2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

目　次

目　次 2
表 一 覧 2
略号一覧 3
1　背景及び概観 4
1.1　製剤開発の経緯 4
1.2　生物薬剤学試験の概観 4
1.3　分析方法 4

表 一 覧

Table 1-1　主な臨床試験で使用した製剤一覧 4
Table 1-2　主な臨床試験で使用した分析法一覧 5

略号一覧

略号	省略していない表現（英）	省略していない表現（日）
LC-MS	liquid chromatography-mass spectrometry	液体クロマトグラフィー質量分析
LC-MS/MS	liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析
mTOR	mammalian target of rapamycin	哺乳類のラパマイシン標的蛋白質

1 背景及び概観

1.1 製剤開発の経緯

エベロリムスは，シグナル伝達阻害物質として作用する sirolimus 誘導体である。本薬の薬理学的な標的は細胞の成長，増殖，血管新生，及び生存を制御しているセリン-スレオニンキナーゼの 1 つである哺乳類のラパマイシン標的蛋白質（mammalian target of rapamycin，mTOR）である。エベロリムスは臓器移植における免疫抑制薬として開発され，本邦では「サーティカン錠」として 2007 年 1 月に心移植における拒絶反応の抑制，2011 年 12 月に腎移植における拒絶反応の抑制を効能・効果として承認されている。また，抗悪性腫瘍剤として「アフィニトール錠」の販売名で承認が得られている。

「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する目的で実施した主な臨床試験（B158 試験，H2304 試験，及び H2307 試験）では，2 種類の錠剤（臨床試験用製剤，最終処方製剤[市販製剤]）を使用した（Table 1-1）。最終処方製剤 0.5 mg 及び 0.75 mg は最終処方製剤 1 mg と組成比が同じであり，臨床試験用製剤 0.25 mg 及び 1 mg と最終処方製剤 1 mg は生物学的に同等であることが示されている（1.13.1-2-HTx-2.7.1-1 項）。

Table 1-1 主な臨床試験で使用した製剤一覧

製剤（錠剤）	含量	試験番号
臨床試験用製剤	0.25 mg，1 mg	B158 試験
最終処方製剤（市販製剤）	0.5 mg，0.75 mg，1 mg	H2304 試験，H2307 試験

1.2 生物薬剤学試験の概観

新たに得られた試験成績はない。

1.3 分析方法

主な臨床試験で使用した分析方法を Table 1-2 に示す。ヒト血液中エベロリムス濃度の測定は，先の承認申請に提出した液体クロマトグラフィー質量分析（liquid chromatography-mass spectrometry，LC-MS）法又は液体クロマトグラフィータンデム質量分析（liquid chromatography-tandem mass spectrometry，LC-MS/MS）法により行った（1.13.1-3-RTx-2.7.1-1.3 項）。定量下限値は 0.2～1.2 ng/mL であった。

Table 1-2 主な臨床試験で使用した分析法一覧

測定対象物質（マトリックス）	分析方法	定量下限（ng/mL）	真度及び精度 a)（%）	資料番号	臨床試験番号
エベロリムス（血液）	LC-MS	0.3	真度：90.5～93.6 精度：7.4～15.6（定量下限）	1.13.1-2-HTx-2.6.5.2 (4)	B158 試験
	LC-MS/MS	0.2～1.2	真度：89.2～110.0 精度：2.9～10.1	1.13.1-3-RTx-5.3.1.4-2, 1.13.1-3-RTx-5.3.1.4-3, 1.13.1-3-RTx-5.3.1.4-4, 1.13.1-3-RTx-5.3.1.4-5	H2304 試験, H2307 試験

a) QC 試料における日間変動

2.7.2 臨床薬理試験

目　次

目　次 2
表 一 覧 2
図 一 覧 4
略号一覧 5
用語の定義一覧 6
1 背景及び概観 7
1.1 臨床薬理試験の概観 7
2 個々の試験結果の要約 9
2.1 患者における試験 9
2.1.1 B158 試験 9
2.1.2 H2304 試験 13
2.1.3 H2307 試験 18
2.1.4 B202 試験 24
2.1.5 B258 試験 25
3 全試験を通しての結果の比較と解析 26
3.1 薬物動態 27
3.1.1 反復投与 27
3.1.2 薬力学的指標の評価 29
3.1.3 血液中トラフ濃度と有効性の関係 29
3.1.4 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 30
3.2 部分集団における薬物動態・薬力学の比較 30
3.2.1 小児 30
3.2.2 肝機能障害 31
3.3 日本人と外国人の比較 31
3.4 医薬品の相互作用 32
3.4.1 *In vivo* 試験 32

表 一 覧

Table 1-1 臨床薬理評価項目一覧 8
Table 2-1 エベロリムスの血液中トラフ濃度推移（B158 試験，薬物動態解析対象集団） 10
Table 2-2 定常状態におけるエベロリムスの薬物動態パラメータ（B158 試験，薬物動態解析対象集団） 11

Table 2-3 エベロリムスの血液中トラフ濃度別の tBPAR を発現しなかった被験者の割合：投与開始後 225 日までの評価（B158 試験，薬物動態解析対象集団） 12
Table 2-4 エベロリムスの血液中トラフ濃度別の臨床検査値異常の発現率：6 ヵ月評価（B158 試験，薬物動態解析対象集団） 13
Table 2-5 エベロリムスの血液中トラフ濃度推移：24 ヵ月評価（H2304 試験，安全性解析対象集団） 14
Table 2-6 エベロリムスの血液中トラフ濃度が目標範囲内及び目標範囲外である被験者の割合：24 ヵ月評価（H2304 試験，安全性解析対象集団） 15
Table 2-7 エベロリムスの血液中トラフ濃度別の有効性評価項目の発現率：12 ヵ月評価（H2304 試験，ITT 集団） 16
Table 2-8 エベロリムスの血液中トラフ濃度別の臨床検査値異常及び有害事象の発現率：12 ヵ月評価（H2304 試験，ITT 集団） 17
Table 2-9 エベロリムスの血液中トラフ濃度推移：12 ヵ月評価（H2307 試験，安全性解析対象集団） 18
Table 2-10 エベロリムスの血液中トラフ濃度が目標範囲内及び目標範囲外である被験者の割合：12 ヵ月評価（H2307 試験，安全性解析対象集団） 19
Table 2-11 日本の新規生体肝移植患者にエベロリムスを反復経口投与したときの定常状態における薬物動態パラメータ（H2307 試験，薬物動態サブグループ） 20
Table 2-12 エベロリムスの血液中トラフ濃度別の有効性評価項目の発現率：12 ヵ月評価（H2307 試験，最大の解析対象集団） 22
Table 2-13 日本の被験者におけるエベロリムスの血液中トラフ濃度別の有効性評価項目の発現率：12 ヵ月評価（H2307 試験，最大の解析対象集団） 22
Table 2-14 エベロリムスの血液中トラフ濃度別の臨床検査値異常及び有害事象の発現率：12 ヵ月評価（H2307 試験，最大の解析対象集団又は安全性解析対象集団） 23
Table 2-15 日本の被験者におけるエベロリムスの血液中トラフ濃度別の臨床検査値異常及び有害事象の発現率：12 ヵ月評価（H2307 試験，最大の解析対象集団又は安全性解析対象集団） 24
Table 2-16 投与群の構成及び薬物動態パラメータ（B202 試験） 25
Table 3-1 CsA 併用投与時のエベロリムスの薬物動態パラメータ （投与後 3 ヵ月，B158 試験，B157 試験） 27
Table 3-2 エベロリムス+減量 TAC 群でのエベロリムスの投与量及び血液中トラフ濃度（H2307 試験，H2304 試験） 28
Table 3-3 日本人にエベロリムスを反復投与したときの薬物動態（H2307 試験，A1202 試験） 29
Table 3-4 日本人及び外国人にエベロリムスを反復投与したときの血液中トラフ濃度（H2307 試験，H2304 試験） 31

図 一 覧

Figure 2-1 定常状態におけるエベロリムスの血液中薬物濃度-時間推移及び血液中トラフ濃度と AUC の関係（B158 試験，薬物動態解析対象集団） 11

Figure 2-2 日本の新規生体肝移植患者にエベロリムスを反復経口投与したときの定常状態における平均血液中濃度-時間推移及び血液中トラフ濃度と AUC の関係（H2307 試験，薬物動態サブグループ） 20

Figure 2-3 エベロリムスの CL/F と年齢，体表面積，及び体重との関係（B258 試験，薬物動態解析対象集団） 26

略号一覧

略号	省略していない表現（英）	省略していない表現（日）
AR	acute rejection	急性拒絶反応
AUC	area under the drug blood concentration-time curve	血液中薬物濃度-時間曲線下面積
AUC0-t	area under the drug blood concentration time curve (time 0 to t)	血液中薬物濃度-時間曲線下面積（0～t 時間）
AUCinf	area under the drug blood concentration-time curve (time 0 to infinity)	血液中薬物濃度-時間曲線下面積（0～無限大）
AUCtau	area under the drug blood concentration time curve during a dosing interval	投与間隔（tau）における血液中薬物濃度曲線下面積
AUCtau,ss	steady state area under the drug blood concentration time curve during a dosing interval	定常状態時の投与間隔における血液中薬物濃度曲線下面積
bid	bis in die, twice a day	1 日 2 回
BPAR	Biopsy-Proven Acute Rejection	生検で確認された急性拒絶反応
CL/F	apparent clearance	見かけのクリアランス
Cav	mean or average blood concentration	平均血液中薬物濃度
Cav,ss		定常状態における平均血液中薬物濃度
Cmax	maximal drug blood concentration	最高血液中薬物濃度
Cmax,ss	steady state maximal drug blood concentration	定常状態における最高血液中薬物濃度
Cmin	minimum drug blood concentration	最小血液中薬物濃度
Cmin,ss	steady state minimum drug blood concentration	定常状態における最小血液中薬物濃度
CNI	calcineurin inhibitor	カルシニューリン阻害剤
CsA	ciclosporin	シクロスポリン
Fluc	peak-trough fluctuation	最高血液中薬物濃度 – 投与前血液中トラフ濃度の変化率
GFR	glomerular filtration rate	糸球体濾過率
ITT	intention-to-treat	—
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease	—
MDRD4	abbreviated Modification of Diet in Renal Disease formula (4 variables)	—
mTOR	mammalian target of rapamycin	哺乳類のラパマイシン標的蛋白質
TAC	tacrolimus	タクロリムス
tau	dosage interval	投与間隔
TDM	therapeutic drug monitoring	治療薬物モニタリング
Tmax	time to reach the maximum drug blood concentration following drug administration	最高血液中薬物濃度到達時間
Tmax,ss	steady state time to reach the maximum drug blood concentration following drug administration	定常状態における最高血液中薬物濃度到達時間
Vz	distribution volume during terminal elimination phase	消失相での分布容積
Vz/F	apparent distribution volume	見かけの分布容積

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（acute rejection，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

1 背景及び概観

エベロリムスは，シグナル伝達阻害物質として作用する sirolimus 誘導体である。本薬の薬理学的な標的は細胞の成長，増殖，血管新生，及び生存を制御しているセリン-スレオニンキナーゼの 1 つである哺乳類のラパマイシン標的蛋白質（mammalian target of rapamycin，mTOR）である。エベロリムスは臓器移植における免疫抑制薬として開発され，本邦では「サーティカン錠」として 2007 年 1 月に心移植における拒絶反応の抑制，2011 年 12 月に腎移植における拒絶反応の抑制を効能・効果として承認されている。また，抗悪性腫瘍剤として「アフィニトール錠」の販売名で承認が得られている。

カルシニューリン阻害剤（calcineurin inhibitor，CNI）であるシクロスポリン（ciclosporin，CsA）及びタクロリムス（tacrolimus，TAC）は，T 細胞依存性成長因子（主にインターロイキン-2）によるリンパ球増殖の阻害を主作用とするが，エベロリムスは成長因子により誘発される複数のタイプの細胞の増殖を阻害することによって効果を発揮する。CNI と異なる作用機序を有するエベロリムスは CNI と相乗的な免疫抑制作用をもたらす可能性があり，エベロリムスと CsA 又は TAC を併用投与する根拠となる。本概要では，主として「肝移植における拒絶反応の抑制」の適応症追加のために実施し，薬物動態を評価した臨床試験成績について記載した。

1.1 臨床薬理試験の概観

臨床薬理評価した臨床試験の一覧（評価項目，試験番号，投与量，及び評価した内容）を Table 1-1 に示す。

Table 1-1 臨床薬理評価項目一覧

評価項目	試験番号	エベロリムスの投与量	CNI の投与量	評価した内容
肝移植患者での薬物動態	B158	0.5，1，2 mg（固定用量）	CsA：5～10 mg/kg（開始用量[b)]）	減量 CsA 併用投与時，固定用量のエベロリムスを投与したときの薬物動態
	H2304	1 mg（開始用量[a)]）	TAC：血液中トラフ濃度で投与量を調節[c)]	エベロリムスと減量 TAC 併用投与時の治療薬物モニタリング（TDM）による薬物動態
	H2307	1 mg（開始用量[a)]）	TAC：血液中トラフ濃度で投与量を調節[d)]	エベロリムスと減量 TAC 併用投与時の TDM による薬物動態
	B202	7.5 mg（単回投与）	CsA：10～15 mg/kg/日（開始用量[e)]）	エベロリムスを単回経口投与したときの薬物動態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
小児肝移植患者での薬物動態	B258	1.2 mg/m^2（単回投与）	CsA：血液中トラフ濃度で投与量を調節[f)]	エベロリムスを単回経口投与したときの薬物動態
	H2305	2 mg/m^2（開始用量[a)]）	CsA 又は TAC：血液中トラフ濃度で投与量を調節[g)]	エベロリムスと減量 CNI 併用投与時の TDM による薬物動態
曝露量-反応関係	B158	0.5, 1, 2 mg（固定用量）	CsA：5～10 mg/kg（開始用量[b)]）	減量 CsA 併用投与時におけるエベロリムスの血液中トラフ濃度と有効性及び臨床検査値異常発現率の関係
	H2304	1 mg（開始用量[a)]）	TAC：血液中トラフ濃度で投与量を調節[c)]	減量 TAC 併用投与時におけるエベロリムスの血液中トラフ濃度と有効性，臨床検査値異常，及び有害事象発現率の関係
	H2307	1 mg（開始用量[a)]）	TAC：血液中トラフ濃度で投与量を調節[d)]	減量 TAC 併用投与時におけるエベロリムスの血液中トラフ濃度と有効性，臨床検査値異常，及び有害事象発現率の関係

H2307 は日本及び外国で実施，その他の試験はすべて外国で実施

a) 目標血液中トラフ濃度：3～8 ng/mL

b) 目標血液中トラフ濃度：投与開始後 4 週間 150～450 ng/mL，投与開始後 2～6 ヵ月 100～300 ng/mL，投与開始後 7～12 ヵ月 75～300 ng/mL

c) 目標血液中トラフ濃度：ランダム化まで≥ 8 ng/mL，ランダム化後 3～5 ng/mL

d) 目標血液中トラフ濃度：ランダム化まで 5～15 ng/mL，ランダム化後 3～5 ng/mL

e) 各実施医療機関の方法に準じて用量調節した

f) 目標血液中トラフ濃度は治験担当医師が定めた

g) TAC 目標血液中トラフ濃度 肝移植後 1～3 ヵ月 3～6 ng/mL，3 ヵ月以降 2～5 ng/mL，CsA 目標血液中トラフ濃度：移植後 1～3 ヵ月 50～150 ng/mL，3 ヵ月以降 25～100 ng/mL

肝移植患者を対象として CsA 併用投与時のエベロリムスの薬物動態，安全性，及び有効性を評価する用量設定試験を実施した（B158 試験）。エベロリムスの血液中トラフ濃度と AUCtau,ss の

間に正の相関が認められた。また，血液中トラフ濃度と有効性（治療を要した生検で確認された急性拒絶反応，tBPAR）及び臨床検査値異常（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）の発現率との間に正の相関が認められた。

肝移植患者を対象にエベロリムスと減量 TAC を併用投与した臨床試験でエベロリムスの血液中トラフ濃度と有効性，臨床検査値異常，及び有害事象発現率との関連性を評価した（H2304 試験及び H2307 試験）。エベロリムス + 減量 TAC 群のエベロリムスの平均血液中トラフ濃度が目標範囲内であった患者はともに 8 割以上を占め，その中で効果不十分（tBPAR，移植肝廃絶，又は死亡からなる複合評価項目）の発現率は 5.3%及び 3.4%であり，TAC 群（H2304 試験：9.8%，H2307 試験：5.6%）と比較して同程度又は低かった。H2307 試験では，日本の肝移植患者におけるエベロリムスの血液中トラフ濃度と AUCtau,ss の関係を評価した結果，正の相関が認められた。

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対する人種の影響を検討した。日本の患者と外国人患者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。

新規肝移植患者を対象にエベロリムス 7.5 mg を単回経口投与し，体外への胆汁排出（T チューブ開閉），投与経路，及び移植後経過時間の違いがエベロリムスの薬物動態に及ぼす影響を評価した（B202 試験）。体外への胆汁排出（T チューブ開閉）及び投与経路（経鼻胃管又は経鼻十二指腸管投与），及び移植後経過時間（移植後 1 又は 3 日目）の違いは，AUCinf に影響を及ぼさなかった。

肝移植後の維持期小児患者にエベロリムスを単回経口投与し薬物動態を評価した（B258 試験）。見かけのクリアランス（CL/F）及び見かけの分布容積（Vz/F）と年齢，体表面積及び体重の間に正の相関が認められた。

2 個々の試験結果の要約

本項では，B158 試験，H2304 試験，H2307 試験，B202 試験，及び B258 試験の要約を示した。その他の試験の詳細は CTD2.7.6「個々の試験のまとめ」に示した。

2.1 患者における試験

2.1.1 B158 試験

外国人新規脳死肝移植患者に CsA の併用投与下で固定用量のエベロリムス 0.5 mg（n = 28），1 mg（n = 30），2 mg（n = 31）を 1 日 2 回反復経口投与したときの薬物動態及び曝露量-反応関係を評価した。CsA の血液中トラフ濃度は以下の範囲内に維持されるように調節した。

- 投与開始後 4 週間まで：150～450 ng/mL
- 投与開始後 2～6 ヵ月：100～300 ng/mL
- 投与開始後 7～12 ヵ月：75～300 ng/mL

2.1.1.1 エベロリムスの薬物動態

投与開始後 6 ヵ月までのエベロリムス血液中トラフ濃度推移を Table 2-1 に示す。エベロリムスの血液中薬物濃度-時間推移並びに血液中トラフ濃度と AUC の関係を Figure 2-1 に，エベロリムスの薬物動態パラメータを Table 2-2 に示す。

エベロリムスの血液中トラフ濃度（投与開始後 6 ヵ月間の平均値±標準偏差）は，エベロリムス 1 mg 群（0.5 mg bid）で 3.0 ± 1.7 ng/mL，2 mg 群（1 mg bid）で 5.8 ± 5.0 ng/mL，4 mg 群（2 mg bid）で 8.9 ± 5.0 ng/mL であった。エベロリムス 2 mg 群の投与開始後 2 ヵ月及び 3 ヵ月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，概して血液中トラフ濃度は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。血液中トラフ濃度を用いて用量比例性を評価時点ごとに検討した結果，傾きの点推定値（90%信頼区間の下限値と上限値）は 0.67（0.34，0.99）～0.87（0.68，1.06）であった。用量比をやや下回ったが，傾きの 90%信頼区間は 1 を含むか，又は 1 付近であったことから，明らかな非線形性は認められなかった。

Cmax,ss 及び AUCtau,ss に関してもすべての用量群で評価期間を通じて一定であった。同様に用量比例性を評価時点ごとに検討した結果，傾きの点推定値（90%信頼区間の下限値と上限値）は 0.75（0.57，0.92）～0.97（0.73，1.22）であった。Cmax,ss 及び AUCtau,ss は用量比をやや下回ったが，傾きの 90%信頼区間は 1 を含むか，又は 1 付近であったことから，エベロリムス投与量が 1～4 mg／日の範囲では明らかな非線形性は認められなかった。

エベロリムスの血液中トラフ濃度と AUCtau,ss の関係を評価した結果，血液中トラフ濃度と AUCtau,ss は正の相関を示し，回帰係数は 0.91（$p < 0.001$）であった。

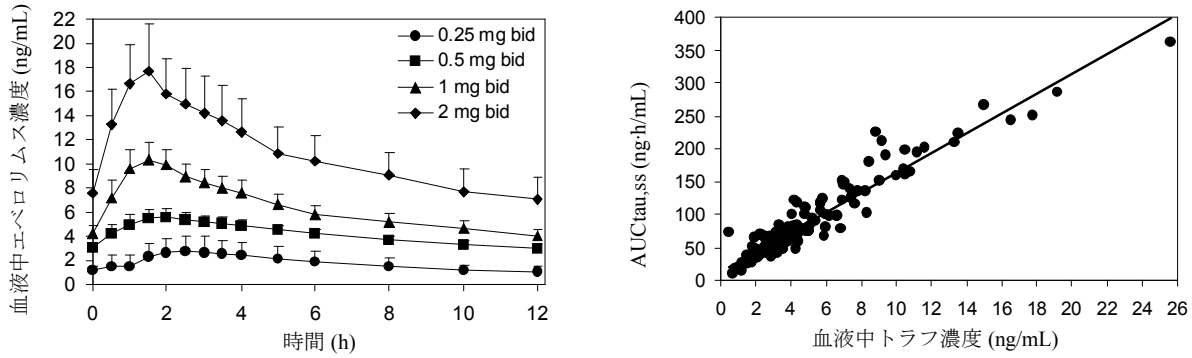
Table 2-1 エベロリムスの血液中トラフ濃度推移（B158 試験，薬物動態解析対象集団）

	エベロリムス 1 mg 群		エベロリムス 2 mg 群		エベロリムス 4 mg 群	
評価時点	N	平均値 ± SD (ng/mL)	N	平均値 ± SD (ng/mL)	N	平均値 ± SD (ng/mL)
1 週	20	2.7 ± 1.2	18	4.8 ± 3.4	22	9.1 ± 6.4
2 週	18	3.2 ± 2.1	19	7.4 ± 6.9	20	9.7 ± 4.1
3 週	17	2.7 ± 0.8	15	8.1 ± 7.2	19	9.6 ± 5.5
1 ヵ月	15	2.9 ± 1.8	17	7.1 ± 5.5	19	9.3 ± 5.7
2 ヵ月	14	2.8 ± 1.1	16	4.2 ± 1.8	16	8.1 ± 4.9
3 ヵ月	14	3.1 ± 1.2	17	3.5 ± 1.5	17	8.2 ± 4.1
6 ヵ月	11	4.4 ± 3.0	12	5.6 ± 3.4	9	7.5 ± 2.8

Source：5.3.4.2-1-B158/B158E1 試験-Appendix 8.2 Post-text Table 1

N = 血液中エベロリムス濃度を測定した被験者数（エベロリムスを減量した被験者を含む）。

Figure 2-1　定常状態におけるエベロリムスの血液中薬物濃度-時間推移及び血液中トラフ濃度と AUC の関係（B158 試験，薬物動態解析対象集団）



Source：5.3.4.2-1-B158/B158E1 試験-Appendix 8.2 Figure 6-2

左図：投与開始後 1 週，2 ヵ月，及び 3 ヵ月のデータを併合したエベロリムス 1 mg 群（0.5 mg bid），2 mg 群（1 mg bid），及び 4 mg 群（2 mg bid）の血液中濃度（平均値 + 95%信頼区間）の推移

右図：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 の関係。回帰直線 AUCtau,ss = 13.6 × 血液中トラフ濃度 + 15.0，回帰係数 0.91（$p < 0.001$）

Table 2-2　定常状態におけるエベロリムスの薬物動態パラメータ（B158 試験，薬物動態解析対象集団）

評価時点	1 週	2 ヵ月	3 ヵ月
エベロリムス 1 mg 群			
N	18	14	16
血液中トラフ濃度 (ng/mL)	2.8 ± 1.2	2.9 ± 0.8	3.0 ± 1.2
Tmax,ss (h)	1.7 (1.0～4.9)	2.0 (1.0～6.0)	1.6 (0.7～5.1)
Cmax,ss (ng/mL)	5.7 ± 2.2	6.3 ± 1.8	6.6 ± 2.4
AUCtau,ss (ng·h/mL)	49 ± 18	48 ± 11	49 ± 14
エベロリムス 2 mg 群			
N	16	16	12
血液中トラフ濃度 (ng/mL)	5.0 ± 3.5	4.1 ± 2.0	4.2 ± 1.3
Tmax,ss (h)	1.8 (0.5～3.1)	2.0 (0.9～4.9)	1.9 (1.0～2.1)
Cmax,ss (ng/mL)	11.5 ± 4.9	10.9 ± 5.8	12.0 ± 4.1
AUCtau,ss (ng·h/mL)	89 ± 46	74 ± 35	79 ± 26
エベロリムス 4 mg 群			
N	18	10	12
血液中トラフ濃度 (ng/mL)	8.9 ± 6.3	7.7 ± 2.9	8.4 ± 4.2
Tmax,ss (h)	1.5 (0.5～6.0)	1.0 (0.5～5.0)	1.2 (1.0～4.0)
Cmax,ss (ng/mL)	20.8 ± 10.9	24.6 ± 8.2	24.9 ± 7.6
AUCtau,ss (ng·h/mL)	148 ± 87	145 ± 49	159 ± 58

Source：5.3.4.2-1-B158/B158E1 試験-Appendix 8.2 Post-text Table 2，Post-text Table 3

平均値 ± SD，Tmax は中央値（最小値～最大値）

エベロリムスの投与量を 0.5 mg／日に減量した被験者は解析から除外した。

2.1.1.2 曝露量-反応関係

エベロリムスの血液中トラフ濃度と有効性の関係

エベロリムスの血液中トラフ濃度と有効性との関係を Table 2-3 に示す。有効性には投与開始後 225 日までの tBPAR の発現率を用いた。

tBPAR を発現しなかった被験者の割合はプラセボ群で 63%，エベロリムス投与群の平均血液中トラフ濃度が< 3 ng/mL，3～6 ng/mL，又は> 6 ng/mL の被験者でそれぞれ 50%（8/16 名），86%（24/28 名），又は 88%（15/17 名）であり，3 ng/mL 以上の被験者で有効性が認められた（Table 2-3）。ロジスティック回帰分析からも，エベロリムスの血液中トラフ濃度が上昇すると，tBPAR の発現率が低くなることが示唆された（wald 検定：p = 0.0137）。tBPAR 発現までの時間に関する Kaplan-Meier 解析でも濃度域に関して同様の結果が得られた（log-rank 検定：p = 0.006）（5.3.4.2-1-B158/B158E Appendix 8.2 Post-text Listing 4 and 5）。

Table 2-3 エベロリムスの血液中トラフ濃度別の tBPAR を発現しなかった被験者の割合：投与開始後 225 日までの評価（B158 試験，薬物動態解析対象集団）

	エベロリムスの血液中トラフ濃度			
	プラセボ群 n/N (%)	< 3 ng/mL n/N (%)	3～6 ng/mL n/N (%)	> 6 ng/mL n/N (%)
tBPAR を発現しなかった被験者の割合	19/30 (63)	8/16 (50)	24/28 (86)	15/17 (88)

N = 血液中トラフ濃度の測定値が得られた被験者数

平均血液中トラフ濃度は，tBPAR の発現又は 225 日評価のカットオフ日までの血液中トラフ濃度から算出した。

Source：5.3.4.2-1-B158/B158E1 試験 Appendix 8.2 Table 6-6

エベロリムスの血液中トラフ濃度と臨床検査値異常の発現率の関係

エベロリムスの血液中トラフ濃度と臨床検査値異常の発現率との関係を Table 2-4 に示す。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）に分け，6 ヵ月までに発現した臨床的に重要な臨床検査値異常（コレステロール高値，トリグリセリド高値，血小板減少，及び白血球減少）の発現率との関係を評価した。血液中トラフ濃度の上昇に伴って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。血液中トラフ濃度が上昇しても，白血球減少の発現率には影響を与えなかった（Table 2-4）。

Table 2-4　エベロリムスの血液中トラフ濃度別の臨床検査値異常の発現率：6 ヵ月評価（B158 試験，薬物動態解析対象集団）

	エベロリムスの血液中トラフ濃度		
	1.3～3.5 ng/mL	3.6～5.7 ng/mL	5.8～26.5 ng/mL
臨床検査項目（定義）	N = 23	N = 23	N = 23
コレステロール高値（> 6.5 mmol/L）	30.4%	43.5%	60.9%
トリグリセリド高値（> 2.9 mmol/L）	50.0%	52.2%	87.0%
血小板減少（< 100 × 10^9/L）	50.0%	56.5%	65.2%
白血球減少（< 4 × 10^9/L）	39.1%	21.7%	34.8%

Source：5.3.4.2-1-B158/B158E1 試験 Appendix 8.2 Table 6-5

2.1.2　H2304 試験

外国人新規脳死肝移植患者にエベロリムス 1.0 mg を開始用量として 1 日 2 回反復経口投与したときの血液中トラフ濃度及び曝露量-反応関係を評価した。

被験者は移植後 30 日（± 5 日）に，エベロリムスと減量 TAC の併用投与群（以下，エベロリムス + 減量 TAC 群）（N = 245），TAC 離脱群（移植後 4 週からエベロリムスを減量 TAC と併用投与し，移植後 4 ヵ月から TAC 投与を中止する群，N = 231），又は標準量 TAC 群（N = 243）に，1 : 1 : 1 の比でランダム化された。エベロリムス + 減量 TAC 群では，ランダム化後のエベロリムス及び TAC の目標血液中トラフ濃度をそれぞれ 3～8 ng/mL 及び 3～5 ng/mL とした。TAC の漸減はエベロリムスの血液中トラフ濃度が 3～8 ng/mL に到達した後に開始し，TAC の血液中トラフ濃度が目標範囲内となるよう用量を調節した。TAC 離脱群では，ランダム化後から移植後 4 ヵ月までエベロリムス及び TAC の目標血液中トラフ濃度をそれぞれ 3～8 ng/mL 及び 3～5 ng/mL とした。移植後 4 ヵ月以降のエベロリムスの目標血液中トラフ濃度を 6～10 ng/mL とし，TAC は移植後 4 ヵ月から漸減して移植後 5 ヵ月までに投与を中止した。標準量 TAC 群では，TAC の目標血液中トラフ濃度をランダム化後から移植後 4 ヵ月まで 8～12 ng/mL，移植後 4 ヵ月以降は 6～10 ng/mL とした。

2.1.2.1　エベロリムスの薬物動態

移植後 24 ヵ月までのエベロリムスの血液中トラフ濃度推移を Table 2-5 に示す。移植後 24 ヵ月までのエベロリムスの血液中トラフ濃度が目標範囲内及び目標範囲外（目標下限未満及び目標上限超）である被験者の割合を Table 2-6 に示す。

エベロリムス + 減量 TAC 群では，エベロリムスの投与開始（移植後 4 週）後，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 3.4～6.3 ng/mL で，すべての評価時点で目標範囲内であった（Table 2-5）。エベロリムスの血液中トラフ濃度は移植後 6 週まで約 5 割の被験者が目標範囲内であり，移植後 2 ヵ月以降はいずれの評価時点においても約 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（Table 2-6）。TAC 離脱群では，移植後 4 ヵ月までと移植後 4 ヵ月以降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それぞれ 3.5～5.9 ng/mL 及

び 7.1～8.5 ng/mL で，すべての評価時点で目標範囲内であった。移植後 3 ヵ月では，血液中トラフ濃度が目標範囲内である被験者は約 7 割であったが，移植後 4 ヵ月以降は約 5 割であった（Table 2-5 及び Table 2-6）。

Table 2-5　エベロリムスの血液中トラフ濃度推移：24 ヵ月評価（H2304 試験，安全性解析対象集団）

評価時点（移植後）		エベロリムス＋減量 TAC 群 N = 245	TAC 離脱群 N = 229
5 週	n	179	173
	平均値 ± SD	3.4 ± 1.92	3.5 ± 2.62
	中央値（最小値～最大値）	3.1 (0.8～12.6)	2.9 (0.6～20.2)
6 週	n	199	190
	平均値 ± SD	4.0 ± 2.31	3.9 ± 2.21
	中央値（最小値～最大値）	3.4 (0.5～15.0)	3.5 (0.6～15.0)
2 ヵ月	n	187	191
	平均値 ± SD	4.8 ± 2.08	4.9 ± 2.31
	中央値（最小値～最大値）	4.6 (1.2～15.4)	4.7 (0.5～15.5)
3 ヵ月	n	188	172
	平均値 ± SD	5.5 ± 2.70	5.9 ± 2.72
	中央値（最小値～最大値）	5.1 (1.2～23.7)	5.6 (1.2～17.0)
4 ヵ月	n	169	151
	平均値 ± SD	5.4 ± 2.24	7.1 ± 3.46
	中央値（最小値～最大値）	5.1 (1.5～16.9)	6.5 (1.5～23.4)
4.5 ヵ月	n	148	127
	平均値 ± SD	6.3 ± 4.80	7.5 ± 3.13
	中央値（最小値～最大値）	5.4 (1.3～55.5)	7.6 (2.1～19.6)
5 ヵ月	n	172	144
	平均値 ± SD	5.8 ± 2.16	7.8 ± 3.14
	中央値（最小値～最大値）	5.5 (1.5～15.8)	7.5 (1.3～24.0)
6 ヵ月	n	169	120
	平均値 ± SD	5.7 ± 2.30	8.5 ± 2.76
	中央値（最小値～最大値）	5.3 (0.5～17.9)	8.4 (1.5～19.6)
9 ヵ月	n	165	94
	平均値 ± SD	5.8 ± 3.00	8.3 ± 3.23
	中央値（最小値～最大値）	5.2 (0.6～33.8)	7.9 (2.2～21.4)
12 ヵ月	n	153	82
	平均値 ± SD	5.4 ± 2.03	8.0 ± 3.15
	中央値（最小値～最大値）	5.1 (1.5～12.6)	7.7 (2.1～20.2)
18 ヵ月	n	136	63
	平均値 ± SD	5.5 ± 2.16	7.8 ± 3.38
	中央値（最小値～最大値）	5.3 (1.7～14.5)	7.1 (3.1～18.6)

評価時点（移植後）		エベロリムス＋減量 TAC 群 N = 245	TAC 離脱群 N = 229
24 ヵ月	n	114	56
	平均値 ± SD	5.4 ± 2.17	7.8 ± 2.90
	中央値（最小値～最大値）	5.3 (0.6～18.5)	7.1 (3.0～16.5)

Source：5.3.5.1-3-H2304-24M-Table 14.3-1.5b

血液中トラフ濃度（ng/mL）

実施医療機関で測定した血液中トラフ濃度に基づきエベロリムスの投与量を調節した被験者は，実施医療機関での測定値を用い，それ以外は中央検査機関の測定値を用いた。

来院期間内の測定値を用いた。治験薬投与中止後 3 日以降の測定値は除外した。

エベロリムスの目標血液中トラフ濃度は，エベロリムス＋減量 TAC 群で 3～8 ng/mL，TAC 離脱群で 3～8 ng/mL（移植後 5 週から 3 ヵ月），6～10 ng/mL（移植後 4 ヵ月から 24 ヵ月）とした。

Table 2-6 エベロリムスの血液中トラフ濃度が目標範囲内及び目標範囲外である被験者の割合：24 ヵ月評価（H2304 試験，安全性解析対象集団）

	エベロリムス＋減量 TAC 群 N = 245			TAC 離脱群 N = 229		
評価時点（移植後）	目標下限未満 n/M (%)	目標範囲内 n/M (%)	目標上限超 n/M (%)	目標下限未満 n/M (%)	目標範囲内 n/M (%)	目標上限超 n/M (%)
5 週	84/179 (46.9)	88/179 (49.2)	7/179 (3.9)	88/173 (50.9)	78/173 (45.1)	7/173 (4.0)
6 週	77/199 (38.7)	111/199 (55.8)	11/199 (5.5)	78/190 (41.1)	103/190 (54.2)	9/190 (4.7)
2 ヵ月	29/187 (15.5)	147/187 (78.6)	11/187 (5.9)	36/191 (18.8)	138/191 (72.3)	17/191 (8.9)
3 ヵ月	16/188 (8.5)	150/188 (79.8)	22/188 (11.7)	25/172 (14.5)	117/172 (68.0)	30/172 (17.4)
4 ヵ月	14/169 (8.3)	140/169 (82.8)	15/169 (8.9)	57/151 (37.7)	72/151 (47.7)	22/151 (14.6)
4.5 ヵ月	9/148 (6.1)	119/148 (80.4)	20/148 (13.5)	46/127 (36.2)	53/127 (41.7)	28/127 (22.0)
5 ヵ月	7/172 (4.1)	140/172 (81.4)	25/172 (14.5)	41/144 (28.5)	77/144 (53.5)	26/144 (18.1)
6 ヵ月	11/169 (6.5)	140/169 (82.8)	18/169 (10.7)	19/120 (15.8)	72/120 (60.0)	29/120 (24.2)
9 ヵ月	11/165 (6.7)	132/165 (80.0)	22/165 (13.3)	21/94 (22.3)	49/94 (52.1)	24/94 (25.5)
12 ヵ月	12/153 (7.8)	127/153 (83.0)	14/153 (9.2)	21/82 (25.6)	44/82 (53.7)	17/82 (20.7)
18 ヵ月	11/136 (8.1)	112/136 (82.4)	13/136 (9.6)	24/63 (38.1)	28/63 (44.4)	11/63 (17.5)
24 ヵ月	8/114 (7.0)	96/114 (84.2)	10/114 (8.8)	17/56 (30.4)	28/56 (50.0)	11/56 (19.6)

Source：5.3.5.1-3-H2304-24M-Table 14.3-1.4b

M = 各評価時点でエベロリムスの血液中トラフ濃度の測定値が得られた被験者数

実施医療機関で測定した血液中トラフ濃度に基づきエベロリムスの投与量を調節した被験者は，実施医療機関での測定値を用い，それ以外は中央検査機関の測定値を用いた。

来院期間内の測定値を用いた。治験薬投与中止後 3 日以降の測定値は除外した。

エベロリムスの目標血液中トラフ濃度は，エベロリムス＋減量 TAC 群で 3～8 ng/mL，TAC 離脱群で 3～8 ng/mL（移植後 5 週から 3 ヵ月），6～10 ng/mL（移植後 4 ヵ月から 24 ヵ月）とした。

2.1.2.2 TAC の薬物動態

エベロリムス + 減量 TAC 群では，TAC の漸減はエベロリムスの血液中トラフ濃度が 3～8 ng/mL に到達した後に開始し，TAC の血液中トラフ濃度が目標範囲内となるよう用量を調節した。移植後 2 ヵ月から 9 ヵ月までの TAC の血液中トラフ濃度の平均値は 5.2～6.5 ng/mL であり，

目標範囲（移植後 5 週～24 ヵ月：3～5 ng/mL）をわずかに上回っていたが，移植後 12 ヵ月から 24 ヵ月までの各評価時点では目標範囲内であった。移植後 6 ヵ月以降の各評価時点で，約 5～6 割の被験者で血液中トラフ濃度が目標範囲内であった。標準量 TAC 群では，血液中トラフ濃度の平均値（移植後 5 週～3 ヵ月：9.3～9.9 ng/mL，移植後 4～24 ヵ月：7.0～9.2 ng/mL）はいずれの評価時点においても目標範囲（移植後 5 週～3 ヵ月：8～12 ng/mL，移植後 4～24 ヵ月 6～10 ng/mL）内であり，5～6 割の被験者で血液中トラフ濃度が目標範囲内であった。エベロリムス + 減量 TAC 群と標準量 TAC 群の TAC の平均血液中トラフ濃度の差は，移植後 3 ヵ月から 3 ng/mL 程度に維持された（5.3.5.1-3-H2304-24M-Table 14.3-1.6a, 24M-Table 14.3-1.8a）。

2.1.2.3 曝露量-反応関係

エベロリムスの血液中トラフ濃度と有効性の関係

エベロリムスの平均血液中トラフ濃度と，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），tBPAR，移植肝廃絶，及び死亡の発現率との関係を Table 2-7 に示す（12 ヵ月評価）。エベロリムスの平均血液中トラフ濃度は，tBPAR，移植肝廃絶，又は死亡が発現した被験者では発現まで，発現しなかった被験者では治験薬の最終投与の 2 日後又は 12 ヵ月評価のカットオフ日のいずれか早い日までに得られた血液中トラフ濃度に基づいて算出した。エベロリムス + 減量 TAC 群で，平均血液中トラフ濃度であった患者が< 3 ng/mL が 17 名，目標範囲内（3～8 ng/mL）が 190 名，> 8 ng/mL が 13 名であった。効果不十分の発現率は血液中トラフ濃度 3 ng/mL 未満が 17.6%（3/17 名），3～8 ng/mL が 5.3%（10/190 名），8 ng/mL 超が 15.4%（2/13 名）であった。血液中トラフ濃度が目標範囲内（3～8 ng/mL）である被験者における効果不十分の発現率は，標準量 TAC 群（9.8%，22/225 名）と比べ低かった。

Table 2-7 エベロリムスの血液中トラフ濃度別の有効性評価項目の発現率：12 ヵ月評価（H2304 試験，ITT 集団）

	エベロリムス + 減量 TAC 群（エベロリムスの血液中トラフ濃度）				標準量 TAC 群
評価項目	< 3 ng/mL n/N (%)	3～8 ng/mL n/N (%)	> 8 ng/mL n/N (%)	合計 n/N (%)	合計 n/N (%)
効果不十分（tBPAR，移植肝廃絶，又は死亡）	3/17 (17.6)	10/190 (5.3)	2/13 (15.4)	15/220 (6.8)	22/225 (9.8)
tBPAR	2/17 (11.8)	4/190 (2.1)	1/13 (7.7)	7/220 (3.2)	16/225 (7.1)
移植肝廃絶	2/16 (12.5)	3/192 (1.6)	1/12 (8.3)	6/220 (2.7)	3/225 (1.3)
死亡	1/16 (6.3)	7/192 (3.6)	0/12 (0.0)	8/220 (3.6)	6/225 (2.7)

Source：5.3.5.1-2-H2304-12M-Table 16.1.9-1.26

N = 平均血液中トラフ濃度が範囲内であった被験者数

平均血液中トラフ濃度は，tBPAR，移植肝廃絶，又は死亡が発現した被験者では発現まで，発現しなかった被験者では治験薬の最終投与の 2 日後又は 12 ヵ月評価のカットオフ日のいずれか早い日までの血液中トラフ濃度から算出した。

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関係

エベロリムスの平均血液中トラフ濃度と臨床的に重要な特定の臨床検査値異常及び有害事象の発現率との関係を Table 2-8 に示す（12 ヵ月評価）。エベロリムスの平均血液中トラフ濃度は，事象が発現した被験者では発現まで，発現しなかった被験者では治験薬の最終投与の 2 日後又は 12 ヵ月評価のカットオフ日のいずれか早い日までの血液中トラフ濃度から算出した。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なかった。

Table 2-8 エベロリムスの血液中トラフ濃度別の臨床検査値異常及び有害事象の発現率：12 ヵ月評価（H2304 試験，ITT 集団）

	エベロリムス＋減量 TAC 群（エベロリムスの血液中トラフ濃度）				標準量 TAC 群
評価項目	< 3 ng/mL n/N (%)	3～8 ng/mL n/N (%)	> 8 ng/mL n/N (%)	合計 n/N (%)	合計 n/N (%)
クレアチニン高値	5/20 (25.0)	5/188 (2.7)	1/12 (8.3)	11/220 (5.0)	17/225 (7.6)
GFR（MDRD4）低値	4/19 (21.1)	9/189 (4.8)	2/12 (16.7)	15/220 (6.8)	15/225 (6.7)
尿蛋白／クレアチニン比 ≥ 300 mg/g	19/26 (73.1)	56/183 (30.6)	5/11 (45.5)	80/220 (36.4)	77/225 (34.2)
尿蛋白／クレアチニン比 ≥ 500 mg/g	11/23 (47.8)	29/186 (15.6)	5/11 (45.5)	45/220 (20.5)	40/225 (17.8)
コレステロール高値	17/27 (63.0)	61/158 (38.6)	3/6 (50.0)	81/191 (42.4)	39/198 (19.7)
血小板減少	7/20 (35.0)	22/171 (12.9)	2/11 (18.2)	31/202 (15.3)	18/215 (8.4)
好中球減少	23/33 (69.7)	50/160 (31.3)	4/9 (44.4)	77/202 (38.1)	49/210 (23.3)
末梢性浮腫	6/20 (30.0)	40/188 (21.3)	1/12 (8.3)	47/220 (21.4)	30/225 (13.3)
胸水	2/18 (11.1)	8/191 (4.2)	0/11 (0.0)	10/220 (4.5)	10/225 (4.4)
口内炎	5/19 (26.3)	18/190 (9.5)	0/11 (0.0)	23/220 (10.5)	3/225 (1.3)
新規発症糖尿病	6/13 (46.2)	38/116 (32.8)	1/5 (20.0)	45/134 (33.6)	37/130 (28.5)
感染症	26/33 (78.8)	77/176 (43.8)	5/11 (45.5)	108/220 (49.1)	103/225 (45.8)

Source：5.3.5.1-2-H2304 12M-Table 16.1.9-1.26

クレアチニン高値：クレアチニン ≥ 200 µmol/L

GFR（MDRD4）低値：eGFR < 30 mL/分/1.73 m^2

コレステロール高値：総コレステロール ≥ 240 mg/dL

血小板減少：血小板数 ≤ 50×10^9/L

好中球減少：好中球数 ≤ 1.75×10^9/L

新規発症糖尿病，血小板減少，好中球減少，及びコレステロール高値については，ランダム化時点でこれらのイベントが見られていない患者を集計した。

N = 平均血液中トラフ濃度が範囲内であった被験者数

平均血液中トラフ濃度は，安全性評価項目が発現した被験者では発現まで，発現しなかった被験者では治験薬の最終投与の 2 日後又は 12 ヵ月評価のカットオフ日のいずれか早い日までの血液中トラフ濃度から算出した。

2.1.3 H2307 試験

日本人及び外国人新規生体肝移植患者にエベロリムス 1.0 mg を開始用量として 1 日 2 回反復経口投与したときの薬物動態及び曝露量-反応関係を評価した。

被験者は移植後 30 日（± 5 日）に，エベロリムス + 減量 TAC 群（N = 142）又は標準量 TAC 群（N = 142）に，1 : 1 の比でランダム化された。エベロリムス + 減量 TAC 群では，ランダム化後のエベロリムス及び TAC の目標血液中トラフ濃度をそれぞれ 3～8 ng/mL 及び 3～5 ng/mL とした。TAC の漸減はエベロリムスの血液中トラフ濃度が 3～8 ng/mL に到達した後に開始し，TAC の血液中トラフ濃度が目標範囲内となるよう用量を調節した。標準量 TAC 群では，TAC の目標血液中トラフ濃度をランダム化後から移植後 4 ヵ月まで 8～12 ng/mL，移植後 4 ヵ月以降は 6～10 ng/mL とした。なお，日本の実施医療機関で組み入れられたエベロリムス + 減量 TAC 群の被験者は 16 名で，そのうち 1 名は外国人であった。エベロリムスの薬物動態パラメータを評価した被験者は 9 名で，そのうち 1 名は外国人であった。

2.1.3.1 エベロリムスの薬物動態

移植後 12 ヵ月までのエベロリムスの血液中トラフ濃度推移を Table 2-9 に示す。移植後 12 ヵ月までのエベロリムスの血液中トラフ濃度が目標範囲内及び目標範囲外（目標下限未満及び目標上限超）である被験者の割合を Table 2-10 に示す。

エベロリムス + 減量 TAC 群では，エベロリムスの投与開始（移植後 4 週）後，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 4.2～5.1 ng/mL で，すべての評価時点で目標範囲内であった（Table 2-9）。エベロリムスの血液中トラフ濃度は移植後 6 週まで 6～7 割の被験者が目標範囲内であり，移植後 2 ヵ月以降はいずれの評価時点でも約 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（Table 2-10）。

Table 2-9 エベロリムスの血液中トラフ濃度推移：12 ヵ月評価（H2307 試験，安全性解析対象集団）

評価時点（移植後）		エベロリムス + 減量 TAC 群 N = 142
5 週	N	121
	平均値 ± SD	4.2 ± 2.20
	中央値（最小値～最大値）	3.7 (0.5～12.3)
6 週	N	132
	平均値 ± SD	4.2 ± 1.94
	中央値（最小値～最大値）	3.7 (0.5～10.8)
2 ヵ月	N	132
	平均値 ± SD	4.6 ± 1.86
	中央値（最小値～最大値）	4.3 (0.7～11.3)
3 ヵ月	N	134
	平均値 ± SD	4.9 ± 2.10

評価時点（移植後）		エベロリムス＋減量 TAC 群 N = 142
	中央値（最小値～最大値）	4.9 (0.5～11.5)
4 ヵ月	N	131
	平均値 ± SD	5.1 ± 2.46
	中央値（最小値～最大値）	4.8 (0.5～14.2)
6 ヵ月	N	124
	平均値 ± SD	5.0 ± 2.13
	中央値（最小値～最大値）	4.7 (0.5～13.7)
9 ヵ月	N	121
	平均値 ± SD	5.0 ± 2.18
	中央値（最小値～最大値）	4.6 (0.5～11.3)
12 ヵ月	N	118
	平均値 ± SD	5.1 ± 2.12
	中央値（最小値～最大値）	4.7 (2.0～14.6)

Source：5.3.5.1-1-H2307-12M-Table 14.3-1.4b
血液中トラフ濃度（ng/mL）
中央検査機関の測定値
来院期間内の測定値を用いた。
エベロリムス目標血液中トラフ濃度は，3～8 ng/mL とした。

Table 2-10 エベロリムスの血液中トラフ濃度が目標範囲内及び目標範囲外である被験者の割合：12 ヵ月評価（H2307 試験，安全性解析対象集団）

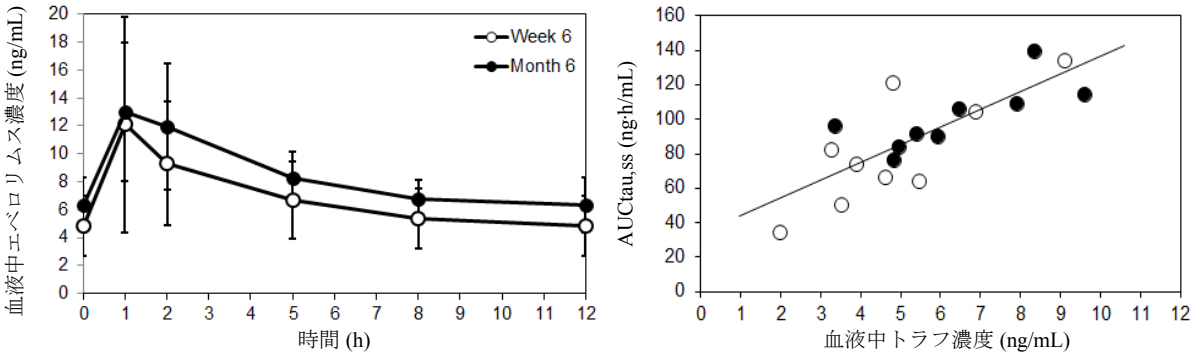
	エベロリムス＋減量 TAC 群 N = 142		
評価時点（移植後）	目標下限未満 n/M (%)	目標範囲内 n/M (%)	目標上限超 n/M (%)
5 週	34/121 (28.1)	79/121 (65.3)	8/121 (6.6)
6 週	36/132 (27.3)	88/132 (66.7)	8/132 (6.1)
2 ヵ月	20/132 (15.2)	104/132 (78.8)	8/132 (6.1)
3 ヵ月	24/134 (17.9)	101/134 (75.4)	9/134 (6.7)
4 ヵ月	19/131 (14.5)	101/131 (77.1)	11/131 (8.4)
6 ヵ月	15/124 (12.1)	102/124 (82.3)	7/124 (5.6)
9 ヵ月	20/121 (16.5)	89/121 (73.6)	12/121 (9.9)
12 ヵ月	14/118 (11.9)	97/118 (82.2)	7/118 (5.9)

Source：5.3.5.1-1-H2307-12M-Table 14.3-1.4c
M = 各評価時点でエベロリムスの血液中トラフ濃度の測定値が得られた被験者数
中央検査機関の測定値
来院期間内の測定値を用いた。

エベロリムス＋減量 TAC 群の日本の肝移植患者（N=9：日本人 8 名，外国人 1 名）における移植後 6 週及び 6 ヵ月でのエベロリムスの平均血液中濃度-時間推移及び血液中トラフ濃度と AUC

の関係を Figure 2-2 に，薬物動態パラメータを Table 2-11 に示す。移植後 6 週及び 6 ヵ月でのエベロリムスの Cmax,ss はそれぞれ 12.8 ± 7.30 及び 15.2 ± 4.11 ng/mL，AUCtau,ss はそれぞれ 81.6 ± 32.8 及び 101 ± 18.9 ng·h/mL であった。エベロリムスの血液中トラフ濃度は AUCtau,ss と正の相関を示し，回帰係数は 0.62（p = 0.0001）であった。

Figure 2-2　日本の新規生体肝移植患者にエベロリムスを反復経口投与したときの定常状態における平均血液中濃度-時間推移及び血液中トラフ濃度と AUC の関係（H2307 試験，薬物動態サブグループ）



Source：5.3.5.1-1-H2307 試験 Pharmacokinetic report Figure 5-3

左図：移植後 6 週及び 6 ヵ月にエベロリムスを経口投与したときの血液中濃度の推移（N=9，平均値 ± 標準偏差）

右図：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 の関係（○：移植後 6 週，●：移植後 6 ヵ月）。回帰直線 AUCtau,ss = 10.3 × 血液中トラフ濃度 + 34.1，回帰係数 0.62（p = 0.0001）

日本人 8 名，外国人 1 名のデータ

Table 2-11　日本の新規生体肝移植患者にエベロリムスを反復経口投与したときの定常状態における薬物動態パラメータ（H2307 試験，薬物動態サブグループ）

評価時点（移植後）	N [a)]	投与量 (mg)	AUCtau,ss (ng·h/mL)	Cmin,ss (ng/mL)	Cmax,ss (ng/mL)	Tmax,ss (h)	Cav,ss (ng/mL)	Fluc [b)] (%)
6 週	9	1.36 ± 0.417	81.6 ± 32.8	4.83 ± 2.12	12.8 ± 7.30	1 (1～5)	6.80 ± 2.73	114 ± 72.9
6 ヵ月	9	1.50 ± 0.375	101 ± 18.9	6.30 ± 1.98	15.2 ± 4.11	1 (1～8)	8.42 ± 1.58	111 ± 47.2

Source： 5.3.5.1-1-H2307 試験 Pharmacokinetic report Table 5-2

移植後 6 週及び 6 ヵ月の成績

Tmax,ss は中央値（最小値～最大値），その他は平均値 ± 標準偏差

AUCtau,ss 算出の際，投与後 12 時間での血液中濃度値は投与前の値を用いた。

a)　日本人 8 名，外国人 1 名

b)　Fluc (%)：Fluc = [(Cmax,ss – Cmin,ss) / Cav,ss] × 100

2.1.3.2　TAC の薬物動態

エベロリムス + 減量 TAC 群では，TAC の漸減はエベロリムスの血液中トラフ濃度が 3～8 ng/mL に到達した後に開始し，TAC の血液中トラフ濃度が目標範囲内となるよう用量を調節した。TAC の血液中トラフ濃度の平均値は移植後 5 週から 4 ヵ月までは 5.3～6.6 ng/mL であり，目

標範囲（移植後 5 週～12 ヵ月：3～5 ng/mL）をわずかに上回った。しかしながら，移植後 6 ヵ月から 12 ヵ月までの血液中トラフ濃度の平均値は各評価時点では目標範囲内であり，移植後 6 ヵ月以降の各評価時点で，5～6 割の被験者で血液中トラフ濃度は目標範囲内であった。標準量 TAC 群では，血液中トラフ濃度の平均値（移植後 5 週～3 ヵ月：8.2～8.9 ng/mL，移植後 4～12 ヵ月：6.9～8.6 ng/mL）はいずれの評価時点においても目標範囲（移植後 5 週～3 ヵ月：8～12 ng/mL，移植後 4～12 ヵ月 6～10 ng/mL）内であり，移植後 3 ヵ月以降の各評価時点で約 5～7 割の被験者で血液中トラフ濃度が目標範囲内であった。エベロリムス + 減量 TAC 群と標準量 TAC 群の TAC の平均血液中トラフ濃度の差は，移植後 6 週から 3 ng/mL 程度に維持された（5.3.5.1-1-H2307-12M-Table 14.3-1.4a, 12M-Table 14.3-1.4c）。

2.1.3.3 曝露量-反応関係

エベロリムスの血液中トラフ濃度と有効性の関係

エベロリムスの平均血液中トラフ濃度と，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），tBPAR，移植肝廃絶，及び死亡の発現率との関係を Table 2-12 に示す（12 ヵ月評価）。エベロリムスの平均血液中トラフ濃度は，tBPAR，移植肝廃絶，又は死亡が発現した被験者では発現まで，発現しなかった被験者では治験薬の最終投与の 2 日後又は 12 ヵ月評価のカットオフ日のいずれか早い日までに得られた血液中トラフ濃度に基づいて算出した。エベロリムス + 減量 TAC 群で，平均血液中トラフ濃度が< 3 ng/mL であった患者は 15 名，目標範囲内（3～8 ng/mL）が 117 名，> 8 ng/mL が 9 名であった。効果不十分の発現率は血液中トラフ濃度 3 ng/mL 未満が 6.7%（1/15 名），3～8 ng/mL が 3.4%（4/117 名），8 ng/mL 超が 11.1%（1/9 名）であった。血液中トラフ濃度が目標範囲内（3～8 ng/mL）である被験者における効果不十分の発現率は，標準量 TAC 群（5.6%，8/142 名）と同程度であった。日本の被験者（日本人 15 名，外国人 1 名）におけるエベロリムスの平均血液中トラフ濃度と，tBPAR，移植肝廃絶，死亡，及び効果不十分の発現率との関係を Table 2-13 に示す。血液中トラフ濃度が目標範囲内（3～8 ng/mL）である被験者 15 名のうち tBPAR の発現が認められたのは 1 名のみであった。

Table 2-12 エベロリムスの血液中トラフ濃度別の有効性評価項目の発現率：12 ヵ月評価（H2307 試験，最大の解析対象集団）

	エベロリムス＋減量 TAC 群（エベロリムスの血液中トラフ濃度）					標準量 TAC 群
評価項目	Missing[a)] n/M (%)	< 3 ng/mL n/N (%)	3～8 ng/mL n/N (%)	> 8 ng/mL n/N (%)	合計 n/N (%)	合計 n/N (%)
効果不十分（tBPAR，移植肝廃絶，又は死亡）	1/1 (100)	1/15 (6.7)	4/117 (3.4)	1/9 (11.1)	7/142 (4.9)	8/142 (5.6)
tBPAR	0/1 (0.0)	0/15 (0.0)	3/117 (2.6)	0/9 (0.0)	3/142 (2.1)	5/142 (3.5)
移植肝廃絶	0/1 (0.0)	0/15 (0.0)	0/117 (0.0)	0/9 (0.0)	0/142 (0.0)	0/142 (0.0)
死亡	1/1 (100)	1/15 (6.7)	1/117 (0.9)	1/9 (11.1)	4/142 (2.8)	3/142 (2.1)

Source：5.3.5.1-1-H2307-12M-Table 16.1.9-1.5

M = 平均血液中トラフ濃度が得られなかった被験者数

N = 平均血液中トラフ濃度が範囲内であった被験者数

平均血液中トラフ濃度は，tBPAR，移植肝廃絶，又は死亡が発現した被験者では発現まで，発現しなかった被験者では治験薬の最終投与の 2 日後又は 12 ヵ月評価のカットオフ日のいずれか早い日までの血液中トラフ濃度から算出した。

a) Day 4 にエベロリムス投与を中止し，平均血液中トラフ濃度を算出できなかったため，Missing とした。

Table 2-13 日本の被験者におけるエベロリムスの血液中トラフ濃度別の有効性評価項目の発現率：12 ヵ月評価（H2307 試験，最大の解析対象集団）

	エベロリムス＋減量 TAC 群（エベロリムスの血液中トラフ濃度）				標準量 TAC 群
評価項目	< 3 ng/mL n/N (%)	3～8 ng/mL n/N (%)	> 8 ng/mL n/N (%)	合計 n/N (%)	合計 n/N (%)
効果不十分（tBPAR，移植肝廃絶，又は死亡）	0/0 (0.0)	1/15 (6.7)	0/1 (0.0)	1/16 (6.3)	0/12 (0.0)
tBPAR	0/0 (0.0)	1/15 (6.7)	0/1 (0.0)	1/16 (6.3)	0/12 (0.0)
移植肝廃絶	0/0 (0.0)	0/15 (0.0)	0/1 (0.0)	0/16 (0.0)	0/12 (0.0)
死亡	0/0 (0.0)	0/15 (0.0)	0/1 (0.0)	0/16 (0.0)	0/12 (0.0)

Source：5.3.5.1-1-H2307-12M-Table 16.1.9-1.5ja

N = 平均血液中トラフ濃度が範囲内であった被験者数

平均血液中トラフ濃度は，tBPAR，移植肝廃絶，又は死亡が発現した被験者では発現まで，発現しなかった被験者では治験薬の最終投与の 2 日後又は 12 ヵ月評価のカットオフ日のいずれか早い日までの血液中トラフ濃度から算出した。

エベロリムス＋減量 TAC 群は日本人 15 名及び外国人 1 名のデータ，標準量 TAC 群は日本人 12 名のデータ

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関係

エベロリムスの平均血液中トラフ濃度と臨床的に重要な特定の臨床検査値異常及び有害事象の発現率との関係を Table 2-14 に示す（12 ヵ月評価）。エベロリムスの平均血液中トラフ濃度は，事象が発現した被験者では発現まで，発現しなかった被験者では治験薬の最終投与の 2 日後又は 12 ヵ月評価のカットオフ日のいずれか早い日までの血液中トラフ濃度から算出した。血液中トラフ濃度別の臨床検査値異常及び有害事象の発現率に大きな差は認められず，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。日本の被験者（日本人 15 名，外国人 1 名）における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の発現率との関係を Table 2-15 に示す。例数が少なく結果の解釈には注意が必要であるが，血液中トラフ濃度別の臨床検査値異常及び有害事象の発現率に大きな差は認められず，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。

Table 2-14 エベロリムスの血液中トラフ濃度別の臨床検査値異常及び有害事象の発現率：12 ヵ月評価（H2307 試験，最大の解析対象集団又は安全性解析対象集団）

	エベロリムス＋減量 TAC 群（エベロリムスの血液中トラフ濃度）					標準量 TAC 群
評価項目	Missing [a)]	< 3 ng/mL n/N (%)	3～8 ng/mL n/N (%)	> 8 ng/mL n/N (%)	合計 n/N (%)	合計 n/N (%)
クレアチニン高値	0/1 (0.0)	1/15 (6.7)	3/117 (2.6)	0/9 (0.0)	4/142 (2.8)	4/142 (2.8)
GFR（MDRD4）低値	0/1 (0.0)	1/15 (6.7)	2/117 (1.7)	0/9 (0.0)	3/142 (2.1)	4/142 (2.8)
尿蛋白／クレアチニン比 ≥300 mg/g	1/1 (100)	10/19 (52.6)	41/115 (35.7)	2/7 (28.6)	54/142 (38.0)	31/142 (21.8)
尿蛋白／クレアチニン比 ≥ 500 mg/g	1/1 (100)	4/16 (25.0)	25/118 (21.2)	2/7 (28.6)	32/142 (22.5)	15/142 (10.6)
血小板減少	1/1 (100)	1/16 (6.3)	10/116 (8.6)	0/9 (0.0)	12/142 (8.5)	3/141 (2.1)
浮腫	0/1 (0.0)	3/16 (18.8)	11/118 (9.3)	1/7 (14.3)	15/142 (10.6)	8/141 (5.7)
脂質代謝異常	0/1 (0.0)	8/17 (47.1)	42/117 (35.9)	3/7 (42.9)	53/142 (37.3)	14/141 (9.9)
感染症	1/1 (100)	11/19 (57.9)	54/111 (48.7)	6/11 (54.6)	72/142 (50.7)	59/141 (41.8)
悪性腫瘍	0/1 (0.0)	0/15 (0.0)	5/117 (4.3)	0/9 (0.0)	5/142 (3.5)	8/141 (5.7)
新規発症糖尿病	0/0 (0.0)	4/12 (33.3)	27/82 (32.9)	3/4 (75.0)	34/98 (34.7)	20/91 (22.0)
蛋白尿	0/1 (0.0)	2/15 (13.3)	7/117 (6.0)	1/9 (11.1)	10/142 (7.0)	1/141 (0.7)
腎機能障害	1/1 (100)	5/17 (29.4)	17/113 (15.0)	3/11 (27.3)	26/142 (18.3)	35/141 (24.8)
静脈血栓症	0/1 (0.0)	0/15 (0.0)	2/117 (1.7)	0/9 (0.0)	2/142 (1.4)	6/141 (4.3)
創傷治癒関連合併症	1/1 (100)	8/19 (42.1)	23/114 (20.2)	1/8 (12.5)	33/142 (23.2)	25/141 (17.7)

Source：5.3.5.1-1-H2307 12M-Table 16.1.9-1.6, Table 16.1.9-1.7

クレアチニン高値：クレアチニン ≥ 200 µmol/L

GFR（MDRD4）低値：eGFR < 30 mL/分/1.73 m^2

血小板減少：血小板数 ≤ 50×10^9/L

浮腫：末梢性浮腫を含む

新規発症糖尿病：WHO 定義に基づく

腎機能障害：蛋白尿及び腎前性腎不全を除く

新規発症糖尿病，血小板減少，及び脂質代謝異常については，ランダム化時点でこれらのイベントが見られていない患者を集計した。

M = 平均血液中トラフ濃度が得られなかった被験者

N = 平均血液中トラフ濃度が範囲内であった被験者数

平均血液中トラフ濃度は，安全性評価項目が発現した被験者では発現まで，発現しなかった被験者では治験薬の最終投与の 2 日後又は 12 ヵ月評価のカットオフ日のいずれか早い日までの血液中トラフ濃度から算出した。

a) Day 4 にエベロリムス投与を中止し，平均血液中トラフ濃度を算出できなかったため，Missing とした。

Table 2-15 日本の被験者におけるエベロリムスの血液中トラフ濃度別の臨床検査値異常及び有害事象の発現率：12 ヵ月評価（H2307 試験，最大の解析対象集団又は安全性解析対象集団）

	エベロリムス＋減量 TAC 群（エベロリムスの血液中トラフ濃度）				標準量 TAC 群
評価項目	< 3 ng/mL n/N (%)	3～8 ng/mL n/N (%)	> 8 ng/mL n/N (%)	合計 n/N (%)	合計 n/N (%)
クレアチニン高値	0/0 (0.0)	0/15 (0.0)	0/1 (0.0)	0/16 (0.0)	0/12 (0.0)
GFR（MDRD4）低値	0/0 (0.0)	0/15 (0.0)	0/1 (0.0)	0/16 (0.0)	0/12 (0.0)
尿蛋白／クレアチニン比 ≥300 mg/g	0/0 (0.0)	7/15 (46.7)	0/1 (0.0)	7/16 (43.8)	2/12 (16.7)
尿蛋白／クレアチニン比 ≥ 500 mg/g	0/0 (0.0)	4/15 (26.7)	0/1 (0.0)	4/16 (25.0)	0/12 (0.0)
血小板減少	0/0 (0.0)	1/15 (6.7)	0/1 (0.0)	1/16 (6.3)	0/12 (0.0)
浮腫	1/1 (100)	3/14 (21.4)	0/1 (0.0)	4/16 (25.0)	0/12 (0.0)
脂質代謝異常	0/0 (0.0)	7/14 (50.0)	2/2 (100)	9/16 (56.3)	0/12 (0.0)
感染症	1/1 (100)	12/14 (85.7)	0/1 (0.0)	13/16 (81.3)	7/12 (58.3)
悪性腫瘍	0/0 (0.0)	1/15 (6.7)	0/1 (0.0)	1/16 (6.3)	0/12 (0.0)
新規発症糖尿病	1/1 (100)	2/10 (20.0)	1/1 (100)	4/12 (33.3)	3/10 (30.0)
蛋白尿	0/0 (0.0)	1/15 (6.7)	0/1 (0.0)	1/16 (6.3)	0/12 (0.0)
腎機能障害	1/1 (100)	2/14 (14.3)	0/1 (0.0)	3/16 (18.8)	1/12 (8.3)
静脈血栓症	0/0 (0.0)	2/15 (13.3)	0/1 (0.0)	2/16 (12.5)	1/12 (8.3)
創傷治癒関連合併症	0/0 (0.0)	5/15 (33.3)	0/1 (0.0)	5/16 (31.3)	2/12 (16.7)

Source：5.3.5.1-1-H2307 12M-Table 16.1.9-1.6ja, Table 16.1.9-1.7ja

クレアチニン高値：クレアチニン ≥ 200 µmol/L

GFR（MDRD4）低値：eGFR < 30 mL/分/1.73 m^2

血小板減少：血小板数 ≤ 50×10^9/L

浮腫：末梢性浮腫を含む

新規発症糖尿病：WHO 定義に基づく

腎機能障害：蛋白尿及び腎前性腎不全を除く

新規発症糖尿病，血小板減少，及び脂質代謝異常については，ランダム化時点でこれらのイベントが見られていない患者を集計した。

N = 平均血液中トラフ濃度が範囲内であった被験者数

平均血液中トラフ濃度は，安全性評価項目が発現した被験者では発現まで，発現しなかった被験者では治験薬の最終投与の 2 日後又は 12 ヵ月評価のカットオフ日のいずれか早い日までの血液中トラフ濃度から算出した。

2.1.4 B202 試験

新規肝移植患者を対象に CsA 併用投与下でエベロリムス 7.5 mg を単回経口投与し，体外への胆汁排出，投与経路，及び移植後経過時間の違いがエベロリムスの薬物動態に及ぼす影響を評価した。投与群の構成と薬物動態パラメータを Table 2-16 に示す。体外への胆汁排出（T チューブ開閉），投与経路（経鼻胃管又は経鼻十二指腸管投与），及び移植後経過時間（移植後 1 又は 3 日目に単回投与）の違いは，AUCinf に影響を及ぼさなかった（2.7.6-B202 試験）。

Table 2-16 投与群の構成及び薬物動態パラメータ（B202 試験）

	Group 1 Day 1	Group 1 Day 29	Group 1 Day 36	Group 2 Day 1	Group 2 Day 29	Group 3 Day 1	Group 4 Day 1
投与回数	初回	2 回目	3 回目	初回	2 回目	初回	初回
投与日 a)	4	33	40	4	33	3	1
T チューブ	開放	開放	閉鎖	なし	なし	なし	なし
投与経路	ND	経口	経口	ND	経口	NG	NG
N	6	6	6	8	5	5	6
AUCinf (ng·h/mL)	664 ± 192 (29)	608 ± 234 (39)	608 ± 226 (37)	758 ± 256 (34)	735 ± 227 (31)	811 ± 416 (51)	606 ± 420 (69)
Cmax (ng/mL)	25.2 ± 5.5 (21.9)	34.7 ± 9.7 (27.9)	45.7 ± 18.8 (41.1)	40.6 ± 14.3 (35.2)	52.5 ± 15.9 (30.2)	32.6 ± 8.7 (26.7)	20.2 ± 9.2 (45.5)
Tmax (h)	1.5 (1～2.5)	2.5 (2～3.1)	1.5 (1～2.5)	2 (0.5～4)	2.5 (1～4.1)	2 (1.6～8)	3 (2～8)

Source: 5.3.3.2-1-B202 試験 Appendix 8.2 Post-text table 2.17, 2.18, 2.19, 2.20, 2.21, 2.22, 2.23

ND ：経鼻十二指腸管を用いて投与，NG： 経鼻胃管を用いて投与

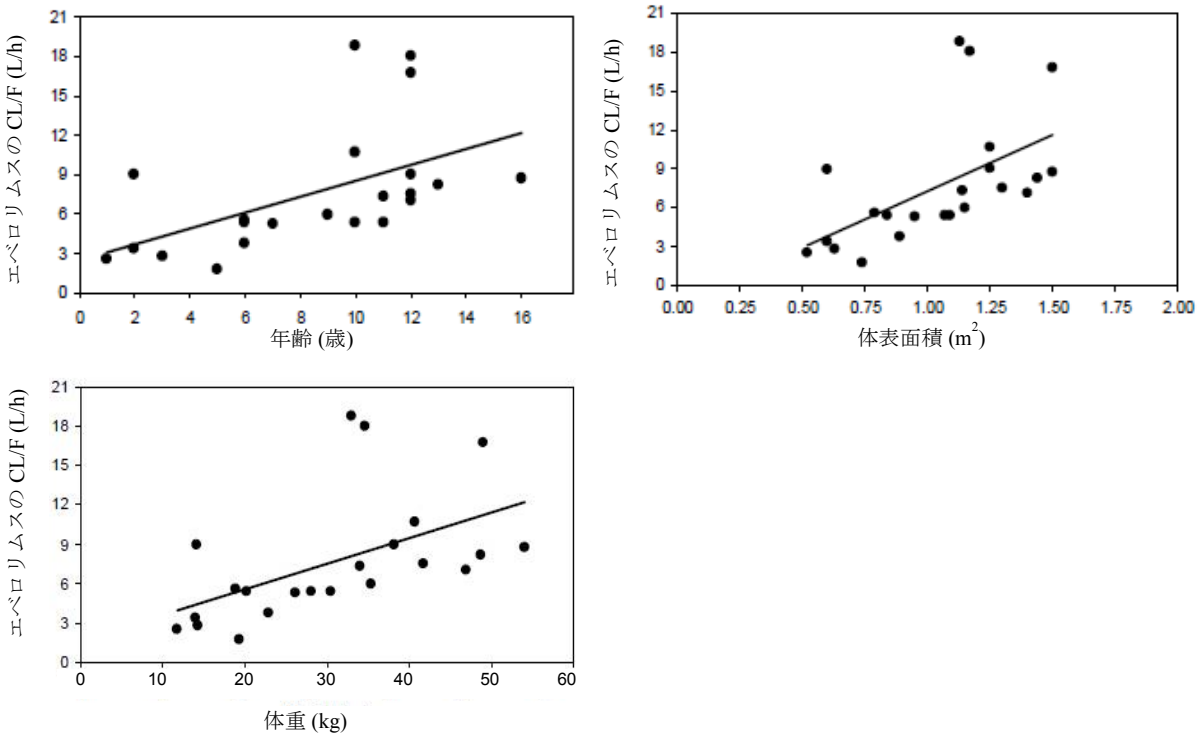
AUCinf 及び Cmax は平均値 ± 標準偏差（変動係数%），Tmax は中央値（最小値～最大値）を示す

a) 移植後からの日数

2.1.5 B258 試験

肝移植後の維持期の小児患者 22 名（1 歳の乳児 1 名，2～11 歳の小児 14 名，12～16 歳の青少年 7 名）を対象に CsA 併用投与下でエベロリムス 1.2 mg/m^2 を dispersible tablet を用いて単回経口投与したときの薬物動態を評価した。エベロリムスの見かけのクリアランス（CL/F）と年齢，体表面積及び体重の関係を Figure 2-3 に示す。エベロリムスの CL/F は年齢，体表面積，及び体重と正の相関を示した。また見かけの分布容積（Vz/F）と年齢，体表面積，及び体重の間にも正の相関が認められた（2.7.6-B258 試験）。

Figure 2-3　　エベロリムスの CL/F と年齢，体表面積，及び体重との関係（B258 試験，薬物動態解析対象集団）



Source：5.3.3.2-2-B258 試験-Appendix 8.2 Post-text Figure 1.2
実線：回帰直線

3　　全試験を通しての結果の比較と解析

本項では，肝移植患者における CsA 併用投与時のエベロリムスの薬物動態（B158 試験），TAC 併用投与時におけるエベロリムスの血液中トラフ濃度（H2304 試験及び H2307 試験），肝及び腎移植患者での薬物動態の比較（B158 試験と B157 試験，H2307 試験と A1202 試験），肝移植患者における血液中トラフ濃度と有効性，臨床検査異常，及び有害事象発現率の関係（B158 試験，H2304 試験，及び H2307 試験），小児肝移植患者における薬物動態（B258 試験），日本人肝移植患者と外国人肝移植患者における薬物動態の比較（H2304 試験及び H2307 試験）について記載する。なお，先の申請で提出した肝機能障害患者における薬物動態試験，薬物間相互作用試験についても併せて記載する（3.2.2 項及び 3.4.1 項）。

3.1 薬物動態

3.1.1 反復投与

3.1.1.1 肝移植患者における CsA 併用投与時のエベロリムスの薬物動態

B158 試験では新規肝移植患者を対象に CsA の併用投与下で固定用量のエベロリムスを 0.5，1 又は 2 mg で 1 日 2 回反復経口投与した。用量比例性を検討した結果，AUCtau,ss は用量比をやや下回った（2.1.1.1 項）。エベロリムスの Cmax,ss 及び AUCtau,ss は，本試験と同じ用法用量（CsA の目標血液中トラフ濃度も類似）を用いた新規腎移植患者を対象とした B157 試験の結果（1.13.1-3-RTx-2.7.6-B157 試験）と同程度であった Table 3-1）。

Table 3-1 CsA 併用投与時のエベロリムスの薬物動態パラメータ （投与後 3 ヵ月，B158 試験，B157 試験）

試験	パラメータ	0.5 mg bid	1 mg bid	2 mg bid
B158 試験（肝移植）	N	16	12	12
	Cmax,ss (ng/mL)	6.6 ± 2.4	12.0 ± 4.1	24.9 ± 7.6
	AUCtau,ss (ng·h/mL)	49 ± 14	79 ± 26	159 ± 58
B157 試験（腎移植）	N	22	25	24
	Cmax,ss (ng/mL)	5.9 ± 3.4	12.8 ± 4.3	24.1 ± 10.3
	AUCtau,ss (ng·h/mL)	33 ± 26	87 ± 31	167 ± 82

Source：5.3.4.2-1-B158 Appendix 8.2-Post-text table 3, 1.13.1-3-RTx-2.7.6-B157 試験

平均値 ± 標準偏差

CsA の目標トラフ濃度：B158 試験（肝移植）では投与開始後 4 週まで 150～450 ng/mL，2～6 ヵ月 100～300 ng/mL，7～12 ヵ月 75～300 ng/mL，B157 試験（腎移植）では投与開始後 4 週まで 150～400 ng/mL，2～12 ヵ月 75～300 ng/mL とした。

3.1.1.2 肝移植患者における TAC 併用投与時のエベロリムスの血液中トラフ濃度

肝移植患者を対象とした 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 として 1 日 2 回減量 TAC と併用投与した。

心移植及び腎移植患者へは，エベロリムスの開始用量を 0.75 mg として 1 日 2 回，減量 CsA と併用投与する用法用量が用いられている。CsA は CYP3A を阻害することによりエベロリムスの血液中濃度を 2～3 倍上昇させるが，TAC は CYP3A を阻害しないためエベロリムスの血液中濃度にほとんど影響を与えない（3.4 項）。エベロリムスと TAC と併用投与した H2304 試験及び H2307 試験では，エベロリムスの目標血液中トラフ濃度 3～8 ng/mL を維持するために，開始用量を CsA 併用投与時より高い 1.0 mg として 1 日 2 回反復経口投与した。

H2304 試験及び H2307 試験における各評価時点でのエベロリムスの 1 日投与量，血液中トラフ濃度，及び血液中トラフ濃度が目標範囲内であった被験者の割合を Table 3-2 に示す。投与量及び血液中トラフ濃度推移は両試験間で類似していた。投与開始から 1 週（移植後 5 週）で平均血液中トラフ濃度は H2307 試験では約 7 割，H2304 試験では約 5 割の被験者で血液中トラフ濃度が

目標範囲内となり，H2307 試験，H2304 試験ともに投与後 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であった。

Table 3-2　エベロリムス+減量 TAC 群でのエベロリムスの投与量及び血液中トラフ濃度（H2307 試験，H2304 試験）

評価時点（移植後）	H2307 エベロリムス＋減量 TAC 群 N=142			H2304 エベロリムス＋減量 TAC 群 N=245		
	投与量（mg/day）	血液中トラフ濃度（ng/mL）	目標範囲内 (%)	投与量（mg/day）	血液中トラフ濃度（ng/mL）	目標範囲内 (%)
5 週	2.12 ± 0.39 (142)	4.2 ± 2.20 (121)	65.3	2.13 ± 0.48 (239)	3.4 ± 1.92 (179)	49.2
6 週	2.47 ± 0.85 (139)	4.2 ± 1.94 (132)	66.7	2.85 ± 1.17 (235)	4.0 ± 2.31 (199)	55.8
2 ヵ月	2.72 ± 1.11 (138)	4.6 ± 1.86 (132)	78.8	3.46 ± 1.66 (228)	4.8 ± 2.08 (187)	78.6
3 ヵ月	2.75 ± 1.26 (135)	4.9 ± 2.10 (134)	75.4	3.75 ± 1.91 (216)	5.5 ± 2.70 (188)	79.8
4 ヵ月	2.75 ± 1.28 (133)	5.1 ± 2.46 (131)	77.1	3.79 ± 1.98 (209)	5.4 ± 2.24 (169)	82.8
6 ヵ月	2.65 ± 1.17 (130)	5.0 ± 2.13 (124)	82.3	3.57 ± 1.82 (194)	5.7 ± 2.30 (169)	82.8
9 ヵ月	2.57 ± 1.14 (126)	5.0 ± 2.18 (121)	73.6	3.32 ± 1.57 (186)	5.8 ± 3.00 (165)	80.0
12 ヵ月	2.55 ± 1.21 (123)	5.1 ± 2.12 (118)	82.2	3.15 ± 1.53 (175)	5.4 ± 2.03 (153)	83.0

Source：5.3.5.1-1-H2307 12M-Table 14.3-1.3a, Table 14.3-1.4b, Table 14.3-1.5b, 5.3.5.1-3-H2304 24M-Table 14.3-1.4b, Table 14.3-1.5b

投与量及び血液中トラフ濃度：平均値 ± 標準偏差（例数）

エベロリムスの血液中トラフ濃度の目標範囲：3～8 ng/mL

3.1.1.3　日本人肝及び腎移植患者における薬物動態の比較

H2307 試験では日本の肝移植患者にエベロリムスを反復投与したときのエベロリムスの薬物動態パラメータを評価し（Figure 2-2，Table 2-11），日本人腎移植患者を対象とした A1202 試験の成績と比較した（Table 3-3）。A1202 試験では CsA 併用投与，H2307 試験では TAC 併用投与であり，CNI 間の薬物相互作用の違いより，両試験間で投与量は異なる。しかしながら，血液中トラフ濃度（目標範囲 3～8 ng/mL）を基に投与量を調節した場合，血液中トラフ濃度，Cmax，及び AUC は同程度になることが示された。

Table 3-3 日本人にエベロリムスを反復投与したときの薬物動態（H2307 試験，A1202 試験）

試験名	対象患者	N	投与期間	薬物動態パラメータ				
				投与量（mg）	AUCtau,ss (ng·h/mL)	Cmin,ss (ng/mL)	Cmax,ss (ng/mL)	Tmax,ss (h)
H2307	日本の肝移植患者	9[a)]	6 週	1.36 ± 0.417	81.6 ± 32.8	4.83 ± 2.12	12.8 ± 7.30	1 (1～5)
H2307	日本の肝移植患者	9[a)]	6 ヵ月	1.50 ± 0.375	101 ± 18.9	6.30 ± 1.98	15.2 ± 4.11	1 (1～8)
A1202	日本人腎移植患者	11	28 日	0.705 ± 0.101	90.7 ± 17.7	4.31 ± 1.25	13.5 ± 3.5	2 (1～2)

Source: 5.3.5.1-1-H2307 試験 Pharmacokinetic report Table 5-2, 1.13.1-3-RTx-2.7.2-Table 2-11

H2307 試験（日本の肝移植患者）：TAC 併用投与時のエベロリムス 1.0 mg bid（開始用量）の成績

A1202 試験（日本人腎移植患者）：CsA 併用投与時の 0.75 mg bid（開始用量）の成績

投与期間：H2307 試験は移植後からの経過日数，A1202 試験は投与開始後からの経過日数

Tmax,ss は中央値（最小値～最大値），その他は平均値 ± 標準偏差

a) 日本人 8 名，外国人 1 名のデータ

3.1.2 薬力学的指標の評価

エベロリムスの血液中トラフ濃度と有効性及び安全性との関連を評価した。有効性評価項目には，tBPAR 又は複合評価項目である効果不十分を，安全性評価項目には，臨床的に重要な特定の臨床検査値異常及び有害事象の発現率を用いた。

3.1.3 血液中トラフ濃度と有効性の関係

B158 試験

新規肝移植患者を対象に，CsA 併用投与下，エベロリムス固定用量 0.5，1 又は 2 mg を 1 日 2 回反復経口投与し，エベロリムスの血液中トラフ濃度と tBPAR の発現率の間の関係について評価した。血液中トラフ濃度を 3 つの濃度域（< 3 ng/mL，3～6 ng/mL，及び> 6 ng/mL）に分割し，それぞれで tBPAR を発現した患者割合を算出した。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（Table 2-3）。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。

H2304 試験及び H2307 試験

新規肝移植患者を対象に，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+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，有効性評価項目は，効果不十分（tBPAR，移植肝廃絶，又は死亡の複合評価項目）とした。

H2304 試験では，平均血液中トラフ濃度が目標範囲内（3～8 ng/mL）であった患者は 190 名，< 3 ng/mL が 17 名，> 8 ng/mL が 13 名であった。H2307 試験では，平均血液中トラフ濃度が目標範囲内（3～8 ng/mL）であった患者は 117 名，< 3 ng/mL が 15 名，> 8 ng/mL が 9 名であった。H2304 試験及び H2307 試験でエベロリムス + 減量 TAC 群のエベロリムスの血液中トラフ濃度が目標範囲内であった患者はともに 8 割以上を占め，その中で効果不十分の発現率は 5.3%及び 3.4%であり，TAC 群（H2304 試験：9.8%，H2307 試験：5.6%）と比較して同程度又は低かった（Table 2-7，Table 2-12）。

3.1.4 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

B158 試験

投与開始 6 ヵ月目までに得られた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）の発現率との関係を評価した。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（Table 2-4）。

H2304 試験及び H2307 試験

エベロリムス+減量 TAC 群で血液中トラフ濃度と臨床的に重要な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た（Table 2-8，Table 2-14）。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。

3.2 部分集団における薬物動態・薬力学の比較

3.2.1 小児

小児肝移植患者を対象とした B258 試験では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（2.1.5 項）。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。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）。

3.2.2 肝機能障害

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）。

3.3 日本人と外国人の比較

健康被験者及び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-2.7.2-4.2 項）。肝移植患者においても，外国人を対象とした H2304 試験及び日本人及び外国人を対象とした H2307 試験より得られた血液中トラフ濃度を用いて，薬物動態に及ぼす人種の影響を検討した（Table 3-4）。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。

Table 3-4 日本人及び外国人にエベロリムスを反復投与したときの血液中トラフ濃度（H2307 試験，H2304 試験）

評価時期（移植後）	H2307 試験（日本の被験者[a)]）		H2307 試験（外国人）		H2304 試験（外国人）	
	投与量（mg/day）	トラフ濃度（ng/mL）	投与量（mg/day）	トラフ濃度（ng/mL）	投与量（mg/day）	トラフ濃度（ng/mL）
5 週	2.09 ± 0.31 (16)	4.2 ± 1.29 (15)	2.12 ± 0.40 (126)	4.2 ± 2.28 (111)	2.13 ± 0.48 (239)	3.4 ± 1.92 (179)
6 週	2.33 ± 0.87 (15)	4.3 ± 1.56 (16)	2.49 ± 0.85 (124)	4.2 ± 1.99 (117)	2.85 ± 1.17 (235)	4.0 ± 2.31 (199)
2 ヵ月	2.52 ± 0.86 (15)	5.2 ± 2.34 (15)	2.74 ± 1.14 (123)	4.5 ± 1.78 (118)	3.46 ± 1.66 (228)	4.8 ± 2.08 (187)
3 ヵ月	2.52 ± 0.91 (15)	5.5 ± 1.71 (15)	2.78 ± 1.29 (120)	4.9 ± 2.14 (119)	3.75 ± 1.91 (216)	5.5 ± 2.70 (188)
4 ヵ月	2.77 ± 1.19 (14)	6.3 ± 3.33 (14)	2.75 ± 1.30 (119)	5.0 ± 2.31 (117)	3.79 ± 1.98 (209)	5.4 ± 2.24 (169)
6 ヵ月	2.64 ± 1.07 (14)	5.0 ± 1.67 (14)	2.65 ± 1.19 (116)	5.0 ± 2.18 (111)	3.57 ± 1.82 (194)	5.7 ± 2.30 (169)
9 ヵ月	2.57 ± 1.03 (14)	5.0 ± 1.81 (14)	2.57 ± 1.16 (112)	5.0 ± 2.22 (108)	3.32 ± 1.57 (186)	5.8 ± 3.00 (165)
12 ヵ月	2.33 ± 0.97 (13)	5.2 ± 1.32 (13)	2.57 ± 1.24 (110)	5.1 ± 2.29 (108)	3.15 ± 1.53 (175)	5.4 ± 2.03 (153)

Source: 5.3.5.1-1-H2307-12M-Table 14.1-3.1aja，Table 14.3-1.3aja，Table 14.3-1.4b2ja，5.3.5.1-3-H2304 試験-24M-Table 14.1-3.1a，Table 14.3-1.3a，Table 14.3-1.5b

平均値±標準偏差（例数）

H2307 試験：日本人及び外国人新規生体肝移植患者（142 名中日本の被験者 16 名，日本の被験者を除くアジア人 95 名，白人 30 名），H2304 試験：外国人新規脳死肝移植患者（245 名中白人 211 名）

a) 日本人 15 名，外国人 1 名

3.4 医薬品の相互作用

3.4.1 *In vivo* 試験

エベロリムスの薬物動態に対する TAC の影響

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 と薬物相互作用の評価は，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 試験ともに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。エベロリムスと CsA の薬物相互作用の結果（AUC 2.7 倍）（1.13-2-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）。

2.7.3 臨床的有効性

目　次

目　次 2
表 一 覧 4
図 一 覧 6
略号一覧 7
用語の定義一覧 8
1 背景及び概観 9
1.1 有効性評価の計画 9
1.1.1 有効性評価対象となった臨床試験の概略 9
1.1.2 検証試験の用法・用量の設定根拠 23
1.2 有効性の評価方法 24
1.2.1 評価項目 24
1.2.2 解析対象 27
1.2.3 統計方法 27
1.2.4 データカットオフ日 29
1.2.5 部分集団の検討 29
2 個々の試験結果の要約 30
3 全試験を通しての結果の比較と解析 34
3.1 試験対象集団 34
3.1.1 選択・除外基準の比較 34
3.1.2 被験者の内訳 34
3.1.3 人口統計学的特性及びその他の特性 43
3.2 全有効性試験の結果の比較検討 48
3.2.1 検証試験 48
3.2.2 その他のレジメンの臨床試験 62
3.3 部分集団における結果の比較 64
3.3.1 人口統計学的特性及び肝移植の疾患特性別の部分集団 64
3.3.2 日本人の被験者集団 68
4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 72
4.1 用法・用量の検討 72
4.1.1 血中濃度－反応関係 72
4.2 用法・用量に関するまとめ 74
4.2.1 開始用量 74
4.2.2 目標トラフ濃度 75
4.2.3 投与開始時期 75
5 効果の持続，耐薬性 76

5.1 効果の持続 76
5.1.1 長期継続投与試験 76
5.1.2 その他のレジメンの臨床試験 77
5.2 有効性に関する離脱症状及び反跳現象 80
6 付 録 81
6.1 主な臨床試験の選択・除外基準 81

表 一 覧

Table 1-1 有効性評価に用いた臨床試験 9
Table 1-2 比較対照試験の概略 10
Table 1-3 免疫抑制剤の用法・用量 13
Table 1-4 本書で提示した各試験の有効性評価項目 26
Table 3-1 被験者の内訳（H2307 試験，FAS） 35
Table 3-2 被験者の内訳（H2304 試験）：移植後 12 ヵ月（H2304 試験，ITT 集団） 36
Table 3-3 被験者の内訳：移植後 24 ヵ月（H2304 試験，ITT 集団） 37
Table 3-4 被験者の内訳：12 ヵ月評価（B158 試験，ITT 集団） 39
Table 3-5 被験者の内訳：ランダム化後 11 ヵ月（HDE10 試験，治験薬を投与された被験者） 41
Table 3-6 被験者の内訳：ランダム化後 6 ヵ月（H2401 試験，ITT 集団） 42
Table 3-7 人口統計学的及び他の基準値の特性（H2307 試験，FAS） 44
Table 3-8 肝移植の疾患特性（H2307 試験，FAS） 44
Table 3-9 人口統計学的及び他の基準値の特性（H2304 試験，ITT 集団） 46
Table 3-10 肝移植の疾患特性（H2304 試験，ITT 集団） 46
Table 3-11 人口統計学的及び他の基準値の特性（B158/B158E1 試験，ITT 集団） 48
Table 3-12 効果不十分の発現率：移植後 12 ヵ月（H2307 試験，FAS） 49
Table 3-13 効果不十分の発現率：移植後 12 ヵ月（H2304 試験，ITT 集団） 51
Table 3-14 効果不十分の発現率：移植後 24 ヵ月（H2304 試験，ITT 集団） 52
Table 3-15 個々の有効性評価項目の発現率：移植後 12 ヵ月（H2307 試験，FAS） 55
Table 3-16 個々の有効性評価項目の発現率：移植後 12 ヵ月（H2304 試験，ITT 集団） 57
Table 3-17 個々の有効性評価項目の発現率：移植後 24 ヵ月（H2304 試験，ITT 集団） 59
Table 3-18 複合評価項目の発現率：移植後 12 ヵ月（H2307 試験，FAS） 60
Table 3-19 複合評価項目の発現率：移植後 12 ヵ月（H2304 試験，ITT 集団） 60
Table 3-20 有効性評価項目の発現率：ランダム化後 11 ヵ月（HDE10 試験，ITT 集団） 62
Table 3-21 有効性評価項目の発現率：ランダム化後 6 ヵ月（H2401 試験，ITT 集団） 63
Table 3-22 人口統計学的特性別の効果不十分の発現率：移植後 12 ヵ月（H2307 試験，FAS） 64
Table 3-23 肝移植の疾患特性別の効果不十分の発現率：移植後 12 ヵ月（H2307 試験，FAS） 65

Table 3-24 人口統計学的特性別の効果不十分の発現率：移植後 12 ヵ月（H2304 試験，ITT 集団） 66
Table 3-25 肝移植の疾患特性別の効果不十分の発現率：移植後 12 ヵ月（H2304 試験，ITT 集団） 66
Table 3-26 人口統計学的特性別の効果不十分の発現率：移植後 24 ヵ月（H2304 試験，ITT 集団） 67
Table 3-27 肝移植の疾患特性別の効果不十分の発現率：移植後 24 ヵ月（H2304 試験，ITT 集団） 68
Table 3-28 日本の被験者の人口統計学的及び他の基準値の特性（H2307 試験，FAS） 69
Table 3-29 日本の被験者の肝移植の疾患特性（H2307 試験，FAS） 70
Table 3-30 日本の被験者の効果不十分の発現率：移植後 12 ヵ月（H2307 試験，FAS） 71
Table 4-1 エベロリムスの平均血液中トラフ濃度別の tBPAR を発現しなかった被験者の割合：投与開始後 225 日までの評価（B158 試験，PK 解析対象集団） 73
Table 4-2 エベロリムスの平均血液中トラフ濃度別の有効性評価項目の発現率：移植後 12 ヵ月（H2307 試験，FAS） 73
Table 4-3 エベロリムスの血液中トラフ濃度別の有効性評価項目の発現率：移植後 12 ヵ月（H2304 試験，ITT 集団） 74
Table 5-1 移植後 24 ヵ月から 36 ヵ月までの有効性評価項目の発現率（H2304E1 試験，継続投与解析対象集団） 77
Table 5-2 ランダム化後 11 ヵ月以降 59 ヵ月までの有効性評価項目の発現率（HDE10 試験，継続投与解析対象集団） 78
Table 5-3 複合評価項目（BPAR，移植肝廃絶，死亡，又は追跡調査不能）及びその他の有効性評価項目の発現率：移植後 36 ヵ月（B158/B158E1 試験，ITT 集団） 79
Table 5-4 投与開始後 36 ヵ月から 60 ヵ月の複合評価項目（tBPAR，移植肝廃絶，死亡，又は追跡調査不能）及びその他の有効性評価項目の発現率（B158E2 試験，B158E2 試験移行被験者集団） 80
Table 6-1 H2307 試験及び H2304 試験の選択・除外基準 81
Table 6-2 Banff 基準の Rejection activity index（RAI）スコア 83
Table 6-3 急性拒絶反応（AR）の重症度判定 84

図 一 覧

Figure 1-1 試験デザイン（H2307 試験） 17
Figure 1-2 試験デザイン（H2304 試験） 19
Figure 1-3 試験デザイン（B158 試験） 20
Figure 1-4 試験デザイン（HDE10 試験） 21
Figure 3-1 効果不十分の発現率の Kaplan-Meier 曲線：移植後 12 ヵ月（H2307 試験，FAS） 50
Figure 3-2 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） 53
Figure 3-3 tBPAR の発現率の Kaplan-Meier 曲線：移植後 12 ヵ月（H2307 試験，FAS） 54
Figure 3-4 tBPAR の発現率の Kaplan-Meier 曲線：移植後 24 ヵ月（H2304 試験，ITT 集団） 58

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
AZA	azathioprine	アザチオプリン
BMI	body mass index	体格指数［体重 kg／(身長 m)^2］
BPAR	biopsy proven acute rejection	生検で確認された急性拒絶反応
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
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
EVR	everolimus	エベロリムス
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
GGT	gamma glutamyl transferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
HBV	hepatitis B virus	B 型肝炎ウイルス
HCC	hepatocellular carcinoma	肝細胞癌
HCV	hepatitis C virus	C 型肝炎ウイルス
HIV	human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
ITT	intention-to-treat	—
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease	—
MDRD4	abbreviated Modification of Diet in Renal Disease formula (4 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
MRI	magnetic resonance imaging	磁気共鳴映像法
mTOR	mammalian target of rapamycin	哺乳類のラパマイシン標的蛋白質
PCR	polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PP	per protocol	—
PT	preferred term	基本語
RAI	rejection activity index	—
SD	standard deviation	標準偏差
TAC	tacrolimus	タクロリムス
tAR	treated acute rejection	治療を要した急性拒絶反応
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
ULN	upper limit normal	基準値上限

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。

1 背景及び概観

1.1 有効性評価の計画

1.1.1 有効性評価対象となった臨床試験の概略

本書では，肝移植患者に対するエベロリムスの有効性の評価結果を示す。有効性の評価対象とした臨床試験一覧をTable 1-1に示す。

新規肝移植患者に対するエベロリムス（1 日 2 回経口投与，血液中トラフ濃度に基づいて用量調節）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）の結果に基づき評価した。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薬物動態を評価した外国試験（B158 試験）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。H2307 試験，H2304 試験は有効性の評価資料，及び B158 試験は臨床薬理試験の評価資料とした。

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，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）の長期投与時の結果を用いて評価した。H2304E1 試験，B158E1 試験，B158E2 試験，HDE10 試験は参考資料とした。

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）は，エベロリムスと併用するカルシニューリン阻害剤（calcineurin inhibitor，CNI）投与を中止（CNI 離脱）するレジメンの有効性評価を目的とした試験であり，HDE10 試験及び H2401 試験は参考資料とした。

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。

個々の試験の詳細は，「2.7.6 個々の臨床試験のまとめ」及び各試験の総括報告書に示す。

Table 1-1 有効性評価に用いた臨床試験

区分	試験	試験デザイン	対象	有効性の評価時点
比較対照試験				
評価	H2307 （国際共同試験）	多施設共同，ランダム化，非盲検，実薬対照，並行群間	新規生体肝移植患者	移植後 12 ヵ月 [a]
評価	H2304（外国試験）	多施設共同，ランダム化，非盲検，実薬対照，並行群間	新規脳死肝移植患者	移植後 12 ヵ月 移植後 24 ヵ月
評価 [b]	B158（外国試験）	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，用量設定	新規脳死肝移植患者	移植後 12 ヵ月
長期継続試験				
参考	H2304E1（外国試験）	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)	H2304 試験を完了した被験者	移植後 36 ヵ月 移植後 48 ヵ月

区分	試験	試験デザイン	対象	有効性の評価時点
参考	B158E1（外国試験）	多施設共同，非盲検 (B158 試験の継続投与試験)	B158 試験を完了した被験者	移植後 36 ヵ月
参考	B158E2（外国試験）	多施設共同，非盲検 (B158E1 試験の継続投与試験)	B158E1 試験を完了した被験者	移植後 60 ヵ月
その他のレジメンの臨床試験				
参考	HDE10（外国試験）	多施設共同，ランダム化，非盲検，実薬対照，並行群間	新規脳死又は生体肝移植患者	ランダム化後 11 ヵ月 [c)] ランダム化後 59 ヵ月 [c)]
参考	H2401（外国試験）	多施設共同，ランダム化，非盲検，実薬対照，並行群間	維持期の脳死又は生体肝移植患者	ランダム化後 6 ヵ月 [d)] ランダム化後 12 ヵ月 [e)]

a) H2307 試験は，本承認申請時点で継続中であり，本書では移植後 12 ヵ月の結果を示した。
b) B158 試験は，臨床薬理試験の評価資料とした。
c) HDE10 試験は，移植後 4～8 週にランダム化した。
d) H2401 試験は，移植後 12～60 ヵ月の患者を対象にスクリーニングし，スクリーニング後 4 週にランダム化した。
e) H2401 試験の試験期間は 6 ヵ月であるが，ランダム化後 12 ヵ月に，追跡調査を実施した。

1.1.1.1 比較対照試験

本剤の有効性を評価した臨床試験の概要をTable 1-2に，併用した免疫抑制剤の用量をTable 1-3に示す。

Table 1-2 比較対照試験の概略

試験番号	試験の目的	デザイン	投与群（レジメン）	被験者数（目標/登録/完了）	対象	試験期間	添付資料番号
検証試験							
H2307（国際共同試験）	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	エベロリムス＋減量 TAC 群 （EVR＋減量 TAC＋CS） 標準量 TAC 群 （標準量 TAC＋CS）	EVR＋減量 TAC 群： 140/142[a)][16 [a)]] /131[b)][14 [b)]] 標準量 TAC 群： 140/ 142[a)] [12 [a)]] /133 [b)] [12 [b)]] [ ] は日本の被験者数	新規生体肝移植患者	24 ヵ月	12 ヵ月評価：5.3.5.1-1
H2304（外国試験）	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	エベロリムス＋減量 TAC 群 （EVR＋減量 TAC＋CS） TAC 離脱群 ［EVR＋減量 TAC（4 ヵ月以降離脱）＋CS］ 標準量 TAC 群 （標準量 TAC＋CS）	EVR＋減量 TAC 群： 242/245 [a)]/ 220 [b)]（12 ヵ月） 202 [b)]（24 ヵ月） TAC 離脱群 [c)]： 230/231 [a)]/ 203 [b)]（12 ヵ月） 174 [b)]（24 ヵ月） 標準量 TAC 群： 242/243 [a)]/ 218 [b)]（12 ヵ月） 204 [b)]（24 ヵ月）	新規脳死肝移植患者	24 ヵ月	12 ヵ月評価：5.3.5.1-2 24 ヵ月評価：5.3.5.1-3
臨床薬理試験（用量設定試験）							
B158（外国試験）	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	エベロリムス 1 mg 群 （EVR 1 mg＋CsA＋CS） エベロリムス 2 mg 群	EVR 1 mg 群：30/28/21 EVR 2 mg 群：30/30/28 EVR 4 mg 群：30/31/27	新規脳死肝移植患者	12 ヵ月	12 ヵ月評価：5.3.4.2-1

試験番号	試験の目的	デザイン	投与群（レジメン）	被験者数（目標/登録/完了）	対象	試験期間	添付資料番号
		並行群間比較用量設定	（EVR 2 mg + CsA + CS） エベロリムス 4 mg 群 （EVR 4 mg + CsA + CS） プラセボ群 （CsA + CS）	プラセボ群：30/30/24			
長期継続試験							
H2304E1（外国試験）	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）	エベロリムス + 減量 TAC 群 （EVR + 減量 TAC ± CS） TAC 離脱群 （EVR ± CS） 標準量 TAC 群 （標準量 TAC ± CS）	EVR + 減量 TAC 群： —/106 [d]/96 [b]（36 ヵ月） 95 [b]（48 ヵ月） TAC 離脱群 [c]： —/51 [d]/49 [b]（36 ヵ月） 47 [b]（48 ヵ月） 標準量 TAC 群： —/125 [d]/117 [b]（36 ヵ月） —（48 ヵ月）[e]	H2304 試験を完了した患者	24 ヵ月	36 ヵ月評価, 48 ヵ月評価： 5.3.5.1-4
B158E1（外国試験）	有効性 安全性 忍容性	多施設共同 非盲検 （B158 試験 [f] の継続投与試験)	エベロリムス 1 mg 群 （EVR 1 mg + CsA + CS） エベロリムス 2 mg 群 （EVR 2 mg + CsA + CS） エベロリムス 4 mg 群 （EVR 4 mg + CsA + CS）	EVR 1 mg 群： —/11 [g]/11 [b] EVR 2 mg 群： —/11 [g]/10 [b] EVR 4 mg 群： —/6 [g]/4 [b]	B158 試験 [f] を完了した患者	24 ヵ月	36 ヵ月評価： 5.3.5.1-5
B158E2（外国試験）	有効性 安全性 忍容性	多施設共同 非盲検 （B158E1 試験の継続投与試験)	エベロリムス 1 mg 群 （EVR 1 mg + CsA + CS） エベロリムス 2 mg 群 （EVR 2 mg + CsA + CS） エベロリムス 4 mg 群 （EVR 4 mg + CsA + CS）	EVR 1 mg 群： —/10 [g]/9 [b] EVR 2 mg 群： —/8 [g]/6 [b] EVR 4 mg 群： —/2 [g]/2 [b]	B158E1 試験を完了した患者	24 ヵ月	移植後 60 ヵ月評価: 5.3.5.1-6
その他のレジメンの臨床試験							
HDE10（外国試験）	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	エベロリムス（CNI 離脱）群 ［EVR + CNI（TAC 又は CsA）70%減量後離脱 ± CS*］ 標準量 CNI 群 「CNI（TAC 又は CsA）± CS*」 *CS：中止する場合は移植後 180 日以降に中止した	EVR（CNI 離脱）群： 100/101 [a]/87 [b]（11 ヵ月） —/41 [d]/27 [h]（59 ヵ月） 標準量 CNI 群： 100/102 [a]/90 [b]（11 ヵ月） —/40 [d]/26 [h]（59 ヵ月）	新規肝移植患者（生体又は脳死）	59 ヵ月 [i]	11 ヵ月評価： 5.3.5.1-7 59 ヵ月評価： 5.3.5.1-8
H2401（外国試験）	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	エベロリムス（CNI 減量又は離脱）群 ［EVR + CNI*（TAC 又は CsA）減量又は離脱 ± CS］ * EVR の投与開始時に CNI の用量を 50%減量した。その後は，基準を満たした場	EVR（CNI 減量又は離脱）群： 72/72 [a]/67 [b]（6 ヵ月） 標準量 CNI 群： 72/73 [a]/72 [b]（6 ヵ月）	維持期肝移植患者	6 ヵ月 [j]	6 ヵ月評価： 5.3.5.1-9 12 ヵ月評価： 5.3.5.1-10

試験番号	試験の目的	デザイン	投与群（レジメン）	被験者数（目標/登録/完了）	対象	試験期間	添付資料番号
			合，CNI を直前の用量に対してさらに 50%減量した。治験担当医師の判断により，CNI の用量は適宜調整可能とした。 標準量 CNI 群 ［標準量 CNI*（TAC 又は CsA）± MPA/AZA ± CS］ * CNI の用量は調整可能としたが，減量はランダム化時の用量の最大 25%までとした。				

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，AZA：アザチオプリン
a) ランダム化された被験者数
b) 試験期間を完了した被験者数
c) TAC 離脱群は，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，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。
d) 継続投与解析対象集団の被験者数
e) 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。
f) B158 試験は，新規肝移植患者を対象とした用量設定試験
g) 継続試験（E1 又は 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。
h) 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。
i) 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。
J) 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。

Table 1-3 免疫抑制剤の用法・用量

試験番号	治療群（レジメン）	エベロリムス [a]	CNI [a]	その他の免疫抑制剤
H2307	エベロリムス＋減量 TAC 群（EVR＋減量 TAC ± CS）	EVR [b] 2 mg/日，1 日 2 回経口 目標血液中トラフ濃度 治療期（移植後 4 週以降）： EVR 3～8 ng/mL	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 ランダム化前（移植～移植後 4 週）：TAC 5～15 ng/mL 治療期（移植後 4 週以降）： TAC 3～5 ng/mL	CS： 実施医療機関の方法に準じて投与 バシリキシマブ： 抗体導入療法が実施医療機関の標準療法に含まれる場合は，バシリキシマブ 20 mg（移植前約 2 時間及び移植後 4 日目）を静脈内投与 MPA： 実施医療機関の方法に準じて投与。ランダム化までに中止
	標準量 TAC 群（標準量 TAC ± CS）	—	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 ランダム化前（移植～移植後 4 週）：TAC 5～15 ng/mL 治療期（移植後 4 週～4 ヵ月）：TAC 8～12 ng/mL 治療期（移植後 4 ヵ月以降）： TAC 6～10 ng/mL	同上
H2304	エベロリムス＋減量 TAC 群（EVR＋減量 TAC＋CS）	EVR [b] 2 mg/日，1 日 2 回経口 目標血液中トラフ濃度 治療期（移植後 4 週以降）： EVR 3～8 ng/mL	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 ランダム化前（移植～移植後 4 週）：TAC ≥ 8 ng/mL 治療期（移植後 4 週以降）： TAC 3～5 ng/mL	CS： 各実施医療機関の方法に準じて投与。中止する場合は移植後 180 日目以降に中止 MMF： 各実施医療機関の方法に準じて移植後最長 30 日間（±5 日）の導入期中に投与，ランダム化までに中止
	標準量 TAC 群（標準量 TAC＋CS）	—	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 ランダム化前（移植～移植後 4 週）：TAC ≥ 8 ng/mL 治療期（移植後 4 週～4 ヵ月）：TAC 8～12 ng/mL 治療期（移植後 4 ヵ月以降）： TAC 6～10 ng/mL	同上
	TAC 離脱群［EVR＋減量 TAC（4 ヵ月以降離脱）＋CS］	EVR [b] 2 mg/日，1 日 2 回経口 目標血液中トラフ濃度 治療期（移植後 4 週以降）： EVR 3～8 ng/mL（減量 TAC 併用時）	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 ランダム化前（移植～移植後 4 週）：TAC ≥ 8 ng/mL	同上

試験番号	治療群（レジメン）	エベロリムス [a)]	CNI [a)]	その他の免疫抑制剤
		EVR 6～10 ng/mL（TAC 離脱後）	治療期（移植後 4 週～4 ヵ月）：TAC 3～5 ng/mL	
B158 試験	エベロリムス 1 mg 群 エベロリムス 2 mg 群 エベロリムス 4 mg 群 （いずれも EVR 1-4 mg + CsA + CS） プラセボ群（CsA + CS）	EVR 1，2，4 mg/日，1 日 2 回経口 目標血液中トラフ濃度 EVR ≥ 3 ng/mL を維持	ネオーラル： 開始用量 5~10 mg/kg，1 日 2 回経口又は経鼻胃管 以降の投与量は血液中トラフ濃度が以下の範囲内に維持されるよう調節 4 週間まで：150～450 ng/mL 2～6 ヵ月：100～300 ng/mL 7～12 ヵ月：75～300 ng/mL CsA の血液中トラフ濃度が目標範囲内に達し~ない場合，CsA の静脈内投与（開始用量 1 mg/kg，2～6 時間の点滴投与，1 日 2 回）を可能とし，目標範囲内に達した時点でネオーラルに切り替えを実施	CS： 各実施医療機関の方法に準じて，移植前，移植時又は移植直後のいずれかの時期に，任意の投与量でメチルプレドニゾロンの静脈内投与を開始経口投与が可能になった時点でプレドニゾン（又は当量のメチルプレドニゾロン）の経口投与に切り替え，投与開始後 3 ヵ月まで漸減（5.0 mg/日を維持）
H2304E1	エベロリムス + 減量 TAC 群（EVR + 減量 TAC ± CS） 標準量 TAC 群（標準量 TAC ± CS） TAC 離脱群（EVR ± CS）	H2304 試験の治療を継続	H2304 試験の治療を継続	H2304 試験の治療を継続
B158E1 B158E2	エベロリムス 1 mg 群 エベロリムス 2 mg 群 エベロリムス 4 mg 群	EVR 1，2，4 mg/日，1 日 2 回経口 目標血液中トラフ濃度 EVR ≥ 3 ng/mL B158E1 試験の治験実施計画書の Amendment 2 以降は目標トラフ濃度を設定して投与量を調節	CsA の投与を継続 目標血液中トラフ濃度 75～300 ng/mL（治験実施計画書の Amendment 2 以降は 50～300 ng/mL） エベロリムスの血液中トラフ濃度はが 3 ng/mL を下回った場合，CsA の漸減を中断し，3 ng/mL 以上となるまでエベロリムスを増量	CS： B158 試験での用量を変更せずに投与を継続
HDE10	エベロリムス（CNI 離脱）群［EVR + CNI（TAC 又は CsA）減量後離脱 ± CS］	EVR [b)] 3 mg/日，1 日 2 回経口 目標血液中トラフ濃度 ランダム化後 1 週以降：EVR 5～12 ng/mL ランダム化後 8 週以降（最長 16 週まで，CNI 離脱後）：EVR 5～12 ng/mL （CsA からの離脱前は EVR 8～12 ng/mL）	TAC 又は CsA： 実施医療機関の方法に準じて投与 エベロリムスの血液中トラフ濃度が 5 ng/mL を超えた時点で CNI の投与量を 70%減量し，ランダム化後 8 週（最長 16 週）までに CNI から離脱	CS： 各実施医療機関の方法に準じて投与 バシリキシマブ： 20 mg を移植前約 2 時間と移植後 4 日目に静脈内投与
	標準量 CNI 群［CNI（TAC 又は CsA）± CS］	—	TAC 又は CsA： 実施医療機関の方法に準じて投与	同上

試験番号	治療群（レジメン）	エベロリムス [a)]	CNI [a)]	その他の免疫抑制剤
H2401	エベロリムス（CNI 減量又は離脱）群［EVR＋CNI（TAC 又は CsA）減量又は離脱 ± CS］	EVR [b)] 3 mg/日，1 日 2 回経口 目標血液中トラフ濃度 EVR 3～8 ng/mL（減量 CNI 併用時） EVR 6～12 ng/mL（CNI 離脱後）	EVR の投与開始時に CNI の用量を 50%減量。その後は，エベロリムスの血液中トラフ濃度が 3 ng/mL 以上に維持し，eGFR がランダム化時の eGFR + 10 mL/分を下回った場合，CNI を直前の用量に対してさらに 50%減量	CS： 用量を変更せずに投与を継続 MPA，AZA： エベロリムス投与開始時に中止
	標準量 CNI 群［標準量 CNI（TAC 又は CsA）± MPA/AZA ± CS］	—	TAC 又は CsA： 実施国の添付文書に従った用量で投与を開始。目標トラフ濃度を設定し，用量は調整可能としたが，減量はランダム化時の用量の最大 25%までとした	CS: 用量を変更せずに投与を継続 MPA，AZA： 用量を変更せずに投与を継続

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，eGFR：推算糸球体濾過量
a) 1 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。

有効性の評価資料である H2307 試験及び H2304 試験，臨床薬理試験の評価資料で用量設定試験である B158 試験，主な参考資料である HDE10 試験及び H2401 試験の概要を以下に示す。

1.1.1.1.1 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［治療を要した生検で確認された急性拒絶反応（treated biopsy proven acute rejection, tBPAR），死亡，又は移植肝廃絶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タクロリムス［減量タクロリムス（tacrolimus，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 ヵ月の推算糸球体濾過量（estimated glomerular filtration rate，eGFR）のランダム化時からの変化量（腎機能）を重要な副次評価項目とした。主要評価項目の非劣性が示された場合に，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 群と比較して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。

H2307 試験の試験デザインをFigure 1-1に示す。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肝細胞癌（hepatocellular carcinoma，HCC）の有無を因子として，移植後約 4 週［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。

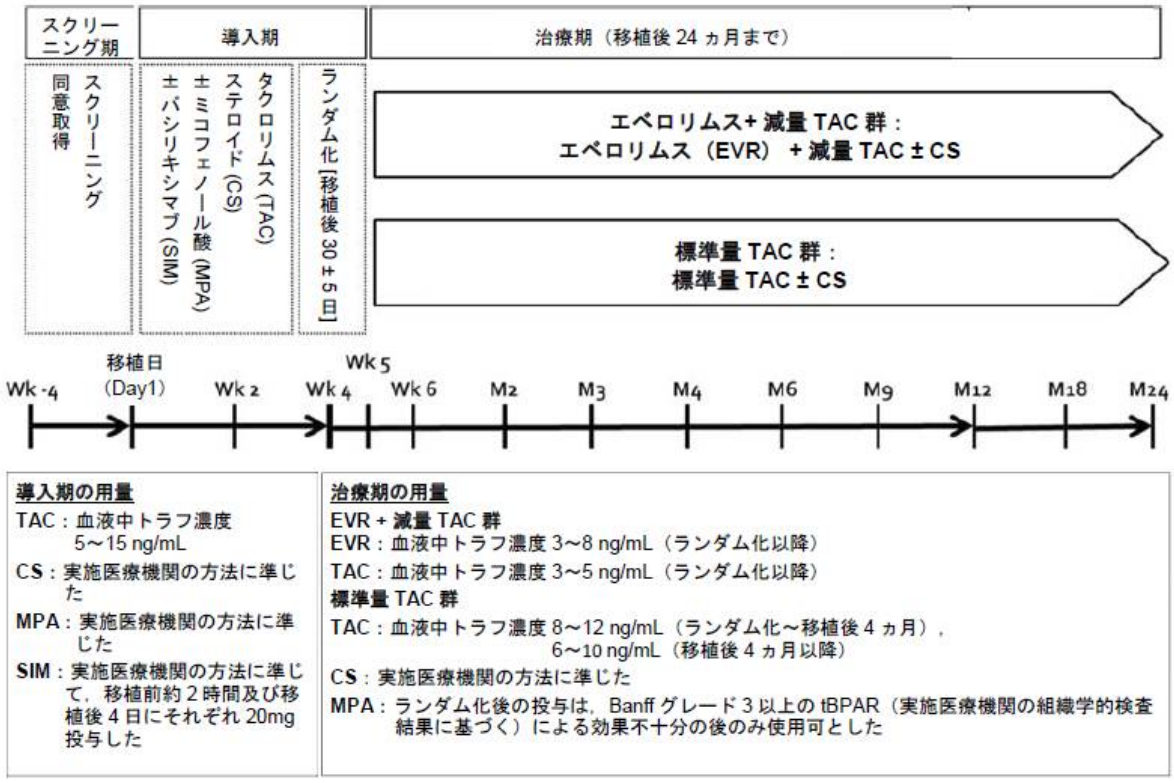
移植前にスクリーニングを実施し，移植後早期より免疫抑制療法を開始した。免疫抑制療法には，TAC をベースとしてステロイドを併用し，当該実施医療機関の標準療法に含まれる場合はミコフェノール酸（mycophenolic acid，MPA）製剤の投与及び抗体導入療法（バシリキシマブ投与，肝移植に対する適応は国内未承認）を実施した。TAC は移植後早期に，試験実施国の添付文書に従った用量で 1 日 2 回経口投与を開始した。用量は試験期間を通して血液中トラフ濃度に基づき調節した（Table 1-3）。ステロイドは各実施医療機関の方法に準じて投与した。MPA は，導入期中（移植後 30 ± 5 日まで）のみ投与可とし，ランダム化前には投与を中止した。バシリキシマブ 20 mg は計 2 回（移植前約 2 時間及び移植後 4 日目）静脈内投与した。

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 1.0 mg 1 日 2 回で開始した。エベロリムスは，治療期を通して 12 時間間隔で TAC と同時に，食後又は空腹時のいずれか一定の条件下で毎日服薬し，用量は血液中トラフ濃度に基づき調節した（Table 1-3）。定期的にエベロリムス及び TAC の血液中トラフ濃度をモニタリングし，エベロリムス又は TAC の用量を変更した場合，用量変更後の 5 ± 2 日に血液中トラフ濃度を測定した。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 24 ヵ月後まで試験を継続した。

本試験では，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。

Figure 1-1　　試験デザイン（H2307 試験）



Source：5.3.5.1-1-H2307 試験-Figure 9-1

1.1.1.1.2 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。また，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。

H2304 試験の試験デザインをFigure 1-2に示す。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（ランダム化から移植後 24 ヵ月）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，移植後約 4 週［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（移植後約 4 週からエベロリムスを減量 TAC と併用し，移植後 4 ヵ月以降は 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。

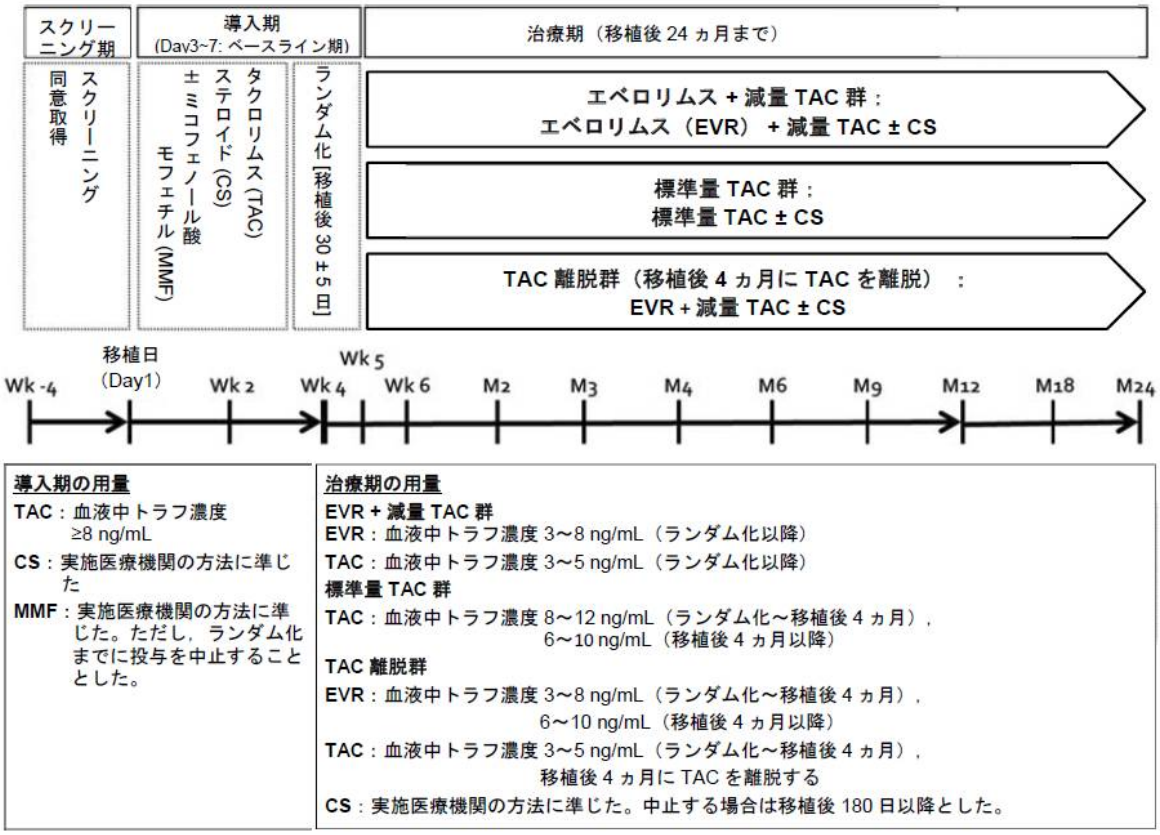
移植前にスクリーニングを実施し，移植後早期より免疫抑制療法を開始した。適格被験者は移植後 3〜7 日以内に登録した。免疫抑制療法は TAC をベースにステロイドを併用し，当該実施医療機関の標準療法に含まれる場合はミコフェノール酸モフェチル（mycophenolate mofetil，MMF）も投与した。TAC は移植後できる限り早期に，試験実施国の添付文書に従った用量で 1 日 2 回の経口投与を開始した。TAC の用量は試験期間を通して血液中トラフ濃度に基づき調節した（Table 1-3）。ステロイドは各実施医療機関の方法に準じて投与した。ステロイド投与を中止する場合は移植後 180 日以降に中止した。MMF はランダム化前に投与を中止した。

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 回 1.0 mg 1 日 2 回で開始した。エベロリムスは，治療期を通して 12 時間間隔で TAC と同時に，食後又は空腹時のいずれか一定の条件下で毎日服薬し，用量は血液中トラフ濃度に基づき調節した（Table 1-3）。定期的にエベロリムス及び TAC の血液中トラフ濃度をモニタリングし，エベロリムス又は TAC の用量を変更した場合，用量変更後の 5 ± 2 日に血液中トラフ濃度を測定した。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 24 ヵ月後まで試験を継続した。

本試験では，TAC 離脱群の急性拒絶反応（acute rejection，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。

Figure 1-2　　試験デザイン（H2304 試験）



Source：5.3.5.1-2-H2304 試験 12M-Figure 9-1

1.1.1.1.3 B158 試験

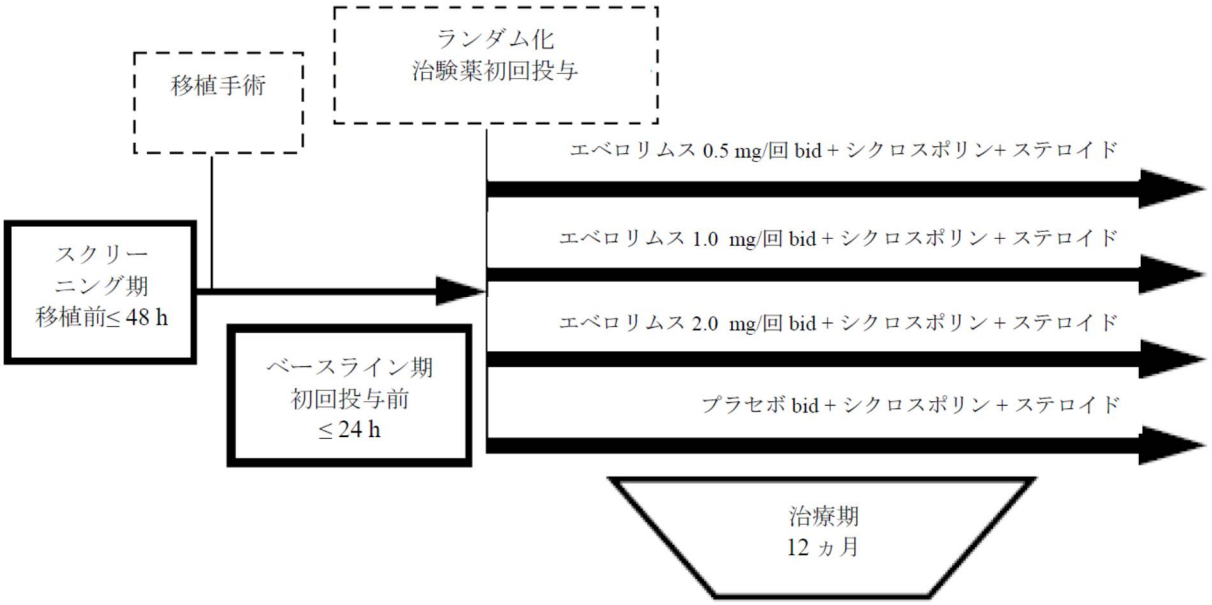
B158 試験の目的は，新規脳死肝移植患者を対象として，3 用量（1 mg/日，2 mg/日，及び 4 mg/日，1 日 2 回）のエベロリムスを投与したときの安全性及び忍容性をプラセボと比較して評価することである。

B158 試験の試験デザインをFigure 1-3に示す。B158 試験は，12 ヵ月間の，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，用量設定試験である。スクリーニング期，ベースライン期，及び治療期から構成された。被験者は，移植後速やかに（24 時間以内），エベロリムス 1 mg 群，エベロリムス 2 mg 群，エベロリムス 4 mg 群，及びプラセボ群に 1：1：1：1 の比でランダム化され，治験薬の投与を開始した。すべての被験者は，シクロスポリン（ciclosporin，CsA）及びステロイドを併用した。

エベロリムス 1 回投与量は，エベロリムス 1 mg 群では 0.5 mg，2 mg 群では 1.0 mg，4 mg 群では 2.0 mg とし，1 日 2 回，12 時間間隔で経口投与した（朝は食前，夕は食前又は食後）。プラセボ群はプラセボ錠を 12 時間間隔で 1 日 2 回経口投与した。エベロリムスの減量又は休薬が必要

な場合は，規定量の 50%まで減量又は休薬を可能とした。有害事象による休薬が連続 21 日又は投与期間の 2 倍の期間を超えた場合，エベロリムスの投与を中止した。

Figure 1-3　　試験デザイン（B158 試験）



Source：5.3.5.1-5-B158/B158E1 試験-Appendix 1 Figure 1

1.1.1.1.4 HDE10 試験

HDE10 試験の目的は，新規脳死又は生体肝移植患者を対象とし，主要評価項目である移植後 12 ヵ月の腎機能（eGFR のランダム化時からの変化量）を指標に，CNI をベースとした免疫抑制療法からエベロリムスをベースとした免疫抑制療法に切り替えた群［エベロリムス（CNI 離脱）群］が，CNI をベースとした免疫抑制療法を継続した群（標準量 CNI 群）と比較し優越であることを検証することである。

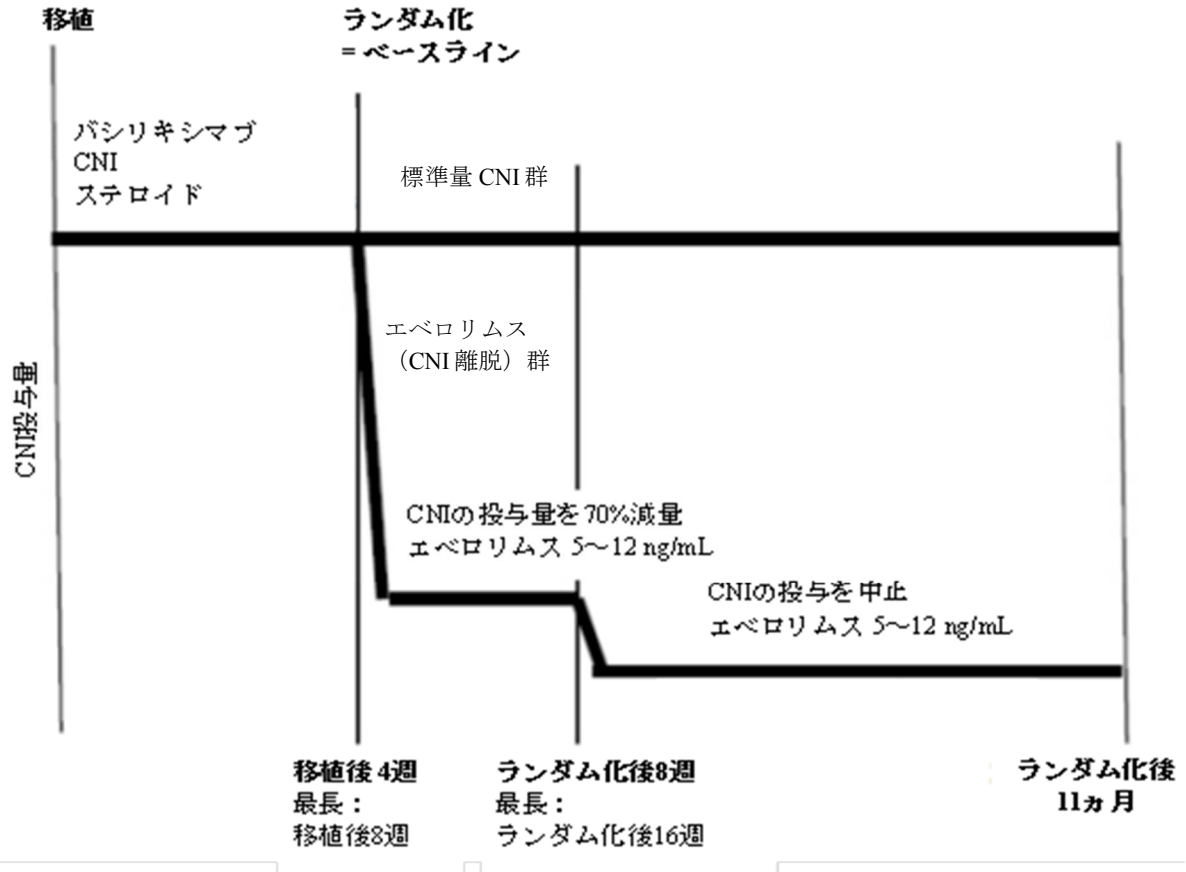
HDE10 試験の試験デザインをFigure 1-4に示す。本試験は，多施設共同，ランダム化，非盲検，並行群間比較試験である。スクリーニング期，治療期（ランダム化からランダム化後 11 ヵ月まで），継続期（ランダム化後 11 ヵ月から 59 ヵ月まで）の 3 期で構成された。適格被験者を移植後 4 週（最長 8 週）にエベロリムス（CNI 離脱）群又は標準量 CNI 群に 1：1 の比でランダム化した。

移植前にスクリーニングを実施し，適格被験者に対し抗体導入療法（バシリキシマブ 20 mg を移植前約 2 時間及び移植後 4 日目の計 2 回，静脈内投与）を実施した。その後 CNI をベースとした免疫抑制療法を開始し，CNI（TAC 又は CsA）及びステロイドを各実施医療機関の方法に準じて投与した。

ランダム化後，エベロリムス（CNI 離脱）群ではエベロリムスの経口投与を 1.5 mg 1 日 2 回で開始した。エベロリムスは，治療期を通して 12 時間間隔で CNI と同時に，食後又は空腹時のいずれか一定の条件下で毎日服薬し，用量は血液中トラフ濃度に基づき調節した。CNI をベースとした免疫抑制療法からエベロリムスをベースとした免疫抑制療法に切り替えるため，エベロリムスの血液中トラフ濃度が目標範囲内（5～12 ng/mL）になった時点で CNI の減量を開始し，ランダム化後 8 週（最長 16 週まで）に CNI を中止（離脱）した。標準量 CNI 群では CNI をベースとする免疫抑制療法を継続した。

本試験の試験期間は当初ランダム化後 11 ヵ月としていたが，独立データモニタリング委員会の勧告により，長期投与時の臨床データを収集するため，また，ランダム化後 11 ヵ月の時点でエベロリムスをベースとした免疫抑制療法の効果が認められた被験者に継続してエベロリムスを提供するために，治験実施計画書を改訂し，ランダム化後 59 ヵ月又は肝移植における拒絶反応の抑制の効能追加承認時のいずれか早い方までに延長した。

Figure 1-4　　試験デザイン（HDE10 試験）



Source：5.3.5.1-7-HDE10 試験 11M-Figure 9-1
ランダム化後 59 ヵ月又は肝移植における拒絶反応の抑制の効能追加承認時のいずれか早い方まで試験期間を延長し，投与を継続した（継続期）。

1.1.1.1.5 H2401 試験

H2401 試験の目的は，CNI による腎機能障害を有する維持期肝移植患者を対象とし，主要評価項目であるランダム化後 6 ヵ月の腎機能（クレアチニンクリアランスのランダム化時からの変化量）を指標に，エベロリムスをベースとして CNI を減量又は中止（離脱）した群［エベロリムス（CNI 減量又は離脱）群］の，CNI をベースした免疫抑制療法を継続した群（標準量 CNI 群）に対する優越性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，スクリーニング期及び治療期（ランダム化から 6 ヵ月間）で構成された。移植後 12～60 ヵ月の患者を対象にスクリーニングを実施し，スクリーニング後 4 週以内に適格被験者をエベロリムス（CNI 減量又は離脱）群又は標準量 CNI 群に 1 : 1 の比でランダム化した。ランダム化では，スクリーニング時の eGFR により被験者を層別した。

組入れ時の CNI をベースとした免疫抑制療法は TAC 又は CsA をベースとし，ステロイド併用の有無は問わず，MPA 及びアザチオプリン（azathioprine，AZA）の併用を可とした。

エベロリムス（CNI 減量又は離脱）群では，ランダム化の翌日にエベロリムスの経口投与を 1.5 mg 1 日 2 回で開始し，エベロリムスの血液中トラフ濃度を目標範囲内（CNI との併用時は 3～8 ng/mL，CNI 離脱後は 6～12 ng/mL）に維持するため用量を調節した。CNI はエベロリムスの投与開始時に 50%減量し，各来院日で，エベロリムスの血液中トラフ濃度が 3 ng/mL 以上に維持されており，eGFR がランダム化時の eGFR + 10 mL/分を下回った被験者では，直前の用量に対してさらに 50%減量した。治験担当医師の判断により，CNI の用量は適宜調節可能とした。ステロイドを併用している場合は用量を変更せずに継続し，MPA 又は AZA はエベロリムスの投与開始時に中止した。

標準量 CNI 群では，ランダム化後も CNI をベースとした免疫抑制療法を継続した。CNI の用量は調節可能としたが，減量はランダム化時の用量から最大で 25%までとした。ステロイド，MPA 又は AZA を併用している場合は，用量を変更せずに継続した。

当初試験期間はランダム化後 6 ヵ月までとしていたが，ランダム化後 12 ヵ月までの追跡調査（腎機能，死亡，AR の有無，再移植の有無）を実施した。

1.1.1.2 長期投与試験

長期投与時の有効性を評価した H2304E1 試験及び B158E1/B158E2 試験の概要を以下に示す。HDE10 試験の概要は，1.1.1.1.4 項に示す。

1.1.1.2.1 H2304E1 試験

H2304E1 試験は，H2304 試験の継続投与試験である。本試験の目的は，新規脳死肝移植患者を対象として，移植後 36 ヵ月及び 48 ヵ月の，エベロリムスを減量 TAC と併用した群（エベロリムス + 減量 TAC 群）の長期安全性及び有効性を評価することである。本試験に移行した被験者は H2304 試験で割り付けられた治療を継続した。標準量 TAC 群の被験者は移植後 36 ヵ月で治験

薬投与及び試験を終了し，エベロリムス＋減量 TAC 群及び TAC 離脱群の被験者は移植後 48 ヵ月まで治験薬投与及び試験を継続した。

1.1.1.2.2 B158E1 試験/B158E2 試験

B158E1 試験は，新規脳死肝移植患者を対象にエベロリムス 1 mg/日，2 mg/日，4 mg/日，又はプラセボを投与した用量設定試験（B158 試験）の継続投与試験である。本試験の目的は，エベロリムスを投与したときの投与開始後 36 ヵ月の安全性及び忍容性をプラセボと比較して評価することである。

B158 試験（12 ヵ月間）を完了し，B158E1 試験への参加に同意したエベロリムス治療群の被験者に，B158 試験で割り付けられた治験薬，CsA 及びステロイドを 24 ヵ月間（B158 試験での投与開始から 36 ヵ月間）非盲検下で投与した。なお，プラセボ群の被験者は B158 試験完了時に試験を終了した。

B158E2 試験は，B158E1 試験の継続試験である。B158E2 試験の目的は，エベロリムスを投与したときの 36 ヵ月以降の有効性，安全性，及び忍容性を評価することとした。B158E2 試験は，B158E1 試験を完了し，B158E2 試験への参加に同意した被験者が移行した。

B158E1 試験で投与された治験薬，CsA 及びステロイドを，24 ヵ月間（B158 試験での投与開始から 60 ヵ月間）非盲検下で投与した。

1.1.1.3 併合解析に使用した試験の要約

併合解析は実施しなかった。

1.1.1.4 その他の情報源

有効性評価に用いたその他の情報源はない。

1.1.2 検証試験の用法・用量の設定根拠

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（2 mg/日，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（1.5 mg/日，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）。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も考慮し TAC と併用する H2304 試験では，CsA 併用時よりも高い 2 mg/日を開始用量とした。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。

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，血液中トラフ濃度に基づき調節することとし，心移植及び腎移植患者の場合と同様に 3～8 ng/mL に設定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。

1.2 有効性の評価方法

本項では，H2307 試験及び H2304 試験の有効性の評価方法の概要を示す。H2304 試験の重要な副次評価項目の腎機能（eGFR のランダム化時からの変化量）の評価方法及び結果は，「2.7.4 臨床的安全性の概要」に，その他の本書に提示のない評価方法及び結果は，「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。

1.2.1 評価項目

H2307 試験及び H2304 試験の主要評価項目である効果不十分，副次評価項目のうち主な個々の有効性評価項目の定義及び評価方法を以下に示す。

効果不十分

本書では，評価期間中に tBPAR，移植肝廃絶，又は死亡のいずれかを発現した場合を「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）」と定義した。効果不十分の発現日は，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。

AR

AR が疑われたすべての事象を，AR とみなした。最初に AR が疑われた日を AR の発現日とした。

BPAR，tBPAR

AR が疑われた場合，AR に対する治療の開始の有無にかかわらず，遅くとも 48 時間以内（24 時間以内が望ましい）に肝生検を実施した。生検の判定は，H2307 試験及び H2304 試験とも盲検下で，Banff 基準に基づき実施した。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。生検によって確認された AR［Banff 基準の Rejection activity index（RAI）スコア 3 以上（Table 6-2，Table 6-3）］を生検で確認された急性拒絶反応（biopsy proven acute rejection，BPAR）と定義し，AR の治療が実施された 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。

移植肝廃絶

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（H2304 試験のみ），移植肝が廃絶したとみなした。移植肝廃絶の発現日は，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

H2307 試験及び H2304 試験とも試験期間中に報告された死亡を有効性の評価対象とした。

追跡調査不能

有効性評価項目（tBPAR，移植肝廃絶，死亡）に該当する事象が発現せず，さらに最終連絡日が，移植後 12 ヵ月の評価では Day 286 以前（移植後 12 ヵ月の Visit window の開始日），移植後 24 ヵ月の評価では Day 601 以前（移植後 24 ヵ月の Visit window の開始日）の場合，追跡調査不能とみなした。最終連絡日を追跡調査不能となった日とした。

本書で提示した各試験の有効性評価項目をTable 1-4に示す。

H2307 試験及び H2304 試験の主要評価項目は，移植後 12 ヵ月の効果不十分の発現率とした。

HDE10 試験の主要評価項目は，ランダム化後 11 ヵ月の腎機能（Cockcroft-Gault 式で算出した eGFR のランダム化時からの変化量），H2401 試験の主要評価項目は，ランダム化後 6 ヵ月の腎機能（クレアチニンクリアランスのランダム化時からの変化量）とした。

Table 1-4 本書で提示した各試験の有効性評価項目

試験	H2307	H2304		H2304E1		B158/B158E1[a)]		B158E2	HDE10[b)]		H2401[c)]	
評価時点	移植後 12 ヵ月	移植後 12 ヵ月	移植後 24 ヵ月	移植後 36 ヵ月	移植後 48 ヵ月	移植後 12 ヵ月	移植後 36 ヵ月	移植後 60 ヵ月	ランダム化後 11 ヵ月	ランダム化後 59 ヵ月	ランダム化後 6 ヵ月	ランダム化後 12 ヵ月
複合評価項目												
効果不十分（tBPAR，移植肝廃絶，死亡）	◎	◎	○	○	—	—	—	—	○	○	—	—
tBPAR，移植肝廃絶，死亡，追跡調査不能	—	○	○	—	—	—	—	—	—	—	—	—
移植肝廃絶，死亡，追跡調査不能	—	○	○	—	—	—	—	—	—	—	—	—
移植肝廃絶，死亡	○	○	○	○	—	—	—	—	○	○	○	—
BPAR，移植肝廃絶，死亡，追跡調査不能	—	—	—	—	—	—	◎	◎	○	○	—	—
BPAR，移植肝廃絶，死亡	—	—	—	—	—	—	—	—	○	○	○	—
個々の有効性評価項目												
tBPAR	○	○	○	○	○	○	—	○	○	○	○	—
移植肝廃絶	○	○	○	○	○	—	○	○	○	○	○	—
死亡	○	○	○	○	○	—	○	○	○	○	○	○
追跡調査不能	—	○	○	—	—	—	○	○	○	○	—	—
BPAR	○	○	○	○	○	—	○	○	○	○	○	—
AR	○	○	○	○	○	—	—	—	—	—	—	○
tAR	○	○	○	○	—	—	○	○	—	—	—	—
無症候性 AR	—	○	○	○	○	—	—	—	—	—	—	—
臨床的に確認された AR	—	—	—	—	—	—	○	○	—	—	—	—
臨床的に確認された慢性拒絶反応	—	—	—	—	—	—	○	○	—	—	—	—
治験実施計画書で規定していない免疫抑制療法への変更	—	—	—	—	—	—	—	—	○	○	—	—
再移植	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	○

◎：主要評価項目，○：副次評価項目
a) B158E1 試験の移植後 36 ヵ月は，B158 試験のランダム化から 36 ヵ月の有効性を評価した。
b) HDE10 試験は，移植後 4～8 週にランダム化した。
c) H2401 試験は，移植後 12～60 ヵ月にランダム化した。

1.2.2 解析対象

H2307 試験，H2304 試験では，ランダム化されたすべての被験者をそれぞれ最大の解析対象集団（Full analysis set，FAS），Intention-to-treat（ITT）集団とし，主要解析対象集団とした。H2307 試験の Per-protocol（PP）集団は，FAS のうち，治験実施計画書からの重大な逸脱なく試験を完了した被験者と定義し，H2304 試験では，ITT 集団のうち治療期間を 6 ヵ月（180 日）以上継続し，治験実施計画書からの重大な逸脱なく試験を完了した被験者と定義した。

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。

1.2.3 統計方法

H2307 試験及び H2304 試験の主要評価項目の解析方法を以下に示す。

本書では，H2307 試験及び H2304 試験ともエベロリムス＋減量 TAC 群と標準量 TAC 群の有効性を比較した。

H2307 試験の重要な副次評価項目の腎機能の解析方法は，「2.7.4 臨床的安全性の概要」に示す。

1.2.3.1 H2307 試験

H2307 試験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。以下に記載する帰無仮説（H_0）を片側有意水準 0.05 で非劣性の検定を行った。

$$H_0：\mu_T - \pi C \geq 0.12 \text{ vs. } H_A：\pi_T - \pi_C < 0.12$$

π_T 及び π_C は，それぞれエベロリムス＋減量 TAC 群及び標準量 TAC 群の移植後 12 ヵ月の効果不十分の発現率である。

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 の公式を用いた。治療群間の効果不十分の発現率の差は Z 検定に基づく両側 90%信頼区間で算出した。両側 90%信頼区間の上限値が 0.12 よりも小さい場合，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るとした。

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は，主要評価項目と同様に発現率及び治療群間の差を算出した。

試験中止までに発現したイベントを評価対象とし，データカットオフ日までにイベントが発現しなかった被験者は，最終観察日で打切りとした。

さらに，主要評価変数の感度分析として，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。

非劣性マージンの設定根拠

H2307 試験の主要評価項目の非劣性マージンは，H2304 試験を参考に 12%とした。

H2307 試験と H2304 試験の対象は，それぞれ生体肝移植患者と脳死肝移植患者と異なるが，臨床的観点から効果不十分の発現率は同様であると考えた。

1.2.3.2 H2304 試験

H2304 試験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。

H2304 試験は，H2307 試験と同様の解析を実施した。ただし，H2304 試験では，非劣性の検定の片側有意水準 0.0125 とし，治療群間の効果不十分の発現率の差は Z 検定に基づく両側 97.5%信頼区間で算出した。両側 97.5%信頼区間の上限値が 0.12 よりも小さい場合，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るとした。

非劣性マージンの設定根拠

H2304 試験では，脳死肝移植患者を対象に効果不十分を有効性評価項目として評価した過去の臨床試験の文献が限られていたことから，文献及び肝移植を専門とする医師との相談結果に基づき複合評価項目（移植肝廃絶及び死亡）の非劣性マージン（10%）を決定した。効果不十分の非劣性マージン（12%）は，複合評価項目（移植肝廃絶及び死亡）の非劣性マージン（10%）に基づき設定した。効果不十分の非劣性マージン（12%）は，文献で得られた最小効果サイズ（対照データとヒストリカルデータとの差の 95%信頼区間の下限値）である 13%より小さいことから妥当であると考えた。

効果不十分の発現率は，移植肝廃絶又は死亡に，tBPAR を加えることで高くなると考えられる。標準量 TAC 群の移植肝廃絶又は死亡の発現率を 8%，非劣性限界を 10%と仮定すると，許容可能なリスク比は最大 2.25［（8%＋10%）／8%］となる。tBPAR を含む場合の標準量 TAC 群の効果不十分の発現率を 20%～24%，非劣性マージンを 2%高い 12%としたとき，効果不十分の許容されるリスク比は 1.6 未満［（20%＋12%）／20%］となり，移植肝廃絶又は死亡の評価項目の許容されるリスク比より小さい。

以上より，効果不十分の非劣性マージンは，12%と設定した。

1.2.3.3 その他のレジメンの臨床試験

HDE10 試験

ランダム化後 11 ヵ月の評価は，ランダム化後に腎機能（eGFR）検査を実施し，評価可能なデータを有するすべての被験者（ITT 集団）を対象に，ランダム化後 59 ヵ月の評価は，ランダム化後 11 ヵ月の評価完了後に治験薬投与を継続したすべての被験者（継続投与解析対象集団）を対象に，それぞれ効果不十分，複合評価項目，及び個々の有効性評価項目の発現率を算出した。

H2401 試験

ランダム化後に治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者（ITT 集団）を対象に，複合評価項目及び個々の有効性評価項目の発現率を算出した。

1.2.4 データカットオフ日

H2307 試験及び H2304 試験の移植後 12 ヵ月のカットオフ日の定義を以下に示す。

- H2304 試験：最後の被験者の移植後 12 ヵ月の来院日又は Day 420 あるいは最後の被験者の検査・観察終了日のいずれか早い日
- H2307 試験：移植後 12 ヵ月の来院日 + 7 日後又は Day 420 のいずれか早い日とした。

1.2.5 部分集団の検討

部分集団解析

H2304 試験及び H2307 試験の主要評価項目である移植後 12 ヵ月の効果不十分及び tBPAR の発現率を，以下の部分集団を対象に算出した。

- 年齢（60 歳未満，60 歳以上）
- 性別（男性，女性）
- 人種
- 地域
- HCV（陽性，陰性）
- 末期肝疾患モデル（Model for End-Stage Liver Disease，MELD）スコア（14 以下，15 以上 19 以下，20 以上 24 以下，25 以上 29 以下，30 以上）
- 肝移植に至った原疾患
- eGFR 区分別（30 以上 55 mL/分/1.73 m^2 未満，55 以上 70 mL/分/1.73 m^2 未満，70 以上 90 mL/分/1.73 m^2 未満，90 mL/分/1.73 m^2 以上）（H2304 試験のみ）

日本人部分集団の有効性

H2307 試験の実施医療機関の地域が日本である被験者を対象に，移植後 12 ヵ月の効果不十分及び個々の有効性評価項目の発現率について全体集団と同様の解析を行った。

2 個々の試験結果の要約

本項では，検証試験の H2307 試験及び H2304 の試験結果の要約を示す。その他の試験の要約は「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示す。

H2307 試験（評価）

治験の標題： A 24 month, randomized, controlled, study to evaluate the efficacy and safety of concentration-controlled everolimus plus reduced tacrolimus compared to standard tacrolimus in recipients of living donor liver transplants

主要目的： 新規生体肝移植患者を対象に，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 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。

治験デザイン： 多施設共同，ランダム化，非盲検，並行群間比較対照試験

実施国： 日本，インド，韓国，サウジアラビア，シンガポール，台湾，トルコ，カナダ，米国，エジプト，ドイツ，イタリア，ロシア

対象： 18 歳以上の，生体肝移植で部分肝移植を受けた患者を対象とした。

ドナーが過小グラフトや 30%を超える脂肪肝グラフトの患者，ABO 血液型不適合の同種移植を受ける患者，MELD スコアが 35 を超えた被験者，治験実施計画書で規定していない免疫抑制剤の投与，又は抗体製剤を用いた導入療法を実施した患者は除外した。

用法・用量： 移植後早期より免疫抑制療法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 MPA 投与（導入期中のみ可能とした）及びバシリキシマブによる抗体導入療法（計 2 回投与）を開始した。

エベロリムス＋減量 TAC 群では，ランダム化後，エベロリムスの経口投与を 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。

両治療群のレジメンの詳細及び目標血液中トラフ濃度をTable 1-3に示す。

被験者数： 目標ランダム化被験者数：280 名（エベロリムス＋減量 TAC 群 140 名，標準量 TAC 群 140 名）

ランダム化被験者数（日本の被験者数）：エベロリムス＋減量 TAC 群 142 名（16 名），標準量 TAC 群 142 名（12 名）

試験完了被験者数：エベロリムス＋減量 TAC 群 131 名（14 名），標準量 TAC 群 133 名（12 名）

投与期間： スクリーニング期：スクリーニング脱落又は移植（移植後のすべての選択／除外基準により適格性が確認された場合）まで
導入期：移植日からランダム化（移植後 30 日 ± 5 日）又は脱落日まで
治療期：ランダム化から移植後 24 ヵ月まで

評価項目： 主要評価項目：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
重要な副次評価項目：移植後 12 ヵ月の腎機能（eGFR のランダム化時からの変化量）

有効性の副次評価項目はTable 1-4に示す。

有効性の結果： FAS で，効果不十分が発現した被験者数は，エベロリムス＋減量 TAC 群で 142 名中 7 名，標準量 TAC 群で 142 名中 8 名であった。効果不十分の発現率は，エベロリムス＋減量 TAC 群で 5.1%，標準量 TAC 群で 5.8%であり，標準量 TAC 群と比べ，エベロリムス＋減量 TAC 群で低かった。

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）は −0.7%，その 90%信頼区間は−5.2%，3.7%で，90%信頼区間の上限値が事前に決定した非劣

性マージン（12%）を超えなかったことから，エベロリムス＋減量 TAC 群の標準量 TAC 群に対する非劣性が検証された（$p < 0.001$）。

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。

安全性の結果：

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，エベロリムス＋減量 TAC 群［97.9%（139/142 名）］が，標準量 TAC 群［89.4%（126/141 名）］と比べて高かった。エベロリムス＋減量 TAC 群の発現率が標準量 TAC 群よりも 5%以上高かった基本語（PT）別の有害事象は，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，口腔内潰瘍形成，口内炎，血小板減少症であった。

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%）と標準量 TAC 群（2.1%）で同程度であり，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 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 名の死亡は，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。

重篤な有害事象の発現率は，標準量 TAC 群（43.3%）と比較しエベロリムス＋減量 TAC 群（49.3%）で高かった。いずれかの治療群で発現率が 5%以上であり，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（エベロリムス＋減量 TAC 群 6.3%，標準量 TAC 群 2.8%，以下同順），胆管狭窄（6.3%，4.3%）であった。

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（10.6%）と比較しエベロリムス＋減量 TAC 群（12.7%）で高かった。エベロリムス＋減量 TAC 群の発現率が標準量 TAC 群よりも 2%以上高かった投与中止に至った有害事象は蛋白尿（2.1%，0%）であった。

FAS 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 ± 36.58 mL/分/1.73 m^2，標準量 TAC 群で 89.71 ± 35.25 mL/分/1.73 m^2，移植後 12 ヵ月ではそれぞれ 81.19 ± 28.59 mL/分/1.73 m^2，76.50 ± 24.17 mL/分/1.73 m^2 であった。共分散分析（analysis of covariance，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）よりも大きかったことから，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（$p < 0.001$）。

H2304 試験（評価）

治験の標題： A 24 month, multi-center, open-label, randomized, controlled study to evaluate the efficacy and safety of concentration-controlled everolimus to eliminate or to reduce tacrolimus compared to tacrolimus in *de novo* liver transplant recipients

主要目的： 新規脳死肝移植患者を対象に，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）の発現率を指標として，移植後 4 週からエベロリムスを減量 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 TAC 群と比較して非劣性であることを検証する。

治験デザイン： 多施設共同，ランダム化，非盲検，比較対照試験

実施国： オーストラリア，アルゼンチン，ベルギー，ブラジル，カナダ，コロンビア，チェコ，フランス，ドイツ，ハンガリー，アイルランド，イスラエル，イタリア，オランダ，ロシア，スペイン，スウェーデン，イギリス，米国

対象： 18～70 歳の脳死肝移植で全肝移植を受けた患者を対象とした。

ABO 血液型不適合の同種移植を受ける患者，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，治験実施計画書で規定していない免疫抑制剤の投与，又は抗体製剤を用いた導入療法を実施した患者は除外した。

用法・用量： 移植後早期より免疫抑制療法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 MMF 投与（導入期中のみ可能とした）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 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。

各治療群のレジメンの詳細及び目標血液中トラフ濃度をTable 1-3に示す。

被験者数： 目標ランダム化被験者数：エベロリムス＋減量 TAC 群，標準量 TAC 群 各 242 名，TAC 離脱群 230 名

ランダム化被験者数：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

試験完了被験者数（12 ヵ月及び 24 ヵ月，以下同順）：エベロリムス＋減量 TAC 群 220 名及び 202 名，標準量 TAC 群 218 名及び 204 名，TAC 離脱群 203 名及び 174 名

投与期間： スクリーニング期：スクリーニング脱落又は移植まで

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（移植後 30 ± 5 日）まで

治療期：ランダム化から移植後 24 ヵ月まで

評価項目： 主要評価項目：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
重要な副次評価項目：移植後 12 ヵ月の腎機能（eGFR のランダム化時からの変化量）

有効性の副次評価項目はTable 1-4に示す。

有効性の結果： ITT 集団で，効果不十分が発現した被験者数は，エベロリムス＋減量 TAC 群で 245 名中 16 名，標準量 TAC 群で 243 名中 23 名であった。効果不十分の発現率は，エベロリムス＋減量 TAC 群で 6.7%，標準量 TAC 群で 9.7%であり，標準量 TAC 群と比べ，エベロリムス＋減量 TAC 群が低かった。

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）は −3.0%，その 97.5%信頼区間は−8.7%，2.6%で，97.5%信頼区間の上限値が事前に決定した非劣性マージン（12%）を超えなかったことから，エベロリムス＋減量 TAC 群の標準量 TAC 群に対する非劣性が検証された（$p < 0.001$）。

安全性の結果： 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，エベロリムス＋減量 TAC 群［94.7%（232/245 名）］と標準量 TAC 群［95.0%（229/241 名）］で同程度であった。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，白血球減少症，高コレステロール血症，高脂血症，高トリグリセリド血症であった。

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，両治療群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。

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%）と標準量 TAC 群（2.5%）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 名の主な死因は，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。

ランダム化から移植後 24 ヵ月までの死亡の発現率は，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%）と標準量 TAC 群（4.1%）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 名のうち，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。

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（43.2%）と比較しエベロリムス＋減量 TAC 群（49.8%）で高かった。エベロリムス＋減量 TAC 群の発現率が標準量 TAC 群よりも 2%以上高かった重篤な有害事象は，急性腎不全（エベロリムス＋減量 TAC 群 3.3%，標準量 TAC 群 0.4%，以下同順），C 型肝炎（3.3%，1.2%）であった。

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，エベロリムス＋減量 TAC 群（56.3%）と標準量 TAC 群（54.1%）で同程度であった。エベロリムス＋減量 TAC 群の発現率が標準量 TAC 群よりも 2%以上高かった重篤な有害事象は，発熱（5.7%，2.9%），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。

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（14.1%）と比較しエベロリムス＋減量 TAC 群（25.7%）で高かった。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（2.9%，0.4%）であった。

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，エベロリムス＋減量 TAC 群（29.8%）の発現率は標準量 TAC 群（21.5%）よりも高かった。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（3.3%，0.4%）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（最小二乗平均値）は，エベロリムス＋減量 TAC 群で−2.23 mL/分/1.73 m^2，標準量 TAC 群で−10.73 mL/分/1.73 m^2 であった。治療群間差（エベロリムス＋減量 TAC 群 − 標準量 TAC 群）及び 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−6 mL/分/1.73 m^2 よりも大きかったことから，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，事前の解析計画に従って優越性の検定を行った結果，エベロリムス＋減量 TAC 群の標準量 TAC 群に対する優越性が示された（$p < 0.0001$）。

移植後 24 ヵ月の eGFR のランダム化時からの変化量（最小二乗平均値）は，エベロリムス＋減量 TAC 群で−7.94 mL/分/1.73 m^2，標準量 TAC 群で−14.60 mL/分/1.73 m^2 であった。治療群間差（エベロリムス＋減量 TAC 群 − 標準量 TAC 群）及び 97.5%信頼区間は 6.66（1.90，11.42）mL/分/1.73 m^2 であり，97.5%信頼区間の下限値が−6 mL/分/1.73 m^2 よりも大きかったことから，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検定を行った結果，エベロリムス＋減量 TAC 群の標準量 TAC 群に対する優越性が示された（$p = 0.0018$）。

3 全試験を通しての結果の比較と解析

本項では，評価資料として，エベロリムス（1 日 2 回経口投与，血液中トラフ濃度に基づいて用量調節）の有効性を評価した H2307 試験の移植後 12 ヵ月及び H2304 試験の移植後 12 ヵ月及び移植後 24 ヵ月の結果を示し，主な参考資料としてエベロリムスと併用した CNI を離脱するレジメンの有効性の評価した HDE10 試験のランダム化後 11 ヵ月及び H2401 試験のランダム化後 6 ヵ月及びランダム化後 12 ヵ月の結果を示す。なお，用量設定試験の B158 試験の移植後 12 ヵ月の結果は，4.1.1 項に示す。

日本人の有効性は，H2307 試験の部分集団解析の結果を用いて評価した（3.3.2 項）。長期投与試験の被験者の内訳は3.1.2.3 項～3.1.2.5 項に，有効性の結果は，5.1 項に示す。

3.1 試験対象集団

3.1.1 選択・除外基準の比較

H2307 試験及び H2304 試験の選択基準及び除外基準をTable 6-1（付録）に示した。

H2307 試験は 18 歳以上の生体肝移植で部分肝移植，H2304 試験は 18～70 歳の脳死肝移植で全肝移植を受けた患者を対象とした。生体肝移植患者を対象とした 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。H2307 試験では，MELD スコアが 35 を超えた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。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免疫抑制剤の投与，又は抗体製剤を用いた導入療法を実施した患者は除外した。なお，H2307 試験では，バシリキシマブの使用を可能と規定した。

3.1.2 被験者の内訳

H2307 試験，H2304 試験，B158 試験/B158E1 試験/B158E2 試験，H2304E1 試験，HDE10 試験，及び H2401 試験の被験者の内訳を試験ごとに示す。

3.1.2.1 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）。ランダム化されたすべての被験者 284 名を FAS とし，FAS から 3 名を除く 281 名を PP 集団とした（5.3.5.1-1-H2307 試験-Table 14.1-2.1）。

移植後 12 ヵ月

H2307 試験の被験者の内訳をTable 3-1に示す。

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，エベロリムス＋減量 TAC 群と標準量 TAC 群で同程度であった。治験薬投与中止の理由は，いずれの治療群も有害事象が最も多く，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，エベロリムス＋減量 TAC 群と標準量 TAC 群で同程度であった。試験中止の理由は，いずれの治療群も被験者の意思，死亡が多く，両治療群で同程度であった。

Table 3-1 被験者の内訳（H2307 試験，FAS）

被験者内訳	エベロリムス＋減量 TAC 群 N = 142 n (%)	標準量 TAC 群 N = 142 n (%)
治験薬投与を完了した被験者	120 (84.5)	116 (81.7)
試験期間を完了した被験者	131 (92.3)	133 (93.7)
治験薬投与を中止した被験者	22 (15.5)	25 (17.6)
治験薬投与中止理由		
有害事象	16 (11.3)	15 (10.6)
死亡	3 (2.1)	2 (1.4)
被験者の意思	2 (1.4)	2 (1.4)
治験担当医師の判断	1 (0.7)	1 (0.7)
効果不十分	0 (0.0)	1 (0.7)
追跡不能	0 (0.0)	1 (0.7)
試験実施上の問題	0 (0.0)	3 (2.1)
試験を中止した被験者	11 (7.7)	9 (6.3)
試験中止理由		
追跡不能	0 (0.0)	2 (1.4)
治験担当医師の判断	1 (0.7)	1 (0.7)
被験者の意思	6 (4.2)	3 (2.1)
死亡	4 (2.8)	3 (2.1)

Source：5.3.5.1-1-H2307 試験-Table 14.3-1.1b，Table 14.1-1.1c
カットオフ日以降に試験を中止した被験者は，完了した被験者に含めた。

3.1.2.2 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，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，移植後 12 ヵ月は 417 名を，移植後 24 ヵ月は 412 名を PP 集団とした（5.3.5.1-3-H2304 試験 24M-Table 14.1-2.1）。

移植後 12 ヵ月

移植後 12 ヵ月までの被験者の内訳をTable 3-2に示す。

移植後 12 ヵ月までに 249 名（34.6%）が治験薬投与を中止したが，そ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。治験薬投与中止の理由は，いずれの投与群も有害事象が最も多く，その割合は標準量 TAC 群と比べエベロリムス＋減量 TAC 群で高かった。

移植後 12 ヵ月までに 78 名（10.8%）が試験を中止したが，そ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。試験中止の理由は，試験管理上の問題，死亡，及び同意撤回が多く，その割合は両治療群で同程度であった。

試験実施中に登録を中止した TAC 離脱群では，ランダム化後 180 日未満の被験者は試験を中止，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。その結果，約 5 割の被験者が治験薬投与を中止し，約 1 割の被験者が試験を中止した。治験薬投与の中止理由は有害事象が最も多く，次いで試験管理上の問題が多かった。試験の中止理由は同意撤回が最も多かった。

