2.7.6 個々の試験のまとめ

目　次

目　次 2
略号一覧 3
用語の定義一覧 5
1 生物薬剤学試験 6
2 臨床薬物動態（PK）試験 6
2.1 健康被験者における PK 及び初期忍容性試験 6
2.2 患者における PK 及び初期忍容性試験 7
2.2.1 B258 試験（参考資料） 7
2.2.2 B202 試験（参考資料） 21
2.3 内因性要因を検討した PK 試験 41
2.4 外因性要因を検討した PK 試験 41
3 臨床薬力学（PD）試験 42
3.1 健康被験者における PD 試験及び PK/PD 試験 42
3.2 患者における PD 試験及び PK/PD 試験 42
3.2.1 B158/B158E1/B158E2 試験（B158 試験：評価資料，B158E1 試験及び B158E2 試験：参考資料） 42
4 有効性及び安全性試験 78
4.1 申請する適応症に関する比較対照試験 78
4.1.1 H2307 試験（評価資料） 78
4.1.2 H2304 試験（評価資料） 154
4.1.3 H2304E1 試験（参考資料） 289
4.1.4 B158E1/B158E2 試験（参考資料） 310
4.1.5 HDE10 試験（参考資料） 311
4.1.6 H2401 試験（参考資料） 332
4.1.7 H2301 試験（参考資料） 349
4.2 非対照試験 361
4.2.1 H2305 試験（参考資料） 361
5 死亡及びその他の重篤な有害事象の叙述 379

略号一覧

略号	略していない表現 (英)	略していない表現 (日)
AG	antigen	抗原
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
AUCinf	area under the drug blood concentration–time curve (time 0 to infinity)	0～無限大時間の血液中薬物濃度-時間曲線下面積
AUCt	area under the drug blood concentration-time curve (time 0 to t)	0～t 時間の血液中薬物濃度-時間曲線下面積
AUCtau	area under the drug blood concentration-time curve during a dosing interval	投与間隔中の血液中薬物濃度-時間曲線下面積
AUCtau,ss	area under the drug blood concentration-time curve over the dosing interval at steady state	定常状態における投与間隔中の血液中薬物濃度-時間曲線下面積
AZA	azathioprine	アザチオプリン
bid	bis in die	1 日 2 回
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
C0,ss	whole blood concentration before morning dose (trough) at steady state	定常状態における投与前血液中トラフ濃度
CABG	coronary artery bypass graft	冠動脈バイパス移植術
Cav,ss	mean or average steady state drug blood concentration	定常状態における平均血液中薬物濃度
CI	confidence interval	信頼区間
CKD	chronic kidney disease	慢性腎臓病
CKD EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration	—
CKiD	Chronic Kidney Disease in Children	小児慢性腎臓病
CL/F	apparent clearance	見かけのクリアランス
CLcr	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
Cmax	maximal drug blood concentration	最高血液中薬物濃度
Cmax,ss	maximal drug blood concentration at steady state	定常状態における最高血液中薬物濃度
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
CR	chronic rejection	慢性拒絶反応
CRP	c-reactive protein	C 反応性蛋白
CsA	ciclosporin	シクロスポリン
CT	computerized tomography	コンピュータ断層撮影
EBV	epstein barr virus	エプスタイン・バール・ウイルス
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
ENBD	endoscopic nasobiliary drainage	内視鏡的経鼻胆道ドレナージ
ERBD	endoscopic retrograde biliary drainage	内視鏡的逆行性胆道ドレナージ

略号	略していない表現 (英)	略していない表現 (日)
ERCP	endoscopic retrograde cholangiopancreatography	内視鏡的逆行性胆管膵管造影
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
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
FSH	follicle-stimulating hormone	卵胞刺激ホルモン
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
hCG-β	human chorionic gonadotropin, β-subunit	ヒト絨毛性ゴナドトロピン，β サブユニット
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
HIV	human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
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	—
IVRS	interactive voice response system	双方向電話自動応答システム
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
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
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
LH	luteinizing hormone	黄体形成ホルモン放出ホルモン
LOCF	last observation carried forward	—
LSM	least squares mean	最小二乗平均値
MACE	major adverse cardiovascular event	主要な心血管系イベント
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
MRCP	magnetic resonance cholangiopancreatography	磁気共鳴胆道膵管撮影
MRI	magnetic resonance imaging	磁気共鳴映像法
ND	nasoduodenal	経鼻十二指腸
NG	nasogastric	経鼻胃
NODM	new onset diabetes mellitus	新規発症糖尿病

略号	略していない表現 (英)	略していない表現 (日)
NOS	not otherwise specified	他に特定できない
PCI	percutaneous coronary intervention	経皮的冠動脈インターベンション
PCR	polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
PD	pharmacodynamics	薬力学
PET	positron emission tomography	陽電子放射断層撮影
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PP	per protocol	—
PT	preferred term	基本語
PT-INR	international normalised ratio for prothrombin time	国際標準化プロトロンビン時間比
PTLD	post-transplant lymphoproliferative disorder	移植後リンパ増殖性障害
QTc	QT interval corrected for heart rate	心拍数補正 QT 間隔
RAD	everolimus	エベロリムス
RAI	rejection activity index	—
RNA	ribonucleic acid	リボ核酸
RR	reference range	基準範囲
SBP	systolic blood pressure	収縮期血圧
SD	standard deviation	標準偏差
SE	standard error	標準誤差
T1/2	elimination half life	消失半減期
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
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	time to reach the maximum drug blood concentration following drug administration at steady state	定常状態における最高血液中薬物濃度到達時間
ULN	upper limit normal	基準値上限
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（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 生物薬剤学試験

該当なし

2 臨床薬物動態（PK）試験

2.1 健康被験者における PK 及び初期忍容性試験

該当なし

2.2 患者における PK 及び初期忍容性試験

2.2.1 B258 試験（参考資料）

添付資料番号：5.3.3.2-1-B258 試験

試験の標題

Multicenter, open-label, single oral dose pharmacokinetic, safety and tolerability study of RAD001 in pediatric stable liver transplant patients

治験依頼者

ノバルティス社

治験責任医師

[redacted] 他

治験実施医療機関

[redacted] 他，計 8 医療機関（米国，カナダ，ドイツ，フランス）

試験期間

[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の登録日）～[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の検査・観察終了日）

開発の相

第 II 相

目的

主要目的

維持期小児肝移植患者を対象に，ネオーラル投与下でエベロリムスを単回投与したときの薬物動態（pharmacokinetics，PK）を評価する。

副次目的

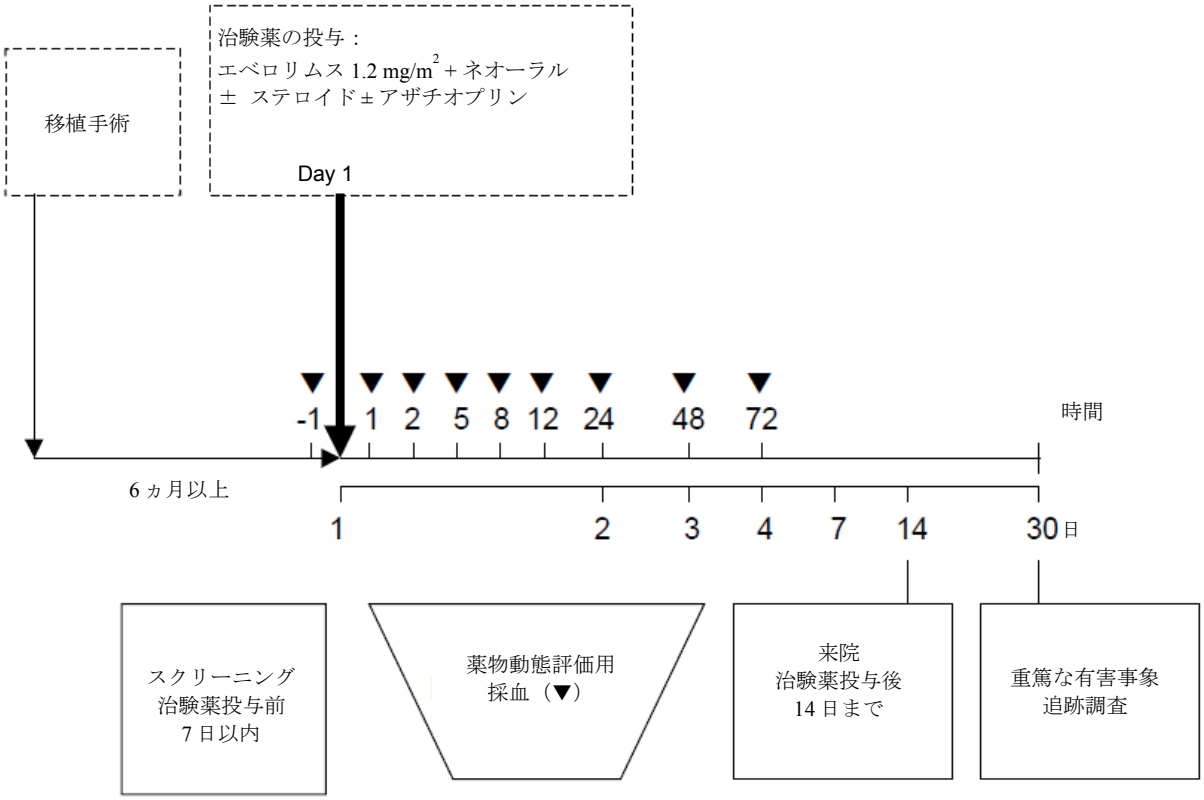
ネオーラル投与下でエベロリムスを単回投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

試験方法

本試験は，維持期小児肝移植患者を対象とした，多施設共同，非盲検試験である。試験デザインを Figure 2-1 に示す。本試験はスクリーニング期，治験薬投与日，及び投与後観察期から構成される。当初は年齢別で 2 グループ（3 歳未満及び 3～16 歳）に計 16 名を組み入れる計画であったが，試験開始後に，米国食品医薬品局の指示に基づいて 3 グループ（3 歳以下，4～9 歳，10～

16 歳）に変更し，目標被験者数を計 24 名とした。適格被験者にエベロリムスを単回投与した。なお，年齢を区切りグループ化して解析したが，グループ間での比較はしなかった。

Figure 2-1　　試験デザイン（B258 試験）



Source：Figure 3-1

目標被験者数

目標組入れ被験者数：24 名（3 歳以下：8 名，4～9 歳及び 10～16 歳：計 16 名）

対象疾患及び主要な組入れ基準

選択基準

- スクリーニングの 6 ヵ月以上前に脳死肝移植又はヒト白血球抗原不適合の（血縁又は非血縁の）生体部分肝移植を受けた 16 歳以下の男女。妊娠可能な女性の場合，スクリーニングの妊娠検査が陰性であり，試験期間中及び投与終了後 3 ヵ月間は避妊を行う患者
- ネオーラルによる免疫抑制療法で安定している患者。免疫抑制療法として，ステロイド，アザチオプリン（azathioprine，AZA）又はその両方を併用可とした。
- 本試験に参加する意思があり，参加が可能で，近親者又は法定代理人から文書により試験参加の同意が得られた患者

- スクリーニング前 2 ヵ月間の全身状態が医学的に安定している患者。スクリーニング前 2 ヵ月間に肝生検を要する肝トランスアミナーゼ又は総ビリルビンの変動が認められない状態を移植肝機能の安定と定義した。

除外基準

- スクリーニング前 2 ヵ月間に急性又は慢性の移植肝拒絶反応がある患者，又は移植後に 3 回を超える拒絶反応が認められた患者
- 多臓器移植を受けた患者
- 治験薬投与前 6 週間以内にタクロリムス又はミコフェノール酸モフェチルを使用した患者
- 治験薬投与前 4 週間以内に肝毒性又は腎毒性を有する薬剤を使用した患者，治験薬投与前 3 週間以内に血液中シクロスポリン（ciclosporin，CsA）濃度に影響を及ぼす薬剤を使用した患者。ただし，シメチジン及びラニチジン投与が 3 ヵ月を超えて安定している患者は組入れ可とした。
- 短期又は長期の治療を要する重大なアレルギー（治験薬投与前 4 週間以内）を有する患者，エベロリムスの類薬又はエベロリムス製剤の添加物に対する過敏症を有する患者，若しくは CsA が禁忌の患者
- 薬剤の吸収，分布，代謝，排泄に重大な影響を及ぼすおそれがある外科的又は内科的状態（ルーY 型腸吻合を除く）の患者
- 悪性腫瘍を有する患者又は悪性腫瘍の既往歴がある患者（切除後の基底細胞癌を除く）
- 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（≥ 750 mg/dL，> 8.5 mmol/L）を有する患者，若しくは白血球数≤ 4000/mm^3，好中球数 ≤ 2000/mm^3，又は血小板数≤ 75000/mm^3 の患者
- 組入れ前 4 週間以内に全身性の感染症に罹患した患者
- ヒト免疫不全ウイルス，A 型肝炎免疫グロブリン M，B 型肝炎表面抗原，B 型肝炎コア抗体，又は C 型肝炎ウイルス抗体が陽性の患者
- 臨床的に重大な心電図異常の既往歴又は QT 延長症候群の家族歴を有する患者
- 凝固障害患者又は長期にわたる抗凝固療法（低用量のアスピリンを除く）が必要な患者

用量及び投与方法

本試験では，エベロリムス 0.1 mg 錠及び 0.25 mg 錠を用いた。朝，ネオーラル投与直後に，エベロリムス 1.2 mg/m^2（体表面積）を水 5 mL に懸濁させて単回経口投与した。

併用療法

CsA 製剤であるネオーラルを投与した。CsA の目標血液中トラフ濃度は治験担当医師が定めた。また，免疫抑制療法としてステロイドを投与されていた患者では，ステロイドを各実施医療機関の方法に準じて投与した。AZA を投与されていた患者では，AZA の投与を継続した。

ネオーラル，ステロイド，及び AZA の投与量は，治験薬投与前 3 週間以上及び投与後 4 日間以上は一定とした。

投与（観察）期間

スクリーニング期：治験薬投与前 7 日以内

治験薬投与日：1 日

投与後観察期：14 日間（重篤な有害事象は治験薬投与後 30 日まで観察することとした）

評価項目

有効性

有効性は評価しなかった。

安全性

- 有害事象（感染症を含む）
- 臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査）
- バイタルサイン
- 心電図

PK

- エベロリムスの血液中濃度
- CsA の血液中濃度
- エベロリムスの PK パラメータ［最高血液中薬物濃度（Cmax），Cmax 到達時間（Tmax），0～無限大時間の血液中薬物濃度-時間曲線下面積（AUCinf），消失半減期（T1/2），見かけのクリアランス（CL/F），及び見かけの分布容積（Vz/F）］
- 定常状態における CsA の PK パラメータ［投与前血液中トラフ濃度（C0,ss），Cmax,ss，Tmax,ss，定常状態における血液中薬物濃度-時間曲線下面積（AUCtau,ss），定常状態における平均血液中濃度（Cav,ss），及び Cmax,ss − C0,ss の変化率（Fluc）］

統計手法

（1）解析対象集団

安全性解析対象集団：治験薬を投与され，投与後 1 回以上安全性データを有するすべての被験者。

PK 解析対象集団：エベロリムス又は CsA の血液中濃度データを有するすべての被験者。

（2）安全性

安全性の評価には安全性解析対象集団を用いた。年齢グループ別（3 歳以下，4～9 歳，10～16 歳）に以下の解析を実施した。

1）有害事象

有害事象の標準化に際し ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities，MedDRA）Version3.3 を使用した。また，有害事象の日本語訳には，標準化に使用した MedDRA の日本語版（MedDRA/Japanese edition，MedDRA/J）を用いた。有害事象は特に記載のない限り，基本語（preferred term，PT）を記載した。

2）その他の安全性評価項目

臨床検査，バイタルサイン及び心電図は，あらかじめ規定した臨床的に注目すべき異常の基準値に基づき，該当した被験者の割合を算出した。

（3）PK

PK の評価には PK 解析対象集団を用いた。すべての年齢グループを併合して以下の解析を実施した。

エベロリムス

治験薬の投与前及び投与後 1，2，5，8，12，24，48，72 時間に全血を採取した（治験薬の投与前及び投与後 12，24，48，72 時間はネオーラル投与前に採血）。血液中エベロリムス濃度は液体クロマトグラフィー質量分析法を用いて測定した。

ノンコンパートメント法によりエベロリムスの以下の PK パラメータを算出し，記述統計量を算出した。

- Cmax，Tmax，AUCinf，T1/2，CL/F，Vz/F

被験者背景（年齢，体重，及び体表面積）がエベロリムスの PK（CL/F，Vz/F，及び T1/2）に及ぼす影響を，散布図及び線形回帰分析により評価した。また，本試験及び B202 試験（成人肝移植患者にエベロリムスカプセルを単回投与）の結果を用いて，小児と成人で CL/F と年齢及び体表面積との関係を視覚的に評価した。さらに，本試験及び B257 試験（維持期小児腎移植患者に単回投与）の結果を用いて，小児肝及び腎移植患者で CL/F 及び Vz/F と体表面積との関係を評価した。

CsA

エベロリムスの PK 評価用採血と同時期に全血を採取した。血液中 CsA 濃度はラジオイムノアッセイを用いて測定した。

ノンコンパートメント法により以下の PK パラメータを算出し，記述統計量を算出した。

- C0,ss，Cmax,ss，Tmax,ss，AUCtau,ss，Cav,ss，Fluc

CsA の血液中トラフ濃度を，被験者及び評価日を因子とする分散分析により解析し，エベロリムスの投与が CsA の PK に及ぼす影響を評価した。

試験成績

被験者の内訳

24 名（3 歳以下：5 名，4～9 歳：7 名，10～16 歳：12 名）が組み入れられ，全員が試験を完了した（Post-text Table 7.1-1，Post-text Table 7.1-2）。

解析したデータセット

組み入れられたすべての被験者が安全性解析対象集団に含まれた（Post-text Table 7.1-1）。PK 解析対象集団は，血液サンプル数が十分に得られなかった 1 名と血液サンプルを紛失した 1 名を除き 22 名とした（Appendix8.2 Post-text Table 1.1）。

人口統計学的データ及び他の基準値の特性

安全性解析対象集団の主な人口統計学的及び他の基準値の特性を Table 2-1 に示す。

被験者の平均年齢は，3 歳以下のグループで 1.8 歳，4～9 歳のグループで 6.9 歳，10～16 歳のグループで 11.8 歳であった。男性の割合は 3 歳以下のグループで 100%，4～9 歳のグループで 42.9%，10～16 歳のグループで 58.3%であった。人種は各グループとも White が過半数を占めた。体重の平均値は 3 歳以下のグループで 12.92 kg，4～9 歳のグループで 23.97 kg，10～16 歳のグループで 39.94 kg であった。いずれのグループも，肝移植に至った原疾患は胆道閉鎖症が多かった（Post-text Listing 7.4-1b）。PK 解析対象集団の主な人口統計学的データ及び他の基準値の特性は B258 試験 Clinical Study Report Appendix 8.2 Table 6-1 を参照のこと。

Table 2-1 主な人口統計学的及び他の基準値の特性（B258 試験，安全性解析対象集団）

		3 歳以下 N = 5	4～9 歳 N = 7	10～16 歳 N = 12	合計 N = 24
性別, n (%)	男性	5 (100.0)	3 (42.9)	7 (58.3)	15 (62.5)
	女性	0	4 (57.1)	5 (41.7)	9 (37.5)
人種, n (%)	White	3 (60.0)	4 (57.1)	7 (58.3)	14 (58.3)
	Black	1 (20.0)	2 (28.6)	4 (33.3)	7 (29.2)
	Other	1 (20.0)	1 (14.3)	1 (8.3)	3 (12.5)
年齢（歳）	n	5	7	12	24
	平均値 ± SD	1.8 ± 0.84	6.9 ± 1.57	11.8 ± 1.66	8.3 ± 4.26
	中央値（最小値～最大値）	2.0 (1～3)	6.0 (5～9)	12.0 (10～16)	9.5 (1～16)
体重（kg）	n	5	7	12	24
	平均値 ± SD	12.92 ± 1.737	23.97 ± 5.785	39.94 ± 8.302	29.65 ± 12.967
	中央値（最小値～最大値）	14.00 (10.40～14.30)	22.80 (18.80～35.40)	39.45 (28.00～54.00)	29.25 (10.40～54.00)
体表面積（m^2）	n	5	7	12	24
	平均値 ± SD	0.55 ± 0.067	0.89 ± 0.140	1.27 ± 0.175	1.01 ± 0.326
	中央値（最小値～最大値）	0.57 (0.46～0.63)	0.89 (0.74～1.15)	1.24 (1.02～1.52)	1.05 (0.46～1.52)

Source：Post-text Table 7.4-1A，Post-text Table 7.4-1B

有効性の結果

有効性は評価しなかった。

安全性の結果

（1）治験薬の曝露状況

すべての被験者にエベロリムスを単回投与し，投与量は 3 歳以下のグループで 1.19 ± 0.068 mg/m^2（平均値 ± 標準偏差，以下同様），4～9 歳のグループで 1.21 ± 0.043 mg/m^2，10～16 歳のグループで 1.21 ± 0.027 mg/m^2 であった（Post-text Table 8.1-1）。

ネオーラルの平均 1 日投与量は 3 歳以下のグループで 217.38 ± 86.894 mg/m^2，4～9 歳のグループで 128.37 ± 17.593 mg/m^2，10～16 歳のグループで 117.42 ± 36.218 mg/m^2 であった（Post-text Table 8.1-2）。

免疫抑制療法として，4 名（4～9 歳：1 名，10～16 歳：3 名）がステロイド，3 名（いずれも 10～16 歳グループ）が AZA を投与された（Post-text Table 8.1-3 及び Post-text Table 8.1-4）。

（2）有害事象

1）有害事象

すべての有害事象の発現率を Table 2-2 に示す。

有害事象の発現率は，3 歳以下のグループで 80.0%（4/5 名），4～9 歳のグループで 71.4%（5/7 名），10～16 歳のグループで 33.3%（4/12 名）であった。各グループで 2 名以上に発現した有害事象は，3 歳以下のグループで発熱，中耳炎 NOS，及び咳嗽，4～9 歳のグループで頭痛 NOS，10～16 歳のグループで嘔吐 NOS 及び嘔気であった。

Table 2-2　すべての有害事象の発現率（B258 試験，安全性解析対象集団）

PT	3 歳以下 N = 5 n (%)	4～9 歳 N = 7 n (%)	10～16 歳 N = 12 n (%)	合計 N = 24 n (%)
合計	4 (80.0)	5 (71.4)	4 (33.3)	13 (54.2)
発熱	3 (60.0)	1 (14.3)	0	4 (16.7)
中耳炎 NOS	2 (40.0)	0	0	2 (8.3)
咳嗽	2 (40.0)	0	0	2 (8.3)
耳痛	1 (20.0)	0	0	1 (4.2)
嘔吐 NOS	1 (20.0)	0	2 (16.7)	3 (12.5)
下痢 NOS	1 (20.0)	0	0	1 (4.2)
疲労	1 (20.0)	0	1 (8.3)	2 (8.3)
鼻咽頭炎	1 (20.0)	0	0	1 (4.2)
皮膚炎 NOS	1 (20.0)	0	0	1 (4.2)
白血球減少症 NOS	0	1 (14.3)	0	1 (4.2)
鼓膜障害 NOS	0	0	1 (8.3)	1 (4.2)
嘔気	0	0	2 (16.7)	2 (8.3)
腹痛 NOS	0	0	1 (8.3)	1 (4.2)
倦怠感	0	0	1 (8.3)	1 (4.2)
鼓膜炎 NOS	0	0	1 (8.3)	1 (4.2)
咽頭炎 NOS	0	1 (14.3)	0	1 (4.2)
上気道感染 NOS	0	0	1 (8.3)	1 (4.2)
節足動物咬傷	0	1 (14.3)	0	1 (4.2)
熱傷 NOS	0	1 (14.3)	0	1 (4.2)
脱水	0	0	1 (8.3)	1 (4.2)
頭痛 NOS	0	2 (28.6)	0	2 (8.3)
活動亢進	0	1 (14.3)	0	1 (4.2)

Source：Post-text Table 10.1-3

PT は 3 歳以下のグループの発現率の高い順に提示した。

同一被験者に同一の事象が複数回発現した場合は 1 回のみカウントした。

2）副作用

本試験では副作用の報告はなかった（Post-text Table 10.1-1）。

3）重症度別の有害事象

いずれの有害事象も軽度又は中等度であり，高度の有害事象は認められなかった（Post-text Table 10.1-4）。

（3）死亡及び重篤な有害事象

1）死亡

本試験では，死亡の報告はなかった（Post-text Table 10.1-1）。

2）重篤な有害事象

本試験では，重篤な有害事象の報告はなかった（Post-text Table 10.1-1）。

（4）投与中止に至った有害事象

本試験では，投与中止に至った有害事象の報告はなかった（Post-text Table 10.1-1）。

（5）臨床検査

1）血液学的検査

いずれかのグループで 2 名以上が該当した臨床的に注目すべき血液学的検査値異常は，白血球数低値（$\leq 2.8 \times 10^9$/L）であった（4～9 歳のグループで 1 名及び 10～16 歳のグループで 3 名）（Post-text Table 10.3-2）。

