

有害事象の程度は高度がボルテゾミブ群に1件みられた。両群ともにほとんどは軽度であった。高度例はCTCAEのGrade 4であった。

CTCAEの重症度分類で、Grade 4の有害事象はボルテゾミブ群に2例、Grade 3が同群に11例みられた。

転帰は9件（ボルテゾミブ群5件、プラセボ群4件）が未回復であったが、その他はすべて回復または軽快した。

ボルテゾミブ群の有害事象（97件）のうち、ほとんどの事象は治験薬との因果関係あり（75件）であった。

表 12.2-2 有害事象の要約

	ボルテゾミブ群	プラセボ群
例数	8例	6例
有害事象発現例数	8例 (100.0%)	6例 (100.0%)
死亡例数	97件	15件
その他の重篤な有害事象発現例数	0例	0例
治験薬の処置：治験薬投与中止	5例	0例
治験薬減量	2例	0例
程度：高度発現例数	6例	0例
中等度発現例数	1件	0件
軽度発現例数	15件	1件
CTCAE Grade 4発現例数	81件	14件
Grade 3発現例数	2例	0例
Grade 1-2発現例数	11例	0例
転帰 回復・軽快	84例	15例
未回復	2例	0例
治験薬との因果関係が否定できない有害事象発現例数	92件	11件
	5件	4件
	8例 (100.0%)	2例 (33.3%)
	75件	4件

Data source：統計解析報告書 表 7.1.1 有害事象 SOC・PT別、表 7.1.2 有害事象 Grade別、

表 7.1.3 重篤な有害事象一覧、表 7.1.4 治験薬と因果関係ある有害事象一覧、表 8.10 有害事象一覧

12.2.2. 有害事象の表示

有害事象をSOCおよびPT別に集計した結果を表12.2-3に示した。

SOC別に50%以上発現した事象は、ボルテゾミブ群では胃腸障害（75.0%）、一般・全身障害および投与部位の状態（100.0%）、感染症および寄生虫症（62.5%）、血液およびリンパ系障害（62.5%）、神経系障害（75.0%）、代謝および栄養障害（50.0%）、皮膚および皮下組織障害（62.5%）、臨床検査（87.5%）であった。プラセボ群では胃腸障害（50.0%）のみであった。

PT別に25%以上発現した事象は、ボルテゾミブ群では発熱（100.0%）、注射部位反応（62.5%）、悪心、頭痛、食欲減退、血小板数減少、白血球数減少（各50.0%）、下痢、嘔吐、倦怠感（各37.5%）および口内炎、胃腸炎、鼻咽頭炎、関節痛、好中球減少症、顔面腫脹、紅斑（各25.0%）であった。プラセボ群では悪心（33.3%）のみであった。

表 12.2-3 有害事象 (1/2)

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	ボルテゾミブ群			プラセボ群		
	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数
全体	8	100.0	97	6	100.0	15
胃腸障害	6	75.0	17	3	50.0	5
悪心	4	50.0	4	2	33.3	2
胃腸障害	1	12.5	1	0	0.0	0
下痢	3	37.5	3	0	0.0	0
口内炎	2	25.0	2	0	0.0	0
痔核	1	12.5	1	0	0.0	0
腹部不快感	1	12.5	2	0	0.0	0
便秘	1	12.5	1	1	16.7	1
嘔吐	3	37.5	3	1	16.7	2
一般・全身障害および投与部位の状態	8	100.0	21	1	16.7	1
倦怠感	3	37.5	3	0	0.0	0
注射部位反応	5	62.5	5	1	16.7	1
発熱	8	100.0	13	0	0.0	0
感染症および寄生虫症	5	62.5	8	2	33.3	2
サイトメガロウイルス感染	1	12.5	1	0	0.0	0
胃腸炎	2	25.0	2	0	0.0	0
口腔カンジダ症	1	12.5	1	0	0.0	0
上気道感染	0	0.0	0	1	16.7	1
尿路感染	0	0.0	0	1	16.7	1
肺炎	1	12.5	1	0	0.0	0
麦粒腫	1	12.5	1	0	0.0	0
鼻咽頭炎	2	25.0	2	0	0.0	0
肝胆道系障害	2	25.0	2	0	0.0	0
肝機能異常	1	12.5	1	0	0.0	0
肝障害	1	12.5	1	0	0.0	0
眼障害	1	12.5	1	1	16.7	1
眼精疲労	0	0.0	0	1	16.7	1
眼瞼浮腫	1	12.5	1	0	0.0	0
筋骨格系および結合組織障害	3	37.5	6	0	0.0	0
関節痛	2	25.0	2	0	0.0	0
筋痙縮	1	12.5	1	0	0.0	0
四肢痛	1	12.5	3	0	0.0	0
血液およびリンパ系障害	5	62.5	5	0	0.0	0
血栓性微小血管症	1	12.5	1	0	0.0	0
好中球減少症	2	25.0	2	0	0.0	0
汎血球減少症	1	12.5	1	0	0.0	0
貧血	1	12.5	1	0	0.0	0

表 12.2-3 有害事象 (2/2)

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	ボルテゾミブ群			プラセボ群		
	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3	37.5	4	2	33.3	2
咳嗽	1	12.5	1	1	16.7	1
胸膜線維症	0	0.0	0	1	16.7	1
口腔咽頭痛	1	12.5	1	0	0.0	0
上気道の炎症	1	12.5	1	0	0.0	0
鼻出血	1	12.5	1	0	0.0	0
神経系障害	6	75.0	7	1	16.7	0
感覚鈍麻	1	12.5	1	0	0.0	0
頭痛	4	50.0	4	0	0.0	0
浮動性めまい	1	12.5	1	0	0.0	0
末梢性ニューロパチー	1	12.5	1	1	16.7	1
腎および尿路障害	1	12.5	1	0	0.0	0
腎機能障害	1	12.5	1	0	0.0	0
生殖系および乳房障害	0	0.0	0	1	16.7	1
卵巣嚢胞	0	0.0	0	1	16.7	1
精神障害	1	12.5	1	0	0.0	0
不眠症	1	12.5	1	0	0.0	0
代謝および栄養障害	4	50.0	4	0	0.0	0
食欲減退	4	50.0	4	0	0.0	0
皮膚および皮下組織障害	5	62.5	6	1	16.7	1
顔面腫脹	2	25.0	2	0	0.0	0
紅斑	2	25.0	2	0	0.0	0
発疹	1	12.5	1	0	0.0	0
皮膚灼熱感	0	0.0	0	1	16.7	0
蕁麻疹	1	12.5	1	0	0.0	1
免疫系障害	0	0.0	0	1	16.7	1
低 γ グロブリン血症	0	0.0	0	1	16.7	1
臨床検査	7	87.5	14	0	0.0	0
ヘモグロビン減少	1	12.5	1	0	0.0	0
リンパ球数減少	1	12.5	1	0	0.0	0
血小板数減少	4	50.0	4	0	0.0	0
血中カリウム減少	1	12.5	1	0	0.0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	12.5	1	0	0.0	0
好中球数減少	1	12.5	1	0	0.0	0
白血球数減少	4	50.0	5	0	0.0	0

