

## M14-387 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 1/2 Study of Venetoclax in Combination with Low-Dose Cytarabine in Treatment-Naïve Subjects with Acute Myelogenous Leukemia Who Are ≥ 60 Years of Age and Who Are Not Eligible for Standard Anthracycline-Based Induction Therapy	
施設数 / 実施国名： オーストラリア, ドイツ, イタリア及び米国の 9 施設	
治験調整医師： ██████████, MBBS	
公表文献（参考資料）：6 報	
治験期間： 治験開始日：2014 年 12 月 █████ 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：I/II
<p>目的：</p> <p><b>主要目的：</b>第 I 相パートの主要目的は、併存疾患やその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、ベネトクラクスを低用量シタラビン（以下「LDAC」）と併用投与したときの安全性プロファイル及び薬物動態を評価し、投与スケジュール、最大耐量（以下「MTD」）及び第 II 相パートの推奨用量（以下「RPTD」）を検討することであった。</p> <p>初期第 II 相パートの主要目的は、奏効率（以下「ORR」）を含む有効性を予備的に評価し、ベネトクラクスを RPTD で併用投与した際の毒性を明らかにすることであった。</p> <p>第 II 相コホート C の主要目的は、医学的に適応となる支持療法（シトクロム P450 [以下「CYP」] 3A を強力に阻害する薬剤など）の追加投与が認められている患者での ORR を評価することであった。</p> <p><b>副次目的：</b>初期第 II 相パート及び第 II 相コホート C の副次目的は、白血病に対する反応（完全寛解 [以下「CR」]、血球数回復が不完全な CR [以下「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」] を示した被験者の割合）、寛解持続期間及び全生存期間（以下「OS」）を評価することであった。</p> <p><b>探索的目的：</b>第 I 相パート及び第 II 相パートの探索的目的は、AML に対するベネトクラクスの今後の臨床試験での臨床転帰のサロゲート又は予測因子となる可能性のあるバイオマーカーを見出すことであった。</p>	
<p>治験方法：</p> <p>本試験は、年齢、併存疾患又はその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 LDAC と併用投与したときの薬物動態、安全性及び予備的な有効性を評価するための第 I/II 相、非無作為化、多施設共同臨床試験であった。</p> <p>本試験は 3 つのパート（第 I 相パート、初期第 II 相パート、第 II 相コホート C）から構成された。いずれのパート及びコホートでも、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。また、併用薬である LDAC は各サイクルの 1 日目から 10 日目にかけて皮下投与した。</p>	

第I相パート（用量漸増パート）は、MTDを明確にし、かつRPTDを支持するデータを取得することを目的に、標準的な3+3デザインを使用して、ベネトクラクスをLDACと併用投与したときの安全性及び薬物動態プロファイルを評価した。ベネトクラクスの規定用量は、用量レベル1では600 mg、用量レベル2では800 mgとした。初期第II相パートでは、ベネトクラクスとLDACの併用療法の開発を進める意義を確認するために、RPTDに十分な有効性があり、忍容可能な毒性であるかを評価した。ベネトクラクスの規定用量は600 mgとした。第II相コホートCでは、医学的に適応となる支持療法（CYP3Aを強力に阻害する薬剤など）の追加投与が認められている患者を組み入れてORRを評価した。ベネトクラクスの規定用量は600 mgとした。

なお、それぞれのパート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ために約1週間の増量期（連日増量）を設定した。

被験者数（計画時と解析時）：

第I相パート：計画時は約42名、18名が組み入れられた。

初期第II相パート：計画時は約50名、53名が組み入れられた。

第II相コホートC：計画時は約20名、23名が組み入れられた（23名中21名に治験薬が投与された）。

診断と主要な組入れ基準：

#### 主な選択基準

投与開始前21日以内に以下の基準を満たす患者を本試験に組み入れることとした：

- 60歳以上の患者
- 推測される余命が12週間以上の患者
- 組織学的にAMLと確認され、併存疾患又は他の要因により標準的なシタラビン+アントラサイクリン寛解導入レジメンによる治療の適応とならない患者
- AML治療歴のない患者（ヒドロキシカルバミドでの治療を除く。ただし、ヒドロキシカルバミドの投与は本試験の初回サイクルのみとした）  
注意：患者は、骨髄異形成症候群に対する治療は受けていても良い。
- Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) の Performance Status (PS) が以下の患者：
  - ・ 75歳以上の患者では0-2
  - ・ 60歳以上74歳以下の患者では0-3

#### 主な除外基準

投与開始前21日以内に以下の基準のいずれかに該当した患者は本試験に組み入れないこととした：

- 既往の骨髄疾患に対してシタラビンによる治療を受けた患者
- 急性前骨髄球性白血病の患者
- AMLに関連する活動性の中枢神経系浸潤を有する患者
- 試験組入れ後12週間以内に骨髄又は幹細胞移植が予定されている患者

被験薬、用量、投与方法及びバッチ番号：

本試験のいずれのパート及びコホートでも、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。併用薬であるLDAC（20 mg/m<sup>2</sup>）は各サイクルの投与1日目から10日目にかけて皮下投与した。なお、ベネトクラクスの投与は、第II相コホートCでは投与1日目から、その他のパートでは投与2日目から開始した。

各パート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。

#### 第I相パート（用量漸増パート）

用量レベル1：ベネトクラクスを50 mgから600 mg（投与6日目）まで連日増量し、規定用量は600 mg

用量レベル2：ベネトクラクスを100 mgから800 mg（投与6日目）まで連日増量し、規定用量は800 mg

第II相パート

初期第II相パート

ベネトクラクスを 50 mg から 600 mg (投与 6 日目) まで連日増量し, 規定用量は 600 mg

第II相コホート C

ベネトクラクスを 100 mg から 600 mg (投与 4 日目) まで連日増量し, 規定用量は 600 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	████████, ██████████ ████████
ベネトクラクス	50 mg 錠	経口	アッヴィ社	████████
ベネトクラクス	100 mg 錠	経口	アッヴィ社	████████, ██████████ ████████, ██████████ ████████
シタラビン	20 mg/mL 注射剤	皮下	ホスピーラ社	████████, ██████████ ████████, ██████████ ████████, ██████████ ████████, ██████████ ████████, ██████████ ████████, ██████████

投与期間:

副作用に対して忍容性があり, 疾患がコントロールされている被験者は, 最終被験者の組入れ日から最長 2 年間, 又は中止基準に該当するまでベネトクラクス及びシタラビンによる投与を継続することとした。2 年間経過後も, 治験薬によるベネフィットが継続している可能性のある被験者に対しては, アッヴィ社と治験責任医師はベネトクラクスの継続投与を選択肢として検討する。

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, 以下の有効性評価項目 (エンドポイント) を評価した: 白血病に対する効果 (国際研究班 [以下「IWG」] が作成した AML 効果判定規準 [CR, CRi, PR, MLFS, 治療抵抗 (以下「RD」) 及び進行 (以下「PD」)] に基づく), 寛解持続期間及び OS。IWG の AML 効果判定規準を用いた効果判定に加えて, 各被験者の血液学的寛解 (輸血非依存) 及び部分的血液学的回復を伴う完全寛解 (以下「CRh」) を評価した。輸血非依存は, 投与期間中の連続する 8 週間に赤血球又は血小板が一度も輸血されない状態と定義した。寛解持続期間は, いずれかの効果判定基準で最初に合致した時点から再発又は PD が確認されるまでの期間とした。

評価基準を以下に示した:

- CR: 末梢血好中球数が  $10^3/\mu\text{L}$  以上, 血小板数が  $10^5/\mu\text{L}$  以上, 赤血球輸血非依存及び骨髓中の芽球割合が 5%未満
- CRi: 白血病細胞の形態学的根拠の消失 (芽球割合が 5%未満), 及び血小板数が  $10^5/\mu\text{L}$  未満又は末梢血好中球数が  $10^3/\mu\text{L}$  未満

- 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
- MLFS：骨髄の穿刺液中又はコア試料中の芽球割合が 5%未満
- RD：CR, CRi, PR を達成できず、血液検査又は骨髄検査にて白血病の持続が認められ、初回治療サイクル完了後 7 日間以上生存している被験者のみを含めた
- PD：以下の所見を 1 つ以上有する：好中球数又は血小板数が最良の数値より 50%以上低下、ヘモグロビン値が 2 g/dL 以上低下、又は、その他の毒性に関連しない輸血依存及び骨髄中の芽球割合が 5%以上
- CRh：骨髄中の芽球割合が 5%未満、末梢血好中球数が  $0.5 \times 10^3/\mu\text{L}$  超、及び血小板数が  $0.5 \times 10^5/\mu\text{L}$  超（血液学的検査検体の採取前の血小板輸血未施行の期間が 1 週間 [7 日間] 以上）で、CR で定義した血小板数が  $10^5/\mu\text{L}$  以上及び末梢血好中球数が  $10^3/\mu\text{L}$  以上の回復の未達成

薬物動態：

可能な限り、試験期間中に以下のベネトクラクスの薬物動態評価を実施することとした：最高血漿中濃度（以下「 $C_{\text{max}}$ 」）、最高血漿中濃度到達時間（以下「 $T_{\text{max}}$ 」）、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「 $\text{AUC}_{0-t}$ 」）、及び投与後 0 時間から 24 時間までの AUC（ $\text{AUC}_{0-24h}$ ）。可能な限り、試験期間中にシタラビンの薬物動態評価を実施することとした： $C_{\text{max}}$ 、 $T_{\text{max}}$ 、消失半減期（ $t_{1/2}$ ）、 $\text{AUC}_{0-t}$ 、投与後 0 時間から無限時間までの AUC（ $\text{AUC}_{0-\infty}$ ）、及び見かけのクリアランス（CL/F）。

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。また、TLS の管理のためのガイドラインも規定した。

統計手法：

有効性：

ORR（CR + CRi + PR と定義）、CR 率、CRi 率、CRh 率、CR + CRi 率、CR + CRh 率、寛解持続期間、OS、ベースライン後に輸血非依存となった被験者の割合の解析、及び微小残存病変（以下「MRD」）低値を達成した全被験者の割合の探索的解析

薬物動態：

ベネトクラクス及びシタラビンの血漿中濃度と薬物動態パラメータ値を、被験者別、来院時別及び投与レジメン別に表で示し、各採血時点別及び各パラメータ別に要約統計量を算出した。ベネトクラクスの用量比例性及びベネトクラクスとシタラビン間の薬物相互作用の可能性について、線形混合効果モデルを用いて評価した。

安全性：

有害事象（治験薬投与開始後の有害事象）を評価し要約した。臨床検査値及びバイタルサインの傾向を探索し、適宜要約した。

要約 / 結論：

データカットオフ日（2019 年 7 月 19 日）の 24 ヶ月以上前に、92 名の被験者がベネトクラクスと LDAC の併用投与を受けた（被験者は割り当てられた規定用量で示した）。そのうち 82 名はベネトクラクス 600 mg（RPTD）を LDAC と、10 名はベネトクラクス 800 mg を LDAC と併用投与した。92 名の被験者はすべて治験責任医師によって、強力な寛解導入化学療法を受けることが臨床的に適切でないと評価されていた。

MTD 及び RPTD：

第 I 相パートで、用量レベル 1（ベネトクラクス 600 mg）に組み入れられた被験者では用量制限毒性（以下「DLT」）の発現は認められず、サイクル 2 を開始する前に投与中断となったのは 6 名のうち 1 名だけであった。それに対し、用量レベル 2（ベネトクラクス 800 mg）に組み入れられた被験者では、1 名が治験実施計画書で定義された DLT を発現し、別の 2 名はサイクル 1 の最後に臨床的に骨髄中に白血病細胞がない状態に至ったものの、サイクル 2 投与の延期が必要となった。これらの結果並びに 600 mg の用量レベルで組み入れられた被験者に認められた早期の有効性及び忍容性を考慮して、LDAC 併用下でのベネトクラクスの MTD 及び RPTD を 600 mg に決定した。

有効性：

ベネトクラクス 600 mg を LDAC と併用投与した被験者（82 名）での生存の追跡期間の中央値は 41.7 ヶ月（範囲：0.3–54.0 ヶ月）であった。

ベネトクラクス 600 mg を LDAC と併用投与した被験者での治験責任医師が評価した ORR は 54.9%（82 名中 45 名）であり、PR 率は 1.2%（82 名中 1 名）であった。ベネトクラクス 600 mg を LDAC と併用投与した被験者での寛解率（CR+CRi 率）は 53.7%（CR 率 25.6%及び CRi 率 28.0%）であった。この寛解率は、現段階で利用可能な治療の寛解率を上回っている。CR+CRi 持続期間の中央値は 9.8 ヶ月、CR 持続期間の中央値は 14.8 ヶ月、CRi 持続期間の中央値は 4.7 ヶ月であった。CR+CRh 率は 46.3%（CRh 率 20.7%）、CR+CRh 持続期間の中央値は 11.0 ヶ月、及び CRh 持続期間の中央値は 6.6 ヶ月であった。

ベネトクラクス 600 mg を LDAC と併用投与した被験者での OS の中央値は 9.7 ヶ月であり、過去の LDAC 単剤療法の臨床試験成績（OS の中央値が 5–6 ヶ月）と比較して、OS の改善が示された。最良効果で CR+CRh を達成した被験者の OS の中央値は 19.8 ヶ月（95%信頼区間：15.9–32.1 ヶ月）であった。CR を達成した被験者の OS の中央値は 32.1 ヶ月（95%信頼区間：18.0 ヶ月–）であり、CRh を達成した被験者の OS の中央値は 14.0 ヶ月（95%信頼区間：8.0–26.4 ヶ月）であった。一方、CR+CRh を達成できなかった被験者の OS の中央値は 3.7 ヶ月であった。また、最良効果で CR+CRi を達成した被験者の OS の中央値は 18.4 ヶ月（95%信頼区間：14.0–26.4 ヶ月）であった。

ベネトクラクス 600 mg を LDAC と併用投与した被験者 82 名中 60 名（73.2%）がベースライン時に赤血球又は血小板輸血依存であったが、輸血依存的被験者 60 名中 27 名（45.0%）は、治験薬投与中に輸血非依存となった。ベースライン時に赤血球及び血小板の両方の輸血非依存的被験者 22 名中 10 名（45.5%）は、治験薬投与期間中に、56 日間以上の赤血球及び血小板の輸血未施行期間を達成した。

ベネトクラクスと LDAC の併用投与は、予後不良な患者を含むすべての部分集団を含めた強力な寛解導入療法の適応とならない AML 被験者に対して有効であった。

（修正 Ferrara 基準）

ベネトクラクス 600 mg と LDAC の併用投与は、修正 Ferrara 基準を満たす（強力な寛解導入療法は不適切とされる）AML 被験者（61 名）に対して有効であった。修正 Ferrara 基準を満たす被験者（61 名）では CR+CRh 率は 42.6%、CR+CRi 率は 50.8%、及び CR 率は 23.0%であったのに対して、修正 Ferrara 基準を満たさない被験者（21 名）ではそれぞれ 57.1%、61.9%、及び 33.3%であった。修正 Ferrara 基準を満たす被験者での CR+CRh 持続期間の中央値は 14.3 ヶ月、CR+CRi 持続期間の中央値は 9.8 ヶ月、及び CR 持続期間の中央値は 25.9 ヶ月であったのに対して、修正 Ferrara 基準を満たさない被験者ではそれぞれ 10.2 ヶ月、10.2 ヶ月、及び 11.6 ヶ月であった。修正 Ferrara 基準を満たす被験者の OS の中央値は 9.0 ヶ月（95%信頼区間：5.6–14.0 ヶ月）であったのに対して、修正 Ferrara 基準を満たさない被験者では 11.4 ヶ月（95%信頼区間：2.6–16.9 ヶ月）であった。輸血非依存的達成は、修正 Ferrara 基準にかかわらず同様であった。

（細胞遺伝学的リスク）

ベネトクラクス 600 mg と LDAC の併用投与は、細胞遺伝学的リスクが中程度（49 名）及び不良（26 名）の AML 被験者に対して有効であった。細胞遺伝学的リスクが中程度である被験者での CR+CRh 率は 57.1%、CR+CRi 率は 63.3%、及び CR 率は 34.7%であり、不良である被験者ではそれぞれ 34.6%、42.3%、及び 15.4%であった。細胞遺伝学的リスクが中程度及び不良である被験者の CR+CRh 持続期間の中央値はそれぞれ 11.9 ヶ月及び 5.6 ヶ月、CR+CRi 持続期間の中央値はそれぞれ 10.8 ヶ月及び 4.7 ヶ月、OS の中央値はそれぞれ 14.2 ヶ月（95%信頼区間：7.0–18.0 ヶ月）及び 4.8 ヶ月（95%信頼区間：2.9–9.7 ヶ月）であった。被験者は、細胞遺伝学的リスクにかかわらず輸血非依存を達成した。

（年齢）

ベネトクラクス 600 mg と LDAC の併用投与は、75 歳以上の AML 被験者（40 名）に対して有効であった。寛解率（CR+CRh 率、CR+CRi 率、CR 率）、寛解持続期間（CR+CRh 持続期間、CR+CRi 持続期間、CR 持続期間）、及び生存は、75 歳以上の被験者に対しても同程度又は良好な傾向であった。75 歳以上の被験者での CR+CRh 率は 55.0%、CR+CRi 率は 60.0%、及び CR 率は 27.5%であったのに対して、75 歳未満の被験者（42 名）ではそれぞれ 38.1%、47.6%、及び 23.8%であった。75 歳以上の被験者での CR+CRh 持続期間の中央値は 15.0 ヶ月、CR+CRi 持続期間の中央値は 14.8 ヶ月、及び CR 持続期間の中央値は 25.9 ヶ月であったのに対し

て、75歳未満の被験者ではそれぞれ10.0ヵ月、6.1ヵ月、及び11.6ヵ月であった。ベネトクラクス600mgをLDACと併用投与した75歳以上の被験者のOSの中央値は14.9ヵ月（95%信頼区間：6.1–19.8ヵ月）であったのに対して、75歳未満の被験者では6.5ヵ月（95%信頼区間：3.7–11.4ヵ月）であった。75歳以上の被験者（40名）では、赤血球輸血非依存は60.0%（24名）及び血小板輸血非依存は62.5%（25名）の被験者で達成したのに対して、75歳未満の被験者ではそれぞれ35.7%及び54.8%の被験者で達成した。

（原発性 / 二次性 AML）

二次性 AML は、先行する血液疾患から生じた AML、又は化学療法若しくは放射線曝露後に生じた AML であり、未治療の AML 患者としては予後不良であることが知られている。ベネトクラクス 600 mg を LDAC と併用投与した二次性 AML 被験者 40 名のうち、CR + CRh 率は 32.5%、CR + CRi 率は 35.0% であった（CR 率：5.0%）。一方、原発性 AML 被験者（42 名）では、CR + CRh 率が 59.5%、CR + CRi 率が 71.4%（CR 率：45.2%）であった。二次性 AML 被験者での CR + CRh 持続期間の中央値は 8.3 ヲ月、CR + CRi 持続期間の中央値は 8.1 ヲ月、及び CR 持続期間の中央値は 9.6 ヲ月であったのに対して、原発性 AML 被験者では、それぞれ 31.2 ヲ月、10.8 ヲ月、及び 25.9 ヲ月であった。OS の中央値は、二次性 AML 被験者が 4.0 ヲ月（95%信頼区間：3.0–6.5 ヲ月）であったのに対して、原発性 AML 被験者が 15.7 ヲ月（95%信頼区間：9.7–22.4 ヲ月）であった。また、二次性 AML 被験者（40 名）では赤血球輸血非依存は 37.5%（15 名）及び血小板輸血非依存は 50.0%（20 名）の被験者で達成したのに対して、原発性 AML 被験者（42 名）ではそれぞれ 57.1% 及び 66.7% の被験者で達成した。

（先行する血液疾患に対する脱メチル化剤 [以下「HMA」] の前治療歴）

先行する血液疾患に対して HMA で治療した後に AML に進行した AML 患者は特に予後不良であり、未治療の AML 患者に強度の低い治療法を実施するほとんどの臨床試験で対象から除外されている。ベネトクラクス 600 mg を LDAC と併用投与した被験者のうち、先行する血液疾患から AML に移行し、かつ HMA の前治療を受けた被験者（24 名）での CR + CRh 率及び CR + CRi 率はいずれも 33.3% であった（CR 率：4.2%）。一方、HMA の前治療を受けなかった被験者（58 名）では、CR + CRh 率が 51.7% 及び CR + CRi 率が 62.1%（CR 率：34.5%）であった。先行する血液疾患に対して HMA の前治療を受けた被験者での CR + CRh 持続期間の中央値は 5.5 ヲ月、CR + CRi 持続期間の中央値は 5.3 ヲ月、及び CR 持続期間の中央値は 7.2 ヲ月であったのに対して、先行する血液疾患に対して HMA の前治療を受けなかった被験者では、それぞれ 16.9 ヲ月、11.6 ヲ月、及び 25.9 ヲ月であった。OS の中央値は、先行する血液疾患に対して HMA の前治療を受けた被験者では 4.1 ヲ月（95%信頼区間：2.9–10.1 ヲ月）であり、HMA の前治療を受けなかった被験者では 11.7 ヲ月（95%信頼区間：7.3–16.9 ヲ月）であった。ベネトクラクス 600 mg を LDAC と併用投与した被験者のうち、先行する血液疾患に対して HMA の前治療を受けた被験者（24 名）では、赤血球輸血非依存は 37.5%（9 名）及び血小板輸血非依存は 50.0%（12 名）の被験者で達成したのに対して、HMA の前治療を受けなかった被験者ではそれぞれ 51.7% 及び 62.1% の被験者で達成した。

（骨髓異形成関連の変化を有する AML）

ベネトクラクス 600 mg を LDAC と併用投与した被験者のうち、骨髓異形成関連の変化を有する AML 被験者 40 名での CR + CRh 率は 47.5%、CR + CRi 率は 52.5% であった（CR 率 20.0%）。一方、骨髓異形成関連の変化のない AML 被験者 42 名では CR + CRh 率が 45.2%、CR + CRi 率が 54.8%（CR 率：31.0%）であった。骨髓異形成関連の変化を有する AML 被験者での CR + CRh 持続期間の中央値は 10.0 ヲ月、CR + CRi 持続期間の中央値は 9.8 ヲ月、及び CR 持続期間の中央値は 12.1 ヲ月であったのに対して、骨髓異形成関連の変化のない AML 被験者ではそれぞれ 15.0 ヲ月、10.8 ヲ月、及び 25.9 ヲ月であった。骨髓異形成関連の変化を有する AML 被験者での OS の中央値は 10.1 ヲ月（95%信頼区間：3.7–15.7 ヲ月）であり、骨髓異形成関連の変化のない AML 被験者では 9.0 ヲ月（95%信頼区間：5.6–14.9 ヲ月）であった。骨髓異形成関連の変化を有する AML 被験者（40 名）では、赤血球輸血非依存は 45.0%（18 名）及び血小板輸血非依存は 62.5%（25 名）の被験者で達成したのに対して、骨髓異形成関連の変化のない AML 被験者（42 名）ではそれぞれ 50.0% 及び 54.8% の被験者で達成した。

（バイオマーカー）

isocitrate dehydrogenase 1/2（以下「IDH 1/2」）又は nucleophosmin 1（以下「NPM1」）変異を有する被験者は、全体集団（ベネトクラクス 600 mg を LDAC と併用投与した被験者）と比較して寛解率（CR + CRh 率、CR + CRi 率、CR 率）が高く、OS の中央値が延長した。この結果は、IDH 1/2 又は NPM1 変異を有する患者は、変異のない患者と比較して転帰が良好であるとする報告と一致している。また、FMS-like tyrosine kinase 3（以下

「FLT3」) 及び tumor protein p53 (以下「TP53」) の変異を有する被験者は、全体集団と比較して寛解率 (CR+CRh 率, CR+CRi 率, CR 率) が低く, OS の中央値が短縮した。しかしながら, これらの寛解率は, 予後不良で治療困難であるとされている FLT3 又は TP53 変異を有する被験者にとっては臨床的に意味がある。以下に IDH 1/2, FLT3, TP53 及び NPM1 変異を有する被験者の寛解率及び OS を示す。

IDH 1/2 : ベネトクラクス 600 mg と LDAC の併用投与は, IDH 1 又は IDH 2 変異を有する AML 被験者 (18 名) に対して特に効果的であり, 12 名 (66.7%) が CR+CRh を, 13 名 (72.2%) が CR+CRi を達成し, CR 率は 38.9%であった。IDH 1 又は IDH 2 変異を有する被験者の OS の中央値は 15.9 ヶ月 (95%信頼区間 : 5.1-32.1 ヶ月) であった。

FLT3 : ベネトクラクス 600 mg と LDAC の併用投与は, FLT3 変異を有する AML 被験者 (15 名) に対して効果的であり, 5 名 (33.3%) が CR+CRh を, 6 名 (40.0%) が CR+CRi を達成し, CR 率は 20.0%であった。FLT3 変異を有する被験者の OS の中央値は 6.5 ヶ月 (95%信頼区間 : 3.0-32.1 ヶ月) であった。

TP53 : ベネトクラクス 600 mg と LDAC の併用投与は, TP53 変異を有する AML 被験者 (10 名) に対して効果的であり, 2 名 (20.0%) が CR+CRh を, 3 名 (30.0%) が CR+CRi を達成し, CR 率は 0%であった。TP53 変異を有する被験者の OS の中央値は 3.7 ヶ月 (95%信頼区間 : 0.3-10.1 ヶ月) であり, 6 ヶ月生存率は 48.0%であった。

NPM1 : ベネトクラクス 600 mg と LDAC の併用投与は, NPM1 変異を有する AML 被験者 (9 名) に対して効果的であり, 8 名 (88.9%) が CR+CRh を, 8 名 (88.9%) が CR+CRi を達成し, CR 率は 77.8%であった。NPM1 変異を有する被験者の OS の中央値は未到達 (95%信頼区間 : 0.5 ヶ月-) であり, 12 ヶ月生存率は 88.9%であった。

ベネトクラクス 600 mg を LDAC と併用投与し, CR+CRh を達成した 38 名のうち, 最良の MRD が 0.1%未満を達成した 13 名 (34.2%) の OS の中央値は 29.6 ヶ月 (12 ヶ月生存率 : 92.3%) であり, 最良の MRD が 0.1%以上であった 25 名 (65.8%) の OS の中央値は 18.4 ヶ月 (12 ヶ月生存率 : 75.1%) であった。

CRh は, 無反応例 (CR, CRh のいずれも達成しなかった被験者) と比較した寛解持続期間 (CR+CRh 持続期間, CRh 持続期間, CR 持続期間), OS, 輸血非依存となった被験者の割合, 輸血非依存期間, 感染症罹患率などの AML 関連併存疾患への影響, 及び入院までの期間で明確に示されているように, 臨床的に意味のある反応である。

有害事象の発現により投与中断又は減量した被験者の CR+CRh 率, CR+CRi 率, 及び CR 率は, 投与中断又は減量しなかった被験者と比較して同程度又はそれ以上維持されていた。投与中断又は減量した被験者 (48 名) での CR+CRh 率は 58.3%, CR+CRi 率は 68.8%, 及び CR 率は 31.3%であったが, 投与中断又は減量しなかった被験者 (34 名) での CR+CRh 率は 29.4%, CR+CRi 率は 32.4%, 及び CR 率は 17.6%であった。投与中断又は減量した被験者での寛解持続期間 (CR+CRh 持続期間, CR+CRi 持続期間, CR 持続期間) の中央値は, 投与中断又は減量しなかった被験者と比較して同程度又はそれ以上であった。投与中断又は減量した被験者の CR+CRh 持続期間の中央値は 14.3 ヶ月, CR+CRi 持続期間の中央値は 9.8 ヶ月, 及び CR 持続期間の中央値は 30.9 ヶ月であったが, 投与中断又は減量しなかった被験者での CR+CRh 持続期間の中央値は 10.2 ヶ月, CR+CRi 持続期間の中央値は 10.2 ヶ月, 及び CR 持続期間の中央値は 11.8 ヶ月であった。

ベネトクラクス 600 mg を LDAC と併用投与した被験者では, 標準的な LDAC 単剤療法の過去の成績と比較すると, CR+CRi 率は 5 倍超, CR 率は 3 倍高く, OS は延長した。ベネトクラクスは, LDAC との併用投与で AML に対して有効であった。

#### 薬物動態 :

併用投与時のベネトクラクスとシタラビンの曝露は, それぞれを単剤で投与したときの曝露量と同程度であったことから, 両薬剤間には薬物動態上の相互作用はないことが示唆された。サイクル 1 の 6 日目でのベネトクラクス 600 mg 投与後 8 時間の平均血漿中濃度は 1.89 µg/mL であった。サイクル 2 からサイクル 13 の来院日でのベネトクラクス投与前の平均血漿中濃度の範囲は 0.67-1.01 µg/mL であり, 期間を通して明確な傾向は認められなかった。

安全性：

ベネトクラクスの曝露期間（初回投与から最終投与まで）の中央値は 4.0 ヶ月であり、その範囲は 0.2–41.8 ヶ月であった。被験者が受けたベネトクラクスの投与サイクル数の中央値は 5 サイクルであり、その範囲は 1–43 サイクルであった。薬物–薬物間相互作用による減量、及び 28 日のサイクル間で白血球細胞消失達成後の末梢血球数の回復を目的とした中断によって、全被験者でのベネトクラクスの実投与量 / 規定用量 (%) の中央値は 96.5% であった。

全被験者（92 名、100%）に 1 件以上の有害事象が発現した。ベネトクラクス（600 mg 又は 800 mg）を LDAC と併用投与した被験者では、重症度及び治験薬との因果関係に関係なく、発現割合の高かった有害事象（発現割合 35% 以上）は、悪心（68.5%）、下痢及び低カリウム血症（各 46.7%）、発熱性好中球減少症（42.4%）、疲労（41.3%）、血小板減少症（39.1%）、並びに便秘（35.9%）の 7 事象であった。

グレード 3 以上の有害事象が全被験者の 97.8% 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（発現割合 30% 以上）は、発熱性好中球減少症（41.3%）、血小板減少症（39.1%）及び白血球数減少（31.5%）の 3 事象であった。

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」と判断された有害事象は、全体で 82 名（89.1%）に発現した（重症度を問わない）。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（発現割合 25% 以上）は、悪心（53.3%）、下痢、疲労及び血小板減少症（各 27.2%）、白血球数減少（26.1%）、並びに貧血及び好中球減少症（各 25.0%）であった。治験責任医師によって LDAC との因果関係「関連あり」と判断された有害事象は、全被験者の 95.7% に発現した（重症度を問わない）。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（発現割合 25% 以上）は、悪心（56.5%）、血小板減少症（33.7%）、下痢及び白血球数減少（各 29.3%）、貧血（28.3%）、並びに好中球減少症（27.2%）であった。

重篤な有害事象は、全被験者の 91.3% に発現した。発現割合の高かった重篤な有害事象（発現割合 5% 以上）は、発熱性好中球減少症（28.3%）、肺炎（10.9%）、並びに悪性新生物進行、発熱及び敗血症（各 7.6%）であった。

あらかじめ定められているデータ抽出日（20██年██月██日）までに全被験者 92 名のうち 77 名（83.7%）が死亡した。ベネトクラクス初回投与後 30 日以内に 6 名（6.5%）が死亡し、60 日以内に 14 名（15.2%）が死亡した。死亡した被験者 77 名（83.7%）のうち 60 名（65.2%）は疾患進行によるものであり、残り 17 名（18.5%）は疾患進行によるものではないと治験責任医師により判断された。MedDRA の基本語（PT）の悪性新生物進行の 5 名を除外すると、15 名（16.3%）は死亡に至った有害事象を発現し、そのうち 2 名以上に発現した死亡に至った有害事象は、肺感染、敗血症及び頭蓋内出血（各 2 名 [2.2%]）であった。死亡のパターンは AML の自然経過と一致していた。

ベネトクラクスの投与中止に至った有害事象が 32 名（34.8%）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は、悪性新生物進行（3.3%）、並びに発熱性好中球減少症、血小板減少症、敗血症、白血球数増加及び頭蓋内出血（各 2.2%）であった。その他の投与中止に至った有害事象はいずれも 1 名のみでの発現であった。

ベネトクラクスの投与中止に至った有害事象（疾患進行と関連しない有害事象）で、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は全体で 6 名（6.5%）に発現し、それらの有害事象は血小板減少症、急性肝不全、気管支肺アスペルギルス症、カンジダ性肺炎、肺感染及び肺炎（各 1 名）であった。

ベネトクラクスの投与中断に至った有害事象は、全体で 52 名（56.5%）に発現した。発現割合の高かった有害事象（発現割合 5% 以上）は、血小板減少症（13.0%）、好中球減少症（12.0%）及び発熱性好中球減少症（5.4%）であった。ベネトクラクスの減量に至った有害事象は、全体で 7 名（7.6%）に発現した。2 名以上に発現した有害事象は、血小板減少症（5.4%）であった。入院に至った有害事象は、全体で 79 名（85.9%）に発現した。全被験者で、発現割合の高かった入院に至った有害事象（発現割合 5% 以上）は、発熱性好中球減少症（28.3%）、肺炎（9.8%）、発熱及び敗血症（各 7.6%）であった。

「血液およびリンパ系障害」（MedDRA の器官別大分類：以下「SOC」）に含まれる有害事象（血液学的有害事象）を 1 件以上発現した被験者は 76 名（82.6%）であり、発現割合の高かった血液学的有害事象（発現割合 25% 以上）は、発熱性好中球減少症（42.4%）、血小板減少症（39.1%）、好中球減少症及び貧血（各 30.4%）であった。グレード 3 以上の血液学的有害事象は 75 名（81.5%）、重篤な有害事象は 30 名（32.6%）に発現した。「血液およびリンパ系障害」に含まれる有害事象のうち、ベネトクラクスの投与中断又は減量に至った有害

事象は、それぞれ 17 名 (18.5%) 又は 5 名 (5.4%) に発現した。ベネトクラクスの投与中止に至った血液学的有害事象は 4 名 (4.3%) に発現した。

ベネトクラクスを LDAC と併用投与した被験者では、グレード 3 以上の胃腸毒性の発現割合は低かった。「胃腸障害」(SOC) に含まれるグレード 3 以上の有害事象は 14 名 (15.2%) に発現した。「胃腸障害」に含まれるグレード 3 以上の有害事象 (発現割合 3%以上) は、腹痛、下痢及び嘔吐 (各 3.3%) であった。9 名 (9.8%) の被験者に「胃腸障害」に含まれる重篤な有害事象が発現した。

「出血」(MedDRA 標準検索式 [SMQ], 狭域) に含まれる有害事象を 1 件以上発現した被験者は 57 名 (62.0%) であり、発現割合が 5%以上の有害事象は、鼻出血 (15.2%), 点状出血 (9.8%), 口腔内出血 (8.7%) 及び血尿 (6.5%) であった。「出血」に含まれる有害事象について、グレード 3 以上の有害事象は 15 名 (16.3%) に発現し、重篤な有害事象は 14 名 (15.2%) に発現した。

「感染症および寄生虫症」(SOC) に含まれる有害事象を 1 件以上発現した被験者は 66 名 (71.7%) であり、発現割合が 10%以上の有害事象は、肺炎 (14.1%), 敗血症及び尿路感染 (各 10.9%) であった。「感染症および寄生虫症」に含まれる有害事象のうち、グレード 3 以上の有害事象は 47 名 (51.1%), 重篤な有害事象は 42 名 (45.7%), ベネトクラクスの投与中断に至った有害事象は 16 名 (17.4%), 減量に至った有害事象は 1 名 (1.1%), 投与中止に至った有害事象は 8 名 (8.7%) に発現した。

TLS を発現した被験者は 3 名 (3.3%) であり、その内訳はベネトクラクス 800 mg 投与被験者 1 名及び 600 mg 投与被験者 2 名であった。2 名 (2.2%) はベネトクラクス増量中にグレード 3 以上の Laboratory TLS を発現し、1 名は試験中止後 (30 日間の試験終了後追跡期間中) の救援化学療法施行中にグレード 2 の Clinical TLS を発現した。重篤な TLS は発現しなかった。すべての被験者は、通常の臨床管理下で、治験実施計画書で定められたとおりにベネトクラクスが規定用量まで増量され、ベネトクラクス及び LDAC の減量又は投与中止に至った TLS は認められなかった。

結論：

- AML の被験者では、LDAC と併用投与したベネトクラクス 600 mg の安全性プロファイルは忍容可能であり、毒性に対する管理は可能である。報告された有害事象の重症度及び種類は、作用機序及び両薬剤の既知の安全性プロファイルから予測可能であった。これらは、高齢者集団に発現する有害事象と一致しており、AML の治療で認められる有害事象の種類や発現割合とも一致していた。新たな安全性上のシグナルは認められなかった。
- 本中間解析で、TLS の潜在的リスクは軽減することが可能であり、適切な予防策、モニタリング及び治療方法を講じてベネトクラクスを規定用量まで増量することで管理できることが示された。
- 本中間解析で評価された安全性データは、本試験のような AML 集団でのベネトクラクス又は LDAC 単剤投与時の安全性プロファイルと一致していた。ベネトクラクスによる新たなリスク及びこれまでに特定されたリスクの重症度の上昇はみられなかった。
- ベネトクラクスと LDAC の併用投与は、迅速に持続的で深い寛解を達成した。複数の文献で、強力な寛解導入療法の適応とならない被験者を対象に他の実施可能な治療法での寛解率 (CR + CRi 率) が報告されているが、それらよりも寛解率が高かった。
- ベネトクラクス 600 mg と LDAC の併用投与では、CR + CRi 率は 53.7% (CR 率 : 25.6%, CRi 率 : 28.0%), CR + CRi 持続期間の中央値は 9.8 ヶ月 (CR 持続期間 : 14.8 ヶ月, CRi 持続期間 : 4.7 ヶ月) であった。
- ベネトクラクス 600 mg を LDAC と併用投与した被験者では OS の中央値は 9.7 ヶ月 (生存の追跡期間の中央値は 41.7 ヶ月 [範囲 : 0.3–54.0 ヶ月]) であった。この成績では、LDAC 単剤治療による過去の臨床試験成績で OS の中央値が 5–6 ヶ月であったことと比較して、OS の改善が示された。
- ベネトクラクス 600 mg を LDAC と併用投与した被験者では、CR を達成した被験者の OS の中央値は 32.1 ヶ月、CR + CRi を達成した被験者の OS の中央値は 18.4 ヶ月 (95%信頼区間 : 14.0–26.4 ヶ月) であり、CR + CRi を達成できなかった被験者の OS の中央値 [3.5 ヶ月 (95%信頼区間 : 2.3–5.1 ヶ月)] と比較して著しく改善した。

- ベネトクラクス 600 mg と LDAC の併用投与では、CR + CRh 率は 46.3% (CR 率：25.6%，CRh 率：20.7%)，CR + CRh 持続期間の中央値は 11.0 ヶ月 (CR 持続期間：14.8 ヶ月，CRh 持続期間：6.6 ヶ月) であった。
- ベネトクラクス 600 mg を LDAC と併用投与した被験者は、MRD 低値を達成した。CR + CRh を達成した 38 名のうち最良の MRD が 0.1%未満を達成した 13 名 (34.2%) の OS の中央値は 29.6 ヶ月 (12 ヶ月生存率：92.3%) であった。CR + CRi を達成した 44 名のうち最良の MRD が 0.1%未満を達成した 14 名 (31.8%) の OS の中央値は 24.7 ヶ月 (12 ヶ月生存率：92.9%) であった。MRD 低値を達成した被験者は MRD 陽性が持続した被験者よりも OS が改善する可能性がある。
- 寛解は、輸血非依存を含む、疾患に関連する病態の改善とも関連していた。ベネトクラクス 600 mg を LDAC と併用投与した被験者 82 名のうち 37 名 (45.1%) は治験薬投与中に、56 日間以上の赤血球及び血小板輸血非依存を達成した。ベースライン時に輸血依存であった被験者は 60 名 (73.2%) であったが、そのうち 27 名 (45.0%) は治験薬投与中に輸血非依存となった。最良効果が CR + CRh を達成した被験者 38 名のうち赤血球及び血小板の輸血非依存となった被験者は 31 名 (81.6%) であった。
- CRh は、無反応例 (CR，CRh のいずれも達成しなかった被験者) と比較した寛解持続期間 (CR + CRh 持続期間，CRh 持続期間，CR 持続期間)，OS，輸血非依存となった被験者の割合，輸血非依存期間，AML 関連併存疾患への影響及び入院までの期間によって示されたように、臨床的に意味のある反応である。
- 併用投与時のベネトクラクスとシタラビンの曝露は、それぞれを単剤で投与したときの曝露量と同程度であったことから、両薬剤間には薬物動態上の相互作用はないことが示唆された。サイクル 2 からサイクル 13 の来院日でのベネトクラクス投与前の平均血漿中濃度の範囲は 0.67–1.01 µg/mL であり、期間を通して明確な傾向は認められなかった。
- 以上の結果より、強力な寛解導入化学療法の適応とならない AML 患者の治療で、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有することが示された。

発現したすべての有害事象を [表 2](#) に、ベネトクラクスとの因果関係「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 (M14-387 試験)

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	VENETOCLAX (600 MG QD OR 800 MG QD) + LDAC (N=92)		VENETOCLAX 600 MG QD + LDAC (N=82)		VENETOCLAX 600 MG QD + LDAC (WITHOUT PRIOR MPN) (N=78)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
ANY ADVERSE EVENT	92	(100)	82	(100)	78	(100)
血液およびリンパ系障害	76	(82.6)	67	(81.7)	64	(82.1)
貧血	28	(30.4)	25	(30.5)	24	(30.8)
凝血異常	3	(3.3)	3	(3.7)	3	(3.8)
発熱性好中球減少症	39	(42.4)	36	(43.9)	35	(44.9)
溶血性貧血	2	(2.2)	2	(2.4)	2	(2.6)
低フィブリノゲン血症	1	(1.1)	0		0	
白血球増加症	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
白血球減少症	3	(3.3)	2	(2.4)	2	(2.6)
好中球減少症	28	(30.4)	24	(29.3)	23	(29.5)
汎血球減少症	2	(2.2)	2	(2.4)	2	(2.6)
血小板減少症	36	(39.1)	32	(39.0)	29	(37.2)
心臓障害	32	(34.8)	31	(37.8)	30	(38.5)
急性冠動脈症候群	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
急性心筋梗塞	3	(3.3)	3	(3.7)	3	(3.8)
狭心症	2	(2.2)	2	(2.4)	2	(2.6)
大動脈弁疾患	1	(1.1)	1	(1.2)	0	
不整脈	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
心房細動	8	(8.7)	8	(9.8)	7	(9.0)
心房粗動	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
第一度房室ブロック	2	(2.2)	2	(2.4)	1	(1.3)
徐脈	4	(4.3)	4	(4.9)	4	(5.1)
心不全	4	(4.3)	4	(4.9)	3	(3.8)
うっ血性心不全	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
拡張機能障害	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
結節性調律	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
動悸	3	(3.3)	3	(3.7)	3	(3.8)
心嚢液貯留	1	(1.1)	1	(1.2)	0	
洞性徐脈	2	(2.2)	2	(2.4)	2	(2.6)

表 2. すべての有害事象 (M14-387 試験) (続き)

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	VENETOCLAX (600 MG QD OR 800 MG QD) + LDAC		VENETOCLAX 600 MG QD + LDAC		VENETOCLAX 600 MG QD + LDAC (WITHOUT PRIOR MPN)	
	(N=92)		(N=82)		(N=78)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
洞性頻脈	6	(6.5)	6	(7.3)	6	(7.7)
頻脈	7	(7.6)	6	(7.3)	6	(7.7)
心室性頻脈	1	(1.1)	1	(1.2)	0	
耳および迷路障害	6	(6.5)	6	(7.3)	6	(7.7)
耳痛	2	(2.2)	2	(2.4)	2	(2.6)
聴力低下	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
耳漏	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
耳鳴	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
回転性めまい	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
内分泌障害	4	(4.3)	3	(3.7)	3	(3.8)
副腎障害	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
甲状腺機能亢進症	3	(3.3)	2	(2.4)	2	(2.6)
眼障害	12	(13.0)	10	(12.2)	10	(12.8)
脈絡膜血管新生	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
結膜出血	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
網膜色素上皮剥離	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
複視	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
眼乾燥	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
眼瞼紅斑	1	(1.1)	0		0	
眼痛	2	(2.2)	1	(1.2)	1	(1.3)
羞明	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
網膜出血	2	(2.2)	2	(2.4)	2	(2.6)
霧視	4	(4.3)	4	(4.9)	4	(5.1)
硝子体浮遊物	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
胃腸障害	86	(93.5)	78	(95.1)	74	(94.9)
腹部不快感	2	(2.2)	2	(2.4)	2	(2.6)
腹部膨満	5	(5.4)	4	(4.9)	4	(5.1)

表 2. すべての有害事象 (M14-387 試験) (続き)

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	VENETOCLAX (600 MG QD OR 800 MG QD) + LDAC (N=92)		VENETOCLAX 600 MG QD + LDAC (N=82)		VENETOCLAX 600 MG QD + LDAC (WITHOUT PRIOR MPN) (N=78)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
腹痛	16	(17.4)	14	(17.1)	14	(17.9)
下腹部痛	4	(4.3)	4	(4.9)	4	(5.1)
上腹部痛	6	(6.5)	5	(6.1)	5	(6.4)
裂肛	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
肛門失禁	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
腹水	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
大腸炎	2	(2.2)	2	(2.4)	2	(2.6)
便秘	33	(35.9)	30	(36.6)	29	(37.2)
齧歯	3	(3.3)	3	(3.7)	3	(3.8)
下痢	43	(46.7)	41	(50.0)	39	(50.0)
血性下痢	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
出血性腸憩室	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
口内乾燥	4	(4.3)	3	(3.7)	3	(3.8)
十二指腸胃逆流	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
排便困難	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
消化不良	7	(7.6)	7	(8.5)	7	(9.0)
嚥下障害	3	(3.3)	3	(3.7)	3	(3.8)
おくび	1	(1.1)	0		0	
鼓腸	3	(3.3)	2	(2.4)	2	(2.6)
胃腸障害	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
胃腸出血	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
消化器痛	1	(1.1)	0		0	
胃食道逆流性疾患	3	(3.3)	3	(3.7)	3	(3.8)
歯肉出血	3	(3.3)	3	(3.7)	3	(3.8)
歯肉不快感	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
歯肉腫脹	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
血便排泄	3	(3.3)	3	(3.7)	3	(3.8)
痔出血	1	(1.1)	0		0	
痔核	2	(2.2)	1	(1.2)	1	(1.3)
歯の感覚鈍麻	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
腸重積症	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)

