2.5 臨床に関する概括評価

目　次

目　次 2
表 一 覧 4
図 一 覧 5
略号一覧 6
用語の定義一覧 7
臨床試験一覧表 8
1 製品開発の根拠 11
1.1 目標適応症及び開発の根拠 11
1.1.1 肝移植の臨床的／病態生理学的特性 11
1.1.2 肝移植後の既存治療と未解決の問題 12
1.1.3 申請医薬品の薬理学的特性 13
1.2 臨床開発計画 13
1.2.1 臨床開発計画の概略 13
1.2.2 治験デザイン，実施，及び解析方法の妥当性 17
1.2.3 医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）の遵守 22
2 生物薬剤学に関する概括評価 22
3 臨床薬理に関する概括評価 22
3.1 薬物動態 23
3.1.1 吸収，分布，代謝，排泄 23
3.1.2 薬物相互作用 23
3.1.3 特別な患者集団での薬物動態 24
3.2 薬力学 24
3.2.1 薬力学データ 24
3.2.2 曝露量-反応関係 25
3.3 臨床薬理の結論 26
4 有効性の概括評価 27
4.1 有効性評価対象となった臨床試験の概略 27
4.1.1 試験対象及び試験方法の概略 27
4.2 有効性の評価方法 29
4.2.1 評価項目 29
4.2.2 統計解析 30
4.3 用法・用量設定の根拠 32
4.4 肝移植患者に対する有効性 33
4.4.1 被験者の内訳 33
4.4.2 人口統計学的特性及びその他の特性 34

4.4.3 対象集団の特性 35
4.4.4 有効性の結果 36
4.5 特別な患者集団での有効性 43
4.5.1 部分集団での検討 43
4.5.2 日本人被験者集団での有効性 44
4.6 長期投与時の有効性及び耐薬性 44
4.7 有効性と用法・用量の関係 45
4.7.1 有効性と血液中トラフ濃度の関係 45
4.7.2 推奨用法用量 45
4.8 有効性の結論 47
5 安全性の概括評価 49
5.1 安全性評価の計画 49
5.1.1 安全性評価対象となった臨床試験の概略 49
5.1.2 安全性の評価方法 50
5.2 曝露状況 53
5.2.1 被験者の内訳 53
5.2.2 曝露の程度 53
5.3 人口統計学的特性及びその他の特性 54
5.4 腎機能 54
5.4.1 移植後 12 ヵ月 54
5.4.2 移植後 24 ヵ月以降 60
5.5 有害事象 64
5.5.1 比較的よくみられる有害事象 64
5.5.2 死亡，その他の重篤あるいは重要な有害事象 69
5.5.3 器官別又は症候群別有害事象の解析 73
5.6 臨床検査及びその他の検査 90
5.6.1 血液学的検査 90
5.6.2 血液生化学的検査 91
5.6.3 尿検査 92
5.7 バイタルサイン，体重，心電図，及び身体的検査 93
5.8 特別な患者集団での安全性 93
5.8.1 部分集団での検討 93
5.8.2 日本人患者 94
5.8.3 特別な患者集団での検討 96
5.9 中止した試験及び実施中の試験 96
5.10 市販後の使用経験及び公表データに基づく安全性 97
5.10.1 市販後の使用経験 97

5.10.2 公表データ 97
5.11 安全性に関するその他の事項 97
5.11.1 過量投与 97
5.11.2 乱用を誘発する可能性 98
5.11.3 離脱症状及び反跳現象 98
5.11.4 妊娠，出産，及び授乳 98
5.12 安全性の結論 99
6 ベネフィットとリスクに関する結論 100
6.1 ベネフィットの要約 101
6.2 リスクの要約 106
6.3 推奨する使用法 110
6.3.1 適応症 110
6.3.2 併用薬 110
6.3.3 用法・用量 111
6.4 総合的なベネフィットとリスク 112
7 参考文献 113

表 一 覧

Table 1-1 臨床データパッケージ 16
Table 4-1 効果不十分の発現率：移植後 12 ヵ月（H2307 試験，FAS） 37
Table 4-2 効果不十分の発現率：移植後 12 ヵ月（H2304 試験，ITT 集団） 37
Table 4-3 効果不十分の発現率：移植後 24 ヵ月（H2304 試験，ITT 集団） 39
Table 5-1 eGFR（MDRD4 式）の変化量の治療群間比較：移植後 12 ヵ月（H2307 試験，FAS） 55
Table 5-2 eGFR（MDRD4 式）の変化量の治療群間比較：移植後 12 ヵ月（H2304 試験，ITT 集団） 56
Table 5-3 eGFR（MDRD4 式）区分別のシフトテーブル：移植後 12 ヵ月（H2307 試験，FAS） 59
Table 5-4 eGFR（MDRD4 式）区分別のシフトテーブル：移植後 12 ヵ月（H2304 試験，ITT 集団） 59
Table 5-5 eGFR（MDRD4 式）の変化量の治療群間比較：移植後 24 ヵ月（H2304 試験，ITT 集団） 61
Table 5-6 eGFR（MDRD4 式）区分別のシフトテーブル：移植後 24 ヵ月（H2304 試験，ITT 集団） 63
Table 5-7 比較的よくみられた有害事象（いずれかの治療群で PT 別の発現率 10%以上）：移植後 12 ヵ月（H2307 試験，安全性解析対象集団） 65
Table 5-8 比較的よくみられた有害事象（いずれかの治療群で PT 別の発現率 10%以上）：移植後 12 ヵ月（H2304 試験，安全性解析対象集団） 66

Table 5-9 比較的よくみられた有害事象（いずれかの治療群で PT 別の発現率 10%以上）：移植後 24 ヵ月（H2304 試験，安全性解析対象集団） 67
Table 5-10 死亡，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象の要約（H2307 試験，H2304 試験，安全性解析対象集団） 69
Table 5-11 器官別又は症候群別有害事象の要約（H2307 試験，H2304 試験，安全性解析対象集団） 73
Table 5-12 「腎機能障害」の発現率：移植後 12 ヵ月（H2307 試験，安全性解析対象集団） 75
Table 6-1 重要なベネフィットの要約［H2307 試験：移植後 12 ヵ月（FAS），H2304 試験 ：移植後 12 ヵ月，24 ヵ月（ITT 集団）］ 103
Table 6-2 重要なリスクの発現頻度（%）［H2307 試験（安全性解析対象集団; 12 ヵ月），H2304 試験（安全性解析対象集団; 12 ヵ月，24 ヵ月）］ 106

図 一 覧

Figure 1-1 H2307 試験の試験デザイン 18
Figure 4-1 効果不十分の発現率の Kaplan-Meier 曲線：移植後 12 ヵ月（H2307 試験，FAS） 38
Figure 4-2 効果不十分の発現率の Kaplan-Meier 曲線：移植後 24 ヵ月（H2304 試験，ITT 集団） 40
Figure 4-3 tBPAR の発現率の Kaplan-Meier 曲線：移植後 12 ヵ月（H2307 試験，FAS） 41
Figure 4-4 tBPAR の発現率の Kaplan-Meier 曲線：移植後 24 ヵ月（H2304 試験，ITT 集団） 42
Figure 5-1 移植後 12 ヵ月までの eGFR（MDRD4 式）（平均値）の推移（H2307 試験，FAS） 57
Figure 5-2 移植後 12 ヵ月までの eGFR（MDRD4 式）（平均値）の推移（H2304 試験，ITT 集団） 58
Figure 5-3 移植後 24 ヵ月までの eGFR（MDRD4 式）（平均値）の推移（H2304 試験，ITT 集団） 62
Figure 5-4 移植後 36 ヵ月までの eGFR（MDRD4 式）（平均値）の推移（H2304E1 試験，継続投与解析対象集団） 64
Figure 6-1 急性拒絶反応，移植片廃絶，死亡の抑制の要約（リスク差と 90%信頼区間）：移植後 12 ヵ月（H2307 試験，FAS） 102
Figure 6-2 急性拒絶反応，移植片廃絶，死亡の抑制の要約（リスク差と 97.5%信頼区間）：移植後 12 ヵ月（H2304 試験，ITT 集団） 102

略号一覧

略号	略していない表現 (英)	略していない表現 (日)
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANCOVA	analysis of covariance	共分散分析
AR	acute rejection	急性拒絶反応
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the drug blood concentration-time curve	血液中薬物濃度-時間曲線下面積
AUCtau,ss	area under the drug blood concentration-time curve over the dosing interval at steady state	定常状態における投与間隔中の血液中薬物濃度-時間曲線下面積
AZA	azathioprine	アザチオプリン
BPAR	biopsy proven acute rejection	生検で確認された急性拒絶反応
CCDS	company core data sheet	企業中核データシート
CI	confidence interval	信頼区間
CKD EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration	—
Cmax,ss	maximal drug blood concentration at steady state	定常状態における最高血液中薬物濃度
CNI	calcineurin inhibitor	カルシニューリン阻害剤
CS	corticosteroid	ステロイド
CsA	ciclosporin	シクロスポリン
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
EVR	everolimus	エベロリムス
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GCP	good clinical practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
GGT	gamma glutamyl transferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
HbA1c	hemoglobin A1c	ヘモグロビン A1c
HCC	hepatocellular carcinoma	肝細胞癌
HCV	hepatitis C virus	C 型肝炎ウイルス
HDL	high density lipoprotein	高比重リポ蛋白
HDL-C	high density lipoprotein-cholesterol	高比重リポ蛋白コレステロール
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
IL	interleukin	インターロイキン
INR	international normalized ratio	国際標準比
ITT	intention-to-treat	—
LDL	low density lipoprotein	低比重リポ蛋白
LDL-C	low density lipoprotein-cholesterol	低比重リポ蛋白コレステロール
LS	least squares	最小二乗
LSM	least squares mean	最小二乗平均値
MDRD4	abbreviated Modification of Diet in Renal Disease formula (4 variables)	—

略号	略していない表現 (英)	略していない表現 (日)
MDRD6	Modification of Diet in Renal Disease formula (6 variables)	—
MELD	Model for End-Stage Liver Disease	末期肝疾患モデル
MMF	mycophenolate mofetil	ミコフェノール酸モフェチル
MPA	mycophenolic acid	ミコフェノール酸
mTOR	mammalian target of rapamycin	哺乳類のラパマイシン標的蛋白質
PD	pharmacodynamics	薬力学
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PP	per protocol	—
PSUR	periodic safety update report	定期的安全性最新報告
PT	preferred term	基本語
RAI	rejection activity index	—
SE	standard error	標準誤差
SOC	system organ class	器官別大分類
TAC	tacrolimus	タクロリムス
tAR	treated acute rejection	治療を要した急性拒絶反応
TBL	total bilirubin	総ビリルビン
tBPAR	treated biopsy proven acute rejection	治療を要した生検で確認された急性拒絶反応
TDM	therapeutic drug monitoring	治療薬物モニタリング
ULN	upper limit normal	基準値上限
WHO	World Health Organization	世界保健機関

用語の定義一覧

用語	定義
効果不十分	治療を要した生検で確認された急性拒絶反応（tBPAR），移植肝廃絶，又は死亡からなる複合評価項目
AR	急性拒絶反応（AR）が疑われたすべての事象
tAR	治療を要した AR
BPAR	生検で確認された AR（Banff 基準の RAI スコア 3 以上）
tBPAR	治療を要した BPAR
移植肝廃絶	H2307 試験：再移植又は肝不全により死亡した場合 H2304 試験：再移植又は肝不全により死亡した場合，又は再移植待機のリストに掲載された場合
Day x	本文中の Day x は，治験薬投与開始日を Day 1 とした Day。肝移植からの日数を記載する場合は，「移植後 x 日」と明示した。

臨床試験一覧表

試験の種類	試験番号	国内/外国	試験の目的	試験デザイン/対照の種類	治験薬/投与量[a]/投与経路/	被験者数(目標/登録/完了)	対象	投与期間	資料区分	添付資料番号
患者における PK 及び初期忍容性試験										
	B258	外国	PK 安全性 忍容性	多施設共同 非盲検	EVR 0.1 mg, 0.25 mg 懸濁用錠 EVR 1.2 mg/m^2 で単回経口投与	24/24/24	維持期小児肝移植患者	単回	参考	5.3.3.2-1
	B202	外国	PK 安全性 忍容性	多施設共同 非盲検	EVR 0.25, 1.0 mg カプセル EVR 7.5 mg 経鼻十二指腸投与（初回） 経鼻胃投与（初回） 単回経口投与（2 回目以降）	I 群: 6/6/6 II 群: 6/8/5 III 群: 6/6/5 IV 群: 6/6/6	新規肝移植患者	単回	参考	5.3.3.2-2
患者における PD 試験及び PK/PD 試験										
	B158	外国	安全性 忍容性 PK	多施設共同 ランダム化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間比較 用量選択	EVR 0.25，1.0 mg 錠 プラセボ錠 /EVR 1，2，4 mg /1 日 2 回経口 • EVR 1 mg 群: EVR 1 mg + CsA + CS • EVR 2 mg 群: EVR 2 mg + CsA + CS • EVR 4 mg 群: EVR 4 mg + CsA + CS 目標血液中トラフ濃度に基づき調整	EVR 1 mg 群: 30/28 [c]/21 [d] EVR 2 mg 群: 30/30 [c]/28 [d] EVR 4 mg 群: 30/31 [c]/27 [d] プラセボ群: 30/30 [c]/24 [d]	新規肝移植患者(脳死)	12 ヵ月	評価	12 ヵ月評価：5.3.4.2-1
有効性及び安全性試験										
比較対照試験	H2307	国際共同	有効性 安全性 PK	多施設共同 ランダム化 非盲検 実薬対照 並行群間	EVR 0.5，0.75，1.0 mg 錠 TAC 0.5，1.0，5.0 mg カプセル /EVR [b] 2.0 mg TAC [b] 各実施国の添付文書に基づく /1 日 2 回経口 目標血液中トラフ濃度に基づき調整	EVR + 減量 TAC 群: 140/142 [c] [16 [c]] /131 [d] [14 [d]] 標準量 TAC 群: 140/142 [c] [12 [c]] /133 [d] [12 [d]] [ ] は日本の被験者数	新規肝移植患者(生体)	ランダム化後 23 ヵ月	評価	移植後 12 ヵ月評価: 5.3.5.1-1
	H2304	外国	有効性 安全性 PK	多施設共同 ランダム化 非盲検 実薬対照 並行群間	EVR 0.5，0.75，1.0 mg 錠 TAC 0.5，1.0，5.0 mg カプセル /EVR [b] 2.0 mg TAC [b] 各実施国の添付文書に基づく /1 日 2 回経口 目標血液中トラフ濃度に基づき調整	EVR + 減量 TAC 群: 242/245 [c]/ 220 [d] (12 ヵ月) 202 [d] (24 ヵ月) TAC 離脱群 [e]: 230/231 [c]/ 203 [d] (12 ヵ月) 174 [d] (24 ヵ月) 標準量 TAC 群: 242/243 [c]/ 218 [d] (12 ヵ月) 204 [d] (24 ヵ月)	新規肝移植患者(脳死)	ランダム化後 23 ヵ月	評価	移植後 12 ヵ月評価: 5.3.5.1-2 移植後 24 ヵ月評価: 5.3.5.1-3

試験の種類	試験番号	国内/外国	試験の目的	試験デザイン/対照の種類	治験薬/投与量[a]/投与経路/	被験者数(目標/登録/完了)	対象	投与期間	資料区分	添付資料番号
	H2304E1	外国	有効性 安全性	多施設共同 ランダム化 非盲検 実薬対照 並行群間 (H2304 の継続投与試験)	EVR 0.5，0.75，1.0 mg 錠 TAC 0.5，1.0，5.0 mg カプセル /EVR[b] – TAC[b] – /1 日 2 回経口 目標血液中トラフ濃度に基づき調整	EVR + 減量 TAC 群: – /106[f]/ 96[d] (36 ヵ月) 95[d] (48 ヵ月) TAC 離脱群[e]: – /51[f]/ 49[d] (36 ヵ月) 47[d] (48 ヵ月) 標準量 TAC 群: – /125[f]/ 117[d] (36 ヵ月) – (48 ヵ月)[g]	H2304 試験を完了した患者	24 ヵ月	参考	移植後 36 ヵ月及び 48 ヵ月評価: 5.3.5.1-4
	B158 E1/ B158 E2	外国	有効性 安全性 忍容性	多施設共同 非盲検 (B158 試験[h]の継続投与試験)	EVR 0.25，1.0 mg 錠 /EVR* 1，2，4 mg /1 日 2 回経口 * 治験実施計画書改訂により，試験途中から目標トラフ濃度を設定して投与量を調節	EVR 1 mg 群: –/11[i]/11[d] (E1) –/10[i]/9[d] (E2) EVR 2 mg 群: –/11[i]/10[d] (E1) –/8[i]/ 6[d] (E2) EVR 4 mg 群: –/6[i]/ 4[d] (E1) –/2[i]/ 2[d] (E2)	B158 試験[h]を完了した患者	E1: 24 ヵ月 E2: 24 ヵ月	参考	移植後 36 ヵ月評価: 5.3.5.1-5 移植後 60 ヵ月評価: 5.3.5.1-6
	HDE 10	外国	安全性 忍容性 有効性	多施設共同 ランダム化 非盲検 実薬対照 並行群間	EVR 0.5，0.75 mg 錠 /EVR[b] 3.0 mg /1 日 2 回経口 目標血液中トラフ濃度に基づき調整	EVR (CNI 離脱) 群: 100/101[c]/87[d] (11 ヵ月) –/41[f]/27[j] (59 ヵ月) 標準量 CNI 群: 100/102[c]/90[d] (11 ヵ月) –/40[f]/26[j] (59 ヵ月)	新規肝移植患者(脳死又は生体)	ランダム化後 59 ヵ月[k]	参考	ランダム化後 11 ヵ月評価: 5.3.5.1-7 ランダム化後 59 ヵ月評価: 5.3.5.1-8
	H2401	外国	安全性 有効性	多施設共同 ランダム化 非盲検 実薬対照 並行群間	EVR 0.25，0.5，1.0 mg 錠 /EVR[b] 3.0 mg /1 日 2 回経口 目標血液中トラフ濃度に基づき調整	EVR (CNI 減量又は離脱) 群: 72/72[c]/67[d] (6 ヵ月) 標準量 CNI 群: 72/73[c]/72[d] (6 ヵ月)	維持期肝移植患者(脳死又は生体)	ランダム化後 6 ヵ月[l]	参考	ランダム化後 6 ヵ月評価: 5.3.5.1-9 ランダム化後 12 ヵ月評価: 5.3.5.1-10
	H2301	外国	有効性 安全性	多施設共同 ランダム化 非盲検 実薬対照 並行群間	EVR 0.25, 0.5, 1.0 mg 錠 /EVR[b] 2.0 又は 3.0 mg[m] /1 日 2 回経口 目標血液中トラフ濃度に基づき調整	EVR (CNI 離脱) 群: 25/22[c]/7[d] 標準量 CNI 群: 25/21[c] /14[d]	HCV 再発肝移植患者 (脳死又は生体)	ランダム化後最長で 24 ヵ月[n]	参考	5.3.5.1-11

試験の種類	試験番号	国内/外国	試験の目的	試験デザイン/対照の種類	治験薬/投与量[a]/投与経路/	被験者数(目標/登録/完了)	対象	投与期間	資料区分	添付資料番号
非対照試験	H2305	外国	安全性 有効性 忍容性	多施設共同 非盲検 単群	EVR 0.1, 0.25 mg 懸濁用錠，0.25，0.5，0.75，1.0 mg 錠/EVR[b] 1.6 又は 4.0 mg/m^2 [o]/1 日 2 回経口又は経鼻胃管 目標血液中トラフ濃度に基づき調整	75/56/50 [d] (12 ヵ月), 48* [d] (24 ヵ月) *EVR 投与開始後 12 ヵ月の追跡調査を完了した被験者を含む	小児肝移植患者(脳死又は生体)	24 ヵ月 [p]	参考	5.3.5.2-1

CNI：カルシニューリン阻害剤，EVR：エベロリムス，PK：薬物動態，TAC：タクロリムス，CsA：シクロスポリン，CS：ステロイド，MPA：ミコフェノール酸，MMF：ミコフェノール酸モフェチル，AZA：アザチオプリン，HCV：C 型肝炎ウイルス
a) 一日投与量
b) 目標トラフ濃度を設定し投与量を調節した。表中には開始用量を示した。
c) ランダム化された被験者数
d) 試験期間を完了した被験者数
e) TAC 離脱群は，急性拒絶反応（AR）の発現及び有害事象による治験薬投与中止の割合が高かったことから，独立データモニタリング委員会の勧告により試験途中で被験者の登録を中止した。
f) 継続投与解析対象集団の被験者数
g) 標準量 TAC 群の被験者は 12 ヵ月（H2304 試験でのランダム化後 35 ヵ月）で投与を終了した。
h) B158 試験は，新規肝移植患者を対象とした用量設定試験
i) 継続試験（E1 または E2）に移行した被験者数。プラセボ群は B158 試験の開鍵後に投与を終了した。
j) 継続投与を完了した被験者数。エベロリムスの追加効能承認により 59 ヵ月評価前に試験終了した被験者を含む。
k) ランダム化後 59 ヵ月又は欧州での肝移植における拒絶反応の抑制の効能追加承認時までのいずれか早い方とした。
l) H2401 試験の試験期間はランダム化後 6 ヵ月までとしたが，治験担当医師に依頼し，ランダム化後 12 ヵ月に追跡調査を実施した。
m) CNI が TAC であった被験者は 3.0 mg，CsA であった被験者は 2.0 mg で投与開始した。
n) H2301 試験の試験期間は当初 24 ヵ月であったが，最後の被験者がランダム化後 12 ヵ月の生検を受けた時点で早期に試験を中止した。
o) CNI が TAC 製剤であった被験者は 4.0 mg/m^2，CsA 製剤であった被験者は 1.6 mg/m^2 で投与開始した。
p) 移植後リンパ増殖性障害の発現率が高かったことから，独立データモニタリング委員会の勧告により被験者の新規組入れを中止し，その後，7 歳未満の被験者への EVR 投与を中止した。

1 製品開発の根拠

1.1 目標適応症及び開発の根拠

哺乳類のラパマイシン標的蛋白質（mammalian target of rapamycin，mTOR）の選択的阻害剤であるエベロリムスは，抗悪性腫瘍剤及び移植時の免疫抑制剤として開発されてきた。国内では，抗悪性腫瘍剤として 5 つの適応症に対して，アフィニトール®の商品名で承認され，心移植及び腎移植における拒絶反応の抑制を適応症として，サーティカン®の商品名で承認されている。サーティカン®は，外国では，免疫抑制剤として心移植，腎移植，及び肝移植における拒絶反応の抑制を適応症として承認を取得しており，2017 年 4 月時点で，100 ヵ国以上で承認されている。

本書では，「肝移植における拒絶反応の抑制」の適応症に対する臨床開発で得られたデータを概括する。

1.1.1 肝移植の臨床的／病態生理学的特性

肝移植は，他に選択可能な治療法のない末期肝不全の患者に対する唯一の治療法である。肝移植の対象は，胆道性閉塞症，劇症肝不全，C 型肝硬変，肝細胞癌（hepatocellular carcinoma，HCC）等を原疾患とし，推定余命 1 年以内の末期状態にある，原則 70 歳未満の患者である。日本で実施される肝移植の件数は，2014 年以前の 10 年間で年間約 450 件であり，米国（約 6000 件超／年）の 10 分の 1 以下と少ない（日本移植学会 2016，日本肝移植研究会 2016）。

肝移植は臓器提供者の違い（ドナータイプ）により，死体肝移植と生体肝移植に分けられる。米国では肝移植の約 95%が死体肝移植で，そのほとんど（95%以上）が脳死肝移植である。一方，国内では臓器移植法（1997 年施行）の改正（2010 年）以来，肝移植全体に占める死体肝移植の割合は年々増加傾向にあるものの，2010 年以降も肝移植の約 90%が生体肝移植で，死体肝移植の割合は，2015 年までに行われた約 8400 件の肝移植のわずか 4%である（日本肝移植研究会 2016）。このように，国内の肝移植のドナータイプは米国とは対照的であるが，死体肝移植のほとんどが脳死肝移植である点は米国と同じである。

生体肝移植と脳死肝移植では，手術方法，臓器摘出から移植までの時間等に違いがあるが，移植の転帰はいずれも移植片の長期生着・生存であり，後述するとおり，移植 10 年後の生着・生存率は生体肝移植と脳死肝移植で大きな違いはない（日本肝移植研究会 2016）。近年では，肝移植後の長期予後は，ドナー及びレシピエントの年齢，原疾患，移植時の透析の有無等のリスク因子を調整した場合には，生体肝移植と脳死肝移植でほぼ同じと報告されている（Olthoff et al. 2015）。

肝移植後の治療成績（移植肝の生着率，生存率）は，手術手技や免疫抑制療法の進歩，術後合併症（血管・胆管狭窄等）の管理の改善によって著しく向上し，国内での 2015 年時点の移植 1 年後の累積生着率・生存率は，ドナータイプによらずいずれも約 85%である（日本肝移植研究会 2016）。しかし，経年的にみると，肝移植後の予後は急性・慢性拒絶反応，原疾患の再発，長期

免疫抑制による全身状態（肺，肝臓，腎臓）への悪影響，感染症といったさまざまな原因によって徐々に低下し（Bhat et al. 2014，Watt et al. 2010），上記で引用した日本肝移植研究会による 2015 年時点の報告では，移植 10 年後の累積生着率・生存率は生体肝移植，脳死肝移植ともに 70%～75%程度に留まる。これらの肝移植後の短期及び長期の治療成績は欧米でも同様である（Buescher et al. 2016，Kim et al. 2017）。

このように，肝移植後の管理では，現在までのところ長期予後に関していまだ満足できる治療結果が得られていないという問題がある。移植肝の廃絶が起きた場合に残された選択肢は再移植のみであるが，再移植が必要となった場合でも適合ドナーを見つけることは難しいため，再移植を断念する場合もある。したがって，肝移植後の管理では移植肝の廃絶を抑制することが最優先の課題となる。

1.1.2 肝移植後の既存治療と未解決の問題

移植肝の拒絶反応の発現には細胞性免疫が関与していることから，肝移植後の薬物治療では免疫抑制剤の投与が不可欠である。現時点で，肝移植後の標準療法は医療機関ごとに異なるものの，その中心となるのは，ステロイドの併用又は非併用下でカルシニューリン阻害剤（calcineurin inhibitor，CNI）を投与する免疫抑制療法で，この標準療法に対する考えは国内外で同じである（Bhat et al. 2014）。これらの薬剤に加えて，CNI の副作用を軽減する（CNI の曝露を低下させる）目的で，核酸代謝拮抗剤のミコフェノール酸モフェチル（mycophenolate mofetil，MMF）を併用する場合もある（Flechner et al. 2008）。

CNI の導入により，移植後の治療成績，特に比較的短期間（移植後 1 年程度）の急性拒絶反応（acute rejection，AR）発現率及び移植後の合併症の発症率・死亡率は大きく低下した（日本肝移植研究会 2016）。しかし，免疫抑制剤は生涯にわたって投与する必要があるため，過度の免疫抑制に伴う感染症や悪性腫瘍の発現，あるいは原疾患の HCC の再発（Geissler et al. 2016，Rodriguez-Peralvarez et al. 2014），その他，薬剤の長期使用に伴う特有の副作用の発現が問題となる。CNI では腎毒性，耐糖能異常（高血糖，新規糖尿病の発症），高脂血症，高血圧，中枢神経系障害（振戦，意識障害等）等の副作用がみられ，また，CNI は用量依存的に HCC の再発リスクを高めるという報告もある（Rodriguez-Peralvarez et al. 2014，Hojo et al. 1999）。ステロイドでは副腎不全，骨折等の発現リスクが増加し，MMF ではサイトメガロウイルス感染症や血液・リンパ球系障害（貧血，血球減少等）等の副作用が問題となる。

特に，CNI の長期投与による腎毒性は肝移植後の患者の腎機能悪化の最大の原因となり，その後の慢性腎不全の発症及びその関連死のリスクを増加させる（Ojo et al. 2003）。CNI の腎毒性に関しては，たとえば，臓器（腎臓以外）移植後の慢性腎不全及びその関連死の発症リスクを調査した米国のレジストリー研究によれば，肝移植後の慢性腎不全の発症率は移植 5 年時で 18%と移植 1 年時の 2 倍以上に増加した。また，慢性腎臓病を有するレシピエントの死亡リスクは慢性腎臓病のないレシピエントに比べて 4.5 倍高かった（Ojo et al. 2003，Allen et al. 2014）。

CNI の長期投与による腎毒性は CNI の曝露量に依存するため，CNI の曝露量は必要最低限で維持することが望ましい（De Simone et al. 2017，Beckebaum et al. 2013，Charlton et al. 2009）。さらに，CNI による腎毒性は，移植後早期であれば CNI の減量又は中断により軽減・回復し，可逆的であるとされる（Morozumi et al. 1992，Nankivell et al. 2004）。したがって，移植後早期の CNI の減量・中断（曝露の低下）は腎毒性のリスク管理の有効な方法と考えられ，たとえば MMF は CNI の減量を目的として使用される。また，保険適応外であるものの，抗インターロイキン-2（IL-2）レセプター抗体（バシリキシマブ等）が，CNI の投与開始時期を遅らせるために免疫抑制療法の導入期に投与される。その一方で，薬剤の曝露が不十分な場合は，移植肝拒絶反応のリスクを高めることになる（Lerut et al. 2008，Hon et al. 2010）。すなわち，CNI を中心とした免疫抑制療法では有効性と安全性のバランスの調整が鍵となる。しかしながら，現在までのところ，移植肝の長期生着・生存を目標とする免疫抑制療法では，副作用を最小限に抑えつつ，拒絶反応を確実に抑制することができる治療の選択肢は限られる。このような背景から，CNI の曝露を調節して副作用を抑制しつつ，肝移植後の拒絶反応をより確実に予防し，長期予後を改善できる新たな治療薬が望まれてきた（Duvoux and Pageaux 2011）。

1.1.3 申請医薬品の薬理学的特性

エベロリムスは，mTOR の選択的阻害剤である。mTOR はタンパク質の合成に関わり，細胞の成長や増殖，生存等の調節を行うが，エベロリムスは mTOR に対する阻害作用を介して細胞増殖抑制作用を発揮する。臓器移植時の拒絶反応は，抗原を認識した T 細胞の急速な増殖が原因で起こるとされるが，エベロリムスの投与により主に IL-2/IL-15 で誘導される抗原活性化 T 細胞のクローン増殖が阻害されるため，拒絶反応に対する抑制効果が期待できる。

エベロリムスと CNI は作用機序が異なるため，相乗的な免疫抑制作用が期待される。すなわち，CNI は，抗原認識後の T 細胞から IL-2 等のサイトカインが産生されるのを抑制するのに対し，エベロリムスは T 細胞の IL-2 受容体等からの細胞増殖シグナルを遮断するため，CNI よりも T 細胞免疫応答過程のより後期の段階で T 細胞増殖を抑制する（Kawahara et al. 2011）。したがって，CNI とエベロリムスを併用すれば，両薬剤の相補的な作用機序によって十分な免疫抑制効果が得られ，同時に，CNI の投与量を減らすことが可能となると期待される。

以上より，エベロリムスと減量 CNI との併用は，CNI の曝露を低下させつつ拒絶反応を十分に抑制できると期待されることから，現在の肝移植後免疫抑制療法において新たな併用療法の選択肢となり得ると考えられる。

1.2 臨床開発計画

1.2.1 臨床開発計画の概略

エベロリムスの免疫抑制剤としての開発は，国内外ともに，心移植及び腎移植に対する開発が肝移植に先行して行われた。心移植及び腎移植患者を対象に行われた臨床試験の結果，CNI と併

用するエベロリムスの曝露は血液中トラフ濃度により管理すること，目標血液中トラフ濃度は3～8 ng/mL に設定することによって，CNI の減量を可能としながら，適切に急性拒絶反応を抑制できることが示された。

1.2.1.1 外国での新規肝移植患者を対象とした臨床開発

外国では，肝移植に対するエベロリムスの開発は[redacted]年より欧米を中心に進められた。

新規肝移植患者に対するエベロリムスの有効性・安全性を評価する開発プログラムでは，心移植及び腎移植の開発プログラムで得られたエベロリムスの薬物動態（PK）及び CNI との併用時の安全性・忍容性の成績を踏まえ，第 II 相用量設定試験（B158 試験），及び第 III 相検証試験（H2304 試験）を計画・実施した。また，本剤の長期投与時の有効性及び安全性は，B158 試験及び H2304 試験の継続となるそれぞれ B158E1/E2 試験，H2304E1 試験により評価した。

B158 試験は，標準療法｛CNI［シクロスポリン（ciclosporin，CsA）］の標準用量＋ステロイド｝にエベロリムス（1，2，4 mg/日）を併用投与したときの忍容性，及び有効性と曝露（血液中トラフ濃度）の関係を検討する目的で，標準療法を対照とした投与期間 1 年のランダム化比較試験として計画した。本試験の結果，心移植及び腎移植の臨床試験の結果と同様に，エベロリムスの拒絶反応の抑制効果は血液中トラフ濃度の上昇とともに増加すること，また，エベロリムスの効果は血液中トラフ濃度が 3 ng/mL 以上で標準療法よりも高くなることが確認された。したがって，これ以降に実施する臨床試験では，エベロリムスの血液中トラフ濃度の下限値を 3 ng/mL に設定して用量調節する計画とした。

H2304 試験は，新規脳死肝移植患者を対象に，エベロリムスと併用する CNI［タクロリムス（tacrolimus，TAC）］を標準用量より減量（減量 TAC，TAC のトラフ濃度 3～5 ng/mL）又は早期離脱（TAC 離脱）した場合のエベロリムスの有効性が，標準用量 TAC（標準量 TAC，TAC の最終トラフ濃度 6～10 ng/mL）に対して非劣性であることの検証を目的としたランダム化比較試験である。ランダム化（エベロリムスの投与開始）は移植後 30 日（±5 日）で，いずれの治療群もステロイドの併用を可とした。エベロリムスの用量は，初回投与量を 1 回 1.0 mg 1 日 2 回投与とし，維持用量は，心移植及び腎移植の臨床試験と同様に，血液中トラフ濃度が 3～8 ng/mL の範囲に維持されるよう調節した。

本試験での CNI の早期離脱（TAC 離脱）とは，エベロリムス及び減量 TAC を 4 ヵ月間投与後，TAC の投与を中止する療法である。しかし，H2304 試験開始後，TAC 離脱群で AR の発現率及び有害事象による投与中止の割合が増加したため，独立データモニタリング委員会からの勧告に従って，残りの試験期間に対しては本治療群への登録を中止するよう治験実施計画書を変更した。その際，欧州医薬品庁（European Medicines Agency，EMA）の参照国であるスウェーデン規制当局及び米国食品医薬品局（Food and Drug Administration，FDA）より有効性評価項目に関しても助言を受けたため，それらを最終の治験実施計画書に反映させた（5.3.5.1-1-H2307 試験-9.8 項）。最終の治験実施計画書での有効性の主要評価項目は移植後 12 ヵ月の効果不十分の発現率

とした。効果不十分とは，肝生検で確認された治療を要する急性拒絶反応（treated biopsy proven acute rejection，tBPAR），移植肝廃絶，又は死亡からなる複合評価項目として定義される。

上記以外の補足的な試験として，エベロリムスをベースとした治療レジメンの安全性，忍容性及び有効性を CNI ベースのレジメンと比較することを目的として，H2401 試験（対象は免疫抑制剤で維持療法中の肝移植患者）及び HDE10 試験（対象は新規肝移植患者）を計画・実施した。

以上の開発計画に基づいて実施した臨床試験の結果，新規脳死肝移植患者に対する減量 TAC（トラフ濃度 3～5 ng/mL）とエベロリムス併用投与の有効性が確認され，忍容性も良好であることが明らかとなったことから，欧州主要国及び米国では，肝移植に対する拒絶反応の抑制を適応症として承認申請を行い，ドイツでは 2012 年，米国やフランスでは 2013 年，英国では 2014 年に承認を取得した。

1.2.1.2 国内での肝移植を対象とした臨床開発

「肝移植における拒絶反応の抑制」を目標効能・効果とする日本での開発は，外国の新規脳死肝移植患者の臨床試験データ（1.2.1.1 項）を最大限に利用し，新規生体肝移植患者を対象に，H2304 試験と同様の試験デザインとした第 III 相検証試験（H2307 試験）を実施する計画とした。H2307 試験の試験デザイン及び臨床データパッケージについては，医薬品医療機器総合機構と「医薬品第 II 相試験終了後相談」で協議し，決定した（医薬品第 II 相試験終了後相談記録 [redacted]。相談時の主な論点（用法・用量，対照・併用治療の選択，導入期の設定）を1.2.2 項に示す。

H2307 試験の目的は，成人（18 歳以上）の新規生体肝移植患者を対象に，減量 TAC と併用したエベロリムスの有効性が標準量 TAC に対して非劣性であることを検証することである。有効性の主要評価項目は，肝移植後 12 ヵ月の効果不十分の発現率とした。効果不十分とは，H2304 試験と同様に，tBPAR，移植肝廃絶，又は死亡からなる複合評価項目として定義される。

H2307 試験は日本，韓国，台湾及び欧米（計 13 ヵ国）を参加国・地域とする国際共同，ランダム化，非盲検，並行群間比較試験として計画し，日本人の組入れ被験者数は全体の約 6%（30/470 名）と見積もった。試験期間は 24 ヵ月で，移植後 30 日（±5 日）までを導入期，その後の 23 ヵ月を治療期と設定した。本試験を国際共同試験として実施する計画としたのは，国内で実施される肝移植数が欧米に比べて少ないこと，また，移植手術や術後の合併症管理は極めて難しく，臨床試験実施の候補となる医療機関が限られること等から，日本単独での臨床試験の実施は困難であると判断したためである（1.1.1 項）。なお，本試験は，試験開始後 1 年間の被験者の組み入れ実績が当初の計画を著しく下回ったことから，期間内に組み入れられる総被験者数も計画を下回る可能性があると予測し，目標被験者数を見直すべく医薬品医療機器総合機構と事前面談を行った（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）。その結果，目標被験者数を当初の 470 名から 280 名（日本人の被験者数は変更なし）に変更することとした（詳細は1.2.2 項参照）。

H2304 試験をはじめとする外国臨床試験データの日本人患者への利用可能性，及び H2307 試験を国際共同治験として実施することの妥当性に関しては，事前に主な外因性・内因性民族学的要因をとりあげ，これらがエベロリムスの有効性・安全性に及ぼす影響を評価した（医薬品第 II 相試験終了後相談記録[redacted]）。肝移植のドナータイプ，手術や術後管理といった医療環境は外因性民族学的要因のひとつと考えられる。1.1.1 項で述べたとおり，ドナータイプの分布は日本と欧米で異なっており，また術後管理の方法も国・医療機関によって異なる可能性がある。しかし，肝移植後の治療成績（長期生着・生存率）は予後因子を調整するとドナータイプによらずほぼ同じであること，また，移植後の標準療法は国内外ともに CNI を中心とした免疫抑制療法であること，加えて，それによる治療成績全体は日本と外国で類似していることから，上記の要因はいずれもエベロリムスの臨床試験結果に影響する可能性はほとんどないと考えられた。台湾，韓国等他のアジア諸国に関しても，欧米と比較して肝移植における生体肝移植の割合が高く，治療成績は米国の結果と同様であることから，上記の外因性民族学的要因は日本と類似していると考えられた（Lee et al. 2015，Pillai and Chen 2016）。

内因性民族学的要因に関しては，エベロリムスの既承認の適応（心移植，腎移植）に対する開発で実施した臨床薬理試験の結果，エベロリムスの PK/PD は日本人と外国人間で類似していることが示され，エベロリムスの臨床効果は民族的要因の影響を受けにくいと判断した（2.7.2-3.3 項）。

したがって，外国の新規脳死肝移植患者を対象として実施した臨床試験データを本申請で利用すること，及び H2307 試験を日本・韓国・台湾及び欧米の国際共同治験として実施することは可能と判断した。

以上の外国・国内の開発計画を踏まえ，本申請での臨床データパッケージはTable 1-1のとおりとした。詳細は臨床試験一覧表に示す。

Table 1-1　　臨床データパッケージ

試験名	対象	相	主目的	試験デザイン	エベロリムス用法用量	評価期間	実施地域	資料区分
臨床薬物動態								
B258	維持期小児肝移植患者	II	PK	非盲検	1.2 mg/m^2	単回	外国	参考
B202	新規肝移植患者	II	PK に対する体外への胆汁排出，投与経路，及び移植後経過時間の影響	非盲検	7.5 mg	単回	外国	参考
臨床薬理								
B158	新規肝移植患者（脳死）	II	用量設定試験	ランダム化 二重盲検 プラセボ対照	固定用量 1，2，4 mg/日	12 M	外国	評価
有効性・安全性								
H2307[a)]	新規肝移植患者（生体）	III	エベロリムス＋減量 TAC[b)]の有効性，安全性，PK	ランダム化 非盲検 標準量 TAC[c)]対照	目標血液中トラフ濃度 3～8 ng/mL	12 M	国際共同	評価

試験名	対象	相	主目的	試験デザイン	エベロリムス用法用量	評価期間	実施地域	資料区分
H2304	新規肝移植患者（脳死）	III	エベロリムス＋減量 TAC [b]の有効性，安全性	ランダム化 非盲検 標準量 TAC [c]対照	目標血液中トラフ濃度 3～8 ng/mL	12 M 24 M	外国	評価
H2304E1	新規肝移植患者（脳死）	III	長期投与時の安全性	H2304 試験の継続投与試験	同上	36 M 48 M	外国	参考
B158E1 B158E2	新規肝移植患者 (B158 完了例)		長期投与時の安全性	B158 試験の非盲検継続投与試験	固定用量 1，2，4 mg/日， 治験実施計画書改訂以降は目標血液中トラフ濃度 ≥ 3 ng/mL	36 M 60 M	外国	参考
HDE10	新規肝移植患者（脳死又は生体）	IIIb	エベロリムスベースのレジメン（+CNI 70%減量後離脱）を CNI ベースのレジメンと安全性，有効性を比較	ランダム化 非盲検	目標血液中トラフ濃度 5～12 ng/mL	11 M 59 M	外国	参考
H2401	維持期肝移植患者（脳死又は生体）	III	エベロリムスベースのレジメン（+CNI 50%減量+ステロイド）を CNI ベースのレジメンと安全性，有効性を比較	ランダム化 非盲検	目標血液中トラフ濃度 3～8 ng/mL→6～12 ng/mL（CNI 離脱後）	6 M	外国	参考
H2301	HCV 再発肝移植患者（脳死又は生体）	III	エベロリムスベースのレジメン（+CNI 50%減量+ステロイド）を CNI ベースのレジメンと安全性，有効性を比較	ランダム化 非盲検	目標血液中トラフ濃度 6～12 ng/mL （CNI 離脱後）	24M [d]	外国	参考
H2305	小児肝移植患者（脳死又は生体）	III	エベロリムス＋減量 CNI [e]の有効性，安全性	単群 Prospective 試験	目標血液中トラフ濃度 3～8 ng/mL	24 M [f]	外国	参考

M：Month，D：Day
a) 本承認申請時点で継続中であり，本書では移植後 12 ヵ月の結果を示す。
b) 減量 TAC：目標血液中トラフ濃度 3～5 ng/mL
c) 標準量 TAC：目標血液中トラフ濃度 8～12 ng/mL（移植後 4 ヵ月まで），6～10 ng/mL（移植後 4 ヵ月以降）
d) 試験期間は当初 24 ヵ月であったが，最後の被験者がランダム化後 12 ヵ月の生検を受けた時点で早期に試験を中止した。
e) 減量 CNI：TAC の目標血液中トラフ濃度 3～6 ng/mL（移植後 3 ヵ月まで），2～5 ng/mL（移植後 3 ヵ月以降），CsA の目標血液中トラフ濃度 50～150 ng/mL（移植後 3 ヵ月まで），25～100 ng/mL（移植後 3 ヵ月以降）
f) 移植後リンパ増殖性障害の発現率が高かったことから，独立データモニタリング委員会の勧告により被験者の新規組入れを中止し，その後，7 歳未満の被験者へのエベロリムス投与を中止した。