Data source : 統計解析報告書 表 7.1.1 有害事象 SOC・PT 別

12.2.3. 有害事象の分析

1) 因果関係別

治験薬との因果関係が否定できない有害事象一覧を表 12.2-4 に示した。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象はボルテゾミブ群では 8 例、75 件に、プラセボ群では 2 例、4 件に発現した。ボルテゾミブ群の有害事象 8 例、97 件のうち、75 件が治験薬との因果関係ありであった。

PT 別に 2 件以上発現した事象は、ボルテゾミブ群では発熱 13 件、注射部位反応 5 件、白血球数減少 5 件、悪心 4 件、血小板数減少 4 件、嘔吐 3 件、倦怠感 3 件、食欲減退 3 件、頭痛 3 件、四肢痛 3 件、好中球減少症 2 件、顔面腫脹 2 件、下痢 2 件、口内炎 2 件、紅斑 2 件であった。

プラセボ群では嘔吐 2 件、悪心 1 件、注射部位反応 1 件であった。

表 12.2-4 治験薬との因果関係が否定できない有害事象一覧 (1/4)

治療群	被験者識別コード	基本語 (PT)	有害事象発現日	投与開始日からの日数	程度	Standard Toxicity Grade (CTCAE version4.0)	重篤度	有害事象の頻度	治験薬に関する処置	転帰
ボルテゾミブ群	JBC01-001-03	発熱	2013/11/24	5	中等度	1	重篤	間欠的	投与量変更せず	回復
ボルテゾミブ群	JBC01-001-03	顔面腫脹	2013/11/24	5	軽度	1	非重篤	間欠的	投与量変更	回復
ボルテゾミブ群	JBC01-001-03	好中球減少症	2013/11/26	7	中等度	3	非重篤	間欠的	投与量変更せず	回復
ボルテゾミブ群	JBC01-001-03	白血球数減少	2013/11/29	10	軽度	2	非重篤	間欠的	投与量変更せず	回復
ボルテゾミブ群	JBC01-001-03	発熱	2013/12/20	31	軽度	2	非重篤	間欠的	投与量変更せず	回復
ボルテゾミブ群	JBC01-001-04	注射部位反応	2013/12/11	1	軽度	2	非重篤	間欠的	投与量変更せず	回復
ボルテゾミブ群	JBC01-001-04	胃腸障害	2013/12/13	3	軽度	3	非重篤	間欠的	投与量変更せず	回復
ボルテゾミブ群	JBC01-001-04	発熱	2013/12/14	4	軽度	2	非重篤	間欠的	投与量変更せず	回復
ボルテゾミブ群	JBC01-001-04	血小板数減少	2013/12/17	7	中等度	3	非重篤	間欠的	投与量変更	回復
ボルテゾミブ群	JBC01-001-04	下痢	2013/12/19	9	軽度	1	非重篤	間欠的	投与量変更せず	回復
ボルテゾミブ群	JBC01-001-04	口内炎	2013/12/22	12	軽度	1	非重篤	間欠的	投与量変更せず	回復
ボルテゾミブ群	JBC01-001-05	白血球数減少	2013/11/22	3	軽度	3	非重篤	間欠的	投与量変更	回復
ボルテゾミブ群	JBC01-001-05	発熱	2013/11/23	4	中等度	2	重篤	間欠的	投与量変更せず	回復
ボルテゾミブ群	JBC01-001-05	注射部位反応	2013/11/23	4	軽度	1	非重篤	間欠的	投与量変更せず	回復
ボルテゾミブ群	JBC01-001-05	関節痛	2013/11/23	4	軽度	2	非重篤	間欠的	投与量変更せず	回復
ボルテゾミブ群	JBC01-001-05	倦怠感	2013/11/23	4	軽度	1	非重篤	間欠的	投与量変更せず	回復
ボルテゾミブ群	JBC01-001-05	食欲減退	2013/11/23	4	軽度	2	非重篤	間欠的	投与量変更せず	回復
ボルテゾミブ群	JBC01-001-05	悪心	2013/11/23	4	軽度	2	非重篤	間欠的	投与量変更せず	回復
ボルテゾミブ群	JBC01-001-05	頭痛	2013/11/27	8	軽度	2	非重篤	間欠的	投与量変更せず	回復
ボルテゾミブ群	JBC01-001-05	嘔吐	2013/11/27	8	軽度	2	非重篤	間欠的	投与量変更せず	回復
ボルテゾミブ群	JBC01-001-05	好中球数減少	2013/11/29	10	軽度	3	非重篤	間欠的	投与量変更	回復

表 12.2-4 治験薬との因果関係が否定できない有害事象一覧 (2/4)

治療群	被験者識別コード	基本語 (PT)	有害事象発現日	投与開始日からの日数	程度	Standard Toxicity Grade (CTCAE version4.0)	重篤度	有害事象の頻度	治験薬に関する処置	転帰
ボルテゾミブ群	JBC01-001-05	顔面腫脹	2013/12/24	35	軽度	1	非重篤	間欠的	投与量変更	回復
ボルテゾミブ群	JBC01-001-05	胃腸炎	2014/3/17	118	軽度	2	非重篤	間欠的	投与量変更せず	軽快
ボルテゾミブ群	JBC01-001-11	注射部位反応	2014/3/3	0	軽度	1	非重篤	間欠的	投与量変更せず	回復
ボルテゾミブ群	JBC01-001-11	発熱	2014/3/7	4	軽度	2	非重篤	間欠的	投与量変更せず	回復
ボルテゾミブ群	JBC01-001-11	倦怠感	2014/3/7	4	軽度	1	非重篤	間欠的	投与量変更せず	回復
ボルテゾミブ群	JBC01-001-11	血小板数減少	2014/3/13	10	高度	4	重篤	継続的	投与中止	回復
ボルテゾミブ群	JBC01-001-11	嘔吐	2014/3/14	11	軽度	1	非重篤	間欠的	投与量変更せず	回復
ボルテゾミブ群	JBC01-001-11	悪心	2014/3/14	11	軽度	2	非重篤	間欠的	投与量変更せず	回復
ボルテゾミブ群	JBC01-001-11	腎機能障害	2014/3/14	11	中等度	2	非重篤	間欠的	投与量変更せず	回復
ボルテゾミブ群	JBC01-001-11	痔核	2014/3/18	15	軽度	2	非重篤	間欠的	投与量変更せず	回復
ボルテゾミブ群	JBC01-001-11	血栓性微小血管症	2014/3/18	15	中等度	4	重篤	継続的	投与中止	回復
ボルテゾミブ群	JBC01-001-14	発熱	2014/6/28	4	軽度	2	非重篤	間欠的	投与量変更せず	回復
ボルテゾミブ群	JBC01-001-14	食欲減退	2014/6/29	5	軽度	1	非重篤	間欠的	投与量変更せず	回復
ボルテゾミブ群	JBC01-001-14	発疹	2014/6/30	6	軽度	2	非重篤	間欠的	投与量変更	回復
ボルテゾミブ群	JBC01-001-14	血小板数減少	2014/6/30	6	中等度	3	非重篤	間欠的	投与量変更せず	回復
ボルテゾミブ群	JBC01-001-14	頭痛	2014/7/1	7	軽度	2	非重篤	間欠的	投与量変更せず	回復
ボルテゾミブ群	JBC01-001-14	悪心	2014/7/1	7	軽度	1	非重篤	間欠的	投与量変更せず	回復
ボルテゾミブ群	JBC01-001-14	血中カリウム減少	2014/7/14	20	軽度	2	非重篤	間欠的	投与量変更せず	回復
ボルテゾミブ群	JBC01-001-14	白血球数減少	2014/7/29	35	軽度	3	非重篤	間欠的	投与量変更せず	回復
ボルテゾミブ群	JBC01-001-14	発熱	2014/7/30	36	中等度	1	非重篤	間欠的	投与量変更	回復