表 2. すべての有害事象 (M14-387 試験) (続き)

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	VENETOCLAX (600 MG QD OR 800 MG QD) + LDAC		VENETOCLAX 600 MG QD + LDAC		VENETOCLAX 600 MG QD + LDAC (WITHOUT PRIOR MPN)	
	(N=92)		(N=82)		(N=78)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
大腸閉塞	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
大腸穿孔	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
大腸ポリープ	1	(1.1)	0		0	
口唇潰瘍	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
メレナ	2	(2.2)	2	(2.4)	2	(2.6)
口腔内出血	8	(8.7)	8	(9.8)	8	(10.3)
口腔内潰瘍形成	6	(6.5)	6	(7.3)	6	(7.7)
悪心	63	(68.5)	57	(69.5)	54	(69.2)
嚥下痛	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
食道閉塞症	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
口腔内不快感	2	(2.2)	2	(2.4)	2	(2.6)
口腔障害	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
口腔粘膜びらん	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
口腔粘膜水疱形成	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
口腔内痛	2	(2.2)	2	(2.4)	2	(2.6)
口蓋障害	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
口の錯感覚	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
消化性潰瘍	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
歯周病	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
直腸出血	3	(3.3)	3	(3.7)	3	(3.8)
口内炎	7	(7.6)	6	(7.3)	6	(7.7)
舌血腫	1	(1.1)	0		0	
歯痛	5	(5.4)	5	(6.1)	5	(6.4)
毛舌症	1	(1.1)	0		0	
上部消化管出血	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
嘔吐	28	(30.4)	25	(30.5)	24	(30.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	74	(80.4)	66	(80.5)	63	(80.8)
無力症	5	(5.4)	5	(6.1)	4	(5.1)
カテーテル留置部位紅斑	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
カテーテル留置部位血腫	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)

表 2. すべての有害事象 (M14-387 試験) (続き)

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	VENETOCLAX (600 MG QD OR 800 MG QD) + LDAC (N=92)		VENETOCLAX 600 MG QD + LDAC (N=82)		VENETOCLAX 600 MG QD + LDAC (WITHOUT PRIOR MPN) (N=78)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
カテーテル留置部位出血	3	(3.3)	3	(3.7)	3	(3.8)
カテーテル留置部位炎症	2	(2.2)	1	(1.2)	1	(1.3)
カテーテル留置部位疼痛	4	(4.3)	3	(3.7)	3	(3.8)
カテーテル留置部位関連反応	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
カテーテル留置部位小水疱	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
胸部不快感	7	(7.6)	7	(8.5)	7	(9.0)
胸痛	4	(4.3)	4	(4.9)	4	(5.1)
悪寒	8	(8.7)	7	(8.5)	7	(9.0)
死亡	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
医療機器関連血栓症	3	(3.3)	3	(3.7)	3	(3.8)
疾患進行	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
疲労	38	(41.3)	35	(42.7)	34	(43.6)
歩行障害	2	(2.2)	2	(2.4)	2	(2.6)
全身健康状態低下	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
全身性浮腫	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
ヘルニア	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
異常高熱	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
低体温	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
注射部位血腫	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
限局性浮腫	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
倦怠感	7	(7.6)	7	(8.5)	6	(7.7)
粘膜の炎症	10	(10.9)	10	(12.2)	10	(12.8)
多臓器機能不全症候群	2	(2.2)	1	(1.2)	1	(1.3)
非心臓性胸痛	8	(8.7)	6	(7.3)	6	(7.7)
浮腫	3	(3.3)	3	(3.7)	3	(3.8)
末梢性浮腫	17	(18.5)	15	(18.3)	14	(17.9)
疼痛	8	(8.7)	8	(9.8)	7	(9.0)
活動状態低下	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
発熱	23	(25.0)	18	(22.0)	16	(20.5)
突然死	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
圧痛	2	(2.2)	2	(2.4)	2	(2.6)

表 2. すべての有害事象 (M14-387 試験) (続き)

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	VENETOCLAX (600 MG QD OR 800 MG QD) + LDAC (N=92)		VENETOCLAX 600 MG QD + LDAC (N=82)		VENETOCLAX 600 MG QD + LDAC (WITHOUT PRIOR MPN) (N=78)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
肝胆道系障害	6	(6.5)	6	(7.3)	6	(7.7)
急性肝不全	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
胆嚢炎	2	(2.2)	2	(2.4)	2	(2.6)
急性胆嚢炎	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
胆石症	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
肝不全	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
高ビリルビン血症	3	(3.3)	3	(3.7)	3	(3.8)
免疫系障害	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
季節性アレルギー	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
感染症および寄生虫症	66	(71.7)	60	(73.2)	58	(74.4)
口腔膿瘍	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
非定型マイコバクテリア肺炎	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
菌血症	3	(3.3)	3	(3.7)	3	(3.8)
細菌性疾患キャリアー	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
細菌感染	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
細菌性敗血症	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
気管支炎	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
気管支肺アスペルギルス症	2	(2.2)	1	(1.2)	1	(1.3)
アレルギー性気管支肺アスペルギルス症	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
カンジダ感染	2	(2.2)	2	(2.4)	2	(2.6)
カンジダ性肺炎	1	(1.1)	0		0	
カテーテル留置部位感染	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
蜂巣炎	4	(4.3)	4	(4.9)	4	(5.1)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	4	(4.3)	4	(4.9)	4	(5.1)
結膜炎	3	(3.3)	3	(3.7)	3	(3.8)
コロナウイルス感染	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)

表 2. すべての有害事象 (M14-387 試験) (続き)

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	VENETOCLAX (600 MG QD OR 800 MG QD) + LDAC		VENETOCLAX 600 MG QD + LDAC		VENETOCLAX 600 MG QD + LDAC (WITHOUT PRIOR MPN)	
	(N=92)		(N=82)		(N=78)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
膀胱炎	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
医療機器関連感染	9	(9.8)	9	(11.0)	8	(10.3)
憩室炎	3	(3.3)	3	(3.7)	3	(3.8)
赤痢	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
腸球菌性菌血症	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
腸球菌感染	3	(3.3)	3	(3.7)	3	(3.8)
感染性小腸結腸炎	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
大腸菌性菌血症	1	(1.1)	0		0	
大腸菌感染	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
大腸菌性敗血症	2	(2.2)	2	(2.4)	2	(2.6)
大腸菌性尿路感染	3	(3.3)	2	(2.4)	1	(1.3)
胃腸炎	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
歯肉炎	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
単純ヘルペス	2	(2.2)	1	(1.2)	1	(1.3)
帯状疱疹	3	(3.3)	3	(3.7)	3	(3.8)
麦粒腫	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
感染	4	(4.3)	4	(4.9)	4	(5.1)
感染性大腸炎	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
感染性胸水	1	(1.1)	0		0	
下気道感染	2	(2.2)	2	(2.4)	2	(2.6)
肺感染	5	(5.4)	4	(4.9)	3	(3.8)
ムコール症	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
真菌性足菌腫	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
上咽頭炎	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
院内感染	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
口腔カンジダ症	6	(6.5)	5	(6.1)	5	(6.4)
口腔ヘルペス	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
骨髄炎	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
パラインフルエンザウイルス感染	2	(2.2)	2	(2.4)	2	(2.6)
爪囲炎	1	(1.1)	0		0	
ピコルナウイルス感染	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)

表 2. すべての有害事象 (M14-387 試験) (続き)

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	VENETOCLAX (600 MG QD OR 800 MG QD) + LDAC (N=92)		VENETOCLAX 600 MG QD + LDAC (N=82)		VENETOCLAX 600 MG QD + LDAC (WITHOUT PRIOR MPN) (N=78)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
ニューモシスチス・イロバチイ肺炎	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
肺炎	13	(14.1)	13	(15.9)	13	(16.7)
真菌性肺炎	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
クレブシエラ菌性肺炎	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
肺敗血症	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
真菌性気道感染	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
ライノウイルス感染	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
根管感染	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
敗血症	10	(10.9)	10	(12.2)	10	(12.8)
敗血症性脳症	2	(2.2)	2	(2.4)	2	(2.6)
敗血症性ショック	1	(1.1)	0		0	
セラチア性敗血症	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
唾液腺炎	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
皮膚感染	3	(3.3)	3	(3.7)	2	(2.6)
ブドウ球菌感染	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
ブドウ球菌性敗血症	1	(1.1)	1	(1.2)	0	
全身性カンジダ	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
股部白癬	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
歯膿瘍	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
歯感染	2	(2.2)	2	(2.4)	2	(2.6)
上気道感染	7	(7.6)	6	(7.3)	6	(7.7)
細菌性上気道感染	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
尿路感染	10	(10.9)	9	(11.0)	9	(11.5)
腸球菌性尿路感染	2	(2.2)	2	(2.4)	2	(2.6)
ブドウ球菌性尿路感染	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
尿路性敗血症	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
血管デバイス感染	4	(4.3)	4	(4.9)	4	(5.1)
傷害、中毒および処置合併症	34	(37.0)	29	(35.4)	27	(34.6)
アレルギー性輸血反応	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
挫傷	4	(4.3)	2	(2.4)	2	(2.6)

表 2. すべての有害事象 (M14-387 試験) (続き)

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	VENETOCLAX (600 MG QD OR 800 MG QD) + LDAC (N=92)		VENETOCLAX 600 MG QD + LDAC (N=82)		VENETOCLAX 600 MG QD + LDAC (WITHOUT PRIOR MPN) (N=78)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
転倒	10	(10.9)	9	(11.0)	8	(10.3)
大腿骨頸部骨折	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
大腿骨骨折	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
頭部損傷	2	(2.2)	1	(1.2)	1	(1.3)
切開部位痛	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
注入に伴う反応	5	(5.4)	4	(4.9)	4	(5.1)
企図的過量投与	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
裂傷	4	(4.3)	4	(4.9)	4	(5.1)
過量投与	2	(2.2)	2	(2.4)	2	(2.6)
膝液漏出	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
眼窩周囲血腫	1	(1.1)	0		0	
外傷後疼痛	1	(1.1)	1	(1.2)	0	
処置に対する不安	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
処置による疼痛	5	(5.4)	4	(4.9)	4	(5.1)
引っかき傷	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
皮膚擦過傷	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
皮膚創傷	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
脾破裂	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
くも膜下出血	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
硬膜下出血	1	(1.1)	1	(1.2)	0	
サンバーン	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
胸椎骨折	2	(2.2)	2	(2.4)	2	(2.6)
歯牙破折	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
輸血反応	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
創傷	2	(2.2)	1	(1.2)	1	(1.3)
臨床検査	61	(66.3)	56	(68.3)	54	(69.2)
活性化部分トロンボプラスチン時間 延長	9	(9.8)	9	(11.0)	9	(11.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ 増加	9	(9.8)	8	(9.8)	8	(10.3)
アミラーゼ増加	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)

表 2. すべての有害事象 (M14-387 試験) (続き)

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	VENETOCLAX (600 MG QD OR 800 MG QD) + LDAC (N=92)		VENETOCLAX 600 MG QD + LDAC (N=82)		VENETOCLAX 600 MG QD + LDAC (WITHOUT PRIOR MPN) (N=78)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	8	(8.7)	8	(9.8)	7	(9.0)
血中アルブミン減少	4	(4.3)	4	(4.9)	4	(5.1)
血中アルカリホスファターゼ増加	10	(10.9)	10	(12.2)	10	(12.8)
血中ビリルビン増加	21	(22.8)	19	(23.2)	17	(21.8)
血中カルシウム減少	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
血中クレアチニン増加	9	(9.8)	8	(9.8)	6	(7.7)
血中フィブリノゲン減少	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
血中乳酸脱水素酵素増加	3	(3.3)	3	(3.7)	2	(2.6)
血中マグネシウム減少	2	(2.2)	2	(2.4)	2	(2.6)
血中リン減少	3	(3.3)	3	(3.7)	3	(3.8)
血中リン増加	2	(2.2)	2	(2.4)	2	(2.6)
血中カリウム減少	2	(2.2)	2	(2.4)	2	(2.6)
血中カリウム増加	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
血圧低下	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
血中ナトリウム減少	2	(2.2)	2	(2.4)	2	(2.6)
血中尿素増加	1	(1.1)	1	(1.2)	0	
血中尿酸減少	2	(2.2)	2	(2.4)	2	(2.6)
血中尿酸増加	2	(2.2)	2	(2.4)	2	(2.6)
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
カンジダ検査陽性	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
心雑音	2	(2.2)	2	(2.4)	2	(2.6)
ECOG パフォーマンスステータス悪化	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
心電図 QT 延長	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
ヘモグロビン減少	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
心拍数不整	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
国際標準比増加	8	(8.7)	8	(9.8)	8	(10.3)
リパーゼ増加	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
肝機能検査異常	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
肝機能検査値上昇	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
リンパ球数減少	15	(16.3)	15	(18.3)	15	(19.2)

表 2. すべての有害事象 (M14-387 試験) (続き)

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	VENETOCLAX (600 MG QD OR 800 MG QD) + LDAC (N=92)		VENETOCLAX 600 MG QD + LDAC (N=82)		VENETOCLAX 600 MG QD + LDAC (WITHOUT PRIOR MPN) (N=78)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
好中球数減少	14	(15.2)	14	(17.1)	13	(16.7)
酸素飽和度低下	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
血小板数減少	21	(22.8)	21	(25.6)	20	(25.6)
血小板数増加	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
プロトロンビン時間延長	2	(2.2)	1	(1.2)	1	(1.3)
尿比重減少	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
トロポニン増加	4	(4.3)	4	(4.9)	3	(3.8)
体重減少	6	(6.5)	6	(7.3)	6	(7.7)
体重増加	5	(5.4)	4	(4.9)	4	(5.1)
白血球数減少	30	(32.6)	28	(34.1)	27	(34.6)
白血球数増加	2	(2.2)	2	(2.4)	2	(2.6)
代謝および栄養障害	75	(81.5)	68	(82.9)	64	(82.1)
食欲減退	32	(34.8)	30	(36.6)	28	(35.9)
脱水	2	(2.2)	2	(2.4)	2	(2.6)
電解質失調	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
成長障害	2	(2.2)	2	(2.4)	2	(2.6)
水分過負荷	9	(9.8)	6	(7.3)	5	(6.4)
痛風	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
高カルシウム血症	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
高血糖	11	(12.0)	10	(12.2)	9	(11.5)
高カリウム血症	3	(3.3)	3	(3.7)	2	(2.6)
高マグネシウム血症	4	(4.3)	4	(4.9)	4	(5.1)
高ナトリウム血症	2	(2.2)	2	(2.4)	2	(2.6)
高リン酸塩血症	10	(10.9)	10	(12.2)	8	(10.3)
高尿酸血症	8	(8.7)	7	(8.5)	7	(9.0)
低アルブミン血症	10	(10.9)	10	(12.2)	10	(12.8)
低カルシウム血症	24	(26.1)	23	(28.0)	22	(28.2)
低クロール血症	1	(1.1)	0		0	
低血糖	3	(3.3)	3	(3.7)	3	(3.8)
低カリウム血症	43	(46.7)	40	(48.8)	37	(47.4)

表 2. すべての有害事象 (M14-387 試験) (続き)

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	VENETOCLAX (600 MG QD OR 800 MG QD) + LDAC (N=92)		VENETOCLAX 600 MG QD + LDAC (N=82)		VENETOCLAX 600 MG QD + LDAC (WITHOUT PRIOR MPN) (N=78)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
低マグネシウム血症	31	(33.7)	28	(34.1)	25	(32.1)
低ナトリウム血症	19	(20.7)	18	(22.0)	14	(17.9)
過小食	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
低リン酸血症	25	(27.2)	24	(29.3)	23	(29.5)
腫瘍崩壊症候群	3	(3.3)	2	(2.4)	2	(2.6)
過少体重	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
ビタミン D 欠乏	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
ビタミン K 欠乏	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
筋骨格系および結合組織障害	52	(56.5)	46	(56.1)	45	(57.7)
関節痛	15	(16.3)	13	(15.9)	13	(16.7)
背部痛	19	(20.7)	17	(20.7)	17	(21.8)
骨痛	3	(3.3)	2	(2.4)	2	(2.6)
滑液包炎	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石 灰化症	2	(2.2)	2	(2.4)	2	(2.6)
側腹部痛	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
単径部痛	2	(2.2)	2	(2.4)	2	(2.6)
出血性関節症	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
関節腫脹	6	(6.5)	4	(4.9)	4	(5.1)
四肢腫瘤	2	(2.2)	2	(2.4)	2	(2.6)
筋痙縮	4	(4.3)	3	(3.7)	3	(3.8)
筋力低下	5	(5.4)	5	(6.1)	5	(6.4)
筋骨格系胸痛	5	(5.4)	5	(6.1)	4	(5.1)
筋骨格不快感	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
筋骨格痛	3	(3.3)	1	(1.2)	1	(1.3)
筋肉痛	2	(2.2)	2	(2.4)	2	(2.6)
頸部痛	8	(8.7)	7	(8.5)	7	(9.0)
変形性関節症	2	(2.2)	2	(2.4)	2	(2.6)
骨壊死	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
骨粗鬆症性骨折	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
四肢痛	15	(16.3)	12	(14.6)	12	(15.4)

表 2. すべての有害事象 (M14-387 試験) (続き)

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	VENETOCLAX (600 MG QD OR 800 MG QD) + LDAC (N=92)		VENETOCLAX 600 MG QD + LDAC (N=82)		VENETOCLAX 600 MG QD + LDAC (WITHOUT PRIOR MPN) (N=78)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
顎痛	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
関節リウマチ	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
脊椎すべり症	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
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	(8.7)	6	(7.3)	6	(7.7)
悪性新生物進行	7	(7.6)	5	(6.1)	5	(6.4)
舌扁平上皮癌	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
神経系障害	49	(53.3)	45	(54.9)	43	(55.1)
健忘	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
失語症	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
脳出血	2	(2.2)	2	(2.4)	2	(2.6)
脳微小血管症	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
脳血管発作	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
認知障害	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
意識レベルの低下	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
浮動性めまい	12	(13.0)	11	(13.4)	10	(12.8)
体位性めまい	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
構語障害	2	(2.2)	2	(2.4)	2	(2.6)
味覚異常	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
脳症	2	(2.2)	2	(2.4)	2	(2.6)
頭蓋内出血	3	(3.3)	3	(3.7)	3	(3.8)
出血性卒中	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
頭痛	26	(28.3)	24	(29.3)	23	(29.5)
感覚鈍麻	2	(2.2)	2	(2.4)	2	(2.6)
虚血性脳卒中	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
ラクナ梗塞	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
嗜眠	5	(5.4)	4	(4.9)	4	(5.1)
記憶障害	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
神経痛	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
錯感覚	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)

表 2. すべての有害事象 (M14-387 試験) (続き)

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	VENETOCLAX (600 MG QD OR 800 MG QD) + LDAC (N=92)		VENETOCLAX 600 MG QD + LDAC (N=82)		VENETOCLAX 600 MG QD + LDAC (WITHOUT PRIOR MPN) (N=78)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	失神寸前の状態	3	(3.3)	2	(2.4)	2
神経根障害	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
下肢静止不能症候群	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
坐骨神経痛	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
副鼻腔炎に伴う頭痛	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
傾眠	4	(4.3)	4	(4.9)	3	(3.8)
失神	2	(2.2)	2	(2.4)	2	(2.6)
一過性脳虚血発作	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
振戦	4	(4.3)	4	(4.9)	4	(5.1)
製品の問題	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
医療機器内血栓	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
精神障害	49	(53.3)	46	(56.1)	42	(53.8)
激越	2	(2.2)	2	(2.4)	0	
不安	11	(12.0)	11	(13.4)	11	(14.1)
錯乱状態	11	(12.0)	11	(13.4)	8	(10.3)
譫妄	4	(4.3)	4	(4.9)	3	(3.8)
抑うつ気分	2	(2.2)	2	(2.4)	2	(2.6)
うつ病	11	(12.0)	11	(13.4)	11	(14.1)
感情の平板化	1	(1.1)	0		0	
幻覚	3	(3.3)	3	(3.7)	3	(3.8)
幻視	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
不眠症	18	(19.6)	17	(20.7)	16	(20.5)
精神状態変化	2	(2.2)	2	(2.4)	2	(2.6)
気分変化	1	(1.1)	0		0	
身体疾患による精神病性障害	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
落ち着きのなさ	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
睡眠障害	1	(1.1)	0		0	

表 2. すべての有害事象 (M14-387 試験) (続き)

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	VENETOCLAX (600 MG QD OR 800 MG QD) + LDAC (N=92)		VENETOCLAX 600 MG QD + LDAC (N=82)		VENETOCLAX 600 MG QD + LDAC (WITHOUT PRIOR MPN) (N=78)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
腎および尿路障害	27	(29.3)	24	(29.3)	24	(30.8)
急性腎障害	12	(13.0)	9	(11.0)	9	(11.5)
慢性腎臓病	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
排尿困難	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
血尿	6	(6.5)	6	(7.3)	6	(7.7)
失禁	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
頻尿	4	(4.3)	4	(4.9)	4	(5.1)
尿失禁	4	(4.3)	4	(4.9)	4	(5.1)
尿閉	3	(3.3)	3	(3.7)	3	(3.8)
尿路痛	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
生殖系および乳房障害	2	(2.2)	2	(2.4)	2	(2.6)
骨盤痛	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
膣出血	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	59	(64.1)	54	(65.9)	50	(64.1)
急性肺水腫	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
急性呼吸不全	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
無気肺	3	(3.3)	2	(2.4)	2	(2.6)
気管支拡張症	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
慢性閉塞性肺疾患	2	(2.2)	2	(2.4)	2	(2.6)
咳嗽	21	(22.8)	20	(24.4)	19	(24.4)
発声障害	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
呼吸困難	24	(26.1)	23	(28.0)	21	(26.9)
労作性呼吸困難	5	(5.4)	4	(4.9)	4	(5.1)
肺気腫	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
鼻出血	14	(15.2)	12	(14.6)	11	(14.1)
喀血	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
低酸素症	10	(10.9)	9	(11.0)	6	(7.7)
肺硬化	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
肺障害	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)

表 2. すべての有害事象 (M14-387 試験) (続き)

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	VENETOCLAX (600 MG QD OR 800 MG QD) + LDAC (N=92)		VENETOCLAX 600 MG QD + LDAC (N=82)		VENETOCLAX 600 MG QD + LDAC (WITHOUT PRIOR MPN) (N=78)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	鼻閉	5	(5.4)	4	(4.9)	4
鼻乾燥	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
閉塞性細気管支炎	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
口腔咽頭不快感	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
口腔咽頭痛	9	(9.8)	8	(9.8)	8	(10.3)
副鼻腔分泌過多	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
胸水	12	(13.0)	11	(13.4)	9	(11.5)
胸膜痛	2	(2.2)	2	(2.4)	1	(1.3)
肺臓炎	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
気胸	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
湿性咳嗽	4	(4.3)	4	(4.9)	4	(5.1)
肺胞出血	1	(1.1)	1	(1.2)	0	
肺塞栓症	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
肺腫瘍	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
肺水腫	6	(6.5)	5	(6.1)	5	(6.4)
ラ音	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
呼吸窮迫	1	(1.1)	1	(1.2)	0	
呼吸不全	3	(3.3)	3	(3.7)	3	(3.8)
気道うっ血	1	(1.1)	0		0	
鼻漏	2	(2.2)	2	(2.4)	2	(2.6)
低音性連続性ラ音	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
副鼻腔うっ血	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
咽喉刺激感	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
上気道咳症候群	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
喘鳴	2	(2.2)	2	(2.4)	2	(2.6)
皮膚および皮下組織障害	49	(53.3)	43	(52.4)	42	(53.8)
ざ瘡	1	(1.1)	0		0	
急性熱性好中球性皮膚症	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
脱毛症	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
褥瘡性潰瘍	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)

表 2. すべての有害事象 (M14-387 試験) (続き)

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	VENETOCLAX (600 MG QD OR 800 MG QD) + LDAC (N=92)		VENETOCLAX 600 MG QD + LDAC (N=82)		VENETOCLAX 600 MG QD + LDAC (WITHOUT PRIOR MPN) (N=78)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	おむつ皮膚炎	1	(1.1)	1	(1.2)	1
皮膚乾燥	8	(8.7)	8	(9.8)	8	(10.3)
斑状出血	3	(3.3)	3	(3.7)	3	(3.8)
紅斑	2	(2.2)	1	(1.2)	1	(1.3)
多形紅斑	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
毛髪変色	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
多汗症	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
爪変色	1	(1.1)	0		0	
寝汗	3	(3.3)	3	(3.7)	3	(3.8)
結節性発疹	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
点状出血	9	(9.8)	8	(9.8)	7	(9.0)
そう痒症	9	(9.8)	9	(11.0)	9	(11.5)
全身性そう痒症	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
紫斑	1	(1.1)	0		0	
発疹	7	(7.6)	7	(8.5)	7	(9.0)
紅斑性皮疹	3	(3.3)	3	(3.7)	3	(3.8)
全身性皮疹	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
斑状皮疹	2	(2.2)	2	(2.4)	2	(2.6)
斑状丘疹状皮疹	6	(6.5)	6	(7.3)	6	(7.7)
丘疹性皮疹	1	(1.1)	0		0	
そう痒性皮疹	3	(3.3)	3	(3.7)	3	(3.8)
小水疱性皮疹	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
皮膚障害	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
皮膚色素過剰	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
皮膚病変	4	(4.3)	3	(3.7)	3	(3.8)
皮膚腫瘤	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
皮膚潰瘍	2	(2.2)	2	(2.4)	2	(2.6)
うっ滞性皮膚炎	2	(2.2)	1	(1.2)	1	(1.3)
外科および内科処置	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
抜歯	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)

表 2. すべての有害事象 (M14-387 試験) (続き)

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	VENETOCLAX (600 MG QD OR 800 MG QD) + LDAC (N=92)		VENETOCLAX 600 MG QD + LDAC (N=82)		VENETOCLAX 600 MG QD + LDAC (WITHOUT PRIOR MPN) (N=78)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	血管障害	37	(40.2)	34	(41.5)	31
腕頭静脈血栓症	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
血腫	4	(4.3)	3	(3.7)	3	(3.8)
ほてり	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
高血圧	17	(18.5)	16	(19.5)	14	(17.9)
低血圧	17	(18.5)	15	(18.3)	13	(16.7)
大血管障害	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
起立性低血圧	3	(3.3)	3	(3.7)	3	(3.8)
末梢静脈疾患	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
血栓性静脈炎	2	(2.2)	2	(2.4)	2	(2.6)
表在性血栓性静脈炎	2	(2.2)	2	(2.4)	1	(1.3)

LDAC = LOW DOSE CYTARABINE. MPN = MYELOPROLIFERATIVE NEOPLASM.

NOTE: SUBJECTS ARE COUNTED ONCE IN EACH ENTRY, REGARDLESS OF THE NUMBER OF EVENTS THEY MAY HAVE HAD.

相互参照 : M14-387 CSR TABLE 14.3\_\_1.2.1

表 3. ベネトクラクスとの因果関係「関連あり」の有害事象 (M14-387 試験)

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	VENETOCLAX (600 MG QD OR 800 MG QD) + LDAC (N=92)		VENETOCLAX 600 MG QD + LDAC (N=82)		VENETOCLAX 600 MG QD + LDAC (WITHOUT PRIOR MPN) (N=78)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
ANY ADVERSE EVENT	82	(89.1)	73	(89.0)	69	(88.5)
血液およびリンパ系障害	52	(56.5)	46	(56.1)	44	(56.4)
貧血	23	(25.0)	20	(24.4)	19	(24.4)
発熱性好中球減少症	15	(16.3)	14	(17.1)	13	(16.7)
白血球減少症	2	(2.2)	2	(2.4)	2	(2.6)
好中球減少症	23	(25.0)	19	(23.2)	18	(23.1)
血小板減少症	25	(27.2)	22	(26.8)	22	(28.2)
心臓障害	8	(8.7)	8	(9.8)	7	(9.0)
狭心症	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
第一度房室ブロック	1	(1.1)	1	(1.2)	0	
徐脈	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
心不全	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
拡張機能障害	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
結節性調律	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
動悸	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
洞性徐脈	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
洞性頻脈	4	(4.3)	4	(4.9)	4	(5.1)
耳および迷路障害	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
耳痛	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
眼障害	3	(3.3)	3	(3.7)	3	(3.8)
脈絡膜血管新生	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
羞明	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
網膜出血	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
霧視	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
硝子体浮遊物	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)

表 3. ベネトクラクスとの因果関係「関連あり」の有害事象 (M14-387 試験) (続き)

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	VENETOCLAX (600 MG QD OR 800 MG QD) + LDAC (N=92)		VENETOCLAX 600 MG QD + LDAC (N=82)		VENETOCLAX 600 MG QD + LDAC (WITHOUT PRIOR MPN) (N=78)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
胃腸障害	62	(67.4)	55	(67.1)	52	(66.7)
腹部不快感	2	(2.2)	2	(2.4)	2	(2.6)
腹部膨満	3	(3.3)	2	(2.4)	2	(2.6)
腹痛	6	(6.5)	6	(7.3)	6	(7.7)
下腹部痛	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
上腹部痛	1	(1.1)	0		0	
大腸炎	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
便秘	4	(4.3)	4	(4.9)	4	(5.1)
齲齒	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
下痢	25	(27.2)	24	(29.3)	23	(29.5)
消化不良	4	(4.3)	4	(4.9)	4	(5.1)
おくび	1	(1.1)	0		0	
鼓腸	2	(2.2)	1	(1.2)	1	(1.3)
胃食道逆流性疾患	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
歯肉不快感	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
口腔内出血	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
口腔内潰瘍形成	3	(3.3)	3	(3.7)	3	(3.8)
悪心	49	(53.3)	45	(54.9)	42	(53.8)
口腔内不快感	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
口腔粘膜水疱形成	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
口腔内痛	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
口内炎	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
嘔吐	22	(23.9)	19	(23.2)	18	(23.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	36	(39.1)	32	(39.0)	31	(39.7)
無力症	2	(2.2)	2	(2.4)	2	(2.6)
カテーテル留置部位炎症	1	(1.1)	0		0	
悪寒	5	(5.4)	4	(4.9)	4	(5.1)
死亡	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
疲労	25	(27.2)	22	(26.8)	22	(28.2)
倦怠感	4	(4.3)	4	(4.9)	4	(5.1)

表 3. ベネトクラクスとの因果関係「関連あり」の有害事象 (M14-387 試験) (続き)

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	VENETOCLAX (600 MG QD OR 800 MG QD) + LDAC (N=92)		VENETOCLAX 600 MG QD + LDAC (N=82)		VENETOCLAX 600 MG QD + LDAC (WITHOUT PRIOR MPN) (N=78)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
粘膜の炎症	5	(5.4)	5	(6.1)	5	(6.4)
非心臓性胸痛	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
浮腫	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
末梢性浮腫	4	(4.3)	4	(4.9)	4	(5.1)
疼痛	3	(3.3)	3	(3.7)	2	(2.6)
発熱	3	(3.3)	3	(3.7)	3	(3.8)
肝胆道系障害	2	(2.2)	2	(2.4)	2	(2.6)
急性肝不全	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
肝不全	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
高ビリルビン血症	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
感染症および寄生虫症	20	(21.7)	18	(22.0)	17	(21.8)
菌血症	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
気管支肺アスペルギルス症	1	(1.1)	0		0	
カンジダ感染	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
カンジダ性肺炎	1	(1.1)	0		0	
クロストリジウム・ディフィシレ感 染	2	(2.2)	2	(2.4)	2	(2.6)
結膜炎	2	(2.2)	2	(2.4)	2	(2.6)
医療機器関連感染	3	(3.3)	3	(3.7)	2	(2.6)
感染性小腸結腸炎	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
歯肉炎	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
肺感染	3	(3.3)	3	(3.7)	3	(3.8)
真菌性足菌腫	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
肺炎	2	(2.2)	2	(2.4)	2	(2.6)
真菌性肺炎	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
真菌性気道感染	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
ライノウイルス感染	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
敗血症	2	(2.2)	2	(2.4)	2	(2.6)
歯感染	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
尿路感染	3	(3.3)	3	(3.7)	3	(3.8)

表 3. ベネトクラクスとの因果関係「関連あり」の有害事象 (M14-387 試験) (続き)

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	VENETOCLAX (600 MG QD OR 800 MG QD) + LDAC (N=92)		VENETOCLAX 600 MG QD + LDAC (N=82)		VENETOCLAX 600 MG QD + LDAC (WITHOUT PRIOR MPN) (N=78)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
血管デバイス感染	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
傷害、中毒および処置合併症	3	(3.3)	2	(2.4)	2	(2.6)
転倒	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
裂傷	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
眼窩周囲血腫	1	(1.1)	0		0	
皮膚創傷	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
臨床検査	34	(37.0)	31	(37.8)	30	(38.5)
活性化部分トロンボプラスチン時間 延長	7	(7.6)	7	(8.5)	7	(9.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ 増加	7	(7.6)	7	(8.5)	7	(9.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェ ラーゼ増加	6	(6.5)	6	(7.3)	6	(7.7)
血中アルブミン減少	3	(3.3)	3	(3.7)	3	(3.8)
血中アルカリホスファターゼ増加	8	(8.7)	8	(9.8)	8	(10.3)
血中ビリルビン増加	13	(14.1)	13	(15.9)	12	(15.4)
血中カルシウム減少	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
血中クレアチニン増加	2	(2.2)	2	(2.4)	1	(1.3)
血中乳酸脱水素酵素増加	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
血中マグネシウム減少	2	(2.2)	2	(2.4)	2	(2.6)
血中リン減少	2	(2.2)	2	(2.4)	2	(2.6)
血中リン増加	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
血中カリウム減少	2	(2.2)	2	(2.4)	2	(2.6)
血中カリウム増加	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
血中ナトリウム減少	2	(2.2)	2	(2.4)	2	(2.6)
血中尿酸増加	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
心電図 QT 延長	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
ヘモグロビン減少	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
国際標準比増加	7	(7.6)	7	(8.5)	7	(9.0)
肝機能検査値上昇	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)

表 3. ベネトクラクスとの因果関係「関連あり」の有害事象 (M14-387 試験) (続き)

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	VENETOCLAX (600 MG QD OR 800 MG QD) + LDAC (N=92)		VENETOCLAX 600 MG QD + LDAC (N=82)		VENETOCLAX 600 MG QD + LDAC (WITHOUT PRIOR MPN) (N=78)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
リンパ球数減少	15	(16.3)	15	(18.3)	15	(19.2)
好中球数減少	11	(12.0)	11	(13.4)	10	(12.8)
血小板数減少	17	(18.5)	17	(20.7)	16	(20.5)
血小板数増加	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
プロトロンビン時間延長	1	(1.1)	0		0	
トロポニン増加	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
体重減少	3	(3.3)	3	(3.7)	3	(3.8)
白血球数減少	24	(26.1)	22	(26.8)	21	(26.9)
代謝および栄養障害	42	(45.7)	40	(48.8)	37	(47.4)
食欲減退	19	(20.7)	17	(20.7)	17	(21.8)
電解質失調	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
高カルシウム血症	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
高血糖	4	(4.3)	3	(3.7)	2	(2.6)
高マグネシウム血症	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
高ナトリウム血症	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
高リン酸塩血症	5	(5.4)	5	(6.1)	4	(5.1)
高尿酸血症	2	(2.2)	2	(2.4)	2	(2.6)
低アルブミン血症	5	(5.4)	5	(6.1)	5	(6.4)
低カルシウム血症	10	(10.9)	10	(12.2)	9	(11.5)
低カリウム血症	9	(9.8)	9	(11.0)	8	(10.3)
低マグネシウム血症	9	(9.8)	8	(9.8)	6	(7.7)
低ナトリウム血症	9	(9.8)	9	(11.0)	8	(10.3)
低リン酸血症	7	(7.6)	7	(8.5)	7	(9.0)
腫瘍崩壊症候群	2	(2.2)	2	(2.4)	2	(2.6)
筋骨格系および結合組織障害	10	(10.9)	10	(12.2)	9	(11.5)
関節痛	4	(4.3)	4	(4.9)	4	(5.1)
背部痛	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
出血性関節症	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
関節腫脹	2	(2.2)	2	(2.4)	2	(2.6)

表 3. ベネトクラクスとの因果関係「関連あり」の有害事象 (M14-387 試験) (続き)

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	VENETOCLAX (600 MG QD OR 800 MG QD) + LDAC (N=92)		VENETOCLAX 600 MG QD + LDAC (N=82)		VENETOCLAX 600 MG QD + LDAC (WITHOUT PRIOR MPN) (N=78)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
四肢腫瘍	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
筋痙縮	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
筋力低下	2	(2.2)	2	(2.4)	2	(2.6)
筋骨格系胸痛	1	(1.1)	1	(1.2)	0	
筋骨格不快感	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
筋肉痛	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
頸部痛	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
四肢痛	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
関節リウマチ	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
神経系障害	11	(12.0)	10	(12.2)	10	(12.8)
失語症	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
脳微小血管症	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
意識レベルの低下	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
浮動性めまい	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
味覚異常	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
脳症	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
頭痛	5	(5.4)	5	(6.1)	5	(6.4)
嗜眠	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
失神寸前の状態	1	(1.1)	0		0	
振戦	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
精神障害	12	(13.0)	11	(13.4)	10	(12.8)
激越	1	(1.1)	1	(1.2)	0	
不安	4	(4.3)	4	(4.9)	4	(5.1)
錯乱状態	4	(4.3)	4	(4.9)	4	(5.1)
うつ病	2	(2.2)	2	(2.4)	2	(2.6)
感情の平板化	1	(1.1)	0		0	
幻覚	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
不眠症	2	(2.2)	2	(2.4)	2	(2.6)
気分変化	1	(1.1)	0		0	

表 3. ベネトクラクスとの因果関係「関連あり」の有害事象 (M14-387 試験) (続き)

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	VENETOCLAX (600 MG QD OR 800 MG QD) + LDAC (N=92)		VENETOCLAX 600 MG QD + LDAC (N=82)		VENETOCLAX 600 MG QD + LDAC (WITHOUT PRIOR MPN) (N=78)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
腎および尿路障害	5	(5.4)	5	(6.1)	5	(6.4)
急性腎障害	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
慢性腎臓病	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
血尿	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
頻尿	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
尿失禁	2	(2.2)	2	(2.4)	2	(2.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	11	(12.0)	11	(13.4)	9	(11.5)
咳嗽	2	(2.2)	2	(2.4)	2	(2.6)
呼吸困難	4	(4.3)	4	(4.9)	4	(5.1)
鼻出血	4	(4.3)	4	(4.9)	3	(3.8)
低酸素症	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
鼻閉	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
口腔咽頭痛	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
胸水	3	(3.3)	3	(3.7)	2	(2.6)
胸膜痛	1	(1.1)	1	(1.2)	0	
湿性咳嗽	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
肺水腫	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
ラ音	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
上気道咳症候群	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
喘鳴	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
皮膚および皮下組織障害	11	(12.0)	10	(12.2)	10	(12.8)
急性熱性好中球性皮膚症	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
皮膚乾燥	3	(3.3)	3	(3.7)	3	(3.8)
斑状出血	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
毛髪変色	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
点状出血	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
そう痒症	3	(3.3)	3	(3.7)	3	(3.8)
発疹	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
斑状皮疹	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)

表 3. ベネトクラクスとの因果関係「関連あり」の有害事象 (M14-387 試験) (続き)

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	VENETOCLAX (600 MG QD OR 800 MG QD) + LDAC (N=92)		VENETOCLAX 600 MG QD + LDAC (N=82)		VENETOCLAX 600 MG QD + LDAC (WITHOUT PRIOR MPN) (N=78)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	斑状丘疹状皮疹	2	(2.2)	2	(2.4)	2
丘疹性皮疹	1	(1.1)	0		0	
皮膚障害	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
皮膚色素過剰	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
皮膚病変	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
血管障害	8	(8.7)	7	(8.5)	6	(7.7)
血腫	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
高血圧	2	(2.2)	1	(1.2)	1	(1.3)
低血圧	3	(3.3)	3	(3.7)	3	(3.8)
大血管障害	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
表在性血栓性静脈炎	2	(2.2)	2	(2.4)	1	(1.3)

LDAC = LOW DOSE CYTARABINE. MPN = MYELOPROLIFERATIVE NEOPLASM.

NOTE: SUBJECTS ARE COUNTED ONCE IN EACH ENTRY, REGARDLESS OF THE NUMBER OF EVENTS THEY MAY HAVE HAD.