1.2.1.3 実施中の臨床試験

2017 年 4 月現在，肝移植患者を対象としたエベロリムスの臨床試験として H2307 試験（12 ヵ月以上の継続）及び H2307E1 を実施中である。

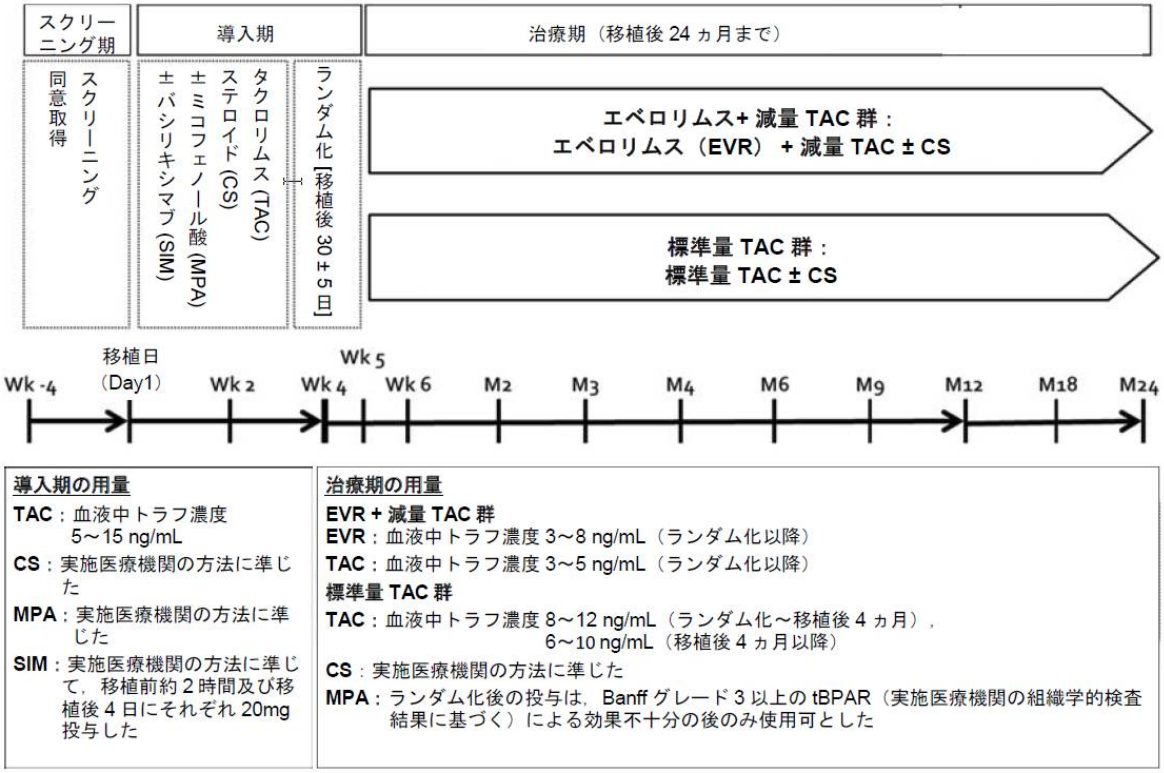
1.2.2 治験デザイン，実施，及び解析方法の妥当性

本項では，H2307 試験の試験デザイン（Figure 1-1）設定に関する主な論点（用法・用量，導入期の設定，対照・併用治療の選択，試験開始後の目標被験者数の変更）を示す。なお，有効性の評価項目の設定根拠，及び有効性の非劣性マージンの設定根拠を含めた解析方法の妥当性の詳細は4.2 項に示す。

H2307 試験は多施設共同，非盲検，ランダム化，比較対照試験であり，治療群はエベロリムス（目標血液中トラフ濃度 3～8 ng/mL）と減量 TAC（目標血液中トラフ濃度 3～5 ng/mL）及びステロイド（必要に応じて追加）を併用投与とした群である。対照群は標準量 TAC（目標血液中トラフ濃度は，ランダム化～移植後 4 ヵ月 8～12 ng/mL，移植後 4 ヵ月以降 6～10 ng/mL）とステロイド（必要に応じて追加）を併用投与した群である。

本試験では，治療薬物濃度モニタリング（therapeutic drug monitoring ，TDM）に基づく用量調節を必要とするため，非盲検試験として実施する計画とした。そのため，治験責任医師等は治療群の割付け内容を知ることになるが，生検を評価する実施医療機関の病理医，治験依頼者の臨床担当者（非盲検下で治験薬の投与に関するデータを確認する責務のある臨床担当者を除く）やデータ解析担当者等に対して，知り得た内容を開示しないよう治験実施計画書で規定した。したがって，これらの役割者は治験実施期間中，治療群の割付け内容を知ることはなかった。

Figure 1-1　　H2307 試験の試験デザイン



Source：5.3.5.1-1-H2307 試験-Figure 9-1

（1）用法・用量の設定根拠

H2307 試験のエベロリムスの用法・用量（投与開始時の用法・用量，及び治療期の維持用量）は，エベロリムスの PK に人種差が認められないこと，H2307 試験の試験対象（新規肝移植患

者）及び試験デザインは H2304 試験と同様であることを踏まえ（1.2.1.2 項），主に H2304 試験の用法・用量の設定の背景及び臨床成績に基づいて決定した。

H2304 試験では，エベロリムスと CNI との薬物相互作用の観点，及び CNI として CsA を用いた腎移植の臨床試験の結果に基づいて，TAC と併用するエベロリムスの開始用量は，CsA と併用する場合の開始用量［1 日 1.5 mg（1 回 0.75 mg，1 日 2 回投与）］よりも高い 1 日 2.0 mg（1 回 1.0 mg，1 日 2 回投与）と設定した。薬物相互作用の観点では，エベロリムスは CYP3A4 により代謝を受けるため，CYP3A4 阻害剤である CNI との併用によりエベロリムスの曝露が増加するが，TAC の CYP3A4 阻害作用は CsA より弱いため，TAC と併用時のエベロリムスの曝露の増加は CsA との併用時よりも小さいと予想した（2.7.2-3.4.2 項）。実際に，腎移植患者を対象とした臨床試験の結果，CsA と併用時のエベロリムスの AUC は CsA 非併用時に比べて 2.7 倍増加したが，エベロリムスの血液中トラフ濃度を一定とする条件下では，TAC 併用時のエベロリムスの投与量は CsA 併用時の 2 倍であることが示された。したがって，TAC はエベロリムスの薬物動態にほとんど影響を及ぼさないと考えられた（1.13.1-3-RTx-2.7.2-3.3.2 項）。また，開始用量としてエベロリムスの 2 用量（1.5 mg/日，3 mg/日）を用いた腎移植患者を対象とした臨床試験の結果，用量間で有効性に大きな違いはなく，安全性は低用量（1.5 mg/日）のほうが良好であるという結果が得られた（1.13.1-3-RTx-2.7.3-3.2 項，1.13.1-3-RTx-2.7.4-2.1 項）。加えて，治療期のエベロリムスの用量は血液中トラフ濃度によって調節されることも考慮すると，TAC 併用時のエベロリムスの開始用量は CsA 併用時の 2 倍（1 日 3.0 mg）未満の 1 日 2.0 mg（1 回 1.0 mg，1 日 2 回）が適切であると考えた。

維持用量は，併用薬を CsA とした心移植・腎移植の国内外の臨床試験，及び B158 試験（1，2，4 mg/日を用いた用量設定試験）の結果を参考に，エベロリムスの目標血液中トラフ濃度が 3～8 ng/mL となるよう調節することとした（1.2.1.1 項）。B158 試験では，エベロリムスの平均血液中トラフ濃度別に有効性（tBPAR 発現なしの被験者の割合）を評価した結果，tBPAR 発現なしの被験者の割合は＜3 ng/mL（n = 16），3～6 ng/mL（n = 28），＞6 ng/mL（n = 17）でそれぞれ 50%，86%，88%であり（2.7.2-Table 2-3），tBPAR の発現を抑制するためにはエベロリムスの血液中トラフ濃度を 3 ng/mL 以上に維持する必要があることが示された。心移植・腎移植を対象とした国内外の臨床試験でも，用量はエベロリムスの目標血液中トラフ濃度が 3～8 ng/mL となるよう調節され，このことはこれら既承認の適応に対する添付文書にも反映されている。

上記の用法・用量を用いた H2304 試験で，エベロリムスと減量 TAC（目標血液中トラフ濃度 3～5 ng/mL）を併用投与（以下，エベロリムス＋減量 TAC 群 245 名）したとき，約 80%の被験者が移植後 12 ヵ月までエベロリムスの目標血液中トラフ濃度の範囲内で推移し，主要評価項目である移植後 12 ヵ月の効果不十分の発現率に対し，標準量 TAC 群（最終目標血液中トラフ濃度 6～10 ng/mL，243 名）との比較で非劣性が確認された［効果不十分の発現率の治療群間差（エベロリムス＋減量 TAC 群－標準量 TAC 群）と 97.5%信頼区間：−3.0% （−8.7%，2.6%）］。また，主要な副次評価項目である移植後 12 ヵ月の推算糸球体濾過量（estimated glomerular filtration

rate，eGFR）に対し，エベロリムス＋減量 TAC 群の標準量 TAC 群に対する非劣性及び優越性が認められ，エベロリムス＋減量 TAC により腎機能が維持できることが示された［eGFR のランダム化時からの変化量の治療群間差（97.5%信頼区間）：8.50（3.74～13.27）mL/1.73 m^2］（2.7.3-3.2.1.1.2 項，2.7.4-3.1.1.1.2 項）。

安全性では，エベロリムス＋減量 TAC の忍容性は良好で，中止に至った有害事象や減量又は中断を要した有害事象の発現率（12 ヵ月）は，エベロリムス＋減量 TAC 群（中止：25.7%，減量・中断：16.3%）が標準量 TAC 群（それぞれ 14.1%，8.3%）より高かったが，個々の有害事象の発現頻度は低く（3%未満），いずれもエベロリムスの既承認の適応症に対する臨床試験等でみられたものであった（2.7.4-2.1 項，5.3.5.1-2-H2304 試験 12M-12.3.5 項）。

さらに，治療期でのエベロリムスの目標血液中トラフ濃度を 3～8 ng/mL に調節することの妥当性は，エベロリムス＋減量 TAC 群の被験者を対象に，エベロリムスの平均血液中トラフ濃度（< 3 ng/mL，3～8 ng/mL，> 8 ng/mL）と有効性・安全性の関係について検討した結果からも支持された。エベロリムスの平均血液中トラフ濃度別の被験者数［ITT（intention-to-treat）集団のうち，ランダム化後の血液中トラフ濃度の測定値が 1 つ以上ある被験者］が大きく異なるため厳密な比較はできないが，エベロリムスの平均血液中トラフ濃度が 3～8 ng/mL の被験者の効果不十分の発現率（5.3%，10/190 名）は，< 3 ng/mL（17.6%，3/17 名）及び > 8 ng/mL（15.4%，2/13 名）の被験者に比べて低かった（2.7.2-Table 2-7）。臨床検査値異常及び有害事象（いずれも事前に特定した）の発現率とエベロリムスの平均血液中トラフ濃度との関係では，平均血液中トラフ濃度の増加に伴って有害事象の発現率が高くなることはなかった（2.7.2-Table 2-8）。このように，平均血液中トラフ濃度が目標範囲内（3～8 ng/mL）に維持された場合，他のトラフ濃度の被験者と同様の安全性を維持しながら，より高い有効性が得られることが示された。

以上を踏まえ，H2307 試験でも，エベロリムスの開始用量を 1 日 2.0 mg（1 回 1.0 mg，1 日 2 回）とし，目標血液中トラフ濃度を 3～8 ng/mL とすることは妥当と判断した。

（2）導入期の設定根拠（移植後 30 日から治験薬の投与を開始する理由）

H2307 試験では，H2304 試験と同様にエベロリムスの投与開始時期は移植後 30 日（± 5 日）のランダム化後に開始することとした。これは，エベロリムスと同じ mTOR 阻害剤であるシロリムスの，新規脳死肝移植患者を対象としたランダム化比較試験での安全性の結果に基づいている。本試験では，シロリムスと減量 TAC との併用群（110 名）で肝動脈血栓症及び門脈血栓症の発現頻度が標準量 TAC 群（112 名）に比べて高く（それぞれ 8.2%，2.7%），その多くが移植肝の廃絶あるいは死亡に至ったことが報告された（Asrani et al. 2014）。また，本試験及びシロリムスのその他の新規肝移植患者を対象とした試験の結果，肝動脈血栓症の発現時期はほとんどが移植後 30 日以内であったことが報告されている（Massoud and Wiesner 2012）。なお，これらの結果を踏まえ，FDA は，肝移植患者に対する免疫抑制療法としてシロリムスの使用は推奨しないと勧告した（Wyeth Pharmaceuticals Inc. 2016）。さらに，エベロリムスの肝再生への影響に関して，成

人生体肝移植患者では左葉又は右葉のどちらの生体肝移植を受けた場合でも，移植 1 ヵ月後に肝容積が移植前の 100%に回復したという報告がある（Haga et al. 2008）。したがって，生体肝移植患者を対象とする H2307 試験でも H2304 試験と同様に，移植後 30 日（± 5 日）から投与を開始することで，エベロリムスによる肝再生の抑制を軽減できると考えられた。

H2304 試験の結果，エベロリムス＋減量 TAC 群（n＝245）の被験者のうち，ランダム化後に肝動脈血栓症が認められたのは 1 名だけで，本事象は Day 23（Day 1＝治験薬投与開始日）に発現した（2.7.4-2.1.6.2.3 項）。この結果からも，エベロリムスの投与開始時期を移植後 30 日（± 5 日）と設定することで肝動脈血栓症の発現リスクを低下できることが示唆され，導入期及びその期間の設定は妥当と考えられた。

（3）併用・対照治療の設定根拠

エベロリムスと併用する CNI 及び対照に設定する CNI は，H2304 試験と同様にいずれも TAC とした。その主な理由は，肝移植では日本を含めて世界的に TAC の使用率が高いためである（Kim et al. 2017）。

TAC の目標血液中トラフ濃度は，H2304 試験と同様に，エベロリムス＋減量 TAC 群，標準量 TAC 群とも移植後からランダム化まで［移植後 30 日（± 5 日）］は 5～15 ng/mL とした。ランダム化以降はエベロリムス＋減量 TAC 群では 3～5 ng/mL，対照である標準量 TAC 群では，ランダム化から移植後 4 ヵ月までは 8～12 ng/mL，移植後 4 ヵ月以降は 6～10 ng/mL とした。標準量 TAC 群の目標血液中トラフ濃度は添付文書の推奨範囲内であり，かつ国内の肝移植実施の基幹医療機関で使用される免疫抑制療法の標準レジメンと概ね類似している。さらに，H2304 試験で実測したエベロリムス＋減量 TAC 群の TAC の血液中トラフ濃度も，半数以上の被験者で移植後 6 ヵ月以降 12 ヵ月まで目標血液中トラフ濃度の範囲内で推移した（2.7.4-1.2.2 項）。

（4）目標被験者数の試験開始後の変更

H2307 試験では試験開始後に目標被験者数を当初の 470 名から 280 名（140 名／群）に変更した。

生体肝移植は，特定の国において，高度な専門性を有する限られた医療機関でのみ実施される。本試験に参加した生体肝移植を実施する基幹医療機関が被験者組入れに努力し，また治験依頼者側でもさまざまな措置を施したが，本試験開始（2013 年 9 月）後 1 年間の被験者の組み入れ実績は当初の計画を著しく下回り，その時点でランダム化された被験者数は，想定していた 309 名のわずか 15%（45 名）であった。その主な理由として，以下が挙げられた。

- スクリーニング及びランダム化脱落率が予想以上に高い
- 実施医療機関のいくつかでは，成人患者の生体肝移植がほとんど実施されない
- 実施医療機関又は実施国（特に米国）で生体肝移植の実施件数が減少している
- 実施医療機関の所在地とは異なる地域（国）に居住し，そこから来院している患者は，移植後に居住地に戻った後の定期的な評価ができない

- 複数の競合する薬剤の臨床試験が実施されている

これらの状況は，その後も改善される可能性は低いと考えた。組入れ期間を大幅に延長した場合，臨床試験の期間中に術後管理等が変更される可能性もあり，臨床試験成績への影響が大きいと考えられたことから，対応策としては，大幅な期間延長よりも目標被験者数の減少を選択するのが妥当と判断した。その際，目標被験者数の減少にともなって，検出力を当初の 90%から 80%へ，有意水準を片側 2.5%から 5%へ変更した。

以上の変更に関しては，医薬品医療機器総合機構との事前面談（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）で協議し，その後治験実施計画書を変更した（改訂第 1 版，[redacted]年[redacted]月[redacted]日）。本試験開始後に実施した治験実施計画書の変更は，被験者の主要な選択・除外基準や試験の実施手順に対して行われたものではないため，変更後の試験及び試験全体の内的・外的妥当性を損なうものではないと考える。

1.2.3 医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）の遵守

すべての臨床試験は，ヘルシンキ宣言の精神に基づき，各国の規制要件及び各臨床試験実施時点における GCP を遵守し実施した。

2 生物薬剤学に関する概括評価

エベロリムスを有効成分とするサーティカン®錠は，「心移植における拒絶反応の抑制」及び「腎移植における拒絶反応の抑制」を適応症として既に製造販売承認が得られている。「腎移植における拒絶反応の抑制」を適応症とした承認申請以降，新たな生物薬剤学的試験は実施していない。生物薬剤学に関する詳細は 2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法に記載した。

3 臨床薬理に関する概括評価

新規肝移植患者を対象とした第 II 相及び第 III 相臨床試験では，エベロリムスと CsA 又は TAC を併用投与したときのエベロリムスの薬物動態と有効性及び安全性との関係，並びに薬物動態の人種差を評価した。

B158 試験では，CsA 併用投与下で固定用量（0.5，1，又は 2 mg）のエベロリムスを 1 日 2 回反復経口投与した。血液中トラフ濃度と有効性の関係を検討したところ，血液中トラフ濃度が 3 ng/mL 以上である被験者で有効性が認められた。そのため，肝移植患者を対象とした H2304 試験及び H2307 試験では，有効性及び安全性が確立されている心移植及び腎移植患者と同様に，目標血液中トラフ濃度を 3～8 ng/mL に設定し，TDM により用量調節を行った。また，H2304 試験及び H2307 試験では，エベロリムスの開始用量を 1.0 mg とし，TAC 併用投与下で 1 日 2 回反復経口投与した。CsA 併用投与下でエベロリムスが投与される心移植及び腎移植患者における開始

用量は 0.75 mg であるが，併用する CNI の違いにより生じる薬物相互作用の影響の差を考慮したものである。血液中トラフ濃度と有効性及び安全性との関係は，< 3 ng/mL，3～8 ng/mL（目標血液中トラフ濃度），及び> 8 ng/mL の 3 つの濃度域に分割し評価した。臨床薬理評価に関する詳細は「2.7.2 臨床薬理試験」に示した。

3.1 薬物動態

3.1.1 吸収，分布，代謝，排泄

3.1.1.1 吸収

3.1.1.1.1 患者における薬物動態

B158 試験では，外国人新規肝移植患者に CsA の併用投与下で 0.5，1，又は 2 mg の固定用量でエベロリムスを 1 日 2 回反復経口投与した。2 mg 群（1 mg bid）の投与開始後 2 ヵ月及び 3 ヵ月のエベロリムスの血液中トラフ濃度は，他の評価時点と比べて低値を示したが，概してすべての用量群で評価期間を通じて一定に推移した。2 mg 群では，投与開始後 1 週以降，6 ヵ月までのすべての評価時点でエベロリムスの血液中トラフ濃度の平均値は 3 ng/mL を超えており，3 週後（8.1 ng/mL）を除き 8 ng/mL 未満であった。血液中エベロリムスの AUCtau,ss も評価期間を通じて一定であり，血液中トラフ濃度との間に正の相関が認められた（2.7.2-2.1.1.1 項）。エベロリムスの Cmax,ss 及び AUCtau,ss は，同じ用法・用量（CsA の目標血液中トラフ濃度も類似）で実施した腎移植患者の結果（B157 試験）と同程度であった（2.7.2-3.1.1.1 項）。

H2304 試験及び H2307 試験では，TAC の併用投与下で新規肝移植患者にエベロリムス 1.0 mg を開始用量として目標血液中トラフ濃度を 3～8 ng/mL に設定し 1 日 2 回反復経口投与した。平均血液中トラフ濃度は約 5 割（H2304 試験）から約 7 割（H2307 試験）の被験者で投与開始から 1 週（移植後 5 週）で目標範囲内となり，投与後 1 ヵ月（移植後 2 ヵ月）以降では安定して約 8 割の被験者で血液中トラフ濃度が目標範囲内となった（2.7.2-3.1.1.2 項）。H2307 試験の日本の被験者で，血液中トラフ濃度とエベロリムスの薬物動態パラメータの関係を評価した結果，移植後 6 週及び 6 ヵ月で血液中エベロリムスの血液中トラフ濃度と AUCtau,ss には正の相関が認められた（2.7.2-2.1.3.1 項）。したがって，血液中トラフ濃度は患者ごとの投与量を調節する際に有用なパラメータであると考えられた。

3.1.2 薬物相互作用

薬物相互作用の検討を目的とした新たな臨床薬理試験は実施していない。

エベロリムスと TAC 間の薬物相互作用は，腎移植患者を対象とした US09 試験（TAC 併用投与）及び A2309 試験（CsA 併用投与）の結果を用いて評価した。US09 試験及び A2309 試験では，エベロリムスの目標血液中トラフ濃度を 3～8 ng/mL に設定し，TDM によりエベロリムスを反復経口投与した。

エベロリムスの投与量を比較した結果，US09 試験（TAC 併用投与時）でのエベロリムスの投与量は A2309 試験（CsA 併用投与時）での約 2 倍であった。この投与量の違いは，TAC がエベロリムスの薬物動態に及ぼす影響の程度が，CsA が及ぼす影響の約 1/2 であることを示唆している。健康被験者を対象に実施したエベロリムスと CsA の薬物相互作用試験結果（AUC 2.7 倍）（1.13.1-2-HTx-2.7.2-4.7.2 項）を考慮すると，TAC はエベロリムスの薬物動態にほとんど影響を与えないと考えられる（1.13.1-3-RTx-2.7.2-3.3.2 項）。

3.1.3 特別な患者集団での薬物動態

3.1.3.1 小児

小児肝移植患者にエベロリムスを 1.2 mg/m^2 の用量で単回経口投与したときの薬物動態を評価した。エベロリムスのクリアランスは年齢，体表面積，及び体重と正の相関を示した（2.7.2-2.1.5 項）。小児腎移植患者においても同様の結果が認められている（1.13.1-3-RTx-2.7.6-B257 試験）。

3.1.3.2 肝機能障害

肝機能障害に関連する新たな臨床薬理試験は実施していない。

中等度肝機能障害者（Child-Pugh B）及び健康被験者にエベロリムス 2 mg を単回経口投与し，エベロリムスの薬物動態に対する肝機能障害の影響について検討した（A2303 試験）。中等度肝機能障害者では，健康被験者と比較してエベロリムスの見かけのクリアランスは 53%低下しており，AUC は 115%増加，消失半減期は 84%延長した。総ビリルビン及びプロトロンビン時間はエベロリムスの AUC と正の相関を示し，血清アルブミン濃度はエベロリムスの AUC と負の相関を示した（1.13.1-2-HTx-2.7.2-4.6 項）。

3.1.3.3 人種差

健康被験者と腎移植患者におけるエベロリムスの薬物動態について，日本人と外国人の間で人種差は認められていない（1.13.1-3-RTx-2.7.2-3.2 項）。H2304 試験及び H2307 試験より得られた日本人及び外国人肝移植患者の血液中トラフ濃度を用いて，エベロリムスの薬物動態に及ぼす人種の影響を検討した。日本人と外国人の血液中トラフ濃度に大きな差は認められず，H2307 試験において日本人と外国人の投与量は同程度であった（2.7.2-3.3 項）。

3.2 薬力学

3.2.1 薬力学データ

肝移植患者を対象とした H2304 試験及び H2307 試験において，エベロリムスの血液中トラフ濃度と薬力学（有効性及び安全性評価項目）の関連を評価した。有効性評価項目として，tBPAR 又は効果不十分（tBPAR，移植肝廃絶，又は死亡の複合評価項目），安全性評価項目として，臨

床的に重要な臨床検査値異常及び有害事象の発現率を用いた。薬力学に関する成績の詳細は 2.7.2-3.1.3 項及び 2.7.2-3.1.4 項に示した。

3.2.2 曝露量-反応関係

3.2.2.1 CsA 併用投与時の血液中トラフ濃度と有効性の関係

新規肝移植患者に CsA 併用投与下で 0.5，1，又は 2 mg の固定用量のエベロリムスを 1 日 2 回反復経口投与し，血液中トラフ濃度と有効性（tBPAR）の関係を評価した（B158 試験）。

エベロリムスの平均血液中トラフ濃度が < 3 ng/mL，3～6 ng/mL，及び > 6 ng/mL であった患者における tBPAR を発現しなかった割合は，それぞれ 50%（8/16 名），86%（24/28 名），及び 88%（15/17 名）であった。本試験で血液中トラフ濃度が 3 ng/mL 以上である被験者で有効性が認められたため，肝移植患者を対象とした H2304 試験及び H2307 試験では，有効性及び安全性が確立されている心移植及び腎移植患者と同様に，目標血液中トラフ濃度を 3～8 ng/mL に設定し，TDM により用量調節を行った（2.7.2-2.1.1.2 項，2.7.2-3.1.3 項）。

3.2.2.2 CsA 併用投与時の血液中トラフ濃度と臨床検査値異常発現率の関係

B158 試験において，平均血液中トラフ濃度を 3 つの濃度域（1.3～3.5 ng/mL，3.6～5.7 ng/mL，及び 5.8～26.5 ng/mL）に分割し，血液中トラフ濃度と臨床的に重要な臨床検査項目である，コレステロール高値（> 6.5 mmol/L），トリグリセリド高値（> 2.9 mmol/L），血小板減少（< 100×10^9/L），及び白血球減少（< 4×10^9/L）の関係を評価した。エベロリムスの血液中トラフ濃度が上昇すると，コレステロール高値，トリグリセリド高値，及び血小板減少の発現率が上昇した。白血球減少の発現率は血液中トラフ濃度との関係は認められなかった（2.7.2-2.1.1.2 項，2.7.2-3.1.4 項）。

3.2.2.3 TAC 併用投与時の血液中トラフ濃度と有効性の関係

H2304 試験及び H2307 試験では，TAC 併用投与下，エベロリムス 1.0 mg を開始用量として 1 日 2 回反復経口投与し，エベロリムスと減量 TAC を併用した投与群（以下，エベロリムス + 減量 TAC 群）で血液中トラフ濃度と有効性の関係を評価した。各被験者のエベロリムスの平均血液中トラフ濃度を < 3 ng/mL，3～8 ng/mL（目標血液中トラフ濃度），及び > 8 ng/mL の 3 つの濃度域に分割し，有効性評価項目には効果不十分を用いた。エベロリムスの血液中トラフ濃度 3～8 ng/mL に維持されている被験者では，効果不十分の発現率は，対照薬の標準量 TAC 群と比較して同程度又は低かった（H2304 試験：エベロリムス + 減量 TAC 群 5.3%，標準量 TAC 群 9.8%，H2307 試験：エベロリムス + 減量 TAC 群 3.4%，標準量 TAC 群 5.6%）（2.7.2-2.1.2.3 項，2.7.2-2.1.3.3 項，2.7.2-3.1.3 項）。

3.2.2.4 TAC 併用投与時の血液中トラフ濃度と臨床検査値異常及び有害事象発現率の関係

H2304 試験及び H2307 試験において，エベロリムス + 減量 TAC 群で血液中トラフ濃度と臨床検査値異常及び有害事象発現率の関係を評価した。各被験者の平均血液中トラフ濃度を < 3 ng/mL，3〜8 ng/mL（目標血液中トラフ濃度），及び > 8 ng/mL の 3 つの濃度域に分類し，安全性評価項目は臨床的に重要である臨床検査項目及び有害事象を選択した。エベロリムスの血液中トラフ濃度の上昇で発現率が高くなった臨床検査値異常及び有害事象は認められず，エベロリムスの平均血液中トラフ濃度と臨床検査値異常及び有害事象発現率の間に関連性は認められなかった（2.7.2-2.1.2.3 項，2.7.2-2.1.3.3 項，2.7.2-3.1.4 項）。

3.3 臨床薬理の結論

- H2307 試験でエベロリムスの血液中トラフ濃度をコントロールしたとき，日本の新規肝移植患者のエベロリムスの血液中トラフ濃度は外国人新規肝移植患者と同程度であった。健康被験者及び腎移植患者で得られている知見と同様に，エベロリムスの薬物動態について，肝移植患者においても人種差はないと考えられる。
- TAC 又は CsA 併用投与下，定常状態におけるエベロリムスの血液中トラフ濃度と AUC との間には正の相関が認められた。併用される CNI の種類にかかわらず，エベロリムスの血液中トラフ濃度は患者ごとの投与量を調節する際に有用なパラメータであると考えられる。
- エベロリムスの目標血液中トラフ濃度を維持するためには，TAC 併用投与時では CsA 併用投与時と比較してより高い投与量が必要であると考えられる。
- エベロリムスは 1.0 mg を開始用量として 1 日 2 回反復経口投与し，定期的な血液中トラフ濃度モニタリングが推奨され，目標血液中トラフ濃度は 3〜8 ng/mL である。血液中トラフ濃度が 3 ng/mL になれば増量，8 ng/mL を超えれば減量する。
- H2304 試験及び H2307 試験では，エベロリムスの血液中トラフ濃度が 3〜8 ng/mL に維持されている被験者では，効果不十分の発現率は標準量 TAC 群と比較して同程度又は低かった。また，エベロリムスの血液中トラフ濃度と臨床検査値異常及び有害事象発現率の間に関連性は認められなかった。

4 有効性の概括評価

4.1 有効性評価対象となった臨床試験の概略

新規肝移植患者に対するエベロリムスの有効性は，新規生体肝移植患者を対象に日本を含む国際共同試験として実施した第 III 相検証試験（H2307 試験）及び新規脳死肝移植患者を対象に外国で実施した第 III 相検証試験（H2304 試験）の結果を評価資料として評価した。また，新規脳死肝移植患者を対象にエベロリムス 1，2，4 mg/日を投与した用量設定試験であり，薬物動態を評価した外国試験（B158 試験，臨床薬理試験の評価資料）を用いて，エベロリムスの血液中トラフ濃度と有効性の関係を評価した。また，H2304 試験の継続試験である H2304E1 試験，B158 試験の継続試験である B158E1 試験及び B158E2 試験，並びに新規脳死又は生体肝移植患者を対象に外国で実施した第 III 相試験（HDE10 試験）を参考資料とし，長期投与時の有効性を評価した。エベロリムスの有効性は，これらの試験結果を併合せず，個々の試験成績に基づいて評価した。また，本申請パッケージには，エベロリムスと併用する CNI 投与を中止（CNI 離脱）するレジメンで実施した 2 試験，HDE10 試験及び維持期脳死又は生体肝移植患者を対象に外国で実施した第 IIIb 相試験（H2401 試験）を参考資料とした。

本書では，本申請の用法・用量（減量 CNI と併用し，目標血液中トラフ濃度 3～8 ng/mL で用量調節）でエベロリムスを投与した H2307 試験及び H2304 試験の結果を主に示し，長期投与時の有効性は H2304E1 試験，B158E1 試験及び B158E2 試験，HDE10 試験の長期投与時の結果を評価した。B158 試験，HDE10 試験，及び H2401 試験の評価方法及び結果は，「2.7.3 臨床的有効性」，「2.7.6 個々の試験のまとめ」又は各試験の治験総括報告書に示した。

4.1.1 試験対象及び試験方法の概略

4.1.1.1 H2307 試験

H2307 試験の目的は，新規生体肝移植患者を対象として，主要評価項目である移植後 12 ヵ月の効果不十分（tBPAR，移植肝廃絶，又は死亡からなる複合評価項目）の発現率を指標に，エベロリムスを，標準量と比較して減量した TAC（減量 TAC）と併用した群（エベロリムス＋減量 TAC 群）の有効性が，標準量の TAC をベースとする免疫抑制療法を継続した群（標準量 TAC 群）と比較して非劣性であることを検証することである。また，本試験は，移植後 12 ヵ月の腎機能（eGFR のランダム化時からの変化量）を重要な副次評価項目とした。主要評価項目の非劣性が検証された場合に，エベロリムス＋減量 TAC 群の腎機能（eGFR のランダム化時からの変化量）が標準量 TAC 群と比較し非劣性であることを検証し，非劣性が示された場合，さらに優越性を検討した。

本試験は，多施設共同，ランダム化，非盲検，並行群間比較，国際共同試験（日本を含む 13 ヵ国）であり，スクリーニング期，導入期（移植からランダム化まで），治療期（ランダム化か

ら移植後 24 ヵ月まで）の 3 期で構成された。適格被験者は移植時の HCC の有無を因子として，移植後 30 日（± 5 日）にエベロリムス＋減量 TAC 群又は標準量 TAC 群に 1：1 の比で層別ランダム化した。

移植前にスクリーニングを実施し，移植後早期より各国の添付文書又は実施医療機関の方法に準じて免疫抑制療法［TAC 及びステロイドを投与，実施医療機関の標準療法に含まれる場合は，導入期のミコフェノール酸（mycophenolic acid，MPA）及びバシリキシマブ投与を可とした］を開始した。

ランダム化後，エベロリムス＋減量 TAC 群では，エベロリムスの経口投与を 1 日 2.0 mg（1 回 1.0 mg，1 日 2 回）で開始した。用量は血液中トラフ濃度に基づき調整した。標準量 TAC 群では TAC をベースとした免疫抑制療法を継続した。

治験薬の投与中止によりランダム化された治療を中止した被験者は，実施医療機関の標準治療に切り替え，移植後 24 ヵ月まで試験を継続した。

本試験では，試験期間中に，当初目標とした組入れ被験者数に対して実際の組入れ被験者数が大きく下回る可能性があったため，治験実施計画書を改訂し，目標被験者数を 470 名から 280 名（各治療群 140 名）に，有意水準を片側 2.5%から 5%に変更した。

4.1.1.2 H2304 試験

H2304 試験の目的は，新規脳死肝移植患者を対象として，主要評価項目である移植後 12 ヵ月の効果不十分（tBPAR，移植肝廃絶，又は死亡からなる複合評価項目）の発現率を指標に，エベロリムスを，標準量と比較して減量した TAC（減量 TAC）と併用した群（エベロリムス＋減量 TAC 群）の有効性が，標準量の TAC をベースとする免疫抑制療法を継続した群（標準量 TAC 群）と比較して非劣性であることを検証することである。

本試験は，多施設共同，ランダム化，非盲検，並行群間比較試験であり，スクリーニング期，ベースライン期（移植後 3～7 日），導入期（移植後 14 日からランダム化まで），治療期（ランダム化から 23 ヵ月間）の 4 期で構成された。適格被験者は移植時の C 型肝炎ウイルス（hepatitis C virus，HCV）の有無及びランダム化時の eGFR を因子として，移植後 30 日（± 5 日）にエベロリムス＋減量 TAC 群，標準量 TAC 群，又は TAC 離脱群（移植後 4 ヵ月以降に TAC 投与を中止する群）に 1：1：1 の比で層別ランダム化した。

移植前にスクリーニングを実施し，移植後早期より免疫抑制療法（TAC 及びステロイドを投与，実施医療機関の標準療法に含まれる場合は導入期の MMF 投与を可とした）を開始した。

エベロリムス＋減量 TAC 群及び TAC 離脱群では，ランダム化後 24 時間以内にエベロリムスの経口投与を 1 日 2.0 mg（1 回 1.0 mg，1 日 2 回）で開始した。用量は血液中トラフ濃度に基づき調節した。標準量 TAC 群では TAC をベースとした免疫抑制療法を継続した。TAC 離脱群では TAC を漸減し移植後 5 ヵ月までに離脱した。

治験薬の投与中止によりランダム化された治療を中止した被験者は，実施医療機関の標準治療に切り替え，移植後 24 ヵ月まで試験を継続した。

本試験では，TAC 離脱群の AR の発現率及び治験薬投与中止の割合が高かったため，690 名の被験者をランダム化した時点で，独立データモニタリング委員会の勧告により同群の被験者登録を中止した。

主な改訂内容を以下に示す。

- 試験開始後に発出された EMA の「臓器移植に対する免疫抑制剤の臨床評価に関するガイドライン（2008）」（CHMP/EWP/263148/06）を踏まえて，主要及び副次評価項目を変更した。試験開始時点での主要評価項目は eGFR による腎機能，並びに複合評価項目（移植肝廃絶，死亡，又は追跡調査不能）を設定していたが，効果不十分（tBPAR，移植肝廃絶，死亡からなる複合評価項目）を主要評価項目，eGFR による腎機能を重要な副次評価項目に変更した。試験の目的も同様に変更した。
- TAC 離脱群で，ランダム化後 180 日未満の被験者は試験を中止し，180 日以上の被験者は治験責任医師の判断に基づき試験を継続又は中止した。
- 目標被験者数を，各治療群 230 名（計 690 名）からエベロリムス + 減量 TAC 群及び標準量 TAC 群で各 242 名に変更した。

4.2 有効性の評価方法

本項では，主に H2307 試験及び H2304 試験で用いた有効性の評価項目及び統計解析手法を示す。評価項目及び統計解析手法の詳細は，「2.7.3 臨床的有効性」又は各試験の治験総括報告書に示した。

4.2.1 評価項目

両試験ともに，臓器移植に対する免疫抑制剤の臨床試験で，標準的に評価される AR，生検で確認された急性拒絶反応（biopsy proven acute rejection，BPAR），tBPAR，移植肝廃絶，及び死亡を評価項目として設定した。BPAR は，生検で確認された AR［Banff 基準（2.7.3-Table 6-2，2.7.3-Table 6-3）の rejection activity index（RAI）スコア 3 以上］と定義し，そのうち治療を要した BPAR を tBPAR と定義した。BPAR 及び tBPAR の発現日は，最初に AR が疑われた日（不明な場合は，生検の実施日）とした。生検の判定は，H2307 試験及び H2304 試験とも Banff 基準に基づき盲検下で実施した。H2307 試験では実施医療機関の病理医が実施し，H2304 試験では実施医療機関及び中央機関の病理医が実施した。主要解析は実施医療機関の判定結果を用いた。

移植肝廃絶は，再移植又は肝不全により死亡した場合，あるいは再移植待機のリストに掲載された場合（H2304 試験のみ）と定義し，その発現日は，移植日，死亡日，又は再移植待機のリストに掲載された日とした。死亡は，試験期間中に報告されたものを評価の対象とした。

主要評価項目

有効性の主要評価項目は，tBPAR，移植肝廃絶，又は死亡からなる複合評価項目である「効果不十分」とした。効果不十分は，評価期間中の tBPAR，移植肝廃絶，又は死亡のいずれかの発現と定義し，その発現日は，tBPAR，移植肝廃絶，又は死亡のいずれかの最初の発現日とした。

EMA の「臓器移植に対する免疫抑制剤の臨床評価に関するガイドライン（2008）」では，最短でも移植後 12 ヵ月での tBPAR，移植肝廃絶，又は死亡からなる複合評価項目（効果不十分）を評価すべきとしている。H2304 試験では，本項目に対して試験の主要目的を達成したことから，欧州主要国及び米国で肝移植に対する拒絶反応の抑制の適応追加を承認申請し，承認を取得した。

なお，H2304 試験では，試験開始後に TAC 離脱群の被験者登録を中止したことに伴い，欧米規制当局から治験実施計画変更に関する助言を得て，主要及び副次評価項目を変更した。試験開始時点での主要評価項目は eGFR による腎機能，複合評価項目（移植肝廃絶，死亡，又は追跡調査不能）を設定していたが，EMA のガイドライン（EMA 2008）を参照し，効果不十分を主要評価項目，腎機能（eGFR のランダム化時からの変化量）を重要な副次評価項目に変更した。

副次評価項目

両試験とも，安全性の評価項目とした腎機能｛移植後 12 ヵ月の eGFR［abbreviated Modification of Diet in Renal Disease formula (4 variables)，MDRD4 式］のランダム化時からの変化量｝を重要な副次評価項目とした。その他の副次評価項目として，AR，BPAR，tBPAR，移植肝廃絶，死亡等の個々の有効性評価項目の発現，及びこれらを構成要素とする複合評価項目（たとえば，移植肝廃絶又は死亡）の発現を評価した（2.7.3-Table 1-4）。

4.2.2 統計解析

4.2.2.1 解析対象

有効性の主要な解析対象集団は，H2307 試験では最大の解析対象集団（full analysis set，FAS），H2304 試験では ITT による解析対象集団とし，主要評価項目及び重要な副次評価項目に対しては，早期中止や重大な治験実施計画書違反の影響を検討するために，per protocol（PP）集団も解析対象集団とした。H2307 試験及び H2304 試験とも被験者はランダム化時に割り付けられた治療に従って解析した（2.7.3-1.2.2 項）。

4.2.2.2 解析方法

H2307 試験では，試験全体の第一種の過誤確率を両側 0.1 に調整するため，主要評価項目（非劣性）及び重要な副次評価項目（非劣性及び優越性）に対し，階層的に検定を行う計画とした（5.3.5.1-1-H2307 試験-9.7 項）。H2304 試験では，試験開始当初は 3 群であったため，TAC 離脱群の被験者登録中止以降の解析計画は第一種の過誤確率を両側 0.025 とした。主要評価項目とは

独立して，重要な副次評価項目に対し，非劣性及び優越性の検定を階層的に行うこととした（5.3.5.1-2-H2304 試験 12M-9.7 項）。

主要評価項目

H2307 試験及び H2304 試験ともに，有効性の主要評価変数は移植後 12 ヵ月の効果不十分の発現率とした。

主要評価変数に対する群間比較では，移植後 12 ヵ月の効果不十分の発現率を Kaplan-Meier 法で治療群別に推定し，標準誤差は Greenwood の公式を用いて求めた。実対照（標準量 TAC 群）に対する非劣性の検証では，効果不十分の発現率の治療群間差（エベロリムス＋減量 TAC 群－標準量 TAC 群）と差の両側 90%信頼区間（H2304 試験では両側 97.5%信頼区間）を Z 検定に基づいて算出し，p 値（両側）を求めた。両試験ともに，非劣性マージンは 12%とした。

主要評価変数に対する感度分析として，PP 集団を対象とした解析，及び FAS のうち治験薬の投与中止後（又は最終連絡日のいずれか早い日）2 日までに発現した事象を対象とした on treatment 解析を実施した。

重要な副次評価項目

H2307 試験では，移植後 12 ヵ月の eGFR（MDRD4 式）のランダム化時からの変化量に対する非劣性の検証では，治療群及び移植時の HCC の有無を因子，ランダム化時の eGFR を共変量とする共分散分析（analysis of covariance，ANCOVA）を行い，eGFR の変化量（最小二乗平均値）の治療群間差（エベロリムス＋減量 TAC 群－標準量 TAC 群）及び差の両側 90%信頼区間を算出した。非劣性マージンは−6 mL/分/1.73 m^2 とした。非劣性が示された場合，上記と同様に ANCOVA を用いてエベロリムス＋減量 TAC 群の標準量 TAC 群に対する優越性の検定をした。H2304 試験でも同様の ANCOVA モデルで解析した。ただし，因子には移植時の HCC の有無ではなく移植時の HCV の有無を用い，両側信頼区間は 97.5%とした。

H2307 試験及び H2304 試験ともに，主要評価変数に対する感度分析と同様に，結果の安定性を評価するため PP 集団を対象とした解析及び on-treatment 解析を実施した。

その他の副次評価項目，効果不十分以外の複合評価項目，及び個々の有効性評価項目に対しても，主要評価項目と同様の方法で，発現率及び治療群間の差を算出した。

4.2.2.3 主要評価項目の非劣性マージンの設定根拠及び分析感度の評価

H2307 試験の主要評価項目の非劣性マージンは，H2304 試験と同様に 12%とした（De Simone et al. 2012）。H2304 試験の試験開始時の主要評価項目は，複合評価項目（移植肝廃絶，死亡，及び追跡調査不能）であった。追跡調査不能の発現はごくわずかであると予測されたため，複合評価項目（移植肝廃絶及び死亡）の最小効果サイズを推定することとした。各文献から効果サイズを推定し，その最小値（13%）を最小効果サイズとみなし，非劣性マージンをそれよりも小さい