表 12.2-4 治験薬との因果関係が否定できない有害事象一覧 (3/4)

治療群	被験者識別コード	基本語 (PT)	有害事象発現日	投与開始日からの日数	程度	Standard Toxicity Grade (CTCAE version4.0)	重篤度	有害事象の頻度	治験薬に関する処置	転帰
ボルテゾミブ群	JBC01-001-14	サイトメガロウイルス感染	2014/8/1	38	軽度	1	非重篤	間欠的	投与量変更せず	回復
ボルテゾミブ群	JBC01-001-14	口腔カンジダ症	2014/8/1	38	軽度	2	非重篤	間欠的	投与量変更せず	軽快
ボルテゾミブ群	JBC01-001-14	肝機能異常	2014/8/4	41	中等度	3	重篤	間欠的	該当せず	回復
ボルテゾミブ群	JBC01-002-02	発熱	2014/5/16	4	軽度	1	非重篤	継続的	投与量変更せず	回復
ボルテゾミブ群	JBC01-002-02	発熱	2014/5/19	7	中等度	3	重篤	継続的	投与中止	回復
ボルテゾミブ群	JBC01-002-02	肺炎	2014/5/19	7	中等度	1	非重篤	継続的	投与量変更せず	回復
ボルテゾミブ群	JBC01-002-02	肝障害	2014/5/19	7	軽度	1	非重篤	継続的	投与中止	未回復
ボルテゾミブ群	JBC01-002-02	注射部位反応	2014/5/19	7	軽度	1	非重篤	継続的	投与量変更せず	回復
ボルテゾミブ群	JBC01-002-02	悪心	2014/5/20	8	中等度	2	非重篤	継続的	投与中止	回復
ボルテゾミブ群	JBC01-002-02	嘔吐	2014/5/20	8	中等度	1	非重篤	継続的	投与量変更せず	回復
ボルテゾミブ群	JBC01-002-02	頭痛	2014/5/20	8	軽度	1	非重篤	継続的	投与量変更せず	回復
ボルテゾミブ群	JBC01-002-02	下痢	2014/5/21	9	中等度	1	非重篤	継続的	投与量変更せず	回復
ボルテゾミブ群	JBC01-002-02	汎血球減少症	2014/5/21	9	軽度	3	非重篤	継続的	投与量変更せず	回復
ボルテゾミブ群	JBC01-002-02	末梢性ニューロパチー	2014/5/23	11	軽度	1	非重篤	継続的	投与量変更せず	未回復
ボルテゾミブ群	JBC01-002-02	眼瞼浮腫	2014/5/24	12	軽度	1	非重篤	継続的	投与量変更せず	未回復
ボルテゾミブ群	JBC01-002-02	紅斑	2014/5/25	13	軽度	1	非重篤	継続的	投与量変更せず	回復
ボルテゾミブ群	JBC01-002-02	口内炎	2014/5/26	14	軽度	1	非重篤	継続的	投与量変更せず	未回復
ボルテゾミブ群	JBC01-002-02	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2014/6/9	28	軽度	2	非重篤	継続的	該当せず	未回復

表 12.2-4 治験薬との因果関係が否定できない有害事象一覧 (4/4)

治療群	被験者識別コード	基本語 (PT)	有害事象発現日	投与開始日からの日数	程度	Standard Toxicity Grade (CTCAE version4.0)	重篤度	有害事象の頻度	治験薬に関する処置	転帰
ボルテゾミブ群	JBC01-003-02	注射部位反応	2014/5/20	1	軽度	2	非重篤	継続的	投与量変更せず	回復
ボルテゾミブ群	JBC01-003-02	発熱	2014/5/27	8	軽度	2	非重篤	間欠的	投与量変更せず	回復
ボルテゾミブ群	JBC01-003-02	発熱	2014/6/27	39	軽度	2	非重篤	継続的	投与量変更せず	回復
ボルテゾミブ群	JBC01-003-02	食欲減退	2014/6/27	39	軽度	1	非重篤	継続的	投与量変更せず	回復
ボルテゾミブ群	JBC01-003-03	紅斑	2014/5/27	1	軽度	1	非重篤	間欠的	投与量変更せず	回復
ボルテゾミブ群	JBC01-003-03	白血球数減少	2014/5/29	3	軽度	2	非重篤	間欠的	投与量変更	回復
ボルテゾミブ群	JBC01-003-03	好中球減少症	2014/5/29	3	軽度	1	非重篤	間欠的	投与量変更せず	回復
ボルテゾミブ群	JBC01-003-03	発熱	2014/5/31	5	中等度	1	非重篤	間欠的	投与量変更	回復
ボルテゾミブ群	JBC01-003-03	四肢痛	2014/5/31	5	軽度	1	非重篤	間欠的	投与量変更せず	回復
ボルテゾミブ群	JBC01-003-03	血小板数減少	2014/6/2	7	軽度	1	非重篤	間欠的	投与量変更	回復
ボルテゾミブ群	JBC01-003-03	ヘモグロビン減少	2014/6/10	15	軽度	2	非重篤	間欠的	投与量変更せず	回復
ボルテゾミブ群	JBC01-003-03	四肢痛	2014/6/24	29	軽度	1	非重篤	間欠的	投与量変更せず	回復
ボルテゾミブ群	JBC01-003-03	倦怠感	2014/6/24	29	軽度	1	非重篤	間欠的	投与量変更せず	回復
ボルテゾミブ群	JBC01-003-03	発熱	2014/6/26	31	軽度	2	非重篤	間欠的	投与量変更せず	回復
ボルテゾミブ群	JBC01-003-03	白血球数減少	2014/6/30	35	軽度	2	非重篤	間欠的	投与量変更	回復
ボルテゾミブ群	JBC01-003-03	四肢痛	2014/7/23	58	軽度	1	非重篤	間欠的	投与量変更せず	回復
プラセボ群	JBC01-001-06	注射部位反応	2013/12/13	3	軽度	1	非重篤	間欠的	投与量変更せず	回復
プラセボ群	JBC01-001-07	嘔吐	2013/12/10	0	軽度	2	非重篤	間欠的	投与量変更せず	回復
プラセボ群	JBC01-001-07	悪心	2013/12/10	0	軽度	2	非重篤	間欠的	投与量変更せず	回復
プラセボ群	JBC01-001-07	嘔吐	2013/12/22	12	軽度	2	非重篤	間欠的	投与量変更せず	回復