2）血液生化学的検査

a）肝機能

本試験で，臨床的に注目すべき肝機能検査値異常は認められなかった（Post-text Table 10.3-2）。

b）腎機能

いずれかのグループで 2 名以上に該当した臨床的に注目すべき腎機能検査値異常はなかった（Post-text Table 10.3-2）。

c）電解質

本試験で，臨床的に注目すべき電解質異常は認められなかった（Post-text Table 10.3-2）。

d）酵素

いずれかのグループで 2 名以上に該当した臨床的に注目すべき酵素検査値異常はなかった（Post-text Table 10.3-2）。

e）脂質

本試験で，臨床的に注目すべき脂質検査値異常は認められなかった（Post-text Table 10.3-2）。

（6）バイタルサイン

本試験で，臨床的に注目すべきバイタルサイン異常は認められなかった（Post-text Table 10.4-2）。

（7）心電図

心電図で臨床的に重要な変化は認められなかった（Post text Listing 10.5-1）。10～16 歳のグループの 1 名で，QT のベースラインからの変化量が 50 msec を超えた。QT が 500 msec を超えた被験者はいなかった。

PK の結果

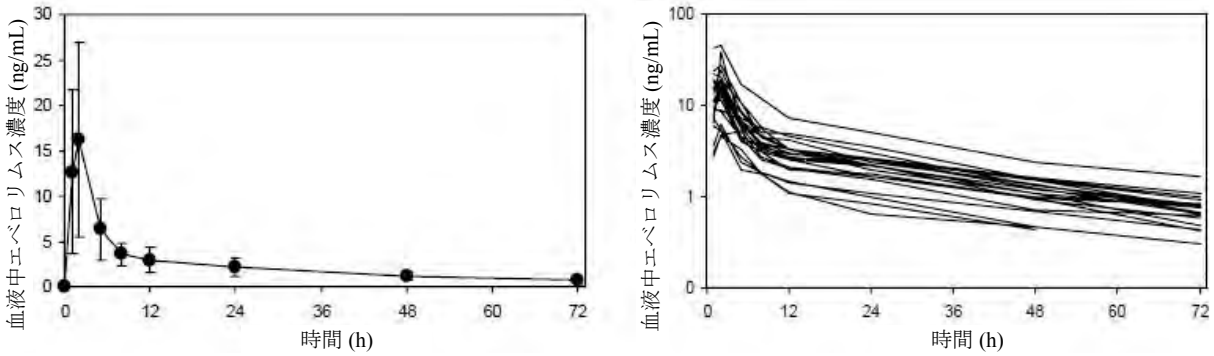
（1）エベロリムスの PK

1）エベロリムスの PK

エベロリムスの血液中濃度-時間推移を Figure 2-2 に，PK パラメータを Table 2-3 に示す。

血液中エベロリムス濃度は，投与後 72 時間に定量下限未満となった 2 名を除くすべての被験者で，投与後 72 時間まで定量可能であった。血液中エベロリムス濃度は投与後 2 時間で最高値に到達後，二相性の消失を示し，投与後 8～12 時間で終末相に移行した。

Figure 2-2　　エベロリムスの血液中濃度-時間推移（B258 試験，PK 解析対象集団）



Source：Appendix 8.2 Figure 6-1
左図：正規軸（平均値 ± 標準偏差）
右図：対数軸（被験者別）

Table 2-3　　エベロリムスの PK パラメータ（B258 試験，PK 解析対象集団）

PK パラメータ	N	平均値 ± SD	最小値～最大値
Tmax (h)	22	2.0[a)]	0.9～5.0
Cmax (ng/mL)	22	17.0 ± 10.5	4.5～45.5
AUCinf (ng·h/mL)	22	206 ± 94	75～518
T1/2 (h)	22	29.5 ± 6.5	20.2～43.9
CL/F (L/h/m^2)	22	7.2 ± 3.8	2.3～16.6
Vz/F (L/m^2)	22	305 ± 168	94～732

Source：Appendix 8.2 Post-text Table 1.5

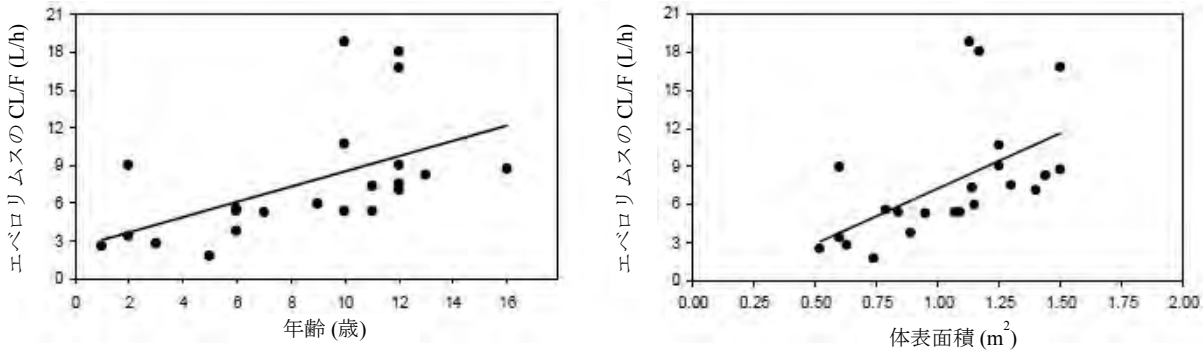
a) Tmax は中央値

2）被験者背景の影響

エベロリムスの CL/F と年齢及び体表面積との関係を Figure 2-3 に，T1/2 及び Vz/F と年齢との関係を Figure 2-4 に示す。

本試験の被験者背景の範囲で，CL/F は，年齢，体重，及び体表面積と正の相関を示した（年齢：p = 0.01，体重：p = 0.01，体表面積：p = 0.008）（Post-text Figure 1.2）が，T1/2 は年齢との相関はみられなかった（p = 0.06）。Vz/F は，年齢，体重，及び体表面積と正の相関を示した（いずれも p < 0.01）。

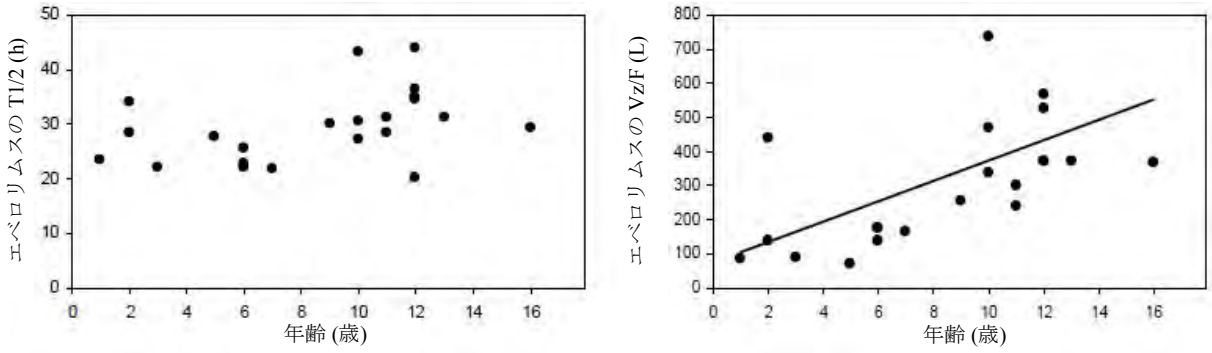
Figure 2-3　　エベロリムスの CL/F と年齢及び体表面積との関係（B258 試験，PK 解析対象集団）



Source：Appendix 8.2 Post-text Figure 1.2

実線：回帰直線

Figure 2-4　エベロリムスの T1/2 及び Vz/F と年齢との関係（B258 試験，PK 解析対象集団）



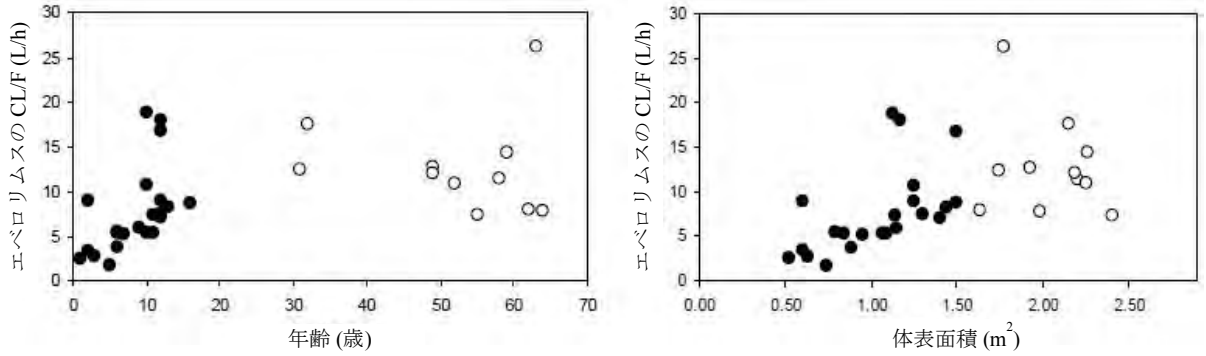
Source：Appendix 8.2 Post-text Figure 1.2
実線：回帰直線

3）小児及び成人被験者での PK

本試験の被験者及び B202 試験で移植後 5 週にエベロリムスカプセルを単回投与した成人被験者（11 名）でのエベロリムスの CL/F と年齢及び体表面積との関係を Figure 2-5 に示す。

成人被験者の CL/F（12.8 ± 5.4 L/h）（平均値 ± 標準偏差，以下同様）は小児被験者の CL/F（7.6 ± 4.8 L/h）よりも概ね高かった。

Figure 2-5　小児及び成人被験者でのエベロリムスの CL/F と年齢及び体表面積との関係（B258 試験，B202 試験，PK 解析対象集団）



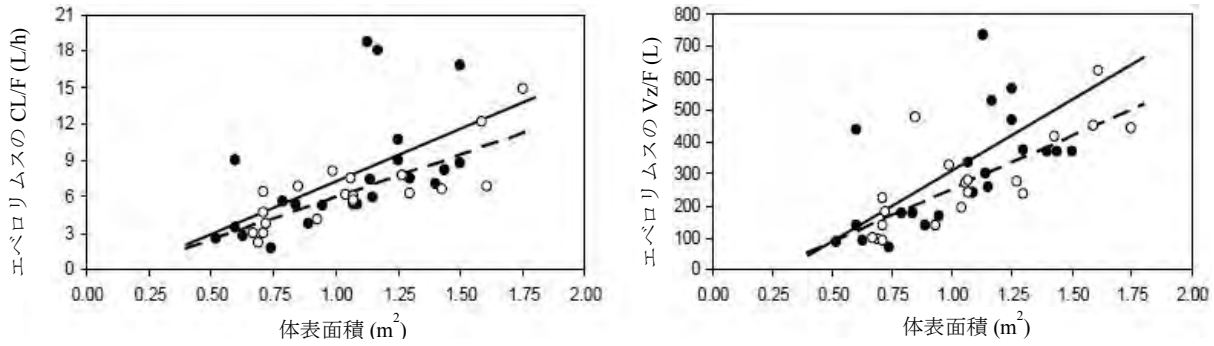
Source：Appendix 8.2 Figure 6-4
●：小児被験者，○：成人被験者

4）小児肝及び腎移植被験者での PK

本試験の被験者及び B257 試験でエベロリムスを単回投与した小児腎移植被験者（N = 19）でのエベロリムスの CL/F 及び Vz/F と体表面積との関係を Figure 2-6 に示す。

体表面積に対する CL/F は，小児腎移植被験者と比べ小児肝移植被験者でより広く分布したが，回帰直線の傾き（平均値）は，小児肝移植被験者（8.67 L/h/m^2）と小児腎移植被験者（7.07 L/h/m^2）で概ね類似していた。Vz/F も同様の傾向が認められた。

Figure 2-6　小児肝及び腎移植被験者でのエベロリムスの CL/F 及び Vz/F と体表面積との関係（B258 試験，B257 試験，PK 解析対象集団）



Source：Appendix 8.2 Figure 6-5

●：小児肝移植被験者，○：小児腎移植被験者

実線：小児肝移植被験者の回帰直線

破線：小児腎移植被験者の回帰直線

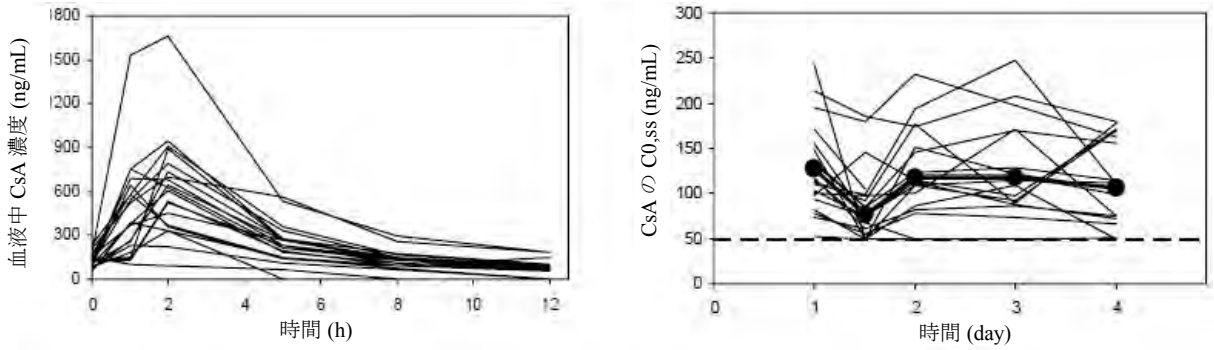
（2）エベロリムスが CsA の PK に及ぼす影響

CsA の血液中濃度-時間推移を Figure 2-7 に，PK パラメータを Table 2-4 に示す。

エベロリムス投与後の血液中 CsA 濃度は被験者間でばらつきが認められた。著しい高値を示した被験者 1 名は 3 歳で，ネオーラルの投与量（1 回 125 mg）は全被験者中で最も高かった。CsA の PK パラメータはこれまでに報告されている値と概ね同様であった。

CsA の血液中トラフ濃度は，治験薬投与前は 127 ± 49 ng/mL（平均値 ± 標準偏差，以下同様）（最小値～最大値：52～243 ng/mL）であり，治験薬投与後 12 時間では 77 ± 53 ng/mL に低下した（Post-text Table 1.6）。治験薬投与後 2～4 日の平均血液中トラフ濃度は治験薬投与前の値と大きく変わらなかった。

Figure 2-7　CsA の血液中濃度-時間推移（B258 試験，PK 解析対象集団）



Source：Appendix 8.2 Figure 6-6

CsA：シクロスポリン

左図：治験薬投与後の被験者ごとの血液中 CsA 濃度-時間推移

右図：治験薬投与日から投与後 4 日までの CsA の被験者ごとの血液中トラフ濃度の推移（実線）及び平均血液中トラフ濃度の推移（●）。破線は定量下限を示す。定量下限未満のデータは 50 ng/mL としてプロットしたが，平均値の算出では 0 として扱った。

Table 2-4 CsA の PK パラメータ（B258 試験，PK 解析対象集団）

PK パラメータ	N	平均値 ± SD	最小値～最大値
C0,ss (ng/mL)	20	127 ± 49	52～243
Tmax,ss (h)	20	2[a)]	0～2
Cmax,ss (ng/mL)	20	657 ± 321	148～1662
AUCtau,ss (ng·h/mL)	20	3089 ± 1581	544～7925
Cav,ss (ng/mL)	20	257 ± 132	45～660
Fluc (%)	19	207 ± 43	117～268

Source：Appendix 8.2 Post-text Table 1.7

a) Tmax は中央値

2.2.2 B202 試験（参考資料）

添付資料番号：5.3.3.2-2-B202 試験

試験の標題

An open-label study of the pharmacokinetics, safety and tolerability of single doses of SDZ RAD in *de novo* liver transplant recipients

治験依頼者

ノバルティス社

治験責任医師

Levy G 及び Grant D

治験実施医療機関

Toronto Hospital 及び London Health Sciences Center，計 2 医療機関（カナダ）

試験期間

[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の登録日）～[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の検査・観察終了日）

開発の相

第 I 相

目的

主要目的

新規肝移植患者を対象に，移植後約 1 日又は 1 週，初回投与後約 4 週及び約 5 週にネオーラル投与下でエベロリムス 7.5 mg を 1，2，又は 3 回単回経口投与したときの薬物動態（pharmacokinetics，PK）を評価する。

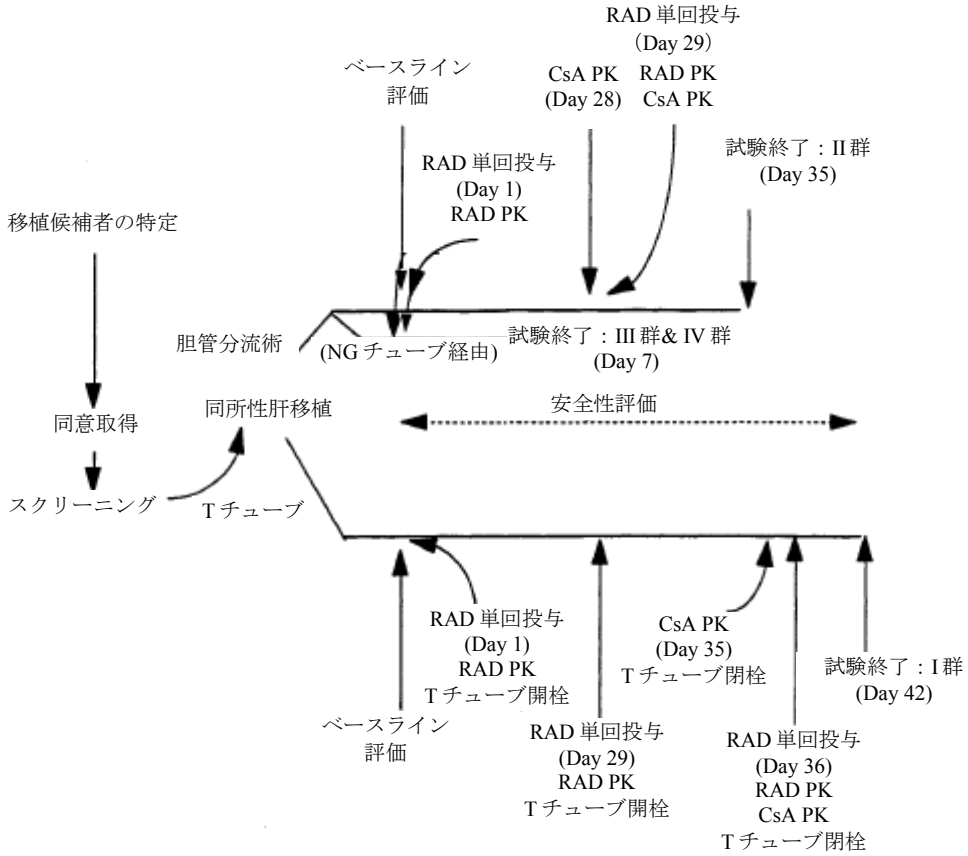
副次目的

- エベロリムスの安全性及び忍容性を評価する。
- エベロリムスのバイオアベイラビリティに対する胆汁酸の依存性を評価する。
- 胆汁中のエベロリムス及びその代謝物の有無を評価する。
- エベロリムスの単回投与がシクロスポリン（ciclosporin，CsA）の PK に及ぼす影響を評価する。
- 移植後 1 週にエベロリムスを経鼻胃（nasogastric，NG）チューブ又は経鼻十二指腸（nasoduodenal，ND）チューブを用いて投与したときの PK を評価する。
- 移植後約 1 日にエベロリムスを NG チューブを用いて投与したときの PK を評価する。

試験方法

本試験は，新規肝移植患者を対象とした，多施設共同，非盲検試験である。試験デザインを Figure 2-1 に示す。本試験は，第 1 期，休薬期，第 2 期，第 3 期，及び追跡調査期から構成される。移植時に胆汁を分流させるため T チューブを留置した被験者（Toronto Hospital のみ）を I 群，T チューブのない被験者（両実施医療機関）を II～IV 群に割り当て，Table 2-1 に示す投与経路及び時期でエベロリムスを 1～3 回単回投与した。なお，I 群では，初回投与日及び初回投与後 29 日は T チューブを開栓して胆汁を体外へ排出し，初回投与後 35 日及び 36 日には閉栓した。]

Figure 2-1　　試験デザイン（B202 試験）



Source：Figure 3.1-1

Day 1 = 治験薬初回投与日，CsA = シクロスポリン，NG = 経鼻胃，RAD = エベロリムス

Table 2-1 治療群の構成（B202 試験）

治療群	T チューブ	初回投与経路	初回投与時期（第 1 期）	2 回目投与時期（第 2 期）	3 回目投与時期（第 3 期）
I	あり	ND チューブ	移植後 3～4 日	初回投与後 29 日 a)	初回投与後 36 日
II	なし	ND チューブ	移植後 3～4 日	初回投与後 29 日 a)	投与なし
III	なし	NG チューブ	移植後 3～4 日	投与なし	投与なし
IV	なし	NG チューブ	移植後 1 日	投与なし	投与なし

Source：Table 3.1-1

ND = 経鼻十二指腸，NG = 経鼻胃

a) ALT 又は AST が基準値上限の 1.5 倍以下の場合に実施

目標被験者数

目標組入れ被験者数：24 名（I 群 6 名，II 群 6 名，III 群 6 名，IV 群 6 名）

対象疾患及び主要な組入れ基準

選択基準

- 初回の同所性肝移植を受ける 18～70 歳の患者
- 免疫抑制療法の一環としてネオーラル並びにメチルプレドニゾロン又はプレドニゾンを使用する予定の患者。ただし，ABO 血液型不適合の同種移植を受ける患者は抗体導入療法を受けてもよい。
- 不妊手術を受けた患者，若しくは試験期間中及び治験薬最終投与後 3 ヵ月間は避妊することに同意した患者
- ベースラインの白血球数が 3500/mm^3 以上，血小板数が 50000/mm^3 以上の患者
- 本人，近親者，又は法定代理人から文書により試験参加の同意が得られた患者

主な除外基準

- 短期（ベースライン前 4 週間以内）又は長期の治療を要する重大なアレルギーを有する患者，若しくはエベロリムスの類薬又はエベロリムス製剤の添加物に対する過敏性を有する患者
- 肝移植以外に，薬剤の吸収，分布，代謝，排泄に重大な影響を及ぼすおそれがある外科的又は内科的状態の患者
- ベースライン前 2 週間以内に，ネオーラルの腎毒性を増強するおそれがある薬剤を使用した患者
- ヒト免疫不全ウイルス，B 型肝炎表面抗原，又は C 型肝炎ウイルス抗体が陽性の患者
- 腎機能が低下した患者
- 多臓器移植を受けた患者
- 移植後 48 時間以内の移植肝初期機能不全が治験担当医師により確認された患者（IV 群は該当しない）

用量及び投与方法

本試験では，エベロリムス 0.25 mg カプセル及び 1.0 mg カプセルを用いた。エベロリムス 7.5 mg を，I 群は初回投与日，初回投与後 29 日（29 日目），及び 36 日（36 日目）の 3 回，II 群は初回投与日及び 29 日目の 2 回，III 群及び IV 群は 1 回，それぞれ朝に単回投与した。治験薬はカプセルの内容物をすべて取り出し，水 5 mL と混合してシリンジにとり，I 群及び II 群は被験者の ND チューブ，III 群及び IV 群は被験者の NG チューブに注入した。I 群及び II 群の 2 回目以降の投与では混合液を経口投与した。

併用療法

免疫抑制療法として，ネオーラル及びステロイドを，各実施医療機関の方法に準じて投与した。ネオーラル（開始用量：10～15 mg/kg/日）は移植後 12 時間以内に投与し，その後は各実施医療機関の方法に準じて用量調節した。

投与（観察）期間

第 1 期：移植後 1～7 日（I～III 群は移植後 3～4 日，IV 群は移植後 1 日に初回投与）
休薬期：初回投与後 2～28 日
第 2 期：移植後 29～35 日（I 群及び II 群で初回投与から 29 日目に投与）
第 3 期：移植後 36～42 日（I 群で初回投与から 36 日目に投与）
追跡調査期：最終投与後 30 日間

評価項目

有効性

評価しなかった。

安全性

- 有害事象
- 臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査）
- 心電図

PK

- エベロリムスの血液中濃度
- CsA の血液中濃度（I 群及び II 群）
- エベロリムスの PK パラメータ［最高血液中薬物濃度（Cmax），Cmax 到達時間（Tmax），0～t 時間の血液中薬物濃度-時間曲線下面積（AUCt）（t = 144），0～無限大時間の血液中薬物濃度-時間曲線下面積（AUCinf），消失半減期（T1/2），見かけのクリアランス（CL/F），及び見かけの分布容積（Vz/F）］

- 定常状態における CsA の PK パラメータ［投与前血液中トラフ濃度（C0,ss），Cmax,ss, Tmax,ss，AUCtau,ss（t = 12），定常状態における投与間隔中の平均血液中濃度（Cav,ss），及び Cmax,ss - C0,ss の変化率（Fluc）］