10%とした。その後，主要評価項目は，tBPAR を追加した「効果不十分（tBPAR，移植肝廃絶又は死亡）」に変更したため，非劣性マージンを 12%とした。

H2307 試験は H2304 試験と対象集団が異なるものの，治験デザイン，主要評価項目は同様であったため，H2304 試験と同じ非劣性マージン（12%）とした。

また，H2304 試験の移植後 12 ヵ月の効果不十分の発現率は，エベロリムス＋減量 TAC 群及び標準量 TAC 群のいずれも TAC 離脱群に比べて著しく低かったこと（2.7.3-Table 3-13）から，文献で参照した臨床試験での治療群とは完全には一致しないが，薬効に対して感度のある試験であったと考えられる。さらに，標準量 TAC 群の治療方法は現在世界中で標準治療として使われていること，H2307 試験は H2304 試験と同様の試験デザインで実施されたことから，H2307 試験についても「薬剤効果に対する感度の既存の証拠」が期待できる。

試験の適切な実施に関しては，H2307 試験で，GCP に基づいた適切なモニタリングが実施されており，その結果，試験の中止率（7.0%，20/284 名），試験中止理由「追跡不能」の頻度（0.7%，2/284 名）や，治験実施計画書からの重大な逸脱（1.1%，3/284 名）の頻度は低く（5.3.5.1-1-H2307 試験-Table 14.1-1.2b），これらに関して治療群間で同程度であった（2.7.3-3.1.2.1 項）。したがって，試験自体は十分に管理された状況下で適切に実施されたと考えられた。

以上より，H2304 試験，H2307 試験のいずれも，分析感度が存在するものと考えられた。

4.3 用法・用量設定の根拠

H2307 試験の用法・用量は，H2304 試験でエベロリムス＋減量 TAC 群の有効性が標準量 TAC 群に対し非劣性であることが示され，安全性に新たな懸念が認められなかったことから，H2304 試験と同様に設定した。

H2304 試験の TAC と併用するエベロリムスの開始用量［1 日 2.0 mg，（1 回 1.0 mg，1 日 2 回）］は，CsA を併用する心移植及び腎移植患者での開始用量［1 日 1.5 mg，（1 回 0.75 mg，1 日 2 回）］と比較して高く設定した。エベロリムスは，CYP3A4 により代謝を受けるため，CYP3A4 阻害作用を有する CsA の併用時にはエベロリムスの血液中トラフ濃度が上昇する（1.13.1-2-HTx-2.7.2-4.7.2 項）。一方，TAC は，エベロリムスの薬物動態にほとんど影響を与えない（1.13.1-3-RTx-2.7.2-3.3.2 項）ため，TAC 併用時のエベロリムスの曝露の増加は CsA 併用時よりも小さいと予想されること，投与開始後はエベロリムスの血液中トラフ濃度に応じて用量調節することを考慮し，CsA 併用時よりも高い 1 日 2.0 mg，（1 回 1.0 mg，1 日 2 回）を開始用量とした。また，心移植及び腎移植患者の用法と同様に 1 日 2 回投与とした。

H2304 試験のエベロリムスの目標血液中トラフ濃度（移植後 4 週以降，3～8 ng/mL）は，心移植及び腎移植患者を対象とした承認申請時に提出した薬物動態試験及び臨床試験の結果，肝移植患者を対象とした用量設定試験の B158 試験に基づき設定した。B158 試験では，エベロリムスの

平均血液中トラフ濃度が < 3 ng/mL，3～6 ng/mL，及び > 6 ng/mL であった被験者のうち，tBPAR が発現しなかった被験者の割合は，それぞれ 50%，86%，及び 88%であり，3 ng/mL 以上の被験者で有効性が認められた（2.7.3-1.1.2 項，2.7.3-4.1.1 項）。

肝移植患者を対象とした H2304 試験のエベロリムスの目標血液中トラフ濃度は，心移植及び腎移植患者を対象とした臨床試験と同様 3～8 ng/mL に設定し，血液中トラフ濃度に基づき調節することは妥当と判断した。

TAC の開始用量は，いずれの治療群も TAC の添付文書のとおりとした。TAC の用量は，血液中トラフ濃度に基づき調節した。エベロリムス + 減量 TAC 群の TAC の目標血液中トラフ濃度は，標準量 TAC 群の移植後 4 ヵ月以降の維持用量（6～10 ng/mL）を 50%下回る，3～5 ng/mL とした。

4.4 肝移植患者に対する有効性

4.4.1 被験者の内訳

H2307 試験

H2307 試験では，スクリーニングされた被験者 494 名のうち，448 名で肝移植が実施され，284 名がランダム化された（エベロリムス + 減量 TAC 群 142 名，標準量 TAC 群 142 名）。ランダム化されたすべての被験者 284 名を FAS とし，治験実施計画書からの重大な逸脱が認められた 3 名（エベロリムス + 減量 TAC 群 1 名，標準量 TAC 群 2 名）を除く 281 名を PP 集団とした。

移植後 12 ヵ月までに 47 名（16.5%）が治験薬投与を中止したが，その割合は，両治療群（エベロリムス + 減量 TAC 群 15.5%，標準量 TAC 群 17.6%，以下同順）で同程度であった。治験薬投与中止の理由は，両治療群とも有害事象が最も多く（11.3%，10.6%），その割合は，両治療群で同程度であった。

移植後 12 ヵ月までに 20 名（7.0%）が試験を中止したが，その割合は，両治療群で同程度であった（エベロリムス + 減量 TAC 群 7.7%，標準量 TAC 群 6.3%）。試験中止の理由は，両治療群とも被験者の意思及び死亡が多く，その割合は，両治療群で同程度であった（2.7.3-3.1.2.1 項）。

H2304 試験

H2304 試験では，スクリーニングされた被験者 1379 名のうち，1148 名で肝移植が実施され，719 名がランダム化された（エベロリムス + 減量 TAC 群 245 名，標準量 TAC 群 243 名，TAC 離脱群 231 名）。移植後 12 ヵ月及び移植後 24 ヵ月の評価ともランダム化されたすべての被験者 719 名を ITT 集団とし，治験実施計画書からの重大な逸脱が認められた，又は治験薬投与を 6 ヵ月以上継続しなかった被験者 302 名を除く 417 名を PP 集団とした。

移植後 12 ヵ月までに 249 名（34.6%）が治験薬の投与を中止，78 名（10.8%）が試験を中止した。このうち，TAC 離脱群で AR の発現及び有害事象による治験薬投与中止の割合が高かったことから，690 名の被験者をランダム化した時点で，独立データモニタリング委員会の勧告により同群の被験者登録を中止した。TAC 離脱群の被験者の内訳は，2.7.3-3.1.2.2 項に示す。

移植後 12 ヵ月までの治験薬投与中止の割合は，エベロリムス＋減量 TAC 群（26.9%）と標準量 TAC 群（22.2%）で同程度であった。中止理由は，両治療群も有害事象が最も多く，その割合は標準量 TAC 群（11.1%）と比べ，エベロリムス＋減量 TAC 群（19.2%）で高かった。

移植後 12 ヵ月まで試験を中止した被験者の割合は，両治療群（エベロリムス＋減量 TAC 群 10.2%，標準量 TAC 群 10.3%，以下同順）で同程度であった。試験中止の理由は，試験管理上の問題（2.4%，4.9%），死亡（3.7%，2.5%），及び同意撤回（2.0%，2.5%）が多かったがその割合は，両治療群で同程度であった（2.7.3-3.1.2.2 項）。

移植後 24 ヵ月までに 349 名（48.5%）が治験薬の投与を中止，139 名（19.3%）が試験を中止した。移植後 24 ヵ月までの治験薬投与中止の割合は，標準量 TAC 群（32.5%）と比べ，エベロリムス＋減量 TAC 群（42.4%）で高かった。中止理由は，両治療群とも有害事象が最も多く，その割合は標準量 TAC 群（18.1%）と比べ，エベロリムス＋減量 TAC 群（28.6%）で高かった。

移植後 24 ヵ月まで試験を中止した被験者の割合は，両治療群（エベロリムス＋減量 TAC 群 17.6%，標準量 TAC 群 16.0%，以下同順）で同程度であった。試験中止の理由は，同意撤回（5.3%，4.5%），試験管理上の問題（4.5%，5.3%），死亡（4.9%，4.1%）が多く，その割合は両治療群で同程度であった（2.7.3-3.1.2.2 項）。

移植後 12 ヵ月までに治験薬投与中止した被験者の割合は，H2307 試験（エベロリムス＋減量 TAC 群 15.5%，標準量 TAC 群 17.6%，以下同順）及び H2304 試験（26.9%，22.2%）とも両治療群で同程度であり，両治療群ともに H2304 試験と比べ，H2307 試験で低かった。

移植後 12 ヵ月までに試験を中止した被験者の割合は，H2307 試験（7.7%，6.3%）及び H2304 試験（10.2%，10.3%）とも両治療群で同程度であり，両試験で同様の結果であった。

4.4.2 人口統計学的特性及びその他の特性

H2307 試験

FAS 284 名の平均年齢は 53.5 歳であり，Asian が約 8 割，男性が約 7 割を占めた。HCC（30.3%），アルコール性肝硬変（19.7%），B 型肝炎（13.7%）を肝移植に至った原疾患とする被験者の割合が高かった。HCV 陽性の被験者は約 2 割，ランダム化時の eGFR の平均値は 89.8 mL/分/1.73 m^2 であった。末期肝疾患モデル（Model for End-Stage Liver Disease，MELD）スコアの中央値は，いずれの治療群も 13.0 であり，14 以下の割合が最も高かった。MELD スコアが 15～19 の被験者の割合は，標準量 TAC 群と比べエベロリムス＋減量 TAC 群で高かったが，20～

24 の被験者の割合はエベロリムス＋減量 TAC 群で低かった。その他の人口統計学的データ及び疾患特性について治療群間で不均衡はみられなかった（2.7.3-3.1.3.1.1 項）。

H2304 試験

H2304 試験の移植後 12 ヵ月及び 24 ヵ月を評価した ITT 集団 719 名の平均年齢は 53.8 歳であり，Caucasian が約 8 割，男性が約 7 割を占めた。C 型肝炎（24.3%），アルコール性肝硬変（23.8%），HCC（15.0%）を肝移植に至った原疾患とする被験者の割合が高かった。HCV 陽性の被験者は約 3 割，ランダム化時の eGFR の平均値は 80.8 mL/分/1.73 m^2 であった。MELD スコアの中央値は 19.0 であった。Caucasian の割合及び肝移植に至った原疾患がアルコール性肝硬変の割合は，標準量 TAC 群と比べ，エベロリムス＋減量 TAC 群で高かったが，その他の人口統計学的データ及び疾患特性について治療群間で不均衡はみられなかった（2.7.3-3.1.3.1.2 項）。

4.4.3 対象集団の特性

エベロリムスは，肝移植患者を対象として投与されることを想定している。H2307 試験は新規生体肝移植，H2304 試験は新規脳死肝移植を受けた患者を対象とした。H2307 試験では，ドナー肝が過小グラフトや 30%を超える脂肪肝グラフトの患者は除外した。H2307 試験及び H2304 試験とも ABO 血液型不適合の同種移植を受ける患者は除外した。H2304 試験ではミラノ基準（腫瘍が単発で 5 cm 以下，又は 2～3 個で 3 cm 未満）を満たさない HCC 患者は除外したが，H2307 試験では登録可能とした。

生体肝移植患者を対象とした H2307 試験は，Asian の割合が約 8 割で，肝移植に至った原疾患が進行した肝硬変よりも HCC の被験者の割合が高かった。脳死肝移植を対象とした H2304 試験では Caucasian の割合が約 8 割で，原疾患が C 型肝炎やアルコール性肝硬変の被験者の割合が高かった。H2307 試験と H2304 試験での肝移植に至った原疾患の違いは，臨床現場での生体肝移植と脳死肝移植での原疾患の違いを反映している。

また，H2307 試験では，肝硬変の重症度評価や予後予測に用いられる MELD スコア（スコアの範囲は 6～40，スコアが高いほど重症）が 35 超の被験者を除外したが，H2304 試験では，MELD スコアに基づく除外基準は設定しなかった。H2307 試験及び H2304 試験の被験者全体の MELD スコアの中央値は，それぞれ 13.0 及び 20.0 であり，H2304 試験と比べ H2307 試験で低かった。H2307 試験で MELD スコアが肝移植の優先度が低いとされる 14 以下の被験者の割合は，H2304 試験の約 2 倍であり，MELD スコアが 20 以上の被験者の割合は，H2304 試験と比べ H2307 試験で低かった。ランダム化時の eGFR の平均値は，H2307 試験で 89.8 mL/分/1.73 m^2，H2304 試験で 80.8 mL/分/1.73 m^2 であり，H2304 試験と比べ H2307 試験で高かった。これらの違いは，原疾患の割合の違いや，近親者がドナーとなる生体肝移植では，脳死肝移植と比べ待機期間が短いことが影響していると考えられる。

H2304 試験及び H2307 試験とも，治験実施計画書で規定していない導入療法を実施した患者は除外した。H2307 試験では，バシリキシマブの導入療法を許容し，全体の約 6 割の被験者に投与

された（5.3.5.1-1-H2307 試験-Table 14.2-1.4a）が，その他の治験実施計画書で規定した併用薬は，実施医療機関での標準療法に準じて投与することとしており，いずれも臨床現場で使用されている薬剤である。

以上より，H2307 試験及び H2304 試験で対象とした新規肝移植患者は，市販後にエベロリムスが投与される患者集団を代表していると考えられる。

4.4.4 有効性の結果

4.4.4.1 効果不十分の発現率

H2307 試験のランダム化から移植後 12 ヵ月の効果不十分の発現率をTable 4-1に，H2304 試験の移植後 12 ヵ月の効果不十分の発現率をTable 4-2に示す。

ランダム化から移植後 12 ヵ月に効果不十分が発現した被験者数は，H2307 試験ではエベロリムス＋減量 TAC 群で 142 名中 7 名，標準量 TAC 群で 142 名中 8 名，H2304 試験ではエベロリムス＋減量 TAC 群 245 名中 16 名，標準量 TAC 群 243 名中 23 名であった。Kaplan-Meier 法で推定した移植後 12 ヵ月で効果不十分の発現率は，H2307 試験ではエベロリムス＋減量 TAC 群 5.1%，標準量 TAC 群 5.8%，H2304 試験ではエベロリムス＋減量 TAC 群で 6.7%，標準量 TAC 群で 9.7%であった。

エベロリムス＋減量 TAC 群と標準量 TAC 群の効果不十分の治療群間差（エベロリムス＋減量 TAC 群－標準量 TAC 群）は，H2307 試験では−0.7%で，その 90%信頼区間は−5.2%，3.7%，H2304 試験では−3.0%で，その 97.5%信頼区間は−8.7%，2.6%であった。両試験とも，治療群間差の信頼区間の上限が非劣性マージン（12%）を超えていなかったことから，標準量 TAC 群に対するエベロリムス＋減量 TAC 群の非劣性が検証された（いずれも $p < 0.001$）。

さらに，H2304 試験及び H2307 試験とも，PP 集団を対象とした解析及び On reatment 解析で，主要解析と同様に標準量 TAC 群に対するエベロリムス＋減量 TAC 群の非劣性が示され，両試験で一貫した結果が得られた（2.7.3-3.2.1.1 項）。

Table 4-1　効果不十分の発現率：移植後 12 ヵ月（H2307 試験，FAS）

評価項目		エベロリムス＋減量 TAC 群 N = 142	標準量 TAC 群 N = 142
ランダム化から移植後 12 ヵ月の効果不十分（tBPAR，移植肝廃絶，又は死亡）の発現率	n (%)	7 (5.1)	8 (5.8)
治療群間差（エベロリムス＋減量 TAC 群 − 標準量 TAC 群）	(%)	−0.7	—
治療群間差の 90% CI	(%)	(−5.2, 3.7)	—
Z 検定（非劣性検定)（エベロリムス＋減量 TAC 群 − 標準量 TAC 群 ≥ 0.12）	p 値 a)	< 0.001	—
Z 検定（優越性検定）（エベロリムス＋減量 TAC 群 − 標準量 TAC 群 = 0）	p 値	0.787	—

Source：2.7.3-Table 3-12
イベントのなかった被験者は最終観察日で打切りとした。
発現率は，Kaplan-Meier 法で推定した。
Kaplan-Meier 法で推定した発現率及び Greenwood の公式による標準誤差を用いて 90%CI 及び p 値を算出した。
a) 片側有意水準 0.05，非劣性マージン 12%

Table 4-2　効果不十分の発現率：移植後 12 ヵ月（H2304 試験，ITT 集団）

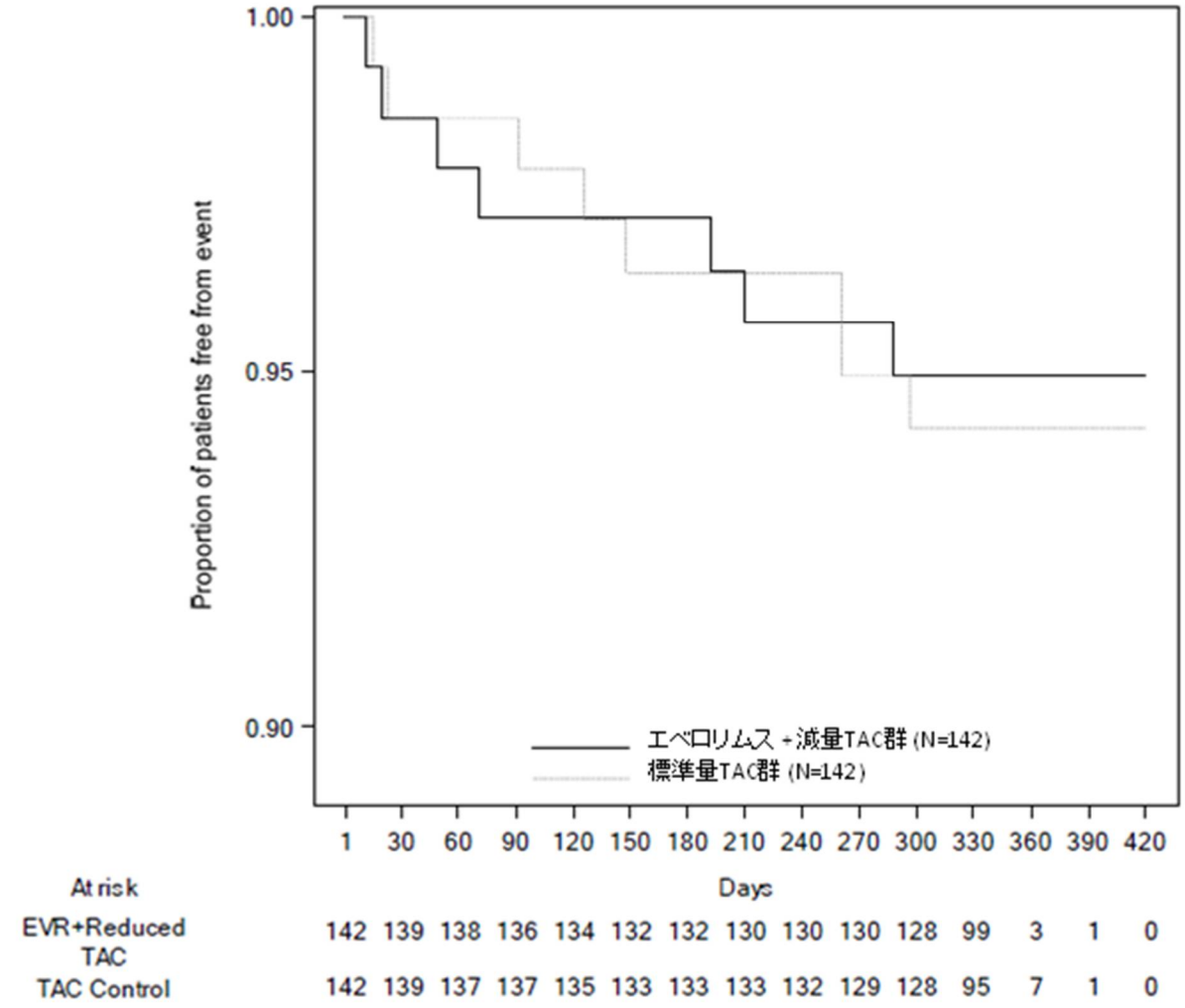
評価項目		エベロリムス＋減量 TAC 群 N = 245	標準量 TAC 群 N = 243
ランダム化から移植後 12 ヵ月の効果不十分（tBPAR，移植肝廃絶，又は死亡）の発現率	n (%)	16 (6.7)	23 (9.7)
治療群間差（各治療群 − 標準量 TAC 群）	(%)	−3.0	—
治療群間差の 97.5%CI	(%)	(−8.7, 2.6)	—
Z 検定（非劣性検定)（エベロリムス＋減量 TAC 群 − 標準量 TAC 群 ≥ 0.12）	p 値 a)	< 0.001	—
Z 検定（優越性検定）（エベロリムス＋減量 TAC 群 − 標準量 TAC 群 = 0）	p 値	0.230	—

Source：2.7.3-Table 3-13
イベントのなかった被験者は最終観察日で打ち切りとした。
発現率は，Kaplan-Meier 法で推定した。
Kaplan-Meier 法で推定した発現率及び Greenwood の公式による標準誤差を用いて 97.5%CI 及び p 値を算出した。
a) 片側有意水準 0.0125，非劣性マージン 12%

H2307 試験のランダム化から移植後 12 ヵ月まで，効果不十分の発現率の Kaplan-Meier 曲線を Figure 4-1に示す。

効果不十分が発現しなかった被験者の割合の Kaplan-Meier 曲線は，エベロリムス＋減量 TAC 群と標準量 TAC 群で試験期間を通じてほとんど重なっていた。

Figure 4-1　効果不十分の発現率の Kaplan-Meier 曲線：移植後 12 ヵ月（H2307 試験，FAS）



Source：2.7.3-Figure 3-1

H2304 試験のランダム化から移植後 24 ヵ月の効果不十分の発現率をTable 4-3に示す。

ランダム化から移植後 24 ヵ月に効果不十分が発現した被験者は，エベロリムス＋減量 TAC 群 245 名中 24 名，標準量 TAC 群 243 名中 29 名であった。Kaplan-Meier 法で推定した移植後 24 ヵ月で効果不十分の発現率は，エベロリムス＋減量 TAC 群で 10.3%，標準量 TAC 群で 12.5%であった。エベロリムス＋減量 TAC 群と標準量 TAC 群の効果不十分の治療群間差（エベロリムス＋減量 TAC 群－標準量 TAC 群）は，−2.2%で，その 97.5%信頼区間は−8.8%，4.4%であり，移植後 12 ヵ月と同様に標準量 TAC 群に対するエベロリムス＋減量 TAC 群の非劣性が示され（$p < 0.001$），効果の持続が認められた。

Table 4-3　効果不十分の発現率：移植後 24 ヵ月（H2304 試験，ITT 集団）

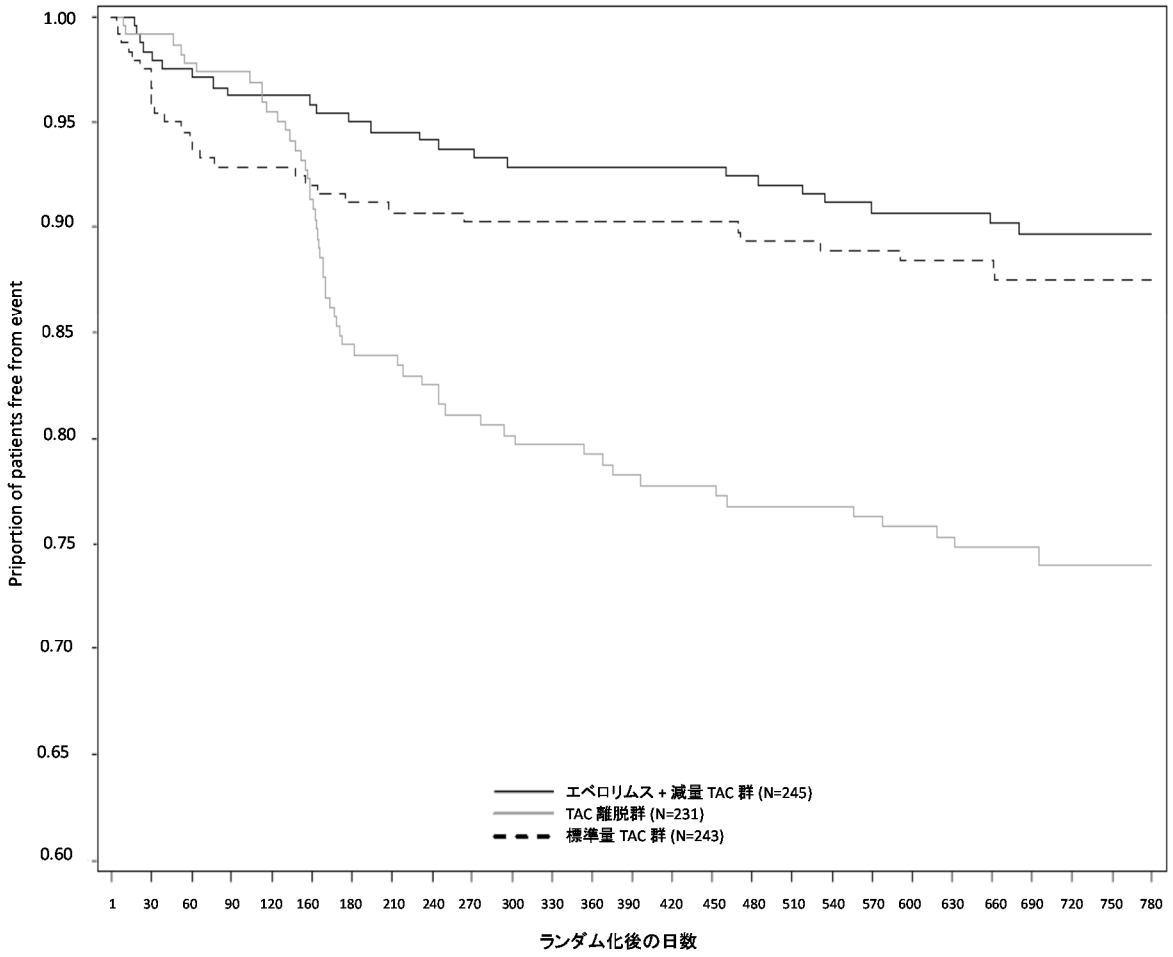
評価項目		エベロリムス＋減量 TAC 群 N = 245	標準量 TAC 群 N = 243
ランダム化から移植後 24 ヵ月の効果不十分（tBPAR，移植肝廃絶，又は死亡）の発現率	n (%)	24 (10.3)	29 (12.5)
治療群間差（各治療群 − 標準量 TAC 群）	(%)	−2.2	—
治療群間差の 97.5%CI	(%)	(−8.8, 4.4)	—
Z 検定（非劣性検定)（エベロリムス＋減量 TAC 群 − 標準量 TAC 群 ≥ 0.12）	p 値 a)	< 0.001	—
Z 検定（優越性検定）（エベロリムス＋減量 TAC 群 − 標準量 TAC 群 = 0）	p 値	0.452	—

Source：2.7.3-Table 3-14
イベントのなかった被験者は最終観察日で打ち切りとした。
Kaplan-Meier 法で推定した発現率及び Greenwood の公式による標準誤差を用いて 97.5%CI 及び p 値を算出した。
発現率は，Kaplan-Meier 法で推定した。
a) 片側有意水準 0.0125，非劣性マージン 12%

H2304 試験のランダム化から移植後 24 ヵ月までの効果不十分の発現率の Kaplan-Meier 曲線を Figure 4-2に示す。

効果不十分が発現しなかった被験者の割合の Kaplan-Meier 曲線は，試験期間を通じて，標準量 TAC 群と比べ，エベロリムス＋減量 TAC 群で高く推移した。

Figure 4-2　効果不十分の発現率の Kaplan-Meier 曲線：移植後 24 ヵ月（H2304 試験，ITT 集団）



Source：2.7.3-Figure 3-2
発現率は Kaplan-Meier 法で推定した。

4.4.4.2　個々の有効性評価項目

H2307 試験及び H2304 試験のランダム化から移植後 12 ヵ月，H2304 試験のランダム化から移植後 24 ヵ月の個々の有効性評価項目のうち，tBPAR，移植肝廃絶，及び死亡の発現率及び治療群間差を以下に示す。

tBPAR

ランダム化から移植後 12 ヵ月に tBPAR を発現した被験者数は，H2307 試験ではエベロリムス＋減量 TAC 群で 142 名中 3 名，標準量 TAC 群で 142 名中 5 名，H2304 試験ではエベロリムス＋減量 TAC 群 245 名中 7 名，標準量 TAC 群 243 名中 17 名であった。

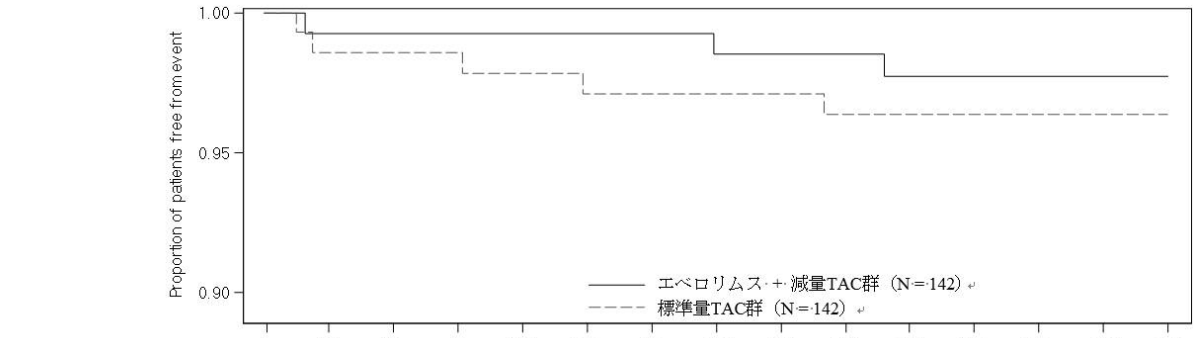
H2307 試験の移植後 12 ヵ月の tBPAR の発現率は，エベロリムス＋減量 TAC 群で 2.2%，標準量 TAC 群で 3.6%，治療群間差は−1.4%，その 90%信頼区間は−4.7%，2.0%であり，H2304 試験の移植後 12 ヵ月の tBPAR の発現率はエベロリムス＋減量 TAC 群で 3.0%，標準量 TAC 群で 7.2%，治療群間差は−4.2%，その 97.5%信頼区間は−8.7%，0.3%であった。H2307 試験と H2304 試験の移植後 12 ヵ月の tBPAR の発現率は，両治療群で同程度であり，両試験で同様の結果であった。

H2304 試験で移植後 12 ヵ月以降，移植後 24 ヵ月までに新たに tBPAR を発現した被験者はエベロリムス＋減量 TAC 群 4 名，標準量 TAC 群 1 名であった。ランダム化から移植後 24 ヵ月の tBPAR の発現率は，エベロリムス＋減量 TAC 群で 4.8%，標準量 TAC 群で 7.7%，治療群間差は−2.9%，その 97.5%信頼区間は−7.9%，2.2%であった。移植後 24 ヵ月の tBPAR の発現率の治療群間差（−2.9%）は，移植後 12 ヵ月の結果（−4.2%）と同程度であり，効果の持続が認められた（2.7.3-3.2.1.2 項）。

H2307 試験の移植後 12 ヵ月までの tBPAR の発現率の Kaplan-Meier 曲線をFigure 4-3に，H2304 試験の移植後 24 ヵ月までの tBPAR の発現率の Kaplan-Meier 曲線をFigure 4-4に示す。

H2307 試験で tBPAR が発現しなかった被験者の割合の Kaplan-Meier 曲線は，移植後 12 ヵ月までの試験期間を通じてエベロリムス＋減量 TAC 群と標準量 TAC 群でほとんど重なっていた。H2304 試験で tBPAR が発現しなかった被験者の割合の Kaplan-Meier 曲線は，移植後 24 ヵ月までの試験期間を通じて，標準量 TAC 群と比べ，エベロリムス＋減量 TAC 群で高く推移した。

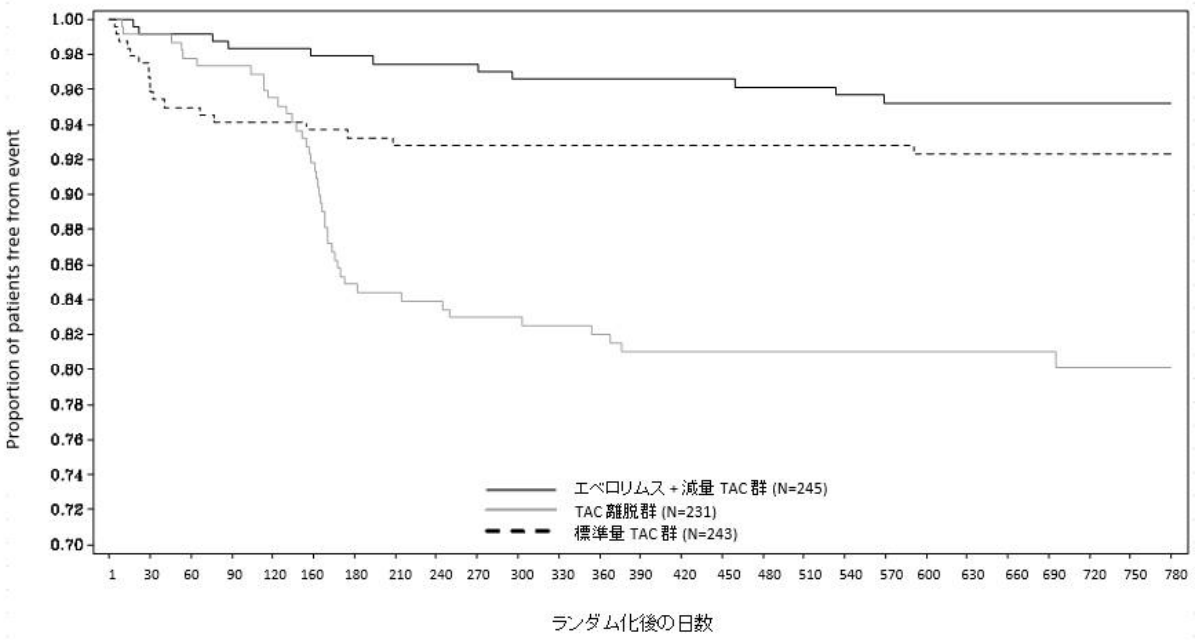
Figure 4-3　tBPAR の発現率の Kaplan-Meier 曲線：移植後 12 ヵ月（H2307 試験，FAS）



At risk															
EVR+Reduced TAC	142	139	138	136	134	132	132	130	130	130	128	99	3	1	0
TAC Control	142	139	137	137	135	133	133	133	132	129	128	95	7	1	0

Source：2.7.3-Figure 3-3

Figure 4-4　tBPAR の発現率の Kaplan-Meier 曲線：移植後 24 ヵ月（H2304 試験，ITT 集団）



Source：2.7.3-Figure 3-4
発現率は Kaplan-Meier 法で推定した。

ランダム化から移植後 12 ヵ月に発現した tBPAR の重症度［Banff 基準の RAI スコア（2.7.3-Table 6-2，2.7.3-Table 6-3）に基づく］は，H2307 試験及び H2304 試験とも，エベロリムス＋減量 TAC 群では，いずれの被験者も軽度以下（RAI スコア 5 以下）であった。H2307 試験の標準量 TAC 群では，中等度（RAI スコア 6～7）が 2 名，及び高度（RAI スコア 8～9）が 1 名，H2304 試験では中等度が 7 名，高度が 2 名に認められた。H2307 試験及び H2304 試験とも，エベロリムス＋減量 TAC 群では中等度以上（RAI スコア 6 以上）の tBPAR の発現は認められず，重症度が高い tBPAR の発現率は，標準量 TAC 群と比べ低い傾向が認められた。

また，H2304 試験の移植後 12 ヵ月以降，移植後 24 ヵ月までに新たに発現した tBPAR の重症度は，両治療群とも軽度以下であり，効果の持続が認められた（2.7.3-3.2.1.2 項）。

移植肝廃絶

H2307 試験のランダム化から移植後 12 ヵ月までに移植肝廃絶は認められなかった。H2304 試験のランダム化から移植後 12 ヵ月までに移植肝廃絶が認められた被験者は，エベロリムス＋減量 TAC 群及び標準量 TAC 群でそれぞれ 6 名及び 3 名であった。移植肝廃絶の発現率は，エベロリムス＋減量 TAC 群で 2.6%，標準量 TAC 群で 1.3%であり，両治療群で同程度であった。移植肝廃絶の発現率の治療群間差（97.5%信頼区間）は 1.3%（−1.6%，4.1%）であった。

H2304 試験で移植後 12 ヵ月以降，新たに移植肝廃絶が発現した被験者はエベロリムス＋減量 TAC 群 3 名，標準量 TAC 群 4 名であった。ランダム化から移植後 24 ヵ月の移植肝廃絶の発現率

はエベロリムス＋減量 TAC 群で 3.9%，標準量 TAC 群で 3.2%，治療群間差は 0.8%，その 97.5%信頼区間は−3.2%，4.7%であり，移植後 24 ヵ月の移植肝廃絶の発現率の治療群間差（0.8%）は，移植後 12 ヵ月の結果（1.3%）と同程度であり，効果の持続が認められた（2.7.3-3.2.1.2 項）。

死亡

H2307 試験のランダム化から移植後 12 ヵ月までに死亡した被験者はエベロリムス＋減量 TAC 群及び標準量 TAC 群でそれぞれ 4 名及び 3 名であった。死亡の発現率は，エベロリムス＋減量 TAC 群 2.9%，標準量 TAC 群 2.2%であり，治療群間差（90%信頼区間）は，0.7%（−2.5%，3.8%）であった。

H2304 試験のランダム化から移植後 12 ヵ月までに死亡した被験者は，エベロリムス＋減量 TAC 群及び標準量 TAC 群でそれぞれ 9 名及び 6 名であった。死亡の発現率は，エベロリムス＋減量 TAC 群で 3.8%，標準量 TAC 群で 2.6%，治療群間差（97.5%信頼区間）は 1.2%（−2.4%，4.8%）であった。

H2307 試験と H2304 試験の移植後 12 ヵ月の死亡の発現率は，両治療群で同程度であり，試験間で同様の結果であった。

H2304 試験で移植後 12 ヵ月以降，移植後 24 ヵ月までに死亡した被験者は，エベロリムス＋減量 TAC 群 3 名，標準量 TAC 群 4 名であった。移植後 24 ヵ月の死亡の発現率は，エベロリムス＋減量 TAC 群で 5.2%，標準量 TAC 群で 4.4%，治療群間差（97.5%信頼区間）は 0.8%（−3.7%，5.2%）であり，移植後 24 ヵ月の死亡の発現率の治療群間差（0.8%）は，移植後 12 ヵ月の結果（1.2%）と同程度であった（2.7.3-3.2.1.2 項）。

4.5 特別な患者集団での有効性

4.5.1 部分集団での検討

H2307 試験及び H2304 試験の移植後 12 ヵ月の効果不十分の発現率（主要評価項目）を人口統計学的特性（年齢，性別，人種，地域），肝移植の疾患特性（HCV の有無，MELD スコア，肝移植に至った原疾患）別に評価した。

H2307 試験では，「原発性胆汁性肝硬変，硬化性胆管炎，又は自己免疫性肝炎」を肝移植に至った原疾患とする被験者［12.5%（1/8 名），0%（0/12 名）］，H2304 試験では，Black［エベロリムス＋減量 TAC 群 25.0%（1/4 名），標準量 TAC 群 11.1%（1/9 名）］でのみ，エベロリムス＋減量 TAC 群の効果不十分の発現率が標準量 TAC 群に比べて 12%以上高かった。それ以外のいずれの部分集団でも，効果不十分の発現率は一貫してエベロリムス＋減量 TAC 群が標準量 TAC 群と比べて低かった。

H2307 試験及び H2304 試験とも，部分集団の一部の層で被験者数が少なく，効果不十分の発現数も少ないため，結果の解釈には限界があるが，エベロリムス＋減量 TAC 群が標準量 TAC 群と比べ，効果不十分の発現率が顕著に高い集団はなく，部分集団別で効果不十分の発現率に特定の傾向は認められなかった（2.7.3-3.3.1 項）。

4.5.2 日本人被験者集団での有効性

日本人の有効性を H2307 試験の実施医療機関の地域が日本である被験者集団の結果を用いて評価した。日本の実施医療機関でスクリーニングされた被験者は 53 名であり，50 名で肝移植が実施され，28 名がランダム化された。ランダム化された 28 名（エベロリムス＋減量 TAC 群 16 名，標準量 TAC 群 12 名）を FAS とした。28 名中 1 名の人種は Other（mixed race）であった。

効果不十分が発現した被験者は，エベロリムス＋減量 TAC 群 16 名中 1 名（日本人）であり，その発現率は 6.7%であった。標準量 TAC 群では，効果不十分の被験者はいなかった。効果不十分の発現率の治療群間差（エベロリムス＋減量 TAC 群－標準量 TAC 群）とその 90%信頼区間は 6.7%（−3.9%，17.3%）であった。効果不十分が発現した被験者 1 名にみられた事象は tBPAR のみで，移植肝廃絶及び死亡は認められなかった。

日本の被験者数は少なく，tBPAR，移植肝廃絶が発現，又は死亡した被験者も少ないため，結果の解釈には限界があるが，日本の被験者の移植後 12 ヵ月の効果不十分の発現率（6.7%）は，全体集団のエベロリムス＋減量 TAC 群の発現率（5.1%）と同程度であり，治療群間差（6.7%）は，H2307 試験の全体集団（−0.7%）と同様の結果であった（2.7.3-3.3.2 項）。

4.6 長期投与時の有効性及び耐薬性

長期投与時の有効性は，H2304 試験の継続試験である H2304E1 試験，B158 試験の継続試験である B158E1 試験及び B158E2 試験，HDE10 試験を参考資料として評価した。

H2304E1 試験

H2304E1 試験に移行した継続投与解析対象集団で，移植後 24 ヵ月から 48 ヵ月までに，効果不十分が発現した被験者数はエベロリムス＋減量 TAC 群の 106 名中 2 名，標準量 TAC 群の 125 名中 3 名であり，エベロリムス＋減量 TAC 群の 2 名は死亡，標準量 TAC 群の 1 名は移植肝廃絶，2 名は tBPAR が認められた。効果不十分の発現率は，エベロリムス＋減量 TAC 群で 1.9%，標準量 TAC 群で 2.4%であり，治療群間で同程度であった。

移植後 36 ヵ月から 48 ヵ月までに，エベロリムス＋減量 TAC 群の 106 名中 1 名に BPAR 及び無症候性 AR が認められたが，エベロリムス＋減量 TAC 群及び標準量 TAC 群とも，tBPAR，移植肝廃絶，及び死亡が認められた被験者はいなかった。

いずれの治療群とも移植後 24 ヵ月から 48 ヵ月までに，tBPAR，移植肝廃絶，及び死亡の発現頻度が高くなる傾向はなかったことから，効果の持続が認められた（2.7.3-5.1.1.1 項）。

HDE10 試験

HDE10 試験の継続投与解析対象集団で，ランダム化後 11 ヵ月から 59 ヵ月までの効果不十分の発現率は，エベロリムス（CNI 離脱）群で 7.3%（3/41 名），標準量 CNI 群で 5.0%（2/40 名）であり，治療群間で同程度であった。

エベロリムス（CNI 離脱）群では 1 名が死亡し，2 名に tBPAR が認められ，標準量 CNI 群では 2 名が死亡した。

いずれの治療群とも移植肝廃絶は認められず，ランダム化後 11 ヵ月以降に tBPAR 及び死亡の発現頻度が高くなる傾向はなかったことから，効果の持続が認められた（2.7.3-5.1.2.1 項）

B158E1/B158E2 試験

B158E1 試験の ITT 集団で，移植後 12 ヵ月から 36 ヵ月までに，エベロリムス 1 mg 群 28 名中 1 名，エベロリムス 2 mg 群 30 名中 2 名，エベロリムス 4 mg 群 31 名中 1 名，及びプラセボ群 30 名中 2 名に BPAR が認められた。いずれの治療群とも死亡及び新たな移植肝廃絶の発現はなかった。