Data source : 統計解析報告書 表 7.1.4 治験薬と因果関係ある有害事象一覧

2) 程度別

個々の有害事象の程度は付録 16.2.7.に添付した患者ごとの有害事象一覧表に記載した。

高度の事象は血小板数減少の 1 例（被験者識別コード JBC01-001-11、ボルテゾミブ群）のみであった。

3) Grade 別

有害事象の重症度を NCI-CTCAE (Version 4.0)により判定した。結果は表 12.2-5 に示した。

Grade 4 の事象 (PT) はボルテゾミブ群に血栓性微小血管症および血小板数減少 (各 1 例) がみられた。血栓性微小血管症および血小板数減少は同一被験者 (被験者識別コード JBC01-001-11、ボルテゾミブ群) で、いずれも重篤な有害事象であった。

Grade 3 はボルテゾミブ群に血小板数減少、白血球数減少 (各 2 例) および胃腸障害、発熱、肝機能異常、好中球減少症、汎血球減少症、リンパ球数減少、好中球数減少 (各 1 例) がみられた。

プラセボ群には Grade 3 以上の事象はみられなかった。

表 12.2-5 重症度 (CTCAE Grade) 別有害事象 (1/2)

器官別大分類 (SOC)	基本語 (PT)	Standard Toxicity Grade (CTCAE version4.0)	ボルテゾミブ群		プラセボ群	
			発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
胃腸障害	悪心	1	1	12.5	1	16.7
		2	3	37.5	1	16.7
	胃腸障害	3	1	12.5	0	0.0
	下痢	1	3	37.5	0	0.0
	口内炎	1	2	25.0	0	0.0
	痔核	2	1	12.5	0	0.0
	腹部不快感	1	1	12.5	0	0.0
		2	1	12.5	0	0.0
	便秘	1	1	12.5	1	16.7
	嘔吐	1	2	25.0	0	0.0
2		1	12.5	1	16.7	
一般・全身障害および投与部位の状態	倦怠感	1	3	37.5	0	0.0
	注射部位反応	1	3	37.5	1	16.7
		2	2	25.0	0	0.0
	発熱	1	4	50.0	0	0.0
		2	7	87.5	0	0.0
	3	1	12.5	0	0.0	
感染症および寄生虫症	サイトメガロ ウイルス感染	1	1	12.5	0	0.0
	胃腸炎	2	2	25.0	0	0.0
	口腔カンジダ症	2	1	12.5	0	0.0
	上気道感染	2	0	0.0	1	16.7
	尿路感染	1	0	0.0	1	16.7
	肺炎	1	1	12.5	0	0.0
	麦粒腫	2	1	12.5	0	0.0
鼻咽頭炎	2	2	25.0	0	0.0	
肝胆道系障害	肝機能異常	3	1	12.5	0	0.0
	肝障害	1	1	12.5	0	0.0
眼障害	眼精疲労	1	0	0.0	1	16.7
	眼瞼浮腫	1	1	12.5	0	0.0
筋骨格系および結合組織障害	関節痛	2	2	25.0	0	0.0
	筋痙縮	1	1	12.5	0	0.0
	四肢痛	1	1	12.5	0	0.0
血液およびリンパ系障害	血栓性微小血管症	4	1	12.5	0	0.0
	好中球減少症	1	1	12.5	0	0.0
		3	1	12.5	0	0.0
	汎血球減少症	3	1	12.5	0	0.0
貧血	2	1	12.5	0	0.0	

表 12.2-5 重症度 (CTCAE Grade) 別有害事象 (2/2)

器官別大分類 (SOC)	基本語 (PT)	Standard Toxicity Grade (CTCAE version4.0)	ボルテゾミブ群		プラセボ群	
			発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	咳嗽	1	1	12.5	1	16.7
	胸膜線維症	1	0	0.0	1	16.7
	口腔咽頭痛	1	1	12.5	0	0.0
	上気道の炎症	1	1	12.5	0	0.0
	鼻出血	1	1	12.5	0	0.0
神経系障害	感覚鈍麻	1	1	12.5	0	0.0
	頭痛	1	2	25.0	0	0.0
		2	2	25.0	0	0.0
	浮動性めまい	1	1	12.5	0	0.0
末梢性ニューロパチー	1	1	12.5	1	16.7	
腎および尿路障害	腎機能障害	2	1	12.5	0	0.0
生殖系および乳房障害	卵巣嚢胞	1	0	0.0	1	16.7
精神障害	不眠症	1	1	12.5	0	0.0
代謝および栄養障害	食欲減退	1	3	37.5	0	0.0
		2	1	12.5	0	0.0
皮膚および皮下組織障害	顔面腫脹	1	2	25.0	0	0.0
	紅斑	1	2	25.0	0	0.0
	発疹	2	1	12.5	0	0.0
	皮膚灼熱感	1	0	0.0	1	16.7
	蕁麻疹	1	1	12.5	0	0.0
免疫系障害	低γグロブリン血症	2	0	0.0	1	16.7
臨床検査	ヘモグロビン減少	2	1	12.5	0	0.0
	リンパ球数減少	3	1	12.5	0	0.0
	血小板数減少	1	1	12.5	0	0.0
		3	2	25.0	0	0.0
		4	1	12.5	0	0.0
	血中カリウム減少	2	1	12.5	0	0.0
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2	1	12.5	0	0.0
	好中球数減少	3	1	12.5	0	0.0
	白血球数減少	2	2	25.0	0	0.0
		3	2	25.0	0	0.0

Data source : 統計解析報告書 表 7.1.2 有害事象 Grade 別

4) サイクル別

サイクル別の有害事象を付録「16.2.7 患者ごとの有害事象一覧表」に示した。

1 サイクル目に発現した有害事象は、ボルテゾミブ群（8例）68件、プラセボ群（4例）8件、2 サイクル目はボルテゾミブ群（6例）19件、プラセボ群（2例）2件であった。

また、後観察期にボルテゾミブ群で（3例）10件、プラセボ群で（3例）5件みられた。

有害事象のほとんどは1 サイクル目に発現し、群別ではボルテゾミブ群に多かった。

5) 転帰

個々の有害事象の転帰は付録「16.2.7. 患者ごとの有害事象一覧表」に示した。

転帰が未回復であったボルテゾミブ群の1例は肝障害、末梢性ニューロパチー、紅斑、口内炎、血中クレアチンホスホキナーゼ増加（各1件）、プラセボ群の2例は胸膜線維症、卵巣嚢胞、咳嗽、低 γ グロブリン血症（各1件）であった。その他は回復または軽快であった。