統計手法

（1）解析対象集団

安全性解析対象集団：治験薬投与を 1 回以上受け，投与後 1 時点以上の安全性データがあるすべての被験者。

PK 解析対象集団：エベロリムス又は CsA の血液中濃度データを有するすべての被験者。

（2）安全性

1）有害事象

有害事象の標準化に際し Sandoz Medical Terminology Thesaurus を使用した。また，有害事象の日本語訳には，ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities，MedDRA）の日本語版（MedDRA/Japanese edition，MedDRA/J）Version 19.0 を用いた。有害事象は特に記載のない限り，基本語（preferred term，PT）を記載した。休薬期に発現した有害事象は集計に含めず，一覧のみとした。

2）その他の安全性評価項目

臨床検査及び心電図は，あらかじめ規定した臨床的に注目すべき異常の基準値に基づき，基準値に該当した被験者の割合を治療群別に算出した。

（3）PK

PK の解析は，PK 解析対象集団で実施した。

エベロリムス

治験薬の投与ごとに，投与前並びに投与後 0.25，0.5，0.75，1，1.5，2，2.5，3，4，6，8，10，12，24，36，48，72，96，120，及び 144 時間に全血を採取した。I 群では，T チューブを開栓したとき各投与日の投与前及び投与後 2 時間にそれぞれ 5 mL の胆汁を採取し，投与日以外は初回投与後 37 日まで 5 mL/日で連日採取した。血液中エベロリムス濃度は液体クロマトグラフィー質量分析法を用いて測定した。

ノンコンパートメント法によりエベロリムスの以下の PK パラメータを算出し，治療群別及び評価時点別に記述統計量を算出した。

- Cmax，Tmax，AUCt（t = 144），AUCinf，T1/2，CL/F，Vz/F

胆汁の分流がエベロリムスの PK に及ぼす影響を評価した。T チューブの有無を評価するために，I 群と II 群の被験者間で初回投与及び 29 日目投与時の PK パラメータを比較した。また，T

チューブの開閉の影響を評価するために，I 群の 29 日目と 36 日目投与したときの PK パラメータを被験者内で比較した。

投与経路がエベロリムスの PK に及ぼす影響を，ND チューブを用いた投与（II 群）と NG チューブを用いた投与（III 群）で PK パラメータを比較して評価した。

移植後の経過時間がエベロリムスの PK に及ぼす影響を，移植後 1 日投与（IV 群）と移植後 3 日投与（III 群）で PK パラメータを比較して評価した。

I 群で 36 日目及び II 群で 29 日目に投与したときに，エベロリムスの Cmax 及び AUCinf を併合（N = 11）して被験者間の変動係数を算出した。また，被験者背景（年齢，体重，及び性別）が PK に及ぼす影響を探索的に評価した。

さらに，新規肝移植患者でのエベロリムスの PK を，安定期腎移植患者の PK（W101 試験：エベロリムス 7.5 mg を単回投与）と比較した。

CsA

治験薬の 2 回目投与（T チューブのない被験者）及び 3 回目投与（T チューブのある被験者）の投与前並びに投与後 0.5，1，1.5，2，2.5，3，3.5，4，4.5，5，6，8，10，及び 12 時間に全血を採取した。また，トラフ濃度測定用に，初回投与日及び初回投与後 2～7 日（全被験者），29～42 日（I 群），並びに 22～35 日（II 群）に，投与前に全血を採取した。血液中 CsA 濃度はラジオイムノアッセイを用いて測定した。

ノンコンパートメント法により以下の PK パラメータを算出し，治療群別及び評価時点別に記述統計量を算出した。

- Cmax,ss，Tmax,ss，AUCtau,ss（t = 12），C0,ss，Cav,ss，Fluc

エベロリムスの投与が CsA の PK に及ぼす影響を評価するために，ネオーラル単独投与時（I 群の初回投与後 35 日及び II 群の初回投与後 28 日の併合）とネオーラル＋エベロリムス併用投与時（I 群の初回投与後 36 日及び II 群の初回投与後 29 日の併合）で CsA の PK パラメータ及び血液中トラフ濃度を比較した。

試験成績

被験者の内訳

被験者の内訳を Table 2-2 に示す。

26 名（I 群 6 名，II 群 8 名，III 群 6 名，IV 群 6 名）が組み入れられた。このうち II 群の 3 名，III 群の 1 名がいずれも初回投与直後又は休薬期に中止した。中止理由は，同意撤回が 2 名，有害事象及び死亡が各 1 名であった。

Table 2-2　　被験者の内訳（B202 試験，治験薬を投与された被験者）

	第 1 期					休薬期		第 2 期		第 3 期
	I 群	II 群	III 群	IV 群	II～IV 群合計	I 群	II 群	I 群	II 群	I 群
	N = 6	N = 8	N = 6	N = 6	N = 20	N = 6	N = 8	N = 6	N = 5	N = 6
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
治験薬を投与された被験者	6 (100.0)	8 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	20 (100.0)	6 (100.0)	8 (100.0)	6 (100.0)	5 (100.0)	6 (100.0)
完了被験者	6 (100.0)	8 (100.0)	5 (83.3)	6 (100.0)	19 (95.0)	6 (100.0)	5 (62.5)	6 (100.0)	5 (100.0)	6 (100.0)
中止被験者	0	0	1 (16.7)	0	1 (5.0)	0	3 (37.5)	0	0	0
有害事象	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	0	0	0
死亡	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	0	0	0
同意撤回	0	0	1 (16.7)	0	1 (5.0)	0	1 (12.5)	0	0	0

Source：Table 7.1-1，Post-text Table 7.3-1

第 1 期：移植後 1～7 日，休薬期：初回投与後 2～28 日，第 2 期：初回投与後 29～35 日，第 3 期：初回投与後 36～42 日

I 群：T チューブあり，移植後 3～4 日に ND チューブを用いた投与，その後 29 日目及び 36 日目に経口投与

II 群：T チューブなし，移植後 3～4 日に ND チューブを用いた投与，その後 29 日目に経口投与

III 群：T チューブなし，移植後 3～4 日に NG チューブを用いた投与

IV 群：T チューブなし，移植後 1 日に NG チューブを用いた投与

解析したデータセット

解析対象集団を Table 2-3 に示す。

Table 2-3　　解析対象集団（B202 試験）

	第 1 期				第 2 期		第 3 期
	I 群	II 群	III 群	IV 群	I 群	II 群	I 群
	N = 6	N = 8	N = 6	N = 6	N = 6	N = 5	N = 6
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団	6 (100.0)	8 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	5 (100.0)	6 (100.0)

Source：Post-text Table 7.3-2

人口統計学的データ及び他の基準値の特性

安全性解析対象集団の人口統計学的及び他の基準値の特性を Table 2-4 に，肝移植の疾患特性を Table 2-5 に示す。

各治療群の被験者の平均年齢は 40.3～53.0 歳，男性の割合は 33.3%～83.3%であった。各治療群とも Caucasian が 83%以上を占めた。各治療群の体重の平均値は 73.1～92.6 kg であった。肝移植に至った原疾患は，I 群ではアルコール性肝硬変，II 群では硬化性胆管炎，III 群では原発性胆汁性肝硬変及びアルコール性肝硬変，IV 群では特発性肝硬変が多かった。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 2-4 人口統計学的及び他の基準値の特性（B202 試験，安全性解析対象集団）

		I 群 N = 6	II 群 N = 8	III 群 N = 6	IV 群 N = 6
年齢（歳）	n	6	8	6	6
	平均値 ± SD	53.0 ± 11.87	53.0 ± 10.32	40.3 ± 11.13	46.7 ± 17.11
	中央値 （最小値～最大値）	55.0 (32～64)	54.0 (31～64)	42.0 (20～50)	44.5 (26～68)
年齢, n (%)	< 65 歳	6 (100.0)	8 (100.0)	6 (100.0)	5 (83.3)
	≥ 65 歳	0	0	0	1 (16.7)
性別, n (%)	男性	5 (83.3)	3 (37.5)	2 (33.3)	3 (50.0)
	女性	1 (16.7)	5 (62.5)	4 (66.7)	3 (50.0)
人種, n (%)	Caucasian	6 (100.0)	7 (87.5)	5 (83.3)	5 (83.3)
	Black	0	1 (12.5)	0	0
	Asian/Oriental	0	0	0	0
	East Indian	0	0	1 (16.7)	0
	Islamic	0	0	0	1 (16.7)
体重（kg）	n	5	8	5	6
	平均値 ± SD	92.6 ± 8.64	84.2 ± 19.36	73.1 ± 11.32	85.7 ± 19.65
	中央値 （最小値～最大値）	92.8 (79～101)	79.2 (64～110)	67.9 (62～90)	85.5 (64～113)
身長（cm）	n	6	8	6	6
	平均値 ± SD	175.5 ± 9.18	166.0 ± 12.83	164.5 ± 5.89	172.7 ± 13.06
	中央値 （最小値～最大値）	176.5 (163～189)	166.5 (145～184)	165.5 (155～172)	173.5 (155～193)

Source：Table 7.4-1

Table 2-5　　肝移植の疾患特性（B202 試験，安全性解析対象集団）

	I 群 N = 6 n (%)	II 群 N = 8 n (%)	III 群 N = 6 n (%)	IV 群 N = 6 n (%)
肝移植に至った原疾患				
劇症肝不全	0	0	0	1 (16.7)
原発性胆汁性肝硬変	0	2 (25.0)	2 (33.3)	0
硬化性胆管炎	0	3 (37.5)	1 (16.7)	1 (16.7)
慢性活動性肝硬変	0	0	1 (16.7)	0
アルコール性肝硬変	3 (50.0)	2 (25.0)	2 (33.3)	0
α1-アンチトリプシン欠乏症	0	0	0	1 (16.7)
原因不明	0	0	0	1 (16.7)
特発性肝硬変	1 (16.7)	0	0	2 (33.3)
家族性アミロイドーシス	1 (16.7)	0	0	0
血管内皮腫	0	1 (12.5)	0	0
メトトレキサート誘発性肝硬変	1 (16.7)	0	0	0
移植の種類				
死体肝移植	6 (100.0)	8 (100.0)	6 (100.0)	5 (83.3)
血縁ドナーからの生体肝移植	0	0	0	0
非血縁ドナーからの生体肝移植	0	0	0	0
部分肝移植	0	0	0	1 (16.7)

Source：Table 7.4-2，Post-text Table 7.4-3

有効性の結果

有効性は評価しなかった。

安全性の結果

（1）治験薬の曝露状況

エベロリムスは，III 群及び IV 群では 7.5 mg を 1 回単回投与した。II 群では 1 回 7.5 mg で 2 回の単回投与を実施し，2 回目は初回投与から約 1 ヵ月後に実施した。I 群では II 群と同様に 2 回単回投与した後，2 回目の投与から 7 日後に 3 回目の 7.5 mg 投与を実施した。

ネオーラルの平均 1 日投与量は，各治療群の第 1 期，第 2 期，及び第 3 期でそれぞれ 10.27～13.46 mg/kg，5.87～6.02 mg/kg，及び 5.39 mg/kg であった（Table 8.2-1）。

（2）有害事象

1）有害事象

比較的よくみられた有害事象（いずれかの期のいずれかの治療群で 2 名以上に発現）の発現率を Table 2-6 に示す。

有害事象の発現率は，第 1 期～第 3 期のそれぞれで，いずれの治療群でも 100.0%であった（休薬期は集計せず）。第 1 期で発現率の高かった有害事象は，I 群で末梢性浮腫，術後創合併症（Surgical Wound Complication），腹水，浮動性めまい，肺音異常（Chest Sounds Abnormal），及び呼吸不全，II～IV 群合計で末梢性浮腫，背部痛，腹痛，発熱，悪心，胸水，及び下痢であった。

Table 2-6　比較的よくみられた有害事象（いずれかの期のいずれかの治療群で 2 名以上に発現）の発現率（B202 試験，安全性解析対象集団）

	第 1 期					第 2 期		第 3 期
	I 群	II 群	III 群	IV 群	II～IV 群合計	I 群	II 群	I 群
	N = 6	N = 8	N = 6	N = 6	N = 20	N = 6	N = 5	N = 6
PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
合計	6 (100.0)	8 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	20 (100.0)	6 (100.0)	5 (100.0)	6 (100.0)
末梢性浮腫	4 (66.7)	2 (25.0)	3 (50.0)	4 (66.7)	9 (45.0)	0	0	1 (16.7)
術後創合併症（Surgical Wound Complication）	4 (66.7)	3 (37.5)	0	1 (16.7)	4 (20.0)	0	0	0
腹水	3 (50.0)	1 (12.5)	1 (16.7)	3 (50.0)	5 (25.0)	0	1 (20.0)	0
浮動性めまい	3 (50.0)	1 (12.5)	0	1 (16.7)	2 (10 0)	0	0	0
肺音異常（Chest Sounds Abnormal）	3 (50.0)	1 (12.5)	1 (16.7)	3 (50.0)	5 (25.0)	0	0	0
呼吸不全	3 (50.0)	1 (12.5)	1 (16.7)	2 (33.3)	4 (20.0)	0	0	0
胸痛	2 (33.3)	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)
心電図異常	2 (33.3)	0	1 (16.7)	2 (33.3)	3 (15.0)	2 (33.3)	0	0
高血圧	2 (33.3)	1 (12.5)	1 (16.7)	1 (16.7)	3 (15.0)	0	0	0
低血圧	2 (33.3)	1 (12.5)	0	1 (16.7)	2 (10.0)	0	0	0
腹痛	2 (33.3)	2 (25.0)	2 (33.3)	3 (50.0)	7 (35.0)	2 (33.3)	2 (40.0)	0
嘔吐	2 (33.3)	0	3 (50.0)	1 (16.7)	4 (20.0)	0	0	0
徐脈	2 (33.3)	1 (12.5)	1 (16.7)	1 (16.7)	3 (15.0)	2 (33.3)	0	0
低カルシウム血症	2 (33.3)	0	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (10.0)	0	0	0
低カリウム血症	2 (33.3)	1 (12.5)	1 (16.7)	1 (16.7)	3 (15.0)	0	0	0
心室肥大（Enlargement Ventricular）	2 (33.3)	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0
傾眠	2 (33.3)	1 (12.5)	0	0	1 (5.0)	0	0	0
貧血	2 (33.3)	0	0	1 (16.7)	1 (5.0)	1 (16.7)	0	1 (16.7)
低酸素症	2 (33.3)	1 (12.5)	2 (33.3)	1 (16.7)	4 (20.0)	0	0	0
発熱	1 (16.7)	2 (25.0)	1 (16.7)	3 (50.0)	6 (30.0)	0	1 (20.0)	0
疼痛	1 (16.7)	2 (25.0)	2 (33.3)	0	4 (20.0)	0	1 (20.0)	0
錯感覚	1 (16.7)	1 (12.5)	0	0	1 (5.0)	2 (33.3)	0	0
便秘	1 (16.7)	1 (12.5)	0	1 (16.7)	2 (10.0)	2 (33.3)	0	1 (16.7)
鼓腸	1 (16.7)	2 (25.0)	0	1 (16.7)	3 (15.0)	0	1 (20.0)	0

	第 1 期					第 2 期		第 3 期
	I 群	II 群	III 群	IV 群	II～IV 群合計	I 群	II 群	I 群
	N = 6	N = 8	N = 6	N = 6	N = 20	N = 6	N = 5	N = 6
PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
悪心	1 (16.7)	3 (37.5)	1 (16.7)	2 (33.3)	6 (30.0)	0	1 (20.0)	0
期外収縮	1 (16.7)	0	1 (16.7)	2 (33.3)	3 (15.0)	0	0	0
黄疸	1 (16.7)	0	2 (33.3)	2 (33.3)	4 (20.0)	0	0	0
低マグネシウム血症	1 (16.7)	1 (12.5)	2 (33.3)	1 (16.7)	4 (20.0)	0	0	0
不眠症	1 (16.7)	2 (25.0)	1 (16.7)	1 (16.7)	4 (20.0)	0	0	0
移植拒絶反応	1 (16.7)	2 (25.0)	0	0	2 (10.0)	0	0	0
呼吸困難	1 (16.7)	1 (12.5)	0	3 (50.0)	4 (20.0)	0	0	0
胸水	1 (16.7)	4 (50.0)	1 (16.7)	1 (16.7)	6 (30.0)	0	0	0
膿瘍	1 (16.7)	2 (25.0)	0	0	2 (10.0)	0	0	0
下痢	0	3 (37.5)	2 (33.3)	1 (16.7)	6 (30.0)	1 (16.7)	0	0
消化不良	0	1 (12.5)	0	2 (33.3)	3 (15.0)	0	0	0
メレナ	0	2 (25.0)	0	1 (16.7)	3 (15.0)	0	0	0
頻脈	0	2 (25.0)	0	1 (16.7)	3 (15.0)	0	1 (20.0)	0
低リン酸血症	0	2 (25.0)	0	0	2 (10.0)	0	0	0
背部痛	0	4 (50.0)	2 (33.3)	2 (33.3)	8 (40.0)	0	1 (20.0)	1 (16.7)
紫斑	0	0	0	2 (33.3)	2 (10.0)	0	1 (20.0)	0
激越	0	1 (12.5)	0	2 (33.3)	3 (15.0)	0	0	0
錯乱状態	0	1 (12.5)	0	2 (33.3)	3 (15.0)	0	0	0
そう痒症	0	2 (25.0)	0	1 (16.7)	3 (15.0)	0	0	0
血中尿素増加	0	1 (12.5)	0	2 (33.3)	3 (15.0)	1 (16.7)	0	0
乏尿	0	1 (12.5)	1 (16.7)	2 (33.3)	4 (20.0)	0	0	0

Source：Post-text Table 10.1-1

休薬期を除く各期に発現又は悪化した有害事象を時期別に集計した。I 群の発現率の高い順に提示した。

2）副作用

副作用の発現率は，第 1 期では I 群で 16.7%（1/6 名），III 群で 16.7%（1/6 名），IV 群で 33.3%（2/6 名），II～IV 群合計で 15.0%（3/20 名），第 2 期では I 群で 16.7%（1/6 名），第 3 期では I 群で 33.3%（2/6 名）であった（Table 10.1-1）（休薬期は集計せず）。II 群ではいずれの期にも副作用は発現しなかった。認められた副作用は血小板減少症，貧血（それぞれ全体で 2 名），嘔吐，ほてり，潮紅，及び白血球減少症（それぞれ全体で 1 名）であった（Post-text Listing 10.1-1）。

3）重症度別の有害事象

高度の有害事象の発現率は，第 1 期では I 群で 66.7%（4/6 名），II 群で 12.5%（1/8 名），III 群で 16.7%（1/6 名），IV 群で 33.3%（2/6 名），II～IV 群合計で 20.0%（4/20 名）であった

（Table 10.1-3）（休薬期は集計せず）。第 2 期及び第 3 期に高度の有害事象は認められなかった。全体で，2 名に認められた細菌感染及び悪心を除き，いずれの高度の有害事象も 1 名で認められた。

（3）死亡及び重篤な有害事象

1）死亡

試験期間中に計 2 名が死亡し，内訳は II 群及び III 群で各 1 名であった。II 群の 1 名は休薬期に，III 群の 1 名は追跡調査期に，いずれも多臓器機能不全症候群により死亡した（Post-text Listing 10.1-1～10.1-2，Post-text Supplement 2）。いずれの死因も治験担当医師により治験薬との関連を否定できると判断された。

2）重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現率は，第 1 期では I 群で 16.7%（1/6 名，細菌感染），II 群で 12.5%（1/8 名，敗血症），IV 群で 16.7%（1/6 名，心筋梗塞），II～IV 群合計で 10.0%（2/20 名），休薬期では I 群で 16.7%（1/6 名，狭心症），II 群で 25.0%（2/8 名，腹痛及び移植拒絶反応），第 2 期では II 群で 20.0%（1/5 名，細菌感染）であった（Table 10.2-1，Post-text Listing 10.1-1～10.1-3）。全体で，2 名に認められた細菌感染を除き，いずれの重篤な有害事象も 1 名で認められた。いずれの重篤な有害事象も，治験担当医師により治験薬との関連を否定できると判断された。

（4）投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象は II 群のみで発現し（2 名，25.0%），多臓器機能不全症候群及び移植拒絶反応（各 1 名）であった（Table 10.2-1，Post-text Listing 10.1-1～10.1-3）。多臓器機能不全症候群は死亡に至った有害事象，移植拒絶反応は重篤な有害事象であった。いずれも治験薬との関連は否定された。

（5）臨床検査

1）血液学的検査

いずれかの期（休薬期を除く）にいずれかの治療群（第 I 期の II～IV 群は併合）で該当した被験者の割合が 20%以上であった臨床的に注目すべき血液学的検査値異常は，ヘモグロビン低値（男性：< 5.9 mmol/L，女性：< 5.0 mmol/L），ヘマトクリット低値（男性：< 32%，女性：< 24%），血小板数低値（$< 75 \times 10^9$/L），及び白血球数高値（$> 16 \times 10^9$/L）であった［Table 10.3-3(a)］。

2）血液生化学的検査

a）肝機能

いずれかの期（休薬期を除く）にいずれかの治療群（第 I 期の II～IV 群は併合）で該当した被験者の割合が 20%以上であった臨床的に注目すべき肝機能検査値異常は，ALP 高値（> 220 U/L），AST 高値（> 52.5 U/L），ALT 高値（> 60 U/L），及び総ビリルビン高値（> 30 μmol/L）であった［Table 10.3-3(b)］。

b）腎機能

いずれかの期（休薬期を除く）にいずれかの治療群（第 I 期の II～IV 群は併合）で該当した被験者の割合が 20%以上であった臨床的に注目すべき腎機能検査値異常は，クレアチニン高値（ベースラインの 30%超）であった［Table 10.3-3(d)］。

いずれかの期（休薬期を除く）にいずれかの治療群（第 I 期の II～IV 群は併合）で該当した被験者の割合が 20%以上であった臨床的に注目すべき脂質検査値異常はなかった［Table 10.3-3(c)］。

（6）その他の安全性評価項目

1）心電図

数名で心電図異常が認められたが，いずれも心血管系又は代謝異常の基礎疾患によるものと考えられた（Post-text Table 10.5-1～10.5-3）。

III 群の 1 名（20.0%）で，投与後の心拍数補正 QT 間隔（QT interval corrected for heart rate，QTc）のベースラインからの変化量が 50 msec を超え，本被験者のみで投与後の QTc が 500 msec を超えた（Post-text Listing 10.5-2）。本被験者は洞性不整脈（洞不全症候群）及び非特異的異常 T 波が認められていた（Post-text Listing 10.5-1）。また，本被験者では有害事象として低マグネシウム血症及び低カルシウム血症が報告されており，これらの事象が QTc 延長に関連していると考えられた。

PK の結果

（1）エベロリムスの PK

1）胆汁の影響

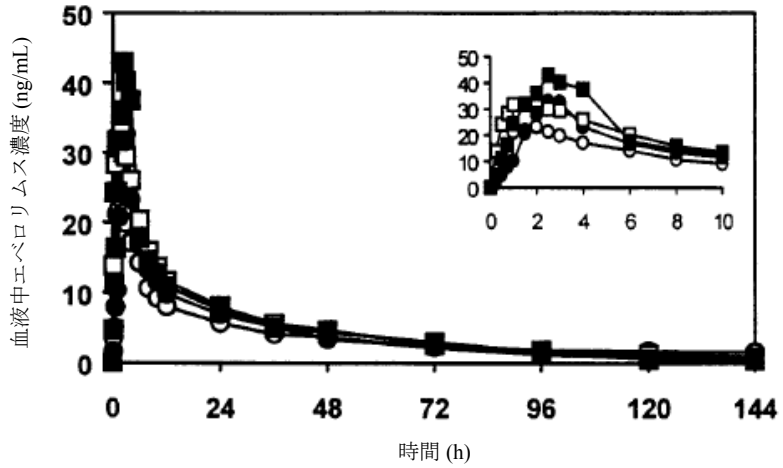
胆汁排出の有無別でのエベロリムスの血液中濃度-時間推移を Figure 2-2 に，PK パラメータを Table 2-7 に示す（I 群及び II 群）。T チューブの開閉別でのエベロリムスの血液中濃度-時間推移を Figure 2-3 に，PK パラメータを Table 2-8 に示す（I 群のみ）。

Tmax は ND チューブを用いた投与（初回投与）よりも経口投与（29 日目投与）の方が長くなる傾向がみられた（p = 0.09）が，胆汁の影響を受けなかった。Cmax は胆汁排出時の方が低かっ

た（p = 0.01）。Cmax は初回投与よりも 29 日目の方が I 群では 41%，II 群では 26%高く，投与日間差は有意であった（p = 0.02）。AUCt 及び AUCinf はいずれも胆汁排出の影響を受けなかった。初回投与に対する 29 日目投与の AUCinf 比は I 群では 0.93 ± 0.33（平均値 ± 標準偏差，以下同様），II 群では 1.13 ± 0.50 であり AUCinf は投与日間で同程度であった（Appendix 8.2，Post-text Table 2.27～2.28）。初回投与での T1/2 は，I 群では 2 名が外れ値であったため II 群よりも著しく長かったが，治療群間に有意な差は認められなかった（p = 0.10）。両治療群の T1/2 は初回投与よりも 29 日投与の方が短く（p = 0.03），Vz/F は 29 日投与の方が低い傾向にあった。