Table 3-2　被験者の内訳（H2304 試験）：移植後 12 ヵ月（H2304 試験，ITT 集団）

被験者内訳	エベロリムス＋減量 TAC 群 N = 245 n (%)	TAC 離脱群 N = 231 n (%)	標準量 TAC 群 N = 243 n (%)
治験薬投与を完了した被験者	179 (73.1)	102 (44.2)	189 (77.8)
試験期間を完了した被験者	220 (89.8)	203 (87.9)	218 (89.7)
治験薬投与を中止した被験者	66 (26.9)	129 (55.8)	54 (22.2)
治験薬投与中止理由			
有害事象	47 (19.2)	45 (19.5)	27 (11.1)
臨床検査値の異常	4 (1.6)	1 (0.4)	2 (0.8)
臨床検査以外の検査値の異常	0	1 (0.4)	0
効果不十分	2 (0.8)	21 (9.1)	5 (2.1)
同意撤回	1 (0.4)	7 (3.0)	3 (1.2)
追跡不能	0	0	0
試験管理上の問題	1 (0.4)	41 (17.7)	3 (1.2)
死亡	4 (1.6)	2 (0.9)	5 (2.1)
移植肝廃絶	2 (0.8)	1 (0.4)	0
治験実施計画書からの逸脱	5 (2.0)	6 (2.6)	6 (2.5)
不明	0	4 (1.7)	3 (1.2)
試験を中止した被験者	25 (10.2)	28 (12.1)	25 (10.3)
試験中止理由			
同意撤回	5 (2.0)	13 (5.6)	6 (2.5)
追跡不能	1 (0.4)	0	1 (0.4)
試験管理上の問題	6 (2.4)	5 (2.2)	12 (4.9)
死亡	9 (3.7)	7 (3.0)	6 (2.5)

被験者内訳	エベロリムス＋減量 TAC 群 N = 245 n (%)	TAC 離脱群 N = 231 n (%)	標準量 TAC 群 N = 243 n (%)
移植肝廃絶	3 (1.2)	2 (0.9)	0
不明	1 (0.4)	1 (0.4)	0

Source：5.3.5.1-2-H2304 試験 12M-Table 14.1-1.1，Table 14.1-1.2
カットオフ日以降に試験を中止した被験者は，完了した被験者に含めた。

移植後 24 ヵ月

移植後 24 ヵ月までの被験者の内訳をTable 3-3に示す。

移植後 24 ヵ月までに 349 名（48.5%）が治験薬投与を中止し，その割合は標準量 TAC 群と比較しエベロリムス＋減量 TAC 群で高かった。治験薬投与中止の理由は，エベロリムス＋減量 TAC 群，標準量 TAC 群ともに有害事象が最も多く，その割合は標準量 TAC 群と比較しエベロリムス＋減量 TAC 群で高かった。

移植後 24 ヵ月までに 139 名（19.3%）が試験を中止したが，そ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。移植後 24 ヵ月までの試験中止の理由は，エベロリムス＋減量 TAC 群では同意撤回，標準量 TAC 群では試験管理上の問題が最も多かったが，いずれもその割合は両治療群で同程度であった。

試験実施中に登録を中止した TAC 離脱群では，ランダム化後 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ため，約 7 割の被験者が治験薬投与を中止し，約 4 分の 1 の被験者が試験を中止した。治験薬投与中止理由は有害事象が最も多く，次いで試験管理上の問題が多かった。試験の中止理由は同意撤回及び試験管理上の問題が最も多かった。

Table 3-3　被験者の内訳：移植後 24 ヵ月（H2304 試験，ITT 集団）

被験者内訳	エベロリムス＋減量 TAC 群 N = 245 n (%)	TAC 離脱群 N = 231 n (%)	標準量 TAC 群 N = 243 n (%)
治験薬投与を完了した被験者	141 (57.6)	65 (28.1)	164 (67.5)
試験期間を完了した被験者	202 (82.4)	174 (75.3)	204 (84.0)
治験薬投与を中止した被験者	104 (42.4)	166 (71.9)	79 (32.5)
治験薬投与中止理由			
有害事象	70 (28.6)	64 (27.7)	44 (18.1)
臨床検査値の異常	4 (1.6)	1 (0.4)	2 (0.8)
臨床検査以外の検査値の異常	0	1 (0.4)	0
治療効果不十分	3 (1.2)	21 (9.1)	7 (2.9)
同意撤回	4 (1.6)	8 (3.5)	5 (2.1)
追跡不能	1 (0.4)	1 (0.4)	0
試験管理上の問題	6 (2.4)	56 (24.2)	5 (2.1)

被験者内訳	エベロリムス＋減量 TAC 群 N = 245 n (%)	TAC 離脱群 N = 231 n (%)	標準量 TAC 群 N = 243 n (%)
死亡	5 (2.0)	3 (1.3)	7 (2.9)
移植肝廃絶	3 (1.2)	1 (0.4)	2 (0.8)
治験実施計画書からの逸脱	7 (2.9)	9 (3.9)	7 (2.9)
不明	1 (0.4)	1 (0.4)	0
試験を中止した被験者	43 (17.6)	57 (24.7)	39 (16.0)
試験中止理由			
同意撤回	13 (5.3)	17 (7.4)	11 (4.5)
試験管理上の問題	11 (4.5)	17 (7.4)	13 (5.3)
死亡	12 (4.9)	15 (6.5)	10 (4.1)
追跡不能	2 (0.8)	4 (1.7)	2 (0.8)
移植肝廃絶	5 (2.0)	3 (1.3)	2 (0.8)
不明	0	1 (0.4)	1 (0.4)

Source：5.3.5.1-3-H2304 試験 24M-Table 14.1-1.1，Table 14.1-1.2

3.1.2.3 B158 試験/B158E1 試験/B158E2 試験

B158 試験では 120 名が登録され，119 名がランダム化された（エベロリムス 1 mg 群 28 名，2 mg 群 30 名，4 mg 群 31 名，プラセボ群 30 名，以下同順）。B158 試験でランダム化された 119 名のうち，100 名（21 名，28 名，27 名，24 名）が試験を完了した。B158 試験を完了した 100 名のうち，B158E1 試験に移行した被験者は 28 名（11 名，11 名，6 名，0 名）であり，B158E1 試験を完了した被験者は 25 名（11 名，10 名，4 名，0 名）であった。B158E1 試験を完了した 25 名のうち，20 名（10 名，8 名，2 名，0 名）が B158E2 試験に移行した。

B158 試験及び B158E1 試験は，すべてのランダム化された被験者 119 名を ITT 集団とした。B158E2 試験は，12 ヵ月評価及び 36 ヵ月評価を完了し，B158E2 試験に移行した被験者 20 名を B158E2 試験移行被験者集団とした。

移植後 12 ヵ月

B158 試験の被験者の内訳をTable 3-4に示す。

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 4 mg 群で最も高く，プラセボ群で最も低かった。エベロリムス治療群の投与中止の理由は，いずれの治療群も有害事象が最も多く，その割合はプラセボ群と比べ高かった。プラセボ群の投与中止の理由は，治療効果不十分が最も多く，その割合はエベロリムス治療群よりも高かった。

試験を中止した被験者の割合は，エベロリムス 1 mg 群が最も高く，次いでプラセボ群，エベロリムス 4 mg 群，2 mg 群の順であった。試験中止の理由は，エベロリムス 2 mg 群を除き，いず

れの治療群でも死亡が多く，エベロリムス 2 mg 群では死亡及び同意撤回が各 1 名であった。死亡により試験を中止した被験者の割合は，他の治療群と比べエベロリムス 2 mg 群で低かった。

Table 3-4 被験者の内訳：12 ヵ月評価（B158 試験，ITT 集団）

被験者内訳	エベロリムス 1 mg 群 N = 28 n (%)	エベロリムス 2 mg 群 N = 30 n (%)	エベロリムス 4 mg 群 N = 31 n (%)	プラセボ群 N = 30 n (%)
治験薬投与を完了した被験者	12 (42.9)	16 (53.3)	11 (35.5)	17 (56.7)
試験期間を完了した被験者	21 (75.0)	28 (93.3)	27 (87.1)	24 (80.0)
治験薬投与を中止した被験者	16 (57.1)	14 (46.7)	20 (64.5)	13 (43.3)
治験薬投与中止理由 a)				
有害事象	9 (32.1)	10 (33.3)	10 (32.3)	4 (13.3)
臨床検査値の異常	2 (7.1)	0	0	0
治療効果不十分	2 (7.1)	1 (3.3)	5 (16.1)	7 (23.3)
治験実施計画書からの逸脱	0	1 (3.3)	0	0
同意撤回	3 (10.7)	2 (6.7)	3 (9.7)	2 (6.7)
死亡	0	0	2 (6.5)	0
試験中止した被験者	7 (25.0)	2 (6.7)	4 (12.9)	6 (20.0)
試験中止理由 a)				
同意撤回	2 (7.1)	1 (3.3)	0	1 (3.3)
死亡	5 (17.9)	1 (3.3)	4 (12.9)	5 (16.7)

Source：5.3.5.1-5-B158/B158E1 試験-Post-text Table 7.1-1a，Post-text Table 7.1-2a
a) 投与終了時用の症例報告書の記録に基づく。

B158E1 試験（移植後 36 ヵ月）

B158E1 試験に移行した 28 名（エベロリムス 1 mg 群 11 名，2 mg 群 11 名，4 mg 群 6 名，以下同順）のうち 8 名（1 名，3 名，4 名）が治験薬投与を中止した。投与中止の理由は，有害事象（1 名，2 名，3 名）及び試験管理上の問題（0 名，1 名，1 名）であった。B158E1 試験を中止した被験者は 3 名（0 名，1 名，2 名）であり，試験中止の理由は試験管理上の問題（2 mg 群 1 名），有害事象（4 mg 群 1 名），追跡不能（4 mg 群 1 名）であった（5.3.5.1-5-B158/B158E1 試験-Post-text Table 7.1-1b，Post-text Table 7.1-2b）。

B158E2 試験（移植後 60 ヵ月）

B158E2 試験に移行した 20 名（エベロリムス 1 mg 群 10 名，2 mg 群 8 名，4 mg 群 2 名，以下同順）のうち 4 名（2 名，2 名，0 名）が治験薬投与を中止した。投与中止の理由は有害事象（1 mg 群 2 名，2 mg 群 1 名）及び死亡（2 mg 群 1 名）であった。試験を中止した被験者は 3 名（1 名，2 名，0 名）であり，試験中止の理由は有害事象（1 mg 群 1 名）及び死亡（2 mg 群 2 名）であった（5.3.5.1-6-B158E2 試験-Post-text Table 7.1-1b，Post-text Table 7.1-2b）。

3.1.2.4 H2304E1 試験

H2304 試験でランダム化された 719 名のうち，282 名（エベロリムス＋減量 TAC 群 106 名，標準量 TAC 群 125 名，TAC 離脱群 51 名）が H2304E1 試験に移行した。

H2304 試験の移植後 24 ヵ月評価を完了し，H2304E1 試験に組み入れられたすべての被験者 282 名を継続投与解析対象集団とした（5.3.5.1-4-H2304E1 試験-Table 14.1-2.1）。

移植後 36 ヵ月

H2304E1 試験に移行した 282 名のうち，243 名（86.2%）が移植後 36 ヵ月までの治験薬投与を完了した。投与を中止した被験者の割合は，エベロリムス＋減量 TAC 群（16.0%）と，標準量 TAC 群（14.4%）で同程度であった。投与中止の理由はいずれの治療群も有害事象が最も多く，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 8.5%，標準量 TAC 群 7.2%，以下同順）。

継続投与解析対象集団のうち，262 名（92.9%）が移植後 36 ヵ月までの試験期間を完了した。試験を中止した被験者の割合は，エベロリムス＋減量 TAC 群（9.4%）と標準量 TAC 群（6.4%）で同程度であった。試験中止の理由は，エベロリムス＋減量 TAC 群では試験管理上の問題（4.7%，1.6%）が最も多く，標準量 TAC 群では同意撤回（2.8%，2.4%）及び追跡不能（0%，2.4%）が多く，その割合は両治療群で同程度であった。

TAC 離脱群では，治験薬投与を中止した被験者の割合は 7.8%であり，中止理由はすべて有害事象であった。試験を中止した被験者の割合は 3.9%であり，中止理由はすべて試験管理上の問題であった（5.3.5.1-4-H2304E1 試験-Table 14.1-1.1a，Table 14.1-1.2a）。

移植後 48 ヵ月

標準量 TAC 群の被験者は移植後 36 ヵ月で試験を完了した。移植後 36 ヵ月以降も試験を継続した 157 名（エベロリムス＋減量 TAC 群 106 名，TAC 離脱群 51 名，以下同順）のうち，移植後 48 ヵ月までの治験薬投与を完了した被験者は，エベロリムス＋減量 TAC 群で 86 名（81.1%），TAC 離脱群で 45 名（88.2%）であった。投与中止の理由はいずれの治療群も有害事象（9.4%，11.8%）が最も多く，その割合は両治療群で同程度であった。

移植後 48 ヵ月までの試験期間を完了した被験者は，エベロリムス＋減量 TAC 群で 95 名（89.6%），TAC 離脱群で 47 名（92.2%）であった。試験中止の理由は，いずれの治療群も試験管理上の問題（4.7%，7.8%）が最も多く，その割合は両治療群で同程度であった。

（5.3.5.1-4-H2304E1 試験-Table 14.1-1.1b，Table 14.1-1.2b）。

3.1.2.5 HDE10 試験

HDE10 試験では 383 名が移植前にスクリーニングされた。379 名が肝移植を受け，このうち 203 名が移植後 4～8 週にランダム化された［エベロリムス（CNI 離脱）群 101 名，標準量 CNI 群 102 名］。

ランダム化後に腎機能（eGFR）検査を実施し，評価可能なデータを有するすべての被験者 194 名［エベロリムス（CNI 離脱）群 96 名，標準量 CNI 群 98 名］を ITT 集団とし，ランダム化後 11 ヵ月の評価完了後に治験薬投与を継続したすべての被験者 81 名［エベロリムス（CNI 離脱）群 41 名，標準量 CNI 群 40 名］を継続投与解析対象集団とした。

ランダム化後 11 ヵ月

被験者の内訳をTable 3-5に示す。

ランダム化後 11 ヵ月までの治験薬投与を中止した被験者の割合は，エベロリムス（CNI 離脱）群が標準量 CNI 群よりも高かった。投与中止の理由はいずれの治療群も有害事象が最も多く，その割合は標準量 CNI 群と比べエベロリムス（CNI 離脱）群で高かった。

ランダム化後 11 ヵ月までの試験期間を中止した被験者の割合は，エベロリムス（CNI 離脱）群と標準量 CNI 群で同程度であった。試験中止の理由は，いずれの治療群も死亡が最も多く，その割合はエベロリムス（CNI 離脱）群と標準量 CNI 群で同程度であった。試験中止の理由の割合は両治療群で同程度であった。

Table 3-5 被験者の内訳：ランダム化後 11 ヵ月（HDE10 試験，治験薬を投与された被験者）

被験者内訳	エベロリムス（CNI 離脱）群 N = 101 n (%)	標準量 CNI 群 N = 102 n (%)
治験薬投与を完了した被験者	51 (50.5)	63 (61.8)
試験期間を完了した被験者	87 (86.1)	90 (88.2)
治験薬投与を中止した被験者	50 (49.5)	39 (38.2)
治験薬投与中止理由		
有害事象	28 (27.7)	16 (15.7)
治験実施計画書からの逸脱	3 (3.0)	8 (7.8)
臨床検査値異常	7 (6.9)	3 (2.9)
効果不十分	4 (4.0)	4 (3.9)
同意撤回	3 (3.0)	2 (2.0)
死亡	1 (1.0)	2 (2.0)
ランダム化基準不適格	1 (1.0)	2 (2.0)
移植肝廃絶	1 (1.0)	1 (1.0)
臨床検査以外の検査値の異常	1 (1.0)	0
追跡不能	0	1 (1.0)
離脱基準不適格	1 (1.0)	0

被験者内訳	エベロリムス（CNI 離脱）群 N = 101 n (%)	標準量 CNI 群 N = 102 n (%)
試験を中止した被験者	14 (13.9)	12 (11.8)
試験中止理由		
死亡	5 (5.0)	3 (2.9)
同意撤回	5 (5.0)	2 (2.0)
移植肝廃絶	1 (1.0)	2 (2.0)
その他	1 (1.0)	2 (2.0)
試験管理上の問題	2 (2.0)	2 (2.0)
追跡不能	0	1 (1.0)

Source：5.3.5.1-7-HDE10 試験 11M-Table 14.1-1.1，Table 14.1-1.2.1，Table 14.1-1.2.3

ランダム化後 59 ヵ月

ランダム化後 11 ヵ月以降の治験薬投与を継続した被験者は 81 名［エベロリムス（CNI 離脱）群 41 名，標準量 CNI 群 40 名，以下同順］であった。

ランダム化後 59 ヵ月までの継続投与を完了した被験者は，エベロリムス（CNI 離脱）群で 27 名（65.9%）及び標準量 CNI 群で 26 名（65.0%）であった。投与中止の理由は，いずれの治療群でも有害事象が最も多かった（19.5%，17.5%）が，その割合は両治療群で同程度であった（5.3.5.1-8-HDE10 試験 59M-Table 14.1-1.2.4）。

3.1.2.6 H2401 試験

H2401 試験では移植後 12～60 ヵ月にスクリーニングされ，145 名がランダム化された［エベロリムス（CNI 減量又は離脱）群 72 名，標準量 CNI 群 73 名，以下同順］。

ランダム化後に治験薬投与を 1 回以上受けたすべての被験者 145 名を ITT 集団とした。

ランダム化後 6 ヵ月

被験者の内訳をTable 3-6に示す。

治験薬を投与中止した被験者の割合は，標準量 CNI 群と比べ，エベロリムス（CNI 減量又は離脱）群が高かった。治験薬投与中止の理由は，エベロリムス（CNI 減量又は離脱）群では有害事象が最も多かった。標準量 CNI 群で治験薬投与中止した被験者は 1 名（同意撤回）であった。

Table 3-6 被験者の内訳：ランダム化後 6 ヵ月（H2401 試験，ITT 集団）

被験者内訳	エベロリムス（CNI 減量又は離脱）群 N = 72 n (%)	標準量 CNI 群 N = 73 n (%)
治験薬投与を完了した被験者	54 (75.0)	72 (98.6)
試験期間を完了した被験者	67 (93.1)	72 (98.6)

被験者内訳	エベロリムス（CNI 減量又は離脱）群 N = 72 n (%)	標準量 CNI 群 N = 73 n (%)
治験薬投与を中止した被験者	18 (25.0)	1 (1.4)
治験薬投与中止理由		
有害事象	14 (19.4)	0
同意撤回	2 (2.8)	1 (1.4)
臨床検査値異常	1 (1.4)	0
試験管理上の問題	1 (1.4)	0
試験を中止した被験者	5 (6.9)	1 (1.4)
試験中止理由		
同意撤回	1 (1.4)	1 (1.4)
死亡	1 (1.4)	0
不明	3 (4.2)	0

Source：5.3.5.1-9-H2401 試験 6M-Table 14.1-1.1

ランダム化後 12 ヵ月

ランダム化されたすべての被験者［エベロリムス（CNI 減量又は離脱）群 72 名，標準量 CNI 群 73 名］が，ランダム化後 12 ヵ月の追跡調査を実施した（5.3.5.1-10-H2401 試験 12M-Table 14.1-1.4）。

3.1.3 人口統計学的特性及びその他の特性

3.1.3.1 比較対照試験

3.1.3.1.1 H2307 試験

移植後 12 ヵ月

FAS の人口統計学的及び他の基準値の特性をTable 3-7に，肝移植の疾患特性をTable 3-8に示す。

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。肝移植に至った原疾患は，HCC（30.3%），アルコール性肝硬変（19.7%），及び B 型肝炎（13.7%）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（5.3.5.1-1-H2307 試験 12M-Table 14.1-3.1a，Table 14.1-3.2a，Table 14.1-3.4a）。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，標準量 TAC 群と比べエベロリムス＋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。

Table 3-7 人口統計学的及び他の基準値の特性（H2307 試験，FAS）

		エベロリムス＋減量 TAC 群 N = 142	標準量 TAC 群 N = 142
年齢（歳）	平均値 ± SD	54.2 ± 8.95	52.7 ± 10.41
	中央値（最小値～最大値）	56.0 (23.0～73.0)	53.5 (19.0～72.0)
性別, n (%)	男性	104 (73.2)	99 (69.7)
	女性	38 (26.8)	43 (30.3)
人種, n (%)	Caucasian	30 (21.1)	30 (21.1)
	Asian	111 (78.2)	112 (78.9)
	Other	1 (0.7)	0 (0.0)
BMI (kg/m^2)	n	141	141
	平均値 ± SD	23.0 ± 4.39	22.9 ± 3.27
	中央値（最小値～最大値）	22.3（14.3～37.4）	22.4（16.8～33.6）
HCV の有無, n (%)	陽性	24 (16.9)	26 (18.3)
	陰性	118 (83.1)	116 (81.7)
eGFR[a)]	n	142	142
（mL/分/1.73 m^2）	平均値 ± SD	89.9 ± 36.64	89.7 ± 35.26
（MDRD4 式）	中央値（最小値～最大値）	85.8（31.2～269.4）	84.9（29.4～221.8）
eGFR[a)], n (%)	< 30	0 (0.0)	1 (0.7)
（mL/分/1.73 m^2）	30～< 45	8 (5.6)	5 (3.5)
（MDRD4 式）	45～< 60	24 (16.9)	24 (16.9)
	≥ 60	110 (77.5)	112 (78.9)

Source：5.3.5.1-1-H2307 試験-Table 14.1-3.1a，Table 14.1-3.2a
BMI：体格指数［体重 kg／(身長 m)^2］，eGFR：推算糸球体濾過量，SD：標準偏差
a) ランダム化時

Table 3-8 肝移植の疾患特性（H2307 試験，FAS）

	エベロリムス＋減量 TAC 群 N = 142	標準量 TAC 群 N = 142
肝移植に至った原疾患，n (%)		
アルコール性肝硬変	29 (20.4)	27 (19.0)
アミロイドーシス	0 (0.0)	1 (0.7)
自己免疫性肝炎	2 (1.4)	0 (0.0)
胆道閉鎖症	0 (0.0)	1 (0.7)
バッドキアリ症候群	1 (0.7)	2 (1.4)
特発性肝硬変	13 (9.2)	8 (5.6)
ヘモクロマトーシス	0 (0.0)	2 (1.4)
B 型肝炎	16 (11.3)	23 (16.2)
C 型肝炎	12 (8.5)	11 (7.7)
HCC	45 (31.7)	41 (28.9)
代謝障害	1 (0.7)	0 (0.0)

	エベロリムス＋減量 TAC 群 N = 142	標準量 TAC 群 N = 142
非アルコール性脂肪性肝炎	4 (2.8)	3 (2.1)
多嚢胞性肝疾患	1 (0.7)	1 (0.7)
原発性胆汁性肝硬変	4 (2.8)	6 (4.2)
硬化性胆管炎	2 (1.4)	6 (4.2)
その他	12 (8.5)	10 (7.0)
MELD スコア		
n	142	142
平均値 ± SD	13.7 ± 5.09	14.0 ± 5.91
中央値（最小値～最大値）	13.0 (6.0～31.0)	13.0 (6.0～30.0)
MELD スコア		
≤ 14	87 (61.3)	91 (64.1)
15～19	36 (25.4)	22 (15.5)
20～24	13 (9.2)	22 (15.5)
25～29	5 (3.5)	6 (4.2)
≥ 30	1 (0.7)	1 (0.7)

Source：5.3.5.1-1-H2307 試験-Table 14.1-3.4a

3.1.3.1.2 H2304 試験

移植後 12 ヵ月を評価した ITT 集団の人口統計学的及び他の基準値の特性をTable 3-9に，肝移植の疾患特性をTable 3-10に示す。

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。肝移植に至った原疾患は，C 型肝炎（24.3%），アルコール性肝硬変（23.8%），及び HCC（15.0%）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 であり，MELD スコアの中央値は 19.0 であった（5.3.5.1-2-H2304 試験 12M-Table 14.1-3.1a，Table 14.1-3.2a，Table 14.1-3.4a）。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。

移植後 24 ヵ月を評価した ITT 集団の人口統計学的及び他の基準値の特性及び肝移植の疾患特性は，移植後 12 ヵ月の結果と同様であった（5.3.5.1-3-H2304 試験 24M-Table 14.1-3.1a，Table 14.1-3.2a，Table 14.1-3.4a）。

Table 3-9　人口統計学的及び他の基準値の特性（H2304 試験，ITT 集団）

		エベロリムス＋減量 TAC 群 N = 245	TAC 離脱群 N = 231	標準量 TAC 群 N = 243
年齢（歳）	n	245	231	243
	平均値 ± SD	53.6 ± 9.2	53.2 ± 10.8	54.5 ± 8.7
	中央値（最小値～最大値）	55.0 (19.0～70.0)	56.0 (19.0～69.0)	54.0 (21.0～70.0)
性別, n (%)	男性	180 (73.5)	164 (71.0)	179 (73.7)
	女性	65 (26.5)	67 (29.0)	64 (26.3)
人種, n (%)	Caucasian	211 (86.1)	196 (84.8)	195 (80.2)
	Black	4 (1.6)	6 (2.6)	9 (3.7)
	Asian	4 (1.6)	8 (3.5)	5 (2.1)
	Native American	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.8)
	Other	20 (8.2)	17 (7.4)	26 (10.7)
	不明	5 (2.0)	4 (1.7)	6 (2.5)
BMI (kg/m^2)	n	231	219	223
	平均値 ± SD	25.1 ± 4.2	25.3 ± 4.3	24.5 ± 4.2
	中央値（最小値～最大値）	24.7 (14.7～39.4)	24.8 (16.0～40.9)	24.1 (15.9～39.9)
HCV の有無, n (%)	陽性	78 (31.8)	72 (31.2)	76 (31.3)
	陰性	167 (68.2)	159 (68.8)	167 (68.7)
eGFR[a)]	n	244	231	243
（mL/分/1.73 m^2）	平均値 ± SD	80.8 ± 32.7	82.9 ± 37.2	78.9 ± 27.7
（MDRD4 式）	中央値（最小値～最大値）	75.6 (25.4～247.6)	75.7 (21.2～259.1)	77.4 (17.5～193.2)
eGFR[a)], n (%)	30～< 55	52 (21.2)	49 (21.2)	52 (21.4)
（mL/分/1.73 m^2）	55～< 70	64 (26.1)	59 (25.5)	63 (25.9)
（MDRD4 式）	70～< 90	60 (24.5)	57 (24.7)	61 (25.1)
	≥ 90	69 (28.2)	66 (28.6)	67 (27.6)

Source：5.3.5.1-2-H2304 試験 12M-Table 14.1-3.1a，Table 14.1-3.2a
BMI：体格指数［体重 kg／(身長 $m)^2$］，HCV：C 型肝炎ウイルス，eGFR：推算糸球体濾過量，SD：標準偏差
a) ランダム化時

Table 3-10　肝移植の疾患特性（H2304 試験，ITT 集団）

	エベロリムス＋減量 TAC 群 N = 245	TAC 離脱群 N = 231	標準量 TAC 群 N = 243
肝移植に至った原疾患，n (%)			
原発性胆汁性肝硬変	8 (3.3)	11 (4.8)	8 (3.3)
硬化性胆管炎	8 (3.3)	20 (8.7)	12 (4.9)
代謝障害	5 (2.0)	4 (1.7)	6 (2.5)
B 型肝炎	17 (6.9)	17 (7.4)	15 (6.2)
C 型肝炎	62 (25.3)	56 (24.2)	57 (23.5)
アルコール性肝硬変	71 (29.0)	49 (21.2)	51 (21.0)

	エベロリムス＋減量 TAC 群 N = 245	TAC 離脱群 N = 231	標準量 TAC 群 N = 243
特発性肝硬変	7 (2.9)	11 (4.8)	18 (7.4)
HCC	42 (17.1)	31 (13.4)	35 (14.4)
急性肝不全	2 (0.8)	2 (0.9)	3 (1.2)
自己免疫性肝炎	4 (1.6)	7 (3.0)	6 (2.5)
その他	19 (7.8)	23 (10.0)	32 (13.2)
MELD スコア			
n	240	229	241
平均値 ± SD	19.2 ± 8.98	19.6 ± 7.47	19.0 ± 7.60
中央値（最小値～最大値）	18.5 (4.0～82.0[a)])	20.0 (3.0～45.0[a)])	19.0 (5.0～40.0)
MELD スコア			
≤ 14	76 (31.0)	65 (28.1)	78 (32.1)
15～19	54 (22.0)	46 (19.9)	50 (20.6)
20～24	55 (22.4)	61 (26.4)	55 (22.6)
25～29	31 (12.7)	36 (15.6)	41 (16.9)
≥ 30	24 (9.8)	21 (9.1)	17 (7.0)
Missing	5 (2.0)	2 (0.9)	2 (0.8)

Source：5.3.5.1-2-H2304 試験 12M-Table 14.1-3.4a
MELD = 末期肝疾患モデル
a) MELD スコアの上限は 40 である。

3.1.3.2 その他の比較対照試験

3.1.3.2.1 H2304E1 試験

移植後 36 ヵ月及び 48 ヵ月を評価した継続投与解析対象集団 282 名（エベロリムス＋減量 TAC 群 106 名，標準量 TAC 群 125 名，TAC 離脱群 51 名）のベースライン（移植後からランダム化まで）の各治療群の平均年齢は 53.5～55.2 歳であり，全体の約 70%が 60 歳未満であった。エベロリムス＋減量 TAC 群の男性の割合（72.6%）は，TAC 離脱群（64.7%）と比べて高く，標準量 TAC 群（69.6%）と同程度であった。エベロリムス＋減量 TAC 群（89.6%）の Caucasian の割合は，標準量 TAC 群（79.2%）と比べて高く，TAC 離脱群（86.3%）と同程度であった。 原疾患がアルコール性肝硬変の割合は，エベロリムス＋減量 TAC 群（34.0%）が標準量 TAC 群（19.2%）及び TAC 離脱群（23.5%）と比べ高かった。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（5.3.5.1-4-H2304E1 試験-Table 14.1-3.1，Table 14.1-3.2，Table14.1-3.4）。

3.1.3.2.2 B158/B158E1/B158E2 試験

移植後 12 ヵ月を評価した ITT 集団の人口統計学的及び他の基準値の特性をTable 3-11に示す。

移植後 12 ヵ月を評価した B158 試験及び移植後 36 ヵ月を評価した B158E1 試験の ITT 集団 119 名のベースライン（移植後かつ治験薬初回投与前 24 時間）の各治療群の被験者の平均年齢は 46.3～51.6 歳であった。各治療群とも Caucasian が 90%以上を占めた。肝移植に至った原疾患は，いずれの治療群も慢性活動性肝炎又は肝硬変の割合が高かった（5.3.5.1-5-B158/B158E1 試験-Post-text Table 7.4-3）。男性の割合はエベロリムス 1 mg 群，2 mg 群，4 mg 群，及びプラセボ群でそれぞれ 64.3%，43.3%，71.0%，50.0%であり，部分肝移植の割合は，他の治療群（3.2%～3.3%）と比べ，エベロリムス 1 mg 群（14.3%）で高く，治療群間で違いが認められたが，その他の人口統計学的データ及び他の基準値について，治療群間で不均衡はみられなかった。

Table 3-11 人口統計学的及び他の基準値の特性（B158/B158E1 試験，ITT 集団）

		エベロリムス 1 mg 群 N = 28	エベロリムス 2 mg 群 N = 30	エベロリムス 4 mg 群 N = 31	プラセボ群 N = 30
年齢（歳）, n (%)	< 50 歳	18 (64.3)	16 (53.3)	15 (48.4)	12 (40.0)
	≥ 50 歳	10 (35.7)	14 (46.7)	16 (51.6)	18 (60.0)
	平均値 ± SD	46.3 ± 11.2	48.2 ± 12.0	48.8 ± 10.2	51.6 ± 9.0
性別, n (%)	男性	18 (64.3)	13 (43.3)	22 (71.0)	15 (50.0)
	女性	10 (35.7)	17 (56.7)	9 (29.0)	15 (50.0)
人種, n (%)	Caucasian	27 (96.4)	27 (90.0)	31 (100.0)	27 (90.0)
	Black	1 (3.6)	1 (3.3)	0	2 (6.7)
	Other	0	2 (6.7)	0	1 (3.3)
体重（kg）	平均値 ± SD	81.2 ± 25.22	77.7 ± 19.62	82.8 ± 20.72	80.7 ± 18.51
身長（cm）	平均値 ± SD	171.7 ± 8.63	168.4 ± 10.77	174.3 ± 9.70	171.2 ± 10.64
HCV の有無, n (%)	陽性	9 (32.1)	7 (23.3)	8 (25.8)	6 (20.0)
移植の種類, n (%)	全肝	24 (85.7)	29 (96.7)	30 (96.8)	29 (96.7)
	分割肝	4 (14.3)	1 (3.3)	1 (3.2)	1 (3.3)

Source：5.3.5.1-5-B158/B158E1 試験-Post-text Table 7.4-1，Post-text Table 7.4-2，Post-text Table 7.4-4
HCV：C 型肝炎ウイルス

移植後 60 ヵ月を評価した B158E2 試験移行被験者集団 20 名（エベロリムス 1 mg 群 10 名，エベロリムス 2 mg 群 8 名，エベロリムス 4 mg 群 2 名，以下同順）のベースライン（移植後かつ治験薬初回投与前 24 時間）の平均年齢は 43.6 歳（39.2 歳，51.4 歳，34.5 歳）で，男性が半数（7 名，3 名，0 名）であった（5.3.5.1-6-B158E2 試験-Post-text Table 7.4-1）。

3.2 全有効性試験の結果の比較検討

3.2.1 検証試験

H2307 試験及び H2304 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，個々の有効性評価項目の発現率，その他の複合評価項目の発現率を以下に示す。H2307 試験及び

H2304 試験は，移植後 24 ヵ月までを評価した試験であるため，H2304 試験の移植後 24 ヵ月の結果も示す。

効果不十分，個々の有効性評価項目，及びその他の複合評価項目［H2304 試験の複合評価項目（tBPAR，移植肝廃絶，死亡，又は追跡調査不能）及び複合評価項目（移植肝廃絶，死亡，又は追跡調査不能）を除く］の発現率は，いずれも Kaplan-Meier 法で推定した。

3.2.1.1 効果不十分の発現率

3.2.1.1.1 H2307 試験

移植後 12 ヵ月

FAS で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 3-12に示す。

効果不十分が発現した被験者数は，エベロリムス＋減量 TAC 群で 142 名中 7 名，標準量 TAC 群で 142 名中 8 名であった。効果不十分の発現率は，エベロリムス＋減量 TAC 群で 5.1%，標準量 TAC 群で 5.8%であり，標準量 TAC 群と比べ，エベロリムス＋減量 TAC 群で低かった。

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）は−0.7%，その 90%信頼区間は−5.2%，3.7%であった。治療群間差の 90%信頼区間の上限値が事前に決定した非劣性マージン（12%）を超えなかったことから，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（$p < 0.001$，Z 検定）。

PP 集団を対象とした解析及び On treatment 解析で，FAS を対象とした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た（5.3.5.1-1-H2307 試験-Table 14.2-1.1b，Table 14.2-1.1a）。

Table 3-12 効果不十分の発現率：移植後 12 ヵ月（H2307 試験，FAS）

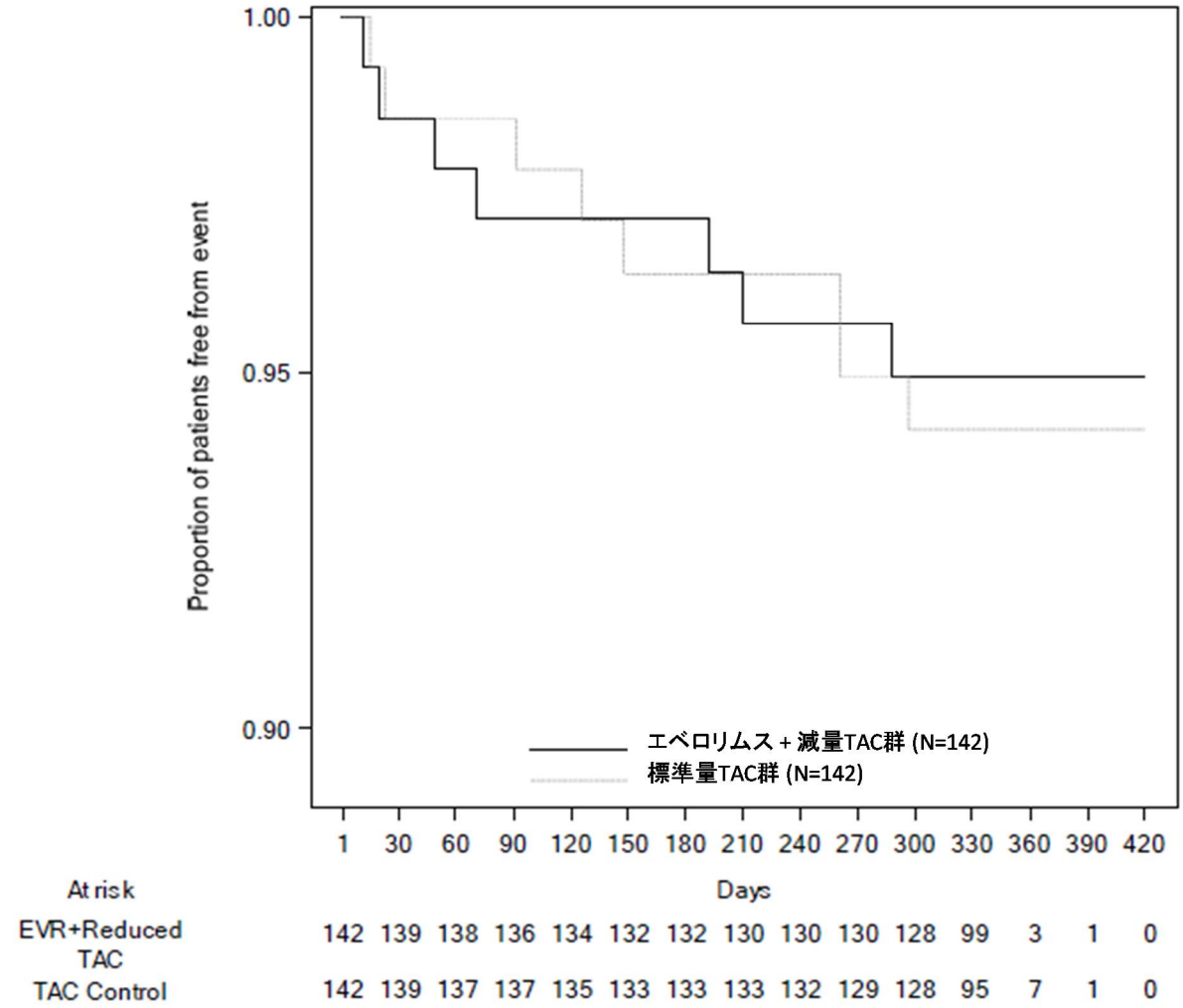
評価項目		エベロリムス＋減量 TAC 群 N = 142	標準量 TAC 群 N = 142
ランダム化から移植後 12 ヵ月の効果不十分（tBPAR，移植肝廃絶，又は死亡）の発現率	n (%)	7 (5.1)	8 (5.8)
治療群間差（エベロリムス＋減量 TAC 群－標準量 TAC 群）	(%)	−0.7	—
治療群間差の 90%信頼区間	(%)	(−5.2, 3.7)	—
Z 検定（非劣性検定）（エベロリムス＋減量 TAC 群－標準量 TAC 群 ≥ 0.12）	p 値 a)	< 0.001	—
Z 検定（優越性検定）（エベロリムス＋減量 TAC 群－標準量 TAC 群 = 0）	p 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

Source：5.3.5.1-1-H2307 試験-Table 14.2-1.1a
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%信頼区間及び p 値を算出した。
a) 片側有意水準 0.05，非劣性マージン 12%

移植後 12 ヵ月までの効果不十分の発現率の Kaplan-Meier 曲線をFigre 3-1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 3-1　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：5.3.5.1-1-H2307 試験-Figure 14.2-1.1a

3.2.1.1.2 H2304 試験

移植後 12 ヵ月

ITT 集団で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 3-13に示す。

効果不十分が発現した被験者数は，エベロリムス＋減量 TAC 群で 245 名中 16 名，標準量 TAC 群で 243 名中 23 名であった。効果不十分の発現率は，エベロリムス＋減量 TAC 群で 6.7%，標準量 TAC 群で 9.7%であり，標準量 TAC 群と比べ，エベロリムス＋減量 TAC 群で低かった。

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）は−3.0%，その 97.5%信頼区間は−8.7%，2.6%であった。97.5%信頼区間の上限値が事前に決定した非劣性マージン（12%）を超えなかったことから，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（p＜0.001，Z 検定）。

PP 集団を対象とした解析及び On treatment 解析で，ITT 集団を対象とした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た（5.3.5.1-2-H2304 試験 12M-Table 14.2-1.1b，Table 14.2-1.1c）。

Table 3-13　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	TAC 離脱群 N = 231	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)	45 (24.2)	23 (9.7)
治療群間差（各治療群－標準量 TAC 群）	(%)	−3.0	14.5	—
治療群間差の 97.5%信頼区間	(%)	(−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：5.3.5.1-2-H2304 試験 12M-Table 14.2-1.1a
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 97.5%信頼区間及び p 値を算出した。
a) 片側有意水準 0.0125，非劣性マージン 12%

移植後 24 ヵ月

ITT 集団で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 3-14に示す。

効果不十分が発現した被験者数は，エベロリムス＋減量 TAC 群で 245 名中 24 名，標準量 TAC 群で 243 名中 29 名であった。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%であり，標準量 TAC 群と比べ，エベロリムス＋減量 TAC 群で低かった。

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）は−2.2%，その 97.5%信頼区間は−8.8%，4.4%であった。97.5%信頼区間の上限値が事前に決定した非劣性マージン（12%）を超えなかったことから，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，Z 検定）。

PP 集団を対象とした解析及び On treatment 解析で，ITT 集団を対象とした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た（5.3.5.1-3-H2304 試験 24M-Table 14.2-1.1b，Table 14.2-1.1c）。

Table 3-14　効果不十分の発現率：移植後 24 ヵ月（H2304 試験，ITT 集団）

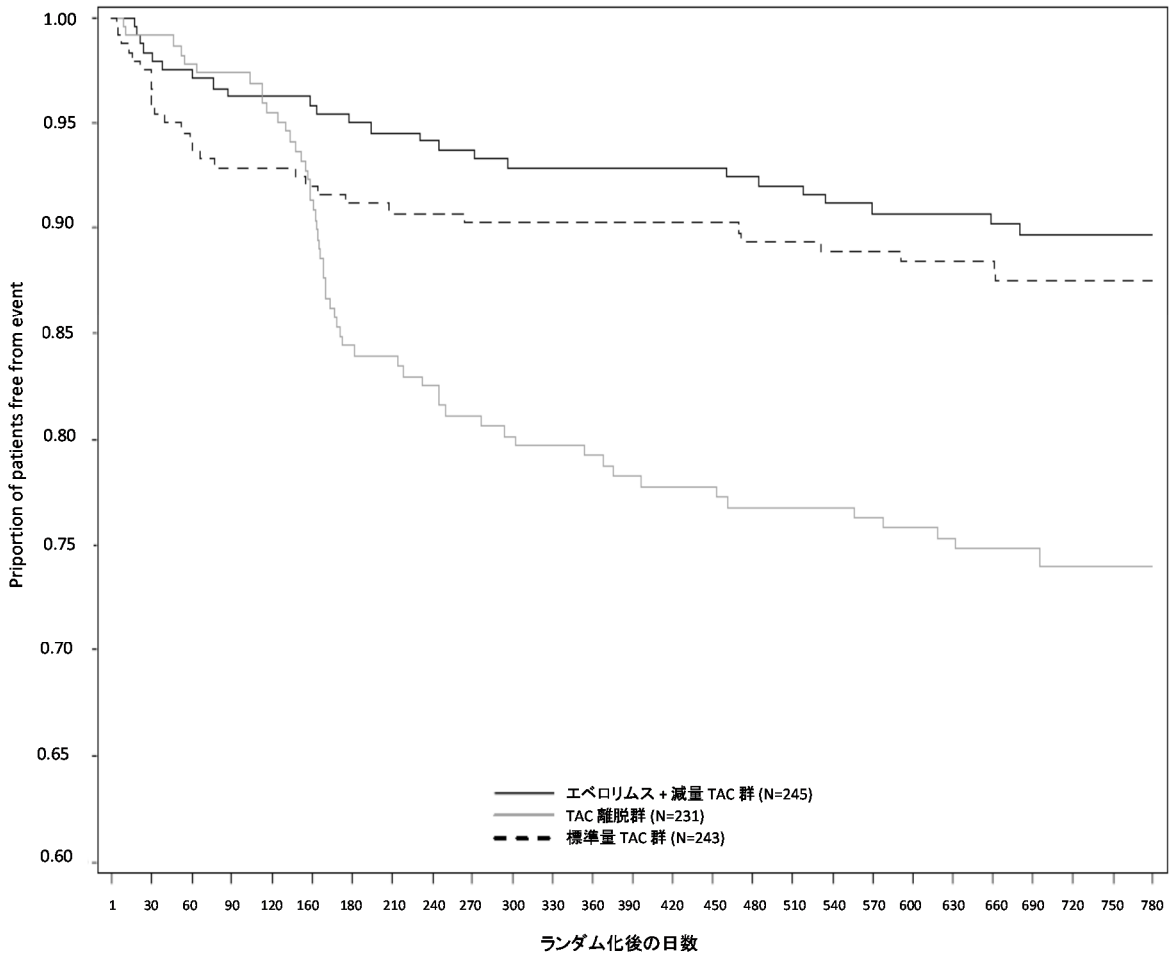
評価項目		エベロリムス＋減量 TAC 群 N = 245	TAC 離脱群 N = 231	標準量 TAC 群 N = 243
ランダム化から移植後 24 ヵ月の効果不十分（tBPAR，移植肝廃絶，又は死亡）の発現率	n (%)	24 (10.3)	55 (26.0)	29 (12.5)
治療群間差（各治療群 − 標準量 TAC 群）	(%)	−2.2	13.5	—
治療群間差の 97.5%信頼区間	(%)	(−8.8, 4.4)	—	—
Z 検定（非劣性検定）（エベロリムス＋減量 TAC 群 − 標準量 TAC 群 ≥ 0.12）	p 値 [a)]	< 0.001	—	—
Z 検定（優越性検定）（エベロリムス＋減量 TAC 群 − 標準量 TAC 群 = 0）	p 値	0.452	—	—

Source：5.3.5.1-3-H2304 試験 24M-Table 14.2-1.1a
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 97.5%信頼区間及び p 値を算出した。
a) 片側有意水準 0.0125，非劣性マージン 12%

移植後 24 ヵ月までの効果不十分の発現率の Kaplan-Meier 曲線をFigre 3-2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 3-2　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：5.3.5.1-3-2304 試験 24M-Figure 14.2-1.1a
発現率は Kaplan Meier 法で推定した。

3.2.1.2　個々の有効性評価項目

3.2.1.2.1 H2307 試験

移植後 12 ヵ月

ランダム化から移植後 12 ヵ月までの FAS の個々の有効性評価項目の発現率をTable 3-15に示す。

個々の有効性評価項目の発現率は，エベロリムス＋減量 TAC 群と標準量 TAC 群で同程度であった。tBPAR 及び BPAR，移植肝廃絶及び死亡の発現率を以下に示す。

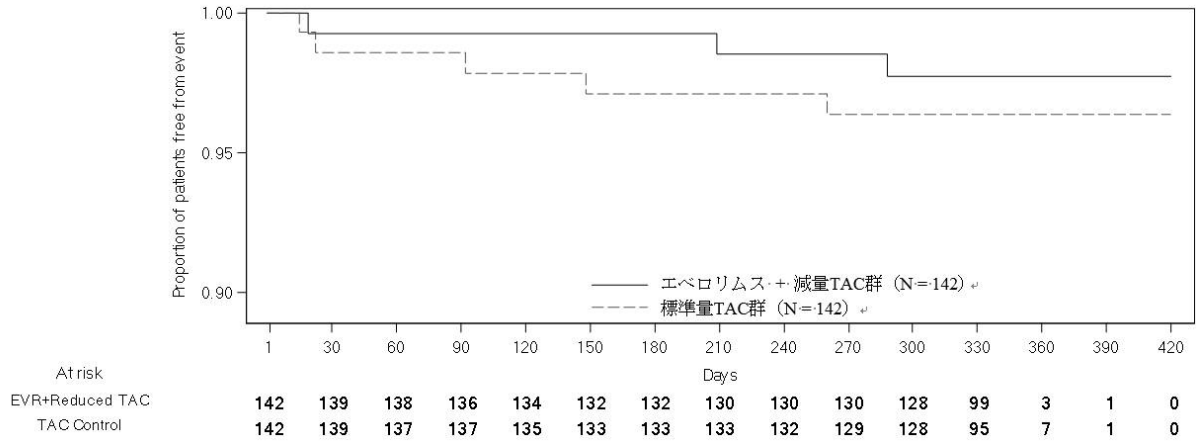
tBPAR，BPAR

ランダム化から移植後 12 ヵ月までに tBPAR が発現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 3 名及び 5 名であった。tBPAR の発現率は，エベロリムス＋減量 TAC 群，標準量 TAC 群でそれぞれ 2.2%，3.6%であった。tBPAR 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，以下同様）及びその 90%信頼区間は，−1.4%（−4.7%，2.0%）であった。tBPAR の発現率は，両治療群で同程度であった。

移植後 12 ヵ月までの tBPAR の発現率の Kaplan-Meier 曲線をFigure 3-3に示す。

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。

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



Source：5.3.5.1-1-H2307 試験-Figure 14.2-1.1c

tBPAR の重症度［Banff 基準の RAI スコア（Table 6-2，Table 6-3）に基づく］は，エベロリムス＋減量 TAC 群では境界（RAI スコア 3）が 2 名，軽度（RAI スコア 4～5）が 1 名であった。標準量 TAC 群では，境界及び軽度が各 1 名，中等度（RAI スコア 6～7）が 2 名，及び高度（RAI スコア 8～9）が 1 名に認められた。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，標準量 TAC 群と比べ，重症度が高い tBPAR の発現率が低い傾向が認められた（5.3.5.1-1-H2307 試験-Table 14.2-1.5）。

ランダム化から移植後 12 ヵ月までに BPAR が発現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 7 名及び 6 名であった。BPAR の重症度別の内訳は，エベロリムス＋減量 TAC 群では境界が 3 名，軽度が 2 名，中等度及び高度が各 1 名であり，標準量 TAC 群では境界が 2 名，軽度が 1 名，中等度が 2 名，高度が 1 名であった。BPAR の重症度別の内訳は，両治療群で同様であった。

なお，移植後からランダム化までの導入期に tBPAR が認められた被験者は 12 名（エベロリムス＋減量 TAC 群にランダム化された被験者 142 名中 2 名，標準量 TAC 群にランダム化された被験者 142 名中 2 名，ランダム化されなかった被験者 164 名中 8 名）であった（5.3.5.1-1-H2307 試験-Table 14.2-1.2b）。

移植肝廃絶，死亡

ランダム化から移植後 12 ヵ月までにエベロリムス＋減量 TAC 群及び標準量 TAC 群とも，移植肝廃絶は認められなかった。

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 群及び標準量 TAC 群でそれぞれ 2.9%，2.2%であった。死亡の発現率の治療群間差（90%信頼区間）は，0.7%（−2.5%，3.8%）であった。死亡の発現率は，両治療群で同程度であった。

なお，移植後からランダム化までの導入期に移植肝廃絶が認められた被験者は 4 名，死亡した被験者は 14 名であった（5.3.5.1-1-H2307 試験-Table 14.2-1.2b）。

Table 3-15　個々の有効性評価項目の発現率：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 n (%)	標準量 TAC 群 N = 142 n (%)	治療群間差及び 90% 信頼区間（エベロリムス＋減量 TAC 群 − 標準量 TAC 群） (%)
tBPAR	3 (2.2)	5 (3.6)	−1.4 (−4.7, 2.0)
移植肝廃絶	0 (0.0)	0 (0.0)	—
死亡	4 (2.9)	3 (2.2)	0.7 (−2.5, 3.8)
BPAR	7 (5.2)	6 (4.3)	0.9 (−3.4, 5.1)
AR	9 (11.5)	8 (5.8)	5.7 (−4.3, 15.6)
tAR	5 (8.1)	6 (4.3)	3.8 (−5.2, 12.7)

Source：5.3.5.1-1-H2307 試験-Table 14.2-1.1a，5.3.5.3-1-SCE Appendix 1-Table 4.1-1
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%信頼区間を算出した。

3.2.1.2.2 H2304 試験

移植後 12 ヵ月

ランダム化から移植後 12 ヵ月までの ITT 集団の個々の有効性評価項目の発現率をTable 3-16に示す。

個々の有効性評価項目のうち，AR，治療を要した急性拒絶反応（treated acute rejection，tAR），及び BPAR の発現率は，標準量 TAC 群と比べエベロリムス＋減量 TAC 群の発現率が有意に低かった（$p < 0.025$）。tBPAR 及び BPAR，移植肝廃絶，及び死亡の発現率を以下に示す。

tBPAR，BPAR

ランダム化から移植後 12 ヵ月までに tBPAR が発現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 7 名及び 17 名であった。tBPAR の発現率は，エベロリムス＋減量 TAC 群，標準量 TAC 群でそれぞれ 3.0%，7.2%であり，発現率の治療群間差（97.5%信頼区間）は−4.2%（−8.7%，0.3%）であった。tBPAR の発現率は，両治療群で同程度であった。

tBPAR の重症度［Banff 基準の RAI スコア（Table 6-2，Table 6-3）に基づく］は，エベロリムス＋減量 TAC 群では，未確定又は境界（RAI スコア 3）が 3 名，及び軽度（RAI スコア 4〜5）4 名であり，標準量 TAC 群では，未確定又は境界及び軽度が各 4 名，中等度（RAI スコア 6〜7）が 7 名，高度（RAI スコア 8〜9）が 2 名であった。エベロリムス＋減量 TAC 群では，中等度及び高度の tBPAR は認められなかった（5.3.5.1-2-H2304 試験 12M-Table 14.2-2.5）。

ランダム化から移植後 12 ヵ月までに BPAR が発現した被験者数は，エベロリムス＋減量 TAC 群で 10 名，標準量 TAC 群で 26 名であった。BPAR の重症度別の内訳は，エベロリムス＋減量 TAC 群では未確定又は境界及び軽度が各 5 名であり，標準量 TAC 群では，未確定又は境界が 8 名，軽度が 9 名，中等度が 7 名，高度が 2 名であった。エベロリムス＋減量 TAC 群では，中等度及び高度の BPAR は認められなかった（5.3.5.1-2-H2304 試験 12M-Table 14.2-2.5）。

なお，ランダム化までに tBPAR が発現した被験者は 65 名（エベロリムス＋減量 TAC 群にランダム化された 245 名中 15 名，標準量 TAC 群にランダム化された被験者 243 名中 13 名，TAC 離脱群にランダム化された被験者 231 名中 10 名，ランダム化されなかった被験者 428 名中 27 名）であった（5.3.5.1-2-H2304 試験 12M-Table 14.2-2.6）。

移植肝廃絶，死亡

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，それぞれ 2.6%，1.3%であり，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。

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，それぞれ 3.8%，2.6%であり，発現率の治療群間差（97.5%信頼区間）は 1.2%（−2.4%，4.8%）であった。

移植肝廃絶及び死亡の発現率は，いずれも両治療群で同程度であった。

なお，ランダム化までに移植肝廃絶が発現した被験者は 26 名，死亡した被験者は 14 名であった（5.3.5.1-2-H2304 試験 12M-Table 14.2-2.6）。

Table 3-16 個々の有効性評価項目の発現率：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 n (%)	TAC 離脱群 N = 231 n (%)	標準量 TAC 群 N = 243 n (%)	治療群間差及び 97.5% 信頼区間（エベロリムス＋減量 TAC 群 − 標準量 TAC 群）(%)
tBPAR	7 (3.0)	38 (18.8)	17 (7.2)	−4.2 (−8.7, 0.3)
移植肝廃絶	6 (2.6)	5 (2.3)	3 (1.3)	1.3 (−1.6, 4.1)
死亡	9 (3.8)	8 (6.1)	6 (2.6)	1.2 (−2.4, 4.8)
AR	9 (4.0)	46 (22.5)	26 (17.3)	−13.3 (−25.1, −1.4)
tAR	6 (2.6)	40 (19.7)	17 (7.2)	−4.6 (−9.0, −0.2)
BPAR	10 (4.4)	46 (22.4)	26 (16.2)	−11.7 (−23.4, −0.1)
無症候性 AR	1 (0.6)	3 (3.2)	5 (7.9)	−7.2 (−18.4, 4.0)

Source：5.3.5.3-1-SCE Appendix 1-Table 11_4b2.1
発現率は Kaplan-Meier 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%信頼区間を算出した。

移植後 24 ヵ月

ITT 集団での，ランダム化から移植後 24 ヵ月までの個々の有効性評価項目の発現率をTable 3-17に示す。

AR 及び BPAR の発現率は，標準量 TAC 群と比べエベロリムス＋減量 TAC 群の発現率が有意に低かった（いずれも $p < 0.025$）。tBPAR 及び BPAR，移植肝廃絶，及び死亡の発現率を以下に示す。

tBPAR，BPAR

ランダム化から移植後 24 ヵ月までに tBPAR が発現した被験者は，エベロリムス＋減量 TAC 群及び標準量 TAC 群でそれぞれ 11 名及び 18 名であり，このうち移植後 12 ヵ月以降，移植後 24 ヵ月までに新たに tBPAR が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。

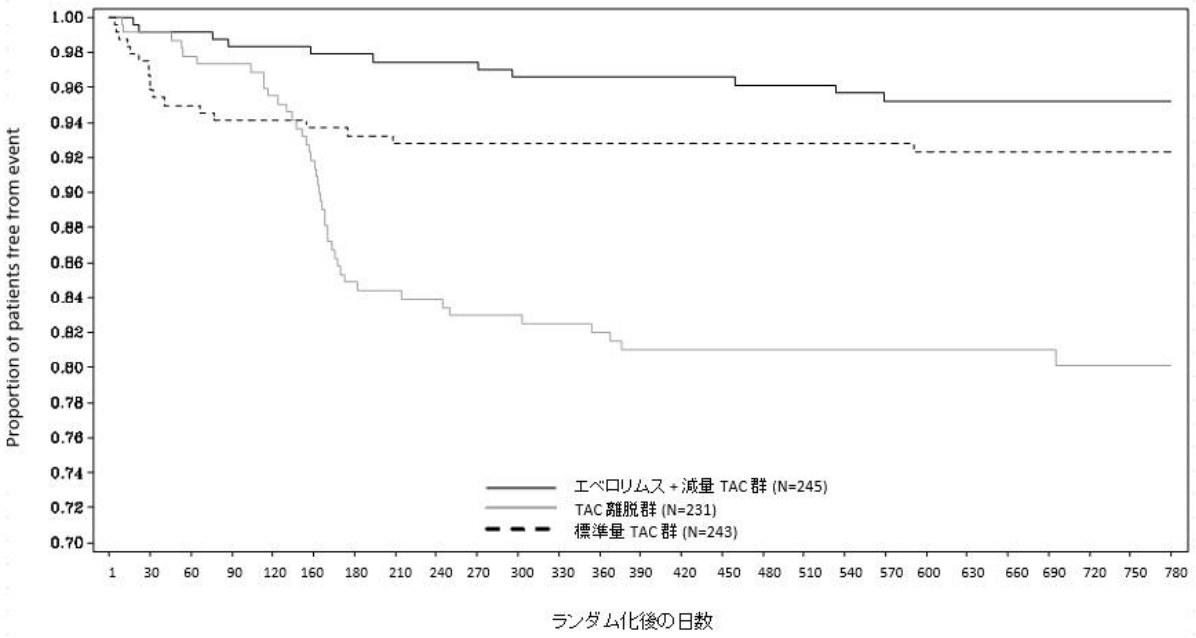
tBPAR の発現率は，エベロリムス＋減量 TAC 群，標準量 TAC 群でそれぞれ 4.8%，7.7%であり，発現率の治療群間差（97.5%信頼区間）は−2.9%（−7.9%，2.2%）であった。

移植後 24 ヵ月の tBPAR の発現率は両治療群で同程度であり，移植後 12 ヵ月のカットオフ日以降に認められた tBPAR は少なかった。

ランダム化から移植後 24 ヵ月までの tBPAR の発現率の Kaplan-Meier 曲線をFigure 3-4に示す。

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 3-4 tBPAR の発現率の Kaplan-Meier 曲線：移植後 24 ヵ月（H2304 試験，ITT 集団）



Source：5.3.5.1-3-H2304 試験 24M-Figure 14.2-2.1
発現率は Kaplan Meier 法で推定した。

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（エベロリムス＋減量 TAC 群 4 名，標準量 TAC 群 1 名）は，いずれも軽度であった（5.3.5.1-3-H2304 試験 24M-Table 14.2-2.5）。

ランダム化から移植後 24 ヵ月までに BPAR が発現した被験者数は，エベロリムス＋減量 TAC 群で 14 名，標準量 TAC 群の 30 名であり，このうち移植後 12 ヵ月以降，移植後 24 ヵ月までに新たに発現した BPAR は，エベロリムス＋減量 TAC 群及び標準量 TAC 群，各 4 名であった。

移植後 12 ヵ月以降，移植後 24 ヵ月までに新たに発現した BPAR の重症度別の内訳は，エベロリムス＋減量 TAC 群ではいずれも軽度，標準量 TAC 群では，未確定又は境界 2 名，軽度及び中等度が各 1 名であった（5.3.5.1-3-H2304 試験 24M-Table 14.2-2.5）。

移植肝廃絶，死亡

ランダム化から移植後 24 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 9 名及び 7 名であった。このうち，移植後 12 ヵ月以降，移植後 24 ヵ月までに新たに認められ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。

移植肝廃絶の発現率はそれぞれ 3.9%，3.2%であり，発現率の治療群間差（97.5%信頼区間）は 0.8%（−3.2%，4.7%）であった。

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 12 名及び 10 名であった。このうち，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。

死亡の発現率はそれぞれ 5.2%，4.4%であり，発現率の治療群間差（97.5%信頼区間）は 0.8%（−3.7%，5.2%）であった。

移植後 24 ヵ月の移植肝廃絶及び死亡の発現率は，両治療群で同程度であり，移植後 12 ヵ月のカットオフ日以降，移植後 24 ヵ月までに認められた移植肝廃絶及び死亡は少なかった。

Table 3-17　個々の有効性評価項目の発現率：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 n (%)	TAC 離脱群 N = 231 n (%)	標準量 TAC 群 N = 243 n (%)	治療群間差及び 97.5% 信頼区間（エベロリムス＋減量 TAC 群 − 標準量 TAC 群）(%)
tBPAR	11 (4.8)	42 (19.9)	18 (7.7)	−2.9 (−7.9, 2.2)
移植肝廃絶	9 (3.9)	6 (2.8)	7 (3.2)	0.8 (−3.2, 4.7)
死亡	12 (5.2)	15 (7.3)	10 (4.4)	0.8 (−3.7, 5.2)
AR	11 (4.8)	51 (25.8)	28 (12.4)	−7.6 (−13.5, −1.7)
tAR	8 (3.5)	42 (19.5)	17 (7.2)	−3.7 (−8.3, 1.0)
BPAR	14 (6.1)	52 (26.4)	30 (13.3)	−7.2 (−13.5, −0.9)
無症候性 AR	3 (1.4)	7 (6.0)	7 (3.5)	−2.1 (−5.6, 1.3)

Source：5.3.5.1-3-H2304 試験 24M-Table 14.2-2.1d
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%信頼区間を算出した。

3.2.1.3　その他の複合評価項目

3.2.1.3.1 H2307 試験

移植後 12 ヵ月

FAS での，ランダム化から移植後 12 ヵ月までの複合評価項目の発現率をTable 3-18に示す。

複合評価項目（移植肝廃絶又は死亡）の発現率は，エベロリムス＋減量 TAC 群で 2.9%，標準量 TAC 群で 2.2%，発現率の治療群間差（エベロリムス＋減量 TAC 群－標準量 TAC 群）及び 90%信頼区間は，0.7%（−2.5%，3.8%）であった。複合評価項目（移植肝廃絶又は死亡）の発現率は，両治療群で同程度であった。

Table 3-18　　複合評価項目の発現率：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
複合評価項目（移植肝廃絶又は死亡）の発現率	n (%)	4 (2.9)	3 (2.2)
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%信頼区間	(%)	(−2.5, 3.8)	—
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	0.728	—

Source：5.3.5.1-1-H2307 試験-Table 14.2-1.1a
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%信頼区間を算出した。

3.2.1.3.2 H2304 試験

移植後 12 ヵ月

ITT 集団でのランダム化から移植後 12 ヵ月の複合評価項目の発現率をTable 3-19に示す。

複合評価項目（tBPAR，移植肝廃絶，死亡，又は追跡調査不能）の発現率は，エベロリムス＋減量 TAC 群で 10.6%，標準量 TAC 群で 15.6%，発現率の治療群間差［（エベロリムス＋減量 TAC 群－標準量 TAC 群）（97.5%信頼区間），以下同様］は，−5.0%（−11.9%，1.8%）であり，標準量 TAC 群と比べ，エベロリムス＋減量 TAC 群で低かった。

複合評価項目（移植肝廃絶，死亡，又は追跡調査不能）の発現率は，エベロリムス＋減量 TAC 群で 9.0%，標準量 TAC 群で 9.9%，発現率の治療群間差は，−0.9%（−7.3%，5.5%）であり，両治療群で同程度であった。

複合評価項目（移植肝廃絶又は死亡）の発現率は，エベロリムス＋減量 TAC 群で 5.0%（12/245 名），標準量 TAC 群で 3.0%（7/243 名），発現率の治療群間差は，2.0%（−2.0%，6.1%）であり，エベロリムス＋減量 TAC 群と比べ，標準量 TAC 群で低かった。

いずれの複合評価項目も 97.5%信頼区間の上限値が事前に決定した非劣性マージン（12%又は 10%）を超えなかったことから，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（$p < 0.001$，Z 検定）。

Table 3-19　　複合評価項目の発現率：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	TAC 離脱群 N = 231	標準量 TAC 群 N = 243
複合評価項目（tBPAR，移植肝廃絶，死亡，又は追跡調査不能）の発現率	n (%)	26 (10.6)	63 (27.3)	38 (15.6)
治療群間差（各治療群－標準量 TAC 群）	(%)	−5.0	11.6	—
治療群間差の 97.5%信頼区間	(%)	(−11.9, 1.8)	—	—

評価項目		エベロリムス＋減量 TAC 群 N = 245	TAC 離脱群 N = 231	標準量 TAC 群 N = 243
Z 検定（非劣性検定）（エベロリムス＋減量 TAC 群 − 標準量 TAC ≥ 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	0.099	—	—
複合評価項目（移植肝廃絶，死亡，又は追跡調査不能）の発現率	n (%)	22 (9.0)	28 (12.1)	24 (9.9)
治療群間差（各治療群 − 標準量 TAC 群）	(%)	−0.9	2.2	—
治療群間差の 97.5%信頼区間	(%)	(−7.3, 5.5)	—	—
Z 検定（非劣性検定）（エベロリムス＋減量 TAC 群 − 標準量 TAC ≥ 0.10）	p 値 b)	< 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	0.735	—	—
複合評価項目（移植肝廃絶又は死亡）の発現率	n (%)	12 (5.0)	10 (7.0)	7 (3.0)
治療群間差（各治療群 − 標準量 TAC 群）	(%)	2.0	4.0	—
治療群間差の 97.5%信頼区間	(%)	(−2.0, 6.1)	—	—
Z 検定（非劣性検定）（エベロリムス＋減量 TAC 群 − 標準量 TAC ≥ 0.10）	p 値 b)	< 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	0.259	—	—

Source：5.3.5.1-2-H2304 試験 12M-Table 14.2-2.1e，Table 14.2-2.1f，Table 14.2-2.1g
複合評価項目（移植肝廃絶又は死亡）の発現率は Kaplan-Meier 法で推定した。
複合評価項目（移植肝廃絶又は死亡）は，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%信頼区間を算出した。
a) 片側，Z 検定，非劣性マージン 12%
b) 片側，Z 検定，非劣性マージン 10%

移植後 24 ヵ月

ITT 集団での，ランダム化から移植後 24 ヵ月までの複合評価項目（tBPAR，移植肝廃絶，死亡，又は追跡調査不能）の発現率は，エベロリムス＋減量 TAC 群で 18.0%，標準量 TAC 群で 21.8%，発現率の治療群間差［（エベロリムス＋減量 TAC 群 − 標準量 TAC 群）（97.5%信頼区間），以下同様］は−3.8%（−11.9%，4.3%）であり，標準量 TAC 群と比べ，エベロリムス＋減量 TAC 群で低かった。

複合評価項目（移植肝廃絶，死亡，又は追跡調査不能）の発現率は，エベロリムス＋減量 TAC 群で 15.2%，標準量 TAC 群で 16.1%，発現率の治療群間差は−0.9%（−8.3%，6.5%）であり，両治療群で同程度であった。

複合評価項目（移植肝廃絶又は死亡）の発現率は，エベロリムス＋減量 TAC 群で 7.3%，標準量 TAC 群で 6.2%，発現率の治療群間差は 1.1%（−4.2%，6.4%）であり，両治療群で同程度であった。

いずれの複合評価項目も 97.5%信頼区間の上限値が事前に決定した非劣性マージン（12%又は 10%）を超えなかったことから，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（いずれも $p < 0.001$，Z 検定）（5.3.5.1-3-H2304 試験 24M-Table 14.2-2.1a，Table 14.2-2.1b，Table 14.2-2.1c）。

なお，移植後 12 ヵ月から移植後 24 ヵ月に新たに発現した tBPAR，移植肝廃絶，及び死亡の発現頻度は，3.2.1.2.2 項に示す。

3.2.2 その他のレジメンの臨床試験

主な参考資料として評価したエベロリムスと併用した CNI を離脱するレジメンの有効性の評価を目的として実施した HDE10 試験及び H2401 試験の結果を以下に示す。

3.2.2.1 HDE10 試験

ランダム化後 11 ヵ月

ITT 集団での，ランダム化後 11 ヵ月の有効性評価項目の発現率をTable 3-20に示す。

ランダム化後 11 ヵ月の効果不十分の発現率は，エベロリムス（CNI 離脱）群（17.7%）と標準量 CNI 群（14.3%）で同程度であった。

その他の複合評価項目の発現率も，両治療群で同程度であった。個々の有効性評価項目では，治験実施計画書で規定していない免疫抑制療法への変更の割合が標準量 CNI 群と比べエベロリムス（CNI 離脱）群で高かったが，その他の項目の発現率は両治療群で同程度であった。

Table 3-20 有効性評価項目の発現率：ランダム化後 11 ヵ月（HDE10 試験，ITT 集団）

	エベロリムス（CNI 離脱）群 N = 96 n (%)	標準量 CNI 群 N = 98 n (%)
複合評価項目		
効果不十分（tBPAR，移植肝廃絶，又は死亡）	17 (17.7)	14 (14.3)
移植肝廃絶，又は死亡	5 (5.2)	5 (5.1)
BPAR，移植肝廃絶，又は死亡	20 (20.8)	19 (19.4)
BPAR，移植肝廃絶，死亡，又は追跡調査不能	20 (20.8)	20 (20.4)
個々の有効性評価項目		
死亡 a)	4 (4.2)	4 (4.1)
移植肝廃絶	2 (2.1)	2 (2.0)
BPAR	17 (17.7)	15 (15.3)
tBPAR	13 (13.5)	10 (10.2)
追跡調査不能	0	1 (1.0)
治験実施計画書で規定していない免疫抑制療法への変更	77 (80.2)	72 (73.5)

Source：5.3.5.1-7-HDE10 試験 11M-Table 14.2-3.1
a) 1 名の被験者（被験者番号 010/0007）は ITT 集団から除外されたため，本解析に含めなかった。

3.2.2.2 H2401 試験

ランダム化後 6 ヵ月

ITT 集団でのランダム化後 6 ヵ月の有効性評価項目の発現率をTable 3-21に示す。

複合評価項目（BPAR，移植肝廃絶，又は死亡）の発現率は，エベロリムス（CNI 減量又は離脱）群で 2.8%（2 名），標準量 CNI 群で 1.4%（1 名）であり，治療群間差［エベロリムス（CNI 減量又は離脱）群－標準量 CNI 群］は 1.4%，その 95%信頼区間は−3.2%，6.0%であった。複合評価項目（BPAR，移植肝廃絶，又は死亡）の発現率は，両治療群で同程度であった。

個々の有効性評価項目では，エベロリムス（CNI 減量又は離脱）群の 1 名が死亡，1 名に BPAR 及び tBPAR が認められ，標準量 CNI 群では 1 名に BPAR 及び tBPAR が認められた（5.3.5.1-9-H2401 試験 6M-Listing 14.2-2.1）。

Table 3-21 有効性評価項目の発現率：ランダム化後 6 ヵ月（H2401 試験，ITT 集団）

	エベロリムス（CNI 減量又は離脱）群 N = 72 n (%)	標準量 CNI 群 N = 73 n (%)	治療群間差及び 95% 信頼区間［エベロリムス（CNI 減量又は離脱）群－標準量 CNI 群］
複合評価項目			
BPAR，移植肝廃絶，又は死亡	2 (2.8)	1 (1.4)	1.4 (−3.2, 6.0)
移植肝廃絶又は死亡	1 (1.4)	0	—
個々の有効性評価項目			
BPAR	1 (1.4)	1 (1.4)	0.0 (−3.8, 3.8)
移植肝廃絶	0	0	—
死亡	1 (1.4)	0	—
tBPAR	1 (1.4)	1 (1.4)	0.0 (−3.8, 3.8)

Source：5.3.5.1-9-H2401 試験 6M-Table 14.2-2.1，Table 14.2-2.2
治療群間差＝エベロリムス（CNI 減量又は離脱）群－標準量 CNI 群
両側 95%信頼区間及び p 値（両側有意水準 0.05）は Z 検定で算出した。

ランダム化後 12 ヵ月まで実施した追跡調査の結果から，ランダム化後 7～12 ヵ月に，4 名［エベロリムス（CNI 減量又は離脱）群及び標準量 CNI 群の各 2 名］が死亡し，2 名［エベロリムス（CNI 減量又は離脱）群 2 名］に AR が発現した。両治療群とも再移植が必要となった被験者はいなかった（5.3.5.1-10-H2401 試験 12M-Table 14.1-1.4）。

3.3 部分集団における結果の比較

3.3.1 人口統計学的特性及び肝移植の疾患特性別の部分集団

H2304 試験及び H2307 試験の主要評価項目（移植後 12 週の効果不十分の発現率）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，バシリキシマブの導入療法の有無（H2307 試験のみ），eGFR の区分別（H2304 試験のみ）］別に評価した。発現率の治療群間の比較は，非劣性マージンと同じ 12%を基準に評価した。

H2304 試験及び H2307 試験とも，部分集団の一部の層の被験者数は少なく，評価に限界はあるが，エベロリムス＋減量 TAC 群が標準量 TAC 群に対し，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。

H2307 試験及び H2304 試験の部分集団解析の結果を以下に示す。

3.3.1.1 H2307 試験

人口統計学的特性別の効果不十分の発現率をTable 3-22に，肝移植の疾患特性別の効果不十分の発現率をTable 3-23に示す。

部分集団の一部の層の被験者数は少なく，効果不十分が発現した被験者数も少ないため，結果の評価には注意が必要であるが，標準量 TAC 群と比べ，エベロリムス＋減量 TAC 群の効果不十分の発現率が 12%以上低かった因子は，MELD スコアが 15～19 の被験者（5.6%，18.2%）及び 25～29 の被験者（0%，16.7%）であった。

標準量 TAC 群と比べ，エベロリムス＋減量 TAC 群の効果不十分の発現率が 12%以上高かった因子は，肝移植に至った原疾患が「原発性胆汁性肝硬変，硬化性胆管炎，自己免疫性肝炎」の被験者（12.5%，0%）であった。

Table 3-22 人口統計学的特性別の効果不十分の発現率：移植後 12 ヵ月（H2307 試験，FAS）

因子	部分集団	エベロリムス＋減量 TAC 群 N = 142 n / M (%)	標準量 TAC 群 N = 142 n / M (%)	リスク差 (90%信頼区間)
年齢（歳）	< 60	5/101 (5.0)	6/105 (5.7)	−0.8 (−12.2, 10.9)
	≥ 60	2/41 (4.9)	2/37 (5.4)	−0.5 (−19.3, 18.0)
性別	男性	2/104 (1.9)	5/99 (5.1)	−3.1 (−14.6, 8.6)
	女性	5/38 (13.2)	3/43 (7.0)	6.2 (−12.1, 24.4)
人種	Asian	6/111 (5.4)	6/112 (5.4)	0.0 (−11.0, 11.0)
	Caucasian	1/30 (3.3)	2/30 (6.7)	−3.3 (−25.7, 19.3)
	All others	0/1	—	—
地域	Asia	6/121 (5.0)	6/116 (5.2)	−0.2 (−10.9, 10.6)
	North American	0/14	1/19 (5.3)	−5.3 (−33.2, 23.2)

因子	部分集団	エベロリムス＋減量 TAC 群 N = 142 n / M (%)	標準量 TAC 群 N = 142 n / M (%)	リスク差 (90%信頼区間)
	Rest of the world	1/7 (14.3)	1/7 (14.3)	0.0 (−47.3, 47.3)

Source：5.3.5.1-1-H2307 試験-Table 14.2-1.4a
M = 該当する部分集団の被験者で，移植後 12 ヵ月の有効性を評価した被験者

Table 3-23　肝移植の疾患特性別の効果不十分の発現率：移植後 12 ヵ月（H2307 試験，FAS）

因子	部分集団	エベロリムス＋減量 TAC 群 N = 142 n / M (%)	標準量 TAC 群 N = 142 n / M (%)	リスク差 (90%信頼区間)
HCV の有無	陽性	2/24 (8.3)	4/26 (15.4)	−7.1 (−29.7, 17.1)
	陰性	5/118 (4.2)	4/116 (3.4)	0.8 (−10.2, 11.7)
MELD スコア	≤ 14	4/87 (4.6)	3/91 (3.3)	1.3 (−11.1, 13.8)
	15～19	2/36 (5.6)	4/22 (18.2)	−12.6 (−33.9, 9.9)
	20～24	1/13 (7.7)	0/22	7.7 (−20.9, 35.2)
	25～29	0/5	1/6 (16.7)	−16.7 (−60.7, 30.8)
	≥ 30	0/1	0/1	—
肝移植に至った原疾患	(1)	0/42	2/35 (5.7)	−5.7 (−24.4, 13.3)
	(2)	0/28	2/34 (5.9)	−5.9 (−26.7, 15.3)
	(3)	1/8 (12.5)	0/12	12.5 (−26.6, 48.9)
	(4)	4/45 (8.9)	3/41 (7.3)	1.6 (−16.3, 19.1)
	(5)	0/4	0/3	—
	(6)	0/2	0/5	—
	(7)	2/13 (15.4)	1/12 (8.3)	7.1 (−24.5, 39.2)
バシリキシマブの導入療法	あり	5/72 (6.9)	7/92 (7.6)	−0.7 (−13.6, 12.2)
	なし	2/70 (2.9)	1/50 (2.0)	0.9 (−14.4, 16.1)

Source：5.3.5.1-1-H2307 試験-Table 14.2-1.4a
M = 該当する部分集団の被験者で，移植後 12 ヵ月の有効性を評価した被験者
(1) アルコール性肝硬変，特発性肝硬変，(2) B 型肝炎，C 型肝炎，(3) 原発性胆汁性肝硬変，硬化性胆管炎，自己免疫性肝炎，(4) HCC，(5) 非アルコール性脂肪性肝炎，(6) 代謝性障害，バッドキアリ症候群害，多嚢胞性肝疾患，ウィルソン病，ヘモクロマトーシス，アミロイドーシス，胆道閉鎖症，(7) 急性肝不全，バッドキアリ症候群

3.3.1.2　H2304 試験

移植後 12 ヵ月

人口統計学的特性別の移植後 12 ヵ月の効果不十分の発現率をTable 3-24，肝移植の疾患特性別の効果不十分の発現率をTable 3-25に示す。

部分集団の一部の層の被験者数は少なく，結果の評価には注意が必要であるが，標準量 TAC 群と比べ，エベロリムス＋減量 TAC 群の効果不十分の発現率が 12%以上低かった因子は，人種別で Asian の被験者（エベロリムス＋減量 TAC 群 0.0%，標準量 TAC 群 20.0%，以下同順），肝移植に至った原疾患が「原発性胆汁性肝硬変，硬化性胆管炎，自己免疫性肝炎」の被験者（5.0%，23.1%）であった。

標準量 TAC 群と比べ，エベロリムス＋減量 TAC 群の効果不十分の発現率が 12%以上高かった因子は，Black の被験者（エベロリムス＋減量 TAC 群 25.0%，標準量 TAC 群 11.1%）であった。

Table 3-24　人口統計学的特性別の効果不十分の発現率：移植後 12 ヵ月（H2304 試験，ITT 集団）

因子	部分集団	エベロリムス＋減量 TAC 群 N = 245 n / M (%)	TAC 離脱群 N = 231 n / M (%)	標準量 TAC 群 N = 243 n / M (%)
年齢（歳）	< 60	11/181 (6.1)	33/151 (21.9)	17/172 (9.9)
	≥ 60	5/64 (7.8)	12/80 (15.0)	6/71 (8.5)
性別	男性	13/180 (7.2)	32/164 (19.5)	17/179 (9.5)
	女性	3/65 (4.6)	13/67 (19.4)	6/64 (9.4)
人種	Caucasian	14/211(6.6)	32/196 (16.3)	19/195 (9.7)
	Black	1/4 (25.0)	4/6 (66.7)	1/9 (11.1)
	Asian	0/4 (0.0)	2/8 (25.0)	1/5 (20.0)
	All others	1/26 (3.8)	7/21 (33.3)	2/34 (5.9)
地域	North America	7/65 (10.8)	14/68 (20.6)	10/78 (12.8)
	Europe	7/149 (4.7)	21/138 (15.2)	11/132 (8.3)
	Rest of the world	2/31 (6.5)	10/25 (40.0)	2/33 (6.1)

Source: 5.3.5.1-2-H2304 試験 12M-Table 14.2-1.2
M = 該当する部分集団の被験者で，移植後 12 ヵ月の有効性を評価した被験者

Table 3-25　肝移植の疾患特性別の効果不十分の発現率：移植後 12 ヵ月（H2304 試験，ITT 集団）

因子	部分集団	エベロリムス＋減量 TAC 群 N = 245 n / M (%)	TAC 離脱群 N = 231 n / M (%)	標準量 TAC 群 N = 243 n / M (%)
eGFR（mL/分/1.73 m^2）（MDRD4 式）	30～< 55	9/52 (17.3)	4/49 (8.2)	10/52 (19.2)
	55～< 70	3/64 (4.7)	15/59 (25.4)	7/63 (11.1)
	70～< 90	2/60 (3.3)	7/57 (12.3)	2/61 (3.3)
	≥ 90	2/69 (2.9)	19/66 (28.8)	4/67 (6.0)
HCV の有無	陰性	10/167 (6.0)	30/159 (18.9)	19/167 (11.4)
	陽性	6/78 (7.7)	15/72 (20.8)	4/76 (5.3)
MELD スコア	≤ 14	2/76 (2.6)	11/65 (16.9)	7/78 (9.0)
	15～19	5/54 (9.3)	9/46 (19.6)	6/50 (12.0)

因子	部分集団	エベロリムス＋減量 TAC 群 N = 245 n / M (%)	TAC 離脱群 N = 231 n / M (%)	標準量 TAC 群 N = 243 n / M (%)
	20～24	5/55 (9.1)	14/61 (23.0)	4/55 (7.3)
	25～29	3/31 (9.7)	7/36 (19.4)	4/41 (9.8)
	≥ 30	1/24 (4.2)	4/21 (19.0)	2/17 (11.8)
移植に至った原疾患	(1)	4/78 (5.1)	9/60 (15.0)	5/69 (7.2)
	(2)	6/79 (7.6)	15/73 (20.5)	4/72 (5.6)
	(3)	1/20 (5.0)	9/38 (23.7)	6/26 (23.1)
	(4)	2/42 (4.8)	7/31 (22.6)	3/35 (8.6)
	(5)	3/26 (11.5)	5/29 (17.2)	5/41 (12.2)

Source：5.3.5.1-2-H2304 試験 12M-Table 14.2-1.2
M = 該当する部分集団の被験者で，移植後 12 ヵ月の有効性を評価した被験者
移植に至った原疾患：(1) アルコール性肝硬変，特発性肝硬変，(2) B 型肝炎，C 型肝炎，他のウイルス肝炎 (3) 原発性胆汁性肝硬変，硬化性胆管炎，自己免疫性肝炎，(4) HCC，(5) 胆道閉鎖症，代謝障害，急性肝不全，その他

H2304 試験の人口統計学的特性別の移植後 24 ヵ月の効果不十分の発現率をTable 3-26，肝移植の疾患特性別の効果不十分の発現率をTable 3-27に示す。

部分集団の一部の層の被験者数は少なく，結果の評価には注意が必要であるが，標準量 TAC 群と比べ，エベロリムス＋減量 TAC 群の効果不十分の発現率が 12%以上低かった因子は，Asian の被験者［エベロリムス＋減量 TAC 群 0%，標準量 TAC 群 20.0%，以下同順］であった。

標準量 TAC 群と比べ，エベロリムス＋減量 TAC 群の効果不十分の発現率が 12%以上高かった因子はなかった。

Table 3-26　人口統計学的特性別の効果不十分の発現率：移植後 24 ヵ月（H2304 試験，ITT 集団）

因子	部分集団	エベロリムス＋減量 TAC 群 N = 245 n / M (%)	TAC 離脱群 N = 231 n / M (%)	標準量 TAC 群 N = 243 n / M (%)
年齢（歳）	< 60	17/181 (9.7)	39/151 (28.6)	22/172 (13.3)
	≥ 60	7/64 (11.9)	16/80 (21.2)	7/71 (10.4)
性別	男性	19/180 (10.9)	41/164 (27.3)	23/179 (13.6)
	女性	5/65 (8.3)	14/67 (22.8)	6/64 (9.4)
人種	Caucasian	21/211 (10.4)	41/196 (23.2)	23/194 (12.4)
	Black	1/4 (25.0)	5/6 (83.3)	2/9 (23.8)
	Asian	0/4 (0.0)	2/8 (25.0)	1/5 (20.0)
	All others	2/26 (8.7)	7/21 (34.8)	3/35 (9.1)
地域	North America	9/65 (14.1)	16/68 (25.9)	13/78 (17.2)
	Europe	13/149 (9.2)	28/138 (22.4)	14/132 (11.1)
	Rest of the world	2/31 (6.6)	11/25 (44.6)	2/33 (6.5)

Source：5.3.5.1-3-H2304 試験 24M-Table 14.2-1.2
発現率は，Kaplan-Meier 法で推定した。
M = 該当する部分集団の被験者で，移植後 24 ヵ月の有効性を評価した被験者

Table 3-27　肝移植の疾患特性別の効果不十分の発現率：移植後 24 ヵ月（H2304 試験，ITT 集団）

因子	部分集団	エベロリムス＋減量 TAC 群 N = 245 n / M (%)	TAC 離脱群 N = 231 n / M (%)	標準量 TAC 群 N = 243 n / M (%)
eGFR（mL/分/1.73 m^2）(MDRD4 式)	30～< 55	10/52 (19.9)	7/49 (15.9)	10/52 (19.8)
	55～< 70	4/64 (6.4)	18/59 (34.5)	8/63 (13.6)
	70～< 90	4/60 (7.1)	9/57 (17.4)	5/61 (8.8)
	≥ 90	6/69 (9.3)	21/66 (33.1)	6/67 (9.2)
HCV の有無	陰性	16/166 (10.1)	36/159 (24.3)	21/167 (12.9)
	陽性	8/79 (10.6)	19/72 (29.5)	8/76 (11.6)
MELD スコア	≤ 14	5/76 (7.0)	12/65 (19.6)	8/78 (10.7)
	15～19	8/54 (15.8)	11/46 (26.5)	9/50 (19.2)
	20～24	6/55 (11.6)	17/61 (31.3)	5/55 (9.2)
	25～29	4/31 (12.9)	9/36 (26.3)	5/41 (12.8)
	≥ 30	1/24 (4.3)	6/21 (32.3)	2/17 (12.5)
移植に至った原疾患	(1)	6/77 (8.1)	13/60 (23.8)	6/69 (9.4)
	(2)	8/77 (10.8)	19/72 (28.9)	8/71 (11.9)
	(3)	3/20 (16.3)	11/38 (30.8)	6/26 (23.3)
	(4)	4/44 (9.6)	7/32 (24.4)	3/36 (8.7)
	(5)	3/27 (11.3)	5/29 (18.0)	6/41 (14.8)

Source：5.3.5.1-3-H2304 試験 24M-Table 14.2-1.2
発現率は，Kaplan-Meier 法で推定した。
M = 該当する部分集団の被験者で，移植後 24 ヵ月の有効性を評価した被験者
移植に至った原疾患：(1) アルコール性肝硬変，特発性肝硬変，(2) B 型肝炎，C 型肝炎，他のウイルス肝炎 (3) 原発性胆汁性肝硬変，硬化性胆管炎，自己免疫性肝炎，(4) HCC，(5) 胆道閉鎖症，代謝障害，急性肝不全，その他

3.3.2　日本人の被験者集団

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組み入れられた被験者 28 名のうち，1 名の人種は Other（mixed race）であった（5.3.5.1-1-H2307 試験-14.3.3 項）が，28 名の結果を用いて評価した。なお，日本人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かったため，結果の解釈には限界がある。

3.3.2.1　被験者集団の内訳

日本の実施医療機関で組み入れ，スクリーニングされた被験者 53 名のうち，50 名で肝移植が実施され，このうち 28 名がランダム化された（エベロリムス＋減量 TAC 群 16 名，標準量 TAC 群 12 名）（5.3.5.1-1-H2307 試験-Table 14.1-2.1ja）。

ランダム化されたすべての被験者 28 名を FAS とした。

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 群で 18.8%（3/16 名），標準量 TAC 群 25.0%（3/12 名）であった。エベロリムス＋減量 TAC 群の 3 名の中止理由は，いずれも有害事象であり，標準量 TAC 群の 2 名が有害事象，1 名が被験者の意思であった（5.3.5.1-1-H2307 試験-Table 14.3-1.1bja）。

移植後 12 ヵ月までに試験を中止した被験者は，エベロリムス＋減量 TAC 群で 12.5%（2/16 名），標準量 TAC 群はいなかった。エベロリムス＋減量 TAC 群で治験薬投与中止した 2 名の中止理由は，いずれも被験者の意思であった（5.3.5.1-1-H2307 試験-Table 14.3-1.1cja）。

3.3.2.2 人口統計学的特性及び疾患特性

日本の被験者の FAS の人口統計学的及び他の基準値の特性をTable 3-28に，肝移植の疾患特性をTable 3-29に示す。

日本の被験者の FAS 28 名の平均年齢は 55.0 歳であり，男性が約 7 割を占めた。BMI は 20.6 kg/m^2 であった（5.3.5.1-1-H2307 試験-Table 14.1-3.1aja）。肝移植に至った原疾患は，HCC（25.0%）及びアルコール性肝硬変（17.9%）が多かった。ランダム化時の eGFR の平均値は 105.2 mL/分/1.73 m^2 であった（5.3.5.1-1-H2307 試験-Table 14.1-3.2aja）。

ランダム化時の eGFR の平均値は，エベロリムス＋減量 TAC 群が 112.9 mL/分/1.73 m^2，標準量 TAC 群が 94.9 mL/分/1.73 m^2 であり，標準量 TAC 群と比べ，エベロリムス＋減量 TAC 群で高い傾向が認められた。MELD スコアが 14 以下及び 15～19 の被験者の割合が，標準量 TAC 群と比べ，エベロリムス＋減量 TAC 群で高く，20～24 の被験者の割合が，標準量 TAC 群と比べエベロリムス＋減量 TAC 群で低かった。肝移植に至った原疾患がアルコール性肝硬変の被験者は，全員がエベロリムス＋減量 TAC 群であった。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。

また，日本人部分集団のエベロリムス＋減量 TAC 群のランダム化時の eGFR の平均値が全体集団（エベロリムス＋減量 TAC 群 89.9 mL/分/1.73 m^2）と比べ，高い傾向が認められたが，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（3.1.3.1.1 項）。

Table 3-28 日本の被験者の人口統計学的及び他の基準値の特性（H2307 試験，FAS）

		エベロリムス＋減量 TAC 群 N = 16	標準量 TAC 群 N = 12
年齢（歳）	平均値 ± SD	57.3 ± 8.59	51.9 ± 16.04
	中央値（最小値～最大値）	59.0（32.0～69.0）	56.5（19.0～68.0）
性別, n (%)	男性	12 (75.0)	7 (58.3)
	女性	4 (25.0)	5 (41.7)

		エベロリムス＋減量 TAC 群 N = 16	標準量 TAC 群 N = 12
人種, n (%)	Asian	15 (93.8)	12 (100.0)
	Other	1 (6.3)	0 (0.0)
BMI (kg/m^2)	n	16	12
	平均値 ± SD	20.0 ± 2.24	21.5 ± 3.73
	中央値（最小値～最大値）	20.1（14.3～23.0）	21.2（16.9～31.1）
eGFR[a)]	n	16	12
（mL/分/1.73 m^2）	平均値 ± SD	112.9 ± 35.94	94.9 ± 31.62
（MDRD4 式）	中央値（最小値～最大値）	101.4（63.7～187.6）	88.6（51.9～171.9）
eGFR[a)], n (%)	< 30	0 (0.0)	0 (0.0)
（mL/分/1.73 m^2）	30～< 45	0 (0.0)	0 (0.0)
（MDRD4 式）	45～< 60	0 (0.0)	1 (8.3)
	≥ 60	16 (100.0)	11 (91.7)

Source：5.3.5.1-1-H2307 試験-Table 14.1-3.1aja，Table 14.1-3.2aja
BMI：体格指数［体重 kg／(身長 m)^2］，eGFR：推算糸球体濾過量，SD：標準偏差
a) ランダム化時

Table 3-29 日本の被験者の肝移植の疾患特性（H2307 試験，FAS）

	エベロリムス＋減量 TAC 群 N = 16	標準量 TAC 群 N = 12
肝移植に至った原疾患，n (%)		
アルコール性肝硬変	5 (31.3)	0 (0.0)
アミロイドーシス	0 (0.0)	1 (8.3)
胆道閉鎖症	0 (0.0)	1 (8.3)
バッドキアリ症候群	1 (6.3)	0 (0.0)
特発性肝硬変	2 (12.5)	0 (0.0)
ヘモクロマトーシス	0 (0.0)	1 (8.3)
B 型肝炎	0 (0.0)	1 (8.3)
C 型肝炎	1 (6.3)	1 (8.3)
HCC	4 (25.0)	3 (25.0)
非アルコール性脂肪性肝炎	0 (0.0)	1 (8.3)
原発性胆汁性肝硬変	1 (6.3)	1 (8.3)
その他	2 (12.5)	2 (16.7)
MELD スコア，n (%)		
≤ 14	9 (56.3)	6 (50.0)
15～19	5 (31.3)	2 (16.7)
20～24	2 (12.5)	4 (33.3)
25～29	0 (0.0)	0 (0.0)
≥ 30	0 (0.0)	0 (0.0)

Source：5.3.5.1-1-H2307 試験-Table 14.1-3.4aja

3.3.2.3 効果不十分の発現率

日本の被験者の効果不十分の発現率をTable 3-30に示す。

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）の 1 名（日本人）であり，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）は 6.7%，その 90%信頼区間は −3.9%，17.3%であった。

日本の被験者数は少なく，効果不十分であっ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。

Table 3-30 日本の被験者の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 = 16	標準量 TAC 群 N = 12
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 (%)	1 (6.7)	0 (0.0)
治療群間差（エベロリムス＋減量 TAC 群－標準量 TAC 群）	(%)	6.7	—
治療群間差の 90%信頼区間	(%)	(−3.9, 17.3)	—
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	0.301	—

Source：5.3.5.1-1-H2307 試験-Table 14.2-1.1aja
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%信頼区間及び p 値を算出した。

3.3.2.4 個々の有効性評価項目

日本の被験者で tBPAR が発現した被験者はエベロリムス＋減量 TAC 群で 1 名（日本人）であり，発現率は 6.3%であった。標準量 TAC 群で tBPAR は発現しなかった。エベロリムス＋減量 TAC 群及び標準量 TAC 群とも，死亡及び移植肝廃絶は認められなかった。

その他の個々の有効性評価項目が発現した被験者（いずれも日本人）は，エベロリムス＋減量 TAC 群及び標準量 TAC 群で，BPAR がそれぞれ 2 名，1 名，AR がそれぞれ 2 名，1 名，tAR がそれぞれ 1 名，0 名であった（5.3.5.1-1-H2307 試験-Table 14.2-1.2aja）。

4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

添付文書案の用法・用量は下記の記載とした。

用法・用量（案）：下線部追記

1. 心移植の場合
   通常，成人にはエベロリムスとして 1.5 mg を，1 日 2 回に分けて経口投与する。なお，開始用量は 1 日量として 3 mg までを用いることができる。患者の状態やトラフ濃度によって適宜増減する。
2. 腎移植の場合
   通常，成人にはエベロリムスとして 1.5 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。
3. 肝移植の場合
   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。なお，原則，エベロリムスの投与開始は移植後 4 週以降とする。

4.1 用法・用量の検討

肝移植患者に対する本剤の用量と有効性の関係は，用量設定試験である B158 試験及び有効性及び安全性の評価資料である H2307 試験及び H2304 試験の結果に基づき評価した。

4.1.1 血中濃度－反応関係

用量設定試験（B158 試験）

B158 試験での，エベロリムスの治療群別の tBPAR を発現しなかった被験者の割合をTable 4-1に示す。

B158 試験での，エベロリムスの治療群別の tBPAR を発現しなかった被験者の割合は，エベロリムス 1 mg 群，2 mg 群，4 mg 群で，それぞれ 68%（19/28 名），73%（22/30 名），74%（23/31 名）であり，エベロリムスの各治療群で同程度であり，明らかな投与量との関連は認められなかった（5.3.5.1-5-B158/B158E1 試験-Appendix 8.2 Table 6-6）。

B158 試験の投与開始後 225 日までの評価で，エベロリムスの血液中トラフ濃度の結果が得られた被験者のうち，エベロリムスの平均血液中トラフ濃度別の tBPAR を発現しなかった被験者の割合は，< 3 ng/mL の被験者で 50%（8/16 名），3～6 ng/mL の被験者で 86%（24/28 名），> 6 ng/mL の被験者で 88%（15/17 名）であり，3 ng/mL 以上の被験者で有効性が認められた（5.3.5.1-5-B158/B158E1 試験-Appendix 8.2 Table 6-6）。

Table 4-1　エベロリムスの平均血液中トラフ濃度別の tBPAR を発現しなかった被験者の割合：投与開始後 225 日までの評価（B158 試験，PK 解析対象集団）

	エベロリムスの平均血液中トラフ濃度			
	0 ng/mL（プラセボ群） n/N (%)	< 3 ng/mL n/N (%)	3～6 ng/mL n/N (%)	> 6 ng/mL n/N (%)
tBPAR を発現しなかった被験者の割合	19/30 (63)	8/16 (50)	24/28 (86)	15/17 (88)

Source：5.3.5.1-5-B158/B158E1 試験-Appendix 8.2 Table 6-6
n = 血液中トラフ濃度が得られた被験者のうち，tBPAR が発現しなかった被験者
N = 血液中トラフ濃度が得られた被験者

H2307 試験

H2307 試験のエベロリムスの平均血液中トラフ濃度別の有効性評価項目の発現率をTable 4-2に示す。

エベロリムス＋減量 TAC 群での，エベロリムスの平均血液中トラフ濃度別の効果不十分の発現率は，3 ng/mL 未満が 6.7%（1/15 名），3～8 ng/mL（目標範囲内）が 3.4%（4/117 名），8 ng/mL 超が 11.1%（1/9 名）であった。エベロリムス＋減量 TAC 群で目標トラフ濃度範囲外の被験者は少なく，有効性評価項目に該当する事象の発現は少ないため，結果の解釈に注意が必要であるが，目標範囲内（3～8 ng/mL）の平均血液中トラフ濃度の被験者での効果不十分の発現率は，標準量 TAC 群と同程度であった（2.7.2-2.1.3.3 項）。

Table 4-2　エベロリムスの平均血液中トラフ濃度別の有効性評価項目の発現率：移植後 12 ヵ月（H2307 試験，FAS）

	エベロリムス＋減量 TAC 群（エベロリムスの平均血液中トラフ濃度）					標準量 TAC 群
評価項目	Missing[a] n/M(%)	< 3 ng/mL n/N (%)	3～8 ng/mL n/N (%)	> 8 ng/mL n/N (%)	合計 n/N (%)	n/N (%)
効果不十分（tBPAR，移植肝廃絶，又は死亡）	1/1 (100.0)	1/ 15 (6.7)	4/117 (3.4)	1/9 (11.1)	7/142 (4.9)	8/142 (5.6)
tBPAR	0/1	0/ 15	3/117 (2.6)	0/9	3/142 (2.1)	5/142 (3.5)
移植肝廃絶	0/1	0/ 15	0/117	0/9	0/142	0/142
死亡	1/1 (100.0)	1/ 15 (6.7)	1/117 (0.9)	1/9 (11.1)	4/142 (2.8)	3/142 (2.1)

Source：5.3.5.1-1-H2307 試験-Table 16.1.9-1.5
N = 平均血液中トラフ濃度が範囲内であった被験者
M =平均血液中トラフ濃度が得られなかった被験者
平均血液中トラフ濃度は，有効性評価項目が発現した被験者では発現まで，発現しなかった被験者では治験薬の最終投与の 2 日後又は 12 ヵ月評価のカットオフ日のいずれか早い日までの血液中濃度から算出した。
a) Day 4 にエベロリムス投与を中止し，平均血液中トラフ濃度を算出できなかったため，Missing とした。

H2304 試験

H2304 試験のエベロリムスの血液中トラフ濃度別の有効性評価項目の発現率をTable 4-3に示す。目標トラフ濃度範囲外の被験者は少なく結果の解釈に注意が必要である。

エベロリムス＋減量 TAC 群の血液中トラフ濃度別の効果不十分の発現率は，3 ng/mL 未満が 17.6%（3/17 名），3～8 ng/mL（目標範囲内）が 5.3%（10/190 名），8 ng/mL 超が 15.4%（2/13 名）であった。tBPAR の発現率は，3 ng/mL 未満が 11.8%（2/17 名），3～8 ng/mL が 2.1%（4/190 名），8 ng/mL 超が 7.7%（1/13 名）であり，3～8 ng/mL の被験者の発現率は，標準量 TAC 群（7.1%，16/225 名）と比べ低かった。

Table 4-3 エベロリムスの血液中トラフ濃度別の有効性評価項目の発現率：移植後 12 ヵ月（H2304 試験，ITT 集団）

	エベロリムス＋減量 TAC 群（エベロリムスの平均血液中トラフ濃度）				標準量 TAC 群
評価項目	< 3 ng/mL n/N (%)	3～8 ng/mL n/N (%)	> 8 ng/mL n/N (%)	合計 n/N (%)	合計 n/N (%)
効果不十分（tBPAR，移植肝廃絶，又は死亡）	3/17 (17.6)	10/190 (5.3)	2/13 (15.4)	15/220 (6.8)	22/225 (9.8)
tBPAR	2/17 (11.8)	4/190 (2.1)	1/13 (7.7)	7/220 (3.2)	16/225 (7.1)
移植肝廃絶	2/16 (12.5)	3/192 (1.6)	1/12 (8.3)	6/220 (2.7)	3/225 (1.3)
死亡	1/16 (6.3)	7/192 (3.6)	0/12 (0.0)	8/220 (3.6)	6/225 (2.7)

Source：5.3.5.1-2-H2304 試験 12M-Table 16.1.9-1.26
N = 平均血液中トラフ濃度が範囲内であった被験者
平均血液中トラフ濃度は，有効性評価項目が発現した被験者では発現まで，発現しなかった被験者では治験薬の最終投与の 2 日後又は移植後 12 ヵ月のカットオフ日のいずれか早い日までの血中トラフ濃度を用いて算出した。

4.2 用法・用量に関するまとめ

4.2.1 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 mg，1 日 2 回として実施した。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（2.7.2-2.1.1.1 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）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（2.7.2-2.1.2.1 項，2.1.3.1 項）。

以上より，エベロリムスの初回投与量は，1 回 1 mg，1 日 2 回と設定した。

4.2.2 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，定期的にエベロリムス及び TAC の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（2.7.2-2.1.1.2 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，H2307 試験及び H2304 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エベロリムス＋減量 TAC 群の発現率は，H2307 試験では 5.1%，，H2304 試験では 6.7%であった。また，H2307 試験の日本の部分集団での移植後 12 ヵ月の効果不十分の発現率も 6.7%であり，H2307 試験の全体集団，H2304 試験と同様の結果が得られた（3.2.1.1 項，3.3.2 項）。

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。

4.2.3 投与開始時期

エベロリムスと同じ哺乳類のラパマイシン標的蛋白質（mammalian target of rapamycin，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を考慮し，H2307 試験及び H2304 試験のエベロリムスの投与開始時期は，移植後約 4 週とした。

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（治験薬投与開始後 54 日）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（治験薬投与開始後 23 日）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，ランダム化後の肝動脈血栓症の発現頻度は，ランダム化前と比べ低かった（2.7.4-2.1.6.2.3 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 2.7.4-2.1.6 項に示した）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 4 週とすることで，「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%（33/142 名），17.7%（25/141 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（2.7.4-2.1.6.6 項）。

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%（35/243 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。

これらの結果から，エベロリムスを移植 4 週後に投与開始することにより，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ると考えられたことから「原則，エベロリムスの投与開始は移植後 4 週以降とする」とした。

5 効果の持続，耐薬性

5.1 効果の持続

H2304 試験の継続試験である H2304E1 試験（移植後 36 ヵ月及び 48 ヵ月），B158 試験の継続試験である B158E1 試験（移植後 36 ヵ月）及び B158E2 試験（移植後 60 ヵ月），HDE10 試験（ランダム化後 59 ヵ月）の有効性評価項目の結果を用いて，長期投与時の効果の持続を評価した。

5.1.1 長期継続投与試験

5.1.1.1 H2304E1 試験

移植後 36 ヵ月

移植後 24 ヵ月から 36 ヵ月までの有効性評価項目の発現率をTable 5-1に示す。

継続投与解析対象集団の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，両治療群とも移植後 24 ヵ月の発現率（エベロリムス＋減量 TAC 群 10.3%，標準量 TAC 群 12.5%）よりも低かった。複合評価項目（移植肝廃絶又は死亡）の発現率は，エベロリムス＋減量 TAC 群で 1.9%，標準量 TAC 群で 0.8%であった。ランダム化から移植後 24 ヵ月と比べ，移植後 24 ヵ月から 36 ヵ月までに，tBPAR，移植肝廃絶，又は死亡の発現頻度が高くなる傾向は認められず，効果の持続が認められた。

Table 5-1 移植後 24 ヵ月から 36 ヵ月までの有効性評価項目の発現率（H2304E1 試験，継続投与解析対象集団）

評価項目	エベロリムス＋減量 TAC 群 N = 106 n (%)	TAC 離脱群 N = 51 n (%)	標準量 TAC 群 N = 125 n (%)
複合評価項目			
効果不十分（tBPAR，移植肝廃絶，又は死亡）	2 (1.9)	1 (2.0)	3 (2.4)
複合評価項目（移植肝廃絶又は死亡）	2 (1.9)	0	1 (0.8)
個々の有効性評価項目			
AR	0	1 (2.0)	3 (2.4)
tAR	0	1 (2.0)	2 (1.6)
BPAR	1 (0.9)	1 (2.0)	5 (4.0)
tBPAR	0	1 (2.0)	2 (1.6)
無症候性 AR	1 (0.9)	0	2 (1.6)

Source：5.3.5.1-4-H2304E1 試験-Table 14.2-1.1a

移植後 48 ヵ月

移植後 36 ヵ月から 48 ヵ月までにエベロリムス＋減量 TAC 群で AR，tBPAR，移植肝廃絶，又は死亡が認められた被験者はいなかった。エベロリムス＋減量 TAC 群の 1 名に BPAR 及び無症候性 AR が認められた（5.3.5.1-4-H2304E1 試験-Table 14.2-1.1ap，Listing 14.2-1.1）。

移植後 36 ヵ月から 48 ヵ月までに tBPAR，移植肝廃絶，又は死亡の発現はなく，効果の持続が認められた。

5.1.2 その他のレジメンの臨床試験

5.1.2.1 HDE10 試験

ランダム化後 59 ヵ月

継続投与解析対象集団での，ランダム化後 11 ヵ月以降 59 ヵ月までの有効性評価項目の発現率をTable 5-2に示す。

効果不十分の発現率は，エベロリムス（CNI 離脱）群（7.3%，3/41 名）と標準量 CNI 群（5.0%，2/20 名）であり，効果不十分の発現率は，両治療群で同程度であった。その他の複合評価項目の発現率も同様の結果であった。個々の有効性評価項目は，エベロリムス（CNI 離脱）群で 1 名が死亡，2 名に BPAR 及び tBPAR が認められ，標準量 CNI 群で 2 名が死亡した（5.3.5.1-8-HDE10 試験 59M-Listing 16.2.6-2a.）。

ランダム化後 11 ヵ月以降 59 ヵ月の死亡及び tBPAR の発現頻度は低く，効果の持続が認められた。

Table 5-2 ランダム化後 11 ヵ月以降 59 ヵ月までの有効性評価項目の発現率（HDE10 試験，継続投与解析対象集団）

	エベロリムス（CNI 離脱）群 N = 41 n (%)	標準量 CNI 群 N = 40 n (%)
複合評価項目		
効果不十分（tBPAR，移植肝廃絶，又は死亡）	3 (7.3)	2 (5.0)
移植肝廃絶，又は死亡	1 (2.4)	2 (5.0)
BPAR，移植肝廃絶，又は死亡	3 (7.3)	2 (5.0)
BPAR，移植肝廃絶，死亡，又は追跡調査不能	4 (9.8)	3 (7.5)
個々の有効性評価項目		
死亡	1 (2.4)	2 (5.0)
移植肝廃絶	0	0
BPAR	2 (4.9)	0
tBPAR	2 (4.9)	0
追跡調査不能	1 (2.4)	1 (2.5)
治験実施計画書で規定していない免疫抑制療法への変更	16 (39.0)	14 (35.0)

Source：5.3.5.1-8-HDE10 試験 59M-Table 14.2-3.8

5.1.2.2 B158/B158E1 試験

移植後 36 ヵ月

ランダム化から移植後 36 ヵ月までの個々の有効性評価項目の発現率をTable 5-3に示す。

ランダム化から移植後 36 ヵ月までの個々の有効性評価項目の発現率は，いずれもエベロリムス治療群とプラセボ群の間に有意差が認められなかった（5.3.5.1-5-B158/B158E1 試験-Post-text Table 9.1-1b）。

B158E1 試験の移植後 12 ヵ月から 36 ヵ月までに，エベロリムス 1 mg 群及び 4 mg で各 1 名，2 mg 群及びプラセボ群で各 2 名に BPAR が認められたが，死亡及び新たな移植肝廃絶の発現はなかった（5.3.5.1-5-B158/B158E1 試験-Post Text Listing 9.1-1）。移植後 12 ヵ月から 36 ヵ月までに有効性評価項目に該当する事象が発現した被験者は少なく，効果の持続が認められた。

Table 5-3 複合評価項目（BPAR，移植肝廃絶，死亡，又は追跡調査不能）及びその他の有効性評価項目の発現率：移植後 36 ヵ月（B158/B158E1 試験，ITT 集団）

	エベロリムス 1 mg 群 N = 28 n (%)	エベロリムス 2 mg 群 N = 30 n (%)	エベロリムス 4 mg 群 N = 31 n (%)	プラセボ群 N = 30 n (%)
複合評価項目（BPAR，移植肝廃絶，死亡，又は追跡調査不能）	21 (75.0)	18 (60.0)	19 (61.3)	18 (60.0)
個々の有効性評価項目				
BPAR	16 (57.1)	14 (46.7)	14 (45.2)	14 (46.7)
移植肝廃絶	0	4 (13.3)	1 (3.2)	2 (6.7)
死亡	5 (17.9)	1 (3.3)	4 (12.9)	6 (20.0)
tAR	11 (39.3)	9 (30.0)	9 (29.0)	12 (40.0)
臨床的に確認された AR	16 (57.1)	15 (50.0)	14 (45.2)	14 (46.7)
臨床的に確認された慢性拒絶反応	0	1 (3.3)	0	1 (3.3)
2 回以上の BPAR	5 (17.9)	4 (13.3)	8 (25.8)	8 (26.7)

Source：5.3.5.1-5-B158/B158E1 試験-Post-text Table 9.1-1b，Post-text Table 9.2-1b

5.1.2.3 B158E2 試験

移植後 60 ヵ月

移植後 36 ヵ月から 60 ヵ月の期間での個々の有効性評価項目の発現率をTable 5-4に示す。

移植後 36 ヵ月から 60 ヵ月の期間での個々の有効性評価項目の発現率は，tBPAR が 4 mg 群のみで 50.0%（1/2 名），移植肝廃絶が 1 mg 群のみで 10.0%（1/10 名），死亡が 2 mg 群のみで 25.0%（2/8 名）であった（5.3.5.1-6-B158E2 試験-Post-text Table 9.1-1b）。移植後 36 ヵ月から 60 ヵ月までに tBPAR，移植肝廃絶，又は死亡が発現した被験者は少なく，効果の持続が認められた。

Table 5-4 投与開始後 36 ヵ月から 60 ヵ月の複合評価項目（tBPAR，移植肝廃絶，死亡，又は追跡調査不能）及びその他の有効性評価項目の発現率（B158E2 試験，B158E2 試験移行被験者集団）

	エベロリムス 1 mg 群 N = 10 n (%)	エベロリムス 2 mg 群 N = 8 n (%)	エベロリムス 4 mg 群 N = 2 n (%)	合計 N = 20 n (%)
複合評価項目（tBPAR，移植肝廃絶，死亡，又は追跡調査不能）	1 (10.0)	2 (25.0)	1 (50.0)	4 (20.0)
個々の有効性評価項目				
tBPAR	0	0	1 (50.0)	1 (5.0)
移植肝廃絶	1 (10.0)	0	0	1 (5.0)
死亡	0	2 (25.0)	0	2 (10.0)
tAR	0	0	1 (50.0)	1 (5.0)
臨床的に確認された AR	0	0	1 (50.0)	1 (5.0)
臨床的に確認された慢性拒絶反応	1 (10.0)	0	0	1 (5.0)

Source：5.3.5.1-6-B158E2 試験-Post-text Table 9.1-1bBA

5.2 有効性に関する離脱症状及び反跳現象

エベロリムスの有効性に関する離脱症状及び反跳現象を評価した試験は実施していない。

6 付 録

6.1 主な臨床試験の選択・除外基準

Table 6-1 H2307 試験及び H2304 試験の選択・除外基準

H2307 試験	H2304 試験
選択基準	**選択基準**
肝移植を含むスクリーニング期（スクリーニング，移植，Visit 1 及び 99）	
試験開始前に，文書により試験参加の同意が得られた患者	試験開始前に，文書により試験参加の同意が得られた患者
生体ドナーから初回の同所性同種肝移植を受けた 18 歳以上の患者	新規脳死肝移植を受けた 18～70 歳の患者
HIV 陰性の患者（スクリーニング前 6 ヵ月以内の検査結果は許容する）	HIV 陽性の患者は除外した（ランダム化前 6 ヵ月以内の陰性検査結果は許容する）（除外基準で規定）
HCV 及び B 型肝炎ウイルス（hepatitis B virus，HBV）の状態が明らかな患者	スクリーニング時に血清又はポリメラーゼ連鎖反応（polymerase chain reaction，PCR）法により HCV の状態が明らかな患者
ランダム化（移植 4 週後，Visit 199）	
治験実施計画書に基づき，ステロイド及び他の免疫抑制剤を含むタクロリムスをベースとする免疫抑制療法を開始した患者	移植後 3～7 日にステロイド及びタクロリムスを含む免疫抑制剤による治療を開始した患者 ランダム化前の 1 週間に，少なくとも 1 回タクロリムスのトラフ濃度が 8 ng/mL 以上であった患者。治験担当医師はランダム化前にタクロリムスのトラフ濃度が 8 ng/mL 以上に維持されるよう調整しなければならない。
ランダム化の時点で移植肝機能値（AST，ALT 及び総ビリルビン値）が基準値上限（Upper limit of normal，ULN）の 3 倍以下であった患者	ランダム化時の移植肝機能値が，AST，ALT 及び総ビリルビン値は ULN の 3 倍以下，ALP 及び GGT 値は ULN の 5 倍以下であった患者（GGT 値が単独で上昇し，AST，ALT，総ビリルビン，及び ALP 値が基準範囲内である場合も組入れ可とした）
MDRD 式による eGFR が 30 mL/分/1.73 m^2以上の患者（ランダム化時までに得られている最新のクレアチニン値に基づく）	MDRD 式による eGFR が 30 mL/分/1.73 m^2以上の患者（移植後 25 日以降，かつランダム化前 5 日以内の血清クレアチニン値に基づく）
ランダム化時に経口による服薬が可能な患者	ランダム化時に経口による服薬が可能な患者
除外基準	**除外基準**
—	—
スクリーニング～ランダム化（移植後 4 週）	
急性肝不全のために移植を受けた患者（慢性肝不全の急性増悪は除外対象としない）	—
HCV 陽性ドナーから移植を受けた HCV 陰性の患者	—
多臓器移植（複数の肝葉／区域を含む），又は膵島移植を受けたか，過去に臓器又は組織移植を受けたことがある患者	多臓器移植又は膵島細胞組織移植を受けたか，過去に臓器又は組織の移植を受けたことがある患者，若しくは肝腎同時移植を受けた患者
ABO 血液型不適合の同種移植を受けた患者	ABO 血液型不適合の同種移植を受けた患者
移植前 1 ヵ月以内の MELD スコアが 35 を超えた患者	—
治験実施計画書に規定されていない免疫抑制剤又は抗体導入療法を受けた患者	ベースライン後に治験実施計画書で規定していない免疫抑制剤の投与又は治療を受けた患者 抗体製剤を用いた導入療法を実施した患者

H2307 試験	H2304 試験
過去 5 年間に悪性腫瘍の既往歴がある患者。治療の有無，局所再発又は転移の徴候の有無は問わない。ただし，HCC 及び局所的な皮膚の基底細胞癌を除く。	過去 5 年間に悪性腫瘍の既往歴がある患者。局所再発又は転移の徴候の有無は問わない。ただし，非転移性の皮膚の基底細胞癌又は扁平上皮癌，並びに HCC の既往歴がある患者は組入れ可能とする。
肝外転移又は大血管浸潤を伴う HCC を有する患者	—
—	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 を有する患者
移植後の肝生検を妨げる凝固障害の既往，又は長期の抗凝固療法を要する状態の患者（低用量アスピリンの投与，又は抗凝固薬の継続投与の中断は許容する）	移植後の肝生検の実施を妨げる凝固障害の既往，又は長期の抗凝固療法を要する状態の患者（低用量アスピリンの投与，又は抗凝固薬の継続投与の中断は許容する）
治験責任医師又は治験分担医師が，本治験の評価を妨げると判断した外科的，内科的又は精神的病態（本治験で行う移植は許容する）を有する患者	治験責任医師又は治験分担医師が，本治験薬の吸収，分布，代謝及び排泄を著しく変化させると判断した外科的，又は内科的病態を有する患者
妊婦又は授乳婦（母乳での授乳）の患者 妊娠する可能性があるが適切な避妊措置を行わない患者	妊娠する可能性があるが適切な避妊措置を行わない患者
本治験薬又は同様の化学構造を有する薬剤，並びにいずれかの添加物に対して過敏性の既往歴を有する患者	本治験薬又は同様の化学構造を有する薬剤，並びにいずれかの添加物に対して過敏性の既往歴を有する患者
スクリーニング時，又はスクリーニング前の以下のいずれか長い期間内に他の治験薬を使用した患者：30 日以内又はその治験薬の半減期の 5 倍に相当する期間内	—
CYP3A4 と強力な相互作用を示す薬剤の投与が必要な患者	—
除外基準 - ドナー肝：	
—	生体肝移植又は分割肝移植を受けた患者
全肝移植，分割肝移植，補助的肝移植，デュアルグラフト肝移植，又はドミノ肝移植	—
過小グラフト：グラフト重量とレシピエント体重の比が 0.7%未満，又は肝容積が標準的な推定値の 30%未満と定義	—
HIV 陽性ドナー，B 型肝炎ウイルス表面抗原陽性ドナー	B 型肝炎表面抗原又は HIV 陽性のドナーから臓器提供を受けた患者
30%を超える脂肪肝を有するドナー	—
ランダム化時	
ランダム化前の導入期中に，移植後に肝動脈，肝静脈，門脈又は下大静脈に血栓症又は閉塞が認められる，あるいはステント留置を必要とした患者。これらの病歴がない被験者をランダム化するために，ランダム化前までにいずれの移植血管にも血栓症及び閉塞がないことを超音波ドップラー検査，血管造影法，又は血管磁気共鳴映像法（magnetic resonance imaging，MRI）により確認する。	移植後 25 日以降，ランダム化前 5 日以内の超音波ドップラー検査で，主要な肝動脈，肝静脈，門脈又は下大静脈に血栓症が認められる患者
随時尿の検査で，原因が特定できない 1.0 g/日以上の蛋白尿に相当する蛋白／クレアチニン比が認められた患者	ベースライン時の随時尿検査で，術後の急性反応として説明できない 1.0 g/日以上の蛋白尿を示す蛋白／クレアチニン比が認められた患者
ランダム化時に高度の高コレステロール血症（> 350 mg/dL；> 9.1 mmol/L）又は高トリグリセリド血症（> 500 mg/dL；> 5.6 mmol/L）を有する患者。ランダム化時に高脂血症がコントロールされている患者は組入れを可能とする。	移植後 6 ヵ月以内に高度の高コレステロール血症（> 350 mg/dL，> 9 mmol/L）又は高トリグリセリド血症（> 500 mg/dL，> 8.5 mmol/L）を有する患者。ランダム化時に高脂血症がコントロールされている患者は組入れ可能とする。
血小板数が 30000/mm^{3}未満の患者	—
—	ランダム化時の血小板数が 50000/mm^{3}未満の患者
好中球絶対数が 1000/mm^{3}未満又は白血球数が 2000/mm^{3}未満の患者	ランダム化時の好中球絶対数が 1000/mm^{3}未満又は白血球数が 2000/mm^{3}未満の患者

H2307 試験	H2304 試験
抗菌薬の静脈内投与が必要な全身性感染を有する患者	ランダム化時に抗菌薬の静脈内投与を必要とする医学的に重要な全身性感染を有する患者
人工呼吸，透析，昇圧薬投与等の生命維持処置を要する患者	ランダム化時に人工呼吸器の装着，透析，昇圧剤の投与を受ける等，生命維持の処置が必要な状態の患者
ランダム化前 7 日以内に腎代替療法を要した患者	ランダム化前 7 日以内に腎代替療法を必要とした患者
ランダム化前に検出可能な HBV DNA を有する患者	—
導入期中に AR に関する以下のいずれかの基準を満たした患者： ランダム化前 1 週間以内に AR が発現 tAR が 2 回発現 抗体治療を要した AR が発現 高度の細胞性又は液性 AR（RAI≥7）が発現	導入期中に，抗体治療を要する AR，ステロイド感受性の AR が 2 回以上発現した患者，ランダム化前 7 日以内に AR のステロイド治療が完了していない患者

Table 6-2 Banff 基準の Rejection activity index（RAI）スコア

カテゴリー	スコア	基準
門脈の炎症 Portal Inflammation	1	少数のグリソン鞘にほとんどがリンパ球からなる浸潤を認めるが，グリソン鞘の拡大は目立たない
	2	時に芽球を伴うリンパ球，好中球，好酸球を含む混合性炎症細胞浸潤によるほとんど又はすべてのグリソン鞘の拡大
	3	多数の芽球，好酸球を含む混合性炎症細胞浸潤によるほとんど又はすべてのグリソン鞘の著しい拡大と，炎症の門脈域周囲肝実質への逸出
胆管の炎症／傷害 Bile Duct Inflammation Damage	1	少数の胆管が炎症細胞による傷害・浸潤をうけ，軽度の反応性変化（上皮細胞の N/C 比上昇等）を示す
	2	ほとんど又はすべての胆管に炎症細胞浸潤がみられる。一つ以上の一部胆管に核の大小不同，配列不整，上皮の細胞質空胞化等の変性がみられる
	3	スコア 2 の所見に加え，ほとんど又はすべての胆管に変性がみられるか，一部に内腔の途絶がみられる
静脈内皮炎 Venous Endothelial Inflammation	1	大部分ではなく，一部の門脈又は中心静脈に血管内皮下へのリンパ球浸潤がみられる
	2	ほとんど又はすべての門脈又は中心静脈に血管内皮下への細胞浸潤がみられる
	3	スコア 2 の所見に加え，中心静脈周囲の肝実質に拡大する中等度から高度の血管周囲炎と血管周囲肝細胞壊死がみられる

World Gastroenterology Consensus Document により定義

Table 6-3 急性拒絶反応（AR）の重症度判定

重症度	基準
軽度	一部のグリソン鞘に細胞浸潤がみられる。通常軽度で，門脈域に限局
中等度	ほとんど又はすべてのグリソン鞘に細胞浸潤が拡大している
高度	中等度の所見に加えて，門脈周囲への細胞浸潤（spillover），肝実質に拡大する中等度から高度の中心静脈周囲炎，及び中心静脈周囲の肝細胞壊死がみられる
不確実	AR の基準を満たさないグリソン鞘の細胞浸潤

拒絶反応の診断が確立された後の生検標本の評価に基づく。

2.7.4 臨床的安全性

目　次

目　次 2
表 一 覧 4
図 一 覧 9
略号一覧 10
用語の定義一覧 11
1 医薬品への曝露 12
1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 12
1.1.1 安全性に関する臨床試験及び情報源の概観 12
1.1.2 安全性の評価方法 25
1.1.3 安全性解析における集団及びグループ分け 29
1.1.4 安全性の解析方法 31
1.2 全般的な曝露状況 35
1.2.1 被験者の内訳 35
1.2.2 総合的な曝露の程度 40
1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 48
1.3.1 H2307 試験 48
1.3.2 H2304 試験 48
1.3.3 その他の試験 48
2 有害事象 51
2.1 有害事象の解析 51
2.1.1 比較的よくみられる有害事象 51
2.1.2 死亡 70
2.1.3 移植肝廃絶 78
2.1.4 その他の重篤な有害事象 80
2.1.5 その他の重要な有害事象 86
2.1.6 器官別又は症候群別有害事象の解析 91
2.2 個別有害事象の文章による説明 150
3 臨床検査値の評価 150
3.1 腎機能 150
3.1.1 eGFR 150
3.1.2 尿蛋白／クレアチニン比 165
3.1.3 尿蛋白量 166
3.2 血液学的検査 168
3.2.1 H2307 試験 169
3.2.2 H2304 試験 170

3.3 血液生化学的検査 171
3.3.1 H2307 試験 171
3.3.2 H2304 試験 174
3.4 尿検査 178
3.4.1 H2307 試験 178
3.4.2 H2304 試験 178
4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関する他の観察項目 179
4.1 バイタルサイン 179
4.1.1 H2307 試験 179
4.1.2 H2304 試験 179
5 特別な患者集団及び状況下における安全性 180
5.1 腎機能（eGFR） 180
5.1.1 H2307 試験 180
5.1.2 H2304 試験 181
5.2 有害事象 183
5.2.1 内因性要因 183
5.2.2 外因性要因 184
5.3 日本人部分集団 184
5.3.1 被験者の内訳 184
5.3.2 人口統計学的特性及びその他の特性 184
5.3.3 曝露状況 185
5.3.4 比較的よくみられた有害事象 185
5.3.5 死亡，重篤な有害事象，その他の重要な有害事象 186
5.3.6 器官別又は症候群別の有害事象 187
5.3.7 臨床検査 189
5.4 特別な患者集団における安全性 190
5.4.1 維持期肝移植患者（H2401 試験） 190
5.4.2 HCV 再発肝移植患者（H2301 試験） 191
5.4.3 小児肝移植患者（H2305 試験） 192
5.5 薬物相互作用 193
5.6 妊娠及び授乳時の使用 193
5.7 過量投与 193
5.8 薬物乱用 193
5.9 離脱症状及び反跳現象 193
5.10 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 193
6 市販後データ 194
6.1 公表論文 194

6.2 進行中の試験 194
6.3 市販後の経験 194
6.3.1 PSUR 194
6.3.2 安全性定期報告及び医薬品未知非重篤副作用定期報告の要約 196
7 付録 197

表 一 覧

Table 1-1 安全性評価に用いた臨床試験 13
Table 1-2 安全性の評価資料とした臨床試験の概略 14
Table 1-3 安全性の評価資料とした臨床試験で用いた免疫抑制剤の用法・用量 14
Table 1-4 安全性の参考資料とした臨床試験の概略 19
Table 1-5 H2301 試験，H2305 試験での免疫抑制療法の用量・用法 20
Table 1-6 安全性に関するその他の情報源の要約 25
Table 1-7 臨床検査項目（H2307 試験，H2304 試験） 27
Table 1-8 本書に提示した安全性データの一覧 30
Table 1-9 臨床的に注目すべき臨床検査値異常の判定基準（H2307 試験，H2304 試験） 33
Table 1-10 肝機能検査値異常の判定基準（H2307 試験，H2304 試験） 34
Table 1-11 臨床的に注目すべき血圧異常の判定基準（H2307 試験，H2304 試験） 34
Table 1-12 治験薬投与期間：移植後 12 ヵ月（H2307 試験，安全性解析対象集団） 40
Table 1-13 エベロリムスの血液中トラフ濃度が目標範囲内及び目標範囲外である被験者の割合：移植後 12 ヵ月（H2307 試験，安全性解析対象集団） 42
Table 1-14 TAC の血液中トラフ濃度が目標範囲内及び目標範囲外である被験者の割合：移植後 12 ヵ月（H2307 試験，安全性解析対象集団） 42
Table 1-15 治験薬投与期間：移植後 12 ヵ月（H2304 試験，安全性解析対象集団） 43
Table 1-16 治験薬投与期間：移植後 24 ヵ月（H2304 試験，安全性解析対象集団） 44
Table 1-17 エベロリムスの血液中トラフ濃度が目標範囲内及び目標範囲外である被験者の割合：移植後 24 ヵ月（H2304 試験，安全性解析対象集団） 45
Table 1-18 TAC の血液中トラフ濃度が目標範囲内及び目標範囲外である被験者の割合：移植後 24 ヵ月（H2304 試験，安全性解析対象集団） 45
Table 2-1 SOC 別の有害事象：移植後 12 ヵ月（H2307 試験，安全性解析対象集団） 52
Table 2-2 SOC 別の有害事象：移植後 12 ヵ月（H2304 試験，安全性解析対象集団） 53

Table 2-3 SOC 別の有害事象：移植後 24 ヵ月（H2304 試験，安全性解析対象集団） 54
Table 2-4 SOC 別の有害事象：移植後 36 ヵ月（B158/B158E1 試験，安全性解析対象集団） 56
Table 2-5 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）：移植後 12 ヵ月（H2307 試験，安全性解析対象集団） 58
Table 2-6 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）：移植後 12 ヵ月（H2304 試験，安全性解析対象集団） 59
Table 2-7 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）：移植後 24 ヵ月（H2304 試験，安全性解析対象集団） 60
Table 2-8 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 25%以上）：移植後 36 ヵ月（B158/B158E1 試験，安全性解析対象集団） 62
Table 2-9 比較的よくみられた副作用（いずれかの治療群で発現率 5%以上）：移植後 12 ヵ月（H2307 試験，安全性解析対象集団） 64
Table 2-10 比較的よくみられた副作用（いずれかの治療群で発現率 5%以上）：移植後 12 ヵ月（H2304 試験，安全性解析対象集団） 65
Table 2-11 比較的よくみられた副作用（いずれかの治療群で発現率 5%以上）：移植後 24 ヵ月（H2304 試験，安全性解析対象集団） 65
Table 2-12 比較的よくみられた副作用（いずれかの治療群で発現率 5%以上）：移植後 36 ヵ月（B158/B158E1 試験，安全性解析対象集団） 66
Table 2-13 重症度別の有害事象：移植後 12 ヵ月（H2307 試験，安全性解析対象集団） 68
Table 2-14 重症度別の有害事象：移植後 12 ヵ月（H2304 試験，安全性解析対象集団） 69
Table 2-15 重症度別の有害事象：H2304 試験（移植後 24 ヵ月，安全性解析対象集団） 70
Table 2-16 死亡の一覧：移植後 12 ヵ月（H2307 試験，安全性解析対象集団） 71
Table 2-17 死亡例の死因の内訳：移植後 12 ヵ月（H2304 試験，安全性解析対象集団） 72
Table 2-18 死亡例の死因の内訳：移植後 24 ヵ月（H2304 試験，安全性解析対象集団） 73
Table 2-19 死亡の一覧：移植後 24 ヵ月（H2304 試験，安全性解析対象集団） 74
Table 2-20 試験中止後の死亡の一覧（H2304 試験） 76
Table 2-21 死亡例の死因の内訳：移植後 36 ヵ月（B158/B158E1 試験，安全性解析対象集団） 77
Table 2-22 移植肝廃絶の一覧：移植後 24 ヵ月（H2304 試験，安全性解析対象集団） 79
Table 2-23 比較的よくみられた重篤な有害事象（いずれかの治療群で発現率 2%以上）：移植後 12 ヵ月（H2307 試験，安全性解析対象集団） 81

Table 2-24 比較的よくみられた重篤な有害事象（いずれかの治療群で発現率 2%以上）：移植後 12 ヵ月（H2304 試験，安全性解析対象集団） 82
Table 2-25 比較的よくみられた重篤な有害事象（いずれかの治療群で発現率 2%以降）：移植後 24 ヵ月（H2304 試験，安全性解析対象集団） 83
Table 2-26 比較的よくみられた重篤な有害事象（いずれかの治療群で発現率 5%以上）：移植後 36 ヵ月（B158/B158E1 試験，安全性解析対象集団） 85
Table 2-27 比較的よくみられた治験薬の投与中止に至った有害事象（いずれかの治療群で発現率 1%以上）：移植後 12 ヵ月（2307 試験，安全性解析対象集団） 87
Table 2-28 比較的よくみられた治験薬の投与中止に至った有害事象（いずれかの治療群で発現率 1%以上）：移植後 12 ヵ月（H2304 試験，安全性解析対象集団） 88
Table 2-29 比較的よくみられた治験薬の投与中止に至った有害事象（いずれかの治療群で発現率 1%以上）：移植後 24 ヵ月（H2304 試験，安全性解析対象集団） 88
Table 2-30 比較的よくみられた治験薬の投与中止に至った有害事象（いずれかの治療群で発現率 5%以上）：移植後 36 ヵ月（B158/B158E1 試験，安全性解析対象集団） 90
Table 2-31 「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） 94
Table 2-32 「腎機能障害」の発現率：移植後 12 ヵ月（H2304 試験，安全性解析対象集団） 96
Table 2-33 「蛋白尿」の発現率：移植後 12 ヵ月（H2307 試験，安全性解析対象集団） 99
Table 2-34 「蛋白尿」の発現率：移植後 12 ヵ月（H2304 試験，安全性解析対象集団） 100
Table 2-35 「血栓症，血栓塞栓症」の発現率：移植後 12 ヵ月（H2307 試験，安全性解析対象集団） 102
Table 2-36 「血栓症，血栓塞栓症」の発現率：移植後 12 ヵ月（H2304 試験，安全性解析対象集団） 104
Table 2-37 「新規発症糖尿病」の発現率：移植後 12 ヵ月（H2307 試験，安全性解析対象集団） 109
Table 2-38 「新規発症糖尿病」の発現率：移植後 12 ヵ月（H2304 試験，安全性解析対象集団） 110
Table 2-39 「脂質代謝異常」の発現率：移植後 12 ヵ月（H2307 試験，安全性解析対象集団） 111
Table 2-40 「脂質代謝異常」の発現率：移植後 12 ヵ月（H2304 試験，安全性解析対象集団） 113
Table 2-41 「感染症」の発現率：移植後 12 ヵ月（H2307 試験，安全性解析対象集団） 115
Table 2-42 「感染症」の発現率：移植後 12 ヵ月（H2304 試験，安全性解析対象集団） 116

Table 2-43 病原菌別又は微生物別（SNOMED 分類）の感染症（いずれかの治療群で発現率 2%以上）：移植後 12 ヵ月（H2307 試験，安全性解析対象集団） 118
Table 2-44 病原菌別又は微生物別（SNOMED 分類）の感染症（いずれかの治療群で発現率 2%以上）：移植後 12 ヵ月（H2304 試験，安全性解析対象集団） 119
Table 2-45 「悪性腫瘍」の発現率：移植後 12 ヵ月（H2307 試験，安全性解析対象集団） 122
Table 2-46 「悪性腫瘍」の発現率：移植後 12 ヵ月（H2304 試験，安全性解析対象集団） 124
Table 2-47 「創傷治癒関連合併症」（ヘルニアを含む）の発現率：移植後 12 ヵ月（H2307 試験，安全性解析対象集団） 131
Table 2-48 「創傷治癒関連合併症」及び「ヘルニア」の発現率：移植後 12 ヵ月（H2304 試験，安全性解析対象集団） 133
Table 2-49 「浮腫（末梢性浮腫を含む）」の発現率：移植後 12 ヵ月（H2307 試験，安全性解析対象集団） 137
Table 2-50 「浮腫（末梢性浮腫を含む）」の発現率：移植後 12 ヵ月（H2304 試験，安全性解析対象集団） 138
Table 2-51 「口内炎及び消化管潰瘍」の発現率：移植後 12 ヵ月（H2307 試験，安全性解析対象集団） 142
Table 2-52 「口内炎及び消化管潰瘍」の発現率：移植後 12 ヵ月（H2304 試験，安全性解析対象集団） 143
Table 2-53 「血小板減少」の発現率：移植後 12 ヵ月（H2307 試験，安全性解析対象集団） 144
Table 2-54 「血小板減少」の発現率：移植後 12 ヵ月（H2304 試験，安全性解析対象集団） 145
Table 2-55 「白血球減少」の発現率：移植後 12 ヵ月（H2307 試験，安全性解析対象集団） 146
Table 2-56 「白血球減少」の発現率：移植後 12 ヵ月（H2304 試験，安全性解析対象集団） 147
Table 3-1 eGFR（MDRD4 式）の変化量の治療群間比較（H2307 試験，FAS） 151
Table 3-2 eGFR（MDRD4 式）の変化量の治療群間比較（H2304 試験，ITT 集団） 152
Table 3-3 移植後 12 ヵ月の eGFR（MDRD4 式）（H2307 試験，FAS） 153
Table 3-4 移植後 12 ヵ月，24 ヵ月の eGFR（MDRD4 式）（H2304 試験，ITT 集団） 154
Table 3-5 eGFR（MDRD4 式）の変化量の治療群間比較（On-treatment 解析）（H2307 試験，FAS） 155
Table 3-6 移植後 12 ヵ月の eGFR（MDRD4 式）（On-treatment 解析）（H2307 試験，FAS） 156

Table 3-7 eGFR（MDRD4 式）の変化量の治療群間比較（On-treatment 解析）（H2304 試験，ITT 集団）..... 157
Table 3-8 移植後 12 ヵ月，24 ヵ月の eGFR（MDRD4 式）（On-treatment 解析）（H2304 試験，ITT 集団）..... 158
Table 3-9 移植後 12 ヵ月の eGFR の実測値（Cockcroft-Gault 式，Hoek 式，MDRD6 式，Nankivell 式，CKD EPI 式）（H2307 試験，FAS）..... 159
Table 3-10 eGFR（MDRD4 式）区分別のシフトテーブル（H2307 試験，FAS）..... 161
Table 3-11 eGFR（MDRD4 式）区分別のシフトテーブル（H2304 試験，ITT 集団）..... 162
Table 3-12 eGFR（MDRD4 式）変化量の治療群間比較：移植後 36 ヵ月（H2304E1 試験，継続投与解析対象集団）..... 163
Table 3-13 移植後 36 ヵ月，48 ヵ月の eGFR（MDRD4 式）（H2304E1 試験，ITT 集団）..... 164
Table 3-14 移植後 12 ヵ月までの尿蛋白／クレアチニン比の推移（H2307 試験，FAS）..... 165
Table 3-15 移植後 24 ヵ月までの尿蛋白／クレアチニン比（H2304 試験，ITT 集団）..... 166
Table 3-16 尿蛋白量のシフトテーブル：移植後 12 ヵ月（H2307 試験，FAS）..... 167
Table 3-17 尿蛋白量のシフトテーブル：移植後 12 ヵ月，24 ヵ月（H2304 試験，ITT 集団）..... 168
Table 3-18 臨床的に注目すべき血液学的検査値異常に該当した被験者の割合：移植後 12 ヵ月（H2307 試験，安全性解析対象集団）..... 169
Table 3-19 臨床的に注目すべき血液学的検査値異常に該当した被験者の割合：移植後 12 ヵ月（H2304 試験，安全性解析対象集団）..... 170
Table 3-20 臨床的に注目すべき血液生化学的検査値異常に該当した被験者の割合：移植後 12 ヵ月（H2307 試験，安全性解析対象集団）..... 171
Table 3-21 臨床的に注目すべき脂質検査値異常に該当した被験者の割合：移植後 12 ヵ月（H2307 試験，安全性解析対象集団）..... 173
Table 3-22 肝機能検査値異常に該当した被験者の割合：移植後 12 ヵ月（H2307 試験，安全性解析対象集団）..... 173
Table 3-23 臨床的に注目すべき血液生化学的検査値異常に該当した被験者の割合：移植後 12 ヵ月（H2304 試験，安全性解析対象集団）..... 175
Table 3-24 臨床的に注目すべき脂質検査値異常に該当した被験者の割合：移植後 12 ヵ月（H2304 試験，安全性解析対象集団）..... 176
Table 3-25 肝機能検査値異常に該当した被験者の割合：移植後 12 ヵ月（H2304 試験，安全性解析対象集団）..... 178
Table 5-1 部分集団別の eGFR（MDRD4 式）の変化量：移植後 12 ヵ月（H2307 試験，FAS）..... 180
Table 5-2 部分集団別の eGFR（MDRD4 式）の変化量：移植後 12 ヵ月（H2304 試験，ITT 集団）..... 182

Table 6-1 重要な特定されたリスク又は重要な潜在的リスクに該当する有害事象［PSUR（2015 年 8 月 1 日から 2016 年 7 月 31 日），臨床試験での報告は除く］ 195

図 一 覧

Figure 1-1 試験デザイン（H2307 試験） 17
Figure 1-2 試験デザイン（H2304 試験） 19
Figure 1-3 試験デザイン（H2305 試験） 24
Figure 3-1 移植後 12 ヵ月までの eGFR（MDRD4 式）の平均値の推移（H2307 試験，FAS） 153
Figure 3-2 移植後 24 ヵ月までの eGFR（MDRD4 式）の平均値の推移（H2304 試験，ITT 集団） 154
Figure 3-3 移植後 12 ヵ月までの eGFR（MDRD4 式）の平均値の推移（On-treatment 解析）（H2307 試験，FAS） 156
Figure 3-4 移植後 24 ヵ月までの eGFR（MDRD4 式）の平均値の推移（On-treatment 解析）（H2304 試験，ITT 集団） 158
Figure 3-5 移植後 48 ヵ月までの eGFR（MDRD4 式）の平均値の推移（H2304E1 試験，継続投与解析対象集団） 164

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
AZA	azathioprine	アザチオプリン
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	—
CMV	cytomegalovirus	サイトメガロウイルス
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
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
GGT	gamma glutamyl transferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
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
HLT	high level term	高位用語
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
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
LLT	lowest level term	下層語
LSM	least squares mean	最小二乗平均値
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease	—
MDRD4	abbreviated Modification of Diet in Renal Disease formula (4 variables)	—
MDRD6	Modification of Diet in Renal Disease formula (6 variables)	—
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities /Japanese edition	ICH 国際医薬用語集 日本語版
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
NOS	not otherwise specified	他に特定できない

略号	略していない表現 (英)	略していない表現 (日)
PP	per protocol	—
PSUR	periodic safety update report	定期的安全性最新報告
PT	preferred term	基本語
SD	standard deviation	標準偏差
SE	standard error	標準誤差
SMQ	standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SNOMED	Systematized Nomenclature of Human and Veterinary Medicine	—
SOC	system organ class	器官別大分類
TAC	tacrolimus	タクロリムス
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
ULN	upper limit normal	基準値上限

用語の定義一覧

用語	定義
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。

1 医薬品への曝露

1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

1.1.1 安全性に関する臨床試験及び情報源の概観

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。H2307 試験及び H2304 試験はいずれも，エベロリムスを本申請の用法用量｛1 日 2 回経口投与，標準量と比較して減量したカルシニューリン阻害剤（calcineurin inhibitor，CNI）［H2307 試験，H2304 試験ではタクロリムス（tacrolimus，TAC）］と併用し，血液中トラフ濃度に基づいて用量調節｝で移植後 24 ヵ月まで投与する第 III 相検証試験である。H2307 試験は生体肝移植患者，H2304 試験は脳死肝移植患者が対象であり，また，肝細胞癌（hepatocellular carcinoma，HCC）に関する除外基準等が試験間で異なることから，評価資料 2 試験の安全性データは併合せず，試験ごとに評価した。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 ヵ月の結果を示す。

この他に，本書で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）の安全性データも参考資料として提示した。B158E1/B158E2 試験は肝移植患者での用法用量設定に用いた第 II 相用量設定試験（B158 試験）の継続投与試験であり，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。HDE10 試験は新規脳死又は生体肝移植患者を対象とした第 III 相試験であり，本試験ではエベロリムス投与開始後に CNI を中止（離脱）した。H2401 試験は維持期肝移植患者を対象とした第 IIIb 相試験であり，本試験ではエベロリムス投与開始後に CNI を減量又は中止（離脱）した。H2301 試験は C 型肝炎ウイルス（hepatitis C virus，HCV）再発肝移植患者を対象とした第 II 相試験であり，本試験ではエベロリムス投与開始後に CNI を中止（離脱）した。H2305 試験は新規小児肝移植患者を対象とした第 III 相試験であり，小児患者でのエベロリムス投与による CNI 減量の有効性及び安全性を検討した。

さらに，エベロリムス（サーティカン®／Zortress）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，本書では心移植，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。

安全性を評価した臨床試験の一覧を Table 1-1 に示す。

Table 1-1 安全性評価に用いた臨床試験

区分	試験	試験デザイン	対象	安全性の評価時点
検証試験				
評価	H2307（国際共同試験）	多施設共同，ランダム化，非盲検，実薬対照並行群間	新規生体肝移植患者	移植後 12 ヵ月 [b]
評価	H2304（外国試験）	多施設共同，ランダム化，非盲検，実薬対照並行群間	新規脳死肝移植患者	移植後 12 ヵ月 移植後 24 ヵ月
長期継続投与試験				
参考	H2304E1（外国試験）	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)	H2304 試験を完了した被験者	移植後 36 ヵ月 移植後 48 ヵ月
その他のレジメンの比較対照試験				
評価 [a]	B158（外国試験）	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，用量設定	新規脳死肝移植患者	— [a]
参考	B158E1（外国試験）	多施設共同，非盲検 (B158 試験の継続投与試験)	B158 試験を完了した被験者	移植後 36 ヵ月 移植後 48 ヵ月
参考	B158E2（外国試験）	多施設共同，非盲検 (B158E1 試験の継続投与試験)	B158E1 試験を完了した被験者	移植後 60 ヵ月
参考	HDE10（外国試験）	多施設共同，ランダム化，非盲検，実薬対照，並行群間	新規脳死又は生体肝移植患者	ランダム化後 11 ヵ月 [c] ランダム化後 59 ヵ月 [c]
参考	H2401（外国試験）	多施設共同，ランダム化，非盲検，実薬対照，並行群間	維持期の脳死又は生体肝移植患者	ランダム化後 6 ヵ月 [d] ランダム化後 12 ヵ月 [e]
参考	H2301（外国試験）	多施設共同，ランダム化，非盲検，実薬対照，並行群間	HCV を再発した脳死又は生体肝移植患者	ランダム化後最長で 24 ヵ月 [f]
参考	H2305（外国試験）	多施設共同，非盲検，単群	小児の脳死又は生体肝移植患者	投与開始後 24 ヵ月

CNI：カルシニューリン阻害剤，TAC：タクロリムス
a) B158 試験は臨床薬理試験の評価資料。安全性評価では B158E1 試験と合わせた移植後 36 ヵ月までの期間を参考資料として評価した。
b) H2307 試験は，本承認申請時点で継続中であり，本書では移植後 12 ヵ月の結果を示した。
c) HDE10 試験は，移植後 4～8 週にランダム化した。
d) H2401 試験は，移植後 12～60 ヵ月の患者を対象にスクリーニングし，スクリーニング後 4 週にランダム化した。
e) H2401 試験の試験期間は 6 ヵ月であるが，ランダム化後 12 ヵ月の評価は，追跡調査結果を用いた。
f) 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。

1.1.1.1 安全性を評価した主な臨床試験

本項では，安全性の評価資料とした臨床試験（H2307 試験，H2304 試験）の概略を示す。

いずれの試験でもエベロリムスは血液中トラフ濃度に基づいて用量調節した。H2307 試験及び H2304 試験の概略を Table 1-2 に，エベロリムス及び併用した免疫抑制剤の用法・用量を Table 1-3 に示す。

Table 1-2 安全性の評価資料とした臨床試験の概略

試験番号	試験の目的	デザイン	治療群	被験者数（FAS [a] /安全性解析対象集団）	対象	試験期間	添付資料番号
H2307（国際共同試験）	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	エベロリムス＋減量 TAC 群 標準量 TAC 群	EVR＋減量 TAC 群: 142/142 [16/16] 標準量 TAC 群: 142/141 [12/12] [ ] は日本の被験者数	新規肝移植患者（生体）	24 ヵ月	12 ヵ月評価：5.3.5.1-1
H2304（外国試験）	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	エベロリムス＋減量 TAC 群 TAC 離脱群 [b] 標準量 TAC 群	移植後 12 ヵ月： EVR＋減量 TAC 群 245/245 TAC 離脱群 231/230 標準量 TAC 群 243/241 移植後 24 ヵ月： EVR＋減量 TAC 群 245/245 TAC 離脱群 231/229 標準量 TAC 群 243/242	新規肝移植患者（脳死）	24 ヵ月	12 ヵ月評価：5.3.5.1-2 24 ヵ月評価：5.3.5.1-3

EVR：エベロリムス，FAS：最大の解析対象集団，PK：薬物動態，TAC：タクロリムス
a) H2304 試験は intention-to-treat（ITT）集団の被験者数
b) TAC 離脱群は，急性拒絶反応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。

Table 1-3 安全性の評価資料とした臨床試験で用いた免疫抑制剤の用法・用量

試験番号	治療群（レジメン）	エベロリムス	TAC	その他の免疫抑制剤
H2307	エベロリムス＋減量 TAC 群（EVR＋減量 TAC ± CS）	開始用量は 2 mg，1 日 2 回経口 目標血液中トラフ濃度 治療期（移植後 4 週以降）：3〜8 ng/mL	開始用量は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 ランダム化前（移植〜移植後 4 週）：5〜15 ng/mL 治療期（移植後 4 週以降）：3〜5 ng/mL	CS： 実施医療機関の方法に準じて投与 バシリキシマブ： 抗体導入療法が実施医療機関の標準療法に含まれる場合は，バシリキシマブ 20 mg（移植前約 2 時間及び移植後 4 日）を静脈内投与 MPA： 実施医療機関の方法に準じて投与。ランダム化までに中止
	標準量 TAC 群（標準量 TAC ± CS）	—	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 ランダム化前（移植〜移植後 4 週）：5〜15 ng/mL 治療期（移植後 4 週〜4 ヵ月）：8〜12 ng/mL	同上

試験番号	治療群（レジメン）	エベロリムス	TAC	その他の免疫抑制剤
			治療期（移植後 4 ヵ月以降）：6～10 ng/mL	
H2304	エベロリムス＋減量 TAC 群（EVR＋減量 TAC＋CS）	開始用量は 2 mg，1 日 2 回経口 目標血液中トラフ濃度 治療期（移植後 4 週以降）：3～8 ng/mL	開始用量は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 ランダム化前（移植～移植後 4 週）：≥ 8 ng/mL 治療期（移植後 4 週以降）：3～5 ng/mL	CS： 各実施医療機関の方法に準じて投与。中止する場合は移植後 180 日目以降に中止 MMF： 各実施医療機関の方法に準じて移植後最長 30 日間（±5 日）の導入期中に投与，ランダム化までに中止
	TAC 離脱群［EVR＋減量 TAC（4 ヵ月以降離脱）＋CS］	開始用量は 2 mg，1 日 2 回経口 目標血液中トラフ濃度 治療期（移植後 4 週以降）：3～8 ng/mL（減量 TAC 併用時） 6～10 ng/mL（TAC 離脱後）	開始用量は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 ランダム化前（移植～移植後 4 週）：≥ 8 ng/mL 治療期（移植後 4 週～4 ヵ月）：3～5 ng/mL	同上
	標準量 TAC 群（標準量 TAC＋CS）	—	開始用量は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 ランダム化前（移植～移植後 4 週）：≥ 8 ng/mL 治療期（移植後 4 週～4 ヵ月）：8～12 ng/mL 治療期（移植後 4 ヵ月以降）：6～10 ng/mL	同上

EVR：エベロリムス，TAC：タクロリムス，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

H2307 試験（国際共同試験）

H2307 試験は，新規生体肝移植患者を対象とした，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）である。本試験では，主要評価項目である移植後 12 ヵ月の効果不十分［tBPAR（治療を要した生検で確認された急性拒絶反応），死亡，又は移植肝廃絶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した。また，本試験では移植後 12 ヵ月の eGFR のランダム化時からの変化量（腎機能）を重要な副次評価項目とした。主要評価項目の非劣性が示された場合に，エベロリムス＋減量 TAC 群の標準量 TAC 群に対する腎機能（eGFR の変化量）が標準量 TAC 群と比較して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。

H2307 試験の試験デザインを Figure 1-1 に示す。本試験は，スクリーニング期，導入期（ランダム化まで），治療期（ランダム化から 23 ヵ月間）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，移植後約 4 週［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。

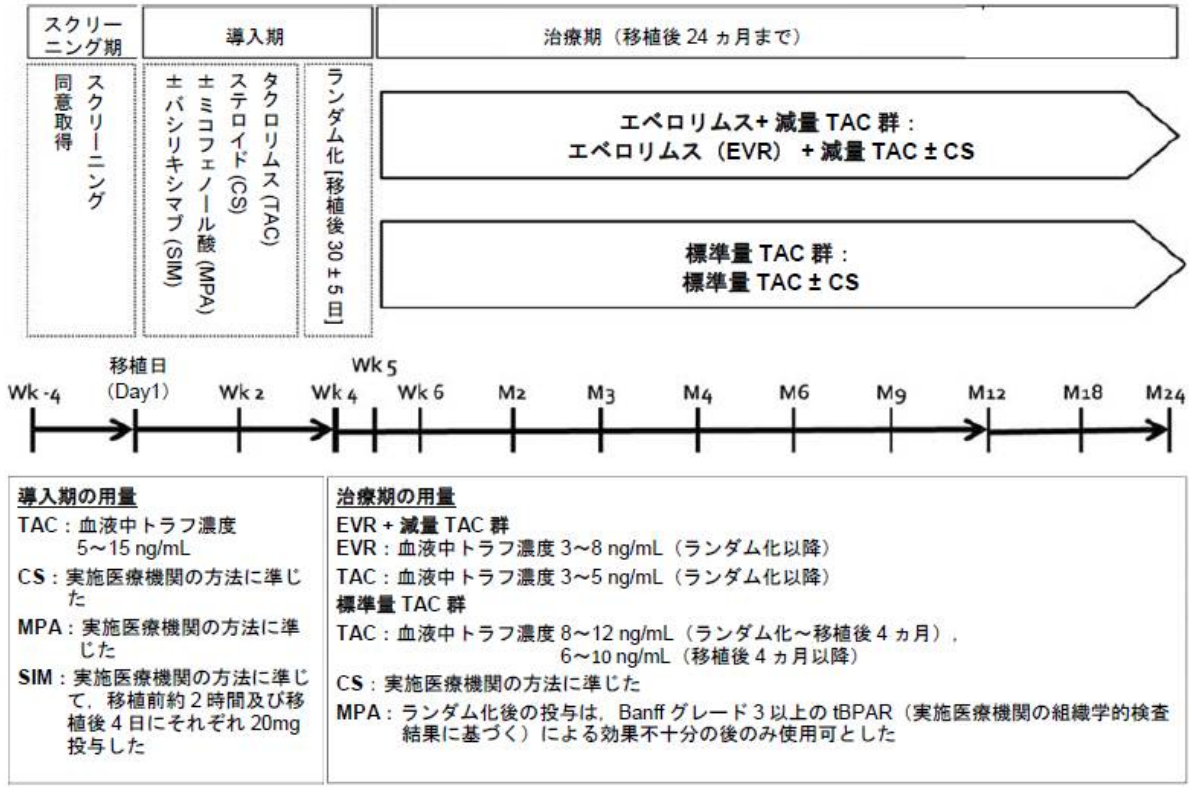
移植前にスクリーニングを実施し，移植後早期より免疫抑制療法を開始した。免疫抑制療法には，TAC をベースとしてステロイドを併用し，当該実施医療機関の標準療法に含まれる場合はミコフェノール酸（mycophenolic acid，MPA）製剤の投与及び抗体導入療法（バシリキシマブ投与，肝移植に対する適応は国内未承認）を実施した。TAC は移植後早期に，試験実施国の添付文書に従った用量で 1 日 2 回経口投与を開始した。用量は試験期間を通して血液中トラフ濃度に基づき調節した（Figure 1-1）。ステロイドは各実施医療機関の方法に準じて投与した。標準療法に MPA が含まれる実施医療機関では，導入期中（移植後 30 ± 5 日まで）の MPA 投与のみ可とし，ランダム化前には投与を中止した。標準療法に抗体導入療法が含まれる実施医療機関では，バシリキシマブ 20 mg を計 2 回（移植前約 2 時間及び移植後 4 日目）静脈内投与した。

エベロリムス＋減量 TAC 群では，ランダム化後，エベロリムスの経口投与を 1.0 mg 1 日 2 回で開始した。エベロリムスは，治療期を通して 12 時間間隔で TAC と同時に，食後又は空腹時のいずれか一定の条件下で毎日服薬し，用量は血液中トラフ濃度に基づき調節した（Figure 1-1）。定期的にエベロリムス及び TAC の血液中トラフ濃度をモニタリングし，エベロリムス又は TAC の用量を変更した場合，用量変更後の 5 ± 2 日に血液中トラフ濃度を測定した。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，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）及び有意水準を片側 2.5%から 5%に変更した。

Figure 1-1　　試験デザイン（H2307 試験）



Source：5.3.5.1-1-H2307 試験-Figure 9-1

H2304 試験（外国試験）

H2304 試験は，新規脳死肝移植患者を対象とした，多施設共同，ランダム化，非盲検，並行群間比較試験である。本試験では，主要評価項目である移植後 12 ヵ月の効果不十分（tBPAR，死亡又は移植肝廃絶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した。また，移植後 12 ヵ月の eGFR のランダム化時からの変化量（腎機能）を重要な副次評価項目とした。

H2304 試験の試験デザインを Figure 1-2 に示す。本試験はスクリーニング期，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 HCV の有無及びランダム化時の eGFR を因子として，移植後約 4 週［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（移植後約 4 週からエベロリムスを減量 TAC と併用し，移植後 4 ヵ月以降は 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。

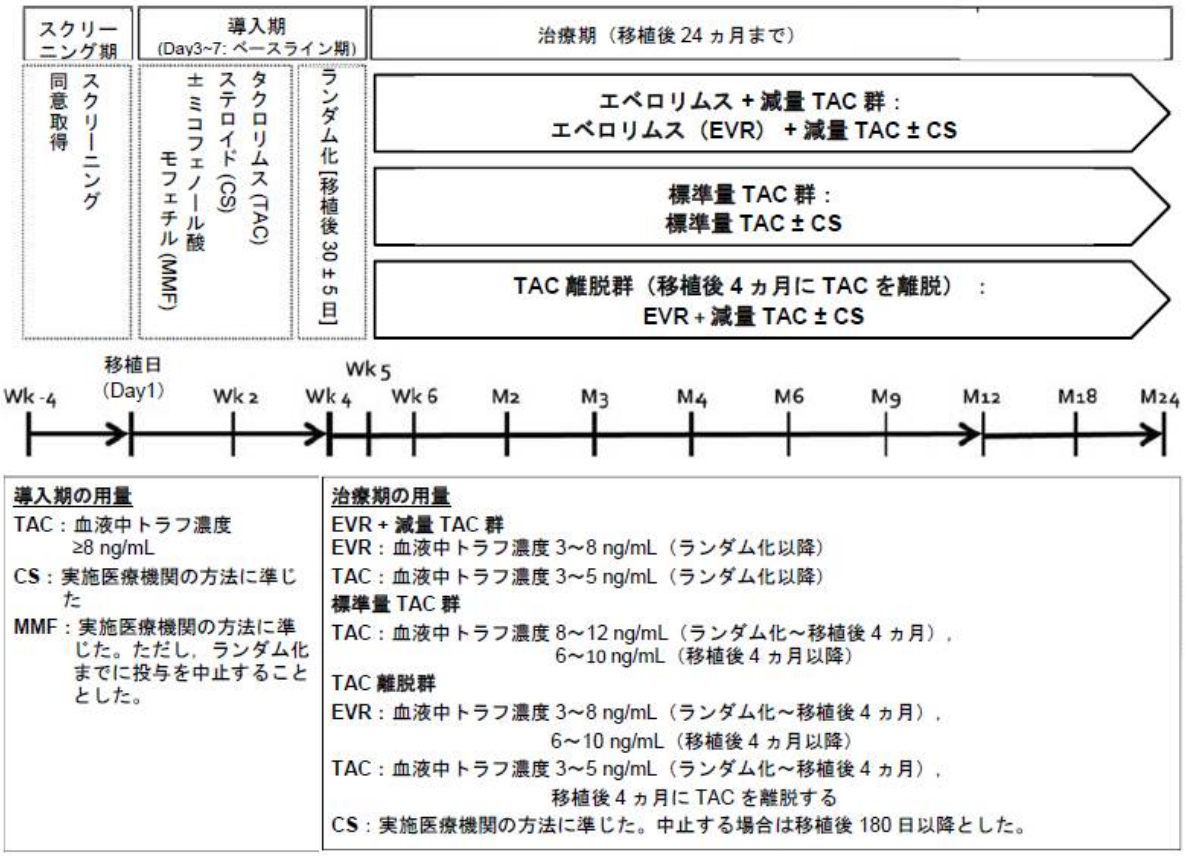
移植前にスクリーニングを実施し，移植後早期より免疫抑制療法を開始した。適格被験者は移植後 3～7 日以内に登録した。免疫抑制療法は TAC をベースにステロイドを併用し，当該実施医療機関の標準療法に含まれる場合はミコフェノール酸モフェチル（mycophenolate mofetil，MMF）も投与した。TAC は移植後できる限り早期に，試験実施国の添付文書に従った用量で 1 日 2 回の経口投与を開始した。TAC の用量は試験期間を通して血液中トラフ濃度に基づき調節した（Table 1-3）。ステロイドは各実施医療機関の方法に準じて投与した。ステロイド投与を中止する場合は移植後 180 日以降に中止した。MMF はランダム化前に投与を中止した。

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 1.0 mg 1 日 2 回で開始した。エベロリムスは，治療期を通して 12 時間間隔で TAC と同時に，食後又は空腹時のいずれか一定の条件下で毎日服薬し，用量は血液中トラフ濃度に基づき調節した（Table 1-3）。定期的にエベロリムス及び TAC の血液中トラフ濃度をモニタリングし，エベロリムス又は TAC の用量を変更した場合，用量変更後の 5 ± 2 日に血液中トラフ濃度を測定した。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 離脱群での急性拒絶反応（acute rejection，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。

Figure 1-2　　試験デザイン（H2304 試験）



Source：5.3.5.1-2-H2304 試験 12M-Figure 9-1

1.1.1.2　その他の臨床試験

安全性の参考資料とした臨床試験の概略を Table 1-4 に示す。また，安全性の評価のみに用いた H2301 試験及び H2305 試験のエベロリムス及び併用した免疫抑制剤の用法・用量を Table 1-5 に示す。その他の参考資料で用いた免疫抑制剤の用法・用量は，2.7.3-1.1.1.1 項に示した。

Table 1-4　　安全性の参考資料とした臨床試験の概略

試験番号	試験の目的	デザイン	治療群	被験者数（安全性解析対象集団）[a]	対象	試験期間	添付資料番号
H2304E1（外国試験）	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）	エベロリムス＋減量 TAC 群 TAC 離脱群 標準量 TAC 群 [b]	エベロリムス＋減量 TAC 群: 106 TAC 離脱群: 51 標準量 TAC 群: 125	H2304 試験を完了した患者	24 ヵ月	36 ヵ月評価，48 ヵ月評価：5.3.5.1-4