B158E2 試験の B158E2 試験移行被験者集団で，移植後 36 ヵ月から 60 ヵ月までにエベロリムス 2 mg 群 8 名中 2 名が死亡し，エベロリムス 1 mg 群 10 名中 1 名に移植肝廃絶，エベロリムス 4 mg 群 2 名中 1 名に tBPAR が認められた。

いずれの治療群とも被験者数が少なく，結果の解釈に注意が必要であるが，移植後 12 ヵ月以降に tBPAR，移植肝廃絶，及び死亡の発現頻度が高くなる傾向はなかったことから，効果の持続が認められた（2.7.3-5.1.2.2 項，2.7.3-5.1.2.3 項）。

以上より，エベロリムスを長期継続投与したときの効果の持続が認められた。

4.7 有効性と用法・用量の関係

4.7.1 有効性と血液中トラフ濃度の関係

有効性と血液中トラフ濃度の関係は，3.2.2 項に示した。

4.7.2 推奨用法用量

4.7.2.1 開始用量

これまでに実施した臨床試験の結果から，H2307 試験及び H2304 試験は，初回投与量を 1 回 1.0 mg，1 日 2 回として実施した。両試験でエベロリムスの投与開始後，血液中トラフ濃度を測定することにより用量調節したとき，肝移植患者の拒絶反応抑制に対する有効性が認められた。

B158 試験のエベロリムス 2 mg 群では，投与開始後 1 週以降，6 ヵ月までのすべての評価時点で，エベロリムスの血液中トラフ濃度の平均値が 3 ng/mL を超えており，3 週後（8.1 ng/mL）を

除き 8 ng/mL 未満であった（2.7.2-2.1.1 項）。H2307 試験及び H2304 試験のエベロリムス＋減量 TAC 群で血液中トラフ濃度が目標範囲内であった被験者の割合は，それぞれ移植後 5 週で 65.3%（79/121 名），49.2%（88/179 名），移植後 6 週で 66.7%（88/132 名），55.8%（111/199 名），移植後 2 ヵ月で 78.8%（104/132 名），78.6%（147/187 名）であった。H2307 試験及び H2304 試験とも移植後 2 ヵ月以降の各評価時点で，約 8 割の被験者で血液中トラフ濃度が目標範囲内であった（2.7.2-2.1.2 項，2.7.2-2.1.3 項）。

以上より，エベロリムスの初回投与量は，「2.0 mg（1 回 1.0 mg，1 日 2 回）」と設定した。

4.7.2.2 目標トラフ濃度

本剤は，治療薬物モニタリングにより投与量を調節する薬剤であり，定期的に血液中トラフ濃度を測定し，設定した目標トラフ濃度を維持することにより肝移植後の拒絶反応を抑制する。

肝移植患者を対象とした用量設定試験である B158 試験で，エベロリムスの血液中トラフ濃度別（3 ng/mL 未満，3～6 ng/mL，6 ng/mL 超）の tBPAR が発現しなかった被験者の割合から，3 ng/mL 以上の被験者で有効性が認められた（2.7.3-4.1.1 項）。

肝移植患者での有効性を評価した H2307 試験及び H2304 試験のエベロリムスの目標血液中トラフ濃度は，心移植及び腎移植患者と同様に 3～8 ng/mL に設定した。その結果，両試験の主要評価項目である，移植後 12 ヵ月の効果不十分の発現率の治療群間差（エベロリムス＋減量 TAC 群－標準量 TAC 群）は，H2307 試験では−0.7%（90%信頼区間：−5.2%，3.7%），H2304 試験では−3.0%（97.5%信頼区間：−8.7%，2.6%）であり，いずれも標準量 TAC 群に対するエベロリムス＋減量 TAC 群の非劣性が示され（2.7.3-3.2.1.1 項），目標トラフ濃度範囲を 3～8 ng/mL として投与することの有効性が認められた。

以上の結果から，肝移植患者に対する拒絶反応の抑制に対するエベロリムスの目標トラフ濃度は，H2307 試験及び H2304 試験で有効性が認められた目標血液中トラフ濃度であり，心移植及び腎移植患者と同様の 3～8 ng/mL を推奨する。

4.7.2.3 投与開始時期

エベロリムスと同じ mTOR 阻害剤であるシロリムスで，移植後 30 日以内の肝動脈血栓症の発現リスクが高かったことから，H2307 試験及び H2304 試験のエベロリムスの投与開始時期は，移植後 30 日（± 5 日）とした。H2307 試験では，肝再生の阻害を最小化することも投与開始時期を移植後 30 日（± 5 日）とした根拠である。

その結果，H2307 試験及び H2304 試験とも，ランダム化後に肝動脈血栓症が認められた被験者は各 1 名（いずれもエベロリムス＋減量 TAC 群）で，発現率は H2307 試験で 0.7%（1/142 名），H2304 試験で 0.4%（1/245 名）であった。H2307 試験の 1 名は移植後 86 日（Day 54）に，H2304 試験の 1 名はランダム化までに 1 件目の肝動脈血栓症を発現し，移植後 55 日（Day 23）に 2 件目の肝動脈血栓症を発現した。これに対し，ランダム化前（ランダム化されなかった被験者

を含む）に H2307 試験で 3 名，H2304 試験で 10 名に肝動脈血栓症が発現した。両試験ともランダム化前と比べ，ランダム化後の肝動脈血栓症の発現頻度は低かった（2.7.3-4.2.3 項）。

また，移植では切開創が広く，mTOR 阻害剤のエベロリムスの重要な特定されたリスクであり，特に移植後早期のリスクである「創傷治癒関連合併症」（定義は 2.7.4-Table 7-1 に示した）が問題となることが想定されるが，投与開始時期を移植後 30 日（± 5 日）とすることで，「創傷治癒関連合併症」の発現リスクの低減も期待された。

H2307 試験のランダム化から移植後 12 ヵ月の「創傷治癒関連合併症」（ヘルニアを含む）の発現率は，エベロリムス＋減量 TAC 群と標準量 TAC 群で，それぞれ 23.2%（33/141 名），17.7%（25/142 名），移植後からランダム化までで 43.7%（62/142 名），52.5%（74/141 名）であった。H2304 試験のランダム化から移植後 12 ヵ月の「創傷治癒関連合併症」の発現率は，それぞれ 11.0%（27/245 名），7.9%（19/241 名），移植後 3～7 日からランダム化までの発現率は，18.0%（44/245 名），14.4%（35/141 名）であった。

H2307 試験及び H2304 試験とも，ランダム化前と比べ，ランダム化後の「創傷治癒関連合併症」（H2307 試験は「ヘルニア」を含む）の発現頻度は低かった（2.7.3-4.2.3 項）。

以上より，いずれの試験でも，エベロリムスを移植後 30 日（± 5 日）に投与開始することで，治験薬投与開始後の肝動脈血栓症及び「創傷治癒関連合併症」の発現リスクを低減できたと考えられ，エベロリムスの投与開始時期は「移植後 4 週以降」が妥当であると判断した。

4.8 有効性の結論

新規肝移植患者でのエベロリムスの有効性は，主に日本を含む国際共同試験として実施した H2307 試験，外国で実施した第 III 相試験である H2304 試験に基づいて，長期投与時の有効性は，主に H2304 試験の継続試験である H2304E1 試験，B158 試験の継続試験である B158E1 試験及び B158E2 試験，並びに HDE10 試験を参考資料として評価し，以下の結論を得た。

H2307 試験及び H2304 試験のランダム化から移植後 12 ヵ月のエベロリムス＋減量 TAC 群と標準量 TAC 群の効果不十分の治療群間差は，H2307 試験では−0.7%（90%信頼区間：−5.2%，3.7%），H2304 試験では−3.0%（97.5%信頼区間：−8.7%，2.6%）であり，両試験とも一貫して標準量 TAC 群に対するエベロリムス＋減量 TAC 群の非劣性が認められた。さらに，H2304 試験及び H2307 試験とも，PP 集団を対象とした解析及び on-treatment 解析で，主要解析と同様に標準量 TAC 群に対するエベロリムス＋減量 TAC 群の非劣性が示され，両試験で一貫した結果が得られた。

効果不十分が発現しなかった被験者の割合の Kaplan-Meier 曲線は，H2307 試験では，ランダム化から移植後 12 ヵ月までエベロリムス＋減量 TAC 群と標準量 TAC 群で，ほとんど重なっており，H2304 試験では，ランダム化から移植後 24 ヵ月まで，標準量 TAC 群と比べ，エベロリムス＋減量 TAC 群で高く推移した。

H2307 試験及び H2304 試験の移植後 12 ヵ月の tBPAR の発現率は，エベロリムス＋減量 TAC 群と標準量 TAC 群で同程度であり，試験間で同様の結果であった。両試験とも，エベロリムス＋減量 TAC 群で中等度以上（RAI スコア 6 以上）の tBPAR の発現は認められず，標準量 TAC 群と比べ，中等度以上の tBPAR の発現が少ない傾向が認められた。両試験の移植後 12 ヵ月の死亡の発現率は，両治療群で同程度であり，試験間で同様の結果であった。H2307 試験のランダム化から移植後 12 ヵ月までに移植肝廃絶は認められず，死亡の発現頻度も少なかった。H2304 試験の移植肝廃絶の発現率は，両治療群で同程度であった。H2304 試験で移植後 12 ヵ月以降，移植後 24 ヵ月までに新たに tBPAR，移植肝廃絶，又は死亡が発現した被験者は少なかった。移植後 24 ヵ月の効果不十分，tBPAR，移植肝廃絶，及び死亡の発現率の治療群間差は，いずれも移植後 12 ヵ月の結果と同程度であり，効果の持続が認められた。

H2307 試験及び H2304 試験での移植後 12 ヵ月の効果不十分の発現率（主要評価項目）を人口統計学的特性（年齢，性別，人種，地域），肝移植の疾患特性（HCV の有無，MELD スコア，肝移植に至った原疾患）別に評価した結果，両試験とも，部分集団の一部の層で被験者数が少なく，効果不十分の発現数も少ないため，結果の解釈には限界があるが，エベロリムス＋減量 TAC 群が標準量 TAC 群と比べ，効果不十分の発現率が顕著に高い集団はなく，部分集団別で効果不十分の発現率に特定の傾向は認められなかった。

日本人の有効性を H2307 試験の実施医療機関の地域が日本である被験者集団 28 名の結果を用いて評価した。28 名中 1 名の人種は Other（mixed race）であった。

日本の被験者数は少なく，有効性評価項目に該当する事象が発現した被験者も少ないため，結果の解釈には限界があるが，日本の被験者の効果不十分の発現率の治療群間差は，H2307 試験の全体集団と同様であった。

H2304E1 試験の移植後 24 ヵ月以降 48 ヵ月，B158E1 試験及び B158E2 試験の移植後 12 ヵ月以降 60 ヵ月，HDE10 試験のランダム化 11 ヵ月以降 59 ヵ月の期間に，tBPAR，移植肝廃絶，及び死亡の発現頻度が高くなる傾向はなかったことから，長期投与時の効果の持続が認められた。

H2307 試験及び H2304 試験のエベロリムス＋減量 TAC 群では，初回投与量を 1 日 2.0 mg（1 回 1.0 mg，1 日 2 回），エベロリムスの目標血液中トラフ濃度を 3～8 ng/mL と設定し，投与量を調節した。その結果，H2307 試験及び H2304 試験とも，エベロリムス＋減量 TAC 群の評価時点ごとのエベロリムスの血液中トラフ濃度の平均値は，すべての評価時点で 3～8 ng/mL の範囲内であった。平均血液中目標トラフ濃度が目標範囲内であった被験者の移植後 12 ヵ月の効果不十分の発現率は，標準量 TAC 群と同程度であった。

H2307 試験及び H2304 試験とも，エベロリムスの投与開始時期を移植後 30 日（± 5 日）とした結果，エベロリムス投与開始後の肝動脈血栓症の発現頻度は低かった。肝動脈血栓症の発現及び肝再生への影響による移植肝廃絶及び死亡のリスク低減のため，移植後 4 週以降の投与開始は妥当であると考える。

また，エベロリムスのリスクである「創傷治癒関連合併症」も移植後 30 日（± 5 日）にエベロリムスを投与開始することで，発現リスクを低減できたと考える。

以上より，「肝移植における拒絶反応の抑制」に対し，エベロリムスを減量した TAC と併用し，移植後 30 日（± 5 日）から 1 日 2.0 mg（1 回 1.0 mg，1 日 2 回）で投与を開始して，血液中トラフ濃度（目標血液中トラフ濃度 3～8 ng/mL）に応じて調節したときの有効性が示された。

5 安全性の概括評価

5.1 安全性評価の計画

5.1.1 安全性評価対象となった臨床試験の概略

新規肝移植患者に対するエベロリムスの安全性は，新規生体肝移植患者を対象に日本を含む国際共同試験として実施した第 III 相検証試験（H2307 試験），及び新規脳死肝移植患者を対象に外国で実施した第 III 相検証試験（H2304 試験）を評価資料として評価した。日本人患者で 90%を占める生体肝移植患者を主な対象としてエベロリムスの安全性を評価し，また，生体肝移植での安全性が脳死肝移植での安全性と大きく異ならないことを確認するため，2 試験の安全性データは併合せず，試験ごとに結果を評価した。また，H2304 試験の継続投与試験であり移植後 48 ヵ月までエベロリムスを投与した H2304E1 試験を主な参考資料とし，本申請の用法・用量での長期投与の安全性を評価した。本申請時点で H2307 試験は継続中であり，本書では H2307 試験の移植後 12 ヵ月，H2304 試験の移植後 12 ヵ月及び 24 ヵ月，H2304E1 試験の移植後 36 ヵ月及び 48 ヵ月の結果を評価した。このほか，本申請パッケージには，脳死又は生体肝移植患者を対象に本申請とは異なる用法・用量でエベロリムスを投与した外国試験 5 試験（B158E1/B158E2 試験，HDE10 試験，H2301 試験，H2401 試験，H2305 試験）の安全性データを参考資料として含めた。安全性の評価に用いた臨床試験の概要は臨床試験一覧表及び「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示す。

本書では，本申請の用法・用量（減量 CNI と併用し，目標血液中トラフ濃度 3～8 ng/mL で用量調節）でエベロリムスを投与した H2307 試験及び H2304 試験の結果を主に示し，長期投与時の安全性については H2304E1 試験の結果も併せて評価した。その他の試験の結果は「2.7.4 臨床的安全性」，「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。なお，H2304 試験は 3 群（エベロリムス＋減量 TAC 群，TAC 離脱群，標準量 TAC 群）の試験であったが，本書では本申請の用法・用量を用いたエベロリムス＋減量 TAC 群と，対照群である標準量 TAC 群との比較を中心に評価した。

また，エベロリムスは 2017 年 4 月時点で臓器移植における拒絶反応の抑制（心移植 100 ヵ国以上，腎移植 100 ヵ国以上，肝移植 80 ヵ国以上）を適応症に承認を取得しているため，心移植，腎移植，及び肝移植患者の市販後データ（～2016 年 7 月 31 日）も評価した。

5.1.2 安全性の評価方法

本項では H2307 試験，H2304 試験の安全性評価方法を示す。

5.1.2.1 評価項目

安全性の評価項目は，腎機能，有害事象，臨床検査値，及びバイタルサインとした。

CNI の腎毒性は肝移植後の長期予後不良の原因の一つであることから（1.1.2 項），H2307 試験，H2304 試験では，eGFR を指標とした腎機能における，エベロリムス＋減量 CNI（TAC）の標準量 CNI に対する非劣性の検証を重要な副次目的とした。腎機能は，主要評価項目と同じ FAS（H2307 試験）及び ITT 集団（H2304 試験）を対象として評価した。本書での安全性の評価は，両試験の重要な副次評価項目である移植後 12 ヵ月の eGFR の変化量の群間比較をはじめとする腎機能を最初に評価し，次に有害事象を評価する。

5.1.2.2 評価方法

腎機能

腎機能は，血清クレアチニンから算出した eGFR を用いて評価した（2.7.4-1.1.2.2 項）。

有害事象

有害事象は，H2307 試験では試験参加同意取得後に，H2304 試験では治験薬投与開始後に被験者に生じた「あらゆる望ましくない医療上の出来事［あらゆる好ましくない，意図しない徴候（臨床検査値異常を含む），症状又は疾患］」と定義し，治験薬の使用と事象の発現との時間的関係又は因果関係の有無を問わない。臨床検査値又はその他の検査結果の異常は，それらが臨床的徴候又は症状を伴った場合，臨床的に重要と考えられる場合，又は治療を必要とした場合にのみ有害事象とした。

有害事象に関する情報は，治験責任医師又は治験分担医師（以下，治験担当医師）による試験期間中の各来院時に被験者に対する誘導的でない質問により，また，被験者の来院時又は来院と来院の間の自発的な報告，又は診察，臨床検査，その他の評価により収集した。

重症度は「軽度」「中等度」「高度」の 3 段階で評価した。

治験薬との関連は，2 段階（関連を否定できる，関連を否定できない）で判定した。「関連を否定できない」と判定された有害事象を副作用とした。

重篤な有害事象は，「死に至るもの又は生命を脅かすもの」「永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの」「先天異常を来すもの」「治療のための入院又は入院期間の延長が必要となるもの」（ただし，移植手術のための初回入院，肝生検のための入院等は除く。2.7.4-1.1.2 項），「医学的に重要なもの，すなわち被験者を危険にさらすか，又は上記のような結果に至ることを防止するために内科的又は外科的処置を必要とするような事象」と定義した。

重要な有害事象は，治験薬の投与中止に至った有害事象と定義した。

臨床検査値及びバイタルサイン

臨床検査値は，以下の血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査を測定した。バイタルサインは，血圧（収縮期血圧，拡張期血圧），脈拍，体重を測定した。測定時点は「2.7.4 臨床的安全性」に示す。

血液学的検査	INR，ヘモグロビン，ヘマトクリット，血小板数，赤血球数，白血球数，白血球分画
血液生化学的検査	アミラーゼ，アルブミン，ナトリウム，カリウム，クロール，カルシウム，マグネシウム，無機リン酸塩，尿素，血清クレアチニン，尿酸，AST，ALT，ALP，GGT，TBL，クレアチンホスホキナーゼ，リパーゼ，グルコース（随時），脂質（トリグリセリド，総コレステロール，HDL-C，LDL-C，総コレステロール／HDL 比，LDL／HDL-C 比），ヘモグロビン A1c
尿検査	尿蛋白，尿糖，尿中クレアチニン，随時尿の定量的な尿蛋白／クレアチニン比

5.1.2.3 解析方法

解析対象集団

腎機能の解析対象集団は，H2307 試験では FAS，H2304 試験では ITT 集団とした。その他の安全性評価項目は安全性解析対象集団を対象として解析した。安全性解析対象集団は，ランダム化され治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者と定義した。

腎機能

いずれの試験でも移植後 12 ヵ月の eGFR（MDRD4 式）のランダム化時からの変化量を重要な副次評価項目とし，エベロリムス＋減量 TAC 群の標準量 TAC 群に対する非劣性を検証した（4.2.2 項）。このほか，MDRD4 式以外の計算式による eGFR の記述統計量を算出し，eGFR（MDRD4 式）のカテゴリー分析（ランダム化時の eGFR 区分別）を行った（2.7.4-1.1.4.2 項）。

有害事象

有害事象（感染症を含む）の標準化には，ICH 国際医薬用語集（medical dictionary for regulatory activities terminology，MedDRA）を使用し，有害事象名の日本語への翻訳には標準化に使用したものと同じバージョンの MedDRA 日本語版を使用した。MedDRA のバージョンは，H2307 試験は 19.1，H2304 試験は 14.0（移植後 12 ヵ月），15.0（移植後 24 ヵ月）を用いた。

有害事象発現被験者数及び発現率を，治療群別，重症度別，治験薬との関連別，投与時期別に集計した。有害事象の集計表では，有害事象発現被験者数の合計には少なくとも 1 回有害事象が発現した被験者数を示した。有害事象は特に記載のない限り，器官別大分類（system organ class，SOC）別・基本語（preferred term，PT）別の頻度分布表で示し，発現率（%）は，安全性解析対象集団（N）に対する有害事象発現被験者数（n）の割合とした。同一の治療群で同一の有害事象を複数回発現した被験者は，各 PT で 1 名とカウントし，また，同一の SOC の中で複数の有害事象を発現した被験者は，SOC の合計で 1 名とカウントした。有害事象発現被験者数及び発現率を，患者背景，疾患特性を因子とする部分集団別に集計した。

器官別又は症候群別有害事象

これまでさまざまな適応症に対して実施したエベロリムスの臨床試験，並びに心移植患者，腎移植患者，肝移植患者から報告された市販後データに基づき，Core Safety Risk Management Plan でエベロリムスのリスクが評価，特定されている［1.11.2 Core Safety Risk Management Plan（version 4.0）］。本書では，H2307 試験及び H2304 試験を対象に，Core Safety Risk Management Plan で特定されたリスクのうち「重要な特定されたリスク」を器官別又は症候群別有害事象として評価した。「重要な潜在的なリスク」は「2.7.4 臨床的安全性」で評価した。なお，Core Safety Risk Management Plan で「重要な特定されたリスク」として特定されている「移植腎血栓症」は，肝移植患者では「移植肝血栓症」としての評価が必要と考え，「特に注目すべき有害事象」として H2307 試験及び H2304 試験のデータを対象に評価した（2.7.4-2.1.6.2.3 項）。このほか，mTOR 阻害剤及び免疫抑制剤の作用機序，並びにこれまでの移植患者での使用経験を踏まえ，シグナル検出のため H2307 試験及び H2304 試験で「特に注目すべき有害事象」として評価した事象は「2.7.4 臨床的安全性」に結果を示す。以下に本書で器官別又は症候群別有害事象として評価した事象の詳細を示す。

- Core Safety Risk Management Plan で特定されたリスク
  - 「重要な特定されたリスク」：腎機能障害，蛋白尿，創傷治癒関連合併症，脂質代謝異常，新規発症糖尿病，血栓性微小血管症，間質性肺疾患，感染症，悪性腫瘍，血管浮腫，浮腫（末梢性浮腫を含む），静脈血栓症
- H2307 試験，H2304 試験の「特に注目すべき有害事象」
  - 移植肝血栓症

上記の各項目に対して，H2307 試験，H2304 試験で評価対象とした事象は「2.7.4 臨床的安全性」（2.7.4-7 項）に示した。

臨床検査値及びバイタルサイン

ランダム化から治験薬投与期間中（最終投与後 2 日目までのデータを含む）の変化量を要約し，各検査項目に対して設定した臨床的に注目すべき異常値に該当した被験者数とその割合を算出した。臨床的に注目すべき異常値は「2.7.4 臨床的安全性」に示した。本書では，血液学的検査，血液生化学的検査，血圧の臨床的に注目すべき異常値の結果，及び尿中クレアチニン，尿蛋白の変化量を示す。

日本人被験者での安全性

H2307 試験の日本の被験者を対象に，全体集団と同様の安全性解析を行った。

5.2 曝露状況

5.2.1 被験者の内訳

H2307 試験

スクリーニングされた被験者 494 名のうち，448 名で肝移植が実施され，284 名がランダム化された（エベロリムス＋減量 TAC 群 142 名，標準量 TAC 群 142 名，以下同順）。移植後 12 ヵ月までに治験薬投与を中止した被験者の割合は治療群間で同程度であり（15.5%，17.6%），最も多い中止理由であった有害事象による投与中止の割合も治療群間で同程度であった（11.3%，10.6%）。

ランダム化されたすべての被験者 284 名を FAS とし，このうち治験薬を 1 回以上投与された 283 名（142 名，141 名）を安全性解析対象集団とした（2.7.4-1.2.1.1 項）。

H2304 試験

スクリーニングされた被験者 1379 名のうち，1148 名で肝移植が実施され，719 名がランダム化された（エベロリムス＋減量 TAC 群 245 名，TAC 離脱群 231 名，標準量 TAC 群 243 名）。移植後 12 ヵ月までに治験薬投与を中止した被験者の割合は，エベロリムス＋減量 TAC 群と標準量 TAC 群で同程度であった（エベロリムス＋減量 TAC 群 26.9%，標準量 TAC 群 22.2%，以下同順）。エベロリムス＋減量 TAC 群及び標準量 TAC 群では有害事象による投与中止が最も多く，その割合はエベロリムス＋減量 TAC 群が標準量 TAC 群よりも高かった（19.2%，11.1%）。

移植後 24 ヵ月までに治験薬投与を中止した被験者の割合は，エベロリムス＋減量 TAC 群が標準量 TAC 群よりも高かった（42.4%，32.5%）。エベロリムス＋減量 TAC 群及び標準量 TAC 群では有害事象による投与中止が最も多く，その割合はエベロリムス＋減量 TAC 群が標準量 TAC 群よりも高かった（28.6%，18.1%）。

ランダム化されたすべての被験者 719 名を ITT 集団とし，このうち治験薬を 1 回以上投与された 716 名（移植後 12 ヵ月：エベロリムス＋減量 TAC 群 245 名，TAC 離脱群 230 名，標準量 TAC 群 241 名，移植後 24 ヵ月：それぞれ 245 名，229 名，242 名）を安全性解析対象集団とした（2.7.4-1.2.1.2 項）。

5.2.2 曝露の程度

H2307 試験

移植後 12 ヵ月の投与期間の中央値（最小値～最大値）は，エベロリムス＋減量 TAC 群で 335.5（4～404）日，標準量 TAC 群で 331.0（5～400）日であり，治療群間で同程度であった。いずれの治療群でも 8 割以上の被験者が移植後 12 ヵ月まで治験薬を投与された（2.7.4-1.2.2.1 項）。

H2304 試験

移植後 12 ヵ月の投与期間の中央値（最小値～最大値）は，エベロリムス＋減量 TAC 群で 331.0（3～420）日，標準量 TAC 群で 331.0（1～420）日であり，治療群間で同程度であった。いずれの治療群でも 7 割以上の被験者が移植後 12 ヵ月まで治験薬を投与された。

移植後 24 ヵ月の投与期間の中央値（最小値～最大値）は，エベロリムス＋減量 TAC 群で 682（1～853）日，標準量 TAC 群で 689（1～875）日であり，治療群間で同程度であった。いずれの治療群でも 6 割以上の被験者が移植後 24 ヵ月まで治験薬を投与された（2.7.4-1.2.2.2 項）。

5.3 人口統計学的特性及びその他の特性

H2307 試験及び H2304 試験の被験者の人口統計学的特性及び疾患特性の概略は，4.4.2 項に示した。安全性を評価する上で考慮すべき治療群間の差は認められなかった。

5.4 腎機能

本項では，H2307 試験及び H2304 試験の重要な副次評価項目［移植後 12 ヵ月の eGFR（MDRD4 式）のランダム化時からの変化量の群間比較］の結果，及び H2304E1 試験のデータを用いた長期の腎機能の評価を含むその他の腎機能の結果を示す。

5.4.1 移植後 12 ヵ月

5.4.1.1 eGFR の変化量の群間比較

5.4.1.1.1 H2307 試験

主要評価項目である移植後 12 ヵ月の効果不十分の発現率について標準量 TAC 群に対するエベロリムス＋減量 TAC 群の非劣性が示されたため（4.4.4.1 項），階層的な検定手法に従い重要な副次評価項目である移植後 12 ヵ月の腎機能の検討を行った。

FAS（N＝284）での，ランダム化時の eGFR（MDRD4 式）（平均値±標準偏差）はエベロリムス＋減量 TAC 群で 89.87±36.579 mL/分/1.73 m^2，標準量 TAC 群で 89.71±35.247 mL/分/1.73 m^2，移植後 12 ヵ月ではそれぞれ 81.19±28.591 mL/分/1.73 m^2，76.50±24.166 mL/分/1.73 m^2 であった。ANCOVA モデルにより推定した移植後 12 ヵ月の eGFR（MDRD4 式）のランダム化時からの変化量の治療群間差（エベロリムス＋減量 TAC 群－標準量 TAC 群）とその 90%信頼区間は 4.15（−0.09，8.40）mL/分/1.73 m^2 であり，90%信頼区間の下限値が非劣性マージン（−6 mL/分/1.73 m^2）を超えていなかったことから，標準量 TAC 群に対するエベロリムス＋減量 TAC 群の非劣性が示された（$p < 0.001$）（Table 5-1）。

Table 5-1　eGFR（MDRD4 式）の変化量の治療群間比較：移植後 12 ヵ月（H2307 試験，FAS）

			標準量 TAC 群との差			
治療群	n	LSM (SE)	LSM (SE)	90% CI	p 値 [a)]	p 値 [b)]
エベロリムス＋減量 TAC 群	142	−7.94 (1.839)	4.15 (2.574)	(−0.09, 8.40)	< 0.001	0.108
標準量 TAC 群	142	−12.09 (1.824)	—	—	—	—

Source：2.7.4-Table 3-1
単位は mL/分/1.73 m^2
治療群及び移植時の HCC の有無を因子，ランダム化時の eGFR 値を共変量とした ANCOVA を用いて，LSM とその 90%CI，p 値を示した。
移植後 12 ヵ月の eGFR が欠測の場合，以下のとおり補完した。
- ランダム化後に eGFR が一度も評価されなかった場合，ランダム化前の最終評価値を用いた。
- ランダム化から移植後 6 ヵ月までに最終評価された場合，この期間内の最小値を用いた。
- 移植後 6 ヵ月以降に最終評価された場合，移植後 6 ヵ月から 12 ヵ月までの最小値を用いた。
- 被験者がランダム化後に透析を受けている場合，15 mL/分/1.73 m^2 を用いた。

a) 非劣性検定，非劣性マージン −6 mL/分/1.73 m^2，片側有意水準 0.05
b) 優越性検定，両側有意水準 0.10

PP 集団を用いた感度分析の結果も FAS と同様であった（2.7.4-3.1.1.1.1 項）。治験薬投与中止 2 日後までのデータを用いた on-treatment 解析では，移植後 12 ヵ月の eGFR の変化量（最小二乗平均値）の治療群間差とその 90%信頼区間は 5.29（0.93，9.64）mL/分/1.73 m^2 であった（2.7.4-3.1.1.3.1 項）。また，Cockcroft-Gault 式（クレアチニンクリアランス），Hoek 式（シスタチン C），Modification of Diet in Renal Disease formula (6 variables)（MDRD6 式），Nankivell 式，Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration（CKD EPI）式により算出した移植後 12 ヵ月の eGFR は，いずれの計算式でもエベロリムス＋減量 TAC 群の平均値が標準量 TAC 群よりも高い，又は同程度であり，MDRD4 式での結果と同様であった（2.7.4-3.1.1.4.1 項）。

5.4.1.1.2 H2304 試験

ITT 集団（N＝718）での，ランダム化時の eGFR（MDRD4 式）（平均値±標準偏差）はエベロリムス＋減量 TAC 群で 81.1±32.59 mL/分/1.73 m^2，標準量 TAC 群で 78.1±27.48 mL/分/1.73 m^2，移植後 12 ヵ月ではそれぞれ 80.9±27.31 mL/分/1.73 m^2，70.3±23.12 mL/分/1.73 m^2 であった。ANCOVA モデルにより推定した移植後 12 ヵ月の eGFR のランダム化時からの変化量の治療群間差（エベロリムス＋減量 TAC 群－標準量 TAC 群）とその 97.5%信頼区間は 8.50（3.74，13.27） mL/分/1.73 m^2 であり，97.5%信頼区間の下限値が非劣性マージン（−6 mL/分/1.73 m^2）を超えていなかったことから，標準量 TAC 群に対するエベロリムス＋減量 TAC 群の非劣性が示された（p < 0.0001）。さらに，事前の規定に従って優越性の検定を行った結果，群間に有意な差が認められた（p < 0.0001）（Table 5-2）。

Table 5-2 eGFR（MDRD4 式）の変化量の治療群間比較：移植後 12 ヵ月（H2304 試験，ITT 集団）

			標準量 TAC 群との差			
治療群	n [a)]	LSM (SE)	LSM (SE)	97.5% CI	p 値 [b)]	p 値 [c)]
エベロリムス＋減量 TAC 群	244	−2.23 (1.54)	8.50 (2.12)	(3.74, 13.27)	< 0.0001	< 0.0001
標準量 TAC 群	243	−10.73 (1.54)	—	—	—	—

Source：2.7.4-Table 3-2
単位は mL/分/1.73 m^2
治療群及び移植時の HCV の有無を因子，ランダム化時の eGFR 値を共変量とした ANCOVA を用いて，LSM とその 97.5%CI，p 値を示した。
移植後 12 ヵ月の eGFR が欠測の場合，以下のとおり補完した。
- ランダム化後に eGFR が一度も評価されなかった場合，ランダム化前の最終評価値を用いた。
- ランダム化から移植後 6 ヵ月までに最終評価された場合，この期間内の最小値を用いた。
- 移植後 6 ヵ月以降に最終評価された場合，移植後 6 ヵ月から 12 ヵ月までの最小値を用いた。
- 被験者がランダム化後に透析を受けている場合，15 mL/分/1.73 m^2 を用いた。

a) 試験全体では，ITT 集団には TAC 離脱群（n = 231）が含まれる（2.7.4-3.1.1.1.2 項）
b) 非劣性検定，非劣性マージン −6 mL/分/1.73 m^2，片側有意水準 0.0125
c) 優越性検定，両側有意水準 0.025

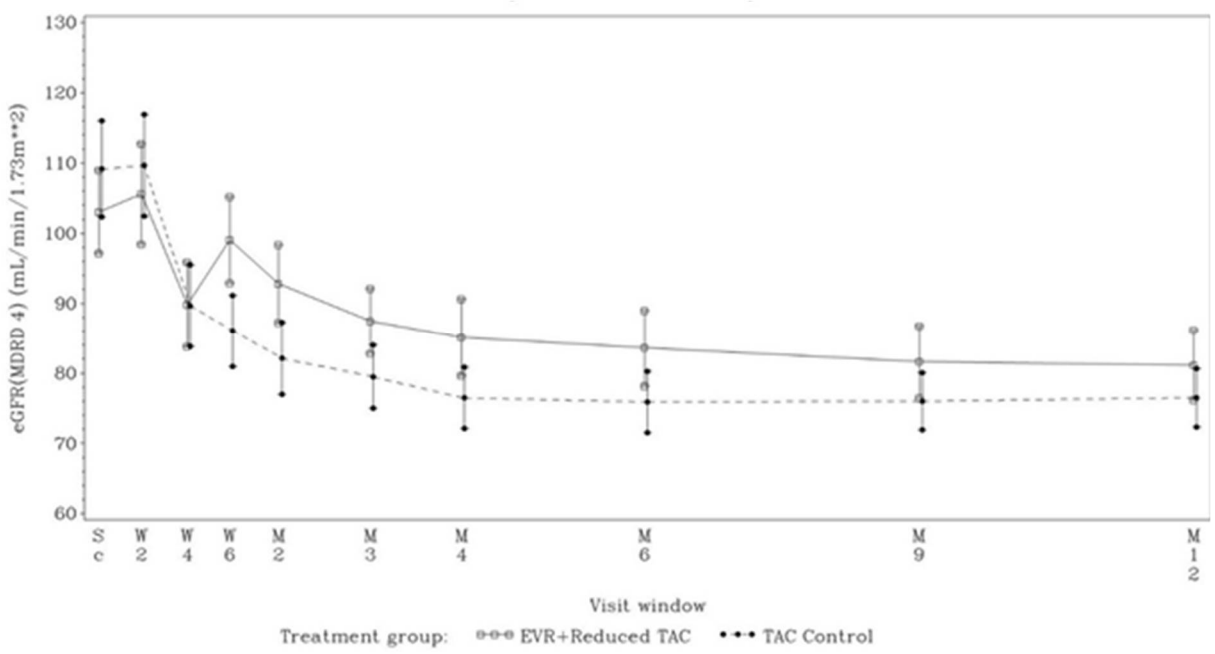
PP 集団を用いた感度分析の結果も FAS と同様であった（2.7.4-3.1.1.1.2 項）。治験薬投与中止 2 日後までのデータを用いた on-treatment 解析では，移植後 12 ヵ月の eGFR の変化量（最小二乗平均値）の治療群間差とその 97.5%信頼区間は 8.26（3.68，12.83）mL/分/1.73 m^2 であった（2.7.4-3.1.1.3.2 項）。また，Cockcroft-Gault 式（クレアチニンクリアランス），Hoek 式（シスタチン C），MDRD6 式，Nankivell 式，CKD EPI 式により算出した移植後 12 ヵ月の eGFR は，いずれの計算式でもエベロリムス＋減量 TAC 群の平均値が標準量 TAC 群よりも一貫して高く，MDRD4 式での結果と同様であった（2.7.4-3.1.1.4.2 項）。

5.4.1.2 eGFR の推移

5.4.1.2.1 H2307 試験

いずれの治療群でも，eGFR（平均値）はスクリーニングからランダム化（移植後 4 週）までの期間に低下した。ランダム化後，エベロリムス＋減量 TAC 群の eGFR は移植後 6 週に 99.12 mL/分/1.73 m^2 まで増加した。その後は徐々に低下し，移植後 6 ヵ月（83.60 mL/分/1.73 m^2）から 12 ヵ月（81.19 mL/分/1.73 m^2）まで同程度で推移した。標準量 TAC 群の eGFR はランダム化以降も徐々に低下し，移植後 6 ヵ月（75.89 mL/分/1.73 m^2）から 12 ヵ月（76.50 mL/分/1.73 m^2）まで同程度で推移した。エベロリムス＋減量 TAC 群の eGFR は，ランダム化から移植後 12 ヵ月までのすべての評価時点で標準量 TAC 群よりも高かった（Figure 5-1，5.3.5.1-1-H2307 試験-Table 14.3-2.3a）。

Figure 5-1　移植後 12 ヵ月までの eGFR（MDRD4 式）（平均値）の推移（H2307 試験，FAS）

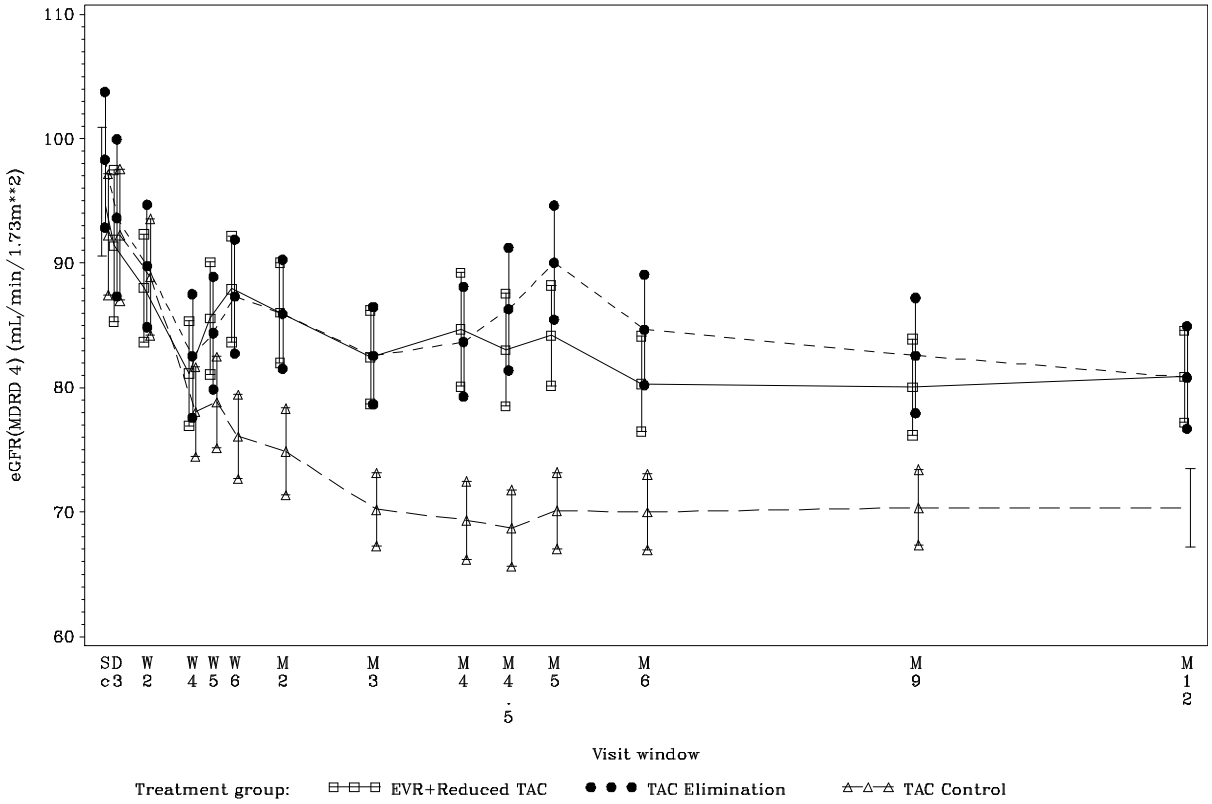


Source：2.7.4-Figure 3-1
平均値 ± 95%信頼区間

5.4.1.2.2 H2304 試験

いずれの治療群でも eGFR（平均値）はスクリーニングからランダム化（移植後 4 週）までの期間に低下した。ランダム化後，エベロリムス + 減量 TAC 群の eGFR は移植後 6 週に 87.9 mL/分/1.73 m^2 まで増加した。その後は徐々に低下し，移植後 6 ヵ月（80.3 mL/分/1.73 m^2）から 12 ヵ月（80.9 mL/分/1.73 m^2）まで同程度で推移した。標準量 TAC 群の eGFR は，ランダム化以降も徐々に低下し，移植後 6 ヵ月（70.0 mL/分/1.73 m^2）から 12 ヵ月（70.3 mL/分/1.73 m^2）まで同程度で推移した。エベロリムス + 減量 TAC 群の eGFR は，ランダム化から移植後 12 ヵ月までのすべての評価時点で標準量 TAC 群よりも高かった（Figure 5-2，5.3.5.1-2-H2304 試験 12M-Table 14.3-2.2）。

Figure 5-2　移植後 12 ヵ月までの eGFR（MDRD4 式）（平均値）の推移（H2304 試験，ITT 集団）



Source：5.3.5.1-2-H2304 試験 12M-Figure 14.3-2.2a

5.4.1.3　eGFR のカテゴリー分析（ランダム化時の eGFR 区分別）

5.4.1.3.1 H2307 試験

ランダム化時の eGFR 区分（単位：mL/分/1.73 m^2）が 60 未満（30 未満，30 以上 45 未満，45 以上 60 未満）であった被験者のうち，移植後 12 ヵ月に 1 段階以上改善していた被験者の割合はエベロリムス＋減量 TAC 群で 51.7%（15/29 名），標準量 TAC 群で 44.8%（13/29 名），1 段階以上悪化していた被験者の割合はそれぞれ 27.6%（8/29 名），20.7%（6/29 名）であり，いずれもエベロリムス＋減量 TAC 群が高かった。ランダム化時の eGFR が 60 以上であった被験者では，1 段階以上悪化していた被験者の割合は，エベロリムス＋減量 TAC 群 11.9%（12/101 名），標準量 TAC 群 16.8%（17/101 名）であり，治療群間で同程度であった（Table 5-3）。

Table 5-3　eGFR（MDRD4 式）区分別のシフトテーブル：移植後 12 ヵ月（H2307 試験，FAS）

eGFR 区分 (mL/分/1.73 m²)	治療群	ランダム化時 n (%)	移植後 12 ヵ月　n (%)			
			< 30	30 ～ < 45	45 ～ < 60	≥ 60
< 30	EVR + 減量 TAC	0	0	0	0	0
	標準量 TAC	1 (0.8)	0	0	0	1 (100)
30 ～ < 45	EVR + 減量 TAC	7 (5.4)	0	0	5 (71.4)	2 (28.6)
	標準量 TAC	5 (3.7)	0	3 (60.0)	2 (40.0)	0
45 ～ < 60	EVR + 減量 TAC	22 (16.9)	2 (9.1)	6 (27.3)	6 (27.3)	8 (36.4)
	標準量 TAC	23 (17.7)	0	6 (26.1)	7 (30.4)	10 (43.5)
≥ 60	EVR + 減量 TAC	101 (77.7)	0	2 (2.0)	10 (9.9)	89 (88.1)
	標準量 TAC	101 (77.7)	0	0	17 (16.8)	84 (83.2)