相互参照 : M14-387 CSR TABLE 14.3\_\_1.3.1.1

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（M14-387 試験）

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	VENETOCLAX (600 MG QD OR 800 MG QD) + LDAC (N=92)		VENETOCLAX 600 MG QD + LDAC (N=82)		VENETOCLAX 600 MG QD + LDAC (WITHOUT PRIOR MPN) (N=78)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
ANY ADVERSE EVENT	88	(95.7)	79	(96.3)	75	(96.2)
血液およびリンパ系障害	60	(65.2)	53	(64.6)	50	(64.1)
貧血	26	(28.3)	23	(28.0)	22	(28.2)
発熱性好中球減少症	17	(18.5)	16	(19.5)	15	(19.2)
白血球減少症	3	(3.3)	2	(2.4)	2	(2.6)
好中球減少症	25	(27.2)	21	(25.6)	20	(25.6)
血小板減少症	31	(33.7)	27	(32.9)	25	(32.1)
心臓障害	8	(8.7)	8	(9.8)	7	(9.0)
狭心症	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
第一度房室ブロック	1	(1.1)	1	(1.2)	0	
徐脈	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
心不全	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
拡張機能障害	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
結節性調律	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
動悸	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
洞性徐脈	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
洞性頻脈	4	(4.3)	4	(4.9)	4	(5.1)
眼障害	3	(3.3)	3	(3.7)	3	(3.8)
脈絡膜血管新生	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
眼乾燥	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
網膜出血	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
霧視	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
胃腸障害	66	(71.7)	61	(74.4)	59	(75.6)
腹部不快感	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
腹部膨満	2	(2.2)	2	(2.4)	2	(2.6)
腹痛	6	(6.5)	6	(7.3)	6	(7.7)
下腹部痛	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)

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 (M14-387 試験) (続き)

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	VENETOCLAX (600 MG QD OR 800 MG QD) + LDAC (N=92)		VENETOCLAX 600 MG QD + LDAC (N=82)		VENETOCLAX 600 MG QD + LDAC (WITHOUT PRIOR MPN) (N=78)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	大腸炎	1	(1.1)	1	(1.2)	1
便秘	5	(5.4)	5	(6.1)	5	(6.4)
齲齒	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
下痢	27	(29.3)	26	(31.7)	25	(32.1)
消化不良	3	(3.3)	3	(3.7)	3	(3.8)
胃食道逆流性疾患	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
歯肉不快感	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
歯肉腫脹	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
大腸穿孔	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
口腔内出血	2	(2.2)	2	(2.4)	2	(2.6)
口腔内潰瘍形成	3	(3.3)	3	(3.7)	3	(3.8)
悪心	52	(56.5)	48	(58.5)	46	(59.0)
口腔内不快感	2	(2.2)	2	(2.4)	2	(2.6)
口腔粘膜水疱形成	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
口腔内痛	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
歯周病	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
口内炎	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
嘔吐	21	(22.8)	19	(23.2)	18	(23.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	38	(41.3)	34	(41.5)	32	(41.0)
無力症	2	(2.2)	2	(2.4)	2	(2.6)
カテーテル留置部位炎症	1	(1.1)	0		0	
悪寒	5	(5.4)	4	(4.9)	4	(5.1)
死亡	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
疲労	22	(23.9)	19	(23.2)	19	(24.4)
注射部位血腫	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
倦怠感	4	(4.3)	4	(4.9)	4	(5.1)
粘膜の炎症	7	(7.6)	7	(8.5)	7	(9.0)
非心臓性胸痛	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
浮腫	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
末梢性浮腫	3	(3.3)	3	(3.7)	3	(3.8)

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 (M14-387 試験) (続き)

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	VENETOCLAX (600 MG QD OR 800 MG QD) + LDAC (N=92)		VENETOCLAX 600 MG QD + LDAC (N=82)		VENETOCLAX 600 MG QD + LDAC (WITHOUT PRIOR MPN) (N=78)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
疼痛	3	(3.3)	3	(3.7)	2	(2.6)
発熱	4	(4.3)	4	(4.9)	3	(3.8)
肝胆道系障害	3	(3.3)	3	(3.7)	3	(3.8)
急性肝不全	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
肝不全	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
高ビリルビン血症	2	(2.2)	2	(2.4)	2	(2.6)
感染症および寄生虫症	20	(21.7)	18	(22.0)	17	(21.8)
菌血症	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
気管支肺アスペルギルス症	1	(1.1)	0		0	
カンジダ感染	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
カンジダ性肺炎	1	(1.1)	0		0	
クロストリジウム・ディフィシレ感 染	2	(2.2)	2	(2.4)	2	(2.6)
結膜炎	2	(2.2)	2	(2.4)	2	(2.6)
医療機器関連感染	3	(3.3)	3	(3.7)	2	(2.6)
感染性小腸結腸炎	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
歯肉炎	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
肺感染	3	(3.3)	3	(3.7)	3	(3.8)
真菌性足菌腫	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
肺炎	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
真菌性肺炎	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
真菌性気道感染	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
ライノウイルス感染	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
敗血症	2	(2.2)	2	(2.4)	2	(2.6)
歯感染	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
尿路感染	4	(4.3)	4	(4.9)	4	(5.1)
血管デバイス感染	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
傷害、中毒および処置合併症	2	(2.2)	2	(2.4)	2	(2.6)
転倒	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)

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 (M14-387 試験) (続き)

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	VENETOCLAX (600 MG QD OR 800 MG QD) + LDAC (N=92)		VENETOCLAX 600 MG QD + LDAC (N=82)		VENETOCLAX 600 MG QD + LDAC (WITHOUT PRIOR MPN) (N=78)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
裂傷	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
臨床検査	41	(44.6)	38	(46.3)	36	(46.2)
活性化部分トロンボプラスチン時間 延長	7	(7.6)	7	(8.5)	7	(9.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ 増加	7	(7.6)	7	(8.5)	7	(9.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェ ラーゼ増加	7	(7.6)	7	(8.5)	6	(7.7)
血中アルブミン減少	3	(3.3)	3	(3.7)	3	(3.8)
血中アルカリホスファターゼ増加	8	(8.7)	8	(9.8)	8	(10.3)
血中ビリルビン増加	17	(18.5)	16	(19.5)	14	(17.9)
血中カルシウム減少	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
血中クレアチニン増加	3	(3.3)	3	(3.7)	1	(1.3)
血中乳酸脱水素酵素増加	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
血中マグネシウム減少	2	(2.2)	2	(2.4)	2	(2.6)
血中リン減少	2	(2.2)	2	(2.4)	2	(2.6)
血中リン増加	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
血中カリウム減少	2	(2.2)	2	(2.4)	2	(2.6)
血中カリウム増加	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
血中ナトリウム減少	2	(2.2)	2	(2.4)	2	(2.6)
血中尿酸増加	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
心電図 QT 延長	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
ヘモグロビン減少	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
国際標準比増加	6	(6.5)	6	(7.3)	6	(7.7)
肝機能検査値上昇	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
リンパ球数減少	15	(16.3)	15	(18.3)	15	(19.2)
好中球数減少	12	(13.0)	12	(14.6)	11	(14.1)
血小板数減少	18	(19.6)	18	(22.0)	17	(21.8)
血小板数増加	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
プロトロンビン時間延長	1	(1.1)	0		0	
トロポニン増加	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)

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 (M14-387 試験) (続き)

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	VENETOCLAX (600 MG QD OR 800 MG QD) + LDAC (N=92)		VENETOCLAX 600 MG QD + LDAC (N=82)		VENETOCLAX 600 MG QD + LDAC (WITHOUT PRIOR MPN) (N=78)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
体重減少	2	(2.2)	2	(2.4)	2	(2.6)
白血球数減少	27	(29.3)	26	(31.7)	25	(32.1)
代謝および栄養障害	42	(45.7)	39	(47.6)	37	(47.4)
食欲減退	21	(22.8)	19	(23.2)	19	(24.4)
電解質失調	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
高カルシウム血症	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
高血糖	2	(2.2)	2	(2.4)	1	(1.3)
高マグネシウム血症	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
高ナトリウム血症	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
高リン酸塩血症	5	(5.4)	5	(6.1)	4	(5.1)
高尿酸血症	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
低アルブミン血症	5	(5.4)	5	(6.1)	5	(6.4)
低カルシウム血症	12	(13.0)	12	(14.6)	11	(14.1)
低カリウム血症	8	(8.7)	8	(9.8)	7	(9.0)
低マグネシウム血症	5	(5.4)	5	(6.1)	4	(5.1)
低ナトリウム血症	12	(13.0)	11	(13.4)	9	(11.5)
低リン酸血症	8	(8.7)	8	(9.8)	8	(10.3)
腫瘍崩壊症候群	2	(2.2)	2	(2.4)	2	(2.6)
筋骨格系および結合組織障害	9	(9.8)	9	(11.0)	8	(10.3)
関節痛	3	(3.3)	3	(3.7)	3	(3.8)
背部痛	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
出血性関節症	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
関節腫脹	2	(2.2)	2	(2.4)	2	(2.6)
四肢腫瘤	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
筋痙縮	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
筋力低下	2	(2.2)	2	(2.4)	2	(2.6)
筋骨格系胸痛	1	(1.1)	1	(1.2)	0	
筋骨格不快感	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
筋肉痛	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)

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 (M14-387 試験) (続き)

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	VENETOCLAX (600 MG QD OR 800 MG QD) + LDAC (N=92)		VENETOCLAX 600 MG QD + LDAC (N=82)		VENETOCLAX 600 MG QD + LDAC (WITHOUT PRIOR MPN) (N=78)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
頸部痛	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
四肢痛	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
神経系障害	12	(13.0)	11	(13.4)	10	(12.8)
失語症	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
脳微小血管症	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
意識レベルの低下	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
浮動性めまい	3	(3.3)	3	(3.7)	2	(2.6)
頭痛	6	(6.5)	6	(7.3)	5	(6.4)
嗜眠	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
失神寸前の状態	1	(1.1)	0		0	
精神障害	9	(9.8)	8	(9.8)	7	(9.0)
激越	1	(1.1)	1	(1.2)	0	
不安	3	(3.3)	3	(3.7)	3	(3.8)
錯乱状態	3	(3.3)	3	(3.7)	3	(3.8)
うつ病	2	(2.2)	2	(2.4)	2	(2.6)
感情の平板化	1	(1.1)	0		0	
幻覚	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
不眠症	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
気分変化	1	(1.1)	0		0	
腎および尿路障害	6	(6.5)	6	(7.3)	6	(7.7)
急性腎障害	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
慢性腎臓病	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
血尿	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
頻尿	2	(2.2)	2	(2.4)	2	(2.6)
尿失禁	2	(2.2)	2	(2.4)	2	(2.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	11	(12.0)	11	(13.4)	9	(11.5)
咳嗽	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)

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 (M14-387 試験) (続き)

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	VENETOCLAX (600 MG QD OR 800 MG QD) + LDAC (N=92)		VENETOCLAX 600 MG QD + LDAC (N=82)		VENETOCLAX 600 MG QD + LDAC (WITHOUT PRIOR MPN) (N=78)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
呼吸困難	3	(3.3)	3	(3.7)	3	(3.8)
鼻出血	4	(4.3)	4	(4.9)	3	(3.8)
低酸素症	2	(2.2)	2	(2.4)	1	(1.3)
鼻閉	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
口腔咽頭痛	2	(2.2)	2	(2.4)	2	(2.6)
胸水	3	(3.3)	3	(3.7)	2	(2.6)
胸膜痛	1	(1.1)	1	(1.2)	0	
湿性咳嗽	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
肺水腫	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
上気道咳症候群	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
喘鳴	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
皮膚および皮下組織障害	10	(10.9)	10	(12.2)	10	(12.8)
皮膚乾燥	3	(3.3)	3	(3.7)	3	(3.8)
斑状出血	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
毛髪変色	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
点状出血	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
そう痒症	3	(3.3)	3	(3.7)	3	(3.8)
発疹	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
斑状皮疹	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
斑状丘疹状皮疹	2	(2.2)	2	(2.4)	2	(2.6)
そう痒性皮疹	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
皮膚障害	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
皮膚色素過剰	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
皮膚病変	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
血管障害	9	(9.8)	8	(9.8)	7	(9.0)
血腫	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
高血圧	3	(3.3)	2	(2.4)	2	(2.6)
低血圧	3	(3.3)	3	(3.7)	3	(3.8)
大血管障害	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)

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 (M14-387 試験) (続き)

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	VENETOCLAX (600 MG QD OR 800 MG QD) + LDAC (N=92)		VENETOCLAX 600 MG QD + LDAC (N=82)		VENETOCLAX 600 MG QD + LDAC (WITHOUT PRIOR MPN) (N=78)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
表在性血栓性静脈炎	2	(2.2)	2	(2.4)	1	(1.3)

LDAC = LOW DOSE CYTARABINE. MPN = MYELOPROLIFERATIVE NEOPLASM.

NOTE: SUBJECTS ARE COUNTED ONCE IN EACH ENTRY, REGARDLESS OF THE NUMBER OF EVENTS THEY MAY HAVE HAD.

相互参照 : M14-387 CSR TABLE 14.3\_\_1.3.1.2

表 5. 死亡に至った有害事象 (M14-387 試験)

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	VENETOCLAX (600 MG QD OR 800 MG QD) + LDAC (N=92)		VENETOCLAX 600 MG QD + LDAC (N=82)		VENETOCLAX 600 MG QD + LDAC (WITHOUT PRIOR MPN) (N=78)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
ANY ADVERSE EVENT	20	(21.7)	16	(19.5)	15	(19.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	3	(3.3)	2	(2.4)	2	(2.6)
死亡	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
多臓器機能不全症候群	1	(1.1)	0		0	
突然死	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
肝胆道系障害	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
急性肝不全	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
感染症および寄生虫症	8	(8.7)	6	(7.3)	5	(6.4)
カンジダ性肺炎	1	(1.1)	0		0	
肺感染	2	(2.2)	2	(2.4)	1	(1.3)
肺炎	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
肺敗血症	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
敗血症	2	(2.2)	2	(2.4)	2	(2.6)
敗血症性ショック	1	(1.1)	0		0	
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	5	(5.4)	3	(3.7)	3	(3.8)
悪性新生物進行	5	(5.4)	3	(3.7)	3	(3.8)
神経系障害	3	(3.3)	3	(3.7)	3	(3.8)
脳出血	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
頭蓋内出血	2	(2.2)	2	(2.4)	2	(2.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
呼吸不全	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)

表 5. 死亡に至った有害事象 (M14-387 試験) (続き)

	VENETOCLAX (600 MG QD OR 800 MG QD) + LDAC (N=92)	VENETOCLAX 600 MG QD + LDAC (N=82)	VENETOCLAX 600 MG QD + LDAC (WITHOUT PRIOR MPN) (N=78)
PREFERRED TERM	n (%)	n (%)	n (%)

LDAC = LOW DOSE CYTARABINE. MPN = MYELOPROLIFERATIVE NEOPLASM.

NOTE: SUBJECTS ARE COUNTED ONCE IN EACH ENTRY, REGARDLESS OF THE NUMBER OF EVENTS THEY MAY HAVE HAD.

相互参照 : M14-387 CSR TABLE 14.3\_\_2.3.1

表 6. 重篤な有害事象 (M14-387 試験)

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	VENETOCLAX (600 MG QD OR 800 MG QD) + LDAC (N=92)		VENETOCLAX 600 MG QD + LDAC (N=82)		VENETOCLAX 600 MG QD + LDAC (WITHOUT PRIOR MPN) (N=78)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
ANY ADVERSE EVENT	84	(91.3)	75	(91.5)	71	(91.0)
血液およびリンパ系障害	30	(32.6)	26	(31.7)	25	(32.1)
貧血	2	(2.2)	1	(1.2)	1	(1.3)
発熱性好中球減少症	26	(28.3)	23	(28.0)	23	(29.5)
溶血性貧血	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
好中球減少症	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
血小板減少症	1	(1.1)	1	(1.2)	0	
心臓障害	7	(7.6)	7	(8.5)	7	(9.0)
急性冠動脈症候群	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
急性心筋梗塞	2	(2.2)	2	(2.4)	2	(2.6)
心房細動	2	(2.2)	2	(2.4)	2	(2.6)
第一度房室ブロック	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
心不全	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
洞性徐脈	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
眼障害	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
複視	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
胃腸障害	9	(9.8)	8	(9.8)	8	(10.3)
腹痛	3	(3.3)	2	(2.4)	2	(2.6)
大腸炎	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
便秘	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
下痢	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
出血性腸憩室	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
胃腸障害	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
胃腸出血	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
痔出血	1	(1.1)	0		0	
腸重積症	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
大腸閉塞	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)

表 6. 重篤な有害事象 (M14-387 試験) (続き)

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	VENETOCLAX (600 MG QD OR 800 MG QD) + LDAC (N=92)		VENETOCLAX 600 MG QD + LDAC (N=82)		VENETOCLAX 600 MG QD + LDAC (WITHOUT PRIOR MPN) (N=78)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
大腸穿孔	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
大腸ポリープ	1	(1.1)	0		0	
悪心	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
嘔吐	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	17	(18.5)	13	(15.9)	12	(15.4)
無力症	3	(3.3)	3	(3.7)	2	(2.6)
死亡	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
医療機器関連血栓症	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
疾患進行	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
歩行障害	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
全身健康状態低下	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
異常高熱	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
粘膜の炎症	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
多臓器機能不全症候群	1	(1.1)	0		0	
非心臓性胸痛	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
発熱	7	(7.6)	3	(3.7)	3	(3.8)
突然死	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
肝胆道系障害	3	(3.3)	3	(3.7)	3	(3.8)
急性肝不全	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
胆嚢炎	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
急性胆嚢炎	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
肝不全	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
感染症および寄生虫症	42	(45.7)	36	(43.9)	34	(43.6)
菌血症	2	(2.2)	2	(2.4)	2	(2.6)
細菌性敗血症	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
気管支肺アスペルギルス症	2	(2.2)	1	(1.2)	1	(1.3)
カンジダ性肺炎	1	(1.1)	0		0	
蜂巣炎	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)

表 6. 重篤な有害事象 (M14-387 試験) (続き)

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	VENETOCLAX (600 MG QD OR 800 MG QD) + LDAC (N=92)		VENETOCLAX 600 MG QD + LDAC (N=82)		VENETOCLAX 600 MG QD + LDAC (WITHOUT PRIOR MPN) (N=78)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
膀胱炎	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
医療機器関連感染	4	(4.3)	4	(4.9)	4	(5.1)
憩室炎	3	(3.3)	3	(3.7)	3	(3.8)
大腸菌性菌血症	1	(1.1)	0		0	
大腸菌性敗血症	2	(2.2)	2	(2.4)	2	(2.6)
大腸菌性尿路感染	1	(1.1)	1	(1.2)	0	
胃腸炎	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
感染	2	(2.2)	2	(2.4)	2	(2.6)
感染性大腸炎	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
感染性胸水	1	(1.1)	0		0	
肺感染	4	(4.3)	3	(3.7)	2	(2.6)
院内感染	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
骨髓炎	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
パラインフルエンザウイルス感染	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
ニューモシスチス・イロパチイ肺炎	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
肺炎	10	(10.9)	10	(12.2)	10	(12.8)
クレブシエラ菌性肺炎	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
肺敗血症	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
真菌性気道感染	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
敗血症	7	(7.6)	7	(8.5)	7	(9.0)
敗血症性ショック	1	(1.1)	0		0	
セラチア性敗血症	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
ブドウ球菌性敗血症	1	(1.1)	1	(1.2)	0	
上気道感染	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
細菌性上気道感染	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
尿路感染	3	(3.3)	2	(2.4)	2	(2.6)
尿路性敗血症	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
血管デバイス感染	2	(2.2)	2	(2.4)	2	(2.6)
傷害、中毒および処置合併症	8	(8.7)	8	(9.8)	6	(7.7)
転倒	1	(1.1)	1	(1.2)	0	

表 6. 重篤な有害事象 (M14-387 試験) (続き)

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	VENETOCLAX (600 MG QD OR 800 MG QD) + LDAC (N=92)		VENETOCLAX 600 MG QD + LDAC (N=82)		VENETOCLAX 600 MG QD + LDAC (WITHOUT PRIOR MPN) (N=78)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
大腿骨頸部骨折	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
大腿骨骨折	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
企図的過量投与	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
裂傷	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
過量投与	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
外傷後疼痛	1	(1.1)	1	(1.2)	0	
脾破裂	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
くも膜下出血	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
硬膜下出血	1	(1.1)	1	(1.2)	0	
臨床検査	4	(4.3)	4	(4.9)	4	(5.1)
アミラーゼ増加	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
リパーゼ増加	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
トロポニン増加	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
白血球数増加	2	(2.2)	2	(2.4)	2	(2.6)
代謝および栄養障害	5	(5.4)	5	(6.1)	3	(3.8)
脱水	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
成長障害	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
水分過負荷	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
低ナトリウム血症	2	(2.2)	2	(2.4)	0	
筋骨格系および結合組織障害	5	(5.4)	5	(6.1)	5	(6.4)
背部痛	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
骨痛	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
滑液包炎	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
筋力低下	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
骨壊死	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
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	(7.6)	5	(6.1)	5	(6.4)
悪性新生物進行	7	(7.6)	5	(6.1)	5	(6.4)

表 6. 重篤な有害事象 (M14-387 試験) (続き)

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	VENETOCLAX (600 MG QD OR 800 MG QD) + LDAC (N=92)		VENETOCLAX 600 MG QD + LDAC (N=82)		VENETOCLAX 600 MG QD + LDAC (WITHOUT PRIOR MPN) (N=78)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
神経系障害	12	(13.0)	11	(13.4)	11	(14.1)
脳出血	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
脳血管発作	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
頭蓋内出血	2	(2.2)	2	(2.4)	2	(2.6)
出血性卒中	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
頭痛	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
虚血性脳卒中	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
ラクナ梗塞	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
嗜眠	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
失神寸前の状態	2	(2.2)	1	(1.2)	1	(1.3)
失神	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
一過性脳虚血発作	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
精神障害	4	(4.3)	4	(4.9)	4	(5.1)
錯乱状態	2	(2.2)	2	(2.4)	2	(2.6)
精神状態変化	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
身体疾患による精神病性障害	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
腎および尿路障害	4	(4.3)	4	(4.9)	4	(5.1)
急性腎障害	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
排尿困難	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
血尿	2	(2.2)	2	(2.4)	2	(2.6)
尿閉	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	13	(14.1)	13	(15.9)	10	(12.8)
急性呼吸不全	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
呼吸困難	2	(2.2)	2	(2.4)	1	(1.3)
鼻出血	2	(2.2)	2	(2.4)	2	(2.6)
低酸素症	1	(1.1)	1	(1.2)	0	
肺障害	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
胸膜痛	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)

表 6. 重篤な有害事象 (M14-387 試験) (続き)

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	VENETOCLAX (600 MG QD OR 800 MG QD) + LDAC (N=92)		VENETOCLAX 600 MG QD + LDAC (N=82)		VENETOCLAX 600 MG QD + LDAC (WITHOUT PRIOR MPN) (N=78)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	肺臓炎	1	(1.1)	1	(1.2)	1
気胸	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
肺胞出血	1	(1.1)	1	(1.2)	0	
肺塞栓症	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
肺水腫	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
呼吸不全	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
血管障害	2	(2.2)	2	(2.4)	2	(2.6)
高血圧	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
低血圧	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)

LDAC = LOW DOSE CYTARABINE. MPN = MYELOPROLIFERATIVE NEOPLASM.

NOTE: SUBJECTS ARE COUNTED ONCE IN EACH ENTRY, REGARDLESS OF THE NUMBER OF EVENTS THEY MAY HAVE HAD.

相互参照 : M14-387 CSR TABLE 14.3\_\_2.1.2.1

表 7. ベネトクラクスの投与中止に至った有害事象 (M14-387 試験)

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	VENETOCLAX (600 MG QD OR 800 MG QD) + LDAC (N=92)		VENETOCLAX 600 MG QD + LDAC (N=82)		VENETOCLAX 600 MG QD + LDAC (WITHOUT PRIOR MPN) (N=78)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
ANY ADVERSE EVENT	32	(34.8)	27	(32.9)	25	(32.1)
血液およびリンパ系障害	4	(4.3)	3	(3.7)	3	(3.8)
発熱性好中球減少症	2	(2.2)	1	(1.2)	1	(1.3)
血小板減少症	2	(2.2)	2	(2.4)	2	(2.6)
心臓障害	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
心不全	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	4	(4.3)	3	(3.7)	3	(3.8)
疾患進行	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
全身健康状態低下	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
多臓器機能不全症候群	1	(1.1)	0		0	
活動状態低下	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
肝胆道系障害	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
急性肝不全	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
感染症および寄生虫症	8	(8.7)	6	(7.3)	6	(7.7)
気管支肺アスペルギルス症	1	(1.1)	0		0	
アレルギー性気管支肺アスペルギルス症	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
カンジダ性肺炎	1	(1.1)	0		0	
肺感染	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
肺炎	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
肺敗血症	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
敗血症	2	(2.2)	2	(2.4)	2	(2.6)
傷害、中毒および処置合併症	1	(1.1)	1	(1.2)	0	
硬膜下出血	1	(1.1)	1	(1.2)	0	

表 7. ベネトクラクスの投与中止に至った有害事象 (M14-387 試験) (続き)

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	VENETOCLAX (600 MG QD OR 800 MG QD) + LDAC (N=92)		VENETOCLAX 600 MG QD + LDAC (N=82)		VENETOCLAX 600 MG QD + LDAC (WITHOUT PRIOR MPN) (N=78)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	臨床検査	3	(3.3)	3	(3.7)	3
ECOG パフォーマンスステータス悪化	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
白血球数増加	2	(2.2)	2	(2.4)	2	(2.6)
代謝および栄養障害	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
成長障害	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
筋骨格系および結合組織障害	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
関節痛	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
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	(3.3)	2	(2.4)	2	(2.6)
悪性新生物進行	3	(3.3)	2	(2.4)	2	(2.6)
神経系障害	4	(4.3)	4	(4.9)	4	(5.1)
脳出血	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
頭蓋内出血	2	(2.2)	2	(2.4)	2	(2.6)
嗜眠	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
腎および尿路障害	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
急性腎障害	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(1.1)	1	(1.2)	0	
肺胞出血	1	(1.1)	1	(1.2)	0	

LDAC = LOW DOSE CYTARABINE. MPN = MYELOPROLIFERATIVE NEOPLASM.

NOTE: SUBJECTS ARE COUNTED ONCE IN EACH ENTRY, REGARDLESS OF THE NUMBER OF EVENTS THEY MAY HAVE HAD.

相互参照 : M14-387 CSR TABLE 14.3\_\_2.2.4.1.1

表 8. 低用量シタラビンの投与中止に至った有害事象 (M14-387 試験)

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	VENETOCLAX (600 MG QD OR 800 MG QD) + LDAC (N=92)		VENETOCLAX 600 MG QD + LDAC (N=82)		VENETOCLAX 600 MG QD + LDAC (WITHOUT PRIOR MPN) (N=78)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
ANY ADVERSE EVENT	34	(37.0)	29	(35.4)	27	(34.6)
血液およびリンパ系障害	5	(5.4)	4	(4.9)	4	(5.1)
発熱性好中球減少症	2	(2.2)	1	(1.2)	1	(1.3)
好中球減少症	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
血小板減少症	2	(2.2)	2	(2.4)	2	(2.6)
心臓障害	2	(2.2)	2	(2.4)	2	(2.6)
急性心筋梗塞	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
心不全	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
胃腸障害	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
下痢	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	5	(5.4)	4	(4.9)	4	(5.1)
疾患進行	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
疲労	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
全身健康状態低下	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
多臓器機能不全症候群	1	(1.1)	0		0	
活動状態低下	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
肝胆道系障害	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
急性肝不全	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
感染症および寄生虫症	7	(7.6)	5	(6.1)	5	(6.4)
気管支肺アスペルギルス症	1	(1.1)	0		0	
アレルギー性気管支肺アスペルギルス症	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
カンジダ性肺炎	1	(1.1)	0		0	
肺感染	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
肺敗血症	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
敗血症	2	(2.2)	2	(2.4)	2	(2.6)

表 8. 低用量シタラビンの投与中止に至った有害事象（M14-387 試験）（続き）

MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	VENETOCLAX (600 MG QD OR 800 MG QD) + LDAC (N=92)		VENETOCLAX 600 MG QD + LDAC (N=82)		VENETOCLAX 600 MG QD + LDAC (WITHOUT PRIOR MPN) (N=78)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
傷害、中毒および処置合併症	1	(1.1)	1	(1.2)	0	
硬膜下出血	1	(1.1)	1	(1.2)	0	
臨床検査	4	(4.3)	4	(4.9)	4	(5.1)
ECOG パフォーマンスステータス悪化	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
好中球数減少	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
白血球数増加	2	(2.2)	2	(2.4)	2	(2.6)
代謝および栄養障害	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
成長障害	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
筋骨格系および結合組織障害	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
関節痛	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
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	(2.2)	1	(1.2)	1	(1.3)
悪性新生物進行	2	(2.2)	1	(1.2)	1	(1.3)
神経系障害	4	(4.3)	4	(4.9)	4	(5.1)
脳出血	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
頭蓋内出血	2	(2.2)	2	(2.4)	2	(2.6)
嗜眠	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
腎および尿路障害	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
急性腎障害	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(1.1)	1	(1.2)	0	
肺胞出血	1	(1.1)	1	(1.2)	0	

表 8. 低用量シタラビンの投与中止に至った有害事象 (M14-387 試験) (続き)

	VENETOCLAX (600 MG QD OR 800 MG QD) + LDAC (N=92)	VENETOCLAX 600 MG QD + LDAC (N=82)	VENETOCLAX 600 MG QD + LDAC (WITHOUT PRIOR MPN) (N=78)
MEDDRA 21.0 SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	n (%)	n (%)	n (%)

LDAC = LOW DOSE CYTARABINE. MPN = MYELOPROLIFERATIVE NEOPLASM.

NOTE: SUBJECTS ARE COUNTED ONCE IN EACH ENTRY, REGARDLESS OF THE NUMBER OF EVENTS THEY MAY HAVE HAD.

相互参照 : M14-387 CSR TABLE 14.3\_\_2.2.4.1.4

## 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 M14-387 試験 CSR 14.3\_\_3 項に示した。

## 被験者番号 31207

Event #1 of 1 : Serious Adverse Event, Death

---

Preferred term 死亡

被験者は 71 歳の白人男性で、2011 年に骨髓異形成症候群と診断された後、2012 年に骨髓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 2 の貧血、グレード 3 の血小板数減少、部分トロンボプラスチン時間増加、慢性閉塞性肺疾患、高血圧、高脂血症、下肢浮腫、心室性期外収縮（PVC）を時折伴う心電図異常、下壁梗塞及び元喫煙者（1.5 箱/日を 51 年間）が報告された。被験者は原因不明の死亡に至った。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし、サイクル 1 では、2-28 日目にベネトクラクスを経口投与（2 日目に 50 mg/日の用量で開始後、6 日目に予定最終用量 600 mg/日に達するように漸増し、1-10 日目に低用量シタラビン（LDAC）20 mg/m<sup>2</sup>/日を皮下投与する計画であり、以後の各サイクルでは、1-28 日目にベネトクラクス 600 mg/日を経口投与し、1-10 日目に LDAC 20 mg/m<sup>2</sup>/日を皮下投与する計画であった。

### Event 1 の臨床経過：

投与 30 日目（原因不明の死亡に至る前）、国際標準比（INR）増加が認められ、死亡時まで継続した。特定の治療及び関連する臨床検査の結果は報告されなかった。シタラビンの投与は治験責任医師の判断又は依頼に基づき投与 68 日目に中止した。投与 135 日目、好中球数減少が認められたが（好中球数  $0.4 \times 10^9/L$  [基準範囲の報告なし]）、特定の治療は報告されなかった。好中球数減少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 135 日目であった。投与 148 日目、好中球数減少は回復したと判断された。投与 163 日目、血球数が完全に回復していなかったため、ベネトクラクスの投与は減量して 400 mg で再開した。

投与 191 日目（最終投与後 1 日目）、ベネトクラクスの投与を疾患進行の疑いにより中断した。効果判定のために、投与 198 日目（最終投与後 8 日目）に骨髓生検を実施する予定であったが、投与 197 日目（最終投与後 7 日目）に被験者は自宅で死亡しているところを家族に発見された。剖検は実施されず、その他の情報は得られなかった。ベネトクラクスの投与は死亡により中止となった。

治験責任医師は、死亡とベネトクラクス又はシタラビンとの因果関係を「関連あり」と判断した。治験依頼者は、死亡とベネトクラクス又はシタラビンとの因果関係を「関連なし」と判断した。本被験者は登録時に PVC 及び下壁心筋梗塞の病歴が認められ、この状況での突然死の原因は急性心筋梗塞である可能性が最も高いと考えられた。

被験者番号 31210

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

---

Preferred term 真菌性気道感染

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

---

Preferred term 真菌性気道感染

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71歳の白人男性で、2011年に治療関連骨髄腫（治療関連急性骨髄性白血病 [AML]）と診断され、2012年の前立腺癌（近距離照射療法により治療）及び2013年の右胸部皮膚癌（扁平上皮癌切除により治療）の病歴があった。また、関連する病歴として、咳嗽、呼吸困難、肺高血圧症、無気肺、肺感染、右上肢蜂巣炎、口唇ヘルペス、グレード3の貧血（濃厚赤血球により治療）、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）、グレード4の好中球減少症、国際標準比（INR）増加及びグレード4の血小板減少症（血小板輸血により治療）が認められた。有害事象として真菌性気道感染（2件）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、サイクル1では、2-28日目にベネトクラクスを経口投与（2日目に50 mg/日の用量で開始後、6日目に予定最終用量600 mg/日に達するように漸増）し、1-10日目に低用量シタラビン（LDAC）20 mg/m<sup>2</sup>/日を皮下投与する計画であり、以後の各サイクルでは、1-28日目にベネトクラクス600 mg/日を経口投与し、1-10日目にLDAC 20 mg/m<sup>2</sup>/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4日目（真菌性気道感染発現前）、感染性大腸炎が発現した。治療としてメトロニダゾールを投与し、ベネトクラクス及びシタラビンの投与は中断せずに継続した。投与23日目、感染性大腸炎が持続しており、時折認められる非湿性咳嗽以外の症状はなく、入院時の体温は37.5°C、最高体温は38.4°Cであった。胸部X線検査で左肺底部に陰影が認められ、肺炎の可能性が考えられた。その後、被験者は真菌性気道感染により入院した。血液及び尿の培養検査の結果は陰性、血液の真菌培養検査の結果は陽性であった。発熱性好中球減少症も報告された。臨床検査の結果は、好中球数  $0.6 \times 10^9/L$ （基準範囲： $2.24-7.68 \times 10^9/L$ ）であった。発熱性好中球減少症の治療としてバンコマイシンが投与され、発熱性好中球減少症は同日に回復したと判断された。真菌性気道感染に対してレボフロキサシン、バンコマイシン、セフェピム及びカスポファンギンによる治療が行われた。ベネトクラクスの投与は真菌性気道感染により中断し、最終投与日は投与23日目であった。投与26日目、ベネトクラクスの投与を再開した。投与27日目、感染性大腸炎は回復したと判断された。投与28日目、胸部コンピュータ断層撮影（CT）

で右前上葉に亜区域性末梢性コンソリデーションが認められ、真菌感染の可能性が考えられた。投与 31 日目、被験者は退院し、真菌性気道感染は回復したと判断された。

投与 36 日目、被験者は来院し、疲労、鼻出血、非湿性咳嗽の継続、吸気時右側胸痛、活動に伴う息切れ増加、脱力を訴え、真菌性気道感染の再発により入院した。胸部 X 線検査の結果、右上葉に陰影が認められ、肺炎の進行が示された。心電図検査では、非特異的 ST 変化を伴う洞性頻脈が認められた。投与 37 日目、胸部 CT で右前上葉の肺炎悪化と左上葉の新たな結節が認められ、真菌感染の進行が示された。投与 39 日目、気管支肺胞洗浄検査の細胞診では、悪性細胞、ニューモシスチス及びその他の真菌成分は認められず、ウイルス封入体はみられなかった。治療として、セフェピム、バンコマイシン及びカスポファンギンが投与された。ベネトクラクス及びシタラビンの投与は真菌性気道感染により中断し、両剤共に最終投与日は投与 35 日目であった。入院中に、活性化部分トロンボプラスチン時間延長、発熱性好中球減少症及び錯乱も認められた。これらのいずれの事象に対しても特定の治療は実施されなかった。投与 44 日目（最終投与後 9 日目）、意識レベルの低下が認められ、頭部 CT の結果、側頭頭頂接合部（右側）を起点とする巨大な実質内血腫とそれに伴う右から左への顕著な偏位及び少量のびまん性くも膜下血腫が認められた。同日、頭蓋内出血が有害事象として報告された。被験者は集中治療室へ搬送され、蘇生・挿管拒否が適用された。ベネトクラクス及びシタラビンの投与は頭蓋内出血により中止した。同日、被験者は死亡した。死因は頭蓋内出血であった。真菌性気道感染、発熱性好中球減少症、活性化部分トロンボプラスチン時間延長の増強及び錯乱は死亡時点で継続と判断された。

治験責任医師は、真菌性気道感染（2 件）とベネトクラクス及びシタラビンとの因果関係を「関連あり」と判断した。治験依頼者は、真菌性気道感染（2 件）とベネトクラクス又はシタラビンとの因果関係を「関連なし」と判断した。肺感染及び肺炎は、AML による免疫抑制状態にある患者で予測される事象であり、AML が本事象の根本原因である可能性が最も高いと考えられた。

治験責任医師は、頭蓋内出血とベネトクラクス又はシタラビンとの因果関係を「関連なし」と判断し、他の原因として血小板数減少及び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又はシタラビンとの因果関係を「関連なし」と判断した。AML に関連する血小板減少症が、頭蓋内出血の原因である可能性が最も高いと考えられた。

#### 被験者番号 31212

---

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

Preferred term	血尿
----------------	----

---

##### Event #2 of 4 : Serious Adverse Event, Event of Interest

Preferred term	肺感染
----------------	-----

---

---

Event #3 of 4 : Event of Interest

---

Preferred term 敗血症

---

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

---

Preferred term 肺感染

被験者は 61 歳の白人男性で、2011 年に慢性骨髄単球性白血病と診断され、2012 年に急性骨髄性白血病 (AML) と診断された。Decitabine を含む化学療法歴 (1 レジメン) があり、関連する病歴として、グレード 3 の貧血 (濃厚赤血球により治療)、ヒドロキシカルバミドによる治療歴、白血球数増加、グレード 3 の血小板減少症、腎結石、右尿管ステント留置、尿路感染、右側腹部痛及びタバコ喫煙者 (0.5 箱/日を 50 年間) が認められた。有害事象として、血尿、肺感染 (2 件) 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、サイクル 1 では、1-28 日目にベネトクラクスを経口投与 (1 日目に 100 mg/日の用量で開始後、4 日目に予定最終用量 600 mg/日に達するように漸増) し、1-10 日目に低用量シタラビン (LDAC) 20 mg/m<sup>2</sup>/日を皮下投与する計画であり、以後の各サイクルでは、1-28 日目にベネトクラクス 600 mg/日を経口投与し、1-10 日目に LDAC 20 mg/m<sup>2</sup>/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 :**

投与-6 日目 (血尿の発現前)、被験者は治験実施計画書に従い入院した。入院中に右側腹部痛が発現した。泌尿器科を受診した結果、閉塞を伴う結石が認められ、初回入院は複雑化した。腹部及び骨盤部コンピュータ断層撮影 (CT) の結果、右腎盂尿管移行部の 0.8 cm の結石による閉塞に起因する中等度から重度の右腎集尿系の拡張、右腎周囲炎症及び微量の体液貯留が認められた。膀胱鏡検査と共に右側尿管へのステント留置が実施された。投与 4 日目、臨床検査の結果、血小板数が  $17 \times 10^9/L$  (基準範囲 :  $150-400 \times 10^9/L$ ) であり、グレード 4 の血小板数減少が報告された。ベネトクラクス及びシタラビンの投与は中断せずに継続した。投与 6 日目、血小板 1 単位が投与され、レボフロキサシン経口薬の予防投与が開始された。被験者は退院し、血小板数減少は継続していた。投与 16 日目、被験者は来院し、退院以降、「ほとんど毎日尿が赤く、尿中に小さな血栓がみられ」、右側腹部痛が継続し、鼻出血 1 回並びに両下肢の点状出血及び挫傷の悪化が認められたと報告した。臨床検査の結果、ヘモグロビン 73 g/L (基準範囲 : 129-169 g/L) 及び血小板数  $19 \times 10^9/L$  (基準範囲 :  $156-369 \times 10^9/L$ ) であり、被験者は血尿により入院した。後腹膜の超音波検査で、軽度の右水腎症及び閉塞を伴わない 1.1 cm の右腎結石が認められた。尿検査の結果、赤血球数は 900 を上回っていた (基準範囲の報告なし)。治療として、濃厚赤血球 8 単位及び血小板 14 単位が投与された。ベネトクラクス及びシタラビンの投与は中断せずに継続した。泌尿器科及び感染症科と相談した結果、汎血球減少症が認められるため、碎石 / ステント交換を実施しないこととなった。投与 20 日目、被験者は退院し、支持療法を受けた。血小板数減少は継続しており、血尿は回復したと判断された。投与 23 日目、被験者は来院し、退院以降、嗜眠が次第に悪化するのを感じており、過去数日間は「空中に虫」が

みえる幻覚が認められ、血痰を伴う咳嗽、食欲喪失、進行性呼吸困難及び精神状態変化が認められると訴えた。酸素飽和度が室内気呼吸下で 85%であったため、酸素 3 L を投与したところ、90%まで改善した。当初の体温は 37.9°C であった。臨床検査の結果、好中球数  $0.0 \times 10^9/L$  (基準範囲： $2.24\text{--}7.68 \times 10^9/L$ ) であった。その後、被験者は肺感染により入院した。シタラビンの投与は肺感染により中止し、最終投与日は投与 10 日目であった。ベネトクラクスの投与は肺感染により中断し、最終投与日は投与 23 日目であった。同日、発熱性好中球減少症も報告された。治療として、カスポファンギン、バンコマイシン、メトロニダゾール、フロセミド、ポリコナゾール、セフェピム、アジスロマイシン、levosalbutamol、サルブタモール及び paracetamol が投与された。胸部 X 線検査の結果、少量の左側胸水が認められ、気胸は認められず、軽度の肺水腫に加え、両側の中部及び下部に斑状陰影が認められ、多発性の肺炎が懸念された。腹部及び骨盤部 CT では、両肺底部に結節性陰影が認められ、*Aspergillus* 感染が懸念された。血液培養検査の結果は陰性であった。尿培養検査では、酵母菌 (*Cryptococcus* 属でない) 陽性であった。気管支鏡検査及び気管支肺胞洗浄検査では、悪性細胞は認められず、*Pneumocystis* 陰性であったが、数種類の真菌の仮性菌糸及び出芽酵母が検出された (*Candida* 属と同定)。抗酸菌培養・塗抹検査、呼吸器系ウイルス検査、尿中レジオネラ抗原検査の結果は陰性であった。真菌培養検査で酵母菌が認められたが同定されておらず、気管支肺胞洗浄・経気管吸引による培養検査で呼吸器の常在菌叢、コアグラールゼ陰性ブドウ球菌、 $\alpha$  溶血性レンサ球菌 *Lactobacillus* 属酵母 (*Cryptococcus* 属でない) が検出された。投与 24 日目 (最終投与後 1 日目)、呼吸仕事量増加 (呼吸数 40 台) 及び酸素需要量増加が認められた。挿管が実施され、被験者は集中治療室 (ICU) に移動した。敗血症性ショックと共に乳酸塩高値 3.1 mmol/L (基準範囲：0.5–1.6 mmol/L) 及びトロポニン高値 2.20 ng/mL (基準範囲：0.00–0.10 ng/mL) が認められ、敗血症が報告された。治療として、バソプレシン及びヒドロコルチゾンが投与された。投与 26 日目 (最終投与後 3 日目)、血小板数減少は回復したと判断された。28 日目 (最終投与後 5 日目)、肺感染が発現し、最高体温は 41.1°C であった。ベネトクラクスの投与は肺感染により再開せずに中止した。被験者の家族はすべての延命措置の中止を決定した。集中的な救命治療が実施されたが、進行性多臓器不全が認められ、治験責任医師の見解では、敗血症性ショックが原因である可能性が高かった。同日、被験者は肺感染の悪化により死亡した。血尿、発熱性好中球減少症、幻覚、多臓器不全及び敗血症は死亡時点で継続していたと判断された。

治験責任医師は、血尿とベネトクラクス及びシタラビンとの因果関係を「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又はシタラビンとの因果関係を「関連なし」と判断した。スクリーニング時に血小板減少症が認められていたことから、血尿は血小板減少症 (試験開始前から認められ、AML によるものと考えられる) が原因である可能性最も高いと考えられた。

治験責任医師は、敗血症とベネトクラクス及びシタラビンとの因果関係を「関連あり」と判断した。

治験責任医師は、1 回目の肺感染とベネトクラクス及びシタラビンとの因果関係を「関連あり」と判断した。治験依頼者は、1 回目の肺感染とベネトクラクス又はシタラビンとの因果関係を「関連なし」と判断し、他の原因として、AML の進行及び AML に伴う日和見感染を挙げた。

治験責任医師は、2 回目の肺感染とベネトクラクス及びシタラビンとの因果関係を「関連あり」と判断した。治験依頼者は、2 回目の肺感染とベネトクラクス又はシタラビンとの因果関係を「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。

#### 被験者番号 31216

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

---

Preferred term 心不全

##### Event #2 of 4 : Event of Interest

---

Preferred term 医療機器関連感染

##### 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 71 歳の白人女性で、2011 年に骨髓異形成症候群（MDS）と診断された後、2012 年に骨髓異形成に関連した異常を伴う急性骨髄性白血病と診断された。関連する病歴として、狭心症、うっ血性心不全（CHF）、高血圧、冠動脈疾患（CAD）、駆出率減少、断続的な胸痛、断続的な呼吸困難、下肢浮腫、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）、2 型糖尿病、尿路感染、グレード 2 のリンパ球数減少、グレード 4 の好中球数減少、グレード 3 の白血球数減少及び以前から継続している白血球数減少が認められた。有害事象として、心不全、医療機器関連感染（ポート）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、サイクル 1 では、1-28 日目にベネトクラクスを経口投与（1 日目に 100 mg/日の用量で開始後、4 日目に予定最終用量 600 mg/日に達するように漸増）し、1-10 日目に低用量シタラビン（LDAC）20 mg/m<sup>2</sup>/日を皮下投与する計画であり、以後の各サイクルでは、1-28 日目にベネトクラクス 600 mg/日を経口投与し、1-10 日目に LDAC 20 mg/m<sup>2</sup>/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：**

投与-1 日目から投与 6 日目、腫瘍崩壊症候群予防のため、静脈内輸液（75 cc/時間を持続投与）が実施された。試験開始前に実施されていたフロセミド、ニトログリセリン、一硝酸イソソル

ビド及び ranolazine の投与と酸素補給が継続された。投与 10 日目、息切れが認められた。心電図検査で洞性不整脈及び左脚ブロックが認められた。胸部 X 線検査で、心拡大と共に胸骨切開に伴う変化及び片側横隔膜上昇が認められた。被験者は心不全（CHF の増悪）により入院した。狭心症及びトロポニン増加も報告された。投与 10 日目の臨床検査の結果は、トロポニン 0.04 ng/mL（基準範囲：0.00–0.03 ng/mL）、ナトリウム 138 mmol/L（基準範囲の報告なし）、カリウム 3.8 mmol/L（基準範囲の報告なし）、カルシウム 2.10 mmol/L（基準範囲の報告なし）及びヘモグロビン 87 g/L（基準範囲：117–161 g/L）であった。その後のトロポニンの測定値や心臓検査の結果は報告されなかった。トロポニン増加は投与 10 日目には回復した。ベースライン時点で認められていた悪心が食事を摂れない程度にまで悪化したため、食欲減退（megestrol により治療）が報告された。投与 13 日目、胸部 X 線検査の結果、早期の水分過負荷、心拡大、肺血管うっ血及び軽度の肺水腫（疑い）が示唆された。また、肺水腫の併発が報告された。アセチルサリチル酸、静注用フロセミド、ニトログリセリン、一硝酸イソソルビド、ranolazine、酸素補給及びモルヒネによる治療が行われた。投与 16 日目、発熱性好中球減少症が認められた。好中球数及び体温は報告されなかった。投与 17 日目、血液培養検査で緑膿菌陽性であった。同日、医療機器関連感染（ポート）及びリンパ球数減少が認められた。リンパ球数は報告されなかった。治療として、アシクロビル、バンコマイシン、セフェピム及び paracetamol（頓用）が投与された。胸部 X 線検査の結果、肺血管うっ血は投与 13 日目と比較して顕著となり、両肺に投与 13 日目には認められなかった軽度の不鮮明な浸潤影が新たに認められ、肺炎又は肺水腫が原因と考えられた。ベネトクラクス及びシタラビンの投与は心不全により中断し、ベネトクラクスの最終投与日は投与 17 日目、シタラビンの最終投与日は投与 10 日目であった。狭心症及び発熱性好中球減少症は投与 17 日目に回復したと判断された。心不全は投与 18 日目（最終投与後 1 日目）に回復し、被験者は退院し、帰宅した。退院日の臨床検査の結果からクレアチニン増加（194 µmol/L [基準範囲：53–97 µmol/L]）が認められ、急性腎障害が報告された。急性腎障害に対する特定の治療は報告されなかった。白血球数減少、食欲減退、肺水腫、リンパ球数減少及び医療機器関連感染（ポート）は継続していた。アシクロビル、ニトログリセリン、一硝酸イソソルビド、ranolazine、酸素（頓用）の投与は継続された。

投与 20 日目（最終投与後 3 日目）、被験者は救急治療室を受診した。錯乱及び脱力が認められ、体温は 37.6°C であり、被験者は顕著な疲労感を訴えた。被験者は敗血症により入院した。血液培養の追加検査は報告されなかった。治療として、paracetamol、アシクロビル、バンコマイシン及びセフェピムが投与された。被験者は本試験を継続しないこととし、「自然の経過に委ねる心構え」であり、その後の治療を拒否した。ベネトクラクス及びシタラビンの投与は同意撤回により恒久的に中止した。投与 21 日目（最終投与後 4 日目）、被験者はホスピスへ入所した。投与 22 日目（最終投与後 5 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、心不全とベネトクラクス又はシタラビンとの因果関係を「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又はシタラビンとの因果関係を「関連なし」と判断し、他の原因として、以前から認められていた CHF 及び CAD と共に、水分過負荷、輸液後の体液移動及び貧血を挙げた。

治験責任医師は、医療機器関連感染とベネトクラクス又はシタラビンとの因果関係を「関連あり」と判断した。

治験責任医師は、敗血症（2件）とベネトクラクス又はシタラビンとの因果関係を「関連あり」と判断した。治験依頼者は、敗血症（2件）とベネトクラクス又はシタラビンとの因果関係を「関連なし」と判断し、他の原因として原疾患の合併症及び進行を挙げた。