胃腸管内の胆汁存在下（36 日目投与，T チューブ閉栓）の方が非存在下（29 日目投与，T チューブ開栓）よりも Cmax は 52%上昇し（Appendix 8.2，Post-text Table 2.27），Tmax は短縮した。一方で，胆汁非存在下に対する胆汁存在下の AUCinf 比は 1.05 ± 0.35 であり，AUCinf は胆汁存在下と非存在下で同程度であった。

Figure 2-2　胆汁排出の有無別でのエベロリムスの血液中濃度-時間推移（B202 試験，PK 解析対象集団）



Source：Appendix 8.2 Figure 6-1

T チューブで胆汁排出を実施した被験者（初回投与：○，29 日目投与：●）及び T チューブのない被験者（初回投与：□，29 日目投与：■）の血液中濃度の平均値-時間推移

拡大図は投与後 10 時間の推移

Table 2-7 胆汁排出の有無別でのエベロリムスの PK パラメータ（B202 試験，PK 解析対象集団）

	I 群（T チューブあり）		II 群（T チューブなし）		p 値	
	初回投与	29 日目投与	初回投与	29 日目投与	T チューブ有 vs 無 [a)]	投与日間 [b)]
パラメータ						
N	6	6	8	5	-	-
Tmax (h)	1.5 (1.0～2.5)	2.5 (2.0～3.1)	2.0 (0.5～4.0)	2.5 (1.0～4.1)	0.96	0.09
Cmax (ng/mL)	25.2 ± 5.5	34.7 ± 9.7	40.6 ± 14.3	52.5 ± 15.9	0.01	0.02
AUCt (ng·h/mL)	553 ± 197	569 ± 196	712 ± 246	682 ± 185	0.20	0.83
AUCinf (ng·h/mL)	664 ± 192	608 ± 234	758 ± 256	735 ± 227	0.30	0.72
CL/F (L/h)	12.1 ± 3.3	14.3 ± 6.7	11.3 ± 5.2	11.0 ± 3.1	0.30	0.72
Vz/F (L)	1045 ± 476	654 ± 320	707 ± 671	502 ± 161	0.11	0.08
T1/2 (h)	60.3 ± 24.3	33.3 ± 13.2	39.2 ± 13.8	32.1 ± 7.6	0.10	0.03

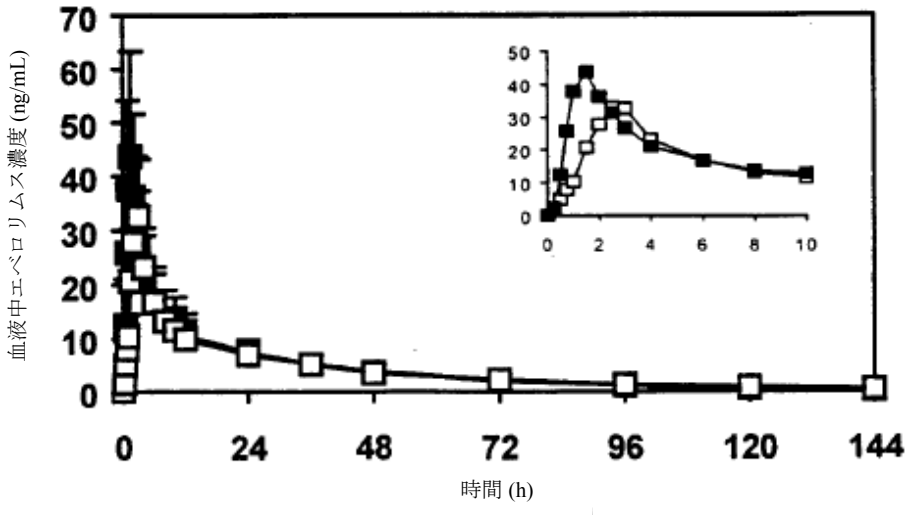
Source：Appendix 8.2 Post-text Table 2.17～2.18，Post-text Table 2.20～2.21，Post-text Table 3.1～3.7

平均値 ± 標準偏差，Tmax は中央値（最小値～最大値）

a) 各治療群で両投与日を併合し，治療群間で比較

b) 各投与日で両治療群を併合し，投与日間で比較

Figure 2-3 T チューブの開閉別でのエベロリムスの血液中濃度-時間推移（B202 試験，PK 解析対象集団）



Source：Appendix 8.2 Figure 6-2

T チューブ開栓時（□）及び閉栓時（■）の血液中濃度（平均値 + 標準偏差）-時間推移

拡大図は投与後 10 時間の推移

Table 2-8　T チューブの開閉別でのエベロリムスの PK パラメータ（B202 試験，PK 解析対象集団）

パラメータ	29 日目投与 T チューブ開栓	36 日目投与 T チューブ閉栓	p 値
N	6	6	-
Tmax (h)	2.5 (2～3.1)	1.5 (1～2.5)	< 0.05
Cmax (ng/mL)	34.7 ± 9.7	45.7 ± 18.8	0.56
AUCt (ng·h/mL)	569 ± 196	596 ± 221	0.77
AUCinf (ng·h/mL)	608 ± 234	608 ± 226	0.98
CL/F (L/h)	14.3 ± 6.7	14.2 ± 6.4	0.98
Vz/F (L)	654 ± 320	520 ± 269	0.28
T1/2 (h)	33 ± 13	25 ± 5	0.31

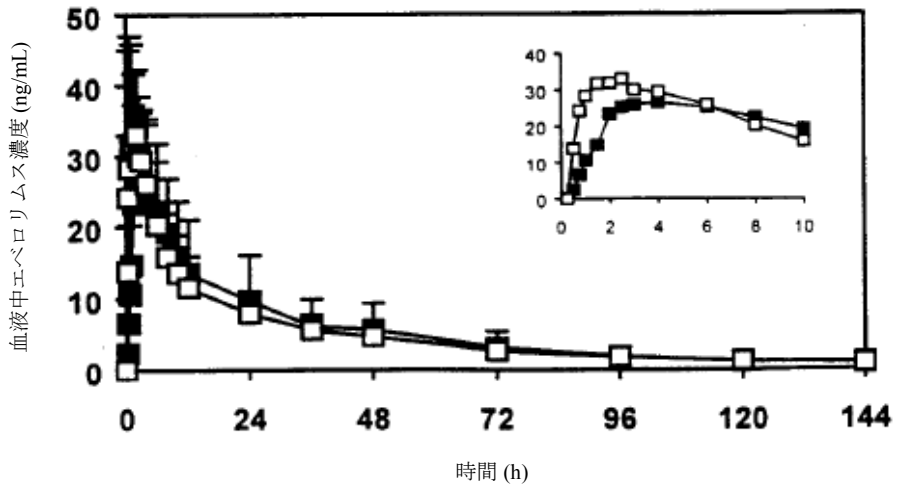
Source：Appendix 8.2 Table 6-2
平均値 ± 標準偏差，Tmax は中央値（最小値～最大値）

2）投与経路の影響

投与経路別のエベロリムスの血液中濃度-時間推移を Figure 2-4 に，PK パラメータを Table 2-9 に示す。

Cmax は NG チューブを用いた投与［III 群の移植後 3 日（最小値～最大値：2～3 日）での投与］の方が ND チューブを用いた投与［II 群の移植後 4 日（最小値～最大値：3～5 日）での投与］よりも低かったが，有意な差は認められなかった。その他の PK パラメータも投与経路による影響はみられなかった。

Figure 2-4　投与経路別でのエベロリムスの血液中濃度-時間推移（B202 試験，PK 解析対象集団）



Source：Appendix 8.2 Figure 6-3
ND チューブを用いて投与した被験者（□）及び NG チューブを用いて投与した被験者（■）の血液中濃度（平均値 + 標準偏差）-時間推移
拡大図は投与後 10 時間の推移

Table 2-9　投与経路別でのエベロリムスの PK パラメータ（B202 試験，PK 解析対象集団）

パラメータ	ND チューブ	NG チューブ	p 値
N	8	5	-
Tmax (h)	2 (0.5～4)	2 (1.6～8)	> 0.05
Cmax (ng/mL)	40.6 ± 14.3	32.6 ± 8.7	0.35
AUCt (ng·h/mL)	712 ± 246	768 ± 400	0.90
AUCinf (ng·h/mL)	758 ± 256	811 ± 416	0.95
CL/F (L/h)	11.3 ± 5.2	11.5 ± 6.1	0.95
Vz/F (L)	707 ± 671	563 ± 266	0.72
T1/2 (h)	39 ± 14	35 ± 10	0.52

Source：Appendix 8.2 Table 6-3

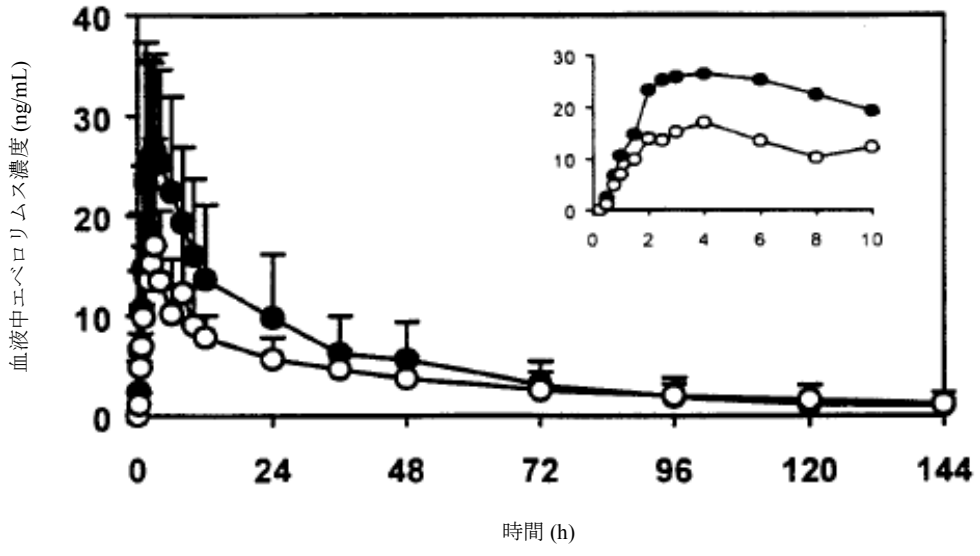
平均値 ± 標準偏差，Tmax は中央値（最小値～最大値）

3）移植後の経過時間の影響

移植後 1 日又は 3 日でのエベロリムスの血液中濃度-時間推移を Figure 2-5 に，PK パラメータを Table 2-10 に示す。

移植後 1 日（最小値～最大値：0～1 日）での投与（IV 群）の方が移植後 3 日（最小値～最大値：2～3 日）での投与（III 群）よりも Cmax は低く，AUCinf は小さかったが，ともに有意な差は認められなかった。

Figure 2-5　移植後 1 日又は 3 日でのエベロリムスの血液中濃度-時間推移（B202 試験，PK 解析対象集団）



Source：Appendix 8.2 Figure 6-4

NG チューブを用いて移植後 1 日に投与した被験者（○）及び移植後 3 日に投与した被験者（●）の血液中濃度（平均値 + 標準偏差）-時間推移

拡大図は投与後 10 時間の推移

Table 2-10　移植後 1 日又は 3 日でのエベロリムスの PK パラメータ（B202 試験，PK 解析対象集団）

パラメータ	移植後 1 日	移植後 3 日	p 値
N	6	5	-
Tmax (h)	3 (2～8)	2 (1.6～8)	> 0.05
Cmax (ng/mL)	20.2 ± 9.2	32.6 ± 8.7	0.07
AUCt (ng·h/mL)	518 ± 291	768 ± 400	0.24
AUCinf (ng·h/mL)	606 ± 420	811 ± 416	0.34
CL/F (L/h)	16.1 ± 7.3	11.5 ± 6.1	0.34
Vz/F (L)	834 ± 274	563 ± 266	0.16
T1/2 (h)	42 ± 19	35 ± 10	0.59

Source：Appendix 8.2 Table 6-4
平均値 ± 標準偏差，Tmax は中央値（最小値～最大値）

4）被験者間変動及び共変量の探索

胆汁を体外排出していない 11 名（うち男性 7 名）に初回投与後約 1 ヵ月に単回投与したときの Cmax の被験者間変動は 34.9%，AUCinf の被験者間変動は 33.7%であった。年齢，体重，及び性別は，いずれも Cmax 及び AUCinf に影響しなかった。また，肝機能検査値（ALP，総ビリルビン，GGT，AST，ALT）は AUCinf に影響しなかった（Appendix 8.2，Post-text Figure 1.10～1.11）。

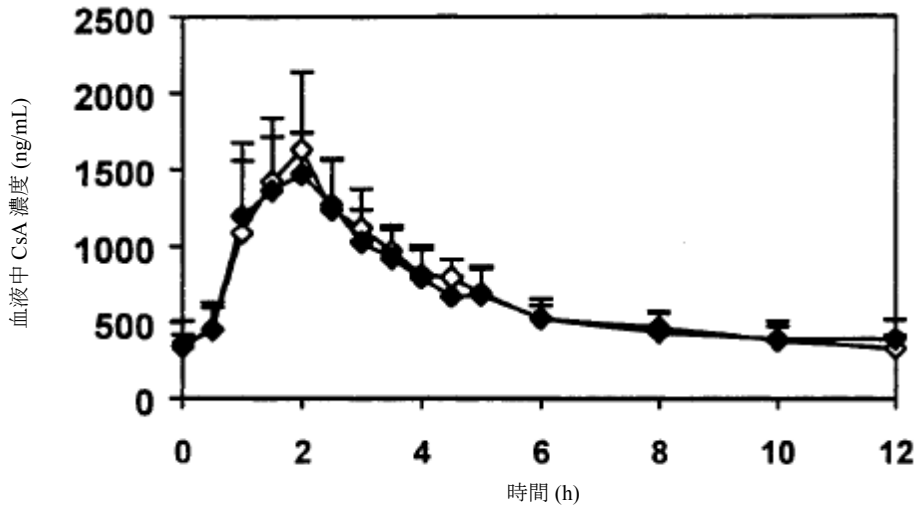
（2）エベロリムスが CsA の PK に及ぼす影響

1）CsA の PK

エベロリムスの併用有無別での CsA の血液中濃度-時間推移を Figure 2-6 に，PK パラメータを Table 2-11 に示す。

定常状態での CsA の PK パラメータは，ネオーラルの単独投与時とエベロリムスとの併用投与時，及び胆汁排出の有無にかかわらず同様であった。ネオーラルの投与量で補正した PK パラメータも同様の結果が得られた（Appendix 8.2，Post-text Table 5.3，5.5，及び 5.7）。

Figure 2-6　エベロリムスの併用有無別での CsA の血液中濃度-時間推移（B202 試験，PK 解析対象集団）



Source：Appendix 8.2 Figure 6-5

CsA：シクロスポリン

ネオーラル単独投与時（◇）及びエベロリムスとの併用投与時（◆）の血液中濃度（平均値＋標準偏差）-時間推移

Table 2-11　エベロリムスの併用有無別での CsA の PK パラメータ（B202 試験，PK 解析対象集団）

パラメータ	ネオーラル 単独投与	ネオーラル ＋エベロリムス併用投与	p 値	
			T チューブ有 vs 無	単独 vs 併用
N	7	7	-	-
Tmax,ss (h)	2 (1.5～2)	2 (1～2.7)	0.23	0.72
Cmax,ss (ng/mL)	1671 ± 471	1587 ± 282	0.61	0.80
C0,ss (ng/mL)	354 ± 153	334 ± 84	0.23	0.94
AUCtau,ss (ng·h/mL)	8117 ± 1447	7953 ± 1374	0.38	0.66
Cav,ss (ng/mL)	676 ± 121	663 ± 114	0.38	0.66
Fluc (%)	193 ± 50	192 ± 36	0.64	0.94

Source：Appendix 8.2 Table 6-5

平均値 ± 標準偏差，Tmax は中央値（最小値～最大値）

I 群の 3 名と II 群の 4 名の併合

2）CsA の血液中トラフ濃度

エベロリムスとの併用投与後 6 日間の CsA の血液中トラフ濃度について，被験者ごとに線形回帰分析を実施した結果，7 名中 1 名のみで有意な経時変化が認められた（Appendix 8.2，Post-text Table 5.10）。血液中トラフ濃度の平均値の線形回帰分析では，併用投与後 7 日間にわたり血液中トラフ濃度がやや上昇することが示されたが（8.5 ng/mL/日の上昇），有意な上昇は認められなかった（$p = 0.06$）。

ネオーラルの単独投与時とエベロリムスとの併用投与時で併合した CsA の血液中トラフ濃度は，治療群（I 群と II 群）及び投与時期（朝投与と夕投与）の影響を受けなかった（p = 0.80）。

（3）肝移植患者と安定期腎移植患者との PK 比較

肝移植患者の PK パラメータ（本試験 II 群の 29 日目投与データ）を，安定期腎移植患者に同じ投与量のエベロリムスを投与したときの PK パラメータ（N = 6）と比較した。その結果，Cmax は肝移植患者で 52.5 ± 15.9 ng/mL（平均値 ± 標準偏差，以下同様），腎移植患者で 85.4 ± 15.6 ng/mL であり，肝移植患者の方が低かった（p = 0.02）。一方，AUCinf は肝移植患者で 735 ± 227 ng·h/mL，腎移植患者で 783 ± 191 ng·h/mL であり，患者集団の間で同程度であった（p = 0.67）。T1/2 も肝移植患者で 32.1 ± 7.6 h，腎移植患者で 25.9 ± 4.3 h であり，患者集団の間で同程度であった（p = 0.15）。

2.3 内因性要因を検討した PK 試験

該当なし

2.4 外因性要因を検討した PK 試験

該当なし

3 臨床薬力学（PD）試験

3.1 健康被験者における PD 試験及び PK/PD 試験

該当なし

3.2 患者における PD 試験及び PK/PD 試験

3.2.1 B158/B158E1/B158E2 試験（B158 試験：評価資料，B158E1 試験及び B158E2 試験：参考資料）

添付資料番号：5.3.4.2-1-B158/B158E1 試験

添付資料番号：5.3.5.1-6-B158E2 試験

試験の標題

A One-Year, Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Parallel Group, Dose-Finding Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of RAD001 in *De Novo* Liver Transplant Recipients

治験依頼者

ノバルティス社

治験責任医師

[redacted] 他

治験実施医療機関

[redacted] 他，計 14 医療機関（米国，ドイツ，フランス，カナダ，オランダ，イギリス）

試験期間

[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の登録日）～[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の 60 ヵ月評価完了日）

- 最後の被験者の 12 ヵ月評価完了日（B158 試験完了日）：[redacted]年[redacted]月[redacted]日
- 最後の被験者の 36 ヵ月評価完了日（B158E1 試験完了日）：[redacted]年[redacted]月[redacted]日

本項では，12 ヵ月間の B158 試験，最後の被験者のランダム化後 36 ヵ月までの B158E1 試験，及び 60 ヵ月までの B158E2 試験の結果を示す。

開発の相

第 II 相

目的

B158/B158E1 試験

主要目的

新規肝移植患者を対象に，3 用量（1 回量 0.5 mg，1 mg，及び 2 mg を 1 日 2 回）のエベロリムスを投与したときの投与開始後 12 ヵ月（B158 試験）及び 36 ヵ月（B158E1 試験）の安全性及び忍容性をプラセボと比較して評価する。

副次目的

- 新規肝移植患者を対象に，ネオーラルの定常状態下で，エベロリムスを 1 日 2 回反復経口投与したときの薬物動態（pharmacokinetics，PK）を評価する。
- 新規肝移植患者を対象に，複合評価項目［生検で確認された急性拒絶反応（biopsy proven acute rejection，BPAR），移植肝廃絶，死亡，又は追跡調査不能］の発現率を指標として，3 用量のエベロリムスを投与したときの有効性をプラセボと比較して評価する。

B158E2 試験

新規肝移植患者を対象に，3 用量（1 回量 0.5 mg，1 mg，及び 2 mg を 1 日 2 回）のエベロリムスを投与したときの投与開始後 36 ヵ月以降（B158E1 試験終了後）の有効性，安全性，及び忍容性を評価する。

試験方法

本試験はコア試験（B158 試験）及び継続試験（B158E1 試験及び B158E2 試験）から構成される。

コア試験（B158 試験）

コア試験は，新規肝移植患者を対象とした，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，用量選択試験である。試験デザインを Figure 3-1 に示す。コア試験は，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る。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 の比で被験者をランダム化し，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）製剤であるネオーラル及びステロイドを併用した。

継続試験（B158E1 試験及び B158E2 試験）

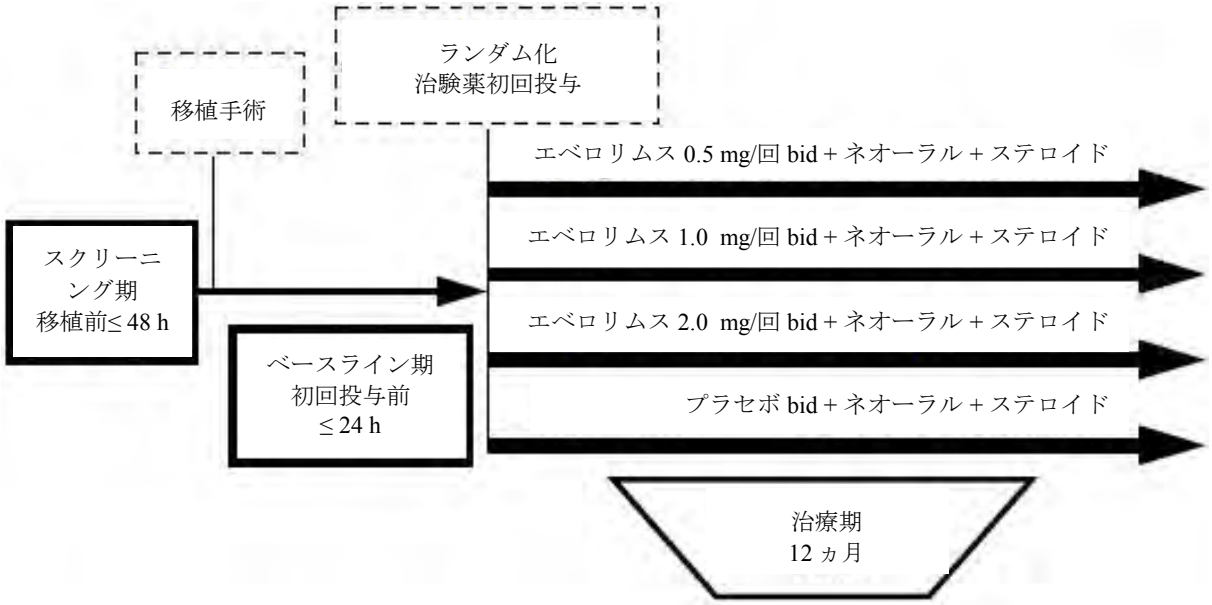
コア試験の投与開始後 12 ヵ月の検査・観察を完了し，その時点で治験薬投与を継続していた被験者は，同意の再取得後，継続試験に移行してコア試験と同一の治療を投与開始後 60 ヵ月まで盲検下で投与を継続することとした。コア試験の最後の被験者が投与開始後 12 ヵ月の検査・

観察を終了してデータベースが固定された時点で開鍵し，非盲検下で投与した（プラセボ群は開鍵後に投与終了した）。

なお，継続試験は当初 24 ヵ月間として開始したが，試験開始後，腎移植患者を対象とした B201 試験，B251 試験，及び B156 試験の 12 ヵ月評価の結果に基づき，治験実施計画書を改訂（Amendment 2）し，試験期間を 48 ヵ月間に変更して，投与開始後 36 ヵ月までを B158E1 試験，36 ヵ月以降 60 ヵ月までを B158E2 試験とした。また，上記改訂以降のエベロリムスの血液中トラフ濃度は 3 ng/mL 以上を維持することを目標とし，CsA は 50 ng/mL を目標に減量することとした。

Figure 3-1　　試験デザイン（B158/B158E1/B158E2 試験）

コア試験（B158 試験）



継続試験（B158E1 試験及び B158E2 試験）：コア試験完了後に同一の治療を投与開始後 60 ヵ月まで継続。コア試験の最後の被験者が投与開始後 12 ヵ月の検査・観察を終了し，データベースが固定された時点で開鍵し，以降は非盲検で投与した（プラセボ群は開鍵後に投与終了した）。

Source：B158/B158E1 試験-Appendix 1 Figure 1

目標被験者数

目標組入れ被験者数：120 名（エベロリムス 1 mg 群 30 名，エベロリムス 2 mg 群 30 名，エベロリムス 4 mg 群 30 名，プラセボ群 30 名）

対象疾患及び主要な組入れ基準

コア試験

選択基準

- 英国以外の欧州では 18 歳以上，英国，米国，及びカナダでは 16 歳以上の患者。妊娠可能な女性の場合，ランダム化前 48 時間以内の妊娠検査が陰性であり，治験薬投与期間中及び投与終了後 3 ヵ月間は確立された避妊法を使用すること
- 初回の同所性肝移植（冷虚血時間 16 時間以内の全肝又は分割肝）を受ける患者
- 試験に関わるすべての手順の開始前（移植前 4 週間以内）に，文書により同意が得られた患者