試験番号	試験の目的	デザイン	治療群	被験者数（安全性解析対象集団）[a]	対象	試験期間	添付資料番号
B158/B158E1（外国試験）	有効性 安全性 忍容性	多施設共同 非盲検 （B158 試験[c] の継続投与試験）	エベロリムス 1 mg 群 エベロリムス 2 mg 群 エベロリムス 4 mg 群 プラセボ群[d]	エベロリムス 1 mg 群: 28 エベロリムス 2 mg 群: 30 エベロリムス 4 mg 群: 31 プラセボ群: 30	B158 試験を完了した被験者	12 ヵ月 + 24 ヵ月[c]	36 ヵ月評価：5.3.5.1-5
B158E2（外国試験）	有効性 安全性 忍容性	多施設共同 非盲検 （B158E1 試験の継続投与試験）	エベロリムス 1 mg 群 エベロリムス 2 mg 群 エベロリムス 4 mg 群	エベロリムス 1 mg 群: 10 エベロリムス 2 mg 群: 8 エベロリムス 4 mg 群: 2	B158E1 試験を完了した患者	24 ヵ月	移植後 60 ヵ月評価: 5.3.5.1-6
HDE10（外国試験）	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	エベロリムス（CNI 離脱）群 標準量 CNI 群	ランダム化後 11 ヵ月 エベロリムス（CNI 離脱）群: 101 標準量 CNI 群: 102 ランダム化後 59 ヵ月 エベロリムス（CNI 離脱）群: 41 標準量 CNI 群: 40	新規肝移植患者（生体又は脳死）	59 ヵ月[e]	11 ヵ月評価：5.3.5.1-7 59 ヵ月評価：5.3.5.1-8
H2401（外国試験）	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	エベロリムス（CNI 減量又は離脱）群 標準量 CNI 群	エベロリムス（CNI 減量又は離脱）群: 72 標準量 CNI 群: 73	維持期肝移植患者	6 ヵ月[f]	5.3.5.1-9 5.3.5.1-10
H2301（外国試験）	安全性 有効性	多施設共同 ランダム化 非盲検 並行群間	エベロリムス（CNI 離脱）群 標準量 CNI 群	エベロリムス（CNI 離脱）群: 22 標準量 CNI 群: 21	HCV に再感染した脳死又は生体移植患者	24 ヵ月[g]	5.3.5.1-11
H2305（外国試験）	安全性 有効性	多施設共同 非盲検 単群	エベロリムス群	56	小児の脳死又は生体移植患者	24 ヵ月	5.3.5.2-1

CNI：カルシニューリン阻害剤，TAC：タクロリムス， CS：ステロイド，MPA：ミコフェノール酸
a) H2304E1 試験，B158/B158E1 試験，B158E2 試験，HDE10 試験（ランダム化後 59 ヵ月）では，継続投与解析対象集団の被験者数
b) 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。
c) B158 試験は，新規肝移植患者を対象とした用量設定試験。本書では，B158 試験の 12 ヵ月及び B158E1 試験の 24 ヵ月を合わせた移植後 36 ヵ月間での安全性を評価した。
d) プラセボ群は B158 試験の開鍵後に投与を終了した。
e) 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。
f) 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 ヵ月に有効性の追跡調査を実施した。
g) 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。

Table 1-5 H2301 試験，H2305 試験での免疫抑制療法の用量・用法

試験番号	治療群（レジメン）	エベロリムス[a]	CNI[a]	その他の免疫抑制剤
H2301	エベロリムス（CNI 離脱）群（EVR + CNI 離脱 ± MPA ± CS）	CNI との併用時: EVR 4～8 ng/mL CNI 離脱後: EVR 6～12 ng/mL	TAC（プログラフ）又は CsA（ネオーラル）： エベロリムスの投与開始時に CNI の用量を 50%減量した。その後，エベロリムスの血液中トラフ濃度が 6 ng/mL 以上に達した時点で CNI から離脱した。	ステロイド： 用量を変更せずに投与を継続した。 MPA： エベロリムス投与開始時に中止した。

試験番号	治療群（レジメン）	エベロリムス [a)]	CNI [a)]	その他の免疫抑制剤
	標準量 CNI 群（標準量 CNI ± MPA ± CS）	—	TAC（プログラフ）又は CsA（ネオーラル）：各実施医療機関の方法に準じて投与した。	ステロイド：用量を変更せずに投与を継続した。 MPA：用量を変更せずに投与を継続した。
H2305	単群（EVR + 減量 CNI ± MPA ± CS）	EVR 3〜8 ng/mL	TAC 製剤又は CsA 製剤: 実施国の添付文書に従った用量で投与を開始した。 減量 TAC (EVR 投与開始後):移植後 1〜3 ヵ月: 3〜6 ng/mL 3 ヵ月以降: 2〜5 ng/mL 減量 CsA (EVR 投与開始後):移植後 1〜3 ヵ月: 50〜150 ng/mL 3 ヵ月以降: 25〜100 ng/mL	ステロイド：各実施医療機関の方法に準じて投与した。 MPA：エベロリムス投与開始時に中止した。 抗 IL-2 抗体導入療法：各実施医療機関の方法に準じて投与した。

CNI：カルシニューリン阻害剤，EVR：エベロリムス，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
a) 目標トラフ濃度を設定し投与量を調節した。

H2304E1 試験

H2304E1 試験は，H2304 試験の継続投与試験である。本試験に移行した被験者は H2304 試験で割り付けられた治療を継続した。標準量 TAC 群の被験者は移植後 36 ヵ月で治験薬投与及び試験を終了し，エベロリムス + 減量 TAC 群及び TAC 離脱群の被験者は移植後 48 ヵ月まで治験薬投与及び試験を継続した。

B158/B158E1/B158E2 試験

B158E1 試験は，新規脳死肝移植患者を対象にエベロリムス 1，2，4 mg/日又はプラセボを投与した用量設定試験（B158 試験，2.7.2-2.1.1 項）の継続投与試験である。B158 試験（12 ヵ月間）を完了し，B158E1 試験への参加に同意したエベロリムス治療群の被験者に，B158 試験で割り付けられた治験薬，CsA 及びステロイドを 24 ヵ月間（B158 試験での投与開始から 36 ヵ月間）非盲検下で投与した。なお，プラセボ群の被験者は B158 試験完了時に試験を終了した。

B158E2 試験は，B158E1 試験の継続試験である。B158E1 試験を完了し，158E2 試験への参加に同意した被験者が移行した。B158E1 試験で投与された治験薬，CsA 及びステロイドを，24 ヵ月間（B158 試験での投与開始から 60 ヵ月間）非盲検下で投与した。

HDE10 試験

HDE10 試験は，新規脳死又は生体肝移植患者を対象とした，多施設共同，ランダム化，非盲検，並行群間比較試験である。スクリーニング期，治療期（ランダム化からランダム化後 11 ヵ月まで），継続期（ランダム化後 11 ヵ月から 59 ヵ月まで）の 3 期で構成された。適格被験者を移植後 4 週（最長 8 週）にエベロリムス（CNI 離脱）群又は標準量 CNI 群に 1：1 の比でランダム化した。

移植前にスクリーニングを実施し，適格被験者に対し抗体導入療法（バシリキシマブ 20 mg を移植前約 2 時間及び移植後 4 日目の計 2 回，静脈内投与）を実施した。その後 CNI をベースとした免疫抑制療法を開始し，CNI（TAC 又は CsA）及びステロイドを各実施医療機関の方法に準じて投与した。

ランダム化後，エベロリムス（CNI 離脱）群ではエベロリムスの経口投与を 1.5 mg 1 日 2 回で開始した。エベロリムスは，治療期を通して 12 時間間隔で CNI と同時に，食後又は空腹時のいずれか一定の条件下で毎日服薬し，用量は血液中トラフ濃度に基づき調節した。CNI をベースとした免疫抑制療法からエベロリムスをベースとした免疫抑制療法に切り替えるため，エベロリムスの血液中トラフ濃度が目標範囲内（5～12 ng/mL）になった時点で CNI の減量を開始し，ランダム化後 8 週（最長 16 週まで）に CNI を中止（離脱）した。標準量 CNI 群では CNI をベースとする免疫抑制療法を継続した。

本試験の試験期間は当初ランダム化後 11 ヵ月としていたが，独立データモニタリング委員会の勧告により，長期投与時の臨床データを収集するため，また，ランダム化後 11 ヵ月の時点でエベロリムスをベースとした免疫抑制療法の効果が認められた被験者に継続してエベロリムスを提供するために，治験実施計画書を改訂し，ランダム化後 59 ヵ月又は肝移植における拒絶反応の抑制の効能追加承認時のいずれか早い方までに延長した。

H2401 試験

H2401 試験は，CNI による腎機能障害を有する維持期肝移植患者を対象とした，多施設共同，ランダム化，非盲検，並行群間比較試験であり，スクリーニング期及び治療期（ランダム化から 6 ヵ月間）で構成された。移植後 12～60 ヵ月の患者を対象にスクリーニングを実施し，スクリーニング後 4 週以内に適格被験者をエベロリムス（CNI 減量又は離脱）群又は標準量 CNI 群に 1：1 の比でランダム化した。ランダム化では，スクリーニング時の eGFR により被験者を層別した。

組入れ時の CNI をベースとした免疫抑制療法は TAC 又は CsA をベースとし，ステロイド併用の有無は問わず，MPA 及びアザチオプリン（azathioprine，AZA）の併用を可とした。

エベロリムス（CNI 減量又は離脱）群では，ランダム化の翌日にエベロリムスの経口投与を 1.5 mg 1 日 2 回で開始し，エベロリムスの血液中トラフ濃度を目標範囲内（CNI との併用時は 3～8 ng/mL，CNI 離脱後は 6～12 ng/mL）に維持するため用量を調節した。CNI はエベロリムスの投与開始時に 50%減量し，各来院日で，エベロリムスの血液中トラフ濃度が 3 ng/mL 以上に維持されており，eGFR がランダム化時の eGFR + 10 mL/分を下回った被験者では，直前の用量に対してさらに 50%減量した。治験担当医師の判断により，CNI の用量は適宜調節可能とした。ステロイドを併用している場合は用量を変更せずに継続し，MPA 又は AZA はエベロリムスの投与開始時に中止した。

標準量 CNI 群では，ランダム化後も CNI をベースとした免疫抑制療法を継続した。CNI の用量は調節可能としたが，減量はランダム化時の用量から最大で 25%までとした。ステロイド，MPA 又は AZA を併用している場合は，用量を変更せずに継続した。

当初試験期間はランダム化後 6 ヵ月までとしていたが，ランダム化後 12 ヵ月までの追跡調査（腎機能，死亡，AR の有無，再移植の有無）を実施した。

H2301 試験

H2301 試験は，HCV 再発肝移植患者を対象とした，多施設共同，ランダム化，非盲検，並行群間比較試験である。本試験では，主要評価項目であるランダム化後 24 ヵ月の Ishak-Knodell 肝線維化スコアで評価した肝線維化の進展を指標に，CNI（TAC 又は CsA）をベースとした免疫抑制療法からエベロリムスをベースとした免疫抑制療法に切り替えた群［エベロリムス（CNI 離脱）群］と，CNI をベースとした免疫抑制療法を継続した群（標準量 CNI 群）を比較した。

本試験は，スクリーニング期及び治療期（ランダム化から 24 ヵ月間）で構成された。肝移植後 6 ヵ月以上経過した患者を対象にスクリーニングを実施し，適格被験者をスクリーニング後 1 週間以内にエベロリムス（CNI 離脱）群又は標準量 CNI 群に 1：1 の比でランダム化した。

組入れ時の CNI をベースとした免疫抑制療法は CsA 又は TAC をベースとし，ステロイド併用の有無は問わず，MPA の併用を可とした。いずれも各実施医療機関の方法に準じて投与した。

エベロリムス群では，ランダム化の当日にエベロリムスの経口投与を 1 日 2 回で開始した。CNI が TAC の場合は 3.0 mg/日，CsA の場合は 2.0 mg/日を開始用量とし，エベロリムスの血液中トラフ濃度を目標範囲内（6～12 ng/mL）に維持するため用量を調節した。CNI はエベロリムスの投与開始時に 50%減量し，ランダム化後 2 週又は 3 週に中止（離脱）した。ステロイドを併用している場合は用量を変更せずに継続し，MPA を併用している場合はエベロリムスの投与開始前に中止した。標準量 CNI 群では，ランダム化後も組入れ時の免疫抑制療法を継続した。

本試験は治験依頼者であるノバルティス社と独立データモニタリング委員会，及び治験責任医師の合意により，早期に中止された。試験期間は 24 ヵ月間の予定であったが，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。

H2305 試験

H2305 試験は，全肝移植又は分割肝移植（生体肝移植も許容する）を受けた小児患者（月齢 1 ヵ月以上 18 歳未満）を対象とした，多施設共同単群投与試験である。本試験では，エベロリムスを減量 CNI と併用し，投与開始後 12 ヵ月の腎機能（CKiD Schwartz 式による eGFR）を主要評価項目として評価した。

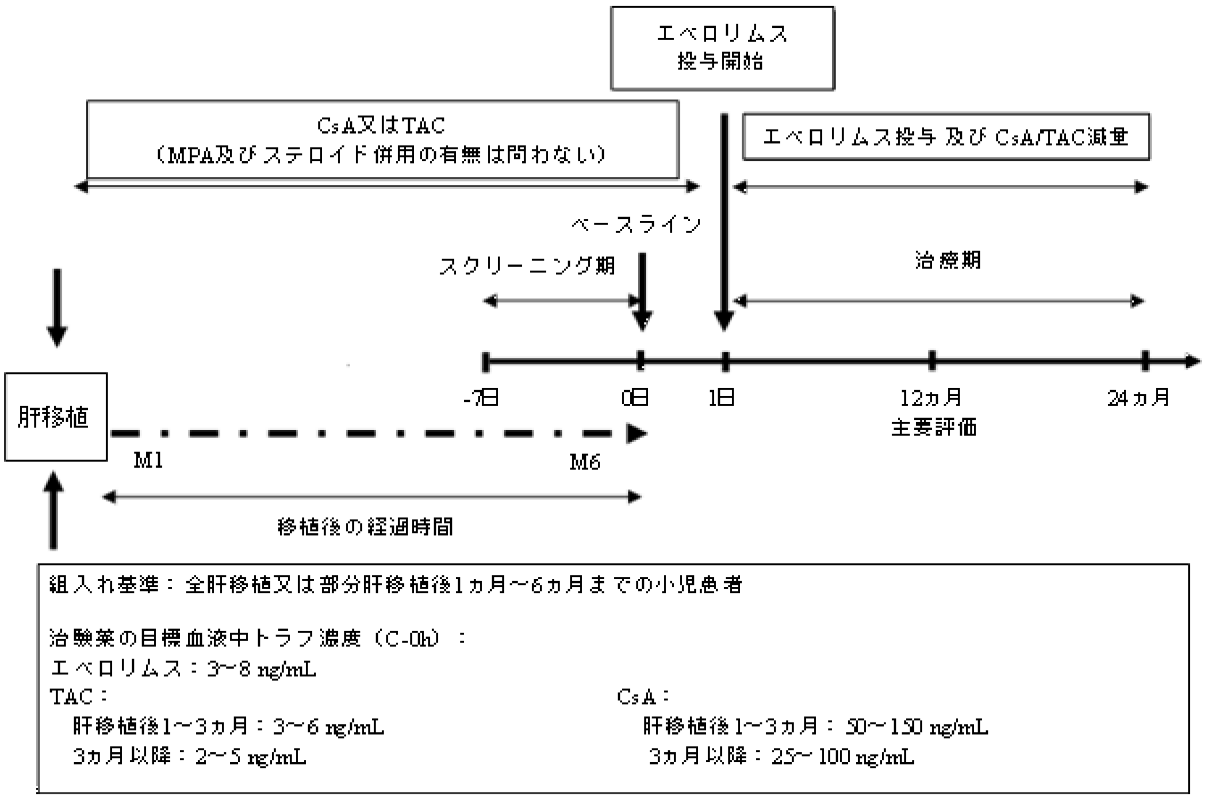
本試験は，スクリーニング期及び治療期（投与開始から 24 ヵ月間）で構成された。移植後 1～6 ヵ月の小児患者を対象にスクリーニングを実施し，適格被験者にスクリーニングから 1 週間以内にエベロリムスの投与を開始した。

組入れ時の CNI をベースとした免疫抑制療法は TAC 又は CsA をベースとし，ステロイドは各実施医療機関の方法に準じて投与した。MPA の併用，抗 IL-2 抗体導入療法を可とした。

エベロリムスは 1 日 2 回経口投与した。開始用量は CNI が CsA の場合は 0.8 mg/m^2/回，TAC の場合は 2.0 mg/m^2/回とし，エベロリムスの血液中トラフ濃度を目標範囲内（3～8 ng/mL）に維持するため用量を調節した。CNI の用量は，エベロリムスの投与開始後，血液中トラフ濃度の目標範囲に準じて調節した（Figure 1-3）。MPA を併用している場合はエベロリムスの投与開始前に中止した。

本試験は，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。

Figure 1-3　　試験デザイン（H2305 試験）



Source：5.3.5.2-1-H2305 試験-Figure 9-1

1.1.1.3　臨床薬理試験の概略

患者を対象とした臨床薬理試験の安全性の結果は，「2.7.2 臨床薬理試験」及び「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。本書では，患者を対象とした臨床薬理試験である B158 試験及びその

継続試験である B158E1 試験での移植後 36 ヵ月間（B158 試験でのランダム化から B158E1 試験終了まで），並びに B158E2 試験（移植後 36 ヵ月から 60 ヵ月まで）の安全性データを一部要約した。

1.1.1.4 安全性に関するその他の情報源

安全性に関するその他の情報源の要約を Table 1-6 に示す。

Table 1-6 安全性に関するその他の情報源の要約

項目	報告日	評価期間	添付資料番号
Core Safety Risk Management Plan (Ver 4.0)	2015 年 6 月 11 日	データ固定日：2015 年 2 月 28 日	1.11.2
PSUR 01Aug2015 to 31Jul2016	2016 年 9 月 19 日	2015 年 8 月 1 日～2016 年 7 月 31 日	5.3.6-1
第 12 回安全性定期報告	2016 年 10 月 28 日	2015 年 8 月 1 日～2016 年 7 月 31 日	5.3.6-2

1.1.2 安全性の評価方法

本項では，エベロリムスの安全性を評価する上で主として用いた H2307 試験及び H2304 試験での安全性の評価方法を示す。その他の臨床試験での安全性評価項目及び評価方法の詳細は，「2.7.6 個々の試験のまとめ」又は第 5 部の治験総括報告書に示した。

1.1.2.1 安全性評価対象集団

安全性評価項目のうち，腎機能の評価には最大の解析対象集団（full analysis set，FAS）［H2304 試験は intention-to-treat（ITT）集団］を用いた。その他の安全性評価項目の評価にはいずれの試験も安全性解析対象集団を用いた。解析対象集団の定義を以下に示す。

- FAS/ITT 集団：ランダム化されたすべての被験者。Intention-to-treat の原則に基づき，ランダム化時に割り付けられた治療に従って解析した。
- 安全性解析対象集団：ランダム化され，治験薬投与を 1 回以上受けたすべての被験者。ランダム化時に割り付けられた治療にかかわらず，実際に実施された治療に従って解析した。

1.1.2.2 安全性の評価項目

（1）腎機能

MDRD4［abbreviated Modification of Diet in Renal Disease formula (4 variables)］式を用いて算出した推算糸球体濾過量（estimated glomerular filtration rate，eGFR）により腎機能を評価した。MDRD4 式を以下に示す。

$$eGFR\ [mL/分/1.73\ m^2] = 186.3 \times (C^{-1.154}) \times (A^{-0.203}) \times G \times R$$

C：血清クレアチニン濃度（mg/dL）

eGFR [mL/分/1.73 m^2] = 186.3 × ($C^{-1.154}$) × ($A^{-0.203}$) × G × R

A：年齢（歳）

G = 0.742（女性の場合），男性は G = 1

R = 1.21（人種が black の場合），それ以外は R = 1

このほか，随時尿の定量的尿蛋白／クレアチニン比及び尿蛋白量（g/日）を用いて尿蛋白を評価した。

（2）有害事象

有害事象の定義

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。

有害事象の収集方法

いずれの試験も，治験担当医師は，試験期間中の各来院時に被験者に誘導的でない質問によって有害事象の有無を調査した。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有害事象の情報を収集した。

有害事象の判定基準

判定基準は以下のとおりとした。

- 重症度
  いずれの試験も，有害事象の重症度は，3 段階（軽度，中等度，高度）で評価した。
- 治験薬との関連
  いずれの試験も，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。
- 重篤性
  いずれの試験も，以下の 5 つの基準のいずれかに該当する有害事象を「重篤な有害事象」として定義した。
  1. 死に至るもの又は生命を脅かすもの
  2. 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの
  3. 先天異常を来すもの
  4. 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，次の場合を除く：

- 移植手術のための初回入院
- 対象疾患に関する規定どおりの治療又は観察のための入院であって，状態の悪化を伴わない場合
- 対象疾患には無関係な既存の病態に対する待機的治療又は以前から計画されていた治療のための入院であって，同意取得以降に悪化していない場合
- 上述の重篤な有害事象の定義のいずれにも合致しない事象に対する救急外来での治療で，入院に至らない場合
- 全身状態の悪化を伴わない，社会的事由及び介護者の一時休息のための入院
- AR が疑われる場合の肝生検のための入院
- 拒絶反応の治療のための入院（ただし拒絶反応が非常に重大であるか，拒絶反応の経過が通常と異なる場合を除く

5. 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されるもの

使用した有害事象の辞書

いずれの試験も，有害事象の標準化には ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities，MedDRA）を使用し，有害事象名の日本語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（MedDRA/Japanese edition，MedDRA/J）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）及び 15.0（移植後 24 ヵ月）であった。

感染症はさらに詳細に，Systematized Nomenclature of Medicine（SNOMED）を用いて微生物及び感染症の種類（ウイルス，細菌，真菌，その他）をコード化した。

重要な有害事象

本書では，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した。

（3）臨床検査値

評価した臨床検査項目を Table 1-7 に示す。いずれの項目も中央検査機関で評価した。

Table 1-7　　臨床検査項目（H2307 試験，H2304 試験）

検査区分	検査項目	測定時点[a)]
血液学的検査	INR[b)]，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	移植後 4 週（ランダム化時），移植後 6 週，移植後 2，3，4，6，9，12，18，24 ヵ月
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）	

検査区分	検査項目	測定時点 a)
	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 b)	ランダム化時，移植後 3，6，9，12，18，24 ヵ月
	シスタチン C	
	HbA1c	ランダム化時，移植後 3 b)，4 c)，6，9，12，24 ヵ月
尿検査	蛋白，クレアチニン，尿糖，随時尿の定量的な尿蛋白／クレアチニン比	ランダム化時，移植後 6 週，移植後 2，3，4，6，9，12，18，24 ヵ月
肝炎ウイルス関連	HCV ウイルス量（HCV 陽性の被験者のみ）	ランダム化時，移植後 3，6，12，24 ヵ月

a) H2307 試験及び H2304 試験で共通の測定時点を示す。
b) H2307 試験のみで実施。
c) H2304 試験のみで実施。

（4）バイタルサイン

収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍，及び体重を測定した。

測定時点は，いずれの試験も移植後 4 週（ランダム化時），移植後 2，3，4，5，6，9，12，18，24 ヵ月とした。H2307 試験では移植後 5 週及び 6 週にも測定した。

（5）心電図

初期の臨床開発段階で，エベロリムス投与による心電図パラメータの変動，及び関連する臨床徴候は認められなかったことから，H2307 試験，H2304 試験では心電図検査を治験実施計画書で規定しなかった。

（6）その他の安全性評価項目

血清学的検査で HCV 陽性であった場合，各実施医療機関の方法に準じて肝生検を実施した。H2307 試験ではランダム化後の肝生検の実施は任意とした。実施医療機関の病理医は，HCV 再発に関連した移植肝の線維化を，慢性肝炎の組織学的病期を判定する Ishak-Knodell 線維化スコア（範囲：0～6）[Ishak et al. 1995，Knodell et al. 1981] を用いて評価した。

1.1.2.3 データの取扱い

データカットオフ日

移植後 12 ヵ月のカットオフ日は以下のとおり定義した。

- H2307 試験：移植後 12 ヵ月の来院日 + 7 日後又は Day 420 のいずれか早い日
- H2304 試験：最後の被験者の移植後 12 ヵ月の来院日又は Day 420 あるいは最後の被験者の検査・観察終了日のいずれか早い日

ランダム化時の測定値

eGFR，臨床検査値，及びバイタルサインのランダム化時の値は，治験薬投与開始前に測定した利用可能な最後の値とした。

投与開始後の測定値

各被験者で visit window 内に複数の eGFR の測定値がある場合，規定来院日に最も近い値を用いた。最も近い値が複数ある場合は，その平均値を用いた。

臨床検査値及びバイタルサインは，各被験者で visit window 内に複数の測定値がある場合はその平均値を用いた。頻度集計では最悪値を用いた。

エベロリムス及び TAC の血液中トラフ濃度

各被験者で visit window 内に複数の測定値がある場合は，その平均値を用いて記述統計量を算出した。目標トラフ濃度範囲内外の被験者数の頻度集計では visit window 内の最後の測定値を集計に用いた。

1.1.3 安全性解析における集団及びグループ分け

1.1.3.1 安全性データの併合

本承認申請では，新規生体肝移植患者を対象とした H2307 試験，新規脳死肝移植患者を対象とした H2304 試験を評価資料とした。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，参考資料とした 7 試験については，試験デザイン，レジメン，投与期間がそれぞれ異なることから，データの併合はせず試験ごとに結果を評価した。

1.1.3.2 安全性データの提示

本書では，日本人を含む肝移植患者を対象にエベロリムスを減量 TAC と併用投与した H2307 試験の移植後 12 ヵ月（ランダム化後 11 ヵ月）の結果，並びに外国人肝移植患者を対象にエベロリムスを減量 TAC と併用投与した H2304 試験の移植後 12 ヵ月及び 24 ヵ月（ランダム化後 11 ヵ月及び 23 ヵ月）の結果を評価した。また，H2304E1 試験でのエベロリムスと減量 TAC の長期併用投与（ランダム化後 35 ヵ月，47 ヵ月），B158E1/E2 試験でのエベロリムス 1，2，4 mg/日の長期投与（移植後 36 ヵ月，60 ヵ月），HDE10 試験でのエベロリムスと TAC（減量後中止）の併用投与（ランダム化後 11 ヵ月，59 ヵ月）の結果も提示した。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，小児肝移植患者を対象とした H2305 試験の結果は，特別な患者集団における安全性の評価として 5.4 項に示した。

死亡については安全性評価対象とした全試験の結果を示した。また，本承認申請で肝移植患者でのリスク特定のために評価する器官別及び症候群別の有害事象については，評価資料である H2307 試験（移植後 12 ヵ月）及び H2304 試験（移植後 12 ヵ月，24 ヵ月）のデータを用いて評価した（参考資料とした 7 試験の有害事象はこれまでのサーティカン®錠の PSUR で既に評価され Core Safety Risk Management Plan に反映されている）。

本書に提示した安全性データの一覧を Table 1-8 に示す。

Table 1-8　　本書に提示した安全性データの一覧

	評価		参考			
	H2307 (国際共同)	H2304 (外国)	H2304E1 (外国)	B158E1/E2 (外国)	HDE10 (外国)	H2301, H2401, H2305 (外国)
曝露情報	○	○	○	○	○	○
人口統計学的データ	○	○	○	○	○	○
有害事象						
有害事象	○	○	○	○	○	○
副作用	○	○	—	○	○	○ (H2305 のみ)
重症度別	○	○	—	—	—	—
死亡	○	○	○	○	○	○
重篤な有害事象	○	○	○	○	○	○
投与中止に至った有害事象	○	○	○	○	○	○
器官別又は症候群別有害事象	○	○	—	—	—	—
臨床検査	○	○	—	—	—	—
バイタルサイン	○	○	—	—	—	—

1.1.3.3　部分集団の検討

1.1.3.3.1 評価試験の部分集団

H2307 試験及び H2304 試験の腎機能（eGFR）データを対象に，以下の人口統計学的特性及び疾患特性の部分集団別に解析を行った。

- 年齢（60 歳未満，60 歳以上）
- 性別（男性，女性）
- 人種（Asian，Caucasian，Black，Native American*，Pacific Islander*，その他）
- 地域（North America，Asia*，Europe**，Rest of the World）
- ランダム化時の eGFR［< 30 未満，30 以上 45 未満，45 以上 60 未満，60 以上（mL/分/1.73 m^2）］
- 移植時の HCC（陽性，陰性）*
- 移植時の HCV（陽性，陰性）**
- 末期肝疾患モデル（Model for End-Stage Liver Disease，MELD）スコア（14 以下，15 以上 19 以下，20 以上 24 以下，25 以上 29 以下，30 以上）
- 肝移植に至った原疾患

*H2307 試験のみ，**H2304 試験のみ

また，H2307 試験及び H2304 試験の有害事象データを対象に，以下の人口統計学的特性及び疾患特性の部分集団別に解析を行った。

- 年齢（60 歳未満，60 歳以上）
- 性別（男性，女性）
- 移植時の HCC（陽性，陰性）*
- 移植時の HCV（陽性，陰性）**
- 抗体導入療法（バシリキシマブ投与の有無）*

*H2307 試験のみ，**H2304 試験のみ

1.1.3.3.2 日本人肝移植患者

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。

1.1.4 安全性の解析方法

いずれの試験でも，データの取扱いを含めた解析方法の詳細を解析計画書で規定した。本項では，エベロリムスの安全性を評価する上で主として用いた H2307 試験及び H2304 試験での安全性の解析方法を示す。その他の臨床試験での安全性の解析方法は「2.7.6 個々の試験のまとめ」又は第 5 部の治験総括報告書に示した。

1.1.4.1 エベロリムス及び TAC の血液中トラフ濃度

エベロリムス及び TAC の血液中トラフ濃度を，評価時点別，治療群別に要約した。また，エベロリムス及び TAC 血液中トラフ濃度が目標下限未満，目標範囲内，目標上限超に該当した被験者数とその割合を，評価時点ごとに算出した。なお，集計では治験薬投与中止後 3 日目以降の測定値は除外した。

1.1.4.2 腎機能

いずれの試験でも，移植後 12 ヵ月の eGFR（MDRD4 式）のランダム化からの変化量を指標として，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。なお，H2307 試験では，階層的な検定手法に従って主要評価項目とした移植後 12 ヵ月の効果不十分の発現率（2.7.3-1.2.3.1 項）でエベロリムス＋減量 TAC 群の標準量 TAC 群に対する非劣性が示された場合にのみ腎機能（eGFR の変化量）の検定を行った。

H2307 試験では，治療群，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）を用いてランダム化から移植後 12 ヵ月までの eGFR の変化量の最小二乗平均値を治療群別に求め，群間差とその両側 90%信頼区間を算出した。両側 90%信頼区間の下限値が−6 mL/分/1.73 m^2 を超えた場合，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ることとした。非劣性が示された場合，さらにエベロリムス＋減量 TAC 群の，標準量 TAC 群に対する優越性を評価した（両側有意水準 $\alpha = 0.10$）。

H2304 試験でも，同様な解析を行った。用いたモデルは，H2307 試験の移植時の HCC の有無の代わりに HCV の有無を因子とした。また，有意水準を両側 2.5%とした。

また，感度分析として per protocol（PP）集団を対象とした解析，治験薬投与中止 2 日後までのデータを用いた on-treatment 解析を実施し，MDRD4 式以外の計算式［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］を用いて移植後 12 ヵ月の eGFR の記述統計量を算出した。

1.1.4.3 有害事象

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，system organ class（SOC）別・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。

器官別又は症候群別有害事象の解析

移植患者でのエベロリムスのリスクは，これまでさまざまな適応症に対して実施した臨床試験及び移植患者（心，腎，肝）での市販後データに基づき評価され，Core Safety Risk Management Plan で特定されている（1.11.2 項）。本書では，評価資料である 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を器官別又は症候群別の有害事象として評価した。その他，mTOR 阻害薬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も，器官別又は症候群別の有害事象として評価した。以下に，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。各項目に対して H2307 試験，H2304 試験で評価対象とした事象は Table 7-1 に示した。

なお，Core Safety Risk Management Plan では「移植腎血栓症」が「重要な特定されたリスク」として特定されている。本承認申請では，肝移植患者での「移植肝血栓症」の評価が必要と考え，H2307 試験及び H2304 試験を対象に器官別又は症候群別の有害事象として評価した。腎移植患者での「移植腎血栓症」のリスクについては，市販後データを 6.3 項に示した。

- 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
  - 「重要な潜在的なリスク」：催奇形性，男性性腺機能低下
- H2307 試験，H2304 試験の「特に注目すべき有害事象」

- 血栓症及び血栓塞栓症，移植後リンパ増殖性障害，口内炎及び消化管潰瘍，胸水，腹水，血小板減少，白血球減少，貧血，HCC 再発，HCV 再発，移植肝血栓症

1.1.4.4 臨床検査

臨床検査項目（血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査）は，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）の変化量を評価時点別，治療群別に要約した。また，血液学的検査項目，血液生化学的検査項目について，ランダム化後に Table 1-9 及び Table 1-10 に示す臨床的に注目すべき異常の基準値に該当した被験者数とその割合を算出した。

各評価時点の結果は，ランダム化時及びランダム化後の測定値の両方を有する被験者のみを対象に算出した。

Table 1-9 臨床的に注目すべき臨床検査値異常の判定基準（H2307 試験，H2304 試験）

項目			Standard unit	国際単位系 unit
血液	ヘモグロビン	低値	< 7 g/dL	< 4.39 mmol/L
	血小板数（栓球）	低値	< 50 k/mm^3	< 50 × 10^9/L
		高値	≥ 700 k/mm^3	≥ 700 × 10^9/L
	白血球数	低値	≤ 2.0 k/mm^3	≤ 2.0 × 10^9/L
		高値	≥ 16 k/mm^3	≥ 16 × 10^9/L
	顆粒球数（全顆粒球及び好中球）	低値	≤ 1000/mm^3	≤ 1 × 10^9/L
	好酸球数	高値	≥ 12%	≥ 12%
	リンパ球数	低値	≤ 1000/mm^3	≤ 1 × 10^9/L
肝機能	AST	高値	≥ 3 × ULN	≥ 3 × ULN
	ALT	高値	≥ 3 × ULN	≥ 3 × ULN
	ALP	高値	≥ 5 × ULN	≥ 5 × ULN
	GGT	高値	≥ 5 × ULN	≥ 5 × ULN
	ビリルビン	高値	≥ 3 × ULN	≥ 3 × ULN
腎機能	クレアチニン	高値	移植後 8 日目以降：前回来院より 30%を超える上昇 又は 移植後 8 日～4 週：≥ 4 mg/dL 移植後 4 週以降：≥ 3 mg/dL	移植後 8 日目以降：前回来院より 30%を超える上昇 又は 移植後 8 日～4 週：≥ 354 µmol/L 移植後 4 週以降：≥ 265 µmol/L
	シスタチン C	高値	> 0.99 mg/L	> 0.99 mg/L
	尿素	高値	≥ 5 × ULN	≥ 5 × ULN
	尿酸	高値	男性：≥ 12 mg/dL 女性：≥ 9 mg/dL	男性：≥ 714 µmol/L 女性：≥ 535 µmol/L
脂質 [a)]	HDL-C	低値	男性：< 40 mg/dL 女性：< 50 mg/dL	– –
	LDL-C	高値	160～< 190 mg/dL	–

項目			Standard unit	国際単位系 unit
		顕著高値	≥ 190 mg/dL	–
	総コレステロール／HDL 比	高値	≥ 5，≤ 7	–
		顕著高値	> 7	–
	総コレステロール	高値	≥ 240 mg/dL	–
	トリグリセリド	高値	200～ < 500 mg/dL	–
		顕著高値	≥ 500 mg/dL	–
電解質	カリウム	低値	≤ 3.0 mEq/L	≤ 3 mmol/L
		高値	≥ 6.0 mEq/L	≥ 6 mmol/L
	カルシウム	低値	≤ 6 mg/dL	≤ 1.5 mmol/L
		高値	≥ 13 mg/dL	≥ 3.2 mmol/L
代謝	グルコース	低値	< 45 mg/dL	< 2.5 mmol/L
		高値	> 250 mg/dL	> 13.9 mmol/L

ULN = upper limit normal（基準値上限）
a) アメリカ心臓協会による判定基準

Table 1-10　肝機能検査値異常の判定基準（H2307 試験，H2304 試験）

項目	基準
ALT 又は AST	> 3 × ULN，> 5 × ULN，> 8 × ULN，> 10 × ULN
ALT 又は AST，かつ TBL	ALT 又は AST > 3 × ULN，かつ TBL > 2 × ULN
	ALT 又は AST > 5 × ULN，かつ TBL > 2 × ULN
	ALT 又は AST > 10 × ULN，かつ TBL > 2 × ULN
ALP	> 2 × ULN，> 3 × ULN
TBL	> 1.5 × ULN，> 2 × ULN
ALP 及び TBL	ALP > 3 × ULN かつ TBL > 2 × ULN
Hy's Law	ALT 又は AST > 3 × ULN，かつ TBL > 2 × ULN，かつ ALP < 2 × ULN

1.1.4.5　バイタルサイン

バイタルサイン（収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍）は評価時点ごとに，ランダム化から治験薬投与開始後の変化量を要約した。また，収縮期血圧及び拡張期血圧について Table 1-11 に示す臨床的に注目すべき異常の判定基準を設定し，ランダム化後にこれらの基準値に該当した被験者数とその割合を算出した。

各評価時点の結果は，ランダム化時及びランダム化後の測定値の両方を有する被験者のみを対象に算出した。

Table 1-11　臨床的に注目すべき血圧異常の判定基準（H2307 試験，H2304 試験）

測定項目	基準
収縮期血圧	高値：180 mmHg 以上かつランダム化時から 30 mmHg 以上増加，又は 200 mmHg 超 低値：90 mmHg 以下かつランダム化時から 30 mmHg 以上減少，又は 75 mmHg 未満
拡張期血圧	高値：105 mmHg 以上かつランダム化時から 20 mmHg 以上増加，又は 115 mmHg 超 低値：50 mmHg 以下かつランダム化時から 20 mmHg 以上減少，又は 40 mmHg 未満

1.2 全般的な曝露状況

本書では，評価資料とした H2307 試験及び H2304 試験のデータを主に用いて肝移植患者でのエベロリムスの安全性を評価した。また，H2304 試験の結果は，本申請でのエベロリムスの目標トラフ濃度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。

1.2.1 被験者の内訳

1.2.1.1 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）（5.3.5.1-1-H2307 試験-Table 14.1-2.1）。

ランダム化されたすべての被験者 284 名を FAS とし，治験薬が投与されなかった標準量 TAC 群の 1 名を除いた 283 名を安全性解析対象集団とした（5.3.5.1-1-H2307 試験-Listing 16.2.3-1.1）。

FAS での，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 15.5%（22/142 名），標準量 TAC 群 17.6%（25/142 名），以下同順］。エベロリムス＋減量 TAC 群及び標準量 TAC 群の治験薬投与中止の理由は，いずれも有害事象が最も多く（11.3%，10.6%），次いで死亡（2.1%，1.4%），被験者の意思（1.4%，1.4%）であった。有害事象，死亡，及び被験者の意思で，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（2.7.3-3.1.2.1 項）。

移植後 12 ヵ月までに試験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（7.7%，6.3%）。エベロリムス＋減量 TAC 群と標準量 TAC 群の試験中止の理由は，被験者の意思（4.2%，2.1%），死亡（2.8%，2.1%）が多かった。被験者の意思及び死亡で，試験を中止した被験者の割合は，治療群間で同程度であった（2.7.3-3.1.2.1 項）。

1.2.1.2 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，標準量 TAC 群 243 名，TAC 離脱群 231 名）（5.3.5.1-3-H2304 試験 24M-Table 14.1-2.1）。

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，治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者 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：エベロリムス＋減量 TAC 群 245 名，TAC 離脱群 229 名，標準量 TAC 群 242 名）を安全性解析対象集団とした。

移植後 12 ヵ月

ITT 集団での，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%（66/245 名），標準量 TAC 群 22.2%（54/243 名），以下同順］。エベロリムス＋減量 TAC 群と標準量 TAC 群の治験薬投与中止の理由は有害事象（19.2%，11.1%）が最も多く，その割合は標準量 TAC 群よりもエベロリムス＋減量 TAC 群で高かった。

移植後 12 ヵ月までに試験を中止した被験者の割合は，エベロリムス＋減量 TAC 群と標準量 TAC 群で同程度であった（10.2%，10.3%）。エベロリムス＋減量 TAC 群と標準量 TAC 群の試験中止の理由は，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%）の順で多く，その割合は治療群間で同程度であった。

試験実施中に登録を中止した TAC 離脱群では，ランダム化後 180 日未満の被験者は試験を中止，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。その結果，約 5 割［55.8%（129/231 名）］の被験者が治験薬投与を中止し，約 1 割（12.1%）の被験者が試験を中止した。治験薬投与の中止理由は有害事象が最も多く（19.5%），次いで試験管理上の問題（17.7%）が多かった。試験の中止理由は同意撤回（5.6%）が最も多かった（2.7.3-3.1.2.2 項）。

移植後 24 ヵ月

ITT 集団での，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，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 42.4%（104/245 名），標準量 TAC 群 32.5%（79/243 名），以下同順］。治験薬投与中止の理由は，エベロリムス＋減量 TAC 群と標準量 TAC 群のいずれでも，有害事象が最も多かった（28.6%，18.1%）。有害事象で治験薬投与を中止した被験者の割合は標準量 TAC 群よりもエベロリムス＋減量 TAC 群で高かった。

試験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（17.6%，16.0%）。試験中止の理由は，エベロリムス＋減量 TAC 群では同意撤回（5.3%，4.5%），標準量 TAC 群では試験管理上の問題（4.5%，5.3%）が最も多かったが，いずれもその割合は治療群間で同程度であった。

試験実施中に登録を中止した TAC 離脱群では，ランダム化後 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ため，約 7 割［71.9%（166/231 名）］の被験者が治験薬投与を中止し，約 4 分の 1（24.7%）の被験者が試験を中止した。治験薬投与の中止理由は有害事象（27.7%）が最も多く，次いで試験管理上の問題（24.2%）が多かった。試験の中止理由は同意撤回及び試験管理上の問題（各 7.4%）が最も多かった（2.7.3-3.1.2.2 項）。

1.2.1.3 その他の試験

H2304E1 試験（移植後 36 ヵ月，48 ヵ月）

H2304 試験でランダム化された 719 名のうち，282 名（エベロリムス＋減量 TAC 群 106 名，TAC 離脱群 51 名，標準量 TAC 群 125 名）が H2304E1 試験に移行した（5.3.5.1-4-H2304E1 試験-Table 14.1-1.1a，Table 14.1-1.2a）。

H2304 試験の移植後 24 ヵ月評価を完了し，H2304E1 試験に組み入れられたすべての被験者を継続投与解析対象集団とした（5.3.5.1-4-H2304E1 試験-Table 14.1-2.1）。

移植後 36 ヵ月

H2304E1 試験に移行した 282 名のうち，243 名（86.2%）が移植後 36 ヵ月までの治験薬投与を完了した。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 16.0%，標準量 TAC 群 14.4%，以下同順）。投与中止の理由はいずれの治療群も有害事象が最も多く，その割合に治療群間で大きな違いはなかった（8.5%，7.2%）。

継続投与解析対象集団のうち，262 名（92.9%）が移植後 36 ヵ月までの試験期間を完了した。試験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（9.4%，6.4%）。試験中止の理由は，エベロリムス＋減量 TAC 群では試験管理上の問題（4.7%，1.6%）が最も多く，標準量 TAC 群では同意撤回（2.8%，2.4%）及び追跡不能（0%，2.4%）が最も 多かった。試験中止の理由の割合に，治療群間で大きな違いはなかった。

TAC 離脱群では，治験薬投与を中止した被験者の割合は 7.8%であり，中止理由はすべて有害事象であった。試験を中止した被験者の割合は 3.9%であり，中止理由はすべて試験管理上の問題であった（5.3.5.1-4-H2304E1 試験-Table 14.1-1.1a，Table 14.1-1.2a）。

移植後 48 ヵ月

標準量 TAC 群の被験者は移植後 36 ヵ月で試験を完了した。移植後 36 ヵ月以降も試験を継続した 157 名（エベロリムス＋減量 TAC 群 106 名，TAC 離脱群 51 名，以下同順）のうち，移植後 48 ヵ月までの治験薬投与を完了した被験者は，エベロリムス＋減量 TAC 群で 86 名（81.1%），TAC 離脱群で 45 名（88.2%）であった。投与中止の理由はいずれの治療群も有害事象が最も多く（9.4%，11.8%），その割合に治療群間で大きな違いはなかった。

移植後 48 ヵ月までの試験期間を完了した被験者は，エベロリムス＋減量 TAC 群で 95 名（89.6%），TAC 離脱群で 47 名（92.2%）であった。試験中止の理由は，いずれの治療群も試験管理上の問題（4.7%，7.8%）が最も多く，その割合に治療群間で大きな違いはなかった（5.3.5.1-4-H2304E1 試験-Table 14.1-1.1b，Table 14.1-1.2b）。

B158/B158E1 試験（移植後 36 ヵ月），B158E2 試験（移植後 36 ヵ月から 60 ヵ月）

B158 試験でランダム化された 119 名（エベロリムス 1 mg 群 28 名，2 mg 群 30 名，4 mg 群 31 名，プラセボ群 30 名）のうち，エベロリムス治療群の被験者は B158E1 試験へ移行し，プラセボ群の被験者は B158 試験完了時に試験を終了した。

B158 試験を完了した 76 名（エベロリムス 1 mg 群 21 名，2 mg 群 28 名，4 mg 群 27 名，以下同順）のうち，B158E1 試験に移行した被験者は 28 名（11 名，11 名，6 名）であり，このうち 8 名（1 名，3 名，4 名）が治験薬投与を中止した。投与中止の理由は，有害事象（1 名，2 名，3 名）及び試験管理上の問題（0 名，1 名，1 名）であった。B158E1 試験を中止した被験者は 3 名（0 名，1 名，2 名）であり，試験中止の理由は試験管理上の問題（2 mg 群 1 名），有害事象（4 mg 群 1 名），追跡不能（4 mg 群 1 名）であった（5.3.5.1-5-B158/B158E1 試験-Post-text Table 7.1-1a，Post-text Table 7.1-1b，Post-text Table 7.1-2b）。

B158E1 試験を完了した 25 名（11 名，10 名，4 名）のうち，20 名（10 名，8 名，2 名）が B158E2 試験に移行し，このうち 4 名（2 名，2 名，0 名）が治験薬投与を中止した。投与中止の理由は有害事象（1 mg 群 2 名，2 mg 群 1 名）及び死亡（2 mg 群 1 名）であった。試験を中止した被験者は 3 名（1 mg 群 1 名，2 mg 群 2 名）であり，試験中止の理由は有害事象（1 mg 群 1 名）及び死亡（2 mg 群 2 名）であった（5.3.5.1-6-B158E2 試験-Post-text Table 7.1-1b，Post-text Table 7.1-2b）。

安全性の評価対象期間は，B158 試験でのランダム化から B158E1 試験終了までの移植後 36 ヵ月間，及び B158E2 試験の 24 ヵ月間（移植後 36 ヵ月から 60 ヵ月まで）とした。B158/B158E1 試験では，ランダム化されたすべての被験者が治験薬を 1 回以上投与され，治験薬投与開始後 1 回以上の安全性データを有しており，119 名すべてを安全性解析対象集団とした。B158E2 試験では，本試験に移行したすべての被験者 20 名を安全性の解析対象集団とした（5.3.5.1-5-B158/B158E1 試験-Post-text Table 7.3-1a，5.3.5.1-6-B158E2 試験-Post-text Table 7.3-1）。

HDE10 試験（ランダム化後 11 ヵ月，59 ヵ月）

HDE10 試験では移植後 4～8 週に 383 名がスクリーニングされた。379 名が肝移植を受け，このうち 203 名がランダム化された［エベロリムス（CNI 離脱）群 101 名，標準量 CNI 群 102 名］（5.3.5.1-7-HDE10 試験 11M-Table 14.1-1.1）。

ランダム化後 11 ヵ月

ランダム化後 11 ヵ月までの治験薬投与を中止した被験者の割合は，エベロリムス（CNI 離脱）群［49.5%（50/101 名）］が標準量 CNI 群［38.2%（39/102 名）］よりも高かった。投与中止の理由はいずれの治療群も有害事象が最も多く，その割合は CNI 群（15.7%）と比べエベロリムス（CNI 離脱）群（27.7%）で高かった。ランダム化後 11 ヵ月までの試験期間を中止した被験者の割合は，エベロリムス（CNI 離脱）群（13.9%）と標準量 CNI 群（11.8%）で同程度であった。試験中止の理由は，いずれの治療群も死亡が最も多く，その割合はエベロリムス（CNI 離

脱）群（5.0%）と標準量 CNI 群（2.9%）で同程度であった。その他の試験中止の理由の割合も，治療群間で大きな違いはなかった（2.7.3-3.1.2.5 項）。

ランダム化されたすべての被験者（203 名）を安全性解析対象集団とした（5.3.5.1-7-HDE10 試験 11M-Table 14.1-3.1）。

ランダム化後 59 ヵ月

ランダム化後 11 ヵ月以降の治験薬投与を継続した被験者は 81 名［エベロリムス（CNI 離脱）群 41 名，標準量 CNI 群 40 名，以下同順］であった。ランダム化後 59 ヵ月までの継続投与を完了した被験者は，エベロリムス（CNI 離脱）群で 27 名（65.9%）及び標準量 CNI 群で 26 名（65.0%）であった。投与中止の理由は，いずれの治療群でも有害事象が最も多かった（19.5%，17.5%）が，その割合に治療群間で大きな違いはなかった（2.7.3-3.1.2.5 項）。

ランダム化 11 ヵ月以降も治験薬投与を継続したすべての被験者（81 名）を継続投与解析対象集団として安全性の評価に用いた（5.3.5.1-8-HDE10 試験 59M-Table 14.1-1.2.4）。

H2401 試験（ランダム化後 6 ヵ月）

H2401 試験では移植後 12～60 ヵ月にスクリーニングされ，145 名がランダム化された［エベロリムス（CNI 減量又は離脱）群 72 名，標準量 CNI 群 73 名］（5.3.5.1-9-H2401 試験 6M-Table 14.1-1.1）。

ランダム化後 6 ヵ月までに治験薬投与を中止した被験者の割合は，標準量 CNI 群［1.4%（1/73 名）］と比べ，エベロリムス（CNI 減量又は離脱）群［25.0%（18/72 名）］が高かった。治験薬投与中止の理由は，エベロリムス（CNI 減量又は離脱）群では有害事象が最も多かった（19.4%）。標準量 CNI 群で治験薬投与を中止した被験者は 1 名（同意撤回）であった（2.7.3-3.1.2.6 項）。

ランダム化されたすべての被験者が治験薬を 1 回以上投与され，治験薬投与開始後 1 回以上の安全性データを有しており，145 名すべてを安全性解析対象集団とした（5.3.5.1-9-H2401 試験 6M-Table 14.1-1.1，Table 14.1-2.1）。

H2301 試験（ランダム化後最長で 24 ヵ月）

H2301 試験では移植後 6 ヵ月以降にスクリーニングされ，43 名がランダム化された［エベロリムス（CNI 離脱）群 22 名，標準量 CNI 群 21 名］。

H2301 試験の早期中止までに治験薬投与を中止した被験者の割合は，標準量 CNI 群［42.9%（9/21 名）］と比べ，エベロリムス（CNI 離脱）群［81.8%（18/22 名）］が高かった。投与中止の理由は，いずれの治療群でも試験管理上の問題が最も多かった［エベロリムス（CNI 離脱）群 36.4%，標準量 CNI 群 33.3%］。エベロリムス（CNI 離脱）群では次いで有害事象（22.7%），同意撤回（13.6%）の割合が高く，いずれも標準量 CNI 群（いずれも 0%）よりも高かった。

H2301 試験の早期中止までに試験を中止した被験者の割合は，標準量 CNI 群（33.3%）と比べ，エベロリムス（CNI 離脱）群（68.2%）が高かった。試験中止の理由はいずれの治療群でも試験

管理上の問題が最も多く，その割合は標準量 CNI 群（28.6%）と比べ，エベロリムス（CNI 離脱）群（45.5%）で高かった。

ランダム化された 43 名すべてを安全性解析対象集団とした（5.3.5.1-11-H2301 試験-Table 14.1-1.1，Table 14.1-2.1）。

H2305 試験（投与開始後 24 ヵ月）

H2305 試験では移植後 1～6 ヵ月に 62 名がスクリーニングされ，56 名が治験薬を投与された。このうち 45 名（80.4%）がエベロリムス投与開始後 24 ヵ月までに治験薬投与を中止した。投与中止の理由は有害事象（22 名）が最も多く，次いで試験管理上の問題（18 名）が多かった。中止理由が試験管理上の問題であった被験者はすべて独立データモニタリング委員会の勧告による中止であった。治験薬投与開始後 24 ヵ月までに試験を中止した被験者は 8 名（14.3%）であった。試験中止の理由は同意撤回（5 名）が最も多く，次いで試験管理上の問題（2 名）であった。

治験薬を投与された 56 名すべてを安全性解析対象集団とした（5.3.5.2-1-H2305 試験-Table 14.1-1.1，Table 14.1-1.3，Table 14.1-2.1）。

1.2.2 総合的な曝露の程度

1.2.2.1 H2307 試験

治験薬投与期間を Table 1-12 に示す。

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，治療群間で曝露期間に大きな違いはなかった。治験薬の投与をランダム化後 286 日（移植後 12 ヵ月来院の visit window 開始日）以上受けた被験者の割合は，エベロリムス＋減量 TAC 群で 86.6%，標準量 TAC 群で 83.0%であり，いずれの治療群でも 8 割以上の被験者が移植後 12 ヵ月まで治験薬投与を受けた。

Table 1-12 治験薬投与期間：移植後 12 ヵ月（H2307 試験，安全性解析対象集団）

	エベロリムス＋減量 TAC 群 N = 142 n (%)	標準量 TAC 群 N = 141 n (%)
治験薬投与期間 (日)		
平均値 ± SD	305.2 ± 86.44	299.8 ± 88.13
中央値（最小値～最大値）	335.5 (4.0～404.0)	331.0 (5.0～400.0)
治験薬投与期間，n (%)		
≥ 1 日	142 (100)	141 (100)
≥ 11 日	140 (98.6)	138 (97.9)
≥ 23 日	138 (97.2)	137 (97.2)
≥ 46 日	135 (95.1)	134 (95.0)
≥ 76 日	133 (93.7)	132 (93.6)

	エベロリムス＋減量 TAC 群 N = 142 n (%)	標準量 TAC 群 N = 141 n (%)
≥121 日	130 (91.5)	131 (92.9)
≥196 日	126 (88.7)	123 (87.2)
≥286 日	123 (86.6)	117 (83.0)

Source：5.3.5.1-1-H2307 試験-Table 14.3-1.1a

エベロリムス及び TAC の血液中トラフ濃度について，目標範囲内及び目標範囲外（目標下限未満及び目標上限超）であった被験者の割合を Table 1-13 及び Table 1-14 に示す。

エベロリムス＋減量 TAC 群では，エベロリムスの投与開始（移植後 4 週）後，エベロリムスの血液中トラフ濃度は移植後 6 週まで約 7 割の被験者が目標範囲内であり，移植後 2 ヵ月以降はいずれの評価時点でも約 8 割の被験者が目標範囲内であった（Table 1-13）。

エベロリムスの投与開始とともに減量が開始された TAC については，移植後 3 ヵ月までは血液中トラフ濃度が目標上限超である被験者の割合が最も高く（約 5～7 割），移植後 4 ヵ月以降は移植後 12 ヵ月までのいずれの評価時点でも約 5～6 割の被験者が目標範囲内であった（Table 1-14）。TAC の血液中トラフ濃度（目標トラフ濃度 3～5 ng/mL）の平均値は，移植後 5 週から 4 ヵ月まで 5 ng/mL を上回り（5.21～6.61 ng/mL），移植後 6 ヵ月以降は 5 ng/mL をわずかに下回る値（4.37～4.85 ng/mL）で推移した（5.3.5.1-1-H2307 試験-Table 14.3-1.4a）。

標準量 TAC 群では，TAC の血液中トラフ濃度は移植後 2 ヵ月まで約 5 割の被験者が目標下限未満であり，移植後 3 ヵ月以降はいずれの評価時点でも約 5～7 割の被験者が目標範囲内であった（Table 1-14）。

Table 1-13　エベロリムスの血液中トラフ濃度が目標範囲内及び目標範囲外である被験者の割合：移植後 12 ヵ月（H2307 試験，安全性解析対象集団）

	エベロリムス＋減量 TAC 群 N = 142		
評価時点	目標下限未満 n/M (%)	目標範囲内 n/M (%)	目標上限超 n/M (%)
移植後 5 週	34/121 (28.1)	79/121 (65.3)	8/121 (6.6)
移植後 6 週	36/132 (27.3)	88/132 (66.7)	8/132 (6.1)
移植後 2 ヵ月	20/132 (15.2)	104/132 (78.8)	8/132 (6.1)
移植後 3 ヵ月	24/134 (17.9)	101/134 (75.4)	9/134 (6.7)
移植後 4 ヵ月	19/131 (14.5)	101/131 (77.1)	11/131 (8.4)
移植後 6 ヵ月	15/124 (12.1)	102/124 (82.3)	7/124 (5.6)
移植後 9 ヵ月	20/121 (16.5)	89/121 (73.6)	12/121 (9.9)
移植後 12 ヵ月	14/118 (11.9)	97/118 (82.2)	7/118 (5.9)

Source：5.3.5.1-1-H2307 試験-Table 14.3-1.4c
M = 各評価時点でエベロリムスの血液中トラフ濃度の測定値が得られた被験者数
エベロリムスの目標血液中トラフ濃度は 3～8 ng/mL とした。

Table 1-14　TAC の血液中トラフ濃度が目標範囲内及び目標範囲外である被験者の割合：移植後 12 ヵ月（H2307 試験，安全性解析対象集団）

	エベロリムス＋減量 TAC 群 N = 142			標準量 TAC 群 N = 141		
評価時点	目標下限未満 n/M (%)	目標範囲内 n/M (%)	目標上限超 n/M (%)	目標下限未満 n/M (%)	目標範囲内 n/M (%)	目標上限超 n/M (%)
移植後 5 週	8/125 (6.4)	31/125 (24.8)	86/125 (68.8)	17/32 (53.1)	9 32 (28.1)	6 32 (18.8)
移植後 6 週	16/132 (12.1)	50/132 (37.9)	66/132 (50.0)	64/133 (48.1)	52/133 (39.1)	17/133 (12.8)
移植後 2 ヵ月	14/131 (10.7)	57/131 (43.5)	60/131 (45.8)	66/130 (50.8)	52/130 (40.0)	12/130 (9.2)
移植後 3 ヵ月	12/133 (9.0)	50/133 (37.6)	71/133 (53.4)	57/130 (43.8)	64/130 (49.2)	9/130 (6.9)
移植後 4 ヵ月	11/127 (8.7)	59/127 (46.5)	57/127 (44.9)	24/128 (18.8)	67/128 (52.3)	37/128 (28.9)
移植後 6 ヵ月	16/126 (12.7)	64/126 (50.8)	46/126 (36.5)	34/128 (26.6)	78/128 (60.9)	16/128 (12.5)
移植後 9 ヵ月	20/122 (16.4)	70/122 (57.4)	32/122 (26.2)	22/121 (18.2)	81/121 (66.9)	18/121 (14.9)
移植後 12 ヵ月	20/121 (16.5)	65/121 (53.7)	36/121 (29.8)	40/115 (34.8)	66/115 (57.4)	9/115 (7.8)

Source：5.3.5.1-1-H2307 試験-Table 14.3-1.4c
M = 各評価時点で TAC の血液中トラフ濃度の測定値が得られた被験者数
TAC の目標血液中トラフ濃度は，エベロリムス＋減量 TAC 群で 3～5 ng/mL（移植後 5 週～12 ヵ月），標準量 TAC 群で 8～12 ng/mL（移植後 5 週～3 ヵ月），6～10 ng/mL（移植後 4～12 ヵ月）とした。

1.2.2.2　H2304 試験

治験薬投与期間

移植後 12 ヵ月の治験薬投与期間を Table 1-15 に示す。

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，治療群間で曝露期間に大きな違いはなかった。治験薬の投与をランダム化後 286 日（移植後 12 ヵ月来院の visit window 開始日）以上受けた被験者の割合は，エベロリムス＋減量 TAC 群で 73.1%，標準量 TAC 群で 78.4%であり，いずれの治療群でも約 75%の被験者が移植後 12 ヵ月まで治験薬投与を受けた。

TAC 離脱群では治験薬投与を中止した被験者が多く（55.8%，1.2.1.2 項），投与期間の中央値（最小値～最大値）は 206.0（1～420）日であった。

Table 1-15　　治験薬投与期間：移植後 12 ヵ月（H2304 試験，安全性解析対象集団）

	エベロリムス＋減量 TAC 群 N = 245 n (%)	TAC 離脱群 N = 230 n (%)	標準量 TAC 群 N = 241 n (%)
治験薬投与期間 (日)			
平均値 ± SD	284.2 ± 125.2	223.5 ± 134.3	290.6 ± 113.1
中央値（最小値～最大値）	331.0 (3～420)	206.0 (1～420)	331.0 (1～420)
治験薬投与期間，n (%)			
≥ 1 日	245 (100)	230 (100)	241 (100)
≥ 2 日	245 (100)	228 (99.1)	240 (99.6)
≥ 10 日	241 (98.4)	223 (97.0)	235 (97.5)
≥ 22 日	232 (94.7)	216 (93.9)	232 (96.3)
≥ 46 日	218 (89.0)	205 (89.1)	222 (92.1)
≥ 76 日	212 (86.5)	193 (83.9)	216 (89.6)
≥ 98 日	208 (84.9)	176 (76.5)	210 (87.1)
≥ 112 日	205 (83.7)	170 (73.9)	207 (85.9)
≥ 137 日	198 (80.8)	151 (65.7)	201 (83.4)
≥ 196 日	189 (77.1)	120 (52.2)	197 (81.7)
≥ 286 日	179 (73.1)	102 (44.3)	189 (78.4)

Source：5.3.5.1-2-H2304 試験 12M-Table 14.3-1.1a，Table 14.3-1.1b

移植後 24 ヵ月の治験薬投与期間を Table 1-16 に示す。

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，治療群間で曝露期間に大きな違いはなかった。治験薬の投与をランダム化後 601 日（移植後 24 ヵ月来院の visit window 開始日）以上治験薬の投与を受けた被験者の割合は，エベロリムス＋減量 TAC 群で 61.2%，標準量 TAC 群で 69.8%であり，いずれの治療群でも 6 割以上の被験者が移植後 24 ヵ月まで治験薬の投与を受けた。

TAC 離脱群では治験薬投与を中止した被験者が多く（71.9%，1.2.1.2 項），投与期間の中央値（最小値～最大値）は 197.0（1～833）日であった。

Table 1-16　治験薬投与期間：移植後 24 ヵ月（H2304 試験，安全性解析対象集団）

	エベロリムス＋減量 TAC N = 245 n (%)	TAC 離脱群 N = 229 n (%)	標準量 TAC 群 N = 242 n (%)
治験薬投与期間 (日)			
平均値 ± SD	499.6 ± 273.69	325.2 ± 270.96	546.6 ± 253.09
中央値（最小値～最大値）	682.0 (1～853)	197.0 (1～833)	689.0 (1～875)
治験薬投与期間，n (%)			
≥ 1 日	245 (100)	228 (99.6)	242 (100)
≥ 2 日	244 (99.6)	227 (99.1)	241 (99.6)
≥ 10 日	238 (97.1)	222 (96.9)	236 (97.5)
≥ 22 日	229 (93.5)	213 (93.0)	233 (96.3)
≥ 46 日	217 (88.6)	201 (87.8)	224 (92.6)
≥ 76 日	210 (85.7)	187 (81.7)	217 (89.7)
≥ 98 日	206 (84.1)	170 (74.2)	211 (87.2)
≥ 112 日	202 (82.4)	164 (71.6)	208 (86.0)
≥ 137 日	195 (79.6)	147 (64.2)	203 (83.9)
≥ 196 日	187 (76.3)	115 (50.2)	199 (82.2)
≥ 286 日	176 (71.8)	96 (41.9)	191 (78.9)
≥ 421 日	163 (66.5)	79 (34.5)	181 (74.8)
≥ 601 日	150 (61.2)	66 (28.8)	169 (69.8)
≥ 781 日	6 (2.4)	3 (1.3)	5 (2.1)

Source：5.3.5.1-3-H2304 試験 24M-Table 14.3-1.1a，Table 14.3-1.1b

エベロリムス及び TAC の血液中トラフ濃度

エベロリムス及び TAC の血液中トラフ濃度について，目標範囲内及び目標範囲外（目標下限未満及び目標上限超）であった被験者の割合を Table 1-17 及び Table 1-18 に示す。

エベロリムス＋減量 TAC 群では，エベロリムスの投与開始（移植後 4 週）後，エベロリムスの血液中トラフ濃度は移植後 6 週まで約 5～6 割の被験者が目標範囲内であり，移植後 2 ヵ月以降はいずれの評価時点でも約 8 割の被験者が目標範囲内であった（Table 1-17）。

エベロリムスの投与開始とともに減量が開始された TAC については，移植後 5 ヵ月までは血液中トラフ濃度が目標上限超である被験者の割合が最も高く（4 割以上），移植後 6 ヵ月以降は移植後 24 ヵ月までのいずれの評価時点でも約 5～6 割の被験者が目標範囲内であった（Table 1-18）。TAC の血液中トラフ濃度（目標トラフ濃度 3～5 ng/mL）の平均値は，移植後 2 ヵ月から 9 ヵ月まで 5 ng/mL を上回り（5.15～6.52 ng/mL），移植後 12 ヵ月以降は 5 ng/mL 未満であった（5.3.5.1-3-H2304 試験 24M-Table 14.3-1.8a）。

標準量 TAC 群では，TAC の血液中トラフ濃度はいずれの評価時点でも 5～6 割の被験者が目標範囲内であった（Table 1-18）。

Table 1-17 エベロリムスの血液中トラフ濃度が目標範囲内及び目標範囲外である被験者の割合：移植後 24 ヵ月（H2304 試験，安全性解析対象集団）

	エベロリムス＋減量 TAC 群 N = 245			TAC 離脱群 N = 229		
評価時点	目標下限未満 n/M (%)	目標範囲内 n/M (%)	目標上限超 n/M (%)	目標下限未満 n/M (%)	目標範囲内 n/M (%)	目標上限超 n/M (%)
移植後 5 週	84/179 (46.9)	88/179 (49.2)	7/179 (3.9)	88/173 (50.9)	78/173 (45.1)	7/173 (4.0)
移植後 6 週	77/199 (38.7)	111/199 (55.8)	11/199 (5.5)	78/190 (41.1)	103/190 (54.2)	9/190 (4.7)
移植後 2 ヵ月	29/187 (15.5)	147/187 (78.6)	11/187 (5.9)	36/191 (18.8)	138/191 (72.3)	17/191 (8.9)
移植後 3 ヵ月	16/188 (8.5)	150/188 (79.8)	22/188 (11.7)	25/172 (14.5)	117/172 (68.0)	30/172 (17.4)
移植後 4 ヵ月	14/169 (8.3)	140/169 (82.8)	15/169 (8.9)	57/151 (37.7)	72/151 (47.7)	22/151 (14.6)
移植後 4.5 ヵ月	9/148 (6.1)	119/148 (80.4)	20/148 (13.5)	46/127 (36.2)	53/127 (41.7)	28/127 (22.0)
移植後 5 ヵ月	7/172 (4.1)	140/172 (81.4)	25/172 (14.5)	41/144 (28.5)	77/144 (53.5)	26/144 (18.1)
移植後 6 ヵ月	11/169 (6.5)	140/169 (82.8)	18/169 (10.7)	19/120 (15.8)	72/120 (60.0)	29/120 (24.2)
移植後 9 ヵ月	11/165 (6.7)	132/165 (80.0)	22/165 (13.3)	21/94 (22.3)	49/94 (52.1)	24/94 (25.5)
移植後 12 ヵ月	12/153 (7.8)	127/153 (83.0)	14/153 (9.2)	21/82 (25.6)	44/82 (53.7)	17/82 (20.7)
移植後 18 ヵ月	11/136 (8.1)	112/136 (82.4)	13/136 (9.6)	24/63 (38.1)	28/63 (44.4)	11/63 (17.5)
移植後 24 ヵ月	8/114 (7.0)	96/114 (84.2)	10/114 (8.8)	17/56 (30.4)	28/56 (50.0)	11/56 (19.6)

Source：5.3.5.1-3-H2304 試験 24M-Table 14.3-1.4b
M = 各評価時点でエベロリムスの血液中トラフ濃度の測定値が得られた被験者数
エベロリムスの目標血液中トラフ濃度は，エベロリムス＋減量 TAC 群で 3～8 ng/mL，TAC 離脱群で 3～8 ng/mL（移植後 5 週から 3 ヵ月），6～10 ng/mL（移植後 4 ヵ月から 24 ヵ月）とした。

Table 1-18 TAC の血液中トラフ濃度が目標範囲内及び目標範囲外である被験者の割合：移植後 24 ヵ月（H2304 試験，安全性解析対象集団）

	エベロリムス＋減量 TAC 群 N = 245			TAC 離脱群 N = 229			標準量 TAC 群 N = 242		
評価時点	目標下限未満 n/M (%)	目標範囲内 n/M (%)	目標上限超 n/M (%)	目標下限未満 n/M (%)	目標範囲内 n/M (%)	目標上限超 n/M (%)	目標下限未満 n/M (%)	目標範囲内 n/M (%)	目標上限超 n/M (%)
移植後 5 週	4/184 (2.2)	20/184 (10.9)	160/184 (87.0)	2/171 (1.2)	20/171 (11.7)	149/171 (87.1)	57/177 (32.2)	92/177 (52.0)	28/177 (15.8)
移植後 6 週	6/204 (2.9)	38/204 (18.6)	160/204 (78.4)	3/171 (1.8)	35/171 (20.5)	133/171 (77.8)	69/207 (33.3)	109/207 (52.7)	29/207 (14.0)
移植後 2 ヵ月	6/186 (3.2)	61/186 (32.8)	119/186 (64.0)	7/173 (4.0)	56/173 (32.4)	110/173 (63.6)	55/201 (27.4)	105/201 (52.2)	41/201 (20.4)
移植後 3 ヵ月	12/186 (6.5)	75/186 (40.3)	99/186 (53.2)	22/156 (14.1)	60/156 (38.5)	74/156 (47.4)	49/197 (24.9)	108/197 (54.8)	40/197 (20.3)
移植後 4 ヵ月	18/172 (10.5)	77/172 (44.8)	77/172 (44.8)	0/123	1/123 (0.8)	122/123 (99.2)	18/170 (10.6)	94/170 (55.3)	58/170 (34.1)
移植後 4.5 ヵ月	18/146 (12.3)	60/146 (41.1)	68/146 (46.6)	0/154	1/54 (1.9)	53/54 (98.1)	28/157 (17.8)	79/157 (50.3)	50/157 (31.8)
移植後 5 ヵ月	17/167 (10.2)	75/167 (44.9)	75/167 (44.9)	0/39	3/39 (7.7)	36/39 (92.3)	21/160 (13.1)	99/160 (61.9)	40/160 (25.0)

評価時点	エベロリムス＋減量 TAC 群 N = 245			TAC 離脱群 N = 229			標準量 TAC 群 N = 242		
	目標下限未満 n/M (%)	目標範囲内 n/M (%)	目標上限超 n/M (%)	目標下限未満 n/M (%)	目標範囲内 n/M (%)	目標上限超 n/M (%)	目標下限未満 n/M (%)	目標範囲内 n/M (%)	目標上限超 n/M (%)
移植後 6 ヵ月	14/160	78/160	68/160	0/21	4/21	17/21	32/172	101/172	39/172
	(8.8)	(48.8)	(42.5)		(19.0)	(81.0)	(18.6)	(58.7)	(22.7)
移植後 9 ヵ月	13/151	71/151	67/151	0/10	1/10	9/10	32/157	93/157	32/157
	(8.6)	(47.0)	(44.4)		(10.0)	(90.0)	(20.4)	(59.2)	(20.4)
移植後 12 ヵ月	20/135	64/135	51/135	0/6	1/6	5/6	42/148	77/148	29/148
	(14.8)	(47.4)	(37.8)		(16.7)	(83.3)	(28.4)	(52.0)	(19.6)
移植後 18 ヵ月	25/127	60/127	42/127	0/1	0/1	1/1	37/135	80/135	18/135
	(19.7)	(47.2)	(33.1)			(100)	(27.4)	(59.3)	(13.3)
移植後 24 ヵ月	25/109	64/109	20/109	0/4	0/4	4/4	49/128	67/128	12/128
	(22.9)	(58.7)	(18.3)			(100)	(38.3)	(52.3)	(9.4)

Source：5.3.5.1-3-H2304 試験 24M-Table 14.3-1.6a
M = 各評価時点で TAC の血液中トラフ濃度の測定値が得られた被験者数
TAC の目標血液中トラフ濃度は，エベロリムス＋減量 TAC 群で 3～5 ng/mL（移植後 5 週～24 ヵ月），TAC 離脱群で 3～5 ng/mL（移植後 5 週～3 ヵ月），0 ng/mL（移植後 4 ヵ月以降），標準量 TAC 群で 8～12 ng/mL（移植後 5 週～3 ヵ月），6～10 ng/mL（移植後 4～24 ヵ月）とした。

1.2.2.3 その他の試験

H2304E1 試験

継続投与解析対象集団（エベロリムス＋減量 TAC 群 106 名，TAC 離脱群 51 名，標準量 TAC 群 125 名）のうち，治験薬の投与をランダム化後 961 日（移植後 36 ヵ月来院の visit window 開始日）以上受けた被験者は，エベロリムス＋減量 TAC 群で 94 名（88.7%），TAC 離脱群で 50 名（98.0%），標準量 TAC 群で 111 名（88.8%）であり，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 36 ヵ月以降は，エベロリムス＋減量 TAC 群及び TAC 離脱群の被験者のみが試験を継続した。治験薬の投与をランダム化後 1141 日（移植後 48 ヵ月来院の visit window 開始日）以上受けた被験者は，エベロリムス＋減量 TAC 群 67 名（63.2%），TAC 離脱群 47 名（92.2%）であった（5.3.5.1-4-H2304E1 試験-Table 14.3-1.1b）。

B158/B158E1/B158E2 試験

B158/B158E1 試験の安全性解析対象集団（エベロリムス 1 mg 群 28 名，2 mg 群 30 名，4 mg 群 31 名，プラセボ群 30 名）のうち，治験薬投与を 12 ヵ月以上受けた被験者は，エベロリムス 1 mg 群で 11 名（39.3%），2 mg 群で 16 名（53.3%），4 mg 群で 10 名（32.3%），プラセボ群で 17 名（56.7%）であり，36 ヵ月以上受けた被験者はエベロリムス 1 mg 群で 10 名（35.7%），2 mg 群で 7 名（23.3%），4 mg 群で 2 名（6.5%），プラセボ群で 0 名であった（5.3.5.1-5-B158/B158E1 試験-Post-text Table 8.1-1）。B158E2 試験に移行した被験者 20 名（エベロリムス

1 mg 群 10 名，2 mg 群 8 名，4 mg 群 2 名）のうち，治験薬投与を 60 ヵ月以上受けた被験者は，エベロリムス 1 mg 群で 8 名（80.0%），2 mg 群で 4 名（50.0%），4 mg 群で 2 名（100%）であった（5.3.5.1-6-B158E2 試験-Post-text Table 8.1-1）。

HDE10 試験

安全性解析対象集団［エベロリムス（CNI 離脱）群 101 名，標準量 CNI 群 102 名］の治験薬投与期間の中央値（最小値～最大値）は，エベロリムス（CNI 離脱）群で 298.0 日（1～352 日），標準量 CNI 群で 309.0 日（1～357 日）であり，治療群間で同程度であった。エベロリムス（CNI 離脱）群の 101 名のうち，7 名はエベロリムスが投与されなかった（5.3.5.1-7-HDE10 試験 11M-Table 14.3-2.1.1）。

ランダム化後 11 ヵ月以降は，ランダム化後 59 ヵ月又は肝移植における拒絶反応の抑制の効能追加承認時のいずれか早い方まで治験薬を投与した。継続投与解析対象集団［エベロリムス（CNI 離脱）群 41 名，標準量 CNI 群 40 名］の治験薬投与期間の中央値（最小値～最大値）は，エベロリムス（CNI 離脱）群で 1043 日（108～1643 日），標準量 CNI 群で 699（188～1882 日）であった（5.3.5.1-8-HDE10 試験 59M-Table 14.3-2.1.3）。

H2401 試験

安全性解析対象集団［エベロリムス（CNI 減量又は離脱）群 72 名，標準量 CNI 群 73 名）］での治験薬投与期間の中央値（最小値～最大値）は，エベロリムス（CNI 減量又は離脱）群で 178.5（11～231）日，標準量 CNI 群で 181.0（34～202）日であり，治療群間で同程度であった（5.3.5.1-9-H2401 試験 6M-Table 14.3-1.1）。

H2301 試験

安全性解析対象集団［エベロリムス（CNI 離脱）群 22 名，標準量 CNI 群 21 名）］での治験薬投与期間の中央値（最小値～最大値）は，エベロリムス（CNI 離脱）群で 555.0（48～793）日，標準量 CNI 群では TAC が 646.0（441～752）日，CsA が 710.0（48～743）日であった（5.3.5.1-11-H2301 試験-Table 14.3.1-2）。

H2305 試験

安全性解析対象集団（56 名）での治験薬投与期間の中央値（最小値～最大値）は 276.5 日（3～814）日であった。治験薬投与を 271 日（9 ヵ月）以上受けた被験者は 29 名（51.8%），361 日（12 ヵ月）以上受けた被験者は 26 名（46.4%），721 日（24 ヵ月）以上受けた被験者は 6 名（10.7%）であった（5.3.5.2-1-H2305 試験-Table 14.3-1.1）。

1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

1.3.1 H2307 試験

移植後 12 ヵ月の評価に用いた FAS 284 名（エベロリムス＋減量 TAC 群 142 名，標準量 TAC 群 141 名，以下同順）の平均年齢は 53.5 歳（52.7 歳，54.2 歳）であり，いずれの治療群でも Asian が約 8 割，男性が約 7 割を占めた。肝移植に至った原疾患は，HCC（31.7%，28.9%）及びアルコール性肝硬変（20.4%，19.0%）が多く，次いで B 型肝炎（11.3%，16.2%）が多かった。HCV 陽性の被験者は約 2 割（16.9%，18.3%），ランダム化時の eGFR の平均値は 89.8 mL/分/1.73 m^2（89.9 mL/分/1.73 m^2，89.7 mL/分/1.73 m^2），MELD スコアの中央値は 13.0（13.0，13.0）であった。MELD スコアが 15～19 の被験者の割合は，標準量 TAC 群（15.5%）と比べエベロリムス＋減量 TAC 群（25.4%）で高く，20～24 の被験者の割合は，標準量 TAC 群（15.5%）と比べエベロリムス＋減量 TAC 群（9.2%）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）。

1.3.2 H2304 試験

移植後 12 ヵ月の評価に用いた ITT 集団 719 名（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）の各治療群の平均年齢は 53.2～54.5 歳であり，Caucasian が約 8 割，男性が約 7 割を占めた。肝移植に至った原疾患は，C 型肝炎（23.5%～25.3%）及びアルコール性肝硬変（21.0%～29.0%）が多く，次いで HCC（13.4%～17.1%）が多かった。HCV 陽性の被験者は約 3 割，ランダム化時の eGFR の平均値は 78.9～82.9 mL/分/1.73 m^2，MELD スコアの中央値は 18.5～20.0 であった。Caucasian の割合（エベロリムス＋減量 TAC 群 86.1%，標準量 TAC 群 80.2%，以下同順）及び肝移植に至った原疾患がアルコール性肝硬変の被験者の割合（29.0%，21.0%）が，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。移植後 24 ヵ月の評価に用いた ITT 集団の人口統計学的及び他の基準値の特性及び肝移植の疾患特性は，移植後 12 ヵ月の結果と同様であった（2.7.3-3.1.3.1.2 項）。

1.3.3 その他の試験

H2304E1 試験

移植後 36 ヵ月及び 48 ヵ月の評価に用いた継続投与解析対象集団 282 名（エベロリムス＋減量 TAC 群 106 名，標準量 TAC 群 125 名，TAC 離脱群 51 名）のベースライン（移植後からランダム化まで）の各治療群の平均年齢は 53.5～55.2 歳であり，約 7 割が 60 歳未満であった。エベロリムス＋減量 TAC 群の男性の割合（72.6%）は，TAC 離脱群（64.7%）と比べて高く，標準量 TAC 群（69.6%）と同程度であった。エベロリムス＋減量 TAC 群（89.6%）の Caucasian の割合は，標準量 TAC 群（79.2%）と比べて高く，TAC 離脱群（86.3%）と同程度であった。肝移植に至った原疾患がアルコール性肝硬変の割合は，エベロリムス＋減量 TAC 群（34.0%）が標準量 TAC 群

（19.2%）及び TAC 離脱群（23.5%）と比べ高かった。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（5.3.5.1-4-H2304E1 試験-Table 14.1-3.1，Table 14.1-3.2，Table 14.1-3.4）。

B158/B158E1/B158E2 試験

B158/B158E1 試験の安全性解析対象集団 119 名のベースライン（移植後かつ治験薬初回投与前 24 時間）の各治療群の被験者の平均年齢は 46.3～51.6 歳であった。各治療群とも Caucasian が 9 割以上を占めた。肝移植に至った原疾患は，いずれの治療群も活動性肝炎又は肝硬変が多かった。男性の割合はエベロリムス 1 mg 群，2 mg 群，4 mg 群，及びプラセボ群でそれぞれ 64.3%，43.3%，71.0%，50.0%であり，部分肝移植の割合は，他の治療群（3.2%～3.3%）と比べ，エベロリムス 1 mg 群（14.3%）で高く，治療群間で違いが認められたが，その他の人口統計学的データ及び他の基準値について，治療群間で不均衡はみられなかった（5.3.5.1-5-B158/B158E1 試験-Post-text Table 7.4-1，Table 7.4-2，Table 7.4-3）。

B158E2 試験に移行した 20 名（エベロリムス 1 mg 群 10 名，エベロリムス 2 mg 群 8 名，エベロリムス 4 mg 群 2 名，以下同順）のベースライン（移植後かつ治験薬初回投与前 24 時間）の平均年齢は 43.6 歳（39.2 歳，51.4 歳，34.5 歳）で，男性が半数（7 名，3 名，0 名）であった（5.3.5.1-6-B158E2 試験-Post-text Table 7.4-1）。

HDE10 試験

ランダム化後 11 ヵ月の ITT 集団 194 名［エベロリムス（CNI 離脱）群 96 名，標準量 CNI 群 98 名］の各治療群の平均年齢は 52.3～52.9 歳であり，約 3 割が 50 歳以下であった。各治療群とも Caucasian が 9 割以上を占めた。肝移植に至った原疾患は，いずれの治療群もその他［エベロリムス（CNI 離脱）群 35.4%，標準量 CNI 群 31.6%，以下同順］及びアルコール性肝硬変（29.2%，34.7%）が多かった。男性の割合は，エベロリムス（CNI 離脱）群で 56.3%，標準量 CNI 群で 69.4%であり，治療群間で違いが認められたが，その他の人口統計学的データ及び他の基準値について，治療群間で不均衡はみられなかった（5.3.5.1-7-HDE10 試験 11M-Table 14.1-4.1，Table 14.1-4.2.1）。

ランダム化後 59 ヵ月の継続投与解析対象集団 81 名［エベロリムス（CNI 離脱）群 41 名，標準量 CNI 群 40 名］の人口統計学的データ及び他の基準値は 11 ヵ月評価と同様であった。50 歳以下の被験者の割合は，エベロリムス（CNI 離脱）群で 58.5%，標準量 CNI 群で 37.5%，肝移植に至った原疾患が C 型肝炎であった被験者の割合はそれぞれ 2.4%，12.5%であり，治療群間で違いが認められたが，その他の人口統計学的データ及び他の基準値について，治療群間で不均衡はみられなかった（5.3.5.1-8-HDE10 試験 59M-Table 14.1-4.1.1，Table 14.1-4.2.1.1）。

H2401 試験

安全性解析対象集団 145 名［エベロリムス（CNI 離脱）群 72 名，標準量 CNI 群 73 名］の各治療群の平均年齢は 57.0～57.8 歳であり，約 6 割が 60 歳未満であった。いずれの治療群でも Caucasian が 9 割以上を占めた。男性の割合は，エベロリムス（CNI 離脱）群で 62.5%，標準量 CNI 群で 54.8%であった。肝移植に至った原疾患は，いずれの治療群もアルコール性肝硬変が最も多かったが，その割合は標準量 CNI 群（42.5%）と比べエベロリムス（CNI 離脱）群（35.0%）で低かった。エベロリムス（CNI 離脱）群では次いでその他（26.4%），C 型肝炎（13.9%）の順に多く，標準量 CNI 群では次いでその他，C 型肝炎（各 17.8%）が多かった。男性の割合及び原疾患の割合は治療群間で違いが認められたが，その他の人口統計学的データ及び他の基準値について，治療群間で不均衡はみられなかった（5.3.5.1-9-H2401 試験 6M-Table 14.1-3.1，Table 14.1-3.6）。

H2301 試験

安全性解析対象集団 43 名［エベロリムス（CNI 離脱）群 22 名，標準量 CNI 群 21 名］の各治療群の平均年齢は 56.5～60.5 歳であった。50 歳以下の被験者の割合はエベロリムス（CNI 離脱）群で 22.7%，標準量 CNI 群で 4.8%であった。いずれの治療群でもすべての被験者が Caucasian であった。男性の割合は，エベロリムス（CNI 離脱）群で 68.2%，標準量 CNI 群で 52.4%であった。肝移植に至った原疾患は，すべての被験者が C 型肝炎であった。50 歳以下の被験者の割合，男性の割合は治療群間で違いが認められたが，その他の人口統計学的データ及び他の基準値について，治療群間で不均衡はみられなかった（5.3.5.1-11-H2301 試験-Table 14.1-3.1，Table 14.1-3.2）。

H2305 試験

被験者の平均年齢（最小値～最大値）は 4.9（0～18）歳であり，Caucasian が 78.6%，男児が 55.4%を占めた。肝移植に至った原疾患は胆道閉鎖症が最も多かった（53.6%）（5.3.5.2-1-H2305 試験-Table 14.1-3.1a，Table 14.1-3.5a）。

2 有害事象

2.1 有害事象の解析

有害事象の定義，収集方法，使用した有害事象の辞書及び解析方法は 1.1.2 項に示した。

2.1.1 比較的よくみられる有害事象

H2307 試験及び H2304 試験では，いずれかの治療群で 10%以上に認められた有害事象，5%以上に認められた副作用を「比較的よくみられた有害事象・副作用」と定義した。

2.1.1.1 SOC 別

2.1.1.1.1 H2307 試験

SOC 別の有害事象の発現率を Table 2-1 に示す。

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，標準量 TAC 群と比較しエベロリムス＋減量 TAC 群で高かった。発現率が最も高かった SOC 別の有害事象は，エベロリムス＋減量 TAC 群では「胃腸障害」であり，次いで「代謝および栄養障害」，「感染症および寄生虫症」が高かった。標準量 TAC 群では，「胃腸障害」の発現率が最も高く，次いで「臨床検査」，「感染症および寄生虫症」が高かった。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 SOC 別の有害事象は，「胃腸障害」（エベロリムス＋減量 TAC 群 56.3%，標準量 TAC 群 44.7%，以下同順），「代謝および栄養障害」（52.1%，39.0%），「感染症および寄生虫症」（50.7%，41.8%），「一般・全身障害および投与部位の状態」（27.5%，22.0%）であった。

Table 2-1 SOC 別の有害事象：移植後 12 ヵ月（H2307 試験，安全性解析対象集団）

SOC	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)
血液およびリンパ系障害	35 (24.6)	28 (19.9)
心臓障害	10 (7.0)	9 (6.4)
先天性，家族性および遺伝性障害	0	1 (0.7)
耳および迷路障害	0	3 (2.1)
内分泌障害	1 (0.7)	1 (0.7)
眼障害	12 (8.5)	13 (9.2)
胃腸障害	80 (56.3)	63 (44.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	39 (27.5)	31 (22.0)
肝胆道系障害	32 (22.5)	30 (21.3)
免疫系障害	5 (3.5)	9 (6.4)
感染症および寄生虫症	72 (50.7)	59 (41.8)
傷害，中毒および処置合併症	26 (18.3)	19 (13.5)
臨床検査	50 (35.2)	60 (42.6)
代謝および栄養障害	74 (52.1)	55 (39.0)
筋骨格系および結合組織障害	23 (16.2)	37 (26.2)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	6 (4.2)	13 (9.2)
神経系障害	30 (21.1)	35 (24.8)
製品の問題	1 (0.7)	1 (0.7)
精神障害	22 (15.5)	20 (14.2)
腎および尿路障害	36 (25.4)	29 (20.6)
生殖系および乳房障害	5 (3.5)	7 (5.0)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	26 (18.3)	31 (22.0)
皮膚および皮下組織障害	36 (25.4)	36 (25.5)
血管障害	25 (17.6)	25 (17.7)

Source：5.3.5.1-1-H2307 試験-Table 14.3.1-1.1a
SOC は英語表記でのアルファベット順に提示した。

2.1.1.1.2 H2304 試験

移植後 12 ヵ月

SOC 別の有害事象の発現率を Table 2-2 に示す。

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，エベロリムス＋減量 TAC 群と標準量 TAC 群で同程度であった。発現率が最も高かった SOC 別の有害事象は，エベロリムス＋減量 TAC 群では「胃腸障害」であり，次いで「感染症および寄生虫症」，「代謝および栄養障害」が高かった。標準量 TAC 群でも「胃腸障害」の発現率が最も高く，次いで「感染症および寄生虫症」，「代謝および栄養障害」が高かった。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 SOC 別の有害事象は，「胃腸障害」（エベロリムス＋減量 TAC 群 55.5%，標準量 TAC 群 50.2%，以下同順），「感染症および寄生虫症」（50.2%，43.6%），「代謝および栄養障害」（45.3%，38.2%），「血液およびリンパ系障害」（26.9%，19.5%）であった。

TAC 離脱群では「胃腸障害」の発現率が最も高く，次いで「感染症および寄生虫症」，「一般・全身障害および投与部位の状態」の発現率が高かった。

Table 2-2　　SOC 別の有害事象：移植後 12 ヵ月（H2304 試験，安全性解析対象集団）

SOC	エベロリムス＋減量 TAC 群 N = 245 n (%)	TAC 離脱群 N = 230 n (%)	標準量 TAC 群 N = 241 n (%)
合計	232 (94.7)	216 (93.9)	229 (95.0)
血液およびリンパ系障害	66 (26.9)	59 (25.7)	47 (19.5)
心臓障害	19 (7.8)	19 (8.3)	20 (8.3)
先天性，家族性および遺伝性障害	2 (0.8)	4 (1.7)	1 (0.4)
耳および迷路障害	9 (3.7)	4 (1.7)	6 (2.5)
内分泌障害	11 (4.5)	5 (2.2)	4 (1.7)
眼障害	18 (7.3)	12 (5.2)	13 (5.4)
胃腸障害	136 (55.5)	118 (51.3)	121 (50.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	94 (38.4)	101 (43.9)	85 (35.3)
肝胆道系障害	47 (19.2)	53 (23.0)	54 (22.4)
免疫系障害	8 (3.3)	21 (9.1)	10 (4.1)
感染症および寄生虫症	123 (50.2)	114 (49.6)	105 (43.6)
傷害，中毒および処置合併症	75 (30.6)	58 (25.2)	69 (28.6)
臨床検査	81 (33.1)	77 (33.5)	78 (32.4)
代謝および栄養障害	111 (45.3)	96 (41.7)	92 (38.2)
筋骨格系および結合組織障害	68 (27.8)	58 (25.2)	86 (35.7)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	10 (4.1)	10 (4.3)	16 (6.6)
神経系障害	89 (36.3)	77 (33.5)	85 (35.3)
妊娠，産褥および周産期の状態	0	0	1 (0.4)
精神障害	39 (15.9)	34 (14.8)	45 (18.7)
腎および尿路障害	49 (20.0)	47 (20.4)	53 (22)
生殖系および乳房障害	11 (4.5)	10 (4.3)	15 (6.2)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	57 (23.3)	43 (18.7)	57 (23.7)
皮膚および皮下組織障害	57 (23.3)	63 (27.4)	58 (24.1)
社会環境	0	1 (0.4)	0
外科および内科処置	0	3 (1.3)	1 (0.4)
血管障害	56 (22.9)	46 (20.0)	57 (23.7)

Source：5.3.5.1-2-H2304 試験 12M-Table 14.3.1-1.1a
SOC は英語表記でのアルファベット順に提示した。

移植後 24 ヵ月

SOC 別の有害事象の発現率を Table 2-3 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，エベロリムス＋減量 TAC 群と標準量 TAC 群で同程度であった 。発現率が最も高かった SOC 別の有害事象は，エベロリムス＋減量 TAC 群では「胃腸障害」であり，次いで「感染症および寄生虫症」，「代謝および栄養障害」が高かった。標準量 TAC 群でも同様に，「胃腸障害」の発現率が最も高く，次いで「感染症および寄生虫症」，「代謝および栄養障害」が高かった。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 SOC 別の有害事象は，「代謝および栄養障害」（エベロリムス＋減量 TAC 群 54.7%，標準量 TAC 群 43.8%，以下同順），「一般・全身障害および投与部位の状態」（46.1%，40.5%），「血液およびリンパ系障害」（32.2%，24.0%），「呼吸器，胸郭および縦隔障害」（30.6%，25.6%）であった。

TAC 離脱群では「胃腸障害」の発現率が最も高く，次いで「感染症および寄生虫症」，「一般・全身障害および投与部位の状態」の発現率が高かった。

Table 2-3　　SOC 別の有害事象：移植後 24 ヵ月（H2304 試験，安全性解析対象集団）

SOC	エベロリムス＋減量 TAC 群 N = 245 n (%)	TAC 離脱群 N = 229 n (%)	標準量 TAC 群 N = 242 n (%)
合計	236 (96.3)	216 (94.3)	237 (97.9)
血液およびリンパ系障害	79 (32.2)	67 (29.3)	58 (24.0)
心臓障害	28 (11.4)	21 (9.2)	28 (11.6)
先天性，家族性および遺伝性障害	2 (0.8)	5 (2.2)	1 (0.4)
耳および迷路障害	10 (4.1)	9 (3.9)	8 (3.3)
内分泌障害	12 (4.9)	6 (2.6)	8 (3.3)
眼障害	20 (8.2)	15 (6.6)	16 (6.6)
胃腸障害	148 (60.4)	135 (59.0)	138 (57.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	113 (46.1)	110 (48.0)	98 (40.5)
肝胆道系障害	54 (22.0)	61 (26.6)	72 (29.8)
免疫系障害	11 (4.5)	31 (13.5)	13 (5.4)
感染症および寄生虫症	136 (55.5)	132 (57.6)	125 (51.7)
傷害，中毒および処置合併症	86 (35.1)	68 (29.7)	77 (31.8)
臨床検査	92 (37.6)	89 (38.9)	98 (40.5)
代謝および栄養障害	134 (54.7)	106 (46.3)	106 (43.8)
筋骨格系および結合組織障害	82 (33.5)	66 (28.8)	101 (41.7)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	24 (9.8)	17 (7.4)	27 (11.2)
神経系障害	99 (40.4)	80 (34.9)	101 (41.7)
妊娠，産褥および周産期の状態	0	0	1 (0.4)
精神障害	53 (21.6)	43 (18.8)	52 (21.5)
腎および尿路障害	67 (27.3)	54 (23.6)	73 (30.2)
生殖系および乳房障害	18 (7.3)	14 (6.1)	17 (7.0)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	75 (30.6)	49 (21.4)	62 (25.6)
皮膚および皮下組織障害	68 (27.8)	66 (28.8)	78 (32.2)

SOC	エベロリムス＋減量 TAC 群 N = 245 n (%)	TAC 離脱群 N = 229 n (%)	標準量 TAC 群 N = 242 n (%)
社会環境	1 (0.4)	1 (0.4)	0
外科および内科処置	0	1 (0.4)	0
血管障害	72 (29.4)	50 (21.8)	68 (28.1)

Source：5.3.5.1-3-H2304 試験 24M-Table 14.3.1-1.1
SOC は英語表記でのアルファベット順に提示した。

2.1.1.1.3 その他の試験

H2304E1 試験

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 82.1%（87/106 名），標準量 TAC 群 76.8%（96/125 名），以下同順］。発現率が最も高かった SOC 別の有害事象は，エベロリムス＋減量 TAC 群では「感染症および寄生虫症」（31.1%，24.8%）であり，次いで「代謝および栄養障害」（28.3%，16.8%），「胃腸障害」（24.5%，22.4%）が高かった。標準量 TAC 群でも同様に，「感染症および寄生虫症」の発現率が最も高く，次いで「代謝および栄養障害」，「胃腸障害」が高かった。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 SOC 別の有害事象は，「感染症および寄生虫症」，「代謝および栄養障害」であった。TAC 離脱群の移植後 24 ヵ月から 36 ヵ月までの有害事象の発現率は 94.1%（48/51 名）であった。発現率が最も高かった SOC 別の有害事象は「感染症および寄生虫症」（37.3%）であり，次いで「筋骨格系および結合組織障害」（29.4%），「傷害，中毒および処置合併症」（27.5%）が高かった（5.3.5.1-4-H2304E1 試験-Table 14.3.1-1.1）。

移植後 36 ヵ月以降は，エベロリムス＋減量 TAC 群及び TAC 離脱群の被験者のみが治験薬投与を継続した。移植後 24 ヵ月から 48 ヵ月までの有害事象の発現率は，エベロリムス＋減量 TAC 群で 84.0%，TAC 離脱群で 96.1%であった。発現率が最も高かった SOC 別の有害事象は，エベロリムス＋減量 TAC 群では「感染症および寄生虫症」（37.7%）であり，次いで「代謝および栄養障害」（32.1%），「胃腸障害」（30.2%）が高かった。TAC 離脱群では「感染症および寄生虫症」（49.0%）の発現率が最も高く，次いで「一般・全身障害および投与部位の状態」（41.2%），「傷害，中毒および処置合併症」（37.3%）が高かった（5.3.5.1-4-H2304E1 試験-Table 14.3.1-1.1_1）。

B158/B158E1/B158E2 試験

移植後 36 ヵ月の SOC 別の有害事象の発現率を Table 2-4 に示す。

B158 試験でのランダム化から B158E1 試験終了（移植後 36 ヵ月）までに，有害事象はエベロリムス 1 mg 群の 1 名を除いたすべての被験者で発現し，発現率は治療群間で同程度であった。

いずれの治療群でも，発現率の最も高かった SOC 別の有害事象は「胃腸障害」であった。いずれかのエベロリムス治療群の発現率がプラセボ群と比較し 15%以上高かったものは，「血液およびリンパ系障害」，「心臓障害」，「感染症および寄生虫症」，「呼吸器，胸郭および縦隔障害」，「皮膚および皮下組織障害」であった。このうち，エベロリムスの投与量の増加に伴って発現率が高くなった SOC 別の有害事象は「感染症および寄生虫症」（エベロリムス 1 mg 群 53.6%，2 mg 群 70.0%，4 mg 群 67.7%，プラセボ群 53.5%，以下同順），「呼吸器，胸郭および縦隔障害」（67.9%，60.0%，74.2%，50.0%）であった。

エベロリムス治療群の被験者のみが移行した B158E2 試験（移植後 36 ヵ月から 60 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（Table 7-3）。

Table 2-4 SOC 別の有害事象：移植後 36 ヵ月（B158/B158E1 試験，安全性解析対象集団）

SOC	エベロリムス 1 mg 群 N = 28 n (%)	エベロリムス 2 mg 群 N = 30 n (%)	エベロリムス 4 mg 群 N = 31 n (%)	プラセボ群 N = 30 n (%)
合計	27 (96.4)	30 (100)	31 (100)	30 (100)
血液およびリンパ系障害	18 (64.3)	17 (56.7)	16 (51.6)	12 (40.0)
心臓障害	12 (42.9)	6 (20.0)	16 (51.6)	8 (26.7)
先天性，家族性および遺伝性障害	3 (10.7)	3 (10.0)	0	2 (6.7)
耳および迷路障害	0	0	2 (6.5)	0
内分泌障害	0	1 (3.3)	1 (3.2)	0
眼障害	7 (25.0)	7 (23.3)	5 (16.1)	6 (20.0)
胃腸障害	22 (78.6)	26 (86.7)	29 (93.5)	25 (83.3)
全身障害および投与局所様態	18 (64.3)	20 (66.7)	24 (77.4)	20 (66.7)
肝胆道系障害	9 (32.1)	10 (33.3)	7 (22.6)	8 (26.7)
免疫系障害	1 (3.6)	0	1 (3.2)	0
感染症および寄生虫症	15 (53.6)	21 (70.0)	21 (67.7)	16 (53.3)
傷害，中毒および処置合併症	14 (50.0)	18 (60.0)	21 (67.7)	17 (56.7)
臨床検査	17 (60.7)	18 (60.0)	18 (58.1)	15 (50.0)
代謝および栄養障害	15 (53.6)	18 (60.0)	23 (74.2)	22 (73.3)
筋骨格系および結合組織障害	13 (46.4)	15 (50.0)	10 (32.3)	14 (46.7)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (3.6)	4 (13.3)	2 (6.5)	2 (6.7)
神経系障害	17 (60.7)	19 (63.3)	18 (58.1)	17 (56.7)
精神障害	18 (64.3)	16 (53.3)	21 (67.7)	21 (70.0)
腎および尿路障害	15 (53.6)	15 (50.0)	19 (61.3)	15 (50.0)
生殖系および乳房障害	3 (10.7)	7 (23.3)	6 (19.4)	4 (13.3)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	19 (67.9)	18 (60.0)	23 (74.2)	15 (50.0)
皮膚および皮下組織障害	11 (39.3)	11 (36.7)	12 (38.7)	7 (23.3)
外科および内科処置	3 (10.7)	3 (10.0)	2 (6.5)	4 (13.3)
血管障害	12 (42.9)	20 (66.7)	19 (61.3)	17 (56.7)

Source：5.3.5.1-5-B158/B158E1 試験-Post-text Table 10.1-3
SOC は英語表記でのアルファベット順に提示した。

HDE10 試験

ランダム化からランダム化後 11 ヵ月までの有害事象の発現率は，エベロリムス（CNI 離脱）群と標準量 CNI 群で同程度であった［エベロリムス群（CNI 離脱）97.0%（98/101 名），標準量 CNI 群 94.1%（96/102 名），以下同順］。発現率が最も高かった SOC 別の有害事象は，エベロリムス（CNI 離脱）群では「感染症および寄生虫症」（73.3%，59.8%）であり，次いで「胃腸障害」（67.3%，56.9%），「代謝および栄養障害」（51.5%，43.1%）が高かった。標準量 CNI 群でも同様に，「感染症および寄生虫症」の発現率が最も高く，次いで「胃腸障害」，「代謝および栄養障害」が高かった。エベロリムス（CNI 離脱）群の発現率が標準量 CNI 群と比較し 10%以上高かった SOC 別の有害事象は，「感染症および寄生虫症」，「胃腸障害」，「全身障害および投与局所様態」（49.5%，38.2%），「臨床検査」（45.5%，32.4%），「皮膚および皮下組織障害」（38.6%，25.5%），「血液およびリンパ系障害」（37.6%，24.5%）であった（5.3.5.1-7-HDE10 試験 11M-Table 14.3.1-1.2）。

ランダム化後 11 ヵ月以降も治験薬投与を継続した被験者での，ランダム化後 11 ヵ月から 59 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［エベロリムス群（CNI 離脱）41/41 名，標準量 CNI 群 40/40 名，以下同順］。発現率が最も高かった SOC 別の有害事象は，エベロリムス（CNI 離脱）群では「胃腸障害」（73.2%，52.5%），「感染症および寄生虫症」（73.2%，75.0%）であり，次いで「筋骨格系および結合組織障害」（51.2%，30.0%），「一般・全身障害および投与部位の状態」（48.8%，30.0%）が高かった。標準量 CNI 群では「感染症および寄生虫症」の発現率が最も高く，次いで「胃腸障害」，「肝胆道系障害」（31.7%，35.0%）が高かった。エベロリムス（CNI 離脱）群の発現率が標準量 CNI 群と比較し 10%以上高かった SOC 別の有害事象は，「胃腸障害」，「筋骨格系および結合組織障害」，「一般・全身障害および投与部位の状態」，「傷害，中毒および処置合併症」（43.9%，32.5%），「代謝および栄養障害」（43.9%，32.5%），「呼吸器，胸郭および縦隔障害」（29.3%，15.0%）であった（5.3.5.1-8-HDE10 試験 59M-Table 14.3.1-1.11）。

2.1.1.2 PT 別

2.1.1.2.1 H2307 試験

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 2-5 に示す。

ランダム化から移植後 12 ヵ月までに発現した有害事象のうち，エベロリムス＋減量 TAC 群で発現率が最も高かった有害事象は高血圧であり，次いで発熱，高コレステロール血症，高脂血症，そう痒症が高かった。標準量 TAC 群では，発現率が最も高かった有害事象は高血圧であり，次いで発熱，肝酵素上昇，肝酵素異常，咳嗽が高かった。エベロリムス＋減量 TAC 群の発現率が標準量 TAC 群よりも 5%以上高かった有害事象は，高コレステロール血症（エベロリムス＋減量

TAC 群 13.4%，標準量 TAC 群 1.4%，以下同順），高脂血症（13.4%，3.5%），腹痛（12.7%，7.1%），上気道感染（12.0%，5.0%），白血球減少症（11.3%，4.3%），口腔内潰瘍形成（9.9%，4.3%），口内炎（9.9%，3.5%），血小板減少症（8.5%，2.1%）であった。腎不全（2.8%，7.8%），肝酵素異常（4.9%，10.6%）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 5%以上低かった（5.3.5.1-1-H2307 試験-Table 14.3.1-1.1a）。

Table 2-5　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）：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：5.3.5.1-1-H2307 試験-Table 14.3.1-1.1a
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。

2.1.1.2.2 H2304 試験

移植後 12 ヵ月

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 2-6 に示す。

ランダム化から移植後 12 ヵ月までに発現した有害事象のうち，エベロリムス＋減量 TAC 群で発現率が最も高かった有害事象は下痢，頭痛であり，次いで末梢性浮腫，高血圧，悪心が高かった。標準量 TAC 群で発現率が最も高かった有害事象は下痢であり，次いで頭痛，高血圧，振戦，悪心が高かった。エベロリムス＋減量 TAC 群の発現率が標準量 TAC 群よりも 5%以上高かった有害事象は，末梢性浮腫（エベロリムス＋減量 TAC 群 17.6%，標準量 TAC 群 10.8%，以下同

順），白血球減少症（11.8%，5.0%），高コレステロール血症（9.4%，2.5%），高脂血症（7.3%，2.1%），高トリグリセリド血症（6.5%，1.2%）であった（5.3.5.1-2-H2304 試験 12M-Table 14.3.1-1.1a）。

TAC 離脱群では，発現率が最も高かった有害事象は下痢であり，次いで発熱，末梢性浮腫，頭痛，高血圧が高かった。

Table 2-6　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）：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 (%)	TAC 離脱群 N = 230 n (%)	標準量 TAC 群 N = 241 n (%)
合計	232 (94.7)	216 (93.9)	229 (95.0)
下痢	47 (19.2)	54 (23.5)	50 (20.7)
頭痛	47 (19.2)	39 (17.0)	46 (19.1)
末梢性浮腫	43 (17.6)	42 (18.3)	26 (10.8)
高血圧	42 (17.1)	32 (13.9)	38 (15.8)
悪心	33 (13.5)	24 (10.4)	28 (11.6)
腹痛	32 (13.1)	29 (12.6)	22 (9.1)
発熱	32 (13.1)	45 (19.6)	25 (10.4)
白血球減少症	29 (11.8)	21 (9.1)	12 (5.0)
C 型肝炎	28 (11.4)	21 (9.1)	19 (7.9)
振戦	23 (9.4)	17 (7.4)	29 (12.0)
疲労	22 (9.0)	20 (8.7)	26 (10.8)
貧血	19 (7.8)	25 (10.9)	20 (8.3)
背部痛	16 (6.5)	15 (6.5)	24 (10.0)
肝機能検査異常	16 (6.5)	26 (11.3)	24 (10.0)

Source：5.3.5.1-2-H2304 試験 12M-Table 14.3.1-1.3a
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

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 2-7 に示す。

ランダム化から移植後 24 ヵ月までに発現した有害事象のうち，エベロリムス＋減量 TAC 群で発現率が最も高かった有害事象は下痢であり，次いで頭痛，高血圧，末梢性浮腫，発熱であった。標準量 TAC 群で発現率が最も高かった有害事象は下痢であり，次いで頭痛，高血圧，振戦，悪心であった。エベロリムス＋減量 TAC 群の発現率が標準量 TAC 群よりも 5%以上高かった有害事象は，末梢性浮腫（エベロリムス＋減量 TAC 群 20.0%，標準量 TAC 群 12.8%，以下同順），発熱（17.6%，11.6%），白血球減少症（12.7%，5.0%），高コレステロール血症（11.0%，3.7%），高脂血症（8.6%，2.1%），高トリグリセリド血症（8.2%，1.7%），血小板減少症

（7.8%，2.5%）であった（5.3.5.1-3-H2304 試験 24M-Table 14.3.1-1.1）。エベロリムス＋減量 TAC 群では移植後 12 ヵ月以降に C 型肝炎が新たに 5 名で発現したが，いずれも原疾患の再発であり，新規の C 型肝炎の発現はなかった（5.3.5.1-3-H2304 試験 24M-Listing 16.2.7-1.1a，Listing 16.2.4-1.3）。

TAC 離脱群では，発現率が最も高かった有害事象は下痢であり，次いで発熱，末梢性浮腫，頭痛，高血圧が高かった。

Table 2-7 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）：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 (%)	TAC 離脱群 N = 229 n (%)	標準量 TAC 群 N = 242 n (%)
合計	236 (96.3)	216 (94.3)	237(97.9)
下痢	59 (24.1)	62 (27.1)	61 (25.2)
頭痛	53 (21.6)	40 (17.5)	54 (22.3)
高血圧	52 (21.2)	35 (15.3)	44 (18.2)
末梢性浮腫	49 (20.0)	43 (18.8)	31 (12.8)
発熱	43 (17.6)	51 (22.3)	28 (11.6)
腹痛	37 (15.1)	33 (14.4)	31 (12.8)
悪心	36 (14.7)	26 (11.4)	33 (13.6)
C 型肝炎	33 (13.5)	24 (10.5)	24 (9.9)
白血球減少症	31 (12.7)	23 (10.0)	12 (5.0)
疲労	27 (11.0)	22 (9.6)	28 (11.6)
高コレステロール血症	27 (11.0)	21 (9.2)	9 (3.7)
振戦	25 (10.2)	17 (7.4)	37 (15.3)
貧血	24 (9.8)	29 (12.7)	24 (9.9)
鼻咽頭炎	24 (9.8)	24 (10.5)	26 (10.7)
腎不全	24 (9.8)	15 (6.6)	27 (11.2)
嘔吐	21 (8.6)	23 (10.0)	21 (8.7)
高脂血症	21 (8.6)	24 (10.5)	5 (2.1)
背部痛	20 (8.2)	14 (6.1)	29 (12.0)
肝機能検査異常	19 (7.8)	27 (11.8)	25 (10.3)
肝酵素上昇	15 (6.1)	23 (10.0)	18 (7.4)
肝移植拒絶反応	5 (2.0)	27 (11.8)	9 (3.7)

Source：5.3.5.1-3-H2304 試験 24M-Table 14.3.1-1.3a
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。

2.1.1.2.3 その他の試験

H2304E1 試験

H2304E1 試験に移行した被験者で移植後 24 ヵ月（H2304E1 試験開始）から移植後 36 ヵ月までに発現した PT 別の有害事象のうち，エベロリムス＋減量 TAC 群では下痢の発現率が最も高く［エベロリムス＋減量 TAC 群 12.3%（13/106 名），標準量 TAC 群 4.8%（6/125 名），以下同順］，次いで高血圧（7.5%，4.0%），高コレステロール血症（5.7%，2.4%），発熱（5.7%，4.0%）が高かった。標準量 TAC 群では，悪心（3.8%，8.0%），腎不全（1.9%，8.0%），疲労（0.9%，8.0%）の発現率が最も高く，次いで腹痛（1.9%，7.2%）が高かった。エベロリムス＋減量 TAC 群の発現率が標準量 TAC 群よりも 5%以上高かった有害事象は下痢であった。腎不全，疲労，腹痛の発現率は，標準量 TAC 群と比較しエベロリムス＋減量 TAC 群で 5%以上低かった。TAC 離脱群では，移植後 24 ヵ月から 36 ヵ月までに発現した PT 別の有害事象のうち，発現率が最も高かったものは瘢痕ヘルニア（15.7%）であり，次いで末梢性浮腫，鼻咽頭炎（各 9.8%），高コレステロール血症（7.8%）が高かった（Table 7-2）。

移植後 24 ヵ月から 48 ヵ月までに発現した PT 別の有害事象のうち，エベロリムス＋減量 TAC 群で発現率が最も高かったものは下痢（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。TAC 離脱群で発現率が最も高かったものは瘢痕ヘルニア（17.6%）であり，次いで末梢性浮腫，疲労，発熱（各 11.8%）が高かった（5.3.5.1-4-H2304E1 試験-Table 14.3.1-1.1_1）。

B158/B158E1/B158E2 試験

移植後 36 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 25%以上）を Table 2-8 に示す。

B158 試験でのランダム化から B158E1 試験終了（移植後 36 ヵ月）までに発現した有害事象のうち，いずれかのエベロリムス治療群の発現率がプラセボ群と比較し 15%以上高かったものは，便秘，頭痛，発熱，激越，頻脈 NOS，浮腫 NOS，鼓腸（エベロリムス 1 mg 群 21.4%，2 mg 群 3.3%，4 mg 群 12.9%，プラセボ群 0%，以下同順），関節痛（21.4%，13.3%，22.6%，6.7%），創し開（0%，16.7%，6.5%，0%）であった（5.3.5.1-5-B158/B158E1 試験-Post-text Table 10.1-3）。このうち，投与量の増加に伴って発現率が高くなった有害事象は頻脈 NOS（10.7%，10.0%，29.0%，6.7%）であった。

Table 2-8　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 25%以上）：移植後 36 ヵ月（B158/B158E1 試験，安全性解析対象集団）

PT	エベロリムス 1 mg 群 N = 28 n (%)	エベロリムス 2 mg 群 N = 30 n (%)	エベロリムス 4 mg 群 N = 31 n (%)	プラセボ群 N = 30 n (%)
合計	27 (96.4)	30 (100)	31 (100)	30 (100)
便秘	14 (50.0)	13 (43.3)	14 (45.2)	10 (33.3)
嘔気	12 (42.9)	18 (60.0)	14 (45.2)	16 (53.3)
腹痛 NOS	11 (39.3)	11 (36.7)	14 (45.2)	16 (53.3)
不眠症	11 (39.3)	12 (40.0)	13 (41.9)	11 (36.7)
嘔吐 NOS	10 (35.7)	12 (40.0)	6 (19.4)	9 (30.0)
頭痛	10 (35.7)	13 (43.3)	9 (29.0)	7 (23.3)
貧血 NOS	9 (32.1)	12 (40.0)	11 (35.5)	9 (30.0)
発熱	9 (32.1)	13 (43.3)	10 (32.3)	7 (23.3)
末梢性浮腫	9 (32.1)	11 (36.7)	9 (29.0)	11 (36.7)
腹水	8 (28.6)	4 (13.3)	10 (32.3)	6 (20.0)
処置後痛	8 (28.6)	9 (30.0)	10 (32.3)	9 (30.0)
肝機能検査 NOS 異常	8 (28.6)	8 (26.7)	10 (32.3)	8 (26.7)
不安	8 (28.6)	1 (3.3)	4 (12.9)	6 (20.0)
高血圧 NOS	8 (28.6)	15 (50.0)	13 (41.9)	14 (46.7)
疲労	7 (25.0)	7 (23.3)	5 (16.1)	5 (16.7)
背部痛	7 (25.0)	10 (33.3)	6 (19.4)	8 (26.7)
呼吸困難 NOS	7 (25.0)	6 (20.0)	5 (16.1)	6 (20.0)
下痢 NOS	6 (21.4)	8 (26.7)	11 (35.5)	7 (23.3)
腹部膨満	6 (21.4)	4 (13.3)	9 (29.0)	7 (23.3)
激越	6 (21.4)	3 (10.0)	8 (25.8)	1 (3.3)
血中クレアチニン増加	5 (17.9)	10 (33.3)	11 (35.5)	7 (23.3)
頻脈 NOS	3 (10.7)	3 (10.0)	9 (29.0)	2 (6.7)
Not coded yet [a)]	3 (10.7)	8 (26.7)	6 (19.4)	3 (10.0)
浮腫 NOS	2 (7.1)	2 (6.7)	10 (32.3)	5 (16.7)

Source：5.3.5.1-5-B158/B158E1 試験-Post-text Table 10.1-3
PT はエベロリムス 1 mg 群の発現率の高い順に提示した。
治験薬最終投与後 8 日以降に発現した有害事象は集計に含めなかった。
a) 移植後 36 ヵ月のデータベースロック時点ではコーディングされていなかった。

B158E2 試験には B158E1 試験のエベロリムス治療群の被験者のみが移行した（エベロリムス 1 mg 群 10 名，2 mg 群 8 名，4 mg 群 2 名）。B158E2 試験（移植後 36 ヵ月から 60 ヵ月まで）で発現した有害事象のうち発現率の高かったものは，エベロリムス 1 mg 群では発熱，高血圧（各 5 名，各 50.0%），下痢，肝機能検査値異常，頭痛（各 4 名，各 40%），2 mg 群では高血圧（5 名，62.5%），末梢性浮腫，関節痛，及び処置後痛（各 3 名，各 37.5%）であった。4 mg 群で 2 名以上に認められた事象はなかった（Table 7-3）。

HDE10 試験

ランダム化からランダム化後 11 ヵ月までに発現した PT 別の有害事象のうち，エベロリムス（CNI 離脱）群では下痢の発現率が最も高く［エベロリムス（CNI 離脱）群 27.7%，標準量 CNI 群 13.7%，以下同順］，次いで肝酵素上昇（22.8%，11.8%），高コレステロール血症（22.8%，10.8%）が高かった。標準量 CNI 群では悪心の発現率が最も高く（12.9%，17.6%），次いで鼻咽頭炎（14.9%，14.9%），下痢，高血圧（19.8%，13.7%），発熱（14.9%，13.7%）が高かった。エベロリムス（CNI 離脱）群の発現率が標準量 CNI 群よりも 10%以上高かった有害事象は，下痢，肝酵素上昇，高コレステロール血症，白血球減少症（20.8%，9.8%），頭痛（19.8%，9.8%）であった（Table 7-4）。

ランダム化後 11 ヵ月からランダム化後 59 ヵ月までに発現した PT 別の有害事象のうち，エベロリムス（CNI 離脱）群では末梢性浮腫の発現率が最も高く（31.7%，7.5%），次いで瘢痕ヘルニア（26.8%，17.5%），下痢（24.4%，10.0%）が高かった。標準量 CNI 群では鼻咽頭炎の発現率が最も高く（22.0%，20.0%），次いで瘢痕ヘルニア（26.8%，17.5%），うつ病（4.9%，17.5%）が高かった。エベロリムス（CNI 離脱）群の発現率が標準量 CNI 群よりも 10%以上高かった有害事象は，末梢性浮腫，下痢，背部痛（22.0%，5.0%），四肢痛（17.1%，0%），骨粗鬆症（14.6%，2.5%）であった（Table 7-5）。

2.1.1.3 治験薬との関連を否定できない有害事象（副作用）

2.1.1.3.1 H2307 試験

比較的よくみられた副作用（いずれかの治療群で発現率 5%以上）を Table 2-9 に示す。

ランダム化から移植後 12 ヵ月までの副作用の発現率は，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 群で発現率の最も高かった副作用は白血球減少症，高脂血症であり，次いで高コレステロール血症が高かった。標準量 TAC 群で発現率の最も高かった副作用は血中クレアチニン増加であり，次いで低マグネシウム血症，振戦，腎不全が高かった。エベロリムス＋減量 TAC 群の発現率が標準量 TAC 群よりも 5%以上高かった副作用は，白血球減少症（エベロリムス＋減量 TAC 群 8.5%，標準量 TAC 群 0.7%，以下同順），高脂血症（8.5%，0.7%），高コレステロール血症（7.0%，0%）であった。

Table 2-9　比較的よくみられた副作用（いずれかの治療群で発現率 5%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	81 (57.0)	57 (40.4)
白血球減少症	12 (8.5)	1 (0.7)
高脂血症	12 (8.5)	1 (0.7)
高コレステロール血症	10 (7.0)	0
口腔内潰瘍形成	8 (5.6)	2 (1.4)
血中クレアチニン増加	7 (4.9)	10 (7.1)
低マグネシウム血症	5 (3.5)	8 (5.7)
振戦	2 (1.4)	7 (5.0)
腎不全	2 (1.4)	7 (5.0)

Source：5.3.5.1-1-H2307 試験-Table 14.3.1-1.3
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。

2.1.1.3.2 H2304 試験

移植後 12 ヵ月

比較的よくみられた副作用（いずれかの治療群で発現率 5%以上）を Table 2-10 に示す。

ランダム化から移植後 12 ヵ月までの副作用の発現率は，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 群で発現率の最も高かった副作用は白血球減少症であり，次いで振戦，高脂血症，高血圧，下痢が高かった。標準量 TAC 群で発現率の最も高かった副作用は振戦であり，次いで高血圧，腎不全，頭痛，下痢が高かった。エベロリムス＋減量 TAC 群の発現率が標準量 TAC 群よりも 5%以上高かった副作用は，白血球減少症（エベロリムス＋減量 TAC 群 8.2%，標準量 TAC 群 1.2%，以下同順），高コレステロール血症（5.3%，0%）であった。また，5%の差はなかったものの，高脂血症の発現率は標準量 TAC 群と比較しエベロリムス＋減量 TAC 群で高かった（6.5%，1.7%）。

TAC 離脱群では，白血球減少症の発現率が最も高く，次いで高脂血症，高血圧，振戦，下痢，頭痛が高かった。

Table 2-10　比較的よくみられた副作用（いずれかの治療群で発現率 5%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 (%)	TAC 離脱群 N = 230 n (%)	標準量 TAC 群 N = 241 n (%)
合計	160 (65.3)	147 (63.9)	132 (54.8)
白血球減少症	20 (8.2)	16 (7.0)	3 (1.2)
振戦	17 (6.9)	12 (5.2)	22 (9.1)
高脂血症	16 (6.5)	14 (6.1)	4 (1.7)
高血圧	16 (6.5)	14 (6.1)	17 (7.1)
下痢	15 (6.1)	11 (4.8)	13 (5.4)
高コレステロール血症	13 (5.3)	10 (4.3)	0
頭痛	13 (5.3)	11 (4.8)	15 (6.2)
腎不全	13 (5.3)	10 (4.3)	17 (7.1)

Source：5.3.5.1-2-H2304 試験 12M-Table 14.3.1-1.4
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

比較的よくみられた副作用（いずれかの治療群で発現率 5%以上）を Table 2-11 に示す。

ランダム化から移植後 24 ヵ月までの副作用の発現率は，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 群で発現率の最も高かった副作用は白血球減少症であり，次いで高血圧，高脂血症，腎不全が高かった。標準量 TAC 群では，発現率の最も高かった副作用は振戦であり，次いで高血圧，腎不全が高かった。エベロリムス＋減量 TAC 群の発現率が標準量 TAC 群よりも 5%以上高かった副作用は，白血球減少症（エベロリムス＋減量 TAC 群 9.0%，標準量 TAC 群 1.2%，以下同順），高脂血症（7.3%，1.7%），高コレステロール血症（6.5%，1.2%）であった。また，5%の差はなかったものの，高トリグリセリド血症の発現率は標準量 TAC 群と比較しエベロリムス＋減量 TAC 群で高かった（5.3%，0.4%）。

TAC 離脱群では，高脂血症の発現率が最も高く，次いで白血球減少症，肝移植拒絶反応，高血圧が高かった。

Table 2-11　比較的よくみられた副作用（いずれかの治療群で発現率 5%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 (%)	TAC 離脱群 N = 229 n (%)	標準量 TAC 群 N = 242 n (%)
合計	173 (70.6)	161 (70.3)	155 (64.0)
白血球減少症	22 (9.0)	17 (7.4)	3 (1.2)
高血圧	21 (8.6)	14 (6.1)	21 (8.7)

PT	エベロリムス＋減量 TAC 群 N = 245 n (%)	TAC 離脱群 N = 229 n (%)	標準量 TAC 群 N = 242 n (%)
高脂血症	18 (7.3)	18 (7.9)	4 (1.7)
腎不全	18 (7.3)	11 (4.8)	19 (7.9)
下痢	17 (6.9)	13 (5.7)	18 (7.4)
振戦	17 (6.9)	12 (5.2)	28 (11.6)
高コレステロール血症	16 (6.5)	13 (5.7)	3 (1.2)
糖尿病	13 (5.3)	7 (3.1)	8 (3.3)
高トリグリセリド血症	13 (5.3)	7 (3.1)	1 (0.4)
頭痛	13 (5.3)	12 (5.2)	17 (7.0)
腎機能障害	6 (2.4)	5 (2.2)	13 (5.4)
肝移植拒絶反応	4 (1.6)	14 (6.1)	3 (1.2)
血中クレアチニン増加	3 (1.2)	2 (0.9)	13 (5.4)

Source：5.3.5.3-2-SCS Appendix 1-Table 1.3-1
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。

2.1.1.3.3 その他の試験

本項では B158/B158E1/B158E2 試験及び HDE10 試験（ランダム化後 11 ヵ月まで）の結果を示す。

B158/B158E1/B158E2 試験

移植後 36 ヵ月の比較的よくみられた副作用（いずれかの治療群で発現率 5%以上）を Table 2-12 に示す。

B158 試験でのランダム化から B158E1 試験終了（移植後 36 ヵ月）までの副作用の発現率は，プラセボ群と比較しエベロリムス治療群で高かった。いずれかのエベロリムス治療群の発現率がプラセボ群と比較し 10%以上高かった副作用は，白血球数減少，白血球減少症 NOS，嘔吐 NOS，血小板数減少，貧血 NOS であった。このうち，エベロリムスの投与量の増加に伴って発現率が高くなった副作用は，血小板数減少（エベロリムス 1 mg 群 7.1%，2 mg 群 10.0%，4 mg 群 16.1%，プラセボ群 3.3%，以下同順）貧血 NOS（0%，3.3%，12.9%，0%）であった。

Table 2-12　比較的よくみられた副作用（いずれかの治療群で発現率 5%以上）：移植後 36 ヵ月（B158/B158E1 試験，安全性解析対象集団）

PT	エベロリムス 1 mg 群 N = 28 n (%)	エベロリムス 2 mg 群 N = 30 n (%)	エベロリムス 4 mg 群 N = 31 n (%)	プラセボ群 N = 30 n (%)
合計	18 (64.3)	21 (70.0)	24 (77.4)	16 (53.3)
白血球数減少	4 (14.3)	4 (13.3)	3 (9.7)	1 (3.3)
血小板減少症	3 (10.7)	2 (6.7)	3 (9.7)	2 (6.7)
白血球減少症 NOS	3 (10.7)	2 (6.7)	1 (3.2)	0

PT	エベロリムス 1 mg 群 N = 28 n (%)	エベロリムス 2 mg 群 N = 30 n (%)	エベロリムス 4 mg 群 N = 31 n (%)	プラセボ群 N = 30 n (%)
嘔吐 NOS	3 (10.7)	0	1 (3.2)	0
嘔気	2 (7.1)	0	1 (3.2)	0
肺炎 NOS	2 (7.1)	0	0	1 (3.3)
肝機能検査 NOS 異常	2 (7.1)	0	0	0
血小板数減少	2 (7.1)	3 (10.0)	5 (16.1)	1 (3.3)
高コレステロール血症	2 (7.1)	3 (10.0)	3 (9.7)	1 (3.3)
高トリグリセリド血症	2 (7.1)	3 (10.0)	3 (9.7)	2 (6.7)
白血球数増加	0	0	2 (6.5)	1 (3.3)
好中球減少症	0	2 (6.7)	0	2 (6.7)
貧血 NOS	0	1 (3.3)	4 (12.9)	0
発熱	0	0	2 (6.5)	1 (3.3)
腹水感染	0	1 (3.3)	0	2 (6.7)
グラム陽性細菌感染	0	2 (6.7)	0	1 (3.3)
細菌感染 NOS	0	1 (3.3)	2 (6.5)	0
カンジダ感染 NOS	0	0	2 (6.5)	0
ブドウ球菌感染	0	2 (6.7)	0	0
血中トリグリセリド増加	0	3 (10.0)	4 (12.9)	2 (6.7)
血中クレアチニン増加	0	1 (3.3)	2 (6.5)	0

Source：5.3.5.1-5-B158/B158E1 試験-Post-text Table 10.1-2
PT はエベロリムス 1 mg 群の発現率の高い順に提示した。
治験薬最終投与後 8 日以降に発現した副作用は集計に含めなかった。

エベロリムス治療群の被験者のみが移行した B158E2 試験（移植後 36 ヵ月から 60 ヵ月まで）では，副作用はエベロリムス 1 mg 群で 10 名中 7 名，2 mg 群で 8 名中 7 名，4 mg 群で 2 名中 1 名に発現した。いずれかの治療群で 2 名以上に認められた副作用は，白血球数減少及び高コレステロール血症（各 2 名，いずれも 2 mg 群）であった（5.3.5.1-6-B158E2 試験-Post-text Listing 10.1-1）。

HDE10 試験

ランダム化からランダム化後 11 ヵ月までの副作用の発現率は，標準量 CNI 群と比較しエベロリムス（CNI 離脱）群で高かった［エベロリムス（CNI 離脱）群 86.1%（87/101 名），標準量 CNI 群 67.6%（69/102 名），以下同順］。発現率が最も高かった副作用は，エベロリムス（CNI 離脱）群では高コレステロール血症（19.8%，7.8%）であり，次いで白血球減少症（15.8%，4.9%），肝酵素上昇（12.9%，3.9%）が高かった。標準量 CNI 群では高血圧（9.9%，9.8%）の発現率が最も高く，次いで高コレステロール血症，振戦（5.0%，7.8%）が高かった。エベロリムス（CNI 離脱）群の発現率が標準量 CNI 群よりも 10%以上高かった副作用は，高コレステロール血症，白血球減少症であった（5.3.5.1-7-HDE10 試験 11M-Table 14.3.1-1.3）。

2.1.1.4 有害事象の重症度

本項では，評価資料とした H2307 試験及び H2304 試験の重症度別有害事象の要約を示す。すべての重症度別の有害事象は，第 5 部の総括試験報告書に示した。

2.1.1.4.1 H2307 試験

重症度別の有害事象の発現率を Table 2-13 に示す。

ランダム化から移植後 12 ヵ月までに発現した有害事象の重症度は，いずれの治療群でも 7 割以上が軽度又は中等度であった。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。高度の有害事象のうち，エベロリムス＋減量 TAC 群で発現率の最も高かったものは胆管狭窄（エベロリムス＋減量 TAC 群 2.8%，標準量 TAC 群 1.4%，以下同順）であり，次いで貧血（2.1%，0%）であった。標準量 TAC 群では胆管炎の発現率が最も高く（1.4%，2.8%），次いで胆管狭窄，便秘（0%，1.4%）が高かった。エベロリムス＋減量 TAC 群の発現率が標準量 TAC 群よりも 2%以上高かった高度の有害事象は，貧血だけであった（5.3.5.1-1-H2307 試験-Table 14.3.1-1.5）。

Table 2-13 重症度別の有害事象：移植後 12 ヵ月（H2307 試験，安全性解析対象集団）

	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)
軽度	50 (35.2)	48 (34.0)
中等度	56 (39.4)	52 (36.9)
高度	33 (23.2)	26 (18.4)

Source: 5.3.5.1-1-H2307 試験-Table 14.3.1-1.5

2.1.1.4.2 H2304 試験

移植後 12 ヵ月

重症度別の有害事象の発現率を Table 2-14 に示す。

ランダム化から移植後 12 ヵ月までに発現した有害事象の重症度は，いずれの治療群でも 6 割以上が軽度又は中等度であった。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。高度の有害事象のうち，エベロリムス＋減量 TAC 群で発現率の最も高かったものは急性腎不全（エベロリムス＋減量 TAC 群 2.0%，標準量 TAC 群 0.4%，以下同順）であり，次いで C 型肝炎（1.6%，0.8%），下痢，敗血症（各 1.6%，0%）であった。標準量 TAC 群では頭痛の発現率が最も高く（0.4%，2.9%），他の高度の有害事象はいずれも 2 名（0.8%）以下で発現した。2%の差はなかったものの，急性腎不全の発現率は標準量 TAC 群と比較しエベロリムス＋減量 TAC 群で高かった。高度の急性腎不全を発現したエベロリムス＋減量

TAC 群の 5 名のうち 4 名の事象は重篤と判断された（5.3.5.1-2-H2304 試験 12M-Table 14.3.1-1.7, Listing 16.2.7-1.1a）。重篤な急性腎不全の詳細は 2.1.6.1.1 項に示した。

TAC 離脱群では，高度の有害事象の発現率は 27.4%であった。発現率が最も高かった高度の有害事象は肝移植拒絶反応（3.0%）であり，次いで肝動脈狭窄（1.7%）が高かった（5.3.5.1-2-H2304 試験 12M-Table 14.3.1-1.7）。

Table 2-14　重症度別の有害事象：移植後 12 ヵ月（H2304 試験，安全性解析対象集団）

	エベロリムス＋減量 TAC 群 N = 245 n (%)	TAC 離脱群 N = 230 n (%)	標準量 TAC 群 N = 241 n (%)
合計	232 (94.7)	216 (93.9)	229 (95.0)
軽度	35 (14.3)	36 (15.7)	67 (27.8)
中等度	120 (49.0)	117 (50.9)	112 (46.5)
高度	77 (31.4)	63 (27.4)	49 (20.3)
不明	0	0	1 (0.4)

Source: 5.3.5.1-2-H2304 試験 12M-Table 14.3.1-1.1a, Table 14.3.1-1.7

移植後 24 ヵ月

重症度別の有害事象の発現率を Table 2-15 に示す。

ランダム化から移植後 24 ヵ月に発現した有害事象の重症度は，いずれの治療群でも約 6 割が軽度又は中等度であった。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。高度の有害事象のうち，エベロリムス＋減量 TAC 群で最も発現率の高かったものは急性腎不全［エベロリムス＋減量 TAC 群（2.4%），標準量 TAC 群（1.7%），以下同順］であり，次いで下痢（2.0%，0%），呼吸不全（2.0%，0.4%），多臓器不全（2.0%，1.7%）が高かった。標準量 TAC 群では頭痛の発現率が最も高く（0.8%，3.7%），次いで肝移植拒絶反応（0.4%，2.1%），急性腎不全，多臓器不全，腎不全（1.6%，1.7%）が高かった。エベロリムス＋減量 TAC 群の発現率が標準量 TAC 群よりも 2%以上高かった高度の有害事象は下痢であった。エベロリムス＋減量 TAC 群では高度の下痢が 5 名に発現し，このうち 3 名の事象は重篤と判断された。3 名のうち 2 名の事象は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（5.3.5.1-3-H2304 試験 24M-Table 14.3.1-1.6，Listing 16.2.7-1.1a）。

TAC 離脱群では，高度の有害事象の発現率は 36.7%であった。発現率が最も高かった高度の有害事象は肝移植拒絶反応（5.2%）であり，次いで血小板減少症，肝動脈狭窄（各 1.7%）が高かった（5.3.5.1-3-H2304 試験 24M-Table 14.3.1-1.6）。

Table 2-15 重症度別の有害事象：H2304 試験（移植後 24 ヵ月，安全性解析対象集団）

	エベロリムス＋減量 TAC 群 N = 245 n (%)	TAC 離脱群 N = 229 n (%)	標準量 TAC 群 N = 242 n (%)
合計	236 (96.3)	216 (94.3)	237 (97.9)
軽度	30 (12.2)	27 (11.8)	51 (21.1)
中等度	113 (46.1)	105 (45.9)	114 (47.1)
高度	93 (38.0)	84 (36.7)	72 (29.8)

Source：5.3.5.1-3-H2304 試験 24M-Table 14.3.1-1.1，Table 14.3.1-1.6

2.1.1.5 用量，投与期間，又はその他の因子との関係

本項では，H2307 試験，H2304 試験，H2304E1 試験で発現した有害事象について，ランダム化後 90 日ごとの発現率（新たに発現した被験者の割合）を評価した。

H2307 試験

ランダム化から移植後 12 ヵ月までの，90 日ごとの有害事象及び副作用の発現率は，いずれの期間でもエベロリムス＋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（5.3.5.1-1-H2307 試験-Table 14.3.1-1.11a，Table 14.3.1-1.11b）。

H2304 試験，H2304E1 試験

H2304 試験でのランダム化から H230E1 試験終了までの，90 日ごとの有害事象及び副作用の発現率は，いずれの期間でもエベロリムス＋減量 TAC 群と標準量 TAC 群で同程度であった。エベロリムスの長期投与により発現率が高くなった PT 別の有害事象はなかった（5.3.5.3-2-SCS Appendix 1-Table 1.2-1，Table 1.2-2）。

2.1.2 死亡

本項では，評価資料 2 試験（H2307 試験，H2304 試験）及び参考資料 6 試験のうち 3 試験（H2304E1 試験，B158/B158E1/B158E2 試験，HDE10 試験）での死亡の結果を示す。H2401 試験，H2301 試験，H2305 試験での死亡は 5.4 項に示した。

2.1.2.1 H2307 試験

死亡の一覧を Table 2-16 に示す。

ランダム化から移植後 12 ヵ月までに 7 名が死亡した（エベロリムス＋減量 TAC 群 4 名，標準量 TAC 群 3 名）。エベロリムス＋減量 TAC 群の主な死因（PT）は，多臓器機能不全症候群，敗血症性ショック，心肺不全，肺炎（各 1 名）であり，2 名以上で報告された死因はなかった。多

臓器機能不全症候群は敗血症によるもので，4 名中 3 名は感染症による死亡であり，3 名はいずれもランダム化後 90 日以内に死亡した。4 名の主な死因はいずれも有害事象として報告され，すべて治験担当医師により治験薬との関連が否定された（5.3.5.1-1-H2307 試験-Listing 16.2.7-1.1，14.3.3 項）。

移植後 12 ヵ月のデータカットオフ後に 5 名が死亡した（エベロリムス＋減量 TAC 群 3 名，標準量 TAC 群 2 名）。5 名の死亡はいずれも治験担当医師により主な死因と治験薬との関連が否定された（5.3.5.1-1-H2307 試験-14.3.3 項）。

Table 2-16　　死亡の一覧：移植後 12 ヵ月（H2307 試験，安全性解析対象集団）

治療群	被験者番号	年齢/性別/人種	投与期間 a)（日）	死亡日 a)（日）	主な死因 医師記載	主な死因 PT
移植後 12 ヵ月のデータカットオフまで						
EVR＋減量 TAC	DEU/2005001	65/M/WH	68	70	Septic multi organ failure	多臓器機能不全症候群
	TWN/4071036	57/F/AS	4	49	Septic shock	敗血症性ショック
	TWN/4073024	37/F/AS	11	12	Heart and lung failure	心肺不全
	TWN/4073035	58/F/AS	183	192	Pneumonia	肺炎
標準量 TAC	CAN/1001002	47/F/WH	169	260	Recurrent hepatocellular carcinoma	肝細胞癌
	EGY/3001004	33/F/WH	124	126	Recurrent hepatitis C	C 型肝炎
	TWN/4073061	50/M/AS	296	297	Respiratory tract infarction	肺梗塞
移植後 12 ヵ月のデータカットオフ後						
EVR ＋減量 TAC	IND/4003002	45/M/AS	539	540	Seizure, Cardiac arrest, Bradycardia	—
	TWN/4071006	33/M/AS	545	573	Hepatocellular carcinoma	—
	TWN/4071032	56/M/AS	519	519	Squamous cell carcinoma of the hypopharynx and pneumonia	—
標準量 TAC	TWN/4073028	53/M/AS	500	502	Squamous cell carcinoma of the oral cavity	—
	TWN/4073059	54/M/AS	498	499	HCC with lung and bone metastases	—

Source：5.3.5.1-1-H2307 試験-Listing 14.3.2-1.1，14.3.3 項
M：男性，F：女性，WH：White（Caucasian），AS：Asian
a) 治験薬投与開始日を Day 1 とした。

2.1.2.2　H2304 試験

死亡例の死因の内訳を Table 2-17（移植後 12 ヵ月）及び Table 2-18（移植後 24 ヵ月）に，移植後 24 ヵ月までの死亡の一覧を Table 2-19 に示す。

ランダム化から移植後 12 ヵ月までに 23 名が死亡した（エベロリムス＋減量 TAC 群 9 名，TAC 離脱群 8 名，標準量 TAC 群 6 名）。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。死因別の内訳で，エベロリムス＋減量 TAC 群で 2 名以上にみられた PT は多臓器不全（2 名）だけであり，標準量 TAC 群でも 2 名にみられた。TAC 離脱群の死因別の内訳で，2 名以上にみられた PT はなかった。

ランダム化から移植後 12 ヵ月までに死亡したエベロリムス＋減量 TAC 群の 9 名のうち，7 名の死因（頭蓋脳損傷，胆道性敗血症，敗血症，多臓器不全，死亡，急性肝不全，心突然死）は有

害事象として報告された（PT はそれぞれ外傷性脳損傷，腸球菌性敗血症，敗血症，多臓器不全，死亡，急性肝不全，心停止）。このうち，腸球菌性敗血症，敗血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，1 名（被験者番号 DEU/0354/00031，死因：敗血症）はエベロリムスが投与されておらず，1 名（被験者番号 DEU/0351/00001，死因：胆道性敗血症）は TAC と関連ありとの判断であった。有害事象として報告されなかった 2 名の死因は，治験担当医師による治験薬との関連の評価なし，又は TAC と関連ありとの判断であった。

TAC 離脱群では，ランダム化から移植後 12 ヵ月までに死亡し，主な死因と治験薬との関連が否定されなかった被験者は 2 名（主な死因：C 型肝炎，呼吸不全，各 1 名）であった（5.3.5.1-2-H2304 試験 12M-Listing 16.2.7-1.1a，14.3.3 項）。

Table 2-17 死亡例の死因の内訳：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 (%)	TAC 離脱群 N = 230 n (%)	標準量 TAC 群 N = 241 n (%)
合計	9 (3.7)	8 (3.5)	6 (2.5)
多臓器不全	2 (0.8)	0	2 (0.8)
急性肝不全	1 (0.4)	0	0
胆道性敗血症	1 (0.4)	0	0
心停止	1 (0.4)	0	0
死亡	1 (0.4)	0	1 (0.4)
C 型肝炎	1 (0.4)	1 (0.4)	0
敗血症	1 (0.4) [a)]	0	0
外傷性脳損傷	1 (0.4)	0	0
脳出血	0	1 (0.4)	0
外傷性脳出血	0	1 (0.4)	0
肝不全	0	1 (0.4)	0
ヒストプラスマ症	0	1 (0.4)	0
腹膜の悪性新生物	0	1 (0.4)	0
術中出血	0	1 (0.4)	0
呼吸不全	0	1 (0.4)	0
心不全	0	0	1 (0.4)
移植肝の合併症	0	0	1 (0.4)
肝壊死	0	0	1 (0.4)

Source：5.3.5.1-2-H2304 試験 12M-Table 14.3.1-2.1a，14.3.3 項
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。
a) 被験者（DEU/0354/00031）は，ランダム化されたがエベロリムスを投与されなかった。

ランダム化から移植後 24 ヵ月までに 37 名が死亡した（エベロリムス＋減量 TAC 群 12 名，TAC 離脱群 15 名，標準量 TAC 群 10 名）。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。エベロリムス＋減量 TAC 群では，移植後 12 ヵ月以降に死亡した被験者の死因別の内訳はいずれの PT も 1 名であり，標準量 TAC 群では多臓器不全が 2 名にみられた。TAC 離脱群では 2 名以上にみられた PT 別の死因は転移性肝癌（2 名）であった。

移植後 12 ヵ月から 24 ヵ月までに死亡したエベロリムス＋減量 TAC 群の被験者は 3 名であり，その死因の内訳はリンパ腫，肝不全，再発肝臓悪性新生物（各 1 名）であった。このうち，リンパ腫，再発肝臓悪性新生物は有害事象として報告され（PT はそれぞれリンパ腫，肝の悪性新生物），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なかったが，再発肝臓悪性新生物により死亡した被験者はエベロリムスが投与されていなかった（被験者番号 FRA/0307/00004）。リンパ腫を発現した被験者（BEL/0621/00021）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，治験薬投与が中止された。被験者は本事象の増悪により Day 518 に死亡した。

TAC 離脱群では，移植後 12 ヵ月から 24 ヵ月までの死亡のうち，主な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：突然死）であった（5.3.5.1-3-H2304 試験 24M-Listing 16.2.7-1.1a，14.3.3 項）。

Table 2-18　死亡例の死因の内訳：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 (%)	TAC 離脱群 N = 229 n (%)	標準量 TAC 群 N = 242 n (%)
合計	12 (4.9)	15 (6.6)	10 (4.1)
多臓器不全	2 (0.8)	1 (0.4)	4 (1.7)
急性肝不全	1 (0.4)	0	1 (0.4)
胆道性敗血症	1 (0.4)	0	0
心突然死	1 (0.4)	0	0
死亡	1 (0.4)	0	1 (0.4)
C 型肝炎	1 (0.4)	1 (0.4)	0
敗血症	1 (0.4) [a)]	1 (0.4)	0
頭蓋脳損傷	1 (0.4)	0	0
肝不全	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
再発肝臓悪性新生物	1 (0.4) [b)]	1 (0.4)	0
リンパ腫	1 (0.4)	0	0
転移性肝癌	0	2 (0.9)	0
脳出血	0	1 (0.4)	0
外傷性脳出血	0	1 (0.4)	0
ヒストプラスマ症	0	1 (0.4)	0

PT	エベロリムス＋減量 TAC 群 N = 245 n (%)	TAC 離脱群 N = 229 n (%)	標準量 TAC 群 N = 242 n (%)
腹膜の悪性新生物	0	1 (0.4)	0
処置による出血	0	1 (0.4)	0
呼吸不全	0	1 (0.4)	0
突然死	0	1 (0.4)	0
悪性胸水	0	1 (0.4)	0
心不全	0	0	1 (0.4)
移植肝の合併症	0	0	1 (0.4)
肝壊死	0	0	1 (0.4)

Source：5.3.5.1-3-H2304 試験 24M-Table 14.3.1-2.1，14.3.3 項
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。
a) 被験者（DEU/0354/00031）は，ランダム化されたがエベロリムスを投与されなかった。
b) 被験者（FRA/0307/00004）は，ランダム化されたがエベロリムスを投与されなかった。

Table 2-19 死亡の一覧：移植後 24 ヵ月（H2304 試験，安全性解析対象集団）

治療群	被験者番号	年齢/性別/人種	投与期間 [a] （日）	治験薬投与中止理由	死亡日 [a] （日）	主な死因	
						医師記載	PT [b]
EVR＋減量 TAC	BEL/0621/00021	59/M/Ca	440	有害事象	518	RECURRENCE LYMPHOMA	リンパ腫
	CAN/0203/00004	46/M/Ca	91	有害事象	485	HEPATIC FAILURE	肝不全
	COL/0732/00002	51/F/Ot	59	死亡	60	FATAL CRANEOENCEPHALIC TRAUMA	頭蓋脳損傷
	DEU/0351/00001	66/M/Ca	110	有害事象	153	CHOLANGIO SEPSIS	胆道性敗血症
	DEU/0354/00031 [c]	53/M/Ca	3	有害事象	178	SEPSIS	敗血症
	DEU/0355/00012	68/M/Ca	110	死亡	111	MULTIPLE ORGAN FAILURE	多臓器不全
	DEU/0355/00022	42/M/Ca	31	死亡	31	UNKNOWN	死亡
	DEU/0355/00033	66/M/Ca	156	有害事象	176	ACUTE LIVER FAILURE	急性肝不全
	FRA/0307/00004 [c]	46/F/-	679	死亡	680	HEPATOCELLULAR CARCINOMA RECURRENCE	再発肝臓悪性新生物
	USA/0501/00002	68/F/Bl	29	有害事象	101	RECURRENT HEPATITIS C	C 型肝炎
	USA/0528/00021	58/M/Ca	18	死亡	18	SUDDEN CARDIAC DEATH SECONDARY TO AMYLOIDOSIS	心突然死
	USA/0531/00001	57/M/Ca	29	有害事象	38	MULTIORGAN FAILURE	多臓器不全
TAC 離脱	ARG/0702/00011	62/M/Ca	228	有害事象	233	INTRACEREBRAL HAEMORRAGE	脳出血
	ARG/0702/00016	43/M/Ca	52	有害事象	556	SEPSIS	敗血症
	AUS/0141/00008	47/M/Ca	148	有害事象	180	SEVERE RECURRENT HEPATITIS C	C 型肝炎
	BEL/0620/00040	47/F/Ca	325	有害事象	396	CEREBRAL HEMORHAGIES DUE TO TRAUMA	外傷性脳出血
	BEL/0622/00003	60/M/Ca	88	治療効果不十分	180	PERITONEAL CANCER	腹膜の悪性新生物
	BRA/0103/00001	43/M/Ca	165	死亡	172	BLEEDING DURING RETRANSPLANTATION	処置による出血
	BRA/0103/00003	59/M/Ca	208	死亡	218	LUNG FAILURE	呼吸不全

治療群	被験者番号	年齢/性別/人種	投与期間 a)（日）	治験薬投与中止理由	死亡日 a)（日）	主な死因	
						医師記載	PT b)
	CAN/0201/00017	53/M/As	47	試験管理上の問題	649	RECURRENT HEPATOCELLULCAR CARCINOMA	再発肝臓悪性新生物
	COL/0732/00003	43/M/Ot	140	有害事象	277	HISTOPLASMA CAPSULATUM INFECTION	ヒストプラスマ症
	DEU/0350/00020	60/M/Ca	150	試験管理上の問題	618	PLEURAL CARCINOSIS	悪性胸水
	FRA/0300/00005	60/M/Ca	577	死亡	578	SUDDEN DEATH	突然死
	ITA/0400/00017	40/M/Ca	382	有害事象	453	MULTI ORGAN FAILURE	多臓器不全
	ITA/0401/00039	45/M/Ca	222	治験実施計画書からの逸脱	294	HEPATIC FAILURE	肝不全
	USA/0515/00011	57/M/Ca	97	有害事象	632	METASTATIC HEPATOCELLULAR CARCINOMA	転移性肝癌
	USA/0528/00007	47/F/Ca	101	臨床検査値以外の検査結果の異常	461	METASTATIC HCC	転移性肝癌
標準量 TAC	COL/0733/00008	60/M/Ot	154	死亡	154	UNKNOWN	死亡
	DEU/0350/00003	51/M/Ca	469	有害事象	471	ACUTE LIVER FAILURE	急性肝不全
	DEU/0355/00005	51/M/Ca	136	死亡	137	CHRONIC GRAFT FAILURE	移植肝の合併症
	DEU/0355/00023	62/M/Ca	57	死亡	59	SEPSIS-INDUCED MULTI-ORGAN FAILURE	多臓器不全
	FRA/0302/00018	43/M/	53	有害事象	60	INFECTIONS COMPLICATIONS + HCV + MULTI ORGAN FAILURE	多臓器不全
	ITA/0403/00008	52/M/Ca	661	死亡	661	MULTIORGAN FAILURE	多臓器不全
	SWE/0601/00012	38/M/Ca	264	死亡	264	LIVER NECROSIS	肝壊死
	USA/0505/00009	51/M/Ca	466	有害事象	470	MULTI SYSTEM ORGAN FAILURE	多臓器不全
	USA/0514/00005	58/F/Ca	53	死亡	53	HEART FAILURE	心不全
	USA/0530/00004	55/M/Bl	531	死亡	531	LIVER FAILURE SECONDARY TO RECURRENT HEPATITIS-C	肝不全

Source：5.3.5.1-3-H2304 試験 24M-Listing 14.3.2-1.1，14.3.3 項
M：男性，F：女性，Ca：Caucasian，As：Asian，Bl：Black，Ot：その他
a) 治験薬投与開始日を Day 1 とした。
b) PT は移植後 24 ヵ月の MedDRA Ver（15.0）で記載した。
c) ランダム化されたがエベロリムスを投与されなかった。

投与期間別

H2304 試験でのランダム化から H2304E1 試験終了までの 90 日ごとの死亡の発現率は，いずれの期間でもエベロリムス＋減量 TAC 群と標準量 TAC 群で同程度であり，エベロリムスの長期投与により発現率が増える傾向はなかった（5.3.5.3-2-SCS Appendix 1-Table 1.2-1）。

試験中止後の死亡

H2304 試験を中止した被験者のうち，6 名の試験中止後の死亡（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（Table 2-20）。

エベロリムス＋減量 TAC 群の 5 名の主な死因は，敗血症及び多臓器不全（2 名），敗血症性ショック及び両側性気管支肺炎（1 名），多機能不全，HCC 転移（各 1 名）であり，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。

Table 2-20　試験中止後の死亡の一覧（H2304 試験）

被験者番号	年齢/性別/人種	最終投与日 (D1/D2) [a)]	試験中止理由	死因/ 死亡日 (D1/D2) [a)]	備考
エベロリムス＋減量 TAC 群					
BRA/0105/00005	48/M/Ca	22/54	移植肝廃絶	敗血症性ショック，両側性気管支肺炎/(52/84)	再移植後に死亡
DEU/0353/00009	64/M/Ca	12/45	同意撤回	多臓器不全/(90/123)	
DEU/0355/00015	44/M/Ca	254/284	移植肝廃絶	敗血症，多臓器不全/(263/293)	移植肝廃絶によりエベロリムス及び TAC の投与を中止
CZE/0455/00010	59/M/Ca	658/686	有害事象	敗血症，多臓器不全/(681/709)	有害事象（肝毒性）によりエベロリムス及び TAC の投与を中止
RUS/0650/00005	51/M/Ca	260/294	試験管理上の問題	HCC 転移/(265/299)	
標準量 TAC 群					
RUS/0652/00008	64/M/Ca	1/30	試験管理上の問題	HCC 再発/(329/358)	有害事象（糖尿病の悪化）により TAC 投与を中止

Source：5.3.5.1-3-H2304 試験 24M-Listing 16.2.1-1.1，Listing 16.2.5-1.1，14.3.3 項，5.3.5.3-2-SCS Appendix 1-Listing 14.2-1.1a
米国での製造販売承認申請後の 120-day Safety Update のデータカットオフ日までに報告された死亡。
a) D1 は治験薬投与開始日を Day 1，D2 は肝移植実施日を Day 1 として算出。

2.1.2.3　その他の試験

H2304E1 試験

H2304E1 試験移行後，移植後 48 ヵ月までの期間に，エベロリムス＋減量 TAC 群（106 名）の 2 名が死亡した。1 名の主な死因は高血糖であった。被験者は糖尿病を合併しておりインスリン治療を受けていた。本被験者は高血糖の治療により低血糖に至っており，治験担当医師は治験薬との関連を否定した。他の 1 名は突然死であり，死因は特定されなかった。治験担当医師は，突然死と治験薬との関連を否定した（5.3.5.1-4-H2304E1 試験-Listing 14.3.2-1.1，14.3.3 項）。

また，エベロリムス＋減量 TAC 群の 1 名が試験終了後に死亡した。被験者は肺の良性新生物の既往を有しており，Day 782 に肺扁平上皮癌と診断され，本事象によりエベロリムスの投与が中止された（最終投与日 Day 793）。被験者は Day 804 に死亡し，死因は肺扁平上皮癌による合併症であった。治験担当医師は肺扁平上皮癌と治験薬との関連を否定した（5.3.5.1-4-H2304E1 試験-Listing 16.2.5-1.1，Listing 16.2.7-1.1a，14.3.3 項）。

H2304E1 試験での死亡の一覧は Table 7-6 に示した。

B158/B158E1/B158E2 試験

死亡の発現率（移植後 36 ヵ月）を Table 2-21 に，死亡の一覧を Table 7-7 に示す。

B158 試験でのランダム化から B158E1 試験終了（移植後 36 ヵ月）までに 16 名が死亡した（エベロリムス 1 mg 群 5 名，2 mg 群 1 名，4 mg 群 4 名，プラセボ群 6 名）。エベロリムス治療群の死亡の発現率は，プラセボ群よりも低いか又は同程度であった。いずれかのエベロリムス治療群で 2 名以上にみられた PT 別の死因は突然死で，2 名はエベロリムス 4 mg 群の被験者であった。突然死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。治験薬との関連が否定されなかった死因は 1 mg 群のクリプトコッカス性髄膜炎（1 名），4 mg 群の原発巣不明の癌，不明（各 1 名）であった（5.3.5.1-5-B158/B158E1 試験-Post-text supplement 2）。

エベロリムス治療群の被験者のみが移行した B158E2 試験（移植後 36 ヵ月から 60 ヵ月まで）では 2 名が死亡した（いずれもエベロリムス 2 mg 群）。主な死因は，1 名が出血性卒中，他の 1 名が肺炎であった。治験担当医師は，このうち 1 名の主な死因（肺炎）と治験薬との関連を否定しなかった（5.3.5.1-6-B158E2 試験-Post-text Listing 10.2-2，Post-text supplement 2）。

Table 2-21　死亡例の死因の内訳：移植後 36 ヵ月（B158/B158E1 試験，安全性解析対象集団）

PT	エベロリムス 1 mg 群 N = 28 n (%)	エベロリムス 2 mg 群 N = 30 n (%)	エベロリムス 4 mg N = 31 n (%)	プラセボ群 N = 30 n (%)
死亡	5 (17.9)	1 (3.3)	4 (12.9)	6 (20.0)
心停止	1 (3.6)	0	0	0
心不全 NOS	1 (3.6)	0	0	0
敗血症 NOS	1 (3.6)	0	0	2 (6.7)
クリプトコッカス性髄膜炎	1 (3.6)	0	0	0
低酸素脳症	1 (3.6)	0	0	0
突然死	0	0	2 (6.5)	0
肝不全	0	0	0	1 (3.3)
移植手術における合併症	0	0	0	1 (3.3)
胆管癌 NOS	0	1 (3.3)	0	0
原発巣不明の転移性新生物 NOS	0	0	1 (3.2)	0
脳虚血	0	0	0	1 (3.3)
頭蓋内出血 NOS	0	0	0	1 (3.3)

PT	エベロリムス 1 mg 群 N = 28 n (%)	エベロリムス 2 mg 群 N = 30 n (%)	エベロリムス 4 mg N = 31 n (%)	プラセボ群 N = 30 n (%)
呼吸不全	0	0	1 (3.2)	0

Source：5.3.5.1-5-B158/B158E1 試験-Post-text Table 10.2-4a
治験薬最終投与後の死亡も集計に含めた。

HDE10 試験

ランダム化からランダム化後 11 ヵ月まで（最終投与後 4 週までの死亡を含む）に 8 名が死亡した［エベロリムス（CNI 離脱）群 4 名，標準量 CNI 群 4 名］。死亡の発現率は，エベロリムス（CNI 離脱）群（4.0%，4/101 名）と標準量 CNI 群（3.9%，4/102 名）で同程度であった。エベロリムス（CNI 離脱）群の 4 名の主な死因は，胆汁性嚢胞，ブドウ球菌感染，出血性ショック，播種性血管内凝固，及び胃腸出血（1 名），心不全，敗血症，不明（各 1 名）であり，標準量 CNI 群の 4 名は，肝出血，急性心不全，及び循環虚脱（1 名），敗血症，気管支肺アスペルギルス症，及び多臓器不全（1 名），胆道性敗血症，敗血症（各 1 名）であった。治験担当医師は，エベロリムス（CNI 離脱）群の被験者の主な死因と治験薬との関連を否定した。また，最終投与後 4 週以降にエベロリムス（CNI 離脱）群の 1 名の死亡が報告された。本被験者は殺人による死亡であった（5.3.5.1-7-HDE10 試験 11M-Listing 14.3.2-1，14.3.3 項）。

ランダム化後 11 ヵ月から 59 ヵ月までに 3 名が死亡した［エベロリムス（CNI 離脱）群 41 名中 1 名，標準量 CNI 群 40 名中 2 名］。主な死因は，エベロリムス（CNI 離脱）群では前立腺癌及び冠動脈性心疾患による多臓器不全（1 名），標準量 CNI 群では合併症（胃癌及び腹膜転移）の増悪（1 名），敗血症性ショック（1 名）であった（5.3.5.1-8-HDE10 試験 59M-Listing 16.2.1a）。

HDE10 試験での死亡の一覧は Table 7-8 に示した。

2.1.3 移植肝廃絶

評価資料である H2307 試験及び H2304 試験では，移植肝廃絶の発現率を有効性評価項目として評価した（2.7.3-3.2.1.2 項）。本項では，H2307 試験及び H2304 試験のランダム化後に発現した移植肝廃絶の詳細を示し，ランダム化前に発現した移植肝廃絶も併せて示した。

2.1.3.1 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（5.3.5.1-1-H2307 試験-Table 14.2-1.1a）。

ランダム化前には，移植肝廃絶は 7 名で報告された。移植肝廃絶の主な原因は，肝動脈血栓症及び門脈血栓症（1 名），肝動脈血栓症（2 名），移植肝早期機能不全（1 名），その他（肝静脈流出路閉塞，再灌流後の肝破裂，移植肝サイズ不適合）（各 1 名）であり，移植肝サイズ不適合を除きいずれも移植後 5 日目までに発現した。移植肝廃絶により死亡した被験者はいなかった（5.3.5.1-1-H2307 試験-Listing 14.2-1.2，Listing 14.3.2-1.1）。

2.1.3.2 H2304 試験

移植肝廃絶（ランダム化から移植後 24 ヵ月まで）の一覧を Table 2-22 に示す。

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，TAC 離脱群で 5 名，標準量 TAC 群で 3 名，移植後 24 ヵ月ではそれぞれ 9 名，6 名，7 名であった。エベロリムス＋減量 TAC 群の被験者で発現した移植肝廃絶の原因のうち，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 1 名の肝動脈血栓症であった。肝動脈血栓症の詳細は 2.1.6.2.3 項に示す。

ランダム化前には，移植肝廃絶は 26 名で報告された。移植肝廃絶の主な原因は，移植肝早期機能不全（10 名），肝動脈血栓症（7 名），肝静脈血栓症，急性拒絶反応（各 2 名），肝副葉梗塞，HCV による肝炎，感染症（各 1 名），その他（術後合併症，血栓症）（各 1 名）であった。移植肝廃絶は，HCV による肝炎，感染症を除き，いずれも移植後 26 日目までに発現した。移植肝廃絶により死亡した被験者は 2 名［移植肝早期機能不全，肝動脈血栓症（各 1 名）］であった（5.3.5.1-2-H2304 試験 12M-Listing 14.2-1.2）。

Table 2-22 移植肝廃絶の一覧：移植後 24 ヵ月（H2304 試験，安全性解析対象集団）

被験者番号	年齢/性別/人種 / 体重(kg)	最終投与日 (D1/D2)	治験薬中止理由	原因	移植肝廃絶日 (D1/D2)	転帰	死亡日 (D1/D2)
エベロリムス＋減量 TAC 群：移植後 12 ヵ月							
BRA/0105/00005	48/M/Ca/79	(22/54)	AE	肝動脈血栓症	(23/55)	再移植後に死亡	(52/84) [a]
DEU/0355/00012	68/M/Ca/108	(110/139)	D	多臓器不全	(111/140)	死亡 (多臓器不全)	(111/140)
DEU/0355/00015	44/M/Ca/101	(254/284)	GL	肝膿瘍	(231/261)	死亡 (敗血症，多臓器不全)	(263/293) [b]
DEU/0355/00022	42/M/Ca/71	(31/62)	D	死亡	(31/62)	死亡 (原因不明)	(31/62)
DEU/0355/00033	66/M/Ca/75	(156/186)	AE	急性肝不全	(176/206)	死亡 (急性肝不全)	(176/206)
USA/0524/00031	54/M/Ca/100	(135/170)	GL	C 型肝炎再発	(245/280)	再移植	—
エベロリムス＋減量 TAC 群：移植後 24 ヵ月							
CAN/0203/00004	46/M/Ca/93	(91/123)	AE	原疾患再発 (C 型肝炎)	(485/517)	死亡 (肝不全)	(485/517)
HUN/0220/00010	55/M/Ca/81	(659/692)	GL	原疾患再発 (B 型肝炎)	(659/692)	再移植	—
NLD/0425/00005	59/M/Ca/94	(463/491)	AE	原疾患再発 (HCC)	(652/680)	再移植	—
TAC 離脱群：移植後 12 ヵ月							
BRA/0103/00001	43/M/Ca/67	(165/195)	D	慢性拒絶反応	(163/193)	死亡 (再移植中の出血)	(172/202)
BRA/0104/00001	48/M/Ca/85	(260/295)	GL	肝動脈狭窄	(245/280)	再移植	—
AUS/0141/00008	47/M/Ca/80	(148/179)	AE	C 型肝炎再発 (LLT)	(148/179)	死亡 (HCV)	(180/211)
ITA/0401/00039	45/M/Ca/65	(222/248)	PD	C 型肝炎再発 (LLT)	(294/320)	死亡 (肝不全)	(294/320)
NLD/0425/00023	59/M/Ca/118	(135/161)	AE	慢性拒絶反応	(177/203)	再移植	—
TAC 離脱群：移植後 24 ヵ月							
FRA/0306/00001	56/M/Ot/65	(183/212)	AE	慢性拒絶反応	(328/357)	再移植後に死亡	(1167/1196)
標準量 TAC 群：移植後 12 ヵ月							
DEU/0355/00005	51/M/Ca/91	(136/168)	D	慢性移植不全	(137/169)	死亡 (慢性移植不全)	(137/169)
DEU/0355/00023	62/M/Ca/72	(57/90)	D	死亡	(59/92)	死亡 (敗血症，多臓器不全)	(59/92)
BEL/0622/00006	64/M/Ca/78	(100/132)	AE	胆管吻合狭窄	(101/133)	再移植	—