Source：2.7.4-Table 3-10
ランダム化時の%は，ランダム化時に eGFR が評価された被験者数を分母とした。
移植後 12 ヵ月の%は，ランダム化時及び各評価時点の両方で eGFR が評価され，かつランダム化時の eGFR が当該カテゴリーに該当した被験者数を分母とした。
ランダム化時及び移植後 12 ヵ月の両方で eGFR が評価された被験者数：エベロリムス + 減量 TAC 群 130 名，標準量 TAC 群 130 名

5.4.1.3.2 H2304 試験

ランダム化時の eGFR 区分（単位：mL/分/1.73 m²）が 60 未満（30 未満，30 以上 45 未満，又は 45 以上 60 未満）であった被験者のうち，移植後 12 ヵ月に 1 段階以上改善していた被験者の割合はエベロリムス + 減量 TAC 群で 58.9%（33/56 名），標準量 TAC 群で 42.6%（20/47 名）であり，エベロリムス + 減量 TAC 群が高く，1 段階以上悪化していた被験者の割合はそれぞれ 8.9%（5/56 名），12.8%（6/47 名）であり，治療群間で同程度であった。ランダム化時の eGFR が 60 以上であった被験者では，1 段階以上悪化していた被験者の割合はエベロリムス + 減量 TAC 群で 11.4%（18/158 名），標準量 TAC 群で 26.5%（43/162 名）であり，エベロリムス + 減量 TAC 群が顕著に低かった（Table 5-4）。

Table 5-4　eGFR（MDRD4 式）区分別のシフトテーブル：移植後 12 ヵ月（H2304 試験，ITT 集団）

eGFR 区分 (mL/分/1.73 m²)	治療群	ランダム化時 n (%)	移植後 12 ヵ月　n (%)			
			< 30	30 ～ < 45	45 ～ < 60	≥ 60
< 30	EVR + 減量 TAC	4 (1.9)	1 (25.0)	1 (25.0)	1 (25.0)	1 (25.0)
	標準量 TAC	4 (1.9)	0	2 (50.0)	1 (25.0)	1 (25.0)
30 ～ < 45	EVR + 減量 TAC	19 (8.9)	0	5 (26.3)	7 (36.8)	7 (36.8)
	標準量 TAC	16 (7.7)	0	9 (56.3)	4 (25.0)	3 (18.8)
45 ～ < 60	EVR + 減量 TAC	33 (15.4)	1 (3.0)	4 (12.1)	12 (36.4)	16 (48.5)
	標準量 TAC	27 (12.9)	2 (7.4)	4 (14.8)	12 (44.4)	9 (33.3)

eGFR 区分 (mL/分/1.73 m²)	治療群	ランダム化時 n (%)	移植後 12 ヵ月 n (%)			
			< 30	30 ～ < 45	45 ～ < 60	≥ 60
≥ 60	EVR + 減量 TAC	158 (73.8)	1 (0.6)	5 (3.2)	12 (7.6)	140 (88.6)
	標準量 TAC	162 (77.5)	0	6 (3.7)	37 (22.8)	119 (73.5)

Source：2.7.4-Table 3-11
ランダム化時の%は，ランダム化時に eGFR が評価された被験者数を分母とした。
移植後 12 ヵ月の%は，ランダム化時及び各評価時点の両方で eGFR が評価され，かつランダム化時の eGFR が当該カテゴリーに該当した被験者数を分母とした。
ランダム化時及び移植後 12 ヵ月の両方で eGFR が評価された被験者数：エベロリムス + 減量 TAC 群 214 名，標準量 TAC 群 209 名

以上の結果から，いずれの試験でも，エベロリムス + 減量 TAC 群ではエベロリムス投与開始から移植後 12 ヵ月までの eGFR はすべての評価時点で一貫して標準量 TAC 群よりも高かった。エベロリムス + 減量 TAC 群では，ランダム化時の eGFR が低かった（60 mL/分/1.73 m² 未満）被験者のうち，移植後 12 ヵ月に 1 段階以上改善していた被験者の割合が標準量 TAC 群よりも高く，また，ランダム化時の eGFR が 60 mL/分/1.73 m² 以上であった被験者のうち，移植後 12 ヵ月に eGFR が低下していた被験者の割合は標準量 TAC 群よりも低い傾向であった。

5.4.2 移植後 24 ヵ月以降

本項では，H2304 試験の移植後 24 ヵ月，H2304E1 試験の移植後 36 ヵ月，48 ヵ月の結果を示す。H2304E1 試験では，標準量 TAC 群の被験者は移植後 36 ヵ月で試験を終了した。

5.4.2.1 H2304 試験（移植後 24 ヵ月）

ITT 集団（N = 718）での，ANCOVA モデルにより推定した移植後 24 ヵ月の eGFR（MDRD4 式）のランダム化時からの変化量の治療群間差（エベロリムス + 減量 TAC 群 − 標準量 TAC 群）とその 97.5%信頼区間は 6.66（1.90，11.42） mL/分/1.73 m² であり，97.5%信頼区間の下限値が非劣性マージン（−6 mL/分/1.73 m²）を超えていなかったことから，移植後 12 ヵ月と同様に標準量 TAC 群に対するエベロリムス + 減量 TAC 群の非劣性が示された（p < 0.0001）。また，優越性の検定でも移植後 12 ヵ月と同様に，群間に有意な差が認められた（p = 0.0018）（Table 5-5）。

PP 集団を用いた感度分析の結果も FAS と同様であった（2.7.4-3.1.1.1.2 項）。

Table 5-5 eGFR（MDRD4 式）の変化量の治療群間比較：移植後 24 ヵ月（H2304 試験，ITT 集団）

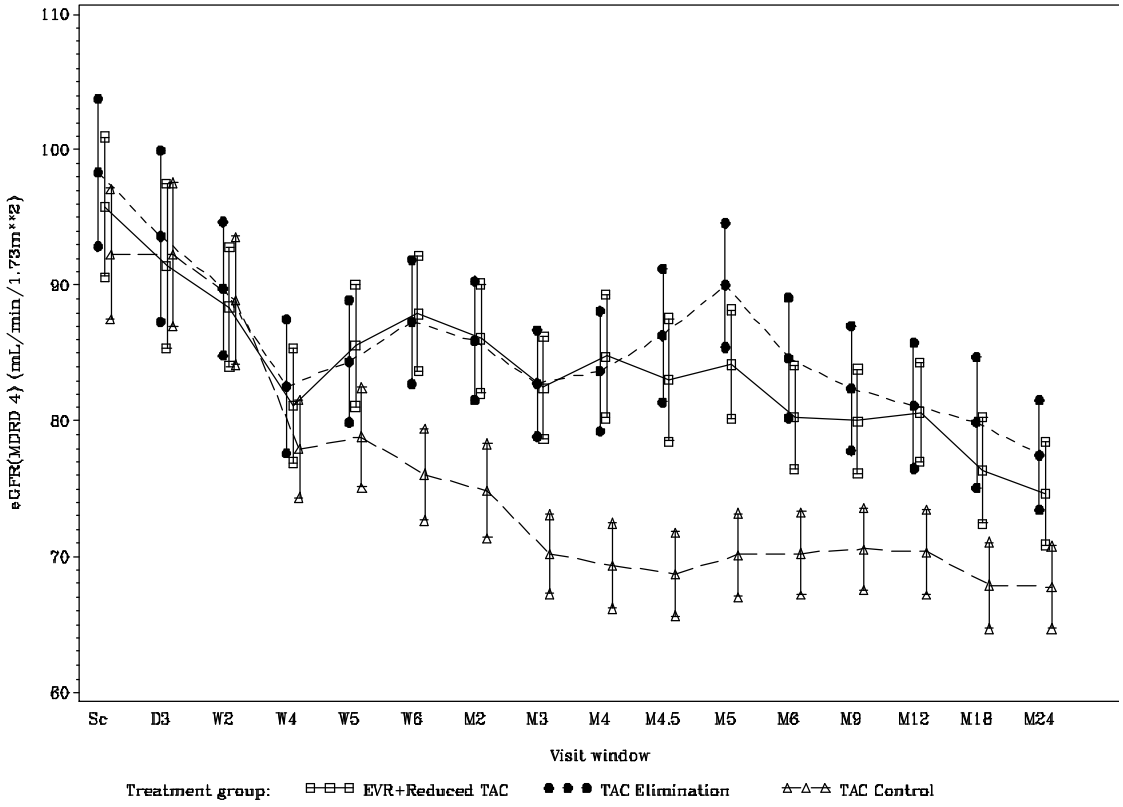
			標準量 TAC 群との差			
治療群	n [a)]	LSM (SE)	LSM (SE)	97.5% CI	p 値 [b)]	p 値 [c)]
エベロリムス＋減量 TAC 群	245	−7.94 (1.53)	6.66 (2.12)	(1.90, 11.42)	< 0.0001	0.0018
標準量 TAC 群	243	−14.60 (1.54)	—	—	—	—

Source：2.7.4-Table 3-2
単位は mL/分/1.73 m^2
治療群及び移植時の HCV の有無を因子，ランダム化時の eGFR 値を共変量とした ANCOVA を用いて，LSM とその 97.5%CI，p 値を示した。
移植後 24 ヵ月の eGFR が欠測の場合，以下のとおり補完した。
- ランダム化後に eGFR が一度も評価されなかった場合，ランダム化前の最終評価値を用いた。
- ランダム化から移植後 6 ヵ月までに最終評価された場合，この期間内の最小値を用いた。
- 移植後 6 ヵ月以降に最終評価された場合，移植後 6 ヵ月から 12 ヵ月までの最小値を用いた。
- 移植後 12 ヵ月以降に最終評価された場合，移植後 12 ヵ月から 24 ヵ月までの最小値を用いた。
- 被験者がランダム化後に透析を受けている場合，15 mL/分/1.73 m^2 を用いた。

a) 試験全体では，ITT 集団には TAC 離脱群（n = 231）が含まれる（2.7.4-3.1.1.1.2 項）
b) 非劣性検定，非劣性マージン −6 mL/分/1.73 m^2，片側有意水準 0.0125
c) 優越性検定，両側有意水準 0.025

移植後 12 ヵ月以降のエベロリムス＋減量 TAC 群の eGFR（平均値）は，移植後 18 ヵ月（76.4 mL/分/1.73 m^2），24 ヵ月（74.7 mL/分/1.73 m^2）と同程度であり，いずれの評価時点でも標準量 TAC 群と比較し高かった（Figure 5-3，5.3.5.1-3-H2304 試験 24M-Table 14.3-2.2）。

Figure 5-3　移植後 24 ヵ月までの eGFR（MDRD4 式）（平均値）の推移（H2304 試験，ITT 集団）



Source：2.7.4-Figure 3-2
平均値 ± 95%信頼区間

ランダム化時の eGFR 区分（単位：mL/分/1.73 m^2）が 60 未満（30 未満，30 以上 45 未満，又は 45 以上 60 未満）であった被験者のうち，移植後 24 ヵ月に 1 段階以上改善していた被験者の割合は，エベロリムス＋減量 TAC 群 66.0%（33/50 名），標準量 TAC 群 40.5%（17/42 名）であり，エベロリムス＋減量 TAC 群が高く，1 段階以上悪化していた被験者の割合はそれぞれ 16.0%（8/50 名），16.7%（7/42 名）であり，治療群間で同程度であった。ランダム化時の eGFR が 60 以上であった被験者のうち，移植後 24 ヵ月に 1 段階以上悪化していた被験者の割合はエベロリムス＋減量 TAC 群で 20.1%（27/134 名），標準量 TAC 群で 26.4%（38/144 名）であり，エベロリムス＋減量 TAC 群が低かった（Table 5-6）。

Table 5-6　eGFR（MDRD4 式）区分別のシフトテーブル：移植後 24 ヵ月（H2304 試験，ITT 集団）

eGFR 区分 (mL/分/1.73 m²)	治療群	ランダム化 n (%)	移植後 24 ヵ月　n (%)			
			< 30	30 ～ < 45	45 ～ < 60	≥ 60
< 30	EVR + 減量 TAC	4 (2.2)	1 (25.0)	2 (50.0)	0	1 (25.0)
	標準量 TAC	2 (1.1)	0	1 (50.0)	1 (50.0)	0
30 ～ < 45	EVR + 減量 TAC	19 (10.3)	2 (10.5)	4 (21.1)	6 (31.6)	7 (36.8)
	標準量 TAC	14 (7.5)	1 (7.1)	4 (28.6)	5 (35.7)	4 (28.6)
45 ～ < 60	EVR + 減量 TAC	27 (14.7)	1 (3.7)	5 (18.5)	4 (14.8)	17 (63.0)
	標準量 TAC	26 (14.0)	0	6 (23.1)	14 (53.8)	6 (23.1)
≥ 60	EVR + 減量 TAC	134 (72.8)	2 (1.5)	4 (3.0)	21 (15.7)	107 (79.9)
	標準量 TAC	144 (77.4)	3 (2.1)	8 (5.6)	27 (18.8)	106 (73.6)

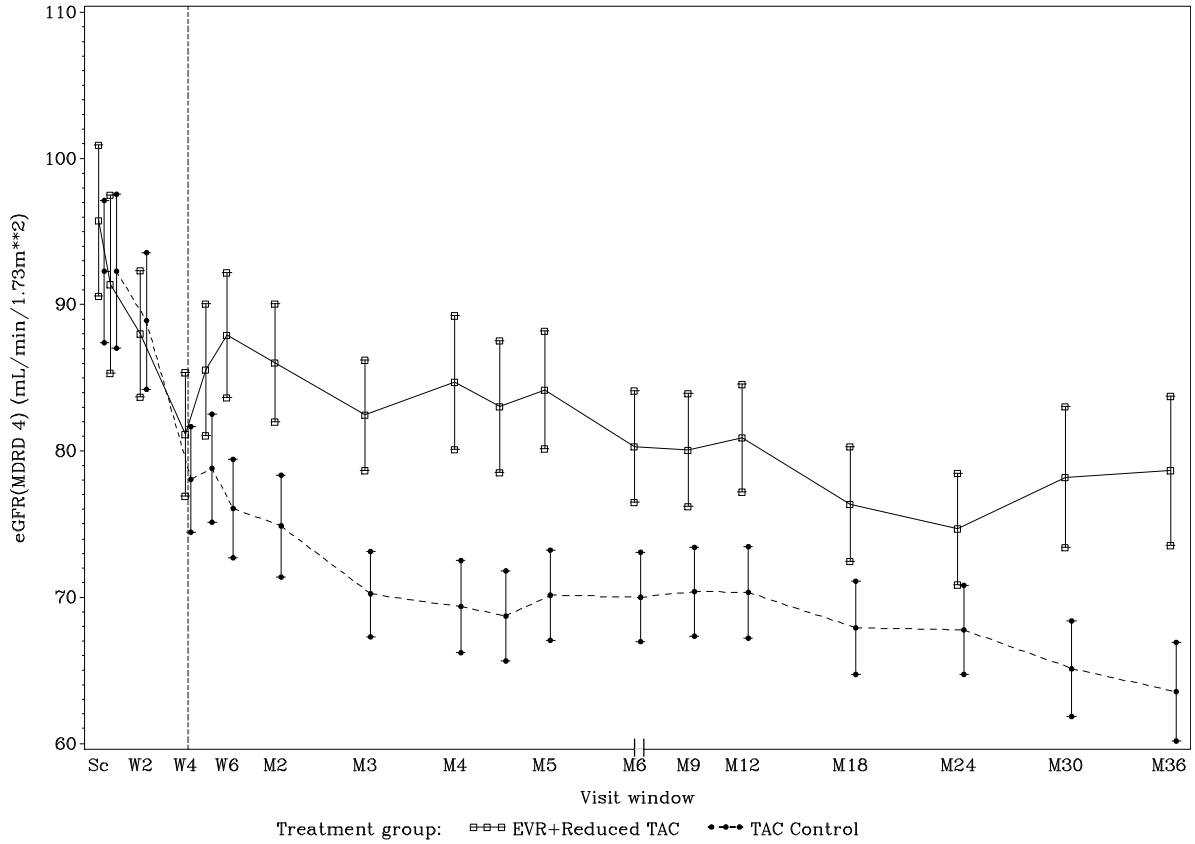
Source：2.7.4-Table 3-11
ランダム化時の%は，ランダム化時に eGFR が評価された被験者数を分母とした。移植後 24 ヵ月の%は，ランダム化時及び各評価時点の両方で eGFR が評価され，かつランダム化時の eGFR が当該カテゴリーに該当した被験者数を分母とした。
ランダム化時及び移植後 24 ヵ月の両方で eGFR が評価された被験者数：エベロリムス + 減量 TAC 群 184 名，標準量 TAC 群 186 名

5.4.2.2　H2304E1 試験（移植後 36 ヵ月，48 ヵ月）

継続投与解析対象集団（N = 282）での，ANCOVA モデルにより推定した移植後 36 ヵ月の eGFR（MDRD4 式）のランダム化時からの変化量の治療群間差（エベロリムス + 減量 TAC 群 − 標準量 TAC 群）とその 97.5%信頼区間は 12.37（6.38，18.37）mL/分/1.73 m² であり，移植後 24 ヵ月以降もエベロリムス + 減量 TAC 群の eGFR は標準量 TAC 群と比較し高かった。

継続投与解析対象集団では，H2304 試験と比較し各群の被験者数は減少しているものの，エベロリムス + 減量 TAC 群の eGFR の平均値は移植後 24 ヵ月（78.6 mL/分/1.73 m²）から 36 ヵ月（78.7 mL/分/1.73 m²）までのいずれの評価時点でも標準量 TAC 群よりも高かった（Figure 5-4，5.3.5.1-4-H2304E1 試験-Table 14.3-2.1a）。また，移植後 48 ヵ月のエベロリムス + 減量 TAC 群（n = 40）の eGFR（平均値 ± 標準偏差）は 80.5 ± 24.87 mL/分/1.73 m² であり，移植後 36 ヵ月と同程度に維持されていた（2.7.4-3.1.1.6 項）。

Figure 5-4　　移植後 36 ヵ月までの eGFR（MDRD4 式）（平均値）の推移（H2304E1 試験，継続投与解析対象集団）



Source：5.3.5.3-2-SCS Appendix 1-Figure 14.3-2.2a
平均値 ± 95%信頼区間

以上の結果から，移植後 24 ヵ月から 48 ヵ月まで，エベロリムス＋減量 TAC 群の eGFR は一貫して標準量 TAC 群よりも高く，エベロリムスと減量 CNI の併用による腎機能低下の抑制は長期にわたり持続することが示された。

5.5　有害事象

5.5.1　比較的よくみられる有害事象

本項では H2307 試験，H2304 試験で比較的よくみられた有害事象を評価した。また，長期投与時の安全性評価のため H2304E1 試験の結果も併せて示した。

5.5.1.1　H2307 試験

移植後 12 ヵ月の比較的よくみられた PT 別の有害事象（いずれかの治療群で発現率 10%以上）をTable 5-7に示す。

ランダム化から移植後 12 ヵ月までの有害事象発現率は，標準量 TAC 群と比較しエベロリムス＋減量 TAC 群で高かった。比較的よくみられた PT 別の有害事象のうち，エベロリムス＋減量 TAC 群の発現率が標準量 TAC 群よりも 5%以上高かったものは，高コレステロール血症，高脂血症，腹痛，上気道感染，白血球減少症であり，いずれもエベロリムスのリスクとして既知の事象であった。

腎不全の発現率はいずれの治療群でも低く，エベロリムス＋減量 TAC 群の発現率は標準量 TAC 群の半分以下であった（エベロリムス＋減量 TAC 群 2.8%，標準量 TAC 群 7.8%，以下同順）（2.7.4-2.1.1.2.1 項）。

有害事象の重症度は，多くの事象が軽度又は中等度であったが，高度の有害事象の発現率は標準量 TAC 群と比較しエベロリムス＋減量 TAC 群で高かった（23.2%，18.4%）。エベロリムス＋減量 TAC 群の発現率が標準量 TAC 群よりも 2%以上高かった高度の有害事象は，貧血だけであった（2.1%，0%）（2.7.4-2.1.1.4.1 項）。

副作用の発現率は，エベロリムス＋減量 TAC 群が標準量 TAC 群よりも高かった（57.0%，40.4%）（2.7.4-2.1.1.3.1 項）。

Table 5-7　比較的よくみられた有害事象（いずれかの治療群で PT 別の発現率 10%以上）：移植後 12 ヵ月（H2307 試験，安全性解析対象集団）

PT	エベロリムス＋減量 TAC 群 N = 142 n (%)	標準量 TAC 群 N = 141 n (%)
合計	139 (97.9)	126 (89.4)
高血圧	22 (15.5)	19 (13.5)
発熱	20 (14.1)	18 (12.8)
高コレステロール血症	19 (13.4)	2 (1.4)
高脂血症	19 (13.4)	5 (3.5)
そう痒症	19 (13.4)	13 (9.2)
腹痛	18 (12.7)	10 (7.1)
下痢	18 (12.7)	12 (8.5)
上気道感染	17 (12.0)	7 (5.0)
不眠症	17 (12.0)	12 (8.5)
白血球減少症	16 (11.3)	6 (4.3)
肝酵素上昇	16 (11.3)	15 (10.6)
鼻咽頭炎	15 (10.6)	10 (7.1)
頭痛	15 (10.6)	11 (7.8)
咳嗽	10 (7.0)	15 (10.6)
肝酵素異常	7 (4.9)	15 (10.6)

Source：2.7.4-Table 2-5
PT はエベロリムス＋減量 TAC 群の発現率の高い順に提示した。

5.5.1.2 H2304 試験

移植後 12 ヵ月の比較的よくみられた PT 別の有害事象（いずれかの治療群で発現率 10%以上）をTable 5-8に示す。

ランダム化から移植後 12 ヵ月までの有害事象発現率は，エベロリムス＋減量 TAC 群と標準量 TAC 群で同程度であった。比較的よくみられた PT 別の有害事象のうち，エベロリムス＋減量 TAC 群の発現率が標準量 TAC 群よりも 5%以上高かったものは，末梢性浮腫，白血球減少症であり，いずれもエベロリムスのリスクとして既知の事象であった。

有害事象の重症度は，多くの事象が軽度又は中等度であったが，高度の有害事象の発現率は標準量 TAC 群と比較しエベロリムス＋減量 TAC 群で高かった（エベロリムス＋減量 TAC 群 31.4%，標準量 TAC 群 20.3%，以下同順）。2%以上の差はなかったものの，高度の急性腎不全の発現率はエベロリムス＋減量 TAC 群が標準量 TAC 群よりも高かった（2.0%，0.4%）（2.7.4-2.1.1.4.2 項）。

副作用の発現率は，エベロリムス＋減量 TAC 群が標準量 TAC 群よりも高かった（65.3%，54.8%）（2.7.4-2.1.1.3.2 項）。

Table 5-8 比較的よくみられた有害事象（いずれかの治療群で PT 別の発現率 10%以上）：移植後 12 ヵ月（H2304 試験，安全性解析対象集団）

PT	エベロリムス＋減量 TAC 群 N = 245 n (%)	標準量 TAC 群 N = 241 n (%)
合計	232 (94.7)	229 (95.0)
下痢	47 (19.2)	50 (20.7)
頭痛	47 (19.2)	46 (19.1)
末梢性浮腫	43 (17.6)	26 (10.8)
高血圧	42 (17.1)	38 (15.8)
悪心	33 (13.5)	28 (11.6)
腹痛	32 (13.1)	22 (9.1)
発熱	32 (13.1)	25 (10.4)
白血球減少症	29 (11.8)	12 (5.0)
C 型肝炎	28 (11.4)	19 (7.9)
振戦	23 (9.4)	29 (12.0)
疲労	22 (9.0)	26 (10.8)
貧血	19 (7.8)	20 (8.3)
背部痛	16 (6.5)	24 (10.0)
肝機能検査異常	16 (6.5)	24 (10.0)

Source：2.7.4-Table 2-6
PT はエベロリムス＋減量 TAC 群の発現率の高い順に提示した。

移植後 24 ヵ月の比較的よくみられた PT 別の有害事象（いずれかの治療群で発現率 10%以上）をTable 5-9に示す。

ランダム化から移植後 24 ヵ月までの有害事象の発現率はいずれの治療群でも移植後 12 ヵ月と同程度であり，治療群間でも同程度であった。エベロリムス＋減量 TAC 群で比較的よくみられた有害事象の PT 別の内訳は移植後 12 ヵ月と同様であった。エベロリムス＋減量 TAC 群の発現率が標準量 TAC 群よりも 5%以上高かった PT 別の有害事象は，末梢性浮腫，発熱，白血球減少症，高コレステロール血症であり，いずれもエベロリムスのリスクとして既知の事象であった。

有害事象の重症度は，多くの事象が軽度又は中等度であったが，高度の有害事象の発現率はエベロリムス＋減量 TAC 群が標準量 TAC 群よりも高かった（エベロリムス＋減量 TAC 群 38.0%，標準量 TAC 群 29.8%，以下同順）。エベロリムス＋減量 TAC 群の発現率が標準量 TAC 群よりも 2%以上高かった PT 別の高度の有害事象は下痢だけであった（2.0%，0%）（2.7.4-2.1.1.4.2 項）。

副作用の発現率は，エベロリムス＋減量 TAC 群が標準量 TAC 群よりも高かった（70.6%，64.0%）（2.7.4-2.1.1.3.2 項）。

Table 5-9 比較的よくみられた有害事象（いずれかの治療群で PT 別の発現率 10%以上）：移植後 24 ヵ月（H2304 試験，安全性解析対象集団）

PT	エベロリムス＋減量 TAC 群 N = 245 n (%)	標準量 TAC 群 N = 242 n (%)
合計	236 (96.3)	237(97.9)
下痢	59 (24.1)	61 (25.2)
頭痛	53 (21.6)	54 (22.3)
高血圧	52 (21.2)	44 (18.2)
末梢性浮腫	49 (20.0)	31 (12.8)
発熱	43 (17.6)	28 (11.6)
腹痛	37 (15.1)	31 (12.8)
悪心	36 (14.7)	33 (13.6)
C 型肝炎	33 (13.5)	24 (9.9)
白血球減少症	31 (12.7)	12 (5.0)
疲労	27 (11.0)	28 (11.6)
高コレステロール血症	27 (11.0)	9 (3.7)
振戦	25 (10.2)	37 (15.3)
貧血	24 (9.8)	24 (9.9)
鼻咽頭炎	24 (9.8)	26 (10.7)
腎不全	24 (9.8)	27 (11.2)
嘔吐	21 (8.6)	21 (8.7)
高脂血症	21 (8.6)	5 (2.1)
背部痛	20 (8.2)	29 (12.0)

PT	エベロリムス＋減量 TAC 群 N = 245 n (%)	標準量 TAC 群 N = 242 n (%)
肝機能検査異常	19 (7.8)	25 (10.3)
肝酵素上昇	15 (6.1)	18 (7.4)
肝移植拒絶反応	5 (2.0)	9 (3.7)

Source：2.7.4-Table 2-7
PT は移植後 24 ヵ月のエベロリムス＋減量 TAC 群の発現率の高い順に提示した。

H2304E1 試験

H2304E1 に移行した被験者での，移植後 24 ヵ月（H2304E1 試験開始）から移植後 36 ヵ月までの有害事象発現率は，標準量 TAC 群と比較しエベロリムス＋減量 TAC 群で高かった［エベロリムス＋減量 TAC 群 82.1%（87/106 名），標準量 TAC 群 76.8%（96/125 名），以下同順］。いずれかの治療群で発現率が 5%以上であった PT 別の有害事象は，下痢（12.3%，4.8%），高血圧（7.5%，4.0%），高コレステロール血症（5.7%，2.4%），発熱（5.7%，4.0%），悪心（3.8%，8.0%），腎不全（1.9%，8.0%），腹痛（1.9%，7.2%），疲労（0.9%，8.0%）であった。このうちエベロリムス＋減量 TAC 群の発現率が標準量 TAC 群よりも 5%以上高かった PT 別の有害事象は，下痢だけであった（2.7.4-2.1.1.2.3 項）。

エベロリムス＋減量 TAC 群の腎不全の発現率は，標準量 TAC 群の 4 分の 1 であった（2.7.4-2.1.1.2.3 項）。

H2304E1 試験では標準量 TAC 群の被験者は移植後 36 ヵ月で試験を終了し，エベロリムス＋減量 TAC 群の被験者は移植後 48 ヵ月まで試験を継続した。移植後 24 ヵ月から 48 ヵ月までのエベロリムス＋減量 TAC 群の有害事象の発現率は 84.0%（89/106 名）であり，移植後 36 ヵ月と同程度であった。発現率が最も高かった PT 別の有害事象は下痢（15.1%）であり，次いで高血圧（8.5%），高コレステロール血症，嘔吐（各 6.6%）が高かった（2.7.4-2.1.1.1.3 項，2.7.4-2.1.1.2.3 項）。

移植後 24 ヵ月から移植後 36 ヵ月又は 48 ヵ月までに，エベロリムス＋減量 TAC 群で発現した有害事象の内訳は移植後 12 ヵ月と同様であり，また，長期投与に伴って発現率が顕著に高くなったものはなかった。

投与期間別の有害事象発現率

H2307 試験，H2304 試験及び H2304E1 試験での，ランダム化後 90 日ごとの有害事象及び副作用の発現率（新たに発現した被験者の割合）は，ほとんどの期間でエベロリムス＋減量 TAC 群と標準量 TAC 群で同程度であった。エベロリムスの投与継続により発現率が高くなった PT 別の有害事象はなかった（2.7.4-2.1.1.5 項）。

5.5.2 死亡，その他の重篤あるいは重要な有害事象

H2307 試験及び H2304 試験での死亡，重篤な有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象の要約をTable 5-10に示す。ランダム化から移植後 12 ヵ月までの死亡，重篤な有害事象の発現率は H2307 試験と H2304 試験で同程度であった。ランダム化から移植後 12 ヵ月までの投与中止に至った有害事象の発現率は H2304 試験よりも H2307 試験で低く，また，H2307 試験では治療群間で同程度であった。H2304 試験のエベロリムス＋減量 TAC 群での死亡，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象の多くは移植後 12 ヵ月までに発現し，移植後 12 ヵ月から 24 ヵ月までに顕著な増加はみられなかった。

Table 5-10 死亡，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象の要約（H2307 試験，H2304 試験，安全性解析対象集団）

	H2307 試験（移植後 12 ヵ月）		H2304 試験（移植後 12 ヵ月）		H2304 試験（移植後 24 ヵ月）	
	EVR＋減量 TAC 群 N = 142 n (%)	標準量 TAC 群 N = 141 n (%)	EVR＋減量 TAC 群 N = 245 n (%)	標準量 TAC 群 N = 241 n (%)	EVR＋減量 TAC 群 N = 245 n (%)	標準量 TAC 群 N = 242 n (%)
死亡	4 (2.8)	3 (2.1)	9 (3.7)	6 (2.5)	12 (4.9)	10 (4.1)
重篤な有害事象	70 (49.3)	61 (43.3)	122 (49.8)	104 (43.2)	138 (56.3)	131 (54.1)
治験薬の投与中止に至った有害事象	18 (12.7)	15 (10.6)	63 (25.7)	34 (14.1)	73 (29.8)	52 (21.5)

Source：2.7.4-2.1.2 項，2.7.4-2.1.4 項，2.7.4-2.1.5 項

5.5.2.1 死亡

H2307 試験

ランダム化から移植後 12 ヵ月までの死亡の発現率は，エベロリムス＋減量 TAC 群［2.8%（4/142 名）］と標準量 TAC 群［2.1%（3/141 名）］で同程度であった。エベロリムス＋減量 TAC 群の 4 名の主な死因（PT）は心肺不全，多臓器機能不全症候群，肺炎，敗血症性ショック（各 1 名）であった。多臓器機能不全症候群は敗血症によるもの（医師記載用語：septic multi organ failure）であり，4 名中 3 名が感染症による死亡であった。標準量 TAC 群の 3 名の主な死因は，C 型肝炎，肝細胞癌，肺梗塞（各 1 名）であった。エベロリムス＋減量 TAC 群の 4 名の死因は，いずれも治験担当医師により治験薬との関連が否定された（2.7.4-2.1.2.1 項）。

H2304 試験

ランダム化から移植後 12 ヵ月までの死亡の発現率は，エベロリムス＋減量 TAC 群［3.7%（9/245 名）］と標準量 TAC 群［（2.5%（6/241 名）］で同程度であった。エベロリムス＋減量 TAC 群の 9 名の主な死因（PT）は，多臓器不全（2 名），急性肝不全，胆道性敗血症，心停止，死亡，C 型肝炎，敗血症，外傷性脳損傷（各 1 名）であった。標準量 TAC 群の 6 名の主な死因

（PT）は，多臓器不全（2 名），死亡，心不全，移植肝の合併症，肝壊死（各 1 名）であった。エベロリムス＋減量 TAC 群の 9 名の死因は移植肝に関するもの及び感染症が多く，ほとんどが 1 名で報告された。いずれも肝移植の患者で一般的にみられるものであった。エベロリムス＋減量 TAC 群の 9 名の死因のうち，治験担当医師によりエベロリムスと関連ありと判断されたものはなかった（2.7.4-2.1.2.2 項）。

ランダム化から移植後 24 ヵ月までの死亡の発現率は，いずれの治療群でも移植後 12 ヵ月と同程度であり［エベロリムス＋減量 TAC 群 4.9%（12/245 名），標準量 TAC 群 4.1%（10/242 名）］，治療群間でも同程度であった。移植後 12 ヵ月以降に死亡した被験者は，エベロリムス＋減量 TAC 群で 3 名，標準量 TAC 群で 4 名であった。主な死因の内訳は，エベロリムス＋減量 TAC 群では肝不全，再発肝臓悪性新生物，リンパ種（各 1 名），標準量 TAC 群では多臓器不全（2 名），急性肝不全，肝不全（各 1 名）であった。エベロリムス＋減量 TAC 群の 3 名の死因は移植後 12 ヵ月同様，移植肝に関するものが多く，すべて 1 名で報告された。いずれも肝移植の患者で一般的にみられるものであった。エベロリムス＋減量 TAC 群の 3 名のうち，死因と治験薬との関連が否定されなかった被験者は 1 名（主な死因：リンパ腫）であった。本被験者は移植時にエプスタイン・バーウイルス陽性であった。リンパ腫は Day 177 に発現し，高度の低分化型の B 細胞性リンパ腫と診断された。化学療法が開始され，治験薬投与は継続された。Day 424（化学療法終了から 2 ヵ月後）に再発が確認され，治験薬の投与が中止された。本被験者は本事象の増悪により Day 518 に死亡した（2.7.4-2.1.2.2 項）。

また，試験中止後に 6 名の死亡（エベロリムス＋減量 TAC 群 5 名，標準量 TAC 群 1 名）が報告された。エベロリムス＋減量 TAC 群の 5 名の主な死因は，敗血症性ショック及び両側性気管支肺炎（1 名），敗血症及び多臓器不全（2 名），多臓器不全，HCC 転移（各 1 名）であった。標準量 TAC 群の 1 名の主な死因は HCC 再発であった。エベロリムス＋減量 TAC 群の 5 名のうち 2 名は，移植肝廃絶により試験を中止した被験者であった［死因：敗血症性ショック及び両側性気管支肺炎，敗血症及び多臓器不全（各 1 名）］（2.7.4-2.1.2.2 項）。

5.5.2.2 移植肝廃絶

移植肝廃絶の発現率は，いずれの試験でも有効性の評価項目として評価した（4.2.1 項）。本項では H2307 試験及び H2304 試験で報告された移植肝廃絶の詳細を示す。

H2307 試験

いずれの治療群でも，ランダム化から移植後 12 ヵ月までに移植肝廃絶は認められなかった（2.7.4-2.1.3.1 項）。

H2304 試験

ランダム化から移植後 12 ヵ月までに移植肝廃絶が報告された被験者は，エベロリムス＋減量 TAC 群で 6 名，標準量 TAC 群で 3 名であった。エベロリムス＋減量 TAC 群では 6 名のうち 5 名

が死亡した。死亡した 5 名の移植肝廃絶の原因は肝動脈血栓症，多臓器不全，肝膿瘍，急性肝不全，死亡（原因不明）（各 1 名）であった。残る 1 名の移植肝廃絶の原因は C 型肝炎再発であり，本被験者は再移植を受けた。エベロリムス＋減量 TAC 群の被験者に発現した移植肝廃絶の原因のうち，肝動脈血栓症は治験担当医師により治験薬との関連が否定されなかったが，それ以外は関連なしと判断された。標準量 TAC 群では 3 名のうち 2 名が死亡した。2 名の移植肝廃絶の原因は慢性移植不全，死亡（敗血症，多臓器不全）（各 1 名）であった。残る 1 名の移植肝廃絶の原因は胆管吻合狭窄であり，被験者は再移植を受けた（2.7.4-Table 2-22）。

移植後 12 ヵ月から 24 ヵ月までに移植肝廃絶が報告された被験者は，エベロリムス＋減量 TAC 群で 3 名，標準量 TAC 群で 4 名であった。エベロリムス＋減量 TAC 群の 3 名の移植肝廃絶の原因はいずれも原疾患の再発であり，1 名は死亡（死因は肝不全，原疾患は C 型肝炎），2 名は再移植を受けた［原疾患は B 型肝炎，肝細胞癌（各 1 名）］。エベロリムス＋減量 TAC 群の被験者に発現した移植肝廃絶の原因は，いずれも治験担当医師により治験薬との関連が否定された。標準量 TAC 群では 4 名のうち 1 名が死亡し，死因は多臓器不全であった。残る 3 名の移植肝廃絶の原因は胆管狭窄，持続性胆汁うっ滞，慢性拒絶反応（各 1 名）であり，3 名はいずれも再移植を受けた（2.7.4-Table 2-22）。

5.5.2.3 重篤な有害事象

H2307 試験

ランダム化から移植後 12 ヵ月までの重篤な有害事象の発現率は，標準量 TAC 群と比較しエベロリムス＋減量 TAC 群で高かった［エベロリムス＋減量 TAC 群 49.3%（70/142 名），標準量 TAC 群 43.3%（61/141 名），以下同順］。いずれかの治療群で発現率が 5%以上の重篤な有害事象は，発熱（6.3%，2.8%），胆管狭窄（6.3%，4.3%），胆管炎（4.9%，5.7%）であった。このうち，エベロリムス＋減量 TAC 群の発現率が標準量 TAC 群に比べて 2%以上高かったものは発熱，胆管狭窄であった。発現率は 5%未満であるが，エベロリムス＋減量 TAC 群の発現率が標準量 TAC 群よりも 2%以上高かった上記以外の重篤な有害事象は，腹痛（4.9%，0.7%），肝酵素上昇（2.8%，0.7%），クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎，胃腸炎，上気道感染，瘢痕ヘルニア（各 2.1%，0%）であった。このうち治験担当医師により治験薬との関連が否定されなかったものは胃腸炎及びクロストリジウム・ディフィシレ大腸炎（1 名），発熱（2 名），クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎，上気道感染（各 1 名）であり，ほとんどが感染症であった（2.7.4-2.1.4.1 項）。

H2304 試験

ランダム化から移植後 12 ヵ月までの重篤な有害事象の発現率は，標準量 TAC 群と比較しエベロリムス＋減量 TAC 群で高かった［エベロリムス＋減量 TAC 群 49.8%（122/245 名），標準量 TAC 群 43.2%（104/241 名），以下同順］。発現率が 5%以上であった重篤な有害事象は，いずれ

の治療群でもなかった。発現率は 5%未満であるが，エベロリムス＋減量 TAC 群の発現率が標準量 TAC 群よりも 2%以上高かった重篤な有害事象は，急性腎不全（3.3%，0.4%），C 型肝炎（3.3%，1.2%）であった（2.7.4-2.1.4.2 項）。

ランダム化から移植後 24 ヵ月までの重篤な有害事象の発現率は，いずれの治療群でも移植後 12 ヵ月から増加し，エベロリムス＋減量 TAC 群が標準量 TAC 群よりも高かった［56.3%（138/245 名），54.1%（131/242 名）］。いずれかの治療群で発現率が 5%以上の重篤な有害事象は発熱（5.7%，2.9%）であり，エベロリムス＋減量 TAC 群の発現率は標準量 TAC 群よりも 2%以上高かった。発現率は 5%未満であるが，エベロリムス＋減量 TAC 群の発現率が標準量 TAC 群よりも 2%以上高かった上記以外の重篤な有害事象は，胆管炎（4.5%，2.5%），急性腎不全（4.5%，2.1%），汎血球減少症（2.4%，0%）であった（2.7.4-2.1.4.2 項）。

5.5.2.4 重要な有害事象

H2307 試験及び H2304 試験では，治験薬の投与中止に至った有害事象を重要な有害事象と定義した。

H2307 試験

ランダム化から移植後 12 ヵ月までの治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は，標準量 TAC 群と比較しエベロリムス＋減量 TAC 群で高かった［エベロリムス＋減量 TAC 群 12.7%（18/142 名），標準量 TAC 群 10.6%（15/142 名），以下同順］。いずれかの治療群で発現率が 2%以上の投与中止に至った有害事象は蛋白尿（2.1%，0%），血中クレアチニン増加（0%，2.8%，肝細胞癌（0%，2.1%）で，このうちエベロリムス＋減量 TAC 群の発現率が標準量 TAC 群よりも 2%以上高かったものは蛋白尿であった。発現率は 2%未満であるが，治験薬の投与中止に至った腎機能障害（0%，1.4%）は標準量 TAC 群のみで発現し，エベロリムス＋減量 TAC 群での発現はなかった（2.7.4-2.1.5.1 項）。

H2304 試験

ランダム化から移植後 12 ヵ月までの治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は，標準量 TAC 群と比較しエベロリムス＋減量 TAC 群で高かった［エベロリムス＋減量 TAC 群 25.7%（63/245 名），標準量 TAC 群 14.1%（34/241 名），以下同順］。いずれかの治療群で発現率が 2%以上の投与中止に至った有害事象は，蛋白尿（2.9%，0.4%），C 型肝炎（2.0%，1.2%）であった。エベロリムス＋減量 TAC 群の発現率が標準量 TAC 群よりも 2%以上高かった有害事象は蛋白尿であった。標準量 TAC 群では発現率が 2%以上の投与中止に至った有害事象の発現はなかった。発現率は 2%未満であるが，治験薬の投与中止に至った腎不全は標準量 TAC 群のみで発現し，エベロリムス＋減量 TAC 群での発現はなかった（0%，1.7%）（2.7.4-2.1.5.2 項）。

ランダム化から移植後 24 ヵ月までの治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は，いずれの治療群でも移植後 12 ヵ月から増加し，エベロリムス＋減量 TAC 群の発現率は標準量 TAC 群

よりも高かった［エベロリムス＋減量 TAC 群 29.8%（73/245 名），標準量 TAC 群 21.5%（52/242 名），以下同順］。いずれかの治療群で発現率が 2%以上の投与中止に至った有害事象は，蛋白尿（3.3%，0.4%），C 型肝炎（2.4%，2.1%），腎不全（0.8%，2.5%）であった。エベロリムス＋減量 TAC 群の発現率が標準量 TAC 群よりも 2%以上高かった有害事象は，蛋白尿であった（2.7.4-2.1.5.2 項）。

5.5.3 器官別又は症候群別有害事象の解析

本項では，新規肝移植患者でのエベロリムス特有の安全性上の問題やリスクを検討するため，H2307 試験及び H2304 試験を対象に，サーティカン®錠の Core Safety Risk Management Plan で特定された「重要な特定されたリスク」，並びに H2307 試験及び H2304 試験の特に注目すべき有害事象のうち，移植肝血栓症を評価した。器官別又は症候群別有害事象の各項で示した有害事象集計対象の定義は「2.7.4 臨床的安全性」に示した。なお，本項ではリスクの名称にかぎかっこをつけて示した。

- 「重要な特定されたリスク」：エベロリムスと CNI による腎機能障害，蛋白尿，創傷治癒関連合併症，脂質代謝異常，新規発症糖尿病，血栓性微小血管症，間質性肺疾患，感染症，悪性腫瘍，血管浮腫，浮腫（末梢性浮腫を含む），静脈血栓症