主な除外基準

- 多臓器移植を受けるか，過去に臓器移植を受けたことがある患者
- ABO 血液型不適合の移植を受けた患者
- 血縁ドナー又は非血縁ドナーから生体肝移植を受ける患者
- 劇症肝不全患者
- 妊婦又は授乳婦
- ランダム化前に抗体導入療法を受けた患者
- エベロリムスの類薬（エリスロマイシン等のマクロライド系抗生物質等）又はエベロリムス製剤の添加物に対する過敏性を有する患者
- CsA 又はステロイドが禁忌の患者
- ベースライン前 2 週間以内に，ネオーラルの腎毒性を増強するおそれがある薬剤を使用した患者
- ランダム化前 2 週間以内に全身性抗真菌剤を使用した患者
- シサプリド，テルフェナジン，又はアステミゾールを投与中の患者
- スクリーニング期に血小板減少症又は白血球減少症を有するか，好中球数が 1000/mm^3 以下の患者
- 血清クレアチニンが 200 µmol/L（2.26 mg/dL）超の腎機能障害のある患者，移植前数日間に血清クレアチニンが急上昇し本試験への参加が安全でないと考えられた患者，又は移植前 4 日以内に透析を受けた患者
- B 型肝炎表面抗原陽性又はヒト免疫不全ウイルス（human immunodeficiency virus，HIV）陽性の患者
- 悪性腫瘍がある患者又は悪性腫瘍の既往歴がある患者（切除後の基底細胞癌を除く）（移植後に病理医により肝癌と診断された場合，化学療法を要する場合を除き，本試験に参加可能）

継続試験

選択基準

B158E1 試験

- B158E1 試験への参加前に，文書により同意が得られた患者
- コア試験の投与開始後 12 ヵ月の検査・観察を完了した患者
- 妊娠可能な女性の場合，治験薬投与期間中及び投与終了後 3 ヵ月間は確立された避妊法を使用することに同意した患者

B158E2 試験

- B158E2 試験への参加前に，文書により同意が得られた患者
- コア試験及び B158E1 試験の検査・観察を完了した患者

用量及び投与方法

本試験では，エベロリムス 0.25 mg 錠，1.0 mg 錠，及びプラセボ錠を用いた。エベロリムス 1 回投与量は 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%への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。

継続試験ではコア試験と同一の治療を実施した。ただし，プラセボ群はコア試験の開鍵後に投与を終了した。治験実施計画書の Amendment 2 で，エベロリムスの血液中トラフ濃度を 3 ng/mL 以上に維持することとした。3 ng/mL を下回った場合，エベロリムスを 2 倍量まで増量可能とし，1 回投与量は朝と夕で同一となるようにした。血液中トラフ濃度が 3 ng/mL 以上の場合は用量調整を不要とした。

併用療法

ネオーラル

治験薬投与開始とともにネオーラルの投与を開始した。ネオーラルは 1 日 2 回，治験薬とともに経口投与した。開始用量は 5～10 mg/kg とし，以降の投与量は，CsA の血液中トラフ濃度が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

血液中トラフ濃度が上記の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ることとした。

継続試験では，目標血液中トラフ濃度を 75～300 ng/mL（治験実施計画書の Amendment 2 以降は 50～300 ng/mL）としてネオーラルの投与を継続した。

継続試験でのエベロリムス及びネオーラルの用量調節

継続試験では，治験実施計画書の Amendment 2 で，臨床上の問題がない限りネオーラルを減量することとした。エベロリムスの血液中トラフ濃度が 3 ng/mL 以上となった時点で，ネオーラルの漸減を開始し，CsA の血液中トラフ濃度が漸減開始後 2 ヵ月以内に範囲下限（50 ng/mL）に近づくことを目標とした。ネオーラルの漸減中，エベロリムスの血液中トラフ濃度は 3 ng/mL 以上を維持させた。3 ng/mL を下回った場合，ネオーラルの漸減を中断し，3 ng/mL 以上となるまでエベロリムスを増量した。

エベロリムスを増量した場合，増量から 1～2 週間後に血液中トラフ濃度を確認した。

ネオーラルの漸減開始後 3 ヵ月以内に血清クレアチニンが上昇した場合，ネオーラルのさらなる減量又は中止，並びにエベロリムスの減量（血液中トラフ濃度は 3 ng/mL 以上に維持）を検討することとした。

ステロイド

メチルプレドニゾロンの静脈内投与を，移植前，移植時，及び移植直後のいずれかの時期に任意の投与量で開始した。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）経口投与に切り替え，投与開始後 3 ヵ月まで漸減した（ただし 5.0 mg/日以上を維持）。

継続試験ではコア試験と同じ投与量で継続し，漸減しないこととした。

用法・用量の設定根拠

エベロリムスの投与量は，B154 試験及び W102 試験（安定期腎移植患者を対象とした反復投与試験）での安全性，忍容性，及び PK の結果，並びに B202 試験（新規肝移植患者を対象とした単回投与試験）での PK の結果に基づいて設定した。本試験の投与量で投与したときの曝露量は，安全性及び有効性が確認されているシロリムスの曝露量に相当する。

投与（観察）期間

スクリーニング期：移植前 48 時間

ベースライン期：移植後かつ治験薬初回投与前 24 時間

コア試験：12 ヵ月間

継続試験：48 ヵ月間（B158E1 試験：24 ヵ月間，B158E2 試験：24 ヵ月間）

コア試験の検査・観察スケジュールを Table 3-1 に示す。

Table 3-1　検査・観察スケジュール（B158 試験）

項目	スクリーニング[1]	ベースライン[2]	投与開始後日数（日）					投与開始後月数（ヵ月）				
			1[3]	7	14	21	28	2	3	6	9	12[4]
同意取得	X[5]											
背景情報		X										
既往歴		X										
移植情報		X										
ウイルス血清学的検査[6]	X											
妊娠検査[7]（血清又は尿）	X											
バイタルサイン	X[8]	X[9]	X[9]	X	X		X	X	X	X	X	X
診察		X							X			X
心電図		X	X	X					X			X
臨床検査[10]	X	X	X	X[11]	X	X[11]	X	X	X	X	X	X
内分泌検査		X								X		X
エベロリムス及び CsA の血液中トラフ濃度				X	X	X	X	X	X	X	X	X
エベロリムスの PK[12]				X				X	X			
治験薬投与			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
ネオーラル®投与			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
他の免疫抑制剤投与			必要に応じて記録									
併用薬及び非薬物療法		X	必要に応じて記録									
肝生検[13]			必要に応じて実施									
AR			必要に応じて記録									
有害事象[14]			必要に応じて記録									
治験薬投与中止			中止時									
試験終了												X
コメント	必要に応じて記録											
追跡調査[15]										X	X	X

Source：B158/B158E1 試験-Appendix 1 Table 1

AR：急性拒絶反応，HBV：B 型肝炎ウイルス，HIV：ヒト免疫不全ウイルス

1. 移植前 48 時間以内
2. 移植後かつ治験薬初回投与（投与開始後 1 日）前 24 時間以内
3. ランダム化及び治験薬初回投与日。投与開始後 1 日の検査・観察は投与後に実施した。
4. 投与開始後 12 ヵ月又は中止時
5. 移植前 4 週間以内に取得した。
6. ランダム化前に検査結果を入手する必要はないが，HIV 又は HBV が陽性の場合は中止とした。HIV 及び HBV は過去 6 ヵ月以内に検査した結果を用いてもよいこととした。
7. 妊娠可能な女性で実施した。治験薬初回投与前に結果を入手し，陰性であることとした。
8. スクリーニング検査では血圧及び身長を測定した。

9. ベースライン時及び投与開始後 1 日では血圧及び脈拍数を測定しなかった。
10. 血液学的検査，血液生化学的検査，及び尿検査が含まれた。
11. 投与開始後 7 日及び 21 日は血小板，白血球，コレステロール，及びトリグリセリドのみを測定した。
12. 一部の実施医療機関の被験者（各治療群 8 名）を対象として，PK（14 時点）を評価することとした。PK（14 時点のうち 6 時点）は，すべての被験者を対象として評価した。
13. AR が疑われる被験者は肝生検を実施した。
14. 治験薬の最終投与後 90 日までに発現したすべての重篤な有害事象及び妊娠を報告した。
15. 試験終了前に治験薬投与を中止した被験者で実施した。

評価項目

有効性

（1）主要評価項目

- 投与開始後 12 ヵ月，36 ヵ月，及び 60 ヵ月の複合評価項目（BPAR，移植肝廃絶，死亡，又は追跡調査不能）の発現率

（2）副次評価項目

- 投与開始後 12 ヵ月，36 ヵ月，及び 60 ヵ月の以下の項目の発現率
  - BPAR
  - 移植肝廃絶
  - 死亡
  - 追跡調査不能
  - 治療を要した急性拒絶反応（treated acute rejection，tAR）
  - 臨床的に確認された急性拒絶反応（acute rejection，AR）
  - 臨床的に確認された慢性拒絶反応（chronic rejection，CR）
  - AR が 2 回以上認められた被験者

安全性

- 有害事象（感染症を含む）
- 臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査）

PK/PD

- エベロリムス及び CsA の血液中濃度
- PK パラメータ［定常状態における投与前血液中トラフ濃度（C0,ss），定常状態における最高血液中薬物濃度（Cmax,ss），定常状態における Cmax,ss 到達時間（Tmax,ss），投与間隔における血液中薬物濃度-時間曲線下面積（AUCtau,ss），投与量で補正した AUCtau,ss（AUCtau,ss/dose），投与間隔中の平均血液中薬物濃度（Cav,ss），及び Cmax,ss - C0,ss の変化率（Fluc）］

統計手法

用量調節の有無にかかわらず，コア試験で割り付けられた治療群に従って以下の解析を実施した。

（1）解析対象集団

Intention-to-treat（ITT）集団：ランダム化されたすべての被験者。

安全性解析対象集団：治験薬投与を 1 回以上受け，投与開始後 1 時点以上の安全性データがあるすべての被験者。

PK 解析対象集団：エベロリムス又は CsA の血液中濃度データを有するすべての被験者。

B158E2 試験移行被験者集団：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。

（2）有効性

ITT 集団を対象に，以下の解析を 12 ヵ月評価及び 36 ヵ月評価でそれぞれ実施した。

主要有効性評価項目は，投与開始後 12 ヵ月及び 36 ヵ月の複合評価項目（BPAR，移植肝廃絶，死亡，又は追跡調査不能）の発現率である。

治療群全体の効果をカイ二乗検定，エベロリムス群の各用量とプラセボ群の対比較は Fisher's exact 検定を用いた。個々の有効性評価項目（BPAR，移植肝廃絶，死亡，追跡調査不能），tAR，臨床的に確認された AR，及び臨床的に確認された CR についても同様に実施した。

60 ヵ月評価では，B158E2 試験移行被験者集団を対象に，投与開始後 36 ヵ月から 60 ヵ月までの期間の複合評価項目，個々の有効性評価項目，tAR，臨床的に確認された AR，及び臨床的に確認された CR の発現率を算出した。

（3）安全性

安全性の解析は，安全性解析対象集団で実施した。

1）有害事象

有害事象の標準化に際し ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities，MedDRA）Version 5.0（36 ヵ月評価）及び Version 7.0（60 ヵ月評価）を使用した。また，有害事象の日本語訳には，MedDRA の日本語版（MedDRA/Japanese edition，MedDRA/J）を用いた。有害事象は特に記載のない限り，基本語（preferred term，PT）を記載した。

2）臨床検査

36 ヵ月評価で，あらかじめ規定した臨床的に注目すべき異常の基準値に基づき，該当した被験者の割合を治療群別に算出した。

（4）PK/PD

PK/薬力学（pharmacodynamics，PD）の解析は，PK 解析対象集団で実施した。

エベロリムス

投与開始後 7 日，2 ヵ月，及び 3 ヵ月に，各治療群 8 名を対象として投与前並びに投与後 0.5，1，1.5，2，2.5，3，3.5，4，5，6，8，10，及び 12 時間に全血を採取し PK を評価した。残りの被験者では投与前並びに 1，2，5，8，及び 12 時間に全血を採血し PK を評価した。また，トラフ濃度測定用に，投与開始後 7 日以降の来院ごとに，朝投与前に全血を採取した。血液中エベロリムス濃度は液体クロマトグラフィー質量分析，血液中 CsA 濃度はホモジニアス酵素免疫測定法又はラジオイムノアッセイを用いて測定した。

ノンコンパートメント法によりエベロリムスの以下の PK パラメータを算出し，治療群別及び評価時点別に記述統計量を算出した。

- C0,ss，Cmax,ss，Tmax,ss，AUCtau,ss，AUCtau,ss/dose，Cav,ss，Fluc

パワーモデルを用いて AUCtau,ss，Cmax,ss，及び C0,ss それぞれの用量比例性を線形回帰により評価時点別に評価した。傾きの lack-of-fit 検定で有意な不適合が認められず（有意水準：5%），傾きの 90%信頼区間が 1 を含むか 1 付近である場合に用量比例性があるとした。

エベロリムスの投与量を変更しなかった被験者を対象として，AUCtau,ss，Cmax,ss，及び C0,ss の経時変化をそれぞれ評価した。評価時点を固定効果，被験者をランダム効果とする混合効果モデルを用いて PK パラメータの最小二乗平均値を算出し，Tukey 検定により評価時点間で比較した（有意水準：5%）。

エベロリムスの投与量を変更しなかった被験者を対象として，AUCtau,ss，Cmax,ss，及び C0,ss のばらつきをそれぞれ評価した。投与量を固定効果，被験者をランダム効果とする混合効果モデルを用いて，PK パラメータの変動係数を算出した。また，年齢及び体重と投与開始後 7 日の AUCtau,ss の関係をそれぞれ解析した。さらに，対数変換した AUCtau,ss につき，対応のない両側 t 検定により性差を評価した。

曝露量と有効性の関係を評価した。有効性は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）の発生とし，曝露量は tBPAR の発現若しくは投与開始後 225 日までの C0,ss の幾何平均値とした。評価は median-effect 法，ロジスティック回帰，及び logrank 検定を用いた。また，Cox の比例ハザードモデルを用いてエベロリムス及び CsA の C0,ss が tBPAR に及ぼす影響を評価した。

曝露量と安全性の関係を，median-effect 法を用いて下式の線形回帰モデルにより評価した。回帰係数が 0.8 を上回り，p 値が 0.05 以下である場合に相関関係が有意とみなした。

log(fa/fu) = m log (E) – m log (Em)

fa：下記の臨床検査値の異常変動が認められた被験者

fu：下記の臨床検査値の異常変動が認められなかった被験者

- 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
- 白血球減少：< 4.0 × 10^9/L

E：投与開始後 6 ヵ月の被験者ごとの C0,ss 平均値

Em：被験者の半数に臨床検査値異常が認められた時点までの被験者ごとの C0,ss 平均値

m：Hill 相関係数

CsA

ネオーラルの投与量，CsA の C0,ss，又は投与量で補正した C0,ss の治療群間差を評価した。これらの対数変換値を対象に，評価時点別に治療群を要因とした分散分析を行った（有意水準：5%）。

試験成績

以下，項目ごとに 12 ヵ月評価，36 ヵ月評価，及び 60 ヵ月評価の順に結果を示す。

被験者の内訳

12 ヵ月評価

コア試験の被験者の内訳を Table 3-2 に示す。

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）。コア試験で治験薬投与を中止した被験者の割合は，プラセボ群で最も低く（43.3%），エベロリムス 4 mg 群で最も高かった（64.5%）。投与中止の理由は，各エベロリムス群では有害事象，プラセボ群では治療効果不十分が最も多かった。コア試験で試験中止した被験者の割合は 6.7%～25.0%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かった。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。

Table 3-2　　被験者の内訳：12 ヵ月評価（B158 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 [b] 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：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。

b) プラセボ群はコア試験完了後に投与終了することとしたが，全被験者がコア試験を完了するまで開鍵されなかったため，一部の被験者は投与開始後 12 ヵ月以降もプラセボ投与を継続した。プラセボ群のほとんどの被験者は継続試験開始後数ヵ月以内に投与を終了した。

36 ヵ月評価

B158E1 試験の被験者の内訳を Table 3-3 に示す。

コア試験に組み入れられた 119 名のうち 28 名（エベロリムス 1 mg 群 11 名，2 mg 群 11 名，4 mg 群 6 名）が B158E1 試験に移行した。B158E1 試験の期間中に治験薬投与を中止した被験者の割合はエベロリムス 1 mg 群（1 名，9.1%）で最も低く，4 mg 群（4 名，66.7%）が最も高かった。投与中止の理由は，いずれの治療群でも有害事象が多かった。B158E1 試験を中止した被験者の割合はエベロリムス 1 mg 群（0 名）で最も低く，4 mg 群（2 名，33.3%）が最も高かった。試験中止の理由は，有害事象，追跡不能，及び試験管理上の問題が各 1 名であった。

Table 3-3 被験者の内訳：36 ヵ月評価（B158E1 試験，ITT 集団）

	エベロリムス 1 mg 群 N = 11 n (%)	エベロリムス 2 mg 群 N = 11 n (%)	エベロリムス 4 mg 群 N = 6 n (%)
治験薬投与を完了した被験者	10 (90.9)	8 (72.7)	2 (33.3)
試験期間を完了した被験者	11 (100.0)	10 (90.9)	4 (66.7)
治験薬投与を中止した被験者	1 (9.1)	3 (27.3)	4 (66.7)
治験薬投与中止理由 a)			
有害事象	1 (9.1)	2 (18.2)	3 (50.0)
試験管理上の問題	0	1 (9.1)	1 (16.7)
試験を中止した被験者	0	1 (9.1)	2 (33.3)
試験中止理由 a)			
有害事象	0	0	1 (16.7)
追跡不能	0	0	1 (16.7)
試験管理上の問題	0	1 (9.1)	0

Source：B158/B158E1 試験-Post-text Table 7.1-1b，Post-text Table 7.1-2b

a) 投与終了時用の症例報告書の記録に基づく。

60 ヵ月評価

B158E2 試験の被験者の内訳を Table 3-4 に示す。

20 名（エベロリムス 1 mg 群 10 名，2 mg 群 8 名，4 mg 群 2 名）が B158E2 試験に移行した。全体で 4 名が B158E2 試験の期間中に治験薬投与を中止した。投与中止の理由は主に有害事象であった。全体で 3 名が B158E2 試験を中止した。試験中止の理由は，死亡が 2 名，有害事象が 1 名であった。

Table 3-4 被験者の内訳：60 ヵ月評価（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 (%)
治験薬投与を完了した被験者	8 (80.0)	6 (75.0)	2 (100.0)	16 (80.0)
試験期間を完了した被験者	9 (90.0)	6 (75.0)	2 (100.0)	17 (85.0)
治験薬投与を中止した被験者	2 (20.0)	2 (25.0)	0	4 (20.0)
治験薬投与中止理由 a)				
有害事象	2 (20.0)	1 (12.5)	0	3 (15.0)
死亡	0	1 (12.5)	0	1 (5.0)
試験を中止した被験者	1 (10.0)	2 (25.0)	0	3 (15.0)
試験中止理由 a)				
有害事象	1 (10.0)	0	0	1 (5.0)
死亡	0	2 (25.0)	0	2 (10.0)

Source：B158E2 試験-Post-text Table 7.1-1b，Post-text Table 7.1-2b

a) 投与終了時用の症例報告書の記録に基づく。

解析したデータセット

12 ヵ月評価及び 36 ヵ月評価

B158/B158E1 試験の解析対象集団を Table 3-5 に示す。

すべてのランダム化された被験者（119 名）が ITT 集団及び安全性解析対象集団として解析された。また，エベロリムス投与被験者 89 名のうち 69 名（78%），プラセボ群 30 名のうち 25 名（83%）で PK 解析用検体が得られた（B158/B158E1 試験-Appendix 8.2 Table 6-1）。

Table 3-5　　解析対象集団（B158/B158E1 試験，ITT 集団）

	エベロリムス 1 mg 群 n (%)	エベロリムス 2 mg 群 n (%)	エベロリムス 4 mg 群 n (%)	プラセボ群 n (%)
ITT 集団	28 (100.0)	30 (100.0)	31 (100.0)	30 (100.0)
安全性解析対象集団	28 (100.0)	30 (100.0)	31 (100.0)	30 (100.0)

Source：B158/B158E1 試験-Post-text Table 7.1-1a，Post-text Table 10.1-1
ITT 集団の被験者数を分母として割合を算出した。

60 ヵ月評価

B158E2 試験の解析対象集団を Table 3-6 に示す。

Table 3-6　　解析対象集団（B158E2 試験，ITT 集団）

	エベロリムス 1 mg 群 n (%)	エベロリムス 2 mg 群 n (%)	エベロリムス 4 mg 群 n (%)	合計 n (%)
ITT 集団	28 (100.0)	30 (100.0)	31 (100.0)	89 (100.0)
B158E2 試験移行被験者集団	10 (35.7)	8 (26.7)	2 (6.5)	20 (22.5)
安全性解析対象集団	10 (35.7)	8 (26.7)	2 (6.5)	20 (22.5)

Source：B158E2 試験-Post-text Table 7.3-1
ITT 集団（コア試験でランダム化したすべての被験者）の被験者数を分母として割合を算出した。

人口統計学的データ及び他の基準値の特性

ITT 集団の人口統計学的及び他の基準値の特性を Table 3-7 に示す。

各治療群の被験者の平均年齢は 46.3～51.6 歳，男性の割合は 43.3%～71.0%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，いずれの治療群も活動性肝炎又は肝硬変が多かった（53.6%～64.5%）。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（B158/B158E1 試験-Post-text Table 7.4-3）。

B158E2 試験移行被験者集団の平均年齢は 43.6 歳で，男女は同数であった（B158E2 試験-Post-text Table 7.4-1）。

Table 3-7　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)
糖尿病の有無, n (%)	有	7 (25.0)	5 (16.7)	8 (25.8)	4 (13.3)
	無	21 (75.0)	25 (83.3)	23 (74.2)	26 (86.7)
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)
冷虚血時間（時間）	平均値 ± SD	10.0 ± 2.9	9.4 ± 2.6	8.3 ± 2.9	9.1 ± 3.2

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

有効性の結果

（1）主要評価項目

12 ヵ月評価

投与開始後 12 ヵ月の複合評価項目（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を Table 3-8 に示す。

投与開始後 12 ヵ月の複合評価項目（BPAR，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 1 mg 群で 71.4%，2 mg 群で 53.3%，4 mg 群で 58.1%，プラセボ群で 56.7%であり，治療群間で有意差は認められなかった。対比較の結果，各エベロリムス群とプラセボ群の間及びエベロリムスの各治療群間に有意差は認められなかった（B158/B158E1 試験-Post-text Table 9.1-2a，Post-text Table 9.1-3a）。

Table 3-8 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：12 ヵ月評価（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 (%)	p 値 a)
複合評価項目（BPAR，移植肝廃絶，死亡，又は追跡調査不能）	20 (71.4)	16 (53.3)	18 (58.1)	17 (56.7)	0.521
BPAR	15 (53.6)	12 (40.0)	13 (41.9)	13 (43.3)	0.734
移植肝廃絶	0	4 (13.3)	1 (3.2)	2 (6.7)	0.159
死亡	5 (17.9)	1 (3.3)	4 (12.9)	6 (20.0)	0.239
tAR	9 (32.1)	8 (26.7)	8 (25.8)	12 (40.0)	0.614
臨床的に確認された AR	15 (53.6)	13 (43.3)	13 (41.9)	13 (43.3)	0.799
臨床的に確認された CR	0	1 (3.3)	0	1 (3.3)	0.572
BPAR が 2 回以上認められた被験者	3 (10.7)	3 (10.0)	6 (19.4)	7 (23.3)	-

Source：B158/B158E1 試験-Post-text Table 9.1-1a，Post-text Table 9.2-1a

a) カイ二乗検定

重複集計

36 ヵ月評価

ランダム化から投与開始後 36 ヵ月の複合評価項目（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を Table 3-9 に示す。

ランダム化から投与開始後 36 ヵ月の複合評価項目（BPAR，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 1 mg 群で 75.0%，2 mg 群で 60.0%，4 mg 群で 61.3%，プラセボ群で 60.0%であり，治療群間で有意差は認められなかった。対比較の結果，各エベロリムス群とプラセボ群の間及びエベロリムスの各治療群間に有意差は認められなかった（B158/B158E1 試験- Post-text table 9.1-2a，Post-text Table 9.1-3b）。

Table 3-9　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：36 ヵ月評価（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 (%)	p 値 [a)]
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)	0.576
BPAR	16 (57.1)	14 (46.7)	14 (45.2)	14 (46.7)	0.788
移植肝廃絶	0	4 (13.3)	1 (3.2)	2 (6.7)	0.159
死亡	5 (17.9)	1 (3.3)	4 (12.9)	6 (20.0)	0.239
tAR	11 (39.3)	9 (30.0)	9 (29.0)	12 (40.0)	0.714
臨床的に確認された AR	16 (57.1)	15 (50.0)	14 (45.2)	14 (46.7)	0.804
臨床的に確認された CR	0	1 (3.3)	0	1 (3.3)	0.572
BPAR が 2 回以上認められた被験者	5 (17.9)	4 (13.3)	8 (25.8)	8 (26.7)	-