#### 被験者番号 32102

Event #1 of 1 : Serious Adverse Event, Death

---

Preferred term 悪性新生物進行

被験者は 71 歳の白人女性で、1998 年に真性多血症と診断され、2008 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（血小板輸血により治療）、グレード 3 の貧血（濃厚赤血球輸血により治療）及びうつ病が認められた。有害事象として悪性新生物進行が発現し、被験者は死亡した。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし、サイクル 1 では、2-28 日目にベネトクラクスを経口投与（2 日目に 100 mg/日の用量で開始後、6 日目に予定最終用量 800 mg/日に達するように漸増）し、1-10 日目に低用量シタラビン（LDAC）20 mg/m<sup>2</sup>/日を皮下投与する計画であり、以後の各サイクルでは、1-28 日目にベネトクラクス 800 mg/日を経口投与し、1-10 日目に LDAC 20 mg/m<sup>2</sup>/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、被験者は入院した。治療効果は認められなかった。投与 19 日目、被験者は本試験の同意及びすべての標準治療を拒否し、自宅でホスピスケアを受けることとした。ベネトクラクス及びシタラビンの投与を中止し、ベネトクラクスの最終投与日は投与 18 日目、シタラビン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 2 日目）、被験者は退院した。投与 22 日目（最終投与後 4 日目）、悪性新生物進行が認められ、被験者は本事象により同日に死亡した。直近の投与-1 日目に実施された骨髄生検による効果判定で芽球 52%であった。

治験責任医師は、悪性新生物進行とベネトクラクス又はシタラビンとの因果関係を「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、悪性新生物進行とベネトクラクス又はシタラビンとの因果関係を「関連なし」と判断し、他の原因として AML 進行を挙げた。

#### 被験者番号 32104

Event #1 of 5 : Serious Adverse Event

---

Preferred term 無力症

---

Event #2 of 5 : Serious Adverse Event

---

Preferred term 低ナトリウム血症

---

Event #3 of 5 : Serious Adverse Event

---

Preferred term 低酸素症

---

Event #4 of 5 : Serious Adverse Event

---

Preferred term 転倒

---

Event #5 of 5 : Serious Adverse Event

---

Preferred term 外傷後疼痛

---

Death, Event of Interest

---

Preferred term 疾患進行

被験者は8歳歳の白人女性で、20年に急性骨髄性白血病（AML）と診断され、関連する病歴として本態性血小板血症、グレード3の血小板減少症、白血球増加症（グレード不明）（ヒドロキシカルバミドにより治療）、グレード1の貧血、低ナトリウム血症及び以前から継続している貧血が認められた。有害事象として、低ナトリウム血症、無力症、低酸素症、転倒及び外傷後疼痛（転倒による股関節痛）が発現し、疾患進行により死亡に至った。投与スケジュールは28日間を1サイクルとし、サイクル1では、2-28日目にベネトクラクスを経口投与（2日目に50 mg/日の用量で開始後、6日目に予定最終用量600 mg/日に達するように漸増）し、1-10日目に低用量シタラビン（LDAC）20 mg/m<sup>2</sup>/日を皮下投与する計画であり、以後の各サイクルでは、1-28日目にベネトクラクス600 mg/日を経口投与し、1-10日目にLDAC 20 mg/m<sup>2</sup>/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39日目、被験者は臨床検査のために治験実施施設に来院し、疲労、食欲減退及び右肋骨痛を訴えた。貧血及び低ナトリウム血症が認められ、酸素飽和度は87%であった。被験者は無力症、低ナトリウム血症及び低酸素症により入院した。筋骨格系胸痛、胸膜痛及び胸水も認められた。臨床検査の結果、ヘモグロビン71 g/L（基準範囲：117-161 g/L）及びナトリウム124 mmol/L（基準範囲：137-147 mmol/L）であった。胸部コンピュータ断層撮影（CT）の結果、少量の両側胸水が認められ、心嚢液貯留や肺塞栓症は認められなかった。静注用塩化ナトリウム、濃厚赤血球1単位、酸素飽和度を90%超に維持するための酸素補給（必要に応じて随時）及びオキシコドンによる治療が行われた。ベネトクラクス及びシタラビンの投与は中断せずに継続した。投与39日目、「呼吸及び活力が改善し」、低酸素症は回復した。投与41日目、被

験者は退院した。投与 123 日目、無力症、貧血、低ナトリウム血症、胸膜痛、筋骨格系胸痛及び胸水は回復した。

治験責任医師は、無力症とベネトクラクス又はシタラビンとの因果関係を「関連なし」と判断し、他の原因として貧血及び低酸素症を挙げた。治験依頼者は、無力症とベネトクラクス又はシタラビンとの因果関係を「関連なし」と判断し、他の原因として貧血、低ナトリウム血症及び低酸素症を挙げた。

治験責任医師は、低ナトリウム血症とベネトクラクスとの因果関係を「関連あり」と判断し、シタラビンとの因果関係を「関連なし」と判断した。治験依頼者は、低ナトリウム血症が治験薬投与開始前から認められていたため、ベネトクラクス又はシタラビンとの因果関係を「関連なし」と判断した。

治験責任医師は、低酸素症とベネトクラクス又はシタラビンとの因果関係を「関連なし」と判断し、他の原因として貧血を挙げた。治験依頼者は、低酸素症とベネトクラクスとの因果関係を「関連なし」と判断し、他の原因として貧血、胸痛又は肋骨痛、並びに肺炎（AML の既知の合併症）を挙げた。

#### **Event 4 及び 5 の臨床経過：**

投与 62 日目、被験者は自宅でベッドから出ようとして転倒した。翌日、被験者は来院し、右股関節痛が認められ、疼痛強度の評価は 10/10 であった。被験者は転倒及び外傷後疼痛（股関節）により入院した。下肢の CT では、右股関節の急性 / 転位骨折又は脱臼は認められず、恥骨の右側に沿って、皮質に不整かつ異常な低吸収域が認められ、感染性又は転移性変化と考えられた。股関節の X 線検査では股関節の転移や骨折の所見は認められなかった。治療として、フェンタニル、モルヒネ及び cyclobenzaprine が投与された。ベネトクラクス及びシタラビンの投与は中断せずに継続した。投与 64 日目、疼痛は改善し、被験者は退院した。転倒及び外傷後疼痛は回復したと判断された。これらの有害事象は再発しなかった。

治験責任医師は、転倒及び外傷後疼痛とベネトクラクス又はシタラビンとの因果関係を「関連なし」と判断し、他の原因として貧血を挙げた。治験依頼者は、転倒及び外傷後疼痛とベネトクラクス又はシタラビンとの因果関係を「関連なし」と判断し、他の原因として、転倒によると考えられる股関節痛を挙げた。

#### **疾患進行の臨床経過：**

投与 120 日目、ベネトクラクス及びシタラビンの投与はいずれも疾患進行により中止となった。投与 123 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。直近の投与 81 日目の効果判定では、治療抵抗と判定され、芽球 32%であった。

被験者番号 32202

Event #1 of 7 : Serious Adverse Event

---

Preferred term 急性呼吸不全

Event #2 of 7 : Serious Adverse Event

---

Preferred term 水分過負荷

Event #3 of 7 : Serious Adverse Event

---

Preferred term 心房細動

Event #4 of 7 : Serious Adverse Event, Event of Interest

---

Preferred term 骨髄炎

Event #5 of 7 : Serious Adverse Event, Event of Interest

---

Preferred term 肺炎

Event #6 of 7 : Event of Interest

---

Preferred term 尿路感染

Event #7 of 7 : Serious Adverse Event, Death, Event of Interest

---

Preferred term 肺炎

被験者は8歳歳の白人女性で、20年に他に特定されない急性骨髄性白血病（AML）と診断され、関連する病歴として、呼吸困難、高血圧、下葉無気肺、心筋梗塞、心拡大、PR 間隔延長及び左軸偏位を示す臨床的に意義のない心電図検査の異常所見、グレード 3 の貧血、グレード 4 の好中球減少症、グレード 2 の血小板減少症及び両下肢浮腫が認められた。有害事象として、水分過負荷、急性呼吸不全、心房細動、骨髄炎、尿路感染及び肺炎（2 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、サイクル 1 では、2-28 日目にベネトクラクスを経口投与（2 日目に 50 mg/日の用量で開始後、6 日目に予定最終用量 600 mg/日に達するように漸増）し、1-10 日目に低用量シタラビン（LDAC）20 mg/m<sup>2</sup>/日を皮下投与する計画であり、以後の各サイクルでは、1-28 日目にベネトクラクス 600 mg/日を経口投与し、1-10 日目に LDAC 20 mg/m<sup>2</sup>/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 13 日目、被験者は標準治療での臨床検査値確認のために来院したが、息切れ及び胸痛を訴え、水分過負荷及び急性呼吸不全により入院した。肺野全体で肺音の減弱が認められ、酸素飽和度は室内気呼吸下で 79%であり、「あえぎ呼吸」が認められた。3 L/分の酸素補給を実施し

たところ、酸素飽和度は 93%から 99%で推移した。コンピュータ断層撮影（CT）の結果、両肺の含気区域全体の軽度の肺静脈うっ血及び間質性浮腫、大量の両側胸水とそれに伴う広範囲の無気肺並びに右上葉、左下葉及び右中葉の軽度の肺胞性浸潤影が認められた。両側胸水が報告され、特定の治療は報告されなかった。心電図検査では、異常だが臨床的に意義のない所見が認められ、左軸偏位、左室肥大（可能性大）と二次的な再分極異常が認められた。翌日の心エコーでは、心室の収縮機能は正常で駆出率は 60%であり、線維素性の残屑を伴う両側胸水が認められ、心嚢液貯留は認められなかった。治療として、フロセミドが投与され、酸素補給が継続された。投与 15 日目、酸素補給を終了し、酸素飽和度は室内気呼吸下で 93%から 98%であった。ベネトクラクス及びシタラビンの投与は中断せずに継続した。被験者は同日に退院し、水分過負荷及び急性呼吸不全は回復したと判断された。両側胸水は継続していた。

治験責任医師は、急性呼吸不全とベネトクラクス又はシタラビンとの因果関係を「関連なし」と判断し、他の原因として水分過負荷を挙げた。治験依頼者は、急性呼吸不全とベネトクラクス又はシタラビンとの因果関係を「関連なし」と判断し、他の原因として水分過負荷を挙げた。

治験責任医師は、水分過負荷とベネトクラクス又はシタラビンとの因果関係を「関連なし」と判断し、他の原因として併発症を挙げた。治験依頼者は、水分過負荷とベネトクラクス又はシタラビンとの因果関係を「関連なし」と判断した。水分過負荷は 19 歳の心筋梗塞の病歴、呼吸困難（継続）及び両下肢浮腫による可能性が最も高いと考えられた。

### **Event 3 の臨床経過：**

本有害事象発現前に治験責任医師の判断又は依頼により、シタラビンの投与は中止されており、シタラビンの最終投与日は投与 266 日目であった。投与 267 日目、被験者（発現時 8 歳）は頻脈、疲労及び息切れを訴えて来院し、心房細動により入院した。入院時の心拍数は 150 台であった。心電図検査で心房細動が認められた。CT の結果、変化のない軽度の心拡大と共に少量の左側胸水及び隣接する無気肺が認められた。関連する臨床検査の結果は報告されなかった。ベネトクラクスの投与は心房細動により中断し、最終投与日は投与 268 日目であった。治療として、メトプロロール酒石酸塩及び静脈内輸液が行われた。治療により改善が認められ、心拍数は 80 台で推移した。心電図の再検査で心房細動の回復が認められた。投与 270 日目、CT の結果、変化のない軽度の心拡大と共に左下葉無気肺の継続及び両側胸水（右側より左側が顕著）が認められた。翌日、被験者は退院し、心房細動は回復したと判断された。投与 272 日目、ベネトクラクスの投与を再開した。その後、心房細動が再発することはなかった。両側胸水は継続していた。

治験責任医師は、心房細動とベネトクラクス又はシタラビンとの因果関係を「関連なし」と判断し、他の原因として脱水を挙げた。治験依頼者は、心房細動とベネトクラクス又はシタラビンとの因果関係を「関連なし」と判断し、他の原因として既存の心疾患を挙げた。

#### Event 4 の臨床経過：

投与 313 日目、被験者（発現時 8 歳）は骨髄炎により入院した。関連する臨床検査の結果は報告されなかった。ベネトクラクスの投与は骨髄炎により中断し、最終投与日は投与 313 日目であった。創傷のグラム染色でブドウ球菌に類似するグラム陽性球菌が検出された。創傷の嫌気培養検査では、*Campylobacter ureolyticus* 及び *Prevotella* 属 / *Porphyromonas* 属の軽度増殖が認められ、 $\beta$ -ラクタマーゼ陽性であった。創傷の培養検査（好気性のみ）及び感受性検査では、 $\alpha$  溶血性レンサ球菌の中程度の増殖及び *Corynebacterium* 属のコロニー形成（2 個）が認められた。血液培養検査の結果は陰性であった。翌日、創傷の真菌培養検査の結果は陰性であった。右足趾骨標本のグラム染色では、好中球（中程度）、ブドウ球菌に類似するグラム陽性球菌（少数）及びグラム陽性桿菌（少数）が認められた。右足趾骨標本（創傷）の培養検査（好気性のみ）及び感受性検査では、*Streptococcus mitis* の中程度の増殖が認められた。右母趾骨標本（創傷）の培養検査（嫌気性）では、*Peptostreptococcus* 属、*Porphyromonas* 属及びその他の嫌気性の混合細菌叢の軽度増殖が認められ、 $\beta$ -ラクタマーゼ陽性であった。同日、右母趾が切断され、合併症は報告されなかった。骨髄炎は同日に回復したと判断された。投与 314 日目、両側胸水は回復したと判断された。投与 322 日目、被験者は退院した。その他の情報提供はなかった。投与 341 日目、ベネトクラクスの投与を再開した。その後、骨髄炎は再発しなかった。

治験責任医師は、骨髄炎とベネトクラクス又はシタラビンとの因果関係を「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、骨髄炎とベネトクラクス又はシタラビンとの因果関係を「関連なし」と判断し、他の原因としてバニオン（腱膜瘤）及び摩擦による足部損傷を挙げた。

#### Event 5, 6 及び 7 の臨床経過：

有害事象（肺炎）発現前に、被験者（発現時 8 歳）は疾患進行により、治験実施計画書に従いベネトクラクスの投与を中止し、最終投与日は投与 424 日目であった。投与 432 日目（最終投与後 8 日目）、胸部 X 線検査で右肺の多発性肺炎及び少量の左側胸水が認められた。肺炎が有害事象として報告された。同日、尿検査で亜硝酸塩試験陽性の細菌が検出され、尿路感染が有害事象として報告された。セフェピムの静脈内投与による治療が行われた。投与 438 日目（最終投与後 14 日目）、被験者は退院し、肺炎及び疾患進行により在宅ホスピスケアを受けた。尿路感染は継続していた。投与 454 日目（最終投与後 30 日目）、肺炎の悪化が認められた。肺炎の悪化に対する特定の治療は報告されなかった。被験者は同日に疾患進行により死亡した。直近の投与 425 日目（最終投与後 1 日目）の効果判定では、進行と判定され、骨髄生検及び穿刺で芽球 43%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又はシタラビンとの因果関係を「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又はシタラビンとの因果関係を「関連なし」と判断し、他の原因として原疾患の AML を挙げた。

治験責任医師は、尿路感染とベネトクラクス又はシタラビンとの因果関係を「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又はシタラビンとの因果関係を「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 回目の肺炎とベネトクラクス又はシタラビンとの因果関係を「関連なし」と判断し、他の原因として原疾患の進行を挙げた。

#### 被験者番号 33209

---

##### 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 大腸炎

---

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

Preferred term 大腸菌性敗血症

---

##### Event #4 of 6 : Serious Adverse Event

Preferred term 胃腸出血

---

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

Preferred term 腸重積症

---

##### Event #6 of 6 : Event of Interest

Preferred term 全身性カンジダ

---

##### Death, Event of Interest

Preferred term 疾患進行

被験者は 71 歳の白人男性で、2011 年に骨髄異形成症候群と診断された後、2012 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。1998 年に慢性リンパ性白血病 (治験薬により治療 [MEI Pharma 社の骨髄異形成症候群を対象としたアザシチジン / pracinostat 臨床試験]) を発症し、骨髄異形成症候群に対するアザシチジンの投与歴があった。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、発熱性好中球減少症、大腸炎、腸重積症、胃腸出血、大腸菌性敗血症及び全身性カンジダが発現し、疾患進行により死亡に至った。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし、サイクル 1 では、2-28 日目にベネトクラクスを経口投与 (2 日目に 50 mg/日の用量で開始後、6 日目に予定最終用量 600 mg/日に達するように漸増) し、1-10 日目に低用量シタラビン (LDAC) 20 mg/m<sup>2</sup>/日を皮下投与する計画であり、以後の各サイクルで

は、1-28 日目にベネトクラクス 600 mg/日を経口投与し、1-10 日目に LDAC 20 mg/m<sup>2</sup>/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、被験者は治験実施計画書に従い入院した。投与 9 日目、入院中に鼻漏及び乾性 / 非湿性咳嗽が認められ、体温は 38.2°C であった。臨床検査の結果、好中球数  $0.29 \times 10^3/\mu\text{L}$  (基準範囲：1.8-7.0  $\times 10^3/\mu\text{L}$ ) 及び白血球数  $0.9 \times 10^9/\text{L}$  (基準範囲：3.4-11.2  $\times 10^9/\text{L}$ ) であった。発熱性好中球減少症が有害事象として認められた。更に、コロナウイルス感染も認められた。鼻咽頭拭い液のポリメラーゼ連鎖反応 (PCR) による呼吸器ウイルス検査でコロナウイルス陽性であった。胸部 X 線検査では、肺に異常は認められなかった。治療として、ピペラシリン / タゾバクタム、paracetamol、バラシクロビル及びフルコナゾールが投与された。ベネトクラクス及びシタラビンの投与は中断せずに継続した。投与 13 日目、発熱性好中球減少症及びコロナウイルス感染は回復したと判断された。被験者の体温は平熱であり (36.4°C) 、投与 13 日目に退院した。

治験責任医師は、発熱性好中球減少症とベネトクラクス又はシタラビンとの因果関係を「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との因果関係を「関連なし」と判断し、他の原因としてコロナウイルス感染を挙げた。

#### **Event 2, 3, 4, 5, 6 及び疾患進行による死亡の臨床経過：**

治験実施計画書に基づき、ベネトクラクス及びシタラビンの投与は疾患進行により中止し、両剤共に最終投与日は投与 33 日目であった。投与 34 日目 (最終投与後 1 日目) 、被験者は救急治療室を受診した。嗜眠 (2 日間) 、血便及び腹痛が認められ、体温 39.4°C、血圧 60/40 mmHg 及び心拍数 110 bpm (静脈内輸液後) であった。治験責任医師によると、敗血症性ショック及び盲腸炎が認められた。セフェピム、ノルアドレナリン及び 3 L の静脈内輸液 (塩化ナトリウム) による治療が行われた。被験者は咳嗽及び軽度の腹痛を訴え、大腸炎、腸重積症、胃腸出血及び大腸菌性敗血症により入院した。低血圧及びび凝血異常も認められた。臨床検査の結果、血小板数  $3.0 \times 10^9/\text{L}$  (基準範囲：150-450  $\times 10^9/\text{L}$ ) 、ヘモグロビン 78 g/L (基準範囲：126-174 g/L) 及び白血球数  $0.1 \times 10^9/\text{L}$  (基準範囲：4.5-11  $\times 10^9/\text{L}$ ) であった。好中球数は報告されなかった。治療として、濃厚赤血球及び血小板が複数回輸血された。酸素飽和度は 88%であり、低酸素症が報告され、補助換気が実施された。血液培養検査の結果、大腸菌陽性であった。腹部超音波検査では、右下腹部に内部エコーを伴う約 8.3  $\times$  4.0 cm の不均一な腫瘤が認められた。不均一な腫瘤について、腸重積症が懸念され、穿孔性虫垂炎の可能性は低いと考えられた。腹部及び骨盤部コンピュータ断層撮影 (CT) の結果、腸閉塞を伴わない回腸結腸重積症、盲腸壁肥厚のような腫瘤及び上行結腸の全周性壁肥厚 (悪性腫瘍が腸重積症の先進部として疑われる) 、点状の肝石灰化及び腸間膜リンパ節の石灰化、水腎症を伴わない腎周囲索状陰影 (非定型的) が認められた。治験責任医師によると、結腸が菌血症及び敗血症性ショックの発生源で

ある可能性があった。試験開腹と共に右結腸切除、終末式（単孔式）回腸瘻造設及び腹部開放創用ドレッシングキット（Abthera®）の留置を実施した結果、中等度の腹水、回腸 / 盲腸末端の重度の炎症性腫瘍が認められ、盲腸炎と考えられた。同日に実施された胸部 X 線の再検査では、気管内チューブ及び胃管と中心静脈カテーテル先端の位置は正常で、顕著な間質性及び肺胞性肺水腫が認められた。治療として、モルヒネ、バンコマイシン、ピペラシリン / タゾバクタム、メロペネム及びヒドロコルチゾンが投与された。急性腎障害及び低カルシウム血症が認められた。臨床検査の結果、血中尿素窒素（BUN）30 mg/dL（基準範囲：8.0–20.0 mg/dL）、クレアチニン 2.24 mg/dL（基準範囲：0.64–1.27 mg/dL）、カルシウム 7.5 mg/dL（基準範囲：8.9–10.3 mg/dL）であった。治療として、グルコン酸カルシウム、フロセミド及び硫酸マグネシウムが投与された。腹腔に中程度の量の黄褐色の液体（腹水）が認められ、培養検査用に送付された。手術終了時点で、「呼吸による酸素供給が非常に困難であり、徒手換気が必要であった」。胸部 X 線検査では、顕著な間質性及び肺胞性肺水腫が認められた。胸部 X 線の再検査では、両肺に異常は認められず、胸水や気胸はなく、急性肺疾患の所見は認められなかった。被験者は管理強化のために外科集中治療室に移動した。胃腸出血及び低酸素症は発現日当日に回復したと判断された。投与 35 日目（最終投与後 2 日目）、大腸炎及び腸重積症は回復したと判断され、機械的換気を要する呼吸不全が認められた。手術創からの大量の排液が継続していた。投与 36 日目（最終投与後 3 日目）、大腸菌性敗血症は改善していた。急性腎障害は、悪化の有無を確認するモニタリングが継続され、投与 39 日目（最終投与後 6 日目）に回復したと判断された。投与 52 日目（最終投与後 19 日目）、発熱性好中球減少症、カンジダ血症及びバンコマイシン耐性腸球菌に対してフィルグラスチムの皮下投与が開始された。投与 53 日目（最終投与後 20 日目）、全身性カンジダ症が認められ、フルコナゾールが投与された。投与 55 日目（最終投与後 22 日目）、バンコマイシンが 1 回投与された。投与 59 日目（最終投与後 26 日目）、大腸菌性敗血症は回復したと判断された。翌日、被験者は無反応、無呼吸の状態で見送られた。死因は疾患進行と報告された。直近の投与 23 日目の骨髄穿刺による評価では、芽球 50%であった。直近の投与 29 日目の効果判定では、治療抵抗と判定された。

治験責任医師は、大腸炎及び腸重積症とベネトクラクス又はシタラビンとの因果関係を「関連なし」と判断し、他の原因として盲腸炎を挙げた。治験依頼者は、大腸炎及び腸重積症とベネトクラクスとの因果関係を「関連なし」と判断した。盲腸炎とその後の出血及び腸重積症を含む転帰は、投与-1 日目に認められた AML による可能性が最も高いと考えられた。

治験責任医師は、胃腸出血とベネトクラクス又はシタラビンとの因果関係を「関連なし」と判断し、他の原因として胃腸出血を挙げた。治験依頼者は、胃腸出血は血小板減少症が発現した状態での腸重積症と関連している可能性が最も高いと考え、ベネトクラクス又はシタラビンとの因果関係を「関連なし」と判断した。

治験責任医師は、大腸菌性敗血症とベネトクラクス又はシタラビンとの因果関係を「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、大腸菌性敗血症とベネトクラクス又はシタラビンとの因果関係を「関連なし」と判断した。大腸菌性敗血症は、AML 及び好中球減少症を原因とする盲腸炎による可能性が最も高いと考えられた。

治験責任医師は、全身性カンジダとベネトクラクス又はシタラビンとの因果関係を「関連なし」と判断した。

#### 被験者番号 33214

---

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

Preferred term 好中球減少症

---

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

Preferred term 呼吸不全

---

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

Preferred term 呼吸不全

被験者は 71 歳の白人男性で、2011 年及び 2012 年に骨髄異形成症候群と診断された後、2013 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。アザシチジン 2 レジメン及び治験薬 1 レジメン (tosedostat 臨床試験) を含む 3 回の化学療法歴があった。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、グレード 3 の血小板減少症、肺小結節及びタバコの元喫煙者 (0.5 箱/日を 40 年間) が認められた。有害事象として、好中球減少症 (1 件) 及び呼吸不全 (2 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、サイクル 1 では、2-28 日目にベネトクラクスを経口投与 (2 日目に 50 mg/日の用量で開始後、6 日目に予定最終用量 600 mg/日に達するように漸増) し、1-10 日目に低用量シタラビン (LDAC) 20 mg/m<sup>2</sup>/日を皮下投与する計画であり、以後の各サイクルでは、1-28 日目にベネトクラクス 600 mg/日を経口投与し、1-10 日目に LDAC 20 mg/m<sup>2</sup>/日を皮下投与する計画であった。

#### **Event 1 の臨床経過 :**

本有害事象発現前に被験者は疾患進行により治験薬の投与を中止しており、ベネトクラクスの最終投与日は投与 104 日目、シタラビンの最終投与日は投与 86 日目であった。投与 105 日目 (最終投与後 1 日目)、臨床検査の結果から、好中球数減少 ( $0 \times 10^3/\mu\text{L}$  [基準範囲 :  $1.80-7.00 \times 10^3/\mu\text{L}$ ]) が認められた。同日の尿培養検査で大腸菌陽性であった。大腸菌性尿路感染が報告され、トリメトプリム / スルファメトキサゾールの投与が開始された。翌日、被験者は低グレードの発熱 (37.5°C) を訴えて来院し、グレード 4 の好中球減少症により入院した。治療として、セフェピムが投与された。同日、大腸菌性尿路感染は回復したと判断された。造影コンピュータ断層撮影 (CT) では異常所見は認められなかった。投与 108 日目 (最終投与後 4 日目)、被験者は退院し (退院時体温の報告なし)、グレード 4 の好中球減少症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、グレード 4 の好中球減少症とベネトクラクス又はシタラビンとの因果関係を「関連なし」と判断し、他の原因として AML の疾患進行を挙げた。治験依頼者は、好中球減少症とベネトクラクス又はシタラビンとの因果関係を「関連なし」と判断し、他の原因として白血病を挙げた。

#### **Event 2 及び 3 の臨床経過：**

投与 109 日目（最終投与後 5 日目），発熱及び肺炎が認められ，paracetamol，バンコマイシン及び levalbuterol が投与された。急性腎障害の治療として，アロプリノール及びフロセミドが投与された。

投与 113 日目（最終投与後 9 日目），被験者は救急治療室を受診した。息切れ，悪寒，両側の散在性低音性連続性ラ音，咳嗽及び発熱（体温の報告なし）が認められた。被験者は衰弱し，悪液質の状態がみられ，血小板減少症及び「顕著な」貧血が認められた。臨床検査の結果，血小板数  $20 \times 10^9/L$ （基準範囲： $150-450 \times 10^9/L$ ）及びヘモグロビン 8.5 g/L（基準範囲：133-177 g/L）であった。血小板減少症及び貧血は個別の有害事象として報告されなかった。挿管及び機械的換気が実施され，被験者は呼吸不全により入院した。胸部 X 線検査の結果，新たなびまん性肺水腫，並びにより局所的な右肺上部及び下部のコンソリデーションが認められた。バンコマイシンの投与が継続され，ミカファンギン及びピペラシリン / タゾバクタムの投与が追加された。更に，血小板 1 単位が輸血された。投与 114 日目（最終投与後 10 日目），体温は  $37.2^{\circ}C$  と報告された。同日，律動異常が報告された。律動異常に対する特定の治療は報告されなかった。急性呼吸不全に対する治療としてロラゼパムが投与された。投与 115 日目（最終投与後 11 日目），大動脈，総腸骨動脈近位部及び下大静脈の超音波検査では，腹部大動脈瘤は認められなかった。投与 116 日目（最終投与後 12 日目），ブドウ糖の静脈内投与が開始された。臨床検査の結果，マグネシウム 0.65 mmol/L（基準範囲：0.66-0.99 mmol/L）であった。投与 117 日目（最終投与後 13 日目），低マグネシウム血症（硫酸マグネシウムにより治療）が報告された。投与 118 日目（最終投与後 14 日目），脳 CT では，両側前頭葉及び左頭頂葉のいくつかの脳溝に少量の散在性急性くも膜下出血が認められたほか，両側の側脳室後角に微量の脳室内出血が認められた。脳症及び頭蓋内出血（レベチラセタムにより治療）が報告された。投与 121 日目（最終投与後 17 日目），臨床検査の結果，無機リン 0.71 mmol/L（基準範囲：0.77-1.52 mmol/L）であり，低リン酸血症（リン酸カリウムにより治療）が報告された。腰椎穿刺の結果，脳脊髄液に芽球が認められ，軟膜・髄膜疾患と考えられた。同日，低マグネシウム血症（0.80 mmol/L [基準範囲の報告なし]）及び低リン酸血症（追加の臨床検査値の報告なし）は回復したと判断された。投与 124 日目（最終投与後 20 日目），hydroxyurea 及びメトトレキサートを含む他の化学療法レジメンを開始した。同日，腰椎穿刺の細胞診で悪性細胞が認められ，急性白血病と考えられた。発熱，肺炎，急性腎障害，律動異常，脳症，頭蓋内出血及び呼吸不全は継続していた。投与 126 日目（最終投与後 22 日目），呼吸不全の悪化が報告された。「終末期治療」としてモルヒネが投与された。同日，被験者は疾患進行により死亡した。直近の投

与 105 日目（最終投与後 1 日目）の効果判定では、進行と判定され、骨髄生検及び穿刺で芽球 85%であった。

治験責任医師は、呼吸不全とベネトクラクス又はシタラビンとの因果関係を「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、呼吸不全とベネトクラクス又はシタラビンとの因果関係を「関連なし」と判断し、他の原因として肺炎を挙げた。

治験責任医師は、呼吸不全の悪化とベネトクラクス又はシタラビンとの因果関係を「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、呼吸不全の悪化とベネトクラクス又はシタラビンとの因果関係を「関連なし」と判断し、他の原因として原疾患の AML を挙げた。

#### 被験者番号 33221

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

Preferred term 成長障害

Event #2 of 2 : Serious Adverse Event

Preferred term 悪性新生物進行

Death, Event of Interest

Preferred term 疾患進行

被験者は 71 歳の男性で、2011 年に骨髄異形成症候群と診断された後、2012 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、骨髄異形成症候群に対するアザシチジンによる化学療法歴があった。関連する病歴として、グレード 3 の貧血、グレード 4 の血小板数減少、疲労、ウイルス性肝炎、断続的な下痢、関節炎及び偽痛風が認められた。有害事象として、成長障害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、サイクル 1 では、1-28 日目にベネトクラクスを経口投与（1 日目に 100 mg/日の用量で開始後、4 日目に予定最終用量 600 mg/日に達するように漸増）し、1-10 日目に低用量シタラビン（LDAC）20 mg/m<sup>2</sup>/日を皮下投与する計画であり、以後の各サイクルでは、1-28 日目にベネトクラクス 600 mg/日を経口投与し、1-10 日目に LDAC 20 mg/m<sup>2</sup>/日を皮下投与する計画であった。

#### Event 1 の臨床経過：

投与 42 日目、被験者は疲労及び偽痛風（prednisone により治療）による足首痛が悪化したため来院し、成長障害により入院した。入院時点で芽球 5%（基準範囲：0.0-0.0%）であった。被験者は投与 55 日目にベネトクラクス及びシタラビンの投与を拒否し、投与 56 日目に疾患進行により同意を撤回した。投与 51 日目、穿刺及び生検の結果、芽球 53%であり、治療効果の評価

で治療抵抗性が認められた。成長障害は持続していた。投与 56 日目、疼痛はあるものの改善が認められたため、被験者は退院し、自宅で支持療法を受けた。

治験責任医師は、成長障害とベネトクラクス又はシタラビンとの因果関係を「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、成長障害とベネトクラクス又はシタラビンとの因果関係を「関連なし」と判断し、他の原因として、AML の進行（有効性の欠如の徴候）を挙げた。本報告の時点で、被験者は効果の欠如により治験薬の投与を中止していた。

#### **Event 2 の臨床経過：**

投与 61 日目（最終投与後 6 日目）、被験者は悪性新生物進行により入院した。極度の脱力及び両膝及び両脚首の極度の疼痛が発現した。同日、高尿酸血症（尿酸値の報告なし）及び白血球増加症も発現した。投与 62 日目（最終投与後 7 日目）、白血球数  $114.9 \times 10^3/\mu\text{L}$ （基準範囲： $3.4\text{--}11.2 \times 10^9/\text{L}$ ）及び芽球数  $13.79 \times 10^9/\text{L}$ （基準範囲の報告なし）であった。高尿酸血症に対する特定の治療は実施されず、高尿酸血症は投与 62 日目（最終投与後 7 日目）に回復したと判断された。ピペラシリン / タゾバクタムの予防投与及びモルヒネ投与による治療が行われた。投与 63 日目（最終投与後 8 日目）、白血球増加症は回復したと判断された。悪性新生物進行は持続していた。投与 64 日目（最終投与後 9 日目）、被験者はその後の治療を拒否して退院し、自宅でホスピスケアを受けた。投与 70 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、悪性新生物進行とベネトクラクス又はシタラビンとの因果関係を「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、悪性新生物進行とベネトクラクス又はシタラビンとの因果関係を「関連なし」と判断した。AML の進行は原疾患の AML による可能性が最も高いと考えられ、ベネトクラクス及び LDAC でコントロールできなかった。

#### **被験者番号 33223**

##### 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 嗜眠

##### Death, Event of Interest

---

Preferred term 疾患進行

被験者は 71 歳の男性で、2011 年に骨髄異形成症候群 (MDS) と診断された後、2012 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。MDS に対する治療を目的としたアザシチジン (1 レジメン) 及び「tosedostat 試験」 (1 レジメン) を含む化学療法歴があった。関連する病歴として、グレード 4 の白血球数減少、断続的な発熱性好中球減少症、グレード 4 の血小板減少症、グレード 3 の貧血、グレード 4 の好中球減少症、上気道感染、認知症及び疲労が認められた。有害事象として、発熱性好中球減少症及び嗜眠が発現し、疾患進行により死亡に至った。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし、サイクル 1 では、1-28 日目にベネトクラクスを経口投与 (1 日目に 100 mg/日の用量で開始後、4 日目に予定最終用量 600 mg/日に達するように漸増) し、1-10 日目に低用量シタラビン (LDAC) 20 mg/m<sup>2</sup>/日を皮下投与する計画であり、以後の各サイクルでは、1-28 日目にベネトクラクス 600 mg/日を経口投与し、1-10 日目に LDAC 20 mg/m<sup>2</sup>/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-3 日目、治験実施計画書に従い、被験者は入院した。投与 15 日目、入院中に 39.4°C の発熱が認められた。臨床検査の結果、好中球数  $0.3 \times 10^3/\mu\text{L}$  (基準範囲： $1.8-7.0 \times 10^3/\mu\text{L}$ ) 及び白血球数  $0.2 \times 10^9/\text{L}$  (基準範囲： $3.4-11.2 \times 10^9/\text{L}$ ) であった。被験者のモニタリングが実施され、入院期間は発熱性好中球減少症により延長された。断続的な発熱に対してヒドロコルチゾンが 1 回投与され、ピペラシリン / タゾバクタムの投与が開始された。投与 16 日目、体温は 37.0°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シタラビンの投与は中断せずに継続した。投与 24 日目、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) 感染が認められ、メロペネム及びバンコマイシンが投与された。投与 25 日目、MRSA 感染は回復したと判断された。投与 27 日目、嗜眠及び脱力が認められた。入院期間は嗜眠により延長された。評価時に低血圧が認められたが、その他のバイタルサインは安定していると報告された。その後 (同日)、被験者は転倒し (目撃者なし)、糞便と血液にまみれて横たわっているところを発見された。被験者は意識明瞭で、人物 (自分) に関する見当識があった (自分の名前を言うことができた)。転倒による外傷の所見は認められなかった。頭部コンピュータ断層撮影 (CT) では、急性頭蓋内出血又は腫瘍の所見は認められず、変化のない中等度の全般的な実質体積の減少及び軽度の慢性微小血管虚血性変化、並びに小さな海綿状奇形と考えられる、変化のない左側頭葉の局在性の高吸収領域が認められ、周囲の血管原性浮腫はみられなかった。ベネトクラクス及びシタラビンの投与は嗜眠及び治験実施計画書で規定した疾患進行により中止し、シタラビン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 27 日目であった。被験者は徐々に反応がなくなり、投与 31 日目 (最終投与後 4 日目) に疾患進行により死亡した。直近の投与 27 日目の効果判定では、治療抵抗と判定され、骨髄生検及び穿刺で芽球 8%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及び嗜眠とベネトクラクス又はシタラビンとの因果関係を「関連なし」と判断し、他の原因として原疾患の AML を挙げた。

被験者番号 34202

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

Preferred term 敗血症

Event #2 of 3 : Serious Adverse Event

Preferred term 肝不全

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

Preferred term 急性肝不全

被験者は71歳の白人男性で、2011年に急性骨髄性白血病（AML）と診断され、関連する病歴として、グレード4の好中球減少症、部分トロンボプラスチン時間増加、グレード2の貧血、グレード3の血小板減少症、タバコ喫煙者（1箱/日を40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、敗血症、肝不全及び急性肝不全が発現し、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、サイクル1では、2-28日目にベネトクラクスを経口投与（2日目に50 mg/日の用量で開始後、6日目に予定最終用量600 mg/日に達するように漸増）し、1-10日目に低用量シタラビン（LDAC）20 mg/m<sup>2</sup>/日を皮下投与する計画であり、以後の各サイクルでは、1-28日目にベネトクラクス600 mg/日を経口投与し、1-10日目にLDAC 20 mg/m<sup>2</sup>/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、被験者は治験実施計画書に従い入院した。投与6日目、ベネトクラクスの用量を400 mg/日から600 mg/日へ増量した。投与6日目、39.0°Cの発熱が認められた。臨床検査の結果、好中球数 $0.14 \times 10^9/L$ （基準範囲の報告なし）及び白血球数 $0.5 \times 10^9/L$ （基準範囲：4.5-11  $\times 10^9/L$ ）であり、発熱性好中球減少症が報告された。投与7日目、発熱性好中球減少症は回復したと判断された。同日、低血圧（91/41 mmHg）が認められ、敗血症が有害事象として報告された。血小板減少症も報告され、継続していた。その後の血圧は報告されなかった。入院期間は敗血症により延長された。血液及び尿の培養検査の結果は陰性であったが、喀痰培養検査では中等度の細菌の増殖が認められた。胸部の血管造影コンピュータ断層撮影（CT）及び胸部X線検査では異常は認められなかった。静注用塩化ナトリウム、バンコマイシン及びセフェピムが投与され、貧血に対して濃厚赤血球1単位が輸血された。ベネトクラクス及びシタラビンの投与は敗血症により投与7日目に中断した。投与10日目、敗血症は回復した。投与12日目、ベネトクラクスの投与を再開した。投与18日目、被験者は退院した。投与29日目、シタラビンの投与を再開した。敗血症は再発しなかった。

治験責任医師は、敗血症とベネトクラクス又はシタラビンとの因果関係を「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、敗血症とベネトクラクス又はシ

タラビンとの因果関係を「関連なし」と判断した。本症例では AML が敗血症の原因である可能性が最も高いと考えられた。

#### **Event 2 及び 3 の臨床経過：**

投与 43 日目、被験者は規定来院のために治験実施施設に来院し、評価中に疲労、悪心、嘔吐及び食欲不振を訴えた。臨床検査の結果、ビリルビン増加（84  $\mu\text{mol/L}$  [基準範囲：3–21  $\mu\text{mol/L}$ ]) が認められ、被験者は肝不全により入院した。アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 13 U/L (基準範囲：0–55 U/L) 及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 15 U/L (基準範囲：5–40 U/L) であった。血中ビリルビン増加及び嘔吐が報告された。ベネトクラクス及びシタラビンの投与は肝不全により中断し、シタラビ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 42 日目であった。肝臓病専門科への相談が行われた。ウイルス性の原因は除外され、肝生検が検討されたが、臨床状態が急速に悪化していたため、実施見合せとなった。投与 45 日目（最終投与後 3 日目）、血中ビリルビン増加の悪化が報告された。総ビリルビンが増加し続けた後、トランスアミナーゼが発現した。投与 46 日目（最終投与後 4 日目）、低血圧 (93/39 mmHg) が認められた。カリウムの静脈内投与が追加された（血清カリウム値の報告なし）。投与 47 日目（最終投与後 5 日目）、被験者は内科集中治療室に移った。血小板輸血 1 単位及びアセチルシステインの静脈内投与が実施された。血液細菌学的検査の結果は陰性であった。投与 48 日目（最終投与後 6 日目）、肝不全が悪化し、急性肝不全が認められた。血中ビリルビン増加、血小板減少症、悪心及び嘔吐は継続していた。臨床検査の結果、総ビリルビン 363  $\mu\text{mol/L}$  (基準範囲：3–21  $\mu\text{mol/L}$ )、ALT 432 U/L (基準範囲：0–40 U/L)、AST 794 U/L (基準範囲：0–40 U/L)、アルカリホスファターゼ 52 U/L (基準範囲の報告なし) であった。また、臨床検査の結果、国際標準比 (INR) 3.4 であった。状態が急激に悪化し、一般的に予後不良であることから、蘇生処置不要とし、緩和ケアに移行した。投与 48 日目（最終投与後 6 日目）、被験者は死亡した。投与 50 日目（最終投与後 8 日目）、死後の肝生検を実施した結果、肝臓重量 1875 g、被膜表面は平滑で、曲線状の被膜下変色 (11 × 3 cm) が認められ、病変、腫瘍又は異常は認められなかった。肝外胆管系、門脈、肝動脈及び肝静脈は開存しており、異常は認められなかった。非定型的な剖検所見からは重篤な薬剤誘発性肝炎を示す明確な特徴はみられなかった。組織学的検査では、肝臓の約 20% に及ぶ軽度の大滴性脂肪変性 (macrovesicular steatosis)、非定型的な軽微な混合性門脈炎症、死後変化を示す小葉中心性 (zone 3) 壊死が認められた。治験責任医師によると、剖検所見からは薬物性肝障害の明確な特徴がみられないことから、治験実施計画書で規定した治療と関連する可能性は低い、合理的可能性を否定するものではなかった。

治験責任医師及び治験依頼者は、肝不全及び急性肝不全とベネトクラクス又はシタラビンとの因果関係を「関連あり」と判断した。肝不全については、治験依頼者は、他の原因もあると判断したが、ビリルビンが増加した原因は不明であった。一定期間は治験薬投与の忍容性が認められたため、ベネトクラクス又はシタラビンとの因果関係はないと考えられた。しかし、可能性のある原因を他に特定できないことから、本報告の時点では両治験薬との因果関係を否定

できなかった。急性肝不全については、治験依頼者は他の原因があると判断し、試験開始前に認められた AST / ALT 上昇及びアルコール摂取がその他のリスク因子と考えられた。被験者はミカファンギン、セフェピム及びシタラビンを含む肝損傷を伴う可能性のある複数の薬剤を投与されていたが、時間的関連性からは関連している可能性のある薬剤を特定できなかった。一定期間は忍容性が認められたことから、治験薬との因果関係はないと考えられるが、可能性のある原因が他にないことから、因果関係を否定できなかった。

#### 被験者番号 34203

---

##### 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	上気道感染
----------------	-------

---

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

---

Preferred term	背部痛
----------------	-----

---

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

---

Preferred term	突然死
----------------	-----

被験者は 71 歳の白人女性で、2011 年に骨髄異形成症候群（MDS）と診断された後、2012 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。レナリドミドによる化学療法歴（2 レジメン）があり、タバコの元喫煙者（1 日当たりの使用箱数不明）及びアルコール摂取者（2 杯/日未満）であった。関連する病歴として、グレード 4 の好中球減少症（試験開始時点でレボフロキサシンによる治療中）、グレード 4 の白血球数減少、グレード 3 の血小板減少症、グレード 3 の貧血、高血糖、左及び右人工股関節置換及び甲状腺機能低下症が認められた。有害事象として、発熱性好中球減少症、上気道感染、背部痛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、サイクル 1 では、2-28 日目にベネトクラクスを経口投与（2 日目に 50 mg/日の用量で開始後、6 日目に予定最終用量 600 mg/日に達するように漸増）し、1-10 日目に低用量シタラビン（LDAC）20 mg/m<sup>2</sup>/日を皮下投与する計画であり、以後の各サイクルでは、1-28 日目にベネトクラクス 600 mg/日を経口投与し、1-10 日目に LDAC 20 mg/m<sup>2</sup>/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、39.0°C の発熱が認められた。臨床検査の結果、白血球数 0.2 × 10<sup>9</sup>/L（基準範囲：3.6-10.8 × 10<sup>9</sup>/L）であった。好中球数は報告されなかった。被験者は発熱性好中球減少症及

び上気道感染により入院した。尿培養検査、血液培養検査及び胸部 X 線検査の結果は陰性であった。治療として、メトロニダゾール、セフェピム及びバラシクロビルが投与された。ベネトクラクス及びシタラビンの投与は中断せずに継続した。投与 27 日目、真菌性足菌腫及びカンジダ検査陽性（喀痰）が認められ、ミカファンギンが投与された。喀痰の真菌培養検査で *Candida albicans* 陽性であった。同日、ピペラシリン / タゾバクタムの投与が追加された。更に、無気肺が投与 27 日目に、胸水が投与 29 日目に、高血圧（アムロジピン及びリシノプリルにより治療）が投与 36 日目に認められた。無気肺又は胸水に対する特定の治療は実施されなかった。入院中に断続的な発熱が認められ、体温は 39.0°C–36.6°C であった。投与 39 日目、発熱性好中球減少症、上気道感染及びカンジダ検査陽性（喀痰）は回復し、被験者は退院した。真菌性足菌腫、無気肺及び胸水は継続していた。

治験責任医師は、上気道感染とベネトクラクス又はシタラビンとの因果関係を「関連なし」と判断した。

治験責任医師は、発熱性好中球減少症を原疾患に関連する事象と考え、ベネトクラクス又はシタラビンとの因果関係を「関連なし」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又はシタラビンとの因果関係を「関連なし」と判断し、他の原因として AML を挙げた。