H2307 試験，H2304 試験で発現した器官別又は症候群別有害事象の要約をTable 5-11に示す。

Table 5-11 器官別又は症候群別有害事象の要約（H2307 試験，H2304 試験，安全性解析対象集団）

	H2307 試験（移植後 12 ヵ月）		H2304 試験（移植後 12 ヵ月）		H2304 試験（移植後 24 ヵ月）	
	EVR＋減量 TAC 群 N = 142 n (%)	標準量 TAC 群 N = 141 n (%)	EVR＋減量 TAC 群 N = 245 n (%)	標準量 TAC 群 N = 241 n (%)	EVR＋減量 TAC 群 N = 245 n (%)	標準量 TAC 群 N = 242 n (%)
腎機能障害	26 (18.3)	35 (24.8)	35 (14.3)	48 (19.9)	52 (21.2)	74 (30.6)
蛋白尿	10 (7.0)	1 (0.7)	7 (2.9)	2 (0.8)	9 (3.7)	2 (0.8)
創傷治癒関連合併症	33 (23.2)	25 (17.7)	27 (11.0)	19 (7.9)	27 (11.0)	20 (8.3)
（ヘルニア）[a]	—	—	27 (11.0)	18 (7.5)	39 (15.9)	26 (10.7)
脂質代謝異常	53 (37.3)	14 (9.9)	58 (23.7)	23 (9.5)	66 (26.9)	28 (11.6)
新規発症糖尿病[b]	34/98 (34.7)	20/91 (22.0)	48/150 (32.0)	40/140 (28.6)	51/150 (34.0)	40/141 (28.4)
血栓性微小血管症	1 (0.7)	0	0	0	0	0
間質性肺疾患	1 (0.7)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.8)	2 (0.8)
感染症	72 (50.7)	59 (41.8)	123 (50.2)	105 (43.6)	136 (55.5)	125 (51.7)
悪性腫瘍	5 (3.5)	8 (5.7)	8 (3.3)	12 (5.0)	19 (7.8)	17 (7.0)
血管浮腫	8 (5.6)	6 (4.3)	3 (1.2)	3 (1.2)	6 (2.4)	5 (2.1)
浮腫（末梢性浮腫を含む）	15 (10.6)	8 (5.7)	48 (19.6)	30 (12.4)	55 (22.4)	36 (14.9)
静脈血栓症	2 (1.4)	6 (4.3)	9 (3.7)	3 (1.2)	12 (4.9)	6 (2.5)

Source：2.7.4-2.1.6 項
a) H2307 試験では，ヘルニアは「創傷治癒関連合併症」に含まれる。
b) 世界保健機関（World Health Organization，WHO）の定義に基づく新規発症糖尿病の発現率。ランダム化時に糖尿病なしの被験者数を分母として発現率を算出した。

5.5.3.1 Core Safety Risk Management Plan の「重要な特定されたリスク」

「腎機能障害」は，心・腎移植患者で最高用量の CsA とエベロリムスとの併用によるリスク増加が報告されていることから，サーティカン®錠の添付文書で注意喚起されている。肝移植患者を対象に減量 TAC をエベロリムスと併用した臨床試験では，標準量 TAC よりも腎機能を悪化させるとの報告はないが，H2307 試験，H2304 試験のデータを用いての発現リスクの評価が必要と考えた。

「蛋白尿」は，移植患者でのエベロリムス投与と発現リスク増加との関連が報告され，また，用量依存性が認められることから，サーティカン®錠の添付文書で注意喚起されている。本申請でも H2307 試験，H2304 試験のデータを用いての発現リスクの評価が必要と考えた。

エベロリムスの mTOR 活性阻害作用は蛋白質合成，脂質合成，解糖系に影響するため，代謝異常及び創傷治癒不良の発現リスク増加が考えられる。このため，「脂質代謝異常」，「新規発症糖尿病」，「創傷治癒関連合併症」（ヘルニアを含む）を評価した。

「感染症」及び「悪性腫瘍」は，一般的な移植後のリスクとして発現増加が考えられる。

このほか，移植患者でのエベロリムスの使用経験から発現の可能性が否定できないリスクとして，「静脈血栓症」，「血栓性微小血管症」，体液貯留，「間質性肺疾患」がある。「静脈血栓症」は，心・腎・肝移植患者を対象としたエベロリムスの臨床試験で発現増加が認められている。「血栓性微小血管症」は，移植患者では虚血再灌流障害，急性拒絶反応，ウイルス感染が素因となるため評価した。体液貯留は「血管浮腫」，「浮腫（末梢性浮腫を含む）」で評価した。

5.5.3.1.1 腎機能障害

本項では，H2307 試験，H2304 試験の結果と併せ，長期投与での「腎機能障害」を評価するため H2304E1 試験の結果も示す。

移植後 12 ヵ月

H2307 試験，H2304 試験のランダム化から移植後 12 ヵ月までの「腎機能障害」の有害事象発現率は，エベロリムス＋減量 TAC 群が標準量 TAC 群より低かった（Table 5-12）。エベロリムス＋減量 TAC 群で特定の時期での好発は認められず，重症度は 8 割以上が軽度又は中等度であった。

Table 5-12 「腎機能障害」の発現率：移植後 12 ヵ月（H2307 試験，安全性解析対象集団）

	H2307 試験		H2304 試験	
PT	エベロリムス＋減量 TAC 群 N = 142 n (%)	標準量 TAC 群 N = 141 n (%)	エベロリムス＋減量 TAC 群 N = 245 n (%)	標準量 TAC 群 N = 241 n (%)
合計	26 (18.3)	35 (24.8)	35 (14.3)	48 (19.9)
血中クレアチニン増加	9 (6.3)	13 (9.2)	3 (1.2)	15 (6.2)
腎機能障害	7 (4.9)	4 (2.8)	4 (1.6)	9 (3.7)
慢性腎臓病 a)	5 (3.5)	5 (3.5)	0	1 (0.4)
腎不全	4 (2.8)	11 (7.8)	15 (6.1)	21 (8.7)
急性腎障害 b)	3 (2.1)	2 (1.4)	12 (4.9)	8 (3.3)
中毒性ネフロパシー	2 (1.4)	1 (0.7)	3 (1.2)	1 (0.4)
糸球体濾過率減少	1 (0.7)	4 (2.8)	0	0
血中尿素増加	0	4 (2.8)	0	2 (0.8)
乏尿	0	1 (0.7)	0	1 (0.4)
腎機能検査異常	0	0	0	1 (0.4)

Source：2.7.4-Table 2-31，2.7.4-Table 2-32
PT は H2307 試験のエベロリムス＋減量 TAC 群の発現率の高い順に提示した。
a) H2304 試験の MedDRA ver では慢性腎不全
b) H2304 試験の MedDRA ver では急性腎不全

H2307 試験，H2304 試験の「腎機能障害」の重篤な有害事象の発現率は，治療群間で同程度又はエベロリムス＋減量 TAC 群が高かった（H2307 試験：エベロリムス＋減量 TAC 群 2.1%，標準量 TAC 群 1.4%，以下同順，H2304 試験：5.3%，2.5%）。腎機能関連の 4 つの PT（腎不全，急性腎障害，慢性腎臓病，腎機能障害）のうち，いずれかの試験でエベロリムス＋減量 TAC 群の重篤な有害事象の発現率が標準量 TAC 群よりも 2%以上高かったものは，急性腎障害［H2307 試験：0.7%（1 名），1.4%（2 名），H2304 試験：3.3%（8 名），0.4%（1 名）］であった。H2307 試験及び H2304 試験のエベロリムス＋減量 TAC 群で発現した急性腎障害の詳細を以下に示す。

- H2307 試験（1 名）（PT：急性腎障害）
  - 本被験者の急性腎障害は治験薬減量後も継続していた。治験担当医師は本事象と治験薬との関連を否定しなかった。
- H2304 試験（8 名）（PT：急性腎不全）
  - 8 名中 3 名は，治験担当医師により重篤な急性腎不全と治験薬との関連が否定されなかった。1 名は，腎不全消失の 3 日後に急性腎不全を発現し，免疫複合体による糸球体腎炎が疑われた。本被験者は胆道性敗血症により死亡した。2 名の急性腎不全は治験薬の投与中止又は減量後に消失した。

- 他の 5 名の重篤な急性腎不全は，治験担当医師により治験薬との関連が否定された。1 名はエベロリムスが投与されなかった被験者であった。1 名はランダム化時に糖尿病及び高血圧を有しており，急性腎不全は治験薬投与中止後に消失した。3 名では治験薬投与が継続され，このうち 2 名は入院加療により回復し，1 名はランダム化時の eGFR が 40.9 mL/分/1.73 m^2 であり急性腎不全の発現後に透析治療を受けた。

「腎機能障害」により治験薬の投与中止に至った被験者の割合は，エベロリムス＋減量 TAC 群が標準量 TAC 群よりも低かった（H2307 試験：0.7%，5.7%，H2304 試験：1.2%，3.3%）。

ランダム化から移植後 12 ヵ月までに腎代替療法（透析）を要した被験者の割合は，H2307 試験ではエベロリムス＋減量 TAC 群で 2.1%（3/142 名），標準量 TAC 群で 0.7%（1/142 名），H2304 試験ではそれぞれ 2.4%（6/245 名），1.6%（4/243 名）であり，治療群間で同程度であった（2.7.4-2.1.6.1.1 項）。

移植後 24 ヵ月，36 ヵ月

H2304 試験のランダム化から移植後 24 ヵ月までの「腎機能障害」の有害事象発現率はいずれの治療群でも移植後 12 ヵ月から増加し，エベロリムス＋減量 TAC 群の発現率は標準量 TAC 群よりも低かった［エベロリムス＋減量 TAC 群 21.2%（52/245 名），標準量 TAC 群 30.6%（74/242 名），以下同順］。

「腎機能障害」の重篤な有害事象の発現率は，移植後 12 ヵ月同様にエベロリムス＋減量 TAC 群が標準量 TAC 群よりも高かった（8.2%，6.2%）。腎機能関連の 4 つの PT（腎不全，急性腎不全，慢性腎不全，腎機能障害）のうち，エベロリムス＋減量 TAC 群の重篤な有害事象の発現率が標準量 TAC 群よりも 2%以上高かったものは，急性腎不全であった［4.5%（11 名），2.1%（5 名）］。移植後 12 ヵ月から 24 ヵ月までに重篤な急性腎不全を発現したエベロリムス＋減量 TAC 群の被験者は 3 名であった。1 名では治験薬投与が継続され，重篤な急性腎不全は発現から 22 日で消失した。1 名では，治験薬最終投与の 2 日前に急性腎不全の発現と入院加療の実施が報告され，転帰は不明であった。治験担当医師はこれら 2 名の重篤な急性腎不全と治験薬との関連を否定しなかった。残る 1 名では治験薬が減量され，重篤な急性腎不全は発現から 12 日で消失した。治験担当医師は本事象と治験薬との関連を否定した。

「腎機能障害」の有害事象により治験薬の投与中止に至った被験者の割合は，エベロリムス＋減量 TAC 群が標準量 TAC 群よりも低かった（2.0%，6.2%）。

移植後 12 ヵ月から 24 ヵ月までに新たに透析を要した被験者は，エベロリムス＋減量 TAC 群で 1 名，標準量 TAC 群では 4 名であり，標準量 TAC 群で多かったが，ランダム化から移植後 24 ヵ月までの累積では腎代替療法を要した被験者の割合は，エベロリムス＋減量 TAC 群で 2.9%（7 名），標準量 TAC 群で 3.3%（8 名）で，治療群間で同程度であった（2.7.4-2.1.6.1.1 項）。

H2304E1 試験に移行した被験者での，移植後 24 ヵ月から 36 ヵ月の「腎機能障害」の有害事象発現率は，エベロリムス＋減量 TAC 群が標準量 TAC 群よりも低かった［エベロリムス＋減量 TAC 群 7.5%（8/106 名），標準量 TAC 群 14.4%（18/125 名），以下同順］。腎機能関連の 4 つの PT（腎不全，急性腎不全，慢性腎不全，腎機能障害）のうち重篤と判断されたものは，エベロリムス＋減量 TAC 群の腎不全，急性腎不全，腎機能障害（各 1 名）であり，標準量 TAC 群での重篤な事象の発現はなかった。エベロリムス＋減量 TAC 群の 3 名はいずれも治験薬投与が継続され，重篤な腎不全は治験薬の減量及び入院加療により発現から 10 日で消失し，急性腎不全，腎機能障害は処置なしで発現からそれぞれ 4 日，6 日で消失した。治験担当医師は 3 名の重篤な有害事象と治験薬との関連を否定した。4 つの PT 別有害事象のうち，治験薬の投与中止に至ったものは，標準量 TAC 群の腎機能障害，腎不全（各 1 名）であり，エベロリムス＋減量 TAC 群での発現はなかった（2.7.4-2.1.6.1.1 項）。

以上より，いずれの試験でも「腎機能障害」の全体的な発現率は，標準量 TAC 群と比較しエベロリムス＋減量 TAC 群で低かった。一方で，重篤と判断された事象の占める割合は標準量 TAC 群よりもエベロリムス＋減量 TAC 群で高い傾向であった。移植後 24 ヵ月，36 ヵ月でも同様の傾向が認められた。エベロリムスの投与により透析を必要とした被験者が増えることはなかった。いずれの試験でも，エベロリムス併用により CNI を減量することが可能であり，eGFR を指標とした腎機能は試験期間中を通して，維持された。また，H2304 試験の副次評価項目の結果からエベロリムス併用により CNI を減量するレジメンは，標準治療と比較し，eGFR を指標とした腎機能の低下を抑制することが示されたが，CNI との併用で腎毒性の報告があることから，リスク管理が必要と考える。

5.5.3.1.2 蛋白尿

移植後 12 ヵ月

H2307 試験，H2304 試験のランダム化から移植後 12 ヵ月までの「蛋白尿」の有害事象発現率は，エベロリムス＋減量 TAC 群が標準量 TAC 群よりも高かった［H2307 試験：エベロリムス＋減量 TAC 群 7.0%（10/142 名），標準量 TAC 群 0.7%（1/141 名），以下同順，H2304 試験：2.9%（7/245 名），0.8%（2/241 名）］。PT 別で最も多かったものは，蛋白尿（H2307 試験：4.2%，0.7%，H2304 試験：2.9%，0.8%）であった。エベロリムス＋減量 TAC 群で特定の時期での好発は認められず，重症度は各試験の 1 名以外は軽度又は中等度であった。

「蛋白尿」の重篤な有害事象は，いずれの試験でもエベロリムス＋減量 TAC 群の 1 名のみで発現した。H2307 試験の 1 名では治験薬投与が継続され，重篤な蛋白尿は最終評価時に継続していた。H2304 試験の 1 名では治験薬投与が中止され，重篤な蛋白尿は消失した。いずれの事象も治験担当医師により治験薬との関連が否定されなかった。

「蛋白尿」の有害事象により治験薬の投与中止に至った被験者は，H2307 試験ではエベロリムス＋減量 TAC 群の 10 名中 4 名，H2304 試験ではエベロリムス＋減量 TAC 群の 7 名すべて，標準量 TAC 群の 2 名中 1 名であった。エベロリムス＋減量 TAC 群では，H2307 試験の 4 名中 2 名，H2304 試験の 7 名中 2 名（うち 1 名は重篤）の事象が投与中止後に消失した（2.7.4-2.1.6.1.2 項）。

移植後 24 ヵ月

H2304 試験のランダム化から移植後 24 ヵ月までの「蛋白尿」の有害事象発現率は，エベロリムス＋減量 TAC 群でのみ移植後 12 ヵ月よりも増加した［エベロリムス＋減量 TAC 群 3.7%（9/245 名），標準量 TAC 群 0.8%（2/242 名）］。

エベロリムス＋減量 TAC 群で移植後 12 ヵ月から 24 ヵ月までに発現した重篤な有害事象は，ネフローゼ症候群及び蛋白尿（1 名，同一被験者）であった。これらの重篤な有害事象により治験薬投与が中止され，いずれの事象も最終評価時に継続していた。本被験者は移植後 12 ヵ月までに腎不全を発現していた。治験担当医師はネフローゼ症候群，蛋白尿と治験薬との関連を否定しなかった。移植後 12 ヵ月以降に新たに発現し，治験薬の投与中止に至った「蛋白尿」の有害事象は，重篤な事象（ネフローゼ症候群及び蛋白尿）のみであった（2.7.4-2.1.6.1.2 項）。

尿蛋白量

H2307 試験では，「蛋白尿」の有害事象を発現したエベロリムス＋減量 TAC 群の 10 名のうち，8 名の尿蛋白量はランダム化時に 0.5 g/日未満であった。8 名のうち 5 名の尿蛋白量は最終評価時も 0.5 g/日未満であり，3 名は 0.5 g/日以上であった。ランダム化時の尿蛋白量が 0.5 g/日以上であった 2 名では，最終評価時も 0.5 g/日以上であった。最終評価時の尿蛋白量が 0.5 g/日であった 5 名のうち 3 名は，ランダム化時に腎機能障害のリスク因子（糖尿病の合併）又は腎機能障害（慢性腎臓病，糖尿病性腎症）を有する被験者であった。

H2304 試験では，「蛋白尿」の有害事象を発現したエベロリムス＋減量 TAC 群の 9 名のうち，7 名の尿蛋白量はランダム化時に 0.5 g/日未満であった。7 名のうち 5 名の尿蛋白量は最終評価時も 0.5 g/日未満であり，2 名（いずれも重篤）は 0.5 g/日以上であった。ランダム化時の尿蛋白量が 0.5 g/日以上であった 2 名では，最終評価時も 0.5 g/日以上であった。最終評価時の尿蛋白量が 0.5 g/日以上であった 4 名のうち 2 名は，ランダム化時に腎機能障害のリスク因子（高血圧，糖尿病の合併）を有しており，腎不全又は慢性腎不全が有害事象として報告された被験者であった（2.7.4-2.1.6.1.2 項）。

以上より，いずれの試験でも，エベロリムス＋減量 TAC 群での「蛋白尿」の有害事象発現率は標準量 TAC 群よりも高かった。H2307 試験では約半数，H2304 試験では「蛋白尿」を発現したすべての被験者で治験薬投与が中止された。新規肝移植患者での蛋白尿の発現リスクは否定で

きず，尿蛋白量が 0.5 mg/日以上の患者，腎機能障害のリスク因子を有する患者では特に注意を要する。

5.5.3.1.3 創傷治癒関連合併症

移植後 12 ヵ月

H2307 試験及び H2304 試験のランダム化から移植後 12 ヵ月までの「創傷治癒関連合併症」（ヘルニアを含む）の有害事象発現率は，エベロリムス＋減量 TAC 群が標準量 TAC 群よりも高かった［H2307 試験：エベロリムス＋減量 TAC 群 23.2%（33/141 名），標準量 TAC 群 17.7%（25/142 名），以下同順，H2304 試験の「創傷治癒関連合併症」：11.0%（27/245 名），7.9%（19/241 名），H2304 試験の「ヘルニア」：11.0%（27 名），7.5%（18 名）］。いずれの試験でも，ランダム化から移植後 12 ヵ月までの「創傷治癒関連合併症」の有害事象発現率はランダム化前の発現率（H2307 試験：43.7%，52.5%，H2304 試験：18.0%，14.4%）よりも低かった。エベロリムス＋減量 TAC 群でランダム化後に発現した「創傷治癒関連合併症」の特定の時期での好発は認められず，重症度は 8 割以上が軽度又は中等度であった。

「創傷治癒関連合併症」（ヘルニアを含む）の重篤な有害事象の発現率は，治療群間で同程度又はエベロリムス＋減量 TAC 群が高かった（H2307 試験：9.9%，7.8%，H2304 試験の「創傷治癒関連合併症」：1.6%，0.8%，H2304 試験の「ヘルニア」：4.9%，2.9%）。PT 別の重篤な有害事象のうち，いずれかの試験でエベロリムス＋減量 TAC 群の発現率が標準量 TAC 群よりも 2%以上高かったものは，瘢痕ヘルニア［H2307 試験：2.1%（3 名），0%，H2304 試験：2.9%（7 名），1.2%（3 名）］であった。H2307 試験及び H2304 試験で重篤な瘢痕ヘルニアを発現したエベロリムス＋減量 TAC 群の 10 名のうち 7 名は治験薬投与が継続され，入院加療により回復した。残る 3 名のうち，1 名は治験薬の減量，1 名は中止後に回復し，1 名の事象は治験薬投与の一時中断後も継続していた。10 名の重篤な瘢痕ヘルニアはいずれも治験担当医師により治験薬との関連を否定された。

「創傷治癒関連合併症」（ヘルニアを含む）の投与中止に至った有害事象は少なく，発現率は治療群間で同程度であった（H2307 試験：0.7%，0%，H2304 試験の「創傷治癒関連合併症」：0.8%，0.4%，H2304 試験の「ヘルニア」：0.4%，0%）（2.7.4-2.1.6.6 項）。

移植後 24 ヵ月

H2304 試験のランダム化から移植後 24 ヵ月までの「創傷治癒関連合併症」，「ヘルニア」の有害事象発現率は，いずれの治療群でも移植後 12 ヵ月と同程度であり，エベロリムス＋減量 TAC 群が標準量 TAC 群よりも高かった［創傷治癒関連合併症：エベロリムス＋減量 TAC 群 11.0%（27/245 名），標準量 TAC 群 8.3%（20/242 名），以下同順，ヘルニア：15.9%（39 名），10.7%（26 名）］。

「創傷治癒関連合併症」の重篤な有害事象の発現率は治療群間で同程度であり［2.0%（5 名），1.2%（3 名）］，「ヘルニア」の重篤な有害事象の発現率はエベロリムス＋減量 TAC 群が高かった［6.5%（16 名），4.1%（10 名）］。移植後 12 ヵ月以降にエベロリムス＋減量 TAC 群で発現した重篤な有害事象は瘢痕ヘルニア（3 名），内臓ヘルニア（1 名）であった。瘢痕ヘルニア（1 名）は治験薬投与の一時中断後に消失し，その他の事象は治験薬投与が継続され，すべて入院加療により消失した。

「創傷治癒関連合併症」，「ヘルニア」の投与中止に至った有害事象の発現率は，移植後 12 ヵ月と同程度であった（創傷治癒関連合併症：1.2%，0.4%，ヘルニア：0.4%，0%）（2.7.4-2.1.6.6 項）。

以上より，いずれの試験でも，ヘルニアを含む「創傷治癒関連合併症」の有害事象発現率は標準量 TAC 群と比較しエベロリムス＋減量 TAC 群で高かったものの，重篤又は投与中止に至った有害事象は少なく，また，重篤な有害事象のほとんどは治療により消失し管理可能であった。「創傷治癒関連合併症」のランダム化後の発現率はいずれの試験でもランダム化前よりも低かった。

5.5.3.1.4 脂質代謝異常

移植後 12 ヵ月

H2307 試験，H2304 試験のランダム化から移植後 12 ヵ月までの「脂質代謝異常」の有害事象発現率は，エベロリムス＋減量 TAC 群が標準量 TAC 群よりも高かった［H2307 試験：エベロリムス＋減量 TAC 群 37.3%（53/142 名），標準量 TAC 群 9.9%（14/141 名），以下同順，H2304 試験：23.7%（58/245 名），9.5%（23/241 名）］。両試験のいずれかの治療群で発現率が 2%以上であった PT 別の有害事象は，高コレステロール血症（H2307 試験：13.4%，1.4%，H2304 試験：9.4%，2.5%），高脂血症（H2307 試験：13.4%，3.5%，H2304 試験：7.3%，2.1%），脂質異常症（H2307 試験：4.9%，2.8%，H2304 試験：2.4%，2.1%），高トリグリセリド血症（H2307 試験：3.5%，0.7%，H2304 試験：6.5%，1.2%）であり，H2304 試験の脂質異常症以外はすべてエベロリムス＋減量 TAC 群の発現率が標準量 TAC 群よりも 2%以上高かった（2.7.4-2.1.6.3.2 項）。

「脂質代謝異常」の重篤な有害事象を発現した被験者は，H2307 試験ではエベロリムス＋減量 TAC 群の 1 名（高トリグリセリド血症）であり，標準量 TAC 群での発現はなかった。H2304 試験では「脂質代謝異常」の重篤な有害事象の発現はいずれの治療群でもなかった。H2307 試験の重篤な高トリグリセリド血症は，治験薬投与が中止され，発現から 37 日で消失した。治験担当医師は本事象と治験薬との関連を否定しなかった。

「脂質代謝異常」の有害事象により治験薬の投与中止に至った被験者は，H2307 試験のエベロリムス＋減量 TAC 群では 2 名［高トリグリセリド血症（重篤の 1 名），高コレステロール血症

（1 名）］，H2304 試験では 1 名（高トリグリセリド血症）であった。このうち，H2307 試験の 2 名の事象は治験薬投与中止後に消失した。

ランダム化から移植後 12 ヵ月までに脂質降下薬が投与されたエベロリムス＋減量 TAC 群の被験者のうち，H2307 試験では半数，H2304 試験では約 7 割で，総コレステロール又はトリグリセリドが高値（それぞれ 240 mg/dL 以上，200 mg/dL 以上）から改善した（2.7.4-2.1.6.3.2 項）。

移植後 24 ヵ月

H2304 試験のランダム化から移植後 24 ヵ月までの「脂質代謝異常」の有害事象発現率はいずれの治療群でも増加し，エベロリムス＋減量 TAC 群が標準量 TAC 群よりも高かった［26.9%（66/245 名），11.6%（28/241 名）］。いずれの治療群でも，移植後 12 ヵ月以降に発現した重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象はなかった（2.7.4-2.1.6.3.2 項）。

以上より，いずれの試験でも，エベロリムス＋減量 TAC 群での「脂質代謝異常」の有害事象発現率は標準量 TAC 群と比べて高かったものの，重篤又は治験薬の投与中止に至ったものは少なかった。総コレステロール，トリグリセリドの高値は，脂質降下薬の投与により半数以上の被験者で改善した。また，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象はほとんどが投与中止後に消失し，管理可能であった。

5.5.3.1.5 新規発症糖尿病

移植後 12 ヵ月

H2307 試験，H2304 試験のランダム化から移植後 12 ヵ月までの WHO の定義に基づく「新規発症糖尿病」の発現率は，エベロリムス＋減量 TAC 群が標準量 TAC 群よりも高かった［H2307 試験：エベロリムス＋減量 TAC 群 34.7%（34/98 名），標準量 TAC 群 22.0%（20/91 名），以下同順，H2304 試験：32.0%（48/150 名），28.6%（40/140 名）］。いずれの試験でも，HbA1c の基準（移植後 75 日以降に ≥ 6.5%）に該当した被験者が多く，その割合はエベロリムス＋減量 TAC 群が標準量 TAC 群よりも高かった（H2307 試験：30.6%，15.4%，H2304 試験：27.3%，15.7%）。新規発症糖尿病が有害事象として報告された被験者の割合はいずれの試験でも治療群間で同程度であり［H2307 試験：4.1%（4 名），3.3%（3 名），H2304 試験：4.7%（7 名），2.9%（4 名）］，重篤と判断された有害事象を発現した被験者は，いずれの試験のエベロリムス＋減量 TAC 群でも 1 名であった。いずれの被験者でも治験薬投与は継続され，H2307 試験の 1 名の糖尿病（PT）は発現から 49 日で消失し，H2304 試験の 1 名の糖尿病（PT）は最終評価時に継続していた。2 名の重篤な糖尿病はいずれも治験担当医師により治験薬との関連を否定されなかった。いずれの試験でも治験薬の投与中止に至った有害事象の発現はなかった（2.7.4-2.1.6.3.1 項）。

移植後 24 ヵ月

H2304 試験のランダム化から移植後 24 ヵ月までの「新規発症糖尿病」の発現率及び該当した基準の内訳は移植後 12 ヵ月と同様であった。エベロリムス＋減量 TAC 群では重篤と判断された有害事象の新たな発現はなかった（2.7.4-2.1.6.3.1 項）。

以上より，いずれの試験でも「新規発症糖尿病」の発現率は標準量 TAC 群よりもエベロリムス＋減量 TAC 群で高かったが，そのほとんどが HbA1c の異常値の定義によるものであり，重篤な有害事象と判断されたものは少なかった。

5.5.3.1.6 血栓性微小血管症

ランダム化から移植後 12 ヵ月までに「血栓性微小血管症」の有害事象を発現した被験者は，H2307 試験のエベロリムス＋減量 TAC 群の 1 名（PT：血栓性微小血管症）のみであり，H2304 試験ではいずれの治療群でも発現はなかった。H2307 試験の 1 名の血栓性微小血管症は重篤と判断され，治験薬投与の一時中断及び入院加療により発現から 12 日で消失した。治験担当医師は本事象と治験薬との関連を否定しなかった。

以上より，「血栓性微小血管症」の有害事象は少なく，また処置により消失し管理可能であった。

5.5.3.1.7 間質性肺疾患

移植後 12 ヵ月

H2307 試験，H2304 試験のランダム化から移植後 12 ヵ月までに「間質性肺疾患」の有害事象を発現した被験者は，H2307 試験ではエベロリムス＋減量 TAC 群の 1 名（細気管支炎），H2304 試験ではエベロリムス＋減量 TAC 群で 1 名（細気管支炎及び肺線維症），標準量 TAC 群で 1 名（肺浸潤）であった。このうち，重篤と判断されたものは H2304 試験のエベロリムス＋減量 TAC 群の肺線維症であった。治験薬投与は継続され，本事象は最終評価時に継続していた。治験担当医師は重篤な肺線維症と治験薬との関連を否定しなかった。いずれの試験でも治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった（2.7.4-2.1.6.8 項）。

移植後 24 ヵ月

H2304 試験の移植後 12 ヵ月から 24 ヵ月までに「間質性肺疾患」の有害事象を発現した被験者は，エベロリムス＋減量 TAC 群の 1 名（肺臓炎），標準量 TAC 群の 1 名（間質性肺疾患）であった。エベロリムス＋減量 TAC 群の肺臓炎は非重篤であり，治験薬投与は継続され本事象は薬物療法により消失した（2.7.4-2.1.6.8 項）。

以上より，いずれの試験でも，エベロリムス＋減量 TAC 群での「間質性肺疾患」の有害事象は少なかった。

5.5.3.1.8 感染症

移植後 12 ヵ月

H2307 試験，H2304 試験のランダム化から移植後 12 ヵ月までの「感染症」の有害事象発現率は，エベロリムス＋減量 TAC 群が標準量 TAC 群よりも高かった［H2307 試験：エベロリムス＋減量 TAC 群 50.7%（72/142 名），標準量 TAC 群 41.8%（59/141 名），以下同順，H2304 試験：50.2%（123/245 名），43.6%（105/241 名）］。エベロリムス＋減量 TAC 群で特定の時期での好発はなく，重症度は 8 割以上が軽度又は中等度であった。

「感染症」の重篤な有害事象の発現率も，エベロリムス＋減量 TAC 群が標準量 TAC 群よりも高かった［H2307 試験：17.6%（25 名），10.6%（15 名），H2304 試験：13.9%（34 名），7.9%（19 名）］。エベロリムス＋減量 TAC 群でみられた「感染症」の重篤な有害事象の多くは，移植後の免疫抑制剤の投与開始後によくみられるものであった。エベロリムス＋減量 TAC 群で死因となった「感染症」は H2307 試験の 3 名［真菌性敗血症，敗血症性ショック，肺炎（各 1 名）］，H2304 試験の 2 名［腸球菌性敗血症，敗血症（各 1 名）］に発現し，このうち治験担当医師によりエベロリムスと関連ありと判断されたものはなかった（2.7.4-2.1.2.2 項）。H2307 試験及び H2304 試験の，治験薬との関連が否定されなかった重篤な有害事象を以下に示す。

- H2307 試験（25 名中 7 名）
  肺炎及び C 型肝炎（1 名），上気道感染及び咽頭炎（1 名），胃腸炎及びクロストリジウム・ディフィシレ大腸炎（1 名），C 型肝炎，肛径部膿瘍，クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎，サイトメガロウイルス血症（各 1 名）
- H2304 試験（34 名中 13 名）
  肺炎，敗血症，及び口腔カンジダ症（1 名），細菌性腹膜炎，C 型肝炎，及び敗血症（1 名），気管支炎及び H1N1 インフルエンザ（1 名），腸球菌性敗血症及びヘルペスウイルス肺炎（1 名），肺炎（2 名），クレブシエラ感染，C 型肝炎，サイトメガロウイルス感染，消化管感染，上気道感染，丹毒，尿路感染（各 1 名）

エベロリムス＋減量 TAC 群の治験薬との関連が否定されなかった重篤な有害事象は，治験薬投与の中止，一時中断，入院加療等の処置によりほとんどが消失した。治験薬投与が中止されたものは，H2307 試験のクロストリジウム・ディフィシレ大腸炎（1 名），H2304 試験の肺炎，敗血症，及び口腔カンジダ症（1 名），クレブシエラ感染（1 名）であった。最終評価時に継続していたものは，H2307 試験では C 型肝炎（2 名），咽頭炎（1 名），H2304 試験では細菌性腹膜炎，C 型肝炎，及び敗血症（1 名），クレブシエラ感染，肺炎，C 型肝炎（各 1 名）であった。

「感染症」の有害事象により治験薬の投与中止に至った被験者の割合はいずれの試験でも低く，治療群間で同程度又はエベロリムス＋減量 TAC 群が高かった［H2307 試験：1.4%（2 名），0.7%（1 名），H2304 試験：5.3%（13 名），2.1%（5 名）］。エベロリムス＋減量 TAC 群の重篤以外で治験薬の投与中止に至った有害事象は，H2304 試験の C 型肝炎（3 名），感染性下痢，切開部位蜂巣炎，尿路感染（各 1 名）であった。このうち，尿路感染（1 名）は投与中止後に消

失し，治験担当医師により治験薬との関連が否定されなかった。その他の治験薬の投与中止に至った有害事象は治験薬との関連を否定された（2.7.4-2.1.6.4.1 項）。

移植後 24 ヵ月

H2304 試験のランダム化から移植後 24 ヵ月までの「感染症」の有害事象発現率は移植後 12 ヵ月から増加し，標準量 TAC 群よりもエベロリムス＋減量 TAC 群で高かった［エベロリムス＋減量 TAC 群 55.5%（136/245 名），標準量 TAC 群 51.7%（125/242 名），以下同順］。重篤な有害事象の発現率もエベロリムス＋減量 TAC 群が標準量 TAC 群よりも高かった［21.6%（53 名），12.8%（31 名）］。移植後 12 ヵ月から 24 ヵ月までに，治験薬との関連が否定されなかった重篤な有害事象が発現したエベロリムス＋減量 TAC 群の被験者は 4 名であり，その内訳は肺炎，限局性感染，レンサ球菌性敗血症，ヘルペスウイルス感染（各 1 名）であった。4 名すべてで治験薬投与が継続され，限局性感染，レンサ球菌性敗血症は治験薬の用量調節等の処置により消失し，肺炎，ヘルペスウイルス感染は最終評価時に継続していた。移植後 12 ヵ月から 24 ヵ月までに投与中止に至った「感染症」の有害事象を発現した被験者はエベロリムス＋減量 TAC 群の 1 名であり，本被験者の事象（C 型肝炎）は投与中止後も継続していた（2.7.4-2.1.6.4.1 項）。

以上より，いずれの試験でもエベロリムス＋減量 TAC 群の「感染症」の有害事象発現率は標準量 TAC 群よりも高かったが，その多くが移植後の免疫抑制剤の投与開始後によくみられるものであり，ほとんどの被験者で治験薬の投与継続が可能であった。重篤な有害事象の発現率も標準量 TAC 群と比較しエベロリムス＋減量 TAC 群で高かったものの，治験薬と関連ありと判断された事象の多くは処置により消失し，管理可能であった。

5.5.3.1.9 悪性腫瘍

本項では，H2307 試験，H2304 試験の結果と併せ，長期投与での「悪性腫瘍」の有害事象を評価するため H2304E1 試験の結果も示す。

移植後 12 ヵ月

H2307 試験，H2304 試験のランダム化から移植後 12 ヵ月までの「悪性腫瘍」の有害事象発現率は，エベロリムス＋減量 TAC 群が標準量 TAC 群よりも低かった［H2307 試験：エベロリムス＋減量 TAC 群 3.5%（5/142 名），標準量 TAC 群 5.7%（8/141 名），以下同順，H2304 試験：3.3%（8/245 名），5.0%（12/241 名）］。エベロリムス＋減量 TAC 群での発現時期は H2307 試験では移植後半年以降が多く，重症度はいずれの試験でも半数が高度であった。

「悪性腫瘍」の重篤な有害事象の発現率は，治療群間で同程度又はエベロリムス＋減量 TAC 群が低かった［H2307 試験：2.8%（4 名），3.5%（5 名），H2304 試験：1.2%（3 名），3.3%（8 名）］。エベロリムス＋減量 TAC 群で死因となった「悪性腫瘍」の有害事象は H2304 試験の 1

名（リンパ腫）に発現し，治験担当医師により治験薬との関連が否定されなかった（5.5.2.1 項）。エベロリムス＋減量 TAC 群で発現した重篤な有害事象を以下に示す。

- H2307 試験（4 名）
  PT 別の内訳は，肝血管肉腫，肺の悪性新生物，下咽頭扁平上皮癌，結腸腺癌（各 1 名）であった。肝血管肉腫は Day 239 に発現し，肝移植の約 1 ヵ月前に発現した 1 件目の肝血管肉腫の再発であった。治験薬投与は中止され，本事象は最終評価時に継続していた。結腸腺癌は Day 258 に診断された。治験薬投与は継続され，本事象は薬物療法により発現から 16 日で消失した。治験担当医師はこれら 2 名の重篤な有害事象と治験薬との関連を否定しなかった。肺の悪性新生物は Day 215 に発現した。治験薬投与は中止され，本事象は薬物療法により発現から 85 日で消失した。下咽頭扁平上皮癌は Day 190 に発現した。治験薬投与は継続され，本事象は最終評価時に継続していた。治験担当医師はこれら 2 名の重篤な有害事象と治験薬との関連を否定した。
- H2304 試験（3 名）
  PT 別の内訳は，リンパ腫，エプスタイン・バーウイルス関連リンパ増殖性障害，骨転移（各 1 名）であった。リンパ腫を発現した被験者は，本事象の増悪により Day 518 に死亡した（5.5.2.1 項）。エプスタイン・バーウイルス関連リンパ増殖性障害を発現した被験者は，C 型肝炎再活性化により死亡し，エプスタイン・バーウイルス関連リンパ増殖性障害の転帰は不明であった。治験担当医師はこれら 2 名の重篤な事象と治験薬との関連を否定しなかった。骨転移は Day 3 に発現し，HCC の椎体への転移であった。治験担当医師は本事象と治験薬との関連を否定した。

「悪性腫瘍」の有害事象により治験薬の投与中止に至った被験者の割合は，治療群間で同程度であった（H2307 試験：1.4%，2.1%，H2304 試験：0.4%，1.7%）。エベロリムス＋減量 TAC 群では重篤以外で治験薬の投与中止に至った有害事象の発現はなかった（2.7.4-2.1.6.5.1 項）。

移植後 24 ヵ月，36 ヵ月

H2304 試験のランダム化から移植後 24 ヵ月までの「悪性腫瘍」の有害事象発現率はいずれの治療群でも移植後 12 ヵ月から増加し，治療群間では同程度であった［7.8%（19/245 名），7.0%（17/242 名）］。重篤な有害事象の発現率もいずれの治療群でも移植後 12 ヵ月から増加し，治療群間では同程度であった［4.9%（12 名），5.4%（13 名）］。移植後 12 ヵ月から 24 ヵ月までに，エベロリムス＋減量 TAC 群では 9 名に新たな重篤な有害事象が発現したが，1 名（肝の悪性新生物）はエベロリムスが投与されなかった被験者であった。その他の 8 名の重篤な有害事象の内訳は，肝の悪性新生物及び副腎転移（1 名），前立腺癌（2 名），肝の悪性新生物，リンパ腫，移植後リンパ増殖性障害，扁平上皮癌，脊椎転移（各 1 名）であった。このうち，死因となったものは脊椎転移（原疾患である HCC の転移）であり，本事象は治験担当医師により治験薬との関連が否定された（5.5.2.1 項）。エベロリムス＋減量 TAC 群の 8 名の重篤な有害事象のう

ち，4 名の事象［肝の悪性新生物，移植後リンパ増殖性障害，扁平上皮癌，前立腺癌（各 1 名）］は，治験担当医師により治験薬との関連が否定されなかった。肝の悪性新生物（1 名）は移植後 24 ヵ月の規定来院時に HCC の再発疑いとして報告され，診断結果及び転帰は不明であった。移植後リンパ増殖性障害は治験薬投与中止後の追跡調査期間中に発現した。扁平上皮癌，前立腺癌は治験薬投与が継続され，扁平上皮癌は外科処置により消失し，前立腺癌は最終観察日に継続していた。「悪性腫瘍」により治験薬の投与中止に至った被験者の割合は，治療群間で同程度であった［1.2%（3 名），2.9%（7 名）］（2.7.4-2.1.6.5.1 項）。

H2304E1 試験に移行した被験者での，移植後 24 ヵ月（H2304E1 試験開始）から移植後 36 ヵ月までの「悪性腫瘍」の有害事象発現率は，エベロリムス＋減量 TAC 群が標準量 TAC 群よりも低かった［2.8%（3/106 名），4.8%（6/125 名）］。エベロリムス＋減量 TAC 群では 3 名の事象がいずれも重篤と判断され［肺扁平上皮癌，肝細胞癌，肺の悪性新生物（各 1 名）］，標準量 TAC 群では 6 名中 4 名の事象が重篤と判断された［基底細胞癌，皮膚有棘細胞癌，及び扁平上皮癌（2 名），肝細胞癌，びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫（各 1 名）］。エベロリムス＋減量 TAC 群の，肺扁平上皮癌を発現した 1 名はランダム化時に肺の良性新生物の既往があった。本事象により治験薬投与が中止され，本被験者は試験終了後に肺扁平上皮癌の合併症により死亡した。肝細胞癌は治験薬が減量され，最終評価時に継続していた。肺の悪性新生物は，治験薬投与が継続され，入院加療により発現から 41 日で消失した。3 名の事象はいずれも治験担当医師により治験薬との関連を否定された。「悪性腫瘍」により治験薬の投与中止に至った被験者は，エベロリムス＋減量 TAC 群で 1 名（重篤な肺扁平上皮癌），標準量 TAC 群で 3 名［血管肉腫，肝細胞癌，びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫（各 1 名）］であった（2.7.4-2.1.6.5.1 項）。

HCC 再発

H2307 試験では移植時及び再発時の肝生検での HCC の詳細を症例報告書で収集して再発を評価し，H2304 試験ではランダム化後に有害事象として報告された HCC 再発を評価した。

H2307 試験の移植時に HCC が確認された被験者のうち，ランダム化から移植後 12 ヵ月までに再発が認められた被験者は標準量 TAC 群の 62 名中 5 名（8.1%）であり，エベロリムス＋減量 TAC 群（56 名）ではいなかった。

H2304 試験の移植時に HCC が確認された被験者のうち，ランダム化から移植後 12 ヵ月までに再発（転移を含む）が認められた被験者は，エベロリムス＋減量 TAC 群で 2 名，標準量 TAC 群で 2 名，移植後 12 ヵ月以降はそれぞれ 2 名，2 名であり，ランダム化から移植後 24 ヵ月までの HCC 再発の頻度は治療群間で同程度であった（2.7.4-2.1.6.5.2 項）。

以上より，移植後 12 ヵ月，24 ヵ月，36 ヵ月の「悪性腫瘍」の有害事象発現率は，標準量 TAC 群よりもエベロリムス＋減量 TAC 群で低いか又は同程度であった。重篤な有害事象がエベロリムスの投与により増加することはなく，ほとんどの被験者で治験薬の投与継続が可能であった。

移植後の悪性腫瘍は長期的なリスクであり，本剤投与により悪性腫瘍が発現する可能性は否定できない。肝生検で確認した移植後 12 ヵ月の HCC 再発の頻度は，標準量 TAC 群よりもエベロリムス＋減量 TAC 群で低かった。

5.5.3.1.10 血管浮腫

移植後 12 ヵ月

H2307 試験，H2304 試験のランダム化から移植後 12 ヵ月までの「血管浮腫」の有害事象発現率は，治療群間で同程度であった［H2307 試験：エベロリムス＋減量 TAC 群 5.6%（8/142 名），標準量 TAC 群 4.3%（6/141 名），以下同順，H2304 試験：1.2%（3/245 名），1.2%（3/241 名）］で同程度であった。エベロリムス＋減量 TAC 群で特定の時期での好発はなく，重症度はすべて軽度または中等度であった。