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

a) カイ二乗検定

重複集計

60 ヵ月評価

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を Table 3-10 に示す。

投与開始後 36 ヵ月から 60 ヵ月の期間の複合評価項目（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 1 mg 群で 10.0%（1/10 名），2 mg 群で 25.0%（2/8 名），4 mg 群で 50.0%（1/2 名）であった。

Table 3-10　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)
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 CR	1 (10.0)	0	0	1 (5.0)

Source：B158E2 試験-Post-text Table 9.1-1b

重複集計

（2）副次評価項目

12 ヵ月評価

投与開始後 12 ヵ月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群とプラセボ群の間に有意差が認められなかった。投与開始後 12 ヵ月に AR が 2 回以上認められた被験者の割合に投与量との関連は認められなかった。ほとんどの AR は軽度又は中等度で，投与開始後 12 ヵ月の高度の AR の発現率はエベロリムス 1 mg 群で 6.7%，2 mg 群で 25.0%，4 mg 群で 0%，プラセボ群で 15.4%であった。AR の重症度にエベロリムスの投与量との関連は認められなかった（B158/B158E1 試験-Post-text Table 9.1-2a，Post-text Table 9.2-1a，Post-text Table 9.2-5a）。

36 ヵ月評価

ランダム化から投与開始後 36 ヵ月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群とプラセボ群の間に有意差が認められなかった。投与開始後 36 ヵ月に AR が 2 回以上認められた被験者の割合に投与量との関連は認められなかった（B158/B158E1 試験-Post-text Table 9.1-1b，Post-text Table 9.2-1b）。

60 ヵ月評価

投与開始後 36 ヵ月から 60 ヵ月の期間に，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）に発現した（B158E2 試験-Post-text Table 9.1-1b）。

安全性の結果

36 ヵ月評価

（1）治験薬の曝露状況

治験薬投与期間を Table 3-11 に示す。

治験薬の投与を 12 ヵ月以上受けた被験者の割合はエベロリムス 1 mg 群で 39.3%，2 mg 群で 53.3%，4 mg 群で 32.3%，プラセボ群で 56.7%であり，36 ヵ月以上受けた被験者の割合は 1 mg 群で 35.7%，2 mg 群で 23.3%，4 mg 群で 6.5%，プラセボ群で 0%であった。

投与開始後 12 ヵ月のエベロリムスの 1 日投与量（非投与日を含む平均値）はエベロリムス 1 mg 群で 0.89 mg，2 mg 群で 1.58 mg，4 mg 群で 3.07 mg であった。投与開始後 12 ヵ月までの各治療群の 1 日投与量の増減幅は小さかった（B158/B158E1 試験-Post-text Table 8.1-4）。

Table 3-11　治験薬投与期間（B158/B158E1 試験，ITT 集団）

治験薬投与期間	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 (%)
投与被験者	28 (100.0)	30 (100.0)	31 (100.0)	30 (100.0)
≥ 1 週間	24 (85.7)	24 (80.0)	27 (87.1)	28 (93.3)
≥ 2 週間	19 (67.9)	22 (73.3)	24 (77.4)	24 (80.0)
≥ 1 ヵ月	17 (60.7)	21 (70.0)	20 (64.5)	21 (70.0)
≥ 3 ヵ月	14 (50.0)	18 (60.0)	17 (54.8)	18 (60.0)
≥ 6 ヵ月	13 (46.4)	17 (56.7)	14 (45.2)	18 (60.0)
≥ 12 ヵ月	11 (39.3)	16 (53.3)	10 (32.3)	17 (56.7)
≥ 18 ヵ月	11 (39.3)	10 (33.3)	4 (12.9)	9 (30.0)[a)]
≥ 24 ヵ月	11 (39.3)	8 (26.7)	3 (9.7)	2 (6.7)[a)]
≥ 30 ヵ月	10 (35.7)	7 (23.3)	2 (6.5)	1 (3.3)[a)]
≥ 36 ヵ月	10 (35.7)	7 (23.3)	2 (6.5)	0[a)]

Source：B158/B158E1 試験-Post-text Table 8.1-1

a) プラセボ群はコア試験完了後に投与終了することとしたが，全被験者がコア試験を完了するまで開鍵されなかったため，一部の被験者は投与開始後 12 ヵ月以降もプラセボ投与を継続した。

（2）有害事象

1）有害事象

比較的よくみられた有害事象（いずれかの治療群で発現率 25%以上）の発現率を Table 3-12 に示す。

有害事象の発現率は，エベロリムス 1 mg 群で 96.4%，2 mg 群で 100%，4 mg 群で 100%，プラセボ群で 100%であった。発現率の高かった有害事象は，1 mg 群で便秘，嘔気，腹痛 NOS，不眠症，嘔吐 NOS，及び頭痛，2 mg 群で嘔気，高血圧 NOS，便秘，頭痛，及び発熱，4 mg 群で便秘，嘔気，腹痛 NOS，不眠症，及び高血圧 NOS，プラセボ群で嘔気，腹痛 NOS，高血圧 NOS，不眠症，及び末梢性浮腫であった。比較的よくみられた有害事象のうち，エベロリムスのいずれかの治療群でプラセボ群に比べて発現率が 15%以上高かった有害事象は，便秘，頭痛，発熱，激越，頻脈 NOS，及び浮腫 NOS であった。比較的よくみられた有害事象のうち，投与量の増加に伴って発現率が明らかに高くなった有害事象はなかった。

Table 3-12　比較的よくみられた有害事象（いずれかの治療群で発現率 25%以上）の発現率：36 ヵ月評価（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)
浮腫 NOS	2 (7.1)	2 (6.7)	10 (32.3)	5 (16.7)

Source：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。

2）副作用

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）の発現率を Table 3-13 に示す。

副作用の発現率は，エベロリムス 1 mg 群で 64.3%，2 mg 群で 70.0%，4 mg 群で 77.4%，プラセボ群で 53.3%であった。発現率の高かった副作用は，1 mg 群で白血球数減少，血小板減少症，白血球減少症 NOS，及び嘔吐 NOS，2 mg 群で白血球数減少，血小板数減少，高コレステロール血症，高トリグリセリド血症，及び血中トリグリセリド増加，4 mg 群で血小板数減少，貧血

NOS，血中トリグリセリド増加，プラセボ群で血小板減少症，高トリグリセリド血症，好中球減少症，腹水感染，及び血中トリグリセリド増加であった。比較的よくみられた副作用のうち，エベロリムスのいずれかの治療群でプラセボ群に比べて発現率が 15%以上高かった副作用はなかった。比較的よくみられた副作用のうち，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，貧血 NOS，細菌感染 NOS，白血球数増加，発熱，血中トリグリセリド増加，カンジダ感染 NOS，及び血中クレアチニン増加であった。

Table 3-13　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）の発現率：36 ヵ月評価（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
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：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。

3）重症度別

有害事象の重症度別の集計はしていない。

（3）死亡及び重篤な有害事象

1）死亡

死亡の発現率を Table 3-14 に示す。

36 ヵ月評価時までに計 16 名が死亡した。内訳はエベロリムス 1 mg 群で 5 名，2 mg 群で 1 名，4 mg 群で 4 名，プラセボ群で 6 名であった。PT 別にいずれかの群で 2 名以上にみられた死因は，突然死（2 名，4 mg 群），敗血症 NOS（2 名，プラセボ群）であった。

Table 3-14　死亡の発現率：36 ヵ月評価（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 (%)
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)
呼吸不全	0	0	1 (3.2)	0

Source：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。

2）重篤な有害事象

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）の発現率を Table 3-15 に示す。

重篤な有害事象の発現率はエベロリムス 1 mg 群で 71.4%，2 mg 群で 70.0%，4 mg 群で 80.6%，プラセボ群で 56.7%であった。エベロリムスのいずれかの治療群でプラセボ群に比べて発現率が 10%以上高かった重篤な有害事象は，発熱，嘔気，及び創し開であった。比較的よくみられた重篤な有害事象のうち，投与量の増加に伴って発現率が高くなった事象は，敗血症 NOS，痙攣 NOS，腎機能障害 NOS 及び出血 NOS であった。

Table 3-15　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）の発現率：36 ヵ月評価（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：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。

（4）重要な有害事象

1）投与中止に至った有害事象

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）の発現率を Table 3-16 に示す。

投与中止に至った有害事象の発現率は，1 mg 群で 42.9%，2 mg 群で 40.0%，4 mg 群で 41.9%，プラセボ群で 20.0%であった。エベロリムスのいずれかの治療群で 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），血小板数減少（2 名，4 mg 群），及び腹膜炎（2 名，2 mg 群）であった。

Table 3-16　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）の発現率：36 ヵ月評価（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：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。

（5）臨床検査

1）血液学的検査

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 3-17 に示す。

いずれかの治療群で該当した被験者の割合が 20%以上であった血液学的検査値異常は，白血球数低値及び白血球数高値であった。エベロリムスのいずれかの治療群でプラセボ群に比べて該当した被験者の割合が 10%以上高かった血液学的検査値異常は，白血球数低値及び好中球数低値であった。

Table 3-17　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：36 ヵ月評価（B158/B158E1 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 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 (%)
ヘモグロビン低値	< 4.34 mmol/L	2 (7.1)	3 (10.0)	3 (9.7)	1 (3.3)
白血球数低値	≤ 2.8 × 10^9/L	3 (10.7)	6 (20.0)	1 (3.2)	2 (6.7)
白血球数高値	≥ 16 × 10^9/L	3 (10.7)	7 (23.3)	4 (12.9)	6 (20.0)
好酸球高値	≥ 12%	1 (3.6)	0	0	1 (3.3)
好中球数低値	≤ 1.5 × 10^9/L	4 (14.3)	4 (13.3)	1 (3.2)	1 (3.3)
血小板数低値	投与開始後 1 日～4 週：< 25 × 10^9/L 4 週以降：< 75 × 10^9/L	1 (3.6)	5 (16.7)	2 (6.5)	3 (10.0)
血小板数高値	≥ 700 × 10^9/L	1 (3.6)	0	1 (3.2)	0

Source：B158/B158E1 試験-Post-text Table 10.3-1
同一パラメータ内の低値及び高値は重複集計

2）血液生化学的検査

a）肝機能

臨床的に注目すべき肝機能検査値異常に該当した被験者の割合を Table 3-18 に示す。

臨床的に注目すべき肝機能検査値異常は，ALP を除き，いずれの治療群も発現率が高かった。エベロリムスのいずれかの治療群でプラセボ群に比べて該当した被験者の割合が 10%以上高かった項目はビリルビン高値であった。

Table 3-18　臨床的に注目すべき肝機能検査値異常に該当した被験者の割合：36 ヵ月評価（B158/B158E1 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異常の定義	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 (%)
AST 高値	≥ 3 × ULN	27 (96.4)	27 (90.0)	28 (90.3)	29 (96.7)
ALT 高値	≥ 3 × ULN	28 (100.0)	29 (96.7)	26 (83.9)	28 (93.3)
ALP 高値	≥ 3 × ULN	4 (14.3)	9 (30.0)	7 (22.6)	8 (26.7)
ビリルビン高値	≥ 34.2 µmol/L	21 (75.0)	27 (90.0)	25 (80.6)	22 (73.3)

Source：B158/B158E1 試験-Post-text Table 10.3-2

b）腎機能

クレアチニン高値（ベースラインから 30%超の上昇）に該当した被験者の割合はエベロリムス 1 mg 群 60.7%，2 mg 群 80.0%，4 mg 群 71.0%，プラセボ群 70.0%であり，2 mg 群ではプラセボ群に比べて高かった（B158/B158E1 試験-Post-text Table 10.3-3）。

c）電解質／代謝関連

いずれかの治療群で該当した被験者の割合が 20%以上であった臨床的に注目すべき電解質／代謝関連値異常はグルコース高値（> 13.9 mmol/L）であった（1 mg 群 25.0%，2 mg 群 20.0%，4 mg 群 19.4%，プラセボ群 26.7%，以下同順）。エベロリムスのいずれかの治療群でプラセボ群に比べて該当した被験者の割合が 10%以上高かった項目はカリウム高値（≥ 6 mmol/L）であった（10.7%，13.3%，3.2%，3.3%）（B158/B158E1 試験-Post-text Table 10.3-4）。

d）酵素

いずれかの治療群で該当した被験者の割合が 20%以上であった臨床的に注目すべき酵素検査値異常はアミラーゼ高値（≥ 2 × ULN）（1 mg 群 17.9%，2 mg 群 36.7%，4 mg 群 19.4%，プラセボ群 33.3%，以下同順）及びリパーゼ高値（≥ 2 × ULN）（10.7%，33.3%，19.4%，13.3%）であった（B158/B158E1 試験-Post-text Table 10.3-5）。エベロリムスのいずれかの治療群でプラセボ群に比べて該当した被験者の割合が 10%以上高かった項目はリパーゼ高値であった。

e）脂質

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 3-19 に示す。

いずれかの治療群で該当した被験者の割合が 20%以上であった臨床的に注目すべき脂質検査値異常はなかった。エベロリムスのいずれかの治療群でプラセボ群に比べて該当した被験者の割合が 10%以上高かった項目はコレステロール高値であった。

Table 3-19　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：36 ヵ月評価（B158/B158E1 試験，安全性解析対象集団）

脂質	臨床的に注目すべき異常の定義	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 (%)
コレステロール高値	≥ 9.1 mmol/L	2 (7.1)	3 (10.0)	5 (16.1)	1 (3.3)
トリグリセリド高値	≥ 8.5 mmol/L	0	1 (3.3)	2 (6.5)	0

Source：B158/B158E1 試験-Post-text Table 10.3-6

60 ヵ月評価

（1）治験薬の曝露状況

B158E2 試験移行被験者集団のうち，エベロリムスの投与を 60 ヵ月以上受けた被験者は，エベロリムス 1 mg 群で 8 名，2 mg 群で 4 名，4 mg 群で 2 名であった（B158E2 試験-Post-text Table 8.1-1）。

（2）有害事象

1）有害事象

投与開始後 36 ヵ月から 60 ヵ月までの比較的よくみられた有害事象（いずれかの治療群で発現率 25%以上）の発現率を Table 3-20 に示す。

有害事象の発現率は，いずれの治療群でも 100%であった。発現率の高かった有害事象は，エベロリムス 1 mg 群で発熱，高血圧，下痢，肝機能検査値異常，及び頭痛，2 mg 群で高血圧，末梢性浮腫，関節痛，及び処置後痛であった。4 mg 群で 2 名以上に認められた事象はなかった。

Table 3-20 投与開始後 36 ヵ月から 60 ヵ月までの比較的よくみられた有害事象（いずれかの治療群で発現率 25%以上）の発現率（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)
発熱	5 (50.0)	1 (12.5)	1 (50.0)	7 (35.0)
高血圧	5 (50.0)	5 (62.5)	1 (50.0)	11 (55.0)
下痢	4 (40.0)	2 (25.0)	0	6 (30.0)
肝機能検査値異常	4 (40.0)	0	0	4 (20.0)
頭痛	4 (40.0)	0	1 (50.0)	5 (25.0)
貧血	3 (30.0)	0	0	3 (15.0)
便秘	3 (30.0)	0	0	3 (15.0)
疲労	3 (30.0)	1 (12.5)	0	4 (20.0)
肺炎	3 (30.0)	2 (25.0)	0	5 (25.0)
上気道感染	3 (30.0)	0	0	3 (15.0)
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)
末梢性浮腫	2 (20.0)	3 (37.5)	0	5 (25.0)
肝酵素上昇	2 (20.0)	0	1 (50.0)	3 (15.0)
関節痛	2 (20.0)	3 (37.5)	0	5 (25.0)
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)
上腹部痛	1 (10.0)	2 (25.0)	0	3 (15.0)
処置後痛	1 (10.0)	3 (37.5)	0	4 (20.0)
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)
腹部ヘルニア	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)
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)
腱鞘炎	0	0	1 (50.0)	1 (5.0)
尿失禁	0	2 (25.0)	0	2 (10.0)
発疹	0	0	1 (50.0)	1 (5.0)

Source：B158E2 試験-Post-text Table 10.1-3

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。

2）副作用

投与開始後 36 ヵ月から 60 ヵ月までの期間に，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（B158E2 試験-Post-text Listing 10.1-1）。いずれかの治療群で 2 名以上に認められた副作用は，2 mg 群の白血球数減少及び高コレステロール血症（各 2 名）であった。

3）重症度別

有害事象の重症度別の集計はしていない。

（3）死亡及び重篤な有害事象

1）死亡

投与開始後 36 ヵ月から 60 ヵ月までに計 2 名が死亡し，いずれもエベロリムス 2 mg 群であった。死因は出血性卒中及び肺炎（各 1 名）であった（B158E2 試験-Post-text Listing 10.2-2）。

2）重篤な有害事象

投与開始後 36 ヵ月から 60 ヵ月までに，重篤な有害事象は，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 名に発現した（B158E2 試験-Post-text Table 10.2-2）。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（2 名，1 mg 群）及び肺炎（各 2 名，1 mg 群及び 2 mg 群）であった。

（4）重要な有害事象

1）投与中止に至った有害事象

投与開始後 36 ヵ月から 60 ヵ月までに，投与中止に至った有害事象は，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）に発現し，4 mg 群では認められなかった（B158E2 試験-Post-text Listing 10.2-3）。2 名以上に発現した投与中止に至った有害事象はなかった。

PK/PD の結果

（1）エベロリムスの PK

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 Figure 3-2 及び Table 3-21 に示す。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 の関係を Figure 3-3 に示す。また，エベロリムスの PK パラメータを Table 3-22 に，個体内及び個体間変動を Table 3-23 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 ± SD）は，エベロリムス 1 mg 群で 3.0 ± 1.7 ng/mL，2 mg 群で 5.8 ± 5.0 ng/mL，4 mg 群で 8.9 ± 5.0 ng/mL であった。血液中

トラフ濃度は，2 mg 群の投与開始後 2 ヵ月及び 3 ヵ月で低かったが，評価期間を通じて概して一定であった（B158/B158E1 試験-Appendix 8.2 Post-text Listing 2）。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）であり，血液中トラフ濃度は用量比をやや下回った（B158/B158E1 試験-Appendix 8.2 Post-text Listing 1）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。

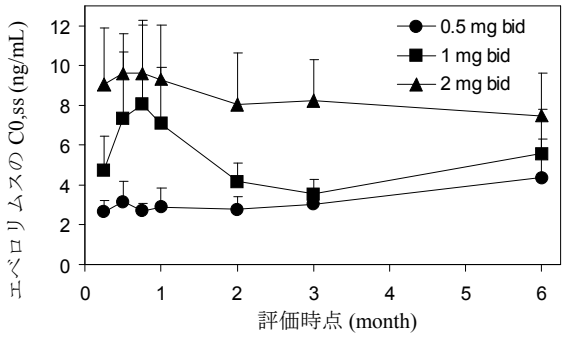
Cmax,ss 及び AUCtau,ss も評価期間を通じて一定であった（B158/B158E1 試験-Appendix 8.2 Post-text Listing 2）。用量比例性を評価時点ごとに検討した結果，傾きの点推定値（90%信頼区間の下限値と上限値）は 0.75（0.57，0.92）～0.97（0.73，1.22）であり，Cmax,ss 及び AUCtau,ss は用量比をやや下回った（B158/B158E1 試験-Appendix 8.2 Post-text Listing 1）が，傾きの 90%信頼区間は 1 を含むか，又は 1 付近であったことから，エベロリムス投与量が 1～4 mg 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は AUCtau,ss と有意な相関を示し，回帰係数は 0.91（$p < 0.001$）であった。

AUCtau,ss の個体内変動は 31.5%，個体間変動は 26.7%であった。エベロリムスの PK に，性別，年齢，及び体重による臨床的に意味のある影響は認められなかった（B158/B158E1 試験-Appendix 8.2 Post-text Figure 2）。

エベロリムスの Cmax,ss 及び AUCtau,ss は，本試験と同じ用量を投与した B157 試験（新規腎移植患者）の結果と同程度であった。

Figure 3-2　エベロリムスの血液中トラフ濃度推移（B158/B158E1 試験，PK 解析対象集団）



Source：B158/B158E1 試験-Appendix 8.2 Figure 6-1
0.5 mg bid：エベロリムス 1 mg 群，1 mg bid：エベロリムス 2 mg 群，2 mg bid：エベロリムス 4 mg 群
平均値 ＋ 95%信頼区間

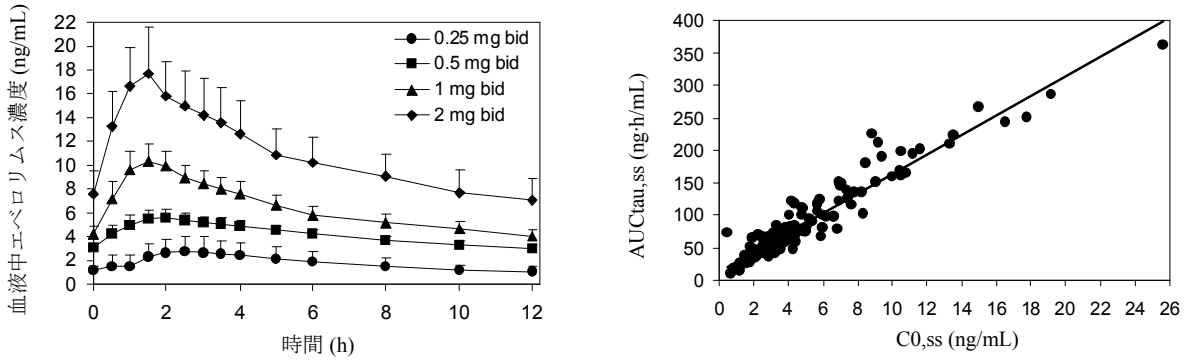
Table 3-21 エベロリムスの血液中トラフ濃度推移（B158/B158E1 試験，PK 解析対象集団）

	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：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 3-3 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/B158E1 試験，PK 解析対象集団）



Source：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 × C0,ss + 15.0

Table 3-22 エベロリムスの PK パラメータ（B158/B158E1 試験，PK 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
C0,ss (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
AUCtau,ss/dose (ng·h/mL/mg)	98 ± 36	97 ± 22	99 ± 28
Cav,ss (ng/mL)	4.1 ± 1.5	4.0 ± 0.9	4.1 ± 1.2
Fluc (%)	70 ± 29	85 ± 28	89 ± 38
エベロリムス 2 mg 群			
N	16	16	12
C0,ss (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
AUCtau,ss/dose (ng·h/mL/mg)	89 ± 46	74 ± 35	79 ± 26
Cav,ss (ng/mL)	7.4 ± 3.8	6.2 ± 2.9	6.6 ± 2.1
Fluc (%)	93 ± 38	105 ± 44	118 ± 37
エベロリムス 4 mg 群			
N	18	10	12
C0,ss (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
AUCtau,ss/dose (ng·h/mL/mg)	74 ± 44	73 ± 25	79 ± 29
Cav,ss (ng/mL)	12.3 ± 7.3	12.1 ± 4.1	13.2 ± 4.8
Fluc (%)	104 ± 51	140 ± 34	134 ± 38

Source：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）

0.5 mg/日に減量した被験者は解析から除外した。

Table 3-23 エベロリムスの個体内及び個体間変動（B158/B158E1 試験，PK 解析対象集団）

	変動係数（%）	
PK パラメータ	個体内変動	個体間変動
C0,ss	38.9	35.8
Cmax,ss	34.6	29.6
AUCtau,ss	31.5	26.7

Source：B158/B158E1 試験-Appendix 8.2 Table 6-4

（2）エベロリムスの曝露量-有効性の関係

エベロリムスの投与量別及び C0,ss 別の tBPAR が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）を Table 3-24 に，Kaplan-Meier 法で推定した投与開始後 225 日までの tBPAR が発現しなかった被験者の割合の推移を Figure 3-4 示す。

対数変換したエベロリムスの C0,ss と tBPAR が発現しなかった被験者の割合について，ロジスティック回帰分析を行った結果，エベロリムスの C0,ss が高いほど，tBPAR が発現しなかった被験者の割合が高くなることが示唆された（p = 0.0137，Appendix 8.2 Post-text Listing 4）。また，Kaplan-Meier 法を用いて推定した結果（logrank 検定）でも同様の結果が得られた（p = 0.006，Appendix 8.2 Post-text Listing 5）。