被験者番号	年齢/性別/人種 / 体重(kg)	最終投与日 (D1/D2)	治験薬中止理由	原因	移植肝廃絶日 (D1/D2)	転帰	死亡日 (D1/D2)
標準量 TAC 群：移植後 24 ヵ月							
FRA/0302/00015	65/M/unk/82	(662/691)	GL	胆管狭窄（LLT）	(662/691)	再移植(転帰不明)	—
ITA/0403/00008	52/M/Ca/94	(661/689)	D	死亡	(661/690)	死亡(多臓器不全)	(661/690)
USA/0529/00004	51/M/Ca/134	(672/703)	AE	持続性胆汁うっ滞	(672/703)	再移植	—
BEL/0620/00052	59/M/Ca/55	(375/409)	GL	慢性拒絶反応	(376/410)	再移植	—

Source：5.3.5.1-3-H2304 試験 24M-Listing 14.2-1.2，Listing 16.2.1-1.1，Listing 16.2.4-1.4，Listing 16.2.7-1.1a，14.3.3 項，5.3.5.3-2-SCS Appendix 1-Listing 14.2-1.1a
治験薬中止理由：AE = 有害事象，D = 死亡，GL = 移植肝廃絶，PD = 治験実施計画書からの逸脱
最終投与日，移植肝廃絶日：D1 は治験薬投与開始日を Day 1，D2 は肝移植実施日を Day 1 として算出
a) 再移植後に死亡
b) 試験中止後に死亡

2.1.4 その他の重篤な有害事象

2.1.4.1 H2307 試験

比較的よくみられた重篤な有害事象（いずれかの治療群で発現率 2%以上）を Table 2-23 に，重篤な有害事象の一覧を Table 7-13 に示す。

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 群で発現率が最も高かった重篤な有害事象は発熱，胆管狭窄であり，次いで腹痛，胆管炎が高かった。標準量 TAC 群で発現率が最も高かった重篤な有害事象は胆管炎であり，次いで胆管狭窄，発熱が高かった。エベロリムス＋減量 TAC 群の発現率が標準量 TAC 群よりも 2%以上高かった重篤な有害事象は，発熱（エベロリムス＋減量 TAC 群 6.3%，標準量 TAC 群 2.8%，以下同順），胆管狭窄（6.3%，4.3%），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。尿路感染，肝細胞癌，肺転移の発現率は，標準量 TAC 群と比較しエベロリムス＋減量 TAC 群で 2%以上低かった（各 0%，2.1%）。

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発熱，クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎（各 2 名），胃腸炎，上気道感染（各 1 名）であり，ほとんどが感染症であった。重篤な感染症の詳細は 2.1.6.4.1 項に示す。

Table 2-23　比較的よくみられた重篤な有害事象（いずれかの治療群で発現率 2%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	70 (49.3)	61 (43.3)
発熱	9 (6.3)	4 (2.8)
胆管狭窄	9 (6.3)	6 (4.3)
腹痛	7 (4.9)	1 (0.7)
胆管炎	7 (4.9)	8 (5.7)
C 型肝炎	5 (3.5)	3 (2.1)
肝酵素上昇	4 (2.8)	1 (0.7)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	3 (2.1)	0
胃腸炎	3 (2.1)	0
肺炎	3 (2.1)	3 (2.1)
上気道感染	3 (2.1)	0
瘢痕ヘルニア	3 (2.1)	0
肝移植拒絶反応	2 (1.4)	3 (2.1)
尿路感染	0	3 (2.1)
肝細胞癌	0	3 (2.1)
肺転移	0	3 (2.1)

Source：5.3.5.1-1-H2307 試験-Table 14.3.1-2.2a
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。

投与期間別

ランダム化から移植後 12 ヵ月までの，90 日ごとの重篤な有害事象又は副作用の発現率（新たに発現した被験者の割合）は，いずれの期間でもエベロリムス＋減量 TAC 群と標準量 TAC 群で同程度であり，エベロリムスの投与継続により発現率が増える傾向はなかった（5.3.5.1-1-H2307 試験-Table 14.3.1-1.11a，Table 14.3.1-1.11b）。

2.1.4.2　H2304 試験

移植後 12 ヵ月

比較的よくみられた重篤な有害事象（いずれかの治療群で発現率 2%以上）を Table 2-24 に，重篤な有害事象の一覧を Table 7-14 に示す。

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 群で発現率が最も高かった重篤な有害事象は発熱であり，次いで胆管炎，急性腎不全，C 型肝炎，瘢痕ヘルニアが高かった。標準量 TAC 群で発現率が最も高かった重篤な有害事象は胆管吻合合併症であり，次いで発熱，胆管

炎，胆管狭窄，肺炎，腹部ヘルニアが高かった。エベロリムス＋減量 TAC 群の発現率が標準量 TAC 群よりも 2%以上高かった重篤な有害事象は，急性腎不全（エベロリムス＋減量 TAC 群 3.3%，標準量 TAC 群 0.4%，以下同順），C 型肝炎（3.3%，1.2%）であった。重篤な急性腎不全の詳細は 2.1.6.1.1 項に示す。胆管吻合合併症の発現率は，標準量 TAC 群と比較しエベロリムス＋減量 TAC 群で 2%以上低かった（0.8%，2.9%）。

TAC 離脱群では，発熱の発現率が最も高く，次いで肝移植拒絶反応，下痢，腹部ヘルニア，胆管炎，肺炎が高かった。

Table 2-24　比較的よくみられた重篤な有害事象（いずれかの治療群で発現率 2%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 (%)	TAC 離脱群 N = 230 n (%)	標準量 TAC 群 N = 241 n (%)
合計	122 (49.8)	130 (56.5)	104 (43.2)
発熱	10 (4.1)	16 (7.0)	6 (2.5)
胆管炎	9 (3.7)	8 (3.5)	5 (2.1)
急性腎不全	8 (3.3)	3 (1.3)	1 (0.4)
C 型肝炎	8 (3.3)	7 (3.0)	3 (1.2)
瘢痕ヘルニア	7 (2.9)	2 (0.9)	3 (1.2)
胆汁うっ滞	5 (2.0)	1 (0.4)	2 (0.8)
腎不全	5 (2.0)	4 (1.7)	3 (1.2)
敗血症	5 (2.0)	3 (1.3)	3 (1.2)
腹部ヘルニア	4 (1.6)	8 (3.5)	4 (1.7)
胆管狭窄	4 (1.6)	5 (2.2)	4 (1.7)
下痢	3 (1.2)	9 (3.9)	2 (0.8)
肺炎	3 (1.2)	8 (3.5)	4 (1.7)
胆管吻合合併症	2 (0.8)	3 (1.3)	7 (2.9)
肝機能検査異常	2 (0.8)	5 (2.2)	2 (0.8)
肝移植拒絶反応	1 (0.4)	15 (6.5)	3 (1.2)

Source：5.3.5.1-2-H2304 試験 12M-Table 14.3.1-2.2a
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

比較的よくみられた重篤な有害事象（いずれかの治療群で発現率 2%以上）を Table 2-25 に，重篤な有害事象の一覧を Table 7-15 に示す。

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，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 群で発現率の最も高かった重篤な有害事象は発熱であり，次いで胆管炎，急性腎不全，C 型肝炎が高かった。標準量 TAC 群で最も発現率が高かった重篤な有害事象は肝移植拒絶反応であり，次いで発熱，C 型肝炎，腎不全が

高かった。エベロリムス＋減量 TAC 群の発現率が標準量 TAC 群よりも 2%以上高かった重篤な有害事象は，発熱（エベロリムス＋減量 TAC 群 5.7%，標準量 TAC 群 2.9%，以下同順），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。肝移植拒絶反応の発現率は，標準量 TAC 群と比較しエベロリムス＋減量 TAC 群で 2%以上低かった（1.6%，3.7%）。

TAC 離脱群では，肝移植拒絶反応の発現率が最も高く，次いで発熱，胆管炎，腹部ヘルニア，下痢が高かった。

Table 2-25 比較的よくみられた重篤な有害事象（いずれかの治療群で発現率 2%以降）：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 (%)	TAC 離脱群 N = 229 n (%)	標準量 TAC 群 N = 242 n (%)
合計	138 (56.3)	152 (66.4)	131 (54.1)
発熱	14 (5.7)	20 (8.7)	7 (2.9)
胆管炎	11 (4.5)	11 (4.8)	6 (2.5)
急性腎不全	11 (4.5)	3 (1.3)	5 (2.1)
C 型肝炎	10 (4.1)	7 (3.1)	7 (2.9)
腎不全	9 (3.7)	4 (1.7)	7 (2.9)
瘢痕ヘルニア	9 (3.7)	7 (3.1)	5 (2.1)
汎血球減少症	6 (2.4)	0	0
胆汁うっ滞	6 (2.4)	3 (1.3)	5 (2.1)
肺炎	6 (2.4)	9 (3.9)	4 (1.7)
腹部ヘルニア	5 (2.0)	11 (4.8)	5 (2.1)
腹痛	5 (2.0)	7 (3.1)	3 (1.2)
多臓器不全	5 (2.0)	1 (0.4)	4 (1.7)
貧血	4 (1.6)	4 (1.7)	5 (2.1)
下痢	4 (1.6)	11 (4.8)	4 (1.7)
肝移植拒絶反応	4 (1.6)	24 (10.5)	9 (3.7)
肝酵素上昇	4 (1.6)	4 (1.7)	5 (2.1)
胆管狭窄	3 (1.2)	7 (3.1)	6 (2.5)
胃腸炎	3 (1.2)	5 (2.2)	1 (0.4)
胆管吻合合併症	3 (1.2)	3 (1.3)	6 (2.5)
嘔吐	1 (0.4)	6 (2.6)	0

Source：5.3.5.1-3-H2304 試験 24M-Table 14.3.1-2.2a
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。

投与期間別

H2304 試験でのランダム化から H2304E1 試験終了までの，90 日ごとの重篤な有害事象又は副作用の発現率（新たに発現した被験者の割合）は，いずれの期間でもエベロリムス＋減量 TAC

群と標準量 TAC 群で同程度であり，エベロリムスの長期投与により発現率が増える傾向はなかった（5.3.5.3-2-SCS Appendix 1-Table 1.2-1，Table 1.2-2）。

2.1.4.3　その他の試験

H2304E1 試験

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 30.2%（32/106 名），標準量 TAC 群 22.4%（28/125 名）］。2 名以上に発現した PT 別の重篤な有害事象は，エベロリムス＋減量 TAC 群では下痢，発熱（各 3 名），嘔吐，治癒不良，胃腸炎，肺炎，敗血症（各 2 名），標準量 TAC 群では肺炎（3 名），下痢，発熱，嘔吐，内臓ヘルニア，尿路感染，基底細胞癌，扁平上皮癌，皮膚有棘細胞癌（各 2 名）であった。TAC 離脱群では，重篤な有害事象の発現率は 31.4%（16/51 名）であり，2 名以上に発現した PT 別の重篤な有害事象は発熱，肺炎，瘢痕ヘルニア（各 2 名）であった（Table 7-11）。

移植後 24 ヵ月から 48 ヵ月までの重篤な有害事象の発現率は，エベロリムス＋減量 TAC 群で 32.1%（34/106 名），TAC 離脱群で 47.1%（24/51 名）であった。2 名以上に発現した重篤な有害事象は，エベロリムス＋減量 TAC 群では下痢（4 名），発熱，肺炎（各 3 名），嘔吐，治癒不良，蜂巣炎，胃腸炎，敗血症，足関節部骨折，瘢痕ヘルニア（各 2 名），TAC 離脱群では発熱，瘢痕ヘルニア（各 4 名），肺炎（3 名），治癒不良（2 名）であった（5.3.5.1-4-H2304E1 試験-Table 14.3.1-2.2a_1）。

H2304E1 試験での重篤な有害事象の一覧は Table 7-16 に示した。

B158/B158E1/B158E2 試験

移植後 36 ヵ月の比較的よくみられた重篤な有害事象（いずれかの治療群で発現率 5%以上）を Table 2-26 に示す。

B158 試験でのランダム化から B158E1 試験終了（移植後 36 ヵ月）までの重篤な有害事象の発現率は，いずれのエベロリムス治療群でもプラセボ群と比べて高かった。いずれかのエベロリムス治療群の発現率がプラセボ群よりも 10%以上高かった重篤な有害事象は，発熱，嘔気，創し開であった。エベロリムスの投与量増加に伴って発現率が高くなる傾向がみられた事象は，痙攣 NOS（エベロリムス 1 mg 群 0%，2 mg 群 3.3%，4 mg 群 6.5%，プラセボ群 0%，以下同順），腎機能障害 NOS（0%，0%，6.5%，0%）であった。

Table 2-26 比較的よくみられた重篤な有害事象（いずれかの治療群で発現率 5%以上）：移植後 36 ヵ月（B158/B158E1 試験，安全性解析対象集団）

PT	エベロリムス 1 mg 群 N = 28 n (%)	エベロリムス 2 mg 群 N = 30 n (%)	エベロリムス 4 mg 群 N = 31 n (%)	プラセボ群 N = 30 n (%)
合計	20 (71.4)	21 (70.0)	25 (80.6)	17 (56.7)
発熱	4 (14.3)	2 (6.7)	1 (3.2)	1 (3.3)
肝機能検査 NOS 異常	4 (14.3)	2 (6.7)	5 (16.1)	2 (6.7)
胆管炎 NOS	3 (10.7)	0	0	1 (3.3)
瘢痕ヘルニア NOS	2 (7.1)	1 (3.3)	0	1 (3.3)
処置後胆汁漏出	2 (7.1)	1 (3.3)	2 (6.5)	1 (3.3)
大発作痙攣	2 (7.1)	0	0	0
急性腎不全	2 (7.1)	2 (6.7)	2 (6.5)	1 (3.3)
腎不全 NOS	2 (7.1)	1 (3.3)	1 (3.2)	0
腹膜炎	1 (3.6)	1 (3.3)	1 (3.2)	3 (10.0)
腹痛 NOS	1 (3.6)	2 (6.7)	0	2 (6.7)
胃腸出血 NOS	1 (3.6)	2 (6.7)	0	0
サイトメガロウイルス感染	1 (3.6)	1 (3.3)	1 (3.2)	2 (6.7)
嘔気	0	3 (10.0)	0	0
嘔吐 NOS	0	2 (6.7)	0	0
埋込み部位反応 NOS	0	0	0	2 (6.7)
腹水感染	0	1 (3.3)	0	2 (6.7)
敗血症 NOS	0	1 (3.3)	2 (6.5)	1 (3.3)
腹部膿瘍 NOS	0	2 (6.7)	0	0
初期機能不全移植片	0	2 (6.7)	0	1 (3.3)
創し開	0	4 (13.3)	1 (3.2)	0
水分過負荷	0	2 (6.7)	0	0
痙攣 NOS	0	1 (3.3)	2 (6.5)	0
腎機能障害 NOS	0	0	2 (6.5)	0
出血 NOS	0	0	2 (6.5)	1 (3.3)

Source：5.3.5.1-5-B158/B158E1 試験-Post-text Table 10.2-4b
PT はエベロリムス 1 mg 群の発現率の高い順に提示した
治験薬最終投与後の事象も集計に含めた。

B158E1 試験のエベロリムス治療群の被験者のみが移行した B158E2 試験（移植後 36 ヵ月から 60 ヵ月）では，重篤な有害事象が発現した被験者数はエベロリムス 1 mg 群で 10 名中 6 名，2 mg 群で 8 名中 6 名，4 mg 群で 2 名中 1 名であった。いずれかの治療群で 2 名以上に認められた重篤な有害事象は，胆管炎（1 mg 群 2 名）及び肺炎（1 mg 群及び 2 mg 群，各 2 名）であった（5.3.5.1-6-B158E2 試験-Post-text Table 10.2-2）。

B158 試験，B158E1 試験，B158E2 試験での重篤な有害事象の一覧は Table 7-17 に示した。

HDE10 試験

ランダム化からランダム化後 11 ヵ月までの重篤な有害事象の発現率は，標準量 CNI 群と比較しエベロリムス（CNI 離脱）群で高かった［エベロリムス（CNI 離脱）群 66.3%（67/101 名），標準量 CNI 群で 56.9%（58/102 名），以下同順］。発現率が最も高かった PT 別の重篤な有害事象は，エベロリムス（CNI 離脱）群では肝酵素上昇（13.9%，8.8%）であり，次いで瘢痕ヘルニア（7.9%，4.9%），発熱（5.9%，3.9%），胆汁うっ滞（5.0%，2.0%），肺炎（5.0%，2.9%）であった。標準量 CNI 群では胆管炎（4.0%，9.8%）の発現率が最も高く，次いで肝酵素上昇，胆管狭窄（2.0%，4.9%），サイトメガロウイルス感染（1.0%，4.9%），瘢痕ヘルニアであった。エベロリムス（CNI 離脱）群の発現率が標準量 CNI 群よりも 5%以上高かった有害事象は肝酵素上昇であった（Table 7-12）。

ランダム化後 11 ヵ月から 59 ヵ月までの重篤な有害事象の発現率は，治療群間で同程度であった［エベロリムス（CNI 離脱）群 63.4%（26/41 名），標準量 CNI 群 70.0%（28/40 名）］。エベロリムス（CNI 離脱）群で 2 名以上に発現した重篤な有害事象は，瘢痕ヘルニア（7 名），転倒（3 名），胆管虚血，感染，発熱，肝細胞癌，肋骨骨折，脛骨骨折（各 2 名），標準量 CNI 群では瘢痕ヘルニア（5 名），胆管炎（3 名），嘔吐，胆管狭窄，胆管虚血，胃腸炎，感染，肺炎（各 2 名）であった（5.3.5.1-8-HDE10 試験 59M-Table 14.3.1-1.13）。

HDE10 試験での重篤な有害事象の一覧は Table 7-18（ランダム化後 11 ヵ月）及び Table 7-19（ランダム化後 59 ヵ月）に示した。

2.1.5 その他の重要な有害事象

本書では，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した。

2.1.5.1 H2307 試験

比較的よくみられた治験薬の投与中止に至った有害事象（いずれかの治療群で発現率 1%以上）を Table 2-27 に示す。

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，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 群で発現率が最も高かった投与中止に至った有害事象は蛋白尿であり，次いで下痢であった。標準量 TAC 群で発現率が最も高かった事象は血中クレアチニン増加であり，次いで肝細胞癌であった。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（エベロリムス＋減量 TAC 群 2.1%，標準量 TAC 群 0%）であった。蛋白尿の詳細は 2.1.6.1.2 項に示した。血中クレアチニン増加，肝細胞癌の発現率は，標準量 TAC 群と比較しエベロリムス＋減量 TAC 群で 2%以上低く，標準量 TAC 群のみで発現した。また，2%の差はないものの，腎機能障害は標準量 TAC 群のみで発現した。

Table 2-27　比較的よくみられた治験薬の投与中止に至った有害事象（いずれかの治療群で発現率 1%以上）：移植後 12 ヵ月（2307 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	18 (12.7)	15 (10.6)
蛋白尿	3 (2.1)	0
下痢	2 (1.4)	0
腎不全	1 (0.7)	2 (1.4)
血中クレアチニン増加	0	4 (2.8)
肝細胞癌	0	3 (2.1)
腎機能障害	0	2 (1.4)

Source：5.3.5.1-1-H2307 試験-Table 14.3.1-1.4b
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。

投与期間別

ランダム化から移植後 12 ヵ月までの，90 日ごとの治験薬の投与中止に至った有害事象及び副作用の発現率は，いずれの期間でもエベロリムス＋減量 TAC 群と標準量 TAC 群で同程度であり，エベロリムスの投与継続に伴い発現率が増える傾向はなかった（5.3.5.1-1-H2307 試験-Table 14.3.1-1.11a，Table 14.3.1-1.11b）。

2.1.5.2　H2304 試験

移植後 12 ヵ月

比較的よくみられた治験薬の投与中止に至った有害事象（いずれかの治療群で発現率 1%以上）を Table 2-28 に示す。

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，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 群で発現率が最も高かった投与中止に至った有害事象は蛋白尿であり，次いで C 型肝炎が高かった。標準量 TAC 群で発現率が最も高かった事象は腎不全であり，次いで C 型肝炎が高かった。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（エベロリムス＋減量 TAC 群 2.9%，標準量 TAC 群 0.4%）であった。蛋白尿の詳細は 2.1.6.1.2 項に示した。

TAC 離脱群では，肝移植拒絶反応の発現率が最も高く，次いで C 型肝炎が高かった。

Table 2-28 比較的よくみられた治験薬の投与中止に至った有害事象（いずれかの治療群で発現率 1%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 (%)	TAC 離脱群 N = 230 n (%)	標準量 TAC 群 N = 241 n (%)
合計	63 (25.7)	60 (26.1)	34 (14.1)
蛋白尿	7 (2.9)	2 (0.9)	1 (0.4)
C 型肝炎	5 (2.0)	5 (2.2)	3 (1.2)
汎血球減少症	3 (1.2)	1 (0.4)	0
移植片機能損失	3 (1.2)	0	0
白血球減少症	1 (0.4)	4 (1.7)	0
血小板減少症	1 (0.4)	4 (1.7)	0
肝移植拒絶反応	0	10 (4.3)	1 (0.4)
腎不全	0	1 (0.4)	4 (1.7)

Source：5.3.5.1-2-H2304 試験 12M-Table 14.3.1-2.6
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

比較的よくみられた治験薬の投与中止に至った有害事象（いずれかの治療群で発現率 1%以上）を Table 2-29 に示す。

ランダム化から移植後 24 ヵ月まで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 群で発現率が最も高かった投与中止に至った有害事象は蛋白尿であり，次いで C 型肝炎，汎血球減少症が高かった。標準量 TAC 群では腎不全の発現率が最も高く，次いで C 型肝炎，腎機能障害，血中クレアチニン増加が高かった。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（エベロリムス＋減量 TAC 群 3.3%，標準量 TAC 群 0.4%）であった。

TAC 離脱群では，肝移植拒絶反応の発現率が最も高く，次いで C 型肝炎，血小板減少症が高かった。

Table 2-29 比較的よくみられた治験薬の投与中止に至った有害事象（いずれかの治療群で発現率 1%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 (%)	TAC 離脱群 N = 229 n (%)	標準量 TAC 群 N = 242 n (%)
合計	73 (29.8)	73 (31.9)	52 (21.5)
蛋白尿	8 (3.3)	2 (0.9)	1 (0.4)
C 型肝炎	6 (2.4)	5 (2.2)	5 (2.1)

PT	エベロリムス＋減量 TAC 群 N = 245 n (%)	TAC 離脱群 N = 229 n (%)	標準量 TAC 群 N = 242 n (%)
汎血球減少症	3 (1.2)	1 (0.4)	1 (0.4)
血小板減少症	2 (0.8)	5 (2.2)	0
白血球減少症	2 (0.8)	4 (1.7)	0
腎不全	2 (0.8)	1 (0.4)	6 (2.5)
腎機能障害	1 (0.4)	1 (0.4)	3 (1.2)
肝移植拒絶反応	1 (0.4)	15 (6.6)	2 (0.8)
血中クレアチニン増加	0	0	3 (1.2)
腹部ヘルニア	0	3 (1.3)	0

Source：5.3.5.1-3-H2304 試験 24M-Table 14.3.1-2.6
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。

投与期間別

H2304 試験でのランダム化から H2304E1 試験終了までの，90 日ごとの治験薬の投与中止に至った有害事象及び副作用の発現率は，いずれの期間でもエベロリムス＋減量 TAC 群と標準量 TAC 群で同程度であり，エベロリムスの長期投与により発現率が増える傾向はなかった（5.3.5.3-2-SCS Appendix 1-Table 1.2-1，Table 1.2-2）。

2.1.5.3　その他の試験（参考資料）

H2304E1 試験

H2304E1 試験に移行した被験者での，移植後 24 ヵ月（H2304E1 試験への移行）から移植後 36 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 10.4%（11/106 名），標準量 TAC 群 5.6%（7/125 名）］。エベロリムス＋減量 TAC 群又は標準量 TAC 群で 2 名以上に発現した PT 別の投与中止に至った有害事象はなかった。TAC 離脱群では，移植後 36 ヵ月までの投与中止に至った有害事象の発現率は 7.8%（4/51 名）であった。2 名以上に発現した PT 別の投与中止に至った有害事象はなかった（5.3.5.1-4-H2304E1 試験-Table 14.3.1-2.3）。

移植後 36 ヵ月から 48 ヵ月までに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 1 名（閉塞性瘢痕ヘルニア），TAC 離脱群で 1 名（治癒不良）であった（5.3.5.1-4-H2304E1 試験-Listing 14.3.2-1.3）。

B158/B158E1/B158E2 試験

移植後 36 ヵ月の比較的よくみられた治験薬の投与中止に至った有害事象（いずれかの治療群で発現率 5%以上）を Table 2-30 に示す。

B158 試験でのランダム化から B158E1 試験終了（移植後 36 ヵ月）までの投与中止に至った有害事象の発現率は，すべてのエベロリムス治療群でプラセボ群よりも高かった。いずれかのエベロリムス治療群で 2 名以上に発現した投与中止に至った有害事象は，初期機能不全移植片（2 名，2 mg 群），腹膜炎（2 名，2 mg 群），及び血小板数減少（2 名，4 mg 群）であった。

Table 2-30 比較的よくみられた治験薬の投与中止に至った有害事象（いずれかの治療群で発現率 5%以上）：移植後 36 ヵ月（B158/B158E1 試験，安全性解析対象集団）

PT	エベロリムス 1 mg 群 N = 28 n (%)	エベロリムス 2 mg 群 N = 30 n (%)	エベロリムス 4 mg 群 N = 31 n (%)	プラセボ群 N = 30 n (%)
合計	12 (42.9)	12 (40.0)	13 (41.9)	6 (20.0)
初期機能不全移植片	1 (3.6)	2 (6.7)	0	1 (3.3)
血小板数減少	1 (3.6)	0	2 (6.5)	0
腹膜炎	0	2 (6.7)	0	0

Source：5.3.5.1-5-B158/B158E1 試験-Post-text Table 10.2-4c
PT はエベロリムス 1 mg 群の発現率の高い順に提示した。
治験薬最終投与後の事象も集計に含めた。

B158E1 試験のエベロリムス群の被験者のみが移行した B158E2 試験（移植後 36 ヵ月から 60 ヵ月まで）で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 1 mg 群で 10 名中 2 名（移植片機能損失 1 名，胆管閉塞及び慢性肝炎 1 名），2 mg 群で 8 名中 2 名（出血性卒中，肺炎各 1 名）であり，4 mg 群では認められなかった（5.3.5.1-6-B158E2 試験-Post-text Listing 10.2-3）。

HDE10 試験

ランダム化からランダム化後 11 ヵ月までの投与中止に至った有害事象の発現率は，標準量 CNI 群と比較しエベロリムス（CNI 離脱）群で高かった［エベロリムス（CNI 離脱）群 29.7%（30/101 名），標準量 CNI 群 13.7%（14/102 名）］。2 名以上に発現した投与中止に至った有害事象は，エベロリムス（CNI 離脱）群では白血球減少症（5 名），肺炎（3 名），血小板減少症（2 名），標準量 CNI 群では肝酵素上昇，トランスアミナーゼ上昇，腎不全（各 2 名）であった（5.3.5.1-7-HDE10 試験 11M-Table 14.3.1-2.4）。

ランダム化後 11 ヵ月から 59 ヵ月までの投与中止に至った有害事象の発現率は，治療群間で同程度であった［エベロリムス（CNI 離脱）群 17.1%（7/41 名），標準量 CNI 群 12.5%（5/40 名）］。2 名以上に発現した投与中止に至った有害事象は，エベロリムス（CNI 離脱）群では蛋白尿（2 名），標準量 CNI 群では肝細胞癌，腎不全（各 2 名）であった（5.3.5.1-8-HDE10 試験 59M-Table 14.3.1-2.8）。

2.1.6 器官別又は症候群別有害事象の解析

本項では，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 で特定されたリスクを評価した。その他，mTOR 阻害薬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から，肝移植患者での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も併せて評価した。

なお，Core Safety Risk Management Plan では「移植腎血栓症」が「重要な特定されたリスク」として特定されている。本承認申請では，肝移植患者での「移植肝血栓症」の評価が必要と考え，H2307 試験及び H2304 試験のデータを対象に器官別又は症候群別の有害事象として評価した。

以下に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
  - 「重要な潜在的なリスク」：催奇形性，男性性腺機能低下
- H2307 試験，H2304 試験の「特に注目すべき有害事象」
  血栓症及び血栓塞栓症，移植後リンパ増殖性障害，口内炎及び消化管潰瘍，胸水，腹水，血小板減少，白血球減少，貧血，HCC 再発，HCV 再発，移植肝血栓症

リスク又は「特に注目すべき有害事象」として評価した根拠を以下に示す。なお，リスク又は「特に注目すべき有害事象」の各事象名はかぎカッコを付して示した。

Core Safety Risk Management Plan で特定されたリスク

「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。

一般的な移植後のリスクとして感染症，悪性腫瘍の発現増加が考えられる。「感染症」は SOC「感染症および寄生虫症」に分類される有害事象，及び病原菌別又は微生物別の感染症で評価し

た。「悪性腫瘍」は，主に，悪性および詳細不明の腫瘍（SMQ）に分類される有害事象で評価した。

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。

「催奇形性」，「男性性腺機能低下」は，非臨床毒性試験の結果から発現の可能性が否定できないことから「潜在的なリスク」として評価した。

H2307 試験，H2304 試験の「特に注目すべき有害事象」

「血栓症及び血栓塞栓症」，「口内炎及び消化管潰瘍」，「胸水」，「腹水」はこれまでの移植患者での使用経験から発現の可能性が否定できない。mTOR 阻害薬の増殖抑制作用からは，血球減少のリスクが考えられる（「血小板減少」，「白血球減少」，「貧血」）。「移植後リンパ増殖性障害」は，エプスタイン・バーウイルス感染が素因となる悪性腫瘍であり，HCC 再発，HCV 再発，移植肝血栓症は肝移植患者で特有のリスクである。これらは Core Safety Risk Management Plan での評価対象とはなっていないものの，臨床試験では「特に注目すべき有害事象」として評価していることから，H2307 試験と H2304 試験での発現傾向が大きく異ならないことを確認するため本項で評価した。

「血栓症及び塞栓症」は，Core Safety Risk Management Plan の特定された重要なリスクである「静脈血栓症」だけでなく，動脈及びその他の血栓症及び塞栓症を広範囲に評価するため，塞栓および血栓（SMQ）を用いて評価した。「移植肝血栓症」は，類薬であるシロリムスの臨床試験で，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ことから，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。このほか，肝移植患者に特有のリスクとして， HCV 陽性被験者での「HCV 再発」（HCV ウイルス量，肝炎活動性，移植肝線維化），HCC により肝移植に至った被験者での「HCC 再発」を評価した。

本項では，Core Safety Risk Management Plan で特定されたリスク及び H2307 試験及び H2304 試験の「特に注目すべき有害事象」の結果を，以下のとおり分類して提示した。各事象の有害事象集計対象の定義は，Table 7-1 に示した。

項	分類	Core Safety Risk Management Plan で特定されたリスク	H2307 試験，H2304 試験の「特に注目すべき有害事象」
2.1.6.1	腎機能障害	腎機能障害，蛋白尿	—
2.1.6.2	血栓症，血栓塞栓症	静脈血栓症，血栓性微小血管症	血栓症及び血栓塞栓症，移植肝血栓症

項	分類	Core Safety Risk Management Plan で特定されたリスク	H2307 試験，H2304 試験の「特に注目すべき有害事象」
2.1.6.3	代謝異常	脂質代謝異常，新規発症糖尿病	—
2.1.6.4	感染症	感染症	HCV 再発
2.1.6.5	悪性腫瘍	悪性腫瘍	移植後リンパ増殖性障害，HCC 再発
2.1.6.6	創傷治癒関連合併症	創傷治癒関連合併症	—
2.1.6.7	体液貯留	血管浮腫，浮腫（末梢性浮腫を含む）	胸水，腹水
2.1.6.8	間質性肺疾患	間質性肺疾患	—
2.1.6.9	口内炎及び消化管潰瘍	—	口内炎及び消化管潰瘍
2.1.6.10	血球減少	—	血小板数減少，白血球数減少，貧血
2.1.6.11	潜在的なリスク	催奇形性，男性性腺機能低下	—

2.1.6.1 腎機能障害

2.1.6.1.1 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。

H2307 試験

移植後 12 ヵ月の「腎機能障害」の発現率を Table 2-31 に示す。

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，標準量 TAC 群［24.8%（35/141 名）］と比較しエベロリムス＋減量 TAC 群［18.3%（26/142 名）］で低かった。エベロリムス＋減量 TAC 群での発現日は Day 1～288 であり，特定の時期での好発は認められなかった。重症度が高度であった被験者はエベロリムス＋減量 TAC 群の 26 名中 3 名であり［急性腎障害（2 名），腎不全（1 名）］，このうち 2 名は重篤と判断された［急性腎障害，腎不全（各 1 名）］。

「腎機能障害」の重篤な有害事象の発現率は，エベロリムス＋減量 TAC 群［2.1%（3 名）］と標準量 TAC 群［1.4%（2 名）］で同程度であった。エベロリムス＋減量 TAC 群の重篤な有害事象の内訳は，慢性腎臓病，急性腎障害，腎不全（各 1 名）であった。このうち，慢性腎臓病は治験薬の減量及び薬物療法により発現から 42 日で消失した。急性腎障害は治験薬の減量後も継続していた。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。腎不全は治験薬の投与中止後も継続していた。治験担当医師は本事象と治験薬との関連を否定した（5.3.5.1-1-H2307 試験-Listing 14.3.2-3.3，14.3.3 項）。

「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，標準量 TAC 群［5.7%（8 名）］と比較しエベロリムス＋減量 TAC 群［0.7%（1 名）］で低かった。エベロリムス＋減量

TAC 群で発現した投与中止に至った有害事象は腎不全（重篤の 1 名）であり，本事象は投与中止後も継続していた（5.3.5.1-1-H2307 試験-Listing 16.2.7-1.1）。

Table 2-31　「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）

PT	エベロリムス＋減量 TAC 群 N = 142 n (%)	標準量 TAC 群 N = 141 n (%)
有害事象	26 (18.3)	35 (24.8)
血中クレアチニン増加	9 (6.3)	13 (9.2)
腎機能障害	7 (4.9)	4 (2.8)
慢性腎臓病	5 (3.5)	5 (3.5)
腎不全	4 (2.8)	11 (7.8)
急性腎障害	3 (2.1)	2 (1.4)
中毒性ネフロパシー	2 (1.4)	1 (0.7)
糸球体濾過率減少	1 (0.7)	4 (2.8)
血中尿素増加	0	4 (2.8)
乏尿	0	1 (0.7)
重篤な有害事象	3 (2.1)	2 (1.4)
急性腎障害	1 (0.7)	2 (1.4)
慢性腎臓病	1 (0.7)	0
腎不全	1 (0.7)	0
投与中止に至った有害事象	1 (0.7)	8 (5.7)
腎不全	1 (0.7)	2 (1.4)
血中クレアチニン増加	0	4 (2.8)
腎機能障害	0	2 (1.4)

Source：5.3.5.1-1-H2307 試験-Table 14.3.1-1.6a，Table 14.3.1-1.6c，Table 14.3.1-1.6d

腎代替療法を要した被験者の割合

ランダム化から移植後 12 ヵ月までに腎代替療法（透析）を要した被験者はエベロリムス＋減量 TAC 群で 142 名中 3 名（移植後 3 ヵ月に 2 名，移植後 6 ヵ月に 1 名），標準量 TAC 群で 142 名中 1 名（移植後 9 ヵ月）であり，治療群間で大きく異ならなかった（5.3.5.1-1-H2307 試験-Table 14.3-2.10）。

H2304 試験

移植後 12 ヵ月の「腎機能障害」の発現率を Table 2-32 に示す。

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，標準量 TAC 群［19.9%（48/241 名）］と比較しエベロリムス＋減量 TAC 群［14.3%（35/245 名）］で低かった。エベロリムス＋減量 TAC 群での発現時期は Day 1～374 であり，特定の時期での好発は認められ

なかった。重症度が高度であった被験者は 35 名中 5 名（いずれも急性腎不全）であり，このうち 4 名は重篤と判断された。

「腎機能障害」の重篤な有害事象の発現率は，標準量 TAC 群［2.5%（6 名）］と比較しエベロリムス＋減量 TAC 群［5.3%（13 名）］で高かった。エベロリムス＋減量 TAC 群の重篤な有害事象の内訳は，急性腎不全及び腎不全（1 名），急性腎不全（7 名），腎不全（4 名），中毒性ネフロパシー（1 名）であった。このうち，急性腎不全及び腎不全を発現した 1 名では，TAC の減量及び入院加療による腎不全消失の 3 日後に急性腎不全が発現し，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（Table 2-19，被験者番号 DEU/0351/00001）。治験担当医師は急性腎不全及び腎不全と治験薬との関連を否定しなかった。腎不全（4 名中 2 名）（被験者番号 FRA/0300/00003，DEU/0353/00020），急性腎不全（7 名中 2 名）（被験者番号 USA/0509/00022，COL/0733/00001），中毒性ネフロパシー（1 名）（被験者番号 USA/0513/00008）は治験薬が減量又は中止され，1 名の腎不全を除き消失した。移植後 12 ヵ月の最終評価時に継続していた腎不全は，その後蛋白尿，ネフローゼ症候群を伴って悪化し，治験薬投与が中止された（被験者番号 DEU/0353/00020）。治験担当医師はこれら 5 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。その他の重篤な有害事象のうち，腎不全（2 名）は治験薬投与が継続され，いずれも入院加療により消失した。治験担当医師は 2 名の腎不全と治験薬との関連を否定した。2 名のうち 1 名では移植後 12 ヵ月以降に 2 件目（Day 497 に発現，4 日で消失），3 件目（Day 644 に発現）の重篤な腎不全が発現し，3 件目の発現及び肝毒性により治験薬投与及び試験が中止された。本被験者はその後敗血症及び多臓器不全により死亡した（Table 2-20，CZE/0455/00010）。重篤な急性腎不全（5 名）は，1 名で治験薬投与が中止され，3 名で治験薬投与が継続された。残る 1 名は誤ってランダム化された被験者であり，エベロリムスは投与されなかった（Table 2-19，被験者番号 DEU/354/00031）。治験薬投与が中止された 1 名はランダム化時に糖尿病及び高血圧を有し，Day 8 に重篤な急性腎不全を発現した。本事象は発現から 225 日で消失した（被験者番号 USA/0505/00011）。治験薬投与が継続された 3 名のうち，2 名は入院加療により発現から 4 日又は 8 日で回復した（被験者番号 ESP/0779/00005，USA/0524/00023）。残る 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，透析治療を受けた。本被験者は同意撤回により試験を早期中止し，最終的な転帰は不明であった（被験者番号 FRA/0300/00041）。治験担当医師はこれら 5 名の重篤な急性腎不全と治験薬との関連を否定した。なお，移植後 12 ヵ月のデータカットオフ後に，移植後 12 ヵ月までに発現した重篤な腎不全が 1 名で報告された。重篤な腎不全は肝不全，多臓器不全，呼吸不全（いずれも重篤）と同日に発現していた。本被験者は移植後リンパ増殖性障害が発現した被験者であり（2.1.6.5.1 項），約 1 ヵ月後に C 型肝炎再活性化により死亡した。重篤な腎不全と治験薬との関連についての治験担当医師の判断は不明であった（Table 2-19，被験者番号 USA/501/00002）。

「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，標準量 TAC 群［3.3%（8 名）］と比較し エベロリムス＋減量 TAC 群［1.2%（3 名）］で低かった。エベロリムス＋減量

TAC 群の内訳は，急性腎不全が 2 名（いずれも重篤），腎機能障害が 1 名であった。急性腎不全（2 名）は投与中止後に消失し（被験者番号 COL/0733/00001，USA/0505/00011），腎機能障害（ITA/0400/00030）は最終評価時も継続していた（5.3.5.1-2-H2304 試験 12M-Listing 14.3.2-1.10，5.3.5.1-3-H2304 試験 24M-Listing 14.3.2-1.10，Listing 16.2.5-1.1，Listing 16.2.8-1.5，14.3.3 項）。

Table 2-32　「腎機能障害」の発現率：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 (%)	TAC 離脱群 N = 230 n (%)	標準量 TAC 群 N = 241 n (%)
有害事象	35 (14.3)	37 (16.1)	48 (19.9)
腎不全	15 (6.1)	13 (5.7)	21 (8.7)
急性腎不全	12 (4.9)	6 (2.6)	8 (3.3)
腎機能障害	4 (1.6)	9 (3.9)	9 (3.7)
血中クレアチニン増加	3 (1.2)	6 (2.6)	15 (6.2)
中毒性ネフロパシー	3 (1.2)	2 (0.9)	1 (0.4)
高窒素血症	0	1 (0.4)	0
血中尿素増加	0	0	2 (0.8)
乏尿	0	1 (0.4)	1 (0.4)
慢性腎不全	0	0	1 (0.4)
腎機能検査異常	0	1 (0.4)	1 (0.4)
重篤な有害事象	13 (5.3)	11 (4.8)	6 (2.5)
急性腎不全	8 (3.3)	3 (1.3)	1 (0.4)
腎不全	5 (2.0)	4 (1.7)	3 (1.2)
中毒性ネフロパシー	1 (0.4)	0	1 (0.4)
腎機能障害	0	3 (1.3)	0
腎機能検査異常	0	1 (0.4)	1 (0.4)
投与中止に至った有害事象	3 (1.2)	4 (1.7)	8 (3.3)
急性腎不全	2 (0.8)	1 (0.4)	0
腎機能障害	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.8)
腎不全	0	1 (0.4)	4 (1.7)
血中クレアチニン増加	0	0	2 (0.8)
中毒性ネフロパシー	0	1 (0.4)	0

Source：5.3.5.1-2-H2304 試験 12M-Table 14.3.1-1.17，Table 14.3.1-2.2a，Table 14.3.1-2.6，5.3.5.3-2-SCS Appendix 1-Table 2.2-1a，Table 2.2-1b，Table 2.2-1c

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［21.2%（52/245 名）］の発現率は標準量 TAC 群［30.6%（74/242 名）］よりも低かった（Table 7-22）。

「腎機能障害」の重篤な有害事象の発現率は，標準量 TAC 群［6.2%（15 名）］と比較しエベロリムス＋減量 TAC 群［8.2%（20 名）］で高かった。移植後 12 ヵ月から 24 ヵ月までに新たな

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 群では 7 名［腎不全（4 名），急性腎不全（3 名）］，標準量 TAC 群では 9 名［急性腎不全，腎不全（各 4 名），尿量減少（1 名）］であった。エベロリムス＋減量 TAC 群で重篤な腎不全を発現した 4 名のうち，1 名は移植後 12 ヵ月のデータカットオフ後に移植後 12 ヵ月までに発現した重篤な腎不全が報告された被験者であった（被験者番号 USA/501/00002）。1 名は治験薬投与が一時中断され，重篤な腎不全は発現から 48 日で消失し（被験者番号 AUS/0141/00007），1 名は治験薬投与が継続され，重篤な腎不全は最終評価時に継続していた（被験者番号 DEU/0353/00017）。治験担当医師はこれら 2 名の重篤な腎不全と治験薬との関連を否定しなかった。残る 1 名では治験薬投与が継続され，重篤な腎不全は入院加療により発現から 6 日で消失した（被験者番号 FRA/0302/00001）。 治験担当医師は本被験者の重篤な腎不全と治験薬との関連を否定した。エベロリムス＋減量 TAC 群で重篤な急性腎不全を発現した 3 名のうち，1 名では治験薬投与が継続され，急性腎不全は発現から 22 日で消失した（被験者番号 DEU/0353/00010）。1 名では治験薬最終投与の 2 日前に重篤な急性腎不全の発現が報告され，転帰は不明であった（被験者番号 USA/0524/00018）。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（被験者番号 SWE/0601/00021）。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」により治験薬の投与中止に至った被験者の割合は，標準量 TAC 群［6.2%（15 名）］と比較しエベロリムス＋減量 TAC 群［2.0%（5 名）］で低かった。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を発現した被験者は，エベロリムス＋減量 TAC 群で 2 名（いずれも重篤な腎不全），標準量 TAC 群で 7 名［腎不全（2 名），急性腎不全，腎機能障害，慢性腎不全，血中クレアチニン増加，中毒性ネフロパシー（各 1 名）］であった。エベロリムス＋減量 TAC 群の 2 名は，3 件目の重篤な腎不全の発現で投与中止した被験者（CZE/0455/00010）及び移植後 12 ヵ月以前に発現した重篤な腎不全が蛋白尿，ネフローゼ症候群を伴って悪化した被験者（DEU/0353/00020）であった（Table 7-22，5.3.5.1-3-H2304 試験 24M-Listing 14.3.2-1.10，Listing 16.2.5-1.1，14.3.3 項）。

腎代替療法を要した被験者の割合

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，エベロリムス＋減量 TAC 群で 2.4%（6/245 名），標準量 TAC 群で 1.6%（4/243 名）であり，治療群間で同程度であった（5.3.5.1-2-H2304 試験 12M-Table 14.3-2.14）。

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（5.3.5.1-3-H2304 試験 24M-Table 14.3-2.14）。

H2304E1 試験

H2304E1 試験に移行した被験者での，移植後 24 ヵ月から 36 ヵ月までの「腎機能障害」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）の有害事象発現率を個別に検討すると，腎不全の発現率は標準量 TAC 群と比較しエベロリムス＋減量 TAC 群で低く［1.9%（2 名），8.0%（10 名）］，急性腎不全［1.9%（2 名），1.6%（2 名）］，腎機能障害［0.9%（1 名），2.4%（3 名）］の発現率は治療群間で同程度であった。慢性腎不全は標準量 TAC 群のみで発現した［0%，1.6%（2 名）］。これら 4 つの PT 別有害事象のうち，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（5.3.5.1-4-H2304E1 試験-Table 14.3.1-1.1，Table 14.3.1-1.7，Table 14.3.1-2.2a，Listing 16.2.7-1.1a）。

以上より，H2307 試験，H2304 試験での「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 群で低く，移植後 36 ヵ月（H2304E1 試験）でもエベロリムス＋減量 TAC 群の「腎機能障害」の発現率は標準量 TAC 群よりも低かった。H2304 試験では重篤な有害事象，特に急性腎不全の発現率がエベロリムス＋減量 TAC 群で標準量 TAC 群よりも高かったものの，ほとんどの被験者で治験薬の投与継続が可能であり，また，重篤な急性腎不全は治療によりほとんどの被験者で消失した。エベロリムスの投与により透析を必要とする「腎機能障害」の発現率が増えることはなかった。

2.1.6.1.2 蛋白尿

H2307 試験

移植後 12 ヵ月の「蛋白尿」の発現率を Table 2-33 に示す。

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，標準量 TAC 群［0.7%（1/141 名）］と比較しエベロリムス＋減量 TAC 群［7.0%（10/142 名）］で高かった。エベロリムス＋減量 TAC 群での発現日は Day 16～278 であり，特定の時期での好発は認められなかった。重症度が高度であった被験者は 10 名中 1 名（蛋白尿）であり，本事象は重篤と判断された。

「蛋白尿」の重篤な有害事象はエベロリムス＋減量 TAC 群の 1 名のみで発現した。治験薬投与は継続され，重篤な蛋白尿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。

「蛋白尿」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 4 名であり，標準量 TAC 群での発現はなかった。4 名の事象の内訳は蛋白尿（3 名），アルブミン尿（1 名）であった。このうち蛋白尿（2 名）は投与中止後に消失した（5.3.5.1-1-H2307 試験-Listing 14.3.2-3.3）。

Table 2-33 「蛋白尿」の発現率：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 (%)
有害事象	10 (7.0)	1 (0.7)
蛋白尿	6 (4.2)	1 (0.7)
アルブミン尿	4 (2.8)	0
重篤な有害事象	1 (0.7)	0
蛋白尿	1 (0.7)	0
投与中止に至った有害事象	4 (2.8)	0
蛋白尿	3 (2.1)	0
アルブミン尿	1 (0.7)	0

Source：5.3.5.1-1-H2307 試験-Table 14.3.1-1.6a，Table 14.3.1-1.6c，Table 14.3.1-1.6d

ランダム化から移植後 12 ヵ月までに「蛋白尿」が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 名の尿蛋白量はエベロリムス投与開始後に 0.2～3.9 g/日（最悪値）に増加したが，このうち 5 名（1 名では治験薬投与中止，4 名では投与継続）では最終評価時に 0.5 g/日未満に回復した。最終評価時に 0.5 g/日以上であった 3 名のうち，1 名はランダム化時に慢性腎臓病を合併していた。治験薬投与が中止され，最終評価時（中止時）の尿蛋白量は 3.9 g/日であり，本被験者の「蛋白尿」は重篤な有害事象と判断された。1 名はランダム化時に腎機能に関連する合併症はなく，尿蛋白量はランダム化時の 0.4 g/日から徐々に増加し，有害事象（アルブミン尿）として報告された。尿蛋白量の最悪値は 3.0 g/日であり本事象により治験薬投与が中止され，最終評価時の尿蛋白量は 1.3 g/日であった。残る 1 名はランダム化時に糖尿病を合併していた。本被験者では治験薬投与が継続され，尿蛋白量は最悪値が 1.2 g/日，最終評価時が 0.9 g/日であった。

ランダム化時の尿蛋白量が 0.5 g/日以上であった 2 名のうち，1 名の尿蛋白量はランダム化時の 0.8 g/日から徐々に増加し，治験薬投与が中止された。本被験者は同意撤回により試験を中止し，最終評価時の尿蛋白量は 5.0 g/日であった。他の 1 名はランダム化時に糖尿病性腎症を合併しており，尿蛋白量は 0.5 g/日であった。本被験者では治験薬投与が継続され，最終評価時の尿蛋白

量は 6.5 g/日（最悪値）であった（5.3.5.1-1-H2307 試験-Listing 16.2.1-1.1，Listing 16.2.4-1.5，Listing 16.2.7-1.1，Listing 16.2.8-1.3a）。

H2304 試験

移植後 12 ヵ月の「蛋白尿」の発現率を Table 2-34 に示す。

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，標準量 TAC 群［0.8%（2/241 名）］と比較しエベロリムス＋減量 TAC 群［2.9%（7/245 名）］で高かった。エベロリムス＋減量 TAC 群での発現日は Day 1～409 であり，特定の時期での好発は認められなかった。重症度が高度であった被験者は 1 名（蛋白尿）であり，本事象は重篤と判断された。

「蛋白尿」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 群の 1 名であり，標準量 TAC 群での発現はなかった。エベロリムス＋減量 TAC 群の 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。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。

「蛋白尿」の有害事象により治験薬投与の中止に至った被験者は，エベロリムス＋減量 TAC 群では 7 名すべて（うち 1 名は重篤）であり，標準量 TAC 群では 1 名であった。エベロリムス＋減量 TAC 群の 7 名の事象のうち，2 名の蛋白尿（うち 1 名は重篤）は投与中止後に消失した（5.3.5.1-2-H2304 試験 12M-Listing 14.3.2-1.8，14.3.3 項）。

Table 2-34　「蛋白尿」の発現率：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 (%)	TAC 離脱群 N = 230 n (%)	標準量 TAC 群 N = 241 n (%)
有害事象	7 (2.9)	7 (3.0)	2 (0.8)
蛋白尿	7 (2.9)	7 (3.0)	2 (0.8)
重篤な有害事象	1 (0.4)	0	0
投与中止に至った有害事象	7 (2.9)	2 (0.9)	1 (0.4)

Source：5.3.5.1-2-H2304 試験 12M-Table 14.3.1-1.15，Table 14.3.1-2.2a，Table 14.3.1-2.6，5.3.5.3-2-SCS Appendix 1-Table 2.2-1a，Table 2.2-1b，Table 2.2-1c

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 群では移植後 12 ヵ月から増加し，標準量 TAC 群［0.8%（2/242 名）］とエベロリムス＋減量 TAC 群［3.7%（9/245 名）］で高かった（Table 7-23）。

移植後 12 ヵ月から 24 ヵ月までに新たな「蛋白尿」を発現した被験者はエベロリムス＋減量 TAC 群の 2 名であり，標準量 TAC 群での発現はなかった。エベロリムス＋減量 TAC 群での内訳はネフローゼ症候群及び蛋白尿（1 名），蛋白尿（1 名）であった。

エベロリムス＋減量 TAC 群で新たに発現した「蛋白尿」の有害事象のうち，重篤と判断されたのは 1 名のネフローゼ症候群及び蛋白尿であった。これらの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 ヵ月までに重篤な腎不全を発現していた（2.1.6.1.1 項）。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。

エベロリムス＋減量 TAC 群で新たに発現した「蛋白尿」の有害事象のうち，治験薬の投与中止に至ったものは 1 名のネフローゼ症候群及び蛋白尿（いずれも重篤）であった（Table 7-23，5.3.5.1-3-H2304 試験 24M-Listing 14.3.2-1.8，14.3.3 項）。

ランダム化から移植後 24 ヵ月までに「蛋白尿」が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 6 名の尿蛋白量はエベロリムス投与開始後に 2.3～4.7 g/日（最悪値）まで増加したが，このうち 4 名では治験薬の投与中止後 0.5 g/日未満に回復した。1 名の尿蛋白量はランダム化から移植後 12 ヵ月までを通して 0.1 g/日であった。最終評価時に 0.5 g/日以上であった 2 名の「蛋白尿」はいずれも重篤な有害事象と判断され，いずれも治験薬投与が中止された。2 名のうち 1 名はランダム化時に 2 型糖尿病を合併しており，Day 64 に腎不全を発現していた。腎不全はその後蛋白尿，ネフローゼ症候群を伴って悪化した（被験者番号 DEU/0353/00020）。尿蛋白量はランダム化時が 0.2 g/日，最悪値が 2.3 g/日，最終評価時が 2.2 g/日であった。他の 1 名はランダム化時に 2 型糖尿病及び高血圧を合併しており，重篤な蛋白尿（PT）と同日に重篤な腎不全，その 1 ヵ月後に慢性腎不全が有害事象として報告された（被験者番号 DEU/0353/00017）。尿蛋白量はランダム化時が 0.1 g/日，最悪値が 3.7 g/日，最終評価時が 1.3 g/日であった（2.1.6.1.1 項）。

ランダム化時の尿蛋白量が 0.5 g/日以上であった 2 名のうち，1 名はランダム化時の尿蛋白量が 1.0 g/日であり，有害事象として報告された。治験薬投与が中止され，尿蛋白量は最悪値が 2.5 g/日，最終評価時が 0.8 g/日であった。他の 1 名は腎不全及び急性腎不全が発現し，免疫複合体による糸球体腎炎が疑われた被験者であった（被験者番号 DEU/0351/00001）（2.1.6.1.1 項）。治験薬投与は中止され，本被験者の尿蛋白量は，ランダム化時が 0.8 g/日，最悪値が 2.8 g/日，最終評価時が 1.9 g/日であった（5.3.5.1-3-H2304 試験 24M-Listing 16.2.4-1.7，Listing 16.2.7-1.1a，Listing 16.2.8-1.1）。

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」の発現率は標準量 TAC 群よりも高かった。H2307 試験では「蛋白尿」を発現した被験者の約半数，H2304 試験ではすべての被験者で治験薬投与が中止された。ランダム化時の尿蛋白量が 0.5 g/日未満であった被験者では，蛋白尿量が一時的に増加しても約半数で 0.5 g/日未満に回復した。

2.1.6.2 血栓症，血栓塞栓症

2.1.6.2.1 血栓症，血栓塞栓症

H2307 試験及び H2304 試験の「特に注目すべき有害事象」である「血栓症及び血栓塞栓症」は，塞栓および血栓（SMQ）を用いて広範囲に血栓症及び血栓塞栓症を評価している。本項では H2307 試験及び H2304 試験の「血栓症及び血栓塞栓症」の結果を示すとともに，Core Safety Risk Management Plan の重要な特定されたリスクである「静脈血栓症」に着目して血栓症及び血栓塞栓症を評価した。

H2307 試験

移植後 12 ヵ月の「血栓症，血栓塞栓症」の発現率を Table 2-35 に示す。

ランダム化から移植後 12 ヵ月までの「血栓症，血栓塞栓症」の有害事象発現率は，エベロリムス＋減量 TAC 群［3.5%（5/142 名）］と標準量 TAC 群［5.0%（7/141 名）］で同程度であった。エベロリムス＋減量 TAC 群での「血栓症，血栓塞栓症」の有害事象の発現日は Day 2～169 であり，いずれも移植後約 6 ヵ月までに発現した。重症度が高度であったのは 5 名中 2 名［肝動脈血栓症，血栓性微小血管症（各 1 名）］であり，いずれも重篤と判断された。

静脈の塞栓及び血栓

Level 2 の SMQ 別では，「静脈の塞栓および血栓」の有害事象発現率は，標準量 TAC 群［4.3%（6 名）］と比較しエベロリムス＋減量 TAC 群［1.4%（2 名）］で低かった。重篤な有害事象は標準量 TAC 群の 2 名で発現し，その内訳は肺塞栓症及び大静脈血栓症（1 名），肺梗塞（1 名）であった。エベロリムス＋減量 TAC 群での発現はなかった。いずれの治療群でも治験薬の投与中止に至った有害事象は発現しなかった（Table 2-35）。

動脈の塞栓及び血栓

Level 2 の SMQ 別では，「動脈の塞栓および血栓」はエベロリムス＋減量 TAC 群のみで発現した［1.4%（2 名）］。エベロリムス＋減量 TAC 群の 2 名で発現した有害事象は肝動脈血栓症，血栓性微小血管症（各 1 名）であり，いずれも重篤と判断された（Table 2-35）。肝動脈血栓症の詳細は 2.1.6.2.3 項，血栓性微小血管症の詳細は 2.1.6.2.2 項に示した。

Table 2-35 「血栓症，血栓塞栓症」の発現率：移植後 12 ヵ月（H2307 試験，安全性解析対象集団）

SMQ Level 1 SMQ Level 2 PT	エベロリムス＋減量 TAC 群 N = 142 n (%)	標準量 TAC 群 N = 141 n (%)
塞栓および血栓 (SMQ)	5 (3.5)	7 (5.0)
動脈の塞栓および血栓 (SMQ)	2 (1.4)	0
肝動脈血栓症	1 (0.7)	0
血栓性微小血管症	1 (0.7)	0
静脈の塞栓および血栓 (SMQ)	2 (1.4)	6 (4.3)

SMQ Level 1 SMQ Level 2 PT	エベロリムス＋減量 TAC 群 N = 142 n (%)	標準量 TAC 群 N = 141 n (%)
門脈血栓症	2 (1.4)	0
深部静脈血栓症	0	1 (0.7)
肝静脈血栓症	0	1 (0.7)
肺塞栓症	0	1 (0.7)
肺梗塞	0	1 (0.7)
脾静脈血栓症	0	1 (0.7)
大静脈血栓症	0	2 (1.4)
血管タイプ不明あるいは混合型の塞栓および血栓 (SMQ)	1 (0.7)	1 (0.7)
医療機器閉塞	1 (0.7)	1 (0.7)
重篤な有害事象	2 (1.4)	2 (1.4)
肝動脈血栓症	1 (0.7)	0
血栓性微小血管症	1 (0.7)	0
肺塞栓症	0	1 (0.7)
肺梗塞	0	1 (0.7)
大静脈血栓症	0	1 (0.7)
投与中止に至った有害事象	1 (0.7)	0
肝動脈血栓症	1 (0.7)	0

Source：5.3.5.1-1-H2307 試験-Table 14.3.1-1.6a，Table 14.3.1-1.6c，Table 14.3.1-1.6d，Table 14.3.1-1.9b，Table 14.3.1-1.10b

H2304 試験

移植後 12 ヵ月の「血栓症，血栓塞栓症」の発現率を Table 2-36 に示す。

ランダム化から移植後 12 ヵ月までの「血栓症，血栓塞栓症」の有害事象発現率は，エベロリムス＋減量 TAC 群［5.3%（13/245 名）］と標準量 TAC 群［3.7%（9/241 名）］で同程度であった。エベロリムス＋減量 TAC 群での「血栓症，血栓塞栓症」の有害事象の発現日は Day 5～218 であり，2 名（Day 183，Day 218）を除き移植後 6 ヵ月までに発現した。重症度が高度であったのは 13 名中 6 名［脳梗塞及び不全単麻痺（1 名），肺塞栓症（2 名），深部静脈血栓症，対麻痺，脳血管発作（各 1 名）］であり，1 名（対麻痺）を除きいずれも重篤と判断された。

静脈の塞栓及び血栓

Level 2 の SMQ 別では，「静脈の塞栓および血栓」の発現率は標準量 TAC 群［1.2%（3 名）］と比較し エベロリムス＋減量 TAC 群［3.7%（9 名）］で高かった。

「静脈の塞栓および血栓」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 群では 9 名中 4 名であり，その内訳は深部静脈血栓症，肺塞栓症（各 2 名）であった。標準量 TAC 群の 3 名では重篤な有害事象の発現はなかった。エベロリムス＋減量 TAC 群の重篤な有害事象のうち，1 名の深部静脈血栓症は治験薬投与が継続され，入院加療により発現から 7 日で消失した。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発現から 20 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。その他の重篤な有害事象のうち，1 名の深部静脈血栓症は治験薬投与が継続され，薬物療法により発現から 13 日で消失した。1 名の肺塞栓症は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。

「静脈の塞栓および血栓」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 名であり，その内訳は腸間膜静脈血栓症（1 名），肺塞栓症（重篤の 1 名）であった。標準量 TAC 群での発現はなかった。エベロリムス＋減量 TAC 群の投与中止に至った有害事象のうち，肺塞栓症は投与中止後に消失し，腸間膜静脈血栓症は継続していた（Table 2-36，5.3.5.1-2-H2304 試験 12M-Listing 16.2.7-1.1a，14.3.3 項）。

動脈の塞栓及び血栓

Level 2 の SMQ 別では，「動脈の塞栓および血栓」の発現率はエベロリムス＋減量 TAC 群［0.4%（1 名）］と標準量 TAC 群［2.1%（5 名）］で同程度であった。「動脈の塞栓および血栓」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 群では 1 名中 1 名（肝動脈血栓症），標準量 TAC 群では 5 名中 3 名［急性心筋梗塞，虚血性脳卒中，一過性脳虚血発作（各 1 名）］であった。エベロリムス＋減量 TAC 群の 1 名に発現した肝動脈血栓症の詳細は 2.1.6.2.3 項に示した。いずれの治療群でも，治験薬の投与中止に至った「動脈の塞栓および血栓」の発現はなかった（Table 2-36，5.3.5.1-2-H2304 試験 12M-Listing 16.2.7-1.1a，14.3.3 項）。

Table 2-36 「血栓症，血栓塞栓症」の発現率：移植後 12 ヵ月（H2304 試験，安全性解析対象集団）

SMQ Level 1 SMQ Level 2 PT	エベロリムス＋減量 TAC 群 N = 245 n (%)	TAC 離脱群 N = 230 n (%)	標準量 TAC 群 N = 241 n (%)
塞栓および血栓 (SMQ)	13 (5.3)	8 (3.5)	9 (3.7)
動脈の塞栓および血栓 (SMQ)	1 (0.4)	4 (1.7)	5 (2.1)
肝動脈血栓症	1 (0.4)	0	0
急性心筋梗塞	0	1 (0.4)	2 (0.8)
肝動脈閉塞	0	1 (0.4)	0
虚血性脳卒中	0	0	1 (0.4)
心筋梗塞	0	1 (0.4)	0
末梢動脈閉塞性疾患	0	0	1 (0.4)
血栓性血小板減少性紫斑病	0	1 (0.4)	0
一過性脳虚血発作	0	0	1 (0.4)
静脈の塞栓および血栓 (SMQ)	9 (3.7)	3 (1.3)	3 (1.2)
深部静脈血栓症	5 (2.0)	2 (0.9)	1 (0.4)
腸間膜静脈血栓症	2 (0.8)	0	0
肺塞栓症	2 (0.8)	1 (0.4)	0
血栓性静脈炎	1 (0.4)	0	1 (0.4)
網膜静脈閉塞	0	0	1 (0.4)

SMQ Level 1 SMQ Level 2 PT	エベロリムス＋減量 TAC 群 N = 245 n (%)	TAC 離脱群 N = 230 n (%)	標準量 TAC 群 N = 241 n (%)
血管タイプ不明あるいは混合型の塞栓および血栓 (SMQ)	4 (1.6)	1 (0.4)	1 (0.4)
脳梗塞	1 (0.4)	0	0
脳血管発作	1 (0.4)	0	0
不全単麻痺	1 (0.4)	1 (0.4)	0
対麻痺	1 (0.4)	0	0
脾臓梗塞	1 (0.4)	0	0
播種性血管内凝固	0	0	1 (0.4)
重篤な有害事象	7 (2.9)	5 (2.2)	3 (1.2)
深部静脈血栓症	2 (0.8)	1 (0.4)	0
肺塞栓症	2 (0.8)	1 (0.4)	0
肝動脈血栓症	1 (0.4)	0	0
脳梗塞	1 (0.4)	0	0
脳血管発作	1 (0.4)	0	0
不全単麻痺	1 (0.4)	0	0
急性心筋梗塞	0	1 (0.4)	1 (0.4)
虚血性脳卒中	0	0	1 (0.4)
心筋梗塞	0	1 (0.4)	0
血栓性血小板減少性紫斑病	0	1 (0.4)	0
一過性脳虚血発作	0	0	1 (0.4)
投与中止に至った有害事象	2 (0.8)	0	0
腸間膜静脈血栓症	1 (0.4)	0	0
肺塞栓症	1 (0.4)	0	0

Source：5.3.5.1-2-H2304 試験 12M-Table 14.3.1-1.11，Table 14.3.1-2.2b，Table 14.3.1-2.6，5.3.5.3-2- SCS Appendix 1-Table 2.2-1a, Table 2.2-1b，Table 2.2-1c
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。

ランダム化から移植後 24 ヵ月までの「血栓症，血栓塞栓症」の有害事象発現率はいずれの治療群でも移植後 12 ヵ月と同程度であり，エベロリムス＋減量 TAC 群［7.3%（18/245 名）］と標準量 TAC 群［5.8%（14/242 名）］で同程度であった（Table 7-24）。

静脈の塞栓及び血栓

Level 2 の SMQ 別では，「静脈の塞栓および血栓」の発現率は標準量 TAC 群［2.5%（6 名）］と比較しエベロリムス＋減量 TAC 群［4.9%（12 名）］で高かった。移植後 12 ヵ月から 24 ヵ月までに新たな「静脈の血栓および塞栓」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 名であり，その内訳は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）であった。標準量 TAC 群では 3 名であり，その内訳は門脈血栓症（2 名），肝静脈閉塞（1 名）であった。エベロリムス＋減量 TAC 群の 3 名のうち，1 名の事象（腸間膜静脈血栓症）は重篤と判断され，標準量 TAC 群では 3 名の事象はいずれも重篤と判断

された。エベロリムス＋減量 TAC 群の腸間膜静脈血栓症は，治験薬投与が中止され，入院加療後も継続していた。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。

移植後 12 ヵ月から 24 ヵ月までに新たな「静脈の塞栓および血栓」の有害事象を発現したエベロリムス＋減量 TAC 群の 3 名のうち，治験薬の投与中止に至った被験者は 1 名（重篤な腸間膜静脈血栓症）であった。標準量 TAC 群では，新たな「静脈の塞栓および血栓」の事象を発現した 3 名のうち治験薬の投与中止に至った被験者は 1 名（門脈血栓症）であった（Table 7-24，5.3.5.1-3-H2304 試験 24M-Listing 16.2.7-1.1a，14.3.3 項）。

動脈の塞栓及び血栓

Level 2 の SMQ 別では，「動脈の塞栓および血栓」の発現率はエベロリムス＋減量 TAC 群［1.2%（3 名）］と標準量 TAC 群［2.5%（6 名）］で同程度であった。移植後 12 ヵ月から 24 ヵ月までに新たな「動脈の血栓および塞栓」の事象を発現した被験者は，エベロリムス＋減量 TAC 群で 2 名であり，その内訳は急性心筋梗塞，一過性脳虚血発作（各 1 名）であった。標準量 TAC 群では 1 名（急性心筋梗塞）であった。エベロリムス＋減量 TAC 群の 2 名の事象はいずれも重篤と判断された。いずれの被験者でも治験薬投与が継続され，急性心筋梗塞は発現当日，一過性脳虚血発作は発現から 7 日で消失した。治験担当医師はこれらの重篤な事象と治験薬との関連を否定した）。

移植後 12 ヵ月から 24 ヵ月までに新たに発現した「動脈の塞栓および血栓」の有害事象により治験薬の投与中止に至った被験者は，いずれの治療群でもいなかった（Table 7-24，5.3.5.1-3-H2304 試験 24M-Listing 16.2.7-1.1a，14.3.3 項）。

なお，エベロリムス＋減量 TAC 群では，移植後 12 ヵ月から 24 ヵ月までに 1 名の医療機器閉塞が重篤な有害事象として報告された。本事象は胆管ステントの閉塞（医師記載名：BILIARY STENT OBSTRUCTION）であった。外科処置により胆石及びスラッジが除去され，本事象は発現から 5 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（5.3.5.1-3-H2304 試験 24M-Listing 16.2.7-1.1a，14.3.3 項）。

以上より，いずれの試験でも，「血栓症，血栓塞栓症」の重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は少なかった。H2304 試験では静脈に関連した血栓症，血栓塞栓症の発現率が標準量 TAC 群と比べてエベロリムス＋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重篤な有害事象の半数以上が治療により消失した。

2.1.6.2.2 血栓性微小血管症

H2307 試験

ランダム化から移植後 12 ヵ月までに，血栓性微小血管症がエベロリムス＋減量 TAC 群の 1 名に発現し，重篤と判断された。本事象は Day 169 に発現し，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（5.3.5.1-1-H2307 試験-Listing 14.3.2-3.3，14.3.3 項）。

H2304 試験

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 群又は標準量 TAC 群での「血栓性微小血管症」の発現はなかった（5.3.5.1-2-H2304 試験 12M-Table 14.3.1-1.13，5.3.5.1-3-H2304 試験 24M-Table 14.3.1-1.13）。

以上より，H2307 試験及び H2304 試験での「血栓性微小血管症」の発現は少なく，また，治療により消失した。

2.1.6.2.3 移植肝血栓症

移植肝血栓症は，生体肝移植患者を対象とした H2307 試験では移植片，動脈，及び静脈に関連した 8 つの PT（移植片合併症，移植片血栓症，肝動脈血栓症，肝梗塞，移植不全，肝血管血栓症，肝静脈血栓症，門脈血栓症）で評価し，脳死肝移植患者を対象とした H2304 試験では動脈に関連した 2 つの PT（肝動脈血栓症，肝動脈閉塞）で評価した。また，移植肝血栓症の発現は移植後早期に多いため，H2307 試験及び H2304 試験の移植後からランダム化までに発現した移植肝血栓症を併せて示した。

H2307 試験

ランダム化から移植後 12 ヵ月までに「移植肝血栓症」を発現した被験者は，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）であり，発現日はエベロリムス＋減量 TAC 群ではそれぞれ Day 2，63，54，標準量 TAC 群では Day 135 であった。このうち重篤と判断された事象はエベロリムス＋減量 TAC 群の肝動脈血栓症であり，標準量 TAC 群では重篤と判断された事象はなかった。エベロリムス＋減量 TAC 群の重篤な肝動脈血栓症は Day 54 に発現し，治験薬投与が中止された。肝動脈血栓症は最終評価時に継続していた。治験担当医師は肝動脈血栓症と治験薬との関連を否定しなかった。

導入期（移植後からランダム化までの期間）に報告された PT 別の「移植肝血栓症」は，肝動脈血栓症，肝静脈血栓症，門脈血栓症（各 3 名），肝梗塞（2 名），であった。このうち重篤であったものは，肝動脈血栓症，門脈血栓症（各 2 名），肝梗塞（1 名）であった。この他に 1 名で肝動脈血栓症が移植肝廃絶の原因として報告された（有害事象としての報告はなし）（5.3.5.1-1-H2307 試験-Table 14.3.1-1.1b，Table 14.3.1-2.2c，14.3.3 項）。

H2304 試験

ランダム化から移植後 12 ヵ月までに「移植肝血栓症」を発現した被験者は，エベロリムス＋減量 TAC 群の 1 名（重篤な肝動脈血栓症）であり，標準量 TAC 群での発現はなかった。エベロリムス＋減量 TAC 群の 1 名では，ランダム化前（移植後 7 日，エベロリムス投与開始 26 日前）に 1 件目の重篤な肝動脈血栓症が発現していた。2 件目の肝動脈血栓症は Day 23 に発現し，被験者は同日に移植肝廃絶と判断された。再移植が行われたが，被験者は Day 52 に敗血症性ショック及び気管支肺炎により死亡した（Table 2-20，BRA/0105/00005）。治験担当医師は 2 件目の肝動脈血栓症と治験薬との関連を否定しなかった。

移植後からランダム化までに報告された PT 別の「移植肝血栓症」は，肝動脈血栓症（10 名），肝動脈閉塞（1 名）であった。このうち重篤であったものは肝動脈血栓症（6 名），肝動脈閉塞（1 名）であった。この他に 2 名で肝動脈血栓症が移植肝廃絶の原因として報告され（有害事象としての報告はなし），他の 1 名で肝壊死（医師記載名：aorta hepatica thrombosis）が報告された（5.3.5.1-2-H2304 試験 12M-Table 14.3.1-1.1b，Table 14.3.1-2.2d，14.3.3 項）。

移植後 12 ヵ月から 24 ヵ月までに新たな「移植肝血栓症」の発現はなかった（5.3.5.1-3-H2304 試験 24M-Table 14.3.1-1.1）。

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」の発現は少なく，エベロリムスの投与により発現率が顕著に増加することはなかった。

2.1.6.3 代謝異常

2.1.6.3.1 新規発症糖尿病

H2307 試験，H2304 試験では，ランダム化時に糖尿病の合併がなかった被験者で以下のいずれかを満たした場合を「新規発症糖尿病」と定義した。

- 移植後 30 日以降に有害事象として報告（PT が「diabetic」又は「diabetes」を含むすべての事象）
- 移植後 30 日以降の，ATC コード A10（Drugs used in diabetes）に分類される併用薬の 30 日間を超える投与
- 移植後 30 日以降に空腹時血糖が 2 回連続で 7 mmol/L 以上
- 移植後 75 日以降の HbA1c が 6.5%以上

H2307 試験

移植後 12 ヵ月の「新規発症糖尿病」の発現率を Table 2-37 に示す。

ランダム化時の糖尿病なしの被験者の割合は治療群間で同程度であった［エベロリムス＋減量 TAC 群 69.0%（98/142 名），標準量 TAC 群 64.5%（91/141 名）］。

ランダム化から移植後 12 ヵ月までの「新規発症糖尿病」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。いずれの治療群でも，HbA1c の基準に該当した被験者が最も多く，その割合は標準量 TAC 群と比較しエベロリムス＋減量 TAC 群で高かった。空腹時血糖の基準に該当した被験者の割合は治療群間で同程度であった。糖尿病が有害事象として報告された被験者の割合は治療群間で同程度であり，糖尿病治療薬が投与された被験者の割合は標準量 TAC 群と比較しエベロリムス＋減量 TAC 群で高かった。

移植後 12 ヵ月までに新規発症糖尿病が有害事象として報告された被験者は，エベロリムス＋減量 TAC 群で 4 名，標準量 TAC 群で 3 名であり，このうち，エベロリムス＋減量 TAC 群の 1 名の事象は重篤と判断された。本被験者では，HbA1c が Day 64 に 6.9%，Day 155 に 7.5%であり，Day 170 に軽度の糖尿病として報告された。治験薬投与は継続され，本事象は薬物治療により発現から 49 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。「新規発症糖尿病」の有害事象により治験薬の投与中止に至った被験者は，いずれの治療群でもいなかった（5.3.5.1-1-H2307 試験-Listing 14.3.2-3.4，Listing 16.2.8-1.2，14.3.3 項）。

Table 2-37 「新規発症糖尿病」の発現率：移植後 12 ヵ月（H2307 試験，安全性解析対象集団）

	エベロリムス＋減量 TAC 群 N = 142 n/M (%)	標準量 TAC 群 N = 141 n/M (%)
合計	34/98 (34.7)	20/91 (22.0)
有害事象として報告	4/98 (4.1)	3/91 (3.3)
ATC コード A10 併用薬の使用	11/98 (11.2)	7/91 (7.7)
移植後 30 日以降に空腹時血糖 ≥ 7 mmol/L	8/98 (8.2)	6/91 (6.6)
移植後 75 日以降に HbA1c ≥ 6.5%	30/98 (30.6)	14/91 (15.4)

Source：5.3.5.1-1-H2307 試験-Table 14.3.1-2.12，5.3.5.3-2-SCS Appendix 1-Table 2.5-2
M = ランダム化時に糖尿病なしの被験者数
n = ランダム化時に糖尿病なし，かつ，ランダム化後に定義のいずれかに該当した被験者数

H2304 試験

移植後 12 ヵ月の「新規発症糖尿病」の発現率を Table 2-38 に示す。

ランダム化時の糖尿病なしの被験者の割合は治療群間で同程度であった。ランダム化から移植後 12 ヵ月までの「新規発症糖尿病」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。いずれの治療群でも，空腹時血糖又は HbA1c の基準に該当した被験者が多く，HbA1c が 6.5%以上であった被験者の割合は標準量 TAC 群と比較しエベロリムス＋減量 TAC 群で高かった。糖尿病が有害事象として報告された被験者の割合は標準量 TAC 群と比較しエベロリムス＋減量 TAC 群で高かった。糖尿病治療薬が投与された被験者の割合は治療群間で同程度であった。

移植後 12 ヵ月までに新規発症糖尿病が有害事象として報告された被験者はエベロリムス＋減量 TAC 群で 7 名，標準量 TAC 群で 4 名であり，このうちエベロリムス＋減量 TAC 群の 1 名，標準量 TAC 群の 1 名の事象は重篤と判断された。エベロリムス＋減量 TAC 群の 1 名では，空腹時血糖が Day 61 に 24.5 mmol/L，HbA1c が Day 92 に 7.8%であり，中等度の糖尿病と判断されインスリンが投与された。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。治験担当医師は本事象と治験薬との関連を否定しなかった。「新規発症糖尿病」の有害事象により治験薬の投与中止に至った被験者は，いずれの治療群でもいなかった（5.3.5.1-2-H2304 試験 12M-Listing 14.3.2-1.18，Listing 16.2.7-1.1a，14.3.3 項）。

Table 2-38 「新規発症糖尿病」の発現率：移植後 12 ヵ月（H2304 試験，安全性解析対象集団）

	エベロリムス＋減量 TAC 群 N = 245 n (%)	TAC 離脱群 N = 230 n (%)	標準量 TAC 群 N = 241 n (%)
ランダム化時に糖尿病なし	150 (61.2)	147 (63.9)	140 (58.1)
合計 a)	48 (32.0)	52 (35.4)	40 (28.6)
有害事象として報告	7 (4.7)	6 (4.1)	4 (2.9)
ATC コード A10 併用薬の使用	8 (5.3)	8 (5.4)	10 (7.1)
移植後 30 日以降に空腹時血糖 ≥ 7 mmol/L	20 (13.3)	23 (15.6)	19 (13.6)
移植後 75 日以降に HbA1c ≥ 6.5%	41 (27.3)	36 (24.5)	22 (15.7)

Source：5.3.5.1-2-H2304 試験 12M-Table 14.3.1-2.12
a)%は「ランダム化時に糖尿病なし」の被験者数を分母として算出。

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 34.0%（51/150 名），標準量 TAC 群 28.4%（40/141 名），以下同順］。いずれの治療群でも， HbA1c の基準に該当した被験者の割合（28.0%，16.3%）及び空腹時血糖の基準に該当した被験者の割合（15.3%，14.9%）が高く，HbA1c が 6.5%以上であった被験者の割合は標準量 TAC 群と比較しエベロリムス＋減量 TAC 群で高かった。糖尿病が有害事象として報告された被験者の割合は，標準量 TAC 群と比較しエベロリムス＋減量 TAC 群で高かった（7.3%，3.5%）。糖尿病治療薬が投与された被験者の割合は治療群間で同程度であった（8.0%，7.8%）（Table 7-25）。

移植後 12 ヵ月から 24 ヵ月までに新たに新規発症糖尿病が有害事象として報告された被験者は，エベロリムス＋減量 TAC 群で 4 名，標準量 TAC 群で 1 名であった。このうち，標準量 TAC 群の 1 名の事象は重篤と判断された。移植後 12 ヵ月以降に発現した「新規発症糖尿病」の有害事象により治験薬の投与中止に至った被験者は，いずれの治療群でもいなかった（5.3.5.1-3-H2304 試験 24M-Listing 16.2.7-1.1a）。

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，そのほとんどが空腹時血糖又は HbA1c の異常値の定義によるものであった。重篤な有害事象は少なく，有害事象として報告されたすべての被験者でエベロリムスの投与継続が可能であった。

2.1.6.3.2 脂質代謝異常

本項では，H2307 試験 H2304 試験での「脂質代謝異常」の発現率と併せて，脂質降下薬（ATC コード C10A：Cholesterol and triglyceride reducers）が投与された被験者での総コレステロール高値及びトリグリセリド高値（H2307 試験のみ）の改善を評価した。

H2307 試験

移植後 12 ヵ月の「脂質代謝異常」の発現率を Table 2-39 に示す。

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，標準量 TAC 群［9.9%（14/141 名）］と比較しエベロリムス＋減量 TAC 群［37.3%（53/142 名）］で高かった。エベロリムス＋減量 TAC 群での発現日は Day 1～365 であり，特定の時期での好発は認められなかった。重症度が高度であった被験者は 1 名（高トリグリセリド血症）であり，本事象は重篤と判断された。

「脂質代謝異常」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。エベロリムス＋減量 TAC 群の 1 名では，治験薬投与が中止され，重篤な高トリグリセリド血症は発現から 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」の有害事象により投与中止に至った被験者は，エベロリムス＋減量 TAC 群で 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）］であり，標準量 TAC 群での発現はなかった。エベロリムス＋減量 TAC 群の高コレステロール血症の重症度は中等度であり，治験薬の投与中止により発現から 14 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（5.3.5.1-1-H2307 試験-Listing 14.3.2-3.3，14.3.3 項）。

Table 2-39 「脂質代謝異常」の発現率：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 (%)
有害事象	53 (37.3)	14 (9.9)
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)
脂質異常症	7 (4.9)	4 (2.8)
高トリグリセリド血症	5 (3.5)	1 (0.7)

PT	エベロリムス＋減量 TAC 群 N = 142 n (%)	標準量 TAC 群 N = 141 n (%)
血中トリグリセリド増加	4 (2.8)	2 (1.4)
脂質増加	1 (0.7)	0
高比重リポ蛋白減少	0	1 (0.7)
重篤な有害事象	1 (0.7)	0
高トリグリセリド血症	1 (0.7)	0
投与中止に至った有害事象	2 (1.4)	0
高コレステロール血症	1 (0.7)	0
高トリグリセリド血症	1 (0.7)	0

Source：5.3.5.1-1-H2307 試験-Table 14.3.1-1.6a，Table 14.3.1-1.6c，Table 14.3.1-1.6d

脂質降下薬投与による改善

脂質降下薬が投与され，かつ総コレステロール又はトリグリセリドが評価された被験者は，エベロリムス＋減量 TAC 群で 38 名，標準量 TAC 群で 3 名であった（Table 7-27）。

脂質降下薬投与直近の総コレステロールが高値（240 mg/dL 以上）であった被験者はエベロリムス＋減量 TAC 群の 38 名中 8 名であり，標準量 TAC 群の 3 名はいずれも 240 mg/dL 未満であった。エベロリムス＋減量 TAC 群の 8 名のうち，移植後 12 ヵ月の最大値が 240 mg/dL 未満に改善した被験者は 4 名（50.0%）であった。

脂質降下薬投与直近のトリグリセリドが高値（200 mg/dL 以上）であった被験者は，エベロリムス＋減量 TAC 群で 38 名中 14 名，標準量 TAC 群で 3 名中 1 名であった。このうち移植後 12 ヵ月の最大値が 200 mg/dL 未満に改善した被験者は，エベロリムス＋減量 TAC 群で 7 名（50.0%），標準量 TAC 群で 1 名（100%）であった。

H2304 試験

移植後 12 ヵ月の「脂質代謝異常」の発現率を Table 2-40 に示す。

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，標準量 TAC 群［9.5%（23/241 名）］と比較しエベロリムス＋減量 TAC 群［23.7%（58/245 名）］で高かった。エベロリムス＋減量 TAC 群での発現日は Day 1～385 であり，特定の時期での好発は認められなかった。重症度が高度であった被験者は 2 名［高トリグリセリド血症，高コレステロール血症（各 1 名）］であり，このうち重篤と判断されたものはなかった。

「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。

「脂質代謝異常」により投与中止に至った被験者は，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。エベロリムス＋減量 TAC 群の高トリグリセリド血症は，治験薬投与中止後も継続していた。治験担当医師は本事象と治験薬との関連を否定した（5.3.5.1-2-H2304 試験 12M-Listing 14.3.2-1.7）。

Table 2-40　「脂質代謝異常」の発現率：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 (%)	TAC 離脱群 N = 230 n (%)	標準量 TAC 群 N = 241 n (%)
有害事象	58 (23.7)	54 (23.5)	23 (9.5)
高コレステロール血症	23 (9.4)	18 (7.8)	6 (2.5)
高脂血症	18 (7.3)	18 (7.8)	5 (2.1)
高トリグリセリド血症	16 (6.5)	8 (3.5)	3 (1.2)
脂質異常症	6 (2.4)	7 (3.0)	5 (2.1)
血中コレステロール増加	3 (1.2)	3 (1.3)	4 (1.7)
血中トリグリセリド増加	0	3 (1.3)	3 (1.2)
脂質増加	0	1 (0.4)	0
総コレステロール／HDL 比増加	0	1 (0.4)	0
重篤な有害事象	0	0	0
投与中止に至った有害事象	1 (0.4)	1 (0.4)	0
高トリグリセリド血症	1 (0.4)	0	0

Source：5.3.5.1-2-H2304 試験 12M-Table 14.3.1-1.14，Table 14.3.1-2.6，5.3.5.3-2-SCS Appendix 1-Table 2.2-1a，Table 2.2-1b，Table 2.2-1c

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の移植後 12 ヵ月から増加し，標準量 TAC 群［11.6%（28/241 名）］と比較しエベロリムス＋減量 TAC 群［26.9%（66/245 名）］で高かった。いずれの治療群でも，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なかった（Table 7-26，5.3.5.1-3-H2304 試験 24M-Listing 14.3.2-1.7）。

脂質降下薬投与による改善

脂質降下薬が投与され，かつ総コレステロールが評価された被験者は，エベロリムス＋減量 TAC 群で 29 名，標準量 TAC 群で 11 名であった。脂質降下薬投与直近の総コレステロール値が高値（240 mg/dL 以上）であった被験者は，エベロリムス＋減量 TAC 群 29 名中 19 名，標準量 TAC 群 11 名中 2 名であった。このうち移植後 12 ヵ月の最大値が 240 mg/dL 未満に改善した被験者は，エベロリムス＋減量 TAC 群で 13 名（68.4%），標準量 TAC 群で 0 名であり，エベロリムス＋減量 TAC 群では約 7 割の被験者で改善が認められた（Table 7-28）。

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発現率は標準量 TAC 群と比べて高かったものの，重篤な有害事象は少なく，ほとんどの被験者で治験薬の投与継続が可能であった。また，エベロリムス＋減量 TAC 群では，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。

2.1.6.4 感染症

H2307 試験及び H2304 試験では，すべての被験者にニューモシスチス・カリニ肺炎予防としてスルファメトキサゾール・トリメトプリムを投与した。また，サイトメガロウイルス（cytomegalovirus，CMV）の予防療法又は CMV の先制的モニタリングを各実施医療機関の方法に準じて実施した。CMV 陽性のドナーから移植を受けた CMV 陰性の被験者については CMV 予防療法の 3 ヵ月以上の実施を推奨した。その他の感染症予防は，実施医療機関の方法に準じて実施した。

2.1.6.4.1 感染症

本項では，SOC「感染症および寄生虫症」に分類された有害事象を評価した。

H2307 試験

移植後 12 ヵ月の「感染症」の発現率を Table 2-41 に示す。

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，標準量 TAC 群［41.8%（59/141 名）］と比較しエベロリムス＋減量 TAC 群［50.7%（72/142 名）］で高かった。エベロリムス＋減量 TAC 群での「感染症」の有害事象の発現日は Day 1～345 であり，特定の時期での好発はなかった。重症度が高度であったのは 72 名中 11 名（13 件）であり，このうち 10 名（11 件）が重篤と判断された（5.3.5.1-1-H2307 試験-Listing 14.3.2-3.3）。

エベロリムス＋減量 TAC 群で発現率が最も高かった PT 別の「感染症」は上気道感染（エベロリムス＋減量 TAC 群 12.0%，標準量 TAC 群 5.0%，以下同順）であり，次いで鼻咽頭炎（10.6%，7.1%），C 型肝炎（5.6%，3.5%）が高かった。標準量 TAC 群では，発現率が最も高かった PT 別の有害事象は鼻咽頭炎であり，次いで上気道感染，尿路感染（3.5%，4.3%）が高かった。エベロリムス＋減量 TAC 群の発現率が標準量 TAC 群と比較し 2%以上高かった有害事象は，上気道感染，鼻咽頭炎，C 型肝炎，クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎（2.1%，0%）であった（5.3.5.1-1-H2307 試験-Table 14.3.1-1.1a）。

Table 2-41　「感染症」の発現率：移植後 12 ヵ月（H2307 試験，安全性解析対象集団）

	エベロリムス＋減量 TAC 群 N = 142 n (%)	標準量 TAC 群 N = 141 n (%)
有害事象	72 (50.7)	59 (41.8)
高度の有害事象	11 (7.7)	5 (3.5)
重篤な有害事象	25 (17.6)	15 (10.6)
投与中止に至った有害事象	2 (1.4)	1 (0.7)

Source：5.3.5.1-1-H2307 試験-Table 14.3.1-1.6a，Table 14.3.1-1.6c，Table 14.3.1-1.6d，Table 14.3.1-1.5

「感染症」の重篤な有害事象の発現率は，標準量 TAC 群［10.6（15 名）］と比較しエベロリムス＋減量 TAC 群［17.6%（25 名）］で高かった。エベロリムス＋減量 TAC 群の重篤な有害事象の内訳は，結核及び気管支肺アスペルギルス症（1 名），肺炎及び C 型肝炎（1 名），上気道感染及び咽頭炎（1 名），肝膿瘍及び敗血症性ショック（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），サイトメガロウイルス血症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（4 名），胃腸炎，上気道感染，肺炎，蜂巣炎（各 2 名），クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎，感染性下痢，術後創感染，真菌性敗血症，胆道感染，尿路性敗血症，鼡径部膿瘍（各 1 名）であった。このうち，7 名の事象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。その内訳は，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，鼡径部膿瘍，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）であった。このうち，胃腸炎及びクロストリジウム・ディフィシレ大腸炎を発現した被験者では治験薬投与が中止され，クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎は発現から 26 日，胃腸炎は 3 日で消失した。その他の，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重篤な有害事象は，治験薬の一時中断又は減量，薬物療法により一部を除き発現から 6～88 日で消失した。最終評価時に継続していた事象は，C 型肝炎（2 名），咽頭炎（1 名）であった。

「感染症」の有害事象により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［1.4%（2 名）］と標準量 TAC 群［0.7%（1 名）］で同程度であった。エベロリムス＋減量 TAC 群の投与中止に至った有害事象の内訳は，クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎（1 名），肺炎（1 名）であり，いずれも重篤な有害事象であった。クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎は投与中止後に消失し，肺炎は継続していた（5.3.5.1-1-H2307 試験-Listing 14.3.2-3.3）。

H2304 試験

移植後 12 ヵ月の「感染症」の発現率を Table 2-42 に示す。

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，標準量 TAC 群［43.6%（105/241 名）］と比較しエベロリムス＋減量 TAC 群［50.2%（123/245 名）］で高かった。エベ

ロリムス＋減量 TAC 群での「感染症」の有害事象の発現日は Day 1～399 であり，特定の時期での好発はなかった。重症度が高度であった被験者は 123 名中 16 名（22 件）であり，このうち 14 名（19 件）が重篤と判断された（5.3.5.1-2-H2304 試験 12M-Listing 16.2.7-1.1a）。

エベロリムス＋減量 TAC 群で発現率が最も高かった PT 別の「感染症」は C 型肝炎（エベロリムス＋減量 TAC 群 11.4%，標準量 TAC 群 7.9%，以下同順）であり，次いで鼻咽頭炎（9.0%，7.5%），尿路感染（8.2%，3.3%）が高かった。標準量 TAC 群でも，発現率が最も高かった PT 別の有害事象は C 型肝炎であり，次いで鼻咽頭炎，尿路感染が高かった。エベロリムス＋減量 TAC 群の発現率が標準量 TAC 群と比較し 2%以上高かった有害事象は，C 型肝炎，尿路感染，創傷感染（3.3%，0%），口腔ヘルペス（2.4%，0%）であった（5.3.5.1-2-H2304 試験 12M-Table 14.3.1-1.1a）。

Table 2-42 「感染症」の発現率：移植後 12 ヵ月（H2304 試験，安全性解析対象集団）

	エベロリムス＋減量 TAC 群 N = 245 n (%)	TAC 離脱群 N = 230 n (%)	標準量 TAC 群 N = 241 n (%)
有害事象	123 (50.2)	114 (49.6)	105 (43.6)
高度の有害事象	16 (6.5)	16 (7.0)	12 (5.0)
重篤な有害事象	34 (13.9)	49 (21.3)	19 (7.9)
投与中止に至った有害事象	13 (5.3)	7 (3.0)	5 (2.1)

Source：5.3.5.1-2-H2304 試験 12M-Table 14.3.1-1.1a，Table 14.3.1-1.7，Table 14.3.1-2.2a，Table 14.3.1-2.6

「感染症」の重篤な有害事象の発現率は，標準量 TAC 群［7.9%（19 名）］と比較しエベロリムス＋減量 TAC 群［13.9%（34 名）］で高かった。エベロリムス＋減量 TAC 群の重篤な有害事象の内訳は，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），感染性下痢及び敗血症性ショック（1 名），サイトメガロウイルス感染及び腹膜感染（1 名），腸球菌性敗血症及びヘルペスウイルス肺炎（1 名），気管支炎及び H1N1 インフルエンザ（1 名），敗血症性ショック及び創傷感染（1 名），肝膿瘍及び敗血症（1 名），虫垂炎及び C 型肝炎（1 名），椎間板炎及び骨髄炎（1 名），C 型肝炎（6 名），敗血症，肺炎（各 2 名），アスペルギルス性副鼻腔炎，クレブシエラ感染，サイトメガロウイルス感染，ニューモシスティスジロヴェシ肺炎，咽頭炎，菌血症，消化管感染，上気道感染，創傷感染，丹毒，尿路感染，副鼻腔炎，蜂巣炎，クリプトコッカス性髄膜炎（各 1 名）であった。このうち，死因となったものは腸球菌性敗血症（被験者番号 DEU/0351/00001）であった。細菌性腹膜炎，C 型肝炎，及び敗血症を発現した 1 名は敗血症により死亡したが，本被験者は誤ってランダム化され，エベロリムスが投与されなかった被験者であった（被験者番号 DEU/0354/00031）（Table 2-19）。エベロリムス＋減量 TAC 群の重篤な有害事象のうち，13 名の事象は治験担当医師によって治験薬との関連が否定されなかった。その内訳は，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），腸球菌性敗血症及びヘルペスウイルス肺炎（1 名），気管支炎及び H1N1 インフルエンザ（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）であった。このうち，肺炎，敗血症，及び口腔カンジダ症を発現した 1 名，及びクレブシエラ感染を発現した 1 名では治験薬投与が中止され，口腔カンジダ症，敗血症，及び肺炎は入院加療により発現から 27～29 日で消失し，クレブシエラ感染は入院加療後も継続していた。その他の，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重篤な有害事象は，治験薬の用量調節，入院加療により，一部を除き 2～28 日で消失した。最終評価時に継続していた事象は，クレブシエラ感染，肺炎，C 型肝炎（各 1 名）であった。なお，細菌性腹膜炎，C 型肝炎，及び敗血症を発現し，敗血症により死亡した被験者の細菌性腹膜炎，C 型肝炎の転帰は不明であった（被験者番号 DEU/0354/00031）。

「感染症」の有害事象により投与中止に至った被験者の割合は，標準量 TAC 群［2.1%（5 名）］と比較しエベロリムス＋減量 TAC 群［5.3%（13 名）］で高かった。エベロリムス＋減量 TAC 群の投与中止に至った有害事象の内訳は，肺炎，敗血症，及び口腔カンジダ症（1 名），椎間板炎及び骨髄炎（1 名），C 型肝炎（5 名），ニューモシスティスジロヴェシ肺炎，クレブシエラ感染，感染性下痢，敗血症，切開部位蜂巣炎，尿路感染（各 1 名）であった。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）以外はすべて重篤な有害事象であった。重篤以外の事象のうち，尿路感染（1 名）は治験薬投与中止後に消失し，その他の事象は最終評価時に継続していた（5.3.5.1-2-H2304 試験 12M-Listing 16.2.7-1.1a，14.3.3 項）。

ランダム化から移植後 24 ヵ月までの「感染症」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 群と標準量 TAC 群で同程度であった［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］。重症度が高度であった事象の発現率［10.6%（26 名），7.4%（18 名）］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（Table 7-29）。

エベロリムス＋減量 TAC 群で発現率が最も高かった PT 別の有害事象は C 型肝炎（13.5%，9.9%）であり，次いで鼻咽頭炎（9.8%，10.7%），尿路感染（8.6%，5.4%）が高かった。標準量 TAC 群では鼻咽頭炎の発現率が最も高く，次いで C 型肝炎，尿路感染が高かった。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，C 型肝炎，尿路感染，創傷感染（3.3%，0.4%），口腔ヘルペス（3.3%，0%）であった（5.3.5.1-3-H2304 試験 24M-Table 14.3.1-1.1）。

「感染症」の重篤な有害事象の発現率は，標準量 TAC 群［12.8%（31 名）］と比較しエベロリムス＋減量 TAC 群［21.6%（53 名）］で高かった。移植後 12 ヵ月から 24 ヵ月までに，エベロリムス＋減量 TAC 群で新たな重篤な有害事象が発現した被験者は 19 名であった。重篤な有害事象の内訳は，皮膚感染，上気道感染，消化管感染，及び肺炎（1 名），蜂巣炎（3 名），肺炎（2 名），限局性感染，創部膿瘍，レンサ球菌性敗血症，尿路感染，腹膜炎，腎盂腎炎，シュードモナス性菌血症，C 型肝炎，サイトメガロウイルス感染，ヘルペスウイルス感染，胃腸炎，咬傷感

染，感染性嚢腫（各 1 名）であった。このうち 4 名の事象は，治験担当医師によって治験薬との関連が否定されなかった。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。限局性感染，レンサ球菌性敗血症は発現からそれぞれ 9 日，12 日で消失し，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。

「感染症」の有害事象により投与中止に至った被験者の割合は，標準量 TAC 群［2.5%（6 名）］と比較しエベロリムス＋減量 TAC 群［5.7%（14 名）］で高かった。移植後 12 ヵ月から 24 ヵ月までにエベロリムス＋減量 TAC 群で新たに投与中止に至った有害事象が発現した被験者は 1 名（C 型肝炎）であった。C 型肝炎は投与中止後も継続していた（5.3.5.1-3-H2304 試験 24M-Listing 16.2.7-1.1）。

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」の発現率は標準量 TAC 群と比べて高く，重篤な有害事象の発現率も高かったが，ほとんどの被験者で治験薬の投与継続が可能であった。また，重篤な有害事象のうち，エベロリムスと関連ありと判断された事象の多くは治療により消失した。

2.1.6.4.2 病原菌別又は微生物別の感染症

本項では，Systematized Nomenclature of Human and Veterinary Medicine （SNOMED）分類に基づく病原菌別又は微生物別の感染症を評価した。

H2307 試験

移植後 12 ヵ月までの SNOMED 分類に基づく病原菌別又は微生物別の感染症（いずれかの治療群で発現率 2%以上）を Table 2-43 に示す。

ランダム化から移植後 12 ヵ月までに，エベロリムス＋減量 TAC 群では約半数，標準量 TAC 群では約 4 割の被験者で何らかの感染症が認められた。いずれの治療群でも，細菌感染（主にクロストリジウム・ディフィシレ，大腸菌），ウイルス感染（主に HCV，サイトメガロウイルス）が多かった。

Table 2-43 病原菌別又は微生物別（SNOMED 分類）の感染症（いずれかの治療群で発現率 2%以上）：移植後 12 ヵ月（H2307 試験，安全性解析対象集団）

Type of Infection Micro-organism preferred term	エベロリムス＋減量 TAC 群 N = 142 n (%)	標準量 TAC 群 N = 141 n (%)
感染症	76 (53.5)	62 (44.0)
細菌	25 (17.6)	19 (13.5)
Clostridium difficile	3 (2.1)	2 (1.4)
Escherichia coli	1 (0.7)	3 (2.1)

Type of Infection Micro-organism preferred term	エベロリムス＋減量 TAC 群 N = 142 n (%)	標準量 TAC 群 N = 141 n (%)
ウイルス	24 (16.9)	24 (17.0)
Unknown living organism	8 (5.6)	5 (3.5)
Hepatitis C virus	7 (4.9)	3 (2.1)
Cytomegalovirus, NOS	3 (2.1)	6 (4.3)
Virus, NOS	1 (0.7)	3 (2.1)
真菌	11 (7.7)	8 (5.7)
Unknown living organism	5 (3.5)	2 (1.4)
その他	3 (2.1)	0
不明	44 (31.0)	32 (22.7)

Source：5.3.5.1-1-H2307 試験-Table 14.3.1-1.8a

H2304 試験

移植後 12 ヵ月までの SNOMED 分類に基づく病原菌別又は微生物別の感染症（いずれかの治療群で発現率 2%以上）を Table 2-44 に示す。

ランダム化から移植後 12 ヵ月までに，いずれの治療群でも約半数の被験者で何らかの感染症が認められた。いずれの治療群でも，細菌感染（主に大腸菌），ウイルス感染（主に HCV，サイトメガロウイルス）が多かった。

Table 2-44　病原菌別又は微生物別（SNOMED 分類）の感染症（いずれかの治療群で発現率 2%以上）：移植後 12 ヵ月（H2304 試験，安全性解析対象集団）

Type of Infection Micro-organism preferred term	エベロリムス＋減量 TAC 群 N = 245 n (%)	TAC 離脱群 N = 230 n (%)	標準量 TAC 群 N = 241 n (%)
感染症	121 (49.4)	122 (53.0)	110 (45.6)
細菌	39 (15.9)	39 (17.0)	29 (12.0)
Escherichia coli	14 (5.7)	10 (4.3)	8 (3.3)
Enterococcus faecalis	8 (3.3)	5 (2.2)	1 (0.4)
Staphylococcus aureus	8 (3.3)	3 (1.3)	2 (0.8)
Enterococcus, NOS	4 (1.6)	10 (4.3)	4 (1.7)
Clostridium difficile	1 (0.4)	5 (2.2)	4 (1.7)
ウイルス	42 (17.1)	35 (15.2)	32 (13.3)
Hepatitis C virus	22 (9.0)	18 (7.8)	15 (6.2)
Cytomegalovirus, NOS	9 (3.7)	8 (3.5)	7 (2.9)
Simplexvirus, NOS	6 (2.4)	0	0
Virus, NOS	3 (1.2)	7 (3.0)	5 (2.1)
真菌	6 (2.4)	14 (6.1)	13 (5.4)
Candida albicans	2 (0.8)	5 (2.2)	3 (1.2)
その他	27 (11.0)	31 (13.5)	31 (12.9)
No living organism identified	13 (5.3)	22 (9.6)	19 (7.9)

Type of Infection Micro-organism preferred term	エベロリムス＋減量 TAC 群 N = 245 n (%)	TAC 離脱群 N = 230 n (%)	標準量 TAC 群 N = 241 n (%)
Unknown living organism	12 (4.9)	10 (4.3)	7 (2.9)
不明	56 (22.9)	64 (27.8)	49 (20.3)

Source：5.3.5.1-2-H2304 試験 12M-Table 14.3.1-1.9

ランダム化から移植後 24 ヵ月までに，いずれの治療群でも半数以上の被験者で何らかの感染症が認められた［エベロリムス＋減量 TAC 群 56.3%（138/245 名），標準量 TAC 群 51.7%（125/242 名），以下同順］。いずれの治療群でも，細菌感染（19.6%，13.2%）［主に大腸菌（6.9%，3.7%）］，ウイルス感染（18.4%，18.2%）［主に HCV（10.6%，7.0%），サイトメガロウイルス（4.1%，3.3%）］が多かった（Table 7-30）。

2.1.6.4.3 HCV 再発

本項では，スクリーニング時に HCV 陽性であった被験者での HCV ウイルス量（HCV-RNA）の結果を示す。また，HCV に関連した肝炎再発及び肝線維化を Ishak-Knodell の壊死炎症スコア及び肝線維化スコアで評価した。

H2307 試験では，HCV 陽性被験者での 肝生検は，移植時及び移植後 12，24 ヵ月での実施を推奨したが，実施医療機関ごとの方法で実施することとした。結果として移植後 12 ヵ月の肝生検での評価を有する被験者が各治療群で数名であった。このため，本項では，すべての HCV 陽性被験者で移植後 12 ヵ月，24 ヵ月の肝生検を実施することとした H2304 試験の結果のみを示し，H2307 試験の結果は試験総括報告書に示した。

H2304 試験

スクリーニング時に HCV 陽性であった被験者は，エベロリムス＋減量 TAC 群で 78 名，TAC 離脱群で 72 名，標準量 TAC 群で 76 名であった（5.3.5.1-2-H2304 試験 12M-Table 14.1-3.2a）。

HCV ウイルス量

HCV 陽性であった被験者のランダム化時の HCV ウイルス量（平均値 ± 標準偏差）は，エベロリムス＋減量 TAC 群（n = 63）で 6.4 ± 0.74 log/mL，標準量 TAC 群（n = 61）で 5.9 ± 1.09 log/mL であり，エベロリムス＋減量 TAC 群が標準量 TAC 群よりも多かった。移植後 12 ヵ月の HCV ウイルス量は，エベロリムス＋減量 TAC 群（n = 32）で 6.6 ± 0.68 log/mL，標準量 TAC 群（n = 46）で 6.1 ± 0.58 log/mL であり，いずれの治療群でもランダム化時から増加した。ランダム化時からの変化量はエベロリムス＋減量 TAC 群（n = 26）で 0.54 ± 0.633 log/mL，標準量 TAC 群（n = 38）で 0.51 ± 1.059 log/mL であり，治療群間で同程度であった（5.3.5.1-2-H2304 試験 12M-Table 14.3-6.1，Table 14.3-6.3）。

移植後 24 ヵ月の HCV ウイルス量はいずれの治療群でもランダム化時から増加していたが，ランダム化時からの変化量はエベロリムス＋減量 TAC 群が標準量 TAC 群よりも少なかった［エベロリムス＋減量 TAC 群（n＝20）で 0.34 ± 0.962 log/mL，標準量 TAC 群（n＝30）で 0.53 ± 0.801 log/mL］（5.3.5.1-3-H2304 試験 24M-Table 14.3-6.3）。

HCV 感染による肝線維化

HCV 感染による肝線維化は，移植時に HCV 陽性であった被験者のうち，移植後 12 ヵ月に肝線維化の臨床的に意味のある進展（Ishak-Knodell 肝線維化スコアのランダム化時からの 1 以上増加）がみられた被験者の割合で評価した。

移植後 12 ヵ月の，死亡又は移植肝廃絶以外の理由で肝生検の評価のない被験者を除いた解析では，肝線維化の臨床的に意味のある進展がみられた被験者の割合は，エベロリムス＋減量 TAC 群で 37.8%（14/37 名），標準量 TAC 群で 48.7%（19/39 名）であった。死亡又は移植肝廃絶以外の理由で肝生検が実施されなかった被験者を臨床的に意味のある進展のみられた被験者として扱った解析では，それぞれ 64.1%（41/64 名），71.0%（49/69 名）であった。臨床的に意味のある進展がみられた被験者の割合は，標準量 TAC 群と比較しエベロリムス＋減量 TAC 群で低い傾向であった（Table 7-31）。

移植後 24 ヵ月の，死亡又は移植肝廃絶以外の理由で肝生検の評価のない被験者を除いた解析では，肝線維化の臨床的に意味のある進展がみられた被験者の割合は，エベロリムス＋減量 TAC 群で 48.3%（14/29 名），標準量 TAC 群で 62.9%（22/35 名）であった。死亡又は移植肝廃絶以外の理由で肝生検が実施されなかった被験者を臨床的に意味のある進展がみられた被験者として扱った解析では，それぞれ 77.3%（51/66 名），81.2%（56/69 名）であった。臨床的に意味のある進展がみられた被験者の割合は，標準量 TAC 群と比較しエベロリムス＋減量 TAC 群で低い傾向であった（Table 7-31）。

以上より，移植後 12 ヵ月，24 ヵ月の HCV ウイルス量，壊死炎症スコアはエベロリムス＋減量 TAC 群と標準量 TAC 群とで大きな違いはなかった。また，肝線維化の臨床的に意味のある進展は標準量 TAC 群と比較しエベロリムス＋減量 TAC 群で少なく，エベロリムスの投与による C 型肝炎再発の増加は認められなかった。

2.1.6.5 悪性腫瘍

2.1.6.5.1 悪性腫瘍（移植後リンパ増殖性障害を含む）

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」を評価するため H2304E1 試験の結果も示す。

H2307 試験

移植後 12 ヵ月の「悪性腫瘍」の発現率を Table 2-45 に示す。

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，標準量 TAC 群［5.7%（8/141 名）］と比較しエベロリムス＋減量 TAC 群［3.5%（5/142 名）］で低かった。エベロリムス＋減量 TAC 群での「悪性腫瘍」の有害事象の発現日は Day 157～258 であり，いずれも投与開始後約半年以降に発現した。重症度が高度であった被験者は 5 名中 3 名［肝血管肉腫，下咽頭扁平上皮癌，結腸腺癌（各 1 名）］であり，いずれも重篤と判断された。

「悪性腫瘍」の重篤な有害事象の発現率は，エベロリムス＋減量 TAC 群［2.8%（4 名）］と標準量 TAC 群［3.5%（5 名）］で同程度であった。エベロリムス＋減量 TAC 群の重篤な有害事象の内訳は，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。

「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，エベロリムス＋減量 TAC 群［1.4%（2 名）］と標準量 TAC 群［2.1%（3 名）］で同程度であった。エベロリムス＋減量 TAC 群の投与中止に至った有害事象の内訳は，肝血管肉腫，肺の悪性新生物（各 1 名）であり，いずれも重篤な有害事象であった（5.3.5.1-1-H2307 試験-Listing 14.3.2-3.3，14.3.3 項）。

Table 2-45　「悪性腫瘍」の発現率：移植後 12 ヵ月（H2307 試験，安全性解析対象集団）

SMQ Level 2 SMQ Level 3 PT	エベロリムス＋減量 TAC 群 N = 142 n (%)	標準量 TAC 群 N = 141 n (%)
悪性および詳細不明の腫瘍 (SMQ)	5 (3.5)	8 (5.7)
悪性腫瘍 (SMQ broad)	4 (2.8)	8 (5.7)
結腸腺癌	1 (0.7)	0
肝血管肉腫	1 (0.7)	0
肺の悪性新生物	1 (0.7)	0
下咽頭扁平上皮癌	1 (0.7)	1 (0.7)
肝細胞癌	0	4 (2.8)
骨転移	0	1 (0.7)
肺転移	0	4 (2.8)
扁平上皮癌	0	1 (0.7)
口腔内扁平上皮癌	0	1 (0.7)

SMQ Level 2 SMQ Level 3 PT	エベロリムス＋減量 TAC 群 N = 142 n (%)	標準量 TAC 群 N = 141 n (%)
詳細不明の腫瘍 (SMQ broad)	1 (0.7)	0
皮膚の新生物	1 (0.7)	0
重篤な有害事象	4 (2.8)	5 (3.5)
悪性腫瘍 (SMQ broad)	4 (2.8)	5 (3.5)
結腸腺癌	1 (0.7)	0
肝血管肉腫	1 (0.7)	0
肺の悪性新生物	1 (0.7)	0
下咽頭扁平上皮癌	1 (0.7)	1 (0.7)
肝細胞癌	0	3 (2.1)
骨転移	0	1 (0.7)
肺転移	0	3 (2.1)
口腔内扁平上皮癌	0	1 (0.7)
投与中止に至った有害事象	2 (1.4)	3 (2.1)
悪性腫瘍 (SMQ broad)	2 (1.4)	3 (2.1)
肝血管肉腫	1 (0.7)	0
肺の悪性新生物	1 (0.7)	0
肝細胞癌	0	3 (2.1)
肺転移	0	1 (0.7)

Source：5.3.5.1-1-H2307 試験-Table 14.3.1-1.6a，Table 14.3.1-1.6c，Table 14.3.1-1.6d
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。

移植後リンパ増殖性障害

いずれの治療群でも，ランダム化から移植後 12 ヵ月までに移植後リンパ増殖性障害（PT：エプスタイン・バーウイルス関連リンパ増殖性障害）の発現はなかった（5.3.5.1-1-H2307 試験-Table 14.3.1-1.1a）。

H2304 試験

移植後 12 ヵ月の「悪性腫瘍」の発現率を Table 2-46 に示す。

H2304 試験では，H2307 試験で「悪性腫瘍」の評価に用いた悪性および詳細不明の腫瘍（SMQ Level 2）を含む悪性疾患（SMQ Level 1）を用いて「悪性腫瘍」を評価した。

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，標準量 TAC 群［5.0%（12/241 名）］と比較しエベロリムス＋減量 TAC 群［3.3%（8/245 名）］で低かった。エベロリムス＋減量 TAC 群での「悪性腫瘍」の有害事象の発現日は Day 3～350 であり，特定の時期での好発は認められなかった。重症度が高度であった被験者は 8 名中 3 名［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）］であり，いずれも重篤と判断された。

「悪性腫瘍」の重篤な有害事象の発現率は，標準量 TAC 群［3.3%（8 名）］と比較しエベロリムス＋減量 TAC 群［1.2%（3 名）］で低かった。エベロリムス＋減量 TAC 群の重篤な有害事象の内訳は，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，Day 518 に本事象の増悪により死亡した（Table 2-19，被験者番号 BEL/0621/00021）（2.1.2.2 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（Table 2-19，被験者番号 USA/501/0002）。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（被験者番号 DEU/0355/00033）（2.1.6.5.2 項）。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」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（重篤なエプスタイン・バーウイルス関連リンパ増殖性障害），標準量 TAC 群で 4 名［カポジ肉腫（2 名），神経膠芽細胞腫，肝の悪性新生物（各 1 名）］であった（5.3.5.1-2-H2304 試験 12M-Listing 16.2.7-1.1a）。

Table 2-46　「悪性腫瘍」の発現率：移植後 12 ヵ月（H2304 試験，安全性解析対象集団）

SMQ Level 1 SMQ Level 2 SMQ Level 3 PT	エベロリムス＋減量 TAC 群 N = 245 n (%)	TAC 離脱群 N = 230 n (%)	標準量 TAC 群 N = 241 n (%)
悪性疾患 (SMQ)	8 (3.3)	10 (4.3)	12 (5.0)
悪性疾患関連の治療と診断の手法 (SMQ)	1 (0.4)	2 (0.9)	1 (0.4)
肝スキャン異常	1 (0.4)	2 (0.9)	1 (0.4)
悪性および詳細不明の腫瘍 (SMQ)	6 (2.4)	7 (3.0)	11 (4.6)
悪性腫瘍 (SMQ)	2 (0.8)	5 (2.2)	8 (3.3)
リンパ腫	1 (0.4)	0	0
骨転移	1 (0.4)	0	0
転移性結腸直腸癌	0	0	1 (0.4)
子宮内膜癌	0	1 (0.4)	0
胃肉腫	0	1 (0.4)	0
神経膠芽細胞腫	0	0	1 (0.4)
肝の悪性新生物	0	1 (0.4)	1 (0.4)
カポジ肉腫	0	1 (0.4)	2 (0.8)
膵神経内分泌腫瘍	0	0	1 (0.4) [a)]
直腸癌	0	1 (0.4)	0
後腹膜癌	0	1 (0.4)	0
扁平上皮癌	0	0	1 (0.4)
皮膚有棘細胞癌	0	0	1 (0.4)

SMQ Level 1 SMQ Level 2 SMQ Level 3 PT	エベロリムス＋減量 TAC 群 N = 245 n (%)	TAC 離脱群 N = 230 n (%)	標準量 TAC 群 N = 241 n (%)
詳細不明の腫瘍 (SMQ)	4 (1.6)	3 (1.3)	3 (1.2)
肺新生物	3 (1.2)	1 (0.4)	2 (0.8)
エプスタイン・バーウイルス関連リンパ増殖性障害	1 (0.4)	1 (0.4)	0
子宮内膜新生物	0	1 (0.4)	0
肝新生物	0	0	1 (0.4)
甲状腺新生物	0	1 (0.4)	0
腫瘍マーカー (SMQ)	2 (0.8)	1 (0.4)	0
α1 フェトプロテイン増加	2 (0.8)	1 (0.4)	0
重篤な有害事象	3 (1.2)	6 (2.6)	8 (3.3)
リンパ腫	1 (0.4)	0	0
骨転移	1 (0.4)	0	0
エプスタイン・バーウイルス関連リンパ増殖性障害	1 (0.4)	1 (0.4)	0
胃肉腫	0	1 (0.4)	0
転移性結腸直腸癌	0	0	1 (0.4)
子宮内膜癌	0	1 (0.4)	0
神経膠芽細胞腫	0	0	1 (0.4)
肝の悪性新生物	0	1 (0.4)	1 (0.4)
カポジ肉腫	0	1 (0.4)	2 (0.8)
膵神経内分泌腫瘍	0	0	1 (0.4) [a)]
直腸癌	0	1 (0.4)	0
後腹膜癌	0	1 (0.4)	0
扁平上皮癌	0	0	1 (0.4)
皮膚有棘細胞癌	0	0	1 (0.4)
子宮内膜新生物	0	1 (0.4)	0
投与中止に至った有害事象	1 (0.4)	2 (0.9)	4 (1.7)
エプスタイン・バーウイルス関連リンパ増殖性障害	1 (0.4)	1 (0.4)	0
神経膠芽細胞腫	0	0	1 (0.4)
カポジ肉腫	0	0	2 (0.8)
後腹膜癌	0	1 (0.4)	0
肝の悪性新生物	0	0	1 (0.4)

Source：5.3.5.1-2-H2304 試験 12M-Table 14.3.1-1.11，Table 14.3.1-2.2a，Table 14.3.1-2.6，5.3.5.3-2-SCS Appendix 1-Table 2.2-1a, Table 2.2-1b，Table 2.2-1c，5.3.5.1-3-H2304 試験 24M-Listing 16.2.7-1.1a
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。
a) 本被験者（RUS/0610/00010）の事象は，移植後 24 ヵ月のデータベースでは PT が Benign pancreatic neoplasm（医師記載語：BENIGN PANCREATIC ENDOCRINE TUMOR）に，重篤度が非重篤に変更された。
b) 本被験者（CAN/202/00002）の神経膠芽細胞腫に対する処置は，移植後 24 ヵ月のデータベースでは非薬物療法，入院加療のみに変更された。

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，エベロリムス＋減量 TAC 群［7.8%（19/245 名）］と標準量 TAC 群［7.0%（17/242 名）］で同程度であった（Table 7-32）。

「悪性腫瘍」の重篤な有害事象の発現率は，エベロリムス＋減量 TAC 群［4.9%（12 名）］と標準量 TAC 群［5.4%（13 名）］で同程度であった。移植後 12 ヵ月から 24 ヵ月までに新たな「悪性腫瘍」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 9 名であったが，このうち 1 名はエベロリムス＋減量 TAC 群にランダム化されたがエベロリムスが投与されなかった。本被験者は HCC により肝移植に至った被験者であり，原疾患の再発により死亡した（Table 2-19，被験者番号 FRA/0307/00004）。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。標準量 TAC 群では 6 名であり，その内訳は肺の悪性新生物，転移性肝癌，及び皮膚有棘細胞癌（1 名），悪性黒色腫及び転移性悪性黒色腫（1 名），喉頭癌，形質細胞腫，再発肝臓悪性新生物，及び中咽頭癌，病期不明（各 1 名）であった。エベロリムス＋減量 TAC 群の重篤な有害事象のうち，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（Table 7-33，被験者番号 DEU/0350/00013）。前立腺癌（2 名中 1 名）は Day 706 に発現し，放射線療法が実施された。治験薬投与は継続され，本事象は最終観察時に継続していた（被験者番号 USA/0505/00004）。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，薬物治療後も継続していた（被験者番号 DEU/0354/00013）。扁平上皮癌は，Day 458 に切除された前頭部の病変の病理診断により，重症度が高度の有害事象として報告された。本被験者での治験薬投与は継続された（被験者番号 IRL/0135/00005）。治験担当医師は，これら 4 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。その他の重篤な有害事象のうち，肝の悪性新生物及び副腎転移は HCC により肝移植に至った被験者に発現し，入院加療後も継続していた（被験者番号 CAN/0203/00001）。前立腺癌（1 名）は，処置及び転帰が不明であった。治験薬投与は継続され，本事象は最終評価時も継続していた（被験者番号 DEU/0358/00003）。リンパ腫はリンパ腫の疑い（医師記載語：SICION OF LYMPHOMA）として報告されたが，縦隔鏡検査及び生検の結果，炭粉珪肺症と診断された。本事象は入院加療により発現から 3 日で消失した（被験者番号 DEU/0353/00004）。脊椎転移は，ランダム化時に HCC を合併していた被験者での HCC からの転移であった。本事象は，Day 171 に発現した 2 件の事象（医師記載語：DESTRUCTION OF THE VERTEBRA 及び RADICULITIS, METASTASIS HCC TO THE VERTEBRA L1-L2）として移植後 12 ヵ月のデータカットオフ後に報告された。本事象により治験薬投与が中止された。本被験者は試験管理上の問題により試験中止となり，その後 Day 265 に HCC により死亡した（Table 2-20，Table 7-33，被験者番号 RUS/0650/00005）。治験担当医師はこれら 4 名の重篤な有害事象と治験薬との関連を否定した。

「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，エベロリムス＋減量 TAC 群［1.2%（3 名）］と標準量 TAC 群［2.9%（7 名）］で同程度であった。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を発現した被験者は，エベロリムス＋減量 TAC 群で 2 名［リンパ腫，脊椎転移（各 1 名）］，標準量 TAC 群で 4 名［転移性結腸直腸癌，再発肝臓悪性新生物，転移性悪性黒色腫，及び中咽頭癌，病期不明（各 1 名）］であり，いずれの治療群でもすべて重篤な有害事象であった。エベロリムス＋減量 TAC 群のリンパ腫は移植後 12 ヵ月以前に発現した重篤なリンパ腫の再発であり，被験者は Day 518 に本事象により死亡した（被験者番号 BEL/0621/00021）（2.1.2.2 項）（5.3.5.1-3-H2304 試験 24M-Listing 16.2.7-1.1a，14.3.3 項）。

移植後リンパ増殖性障害

ランダム化から移植後 12 ヵ月までにエベロリムス＋減量 TAC 群で発現した移植後リンパ増殖性障害（PT：エプスタイン・バーウイルス関連リンパ増殖性障害）は，1 名 1 件であった。本被験者は C 型肝炎から肝移植に至り，エプスタイン・バーウイルス陽性のドナーから移植を受けた被験者であり（被験者自身のエプスタイン・バーウイルス感染有無は不明），Day 23 に低分化型の B 細胞性リンパ腫と診断された。本事象は重篤と判断された。化学療法が開始され，本事象により治験薬投与が中止された。化学療法の終了後，被験者は代償不全となり Day 101 に C 型肝炎再活性化により死亡した（Table 2-20，被験者番号 USA/501/00002）。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。標準量 TAC 群でのエプスタイン・バーウイルス関連リンパ増殖性障害の発現はなかった。

移植後 12 ヵ月から 24 ヵ月までにエベロリムス＋減量 TAC 群で発現した移植後リンパ増殖性障害（PT：移植後リンパ増殖性障害）は，1 名 1 件であった。本被験者の治験薬投与は有害事象（重篤な瘢痕ヘルニア）により中止され，追跡調査期中（Day 515）に重篤な移植後リンパ増殖性障害が報告された。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（被験者番号 DEU/0354/00013）。標準量 TAC 群での移植後リンパ増殖性障害の発現はなかった（5.3.5.1-3-H2304 試験 24M-Table 14.3.1-1.1，Listing 16.2.7-1.1a，14.3.3 項）。

H2304E1 試験

H2304E1 試験に移行した被験者での，移植後 24 ヵ月から 36 ヵ月までの「悪性腫瘍」の有害事象発現率は，標準量 TAC 群［4.8%（6/125 名）］とと比較しエベロリムス＋減量 TAC 群［2.8%（3/106 名）］で低かった。エベロリムス＋減量 TAC 群の 3 名の事象の内訳は，肺の悪性新生物及び肺扁平上皮癌（同一被験者でそれぞれ 2 件），肝細胞癌，肺の悪性新生物（各 1 名）であった。標準量 TAC 群の 6 名の事象の内訳は，基底細胞癌，皮膚有棘細胞癌，及び扁平上皮癌（2 名），血管肉腫，基底細胞癌，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。

「悪性腫瘍」の有害事象のうち，エベロリムス＋減量 TAC 群では 3 名の事象が重篤と判断され，その内訳は肺扁平上皮癌（1 名 1 件），肝細胞癌，肺の悪性新生物（各 1 名）であった。標

準量 TAC 群では，6 名のうち 4 名の事象が重篤と判断され，その内訳は基底細胞癌，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）であった。エベロリムス＋減量 TAC 群の，肺の悪性新生物及び肺扁平上皮癌を発現した被験者はランダム化時に肺の良性新生物の既往があった。本被験者は肺扁平上皮癌により死亡した（2.1.2.3 項）。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（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（5.3.5.1-4-H2304E1 試験-Table 14.3.1-1.6，Listing 16.2.7-1.1a，14.3.3 項）。

以上より，移植後 12 ヵ月，24 ヵ月，36 ヵ月の「悪性腫瘍」の発現率は，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。移植後リンパ増殖性障害の発現は少なかった。

2.1.6.5.2 HCC 再発

H2307 試験と H2304 試験では HCC に関する除外基準及び評価方法が異なる。H2307 試験では肝外転移又は大血管浸潤を伴う患者を組入れから除外し，H2304 試験では HCC がミラノ基準（腫瘍が単発で 5 cm 以下，又は 2～3 個で 3 cm 未満）を満たさない患者を組入れから除外した。また，H2307 試験では移植時及び再発時の 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

肝移植に至った原疾患が HCC であった被験者は，エベロリムス＋減量 TAC 群で 45 名，標準量 TAC 群で 41 名であった（2.7.3-Table 3-8）。移植時に HCC が確認された被験者はエベロリムス＋減量 TAC 群で 56 名，標準量 TAC 群で 62 名であった。このうち，HCC がミラノ基準を満たさなかった被験者はそれぞれ 4 名（7.1%），7 名（11.3%）で，治療群間で大きく異ならなかった（5.3.5.1-1-H2307 試験-Table 14.1-3.8）。

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 群で 5 名（8.1%）であり，エベロリムス＋減量 TAC 群では HCC 再発は認められなかった（5.3.5.1-1-H2307 試験-Table 14.3.1-1.6a）。

H2304 試験

移植後 24 ヵ月の安全性解析対象集団のうち，移植時に HCC が確認された被験者は，エベロリムス＋減量 TAC 群で 67 名，標準量 TAC 群で 67 名であった（5.3.5.3-2-SCS Appendix 1-Table 1.1-1pub）。ランダム化から移植後 12 ヵ月までに悪性肝臓腫瘍（SMQ）に分類される悪性肝新生物を発現した被験者はそれぞれ 0 名，1 名であった（5.3.5.1-2-H2304 試験 12M-Listing 14.3.2-1.17）。このほか，移植後 12 ヵ月までに，HCC からの転移と考えられる悪性腫瘍がエベロリムス＋減量 TAC 群の 1 名（骨転移）に発現した（被験者番号 DEU/0355/00033）。また，いずれの治療群でも，試験中止後の死亡例の死因として HCC 再発が各 1 名で報告された。エベロリムス＋減量 TAC 群の 1 名の原疾患は HCV であったが HCC の既往があり，椎骨の骨溶解（発現日 Day 171）が HCC 転移によるものと判断された（Table 2-20，被験者番号 RUS/0650/00005）。標準量 TAC 群の 1 名は死因として HCC 再発（発現日 Day 168）が報告された（Table 2-20，被験者番号 RUS/0652/00008）（Table 7-33）。SMQ で検索した HCC 再発，医師記載語から検索した HCC 転移，死因として報告された HCC 再発又は転移を合わせると，移植後 12 ヵ月までの HCC 再発はエベロリムス＋減量 TAC 群で 2 名，標準量 TAC 群で 2 名に認められた。移植後 12 ヵ月以降に，悪性肝臓腫瘍（SMQ）に分類される悪性肝新生物を発現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 1 名であり，ランダム化から移植後 24 ヵ月までの SMQ で検索した HCC 再発は累計でエベロリムス＋減量 TAC 群で 3 名，標準量 TAC 群で 2 名であった（5.3.5.3-2-SCS Appendix 1-Table 1.1-1pub，Listing 14.3.2-1.17_1）。エベロリムス＋減量 TAC 群の 3 名中 1 名は，エベロリムス＋減量 TAC 群にランダム化されたが，エベロリムスが投与されなかった。本被験者は HCC 再発により死亡した（Table 2-19，被験者番号 FRA/0307/00004）。このほか，肝移植に至った原疾患が HCC であったものの HCC の症例報告書に入力がなく，安全性解析対象集団のうち原疾患が HCC であった被験者を対象とした解析に含まれない標準量 TAC 群の 1 名（被験者番号 ITA/0400/00046）で HCC 再発が報告された（Table 7-33，Listing 16.2.4-1.1a）。移植後 24 ヵ月までに HCC 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 4 名（エベロリムスが投与されなかった 1 名を除く），標準量 TAC 群で 4 名であり，治療群間で同程度であった。

H2304E1 試験

H2304E1 試験に移行した被験者のうち，移植時に HCC と診断され，移植後 24 ヵ月から 36 ヵ月までに HCC 再発が認められた被験者は，エベロリムス＋減量 TAC 群で 1 名（HCC 再発），標準量 TAC 群で 1 名（HCC の肺への転移）であった（5.3.5.1-4-H2304E1 試験-Listing 14.3.2-1.6）。

以上より，HCC 再発を肝生検の結果で評価した H2307 試験では，移植後 12 ヵ月でのエベロリムス＋減量 TAC 群での HCC 再発は標準量 TAC 群よりも低かった。H2304 試験及び H2304E1 試験でも，有害事象として報告された HCC 再発の頻度がエベロリムスの投与により増えることはなかった。

2.1.6.6 創傷治癒関連合併症

「創傷治癒関連合併症」は，H2307 試験ではヘルニアを含む「創傷治癒関連合併症」として評価し，H2304 試験では「創傷治癒関連合併症」及び「ヘルニア」に分けて評価した。各試験での有害事象集計対象の定義は Table 7-1 に示した。また，「創傷治癒関連合併症」は移植後早期の発現が多いことから，移植後からランダム化までの発現率とランダム化後の発現率を比較した。

H2307 試験

移植後 12 ヵ月の「創傷治癒関連合併症」の発現率を Table 2-47 に示す。

ランダム化から移植後 12 ヵ月までの，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［17.7%（25/141 名）］と比較しエベロリムス＋減量 TAC 群［23.2%（33/142 名）］で高かった。導入期の「創傷治癒関連合併症」の有害事象発現率はエベロリムス＋減量 TAC 群にランダム化された被験者で 43.7%（62/142 名），標準量 TAC 群にランダム化された被験者で 52.5%（74/141 名）であり，いずれの治療群でも移植後 12 ヵ月の発現率の方が低かった（5.3.5.3-2-SCS Appendix 1-Table 2.5-1）。エベロリムス＋減量 TAC 群でのランダム化後の「創傷治癒関連合併症」の有害事象の発現日は Day 1～329 であり，特定の時期での好発はなかった。重症度が高度であった被験者は 33 名中 6 名であり，いずれも重篤と判断された［胸水，処置後出血，処置後胆汁漏出，術後創感染，肝移植拒絶反応，処置による疼痛（各 1 名）］。

「創傷治癒関連合併症」の重篤な有害事象の発現率は，標準量 TAC 群［7.8%（11 名）］と比較しエベロリムス＋減量 TAC 群［9.9%（14 名）］で高かった（Table 2-47）。エベロリムス＋減量 TAC 群の重篤な有害事象の内訳は，創離開及び瘢痕ヘルニア（1 名），瘢痕ヘルニア（2 名），肝移植拒絶反応（2 名），吻合部狭窄，処置後出血，術後創感染，処置による疼痛，移植拒絶反応，胆汁性嚢胞，処置後胆汁漏出，多発性外傷，胸水（各 1 名）であった。このうち，処置後胆汁漏出（1 名）は治験薬投与が中止され，発現から 78 日で消失した。肝移植拒絶反応（1 名）は治験薬が継続され，入院加療後も継続していた。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なかった。その他の 12 名では，治験薬が一時中断された瘢痕ヘルニア以外はいずれも治験薬投与が継続され，重篤な有害事象は一部を除き入院加療，薬物療法により発現から 2～173 日で消失した。治験担当医師はこれら 12 名の重篤な有害事象と治験薬との関連を否定した。最終評価時に継続していた重篤な有害事象は，肝移植拒絶反応（1 名），瘢痕ヘルニア（1 名）であった（5.3.5.1-1-H2307 試験-Listing 14.3.2-3.3，14.3.3 項）。

「創傷治癒関連合併症」の有害事象により投与中止に至った被験者は，エベロリムス＋減量 TAC 群の 1 名（重篤な処置後胆汁漏出）であり，標準量 TAC 群での発現はなかった（Table 2-47）。

Table 2-47 「創傷治癒関連合併症」（ヘルニアを含む）の発現率：移植後 12 ヵ月（H2307 試験，安全性解析対象集団）

SMQ Level 2 SMQ Level 3 PT	エベロリムス＋減量 TAC 群 N = 142 n (%)	標準量 TAC 群 N = 141 n (%)
創傷治癒関連合併症	33 (23.2)	25 (17.7)
部位不明の処置合併症 (HLT)	22 (15.5)	7 (5.0)
瘢痕ヘルニア	6 (4.2)	0
切開部位痛	3 (2.1)	2 (1.4)
移植拒絶反応	3 (2.1)	2 (1.4)
吻合部狭窄	2 (1.4)	0
術後創感染	2 (1.4)	1 (0.7)
処置による疼痛	2 (1.4)	1 (0.7)
切開部位知覚低下	1 (0.7)	0
切開部位感染	1 (0.7)	0
切開部位腫脹	1 (0.7)	0
処置後出血	1 (0.7)	0
処置後感染	1 (0.7)	0
創離開	1 (0.7)	0
処置後炎症	0	1 (0.7)
消化管および肝胆道系処置合併症 (HLT)	9 (6.3)	11 (7.8)
肝移植拒絶反応	3 (2.1)	5 (3.5)
処置後胆汁漏出	3 (2.1)	1 (0.7)
胆管吻合合併症	1 (0.7)	2 (1.4)
胆汁性嚢胞	1 (0.7)	3 (2.1)
単純ヘルペス性食道炎	1 (0.7)	0
嚢炎	0	1 (0.7)
瘢痕ヘルニア (HLT)	6 (4.2)	0
瘢痕ヘルニア	6 (4.2)	0
部位不明の損傷 NEC (HLT)	5 (3.5)	6 (4.3)
骨挫傷	1 (0.7)	0
転倒	1 (0.7)	0
多発性外傷	1 (0.7)	0
創部膿瘍	1 (0.7)	0
創合併症	1 (0.7)	4 (2.8)
動物咬傷	0	1 (0.7)
創傷	0	1 (0.7)
気胸および胸水 NEC (HLT)	4 (2.8)	4 (2.8)
胸水	4 (2.8)	3 (2.1)
気胸	0	1 (0.7)

SMQ Level 2 SMQ Level 3 PT	エベロリムス＋減量 TAC 群 N = 142 n (%)	標準量 TAC 群 N = 141 n (%)
リンパ管症 (HLT)	0	1 (0.7)
リンパ管障害	0	1 (0.7)
重篤な有害事象	14 (9.9)	11 (7.8)
部位不明の処置合併症 (HLT)	8 (5.6)	2 (1.4)
瘢痕ヘルニア	3 (2.1)	0
吻合部狭窄	1 (0.7)	0
処置後出血	1 (0.7)	0
術後創感染	1 (0.7)	0
処置による疼痛	1 (0.7)	0
移植拒絶反応	1 (0.7)	1 (0.7)
創離開	1 (0.7)	0
処置後炎症	0	1 (0.7)
消化管および肝胆道系処置合併症 (HLT)	4 (2.8)	7 (5.0)
肝移植拒絶反応	2 (1.4)	3 (2.1)
胆汁性嚢胞	1 (0.7)	2 (1.4)
処置後胆汁漏出	1 (0.7)	1 (0.7)
胆管吻合合併症	0	1 (0.7)
嚢炎	0	1 (0.7)
瘢痕ヘルニア (HLT)	3 (2.1)	0
瘢痕ヘルニア	3 (2.1)	0
部位不明の損傷 NEC (HLT)	1 (0.7)	0
多発性外傷	1 (0.7)	0
気胸および胸水 NEC (HLT)	1 (0.7)	2 (1.4)
胸水	1 (0.7)	1 (0.7)
気胸	0	1 (0.7)
リンパ管症 (HLT)	0	1 (0.7)
リンパ管障害	0	1 (0.7)
投与中止に至った有害事象	1 (0.7)	0
消化管および肝胆道系処置合併症 (HLT)	1 (0.7)	0
処置後胆汁漏出	1 (0.7)	0

Source：5.3.5.1-1-H2307 試験-Table 14.3.1-1.6a，Table 14.3.1-1.6c，Table 14.3.1-1.6d
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。

H2304 試験

移植後 12 ヵ月の「創傷治癒関連合併症」及び「ヘルニア」の発現率を Table 2-48 に示す。

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，標準量 TAC 群［7.9%（19/241 名）］と比較しエベロリムス＋減量 TAC 群［11.0%（27/245 名）］で高かった（Table 2-48）。移植後からランダム化までの発現率は，エベロリムス＋減量 TAC 群にラ

ンダム化された被験者で 18.0%（44/245 名），標準量 TAC 群にランダム化された被験者で 14.4%（35/243 名）であり，いずれの治療群でも移植後 12 ヵ月の発現率の方が低かった（5.3.5.1-2-H2304 試験 12M-Table 14.3.1-1.19b）。エベロリムス＋減量 TAC 群でのランダム化後の「創傷治癒関連合併症」の有害事象の発現日は Day 1～334 であり，特定の時期での好発はなかった。重症度が高度であった被験者は 27 名中 1 名（治癒不良）であり，本事象は重篤と判断された。

「創傷治癒関連合併症」の重篤な有害事象の発現率はエベロリムス＋減量 TAC 群［1.6%（4 名）］と標準量 TAC 群［0.8%（2 名）］で同程度であった。エベロリムス＋減量 TAC 群の重篤な有害事象の内訳は，創傷感染（2 名），腹部創離開，治癒不良（各 1 名）であった。すべての被験者で治験薬投与が継続され，いずれの事象も入院加療により発現から 8～84 日で消失した。治験担当医師は，腹部創離開以外の重篤な有害事象と治験薬との関連を否定した。「創傷治癒関連合併症」の有害事象により投与中止に至った被験者は，エベロリムス＋減量 TAC 群で 2 名［切開部位蜂巣炎，創合併症（各 1 名）］，標準量 TAC 群で 1 名（切開部位感染）であった。エベロリムス＋減量 TAC 群の事象はいずれも投与中止後も継続していた（Table 2-48，5.3.5.1-2-H2304 試験 12M-Listing 14.3.2-1.19）。

ランダム化から移植後 12 ヵ月までの「ヘルニア」の有害事象発現率は，標準量 TAC 群［7.5%（18/241 名）］と比較しエベロリムス＋減量 TAC 群［11.0%（27/245 名）］で高かった。エベロリムス＋減量 TAC 群での発現日は Day 21～358 であり，移植後 4 ヵ月以降の発現が多かった。重症度が高度であった事象はなかった。「ヘルニア」の重篤な有害事象の発現率は，標準量 TAC 群［2.9%（7 名）］と比較しエベロリムス＋減量 TAC 群［4.9%（12 名）］で高かった。エベロリムス＋減量 TAC 群の重篤な有害事象の内訳は，瘢痕ヘルニア（7 名），腹部ヘルニア（4 名），内臓ヘルニア（1 名）であった。瘢痕ヘルニア（7 名中 2 名）では治験薬が中止又は減量されたが，その他の事象は治験薬投与が継続され，すべての事象が入院加療により発現から 6～273 日で消失した。治験担当医師は，1 名の腹部ヘルニア以外の重篤な有害事象と治験薬との関連を否定した。「ヘルニア」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 1 名（重篤な瘢痕ヘルニア）であり，標準量 TAC 群での発現はなかった（Table 2-48，5.3.5.1-2-H2304 試験 12M-Listing 14.3.2-1.20）。

Table 2-48　「創傷治癒関連合併症」及び「ヘルニア」の発現率：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 (%)	TAC 離脱群 N = 230 n (%)	標準量 TAC 群 N = 241 n (%)
創傷治癒関連合併症	27 (11.0)	22 (9.6)	19 (7.9)
創傷感染	8 (3.3)	1 (0.4)	0
切開部位痛	6 (2.4)	2 (0.9)	11 (4.6)
縫合関連合併症	3 (1.2)	2 (0.9)	0
治癒不良	2 (0.8)	6 (2.6)	4 (1.7)

PT	エベロリムス＋減量 TAC 群 N = 245 n (%)	TAC 離脱群 N = 230 n (%)	標準量 TAC 群 N = 241 n (%)
切開部位膿瘍	2 (0.8)	0	0
創合併症	2 (0.8)	0	2 (0.8)
腹部創離開	1 (0.4)	1 (0.4)	0
切開部位蜂巣炎	1 (0.4)	2 (0.9)	0
切開部位合併症	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
切開部位血腫	1 (0.4)	0	0
創部炎症	1 (0.4)	0	0
術後創感染	1 (0.4)	3 (1.3)	0
縫合断裂	1 (0.4)	0	0
創部分泌	1 (0.4)	1 (0.4)	0
膿創	1 (0.4)	0	0
切開部位感染	0	1 (0.4)	2 (0.8)
術後創合併症	0	1 (0.4)	0
創し開	0	5 (2.2)	3 (1.2)
重篤な有害事象	4 (1.6)	3 (1.3)	2 (0.8)
創傷感染	2 (0.8)	0	0
腹部創離開	1 (0.4)	0	0
治癒不良	1 (0.4)	1 (0.4)	0
術後創感染	0	1 (0.4)	0
創し開	0	1 (0.4)	1 (0.4)
切開部位感染	0	0	1 (0.4)
投与中止に至った有害事象	2 (0.8)	1 (0.4)	1 (0.4)
切開部位蜂巣炎	1 (0.4)	0	0
創合併症	1 (0.4)	0	0
治癒不良	0	1 (0.4)	0
切開部位感染	0	0	1 (0.4)
ヘルニア	27 (11.0)	21 (9.1)	18 (7.5)
瘢痕ヘルニア	17 (6.9)	8 (3.5)	13 (5.4)
腹部ヘルニア	9 (3.7)	11 (4.8)	5 (2.1)
内臓ヘルニア	2 (0.8)	1 (0.4)	0
閉塞性ヘルニア	0	1 (0.4)	0
術後ヘルニア	0	0	1 (0.4)
重篤な有害事象	12 (4.9)	12 (5.2)	7 (2.9)
瘢痕ヘルニア	7 (2.9)	2 (0.9)	3 (1.2)
腹部ヘルニア	4 (1.6)	8 (3.5)	4 (1.7)
内臓ヘルニア	1 (0.4)	1 (0.4)	0
閉塞性ヘルニア	0	1 (0.4)	0

PT	エベロリムス＋減量 TAC 群 N = 245 n (%)	TAC 離脱群 N = 230 n (%)	標準量 TAC 群 N = 241 n (%)
投与中止に至った有害事象	1 (0.4)	4 (1.7)	0
瘢痕ヘルニア	1 (0.4)	1 (0.4)	0
腹部ヘルニア	0	2 (0.9)	0
内臓ヘルニア	0	1 (0.4)	0

Source：5.3.5.1-2-H2304 試験 12M-Table 14.3.1-1.19a，Table 14.3.1-1.20a，Table 14.3.1-2.2a，Table 14.3.1-2.6，5.3.5.3-2-SCS Appendix 1-Table 2.2-1a，Table 2.2-1b，Table 2.2-1c

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」の有害事象発現率は，いずれの治療群でも移植後 12 ヵ月とほとんど変わらず，標準量 TAC 群［8.3%（20/242 名）］と比較しエベロリムス＋減量 TAC 群［11.0%（27/245 名）］で高かった。「創傷治癒関連合併症」の重篤な事象の発現率は，エベロリムス＋減量 TAC 群［2.0%（5 名）］と標準量 TAC 群［1.2%（3 名）］で同程度であった。移植後 12 ヵ月から 24 ヵ月までに新たな重篤な有害事象の発現はなかった。「創傷治癒関連合併症」の有害事象により移植後 12 ヵ月以降に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（治癒不良）であり，標準量 TAC 群での発現はなかった。エベロリムス＋減量 TAC 群の治癒不良は投与中止後も継続していた（Table 7-34，5.3.5.1-3-H2304 試験 24M-Listing 14.3.2-1.19）。

ランダム化から移植後 24 ヵ月までの「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 ヵ月から増加し，標準量 TAC 群［10.7%（26/242 名）］と比較しエベロリムス＋減量 TAC 群［15.9%（39/245 名）］で高かった。「ヘルニア」の重篤な事象の発現率は標準量 TAC 群［4.1%（10 名）］と比較しエベロリムス＋減量 TAC 群［6.5%（16 名）］で高かった。移植後 12 ヵ月から 24 ヵ月までに新たな「ヘルニア」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 4 名であり，その内訳は瘢痕ヘルニア（3 名），内臓ヘルニア（1 名）であった。標準量 TAC 群では 3 名であり，その内訳は瘢痕ヘルニア（2 名），腹部ヘルニア（1 名）であった。エベロリムス＋減量 TAC 群では，1 名（瘢痕ヘルニア）では治験薬投与が一時中断，その他 3 名では治験薬投与が継続され，いずれの事象も入院加療により 3～102 日で消失した。治験担当医師は 4 名の事象と治験薬との関連を否定した。移植後 12 ヵ月から 24 ヵ月までの，治験薬の投与中止に至った「ヘルニア」の有害事象の発現は，いずれの治療群でもなかった（Table 7-34，5.3.5.1-3-H2304 試験 24M-Listing 14.3.2-1.20，Listing 16.2.5-1.1）。

以上より，ヘルニアを含む「創傷治癒関連合併症」の発現率は標準量 TAC 群と比較しエベロリムス＋減量 TAC 群で高かったものの，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，重篤な有害事象のほとんどが治療により消失した。「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低かった。

2.1.6.7 体液貯留

2.1.6.7.1 血管浮腫

H2307 試験

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，エベロリムス＋減量 TAC 群［5.6%（8/142 名）］と標準量 TAC 群［4.3%（6/141 名）］で同程度であった。エベロリムス＋減量 TAC 群の有害事象の内訳は，眼瞼浮腫，顔面浮腫（各 2 名），顔面腫脹，蕁麻疹（各 1 名），標準量 TAC 群では眼瞼浮腫，蕁麻疹（各 2 名），顔面浮腫，歯肉腫脹（各 1 名）であった。エベロリムス＋減量 TAC 群での発現日は Day 29～276 であり，特定の時期での好発はなく，重症度はすべて軽度であった。いずれの治療群でも，「血管浮腫」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なかった（5.3.5.1-1-H2307 試験-Table 14.3.1-1.6a, Listing 14.3.2-3.3）。

H2304 試験

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，エベロリムス＋減量 TAC 群［1.2%（3/245 名）］と標準量 TAC 群［1.2%（3/241 名）］で同程度であった。エベロリムス＋減量 TAC 群の有害事象の内訳は，顔面腫脹（2 名），血管浮腫（1 名），標準量 TAC 群では眼瞼浮腫，血管浮腫，顔面浮腫（各 1 名）であった。エベロリムス＋減量 TAC 群での発現日は Day 2～209 であり，特定の時期での好発はなく，重症度はすべて軽度又は中等度であった。「血管浮腫」の重篤な有害事象が発現した被験者はエベロリムス＋減量 TAC 群で 1 名（血管浮腫）であり，標準量 TAC 群での発現はなかった。エベロリムス＋減量 TAC 群の 1 名では治験薬投与が継続され，血管浮腫（移植後 12 ヵ月のデータカットオフ後に PT が舌浮腫に変更）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。いずれの治療群でも「血管浮腫」の有害事象により治験薬の投与中止に至った被験者はいなかった（5.3.5.1-2-H2304 試験 12M-Table 14.3.1-1.11，Listing 16.2.7-1.1a）。

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，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［2.4%（6/245 名）］と標準量 TAC 群［2.1%（5/242 名）］で同程度であった。移植後 12 ヵ月から 24 ヵ月までに新たな「血管浮腫」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［顔面浮腫（2 名），顔面腫脹（1 名）］，標準量 TAC 群で 2 名（いずれも蕁麻疹）であった。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な有害事象又は投与中止に至った有害事象の発現はなかった（5.3.5.1-3-H2304 試験 24M-Table 14.3.1-1.11，Listing 16.2.7-1.1a）。

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」の発現率は標準量 TAC 群と同程度であり，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象は少なかった。

2.1.6.7.2 浮腫（末梢性浮腫を含む）

H2307 試験

移植後 12 ヵ月の「浮腫（末梢性浮腫を含む）」の発現率を Table 2-49 に示す。

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，標準量 TAC 群［5.7%（8/141 名）］と比較しエベロリムス＋減量 TAC 群［10.6%（15/142 名）］で高かった。エベロリムス＋減量 TAC 群での発現日は Day 12～337 であり，特定の時期での好発はなかった。重症度はいずれも軽度又は中等度であった。

「浮腫（末梢性浮腫を含む）」の重篤な有害事象を発現した被験者は標準量 TAC 群の 1 名であり，エベロリムス＋減量 TAC 群での発現はなかった。

いずれの治療群でも，治験薬の投与中止に至った有害事象の発現はなかった（5.3.5.1-1-H2307 試験-Listing 14.3.2-3.3）。

Table 2-49　「浮腫（末梢性浮腫を含む）」の発現率：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 (%)
有害事象	15 (10.6)	8 (5.7)
末梢性浮腫	13 (9.2)	7 (5.0)
全身性浮腫	2 (1.4)	0
局所腫脹	1 (0.7)	0
限局性浮腫	1 (0.7)	0
水分過負荷	0	1 (0.7)
重篤な有害事象	0	1 (0.7)
水分過負荷	0	1 (0.7)
投与中止に至った有害事象	0	0

Source：5.3.5.1-1-H2307 試験-Table 14.3.1-1.6a，Table 14.3.1-1.6c，Table 14.3.1-1.6d
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。

H2304 試験

移植後 12 ヵ月の「浮腫（末梢性浮腫を含む）」の発現率を Table 2-50 に示す。

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，標準量 TAC 群［12.4%（30/241 名）］と比較しエベロリムス＋減量 TAC 群［19.6%（48/245 名）］で高かった。エベロリムス＋減量 TAC 群での発現日は Day 1～387 であり，特定の時期での好発はなかった。重症度が高度であった被験者は 1 名（末梢性浮腫）であり，本事象は重篤と判断されなかった。

「浮腫（末梢性浮腫を含む）」の重篤な有害事象を発現した被験者は標準量 TAC 群で 2 名であり，エベロリムス＋減量 TAC 群での発現はなかった。

「浮腫（末梢性浮腫を含む）」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 2 名（いずれも末梢性浮腫）であり，標準量 TAC 群では治験薬の投与中止に至った事象の発現はなかった（5.3.5.1-2-H2304 試験 12M-Listing 14.3.2-1.11）。

Table 2-50 「浮腫（末梢性浮腫を含む）」の発現率：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 (%)	TAC 離脱群 N = 230 n (%)	標準量 TAC 群 N = 241 n (%)
有害事象	48 (19.6)	44 (19.1)	30 (12.4)
末梢性浮腫	43 (17.6)	42 (18.3)	26 (10.8)
浮腫	2 (0.8)	0	0
リンパ浮腫	1 (0.4)	0	0
重力性浮腫	1 (0.4)	0	0
水分過負荷	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.8)
全身性浮腫	0	1 (0.4)	2 (0.8)
体液貯留	0	1 (0.4)	0
重篤な有害事象	0	1 (0.4)	2 (0.8)
末梢性浮腫	0	1 (0.4)	0
水分過負荷	0	0	1 (0.4)
全身性浮腫	0	0	1 (0.4)
投与中止に至った有害事象	2 (0.8)	2 (0.9)	0
末梢性浮腫	2 (0.8)	2 (0.9)	0

Source：5.3.5.1-2-H2304 試験 12M-Table 14.3.1-1.18a，Table 14.3.1-2.2a，Table 14.3.1-2.6，5.3.5.3-2-SCS Appendix 1-Table 2.2-1a，Table 2.2-1b，Table 2.2-1c

移植後 24 ヵ月の「浮腫（末梢性浮腫を含む）」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，標準量 TAC 群［14.9%（36/242 名）］と比較しエベロリムス＋減量 TAC 群［22.4%（55/245 名）］で高かった。移植後 12 ヵ月から 24 ヵ月までに重篤な有害事象が発現した被験者はエベロリムス＋減量 TAC 群で 1 名（水分過負荷）であり，標準量 TAC 群での発現はなかった。エベロリムス＋減量 TAC 群の 1 名では治験薬投与が継続され，水分過負荷は薬物療法，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。いずれの治療群でも，移植後 12 ヵ月から 24 ヵ月までに治験薬の投与中止に至った有害事象の発現はなかった（Table 7-35，5.3.5.1-3-H2304 試験 24M-Listing 14.3.2-1.11）。

以上より，いずれの試験でも，「浮腫（末梢性浮腫を含む）」の発現率はエベロリムス＋減量 TAC 群で高かったものの，重篤な有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象は少なく，また，重篤な有害事象は治療により消失した。

2.1.6.7.3 胸水，腹水

H2307 試験

胸水

ランダム化から移植後 12 ヵ月までの胸水（PT）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 群での発現日は Day 4～143 であり，いずれも移植後半年までに発現した。重症度が高度であった被験者は 1 名であり，本事象は重篤と判断された。重篤な胸水を発現した被験者は，エベロリムス＋減量 TAC 群で 1 名，標準量 TAC 群で 1 名であった。エベロリムス＋減量 TAC 群の 1 名では治験薬投与が継続され，重篤な胸水は処置なしで発現から 9 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（5.3.5.1-1-H2307 試験-Table 14.3.1-1.1a，Listing 16.2.7-1.1）。

腹水

ランダム化から移植後 12 ヵ月までに，腹水（PT）は標準量 TAC 群のみで発現し［3.5%（5 名）］エベロリムス＋減量 TAC 群での発現はなかった。標準量 TAC 群の 5 名のうち，2 名の事象は重篤と判断された（5.3.5.1-1-H2307 試験-Table 14.3.1-1.1a，Listing 16.2.7-1.1）。

H2304 試験

胸水

ランダム化から移植後 12 ヵ月までの胸水（PT）の発現率は，エベロリムス＋減量 TAC 群［4.5%（11/245 名）］と標準量 TAC 群［4.6%（11/241 名）］で同程度であった。エベロリムス＋減量 TAC 群での発現日は Day 1～262 であり，特定の時期での好発は認められなかった。重症度が高度であった被験者は 1 名であり，本事象は重篤と判断された。重篤な胸水を発現した被験者は，エベロリムス＋減量 TAC 群で 2 名，標準量 TAC 群で 2 名であった。エベロリムス＋減量 TAC 群の 2 名はいずれも治験薬投与が継続され，重篤な胸水は入院加療により発現から 11 日又は 13 日で消失した。治験担当医師は 2 名の事象と治験薬との関連を否定した（5.3.5.1-2-H2304 試験 12M-Table 14.3.1-1.1a，Listing 16.2.7-1.1a）。

ランダム化から移植後 24 ヵ月までの胸水（PT）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［6.1%（15/245 名）］と標準量 TAC 群［5.4%（13/242 名）］で同程度であった。移植後 12 ヵ月から 24 ヵ月までに新たな重篤な胸水を発現し

た被験者は標準量 TAC 群の 1 名であり，エベロリムス＋減量 TAC 群では新たな重篤な胸水の発現はなかった。移植後 12 ヵ月から 24 ヵ月までに治験薬の投与中止に至った胸水の発現はなかった（5.3.5.1-3-H2304 試験 24M-Table 14.3.1-1.1，Listing 16.2.7-1.1a）。

腹水

ランダム化から移植後 12 ヵ月までの腹水（PT）の発現率は，エベロリムス＋減量 TAC 群［4.1%（10/245 名）］と標準量 TAC 群［3.3%（8/241 名）］で同程度であった。エベロリムス＋減量 TAC 群での発現日は Day 1～262 であり，移植後約半年までの発現が多かった。重症度が高度であった被験者は 2 名であり，いずれも重篤と判断された。重篤な腹水を発現した被験者は，エベロリムス＋減量 TAC 群で 4 名，標準量 TAC 群で 1 名であった。エベロリムス＋減量 TAC 群の 4 名のうち 1 名では治験薬投与が中止された。本事象は最終評価時に継続していた。他の 3 名はいずれも入院加療を受け，2 名の事象は発現当日又は発現から 11 日で消失し，残りの 1 名の事象は最終評価時に継続していた。治験担当医師は 4 名の事象と治験薬との関連を否定した。腹水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（重篤の 1 名）であった（5.3.5.1-2-H2304 試験 12M-Table 14.3.1-1.1a，Listing 16.2.7-1.1a）。

ランダム化から移植後 24 ヵ月までの腹水（PT）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［4.5%（11/245 名）］と標準量 TAC 群［4.5%（11/242 名）］で同程度であった。エベロリムス＋減量 TAC 群では移植後 12 ヵ月から 24 ヵ月までに新たな重篤な腹水の発現はなく，標準量 TAC 群では 1 名であった。いずれの治療群でも，移植後 12 ヵ月から 24 ヵ月までに治験薬の投与中止に至った腹水の発現はなかった（5.3.5.1-3-H2304 試験 24M-Table 14.3.1-1.1，Listing 16.2.7-1.1a）。

以上より，いずれの試験でも，エベロリムス＋減量 TAC 群での胸水，腹水の発現率がエベロリムスの投与により増加することはなく，また，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象は少なかった。

2.1.6.8 間質性肺疾患

H2307 試験

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エベロリムス＋減量 TAC 群の 1 名（細気管支炎）であり，標準量 TAC 群での発現はなかった。細気管支炎は非重篤であり，治験薬投与は継続された（5.3.5.1-1-H2307 試験-Table 14.3.1-1.6a，Listing 16.2.7-1.1）。

H2304 試験

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エベロリムス＋減量 TAC 群で 1 名（細気管支炎，肺線維症），標準量 TAC 群で 1 名（肺浸潤）であった。エベロリムス＋減量 TAC 群の肺線維症は重篤と判断された。本事象は Day 79 に発現し，重症度は高度であった。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。治験担当医師は本事象と治験薬との関連を否定しなかった（5.3.5.1-2-H2304 試験 12M-Table 14.3.1-1.11，Listing 16.2.7-1.1a）。

移植後 12 ヵ月から 24 ヵ月までに，「間質性肺疾患」の有害事象を新たに発現した被験者はエベロリムス＋減量 TAC 群で 1 名（肺臓炎），標準量 TAC 群で 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った。標準量 TAC 群の間質性肺疾患は重篤と判断された（5.3.5.1-3-H2304 試験 24M-Table 14.3.1-1.11，Listing 16.2.7-1.1a）。

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」の発現は少なかった。

2.1.6.9 口内炎及び消化管潰瘍

H2307 試験

移植後 12 ヵ月の「口内炎及び消化管潰瘍」の発現率を Table 2-51 に示す。

ランダム化から移植後 12 ヵ月までの消化管の潰瘍（SMQ）の発現率は，標準量 TAC 群［5.0%（7/141 名）］と比較しエベロリムス＋減量 TAC 群［2.8%（4/142 名）］で低かった。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 群では 2 名［出血性十二指腸潰瘍，小腸潰瘍（各 1 名）］，標準量 TAC 群では 3 名［出血性十二指腸潰瘍，出血性胃潰瘍，穿孔性消化性潰瘍（各 1 名）］であった。エベロリムス＋減量 TAC 群の 2 名では治験薬投与が継続され，出血性十二指腸潰瘍は発現から 22 日で消失し，小腸潰瘍は治験薬減量後も継続していた。治験担当医師は 2 名の事象と治験薬との関連を否定しなかった（5.3.5.1-1-H2307 試験-Listing 16.2.5-1.1a，Listing 16.2.7-1.1，14.3.3 項）。

口内炎（PT），口腔内潰瘍形成（PT）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。いずれの治療群でも，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なかった（5.3.5.1-1-H2307 試験-Listing 16.2.7-1.1）。

Table 2-51　「口内炎及び消化管潰瘍」の発現率：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 (%)
消化管の潰瘍 (SMQ)	4 (2.8)	7 (5.0)
出血性十二指腸潰瘍	1 (0.7)	1 (0.7)
胃潰瘍	1 (0.7)	1 (0.7)
びらん性胃炎	1 (0.7)	0
小腸潰瘍	1 (0.7)	0
十二指腸潰瘍	0	5 (3.5)
出血性胃潰瘍	0	1 (0.7)
穿孔性消化性潰瘍	0	1 (0.7)
口内炎 (PT)	14 (9.9)	5 (3.5)
口腔内潰瘍形成 (PT)	14 (9.9)	6 (4.3)

Source：5.3.5.1-1-H2307 試験-Table 14.3.1-1.1a，Table 14.3.1-1.9b，Table 14.3.1-1.10b

H2304 試験

移植後 12 ヵ月の「口内炎及び消化管潰瘍」の発現率を Table 2-52 に示す。

ランダム化から移植後 12 ヵ月までの消化管の潰瘍（SMQ）の発現率は，エベロリムス＋減量 TAC 群［1.2%（3/245 名）］と標準量 TAC 群［2.1%（5/241 名）］で同程度であった。消化管の潰瘍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 群では 1 名（十二指腸潰瘍），標準量 TAC 群では 2 名［十二指腸潰瘍，出血性十二指腸潰瘍（各 1 名）］であった。エベロリムス＋減量 TAC 群の 1 名では治験薬投与が継続され，十二指腸潰瘍は入院加療により発現から 14 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。なお，標準量 TAC 群では移植後 12 ヵ月のデータカットオフ後に 1 名の重篤な胃潰瘍が報告された。いずれの治療群でも，治験薬の投与中止に至った事象の発現はなかった（5.3.5.1-2-H2304 試験 12M-Listing 16.2.7-1.1a）。

口内炎（PT）はエベロリムス＋減量 TAC 群のみで発現し，口腔内潰瘍形成（PT）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。いずれの治療群でも重篤な事象の発現はなかった。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 2 名（いずれも口腔内潰瘍形成）であり，標準量 TAC 群での発現はなかった（5.3.5.1-2-H2304 試験 12M-Listing 16.2.7-1.1a）。

Table 2-52　「口内炎及び消化管潰瘍」の発現率：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 (%)	TAC 離脱群 N = 230 n (%)	標準量 TAC 群 N = 241 n (%)
消化管の潰瘍 (SMQ)	3 (1.2)	3 (1.3)	5 (2.1)
十二指腸潰瘍	1 (0.4)	0	2 (0.8)
胃潰瘍	1 (0.4)	0	0
消化性潰瘍	1 (0.4)	0	0
潰瘍性大腸炎	0	1 (0.4)	1 (0.4)
出血性十二指腸潰瘍	0	0	1 (0.4)
びらん性胃炎	0	0	1 (0.4)
大腸潰瘍	0	2 (0.9)	0
口内炎 (PT)	4 (1.6)	1 (0.4)	0
口腔内潰瘍形成 (PT)	9 (3.7)	5 (2.2)	1 (0.4)

Source：5.3.5.1-2-H2304 試験 12M-Table 14.3.1-1.1a，Table 14.3.1-1.11

ランダム化から移植後 24 ヵ月までの消化管の潰瘍（SMQ）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［2.0%（5/245 名）］と標準量 TAC 群［3.3%（8/242 名）］で同程度であった。移植後 12 ヵ月から 24 ヵ月までに新たな重篤な有害事象が発現した被験者は，エベロリムス＋減量 TAC 群で 1 名（十二指腸潰瘍及び胃潰瘍），標準量 TAC 群で 1 名（潰瘍性大腸炎）であった。エベロリムス＋減量 TAC 群の 1 名では治験薬投与が継続され，十二指腸潰瘍及び胃潰瘍はいずれも薬物治療により発現から 29 日で消失した。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た。いずれの治療群でも投与中止に至った事象の発現はなかった（Table 7-36，5.3.5.1-3-H2304 試験 24M-Listing 16.2.7-1.1a）。

ランダム化から移植後 24 ヵ月までの口内炎（PT），口腔内潰瘍形成（PT）の発現率は，エベロリムス＋減量 TAC 群のみで移植後 12 ヵ月から増加し［それぞれ 2.0%（5 名），4.1%（10 名）］，標準量 TAC 群での発現はなかった。移植後 12 ヵ月から 24 ヵ月までに新たな重篤な有害事象の発現はなかった。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エベロリムス＋減量 TAC 群の 1 名（口内炎）であり，本事象は発現から 21 日で消失した（Table 7-36，5.3.5.1-3-H2304 試験 24M-Listing 16.2.7-1.1a）。

以上より，H2307 試験及び H2304 試験での消化管の潰瘍（SMQ）の発現率は標準量 TAC 群と比較しエベロリムス＋減量 TAC 群で低いか又は同程度であった 。口内炎，口腔内潰瘍形成の発現率はエベロリムス＋減量 TAC 群で高かったものの，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象は少なかった。