#### **Event 3 の臨床経過：**

本有害事象が発現する 2 日前にグレード 4 の好中球減少症が発現し、シタラビンの投与中断に至り、最終投与日は投与 99 日目であった。投与 120 日目、被験者（発現時 71 歳）は来院し、股関節痛（人工股関節置換の手術歴あり）を訴え、背部痛により入院した。過去の核磁気共鳴画像（MRI）で椎間板ヘルニアが認められていた。副腎皮質ステロイド薬の全身投与が行われた。培養検査の結果は陰性であった。末梢挿入中心静脈カテーテルは除去された。治験責任医師によると、胸腔穿刺が実施され（結果の報告なし）、硬膜外カテーテルが留置された。ベネトクラクスの投与は中断せずに継続した。投与 134 日目、被験者は退院し、背部痛は回復したと判断された。好中球減少症、真菌性足菌腫、無気肺及び胸水は継続していると判断された。投与 286 日目、シタラビンの投与を再開した。背部痛は再発しなかった。

治験責任医師は、背部痛とベネトクラクス又はシタラビンとの因果関係を「関連なし」と判断し、他の原因として病歴を挙げた。治験依頼者は、背部痛とベネトクラクス又はシタラビンとの因果関係を「関連なし」と判断した。背部痛は、椎間板ヘルニア（年齢及び筋骨格のコンディショニングと最も合理的に関連あり）が原因である可能性が最も高いと考えられた。

#### **Event 4 の臨床経過：**

投与 314 日目（突然死発現前）、貧血が認められた。貧血に対する特定の治療は報告されなかった。シタラビンの投与は治験責任医師の判断又は依頼により中止し、最終投与日は投与 377 日目であった。ベネトクラクスの投与は疾患進行並びに治験責任医師の判断又は依頼により中

止し、最終投与日は投与 541 日目であった。無気肺、真菌性足菌腫、胸水、高血圧、好中球減少症及び貧血は試験の最終来院（投与 541 日目）時点で継続していた。

投与 558 日目（最終投与後 17 日目）、被験者（発現時 7 歳）は、極度の脱力及び食欲減退を訴え、入院した。便秘も報告され、docusate、マクロゴール及びピサコジル（頓用）が投与された。臨床検査の結果、ヘモグロビン 41 g/L（基準範囲：120–160 g/L）、血小板数  $7 \times 10^9/L$ （基準範囲：150–400  $\times 10^9/L$ ）、好中球数  $0.07 \times 10^9/L$ （基準範囲の報告なし）であった。投与 559 日目（最終投与後 18 日目）、セフェピム、バンコマイシン及び濃厚赤血球 3 単位が投与された。原因として出血（出血源不明）が懸念された。血圧は 75/40 mmHg へ低下し、応答がなくなり、死戦期呼吸が認められた。投与 559 日目（最終投与後 18 日目）9:15、被験者は突然死により死亡した。治験責任医師によると、「潜在性出血（出血源不明）のため出血性ショックが生じたと考えられ、死因はそれに続発したショックと関連があり、腹部膨満及び約 1 週間の便秘が認められる状況で、腸穿孔の懸念もあった」。

治験責任医師は、突然死とベネトクラクス又はシタラビンとの因果関係を「関連なし」と判断し、他の原因として汎血球減少症を挙げた。治験依頼者は、突然死とベネトクラクス又はシタラビンとの因果関係を「関連なし」と判断し、他の原因として AML 進行を挙げた。

#### 被験者番号 34207

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

Preferred term 肺胞出血

Death, Event of Interest

Preferred term 疾患進行

被験者は 7 歳の白人男性で、20 年に急性骨髄性白血病（AML）と診断され、関連する病歴として、咳嗽（胸部コンピュータ断層撮影 [CT] を実施）、グレード 1 の血小板減少症、グレード 3 の貧血（輸液により治療）、白血球増加症（ヒドロキシカルバミドにより治療した本態性血小板血症の病歴あり）及びタバコの元喫煙者（2 箱/日を 23 年間）が認められた。有害事象として、肺胞出血が発現し、疾患進行により死亡に至った。投与スケジュールは 28 日間で 1 サイクルとし、サイクル 1 では、2–28 日目にベネトクラクスを経口投与（2 日目に 50 mg/日の用量で開始後、6 日目に予定最終用量 600 mg/日に達するように漸増）し、1–10 日目に低用量シタラビン（LDAC）20 mg/m<sup>2</sup>/日を皮下投与する計画であり、以後の各サイクルでは、1–28 日目にベネトクラクス 600 mg/日を経口投与し、1–10 日目に LDAC 20 mg/m<sup>2</sup>/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7日目、感染予防のためにセフジニルの投与を開始した。投与1日目、被験者は治験実施計画書に従い入院した。投与2日目（肺胞出血発現前）、血小板数が  $37 \times 10^9/L$ （基準範囲：  $150-400 \times 10^9/L$ ）であり、血小板減少症が認められた。投与6日目、被験者（有害事象発現時7歳）は発熱（体温  $37.7^\circ C-38.6^\circ C$ ）のため、ピペラシリン / タゾバクタム及びバンコマイシン、並びに予防のためのレボフロキサシンの投与を受けた。投与6日目、胸部CTで、右肺及び左肺の広範囲に新たな多巣性の陰影が認められ、びまん性肺胞出血と考えられた。びまん性肺胞出血に対する特定の治療は報告されなかった。投与8日目、肺胞出血が発現した。入院期間は肺胞出血により延長され、被験者は集中治療室に移された。ベネトクラクス及びシタラビンの投与は肺胞出血により中止し、ベネトクラクスの最終投与日は投与8日目、シタラビンの最終投与日は投与7日目であった。投与9日目（最終投与後1日目）、血液培養検査及び頭部CTではいずれも異常は認められなかった。腹部及び骨盤部CTでは、小腸及び結腸にガスによる膨満が認められ、イレウスを示す移行点はみられなかった。入院中に血小板3単位が投与された。発熱は投与9日目（最終投与後1日目）に回復したと判断され、回復時の体温は  $36.9^\circ C$  であった。直近の投与9日目（最終投与後1日目）の効果判定では、進行と判定され、骨髄生検及び穿刺で芽球48%であった。家族、治験責任医師及び治験チームの協議に基づき、緩和ケアの処置のみを実施することとし、被験者は本試験を中止し、投与10日目（最終投与後2日目）に疾患進行により死亡した。

治験責任医師は、肺胞出血はAMLの疾患進行と関連していると考え、ベネトクラクス又はシタラビンとの因果関係を「関連なし」と判断した。治験依頼者は、肺胞出血は血小板減少症及びAMLと関連している可能性が最も高いと考え、ベネトクラクス又はシタラビンとの因果関係を「関連なし」と判断した。

### 被験者番号 34209

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

---

Preferred term 脳出血

被験者は7歳の黒人男性で、20年に遺伝子異常再発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、高血圧、高コレステロール血症、血尿、顔面筋肉低下（左顔面麻痺）、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の貧血が認められた。有害事象として脳出血が発現した。投与スケジュールは28日間を1サイクルとし、サイクル1では、2-28日目にベネトクラクスを経口投与（2日目に50 mg/日の用量で開始後、6日目に予定最終用量600 mg/日に達するように漸増）し、1-10日目に低用量シタラビン（LDAC）20 mg/m<sup>2</sup>/日を皮下投与する計画であり、以後の各サイクルでは、1-28日目にベネトクラクス600 mg/日を経口投与し、1-10日目にLDAC 20 mg/m<sup>2</sup>/日を皮下投与する計画であった。

### Event 1 の臨床経過：

投与 29 日目（本有害事象発現前），被験者は AML の評価を受け，治療抵抗が判明し，骨髓生検及び穿刺で芽球 69.5%であった。同日，併用療法のサイクル 2 を開始し，ヘモグロビン 8 g/L（基準範囲：126–174 g/L）及び血小板数  $7 \times 10^9/L$ （基準範囲：150–400  $\times 10^9/L$ ）であったため，濃厚赤血球 350 mL 及び血小板 200 mL の輸血を受けた。投与 56 日目（最終投与後 1 日目），被験者は気分不良を訴え，嘔吐し始めた。救急治療室に向かう途中に被験者は無反応となった。脳の画像検査の結果，脳付近に出血が認められ，脳出血が有害事象として報告された。その他の情報は得られず，関連する臨床検査の結果は提供されなかった。ベネトクラクス及びシタラビンの投与は脳出血により中止し，シタラビ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 55 日目であった。投与 56 日目（最終投与後 1 日目），被験者は脳出血及び疾患進行により死亡した。

治験責任医師は，脳出血とベネトクラクス又はシタラビンとの因果関係を「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を挙げた。治験依頼者は，脳出血とベネトクラクス又はシタラビンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として AML 及び血小板減少症を挙げた。

### 被験者番号 34210

Event #1 of 2 : Serious Adverse Event

---

Preferred term	腹痛
----------------	----

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

---

Preferred term	悪性新生物進行
----------------	---------

被験者は 8 歳の白人男性で，20 年に骨髓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，関連する病歴として，グレード 4 の貧血（濃厚赤血球の輸血により治療），グレード 4 の血小板減少症，グレード 3 の白血球数減少，グレード 4 の汎血球減少症，憩室炎，冠動脈疾患及び便秘が認められた。有害事象として，腹痛及び悪性新生物進行が発現し，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，サイクル 1 では，2–28 日目にベネトクラクスを経口投与（2 日目に 50 mg/日の用量で開始後，6 日目に予定最終用量 600 mg/日に達するように漸増）し，1–10 日目に低用量シタラビン（LDAC）20 mg/m<sup>2</sup>/日を皮下投与する計画であり，以後の各サイクルでは，1–28 日目にベネトクラクス 600 mg/日を経口投与し，1–10 日目に LDAC 20 mg/m<sup>2</sup>/日を皮下投与する計画であった。

### Event 1 及び 2 の臨床経過：

腹痛が発現する前に，好中球数減少によりシタラビンの投与を中止し，最終投与日は投与 95 日目であった。治験実施計画書に基づき，ベネトクラクスの投与を疾患進行により中止し，最

最終投与日は投与 165 日目であった。投与 169 日目、被験者はコントロールできない腹痛のために救急治療室を受診し、腹痛により入院した。ピペラシリン / タゾバクタムの投与が開始された。腹部コンピュータ断層撮影 (CT) の結果、脾腫大が増強しており、左腎に膿瘍 (未確定) が認められた。胸部 X 線検査では、左肺底に板状無気肺が認められた。臨床検査の結果、血小板数  $10 \times 10^3/\mu\text{L}$  (基準範囲:  $150\text{--}400 \times 10^3/\mu\text{L}$ ) であった。投与 173 日目 (最終投与後 8 日目)、悪性新生物進行が認められた。悪性新生物進行も、ベネトクラクスの投与中止理由となった。心電図検査で、頻回心室応答及び右軸偏位を伴う心房細動が認められた。投与 173 日目 (最終投与後 8 日目)、被験者は悪性新生物進行により死亡した。腹痛及び好中球数減少は死亡時点で継続と判断された。その他の情報提供はなかった。

治験責任医師は、腹痛とベネトクラクス又はシタラビンとの因果関係を「関連なし」と判断し、他の原因を不明とした。治験依頼者は、腹痛とベネトクラクス又はシタラビンとの因果関係を「関連なし」と判断し、他の原因として原疾患である AML の進行を挙げた。

治験責任医師は、悪性新生物進行とベネトクラクス又はシタラビンとの因果関係を「関連なし」と判断し、他の原因として AML の疾患進行を挙げた。治験依頼者は、悪性新生物進行とベネトクラクス又はシタラビンとの因果関係を「関連なし」と判断し、他の原因として原疾患である AML の進行を挙げた。

#### 被験者番号 34211

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 71 歳の白人男性で、2011 年に骨髄異形成症候群 (MDS) と診断された後、2012 年に骨髄異形成に関連した異常及び MDS を伴う急性骨髄性白血病 (AML) と診断された。MDS に対してアザシチジンを含む化学療法歴 (1 レジメン) があつた。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、糖尿病、帯状疱疹及びグレード 3 の貧血 (輸血により治療) が認められた。有害事象として、敗血症が発現し、疾患進行により死亡に至つた。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし、サイクル 1 では、2-28 日目にベネトクラクスを経口投与 (2 日目に 50 mg/日の用量で開始後、6 日目に予定最終用量 600 mg/日に達するように漸増) し、1-10 日目に低用量シタラビン (LDAC) 20 mg/m<sup>2</sup>/日を皮下投与する計画であり、以後の各サイクルでは、1-28 日目にベネトクラクス 600 mg/日を経口投与し、1-10 日目に LDAC 20 mg/m<sup>2</sup>/日を皮下投与する計画であつた。

**Event 1 及び疾患進行の臨床経過：**

投与 3 日目（本有害事象発現前），グレード 4 の白血球数減少が認められた。白血球数減少に対する特定の治療は報告されなかった。投与 6 日目，白血球数減少は回復したと判断された。サイクル 2 のシタラビンの投与は保留され（理由の報告なし），最終投与日は投与 10 日目であった。投与 28 日目，ヘモグロビン低値に対する赤血球輸血の後に赤血球輸血反応が認められた。赤血球輸血反応に対する特定の治療は報告されなかった。赤血球輸血反応は同日に回復した。体温は 37.4°C と報告された。投与 30 日目，好中球減少症，悪寒（rigors）及び悪寒（chills）が認められた。投与 28 日目に実施された血液培養検査の結果が表皮ブドウ球菌及び大腸菌陽性と判明したため，被験者は同日に入院した。敗血症が有害事象として同日に報告された。ベネトクラクスの投与は中断せずに継続した。投与 30 日目，血液培養検査の結果は陰性であったが，呼吸器の培養検査で，中程度の上気道細菌の増殖が認められ，分葉核球 1+，粘液糸 2+，上皮細胞 1+であった。臨床検査の結果，好中球数  $0.0 \times 10^3/\mu\text{L}$ （基準範囲： $1.6\text{--}8.1 \times 10^3/\mu\text{L}$ ）及び白血球数  $0.4 \times 10^9/\text{L}$ （基準範囲： $3.9\text{--}10.7 \times 10^9/\text{L}$ ）であった。静注用セフェピム，バンコマイシン及び濃厚赤血球が投与された。投与 31 日目，左鎖骨下カテーテルが抜去され，感染予防のためにフルコナゾールが 1 回経口投与された。投与 38 日目，被験者は退院した。投与 43 日目，敗血症は回復した。投与 79 日目，被験者は疾患進行により死亡し，ベネトクラクス及びシタラビンの投与はいずれも中止となった。直近の投与 28 日目の効果判定では，進行と判定され，骨髓生検及び穿刺で芽球 57.5%であった。

治験責任医師は，敗血症とベネトクラクス又はシタラビンとの因果関係を「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，敗血症とベネトクラクス又はシタラビンとの因果関係を「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の病歴を挙げた。

**被験者番号 34212**

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 筋力低下

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 発熱性好中球減少症

---

---

Death, Event of Interest

---

Preferred term 疾患進行

被験者は 61 歳の白人男性で、2011 年に骨髄異形成症候群と診断された後、2012 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。アザシチジン及びフルダラビンを含む化学療法歴 (2 レジメン) があり、骨髄異形成症候群に対する末梢血幹細胞移植を受けていた。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 (濃厚赤血球輸血により治療)、グレード 3 の発熱性好中球減少症、グレード 2 の白血球数減少及びニューモシスチス肺炎 (PCP) が認められた。有害事象として、発熱性好中球減少症 (3 件) 及び筋力低下が発現し、疾患進行により死亡に至った。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし、サイクル 1 では、2-28 日目にベネトクラクスを経口投与 (2 日目に 50 mg/日の用量で開始後、6 日目に予定最終用量 600 mg/日に達するように漸増) し、1-10 日目に低用量シタラビン (LDAC) 20 mg/m<sup>2</sup>/日を皮下投与する計画であり、以後の各サイクルでは、1-28 日目にベネトクラクス 600 mg/日を経口投与し、1-10 日目に LDAC 20 mg/m<sup>2</sup>/日を皮下投与する計画であった。

**Event 1 の臨床経過：**

投与 28 日目、体温が 38.2°C であり、発熱性好中球減少症が有害事象として報告された。翌日、被験者は観察目的で入院した。ドレッシング材交換時に末梢挿入中心静脈カテーテル (PICC) ラインの出口部分に紅斑及び滲出液が認められた。PICC ライン部位、血液及び尿の培養検査の結果は陰性であった。好中球数  $0.0 \times 10^3/\mu\text{L}$  (基準範囲： $1.60-8.0 \times 10^3/\mu\text{L}$ ) 及び白血球数  $2.3 \times 10^3/\mu\text{L}$  (基準範囲： $3.9-10.7 \times 10^3/\mu\text{L}$ ) であった。同日の効果判定では、治療抵抗と判定され、骨髄生検及び穿刺で芽球 60.5%であった。セフェピム及びバンコマイシンが投与された。また、ウイルス感染予防のためにバラシクロビルの経口投与が開始され、真菌感染予防のためにミカファンギンの投与が開始された。翌日、シプロフロキサシンの投与が開始された。同日、体温は 36.9°C へ低下した。ベネトクラクス及びシタラビンの投与は中断せずに継続した。投与 29 日目、発熱性好中球減少症は回復したと判断された。投与 30 日目、被験者は退院し、体温は 36.7°C 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又はシタラビンとの因果関係を「関連なし」と判断し、他の原因として試験対象疾患及び 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又はシタラビンとの因果関係を「関連なし」と判断し、他の原因として静脈カテーテル部位の感染 (AML による易感染性あり) を挙げた。

**Event 2, 3, 4 及び疾患進行の臨床経過：**

投与 40 日目、「脱力 (成長障害)」が認められ、被験者は筋力低下により入院した。血液及び尿の培養検査の結果は陰性であった。副腎障害 (コルチゾール 1.9 µg/dL [基準範囲：2.90-17.30 µg/dL]) も認められた。コルチゾール減少の治療として静注用テトラコサクチドが投与された。翌日、治療にヒドロコルチゾン経口薬が追加された。また、感染予防のためにミカファ

ンギンの投与が開始された。治験責任医師は、症状は既往症の PCP に対するステロイド薬の漸減投与後に認められた副腎の疲労が原因であると確信していた。ベネトクラクス及びシタラビンの投与は中断せずに継続した。投与 42 日目、被験者は退院し、テトラコサクチド、ヒドロコルチゾン及びミカファンギンの投与を継続していた。筋力低下及び副腎の疲労は継続していた。投与 44 日目、被験者は発熱性好中球減少症（体温 38.9°C）により再入院した。臨床検査の結果、好中球数  $0.3 \times 10^3/\text{mm}^3$ （基準範囲： $2.40\text{--}8.30 \times 10^3/\text{mm}^3$ ）であった。治療として、静注用バンコマイシンが投与された。翌日、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シタラビンの投与は中断せずに継続した。投与 49 日目、被験者の状態は改善し、発熱性好中球減少症は回復した。被験者は退院した。シタラビン及びベネトクラクスの投与は治験実施計画書の規定に従い、それぞれ投与 63 日目及び投与 72 日目に疾患進行により中止した。

投与 73 日目（最終投与後 1 日目）、被験者は発熱性好中球減少症（体温 39.6°C）により再入院した。血液培養検査の結果は陰性であった。翌日の胸部 X 線検査で右上葉に新たな肺胞性陰影が認められ、肺炎が疑われた。投与 84 日目（最終投与後 12 日目）、被験者は退院し、ホスピスへ移った。筋力低下、副腎の疲労及び発熱性好中球減少症は継続していた。投与 89 日目（最終投与後 17 日目）、被験者は疾患進行により死亡した。筋力低下及び 3 回目の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、筋力低下とベネトクラクス又はシタラビンとの因果関係を「関連なし」と判断し、他の原因として原疾患の AML 及び副腎の疲労を挙げた。治験依頼者は、脱力及び成長障害は貧血が原因である可能性が最も高いと考え、筋力低下とベネトクラクス又はシタラビンとの因果関係を「関連なし」と判断した。

治験責任医師は、2 件の発熱性好中球減少症とベネトクラクス又はシタラビンとの因果関係を「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、2 件の発熱性好中球減少症とベネトクラクス又はシタラビンとの因果関係を「関連なし」と判断した。好中球減少性発熱の原因は AML である可能性が最も高く、被験者には PCP 及び好中球減少性発熱の病歴があった。

#### 被験者番号 34214

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, AE Leading to Discontinuation of Study Drug, Death

---

Preferred term 頭蓋内出血

被験者は 8 歳の白人男性で、20 年に骨髄異形成症候群と診断された後、20 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 3 の好中球減少症、グレード 3 の貧血 (濃厚赤血球により治療)、白血球数減少、冠動脈疾患、狭心症、高脂血症及びタバコの元喫煙者 (2 箱/日を 30 年間) 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、サイクル 1 では、1-28 日目にベネトクラクスを経口投与 (1 日目に 100 mg/日の用量で開始後、4 日目に予定最終用量 600 mg/日に達するように漸増) し、1-10 日目に低用量シタラビン (LDAC) 20 mg/m<sup>2</sup>/日を皮下投与する計画であり、以後の各サイクルでは、1-28 日目にベネトクラクス 600 mg/日を経口投与し、1-10 日目に LDAC 20 mg/m<sup>2</sup>/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 22 日目、発熱 (最高体温 38.9°C) が認められた。被験者は入院し、発熱性好中球減少症が有害事象として報告された。臨床検査の結果、好中球数  $0 \times 10^9/L$  (基準範囲の報告なし) 及び白血球数  $0.7 \times 10^9/L$  (基準範囲 :  $4.5-11 \times 10^9/L$ ) であった。メロペネム及びミカファンギンが投与された。胸部 X 線検査では異常は認められず、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た。シタラビンの投与は中断し、最終投与日は投与 10 日目であった。投与 25 日目、体温は 36.4°C であった。投与 27 日目、発熱性好中球減少症は回復し、被験者は同日に退院した。投与 29 日目、蜂巣炎、浮腫、手首痛、体温 37.9°C が認められ、被験者は入院した。発熱性好中球減少症及びピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症が報告された。メロペネム、ミカファンギン、セフジニル (抗菌薬の予防投与)、オキシコドン及びナプロキセンが投与された。臨床検査の結果、好中球数  $0 \times 10^9/L$  (基準範囲の報告なし) 及び白血球数  $0.4 \times 10^9/L$  (基準範囲 :  $3.7-10 \times 10^9/L$ ) であった。投与 31 日目、左手首の X 線検査でピロリン酸カルシウム結晶沈着症 (CPPD) と共に手首の舟状月状圧潰症 (SLAC) が認められた。左右手首の滑液穿刺及び培養検査の結果は陰性であった。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た。投与 34 日目、発熱性好中球減少症は回復し、被験者は退院した。ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症は継続していた。投与 60 日目、シタラビンの投与を再開した。投与 77 日目、発熱 (体温 38.9°C) が認められた。同日、被験者は入院し、発熱性好中球減少症が有害事象として報告された。血液培養検査の結果は陰性であった。メロペネム及びバンコマイシンが投与された。臨床検査の結果、好中球数  $0.0 \text{ mm}^3$  (基準範囲 :  $1.40-7.20 \text{ mm}^3$ ) であった。ベネトクラクス及びシタラビンの投与は中断せずに継続した。投与 82 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、被験者は退院した。

治験責任医師は、1 回目の発熱性好中球減少症を原疾患に関連する事象と考え、ベネトクラクス又はシタラビンとの因果関係を「関連なし」と判断した。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又はシタラビンとの因果関係を「関連なし」と判断し、他の原因としてを原疾患の AML を挙げた。

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又はシタラビンとの因果関係を「関連なし」と判断し、他の原因として手首の SLAC を伴う CPPD を挙げた。治験依頼者は、2 回目の発熱性好中球減少症は蜂巣炎、痛風又は AML が原因である可能性が最も高いと考え、ベネトクラクス又はシタラビンとの因果関係を「関連なし」と判断した。

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との因果関係を「関連なし」と判断し、シタラビンとの因果関係を「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又はシタラビンとの因果関係を「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 4 の臨床経過：**

投与 114 日目（最終投与後 22 日目）、頭蓋内出血が発現した。ベネトクラクス及びシタラビンの投与は頭蓋内出血により中止し、最終投与日は投与 92 日目であった。頭蓋内出血について、特定の治療、臨床検査値及び診断結果は報告されなかった。被験者は投与 114 日目（最終投与後 22 日目）に他院で頭蓋内出血により死亡した。その他の情報提供はなかった。

治験責任医師は、頭蓋内出血とベネトクラクス又はシタラビンとの因果関係を「関連なし」と判断し、他の原因として試験対象疾患を挙げた。治験依頼者は、頭蓋内出血とベネトクラクス又はシタラビンとの因果関係を「関連なし」と判断し、他の原因として、AML を含む悪性の原疾患による過粘稠、高齢、高脂血症及び狭心症の病歴を挙げた。

#### **被験者番号 34215**

---

##### Event #1 of 4 : Event of Interest

Preferred term 肺炎

---

##### Event #2 of 4 : Serious Adverse Event, Event of Interest

Preferred term 敗血症

---

##### 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, AE Leading to Discontinuation of Study Drug

Preferred term 白血球数増加

---

---

Death, Event of Interest

---

Preferred term 疾患進行

被験者は 71 歳の白人男性で、2011 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、腰部及び背部中央の黒色腫 (1997 年、広範囲局所切除により治療) 及び鼻の皮膚癌 (2005 年) の病歴があった。関連する病歴として、心房細動、グレード 2 の貧血、グレード 4 の好中球減少症及びグレード 3 の白血球数減少が認められた。有害事象として、敗血症、肺炎、発熱性好中球減少症及び白血球数増加が発現し、疾患進行により死亡に至った。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし、サイクル 1 では、1-28 日目にベネトクラクスを経口投与 (1 日目に 100 mg/日の用量で開始後、4 日目に予定最終用量 600 mg/日に達するように漸増) し、1-10 日目に低用量シタラビン (LDAC) 20 mg/m<sup>2</sup>/日を皮下投与する計画であり、以後の各サイクルでは、1-28 日目にベネトクラクス 600 mg/日を経口投与し、1-10 日目に LDAC 20 mg/m<sup>2</sup>/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 16 日目、被験者はかかりつけ医の診察を受け、頻脈及び心房細動の調律が認められ、心拍数は「150 台」であった。被験者は救急治療部門へ搬送され、救急治療部門での心拍数は 163 bpm、体温は 37.8°C であった。胸部 X 線検査で、右中葉及び左下葉に肺胞性肺炎が認められ、被験者は敗血症により入院した。尿培養、血液培養、鼻咽頭拭い液の検査結果はすべて陰性であった。臨床検査の結果、好中球数  $0.07 \times 10^3/\mu\text{L}$  (基準範囲:  $1.60-8.10 \times 10^3/\mu\text{L}$ ) 及び白血球数  $0.6 \times 10^3/\mu\text{L}$  (基準範囲:  $3.9-10.7 \times 10^3/\mu\text{L}$ ) であった。肺炎も報告された。投与 17 日目、経胸壁心エコーで左房拡大及び軽度の狭窄が認められ、静脈デュプレックス超音波検査 (片側上方) では深部静脈血栓症は認められなかった。敗血症及び肺炎の治療として、セフェピム、バラシクロビル、ピペラシリン / タゾバクタム及びミカファンギンが投与された。頻脈及び心房細動の治療として、静注用乳酸リンゲル液、ジルチアゼム、メトプロロール、アミオダロン及びジゴキシンが投与された。ベネトクラクス及びシタラビンの投与は中断せずに続した。投与 29 日目、肺炎は回復したと判断された。投与 30 日目、心房細動及び頻脈は安定し、心拍数は 63 bpm であり、体温は 36.6°C へ改善した。被験者は同日に退院し、敗血症は回復したと判断された。

投与 35 日目、被験者は発熱 (体温 38.6°C) 及び脱力により救急治療部門を受診し、発熱性好中球減少症により入院した。臨床検査の結果、好中球数  $0.2 \times 10^3/\mu\text{L}$  (基準範囲:  $1.5-7.5 \times 10^3/\mu\text{L}$ ) 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、paracetamol 及びセフェピムが投与された。ベネトクラクス及びシタラビンの投与は中断せずに続した。投与 38 日目、尿培養検査及び胸部 X 線検査では所見は認められず、体温は 36.5°C まで改善した。投与 39 日目、ヘモグロビン減少 (76 g/L [基準範囲: 140-180 g/L]) が認められたため、濃厚赤血球 1 単位が投与された。被験者は同日に退院し、発熱性好中球減少症は回復したと判断された。



被験者は 71 歳の白人女性で、2011 年に骨髄異形成症候群 (MDS) と診断された後、2012 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。被験者は 1998 年に卵巣癌を発症し、2001 年に脾臓への卵巣癌の疾患進行が認められ、複数の化学療法及び腹式子宮全摘出術を受けた。また、以下の 13 レジメンの化学療法歴があった：カルボプラチン / パクリタキセル (3 サイクル) 、ノギテカン、抗悪性腫瘍薬の併用療法、カルボプラチン / ゲムシタビン、タモキシフェン、ドキシソルビシン、パクリタキセル、ベバシズマブ、hexetidine、ベバシズマブ / カルボプラチン、アザシチジン。関連する病歴として、グレード 3 の貧血 (濃厚赤血球により治療) 、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 3 の好中球減少症、労作性呼吸困難及び疲労が認められた。有害事象として、カンジダ性肺炎 (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、サイクル 1 では、2-28 日目にベネトクラクスを経口投与 (2 日目に 100 mg/日の用量で開始後、6 日目に予定最終用量 800 mg/日に達するように漸増) し、1-10 日目に低用量シタラビン (LDAC) 20 mg/m<sup>2</sup>/日を皮下投与する計画であり、以後の各サイクルでは、1-28 日目にベネトクラクス 800 mg/日を経口投与し、1-10 日目に LDAC 20 mg/m<sup>2</sup>/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 31 日目、被験者は脱力、疲労及び乾性咳嗽により来院した。被験者はカンジダ性肺炎により入院した。胸部コンピュータ断層撮影 (CT) で左下葉にコンソリデーションが認められ、おそらく真菌性の肺炎と考えられた。投与 32 日目、静注用バンコマイシン、セフトラジジム及びアジスロマイシンの投与が開始された。断続的な悪心も投与 32 日目に認められ、ロラゼパム及びプロクロロールペラジンが投与された。投与 33 日目、好中球数  $2.65 \times 10^3/\mu\text{L}$  (基準範囲：1.80-7.00  $\times 10^3/\mu\text{L}$ )、リンパ球数  $0.6 \times 10^3/\mu\text{L}$  (基準範囲：1.00-4.80  $\times 10^3/\mu\text{L}$ ) 及び白血球数  $4.3 \times 10^9/\text{L}$  (基準範囲：4.3-10  $\times 10^9/\text{L}$ ) であった。投与 36 日目、気管支肺胞洗浄を含む気管支鏡検査で肺炎の所見が認められ、培養検査ではカンジダ性肺炎が確認された。同日、アムホテリシン B が投与された。投与 37 日目、ベネトクラクス及びシタラビンの投与をカンジダ性肺炎により中止し、両試験薬の最終投与日は同日であった。投与 38 日目 (最終投与後 1 日目)、ポリコナゾールが投与された。投与 40 日目 (最終投与後 3 日目)、フォローアップの胸部 CT で新たな両側胸水及び肺炎の進行が認められた。被験者の状態は改善せず、被験者と家族は、退院し自宅でホスピスケアを受けることとした。フロセミド、モルヒネ及び posaconazole が投与された。被験者は投与 43 日目 (最終投与後 6 日目) に退院し、投与 60 日目 (最終投与後 23 日目) まで自宅でホスピスケアを受けた。投与 60 日目 (最終投与後 23 日目)、被験者はカンジダ性肺炎により死亡した。

治験責任医師は、2 件のカンジダ性肺炎とベネトクラクス又はシタラビンとの因果関係を「関連あり」と判断した。治験依頼者は、2 件のカンジダ性肺炎とベネトクラクス又はシタラビンとの因果関係を「関連なし」と判断し、他の原因として原疾患の AML 及び血球減少症による免疫抑制を挙げた。

---

被験者番号 40103

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

---

Preferred term 大腸菌性尿路感染

Event #2 of 4 : Serious Adverse Event

---

Preferred term 低ナトリウム血症

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

---

Preferred term 硬膜下出血

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

---

Preferred term 肺感染

被験者は 71 歳の白人女性で、2011 年に急性骨髄性白血病（AML）と診断され、1998 年に真性多血症、2008 年に真性赤血球増加症による骨髄線維症の病歴があり、ヒドロキシカルバミドの投与を投与-111 日目から投与 2 日目まで受けていた。関連する病歴として、グレード 3 の貧血（輸血により治療）、グレード 4 の血小板減少症、グレード 4 の好中球減少症、疾患関連の発熱、乾性咳嗽及び低ナトリウム血症が認められた。有害事象として、大腸菌性尿路感染、低ナトリウム血症の悪化、硬膜下出血及び肺感染が発現し、転帰は死亡であった。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし、サイクル 1 では、2-28 日目にベネトクラクスを経口投与（2 日目に 50 mg/日の用量で開始後、6 日目に予定最終用量 600 mg/日に達するように漸増）し、1-10 日目に低用量シタラビン（LDAC）20 mg/m<sup>2</sup>/日を皮下投与する計画であり、以後の各サイクルでは、1-28 日目にベネトクラクス 600 mg/日を経口投与し、1-10 日目に LDAC 20 mg/m<sup>2</sup>/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：**

投与-1 日目、被験者は発熱及びグレード 4 の好中球減少症により入院した。腫瘍崩壊症候群（TLS）予防のため、塩化ナトリウム 0.9%の静脈内投与が開始された。投与 1 日目、尿培養検査で大腸菌が検出された。この時点で静注用ピペラシリン / タゾバクタムの予防投与の 2 日目であり（投与は継続）、尿路感染の治療のために paracetamol が投与されていた。同日、TLS 及び下痢の予防のための静脈内投与中に水分過負荷が認められ、投与 3 日目に低ナトリウム血症の悪化が認められた。血清ナトリウムは 125 mmol/L（基準範囲：136-145 mmol/L）であった。治療として、静注用フロセミド、静注用塩化カリウム、マグネシウム、カリウム経口薬、経口の phosphate-Sandoz 及びロペラミドが投与された。ベネトクラクス及びシタラビンの投与は中断せずに継続した。投与 6 日目、尿路感染は回復したと判断された。ピペラシリン / タゾバクタムの投与は更に 6 日間継続された。低ナトリウム血症によると考えられる眠気が認められた。投与 7 日目、眠気が進行した。脳コンピュータ断層撮影（CT）を実施した結果、慢性右円蓋部

硬膜下血腫の急性増悪と共に中等度の腫瘍効果が認められた。同日の血小板数は  $12 \times 10^9/L$ （基準範囲： $150-400 \times 10^9/L$ ）であった。血小板 3 単位及び濃厚赤血球 2 単位が輸血された。その間に低酸素症が認められた。ベネトクラクス及びシタラビンの投与を中止した。投与 8 日目（最終投与後 1 日目）、低ナトリウム血症の悪化は回復したと判断された。同日に実施された脳 CT の再検査で、右側慢性硬膜下出血の急性増悪は安定しており、新たな左側硬膜下出血及び正中内側部構造の左への偏位の軽度進行が認められた。治験責任医師によると、これらの所見は「疾患関連の血小板減少症が発現した状態で」認められた。治療として、静注用ヒドロコルチゾン及びビタミン  $K_1$  が投与された。血小板 5 単位及び新鮮凍結血漿 1 単位が輸血された。水分過負荷が継続しており、呼吸窮迫が認められた。その間に支持療法の実施が決定された。投与 10 日目、好中球数  $0.4 \times 10^9/L$ （基準範囲： $1.9-8 \times 10^9/L$ ）であった。翌日、体温は  $38.2^\circ C$  であった。胸部 X 線検査で、広範囲の両側肺泡性陰影が特に下部に認められた。外観からは水分過負荷及び肺水腫と考えられた。肺感染が報告された。メロペネムの静脈内投与が開始されたが、血液培養検査の結果は陰性であった。呼吸状態は急速に悪化した。呼吸窮迫に対して静注用モルヒネ及び静注用ミダゾラムが投与された。投与 13 日目、被験者は肺感染により死亡した。

治験責任医師は、大腸菌性尿路感染とベネトクラクス又はシタラビンとの因果関係を「関連なし」と判断し、他の原因として感染及び AML に関連する免疫抑制を挙げた。治験依頼者は、大腸菌性尿路感染とベネトクラクス又はシタラビンとの因果関係を「関連なし」と判断した。本被験者はサイクル 1 の投与 1 日目に好中球減少性発熱と診断されていたが、尿培養検査で尿路感染が確定した時点で好中球減少性発熱は尿路感染に変更された。好中球減少症は AML が原因であり、発熱は治験薬の投与開始前から認められたが、投与開始時点では好中球減少性発熱と分類されていた。したがって、時間的関連性と、AML による好中球減少症が以前から認められることを考慮すると、尿路感染が治験薬又は治験の手順と関連している合理的可能性はないと考えられた。

治験責任医師は、低ナトリウム血症の悪化は「集中的な輸液管理と TLS 予防の併用及び下痢によって自由水が過剰となったことと関連している」ため、ベネトクラクス又はシタラビンとの因果関係を「関連なし」と判断した。治験依頼者は、低ナトリウム血症が発現する前に、下痢と水分過負荷（フロセミド投与あり）が認められたため、低ナトリウム血症の悪化とベネトクラクス又はシタラビンとの因果関係を「関連なし」と判断した。下痢及び水分過負荷は低ナトリウム血症を引き起こすと推測され、可能性の高い原因であった。低ナトリウム血症の時間的経過と、低ナトリウム血症が水分過負荷及び下痢の治療で回復したことを考慮すると、水分過負荷及び下痢が低ナトリウム血症の原因である可能性が高いと考えられた。

治験責任医師は、硬膜下出血とベネトクラクス又はシタラビンとの因果関係を「関連なし」と判断し、他の原因として疾患関連の血小板減少症を挙げた。治験依頼者は、硬膜下出血とベネトクラクス又はシタラビンとの因果関係を「関連なし」と判断した。血小板減少症は AML でよくみられる特徴であり、特発性出血は原疾患に由来する継続的かつ固有のリスクであった。

治験責任医師は、肺感染とベネトクラクス又はシタラビンとの因果関係を「関連なし」と判断し、他の原因として、AML と硬膜下血腫による意識状態の障害が併発したことを挙げた。治

験依頼者は、肺感染を含む感染は AML による好中球減少症の発現時に予測される事象であることから、肺感染とベネトクラクス又はシタラビンとの因果関係を「関連なし」と判断した。肺感染は更に硬膜下血腫による意識レベルの低下も一因であった。硬膜下血腫は AML による血小板減少症により発生した。肺感染は原疾患の AML と関連している可能性がより高かった。

#### 被験者番号 40108

---

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

Preferred term 悪性新生物進行

---

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

Preferred term 悪性新生物進行

---

##### Event #3 of 3 : Event of Interest

Preferred term 腫瘍崩壊症候群

被験者は71歳の白人男性で、2011年に急性骨髄性白血病（AML）と診断され、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1の高ビリルビン血症が認められた。有害事象として、治験薬投与終了後のフォローアップ期間に化学療法を実施後の腫瘍崩壊症候群と、悪性新生物進行（2件）が発現し、転帰は死亡であった。投与スケジュールは28日間を1サイクルとし、サイクル1では、2-28日目にベネトクラクスを経口投与（2日目に100 mg/日の用量で開始後、6日目に予定最終用量800 mg/日に達するように漸増）し、1-10日目に低用量シタラビン（LDAC）20 mg/m<sup>2</sup>/日を皮下投与する計画であり、以後の各サイクルでは、1-28日目にベネトクラクス800 mg/日を経口投与し、1-10日目にLDAC 20 mg/m<sup>2</sup>/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63日目、悪性新生物進行が認められた。腫瘍崩壊予防のため、ヒドロキシカルバミド、オキシコドン及びアロプリノールが投与された。ベネトクラクス及びシタラビンの投与は悪性新生物進行により中止し、シタラビンの最終投与日は投与45日目、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66日目（最終投与後2日目）、4日間のシタラビンの投与を開始した。被験者は同日に救急治療部門を受診した。全身の不調感、嗜眠、悪寒、筋肉痛及び全身の関節痛が認められ、被験者は悪性新生物進行の悪化により入院した。投与66日目（最終投与後2日目）の臨床検査で、無機リン1.73 mmol/L（基準範囲：0.6-1.3 mmol/L）及び尿酸710 µmol/L（基準範囲：170-460 µmol/L）であり、臨床的腫瘍崩壊症候群が認められた。胸部 X線検査では、胸膜腔に異常は認められず、コンソリデーションは認められなかった。背部痛及び急性腎障害も報告された。治療として、paracetamol、デキサメタゾン、モルヒネ、フェンタニ

ル、オキシコドン、ラスブリカーゼ、アロプリノール、フロセミドが投与された。投与 68 日目（最終投与後 4 日目）、急速な疾患進行に対して、2 日間のイダルビシンの投与を開始した。腫瘍崩壊及び疾患進行に対する集中治療室（ICU）での治療が必要となった。追加治療として、オキシコドン / ナロキソン、水酸化アルミニウム、炭酸カルシウム、ラスブリカーゼ及びフロセミドが投与された。投与 70 日目（最終投与後 6 日目）、臨床検査の結果、尿酸減少（120 µmol/L [基準範囲：170–460 µmol/L]）及び無機リン増加（3.55 mmol/L [基準範囲：0.75–1.5 mmol/L]）が認められ、腫瘍崩壊症候群は回復したと判断された。投与 70 日目（最終投与後 6 日目）、被験者は悪性新生物進行の悪化により死亡した。背部痛及び急性腎障害は死亡時点で継続していた。直近の投与 26 日目の骨髓生検及び穿刺で芽球 6%であった。直近の投与 36 日目の効果判定では、治療抵抗と判定された。治験責任医師によると、芽球はベースライン時の 16.5%から 6%に減少していたが、赤白血病の所見は継続していた。好中球減少症の持続により、部分寛解の基準には該当しなかった。

治験責任医師は、1 回目の悪性新生物進行とベネトクラクス又はシタラビンとの因果関係を「関連なし」と判断した。

治験責任医師は、2 回目の悪性新生物進行とベネトクラクス又はシタラビンとの因果関係を「関連なし」と判断し、他の原因として AML の疾患進行を挙げた。治験依頼者は、被験者が来院して、原疾患の AML の悪化を報告していたことから、2 回目の悪性新生物進行とベネトクラクス又はシタラビンとの因果関係を「関連なし」と判断した。

治験責任医師は、臨床的腫瘍崩壊症候群とベネトクラクス又はシタラビンとの因果関係を「関連なし」と判断した。

#### 被験者番号 40209

---

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

Preferred term 企図的過量投与

---

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

Preferred term 悪性新生物進行

被験者は 71 歳の黒人女性で、2011 年に骨髓異形成症候群（MDS）と診断された後、2012 年に骨髓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。また、2013 年に下顎の口腔癌と診断された。関連する病歴として、グレード 3 の好中球減少症、好中球数のグレード 4 への悪化、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、企図的過量投与及び悪性新生物進行が発現し、転帰は死亡であった。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし、サイクル 1 では、2–28 日目にベネトクラクスを経口投与（2 日目に 50 mg/日の用量で開始後、6 日目に予定最終用量 600 mg/日に達するように漸増）し、1–10 日目に低用量シタラビン（LDAC）20 mg/m<sup>2</sup>/日を皮下投与する計画であり、以後の各サイクルで

は、1-28 日目にベネトクラクス 600 mg/日を経口投与し、1-10 日目に LDAC 20 mg/m<sup>2</sup>/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 38 日目（企図的過量投与発現前），シタラビンのサイクル 2 の投与を完了した。投与 42 日目，被験者は AML に関連する抑うつ症状が認められる状態で，15～20 錠のジアゼパムを企図的に過量投与した後，企図的過量投与により入院した。過去に精神衛生上の問題が認められたことはなく，試験組入れ時点では症状はなかった。精神医学的評価が実施されたが，企図的過量投与に対する特定の治療は報告されなかった。ベネトクラクスの投与は企図的過量投与により中断し，最終投与日は投与 42 日目であった。その後，被験者が以後の治療を拒否したこと及び治験薬投与の効果欠如により，ベネトクラクス及びシタラビンの投与を中止した。シタラビンはサイクル 2 の投与完了後の投与はなかった。投与 46 日目（最終投与後 4 日目），被験者は退院し，企図的過量投与は回復したと判断された。投与 59 日目（最終投与後 17 日目），悪性新生物進行が認められた。被験者は同日に悪性新生物進行により死亡した。直近の投与 24 日目の骨髄生検及び穿刺で芽球 44%であった。直近の投与 29 日目の効果判定では，治療抵抗と判定された。

治験責任医師は，企図的過量投与とベネトクラクス又はシタラビンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として AML の診断と，サイクル 1 終了時点で治療抵抗性の疾患であったことを挙げた。治験依頼者は，企図的過量投与とベネトクラクス又はシタラビンとの因果関係を「関連なし」と判断し，他の原因として，AML が治療抵抗性であることを知ったことによる精神的苦悩を挙げた。

治験責任医師は，悪性新生物進行とベネトクラクス又はシタラビンとの因果関係を「関連なし」と判断した。他の原因はなく，被験者は AML の進行により死亡した。治験依頼者は，悪性新生物進行は原疾患の AML が原因である可能性が最も高いと考え，ベネトクラクス又はシタラビンとの因果関係を「関連なし」と判断した。

#### **被験者番号 40211**

---

##### Event #1 of 7 : Serious Adverse Event

---

Preferred term	胸膜痛
----------------	-----

---

##### Event #2 of 7 : Serious Adverse Event

---

Preferred term	腹痛
----------------	----

---

##### Event #3 of 7 : Serious Adverse Event, Event of Interest

---

Preferred term	憩室炎
----------------	-----

---

---

Event #4 of 7 : Serious Adverse Event

---

Preferred term 骨壊死

---

Event #5 of 7 : Serious Adverse Event, Event of Interest

---

Preferred term ニューモシスチス・イロベチイ肺炎

---

Event #6 of 7 : Serious Adverse Event, AE Leading to Discontinuation of Study Drug, Event of Interest