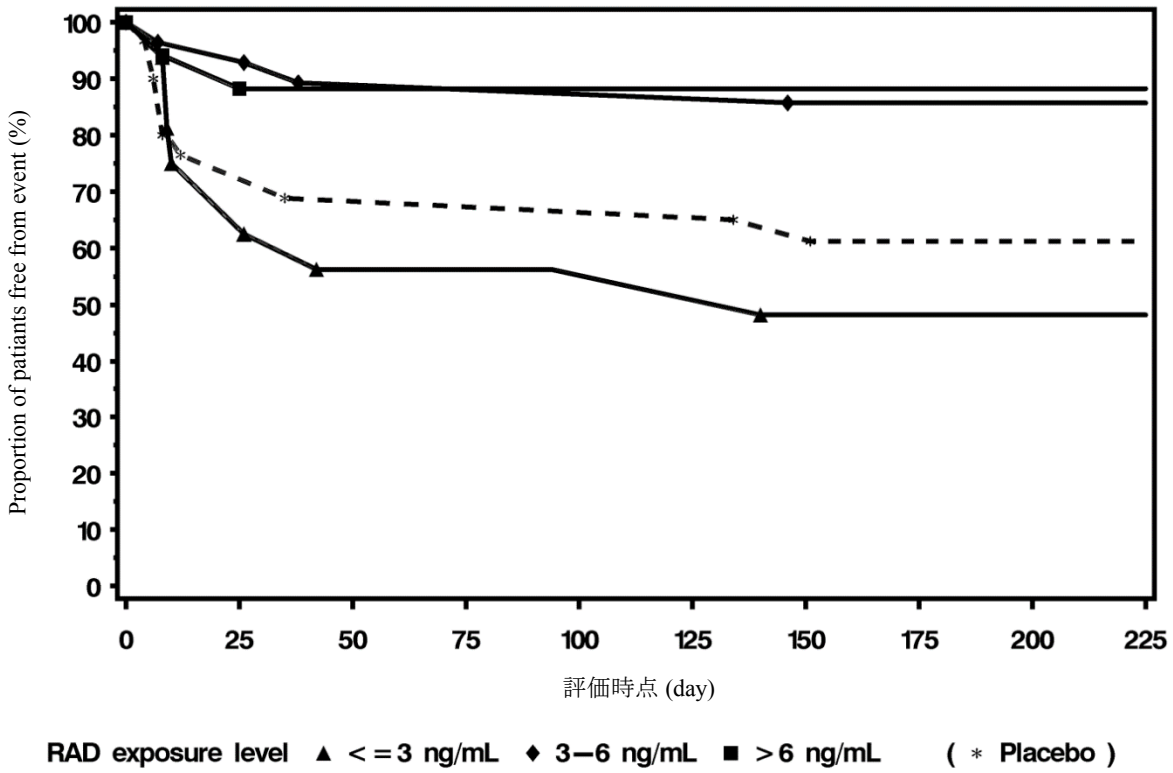
対数変換したエベロリムス及び CsA の C0,ss と tBPAR の発現までの時間に対し，Cox の比例ハザードモデルを用いた結果，有効性に対する効果が示唆された（p = 0.03，Appendix 8.2 Post-text Listing 6）が，CsA に対しては認められなかった（p = 0.13）。エベロリムスの投与量を 2 倍にしたときのハザード比（95%信頼区間の上限値と下限値）は 0.47（0.24，0.93），ネオーラルの投与量を 2 倍にしたときのハザード比は 0.47（0.17，1.26）であった。

Table 3-24　エベロリムスの投与量別及び血液中トラフ濃度別の tBPAR が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/B158E1 試験，PK 解析対象集団）

	治療群			
	エベロリムス 1 mg n/N (%)	エベロリムス 2 mg n/N (%)	エベロリムス 4 mg n/N (%)	プラセボ群 n/N (%)
tBPAR が発現しなかった被験者／全被験者	19/28 (68)	22/30 (73)	23/31 (74)	19/30 (63)
tBPAR が発現しなかった被験者／C0,ss データが得られた被験者	13/18 (72)	16/22 (73)	18/21 (86)	19/30 (63)
	エベロリムスの C0,ss			
	0 ng/mL n/N (%)	< 3 ng/mL n/N (%)	3～6 ng/mL n/N (%)	> 6 ng/mL n/N (%)
tBPAR が発現しなかった被験者／C0,ss データが得られた被験者	19/30 (63)	8/16 (50)	24/28 (86)	15/17 (88)

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

Figure 3-4　エベロリムスの血液中トラフ濃度別の投与開始後 225 日までの tBPAR が発現しなかった被験者の割合の推移（B158/B158E1 試験，PK 解析対象集団）



Source：B158/B158E1 試験-Appendix 8.2 Figure 6-3
RAD：エベロリムス
Kaplan-Meier 法で推定

（3）エベロリムスの曝露量-安全性の関係

6 ヵ月評価でのエベロリムスの C0,ss 別の安全性の評価項目の発現率を Table 3-25 に示す。

コレステロール高値及び血小板減少についてはエベロリムスの C0,ss が高いほど発現率は高かった。

Table 3-25　エベロリムスの血液中トラフ濃度別の安全性の評価項目の発現率：6 ヵ月評価（B158/B158E1 試験，PK 解析対象集団）

	エベロリムスの C0,ss			p 値
	1.3～3.5 ng/mL	3.6～5.7 ng/mL	5.8～26.5 ng/mL	
安全性の評価項目（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%	0.017
トリグリセリド高値（> 2.9 mmol/L）	50.0%	52.2%	87.0%	0.284
血小板減少（< 100 × 10^9/L）	50.0%	56.5%	65.2%	0.037
白血球減少（< 4.0 × 10^9/L）	39.1%	21.7%	34.8%	0.888

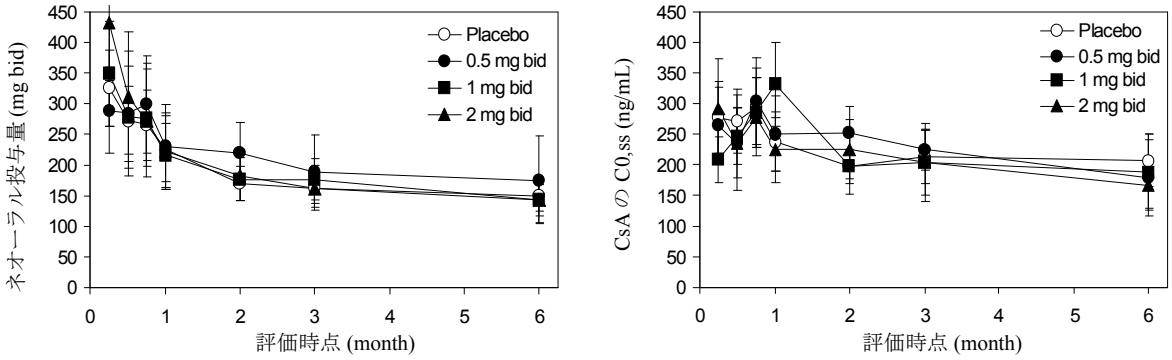
Source：B158/B158E1 試験-Appendix 8.2 Table 6-5

（4）CsA の PK

ネオーラルの投与量及び CsA の血液中トラフ濃度推移を Figure 3-5 及び Table 3-26 に示す。

ネオーラルの投与量は，投与期間を通じて全治療群で同程度に減少し，いずれの評価時点でも治療群間で有意差は認められなかった（B158/B158E1 試験-Appendix 8.2，Post-text Listing 3）。CsA の C0,ss は経時的に低下した。CsA の C0,ss（投与量補正値）は投与開始後 1 ヵ月のみで治療群間に有意差（p = 0.046）が認められたが，その他の評価時点では認められなかった。

Figure 3-5　ネオーラルの投与量及び CsA の血液中トラフ濃度推移（B158/B158E1 試験，PK 解析対象集団）



Source：B158/B158E1 試験-Appendix 8.2 Figure 6.4

0.5 mg bid：エベロリムス 1 mg 群，1 mg bid：エベロリムス 2 mg 群，2 mg bid：エベロリムス 4 mg 群

左図：ネオーラルの投与量（平均値 ± 95%信頼区間）の推移

右図：CsA の C0,ss（平均値 ± 95%信頼区間）の推移

Table 3-26 ネオーラルの投与量及び CsA の血液中トラフ濃度推移（B158/B158E1 試験，PK 解析対象集団）

評価時点	1 週	2 週	3 週	1 ヵ月	2 ヵ月	3 ヵ月	6 ヵ月
プラセボ群							
N	19	20	19	19	17	18	17
ネオーラル投与量 (mg bid)	325 ± 130	273 ± 119	264 ± 117	226 ± 111	169 ± 56	163 ± 53	149 ± 45
CsA C0,ss (ng/mL)	277 ± 121	271 ± 111	294 ± 135	238 ± 100	197 ± 55	213 ± 88	207 ± 84
エベロリムス 1 mg 群							
N	16	12	16	16	14	14	12
ネオーラル投与量 (mg bid)	289 ± 129	284 ± 160	298 ± 148	230 ± 131	220 ± 87	189 ± 102	175 ± 113
CsA C0,ss (ng/mL)	265 ± 117	236 ± 122	304 ± 132	251 ± 114	252 ± 74	224 ± 55	179 ± 97
エベロリムス 2 mg 群							
N	20	16	17	19	16	18	13
ネオーラル投与量 (mg bid)	348 ± 181	278 ± 155	276 ± 154	216 ± 109	177 ± 67	176 ± 66	142 ± 43
CsA C0,ss (ng/mL)	208 ± 81	246 ± 87	286 ± 108	332 ± 143	199 ± 89	204 ± 108	187 ± 105
エベロリムス 4 mg 群							
N	16	17	17	15	15	16	10
ネオーラル投与量 (mg bid)	431 ± 173	311 ± 206	272 ± 179	222 ± 113	183 ± 75	163 ± 69	143 ± 50
CsA C0,ss (ng/mL)	291 ± 153	236 ± 109	278 ± 124	224 ± 97	225 ± 87	204 ± 120	168 ± 54

Source：B158/B158E1 試験-Appendix 8.2 Post-text Table 4

平均値 ± SD

4 有効性及び安全性試験

4.1 申請する適応症に関する比較対照試験

4.1.1 H2307 試験（評価資料）

添付資料番号：5.3.5.1-1-H2307 試験

試験の標題

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

治験依頼者

ノバルティス社

治験責任医師

[redacted] 他

治験実施医療機関

[redacted] 他，計 42 医療機関（日本，カナダ，エジプト，ドイツ，インド，イタリア，韓国，ロシア，サウジアラビア，シンガポール，台湾，トルコ，米国）

試験期間

2013 年 9 月 25 日（最初の被験者の登録日）～2016 年 10 月 19 日（最後の被験者の 12 ヵ月評価完了日）

開発の相

第 III 相

目的

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［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），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タクロリムス（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。

副次目的

（1）重要な副次目的

ランダム化から移植後 12 ヵ月までの推算糸球体濾過量（estimated glomerular filtration rate，eGFR）変化量を指標として，エベロリムス＋減量 TAC 群の腎機能が，標準量 TAC 群と比較して非劣性であることを検証する。

（2）その他の副次目的（移植後 12 ヵ月及び 24 ヵ月）

有効性の目的

以下の項目を治療群間で比較する。

- tBPAR，移植肝廃絶，又は死亡からなる複合評価項目の発現率（移植後 24 ヵ月）
- 有効性の複合評価項目を構成する各事象の発現率
- 移植肝廃絶又は死亡からなる複合評価項目の発現率
- 生検で確認された急性拒絶反応（biopsy proven acute rejection，BPAR），治療を要した急性拒絶反応（treated acute rejection，tAR），及び急性拒絶反応（actute rejection，AR）の発現率。移植後 6，12，及び 24 ヵ月の Rejection Activity Index（RAI）グレード別の tBPAR 及び tAR の発現率。
- 発現時期別，重症度別，及び移植に至った原疾患別の tBPAR の発現率

腎機能に関連する目的

以下の項目を治療群間で比較する。

- ランダム化から移植後 12 及び 24 ヵ月までの腎機能［abbreviated Modification of Diet in Renal Disease formula (4 variables)（MDRD4 式）により算出した eGFR］の推移
- ランダム化から移植後 12 及び 24 ヵ月までの腎機能の変化率
- 種々の算出式［MDRD4 式，Modification of Diet in Renal Disease formula (6 variables)（MDRD6 式），Nankivell 式，Cockcroft-Gault 式，Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration（CKD EPI）式，及び Hoek 式］を用いた eGFR による腎機能
- ランダム化から移植後 6，12，及び 24 ヵ月までに，eGFR が < 10，10～< 15，15～< 20，20～< 25，及び ≥ 25 mL/分/1.73 m^2 減少又は増加した被験者の割合
- 慢性腎臓病（chronic kidney disease，CKD）ステージ別の腎機能の推移
- 年齢（60 歳未満，60 歳以上），性別，人種，地域，腎機能，C 型肝炎ウイルス（hepatitis C virus，HCV）の有無，末期肝疾患モデル（Model for End-Stage Liver Disease，MELD）スコア，及び移植に至った原疾患別の部分集団での腎機能，及びランダム化から移植後 6 及び 12 ヵ月までの eGFR の変化量
- 複数の時点での尿中蛋白／クレアチニン比
- 複数の時点での 0.5～< 1.0 g/日，1.0～< 3.0 g/日，及び ≥ 3.0 g/日の蛋白尿の発現率
- 腎代替療法の実施率，及び移植日から腎代替療法までの期間

肝細胞癌（hepatocellular carcinoma，HCC）に関連する目的

以下の項目を治療群間で比較する。

- 肝移植時に HCC を合併していた被験者での移植後 12 及び 24 ヵ月の HCC の再発率及び移植日から再発までの期間
- 無再発生存期間

HCV に関連する目的

以下の項目を治療群間で比較する。

- 移植後 12 及び 24 ヵ月の HCV ウイルス量（全体及び遺伝子型別）
- HCV に関連する移植肝線維化の進展率
- HCV に対する抗ウイルス治療の実施率

安全性に関連する目的

- 感染症を含む有害事象及び重篤な有害事象の発現率を治療群間で比較する。
- 副作用及びその他の注目すべき有害事象（AE）の発現率を治療群間で比較する。
- 胆道系の有害事象の発現率及び治療の実施率を治療群間で比較する。

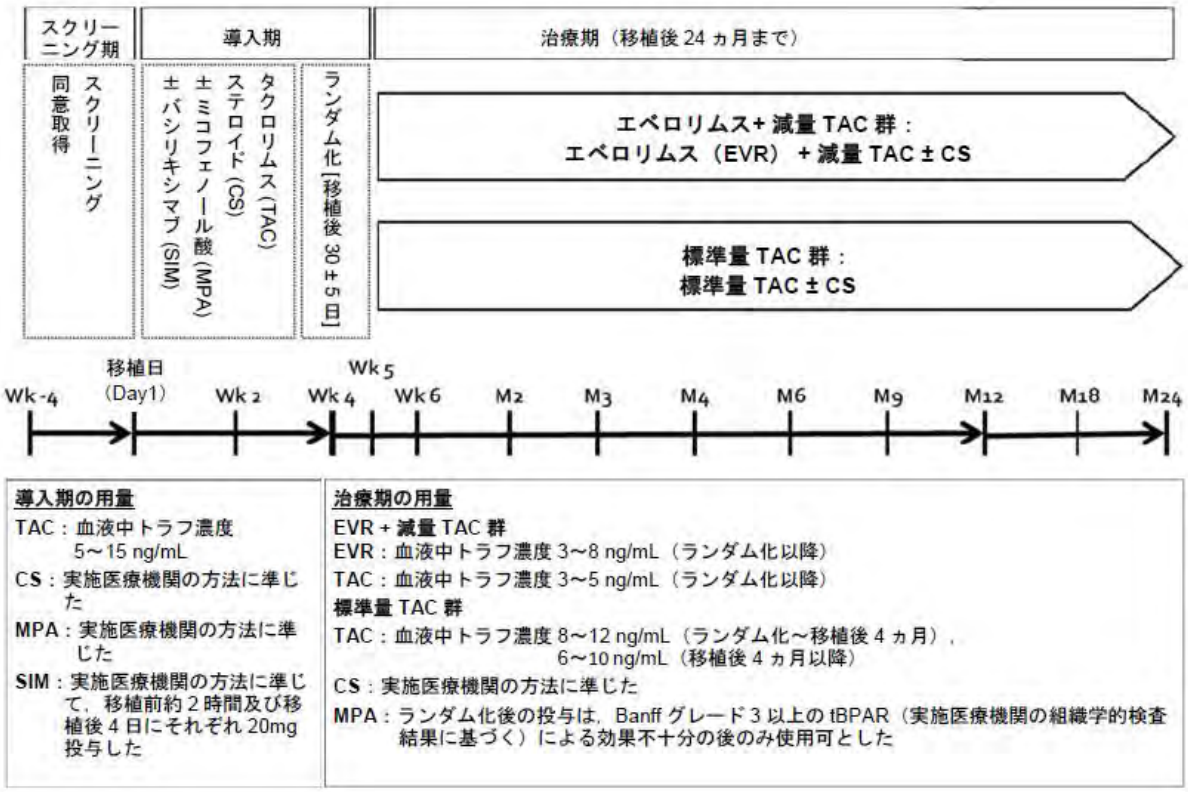
探索目的

- 特定の被験者を対象として，エベロリムス＋減量 TAC 群の肝再生率を標準量 TAC 群と比較する。
- 特定の実施医療機関で，エベロリムス＋減量 TAC 群の薬物動態（pharmacokinetics，PK）を評価する。
- 肝線維化の血清マーカー［例：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（aspartate aminotransferase，AST）と血小板の比，Hepascore］の変化量を検討する。
- HCC のために移植を受けた被験者を対象として，静脈血液中の循環腫瘍細胞の発現率，検出頻度，及び特性を検討する。
- 摘出した肝組織の pEGFR 染色及び pRPS6 染色の結果を用いて，HCC を有する被験者の予後との関連を検討する。
- 1.0 g/日を超える蛋白尿が認められた被験者の尿蛋白の組成に基づいて，蛋白尿を解析する。

試験方法

本試験は，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，並行群間比較対照試験である。試験デザインをFigure 4-1に示す。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。

Figure 4-1　　試験デザイン（H2307 試験）



Source：Figure 9-1

目標被験者数

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）

試験開始時の目標ランダム化被験者数は 470 名（エベロリムス＋減量 TAC 群 235 名，標準量 TAC 群 235 名）としていたが，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，検出力を 90%から 80%，片側有意水準を片側 2.5%から 5%に変更することにより目標被験者数を 280 名に変更した。

被験者数設定の根拠

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を（肝移植の既存データに基づき）それぞれ 20%と仮定し，非劣性マージン 12%，片側有意水準 5%で，エベロリムス＋減量 TAC 群の標準量 TAC 群に対する非劣性を 80%の確率で検出するためには，各治療群 140 名の被験者数が必要となる。

対象疾患及び主要な組入れ基準

選択基準

肝移植を含むスクリーニング期

- 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
- ヒト免疫不全ウイルス（human immunodeficiency virus，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）
- 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

ランダム化（移植後 4 週）

- 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 TAC をベースとする免疫抑制療法を開始した患者
- ランダム化の時点で移植肝機能値［AST，アラニンアミノトランスフェラーゼ（alanine aminotransferase，ALT），及び総ビリルビン値］が基準値上限（upper limit normal，ULN）の 3 倍以下であった患者
- Modification of Diet in Renal Disease（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）
- ランダム化時に経口による服薬が可能な患者

主な除外基準

スクリーニングからランダム化まで

- 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の移植を受けたことがある患者
- 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
- 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
- 肝外転移又は大血管浸潤を伴う HCC を有する患者
- 妊婦又は授乳婦（母乳での授乳）の患者。妊婦とは受胎から妊娠期間を終了するまでの状態にある女性を指し，ヒト絨毛性ゴナドトロピン（human chorionic gonadotropin，hCG）検査「陽性」で確認する

- 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

ドナー肝

- 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
- 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 MRI により確認する
- 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
- 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可能とする
- 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

用量及び投与方法

本試験では，導入期及び治療期中に以下の薬剤を用いた。

- バシリキシマブ：20 mg 凍結乾燥注射剤のバイアル（国内未承認適応）。
- エベロリムス：1.0 mg，0.75 mg，及び 0.5 mg 錠
- TAC：5.0 mg，1.0 mg，及び 0.5 mg カプセル（国内未承認の後発医薬品）。
- ミコフェノール酸（mycophenolic acid，MPA）製剤：MPA の 360 mg 又は 180 mg 腸溶錠，又はミコフェノール酸モフェチル（mycophenolate mofetil，MMF）の 500 mg 又は 250 mg フィルムコート錠又はカプセル（MPA の腸溶錠及び MMF のフィルムコート錠は国内未承認）。

- ステロイド：経口及び静脈内投与用製剤

ランダム化前の免疫抑制療法

TAC の投与

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 TAC の投与を開始した。TAC カプセルの投与は，1 日 2 回とし，目標血液中トラフ濃度を 5～15 ng/mL とした。手術直後の期間中は TAC の静脈内投与を可能としたが，ランダム化までには経口投与とした。

ステロイドの投与

各実施医療機関の方法に準じて，移植からランダム化までステロイドを経口投与した。手術直後の期間中は静脈内投与を可能とした。

抗体導入療法

抗体導入療法を標準的に行っている実施医療機関では，バシリキシマブ 20 mg を計 2 回（移植手術前約 2 時間及び移植後 4 日目，又は各実施医療機関の方法に準じて）静脈内投与した。

MPA 製剤

標準療法に MPA が含まれる実施医療機関では，導入期中の MPA の投与を可能とし，ランダム化までに中止した。

ランダム化後の用法・用量

エベロリムス＋減量 TAC 群では，ランダム化後にエベロリムス 1.0 mg 錠を 1 日 2 回，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た。エベロリムスは，1 回 1.0 mg で投与を開始し，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。移植後 5 週に，エベロリムスの血液中トラフ濃度を測定した。エベロリムスの用量を調節した場合は，原則として調節後の 5 ± 2 日にエベロリムスの血液中トラフ濃度を測定し，3 ng/mL 未満の場合は，エベロリムスの用量を 2 倍に増量した。エベロリムスの減量が必要な場合は，少なくともエベロリムスを 1 回 0.25 mg 減量した。

エベロリムス＋減量 TAC 群及び標準量 TAC 群では，TAC カプセルを 1 日 2 回経口投与した。TAC の投与は移植後のできる限り早期に開始し，Table 4-1に示す TAC の血液中トラフ濃度を目標範囲とした。

Table 4-1　　ランダム化後の TAC の血液中トラフ濃度の目標範囲（H2307 試験）

期間	エベロリムス＋減量 TAC 群	標準量 TAC 群
移植後 4 週～4 ヵ月まで	3～5 ng/mL	8～12 ng/mL
移植後 4 ヵ月～24 ヵ月まで	3～5 ng/mL	6～10 ng/mL

Source：Table 9-3

用法・用量の設定根拠

治療薬物モニタリング（Therapeutic drug monitoring，TDM）に基づく用量調節は，薬物曝露量を正確に調節することができため，本試験では，エベロリムス及び TAC の用量を，血液中トラフ濃度に基づき調整することとした。

エベロリムスの目標血液中トラフ濃度は，これまでに実施された薬物動態試験及び臨床試験での結果に基づき，3～8 ng/mL とした。

腎機能に対するエベロリムス投与のベネフィットを検証するためには，AR を抑制できる免疫抑制を維持しながら，TAC の曝露量を減少させる必要がある。そのため，エベロリムス＋減量標準量 TAC 群では脳死肝移植患者を対象として有効性及び安全性を評価した H2304 試験の移植後 12 ヵ月のデータに基づき，併用する TAC の目標血液中トラフ濃度を 3～5 ng/mL とした。

対照治療選択の根拠

H2304 試験と同様に標準量 TAC の治療を対照とした。TAC は，肝移植後の AR の抑制を適応として承認されており，TAC をベースとする免疫抑制療法は世界中で標準的に用いられている。

投与（観察）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 23 ヵ月間

本試験の検査・観察スケジュールをTable 4-2に示す。

投与期間の設定根拠

一般的な臓器移植患者を対象とした試験と同様に，移植後 12 ヵ月に主要な有効性評価を実施し，より長期のデータを評価するため移植後 24 ヵ月まで収集した。

Table 4-2 検査・観察スケジュール（H2307 試験）

来院名	スクリーニング	ベースライン／移植[2]	W2	W4[2]	W5[10]	W6	M2	M3	M4	M6	M9	M12	M18[21]	M24/EoS[21]
試験期間	スクリーニング期		導入期		治療期（12 ヵ月後まで）								継続治療期（24 ヵ月後まで）	
同意取得[1]	X													
選択／除外基準[2]	X	X		X										
既往歴	X	X												
人口統計学的特性	X													
妊娠検査（実施医療機関）[3]	X			X										X
「Screening period disposition」への入力[2]		X[2]												
電話／ウェブによる IRT への連絡[4]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
移植術，レシピエント／ドナーの特性		X												
レシピエント／ドナーのウイルス血清学的検査[5]		X[a]	X[b]											
HCC の既往歴[6]		X		X										
肝臓の超音波ドップラー検査又はその他の画像検査[7]				X										
バイタルサイン	X	X	X	X	X	X	A	X	A	X	X	X	X	X
診察		X		X				X				X		X
実施医療機関での臨床検査[8]	X	X[4]	X	X										
中央検査機関での臨床検査[9]		X	X	X		X	A	X	A	X	X	X	X	X
「Run-In Period disposition」への入力[2]				X[2]										
エベロリムスの「Dosage Administration Record」への入力					A[10]	A	A	A	A	A	A	A	A	A
TAC の「Dosage Administration Record」への入力					A[10]	A	A	A	A	A	A	A	A	A
エベロリムスの血液中トラフ濃度（実施医療機関／中央検査機関）[11]					A[10]	A	A	A	A	A	A	A	A	A
TAC の血液中トラフ濃度（実施医療機関／中央検査機関）[12]			X	X	X[10]	X	A	X	A	X	X	X	X	X
併用薬及び外科的・内科的処置[13]	X	X	X	X		X	A	X	A	X	X	X	X	X
PK[14]						X				X				