2.1.6.10 血球減少

2.1.6.10.1 血小板減少

H2307 試験

移植後 12 ヵ月の「血小板減少」の発現率を Table 2-53 に示す。

ランダム化から移植後 12 ヵ月までの「血小板減少」の有害事象発現率は，標準量 TAC 群［2.1%（3/141 名）］と比較しエベロリムス＋減量 TAC 群［8.5%（12/142 名）］で高かった。エベロリムス＋減量 TAC 群での発現日は Day 11～328 であり，特定の時期での好発は認められなかった。重症度が高度であった被験者は 1 名であり，本事象は重篤と判断された（5.3.5.1-1-H2307 試験-Listing 14.3.2-3.3）。

「血小板減少」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（血小板減少症）であり，標準量 TAC 群での発現はなかった。血小板減少症の重症度は高度であり，治験薬が減量された。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（5.3.5.1-1-H2307 試験-Listing 14.3.2-3.3，14.3.3 項）。

「血小板減少」により治験薬の投与中止に至った被験者は，いずれの治療群でもいなかった。

Table 2-53 「血小板減少」の発現率：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 (%)
有害事象	12 (8.5)	3 (2.1)
血小板減少症	12 (8.5)	3 (2.1)
重篤な有害事象	1 (0.7)	0
血小板減少症	1 (0.7)	0
投与中止に至った有害事象	0	0

Source：5.3.5.1-1-H2307 試験-Table 14.3.1-1.6a，Table 14.3.1-1.6c，Table 14.3.1-1.6d，Table 14.3.1-1.9b，Table 14.3.1-1.10b，Table 14.3.1-2.2a
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。

H2304 試験

移植後 12 ヵ月の「血小板減少」の発現率を Table 2-54 に示す。

ランダム化から移植後 12 ヵ月までの「血小板減少」の有害事象発現率は，標準量 TAC 群［2.1%（5/241 名）］と比較しエベロリムス＋減量 TAC 群［5.7%（14/245 名）］で高かった。エベロリムス＋減量 TAC 群での発現日は Day 1～370 であり，特定の時期での好発は認められなかった。重症度が高度であった被験者は 1 名であり，本事象は重篤と判断された。

「血小板減少」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 2 名（いずれも血小板減少症）であり，標準量 TAC 群での発現はなかった。エベロリムス＋減量 TAC 群の 2 名のうち 1 名の血小板減少症は Day 106 に発現した。治験薬投与が一時中断され，本事象は発現から 13 日で消失した。他の 1 名では血小板減少症が Day 33 に発現し，同日に C 型肝炎（再発），肝移植拒絶反応，白血球減少症が発現していた。本被験者では治験薬投与が継続され，血小板減少症は最終評価時に継続していた（5.3.5.1-2-H2304 試験 12M-Listing 16.2.5-1.1a，Listing 16.2.7-1.1a，14.3.3 項）。また，移植後 12 ヵ月のデータカットオフ後に，エベロリムス＋減量 TAC 群の 2 名で移植後 12 ヵ月までの「血小板減少」の重篤な有害事象（いずれも血小板減少症）が報告された。1 名では血小板減少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。他の 1 名では Day 7 に血小板減少症が発現した。本被験者は Day 23 に発現した肝動脈血栓症により移植肝廃絶を来たし，再移植後に敗血症性ショック及び両側性気管支肺炎により死亡した（Table 2-20，被験者番号 BRA/0105/00005）。2 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なかった（5.3.5.1-3-H2304 試験 24M-Listing 16.2.5-1.1，Listing 16.2.7-1.1a，14.3.3 項）。

「血小板減少」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 1 名（血小板減少症）であり，標準量 TAC 群での発現はなかった。エベロリムス＋減量 TAC 群の血小板減少症は，投与中止後に消失した（5.3.5.1-2-H2304 試験 12M-Listing 16.2.5-1.1a，Listing 16.2.7-1.1a，14.3.3 項）。また，移植後 12 ヵ月のデータカットオフ後に，エベロリムス＋減量 TAC 群の 1 名で移植後 12 ヵ月までの治験薬の投与中止に至った「血小板減少」の有害事象（重篤な血小板減少症）が報告された（5.3.5.1-3-H2304 試験 24M-Listing 16.2.7-1.1a）。

Table 2-54 「血小板減少」の発現率：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 (%)	TAC 離脱群 N = 230 n (%)	標準量 TAC 群 N = 241 n (%)
有害事象	14 (5.7)	17 (7.4)	5 (2.1)
血小板数減少	1 (0.4)	2 (0.9)	1 (0.4)
血小板減少症	13 (5.3) [a)]	15 (6.5)	4 (1.7)
重篤な有害事象	2 (0.8)	1 (0.4)	0
血小板減少症	2 (0.8) [a)]	1 (0.4)	0
投与中止に至った有害事象	1 (0.4)	4 (1.7)	0
血小板減少症	1 (0.4)	4 (1.7)	0

Source：5.3.5.1-2-H2304 試験 12M-Table 14.3.1-1.11，Table 14.3.1-2.2a，Table 14.3.1-2.6，5.3.5.3-2-SCS Appendix 1-Table 2.2-1a，Table 2.2-1b，Table 2.2.1c
a) 1 名（DEU/354/00038）の血小板減少症は，移植後 12 ヵ月のデータベースでは報告があり，移植後 24 ヵ月のデータベースには含まれていない。

ランダム化から移植後 24 ヵ月までの「血小板減少」の有害事象発現率は両治療群ともに増加し，標準量 TAC 群［2.9%（7/242 名）］と比較しエベロリムス＋減量 TAC 群［8.2%（20/245 名）］で高かった。移植後 12 ヵ月から 24 ヵ月までに新たな「血小板減少」の重篤な有害事象を発現した被験者は，標準量 TAC 群で 1 名（血小板減少症）であり，エベロリムス＋減量 TAC 群での発現はなかった。移植後 12 ヵ月から 24 ヵ月までに「血小板減少」により投与中止に至った被験者は，エベロリムス＋減量 TAC 群の 1 名（血小板減少症）であった（Table 7-37，5.3.5.1-3-H2304 試験 24M-Listing 16.2.5-1.1，Listing 16.2.7-1.1a，14.3.3 項）。

2.1.6.10.2 白血球減少

H2307 試験

移植後 12 ヵ月の「白血球減少」の発現率を Table 2-55 に示す。

ランダム化から移植後 12 ヵ月までの「白血球減少」の有害事象発現率は，標準量 TAC 群［7.1%（10/141 名）］と比較しエベロリムス＋減量 TAC 群［14.1%（20/142 名）］で高かった。エベロリムス＋減量 TAC 群での発現日は Day 14～330 であり，特定の時期での好発は認められなかった。重症度が高度であった被験者は 1 名であり，本事象は重篤と判断された。

「白血球減少」の重篤な有害事象が発現した被験者は，エベロリムス＋減量 TAC 群で 1 名（白血球減少症）であり，標準量 TAC 群での発現はなかった。白血球減少症は治験薬が減量され，発現から 42 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（5.3.5.1-1-H2307 試験-Listing 14.3.2-3.3，14.3.3 項）。

「白血球減少」により治験薬の投与中止に至った被験者は，いずれの治療群でもいなかった。

Table 2-55 「白血球減少」の発現率：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 (%)
有害事象	20 (14.1)	10 (7.1)
白血球減少症	16 (11.3)	6 (4.3)
好中球減少症	2 (1.4)	3 (2.1)
白血球数減少	3 (2.1)	0
リンパ球数減少	0	1 (0.7)
重篤な有害事象	1 (0.7)	0
白血球減少症	1 (0.7)	0
投与中止に至った有害事象	0	0

Source：5.3.5.1-1-H2307 試験-Table 14.3.1-1.6a，Table 14.3.1-1.6c，Table 14.3.1-1.6d，Table 14.3.1-1.9b，Table 14.3.1-1.10b，Table 14.3.1-2.2a
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。

H2304 試験

移植後 12 ヵ月の「白血球減少」の発現率を Table 2-56 に示す。

ランダム化から移植後 12 ヵ月までの「白血球減少」の有害事象発現率は，標準量 TAC 群［7.1%（17/241 名）］と比較しエベロリムス＋減量 TAC 群［14.3%（35/245 名）］で高かった。エベロリムス＋減量 TAC 群での発現日は Day 6～371 であり，特定の時期での好発は認められなかった。重症度が高度であった被験者は 3 名であり，このうち 1 名の好中球減少症は重篤と判断された。

「白血球減少」の重篤な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，標準量 TAC 群で 1 名であった。エベロリムス＋減量 TAC 群で発現した有害事象の内訳は，好中球減少症（2 名），白血球減少症（1 名）であった。白血球減少症は移植後 12 ヵ月のデータカットオフ後に重篤度が非重篤に変更された。本事象は治験薬の用量調節後も継続していた。好中球減少症は，2 名のうち 1 名では本事象により治験薬が減量された。治験薬投与はその後 C 型肝炎により中止され，本被験者は移植肝廃絶に至り，肝不全により死亡した（Table 2-19，被験者番号 CAN/0203/00004）。他の 1 名は好中球減少症の発現前にリンパ腫を発現しており，リンパ腫の増悪により死亡した（Table 2-19，被験者番号 BEL/0621/00021）。

「白血球減少」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，標準量 TAC 群いずれも 1 名であった。エベロリムス＋減量 TAC 群の 1 名の事象（白血球減少症）は，治験薬の投与中止後，発現から 20 日で消失した。また，移植後 12 ヵ月のデータカットオフ後に，移植後 12 ヵ月までに発現した投与中止に至った有害事象（好中球減少症）がエベロリムス＋減量 TAC 群の 1 名で報告された。本事象は投与中止後，発現から 372 日で消失した（5.3.5.1-2-H2304 試験 12M-Listing 16.2.5-1.1a，Listing 16.2.7-1.1a，14.3.3 項，5.3.5.1-3-H2304 試験 24M-Listing 16.2.7-1.1a）。

Table 2-56　「白血球減少」の発現率：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 (%)	TAC 離脱群 N = 230 n (%)	標準量 TAC 群 N = 241 n (%)
有害事象	35 (14.3)	28 (12.2)	17 (7.1)
白血球減少症	29 (11.8)	21 (9.1)	12 (5.0)
好中球減少症	6 (2.4)	3 (1.3)	2 (0.8)
白血球数減少	4 (1.6)	6 (2.6)	1 (0.4)
リンパ球減少症	1 (0.4)	1 (0.4)	0
発熱性好中球減少症	0	0	1 (0.4)
リンパ球数減少	0	1 (0.4)	2 (0.8)
重篤な有害事象	3 (1.2)	0	1 (0.4)
好中球減少症	2 (0.8)	0	0
白血球減少症	1 (0.4) [a)]	0	0

PT	エベロリムス＋減量 TAC 群 N = 245 n (%)	TAC 離脱群 N = 230 n (%)	標準量 TAC 群 N = 241 n (%)
発熱性好中球減少症	0	0	1 (0.4)
投与中止に至った有害事象	1 (0.4)	4 (1.7)	1 (0.4)
白血球減少症	1 (0.4)	4 (1.7)	0
好中球減少症	0	0	1 (0.4)

Source：5.3.5.1-2-H2304 試験 12M-Table 14.3.1-1.11，Table 14.3.1-2.2a，Table 14.3.1-2.6，5.3.5.3-2-SCS Appendix 1-Table 2.2-1a，Table 2.2-1b，Table 2.2-1c
a) 本被験者（DEU/354/00038）の白血球減少症の重篤度は，移植後 12 ヵ月のデータカットオフ後に非重篤に変更された。

ランダム化から移植後 24 ヵ月までの「白血球減少」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，標準量 TAC 群［7.9%（19/242 名）］と比較しエベロリムス＋減量 TAC 群［15.5%（38/245 名）］で高かった。移植後 12 ヵ月から 24 ヵ月までに新たな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 群の 1 名（好中球減少性敗血症）であり，本被験者は移植後 12 ヵ月までに重篤な好中球減少症を発現しリンパ腫により死亡した被験者であった。移植後 12 ヵ月から 24 ヵ月までに投与中止に至った「白血球減少」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（白血球減少症）であり，標準量 TAC 群での発現はなかった。エベロリムス＋減量 TAC 群の 1 名の事象（白血球減少症）は，投与中止後，発現から 210 日で消失した（Table 7-38，5.3.5.1-3-H2304 試験 24M-Listing 16.2.7-1.1a）。

2.1.6.10.3　貧血

H2307 試験

ランダム化から移植後 12 ヵ月までの貧血（PT）の有害事象発現率は，エベロリムス＋減量 TAC 群［9.9%（14/142 名）］と標準量 TAC 群［9.2%（13/141 名）］で同程度であった。重篤な貧血は，エベロリムス＋減量 TAC 群［1.4%（2 名）］のみで発現した。2 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なかった。1 名の事象は治験薬の減量により発現から 35 日で消失した。他の 1 名では 1 件目の貧血は発現当日に処置なしで消失し，2 件目の事象は治験薬の減量後も継続していた。貧血により治験薬投与の中止に至った被験者はエベロリムス＋減量 TAC 群で 1 名（非重篤）であり，標準量 TAC 群では投与中止に至った事象は発現しなかった（5.3.5.1-1-H2307 試験-Table 14.3.1-1.6a，Table 14.3.1-1.6c，Table 14.3.1-1.6d，Listing 14.3.2-3.3，14.3.3 項）。

H2304 試験

ランダム化から移植後 12 ヵ月までの貧血（PT）の有害事象発現率は，エベロリムス＋減量 TAC 群［7.8%（19/245 名）］と標準量 TAC 群［8.3%（20/241 名）］で同程度であった。

重篤な貧血の発現率も，エベロリムス＋減量 TAC 群［0.8%（2 名）］と標準量 TAC 群［1.2%（3 名）］で同程度であった。エベロリムス＋減量 TAC 群の 2 名のうち，1 名の事象は治験薬の用量調節及び入院加療により発現から 36 日で消失し，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。他の 1 名では治験薬投与が継続され，貧血は入院加療により発現から 10 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。いずれの治療群でも，治験薬の投与中止に至った事象の発現はなかった（5.3.5.1-2-H2304 試験 12M-Table 14.3.1-1.1a，Table 14.3.1-2.2a，Table 14.3.1-2.6，Listing 16.2.7-1.1a）。

ランダム化から移植後 24 ヵ月までの貧血（PT）の発現率は，エベロリムス＋減量 TAC 群［9.8%（24/245 名）］と標準量 TAC 群［9.9%（24/242 名）］で同程度であった。重篤な貧血の発現率も，エベロリムス＋減量 TAC 群［1.6%（4 名）］と標準量 TAC 群［2.1%（5 名）］で同程度であった。移植後 12 ヵ月から 24 ヵ月までに新たな重篤な貧血を発現したエベロリムス＋減量 TAC 群の 2 名のうち，1 名では治験薬投与が中止され，重篤な貧血は入院加療後も継続していた。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。他の 1 名では治験薬投与が継続され，重篤な貧血は薬物療法により発現から 63 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 ヵ月までに貧血により治験薬投与の中止に至った被験者は，エベロリムス＋減量 TAC 群で 1 名（重篤の貧血）であり，標準量 TAC 群では投与中止に至った事象の発現はなかった（5.3.5.1-3-H2304 試験 24M-Table 14.3.1-1.1，Table 14.3.1-2.2a，Table 14.3.1-2.6，Listing 16.2.7-1.1a）。

以上より，「血小板減少」，「白血球減少」の発現率はいずれの試験でも標準量 TAC 群と比較しエベロリムス＋減量 TAC 群で高かったものの，重篤な有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象は少なかった。また，いずれの試験でも，エベロリムス＋減量 TAC 群の貧血の発現率は標準量 TAC 群と同程度であり，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象は少なかった。

2.1.6.11 潜在的なリスク

本項では，Core Safety Risk Management Plan で潜在的なリスクとして特定された「催奇形性」及び「男性性腺機能低下」について，H2307 試験での結果を示す。

2.1.6.11.1 催奇形性

ランダム化から移植後 12 ヵ月までに，「催奇形性」の有害事象は標準量 TAC 群の 1 名（陰嚢水瘤）に発現した。エベロリムス＋減量 TAC 群での発現はなかった（5.3.5.1-1-H2307 試験-Table 14.3.1-1.6a）。

2.1.6.11.2 男性性腺機能低下

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「男性性腺機能低下」の有害事象の発現はなかった（5.3.5.1-1-H2307 試験-Table 14.3.1-1.6a）。

2.2 個別有害事象の文章による説明

H2307 試験及び H2304 試験のエベロリムス＋減量 TAC 群の死亡，並びに H2307 試験の日本人で発現した重篤な有害事象の叙述は「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示し，その他の重篤な有害事象，及び投与中止に至った有害事象の叙述は第 5 部の治験総括報告書に示した。

参考資料とした外国試験（HDE10 試験，H2304E1 試験，B158/B158E1/B158E2 試験，H2301 試験，H2401 試験，H2305 試験）の死亡，その他の重篤な有害事象，及び投与中止に至った有害事象の叙述はすべて第 5 部の治験総括報告書に示した。

3 臨床検査値の評価

本項では，評価資料とした H2307 試験及び H2304 試験で重要な副次評価項目として評価した移植後 12 ヵ月の腎機能［eGFR（MDRD4 式）のランダム化時からの変化量］及びその他の腎機能関連評価項目の結果，並びに H2307 試験及び H2304 試験の血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査の結果を示す。

3.1 腎機能

腎機能は，FAS を対象に，eGFR，尿蛋白／クレアチニン比，尿蛋白量で評価した。

3.1.1 eGFR

本項では，H2307 試験及び H2304 試験の重要な副次評価項目である eGFR（MDRD4 式）の変化量の治療群間比較のほか，eGFR（MDRD4 式）の推移，eGFR（MDRD4 式）の on-treatment 解析（治験薬投与中止 2 日後までのデータを使用），MDRD4 式以外の計算式を用いて算出した eGFR，及び eGFR（MDRD4 式）のカテゴリー分析の結果も示した。さらに，長期投与時の eGFR（MDRD4 式）を H2304E1 試験での移植後 36 ヵ月，48 ヵ月のデータを用いて評価した。

3.1.1.1 eGFR（MDRD4 式）の変化量の治療群間比較（重要な副次評価項目）

3.1.1.1.1 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（2.7.3-3.2.1.1 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。治療群間比較の結果を Table 3-1 に示す。

移植後 12 ヵ月の eGFR の変化量（最小二乗平均値）は，エベロリムス＋減量 TAC 群で−7.94 mL/分/1.73 m^2，標準量 TAC 群で−12.09 mL/分/1.73 m^2 であった。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（$p < 0.001$）。

PP 集団を用いた感度分析の結果も FAS と同様であった（5.3.5.3-2-SCS Appendix 1-Table 2.4-1）。

Table 3-1　　eGFR（MDRD4 式）の変化量の治療群間比較（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：5.3.5.1-1-H2307 試験-Table 14.3-2.1a
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%信頼区間，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

3.1.1.1.2 H2304 試験

重要な副次評価項目として評価した移植後 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比較の結果を Table 3-2 に示す。移植後 24 ヵ月の変化量の治療群間比較の結果も併せて示した。

移植後 12 ヵ月の eGFR の変化量（最小二乗平均値）は，エベロリムス＋減量 TAC 群で−2.23 mL/分/1.73 m^2，標準量 TAC 群で−10.73 mL/分/1.73 m^2 であった。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，事前の解析計画に従って優越性の検定を行った結果，エベロリムス＋減量 TAC 群の標準量 TAC 群に対する優越性が示された（$p < 0.0001$）。PP 集団を用いた感度分析の結果も FAS と同様であった（5.3.5.1-2-H2304 試験 12M-Table 14.3-2.1b）。

移植後 24 ヵ月の eGFR の変化量（最小二乗平均値）は，エベロリムス＋減量 TAC 群で−7.94 mL/分/1.73 m^2，標準量 TAC 群で−14.60 mL/分/1.73 m^2 であった。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 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 m²）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検定を行った結果，エベロリムス＋減量 TAC 群の標準量 TAC 群に対する優越性が示された（p = 0.0018）。PP 集団を用いた感度分析の結果も FAS と同様であった（5.3.5.1-3-H2304 試験 24M-Table 14.3-2.1b）。

Table 3-2　　eGFR（MDRD4 式）の変化量の治療群間比較（H2304 試験，ITT 集団）

			標準量 TAC 群との差			
治療群	N	LSM (SE)	LSM (SE)	97.5% CI	p 値 [a]	p 値 [b]
移植後 12 ヵ月						
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
TAC 離脱群	231	−1.51 (1.58)	9.22 (2.15)	(4.39, 14.06)	—	—
標準量 TAC 群	243	−10.73 (1.54)	—	—	—	—
移植後 24 ヵ月						
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
TAC 離脱群	231	−4.19 (1.58)	10.41 (2.15)	(5.58, 15.25)	—	—
標準量 TAC 群	243	−14.60 (1.54)	—	—	—	—

Source：5.3.5.1-2-H2304 試験 12M-Table 14.3-2.1a，5.3.5.1-3-H2304 試験 24M-Table 14.3-2.1a
単位は mL/分/1.73 m²
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%信頼区間，p 値を示した。
移植後 12 ヵ月及び 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 m² を用いた。

a) 非劣性検定，非劣性マージン −6 mL/分/1.73 m²，片側有意水準 0.0125
b) 優越性検定，両側有意水準 0.025

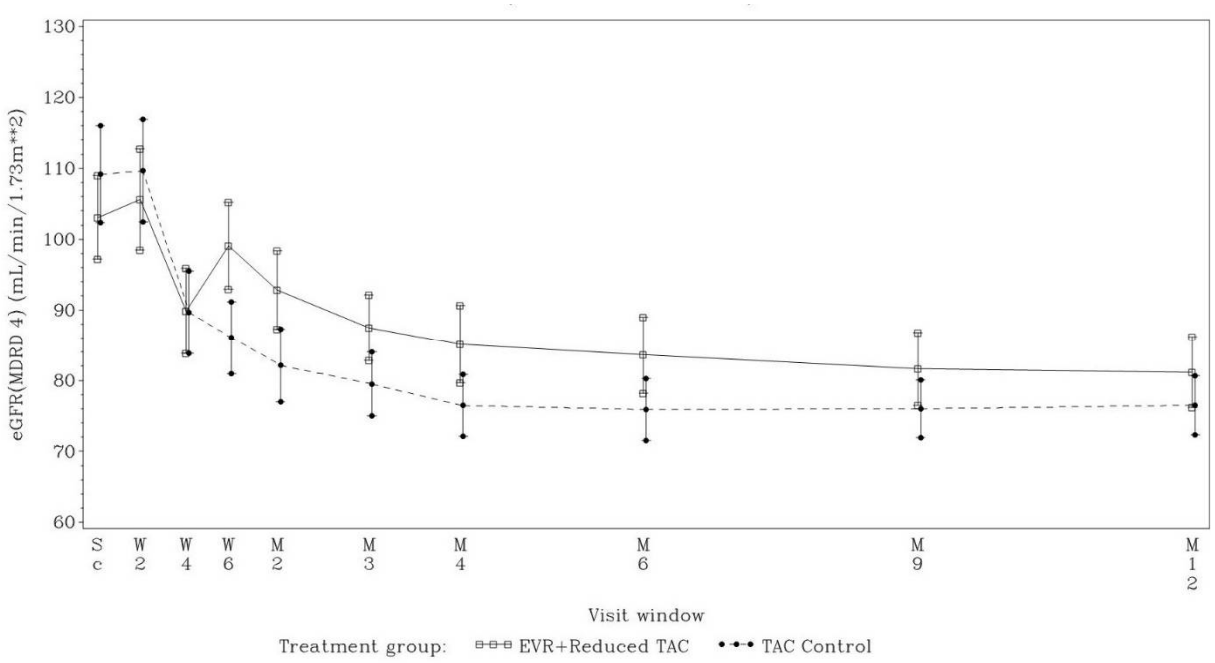
3.1.1.2　eGFR（MDRD4 式）の推移

3.1.1.2.1 H2307 試験

移植後 12 ヵ月までの eGFR（MDRD4 式）の平均値の推移を Figure 3-1 に，移植後 12 ヵ月での eGFR の記述統計量を Table 3-3 に示す。

ランダム化（移植後 4 週）後，エベロリムス＋減量 TAC 群の eGFR の平均値は移植後 6 週から 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 3-1　移植後 12 ヵ月までの eGFR（MDRD4 式）の平均値の推移（H2307 試験，FAS）



Source：5.3.5.3-2-SCS Appendix 1-Figure 2.1-1
平均値 ± 95%信頼区間

Table 3-3　移植後 12 ヵ月の eGFR（MDRD4 式）（H2307 試験，FAS）

評価時点	治療群	n	平均値 ± SD	中央値（最小値～最大値）	p 値 [a)]
eGFR（mL/分/1.73 m^2）					
移植後 4 週（ランダム化）	エベロリムス + 減量 TAC 群	142	89.87 ± 36.579	85.75 (31.1～267.9)	—
	標準量 TAC 群	142	89.71 ± 35.247	84.96 (29.4～220.3)	
移植後 6 ヵ月	エベロリムス + 減量 TAC 群	127	83.60 ± 30.822	82.90 (6.0～174.1)	0.022
	標準量 TAC 群	135	75.89 ± 25.511	70.07 (23.0～179.5)	
移植後 12 ヵ月	エベロリムス + 減量 TAC 群	130	81.19 ± 28.591	78.85 (4.2～161.3)	0.147
	標準量 TAC 群	130	76.50 ± 24.166	73.39 (36.8～171.8)	

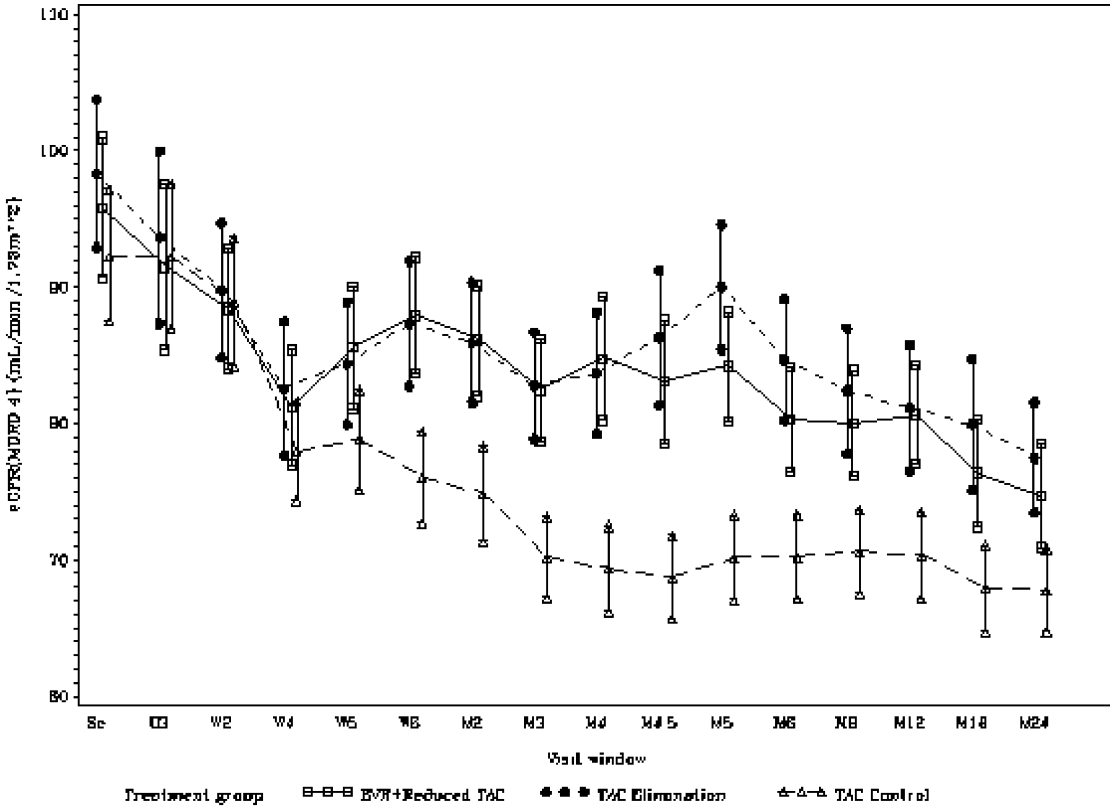
Source：5.3.5.1-1-H2307 試験-Table 14.3-2.3a
a) Wilcoxon 順位和検定によるエベロリムス + 減量 TAC 群と標準量 TAC 群との比較。

3.1.1.2.2 H2304 試験

移植後 24 ヵ月までの eGFR（MDRD4 式）の平均値の推移を Figure 3-2 に，移植後 12 ヵ月，24 ヵ月での eGFR の記述統計量を Table 3-4 に示す。

ランダム化（移植後 4 週）後，エベロリムス + 減量 TAC 群の eGFR の平均値は移植後 6 週から移植後 24 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 3-2　移植後 24 ヵ月までの eGFR（MDRD4 式）の平均値の推移（H2304 試験，ITT 集団）



Source：5.3.5.1-3-H2304 試験 24M-Figure-14.3-2.2a
平均値 ± 95%信頼区間

Table 3-4　移植後 12 ヵ月，24 ヵ月の eGFR（MDRD4 式）（H2304 試験，ITT 集団）

評価時点	治療群	n	平均値 ± SD	中央値（最小値～最大値）	p 値 [a)]
eGFR（mL/分/1.73 m²）					
移植後 4 週（ランダム化）	エベロリムス + 減量 TAC 群	244	80.8 ± 32.7	75.6 (25.4～247.6)	—
	TAC 離脱群	231	82.9 ± 37.2	75.7 (21.2～259.1)	
	標準量 TAC 群	243	78.9 ± 27.7	77.4 (17.5～193.2)	
移植後 12 ヵ月	エベロリムス + 減量 TAC 群	215	80.9 ± 27.31	78.3 (28.4～153.1)	< 0.0001
	TAC 離脱群	191	80.8 ± 28.83	80.1 (18.1～185.2)	
	標準量 TAC 群	209	70.3 ± 23.12	66.4 (27.9～155.8)	
移植後 24 ヵ月	エベロリムス + 減量 TAC 群	184	74.7 ± 26.13	72.9 (20.3～151.6)	0.0065
	TAC 離脱群	163	77.5 ± 26.20	72.9 (15.5～191.4)	
	標準量 TAC 群	186	67.8 ± 21.02	65.2 (27.0～148.9)	

Source：5.3.5.1-2-H2304 試験 12M-Table 14.1-3.2a，Table 14.3-2.2，5.3.5.1-3-H2304 試験 24M-Table 14.3-2.2
a) Wilcoxon 順位和検定によるエベロリムス + 減量 TAC 群と標準量 TAC 群との比較。

3.1.1.3 On-treatment 解析

本項では，治験薬投与中止 2 日後までのデータを用いた on-treatment 解析の結果を示す。

3.1.1.3.1 H2307 試験

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比較の結果を Table 3-5 に示す。

移植後 12 ヵ月の eGFR の変化量（最小二乗平均値）は，エベロリムス＋減量 TAC 群で −7.98 mL/分/1.73 m^2，標準量 TAC 群で−13.26 mL/分/1.73 m^2 であった。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 5.29（0.93，9.64） mL/分/1.73 m^2 であり，エベロリムス＋減量 TAC 群での eGFR の低下は標準量 TAC 群よりも抑制されていた。

Table 3-5 eGFR（MDRD4 式）の変化量の治療群間比較（On-treatment 解析）（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)]
エベロリムス＋減量 TAC 群	142	−7.98 (1.886)	5.29 (2.640)	(0.93, 9.64)	0.046
標準量 TAC 群	142	−13.26 (1.871)	—	—	—

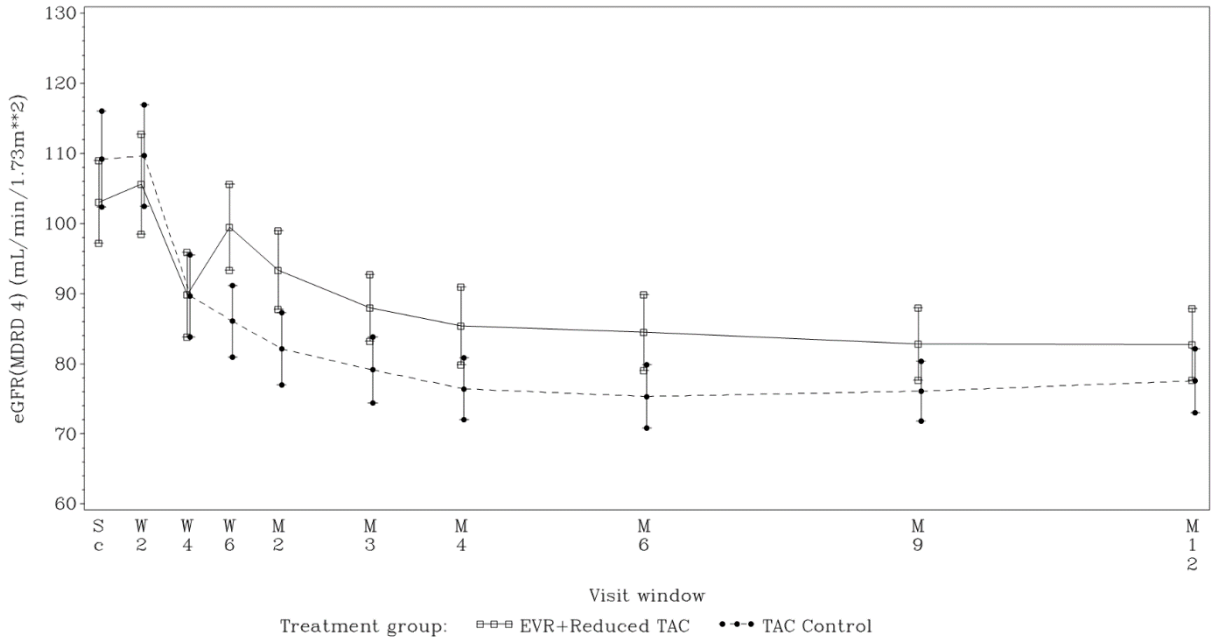
Source：5.3.5.1-1-H2307 試験-Table 14.3-2.1b
単位は mL/分/1.73 m^2
治療群及び移植時の HCC の有無を因子，ランダム化時の eGFR 値を共変量とした ANCOVA を用いて，LSM とその 90%信頼区間，p 値を示した。
移植後 12 ヵ月の eGFR が欠測の場合，以下のとおり補完した。
- ランダム化後に eGFR が一度も評価されなかった場合，ランダム化前の最終評価値を用いた。
- ランダム化から移植後 6 ヵ月までに最終評価された場合，この期間内の最小値を用いた。
- 移植後 6 ヵ月以降に最終評価された場合，移植後 6 ヵ月から 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) 優越性検定，両側有意水準 0.10

移植後 12 ヵ月までの eGFR（MDRD4 式）の平均値の推移を Figure 3-3 に，移植後 12 ヵ月の eGFR の記述統計量を Table 3-6 に示す。

ランダム化（移植後 4 週）後，エベロリムス＋減量 TAC 群の eGFR の平均値は移植後 6 週から 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 3-3　移植後 12 ヵ月までの eGFR（MDRD4 式）の平均値の推移（On-treatment 解析）（H2307 試験，FAS）



Source：5.3.5.3-2-SCS Appendix 1-Figure 2.1-2
平均値 ± 95%信頼区間

Table 3-6　移植後 12 ヵ月の eGFR（MDRD4 式）（On-treatment 解析）（H2307 試験，FAS）

評価時点	治療群	n	平均値 ± SD	中央値（最小値～最大値）	p 値 [a)]
eGFR（mL/分/1.73 m^2）					
移植後 6 ヵ月	エベロリムス＋減量 TAC 群	124	84.47 ± 30.173	82.93 (30.7～174.1)	0.009
	標準量 TAC 群	127	75.34 ± 25.734	70.03 (23.0～179.5)	
移植後 12 ヵ月	エベロリムス＋減量 TAC 群	120	82.76 ± 28.216	79.36 (12.6～161.3)	0.143
	標準量 TAC 群	113	77.57 ± 24.435	73.61 (36.8～171.8)	

Source：5.3.5.1-1-H2307 試験-Table 14.3-2.3b
a) Wilcoxon 順位和検定によるエベロリムス＋減量 TAC 群と標準量 TAC 群との比較。

3.1.1.3.2 H2304 試験

移植後 12 ヵ月，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比較の結果を Table 3-7 に示す。

移植後 12 ヵ月の eGFR の変化量（最小二乗平均値）は，エベロリムス＋減量 TAC 群で −3.58 mL/分/1.73 m^2，標準量 TAC 群で−11.83 mL/分/1.73 m^2 であった。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 8.26（3.68，12.83） mL/分/1.73 m^2 であり，エベロリムス＋減量 TAC 群での eGFR の低下は標準量 TAC 群よりも抑制されていた。

移植後 24 ヵ月の eGFR の変化量（最小二乗平均値）は，エベロリムス＋減量 TAC 群で−7.08 mL/分/1.73 m^2，標準量 TAC 群で−15.76 mL/分/1.73 m^2 であった。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 8.69（4.01，13.36） mL/分/1.73 m^2 であり，移植後 12 ヵ月同様，エベロリムス＋減量 TAC 群での eGFR の低下は標準量 TAC 群よりも抑制されていた。

Table 3-7　eGFR（MDRD4 式）の変化量の治療群間比較（On-treatment 解析）（H2304 試験，ITT 集団）

			標準量 TAC 群との差			
治療群	N	LSM (SE)	LSM (SE)	97.5% CI	p 値 [a]	p 値 [b]
移植後 12 ヵ月						
エベロリムス＋減量 TAC 群	244	−3.58 (1.47)	8.26 (2.04)	(3.68, 12.83)	< 0.0001	< 0.0001
TAC 離脱群	230	−0.51 (1.51)	11.32 (2.07)	(6.67, 15.97)	—	—
標準量 TAC 群	238	−11.83 (1.49)	—	—	—	—
移植後 24 ヵ月						
エベロリムス＋減量 TAC 群	245	−7.08 (1.50)	8.69 (2.08)	(4.01, 13.36)	< 0.0001	< 0.0001
TAC 離脱群	228	−1.71 (1.55)	14.05 (2.12)	(9.29, 18.81)	—	—
標準量 TAC 群	239	−15.76 (1.52)	—	—	—	—

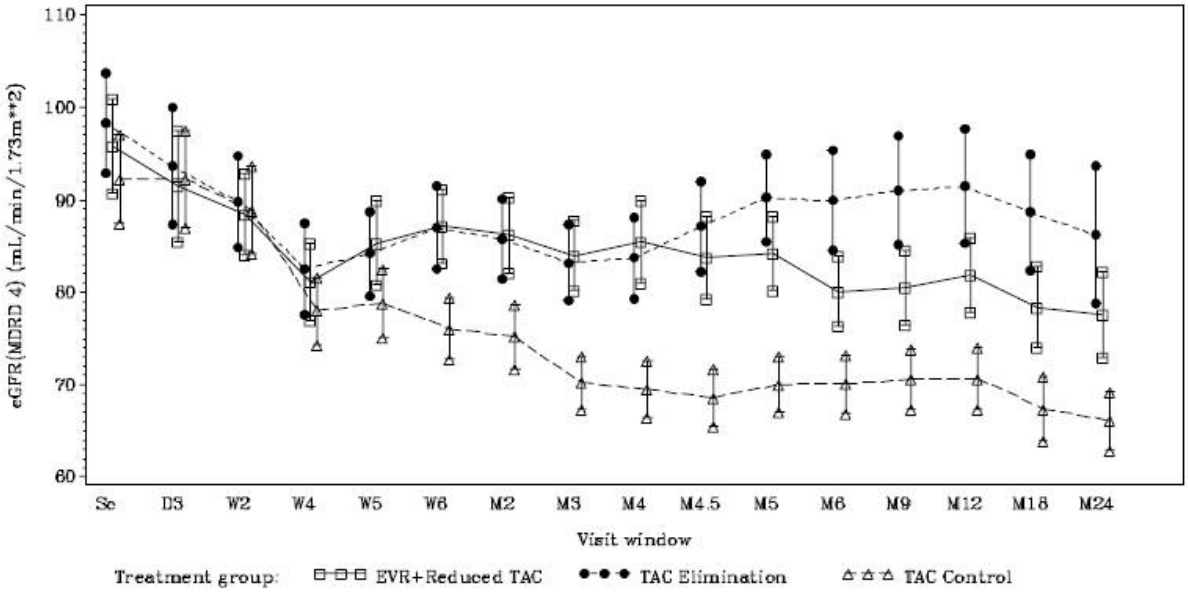
Source：5.3.5.1-2-H2304 試験 12M-Table 14.3-2.1c，5.3.5.1-3-H2304 試験 24M-Table 14.3-2.1c
単位は mL/分/1.73 m^2
治療群及び移植時の HCV の有無を因子，ランダム化時の eGFR 値を共変量とした ANCOVA を用いて，LSM とその 97.5%信頼区間，p 値を示した。
移植後 12 ヵ月及び 24 ヵ月の eGFR が欠測の場合，以下のとおり補完した。
- ランダム化後に eGFR が一度も評価されなかった場合，ランダム化前の最終評価値を用いた。
- ランダム化から移植後 6 ヵ月までに最終評価された場合，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。
- 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 0.0125
b) 優越性検定，両側有意水準 0.025

移植後 24 ヵ月までの eGFR（MDRD4 式）の平均値の推移を Figure 3-4 に，移植後 12 ヵ月，24 ヵ月での eGFR の記述統計量を Table 3-8 に示す。

ランダム化（移植後 4 週）後，エベロリムス＋減量 TAC 群の eGFR の平均値は移植後 6 週から 24 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 3-4　移植後 24 ヵ月までの eGFR（MDRD4 式）の平均値の推移（On-treatment 解析）（H2304 試験，ITT 集団）



Source：5.3.5.1-3-H2304 試験 24M-Figure-14.3-2.2c
平均値 ± 95%信頼区間

Table 3-8　移植後 12 ヵ月，24 ヵ月の eGFR（MDRD4 式）（On-treatment 解析）（H2304 試験，ITT 集団）

評価時点	治療群	n	平均値 ± SD	中央値（最小値～最大値）	p 値 [a)]
eGFR（mL/分/1.73 m^2）					
移植後 12 ヵ月	エベロリムス＋減量 TAC 群	172	81.4 ± 26.72	79.1 (28.4～153.1)	< 0.0001
	TAC 離脱群	90	90.9 ± 29.25	91.3 (25.6～185.2)	
	標準量 TAC 群	177	71.2 ± 22.83	67.3 (28.8～155.8)	
移植後 24 ヵ月	エベロリムス＋減量 TAC 群	124	77.6 ± 26.47	76.5 (20.3～151.6)	< 0.0001
	TAC 離脱群	57	86.2 ± 27.95	81.7 (35.2～191.4)	
	標準量 TAC 群	147	66.1 ± 19.31	63.5 (27.0～129.8)	

Source：5.3.5.1-2-H2304 試験 12M-Table 14.3-2.2b，5.3.5.1-3-H2304 試験 24M-Table 14.3-2.2b
a) Wilcoxon 順位和検定によるエベロリムス＋減量 TAC 群と標準量 TAC 群との比較。

3.1.1.4　MDRD4 以外の計算式による eGFR

3.1.1.4.1 H2307 試験

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 を Table 3-9 に示す。

いずれの計算式でもエベロリムス＋減量 TAC 群の平均値は標準量 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。

Table 3-9 移植後 12 ヵ月の eGFR の実測値（Cockcroft-Gault 式，Hoek 式，MDRD6 式，Nankivell 式，CKD EPI 式）（H2307 試験，FAS）

評価時点	治療群	n	平均値 ± SD	中央値（最小値～最大値）	p 値 [a)]
Cockcroft-Gault 式（クレアチニンクリアランス）(mL/分)					
移植後 4 週（ランダム化）	エベロリムス＋減量 TAC 群	142	81.11 ± 31.826	76.37 (24.5～193.7)	—
	標準量 TAC 群	142	82.78 ± 31.502	78.11 (30.4～177.0)	
移植後 12 ヵ月	エベロリムス＋減量 TAC 群	130	80.08 ± 31.454	77.21 (3.8～178.0)	0.712
	標準量 TAC 群	130	79.19 ± 29.658	73.23 (28.0～182.1)	
Hoek 式（シスタチン C）（mL/分/1.73 m^2）					
移植後 4 週（ランダム化）	エベロリムス＋減量 TAC 群	142	56.90 ± 19.731	54.98 (20.0～129.6)	—
	標準量 TAC 群	142	58.43 ± 18.999	56.09 (19.6～136.6)	
移植後 12 ヵ月	エベロリムス＋減量 TAC 群	130	61.00 ± 20.603	60.22 (4.9～119.3)	0.783
	標準量 TAC 群	130	61.90 ± 19.281	60.22 (12.4～113.8)	
MDRD6 式（mL/分/1.73 m^2）					
移植後 4 週（ランダム化）	エベロリムス＋減量 TAC 群	142	84.52 ± 33.685	81.48 (28.2～244.2)	—
	標準量 TAC 群	142	84.06 ± 32.205	80.19 (28.7～192.7)	
移植後 12 ヵ月	エベロリムス＋減量 TAC 群	130	81.69 ± 29.430	80.28 (4.6～159.7)	0.161
	標準量 TAC 群	130	76.90 ± 24.212	73.83 (34.8～171.0)	
Nankivell 式（mL/分）					
移植後 4 週（ランダム化）	エベロリムス＋減量 TAC 群	142	92.99 ± 28.753	92.43 (41.7～188.9)	—
	TAC 離脱群	142	93.70 ± 29.016	91.34 (39.1～201.6)	
移植後 12 ヵ月	エベロリムス＋減量 TAC 群	130	87.93 ± 24.742	86.66 (10.0～147.5)	0.182
	標準量 TAC 群	130	84.71 ± 21.391	83.60 (37.0～138.8)	
CKD EPI 式（mL/分/1.73 m^2）					
移植後 4 週（ランダム化）	エベロリムス＋減量 TAC 群	142	84.02 ± 25.457	87.24 (30.6～164.0)	—
	標準量 TAC 群	142	84.80 ± 25.130	86.75 (28.7～139.5)	
移植後 12 ヵ月	エベロリムス＋減量 TAC 群	130	78.92 ± 24.476	81.13 (3.8～123.8)	0.229
	標準量 TAC 群	130	76.21 ± 22.430	75.34 (36.0～141.6)	

Source：5.3.5.1-1-H2307 試験-Table 14.3-2.3a
a) Wilcoxon 順位和検定によるエベロリムス＋減量 TAC 群と標準量 TAC 群との比較。

3.1.1.4.2 H2304 試験

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 ヵ月及び 24 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（Table 7-39）。

3.1.1.5　eGFR（MDRD4 式）のカテゴリー分析

3.1.1.5.1 H2307 試験

ランダム化時から移植後 12 ヵ月への，eGFR（MDRD4 式）区分別［30 未満，30 以上 45 未満，45 以上 60 未満，60 以上（単位： mL/分/1.73 m^2）］のシフトテーブルを Table 3-10 に示す。

移植後 12 ヵ月に，eGFR がランダム化時の 30 以上 45 未満から 1 段階改善した被験者の割合はエベロリムス＋減量 TAC 群で 71.4%（5/7 名），標準量 TAC 群で 40.0%（2/5 名），2 段階改善した被験者の割合はそれぞれ 28.6%（2/7 名），0%（0/5 名）であり，いずれも標準量 TAC 群と比較しエベロリムス＋減量 TAC 群で高い傾向であった。ランダム化時の 45 以上 60 未満から 1 段階改善した被験者の割合はそれぞれ 36.4%（8/22 名），43.5%（10/23 名）であり，標準量 TAC 群と比較しエベロリムス＋減量 TAC 群で低かった。ランダム化時の 30 未満から 60 以上に 3 段階改善した被験者は，標準量 TAC 群の 1 名中 1 名であった。ランダム化時から 1 段階以上改善した被験者の割合は，エベロリムス＋減量 TAC 群 11.5%（15/130 名），標準量 TAC 群で 10.0%（13/130 名）であり，治療群間で同程度であった。

eGFR がランダム化時の 60 以上から 1 段階悪化した被験者の割合はエベロリムス＋減量 TAC 群で 9.9%（10/101 名），標準量 TAC 群で 16.8%（17/101 名）であり，標準量 TAC 群と比較しエベロリムス＋減量 TAC 群で低かった。ランダム化時の 60 以上から 2 段階悪化した被験者の割合はエベロリムス＋減量 TAC 群 2.0%（2/101 名），標準量 TAC 群 0%（0/101 名），ランダム化時の 45 以上 60 未満から 1 段階悪化した被験者の割合はそれぞれ 27.3%（6/22 名），26.1%（6/23 名）であり，治療群間で同程度であった。ランダム化時の 60 以上から 30 未満に 3 段階悪化した被験者は，いずれの治療群でもいなかった。ランダム化時から 1 段階以上悪化した被験者の割合は，エベロリムス＋減量 TAC 群で 15.4%（20/130 名），標準量 TAC 群で 17.7%（23/130 名）であり，治療群間で同程度であった。

Table 3-10　　eGFR（MDRD4 式）区分別のシフトテーブル（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 (3.8)	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)
合計	EVR + 減量 TAC	130 (100)	2 (1.5)	8 (6.2)	21 (16.2)	99 (76.2)
	標準量 TAC	130 (100)	0 (0.0)	9 (6.9)	26 (20.0)	95 (73.1)

Source：5.3.5.1-1-H2307 試験-Table 14.3-2.6
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。

3.1.1.5.2 H2304 試験

ランダム化時から移植後 12 ヵ月及び 24 ヵ月への，eGFR（MDRD4 式）区分別［30 未満，30 以上 45 未満，45 以上 60 未満，60 以上（単位： mL/分/1.73 m²）］のシフトテーブルを Table 3-11 に示す。

移植後 12 ヵ月では，eGFR がランダム化時の 30 以上 45 未満から 1 段階改善した被験者の割合はエベロリムス + 減量 TAC 群で 36.8%（7/19 名），標準量 TAC 群で 25.0%（4/16 名），2 段階改善した被験者の割合はそれぞれ 36.8%（7/19 名），18.8%（3/16 名），ランダム化時の 45 以上 60 未満から 1 段階改善した被験者の割合はそれぞれ 48.5%（16/33 名），33.3%（9/27 名）であり，いずれも標準量 TAC 群と比較しエベロリムス + 減量 TAC 群で高い傾向であった。ランダム化時の 30 未満から 60 以上に 3 段階改善した被験者の割合は，いずれの治療群でも 25.0%（1/4 名）であった。ランダム化時から 1 段階以上改善した被験者の割合は，標準量 TAC 群［9.6%（20/209 名）］と比較しエベロリムス + 減量 TAC 群［15.4%（33/214 名）］で高かった。

eGFR がランダム化時の 60 以上から 1 段階悪化した被験者の割合はエベロリムス + 減量 TAC 群で 7.6%（12/158 名），標準量 TAC 群で 22.8%（37/162 名）であり，標準量 TAC 群と比較しエベロリムス + 減量 TAC 群で低かった。ランダム化時の 60 以上から 2 段階悪化した被験者の割合はエベロリムス + 減量 TAC 群で 3.2%（5/158 名），標準量 TAC 群で 3.7%（6/162 名），45 以上 60 未満から 1 段階悪化した被験者の割合はそれぞれ 12.1%（4/33 名），14.8%（4/27 名）であり，治療群間で同程度であった。ランダム化時の 60 以上から 30 未満に 3 段階悪化した被験者は，エベロリムス + 減量 TAC 群の 1 名（0.6%）であった。ランダム化時から 1 段階以上悪化した被験

者の割合は，標準量 TAC 群［23.4%（49/209 名）］と比較しエベロリムス＋減量 TAC 群［10.7%（23/214 名）］で低かった。

移植後 24 ヵ月では，eGFR がランダム化時の 30 以上 45 未満から 1 段階改善した被験者の割合はエベロリムス＋減量 TAC 群で 31.6%（6/19 名），標準量 TAC 群で 35.7%（5/14 名）であり，治療群間で同程度であった。ランダム化時の 30 以上 45 未満から 2 段階改善した被験者の割合はエベロリムス＋減量 TAC 群で 36.8%（7/19 名），標準量 TAC 群で 28.6%（4/14 名），ランダム化時の 45 以上 60 未満から 1 段階改善した被験者の割合はそれぞれ 63.0%（17/27 名），23.1%（6/26 名）であり，エベロリムス＋減量 TAC 群が標準量 TAC 群よりも高い傾向であった。ランダム化時の 30 未満から 60 以上に 3 段階改善した被験者は，エベロリムス＋減量 TAC 群の 1 名（25.0%）であった。ランダム化時から 1 段階以上改善した被験者の割合は，標準量 TAC 群［9.1%（17/186 名）］と比較しエベロリムス＋減量 TAC 群［17.9%（33/184 名）］で高かった。

eGFR がランダム化時の 60 以上から 1 段階悪化した被験者の割合は，エベロリムス＋減量 TAC 群で 15.7%（21/134 名），標準量 TAC 群で 18.8%（27/144 名），2 段階悪化した被験者の割合はそれぞれ 3.0%（4/134 名），5.6%（8/144 名），ランダム化時の 45 以上 60 未満から 1 段階悪化した被験者の割合はそれぞれ 18.5%（5/27 名），23.1%（6/26 名）であり，いずれも治療群間で同程度であった。ランダム化時の 60 以上から 30 未満に 3 段階悪化した被験者は，エベロリムス＋減量 TAC 群で 1.5%（2/134 名），標準量 TAC 群で 2.1%（3/144 名）であり，治療群間で同程度であった。ランダム化時から 1 段階以上悪化した被験者の割合は，標準量 TAC 群［24.2%（45/186 名）］と比較しエベロリムス＋減量 TAC 群［19.0%（35/184 名）］で低かった。

Table 3-11　eGFR（MDRD4 式）区分別のシフトテーブル（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)
≥ 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)
eGFR 区分 (mL/分/1.73 m²)	治療群	ランダム化時 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)

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
	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：5.3.5.1-2-H2304 試験 12M-Table 14.3-2.7，5.3.5.1-3-H2304 試験 24M-Table 14.3-2.7a
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 ヵ月及び 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。
ランダム化時及び各評価時点の両方で eGFR が評価された被験者数
- エベロリムス + 減量 TAC 群：移植後 12 ヵ月は n = 214，移植後 24 ヵ月は n = 184
- 標準量 TAC 群：移植後 12 ヵ月は n = 209，移植後 24 ヵ月は n = 186

3.1.1.6 長期投与時の eGFR（MDRD4 式）の変化量及び推移

H2304E1 試験に移行した被験者での移植後 36 ヵ月の eGFR（MDRD4 式）について，H2304 試験でのランダム化時からの変化量の治療群間比較の結果を Table 3-12 に示す。

移植後 36 ヵ月の eGFR 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 群での eGFR の低下は標準量 TAC 群と比較し抑制されていた。

Table 3-12 eGFR（MDRD4 式）変化量の治療群間比較：移植後 36 ヵ月（H2304E1 試験，継続投与解析対象集団）

治療群	N	LSM (SE)	標準量 TAC 群との差			
			LSM (SE)	97.5% CI	p 値 [a]	p 値 [b]
エベロリムス + 減量 TAC 群	106	−4.98 (2.06)	12.37 (2.66)	(6.38, 18.37)	< 0.0001	< 0.0001
TAC 離脱群	51	3.38 (2.85)	20.74 (3.34)	(13.22, 28.26)	—	—
標準量 TAC 群	125	−17.36 (1.88)	—	—	—	—

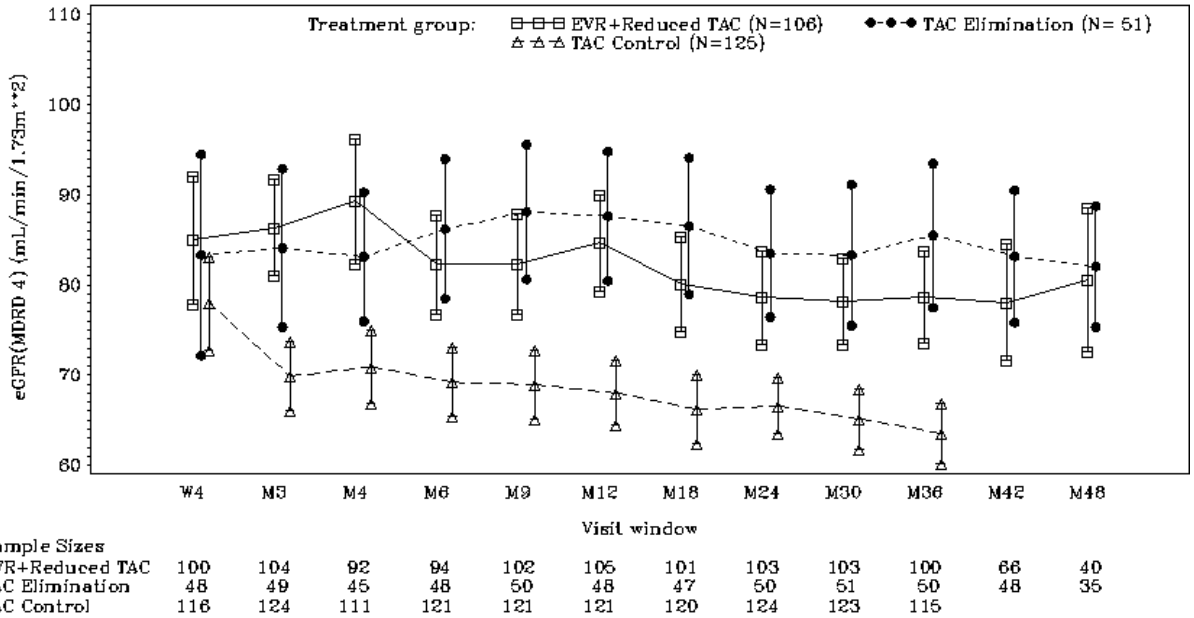
Source：5.3.5.3-2-SCS Appendix 1-Table 14.3-2.1a
単位は mL/分/1.73 m²
治療群及び移植時の HCV の有無を因子，ランダム化時の eGFR 値を共変量とした ANCOVA を用いて，LSM とその 97.5%信頼区間，p 値を示した。
移植後 36 ヵ月の eGFR が欠測の場合，以下のとおり補完した。
- ランダム化後に eGFR が一度も評価されなかった場合，ランダム化前の最終評価値を用いた。
- ランダム化から移植後 6 ヵ月までに最終評価された場合，この期間内の最小値を用いた。
- 移植後 6 ヵ月以降に最終評価された場合，移植後 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。
- 移植後 24 ヵ月以降に最終評価された場合，移植後 24 ヵ月から 36 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 m² を用いた。

a) 非劣性検定，非劣性マージン −6 mL/分/1.73 m²，片側有意水準 0.0125
b) 優越性検定，両側有意水準 0.025

移植後 48 ヵ月までの eGFR（MDRD4 式）の平均値の推移を Figure 3-5 に，移植後 36 ヵ月及び 48 ヵ月での eGFR の記述統計量を Table 3-13 に示す。

継続投与解析対象集団でのエベロリムス＋減量 TAC 群の eGFR の平均値は，移植後 36 ヵ月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 3-5　移植後 48 ヵ月までの eGFR（MDRD4 式）の平均値の推移（H2304E1 試験，継続投与解析対象集団）



Source：5.3.5.1-4-H2304E1 試験-Figure 14.3-2.1_1
平均値 ± 95%信頼区間

Table 3-13　移植後 36 ヵ月，48 ヵ月の eGFR（MDRD4 式）（H2304E1 試験，ITT 集団）

評価時点	治療群	n	平均値 ± SD	中央値（最小値～最大値）	p 値[a)]
eGFR（mL/分/1.73 m^2）					
移植後 4 週（ランダム化）	エベロリムス＋減量 TAC 群	100	85.0 ± 35.75	78.9 (25.4～247.7)	0.2034
	TAC 離脱群	48	83.3 ± 38.48	74.8 (24.2～246.7)	
	標準量 TAC 群	116	78.0 ± 28.12	74.1 (21.1～193.2)	
移植後 36 ヵ月	エベロリムス＋減量 TAC 群	100	78.7 ± 25.74	78.9 (23.8～150.0)	< 0.001
	TAC 離脱群	50	85.5 ± 28.11	89.8 (24.2～150.0)	
	標準量 TAC 群	115	63.5 ± 18.29	62.7 (15.1～129.3)	
移植後 48 ヵ月	エベロリムス＋減量 TAC 群	40	80.5 ± 24.87	74.1 (36.9～150.0)	—
	TAC 離脱群	35	82.0 ± 19.59	86.0 (42.3～123.7)	

Source：5.3.5.1-4-H2304E1 試験-Table 14.3-2.1a，Table 14.3-2.1ap
a) Wilcoxon 順位和検定によるエベロリムス＋減量 TAC 群と標準量 TAC 群との比較。

3.1.2 尿蛋白／クレアチニン比

H2307 試験及び H2304 試験では，随時尿を用いて定量的尿蛋白／クレアチニン比を算出した。

3.1.2.1 H2307 試験

移植後 12 ヵ月までの評価時点ごとの尿蛋白／クレアチニン比を Table 3-14 に示す。

ランダム化後のエベロリムス＋減量 TAC 群の尿蛋白／クレアチニン比の中央値は，移植後 2 ヵ月から 12 ヵ月まで同程度であり，臨床的に重要な 300 mg/g [Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group 2013] を超えるような顕著な増加は認められなかった。

Table 3-14 移植後 12 ヵ月までの尿蛋白／クレアチニン比の推移（H2307 試験, FAS）

評価時点	治療群	n	平均値 ± SD	中央値（最小値～最大値）	p 値 a)
尿蛋白／クレアチニン比（mg/g）					
移植後 4 週（ランダム化）	エベロリムス＋減量 TAC 群	142	163.19 ± 205.158	114.09 (0.0～1768.3)	—
	標準量 TAC 群	142	191.63 ± 608.597	96.63 (0.0～6947.1)	
移植後 2 ヵ月	エベロリムス＋減量 TAC 群	134	206.80 ± 335.587	101.05 (0.0～2210.4)	0.004
	標準量 TAC 群	132	158.03 ± 413.329	79.53 (0.0～4420.9)	
移植後 3 ヵ月	エベロリムス＋減量 TAC 群	136	353.77 ± 877.158	111.22 (0.0～5425.6)	0.009
	標準量 TAC 群	136	119.91 ± 157.367	86.69 (0.0～1252.6)	
移植後 4 ヵ月	エベロリムス＋減量 TAC 群	133	321.42 ± 795.523	98.02 (0.0～5491.2)	< 0.001
	標準量 TAC 群	129	113.47 ± 194.928	70.17 (0.0～1768.3)	
移植後 6 ヵ月	エベロリムス＋減量 TAC 群	126	303.85 ± 677.189	108.16 (0.0～5249.8)	< 0.001
	標準量 TAC 群	134	91.34 ± 144.302	62.71 (0.0～1305.5)	
移植後 9 ヵ月	エベロリムス＋減量 TAC 群	126	318.76 ± 729.751	111.26 (0.0～5351.6)	< 0.001
	標準量 TAC 群	130	97.90 ± 137.720	70.73 (0.0～1186.1)	
移植後 12 ヵ月	エベロリムス＋減量 TAC 群	129	361.70 ± 778.456	119.48 (0.0～6518.9)	< 0.001
	標準量 TAC 群	131	100.98 ± 106.232	78.94 (0.0～506.9)	

Source：5.3.5.1-1-H2307 試験-Table 14.3-2.3a
a) Wilcoxon 順位和検定によるエベロリムス＋減量 TAC 群と標準量 TAC 群との比較。

3.1.2.2 H2304 試験

移植後 24 ヵ月までの評価時点ごとの尿蛋白／クレアチニン比を Table 3-15 に示す。

ランダム化後のエベロリムス＋減量 TAC 群の尿蛋白／クレアチニン比の中央値は，移植後 2 ヵ月から 24 ヵ月まで同程度であり，臨床的に重要な 300 mg/g を超えるような顕著な増加は認められなかった。

Table 3-15　移植後 24 ヵ月までの尿蛋白／クレアチニン比（H2304 試験，ITT 集団）

評価時点	治療群	n	平均値 ± SD	中央値（最小値～最大値）	p 値 a)
尿蛋白／クレアチニン比（mg/g）					
移植後 4 週（ランダム化）	エベロリムス＋減量 TAC 群	225	199.3 ± 314.41	129.1 (0.0～3375.1)	0.9346
	TAC 離脱群	211	162.9 ± 140.73	121.1 (0.0～1111.2)	
	標準量 TAC 群	218	268.3 ± 789.14	122.4 (30.9～9368.6)	
移植後 2 ヵ月	エベロリムス＋減量 TAC 群	205	197.3 ± 356.95	108.7 (0.0～2902.2)	0.9208
	TAC 離脱群	198	177.2 ± 266.06	107.0 (39.8～2894.2)	
	標準量 TAC 群	210	264.3 ± 914.11	108.3 (38.9～10370.2)	
移植後 3 ヵ月	エベロリムス＋減量 TAC 群	209	236.7 ± 518.54	102.5 (34.5～5236.8)	0.0910
	TAC 離脱群	203	179.8 ± 343.01	103.4 (44.2～3636.8)	
	標準量 TAC 群	206	161.8 ± 268.93	90.6 (38.9～2910.1)	
移植後 6 ヵ月	エベロリムス＋減量 TAC 群	200	290.2 ± 606.81	104.8 (32.7～4143.3)	0.0055
	TAC 離脱群	187	277.7 ± 630.13	114.0 (38.9～6886.4)	
	標準量 TAC 群	209	151.9 ± 198.28	88.4 (27.4～1492.2)	
移植後 9 ヵ月	エベロリムス＋減量 TAC 群	198	252.1 ± 518.50	105.2 (37.1～4674.6)	0.018
	TAC 離脱群	180	272.3 ± 559.88	104.3 (35.4～4700.2)	
	標準量 TAC 群	203	183.6 ± 567.73	86.6 (23.0～7595.3)	
移植後 12 ヵ月	エベロリムス＋減量 TAC 群	196	244.8 ± 430.15	104.8 (30.1～3747.3)	0.0085
	TAC 離脱群	173	238.3 ± 477.23	99.0 (36.2～4865.5)	
	標準量 TAC 群	189	151.2 ± 200.67	91.9 (32.7～1947.5)	
移植後 18 ヵ月	エベロリムス＋減量 TAC 群	192	271.9 ± 696.69	99.9 (29.2～7473.3)	0.0200
	TAC 離脱群	148	205.4 ± 318.22	105.2 (32.7～2068.6)	
	標準量 TAC 群	173	146.2 ± 218.99	84.9 (31.8～1824.6)	
移植後 24 ヵ月	エベロリムス＋減量 TAC 群	167	193.7 ± 279.62	103.4 (34.5～2227.7)	0.0055
	TAC 離脱群	144	235.4 ± 452.86	95.0 (32.7～2822.6)	
	標準量 TAC 群	161	158.5 ± 284.41	80.4 (34.5～2584.8)	

Source：5.3.5.1-3-H2304 試験 24M-Table 14.3-2.10
a) Wilcoxon 順位和検定によるエベロリムス＋減量 TAC 群と標準量 TAC 群との比較。

3.1.3　尿蛋白量

3.1.3.1　H2307 試験

ランダム化時から移植後 12 ヵ月への，尿蛋白量の区分別（0.5 g/日未満，0.5 g/日以上 1.0 g/日未満，1.0 g/日以上 3.0 g/日未満，3.0 g/日以上）のシフトテーブルを Table 3-16 に示す。

エベロリムス＋減量 TAC 群，標準量 TAC 群のいずれも，ランダム化時の尿蛋白量は約 95%の被験者で 0.5 g/日未満であった。このうち，移植後 12 ヵ月に 1.0 g/日以上 3.0 g/日未満に悪化していた被験者の割合は，エベロリムス＋減量 TAC 群で 5.7%（7/123 名），標準量 TAC 群で 0%（0/126 名）でありエベロリムス＋減量 TAC 群で高く，3.0 g/日以上に悪化していた被験者の割

合はそれぞれ 1.6%（2 名），0%であり，治療群間で同程度であった。ランダム化時に 0.5 mg/日以上であった被験者のうち，移植後 12 ヵ月に 1 段階以上悪化していた被験者は，エベロリムス＋減量 TAC 群の 2 名（1 名は 1.0 g/日以上 3.0 g/日未満に，他の 1 名は 3.0 g/日以上に悪化）であった。移植後 12 ヵ月の尿蛋白量が 3.0 g/日以上であったエベロリムス＋減量 TAC 群の 3 名のうち，1 名では有害事象（軽度のアルブミン尿）として報告された。治験薬の投与は継続され，本事象は最終観察時に継続していた。治験担当医師は本事象と治験薬との関連を否定した（5.3.5.1-1-H2307 試験-Listing 16.2.7-1.1，Listing 16.2.8-1.3a）。

Table 3-16　　尿蛋白量のシフトテーブル：移植後 12 ヵ月（H2307 試験，FAS）

蛋白尿 (g/日)	治療群	ランダム化時 n (%)	移植後 12 ヵ月　n (%)			
			< 0.5	0.5 ～ < 1.0	1.0 ～ < 3.0	≥ 3.0
< 0.5	EVR＋減量 TAC	123 (95.3)	110 (89.4)	4 (3.3)	7 (5.7)	2 (1.6)
	標準量 TAC	126 (96.2)	123 (97.6)	3 (2.4)	0	0
0.5 ～ < 1.0	EVR＋減量 TAC	5 (3.9)	2 (40.0)	1 (20.0)	1 (20.0)	1 (20.0)
	標準量 TAC	1 (0.8)	1 (100)	0	0	0
1.0 ～ < 3.0	EVR＋減量 TAC	1 (0.8)	0	0	1 (100)	0
	標準量 TAC	3 (2.3)	3 (100)	0	0	0
≥ 3.0	EVR＋減量 TAC	0	0	0	0	0
	標準量 TAC	1 (0.8)	0	1 (100)	0	0
合計	EVR＋減量 TAC	129 (100)	112 (86.8)	5 (3.9)	9 (7.0)	3 (2.3)
	標準量 TAC	131 (100)	127 (96.9)	4 (3.1)	0	0

Source：5.3.5.3-2-SCS Appendix 1-Table 2.4-2
ランダム化時の%は，ランダム化時に蛋白尿が評価された被験者数を分母とした。
ランダム化後の%は，ランダム化時及び各評価時点の両方で蛋白尿が評価され，かつランダム化時の蛋白尿が当該カテゴリーに該当した被験者数を分母とした。

3.1.3.2　H2304 試験

ランダム化時から移植後 12 ヵ月及び 24 ヵ月への，尿蛋白量の区分別（0.5 g/日未満，0.5 g/日以上 1.0 g/日未満，1.0 g/日以上 3.0 g/日未満，3.0 g/日以上）のシフトテーブルを Table 3-17 に示す。

エベロリムス＋減量 TAC 群，標準量 TAC 群のいずれも，ランダム化時の尿蛋白量は約 95%の被験者で 0.5 g/日未満であった。このうち，移植後 12 ヵ月に 1.0 g/日以上 3.0 g/日未満に悪化していた被験者の割合は，エベロリムス＋減量 TAC 群で 3.2%（6/185 名），標準量 TAC 群で 1.1%（2/179 名），3.0 g/日以上に悪化していた被験者の割合はそれぞれ 0.5%（1 名），0%であり，いずれも治療群間で同程度であった。移植後 12 ヵ月の尿蛋白量が 3.0 g/日以上であったエベロリムス＋減量 TAC 群の 1 名では，腎機能関連の有害事象は認められなかった。いずれの治療群でも，ランダム化時に 0.5 g/日以上であった被験者の尿蛋白量は，移植後 12 ヵ月も同程度に維持，又は 1 段階改善していた。

移植後 24 ヵ月の尿蛋白量の変化は，移植後 12 ヵ月と同様の傾向であった。移植後 24 ヵ月の尿蛋白量が 3.0 g/日以上であった被験者はいずれの治療群でもいなかった。

Table 3-17　尿蛋白量のシフトテーブル：移植後 12 ヵ月，24 ヵ月（H2304 試験，ITT 集団）

蛋白尿 (g/日)	治療群	ランダム化時 n (%)	移植後 12 ヵ月　n (%)			
			< 0.5	0.5 ～ < 1.0	1.0 ～ < 3.0	≥ 3.0
< 0.5	EVR + 減量 TAC	185 (95.4)	164 (88.6)	14 (7.6)	6 (3.2)	1 (0.5)
	標準量 TAC	179 (94.7)	168 (93.9)	9 (5.0)	2 (1.1)	0
0.5 ～ < 1.0	EVR + 減量 TAC	6 (3.1)	4 (66.7)	2 (33.3)	0	0
	標準量 TAC	7 (3.7)	7 (100)	0	0	0
1.0 ～ < 3.0	EVR + 減量 TAC	3 (1.5)	0	2 (66.7)	1 (33.3)	0
	標準量 TAC	1 (0.5)	1 (100)	0	0	0
≥ 3.0	EVR + 減量 TAC	0	0	0	0	0
	標準量 TAC	2 (1.1)	2 (100)	0	0	0
合計	EVR + 減量 TAC	194 (100)	168 (86.6)	18 (9.3)	7 (3.6)	1 (0.5)
	標準量 TAC	189 (100)	178 (94.2)	9 (4.8)	2 (1.1)	0
蛋白尿 (g/日)	治療群	ランダム化時 n (%)	移植後 24 ヵ月　n (%)			
			< 0.5	0.5 ～ < 1.0	1.0 ～ < 3.0	≥ 3.0
< 0.5	EVR + 減量 TAC	161 (96.4)	149 (92.5)	7 (4.3)	5 (3.1)	0
	標準量 TAC	153 (95.0)	143 (93.5)	7 (4.6)	3 (2.0)	0
0.5 ～ < 1.0	EVR + 減量 TAC	4 (2.4)	3 (75.0)	1 (25.0)	0	0
	標準量 TAC	6 (3.7)	5 (83.3)	1 (16.7)	0	0
1.0 ～ < 3.0	EVR + 減量 TAC	2 (1.2)	1 (50.0)	1 (50.0)	0	0
	標準量 TAC	1 (0.6)	1 (100)	0	0	0
≥ 3.0	EVR + 減量 TAC	0	0	0	0	0
	標準量 TAC	1 (0.6)	1 (100)	0	0	0
合計	EVR + 減量 TAC	167 (100)	153 (91.6)	9 (5.4)	5 (3.0)	0
	標準量 TAC	161 (100)	150 (93.2)	8 (5.0)	3 (1.9)	0

Source：5.3.5.1-2-H2304 試験 12M-Table 14.3-2.15，5.3.5.1-3-H2304 試験 24M-Table 14.3-2.15
ランダム化時の%は，ランダム化時に蛋白尿が評価された被験者数を分母とした。
ランダム化後の%は，ランダム化時及び各評価時点の両方で蛋白尿が評価され，かつランダム化時の蛋白尿が当該カテゴリーに該当した被験者数を分母とした。

3.2　血液学的検査

評価した臨床検査項目の一覧は Table 1-7 に，臨床的に注目すべき臨床検査値異常は Table 1-9 及び Table 1-10 に示した。

3.2.1 H2307 試験

ランダム化後の変動

血液学的検査のいずれの項目も，移植後 12 ヵ月のランダム化時からの変化量は治療群間で同程度であった（5.3.5.1-1-H2307 試験-Table 14.3-3.1b）。

検査値異常に該当した被験者の割合

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血液学的検査値異常に該当した被験者の割合を Table 3-18 に示す。

注目すべき血液学的検査値異常の基準に該当した被験者の割合が 10%以上であったものは，エベロリムス＋減量 TAC 群ではリンパ球数低値，顆粒球低値，白血球数低値，標準量 TAC 群ではリンパ球数低値であった。このうち，リンパ球数低値はエベロリムス＋減量 TAC 群が標準量 TAC 群と比較して 5%以上高かった（それぞれ 39.1%，29.7%）。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（5.7%）が標準量 TAC 群（1.4%）より高かった。その他の血液学的検査値については，異常値の基準に該当した被験者の割合は治療群間で同程度であった。

Table 3-18 臨床的に注目すべき血液学的検査値異常に該当した被験者の割合：移植後 12 ヵ月（H2307 試験，安全性解析対象集団）

血液学的検査	臨床的に注目すべき異常の定義	エベロリムス＋減量 TAC 群 N = 142 n/M (%)	標準量 TAC 群 N = 141 n/M (%)
血液学的検査			
ヘモグロビン低値	< 70 g/L	5/142 (3.5)	2/141 (1.4)
血小板数低値	< 50 × 10^9/L	8/140 (5.7)	2/138 (1.4)
血小板数高値	≥ 700 × 10^9/L	1/140 (0.7)	3/138 (2.2)
白血球数低値	≤ 2.0 × 10^9/L	14/140 (10.0)	9/140 (6.4)
白血球数高値	≥ 16 × 10^9/L	2/140 (1.4)	7/140 (5.0)
白血球分画			
リンパ球数低値	≤ 1 × 10^9/L	27/69 (39.1)	22/74 (29.7)
顆粒球低値	≤ 1 × 10^9/L	15/142 (10.6)	9/141 (6.4)
好酸球高値	≥ 12%	3/142 (2.1)	5/140 (3.6)

Source：5.3.5.3-2-SCS Appendix 1-Table 2.4-3
n = ランダム化時に異常の定義に該当せず，ランダム化後に該当した被験者数
M = ランダム化時に異常の定義に該当しなかった被験者数

3.2.2 H2304 試験

ランダム化後の変動

血液学的検査のいずれの項目も，移植後 12 ヵ月，24 ヵ月のランダム化時からの変化量は治療群間で同程度であった（5.3.5.1-2-H2304 試験 12M-Table 14.3-3.2，Table 14.3-3.7，5.3.5.1-3-H2304 試験 24M-Table 14.3-3.2，Table 14.3-3.7）。

検査値異常に該当した被験者の割合

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血液学的検査値異常に該当した被験者の割合を Table 3-19 に示す。

注目すべき血液学的検査値異常に該当した被験者の割合が 10%以上であったものは，エベロリムス＋減量 TAC 群ではリンパ球数低値，白血球数低値，標準量 TAC 群ではリンパ球数低値であった。このうち，白血球数低値はエベロリムス＋減量 TAC 群が標準量 TAC 群と比較して 5%以上高かった（それぞれ 13.5%，6.6%）。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（4.8%）が標準量 TAC 群（1.3%）より高かった。その他の血液学的検査値については，異常値の基準に該当した被験者の割合は治療群間で同程度であった。TAC 離脱群では，該当した被験者の割合が 10%以上であった血液学的検査値異常はリンパ球数低値，白血球数低値であった。

Table 3-19 臨床的に注目すべき血液学的検査値異常に該当した被験者の割合：移植後 12 ヵ月（H2304 試験，安全性解析対象集団）

血液学的検査	臨床的に注目すべき検査値異常	エベロリムス＋減量 TAC 群 N = 245 n/M (%)	TAC 離脱群 N = 230 n/M (%)	標準量 TAC 群 N = 241 n/M (%)
血液学的検査				
ヘモグロビン低値	< 4.39 mmol/L (< 7 g/dL)	2/232 (0.9)	1/220 (0.5)	1/233 (0.4)
血小板数低値	< 50 × 10^9/L	11/230 (4.8)	7/215 (3.3)	3/230 (1.3)
血小板数高値	≥ 700 × 10^9/L	1/230 (0.4)	3/215 (1.4)	2/230 (0.9)
白血球数低値	≤ 2.0 × 10^9/L	31/229 (13.5)	22/214 (10.3)	15/227 (6.6)
白血球数高値	≥ 16 × 10^9/L	0/229	1/214 (0.5)	4/227 (1.8)
白血球分画				
リンパ球数低値	≤ 1 × 10^9/L	40/76 (52.6)	51/85 (60.0)	51/103 (49.5)
顆粒球低値	≤ 1 × 10^9/L	19/230 (8.3)	21/213 (9.9)	15/228 (6.6)
好酸球高値	≥ 12%	4/225 (1.8)	7/212 (3.3)	4/227 (1.8)

Source：5.3.5.1-2-H2304 試験 12M-Table 14.3-3.10
n = ランダム化時に異常の定義に該当せず，ランダム化後に該当した被験者数
M = ランダム化時に異常の定義に該当しなかった被験者数

移植後 24 ヵ月の血液学的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（5.3.5.1-3-H2304 試験 24M-Table 14.3-3.10）。

3.3 血液生化学的検査

3.3.1 H2307 試験

ランダム化後の変動

血液生化学的検査のいずれの項目も，移植後 12 ヵ月のランダム化時からの変化量は治療群間で同程度であった（5.3.5.1-1-H2307 試験-Table 14.3-3.1b）。

検査値異常に該当した被験者の割合

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血液生化学的検査値異常に該当した被験者の割合を Table 3-20 に示す。

注目すべき血液生化学的検査値異常に該当した被験者の割合が 10%以上であったものは，エベロリムス＋減量 TAC 群ではクレアチニン高値，シスタチン C 高値，ALT 高値，GGT 高値，AST 高値，標準量 TAC 群ではシスタチン C 高値，クレアチニン高値，ALT 高値，AST 高値，尿酸高値（女性）， GGT 高値であった。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 GGT 高値であった 。シスタチン C 高値の発現割合は，エベロリムス＋減量 TAC 群（26.1%）が標準量 TAC 群（47.6%）よりも 5%以上低かった。その他の血液生化学的検査値については，異常値の基準に該当した被験者の割合は治療群間で同程度であった。

Table 3-20 臨床的に注目すべき血液生化学的検査値異常に該当した被験者の割合：移植後 12 ヵ月（H2307 試験，安全性解析対象集団）

血液生化学的検査	臨床的に注目すべき検査値異常	エベロリムス＋減量 TAC 群 N = 142 n /M (%)	標準量 TAC 群 N = 141 n/M (%)
肝機能			
ALP 高値	≥ ULN の 5 倍	5/142 (3.5)	4/139 (2.9)
GGT 高値	≥ ULN の 5 倍	21/132 (15.9)	14/134 (10.4)
AST 高値	≥ ULN の 3 倍	18/140 (12.9)	19/139 (13.7)
ALT 高値	≥ ULN の 3 倍	26/141 (18.4)	24/140 (17.1)
ビリルビン高値	≥ ULN の 3 倍	1/141 (0.7)	3/141 (2.1)
腎機能，代謝，電解質			
カルシウム低値	≤ 1.5 mmol/L (≤ 6 mg/dL)	0/142 (0.0)	0/141 (0.0)
カルシウム高値	≥ 3.2 mmol/L (≥ 13 mg/dL)	0/142 (0.0)	0/141 (0.0)
クレアチニン高値	≥ 265 µmol/L (≥ 3 mg/dL)	30/102 (29.4)	26/92 (28.3)
シスタチン C 高値	> 0.99 mg/L	6/23 (26.1)	10/21 (47.6)
グルコース低値	< 2.5 mmol/L (< 45 mg/dL)	1/138 (0.7)	2/132 (1.5)
グルコース高値	> 13.9 mmol/L (> 250 mg/dL)	8/138 (5.8)	12/132 (9.1)
カリウム低値	≤ 3 mmol/L	4/139 (2.9)	0/140 (0.0)

血液生化学的検査	臨床的に注目すべき検査値異常	エベロリムス＋減量 TAC 群 N = 142 n /M (%)	標準量 TAC 群 N = 141 n/M (%)
カリウム高値	≥ 6 mmol/L	4/139 (2.9)	11/140 (7.9)
尿酸高値	男性：≥ 714 µmol/L (≥ 12 mg/dL)	1/103 (1.0)	1/99 (1.0)
	女性：≥ 535 µmol/L (≥ 9 mg/dL)	3/35 (8.6)	5/37 (13.5)

Source：5.3.5.3-2-SCS Appendix 1-Table 2.4-3
n = ランダム化時に異常の定義に該当せず，ランダム化後に該当した被験者数
M = ランダム化時に異常の定義に該当しなかった被験者数

脂質検査項目

ランダム化後の変動

ランダム化時の総コレステロール，LDL-C，HDL-C，総コレステロール／HDL 比，トリグリセリドの平均値は，治療群間で違いはなかった（5.3.5.1-1-H2307 試験-Table 14.3-3.1a）。

エベロリムス＋減量 TAC 群及び標準量 TAC 群の移植後 12 ヵ月の測定値のランダム化時からの変化量（平均値 ± 標準偏差）は，総コレステロールではそれぞれ 31.21 ± 58.324 及び −9.13 ± 40.346 mg/dL，LDL-C では 32.32 ± 46.870 及び−0.75 ± 31.560 mg/dL，HDL-C ではそれぞれ −8.53 ± 22.645 及び−8.48 ± 20.581 mg/dL，総コレステロール／HDL 比ではそれぞれ 1.21 ± 2.028 及び 0.53 ± 1.349，トリグリセリドではそれぞれ 46.53 ± 114.319 及び 4.14 ± 82.572 mg/dL であり，HDL-C 以外のいずれの項目も標準量 TAC 群と比べてエベロリムス＋減量 TAC 群で増加した（5.3.5.1-1-H2307 試験-Table 14.3-3.1b）。

検査値異常に該当した被験者の割合

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脂質検査値異常に該当した被験者の割合を Table 3-21 に示す。

エベロリムス＋減量 TAC 群では，総コレステロール／HDL 比著明高値，トリグリセリド著明高値以外のすべての脂質検査値異常の項目で，該当した被験者の割合が 10%以上であった。標準量 TAC 群では，該当した被験者の割合が 10%以上であった脂質検査値異常は，HDL-C 低値，トリグリセリド高値，総コレステロール／HDL 比高値であった。エベロリムス＋減量 TAC 群の被験者の割合は，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。

Table 3-21　臨床的に注目すべき脂質検査値異常に該当した被験者の割合：移植後 12 ヵ月（H2307 試験，安全性解析対象集団）

脂質検査		臨床的に注目すべき検査値異常	エベロリムス＋減量 TAC 群 N = 142 n/M (%)	標準量 TAC 群 N = 141 n/M (%)
HDL-C	低値	男性：< 40 mg/dL	39/89 (43.8)	33/85 (38.8)
		女性：< 50 mg/dL	7/23 (30.4)	11/28 (39.3)
LDL-C	高値	160～ < 190 mg/dL	46/140 (32.9)	6/137 (4.4)
	著明高値	≥ 190 mg/dL	18/140 (12.9)	2/137 (1.5)
総コレステロール／HDL 比	高値	≥ 5，≤ 7	50/132 (37.9)	17/138 (12.3)
	著明高値	> 7	10/132 (7.6)	3/138 (2.2)
総コレステロール	高値	≥ 240 mg/dL	47/136 (34.6)	8/137 (5.8)
トリグリセリド	高値	200～< 500 mg/dL	48/125 (38.4)	25/126 (19.8)
	著明高値	≥ 500 mg/dL	5/125 (4.0)	2/126 (1.6)

Source：5.3.5.3-2-SCS Appendix 1-Table 2.4-4
n = ランダム化時に異常の定義に該当せず，ランダム化後に該当した被験者数
M = ランダム化時に異常の定義に該当しなかった被験者数

肝機能検査値異常

ランダム化から移植後 12 ヵ月までに肝機能検査値異常に該当した被験者の割合を Table 3-22 に示す。

エベロリムス＋減量 TAC 群又は標準量 TAC 群で該当した被験者が 10%以上であった肝機能検査値異常は，ALT 又は AST 高値（ULN の 3 倍超，5 倍超），ALP 高値（ULN の 2 倍超，3 倍超）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が標準量 TAC 群よりも 5%以上高かった肝機能検査値異常は，ALT 又は AST 高値（ULN の 3 倍超），ALP 高値（ULN の 3 倍超）であった。Hy's Law に該当した被験者は，エベロリムス＋減量 TAC 群で 1 名，標準量 TAC 群で 1 名であり，エベロリムス＋減量 TAC 群で増えることはなかった。エベロリムス＋減量 TAC 群の Hy's Law に該当した 1 名では，重篤な胆管炎が報告された。治験薬投与が一時中断され，本事象は入院加療により発現から 16 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（5.3.5.1-1-H2307 試験-Listing 16.2.7-1.1a，14.3.3 項）。

Table 3-22　肝機能検査値異常に該当した被験者の割合：移植後 12 ヵ月（H2307 試験，安全性解析対象集団）

肝機能検査	臨床的に注目すべき検査値異常	エベロリムス＋減量 TAC 群 N = 142 n/M (%)	標準量 TAC 群 N = 141 n/M (%)
合計		37/121 (30.6)	31/117 (26.5)
ALT 又は AST 高値	> ULN の 3 倍	25/121 (20.7)	18/116 (15.5)
	> ULN の 5 倍	14/121 (11.6)	11/116 (9.5)
	> ULN の 8 倍	3/121 (2.5)	6/116 (5.2)

肝機能検査	臨床的に注目すべき検査値異常	エベロリムス＋減量 TAC 群 N = 142 n/M (%)	標準量 TAC 群 N = 141 n/M (%)
	> ULN の 10 倍	1/121 (0.8)	2/116 (1.7)
	> ULN の 3 倍＋総ビリルビン > ULN の 2 倍	4/121 (3.3)	3/116 (2.6)
	> ULN の 5 倍＋総ビリルビン > ULN の 2 倍	2/121 (1.7)	2/116 (1.7)
ALP 高値	> ULN の 2 倍	23/121 (19.0)	17/117 (14.5)
	> ULN の 3 倍	15/121 (12.4)	8/117 (6.8)
	> ULN の 3 倍＋総ビリルビン > ULN の 2 倍	2/121 (1.7)	3/117 (2.6)
総ビリルビン高値	> ULN の 1.5 倍	6/121 (5.0)	8/117 (6.8)
	> ULN の 2 倍	4/121 (3.3)	5/117 (4.3)
Hy's Law	ALT / AST > ULN の 3 倍，TBL > ULN の 2 倍，及び ALP < ULN の 2 倍	1/121 (0.8)	1/117 (0.9)

Source：5.3.5.1-1-H2307 試験-Table 14.3-3.4
n = ランダム化の時点で異常の定義に該当せず，ランダム化後に該当した被験者数
M = ランダム化の時点で異常の定義に該当しなかった被験者数

3.3.2 H2304 試験

ランダム化後の変動

血液生化学的検査のいずれの項目も，移植後 12 ヵ月及び 24 ヵ月のランダム化時からの変化量は治療群間で同程度であった（5.3.5.1-2-H2304 試験 12M-Table 14.3-3.1，Table 14.3-3.6，5.3.5.1-3-H2304 試験 24M-Table 14.3-3.1，Table 14.3-3.6）。

検査値異常に該当した被験者の割合

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血液生化学的検査値異常に該当した被験者の割合を Table 3-23 に示す。

注目すべき血液生化学的検査値異常に該当した被験者の割合が 10%以上であったものは，エベロリムス＋減量 TAC 群では ALT 高値，AST 高値，GGT 高値，シスタチン C 高値，標準量 TAC 群では ALT 高値，AST 高値，GGT 高値，シスタチン C 高値，尿酸高値（女性）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，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%）であった。尿酸高値（女性）の発現割合（5.3%，17.5%）は，エベロリムス＋減量 TAC 群が標準量 TAC 群よりも低かった。その他の血液生化学的検査値については，異常値の基準に該当した被験者の割合は治療群間で大きな違いはなかった。

TAC 離脱群では，該当した被験者の割合が 10%以上であった血液生化学的検査値異常はシスタチン C 高値，ALT 高値，GGT 高値，及び AST 高値であった。

Table 3-23 臨床的に注目すべき血液生化学的検査値異常に該当した被験者の割合：移植後 12 ヵ月（H2304 試験，安全性解析対象集団）

血液生化学的検査	臨床的に注目すべき検査値異常	エベロリムス＋減量 TAC 群 N = 245 n /M (%)	TAC 離脱群 N = 230 n /M (%)	標準量 TAC 群 N = 241 n/M (%)
肝機能				
ALP 高値	≥ ULN の 5 倍	3/237 (1.3)	16/219 (7.3)	4/229 (1.7)
GGT 高値	≥ ULN の 5 倍	41/216 (19.0)	51/202 (25.2)	39/212 (18.4)
AST 高値	≥ ULN の 3 倍	58/235 (24.7)	47/218 (21.6)	25/229 (10.9)
ALT 高値	≥ ULN の 3 倍	61/226 (27.0)	63/209 (30.1)	47/225 (20.9)
ビリルビン高値	≥ ULN の 3 倍	5/236 (2.1)	7/215 (3.3)	9/229 (3.9)
腎機能，代謝，電解質				
カルシウム低値	≤ 1.5 mmol/L (≤ 6 mg/dL)	0/236	1/218 (0.5)	1/228 (0.4)
カルシウム高値	≥ 3.2 mmol/L (≥ 13 mg/dL)	0/236	0/218	0/228
クレアチニン高値	≥ 265 µmol/L (≥ 3 mg/dL)	3/237 (1.3)	4/219 (1.8)	4/230 (1.7)
シスタチン C 高値	> 0.99 mg/L	1/5 (20.0)	2/6 (33.3)	4/4 (100)
グルコース低値	< 2.5 mmol/L (< 45 mg/dL)	2/199 (1.0)	1/197 (0.5)	2/205 (1.0)
グルコース高値	> 13.9 mmol/L (> 250 mg/dL)	13/199 (6.5)	8/197 (4.1)	9/205 (4.4)
カリウム低値	≤ 3 mmol/L	8/231 (3.5)	4/216 (1.9)	3/217 (1.4)
カリウム高値	≥ 6 mmol/L	18/231 (7.8)	15/216 (6.9)	20/217 (9.2)
尿酸高値	男性：≥ 714 µmol/L (≥ 12 mg/dL)	7/174 (4.0)	3/153 (2.0)	5/170 (2.9)
	女性：≥ 535 µmol/L (≥ 9 mg/dL)	3/ 57 (5.3)	3/ 65 (4.6)	10/ 57 (17.5)

Source：5.3.5.1-2-H2304 試験 12M-Table 14.3-3.10
n = ランダム化時に異常の定義に該当せず，ランダム化後に該当した被験者数
M = ランダム化時点に異常の定義に該当しなかった被験者数

移植後 24 ヵ月の血液生化学的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（5.3.5.1-3-H2304 試験 24M-Table 14.3-3.10）。

脂質検査項目

ランダム化後の変動

ランダム化時の総コレステロール，LDL-C，HDL-C，総コレステロール／HDL 比，トリグリセリドの平均値は，治療群間で違いはなかった（5.3.5.1-2-H2304 試験 12M-Table 14.3-3.4）。

エベロリムス＋減量 TAC 群及び標準量 TAC 群の移植後 12 ヵ月の測定値のランダム化時からの変化量（平均値 ± 標準偏差）は，総コレステロールではそれぞれ 39.72 ± 51.105 及び −2.69 ± 38.912 mg/dL，LDL-C では 27.07 ± 38.450 及び 1.85 ± 30.731 mg/dL，HDL-C ではそれぞれ 2.88 ± 18.619 及び−1.64 ± 15.426 mg/dL，総コレステロール／HDL 比ではそれぞれ 0.64 ± 1.496 及び 0.06 ± 1.156，トリグリセリドではそれぞれ 54.09 ± 129.904 及び−10.69 ± 78.358 mg/dL であり，

いずれの項目も標準量 TAC 群と比べてエベロリムス＋減量 TAC 群で増加した（5.3.5.1-2-H2304 試験 12M-Table 14.3-3.9）。

移植後 24 ヵ月でも，総コレステロール，LDL-C，総コレステロール／HDL 比，トリグリセリドの平均値は標準量 TAC 群と比べてエベロリムス＋減量 TAC 群で増加しており，移植後 12 ヵ月と同様の傾向であった（5.3.5.1-3-H2304 試験 24M-Table 14.3-3.9）。

検査値異常に該当した被験者の割合

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脂質検査値異常に該当した被験者の割合を Table 3-24 に示す。

注目すべき脂質検査値異常に該当した被験者の割合が 10%以上であったものは，エベロリムス＋減量 TAC 群ではトリグリセリド高値，総コレステロール高値，HDL-C 低値，総コレステロール／HDL 比高値， LDL-C 高値，標準量 TAC 群では HDL-C 低値，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 比高値であった。そのうち，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 群よりも 5%以上高かった脂質検査値異常は，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%），総コレステロール／HDL 比高値（25.4%，15.9%），HDL-C 低値（女性）（22.2%，16.7%），及び LDL-C 高値（12.7%，5.9%）であった。LDL-C 著明高値（≥ 190 mg/dL）に該当した被験者は標準量 TAC 群ではいなかったが，エベロリムス＋減量 TAC 群では 7 名（3.1%）みられた。その他の脂質検査値については，異常値の基準に該当した被験者の割合は治療群間で同程度であった 。

TAC 離脱群では，該当した被験者の割合が 10%以上であった脂質検査値異常は総コレステロール高値，トリグリセリド高値，総コレステロール／HDL 比高値，HDL-C 低値，及び LDL-C 高値であった。

Table 3-24　臨床的に注目すべき脂質検査値異常に該当した被験者の割合：移植後 12 ヵ月（H2304 試験，安全性解析対象集団）

脂質検査		臨床的に注目すべき検査値異常	エベロリムス＋減量 TAC 群 N = 245 n/M (%)	TAC 離脱群 N = 230 n/M (%)	標準量 TAC 群 N = 241 n/M (%)
HDL-C	低値	男性：< 40 mg/dL	36/113 (31.9)	23/104 (22.1)	43/113 (38.1)
		女性：< 50 mg/dL	8/36 (22.2)	10/32 (31.3)	5/30 (16.7)
LDL-C	高値	160～ < 190 mg/dL	29/229 (12.7)	43/214 (20.1)	13/222 (5.9)
	顕著高値	≥ 190 mg/dL	7/229 (3.1)	13/214 (6.1)	0/222
総コレステロール／HDL 比	高値	≥ 5，≤ 7	52/205 (25.4)	47/184 (25.5)	31/195 (15.9)
	顕著高値	> 7	6/205 (2.9)	6/184 (3.3)	3/195 (1.5)
総コレステロール	高値	≥ 240 mg/dL	89/214 (41.6)	111/214 (51.9)	39/212 (18.4)
トリグリセリド	高値	200～< 500 mg/dL	90/205 (43.9)	69/186 (37.1)	39/194 (20.1)

脂質検査	臨床的に注目すべき検査値異常	エベロリムス＋減量 TAC 群 N = 245 n/M (%)	TAC 離脱群 N = 230 n/M (%)	標準量 TAC 群 N = 241 n/M (%)
顕著高値	≥ 500 mg/dL	4/205 (2.0)	8/186 (4.3)	2/194 (1.0)

Source：5.3.5.1-2-H2304 試験 12M-Table 14.3-3.11
n = ランダム化の時点で異常の定義に該当しなかったが，ランダム化後に該当した被験者数
M = ランダム化の時点で異常の定義に該当しなかった被験者数

移植後 24 ヵ月では，エベロリムス＋減量 TAC 群で移植後 12 ヵ月と比べて該当した被験者の割合が増加した項目は，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。TAC 離脱群では，HDL-C 低値（男性）（22.1%，27.9%），LDL-C 高値（20.1%，25.8%）に該当した被験者の割合が増加した（5.3.5.1-3-H2304 試験 24M-Table 14.3-3.11）。

肝機能検査値異常

ランダム化から移植後 12 ヵ月までに肝機能検査値異常に該当した被験者の割合を Table 3-25 に示す。

エベロリムス＋減量 TAC 群又は標準量 TAC 群で該当した被験者が 10%以上であった肝機能検査値異常は，ALT 又は AST 高値（ULN の 3 倍超，5 倍超），ALP 高値（ULN の 2 倍超），総ビリルビン高値（ULN の 1.5 倍超）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が標準量 TAC 群よりも 5%以上高かった肝機能検査値異常は，ALT 又は AST 高値（ULN の 3 倍超，5 倍超）であった。Hy's Law に該当した被験者は，エベロリムス＋減量 TAC 群で 2 名，標準量 TAC 群で 5 名であり，エベロリムス＋減量 TAC 群で増えることはなかった。エベロリムス＋減量 TAC 群の Hy's Law に該当した 2 名のうち 1 名では，中等度のトランスアミナーゼ上昇が報告された。治験薬投与が中止され，本事象は入院加療により発現から 3 日で消失した。本被験者では Hy's Law に該当する肝機能検査値異常がみられる以前に軽度のトランスアミナーゼ上昇が 2 件発現していた。治験担当医師は 3 件目のトランスアミナーゼ上昇と治験薬との関連を否定しなかった。他の 1 名では肝機能関連の有害事象の発現はなかった（5.3.5.1-2-H2304 試験 12M-Listing 16.2.7-1.1a，14.3.3 項）。

TAC 離脱群では，該当した被験者の割合が 10%以上であった肝機能検査値異常は ALT 又は AST 高値（ULN の 3 倍超，5 倍超），ALP 高値（ULN の 2 倍超，3 倍超）であった。

Table 3-25　肝機能検査値異常に該当した被験者の割合：移植後 12 ヵ月（H2304 試験，安全性解析対象集団）

肝機能検査	臨床的に注目すべき検査値異常	エベロリムス＋減量 TAC 群 N = 245 n/M (%)	TAC 離脱群 N = 230 n/M (%)	標準量 TAC 群 N = 241 n/M (%)
ALT 又は AST 高値	> ULN の 3 倍	69/225 (30.7)	69/205 (33.7)	47/218 (21.6)
	> ULN の 5 倍	44/231 (19.0)	32/212 (15.1)	26/223 (11.7)
	> ULN の 8 倍	19/234 (8.1)	19/214 (8.9)	15/224 (6.7)
	> ULN の 10 倍	15/234 (6.4)	16/215 (7.4)	9/224 (4.0)
ALP 高値	> ULN の 2 倍	20/217 (9.2)	43/195 (22.1)	27/203 (13.3)
	> ULN の 3 倍	9/230 (3.9)	30/208 (14.4)	16/218 (7.3)
総ビリルビン高値	> ULN の 1.5 倍	12/222 (5.4)	12/190 (6.3)	30/209 (14.4)
	> ULN の 2 倍	5/229 (2.2)	11/202 (5.4)	16/218 (7.3)
Hy's Law	ALT / AST > ULN の 3 倍，TBL ≥ ULN の 2 倍，及び ALP < ULN の 2 倍	2/234 (0.9)	2/215 (0.9)	5/224 (2.2)

Source：5.3.5.1-2-H2304 試験 12M-Table 14.3-3.15
n = ランダム化の時点で異常の定義に該当しなかったが，ランダム化後に該当した被験者数
M = ランダム化の時点で異常の定義に該当しなかった被験者数

移植後 24 ヵ月の肝機能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項目も移植後 12 ヵ月と同程度であった（5.3.5.1-3-H2304 試験 24M-Table 14.3-3.15）。

3.4　尿検査

3.4.1　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（5.3.5.1-1-H2307 試験-Table 14.3-3.1b）。

3.4.2　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（5.3.5.1-2-H2304 試験 12M-Table 14.3-3.8）。

移植後 24 ヵ月も同様の傾向であった（5.3.5.1-3-H2304 試験 24M-Table 14.3-3.8，Table 14.3-3.14）。

4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関する他の観察項目

4.1 バイタルサイン

4.1.1 H2307 試験

移植後 12 ヵ月の体重，血圧（収縮期，拡張期），脈拍は，いずれの治療群でもベースラインから顕著な変化はなく，変化量は治療群間で同程度であった（5.3.5.1-1-H2307 試験-Table 14.3-4.2）。

いずれの治療群でも，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 5%未満であった。いずれの治療群でも該当した被験者の割合が最も多かったものは拡張期血圧高値（≥ 105 mmHg かつ上昇幅 ≥ 20 mmHg，又は > 115 mmHg）であった［エベロリムス + 減量 TAC 群 4.4%（6/136 名），標準量 TAC 群 2.2%（3/134 名）］（5.3.5.1-1-H2307 試験-Table 14.3-4.3）。

4.1.2 H2304 試験

移植後 12 ヵ月の体重，血圧（収縮期，拡張期），脈拍は，いずれの治療群でもベースラインから顕著な変化はなく，変化量は治療群間で同程度であった（5.3.5.1-2-H2304 試験 12M-Table 14.3-4.2）。

臨床的に注目すべきバイタルサイン異常のうち，該当した被験者の割合がエベロリムス + 減量 TAC 群又は標準量 TAC 群で 5%以上であったものは収縮期血圧高値（≥ 180 mmHg かつ上昇幅 ≥ 30 mmHg，又は > 200 mmHg）であった。収縮期血圧高値に該当した被験者の割合はエベロリムス + 減量 TAC 群（6.2%）と標準量 TAC 群（5.0%）で同程度であった（5.3.5.1-2-H2304 試験 12M-Table 14.3-4.3）。

移植後 24 ヵ月でも同様の傾向であった（5.3.5.1-3-H2304 試験 24M-Table 14.3-4.2，Table 14.3-4.3）。

5 特別な患者集団及び状況下における安全性

5.1 腎機能（eGFR）

本項では，移植後 12 ヵ月の腎機能（eGFR）に対し，H2307 試験及び H2304 試験それぞれで部分集団別［年齢，性別，人種，地域，ランダム化時の eGFR 区分，移植時の HCC（H2307 試験のみ），移植時の HCV，MELD スコア区分，肝移植に至った原疾患］に評価した。

5.1.1 H2307 試験

移植後 12 ヵ月の部分集団別の eGFR の変化量を Table 5-1 に示す。

部分集団別に移植後 12 ヵ月の eGFR のランダム化時からの変化量をランダム化時の eGFR 区分別（単位：mL/分/1.73 m^2）に解析した結果，ランダム化時に 60 以上であった被験者であった被験者ではいずれの治療群でも eGFR が低下したが，標準量 TAC 群と比較しエベロリムス＋減量 TAC 群で低下が抑制されていた。ランダム化時に 45 以上 60 未満であった被験者では，エベロリムス＋減量 TAC 群の eGFR はほとんど変化せず，標準量 TAC 群では改善した。被験者数は少なかったものの，ランダム化時に 30 以上 45 未満であった被験者では，エベロリムス＋減量 TAC 群での eGFR の改善が標準量 TAC 群よりも良好であった。

他の部分集団（年齢，性別，人種，地域，移植時の HCC，移植時の HCV，MELD スコア区分，肝移植に至った原疾患）別の移植後 12 ヵ月の eGFR 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 群の eGFR が標準量 TAC 群よりも低下したものの，その他の部分集団では，被験者数が 5 名以下と少なかった部分集団を除き，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 eGFR の低下が抑制されており，全体集団と同様の傾向であった。

Table 5-1 部分集団別の eGFR（MDRD4 式）の変化量：移植後 12 ヵ月（H2307 試験，FAS）

		エベロリムス＋減量 TAC 群 N = 142		標準量 TAC 群 N = 141	
	部分集団	n	平均値 ± SD	n	平均値 ± SD
全体		130	−7.96 ± 28.781	130	−11.86 ± 26.032
年齢	< 60 years	92	−8.62 ± 30.783	94	−13.28 ± 28.345
	≥ 60 years	38	−6.36 ± 23.532	36	−8.15 ± 18.531
性別	男性	97	−9.83 ± 29.716	91	−14.27 ± 28.062
	女性	33	−2.48 ± 25.470	39	−6.23 ± 19.724
人種	Asian	103	−7.67 ± 28.780	107	−12.68 ± 27.489
	Caucasian	26	−5.22 ± 21.724	23	−8.04 ± 17.731
	Others	1	−109.80	0	—
地域	Asia	113	−8.37 ± 29.633	112	−12.59 ± 27.134
	North America	12	1.03 ± 23.343	14	−9.82 ± 16.816

		エベロリムス＋減量 TAC 群 N = 142		標準量 TAC 群 N = 141	
	部分集団	n	平均値 ± SD	n	平均値 ± SD
	Rest of the World	5	−20.23 ± 13.933	4	1.59 ± 19.818
	Non−Asia	17	−5.23 ± 22.866	18	−7.29 ± 17.589
ランダム化時の	< 30	0	—	1	47.83
eGFR (MDRD4 式)	30 ～ < 45	7	20.44 ± 15.908	5	0.30 ± 4.408
(mL/分/1.73 m^2)	45 ～ < 60	22	0.60 ± 23.363	23	4.78 ± 15.644
	≥ 60	101	−11.79 ± 29.178	101	−16.84 ± 26.227
移植時の HCC	陽性	52	1.23 ± 23.430	58	−5.87 ± 20.440
	陰性	78	−14.09 ± 30.481	72	−16.68 ± 29.035
移植時の HCV	陽性	19	−8.59 ± 34.010	21	−3.47 ± 19.767
	陰性	111	−7.85 ± 27.966	109	−13.47 ± 26.848
MELD スコア	≤ 14	81	−3.70 ± 24.579	86	−11.65 ± 25.952
	15 ～ 19	31	−14.18 ± 31.308	18	−10.96 ± 23.625
	20 ～ 24	12	−9.03 ± 30.182	20	−13.33 ± 22.128
	25 ～ 29	5	−43.43 ± 46.679	5	−14.67 ± 52.890
	≥ 30	1	29.67	1	−2.40
肝移植に至った	(1)	39	−21.30 ± 30.853	32	−20.31 ± 38.064
原疾患	(2)	24	−8.68 ± 23.543	31	−13.61 ± 21.494
	(3)	8	−1.71 ± 28.501	12	−8.25 ± 13.178
	(4)	42	2.40 ± 24.484	37	−5.66 ± 18.623
	(5)	4	2.79 ± 13.457	3	−19.59 ± 11.070
	(6)	2	−19.96 ± 9.804	5	−10.32 ± 22.406
	(7)	11	−4.95 ± 37.959	10	−5.09 ± 28.655

Source：5.3.5.1-1-H2307 試験-Table 14.3-2.4a，Table 14.3-2.7b
肝移植に至った原疾患：(1) アルコール性肝硬変，特発性肝硬変，(2) B 型肝炎，C 型肝炎，(3) 原発性胆汁性肝硬変，硬化性胆管炎，自己免疫性肝炎，(4) HCC，(5) 非アルコール性脂肪性肝炎，(6) 代謝障害，多嚢胞性肝疾患，ウィルソン病，ヘモクロマトーシス，アミロイドーシス，胆道閉鎖症，(7) 急性肝不全，バッドキアリ症候群，その他

5.1.2 H2304 試験

移植後 12 ヵ月の部分集団別の eGFR の変化量を Table 5-2 に示す。

移植後 12 ヵ月の eGFR のランダム化時からの変化量をランダム化時の eGFR 区分別（単位：mL/分/1.73 m^2）に解析した結果，ランダム化時に 60 以上であった被験者ではいずれの治療群でも eGFR が低下したが，標準量 TAC 群と比較しエベロリムス＋減量 TAC 群で eGFR の低下が抑制されていた。ランダム化時に 60 未満であった被験者ではいずれの治療群でも eGFR が増加し，ランダム化時の eGFR 区分が低いほど改善が大きかった。エベロリムス＋減量 TAC 群での eGFR の低下は，被験者数の少なかった 30 未満以外のいずれの部分集団でも一貫して標準量 TAC 群よりも抑制されていた。

他の部分集団別（年齢，性別，人種，地域，移植時の HCV，MELD スコア区分，肝移植に至った原疾患）の移植後 12 ヵ月の eGFR は，被験者数の少なかった一部の部分集団（Asian）を除

き，標準量 TAC 群と比較しエベロリムス＋減量 TAC 群で eGFR の低下が抑制されており，全体集団と同様の傾向であった。

Table 5-2 部分集団別の eGFR（MDRD4 式）の変化量：移植後 12 ヵ月（H2304 試験，ITT 集団）

		エベロリムス＋減量 TAC 群 N = 245		TAC 離脱群 N = 231		標準量 TAC 群 N = 243	
	部分集団	n	平均値 ± SD	n	平均値 ± SD	n	平均値 ± SD
全体		214	−0.67 ± 26.062	191	−2.41 ± 36.157	209	−9.66 ± 24.270
年齢	< 60 years	161	−0.64 ± 25.988	124	−2.82 ± 40.944	150	−9.72 ± 26.045
	≥ 60 years	53	−0.74 ± 26.537	67	−1.64 ± 25.265	59	−9.50 ± 19.227
性別	男性	157	−1.47 ± 26.871	135	−4.16 ± 38.000	151	−7.76 ± 23.342
	女性	57	1.55 ± 23.776	56	1.81 ± 31.185	58	−14.60 ± 26.100
人種	Caucasian	186	0.21 ± 24.976	161	−0.74 ± 35.458	168	−7.76 ± 23.154
	Black	2	−5.21 ± 34.189	5	−35.54 ± 57.393	8	−19.09 ± 31.633
	Asian	4	−26.76 ± 40.672	8	−11.80 ± 30.859	5	−12.90 ± 16.365
	All others	22	−2.90 ± 30.959	17	−3.99 ± 35.970	28	−17.75 ± 28.356
地域	North America	57	3.71 ± 20.401	57	−4.93 ± 39.053	68	−4.48 ± 21.643
	Europe	133	−3.13 ± 29.140	116	−3.02 ± 35.042	116	−10.90 ± 24.097
	Rest of the World	24	2.61 ± 17.606	18	9.59 ± 33.229	25	−17.95 ± 29.318
移植時の HCV	陽性	65	2.19 ± 28.865	59	2.61 ± 30.010	59	−3.27 ± 23.767
	陰性	149	−1.91 ± 24.741	132	−4.65 ± 38.484	150	−12.17 ± 24.080
ランダム化時の	< 30	4	21.03 ± 19.182	3	27.58 ± 24.630	4	26.41 ± 11.573
eGFR (MDRD4 式)	30 ～ < 45	19	17.30 ± 15.656	15	13.50 ± 15.778	16	11.35 ± 16.311
(mL/分/1.73 m^2)	45 ～ < 60	33	11.53 ± 22.937	33	12.57 ± 29.328	27	4.72 ± 16.781
	≥ 60	158	−5.92 ± 25.865	140	−8.28 ± 37.689	162	−15.02 ± 23.419
MELD スコア	≤ 14	69	0.23 ± 24.805	54	3.91 ± 31.888	67	−11.66 ± 26.541
	15 ～ 19	47	5.31 ± 25.348	35	−5.73 ± 39.555	42	−5.03 ± 23.745
	20 ～ 24	45	−1.56 ± 21.084	51	−2.55 ± 29.192	49	−5.76 ± 19.107
	25 ～ 29	26	−4.01 ± 28.707	32	−10.94 ± 43.344	34	−12.06 ± 22.459
	≥ 30	22	−12.89 ± 35.348	18	−3.54 ± 41.808	15	−19.23 ± 32.617
	欠測	5	9.85 ± 15.659	1	74.07	2	−22.41 ± 5.494
肝移植に至った	(1)	70	−0.38 ± 27.128	51	−4.61 ± 41.088	57	−10.52 ± 23.203
原疾患	(2)	69	2.39 ± 27.593	59	−1.91 ± 27.227	61	−3.60 ± 26.058
	(2a)	52	3.14 ± 31.179	45	0.36 ± 26.680	47	−1.21 ± 24.768
	(3)	17	−4.75 ± 20.077	35	−12.32 ± 38.897	23	−20.60 ± 31.151
	(4)	36	−1.30 ± 23.823	22	10.69 ± 24.557	30	−10.61 ± 17.813
	(5)	22	−6.99 ± 25.803	24	3.51 ± 45.954	38	−10.72 ± 20.776

Source：5.3.5.1-2-H2304 試験 12M- Table 14.3-2.5a，Table 14.3-2.6a
肝移植に至った原疾患：(1) アルコール性肝硬変，特発性肝硬変，(2) B 型肝炎，C 型肝炎，他のウイルス肝炎，(2a) C 型肝炎，(3) 原発性胆汁性肝硬変，硬化性胆管炎，自己免疫性肝炎，(4) HCC，(5) 胆道閉鎖症，代謝障害，急性肝不全，その他

移植後 24 ヵ月では，一部の部分集団を除いたほとんどの部分集団でエベロリムス＋減量 TAC 群での eGFR 低下が標準量 TAC 群よりも抑制されており，移植後 12 ヵ月と同様の傾向であった。ランダム化時の eGFR が 30 未満の部分集団ではエベロリムス＋減量 TAC 群の改善が標準量 TAC

群よりも小さく，また，MELD スコア 30 以上の部分集団では eGFR の低下が標準量 TAC 群よりもエベロリムス＋減量 TAC 群で大きかった（Table 7-41）。

5.2 有害事象

5.2.1 内因性要因

本項では，H2307 試験及び H2304 試験の部分集団別［年齢，性別，移植時の HCC（H2307 試験のみ，移植時の HCV（H2304 試験のみ）］に移植後 12 ヵ月の有害事象を評価した。

5.2.1.1 H2307 試験

移植後 12 ヵ月の部分集団別（年齢，性別，移植時の HCC）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 群で高く，全体集団と同様であった（Table 7-42）。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 2-5）の発現率は，そのほとんどが部分集団間で同様の傾向であった。エベロリムス＋減量 TAC 群での発現率がいずれかの部分集団で顕著に高かったものは，60 歳以上の部分集団での腹痛［60 歳未満：エベロリムス＋減量 TAC 群 8.9%（9/101 名），標準量 TAC 群 9.6%（10/104 名），60 歳以上：エベロリムス＋減量 TAC 群 22.0%（9/41 名），標準量 TAC 群 0%（0/37 名），以下同順］，発熱［9.9%（10 名），11.5%（12 名），24.4%（10 名），16.2%（6 名）］，高血圧［9.9%（10 名），12.5%（13 名），29.3%（12 名），16.2%（6 名）］，女性での高脂血症［男性：10.6%（11/104 名），4.0%（4/99 名），女性：21.1%（8/38 名），2.4%（1/42 名）］，そう痒症［10.6%（11 名），6.1%（6 名），21.1%（8 名），16.7%（7 名）］，移植時に HCC ありの部分集団での高コレステロール血症［HCC あり：19.6%（11/56 名），0%（0/62 名），HCC なし：9.3%（8/86 名），2.5%（2/79 名）］であった（5.3.5.1-1-H2307 試験-Table 14.3.1-1.1a1，Table 14.3.1-1.1a2，Table 14.3.1-1.1a6）。

5.2.1.2 H2304 試験

移植後 12 ヵ月の部分集団別（年齢，性別，移植時の HCV）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（Table 7-43）。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 2-6）の発現率は，そのほとんどが部分集団間でも同様の傾向であった。エベロリムス＋減量 TAC 群での発現率がいずれかの部分集団で顕著に高かったものは，60 歳未満の部分集団での C 型肝炎［60 歳未満：エベロリムス＋減量 TAC 群 13.3%（24/181 名），標準量 TAC 群 8.8%（15/171 名），60 歳以上：エベロリムス＋減量 TAC 群 6.3%（4/64 名），標準量 TAC 群 5.7%（4/70 名），以下同順］，男性での C 型肝炎［男性：13.9%（25/180 名），8.4%（15/178 名），女性：4.6%（3/65 名），6.3%（4/63 名）］，女性での末梢性浮腫［男性：13.3%（24/180 名），11.8%（21/178 名），女性：29.2%（19/65 名），7.9%（5/63 名）］，HCV 陰性の部分集団での末梢性浮腫［HCV 陰

性：21.6%（36/167 名），10.9%（18/165 名），HCV 陽性：9.0%（7/78 名），10.5%（8/76 名）］であった（5.3.5.1-2-H2304 試験 12M-Table 14.3.1-1.2a，Table 14.3.1-1.2b，Table 14.3.1-1.2e）。

5.2.2 外因性要因

本項では，H2307 試験の部分集団別［抗体導入療法（バシリキシマブ投与）の有無］に移植後 12 ヵ月の有害事象を評価した。

移植後 12 ヵ月の抗体導入療法有無別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 群で高く，全体集団と同様であった（Table 7-42）。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 2-5）の発現率は，そのほとんどが部分集団間で同様の傾向であった。エベロリムス＋減量 TAC 群での発現率がいずれかの部分集団で顕著に高かったものは，抗体導入療法ありの部分集団での白血球減少症［あり：エベロリムス＋減量 TAC 群 16.7%（12/72 名），標準量 TAC 群 5.4%（5/92 名），なし：エベロリムス＋減量 TAC 群 5.7%（4/70 名），標準量 TAC 群 2.0%（1/49 名）］であった（5.3.5.1-1-H2307 試験-Table 14.3.1-1.1a7）。

5.3 日本人部分集団

本項では，H2307 試験に組み入れられた日本の被験者の安全性成績を示す。

なお，日本で本試験に組入れられた被験者 28 名のうち，1 名の人種は other（mixed race）であった（5.3.5.1-1-H2307 試験-14.3.3 項）。

5.3.1 被験者の内訳

スクリーニングされた日本の肝移植患者 53 名のうち，50 名で肝移植が実施され，28 名がランダム化された（エベロリムス＋減量 TAC 群 16 名，標準量 TAC 群 12 名）。

ランダム化されたすべての被験者 28 名を FAS 及び安全性解析対象集団とした（5.3.5.1-1-H2307 試験-Table 14.1-2.1ja）。

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 群で 18.8%（3/16 名），標準量 TAC 群 25.0%（3/12 名）であった。エベロリムス＋減量 TAC 群の 3 名の中止理由は，いずれも有害事象であり，標準量 TAC 群では 2 名が有害事象，1 名が被験者の意思であった（5.3.5.1-1-H2307 試験-Table 14.3-1.1bja）。

移植後 12 ヵ月までに試験を中止した被験者は，エベロリムス＋減量 TAC 群で 12.5%（2/16 名）であり，標準量 TAC 群はいなかった。エベロリムス＋減量 TAC 群で試験を中止した 2 名の中止理由は，いずれも被験者の意思であった（5.3.5.1-1-H2307 試験-Table 14.1-1.1cja）。

5.3.2 人口統計学的特性及びその他の特性

FAS 28 名の平均年齢は 55.0 歳であり，男性が約 7 割を占めた。体格指数の平均値は 20.6 kg/m^2 であった。肝移植に至った原疾患は，HCC（25.0%）及びアルコール性肝硬変（17.9%）が多かった。ランダム化時の eGFR の平均値は 105.2 mL/分/1.73 m^2 であった。治療群別での eGFR は，エ

ベロリムス＋減量 TAC 群が 112.9 mL/分/1.73 m^2，標準量 TAC 群が 94.9 mL/分/1.73 m^2 であり，標準量 TAC 群と比べ，エベロリムス＋減量 TAC 群で高い傾向が認められた。MELD スコアが 14 以下及び 15～19 の被験者の割合は標準量 TAC 群［16.7%（2/12 名）］と比べてエベロリムス＋減量 TAC 群［31.3%（5/16 名）］で高く，20～24 の被験者の割合は標準量 TAC 群［33.3%（4 名）］と比べてエベロリムス＋減量 TAC 群［12.5%（2 名）］で低かった。肝移植に至った原疾患がアルコール性肝硬変の被験者は，いずれもエベロリムス＋減量 TAC 群であった（5 名）。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（2.7.3-3.3.2.2 項）。

5.3.3 曝露状況

治験薬投与期間の中央値（最小値～最大値）は，エベロリムス＋減量 TAC 群で 338.0（10～363）日，標準量 TAC 群で 343.5（149～370）日であり，治療群間で曝露期間に大きな違いはなかった（5.3.5.3-2-SCS Appendix 1-Table 2.3-1）。

エベロリムス＋減量 TAC 群では，エベロリムスの投与開始（移植後 4 週）後，エベロリムスの血液中トラフ濃度は移植後 3 ヵ月まで 7～9 割の被験者が目標範囲内であり，移植後 4 ヵ月で目標範囲内が約 6 割，目標上限超が約 3 割となった後，移植後 6 ヵ月以降はいずれの評価時点でも 8 割以上の被験者が目標範囲内であった。エベロリムスの投与開始とともに減量が開始された TAC については，移植後 3 ヵ月までは血液中トラフ濃度が目標上限超である被験者の割合が 6 割を占め，移植後 4 ヵ月以降は移植後 12 ヵ月までのいずれの評価時点でも約 5～6 割の被験者が目標範囲内であった（5.3.5.3-2-SCS Appendix 1-Table 2.3-2）。TAC の血液中トラフ濃度（目標トラフ濃度 3～5 ng/mL）の平均値は，移植後 5 週から 4 ヵ月まで 5 ng/mL を上回り（5.17～6.60 ng/mL），移植後 6 ヵ月以降は 5 ng/mL を下回る値（4.54～4.12 ng/mL）で推移した（5.3.5.1-1-H2307 試験-Table 14.3-1.4aja，5.3.5.3-2-SCS Appendix 1-Table 2.3-2）。

5.3.4 比較的よくみられた有害事象

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（Table 7-40）。エベロリムス＋減量 TAC 群で発現率が最も高かった SOC 別の有害事象は「感染症および寄生虫症」［エベロリムス＋減量 TAC 群 81.3%（13/16 名），標準量 TAC 群 58.3%（7/12 名），以下同順］であり，次いで「胃腸障害」［68.8%（11 名），58.3%（7 名）］，「代謝および栄養障害」［62.5%（10 名），16.7%（2 名）］が高かった。標準量 TAC 群では「感染症および寄生虫症」，「胃腸障害」の発現率が最も高く，次いで「肝胆道系障害」［56.3%（9 名），41.7%（5 名）］が高かった。エベロリムス＋減量 TAC 群の発現率が標準量 TAC 群よりも 20%以上高かった SOC 別の有害事象は，「感染症および寄生虫症」，「代謝および栄養障害」，「一般・全身障害および投与部位の状態」［56.3%（9 名），25.0%（3 名）］，「血管障害」［37.5%（6 名），16.7%（2 名）］，「眼障害」［31.3%（5 名），0%］であった。

PT 別では，エベロリムス＋減量 TAC 群で発現率が最も高かったものは鼻咽頭炎［43.8%（7 名），16.7%（2 名）］であり，次いで発熱［37.5%（6 名），16.7%（2 名）］，胆管炎［37.5%（6 名），33.3%（4 名）］，高脂血症［37.5%（6 名），0%］が高かった。標準量 TAC 群では胆管炎の発現率が最も高く，次いで胆管狭窄［25.0%（4 名），25.0%（3 名）］が高かった。エベロリムス＋減量 TAC 群の発現率が標準量 TAC 群よりも 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［31.3%（5 名），8.3%（1 名）］，口内炎［31.3%（5 名），0%］であった（Table 7-40）。

ランダム化から移植後 12 ヵ月までの副作用の発現率は，標準量 TAC 群と比較しエベロリムス＋減量 TAC 群で高かった［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，腎機能障害以外はいずれも標準量 TAC 群での発現はなかった（5.3.5.3-2-SCS Appendix 1-Table 2.5-3）。

5.3.5 死亡，重篤な有害事象，その他の重要な有害事象

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（5.3.5.1-1-H2307 試験-Table 14.3.1-2.5ja）。

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 68.8%（11 名），標準量 TAC 群 58.3%（7 名），以下同順］。エベロリムス＋減量 TAC 群で発現率が最も高かった重篤な有害事象は胆管狭窄［25.0%（4 名），25.0%（3 名）］であり，次いで C 型肝炎［18.8%（3 名），8.3%（1 名）］，胆管炎［18.8%（3 名），16.7%（2 名）］が高かった。標準量 TAC 群でも胆管狭窄の発現率が最も高く，次いで胆管炎が高かった。エベロリムス＋減量 TAC 群の発現率が標準量 TAC 群よりも 10%以上高かった重篤な有害事象は，C 型肝炎［18.8%（3 名），8.3%（1 名）］，発熱，胆管癆，急性胆管炎［各 12.5%（2 名），0%］であった（5.3.5.1-1-H2307 試験-Table 14.3.1-2.2aja）。重篤な副作用はエベロリムス＋減量 TAC 群のみで発現し［43.8%（7 名）］，その内訳は，中毒性脳症，C 型肝炎，胆管炎，血栓性微小血管症，肺炎，及び発熱（1 名），末梢性ニューロパチー及び C 型肝炎（1 名），胆管炎及び肝動脈血栓症（1 名），発熱及び小腸潰瘍（1 名），肝機能異常及び出血性十二指腸潰瘍（1 名），肝血管肉腫，肛径部膿瘍（各 1 名）であった（5.3.5.1-1-H2307 試験-Table 14.3.1-2.2a2ja，Listing 14.3.2-1.2）。

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 18.8%（3 名），標準量 TAC 群 8.3%（1 名）］。PT 別の内訳は，エベロリムス＋減量 TAC 群で肝動脈血栓症，不安，肝血管肉腫（各 1 名），標準量 TAC 群では腎機能障害（1 名）であった。エベロリムス＋減量 TAC 群の 3 名の事象は，治験薬投与中止後も継続していた（5.3.5.1-1-H2307 試験-Table 14.3.1-2.5ja，Listing 16.2.7-1.1）。

5.3.6 器官別又は症候群別の有害事象

腎機能障害

「腎機能障害」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［腎機能障害（2 名），血中クレアチニン増加（1 名）］，標準量 TAC 群で 1 名（腎機能障害）であった。重篤な有害事象の発現はいずれの治療群でもなかった。エベロリムス＋減量 TAC 群では治験薬の投与中止に至った有害事象の発現はなく，標準量 TAC 群の 1 名は腎機能障害により治験薬投与が中止された（5.3.5.1-1-H2307 試験-Listing 14.3.2-3.3）。

蛋白尿

「蛋白尿」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（蛋白尿）であり，標準量 TAC 群での発現はなかった。エベロリムス＋減量 TAC 群の蛋白尿は非重篤であった。治験薬投与は継続され，本事象は発現から 60 日で消失した（5.3.5.1-1-H2307 試験-Listing 14.3.2-3.3）。

血栓症，血栓塞栓症

「血栓症，血栓塞栓症」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 4 名［門脈血栓症（2 名），肝動脈血栓症（1 名），血栓性微小血管症（1 名）］，標準量 TAC 群で 1 名（深部静脈血栓症）であった。このうち重篤と判断された有害事象は，エベロリムス＋減量 TAC 群の肝動脈血栓症，血栓性微小血管症であった。重篤な有害事象はいずれも，死亡又は移植肝廃絶に至ることはなかった（5.3.5.1-1-H2307 試験-Listing 14.3.2-3.3）。肝動脈血栓症の詳細は 2.1.6.2.3 項，血栓性微小血管症の詳細は 2.1.6.2.2 項に示した。

新規発症糖尿病

WHO の定義による「新規発症糖尿病」を発現した被験者は，エベロリムス＋減量 TAC 群で 4 名，標準量 TAC 群で 3 名であった。エベロリムス＋減量 TAC 群の 4 名はいずれも HbA1c の基準（6.5%以上），標準量 TAC 群の 3 名は HbA1c の基準又は糖尿病治療薬の使用により「新規発症糖尿病」に該当し，有害事象として糖尿病が報告された被験者はいずれの治療群でもいなかった（5.3.5.1-1-H2307 試験-Listing 14.3.2-3.4）。

脂質代謝異常

「脂質代謝異常」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 9 名［高脂血症（6 名），高コレステロール血症，脂質増加，高トリグリセリド血症（各 1 名）］であり，標準量 TAC 群での発現はなかった。エベロリムス＋減量 TAC 群の 9 名の事象はいずれも非重篤であった。すべての被験者で治験薬投与が継続され，いずれも最終評価時に継続していた（5.3.5.1-1-H2307 試験-Listing 14.3.2-3.3）。

感染症

「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 群で 13 名，標準量 TAC 群で 7 名であった。重篤な有害事象が発現した被験者は，エベロリムス＋減量 TAC 群で 5 名［結核及び気管支肺アスペルギルス症（1 名），C 型肝炎及び肺炎（1 名），C 型肝炎（2 名），鼠径部膿瘍（1 名）］，標準量 TAC 群で 2 名［C 型肝炎，E 型肝炎（各 1 名）］であった。エベロリムス＋減量 TAC 群の 5 名のうち，3 名の事象［C 型肝炎及び肺炎（1 名），C 型肝炎（1 名），鼠径部膿瘍（1 名）］は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。肺炎，鼠径部膿瘍は発現からそれぞれ 27 日，78 日で消失し，C 型肝炎はいずれの被験者でも最終観察時に継続していた。いずれの治療群でも，投与中止に至った「感染症」の有害事象の発現はなかった（5.3.5.1-1-H2307 試験-Listing 14.3.2-3.3）。

悪性腫瘍

「悪性腫瘍」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（肝血管肉腫）であり，標準量 TAC 群での発現はなかった（5.3.5.1-1-H2307 試験-Listing 14.3.2-3.3）。肝血管肉腫は重篤と判断され，本事象は治験薬の投与中止後も継続していた。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（2.1.6.5.1 項）。

創傷治癒関連合併症

「創傷治癒関連合併症」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 5 名［瘢痕ヘルニア（2 名），処置後胆汁漏出，処置による疼痛，創部膿瘍（各 1 名）］，標準量 TAC 群で 2 名［処置後炎症，胆管吻合合併症（各 1 名）］であった。重篤と判断された事象は，エベロリムス＋減量 TAC 群では瘢痕ヘルニア（1 名），標準量 TAC 群では処置後炎症，胆管吻合合併症（各 1 名）であった。重篤な瘢痕ヘルニアを発現したエベロリムス＋減量 TAC 群の被験者では治験薬投与が一時中断され，本事象は最終評価時も継続していた。治験担当医師は本事象と治験薬との関連を否定した（5.3.5.1-1-H2307 試験-Listing 14.3.2-3.3）。

体液貯留

「血管浮腫」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 3 名（いずれも眼瞼浮腫）であり，標準量 TAC 群での発現はなかった。「浮腫（末梢性浮腫を含む）」が発現した被験者はエベロリムス＋減量 TAC 群の 4 名［末梢性浮腫（3 名），全身性浮腫（1 名）］であり，標準量 TAC 群での発現はなかった。いずれの治療群でも，胸水（PT），腹水（PT）の発現はなかった。「血管浮腫」，「浮腫（末梢性浮腫を含む）」の有害事象はいずれも非重篤であり，治験薬の投与中止に至ったものはなかった（5.3.5.1-1-H2307 試験-Listing 14.3.2-3.3）。

間質性肺疾患

「間質性肺疾患」の有害事象の発現はなかった（5.3.5.1-1-H2307 試験-Listing 14.3.2-3.3）。

口内炎及び消化管潰瘍

消化管の潰瘍（SMQ）に該当する有害事象を発現した被験者は，エベロリムス＋減量 TAC 群の 2 名［小腸潰瘍，出血性十二指腸潰瘍（各 1 名）］であり，標準量 TAC 群での発現はなかった（5.3.5.1-1-H2307 試験-Listing 14.3.2-3.3）。エベロリムス＋減量 TAC 群の 2 名の事象はいずれも重篤と判断された。いずれの被験者でも治験薬投与は継続され，出血性十二指腸潰瘍は発現から 22 日で消失した。治験担当医師は重篤な小腸潰瘍，出血性十二指腸潰瘍と治験薬との関連を否定しなかった（2.1.6.9 項）。

口内炎（PT）を発現した被験者はエベロリムス＋減量 TAC 群の 5 名であり，標準量 TAC 群での発現はなかった。重篤な事象，治験薬の投与中止に至った事象はなかった。口腔内潰瘍形成（PT）の発現はいずれの治療群でもなかった（5.3.5.1-1-H2307 試験-Listing 16.2.7-1.1）。

血球減少

「血小板減少」，「白血球減少」，「貧血」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 4 名［貧血（3 名），血小板減少症（1 名）］，標準量 TAC 群で 1 名（好中球減少症）であった。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，いずれの治療群でもなかった（5.3.5.1-1-H2307 試験-Listing 14.3.2-3.3）。

5.3.7 臨床検査

5.3.7.1 腎機能

FAS での移植後 12 ヵ月の eGFR（MDRD4 式）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（n = 14）で−18.86 ± 42.599，標準量 TAC 群（n = 12）で−4.29 ± 19.639 であり，エベロリムス＋減量 TAC 群で標準量 TAC 群よりも低下した。

移植時からランダム化時の eGFR の変化は，エベロリムス＋減量 TAC 群では 97.34 ± 28.638 から 112.86 ± 35.946 に増加，標準量 TAC 群では 116.73 ± 34.346 から 94.97 ± 31.651 に低下し，両治療群で低下した全体集団とは異なる傾向がみられた。移植後 1 ヵ月間は個々の被験者の eGFR が安定しておらず，また，日本人部分集団は被験者数が少なく，ランダム化からの eGFR の変化量の結果の解釈には限界がある。なお，移植時と移植後 12 ヵ月の eGFR は，エベロリムス＋減量 TAC 群ではそれぞれ 97.34 ± 28.638，95.51 ± 34.554 であり，標準量 TAC 群では 116.73 ± 34.346，90.68 ± 30.726 であった。また，全体集団と同様に，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 群よりも高かった（5.3.5.1-1-H2307 試験-Table 14.3-2.3ja，Table 14.3-2.4ja，Listing 16.2.8-1.3a）。

5.3.7.2 臨床的に注目すべき臨床検査値異常

ランダム化から移植後 12 ヵ月までに検査値異常に該当した被験者が，標準量 TAC 群よりもエベロリムス＋減量 TAC 群で 2 名以上多かった項目は，好中球数高値（> 12%）（エベロリムス＋減量 TAC 群 3 名，標準量 TAC 群 0 名，以下同順），AST 高値（> ULN × 3）（2 名，0 名），

クレアチニン高値（≥ 265 μmol/L）（4 名，1 名），GGT 高値（> ULN × 5）（4 名，0 名），カリウム低値（≤ 3 mmol/L）（2 名，0 名），トリグリセリド高値（≥ 500 mg/dL）（2 名，0 名）であった（5.3.5.1-1-H2307 試験-Table 14.3-3.3ja）。

以上より，日本の被験者でみられた有害事象，臨床検査値異常は全体集団と同様の傾向であった。エベロリムス + 減量 TAC 群の eGFR の平均値はエベロリムスの投与開始後，移植後 12 ヵ月まで標準量 TAC 群よりも高く，全体集団と同様の傾向であった。

5.4 特別な患者集団における安全性

本項では，維持期肝移植患者（H2401 試験），HCV 再発移植患者（H2301 試験），小児肝移植患者（H2305 試験）での有害事象を評価した。

5.4.1 維持期肝移植患者（H2401 試験）

有害事象

ランダム化後 6 ヵ月間の有害事象の発現率は，エベロリムス（CNI 減量又は離脱）群で 95.8%（69/72 名），標準量 CNI 群で 69.9%（51/73 名）であり，エベロリムス（CNI 減量又は離脱）群で高かった。エベロリムス（CNI 減量又は離脱）群で発現率の最も高かった有害事象はアフタ性口内炎（15.3%）であり，次いで高コレステロール血症（13.9%），白血球減少症（12.5%），下痢，口腔内潰瘍形成（各 11.1%）であった。標準量 CNI 群では悪心，鼻咽頭炎，発熱，気管支炎，高血圧，背部痛の発現率が高かった（各 6.8%）。エベロリムス（CNI 減量又は離脱）群の発現率が標準量 CNI 群よりも 10%以上高かった有害事象は，アフタ性口内炎［エベロリムス（CNI 減量又は離脱）群 15.3%，0%，以下同順］，高コレステロール血症（13.9%，2.7%），口腔内潰瘍形成（11.1%，0%）であった（5.3.5.1-9-H2401 試験 6M-Table 14.3.1-1.1）。

死亡

ランダム化後 6 ヵ月間にエベロリムス（CNI 減量又は離脱）群の 1 名が死亡した。死因は不整脈であり，治験担当医師は治験薬との関連を否定した（5.3.5.1-9-H2401 試験 6M-Table 14.3.1-1.2, Listing 14.3.2-1.1，14.3.3 項）。また，ランダム化後 7 ヵ月から 12 ヵ月までの有効性の追跡調査期間にエベロリムス（CNI 減量又は離脱）群の 2 名，標準量 CNI 群の 2 名が死亡した。エベロリムス（CNI 減量又は離脱）群の 2 名の死因は，線維化性胞隔炎，呼吸困難，及び発熱（1 名），心筋梗塞（1 名）であった（2.7.3-3.2.2.2 項，5.3.5.1-10-H2401 試験 12M-14.3.3 項）。

重篤な有害事象

ランダム化後 6 ヵ月間の重篤な有害事象の発現率は，エベロリムス（CNI 減量又は離脱）群で 25.0%（18/72 名），標準量 CNI 群で 19.2%（14/73 名）であった。エベロリムス（CNI 減量又は

離脱）群で 2 名以上に発現した重篤な有害事象は，異常高熱，呼吸困難（各 2 名）であった（5.3.5.1-9-H2401 試験 6M-Table 14.3.1-1.3）。

投与中止に至った有害事象

ランダム化後 6 ヵ月間の投与中止に至った有害事象の発現率は，エベロリムス（CNI 減量又は離脱）群で 22.2%（16/72 名），標準量 CNI 群で 0%（0/73 名）であった。エベロリムス （CNI 減量又は離脱）群で 2 名以上に発現した投与中止に至った有害事象は，白血球減少症，蛋白尿（各 2 名）であった（5.3.5.1-9-H2401 試験 6M-Table 14.3.1-1.4）。

5.4.2 HCV 再発肝移植患者（H2301 試験）

有害事象

ランダム化から試験早期中止までの有害事象の発現率はエベロリムス（CNI 離脱）群で 95.5%（21/22 名），標準量 CNI 群で 76.2%（16/21 名）であり，エベロリムス（CNI 離脱）群が高かった。エベロリムス（CNI 離脱）群で最も発現率の高かった有害事象はそう痒症（22.7%）であり，次いで肝機能検査値異常，下痢，アフタ性口内炎（各 18.2%）であった。標準量 CNI 群で最も発現率の高かった有害事象は腎機能障害（19.0%）であり，次いで高トリグリセリド血症，高血糖，血中コレステロール増加，血中トリグリセリド増加，血中尿酸異常，血中尿酸増加，蛋白尿（各 9.5%）であった。エベロリムス（CNI 離脱）群の発現率が標準量 CNI 群よりも 10%以上高かった有害事象は，そう痒症（エベロリムス群 22.7%，CNI 群 4.8%，以下同順），肝機能検査値異常，下痢，アフタ性口内炎（各 18.2%，0%），発熱，血小板数減少，紅斑，異脂肪血症（各 13.6%，0%）であった（5.3.5.1-11-H2301 試験-Table 14.3.1-1.1）。

死亡

ランダム化から試験早期中止までにエベロリムス（CNI 離脱）群で 1 名が死亡した。死因は虚血性脳卒中であった。治験担当医師は治験薬との関連を否定した（5.3.5.1-11-H2301 試験-Table 14.3.1-1.6，Listing 14.3.2-1.2，Listing 14.3.2-1.4）。

重篤な有害事象

ランダム化から試験早期中止までの重篤な有害事象の発現率は，エベロリムス（CNI 離脱）群で 50.0%（11/22 名），標準量 CNI 群で 0%（0/21 名）であり，エベロリムス（CNI 離脱）群で高かった。重篤な有害事象の内訳は，心肺停止，胃腸炎，敗血症，虚血性脳卒中及び腎不全（1 名），腹部ヘルニア及び肺臓炎（1 名），呼吸困難及び気道うっ血（1 名），C 型肝炎及びトランスアミナーゼ上昇（1 名），創傷感染及び肝血腫（1 名），頻脈性不整脈，腹水，胆管炎，筋骨格系胸痛，勃起不全，肺炎（各 1 名）であった（5.3.5.1-11-H2301 試験-Table 14.3.1-1.2，Listing 14.3.2-1.2）。

投与中止に至った有害事象

ランダム化から試験早期中止までの投与中止に至った有害事象の発現率はエベロリムス（CNI 離脱）群で 22.7%（5/22 名），標準量 CNI 群で 0%（0/21 名）であった。投与中止に至った有害事象の内訳は，虚血性脳卒中及び腎不全（1 名），そう痒症，トランスアミナーゼ上昇，白血球減少症，勃起不全（各 1 名）であった（5.3.5.1-11-H2301 試験-Table 14.3.1-1.4，Listing 14.3.2-1.3）。

5.4.3 小児肝移植患者（H2305 試験）

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。

有害事象

治験薬投与開始後 24 ヵ月間の有害事象の発現率は 100%（56/56 名）であった。発現率の最も高かった有害事象は発熱（48.2%）であり，次いで下痢（39.3%），上気道感染（25.0%），エプスタイン・バーウイルス血症，鼻咽頭炎（各 23.2%）であった（5.3.5.2-1-H2305 試験-Table 14.3.1-1.1a）。

副作用

治験薬投与開始後 24 ヵ月間の副作用の発現率は 71.4%（40/56 名）であった。発現率が最も高かった副作用は口腔内潰瘍形成，発熱（各 12.5%）であり，次いでエプスタイン・バーウイルス血症（10.7%），下痢，肺炎（各 8.9%）が高かった（5.3.5.2-1-H2305 試験-Table 14.3.1-1.3）。

死亡

死亡の報告はなかった（5.3.5.2-1-H2305 試験-Table 14.3.1-2.2）。

重篤な有害事象

治験薬投与開始後 24 ヵ月間の重篤な有害事象の発現率は 76.8%（43/56 名）であった。3 名以上に発現した重篤な有害事象は，発熱（9 名），肺炎（7 名），胆管炎，胃腸炎（各 6 名），肝酵素上昇，移植後リンパ増殖性障害（各 5 名），脱水（4 名），口腔内潰瘍形成，アデノウイルス感染，エプスタイン・バーウイルス血症，上気道感染，尿路感染（各 3 名）であった（5.3.5.2-1-H2305 試験-Table 14.3.1-2.4）。

投与中止に至った有害事象

治験薬投与開始後 24 ヵ月間の投与中止に至った有害事象の発現率は 44.6%（25/56 名）であった。2 名以上に発現した投与中止に至った有害事象は，口腔内潰瘍形成（5 名），エプスタイン・バーウイルス血症（3 名），脂肪肝，エプスタイン・バーウイルス感染，移植後リンパ増殖性障害（各 2 名）であった（5.3.5.2-1-H2305 試験-Table 14.3.1-2.8）。

5.5 薬物相互作用

最新の PSUR（2015 年 8 月 1 日～2016 年 7 月 31 日）の調査期間中に，薬物間相互作用の可能性が 25 件報告されたが，新たな安全性情報はなく，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。

5.6 妊娠及び授乳時の使用

最新の PSUR（2015 年 8 月 1 日～2016 年 7 月 31 日）の調査期間中に，7 名の妊婦への投与が報告された。これらの転帰は，未熟児が 1 名，先天異常を伴わない生児出生が 1 名，先天異常を認めた生児出生が 2 名，転帰不明が 2 名，有害事象なしが 1 名であった。なお，父親を介しての曝露及び授乳中の曝露に関する報告はなかった。

PSUR（2015 年 8 月 1 日～2016 年 7 月 31 日）の調査期間中に報告された情報は限られており，収集した情報を解析した結果，新たな安全性情報は得られなかった。CCDS では，「妊娠可能な女性は，サーティカン®を服用する期間及び治療終了後 8 週までは極めて有効な避妊法を使用すること」を推奨している。妊婦に対してサーティカン®を使用した際の十分なデータは得られていない。動物実験で胚・胎児毒性を含む生殖発生毒性が認められている。ヒトに対する潜在的なリスクは不明である。サーティカン®は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，妊婦は使用すべきではない。エベロリムスが乳汁中に移行するかについては不明であるが，動物実験では，授乳中のラットでエベロリムス及びその代謝物が乳汁中に容易に移行した。そのため，「サーティカンを使用している女性は授乳すべきではない」と注意喚起しており，CCDS を改訂する必要はないと判断している。今後も妊娠について引き続き慎重に調査する。

5.7 過量投与

最新の PSUR（2015 年 8 月 1 日～2016 年 7 月 31 日）の調査期間中に，medication error が 24 例に 29 件 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）。いずれもサーティカン®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情報は得られておらず，CCDS を改訂する必要はないと判断した。

5.8 薬物乱用

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。

5.9 離脱症状及び反跳現象

離脱症状及び反跳現象を検討した臨床試験は実施していない。

5.10 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車運転及び機械操作に対する影響を検討した試験は実施していない。

6 市販後データ

6.1 公表論文

Medline，Embase，Biosis Previews 等の薬剤文献データベースを利用し，最新の PSUR（2015 年 8 月 1 日～2016 年 7 月 31 日）の調査期間中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。

6.2 進行中の試験

新規肝移植患者を対象にした第 III 相試験である H2307 試験，及びその継続試験である H2307E1 試験が進行中である。また，新規腎移植患者を対象にした製販後臨床試験（A2433 試験）が本承認申請時点で進行中である。

6.3 市販後の経験

エベロリムスを有効成分とする製剤としてサーティカン®錠及びアフィニトール®錠が市販されている。

サーティカン®錠は，2003 年 7 月 8 日（国際誕生日）に世界で初めて承認され，心移植，腎移植又は肝移植における拒絶反応の抑制を適応として日本を含む 100 ヵ国以上で販売されている。日本では心移植及び腎移植における拒絶反応の抑制を効能・効果として販売されている。

本項では，最新の PSUR（調査期間：2015 年 8 月 1 日から 2016 年 7 月 31 日）及び国内の心移植・腎移植患者を対象とした安全性定期報告で収集した安全性情報を要約する。

6.3.1 PSUR

最新の PSUR（2015 年 8 月 1 日から 2016 年 7 月 31 日）の調査期間中，安全性の理由による販売承認の取下げ又は中止，臨床試験の中止又は変更，開発計画の変更等はなかった。海外において，エベロリムスの定期的安全性最新報告に関する Pharmacovigilance Risk Assessment Committee（PRAC）の評価報告を踏まえ，Summary of Product Characteristics（SmPC）の改訂が行われた。改訂内容は以下のとおりである。

- Section 4.8（好ましくない作用）に，頻度“common”の「月経障害」を含める。
- Section 4.8 に，頻度“uncommon”の「卵巣嚢胞」を含める。
- Section 4.6（妊婦及び授乳婦への使用）を改訂し，エベロリムスによる女性及び男性患者における不妊症の可能性は不明であるが，男性不妊症及び続発性無月経が観察されたことについての強調表示を含める。

その他，新たな安全性のリスクは特定されず，本剤の安全性プロファイルは最新の CCDS と一致していた。なお，最新の CCDS は「1.6.3　企業中核データシート」に示した。

6.3.1.1 曝露量

臨床試験の被験者数

国際誕生日である 2003 年 7 月 8 日から最新の PSUR の調査期間（～2016 年 7 月 31 日）までに，全世界においてノバルティスファーマ社が実施した臨床試験で，約 10,137 名の被験者にエベロリムスが投与された。

市販後の推定患者数

1 日の標準投与量を 1.5 mg と仮定した場合，最新の PSUR（2015 年 8 月 1 日～2016 年 7 月 31 日）の調査期間の販売総量は 41.67 kg（活性物質）で，累積曝露は約 76,115 患者・年と推定された。国際誕生日からの累積曝露は約 379,651 患者・年と推定された。

6.3.1.2 医薬品リスク管理計画（Risk Management Plan）に基づく評価項目

現時点での最新の特定されたリスク及び潜在的リスクは下記のとおりである。なお，最新の RMP version 4.0（2015 年 6 月 11 日）で設定されたリスクのうち，腎機能障害，創傷治癒関連合併症，脂質代謝異常，血管浮腫，浮腫（末梢性浮腫を含む）については，十分に特徴づけられたとして 2015 年 9 月 17 日発行の PSUR10（調査期間：2012 年 8 月 1 日～2015 年 7 月 31 日）にて，通常のモニタリングに変更された。

- 特定されたリスク（Identified safety risks）：エベロリムス及びカルシニューリン阻害剤による腎機能障害，蛋白尿，創傷治癒関連合併症，脂質代謝異常，移植腎血栓症，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，CYP3A4 及び PgP の阻害剤／誘導剤との相互作用（ケトコナゾール，イトラコナゾール，ボリコナゾール，クラリスロマイシン，telithromycin，リトナビル，リファンピシン，リファブチン，カルバマゼピン，フェニトイン，ピモジド，astemizole，cisapride，キニジン，麦角アルカロイド誘導体等）
- 潜在的リスク（Potential safety risks）：男性性腺機能低下，催奇形性

Table 6-1 重要な特定されたリスク又は重要な潜在的リスクに該当する有害事象［PSUR（2015 年 8 月 1 日から 2016 年 7 月 31 日），臨床試験での報告は除く］

	最新の PSUR の調査期間中の発現件数	累積件数	最新の PSUR の調査期間中の報告頻度 (per 1000 患者人年)	累積報告頻度(per 1000 患者人年)
重要な特定されたリスク				
腎機能障害*	-	-	-	-
蛋白尿	53	309	0.7	0.81
創傷治癒関連合併症*	-	-	-	-
脂質代謝異常*	-	-	-	-
移植腎血栓症	7	46	0.09	0.12

	最新の PSUR の調査期間中の発現件数	累積件数	最新の PSUR の調査期間中の報告頻度 (per 1000 患者人年)	累積報告頻度(per 1000 患者人年)
新規発症糖尿病	18	109	0.24	0.29
血栓性微小血管症	4	63	0.05	0.17
間質性肺炎	31	253	0.41	0.67
感染症	188	1734	2.47	4.57
悪性腫瘍	48	307	0.63	0.81
血管浮腫*	-	-	-	-
浮腫（末梢性浮腫を含む）*	-	-	-	-
静脈血栓症	16	130	0.21	0.34
CYP3A4 及び P 糖蛋白の阻害剤/誘導剤との相互作用	27	126	0.35	0.33
重要な潜在的リスク				
男性性腺機能低下	2	14	0.03	0.04
催奇形性	2	26	0.03	0.07

*：PSUR10 で，通常の安全性監視の対象としたため，最新の PSUR では集計していない。

6.3.2 安全性定期報告及び医薬品未知非重篤副作用定期報告の要約

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いる。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，国内安全性情報，最新の PSUR，及び CCDS について総合的に評価した結果，添付文書改訂等の対応は不要と考えられた。

7 付録

Table 7-1 器官別又は症候群別有害事象の定義

器官別又は症候群別有害事象	H2307 試験 MedDRA 19.1	H2304 試験 (移植後 12 ヵ月) MedDRA 14.0	H2304 試験 (移植後 24 ヵ月) MedDRA 15.0
RMP で特定されたリスク			
腎機能障害	Renal failure (excl proteinuria and pre-renal failure) [IMMUNOSUP] (CMQ)	Anuria (PT)	Anuria (PT)
		Azotaemia (PT)	Azotaemia (PT)
		Continuous haemodiafiltration (PT)	Continuous haemodiafiltration (PT)
		Dialysis (PT)	Dialysis (PT)
		Haemodialysis (PT)	Haemodialysis (PT)
		Neonatal anuria (PT)	Neonatal anuria (PT)
		Nephropathy toxic (PT)	Nephropathy toxic (PT)
		Oliguria (PT)	Oliguria (PT)
		Peritoneal dialysis (PT)	Peritoneal dialysis (PT)
		Renal failure (PT)	Renal failure (PT)
		Renal failure acute (PT)	Renal failure acute (PT)
		Renal failure neonatal (PT)	Renal failure neonatal (PT)
		Renal impairment (PT)	Renal impairment (PT)
		Renal impairment neonatal (PT)	Renal impairment neonatal (PT)
		Blood creatinine abnormal (PT)	Blood creatinine abnormal (PT)
		Blood creatinine increased (PT)	Blood creatinine increased (PT)
		Blood urea abnormal (PT)	Blood urea abnormal (PT)
		Blood urea increased (PT)	Blood urea increased (PT)
		Creatinine renal clearance abnormal (PT)	Creatinine renal clearance abnormal (PT)
		Creatinine renal clearance decreased (PT)	Creatinine renal clearance decreased (PT)
		Glomerular filtration rate abnormal (PT)	Glomerular filtration rate abnormal (PT)
		Glomerular filtration rate decreased (PT)	Glomerular filtration rate decreased (PT)
		Hypercreatininaemia (PT)	Hypercreatininaemia (PT)
		Renal function test abnormal (PT)	Renal function test abnormal (PT)
		Urea renal clearance decreased (PT)	Urea renal clearance decreased (PT)
		Urine output decreased (PT)	Urine output decreased (PT)
		Postoperative renal failure (PT)	Postoperative renal failure (PT)
		Renal failure chronic (PT)	Renal failure chronic (PT)
		Chronic allograft nephropathy (PT)	Chronic allograft nephropathy (PT)
蛋白尿	Proteinuria of potential nephropathic origin [STANDARD] (NMQ)	Albumin urine present (PT)	Albumin urine present (PT)
		Albuminuria (PT)	Albuminuria (PT)
		Nephrotic syndrome (PT)	Nephrotic syndrome (PT)
		Protein urine present (PT)	Protein urine present (PT)
		Proteinuria (PT)	Proteinuria (PT)
		Urine albumin/creatinine ratio abnormal (PT)	Urine albumin/creatinine ratio abnormal (PT)
		Urine albumin/creatinine ratio increased (PT)	Urine albumin/creatinine ratio increased (PT)
		Urine protein/creatinine ratio abnormal (PT)	Urine protein/creatinine ratio abnormal (PT)

器官別又は症候群別有害事象	H2307 試験 MedDRA 19.1	H2304 試験 (移植後 12 ヵ月) MedDRA 14.0	H2304 試験 (移植後 24 ヵ月) MedDRA 15.0
		Urine protein/creatinine ratio increased (PT)	Urine protein/creatinine ratio increased (PT)
血栓性微小血管症	Thrombotic microangiopathies [STANDARD] (NMQ)	Cerebral microangiopathy (PT) Haemolytic uraemic syndrome (PT) Microangiopathic haemolytic anaemia (PT) Thrombotic microangiopathy (PT) Thrombotic thrombocytopenic purpura (PT)	Cerebral microangiopathy (PT) Haemolytic uraemic syndrome (PT) Microangiopathic haemolytic anaemia (PT) Thrombotic microangiopathy (PT) Thrombotic thrombocytopenic purpura (PT)
静脈血栓症	「特に注目すべき有害事象」の「血栓症及び血栓塞栓症」の一部として Embolic and thrombotic events, venous (SMQ narrow)を提示	「特に注目すべき有害事象」の「血栓症及び血栓塞栓症」の一部として Embolic and thrombotic events, venous (SMQ narrow) を提示	「特に注目すべき有害事象」の「血栓症及び血栓塞栓症」の一部として Embolic and thrombotic events, venous (SMQ narrow) を提示
脂質代謝異常	Dyslipidaemia (SMQ narrow)	Blood cholesterol abnormal (PT) Blood cholesterol increased (PT) Blood triglycerides abnormal (PT) Blood triglycerides increased (PT) Dyslipidaemia (PT) High density lipoprotein abnormal (PT) High density lipoprotein increased (PT) Hypercholesterolaemia (PT) Hyperlipidaemia (PT) Hypertriglyceridaemia (PT) Intermediate density lipoprotein increased (PT) Lipid metabolism disorder (PT) Lipids abnormal (PT) Lipids increased (PT) Lipoprotein (a) abnormal (PT) Lipoprotein (a) increased (PT) Low density lipoprotein abnormal (PT) Low density lipoprotein increased (PT) Mixed hyperlipidaemia (PT) Non-high-density lipoprotein cholesterol increased (PT) Remnant hyperlipidaemia (PT) Total cholesterol/HDL ratio abnormal (PT) Total cholesterol/HDL ratio decreased (PT) Total cholesterol/HDL ratio increased (PT) Very low density lipoprotein abnormal (PT) Very low density lipoprotein increased (PT)	Blood cholesterol abnormal (PT) Blood cholesterol increased (PT) Blood triglycerides abnormal (PT) Blood triglycerides increased (PT) Dyslipidaemia (PT) High density lipoprotein abnormal (PT) High density lipoprotein increased (PT) Hypercholesterolaemia (PT) Hyperlipidaemia (PT) Hypertriglyceridaemia (PT) Intermediate density lipoprotein increased (PT) Lipid metabolism disorder (PT) Lipids abnormal (PT) Lipids increased (PT) Lipoprotein (a) abnormal (PT) Lipoprotein (a) increased (PT) Low density lipoprotein abnormal (PT) Low density lipoprotein increased (PT) Mixed hyperlipidaemia (PT) Non-high-density lipoprotein cholesterol increased (PT) Remnant hyperlipidaemia (PT) Total cholesterol/HDL ratio abnormal (PT) Total cholesterol/HDL ratio decreased (PT) Total cholesterol/HDL ratio increased (PT) Very low density lipoprotein abnormal (PT) Very low density lipoprotein increased (PT)
新規発症糖尿病	World Health Organization（WHO）の定義による新規発症	WHO の定義による新規発症糖尿病（以下のいずれかに該当）	WHO の定義による新規発症糖尿病（以下のいずれかに該当）

器官別又は症候群別有害事象	H2307 試験 MedDRA 19.1	H2304 試験 (移植後 12 ヵ月) MedDRA 14.0	H2304 試験 (移植後 24 ヵ月) MedDRA 15.0
	糖尿病（以下のいずれかに該当） • 移植後 30 日以降に有害事象として報告（PT が「diabetic」又は「diabetes」を含むすべての事象） • 移植後 30 日以降に ATC コード A10（Drugs used in diabetes）に分類される併用薬の 2 週間以上連続した投与 • 移植後 30 日以降に空腹時血糖が 2 回連続で 7 mmol/L 以上 • 移植後 75 日以降の HbA1c が 6.5%以上	• 移植後 30 日以降に有害事象として報告（PT が「diabetic」又は「diabetes」を含むすべての事象） • 移植後 30 日以降に ATC コード A10（Drugs used in diabetes）に分類される併用薬の 2 週間以上連続した投与 • 移植後 30 日以降に空腹時血糖が 2 回連続で 7 mmol/L 以上 • 移植後 75 日以降の HbA1c が 6.5%以上	• 移植後 30 日以降に有害事象として報告（PT が「diabetic」又は「diabetes」を含むすべての事象） • 移植後 30 日以降に ATC コード A10（Drugs used in diabetes）に分類される併用薬の 2 週間以上連続した投与 • 移植後 30 日以降に空腹時血糖が 2 回連続で 7 mmol/L 以上 • 移植後 75 日以降の HbA1c が 6.5%以上
感染症	Infections and infestations (SOC)	Infections and infestations (SOC)	Infections and infestations (SOC)
悪性腫瘍	Malignant or unspecified tumours (SMQ narrow)	Malignancies (SMQ narrow)	Malignancies (SMQ narrow)
創傷治癒関連合併症（ヘルニアを含む）	Wound healing complications_everolimus [CERTICAN] (CMQ)	Abdominal wound dehiscence (PT) Culture wound positive (PT) Debridement (PT) Fungating wound (PT) Incision site abscess (PT) Incision site blister (PT) Incision site cellulitis (PT) Incision site complication (PT) Incision site erythema (PT) Incision site haematoma (PT) Incision site haemorrhage (PT) Incision site infection (PT) Incision site oedema (PT) Incision site pain (PT) Incision site pruritus (PT) Incisional drainage (PT) Inflammation of wound (PT) Post procedural cellulitis (PT) Post procedural infection (PT) Postoperative stitch sinus (PT) Postoperative wound complication (PT) Postoperative wound infection (PT) Promotion of wound healing (PT) Stitch abscess (PT) Suture related complication (PT) Suture rupture (PT) Wound abscess (PT) Wound complication (PT) Wound contamination (PT) Wound decomposition (PT) Wound dehiscence (PT) Wound drainage (PT)	Abdominal wound dehiscence (PT) Culture wound positive (PT) Debridement (PT) Fungating wound (PT) Incision site abscess (PT) Incision site blister (PT) Incision site cellulitis (PT) Incision site complication (PT) Incision site erythema (PT) Incision site haematoma (PT) Incision site haemorrhage (PT) Incision site infection (PT) Incision site oedema (PT) Incision site pain (PT) Incision site pruritus (PT) Incisional drainage (PT) Inflammation of wound (PT) Post procedural cellulitis (PT) Post procedural infection (PT) Postoperative stitch sinus (PT) Postoperative wound complication (PT) Postoperative wound infection (PT) Promotion of wound healing (PT) Stitch abscess (PT) Suture related complication (PT) Suture rupture (PT) Wound abscess (PT) Wound complication (PT) Wound contamination (PT) Wound decomposition (PT) Wound dehiscence (PT) Wound drainage (PT)

器官別又は症候群別有害事象	H2307 試験 MedDRA 19.1	H2304 試験 (移植後 12 ヵ月) MedDRA 14.0	H2304 試験 (移植後 24 ヵ月) MedDRA 15.0
		Wound evisceration (PT)	Wound evisceration (PT)
		Wound haemorrhage (PT)	Wound haemorrhage (PT)
		Wound infection (PT)	Wound infection (PT)
		Wound infection bacterial (PT)	Wound infection bacterial (PT)
		Wound infection fungal (PT)	Wound infection fungal (PT)
		Wound infection helminthic (PT)	Wound infection helminthic (PT)
		Wound infection pseudomonas (PT)	Wound infection pseudomonas (PT)
		Wound infection staphylococcal (PT)	Wound infection staphylococcal (PT)
		Wound infection viral (PT)	Wound infection viral (PT)
		Wound necrosis (PT)	Wound necrosis (PT)
		Wound secretion (PT)	Wound secretion (PT)
		Wound sepsis (PT)	Wound sepsis (PT)
		Wound treatment (PT)	Wound treatment (PT)
		Excessive granulation tissue (PT)	Excessive granulation tissue (PT)
		Impaired healing (PT)	Impaired healing (PT)
		Healing abnormal NEC (HLT)	Healing abnormal NEC (HLT)
		Abdominal hernia (PT)	Abdominal hernia (PT)
		Abdominal hernia gangrenous (PT)	Abdominal hernia gangrenous (PT)
		Abdominal hernia obstructive (PT)	Abdominal hernia obstructive (PT)
		Abdominal hernia repair (PT)	Abdominal hernia repair (PT)
		Abdominal strangulated hernia (PT)	Abdominal strangulated hernia (PT)
		Hernia (PT)	Hernia (PT)
		Hernia gangrenous (PT)	Hernia gangrenous (PT)
		Hernia obstructive (PT)	Hernia obstructive (PT)
		Hernia pain (PT)	Hernia pain (PT)
		Hernia repair (PT)	Hernia repair (PT)
		Hernial eventration (PT)	Hernial eventration (PT)
		Incisional hernia repair (PT)	Incisional hernia repair (PT)
		Postoperative hernia (PT)	Postoperative hernia (PT)
		Strangulated hernia repair (PT)	Strangulated hernia repair (PT)
		Incisional hernia (PT)	Incisional hernia (PT)
		Incisional hernia gangrenous (PT)	Incisional hernia gangrenous (PT)
		Incisional hernia, obstructive (PT)	Incisional hernia, obstructive (PT)
		Incisional hernias (HLT)	Incisional hernias (HLT)
血管浮腫	Angioedema (SMQ narrow)	Angioedema (SMQ narrow)	Angioedema (SMQ narrow)
浮腫（末梢性浮腫を含む）	Edema (including peripheral edema) (CMQ)	Capillary leak syndrome (PT)	Capillary leak syndrome (PT)
		Localised oedema (PT)	Localised oedema (PT)
		Oedema (PT)	Oedema (PT)
		Oedema peripheral (PT)	Oedema peripheral (PT)
		Fluid overload (PT)	Fluid overload (PT)
		Fluid retention (PT)	Fluid retention (PT)
		Local swelling (PT)	Local swelling (PT)
		Lymphoedema (PT)	Lymphoedema (PT)
		Generalised oedema (PT)	Generalised oedema (PT)
		Gravitational oedema (PT)	Gravitational oedema (PT)
間質性肺疾患	Interstitial lung disease (SMQ narrow)	Interstitial lung disease (SMQ narrow)	Interstitial lung disease (SMQ narrow)
		Organising pneumonia (PT)	Organising pneumonia (PT)
		Alveolar haemorrhage (PT)	Alveolar haemorrhage (PT)

器官別又は症候群別有害事象	H2307 試験 MedDRA 19.1	H2304 試験 (移植後 12 ヵ月) MedDRA 14.0	H2304 試験 (移植後 24 ヵ月) MedDRA 15.0
催奇形性	Teratogenicity_everolimus [CERTICAN] (CMQ)	－	－
男性性腺機能低下	Fertility disorders-male (based on SMQ) [STANDARD] (NMQ)	－	－
H2307 試験，H2304 試験の「特に注目すべき有害事象」			
血栓症及び血栓塞栓症	Embolic and thrombotic events (SMQ)	Embolic and thrombotic events (SMQ)	Embolic and thrombotic events (SMQ)
移植肝血栓症	Graft complication (PT) Graft thrombosis (PT) Hepatic artery thrombosis (PT) Hepatic infarction (PT) Transplant failure (PT) Hepatic vascular thrombosis (PT) Hepatic vein thrombosis (PT) Portal vein thrombosis (PT)	Hepatic artery thrombosis (PT) Hepatic artery occlusion (PT)	Hepatic artery thrombosis (PT) Hepatic artery occlusion (PT)
口内炎，消化管潰瘍	Gastrointestinal ulceration (SMQ, narrow) Stomatitis (PT) Mouth ulceration (PT)	Gastrointestinal ulceration (SMQ, narrow) Stomatitis (PT) Mouth ulceration (PT)	Gastrointestinal ulceration (SMQ, narrow) Stomatitis (PT) Mouth ulceration (PT)
血小板数減少	Haematopoietic thrombocytopenia (SMQ, narrow search)	Thrombocytopenia (SMQ, narrow search)	Haematopoietic thrombocytopenia (SMQ, narrow search)
白血球数減少	Haematopoietic leukopenia (SMQ, narrow search)	Leukopenia (SMQ, narrow search)	Haematopoietic leukopenia (SMQ, narrow search)
貧血	Anaemia (PT)	Anaemia (PT)	Anaemia (PT)

CMQ：Customized MedDRA Query，NMQ：Novartis MedDRA Query

Table 7-2 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 5%以上）：移植後 36 ヵ月（H2304E1 試験，安全性解析対象集団）

PT	エベロリムス＋減量 TAC 群 N = 106 n (%)	TAC 離脱群 N = 51 n (%)	標準量 TAC 群 N = 125 n (%)
合計	87 (82.1)	48 (94.1)	96 (76.8)
下痢	13 (12.3)	3 (5.9)	6 (4.8)
高血圧	8 (7.5)	2 (3.9)	5 (4.0)
高コレステロール血症	6 (5.7)	4 (7.8)	3 (2.4)
発熱	6 (5.7)	2 (3.9)	5 (4.0)
鼻咽頭炎	5 (4.7)	5 (9.8)	4 (3.2)
貧血	4 (3.8)	3 (5.9)	3 (2.4)
悪心	4 (3.8)	1 (2.0)	10 (8.0)
末梢性浮腫	4 (3.8)	5 (9.8)	2 (1.6)
瘢痕ヘルニア	3 (2.8)	8 (15.7)	3 (2.4)
腹痛	2 (1.9)	2 (3.9)	9 (7.2)
インフルエンザ	2 (1.9)	3 (5.9)	0
四肢痛	2 (1.9)	3 (5.9)	0
腎不全	2 (1.9)	1 (2.0)	10 (8.0)
疲労	1 (0.9)	2 (3.9)	10 (8.0)
骨粗鬆症	0	3 (5.9)	1 (0.8)

Source：5.3.5.1-4-H2304E1 試験-Table 14.3.1-1.1
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。

Table 7-3 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 25%以上）：移植後 60 ヵ月（B158/B158E1/B158E2 試験，安全性解析対象集団）

PT	エベロリムス 1 mg 群 N = 10 n (%)	エベロリムス 2 mg 群 N = 8 n (%)	エベロリムス 4 mg 群 N = 2 n (%)	合計 N = 20 n (%)
合計	10 (100.0)	8 (100.0)	2 (100.0)	20 (100.0)
高血圧	5 (50.0)	5 (62.5)	1 (50.0)	11 (55.0)
発熱	5 (50.0)	1 (12.5)	1 (50.0)	7 (35.0)
下痢	4 (40.0)	2 (25.0)	0	6 (30.0)
頭痛	4 (40.0)	0	1 (50.0)	5 (25.0)
肺炎	3 (30.0)	2 (25.0)	0	5 (25.0)
末梢性浮腫	2 (20.0)	3 (37.5)	0	5 (25.0)
関節痛	2 (20.0)	3 (37.5)	0	5 (25.0)
肝機能検査値異常	4 (40.0)	0	0	4 (20.0)
疲労	3 (30.0)	1 (12.5)	0	4 (20.0)
悪心	2 (20.0)	2 (25.0)	0	4 (20.0)
浮腫	2 (20.0)	1 (12.5)	1 (50.0)	4 (20.0)

PT	エベロリムス 1 mg 群 N = 10 n (%)	エベロリムス 2 mg 群 N = 8 n (%)	エベロリムス 4 mg 群 N = 2 n (%)	合計 N = 20 n (%)
処置後痛	1 (10.0)	3 (37.5)	0	4 (20.0)
貧血	3 (30.0)	0	0	3 (15.0)
便秘	3 (30.0)	0	0	3 (15.0)
上気道感染	3 (30.0)	0	0	3 (15.0)
肝酵素上昇	2 (20.0)	0	1 (50.0)	3 (15.0)
上腹部痛	1 (10.0)	2 (25.0)	0	3 (15.0)
血圧上昇	1 (10.0)	2 (25.0)	0	3 (15.0)
高カリウム血症	1 (10.0)	2 (25.0)	0	3 (15.0)
鉄欠乏性貧血	1 (10.0)	0	1 (50.0)	2 (10.0)
血小板減少症	1 (10.0)	0	1 (50.0)	2 (10.0)
腹部ヘルニア	0	2 (25.0)	0	2 (10.0)
痛風	0	2 (25.0)	0	2 (10.0)
高コレステロール血症	0	2 (25.0)	0	2 (10.0)
尿失禁	0	2 (25.0)	0	2 (10.0)
嚢炎	0	0	1 (50.0)	1 (5.0)
胆嚢障害	0	0	1 (50.0)	1 (5.0)
季節性アレルギー	0	0	1 (50.0)	1 (5.0)
エプスタインバーウイルス感染	0	0	1 (50.0)	1 (5.0)
胃腸感染	0	0	1 (50.0)	1 (5.0)
副鼻腔炎	0	0	1 (50.0)	1 (5.0)
心拍数不整	0	0	1 (50.0)	1 (5.0)
腱鞘炎	0	0	1 (50.0)	1 (5.0)
発疹	0	0	1 (50.0)	1 (5.0)

Source：5.3.5.1-6-B158/B158E1/B158E2 試験-Post-text Table 10.1-3
PT は合計での発現率の高い順に提示した。

Table 7-4 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）：ランダム化後 11 ヵ月（HDE10 試験，安全性解析対象集団）

PT	エベロリムス群 N = 101 n (%)	CNI 群 N = 102 n (%)
合計	98 (97.0)	96 (94.1)
下痢	28 (27.7)	14 (13.7)
肝酵素上昇	23 (22.8)	12 (11.8)
高コレステロール血症	23 (22.8)	11 (10.8)
白血球減少症	21 (20.8)	10 (9.8)
高血圧	20 (19.8)	14 (13.7)
頭痛	20 (19.8)	10 (9.8)
そう痒症	19 (18.8)	12 (11.8)
貧血	19 (18.8)	11 (10.8)
尿路感染	16 (15.8)	13 (12.7)
末梢性浮腫	16 (15.8)	9 (8.8)
鼻咽頭炎	15 (14.9)	15 (14.7)
発熱	15 (14.9)	14 (13.7)
腹痛	14 (13.9)	11 (10.8)
悪心	13 (12.9)	18 (17.6)
低カリウム血症	13 (12.9)	9 (8.8)
背部痛	12 (11.9)	13 (12.7)
瘢痕ヘルニア	12 (11.9)	10 (9.8)
胆汁うっ滞	12 (11.9)	5 (4.9)
高脂血症	12 (11.9)	2 (2.0)
トランスアミナーゼ上昇	11 (10.9)	8 (7.8)
胆管炎	9 (8.9)	13 (12.7)
便秘	9 (8.9)	11 (10.8)
サイトメガロウイルス感染	8 (7.9)	11 (10.8)
嘔吐	7 (6.9)	13 (12.7)

Source：5.3.5.1-7-HDE10 試験 11M-Table 14.3.1-1.2
PT はエベロリムス群の発現率の高い順に提示した。

Table 7-5 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）：ランダム化後 59 ヵ月（HDE10 試験，継続投与解析対象集団）

PT	エベロリムス群 N = 41 n (%)	CNI 群 N = 40 n (%)
合計	41 (100.0)	40 (100.0)
末梢性浮腫	13 (31.7)	3 (7.5)
瘢痕ヘルニア	11 (26.8)	7 (17.5)
下痢	10 (24.4)	4 (10.0)
背部痛	9 (22.0)	2 (5.0)
鼻咽頭炎	9 (22.0)	8 (20.0)
四肢痛	7 (17.1)	0
気管支炎	6 (14.6)	6 (15.0)
脂肪肝	6 (14.6)	5 (12.5)
高血圧	6 (14.6)	6 (15.0)
骨粗鬆症	6 (14.6)	1 (2.5)
発熱	6 (14.6)	4 (10.0)
尿路感染	6 (14.6)	5 (12.5)
そう痒症	5 (12.2)	4 (10.0)
悪心	5 (12.2)	3 (7.5)
糖尿病	5 (12.2)	2 (5.0)
鼓腸	5 (12.2)	2 (5.0)
歯周炎	5 (12.2)	2 (5.0)
トランスアミナーゼ上昇	5 (12.2)	2 (5.0)
上腹部痛	5 (12.2)	2 (5.0)
うつ病	2 (4.9)	7 (17.5)
腎不全	2 (4.9)	6 (15.0)
血小板減少症	2 (4.9)	4 (10.0)
肝酵素上昇	1 (2.4)	4 (10.0)

Source：5.3.5.1-8-HDE10 試験 59M-Table 14.3.1-1.11
PT はエベロリムス群の発現率の高い順に提示した。

Table 7-6 死亡の一覧：移植後 48 ヵ月（H2304E1 試験）

治療群	被験者番号	年齢/性別/人種	投与期間 a)（日）	治験薬投与中止理由	死亡日 a)（日）	主な死因	
						医師記載	PT b)
EVR + 減量 TAC	DEU/0353/00010	68/F/Ca	724	死亡	724	HYPERGLYCEMIA	高血糖
	ITA/0400/00052	57/M/Ca	685	死亡	686	SUDDEN DEATH	突然死

Source：5.3.5.1-4-H2304E1 試験-Listing 14.3.2-1.1
M：男性，F：女性，Ca：Caucasian
a) 治験薬投与開始日を Day 1 とした。
b) PT は移植後 48 ヵ月の MedDRA Ver（16.0）で記載した。

Table 7-7 死亡の一覧：移植後 60 ヵ月（B158/B158E1/B158E2 試験）

治療群	被験者番号	年齢/性別/人種	死亡日 [a)]（日）	主な死因	
				医師記載	日本語訳
EVR 1 mg	002 0005	47/M/Ca	18	SEPSIS	敗血症
	004 0008	53/M/Ca	94	CRYPTOCOCCAL MENINGITIS	クリプトコッカス性髄膜炎
	008 0012	58/M/Ca	145	HYPOXIC BRAIN INJURY	低酸素性脳損傷
	102 0004	44/M/Ca	5	HEART FAILURE	心不全
	107 0001	44/F/Ca	8	CARDIAC ARREST	心停止
EVR 2 mg	008 0009	39/F/Ot	43	CHOLANGIOCARCINOMA	胆管癌
	008 0010 [b)]	51/M/Ca	1289	HEMORRHAGIC STROKE	出血性卒中
	107 0006 [b)]	64/M/Ca	1605	NOSOCOMIAL PNEUMOPATHY	院内肺疾患
EVR 4 mg	001 0003	53/F/Ca	10	RESPIRATORY FAILURE	呼吸不全
	005 0015	60/M/Ca	266	CANCER - UNKNOWN PRIMARY	原発巣不明の癌
	102 0002	55/M/Ca	94	UNKNOWN	不明
	106 0004	53/M/Ca	306	UNKNOWN	不明
プラセボ	002 0011	42/F/Ca	264	SEPSIS	敗血症
	005 0003	41/M/Ca	9	INTRACRANIAL HEMORRHAGE	頭蓋内出血
	005 0007	57/F/Ca	52	ALLOGRAFT FAILURE	移植片機能不全
	005 0018	60/F/Ca	381	LIVER FAILURE	肝不全
	008 0013	61/M/Ca	12	SEPSIS	敗血症
	116 0001	55/F/Ca	12	CEREBRAL ANOXIA.	脳無酸素症

Source：5.3.5.1-5-B158/B158E1 試験-Post-text Listing 10.2-2，5.3.5.1-6-B158/B158E1/B158E2 試験-Post-text Listing 10.2-2
M：男性，F：女性，Ca：Caucasian，Ot：その他
a) 治験薬投与開始日を Day 1 とした。
b) 移植後 36 ヵ月以降に死亡した被験者

Table 7-8 死亡の一覧：ランダム化後 12 ヵ月（HDE10 試験）

治療群	被験者番号	年齢/性別/人種	死亡日 a)（日）	主な死因	
				医師記載	PT b)
EVR（CNI 離脱）	010/0007	59/M/Ca	4	HAEMORRHAGIC SHOCK	出血性ショック
				[INFECTED] BILOMA	胆汁性嚢胞
				INFECTED [BILOMA]	感染
				DISSEMINATED INTRAVASCULAR COAGULATION	播種性血管内凝固
				GI <GASTROINTESTINAL> BLEEDING	胃腸出血
	012/0040	64/F/Ca	181	EXITUS LETALIS DUE TO CARDIAC FAILURE AFTER RETRANSPLANTATION	心不全
	013/0008	51/M/Ca	127	DEATH OF UNKNOWN CAUSATION	死亡
	014/0028	68/M/Ca	77	SEPSIS	敗血症
	050/0014[2]	39/M/-	278	NOT DOCUMENTED	死亡
標準量 CNI	013/0001	49/F/Ca	33	ARTERIA HEPATICA BLEEDING (MASSIVE BLOOD LOSS)	肝出血
				CIRCULATORY COLLAPSE [DUE TO ACUTE HEART FAILURE]	循環虚脱
				[CIRCULATORY COLLAPSE DUE TO] ACUTE HEART FAILURE	急性心不全
	014/0011	41/M/Ca	197	MULTI ORGAN FAILURE	多臓器不全
	014/0029	66/M/Ca	240	CHOLANGIOSEPSIS	胆道性敗血症
	040/0010	44/M/Ca	107	SEPSIS	敗血症

Source：5.3.5.1-7- HDE10 試験 11M-Listing 14.3.2-1
M：男性，F：女性，Ca：Caucasian
a) 治験薬投与開始日を Day 1 とした。
b) PT は MedDRA Ver.12.1 で記載した。

Table 7-9 死亡の一覧：ランダム化後 6 ヵ月（H2401 試験）

治療群	被験者番号	年齢/性別/人種	投与期間 a)（日）	死亡日 a)（日）	主な死因	
					医師記載	PT b)
EVR（CNI 減量又は離脱）	0153/00022	43/M/Ca	31	117	CARDIAC ARRHYTHMIA	不整脈

Source：5.3.5.1-9-H2401 試験 6M-Listing 14.3.2-1.1
M：男性，Ca：Caucasian
a) 治験薬投与開始日を Day 1 とした。
b) PT は MedDRA Ver. 9.0 で記載した。

Table 7-10 死亡の一覧：ランダム化後 24 ヵ月（H2301 試験）

治療群	被験者番号	年齢/性別/人種	投与期間 a)（日）	死亡日 a)（日）	主な死因	
					医師記載	PT b)
EVR（CNI 離脱）	0107_00002	56/F/Ca	48	61	ISCHEMIC STROKE	虚血性脳卒中

Source：5.3.5.1-11-H2301 試験-Listing 14.3.2-1.4
F：女性，Ca：Caucasian
a) 治験薬投与開始日を Day 1 とした。
b) PT は MedDRA Ver. 9.0 で記載した。

Table 7-11 比較的よくみられた重篤な有害事象（いずれかの治療群で発現率 1%以上）：移植後 36 ヵ月（H2304E1 試験，継続投与解析対象集団）

PT	エベロリムス＋減量 TAC 群 N = 106 n (%)	TAC 離脱群 N = 51 n (%)	標準量 TAC 群 N = 125 n (%)
合計	32 (30.2)	16 (31.4)	28 (22.4)
下痢	3 (2.8)	0	2 (1.6)
発熱	3 (2.8)	2 (3.9)	2 (1.6)
嘔吐	2 (1.9)	0	2 (1.6)
治癒不良	2 (1.9)	1 (2.0)	0
胃腸炎	2 (1.9)	0	1 (0.8)
肺炎	2 (1.9)	2 (3.9)	3 (2.4)
敗血症	2 (1.9)	1 (2.0)	0
内臓ヘルニア	1 (0.9)	0	2 (1.6)
胆管炎	1 (0.9)	1 (2.0)	0
尿路感染	1 (0.9)	1 (2.0)	2 (1.6)
瘢痕ヘルニア	1 (0.9)	2 (3.9)	1 (0.8)
腹部絞扼性ヘルニア	0	1 (2.0)	0
小腸閉塞	0	1 (2.0)	0
閉塞性臍ヘルニア	0	1 (2.0)	0
全身性浮腫	0	1 (2.0)	0
末梢性浮腫	0	1 (2.0)	0
菌血症	0	1 (2.0)	0
丹毒	0	1 (2.0)	0
爪囲炎	0	1 (2.0)	0
気道感染	0	1 (2.0)	0
関節脱臼	0	1 (2.0)	0
下肢骨折	0	1 (2.0)	0
術後ヘルニア	0	1 (2.0)	0
創離開	0	1 (2.0)	0
骨壊死	0	1 (2.0)	0
基底細胞癌	0	0	2 (1.6)
扁平上皮癌	0	0	2 (1.6)
皮膚有棘細胞癌	0	0	2 (1.6)
慢性腎不全	0	1 (2.0)	0

Source：5.3.5.1-4-H2304E1 試験-Table 14.3.1-2.2a
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。

Table 7-12 比較的よくみられた重篤な有害事象（いずれかの治療群で発現率 2%以上）：ランダム化後 11 ヵ月（HDE10 試験，安全性解析対象集団）

PT	エベロリムス群 N = 101 n (%)	CNI 群 N = 102 n (%)
合計	67 (66.3)	58 (56.9)
肝酵素上昇	14 (13.9)	9 (8.8)
瘢痕ヘルニア	8 (7.9)	5 (4.9)
発熱	6 (5.9)	4 (3.9)
胆汁うっ滞	5 (5.0)	2 (2.0)
肺炎	5 (5.0)	3 (2.9)
白血球減少症	4 (4.0)	0
腹痛	4 (4.0)	2 (2.0)
胆管炎	4 (4.0)	10 (9.8)
肝移植拒絶反応	4 (4.0)	1 (1.0)
胆管吻合合併症	4 (4.0)	3 (2.9)
トランスアミナーゼ上昇	4 (4.0)	3 (2.9)
貧血	3 (3.0)	2 (2.0)
疾患進行	3 (3.0)	0
C 型肝炎	3 (3.0)	3 (2.9)
肝膿瘍	3 (3.0)	0
肝機能検査異常	3 (3.0)	1 (1.0)
心嚢液貯留	2 (2.0)	0
単径ヘルニア	2 (2.0)	1 (1.0)
嘔吐	2 (2.0)	1 (1.0)
薬効欠如	2 (2.0)	0
胆管狭窄	2 (2.0)	5 (4.9)
胆管虚血	2 (2.0)	4 (3.9)
肝毒性	2 (2.0)	1 (1.0)
敗血症	2 (2.0)	2 (2.0)
処置後出血	2 (2.0)	1 (1.0)
肋骨骨折	2 (2.0)	0
C-反応性蛋白増加	2 (2.0)	1 (1.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (2.0)	0
悪心	1 (1.0)	2 (2.0)
サイトメガロウイルス感染	1 (1.0)	5 (4.9)
吻合部狭窄	1 (1.0)	2 (2.0)
胸水	1 (1.0)	2 (2.0)
腹水	0	2 (2.0)
イレウス	0	2 (2.0)
膵炎	0	3 (2.9)
腰椎骨折	0	3 (2.9)
糖尿病	0	2 (2.0)
高カリウム血症	0	3 (2.9)

Source：5.3.5.1-7-HDE10 試験 11M-Table 14.3.1-2.3
PT はエベロリムス群の発現率の高い順に提示した。

Table 7-13 重篤な有害事象の一覧：移植後 12 ヵ月（H2307 試験，安全性解析対象集団）

5.3.5.3-2-SCS Appendix 1-Listing 14.3.2-1.2

CRAD001H 2307

Listing 14.3.2-1.2 (Page 1 of 79)
Serious adverse events/infections by patient
(Safety population - 12 month analysis)

Treatment: EVR+Reduced TAC

Country/ Subject identifier	Age/ Sex/ Race	SAE	Reported term Preferred term System organ class	Type of infection /Micro organism	Start date / Day1/Day2	End date/ Day1/Day2	Dur- ation (days)	Severity	Action taken With med.	Med or ther. taken	Out- come	Anti viral/ another immuno suppre sant	Relat To Study med.
CAN/1001023	61/F /WH	Y	acute pain to right back below rib cage / Back pain (背部痛) / Musculoskeletal and connective tissue disorders (筋骨格系および結合組織障害)		2015-06-09 /2/37	2015-06-13 /6/41	5	Sev	1	N	2	N/N	NO
		Y	fever / Pyrexia (発熱) / General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)		2015-09-18 /103/138	2015-09-22 /107/142	5	Sev	1	Y	2	N/N	NO
		Y	abdominal pain / Abdominal pain (腹痛) / Gastrointestinal disorders (胃腸障害)		2015-09-18 /103/138	2015-09-26 /111/146	9	Sev	1	Y	2	N/N	NO
		Y	gout / Gout (痛風) / Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)		2015-09-30 /115/150	2015-10-05 /120/155	6	Sev	1	Y	2	N/N	NO
		Y	right pleural effusion / Pleural effusion (胸水) / Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)		2015-10-06 /121/156	2015-10-14 /129/164	9	Sev	1	N	2	N/N	NO

1. Race: WH=White (Caucasian), Bl=Black, As=Asian, NA=Native American, PI=Pacific Islander, UN=Unknown, Ot=Other.
2. Day1 is relative to the first day with randomized study drug or randomization day if no study drug was taken.
3. Day2 is relative to the day of transplantation.
4. Severity Mild=Mild, Mod=Moderate, Sev=Severe
5. Action taken: 1=Dose not changed, 2=Drug interrupted, 3=Drug withdrawn, 4=Not Applicable, 5=Unknown, 6=Dose adjusted.
6. Outcome: 1=Not recovered/not resolved 2=Recovered/resolved 3=Recovering/resolving 4=Recovered/resolved with sequelae 5=Fatal 997=Unknown.