「血管浮腫」の重篤な有害事象を発現した被験者は，H2304 試験のエベロリムス＋減量 TAC 群の 1 名（PT：舌浮腫）のみであった。治験薬投与は継続され，本事象は薬物療法及び非薬物療法により発現から 2 日で消失した。治験担当医師は本事象と治験薬との関連を否定した。

治験薬の投与中止に至った「血管浮腫」の有害事象の発現はいずれの試験でもなかった（2.7.4-2.1.6.7.1 項）。

移植後 24 ヵ月

H2304 試験のランダム化から移植後 24 ヵ月までの「血管浮腫」の有害事象発現率は，治療群間で同程度であった［2.4%（6/245 名），2.1%（5/242 名）］。いずれの治療群でも，移植後 12 ヵ月から 24 ヵ月までに新たな重篤又は投与中止に至った有害事象の発現はなかった（2.7.4-2.1.6.7.1 項）。

以上より，いずれの試験でもエベロリムス＋減量 TAC 群での「血管浮腫」の有害事象発現率は標準量 TAC 群と同程度であり，すべて治験薬投与の継続が可能であった。重篤な有害事象は少なく，治療により消失し管理可能であった。

5.5.3.1.11 浮腫（末梢性浮腫を含む）

移植後 12 ヵ月

H2307 試験，H2304 試験のランダム化から移植後 12 ヵ月までの「浮腫（末梢性浮腫を含む）」の有害事象発現率は，エベロリムス＋減量 TAC 群が標準量 TAC 群よりも高かった［H2307 試験：エベロリムス＋減量 TAC 群 10.6%（15/142 名），標準量 TAC 群 5.7%（8/141 名），以下同順，H2304 試験：19.6%（48/245 名），12.4%（30/241 名）］。いずれの試験でも，PT 別の有害事象はほとんどが末梢性浮腫であった（H2307 試験：9.2%，5.0%，H2304 試験：

17.6%，10.8%）。エベロリムス＋減量 TAC 群で「浮腫（末梢性浮腫を含む）」の有害事象の特定の時期での好発はなく，重症度は 1 名を除き軽度又は中等度であった。

エベロリムス＋減量 TAC 群での重篤な有害事象の発現はいずれの試験でもなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象を発現した被験者は，H2304 試験の 2 名（いずれも末梢性浮腫）であった。2 名の末梢性浮腫はいずれも投与中止後も継続していた。治験担当医師はこれらの事象と治験薬との関連を否定しなかった（2.7.4-2.1.6.7.2 項）。

移植後 24 ヵ月

H2304 試験のランダム化から移植後 24 ヵ月までの「浮腫（末梢性浮腫を含む）」の有害事象発現率はいずれも移植後 12 ヵ月から増加し，エベロリムス＋減量 TAC 群が標準量 TAC 群よりも高かった［22.4%（55/245 名），14.9%（36/242 名）］。移植後 12 ヵ月以降にエベロリムス＋減量 TAC 群で発現した PT 別の有害事象は末梢性浮腫（6 名），水分過負荷（1 名）であり，このうち重篤と判断された事象は水分過負荷（1 名）であった。治験薬投与は継続され，本事象は薬物療法，非薬物療法により発現から 13 日で消失した。治験担当医師は本事象と治験薬との関連を否定した。移植後 12 ヵ月から 24 ヵ月までに投与中止に至った有害事象の発現はなかった（2.7.4-2.1.6.7.2 項）。

以上より，いずれの試験でも，エベロリムスの副作用として知られる末梢性浮腫の発現率はエベロリムス＋減量 TAC 群で高かったものの，重篤と判断されたものはなかった。その他の浮腫関連の有害事象も，重篤又は治験薬の投与中止に至ったものは少なかった。

5.5.3.1.12 静脈血栓症

移植後 12 ヵ月

ランダム化から移植後 12 ヵ月までの「静脈血栓症」の有害事象発現率は，H2307 試験ではエベロリムス＋減量 TAC 群が標準量 TAC 群よりも低く［エベロリムス＋減量 TAC 群 1.4%（2/142 名），標準量 TAC 群 4.3%（6/141 名），以下同順］，H2304 試験ではエベロリムス＋減量 TAC 群が高かった［3.7%（9/245 名），1.2%（3/241 名）］。サーティカン®錠の添付文書で重大な副作用として注意喚起している深部静脈血栓症，肺塞栓症は，H2307 試験のエベロリムス＋減量 TAC 群での発現はなく，H2304 試験では 7 名［深部静脈血栓症及び肺塞栓症（1 名），深部静脈血栓症（5 名），肺塞栓症（1 名）］に発現した。

「静脈血栓症」の重篤な有害事象を発現した被験者は，H2307 試験では標準量 TAC 群の 2 名［肺塞栓症及び大静脈血栓症（1 名），肺梗塞（1 名）］，H2304 試験ではエベロリムス＋減量 TAC 群の 4 名［深部静脈血栓症，肺塞栓症（各 2 名）］であった。H2304 試験のエベロリムス＋減量 TAC 群の 4 名のうち，1 名の深部静脈血栓症は治験薬投与が継続され入院加療により消失し，1 名の肺塞栓症は治験薬の投与中止及び入院加療により消失した。治験担当医師はこれら

2 名の重篤な有害事象と治験薬との関連を否定しなかった。残る 2 名は治験薬投与が継続され，いずれも消失した。治験担当医師はこれら 2 名の重篤な事象と治験薬との関連を否定した。

「静脈血栓症」の有害事象により治験薬の投与中止に至った被験者は，エベロリムス＋減量 TAC 群の 2 名［腸間膜静脈血栓症（1 名），肺塞栓症（重篤の 1 名）］であった。腸間膜静脈血栓症は，治験薬の投与中止後も継続していた（2.7.4-2.1.6.2.1 項）。

移植後 24 ヵ月

H2304 試験のランダム化から移植後 24 ヵ月までの「静脈血栓症」の有害事象発現率はいずれの治療群でも移植後 12 ヵ月から増加し，エベロリムス＋減量 TAC 群の発現率は標準量 TAC 群よりも高かった［エベロリムス＋減量 TAC 群 4.9%（12/245 名），標準量 TAC 群 2.5%（6/242 名）］。移植後 12 ヵ月から 24 ヵ月までに「静脈血栓症」の有害事象を発現した被験者はエベロリムス＋減量 TAC 群で 3 名［四肢静脈血栓症及び骨盤静脈血栓症（1 名），血栓性静脈炎，腸間膜静脈血栓症（各 1 名）］，標準量 TAC 群で 3 名［門脈血栓症（2 名），肝静脈閉塞（1 名）］であった。

「静脈血栓症」の重篤な有害事象を発現した被験者は，エベロリムス＋減量 TAC 群で 1 名（腸間膜静脈血栓症），標準量 TAC 群で 3 名［門脈血栓症（2 名），肝静脈閉塞（1 名）］であった。エベロリムス＋減量 TAC 群の 1 名では腸間膜静脈血栓症により治験薬投与が中止され，本事象は最終評価時に継続していた。治験担当医師は本事象と治験薬との関連を否定しなかった。

「静脈血栓症」の有害事象により治験薬投与中止に至った被験者は，エベロリムス＋減量 TAC 群で 1 名（重篤な腸間膜静脈血栓症），標準量 TAC 群で 1 名（門脈血栓症）であった（2.7.4-2.1.6.2.1 項）。

以上より，いずれの試験でもエベロリムス＋減量 TAC 群で「静脈血栓症」の有害事象が発現したものの，重篤と判断されたものは少なかった。治験薬と関連ありと判断された重篤な有害事象はほとんどが処置により消失し，管理可能であった。

5.5.3.2 H2307 試験及び H2304 試験の「特に注目すべき有害事象」

本項では，H2307 試験及び H2304 試験の「特に注目すべき有害事象」のうち，肝移植患者に特有のリスクである「移植肝血栓症」の結果を示す。

5.5.3.2.1 移植肝血栓症

類薬であるシロリムスの臨床試験では，死亡につながる移植肝廃絶を引き起こす肝動脈血栓症の発現が移植後 30 日間に増加したことが報告されている。生体肝移植患者を対象とした H2307 試験では移植片，静脈，動脈関連の血栓症を，脳死肝移植患者を対象とした H2304 試験では動脈関連の血栓症を評価した（2.7.4-2.1.6 項）。

移植後 12 ヵ月

ランダム化から移植後 12 ヵ月までに「移植肝血栓症」の有害事象を発現した被験者は，H2307 試験ではエベロリムス＋減量 TAC 群で 3 名［門脈血栓症（2 名），肝動脈血栓症（1 名）］，標準量 TAC 群で 1 名（肝静脈血栓症），H2304 試験ではエベロリムス＋減量 TAC 群で 1 名（肝動脈血栓症）であった。エベロリムス＋減量 TAC 群の「移植肝血栓症」の有害事象は，いずれも移植後 3 ヵ月までに発現し，肝動脈血栓症（H2307 試験 1 名，H2304 試験 1 名）はいずれも重篤と判断された。H2307 試験の 1 名では治験薬投与が中止され，重篤な肝動脈血栓症は最終評価時に継続していた。H2304 試験の 1 名は導入期に 1 件目の肝動脈血栓症を発現しており，2 件目の重篤な有害事象の発現により移植肝廃絶となり再移植を受けた。本被験者は敗血症性ショック及び両側性気管支肺炎により試験中止後に死亡した。治験担当医師は 2 名の重篤な肝動脈血栓症と治験薬との関連を否定しなかった。

いずれの試験でも，ランダム化前に「移植肝血栓症」の有害事象を発現した被験者数はランダム化後よりも顕著に多かった（2.7.4-2.1.6.2.3 項）。

移植後 24 ヵ月

H2304 試験の移植後 12 ヵ月から 24 ヵ月までに「移植肝血栓症」の有害事象の発現はなかった（2.7.4-2.1.6.2.3 項）。

以上より，いずれの試験でもランダム化後の「移植肝血栓症」の有害事象は少なく，重篤と判断されたものも少なかった。

5.6 臨床検査及びその他の検査

5.6.1 血液学的検査

5.6.1.1 H2307 試験

ランダム化から移植後 12 ヵ月までに臨床的に注目すべき検査値異常に該当した被験者の割合が，いずれかの治療群で 10%以上であったものは，リンパ球数低値（エベロリムス＋減量 TAC 群 39.1%，標準量 TAC 群 29.7%，以下同順），顆粒球低値（10.6%，6.4%），白血球数低値（10.0%，6.4%）であった。このうち，リンパ球数低値はエベロリムス＋減量 TAC 群の被験者の割合が標準量 TAC 群と比較して 5%以上高かった。発現割合は低いものの，血小板数低値の基準に該当した被験者の割合もエベロリムス＋減量 TAC 群が標準量 TAC 群より高かった（5.7%，1.4%）（2.7.4-3.2.1 項）。

5.6.1.2 H2304 試験

ランダム化から移植後 12 ヵ月までに臨床的に注目すべき検査値異常に該当した被験者の割合が，いずれかの治療群で 10%以上であったものは，リンパ球数低値（エベロリムス＋減量 TAC 群 52.6%，標準量 TAC 群 49.5%，以下同順），白血球数低値（13.5%，6.6%）であった。このうち，白血球数低値はエベロリムス＋減量 TAC 群の被験者の割合が標準量 TAC 群と比較して 5%以上高かった。

ランダム化から移植後 24 ヵ月までに臨床的に注目すべき検査値異常に該当した被験者の割合は，いずれの治療群のいずれの検査項目も移植後 12 ヵ月と同程度であった（2.7.4-3.2.2 項）。

5.6.2 血液生化学的検査

5.6.2.1 H2307 試験

ランダム化から移植後 12 ヵ月までに臨床的に注目すべき検査値異常に該当した被験者の割合が，いずれかの治療群で 10%以上であったものは，クレアチニン高値（≥ 3 mg/dL）（エベロリムス＋減量 TAC 群 29.4%，標準量 TAC 群 28.3%，以下同順），シスタチン C 高値（> 0.99 mg/L）（26.1%，47.6%），ALT 高値（≥ ULN × 3）（18.4%，17.1%），GGT 高値（≥ ULN × 5）（15.9%，10.4%），AST 高値（≥ ULN × 3）（18.4%，13.7%），尿酸高値（女性）（≥ 9 mg/dL）（8.6%，13.5%）であった。このうち，エベロリムス＋減量 TAC 群で該当した被験者の割合が標準量 TAC 群と比較して 5%以上高かった項目はなかった。シスタチン C 高値の発現割合は，エベロリムス＋減量 TAC 群が標準量 TAC 群の約半分であった（2.7.4-3.3.1 項）。

脂質検査項目

ランダム化から移植後 12 ヵ月までに臨床的に注目すべき検査値異常に該当した被験者の割合が，いずれかの治療群で 10%以上であったものは，HDL-C 低値［男性（< 40 mg/dL）：エベロリムス＋減量 TAC 群 43.8%，標準量 TAC 群 38.8%，以下同順，女性（< 50 mg/dL）：30.4%，39.3%］，トリグリセリド高値（200～< 500 mg/dL）（38.4%，19.8%），総コレステロール高値（≥ 240 mg/dL）（34.6%，5.8%），総コレステロール／HDL 比高値（≥ 5，≤ 7）（37.9%，12.3%），LDL-C 高値（160～ < 190 mg/dL）（32.9%，4.4%），LDL-C 著明高値（≥ 190 mg/dL）（12.9%，1.5%）であった。エベロリムス＋減量 TAC 群で該当した被験者の割合は，トリグリセリド著明高値，HDL-C 低値（女性）以外のすべての項目で標準量 TAC 群よりも 5%以上高かった（2.7.4-3.3.1 項）。

5.6.2.2 H2304 試験

ランダム化から移植後 12 ヵ月までに臨床的に注目すべき検査値異常に該当した被験者の割合が，いずれかの治療群で 10%以上であったものは，ALT 高値（エベロリムス＋減量 TAC 群 27.0%，標準量 TAC 群 20.9%，以下同順），AST 高値（24.7%，10.9%），GGT 高値（19.0%，

18.4%），シスタチン C 高値（20.0%，100%），尿酸高値（女性）（5.3%，17.5%）であった。このうち，ALT 高値，AST 高値は，エベロリムス＋減量 TAC 群の被験者の割合が標準量 TAC 群と比較して 5%以上高かった。

ランダム化から移植後 24 ヵ月までに臨床的に注目すべき検査値異常に該当した被験者の割合は，いずれの治療群のいずれの検査項目も移植後 12 ヵ月と同程度であった（2.7.4-3.3.2 項）。

脂質検査項目

ランダム化から移植後 12 ヵ月までに臨床的に注目すべき検査値異常に該当した被験者の割合が，いずれかの治療群で 10%以上であったものは，トリグリセリド高値（エベロリムス＋減量 TAC 群 43.9%，標準量 TAC 群 20.1%，以下同順），総コレステロール高値（41.6%，18.4%），HDL-C 低値（男性：31.9%，38.1%，女性：22.2%，16.7%），総コレステロール／HDL 比高値（25.4%，15.9%），LDL-C 高値（12.7%，5.9%）であった。このうち，トリグリセリド高値，総コレステロール高値，総コレステロール／HDL 比高値，HDL-C 低値（女性），及び LDL-C 高値はエベロリムス＋減量 TAC 群の被験者の割合が標準量 TAC 群よりも 5%以上高かった。

ランダム化から移植後 24 ヵ月までに，エベロリムス＋減量 TAC 群で臨床的に注目すべき検査値異常に該当した被験者の割合が移植後 12 ヵ月と比べて増加した項目は，HDL-C 低値（女性）（移植後 12 ヵ月 22.2%，移植後 24 ヵ月 33.3%，以下同順），LDL-C 高値（12.7%，21.0%），総コレステロール／HDL 比高値（25.4%，32.7%），総コレステロール高値（41.6%，46.7%）であった。いずれの項目も標準量 TAC 群と比較して 5%以上高かった（2.7.4-3.3.2 項）。

5.6.3 尿検査

H2307 試験

移植後 12 ヵ月の尿中クレアチニンのランダム化時からの変化量（平均値 ± 標準偏差）は，エベロリムス＋減量 TAC 群で 3.82 ± 8.702 µmol/L，標準量 TAC 群で 1.27 ± 9.494 µmol/L，尿蛋白の変化量は，それぞれ 0.28 ± 1.048 g/日，−0.05 ± 0.393 g/日であり，治療群間で大きな違いはなかった（2.7.4-3.4.1 項）。

H2304 試験

移植後 12 ヵ月の尿中クレアチニンのランダム化時からの変化量（平均値 ± 標準偏差）は，エベロリムス＋減量 TAC 群で 1.07 ± 10.468 µmol/L，TAC 離脱群で−0.25 ± 9.870 µmol/L，標準量 TAC 群で−0.14 ± 9.425 µmol/L，尿蛋白の変化量はそれぞれ 0.06 ± 0.486 g/日，0.17 ± 0.730 g/日，−0.05 ± 0.343 g/日であり，治療群間で大きな違いはなかった。

移植後 24 ヵ月も同様の傾向であった（2.7.4-3.4.2 項）。

5.7 バイタルサイン，体重，心電図，及び身体的検査

H2307 試験

臨床的に注目すべきバイタルサイン異常（収縮期血圧の高値又は低値，拡張期血圧の高値又は低値）に該当した被験者の割合はすべての項目で低く（5%未満），またエベロリムス＋減量 TAC 群と標準量 TAC 群で同程度であった（2.7.4-4.1.1 項）。

H2304 試験

臨床的に注目すべきバイタルサイン異常に該当した被験者の割合はすべての項目で低く（10%未満），またエベロリムス＋減量 TAC 群と標準量 TAC 群で同程度であった。

移植後 24 ヵ月でも同様の傾向であった（2.7.4-4.1.2 項）。

5.8 特別な患者集団での安全性

本項では，H2307 試験及び H2304 試験を対象に，人口統計学的特性及び疾患特性による部分集団別での移植後 12 ヵ月の腎機能（eGFR）及び有害事象を評価した。また，H2307 試験の日本人被験者での腎機能（eGFR）及び有害事象を評価した。さらに，HCV 再発肝移植患者（H2301 試験），維持期肝移植患者（H2401 試験），小児肝移植患者（H2305 試験）でのエベロリムスと減量 CNI 併用の安全性を評価した。

5.8.1 部分集団での検討

5.8.1.1 腎機能（eGFR）

H2307 試験

ランダム化から移植後 12 ヵ月までの部分集団（年齢，性別，人種，地域，移植時の HCC，移植時の HCV，ランダム化時の eGFR 区分，MELD スコア区分，肝移植に至った原疾患）別の eGFR の変化量は，一部の部分集団（移植時の HCV 陽性，MELD スコア 15～19）ではエベロリムス＋減量 TAC 群で標準量 TAC 群よりも低下したものの，他の部分集団では，被験者数の少なかった部分集団を除き，エベロリムス＋減量 TAC 群での eGFR 低下は標準量 TAC 群よりも抑制されており，全体集団と同様の傾向であった（2.7.4-5.1.1 項）。

H2304 試験

ランダム化から移植後 12 ヵ月までの部分集団（年齢，性別，人種，地域，移植時の HCV，ランダム化時の eGFR 区分，MELD スコア区分，肝移植に至った原疾患）別の eGFR の変化量は，被験者数の少なかった一部の部分集団（Asian，eGFR 30 mL/分/1.73 m^2 未満）を除き，エベロリムス＋減量 TAC 群での eGFR 低下は標準量 TAC 群よりも抑制されており，全体集団と同様の傾向であった。

移植後 24 ヵ月でも，部分集団別の eGFR の変化量は，一部の部分集団（eGFR 30 mL/分/1.73 m^2 未満，MELD スコア 30 以上）を除き，エベロリムス＋減量 TAC 群での eGFR 低下は標準量 TAC 群よりも抑制されており，全体集団と同様の傾向であった（2.7.4-5.1.2 項）。

5.8.1.2 有害事象

H2307 試験

ランダム化から移植後 12 ヵ月までの部分集団（年齢，性別，移植時の HCC，抗体導入療法の有無）別の有害事象の発現率は，いずれの部分集団でも標準量 TAC 群と比較しエベロリムス＋減量 TAC 群で高く，全体集団と同様であった。全体集団で比較的よくみられた PT 別の有害事象（いずれかの治療群で発現率 10%以上）（Table 5-7）の発現率は，ほとんどの部分集団で治療群間で同程度であった。エベロリムスの投与により特定の部分集団で発現率が増加した事象は，腹痛（60 歳以上），発熱（60 歳以上），高血圧（60 歳以上），高脂血症（女性），そう痒症（女性），高コレステロール血症（移植時に HCC あり），白血球減少症（抗体導入療法あり）であった（2.7.4-5.2.1.1 項，2.7.4-5.2.2 項）。

H2304 試験

ランダム化から移植後 12 ヵ月までの部分集団（年齢，性別，移植時の HCV）別の有害事象の発現率は，いずれの部分集団でも治療群間で同程度であり，全体集団と同様であった。全体集団で比較的よくみられた PT 別の有害事象（いずれかの治療群で発現率 10%以上）（Table 5-8）の発現率は，ほとんどの部分集団で治療群間で同程度であった。エベロリムスの投与により特定の部分集団で発現率が増加した事象は，C 型肝炎（60 歳未満，男性），末梢性浮腫（女性，HCV 陰性）であった（2.7.4-5.2.1 項）。

5.8.2 日本人患者

H2307 試験に組み入れられた日本の被験者 28 名（エベロリムス＋減量 TAC 群 16 名，TAC 群 12 名）を対象に，移植後 12 ヵ月の腎機能（eGFR）を評価し，また，有害事象について全体集団と同様の解析を行った。

腎機能

FAS（N＝28）でのランダム化時の eGFR（MDRD4 式）（平均値 ± 標準偏差，単位：mL/分/1.73 m^2）は，エベロリムス＋減量 TAC 群（112.86 ± 35.946）が標準量 TAC 群（94.97 ± 31.651）よりも高く，また，日本人のいずれの治療群も全体集団（それぞれ 89.87 ± 36.579，89.71 ± 35.247）よりも高かった。

ランダム化以降のエベロリムス＋減量 TAC 群の eGFR は，移植後 12 ヵ月まで一貫して標準量 TAC 群より高く（移植後 12 ヵ月：エベロリムス＋減量 TAC 群 95.51 ± 34.554，標準量 TAC 群 90.68 ± 30.726），全体集団と同様の傾向であった。移植後 12 ヵ月の eGFR のランダム化時から

の変化量は，エベロリムス＋減量 TAC 群（n＝14）で−18.86 ± 42.599，標準量 TAC 群（n＝12）で−4.29 ± 19.639 であった。日本人部分集団は被験者数が少なく，ランダム化時からの変化量の結果の解釈には限界がある（2.7.4-5.3.7.1 項）。

有害事象

安全性解析対象集団（N＝28）での，ランダム化から移植後 12 ヵ月までの有害事象の発現率は，いずれの治療群でも 100%であった。いずれかの治療群で発現率が 30%以上であった PT 別の有害事象は鼻咽頭炎［エベロリムス＋減量 TAC 群 43.8%（7 名），標準量 TAC 群 16.7%（2 名），以下同順］，発熱（37.5%，16.7%），胆管炎（37.5%，33.3%），高脂血症（37.5%，0%），下痢（31.3%，16.7%），高血圧（31.3%，8.3%），口内炎（31.3%，0%）であった。このうち，エベロリムス＋減量 TAC 群の発現率が標準量 TAC 群よりも 20%以上高かった PT 別の有害事象は，鼻咽頭炎，発熱，高脂血症，高血圧，口内炎であった。高度の有害事象を発現した被験者は，エベロリムス＋減量 TAC 群 16 名中 6 名，標準量 TAC 群 12 名中 1 名であった。高度の有害事象の内訳は，エベロリムス＋減量 TAC 群では，敗血症及び急性胆管炎（1 名），胆管癆及び膵炎（1 名），中毒性脳症及び血栓性微小血管症（1 名），胆管狭窄，肝動脈血栓症，肝血管肉腫（各 1 名），標準量 TAC 群では胆管炎（1 名）であった。敗血症以外の高度の有害事象は，いずれも重篤と判断された（2.7.4-5.3.4 項，5.3.5.1-1-H2307 試験-Listing 16.2.7-1.1）。

ランダム化から移植後 12 ヵ月までの副作用の発現率は，エベロリムス＋減量 TAC 群が標準量 TAC 群よりも高かった［81.3%（13 名），33.3%（4 名）］。エベロリムス＋減量 TAC 群で 2 名以上に発現した副作用は高脂血症（5 名，0 名），胆管炎（3 名，0 名），発熱，C 型肝炎（各 2 名，0 名），腎機能障害（2 名，1 名）であり，腎機能障害以外は標準量 TAC 群での発現はなかった（2.7.4-5.3.4 項）。

ランダム化から移植後 12 ヵ月までに死亡した被験者はいずれの治療群でもいなかった。重篤な有害事象の発現率は，エベロリムス＋減量 TAC 群が標準量 TAC 群よりも高かった［68.8%（11 名），58.3%（7 名）］。いずれかの治療群で発現率が 10%以上であった重篤な有害事象は，胆管狭窄（25.0%，25.0%），C 型肝炎（18.8%，8.3%），胆管炎（18.8%，16.7%），発熱，胆管癆，急性胆管炎［各 12.5%（2 名），0%］であり，このうちエベロリムス＋減量 TAC 群の発現率が標準量 TAC 群よりも 10%以上高かった重篤な有害事象は，C 型肝炎，発熱，胆管癆，急性胆管炎であった。治験薬の投与中止に至った有害事象が発現した被験者は，エベロリムス＋減量 TAC 群で 3 名［肝動脈血栓症，不安，肝血管肉腫（各 1 名）］，標準量 TAC 群で 1 名（腎機能障害）であった。エベロリムス＋減量 TAC 群の 3 名の事象は投与中止後も継続していた（2.7.4-5.3.5 項）。

器官別又は症候群別有害事象

日本の被験者での，器官別又は症候群別有害事象の内訳及び発現率は，全体集団と同様の傾向であり，エベロリムス＋減量 TAC 群の被験者で顕著に増えた PT 別の有害事象はなかった。

本書で示した器官別又は症候群別有害事象の重篤な有害事象を発現したエベロリムス＋減量 TAC 群の被験者は 7 名であった。重篤な有害事象の内訳は，C 型肝炎，肺炎，及び血栓性微小血管症（1 名），結核及び気管支肺アスペルギルス症（1 名），鼡径部膿瘍及び瘢痕ヘルニア（1 名），C 型肝炎（2 名），肝動脈血栓症，肝血管肉腫（各 1 名）であり，ほとんどが感染症であった。肝動脈血栓症，血栓性微小血管症は死亡又は移植肝廃絶に至ることはなかった。7 名のうち 2 名［肝動脈血栓症，肝血管肉腫（各 1 名）］では治験薬投与が中止され，いずれの事象も最終評価時に継続していた。その他の 5 名では治験薬投与が継続され，血栓性微小血管症，鼡径部膿瘍，肺炎は消失し，その他の事象は最終評価時に継続していた。結核及び気管支肺アスペルギルス症（1 名），瘢痕ヘルニア，C 型肝炎（各 1 名）は治験担当医師により治験薬との関連が否定され，その他の事象は関連が否定されなかった（2.7.4-5.3.6 項，5.3.5.1-1-H2307 試験-Listing 14.3.2-3.3）。

以上より，日本の新規肝移植患者は被験者数が少なく，結果の解釈に限界はあるものの，エベロリムス＋減量 TAC 群の eGFR は移植後 12 ヵ月まで標準量 TAC 群よりも一貫して高く，全体集団と同様の傾向であった。また，日本の新規肝移植患者の安全性プロファイルは H2307 試験の全体集団と同様であり，日本人患者に特有のリスクはみられなかった。

5.8.3 特別な患者集団での検討

維持期肝移植患者を対象とした H2401 試験，HCV 再発肝移植患者を対象とした H2301 試験でのエベロリムスの安全性プロファイルは，移植患者でのエベロリムスの既知のプロファイルと同様であった（2.7.4-5.4.1 項，2.7.4-5.4.2 項）。

小児肝移植患者を対象とした H2305 試験では，移植後リンパ増殖性障害及び重篤な感染症の発現率が高く，また，治験薬投与を中止した被験者が多かった。本試験では DMC の勧告に従い試験途中で被験者の新規組入れを中止し，その後，7 歳未満の被験者へのエベロリムス投与を中止した（2.7.4-5.4.3 項）。

5.9 中止した試験及び実施中の試験

評価資料とした H2307 試験及び H2307 試験の継続試験である H2307E1 試験は本申請時点で実施中である。本書では H2307 試験の移植後 12 ヵ月での安全性データを評価した。

本剤の安全性評価に使用した臨床試験のうち，H2301 試験は試験管理上の理由により試験を中止した被験者が多く，結果としてランダム化後 24 ヵ月の生検を完了する被験者が少なくなり，

主要有効性評価項目の達成が困難となったことから，最後の被験者がランダム化後 12 ヵ月の生検を受けた時点で試験を中止した。

5.10 市販後の使用経験及び公表データに基づく安全性

5.10.1 市販後の使用経験

本剤は，心移植，腎移植又は肝移植後の急性拒絶反応の抑制の治療薬として，2003 年 7 月 8 日（国際誕生日）にメキシコで初めて承認され，現在日本を含む 100 ヵ国以上で販売されている。

市販後の使用経験として，2003 年 7 月 8 日から 2016 年 7 月 31 日までに収集された安全性情報が Periodic Safety Update Report（PSUR）に報告されており，市販後の累積の使用経験は約 379651 人・年であった。

PSUR1 から PSUR 01Aug2015 to 31Jul2016 の期間中に，安全性の理由により規制当局又は製造業者が取った措置で，販売承認の取り下げ又は中止，販売承認更新の不可，販売の制限，臨床試験の中止，用法・用量の変更，対象患者の変更又は処方変更に至ったものはなかった。

国内ではこれまでに第 1 回から第 12 回（2007 年 1 月 26 日～2016 年 7 月 31 日）までの安全性定期報告及び医薬品未知非重篤副作用定期報告が作成されており，最新の安全性定期報告及び医薬品未知非重篤副作用定期報告によると，添付文書改訂等の対応は不要と考えられた。

5.10.2 公表データ

Medline，Embase，Biosis Previews 等の薬剤文献データベースを利用し，最新の PSUR の調査期間中（2015 年 8 月 1 日～2016 年 7 月 31 日）の公表論文を対象に調査した。その結果，サーティカン®に関する重要かつ新たな安全性情報を含む公表論文はなかった（2.7.4-6.1 項）。

5.11 安全性に関するその他の事項

5.11.1 過量投与

移植患者を対象とした臨床試験で投与されたエベロリムスの最高用量は 25 mg が単回投与されているが，許容できない急性毒性は報告されていない。過量投与の報告は，2 歳の小児がエベロリムス 1.5 mg を誤飲したが有害事象は認められなかった。癌患者を対象とした臨床試験では，最高 70 mg/週が投与されているが，過量投与による症状は認められなかった（O’Donnell et al. 2008）。

本剤の安全性評価に使用した臨床試験で過量投与の報告はなかった。最新の PSUR の調査期間中に，medication error として 24 例 29 件が報告された。このうち，過量投与の事象は 6 件報告された（Prescribed overdose 3 件，Overdose 2 件，Accidental overdose 1 件）。いずれも本剤のベ

ネフィットリスク評価に影響するような新たな安全性上の問題は認められておらず，企業中核データシート（company core data sheet，CCDS）を改訂する必要はないと判断した。

5.11.2 乱用を誘発する可能性

本剤の安全性評価に使用した臨床試験で薬物乱用に関する報告はなかった。臨床試験及び市販後の自発報告を含む最新の PSUR の調査期間中に，薬物乱用，誤用に関する新たな情報は得られていない。薬物乱用の可能性はないと考え，薬物乱用に関する試験は実施していない。

5.11.3 離脱症状及び反跳現象

本剤の安全性評価に使用した臨床試験で離脱症状及び反跳現象の報告はない。エベロリムスの作用機序から離脱症状又は反跳現象の可能性は低いと考えており，離脱症状及び反跳現象を検討する臨床試験は実施していない。

5.11.4 妊娠，出産，及び授乳

本剤の安全性評価に使用した臨床試験で妊娠の報告はない。

非臨床試験の結果から，ラット及びウサギで胚・胎児毒性を含む生殖発生毒性が報告されている。また，エベロリムス又はその代謝物が授乳中ラットの乳汁中に移行することが報告されている。したがって，妊娠及び授乳に対するヒトへのリスクは不明であることから，予想されるベネフィットが胎児への潜在的なリスクを上回る場合を除き，妊婦は本剤を使用すべきではない。妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には本剤を投与しないこと，本剤投与中は授乳を避けさせることが，本剤の添付文書で注意喚起されている。本承認申請における適応症においても，同様の注意喚起が必要と考える。

臨床試験及び市販後の自発報告を含む最新の PSUR の調査期間終了時（2016 年 7 月 31 日）までの報告において，本注意喚起の変更を要する新たな情報は収集されなかった。

5.12 安全性の結論

新規肝移植患者でのエベロリムスと減量 CNI の併用療法の安全性は，主に，日本を含む国際共同試験として実施した H2307 試験，外国で実施した第 III 相試験である H2304 試験，移植患者に対する市販後データの結果に基づいて包括的に評価し，以下の結論を得た。

新規肝移植患者での移植後 12 ヵ月の eGFR を指標とした腎機能は，エベロリムスの併用により CNI（TAC）を減量することで標準治療よりも低下が抑制されていた。H2307 試験の eGFR の変化量（最小二乗平均値）の治療群間差（エベロリムス＋減量 TAC 群－標準量 TAC 群）及び 90%信頼区間は 4.15（−0.09，8.40） mL/分/1.73 m^2，であり，エベロリムス＋減量 TAC 群の標準量 TAC 群に対する非劣性が示された（$p < 0.001$）。H2304 試験の移植後 12 ヵ月でも，エベロリムス＋減量 TAC 群の標準量 TAC 群に対する非劣性が示された（$p < 0.001$）。いずれの試験でも，エベロリムス＋減量 TAC 群の eGFR は移植後 6 週から 12 ヵ月まで一貫して標準量 TAC 群よりも高かった。また，H2304 試験で示された移植後 12 ヵ月の腎機能の低下の抑制は，移植後 24 ヵ月及び 36 ヵ月（H2304E1 試験）でも持続していた。

被験者の背景因子，疾患特性を因子とする部分集団解析の結果，一部を除くほとんどの部分集団で，全体集団と同様に，エベロリムスの併用による CNI（TAC）減量により eGFR の低下が標準治療と比較し抑制されることが示された。H2307 試験の日本人部分集団でも，エベロリムス投与開始後の eGFR は移植後 12 ヵ月まで一貫して標準治療より高く，全体集団と同様の傾向が認められた。

H2307 試験，H2304 試験でのエベロリムスと減量 CNI 併用の忍容性は良好であった。死亡の発現率はエベロリムス＋減量 TAC 群と標準量 TAC 群で同程度であった。移植肝廃絶を発現した被験者数もエベロリムス＋減量 TAC 群と標準量 TAC 群で同程度であり，移植肝廃絶の主な原因は，肝動脈血栓症を除きいずれも治験薬との関連を否定された。重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象の発現率はエベロリムス＋減量 TAC 群が標準量 TAC 群よりも高かったが，エベロリムス＋減量 TAC 群の発現率が標準量 TAC 群よりも高かった事象はいずれも，エベロリムスの既知の副作用であった。

H2307 試験，H2304 試験でみられた器官別又は症候群別有害事象はこれまでの安全性プロファイルと同様であった。創傷治癒関連合併症及び移植肝血栓症の発現頻度は移植後 30 日（±5 日）に投与を開始することで低減されていた。

H2307 試験，H2304 試験のエベロリムス＋減量 TAC 群で比較的よくみられた有害事象は肝移植後の患者でよくみられるものが多く，試験間で同様であった。高度の有害事象はいずれの試験でも約 3 割であった。H2304 試験での移植後 24 ヵ月の有害事象の発現率は移植後 12 ヵ月よりも増加したが，PT 別の有害事象で発現率が顕著に増加したものはなかった。

いずれの部分集団（年齢，性別，移植時の HCV，抗体導入療法の有無），H2307 試験の日本人部分集団でも，比較的よくみられた有害事象の発現傾向は全体集団と同様であった。

以上より，H2304 試験では，標準量 TAC との比較でエベロリムスと減量 TAC の併用による eGFR 低下の抑制が認められた。H2307 試験では，標準量 TAC と比較し，エベロリムスと減量 TAC の併用で eGFR が高く維持された。また，被験者数が少なく結果の解釈に限界はあるものの，日本人患者でも同様の傾向がみられた。H2304 試験及び H2304E1 試験では eGFR 低下の抑制が移植後 48 ヵ月まで認められ，CNI の腎毒性による腎機能低下の抑制は長期にわたって持続することが期待できる。日本人患者でのエベロリムスと減量 TAC 併用療法の安全性プロファイルは全体集団と同様であり，これまでに特定されたリスクプロファイルに新たに追加又は変更すべきリスクはないことが確認された。

6 ベネフィットとリスクに関する結論

肝移植後の拒絶反応を抑制するための標準療法は，ステロイドの併用又は非併用下で CNI を投与する免疫抑制療法である。CNI の導入により，移植後の比較的短期間（移植後 1 年程度）の治療成績は向上したが，長期予後（長期生着・生存）に関してはいまだ満足できる治療成績が得られていない。特に，CNI の曝露は，肝移植患者の予後に関連する腎機能悪化の主要な原因となり，また，肝移植に至った HCC の再発リスクを高くする（Geissler et al. 2016，Rodriguez-Peralvarez et al. 2014，Hojo et al. 1999）。そのため，移植後の CNI の曝露を減少させる目的で，MMF や抗 IL-2 レセプター抗体（保険適応外）を標準療法の導入期に使用する場合もある。しかし，CNI を途中で離脱（中止）する治療レジメンでも経験されたように（1.2.1.1 項），薬剤の曝露が不十分な場合は，逆に急性拒絶反応のリスクを高めることになる（De Simone et al. 2012，Lerut et al. 2008，Hon et al. 2010）。

このように，CNI を中心とした免疫抑制療法では有効性と安全性のバランスの調整が鍵となる。しかしながら，現在までのところ，肝移植後の管理において腎毒性や HCC の再発といった副作用を最小限に抑えつつ，拒絶反応を十分に抑制することができる免疫抑制療法の選択肢は限られる。このような背景から，CNI の曝露を調節して副作用を軽減しつつ，肝移植後の拒絶反応をより確実に予防し，長期予後を改善できる新たな治療薬が望まれてきた。

エベロリムスの「肝移植における拒絶反応の抑制」を目標効能・効果とする日本での臨床開発は，心移植・腎移植の臨床及び市販後のデータ，並びに外国の新規脳死肝移植患者の臨床試験データを最大限に利用する計画で，外国の検証試験（H2304 試験）と同様の試験デザインによる第 III 相ランダム化比較試験（H2307 試験）を実施した。H2307 試験の結果，新規生体肝移植患者に対する減量 TAC（トラフ濃度 3～5 ng/mL）とエベロリムス併用投与の有効性（標準量 TAC に対する非劣性）が確認され，安全性では，これまでに得られている本剤の臨床・市販後安全性データから予測されるもので，新たなリスクは認められなかった。

エベロリムスの肝移植におけるベネフィットとリスクの評価は，以下の手順で実施した。まず，日本が参加した第 III 相検証試験（H2307 試験）で設定された有効性及び安全性の評価項目を中心に，複数のベネフィット及びリスクの項目を列挙し，その中から，先に述べた肝移植後の

管理における現状の問題や臨床上の重要性に基づいて「重要なベネフィット」（6.1 項）及び「重要なリスク」（6.2 項）の項目を特定した。次に，特定した各項目の結果及び治療群間差を適切な指標を用いて要約し（あるいは，本文書の他の章や「2.7.3 臨床的有効性」，「2.7.4 臨床的安全性」を適宜参照した），最後に，得られた結果に対して臨床的意義を考察した上で，総合的に両者のバランスを評価した。なお，この際，臨床的な意義に基づいて結果に重みづけをする等，定量的な方法は用いなかった。

評価に用いるデータは，主に，H2307 試験及び H2304 試験で得られた有効性・安全性の結果とした。この 2 試験を評価対象としたのは，これらはいずれも同じ対照群を用いたランダム化比較試験で，試験の目的・対象・試験デザイン・評価項目が類似していること，加えて，肝移植後の転帰はドナータイプによって異ならないこと（1.1.1 項），さらに，エベロリムスの臨床効果は民族的要因の影響を受けにくいことから，外国試験のデータを日本人患者に適用可能と判断したためである（1.2.1.2 項，2.7.2-3.3 項）。

6.1 ベネフィットの要約

肝移植後に実施する CNI を中心とした免疫抑制療法では，CNI の曝露に関連した副作用，特に腎機能への悪影響を最小限に抑制しつつ，移植後の拒絶反応をより確実に予防し，長期予後を改善することが臨床上の重要な課題である。このことから，肝移植後に CNI と併用されるエベロリムス投与のベネフィットの評価では，**「急性拒絶反応，移植肝廃絶，及び死亡の抑制」**，並びに**「CNI 曝露による腎機能低下の抑制」**を重要なベネフィットとすることが妥当と考えた。これらの重要なベネフィットはそれぞれ以下の評価項目の結果に基づいて評価した。

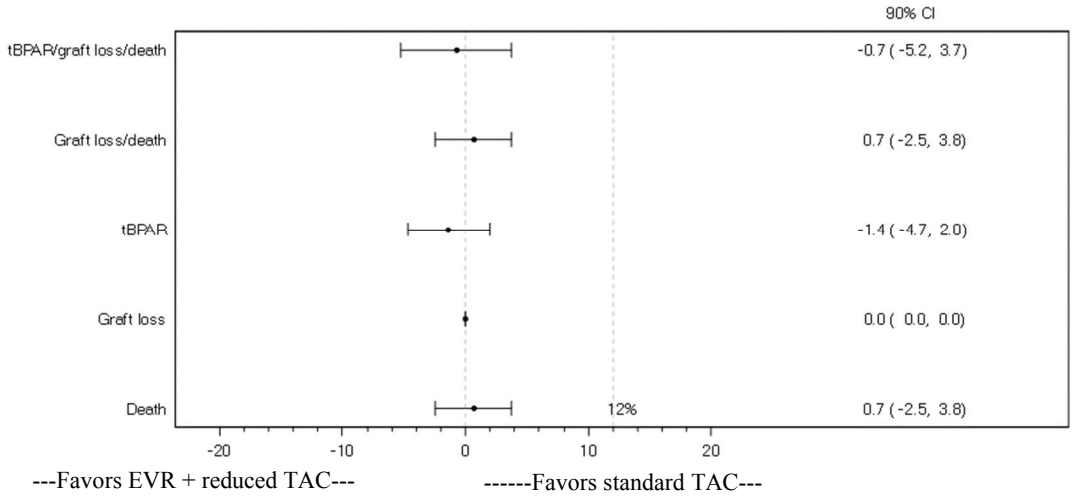
- **急性拒絶反応，移植肝廃絶，及び死亡の抑制**
  - 効果不十分（tBPAR，移植肝廃絶，死亡からなる複合評価項目；H2307 試験及び H2304 試験の主要評価項目）の発現率
  - tBPAR の発現率
  - 移植肝廃絶の発現率
  - 死亡の発現率
- **CNI 曝露による腎機能低下の抑制**
  - eGFR のランダム化時からの変化［変化量（H2307 試験及び H2304 試験の重要な副次評価項目），カテゴリー分析］

さらに，肝移植患者の原疾患として比較的高頻度にみられる HCC は，肝移植後の再発リスクが高いとされ（Geissler et al. 2016，Rodriguez-Peralvarez et al. 2014），また，CNI は用量依存的に HCC 再発のリスクを高めるという報告もあることから（Rodriguez-Peralvarez et al. 2014，Hojo et al. 1999），HCC の再発を抑制することも臨床上の重要な課題と考えた。ただし，本申請時点で

主な評価資料である H2307 試験の試験期間は 12 ヵ月と，本剤の HCC の再発に対する効果を評価するには曝露期間が十分に長いとはいえないため，**「HCC の再発抑制」**のベネフィットは，相対的に重要度の低い項目として扱うこととした。