---

Preferred term 敗血症

---

Event #7 of 7 : Serious Adverse Event, Death, Event of Interest

---

Preferred term 敗血症

被験者は 6 歳の白人女性で、20 年に骨髄異形成症候群と診断された後、20 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。レナリドミド及びアザシチジンによる化学療法歴（2 レジメン）があった。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 の血小板減少症（血小板輸血により治療）、グレード 3 の貧血（濃厚赤血球輸血により治療）、肺塞栓症、表在性静脈血栓症及び穿孔性憩室炎に対する S 状結腸切除が認められた。有害事象として、胸膜痛、腹痛、憩室炎、骨壊死、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎及び敗血症（2 件）が発現し、転帰は死亡であった。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし、サイクル 1 では、2-28 日目にベネトクラクスを経口投与（2 日目に 50 mg/日の用量で開始後、6 日目に予定最終用量 600 mg/日に達するように漸増）し、1-10 日目に低用量シタラビン（LDAC）20 mg/m<sup>2</sup>/日を皮下投与する計画であり、以後の各サイクルでは、1-28 日目にベネトクラクス 600 mg/日を経口投与し、1-10 日目に LDAC 20 mg/m<sup>2</sup>/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 1 日をとおして増強する右側胸痛を訴えて来院した。右側胸痛は締め付けられる鋭い痛みであった。胸痛は息切れを伴っており、息切れは深呼吸や動作に伴って悪化した。検査では、被験者は青白くみえ、温かく、末梢への灌流は良好であった。胸部に異常はないが、右肺底部の呼吸音減弱が認められた。肋骨に触知できる圧痛はなかった。臨床検査の結果、心筋トロポニン値は特筆すべき値ではなかった。被験者は胸膜痛により入院し、モルヒネ、オキシコドン及び paracetamol の投与を受けた。血胸の可能性は否定されなかった。胸部 X 線検査では、両肺及び胸膜腔に異常はないと考えられた。肺血管造影コンピュータ断層撮影（CT）では、肺塞栓症は認められず、少量の右側胸水が認められた。経口投与用オキシコドン / ナロキソン、paracetamol 及びトラマドールによる疼痛管理が行われた。投与 36 日目、疼痛がコントロールされたため、被験者は退院した。ベネトクラクス及びシタラビンの投与は中断せずに継続した。投与 57 日目、胸膜痛は回復したと判断された。

治験責任医師は、胸膜痛とベネトクラクス又はシタラビンとの因果関係を「関連なし」と判断し、他の原因として、排液できないほど少量の右側胸水を挙げた。治験依頼者は、以下に示す治験責任医師の判断に基づき、胸膜痛とベネトクラクス又はシタラビンとの因果関係を「関連なし」と判断した。治験責任医師は、胸膜痛の原因はおそらく血胸であると判断したが、症状が速やかに緩和したため、血胸の確定診断のためにリスクを取る必要はないと考えた。治験薬の投与中断はなく、投与を継続しても改善したことを考慮すると、疼痛は治験薬の投与と関連がないと考えられた。

#### **Event 2 の臨床経過：**

投与 98 日目、被験者は腹痛、発熱、悪心及び下痢のために来院した。被験者は腹痛により入院した。腹部及び骨盤部 CT では、明らかな腸の拡張は認められず、大腸 / 小腸に明らかな液体は認められず、大腸に若干の糞便が認められた。腸の肥厚又は閉塞は認められなかった。血液培養検査の結果は陰性であった。疼痛の治療として、ピペラシリン / タゾバクタム、paracetamol、オキシコドン及びオキシコドン / ナロキソンが投与された。ベネトクラクス及びシタラビンの投与は中断せずに予定どおり継続した。投与 107 日目、腹痛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、憩室炎の可能性が高いと考え、腹痛とベネトクラクス又はシタラビンとの因果関係を「関連なし」と判断した。治験依頼者は、腹痛とベネトクラクス又はシタラビンとの因果関係を「関連なし」と判断し、他の原因として憩室炎の病歴を挙げた。

#### **Event 3 の臨床経過：**

投与 133 日目、被験者は「定期的な」輸血のために来院した。体温 37.5°C、下痢、悪心、嗜眠、消化障害、脱力感及び不安感が認められた。被験者は憩室炎により入院した。治療として、塩化カルシウム / 塩化カリウム、ピペラシリン / タゾバクタム、オキシコドン / ナロキソン及び paracetamol が投与された。腹部 X 線検査では明らかな腸の拡張は認められなかった。投与 137 日目、発熱（体温 38.2°C）が認められ、翌日に 37.1°C へ改善した。投与 139 日目、腹部 CT では、炎症又は明らかな閉塞性病巣部位は認められなかった。同日、アモキシシリン / クラブラン酸の経口投与が開始された。ベネトクラクス及びシタラビンの投与は中断せずに継続した。投与 140 日目、憩室炎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、憩室炎とベネトクラクス又はシタラビンとの因果関係を「関連なし」と判断し、他の原因として感染、腹部敗血症及び便秘を挙げた。治験依頼者は、今回の憩室炎は憩室炎の病歴による可能性が最も高いと考え、憩室炎とベネトクラクス又はシタラビンとの因果関係を「関連なし」と判断した。

#### **Event 4 の臨床経過：**

投与 199 日目（骨壊死発現前）、血小板減少症によりベネトクラクスの用量を 400 mg/日へ減量した。血小板減少症は継続していた。投与 209 日目、左足の錯感覚と共に、左股関節及び肩

径部の疼痛が認められた。左股関節の骨壊死が認められた。ベネトクラクス及びシタラビンの投与は骨壊死により中断し、シタラビンの最終投与日は投与 208 日目、ベネトクラクスの最終投与日は投与 209 日目であった。翌日、被験者は入院した。左股関節及び肩径部の疼痛が増強した。腰仙部脊椎 X 線検査の結果、腰椎の彎曲は軽減しており、脊椎中部 / 下部の退行性変化が認められ、第 4 腰椎から第 5 腰椎までが最も顕著であった。椎弓根の破壊や脊椎前又は傍脊椎の軟部組織成分は認められなかった。骨盤部及び左股関節 X 線検査の結果、両股関節の配列は正常で、左股関節腔の軽度減少が認められ、溶解性又は硬化性の骨破壊性病変は認められなかった。虚血性壊死が疑われた。投与 211 日目、左股関節の核磁気共鳴画像 (MRI) では、中等度の股関節滲出液と共に、大腿骨頭の前上方に 2.5 cm 超のびまん性骨髄浮腫が認められ、肋軟骨下の三日月サイン (crescent sign)、骨折線又は関節面の陥没は認められず、早期の虚血性壊死又は脆弱性骨折のいずれかと考えられた。股関節の寛骨臼側には骨髄浮腫が認められないことから、感染の可能性は極めて低かった。治療として、プレガバリン、paracetamol、モルヒネ、オキシコドン / ナロキソン、オキシコドン及びタペンタドールが投与された。投与 213 日目、被験者は血小板減少症が認められる状態で外科的処置をする可能性があるため、転院した。血小板数は報告されなかった。投与 224 日目、被験者は退院した。投与 239 日目、ベネトクラクス及びシタラビンの投与を再開した。投与 265 日目、骨壊死は回復したと判断された。血小板減少症は継続していた。

治験責任医師は、骨壊死とベネトクラクス又はシタラビンとの因果関係を「関連なし」と判断し、他の原因として股関節の敗血症性関節炎を挙げた。治験依頼者は、栓友病及び血栓症が虚血性壊死と関連している可能性があるため、骨壊死とベネトクラクス又はシタラビンとの因果関係を「関連なし」と判断した。本被験者は過去に塞栓症が 2 回認められた。本報告時点では、試験開始前からの栓友病が最も合理的な原因と考えられた。

#### **Event 5 の臨床経過：**

ニューモシスチス・イロベチイ肺炎の発現前に、血小板減少症が継続しており、ベネトクラクス及びシタラビンの投与は腹部皮膚潰瘍により中断し、シタラビンの最終投与日は投与 248 日目、ベネトクラクスの最終投与日は投与 266 日目であった。投与 272 日目、被験者は乾性咳嗽、悪寒及び発熱 (体温の報告なし) のために来院した。臨床検査の結果、好中球数  $4.4 \times 10^9/L$  (基準範囲 :  $2.0-8.0 \times 10^9/L$ ) であった。胸部 X 線検査では、肺葉のコンソリデーション、気胸又は胸水は認められなかった。胸部の高分解能 CT では、少量の両側胸水と共に、両肺底部にコンソリデーションを呈する若干の変化と両肺尖部にスリガラス状陰影が認められ、ニューモシスチス肺炎の可能性があった。被験者は投与 272 日目にニューモシスチス・イロベチイ肺炎により入院し、酸素、塩化ナトリウムネブライザー、pholcodine、paracetamol、ピペラシリン / タゾバクタム、ドキシサイクリン、トリメトプリム / スルファメトキサゾール及びプレドニゾロンの投与を受けた。血液及び喀痰の培養検査の結果は陰性であった。ベネトクラクス及びシタラビンの投与はニューモシスチス・イロベチイ肺炎により引き続き中断した。投与 282 日目、酸素投与が不要となった。投与 286 日目、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎は回復したと判

断され、被験者は退院した。投与 287 日目、ベネトクラクス及びシタラビンの投与を再開した。ニューモシスチス・イロベチイ肺炎は再発しなかった。

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又はシタラビンとの因果関係を「関連なし」と判断し、他の原因として胸部感染を挙げた。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又はシタラビンとの因果関係を「関連なし」と判断し、他の原因として胸部感染に伴う発熱を挙げた。

#### **Event 6 及び 7 の臨床経過：**

投与 293 日目、血小板減少症は継続していた。被験者は低血圧、貧血及び嗜眠の増強のために来院し、敗血症により入院した。臨床検査の結果、ヘモグロビン 75 g/L（基準範囲：115–165 g/L）であった。胸部 X 線検査では、肺葉のコンソリデーション、気胸又は胸水は認められなかった。血液培養検査の結果は陰性であった。尿培養検査では大腸菌陽性であった。ベネトクラクス及びシタラビンの投与は敗血症により中止し、両剤共に最終投与日は投与 293 日目であった。治療として、濃厚赤血球 2 単位、metaraminol、ヒドロコルチゾン、バンコマイシン、ピペラシリン / タゾバクタム、paracetamol 及び酸素が投与された。投与 294 日目（最終投与後 1 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 295 日目（最終投与後 2 日目）、臨床検査の結果、血小板数  $3 \times 10^9/L$ （基準範囲： $150-450 \times 10^9/L$ ）であった。その後の 11 日間で血小板 11 単位が輸血された。投与 296 日目（最終投与後 3 日目）、フォローアップの血液培養検査で *Clostridium difficile* 陽性であった。同日の臨床検査の結果、ヘモグロビンが 68 g/L（基準範囲：115–165 g/L）であったため、その後の 9 日間で濃厚赤血球 7 単位が輸血された。投与 297 日目（最終投与後 4 日目）、腹部及び骨盤部 CT の結果、両側胸水と共に、両肺底部の以前からのコンソリデーションを呈する変化及び肝脾腫大が認められ、後腹膜腫瘍や出血は認められなかった。投与 298 日目（最終投与後 5 日目）、胸部 X 線検査の結果、中等度の左肺底部胸水及び軽度から中等度の肺静脈うっ血が認められた。投与 299 日目（最終投与後 6 日目）、発熱（体温 39.4°C）が認められた。治療として、メロペネム、ヒドロコルチゾン、ポリコナゾール、バンコマイシン及びプレドニゾロンが投与された。投与 303 日目（最終投与後 10 日目）、胸部 X 線の再検査で、肺門周囲の広範囲に分布する肺胞性陰影（顕著な肺水腫と考えられる）及び少量の左側胸水が認められ、左肺底部の陰影は前回検査から変化はなかった。心拡大及び広範囲の肺胞性陰影（感染が原因と考えられる）が認められたが、水分過負荷がみられる状態では、この陰影は顕著な肺水腫を示すと考えられた。投与 305 日目（最終投与後 12 日目）、臨床検査の結果、血小板数の改善（ $26 \times 10^9/L$  [基準範囲： $150-400 \times 10^9/L$ ]) が認められた。血小板減少症は病歴として記録されていた重症度（グレード）に回復したため、血小板減少症は回復したと判断された。輸血は中止され、被験者は緩和ケアに移行した。投与 307 日目（最終投与後 14 日目）、敗血症の悪化が認められた。被験者は同日に敗血症により死亡した。

治験責任医師は、敗血症（2 件）とベネトクラクス又はシタラビンとの因果関係を「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、敗血症（2 件）とベネトクラクス又はシタラビンとの因果関係を「関連なし」と判断した。急性白血病は報告時点までに悪化してい

ないが、治療に対する反応が認められていないため、敗血症の原因は急性白血病である可能性が最も高いと考えられた。また、敗血症は AML による免疫不全が原因である可能性がより高いと考えられた。

#### 被験者番号 40214

---

##### 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 溶血性貧血

---

##### Event #3 of 4 : AE Leading to Discontinuation of Study Drug

---

Preferred term 活動状態低下

---

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

---

Preferred term 悪性新生物進行

被験者は 61 歳の白人男性で、2011 年に骨髄異形成症候群と診断された後、2012 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。被験者はヒドロキシカルバミド (2 レジメン) 及びアザシチジン (1 レジメン) による化学療法歴 (3 レジメン) があり、2012 年に皮膚白血病の切除を受けていた。関連する病歴として、グレード 3 の貧血、グレード 3 の血小板減少症、2 型糖尿病、心房細動、閉塞性睡眠時無呼吸、早期満腹、疲労、脾腫及び変形性関節症が認められた。有害事象として、発熱性好中球減少症、溶血性貧血、活動状態低下及び悪性新生物進行が発現し、転帰は死亡であった。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし、サイクル 1 では、2-28 日目にベネトクラクスを経口投与 (2 日目に 50 mg/日の用量を開始後、6 日目に予定最終用量 600 mg/日に達するように漸増) し、1-10 日目に低用量シタラビン (LDAC) 20 mg/m<sup>2</sup>/日を皮下投与する計画であり、以後の各サイクルでは、1-28 日目にベネトクラクス 600 mg/日を経口投与し、1-10 日目に LDAC 20 mg/m<sup>2</sup>/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 :**

投与-1 日目、バラシクロビルの予防投与を開始し、治験薬の投与期間をとおして投与を継続した。投与 9 日目、臨床検査の結果、好中球数  $0.49 \times 10^9/L$  (基準範囲の報告なし) であり、グレード 4 の好中球減少症が報告された。同日、シプロフロキサシン及びアムホテリシン B の予防投与を開始した。投与 14 日目、被験者は疲労、軽度の頭痛、悪心、熱感及び体温 38.6°C (自宅で測定) を訴えて救急治療室を受診した。救急治療室到着時の体温は 37.7°C であった。胸部 X 線検査では異常は認められなかった。血液培養検査の結果は陰性であり、C 反応性蛋白 (CRP)

は 38 mg/L (基準範囲 : 0–5 mg/L) であった。被験者は発熱性好中球減少症により入院し、ピペラシリン / タゾバクタムの静脈内投与を開始した。低血圧及び水分過負荷も報告され、治療としてフロセミドが投与された。投与 15 日目、尿沈渣及び尿培養検査の結果は陰性であった。また、凝血異常が認められ、トラネキサム酸が投与された。投与 16 日目、腹部超音波検査の結果、肝脾腫大及び少量の腹水が認められた。ベネトクラクスの投与は中断せずに継続し、サイクル 1 のシタラビンの投与を完了した。投与 17 日目、抗体スクリーニング検査の結果は陽性 (抗 LU1 抗体検出) 、直接クームス試験の結果は陰性であった。CRP は 75 mg/L へ増加し、総ビリルビンは 70 µmol/L (基準範囲 : 21.00 µmol/L 未満) であった。溶血性貧血が有害事象として報告された。追加治療として、発熱性好中球減少症に対してアジスロマイシン、低血圧及び体液貯留に対してヒドロコルチゾン及びヒトアルブミンが投与され、濃厚赤血球、血小板及びクリオプレシピテートが輸血された。被験者は入院中に低血圧 (強心薬の投与不要) により集中治療室へ搬送された。発熱性好中球減少症の治療のため、バンコマイシン及びメロペネムの投与が開始された。投与 23 日目、胸部 X 線の再検査で、左下葉のコンソリデーション及び左側胸水が認められ、左側の肋骨横隔膜角が描出されなかった。投与 28 日目、入院中に非重篤有害事象の活動状態低下が認められた。ベネトクラクス及びシタラビンの投与は活動状態低下により中止し、シタラビン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。レジメンへのフィルグラスチムの追加、メロペネムからピペラシリン / タゾバクタムへの切り替え、アモキシシリン / クラブラン酸の追加が行われた。投与 34 日目 (最終投与後 6 日目) 、尿閉が認められ、尿道カテーテルの留置が必要となった。投与 42 日目 (最終投与後 14 日目) 、尿路感染が認められ、ゲンタマイシン及びセファレキシンが投与された。投与 43 日目 (最終投与後 15 日目) 、腹部超音波検査の結果、脂肪肝がみられた以外は前回検査から変化はなかった。投与 46 日目 (最終投与後 18 日目) 、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。シプロフロキサシン、posaconazole 及びバラシクロビルの投与中であった。回復時の体温は報告されなかった。投与 56 日目 (最終投与後 28 日目) 、被験者は悪性新生物進行により死亡した。好中球減少症、低血圧、水分過負荷、凝血異常、溶血性貧血、活動状態低下、尿閉及び尿路感染は死亡時点で継続と判断された。直近の投与 28 日目の効果判定では、「形態学的に白血病がない状態、グレード 4 の血球減少症の持続によるサイクル 2 の延期あり」と判定された。同日に実施された骨髓生検及び穿刺で芽球 1.5% であった。

治験責任医師は、本被験者は免疫不全を伴う AML 患者であったことから、発熱性好中球減少症とベネトクラクス又はシタラビンとの因果関係を「関連なし」と判断した。治験依頼者は、発熱性好中球減少症は AML で推測される続発症であり、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、ベネトクラクス及びシタラビンとの因果関係を「関連なし」と判断した。

治験責任医師は、溶血性貧血とベネトクラクス又はシタラビンとの因果関係を「関連なし」と判断し、他の原因として「赤血球同種抗体検査での抗 LU1 抗体検出」を挙げた。治験依頼者は、溶血性貧血は感染又は抗生物質が原因である可能性が最も高いと考え、ベネトクラクス及

びシタラビンとの因果関係を「関連なし」と判断した。治験責任医師も、治験薬は関連していないため、投与を中断する必要はないと判断していた。

治験責任医師は、活動状態低下とベネトクラクス又はシタラビンとの因果関係を「関連なし」と判断し、他の原因として長期間の入院による顕著な身体機能の失調（deconditioning）を挙げた。

治験責任医師は、悪性新生物進行とベネトクラクス又はシタラビンとの因果関係を「関連なし」と判断し、他の原因として AML の疾患進行を挙げた。治験依頼者は、悪性新生物進行とベネトクラクス又はシタラビンとの因果関係を「関連なし」と判断し、他の原因として原疾患の AML を挙げた。治験薬の投与とは関連がないと考えられた。

#### 被験者番号 40216

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

Preferred term 肺敗血症

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

Preferred term 肺敗血症

被験者は 8 歳の白人女性で、20 年に骨髓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、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（濃厚赤血球により治療）、グレード 2 の血小板減少症、肺高血圧症及び非喫煙者が認められた。有害事象として、肺敗血症（2 件）が発現し、2 回目の肺敗血症の転帰は死亡であった。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし、サイクル 1 では、1-28 日目にベネトクラクスを経口投与（1 日目に 100 mg/日の用量で開始後、4 日目に予定最終用量 600 mg/日に達するように漸増）し、1-10 日目に低用量シタラビン（LDAC）20 mg/m<sup>2</sup>/日を皮下投与する計画であり、以後の各サイクルでは、1-28 日目にベネトクラクス 600 mg/日を経口投与し、1-10 日目に LDAC 20 mg/m<sup>2</sup>/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、被験者は治験実施計画書に従い入院した。翌日（投与 1 日目）、バラシクロピルの予防投与を開始した。投与 6 日目（肺敗血症発現前の入院中）、胸痛が発現し、ニトログリセリンの静脈内ボラス投与（2 回）及び心臓のモニタリングが実施された。1 回目の心電図検査では、洞調律又は異所性心房調律が認められた。臨床検査の結果、トロポニン I 7 ng/L（基準範囲：16 ng/L 未満）であった。投与 8 日目、胸痛は回復したと判断された。心房細動が報告された。ベネトクラクス及びシタラビンの投与は中断せずに継続した。投与 9 日目、胸部 X 線検査の結果、軽度の肺門周囲うっ血、左肺底部無気肺及び少量の両側胸水が認められた。同日、肺敗血症が有害事象として報告された。肺敗血症は入院期間の延長に至った。尿培養検査の結

果は陰性であった。臨床検査の結果、好中球数  $0.66 \times 10^9/L$  (基準範囲:  $1.90-8.00 \times 10^9/L$ ) であり、追加で測定されたトロポニン I は  $173 \text{ ng/L}$  及び  $408 \text{ ng/L}$  であった。投与 10 日目、胸部 X 線の再検査で、心拡大、両肺の肺泡性陰影 (肺水腫と考えられる) 及び肋骨横隔膜角の軽微な鈍化 (少量の胸水貯留と考えられる) が認められた。同日、酸素  $15 \text{ L/分}$  での持続的気道陽圧 (CPAP) が行われ、急性肺水腫が報告された。治療として、フロセミドが投与された。心房細動の追加治療として、メトプロロール、ジゴキシン、ニトログリセリン及びアミオダロンが投与された。胸部 X 線の再検査では、投与 11 日目に肺水腫の悪化、投与 13 日目 (最終投与後 1 日目) に肺水腫の軽度改善が認められ、投与 14 日目 (最終投与後 2 日目) に目立った変化は認められなかった。血液培養検査の結果は陰性であり、トロポニン I  $63 \text{ ng/L}$ 、体温  $37.8^\circ\text{C}$  であった。心電図検査では洞性頻脈が認められ、血圧は  $75/45 \text{ mmHg}$  であった。肺敗血症の治療として、サルブタモール、セフェピム、オキシコドン、メロペネム、アジスロマイシン、バンコマイシン、モキシフロキサシン、モルヒネ、ヒドロモルフォン及びミダゾラムが投与された。ベネトクラクス及びシタラビンの投与は肺敗血症により中止し、シタラビンの最終投与日は投与 5 日目、ベネトクラクスの最終投与日は投与 12 日目であった。投与 15 日目、バラシクロビルの投与を終了した。投与 16 日目 (最終投与後 4 日目)、最大限の内科的治療にもかかわらず、健康状態が悪化し、CPAP に依存している状況について、被験者及び家族と長時間協議したうえで、緩和ケアの開始が決定された。同日の夕刻に肺敗血症が悪化し、被験者は死亡した。心房細動及び急性肺水腫は死亡時点で継続と判断された。

治験責任医師は、本被験者は AML と新たに診断された高齢の免疫不全患者であったことから、2 件の肺敗血症とベネトクラクス又はシタラビンとの因果関係を「関連なし」と判断した。治験依頼者は、2 件の肺敗血症は原疾患の AML が原因である可能性が最も高いと考え、ベネトクラクス又はシタラビンとの因果関係を「関連なし」と判断した。

#### 被験者番号 50101

---

##### 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 発熱性好中球減少症

---

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

Preferred term 発熱

---

##### Event #4 of 6 : Serious Adverse Event, Event of Interest

Preferred term 感染性胸水

---

---

Event #5 of 6 : Serious Adverse Event, AE Leading to Discontinuation of Study Drug, Death

Preferred term 多臓器機能不全症候群

---

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

Preferred term 敗血症性ショック

被験者は 71 歳の白人男性で、2011 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 2 の白血球数増加 (ヒドロキシカルバミドにより治療)、グレード 4 の血小板減少症、グレード 3 の貧血 (濃厚赤血球により治療)、冠動脈性心疾患、頸動脈手術、バイパス手術及び過去の胸水が認められた。有害事象として、発熱性好中球減少症 (2 件)、発熱、感染性胸水、多臓器機能不全症候群及び敗血症性ショックが発現し、転帰は死亡であった。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし、サイクル 1 では、2-28 日目にベネトクラクスを経口投与 (2 日目に 100 mg/日の用量で開始後、6 日目に予定最終用量 800 mg/日に達するように漸増) し、1-10 日目に低用量シタラビン (LDAC) 20 mg/m<sup>2</sup>/日を皮下投与する計画であり、以後の各サイクルでは、1-28 日目にベネトクラクス 800 mg/日を経口投与し、1-10 日目に LDAC 20 mg/m<sup>2</sup>/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、被験者は治験実施計画書に従い入院した。シプロフロキサシン、アシクロビル、スルバクタムナトリウム、トリメトプリム / スルファメトキサゾール及びクリンダマイシンの予防投与が開始された。投与 12 日目、体温は 38.5°C であった。臨床検査の結果、好中球数  $0.10 \times 10^9/L$  未満 (基準範囲：1.50-7.70  $\times 10^9/L$ ) であった。入院期間は発熱性好中球減少症により延長された。Paracetamol が投与され、感染予防のためにバンコマイシン及びセフトラジムの投与が開始された。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シタラビンの投与は中断せずに継続した。その後の体温は 37.2°C から 38.1°C であった。投与 13 日目、発熱性好中球減少症は回復したと判断された。投与 15 日目、体温は 36.0°C から 37.0°C であった。投与 16 日目、被験者は退院した。

治験責任医師は、「被験者は形成不全の状態であった」ことから、発熱性好中球減少症とベネトクラクス又はシタラビンとの因果関係を「関連なし」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又はシタラビンとの因果関係を「関連なし」と判断し、他の原因として AML を挙げた。

#### **Event 2 及び 3 の臨床経過：**

投与 18 日目、規定来院時の体温は 38.1°C であった。被験者は入院し、発熱が報告された。発熱に対する特定の治療は報告されなかった。感染予防のために複数の薬剤が投与されていたが、体温は 38.7°C へ上昇した。同日のその後の臨床検査では、好中球数  $0.10 \times 10^9/L$  未満 (基準範囲：1.50-7.70  $\times 10^9/L$ ) 及び C 反応性蛋白 112 mg/L (基準範囲：0-5 mg/L) であった。発熱性好

中球減少症が有害事象として報告され、発熱は回復したと判断された。治療としてスルピリンが投与された。ベネトクラクス及びシタラビンの投与は中断せずに継続した。血液培養検査の結果は陰性であった。投与 19 日目、胸部 X 線検査の結果、肺炎が疑われた。発熱性好中球減少症は回復したと判断された。被験者は臨床状態のモニタリングと感染源の特定のために引き続き入院した。投与 20 日目、体温は 37.9°C であった。総ビリルビンが 113  $\mu\text{mol/L}$  (基準範囲：3–19  $\mu\text{mol/L}$ ) へ増加した。血中ビリルビン増加が報告された。ベネトクラクスの投与は血中ビリルビン増加により中断し、ベネトクラクスの最終投与日は投与 20 日目であった。シタラビンの投与は延期となり (理由不明)、シタラビンの最終投与日は投与 10 日目であった。血中ビリルビン増加に対する治療は実施されなかった。投与 22 日目、体温は 37.1°C であった。投与 40 日目、被験者は退院した。感染源は不明であった。投与 49 日目、血中ビリルビン増加は回復したと判断された。投与 53 日目、ベネトクラクス及びシタラビンの投与を再開した。投与 58 日目、血中ビリルビン増加が再発したが、重症度は低かった。ベネトクラクス及びシタラビンの投与は中断せずに継続した。特定の治療は報告されなかった。

治験責任医師は、発熱とベネトクラクス又はシタラビンとの因果関係を「関連なし」と判断し、他の原因として感染巣の可能性を挙げた。治験依頼者は、発熱は過去に確認された好中球減少性発熱の症状のひとつであると考え、発熱とベネトクラクス又はシタラビンとの因果関係を「関連なし」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又はシタラビンとの因果関係を「関連なし」と判断し、他の原因として感染巣の可能性を挙げた。治験依頼者は、発熱性好中球減少症とベネトクラクス又はシタラビンとの因果関係を「関連なし」と判断し、他の原因として AML を挙げた。

#### **Event 4, 5 及び 6 の臨床経過：**

3 件の有害事象が発現する前に労作性呼吸困難が認められ (特定の治療不要)、継続していた。投与 471 日目、被験者 (有害事象発現時 71 歳) は腹部コンピュータ断層撮影 (CT) を受け、胸水及び膿胸が認められた。感染性胸水が有害事象として報告された。同日に胸水も報告された。投与 473 日目、被験者は感染性胸水により入院した。胸膜穿刺が実施され、600 mL の無菌性の胸水が除去された。細胞診の結果、histiolympocytes が主体で、顆粒球は少数であり、明らかな芽球は認められなかった。治験責任医師により、感染性胸水の診断は確実でないと判断された。翌日、白血球数  $41.9 \times 10^9/\text{L}$  (基準範囲：3.8–11.0  $\times 10^9/\text{L}$ ) 及び乳酸脱水素酵素 (LDH) 1766 U/L (基準範囲：87–241 U/L) であった。治療としてセフトジジム及びリネズリドが投与された。投与 474 日目、被験者は腹痛を訴えた。腹痛に対して特定の治療は報告されなかった。CT では、脾臓が肥大しており、治験責任医師の見解では、脾臓の肥大が腹痛の原因と考えられた。同日、低浸透圧と共に白血球増加症の増強 (少数の芽球を含む左方移動あり) が認められた。被験者は低血圧 (血圧の報告なし) となったため、集中治療室 (ICU) へ搬送された。ICU では、白血球増加症の増強及び LDH 値の急激な上昇が認められ、乳酸アシドーシス (測定値の報告なし) が認められた。投与 476 日目 (最終投与後 1 日目)、試験開腹の結果、腸間膜虚血

の所見は認められず、術中の腹部塗抹検査の結果は陰性であった。血液培養検査並びに肛門及び鼻腔の塗抹検査の結果は陰性であった。被験者は無尿となったため（関連する臨床検査結果の報告なし）、「腎代替療法」が実施された。心エコーの結果、右側心不全が認められた。投与 476 日目（最終投与後 1 日目）、多臓器機能不全症候群及び敗血症性ショックが有害事象として報告された。ベネトクラクス及びシタラビンの投与は多臓器機能不全症候群により中止し、ベネトクラクスの最終投与日は投与 475 日目、シタラビンの最終投与日は投与 459 日目であった。その他の情報提供はなかった。投与 476 日目（最終投与後 1 日目）、被験者は多臓器機能不全症候群及び敗血症性ショックにより死亡した。感染性胸水、胸水、腹痛及び労作性呼吸困難は回復したと判断された。

治験責任医師は、感染性胸水は試験対象疾患による事象であるため、ベネトクラクス又はシタラビンとの因果関係を「関連なし」と判断した。治験依頼者は、感染性胸水とベネトクラクス又はシタラビンとの因果関係を「関連なし」と判断し、他の原因として原疾患の AML を挙げた。

治験責任医師は、敗血症性ショックは膿胸による事象であるため、ベネトクラクス又はシタラビンとの因果関係を「関連なし」と判断した。治験依頼者は、敗血症性ショックとベネトクラクス又はシタラビンとの因果関係を「関連なし」と判断し、他の原因として膿胸の併発を挙げた。

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又はシタラビンとの因果関係を「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とベネトクラクス又はシタラビンとの因果関係を「関連なし」と判断し、他の原因として敗血症、腸管虚血及び心不全を挙げた。

## 被験者番号 60203

### 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 肺障害

### Death, Event of Interest

Preferred term 疾患進行

被験者は 71 歳の白人男性で、2011 年に骨髓異形成症候群（アザシチジン及びレナリドミドにより治療）と診断された後、2012 年に骨髓異形成に関連した症状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 2 の貧血、グレード 3 の好中球減少症、グレード 4 の血小板数減少及び顔面のブドウ球菌感染が認められた。有害事象として、発熱性

好中球減少症及び肺障害が発現し、疾患進行により死亡に至った。投与スケジュールは 28 日間を 1 サイクルとし、サイクル 1 では、2-28 日目にベネトクラクスを経口投与（2 日目に 50 mg/日の用量で開始後、6 日目に予定最終用量 600 mg/日に達するように漸増）し、1-10 日目に低用量シタラビン（LDAC）20 mg/m<sup>2</sup>/日を皮下投与する計画であり、以後の各サイクルでは、1-28 日目にベネトクラクス 600 mg/日を経口投与し、1-10 日目に LDAC 20 mg/m<sup>2</sup>/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、被験者は治験実施計画書に従い入院した。投与 5 日目（本有害事象発現前）、入院中に白血球数減少が報告された。投与 6 日目、抗生物質及び抗真菌薬の予防投与が開始された。投与 19 日目、悪寒が認められ、体温は 38.4°C であった。発熱性好中球減少症が有害事象として報告された。好中球数は  $0.0 \times 10^9/L$ （基準範囲： $1.8-7.0 \times 10^9/L$ ）であった。血液及び便の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 / タゾバクタム及び paracetamol が投与された。投与 23 日目、胸部コンピュータ断層撮影（CT）の結果、気管支血管周囲間質及び隔壁にわずかな肥厚が認められ、水分過負荷が原因と考えられた。胸水は認められず、数 cm から 1 cm 未満のいくつかの縦隔リンパ節及び冠動脈石灰化が認められた。ベネトクラクス及びシタラビンの投与は中断せずに継続した。投与 30 日目、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、体温は 35.5°C であり、被験者は退院した。その後、抗生物質及び抗真菌薬の予防投与を再開した。直近の投与 57 日目の効果判定では、進行と判定され、骨髓生検及び穿刺で芽球 80%であった。投与 68 日目、白血球数減少は回復した。

治験責任医師は、発熱性好中球減少症とベネトクラクス又はシタラビンとの因果関係を「関連なし」と判断した。本事象は起炎菌が同定されていない感染事象であると考えられた。治験依頼者は、発熱性好中球減少症は AML 及び好中球減少症と関連している可能性が最も高いと考え、ベネトクラクス又はシタラビンとの因果関係を「関連なし」と判断した。

#### **Event 2 及び疾患進行の臨床経過：**

投与 100 日目（最終投与後 12 日目）、被験者は肺障害により入院した。肺障害に対する治療薬及び特定の治療は報告されなかった。ベネトクラクス及びシタラビンの投与は疾患進行により中止し、シタラビンの最終投与日は投与 70 日目、ベネトクラクスの最終投与日は投与 88 日目であった。肺障害は継続していた。投与 115 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。抗真菌薬の予防投与は死亡時まで継続された。その他の情報提供はなかった。

治験責任医師は、肺障害は原疾患に関連する好中球減少症により発生した可能性が高いことから、ベネトクラクス又はシタラビンとの因果関係を「関連なし」と判断した。治験依頼者は、発熱及び肺炎は 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、肺障害とベネトクラクス又はシタラビンとの因果関係を「関連なし」と判断した。

## M14-212 試験

本項では、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 Phase 2 Study of ABT-199 in Subjects with Acute Myelogenous Leukemia (AML)	
施設数 / 実施国名：4 施設 / 米国	
治験調整医師：[REDACTED], MD	
公表文献（参考資料）：1 報	
治験期間： 治験開始日：2013 年 11 月 [REDACTED] 日 治験終了日：2014 年 12 月 [REDACTED] 日	開発のフェーズ：II
<p>目的：</p> <p>本試験の主要目的は、再発又は難治性の急性骨髄性白血病（以下「AML」）患者、又は強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の AML 患者に対するベネトクラクス経口投与の予備的な有効性評価を行うことであった。副次的目的は、AML 患者に対するベネトクラクス経口投与の予備的な安全性評価を行うことであった。また、今後のベネトクラクスの試験において臨床評価項目の代替となるバイオマーカーを見出すための探索的研究、又はベネトクラクスの効果を予測できるバイオマーカー若しくは血中薬物動態パラメータを特定するための探索的研究を実施することとした。</p>	
<p>治験方法：</p> <p>本試験は、AML 患者を対象に、ベネトクラクス単剤の経口投与による予備的な有効性及び安全性を評価する第 II 相、非盲検、多施設共同試験である。本試験は 2 部構成（パート 1 及びパート 2 [拡大パート]）とした。パート 1 では抗腫瘍効果を評価し、レジメンの安全性を確認することを目的とし、被験者 19 名を対象とすることとした。パート 1 で十分な有効性のシグナル（すなわち、完全寛解 [以下「CR」]、血球数回復が不完全な CR [以下「CRi」] 又は部分寛解 [以下「PR」] を 19 名中 5 名以上が達成）が認められた場合は、パート 2 を開始することとした。パート 2 は抗腫瘍効果及び安全性を評価するため、新たに被験者 35 名を追加することとした。本試験の目標達成基準は、パート 1 及びパート 2 の組入れ被験者 54 名中 16 名以上の寛解達成とした。パート 1 では、規定組入れ数を遵守するため最大限の努力を行ったが、本疾患が急性疾患であることを考慮して、倫理上の理由からスクリーニング時に患者の治験参加を拒否することができなかったことから、計画した被験者数よりも多く組み入れることになった。また、中間解析の結果からパート 1 での有効性シグナルは不十分であると判断したため、パート 2 は実施しなかった。</p> <p>なお、本試験の最終被験者の組入れ時から 2 年間まで、治験終了後の治療状況及び生存情報（死亡日、死因、移植を含む治験終了後のがん治療など）を、最終来院後 1 ヶ月ごとに収集することとした（電話、来院などによる）。</p>	
<p>被験者数（計画時と解析時）：</p> <p>パート 1：計画 19 名、組入れ 32 名、解析 32 名 パート 2（拡大パート）：計画 35 名、組入れ 0 名</p>	
<p>診断と主要な組入れ基準：</p> <p>18 歳以上で、組織学的又は細胞学的に確定した再発又は難治性の AML（世界保健機関 [WHO] 分類による）患者、又は強力な寛解導入療法の適応とならない未治療の AML 患者を組み入れることとした。また、Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status (PS) が 0-2 であり、十分な腎機能及び肝機能を有する</p>	

患者を組み入れることとした。白血球数が  $25 \times 10^9/L$  超、又は急性前骨髄球性白血病（French-American-British Class M3 AML）である場合は組入れを不可とした。

被験薬、用量、投与方法及びバッチ番号：

被験者は、朝食又は1日の最初の食事の終了後30分以内に、ベネトクラクスを1日1回服薬した。すべての被験者は規定用量を800 mgとした。投与は1, 2, 3, 4及び5日目にそれぞれ20, 50, 100, 200及び400 mgに増量し、それ以降は800 mgを投与した。抗腫瘍作用及び腫瘍崩壊症候群（以下「TLS」）関連のシグナルに応じて、レジメンの変更を認めた。

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	アボット社 / アッヴィ社	■■■■■
ベネトクラクス	50 mg 錠	経口	アボット社 / アッヴィ社	■■■■■
ベネトクラクス	100 mg 錠	経口	アボット社 / アッヴィ社	■■■■■

投与期間：

被験者は、疾患進行、同意撤回、又は他の中止基準（例：併用禁止薬の投与、3週間の投与中断を要する毒性、臨床的ベネフィットがない状況で3回以上の減量、治験実施計画書の不遵守）のいずれかに該当しない限り、ベネトクラクスの投与を継続した。

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：

スクリーニング時、投与開始4週間後、及びそれ以降は8週間ごとに骨髄穿刺又は生検を実施した。これらの結果に基づき、AMLに関する国際研究班（以下「IWG」）の基準に照らして、ベースライン後の各来院時に治験責任医師がすべての投与被験者を評価した。

- CR：末梢血好中球数  $10^3/\mu L$  以上、血小板数  $10^5/\mu L$  以上、及び骨髄中の芽球割合 5%以下
- CRi：骨髄中の芽球割合 5%未満であり、末梢血好中球数  $10^3/\mu L$  以上又は血小板数  $10^5/\mu L$  以上
- PR：末梢血好中球数及び血小板数が正常化し、骨髄中の芽球割合がベースラインに対して 50%以上減少

CR, CRi 又は PR を達成しなかったが、臨床的又は細胞学的な進行（PD）が認められなかったと治験責任医師が判断した場合は安定（SD）と判定した。

薬物動態：

すべての被験者において、ベネトクラクスの薬物動態解析用の検体は、ベネトクラクス初回投与日及びベネトクラクス増量時の初回投与日の投与8時間後に採取した。第6週の1日目には、頻回にベネトクラクスの薬物動態解析用の検体（0-8時間）を採取し、最高血漿中濃度（以下「 $C_{max}$ 」）、最高血漿中濃度到達時間（以下「 $T_{max}$ 」）、8時間及び24時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（以下「AUC」）（それぞれ「 $AUC_{0-8h}$ 」及び「 $AUC_{0-24h}$ 」）などの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算出した。

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により評価した。TLSの管理のためのガイドラインを提供した。すべての被験者は投与の最初の週（20 mg から 800 mg までの増量期）に入院した。

統計手法：

有効性：

有効性の主要評価項目は、Simon の 2 段階最適デザインを用いた、AML に関する IWG 基準に基づく、寛解（CR, CRi 又は PR）を達成した被験者の割合とした。治験薬が投与された被験者について、CR + CRi + PR で定義される奏効率（ORR）、CR 率、CRi 率、CR + CRi 率、寛解持続期間、無増悪期間（以下「TTP」）、無増悪生存期間（以下「PFS」）、全生存期間（以下「OS」）、微小残存病変（以下「MRD」）陰性を達成した被験者数、及び移植に至った被験者数の解析を行った。

薬物動態：

来院ごとに各被験者及び各投与量について、ベネトクラクスの血漿中濃度及び薬物動態パラメータを表に示し、各検体採取時点及び各薬物動態パラメータについて要約統計量を算出した。

安全性：

治験薬が投与されたすべての被験者について安全性の解析を行った。本試験全体で有害事象を評価し、要約した。臨床検査値及びバイタルサインについては傾向を探索し、適宜集計を行った。

要約 / 結論：

試験集団は、先行する血液疾患に続発した二次性 AML 患者 13 名（骨髄異形成症候群 11 名、骨髄増殖性新生物 2 名）を含む AML 患者 32 名（前治療歴あり 30 名、前治療歴なし 2 名）から構成された。被験者は 19-84 歳（平均：65.9 歳）で、男性 16 名、女性 16 名であった。被験者 32 名はいずれも 800 mg まで増量し、このうち 15 名は更に 1200 mg まで増量した。被験者にはベネトクラクスを平均 80 日間（範囲：13-244 日間）投与した。

有効性の結果：

有効性の主要評価項目は、AML に関する IWG 基準に基づく、寛解（CR, CRi 又は PR）を達成した被験者の割合とした。Simon の 2 段階最適デザインを用い、本試験全体の組入れ被験者 54 名中 16 名以上が寛解を達成した場合、本試験の目標は達成できたとみなすこととした。

事前に計画した中間解析により、本試験パート 1 での有効性シグナルに関しては、被験者 19 名中 4 名が CR 又は CRi を達成したが、本試験パート 2 への組入れには不十分と判断した。しかし、中間解析時にすでに治験参加のためのスクリーニング中であった被験者については、ベネトクラクスの投与開始を可能としたため、パート 1 で治験薬の投与を受けた被験者は合計 32 名となった。

全体として、被験者 32 名中 6 名（18.8%）が寛解（CR 2 名、CRi 4 名、PR 0 名）を達成し（6 名はすべて再発又は難治性の AML の被験者）、AML に対するベネトクラクス単剤投与の効果が示された。この 6 名中 5 名は投与開始から 5 週間以内に寛解を達成した。更に被験者 7 名（22%）で抗白血病活性が認められ、骨髄中の芽球割合が 50%減少した。これらの被験者のうち 3 名では 2 種類の血球系（赤血球及び好中球）が回復し、1 名では 1 種類の血球系（赤血球）の回復が見られ、輸血非依存などの造血回復のエビデンスが示された。

寛解持続期間は寛解率が低かったため算出しなかった。TTP の中央値は 2.5 ヶ月であり、PFS の中央値は 2.3 ヶ月であった（疾患進行 29 名及び死亡 2 名を含む）。OS の中央値は 4.7 ヶ月であり、被験者 32 名中 27 名の死亡が報告された。被験者の 43.5%（23 名中 10 名）では MRD 陰性が報告された。寛解が認められた被験者のうち 5 名は MRD 陰性であったが、1 名は MRD 陽性のままであった。32 名のうち再発又は難治性の AML 被験者 1 名は、芽球減少のエビデンスが示され、その後幹細胞移植を受けた。

薬物動態の結果：

AML の被験者 13 名にベネトクラクス 800 mg を反復投与したときのベネトクラクスの血漿中濃度の T<sub>max</sub>（中央値）は 6 時間であり、C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-24h</sub> の平均値はそれぞれ 3.74 µg/mL 及び 61.6 µg·h/mL であった。

安全性の結果：

ベネトクラクスが投与されたすべての被験者（32 名）で有害事象が発現した。被験者の 30%以上に報告された有害事象（重症度又はベネトクラクスとの因果関係を問わない）は、悪心（59.4%）、下痢（56.3%）、嘔吐（40.6%）、低カリウム血症（40.6%）、疲労（34.4%）、低マグネシウム血症（34.4%）、頭痛（34.4%）、発熱

性好中球減少症 (31.3%) 及び低リン酸血症 (31.3%) であった。米国国立がん研究所 (NCI) 有害事象共通用語規準 (CTCAE) グレード 3 又は 4 と判定された有害事象は、被験者の 81.3% (32 名中 26 名) に発現した。発現割合の高かった (10%以上) グレード 3 又は 4 の有害事象は、発熱性好中球減少症 (31.3%)、低カリウム血症 (21.9%)、肺炎 (18.8%)、尿路感染 (12.5%) 及び低血圧 (12.5%) であった。

ベネトクラクスとの因果関係「関連あり」と治験責任医師により判断された有害事象は、被験者の 75% (32 名中 24 名) に発現した。被験者の 10%以上に報告され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は、悪心 (40.6%)、下痢 (25.0%)、嘔吐 (15.6%) 及び疲労 (15.6%) であった。

死亡に至った有害事象は、被験者の 37.5% (32 名中 12 名) に発現した。そのうち 10 名は疾患進行、2 名はその他の原因 (クローン病及び肺炎) により死亡した。いずれの事象も治験責任医師によりベネトクラクスとの因果関係「関連なし」と判断された。