CRAD001H 2307

Listing 14.3.2-1.2 (Page 2 of 79)
Serious adverse events/infections by patient
(Safety population - 12 month analysis)

Treatment: EVR+Reduced TAC

Country/ Subject identifier	Age/ Sex/ Race	SAE	Reported term Preferred term System organ class	Type of infection /Micro organism	Start date / Day1/Day2	End date/ Day1/Day2	Dur- ation (days)	Severity	Action taken With med.	Med or ther. taken	Out- come	Anti viral/ another immuno suppre sant	Relat To Study med.
CAN/1001023	61/F /WH	Y	fever not yet diagnosed / Pyrexia (発熱) / General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)		2016-01-23 /230/265	2016-01-24 /231/266	2	Mild	1	Y	2	N/N	NO
		Y	upper respiratory tract infection / Upper respiratory tract infection (上気道感染) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)		2016-02-19 /257/292	2016-02-25 /263/298	7	Sev	1	Y	2	N/N	NO
		Y	terminal ileitis / Crohn's disease (クローン病) / Gastrointestinal disorders (胃腸障害)		2016-03-22 /289/324	2016-03-24 /291/326	3	Mild	1	N	2	N/N	NO
DEU/2003004	62/M /WH	Y	bile leakage at resection margin / Post procedural bile leak (処置後胆汁漏出) / Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)		2015-05-15 /-25/9	2015-05-18 /-22/12	4	Mod	4	Y	2	N/N	NO
		Y	bleeding of Ulcus duodeni / Duodenal ulcer haemorrhage (出血性十二指腸潰瘍) / Gastrointestinal disorders (胃腸障害)		2015-05-21 /-19/15	2015-05-21 /-19/15	1	Mod	4	N	2	N/N	NO

1. Race: WH=White (Caucasian), Bl=Black, As=Asian, NA=Native American, PI=Pacific Islander, UN=Unknown, Ot=Other.
2. Day1 is relative to the first day with randomized study drug or randomization day if no study drug was taken.
3. Day2 is relative to the day of transplantation.
4. Severity Mild=Mild, Mod=Moderate, Sev=Severe
5. Action taken: 1=Dose not changed, 2=Drug interrupted, 3=Drug withdrawn, 4=Not Applicable, 5=Unknown, 6=Dose adjusted.
6. Outcome: 1=Not recovered/not resolved 2=Recovered/resolved 3=Recovering/resolving 4=Recovered/resolved with sequelae 5=Fatal 997=Unknown.

CRAD001H 2307

Listing 14.3.2-1.2 (Page 3 of 79)
Serious adverse events/infections by patient
(Safety population - 12 month analysis)

Treatment: EVR+Reduced TAC

Country/ Subject identifier	Age/ Sex/ Race	SAE	Reported term Preferred term System organ class	Type of infection /Micro organism	Start date / Day1/Day2	End date/ Day1/Day2	Dur- ation (days)	Severity	Action taken With med.	Med or ther. taken	Out- come	Anti viral/ another immuno suppre sant	Relat To Study med.
DEU/2003004	62/M /WH	Y	sature related complication of abdominal wound / Wound complication (創合併症) / Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)		2015-05-24 /-16/18	2015-05-24 /-16/18	1	Mod	4	Y	2	N/N	NO
		Y	hepatic abscess / Liver abscess (肝膿瘍) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)		2015-06-01 /-8/26	2015-06-08 /-1/33	8	Mod	4	Y	2	N/N	NO
		Y	diarrhea of unknown infection origin / Diarrhoea infectious (感染性下痢) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)		2015-06-23 /15/48	2015-06-30 /22/55	8	Mod	1	Y	2	N/N	NO
DEU/2005001	65/M /WH	Y	increase of transaminases / Transaminases increased (トランスアミナーゼ上昇) / Investigations (臨床検査)		2014-04-10 /14/43	2014-05-13 /47/76	34	Sev	1	Y	2	N/N	NO
		Y	bleeding of papilla after ERCP / Post procedural haemorrhage (処置後出血) / Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)		2014-04-17 /21/50	2014-04-29 /33/62	13	Sev	1	Y	2	N/N	NO

1. Race: WH=White (Caucasian), Bl=Black, As=Asian, NA=Native American, PI=Pacific Islander, UN=Unknown, Ot=Other.
2. Day1 is relative to the first day with randomized study drug or randomization day if no study drug was taken.
3. Day2 is relative to the day of transplantation.
4. Severity Mild=Mild, Mod=Moderate, Sev=Severe
5. Action taken: 1=Dose not changed, 2=Drug interrupted, 3=Drug withdrawn, 4=Not Applicable, 5=Unknown, 6=Dose adjusted.
6. Outcome: 1=Not recovered/not resolved 2=Recovered/resolved 3=Recovering/resolving 4=Recovered/resolved with sequelae 5=Fatal 997=Unknown.

CRAD001H 2307

Listing 14.3.2-1.2 (Page 4 of 79)
Serious adverse events/infections by patient
(Safety population - 12 month analysis)

Treatment: EVR+Reduced TAC

Country/ Subject identifier	Age/ Sex/ Race	SAE	Reported term Preferred term System organ class	Type of infection /Micro organism	Start date / Day1/Day2	End date/ Day1/Day2	Dur- ation (days)	Severity	Action taken With med.	Med or ther. taken	Out- come	Anti viral/ another immuno suppre sant	Relat To Study med.
DEU/2005001	65/M /WH	Y	bleeding of papilla duodeni major / Small intestinal haemorrhage (小腸出血) / Gastrointestinal disorders (胃腸障害)		2014-05-05 /39/68	2014-05-07 /41/70	3	Sev	1	Y	2	N/N	NO
		Y	unclear bleeding in the papilla duodeni major / Small intestinal haemorrhage (小腸出血) / Gastrointestinal disorders (胃腸障害)		2014-05-08 /42/71	2014-06-05 /70/99	29	Sev	2	Y	5	N/N	NO
		Y	arterial bleeding of mesentary artery / Mesenteric haemorrhage (腸間膜出血) / Gastrointestinal disorders (胃腸障害)		2014-05-30 /64/93	2014-06-05 /70/99	7	Sev	1	N	5	N/N	NO
		Y	SEPTIC MULTI ORGAN FAILURE [DUE TO SEVERE MYCOTIC SEPTICOPYEMIA] / Multiple organ dysfunction syndrome (多臓器機能不全症候群) / General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)		2014-06-05 /70/99	2014-06-05 /70/99	1	Sev	1	N	5	N/N	NO
			[SEPTIC MULTI ORGAN FAILURE DUE TO] SEVERE MYCOTIC SEPTICOPYEMIA / Fungal sepsis (真菌性敗血症) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	FUNGAL/UNKNOWN	2014-06-05 /70/99	2014-06-05 /70/99	1	Sev	1	N	5	N/N	NO

1. Race: WH=White (Caucasian), Bl=Black, As=Asian, NA=Native American, PI=Pacific Islander, UN=Unknown, Ot=Other.
2. Day1 is relative to the first day with randomized study drug or randomization day if no study drug was taken.
3. Day2 is relative to the day of transplantation.
4. Severity Mild=Mild, Mod=Moderate, Sev=Severe
5. Action taken: 1=Dose not changed, 2=Drug interrupted, 3=Drug withdrawn, 4=Not Applicable, 5=Unknown, 6=Dose adjusted.
6. Outcome: 1=Not recovered/not resolved 2=Recovered/resolved 3=Recovering/resolving 4=Recovered/resolved with sequelae 5=Fatal 997=Unknown.

CRAD001H 2307

Listing 14.3.2-1.2 (Page 5 of 79)
Serious adverse events/infections by patient
(Safety population - 12 month analysis)

Treatment: EVR+Reduced TAC

Country/ Subject identifier	Age/ Sex/ Race	SAE	Reported term Preferred term System organ class	Type of infection /Micro organism	Start date / Day1/Day2	End date/ Day1/Day2	Dur- ation (days)	Severity	Action taken With med.	Med or ther. taken	Out- come	Anti viral/ another immuno suppre sant	Relat To Study med.
RUS/2011002	52/M /WH	Y	Biloma / Biloma (胆汁性嚢胞) / Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)		2015-09-16 /-16/16	2015-10-28 /27/58	43	Mild	1	N	2	N/N	NO
		Y	chronic renal failure / Chronic kidney disease (慢性腎臓病) / Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)		2015-10-30 /29/60	2015-12-10 /70/101	42	Mod	6	Y	2	N/N	YES
		Y	anemia / Anaemia (貧血) / Blood and lymphatic system disorders (血液およびリンパ系障害)		2015-11-09 /39/70	2015-12-13 /73/104	35	Sev	6	Y	2	N/N	YES
ITA/2020006	57/F /WH	Y	anastomotic biliary leak / Post procedural bile leak (処置後胆汁漏出) / Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)		2015-09-26 /25/59	2015-12-12 /102/136	78	Sev	3	Y	2	N/Y	YES
		Y	hyperpyrexia / Hyperpyrexia (異常高熱) / General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)		2016-03-18 /199/233	2016-03-21 /202/236	4	Mod	1	Y	2	N/N	NO

1. Race: WH=White (Caucasian), Bl=Black, As=Asian, NA=Native American, PI=Pacific Islander, UN=Unknown, Ot=Other.
2. Day1 is relative to the first day with randomized study drug or randomization day if no study drug was taken.
3. Day2 is relative to the day of transplantation.
4. Severity Mild=Mild, Mod=Moderate, Sev=Severe
5. Action taken: 1=Dose not changed, 2=Drug interrupted, 3=Drug withdrawn, 4=Not Applicable, 5=Unknown, 6=Dose adjusted.
6. Outcome: 1=Not recovered/not resolved 2=Recovered/resolved 3=Recovering/resolving 4=Recovered/resolved with sequelae 5=Fatal 997=Unknown.

CRAD001H 2307

Listing 14.3.2-1.2 (Page 6 of 79)
Serious adverse events/infections by patient
(Safety population - 12 month analysis)

Treatment: EVR+Reduced TAC

Country/ Subject identifier	Age/ Sex/ Race	SAE	Reported term Preferred term System organ class	Type of infection /Micro organism	Start date / Day1/Day2	End date/ Day1/Day2	Dur- ation (days)	Severity	Action taken With med.	Med or ther. taken	Out- come	Anti viral/ another immuno suppre sant	Relat To Study med.
TUR/2040003	65/F /WH	Y	Commen Bile Duct Stone / Bile duct stone (胆管結石) / Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)		2015-02-17 /78/106	2015-02-20 /81/109	4	Mild	1	N	2	N/N	NO
		Y	ABDOMINAL PAIN / Abdominal pain (腹痛) / Gastrointestinal disorders (胃腸障害)		2015-02-17 /78/106	2015-02-24 /85/113	8	Mod	2	Y	2	N/N	NO
			CHOLANGITIS / Cholangitis (胆管炎) / Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)		2015-02-17 /78/106	2015-02-24 /85/113	8	Sev	2	Y	2	N/N	NO
			FEVER / Pyrexia (発熱) / General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)		2015-02-17 /78/106	2015-02-24 /85/113	8	Mod	2	Y	2	N/N	NO
		Y	RECURRENT OF HEPATITIS C / Hepatitis C (C型肝炎) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)		2015-04-01 /121/149	2015-04-02 /122/150	2	Mod	1	N	2	N/N	NO

1. Race: WH=White (Caucasian), Bl=Black, As=Asian, NA=Native American, PI=Pacific Islander, UN=Unknown, Ot=Other.
2. Day1 is relative to the first day with randomized study drug or randomization day if no study drug was taken.
3. Day2 is relative to the day of transplantation.
4. Severity Mild=Mild, Mod=Moderate, Sev=Severe
5. Action taken: 1=Dose not changed, 2=Drug interrupted, 3=Drug withdrawn, 4=Not Applicable, 5=Unknown, 6=Dose adjusted.
6. Outcome: 1=Not recovered/not resolved 2=Recovered/resolved 3=Recovering/resolving 4=Recovered/resolved with sequelae 5=Fatal 997=Unknown.

CRAD001H 2307

Listing 14.3.2-1.2 (Page 7 of 79)
Serious adverse events/infections by patient
(Safety population - 12 month analysis)

Treatment: EVR+Reduced TAC

Country/ Subject identifier	Age/ Sex/ Race	SAE	Reported term Preferred term System organ class	Type of infection /Micro organism	Start date / Day1/Day2	End date/ Day1/Day2	Dur- ation (days)	Severity	Action taken With med.	Med or ther. taken	Out- come	Anti viral/ another immuno suppre sant	Relat To Study med.
TUR/2040012	57/M /WH	Y	CHOLANGITIS / Cholangitis (胆管炎) / Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)		2016-03-08 /299/328	2016-03-10 /301/330	3	Mod	1	Y	2	N/N	NO
TUR/2041012	64/M /WH	Y	FEVER / Pyrexia (発熱) / General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	UNKNOWN/UNKNOWN	2015-06-22 /102/137	2015-07-06 /116/151	15	Mod	2	Y	2	N/N	NO
TUR/2041014	60/M /WH	Y	FEVER / Pyrexia (発熱) / General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)		2015-05-19 /6/36	2015-05-26 /13/43	8	Mod	1	Y	2	N/N	NO
		Y	VERTEBRAL FRACTURES / Spinal fracture (脊椎骨折) / Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)		2015-07-07 /55/85	2015-07-09 /57/87	3	Mod	1	Y	2	N/N	NO

1. Race: WH=White (Caucasian), Bl=Black, As=Asian, NA=Native American, PI=Pacific Islander, UN=Unknown, Ot=Other.
2. Day1 is relative to the first day with randomized study drug or randomization day if no study drug was taken.
3. Day2 is relative to the day of transplantation.
4. Severity Mild=Mild, Mod=Moderate, Sev=Severe
5. Action taken: 1=Dose not changed, 2=Drug interrupted, 3=Drug withdrawn, 4=Not Applicable, 5=Unknown, 6=Dose adjusted.
6. Outcome: 1=Not recovered/not resolved 2=Recovered/resolved 3=Recovering/resolving 4=Recovered/resolved with sequelae 5=Fatal 997=Unknown.

CRAD001H 2307

Listing 14.3.2-1.2 (Page 8 of 79)
Serious adverse events/infections by patient
(Safety population - 12 month analysis)

Treatment: EVR+Reduced TAC

Country/ Subject identifier	Age/ Sex/ Race	SAE	Reported term Preferred term System organ class	Type of infection /Micro organism	Start date / Day1/Day2	End date/ Day1/Day2	Dur- ation (days)	Severity	Action taken With med.	Med or ther. taken	Out- come	Anti viral/ another immuno suppre sant	Relat To Study med.
EGY/3001012	61/F /WH	Y	Acute abdomen irreducible para-umblical Hernia / Incarcerated umbilical hernia (嵌頓臍ヘルニア) / Gastrointestinal disorders (胃腸障害)		2016-02-15 /84/113	2016-02-16 /85/114	2	Sev	2	Y	2	N/N	NO
			Severe abdominal pain / Abdominal pain (腹痛) / Gastrointestinal disorders (胃腸障害)		2016-02-15 /84/113	2016-02-16 /85/114	2	Sev	2	Y	2	N/N	NO
SAU/3020006	49/F /AS	Y	Hepatic Artery Thrombosis / Hepatic artery thrombosis (肝動脈血栓症) / Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)		2015-08-20 /-21/8	2015-09-03 /-7/22	15	Sev	1	Y	2	N/N	NO
		Y	CHRONIC SYMPTOMATIC ANEMIA / Anaemia (貧血) / Blood and lymphatic system disorders (血液およびリンパ系障害)		2015-12-02 /84/112	2015-12-02 /84/112	1	Sev	1	Y	2	N/Y	NO
		Y	Acute Renal Failure / Acute kidney injury (急性腎障害) / Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)		2016-04-10 /214/242			Sev	6	N	1	N/N	YES

1. Race: WH=White (Caucasian), Bl=Black, As=Asian, NA=Native American, PI=Pacific Islander, UN=Unknown, Ot=Other.
2. Day1 is relative to the first day with randomized study drug or randomization day if no study drug was taken.
3. Day2 is relative to the day of transplantation.
4. Severity Mild=Mild, Mod=Moderate, Sev=Severe
5. Action taken: 1=Dose not changed, 2=Drug interrupted, 3=Drug withdrawn, 4=Not Applicable, 5=Unknown, 6=Dose adjusted.
6. Outcome: 1=Not recovered/not resolved 2=Recovered/resolved 3=Recovering/resolving 4=Recovered/resolved with sequelae 5=Fatal 997=Unknown.

CRAD001H 2307

Listing 14.3.2-1.2 (Page 9 of 79)
Serious adverse events/infections by patient
(Safety population - 12 month analysis)

Treatment: EVR+Reduced TAC

Country/ Subject identifier	Age/ Sex/ Race	SAE	Reported term Preferred term System organ class	Type of infection /Micro organism	Start date / Day1/Day2	End date/ Day1/Day2	Dur-ation (days)	Severity	Action taken With med.	Med or ther. taken	Out-come	Anti viral/ another immuno suppre sant	Relat To Study med.
SAU/3020006	49/F /AS	Y	Anemia / Anaemia (貧血) / Blood and lymphatic system disorders (血液およびリンパ系障害)		2016-04-10 /214/242			Sev	6	N	1	N/N	YES
			Thrombocytopenia / Thrombocytopenia (血小板減少症) / Blood and lymphatic system disorders (血液およびリンパ系障害)		2016-04-10 /214/242			Sev	6	N	1	N/N	YES
		Y	leukopenia / Leukopenia (白血球減少症) / Blood and lymphatic system disorders (血液およびリンパ系障害)		2016-04-10 /214/242	2016-05-21 /255/283	42	Sev	6	N	2	N/N	YES
		Y	Cough / Cough (咳嗽) / Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)		2016-05-03 /237/265	2016-05-21 /255/283	19	Mod	2	Y	2	Y/N	NO

1. Race: WH=White (Caucasian), Bl=Black, As=Asian, NA=Native American, PI=Pacific Islander, UN=Unknown, Ot=Other.
2. Day1 is relative to the first day with randomized study drug or randomization day if no study drug was taken.
3. Day2 is relative to the day of transplantation.
4. Severity Mild=Mild, Mod=Moderate, Sev=Severe
5. Action taken: 1=Dose not changed, 2=Drug interrupted, 3=Drug withdrawn, 4=Not Applicable, 5=Unknown, 6=Dose adjusted.
6. Outcome: 1=Not recovered/not resolved 2=Recovered/resolved 3=Recovering/resolving 4=Recovered/resolved with sequelae 5=Fatal 997=Unknown.

CRAD001H 2307

Listing 14.3.2-1.2 (Page 10 of 79)
Serious adverse events/infections by patient
(Safety population - 12 month analysis)

Treatment: EVR+Reduced TAC

Country/ Subject identifier	Age/ Sex/ Race	SAE	Reported term Preferred term System organ class	Type of infection /Micro organism	Start date / Day1/Day2	End date/ Day1/Day2	Dur- ation (days)	Severity	Action taken With med.	Med or ther. taken	Out- come	Anti viral/ another immuno suppre sant	Relat To Study med.
SAU/3020006	49/F /AS	Y	hypertriglyceridemia / Hypertriglyceridaemia (高トリグリセリド血症) / Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)		2016-06-15 /280/308	2016-07-21 /316/344	37	Sev	3	N	2	Y/N	YES
IND/4001013	23/M /AS	Y	Derranged Liver Enzymes (Increased) / Hepatic enzyme increased (肝酵素上昇) / Investigations (臨床検査)		2015-12-12 /275/309	2015-12-15 /278/312	4	Sev	2	N	2	N/N	NO
IND/4001017	42/M /AS	Y	Fever / Pyrexia (発熱) / General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	OTHER/UNK	2015-06-25 /-19/15	2015-06-27 /-17/17	3	Mild	1	N	2	N/Y	NO
IND/4001021	35/M /AS	Y	Fever / Pyrexia (発熱) / General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	BACTERIAL /NO ORGANISM	2015-08-17 /5/33	2015-08-19 /7/35	3	Mild	2	N	2	N/Y	NO

1. Race: WH=White (Caucasian), Bl=Black, As=Asian, NA=Native American, PI=Pacific Islander, UN=Unknown, Ot=Other.
2. Day1 is relative to the first day with randomized study drug or randomization day if no study drug was taken.
3. Day2 is relative to the day of transplantation.
4. Severity Mild=Mild, Mod=Moderate, Sev=Severe
5. Action taken: 1=Dose not changed, 2=Drug interrupted, 3=Drug withdrawn, 4=Not Applicable, 5=Unknown, 6=Dose adjusted.
6. Outcome: 1=Not recovered/not resolved 2=Recovered/resolved 3=Recovering/resolving 4=Recovered/resolved with sequelae 5=Fatal 997=Unknown.

CRAD001H 2307

Listing 14.3.2-1.2 (Page 11 of 79)
Serious adverse events/infections by patient
(Safety population - 12 month analysis)

Treatment: EVR+Reduced TAC

Country/ Subject identifier	Age/ Sex/ Race	SAE	Reported term Preferred term System organ class	Type of infection /Micro organism	Start date / Day1/Day2	End date/ Day1/Day2	Dur- ation (days)	Severity	Action taken With med.	Med or ther. taken	Out- come	Anti viral/ another immuno suppre sant	Relat To Study med.
IND/4001022	61/M /AS	Y	Increased Liver Enzymes / Hepatic enzyme increased (肝酵素上昇) / Investigations (臨床検査)		2015-09-17 /23/53	2015-09-19 /25/55	3	Mod	1	Y	2	N/N	NO
		Y	ABDOMINAL PAIN / Abdominal pain (腹痛) / Gastrointestinal disorders (胃腸障害)		2015-09-20 /26/56	2015-09-21 /27/57	2	Mod	1	Y	2	N/N	NO
		Y	Bilobar IHBRD (BILOBAR INTRA HEPATIC BILIARY RADICAL DILATION) / Biliary dilatation (胆管拡張) / Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)		2015-09-20 /26/56	2015-09-23 /29/59	4	Mod	6	Y	2	N/Y	NO
			Dilated Central Bile Duct / Biliary dilatation (胆管拡張) / Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)		2015-09-20 /26/56	2015-09-23 /29/59	4	Mod	6	Y	2	N/Y	NO
			Haematuria / Haematuria (血尿) / Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)		2015-09-20 /26/56	2015-09-23 /29/59	4	Mod	6	Y	2	N/Y	NO
			NAUSEA / Nausea (悪心) / Gastrointestinal disorders (胃腸障害)		2015-09-20 /26/56	2015-09-23 /29/59	4	Mod	1	Y	2	N/N	NO

1. Race: WH=White (Caucasian), Bl=Black, As=Asian, NA=Native American, PI=Pacific Islander, UN=Unknown, Ot=Other.
2. Day1 is relative to the first day with randomized study drug or randomization day if no study drug was taken.
3. Day2 is relative to the day of transplantation.
4. Severity Mild=Mild, Mod=Moderate, Sev=Severe
5. Action taken: 1=Dose not changed, 2=Drug interrupted, 3=Drug withdrawn, 4=Not Applicable, 5=Unknown, 6=Dose adjusted.
6. Outcome: 1=Not recovered/not resolved 2=Recovered/resolved 3=Recovering/resolving 4=Recovered/resolved with sequelae 5=Fatal 997=Unknown.

CRAD001H 2307

Listing 14.3.2-1.2 (Page 12 of 79)
Serious adverse events/infections by patient
(Safety population - 12 month analysis)

Treatment: EVR+Reduced TAC

Country/ Subject identifier	Age/ Sex/ Race	SAE	Reported term Preferred term System organ class	Type of infection /Micro organism	Start date / Day1/Day2	End date/ Day1/Day2	Dur- ation (days)	Severity	Action taken With med.	Med or ther. taken	Out- come	Anti viral/ another immuno suppre sant	Relat To Study med.
IND/4001022	61/M /AS	Y	REDDISH COLORED URINE / Chromaturia (着色尿) / Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)		2015-09-20 /26/56	2015-09-23 /29/59	4	Mod	1	Y	2	N/N	NO
			VOMITTING / Vomiting (嘔吐) / Gastrointestinal disorders (胃腸障害)		2015-09-20 /26/56	2015-09-23 /29/59	4	Mod	1	Y	2	N/N	NO
		Y	DERANGED LIVER ENZYMES(INCREASED) / Hepatic enzyme increased (肝酵素上昇) / Investigations (臨床検査)		2015-09-25 /31/61	2015-10-02 /38/68	8	Mod	2	N	2	N/N	NO
		Y	Increased Liver Enzymes / Hepatic enzyme increased (肝酵素上昇) / Investigations (臨床検査)		2016-01-11 /139/169	2016-01-17 /145/175	7	Mod	6	Y	2	N/Y	NO
IND/4001024	52/M /AS	Y	surgical wound dehiscence / Wound dehiscence (創離開) / Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)		2015-09-24 /24/57	2015-09-25 /25/58	2	Mod	1	N	2	N/N	NO

1. Race: WH=White (Caucasian), Bl=Black, As=Asian, NA=Native American, PI=Pacific Islander, UN=Unknown, Ot=Other.
2. Day1 is relative to the first day with randomized study drug or randomization day if no study drug was taken.
3. Day2 is relative to the day of transplantation.
4. Severity Mild=Mild, Mod=Moderate, Sev=Severe
5. Action taken: 1=Dose not changed, 2=Drug interrupted, 3=Drug withdrawn, 4=Not Applicable, 5=Unknown, 6=Dose adjusted.
6. Outcome: 1=Not recovered/not resolved 2=Recovered/resolved 3=Recovering/resolving 4=Recovered/resolved with sequelae 5=Fatal 997=Unknown.

CRAD001H 2307

Listing 14.3.2-1.2 (Page 13 of 79)
Serious adverse events/infections by patient
(Safety population - 12 month analysis)

Treatment: EVR+Reduced TAC

Country/ Subject identifier	Age/ Sex/ Race	SAE	Reported term Preferred term System organ class	Type of infection /Micro organism	Start date / Day1/Day2	End date/ Day1/Day2	Dur- ation (days)	Severity	Action taken With med.	Med or ther. taken	Out- come	Anti viral/ another immuno suppre sant	Relat To Study med.
IND/4001024	52/M /AS	Y	Incisional Hernia / Incisional hernia (瘢痕ヘルニア) / Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)		2016-07-15 /319/352	2016-07-19 /323/356	5	Mod	1	Y	2	N/N	NO
IND/4003002	45/M /AS	Y	Surgical Site Infection / Postoperative wound infection (術後創感染) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	BACTERIAL /BACTERIAL GROWTH ABSENT	2015-04-17 /8/38	2015-05-28 /49/79	42	Sev	1	Y	2	Y/N	NO
		Y	Right Parotid Swelling / Parotid gland enlargement (耳下腺腫大) / Gastrointestinal disorders (胃腸障害)		2015-05-28 /49/79	2015-06-26 /78/108	30	Sev	2	Y	2	N/N	YES
		Y	Cholangitis / Cholangitis (胆管炎) / Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)		2015-07-06 /88/118	2015-07-21 /103/133	16	Sev	2	Y	2	N/N	NO
IND/4004005	42/M /AS	Y	perihepatic collection / Intra-abdominal fluid collection (腹腔内液貯留) / Gastrointestinal disorders (胃腸障害)		2015-06-12 /18/53	2015-06-17 /23/58	6	Mod	1	Y	2	N/N	NO

1. Race: WH=White (Caucasian), Bl=Black, As=Asian, NA=Native American, PI=Pacific Islander, UN=Unknown, Ot=Other.
2. Day1 is relative to the first day with randomized study drug or randomization day if no study drug was taken.
3. Day2 is relative to the day of transplantation.
4. Severity Mild=Mild, Mod=Moderate, Sev=Severe
5. Action taken: 1=Dose not changed, 2=Drug interrupted, 3=Drug withdrawn, 4=Not Applicable, 5=Unknown, 6=Dose adjusted.
6. Outcome: 1=Not recovered/not resolved 2=Recovered/resolved 3=Recovering/resolving 4=Recovered/resolved with sequelae 5=Fatal 997=Unknown.

CRAD001H 2307

Listing 14.3.2-1.2 (Page 14 of 79)
Serious adverse events/infections by patient
(Safety population - 12 month analysis)

Treatment: EVR+Reduced TAC

Country/ Subject identifier	Age/ Sex/ Race	SAE	Reported term / Preferred term / System organ class	Type of infection /Micro organism	Start date / Day1/Day2	End date/ Day1/Day2	Dur-ation (days)	Severity	Action taken With med.	Med or ther. taken	Out-come	Anti viral/ another immuno suppre sant	Relat To Study med.
JPN/4020002 [redacted]	[redacted]/M [redacted]	Y	biliary stricture / Bile duct stenosis (胆管狭窄) / Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)		2014-08-07 /71/100			Sev	1	Y	1	N/N	NO
		Y	HCV recurrence / Hepatitis C (C型肝炎) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	VIRAL/HCV	2014-09-16 /111/140			Mild	1	Y	1	N/N	NO
JPN/4021001 [redacted]	[redacted]/F [redacted]	Y	cholangitis suspition / Cholangitis (胆管炎) / Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)		2014-08-09 /202/236	2014-08-13 /206/240	5	Mod	1	Y	2	N/N	NO
JPN/4021002 [redacted]	[redacted]/M [redacted]	Y	occult tuberculosis infection / Tuberculosis (結核) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	FUNGAL/ALPHA STREPTOCOCCUS	2015-09-01 /107/141			Mod	1	N	1	N/Y	NO

1. Race: WH=White (Caucasian), Bl=Black, As=Asian, NA=Native American, PI=Pacific Islander, UN=Unknown, Ot=Other.
2. Day1 is relative to the first day with randomized study drug or randomization day if no study drug was taken.
3. Day2 is relative to the day of transplantation.
4. Severity Mild=Mild, Mod=Moderate, Sev=Severe
5. Action taken: 1=Dose not changed, 2=Drug interrupted, 3=Drug withdrawn, 4=Not Applicable, 5=Unknown, 6=Dose adjusted.
6. Outcome: 1=Not recovered/not resolved 2=Recovered/resolved 3=Recovering/resolving 4=Recovered/resolved with sequelae 5=Fatal 997=Unknown.

CRAD001H 2307

Listing 14.3.2-1.2 (Page 15 of 79)
Serious adverse events/infections by patient
(Safety population - 12 month analysis)

Treatment: EVR+Reduced TAC

Country/ Subject identifier	Age/ Sex/ Race	SAE	Reported term Preferred term System organ class	Type of infection /Micro organism	Start date / Day1/Day2	End date/ Day1/Day2	Dur- ation (days)	Severity	Action taken With med.	Med or ther. taken	Out- come	Anti viral/ another immuno suppre sant	Relat To Study med.
JPN/4021002 [redacted]	[redacted]/M	Y	pulmonary aspergillosis / Bronchopulmonary aspergillosis (気管支肺アスペルギルス症) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	UNKNOWN/ASPERGILLUS ANTIGEN NEGATIVE	2015-09-01 /107/141			Mod	1	N	1	N/Y	NO
		Y	biliary stricture / Bile duct stenosis (胆管狭窄) / Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)		2015-12-21 /218/252	2016-02-12 /271/305	54	Mod	1	Y	2	N/N	NO
		Y	acute cholangitis / Cholangitis acute (急性胆管炎) / Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)	FUNGAL/ALPHA STREPTOCOCCUS	2016-01-31 /259/293	2016-02-12 /271/305	13	Mild	1	Y	2	N/N	NO
				FUNGAL/CANDIDA ALBICAN	2016-01-31 /259/293	2016-02-12 /271/305	13	Mod	1	Y	2	N/N	NO
				FUNGAL/ENTEROCOCCUS SPP	2016-01-31 /259/293	2016-02-12 /271/305	13	Mod	1	Y	2	N/N	NO

1. Race: WH=White (Caucasian), Bl=Black, As=Asian, NA=Native American, PI=Pacific Islander, UN=Unknown, Ot=Other.
2. Day1 is relative to the first day with randomized study drug or randomization day if no study drug was taken.
3. Day2 is relative to the day of transplantation.
4. Severity Mild=Mild, Mod=Moderate, Sev=Severe
5. Action taken: 1=Dose not changed, 2=Drug interrupted, 3=Drug withdrawn, 4=Not Applicable, 5=Unknown, 6=Dose adjusted.
6. Outcome: 1=Not recovered/not resolved 2=Recovered/resolved 3=Recovering/resolving 4=Recovered/resolved with sequelae 5=Fatal 997=Unknown.

CRAD001H 2307

Listing 14.3.2-1.2 (Page 16 of 79)
Serious adverse events/infections by patient
(Safety population - 12 month analysis)

Treatment: EVR+Reduced TAC

Country/ Subject identifier	Age/ Sex/ Race	SAE	Reported term Preferred term System organ class	Type of infection /Micro organism	Start date / Day1/Day2	End date/ Day1/Day2	Dur- ation (days)	Severity	Action taken With med.	Med or ther. taken	Out- come	Anti viral/ another immuno suppre sant	Relat To Study med.
JPN/4022003 [redacted]	/M /[redacted]	Y	Bile fistula / Biliary fistula (胆管瘻) / Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)		2015-05-20 /10/44	2015-09-14 /127/161	118	Mod	1	Y	2	N/N	NO
		Y	Acquired bile duct stenosis / Bile duct stenosis (胆管狭窄) / Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)		2015-06-19 /40/74	2016-03-16 /311/345	272	Mod	1	Y	2	N/N	NO
		Y	Cholangitis acute / Cholangitis acute (急性胆管炎) / Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)	BACTERIAL /PSEUDOMONAS AERUGINOSA	2016-03-16 /311/345	2016-03-26 /321/355	11	Sev	1	Y	2	N/N	NO
JPN/4023004 [redacted]	/M /[redacted]	Y	Peripheral neuropathy / Neuropathy peripheral (末梢性ニューロパチー) / Nervous system disorders (神経系障害)		2014-07-24 /37/66			Mod	1	Y	1	N/N	YES
		Y	hepatitis C reactivation / Hepatitis C (C型肝炎) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	VIRAL/HEPATITIS C	2014-07-25 /38/67			Mod	6	Y	1	Y/Y	YES

1. Race: WH=White (Caucasian), Bl=Black, As=Asian, NA=Native American, PI=Pacific Islander, UN=Unknown, Ot=Other.
2. Day1 is relative to the first day with randomized study drug or randomization day if no study drug was taken.
3. Day2 is relative to the day of transplantation.
4. Severity Mild=Mild, Mod=Moderate, Sev=Severe
5. Action taken: 1=Dose not changed, 2=Drug interrupted, 3=Drug withdrawn, 4=Not Applicable, 5=Unknown, 6=Dose adjusted.
6. Outcome: 1=Not recovered/not resolved 2=Recovered/resolved 3=Recovering/resolving 4=Recovered/resolved with sequelae 5=Fatal 997=Unknown.

CRAD001H 2307

Listing 14.3.2-1.2 (Page 17 of 79)
Serious adverse events/infections by patient
(Safety population - 12 month analysis)

Treatment: EVR+Reduced TAC

Country/ Subject identifier	Age/ Sex/ Race	SAE	Reported term Preferred term System organ class	Type of infection /Micro organism	Start date / Day1/Day2	End date/ Day1/Day2	Dur- ation (days)	Severity	Action taken With med.	Med or ther. taken	Out- come	Anti viral/ another immuno suppre sant	Relat To Study med.
JPN/4024004	[redacted]/M /[redacted]	Y	cholangitis / Cholangitis (胆管炎) / Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)	BACTERIAL /KLEBSIELLA OXYTOCA	2014-07-08 /19/51	2014-07-13 /24/56	6	Mild	1	Y	2	N/N	YES
		Y	Hepatic arterial thrombosis / Hepatic artery thrombosis (肝動脈血栓症) / Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)		2014-08-12 /54/86			Sev	3	N	1	Y/Y	YES
JPN/4025002	[redacted]/F /[redacted]	Y	RECURRENT HEPATIC ANGIOSARCOMA / Hepatic angiosarcoma (肝血管肉腫) / Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む))		2014-11-05 /239/273			Sev	3	Y	1	N/Y	YES
JPN/4025008	[redacted]/F /[redacted]	Y	BILIARY FISTULA / Biliary fistula (胆管瘻) / Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)		2014-11-13 /56/87	2014-12-15 /88/119	33	Sev	2	Y	2	N/N	NO

1. Race: WH=White (Caucasian), Bl=Black, As=Asian, NA=Native American, PI=Pacific Islander, UN=Unknown, Ot=Other.
2. Day1 is relative to the first day with randomized study drug or randomization day if no study drug was taken.
3. Day2 is relative to the day of transplantation.
4. Severity Mild=Mild, Mod=Moderate, Sev=Severe
5. Action taken: 1=Dose not changed, 2=Drug interrupted, 3=Drug withdrawn, 4=Not Applicable, 5=Unknown, 6=Dose adjusted.
6. Outcome: 1=Not recovered/not resolved 2=Recovered/resolved 3=Recovering/resolving 4=Recovered/resolved with sequelae 5=Fatal 997=Unknown.

CRAD001H 2307

Listing 14.3.2-1.2 (Page 18 of 79)
Serious adverse events/infections by patient
(Safety population - 12 month analysis)

Treatment: EVR+Reduced TAC

Country/ Subject identifier	Age/ Sex/ Race	SAE	Reported term Preferred term System organ class	Type of infection /Micro organism	Start date / Day1/Day2	End date/ Day1/Day2	Dur- ation (days)	Seve rity	Action taken With med.	Med or ther. taken	Out- come	Anti viral/ another immuno suppre sant	Relat To Study med.
JPN/4025008	[redacted]/F /[redacted]	Y	PANCREATITIS / Pancreatitis (膵炎) / Gastrointestinal disorders (胃腸障害)		2014-11-14 /57/88	2014-12-15 /88/119	32	Sev	2	Y	2	N/Y	NO
		Y	Fever of unknown origin / Pyrexia (発熱) / General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)		2015-06-17 /272/303			Mild	6	Y	1	N/Y	YES
		Y	ULCER SMALL INTESTINE / Small intestine ulcer (小腸潰瘍) / Gastrointestinal disorders (胃腸障害)		2015-08-01 /317/348			Mod	6	Y	1	N/N	YES
JPN/4025009	[redacted]/M /[redacted]	Y	INCISIONAL VENTRAL HERNIA / Incisional hernia (瘢痕ヘルニア) / Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)		2015-03-25 /167/198			Mod	2	Y	1	N/N	NO
		Y	RT INGUINAL ABSCESS / Groin abscess (鼠径部膿瘍) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)		2015-06-24 /258/289	2015-09-09 /335/366	78	Mod	1	Y	2	N/N	YES

1. Race: WH=White (Caucasian), Bl=Black, As=Asian, NA=Native American, PI=Pacific Islander, UN=Unknown, Ot=Other.
2. Day1 is relative to the first day with randomized study drug or randomization day if no study drug was taken.
3. Day2 is relative to the day of transplantation.
4. Severity Mild=Mild, Mod=Moderate, Sev=Severe
5. Action taken: 1=Dose not changed, 2=Drug interrupted, 3=Drug withdrawn, 4=Not Applicable, 5=Unknown, 6=Dose adjusted.
6. Outcome: 1=Not recovered/not resolved 2=Recovered/resolved 3=Recovering/resolving 4=Recovered/resolved with sequelae 5=Fatal 997=Unknown.

CRAD001H 2307

Listing 14.3.2-1.2 (Page 19 of 79)
Serious adverse events/infections by patient
(Safety population - 12 month analysis)

Treatment: EVR+Reduced TAC

Country/ Subject identifier	Age/ Sex/ Race	SAE	Reported term Preferred term System organ class	Type of infection /Micro organism	Start date / Day1/Day2	End date/ Day1/Day2	Dur- ation (days)	Severity	Action taken With med.	Med or ther. taken	Out- come	Anti viral/ another immuno suppre sant	Relat To Study med.
JPN/4026001 [redacted]	/M /[redacted]	Y	Tacrolimus-induced encephalopathy / Toxic encephalopathy (中毒性脳症) / Nervous system disorders (神経系障害)		2014-08-16 /-20/6			Sev	6	Y	1	N/N	YES
		Y	Intra-abdominal bleeding / Intra-abdominal haemorrhage (腹腔内出血) / Gastrointestinal disorders (胃腸障害)		2014-08-16 /-20/6	2014-08-17 /-19/7	2	Mod	1	Y	2	N/N	NO
		Y	reccurence of Hepatitis C Virus / Hepatitis C (C型肝炎) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	VIRAL/HCV	2014-09-19 /15/40			Mod	1	Y	1	Y/N	YES
		Y	bile duct stenosis / Bile duct stenosis (胆管狭窄) / Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)		2015-02-12 /161/186	2015-03-14 /191/216	31	Mod	1	Y	2	N/N	NO
		Y	suspected cholangitis / Cholangitis (胆管炎) / Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)		2015-02-15 /164/189	2015-02-16 /165/190	2	Mod	1	Y	2	N/N	YES
		Y	suspicious of thrombotic microangiopathy / Thrombotic microangiopathy (血栓性微小血管症) / Blood and lymphatic system disorders (血液およびリンパ系障害)		2015-02-20 /169/194	2015-03-03 /180/205	12	Sev	2	Y	2	N/N	YES

1. Race: WH=White (Caucasian), Bl=Black, As=Asian, NA=Native American, PI=Pacific Islander, UN=Unknown, Ot=Other.
2. Day1 is relative to the first day with randomized study drug or randomization day if no study drug was taken.
3. Day2 is relative to the day of transplantation.
4. Severity Mild=Mild, Mod=Moderate, Sev=Severe
5. Action taken: 1=Dose not changed, 2=Drug interrupted, 3=Drug withdrawn, 4=Not Applicable, 5=Unknown, 6=Dose adjusted.
6. Outcome: 1=Not recovered/not resolved 2=Recovered/resolved 3=Recovering/resolving 4=Recovered/resolved with sequelae 5=Fatal 997=Unknown.

CRAD001H 2307

Listing 14.3.2-1.2 (Page 20 of 79)
Serious adverse events/infections by patient
(Safety population - 12 month analysis)

Treatment: EVR+Reduced TAC

Country/ Subject identifier	Age/ Sex/ Race	SAE	Reported term Preferred term System organ class	Type of infection /Micro organism	Start date / Day1/Day2	End date/ Day1/Day2	Dur- ation (days)	Severity	Action taken With med.	Med or ther. taken	Out- come	Anti viral/ another immuno suppre sant	Relat To Study med.
JPN/4026001 [redacted]	/M /[redacted]	Y	pneumonia / Pneumonia (肺炎) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	BACTERIAL /PSEUDOMONAS AERUGINOSA	2015-03-02 /179/204	2015-03-28 /205/230	27	Mod	1	Y	2	N/N	YES
		Y	bile duct stenosis / Bile duct stenosis (胆管狭窄) / Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)		2015-04-03 /211/236	2015-05-01 /239/264	29	Mod	1	Y	2	N/N	NO
		Y	fever / Pyrexia (発熱) / General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)		2015-06-23 /292/317	2015-07-08 /307/332	16	Mild	2	Y	2	N/N	YES
		Y	lumbar spine compression fracture / Spinal compression fracture (脊椎圧迫骨折) / Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)		2015-07-29 /328/353			Mild	1	Y	1	N/N	NO

1. Race: WH=White (Caucasian), Bl=Black, As=Asian, NA=Native American, PI=Pacific Islander, UN=Unknown, Ot=Other.
2. Day1 is relative to the first day with randomized study drug or randomization day if no study drug was taken.
3. Day2 is relative to the day of transplantation.
4. Severity Mild=Mild, Mod=Moderate, Sev=Severe
5. Action taken: 1=Dose not changed, 2=Drug interrupted, 3=Drug withdrawn, 4=Not Applicable, 5=Unknown, 6=Dose adjusted.
6. Outcome: 1=Not recovered/not resolved 2=Recovered/resolved 3=Recovering/resolving 4=Recovered/resolved with sequelae 5=Fatal 997=Unknown.

CRAD001H 2307

Listing 14.3.2-1.2 (Page 21 of 79)
Serious adverse events/infections by patient
(Safety population - 12 month analysis)

Treatment: EVR+Reduced TAC

Country/ Subject identifier	Age/ Sex/ Race	SAE	Reported term Preferred term System organ class	Type of infection /Micro organism	Start date / Day1/Day2	End date/ Day1/Day2	Dur- ation (days)	Severity	Action taken With med.	Med or ther. taken	Out- come	Anti viral/ another immuno suppre sant	Relat To Study med.
JPN/4028003 [redacted]	/M /[redacted]	Y	Hepatic function abnormal / Hepatic function abnormal (肝機能異常) / Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)		2015-12-17 /56/84	2016-02-25 /126/154	71	Mild	6	N	2	N/N	YES
		Y	Duodenal ulcer haemorrhage / Duodenal ulcer haemorrhage (出血性十二指腸潰瘍) / Gastrointestinal disorders (胃腸障害)		2016-02-04 /105/133	2016-02-25 /126/154	22	Mod	1	Y	2	N/N	YES
		Y	Auto immune hepatitis / Autoimmune hepatitis (自己免疫性肝炎) / Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)		2016-03-29 /159/187			Mod	6	Y	1	N/Y	NO
KOR/4050001	64/F /AS	Y	enteritis / Enteritis (小腸炎) / Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	OTHER/NO GROWTH	2015-05-16 /107/135	2015-05-17 /108/136	2	Mild	1	Y	2	Y/N	NO
		Y	Lung cancer / Lung neoplasm malignant (肺の悪性新生物) / Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む))		2015-09-01 /215/243	2015-11-24 /299/327	85	Mod	3	Y	2	N/N	NO

1. Race: WH=White (Caucasian), Bl=Black, As=Asian, NA=Native American, PI=Pacific Islander, UN=Unknown, Ot=Other.
2. Day1 is relative to the first day with randomized study drug or randomization day if no study drug was taken.
3. Day2 is relative to the day of transplantation.
4. Severity Mild=Mild, Mod=Moderate, Sev=Severe
5. Action taken: 1=Dose not changed, 2=Drug interrupted, 3=Drug withdrawn, 4=Not Applicable, 5=Unknown, 6=Dose adjusted.
6. Outcome: 1=Not recovered/not resolved 2=Recovered/resolved 3=Recovering/resolving 4=Recovered/resolved with sequelae 5=Fatal 997=Unknown.

CRAD001H 2307

Listing 14.3.2-1.2 (Page 22 of 79)
Serious adverse events/infections by patient
(Safety population - 12 month analysis)

Treatment: EVR+Reduced TAC

Country/ Subject identifier	Age/ Sex/ Race	SAE	Reported term Preferred term System organ class	Type of infection /Micro organism	Start date / Day1/Day2	End date/ Day1/Day2	Dur- ation (days)	Severity	Action taken With med.	Med or ther. taken	Out- come	Anti viral/ another immuno suppre sant	Relat To Study med.
KOR/4050002	56/M /AS	Y	ventral hernia / Abdominal hernia (腹部ヘルニア) / Gastrointestinal disorders (胃腸障害)		2015-12-15 /289/323			Mod	1	Y	1	N/N	NO
KOR/4050008	57/M /AS	Y	biliary stricture / Bile duct stenosis (胆管狭窄) / Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)		2015-11-11 /268/296			Mod	3	Y	1	N/N	NO
KOR/4050011	51/F /AS	Y	Liver Enzymes Elevated / Hepatic enzyme increased (肝酵素上昇) / Investigations (臨床検査)		2015-05-22 /64/99	2015-05-28 /70/105	7	Mod	1	Y	3	N/N	NO
		Y	liver enzyme elevation / Hepatic enzyme increased (肝酵素上昇) / Investigations (臨床検査)		2016-01-12 /299/334	2016-01-17 /304/339	6	Mod	6	Y	2	N/N	NO
KOR/4050016	55/M /AS	Y	abdominal pain / Abdominal pain (腹痛) / Gastrointestinal disorders (胃腸障害)		2015-07-08 /58/90	2015-07-11 /61/93	4	Mod	1	N	2	N/N	NO

1. Race: WH=White (Caucasian), Bl=Black, As=Asian, NA=Native American, PI=Pacific Islander, UN=Unknown, Ot=Other.
2. Day1 is relative to the first day with randomized study drug or randomization day if no study drug was taken.
3. Day2 is relative to the day of transplantation.
4. Severity Mild=Mild, Mod=Moderate, Sev=Severe
5. Action taken: 1=Dose not changed, 2=Drug interrupted, 3=Drug withdrawn, 4=Not Applicable, 5=Unknown, 6=Dose adjusted.
6. Outcome: 1=Not recovered/not resolved 2=Recovered/resolved 3=Recovering/resolving 4=Recovered/resolved with sequelae 5=Fatal 997=Unknown.

CRAD001H 2307

Listing 14.3.2-1.2 (Page 23 of 79)
Serious adverse events/infections by patient
(Safety population - 12 month analysis)

Treatment: EVR+Reduced TAC

Country/ Subject identifier	Age/ Sex/ Race	SAE	Reported term Preferred term System organ class	Type of infection /Micro organism	Start date / Day1/Day2	End date/ Day1/Day2	Dur- ation (days)	Severity	Action taken With med.	Med or ther. taken	Out- come	Anti viral/ another immuno suppre sant	Relat To Study med.
KOR/4050019	60/M /AS	Y	Abdominal pain / Abdominal pain (腹痛) / Gastrointestinal disorders (胃腸障害)		2015-07-18 /66/93	2015-07-25 /73/100	8	Mod	1	Y	2	N/N	NO
KOR/4050046	55/F /AS	Y	Incision hernia / Incisional hernia (瘢痕ヘルニア) / Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)		2016-05-06 /193/228	2016-06-22 /240/275	48	Mild	1	Y	2	N/N	NO
KOR/4051016	51/M /AS	Y	Reactivated HCV infection / Hepatitis C (C型肝炎) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	VIRAL/HEPATITIS C VIRUS	2015-05-08 /18/47			Mod	1	Y	1	Y/N	NO
KOR/4052002	48/M /AS	Y	biloma / Biloma (胆汁性嚢胞) / Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)		2014-07-23 /118/149	2014-08-29 /155/186	38	Mod	1	Y	2	N/N	NO

1. Race: WH=White (Caucasian), Bl=Black, As=Asian, NA=Native American, PI=Pacific Islander, UN=Unknown, Ot=Other.
2. Day1 is relative to the first day with randomized study drug or randomization day if no study drug was taken.
3. Day2 is relative to the day of transplantation.
4. Severity Mild=Mild, Mod=Moderate, Sev=Severe
5. Action taken: 1=Dose not changed, 2=Drug interrupted, 3=Drug withdrawn, 4=Not Applicable, 5=Unknown, 6=Dose adjusted.
6. Outcome: 1=Not recovered/not resolved 2=Recovered/resolved 3=Recovering/resolving 4=Recovered/resolved with sequelae 5=Fatal 997=Unknown.

CRAD001H 2307

Listing 14.3.2-1.2 (Page 24 of 79)
Serious adverse events/infections by patient
(Safety population - 12 month analysis)

Treatment: EVR+Reduced TAC

Country/ Subject identifier	Age/ Sex/ Race	SAE	Reported term Preferred term System organ class	Type of infection /Micro organism	Start date / Day1/Day2	End date/ Day1/Day2	Dur- ation (days)	Severity	Action taken With med.	Med or ther. taken	Out- come	Anti viral/ another immuno suppre sant	Relat To Study med.
KOR/4052003	60/M /AS	Y	ADRENAL AREA BLEEDING / Adrenal haemorrhage (副腎出血) / Endocrine disorders (内分泌障害)		2014-03-17 /-24/8	2014-03-19 /-22/10	3	Sev	1	Y	2	N/N	NO
		Y	Multiple trauma / Multiple injuries (多発性外傷) / Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)		2014-10-13 /187/218	2015-04-03 /359/390	173	Mod	1	Y	2	N/N	NO
KOR/4052005	65/F /AS	Y	cellulitis on Lt.foot / Cellulitis (蜂巣炎) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)		2015-01-01 /249/277	2015-01-14 /262/290	14	Mod	1	Y	2	N/N	NO
KOR/4052010	64/M /AS	Y	uvula ulcer / Pharyngeal ulceration (咽頭潰瘍) / Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)		2016-02-15 /249/274	2016-03-18 /281/306	33	Mod	1	Y	2	N/N	NO
		Y	upper respiratory infection / Upper respiratory tract infection (上気道感染) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)		2016-03-25 /288/313	2016-04-06 /300/325	13	Mod	1	N	2	N/N	YES

1. Race: WH=White (Caucasian), Bl=Black, As=Asian, NA=Native American, PI=Pacific Islander, UN=Unknown, Ot=Other.
2. Day1 is relative to the first day with randomized study drug or randomization day if no study drug was taken.
3. Day2 is relative to the day of transplantation.
4. Severity Mild=Mild, Mod=Moderate, Sev=Severe
5. Action taken: 1=Dose not changed, 2=Drug interrupted, 3=Drug withdrawn, 4=Not Applicable, 5=Unknown, 6=Dose adjusted.
6. Outcome: 1=Not recovered/not resolved 2=Recovered/resolved 3=Recovering/resolving 4=Recovered/resolved with sequelae 5=Fatal 997=Unknown.

CRAD001H 2307

Listing 14.3.2-1.2 (Page 25 of 79)
Serious adverse events/infections by patient
(Safety population - 12 month analysis)

Treatment: EVR+Reduced TAC

Country/ Subject identifier	Age/ Sex/ Race	SAE	Reported term Preferred term System organ class	Type of infection /Micro organism	Start date / Day1/Day2	End date/ Day1/Day2	Dur- ation (days)	Severity	Action taken With med.	Med or ther. taken	Out- come	Anti viral/ another immuno suppre sant	Relat To Study med.
KOR/4052010	64/M /AS	Y	CRP elevation / C-reactive protein increased (Ｃ－反応性蛋白増加) / Investigations (臨床検査)		2016-04-15 /309/334	2016-05-04 /328/353	20	Mod	2	Y	2	Y/N	NO
		Y	LT, pharyngitis / Pharyngitis (咽頭炎) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	UNKNOWN/UNKNOWN LIVING ORGANISM	2016-05-21 /345/370			Mod	2	Y	1	Y/N	YES
KOR/4053004	53/M /AS	Y	Biloma / Biloma (胆汁性嚢胞) / Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)		2014-08-06 /-7/21	2014-08-18 /6/33	13	Sev	1	Y	2	N/N	NO
		Y	ALT Elevation / Alanine aminotransferase increased (アラニンアミノトランスフェラーゼ増加) / Investigations (臨床検査)		2014-08-21 /9/36	2014-08-27 /15/42	7	Sev	1	N	2	N/N	NO

1. Race: WH=White (Caucasian), Bl=Black, As=Asian, NA=Native American, PI=Pacific Islander, UN=Unknown, Ot=Other.
2. Day1 is relative to the first day with randomized study drug or randomization day if no study drug was taken.
3. Day2 is relative to the day of transplantation.
4. Severity Mild=Mild, Mod=Moderate, Sev=Severe
5. Action taken: 1=Dose not changed, 2=Drug interrupted, 3=Drug withdrawn, 4=Not Applicable, 5=Unknown, 6=Dose adjusted.
6. Outcome: 1=Not recovered/not resolved 2=Recovered/resolved 3=Recovering/resolving 4=Recovered/resolved with sequelae 5=Fatal 997=Unknown.

CRAD001H 2307

Listing 14.3.2-1.2 (Page 26 of 79)
Serious adverse events/infections by patient
(Safety population - 12 month analysis)

Treatment: EVR+Reduced TAC

Country/ Subject identifier	Age/ Sex/ Race	SAE	Reported term Preferred term System organ class	Type of infection /Micro organism	Start date / Day1/Day2	End date/ Day1/Day2	Dur- ation (days)	Severity	Action taken With med.	Med or ther. taken	Out- come	Anti viral/ another immuno suppre sant	Relat To Study med.
KOR/4053004	53/M /AS	Y	AST Elevation / Aspartate aminotransferase increased (アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加) / Investigations (臨床検査)		2014-08-21 /9/36	2014-08-27 /15/42	7	Sev	1	N	2	N/N	NO
KOR/4053008	59/M /AS	Y	Post transplant Diabetes Mellitus / Diabetes mellitus (糖尿病) / Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)		2015-07-08 /170/199	2015-08-25 /218/247	49	Mild	1	Y	4	N/N	YES
KOR/4053010	53/M /AS	Y	Biliary stricture / Bile duct stenosis (胆管狭窄) / Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)		2015-07-13 /167/197	2015-07-23 /177/207	11	Mild	1	Y	2	N/N	NO
		Y	Cholangitis / Cholangitis (胆管炎) / Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)		2015-08-07 /192/222	2015-08-11 /196/226	5	Mild	1	Y	2	N/N	NO
		Y	recurred cholangitis / Cholangitis (胆管炎) / Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)	BACTERIAL /ORGANISM (UNKNOWN)	2015-10-16 /262/292	2015-10-22 /268/298	7	Mild	1	Y	2	N/N	NO

1. Race: WH=White (Caucasian), Bl=Black, As=Asian, NA=Native American, PI=Pacific Islander, UN=Unknown, Ot=Other.
2. Day1 is relative to the first day with randomized study drug or randomization day if no study drug was taken.
3. Day2 is relative to the day of transplantation.
4. Severity Mild=Mild, Mod=Moderate, Sev=Severe
5. Action taken: 1=Dose not changed, 2=Drug interrupted, 3=Drug withdrawn, 4=Not Applicable, 5=Unknown, 6=Dose adjusted.
6. Outcome: 1=Not recovered/not resolved 2=Recovered/resolved 3=Recovering/resolving 4=Recovered/resolved with sequelae 5=Fatal 997=Unknown.

CRAD001H 2307

Listing 14.3.2-1.2 (Page 27 of 79)
Serious adverse events/infections by patient
(Safety population - 12 month analysis)

Treatment: EVR+Reduced TAC

Country/ Subject identifier	Age/ Sex/ Race	SAE	Reported term Preferred term System organ class	Type of infection /Micro organism	Start date / Day1/Day2	End date/ Day1/Day2	Dur- ation (days)	Severity	Action taken With med.	Med or ther. taken	Out- come	Anti viral/ another immuno suppre sant	Relat To Study med.
KOR/4053012	59/M /AS	Y	fever / Pyrexia (発熱) / General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)		2015-08-11 /181/212	2015-08-13 /183/214	3	Mild	2	Y	2	N/N	NO
KOR/4053015	61/M /AS	Y	Bile duct anastomosis site stricture / Anastomotic stenosis (吻合部狭窄) / Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)		2016-01-21 /329/358	2016-01-26 /334/363	6	Mild	1	Y	2	N/N	NO
KOR/4053018	55/F /AS	Y	op site pain / Incision site pain (切開部位痛) / Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)		2015-10-30 /-11/19	2015-11-01 /-9/21	3	Mild	1	Y	2		NO
		Y	hot flushing / Hot flush (ほてり) / Vascular disorders (血管障害)		2015-12-14 /35/64	2015-12-17 /38/67	4	Mild	1	N	2	N/N	NO

1. Race: WH=White (Caucasian), Bl=Black, As=Asian, NA=Native American, PI=Pacific Islander, UN=Unknown, Ot=Other.
2. Day1 is relative to the first day with randomized study drug or randomization day if no study drug was taken.
3. Day2 is relative to the day of transplantation.
4. Severity Mild=Mild, Mod=Moderate, Sev=Severe
5. Action taken: 1=Dose not changed, 2=Drug interrupted, 3=Drug withdrawn, 4=Not Applicable, 5=Unknown, 6=Dose adjusted.
6. Outcome: 1=Not recovered/not resolved 2=Recovered/resolved 3=Recovering/resolving 4=Recovered/resolved with sequelae 5=Fatal 997=Unknown.

CRAD001H 2307

Listing 14.3.2-1.2 (Page 28 of 79)
Serious adverse events/infections by patient
(Safety population - 12 month analysis)

Treatment: EVR+Reduced TAC

Country/ Subject identifier	Age/ Sex/ Race	SAE	Reported term Preferred term System organ class	Type of infection /Micro organism	Start date / Day1/Day2	End date/ Day1/Day2	Dur- ation (days)	Severity	Action taken With med.	Med or ther. taken	Out- come	Anti viral/ another immuno suppre sant	Relat To Study med.
KOR/4053018	55/F /AS	Y	acute gastroenteritis / Gastroenteritis (胃腸炎) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	VIRAL/ORGANISM(UNKNOWN)	2015-12-27 /48/77	2015-12-31 /52/81	5	Mild	1	Y	2	N/N	NO
TWN/4071006	33/M /AS	Y	Biliary tract stenosis / Bile duct stenosis (胆管狭窄) / Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)		2014-11-16 /95/123	2014-11-21 /100/128	6	Mod	1	Y	2	N/Y	NO
		Y	Biliary stenosis / Bile duct stenosis (胆管狭窄) / Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)		2015-06-21 /312/340	2015-06-25 /316/344	5	Sev	1	Y	2	N/N	NO
		Y	Biliary tract infection / Biliary tract infection (胆道感染) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	UNKNOWN/NO CULTURE DATA	2015-07-10 /331/359			Sev	1	Y	1	N/N	NO
TWN/4071010	42/F /AS	Y	Incarcerated ventral hernia / Abdominal incarcerated hernia (嵌頓腹部ヘルニア) / Gastrointestinal disorders (胃腸障害)		2014-11-24 /5/35	2014-12-06 /17/47	13	Mod	2	N	2	N/Y	NO

1. Race: WH=White (Caucasian), Bl=Black, As=Asian, NA=Native American, PI=Pacific Islander, UN=Unknown, Ot=Other.
2. Day1 is relative to the first day with randomized study drug or randomization day if no study drug was taken.
3. Day2 is relative to the day of transplantation.
4. Severity Mild=Mild, Mod=Moderate, Sev=Severe
5. Action taken: 1=Dose not changed, 2=Drug interrupted, 3=Drug withdrawn, 4=Not Applicable, 5=Unknown, 6=Dose adjusted.
6. Outcome: 1=Not recovered/not resolved 2=Recovered/resolved 3=Recovering/resolving 4=Recovered/resolved with sequelae 5=Fatal 997=Unknown.

CRAD001H 2307

Listing 14.3.2-1.2 (Page 29 of 79)
Serious adverse events/infections by patient
(Safety population - 12 month analysis)

Treatment: EVR+Reduced TAC

Country/ Subject identifier	Age/ Sex/ Race	SAE	Reported term Preferred term System organ class	Type of infection /Micro organism	Start date / Day1/Day2	End date/ Day1/Day2	Dur- ation (days)	Severity	Action taken With med.	Med or ther. taken	Out- come	Anti viral/ another immuno suppre sant	Relat To Study med.
TWN/4071017	57/M /AS	Y	Dilated intrahepatic duct acquired / Dilatation intrahepatic duct acquired (後天性肝内胆管拡張症) / Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)		2015-02-25 /12/42	2015-03-03 /18/48	7	Sev	1	N	2	N/Y	NO
		Y	Biliary tract obstruction / Bile duct stenosis (胆管狭窄) / Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)		2015-06-14 /121/151			Mod	1	N	1	N/N	NO
		Y	Biliary tract obstruction / Bile duct stenosis (胆管狭窄) / Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)		2015-09-06 /205/235			Sev	1	Y	1	N/N	NO
TWN/4071019	42/M /AS	Y	Left hand cellulitis / Cellulitis (蜂巣炎) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	BACTERIAL /UNKNOWN	2015-04-21 /48/76	2015-05-18 /75/103	28	Sev	1	Y	2	N/N	NO
TWN/4071020	64/M /AS	Y	Dilated of intrahepatic ducts, acquired / Dilatation intrahepatic duct acquired (後天性肝内胆管拡張症) / Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)		2015-02-23 /-17/12			Sev	1	N	1	N/Y	NO

1. Race: WH=White (Caucasian), Bl=Black, As=Asian, NA=Native American, PI=Pacific Islander, UN=Unknown, Ot=Other.
2. Day1 is relative to the first day with randomized study drug or randomization day if no study drug was taken.
3. Day2 is relative to the day of transplantation.
4. Severity Mild=Mild, Mod=Moderate, Sev=Severe
5. Action taken: 1=Dose not changed, 2=Drug interrupted, 3=Drug withdrawn, 4=Not Applicable, 5=Unknown, 6=Dose adjusted.
6. Outcome: 1=Not recovered/not resolved 2=Recovered/resolved 3=Recovering/resolving 4=Recovered/resolved with sequelae 5=Fatal 997=Unknown.

CRAD001H 2307

Listing 14.3.2-1.2 (Page 30 of 79)
Serious adverse events/infections by patient
(Safety population - 12 month analysis)

Treatment: EVR+Reduced TAC

Country/ Subject identifier	Age/ Sex/ Race	SAE	Reported term Preferred term System organ class	Type of infection /Micro organism	Start date / Day1/Day2	End date/ Day1/Day2	Dur- ation (days)	Seve rity	Action taken With med.	Med or ther. taken	Out- come	Anti viral/ another immuno suppre sant	Relat To Study med.
TWN/4071020	64/M /AS	Y	Hyperglycemia / Hyperglycaemia (高血糖) / Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)		2015-03-24 /13/41			Sev	1	Y	1	N/Y	NO
		Y	Pneumonia / Pneumonia (肺炎) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)		2015-04-01 /21/49	2015-07-16 /127/155	107	Mod	1	Y	2	N/N	NO
		Y	Right incarcerated hernia / Incarcerated hernia (嵌頓ヘルニア) / General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)		2015-11-30 /264/292	2015-12-22 /286/314	23	Sev	2	Y	2	N/N	NO
		Y	Pneumonia, right side / Pneumonia (肺炎) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	UNKNOWN/N O CULTURE DATA	2016-01-04 /299/327			Sev	3	Y	1	N/N	NO
TWN/4071032	56/M /AS	Y	Hypotension / Hypotension (低血圧) / Vascular disorders (血管障害)		2015-08-28 /4/32	2015-09-03 /10/38	7	Sev	1	Y	2	N/Y	NO

1. Race: WH=White (Caucasian), Bl=Black, As=Asian, NA=Native American, PI=Pacific Islander, UN=Unknown, Ot=Other.
2. Day1 is relative to the first day with randomized study drug or randomization day if no study drug was taken.
3. Day2 is relative to the day of transplantation.
4. Severity Mild=Mild, Mod=Moderate, Sev=Severe
5. Action taken: 1=Dose not changed, 2=Drug interrupted, 3=Drug withdrawn, 4=Not Applicable, 5=Unknown, 6=Dose adjusted.
6. Outcome: 1=Not recovered/not resolved 2=Recovered/resolved 3=Recovering/resolving 4=Recovered/resolved with sequelae 5=Fatal 997=Unknown.

CRAD001H 2307

Listing 14.3.2-1.2 (Page 31 of 79)
Serious adverse events/infections by patient
(Safety population - 12 month analysis)

Treatment: EVR+Reduced TAC

Country/ Subject identifier	Age/ Sex/ Race	SAE	Reported term Preferred term System organ class	Type of infection /Micro organism	Start date / Day1/Day2	End date/ Day1/Day2	Dur- ation (days)	Severity	Action taken With med.	Med or ther. taken	Out- come	Anti viral/ another immuno suppre sant	Relat To Study med.
TWN/4071032	56/M /AS	Y	Squamous cell carcinoma,left hyoppharyngeal / Squamous cell carcinoma of the hypopharynx (下咽頭扁平上皮癌) / Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む))		2016-03-01 /190/218			Sev	1	Y	1	N/N	NO
		Y	Mulnutrition / Malnutrition (栄養障害) / Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)		2016-05-29 /279/307	2016-06-20 /301/329	23	Sev	1	Y	2	N/N	NO
TWN/4071033	46/M /AS	Y	Biliary tract stenosis / Bile duct stenosis (胆管狭窄) / Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)		2015-12-25 /80/116	2016-01-14 /100/136	21	Sev	1	Y	2	N/N	NO
		Y	Urosepsis / Urosepsis (尿路性敗血症) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	FUNGAL/YEAST-LIKE	2016-06-11 /249/285	2016-08-17 /316/352	68	Sev	1	Y	2	N/N	NO

1. Race: WH=White (Caucasian), Bl=Black, As=Asian, NA=Native American, PI=Pacific Islander, UN=Unknown, Ot=Other.
2. Day1 is relative to the first day with randomized study drug or randomization day if no study drug was taken.
3. Day2 is relative to the day of transplantation.
4. Severity Mild=Mild, Mod=Moderate, Sev=Severe
5. Action taken: 1=Dose not changed, 2=Drug interrupted, 3=Drug withdrawn, 4=Not Applicable, 5=Unknown, 6=Dose adjusted.
6. Outcome: 1=Not recovered/not resolved 2=Recovered/resolved 3=Recovering/resolving 4=Recovered/resolved with sequelae 5=Fatal 997=Unknown.

CRAD001H 2307

Listing 14.3.2-1.2 (Page 32 of 79)
Serious adverse events/infections by patient
(Safety population - 12 month analysis)

Treatment: EVR+Reduced TAC

Country/ Subject identifier	Age/ Sex/ Race	SAE	Reported term Preferred term System organ class	Type of infection /Micro organism	Start date / Day1/Day2	End date/ Day1/Day2	Dur- ation (days)	Severity	Action taken With med.	Med or ther. taken	Out- come	Anti viral/ another immuno suppre sant	Relat To Study med.
TWN/4071036	57/F /AS	Y	Liver abscess / Liver abscess (肝膿瘍) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	UNKNOWN/NO CULTURE DATA	2015-10-31 /31/59			Sev	1	Y	1	N/N	NO
		Y	Septic shock / Septic shock (敗血症性ショック) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	BACTERIAL /ENTEROCOCCUS FAECIUM	2015-11-18 /49/77	2015-11-18 /49/77	1	Sev	1	Y	5	N/N	NO
TWN/4073002	59/M /AS	Y	back contusion / Contusion (挫傷) / Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)		2015-02-10 /77/109	2015-02-12 /79/111	3	Sev	1	Y	2	N/N	NO
			compression fracture of T12 / Spinal compression fracture (脊椎圧迫骨折) / Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)		2015-02-10 /77/109	2015-02-12 /79/111	3	Sev	1	Y	2	N/N	NO

1. Race: WH=White (Caucasian), Bl=Black, As=Asian, NA=Native American, PI=Pacific Islander, UN=Unknown, Ot=Other.
2. Day1 is relative to the first day with randomized study drug or randomization day if no study drug was taken.
3. Day2 is relative to the day of transplantation.
4. Severity Mild=Mild, Mod=Moderate, Sev=Severe
5. Action taken: 1=Dose not changed, 2=Drug interrupted, 3=Drug withdrawn, 4=Not Applicable, 5=Unknown, 6=Dose adjusted.
6. Outcome: 1=Not recovered/not resolved 2=Recovered/resolved 3=Recovering/resolving 4=Recovered/resolved with sequelae 5=Fatal 997=Unknown.

CRAD001H 2307

Listing 14.3.2-1.2 (Page 33 of 79)
Serious adverse events/infections by patient
(Safety population - 12 month analysis)

Treatment: EVR+Reduced TAC

Country/ Subject identifier	Age/ Sex/ Race	SAE	Reported term Preferred term System organ class	Type of infection /Micro organism	Start date / Day1/Day2	End date/ Day1/Day2	Dur- ation (days)	Severity	Action taken With med.	Med or ther. taken	Out- come	Anti viral/ another immuno suppre sant	Relat To Study med.
TWN/4073002	59/M /AS	Y	acute edema of lung / Acute pulmonary oedema (急性肺水腫) / Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)		2015-03-30 /125/157	2015-04-21 /147/179	23	Sev	1	Y	2	N/N	NO
TWN/4073014	43/M /AS	Y	vomiting / Vomiting (嘔吐) / Gastrointestinal disorders (胃腸障害)		2015-03-09 /62/89	2015-03-10 /63/90	2	Mild	1	N	2	N/N	NO
		Y	hyponatremia / Hyponatraemia (低ナトリウム血症) / Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)		2015-03-09 /62/89	2015-03-30 /83/110	22	Mild	1	N	2	N/N	NO
		Y	hypokalemia / Hypokalaemia (低カリウム血症) / Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)		2015-03-09 /62/89	2015-05-25 /139/166	78	Mild	1	Y	2	N/N	NO
		Y	ileus / Ileus (イレウス) / Gastrointestinal disorders (胃腸障害)		2015-04-08 /92/119	2015-04-18 /102/129	11	Sev	2	Y	2	N/N	NO

1. Race: WH=White (Caucasian), Bl=Black, As=Asian, NA=Native American, PI=Pacific Islander, UN=Unknown, Ot=Other.
2. Day1 is relative to the first day with randomized study drug or randomization day if no study drug was taken.
3. Day2 is relative to the day of transplantation.
4. Severity Mild=Mild, Mod=Moderate, Sev=Severe
5. Action taken: 1=Dose not changed, 2=Drug interrupted, 3=Drug withdrawn, 4=Not Applicable, 5=Unknown, 6=Dose adjusted.
6. Outcome: 1=Not recovered/not resolved 2=Recovered/resolved 3=Recovering/resolving 4=Recovered/resolved with sequelae 5=Fatal 997=Unknown.

CRAD001H 2307

Listing 14.3.2-1.2 (Page 34 of 79)
Serious adverse events/infections by patient
(Safety population - 12 month analysis)

Treatment: EVR+Reduced TAC

Country/ Subject identifier	Age/ Sex/ Race	SAE	Reported term Preferred term System organ class	Type of infection /Micro organism	Start date / Day1/Day2	End date/ Day1/Day2	Dur- ation (days)	Severity	Action taken With med.	Med or ther. taken	Out- come	Anti viral/ another immuno suppre sant	Relat To Study med.
TWN/4073014	43/M /AS	Y	paralytic ileus / Ileus paralytic (麻痺性イレウス) / Gastrointestinal disorders (胃腸障害)		2015-08-01 /207/234	2015-08-20 /226/253	20	Sev	2	Y	2	N/N	NO
		Y	acute rejection / Transplant rejection (移植拒絶反応) / Immune system disorders (免疫系障害)		2015-10-21 /288/315	2015-11-07 /305/332	18	Mild	6	Y	2	N/Y	NO
TWN/4073023	49/M /AS	Y	abdominal pain / Abdominal pain (腹痛) / Gastrointestinal disorders (胃腸障害)		2015-03-05 /23/49	2015-03-10 /28/54	6	Mild	1	Y	2	N/N	NO
TWN/4073024	37/F /AS	Y	heart and lung failure / Cardiopulmonary failure (心肺不全) / Cardiac disorders (心臓障害)		2015-02-27 /12/39	2015-02-27 /12/39	1	Sev	1	N	5	N/N	NO

1. Race: WH=White (Caucasian), Bl=Black, As=Asian, NA=Native American, PI=Pacific Islander, UN=Unknown, Ot=Other.
2. Day1 is relative to the first day with randomized study drug or randomization day if no study drug was taken.
3. Day2 is relative to the day of transplantation.
4. Severity Mild=Mild, Mod=Moderate, Sev=Severe
5. Action taken: 1=Dose not changed, 2=Drug interrupted, 3=Drug withdrawn, 4=Not Applicable, 5=Unknown, 6=Dose adjusted.
6. Outcome: 1=Not recovered/not resolved 2=Recovered/resolved 3=Recovering/resolving 4=Recovered/resolved with sequelae 5=Fatal 997=Unknown.

CRAD001H 2307

Listing 14.3.2-1.2 (Page 35 of 79)
Serious adverse events/infections by patient
(Safety population - 12 month analysis)

Treatment: EVR+Reduced TAC

Country/ Subject identifier	Age/ Sex/ Race	SAE	Reported term Preferred term System organ class	Type of infection /Micro organism	Start date / Day1/Day2	End date/ Day1/Day2	Dur- ation (days)	Severity	Action taken With med.	Med or ther. taken	Out- come	Anti viral/ another immuno suppre sant	Relat To Study med.
TWN/4073035	58/F /AS	Y	pneumonia / Pneumonia (肺炎) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	FUNGAL/PNEUMOCYSTIS JIROVECI PNEUMONIA	2015-10-27 /182/211	2015-11-06 /192/221	11	Sev	1	Y	5	N/Y	NO
TWN/4073056	46/F /AS	Y	acute liver rejection / Liver transplant rejection (肝移植拒絶反応) / Immune system disorders (免疫系障害)		2016-03-23 /211/238			Mod	6	Y	1	N/N	NO
TWN/4073067	56/F /AS	Y	liver enzyme elevated / Hepatic enzyme increased (肝酵素上昇) / Investigations (臨床検査)		2015-11-18 /29/58	2015-11-29 /40/69	12	Sev	1	N	2	N/N	NO
		Y	Rapid progression renal failure / Renal failure (腎不全) / Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)		2016-03-05 /137/166			Sev	3	N	1	N/N	NO

1. Race: WH=White (Caucasian), Bl=Black, As=Asian, NA=Native American, PI=Pacific Islander, UN=Unknown, Ot=Other.
2. Day1 is relative to the first day with randomized study drug or randomization day if no study drug was taken.
3. Day2 is relative to the day of transplantation.
4. Severity Mild=Mild, Mod=Moderate, Sev=Severe
5. Action taken: 1=Dose not changed, 2=Drug interrupted, 3=Drug withdrawn, 4=Not Applicable, 5=Unknown, 6=Dose adjusted.
6. Outcome: 1=Not recovered/not resolved 2=Recovered/resolved 3=Recovering/resolving 4=Recovered/resolved with sequelae 5=Fatal 997=Unknown.

CRAD001H 2307

Listing 14.3.2-1.2 (Page 36 of 79)
Serious adverse events/infections by patient
(Safety population - 12 month analysis)

Treatment: EVR+Reduced TAC

Country/ Subject identifier	Age/ Sex/ Race	SAE	Reported term Preferred term System organ class	Type of infection /Micro organism	Start date / Day1/Day2	End date/ Day1/Day2	Dur- ation (days)	Severity	Action taken With med.	Med or ther. taken	Out- come	Anti viral/ another immuno suppre sant	Relat To Study med.
SGP/4090003	40/M /AS	Y	Fever / Pyrexia (発熱) / General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)		2015-04-07 /107/139	2015-04-10 /110/142	4	Mild	1	Y	2	N/N	NO
		Y	Diarrhoea / Diarrhoea (下痢) / Gastrointestinal disorders (胃腸障害)		2015-04-07 /107/139	2015-04-22 /122/154	16	Mild	1	Y	2	N/N	NO
			Gastroenteritis / Gastroenteritis (胃腸炎) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)		2015-04-07 /107/139	2015-04-22 /122/154	16	Mild	1	Y	2	N/N	NO
USA/5001001	54/M /WH	Y	BILE LEAK - BILIARY REANASTOMOSIS / Post procedural bile leak (処置後胆汁漏出) / Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)		2014-05-08 /-30/1	2014-05-09 /-29/2	2	Sev	1	Y	2	N/N	NO
			NECROSIS BILIARY ANASTOMOSIS / Necrosis (壊死) / General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)		2014-05-08 /-30/1	2014-05-09 /-29/2	2	Sev	1	Y	2	N/N	NO

1. Race: WH=White (Caucasian), Bl=Black, As=Asian, NA=Native American, PI=Pacific Islander, UN=Unknown, Ot=Other.
2. Day1 is relative to the first day with randomized study drug or randomization day if no study drug was taken.
3. Day2 is relative to the day of transplantation.
4. Severity Mild=Mild, Mod=Moderate, Sev=Severe
5. Action taken: 1=Dose not changed, 2=Drug interrupted, 3=Drug withdrawn, 4=Not Applicable, 5=Unknown, 6=Dose adjusted.
6. Outcome: 1=Not recovered/not resolved 2=Recovered/resolved 3=Recovering/resolving 4=Recovered/resolved with sequelae 5=Fatal 997=Unknown.

CRAD001H 2307

Listing 14.3.2-1.2 (Page 37 of 79)
Serious adverse events/infections by patient
(Safety population - 12 month analysis)

Treatment: EVR+Reduced TAC

Country/ Subject identifier	Age/ Sex/ Race	SAE	Reported term Preferred term System organ class	Type of infection /Micro organism	Start date / Day1/Day2	End date/ Day1/Day2	Dur- ation (days)	Severity	Action taken With med.	Med or ther. taken	Out- come	Anti viral/ another immuno suppre sant	Relat To Study med.
USA/5001001	54/M /WH	Y	POST PROCEDURE BILE LEAK / Post procedural bile leak (処置後胆汁漏出) / Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)		2014-05-08 /-30/1	2014-05-09 /-29/2	2	Sev	4	Y	2	N/N	NO
		Y	HEPATIC ARTERY STENOSIS / Hepatic artery stenosis (肝動脈狭窄) / Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)		2014-05-19 /-19/12			Sev	1	Y	1	N/N	NO
		Y	DELIRIUM / Delirium (譫妄) / Psychiatric disorders (精神障害)		2014-05-19 /-19/12	2014-06-23 /17/47	36	Sev	1	Y	2	N/N	NO
		Y	ACUTE KIDNEY INJURY / Acute kidney injury (急性腎障害) / Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)		2014-06-06 /-1/30	2014-06-16 /10/40	11	Mod	2	N	2	N/N	YES
		Y	Elevated LFTs / Liver function test increased (肝機能検査値上昇) / Investigations (臨床検査)		2015-05-22 /350/380	2015-05-27 /355/385	6	Mod	2	Y	2	N/Y	YES

1. Race: WH=White (Caucasian), Bl=Black, As=Asian, NA=Native American, PI=Pacific Islander, UN=Unknown, Ot=Other.
2. Day1 is relative to the first day with randomized study drug or randomization day if no study drug was taken.
3. Day2 is relative to the day of transplantation.
4. Severity Mild=Mild, Mod=Moderate, Sev=Severe
5. Action taken: 1=Dose not changed, 2=Drug interrupted, 3=Drug withdrawn, 4=Not Applicable, 5=Unknown, 6=Dose adjusted.
6. Outcome: 1=Not recovered/not resolved 2=Recovered/resolved 3=Recovering/resolving 4=Recovered/resolved with sequelae 5=Fatal 997=Unknown.

CRAD001H 2307

Listing 14.3.2-1.2 (Page 38 of 79)
Serious adverse events/infections by patient
(Safety population - 12 month analysis)

Treatment: EVR+Reduced TAC

Country/ Subject identifier	Age/ Sex/ Race	SAE	Reported term Preferred term System organ class	Type of infection /Micro organism	Start date / Day1/Day2	End date/ Day1/Day2	Dur- ation (days)	Severity	Action taken With med.	Med or ther. taken	Out- come	Anti viral/ another immuno suppre sant	Relat To Study med.
USA/5001004	62/F /WH	Y	BLOOD LACTIC ACID ELEVATION / Blood lactic acid increased (血中乳酸増加) / Investigations (臨床検査)		2015-01-15 /-22/8	2015-01-15 /-22/8	1	Mod	1	N	2	N/N	NO
			SEIZURE / Seizure (痙攣発作) / Nervous system disorders (神経系障害)		2015-01-15 /-22/8	2015-01-15 /-22/8	1	Sev	4	Y	2	N/N	NO
		Y	ADENOCARCINOMA OF TRANSVERSE COLON / Adenocarcinoma of colon (結腸腺癌) / Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む))		2015-10-21 /258/287	2015-11-05 /273/302	16	Sev	1	Y	2	N/N	YES
USA/5005003	58/F /WH	Y	abdominal pain / Abdominal pain (腹痛) / Gastrointestinal disorders (胃腸障害)		2014-04-22 /-20/13	2014-04-24 /-18/15	3	Mild	1	N	2	N/N	NO

1. Race: WH=White (Caucasian), Bl=Black, As=Asian, NA=Native American, PI=Pacific Islander, UN=Unknown, Ot=Other.
2. Day1 is relative to the first day with randomized study drug or randomization day if no study drug was taken.
3. Day2 is relative to the day of transplantation.
4. Severity Mild=Mild, Mod=Moderate, Sev=Severe
5. Action taken: 1=Dose not changed, 2=Drug interrupted, 3=Drug withdrawn, 4=Not Applicable, 5=Unknown, 6=Dose adjusted.
6. Outcome: 1=Not recovered/not resolved 2=Recovered/resolved 3=Recovering/resolving 4=Recovered/resolved with sequelae 5=Fatal 997=Unknown.

CRAD001H 2307

Listing 14.3.2-1.2 (Page 39 of 79)
Serious adverse events/infections by patient
(Safety population - 12 month analysis)

Treatment: EVR+Reduced TAC

Country/ Subject identifier	Age/ Sex/ Race	SAE	Reported term Preferred term System organ class	Type of infection /Micro organism	Start date / Day1/Day2	End date/ Day1/Day2	Dur- ation (days)	Severity	Action taken With med.	Med or ther. taken	Out- come	Anti viral/ another immuno suppre sant	Relat To Study med.
USA/5005004	54/M /WH	Y	right inguinal hernia pain / Inguinal hernia (鼠径ヘルニア) / Gastrointestinal disorders (胃腸障害)		2014-09-20 /-9/24	2014-10-15 /17/49	26	Mod	4	Y	2	N/N	NO
		Y	C.difficile diarrhea / Clostridium difficile colitis (クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	BACTERIAL /C-DIFF	2014-10-06 /8/40	2014-10-31 /33/65	26	Mod	3	Y	2	N/Y	YES
		Y	Persistent Diarrhea / Diarrhoea (下痢) / Gastrointestinal disorders (胃腸障害)		2014-10-29 /31/63	2014-10-31 /33/65	3	Mod	3	Y	2	N/N	NO
		Y	Gastroenteritis / Gastroenteritis (胃腸炎) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	BACTERIAL /C. DIFFICILE	2014-12-02 /65/97	2014-12-04 /67/99	3	Mod	1	Y	2	N/N	YES
USA/5006002	64/M /WH	Y	Clostridium Difficile Diarrhea / Clostridium difficile colitis (クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	BACTERIAL /CLOSTRIDIUM DIFFICILE	2015-09-21 /19/53	2015-09-26 /24/58	6	Mod	1	Y	2	N/N	YES

1. Race: WH=White (Caucasian), Bl=Black, As=Asian, NA=Native American, PI=Pacific Islander, UN=Unknown, Ot=Other.
2. Day1 is relative to the first day with randomized study drug or randomization day if no study drug was taken.
3. Day2 is relative to the day of transplantation.
4. Severity Mild=Mild, Mod=Moderate, Sev=Severe
5. Action taken: 1=Dose not changed, 2=Drug interrupted, 3=Drug withdrawn, 4=Not Applicable, 5=Unknown, 6=Dose adjusted.
6. Outcome: 1=Not recovered/not resolved 2=Recovered/resolved 3=Recovering/resolving 4=Recovered/resolved with sequelae 5=Fatal 997=Unknown.

CRAD001H 2307

Listing 14.3.2-1.2 (Page 40 of 79)
Serious adverse events/infections by patient
(Safety population - 12 month analysis)

Treatment: EVR+Reduced TAC

Country/ Subject identifier	Age/ Sex/ Race	SAE	Reported term / Preferred term / System organ class	Type of infection /Micro organism	Start date / Day1/Day2	End date/ Day1/Day2	Dur- ation (days)	Severity	Action taken With med.	Med or ther. taken	Out- come	Anti viral/ another immuno suppre sant	Relat To Study med.
USA/5006002	64/M /WH	Y	Proteinuria / Proteinuria (蛋白尿) / Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)		2015-10-16 /44/78			Sev	1	N	1	N/Y	YES
		Y	Constipation / Constipation (便秘) / Gastrointestinal disorders (胃腸障害)		2015-10-24 /52/86	2015-10-26 /54/88	3	Mod	1	Y	2	N/N	NO
USA/5010003	73/M /WH	Y	Chest Pain Cardiac related / Angina pectoris (狭心症) / Cardiac disorders (心臓障害)		2015-07-03 /220/255	2015-07-06 /223/258	4	Mod	1	Y	2	N/N	NO
USA/5010004	60/M /WH	Y	Upper Respiratory Infection / Upper respiratory tract infection (上気道感染) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)		2015-12-23 /338/371	2016-01-06 /352/385	15	Sev	1	N	2	N/N	NO
USA/5012003	65/F /WH	Y	CMV viremia / Cytomegalovirus viraemia (サイトメガロウイルス血症) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	VIRAL/HERPESVIRIDAE	2015-03-23 /76/109	2015-06-18 /163/196	88	Mild	1	Y	2	Y/N	YES

1. Race: WH=White (Caucasian), Bl=Black, As=Asian, NA=Native American, PI=Pacific Islander, UN=Unknown, Ot=Other.
2. Day1 is relative to the first day with randomized study drug or randomization day if no study drug was taken.
3. Day2 is relative to the day of transplantation.
4. Severity Mild=Mild, Mod=Moderate, Sev=Severe
5. Action taken: 1=Dose not changed, 2=Drug interrupted, 3=Drug withdrawn, 4=Not Applicable, 5=Unknown, 6=Dose adjusted.
6. Outcome: 1=Not recovered/not resolved 2=Recovered/resolved 3=Recovering/resolving 4=Recovered/resolved with sequelae 5=Fatal 997=Unknown.

CRAD001H 2307

Listing 14.3.2-1.2 (Page 41 of 79)
Serious adverse events/infections by patient
(Safety population - 12 month analysis)

Treatment: EVR+Reduced TAC

Country/ Subject identifier	Age/ Sex/ Race	SAE	Reported term Preferred term System organ class	Type of infection /Micro organism	Start date / Day1/Day2	End date/ Day1/Day2	Dur- ation (days)	Severity	Action taken With med.	Med or ther. taken	Out- come	Anti viral/ another immuno suppre sant	Relat To Study med.
USA/5012003	65/F /WH	Y	Clostridium difficile colitis / Clostridium difficile colitis（クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎）/ Infections and infestations（感染症および寄生虫症）	BACTERIAL /CLOSTRIDIUM DIFFICILE	2015-03-26 /79/112	2015-04-09 /93/126	15	Mild	1	Y	2	Y/Y	NO
		Y	plasma cell hepatitis of acute cellular rejection / Liver transplant rejection（肝移植拒絶反応）/ Immune system disorders（免疫系障害）		2015-07-02 /177/210			Sev	1	Y	1	Y/Y	YES
USA/5012007	56/F /WH	Y	chest discomfort NOS / Chest discomfort（胸部不快感）/ General disorders and administration site conditions（一般・全身障害および投与部位の状態）		2015-12-14 /95/119	2015-12-15 /96/120	2	Mod	1	Y	2	Y/Y	NO
			lower back pain / Back pain（背部痛）/ Musculoskeletal and connective tissue disorders（筋骨格系および結合組織障害）		2015-12-14 /95/119	2015-12-15 /96/120	2	Mod	1	Y	2	Y/Y	NO

1. Race: WH=White (Caucasian), Bl=Black, As=Asian, NA=Native American, PI=Pacific Islander, UN=Unknown, Ot=Other.
2. Day1 is relative to the first day with randomized study drug or randomization day if no study drug was taken.
3. Day2 is relative to the day of transplantation.
4. Severity Mild=Mild, Mod=Moderate, Sev=Severe
5. Action taken: 1=Dose not changed, 2=Drug interrupted, 3=Drug withdrawn, 4=Not Applicable, 5=Unknown, 6=Dose adjusted.
6. Outcome: 1=Not recovered/not resolved 2=Recovered/resolved 3=Recovering/resolving 4=Recovered/resolved with sequelae 5=Fatal 997=Unknown.

CRAD001H 2307

Listing 14.3.2-1.2 (Page 42 of 79)
Serious adverse events/infections by patient
(Safety population - 12 month analysis)

Treatment: EVR+Reduced TAC

Country/ Subject identifier	Age/ Sex/ Race	SAE	Reported term Preferred term System organ class	Type of infection /Micro organism	Start date / Day1/Day2	End date/ Day1/Day2	Dur- ation (days)	Severity	Action taken With med.	Med or ther. taken	Out- come	Anti viral/ another immuno suppre sant	Relat To Study med.
USA/5012007	56/F /WH	Y	non-cardiac substernal pain / Non-cardiac chest pain (非心臓性胸痛) / General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)		2015-12-14 /95/119	2015-12-15 /96/120	2	Mod	1	Y	2	N/N	NO
		Y	pain associated with stent from ERCP / Procedural pain (処置による疼痛) / Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)		2016-01-05 /117/141	2016-01-15 /127/151	11	Sev	1	Y	2	Y/Y	NO

1. Race: WH=White (Caucasian), Bl=Black, As=Asian, NA=Native American, PI=Pacific Islander, UN=Unknown, Ot=Other.
2. Day1 is relative to the first day with randomized study drug or randomization day if no study drug was taken.
3. Day2 is relative to the day of transplantation.
4. Severity Mild=Mild, Mod=Moderate, Sev=Severe
5. Action taken: 1=Dose not changed, 2=Drug interrupted, 3=Drug withdrawn, 4=Not Applicable, 5=Unknown, 6=Dose adjusted.
6. Outcome: 1=Not recovered/not resolved 2=Recovered/resolved 3=Recovering/resolving 4=Recovered/resolved with sequelae 5=Fatal 997=Unknown.

CRAD001H 2307

Listing 14.3.2-1.2 (Page 43 of 79)
Serious adverse events/infections by patient
(Safety population - 12 month analysis)

Treatment: TAC Control

Country/ Subject identifier	Age/ Sex/ Race	SAE	Reported term Preferred term System organ class	Type of infection /Micro organism	Start date / Day1/Day2	End date/ Day1/Day2	Dur- ation (days)	Severity	Action taken With med.	Med or ther. taken	Out- come	Anti viral/ another immuno suppre sant	Relat To Study med.
CAN/1001001	63/F /WH	Y	hypoxia / Hypoxia (低酸素症) / Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)		2014-01-07 /-27/2	2014-03-07 /33/61	60	Sev	1	Y	2	N/N	NO
CAN/1001002	47/F /WH	Y	Blood infection, salmonellosis / Salmonella sepsis (サルモネラ性敗血症) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	BACTERIAL /SALMONELLA ENTERITIDIS	2014-02-20 /-21/11	2014-03-28 /16/47	37	Mild	1	Y	2	N/N	YES
		Y	acute kidney injury / Acute kidney injury (急性腎障害) / Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)		2014-03-27 /15/46	2014-04-04 /23/54	9	Sev	2	Y	2	N/N	NO
		Y	Hepatocellular Carcinoma (HCC) Recurrence / Hepatocellular carcinoma (肝細胞癌) / Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む))		2014-08-25 /166/197	2014-11-27 /260/291	95	Sev	3	Y	5	N/N	NO

1. Race: WH=White (Caucasian), Bl=Black, As=Asian, NA=Native American, PI=Pacific Islander, UN=Unknown, Ot=Other.
2. Day1 is relative to the first day with randomized study drug or randomization day if no study drug was taken.
3. Day2 is relative to the day of transplantation.
4. Severity Mild=Mild, Mod=Moderate, Sev=Severe
5. Action taken: 1=Dose not changed, 2=Drug interrupted, 3=Drug withdrawn, 4=Not Applicable, 5=Unknown, 6=Dose adjusted.
6. Outcome: 1=Not recovered/not resolved 2=Recovered/resolved 3=Recovering/resolving 4=Recovered/resolved with sequelae 5=Fatal 997=Unknown.

CRAD001H 2307

Listing 14.3.2-1.2 (Page 44 of 79)
Serious adverse events/infections by patient
(Safety population - 12 month analysis)

Treatment: TAC Control

Country/ Subject identifier	Age/ Sex/ Race	SAE	Reported term Preferred term System organ class	Type of infection /Micro organism	Start date / Day1/Day2	End date/ Day1/Day2	Dur- ation (days)	Severity	Action taken With med.	Med or ther. taken	Out- come	Anti viral/ another immuno suppre sant	Relat To Study med.
CAN/1001002	47/F /WH	Y	osteolytic metasteses at T5 / Metastases to bone (骨転移) / Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）)		2014-08-25 /166/197	2014-11-27 /260/291	95	Sev	1	Y	5	N/N	NO
			pulmonary metasteses / Metastases to lung (肺転移) / Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）)		2014-08-25 /166/197	2014-11-27 /260/291	95	Sev	1	N	5	N/N	NO
CAN/1001009	64/M /WH	Y	bacterial blood infection / Bacterial sepsis (細菌性敗血症) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	BACTERIAL /ESCHERIC HIA COLI	2014-08-18 /57/90	2014-09-10 /80/113	24	Mod	1	Y	2	N/N	NO
			urinary tract infection / Urinary tract infection (尿路感染) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	BACTERIAL /ESCHERIC HIA COLI	2014-08-18 /57/90	2014-09-10 /80/113	24	Mod	1	Y	2	N/N	NO

1. Race: WH=White (Caucasian), Bl=Black, As=Asian, NA=Native American, PI=Pacific Islander, UN=Unknown, Ot=Other.
2. Day1 is relative to the first day with randomized study drug or randomization day if no study drug was taken.
3. Day2 is relative to the day of transplantation.
4. Severity Mild=Mild, Mod=Moderate, Sev=Severe
5. Action taken: 1=Dose not changed, 2=Drug interrupted, 3=Drug withdrawn, 4=Not Applicable, 5=Unknown, 6=Dose adjusted.
6. Outcome: 1=Not recovered/not resolved 2=Recovered/resolved 3=Recovering/resolving 4=Recovered/resolved with sequelae 5=Fatal 997=Unknown.

CRAD001H 2307

Listing 14.3.2-1.2 (Page 45 of 79)
Serious adverse events/infections by patient
(Safety population - 12 month analysis)

Treatment: TAC Control

Country/ Subject identifier	Age/ Sex/ Race	SAE	Reported term Preferred term System organ class	Type of infection /Micro organism	Start date / Day1/Day2	End date/ Day1/Day2	Dur- ation (days)	Severity	Action taken With med.	Med or ther. taken	Out- come	Anti viral/ another immuno suppre sant	Relat To Study med.
CAN/1001020	32/M /WH	Y	Cholangitis / Cholangitis (胆管炎) / Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)		2015-05-01 /24/59	2015-05-16 /39/74	16	Mild	1	Y	2	N/N	NO
CAN/1001026	68/F /WH	Y	mild biliary anastomotic stricture / Biliary anastomosis complication (胆管吻合合併症) / Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)		2015-08-18 /-13/21			Mild	1	Y	1	N/N	NO
DEU/2003003	19/M /WH	Y	recurrent hypoalbuminemia / Hypoalbuminaemia (低アルブミン血症) / Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)		2015-01-30 /94/124			Mod	1	Y	1	N/N	NO
		Y	pouchitis / Pouchitis (嚢炎) / Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	VIRAL/CMV	2015-02-17 /112/142	2015-03-26 /149/179	38	Mod	6	Y	2	Y/N	NO

1. Race: WH=White (Caucasian), Bl=Black, As=Asian, NA=Native American, PI=Pacific Islander, UN=Unknown, Ot=Other.
2. Day1 is relative to the first day with randomized study drug or randomization day if no study drug was taken.
3. Day2 is relative to the day of transplantation.
4. Severity Mild=Mild, Mod=Moderate, Sev=Severe
5. Action taken: 1=Dose not changed, 2=Drug interrupted, 3=Drug withdrawn, 4=Not Applicable, 5=Unknown, 6=Dose adjusted.
6. Outcome: 1=Not recovered/not resolved 2=Recovered/resolved 3=Recovering/resolving 4=Recovered/resolved with sequelae 5=Fatal 997=Unknown.

CRAD001H 2307

Listing 14.3.2-1.2 (Page 46 of 79)
Serious adverse events/infections by patient
(Safety population - 12 month analysis)

Treatment: TAC Control

Country/ Subject identifier	Age/ Sex/ Race	SAE	Reported term Preferred term System organ class	Type of infection /Micro organism	Start date / Day1/Day2	End date/ Day1/Day2	Dur- ation (days)	Severity	Action taken With med.	Med or ther. taken	Out- come	Anti viral/ another immuno suppre sant	Relat To Study med.
DEU/2003003	19/M /WH	Y	ascites / Ascites (腹水) / Gastrointestinal disorders (胃腸障害)		2015-02-21 /116/146	2015-06-26 /241/271	126	Mod	1	Y	2	N/N	NO
		Y	venous stenosis at hepatocaval confluence / Venous stenosis (静脈狭窄) / Vascular disorders (血管障害)		2015-05-26 /210/240	2015-06-09 /224/254	15	Sev	1	Y	2	N/N	NO
		Y	noro virus infection / Gastroenteritis norovirus (ノロウイルス性胃腸炎) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	VIRAL/NORO VIRUS	2015-06-12 /227/257	2015-06-18 /233/263	7	Mod	1	Y	2	N/N	NO
		Y	venous Stenosis at hepatocaval confluence / Venous stenosis (静脈狭窄) / Vascular disorders (血管障害)		2015-07-15 /260/290			Mod	1	Y	1	N/N	NO
DEU/2003005	50/F /WH	Y	biliom at resection margin / Biloma (胆汁性嚢胞) / Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)		2015-09-16 /-27/2	2015-11-23 /42/70	69	Mild	4	Y	2	N/N	NO

1. Race: WH=White (Caucasian), Bl=Black, As=Asian, NA=Native American, PI=Pacific Islander, UN=Unknown, Ot=Other.
2. Day1 is relative to the first day with randomized study drug or randomization day if no study drug was taken.
3. Day2 is relative to the day of transplantation.
4. Severity Mild=Mild, Mod=Moderate, Sev=Severe
5. Action taken: 1=Dose not changed, 2=Drug interrupted, 3=Drug withdrawn, 4=Not Applicable, 5=Unknown, 6=Dose adjusted.
6. Outcome: 1=Not recovered/not resolved 2=Recovered/resolved 3=Recovering/resolving 4=Recovered/resolved with sequelae 5=Fatal 997=Unknown.

CRAD001H 2307

Listing 14.3.2-1.2 (Page 47 of 79)
Serious adverse events/infections by patient
(Safety population - 12 month analysis)

Treatment: TAC Control

Country/ Subject identifier	Age/ Sex/ Race	SAE	Reported term Preferred term System organ class	Type of infection /Micro organism	Start date / Day1/Day2	End date/ Day1/Day2	Dur- ation (days)	Severity	Action taken With med.	Med or ther. taken	Out- come	Anti viral/ another immuno suppre sant	Relat To Study med.
RUS/2011001	23/F /WH	Y	Biloma / Biloma (胆汁性嚢胞) / Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)		2015-09-18 /-5/29	2015-10-21 /29/62	34	Mild	1	N	2	N/N	NO
		Y	Pneumonia / Pneumonia (肺炎) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)		2015-12-31 /100/133	2016-01-29 /129/162	30	Mod	6	Y	2	N/N	NO
		Y	obstructive jaundice / Jaundice cholestatic (胆汁うっ滞性黄疸) / Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)		2016-05-10 /231/264	2016-05-24 /245/278	15	Mod	1	N	2	N/N	NO
		Y	Thrombosis of the inferior vena cava prosthesis / Vena cava thrombosis (大静脈血栓症) / Vascular disorders (血管障害)		2016-05-23 /244/277			Mod	1	Y	1	N/N	NO
		Y	PNEUMONIA / Pneumonia (肺炎) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	BACTERIAL /ENTROCOCCUS FECALIS	2016-05-23 /244/277	2016-06-15 /267/300	24	Mod	1	Y	2	N/N	NO

1. Race: WH=White (Caucasian), Bl=Black, As=Asian, NA=Native American, PI=Pacific Islander, UN=Unknown, Ot=Other.
2. Day1 is relative to the first day with randomized study drug or randomization day if no study drug was taken.
3. Day2 is relative to the day of transplantation.
4. Severity Mild=Mild, Mod=Moderate, Sev=Severe
5. Action taken: 1=Dose not changed, 2=Drug interrupted, 3=Drug withdrawn, 4=Not Applicable, 5=Unknown, 6=Dose adjusted.
6. Outcome: 1=Not recovered/not resolved 2=Recovered/resolved 3=Recovering/resolving 4=Recovered/resolved with sequelae 5=Fatal 997=Unknown.

CRAD001H 2307

Listing 14.3.2-1.2 (Page 48 of 79)
Serious adverse events/infections by patient
(Safety population - 12 month analysis)

Treatment: TAC Control

Country/ Subject identifier	Age/ Sex/ Race	SAE	Reported term Preferred term System organ class	Type of infection /Micro organism	Start date / Day1/Day2	End date/ Day1/Day2	Dur- ation (days)	Severity	Action taken With med.	Med or ther. taken	Out- come	Anti viral/ another immuno suppre sant	Relat To Study med.
RUS/2011001	23/F /WH	Y	Pulmonary embolism / Pulmonary embolism (肺塞栓症) / Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)		2016-05-23 /244/277	2016-06-15 /267/300	24	Mod	1	Y	2	N/N	NO
		Y	graft dysfunction liver (chronic transplant rejection?) / Liver transplant rejection (肝移植拒絶反応) / Immune system disorders (免疫系障害)		2016-05-24 /245/278			Mod	4	Y	1	N/Y	NO
		Y	Hyperglycemia / Hyperglycaemia (高血糖) / Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)		2016-08-17 /330/363			Mod	1	Y	1	N/N	NO
			Hyposodiumemia / Hyponatraemia (低ナトリウム血症) / Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)		2016-08-17 /330/363			Mod	1	N	1	N/N	NO

1. Race: WH=White (Caucasian), Bl=Black, As=Asian, NA=Native American, PI=Pacific Islander, UN=Unknown, Ot=Other.
2. Day1 is relative to the first day with randomized study drug or randomization day if no study drug was taken.
3. Day2 is relative to the day of transplantation.
4. Severity Mild=Mild, Mod=Moderate, Sev=Severe
5. Action taken: 1=Dose not changed, 2=Drug interrupted, 3=Drug withdrawn, 4=Not Applicable, 5=Unknown, 6=Dose adjusted.
6. Outcome: 1=Not recovered/not resolved 2=Recovered/resolved 3=Recovering/resolving 4=Recovered/resolved with sequelae 5=Fatal 997=Unknown.

CRAD001H 2307

Listing 14.3.2-1.2 (Page 49 of 79)
Serious adverse events/infections by patient
(Safety population - 12 month analysis)

Treatment: TAC Control

Country/ Subject identifier	Age/ Sex/ Race	SAE	Reported term Preferred term System organ class	Type of infection /Micro organism	Start date / Day1/Day2	End date/ Day1/Day2	Dur- ation (days)	Seve rity	Action taken With med.	Med or ther. taken	Out- come	Anti viral/ another immuno suppre sant	Relat To Study med.
TUR/2040006	39/M /WH	Y	INTRAABDOMINAL ABSCESS / Abdominal abscess (腹部膿瘍) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	BACTERIAL /GRAM POSITIVE COCCI	2015-01-11 /3/34	2015-01-28 /20/51	18	Mild	1	Y	2	N/N	NO
		Y	Fever / Pyrexia (発熱) / General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	BACTERIAL /E. COLI	2015-01-11 /3/34	2015-02-28 /51/82	49	Sev	1	Y	2	N/N	NO
		Y	SYSTEMIC INFECTION / Systemic infection (全身性感染) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	BACTERIAL /E.COLI	2015-01-31 /23/54	2015-02-16 /39/70	17	Sev	1	Y	2	N/N	NO
EGY/3001004	33/F /WH	Y	Recurrent Hepatitis C infection / Hepatitis C (C型肝炎) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)		2015-09-16 /23/52	2015-12-28 /126/155	104	Mild	6	Y	5	Y/N	NO
		Y	Chest infection / Lower respiratory tract infection (下気道感染) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	BACTERIAL /KLEBSIELLA SPP.	2015-12-25 /123/152	2015-12-28 /126/155	4	Sev	6	Y	5	Y/N	NO

1. Race: WH=White (Caucasian), Bl=Black, As=Asian, NA=Native American, PI=Pacific Islander, UN=Unknown, Ot=Other.
2. Day1 is relative to the first day with randomized study drug or randomization day if no study drug was taken.
3. Day2 is relative to the day of transplantation.
4. Severity Mild=Mild, Mod=Moderate, Sev=Severe
5. Action taken: 1=Dose not changed, 2=Drug interrupted, 3=Drug withdrawn, 4=Not Applicable, 5=Unknown, 6=Dose adjusted.
6. Outcome: 1=Not recovered/not resolved 2=Recovered/resolved 3=Recovering/resolving 4=Recovered/resolved with sequelae 5=Fatal 997=Unknown.

CRAD001H 2307

Listing 14.3.2-1.2 (Page 50 of 79)
Serious adverse events/infections by patient
(Safety population - 12 month analysis)

Treatment: TAC Control

Country/ Subject identifier	Age/ Sex/ Race	SAE	Reported term Preferred term System organ class	Type of infection /Micro organism	Start date / Day1/Day2	End date/ Day1/Day2	Dur- ation (days)	Severity	Action taken With med.	Med or ther. taken	Out- come	Anti viral/ another immuno suppre sant	Relat To Study med.
EGY/3001004	33/F /WH	Y	Disturbed level of consciousness / Altered state of consciousness (意識変容状態) / Nervous system disorders (神経系障害)		2015-12-27 /125/154	2015-12-28 /126/155	2	Sev	1	Y	5	Y/N	NO
IND/4001020	39/M /AS	Y	PAROXYSMAL SUPRA VENTRICULAR TACHYCARDIA / Supraventricular tachycardia (上室性頻脈) / Cardiac disorders (心臓障害)		2015-08-25 /25/55	2015-08-26 /26/56	2	Mod	1	Y	2	N/N	NO
IND/4001028	55/M /AS	Y	Deranged Liver Enzymes(INCREASED) / Hepatic enzyme increased (肝酵素上昇) / Investigations (臨床検査)		2016-01-14 /120/150	2016-01-19 /125/155	6	Mod	1	Y	2	N/N	NO
		Y	Increased Liver Enzymes / Hepatic enzyme increased (肝酵素上昇) / Investigations (臨床検査)		2016-02-01 /138/168	2016-02-04 /141/171	4	Mod	6	N	2	N/N	NO
IND/4004003	55/M /AS	Y	Raised ALP on routine LFT / Blood alkaline phosphatase increased (血中アルカリホスファターゼ増加) / Investigations (臨床検査)		2015-06-01 /38/75	2015-06-09 /46/83	9	Mod	1	Y	4	Y/Y	NO

1. Race: WH=White (Caucasian), Bl=Black, As=Asian, NA=Native American, PI=Pacific Islander, UN=Unknown, Ot=Other.
2. Day1 is relative to the first day with randomized study drug or randomization day if no study drug was taken.
3. Day2 is relative to the day of transplantation.
4. Severity Mild=Mild, Mod=Moderate, Sev=Severe
5. Action taken: 1=Dose not changed, 2=Drug interrupted, 3=Drug withdrawn, 4=Not Applicable, 5=Unknown, 6=Dose adjusted.
6. Outcome: 1=Not recovered/not resolved 2=Recovered/resolved 3=Recovering/resolving 4=Recovered/resolved with sequelae 5=Fatal 997=Unknown.

CRAD001H 2307

Listing 14.3.2-1.2 (Page 51 of 79)
Serious adverse events/infections by patient
(Safety population - 12 month analysis)

Treatment: TAC Control

Country/ Subject identifier	Age/ Sex/ Race	SAE	Reported term Preferred term System organ class	Type of infection /Micro organism	Start date / Day1/Day2	End date/ Day1/Day2	Dur- ation (days)	Severity	Action taken With med.	Med or ther. taken	Out- come	Anti viral/ another immuno suppre sant	Relat To Study med.
IND/4004003	55/M /AS	Y	Raised GGT with routine LFT / Gamma-glutamyltransferase increased (γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加) / Investigations (臨床検査)		2015-06-01 /38/75	2015-06-09 /46/83	9	Mod	1	Y	4	Y/Y	NO
			raised transaminase on Routine LFT / Transaminases increased (トランスアミナーゼ上昇) / Investigations (臨床検査)		2015-06-01 /38/75	2015-06-09 /46/83	9	Mod	1	Y	4	Y/Y	NO
		Y	High grade fever / Pyrexia (発熱) / General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)		2015-06-11 /48/85	2015-06-25 /62/99	15	Mod	1	Y	2	Y/Y	NO
JPN/4020003	68/M /AS	Y	Determination of inguinal hernia / Inguinal hernia (鼠径ヘルニア) / Gastrointestinal disorders (胃腸障害)		2015-01-08 /214/245	2015-03-09 /274/305	61	Mod	1	Y	2	N/N	NO

1. Race: WH=White (Caucasian), Bl=Black, As=Asian, NA=Native American, PI=Pacific Islander, UN=Unknown, Ot=Other.
2. Day1 is relative to the first day with randomized study drug or randomization day if no study drug was taken.
3. Day2 is relative to the day of transplantation.
4. Severity Mild=Mild, Mod=Moderate, Sev=Severe
5. Action taken: 1=Dose not changed, 2=Drug interrupted, 3=Drug withdrawn, 4=Not Applicable, 5=Unknown, 6=Dose adjusted.
6. Outcome: 1=Not recovered/not resolved 2=Recovered/resolved 3=Recovering/resolving 4=Recovered/resolved with sequelae 5=Fatal 997=Unknown.

CRAD001H 2307

Listing 14.3.2-1.2 (Page 52 of 79)
Serious adverse events/infections by patient
(Safety population - 12 month analysis)

Treatment: TAC Control

Country/ Subject identifier	Age/ Sex/ Race	SAE	Reported term Preferred term System organ class	Type of infection /Micro organism	Start date / Day1/Day2	End date/ Day1/Day2	Dur-ation (days)	Severity	Action taken With med.	Med or ther. taken	Out-come	Anti viral/ another immuno suppre sant	Relat To Study med.
JPN/4020009	52/M /AS	Y	Post-ERCP pancreatitis / Post procedural inflammation (処置後炎症) / Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)		2015-05-07 /93/119	2015-05-12 /98/124	6	Mod	1	Y	2	N/N	NO
		Y	biliary sricture / Bile duct stenosis (胆管狭窄) / Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)		2015-05-14 /100/126			Mild	1	Y	1	N/N	NO
JPN/4022004	65/M /AS	Y	Bile duct stenosis / Bile duct stenosis (胆管狭窄) / Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)		2015-10-23 /61/88			Mild	1	Y	1	N/N	NO
JPN/4023007	62/M /AS	Y	Bile duct anastomic stricture / Biliary anastomosis complication (胆管吻合合併症) / Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)		2016-03-28 /197/224			Mod	4	Y	1	N/N	NO

1. Race: WH=White (Caucasian), Bl=Black, As=Asian, NA=Native American, PI=Pacific Islander, UN=Unknown, Ot=Other.
2. Day1 is relative to the first day with randomized study drug or randomization day if no study drug was taken.
3. Day2 is relative to the day of transplantation.
4. Severity Mild=Mild, Mod=Moderate, Sev=Severe
5. Action taken: 1=Dose not changed, 2=Drug interrupted, 3=Drug withdrawn, 4=Not Applicable, 5=Unknown, 6=Dose adjusted.
6. Outcome: 1=Not recovered/not resolved 2=Recovered/resolved 3=Recovering/resolving 4=Recovered/resolved with sequelae 5=Fatal 997=Unknown.

CRAD001H 2307

Listing 14.3.2-1.2 (Page 53 of 79)
Serious adverse events/infections by patient
(Safety population - 12 month analysis)

Treatment: TAC Control

Country/ Subject identifier	Age/ Sex/ Race	SAE	Reported term Preferred term System organ class	Type of infection /Micro organism	Start date / Day1/Day2	End date/ Day1/Day2	Dur- ation (days)	Severity	Action taken With med.	Med or ther. taken	Out- come	Anti viral/ another immuno suppre sant	Relat To Study med.
JPN/4023007	62/M /AS	Y	pancreatitis / Pancreatitis (膵炎) / Gastrointestinal disorders (胃腸障害)		2016-03-31 /200/227	2016-04-14 /214/241	15	Mod	4	Y	2	N/Y	NO
		Y	cholangitis / Cholangitis (胆管炎) / Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)	BACTERIAL /ENTEROCOCCUS FAECALIS	2016-04-24 /224/251	2016-05-09 /239/266	16	Sev	4	Y	2	N/Y	NO
		Y	Cholangitis / Cholangitis (胆管炎) / Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)		2016-05-30 /260/287			Sev	4	Y	1	N/Y	NO
JPN/4025007	41/M /AS	Y	HEPATITIS E / Hepatitis E (E型肝炎) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	VIRAL/HEPATITIS E VIRUS	2014-09-29 /50/82			Mod	1	Y	1	N/N	NO
JPN/4026002	67/F /AS	Y	obstructive jaundice / Jaundice cholestatic (胆汁うっ滞性黄疸) / Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)		2014-11-20 /42/74	2014-11-21 /43/75	2	Mod	1	Y	2	N/N	NO

1. Race: WH=White (Caucasian), Bl=Black, As=Asian, NA=Native American, PI=Pacific Islander, UN=Unknown, Ot=Other.
2. Day1 is relative to the first day with randomized study drug or randomization day if no study drug was taken.
3. Day2 is relative to the day of transplantation.
4. Severity Mild=Mild, Mod=Moderate, Sev=Severe
5. Action taken: 1=Dose not changed, 2=Drug interrupted, 3=Drug withdrawn, 4=Not Applicable, 5=Unknown, 6=Dose adjusted.
6. Outcome: 1=Not recovered/not resolved 2=Recovered/resolved 3=Recovering/resolving 4=Recovered/resolved with sequelae 5=Fatal 997=Unknown.

CRAD001H 2307

Listing 14.3.2-1.2 (Page 54 of 79)
Serious adverse events/infections by patient
(Safety population - 12 month analysis)

Treatment: TAC Control

Country/ Subject identifier	Age/ Sex/ Race	SAE	Reported term Preferred term System organ class	Type of infection /Micro organism	Start date / Day1/Day2	End date/ Day1/Day2	Dur- ation (days)	Severity	Action taken With med.	Med or ther. taken	Out- come	Anti viral/ another immuno suppre sant	Relat To Study med.
JPN/4026002	67/F /AS	Y	cholangitis / Cholangitis (胆管炎) / Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)		2014-11-20 /42/74	2014-11-21 /43/75	2	Mod	1	Y	2	N/N	NO
		Y	stenosis of bile duct / Bile duct stenosis (胆管狭窄) / Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)		2014-11-20 /42/74	2015-01-06 /89/121	48	Mod	1	Y	2	N/N	NO
		Y	recurrence of primary biliary cirrhosis / Biliary cirrhosis primary (原発性胆汁性肝硬変) / Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)		2014-11-22 /44/76	2014-12-06 /58/90	15	Mod	1	Y	2	N/N	NO
		Y	obstructive jaundice / Jaundice cholestatic (胆汁うっ滞性黄疸) / Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)		2014-12-27 /79/111	2014-12-30 /82/114	4	Mod	1	Y	2	N/N	NO
			cholangitis / Cholangitis (胆管炎) / Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)		2014-12-27 /79/111	2014-12-30 /82/114	4	Mod	1	Y	2	N/N	NO
		Y	stenosis of bile duct / Bile duct stenosis (胆管狭窄) / Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)		2015-03-17 /159/191	2015-03-18 /160/192	2	Mod	1	Y	2	N/N	NO

1. Race: WH=White (Caucasian), Bl=Black, As=Asian, NA=Native American, PI=Pacific Islander, UN=Unknown, Ot=Other.
2. Day1 is relative to the first day with randomized study drug or randomization day if no study drug was taken.
3. Day2 is relative to the day of transplantation.
4. Severity Mild=Mild, Mod=Moderate, Sev=Severe
5. Action taken: 1=Dose not changed, 2=Drug interrupted, 3=Drug withdrawn, 4=Not Applicable, 5=Unknown, 6=Dose adjusted.
6. Outcome: 1=Not recovered/not resolved 2=Recovered/resolved 3=Recovering/resolving 4=Recovered/resolved with sequelae 5=Fatal 997=Unknown.

CRAD001H 2307

Listing 14.3.2-1.2 (Page 55 of 79)
Serious adverse events/infections by patient
(Safety population - 12 month analysis)

Treatment: TAC Control

Country/ Subject identifier	Age/ Sex/ Race	SAE	Reported term / Preferred term / System organ class	Type of infection /Micro organism	Start date / Day1/Day2	End date/ Day1/Day2	Dur- ation (days)	Severity	Action taken With med.	Med or ther. taken	Out- come	Anti viral/ another immuno suppre sant	Relat To Study med.
JPN/4028002	59/M /AS	Y	HepatitisC?recurreace / Hepatitis C (C型肝炎) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	VIRAL/VIRUS	2015-12-22 /98/124	2016-02-23 /161/187	64	Mod	1	Y	2	Y/N	NO
KOR/4050004	52/M /AS	Y	L-spine bursting fracture / Spinal compression fracture (脊椎圧迫骨折) / Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)		2015-06-15 /131/158	2015-09-17 /225/252	95	Mod	1	Y	2	N/N	NO
			nasal bone fracture / Facial bones fracture (顔面骨骨折) / Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)		2015-06-15 /131/158	2015-09-17 /225/252	95	Mod	1	N	2	N/N	NO
		Y	PNEUMONIA / Pneumonia (肺炎) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	VIRAL/PNEUMOCYSTIS CARINII	2015-09-19 /227/254	2015-10-26 /264/291	38	Mod	1	Y	2	Y/Y	YES
			Pneumonia(bocavirus) / Pneumonia viral (ウイルス性肺炎) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	VIRAL/BOCAVIRUS	2015-09-19 /227/254	2015-10-26 /264/291	38	Mod	1	Y	2	Y/Y	YES

1. Race: WH=White (Caucasian), Bl=Black, As=Asian, NA=Native American, PI=Pacific Islander, UN=Unknown, Ot=Other.
2. Day1 is relative to the first day with randomized study drug or randomization day if no study drug was taken.
3. Day2 is relative to the day of transplantation.
4. Severity Mild=Mild, Mod=Moderate, Sev=Severe
5. Action taken: 1=Dose not changed, 2=Drug interrupted, 3=Drug withdrawn, 4=Not Applicable, 5=Unknown, 6=Dose adjusted.
6. Outcome: 1=Not recovered/not resolved 2=Recovered/resolved 3=Recovering/resolving 4=Recovered/resolved with sequelae 5=Fatal 997=Unknown.

CRAD001H 2307

Listing 14.3.2-1.2 (Page 56 of 79)
Serious adverse events/infections by patient
(Safety population - 12 month analysis)

Treatment: TAC Control

Country/ Subject identifier	Age/ Sex/ Race	SAE	Reported term Preferred term System organ class	Type of infection /Micro organism	Start date / Day1/Day2	End date/ Day1/Day2	Dur- ation (days)	Severity	Action taken With med.	Med or ther. taken	Out- come	Anti viral/ another immuno suppre sant	Relat To Study med.
KOR/4050006	54/F /AS	Y	Seizure / Seizure (痙攣発作) / Nervous system disorders (神経系障害)		2015-02-23 /11/39			Mod	3	Y	1	N/N	NO
KOR/4050012	46/M /AS	Y	Abdominal pain- bile peritonitis / Chemical peritonitis (化学性腹膜炎) / Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)		2016-02-26 /323/354	2016-03-02 /328/359	6	Mod	1	Y	2	N/N	NO
KOR/4050015	58/F /AS	Y	herpes zoster / Herpes zoster (帯状疱疹) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	VIRAL/UNKNOWN	2015-11-06 /193/221	2015-11-18 /205/233	13	Mod	1	Y	2	Y/N	YES
KOR/4050017	51/M /AS	Y	Abdominal pain / Abdominal pain (腹痛) / Gastrointestinal disorders (胃腸障害)		2015-08-04 /91/118	2015-08-10 /97/124	7	Mod	2	Y	2	N/N	NO

1. Race: WH=White (Caucasian), Bl=Black, As=Asian, NA=Native American, PI=Pacific Islander, UN=Unknown, Ot=Other.
2. Day1 is relative to the first day with randomized study drug or randomization day if no study drug was taken.
3. Day2 is relative to the day of transplantation.
4. Severity Mild=Mild, Mod=Moderate, Sev=Severe
5. Action taken: 1=Dose not changed, 2=Drug interrupted, 3=Drug withdrawn, 4=Not Applicable, 5=Unknown, 6=Dose adjusted.
6. Outcome: 1=Not recovered/not resolved 2=Recovered/resolved 3=Recovering/resolving 4=Recovered/resolved with sequelae 5=Fatal 997=Unknown.

CRAD001H 2307

Listing 14.3.2-1.2 (Page 57 of 79)
Serious adverse events/infections by patient
(Safety population - 12 month analysis)

Treatment: TAC Control

Country/ Subject identifier	Age/ Sex/ Race	SAE	Reported term Preferred term System organ class	Type of infection /Micro organism	Start date / Day1/Day2	End date/ Day1/Day2	Dur- ation (days)	Severity	Action taken With med.	Med or ther. taken	Out- come	Anti viral/ another immuno suppre sant	Relat To Study med.
KOR/4050022	43/F /AS	Y	Wernicke's encephalopathy / Wernicke's encephalopathy (ウェルニッケ脳症) / Nervous system disorders (神経系障害)		2015-07-02 /10/44	2015-07-21 /29/63	20	Mod	2	Y	2	N/N	NO
KOR/4050030	54/M /AS	Y	duodenal ulcer bleeding / Duodenal ulcer haemorrhage (出血性十二指腸潰瘍) / Gastrointestinal disorders (胃腸障害)		2015-10-09 /52/85	2016-01-04 /139/172	88	Sev	2	Y	2	N/N	NO
KOR/4050048	61/M /AS	Y	Angina pectoris / Angina pectoris (狭心症) / Cardiac disorders (心臓障害)		2016-09-20 /334/363			Mild	1	Y	1	N/N	NO
KOR/4050052	56/M /AS	Y	Intrahepatic duct dilatation acquired / Dilatation intrahepatic duct acquired (後天性肝内胆管拡張症) / Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)		2016-09-06 /288/321			Mod	1	Y	1	N/N	NO

1. Race: WH=White (Caucasian), Bl=Black, As=Asian, NA=Native American, PI=Pacific Islander, UN=Unknown, Ot=Other.
2. Day1 is relative to the first day with randomized study drug or randomization day if no study drug was taken.
3. Day2 is relative to the day of transplantation.
4. Severity Mild=Mild, Mod=Moderate, Sev=Severe
5. Action taken: 1=Dose not changed, 2=Drug interrupted, 3=Drug withdrawn, 4=Not Applicable, 5=Unknown, 6=Dose adjusted.
6. Outcome: 1=Not recovered/not resolved 2=Recovered/resolved 3=Recovering/resolving 4=Recovered/resolved with sequelae 5=Fatal 997=Unknown.

CRAD001H 2307

Listing 14.3.2-1.2 (Page 58 of 79)
Serious adverse events/infections by patient
(Safety population - 12 month analysis)

Treatment: TAC Control

Country/ Subject identifier	Age/ Sex/ Race	SAE	Reported term Preferred term System organ class	Type of infection /Micro organism	Start date / Day1/Day2	End date/ Day1/Day2	Dur- ation (days)	Severity	Action taken With med.	Med or ther. taken	Out- come	Anti viral/ another immuno suppre sant	Relat To Study med.
KOR/4051003	57/M /AS	Y	Wound hematoma / Wound haematoma (創傷血腫) / Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)		2014-03-08 /-23/9	2014-03-27 /-4/28	20	Mod	1	Y	2	N/N	NO
		Y	Ascites / Ascites (腹水) / Gastrointestinal disorders (胃腸障害)		2014-03-12 /-19/13	2014-04-15 /16/47	35	Mod	1	Y	2	N/N	NO
			Rt.pleural effusion / Pleural effusion (胸水) / Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)		2014-03-12 /-19/13	2014-04-15 /16/47	35	Mod	1	N	2	N/N	NO
		Y	Severe Ascites / Ascites (腹水) / Gastrointestinal disorders (胃腸障害)		2014-07-03 /95/126	2014-08-17 /140/171	46	Mod	6	Y	2	N/N	NO

1. Race: WH=White (Caucasian), Bl=Black, As=Asian, NA=Native American, PI=Pacific Islander, UN=Unknown, Ot=Other.
2. Day1 is relative to the first day with randomized study drug or randomization day if no study drug was taken.
3. Day2 is relative to the day of transplantation.
4. Severity Mild=Mild, Mod=Moderate, Sev=Severe
5. Action taken: 1=Dose not changed, 2=Drug interrupted, 3=Drug withdrawn, 4=Not Applicable, 5=Unknown, 6=Dose adjusted.
6. Outcome: 1=Not recovered/not resolved 2=Recovered/resolved 3=Recovering/resolving 4=Recovered/resolved with sequelae 5=Fatal 997=Unknown.

CRAD001H 2307

Listing 14.3.2-1.2 (Page 59 of 79)
Serious adverse events/infections by patient
(Safety population - 12 month analysis)

Treatment: TAC Control

Country/ Subject identifier	Age/ Sex/ Race	SAE	Reported term Preferred term System organ class	Type of infection /Micro organism	Start date / Day1/Day2	End date/ Day1/Day2	Dur- ation (days)	Severity	Action taken With med.	Med or ther. taken	Out- come	Anti viral/ another immuno suppre sant	Relat To Study med.
KOR/4051004	45/M /AS	Y	Pulmonary metastasis of [hepatocellular carcinoma] / Metastases to lung (肺転移) / Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）)		2015-03-13 /333/365			Mod	3	Y	1	N/N	NO
			[Pulmonary metastasis of] hepatocellular carcinoma / Hepatocellular carcinoma (肝細胞癌) / Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）)		2015-03-13 /333/365			Mod	3	Y	1	N/Y	NO
KOR/4051011	57/M /AS	Y	shoulder pain / Musculoskeletal pain (筋骨格痛) / Musculoskeletal and connective tissue disorders (筋骨格系および結合組織障害)		2014-10-28 /2/33	2014-10-31 /5/36	4	Sev	2	Y	2	N/N	NO

1. Race: WH=White (Caucasian), Bl=Black, As=Asian, NA=Native American, PI=Pacific Islander, UN=Unknown, Ot=Other.
2. Day1 is relative to the first day with randomized study drug or randomization day if no study drug was taken.
3. Day2 is relative to the day of transplantation.
4. Severity Mild=Mild, Mod=Moderate, Sev=Severe
5. Action taken: 1=Dose not changed, 2=Drug interrupted, 3=Drug withdrawn, 4=Not Applicable, 5=Unknown, 6=Dose adjusted.
6. Outcome: 1=Not recovered/not resolved 2=Recovered/resolved 3=Recovering/resolving 4=Recovered/resolved with sequelae 5=Fatal 997=Unknown.

CRAD001H 2307

Listing 14.3.2-1.2 (Page 60 of 79)
Serious adverse events/infections by patient
(Safety population - 12 month analysis)

Treatment: TAC Control

Country/ Subject identifier	Age/ Sex/ Race	SAE	Reported term Preferred term System organ class	Type of infection /Micro organism	Start date / Day1/Day2	End date/ Day1/Day2	Dur- ation (days)	Severity	Action taken With med.	Med or ther. taken	Out- come	Anti viral/ another immuno suppre sant	Relat To Study med.
KOR/4051011	57/M /AS	Y	Pneumothorax / Pneumothorax (気胸) / Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)		2014-10-28 /2/33	2014-11-06 /11/42	10	Sev	2	Y	2	N/N	NO
		Y	R/O Cholangitis / Cholangitis (胆管炎) / Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)		2014-10-28 /2/33	2014-11-18 /23/54	22	Sev	2	Y	2	N/N	NO
KOR/4051014	55/M /AS	Y	Fecal incontinence / Anal incontinence (肛門失禁) / Gastrointestinal disorders (胃腸障害)		2015-04-09 /114/147	2015-11-04 /323/356	210	Mod	1	Y	2	N/N	NO
KOR/4051021	53/M /AS	Y	Biliary stricture / Bile duct stenosis (胆管狭窄) / Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)		2016-03-08 /106/135			Mod	1	Y	1	N/N	NO
		Y	Cholangitis / Cholangitis (胆管炎) / Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)		2016-07-06 /226/255	2016-07-26 /246/275	21	Mod	1	Y	2	N/N	NO

1. Race: WH=White (Caucasian), Bl=Black, As=Asian, NA=Native American, PI=Pacific Islander, UN=Unknown, Ot=Other.
2. Day1 is relative to the first day with randomized study drug or randomization day if no study drug was taken.
3. Day2 is relative to the day of transplantation.
4. Severity Mild=Mild, Mod=Moderate, Sev=Severe
5. Action taken: 1=Dose not changed, 2=Drug interrupted, 3=Drug withdrawn, 4=Not Applicable, 5=Unknown, 6=Dose adjusted.
6. Outcome: 1=Not recovered/not resolved 2=Recovered/resolved 3=Recovering/resolving 4=Recovered/resolved with sequelae 5=Fatal 997=Unknown.

CRAD001H 2307

Listing 14.3.2-1.2 (Page 61 of 79)
Serious adverse events/infections by patient
(Safety population - 12 month analysis)

Treatment: TAC Control

Country/ Subject identifier	Age/ Sex/ Race	SAE	Reported term Preferred term System organ class	Type of infection /Micro organism	Start date / Day1/Day2	End date/ Day1/Day2	Dur- ation (days)	Severity	Action taken With med.	Med or ther. taken	Out- come	Anti viral/ another immuno suppre sant	Relat To Study med.
KOR/4053007	55/M /AS	Y	Panperitonitis / Peritonitis (腹膜炎) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	OTHER/ORGANISM (UNKNOWN)	2015-01-02 /-14/16	2015-01-10 /-6/24	9	Mild	1	Y	2	N/N	NO
		Y	Lens subluxation / Lens dislocation (水晶体脱臼) / Eye disorders (眼障害)		2015-09-09 /237/266	2015-11-18 /307/336	71	Mild	1	Y	2	N/N	NO
KOR/4053013	48/M /AS	Y	Abnormality of liver tests / Liver function test abnormal (肝機能検査異常) / Investigations (臨床検査)		2015-02-09 /-8/26			Mild	3	N	1	N/N	NO
KOR/4053016	58/M /AS	Y	Alcohol recidivism / Alcoholism (アルコール症) / Psychiatric disorders (精神障害)		2015-10-15 /157/190	2015-10-23 /165/198	9	Mild	1	N	2	N/N	NO
		Y	Femur neck fracture (Rt.) / Femoral neck fracture (大腿骨頚部骨折) / Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)		2016-02-04 /269/302			Mod	1	Y	1	N/N	NO

1. Race: WH=White (Caucasian), Bl=Black, As=Asian, NA=Native American, PI=Pacific Islander, UN=Unknown, Ot=Other.
2. Day1 is relative to the first day with randomized study drug or randomization day if no study drug was taken.
3. Day2 is relative to the day of transplantation.
4. Severity Mild=Mild, Mod=Moderate, Sev=Severe
5. Action taken: 1=Dose not changed, 2=Drug interrupted, 3=Drug withdrawn, 4=Not Applicable, 5=Unknown, 6=Dose adjusted.
6. Outcome: 1=Not recovered/not resolved 2=Recovered/resolved 3=Recovering/resolving 4=Recovered/resolved with sequelae 5=Fatal 997=Unknown.

CRAD001H 2307

Listing 14.3.2-1.2 (Page 62 of 79)
Serious adverse events/infections by patient
(Safety population - 12 month analysis)

Treatment: TAC Control

Country/ Subject identifier	Age/ Sex/ Race	SAE	Reported term Preferred term System organ class	Type of infection /Micro organism	Start date / Day1/Day2	End date/ Day1/Day2	Dur- ation (days)	Severity	Action taken With med.	Med or ther. taken	Out- come	Anti viral/ another immuno suppre sant	Relat To Study med.
TWN/4070001	37/M /AS	Y	scleosis of lymphatic duct of penis / Lymphangiopathy (リンパ管障害) / Vascular disorders (血管障害)		2015-05-11 /204/236	2015-07-29 /283/315	80	Sev	1	Y	2	N/N	NO
TWN/4070002	47/M /AS	Y	Hyponatremia / Hyponatraemia (低ナトリウム血症) / Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)		2014-12-01 /34/63	2014-12-08 /41/70	8	Sev	1	Y	2	N/N	NO
		Y	Cataract (OD) / Cataract (白内障) / Eye disorders (眼障害)		2014-12-05 /38/67	2015-05-26 /210/239	173	Mild	1	Y	2	N/N	NO
		Y	cataract (OS) / Cataract (白内障) / Eye disorders (眼障害)		2014-12-05 /38/67	2015-07-21 /266/295	229	Mild	1	Y	2	N/N	NO
		Y	Left parietal scalp hematoma / Haematoma (血腫) / Vascular disorders (血管障害)		2014-12-09 /42/71	2014-12-20 /53/82	12	Sev	1	N	2	N/N	NO

1. Race: WH=White (Caucasian), Bl=Black, As=Asian, NA=Native American, PI=Pacific Islander, UN=Unknown, Ot=Other.
2. Day1 is relative to the first day with randomized study drug or randomization day if no study drug was taken.
3. Day2 is relative to the day of transplantation.
4. Severity Mild=Mild, Mod=Moderate, Sev=Severe
5. Action taken: 1=Dose not changed, 2=Drug interrupted, 3=Drug withdrawn, 4=Not Applicable, 5=Unknown, 6=Dose adjusted.
6. Outcome: 1=Not recovered/not resolved 2=Recovered/resolved 3=Recovering/resolving 4=Recovered/resolved with sequelae 5=Fatal 997=Unknown.

CRAD001H 2307

Listing 14.3.2-1.2 (Page 63 of 79)
Serious adverse events/infections by patient
(Safety population - 12 month analysis)

Treatment: TAC Control

Country/ Subject identifier	Age/ Sex/ Race	SAE	Reported term Preferred term System organ class	Type of infection /Micro organism	Start date / Day1/Day2	End date/ Day1/Day2	Dur-ation (days)	Severity	Action taken With med.	Med or ther. taken	Out-come	Anti viral/ another immuno suppre sant	Relat To Study med.
TWN/4070002	47/M /AS	Y	Hyponatremia / Hyponatraemia (低ナトリウム血症) / Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)		2014-12-10 /43/72	2014-12-20 /53/82	11	Sev	1	Y	2	N/N	NO
		Y	Hyponatremia / Hyponatraemia (低ナトリウム血症) / Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)		2015-01-05 /69/98	2015-01-10 /74/103	6	Sev	6	Y	2	N/N	NO
TWN/4070004	64/F /AS	Y	Post procedural bile leakage / Post procedural bile leak (処置後胆汁漏出) / Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)		2014-11-15 /-26/5	2014-11-22 /-19/12	8	Sev	4	Y	2	N/N	NO
TWN/4070007	38/M /AS	Y	protal vein stenosis / Portal vein stenosis (門脈狭窄) / Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)		2015-07-27 /166/196			Sev	1	Y	1	N/N	NO

1. Race: WH=White (Caucasian), Bl=Black, As=Asian, NA=Native American, PI=Pacific Islander, UN=Unknown, Ot=Other.
2. Day1 is relative to the first day with randomized study drug or randomization day if no study drug was taken.
3. Day2 is relative to the day of transplantation.
4. Severity Mild=Mild, Mod=Moderate, Sev=Severe
5. Action taken: 1=Dose not changed, 2=Drug interrupted, 3=Drug withdrawn, 4=Not Applicable, 5=Unknown, 6=Dose adjusted.
6. Outcome: 1=Not recovered/not resolved 2=Recovered/resolved 3=Recovering/resolving 4=Recovered/resolved with sequelae 5=Fatal 997=Unknown.

CRAD001H 2307

Listing 14.3.2-1.2 (Page 64 of 79)
Serious adverse events/infections by patient
(Safety population - 12 month analysis)

Treatment: TAC Control

Country/ Subject identifier	Age/ Sex/ Race	SAE	Reported term Preferred term System organ class	Type of infection /Micro organism	Start date / Day1/Day2	End date/ Day1/Day2	Dur- ation (days)	Severity	Action taken With med.	Med or ther. taken	Out- come	Anti viral/ another immuno suppre sant	Relat To Study med.
TWN/4071004	21/F /AS	Y	Fever / Pyrexia (発熱) / General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	UNKNOWN/ORGANISM UNKNOWN	2014-09-23 /77/106	2014-10-03 /87/116	11	Mod	1	Y	2	N/Y	NO
TWN/4071014	62/F /AS	Y	Hepatitis C recurrence / Hepatitis C (C型肝炎) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	VIRAL/HEPATITIS C	2015-02-11 /28/56			Mod	6	Y	1	N/Y	NO
		Y	Dliated of intrahepatic ducts / Dilatation intrahepatic duct acquired (後天性肝内胆管拡張症) / Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)		2015-03-22 /67/95	2015-03-28 /73/101	7	Sev	1	N	2	N/Y	NO
		Y	Biliary tract infection / Biliary tract infection (胆道感染) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	UNKNOWN/NO CULTURE DATA	2015-04-03 /79/107	2015-04-09 /85/113	7	Sev	6	Y	2	N/N	NO
		Y	Biliary tract obstruction / Bile duct stenosis (胆管狭窄) / Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)		2015-08-09 /207/235	2015-09-02 /231/259	25	Sev	1	Y	2	N/N	NO

1. Race: WH=White (Caucasian), Bl=Black, As=Asian, NA=Native American, PI=Pacific Islander, UN=Unknown, Ot=Other.
2. Day1 is relative to the first day with randomized study drug or randomization day if no study drug was taken.
3. Day2 is relative to the day of transplantation.
4. Severity Mild=Mild, Mod=Moderate, Sev=Severe
5. Action taken: 1=Dose not changed, 2=Drug interrupted, 3=Drug withdrawn, 4=Not Applicable, 5=Unknown, 6=Dose adjusted.
6. Outcome: 1=Not recovered/not resolved 2=Recovered/resolved 3=Recovering/resolving 4=Recovered/resolved with sequelae 5=Fatal 997=Unknown.

CRAD001H 2307

Listing 14.3.2-1.2 (Page 65 of 79)
Serious adverse events/infections by patient
(Safety population - 12 month analysis)

Treatment: TAC Control

Country/ Subject identifier	Age/ Sex/ Race	SAE	Reported term Preferred term System organ class	Type of infection /Micro organism	Start date / Day1/Day2	End date/ Day1/Day2	Dur-ation (days)	Severity	Action taken With med.	Med or ther. taken	Out-come	Anti viral/ another immuno suppre sant	Relat To Study med.
TWN/4071031	52/F /AS	Y	Biliary tract stenosis / Bile duct stenosis (胆管狭窄) / Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)		2016-01-17 /167/195	2016-02-17 /198/226	32	Sev	1	Y	2	N/N	NO
		Y	Biliary tract stenosis / Bile duct stenosis (胆管狭窄) / Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)		2016-04-10 /251/279			Sev	1	Y	1	N/N	NO
TWN/4072004	61/F /AS	Y	Worsening Pleural effusion / Pleural effusion (胸水) / Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)		2015-10-31 /258/291			Mod	1	Y	1	N/N	NO
TWN/4072006	57/M /AS	Y	Leukoplakia of oral mucosa-Squamous mucosa with acanthosis / Leukoplakia oral (口腔内白斑症) / Gastrointestinal disorders (胃腸障害)		2015-08-24 /74/104	2015-12-24 /196/226	123	Mild	1	Y	2	N/N	NO

1. Race: WH=White (Caucasian), Bl=Black, As=Asian, NA=Native American, PI=Pacific Islander, UN=Unknown, Ot=Other.
2. Day1 is relative to the first day with randomized study drug or randomization day if no study drug was taken.
3. Day2 is relative to the day of transplantation.
4. Severity Mild=Mild, Mod=Moderate, Sev=Severe
5. Action taken: 1=Dose not changed, 2=Drug interrupted, 3=Drug withdrawn, 4=Not Applicable, 5=Unknown, 6=Dose adjusted.
6. Outcome: 1=Not recovered/not resolved 2=Recovered/resolved 3=Recovering/resolving 4=Recovered/resolved with sequelae 5=Fatal 997=Unknown.