ボルテゾミブ群の肝障害発現例は治験薬投与中止例であった。

12.2.4. 患者ごとの有害事象の一覧表

患者ごとの有害事象一覧表を付録「16.2.7. 患者ごとの有害事象一覧表」に添付した。

12.3. 死亡、その他の重篤な有害事象および他の重要な有害事象

12.3.1. 死亡、その他の重篤な有害事象および他の重要な有害事象の一覧表

本治験で発現した重篤な有害事象を表 12.3-1 に示した。

死亡例はなく、その他の重篤な有害事象が5例にみられた。

表 12.3-1 重篤な有害事象

治療群	被験者識別コード	基本語 (PT)	投与開始日からの日数	程度	Standard Toxicity Grade (CTCAE version4.0)	有害事象の頻度	治験薬との因果関係	治験薬に関する処置	転帰
ボルテゾミブ群	JBC01-001-03	発熱	5	中等度	1	間欠的	関連あり	投与量変更せず	回復
ボルテゾミブ群	JBC01-001-05	発熱	4	中等度	2	間欠的	関連あり	投与量変更せず	回復
ボルテゾミブ群	JBC01-001-11	血小板数減少	10	高度	4	継続的	関連あり	投与中止	回復
ボルテゾミブ群	JBC01-001-11	血栓性微小血管症	15	中等度	4	継続的	関連あり	投与中止	回復
ボルテゾミブ群	JBC01-001-14	肝機能異常	41	中等度	3	間欠的	関連あり	該当せず	回復
ボルテゾミブ群	JBC01-002-02	発熱	7	中等度	3	継続的	関連あり	投与中止	回復

Data source : 統計解析報告書 表 7.1.3 重篤な有害事象一覧

12.3.1.1. 死亡

本治験では死亡例はなかった。

12.3.1.2. その他の重篤な有害事象

その他の重篤な有害事象はボルテゾミブ群の5例に、発熱3件、血小板数減少、血栓性微小血管症、肝機能異常 各1件、計6件みられた。血小板数減少と血栓性微小血管症が同一被験者（JBC01-001-11、ボルテゾミブ群）であった。

発熱例の1例および血小板数減少と血栓性微小血管症が発現した1例、計2例が治験薬の投与を中止した。血小板数減少と血栓性微小血管症はいずれもCTCAE Gradeで4、血小板数減少は程度が高度であった。

重篤な有害事象の転帰はすべて回復であった。治験薬との因果関係はすべて関連ありであった。

なお、その他の重篤な有害事象の叙述を「14.3.3. 死亡、その他の重篤な有害事象および他の重要な有害事象の叙述」に記載した。

12.3.1.3. 他の重要な有害事象

有害事象による中止例は2例であった。1例は血小板数減少および血栓性微小血管症の発現例（JBC01-001-11、ボルテゾミブ群）、他の1例は発熱発現例（JBC01-002-02、ボルテゾミブ群）であった。

これらの症例はいずれも重篤な有害事象発現例であり、詳細は「14.3.3. 死亡、その他の重篤な有害事象および他の重要な有害事象の叙述」に記載した。

12.3.2. 死亡、その他の重篤な有害事象および他のいくつかの重要な有害事象の叙述

その他の重篤な有害事象の叙述は14.3.3.項に記載した。

12.3.3. 死亡、その他の重篤な有害事象および他の重要な有害事象の分析および考察

本治験では死亡例はみられなかった。その他の重篤な有害事象がボルテゾミブ群に5例6件みられ、うち2例が治験を中止した。プラセボ群にはその他の重篤な有害事象の発現はなく、有害事象による中止例もなかった。

12.3.1.2項に記載したボルテゾミブ群に発現した重篤な有害事象のうち、発熱、肝機能障害、血小板数減少はベルケイド®注射用3mgの添付文書（重要な基本的注意、重大な副作用の項）に記載されている事象であった。ボルテゾミブには血小板数減少、血小板減少症、貧血、発熱等の有害事象が知られており、血栓性微小血管症は未知の事象ではあるが、これらの事象から血栓性微小血管症の発現は推察される。

したがって、本治験においてボルテゾミブ投与による新たな重篤な有害事象の発現はなかったと考える。

なお、ヤンセンファーマ株式会社が2015年3月10日に医師・薬剤師宛に送付した「ベルケイド®注射用3mg副作用発現状況一覧」に血栓性微小血管症が記載されている。

12.4. 臨床検査値の評価

12.4.1. 患者ごとの個々の臨床検査異常値の一覧表

被験者ごとの個々の臨床検査値一覧（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査）を付録「16.2.8. 患者ごとの臨床検査値一覧」に添付した。検査値とともに基準値内を「正常」、基準値上限超を「高」、基準値下限未満を「低」で示した。

本一覧には、心機能検査、感染症検査およびファーマコゲノミックスの結果も併記した。

12.4.2. 各臨床検査項目の評価

12.4.2.1. 治験期間を通しての臨床検査値

1) 血液学的検査

ボルテゾミブ群およびプラセボ群の投与1日目および24週の血液学的検査項目の要約統計量（平均値、SD、最小値、最大値）および24週の投与1日目に対する変化量を表14.3-1に、検査値の平均値の推移図を図12.4-1～図12.4-10に示した。

ボルテゾミブ群では赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値が投与1日目から12週（投与85日目）にかけて、減少したが、その後は減少することはなかった。白血球数、好中球数が投与1日目から8週（投与57日目）にかけて、減少したが、その後は回復ないし増加した。血小板数は12週（投与85日目）から24週（投与169日目）にかけて、増加する傾向にあった。リンパ球分画は8週（投与57日目）から12週（投与85日目）にかけて、単球分画は8週（投与57日目）に一過性に増加したが、その後は回復した。プラセボ群では赤血球数、ヘマトクリット値が24週（投与169日目）まで増加する傾向にあった。

個々の被験者の検査値には治験期間中一定の変動がみられた検査項目はなかった。

2) 血液生化学検査

ボルテゾミブ群およびプラセボ群の投与1日目および24週の血液生化学検査項目の要約統計量（平均値、SD、最小値、最大値）および24週のDay 1に対する変化量を表14.3-2に、検査値の平均値の推移図を図12.4-11～図12.4-37に示した。

ボルテゾミブ群では、血中 β 2-マイクログロブリン、LDH、中性脂肪、Mgが8週（投与57日目）から24週（投与169日目）にかけて減少、血糖値が8週（投与57日目）から20週（投与141日目）にかけて増加した。プラセボ群ではアルブミン、グリコアルブミンが12週（投与85日目）から24週（投与169日目）にかけて減少、BUNが8週（投与57日目）から24週（投与169日目）にかけて増加傾向、Caが4週（投与29日目）から16週（投与113日目）