重篤な有害事象 (死亡を含む) は、被験者の 84.4% (32 名中 27 名) に認められた。被験者の 10%以上で報告された重篤な有害事象は、発熱性好中球減少症 (28.1%)、悪性新生物進行 (25.0%) 及び肺炎 (15.6%) であった。ベネトクラクスとの因果関係「関連あり」と判断された重篤な有害事象は 3 名 (シェードモナス性菌血症 1 名、発熱性好中球減少症 1 名、下痢 1 名) 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は、被験者の 31.3% (32 名中 10 名) に発現した。10 名のうち、7 名は疾患進行に関連した有害事象、2 名は疾患進行とは関連しない有害事象 (致死性のクローン病 1 名、発熱性好中球減少症、呼吸困難及び咳嗽 1 名)、1 名は疾患進行に関連した有害事象 (致死性の悪性新生物進行) 及び疾患進行とは関連しない有害事象 (紫斑) により中止した。

ベネトクラクスの投与中断に至った有害事象のうち 2 名以上に発現した有害事象は、発熱性好中球減少症 (2 名) 及び下痢 (2 名) であった。ベネトクラクスの減量に至った有害事象は認められなかった。

好中球減少症関連事象が被験者の 31.3% (32 名中 10 名) に報告された。好中球減少症関連事象は、被験者 10 名中 9 名で重篤であり、10 名中 7 名は感染症 (肺炎 5 名、肺感染 1 名、カンジダ感染 [口腔内] 1 名) を併発した。10 名中 8 名は 1 日目にグレード 3 又は 4 の好中球数減少を発現した。

ベネトクラクスの投与による TLS の発現は報告されなかった。

好中球数の減少は、経時的に進行することはなかった。試験期間中に臨床検査値がベースライン時のグレード 0-2 からグレード 3 又は 4 に悪化した被験者は 50%を超えていた (好中球数及び血小板数はいずれも 100%、白血球数は 77.3%、並びにヘモグロビン値は 69.2%) が、血液学的検査値異常がグレード 3 又は 4 の有害事象として報告された被験者は、発熱性好中球減少症 31.3%、貧血 9.4%、白血球数減少 6.3%、汎血球減少症 3.1%、好中球数減少 3.1%及び血小板数減少 3.1%であった。

生化学的検査、バイタルサイン及び心電図の評価において、臨床的に意味のある所見は認められなかった。

#### 結論：

再発又は難治性の AML の患者、又は強力な寛解導入療法の適応とならない AML の患者にベネトクラクス 800 mg を 1 日 1 回投与したとき、許容可能な安全性プロファイルが示された。他の血液悪性腫瘍を対象としたベネトクラクスの単剤投与試験と比較して、新たな安全性シグナルは認められなかった。慢性リンパ性白血病患者においては TLS がベネトクラクス投与に伴うリスクとして特定されたが、本試験では増量期に TLS に対する予防策を講じたことから、ベネトクラクス投与期間中に TLS を発現した被験者は認められなかった。

再発又は難治性の AML 患者に強化レジメンを用いる救済療法の目的は、完全寛解を達成し、その後の同種造血幹細胞移植を可能にすることである。身体的に強化救済療法の施行が適さない、又は標準的なレジメンを使用し尽くした患者に対する治療選択肢は、対症療法を行うか臨床試験で治験薬を使用することに限られる。本試験に組み入れた多くの被験者は二次性 AML を有しており、標準寛解導入療法又は幹細胞移植が有効ではなかったことに加え、decitabine やアザシチジンなどの脱メチル化剤を用いた強度の低い治療法も有効ではなかった。このように高度に前治療を受けたものの予後不良で治療選択肢が限られている AML の被験者において、ベネトクラクスは単剤投与で速やかに効果を発現し、疾患を安定化させ、前臨床試験で示されたベネトクラクスの活性が確認された。

発現したすべての有害事象を[表 2](#)に、ベネトクラクスとの因果関係「関連あり」の有害事象を[表 3](#)に示した。死亡に至った有害事象を[表 4](#)に、重篤な有害事象を[表 5](#)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。ベネトクラクスの投与中止に至った有害事象を[表 6](#)に示した。

表 2. すべての有害事象 (M14-212 試験)

SYSTEM ORGAN CLASS	ABT-199 (N = 32)
MEDDRA 18.1 PREFERRED TERM	n (%)
ANY ADVERSE EVENT	32 (100)
血液およびリンパ系障害	
貧血	4 (12.5)
骨髄機能不全	1 (3.1)
発熱性好中球減少症	10 (31.3)
汎血球減少症	1 (3.1)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	12 (37.5)
心臓障害	
心房細動	4 (12.5)
うっ血性心不全	2 (6.3)
動悸	1 (3.1)
洞性徐脈	2 (6.3)
洞性頻脈	4 (12.5)
上室性期外収縮	1 (3.1)
上室性頻脈	1 (3.1)
頻脈	1 (3.1)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	10 (31.3)
先天性、家族性および遺伝性障害	
陰嚢水腫	1 (3.1)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	1 (3.1)
耳および迷路障害	
耳痛	2 (6.3)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	2 (6.3)
眼障害	
眼乾燥	1 (3.1)
眼窩周囲浮腫	1 (3.1)
霧視	1 (3.1)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	2 (6.3)
胃腸障害	
腹部膨満	2 (6.3)
腹痛	9 (28.1)
便秘	4 (12.5)

表 2. すべての有害事象 (M14-212 試験) (続き)

SYSTEM ORGAN CLASS	ABT-199 (N = 32)
MEDDRA 18.1 PREFERRED TERM	n (%)
胃腸障害 (続き)	
クローン病	1 (3.1)
齲歯	1 (3.1)
下痢	18 (56.3)
口内乾燥	1 (3.1)
消化不良	3 (9.4)
嚥下障害	1 (3.1)
放屁	1 (3.1)
胃食道逆流性疾患	1 (3.1)
歯肉出血	2 (6.3)
歯肉潰瘍	1 (3.1)
痔出血	1 (3.1)
痔核	3 (9.4)
腹腔内出血	1 (3.1)
腸間膜炎	1 (3.1)
口腔内出血	1 (3.1)
悪心	19 (59.4)
口内炎	2 (6.3)
舌変色	1 (3.1)
歯痛	1 (3.1)
嘔吐	13 (40.6)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	
一般・全身障害および投与部位の状態	
無力症	3 (9.4)
悪寒	2 (6.3)
死亡	1 (3.1)
疲労	11 (34.4)
限局性浮腫	1 (3.1)
倦怠感	3 (9.4)
非心臓性胸痛	4 (12.5)
浮腫	1 (3.1)
末梢性浮腫	8 (25.0)

表 2. すべての有害事象 (M14-212 試験) (続き)

SYSTEM ORGAN CLASS	ABT-199 (N = 32)
MEDDRA 18.1 PREFERRED TERM	n (%)
一般・全身障害および投与部位の状態 (続き)	
疼痛	1 (3.1)
発熱	7 (21.9)
口渇	1 (3.1)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	19 (59.4)
感染症および寄生虫症	
菌血症	2 (6.3)
カンジダ感染	2 (6.3)
蜂巣炎	2 (6.3)
男性外性器蜂巣炎	1 (3.1)
結膜炎	3 (9.4)
医療機器関連感染	2 (6.3)
腸球菌性菌血症	1 (3.1)
陰部単純ヘルペス	1 (3.1)
レプトトリアキア感染	1 (3.1)
肺感染	1 (3.1)
口腔カンジダ症	1 (3.1)
口腔ヘルペス	1 (3.1)
咽頭炎	2 (6.3)
肺炎	8 (25.0)
細菌性肺炎	1 (3.1)
真菌性肺炎	1 (3.1)
術後創感染	1 (3.1)
シュードモナス性菌血症	1 (3.1)
シュードモナス感染	1 (3.1)
陰嚢感染	1 (3.1)
敗血症	2 (6.3)
敗血症性ショック	1 (3.1)
副鼻腔炎	2 (6.3)
ブドウ球菌感染	1 (3.1)
上気道感染	2 (6.3)
尿路感染	5 (15.6)

表 2. すべての有害事象 (M14-212 試験) (続き)

SYSTEM ORGAN CLASS	ABT-199 (N = 32)
MEDDRA 18.1 PREFERRED TERM	n (%)
感染症および寄生虫症 (続き)	
ウイルス性咽頭炎	1 (3.1)
女性外陰部蜂巣炎	1 (3.1)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	20 (62.5)
傷害, 中毒および処置合併症	
頰椎骨折	1 (3.1)
挫傷	2 (6.3)
顔面骨骨折	1 (3.1)
転倒	3 (9.4)
裂傷	2 (6.3)
創傷	1 (3.1)
創部分泌	1 (3.1)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	8 (25.0)
臨床検査	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (9.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ	1 (3.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (12.5)
血中アルカリホスファターゼ増加	3 (9.4)
血中ビリルビン増加	4 (12.5)
血中クレアチニン増加	2 (6.3)
心電図 QT 延長	2 (6.3)
リンパ球数減少	1 (3.1)
好中球数減少	1 (3.1)
血小板数減少	1 (3.1)
トランスアミナーゼ上昇	1 (3.1)
体重減少	2 (6.3)
体重増加	2 (6.3)
白血球数減少	2 (6.3)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	15 (46.9)
代謝および栄養障害	
食欲減退	4 (12.5)
脱水	2 (6.3)

表 2. すべての有害事象 (M14-212 試験) (続き)

SYSTEM ORGAN CLASS	ABT-199 (N = 32)
MEDDRA 18.1 PREFERRED TERM	n (%)
代謝および栄養障害 (続き)	
成長障害	2 (6.3)
水分過負荷	2 (6.3)
高カルシウム血症	1 (3.1)
高血糖	4 (12.5)
高カリウム血症	3 (9.4)
高マグネシウム血症	3 (9.4)
高リン酸塩血症	8 (25.0)
高尿酸血症	2 (6.3)
低アルブミン血症	4 (12.5)
低カルシウム血症	8 (25.0)
低カリウム血症	13 (40.6)
低マグネシウム血症	11 (34.4)
低ナトリウム血症	3 (9.4)
低リン酸血症	10 (31.3)
腫瘍崩壊症候群	1 (3.1)
<b>SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS</b>	<b>25 (78.1)</b>
筋骨格系および結合組織障害	
関節痛	4 (12.5)
背部痛	3 (9.4)
骨痛	1 (3.1)
関節腫脹	1 (3.1)
筋力低下	1 (3.1)
筋骨格系胸痛	1 (3.1)
筋骨格痛	1 (3.1)
筋骨格硬直	1 (3.1)
頸部痛	1 (3.1)
四肢痛	2 (6.3)
顎痛	2 (6.3)
<b>SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS</b>	<b>9 (28.1)</b>
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)	
急性骨髄性白血病	1 (3.1)

表 2. すべての有害事象 (M14-212 試験) (続き)

SYSTEM ORGAN CLASS	ABT-199 (N = 32)
MEDDRA 18.1 PREFERRED TERM	n (%)
良性, 悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む) (続き)	
皮膚白血病	1 (3.1)
悪性新生物進行	9 (28.1)
悪性胸水	1 (3.1)
皮膚有棘細胞癌	1 (3.1)
<b>SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS</b>	<b>12 (37.5)</b>
神経系障害	
浮動性めまい	2 (6.3)
構語障害	1 (3.1)
味覚異常	2 (6.3)
頭痛	11 (34.4)
嗜眠	1 (3.1)
末梢性運動ニューロパチー	1 (3.1)
ヘルペス後神経痛	1 (3.1)
失神寸前の状態	1 (3.1)
副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (3.1)
傾眠	1 (3.1)
会話障害	1 (3.1)
失神	2 (6.3)
視床出血	1 (3.1)
振戦	2 (6.3)
<b>SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS</b>	<b>16 (50.0)</b>
精神障害	
不安	3 (9.4)
錯乱状態	1 (3.1)
譫妄	3 (9.4)
うつ病	2 (6.3)
不眠症	5 (15.6)
パニック発作	1 (3.1)
妄想症	1 (3.1)
<b>SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS</b>	<b>12 (37.5)</b>

表 2. すべての有害事象 (M14-212 試験) (続き)

SYSTEM ORGAN CLASS	ABT-199 (N = 32)
MEDDRA 18.1 PREFERRED TERM	n (%)
腎および尿路障害	
急性腎不全	3 (9.4)
着色尿	1 (3.1)
ヘモグロビン尿	3 (9.4)
失禁	1 (3.1)
頻尿	1 (3.1)
尿閉	1 (3.1)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	9 (28.1)
生殖系および乳房障害	
性器浮腫	1 (3.1)
陰囊痛	2 (6.3)
外陰腔乾燥	1 (3.1)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	4 (12.5)
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	
無気肺	1 (3.1)
咳嗽	9 (28.1)
呼吸困難	7 (21.9)
鼻出血	8 (25.0)
喀血	1 (3.1)
低酸素症	2 (6.3)
鼻閉	2 (6.3)
口腔咽頭不快感	1 (3.1)
口腔咽頭痛	4 (12.5)
胸水	2 (6.3)
誤嚥性肺炎	2 (6.3)
湿性咳嗽	1 (3.1)
肺塞栓症	1 (3.1)
肺高血圧症	1 (3.1)
肺水腫	1 (3.1)
鼻漏	1 (3.1)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	22 (68.8)

表 2. すべての有害事象 (M14-212 試験) (続き)

SYSTEM ORGAN CLASS	ABT-199 (N = 32)
MEDDRA 18.1 PREFERRED TERM	n (%)
皮膚および皮下組織障害	
脱毛症	1 (3.1)
多汗症	1 (3.1)
爪線状隆起	1 (3.1)
そう痒症	2 (6.3)
紫斑	2 (6.3)
斑状丘疹状皮疹	4 (12.5)
そう痒性皮疹	1 (3.1)
皮膚変色	1 (3.1)
皮膚色素過剰	1 (3.1)
皮膚色素減少	1 (3.1)
皮膚腫瘤	1 (3.1)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	11 (34.4)
血管障害	
深部静脈血栓症	1 (3.1)
血腫	1 (3.1)
高血圧	4 (12.5)
低血圧	7 (21.9)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	9 (28.1)

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.

相互参照 : M14-212 CSR TABLE 14.3\_\_1.2

表 3. 因果関係「関連あり」の有害事象 (M14-212 試験)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 18.1 PREFERRED TERM	ABT-199 (N = 32) n (%)
ANY ADVERSE EVENT	24 (75.0)
血液およびリンパ系障害	
貧血	1 (3.1)
骨髄機能不全	1 (3.1)
発熱性好中球減少症	1 (3.1)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	3 (9.4)
胃腸障害	
腹痛	1 (3.1)
下痢	8 (25.0)
悪心	13 (40.6)
嘔吐	5 (15.6)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	15 (46.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	
疲労	5 (15.6)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	5 (15.6)
感染症および寄生虫症	
口腔ヘルペス	1 (3.1)
術後創感染	1 (3.1)
シュードモナス性菌血症	1 (3.1)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	2 (6.3)
傷害, 中毒および処置合併症	
挫傷	1 (3.1)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	1 (3.1)
臨床検査	
心電図 QT 延長	2 (6.3)
体重減少	1 (3.1)
白血球数減少	1 (3.1)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	3 (9.4)
代謝および栄養障害	
食欲減退	1 (3.1)
高リン酸塩血症	3 (9.4)
低カルシウム血症	1 (3.1)

表 3. 因果関係「関連あり」の有害事象 (M14-212 試験) (続き)

SYSTEM ORGAN CLASS	ABT-199 (N = 32)
MEDDRA 18.1 PREFERRED TERM	n (%)
代謝および栄養障害 (続き)	
低リン酸血症	1 (3.1)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	5 (15.6)
神経系障害	
頭痛	3 (9.4)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	3 (9.4)
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	
鼻出血	1 (3.1)
喀血	1 (3.1)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	1 (3.1)
皮膚および皮下組織障害	
そう痒症	1 (3.1)
紫斑	1 (3.1)
斑状丘疹状皮疹	1 (3.1)
そう痒性皮疹	1 (3.1)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	4 (12.5)

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.

相互参照 : M14-212 CSR TABLE 14.3\_\_1.5.2

表 4. 死亡に至った有害事象 (M14-212 試験)

SYSTEM ORGAN CLASS	ABT-199 (N = 32)
MEDDRA 18.1 PREFERRED TERM	n (%)
ANY ADVERSE EVENT	12 (37.5)
胃腸障害	
クローン病	1 (3.1)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	1 (3.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	
死亡	1 (3.1)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	1 (3.1)
感染症および寄生虫症	
肺炎	1 (3.1)
敗血症	1 (3.1)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	2 (6.3)
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)	
急性骨髄性白血病	1 (3.1)
悪性新生物進行	7 (21.9)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	8 (25.0)

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.

相互参照 : M14-212 CSR TABLE 14.3 \_\_ 2.4.1

表 5. 重篤な有害事象 (M14-212 試験)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 18.1 PREFERRED TERM	ABT-199 (N = 32) n (%)
ANY ADVERSE EVENT	27 (84.4)
血液およびリンパ系障害	
発熱性好中球減少症	9 (28.1)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	9 (28.1)
心臓障害	
心房細動	1 (3.1)
うっ血性心不全	1 (3.1)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	2 (6.3)
先天性, 家族性および遺伝性障害	
陰嚢水腫	1 (3.1)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	1 (3.1)
胃腸障害	
腹痛	2 (6.3)
クローン病	1 (3.1)
下痢	1 (3.1)
腹腔内出血	1 (3.1)
腸間膜炎	1 (3.1)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	6 (18.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	
無力症	1 (3.1)
死亡	1 (3.1)
発熱	1 (3.1)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	3 (9.4)
感染症および寄生虫症	
菌血症	1 (3.1)
蜂巣炎	1 (3.1)
男性外性器蜂巣炎	1 (3.1)
医療機器関連感染	1 (3.1)
腸球菌性菌血症	1 (3.1)
レプトトリアキア感染	1 (3.1)
咽頭炎	1 (3.1)
肺炎	5 (15.6)

表 5. 重篤な有害事象 (M14-212 試験) (続き)

SYSTEM ORGAN CLASS	ABT-199 (N = 32)
MEDDRA 18.1 PREFERRED TERM	n (%)
感染症および寄生虫症 (続き)	
真菌性肺炎	1 (3.1)
シュードモナス性菌血症	1 (3.1)
シュードモナス感染	1 (3.1)
敗血症	2 (6.3)
敗血症性ショック	1 (3.1)
副鼻腔炎	1 (3.1)
尿路感染	2 (6.3)
ウイルス性咽頭炎	1 (3.1)
女性外陰部蜂巣炎	1 (3.1)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	12 (37.5)
代謝および栄養障害	
脱水	1 (3.1)
成長障害	2 (6.3)
低カリウム血症	1 (3.1)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	3 (9.4)
筋骨格系および結合組織障害	
筋力低下	1 (3.1)
顎痛	1 (3.1)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	2 (6.3)
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)	
急性骨髄性白血病	1 (3.1)
悪性新生物進行	8 (25.0)
悪性胸水	1 (3.1)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	10 (31.3)
神経系障害	
ヘルペス後神経痛	1 (3.1)
失神寸前の状態	1 (3.1)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	2 (6.3)
腎および尿路障害	
急性腎不全	2 (6.3)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	2 (6.3)

表 5. 重篤な有害事象 (M14-212 試験) (続き)

SYSTEM ORGAN CLASS	ABT-199 (N = 32)
MEDDRA 18.1 PREFERRED TERM	n (%)
生殖系および乳房障害	
陰囊痛	1 (3.1)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	1 (3.1)
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	
鼻漏	1 (3.1)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	1 (3.1)
血管障害	
低血圧	2 (6.3)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	2 (6.3)

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.

相互参照 : M14-212 CSR TABLE 14.3\_2.1.1

表 6. 投与中止に至った有害事象 (M14-212 試験)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 18.1 PREFERRED TERM	ABT-199 (N = 32) n (%)
ANY ADVERSE EVENT	10 (31.3)
血液およびリンパ系障害	
発熱性好中球減少症	2 (6.3)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	2 (6.3)
胃腸障害	
クローン病	1 (3.1)
下痢	1 (3.1)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	2 (6.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	
無力症	1 (3.1)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	1 (3.1)
代謝および栄養障害	
成長障害	1 (3.1)
高リン酸塩血症	1 (3.1)
低アルブミン血症	1 (3.1)
低カルシウム血症	1 (3.1)
低マグネシウム血症	1 (3.1)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	3 (9.4)
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)	
悪性新生物進行	4 (12.5)
悪性胸水	1 (3.1)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	5 (15.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	
咳嗽	1 (3.1)
呼吸困難	1 (3.1)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	1 (3.1)
皮膚および皮下組織障害	
紫斑	1 (3.1)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	1 (3.1)

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.

相互参照 : M14-212 CSR TABLE 14.3\_2.2.1

## 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 M14-212 試験 CSR 14.3\_\_3 項に示した。

被験者番号 10006 (50868)

	有害事象名 (基本語)	Seriousness
Event 1	鼻出血	Non-serious (None)
Event 2	悪性新生物進行	Serious (Death, Life-threatening, Hospitalization)

本被験者は 8 歳の白人男性で、20 年に骨髄異形成症候群、急性骨髄性白血病 (以下「AML」) と診断された。これらに対する前治療は、脱メチル化剤投与による 1 療法であった。関連のある既往歴は、肺気腫/慢性閉塞性肺疾患 (以下「COPD」)、心雑音、輸血依存性の血小板減少症及び貧血であった。本被験者は有害事象として鼻出血を発現し、また、悪性新生物進行を発現し死亡した。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、7 日間の増量期を含んでおり、開始用量 20 mg から漸増投与し、想定最終用量は 1 日 800 mg であった。

**Event 1 及び 2 の臨床経過：**

投与 1 日目、心電図にて第 1 度房室ブロックを伴う洞調律を認めた。投与 5 日目、被験者は鼻出血を発現した。処置として、血小板輸血が行われた。データ上では、本被験者が鼻出血を理由に治験薬の投与を中止したと表示されているが、治験責任医師から文書で確認したところ、治験薬の投与は疾患進行を理由に中止された。投与 7 日目、鼻出血の転帰は回復と判断された。治験薬の投与は、投与 14 日目を最終投与として中止された。投与 22 日目 (最終投与後 8 日目)、被験者は全身倦怠、疲労及び発熱を訴えて救急診療部を受診し、悪性新生物進行により入院した。被験者の体温は 38.8°C であった。胸部 X 線検査により、軽度の肺静脈うっ血を伴う COPD を認め、肺炎を示唆する限局性のコンソリデーションは認められなかった。心電図検査にて洞性頻脈を認めた。血液培養検査の結果は陰性であった。発熱に対する処置として被験者に ceftriaxone が投与され、また、静脈内輸液、濃厚赤血球輸血及び血小板輸血が行われた。投与 25 日目 (最終投与後 11 日目)、被験者は低カリウム血症を発現し、心電図検査にて、高頻度心室応答及び非特異的 ST-T 波異常を伴う心房細動を認めた。処置として、カリウム投与が追加された。胸部 X 線の再検査の結果、基礎疾患である COPD を背景とする多発性肺炎に合致した所見、及び腫瘍又はアデノパシーが懸念される右肺門リンパ節腫脹を認めた。コンピュータ断層血管造影にて、少量の両側胸水、両側肺門リンパ節腫脹、気管分岐部及び右気管周囲リンパ節を含む右肺門のアデノパシー、上肺野のすりガラス状陰影、冠動脈及び大動脈のアテローム性石灰化、並びに肝嚢胞の所見に合致する肝臓内の 2 つの低吸収領域を認めた。投与 27 日目 (最終投与後 13 日目)、被験者はうっ血性心不全を発現した。胸部 X 線の再検査の結果、前回までの検査では認められなかった両側胸水、及び急激な水分過負荷を認め、うっ血性心不全の所見と合致した。治験責任医師によると、被験者は急性肺水腫を発現し、その処置として、ラシックスの静脈内投与による積極的な利尿が行われた。また、報告によると、重大な低酸素症に対する処置として、単純顔マスクを通して酸素流量 8-12 L/min で酸素投与が行われた。投与 28 日目 (最終投与後 14 日)、低カリウム血症の転帰は回復と判断された。治験責任医師によると、被

験者はホスピスケアに入ることに同意し、投与 30 日目（最終投与後 16 日目）に死亡した。報告された死因は疾患進行であった。

治験責任医師は鼻出血について、治験薬との因果関係は「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、治験薬との因果関係は「関連なし」、その原因は AML の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、治験薬との因果関係は「関連なし」、その原因は原疾患の進行であると判断した。

被験者番号 10008 (50868)

	有害事象名 (基本語)	Seriousness
Event 1	悪性新生物進行	Serious (Death, Life-threatening)
Event 2	紫斑	Non-serious (None)

本被験者は 5 歳の白人女性であり、20 年に治療関連骨髄異形成症候群に続発する急性骨髄性白血病 (以下「AML」) と診断された。AML に対する前治療として、複数レジメンの抗がん剤治療及び同種幹細胞移植が実施された。関連のある既往歴は、移植片対宿主病 (以下「GVHD」)、乳癌 (腫瘍摘除施行)、糖尿病、高血圧、深部静脈血栓症 (以下「DVT」)、第 V 因子ライデン変異及びトリプルラインカテーテル挿入部からの出血であった。被験者は紫斑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、6 日間の増量期を含んでおり、開始用量 20 mg から漸増投与し、想定最終用量は 1 日 800 mg であった。

#### Event 1 及び 2 の臨床経過：

治験薬投与開始前、DVT に対しダルテパリンが、皮膚及び腸管の GVHD に対しタクロリムス及び prednisone が、感染予防のためにパラシクロビルが、高血圧に対ジアムロジピン及びフロセミドが投与されていた。投与 12 日目、被験者は紫斑及び悪性新生物進行を発現し、入院した。被験者は、12 時間前から継続して口腔内出血の症状が認められ、更に腋窩、下肢、右乳房の右側、臀部及び側腹部の斑状出血の悪化が認められた。紫斑に対し methylprednisone が投与された。投与 13 日目、紫斑及び疾患進行のため治験薬投与が中止された (最終投与日は投与 13 日目)。被験者は、多くに血腫を伴う多数の部位の斑状出血、ダルテパリン注入部位である腹部に広がる斑状出血、口腔粘膜出血及び凝血異常を発現した。血小板機能異常症の懸念のため、タクロリムスの投与は中断された。同日、表面付着菌測定の結果、真菌感染は陰性であり、単純ヘルペスウイルス 1 型、エプスタイン・バーウイルス及び特定不能の細菌感染が認められた。アミノカプロン酸が投与され、血小板輸血及び濃厚赤血球輸血がそれぞれ 1 単位ずつ実施された。タクロリムス、ダルテパリン及び降圧薬は、凝血異常の懸念のため投与が中断された。他に追加された治療はなかった。投与 14 日目 (最終投与後 1 日目)、1 単位の血小板輸血が実施された。胸部 X 線検査で重大な胸水又は気胸が認められた。投与 15 日目 (最終投与後 2 日目)、被験者は特発性腹腔内出血を発現した。投与 16 日目 (最終投与後 3 日目)、動脈造影で脾動脈からの血液溢出が認められ、塞栓術が施行された。また、7 単位の濃厚赤血球輸血、2 単位の血漿輸血、1 単位の血小板輸血が実施された。その後、被験者は脳症と報告された。また、ヘモグロビンは 65 g/L (基準範囲：117-160 g/L) まで低下し、収縮期血圧 70 mmHg 台の低血圧を発現した。降圧薬の投与は中断された。体部に発現した斑状出血は、重大な状態である大腿動脈アクセス部位近傍の右兪径部を含め、継続していた。臨床検査でグルコース-6-リン酸脱水素酵素は正常値、クームス試験は陰性、第 V 因子活性検査は異常であった。投与 17 日目 (最終投与後 4 日目)、腹部ドップラー超音波検査で、中等量から多量の腹膜腔出血及び腹腔液、両側性の胸水並びに塞栓術後の脾臓破裂の所見が認められた。1 単位の血小板輸血が実施された。日付の記

録はないが、被験者の血圧が上昇し始め、収縮期血圧 170 mmHg 台、拡張期血圧 120 mmHg 台が認められ、ヒドララジンが頓服で投与された。投与 18 日目（最終投与後 5 日目）、造影剤なしの脳のコンピュータ断層撮影で、腫瘍部位、出血及び急性脳梗塞は認められなかった。投与 19 日目（最終投与後 6 日目）、被験者は緩和ケアに移行した。高血圧回復の報告はなかったが、ヒドララジンは投与 19 日目（最終投与後 6 日目）に終了した。投与 22 日目（最終投与後 9 日目）、被験者は悪性新生物進行により死亡した。紫斑及び腹腔内出血の転帰は死亡時、未回復と判断された。

治験責任医師は紫斑について、治験薬との因果関係は「関連あり」と判断した。

治験責任医師は悪性新生物進行について、治験薬との因果関係は「関連なし」、その原因は紫斑の合併症と腹腔内出血を伴う AML の疾患進行と判断した。治験依頼者は悪性新生物進行について、治験薬との因果関係は「関連なし」、その原因は原疾患の進行と判断した。

被験者番号 10011 (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	咽頭炎	Non-serious (None)
Event 3	肺炎	Non-serious (None)
Event 4	副鼻腔炎	Non-serious (None)
Event 5	術後創感染	Non-serious (None)
Event 6	悪性新生物進行	Serious (Death, Life-threatening, Hospitalization)
Event 7	発熱性好中球減少症	Serious (Hospitalization)
Event 8	敗血症	Serious (Hospitalization)
Event 9	発熱性好中球減少症	Serious (Hospitalization)

本被験者は 8 歳の白人男性で、20 年に急性骨髄性白血病 (以下「AML」) と診断され、細胞遺伝学的な複合異常が認められた。AML に対する前治療歴はなかった。関連のある既往歴は、慢性骨髄性白血病、皮膚有棘細胞癌、うっ血性心不全 (以下「CHF」)、心房粗動、心電図異常所見として T 波の境界域の異常及び変行伝導を伴う心房性期外収縮がみられる洞性頻脈、白血球数減少、肺塞栓症 (以下「PE」)、下肢深部静脈血栓症 (以下「DVT」) 並びに発熱であった。本被験者は有害事象として、肺炎、咽頭炎、及び副鼻腔炎を各 1 件、グレード 3 の発熱性好中球減少症を 2 件、グレード 4 の発熱性好中球減少症を 1 件、術後創感染、及び敗血症を各 1 件発現し、更に悪性新生物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、7 日間の増量期を含んでおり、開始用量 20 mg から漸増投与し、想定最終用量は 1 日 800 mg であった。

**Event 1, 2, 3 及び 4 の臨床経過 :**

被験者は、投与 6 日目に耳痛を発現し、投与 8 日目に発熱及び口腔咽頭痛を発現した。耳及び咽頭の痛みに対する処置として、被験者にオグメンチン及びレボフロキサシンが投与された。投与 18 日目、被験者は 38.7°C の発熱を呈し、悪寒を発現した。被験者はグレード 3 の発熱性好中球減少症により入院した。処置として、被験者にセフェピム、バンコマイシン及びピペラシリン/タゾバクタム配合剤が投与された。血液及び鼻汁培養検査の結果は陰性であった。胸部 X 線検査により、両側肺底部の陰影及び少量の胸水の疑いを認めた。また、心電図から、異常所見として、散発性の心室性期外収縮がみられる洞性頻脈及び非特異的 T 波異常を認めた。被験者は PE を発現し、その処置としてダルテパリンを投与された。投与 19 日目、咽頭培養検査の結果は陰性であった。投与 20 日目、咽頭ファイバースコープにより、右側篩骨洞及び上顎洞に中等度の粘膜肥厚を認めた。同日、造影剤なしでの単純コンピュータ断層撮影 (以下「CT」) により、左下肺葉のコンソリデーション、左胸水の増加、及び新たな所見として右胸水を認めた。投与 21 日目、被験者は、肺炎、咽頭炎、副鼻腔炎及び低血圧を発現した。処置として、静脈内輸液及び生理食塩水の鼻噴霧が行われ、フルチカゾン、anidulafungin 及びピペラシ

リン/タゾバクタム配合剤が投与された。投与 27 日目、胸部の単純 CT を再度行った結果、微量の心嚢液貯留を伴い変化を認めない心拡大、肺動脈幹の明らかな拡張、陰影及びコンソリデーションの拡大、並びに肺水腫を認めた。投与 28 日目、心電図から、上室性期外収縮がみられる洞調律、四肢誘導での低電位、T 波異常、及び QTc 延長を認めた。投与 29 日目、被験者は低酸素症及び肺水腫を発現し、酸素飽和度が 83%（基準範囲の提示なし）であったため、鼻カニューラを通して 8 L の酸素供給が開始された。血液培養の再検査結果は陰性であった。投与 30 日目、経食道心エコー像から、軽度の左室拡大、容量過負荷、右室及び下大静脈の拡張、並びに大動脈弁の軽度の石灰化及び逆流症（ベースラインから変化なし）を認めた。投与 31 日目、胸部 X 線検査の結果、斑状陰影、肺水腫、右胸水、及び左胸水の増加について、改善を認めた。同日、治験責任医師は、グレード 3 の発熱性好中球減少症の転帰を回復と判断した。発熱性好中球減少症による治験薬の投与中断はなかった。投与 33 日目、胸腔穿刺により、少量の中等度の胸水を認めた。胸膜液の真菌培養検査の結果、菌の発育は認められなかった。被験者は、入院期間中に濃厚赤血球を数単位投与された。投与 38 日目、被験者は DVT を発現し、その処置としてダルテパリンを投与された。投与 41 日目、胸部 CT 検査の結果、舌区の無気肺及び胸水、並びに両側の斑状のすりガラス陰影について、改善を認めた。投与 44 日目、被験者は退院した。有害事象の転帰について、耳痛、発熱、口腔咽頭痛、胸水、悪寒、肺炎、咽頭炎、副鼻腔炎、低酸素症、PE、及び肺水腫は未回復と判断された。

治験責任医師は発熱性好中球減少症について、治験薬との因果関係は「関連なし」、その原因は原疾患であると判断した。治験依頼者は発熱性好中球減少症について、治験薬との因果関係は「関連なし」、その原因は既存の好中球減少症であると判断し、発熱については原疾患に関連している可能性があるかと判断した。

治験責任医師は肺炎、咽頭炎、及び副鼻腔炎について、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。

#### **Event 5 の臨床経過：**

投与 102 日目、PE 及び DVT の転帰は回復と判断された。同日、被験者は、皮膚有棘細胞癌、及び皮膚有棘細胞癌が認められた右上背部の生検部位に術後創感染を発現した。処置として、被験者にドキシサイクリンが投与された。治験薬の投与は中断されず、骨髓芽球数の増加が認められたことから、治験薬の用量は投与 103 日目に 1 日 1200 mg へ増量された。術後創感染の転帰は、投与 111 日目に回復と判断された。皮膚有棘細胞癌は未回復と判断された。

治験責任医師は術後創感染について、治験薬との因果関係は「関連あり」と判断した。

#### **Event 6, 7 及び 8 の臨床経過：**

投与 134 日目、骨髓検査の結果から、疾患の進行を認めた。投与 136 日目、被験者は悪性新生物進行、敗血症、及びグレード 3 の発熱性好中球減少症により入院した。被験者は、悪心及び嘔吐も発現していた。胸部 X 線検査により、肺炎の疑い及び少量の右胸水を認めた。血液培養検査の結果は陰性であった。投与 138 日目、胸部 CT により、肺炎、右胸水、気管分岐部リンパ節腫脹、心拡大、少量の心嚢液貯留、及び肺動脈拡張を認めた。治験責任医師によると、投与 139 日目に、被験者は頻拍性心房細動を発現した。処置として、被験者に paracetamol、

benzonatate, セフェピム, ピペラシリン/タゾバクタム配合剤, バンコマイシン, ゲンタマイシン, ミカファンギン, オーグメンチン, オンダンセトロン, メトクロプラミド, ジゴキシン, ジルチアゼム, サルブタモール及び combivent が投与され, 静脈内輸液並びに数単位の全血及び血小板輸血が行われた。投与 142 日目, 敗血症及びグレード 3 の発熱性好中球減少症の転帰は回復と判断された。同日, 疾患進行を理由に治験薬の投与が中止された。当日が治験薬の最終投与となり, 被験者は退院し, 帰宅した。

治験責任医師は悪性新生物進行について, 治験薬との因果関係は「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, 治験薬との因果関係は「関連なし」, その原因は原疾患である急性白血病の進行からの続発であると判断した。

治験責任医師はグレード 3 の発熱性好中球減少症について, 治験薬との因果関係は「関連なし」, その原因は原疾患であると判断した。治験依頼者は発熱性好中球減少症について, 治験薬との因果関係は「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であると判断した。

治験責任医師は敗血症について, 治験薬との因果関係は「関連なし」, その原因は原疾患であると判断した。治験依頼者は敗血症について, 治験薬との因果関係は「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があることに関連していると判断した。

#### **Event 9 の臨床経過:**

投与 155 日目 (最終投与後 13 日目), 被験者は 39.6°C の発熱を呈し, 錯乱状態及び低酸素症を発現した。同日, 被験者はグレード 4 の発熱性好中球減少症により入院した。また, 被験者は CHF 及び汎血球減少症も発現した。低酸素症に対する処置として, 鼻カニューラを通して酸素流量 4-12 L/min で酸素投与を行い, 酸素飽和度を 90%以上に維持した。投与 156 日目 (最終投与後 14 日目), 胸部 X 線検査により, びまん性の間質性肺疾患及び斑状の肺胞性疾患を認め, CHF 又は肺炎に関連している可能性が考えられた。また, 少量の両側胸水を認め, 心拡大の可能性が高いとみられた。処置として, 被験者に静脈内輸液が行われ, 濃厚赤血球, paracetamol, バンコマイシン, ピペラシリン/タゾバクタム配合剤, フロセミド, サルブタモール及び combivent が投与された。投与 158 日目 (最終投与後 16 日目), 被験者は心房細動を発現し, その処置としてジゴキシン及びジルチアゼムを投与された。投与 159 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。心房細動の転帰は, 投与 161 日目 (最終投与後 20 日目) に回復と判断された。同日, 胸部 X 線検査により, 浮腫及び肺臓炎の所見に合致する中等度から高度の両側性浸潤, 並びに両側胸水を認めた。被験者に対し, 緩和ケアとしてモルヒネ投与が開始された。投与 162 日目 (最終投与後 21 日目), グレード 4 の発熱性好中球減少症, 汎血球減少症, 及び CHF の転帰は回復と判断された。同日, 被験者は死亡し, 死因は疾患進行と報告された。

治験責任医師及び治験依頼者はいずれも, グレード 4 の発熱性好中球減少症について, 治験薬との因果関係は「関連なし」, その原因は原疾患であると判断した。

被験者番号 20006 (50869)

	有害事象名 (基本語)	Seriousness
Event 1	尿路感染	Serious (Hospitalization)
Event 2	肺炎	Non-serious (None)
Event 3	悪性新生物進行	Serious (Death, Life-threatening)

本被験者は 71 歳の白人女性で、2011 年に治療関連骨髄異形成症候群に続発する急性骨髄性白血病 (以下「AML」) と診断された。AML に対する前治療として、1 レジメンの抗がん剤治療が実施された。関連のある既往歴は、乳癌に対する両側乳房切除術、非ホジキンリンパ腫、カルチノイド腫瘍切除、尿意切迫及び白血球増加症であった。本被験者は元喫煙者 (1 箱/日を 50 年間) であった。本被験者は有害事象として尿路感染、肺炎及び悪性新生物進行を発現し、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、6 日間の増量期を含んでおり、開始用量 20 mg から漸増投与し、想定最終用量は 1 日 800 mg であった。

**Event 1 の臨床経過：**

投与 3 日前、被験者は入院した。投与 1 日目、被験者は尿路感染を発現した。尿培養検査の結果、*Enterobacter cloacae* が陽性であり、被験者はセフェピム及びシプロフロキサシンによる治療を受けた。被験者は、治験薬の投与を中断せずに継続した。投与 8 日目、尿路感染の転帰は回復と判断され、被験者は退院した。

治験責任医師は尿路感染について、治験薬との因果関係は「関連なし」、その原因は原疾患である AML であると判断した。治験依頼者は尿路感染について治験薬との因果関係は「関連なし」、その原因は原疾患及び免疫抑制におそらく関連していると判断した。

**Event 2 及び 3 の臨床経過：**

疾患の進行のため、投与 30 日目を最後に治験薬の投与を中止した。投与 38 日目 (最終投与後 8 日目)、被験者はブレンツキシマブ ベドチンによる治療を開始した。投与 44 日目 (最終投与後 14 日目)、被験者は肺炎を発現し、メロペネムを投与された。投与 48 日目 (最終投与後 18 日目)、被験者は錯乱状態及び異常な精神状態のため救急科を受診し、絶食状態及び嗜眠状態であることが報告された。同日、コンピュータ断層撮影 (以下「CT」) では特に異常は認められなかった。投与 49 日目 (最終投与後 19 日目)、被験者は悪性新生物進行により入院した。投与 50 日目 (最終投与後 20 日目)、腰椎穿刺の結果、悪性細胞はみられず、微量の血液成分が検出された。投与 51 日目 (最終投与後 21 日目)、脳波検査の結果、軽度から中等度の広範囲な徐波化がみられ、中毒性、代謝性の脳症が疑われた。同日、脳 CT 再検査の結果、左頭頂部に安定した限局性白質病変及び左側頭円蓋部に硬膜下貯留を疑う所見が認められた。被験者にロラゼパム、ハロペリドール、アミオダロン、ジゴキシン及びチアミンを含む治療薬が投与された。投与 54 日目 (最終投与後 24 日目)、被験者は呼吸不全を発現し、気道確保のため集中治療室に入った。胸部 X 線検査では、両側肺内に広範囲の肺胞性陰影の進行が認められ、ほぼ肺炎として矛盾しないと考えられた。投与 56 日目 (最終投与後 26 日目)、被験者は挿管

が必要となった。同日、胸部 X 線検査において、肺末梢部に線状影が認められ、両側肺内にみられた広範囲の肺胞性陰影には重大な変化はなかった。これらの所見は、肺水腫又は肺炎の可能性を示した。心電図検査では洞性頻脈がみられた。同日、被験者は BiPAP を開始した。投与 57 日目（最終投与後 27 日目）、被験者は 2 回心停止し、蘇生した。心電図の再検査では、洞調律、左軸偏位、R 波増高不良、非特異的 ST-T 異常及び前胸部誘導における QRS 低電位を示した。治験責任医師によると、被験者の家族は、蘇生術を望まなかった。同日、被験者は心停止し、死亡した。報告された死因は疾患進行であった。死亡時の肺炎の転帰は未回復と判断された。脳解剖の結果、前大脳循環に関わる軽度の細動脈硬化及び軽度の粥状動脈硬化が認められた。

治験責任医師は肺炎について、治験薬との因果関係は「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、治験薬との因果関係は「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、治験薬との因果関係は「関連なし」、その原因は原疾患の進行に関連した死亡であると判断した。

被験者番号 20009 (50869)

	有害事象名 (基本語)	Seriousness
Event 1	結膜炎	Non-serious (None)
Event 2	尿路感染	Non-serious (None)
Event 3	菌血症	Serious (Hospitalization)
Event 4	レプトトリキア感染	Serious (Hospitalization)
Event 5	肺炎	Serious (Hospitalization)
Event 6	発熱性好中球減少症	Non-serious (None)
Event 7	肺炎	Serious (Hospitalization)
Event 8	死亡	Serious (Death)

本被験者は 7 歳の白人女性で、20 年に急性骨髄性白血病 (以下「AML」) と診断された。前治療として、7 レジメンの抗がん剤治療が実施された。関連のある既往歴は、左胸の顆粒球性肉腫、白血球増加症、貧血及び血小板減少症であった。本被験者は有害事象として、結膜炎、尿路感染、二度の肺炎、菌血症、レプトトリキア感染、グレード 3 の発熱性好中球減少症及び死亡を発現した。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、7 日間の増量期を含んでおり、開始用量 20 mg から漸増投与し、想定最終用量は 1 日 800 mg であった。

**Event 1, 2, 3, 4, 5, 6 及び 7 の臨床経過：**

治験薬投与に対する反応がみられなかったため、治験薬の用量は投与 33 日目に 1200 mg へ増量された。投与 70 日目、被験者は結膜炎を発現した。治験責任医師によると、被験者は処置として血小板による治療を受けた。投与 77 日目、被験者は尿路感染を発現し、処置としてセフトキシムが投与された。治験薬投与は中断されることなく継続した。

投与 130 日目、被験者は発熱、乾性咳嗽を発現し、肺炎、菌血症及びレプトトリキア感染のため入院した。胸部 X 線検査の結果、肺の右中葉及び上葉に感染性の浸潤と思われる陰影が認められ、血液培養検査の結果、*Leptotrichia buccalis* が検出された。被験者は処置として、ミカファンギン、バンコマイシン、リネゾリド、ピペラシリン/タゾバクタム配合剤及び benzonatate を投与され、治験薬投与は中断されることなく継続した。投与 131 日目、菌血症及びレプトトリキア感染の転帰は、回復と判断された。投与 133 日目、被験者の状態は安定しており、歩行可能で発熱もみられなかった。同日、肺炎の転帰は回復と判断され、被験者は退院した。

投与 138 日目、被験者は咳嗽、悪寒、発熱の症状により治験実施施設に来院し、二度目の肺炎の発現により入院した。被験者は、発熱性好中球減少症も発現していた。胸部 X 線検査の結果、肺の右上葉及び右中葉に肺炎による陰影が認められた。

投与 139 日目、被験者は 39.1°C の発熱が認められた。同日、コンピュータ断層撮影により、右上葉及び中葉に肺炎による陰影が認められた。血液培養検査の結果は陰性であった。投与 140 日目、気管支鏡検査の結果、気管支内の病変、出血又は異常分泌物は認められず、洗浄液培養の結果は陰性であった。被験者はリネゾリド、robitussin, paracetamol, levosalbutamol,

ertapenem, 血小板及び濃厚赤血球輸血を受けた。疾患進行のため治験薬の投与は中止され、治験薬の最終投与日は投与 144 日目であった。投与 145 日目（最終投与後 1 日目）、胸部 X 線再検査の結果、真菌性肺炎による陰影の増大が認められ、疾患進行を示す可能性があった。処置として被験者にポサコナゾールが投与された。同日、結膜炎及び尿路感染の転帰は回復と判断された。投与 146 日目（最終投与後 2 日目）、発熱性好中球減少症及び肺炎の転帰は回復と判断され、被験者は退院した。試験終了時、食欲減退の転帰は未回復と判断された。