CRAD001H 2307

Listing 14.3.2-1.2 (Page 66 of 79)
Serious adverse events/infections by patient
(Safety population - 12 month analysis)

Treatment: TAC Control

Country/ Subject identifier	Age/ Sex/ Race	SAE	Reported term Preferred term System organ class	Type of infection /Micro organism	Start date / Day1/Day2	End date/ Day1/Day2	Dur- ation (days)	Severity	Action taken With med.	Med or ther. taken	Out- come	Anti viral/ another immuno suppre sant	Relat To Study med.
TWN/4073005	39/M /AS	Y	inguinal heria / Inguinal hernia (鼠径ヘルニア) / Gastrointestinal disorders (胃腸障害)		2014-12-24 /15/44	2015-01-07 /29/58	15	Sev	1	Y	2	N/N	NO
TWN/4073009	53/M /AS	Y	GOT elevation / Aspartate aminotransferase increased (アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加) / Investigations (臨床検査)		2014-12-10 /-14/16	2014-12-24 /1/30	15	Sev	1	N	2	N/N	NO
			GPT elevated / Alanine aminotransferase increased (アラニンアミノトランスフェラーゼ増加) / Investigations (臨床検査)		2014-12-10 /-14/16	2014-12-24 /1/30	15	Sev	1	N	2	N/N	NO
TWN/4073022	53/F /AS	Y	elevated Tacrolimus concentration / Immunosuppressant drug level increased (免疫抑制剤濃度増加) / Investigations (臨床検査)		2015-02-24 /14/41	2015-03-04 /22/49	9	Sev	2	N	2	N/N	YES

1. Race: WH=White (Caucasian), Bl=Black, As=Asian, NA=Native American, PI=Pacific Islander, UN=Unknown, Ot=Other.
2. Day1 is relative to the first day with randomized study drug or randomization day if no study drug was taken.
3. Day2 is relative to the day of transplantation.
4. Severity Mild=Mild, Mod=Moderate, Sev=Severe
5. Action taken: 1=Dose not changed, 2=Drug interrupted, 3=Drug withdrawn, 4=Not Applicable, 5=Unknown, 6=Dose adjusted.
6. Outcome: 1=Not recovered/not resolved 2=Recovered/resolved 3=Recovering/resolving 4=Recovered/resolved with sequelae 5=Fatal 997=Unknown.

CRAD001H 2307

Listing 14.3.2-1.2 (Page 67 of 79)
Serious adverse events/infections by patient
(Safety population - 12 month analysis)

Treatment: TAC Control

Country/ Subject identifier	Age/ Sex/ Race	SAE	Reported term Preferred term System organ class	Type of infection /Micro organism	Start date / Day1/Day2	End date/ Day1/Day2	Dur-ation (days)	Severity	Action taken With med.	Med or ther. taken	Out-come	Anti viral/ another immuno suppre sant	Relat To Study med.
TWN/4073022	53/F /AS	Y	bile duct stone with obstruction / Cholelithiasis obstructive (閉塞性胆石症) / Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)		2015-10-02 /234/261	2015-10-05 /237/264	4	Sev	1	N	2	N/N	NO
		Y	acute pancrestitis / Pancreatitis acute (急性膵炎) / Gastrointestinal disorders (胃腸障害)		2015-10-02 /234/261	2015-10-08 /240/267	7	Sev	1	Y	2	N/N	NO
TWN/4073027	53/M /AS	Y	squamous cell carcinoma hypopharynx left / Squamous cell carcinoma of the hypopharynx (下咽頭扁平上皮癌) / Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む))		2016-01-08 /311/341			Sev	1	Y	1	N/N	NO

1. Race: WH=White (Caucasian), Bl=Black, As=Asian, NA=Native American, PI=Pacific Islander, UN=Unknown, Ot=Other.
2. Day1 is relative to the first day with randomized study drug or randomization day if no study drug was taken.
3. Day2 is relative to the day of transplantation.
4. Severity Mild=Mild, Mod=Moderate, Sev=Severe
5. Action taken: 1=Dose not changed, 2=Drug interrupted, 3=Drug withdrawn, 4=Not Applicable, 5=Unknown, 6=Dose adjusted.
6. Outcome: 1=Not recovered/not resolved 2=Recovered/resolved 3=Recovering/resolving 4=Recovered/resolved with sequelae 5=Fatal 997=Unknown.

CRAD001H 2307

Listing 14.3.2-1.2 (Page 68 of 79)
Serious adverse events/infections by patient
(Safety population - 12 month analysis)

Treatment: TAC Control

Country/ Subject identifier	Age/ Sex/ Race	SAE	Reported term Preferred term System organ class	Type of infection /Micro organism	Start date / Day1/Day2	End date/ Day1/Day2	Dur- ation (days)	Seve rity	Action taken With med.	Med or ther. taken	Out- come	Anti viral/ another immuno suppre sant	Relat To Study med.
TWN/4073028	53/M /AS	Y	Right retromolar trigone squamous cell carcinoma / Squamous cell carcinoma of the oral cavity (口腔内扁平上皮癌) / Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）)		2015-12-09 /281/310			Mod	2	Y	1	N/N	NO
TWN/4073032	59/M /AS	Y	Gastric ulcer haemorrhage / Gastric ulcer haemorrhage (出血性胃潰瘍) / Gastrointestinal disorders (胃腸障害)		2015-08-03 /118/147	2015-08-06 /121/150	4	Sev	2	Y	2	N/N	NO
TWN/4073036	61/M /AS	Y	Cholangitis / Cholangitis (胆管炎) / Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)		2015-05-07 /9/36	2015-05-13 /15/42	7	Sev	2	Y	2	N/N	NO
		Y	CHOLANGITIS / Cholangitis (胆管炎) / Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)		2015-05-24 /26/53	2015-05-31 /33/60	8	Sev	2	Y	2	N/N	NO

1. Race: WH=White (Caucasian), Bl=Black, As=Asian, NA=Native American, PI=Pacific Islander, UN=Unknown, Ot=Other.
2. Day1 is relative to the first day with randomized study drug or randomization day if no study drug was taken.
3. Day2 is relative to the day of transplantation.
4. Severity Mild=Mild, Mod=Moderate, Sev=Severe
5. Action taken: 1=Dose not changed, 2=Drug interrupted, 3=Drug withdrawn, 4=Not Applicable, 5=Unknown, 6=Dose adjusted.
6. Outcome: 1=Not recovered/not resolved 2=Recovered/resolved 3=Recovering/resolving 4=Recovered/resolved with sequelae 5=Fatal 997=Unknown.

CRAD001H 2307

Listing 14.3.2-1.2 (Page 69 of 79)
Serious adverse events/infections by patient
(Safety population - 12 month analysis)

Treatment: TAC Control

Country/ Subject identifier	Age/ Sex/ Race	SAE	Reported term Preferred term System organ class	Type of infection /Micro organism	Start date / Day1/Day2	End date/ Day1/Day2	Dur- ation (days)	Severity	Action taken With med.	Med or ther. taken	Out- come	Anti viral/ another immuno suppre sant	Relat To Study med.
TWN/4073043	56/M /AS	Y	Cholangitis / Cholangitis (胆管炎) / Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)		2015-07-14 /49/78			Sev	1	N	1	N/N	NO
		Y	urinary tract infection / Urinary tract infection (尿路感染) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)		2015-07-14 /49/78	2015-07-24 /59/88	11	Sev	1	Y	2	N/N	NO
		Y	Abscess of prostate / Prostatic abscess (前立腺膿瘍) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)		2015-09-01 /98/127	2015-09-08 /105/134	8	Sev	1	Y	2	N/N	NO
		Y	suspected right epididymitis / Epididymitis (精巣上体炎) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)		2015-10-06 /133/162			Sev	2	Y	1	N/N	NO
			suspected right orchitis / Orchitis (精巣炎) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)		2015-10-06 /133/162			Sev	1	N	1	N/N	NO

1. Race: WH=White (Caucasian), Bl=Black, As=Asian, NA=Native American, PI=Pacific Islander, UN=Unknown, Ot=Other.
2. Day1 is relative to the first day with randomized study drug or randomization day if no study drug was taken.
3. Day2 is relative to the day of transplantation.
4. Severity Mild=Mild, Mod=Moderate, Sev=Severe
5. Action taken: 1=Dose not changed, 2=Drug interrupted, 3=Drug withdrawn, 4=Not Applicable, 5=Unknown, 6=Dose adjusted.
6. Outcome: 1=Not recovered/not resolved 2=Recovered/resolved 3=Recovering/resolving 4=Recovered/resolved with sequelae 5=Fatal 997=Unknown.

CRAD001H 2307

Listing 14.3.2-1.2 (Page 70 of 79)
Serious adverse events/infections by patient
(Safety population - 12 month analysis)

Treatment: TAC Control

Country/ Subject identifier	Age/ Sex/ Race	SAE	Reported term Preferred term System organ class	Type of infection /Micro organism	Start date / Day1/Day2	End date/ Day1/Day2	Dur- ation (days)	Severity	Action taken With med.	Med or ther. taken	Out- come	Anti viral/ another immuno suppre sant	Relat To Study med.
TWN/4073047	60/F /AS	Y	Lumbar spinal stenosis / Lumbar spinal stenosis (腰部脊柱管狭窄症) / Musculoskeletal and connective tissue disorders (筋骨格系および結合組織障害)		2016-03-18 /241/268			Mod	1	Y	1	N/N	NO
			Spondylolsihtesis L4-5 / Spondylolisthesis (脊椎すべり症) / Musculoskeletal and connective tissue disorders (筋骨格系および結合組織障害)		2016-03-18 /241/268			Mod	1	Y	1	N/N	NO
		Y	acute liver rejection / Liver transplant rejection (肝移植拒絶反応) / Immune system disorders (免疫系障害)		2016-04-06 /260/287			Mod	6	Y	1	N/Y	NO
TWN/4073048	44/F /AS	Y	pneumonia / Pneumonia (肺炎) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	UNKNOWN/UNSPECIFIED ORGANISM	2016-01-01 /154/187	2016-01-12 /165/198	12	Mod	2	Y	2	Y/N	NO

1. Race: WH=White (Caucasian), Bl=Black, As=Asian, NA=Native American, PI=Pacific Islander, UN=Unknown, Ot=Other.
2. Day1 is relative to the first day with randomized study drug or randomization day if no study drug was taken.
3. Day2 is relative to the day of transplantation.
4. Severity Mild=Mild, Mod=Moderate, Sev=Severe
5. Action taken: 1=Dose not changed, 2=Drug interrupted, 3=Drug withdrawn, 4=Not Applicable, 5=Unknown, 6=Dose adjusted.
6. Outcome: 1=Not recovered/not resolved 2=Recovered/resolved 3=Recovering/resolving 4=Recovered/resolved with sequelae 5=Fatal 997=Unknown.

CRAD001H 2307

Listing 14.3.2-1.2 (Page 71 of 79)
Serious adverse events/infections by patient
(Safety population - 12 month analysis)

Treatment: TAC Control

Country/ Subject identifier	Age/ Sex/ Race	SAE	Reported term Preferred term System organ class	Type of infection /Micro organism	Start date / Day1/Day2	End date/ Day1/Day2	Dur- ation (days)	Severity	Action taken With med.	Med or ther. taken	Out- come	Anti viral/ another immuno suppre sant	Relat To Study med.
TWN/4073052	55/F /AS	Y	fever / Pyrexia (発熱) / General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)		2016-04-29 /255/287			Mild	1	Y	1	N/N	NO
		Y	urinary tract infection / Urinary tract infection (尿路感染) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	BACTERIAL /NO LIVING ORGANISM IDENTIFIED	2016-04-29 /255/287	2016-05-03 /259/291	5	Mild	1	Y	2	N/N	NO
		Y	duodenal perforation / Duodenal perforation (十二指腸穿孔) / Gastrointestinal disorders (胃腸障害)		2016-05-02 /258/290	2016-05-14 /270/302	13	Mod	1	Y	2	N/N	NO
		Y	sepsis / Sepsis (敗血症) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	BACTERIAL /ENTEROBACTER CLOACAE	2016-05-02 /258/290	2016-06-25 /312/344	55	Mod	3	Y	2	N/N	NO

1. Race: WH=White (Caucasian), Bl=Black, As=Asian, NA=Native American, PI=Pacific Islander, UN=Unknown, Ot=Other.
2. Day1 is relative to the first day with randomized study drug or randomization day if no study drug was taken.
3. Day2 is relative to the day of transplantation.
4. Severity Mild=Mild, Mod=Moderate, Sev=Severe
5. Action taken: 1=Dose not changed, 2=Drug interrupted, 3=Drug withdrawn, 4=Not Applicable, 5=Unknown, 6=Dose adjusted.
6. Outcome: 1=Not recovered/not resolved 2=Recovered/resolved 3=Recovering/resolving 4=Recovered/resolved with sequelae 5=Fatal 997=Unknown.

CRAD001H 2307

Listing 14.3.2-1.2 (Page 72 of 79)
Serious adverse events/infections by patient
(Safety population - 12 month analysis)

Treatment: TAC Control

Country/ Subject identifier	Age/ Sex/ Race	SAE	Reported term Preferred term System organ class	Type of infection /Micro organism	Start date / Day1/Day2	End date/ Day1/Day2	Dur- ation (days)	Severity	Action taken With med.	Med or ther. taken	Out- come	Anti viral/ another immuno suppre sant	Relat To Study med.
TWN/4073052	55/F /AS	Y	vein graft infection / Arteriovenous graft site infection (動静脈グラフト部位感染) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)		2016-05-02 /258/290	2016-06-25 /312/344	55	Mod	3	Y	2	N/N	NO
TWN/4073054	63/F /AS	Y	Hyperglycemia / Hyperglycaemia (高血糖) / Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)		2015-09-30 /43/70	2015-10-28 /71/98	29	Sev	1	Y	2	N/N	NO
		Y	[hepatocellular carcinoma] with lung metastasis / Metastases to lung (肺転移) / Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む))		2016-05-14 /270/297			Mod	1	Y	1	N/N	NO

1. Race: WH=White (Caucasian), Bl=Black, As=Asian, NA=Native American, PI=Pacific Islander, UN=Unknown, Ot=Other.
2. Day1 is relative to the first day with randomized study drug or randomization day if no study drug was taken.
3. Day2 is relative to the day of transplantation.
4. Severity Mild=Mild, Mod=Moderate, Sev=Severe
5. Action taken: 1=Dose not changed, 2=Drug interrupted, 3=Drug withdrawn, 4=Not Applicable, 5=Unknown, 6=Dose adjusted.
6. Outcome: 1=Not recovered/not resolved 2=Recovered/resolved 3=Recovering/resolving 4=Recovered/resolved with sequelae 5=Fatal 997=Unknown.

CRAD001H 2307

Listing 14.3.2-1.2 (Page 73 of 79)
Serious adverse events/infections by patient
(Safety population - 12 month analysis)

Treatment: TAC Control

Country/ Subject identifier	Age/ Sex/ Race	SAE	Reported term Preferred term System organ class	Type of infection /Micro organism	Start date / Day1/Day2	End date/ Day1/Day2	Dur- ation (days)	Severity	Action taken With med.	Med or ther. taken	Out- come	Anti viral/ another immuno suppre sant	Relat To Study med.
TWN/4073054	63/F /AS	Y	hepatocellular carcinoma [with lung metastasis] / Hepatocellular carcinoma (肝細胞癌) / Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む))		2016-05-14 /270/297			Mod	1	Y	1	N/N	NO
TWN/4073061	50/M /AS	Y	respiratory tract infarction / Pulmonary infarction (肺梗塞) / Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)		2016-07-15 /297/322	2016-07-15 /297/322	1	Sev	1	N	5	N/N	NO
TWN/4073065	61/M /AS	Y	acute liver rejection / Liver transplant rejection (肝移植拒絶反応) / Immune system disorders (免疫系障害)		2016-01-13 /92/121	2016-06-29 /260/289	169	Sev	1	Y	2	N/Y	NO
		Y	Perforated peptic ulcer / Peptic ulcer perforation (穿孔性消化性潰瘍) / Gastrointestinal disorders (胃腸障害)		2016-03-13 /152/181	2016-05-16 /216/245	65	Mod	4	Y	2	N/N	NO

1. Race: WH=White (Caucasian), Bl=Black, As=Asian, NA=Native American, PI=Pacific Islander, UN=Unknown, Ot=Other.
2. Day1 is relative to the first day with randomized study drug or randomization day if no study drug was taken.
3. Day2 is relative to the day of transplantation.
4. Severity Mild=Mild, Mod=Moderate, Sev=Severe
5. Action taken: 1=Dose not changed, 2=Drug interrupted, 3=Drug withdrawn, 4=Not Applicable, 5=Unknown, 6=Dose adjusted.
6. Outcome: 1=Not recovered/not resolved 2=Recovered/resolved 3=Recovering/resolving 4=Recovered/resolved with sequelae 5=Fatal 997=Unknown.

CRAD001H 2307

Listing 14.3.2-1.2 (Page 74 of 79)
Serious adverse events/infections by patient
(Safety population - 12 month analysis)

Treatment: TAC Control

Country/ Subject identifier	Age/ Sex/ Race	SAE	Reported term Preferred term System organ class	Type of infection /Micro organism	Start date / Day1/Day2	End date/ Day1/Day2	Dur- ation (days)	Severity	Action taken With med.	Med or ther. taken	Out- come	Anti viral/ another immuno suppre sant	Relat To Study med.
SGP/4090008	65/M /AS	Y	Insomnia / Insomnia (不眠症) / Psychiatric disorders (精神障害)		2015-06-10 /1/28	2015-12-22 /196/223	196	Mod	1	Y	2	N/N	YES
		Y	Restless legs / Restless legs syndrome (下肢静止不能症候群) / Nervous system disorders (神経系障害)		2015-06-17 /8/35	2015-06-22 /13/40	6	Mild	1	N	2	N/N	NO
			Tremors (hands) / Tremor (振戦) / Nervous system disorders (神経系障害)		2015-06-17 /8/35	2015-06-22 /13/40	6	Mild	1	N	2	N/N	NO
		Y	PERIHEPATIC FLUID COLLECTION / Intra-abdominal fluid collection (腹腔内液貯留) / Gastrointestinal disorders (胃腸障害)		2015-07-31 /52/79	2015-09-09 /92/119	41	Mild	1	Y	2	N/N	NO
SGP/4090009	63/M /AS	Y	SEPSIS / Sepsis (敗血症) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	BACTERIAL /ENTEROCOCCUS FAECALIS	2015-09-08 /-8/22	2015-09-14 /-2/28	7	Mild	1	Y	2	N/N	NO

1. Race: WH=White (Caucasian), Bl=Black, As=Asian, NA=Native American, PI=Pacific Islander, UN=Unknown, Ot=Other.
2. Day1 is relative to the first day with randomized study drug or randomization day if no study drug was taken.
3. Day2 is relative to the day of transplantation.
4. Severity Mild=Mild, Mod=Moderate, Sev=Severe
5. Action taken: 1=Dose not changed, 2=Drug interrupted, 3=Drug withdrawn, 4=Not Applicable, 5=Unknown, 6=Dose adjusted.
6. Outcome: 1=Not recovered/not resolved 2=Recovered/resolved 3=Recovering/resolving 4=Recovered/resolved with sequelae 5=Fatal 997=Unknown.

CRAD001H 2307

Listing 14.3.2-1.2 (Page 75 of 79)
Serious adverse events/infections by patient
(Safety population - 12 month analysis)

Treatment: TAC Control

Country/ Subject identifier	Age/ Sex/ Race	SAE	Reported term Preferred term System organ class	Type of infection /Micro organism	Start date / Day1/Day2	End date/ Day1/Day2	Dur- ation (days)	Severity	Action taken With med.	Med or ther. taken	Out- come	Anti viral/ another immuno suppre sant	Relat To Study med.
USA/5001003	54/M /WH	Y	HEADACHE / Headache (頭痛) / Nervous system disorders (神経系障害)	BACTERIAL /STAPHYLO COCCUS AEREUS	2015-01-21 /73/104	2015-01-22 /74/105	2	Sev	2	Y	2	N/N	YES
			LLE pain - acute on chronic pain / Pain in extremity (四肢痛) / Musculoskeletal and connective tissue disorders (筋骨格系および結合組織障害)	BACTERIAL /MSSA	2015-01-21 /73/104	2015-01-22 /74/105	2	Mod	1	Y	2	N/N	NO
			Leukocytosis / Leukocytosis (白血球増加症) / Blood and lymphatic system disorders (血液およびリンパ系障害)	BACTERIAL /STAPHYLO COCCUS AUREUS METHICILLIN SENSITIVE	2015-01-21 /73/104	2015-01-22 /74/105	2	Mod	2	Y	2	N/N	NO
		Y	BACTEREMIA - STAPHYLOCOCCUS AUREUS / Staphylococcal bacteraemia (ブドウ球菌性菌血症) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	BACTERIAL /STAPHYLO COCCUS AUREUS	2015-01-21 /73/104	2015-02-06 /89/120	17	Mod	2	Y	2	N/N	NO

1. Race: WH=White (Caucasian), Bl=Black, As=Asian, NA=Native American, PI=Pacific Islander, UN=Unknown, Ot=Other.
2. Day1 is relative to the first day with randomized study drug or randomization day if no study drug was taken.
3. Day2 is relative to the day of transplantation.
4. Severity Mild=Mild, Mod=Moderate, Sev=Severe
5. Action taken: 1=Dose not changed, 2=Drug interrupted, 3=Drug withdrawn, 4=Not Applicable, 5=Unknown, 6=Dose adjusted.
6. Outcome: 1=Not recovered/not resolved 2=Recovered/resolved 3=Recovering/resolving 4=Recovered/resolved with sequelae 5=Fatal 997=Unknown.

CRAD001H 2307

Listing 14.3.2-1.2 (Page 76 of 79)
Serious adverse events/infections by patient
(Safety population - 12 month analysis)

Treatment: TAC Control

Country/ Subject identifier	Age/ Sex/ Race	SAE	Reported term / Preferred term / System organ class	Type of infection /Micro organism	Start date / Day1/Day2	End date/ Day1/Day2	Dur- ation (days)	Severity	Action taken With med.	Med or ther. taken	Out- come	Anti viral/ another immuno suppre sant	Relat To Study med.
USA/5001003	54/M /WH	Y	Cellulitis left foot / Cellulitis (蜂巣炎) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	BACTERIAL /MSSA	2015-01-21 /73/104	2015-02-06 /89/120	17	Mod	1	Y	2	N/N	NO
			[CELLULITIS LEFT FOOT] PLANTAR SURFACE ULCER / Skin ulcer (皮膚潰瘍) / Skin and subcutaneous tissue disorders (皮膚および皮下組織障害)	BACTERIAL /STAPHYLO COCCUS AUREUS	2015-01-21 /73/104	2015-02-06 /89/120	17	Mod	2	Y	2	N/N	NO
USA/5001006	66/M /WH	Y	BILIARY ANASTOMOTIC LEAK / Post procedural bile leak (処置後胆汁漏出) / Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)		2015-03-16 /-23/7	2015-03-18 /-21/9	3	Mod	1	Y	2	N/N	NO
			Biloma (biliary fluid collection at anastomosis) / Biloma (胆汁性嚢胞) / Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)		2015-03-16 /-23/7	2015-03-18 /-21/9	3	Mod	1	N	2	N/N	NO
		Y	Biloma / Biloma (胆汁性嚢胞) / Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)		2015-03-26 /-13/17	2015-03-29 /-10/20	4	Mild	1	Y	2	N/N	NO

1. Race: WH=White (Caucasian), Bl=Black, As=Asian, NA=Native American, PI=Pacific Islander, UN=Unknown, Ot=Other.
2. Day1 is relative to the first day with randomized study drug or randomization day if no study drug was taken.
3. Day2 is relative to the day of transplantation.
4. Severity Mild=Mild, Mod=Moderate, Sev=Severe
5. Action taken: 1=Dose not changed, 2=Drug interrupted, 3=Drug withdrawn, 4=Not Applicable, 5=Unknown, 6=Dose adjusted.
6. Outcome: 1=Not recovered/not resolved 2=Recovered/resolved 3=Recovering/resolving 4=Recovered/resolved with sequelae 5=Fatal 997=Unknown.

CRAD001H 2307

Listing 14.3.2-1.2 (Page 77 of 79)
Serious adverse events/infections by patient
(Safety population - 12 month analysis)

Treatment: TAC Control

Country/ Subject identifier	Age/ Sex/ Race	SAE	Reported term Preferred term System organ class	Type of infection /Micro organism	Start date / Day1/Day2	End date/ Day1/Day2	Dur- ation (days)	Severity	Action taken With med.	Med or ther. taken	Out- come	Anti viral/ another immuno suppre sant	Relat To Study med.
USA/5001006	66/M /WH	Y	Cholangitis Post-PTC Placement / Cholangitis (胆管炎) / Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)	UNKNOWN/UNKNOWN	2015-05-15 /38/67	2015-05-17 /40/69	3	Mod	1	Y	2	N/N	NO
USA/5003002	19/F /WH	Y	Biliary Anastomotic Stricture with leak / Post procedural bile leak (処置後胆汁漏出) / Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)		2015-07-25 /16/46	2015-08-01 /23/53	8	Mod	1	Y	2	N/N	NO
		Y	Biloma / Biloma (胆汁性嚢胞) / Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)		2015-07-25 /16/46	2015-08-06 /28/58	13	Mod	1	Y	2	N/N	NO
		Y	Acute Cellular Rejection / Transplant rejection (移植拒絶反応) / Immune system disorders (免疫系障害)		2015-07-27 /18/48	2015-08-20 /42/72	25	Mild	6	Y	2	N/Y	NO
USA/5005002	46/M /WH	Y	prograftoxicity / Toxicity to various agents (各種物質毒性) / Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)		2014-03-17 /-15/19	2014-03-18 /-14/20	2	Mod	2	N	2	N/N	NO

1. Race: WH=White (Caucasian), Bl=Black, As=Asian, NA=Native American, PI=Pacific Islander, UN=Unknown, Ot=Other.
2. Day1 is relative to the first day with randomized study drug or randomization day if no study drug was taken.
3. Day2 is relative to the day of transplantation.
4. Severity Mild=Mild, Mod=Moderate, Sev=Severe
5. Action taken: 1=Dose not changed, 2=Drug interrupted, 3=Drug withdrawn, 4=Not Applicable, 5=Unknown, 6=Dose adjusted.
6. Outcome: 1=Not recovered/not resolved 2=Recovered/resolved 3=Recovering/resolving 4=Recovered/resolved with sequelae 5=Fatal 997=Unknown.

CRAD001H 2307

Listing 14.3.2-1.2 (Page 78 of 79)
Serious adverse events/infections by patient
(Safety population - 12 month analysis)

Treatment: TAC Control

Country/ Subject identifier	Age/ Sex/ Race	SAE	Reported term Preferred term System organ class	Type of infection /Micro organism	Start date / Day1/Day2	End date/ Day1/Day2	Dur- ation (days)	Severity	Action taken With med.	Med or ther. taken	Out- come	Anti viral/ another immuno suppre sant	Relat To Study med.
USA/5005005	48/M /WH	Y	upper respiratory infection bacterial / Upper respiratory tract infection bacterial (細菌性上気道感染) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	UNKNOWN/NOT IDENTIFIED	2015-01-30 /109/142	2015-02-04 /114/147	6	Mild	1	Y	2	N/N	YES
USA/5011002	69/M /WH	Y	Retro-Hepatic Bleed From Diaphragm / Hepatic haemorrhage (肝出血) / Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)		2015-09-24 /-20/10	2015-09-30 /-14/16	7	Sev	1	N	2	N/N	NO
		Y	Biloma / Biloma (胆汁性嚢胞) / Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)		2015-10-31 /18/47	2015-11-02 /20/49	3	Mod	1	Y	2	N/N	NO
USA/5012004	66/F /WH	Y	volume overload [due to worsening atrial fibrillation] / Fluid overload (水分過負荷) / Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)		2015-09-01 /161/190	2015-09-08 /168/197	8	Mod	1	Y	2	Y/Y	NO

1. Race: WH=White (Caucasian), Bl=Black, As=Asian, NA=Native American, PI=Pacific Islander, UN=Unknown, Ot=Other.
2. Day1 is relative to the first day with randomized study drug or randomization day if no study drug was taken.
3. Day2 is relative to the day of transplantation.
4. Severity Mild=Mild, Mod=Moderate, Sev=Severe
5. Action taken: 1=Dose not changed, 2=Drug interrupted, 3=Drug withdrawn, 4=Not Applicable, 5=Unknown, 6=Dose adjusted.
6. Outcome: 1=Not recovered/not resolved 2=Recovered/resolved 3=Recovering/resolving 4=Recovered/resolved with sequelae 5=Fatal 997=Unknown.

CRAD001H 2307

Listing 14.3.2-1.2 (Page 79 of 79)
Serious adverse events/infections by patient
(Safety population - 12 month analysis)

Treatment: TAC Control

Country/ Subject identifier	Age/ Sex/ Race	SAE	Reported term Preferred term System organ class	Type of infection /Micro organism	Start date / Day1/Day2	End date/ Day1/Day2	Dur- ation (days)	Severity	Action taken With med.	Med or ther. taken	Out- come	Anti viral/ another immuno suppre sant	Relat To Study med.
USA/5012004	66/F /WH	Y	worsening atrial fibrilliation [with subsequent volume overload] / Atrial fibrillation (心房細動) / Cardiac disorders (心臓障害)		2015-09-01 /161/190	2015-09-08 /168/197	8	Mod	1	Y	2	Y/Y	NO
		Y	acute renal failure / Acute kidney injury (急性腎障害) / Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)		2015-10-27 /217/246	2015-10-29 /219/248	3	Mod	1	Y	2	N/N	NO
			hyperkalemia / Hyperkalaemia (高カリウム血症) / Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)		2015-10-27 /217/246	2015-10-29 /219/248	3	Mod	1	Y	2	N/N	NO
			uncontrolled blood glucose / Diabetes mellitus inadequate control (コントロール不良の糖尿病) / Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)		2015-10-27 /217/246	2015-10-29 /219/248	3	Mod	1	Y	2	N/N	NO

1. Race: WH=White (Caucasian), Bl=Black, As=Asian, NA=Native American, PI=Pacific Islander, UN=Unknown, Ot=Other.
2. Day1 is relative to the first day with randomized study drug or randomization day if no study drug was taken.
3. Day2 is relative to the day of transplantation.
4. Severity Mild=Mild, Mod=Moderate, Sev=Severe
5. Action taken: 1=Dose not changed, 2=Drug interrupted, 3=Drug withdrawn, 4=Not Applicable, 5=Unknown, 6=Dose adjusted.
6. Outcome: 1=Not recovered/not resolved 2=Recovered/resolved 3=Recovering/resolving 4=Recovered/resolved with sequelae 5=Fatal 997=Unknown.

Table 7-14 重篤な有害事象の一覧：移植後 12 ヵ月（H2304 試験，安全性解析対象集団）

治療群	被験者番号	年齢/性別/人種	事象名（PT）	発現日 [a]（日）	持続期間 [b]（日）	重症度	関連 [c]	処置 [d]
EVR + 減量 TAC	ARG/0702/00004	52/F/Ca	血中アルカリホスファターゼ増加	132	30	軽度	1	1,5
			各種物質毒性	132	30	中等度	1	1
			トランスアミナーゼ上昇	132	30	軽度	1	1,5
	ARG/0702/00020	51/M/Ca	閉塞性臍ヘルニア	42	3	中等度	0	4,5
			不安定狭心症	63	1	中等度	0	3,5
			不安定狭心症	72	4	中等度	0	3,4,5
	ARG/0703/00004	60/M/Ca	発熱	72	10	軽度	1	5
			発熱	16	16	軽度	1	3
	ARG/0704/00003	46/M/Ca	トランスアミナーゼ上昇	43	2	軽度	0	5
			トランスアミナーゼ上昇	113	3	中等度	1	2,5
			トランスアミナーゼ上昇	25	3	軽度	0	5
	AUS/0140/00003	50/F/Ca	胆道仙痛	153	1	高度	0	3,5
			十二指腸潰瘍	156	14	高度	0	3,4,5
			処置後出血	166	4	高度	0	3,4,5
			鉄欠乏性貧血	156	14	軽度	0	3,4,5
	AUS/0140/00004	59/M/Ca	肝血腫	1	10	高度	0	4,5
	AUS/0140/00014	55/M/Ca	瘢痕ヘルニア	156	75	中等度	0	1,4,5
			創傷感染	6	10	中等度	0	3,5
			創傷感染	6	10	中等度	0	3,5
	AUS/0141/00010	60/F/Ca	歯肉びらん	100	—	高度	1	2
	AUS/0142/00003	59/M/Ca	血管浮腫	209	2	中等度	0	3,5
			蜂巣炎	289	3	中等度	0	3
			蜂巣炎	289	3	中等度	0	3,5
			呼吸困難	209	1	中等度	0	3
			肝機能異常	294	15	軽度	0	None
			皮膚潰瘍	289	85	中等度	0	3,4,5
			臍ヘルニア	93	96	軽度	0	None
	AUS/0142/00004	62/F/Ca	錯乱状態	5	2	軽度	0	None
			スティーブンス・ジョンソン症候群	2	34	高度	0	1,2,3,4,5
	AUS/0143/00004	45/M/Ca	腹痛	33	—	中等度	0	3,4,5
			処置後胆汁漏出	32	28	高度	0	1,3,5,8
	AUS/0143/00005	64/M/Ca	脱水	54	14	中等度	0	1,5
			汎血球減少症	51	4	中等度	1	1,2,5
			呼吸性アシドーシス	56	13	高度	0	3,5
			各種物質毒性	54	16	高度	1	1,2,5
	BEL/0620/00008	48/M/Ca	肥満	150	—	高度	0	4,5
	BEL/0620/00020	58/F/Ca	腹水	21	—	高度	0	2,3,4,5
			下痢	21	—	高度	0	5
	BEL/0620/00022	60/M/Ca	胆汁うっ滞	212	22	高度	1	1,5
	BEL/0620/00030	70/M/Ca	脱水	15	13	高度	0	4,5

治療群	被験者番号	年齢/性別/人種	事象名（PT）	発現日 [a)]（日）	持続期間 [b)]（日）	重症度	関連 [c)]	処置 [d)]
			呼吸困難	15	13	高度	0	3,5
			直腸出血	28	5	軽度	0	5
			敗血症	15	13	高度	0	1,2,3,5
	BEL/0620/00047	59/M/Ca	処置後胆汁漏出	16	22	高度	0	2,4,5
			胆汁性嚢胞	54	25	高度	0	3,4,5
			胆汁性嚢胞	54	25	高度	0	3,4,5
	BEL/0621/00021	59/M/Ca	呼吸困難	177	13	軽度	0	4,5
			リンパ腫	177	—	高度	1	3,5
			好中球減少症	304	—	高度	1	5
			胸水	177	13	中等度	0	4,5
			尿路感染	303	12	中等度	1	3,5
	BEL/0622/00001	59/M/Ca	股関節部骨折	151	4	高度	0	3,4,5
			医療機器合併症	189	2	高度	0	3,4,5
			関節脱臼	204	3	高度	0	4,5
	BEL/0622/00004	56/M/Ca	てんかん	6	1	高度	1	2,3
	BRA/0102/00014	57/M/Ca	深部静脈血栓症	127	13	高度	0	3
	BRA/0105/00003	60/F/Ca	急性前庭症候群	28	4	中等度	0	3,5
	BRA/0105/00005	48/M/Ca	移植片機能損失	23	—	高度	0	2,5
			肝動脈血栓症	23	—	中等度	1	None
			クレブシエラ感染	21	—	高度	1	2,3,5
	CAN/0202/00001	54/F/Ca	血小板減少症	106	13	高度	1	1,3,5
	CAN/0202/00003	58/M/Ca	網膜剥離	37	7	高度	1	3,4
			瘢痕ヘルニア	106	77	中等度	0	4,5
	CAN/0202/00014	65/M/Ca	網膜剥離	10	3	高度	1	2,4
	CAN/0203/00004	46/M/Ca	肝壊死	28	—	高度	0	1,2,8
			好中球減少症	35	—	中等度	1	1,5
			C 型肝炎	59	—	高度	0	2,3,5,8
			呼吸不全	96	45	高度	1	3
	COL/0732/00002	51/F/Ot	外傷性脳損傷	60	1	高度	0	2,3,4
			精神病性障害	60	—	高度	1	3
	COL/0733/00001	63/M/Ot	急性腎不全	260	10	中等度	0	2
			下痢	232	24	高度	0	3,5
			感染性下痢	195	11	高度	0	3,5
			下痢	260	10	高度	1	2,3,5
			敗血症性ショック	260	10	中等度	0	3
	CZE/0455/00007	37/F/Ca	サイトメガロウイルス感染	14	134	中等度	0	3
			腹膜感染	7	26	中等度	0	3,4,5
	CZE/0455/00010	59/M/Ca	胆管炎	215	11	中等度	0	3,5
			処置後合併症	93	—	軽度	0	5
			肝酵素上昇	284	6	軽度	0	5
			発熱	336	9	軽度	0	5
			胆汁うっ滞	284	6	軽度	0	5
			脂肪肝	284	6	軽度	0	5

治療群	被験者番号	年齢/性別/人種	事象名（PT）	発現日 a)（日）	持続期間 b)（日）	重症度	関連 c)	処置 d)
			腎不全	336	9	中等度	0	4,5
	DEU/0350/00013	40/F/Ca	胆管吻合合併症	99	2	中等度	0	4,5
			筋骨格痛	304	—	中等度	1	1,2,3,5
			胆管吻合合併症	225	—	軽度	0	4,5
			胆管炎	127	15	中等度	1	3,4,5
			胆管炎	127	15	中等度	1	3,4,5
			胆管炎	127	15	中等度	1	3,4,5
			発熱	26	11	中等度	0	3,5
			腹水	26	11	中等度	0	3,4,5
	DEU/0350/00018	55/F/As	サイトメガロウイルス感染	90	9	中等度	1	3,5
			呼吸困難	76	67	中等度	0	5
	DEU/0351/00001	66/M/Ca	急性腎不全	90	—	高度	1	4,5
			胆管炎	61	—	高度	1	3,5
			胆汁うっ滞	90	—	中等度	0	4,5
			肺線維症	79	—	高度	1	None
			腸球菌性敗血症	153	1	高度	1	3
			脳梗塞	125	9	高度	1	3,5
			ヘルペスウイルス肺炎	106	28	高度	1	3
			汎血球減少症	90	—	高度	1	4
			不全単麻痺	125	—	高度	1	5
			腎不全	75	13	中等度	1	1,5
			胆管虚血	90	—	中等度	0	None
			肝毒性	15	36	軽度	1	5
	DEU/0351/00012	63/F/Ca	丹毒	211	9	中等度	1	3,5
	DEU/0353/00004	65/M/Ca	胆管炎	68	12	中等度	1	3,5
			上気道感染	157	12	中等度	1	3,5
	DEU/0353/00009	64/M/Ca	多臓器不全	90	1	高度	0	None
	DEU/0353/00010	68/F/Ca	痙攣	253	5	中等度	1	3,5
			消化管感染	67	4	中等度	1	3,5
	DEU/0353/00017	64/M/Ca	蛋白尿	409	9	高度	1	1,2,5,8
	DEU/0353/00020	43/M/Ca	C 型肝炎	92	—	中等度	0	4
			腎不全	244	—	中等度	1	1,5,8
	DEU/0354/00002	45/M/Ca	気管支炎	153	11	中等度	1	3
			H1N1 インフルエンザ	105	9	中等度	1	3
	DEU/0354/00008	50/M/Ca	下痢	76	12	高度	0	3,5
			高血糖	37	29	中等度	1	1,2,3,5
			肺炎	37	29	軽度	1	1,2,3,5
			敗血症	5	61	高度	1	1,2,5
			口腔カンジダ症	5	61	軽度	1	1,2,5
	DEU/0354/00013	34/M/Ca	瘢痕ヘルニア	233	8	中等度	0	2,3,5
	DEU/0354/00031	53/M/Ca	急性腎不全	149	—	高度	0	4
			細菌性腹膜炎	175	—	高度	1	3
			C 型肝炎	68	—	高度	1	5
			敗血症	149	—	高度	1	1,3,5

治療群	被験者番号	年齢/性別/人種	事象名（PT）	発現日 a)（日）	持続期間 b)（日）	重症度	関連 c)	処置 d)
			腹水	68	—	中等度	0	3,5
	DEU/0354/00034	44/F/Ca	肺炎	13	14	中等度	1	3,5
	DEU/0354/00038	52/M/Ca	C 型肝炎	33	—	高度	0	3
			肝移植拒絶反応	33	8	高度	0	3,5
			白血球減少症	33	—	中等度	1	1
			血小板減少症	33	—	中等度	1	1
	DEU/0354/00039	51/F/Ca	体内異物	4	4	高度	0	4,5
	DEU/0355/00001	63/M/Ca	異物感	161	2	中等度	0	4,5
	DEU/0355/00002	64/M/Ca	深部静脈血栓症	125	7	中等度	1	3,5
	DEU/0355/00003	59/M/Ca	低血糖症	16	1	高度	0	3
	DEU/0355/00012	68/M/Ca	多臓器不全	111	1	高度	0	2,5
			敗血症性ショック	108	4	高度	0	1,3,5
			創傷感染	62	50	中等度	0	4,5
	DEU/0355/00015	44/M/Ca	胆管狭窄	119	—	高度	0	1,5
			移植片機能損失	231	—	高度	0	2
			胆管虚血	93	—	高度	0	5
			肝膿瘍	192	—	高度	0	3,4,5
			多臓器不全	262	2	高度	0	4,5
			敗血症	262	2	中等度	0	3,4
	DEU/0355/00022	42/M/Ca	死亡	31	1	高度		2
	DEU/0355/00027	55/F/Ca	適応障害	194	130	高度	1	3,5
			頭痛	260	2	中等度	0	3
			腹部創離開	334	8	中等度	1	3,4,5
			胆管狭窄	245	—	高度	0	4,5
	DEU/0355/00030	60/M/Ca	治癒不良	3	84	高度	0	4,5
	DEU/0355/00032	66/F/Ca	腹痛	313	5	中等度	0	5
			瘢痕ヘルニア	303	6	中等度	0	4,5
			発熱	236	5	中等度	0	3,5
	DEU/0355/00033	66/M/Ca	急性肝不全	171	6	高度	0	2,5
			骨転移	3	—	高度	0	1,3,4,5
	DEU/0357/00007	69/M/Ca	肺塞栓症	5	12	高度	0	3,5
	DEU/0357/00008	54/M/Ca	脊椎骨折	163	4	中等度	0	4,5
			腰椎骨折	127	6	中等度	0	4,5
	DEU/0358/00001	51/M/Ca	頻脈性不整脈	2	7	高度	0	3,5
	DEU/0358/00003	63/M/Ca	胆管炎	130	9	中等度	0	3,5
			胆汁うっ滞	71	2	中等度	0	5
			肝病変	111	4	中等度	0	5
	ESP/0775/00007	63/F/Ca	糖尿病	255	—	中等度	1	3,5
			腎不全	255	6	中等度	0	3,5
	ESP/0777/00001	66/M/Ca	胆管炎	361	3	中等度	0	3,5
			胆管狭窄	227	16	中等度	0	3,4
			胆管炎	227	16	中等度	0	3,4,5
			胆管炎	227	170	軽度	0	3,5

治療群	被験者番号	年齢/性別/人種	事象名（PT）	発現日 [a)]（日）	持続期間 [b)]（日）	重症度	関連 [c)]	処置 [d)]
	ESP/0778/00001	61/F/Ca	移植肝の合併症	34	—	中等度	0	5
	ESP/0779/00005	54/F/Ca	急性腎不全	27	8	中等度	0	3,5
			汎血球減少症	217	—	高度	1	1,2,3,5
			肺炎	219	—	中等度	1	1,3,5
	FRA/0300/00003	55/M/Ca	腎不全	81	5	中等度	1	1,3,5
	FRA/0300/00022	45/M/Ot	挫傷	25	107	高度	0	5
	FRA/0300/00026	60/M/Ot	股関節部骨折	221	—	中等度	0	4,5
			2 型糖尿病	186	—	高度	1	3,5
	FRA/0300/00032	44/M/Ca	胆汁うっ滞性肝炎	68	—	中等度	0	5
			糖尿病	60	—	中等度	1	3,5
	FRA/0300/00041	62/M/Ot	急性腎不全	63	—	高度	0	3,4,5
			ニューモシスティスジロヴェシ肺炎	54	—	高度	0	2,3,4,5
	FRA/0302/00004	49/M/	アスペルギルス性副鼻腔炎	337	16	中等度	0	4,5
			双極 I 型障害	140	—	中等度	0	3
			内臓ヘルニア	315	14	中等度	0	4,5
			肝動脈狭窄	22	3	中等度	0	4,5
			低血糖症	14	4	中等度	0	5
	FRA/0302/00005	56/M/	瘢痕ヘルニア	245	6	中等度	0	4,5
			肺障害	338	—	中等度	1	2,5
	FRA/0308/00002	54/M/	貧血	10	36	高度	1	1,4,5
			胆管狭窄	69	26	高度	0	4,5
			胆汁うっ滞	62	50	高度	0	5
	GBR/0125/00004	43/M/Ca	腹痛	113	38	高度	1	2,3,5
			発熱	85	8	軽度	0	3,5
	GBR/0125/00006	58/M/Ca	頭痛	49	5	中等度	0	3,5
	HUN/0220/00010	55/M/Ca	貧血	65	10	中等度	0	5
			胆管炎	106	16	軽度	0	5
			胆管結石	137	11	軽度	0	5
			高血糖	8	15	中等度	0	3,5
			腹部ヘルニア	191	15	中等度	0	5
	IRL/0135/00005	63/M/Ca	肝機能検査異常	3	—	高度	0	5
	ITA/0400/00007	26/M/Ca	胆汁性嚢胞	73	16	中等度	0	2,4,5
			発熱	104	7	中等度	1	3,5
			腹膜炎	73	26	中等度	0	3,5
			精神運動亢進	83	2	高度	1	1,5
			幻視	82	3	中等度	1	1,5
	ITA/0400/00014	61/M/Ca	C 型肝炎	8	—	中等度	0	2,3,5
	ITA/0400/00023	51/F/Ca	腹部ヘルニア	278	218	中等度	0	4,5
	ITA/0400/00026	32/M/Ca	胆汁性嚢胞	99	14	高度	0	1,4,5
			化学性腹膜炎	99	14	高度	0	1,3,5,8
	ITA/0400/00031	48/M/Ca	鼠径ヘルニア	28	5	中等度	0	4,5
	ITA/0400/00041	63/M/Ca	トランスアミナーゼ上昇	128	118	中等度	0	5
			肺塞栓症	59	20	高度	1	1,2,3,5

治療群	被験者番号	年齢/性別/人種	事象名（PT）	発現日 [a)]（日）	持続期間 [b)]（日）	重症度	関連 [c)]	処置 [d)]
	ITA/0400/00048	50/M/Ca	胆管炎	43	17	中等度	0	1,2,3,5
			発熱	44	16	中等度	0	1,3,5
			咽頭炎	63	8	中等度	0	3,5
	ITA/0401/00001	56/M/Ca	瘢痕ヘルニア	151	273	軽度	0	4,5
	ITA/0401/00017	53/F/Ca	胆管吻合合併症	190	141	高度	0	1,2,4,5
	ITA/0401/00026	47/M/Ca	限局性腹腔内液貯留	1	6	軽度	0	4,5
	ITA/0401/00031	50/M/Ca	C 型肝炎	128	—	中等度	0	1,3,5
	ITA/0403/00004	61/M/Ca	脳血管発作	60	49	高度	0	3,5
	ITA/0404/00010	65/M/Ca	腹部ヘルニア	245	122	軽度	1	4,5
	NLD/0425/00031	30/M/Ca	発熱	19	4	中等度	1	5
	NLD/0425/00039	58/M/Ca	胆管炎	93	5	中等度	0	3,5
			胆管炎	93	5	中等度	0	3,5
			胆管炎	93	5	中等度	0	3,5
			胆管炎	93	5	中等度	0	3,5
			発熱	93	5	中等度	0	5
	RUS/0650/00004	44/M/Ca	移植肝の合併症	179	—	中等度	0	5
			瘢痕ヘルニア	323	9	中等度	0	4,5
	RUS/0650/00005	51/M/Ca	骨溶解	171	3	中等度	0	4,5
			神経根炎	171	—	高度	0	2,3,4,5
	RUS/0652/00005	47/F/Ca	移植拒絶反応	87	7	中等度	1	5,8
	SWE/0601/00013	57/M/Ca	発熱	142	3	中等度	0	3
			発熱	146	2	中等度	0	None
	SWE/0601/00019	56/M/Ca	足骨折	329	—	中等度	0	3,4,5
			副鼻腔炎	25	—	中等度	0	1,3,4,5
	SWE/0601/00021	57/F/Ca	悪心	14	16	中等度	1	1,3,5
	USA/0501/00002	68/F/Bl	肝機能検査異常	17	—	軽度	1	5,8
			エプスタイン・バーウイルス関連リンパ増殖性障害	23	79	高度	1	1,2,5,8
	USA/0504/00007	50/M/Ca	菌血症	58	12	中等度	0	3,5
			化学性腹膜炎	49	6	中等度	0	5
	USA/0505/00011	51/M/Ca	急性腎不全	8	—	中等度	0	1,2,3,4,5,8
			心不全	8	22	高度	0	3,4
			呼吸不全	8	22	高度	0	3,4
	USA/0509/00007	59/M/Ca	胃腸出血	24	4	高度	1	2,4,5
	USA/0509/00015	57/M/Ca	クリプトコッカス性髄膜炎	159	98	高度	0	3,4,5
			クリプトコッカス性髄膜炎	282	—	高度	0	3,4,5
	USA/0509/00022	56/M/Ca	急性腎不全	299	80	高度	1	1,4,5
	USA/0509/00027	40/M/Ot	腹水	2	1	高度	0	3,4,5
			脾破裂	22	4	高度	0	1,4,5
	USA/0513/00004	40/M/Ca	単径ヘルニア	104	4	高度	0	1,3,4,5
	USA/0513/00008	30/M/Ca	中毒性ネフロパシー	54	11	中等度	1	1,5
	USA/0513/00010	56/M/Ca	黄疸	270	10	高度	0	1,3,4,5,8
	USA/0517/00007	58/M/Bl	虫垂炎	36	3	高度	0	4,5

治療群	被験者番号	年齢/性別/人種	事象名（PT）	発現日 [a)]（日）	持続期間 [b)]（日）	重症度	関連 [c)]	処置 [d)]
			C 型肝炎	47	—	高度	1	1,3,5,8
			胸水	138	11	高度	0	3,4,5
	USA/0520/00002	50/M/Ca	腹部ヘルニア	174	105	軽度	0	5
	USA/0520/00003	59/F/Bl	急性肝炎	149	—	軽度	0	2,5
	USA/0524/00018	55/M/Ca	頚椎骨折	85	—	中等度	0	4,5
			汎血球減少症	289	10	軽度	0	5
			トランスアミナーゼ上昇	289	—	中等度	0	5
	USA/0524/00023	65/M/Ca	急性腎不全	81	4	中等度	0	5
			関節脱臼	22	2	中等度	0	4,5
			低血糖症	81	4	高度	0	5
	USA/0524/00031	54/M/Ca	胆汁うっ滞性肝炎	105	3	中等度	0	2,3,5
			移植片機能損失	245	—	高度	0	2
			胆汁うっ滞性黄疸	105	3	中等度	0	4,5
	USA/0524/00040	54/M/Bl	高血糖	20	4	中等度	0	3
			C 型肝炎	20	4	中等度	0	5
	USA/0525/00014	57/M/Ca	冠動脈疾患	281	—	中等度	1	1,3,4,5
	USA/0528/00001	59/M/Ca	狭心症	34	13	軽度	0	3,4,5
	USA/0528/00018	55/F/Ca	椎間板突出	128	23	高度	0	3,5
			上腹部痛	337	—	高度	0	3,5
	USA/0528/00021	58/M/Ca	心停止	18	1	高度	0	3,4,5
	USA/0530/00006	52/M/Ca	高血圧	66	2	高度	0	3
	USA/0531/00001	57/M/Ca	敗血症	29	—	高度	0	5
			振戦	29	10	高度	0	1,2,4,5,8
	USA/0533/00013	53/F/Ca	椎間板炎	15	—	中等度	0	2,3,5
			骨髄炎	15	—	中等度	0	2,3,5,8
TAC 離脱	ARG/0702/00011	62/M/Ca	脳出血	228	—	高度	0	1,2,3,4,5
	ARG/0702/00016	43/M/Ca	関節炎	72	3	中等度	0	3,5
			発熱	72	1	中等度	0	3,5
			肝動脈狭窄	52	—	高度	1	1,2,5
	ARG/0703/00001	46/M/Ca	胆管結石	45	44	中等度	0	1,3,4
			発熱	175	—	中等度	1	3,5
			肺障害	175	4	軽度	1	1,3
			肝血腫	23	—	中等度	0	None
			肝機能検査異常	78	50	中等度	0	5
	ARG/0703/00002	59/F/Ca	急性腎不全	39	6	中等度	1	1,4,5
	AUS/0141/00008	47/M/Ca	肝機能検査異常	50	5	中等度	1	1,3,4,5
			処置後胆汁漏出	24	7	中等度	0	3,4,5
			痔出血	146	—	中等度	0	4,5
			肝機能検査異常	50	—	中等度	1	1,3,4,5
			C 型肝炎	50	—	高度	1	1,2,3,5
			腹水	122	—	中等度	1	3,4,5,8
	AUS/0142/00002	55/M/Ca	糖尿病	164	—	軽度	0	3,5
			肝移植拒絶反応	156	—	高度	1	1,2,3,5,8

治療群	被験者番号	年齢/性別/人種	事象名（PT）	発現日 [a)]（日）	持続期間 [b)]（日）	重症度	関連 [c)]	処置 [d)]
			腎機能障害	156	—	中等度	1	1
	BEL/0620/00007	64/F/Ca	肝機能異常	8		中等度	1	1,2,5
	BEL/0620/00014	34/M/Ca	下痢	176	4	中等度	0	3,5
			潰瘍性大腸炎	213	12	高度	0	3,5
			潰瘍性大腸炎	185	16	高度	0	3,5
			潰瘍性大腸炎	219	6	高度	0	3,5
	BEL/0620/00021	67/F/Ca	肝機能検査異常	96	32	中等度	0	1,5
	BEL/0620/00040	47/F/Ca	血胸	284	11	高度	0	4,5
			血液量減少性ショック	270	7	高度	0	1,4,5,8
	BEL/0620/00056	64/F/Ca	肝酵素上昇	147	—	高度	0	5,8
	BEL/0621/00014	66/M/Ca	胆管炎	103	—	中等度	1	3,4,5
			肝移植拒絶反応	125	—	中等度	1	2
	BEL/0622/00003	60/M/Ca	後腹膜癌	88	93	高度	0	2
			肝移植拒絶反応	60	10	軽度	0	5
	BRA/0103/00001	43/M/Ca	胆管狭窄	127	16	高度	0	3,5
			心肺停止	172	1	高度	0	3
			肝移植拒絶反応	159	5	高度	0	1,2,3,5
	BRA/0103/00003	59/M/Ca	間質性肺疾患	209	1	高度	1	2,3,4,5,8
			肺感染	173	37	中等度	0	3,5
	BRA/0103/00006	66/M/Ca	胃腸炎	328	12	高度	0	3,5
			大腸炎	42	9	高度	0	3,5,8
	BRA/0104/00001	48/M/Ca	移植片機能損失	245	—	高度	0	None
			肝動脈狭窄	19	—	高度	0	3,5
			肝動脈狭窄	19	—	軽度	0	3
			肝酵素上昇	67	2	軽度	0	5
			腎盂腎炎	112	17	軽度	0	3,5
	CAN/0202/00011	57/F/Ca	各種物質毒性	3	—	中等度	1	1,2,5
	COL/0730/00006	46/M/Ot	クレブシエラ感染	256	7	高度	0	3,5
			敗血症性ショック	256	7	高度	0	3,5
	COL/0732/00003	43/M/Ot	肝移植拒絶反応	137	33	高度	1	2,3,5,8
			ヒストプラスマ症	277	—	高度	0	5,8
	COL/0733/00005	61/M/Ot	肝移植拒絶反応	73	13	中等度	1	5
			C 型肝炎	141	—	軽度	0	5
			オッディ括約筋機能不全	73	98	中等度	0	None
	CZE/0455/00001	58/F/Ca	C 型肝炎	5	—	中等度	0	1,3,5
			胆管吻合合併症	1	89	軽度	0	4,5
	CZE/0455/00008	49/M/Ca	移植肝の合併症	216	—	中等度	1	5,8
	DEU/0350/00007	60/M/Ca	C-反応性蛋白増加	58	16	軽度	0	3,5
			γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	58	16	軽度	0	3,5
			腎機能検査異常	19	15	軽度	0	5
			C-反応性蛋白増加	8	4	軽度	0	5
			γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	19	15	軽度	0	5
			肺炎	48	12	中等度	0	3,5

治療群	被験者番号	年齢/性別/人種	事象名（PT）	発現日 [a]（日）	持続期間 [b]（日）	重症度	関連 [c]	処置 [d]
	DEU/0350/00008	50/M/Ca	肝膿瘍	228	30	高度	1	1,3,4,5
			肝膿瘍	228	30	高度	1	1,3,4,5
			肝膿瘍	228	30	高度	1	1,3,4,5
			肝膿瘍	228	30	軽度	1	1,3,4,5
			胆管炎	30	10	中等度	0	5
			胆管結石	30	10	中等度	0	4,5
			閉塞性ヘルニア	264	1	高度	0	4
			胆汁性嚢胞	273	—	中等度	0	4,5
			胆管狭窄	67	—	中等度	0	4,5
			腸管穿孔	271	3	高度	0	3,4,5
	DEU/0350/00014	24/M/Ca	胆管狭窄	133	—	中等度	0	4,5
			腹膜炎	200	6	中等度	1	3,4,5
			肝動脈狭窄	143	12	軽度	0	4,5
			移植肝の合併症	133	—	高度	1	5
	DEU/0350/00019	63/M/Ca	吻合部狭窄	212	—	中等度	0	4,5
			胆管炎	227	12	中等度	1	3,4,5
			胆管炎	230	9	中等度	1	3,4,5
			胆管炎	230	9	中等度	1	3,4,5
			胆管炎	230	9	中等度	1	3,4,5
			高カリウム血症	5	3	軽度	0	3,5
			末梢性浮腫	5	4	軽度	0	3,5
			肝動脈狭窄	77	1	高度	0	3,4,5
			尿路性敗血症	66	12	高度	1	3,5
	DEU/0350/00020	60/M/Ca	サイトメガロウイルス感染	199	13	中等度	1	3,5
			肝損傷	199	—	中等度	0	4,5
			門脈圧亢進症	205	—	中等度	0	3,4
			肺障害	212	—	中等度	0	None
	DEU/0351/00002	64/M/Ca	急性腎不全	283	3	高度	1	4,5
			胆管吻合合併症	39	—	中等度	1	4,5
			胆汁うっ滞	7	531	中等度	1	5
			敗血症	283	10	高度	1	1,3,5
			敗血症	283	10	高度	1	1,3,5
			肝毒性	34	51	中等度	1	5
			発熱	282	2	中等度	1	3,5
	DEU/0351/00004	56/M/Ca	帯状疱疹	106	41	中等度	1	3,5
			ヘルペス後神経痛	106	41	中等度	1	3,5
	DEU/0351/00010	57/M/Ca	大腸炎	44	20	中等度	1	3,5
			慢性閉塞性肺疾患	157	—	中等度	1	3,5
			肺炎	200	9	中等度	1	3,5
			呼吸困難	157	7	中等度	0	3,5
	DEU/0353/00008	20/M/Ca	肺炎	275	43	中等度	1	3,5
			胆管虚血	296	—	軽度	0	4,5
			栄養不良関連型糖尿病	114	10	中等度	1	5
	DEU/0353/00016	68/M/Ca	腹膜感染	8	14	中等度	1	3,4,5

治療群	被験者番号	年齢/性別/人種	事象名（PT）	発現日 [a)]（日）	持続期間 [b)]（日）	重症度	関連 [c)]	処置 [d)]
	DEU/0353/00035	62/M/Ca	浮動性めまい	15	2	中等度	1	5
			腎不全	1	29	中等度	1	1,5
	DEU/0354/00001	60/M/Ca	腎不全	6	22	軽度	1	None
	DEU/0354/00003	61/F/Ca	肺炎	116	12	中等度	1	3,5
	DEU/0354/00004	47/F/Ca	うつ病	95	—	高度	0	5
	DEU/0354/00032	50/M/Ca	腎不全	10	21	高度	1	1,5
	DEU/0354/00042	34/M/Ca	発熱	51	9	中等度	0	3,5
	DEU/0354/00043	56/F/Ca	熱性感染症	46	5	軽度	0	3,5
			発熱	46	5	中等度	0	3,5
	DEU/0354/00046	52/M/Ca	肝移植拒絶反応	30	7	軽度	0	3,5
			肝酵素上昇	14	—	中等度	0	5
	DEU/0355/00008	41/F/Ca	胃排出不全	36	8	高度	1	3,5
			嘔吐	9	6	中等度	1	3,5
	DEU/0355/00011	56/M/Ca	胆管拡張	35	60	軽度	0	3,4,5
			胆管虚血	172	—	中等度	0	5
	ESP/0775/00003	53/M/Ca	内臓ヘルニア	232	123	中等度	1	2,4,5
	ESP/0775/00004	66/M/Ca	大腸潰瘍	55	—	中等度	1	5
			胃腸出血	36	—	高度	1	3,4,5
			肺感染	41	—	高度	0	1,3,5
			腎機能障害	21	—	高度	1	1,3,5
			大腸炎	36	—	中等度	1	2
			ブドウ球菌性敗血症	28	6	中等度	0	3,5
	ESP/0775/00006	41/M/Ca	陰嚢水瘤	237	108	中等度	0	4,5
			術後創感染	239	23	軽度	0	3,5
			絞扼性鼠径ヘルニア	62	1	中等度	0	4,5
	ESP/0775/00009	56/M/Ca	下痢	31	27	軽度	0	4,5
	ESP/0775/00010	64/M/Ca	胃腸炎	12	18	中等度	1	3,5
	ESP/0775/00017	57/M/Ca	貧血	13	—	中等度	1	2,4,5
	ESP/0780/00001	45/F/Ca	尿路感染	45	43	高度	0	3,5
			尿路感染	181	82	高度	1	3,5
	ESP/0780/00005	57/M/Ca	無力症	204	11	中等度	0	5
			下痢	204	11	中等度	0	3,5
			発熱	204	8	中等度	0	3,5
	ESP/0780/00006	58/M/Ca	胆管炎	11	16	高度	0	3,5
			発熱	11	16	中等度	0	3,5
			そう痒症	30	201	中等度	0	3,5
			背部痛	11	—	中等度	0	3,4,5
			倦怠感	178	14	中等度	0	3,5
			倦怠感	11	—	中等度	0	3,4,5
			倦怠感	11	16	高度	0	3,5
	FRA/0300/00016	56/F/Ca	肺感染	51	30	中等度	0	3,5
	FRA/0300/00028	60/F/Ot	結腸瘻閉鎖	85	8	高度	0	3,5
	FRA/0300/00035	39/F/Ot	血栓性血小板減少性紫斑病	5	—	高度	0	1,3,5

治療群	被験者番号	年齢/性別/人種	事象名（PT）	発現日 [a)]（日）	持続期間 [b)]（日）	重症度	関連 [c)]	処置 [d)]
			腎不全	81	5	中等度	1	1,5
	FRA/0300/00039	56/M/Ot	腹水	49	—	中等度	0	3,4,5
	FRA/0302/00003	61/M/	発熱	186	11	中等度	0	3,5
			下痢	186	11	中等度	0	3,5
	FRA/0302/00019	56/F/	過量投与	48	7	中等度	0	5
			肝移植拒絶反応	182	22	軽度	0	5
	FRA/0303/00001	53/M/Ca	化学性腹膜炎	15	8	軽度	0	5
	FRA/0306/00001	56/M/Ot	肝移植拒絶反応	155	—	高度	1	2,5,8
			結節性紅斑	112	13	軽度	0	5
	FRA/0306/00007	62/M/Ot	無力症	234	—	高度	0	5
			第二度房室ブロック	234	13	高度	0	4,5
			錯乱状態	234	13	高度	0	5
	FRA/0308/00001	67/F/	肝移植拒絶反応	156	3	中等度	0	1,3,5
	GBR/0125/00002	29/M/Ca	腹部ヘルニア	1	4	中等度	0	3,5
			肝機能検査異常	160	10	中等度	1	8
	HUN/0220/00002	58/F/Ca	糖尿病	33	11	中等度	0	3,5
			C 型肝炎	33	11	中等度	0	5
			低血糖症	89	14	中等度	0	5
	IRL/0135/00008	51/F/Ca	瘢痕ヘルニア	148	220	軽度	0	5
	ITA/0400/00001	60/F/Ca	腹痛	359	15	中等度	0	1,5
			子宮内膜新生物	197	142	中等度	1	4,5
			子宮内膜癌	165	174	高度	1	4,5
			過量投与	359	21	高度	1	1
			発熱	359	15	中等度	0	1,5
			細菌感染	359	16	中等度	0	1,3,5
			尿管癢	359	14	中等度	0	4,5
	ITA/0400/00017	40/M/Ca	薬効欠如	92	—	軽度	1	1
	ITA/0400/00034	54/M/Ca	腹部ヘルニア	239	29	中等度	0	4,5
			発熱	273	31	中等度	0	3,5
			創し開	296	2	軽度	0	3,4,5
	ITA/0400/00036	61/M/Ca	腹部ヘルニア	132	120	軽度	0	4,5
	ITA/0400/00038	60/M/Ca	腹水	297	—	中等度	1	3
			胆管炎	293	—	中等度	0	1,2,3,5
			胆管炎	181	—	中等度	0	3,5,8
			カポジ肉腫	297	—	中等度	1	None
			胃肉腫	311	—	高度	1	None
			血小板減少症	92	—	中等度	1	2,5
	ITA/0400/00057	58/F/Ca	胃腸炎	10	5	軽度	0	3,5
	ITA/0401/00003	61/M/Ca	脱毛症	2	102	軽度	1	3
			治癒不良	56	6	中等度	1	3,4,5
	ITA/0401/00011	63/M/Ca	化学性腹膜炎	112	21	中等度	1	2,3,4,5
			腹部ヘルニア	104	10	軽度	0	2,4,5
	ITA/0401/00015	57/M/Ca	腹部ヘルニア	330	183	軽度	0	4,5

治療群	被験者番号	年齢/性別/人種	事象名（PT）	発現日 [a]（日）	持続期間 [b]（日）	重症度	関連 [c]	処置 [d]
			腹部ヘルニア	85	151	軽度	0	4,5
	ITA/0401/00016	58/M/Ca	腹部ヘルニア	229	8	中等度	0	4,5
	ITA/0401/00024	61/M/Ca	肝炎	135	—	中等度	1	2,5,8
	ITA/0401/00025	50/M/Ca	腹部ヘルニア	233	99	中等度	0	2,4,5,8
	ITA/0401/00029	53/M/Ca	胆管狭窄	29	67	中等度	0	4,5
			胆管狭窄	188	10	高度	0	2,4,5,8
			胆石症	42	5	軽度	0	4,5
			腹部ヘルニア	85	18	中等度	0	3,4
	ITA/0401/00032	54/M/Ca	胆道性敗血症	229	—	中等度	0	3,5
			胆道性敗血症	229	—	中等度	0	3,5
			医療機器位置異常	242	3	中等度	0	4,5
			胆汁うっ滞性肝炎	31	91	中等度	0	1,3,5
			胆汁うっ滞性肝炎	211	43	中等度	0	4,5
			下痢	133	52	中等度	0	3,5
			発熱	133	52	軽度	0	3,5
			C 型肝炎	31	—	中等度	0	1,3,5
	ITA/0401/00037	57/M/Ca	胆管吻合合併症	142	269	中等度	1	4,5
	ITA/0401/00039	45/M/Ca	胆汁うっ滞性肝炎	145	—	軽度	0	2
			C 型肝炎	145	—	軽度	0	2
	NLD/0425/00002	45/F/Ca	胆管炎	6	4	中等度	0	3,4,5
			発熱	63	3	中等度	0	5
			偽膜性大腸炎	22	36	高度	1	3,5
	NLD/0425/00011	62/M/Ca	肝移植拒絶反応	124	163	高度	0	2,5,8
	NLD/0425/00012	60/M/Ca	うっ血性心筋症	141	—	高度	0	1,3
			労作性呼吸困難	141	30	中等度	1	5
	NLD/0425/00014	34/M/Ca	下痢	7	2	中等度	0	5,8
			嘔吐	7	2	中等度	0	5,8
	NLD/0425/00016	38/F/Ca	発熱	335	4	中等度	0	5
			発熱	54	5	高度	0	5
			発熱	65	2	中等度	0	5
	NLD/0425/00023	59/M/Ca	肝移植拒絶反応	102	40	高度	1	1,5,8
	NLD/0425/00027	57/M/Bl	医療機器関連感染	242	—	高度	1	1,2,3,4,5,8
	NLD/0425/00043	44/F/Ca	急性腎不全	162	10	高度	0	2
			下痢	162	22	高度	1	2,5
			下痢	158	26	高度	1	2,5
			発熱	158	26	中等度	1	2,3,5
			発熱	158	26	高度	1	2,3,5
	NLD/0425/00053	20/M/Ca	エプスタイン・バーウイルス関連リンパ増殖性障害	57	—	高度	1	2,3,5
	RUS/0650/00002	52/F/Ca	移植片機能不全	242	15	中等度	1	5
	RUS/0650/00007	49/F/Ca	胆管炎	18	11	軽度	0	3,5
			胆管炎	95	12	軽度	0	3,4,5
	RUS/0650/00011	19/M/Ca	移植片機能不全	106	—	中等度	0	5
			インフルエンザ	3	10	中等度	0	3,5

治療群	被験者番号	年齢/性別/人種	事象名（PT）	発現日 [a)]（日）	持続期間 [b)]（日）	重症度	関連 [c)]	処置 [d)]
	RUS/0650/00012	49/M/As	急性肝炎	1	14	中等度	0	5
			サイトメガロウイルス感染	35	19	中等度	0	3,5
	SWE/0601/00005	49/M/Ca	肺炎	3	10	中等度	0	3,5
			気道感染	86	49	中等度	1	1,3,5
	SWE/0601/00014	63/M/Ca	肺炎	36	15	中等度	1	3
			肺炎	194	—	中等度	1	3,5
	SWE/0601/00018	35/F/Ca	医療機器関連感染	12	17	中等度	0	3,4,5
	USA/0501/00003	52/M/Ca	褥瘡性潰瘍	3	—	高度	1	2,3,5
			褥瘡性潰瘍	3	—	高度	1	2,3,5
	USA/0503/00001	65/F/Ot	四肢痛	53	9	中等度	0	3,5
			胆管炎	7	3	中等度	0	3,5
			下痢	15	4	中等度	0	3,5
			肝機能検査異常	27	8	中等度	1	5
			肝機能検査異常	88	5	中等度	1	5,8
			高血糖	132	4	中等度	0	5
			高血糖	53	9	中等度	0	5
			各種物質毒性	195	9	中等度	0	5,8
			腎機能障害	179	3	中等度	0	3,5
			敗血症	141	6	中等度	0	5
			背部痛	195	9	中等度	0	3,5
			背部痛	244	3	中等度	0	3,5
	USA/0503/00008	57/M/Ca	C 型肝炎	62	—	軽度	0	None
	USA/0506/00002	33/M/Bl	腹痛	104	6	高度	0	3,4,5
			尿路結石	105	5	中等度	0	4,5
	USA/0506/00005	52/M/Ca	肺炎	168	13	中等度	0	3,5
	USA/0507/00004	62/M/Ca	肝の悪性新生物	401	—	高度	0	3
			外耳炎	398	23	軽度	0	3,5
	USA/0507/00005	56/M/Ot	尿路感染	387	9	中等度	0	1,3,5
	USA/0509/00002	50/M/Ca	耳帯状疱疹	353	10	高度	0	1,3,4,5
			歯膿瘍	353	10	高度	0	1,4,5
			耳帯状疱疹	353	87	高度	0	1,3,5
	USA/0509/00005	49/M/Ca	胆管狭窄	117	66	高度	0	4,5
	USA/0509/00013	61/M/Ca	十二指腸穿孔	56	44	高度	0	4,5
			十二指腸穿孔	56	44	高度	0	1,2,4,5
			血胸	202	35	中等度	0	4,5
			胸水	201	36	高度	0	4,5
	USA/0513/00005	50/M/Ca	腹壁膿瘍	201	7	中等度	1	3,4,5
	USA/0513/00011	62/M/Ca	貧血	274	16	中等度	0	4,5
			深部静脈血栓症	247	15	中等度	0	3
			深部静脈血栓症	14	14	中等度	0	3
			肺炎	275	15	中等度	0	1,3,5
	USA/0513/00013	54/M/Ca	貧血	119	3	高度	0	3,4,5
	USA/0513/00022	57/M/Ca	腹痛	135	4	中等度	0	3,5

治療群	被験者番号	年齢/性別/人種	事象名（PT）	発現日[a)]（日）	持続期間[b)]（日）	重症度	関連[c)]	処置[d)]
	USA/0514/00002	22/M/Ca	肺塞栓症	81	—	高度	0	1,3,5
	USA/0515/00011	57/M/Ca	菌血症	7	11	中等度	1	3,4
			胆汁性嚢胞	9	16	中等度	1	3,4,5
			胆汁性嚢胞	9	16	中等度	1	3,4,5
			胆汁性嚢胞	9	16	中等度	1	3,4,5
	USA/0516/00008	55/M/Bl	肝移植拒絶反応	55	—	中等度	0	1,2,3,5
			直腸癌	194	86	高度	0	5
	USA/0516/00009	64/M/As	敗血症	57	21	高度	0	1,2,3,5,8
			敗血症性ショック	97	4	高度	0	8
	USA/0517/00002	62/M/Ca	膵炎	122	8	高度	0	5
	USA/0519/00003	56/M/Ca	日光性角化症	43	16		0	5
	USA/0521/00006	54/M/Ca	鼠径部ヘルニア修復	9	1	軽度	0	5
	USA/0524/00008	54/M/Ca	瘢痕ヘルニア	56	1	中等度	1	4,5
	USA/0524/00016	64/F/Bl	肝移植拒絶反応	17	33	中等度	1	2,3
	USA/0524/00025	62/M/Ca	肝移植拒絶反応	116	11	高度	1	2,3,5,8
	USA/0526/00001	62/M/Ca	下痢	242	5	軽度	0	5
			ウイルス性気道感染	242	5	軽度	0	1,3,5
			悪心	242	5	軽度	0	3,5
			嘔吐	242	5	軽度	0	5
	USA/0526/00007	68/F/Ca	帯状疱疹	81	54	軽度	1	3,5,8
	USA/0526/00009	59/M/Ca	第７脳神経麻痺	111	3	軽度	0	5
	USA/0526/00011	60/F/Ca	低酸素症	213	6	中等度	0	3,5
			心筋梗塞	213	1	高度	0	3,5
			悪心	207	10	中等度	0	3,5
			関節痛	206	—	中等度	0	3,5
			四肢痛	206	—	中等度	0	3,5
			嘔吐	206	11	中等度	0	3,5
	USA/0528/00003	60/M/Ca	インフルエンザ	171	14	高度	0	3,5
			急性心筋梗塞	171	14	中等度	0	1,3,4,5
			腹痛	155	46	中等度	0	3,4,5
			腸閉塞	49	15	軽度	0	3,5
	USA/0528/00007	47/F/Ca	処置後胆汁漏出	11	19	中等度	0	5
			低酸素症	28	6	高度	0	1,4,5,8
	USA/0528/00008	52/M/Ca	大腸潰瘍	123	—	高度	0	3,5
			発熱	57	10	軽度	0	1,3,5
	USA/0530/00014	38/M/Ca	頚椎骨折	347	—	中等度	0	3,4,5
			頚椎骨折	347	—	中等度	0	3,4,5
	USA/0532/00002	67/M/As	発熱	71	7	中等度	0	3,5
標準量 TAC	ARG/0703/00005	52/M/Ca	胆管閉塞	121	29	中等度	0	4,5
			蜂巣炎	222	16	中等度	1	1,3,5
	ARG/0705/00006	24/F/Ca	妊娠	271	—		0	2
	AUS/0140/00006	42/M/Ot	サイトメガロウイルス感染	272	24	中等度	0	3,5
	AUS/0140/00024	59/M/Ca	肝動脈狭窄	85	7	中等度	0	3,4,5

治療群	被験者番号	年齢/性別/人種	事象名（PT）	発現日 a)（日）	持続期間 b)（日）	重症度	関連 c)	処置 d)
			腹部ヘルニア	1	79	中等度	0	5
			スピゲリウスヘルニア	46	34	中等度	0	5
	AUS/0141/00013	63/F/Ca	移植拒絶反応	23	—	中等度	1	1,2,4,5,8
	AUS/0143/00003	59/M/Ca	群発頭痛	3	—	中等度	0	3
	BEL/0620/00002	65/F/Ca	尿路感染	14	4	中等度	0	3,5
	BEL/0620/00013	58/M/Ca	単径ヘルニア	71	5	中等度	0	3,4,5
			創し開	167	151	軽度	0	4,5
	BEL/0620/00018	59/M/Ca	高血圧	43	5	中等度	0	3,5
	BEL/0620/00029	70/M/Ca	肺炎	239	7	高度	0	3,5
			肺炎	261	3	中等度	0	3,5
	BEL/0620/00033	53/F/Ca	リンパ嚢腫	93	7	軽度	0	4,5
			リンパ嚢腫	50	19	中等度	0	3,4,5
	BEL/0620/00039	46/F/Ca	上腕の神経根炎	165	4	中等度	0	3,5
	BEL/0620/00052	59/M/Ca	肝酵素上昇	149	41	中等度	0	3,5
	BEL/0620/00055	66/M/Ca	切開部位感染	8	—	高度	0	2,3,4,5
	BEL/0620/00058	48/M/Ca	発熱性好中球減少症	73	4	中等度	0	3,5
			胃腸管閉塞	121	3	中等度	0	5
	BEL/0621/00005	48/M/Ca	単径ヘルニア	191	1	軽度	0	4,5
	BEL/0621/00007	58/M/Ca	瘢痕ヘルニア	192	42	軽度	0	4,5
	BEL/0622/00006	64/M/Ca	胆管炎	37	65	高度	0	3,4,5
	BEL/0622/00007	51/M/Ca	扁平上皮癌	310	—	高度	1	4
	BRA/0102/00005	67/F/Ca	胆管狭窄	5	22	中等度	0	4,5
			大動脈瘤	186	23	高度	0	4,5
			大動脈瘤	45	10	高度	0	4,5
	BRA/0102/00010	62/M/Ca	発熱	5	15	中等度	0	5
	CAN/0201/00007	35/M/Ca	蜂巣炎	13	11	軽度	0	3,5
	CAN/0202/00002	54/M/Ca	神経膠芽細胞腫	204	—	高度	1	2,4,5
	COL/0730/00011	62/M/Ot	糖尿病	293	—	高度	1	3,5
	COL/0730/00013	61/F/Ot	下痢	170	14	中等度	0	3,5
			急性膵炎	173	7	軽度	0	3
			胆管狭窄	94	—	高度	0	None
	COL/0733/00002	31/F/Ot	頭痛	84	8	中等度	0	5,8
			頭痛	84	8	中等度	0	5,8
	COL/0733/00008	60/M/Ot	2型糖尿病	36	—	中等度	1	3,5
			突然死	154	1	高度	0	2
			頻脈	38	2	中等度	0	5
	CZE/0455/00002	50/F/Ca	肝移植拒絶反応	30	55	中等度	1	1,3,5
			オーバーラップ症候群	287	—	軽度	0	5,8
			胆管吻合合併症	6	93	軽度	0	4,5
	CZE/0455/00006	58/M/Ca	胆管吻合合併症	1	57	軽度	0	4,5
			大腿骨頚部骨折	213	155	中等度	0	4,5
	DEU/0350/00005	67/M/Ca	腎機能検査異常	44	4	中等度	0	3,5
			肝機能検査異常	44	4	中等度	0	3,5

治療群	被験者番号	年齢/性別/人種	事象名（PT）	発現日[a)]（日）	持続期間[b)]（日）	重症度	関連[c)]	処置[d)]
	DEU/0350/00006	53/M/Ca	胆管吻合合併症	78	238	中等度	0	4,5
			胆管炎	150	15	中等度	1	3,5
			胆汁うっ滞	138	12	中等度	0	3,4,5
			胆汁うっ滞	111	3	中等度	0	4,5
			便秘	106	3	軽度	0	3,4
	DEU/0350/00030	56/M/Ca	瘢痕ヘルニア	13	185	中等度	1	4,5
	DEU/0351/00006	57/M/Ca	肺炎	149	—	中等度	1	3,5
			肺炎	149	—	中等度	1	3,5
			肺炎	149	—	中等度	1	3,5
			肺炎	149	—	中等度	1	3,5
			肺膿瘍	149	—	中等度	1	3
			細菌性敗血症	145	—	高度	1	3,5
			肝膿瘍	149	—	中等度	1	3
			脾臓膿瘍	149	—	中等度	1	3
			腎不全	145	28	高度	1	5
	DEU/0353/00012	45/F/Ca	医療機器合併症	149	1	中等度	0	4,5
	DEU/0353/00021	68/M/Ca	胆管吻合合併症	134	—	中等度	0	4,5
			胆管虚血	36	—	中等度	0	1,4,5
	DEU/0353/00025	54/M/As	胃腸炎	48	3	中等度	1	5
	DEU/0354/00018	42/M/Ca	胆管吻合合併症	106	41	中等度	0	4,5
			胆道鋳造物症候群	106	41	中等度	0	3
			胆汁うっ滞	68	—	高度	0	4,5
			腎症	68	—	中等度	1	None
			肝腎症候群	68	—	軽度	0	None
			膵炎	146	4	中等度	1	3,5
	DEU/0354/00021	60/M/Ca	失語症	40	8	中等度	0	3,5
			一過性脳虚血発作	40	98	中等度	0	3,5
	DEU/0354/00027	54/M/Ca	脊椎圧迫骨折	86	29	高度	0	4
			外傷後疼痛	125	6	中等度		3
	DEU/0354/00033	54/F/Ca	胆管吻合合併症	30	—	高度	0	3
			胆管炎	67	121	中等度	0	3,5
	DEU/0355/00005	51/M/Ca	移植心の合併症	137	1	高度	0	2,4,5
			細菌性腹膜炎	108	14	高度	0	1,3,5
	DEU/0355/00006	54/F/Ca	椎間板突出	182	7	中等度	0	3,4,5
	DEU/0355/00023	62/M/Ca	多臓器不全	51	—	高度	0	2,3,4,5
	ESP/0778/00003	44/M/Ca	副鼻腔障害	148	—	中等度	0	3
	ESP/0778/00004	64/M/Ca	肛門膿瘍	37	4	中等度	0	3,5
	ESP/0779/00015	64/M/Ca	転移性結腸直腸癌	267	—	高度	0	1,5
			肝病変	220	48	高度	0	1,8
	ESP/0780/00018	50/M/Ca	緑内障	228	93	軽度	1	3,4,5
			臍ヘルニア	40	6	中等度	0	4,5
	FRA/0300/00014	39/F/Ot	全身性浮腫	1	68	中等度	0	3,5
	FRA/0300/00040	64/M/Ot	胆管狭窄	124	—	中等度	0	5

治療群	被験者番号	年齢/性別/人種	事象名（PT）	発現日 a)（日）	持続期間 b)（日）	重症度	関連 c)	処置 d)
	FRA/0302/00015	65/M/	下痢	339	13	中等度	0	3,5
			発熱	253	25	中等度	0	5
			メレナ	281	26	高度	1	4,5
	FRA/0302/00018	43/M/	腎感染	55	6	高度	0	5
			多臓器不全	59	2	高度	0	5
			肺感染	55	6	高度	0	5
			肺感染	59	—	高度	0	5
			C 型肝炎	24	37	高度	0	2,3,5
	FRA/0302/00020	51/M/Ot	肝機能検査異常	36	13	中等度	0	4,5
			腎不全	36	—	中等度	0	2,4,5,8
	FRA/0302/00026	53/M/Ot	貧血	178	—	高度	0	4,5
			肝動脈狭窄	18	—	中等度	0	4,5
			キャッスルマン病	178	—	高度	0	2,3,4,5
			カポジ肉腫	178	—	高度	0	2,3,4,5
			肝炎	178	—	高度	0	5
	FRA/0302/00027	51/M/Ot	肝酵素異常	15	30	中等度	0	4,5
	HUN/0220/00001	49/M/Ca	高血糖	87	10	軽度	0	5
			高血糖	3	3	軽度	0	3,5
	IRL/0135/00004	51/M/Ca	移植拒絶反応	148	75	高度	0	8
			転倒	212	1	軽度	0	5
			ジスキネジー	212	1	高度	0	5
			大うつ病	10	121	高度	0	1,3,5
			肝レンズ核変性症	212	—	高度	0	3,4,5
			振戦	212	1	高度	0	5
	ITA/0400/00019	47/F/Ca	胆石症	68	2	軽度	0	5
	ITA/0400/00025	52/M/Ca	腹部ヘルニア	33	33	中等度	0	4,5
			カポジ肉腫	65	1	軽度	0	1,2,4,5
	ITA/0400/00037	62/M/Ca	胆管結石	93	22	中等度	0	5
			細胞死	78	78	中等度	0	5
	ITA/0400/00042	54/F/Ca	限局性腹腔内液貯留	47	17	中等度	0	4,5
			胆管炎	47	18	中等度	0	1,3,5,8
			発熱	58	6	軽度	0	1,3,5
			医療機器位置異常	47	17	中等度	0	4,5
	ITA/0401/00005	54/M/Ca	腹部ヘルニア	318	190	軽度	0	4,5
	ITA/0401/00007	52/M/Ca	腹水	62	2	軽度	0	4,5
	ITA/0401/00018	60/M/Ca	巨赤芽球性貧血	76	27	高度	1	1,2,3,4,5
	ITA/0401/00030	53/F/Ca	腹部ヘルニア	260	223	中等度	0	4,5
	ITA/0401/00034	59/F/Ca	病的骨折	237	1	高度	0	1,2
			肝の悪性新生物	211	—	高度	0	1,2
	ITA/0403/00008	52/M/Ca	トランスアミナーゼ上昇	8	52	中等度	0	5
			黄疸	246	59	軽度	0	4,5
	NLD/0425/00004	55/M/Ca	てんかん	62	12	中等度	1	3,5
	NLD/0425/00024	51/M/Ca	処置後胆汁漏出	101	44	中等度	0	3,4,5

治療群	被験者番号	年齢/性別/人種	事象名（PT）	発現日 [a)]（日）	持続期間 [b)]（日）	重症度	関連 [c)]	処置 [d)]
			処置後胆汁漏出	13	56	中等度	0	3,4,5
			胆管炎	101	11	中等度	0	3,5
			胆管炎	288	4	中等度	0	3
			発熱	101	2	中等度	0	5
			発熱	288	2	中等度	0	5
	NLD/0425/00026	60/M/Bl	腹痛	288	8	高度	0	5
			動悸	72	2	軽度	0	5
	RUS/0650/00006	41/M/Ca	胸水症	253	3	中等度	0	4,5
			腎症	29	—	中等度	1	3,5
			胆管吻合合併症	212	11	中等度	0	4,5
			出血性十二指腸潰瘍	67	—	中等度	0	3,4,5
	RUS/0650/00010	59/M/Ca	高血圧	107	—	高度	0	3,5
			虚血性脳卒中	41	—	高度	0	3,5
			膵神経内分泌腫瘍	248	23	中等度	0	4,5
			腎不全	148	8	中等度	1	3,5
	RUS/0652/00003	35/F/Ca	肝移植拒絶反応	14	2	中等度	0	1,2,3,8
	SWE/0601/00012	38/M/Ca	肝壊死	32	—	高度	0	2,3,4,5
			敗血症	26	—	中等度	0	3,4,5
			敗血症	26	—	中等度	0	3,4
			敗血症	26	—	中等度	0	3,4,5
			敗血症	12	13	中等度	0	3,5
	USA/0504/00003	47/M/Ca	発熱	5	39	中等度	0	1,3,5
	USA/0504/00005	59/M/As	移植拒絶反応	31	35	中等度	1	5,8
	USA/0504/00009	59/M/Ca	閉塞性臍ヘルニア	36	56	中等度	0	4,5
	USA/0505/00009	51/M/Ca	急性胆管炎	53	7	中等度	0	3,4,5
			胆管狭窄	54	6		0	1,3,4,5
			悪液質	310	—		0	4,5
			肝膿瘍	302	33	中等度	0	3,5
			肝酵素上昇	50	10	軽度	0	1,5
			腸球菌性菌血症	158	11	中等度	0	1,3,5
			限局性腹腔内液貯留	2	7	中等度	0	1,4,5
			クレブシエラ感染	158	11	中等度	0	1,3,5
			肝膿瘍	302	4		0	3,4,5
			肝膿瘍	302	4		0	2,3,4,5
			肝膿瘍	302	4		0	3,4,5
			肝膿瘍	302	4		0	3,4,5
			栄養障害	310	—		0	4,5
			肝膿瘍	302	33	中等度	0	3,5
			敗血症	53	2	中等度	0	3,5
			肝膿瘍	302	33	中等度	0	3,5
	USA/0509/00033	51/F/Ca	十二指腸潰瘍	320	—	中等度	0	3,4,5
			貪食細胞性組織球症	175	—	高度	0	3,4,5,8
	USA/0513/00007	63/M/Ca	皮膚有棘細胞癌	128	—	高度	1	4
			皮膚有棘細胞癌	128	212	高度	1	4

治療群	被験者番号	年齢/性別/人種	事象名（PT）	発現日 [a)]（日）	持続期間 [b)]（日）	重症度	関連 [c)]	処置 [d)]
	USA/0513/00014	53/M/Ca	高カリウム血症	85	3	高度	0	3,5
			中毒性ネフロパシー	85	3	高度	1	None
	USA/0513/00017	46/F/Ca	貧血	167	5	中等度	0	3,5
	USA/0514/00005	58/F/Ca	水分過負荷	44	10	高度	0	3,4,5
			心不全	44	10	高度	0	1,3,4,5
			肺高血圧症	44	10	高度	0	1,2,3,5
			呼吸困難	44	10	中等度	0	3,4,5
	USA/0514/00007	61/M/Ca	化学性腹膜炎	86	5	高度	0	1,3,5
	USA/0515/00001	53/M/Ca	瘢痕ヘルニア	18	2	高度	0	4,5
			瘢痕ヘルニア	20	172	軽度	0	4,5
	USA/0515/00012	46/F/Ca	胸水	1	3	軽度	0	3,4,5
	USA/0515/00021	57/M/Ca	胆汁うっ滞性肝炎	64	4	中等度	1	3,5
	USA/0515/00024	53/M/Ca	C 型肝炎	20	3	軽度	1	5
	USA/0516/00001	58/M/Ca	発熱	272	2	高度	0	3,5
			肺炎	272	2	高度	0	3,5
	USA/0517/00021	67/F/Ca	転倒	89	1	高度	0	5
			水気胸	26	2	高度	0	5
			胸水	26	2	中等度	0	5
	USA/0517/00025	58/M/Ca	精神状態変化	130	—	高度	0	3,5,8
			クリプトコッカス性髄膜炎	57	—	高度	0	3,5
			譫妄	137	—	中等度	0	1,3,5
			血中乳酸増加	156	—	中等度	0	4,5
			頭痛	57	9	高度	0	3
			頭痛	99	—	中等度	0	3
			高カリウム血症	129	—	中等度	0	None
			低血圧	156	—	中等度	0	3
			激越	99	—	中等度	0	1,3,5
			肺炎	156	—	中等度	0	3,5
			敗血症	161	—	中等度	0	3,5,8
	USA/0518/00002	52/M/Ca	肝移植拒絶反応	33	7	高度	0	None
			肋骨骨折	91	85	高度	0	5
			血胸	91	2	高度	0	4,5
			高血糖	34	78	軽度	0	None
			低マグネシウム血症	29	57	軽度	1	None
			高血圧	34	—	軽度	1	None
	USA/0524/00014	59/M/Ot	急性心筋梗塞	146	3	中等度	0	5
	USA/0524/00017	49/M/Ca	骨痛	231	2	中等度	0	4,5
			交通事故	231	1	高度	0	None
			腹部圧痛	231	2	中等度	0	4,5
	USA/0524/00019	54/M/Bl	肝血腫	93	—	中等度	1	3,5
	USA/0524/00029	46/M/Ca	腹痛	55	4	中等度	0	5
			肝酵素上昇	14	7	中等度	0	5
			トランスアミナーゼ上昇	42	3	中等度	0	5

治療群	被験者番号	年齢/性別/人種	事象名（PT）	発現日 a)（日）	持続期間 b)（日）	重症度	関連 c)	処置 d)
	USA/0525/00004	52/M/Ca	胃炎	217	4	中等度	0	3,5
	USA/0525/00009	60/F/Ca	肺腫瘤	287	251	中等度	1	1,4,5
	USA/0525/00013	53/M/Ca	サルモネラ菌性胃腸炎	213	—	中等度	0	3,5
	USA/0527/00014	55/M/Ca	腹痛	332	19	高度	0	5
	USA/0528/00005	48/M/Ca	急性腎不全	12	11	高度	0	3,5
			うっ血性心不全	12	—	高度	0	3,5
			脳症	12	—	中等度	0	3,5
			精神状態変化	12	11	高度	0	5
	USA/0528/00006	62/M/Ca	貧血	36		中等度	0	4,5
			腹膜膿瘍	45	140	中等度	0	1,3,4,5
			腹膜膿瘍	168	4	高度	0	3,4,5
			腹膜膿瘍	98	2	高度	0	3,4,5
	USA/0528/00012	68/M/Ca	橈骨骨折	13	47	中等度	0	5
			恥骨骨折	13	45	中等度	0	5
			心膜炎	195	11	高度	0	1,3,5
	USA/0528/00019	62/M/Bl	膵臓の良性新生物	328	5	軽度	0	5
			腸憩室	83	2	中等度	0	3,5
			下部消化管出血	209	3	高度	0	3,5
			下部消化管出血	90	3	中等度	0	3,5
			下部消化管出血	83	2	中等度	0	3,5
			冠動脈疾患	119	—	高度	0	3,4,5
	USA/0530/00004	55/M/Bl	C 型肝炎	226	—	高度	0	2,3

Source：5.3.5.1-2-H2304 試験 12M-Listing 14.3.2-1.2a
M：男性，F：女性，Ca：Caucasian，As：Asian，Bl：Black
a) 治験薬投与開始日を Day 1 とした。
b) —：最終観察日も継続中
c) 0＝関連を否定できる，1＝関連を否定できない
d) 1＝治験薬の用量調節又は一時中断，2＝治験薬投与の中止，3＝薬物療法，4＝非薬物療法，5＝入院又は入院期間の延長，8＝治験薬以外の免疫抑制剤の用量調節

Table 7-15 重篤な有害事象の一覧：移植後 24 ヵ月（H2304 試験，安全性解析対象集団）

治療群	被験者番号	年齢/性別/人種	事象名（PT）	発現日 a)（日）	持続期間 b)（日）	重症度	関連 c)	処置 d)
EVR＋減量 TAC	ARG/0702/00004	52/F/Ca	血中アルカリホスファターゼ増加	132	30	軽度	1	1,5
			胆管炎	540	8	中等度	0	3,5
			各種物質毒性	132	30	中等度	1	1
			発熱	526	22	中等度	0	3,5,8
			黄疸	526	64	中等度	0	5
			トランスアミナーゼ上昇	132	30	軽度	1	1,5
	ARG/0702/00020	51/M/Ca	閉塞性臍ヘルニア	42	3	中等度	0	4,5
			不安定狭心症	63	1	中等度	0	3,5
			不安定狭心症	72	4	中等度	0	3,4,5

治療群	被験者番号	年齢/性別/人種	事象名（PT）	発現日 a)（日）	持続期間 b)（日）	重症度	関連 c)	処置 d)
	ARG/0703/00004	60/M/Ca	発熱	72	10	軽度	1	5
			発熱	16	16	軽度	1	3
	ARG/0704/00003	46/M/Ca	トランスアミナーゼ上昇	43	2	軽度	0	5
			トランスアミナーゼ上昇	113	3	中等度	1	2,5
			トランスアミナーゼ上昇	25	3	軽度	0	5
	AUS/0140/00003	50/F/Ca	処置後出血	166	4	高度	0	3,4,5
			上腹部痛	153	1	高度	0	3,5
	AUS/0140/00004	59/M/Ca	蜂巣炎	624	6	高度	0	3,5
			肝血腫	1	10	高度	0	4,5
			蜂巣炎	590	9	中等度	0	3,5
	AUS/0140/00014	55/M/Ca	瘢痕ヘルニア	156	75	中等度	0	1,4,5
			臍ヘルニア	626	1	軽度	0	4,5
			創傷感染	6	10	中等度	0	3,5
	AUS/0141/00007	52/M/Ca	創部膿瘍	92	—	軽度	0	4
			腱炎	524	17	中等度	0	1,5
			嗜眠	524	17	中等度	0	None
			腎不全	524	48	高度	1	1,5
			振戦	524	17	中等度	0	None
	AUS/0141/00010	60/F/Ca	歯肉びらん	100	—	高度	1	2
	AUS/0142/00003	59/M/Ca	舌浮腫	209	2	中等度	0	3,5
			蜂巣炎	289	3	中等度	0	3,5
			呼吸困難	209	1	中等度	0	3
			瘢痕ヘルニア	551	102	軽度	0	3,4,5
			肝機能異常	294	15	軽度	0	None
			皮膚潰瘍	289	85	中等度	0	3,4,5
			臍ヘルニア	93	96	軽度	0	4,5
	AUS/0142/00004	62/F/Ca	錯乱状態	5	2	軽度	0	None
			スティーブンス・ジョンソン症候群	2	34	高度	0	1,2,3,4,5
	AUS/0143/00004	45/M/Ca	腹痛	33	—	中等度	0	3
			処置後胆汁漏出	32	28	高度	0	1,3,5,8
	AUS/0143/00005	64/M/Ca	脱水	52	16	中等度	0	5
			胃腸障害	52	8	軽度	0	3
			汎血球減少症	51	4	中等度	1	1,2
			呼吸性アシドーシス	57	12	高度	0	3,5
			各種物質毒性	54	16	高度	0	2,5
	BEL/0620/00008	48/M/Ca	肥満	150	—	高度	0	4,5
	BEL/0620/00020	58/F/Ca	腹水	21	—	高度	0	2,3,4,5
			下痢	21	—	高度	0	5
	BEL/0620/00022	60/M/Ca	胆汁うっ滞	212	22	高度	1	4,5
	BEL/0620/00023	56/M/Ca	咬傷感染	471	2	中等度	0	3,5
	BEL/0620/00030	70/M/Ca	食欲減退	534	4	軽度	0	5
			脱水	15	13	高度	0	4,5
			呼吸困難	15	13	高度	0	3,5
			直腸出血	28	5	軽度	0	5

治療群	被験者番号	年齢/性別/人種	事象名（PT）	発現日 a)（日）	持続期間 b)（日）	重症度	関連 c)	処置 d)
			化膿性胆管炎	15	13	高度	0	1,2,3,5
	BEL/0620/00047	59/M/Ca	処置後胆汁漏出	16	22	高度	0	2,4,5
			感染性嚢腫	54	25	高度	0	3,4,5
			胆汁性嚢胞	54	25	高度	0	3,4,5
	BEL/0621/00004	66/M/Ca	冠動脈硬化症	532	—	高度	1	5
	BEL/0621/00021	59/M/Ca	肛門膿瘍	377	16	高度	1	3,4,5
			肛門膿瘍	377	16	高度	1	3,4,5
			呼吸困難	177	13	軽度	0	5
			リンパ腫	177	342	高度	1	3,5
			好中球減少症	304	215	高度	1	5
			好中球減少性敗血症	444	8	高度	0	3,5
			胸水	177	13	中等度	0	4,5
			リンパ腫	424	95	高度	1	2,3,5
			尿路感染	303	12	中等度	1	3,5
	BEL/0622/00001	59/M/Ca	股関節部骨折	151	4	高度	0	3,4,5
			医療機器合併症	189	2	高度	0	5
			関節脱臼	204	3	高度	0	4,5
	BEL/0622/00004	56/M/Ca	てんかん	6	1	高度	1	2,3
	BRA/0102/00014	57/M/Ca	深部静脈血栓症	127	13	高度	0	3
			閉塞性臍ヘルニア	352	72	中等度	0	4,5
			肺炎	665	—	中等度	1	1,3,5
	BRA/0105/00003	60/F/Ca	浮動性めまい	28	3	中等度	0	1,3,5
			発熱	381	204	中等度	1	2,3,5
			充血	381	204	中等度	1	2,3,5
			限局性感染	381	9	高度	1	1,3,5
			関節痛	376	209	中等度	1	2,3,5
			不眠症	28	3	中等度	0	1,5
			急性前庭症候群	28	4	中等度	0	3,5
	BRA/0105/00005	48/M/Ca	気管支肺炎	21	—	高度	0	1,3,5
			移植片機能損失	23	—	高度	0	2,5
			肝動脈血栓症	23	—	中等度	0	None
			クレブシエラ感染	21	—	高度	0	2,3,5
			敗血症性ショック	21	—	高度	0	1,3,5
			血小板減少症	7	—	中等度	1	1
	CAN/0202/00001	54/F/Ca	血小板減少症	106	13	高度	1	1,3,5
	CAN/0202/00003	58/M/Ca	網膜剥離	37	7	高度	1	3,4
			癒痕ヘルニア	106	77	中等度	0	3,5
	CAN/0202/00014	65/M/Ca	網膜剥離	10	3	高度	1	2,4
	CAN/0203/00001	58/M/Ca	発熱	693	—	軽度	0	3,5
			肝の悪性新生物	568	—	中等度	0	4,5
			副腎転移	568	—	中等度	0	4
	CAN/0203/00004	46/M/Ca	肝壊死	28	—	高度	0	1,2,8
			好中球減少症	35	—	中等度	1	1
			C 型肝炎	28	—	高度	0	2,3,5,8

治療群	被験者番号	年齢/性別/人種	事象名（PT）	発現日 a)（日）	持続期間 b)（日）	重症度	関連 c)	処置 d)
			呼吸不全	96	45	高度	1	3,5
	COL/0732/00002	51/F/Ot	頭蓋脳損傷	60	1	高度	0	2,3,4
			精神病性障害	60	—	高度	1	3
	COL/0733/00001	63/M/Ot	急性腎不全	260	10	中等度	1	2
			下痢	232	24	高度	0	3,5
			感染性下痢	195	11	高度	1	3,5
			下痢	260	10	高度	1	2,3,5
			敗血症性ショック	260	10	中等度	1	3
	CZE/0455/00007	37/F/Ca	サイトメガロウイルス感染	14	134	中等度	0	3
			感染性腹膜炎	7	26	中等度	0	3,4,5
	CZE/0455/00010	59/M/Ca	胆管炎	215	11	中等度	0	3,5
			処置後合併症	93	413	軽度	0	5
			下痢	471	6	軽度	0	3,4,5
			下痢	498	10	中等度	0	3,5
			肝酵素上昇	284	6	軽度	0	5
			発熱	630	4	軽度	0	4,5
			発熱	336	9	軽度	0	5
			皮膚感染	626	26	中等度	0	3,4,5
			上気道感染	644	22	中等度	0	3,5
			消化管感染	471	6	中等度	0	3,4,5
			胆汁うっ滞	284	6	軽度	0	5
			肝機能異常	673	—	高度	0	3,5
			脂肪肝	284	6	軽度	0	5
			肺炎	660	—	高度	0	3,4,5
			肺炎	660	—	高度	0	3,4,5
			呼吸不全	665	—	高度	1	3,4,5
			肝毒性	654	—	高度	1	2,5
			腎不全	644	—	高度	1	1,2,3,4,5
			腎不全	336	9	中等度	0	4,5
			腎不全	497	4	中等度	0	4,5
	DEU/0350/00013	40/F/Ca	筋骨格痛	304	—	中等度	1	1,2,3,5
			胆管吻合合併症	225	295	軽度	0	4,5
			胆管炎	127	15	中等度	1	3,4,5
			胆管炎	127	15	中等度	1	3,4,5
			胆管炎	127	15	中等度	1	3,4,5
			発熱	26	11	中等度	0	3,5
			限局性腹腔内液貯留	26	11	中等度	0	3,4,5
			肝の悪性新生物	724	—	高度	1	None
	DEU/0350/00018	55/F/As	サイトメガロウイルス感染	90	9	中等度	1	3,5
			呼吸困難	76	67	中等度	0	5
	DEU/0351/00001	66/M/Ca	急性腎不全	90	—	高度	1	4,5
			胆管炎	61	—	高度	1	3,5
			胆汁うっ滞	90	—	中等度	1	4,5
			肺線維症	79	—	高度	1	None

治療群	被験者番号	年齢/性別/人種	事象名（PT）	発現日 a)（日）	持続期間 b)（日）	重症度	関連 c)	処置 d)
			腸球菌性敗血症	152	2	高度	1	3
			脳梗塞	125	9	高度	1	3,5
			ヘルペスウイルス肺炎	106	28	高度	1	3
			汎血球減少症	90	—	高度	1	4
			不全単麻痺	125	—	高度	1	5
			腎不全	75	13	中等度	1	1,5
			胆管虚血	90	—	中等度	0	None
			肝毒性	15	36	軽度	1	5
	DEU/0351/00012	63/F/Ca	丹毒	211	9	中等度	1	3,5
	DEU/0353/00004	65/M/Ca	胆管炎	68	12	中等度	1	3,5
			リンパ腫	687	3	中等度	0	4,5
			上気道感染	157	12	中等度	1	3,5
	DEU/0353/00009	64/M/Ca	多臓器不全	90	1	高度	0	None
	DEU/0353/00010	68/F/Ca	急性腎不全	561	22	中等度	1	4
			痙攣	253	5	中等度	1	3,5
			消化管感染	67	4	中等度	1	3,5
			高血糖	724	—	高度	0	None
	DEU/0353/00017	64/M/Ca	痛風	409	13	中等度	1	1,2,5
			蛋白尿	409	—	高度	1	1,2,5,8
			腎不全	409	—	高度	1	5
	DEU/0353/00020	43/M/Ca	消化管感染	654	7	中等度	0	1,3,5
			C 型肝炎	92	—	中等度	0	4
			ネフローゼ症候群	638	—	中等度	1	2,5,8
			胸水	1	3	中等度	0	4
			蛋白尿	638	—	高度	1	2,5,8
			腎不全	638	—	中等度	1	2,5,8
	DEU/0354/00002	45/M/Ca	気管支炎	153	11	中等度	1	3
			H1N1 インフルエンザ	105	9	中等度	1	3
	DEU/0354/00008	50/M/Ca	腹水	37	333	高度	0	None
			肛門性器疣贅	681	6	軽度	1	4
			下痢	76	10	高度	1	3,5
			高血糖	37	29	中等度	1	1,2,3,5
			肺炎	37	27	軽度	1	1,2,3,5
			敗血症	37	29	高度	1	1,2,3,5
			口腔カンジダ症	37	29	軽度	1	1,2,3,5
	DEU/0354/00013	34/M/Ca	瘢痕ヘルニア	233	8	中等度	0	2,3,4,5
			移植後リンパ増殖性障害	515	—	中等度	1	3,5
	DEU/0354/00031	53/M/Ca	急性腎不全	149	—	高度	0	4
			細菌性腹膜炎	175	—	高度	1	3
			C 型肝炎	68	—	高度	1	5
			多臓器不全	178	—	高度	1	1,5
			大腸菌性敗血症	149	—	高度	1	1,3,5
			腹水	68	—	中等度	0	3,5
	DEU/0354/00034	44/F/Ca	胃腸炎	667	2	高度	1	3,5

治療群	被験者番号	年齢/性別/人種	事象名（PT）	発現日 a)（日）	持続期間 b)（日）	重症度	関連 c)	処置 d)
			肺炎	11	16	中等度	1	3,5
	DEU/0354/00038	52/M/Ca	C 型肝炎	33	—	高度	1	3
			肝移植拒絶反応	33	8	高度	1	3,5
	DEU/0354/00039	51/F/Ca	体内異物	4	4	高度	0	4,5
			片頭痛	617	6	高度	1	3,5
	DEU/0355/00001	63/M/Ca	異物感	161	2	中等度	0	4,5
	DEU/0355/00002	64/M/Ca	深部静脈血栓症	125	7	中等度	1	3,5
	DEU/0355/00003	59/M/Ca	低血糖症	16	1	高度	0	3
	DEU/0355/00012	68/M/Ca	多臓器不全	111	1	高度	0	2,5
			敗血症性ショック	108	4	高度	0	1,3,5
			創傷感染	62	50	中等度	0	4,5
	DEU/0355/00015	44/M/Ca	胆管狭窄	119	—	高度	0	1,5
			肝移植片機能損失	231	—	高度	0	2
			胆管虚血	93	—	高度	0	5
			肝膿瘍	192	—	高度	0	3,4,5
			多臓器不全	262	2	高度	0	4,5
			大腸菌性敗血症	262	2	中等度	0	3,4
	DEU/0355/00027	55/F/Ca	適応障害	194	130	高度	1	3,5
			頭痛	260	2	中等度	0	3
			腹部創離開	334	8	中等度	1	3,4,5
			胆管狭窄	245	9	高度	0	4,5
	DEU/0355/00030	60/M/Ca	肝酵素上昇	569	17	中等度	1	3,5
			レンサ球菌性敗血症	490	12	高度	1	3,5
			肝移植拒絶反応	627	21	中等度	1	2,3,5
			一過性脳虚血発作	579	7	中等度	0	None
			治癒不良	3	80	高度	0	4,5
	DEU/0355/00032	66/F/Ca	腹痛	313	5	中等度	0	5
			瘢痕ヘルニア	303	6	中等度	0	4,5
			発熱	236	5	中等度	0	3,5
			発熱	419	5	軽度	0	3
			心房細動	413	7	中等度	0	3,4
	DEU/0355/00033	66/M/Ca	急性肝不全	171	6	高度	0	2,5
			骨転移	3	—	高度	0	1,3,4,5
	DEU/0357/00007	69/M/Ca	肺塞栓症	5	12	高度	0	3,5
	DEU/0357/00008	54/M/Ca	脊椎骨折	163	4	中等度	0	5
			腰椎骨折	127	6	中等度	0	4,5
	DEU/0358/00001	51/M/Ca	胆汁うっ滞	391	248	高度	0	3,4,5
			頻脈性不整脈	2	7	高度	0	3,5
	DEU/0358/00003	63/M/Ca	前立腺癌	370	—	中等度	0	None
			胆管炎	130	9	中等度	0	3,5
			胆汁うっ滞	71	2	中等度	0	5
			肝病変	111	4	中等度	0	5
			尿路感染	414	21	中等度	0	3,5

治療群	被験者番号	年齢/性別/人種	事象名（PT）	発現日[a)]（日）	持続期間[b)]（日）	重症度	関連[c)]	処置[d)]
	ESP/0775/00007	63/F/Ca	糖尿病	255	—	中等度	1	3,5
			腎不全	255	6	中等度	0	3,5
	ESP/0777/00001	66/M/Ca	急性胆管炎	361	3	中等度	0	3,5
			胆管狭窄	227	16	中等度	0	3,4
			胆管炎	461	3	軽度	0	5
			胆管炎	227	16	中等度	0	3,4,5
			胆管炎	227	170	軽度	0	3,5
	ESP/0778/00001	61/F/Ca	移植肝の合併症	34	—	中等度	0	5
	ESP/0779/00005	54/F/Ca	胃腸炎	26	3	軽度	0	None
			急性腎不全	27	8	中等度	0	3,5
			免疫抑制剤濃度増加	218	—	高度	0	1
			汎血球減少症	217	—	高度	1	1,2,3,5
			肺炎	219	—	中等度	1	1,3,5
	ESP/0779/00013	53/M/Ca	瘢痕ヘルニア	636	3	中等度	0	3,4,5
	ESP/0780/00022	56/F/Ca	内臓ヘルニア	688	3	中等度	0	1,4,5
	FRA/0300/00003	55/M/Ca	腎不全	81	5	中等度	1	1,3,5
	FRA/0300/00022	45/M/Ot	挫傷	30	102	高度	0	5
	FRA/0300/00026	60/M/Ot	股関節部骨折	221	—	中等度	0	5
			肺障害	754	—	高度	0	1,3,5
			2型糖尿病	186	—	高度	1	3,5
	FRA/0300/00032	44/M/Ca	胆汁うっ滞性肝炎	68	628	中等度	0	5
			糖尿病	60	—	中等度	1	3,5
	FRA/0300/00041	62/M/Ot	急性腎不全	63	—	高度	0	3,4,5
			ニューモシスティスジロヴェシ肺炎	54	—	高度	0	2,3,4,5
	FRA/0302/00001	61/M/Ot	瘢痕ヘルニア	403	4	中等度	0	4,5
			腎不全	517	6	軽度	0	4,5
	FRA/0302/00004	49/M/	不安	146	—	中等度	0	None
			アスペルギルス性副鼻腔炎	254	99	中等度	0	4,5
			双極1型障害	137	—	中等度	0	3
			内臓ヘルニア	315	14	中等度	0	4,5
			低血糖症	14	4	中等度	0	5
			アルコール症	146	—	中等度	0	None
			うつ病	146	—	中等度	0	None
	FRA/0302/00005	56/M/	腹部ヘルニア	245	6	中等度	0	5
			術後ヘルニア	245	6	中等度	0	4,5
			慢性閉塞性肺疾患	339	—	軽度	1	1,2,3,4
			肺障害	338	—	中等度	1	2,5
	FRA/0307/00004	46/F/	腹痛	543	138	高度	0	3
			腹膜出血	543	2	高度	1	4,5
			肝の悪性新生物	543	—	高度	1	1,3,4,5
			全身健康状態低下	628	53	高度	1	2,3,5
	FRA/0308/00002	54/M/	貧血	10	36	高度	1	1,4,5
			胆管吻合合併症	62	33	高度	0	4,5

治療群	被験者番号	年齢/性別/人種	事象名（PT）	発現日 a)（日）	持続期間 b)（日）	重症度	関連 c)	処置 d)
			胆汁うっ滞	62	50	高度	0	5
	GBR/0125/00004	43/M/Ca	結腸ポリープ	113	—	高度	0	5
			発熱	85	8	軽度	0	3,5
	GBR/0125/00006	58/M/Ca	頭痛	49	5	中等度	0	3,5
			低血圧	387	5	軽度	0	None
	HUN/0220/00010	55/M/Ca	貧血	65	10	中等度	0	5
			胆管炎	106	16	軽度	0	5
			胆管結石	137	11	軽度	0	5
			高血糖	8	15	中等度	0	3,5
			腹部ヘルニア	191	15	中等度	0	5
	IRL/0135/00005	63/M/Ca	扁平上皮癌	458	1	高度	1	4
			肝機能検査異常	3	160	高度	0	5
	ISR/0851/00001	44/M/Ca	蜂巣炎	353	—	軽度	0	3,5
	ITA/0400/00007	26/M/Ca	胆汁性嚢胞	73	16	中等度	0	2,4,5
			発熱	104	7	中等度	0	3,5
			腹膜炎	73	26	中等度	0	3,5
			精神運動亢進	83	2	高度	1	1,5
			幻視	82	3	中等度	1	1,5
	ITA/0400/00014	61/M/Ca	C 型肝炎	8	—	中等度	0	2,3,5
	ITA/0400/00023	51/F/Ca	腹部ヘルニア	278	218	中等度	0	4,5
	ITA/0400/00026	32/M/Ca	胆汁性嚢胞	99	14	高度	0	1,4,5
			化学性腹膜炎	99	14	高度	0	1,3,5,8
	ITA/0400/00031	48/M/Ca	単径ヘルニア	28	5	中等度	0	4,5
	ITA/0400/00041	63/M/Ca	トランスアミナーゼ上昇	128	118	中等度	0	5
			肺塞栓症	59	20	高度	1	1,2,3,5
	ITA/0400/00048	50/M/Ca	胆管炎	43	17	中等度	0	1,2,3,5
			発熱	44	16	中等度	0	1,3,5
			咽頭炎	64	7	中等度	0	3,5
	ITA/0401/00001	56/M/Ca	瘢痕ヘルニア	151	273	軽度	0	4,5
	ITA/0401/00010	52/M/Ca	冠動脈疾患	695	5	中等度	0	4,5
			急性心筋梗塞	562	1	中等度	0	4
	ITA/0401/00017	53/F/Ca	胆管吻合合併症	190	141	高度	0	1,2,4,5
	ITA/0401/00026	47/M/Ca	限局性腹腔内液貯留	1	14	軽度	0	4,5
	ITA/0401/00031	50/M/Ca	C 型肝炎	68	179	中等度	0	1,3,5
	ITA/0403/00004	61/M/Ca	脳血管発作	60	49	高度	0	3,5
	ITA/0403/00005	59/M/Ca	心筋虚血	543	4	高度	0	3,5
	ITA/0404/00010	65/M/Ca	腹部ヘルニア	245	122	軽度	1	4,5
	NLD/0425/00005	59/M/Ca	発熱	453	12	中等度	0	4,5
			倦怠感	586	19	高度	0	5
			肝酵素上昇	477	36	中等度	0	3,5
	NLD/0425/00019	55/M/Ca	腹痛	505	—	中等度	0	5
			腸間膜静脈血栓症	532	—	高度	1	2,5
	NLD/0425/00031	30/M/Ca	発熱	19	4	中等度	1	5

治療群	被験者番号	年齢/性別/人種	事象名（PT）	発現日 a)（日）	持続期間 b)（日）	重症度	関連 c)	処置 d)
			腎盂腎炎	641	16	中等度	0	3,5
	NLD/0425/00039	58/M/Ca	胆管炎	93	5	中等度	0	3,5
			胆管炎	93	5	中等度	0	3,5
			胆管炎	93	5	中等度	0	3,5
			胆管炎	93	5	中等度	0	3,5
			発熱	93	5	中等度	0	3,5
	RUS/0650/00004	44/M/Ca	貧血	641	63	高度	0	3
			十二指腸潰瘍	647	29	中等度	0	3
			胃潰瘍	647	29	中等度	0	3
			移植片機能不全	179	13	中等度	0	5
			瘢痕ヘルニア	325	7	中等度	0	4,5
	RUS/0650/00005	51/M/Ca	脊椎転移	171	3	中等度	0	4,5
			脊椎転移	171	—	高度	0	2,3,4,5
	RUS/0652/00005	47/F/Ca	肝移植拒絶反応	87	7	中等度	1	5,8
			血小板減少症	53	—	軽度	1	1,2
	SWE/0601/00013	57/M/Ca	発熱	682	2	中等度	1	5
			発熱	142	3	中等度	0	3
			発熱	146	2	中等度	0	None
			ヘルペスウイルス感染	682	—	中等度	1	3
	SWE/0601/00019	56/M/Ca	足骨折	329	—	中等度	0	3,4,5
			副鼻腔炎	25	—	中等度	0	1,3,4,5
	SWE/0601/00021	57/F/Ca	急性腎不全	574	12	高度	0	1,3,5
			肝機能検査異常	634	20	中等度	0	5
			胃腸炎	634	7	中等度	0	3,5
			心不全	574	—	高度	0	1,3,4,5
			悪心	14	16	中等度	1	1,3,5
			肺水腫	574	6	高度	0	1,3,4,5
			嘔吐	14	16	中等度	1	1,5
	USA/0501/00002	68/F/Bl	肝移植拒絶反応	18	15	中等度		3,5
			狭心症	17	16	中等度	1	None
			無力症	41	—	中等度	0	None
			肝機能検査異常	17	—	軽度	1	5,8
			肝不全	79	—	高度		None
			多臓器不全	79	—	高度		None
			移植後リンパ増殖性障害	23	—	高度	1	1,2,5,8
			腎不全	79	—	高度		None
			呼吸不全	79	—	高度		None
	USA/0504/00007	50/M/Ca	大腸菌性菌血症	58	12	中等度	0	3,5
			化学性腹膜炎	49	6	中等度	0	4,5
			C 型肝炎	148	8	中等度	0	5
	USA/0505/00004	59/M/Ca	前立腺癌	706	—	軽度	1	4
	USA/0505/00007	55/F/Ca	汎血球減少症	43	15	中等度	0	3,5
	USA/0505/00011	51/M/Ca	急性腎不全	8	225	中等度	0	1,2,3,4,5,8
			心不全	8	22	高度	0	3,4

治療群	被験者番号	年齢/性別/人種	事象名（PT）	発現日 a)（日）	持続期間 b)（日）	重症度	関連 c)	処置 d)
			呼吸不全	8	22	高度	0	3,4
			肺高血圧症	8	141		0	3,5
			水分過負荷	17	13	高度	0	3,4
	USA/0509/00007	59/M/Ca	シュードモナス性菌血症	433	6	高度	0	1,3,5
			胃腸出血	24	4	高度	1	2,4,5
	USA/0509/00015	57/M/Ca	クリプトコッカス性髄膜炎	159	98	高度	0	3,4,5
			クリプトコッカス性髄膜炎	282	356	高度	0	3,4,5
	USA/0509/00022	56/M/Ca	急性腎不全	299	80	高度	1	1,4,5
			うっ血性心不全	378	5	高度	0	4,5
	USA/0509/00027	40/M/Ot	医療機器閉塞	381	5	中等度	0	4
			胆管炎	381	11	中等度	0	1,3,5
			腹水	2	1	高度	0	3,4,5
			脾破裂	22	4	高度	0	1,4,5
	USA/0513/00004	40/M/Ca	単径ヘルニア	104	4	高度	0	1,3,4,5
	USA/0513/00008	30/M/Ca	中毒性ネフロパシー	54	11	中等度	1	1,5
	USA/0513/00010	56/M/Ca	胆汁うっ滞性黄疸	270	10	高度	0	1,5
			痛風	541	23	中等度	0	3,5
	USA/0514/00003	54/M/Ca	心房細動	610	2	軽度	0	3,5
			肝酵素上昇	792	15	高度	0	5,8
	USA/0517/00007	58/M/Bl	虫垂炎	36	3	高度	0	3,4,5
			C 型肝炎	47	—	高度	1	1,3,5,8
			胸水	138	11	高度	0	3,4,5
	USA/0520/00002	50/M/Ca	腹部ヘルニア	174	105	軽度	0	5
	USA/0520/00003	59/F/Bl	急性肝炎	149	—	軽度	0	2,5
	USA/0524/00018	55/M/Ca	急性腎不全	670	—	中等度	1	5
			頚椎骨折	85	1	中等度	0	4,5
			汎血球減少症	289	10	軽度	1	5
			汎血球減少症	670	—	中等度	1	5
			トランスアミナーゼ上昇	289	10	中等度	0	5
			トランスアミナーゼ上昇	446	16	中等度	0	5
			トランスアミナーゼ上昇	670	—	中等度	0	5
	USA/0524/00023	65/M/Ca	急性腎不全	81	4	中等度	0	5
			関節脱臼	22	2	中等度	0	4,5
			低血糖症	81	4	高度	0	5
	USA/0524/00031	54/M/Ca	胆汁うっ滞性肝炎	105	3	中等度	0	3,5
			肝移植片機能損失	245	—	高度	0	2
			胆汁うっ滞性黄疸	105	3	中等度	0	4,5
			C 型肝炎	86	—	中等度	0	5
	USA/0524/00040	54/M/Bl	高血糖	20	4	中等度	1	3
			C 型肝炎	20	4	中等度	1	5
	USA/0525/00014	57/M/Ca	冠動脈疾患	281	—	中等度	1	1,3,4,5
	USA/0528/00001	59/M/Ca	蜂巣炎	568	19	軽度	0	3
			狭心症	34	13	軽度	0	3,4,5

治療群	被験者番号	年齢/性別/人種	事象名（PT）	発現日 a)（日）	持続期間 b)（日）	重症度	関連 c)	処置 d)
			冠動脈疾患	34	14	中等度	0	4
			貧血	580	—	高度	1	1,2,3,4,5,8
			蜂巣炎	586	—	高度	0	3,5
	USA/0528/00018	55/F/Ca	サイトメガロウイルス感染	354	39	中等度	0	3
			椎間板突出	128	23	高度	0	3,5
			汎血球減少症	350	113	中等度	1	None
			原発性胆汁性肝硬変	349	—	中等度	0	3
			腹痛	337	38	高度	0	3,5
	USA/0528/00021	58/M/Ca	心停止	18	1	高度	0	3,4,5
	USA/0528/00022	44/F/Ca	薬物乱用	609	—	高度	0	2,5
			肺炎	412	17	中等度	0	3,5
			頭痛	505	4	高度	0	3,5
			自殺企図	609	—	高度	0	2,5
			うつ病	609	—	高度	0	2,3,5
			白血球増加症	505	4	高度	0	3,5
	USA/0530/00006	52/M/Ca	高血圧	66	2	高度	0	3
			臍ヘルニア	618	64	中等度	1	1,4,5,8
	USA/0531/00001	57/M/Ca	クレブシエラ性敗血症	29	—	高度	0	5
			振戦	29	10	高度	0	1,2,4,5,8
	USA/0533/00013	53/F/Ca	椎間板炎	15	77	中等度	0	2,3,5
			骨髄炎	15	77	中等度	0	2,3,5,8
TAC 離脱	ARG/0702/00011	62/M/Ca	脳出血	228	—	高度	0	1,2,3,4,5
	ARG/0702/00016	43/M/Ca	関節炎	72	3	中等度	0	3,5
			発熱	72	1	中等度	0	3,5
			肝動脈狭窄	52	—	高度	1	1,2,5
			クレブシエラ性敗血症	555	—	高度	0	3,4,5
	ARG/0703/00001	46/M/Ca	胆管閉塞	463	—	中等度	0	None
			胆管結石	45	44	中等度	0	1,3,4
			発熱	175	—	中等度	1	3,5
			肺障害	175	4	軽度	1	1,3
			肝血腫	23	—	中等度	0	None
			肝機能検査異常	78	50	中等度	0	5
	ARG/0703/00002	59/F/Ca	急性腎不全	39	6	中等度	1	1,4,5
			胃腸炎	37	3	中等度	0	None
			免疫抑制剤濃度増加	39	6	中等度	0	None
	AUS/0140/00001	33/M/As	発熱	494	8	中等度	0	3,5
	AUS/0140/00025	49/M/Ca	中毒性ネフロパシー	555	9	中等度	0	5
			肝移植拒絶反応	532	—	高度	0	2,5
	AUS/0141/00008	47/M/Ca	肝機能検査異常	50	5	中等度	1	1,3,4,5
			処置後胆汁漏出	24	7	中等度	0	3,4,5
			痔出血	146	—	中等度	0	4,5
			痔核	136	—	軽度	0	None
			肝機能検査異常	50	—	中等度	1	1,3,4,5
			C 型肝炎	50	—	高度	1	1,2,3,5

治療群	被験者番号	年齢/性別/人種	事象名（PT）	発現日 a)（日）	持続期間 b)（日）	重症度	関連 c)	処置 d)
			限局性腹腔内液貯留	122	—	中等度	1	3,4,5,8
	AUS/0142/00002	55/M/Ca	糖尿病	164	—	軽度	1	3,5
			肝移植拒絶反応	156	—	高度	1	1,2,3,5,8
			腎機能障害	156	—	中等度	1	1
	BEL/0620/00007	64/F/Ca	肝機能異常	8	—	中等度	1	1,2,5
	BEL/0620/00014	34/M/Ca	下痢	176	4	中等度	0	3,5
			潰瘍性大腸炎	213	12	高度	0	3,5
			潰瘍性大腸炎	185	16	高度	0	3,5
			潰瘍性大腸炎	409	9	高度	0	3,5
			嘔吐	401	3	高度	0	3,5
	BEL/0620/00019	61/F/Ca	瘢痕	202	102	中等度	1	2,4,5
	BEL/0620/00021	67/F/Ca	肝移植拒絶反応	96	32	中等度	0	1,5
	BEL/0620/00040	47/F/Ca	血胸	284	11	高度	0	4,5
			血液量減少性ショック	270	7	高度	0	1,4,5,8
	BEL/0620/00041	51/M/Ca	末梢性浮腫	152	—	中等度	0	5
	BEL/0620/00056	64/F/Ca	肝酵素上昇	147	211	高度	0	5
	BEL/0621/00014	66/M/Ca	胆管狭窄	103	—	中等度	0	4,5
			胸部 X 線異常	130	24	高度	0	2,5
			胆管炎	103	—	中等度	1	3,4,5
			肝移植拒絶反応	125	—	中等度	1	2
			横紋筋融解症	131	15	高度	1	2,4,5
	BEL/0622/00003	60/M/Ca	後腹膜癌	88	93	高度	0	2
			肝移植拒絶反応	60	10	軽度	0	5
	BRA/0103/00001	43/M/Ca	胆管狭窄	127	16	高度	0	3,4,5
			心肺停止	172	1	高度	0	None
			肝移植拒絶反応	159	5	高度	0	1,2,3,4,5
	BRA/0103/00003	59/M/Ca	間質性肺疾患	202	11	高度	1	2,3,4,5,8
			肺感染	173	37	中等度	0	3,5
	BRA/0103/00006	66/M/Ca	胃腸炎	328	12	高度	0	3,5
			大腸炎	42	9	高度	0	3,5,8
	BRA/0104/00001	48/M/Ca	移植片機能損失	245	—	高度	0	None
			肝動脈狭窄	19	—	高度	0	3,5
			肝酵素上昇	67	2	軽度	0	5
			腎盂腎炎	112	17	軽度	0	3,5
	CAN/0201/00017	53/M/As	瘢痕ヘルニア	317	149	中等度	0	4,5
			再発肝臓悪性新生物	556	94	高度	0	5,8
	CAN/0202/00011	57/F/Ca	各種物質毒性	3	—	中等度	1	1,2,5
	COL/0730/00006	46/M/Ot	胆管狭窄	71	—	軽度	0	4
			胆管炎	256	16	中等度	0	3,5
			クレブシエラ感染	256	7	高度	0	3,5
			敗血症性ショック	256	7	高度	0	3,5
	COL/0732/00003	43/M/Ot	肝移植拒絶反応	135	35	高度	1	2,3,5,8
			ヒストプラスマ症	277	—	高度	0	5,8

治療群	被験者番号	年齢/性別/人種	事象名（PT）	発現日 a)（日）	持続期間 b)（日）	重症度	関連 c)	処置 d)
	COL/0733/00005	61/M/Ot	肝移植拒絶反応	73	13	中等度	1	5
			C 型肝炎	141	—	軽度	0	5
			オッディ括約筋機能不全	73	98	中等度	0	None
	CZE/0455/00001	58/F/Ca	C 型肝炎	5	—	中等度	0	1,3,5
			胆管吻合合併症	1	89	軽度	0	4,5
	CZE/0455/00008	49/M/Ca	移植肝の合併症	216	—	中等度	1	5,8
	DEU/0350/00007	60/M/Ca	肝移植拒絶反応	375	6	中等度	1	2,3,4,5
			C-反応性蛋白増加	58	16	軽度	0	3,5
			γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	58	16	軽度	0	3,5
			腎機能検査異常	19	15	軽度	0	5
			C-反応性蛋白増加	8	4	軽度	0	5
			γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	19	15	軽度	0	5
			肺炎	48	12	中等度	0	3,5
			腹水	8	4	高度	0	None
			末梢動脈閉塞性疾患	359	107	高度	0	4,5
			末梢動脈閉塞性疾患	633	2	高度	0	4,5
	DEU/0350/00008	50/M/Ca	肝膿瘍	228	30	高度	1	3,4,5
			肝膿瘍	228	30	軽度	1	1,3,4,5
			肝膿瘍	228	30	高度	1	1,3,4,5
			肝膿瘍	228	30	高度	1	1,3,4,5
			胆管炎	30	10	中等度	0	5
			胆管炎	30	10	中等度	0	5
			胆管炎	30	10	中等度	0	5
			胆管結石	30	10	中等度	0	4,5
			慢性胆管炎	102	5	中等度	0	3
			慢性胆管炎	102	5	中等度	0	3
			閉塞性ヘルニア	264	1	高度	0	4
			感染性嚢腫	273	—	高度	0	4,5
			胆汁性嚢胞	273	—	中等度	0	4,5
			胆管狭窄	67	—	中等度	0	4,5
			腸管穿孔	271	3	高度	0	3,4,5
			胆汁性嚢胞	273	—	中等度	0	4,5
	DEU/0350/00014	24/M/Ca	肝移植拒絶反応	104	8	高度	1	3,5
			感染	349	3	中等度	1	3,5
			胆管狭窄	133	—	中等度	1	4,5
			腹膜炎	200	6	中等度	1	3,4,5
			肝動脈狭窄	143	12	軽度	0	4,5
			移植肝の合併症	133	—	高度	1	5
			上部消化管出血	401	1	中等度	1	3,4,5
			食道静脈瘤	567	—	高度	0	3,5
	DEU/0350/00015	45/M/Ca	肝移植拒絶反応	470	5	高度	1	5,8
			肝移植拒絶反応	153	5	中等度	1	3,5
	DEU/0350/00019	63/M/Ca	吻合部狭窄	212	292	中等度	0	4,5
			胆管炎	227	12	中等度	1	3,4,5

治療群	被験者番号	年齢/性別/人種	事象名（PT）	発現日 a)（日）	持続期間 b)（日）	重症度	関連 c)	処置 d)
			胆管炎	230	9	中等度	1	3,4,5
			胆管炎	230	9	中等度	1	3,4,5
			胆管炎	230	9	中等度	1	3,4,5
			高カリウム血症	5	3	軽度	0	3,5
			肝動脈狭窄	77	1	高度	0	3,4,5
			尿路性敗血症	66	12	高度	1	3,5
	DEU/0350/00020	60/M/Ca	サイトメガロウイルス感染	199	13	中等度	1	3,5
			瘢痕ヘルニア	499	22	中等度	0	4,5
			肝損傷	199	—	中等度	0	4,5
			転移性新生物	603	16	高度	0	5
			肺炎	572	—	中等度	0	3,4,5
			門脈圧亢進症	205	—	中等度	0	3,4
			臍ヘルニア	499	22	中等度	0	4,5
			肺新生物	212	280	高度	0	None
	DEU/0351/00002	64/M/Ca	急性腎不全	283	3	高度	1	4,5
			胆管吻合合併症	39	—	中等度	0	4,5
			胆管炎	346	22	中等度	1	3
			胆汁うっ滞	7	531	中等度	0	5
			慢性腎不全	708	—	中等度	1	3
			細菌性敗血症	283	10	高度	1	1,3,5
			レンサ球菌性敗血症	283	10	高度	1	1,3,5
			敗血症性ショック	346	22	高度	1	1,3,5,8
			敗血症性ショック	346	22	高度	1	1,3,5,8
			敗血症性ショック	346	22	高度	1	1,3,5,8
			肝毒性	34	51	中等度	1	5
			発熱	282	2	中等度	1	3,5
	DEU/0351/00004	56/M/Ca	トランスアミナーゼ上昇	463	203	中等度	1	2,5
			帯状疱疹	106	41	中等度	1	3,5
			ヘルペス後神経痛	106	41	中等度	1	3,5
	DEU/0351/00010	57/M/Ca	大腸炎	44	20	中等度	1	3,5
			慢性閉塞性肺疾患	157	—	中等度	0	3,5
			肺炎	200	9	中等度	1	3,5
			呼吸困難	157	7	中等度	0	3,5
	DEU/0353/00008	20/M/Ca	脳炎	390	10	高度	1	1,2,3,5,8
			肺炎	310	8	中等度	1	3,5
			胆管虚血	296	—	軽度	0	4,5
			栄養不良関連型糖尿病	114	10	中等度	1	5
	DEU/0353/00016	68/M/Ca	感染性腹膜炎	8	14	中等度	1	3,4,5
	DEU/0353/00035	62/M/Ca	脱水	15	2	中等度	1	5
			回転性めまい	15	2	中等度	1	5
			腎不全	1	29	中等度	1	1,5
	DEU/0354/00001	60/M/Ca	腎不全	6	22	軽度	1	None
	DEU/0354/00003	61/F/Ca	肺炎	116	12	中等度	1	3,5
	DEU/0354/00004	47/F/Ca	うつ病	95	40	高度	0	5

治療群	被験者番号	年齢/性別/人種	事象名（PT）	発現日[a)]（日）	持続期間[b)]（日）	重症度	関連[c)]	処置[d)]
	DEU/0354/00032	50/M/Ca	悪心	645	3	中等度	0	5
			骨盤骨折	641	16	中等度	0	3,5
			橈骨骨折	641	16	中等度	0	3,5
			回転性めまい	645	3	中等度	0	5
			嘔吐	645	3	中等度	0	5
			腎不全	10	21	高度	1	1,5
	DEU/0354/00042	34/M/Ca	発熱	51	9	中等度	0	3,5
	DEU/0354/00043	56/F/Ca	熱性感染症	46	5	軽度	1	3,5
			胆汁うっ滞	209	9	中等度	0	3,4,5
			発熱	46	5	中等度	1	3,5
	DEU/0354/00046	52/M/Ca	肝移植拒絶反応	30	7	軽度	1	3,5
			肝酵素上昇	14	—	中等度	0	5
	DEU/0355/00008	41/F/Ca	胃排出不全	36	8	高度	1	3,5
			嘔吐	9	6	中等度	1	3,5
	DEU/0355/00011	56/M/Ca	胆管拡張	35	60	軽度	0	3,4,5
			胆管虚血	172	—	中等度	0	5
	DEU/0355/00026	47/M/Ca	下痢	537	3	中等度	0	4
			瘢痕ヘルニア	225	12	中等度	0	4
	ESP/0775/00003	53/M/Ca	内臓ヘルニア	232	123	中等度	1	2,4,5
	ESP/0775/00004	66/M/Ca	十二指腸の良性新生物	47	—	中等度	1	4,5
			大腸潰瘍	55	—	中等度	1	5
			胃腸出血	36	—	高度	1	3,4,5
			肺感染	41	—	高度	0	1,3,5
			腎機能障害	21	—	高度	0	1,3,5
			大腸炎	36	—	中等度	1	2
			ブドウ球菌性敗血症	28	6	中等度	0	3,5
	ESP/0775/00006	41/M/Ca	陰嚢水瘤	237	108	中等度	0	4,5
			腸管虚血	63	1	高度	0	4,5
			術後創感染	239	23	軽度	0	3,5
			絞扼性臍径ヘルニア	63	1	中等度	0	4,5
	ESP/0775/00009	56/M/Ca	下痢	31	27	軽度	0	4,5
	ESP/0775/00010	64/M/Ca	胃腸炎	12	—	中等度	1	3,5
	ESP/0775/00017	57/M/Ca	下痢	496	8	高度	0	5,8
			貧血	13	—	中等度	1	2,4,5
	ESP/0780/00001	45/F/Ca	腹部ヘルニア	647	4	高度	0	5
			尿路感染	45	43	高度	0	3,5
			尿路感染	181	82	高度	1	3,5
	ESP/0780/00003	61/F/Ca	スピゲリウスヘルニア	570	4	中等度	0	4,5
	ESP/0780/00005	57/M/Ca	無力症	204	11	中等度	0	5
			下痢	204	11	中等度	0	3,5
			発熱	204	8	中等度	0	3,5
	ESP/0780/00006	58/M/Ca	無力症	178	14	中等度	0	5
			胆管炎	11	16	高度	0	3,5

治療群	被験者番号	年齢/性別/人種	事象名（PT）	発現日[a)]（日）	持続期間[b)]（日）	重症度	関連[c)]	処置[d)]
			胆汁うっ滞	30	201	中等度	0	5
			肝胆道系疾患	30	201	中等度	0	5
			発熱	11	16	中等度	0	3,5
			そう痒症	30	201	中等度	0	3,5
			びくびく感	30	201	中等度	0	5
			血小板数減少	11	16	中等度	0	5
			背部痛	11	—	中等度	0	3,4,5
			倦怠感	178	14	中等度	0	3,5
			倦怠感	11	16	高度	0	3,5
			倦怠感	11	—	中等度	0	3,5
			神経過敏	30	201	中等度	0	5
			骨粗鬆症	154	—	中等度	0	3
			脊椎骨折	163	7	高度	0	4
	ESP/0780/00009	69/M/Ca	腹部ヘルニア	434	7	中等度	0	2,4,5
			鼠径ヘルニア	434	7	軽度	0	2,4,5
	ESP/0780/00015	41/M/Ca	腹痛	573	4	軽度	0	5
			胃腸炎	573	4	軽度	0	3,5
			急性副鼻腔炎	500	8	軽度	0	3,5
			貧血	500	1	軽度	0	3
	FRA/0300/00005	60/M/Ca	突然死	578	1	高度	1	2
	FRA/0300/00016	56/F/Ca	肺感染	51	30	中等度	0	3,5
			臍ヘルニア	447	139	中等度	0	3,4,5
	FRA/0300/00028	60/F/Ot	結腸瘻閉鎖	85	8	高度	0	3,5
	FRA/0300/00035	39/F/Ot	血栓性血小板減少性紫斑病	5	—	高度	0	3,5
			腎不全	81	5	中等度	1	1,5
	FRA/0300/00039	56/M/Ot	腹水	49	—	中等度	0	3,4,5
	FRA/0302/00003	61/M/	発熱	186	11	中等度	0	3,5
			下痢	186	11	中等度	0	3,5
	FRA/0302/00019	56/F/	過量投与	48	7	中等度	0	5
			発熱	650	33	中等度	0	1,3,4,5
			肝移植拒絶反応	182	22	軽度	0	5
	FRA/0303/00001	53/M/Ca	化学性腹膜炎	15	8	軽度	0	5
	FRA/0305/00001	53/F/Ot	下腹部痛	505	1	高度	0	5
			肺塞栓症	356	10	高度	0	3,5
	FRA/0306/00001	56/M/Ot	肝移植拒絶反応	155	—	高度	1	2,5,8
			結節性紅斑	112	13	軽度	0	5
			移植片機能損失	328	—	高度	0	4,5
	FRA/0306/00007	62/M/Ot	無力症	234	—	高度	0	5
			第二度房室ブロック	234	14	高度	0	4,5
			錯乱状態	234	13	高度	0	5
			内臓ヘルニア	554	17	中等度	0	2,5
			瘢痕ヘルニア	374	12	軽度	0	4,5
	FRA/0308/00001	67/F/	肝移植拒絶反応	154	5	中等度	0	1,3,5
			大腿ヘルニア	482	4	中等度	0	5

治療群	被験者番号	年齢/性別/人種	事象名（PT）	発現日 a)（日）	持続期間 b)（日）	重症度	関連 c)	処置 d)
			大腿ヘルニア	531	5	中等度	0	5
	GBR/0125/00002	29/M/Ca	腹部ヘルニア	1	4	中等度	0	5
			肝機能検査異常	160	10	中等度	1	8
	HUN/0220/00002	58/F/Ca	糖尿病	33	11	中等度	0	3,5
			発熱	370	14	軽度	0	5
			C 型肝炎	33	11	中等度	0	5
			低血糖症	89	14	中等度	0	5
	IRL/0135/00008	51/F/Ca	瘢痕ヘルニア	148	220	軽度	0	5
	ITA/0400/00001	60/F/Ca	腹痛	359	15	中等度	0	1,5
			子宮内膜形成異常	197	142	中等度	1	4,5
			子宮内膜癌	165	174	高度	1	4,5
			過量投与	359	21	高度	0	1
			発熱	359	15	中等度	0	1,5
			細菌感染	359	16	中等度	0	1,3,5
			尿管瘻	359	14	中等度	0	4,5
	ITA/0400/00017	40/M/Ca	薬効欠如	92	—	軽度	1	1
			多臓器不全	453	1	高度	0	2,5
			血小板減少症	400	—	高度	1	2,4,5
	ITA/0400/00034	54/M/Ca	腹部ヘルニア	239	29	中等度	0	4,5
			発熱	273	31	中等度	0	3,5
			腹部創離開	296	2	軽度	0	3,4,5
	ITA/0400/00036	61/M/Ca	腹部ヘルニア	132	120	軽度	0	4,5
	ITA/0400/00038	60/M/Ca	腹水	297	—	中等度	1	3
			胆管炎	181	—	中等度	0	3,5,8
			カポジ肉腫	297	—	中等度	1	None
			胃肉腫	311	—	高度	1	None
			血小板減少症	92	—	中等度	1	2,5
	ITA/0400/00057	58/F/Ca	胃腸炎	10	5	軽度	0	3,5
	ITA/0401/00003	61/M/Ca	脱毛症	2	102	軽度	1	3
			治癒不良	56	6	中等度	1	3,4,5
	ITA/0401/00011	63/M/Ca	化学性腹膜炎	112	21	中等度	1	2,3,4,5
			腹部ヘルニア	104	10	軽度	1	2,4,5
	ITA/0401/00015	57/M/Ca	腹部ヘルニア	330	183	軽度	0	4,5
			腹部ヘルニア	85	151	軽度	0	4,5
	ITA/0401/00016	58/M/Ca	腹部ヘルニア	229	8	中等度	0	4,5
	ITA/0401/00023	60/M/Ca	腹部ヘルニア	522	—	中等度	0	None
	ITA/0401/00024	61/M/Ca	肝炎	135	—	中等度	1	2,5,8
	ITA/0401/00025	50/M/Ca	腹部ヘルニア	233	99	中等度	0	2,4,5,8
	ITA/0401/00029	53/M/Ca	腹部ヘルニア	527	84	軽度	0	4
			胆管狭窄	29	67	中等度	0	4,5
			胆管狭窄	188	10	高度	0	2,4,5,8
			胆石症	29	18	軽度	0	4,5
			腹部ヘルニア	85	18	中等度	0	3,4

治療群	被験者番号	年齢/性別/人種	事象名（PT）	発現日 a)（日）	持続期間 b)（日）	重症度	関連 c)	処置 d)
	ITA/0401/00032	54/M/Ca	胆道性敗血症	229	25	中等度	0	3,5
			胆道性敗血症	229	25	中等度	0	3,5
			医療機器位置異常	242	3	中等度	0	4,5
			胆汁うっ滞性肝炎	31	91	中等度	0	1,3,5
			胆汁うっ滞性肝炎	211	43	中等度	0	4,5
			下痢	133	52	中等度	0	3,5
			発熱	133	52	軽度	0	3,5
			C 型肝炎	31	—	中等度	0	1,3,5
	ITA/0401/00035	42/M/Ca	ネフローゼ症候群	403	—	中等度	0	2,5
	ITA/0401/00037	57/M/Ca	胆管吻合合併症	142	269	中等度	0	4,5
			胆石症	142	269	軽度	0	4,5
			胆汁うっ滞性黄疸	393	18	中等度	0	4
	ITA/0401/00039	45/M/Ca	胆汁うっ滞性肝炎	145	—	軽度	0	2
			C 型肝炎	145	—	軽度	0	2
	ITA/0404/00011	47/M/Ca	肝移植拒絶反応	338	105	高度	0	2,3,5,8
	NLD/0425/00002	45/F/Ca	胆管炎	6	4	中等度	0	3,5
			発熱	63	3	中等度	0	5
			発熱	495	6	中等度	0	5
			偽膜性大腸炎	22	36	高度	1	3,5
	NLD/0425/00011	62/M/Ca	肝移植拒絶反応	124	163	高度	0	2,5,8
	NLD/0425/00012	60/M/Ca	うっ血性心筋症	141	—	高度	0	1,3
			労作性呼吸困難	141	30	中等度	1	5
	NLD/0425/00014	34/M/Ca	下痢	7	2	中等度	0	5,8
			嘔吐	7	2	中等度	0	5,8
	NLD/0425/00016	38/F/Ca	発熱	335	4	中等度	0	5
			発熱	54	5	高度	0	5
			発熱	65	2	中等度	0	5
			処置による疼痛	352	161	中等度	0	3
	NLD/0425/00023	59/M/Ca	肝移植拒絶反応	102	40	高度	1	1,5,8
	NLD/0425/00027	57/M/Bl	医療機器関連感染	242	—	高度	1	1,2,3,4,5,8
	NLD/0425/00042	56/M/Ca	腹痛	361	2	中等度	0	5
			腎結石症	616	2	中等度	0	4,5
	NLD/0425/00043	44/F/Ca	急性腎不全	162	10	高度	0	2
			下痢	162	22	高度	1	2,5
			下痢	158	26	高度	1	2,5
			発熱	158	26	高度	1	2,3,5
			発熱	158	26	中等度	1	2,3,5
	NLD/0425/00053	20/M/Ca	移植後リンパ増殖性障害	57	—	高度	1	2,3,5
	RUS/0650/00002	52/F/Ca	移植肝の合併症	242	15	中等度	1	5
	RUS/0650/00007	49/F/Ca	胆管炎	18	11	軽度	0	3,5
			胆管炎	95	12	軽度	0	3,4,5
	RUS/0650/00011	19/M/Ca	移植肝の合併症	101	—	中等度	0	5
			インフルエンザ	3	10	中等度	0	5

治療群	被験者番号	年齢/性別/人種	事象名（PT）	発現日 a)（日）	持続期間 b)（日）	重症度	関連 c)	処置 d)
	RUS/0650/00012	49/M/As	急性肝炎	1	14	中等度	0	5
			サイトメガロウイルス感染	35	19	中等度	0	3,5
	SWE/0601/00005	49/M/Ca	肺炎	3	10	中等度	0	3,5
			気道感染	86	49	中等度	1	1,3,5
	SWE/0601/00014	63/M/Ca	肺炎	36	15	中等度	1	3
			肺炎	194	—	中等度	1	3,5
	SWE/0601/00018	35/F/Ca	切開部位感染	12	17	中等度	0	3,4,5
	USA/0501/00003	52/M/Ca	褥瘡性潰瘍	3	—	高度	1	2,3,5
			褥瘡性潰瘍	3	—	高度	1	2,3,5
	USA/0503/00001	65/F/Ot	四肢痛	53	9	中等度	0	3,5
			胆管炎	7	3	中等度	0	3,5
			下痢	15	4	中等度	0	3,5
			肝機能検査異常	27	8	中等度	1	5
			肝機能検査異常	88	5	中等度	1	5
			高血糖	132	4	中等度	0	5
			高血糖	53	9	中等度	0	5
			各種物質毒性	195	9	中等度	0	5
			腎機能障害	179	3	中等度	0	3,5
			敗血症	141	6	中等度	0	5
			背部痛	195	9	中等度	0	3,5
			背部痛	244	3	中等度	0	3,5
	USA/0503/00008	57/M/Ca	肝酵素上昇	354	—	軽度	0	5
			C 型肝炎	62	—	軽度	0	None
	USA/0506/00002	33/M/Bl	腹痛	104	6	高度	0	3,4,5
			尿路結石	105	5	中等度	0	3,4,5
	USA/0506/00005	52/M/Ca	薬物過敏症	168	1	中等度	0	None
			瘢痕ヘルニア	523	61	中等度	0	2,4,5
			肺炎	168	13	中等度	0	3,5
	USA/0507/00004	62/M/Ca	肝の悪性新生物	401	—	高度	0	3
			関節腫脹	411	10	軽度	0	None
			外耳炎	398	23	軽度	0	3,5
	USA/0507/00005	56/M/Ot	尿路感染	387	9	中等度	0	1,3,5
	USA/0509/00002	50/M/Ca	耳帯状疱疹	353	10	高度	0	1,3,4,5
			歯膿瘍	353	10	高度	0	1,4,5
			耳帯状疱疹	353	87	高度	0	1,3,5
	USA/0509/00005	49/M/Ca	胆管狭窄	117	3	高度	0	4,5
	USA/0509/00013	61/M/Ca	腸管膿瘍	56	44	高度	0	4,5
			十二指腸穿孔	56	44	高度	0	1,2,4,5
			血胸	202	35	中等度	0	4,5
			胸水	201	36	高度	0	4,5
	USA/0513/00001	66/F/Ca	臍ヘルニア	699	30	中等度	0	4,5
	USA/0513/00005	50/M/Ca	痙攣	425	4	高度	0	5
			腹壁膿瘍	201	7	中等度	1	3,4,5

治療群	被験者番号	年齢/性別/人種	事象名（PT）	発現日[a]（日）	持続期間[b]（日）	重症度	関連[c]	処置[d]
	USA/0513/00011	62/M/Ca	貧血	274	16	中等度	0	4,5
			深部静脈血栓症	247	15	中等度	0	3,5
			深部静脈血栓症	14	14	中等度	0	3,5
			肺炎	275	15	中等度	1	1,3,5
	USA/0513/00013	54/M/Ca	貧血	119	3	高度	0	3,4,5
	USA/0513/00020	54/M/Ca	うつ病	500	—	高度	0	5
	USA/0513/00022	57/M/Ca	腹痛	135	4	中等度	0	3,5
	USA/0514/00002	22/M/Ca	肝移植拒絶反応	518	2	中等度	1	2,5
			肺塞栓症	81	—	高度	0	1,3,5
	USA/0515/00011	57/M/Ca	腸球菌性菌血症	7	11	中等度	1	3
			感染性嚢腫	9	16	中等度	1	3,4,5
			感染性嚢腫	9	16	中等度	1	3,4,5
			感染性嚢腫	9	16	中等度	1	3,4,5
			転移性肝癌	611	22	中等度	0	5
	USA/0515/00016	61/M/Ca	リンパ腫	383	—	中等度	1	3,5
	USA/0516/00008	55/M/Bl	肝移植拒絶反応	55	—	中等度	0	1,2,3,5
			直腸癌	194	86	高度	0	5
	USA/0516/00009	64/M/As	腹部膿瘍	57	13	高度	0	5
			限局性腹腔内液貯留	57	13	高度	0	5
			腸球菌性敗血症	57	21	高度	0	1,2,3,5,8
			敗血症性ショック	97	4	高度	0	5
	USA/0517/00002	62/M/Ca	膵炎	122	8	高度	0	5
	USA/0517/00011	56/F/Bl	心停止	706	—	高度	0	None
	USA/0519/00003	56/M/Ca	日光性角化症	43	16		0	5
			肝移植拒絶反応	133	—	高度	1	2,5
			肝炎	143	—	軽度	0	5
	USA/0524/00008	54/M/Ca	瘢痕ヘルニア	56	1	中等度	1	4,5
	USA/0524/00016	64/F/Bl	肝移植拒絶反応	17	5	中等度	1	2,3
	USA/0524/00025	62/M/Ca	肝移植拒絶反応	116	11	高度	1	2,3,5,8
	USA/0526/00001	62/M/Ca	腹痛	242	5	軽度	0	5
			咳嗽	242	5	軽度	0	5
			下痢	242	5	軽度	0	5
			発熱	242	5	軽度	0	5
			ウイルス性気道感染	242	5	軽度	0	1,3,5
			悪心	242	5	軽度	0	3,5
			嘔吐	242	5	軽度	0	5
	USA/0526/00005	58/M/Ca	胆管結石	546	5	軽度	0	4,5
			胆管炎	546	5	中等度	0	4,5
			胆管炎	546	15	軽度	0	3,5
	USA/0526/00007	68/F/Ca	凝血異常	497	—	高度	0	4,5
			胃腸出血	497	4	軽度	0	None
			帯状疱疹	67	68	軽度	1	3,5,8
	USA/0526/00009	59/M/Ca	第7脳神経麻痺	111	3	軽度	0	5

治療群	被験者番号	年齢/性別/人種	事象名（PT）	発現日[a)]（日）	持続期間[b)]（日）	重症度	関連[c)]	処置[d)]
	USA/0526/00011	60/F/Ca	低酸素症	213	6	中等度	0	3,5
			心筋梗塞	213	1	高度	0	3,5
			悪心	207	10	中等度	0	3,5
			関節痛	206	—	中等度	0	3,5
			四肢痛	206	—	中等度	0	3,5
			嘔吐	206	11	中等度	0	3,5
	USA/0528/00002	53/M/Ca	閉塞性臍ヘルニア	676	6	高度	0	3,4,5
			尿路感染	608	9	中等度	0	3,5
	USA/0528/00003	60/M/Ca	インフルエンザ	171	14	高度	0	3,5
			急性心筋梗塞	171	14	中等度	0	1,3,4,5
			腹痛	155	46	中等度	0	3,4,5
			腸閉塞	49	15	軽度	0	3,5
	USA/0528/00007	47/F/Ca	処置後胆汁漏出	11	19	中等度	0	5
			慢性肝不全	453	9	高度	0	None
			低酸素症	28	6	高度	0	1,4,5
			再発肝臓悪性新生物	318	144	高度	0	2,5
	USA/0528/00008	52/M/Ca	大腸潰瘍	123	—	高度	0	3,5
			発熱	57	10	軽度	0	1,3,5
	USA/0530/00014	38/M/Ca	頚椎骨折	347	—	中等度	0	3,4,5
			頚椎骨折	347	184	中等度	0	3,4,5
	USA/0532/00002	67/M/As	発熱	71	7	中等度	0	3,5
	USA/0533/00006	57/M/Ca	肝移植拒絶反応	155	23	軽度	0	3,5,8
標準量 TAC	ARG/0703/00005	52/M/Ca	胆管閉塞	144	6	中等度	0	4,5
			蜂巣炎	221	17	中等度	1	1,3,5
	ARG/0705/00006	24/F/Ca	妊娠	271	—		0	2
			自然流産	329	1	高度	0	None
	AUS/0140/00017	44/M/Ca	潰瘍性大腸炎	469	38	軽度	0	3,5
	AUS/0140/00024	59/M/Ca	肝動脈狭窄	85	7	中等度	0	3,4,5
			腹部ヘルニア	1	79	中等度	0	3,4,5
			スピゲリウスヘルニア	1	79	中等度	0	5
	AUS/0141/00013	63/F/Ca	肝移植拒絶反応	22	—	中等度	1	1,2,4,5,8
	AUS/0143/00003	59/M/Ca	群発頭痛	3	—	中等度	0	3
	BEL/0620/00002	65/F/Ca	尿路感染	14	4	中等度	0	3,5
	BEL/0620/00011	68/M/Ca	胸水	401	16	高度	0	4,5
	BEL/0620/00013	58/M/Ca	鼠径ヘルニア	71	5	中等度	0	3,4,5
			創し開	167	151	軽度	0	4,5
	BEL/0620/00018	59/M/Ca	高血圧	43	5	中等度	0	3,5
	BEL/0620/00029	70/M/Ca	胆管炎	470	11	中等度	0	3,4,5
			胆管狭窄	427	2	中等度	0	3,4,5
			発熱	514	10	高度	0	3,5
			間質性肺疾患	446	—	高度	1	2,8
			肺炎	239	7	高度	0	3,5
			肺炎	261	3	中等度	0	3,5

治療群	被験者番号	年齢/性別/人種	事象名（PT）	発現日 a)（日）	持続期間 b)（日）	重症度	関連 c)	処置 d)
	BEL/0620/00033	53/F/Ca	リンパ嚢腫	93	7	軽度	0	4,5
			リンパ嚢腫	50	19	中等度	0	3,4,5
	BEL/0620/00039	46/F/Ca	上腕の神経根炎	165	4	中等度	0	3,5
	BEL/0620/00052	59/M/Ca	胆汁うっ滞性そう痒症	199	—	中等度	0	3,4,5
			肝移植拒絶反応	199	—	高度	0	1,5,8
			肝酵素上昇	149	41	中等度	0	5
			倦怠感	237	57	中等度	0	3,5
			移植片機能損失	376	—	高度	0	4,5
	BEL/0620/00055	66/M/Ca	術後創感染	8	—	高度	0	2,3,4,5
	BEL/0620/00058	48/M/Ca	発熱性好中球減少症	73	4	中等度	0	3,5
			瘢痕ヘルニア	141	430	中等度	0	3,4,5
			胃腸管閉塞	121	3	中等度	0	5
	BEL/0620/00059	61/M/Ca	鼠径ヘルニア	59	13	中等度	0	3,4,5
	BEL/0621/00005	48/M/Ca	鼠径ヘルニア	191	1	軽度	0	4,5
	BEL/0621/00007	58/M/Ca	瘢痕ヘルニア	192	42	軽度	0	4,5
	BEL/0622/00006	64/M/Ca	胆管炎	37	65	高度	0	3,4,5
	BEL/0622/00007	51/M/Ca	扁平上皮癌	385	103	高度	1	4
	BRA/0102/00005	67/F/Ca	胆管狭窄	5	22	中等度	0	4,5
			大動脈瘤	186	23	高度	0	4,5
			大動脈瘤	45	10	高度	0	4,5
	BRA/0102/00010	62/M/Ca	発熱	5	15	中等度	0	5
	CAN/0201/00007	35/M/Ca	蜂巣炎	13	11	軽度	0	3,5
	CAN/0202/00002	54/M/Ca	神経膠芽細胞腫	204	—	高度	1	4,5
	COL/0730/00011	62/M/Ot	蜂巣炎	700	—	中等度	0	3,5
			糖尿病性ケトアシドーシス	300	5	高度	0	4,5
			糖尿病	293	—	高度	1	3,5
	COL/0730/00013	61/F/Ot	下痢	170	14	中等度	0	3,5
			急性膵炎	173	7	軽度	0	3
			冠動脈疾患	94	—	高度	0	3,5
			肋骨骨折	662	7	高度	0	3,4,5
			挫傷	662	—	高度	0	4,5
			血胸	662	10	高度	0	4,5
			上腕骨骨折	662	—	高度	0	3,5
			胆管狭窄	94	—	高度	0	5
	COL/0730/00023	42/M/Ot	腹部敗血症	415	5	中等度	0	3,5
	COL/0733/00003	51/M/Ot	糖尿病	443	—	中等度	1	3,5
	COL/0733/00008	60/M/Ot	2 型糖尿病	36	—	中等度	1	3,5
			突然死	154	1	高度	0	2
	CZE/0455/00002	50/F/Ca	肝移植拒絶反応	30	55	中等度	1	1,3,5
			オーバーラップ症候群	287	—	軽度	0	5,8
			胆管吻合合併症	6	93	軽度	0	4,5
	CZE/0455/00006	58/M/Ca	胆管吻合合併症	1	57	軽度	0	4,5
			大腿骨頚部骨折	213	155	中等度	0	4,5

治療群	被験者番号	年齢/性別/人種	事象名（PT）	発現日 a)（日）	持続期間 b)（日）	重症度	関連 c)	処置 d)
	DEU/0350/00003	51/M/Ca	急性肝不全	471	—	高度	0	None
			急性腎不全	471	—	高度	0	None
			心不全	469	—	中等度	0	3,4
			門脈血栓症	456	—	高度	0	2,4,5
	DEU/0350/00005	67/M/Ca	腎機能検査異常	44	4	中等度	0	3,5
			肝機能検査異常	44	4	中等度	0	3,5
			創傷感染	388	15	高度	1	3,4,5
			冠動脈疾患	350	30	高度	0	4,5
	DEU/0350/00006	53/M/Ca	貧血	664	4	中等度	0	4,5
			胆管吻合合併症	78	152	中等度	0	4,5
			胆管炎	150	15	中等度	0	3,5
			胆汁うっ滞	407	65	高度	0	4,5
			胆汁うっ滞	138	12	中等度	0	3,4,5
			胆汁うっ滞	111	3	中等度	0	4,5
			胆汁うっ滞	407	49	高度	0	4,5
			便秘	106	3	軽度	0	3,4
			胆管吻合合併症	230	86	高度	0	4,5
			上腕骨骨折	658	7	中等度	0	4,5
	DEU/0350/00017	63/F/Ca	C 型肝炎	602	—	高度	0	3,5
	DEU/0350/00030	56/M/Ca	瘢痕ヘルニア	13	185	中等度	1	4,5
	DEU/0351/00006	57/M/Ca	肺炎	149	56	中等度	1	3,5
			肺炎	149	56	中等度	1	3,5
			肺炎	149	56	中等度	1	3,5
			肺炎	149	56	中等度	1	3,5
			医療機器関連感染	477	38	中等度	1	3,4,5
			肺膿瘍	149	—	中等度	1	3
			細菌性敗血症	145	28	高度	1	3,5
			肝膿瘍	149	—	中等度	1	3
			脾臓膿瘍	149	—	中等度	1	3
			腎不全	145	28	高度	1	5
	DEU/0351/00016	43/M/Ca	C 型肝炎	430	—	中等度	1	2,5
	DEU/0353/00011	64/M/Ca	胆管虚血	254	—	中等度	0	4,5
	DEU/0353/00012	45/F/Ca	貧血	684	—	中等度	0	4,5
			喉頭癌	428	—	高度	1	4,5
			急性腎前性腎不全	486	37	中等度	0	5
			医療機器合併症	149	1	中等度	0	4,5
	DEU/0353/00021	68/M/Ca	胆管吻合合併症	134	—	中等度	0	4,5
			腹部ヘルニア	370	2	中等度	0	4,5
			胆管虚血	36	—	中等度	0	1,4,5
	DEU/0353/00025	54/M/As	胃腸炎	48	3	中等度	1	1,5
			下痢	66	3	中等度	1	4,5
			下痢	66	3	中等度	1	3,5
			B 型肝炎	200	3	高度	1	3,4,5
	DEU/0354/00018	42/M/Ca	胆道鋳造物症候群	106	41	中等度	0	4,5

