本被験者に対して予定された治療はベネトクラクスの連日経口投与で，開始用量 100 mg から 200 mg に連日漸増投与し，想定最終用量は 1 日 400 mg であった。また，28 日サイクルの 1 日目から 7 日目にアザシチジンの 75 mg/m^2 を皮下投与又は静脈内投与した。

<u>疾患進行の臨床経過：</u>

疾患進行に至る前に，被験者は抗真菌薬及び抗ウイルス薬（治験薬投与期間を通して継続），並びに抗菌薬（投与 26 日目まで継続）の予防投与を開始した。投与 7 日目，アザシチジンの投与は治験責任医師の判断又は依頼により中止された。投与 13 日目，抗真菌薬の予防投与として，

強力な CYP3A 阻害薬（ポサコナゾール）を併用するため，ベネトクラクスは 50 mg へ減量された。投与 26 日目，効果判定で治療抵抗と判定された。投与 27 日目，ベネトクラクスの投与はその他 – サイクル終了の理由により中止された。投与 28 日目（最終投与後 1 日目），末梢血中の芽球数は 0.0×10^9/L（基準範囲：報告なし）であった。投与 35 日目（最終投与後 8 日目），被験者は全身の不調感（倦怠感）を報告した。全身の不調感（倦怠感）は処置が行われず，継続していた。投与 54 日目（最終投与後 27 日目），被験者は疾患進行により死亡した。その他の情報は提供されなかった。