治験責任医師は結膜炎及び尿路感染について、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。

治験責任医師は肺炎について治験薬との因果関係は「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治験薬との因果関係は「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による感染症リスクと判断した。

治験責任医師は菌血症及びレプトトリアキア感染について治験薬との因果関係は「関連なし」、その原因は感染症及び好中球減少症であると判断した。治験依頼者はこれらの事象について、治験薬との因果関係は「関連なし」、その原因は原疾患による免疫抑制に続発する菌血症であると判断した。

治験責任医師は肺炎について治験薬との因果関係は「関連なし」、その原因は感染症であると判断した。治験依頼者は肺炎について治験薬との因果関係は「関連なし」、その原因は原疾患による免疫抑制であると判断した。

治験責任医師は発熱性好中球減少症について治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。

#### **Event 8 の臨床経過：**

投与 159 日目（最終投与後 15 日目）、被験者は死亡した。治験責任医師によると、被験者は自宅にて死亡し、治験実施施設は死亡通知検索にて被験者死亡の通知を受けた。死体解剖は行われず、死亡診断書が提出された。その他の情報は提供されなかった。

治験責任医師は死亡について、治験薬との因果関係は「関連なし」、その原因は AML であると判断した。治験依頼者は死亡について、治験薬との因果関係は「関連なし」、その原因は疾患の進行により、20■■年■■月■■日以降、被験者が治験薬投与を中断されていたことであると判断した。

被験者番号 20011 (50869)

	有害事象名 (基本語)	Seriousness
Event 1	陰嚢感染	Non-serious (None)
Event 2	クローン病	Serious (Death, Life-threatening, Hospitalization)

本被験者は6歳歳の白人男性であり、2011年に急性骨髄性白血病（以下「AML」）と診断された。AMLに対する前治療として、3レジメンの抗がん剤治療が実施された。関連のある既往歴は、腹痛、貧血、陰嚢水腫、陰嚢痛及び血小板減少症であった。被験者は陰嚢感染及びクローン病を発現し、クローン病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、7日間の増量期を含んでおり、開始用量20 mgから漸増投与し、想定最終用量は1日800 mgであった。

**Event 1 及び 2 の臨床経過：**

投与 21 日目、被験者は左陰嚢水腫が悪化したため、シプロフロキサシン及びドキシサイクリンを投与され、投与 25 日目には軽快と判断された。投与 30 日目、被験者は陰嚢感染を発現した。ペペラシリン/タゾバクタム配合剤及びドキシサイクリンが投与された。治験薬投与中断はなかった。陰嚢感染の転帰は継続中と判断された。その他の情報は提供されなかった。

投与 43 日目、AML の寛解は認められず、ベネトクラクスの用量は 1200 mg に増量された。投与 66 日目、治験薬を最終投与した。投与 67 日目（最終投与後 1 日目）、41.0°C の発熱及び腹痛のため救急治療室に搬送され、クローン病のため入院した。医師報告名は末端回腸炎であった。クローン病のため治験薬投与は中止された。コンピュータ断層撮影で高度の末端回腸炎が認められた。血液及び尿培養検査の結果は陰性であった。バンコマイシンが静脈内投与された。被験者は、気管挿管され 12 時間人工呼吸器を使用した。投与 69 日目（最終投与後 3 日目）、容態は悪化し続け、リビング・ウィルの下抜管し、被験者は死亡した。陰嚢感染及びクローン病は死亡時点で未回復と判断された。その他の情報は提供されなかった。

治験責任医師は陰嚢感染について、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。

治験責任医師はクローン病について、治験薬との因果関係は「関連なし」、その原因は AML であると判断した。治験依頼者はクローン病について、治験薬との因果関係は「関連なし」、その原因は既存の免疫抑制に関連する感染であると判断した。

被験者番号 20014 (50869)

	有害事象名 (基本語)	Seriousness
Event 1	肺炎	Serious (Hospitalization)
Event 2	敗血症	Serious (Death, Hospitalization)

本被験者は 71 歳の黒人女性であり、2011 年に急性骨髄性白血病 (以下「AML」) と診断された。AML に対する前治療として、1 レジメンの抗がん剤治療が実施された。関連のある既往歴は、好中球減少症、貧血、血小板減少症、クレアチニン増加及び急性腎不全であった。被験者は肺炎及び敗血症を発現し、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た治療はベネトクラクスの連日経口投与で、6 日間の増量期を含んでおり、開始用量 20 mg から漸増投与し、想定最終用量は 1 日 800 mg であった。

**Event 1 及び 2 の臨床経過：**

肺炎及び敗血症の発現前に、疾患進行のため治験薬投与は中止され、投与 105 日目が最終投与となった。投与 107 日目 (最終投与後 2 日目)、フルダラビンの投与が開始された。投与 109 日目 (最終投与後 4 日目)、シタラビン及びイダルビシンの投与が開始された。投与 117 日目 (最終投与後 12 日目)、被験者は肺炎及び急性腎不全のため入院した。被験者は水分過負荷を発現し、フロセミドを投与された。投与 118 日目 (最終投与後 13 日目)、被験者は敗血症を発現した。投与 121 日目 (最終投与後 16 日目)、胸部 X 線検査で右中肺野にコンソリデーションが認められた。血液培養検査の結果、グラム陰性桿菌が陽性であった。同日、臨床検査では基準値上限の 3.3 倍のアラニンアミノトランスフェラーゼ、基準値上限の 12.3 倍のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、及び基準値上限の 12.3 倍のビリルビンが認められ、Hy の法則を満たした。Hy の法則を満たす臨床検査値が認められる直前及び認められている間に、併用薬として、リネゾリド、セフェピム、フルコナゾール、カリウム、ラクツロース、バラシクロビル、アジスロマイシン及びメロペネムの投与が開始された。投与 122 日目 (最終投与後 17 日目)、胸部のコンピュータ断層撮影で右上葉及び右下葉に肺炎が認められ、腹部超音波検査は正常であった。カスポファンギン及び塩化ナトリウムが投与された。尿培養及び直腸表面付着菌測定の結果は陰性であった。投与 123 日目 (最終投与後 18 日目)、被験者は続発性呼吸不全を伴う肺炎の悪化のため、集中治療室に搬送された。被験者は気管内挿管されていたが、機械的換気に切り替えられた。血中酸素飽和度は、14:09 の時点で 30% であり、22:33 の時点で 100% (基準範囲：95%–98%) であった。血中酸素分圧は、14:09 の時点で 20 mmHg であり、22:33 の時点で 358 mmHg (基準範囲：80–105 mmHg) であった。気管支鏡検査で、右上葉及び気管支に胆汁色の分泌物、右上葉に厚い粘液栓、右下葉に粘液性の分泌物が認められた。気管支洗浄検査及びアスペルギルス抗原検査は陰性であった。同日、左大腿静脈にカテーテルを設置し、血液透析が開始された。投与 124 日目 (最終投与後 19 日目)、血中ビリルビン増加が悪化し、胸部 X 線の再検査では、両側性肺炎及び／又は浮腫に変化は認められなかった。処置の報告はなかった。投与 125 日目 (最終投与後 20 日目) 以降に数回実施した胸部 X 線検査で、更なる変化は認めら

れなかった。投与 134 日目（最終投与後 29 日目），便培養検査の結果は陰性であった。投与 137 日目（最終投与後 32 日目），再度実施した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，入院期間中，毎日実施した胸部 X 線検査の結果，肺炎に変化はほぼ認められなかったか，認めない程度であった。投与 140 日目（最終投与後 35 日目），腹部 X 線検査で，胃幽門前庭部に幽門側を向いた経鼻胃管が認められた。被験者はカスポファンギンを投与され，静脈内補液，濃厚赤血球輸血及び血小板輸血が実施された。治験責任医師によると，投与 143 日目（最終投与後 38 日目），被験者は支持療法のみに移行し，その晩に死亡した。死因は疾患進行と報告された。治験責任医師によると，剖検は実施されず，死亡診断書は提供されなかった。

治験責任医師は肺炎について，治験薬との因果関係は「関連なし」と判断し，その原因は感染であると判断した。治験依頼者は肺炎について，治験薬との因果関係は「関連なし」と判断し，その原因は，20■■年■■月■■日以降，本試験から脱落していたことと判断した。

治験責任医師は敗血症について，治験薬との因果関係は「関連なし」と判断し，その原因は感染であると判断した。治験依頼者は敗血症について，治験薬との因果関係は「関連なし」と判断し，その原因は原疾患である AML により続発する免疫抑制であると判断した。

被験者番号 20015 (50869)

	有害事象名 (基本語)	Seriousness
Event 1	真菌性肺炎	Serious (Hospitalization)
Event 2	肺炎	Serious (Death, Hospitalization)
Event 3	菌血症	Non-serious (None)

本被験者は6歳歳の白人男性であり、2011年に急性骨髄性白血病（以下「AML」）と診断された。AMLに対する前治療歴は、脱メチル化剤による1療法であった。関連のある既往歴は、好中球減少症、発熱性好中球減少症、肺炎、真菌性肺炎（*Candida albicans*）、慢性閉塞性肺疾患、肺水腫、貧血及び血小板減少症であった。本被験者は、真菌性肺炎、菌血症及び肺炎を発現し、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、6日間の増量期を含んでおり、開始用量20 mgから漸増投与し、想定最終用量は1日800 mgであった。

**Event 1, 2 及び 3 の臨床経過：**

治験薬投与開始前、被験者は肺炎のために入院し、シプロフロキサシン、メロペネム、bactrim、アムホテリシン B、イプラトロピウム、levosalbutamol が投与された。胸部 X 線検査では、肺炎、浮腫及び出血の可能性を示す両側肺の肺胞疾患の改善がみられた。治験責任医師によると、入院中、被験者の肺炎はコントロールされ治験薬投与が開始された。投与3日目、被験者は39.3°Cの発熱を発現した。胸部のコンピュータ断層撮影（以下「CT」）では、感染の進行と一致する所見が認められた。喀痰培養検査では、酵母が中等度に分離された。被験者は、ガンシクロビル、カスポファンギン及びリネゾリドを投与された。投与13日目、真菌性肺炎の転帰は回復と判断された。同日に退院が予定されていたが、被験者は39.4°Cの発熱を発現し、酸素需要量が増加した。胸部 X 線検査では多病巣性の肺炎、浮腫及びびまん性肺胞障害が示唆された。血液及び尿の培養検査の結果は陰性であった。被験者の治療レジメンにセフエピム、methylprednisone、アムホテリシン B が追加された。投与14日目、心電図検査において心室性期外収縮を伴う洞性頻脈が認められた。胸部 CT 検査では、両側肺に肺胞性陰影の進行が認められた。投与13日目から15日目まで、気管支鏡検査に伴う絶食のため、被験者は治験薬投与を中断した。投与15日目、被験者は予定された検査の実施に適していなかったため、治験薬投与を再開した。投与17日目、ポータブル胸部 X 線検査において、びまん性肺疾患の変化は認めなかった。投与18日目、血液培養検査において、*Stenotrophomonas maltophilia* の1コロニーが認められ、被験者は菌血症を発現した。治療薬は報告されなかった。投与19日目、治験責任医師は菌血症の転帰は回復と判断した。入院期間中に実施した血液及び尿の培養検査の結果は、陰性であった。入院中、被験者は血小板及び濃厚赤血球の輸血を数回受けた。投与24日目、胸部 X 線再検査において、びまん性の肺野陰影が認められ、セフトラジジムの投与が開始された。投与26日目、胸部 CT 再検査では肺にみられたびまん性のすりガラス様陰影に変化はなく、左上葉にコンソリデーションを伴っていた。被験者にチゲサイクリンが投与された。被験者は投与27

日目が治験薬最終投与日となった。治験責任医師によると、被験者は更なる治療的処置を望まず、ホスピスケアに入った。投与 28 日目（最終投与後 1 日目）、胸部 X 線再検査において、コンソリデーション及びびまん性のすりガラス様陰影が認められ、多病巣性の肺炎の所見と一致していた。投与 29 日目（最終投与後 2 日目）、被験者は急性腎不全を発現した。急性腎不全に対する特定の治療介入は、報告されなかった。投与 31 日目（最終投与後 4 日目）、胸部 X 線検査で安定した状態の両側肺の肺胞性陰影が認められた。投与 32 日目（最終投与後 5 日目）、被験者の状態は悪化し続け、家族は緩和ケアへの移行を希望した。フェンタニル及び haldol の静脈内投与が開始された。多病巣性の肺炎による呼吸窮迫のために vapotherm（酸素濃度 90%）が使用され、肺炎に対して bactrim の静脈内投与が開始された。治験責任医師によると、投与 34 日目（最終投与後 7 日目）、被験者は vapotherm の高流量酸素により鼻出血を発現し、被験者の妻は vapotherm の酸素療法を中止することに同意した。同日、被験者は死亡した。死亡の原因は疾患進行ではないと報告され、剖検は見送られた。

治験責任医師は真菌性肺炎について、治験薬との因果関係は「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について、治験薬との因果関係は「関連なし」、その原因は合併症の好中球減少症及び免疫抑制状態であると判断した。

治験責任医師は肺炎について、治験薬との因果関係は「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、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断し、その原因として直近の肺炎が完全には回復していなかった可能性を挙げた。

治験責任医師は菌血症について、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。

被験者番号 30001 (50839)

	有害事象名 (基本語)	Seriousness
Event 1	悪性新生物進行	Serious (Death, Hospitalization)

本被験者は6歳歳の白人男性であり、急性骨髄性白血病（以下「AML」）と診断された。AML に対する前治療として、4 レジメンの抗がん剤治療が実施された。関連のある既往歴は、貧血、骨痛及び血小板減少症であった。被験者は悪性新生物進行を発現し、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、6 日間の増量期を含んでおり、開始用量 20 mg から漸増投与し、想定最終用量は1日 800 mg であった。

**Event 1 の臨床経過：**

ベースライン時に認められた骨痛は、治験薬投与開始後に回復と判断された。AML のコントロールのため、ヒドロキシカルバミドが治験薬投与開始 4 日前から投与され、投与 5 日目に投与中止された。骨痛のため、デキサメタゾンが治験薬投与開始 6 日前に 1 日 4 mg から投与されたが、投与 12 日目に 1 日 2 mg に減量された。投与 15 日目、被験者は骨痛の悪化のため受診し、悪性新生物進行のため入院した。被験者はびまん性の四肢痛、背部痛及び肋骨痛を発現した。デキサメタゾン、ヒドロモルフォン、オキシコドン、フェンタニル及びヒドロキシカルバミドが投与され、血小板輸血が実施された。投与 17 日目、被験者は譫妄、不安及び妄想症を発現し、ハロペリドールが投与された。疾患進行のため治験薬投与は中止され、最終投与日は投与 18 日目であった。骨痛はデキサメタゾン、ヒドロキシカルバミド及び鎮痛薬投与により回復した。投与 20 日目（最終投与後 2 日目）、被験者は退院し、帰宅した。投与 23 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。譫妄、不安及び妄想症は死亡時、未回復と判断された。その他の情報は提供されなかった。

治験責任医師は悪性新生物進行について、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断し、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、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断し、その原因は原疾患であると判断した。

被験者番号 30004 (50839)

	有害事象名 (基本語)	Seriousness
Event 1	急性骨髄性白血病	Serious (Death, Life-threatening)

本被験者は 71 歳の白人女性であり、2011 年に多血球系異形成を伴う急性骨髄性白血病 (以下「AML」) と診断された。AML に対する前治療として、3 レジメンの抗がん剤治療が実施された。関連のある既往歴は、骨髄異形成症候群 (分類: 芽球増加を伴う不応性貧血-1)、好中球減少症及び血小板減少症であった。被験者は AML の進行を発現し、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、6 日間の増量期を含んでおり、開始用量 20 mg から漸増投与し、想定最終用量は 1 日 800 mg であった。

**Event 1 の臨床経過:**

投与 5 日目、被験者は AML の進行を発現した。投与 6 日目、被験者は着色尿を発現した。被験者は疾患進行のため治験薬投与を中止した。最終投与日は投与 15 日目であった。投与 16 日目 (最終投与後 1 日目)、被験者は嗜眠及び灰色の皮膚変色を発現した。皮膚変色は同日中に回復した。投与 17 日目 (最終投与後 2 日目)、被験者は低血圧を発現した。被験者は、予防的に塩化ナトリウムを静脈内投与され、ヒドロモルフォンを投与された。投与 18 日目 (最終投与後 3 日目)、被験者は退院しホスピスに入所した。投与 19 日目 (最終投与後 4 日目)、被験者は疾患進行により死亡した。死亡時点で、着色尿、嗜眠及び低血圧の転帰は未回復と判断された。その他の情報は提供されなかった。

治験責任医師は AML の進行について、治験薬との因果関係は「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 AML の進行について、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断し、疾患進行に続発したのものであると判断した。

被験者番号 30005 (50839)

	有害事象名 (基本語)	Seriousness
Event 1	肺炎	Serious (Hospitalization)
Event 2	口腔カンジダ症	Non-serious (None)
Event 3	カンジダ感染	Non-serious (None)
Event 4	発熱性好中球減少症	Serious (Hospitalization)
Event 5	悪性新生物進行	Serious (Death)

本被験者は 71 歳の白人男性であり、2011 年に骨髓異形成症候群に続発する急性骨髄性白血病 (以下「AML」) と診断された。AML に対する前治療として、1 レジメンの抗がん剤治療が実施された。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 4 の好中球数減少、貧血、血小板減少症、アルカリホスファターゼ増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ (以下「ALT」) 増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (以下「AST」) 増加であった。被験者は肺炎、口腔カンジダ症、カンジダ感染、グレード 3 の発熱性好中球減少症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、7 日間の増量期を含んでおり、開始用量 20 mg から漸増投与し、想定最終用量は 1 日 800 mg であった。

#### **Event 1 の臨床経過：**

投与 2 日目から 7 日目、臨床検査値は Hy の法則を満たし、ALT は基準値上限の 3.3 倍、AST は基準値上限の 3.3 倍、及びビリルビンは基準値上限の 2.3 倍を呈した。Hy の法則を満たす臨床検査値が認められる直前又は認められている間に、併用薬として、フロセミド、硫酸マグネシウム、炭酸カルシウム、ジフェンヒドรามミン及びジオクチルソジウムスルホサクシネートの投与が開始された。投与 35 日目、AML の寛解が認められず、治験薬の用量が 1 日 1200 mg に増量された。投与 44 日目、被験者は腹部不快感及び筋骨格系胸痛のため受診し、肺炎のため入院した。胸部 X 線検査及び腹部・骨盤部コンピュータ断層撮影で、肺左下葉の浸潤が認められた。セフロキシムが投与された。被験者は治験薬投与を中断することなく試験を継続した。投与 50 日目、被験者は濃厚赤血球輸血及び血小板輸血を実施され、退院した。投与 52 日目、肺炎は回復と判断された。試験終了時、筋骨格系胸痛の転帰は未回復と判断された。

治験責任医師は肺炎について、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断し、その原因は AML と判断した。治験依頼者は肺炎について、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断し、その原因は免疫抑制状態下にあったことと判断した。

#### **Event 2 の臨床経過：**

投与 70 日目、被験者は口腔カンジダ症を発現した。被験者はトリアムシノロンを投与された。治験薬投与は中断されなかった。口腔カンジダ症の転帰は未回復と判断された。

治験責任医師は口腔カンジダ症について、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。

**Event 3 及び 4 の臨床経過：**

カンジダ感染及び発熱性好中球減少症の発現前に、疾患進行のため治験薬投与は中止され、治験薬の最終投与日は投与 85 日目であった。投与 87 日目（最終投与後 2 日目）、被験者はカンジダ感染を発現した。処置は報告されなかった。投与 89 日目（最終投与後 4 日目）、被験者は 39.2°C の発熱及び乾性咳嗽を発現し、グレード 3 の発熱性好中球減少症のため入院した。胸部 X 線検査で、肉眼的に肺炎の所見は認められなかった。血液培養検査の結果は陰性であった。投与 90 日目（最終投与後 5 日目）、鼻汁及び尿培養検査の結果は陰性であった。セフェピム及びバンコマイシンが投与された。被験者は入院期間中、濃厚赤血球輸血及び血小板輸血を数回実施された。投与 97 日目（最終投与後 12 日目）、被験者は退院し緩和ケアに移行した。試験終了時、発熱性好中球減少症及びカンジダ感染の転帰は未回復と判断された。

治験責任医師は発熱性好中球減少症について、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断し、その原因は AML と判断した。治験依頼者は発熱性好中球減少症について、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断し、その原因として、被験者が 20■■年 ■月 ■日以降、疾患進行のため治験薬投与を受けなかったことを挙げ、原疾患進行に「関連あり」と判断した。

治験責任医師はカンジダ感染について、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。

**Event 5 の臨床経過：**

投与 98 日目（最終投与後 13 日目）、被験者は悪性新生物進行を発現した。同日、被験者は緩和ケア中に AML の進行のため死亡した。その他の情報は提供されなかった。

治験責任医師は悪性新生物進行について、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断し、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、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断し、その原因は原疾患である AML の進行による死亡であると判断した。

被験者番号 40001 (50907)

	有害事象名 (基本語)	Seriousness
Event 1	医療機器関連感染	Non-serious (None)
Event 2	発熱性好中球減少症	Serious (Hospitalization, Medically significant)
Event 3	発熱性好中球減少症	Serious (Hospitalization, Medically significant)
Event 4	発熱性好中球減少症	Serious (Hospitalization, Medically significant)
Event 5	悪性新生物進行	Serious (Death, Life-threatening, Hospitalization, Medically significant)

本被験者は5歳歳の白人女性であり、20年に骨髓異形成症候群に続発する急性骨髄性白血病 (以下「AML」) と診断された。AML に対する前治療として、6 レジメンの抗がん剤治療及び同種幹細胞移植が実施された。関連のある既往歴は、移植片対宿主病、グレード4の好中球減少症、貧血、血小板減少症、リンパ球減少症、白血球数減少、疾患と関連のある発熱及び頻脈であった。被験者は医療機器関連感染、3件のグレード3の発熱性好中球減少症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、7日間の増量期を含んでおり、開始用量20 mg から漸増投与し、想定最終用量は1日800 mgであった。

**Event 1 及び 2 の臨床経過：**

投与15日目、被験者のグローシオンカテーテルから採取した血液の培養検査では、メチシリン耐性表皮ブドウ球菌 (*Staphylococcus epidermidis*) が検出された。投与16日目、治験責任医師によると、被験者は自宅にて39.1°Cの発熱、悪寒、浮動性めまい及び頭痛を呈した。悪寒、浮動性めまい及び頭痛は被験者が病院に到着した際には消失していた。被験者は発熱性好中球減少症及び医療機器関連感染により入院した。胸部X線検査では正常であった。血液及び上咽頭培養検査の結果は陰性であった。尿培養検査においてバンコマイシン耐性 *Enterococcus faecium* が検出された。被験者にセフェピム及びバンコマイシンが投与された。投与17日目、血液培養の再検査結果は陰性であり、持続的な発熱及び頻脈のためにグローシオンカテーテルは除去された。トブラマイシンが発熱性好中球減少症に対する治療レジメンに追加された。投与18日目、血液培養の再検査結果は陰性であった。投与19日目、尿及び血液の培養の再検査結果は陰性であった。Fungitell Assayの結果は陽性であり、真菌感染疑いでアムホテリシンBが開始された。胸部のコンピュータ断層撮影 (以下「CT」) では肺結節の改善がみられ、副鼻腔のCTは前回の検査から変化はみられず、発熱の原因は明らかにならなかった。投与20日目、鼻咽頭喉頭鏡検査において真菌性及び細菌性副鼻腔炎の所見は認められなかった。心電図検査では、洞性頻脈と異常P波が認められた。血液及び尿培養検査の結果は陰性であった。入院中、被験者に3単位の血小板製剤が輸血された。治験薬の投与は中断せずに継続された。投与22日目、治験責任医師により医療機器関連感染は回復と判断され、被験者に対する処置はレボフロキサシンの経口投与に切り替えられた。投与23日目、発熱性好中球減少症は回復し、被験者は退院した。

治験責任医師は発熱性好中球減少症について治験薬との因果関係は「関連なし」、その原因は原疾患の 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治験薬との因果関係は「関連なし」、その原因はグローシオンカテーテル関連感染、及び治験薬投与開始前からの既往歴である好中球減少症であると判断した。

治験責任医師は医療機器関連感染について治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。

#### **Event 3 の臨床経過：**

投与 26 日目、被験者は悪寒を伴う 38.9°C の発熱を呈した。投与 27 日目、被験者は疲労感の増加、悪心及び副鼻腔圧迫感を伴う持続的な鼻汁を訴え、発熱性好中球減少症で入院した。血液培養検査の結果は陰性であった。被験者にセフェピム及びバンコマイシンが投与された。投与 28 日目、胸部 X 線検査では正常であり、尿及び便の培養検査の結果は陰性であった。投与 29 日目、セフェピム及びバンコマイシンは中止され、発熱性好中球減少症に対してアモキシシリン／クラブラン酸カリウム配合剤が、肺の真菌感染疑いに対してアムホテリシン B が開始された。同日、治験薬の効果不十分のため、治験薬の用量が 1 日 1200 mg まで増量された。投与 30 日目、血液培養の再検査結果は陰性であった。入院中、被験者は持続的な頭痛を訴え、ナプロキセンを投与された。脳の核磁気共鳴画像法では、左上顎洞に 1.5 cm の鏡面像がみられた。入院中、被験者は数単位の濃厚赤血球及び血小板の輸血を受けた。治験薬は中断せずに継続された。投与 33 日目、発熱性好中球減少症は回復し、被験者は退院した。

治験責任医師は発熱性好中球減少症について治験薬との因果関係は「関連なし」、その原因は原疾患であると判断した。治験依頼者は発熱性好中球減少症について治験薬との因果関係は「関連なし」、その原因は既往歴の好中球減少症、及び原疾患に関連する発熱であると判断した。

#### **Event 4 及び 5 の臨床経過：**

投与 33 日目、被験者は鼻づまり、副鼻腔痛、咳、下痢及び頭痛を伴う最高 39.4°C の発熱を呈した。投与 34 日目、被験者は発熱性好中球減少症のため入院し、治験責任医師によると頻脈も認められた。投与 35 日目、胸部 X 線検査及び血液培養検査の結果は陰性であった。クロストリジウム・ディフィシル (*Clostridium difficile*) に対する便培養検査の結果は陰性であった。鼻汁培養検査ではコロナウイルス (*coronavirus*) 229E が検出された。発熱性好中球減少症に対する処置としてバンコマイシン、トブラマイシン及びセフェピムが開始された。被験者は、副鼻腔痛を発現し、ヒドロモルフォン及びメサドンを投与された。同日、被験者は治験薬の最終投与を行った。投与 36 日目（最終投与後 1 日目）、被験者は悪性新生物進行を発現し、治験薬の投与を中止した。投与 37 日目（最終投与後 2 日目）、胸部 X 線の再検査では正常であった。投与 38 日目、被験者は精神状態の変化を呈した。頭部の CT では左上顎洞に液体貯留がみられ、両側篩骨洞及び左蝶形骨洞に軽度の粘膜肥厚がみられた。投与 38 日目（最終投与後 3 日目）、発熱性好中球減少症は回復と判断された。入院中、被験者は濃厚赤血球及び血小板の輸血を受けた。投与 39 日目（最終投与後 4 日目）、被験者の精神状態が悪化し、無反応状態となったことが報告された。蘇生処置拒否指示が出され、被験者を入院ホスピスに転入させる計画が立案さ

れた。数時間後、被験者は無呼吸状態となり、死亡した。死亡の原因は疾患の進行であった。治験終了時、副鼻腔痛の転帰は未回復と判断された。

治験責任医師は発熱性好中球減少症について治験薬との因果関係は「関連なし」、その原因は原疾患の 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治験薬との因果関係は「関連なし」、その原因は原疾患、合併症の好中球減少症及び免疫抑制であると判断した。

治験責任医師は悪性新生物進行について治験薬との因果関係は「関連なし」、その原因は原疾患の 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治験薬との因果関係は「関連なし」、その原因は原疾患に関連すると判断した。

被験者番号 10003 (50868)

	有害事象名 (基本語)	Seriousness
Event 1	咳嗽	Non-serious (None)
Event 2	呼吸困難	Non-serious (None)
Event 3	発熱性好中球減少症	Serious (Life-threatening, Hospitalization)

本被験者は 7 歳の白人男性で、20 年に急性骨髄性白血病 (以下「AML」) と診断された。AML に対する前治療歴は、脱メチル化剤投与による 1 療法であった。関連のある既往歴は、膀胱癌に対する膀胱切除術、貧血、散発性の口内炎、上顎痛、好中球減少症、及び咽頭痛であった。本被験者は有害事象として、咳嗽、呼吸困難、及びグレード 4 の発熱性好中球減少症を発現した。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投与で、7 日間の増量期を含んでおり、開始用量 20 mg から漸増投与し、想定最終用量は 1 日 800 mg であった。

**Event 1, 2 及び 3 の臨床経過：**

投与 9 日目、被験者は歯痛を発現した。処置として、オーグメンチンが投与された。投与 14 日目、被験者は硬直、悪寒、咽頭痛、低酸素症、継続的な歯痛及び 38.3°C の発熱により、救急治療室を受診した。胸部 X 線検査により肺炎の疑いを認めた。被験者は、発熱性好中球減少症、誤嚥性肺炎、呼吸困難、及び咳嗽により入院した。治験薬の投与は中断され、同日が中断前の最終投与であった。血液、喀痰、咽頭、尿、及び鼻からの培養の結果は陰性であった。処置として、被験者に tussend、バンコマイシン、メロペネム、洗口液が投与され、濃厚赤血球が数単位投与された。投与 16 日目、被験者は高血圧を発現し、遠隔測定法により心房細動も認められた。処置として、被験者にメトプロロールが投与された。同日、高血圧及び心房細動の転帰は回復と判断され、被験者への治験薬の投与は再開された。咽頭ファイバースコープ検査にて、特筆すべき鼻の病変は認めず、披裂軟骨間の紅斑を認めた。投与 19 日目、胸部コンピュータ断層撮影により、感染が疑われるすりガラス状陰影、少量の両側胸水、及び反応性リンパ節とみられる突出した縦隔リンパ節を認めた。処置として、被験者に anidulafungin、アジスロマイシン及びサルブタモールが投与された。投与 22 日目、発熱性好中球減少症及び呼吸困難の転帰は回復と判断され、被験者に対しレボフロキサシン投与が開始された。投与 23 日目、咳嗽の転帰は回復と判断され、被験者は退院し、帰宅した。投与 29 日目、誤嚥性肺炎の転帰は回復と判断された。これらの有害事象は再発しなかった。治験終了時、歯痛の転帰は未回復と判断された。データ上では、治験薬の投与中止に至った有害事象として咳嗽、呼吸困難及び発熱性好中球減少症とされているが、治験責任医師より、治験薬の投与は疾患進行を理由に中止されていることが文書で確認されており、投与 246 日目が治験薬の最終投与であった。

治験責任医師は発熱性好中球減少症について、治験薬との因果関係は「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、治験薬との因果関係は「関連なし」、その原因はウイルス性疾患、肺炎、誤嚥、原疾患として存在する免疫不全状態、及び汎血球減少症が発現しやすい病態であると判断した。

治験責任医師は咳嗽及び呼吸困難について、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。

被験者番号 10010 (50868)

	有害事象名 (基本語)	Seriousness
Event 1	下痢	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	細菌性肺炎	Non-serious (None)

本被験者は 71 歳の白人男性であり、2011 年に急性骨髄性白血病 (以下「AML」) と診断された。AML に対する前治療として、1 レジメンの抗がん剤治療が実施された。関連のある既往歴は、貧血、好中球減少症、血小板減少症及び白血球数減少であり、被験者は元喫煙者 (0.5 箱/日を 15 年間) であった。被験者は下痢、細菌性肺炎及び 2 件のグレード 3 の発熱性好中球減少症を発現した。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、7 日間の増量期を含んでおり、開始用量 20 mg から漸増投与し、想定最終用量は 1 日 800 mg であった。

**Event 1 及び 2 の臨床経過：**

投与 115 日目、被験者は汎血球減少症、下痢及び 38.3°C 超の発熱を発現した。被験者は、グレード 3 の発熱性好中球減少症及び下痢のため入院した。血液培養検査の結果は陰性であった。投与 116 日目に採取した便サンプルでクロストリジウム・ディフィシル (*Clostridium difficile*) は陰性であった。メロペネム及びレボフロキサシンが投与され、濃厚赤血球輸血及び血小板輸血が実施された。発熱性好中球減少症及び下痢による治験薬投与中断はなかった。投与 119 日目、発熱が治まり、レボフロキサシン経口投与を継続の上、退院した。グレード 3 の発熱性好中球減少症及び下痢の転帰は未回復と判断された。

グレード 3 の発熱性好中球減少症について、治験責任医師は治験薬との因果関係は「関連なし」、その原因は原疾患と判断した。治験依頼者は、治験薬との因果関係は「関連あり」であるが、下痢の可能性もあると判断した。

下痢について、治験責任医師は治験薬との因果関係は「関連あり」と判断した。治験依頼者は治験薬との因果関係は「関連なし」、その原因は原疾患であると判断した。

**Event 3 及び 4 の臨床経過：**

細菌性肺炎及びグレード 3 の発熱性好中球減少症の発現前である投与 126 日目、原疾患である AML の再発のため、治験薬の用量が 1 日 1200 mg に増量された。被験者は疾患進行のため治験薬投与を中止され、治験薬の最終投与日は投与 169 日目であった。投与 193 日目 (最終投与後 24 日目)、被験者は 38.3°C を超える発熱、悪寒及び発汗のため受診し、グレード 3 の発熱性好中球減少症と診断され入院した。同日、血液培養検査の結果、*Clostridium ramosum* が検出され、被験者は細菌性肺炎と診断された。尿培養検査の結果は陰性であった。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。メロペネムが投与され、濃厚赤血球輸血及び血小板輸血が実施された。投与 197 日目 (最終投与後 28 日目)、胸部 X 線検査で両側肺底部に陰影が認められ、無気肺又は肺浸潤が疑われた。腹部超音波検査では、代謝性の脂肪肝又は

肝関連の基礎疾患が疑われ、軽度の肝腫大が認められた。投与 199 日目（最終投与後 30 日目）、胸部 X 線検査で、軽度の円板状の外観変化が両側肺底部及び右上葉の付け根に認められた。被験者は治療後も発熱が継続したため、緩和ケアへ転科した。投与 200 日目（最終投与後 32 日目）、被験者は退院した。投与 202 日目（最終投与後 34 日目）、細菌性肺炎は回復と判断され、治験責任医師の記録によると、被験者は疾患進行により試験を終了した。試験終了時、グレード 3 の発熱性好中球減少症の転帰は未回復と判断された。

グレード 3 の発熱性好中球減少症について、治験責任医師は治験薬との因果関係は「関連なし」、その原因は原疾患であると判断し、治験依頼者は、治験薬との因果関係は「関連なし」、その原因は治験薬投与の中止及び原疾患に続発するものと判断した。

治験責任医師は細菌性肺炎について、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。

被験者番号 40003 (50907)

	有害事象名 (基本語)	Seriousness
Event 1	上気道感染	Non-serious (None)
Event 2	好中球数減少	Non-serious (None)
Event 3	低マグネシウム血症	Non-serious (None)
Event 4	高リン酸塩血症	Non-serious (None)
Event 5	低カルシウム血症	Non-serious (None)
Event 6	咽頭炎	Serious (Hospitalization)
Event 7	シュードモナス性菌血症	Serious (Hospitalization, Medically significant)
Event 8	上気道感染	Non-serious (None)
Event 9	口腔ヘルペス	Non-serious (None)
Event 10	ウイルス性咽頭炎	Serious (Hospitalization, Medically significant)
Event 11	シュードモナス感染	Serious (Hospitalization, Medically significant)
Event 12	発熱性好中球減少症	Serious (Hospitalization, Medically significant)

本被験者は 3 歳の黒人女性で、急性骨髄性白血病（以下「AML」）と診断され、複合的な細胞遺伝学的な異常が認められた。AML に対する前治療は、ダブルユニット臍帯血移植及び 9 レジメンの抗がん剤治療が実施された。関連のある既往歴は、腎疾患、グレード 3 の好中球減少症、白血球減少症、左室駆出率 45%、本態性高血圧症、単純ヘルペスウイルス血症、低マグネシウム血症、及び関節痛であった。本被験者は有害事象として、グレード 4 の好中球数減少、低マグネシウム血症、高リン酸塩血症、低カルシウム血症、咽頭炎、シュードモナス性菌血症、ウイルス性咽頭炎、口腔ヘルペス、シュードモナス感染、及びグレード 3 の発熱性好中球減少症を各 1 件、上気道感染を 2 件発現した。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、7 日間の増量期を含んでおり、開始用量 20 mg から漸増投与し、想定最終用量は 1 日 800 mg であった。

**Event 1 の臨床経過：**

投与 25 日目、被験者は上気道感染を発現した。上気道感染に対する特定の治療介入は、報告されなかった。また、治験薬の投与は中断されなかった。投与 34 日目、上気道感染の転帰は回復と判断された。その他の情報は提供されなかった。

治験責任医師は上気道感染について、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。

**Event 2 の臨床経過：**

投与 47 日目、被験者はグレード 4 の好中球数減少を発現した。治験責任医師によると、好中球数減少は断続的に認められた。好中球数減少に対する特定の治療介入は、報告されなかった。また、治験薬投与は中断なく継続された。治験終了時、好中球数減少の転帰は未回復と判断された。その他の情報は提供されなかった。

治験責任医師は好中球数減少について、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。

**Event 3, 4 及び 5 の臨床経過 :**

投与 49 日目, 被験者は非重篤な低マグネシウム血症を発現した。治験薬の投与は中断なく継続された。投与 76 日目, 処置として, 被験者に硫酸マグネシウムが投与された。同日, 被験者は非重篤な高リン酸塩血症を発現した。処置として, 被験者にセベラマーが投与された。投与 77 日目, 被験者は非重篤な低カルシウム血症を発現した。低カルシウム血症に対する治療薬の報告はなかった。治験薬投与は中断なく継続された。投与 78 日目, 低カルシウム血症の転帰は, 治験責任医師により回復と判断された。低マグネシウム血症及び高リン酸塩血症の転帰は, 未回復と判断された。投与 78 日目, AML の奏効が認められなかったため, 治験薬の用量は 1 日 1200 mg に増量された。

治験責任医師は低マグネシウム血症, 高リン酸塩血症, 及び低カルシウム血症について, 治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。

**Event 6, 7 及び 8 の臨床経過 :**

投与 105 日目, 被験者は咽頭痛, 頭痛, 頸部痛及び発熱が 2 日間続いていると訴えて地元の病院を受診した。被験者は咽頭炎及びシュードモナス性菌血症により入院した。更に被験者は, 周囲を紅斑に囲まれた皮膚小結節を下肢に発現し, 上気道感染も発現した。処置として, 被験者にリネゾリドが投与された。また, 夜間に, 被験者は低血圧を発現し, 収縮期/拡張期血圧 (mmHg) は 80 台/40 台であった。低血圧に対する特定の治療介入は, 報告されなかった。投与 107 日目, 血液培養検査の結果, グラム陰性桿菌及びシュードモナス属が検出され, 処置として, 被験者にセフトリアキソンが投与された。喀痰及び尿培養検査の結果は陰性であった。投与 108 日目, 心エコー像から, 軽度の三尖弁逆流を認め, 左室駆出率は 52%であった。治験薬は, 投与 108 日目には投与せず (投与中断), 投与 109 日目, 投与は再開された。また, 投与 109 日目に, バンコマイシン及びセフトアジジムが, 被験者に対するレジメンに追加された。投与 110 日目, 咽頭炎, シュードモナス性菌血症, 皮膚腫瘍, 低血圧, 及び上気道感染の転帰は回復と判断され, 被験者は退院し, 帰宅した。

治験責任医師は咽頭炎について, 治験薬との因果関係は「関連なし」, その原因は急性咽頭炎 (ウイルス性と推定) であると判断した。治験依頼者は咽頭炎について, 治験薬との因果関係は「関連なし」, その原因は原疾患に起因する免疫抑制状態からの続発であると判断した。

治験責任医師はシュードモナス性菌血症について, 治験薬との因果関係は「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について, 治験薬との因果関係は「関連なし」, その原因は原疾患である AML に起因する汎血球減少症であると判断した。

治験責任医師は上気道感染について, 治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。

**Event 9 及び 10 の臨床経過 :**

投与 120 日目, 被験者は咽頭痛, 浅眠, 背部痛及び疲労を訴えて地元の病院を受診し, ウイルス性咽頭炎により入院した。血液培養検査の結果は陰性であった。副鼻腔及び頸部のコンピュータ断層撮影 (以下「CT」) の結果, 膿瘍の所見は認められなかった。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。また, 被験者は口腔ヘルペスを発現し, biotene を投与された。投与 121 日目, 口腔スワブを用いた polymerase chain reaction (以下

「PCR」)法による呼吸器系病原体遺伝子検査の結果、ライノウイルス及びアデノウイルス陽性であった。単純ヘルペスウイルス(以下「HSV」)PCR検査及びA群連鎖球菌培養検査の結果は、陰性であった。被験者は口腔ヘルペスも発現し、その病変はHSV1型陽性であった。口腔ヘルペスに対する処置として、バラシクロビルが1日2回投与から1日3回投与に増量された。治験薬の投与は中断されなかった。投与122日目、口腔ヘルペスの転帰は、回復と判断され、被験者は退院した。投与123日目、被験者は、経口摂取を妨げる嚥下痛を伴う、左側の耳及び顎の高度の電撃痛、並びに舌の左後方部の痛みを訴えて受診し、ヘルペス後神経痛により入院した。血液培養検査、水痘帯状疱疹ウイルスPCR検査、HSV1型PCR検査、及びHSV2型PCR検査の結果は、陰性であった。処置として、被験者にデキサメタゾン、ガバペンチン、アシクロビル、フェンタニル及びnalbuphineが投与された。治験薬の投与は、投与123日目から126日目の間中断された。経鼻胃管が、経口剤の投与を補助する目的で挿入され、その翌日に顕著な状態改善を理由に抜去された。治験薬の投与は、治験実施計画書に従って疾患進行を理由に中止され、投与127日目が治験薬の最終投与であった。同日、ヘルペス後神経痛から回復し、被験者は退院した。ウイルス性咽頭炎の転帰は投与128日目(最終投与後1日目)に回復と判断された。

治験責任医師はウイルス性咽頭炎について、治験薬との因果関係は「関連なし」、その原因はアデノウイルス感染であると判断した。治験依頼者はウイルス性咽頭炎について、治験薬との因果関係は「関連なし」、その原因は原疾患として存在する免疫抑制状態からの続発であると判断した。

治験責任医師は口腔ヘルペスについて、治験薬との因果関係は「関連あり」と判断した。

#### **Event 11 の臨床経過：**

投与130日目(最終投与後3日目)、被験者は右側の顎の痛み、嚥下に伴う痛み、食事及び会話が困難であること、並びに両下肢の浮腫を訴えて救急診療部を受診した。顔面CTの結果、軟部組織の腫脹を伴う、右小臼歯の小さな欠損を認めた。中心静脈カテーテルから採血した血液培養検査の結果、緑膿菌(*Pseudomonas aeruginosa*)が検出された。被験者は顎痛及びシュードモナス感染により入院した。同日、シュードモナス感染の転帰は回復と判断された。また、被験者は齲歯及び嚥下障害も発現した。処置として、被験者にヒドロモルフォン、デキサメタゾン、セフェピム、フェンタニル及びnalbuphineが投与された。投与131日目(最終投与後4日目)、被験者へのシタラビンの連日皮下投与が開始された。投与131及び132日目、血液培養の再検査の結果は陰性であった。投与132日目(最終投与後5日目)、被験者は重大な腫瘍崩壊症候群を発現し、その原因はシタラビン療法であった。処置として、被験者にラスブリカーゼ、フロセミド及びポリスチレンスルホン酸ナトリウムが投与された。同日、中心静脈カテーテルが抜去され、被験者に対する治療薬にクリンダマイシンが追加された。投与134日目(最終投与後7日目)、ダブルルーメンの末梢挿入型中心静脈カテーテル(以下「PICC」)が挿入された。投与135日目(最終投与後8日目)、AML治療のため、被験者へのヒドロキシカルバミドの投与が開始された。同日、齲歯、嚥下障害及び腫瘍崩壊症候群の転帰は回復と判断され、被験者は退院し帰宅した。投与137日目(最終投与後10日目)、顎痛の転帰は回復と判断され

た。これらの有害事象の回復確認時点で、シタラビン及びヒドロキシカルバミドの投与は継続中であった。

治験責任医師はシュードモナス感染について、治験薬との因果関係は「関連なし」、その原因は被験者が免疫抑制状態にあり、最近シュードモナス性菌血症の既往があったことにあると判断した。治験依頼者はシュードモナス感染について、治験薬との因果関係は「関連なし」、その原因は留置カテーテル関連の感染症であると判断した。

#### **Event 12 の臨床経過：**

投与 145 日目（最終投与後 18 日目）、被験者はグレード 3 の発熱性好中球減少症により入院した。口腔内潰瘍スワブを用いた HSV 検査及び血液培養検査の結果は陰性であった。心電図は安定しており、QTc は 471 msec であった。心エコー像から、心機能の悪化を認めた。治療薬に、シプロフロキサシン及びピペラシリン／タゾバクタム配合剤を含めた。シタラビン及びヒドロキシカルバミドの投与は、好中球絶対数が低値であることから中止された。投与 147 日目（最終投与後 20 日目）に PICC が抜去され、投与 148 日目（最終投与後 21 日目）に中心静脈カテーテルが挿入された。同日にカルベジロールの投与が中止され、投与 149 日目（最終投与後 22 日目）にメトプロロールの投与が開始された。同日、グレード 3 の発熱性好中球減少症の転帰は回復と判断され、被験者は退院し帰宅した。

治験責任医師はグレード 3 の発熱性好中球減少症について、治験薬との因果関係は「関連なし」、その原因は原疾患である AML 及び緩和的シタラビン療法中の患者であることに起因する、免疫抑制状態であると判断した。治験依頼者はグレード 3 の発熱性好中球減少症について、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断し、その根拠は、本被験者に対する治験薬の最終投与が 20 年 月 日であったためとした。