治療群	被験者番号	年齢/性別/人種	事象名（PT）	発現日 a)（日）	持続期間 b)（日）	重症度	関連 c)	処置 d)
			胆汁うっ滞	145	—	高度	0	4,5
			腎症	68	—	中等度	1	None
			肝腎症候群	68	—	軽度	0	None
			膵炎	146	4	中等度	0	3,5
	DEU/0354/00019	54/F/Ca	重症疾患多発ニューロパチー	612	54	軽度	1	4,5
			腎不全	574	24	高度	1	None
			血腫	597	7	軽度	0	4
			全身性炎症反応症候群	587	15	高度	1	1,3,4,5,8
			全身性炎症反応症候群	587	15	高度	1	1,3,4,5,8
			全身性炎症反応症候群	587	15	高度	1	1,3,4,5,8
			食道炎	574	24	中等度	1	3
			尿路感染	575	5	中等度	1	3
	DEU/0354/00021	60/M/Ca	頭痛	40	1	中等度	0	3
			失語症	40	8	中等度	0	3,5
	DEU/0354/00027	54/M/Ca	脊椎圧迫骨折	10	105	高度	0	4
			外傷後疼痛	125	6	中等度	0	3,5
	DEU/0354/00033	54/F/Ca	胆管吻合合併症	29	—	高度	0	3,4
			胆管虚血	400	—	中等度	0	None
			胆管炎	399	5	高度	0	4,5
			胆管炎	67	121	中等度	0	3,5
			慢性胆管炎	640	5	中等度	1	3,4,5
	DEU/0355/00005	51/M/Ca	移植心の合併症	137	1	高度	0	2,4,5
			細菌性腹膜炎	108	14	高度	0	1,3,5
	DEU/0355/00006	54/F/Ca	肝酵素上昇	366	5	中等度	0	3,5
			椎間板突出	182	7	中等度	0	3,4,5
	DEU/0355/00023	62/M/Ca	多臓器不全	51	—	高度	0	2,3,4,5
	DEU/0357/00002	69/M/Ca	形質細胞腫	454	—	中等度	1	None
	ESP/0778/00003	44/M/Ca	副鼻腔障害	148	407	中等度	0	3
	ESP/0778/00004	64/M/Ca	胃腸の炎症	423	—	高度	0	3
			中咽頭癌，病期不明	368	—	高度	1	1,2,3,4
			肛門膿瘍	37	4	中等度	0	3,5
			血小板減少症	423	—	中等度	0	None
			口内乾燥	417	—	高度	0	None
	ESP/0779/00015	64/M/Ca	転移性結腸直腸癌	267	—	高度	0	1,2,3
			肝病変	220	48	高度	0	1,8
	ESP/0780/00018	50/M/Ca	緑内障	228	93	軽度	1	3,4
			臍ヘルニア	40	6	中等度	0	4,5
	FRA/0300/00014	39/F/Ot	全身性浮腫	1	68	中等度	0	3,5
	FRA/0300/00030	56/M/Ot	椎間板突出	494	39	中等度	0	3,4,5
	FRA/0300/00040	64/M/Ot	胆管狭窄	124	—	中等度	0	5
	FRA/0302/00002	64/F/	胃潰瘍	159	11	中等度	0	None
	FRA/0302/00015	65/M/	胆汁うっ滞	533	35	中等度	0	4,5
			下痢	339	13	中等度	0	3,5

治療群	被験者番号	年齢/性別/人種	事象名（PT）	発現日 a)（日）	持続期間 b)（日）	重症度	関連 c)	処置 d)
			発熱	253	25	中等度	0	5
			移植片機能損失	662	1	高度	0	2,4,5
			血管偽動脈瘤	24	2	高度	0	None
			メレナ	281	26	高度	0	4,5
	FRA/0302/00018	43/M/	喉頭炎	59	2	高度	0	5
			腎感染	59	2	高度	0	5
			多臓器不全	59	2	高度	0	5
			C 型肝炎	29	32	高度	0	5
			気管支肺アスペルギルス症	59	2	高度	0	5
			気管支肺アスペルギルス症	60	—	高度	0	5
			C 型肝炎	29	32	高度	0	2,3,5
			敗血症	59	2	高度	0	5
	FRA/0302/00020	51/M/Ot	肝機能検査異常	36	13	中等度	0	4,5
			腎不全	35	—	中等度	0	2,4,5,8
	FRA/0302/00026	53/M/Ot	貧血	178	—	高度	0	4,5
			肝動脈狭窄	18	—	中等度	0	4,5
			キャッスルマン病	167	—	高度	0	2,3,4,5
			カポジ肉腫	167	—	高度	0	2,3,4,5
			肝炎	202	—	高度	0	5
			十二指腸胃逆流	202	—	高度	0	None
			腎不全	167	—	高度	0	None
	FRA/0302/00027	51/M/Ot	胆道鋳造物症候群	15	30	軽度	0	3,5
			肝酵素異常	15	30	中等度	0	4,5
			胆道障害	15	30	軽度	0	3,5
	FRA/0306/00003	62/F/Ot	急性腎不全	707	—	高度	1	4,5
	FRA/0308/00004	59/F/	クローン病	225	—	高度	0	5,8
	HUN/0220/00001	49/M/Ca	高血糖	87	10	軽度	0	5
			術後低インスリン血症	3	3	軽度	0	3,5
	IRL/0135/00004	51/M/Ca	肝移植拒絶反応	148	75	高度	0	None
			浮動性めまい	576	3	軽度	1	None
			転倒	212	1	軽度	0	5
			ジスキネジー	212	1	高度	0	5
			大うつ病	10	121	高度	0	1,3,5
			肝レンズ核変性症	212	—	高度	0	3,5
			頭痛	576	4	高度	0	3,5
			振戦	212	1	高度	0	5
			帯状疱疹	579	20	中等度	1	3,5
	ITA/0400/00019	47/F/Ca	胆石症	68	2	軽度	0	5
	ITA/0400/00025	52/M/Ca	腹部ヘルニア	33	33	中等度	0	4,5
			カポジ肉腫	61	5	軽度	0	1,2,4,5
	ITA/0400/00037	62/M/Ca	胆管結石	93	22	中等度	0	5
			肝細胞融解性肝炎	78	78	中等度	0	5
	ITA/0400/00042	54/F/Ca	限局性腹腔内液貯留	47	17	中等度	0	4,5
			胆管炎	47	18	中等度	0	1,3,5,8

治療群	被験者番号	年齢/性別/人種	事象名（PT）	発現日 a)（日）	持続期間 b)（日）	重症度	関連 c)	処置 d)
			発熱	58	6	軽度	0	1,3,5
			医療機器位置異常	47	17	中等度	0	4,5
	ITA/0400/00046	59/M/Ca	再発肝臓悪性新生物	649	—	高度	1	2,3,8
	ITA/0401/00005	54/M/Ca	腹部ヘルニア	318	190	軽度	0	4,5
	ITA/0401/00007	52/M/Ca	腹水	62	2	軽度	0	4,5
	ITA/0401/00018	60/M/Ca	巨赤芽球性貧血	76	27	高度	1	1,2,3,4,5
	ITA/0401/00030	53/F/Ca	腹部ヘルニア	260	223	中等度	0	4,5
	ITA/0401/00034	59/F/Ca	病的骨折	237	1	高度	0	1,2
			肝の悪性新生物	211	—	高度	0	1,2
	ITA/0403/00008	52/M/Ca	閉塞性胆石症	246	9	中等度	0	4
			胆汁うっ滞性黄疸	636	26	高度	0	4,5
			サイトメガロウイルス感染	652	10	高度	0	3,5
			胆汁うっ滞	640	22	中等度	0	5
			C 型肝炎	348	314	中等度	0	3
			トランスアミナーゼ上昇	8	52	中等度	0	5
			黄疸	246	59	軽度	0	4,5
			肝不全	661	1	高度	0	1,2,4,5
			多臓器不全	661	1	高度	0	2,5
			肺感染	649	13	高度	0	3,5
			腎不全	657	5	高度	0	4,5
	NLD/0425/00004	55/M/Ca	てんかん	62	12	中等度	1	3,5
	NLD/0425/00024	51/M/Ca	処置後胆汁漏出	101	44	中等度	0	4
			処置後胆汁漏出	13	56	中等度	0	4,5
			胆管炎	459	3	中等度	0	3,4,5
			胆管炎	101	11	中等度	0	3,5
			胆管炎	288	4	中等度	0	3
			発熱	459	3	中等度	0	5
			発熱	101	2	中等度	0	5
			発熱	288	2	中等度	0	5
	NLD/0425/00026	60/M/Bl	腹痛	288	8	高度	0	5
			動悸	72	2	軽度	0	5
	RUS/0650/00006	41/M/Ca	胸水症	253	3	中等度	0	4,5
			腎症	29	—	中等度	1	3,5
			腎硬化症	122	15	中等度	1	5
			瘢痕ヘルニア	576	—	軽度	0	5
			胆管吻合合併症	212	11	中等度	0	4,5
			出血性十二指腸潰瘍	67	27	中等度	0	3,4,5
	RUS/0650/00010	59/M/Ca	高血圧	107	—	高度	0	3,5
			膵臓の良性新生物	248	23	中等度	0	4,5
			痙攣	646	11	中等度	0	5
			高血圧クリーゼ	41	1	高度	1	3,5
			虚血性脳卒中	41	20	高度	0	3,5
			精神病性障害	107	—	中等度	0	3,5
			腎不全	148	8	中等度	1	3,5

治療群	被験者番号	年齢/性別/人種	事象名（PT）	発現日[a)]（日）	持続期間[b)]（日）	重症度	関連[c)]	処置[d)]
	RUS/0652/00003	35/F/Ca	肝移植拒絶反応	14	2	中等度	0	1,2,3,8
	RUS/0652/00007	46/F/Ca	胆汁性肝硬変	521	—	高度	0	None
	SWE/0601/00012	38/M/Ca	肝壊死	32	—	高度	0	2,3,4,5
			腸球菌性敗血症	26	—	中等度	0	3,4
			大腸菌性敗血症	26	—	中等度	0	3,4,5
			シュードモナス性敗血症	26	—	中等度	0	3,4,5
			大腸菌性敗血症	12	13	中等度	0	3,5
	USA/0503/00016	54/M/Ot	高血糖	691	—	高度	0	None
	USA/0504/00003	47/M/Ca	発熱	5	39	中等度	0	1,3,5
	USA/0504/00005	59/M/As	肝移植拒絶反応	31	35	中等度	1	5,8
	USA/0504/00009	59/M/Ca	閉塞性臍ヘルニア	36	56	中等度	0	4,5
	USA/0505/00005	52/M/Ca	急性心筋梗塞	357	3	中等度	0	3,4,5
			肝酵素上昇	344	18		0	3,5
	USA/0505/00009	51/M/Ca	急性胆管炎	53	7	中等度	0	3,4,5
			急性腎不全	468	—	高度	1	2,4,5
			胆管狭窄	54	6		0	1,3,4
			悪液質	310	—		0	4,5
			肝膿瘍	302	33	中等度	0	3,5
			循環虚脱	470	1	高度	1	5
			肝酵素上昇	50	10	軽度	0	1,5
			腸球菌感染	158	11	中等度	0	1,3,5
			真菌性肺炎	468	—	高度	1	3,4,5
			限局性腹腔内液貯留	2	7	中等度	0	1,4,5
			クレブシエラ感染	158	11	中等度	0	1,3,5
			肝膿瘍	302	4		0	3,4,5
			肝膿瘍	302	4		0	3,4,5
			肝膿瘍	302	4		0	3,4,5
			肝膿瘍	302	4		0	3,4,5
			栄養障害	310	—		0	4,5
			多臓器不全	469	2	高度	1	5
			肝膿瘍	302	33	中等度	0	3,5
			エンテロバクター性敗血症	53	2	中等度	0	3,5
			腸球菌性敗血症	468	—	高度	1	3,4,5
			シュードモナス性敗血症	468	—	高度	1	3,4,5
			肝膿瘍	302	33	中等度	0	3,5
	USA/0509/00004	68/M/Ca	上腹部痛	699	—	高度	0	3,4,5
	USA/0509/00026	51/M/Ca	肝移植拒絶反応	237	28	高度	0	5,8
			血清病	265	5	中等度	0	3,5
	USA/0509/00033	51/F/Ca	十二指腸潰瘍	320	—	中等度	0	3,4,5
			貪食細胞性組織球症	175	125	高度	0	3,4,5,8
	USA/0513/00007	63/M/Ca	皮膚有棘細胞癌	128	—	高度	1	4
			皮膚有棘細胞癌	128	212	高度	1	4
	USA/0513/00014	53/M/Ca	気管支炎	457	4	高度	0	3,5
			脳血管発作	682	69	高度	1	4,5

治療群	被験者番号	年齢/性別/人種	事象名（PT）	発現日 a)（日）	持続期間 b)（日）	重症度	関連 c)	処置 d)
			高カリウム血症	85	3	高度	1	3,5
			中毒性ネフロパシー	85	3	高度	1	None
	USA/0513/00017	46/F/Ca	貧血	167	5	中等度	0	3,5
	USA/0513/00021	59/M/Bl	肋軟骨炎	661	5	中等度	0	3,5
	USA/0514/00005	58/F/Ca	水分過負荷	44	10	高度	0	3,4
			心不全	44	10	高度	0	1,3,4,5
			肺高血圧症	44	10	高度	0	1,2,3
			呼吸困難	44	10	中等度	0	3,4,5
	USA/0514/00007	61/M/Ca	化学性腹膜炎	86	5	高度	0	1,3,5
	USA/0515/00001	53/M/Ca	瘢痕ヘルニア	18	2	高度	0	4,5
			瘢痕ヘルニア	20	172	軽度	0	4,5
	USA/0515/00012	46/F/Ca	胸水	1	3	軽度	0	3,4,5
	USA/0515/00021	57/M/Ca	胆汁うっ滞性肝炎	64	4	中等度	1	3,5
	USA/0515/00024	53/M/Ca	トランスアミナーゼ上昇	20	3	軽度	1	5
			臍ヘルニア	548	6	中等度	0	3,4,5
	USA/0515/00026	67/M/Ca	悪性黒色腫	379	—	軽度	1	4
			転移性悪性黒色腫	395	—	軽度	1	2,4
	USA/0516/00001	58/M/Ca	尿量減少	356	2	高度	0	3,5
			脱水	356	2	高度	0	3,5
			発熱	272	2	高度	0	3,5
			発熱	345	4	高度	0	5
			肺炎	272	2	高度	0	3,5
	USA/0517/00018	59/M/Ca	憩室炎	603	10	中等度	0	3,5
	USA/0517/00021	67/F/Ca	転倒	89	1	高度	0	5
			水気胸	26	2	高度	0	5
			胸水	26	2	中等度	0	5
	USA/0517/00025	58/M/Ca	精神状態変化	130	—	高度	0	1,3,5
			クリプトコッカス性髄膜炎	57	—	高度	0	3,5
			譫妄	137	—	中等度	0	1,3,5
			血中乳酸増加	156	—	中等度	0	5
			頭痛	57	9	高度	0	3
			頭痛	99	—	中等度	0	3
			高カリウム血症	129	—	中等度	0	None
			低血圧	156	—	中等度	0	3
			激越	99	—	中等度	0	1,2,3,5
			肺炎	156	—	中等度	0	3,5
			敗血症	161	—	中等度	0	3,5,8
	USA/0518/00002	52/M/Ca	肝移植拒絶反応	33	7	高度	0	None
			肋骨骨折	91	85	高度	0	5
			血胸	91	2	高度	0	4,5
			高血糖	34	78	軽度	0	None
			低マグネシウム血症	29	57	軽度	1	None
			高血圧	34	—	軽度	1	None
	USA/0524/00014	59/M/Ot	気管支炎	565	3	中等度	0	5

治療群	被験者番号	年齢/性別/人種	事象名（PT）	発現日 a)（日）	持続期間 b)（日）	重症度	関連 c)	処置 d)
			急性心筋梗塞	146	3	中等度	0	5
	USA/0524/00017	49/M/Ca	脊椎痛	231	2	中等度	0	3,4,5
			交通事故	231	1	高度	0	None
			腹部圧痛	231	2	中等度	0	4,5
	USA/0524/00019	54/M/Bl	C 型肝炎	92	6	中等度	1	2,5
			肝血腫	92	—	中等度	1	3,5
	USA/0524/00029	46/M/Ca	腹痛	55	4	中等度	0	5
			肝酵素上昇	14	7	中等度	1	5
			トランスアミナーゼ上昇	42	3	中等度	0	5
	USA/0525/00004	52/M/Ca	胃炎	217	4	中等度	0	3,5
			C 型肝炎	217	—	軽度	0	5,8
	USA/0525/00009	60/F/Ca	肺の悪性新生物	287	251	中等度	1	1,4
			転移性肝癌	533	—	中等度	1	5
			皮膚有棘細胞癌	610	—	中等度	1	3
	USA/0525/00013	53/M/Ca	門脈血栓症	646	3	軽度	0	None
			サルモネラ菌性胃腸炎	213	76	中等度	0	3,5
			胆管狭窄	353	7	中等度	0	4,5
	USA/0526/00002	60/M/Ca	急性腎不全	558	6	軽度	0	5
			下痢	558	6	軽度	0	5
	USA/0527/00012	60/F/Ca	急性冠動脈症候群	476	2	軽度	0	None
			心房細動	476	7	中等度	0	3,5
			狭心症	476	7	高度	0	1,5
			心筋虚血	476	7	中等度	0	3,5
			心房細動	476	7	中等度	0	3,5
			腎不全	476	7	中等度	0	5
	USA/0527/00014	55/M/Ca	腹痛	332	19	高度	0	5
			腹水	332	15	高度	0	1,4,5
			クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	337	8	中等度	1	3,5
			黄疸	332	15	高度	0	1,5
			肝静脈閉塞	336	166	高度	0	5
	USA/0528/00005	48/M/Ca	急性腎不全	12	11	高度	0	3,5
			うっ血性心不全	12	—	高度	0	3,5
			精神状態変化	12	11	高度	0	5
	USA/0528/00006	62/M/Ca	貧血	36	301	中等度	0	4,5
			腹膜膿瘍	45	140	中等度	0	3,4,5
			腹膜膿瘍	168	4	高度	0	3,4,5
			腹膜膿瘍	98	2	高度	0	3,4,5
	USA/0528/00012	68/M/Ca	狭心症	438	6	高度	0	3,4,5
			橈骨骨折	13	47	中等度	0	5
			恥骨骨折	13	45	中等度	0	5
			心膜炎	195	11	高度	0	1,3,5
			心膜炎	438	—	高度	0	3,5
	USA/0528/00019	62/M/Bl	膵腫瘤	328	5	軽度	0	5

治療群	被験者番号	年齢/性別/人種	事象名（PT）	発現日 a)（日）	持続期間 b)（日）	重症度	関連 c)	処置 d)
			腸憩室	83	2	中等度	0	3,5
			下部消化管出血	209	3	高度	0	3,5
			下部消化管出血	90	3	中等度	0	3,5
			下部消化管出血	83	2	中等度	0	3,5
			冠動脈疾患	119	—	高度	0	3,4,5
	USA/0529/00004	51/M/Ca	肝移植拒絶反応	591	—	高度	0	1,3,5
			肝移植片機能損失	672	—	高度	0	2
			胆汁うっ滞	596	—	高度	0	4,5
	USA/0529/00007	53/M/Ca	ケトアシドーシス	645	5	高度	0	5
	USA/0530/00004	55/M/Bl	C 型肝炎	226	—	高度	0	2,3
	USA/0530/00010	48/M/Ca	処置による疼痛	575	4	高度	0	3,5
			狭心症	618	88	中等度	0	1,3,5

Source：5.3.5.1-3-H2304 試験 24M-Listing 14.3.2-1.2a
M：男性，F：女性，Ca：Caucasian，As：Asian，Bl：Black
a) 治験薬投与開始日を Day 1 とした。
b) —：最終観察日も継続中
c) 0 = 関連を否定できる，1 = 関連を否定できない
d) 1 = 治験薬の用量調節又は一時中断，2 = 治験薬投与の中止，3 = 薬物療法，4 = 非薬物療法，5 = 入院又は入院期間の延長，8 = 治験薬以外の免疫抑制剤の用量調節

Table 7-16 重篤な有害事象の一覧：移植後 48 ヵ月（H2304E1 試験，継続投与解析対象集団）

治療群	被験者番号	年齢/性別/人種	事象名（PT）	発現日 a)（日）	持続期間 b)（日）	重症度	関連 c)	処置 d)
EVR + 減量 TAC	AUS/0140/00003	50/F/Ca	瘢痕ヘルニア	778	71	中等度	0	4,5
	AUS/0140/00004	59/M/Ca	鎖骨骨折	922	2	中等度	0	4,5
			瘢痕ヘルニア	1348	23	中等度	0	4,5
			肺炎	1193	12	中等度	1	3,5
	AUS/0141/00007	52/M/Ca	創部膿瘍	800	2	中等度	0	4,5
			治癒不良	830	—	高度	1	2
	AUS/0141/00009	49/M/Ca	血中ブドウ糖増加	1180	—	中等度	1	3,5
	AUS/0142/00003	59/M/Ca	限局性感染	1192	36	軽度	0	4
			痛風	1096	59	中等度	0	4
			痛風	1096	—	中等度	0	None
			急性腎不全	1099	4	軽度	0	None
			蜂巣炎	1192	47	中等度	1	3,5
			低ナトリウム血症	1099	20		0	None
			低ナトリウム血症	1195	—	軽度	0	None
			腱断裂	1185	39	中等度	0	4,5
			細菌性関節炎	1096	59	中等度	0	None
			レンサ球菌性敗血症	1099	56	中等度	1	3,5
	BEL/0620/00023	56/M/Ca	腹痛	773	23	中等度	0	1,3,4,5
			便秘	773	13	中等度	0	3,5

治療群	被験者番号	年齢/性別/人種	事象名（PT）	発現日[a]（日）	持続期間[b]（日）	重症度	関連[c]	処置[d]
			閉塞性瘢痕ヘルニア	1149	119	中等度	0	2,3,4,5
			門脈血栓症	778	372	軽度	0	3,5
	BEL/0620/00032	65/M/Ca	頭蓋内出血	738	49	高度	0	1,3,4,5
	BRA/0104/00005	57/M/Ot	肝細胞癌	783	—	高度	0	1,3,4,5
	COL/0733/00004	53/M/Ot	貧血	1199	—	中等度	0	None
			下痢	1168	38	高度	0	5
			腎機能障害	1199	6	中等度	0	None
			体重減少	1199	7	中等度	0	5
	DEU/0351/00012	63/F/Ca	血腫	930	26	高度	0	3,4,5
			血腫感染	966	7	高度	0	3,5
			腎不全	1056	10	高度	0	1,5
			敗血症	1056	10	高度	0	1,5
	DEU/0353/00004	65/M/Ca	胸水	1041	1	中等度	1	2,5
	DEU/0353/00010	68/F/Ca	高血糖	724	1	高度	0	2
			高血糖	724	—	高度	0	None
	DEU/0354/00011	57/M/Ca	足関節部骨折	1141	53	高度	0	4,5
			下痢	733	11	高度	1	5
			口腔ヘルペス	733	11	軽度	1	3
			高カリウム血症	737	7	中等度	1	5
			急性腎前性腎不全	737	7	高度	1	3,5
			橈骨骨折	947	6	高度	0	4,5
	DEU/0354/00039	51/F/Ca	頭痛	989	20	中等度	0	3,5
	DEU/0355/00001	63/M/Ca	溶血性尿毒症症候群	1028	15	中等度	1	2,5
	DEU/0355/00027	55/F/Ca	胆管炎	1023	11	中等度	0	3,4
			胆汁うっ滞	818	119	中等度	0	4,5
			医療機器閉塞	992	14	中等度	0	3,4
	ESP/0780/00011	60/F/Ca	内臓ヘルニア	721	3	高度	0	2,3,5
			過量投与	688	5	中等度	1	1,5
			肺炎	688	5	中等度	1	1,3,5
	FRA/0302/00024	57/M/Ca	肺の悪性新生物	806	41	高度	0	4,5
	FRA/0307/00002	39/M/Ca	治癒不良	934	8	中等度	0	4,5
	IRL/0135/00007	45/F/Ca	尿路感染	943	4	高度	0	3,5
	ITA/0400/00040	52/M/Ca	肺肉芽腫	897	47	軽度	0	2
	ITA/0400/00052	57/M/Ca	突然死	686	1	高度	0	2
	ITA/0400/00056	67/M/Ca	発熱	899	12	中等度	0	1,5
	NLD/0425/00031	30/M/Ca	下痢	895	4	中等度	0	5
			下痢	787	3	中等度	0	5
			クローン病	743	50	軽度	0	5,8
			発熱	895	4	中等度	0	5
			悪心	787	3	中等度	0	5
			頻脈	895	4	中等度	0	5
			胃腸炎	895	4	中等度	1	3,5
			頻脈	787	3	中等度	0	5

治療群	被験者番号	年齢/性別/人種	事象名（PT）	発現日[a]（日）	持続期間[b]（日）	重症度	関連[c]	処置[d]
			嘔吐	895	4	中等度	1	5
			嘔吐	787	3	中等度	0	5
	NLD/0425/00055	55/M/As	下痢	898	4	中等度	0	1,3,5
			発熱	898	4	中等度	0	1,3,5
			肺炎	898	4	中等度	1	1,3,5
			嘔吐	898	4	中等度	0	1,3,5
	RUS/0650/00003	34/M/Ca	脂肪肝	896	—	中等度	1	2,5
	SWE/0601/00021	57/F/Ca	胃腸炎	985	3	中等度	0	3,5
	USA/0506/00007	54/M/Ca	副鼻腔炎	990	5	軽度	0	None
	USA/0513/00008	30/M/Ca	蜂巣炎	825	66	高度	1	3,4,5
			敗血症	844	14	高度	1	3,5
	USA/0517/00023	59/F/Ca	肺扁平上皮癌	782	23	高度	0	2,5
	USA/0524/00001	51/M/Ca	心筋梗塞	804	1	高度	0	3,4,5
	USA/0525/00002	45/M/Ca	自殺企図	801	2	軽度	0	5
			うつ病	801	—	軽度	0	5
	USA/0527/00013	69/F/Ca	C 型肝炎	837	10	高度	0	1,5
			ヘモグロビン減少	810	66	中等度	0	3
			口腔内潰瘍形成	837	21	高度	0	1,3,5
			口内炎	838	14	中等度	0	5
	USA/0530/00006	52/M/Ca	足関節部骨折	841	4	中等度	0	4,5
TAC 離脱	BEL/0620/00021	67/F/Ca	尿路感染	845	9	高度	0	3,5
	COL/0730/00006	46/M/Ot	胆管炎	1073	7	中等度	0	3,4,5
	DEU/0351/00002	64/M/Ca	慢性腎不全	708	—	中等度	1	3,5
			慢性腎不全	708	—	中等度	1	3
			丹毒	947	18	高度	1	3,5
			痛風	1150	6	高度	0	3,5
	DEU/0353/00016	68/M/Ca	爪囲炎	910	5	中等度	1	3,5
	DEU/0354/00003	61/F/Ca	閉塞性瘢痕ヘルニア	1158	7	高度	0	4,5
			治癒不良	1164	14	軽度	1	2,5
	DEU/0354/00004	47/F/Ca	瘢痕ヘルニア	1090	1	中等度	0	4,5
			治癒不良	1119	21	軽度	1	2,5
	ESP/0782/00002	57/F/Ca	食道扁平上皮癌	1423	—	高度	0	3
			気道感染	752	25	中等度	0	3,5
			食道潰瘍	1423	—	高度	0	3
	FRA/0302/00003	61/M/Ot	術後ヘルニア	736	5		0	4,5
			発熱	1053	14	高度	0	2,3,4,5
	FRA/0305/00001	53/F/Ot	発熱	800	10	軽度	0	3
			胃腸管閉塞	1421	23	軽度	0	3
			腸閉塞	1399	10	軽度	0	None
	FRA/0308/00001	67/F/Ot	末梢性浮腫	742	575	高度	1	3,5
	IRL/0135/00008	51/F/Ca	瘢痕ヘルニア	1268	3	高度	0	None
	ITA/0401/00016	58/M/Ot	創離開	750	16	中等度	1	3,4
	ITA/0401/00023	60/M/Ca	肺炎	761	13	中等度	0	3,5

治療群	被験者番号	年齢/性別/人種	事象名（PT）	発現日 a)（日）	持続期間 b)（日）	重症度	関連 c)	処置 d)
	ITA/0401/00037	57/M/Ca	瘢痕ヘルニア	942	1	中等度	0	4,5
	NLD/0425/00042	56/M/Ca	構語障害	1194	4	軽度	0	5
			発熱	1194	4	軽度	0	3,5
	USA/0506/00002	33/M/Bl	腹部敗血症	1471	11	軽度	1	3,5
			処置後胆汁漏出	1472	10	軽度	1	3,5
			発熱	1484	3	軽度	1	None
			処置後胆汁漏出	1471	11	軽度	1	None
	USA/0509/00002	50/M/Ca	エプスタイン・バーウイルス血症	1160	—	中等度	1	1,3,4,5
	USA/0513/00001	66/F/Ca	閉塞性臍ヘルニア	1108	6	高度	0	3,4,5
			瘢痕ヘルニア	1314	1	中等度	0	1,3,4,5
			腹痛	1563	4	高度	0	4,5
			悪心	1563	4	高度	0	4,5
			嘔吐	1563	4	高度	0	4,5
			小腸閉塞	1108	2	高度	0	4
			腹部絞扼性ヘルニア	1108	6	高度	0	3,4
	USA/0513/00011	62/M/Ca	肺炎	784	80	中等度	1	3
	USA/0513/00013	54/M/Ca	扁平上皮癌	1329	57	軽度	1	1,4
	USA/0526/00001	62/M/Ca	蜂巣炎	1186	14	中等度	1	5
			前立腺癌	1476	—	中等度	0	None
	USA/0526/00005	58/M/Ca	菌血症	1025	19	軽度	1	3,5
			肺炎	1169	18	中等度	1	5
			敗血症	1025	19	軽度	1	3,5
	USA/0526/00007	68/F/Ca	全身性浮腫	974	25	中等度	0	5
			骨壊死	866	78	中等度	0	5
			下肢骨折	736	123	中等度	0	4
			関節脱臼	944	105	中等度	0	4,5
	USA/0527/00011	69/M/Ca	冠動脈狭窄	1331	2	中等度	1	4,5
標準量 TAC	BEL/0620/00058	48/M/Ca	急性肝不全	922	30	高度	0	None
			発熱	1017	7	中等度	0	3,5
			移植片機能損失	950	1	高度	0	4,5
			肝壊死	922	29	高度	0	4,5
			敗血症性ショック	922	15	高度	0	3,5
			肝動脈血栓症	922	29	高度	0	3,5
	BEL/0621/00005	48/M/Ca	肺炎		—	高度	1	5
	CZE/0455/00002	50/F/Ca	尿路感染	729	4	中等度	1	3,4,5
	CZE/0455/00005	52/M/Ca	心不全	1005	13	中等度	0	3,4,5
			肺炎	1002	16	中等度	0	3,4,5
	CZE/0455/00006	58/M/Ca	胃腸炎	731	6	軽度	0	3,4,5
	DEU/0350/00006	53/M/Ca	吻合部狭窄	944	2	高度	0	5
			吻合部狭窄	697	3	高度	0	4,5
	DEU/0350/00030	56/M/Ca	瘢痕ヘルニア	687	8	高度	0	4,5
	DEU/0353/00021	68/M/Ca	肺炎	1079	7	中等度	0	3,5
	DEU/0354/00033	54/F/Ca	胆管虚血	1001	2	中等度	0	3,4,5

治療群	被験者番号	年齢/性別/人種	事象名（PT）	発現日[a]（日）	持続期間[b]（日）	重症度	関連[c]	処置[d]
			胆管虚血	728	3	中等度	0	3,4,5
			胆管虚血	911	7	中等度	0	3,4,5
			胆管虚血	819	4	中等度	0	3,4,5
	DEU/0355/00019	50/M/Ca	女性化乳房	811	7	中等度	0	4
			女性化乳房	776	2	中等度	0	5
	ESP/0780/00008	64/M/Ca	内臓ヘルニア	954	4	中等度	0	4,5
			全身健康状態低下	904	10	軽度	0	5
			尿路感染	904	10	軽度	0	3,5
	ESP/0784/00001	48/M/Ca	内臓ヘルニア	788	15	軽度	0	4,5
	FRA/0308/00004	59/F/Ot	下痢	821	20	高度	0	5
			低カリウム血症	864	1	中等度	0	3,5
			卵巣嚢胞	921	9	中等度	0	3,5
			そう痒症	1036	—	高度	0	3,5
			直腸出血	821	20	高度	0	5
	IRL/0135/00009	48/F/Ca	腹部癒着	774	7	高度	0	3,5
			嘔吐	888	2	高度	1	3
	ITA/0401/00013	62/M/Ca	骨盤骨折	816	68	軽度	0	None
			腹部ヘルニア	816	262	軽度	0	4,5
	RUS/0650/00010	59/M/Ca	脳虚血	819	35	高度	0	5
	USA/0504/00003	47/M/Ca	気管支炎	1092	7	中等度	0	3
	USA/0505/00005	52/M/Ca	下痢	946	7	中等度	0	3,5
			嘔吐	946	7	中等度	0	3,5
	USA/0505/00006	57/F/Ca	肝細胞癌	702	—	中等度	0	2,3
	USA/0509/00024	44/F/Na	腹痛	998	—	中等度	0	1,5
			びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫	1028	—	中等度	0	2,5
			発熱	1028	2	中等度	0	1,5
			リンパ節症	1028	—	中等度	0	1,5
			悪心	1028	—	中等度	0	1,5
			寝汗	1028	—	中等度	0	1,5
			脾腫	1028	—	中等度	0	1,5
			体重減少	1028	—	中等度	0	1,5
	USA/0513/00007	63/M/Ca	基底細胞癌	732	72	高度	1	1,4
			皮膚有棘細胞癌	732	37	高度	1	1,4
			扁平上皮癌	732	51	高度	1	1,4
	USA/0517/00017	52/M/Ca	腎損傷	786	5	中等度	1	3,5
	USA/0524/00004	54/F/Ca	血胸	1380	2	中等度	0	5
	USA/0524/00014	59/M/Ot	精巣炎	763	6	中等度	1	3,5
	USA/0525/00013	53/M/Ca	血中クレアチニン増加	898	6	軽度	0	1,5
	USA/0528/00006	62/M/Ca	自己免疫性肝炎	973	—	高度	0	1,4,5,8
			肝膿瘍	925	53	高度	0	3,4,5
			ウイルス感染	987	3	中等度	0	5
	USA/0528/00012	68/M/Ca	皮膚有棘細胞癌	884	1	中等度	0	4
			基底細胞癌	884	1	軽度	0	4

治療群	被験者番号	年齢/性別/人種	事象名（PT）	発現日 a)（日）	持続期間 b)（日）	重症度	関連 c)	処置 d)
			扁平上皮癌	948	1	中等度	0	4
	USA/0530/00010	48/M/Ca	胆管狭窄	881	2	高度	0	3,5
			急性心筋梗塞	1052	2	中等度	0	3,5
	USA/0530/00011	49/F/Ca	心筋梗塞	862	1	軽度	0	3

Source：5.3.5.1-4-H2304E1 試験-Listing 14.3.2-1.2a
M：男性，F：女性，Ca：Caucasian，As：Asian，Bl：Black，Na：Native American，Ot：その他
a) 治験薬投与開始日を Day 1 とした。
b) —：最終観察日も継続中
c) 0 = 関連を否定できる，1 = 関連を否定できない
d) 1 = 治験薬の用量調節又は一時中断，2 = 治験薬投与の中止，3 = 薬物療法，4 = 非薬物療法，5 =入院又は入院期間の延長，8 = 治験薬以外の免疫抑制剤の用量調節

Table 7-17 重篤な有害事象の一覧：移植後 36 ヵ月，60 ヵ月（B158/B158E1/B158E2 試験，安全性解析対象集団）

治療群	被験者番号	年齢/性別/人種	事象名（PT）	発現日 a)（日）	持続期間 b)（日）	重症度	関連 c)	処置 d)
B158/B158E1 試験／移植後 36 ヵ月								
EVR 1 mg	002 0005	47/M/Ca	術後合併症 NOS	7	1	高度	0	2, 3
	002 0007	45/F/Bl	発熱	12	3	中等度	0	5
			発熱	1034	8	中等度	0	3
			悪寒	12	3	中等度	0	5
			肝機能異常	5	12	中等度	0	5
			肝機能異常	71	2	中等度	0	5
			胆管癆	191	2	中等度	0	4
			外科手術創合併症	14	14	中等度	0	3
	004 0008	53/M/Ca	胸痛	32	1	中等度	0	5
			蓄膿	34	23	中等度	1	3
			肺高血圧症	32	C	高度	0	3
			胸水	32	C	高度	0	4
			急性腎不全	32	11	高度	0	1, 4
			心房性不整脈	36	3	中等度	0	3
			心停止	41	1	高度	0	3
			溶血性貧血	56	C	高度	1	2
	005 0006	42/M/Ca	発熱	360	2	中等度	0	5
			胆道障害 NOS	424	U	中等度	0	3
			胆道障害 NOS	424	U	中等度	0	3
			胆汁うっ滞性肝炎	360	C	中等度	1	3
			胆汁うっ滞性肝炎	360	14	中等度	1	3
			肝機能異常	360	C	中等度	0	5
			肝機能異常	360	40	中等度	0	5
			急性腎不全	425	38	中等度	0	1, 3
			Not coded yet	982	4	中等度	0	3
			Not coded yet	952	29	中等度	0	3

治療群	被験者番号	年齢/性別/人種	事象名（PT）	発現日 a)（日）	持続期間 b)（日）	重症度	関連 c)	処置 d)
	005 0008	57/M/Ca	アレルギー反応	227	9	中等度	0	3
			肺炎	1076	19	軽度	1	3
			肺炎	498	19	中等度	1	3
			肺炎	498	19	中等度	1	3
			Not coded yet	1220	1	軽度	0	3
	005 0009	59/M/Ca	ヘルニア	8	9	中等度	0	3
			血栓症	19	C	高度	0	3
	005 0012	20/M/Ca	腹膜炎	82	3	中等度	0	3
			痙攣	7	2	高度	0	3
			大発作痙攣	8	1	高度	0	3
	008 0015	67/M/Ca	ヘルニア	282	4	高度	0	1, 4
	101 0005	40/M/Ca	胃腸出血	7	C	高度	0	4
			腎機能異常	6	C	高度	0	3
			脳症	12	C	高度	1	2, 5
	101 0008	61/F/Ca	白血球減少症	33	C	中等度	0	2, 5
	101 0010	56/F/Ca	出血性胃潰瘍	9	1	高度	0	4
			食道静脈瘤	6	1	高度	0	4
			食道静脈瘤	6	1	中等度	0	4
	102 0004	44/M/Ca	発熱	2	C	中等度	0	3
			心不全	5	C	高度	0	1, 3
			頻脈	1	C	高度	0	1, 3
	103 0007	49/M/Ca	胆汁うっ滞性肝炎	622	7	高度	0	3
			肝酵素上昇	356	4	高度	0	5
			外科手術創合併症	326	6	高度	0	5
			Not coded yet	692	4	軽度	0	3
	103 0008	23/M/Ca	ウイルス感染	32	14	中等度	0	3
	106 0003	39/M/Ca	発熱	70	5	中等度	0	5
			頭痛	70	3	軽度	0	3
	107 0001	44/F/Ca	腎機能異常	2	7	高度	0	3
			心停止	8	1	高度	0	3
	107 0002	38/M/Ca	胆汁うっ滞性肝炎	129	C	高度	0	2, 5
			肝細胞障害	129	C	高度	0	2, 5
	111 0001	63/F/Ca	骨折	4	C	中等度	0	3
			大発作痙攣	4	2	高度	0	3
	111 0009	48/F/Ca	胆管癒	9	1	高度	0	4
			外科手術創合併症	221	165	軽度	0	5
			Not coded yet	382	4	中等度	0	5
	111 0011	37/F/Ca	腹痛	41	9	高度	0	5
			胆汁うっ滞性肝炎	83	5	高度	0	5
			Not coded yet	719	3	高度	0	5
			Not coded yet	565	11	中等度	0	5
			Not coded yet	719	C	中等度	1	2, 5
			Not coded yet	719	C	中等度	1	2, 5

治療群	被験者番号	年齢/性別/人種	事象名（PT）	発現日 a)（日）	持続期間 b)（日）	重症度	関連 c)	処置 d)
EVR 2 mg	001 0001	49/F/Ca	動脈血栓症	3	2	高度	0	2, 4
	002 0001	50/M/Ca	肝機能異常	10	2	中等度	0	5
			循環血液量増加	16	3	中等度	0	3
			循環血液量増加	21	13	中等度	0	3
	002 0008	47/F/Ca	腸管閉塞	14	2	高度	0	3
	004 0003	44/F/Ca	急性腎不全	11	C	高度	0	4
	004 0007	61/M/Ca	発熱	29	1	中等度	0	5
			肺癌	30	4	中等度	0	2, 5
			外科手術創合併症	29	12	中等度	0	5
	005 0001	59/F/Ca	腹腔内出血	1	1	高度	0	4
			肝機能異常	1	32	中等度	0	None
			血小板減少症	4	13	中等度	1	1, 4
			急性腎不全	99	1	中等度	0	4
			尿路感染	53	5	高度	1	3
			尿路感染	7	16	高度	1	3
			尿路感染	3	55	高度	1	3
			NPN 増加	1	99	中等度	0	4
			乏尿	1	85	中等度	0	4
			外科手術創合併症	22	2	高度	0	5
			循環血液量増加	1	12	中等度	0	4
			Not coded yet	1456	5	中等度	1	3
			白血球減少症	1	2	中等度	1	1, 5
	005 0002	45/F/Ca	ウイルス感染	46	91	中等度	1	3
			Not coded yet	1451	6	中等度	0	1, 3
	005 0010	47/M/Ca	深部血栓性静脈炎	5	88	中等度	0	3
	005 0013	64/M/Ca	感染	224	25	中等度	1	3
			感染	224	25	軽度	1	3
			腹水	232	16	中等度	1	3
			腹水	232	16	中等度	1	3
			事故による外傷	1	72	中等度	0	3
			腹痛	224	47	中等度	0	3
			腹膜炎	232	16	中等度	1	3
			腹膜炎	232	16	中等度	1	3
			腹膜炎	232	16	中等度	1	3
			腹膜炎	224	24	中等度	1	3
			腹腔内出血	1	1	高度	0	4
			Not coded yet	464	85	高度	1	3
	008 0005	57/F/Ca	Not coded yet	1171	8	高度	0	5
	008 0009	39/F/Ot	膵炎	32	12	高度	0	2, 3
			胆管癌	32	12	高度	0	5
	008 0010	51/M/Ca	敗血症	7	30	高度	0	3
			腹痛	71	3	高度	0	1, 5
			膿瘍	7	1	高度	0	1, 4
			胃腸出血	53	5	高度	0	3

治療群	被験者番号	年齢/性別/人種	事象名（PT）	発現日 a)（日）	持続期間 b)（日）	重症度	関連 c)	処置 d)
			消化管障害 NOS	71	1	中等度	0	1, 5
			肺炎	38	20	高度	0	3
			呼吸困難	7	2	高度	0	4
			胆管癆	7	1	高度	0	1, 4
			Not coded yet	1228	2	高度	0	2, 5
			Not coded yet	1008	5	中等度	0	3
			Not coded yet	846	7	高度	0	5
			Not coded yet	1008	4	高度	0	5
	101 0004	40/F/Ca	移植手術における合併症	2	2	高度	0	2, 3
	102 0001	57/M/Ca	出血 NOS	1	1	高度	0	4
			痙攣	10	C	高度	1	2, 3
	103 0003	46/F/Ca	腹膜炎	25	23	高度	0	2, 3
			胆道障害 NOS	20	28	高度	0	1, 5
			肝不全	47	1	高度	0	2, 5
	103 0006	60/F/Ca	血小板減少症	1	17	中等度	0	2, 5
			傾眠	1	17	中等度	0	2, 5
	106 0001	18/M/Ca	移植手術における合併症	2	1	高度	0	2
			リンパ腫様障害		U	中等度	0	None
			視覚異常	18	C	高度	0	None
	106 0002	33/F/Ca	血栓性静脈炎	404	8	高度	0	3
			糖尿病	65	C	中等度	0	3
			外科手術創合併症	105	203	中等度	0	5
			Not coded yet	65	U	中等度	0	3
			Not coded yet		U	高度	0	3
	107 0006	64/M/Ca	腎機能異常	196	24	高度	0	5
			高カリウム血症	223	6	高度	0	3
			Not coded yet	647	15	高度	0	4
			Not coded yet	554	14	高度	0	5
			失神	366	1	中等度	0	5
	111 0006	56/F/Ca	嘔気	29	4	高度	0	3
			嘔気	47	3	高度	0	4
			嘔吐	29	4	高度	0	3
	111 0007	48/F/Ca	悪寒	20	20	中等度	0	3
			発熱	20	5	中等度	0	5
			嘔気	20	20	中等度	0	5
			腹痛	20	20	高度	0	5
	111 0013	46/M/Ca	外科手術創合併症	334	5	中等度	0	5
			外科手術創合併症	18	43	高度	0	5
EVR 4 mg	001 0003	53/F/Ca	動脈血栓症	1	1	高度	0	3
	002 0003	58/M/Ca	ウイルス感染	521	C	中等度	1	2, 3
			肝機能異常	14	18	中等度	0	5
			NPN 増加	14	3	中等度	0	5
			脱水	14	3	中等度	0	3
	002 0004	44/M/Ca	敗血症	19	C	中等度	0	3

治療群	被験者番号	年齢/性別/人種	事象名（PT）	発現日 a)（日）	持続期間 b)（日）	重症度	関連 c)	処置 d)
			肝機能異常	19	C	中等度	0	5
	002 0009	63/F/Ca	肝機能異常	25	C	中等度	0	5
	002 0014	55/M/Ca	腹膜炎	6	5	中等度	0	3
	004 0002	37/F/Ca	卵巣嚢胞	440	34	中等度	0	4
	004 0006	66/M/Ca	胸水	14	4	中等度	0	4
			外科手術創合併症	14	4	中等度	0	5
	005 0004	54/M/Ca	薬物毒性 NOS	5	C	高度	0	2, 3
	005 0005	49/M/Ca	胆管瘻	12	2	中等度	0	4
			胆管瘻	2	1	高度	0	4
			肝機能異常	10	19	中等度	0	4
			血腫	1	2	高度	0	4
			出血 NOS	1	2	高度	0	4
	005 0015	60/M/Ca	感染	211	3	中等度	1	3
			腫瘍 NOS	210	C	高度	1	4
			深部血栓性静脈炎	252	C	高度	0	3
			尿路感染	211	16	中等度	1	3
			水腎症	157	C	中等度	0	4
			尿管障害	162	C	中等度	0	4
			癌	210	C	高度	1	1, 5
			癌	220	C	高度	1	2, 5
			心房細動	216	1	高度	0	3
	005 0016	55/M/Ca	溶血	3	49	中等度	0	1, 4
	005 0017	45/M/Ca	胆管瘻	21	8	高度	0	4
			胆管瘻	36	2	高度	0	4
			胆管瘻	7	2	中等度	0	3
			胆管瘻	18	4	中等度	0	4
			膿瘍	21	6	中等度	1	3
			血小板減少症	19	8	中等度	1	2, 4
			血腫	28	1	高度	0	4
			腹腔内出血	2	2	高度	0	4
			白血球減少症	17	9	中等度	1	2
	008 0002	57/F/Ca	ニューロパシー	5	58	高度	0	2
	008 0014	33/F/Ca	リンパ腫様障害	103	C	高度	1	2, 5
	009 0001	58/M/Ca	出血 NOS	2	16	高度	0	3
			Not coded yet	505	C	中等度	1	2, 5
			痙攣	20	3	中等度	0	3
	101 0001	59/M/Ca	発熱	303	3	中等度	0	5
	101 0009	47/M/Ca	顔面浮腫	53	C	中等度	1	2
	101 0011	35/F/Ca	腎機能異常	1	C	高度	0	3
	102 0002	55/M/Ca	昏睡	4	C	高度	1	3
			痙攣	4	C	高度	1	2, 3
			会話障害	3	C	中等度	1	1, 5
	103 0004	32/F/Ca	Not coded yet	1170	U	高度	0	1, 5

治療群	被験者番号	年齢/性別/人種	事象名（PT）	発現日 a)（日）	持続期間 b)（日）	重症度	関連 c)	処置 d)
			Not coded yet	1150	61	高度	0	1, 4
			Not coded yet	1053	13	高度	0	5
	103 0005	28/M/Ca	肝不全	2	2	高度	0	2, 4
	106 0004	53/M/Ca	急性腎不全	122	22	高度	1	5
	107 0004	39/M/Ca	腹痛	36	3	中等度	0	5
	111 0004	58/M/Ca	敗血症	51	9	高度	1	1, 3
			胆管狭窄	10	12	高度	0	4
			急性腎不全	2	20	高度	0	4
	111 0008	36/M/Ca	腹水	36	10	中等度	0	5
			消化管障害 NOS	128	1	高度	0	5
			膵炎	65	8	高度	0	5
			胆管狭窄	119	4	中等度	0	4
			腎機能異常	147	5	中等度	0	5
プラセボ	002 0002	51/M/Ca	細菌感染	11	15	中等度	0	3
			腹膜炎	11	15	中等度	0	3
			腹痛	11	2	中等度	0	5
			肺障害	463	U	中等度	1	2, 5
			肺障害	442	22	中等度	1	2, 5
	002 0006	41/M/Ca	肝機能異常	12	4	中等度	0	5
			肝機能異常	17	C	中等度	0	5
	002 0011	42/F/Ca	腹痛	12	2	中等度	0	3
			肝機能異常	12	2	中等度	0	5
	002 0017	40/F/Bl	胆管癆	1	1	高度	0	4
	004 0001	63/M/Ca	移植合併症	162	7	中等度	0	4
	004 0004	42/F/Ca	術後合併症 NOS	13	4	高度	0	1, 3
			腹膜炎	13	C	中等度	0	1, 3
	005 0003	41/M/Ca	呼吸抑制	9	1	高度	0	1, 4
			頭蓋内出血	9	1	高度	1	2, 3
			血小板減少症	5	5	中等度	1	1, 4
	005 0011	56/M/Ca	腹膜炎	162	61	中等度	1	3
			腹膜炎	162	61	中等度	1	3
			ヘルニア		U	中等度	0	1, 4
			ヘルニア	22	3	高度	0	3
			肺炎	366	9	中等度	1	3
			心嚢液貯留	148	17	高度	0	3
			腎尿細管壊死	160	5	中等度	0	5
	005 0014	58/M/Ca	胸骨下痛	48	U	中等度	0	3
	005 0018	60/F/Ca	腹水	55	U	中等度	1	1, 3
			感染	54	9	中等度	1	1, 3
			感染	54	9	中等度	1	1, 3
			ウイルス感染	55	38	中等度	1	3
			敗血症		C	高度	1	3
			発熱	200	3	軽度	1	3
			悪寒	200	1	軽度	0	5

治療群	被験者番号	年齢/性別/人種	事象名（PT）	発現日 a)（日）	持続期間 b)（日）	重症度	関連 c)	処置 d)
			直腸障害	55	U	中等度	1	3
			胆道障害 NOS	55	40	中等度	1	1, 3
			胆汁うっ滞性肝炎	55	U	中等度	1	1, 3
			胆汁うっ滞性肝炎	55	6	中等度	1	1, 3
			胆管狭窄	40	C	中等度	0	4
			胆汁うっ滞性肝炎	333	7	中等度	0	3
			移植合併症	200	1	中等度	0	4
			移植合併症	313	1	中等度	0	4
			頭蓋内出血	66	U	中等度	0	3
			心筋梗塞	30	1	高度	0	4
			心筋梗塞	4	1	高度	0	3
			尿路感染	1	23	中等度	1	3
			脱水	353	15	中等度	0	5
			電解質異常	333	7	中等度	0	3
			リンパ腫様障害	368	C	高度	1	2, 5
	008 0004	52/M/Ot	外科手術創合併症	204	3	中等度	0	4
	008 0006	56/M/Ca	ウイルス感染	441	25	軽度	0	3
			憩室炎	245	2	高度	0	3
	106 0006	26/M/Ca	腹膜炎	7	22	高度	1	3
			腹膜炎	7	22	高度	1	3
			腹膜炎	7	22	高度	1	3
	106 0008	62/M/Ca	関節症	69	C	中等度	0	5
	111 0005	60/M/Bl	呼吸困難	5	10	高度	0	4
			出血 NOS	1	3	高度	0	4
			急性腎不全	3	17	高度	0	4
	111 0012	48/F/Ca	血管障害	150	7	高度	0	1, 3
	116 0001	55/F/Ca	移植手術における合併症	1	C	高度	0	2
			循環不全	1	1	高度	0	2, 3
B158/B158E1/B158E2 試験／移植後 60 ヵ月								
EVR 1 mg	002 0007	45/F/Bl	腹水	1660	2	高度	0	3
			腹水	1611	4	中等度	0	4
			発熱	1034	8	中等度	0	3
			移植片機能損失	1768	1	高度	0	2, 5
			肺炎	1711	23	中等度	0	1, 3
			肝性脳症	1765	C	中等度	0	1, 3
			肝性脳症	1737	3	中等度	0	3
			急性腎不全	1583	9	中等度	0	1, 5
	005 0006	42/M/Ca	潰瘍性大腸炎	952	29	中等度	0	3
			胆道性敗血症	1695	4	中等度	1	3
			不整脈	982	4	中等度	0	3
			胆管炎	360	C	中等度	1	3
			胆管炎	1687	12	中等度	1	3
			肝機能異常	360	C	中等度	0	5
	005 0008	57/M/Ca	肺炎	1076	19	軽度	1	3

治療群	被験者番号	年齢/性別/人種	事象名（PT）	発現日 a)（日）	持続期間 b)（日）	重症度	関連 c)	処置 d)
			脳血管発作	1220	1	軽度	0	3
	103 0007	49/M/Ca	胆管炎	622	7	高度	0	3
			処置後痛	692	4	軽度	0	3
	106 0003	39/M/Ca	処置後血腫	1475	45	高度	0	5
	111 0011	37/F/Ca	胆管閉塞	719	C	中等度	1	2, 5
			慢性肝炎	719	C	中等度	1	2, 5
			肝機能検査値異常	719	3	高度	0	5
EVR 2 mg	005 0001	59/F/Ca	肺炎	1456	5	中等度	1	3
	005 0002	45/F/Ca	膵炎	1451	6	中等度	0	1, 3
	008 0005	57/F/Ca	椎間板変性症	1171	8	高度	0	5
			子宮内膜癌	1527	44	中等度	0	4
	008 0010	51/M/Ca	出血性卒中	1288	2	高度	0	2, 5
	106 0002	33/F/Ca	腹部ヘルニア		U	高度	0	3
			糖尿病	65	C	中等度	0	3
	107 0006	64/M/Ca	胃炎	554	14	高度	0	5
			脾臓動脈瘤	647	15	高度	0	4
			胸痛	1198	11	高度	0	5
			肺炎	1562	44	高度	1	2, 3
			頻脈	1198	11	高度	0	3
EVR 4 mg	103 0004	32/F/Ca	発熱	1860	10	中等度	0	5

Source：5.3.5.1-5-B158/B158E1 試験-Post-Text Listing 7.4-1，Listing 8.1-1，Listing 8.1-2，Listing 10.2-1，5.3.5.1-6-B158E1/B158E2 試験-Post-Text Listing 10.2-1
a) 治験薬投与開始日を Day 1 とした。
b) C = 最終観察日も継続中，U = 不明
c) 0 = 関連を否定できる，1 = 関連を否定できない
d) 1 = 治験薬の用量調節又は一時中断，2 = 治験薬投与の中止，3 = 薬物療法，4 = 非薬物療法，5 = 入院又は入院期間の延長

B158/B158E1 試験の移植後 36 ヵ月のデータベースロック時点で，25 件（1 mg 群 5 名 9 件，2 mg 群 7 名 12 件，4 mg 群 2 名 4 件）の重篤な有害事象がコーディングされていなかった。このうち 15 件（1 mg 群 4 名 7 件，2 mg 群 6 名 8 件）は，B158E2 試験のデータベースロック時に，以下のとおりコーディングされた。

- 1 mg 群：潰瘍性大腸炎及び不整脈（1 名），肝機能検査値異常，慢性肝炎，胆管閉塞（1 名），脳血管発作，処置後痛（各 1 名）
- 2 mg 群：出血性卒中，糖尿病及，腹部ヘルニア（1 名），胃炎及び脾臓動脈瘤（1 名），肺炎，膵炎，椎間板変性症（各 1 名）

残り 10 件（1 mg 群 2 名 2 件，2 mg 群 2 名 4 件，4 mg 群 2 名 4 件）は，コーディングされなかった。コーディングされなかった重篤な有害事象の一覧を以下に示す。

治療群	被験者番号	年齢/性別/人種	医師記載名	発現日 a)（日）	持続期間 b)（日）	重症度	関連 c)	処置 d)
1 mg 群	111 0009 (B158E2 試験に移行せず)	48/F/Ca	Incisional hernia	382	4	中等度	0	5
	111 0011	37/F/Ca	Abnormal liver f.tests	565	11	中等度	0	5
2 mg 群	005 0013 (B158E2 試験に移行せず)	64/M/Ca	Abdominal abscess	464	85	高度	1	3
	008 0010	51/M/Ca	Nausea	1008	5	中等度	0	3
			Severe vomiting	846	7	高度	0	5
			Vomiting	1008	4	高度	0	5
4 mg 群	009 0001 (B158E2 試験に移行せず)	58/M/Ca	Central retinal vein thrombosis	505	C	中等度	1	2, 5
	103 0004	32/F/Ca	Epstein-barr virus	1170	U	高度	0	1, 5
			Increased liver enzymes	1150	61	高度	0	1, 4
			Worsening of kidney function	1053	13	高度	0	5

Source：5.3.5.1-5-B158/B158E1 試験-Post-Text Listing 7.4-1，Listing 8.1-1，Listing 8.1-2，Listing 10.2-1
M：男性，F：女性，Ca：Caucasian
a) 治験薬投与開始日を Day 1 とした。
b) C = 最終観察日も継続中，U = 不明
c) 0 = 関連を否定できる，1 = 関連を否定できない
d) 1 = 治験薬の用量調節又は一時中断，2 = 治験薬投与の中止，3 = 薬物療法，4 = 非薬物療法，5 = 入院又は入院期間の延長

Table 7-18 重篤な有害事象の一覧：ランダム化後 11 ヵ月（HDE10 試験，安全性解析対象集団）

治療群	被験者番号	年齢/性別/人種	事象名（PT）	発現日 a)（日）	持続期間 b)（日）	重症度	関連 c)	処置 d)
EVR (CNI 離脱)	DE/010/0003	19/M/CA	疾患進行	19	16	高度	1	5
			C 型肝炎	19	16	高度	1	5
			発熱	19	24	中等度	1	1
			関節痛	18	34	中等度	1	1
	DE/010/0004	58/M/CA	サイトメガロウイルス検査陽性	1	7	中等度	1	3
			胆汁うっ滞	1	95	中等度	0	5
			γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	95	中等度	0	5
			アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	8	中等度	0	5
			アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1	8	中等度	0	5
	DE/010/0006	55/F/CA	トランスアミナーゼ上昇	15	4	中等度	0	5
			胆汁うっ滞	15	4	中等度	0	5
			吻合部狭窄	137	5	中等度	0	5
			肝膿瘍	145	—	高度	0	2, 3
			発熱	138	15	中等度	0	3
			吻合部狭窄	15	25	中等度	0	4, 5
	DE/010/0011	54/M/CA	瘢痕ヘルニア	133	56	中等度	0	1, 4, 5
			脂肪肝	622	369	高度	0	5
			トランスアミナーゼ上昇	622	369	高度	0	5
			胆汁うっ滞	622	369	高度	0	5
	DE/010/0012	52/F/CA	瘢痕ヘルニア	157	174	中等度	1	1, 4, 5

治療群	被験者番号	年齢/性別/人種	事象名（PT）	発現日 a)（日）	持続期間 b)（日）	重症度	関連 c)	処置 d)
	DE/011/0002	37/F/CA	肺炎	38	—	高度	1	2, 3
	DE/011/0009	21/M/CA	鼡径ヘルニア	20	11	高度	0	4, 5
			処置後出血	22	9	高度	0	4, 5
			精液瘤	22	9	中等度	0	4, 5
			片頭痛	237	2	中等度	0	3, 5
			精巣腫脹	22	9	中等度	0	5
			嘔吐	237	2	軽度	0	0
			悪心	237	2	軽度	0	0
			錯感覚	237	2	中等度	0	0
	DE/011/0011	44/F/CA	瘢痕ヘルニア	175	4	中等度	0	4, 5
	DE/011/0020	44/F/CA	腹部膿瘍	30	15	中等度	0	5
	DE/011/0025	47/M/CA	気道感染	506	5	中等度	0	3
			憩室炎	307	21	中等度	0	3, 5
	DE/011/0029	54/F/CA	失語症	23	—	高度	0	5
			脳梗塞	23	1	中等度	0	3, 4, 5
	DE/011/0039	54/M/CA	脛骨骨折	362	18	高度	0	4, 5
			肋骨骨折	362	18	中等度	0	5
	DE/012/0001	44/F/CA	白血球減少症	140	—	高度	1	2, 5
	DE/012/0003	65/F/CA	心内膜炎	141	—	高度	1	1, 3, 5
			肺炎	113	23	中等度	1	3, 5
			貧血	141	70	中等度	1	3
			肝酵素上昇	172	—	中等度	1	3, 5
			肝移植拒絶反応	172	—	中等度	1	3, 5
			肝毒性	172	—	中等度	1	3, 5
			C-反応性蛋白増加	141	—	高度	1	3, 5
			発熱	141	—	高度	1	3, 5
	DE/012/0004	56/M/CA	肺炎	31	43	高度	1	1, 3, 5
	DE/012/0007	51/M/CA	C-反応性蛋白増加	45	3	中等度	1	3, 5
			肝移植拒絶反応	156	7	軽度	1	3, 5
			トランスアミナーゼ上昇	156	7	軽度	1	1, 5
			肝酵素上昇	166	22	軽度	1	5
			肝毒性	219	—	高度	1	5
	DE/012/0021	58/M/CA	貧血	29	3	中等度	1	3, 5
	DE/012/0023	55/M/OR	瘢痕ヘルニア	248	—	軽度	1	5
			肋骨骨折	337	53	中等度	0	3
			転倒・転落	337	53	中等度	0	3
	DE/012/0025	59/M/CA	肺炎	49	25	中等度	1	3, 5
			胆管炎	217	6	中等度	0	3, 5
	DE/012/0040	64/F/CA	尿路感染	146	—	中等度	1	3, 5
			肝酵素上昇	21	—	中等度	1	5
			肝移植拒絶反応	125	—	中等度	1	1, 4, 5
			移植不全	125	—	中等度	1	1, 4, 5
	DE/012/0045	52/M/-	肝酵素上昇	78	—	中等度	1	3, 5

治療群	被験者番号	年齢/性別/人種	事象名（PT）	発現日 a)（日）	持続期間 b)（日）	重症度	関連 c)	処置 d)
			脳症	83	13	高度	1	3, 4, 5
	DE/012/0051	61/M/CA	肺臓炎	162	378	高度	1	2, 5
			肝酵素上昇	8	3	高度	0	5
			胆管吻合合併症	39	—	中等度	0	4, 5
			肝酵素上昇	99	3	中等度	0	5
	DE/012/0057	50/M/CA	医療機器関連感染	57	—	中等度	1	2, 3, 4, 5
			浮動性めまい	57	—	中等度	1	2, 3, 5
	DE/012/0058	42/M/CA	扁桃炎	2	19	中等度	1	3, 5
	DE/012/0066	54/F/CA	甲状腺機能亢進症	178	4	高度	0	3, 5
			中毒性結節性甲状腺腫	178	—	軽度	0	0
	DE/012/0068	56/F/CA	高血圧クリーゼ	105	6	中等度	0	5
	DE/012/0069	58/M/CA	胸痛	139	2	軽度	0	5
			肝酵素上昇	75	17	中等度	1	3, 5
	DE/012/0073	67/F/CA	肝機能検査異常	123	77	軽度	1	3
	DE/012/0083	58/F/CA	胆管炎	100	15	中等度	1	3, 5
			胆管炎	176	6	中等度	0	3
			蜂巣炎	86	8	高度	1	3, 5
			肝酵素上昇	153	2	高度	1	5
			肝酵素上昇	60	5	高度	1	5
	DE/013/0006	57/F/CA	肝酵素上昇	73	2	軽度	0	5
	DE/013/0008	51/M/CA	肝酵素上昇	72	—	中等度	0	5
			嘔吐	72	—	中等度	0	5
			胆道障害	72	—	高度	0	2, 5
			肝膿瘍	72	—	高度	0	5
	DE/013/0017	58/M/CA	移植拒絶反応	190	4	軽度	0	3, 5
			肝酵素上昇	172	26	中等度	0	1
	DE/013/0023	36/M/CA	サイトメガロウイルス性大腸炎	19	16	中等度	0	3, 5
			発熱	19	2	軽度	0	0
			腹痛	19	5	軽度	0	4
	DE/013/0030	63/M/CA	貧血	71	32	中等度	1	1, 5
			血尿	71	—	中等度	0	0
			心嚢液貯留	108	15	高度	0	3, 4, 5
			亜イレウス	218	5	中等度	0	3, 4, 5
			トルサード　ド　ポアン	108	15	高度	1	1, 3, 5
	DE/014/0001	50/F/CA	肝機能検査異常	43	17	高度	0	3
			スチール症候群	43	17	高度	0	3
			電解質失調	113	27	中等度	0	3
			全身健康状態低下	158	7	中等度	0	5
			電解質失調	158	7	中等度	0	5
			低ナトリウム血症	198	3	中等度	0	3
			肝機能検査異常	95	—	中等度	0	4, 5
			肝移植片機能損失	99	114	高度	0	4
			胆管虚血	99	114	高度	0	4
	DE/014/0022	55/M/CA	ノロウイルス性胃腸炎	8	40	高度	1	2, 5

治療群	被験者番号	年齢/性別/人種	事象名（PT）	発現日 a)（日）	持続期間 b)（日）	重症度	関連 c)	処置 d)
			血中アルカリホスファターゼ増加	344	3	中等度	0	4, 5
			γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	344	3	中等度	0	5
			薬効欠如	8	52	中等度	1	2, 3, 5
	DE/014/0028	68/M/CA	白血球減少症	7	8	高度	1	2, 5
			胆管吻合合併症	34	32	高度	0	3, 4, 5
	DE/015/0006	66/F/CA	C 型肝炎	58	—	中等度	1	0
			クロストリジウム感染	137	—	中等度	1	1, 3, 5
			C 型肝炎	62	—	高度	0	0
			下痢	127	—	高度	0	5
			肝酵素上昇	58	14	高度	0	5
			随伴疾患進行	58	—	高度	1	3
	DE/015/0012	51/F/OR	疾患進行	82	30	高度	0	5
			薬効欠如	82	30	高度	0	5
			肝酵素上昇	82	30	高度	0	5
			胆汁うっ滞	82	30	高度	0	5
	DE/017/0002	50/M/CA	クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	19	20	中等度	1	3, 5
			胆管狭窄	9	9	中等度	0	4, 5
			クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	19	11	中等度	1	3, 5
			肝膿瘍	19	82	高度	0	3, 4, 5
			発熱	68	3	中等度	0	3, 5
			処置合併症	68	2	高度	0	4
			胆管狭窄	68	2	高度	0	4
			瘢痕ヘルニア	210	65	高度	0	2, 4, 5
			黄疸眼	9	9	軽度	0	3
	DE/018/0002	52/M/CA	肝酵素上昇	73	—	中等度	1	2, 4
			疾患進行	73	—	中等度	1	3
			C 型肝炎	73	—	中等度	1	3
	DE/018/0007	60/M/CA	サイトメガロウイルス性肺炎	432	—	高度	1	3
			咳嗽	432	—	高度	0	3
			ヘルニア	432	268	中等度	0	4
	DE/018/0008	49/F/CA	肺炎	152	—	中等度	1	2, 3, 5
	DE/018/0021	43/F/BL	末梢性浮腫	196	—	中等度	1	2, 3
	DE/018/0026	61/F/CA	肺浸潤	142	—	中等度	1	3, 5
			胆管狭窄	70	—	中等度	0	4, 5
			ニューモシスティスジロヴェシ肺炎	142	1	高度	1	4
			胆管虚血	70	1	高度	0	4
			胆管虚血	151	10	高度	0	3, 4
			胆管虚血	231	1	高度	0	3, 4
			胆管虚血	318	1	高度	0	3, 4
	DE/018/0032	48/F/CA	胆管炎	179	55	高度	0	3, 5
			胆管吻合合併症	57	—	高度	0	5
			胆管炎	179	54	高度	0	3
			好中球減少症	179	54	高度	0	3
	DE/020/0003	34/F/CA	汎血球減少症	52	3	高度	1	5

治療群	被験者番号	年齢/性別/人種	事象名（PT）	発現日 a)（日）	持続期間 b)（日）	重症度	関連 c)	処置 d)
	DE/020/0005	51/M/CA	うつ病	64	29	高度	0	3
	DE/020/0010	61/M/CA	白血球減少症	38	14	軽度	1	1, 3, 5
	DE/020/0013	50/M/CA	瘢痕ヘルニア	280	7	高度	0	3, 4, 5
			末梢性ニューロパチー	78	281	高度	1	3, 5
			ビタミン欠乏症	78	281	高度	1	5
			白血球減少症	112	3	高度	1	5
			高コレステロール血症	112	3	高度	1	5
			ビタミン欠乏症	78	—	中等度	0	3, 5
	DE/020/0016	47/F/CA	卵巣嚢胞	180	191	軽度	0	4, 5
	DE/020/0017	34/M/CA	骨減少症	78	7	中等度	0	3, 5
			背部痛	78	7	中等度	0	3, 5
			瘢痕ヘルニア	203	129	高度	0	4, 5
	DE/020/0018	47/M/CA	炎症	84	10	高度	1	5
			トランスアミナーゼ上昇	84	10	高度	0	5
			甲状腺腫	119	5	高度	0	4, 5
	DE/030/0002	63/M/CA	意識消失	12	26	高度	0	5
			てんかん	19	1	高度	0	5
			不整脈	12	26	高度	0	5
			房室ブロック	12	1	高度	0	5
			頻脈	19	19	中等度	0	5
			単径ヘルニア	170	2	中等度	0	4, 5
	DE/031/0002	54/F/CA	肝移植拒絶反応	84	51	中等度	0	5
			肝酵素上昇	84	51	中等度	0	5
			胆管吻合合併症	90	1	高度	0	5
	DE/040/0003	50/M/CA	サイトメガロウイルス感染	275	—	中等度	1	3, 5
			腹痛	57	8	中等度	0	5
			瘢痕ヘルニア	52	24	軽度	0	4, 5
	DE/050/0005	53/M/CA	閉塞性瘢痕ヘルニア	20	12	高度	0	4, 5
			腹痛	20	1	高度	0	4, 5
	DE/050/0008	65/F/CA	脳トキソプラズマ症	8	—	高度	1	2, 3, 5
			脳膿瘍	8	—	高度	0	2, 3, 5
			胆汁うっ滞	3	13	中等度	0	4
	DE/050/0010	51/M/CA	網膜出血	283	—	高度	0	0
			視神経乳頭浮腫	283	33	高度	0	0
			黄斑浮腫	283	33	高度	0	0
	DE/050/0014	39/M/-	創傷感染	31	6	高度	1	3, 4, 5
	DE/050/0021	44/F/CA	腹痛	13	17	高度	0	1, 2, 3, 4, 5
			呼吸困難	29	2	高度	0	3, 4
	DE/050/0023	32/M/CA	胆管炎	3	3	軽度	0	3
			胸水	257	—	高度	1	2, 5
			心嚢液貯留	257	—	高度	1	2, 5
			エプスタイン・バーウイルス関連リンパ増殖性障害	292	—	高度	1	2, 5
			労作性呼吸困難	257	22	高度	0	0

治療群	被験者番号	年齢/性別/人種	事象名（PT）	発現日 a)（日）	持続期間 b)（日）	重症度	関連 c)	処置 d)
			発熱	3	2	中等度	1	3, 5
	DE/050/0025	54/F/CA	処置後出血	88	8	中等度	0	3, 5
	DE/050/0032	45/M/CA	中毒性皮疹	35	23	高度	1	1, 2, 3, 5
			そう痒症	32	26	高度	1	0
			紅斑	32	4	中等度	1	5
	DE/050/0033	60/F/CA	肝機能検査異常	64	46	中等度	1	1, 3, 5
	DE/052/0001	50/M/CA	敗血症	1	—	高度	0	2, 3, 4, 5
			敗血症	1	—	高度	0	2, 3, 4, 5
標準量 CNI	DE/010/0002	42/F/CA	瘢痕	122	167	軽度	0	4
	DE/010/0008	63/M/CA	高血圧クリーゼ	65	6	中等度	0	3, 5
			肝酵素上昇	192	15	軽度	0	5
			心筋梗塞	318	13	高度	0	3, 4, 5
			低血糖症	368	1	高度	0	5
			嘔吐	368	1	高度	0	3
			失神	368	5	高度	0	4, 5
			悪心	368	—	高度	0	4, 5
	DE/010/0009	55/M/CA	鼠径ヘルニア	29	34	中等度	0	4, 5
			声帯ポリープ	150	125	軽度	0	4
	DE/011/0004	30/F/CA	サイトメガロウイルス感染	24	8	中等度	0	3, 5
	DE/011/0005	51/F/CA	胆管虚血	37	82	中等度	0	4, 5
	DE/011/0006	50/M/CA	サイトメガロウイルス感染	18	—	高度	0	3, 5
			丹毒	123	9	中等度	0	3
			胃炎	313	6	高度	0	3, 5
			腹痛	344	5	高度	0	3, 5
			瘢痕ヘルニア	352	11	高度	0	5
			腺癌	369	—	高度	0	5
			リンパ節転移	376	1	高度	0	4
			機械的イレウス	369	8	高度	0	4
			イレウス	369	8	高度	0	4
			小腸閉塞	369	8	高度	0	4
			小腸狭窄	369	8	高度	0	4
			腸管拡張症	369	15	高度	0	4, 5
			小腸狭窄	369	15	高度	0	4, 5
	DE/011/0007	52/F/CA	サイトメガロウイルス感染	123	34	軽度	0	3
			膵炎	59	13	中等度	0	0
			胆管炎	143	14	中等度	0	3, 4, 5
			胆管虚血	53	—	中等度	0	4, 5
			吻合部狭窄	59	13	中等度	0	4
	DE/011/0017	38/M/CA	トランスアミナーゼ上昇	53	—	中等度	1	2
	DE/011/0018	59/M/CA	消化管感染	226	3	中等度	0	5
	DE/011/0023	56/F/CA	イレウス	133	1	高度	0	4, 5
			壊疽性瘢痕ヘルニア	126	9	中等度	0	4, 5
			小腸壊疽	134	1	高度	0	4
	DE/011/0024	44/F/CA	自殺企図	800	13	高度	0	5

治療群	被験者番号	年齢/性別/人種	事象名（PT）	発現日 a)（日）	持続期間 b)（日）	重症度	関連 c)	処置 d)
			傾眠	800	13	中等度	0	5
	DE/011/0041	61/F/CA	瘢痕ヘルニア	381	81	中等度	0	4, 5
	DE/011/0049	65/M/CA	胆汁うっ滞	150	9	中等度	0	4, 5
			胆汁うっ滞	246	2	中等度	0	4, 5
	DE/012/0002	49/M/CA	肝酵素上昇	88	3	軽度	0	5
			肝酵素上昇	163	—	軽度	0	3, 5
			網膜静脈閉塞	182	10	高度	1	3, 5
			網膜炎	182	10	高度	1	3, 5
	DE/012/0010	55/F/CA	高カリウム血症	8	3	中等度	0	5
			トランスアミナーゼ上昇	50	—	中等度	1	1, 2, 5
			肝毒性	50	—	中等度	1	1, 2, 5
	DE/012/0019	65/M/CA	C-反応性蛋白増加	307	—	高度	0	3, 4, 5
			再発肝臓悪性新生物	307	—	高度	0	3, 4, 5
			一過性脳虚血発作	342	2	中等度	0	5
			骨転移	352	—	中等度	0	3, 5
	DE/012/0039	34/M/CA	肝酵素上昇	253	—	中等度	1	1, 2, 5
			肝移植拒絶反応	253	—	中等度	1	2, 3, 5
	DE/012/0042	55/M/CA	腎不全	280	—	高度	1	1, 2, 5
			糖尿病	280	—	中等度	1	3
	DE/012/0044	68/M/CA	C 型肝炎	15	—	高度	0	3
			肝酵素上昇	14	90	中等度	1	5
			無力症	145	43	中等度	1	5
			汎血球減少症	140	17	中等度	1	0
	DE/012/0049	58/M/CA	胆管閉塞	143	49	中等度	0	4, 5
			胃腸出血	191	8	中等度	0	3, 5
	DE/012/0052	55/M/CA	過敏症	121	2	中等度	0	3, 5
	DE/012/0053	62/M/CA	肺炎	60	19	高度	1	3, 5
	DE/012/0059	52/F/CA	肝周囲膿瘍	17	27	中等度	0	3, 4, 5
	DE/012/0064	63/M/CA	肝酵素上昇	36	12	高度	1	1, 3, 5
	DE/012/0067	66/M/CA	C 型肝炎	168	—	中等度	1	3
			肝酵素上昇	168	71	軽度	0	5
			肺転移	257	—	高度	1	2, 4, 5
	DE/012/0072	60/F/CA	胆管炎	119	5	中等度	0	3, 4, 5
			肝酵素上昇	77	7	中等度	0	5
			胆管狭窄	162	2	中等度	0	3, 4, 5
			胆管狭窄	178	2	軽度	0	3, 4, 5
			胆管狭窄	58	3	中等度	0	3, 4, 5
			胆管狭窄	74	2	中等度	0	3, 4, 5
	DE/012/0079	44/M/OR	肺塞栓症	4	—	中等度	0	3, 5
			糖尿病	44	—	高度	1	2, 3, 5
	DE/012/0080	68/M/CA	膀胱移行上皮癌	60	51	高度	1	3, 4, 5
	DE/013/0001	49/F/CA	静脈狭窄	5	10	中等度	0	4, 5
			処置後出血	15	1	中等度	0	4, 5

治療群	被験者番号	年齢/性別/人種	事象名（PT）	発現日 a)（日）	持続期間 b)（日）	重症度	関連 c)	処置 d)
			大静脈血栓症	22	2	高度	0	4
			腹水	5	—	高度	0	3, 5
	DE/013/0004	55/F/CA	腰椎骨折	193	24	中等度	0	3, 4, 5
			転倒・転落	193	24	中等度	0	3, 4, 5
	DE/013/0013	41/M/CA	サイトメガロウイルス感染	50	7	中等度	0	3, 5
			胃腸炎	50	7	中等度	0	3, 5
			発熱	47	5	軽度	0	0
			下痢	47	10	中等度	0	0
	DE/014/0011	41/M/CA	胆管炎	92	47	高度	0	3, 5
			肺炎	168	—	高度	0	3, 4
			胆管吻合合併症	92	5	高度	0	4, 5
			胆管吻合合併症	101	1	高度	0	4, 5
			敗血症	197	—	高度	0	0
			気管支肺アスペルギルス症	197	—	高度	0	0
			胆管狭窄	93	64	高度	0	4, 5
			心停止	176	1	高度	0	3
	DE/014/0023	37/F/CA	胆管炎	55	13	高度	0	3, 5
	DE/014/0029	66/M/CA	胆管炎	9	215	高度	0	3, 4, 5
			発熱	105	3	中等度	0	3, 5
			大発作痙攣	185	2	高度	1	1, 3, 4
	DE/014/0033	66/M/CA	胆管吻合合併症	85	57	高度	0	4, 5
			胆管吻合合併症	199	27	中等度	0	4, 5
	DE/015/0007	47/M/CA	C 型肝炎	43	—	中等度	0	3, 4
	DE/018/0005	63/M/CA	肛門脱	13	123	中等度	0	4, 5
	DE/018/0010	55/F/CA	胃癌	343	—	高度	0	4, 5
	DE/018/0018	57/F/CA	胆管狭窄	202	—	高度	0	3, 4, 5
			膵嚢胞	42	—	高度	0	3, 5
			高カリウム血症	89	4	高度	0	3, 5
			胆管虚血	202	1	高度	0	4
			肝酵素上昇	202	1	高度	0	4
	DE/018/0020	29/F/CA	そう痒症	64	16	中等度	0	3
			胆管狭窄	143	3	中等度	0	3, 4, 5
			胆管狭窄	64	9	中等度	0	4, 5
			胆管狭窄	317	1	中等度	0	4, 5
			胆管狭窄	267	2	中等度	0	4, 5
			出血性胃炎	267	23	高度	0	3
			膵炎	64	35	高度	0	0
			胆管狭窄	203	2	高度	0	4
	DE/018/0029	19/M/CA	胆管虚血	109	—	軽度	0	4
	DE/020/0009	49/F/CA	肺炎	35	20	高度	0	3, 5
			胸水	35	20	中等度	0	5
			呼吸不全	42	13	中等度	0	5
			呼吸困難	35	14	中等度	0	5
			ヘルニア痛	35	15	中等度	0	5

治療群	被験者番号	年齢/性別/人種	事象名（PT）	発現日 a)（日）	持続期間 b)（日）	重症度	関連 c)	処置 d)
			癒痕ヘルニア	398	8	中等度	0	3, 5
	DE/020/0011	45/F/CA	原発性異型肺炎	42	21	中等度	1	3, 5
			胸水	13	30	中等度	0	5
			トランスアミナーゼ上昇	329	—	中等度	0	0
	DE/020/0012	56/M/CA	腰椎骨折	47	14	中等度	0	4, 5
			癒痕ヘルニア	323	—	中等度	0	5
	DE/020/0014	60/M/CA	癒痕ヘルニア	196	6	中等度	0	3, 5
	DE/020/0015	58/M/CA	貧血	110	1	高度	0	3, 5
	DE/020/0023	54/F/CA	大腸菌性尿路感染	99	25	高度	1	3, 5
			腎機能障害	15	—	高度	1	3, 5
			貧血	15	—	高度	0	3, 5
			ヘモグロビン減少	15	—	高度	0	3, 5
			腹水	178	7	高度	0	4, 5
			腸出血	177	8	中等度	0	4, 5
			貧血	177	8	中等度	0	4, 5
	DE/030/0001	34/M/CA	肝炎	172	26	高度	1	2, 5
			腹腔動脈狭窄	222	11	高度	0	5
	DE/030/0009	65/M/CA	腸球菌性敗血症	16	101	中等度	1	3, 5
			腹部膿瘍	16	12	中等度	1	3
			腹膜膿瘍	36	21	高度	1	3, 4
			細菌性腹膜炎	30	27	高度	1	3, 4
			サイトメガロウイルス感染	41	16	中等度	1	3
			気管支肺炎	175	7	中等度	1	3, 5
			胆管炎	211	38	高度	1	3, 4
			腹痛	16	14	中等度	0	3
	DE/031/0003	56/F/CA	胆管炎	49	26	高度	0	3, 5
			細菌性膵炎	14	8	中等度	0	3, 5
			胆管炎	26	11	中等度	0	3, 5
			胆石症	47	28	中等度	0	4, 5
	DE/040/0009	62/F/CA	高カリウム血症	27	14	軽度	1	5
	DE/040/0010	44/M/CA	移植拒絶反応	22	—	高度	0	3, 5
	DE/050/0002	57/F/CA	嗜眠	7	9	高度	1	1, 5
			基底細胞癌	147	57	中等度	1	4
			神経毒性	7	9	中等度	1	1
			失見当識	9	7	中等度	1	3
	DE/050/0006	54/M/CA	胆管炎	47	5	高度	0	4, 5
			発熱	224	3	中等度	0	5
			悪心	224	3	中等度	0	5
			発熱	47	5	中等度	0	5
	DE/050/0013	48/M/CA	吻合部狭窄	11	—	中等度	0	5
	DE/050/0017	61/F/CA	腰椎骨折	58	—	高度	0	3, 5
			骨粗鬆症性骨折	72	—	高度	0	3
	DE/050/0026	64/M/CA	膵炎	24	7	中等度	0	3, 5
			胆管炎	69	6	軽度	0	3, 5

治療群	被験者番号	年齢/性別/人種	事象名（PT）	発現日 a)（日）	持続期間 b)（日）	重症度	関連 c)	処置 d)
			発熱	39	15	中等度	0	3, 5
			胆管狭窄	24	112	中等度	0	3, 5
			肝酵素上昇	24	51	軽度	0	2, 4, 5
	DE/050/0028	64/M/CA	胆管炎	141	15	中等度	0	3, 4
			胆管吻合合併症	141	—	高度	0	3, 4, 5
			エプスタイン・バーウイルス関連リンパ増殖性障害	200	—	中等度	1	2
			肝機能検査異常	141	32	中等度	0	4, 5
			胆汁うっ滞	141	88	中等度	0	4, 5

Source：5.3.5.1-7-HDE10 試験 11M-Post-text listing 14.3.2-2
M：男性，F：女性，CA：Caucasian，BL：Black，OR：Oriental
a) ランダム化日を Day 1 とした。
b) —：最終観察日も継続中
c) 0 = 関連を否定できる，1 = 関連を否定できない
d) 1 = 治験薬の用量調節又は一時中断，2 = 治験薬投与の中止，3 = 薬物療法，4 = 非薬物療法，5 = 入院又は入院期間の延長

Table 7-19 重篤な有害事象の一覧：ランダム化後 59 ヵ月（HDE10 試験，継続投与解析対象集団）

治療群	被験者番号	年齢/性別/人種	事象名（PT）	発現日 a)（日）	持続期間 b)（日）	重症度	関連 c)	処置 d)
EVR (CNI 離脱)	DE/010/0004	58/M/CA	瘢痕ヘルニア	692	385	中等度	suspected	4, 5
	DE/010/0011	54/M/CA	胆管炎	598	16	中等度	not susp.	3, 5
			トランスアミナーゼ上昇	598	9	中等度	not susp.	5
			非アルコール性脂肪性肝炎	679	4	中等度	not susp.	5
			瘢痕ヘルニア	1064	2	中等度	suspected	1, 4, 5
			肩回旋筋腱板症候群	1282	4	中等度	not susp.	1, 4, 5
			肩回旋筋腱板症候群	1283	22	中等度	not susp.	1, 4, 5
	DE/010/0012	52/F/CA	橈骨骨折	954	4	中等度	not susp.	4, 5
			転倒	954	4	中等度	not susp.	4, 5
			瘢痕ヘルニア	1608	1	中等度	suspected	4
			発熱	1612	14	軽度	not susp.	3, 5
			腹水	1612	7	中等度	not susp.	4, 5
	DE/011/0025	47/M/CA	気道感染	560	5	中等度	not susp.	3, 5
			憩室炎	360	24	中等度	not susp.	3, 5
	DE/011/0039	54/M/CA	脛骨骨折	418	18	高度	not susp.	1, 4, 5
			肋骨骨折	418	18	高度	not susp.	5
			イレウス	769	14	高度	not susp.	4, 5
			消化管壊死	769	1	高度	not susp.	3, 4, 5
			瘢痕ヘルニア	1387	19	中等度	not susp.	1, 4, 5
	DE/011/0048	57/M/CA	肺炎	740	5	中等度	not susp.	3, 5
			発熱	740	5	中等度	not susp.	0
			循環虚脱	740	1	中等度	not susp.	0
			手首関節骨折	1416	55	中等度	not susp.	4

治療群	被験者番号	年齢/性別/人種	事象名（PT）	発現日 a)（日）	持続期間 b)（日）	重症度	関連 c)	処置 d)
			労作性呼吸困難	1429	26	軽度	not susp.	5
			心内膜炎	1444	11	中等度	not susp.	5
	DE/012/0007	51/M/CA	肝毒性	256	—	高度	suspected	5
			肺転移	388	164	高度	not susp.	4, 5
			椎間板突出	851	11	高度	not susp.	3, 5
			肝細胞癌	881	—	高度	not susp.	3, 4, 5
			肺転移	881	—	高度	not susp.	3, 4, 5
			肝毒性	256	—	高度	suspected	5
			肺転移	881	—	高度	not susp.	2, 3, 5
	DE/012/0023	55/M/OR	瘢痕ヘルニア	277	674	軽度	suspected	4, 5
			肋骨骨折	366	52	中等度	not susp.	3, 4, 5
			転倒	366	52	中等度	not susp.	3, 4, 5
			腓骨骨折	1216	19	中等度	not susp.	3, 4, 5
			脛骨骨折	1216	19	中等度	not susp.	3, 4, 5
			転倒	1216	19	中等度	not susp.	3, 4, 5
	DE/012/0025	59/M/CA	感染	673	10	中等度	not susp.	3, 5
			感染	673	10	中等度	not susp.	3, 5
			感染	833	6	中等度	not susp.	3
			アルコール症	999	18	高度	not susp.	3, 5
	DE/012/0026	54/M/CA	血管浮腫	922	2	中等度	not susp.	5
			腫瘍随伴症候群	922	—	中等度	not susp.	0
			肺腺癌	926	—	高度	suspected	2, 4, 5
	DE/012/0027	65/M/CA	眼窩蜂巣炎	1465	5	高度	suspected	3, 5
			溶血性尿毒症症候群	1754	40	高度	suspected	2, 3
			深部静脈血栓症	1768	—	中等度	suspected	3
			血栓性微小血管症	1775	—	中等度	suspected	5
			急性腎不全	1775	—	高度	suspected	5
			脳梗塞	1780	—	高度	suspected	0
	DE/012/0028	54/F/CA	瘢痕ヘルニア	475	649	軽度	not susp.	4, 5
	DE/012/0034	61/M/CA	肝細胞癌	605	32	高度	not susp.	4, 5
	DE/012/0055	61/M/CA	瘢痕ヘルニア	289	589	軽度	not susp.	4, 5
			急性膵炎	883	6	中等度	not susp.	5
			腹部ヘルニア	877	1	中等度	not susp.	4, 5
	DE/012/0065	54/F/CA	胆管狭窄	28	1	中等度	not susp.	4
			肝酵素上昇	378	17	軽度	not susp.	4, 5
			胆管狭窄	378	17	軽度	not susp.	4, 5
	DE/013/0023	36/M/CA	胸椎骨折	896	8	中等度	not susp.	1, 4, 5
			転倒	896	8	中等度	not susp.	1, 4, 5
	DE/013/0029	63/F/CA	鼠径ヘルニア	818	113	中等度	not susp.	1, 4, 5
	DE/013/0030	63/M/CA	胃腸炎	925	4	中等度	not susp.	3, 5
	DE/015/0011	66/F/CA	敗血症	1013	32	高度	not susp.	3
			鼠径ヘルニア	11	865	軽度	not susp.	4, 5
			瘢痕ヘルニア	749	127	中等度	suspected	1, 4, 5
			創合併症	950	31	軽度	not susp.	1, 3, 4, 5

治療群	被験者番号	年齢/性別/人種	事象名（PT）	発現日 a)（日）	持続期間 b)（日）	重症度	関連 c)	処置 d)
			動物咬傷	950	31	軽度	not susp.	1, 3, 4, 5
			門脈血栓症	1024	—	高度	suspected	3
			肝静脈血栓症	1024	118	高度	suspected	3
	DE/018/0007	60/M/CA	サイトメガロウイルス性肺炎	481	—	高度	suspected	2, 3
			臍ヘルニア	472	—	中等度	not susp.	4, 5
	DE/018/0026	61/F/CA	クロストリジウム性大腸炎	1090	31	中等度	suspected	3, 5
			胆管虚血	262	—	中等度	not susp.	3, 4, 5
			吸収不良	1102	4	中等度	not susp.	3
			サイトメガロウイルス感染	1114	267	中等度	suspected	3, 5
			胆管虚血	1346	1	中等度	not susp.	3, 4, 5
			胆管虚血	1481	1	中等度	not susp.	3, 4, 5
			胆管虚血	1646	1	中等度	not susp.	3, 4, 5
	DE/018/0032	48/F/CA	胆管炎	159	—	中等度	not susp.	3, 5
			胆管虚血	159	—	中等度	not susp.	3, 4, 5
			胆管虚血	1298	4	中等度	not susp.	3, 5
	DE/018/0039	58/M/CA	クローン病	595	33	中等度	suspected	3, 4, 5
			転移性前立腺癌	1021	—	高度	suspected	3, 4, 5
	DE/020/0013	50/M/CA	ビタミン欠乏症	131	267	中等度	not susp.	3, 5
			ビタミン欠乏症	131	267	中等度	not susp.	3, 5
			多発ニューロパチー	685	15	中等度	not susp.	5
	DE/020/0016	47/F/CA	感染	677	62	中等度	not susp.	3, 5
			卵巣嚢胞	216	191	軽度	not susp.	5
	DE/020/0018	47/M/CA	瘢痕ヘルニア	460	23	中等度	not susp.	4, 5
			心房細動	787	3	高度	not susp.	4, 5
			右脚ブロック	787	3	高度	not susp.	4, 5
標準量 CNI	DE/010/0002	42/F/CA	瘢痕	154	167	軽度	not susp.	4
	DE/010/0008	63/M/CA	失神	423	5	高度	not susp.	5
			嘔吐	423	1	中等度	not susp.	5
			悪心	423	1	中等度	not susp.	5
			椎間板突出	644	28	中等度	not susp.	5
	DE/010/0009	55/M/CA	変形性関節症	928	232	中等度	not susp.	4, 5
	DE/011/0004	30/F/CA	胆管炎	634	12	中等度	not susp.	3, 5
			胆管炎	874	7	中等度	not susp.	3, 5
			胆管炎	933	4	中等度	not susp.	3, 5
			胆管炎	1029	5	中等度	not susp.	3, 5
			胆管炎	1059	4	中等度	not susp.	5
	DE/011/0007	52/F/CA	胆管炎	436	8	中等度	not susp.	3
			胆管炎	436	8	中等度	not susp.	3
			胆管炎	436	8	中等度	not susp.	3
			胆管炎	436	8	中等度	not susp.	3
			吻合部狭窄	105	188	中等度	not susp.	5
	DE/011/0024	44/F/CA	自殺企図	848	3	高度	not susp.	3, 5
			傾眠	848	1	中等度	not susp.	3, 5
	DE/011/0041	61/F/CA	瘢痕ヘルニア	513	3	中等度	not susp.	4, 5

治療群	被験者番号	年齢/性別/人種	事象名（PT）	発現日[a)]（日）	持続期間[b)]（日）	重症度	関連[c)]	処置[d)]
	DE/012/0005	44/F/CA	転倒	787	62	中等度	not susp.	4, 5
			足骨折	787	62	中等度	not susp.	4, 5
			消化管感染	1809	1	中等度	not susp.	5
			直腸腺癌	1646	36	高度	suspected	4, 5
	DE/012/0016	60/M/CA	急性心筋梗塞	1712	7	高度	not susp.	4, 5
	DE/012/0017	57/M/CA	甲状腺腫	470	898	中等度	not susp.	4, 5
			嚢胞	1876	3	高度	not susp.	3, 5
	DE/012/0019	65/M/CA	C-反応性蛋白増加	333	—	高度	not susp.	2, 3, 4, 5
			肝細胞癌	333	—	高度	not susp.	2, 3, 4, 5
			背部痛	333	—	中等度	not susp.	0
			一過性脳虚血発作	368	9	高度	not susp.	0
			骨転移	378	—	中等度	not susp.	3, 4, 5
	DE/012/0030	57/M/CA	背部痛	92	—	中等度	not susp.	3, 4, 5
			瘢痕ヘルニア	510	122	中等度	not susp.	4, 5
			胃腸炎	1142	6	中等度	not susp.	5
			感染	1768	3	高度	not susp.	5
			高血圧クリーゼ	1174	9	高度	not susp.	3, 5
			関節障害	1334	11	高度	not susp.	3, 4, 5
			ラクナ梗塞	1716	4	高度	not susp.	3, 5
	DE/012/0041	67/M/CA	血腫感染	1443	10	高度	not susp.	3, 4, 5
			瘢痕ヘルニア	315	1108	軽度	not susp.	4, 5
			根症候群	1601	5	高度	not susp.	3, 5
			基底細胞癌	1647	3	高度	not susp.	3, 4, 5
	DE/012/0044	68/M/CA	細菌性腹膜炎	389	7	高度	not susp.	5
			呼吸困難	360	31	軽度	not susp.	5
			腹水	389	29	中等度	not susp.	3, 4, 5
			咳嗽	389	—	軽度	not susp.	5
	DE/012/0052	55/M/CA	脳血管発作	394	7	高度	not susp.	3, 5
			血中クレアチニン増加	454	2	中等度	suspected	5
	DE/012/0059	52/F/CA	胃腸炎	682	4	中等度	not susp.	3, 5
			瘢痕ヘルニア	244	409	軽度	not susp.	4, 5
	DE/012/0077	67/M/CA	感染	757	8	中等度	not susp.	3, 5
			肺塞栓症	596	9	高度	suspected	3, 5
			脂肪肝	755	15	中等度	not susp.	5
			肝酵素上昇	1070	2	中等度	not susp.	5
	DE/013/0004	55/F/CA	瘢痕ヘルニア	793	5	中等度	not susp.	4
	DE/015/0001	61/M/CA	前立腺癌	806	—	高度	not susp.	2, 4
	DE/015/0007	47/M/CA	肺炎	1303	19	中等度	not susp.	3, 5
			薬物相互作用	1297	4	中等度	suspected	1, 5
			発熱	1303	9	中等度	not susp.	3, 5
			腎損傷	1306	40	中等度	not susp.	3
	DE/015/0009	56/F/CA	頚動脈狭窄	534	14	高度	not susp.	4, 5
			脳虚血	534	—	高度	not susp.	5
			脳出血	554	1	高度	not susp.	4

治療群	被験者番号	年齢/性別/人種	事象名（PT）	発現日 a)（日）	持続期間 b)（日）	重症度	関連 c)	処置 d)
			誤嚥性肺炎	554	11	中等度	not susp.	3
			不全片麻痺	554	—	高度	not susp.	4, 5
			嚥下障害	558	61	高度	not susp.	4
			回転性めまい	1313	6	中等度	not susp.	5
	DE/018/0010	55/F/CA	食道カンジダ症	375	27	中等度	suspected	3, 5
			胃癌	381	414	高度	not susp.	4, 5
			胆管狭窄	704	—	高度	not susp.	3, 4
			嘔吐	717	—	高度	not susp.	3, 4
			腹膜転移	717	78	高度	not susp.	3, 4
	DE/018/0018	57/F/CA	帯状疱疹	322	10	中等度	suspected	3, 5
			気管支炎	518	6	高度	suspected	3, 5
			気管支肺炎	536	30	高度	suspected	3, 5
			気管支肺炎	536	30	高度	suspected	3, 5
			敗血症性ショック	728	48	高度	suspected	3, 5
			ステノトロフォモナス感染	728	48	高度	not susp.	5
			腸球菌感染	728	48	高度	not susp.	5
			腸球菌感染	728	48	高度	not susp.	5
			肺炎	728	48	高度	not susp.	5
			ステノトロフォモナス感染	728	48	高度	not susp.	5
			腸球菌感染	728	48	高度	not susp.	5
			腸球菌感染	728	48	高度	not susp.	5
			肺炎	728	48	高度	not susp.	5
			アスペルギルス症	728	48	高度	not susp.	5
			ステノトロフォモナス感染	728	48	高度	not susp.	5
			腸球菌感染	728	48	高度	not susp.	5
			肺炎	728	48	高度	not susp.	5
			胆管虚血	350	4	中等度	not susp.	3, 4, 5
			胆管虚血	405	6	中等度	not susp.	3, 4, 5
			麻痺性イレウス	728	48	高度	not susp.	5
			C 型肝炎	728	48	高度	not susp.	5
			肝硬変	728	48	高度	not susp.	5
			肝不全	728	48	高度	not susp.	5
			食道静脈瘤出血	728	48	高度	not susp.	5
			肝腎症候群	728	48	高度	not susp.	5
	DE/018/0020	29/F/CA	胆管炎	348	5	中等度	not susp.	3, 5
			胆管狭窄	432	—	中等度	not susp.	4, 5
			貧血	490	378	中等度	not susp.	4, 5
			月経過多	530	—	中等度	not susp.	4, 5
	DE/018/0029	19/M/CA	肝動脈閉塞	483	141	高度	not susp.	3, 4, 5
			胆管虚血	688	—	高度	not susp.	3, 4, 5
	DE/018/0033	52/M/CA	肝病変	742	—	軽度	not susp.	4, 5
	DE/020/0009	49/F/CA	瘢痕ヘルニア	436	7	中等度	not susp.	5
	DE/020/0011	45/F/CA	トランスアミナーゼ上昇	418	3	高度	not susp.	5
			尿路感染	726	26	高度	not susp.	5

治療群	被験者番号	年齢/性別/人種	事象名（PT）	発現日 a)（日）	持続期間 b)（日）	重症度	関連 c)	処置 d)
			胸水	726	26	高度	not susp.	5
			呼吸困難	726	26	高度	not susp.	5
			身体疾患による精神病性障害	743	—	高度	not susp.	5
	DE/020/0012	56/M/CA	デュプイトラン拘縮	96	671	高度	not susp.	5
			瘢痕ヘルニア	366	69	中等度	not susp.	3, 5

Source：5.3.5.1-8-HDE10 試験 59M-Listing 16.2.7-1a
M：男性，F：女性，CA：Caucasian，BL：Black，OR：Oriental
a) ランダム化日を Day 1 とした。
b) —：最終観察日も継続中
c) 0 = 関連を否定できる，1 = 関連を否定できない
d) 0 = 処置なし，1 = 治験薬の用量調節又は一時中断，2 = 治験薬投与の中止，3 = 薬物療法，4 = 非薬物療法，5 = 入院又は入院期間の延長

Table 7-20 重篤な有害事象の一覧：ランダム化後 6 ヵ月（H2401 試験，安全性解析対象集団）

治療群	被験者番号	年齢/性別/人種	事象名（PT）	発現日 a)（日）	持続期間 b)（日）	重症度	関連 c)	処置 d)
EVR (CNI 減量又は離脱) (CsA)	BEL/0021/00004	68/M/Ca	呼吸困難	60	8	中等度	0	3,5
			心不全	165	C	高度	0	None
	CHE/0272/00001	59/M/Or	関節痛	67	C	中等度	0	5
	FIN/0251/00001	70/M/Ca	肺線維症	110	C	高度	1	2
	ITA/0153/00019	59/M/Ca	サイトメガロウイルス感染	87	43	高度	0	3,5
			呼吸困難	137	10	高度	0	3,5
			異常高熱	85	6	高度	0	3,5
	ITA/0153/00022	43/M/Ca	不整脈	177	1	高度	0	5
			下痢	173	5	中等度	0	5
			異常高熱	173	5	高度	0	5
			敗血症性ショック	173	5	高度	0	5
			嘔吐	173	5	中等度	0	5
EVR (CNI 減量又は離脱) (TAC)	BEL/0020/00001	62/F/Ca	肝移植拒絶反応	183	12	中等度	1	5,8
	BEL/0020/00011	67/M/Ca	発熱	45	7	中等度	1	5
	DEU/0100/00004	67/F/Ca	胃腸炎	127	3	中等度	0	5
	ESP/0200/00001	70/M/Ca	挫傷	79	C	軽度	0	4
			高血糖	120	C	中等度	1	5
			間質性肺疾患	143	C	中等度	1	2,5
			皮膚びらん	43	C	軽度	0	4
			尿路感染	132	9	軽度	0	3
	FRA/0070/00003	47/F/Ca	臍ヘルニア	54	51	中等度	0	4,5
	FRA/0071/00005	59/F/Ca	肝細胞融解性肝炎	91	C	中等度	1	5
	FRA/0074/00001	61/F/Ca	貧血	154	29	中等度	0	1,4,5
			心筋梗塞	297	1	高度	0	None
	FRA/0074/00009	44/F/Ca	過量投与	172	3	中等度	0	4,5
	FRA/0075/00002	51/M/Ca	頭痛	71	13	中等度	1	1,5

治療群	被験者番号	年齢/性別/人種	事象名（PT）	発現日 a)（日）	持続期間 b)（日）	重症度	関連 c)	処置 d)
			白血球減少症	75	9	中等度	1	1,2,5
			肺障害	17	8	高度	1	3,4,5
	FRA/0075/00003	58/M/Ca	中毒性皮疹	17	18	高度	1	2,3
	FRA/0076/00005	61/M/Ca	静脈炎	15	51	中等度	1	3,5
	FRA/0079/00002	48/M/Ca	複視	30	C	高度	0	5
	FRA/0079/00003	43/F/Ca	急性腎不全	35	25	高度	1	1
			血栓性微小血管症	59	C	中等度	1	2,5
標準量 CNI (CsA)	ARG/0001/00001	55/M/Ca	虚血性脳卒中	143	4	高度	0	1,3,5
	BEL/0020/00010	68/M/Ca	胃腸炎	29	11	中等度	0	3,5
	DEU/0100/00006	68/F/Ca	貧血	157	C	中等度	0	5
			白血球減少症	157	C	中等度	0	5
	FRA/0070/00005	50/M/Ca	動脈炎	14	15	中等度	0	4,5
	FRA/0077/00003	47/M/Ca	貧血	31	62	中等度	1	3,5
			慢性腎不全	31	62	中等度	1	3,5
			高カリウム血症	31	29	中等度	1	3,5
	ITA/0150/00005	54/M/Ca	口腔内出血	144		高度	0	3,5
			発熱	137	10	軽度	0	3,5
			汎血球減少症	146	C	高度	0	3,5
			血小板減少症	144	C	高度	0	3,5,8
標準量 CNI (TAC)	BEL/0020/00003	62/F/Ca	凝血異常	140	9	中等度	0	5,9
	BEL/0020/00016	69/F/Ca	呼吸困難	148	20	中等度	0	5,9
			発熱	134	34	中等度	0	5
	DEU/0101/00002	59/M/Ca	亜イレウス	33	3	高度	0	5
	FRA/0071/00001	58/M/Ca	外傷性ショック	124	C	中等度	0	3,5
	FRA/0071/00002	57/F/Ca	胆管炎	145	16	高度	0	3,5
			炎症	52	126	中等度	0	5
	FRA/0073/00001	62/F/Or	インフルエンザ様疾患	115	4	軽度	0	5
	FRA/0079/00004	53/M/Ca	下痢	91	53	中等度	0	4,5
	FRA/0079/00007	66/M/Ca	血尿	2	4	中等度	0	4,5

Source：5.3.5.1-9-H2401 試験 6M-Listing 14.3.2-1.2
M：男性，F：女性，Ca：Caucasian，Or：Oriental
a) 治験薬投与開始日を Day 1 とした。
b) C = 最終観察日も継続中
c) 0 = 関連を否定できる，1 = 関連を否定できない
d) 0 = 処置なし，1 = 治験薬の用量調節又は一時中断，2 = 治験薬投与の中止，3 = 薬物療法，4 = 非薬物療法，5 = 入院又は入院期間の延長，8 = 治験薬以外の免疫抑制剤の用量調節，9 = 併用薬の中止

Table 7-21 重篤な有害事象の一覧：ランダム化後 12 ヵ月（H2301 試験，安全性解析対象集団）

治療群	被験者番号	年齢/性別/人種	事象名（PT）	発現日 a)（日）	持続期間 b)（日）	重症度	関連 c)	処置 d)
EVR (CNI 離脱)	ARG/0100/00001	61/F/Ca	頻脈性不整脈	84	1	中等度	0	
	ARG/0103/00001	47/M/Ca	腹水	701	—	中等度	0	3
	ARG/0103/00004	63/M/Ca	腹部ヘルニア	591	1	中等度	0	4,5
			肺臓炎	37	8	中等度	1	3,5
	ARG/0103/00013	47/M/Ca	胆管炎	565	5	中等度	0	3,4,5
	ARG/0103/00017	41/M/Ca	筋骨格系胸痛	371	3	中等度	0	3,5
	ARG/0104/00002	56/F/Ca	呼吸困難	546	4	中等度	0	3,5
			気道うっ血	541	9	中等度	0	3,5
	ARG/0104/00003	57/M/Ca	C 型肝炎	24	37	中等度	1	1,5,8
			トランスアミナーゼ上昇	24	37	中等度	1	1,5,8
	ARG/0106/00003	59/F/Ca	創傷感染	70	15	中等度	0	3,5
			肝血腫	350	—	中等度	0	5
	ARG/0106/00004	43/M/Ca	勃起不全	45	26	中等度	1	2
	ARG/0107/00002	56/F/Ca	心肺停止	61	1	高度	0	
			胃腸炎	20	11	中等度	0	1,3,4,5
			敗血症	44	18	高度	0	3,4,5,8
			虚血性脳卒中	48	14	高度	0	2,3,5
			腎不全	44	18	高度	0	2,3,4,5
	ARG/0107/00004	60/F/Ca	肺炎	90	11	中等度	0	3,5

Source：5.3.5.1-11-H2301 試験-Listing 14.3.2-1.2
M：男性，F：女性，Ca：Caucasian
a) 治験薬投与開始日を Day 1 とした。
b) —：最終観察日も継続中
c) 0 = 関連を否定できる，1 = 関連を否定できない
d) 0 = 処置なし，1 = 治験薬の用量調節又は一時中断，2 = 治験薬投与の中止，3 = 薬物療法，4 = 非薬物療法，5 = 入院又は入院期間の延長，8 = 治験薬以外の免疫抑制剤の用量調節

Table 7-22 「腎機能障害」の発現率：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 (%)	TAC 離脱群 N = 229 n (%)	標準量 TAC 群 N = 242 n (%)
有害事象	52 (21.2)	40 (17.5)	74 (30.6)
腎不全	24 (9.8)	15 (6.6)	27 (11.2)
急性腎不全	17 (6.9)	6 (2.6)	15 (6.2)
腎機能障害	8 (3.3)	9 (3.9)	16 (6.6)
血中クレアチニン増加	5 (2.0)	6 (2.6)	18 (7.4)
中毒性ネフロパシー	3 (1.2)	3 (1.3)	2 (0.8)
慢性腎不全	1 (0.4)	1 (0.4)	4 (1.7)
高窒素血症	0	1 (0.4)	0
血中尿素増加	0	0	2 (0.8)
乏尿	0	1 (0.4)	2 (0.8)
腎機能検査異常	0	1 (0.4)	1 (0.4)
尿量減少	0	0	1 (0.4)
重篤な有害事象	20 (8.2)	12 (5.2)	15 (6.2)
急性腎不全	11 (4.5)	3 (1.3)	5 (2.1)
腎不全	9 (3.7)	4 (1.7)	7 (2.9)
中毒性ネフロパシー	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
慢性腎不全	0	1 (0.4)	0
腎機能検査異常	0	1 (0.4)	1 (0.4)
腎機能障害	0	3 (1.3)	0
尿量減少	0	0	1 (0.4)
投与中止に至った有害事象	5 (2.0)	4 (1.7)	15 (6.2)
腎不全	2 (0.8)	1 (0.4)	6 (2.5)
急性腎不全	2 (0.8)	1 (0.4)	1 (0.4)
腎機能障害	1 (0.4)	1 (0.4)	3 (1.2)
慢性腎不全	0	0	1 (0.4)
血中クレアチニン増加	0	0	3 (1.2)
中毒性ネフロパシー	0	1 (0.4)	1 (0.4)

Source：5.3.5.1-3-H2304 試験 24M-Table 14.3.1-1.17，Table 14.3.1-2.2a，Table 14.3.1-2.6，5.3.5.3-2-SCS Appendix 1-Table 2.2-2a，Table 2.2-2b，Table 2.2-2c
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。

Table 7-23 「蛋白尿」の発現率：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 (%)	TAC 離脱群 N = 229 n (%)	標準量 TAC 群 N = 242 n (%)
有害事象	9 (3.7)	11 (4.8)	2 (0.8)
蛋白尿	9 (3.7)	10 (4.4)	2 (0.8)
ネフローゼ症候群	1 (0.4)	1 (0.4)	0
重篤な有害事象	2 (0.8)	1 (0.4)	0
蛋白尿	2 (0.8)	0	0
ネフローゼ症候群	1 (0.4)	1 (0.4)	0
投与中止に至った有害事象	8 (3.3)	3 (1.3)	1 (0.4)
蛋白尿	8 (3.3)	2 (0.9)	1 (0.4)
ネフローゼ症候群	1 (0.4)	1 (0.4)	0

Source：5.3.5.1-3-H2304 試験 24M-Table 14.3.1-1.15，Table 14.3.1-2.2a，Table 14.3.1-2.6，5.3.5.3-2-SCS Appendix 1-Table 2.2-2a，Table 2.2-2b，Table 2.2-2c

Table 7-24 「血栓症，血栓塞栓症」の発現率：移植後 24 ヵ月（H2304 試験，安全性解析対象集団）

SMQ Level 1 SMQ Level 2 PT	エベロリムス＋減量 TAC 群 N = 245 n (%)	TAC 離脱群 N = 229 n (%)	標準量 TAC 群 N = 242 n (%)
塞栓および血栓 (SMQ)	18 (7.3)	13 (5.7)	14 (5.8)
動脈の塞栓および血栓 (SMQ)	3 (1.2)	5 (2.2)	6 (2.5)
急性心筋梗塞	1 (0.4)	1 (0.4)	3 (1.2)
肝動脈血栓症	1 (0.4)	0	0
一過性脳虚血発作	1 (0.4)	0	1 (0.4)
肝動脈閉塞	0	1 (0.4)	0
虚血性脳卒中	0	0	1 (0.4)
心筋梗塞	0	1 (0.4)	0
末梢動脈閉塞性疾患	0	1 (0.4)	1 (0.4)
血栓性血小板減少性紫斑病	0	1 (0.4)	0
静脈の塞栓および血栓 (SMQ)	12 (4.9)	5 (2.2)	6 (2.5)
深部静脈血栓症	5 (2.0)	2 (0.9)	1 (0.4)
腸間膜静脈血栓症	3 (1.2)	0	0
肺塞栓症	2 (0.8)	2 (0.9)	0
血栓性静脈炎	2 (0.8)	0	1 (0.4)
骨盤静脈血栓症	1 (0.4)	0	0
四肢静脈血栓症	1 (0.4)	0	0
肝静脈閉塞	0	0	1 (0.4)
門脈血栓症	0	0	2 (0.8)
網膜静脈閉塞	0	0	1 (0.4)

SMQ Level 1 SMQ Level 2 PT	エベロリムス＋減量 TAC 群 N = 245 n (%)	TAC 離脱群 N = 229 n (%)	標準量 TAC 群 N = 242 n (%)
大静脈血栓症	0	1 (0.4)	0
血管タイプ不明あるいは混合型の塞栓および血栓 (SMQ)	4 (1.6)	3 (1.3)	2 (0.8)
脳梗塞	1 (0.4)	0	0
脳血管発作	1 (0.4)	0	1 (0.4)
医療機器閉塞	1 (0.4)	1 (0.4)	0
不全単麻痺	1 (0.4)	1 (0.4)	0
対麻痺	1 (0.4)	0	0
脾臓梗塞	1 (0.4)	0	0
播種性血管内凝固	0	0	1 (0.4)
側副血行	0	1 (0.4)	0
重篤な有害事象	11 (4.5)	7 (3.1)	7 (2.9)
深部静脈血栓症	2 (0.8)	1 (0.4)	0
肺塞栓症	2 (0.8)	2 (0.9)	0
肝動脈血栓症	1 (0.4)	0	0
脳梗塞	1 (0.4)	0	0
脳血管発作	1 (0.4)	0	1 (0.4)
不全単麻痺	1 (0.4)	0	0
急性心筋梗塞	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.8)
腸間膜静脈血栓症	1 (0.4)	0	0
一過性脳虚血発作	1 (0.4)	0	0
医療機器閉塞	1 (0.4)	0	0
虚血性脳卒中	0	0	1 (0.4)
心筋梗塞	0	1 (0.4)	0
末梢動脈閉塞性疾患	0	1 (0.4)	0
血栓性血小板減少性紫斑病	0	1 (0.4)	0
肝静脈閉塞	0	0	1 (0.4)
門脈血栓症	0	0	2 (0.8)
投与中止に至った有害事象	3 (1.2)	0	1 (0.4)
腸間膜静脈血栓症	2 (0.8)	0	0
肺塞栓症	1 (0.4)	0	0
門脈血栓症	0	0	1 (0.4)

Source：5.3.5.1-3-H2304 試験 24M-Table 14.3.1-1.11，Table 14.3.1-2.2a，Table 14.3.1-2.6，5.3.5.3-2-SCS Appendix 1-Table 2.2-2a，Table 2.2-2b，Table 2.2-2c
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。

Table 7-25 「新規発症糖尿病」の発現率：移植後 24 ヵ月（H2304 試験，安全性解析対象集団）

	エベロリムス＋減量 TAC 群 N = 245 n (%)	TAC 離脱群 N = 229 n (%)	標準量 TAC 群 N = 242 n (%)
ランダム化時に糖尿病なし	150 (61.2)	146 (63.8)	141 (58.3)
合計 a)	51 (34.0)	53 (36.3)	40 (28.4)
有害事象として報告	11 (7.3)	6 (4.1)	5 (3.5)
ATC コード A10 併用薬の使用	12 (8.0)	9 (6.2)	11 (7.8)
移植後 30 日以降に空腹時血糖 ≥ 7 mmol/L	23 (15.3)	25 (17.1)	21 (14.9)
移植後 75 日以降に HbA1c ≥ 6.5%	42 (28.0)	37 (25.3)	23 (16.3)

Source：5.3.5.1-3-H2304 試験 24M-Table 14.3.1-2.12
a)%は「ランダム化時に糖尿病なし」の被験者数を分母として算出。

Table 7-26 「脂質代謝異常」の発現率：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 (%)	TAC 離脱群 N = 229 n (%)	標準量 TAC 群 N = 242 n (%)
有害事象	66 (26.9)	63 (27.5)	28 (11.6)
高コレステロール血症	27 (11.0)	21 (9.2)	9 (3.7)
高脂血症	21 (8.6)	24 (10.5)	5 (2.1)
高トリグリセリド血症	20 (8.2)	9 (3.9)	4 (1.7)
脂質異常症	6 (2.4)	8 (3.5)	7 (2.9)
血中コレステロール増加	3 (1.2)	4 (1.7)	4 (1.7)
血中トリグリセリド増加	0	3 (1.3)	3 (1.2)
脂質増加	0	1 (0.4)	0
総コレステロール／HDL 比増加	0	1 (0.4)	0
重篤な有害事象	0	0	0
投与中止に至った有害事象	1 (0.4)	1 (0.4)	0
高トリグリセリド血症	1 (0.4)	0	0
脂質異常症	0	1 (0.4)	0

Source：5.3.5.1-3-H2304 試験 24M-Table 14.3.1-1.14，Table 14.3.1-2.6，5.3.5.3-2-SCS Appendix 1-Table 2.2-2a，Table 2.2-2b，Table 2.2-2c
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。

Table 7-27 脂質降下薬投与前後の総コレステロール及びトリグリセリドの異常変動：移植後 12 ヵ月（H2307 試験，安全性解析対象集団）

治療群		脂質降下薬投与直近の値 n (%) [a)]	移植後 12 ヵ月の最大値 正常 n (%) [b)]	移植後 12 ヵ月の最大値 高値 n (%) [b)]
総コレステロール				
エベロリムス＋減量 TAC 群	正常	30 (78.9)	30 (100)	0
	高値	8 (21.1)	4 (50.0)	4 (50.0)
	合計	38 (100)	34 (89.5)	4 (10.5)
標準量 TAC 群	正常	3 (100)	3 (100)	0
	高値	0	0	0
	合計	3 (100)	3 (100)	0
トリグリセリド				
エベロリムス＋減量 TAC 群	正常	24 (63.2)	20 (83.3)	4 (16.7)
	高値	14 (36.8)	7 (50.0)	7 (50.0)
	合計	38 (100)	27 (71.1)	11 (28.9)
標準量 TAC 群	正常	2 (66.7)	2 (100)	0
	高値	1 (33.3)	1 (100)	0
	合計	3 (100)	3 (100)	0

Source：5.3.5.3-2-SCS Appendix 1-Table 2.1-1，Table 2.1-2
脂質降下薬投与：脂質降下薬が 30 日以上投与され，かつ中断期間が 7 日以下
合計：脂質降下薬を投与され，脂質降下薬投与直近及び移植後 12 ヵ月の実測値を有する被験者数
総コレステロール：正常は 240 mg/dL 未満，高値は 240 mg/dL 以上と定義
トリグリセリド：正常は 200 mg/dL 未満，高値は 200 mg/dL 以上と定義
a)%は合計の被験者数を分母として算出
b)%は脂質降下薬投与直近の該当する被験者数を分母として算出

Table 7-28 脂質降下薬投与前後の総コレステロールの異常変動：移植後 12 ヵ月（H2304 試験，安全性解析対象集団）

治療群		脂質降下薬投与直近の値 n (%) [a)]	移植後 12 ヵ月の最大値 正常 n (%) [b)]	移植後 12 ヵ月の最大値 高値 n (%) [b)]
エベロリムス＋減量 TAC 群	正常	10 (34.5)	6 (60.0)	4 (40.0)
	高値	19 (65.5)	13 (68.4)	6 (31.6)
	合計	29 (100)	19 (65.5)	10 (34.5)
TAC 離脱群	正常	4 (19.0)	1 (25.0)	3 (75.0)
	高値	17 (81.0)	9 (52.9)	8 (47.1)
	合計	21 (100)	10 (47.6)	11 (52.4)
標準量 TAC 群	正常	9 (81.8)	9 (100)	0
	高値	2 (18.2)	0	2 (100)
	合計	11 (100)	9 (81.8)	2 (18.2)

Source：5.3.5.3-2-SCS Appendix 1-Table 3.1-2a
脂質降下薬投与：脂質降下薬が 30 日以上投与され，かつ中断期間が 7 日以下
合計：脂質降下薬を投与され，脂質降下薬投与直近及び移植後 12 ヵ月の実測値を有する被験者数
正常は 240 mg/dL 未満，高値は 240 mg/dL 以上と定義
a)%は合計の被験者数を分母として算出
b)%は脂質降下薬投与直近の該当する被験者数を分母として算出

Table 7-29 「感染症」の発現率：移植後 24 ヵ月（H2304 試験，安全性解析対象集団）

	エベロリムス＋減量 TAC 群 N = 245 n (%)	TAC 離脱群 N = 229 n (%)	標準量 TAC 群 N = 242 n (%)
有害事象	136 (55.5)	132 (57.6)	125 (51.7)
高度の有害事象	26 (10.6)	21 (9.2)	18 (7.4)
重篤な有害事象	53 (21.6)	55 (24.0)	31 (12.8)
投与中止に至った有害事象	14 (5.7)	7 (3.1)	6 (2.5)

Source：5.3.5.1-3-H2304 試験 24M-Table 14.3.1-1.1a，Table 14.3.1-1.6，Table 14.3.1-1.2.2a，Table 14.3.1-2.6

Table 7-30 病原菌別又は微生物別（SNOMED 分類）の感染症（いずれかの群で発現率 2%以上）：移植後 24 ヵ月（H2304 試験，安全性解析対象集団）

Type of Infection Micro-organism preferred term	エベロリムス＋減量 TAC 群 N=245 n (%)	TAC 離脱群 N=229 n (%)	標準量 TAC 群 N=242 n (%)
感染症	138 (56.3)	134 (58.5)	125 (51.7)
細菌	48 (19.6)	45 (19.7)	32 (13.2)
Escherichia coli	17 (6.9)	12 (5.2)	9 (3.7)
Staphylococcus aureus	9 (3.7)	3 (1.3)	3 (1.2)
Enterococcus faecalis	8 (3.3)	5 (2.2)	1 (0.4)
Enterococcus, NOS	4 (1.6)	11 (4.8)	4 (1.7)
Clostridium difficile	2 (0.8)	7 (3.1)	4 (1.7)
ウイルス	45 (18.4)	45 (19.7)	44 (18.2)
Hepatitis C virus	26 (10.6)	22 (9.6)	17 (7.0)
Cytomegalovirus, NOS	10 (4.1)	12 (5.2)	8 (3.3)
Simplexvirus, NOS	6 (2.4)	1 (0.4)	0
Virus, NOS	3 (1.2)	8 (3.5)	11 (4.5)
Human herpesvirus 3	1 (0.4)	3 (1.3)	6 (2.5)
真菌	8 (3.3)	17 (7.4)	15 (6.2)
Candida albicans	4 (1.6)	7 (3.1)	4 (1.7)
その他	34 (13.9)	38 (16.6)	35 (14.5)
No living organism identified	16 (6.5)	20 (8.7)	21 (8.7)
Unknown living organism	16 (6.5)	15 (6.6)	10 (4.1)
Living organism category not applicable	2 (0.8)	5 (2.2)	2 (0.8)
不明	73 (29.8)	70 (30.6)	62 (25.6)

Source：5.3.5.1-3-H2304 試験 24M-Table 14.3.1-1.9
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。

Table 7-31 臨床的に意味のある肝線維化の進展がみられた被験者の割合（H2304 試験，安全性解析対象集団）

			治療群間比較		
	治療群	n/N (%)	オッズ比 (SE)	95%信頼区間	p 値
移植後 12 ヵ月					
Method 1	エベロリムス＋減量 TAC 群	14/37 (37.8)	0.60 (0.284)	(0.23, 1.51)	0.277
	標準量 TAC 群	19/39 (48.7)			
Method 2	エベロリムス＋減量 TAC 群	41/64 (64.1)	0.65 (0.249)	(0.31, 1.38)	0.261
	標準量 TAC 群	49/69 (71.0)			
移植後 24 ヵ月					
Method 1	エベロリムス＋減量 TAC 群	14/29 (48.3)	0.37 (0.215)	(0.12, 1.16)	0.087
	標準量 TAC 群	22/35 (62.9)			
Method 2	エベロリムス＋減量 TAC 群	51/66 (77.3)	0.68 (0.313)	(0.28, 1.68)	0.405
	標準量 TAC 群	56/69 (81.2)			

Source：5.3.5.1-2-H2304 試験 12M-Table 14.3-5.5b，5.3.5.1-3-H2304 試験 24M-Table 14.3-5.5b
臨床的に意味のある肝線維化の進展：Ishak-Knodell 肝線維化スコアの移植時からの 1 以上の増加
移植後 12 ヵ月又は 24 ヵ月のスコア：それぞれの評価時点で実施された生検での最悪値とした。
Method 1：死亡又は移植肝廃絶以外の理由で移植後 12 ヵ月又は 24 ヵ月の肝生検の評価のない被験者を除いた解析
Method 2：死亡又は移植肝廃絶以外の理由で移植後 12 ヵ月又は 24 ヵ月の肝生検の評価のない被験者を臨床的に意味のある進展がみられた被験者として含めた解析
治療群，ランダム化時の Ishak-Knodell 肝線維化スコア，抗ウイルス治療の有無を因子，被験者の年齢を共変量としたロジスティックモデルを用いて，オッズ比，95%信頼区間，及び p 値を算出した。

Table 7-32 「悪性腫瘍」の発現率：移植後 24 ヵ月（H2304 試験，安全性解析対象集団）

SMQ Level 1 SMQ Level 2 SMQ Level 3 PT	エベロリムス＋減量 TAC 群 N = 245 n (%)	TAC 離脱群 N = 229 n (%)	標準量 TAC 群 N = 242 n (%)
悪性疾患 (SMQ) 有害事象	19 (7.8)	16 (7.0)	17 (7.0)
悪性疾患関連の治療と診断の手法 (SMQ)	1 (0.4)	2 (0.9)	1 (0.4)
肝スキャン異常	1 (0.4)	2 (0.9)	1 (0.4)
悪性および詳細不明の腫瘍 (SMQ)	18 (7.3)	13 (5.7)	16 (6.6)
悪性腫瘍 (SMQ)	11 (4.5)	11 (4.8)	14 (5.8)
肝の悪性新生物	3 (1.2)	1 (0.4)	1 (0.4)
リンパ腫	2 (0.8)	1 (0.4)	0
前立腺癌	2 (0.8)	0	0
ボーエン病	1 (0.4)	0	0
副腎転移	1 (0.4)	0	0
骨転移	1 (0.4)	0	0

SMQ Level 1 SMQ Level 2 SMQ Level 3 PT	エベロリムス＋減量 TAC 群 N = 245 n (%)	TAC 離脱群 N = 229 n (%)	標準量 TAC 群 N = 242 n (%)
脊椎転移	1 (0.4)	0	0
扁平上皮癌	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
基底細胞癌	0	0	1 (0.4)
転移性結腸直腸癌	0	0	1 (0.4)
再発肝臓悪性新生物	0	2 (0.9)	1 (0.4)
子宮内膜癌	0	1 (0.4)	0
胃肉腫	0	1 (0.4)	0
転移性肝癌	0	1 (0.4)	1 (0.4)
カポジ肉腫	0	1 (0.4)	2 (0.8)
転移性新生物	0	1 (0.4)	0
直腸癌	0	1 (0.4)	0
後腹膜癌	0	1 (0.4)	0
神経膠芽細胞腫	0	0	1 (0.4)
皮膚有棘細胞癌	0	0	2 (0.8)
喉頭癌	0	0	1 (0.4)
肺の悪性新生物	0	0	1 (0.4)
悪性黒色腫	0	0	1 (0.4)
転移性悪性黒色腫	0	0	1 (0.4)
中咽頭癌，病期不明	0	0	1 (0.4)
形質細胞腫	0	0	1 (0.4)
詳細不明の腫瘍 (SMQ)	7 (2.9)	3 (1.3)	3 (1.2)
肺新生物	4 (1.6)	2 (0.9)	2 (0.8)
移植後リンパ増殖性障害	2 (0.8)	1 (0.4)	0
肝新生物	1 (0.4)	0	0
甲状腺新生物	0	1 (0.4)	0
腹部新生物	0	0	1 (0.4)
腫瘍マーカー (SMQ)	2 (0.8)	1 (0.4)	0
α1 フェトプロテイン増加	2 (0.8)	1 (0.4)	0
重篤な有害事象	12 (4.9)	11 (4.8)	13 (5.4)
肝の悪性新生物	3 (1.2)	1 (0.4)	1 (0.4)
リンパ腫	2 (0.8)	1 (0.4)	0
前立腺癌	2 (0.8)	0	0
移植後リンパ増殖性障害	2 (0.8)	1 (0.4)	0
副腎転移	1 (0.4)	0	0
骨転移	1 (0.4)	0	0
脊椎転移	1 (0.4)	0	0
扁平上皮癌	1 (0.4)	0	1 (0.4)
転移性結腸直腸癌	0	0	1 (0.4)
再発肝臓悪性新生物	0	2 (0.9)	1 (0.4)

SMQ Level 1 SMQ Level 2 SMQ Level 3 PT	エベロリムス＋減量 TAC 群 N = 245 n (%)	TAC 離脱群 N = 229 n (%)	標準量 TAC 群 N = 242 n (%)
子宮内膜癌	0	1 (0.4)	0
胃肉腫	0	1 (0.4)	0
転移性肝癌	0	1 (0.4)	1 (0.4)
カポジ肉腫	0	1 (0.4)	2 (0.8)
転移性新生物	0	1 (0.4)	0
直腸癌	0	1 (0.4)	0
後腹膜癌	0	1 (0.4)	0
神経膠芽細胞腫	0	0	1 (0.4)
皮膚有棘細胞癌	0	0	2 (0.8)
喉頭癌	0	0	1 (0.4)
肺の悪性新生物	0	0	1 (0.4)
悪性黒色腫	0	0	1 (0.4)
転移性悪性黒色腫	0	0	1 (0.4)
中咽頭癌，病期不明	0	0	1 (0.4)
形質細胞腫	0	0	1 (0.4)
肺新生物	0	1 (0.4)	0
投与中止に至った有害事象	3 (1.2)	3 (1.3)	7 (2.9)
リンパ腫	1 (0.4)	0	0
脊椎転移	1 (0.4)	0	0
移植後リンパ増殖性障害	1 (0.4)	1 (0.4)	0
後腹膜癌	0	1 (0.4)	0
再発肝臓悪性新生物	0	1 (0.4)	1 (0.4)
転移性結腸直腸癌	0	0	1 (0.4)
カポジ肉腫	0	0	2 (0.8)
肝の悪性新生物	0	0	1 (0.4)
転移性悪性黒色腫	0	0	1 (0.4)
中咽頭癌，病期不明	0	0	1 (0.4)

Source：5.3.5.1-3-H2304 試験 24M-Table 14.3.1-1.11，Table 14.3.1-2.2a，Table 14.3.1-2.6，5.3.5.3-2-SCS Appendix 1-Table 2.2-2a, Table 2.2-2b，Table 2.2-2c
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。

Table 7-33 HCC 再発の一覧：移植後 24 ヵ月（H2304 試験，安全性解析対象集団）

被験者番号 年齢/性別/人種 原疾患	移植前の HCC ミラノ基準	腫瘍数	最大腫瘍の直径 (cm)	処置	発現日(D1/D2) 医師記載名	再発時の治験薬投与[a] 転帰[b] 治療
エベロリムス＋減量 TAC 群						
CAN/0203/00001 58/M/Ca HCV (HCC を合併[c])	合致	5	1.5	なし	568/597 HCC, SUSPICIOUS LEFT ADRENAL METASTESES	投与中 生存 TACE
FRA/0307/00004 46/F/- HCC	合致せず	3	2.0	あり (切除術, TACE)	543/568 HCC RECURRENCE	投与中 (エベロリムスの投与なし) 死亡 (680/705, 再発肝臓悪性新生物) —
DEU/0350/00013 40/F/Ca アルコール性肝硬変 (HCC 併発)	合致	3	2.0	あり (RFA)	724/754 SUSPICION OF HCC RELAPSE	投与終了後 (最終投与日 409/439) 生存 —
DEU/0355/00033 66/M/Ca HCC	合致	1	4.8	あり (TACE)	3/33 OSSEUS METASTASIS OF VERTEBRAL BODIES	投与中 死亡 (176/206, 急性肝不全) —
RUS/0650/00005 51/M/Ca HCV (HCC 既往あり)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	171/205 RADICULITIS, METASTASIS HCC TO THE VERTEBRA L1-L2	投与中 死亡 (265/299, HCC 転移)[d] 椎弓切除，椎体形成術
TAC 離脱群						
CAN/0201/00017 53/M/As HCC	合致	1	3.5	あり (RFA)	556/584 HCC RECURRENCE (with compression of bile duct)	投与終了後 (最終投与日 47/75) 死亡 (649/677，再発肝臓悪性新生物) —
DEU/0350/00020 60/M/Ca アルコール性肝硬変 (HCC を合併[c])	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	603/629 PLEURAL CARCINOSIS	投与終了後 (最終投与日 150/176) 死亡 (618/644，悪性胸水)
USA/0507/00004 62/M/Ca HCC	n.a.	n.a.	1.5	あり (TACE)	401/432 HCC RECURRENCE	投与中 生存 IMC-A12，ソラフェニブ
USA/0515/00011 57/M/Ca 硬化性胆管炎 (HCC を合併[c])	合致	2	1.5	なし	611/638 METASTATIC HCC	投与終了後 (最終投与日 97/124) 死亡 (632/659，転移性肝癌) —
USA/0528/00007 47/F/Ca HCV (HCC 合併)	合致	2	2.1	あり (TACE)	318/349 HCC RECURRENCE	投与終了後 (最終投与日 101/132) 死亡 (461/492，転移性肝癌)
BEL/0622/00003 60/M/Ca HCC	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	88/113 CANCER IN ABDOMEN (Malignant peritoneal neoplasm)	投与終了後 (最終投与日 88/113) 死亡 (180/205，腹膜の悪性新生物)
標準量 TAC 群						
ITA/0400/00046 59/M/Ca HCC	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	649/682 HCC RECURRENCE	投与中 生存 ソラフェニブ
ITA/0401/00034 59/F/Ca HCC	合致	1	2.0	なし	211/239 HCC RECURRENCE	投与中 生存 —

被験者番号 年齢/性別/人種 原疾患	移植前の HCC ミラノ基準	腫瘍数	最大腫瘍の直径 (cm)	処置	発現日(D1/D2) 医師記載名	再発時の治験薬投与[a)] 転帰[b)] 治療
USA/0525/00009 60/F/Ca HCC	合致せず	1	3.0	あり (TACE, RFA)	533/566 METASTATIC HCC, MALIGNANT NEOPLASM, RIGHT LOWER LOBE PULMONARY MASS	投与中 生存 ソラフェニブ
RUS/0652/00008 64/M/Ca HCC	合致	3	3.0	なし	168/197 HCC Recurrence	投与終了後 (最終投与日 1/30) 死亡 (329/358，HCC 再発)[d)]

Source：5.3.5.1-2-H2304 試験 12M-Listing 14.3.2-1.17，5.3.5.1-3-H2304 試験 24M-Listing 14.3.2-1.1，Listing 14.3.2-1.2a，Listing 14.3.2-1.16，Listing 14.3.2-1.17，Listing 16.2.4-1.1a，Listing 16.2.4-1.1b，Listing 16.2.4-1.4，Listing 16.2.4-1.7，Listing 16.2.5-1.1，Listing 16.2.5-1.2，14.3.3 項，5.3.5.3-2-SCS Appendix 1-Listing 14.2-1.1a，Table 1.1-1pub，Listing 14.3.2-1.17_1
HCC：肝細胞癌，HCV：C 型肝炎，TACE： 経動脈的化学塞栓療法，RFA：ラジオ波焼灼療法，n.a.：不明
D1 は治験薬投与開始日を Day 1，D2 は肝移植実施日を Day 1 として算出した Day
a) 投与中止の場合は，最終投与日(D1/D2)を示した。
b) 死亡の場合は，死亡日 (D1/D2) 及び死因を示した。
c) 移植時又は移植後に HCC と診断。
d) 試験中止後に死亡（Table 2-20）

Table 7-34 「創傷治癒関連合併症」（ヘルニアを含む）の発現率：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 (%)	TAC 離脱群 N = 229 n (%)	標準量 TAC 群 N = 242 n (%)
創傷治癒関連合併症	27 (11.0)	25 (10.9)	20 (8.3)
創傷感染	8 (3.3)	1 (0.4)	1 (0.4)
切開部位痛	6 (2.4)	2 (0.9)	9 (3.7)
治癒不良	4 (1.6)	7 (3.1)	4 (1.7)
創合併症	3 (1.2)	0	2 (0.8)
縫合関連合併症	2 (0.8)	2 (0.9)	0
腹部創離開	1 (0.4)	4 (1.7)	1 (0.4)
切開部位膿瘍	1 (0.4)	0	0
切開部位蜂巣炎	1 (0.4)	2 (0.9)	0
切開部位血腫	1 (0.4)	0	0
切開部位感染	1 (0.4)	3 (1.3)	1 (0.4)
創部炎症	1 (0.4)	0	0
術後創感染	1 (0.4)	4 (1.7)	1 (0.4)
縫合断裂	1 (0.4)	0	0
創部膿瘍	1 (0.4)	0	0
創部分泌	1 (0.4)	0	0
膿創	1 (0.4)	0	0
切開部位合併症	0	1 (0.4)	1 (0.4)
創し開	0	5 (2.2)	3 (1.2)
重篤な有害事象	5 (2.0)	4 (1.7)	3 (1.2)
創傷感染	2 (0.8)	0	1 (0.4)

PT	エベロリムス＋減量 TAC 群 N = 245 n (%)	TAC 離脱群 N = 229 n (%)	標準量 TAC 群 N = 242 n (%)
創部膿瘍	1 (0.4) [a)]	0	0
腹部創離開	1 (0.4)	1 (0.4)	0
治癒不良	1 (0.4)	1 (0.4)	0
術後創感染	0	1 (0.4)	1 (0.4)
創し開	0	0	1 (0.4)
切開部位感染	0	1 (0.4)	0
投与中止に至った有害事象	3 (1.2)	2 (0.9)	1 (0.4)
切開部位蜂巣炎	1 (0.4)	0	0
創合併症	1 (0.4)	0	0
治癒不良	1 (0.4)	1 (0.4)	0
腹部創離開	0	1 (0.4)	0
術後創感染	0	0	1 (0.4)
ヘルニア	39 (15.9)	35 (15.3)	26 (10.7)
瘢痕ヘルニア	24 (9.8)	15 (6.6)	19 (7.9)
腹部ヘルニア	13 (5.3)	19 (8.3)	9 (3.7)
内臓ヘルニア	3 (1.2)	2 (0.9)	0
術後ヘルニア	1 (0.4)	0	0
閉塞性ヘルニア	0	1 (0.4)	0
重篤な有害事象	16 (6.5)	20 (8.7)	10 (4.1)
瘢痕ヘルニア	9 (3.7)	7 (3.1)	5 (2.1)
腹部ヘルニア	5 (2.0)	11 (4.8)	5 (2.1)
内臓ヘルニア	2 (0.8)	2 (0.9)	0
術後ヘルニア	1 (0.4)	0	0
閉塞性ヘルニア	0	1 (0.4)	0
投与中止に至った有害事象	1 (0.4)	7 (3.1)	0
瘢痕ヘルニア	1 (0.4)	2 (0.9)	0
腹部ヘルニア	0	3 (1.3)	0
内臓ヘルニア	0	2 (0.9)	0

Source：5.3.5.1-3-H2304 試験 24M-Table 14.3.1-1.19，Table 14.3.1-1.20，Table 14.3.1-2.2a，Table 14.3.1-2.6，5.3.5.3-2-SCS Appendix 1-Table 2.2-2a，Table 2.2-2b，Table 2.2-2c

a) 移植後 12 ヵ月までの発現（発現日 Day 92）であったが，移植後 12 ヵ月のデータカット後に非重篤から重篤に変更された。

Table 7-35 「浮腫（末梢性浮腫を含む）」の発現率：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 (%)	TAC 離脱群 N = 229 n (%)	標準量 TAC 群 N = 242 n (%)
浮腫（末梢性浮腫を含む）	55 (22.4)	45 (19.7)	36 (14.9)
末梢性浮腫	49 (20.0)	43 (18.8)	31 (12.8)
水分過負荷	3 (1.2)	2 (0.9)	2 (0.8)
浮腫	2 (0.8)	0	1 (0.4)
リンパ浮腫	1 (0.4)	0	1 (0.4)
重力性浮腫	1 (0.4)	0	0
全身性浮腫	0	1 (0.4)	3 (1.2)
体液貯留	0	1 (0.4)	0
重篤な有害事象	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.8)
水分過負荷	1 (0.4)	0	1 (0.4)
末梢性浮腫	0	1 (0.4)	0
全身性浮腫	0	0	1 (0.4)
投与中止に至った有害事象	2 (0.8)	2 (0.9)	0
末梢性浮腫	2 (0.8)	2 (0.9)	0

Source：5.3.5.1-3-H2304 試験 24M-Table 14.3.1-1.18a，Table 14.3.1-2.2a，Table 14.3.1-2.6，5.3.5.3-2-SCS Appendix 1-Table 2.2-2a，Table 2.2-2b，Table 2.2-2c
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。

Table 7-36 「口内炎，消化管潰瘍」の発現率：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 (%)	TAC 離脱群 N = 229 n (%)	標準量 TAC 群 N = 242 n (%)
消化管の潰瘍 (SMQ)	5 (2.0)	3 (1.3)	8 (3.3)
胃潰瘍	3 (1.2)	0	2 (0.8)
十二指腸潰瘍	2 (0.8)	0	2 (0.8)
消化性潰瘍	1 (0.4)	0	0
潰瘍性大腸炎	0	1 (0.4)	2 (0.8)
出血性十二指腸潰瘍	0	0	1 (0.4)
びらん性胃炎	0	0	1 (0.4)
大腸潰瘍	0	2 (0.9)	0
口内炎 (PT)	5 (2.0)	1 (0.4)	0
口腔内潰瘍形成 (PT)	10 (4.1)	6 (2.6)	1 (0.4)

Source：5.3.5.1-3-H2304 試験 24M-Table 14.3.1-1.1a，Table 14.3.1-1.11
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。

Table 7-37 「血小板減少」の発現率：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 (%)	TAC 離脱群 N = 229 n (%)	標準量 TAC 群 N = 242 n (%)
血小板減少	20 (8.2)	21 (9.2)	7 (2.9)
血小板減少症	19 (7.8) [a)]	18 (7.9)	6 (2.5)
血小板数減少	1 (0.4)	3 (1.3)	1 (0.4)
重篤な有害事象	3 (1.2)	3 (1.3)	1 (0.4)
血小板減少症	3 (1.2) [a)]	2 (0.9)	1 (0.4)
血小板数減少	0	1 (0.4)	0
投与中止に至った有害事象	2 (0.8)	5 (2.2)	0
血小板減少症	2 (0.8)	5 (2.2)	0

Source：5.3.5.1-3-H2304 試験 24M-Table 14.3.1-1.11，Table 14.3.1-2.2a，Table 14.3.1-2.6，5.3.5.3-2-SCS Appendix 1-Table 2.2-2a，Table 2.2-2b，Table 2.2.2
a) 移植後 12 ヵ月のデータベースに含まれた 1 名（DEU/354/00038）の血小板減少症（5.3.5.1-3-H2304 試験 24M-Listing 16.2.7-1.1a）は，移植後 24 ヵ月のデータベースには含まれていない。

Table 7-38 「白血球減少」の発現率：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 (%)	TAC 離脱群 N = 229 n (%)	標準量 TAC 群 N = 242 n (%)
白血球減少	38 (15.5)	31 (13.5)	19 (7.9)
白血球減少症	31 (12.7)	23 (10.0)	12 (5.0)
好中球減少症	7 (2.9)	3 (1.3)	3 (1.2)
白血球数減少	4 (1.6)	6 (2.6)	2 (0.8)
リンパ球減少症	1 (0.4)	1 (0.4)	0
発熱性好中球減少症	0	0	1 (0.4)
リンパ球数減少	0	2 (0.9)	2 (0.8)
好中球減少性敗血症	1 (0.4)	0	0
重篤な有害事象	2 (0.8)	0	1 (0.4)
好中球減少症	2 (0.8)	0	0
発熱性好中球減少症	0	0	1 (0.4)
好中球減少性敗血症	1 (0.4)	0	0
投与中止に至った有害事象	3 (1.2)	4 (1.7)	1 (0.4)
白血球減少症	2 (0.8)	4 (1.7)	0
好中球減少症	1 (0.4)	0	1 (0.4)

Source：5.3.5.1-3-H2304 試験 24M-Table 14.3.1-1.11，Table 14.3.1-2.2a，Table 14.3.1-2.6，5.3.5.3-2-SCS Appendix 1-Table 2.2-2a，Table 2.2-2b，Table 2.2.2c

Table 7-39 移植後 12 ヵ月，24 ヵ月の eGFR の実測値（Cockcroft-Gault 式，Hoek 式，MDRD6 式，Nankivell 式，CKD EPI 式）（H2304 試験，ITT 集団）

評価時点	治療群	n	平均値 ± SD	中央値（最小値～最大値）	p 値 [a)]
Cockcroft-Gault 式（クレアチニンクリアランス）(mL/分)					
移植後 4 週（ランダム化）	エベロリムス＋減量 TAC 群	233	87.3 ± 31.89	83.1 (23.4～186.3)	0.0692
	TAC 離脱群	218	88.6 ± 39.23	79.9 (28.8～343.1)	
	標準量 TAC 群	227	81.3 ± 27.67	78.3 (22.8～214.2)	
移植後 12 ヵ月	エベロリムス＋減量 TAC 群	216	93.6 ± 36.54	88.9 (24.2～246.6)	0.0004
	TAC 離脱群	195	93.5 ± 39.62	90.1 (0.1～267.0)	
	標準量 TAC 群	209	82.4 ± 32.01	76.6 (31.1～244.4)	
移植後 24 ヵ月	エベロリムス＋減量 TAC 群	184	88.3 ± 35.54	84.5 (26.4～235.7)	0.0329
	TAC 離脱群	163	90.3 ± 35.96	82.5 (22.0～237.5)	
	標準量 TAC 群	186	80.0 ± 27.91	75.0 (33.1～237.5)	
Hoek 式（シスタチン C）（mL/分/1.73 m^2）					
移植後 4 週（ランダム化）	エベロリムス＋減量 TAC 群	159	47.0 ± 14.53	46.2 (17.1～100.0)	0.8437
	TAC 離脱群	154	48.3 ± 14.63	45.7 (18.3～104.3)	
	標準量 TAC 群	168	46.3 ± 12.70	45.9 (18.7～83.0)	
移植後 12 ヵ月	エベロリムス＋減量 TAC 群	171	59.1 ± 16.56	57.7 (20.6～112.1)	0.005
	TAC 離脱群	159	58.7 ± 17.58	60.0 (22.1～159.7)	
	標準量 TAC 群	178	54.5 ± 14.34	54.1 (22.5～98.7)	
移植後 24 ヵ月	エベロリムス＋減量 TAC 群	161	62.8 ± 18.53	61.5 (11.4～121.2)	0.8033
	TAC 離脱群	138	63.5 ± 16.62	61.3 (25.3～104.3)	
	標準量 TAC 群	162	61.8 ± 16.39	61.8(17.0～104.3)	
MDRD6 式（mL/分/1.73 m^2）					
移植後 4 週（ランダム化）	エベロリムス＋減量 TAC 群	232	75.1 ± 28.93	71.5 (23.0～205.7)	0.59
	TAC 離脱群	218	76.5 ± 33.29	70.6 (22.5～235.0)	
	標準量 TAC 群	225	72.4 ± 24.54	69.9 (19.5～155.0)	
移植後 12 ヵ月	エベロリムス＋減量 TAC 群	210	79.3 ± 26.59	76.0 (28.9～147.0)	< 0.0001
	TAC 離脱群	189	79.0 ± 28.29	76.2 (17.4～182.8)	
	標準量 TAC 群	206	69.0 ± 22.17	65.2 (29.2～150.9)	
移植後 24 ヵ月	エベロリムス＋減量 TAC 群	179	73.7 ± 26.02	72.3 (19.5～159.2)	0.0158
	TAC 離脱群	155	76.8 ± 25.76	73.0 (14.9～193.3)	
	標準量 TAC 群	177	67.3 ± 20.62	65.6 (25.2～138.1)	
Nankivell 式（mL/分）					
移植後 4 週（ランダム化）	エベロリムス＋減量 TAC 群	223	91.3 ± 27.63	90.1 (27.1～202.3)	0.2752
	TAC 離脱群	208	91.6 ± 28.22	86.7 (36.8～222.9)	
	標準量 TAC 群	209	87.2 ± 23.69	87.4 (22.2～173.2)	
移植後 12 ヵ月	エベロリムス＋減量 TAC 群	199	93.5 ± 23.32	91.4 (43.1～159.7)	< 0.0001
	TAC 離脱群	181	92.7 ± 24.47	95.2 (30.7～172.8)	
	標準量 TAC 群	189	83.6 ± 21.50	82.0 (35.3～155.6)	

評価時点	治療群	n	平均値 ± SD	中央値（最小値～最大値）	p 値 [a)]
移植後 24 ヵ月	エベロリムス＋減量 TAC 群	169	88.9 ± 23.31	89.9 (29.5～152.3)	0.0028
	TAC 離脱群	148	90.7 ± 22.58	89.5 (30.7～173.4)	
	標準量 TAC 群	164	82.2 ± 18.61	82.0 (38.4～148.8)	
CKD-EPI 式（mL/分/1.73 m^2）					
移植後 4 週（ランダム化）	エベロリムス＋減量 TAC 群	233	78.2 ± 25.30	78.9 (24.6～143.4)	0.4554
	TAC 離脱群	218	78.6 ± 26.83	76.5 (20.6～165.0)	
	標準量 TAC 群	227	76.5 ± 23.93	77.2 (20.6～136.9)	
移植後 12 ヵ月	エベロリムス＋減量 TAC 群	216	79.2 ± 24.27	79.4 (27.3～135.9)	< 0.0001
	TAC 離脱群	195	78.9 ± 26.52	79.7 (0.0～139.3)	
	標準量 TAC 群	209	69.7 ± 20.81	67.7 (28.0～123.1)	
移植後 24 ヵ月	エベロリムス＋減量 TAC 群	184	74.1 ± 24.40	73.1 (18.8～134.9)	0.0055
	TAC 離脱群	163	76.5 ± 23.26	74.7 (14.0～130.9)	
	標準量 TAC 群	186	67.5 ± 20.00	65.3 (25.8～115.7)	

Source：5.3.5.1-3-H2304 試験 24M-Table-14.3-2.10

Table 7-40 SOC 別，PT 別の有害事象発現率（日本人部分集団）：移植後 12 ヵ月（H2307 試験，安全性解析対象集団）

SOC PT	エベロリムス＋減量 TAC 群 N = 16 n (%)	標準量 TAC 群 N = 12 n (%)
合計	16 (100.0)	12 (100.0)
血液およびリンパ系障害	5 (31.3)	2 (16.7)
貧血	3 (18.8)	0
血栓性微小血管症	1 (6.3)	0
血小板減少症	1 (6.3)	0
鉄欠乏性貧血	0	1 (8.3)
好中球減少症	0	1 (8.3)
心臓障害	1 (6.3)	0
頻脈	1 (6.3)	0
内分泌障害	1 (6.3)	0
甲状腺機能低下症	1 (6.3)	0
眼障害	5 (31.3)	0
眼瞼浮腫	3 (18.8)	0
白内障	2 (12.5)	0
結膜出血	1 (6.3)	0
眼乾燥	1 (6.3)	0
胃腸障害	11 (68.8)	7 (58.3)
下痢	5 (31.3)	2 (16.7)
口内炎	5 (31.3)	0

SOC PT	エベロリムス＋減量 TAC 群 N = 16 n (%)	標準量 TAC 群 N = 12 n (%)
便秘	4 (25.0)	1 (8.3)
腹痛	3 (18.8)	0
下腹部痛	1 (6.3)	0
上腹部痛	1 (6.3)	0
齲歯	1 (6.3)	1 (8.3)
出血性十二指腸潰瘍	1 (6.3)	0
腸炎	1 (6.3)	0
口の感覚鈍麻	1 (6.3)	0
麻痺性イレウス	1 (6.3)	0
胃排出不全	1 (6.3)	0
膵炎	1 (6.3)	1 (8.3)
耳下腺腫大	1 (6.3)	0
門脈ガス血症	1 (6.3)	0
小腸潰瘍	1 (6.3)	0
嘔吐	1 (6.3)	1 (8.3)
腹部不快感	0	1 (8.3)
口唇炎	0	1 (8.3)
鼡径ヘルニア	0	1 (8.3)
歯の知覚過敏	0	1 (8.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	9 (56.3)	3 (25.0)
発熱	6 (37.5)	2 (16.7)
末梢性浮腫	3 (18.8)	0
嚢胞	1 (6.3)	0
全身性浮腫	1 (6.3)	0
注入部位血管外漏出	1 (6.3)	0
倦怠感	1 (6.3)	0
非心臓性胸痛	1 (6.3)	1 (8.3)
肝胆道系障害	9 (56.3)	5 (41.7)
胆管炎	6 (37.5)	4 (33.3)
胆管狭窄	4 (25.0)	3 (25.0)
胆管癆	2 (12.5)	0
急性胆管炎	2 (12.5)	0
門脈血栓症	2 (12.5)	0
自己免疫性肝炎	1 (6.3)	0
肝動脈血栓症	1 (6.3)	0
肝機能異常	1 (6.3)	0
原発性胆汁性肝硬変	0	1 (8.3)
胆汁うっ滞性黄疸	0	1 (8.3)

SOC PT	エベロリムス＋減量 TAC 群 N = 16 n (%)	標準量 TAC 群 N = 12 n (%)
感染症および寄生虫症	13 (81.3)	7 (58.3)
鼻咽頭炎	7 (43.8)	2 (16.7)
C 型肝炎	4 (25.0)	1 (8.3)
肝膿瘍	2 (12.5)	0
口角口唇炎	1 (6.3)	0
胆道感染	1 (6.3)	0
体部白癬	1 (6.3)	0
気管支肺アスペルギルス症	1 (6.3)	0
感染性胆管炎	1 (6.3)	0
結膜炎	1 (6.3)	0
膀胱炎	1 (6.3)	0
性器カンジダ症	1 (6.3)	0
歯肉炎	1 (6.3)	0
鼠径部膿瘍	1 (6.3)	0
肺膿瘍	1 (6.3)	0
咽頭炎	1 (6.3)	1 (8.3)
肺炎	1 (6.3)	0
肺結核	1 (6.3)	0
敗血症	1 (6.3)	1 (8.3)
足部白癬	1 (6.3)	0
結核	1 (6.3)	0
創部膿瘍	1 (6.3)	0
蜂巣炎	0	1 (8.3)
E 型肝炎	0	1 (8.3)
口腔ヘルペス	0	1 (8.3)
歯周炎	0	2 (16.7)
傷害，中毒および処置合併症	6 (37.5)	3 (25.0)
瘢痕ヘルニア	2 (12.5)	0
化学性腹膜炎	1 (6.3)	1 (8.3)
眼瞼損傷	1 (6.3)	0
処置後胆汁漏出	1 (6.3)	0
処置による疼痛	1 (6.3)	0
脊椎圧迫骨折	1 (6.3)	0
胆管吻合合併症	0	1 (8.3)
処置後炎症	0	1 (8.3)
臨床検査	4 (25.0)	1 (8.3)
サイトメガロウイルス検査陽性	2 (12.5)	1 (8.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (6.3)	0
α1 フェトプロテイン増加	1 (6.3)	0

SOC PT	エベロリムス＋減量 TAC 群 N = 16 n (%)	標準量 TAC 群 N = 12 n (%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (6.3)	0
血中クレアチニン増加	1 (6.3)	0
血液学的検査異常	1 (6.3)	0
肝酵素上昇	1 (6.3)	0
脂質増加	1 (6.3)	0
代謝および栄養障害	10 (62.5)	2 (16.7)
高脂血症	6 (37.5)	0
高カリウム血症	3 (18.8)	1 (8.3)
低カリウム血症	2 (12.5)	0
脱水	1 (6.3)	0
高コレステロール血症	1 (6.3)	0
高血糖	1 (6.3)	0
高トリグリセリド血症	1 (6.3)	0
高尿酸血症	1 (6.3)	0
低ナトリウム血症	1 (6.3)	0
食欲減退	0	1 (8.3)
筋骨格系および結合組織障害	5 (31.3)	4 (33.3)
背部痛	3 (18.8)	2 (16.7)
筋骨格痛	2 (12.5)	1 (8.3)
関節痛	1 (6.3)	0
筋肉痛	1 (6.3)	2 (16.7)
骨粗鬆症	0	1 (8.3)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (6.3)	1 (8.3)
肝血管肉腫	1 (6.3)	0
脂肪腫	0	1 (8.3)
神経系障害	5 (31.3)	3 (25.0)
頭痛	4 (25.0)	2 (16.7)
味覚異常	1 (6.3)	0
感覚鈍麻	1 (6.3)	0
末梢性ニューロパチー	1 (6.3)	0
痙攣発作	1 (6.3)	0
浮動性めまい	0	1 (8.3)
振戦	0	1 (8.3)
精神障害	3 (18.8)	0
不眠症	2 (12.5)	0
不安	1 (6.3)	0
腎および尿路障害	3 (18.8)	2 (16.7)
腎機能障害	2 (12.5)	1 (8.3)
蛋白尿	1 (6.3)	0

SOC PT	エベロリムス＋減量 TAC 群 N = 16 n (%)	標準量 TAC 群 N = 12 n (%)
血尿	0	1 (8.3)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	2 (12.5)	1 (8.3)
息詰まり感	1 (6.3)	0
アレルギー性鼻炎	1 (6.3)	0
口腔咽頭不快感	0	1 (8.3)
皮膚および皮下組織障害	4 (25.0)	3 (25.0)
そう痒症	2 (12.5)	0
接触皮膚炎	1 (6.3)	1 (8.3)
皮膚乾燥	1 (6.3)	0
発疹	1 (6.3)	0
肥厚性瘢痕	0	1 (8.3)
皮膚びらん	0	1 (8.3)
血管障害	6 (37.5)	2 (16.7)
高血圧	5 (31.3)	1 (8.3)
循環虚脱	1 (6.3)	0
深部静脈血栓症	0	1 (8.3)

Source：5.3.5.1-1-H2307 試験-Table 14.3.1-1.1a5ja
MedDRA Version 19.1 has been used for the reporting of adverse events/infections.
SOC は英語表記でのアルファベット順，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。
同一の被験者が，同一の有害事象を複数回発現した場合，各 PT で 1 名として集計した。
同一の被験者が，同一の SOC の中で複数の有害事象を発現した場合，SOC の合計では 1 名として集計した。

Table 7-41 部分集団別の移植後 24 ヵ月の eGFR（MDRD4 式）の変化量（H2304 試験，ITT 集団）

		エベロリムス＋減量 TAC 群 N = 245		TAC 離脱群 N = 231		標準量 TAC 群 N = 243	
		n	平均値 ± SD	n	平均値 ± SD	n	平均値 ± SD
全体		184	−6.08 ± 27.853	163	−5.92 ± 37.376	186	−11.84 ± 24.361
年齢	< 60 歳	138	−6.03 ± 29.173	100	−7.52 ± 44.321	131	−12.09 ± 25.621
	≥ 60 歳	46	−6.22 ± 23.745	63	−3.38 ± 22.426	55	−11.25 ± 21.267
性別	女性	52	−2.66 ± 20.679	50	−4.69 ± 28.697	49	−15.41 ± 26.913
	男性	132	−7.43 ± 30.179	113	−6.46 ± 40.736	137	−10.56 ± 23.353
人種	Caucasian	158	−5.03 ± 26.925	138	−3.96 ± 36.811	149	−9.50 ± 23.128
	Black	3	−4.10 ± 26.935	5	−40.91 ± 63.790	7	−26.83 ± 29.826
	Asian	4	−15.16 ± 42.386	7	−14.37 ± 27.863	5	−14.44 ± 11.716
	その他	19	−13.23 ± 33.182	13	−8.67 ± 32.263	25	−21.06 ± 28.998
地域	North America	46	2.72 ± 21.038	50	−9.95 ± 41.179	66	−6.64 ± 24.270
	Europe	118	−10.78 ± 29.617	102	−5.42 ± 36.068	99	−14.62 ± 23.469
	Rest of the World	20	1.42 ± 25.262	11	7.74 ± 29.905	21	−15.06 ± 27.158
HCV の有無	陽性	58	−1.61 ± 33.790	46	1.51 ± 38.840	56	−4.30 ± 23.884
	陰性	126	−8.14 ± 24.527	117	−8.84 ± 36.541	130	−15.09 ± 23.928
ランダム化時の	< 30	4	11.54 ± 15.642	3	29.82 ± 15.779	2	24.94 ± 4.080
eGFR (MDRD4)	30～45	19	14.71 ± 16.224	13	15.34 ± 9.517	14	14.02 ± 16.587
(mL/min/1.73 m^2)	45～60	27	9.77 ± 21.879	30	11.23 ± 24.615	26	1.98 ± 15.470
	≥ 60	134	−12.75 ± 27.673	117	−13.59 ± 39.582	144	−17.36 ± 23.473
MELD スコア	≤ 14	58	−7.65 ± 27.568	50	2.65 ± 35.112	57	−11.78 ± 24.793
	15～19	40	4.51 ± 23.989	27	−13.14 ± 37.390	34	−8.23 ± 20.763
	20～24	39	−6.59 ± 22.084	45	−5.13 ± 27.541	49	−10.83 ± 21.643
	25～29	22	−10.09 ± 23.580	26	−15.70 ± 49.052	32	−15.25 ± 30.693
	≥ 30	20	−18.11 ± 43.901	14	−10.99 ± 43.726	12	−16.75 ± 26.657
	欠測	5	−2.82 ± 18.919	1	50.84	2	−15.64 ± 21.241
肝移植に至った	(1)	57	−4.68 ± 28.191	42	−9.95 ± 41.200	51	−14.99 ± 25.393
原疾患	(2)	57	−3.15 ± 33.876	50	0.72 ± 29.805	53	−5.56 ± 25.181
	(2a)	44	−3.98 ± 37.182	34	4.17 ± 32.380	43	−3.69 ± 25.363
	(3)	14	−11.21 ± 17.699	30	−19.34 ± 37.850	20	−22.53 ± 31.341
	(4)	34	−7.93 ± 21.628	20	3.03 ± 24.578	31	−11.59 ± 16.983
	(5)	22	−11.19 ± 23.928	21	−2.99 ± 50.047	31	−10.74 ± 20.274

Source：5.3.5.1-3-H2304 試験 24M-Table 14.3-2.4a，Table 14.3-2.5
肝移植に至った原疾患：(1) アルコール性肝硬変，特発性肝硬変，(2) B 型肝炎，C 型肝炎，他のウイルス肝炎，(2a) C 型肝炎，(3) 原発性胆汁性肝硬変，硬化性胆管炎，自己免疫性肝炎，(4) 肝細胞癌，(5) 胆道閉鎖症，代謝障害，急性肝不全，その他

Table 7-42 部分集団別の有害事象の発現率：移植後 12 ヵ月（H2307 試験，安全性解析対象集団）

		エベロリムス＋減量 TAC 群		標準量 TAC 群	
		N	n (%)	N	n (%)
年齢	＜60 歳	101	98 (97.0)	104	93 (89.4)
	≥60 歳	41	41 (100)	37	33 (89.2)
性別	男性	104	102 (98.1)	99	86 (86.9)
	女性	38	37 (97.4)	42	40 (95.2)
移植時の HCC	あり	56	56 (100)	62	54 (87.1)
	なし	86	83 (96.5)	79	72 (91.1)
抗体導入療法	あり	72	71 (98.6)	92	85 (92.4)
	なし	70	68 (97.1)	49	41 (83.7)

Source：5.3.5.1-1-H2307 試験 12M-Table 14.3.1-1.1a1，Table 14.3.1-1.1a2，Table 14.3.1-1.1a6，Table 14.3.1-1.1a7

Table 7-43 部分集団別の有害事象の発現率：移植後 12 ヵ月（H2304 試験，安全性解析対象集団）

		エベロリムス＋減量 TAC 群		TAC 離脱群		標準量 TAC 群	
		N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
年齢	＜60 歳	181	169 (93.4)	150	138 (92.0)	171	161 (94.2)
	≥60 歳	64	63 (98.4)	80	78 (97.5)	70	68 (97.1)
性別	男性	180	171 (95.0)	164	154 (93.9)	178	171 (96.1)
	女性	65	61 (93.8)	66	62 (93.9)	63	58 (92.1)
移植時の HCV	陽性	78	77 (98.7)	72	67 (93.1)	76	73 (96.1)
	陰性	167	155 (92.8)	158	149 (94.3)	165	156 (94.5)

Source：5.3.5.1-2-H2304 試験 12M-Table 14.3.1-1.2a，Table 14.3.1-1.2b，Table 14.3.1-1.2e

2.7.5 参考文献

目　次

目　次 2
1　2.7.1 「生物薬剤学試験及び関連する分析法」で使用した参考文献 3
2　2.7.2 「臨床薬理試験」で使用した参考文献 3
3　2.7.3 「臨床的有効性」で使用した参考文献 3
4　2.7.4 「臨床的安全性」で使用した参考文献 3

1 2.7.1 「生物薬剤学試験及び関連する分析法」で使用した参考文献

該当なし

2 2.7.2 「臨床薬理試験」で使用した参考文献

該当なし

3 2.7.3 「臨床的有効性」で使用した参考文献

該当なし

4 2.7.4 「臨床的安全性」で使用した参考文献

Ishak K, Baptista A, Bianchi L, et al. (1995) Histological grading and staging of chronic hepatitis. J Hepatol; 22(6):696-9. (available upon request)

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group (2013) KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney Int Suppl; 3:1-150. (available upon request)

Knodell RG, Ishak KG, Black WC, et al. (1981) Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. Hepatology; 1(5):431-5. (available upon request)