にかけて増加、KL6 および中性脂肪が 4 週（投与 29 日目）から 24 週（投与 169 日目）にかけて増加した。

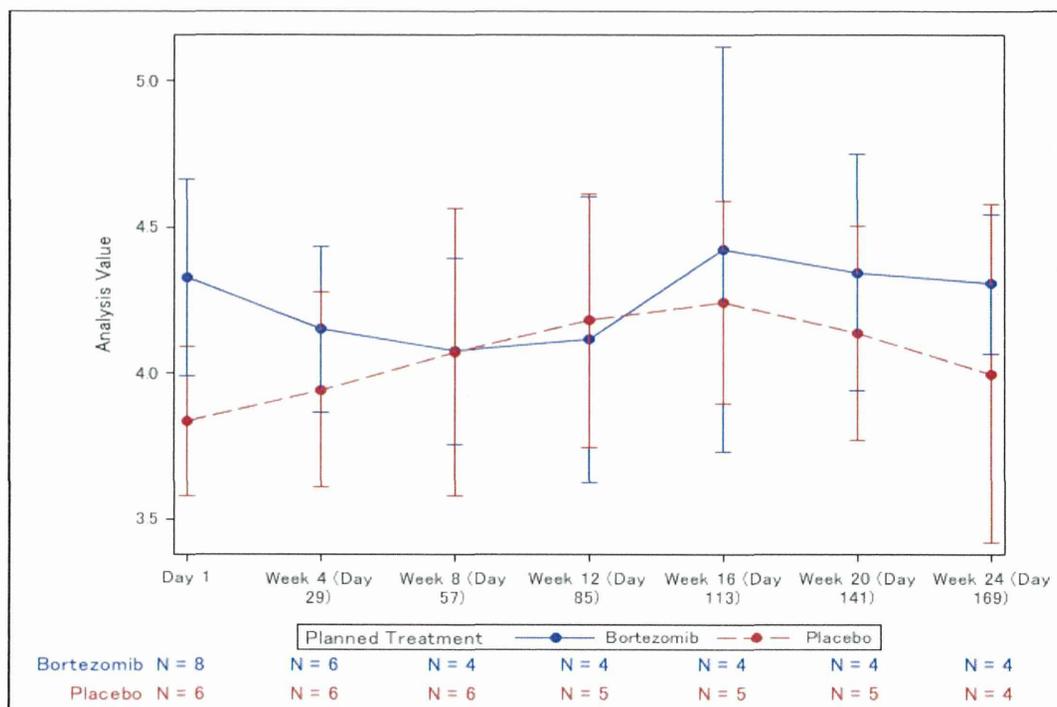
個々の被験者で、治験期間中一定の変動がみられた検査項目はなかった。

3) 尿検査

ボルテゾミブ群およびプラセボ群の投与 1 日目および 24 週の尿検査項目の要約統計量（平均値、SD、最小値、最大値）および 24 週の投与 1 日目に対する変化量を表 14.3-3 に、検査値の平均値の推移図を図 12.4-38～図 12.4-42 に示した。

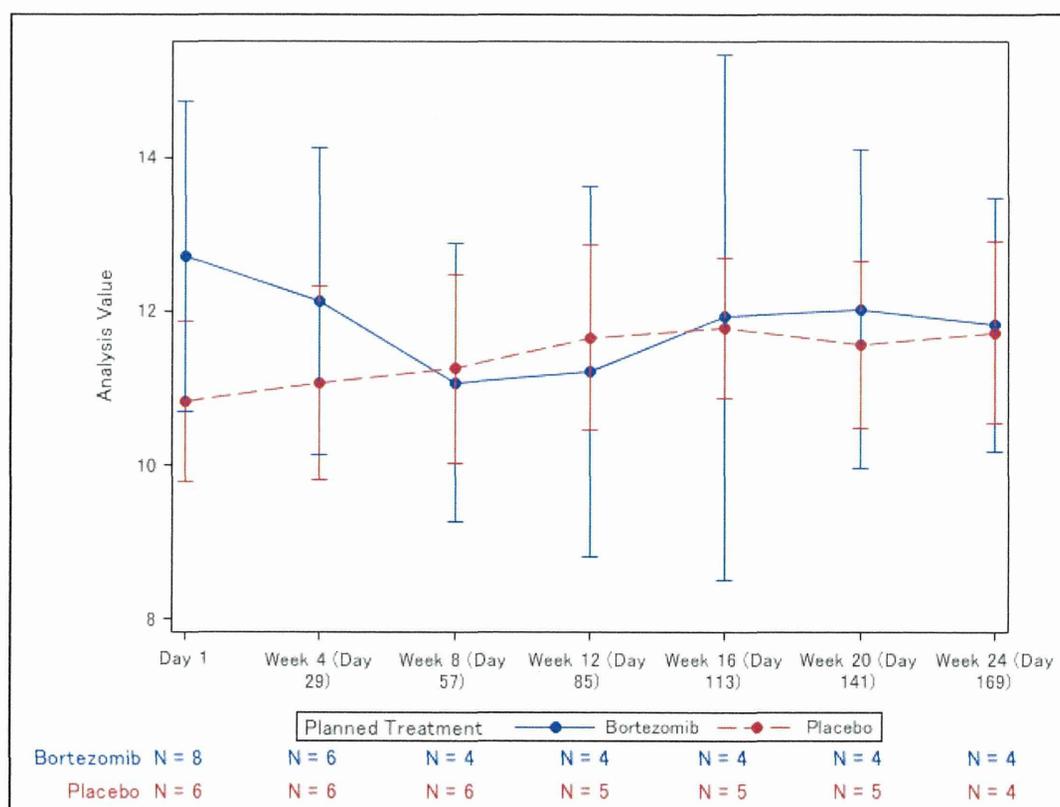
尿中 β 2-ミクログロブリンで治験期間中高値の被験者（プラセボ群：JBC01-001-02、003-01、ボルテゾミブ群：JBC01-001-05、001-07、001-12、001-14、）が散見されたが、変動時期に一定の傾向はみられなかった。

他の検査項目には明らかな変動はみられなかった。



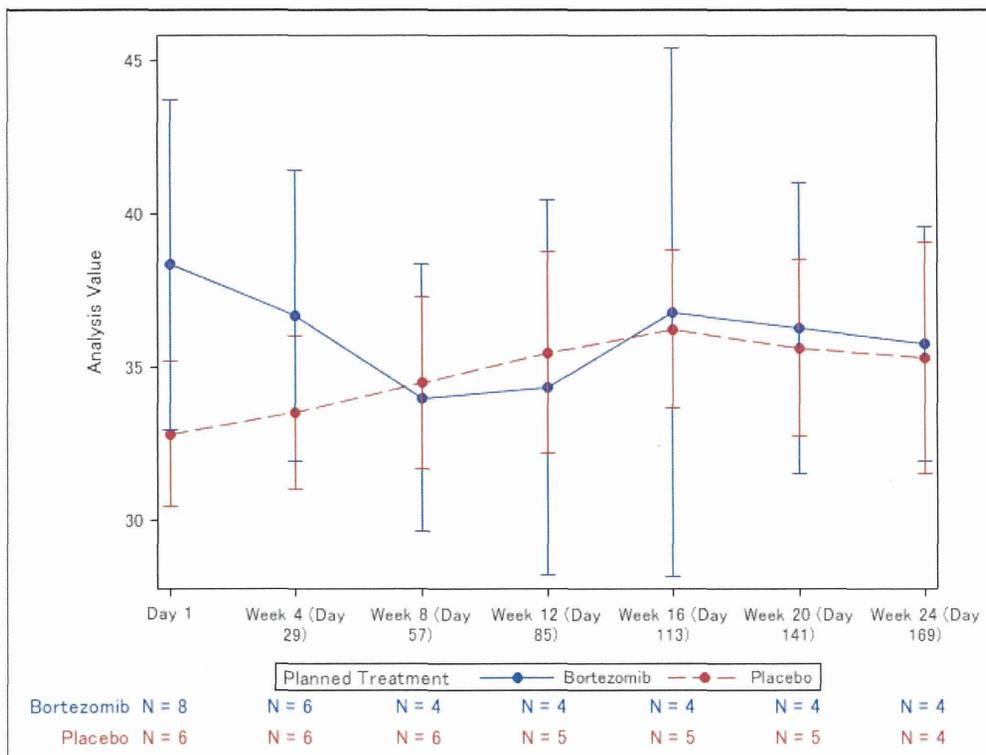
Data source : 統計解析報告書 図 7.2.1.1 RBC($10^6/\mu\text{L}$)の推移