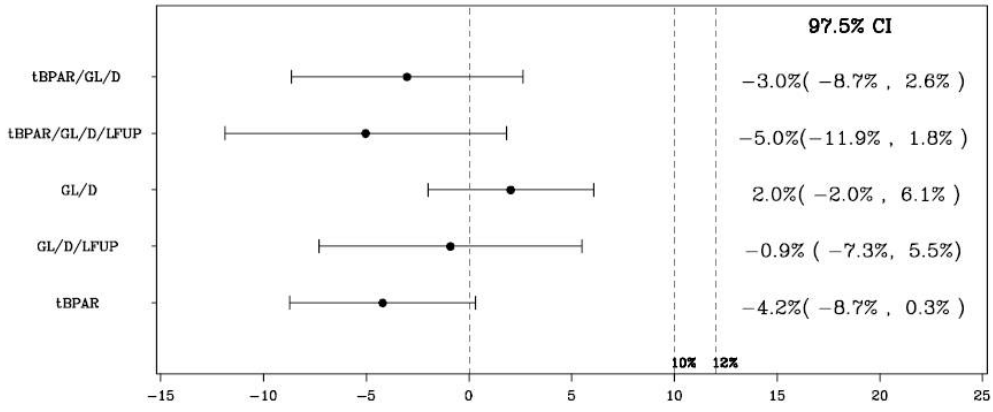
重要なベネフィットの要約をFigure 6-1，Figure 6-2，及びTable 6-1に示す。

Figure 6-1　急性拒絶反応，移植片廃絶，死亡の抑制の要約（リスク差と 90%信頼区間）：移植後 12 ヵ月（H2307 試験，FAS）



Source：5.3.5.1-1-H2307 試験-Figure 14.2-1.2

Figure 6-2　急性拒絶反応，移植片廃絶，死亡の抑制の要約（リスク差と 97.5%信頼区間）：移植後 12 ヵ月（H2304 試験，ITT 集団）



Source：5.3.5.1-2-H2304 試験 12M-Figure 14.2-2.3

Table 6-1 重要なベネフィットの要約［H2307 試験：移植後 12 ヵ月（FAS），H2304 試験 ：移植後 12 ヵ月，24 ヵ月（ITT 集団）］

試験		H2307		H2304			
		12 ヵ月		12 ヵ月		24 ヵ月	
重要なベネフィット		EVR＋減量 TAC 群 N = 142	標準量 TAC 群 N = 142	EVR＋減量 TAC 群 N = 245	標準量 TAC 群 N = 243	EVR＋減量 TAC 群 N = 245	標準量 TAC 群 N = 243
tBPAR，移植肝廃絶，死亡の抑制							
効果不十分（tBPAR，移植肝廃絶，死亡）の発現率 (%)[a]		5.1	5.8	6.7	9.7	10.3	12.5
治療群間差 (CI)[a] Z 検定（非劣性）[b]		−0.7 (−5.2, 3.7) p < 0.001	—	−3.0 (−8.7, 2.6) p < 0.001	—	−2.2 (−8.8, 4.4) p < 0.001	—
tBPAR の発現率 (%)[a]		2.2	3.6	3.0	7.2	4.8	7.7
治療群間差 (CI)[a]		−1.4 (−4.7, 2.0)	—	−4.2 (−8.7, 0.3)	—	−2.9 (−7.9, 2.2)	—
移植肝廃絶の発現率 (%)[a]		0	0	2.6	1.3	3.9	3.2
治療群間差 (CI)[a]		—	—	1.3 (−1.6, 4.1)	—	0.8 (−3.2, 4.7)	—
死亡の発現率 (%)[a]		2.9	2.2	3.8	2.6	5.2	4.4
治療群間差 (CI)[a]		0.7 (−2.5, 3.8)	—	1.2 (−2.4, 4.8)	—	0.8 (−3.7, 5.2)	—
CNI 曝露による腎機能低下の抑制							
GFR (MDRD4) のランダム化時からの変化	変化量（mL/分/1.73 m²）						
	LS Mean (SE)	−7.94 (1.839)	−12.09 (1.824)	−2.23 (1.54)	−10.73 (1.54)	−7.94 (1.53)	−14.60 (1.54)
	治療群間差 LS Mean (CI)[c]	4.15 (−0.09, 8.40)	—	8.50 (3.74, 13.27)	—	6.66 (1.90, 11.42)	—
	非劣性検定[d]	p < 0.001	—	p < 0.0001	—	p < 0.0001	—
	優越性検定[e]	p = 0.108	—	p < 0.0001	—	p = 0.0018	—
	カテゴリー分析（%）[f]						
	改善	11.5	10.0	15.4	9.6	17.9	9.1
	変化なし	73.1	72.3	73.8	67.0	63.0	66.7
	悪化	15.4	17.7	10.7	23.4	19.0	24.2

Source：2.7.3-Table 3-12～2.7.3-Table 3-17，2.7.4-Table 3-1，2.7.4-Table 3-2，2.7.4-Table 3-10，2.7.4-Table 3-11
EVR=エベロリムス
a) Kaplan-Meier 法で推定した発現率及び Greenwood の公式による標準誤差を用いて 90%信頼区間（H2307 試験），及び 97.5%信頼区間（H2304 試験）を算出した。
b) H2307 試験では片側有意水準 0.05，非劣性マージン 12%，H2304 試験では 片側有意水準 0.0125，非劣性マージン 12%
c) 治療群及び移植時の HCC（H2304 試験では HCV）有無を因子，ランダム化時の eGFR 値を共変量とした ANCOVA を用いて，LSM とその 90%信頼区間（H2307 試験）及び 97.5%信頼区間（H2304 試験）を算出した。
d) 非劣性検定，非劣性マージン −6 mL/分/1.73 m²，片側有意水準 0.05（H2307 試験），片側有意水準 0.0125（H2304 試験）
e) 優越性検定，両側有意水準 0.10（H2307 試験），両側有意水準 0.025（H2304 試験）
f) ランダム化時と移植後 12 ヵ月又は 24 ヵ月のシフトテーブル（2.7.4-Table 3-10，2.7.4-Table 3-11）に基づいて，ランダム化時の eGFR のカテゴリー別に 1 段階以上「改善」した被験者数を求め，対象となった全カテゴリーに対する合計（分子）を，対象となったカテゴリー別のランダム化時とそれ以降に 1 つ以上の測定値がある被験者数の合計（分母）に対する割合として求めた。「変化なし」及び「悪化」についても，「改善」と同様の方法で算出した。

急性拒絶反応，移植肝廃絶，及び死亡の抑制

H2307 試験の移植後 12 ヵ月の主解析（FAS）の結果，H2304 試験と同様に，肝移植患者に対するエベロリムス＋減量 TAC の急性拒絶反応・移植肝廃絶・死亡の抑制効果は標準量 TAC と同程度（非劣性マージン 12%）であることが示された。両試験の PP 集団及び on-treatment 解析（治験薬の最終投与日＋2 日までのデータを用いる，ただし検定の多重性は調整されていない）に基づく感度分析の結果もこれと同様であったことから，結果の頑健性が確認できた（2.7.3-3.2.1.1 項，5.3.5.1-1-H2307 試験-Table 14.2-1.1a，Table 14.2-1.1b，5.3.5.1-2-H2304 試験 12M-Table 14.2-1.1b，Table 14.2-1.1c）。効果不十分の Kaplan-Meire 法で推定した発現率の治療群間差（エベロリムス＋減量 TAC 群－標準量 TAC 群）は，H2307 試験（−0.7%）が H2304 試験（−3.0%）に比べて小さかったが，推定値の信頼区間は両試験でほとんど重なっており，試験結果は両試験で安定していると考えられた。したがって，エベロリムスを減量 TAC と併用投与することで，標準療法と同程度の効果（急性拒絶反応・移植肝廃絶・死亡の抑制効果）が期待できることが，2 つの検証試験によって確認された。

H2307 試験では，肝移植後の管理で最も問題となる急性拒絶反応（tBPAR）は，発現率及び重症度ともに，エベロリムス＋減量 TAC 群が標準量 TAC 群に比べて低かった（2.7.3-3.2.1.2 項）。移植肝廃絶は認められず，死亡の頻度はいずれも低かった。H2304 試験では，移植肝廃絶はエベロリムス＋減量 TAC 群の発現率が標準量 TAC 群に比べて高かったが，tBPAR 及び死亡の発現率，並びに tBPAR の重症度の結果は H2307 試験と同様であった（5.3.5.1-2-H2304 試験 12M-Table 14.2-2.5）。

エベロリムス＋減量 TAC の効果の持続は，最長 59 ヵ月（HDE10 試験）を試験期間とする臨床試験で評価され，エベロリムス＋減量 TAC の tBPAR，移植肝廃絶，及び死亡の抑制効果は長期にわたって維持されることが示された（2.7.3-5 項）。

患者背景及び疾患特性を因子とする部分集団解析の結果，特定の部分集団は被験者数が少なく結果の解釈に限界があるが，両試験ともに，急性拒絶反応・移植肝廃絶・死亡のリスク低下に対するベネフィットは，いずれの部分集団でも一貫して認められた（2.7.3-3.3 項）。

CNI 曝露による腎機能低下の抑制

肝移植を受けた患者の移植後 1 年の腎機能は，移植後 4～10 年の慢性腎臓病や末期腎不全の独立したリスク因子であり（Pawarode et al. 2003，Paramesh et al. 2004，Aberg et al. 2007，Neuberger et al. 2009），移植前の eGFR が 10 mL/分/1.73 m^2 低下すると，慢性腎不全のリスクが 9%増加することが報告されている（Ojo et al. 2003）。H2307 試験及び H2304 試験で，標準量 TAC 群の移植後 12 ヵ月の eGFR の低下量の平均値はいずれも 10 mL/分/1.73 m^2 を超えていたが，エベロリムス＋減量 TAC 群の eGFR の低下は標準量 TAC に比べて緩徐で，12 ヵ月間にわたり eGFR （平均値）は一貫してエベロリムス＋減量 TAC 群が標準量 TAC 群より高かった。移植後 24 ヵ月（H2304 試験）及び最長 48 ヵ月（H2304E1 試験）までの評価からも，エベロリムス＋減量 TAC

は長期にわたって腎機能を標準量 TAC よりも高く維持することが示された。また，eGFR（mL/分/1.73 m^2）の区分別（< 30，30～< 45，45～< 60，≥ 60）のシフトテーブル（2.7.4-Table 3-10，2.7.4-Table 3-11）を用いた集計で，ランダム化時の eGFR によらず，移植後に eGFR が 1 段階以上改善した被験者の割合は，両試験ともにエベロリムス＋減量 TAC 群が標準量 TAC 群に比べて高く，H2304 試験では移植後 12 ヵ月で約 1.5 倍，24 ヵ月で約 2 倍高かった（計算方法はTable 6-1の脚注に示した）。

移植後 12 ヵ月の eGFR の変化量に対する治療群間比較（非劣性の検定）では，H2307 試験（FAS）及び H2304 試験（ITT 集団）のいずれも，エベロリムス＋減量 TAC の，CNI 曝露による腎機能低下に対する抑制効果は標準量 TAC と同程度（非劣性マージン = 6 mL/分/1.73 m^2）であることが示された（2.7.4-3.1.1.1 項）。各試験の感度分析（PP 集団，on-treatment 解析）の結果もこれと同様であったことから（2.7.4-3.1.1 項），主要な解析結果の頑健性が確認された。さらに，エベロリムス＋減量 TAC の eGFR 低下の抑制効果は，異なる GFR 計算式を用いた場合も（2.7.4-3.1.1.4 項），また，さまざまな背景因子・特性の部分集団に対してもほぼ一貫して認められた（2.7.4-5.1 項）。なお，H2304 試験では，移植後 12 ヵ月のランダム化時からの eGFR の変化量に対し，非劣性及び優越性が確認された［治療群間差の最小二乗平均値（97.5%信頼区間）：8.50（3.74，13.27）mL/分/1.73 m^2，本試験では重要な副次評価項目に対し非劣性及び優越性の検定を階層的に行う計画とした（5.3.5.1-2-H2304 試験 12M-9.7 項）］。

以上より，減量 TAC とエベロリムスの併用投与は CNI 曝露による腎機能の低下を抑制し，腎機能を維持できると期待できることから，標準療法に比べて将来の末期腎不全やその関連死の発現リスクを低減できると考えられる。

肝細胞癌の再発抑制

肝移植患者での HCC の再発と免疫抑制療法（mTOR 阻害剤及び CNI）との関連を検討したシステマティックレビュー（42 試験）では，mTOR 阻害剤は CNI に比べて肝移植患者の HCC 再発リスクを有意に低下させることが報告されている［それぞれ 8%（35/439 名），13.8%（448/3227 名）；$p < 0.001$］（Cholongitas et al. 2014）。H2307 試験で，移植時の肝生検で HCC が確認された被験者（エベロリムス＋減量 TAC 群で 56 名，標準量 TAC 群 62 名）のうち，ランダム化から移植後 12 ヵ月までに HCC の再発が認められた被験者は，標準量 TAC 群では 5 名であったのに対し，エベロリムス＋減量 TAC 群では HCC の再発は認められなかった。H2304 試験では，移植後 12 ヵ月及び 24 ヵ月の HCC の再発（転移を含む）発現頻度はエベロリムス＋減量 TAC 群，標準量 TAC 群で同程度であった（2.7.4-2.1.6.5.2 項）。

本申請時点で H2307 試験の試験期間は 12 ヵ月であるため，長期間のベネフィットとして評価するには限界があるが，本試験の結果は上記で参照したシステマティックレビューと同じ傾向であった。HCC は肝移植に至る原疾患として比較的高頻度に認められ（H2307 試験では全体の

30%を占め，原疾患の中で最も多かった），再発した場合も再移植の実施可能性は極めて低いことから，本剤によって再発リスクを低減できれば臨床的に意義があると考える。

日本人部分集団での重要なベネフィット

H2307 試験に参加した日本の被験者は 28 名（FAS）で，そのうち，移植後 12 ヵ月でエベロリムス＋減量 TAC 群（n＝16）の 1 名に tBPAR が発現し，標準量 TAC 群（n＝12）では効果不十分に該当する事象は発現しなかった（2.7.3-Table 3-30）。移植後 12 ヵ月の eGFR（MDRD4 式）の低下の程度はエベロリムス＋減量 TAC 群が標準量 TAC 群より大きかったが，eGFR（平均値）は，エベロリムス投与開始から移植後 12 ヵ月まで，エベロリムス＋減量 TAC 群が標準量 TAC 群に比べて一貫して高かった。HCC の再発は認められなかった（2.7.4-5.3 項）。

したがって，全体集団に対して確認された本剤のベネフィットは，日本人の肝移植患者集団に対しても同様に認められると考える。

6.2 リスクの要約

エベロリムスを減量 TAC と併用投与する際の重要なリスクは，既承認の適応症（心移植，腎移植）及びこれまでに得られているサーティカン®錠の臨床試験・市販後安全性データから予測されたもののうち，臨床的に特に重要と考えられるものと定義した。各項目の集計対象の定義は 2.7.4-Table 7-1 に示した。

H2307 試験及び H2304 試験での重要なリスクの発現率をTable 6-2に示す。

Table 6-2 重要なリスクの発現頻度（%）［H2307 試験（安全性解析対象集団; 12 ヵ月），H2304 試験（安全性解析対象集団; 12 ヵ月，24 ヵ月）］

	試験	H2307			H2304		
重要なリスク	治療群	EVR＋減量 TAC 群 N＝142	標準量 TAC 群 N＝141	リスク比（95%CI）	EVR＋減量 TAC 群 N＝245	標準量 TAC 群 N＝241 [a]	リスク比（95%CI）
腎機能障害	12 ヵ月	18.3	24.8	0.74 (0.47, 1.16)	14.3	19.9	0.72 (0.48, 1.07)
	24 ヵ月	—	—	—	21.2	30.6	0.69 (0.51, 0.94)
蛋白尿	12 ヵ月	7.0	0.7	9.93 (1.29, 76.55)	2.9	0.8	3.44 (0.72, 16.41)
	24 ヵ月	—	—	—	3.7	0.8	4.44 (0.97, 20.36)
創傷治癒関連合併症	12 ヵ月	23.2	17.7	1.31 (0.82, 2.09)	11.0	7.9	1.40 (0.80, 2.45)
					11.0 [b]	7.5 [b]	1.48 (0.84, 2.61) [b]
	24 ヵ月	—	—	—	11.0	8.3	1.33 (0.77, 2.31)
					15.9 [b]	10.7 [b]	1.48 (0.93, 2.35) [b]
代謝異常							
新規発症糖尿病 [c]	12 ヵ月	34.7 (34/98)	22.0 (20/91)	—	32.0 (48/150)	28.6 (40/140)	—
	24 ヵ月	—	—	—	34.0 (51/150)	28.4 (40/141)	—
脂質異常	12 ヵ月	37.3	9.9	3.76 (2.19, 6.46)	23.7	9.5	2.48 (1.58, 3.89)
	24 ヵ月	—	—	—	26.9	11.6	2.33 (1.55, 3.49)

	試験	H2307			H2304		
重要なリスク	治療群	EVR＋減量 TAC 群 N = 142	標準量 TAC 群 N = 141	リスク比 (95%CI)	EVR＋減量 TAC 群 N = 245	標準量 TAC 群 N = 241 a)	リスク比 (95%CI)
感染症	12 ヵ月	50.7	41.8	1.21 (0.94, 1.56)	50.2	43.6	1.15 (0.95, 1.39)
	24 ヵ月	—	—	—	55.5	51.7	1.07 (0.91, 1.27)
悪性腫瘍	12 ヵ月	3.5	5.7	0.62 (0.21, 1.85)	3.3	5.0	0.66 (0.27, 1.58)
	24 ヵ月	—	—	—	7.8	7.0	1.10 (0.59, 2.07)
静脈血栓症	12 ヵ月	1.4	4.3	0.33 (0.07, 1.61)	3.7	1.2	—
	24 ヵ月	—	—	—	4.9	2.5	—

Source：5.3.5.1-1-H2307 試験-Table 14.3.1-1.6a，5.3.5.1-2-H2304 試験 12M-Table 14.3.1-1.11，5.3.5.3-2-SCS Appendix 1-Table 2.2-1a，Table 2.2-2a，Table 2.5-2
EVR=エベロリムス
a) 移植後 24 ヵ月は 242 名
b) 「ヘルニア」の発現率及びリスク比を示す。H2304 試験では「ヘルニア」を「創傷治癒関連合併症」と分けて評価した。
c) WHO の定義に基づく新規発症糖尿病の発現率。ランダム化時に糖尿病なしの被験者数を分母として発現率を算出した。

腎機能障害

CNI の長期投与による腎毒性は肝移植後の患者の腎機能悪化の原因となる（Ojo et al. 2003）。また，心移植・腎移植では最高用量の CsA とエベロリムスとの併用で，腎機能障害のリスクが増加したことが報告されている（2.7.4-2.1.6 項）。

いずれの試験でも，ランダム化から移植後 12 ヵ月までの「腎機能障害」の発現率は標準量 TAC 群と比べてエベロリムス＋減量 TAC 群で低かった（Table 5-11）。急性腎不全を含む重篤な事象の発現頻度は，エベロリムス＋減量 TAC 群で標準量 TAC 群よりも高かったが，これらのほとんどは治験薬の投与中止を必要とせず，また，多くは治療によって消失した。エベロリムス＋減量 TAC 群で，透析を必要とする「腎機能障害」を発現した被験者は少なかった（3%未満）。移植後 12 ヵ月以降も，エベロリムス＋減量 TAC 群で「腎機能障害」の発現頻度の明らかな増加はみられなかった（2.7.4-2.1.6.1.1 項）。

その一方で，減量 TAC とエベロリムスの併用投与は CNI 曝露による eGFR 低下を抑制し，腎機能を維持できるというベネフィットを有することが示された（6.1 項）。したがって，本剤と減量 TAC 併用時には，標準療法に比べて腎機能低下の程度が小さいと予想されるものの，腎機能障害が重篤化する可能性もあることから，血中濃度を定期的に測定し，投与量を調節することを注意喚起する。

蛋白尿

いずれの試験でも，ランダム化から移植後 12 ヵ月までの「蛋白尿」の発現率は，エベロリムス＋減量 TAC 群が標準量 TAC 群に比べて高かったが，重篤と判断された事象は少なかった。「蛋白尿」の有害事象が発現した被験者は，そのほとんどで治験薬の投与が中止され，多くは尿蛋白量が最終評価時点で 0.5 g/日以下に回復した。移植後 12 ヵ月以降も，「尿蛋白」の有害事象は投与期間の延長に伴って顕著に増加することはなかった（2.7.4-2.1.6.1.2 項）。

蛋白尿に対しても，腎機能障害と同様の注意喚起をすることでリスクを軽減できると考える。

創傷治癒関連合併症

mTOR 阻害剤では移植後の早期に創傷治癒関連合併症がみられることが知られている（Massoud and Wiesner 2012）。いずれの試験でも，ランダム化から移植後 12 ヵ月までの「創傷治癒関連合併症」の有害事象の発現率は標準量 TAC 群と比べてエベロリムス＋減量 TAC 群で高かったが，重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は少なく，また，これらの事象のほとんどが薬物療法等により消失した。エベロリムス＋減量 TAC 群でみられた「創傷治癒関連合併症」の有害事象の発現率は，移植後 4 週以内（ランダム化前）よりも移植後 12 ヵ月が低かった（2.7.4-2.1.6.6 項）。したがって，本剤は移植後 4 週以降から投与を開始することで「創傷治癒関連合併症」の発現リスクを低減できると考える（6.3 項）。

代謝異常

いずれの試験でも，ランダム化から移植後 12 ヵ月までの「新規発症糖尿病」（定義は 2.7.4-Table 7-1 に示した）の発現率は，標準量 TAC 群と比べてエベロリムス＋減量 TAC 群で高かった。糖尿病の有害事象が重篤と判断された被験者は少なく（H2307 試験及び H2304 試験のエベロリムス＋減量 TAC 群で 1 名ずつ），いずれも治験薬の投与は継続された。このうち，インスリンの投与が必要となった被験者は 1 名（H2304 試験）だけで，最終評価時点で高血糖は持続していた。移植後 12 ヵ月以降も，エベロリムス＋減量 TAC 群で，投与期間の延長に伴って「新規発症糖尿病」の発現率が高くなる傾向はみられなかった（2.7.4-2.1.6.3 項）。

ランダム化から移植後 12 ヵ月までの「脂質代謝異常」の発現率は，標準量 TAC 群と比べてエベロリムス＋減量 TAC 群で高かったが，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象の報告は少なく，これらの事象のほとんどが投与中止や薬物治療等により最終評価時点で消失した。移植後 12 ヵ月以降に「脂質代謝異常」の重篤な有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象の発現は認められなかった（2.7.4-2.1.6.3.2 項）。

mTOR 阻害剤は蛋白質合成，脂質合成，解糖系に影響し，また，CNI は耐糖能異常や高脂血症の副作用の発現が知られているため，エベロリムスと CNI の併用により代謝異常関連のリスクが増加する可能性が考えられる。したがって，糖尿病や脂質異常の合併症のない患者を含め，本剤による治療開始後は定期的に空腹時血糖値や血清脂質等を測定し，異常が認められた場合は適切な処置を行うよう注意喚起する。

感染症

いずれの試験でも，ランダム化から移植後 12 ヵ月までの「感染症」及び「感染症」の重篤な有害事象の発現率は，標準量 TAC 群と比べてエベロリムス＋減量 TAC 群で高かった。しかし，いずれの治療群も治験薬の投与中止に至った「感染症」の有害事象の発現率は低く（5.5%未満），ほとんどは治験薬の一時中断又は減量，あるいは薬物療法等の処置により消失した。移植

後 12 ヵ月以降も，エベロリムス＋減量 TAC 群で，投与期間の延長に伴って「感染症」の特定の有害事象の発現率が高くなる傾向はみられなかった（2.7.4-2.1.6.4 項）。

エベロリムスや TAC 等の免疫抑制作用のある薬剤の投与によって，感染症のリスクが増加することから，H2307 試験及び H2304 試験では，感染予防のための薬剤投与やサイトメガロウイルスの先制的モニタリングの実施を推奨した。本剤の使用に際しては，感染症の発現又は増悪に十分注意し，異常が認められた場合には適切な処置を行うよう注意喚起する。

悪性腫瘍

いずれの試験でも，ランダム化から移植後 12 ヵ月までのエベロリムス＋減量 TAC 群及び標準量 TAC 群の「悪性腫瘍」の発現率は低く（6.0%未満），治療群間で同程度であった。H2307 試験では死亡の報告はなく，H2304 試験ではエベロリムス＋減量 TAC 群の 1 名が高度の「悪性腫瘍」の有害事象（リンパ腫）で死亡し，治験担当医師により治験薬との関連が否定されなかった（2.7.4-2.1.2 項）。移植後 12 ヵ月以降も，エベロリムス＋減量 TAC 群で新たに「悪性腫瘍」の重篤な有害事象として報告されたものは少なく（9/245 名），死亡例の報告もなかった（2.7.4-2.1.6.5.1 項）。

静脈血栓症

いずれの試験でも，ランダム化から移植後 12 ヵ月までのエベロリムス＋減量 TAC 群及び標準量 TAC 群の「静脈血栓症」の発現率は低かった（5.0%未満）。エベロリムス＋減量 TAC 群で，「静脈血栓症」の重篤な有害事象がみられた被験者は H2304 試験の 4 名だけで，いずれも治験薬の投与中止又は入院加療により消失した。移植後 12 ヵ月以降も，エベロリムス＋減量 TAC 群で「静脈血栓症」の有害事象の発現頻度が増加することはなかった（2.7.4-2.1.6.2 項）。

日本人部分集団での重要なリスク

日本の被験者では，いずれの治療群でも「腎機能障害」「蛋白尿」「代謝異常」「創傷治癒関連合併症」「感染症」「悪性腫瘍」「静脈血栓症」の有害事象の発現頻度は低かった。「脂質代謝異常」及び「感染症」の発現頻度は，エベロリムス＋減量 TAC 群が標準量 TAC 群に比べて高かったが，これらを含め，日本の被験者での重要なリスクの発現頻度・程度の結果は全体集団と同様であった。移植後 12 ヵ月までに死亡例は認められなかった（2.7.4-5.3 項）。

したがって，本剤のリスクプロファイルは日本人被験者と全体集団で同様と考えられることから，添付文書（案）や医薬品リスク管理計画書（案）で推奨するリスク管理を日本人の肝移植患者集団に対して適用することで，本剤は安全に使用できると考える。

6.3 推奨する使用法

本剤の目標適応症は「肝移植における拒絶反応の抑制」で，推奨用法・用量は，「通常，成人にはエベロリムスとして 2.0 mg を，1 日 2 回に分けて経口投与する。患者の状態やトラフ濃度によって適宜増減する。」である。また，「原則，エベロリムスの投与開始は移植後 4 週以降とする。」を，肝移植の適応症に限定して追加することとした。これは，肝移植に対する外国での肝移植に対する推奨用法・用量と同様であること，日本人の肝移植患者が参加した H2307 試験で H2304 試験と類似の成績が得られたことを主な根拠として決定した。

6.3.1 適応症

本剤は，ドナータイプによらず，生体肝移植患者及び脳死肝移植患者のいずれも適応となる。H2307 試験，H2304 試験の対象はそれぞれ生体肝移植患者，脳死肝移植患者と，ドナータイプが異なるが，いずれの試験でもエベロリムス＋減量 TAC の標準量 TAC に対する非劣性が検証され，安全性の成績も両試験で大きな違いはみられなかった。また，肝移植の治療成績はドナータイプに依存しないことが知られていることからも（日本肝移植研究会 2016），本剤の新規肝移植患者に対する適応ではドナータイプによる選別は不要と考える。

H2304 試験では，ミラノ基準（腫瘍が単発で 5 cm 以下，又は 2～3 個で 3 cm 未満）を満たさない HCC 患者は除外されたが，H2307 試験では登録可能としたため，日本人以外ではミラノ基準を満たさない HCC 患者も組み入れられた。また，MELD スコアや肝移植に至った原疾患の分布から，被験者の肝硬変の重症度は H2304 試験が H2307 試験に比べて高い傾向が認められた（2.7.3-3.1.3 項）。このように，試験対象集団の疾患特性因子のいくつかに関して試験間で違いがみられたが，これらの因子を含む有効性・安全性の部分集団解析の結果は両試験で大きな違いはなく，特定の因子が本剤の臨床効果に影響する可能性も示唆されなかった（2.7.3-3.3 項，2.7.4-5.1 項，2.7.4-5.2 項）。さらに，本剤の臨床効果は，導入期に抗体導入療法（バシリキシマブ）を実施したどうかによらず一貫して認められた（2.7.3-Table 3-23）。したがって，H2307 試験，H2304 試験で得られた結果は，市販後に本剤が適用される幅広い患者に対して一般化できると考える。

6.3.2 併用薬

エベロリムスを「肝移植における拒絶反応の抑制」の適応症に対して使用する場合，本剤は通常，CNI 及びステロイドと併用される。新規肝移植患者に対する本剤の有効性・安全性は TAC（+ステロイド）と併用するレジメンを用いた検証試験（H2307 試験，H2304 試験）により評価された。一方，CsA（+ステロイド）と併用した場合の本剤の有効性・安全性は，検証試験としては確認されていないが，新規肝移植患者を対象としたランダム化用量設定試験（B158 試験）及びその継続投与試験（B158E1/B158E2 試験）で，約 100 名（のべ人数）に対する投与経験がある（2.7.2-2.1.1 項，2.7.4-1.2.2 項）。B158 試験の結果，エベロリムス＋CsA 群の有効性（tBPAR

非発現率）はプラセボ群に比べて高く，エベロリムスの平均血液中トラフ濃度と有効性及び臨床検査値異常の発現率の間に正の相関が認められた（2.7.2-2.1.1 項）。さらに，心移植・腎移植の適応では，併用する CNI を CsA としており，本剤を CsA と併用した場合の有効性・安全性は，これらの適応症の臨床試験及び市販後の豊富なデータからも確認できる（1.13.1-2-HTx，1.13.1-3-RTx）。

6.3.3 用法・用量

エベロリムスの初回用量，用量調整

H2307 試験及び H2304 試験のエベロリムス＋減量 TAC 群でのエベロリムスの初回用量は，CsA との併用下で実施した腎移植の臨床試験の結果，及びエベロリスムと CNI（TAC 又は CsA）間の薬物相互作用の違いを考慮して，1 日 2.0 mg（1 回 1.0 mg，1 日 2 回）と決定した（1.2 項）。以降の用量は，エベロリムスの目標血液中トラフ濃度が 3～8 ng/mL となるよう調節した。このような用法・用量を用いて実施した 2 つのランダム化比較試験の結果，エベロリムス＋減量 TAC は，tBPAR，移植肝廃絶及び死亡リスクの抑制，並びに CNI による腎機能低下の抑制に対して，いずれも標準量 TAC と同程度の効果を示すことが確認できた。

H2307 試験及び H2304 試験では，エベロリムス＋減量 TAC 群のエベロリムスの血液中トラフ濃度（平均値）は移植後 4 週以降のすべての評価時点で目標範囲内であり，また，移植後 2 ヵ月以降はすべての評価時点で約 8 割の被験者の血液中トラフ濃度が目標範囲内であった。

エベロリスムの曝露（平均血液中トラフ濃度）と臨床効果との関係に関しては，H2307 試験で，エベロリムスの平均血液中トラフ濃度［< 3 ng/mL（n = 15），3 ～ 8 ng/mL（n = 117），> 8 ng/mL（n = 9）］と有効性（移植後 12 ヵ月の tBPAR，移植肝廃絶，死亡，及び効果不十分の発現率）及び安全性（事前に特定した臨床検査値異常及び有害事象の発現率）との関係を，標準量 TAC 群（n = 142）を対照として評価した。その結果，各濃度区分の被験者数が大きく異なり，また，各検査値異常又は有害事象の発現頻度が低いため，解釈には限界があるものの，エベロリムスの平均血液中トラフ濃度が目標範囲（3～8 ng/mL）にある被験者集団の tBPAR 及び死亡の発現率は，いずれも標準量 TAC 群に比べて低かった（2.7.2-Table 2-12）。安全性では，平均血液中トラフ濃度と検査値異常及び有害事象の発現率に明らかな関連はみられなかった（2.7.2-Table 2-14）。H2304 試験の結果も H2307 試験と同様であった（2.7.2-2.1.2 項）。これらの結果より，エベロリムスを減量 TAC と併用する場合，血液中トラフ濃度の目標値を 3～8 ng/mL に設定することで，安全に投与でき，標準量 TAC に比べてより高い有効性が期待できると考えられた（2.7.2-2.1 項）。また，H2304E1 試験の結果から，エベロリムス＋減量 TAC を長期投与（47 ヵ月間）した場合にも退薬性や効果の減弱はみられず，投与期間の延長に伴って有害事象の発現率や重症度が高くなる傾向もみられなかった（2.7.4-2.1 項）。

本剤の臨床効果は，年齢，人種，性別，併用薬，ランダム化時の eGFR，肝移植に至った原疾患，MELD スコア，移植時の HCC・HCV の有無等，主な背景因子・疾患特性によって影響され

ることはなく，全体集団に対して得られたベネフィット・リスク同様であることが示された。したがって，特別な患者集団での用法・用量の調節は必要としない。

エベロリムスの投与開始時期

本剤は肝移植後 4 週以降に投与を開始する。H2307 試験及び H2304 試験では，エベロリムスと同じ mTOR 阻害剤である シロリムスで報告された肝動脈血栓症（Massoud and Wiesner 2012，Asrani et al. 2014），創傷治癒障害（Toso et al. 2007）の発現リスク及びその発現時期（移植後 30 日以内）を考慮して，エベロリムスの投与は移植後 30 日（± 5 日）のランダム化後に開始することとした（1.2 項）。

H2307 試験，H2304 試験のエベロリムス＋減量 TAC 群の被験者のうち，ランダム化から移植後 12 ヵ月までに肝動脈血栓症が認められたのはいずれの試験も 1 名ずつであり，それぞれ Day 54，Day 23 に発現した。H2304 試験の被験者は，導入期（エベロリムス投与開始 26 日前）に既に 1 件目の肝動脈血栓症が発現していた。本被験者はランダム化後の 2 件目の肝動脈血栓症により移植肝廃絶と判断され，再移植を受けた（2.7.4-2.1.6.2.3 項）。この結果からも，エベロリムスの投与開始時期を肝移植後 4 週以降と設定することで，肝動脈血栓症の発現リスクを低減できると考えられた。

以上より，本剤の投与開始時期に関して，肝移植後 4 週以降に投与を開始することは妥当と考える。

6.4 総合的なベネフィットとリスク

エベロリムスは，併用する CNI の減量を可能とし，かつ，標準療法に劣ることなく拒絶反応や移植肝の廃絶を抑制することができる。CNI の曝露は，予後に関連する腎機能悪化の主要な原因とされるが，減量 CNI にエベロリムスを併用投与することで，長期にわたって腎機能を保持することができ，将来の末期腎不全やその関連死の発現リスクを低減すると期待できる。

検証試験である H2307 試験及び H2304 試験は，いずれも標準量 TAC に対する非劣性の検証を目的としたランダム化比較試験で，追跡不能例や評価項目の欠測は少なく，分析感度の存在も確認できた。これらの 2 つの検証試験によって，エベロリムス＋減量 TAC の，tBPAR，移植肝廃絶及び死亡の抑制効果及び腎機能低下の抑制効果は，標準量 TAC と同程度であるという一貫した結果が得られ，また，これらのベネフィットは特定の背景因子や疾患特性に影響されないことが示された。さらに，本剤は HCC の再発リスクを低減するというベネフィットを有する可能性も示唆された。

本剤の忍容性は良好で，報告された有害事象は，既承認の適応症（心移植・腎移植）の臨床試験・市販後安全性データから予測されるもので，新たなリスクは特定されなかった。したがって，本剤を肝移植患者に対して使用する場合も，既承認の適応症に対して実施されているのと同様のリスク管理や適正使用を推進することで，本剤投与によるリスクを最小化できると考える。

H2307 試験及び H2304 試験はいずれも非盲検下で実施した（試験デザイン上の限界）。しかし，ランダム化は双方向電話自動応答システムにより行い，生検の判定は独立した病理医が盲検下で実施する等，患者選択時・評価時のバイアスを避けるための対策を講じた。また，特定の部分集団の被験者数が少ないこと，申請時点で得られている H2307 試験のデータは 12 ヵ月までであること等，結果の一般化や長期のベネフィット・リスクの評価には限界があるが，これらは H2304 試験及び他の外国臨床試験の成績によって補完できると考える。

以上のとおり，本臨床開発計画にはいくつかの点で限界はあるものの，2 つの検証試験の結果，一貫して本剤の期待されるベネフィットは予測されるリスクに比べて高いことが示された。エベロリムスは肝移植後の免疫抑制療法で新たな併用療法の選択肢となり得ることから，現在の肝移植後の管理における医療ニーズに合致した，臨床上意義の高い薬剤であると位置づけられる。

7 参考文献

[Aberg F, Koivusalo AM, Höckerstedt K, et al. (2007)] Renal dysfunction in liver transplant patients: comparing patients transplanted for liver tumor or acute or chronic disease. Transpl Int; 20(7):591-9.

[Allen AM, Kim WR, Therneau TM, et al. (2014)] Chronic kidney disease and associated mortality after liver transplantation--a time-dependent analysis using measured glomerular filtration rate. J Hepatol; 61(2):286-92.

[Asrani SK, Wiesner RH, Trotter JF, et al. (2014)] De novo sirolimus and reduced-dose tacrolimus versus standard-dose tacrolimus after liver transplantation: the 2000-2003 phase II prospective randomized trial. Am J Transplant; 14:356-66.

[Beckebaum S, Cicinnati VR, Radtke A, et al. (2013)] Calcineurin inhibitors in liver transplantation – still champions or threatened by serious competitors? Liver Int; 33(5):656-65.

[Bhat M, Al-Busafi SA, Deschênes M, et al. (2014)] Care of the liver transplant patient. Can J Gastroenterol Hepatol; 28(4):213-9.

[Buescher N, Seehofer D, Helbig M, et al. (2016)] Evaluating twenty-years of follow-up after orthotopic liver transplantation, best practice for donor-recipient matching: What can we learn from the past era? World J Transplant; 6(3):599-607.

[Charlton MR, Wall WJ, Ojo AO, et al. (2009)] Report of the first international liver transplantation society expert panel consensus conference on renal insufficiency in liver transplantation. Liver Transpl; 15(11):S1-34.

[Cholongitas E, Mamou C, Rodríguez-Castro KI, et al. (2014)] Mammalian target of rapamycin inhibitors are associated with lower rates of hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation: a systematic review. Transpl Int; 27(10):1039-49.

[De Simone P, Nevens F, De Carlis L, et al. (2012)] Everolimus with reduced tacrolimus improves renal function in de novo liver transplant recipients: a randomized controlled trial. Am J Transplant; 12(11):3008-20.

[De Simone P, Carrai P, Coletti L, et al. (2017)] Modification of immunosuppressive therapy as risk factor for complications after liver transplantation. Best Pract Res Clin Gastroenterol; 31(2):199-209.

[Duvoux C and Pageaux GP (2011)] Immunosuppression in liver transplant recipients with renal impairment. J Hepatol; 54(5):1041-54.

EMA (2008) Guideline on Clinical Investigation of Immunosuppressants for Solid Organ Transplantation (Internet) Available from: <http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003593.pdf> (Accessed 03 Apr 2017) (available upon request)

[Flechner SM, Kobashigawa J, Klintmalm G (2008)] Calcineurin inhibitor-sparing regimens in solid organ transplantation: focus on improving renal function and nephrotoxicity. Clin Transplant; 22(1):1-15.

[Geissler EK, Schnitzbauer AA, Zülke C, et al. (2016)] Sirolimus Use in Liver Transplant Recipients With Hepatocellular Carcinoma: A Randomized, Multicenter, Open-Label Phase 3 Trial. Transplantation; 100(1):116-25.

[Haga J, Shimazu M, Wakabayashi G, et al. (2008)] Liver regeneration in donors and adult recipients after living donor liver transplantation. Liver Transpl; 14(12):1718-24.

[Hojo M, Morimoto T, Maluccio M, et al. (1999)] Cyclosporine induces cancer progression by a cell-autonomous mechanism. Nature; 397(6719):530-4.

[Hon YY, Chamberlain CE, Kleiner DE, et al. (2010)] Evaluation of tacrolimus abbreviated area-under-the-curve monitoring in renal transplant patients who are potentially at risk for adverse events. Clin Transplant; 24(4):557-63.

[Kawahara T, Asthana S, Kneteman NM (2011)] m-TOR inhibitors: what role in liver transplantation? J Hepatol; 55(6):1441-51.

[Kim WR, Lake JR, Smith JM, et al. (2017)] OPTN/SRTR 2015 Annual Data Report: Liver. Am J Transplant; 17 Suppl 1:174-251.

[Lee SG, Moon DB, Hwang S, et al. (2015)] Liver transplantation in Korea: past, present, and future. Transplant Proc; 47(3):705-8.

[Lerut J, Mathys J, Verbaandert C, et al. (2008)] Tacrolimus monotherapy in liver transplantation: one-year results of a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Ann Surg; 248(6):956-67.

[Massoud O and Wiesner RH (2012)] The use of sirolimus should be restricted in liver transplantation. J Hepatol; 56(1):288-90.

[Morozumi K, Thiel G, Albert FW, et al. (1992)] Studies on morphological outcome of cyclosporine-associated arteriolopathy after discontinuation of cyclosporine in renal allografts. Clin Nephrol; 38(1):1-8.

[Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL, et al. (2004)] Calcineurin inhibitor nephrotoxicity: longitudinal assessment by protocol histology. Transplantation; 78(4):557-65.

[Neuberger JM, Mamelok RD, Neuhaus P, et al. (2009)] Delayed introduction of reduced-dose tacrolimus, and renal function in liver transplantation: the 'ReSpECT' study. Am J Transplant; 9(2):327-36.

[O'Donnell A, Faivre S, Burris HA 3rd, et al. (2008)] Phase I pharmacokinetic and pharmacodynamic study of the oral mammalian target of rapamycin inhibitor everolimus in patients with advanced solid tumors. J Clin Oncol; 26(10):1588-95.

[Ojo AO, Held PJ, Port FK, et al. (2003)] Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. N Engl J Med; 349(10):931-40.

[Olthoff KM, Smith AR, Abecassis M, et al. (2015)] Defining Long-term Outcomes with Living Donor Liver Transplantation in North America. Ann Surg; 262(3):465-75.

[Paramesh AS, Roayaie S, Doan Y, et al. (2004)] Post-liver transplant acute renal failure: factors predicting development of end-stage renal disease. Clin Transplant; 18(1):94-9.

[Pawarode A, Fine DM, Thuluvath PJ (2003)] Independent risk factors and natural history of renal dysfunction in liver transplant recipients. Liver Transpl; 9(7):741-7.

[Pillai VG and Chen CL (2016)] Living donor liver transplantation in Taiwan-challenges beyond surgery. Hepatobiliary Surg Nutr; 5(2):145-50.

[Rodríguez-Perálvarez M, De la Mata M, Burroughs AK (2014)] Liver transplantation: immunosuppression and oncology. Curr Opin Organ Transplant; 19(3): 253-60.

[Toso C, Meeberg GA, Bigam DL, et al. (2007)] De novo sirolimus-based immunosuppression after liver transplantation for hepatocellular carcinoma: long-term outcomes and side effects. Transplantation; 83(9):1162-8.

[Watt KD, Pedersen RA, Kremers WK, et al. (2010)] Evolution of causes and risk factors for mortality post-liver transplant: results of the NIDDK long-term follow-up study. Am J Transplant; 10(6):1420-7.

[Wyeth Pharmaceuticals Inc. (2016)] RAPAMUNE- sirolimus solution RAPAMUNE- sirolimus tablet, sugar coated (Internet) Available from: <http://labeling.pfizer.com/ShowLabeling.aspx?id=139#S5.2> (Accessed 01 Mar 2017)

医薬品第 II 相試験終了後相談記録 [redacted] 薬機審長発第[redacted]号: 平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日. (available upon request)

[日本移植学会 (2016)] 臓器移植ファクトブック 2016 (Internet) Available from: <http://www.asas.or.jp/jst/pdf/factbook/factbook2016.pdf> (Accessed 01 Feb 2017)

[日本肝移植研究会 (2016)] 肝移植症例登録報告. 移植; 51(2,3):145-59.