図 12.4-1 赤血球数 ($10^6/\mu\text{L}$) の推移



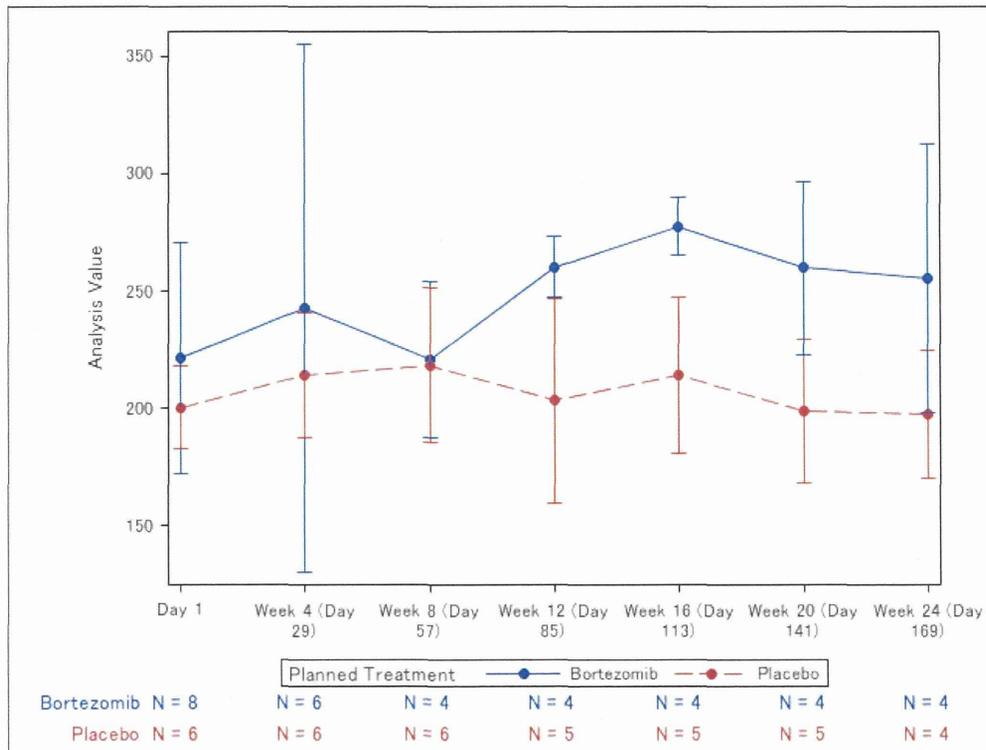
Data source : 統計解析報告書 図 7.2.1.2 Hb(g/dL)の推移

図 12.4-2 ヘモグロビン量 (g/dL) の推移



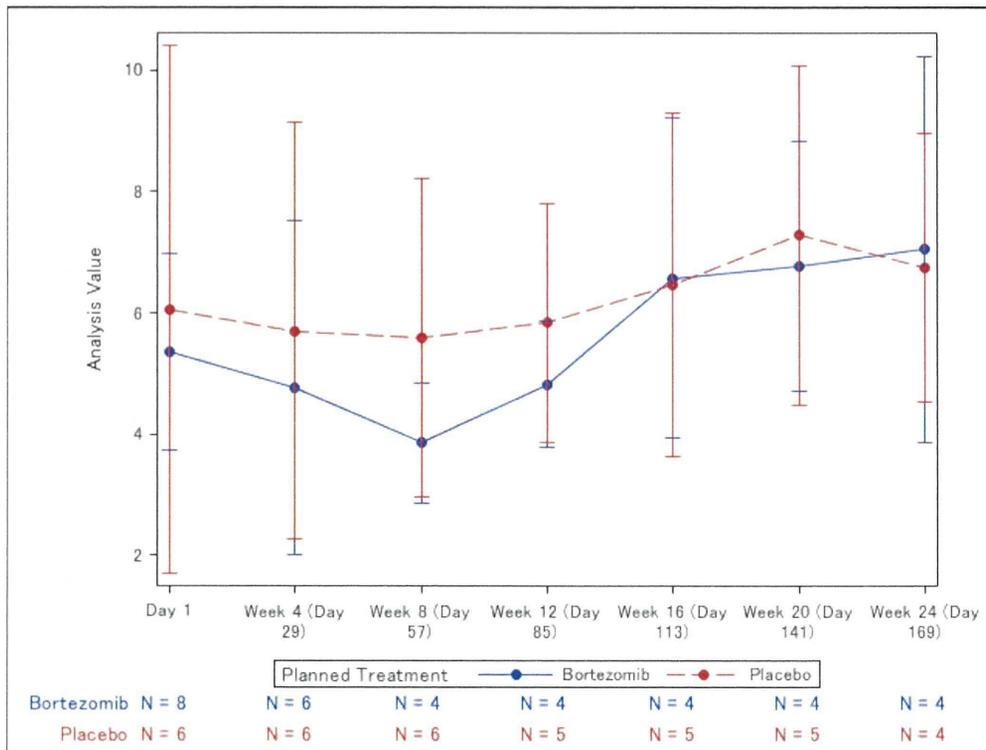
Data source : 統計解析報告書 図 7.2.1.3 HT(%)の推移

図 12.4-3 ヘマトクリット値 (%) の推移



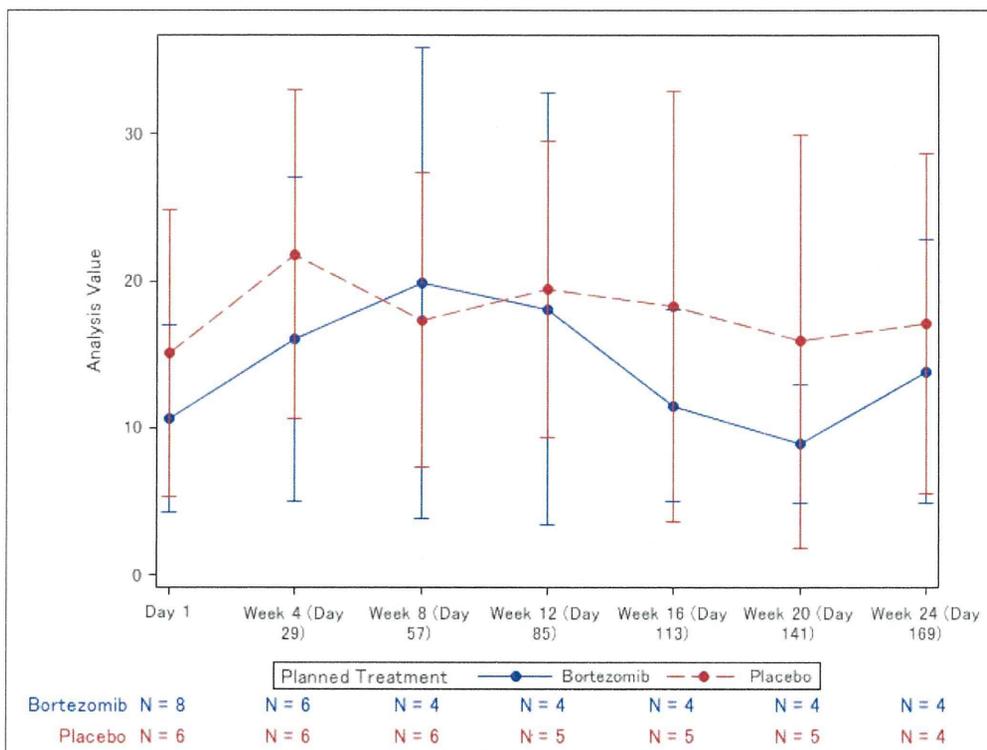
Data source : 統計解析報告書 図 7.2.1.4 PLT(10³/μL)の推移

図 12.4-4 血小板数 (10³/μL) の推移



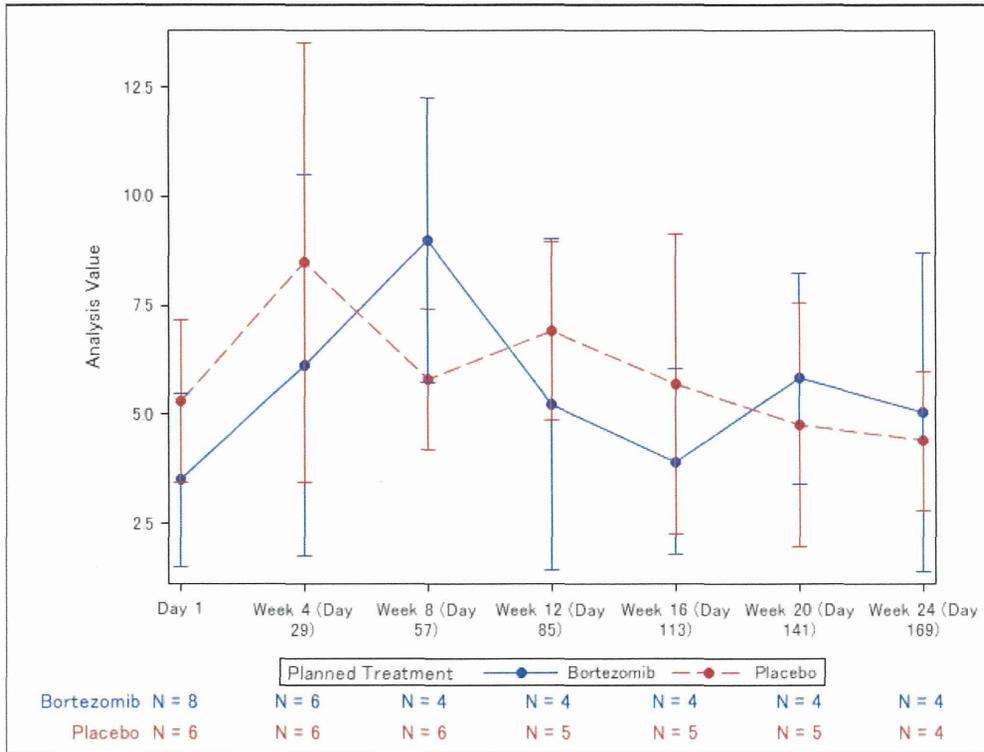
Data source : 統計解析報告書 図 7.2.1.5 WBC($10^3/\mu\text{L}$)

図 12.4-5 白血球数 ($10^3/\mu\text{L}$) の推移



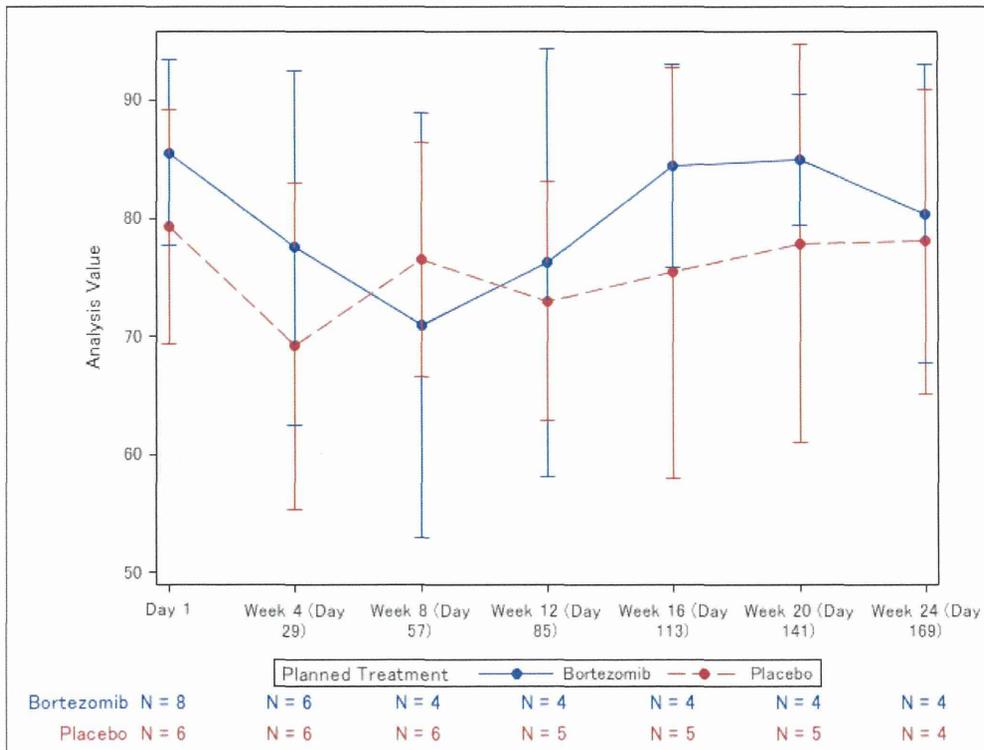
Data source : 統計解析報告書 図 7.2.1.6 リンパ球(%)の推移

図 12.4-6 リンパ球 (%) の推移



Data source : 統計解析報告書 図 7.2.1.7 単球(%)の推移

図 12.4-7 単球 (%) の推移



Data source : 統計解析報告書 図 7.2.1.8 好中球(%)の推移

図 12.4-8 好中球 (%) の推移