来院名	**スクリーニング**	**ベースライン／移植** [2]	**W2**	**W4**[2]	**W5**[10]	**W6**	**M2**	**M3**	**M4**	**M6**	**M9**	**M12**	**M18**[21]	**M24/ EoS**[21]
試験期間	スクリーニング期		導入期		治療期（12 ヵ月後まで）								継続治療期（24 ヵ月後まで）	
肝の CT/MRI（HCC の被験者のみ）[15]							各実施医療機関の方法に準じる [15]							
HCC の再発 [16]	必要に応じて記録													
移植肝生検（理由がある場合）[17]		必要に応じて実施												
各実施医療機関の方法に準じたプロトコール生検（HCV 陽性の被験者のみ；任意）[18]		X										X		X
移植肝拒絶反応 [19]			必要に応じて記録											
入院記録			必要に応じて記録											
胆道系の合併症		必要に応じて記録												
移植肝廃絶			必要に応じて記録											
透析記録			必要に応じて記録											
CMV，EBV 感染			必要に応じて記録											
有害事象／感染症 [20]			必要に応じて記録											
死亡			必要に応じて記録											
移植後 12 ヵ月又は 24 ヵ月の「Period Completion」への入力 [21]	該当しない				必要に応じて [21]							X	必要に応じて [21]	X

X = ランダム化された治療を受けているか，又は標準治療に切り替え，試験を継続している被験者で実施する評価
A = 治験薬を投与している被験者のみ実施する評価

1. 試験に関連する手順の実施前に同意書への署名を得た。スクリーニングは数日間にわたる実施を許容した。
2. スクリーニング期は，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）により終了した。スクリーニングを実施したすべての被験者について eCRF「Screening period disposition（SD）」に入力し，スクリーニング脱落又は導入期移行のいずれかを入力した。導入期に移行した場合，移植後 4 週又はそれ以前に eCRF「Run-In disposition（RD）」に入力し，ランダム化（RND）されたか否かを入力した。ランダム化されなかった場合，その理由も入力した。ランダム化後のすべての評価を移植後 5 週からの各来院の eCRF 又は Summary（例：eCRF「Adverse Event」，「Concomitant Medications」，「Dose Administration Records」）に入力した。
3. 妊娠可能な女性のみ，提供されたキットを用いて実施医療機関で hCG 検査（尿）を実施した。スクリーニング時及びランダム化時（ランダム化された治験薬の初回投与前）に，結果が陰性であることを確認した。移植 24 ヵ月後又は治験薬投与中止時にも妊娠検査を実施した。
4. スクリーニング時の被験者の組入れ，及び移植後 4 週の被験者のランダム化のために IRT に連絡した。また，スクリーニング脱落又はランダム化できなかった場合も IRT に連絡した。さらに，治験薬（エベロリムス，TAC，MPA 製剤，又はバシリキシマブ）の交付を IRT に記録した。
5. a) ウイルス血清学的検査には，実施医療機関の臨床検査／既往歴に基づくドナー／レシピエントの HCV，HBV，サイトメガロウイルス（cytomegalovirus，CMV），及びエプスタイン・バール・ウイルス（Epstein Barr virus，EBV）が含まれた。

- ウイルス血清学的検査には，レシピエントの HCV 及び主な遺伝子型，HBV，HIV，CMV，及び EBV が含まれた。スクリーニング前 6 ヵ月以内の結果は許容した。
- HIV 陽性の被験者は試験から除外した。
- ドナーのウイルス血清学的検査については，移植時又は移植直後に eCRF へ入力した。

b) ランダム化前に HBV DNA が検出された被験者（HBV DNA 検査は HBV 陽性患者でのみ導入期に実施した）。

6. HCC のために移植を受けるか，移植時に HCC と診断された被験者は，eCRF「Hepatocellular carcinoma」に HCC の既往歴を入力し，肝生検を中央評価のために実施した。さらに，循環腫瘍細胞の分析のために静脈血検体を採取した。
7. 肝動脈，肝静脈，門脈，及び下大静脈の肝臓の超音波ドップラー検査，血管造影法，又は血管 MRI をランダム化前に実施した。導入期中に移植血管の血栓症又は閉塞が生じた被験者はランダム化できないこととした。
8. スクリーニング時，ベースライン／移植（BL/TX）時，及び移植後 4 週／ランダム化時の選択／除外基準の評価には，実施医療機関の臨床検査結果を使用した。実施医療機関での血清クレアチニンの結果（ランダム化時までに得られている最新の値）のみを eCRF「Local Laboratory」に入力した。
9. 中央検査機関での臨床検査には以下が含まれた：

   血液生化学的検査（BL/TX 時，移植後 2 週及び 4 週後／ランダム化時，移植後 6 週及び 2，3，4，6，9，12，18，及び 24 ヵ月後）：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，クレアチニン，尿酸，AST，ALT，アルカリホスファターゼ（alkaline phosphatase，ALP），γ-グルタミルトランスフェラーゼ（Gamma glutamyl transferase，GGT），総ビリルビン，クレアチニンホスホキナーゼ，リパーゼ，グルコース（随時）。
   脂質（BL/TX 時，移植後 4 週／ランダム化時，移植後 3，6，9，12，18，及び 24 ヵ月）：トリグリセリド，総コレステロール，高比重リポ蛋白（high density lipoprotein，HDL），低比重リポ蛋白（low density lipoprotein，LDL），総コレステロール／HDL 比，LDL／HDL 比，リポ蛋白（a）。
   シスタチン C：BL/TX 時，移植後 4 週／ランダム化時，移植後 3，6，9，12，18，及び 24 ヵ月
   血液学的検査（BL/TX 時，移植後 2 週及び 4 週／ランダム化時，移植後 6 週及び 2，3，4，6，9，12，18，及び 24 ヵ月）：国際標準比（International normalized ratio，INR），ヘモグロビン，ヘマトクリット，血小板数，赤血球数，白血球数及び白血球分画。
   尿検査（BL/TX 時，移植後 2 週及び 4 週／ランダム化時，移植後 6 週及び 2，3，4，6，9，12，18，及び 24 ヵ月）：蛋白，クレアチニン，グルコース及び随時尿の定量的な蛋白／クレアチニン比。1.0 g/日を超える尿蛋白が認められた被験者で蛋白組成を電気泳動法により分析する。
   HbA1c：移植後 4 週／ランダム化時，移植後 3，6，9，12，及び 24 ヵ月
   α-フェトプロテイン：BL/TX 時，移植後 4 週／ランダム化時，移植後 3，6，9，12，18，及び 24 ヵ月
   HCV ウイルス量：HCV 陽性の被験者のみ移植後 4 週／ランダム化時，移植後 3，6，12，及び 24 ヵ月
   抗 HBsAg 抗体の定量的検査：HBV 陽性の被験者のみ移植後 4 週／ランダム化時，移植後 3，6，12，及び 24 ヵ月
   ヒアルロン酸及び α2-マクログロブリン（Hepascore 検討のため）：移植後 4 週／ランダム化時，移植後 6，12，及び 24 ヵ月
10. エベロリムス＋減量 TAC 群にランダム化された場合，TAC と併用投与するエベロリムスの初回投与について入力した。エベロリムス＋減量 TAC 群にランダム化された場合のみ，移植後 5 週の来院時にエベロリムス及び TAC の血液中トラフ濃度を確認した。標準量 TAC 群ではこの来院は実施しなかった。
11. 被験者の管理は，中央検査機関で測定されたエベロリムスの血液中トラフ濃度に基づいて行った。血液検体は，すべて治験薬の朝の投与前に採取した。原則として，各治験薬の用量を変更後 5 日 ± 2 日に規定外の採血を実施し，TAC 及びエベロリムスの血液中トラフ濃度を測定した。
12. 被験者の管理は，実施医療機関で測定した TAC の血液中トラフ濃度に基づいて行い，中央検査機関の検査値も評価した。血液検体は，すべて治験薬の朝の投与前に採取した。原則として，各治験薬の用量を変更後 5 日 ± 2 日に規定外の採血を実施し，TAC 及びエベロリムスの血液中トラフ濃度を測定した。
13. 導入期中又はランダム化された治療の中止後に投与された免疫抑制剤（バシリキシマブ，コルチコステロイド，MPA 製剤，拒絶反応に対する治療及び TAC を含む）を eCRF「Concomitant Medications」に免疫抑制療法として入力した。また，重要な非薬物療法を eCRF「Surgical and Medical Procedures」に入力した。
14. 移植後 6 週及び 6 ヵ月に，特定の実施医療機関の被験者でエベロリムス及び TAC の PK を評価した。

15. 各実施医療機関の方法に準じて HCC の再発を評価するために，HCC を有する被験者で移植後 6 ヵ月以内に実施された移植後の初回の肝 CT 又は MRI スキャンを用いて，肝容積を評価した（中央評価のために画像データを提出した）。
16. ランダム化後に HCC 再発又は新規 HCC 発症と診断された場合，詳細な情報を eCRF「Hepatocellular carcinoma」に入力した。
17. AR が疑われる場合（つまり理由がある場合）には，すべての被験者（HCV 陽性又は陰性）で各実施医療機関の方法に準じ，生検を実施する。AR が疑われるか，肝生検を実施する場合，エベロリムス及び TAC の血液中濃度測定用の血液検体を中央検査機関に送付した。
18. HCV 陽性の被験者では，各実施医療機関の方法に準じたプロトコール生検を実施した。この場合，BL/TX 時，移植後 12 及び 24 ヵ月に実施することを推奨した。早期に治験薬の投与を中止した場合，移植後 12 及び 24 ヵ月の生検を実施することを推奨した。HCV 陰性の被験者では，プロトコール生検は推奨しなかった。肝生検を実施する場合，エベロリムス及び TAC の血液中濃度測定用の血液検体を中央検査機関に送付した。
19. AR 又は AR が疑われたすべての事象を，最終的な臨床診断及び転帰とともに eCRF「Acute Rejection」に入力した。
20. 同意取得時から最終来院の 30 日後までに発現したすべての重篤な有害事象，重篤な感染症，及び妊娠を報告した。
21. すべての被験者は，ランダム化された治療の継続にかかわらず，移植 24 ヵ月後まで試験を継続することが求められた。ランダム化された治療を中止する場合，標準治療に切り替え，移植後 24 ヵ月まで試験を継続した。ランダム化された治療を中止した場合，TAC 及び／又はエベロリムスの eCRF「Dosage Administration Record」に入力した。

ランダム化された治療を中止した場合，移植後 3，6，9，12，18，及び 24 ヵ月の来院を実施した。

a. ランダム化された治療の継続にかかわらず，移植後 12 ヵ月まで試験を継続し完了した場合，eCRF「M12 Period completion form」に入力した。
b. 同様に，ランダム化された治療の継続にかかわらず，移植後 24 ヵ月まで試験を継続し完了した場合，eCRF「M24 Period completion form」に入力した。

評価項目

有効性

（1）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

（2）副次評価項目

以下の各項目の発現率

- 複合評価項目（移植肝廃絶，死亡）
- tBPAR
- 肝移植廃絶
- 死亡
- BPAR

安全性

- 腎機能
- 有害事象
- バイタルサイン
- 臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査）

PK/PD

- 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 PK パラメータ［定常状態における投与前血液中トラフ濃度（C0,ss），定常状態における最高血液中薬物濃度（Cmax,ss），Cmax,ss 到達時間（Tmax,ss），定常状態における投与間隔中の血液中薬物濃度-時間曲線下面積（AUCtau,ss），定常状態における平均血液中濃度（Cav,ss），及び Cmax,ss - C0,ss の変化率（Fluc）］

統計手法

（1）解析対象集団

最大の解析対象集団（Full analysis set，FAS）：ランダム化されたすべての被験者。

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。

導入期解析対象集団：肝移植を実施して導入期に移行したすべての同意取得被験者。

（2）有効性

すべての有効性の解析は，FAS で実施した。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。

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。

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

π_T及び π_Cは，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。非劣性マージンを 0.12（12%）とした。

効果不十分の発現率は，Kaplan-Meier 法で治療群別に推定し，Greenwood の公式から標準誤差（SE）を算出した。両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，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るとした。

また，副次評価項目である複合評価項目（移植肝廃絶，死亡），個々の有効性評価項目（tBPAR，肝移植廃絶，死亡，BPAR）の発現率も治療群別に提示した。

腎機能

移植後 12 ヵ月の腎機能（eGFR の変化量）を重要な副次評価項目とした。主要評価項目の非劣性が検証された場合に，エベロリムス＋減量 TAC 群の標準量 TAC 群に対する腎機能の非劣性を検証し，非劣性が示された場合，さらに優越性を検討した。

腎機能の解析は FAS で実施した。

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。

$$H_0：\mu_T - \mu_C \leq -6 \text{ mL/分/1.73 m}^2 \quad \text{vs.} \quad H_A：\mu_T - \mu_C > -6 \text{ mL/分/1.73 m}^2$$

μ_T及び μ_Cはそれぞれエベロリムス＋減量 TAC 群及び標準量 TAC 群の，ランダム化から移植後 12 ヵ月までの eGFR（MDRD4 式により算出）の変化量である。

ランダム化から移植後 12 ヵ月までの eGFR（MDRD4 式により算出）の変化量に対し，治療群，層別化因子，ランダム化時の eGFR（MDRD4 式により算出）を共変量とする共分散分析（analysis of covariance，ANCOVA）を用いた。エベロリムス＋減量 TAC 群と標準量 TAC 群との差は最小二乗平均（両側 90%信頼区間）により算出した。両側 90%信頼区間の下限値が−6 よりも大きい場合，エベロリムス＋減量 TAC 群は，標準量 TAC 群に対し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検定した。上記と同じ ANCOVA を用いて，移植後 12 ヵ月の eGFR の変化量の最小二乗平均値を算出し t 検定を用いて治療群間差を比較した（片側有意水準 0.05）。

（3）安全性

腎機能の評価を除く安全性の解析は，安全性解析対象集団を用いて実施した。被験者は，実際に受けた治療に従って解析した。

有害事象

有害事象の標準化に際し ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities，MedDRA）Version 19.1 を使用した。また，有害事象の日本語訳には，標準化に使用した MedDRA の日本語版（MedDRA/Japanese edition，MedDRA/J）を用いた。有害事象は特に記載のない限り，基本語（preferred term，PT）を記載した。

臨床検査値及びバイタルサインはあらかじめ規定した臨床的に注目すべき異常の基準値（Table 4-3）に基づき，ランダム化時に異常の定義に該当せず，ランダム化後に基準値に該当した被験者の割合を治療群別に算出した。

Table 4-3　臨床的に注目すべき臨床検査値及びバイタルサインの異常の基準（H2307 試験）

項目	臨床的に注目すべき異常の基準
肝臓の関連項目	
AST	≥ 3 × ULN
ALT	≥ 3 × ULN
ビリルビン	≥ 3 × ULN
腎機能，代謝及び電解質の関連項目	
ALP	≥ 5 × ULN
GGT	≥ 5 × ULN
クレアチニン	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 週後以降： ≥ 265 µmol/L
シスタチン C	> 0.99 mg/L
尿素	≥ 5 × ULN
尿酸	男性：≥ 714 µmol/L 女性：≥ 535 µmol/L
グルコース	< 2.5 mmol/L > 13.9 mmol/L
コレステロール	≥ 9.1 mmol/L
トリグリセリド	≥ 5.6 mmol/L
カリウム	≤ 3 mmol/L ≥ 6 mmol/L
カルシウム	≤ 1.5 mmol/L ≥ 3.2 mmol/L

項目	臨床的に注目すべき異常の基準
血液学的検査項目	
ヘモグロビン	70 g/L（< 4.39 mmol/L）
血小板数（栓球）	$< 50 \times 10^9$/L $\geq 700 \times 10^9$/L
白血球数	$\leq 2.0 \times 10^9$/L $\geq 16 \times 10^9$/L
血液学的検査項目：分画値	
顆粒球（全顆粒球及び好中球のみ）	$\leq 1 \times 10^9$/L
好酸球	≥ 12%
リンパ球	$\leq 1 \times 10^9$/L
バイタルサイン	
収縮期血圧（mmHg）	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（mmHg）	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

ULN：基準値上限（upper limit normal）

（4）PK/PD

エベロリムス及び TAC の血液中トラフ濃度の記述統計量を治療群別に算出した。エベロリムスの血液中トラフ濃度の分布別に有効性及び安全性評価項目の発現率を集計した。

エベロリムス＋減量 TAC 群にランダム化した 9 名の日本の被験者で PK を評価した。移植後 6 週及び 6 ヵ月の来院日の投与前並びに投与後 1，2，5 及び 8 時間で全血を採取した。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）法を用いて，エベロリムス及び TAC の血液中濃度を測定した。ノンコンパートメントモデルにより以下のエベロリムス及び TAC の PK パラメータを算出した。

- C0,ss，Cmax,ss，Tmax,ss，AUCtau,ss，Cav,ss，Fluc

AUCtau,ss の算出では，投与 12 時間後の血液中濃度は定常状態と仮定して C0,ss の値を使用した。血液中濃度及び PK パラメータを被験者別及び来院日別に一覧表に示し，記述統計量を算出した。PK パラメータを対数変換し，混合効果モデルを用いて来院日間で比較した。来院時の併合データを用いてエベロリムスと TAC それぞれで C0,ss と AUCtau,ss との関係を線形回帰により評価した。

試験成績

本試験は，承認事項一部変更申請時点で実施中であり，移植後 12 ヵ月の結果を以下に示す。

被験者の内訳

本試験で，スクリーニングされた被験者数は 494 名，肝移植が実施された被験者数は 448 名であった。このうち 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）（Table 14.1-2.1）。

被験者の内訳をTable 4-4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＋減量 TAC 群 15.5%，標準量 TAC 群 17.6%であり，両治療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 ヵ月までに試験を中止した被験者の割合は，エベロリムス＋減量 TAC 群 7.7%，標準量 TAC 群 6.3%であり，両治療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，その割合は両治療群で同程度であった。

Table 4-4　　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：Table 14.3-1.1b，Table 14.3-1.1c
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。

解析したデータセット

解析対象集団をTable 4-5に示す。

Table 4-5　　解析対象集団（H2307 試験）

解析対象集団	エベロリムス＋減量 TAC 群 n	標準量 TAC 群 n	合計 n
導入期解析対象集団	—	—	448
FAS	142	142	284
安全性解析対象集団	142	141	283
PP 集団	141	140	281

Source：Table 14.1-2.1
PP：per protocol

人口統計学的データ及び他の基準値の特性

FAS の人口統計学的及び他の基準値の特性をTable 4-6に，肝移植の疾患特性をTable 4-7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。なお，人種が Other の被験者は，日本の実施医療機関で登録された 28 名中の 1 名で mixed race であった。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。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 4-6　　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）

		エベロリムス＋減量 TAC 群 N = 142	標準量 TAC 群 N = 142
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：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 4-7 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)
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)

	エベロリムス＋減量 TAC 群 N = 142	標準量 TAC 群 N = 142
20～24	13 (9.2)	22 (15.5)
25～29	5 (3.5)	6 (4.2)
≥ 30	1 (0.7)	1 (0.7)

Source：Table 14.1-3.4a

有効性の結果

（1）主要評価項目

移植後 12 ヵ月の効果不十分の発現率をTable 4-8に示す。

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%）を超えていなかったことから，標準量 TAC 群に対するエベロリムス＋減量 TAC 群の非劣性が検証された（p < 0.001，Z 検定）。

Table 4-8　効果不十分の発現率：12 ヵ月評価（H2307 試験，FAS）

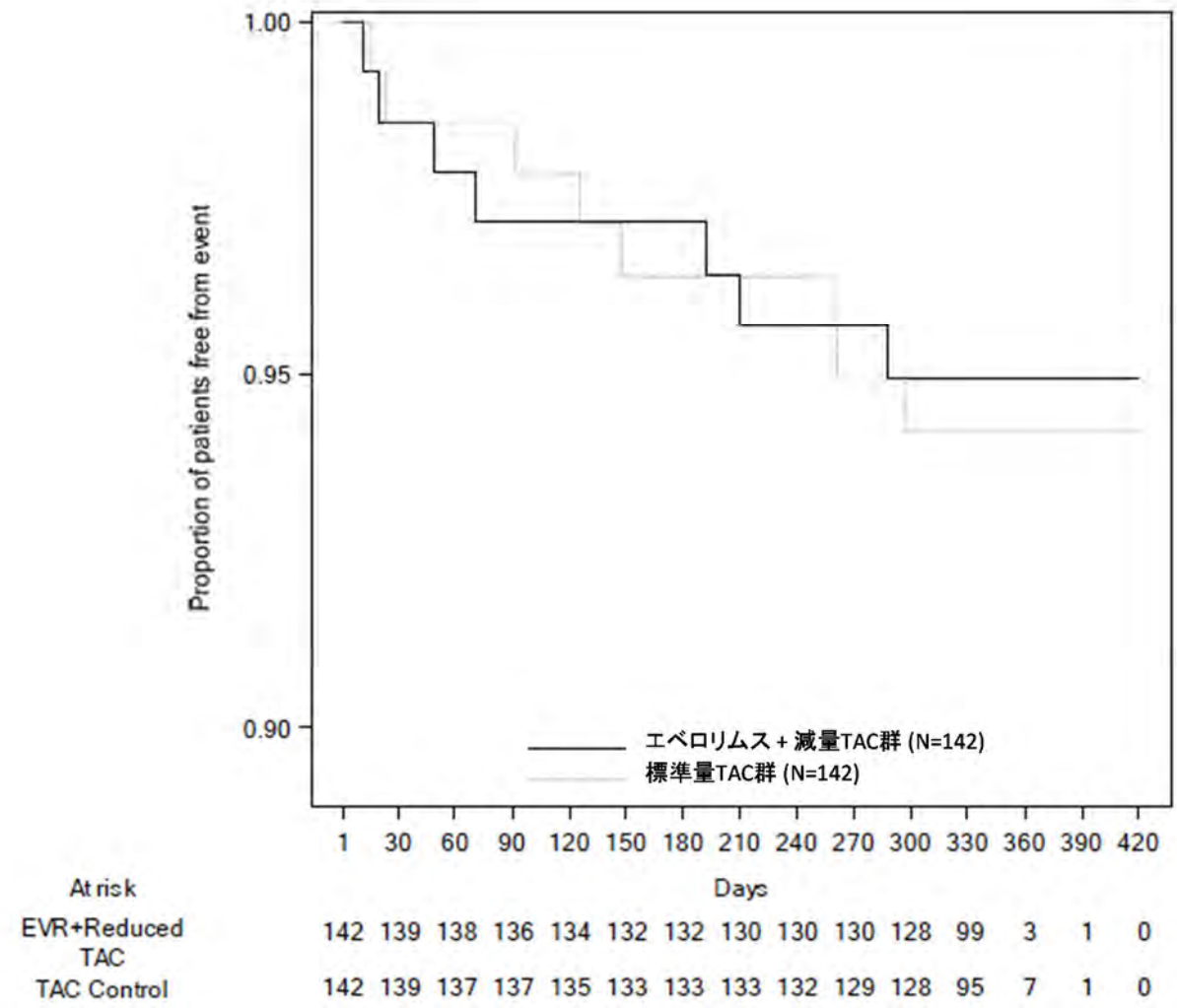
評価項目		エベロリムス＋減量 TAC 群 N = 142	標準量 TAC 群 N = 142
ランダム化から移植後 12 ヵ月の効果不十分（tBPAR，移植肝廃絶，又は死亡）の発現率	n (%)	7 (5.1)	8 (5.8)
治療群間差（エベロリムス＋減量 TAC 群－標準量 TAC 群）	(%)	−0.7	—
治療群間差の 90%信頼区間	(%)	(−5.2, 3.7)	—
Z 検定（非劣性検定）（エベロリムス＋減量 TAC 群－標準量 TAC 群 ≥ 0.12）	p 値 [a)]	< 0.001	—
Z 検定（優越性検定）（エベロリムス＋減量 TAC 群－標準量 TAC 群 = 0）	p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

Source：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 SE 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Figure 4-2に示す。

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

Figure 4-2　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：Figure 14.2-1.1a

（2）副次評価項目

1）複合評価項目

FAS での，移植後 12 ヵ月までの複合評価項目の発現率をTable 4-9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%，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%）であり，治療群間で大きな違いはなかった。

Table 4-9　　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）	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：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 SE を用いて 90%信頼区間を算出した。

2）個々の有効性評価項目

FAS の個々の有効性評価項目の発現率をTable 4-10に示す。

個々の有効性評価項目の発現率は，いずれも治療群間で大きな違いは認められなかった。

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

Table 4-10　　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)

Source：Table 14.2-1.1a
Kaplan Meier 法で推定した発現率及び Greenwood の公式による SE を用いて 90%信頼区間を算出した。

安全性の結果

（1）腎機能

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，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 4-11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）及び 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−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）。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 群に対する優越性は認められなかった。

Table 4-11　　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% 信頼区間	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：Table 14.3-2.1a
LSM：最小二乗平均値
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 6～12 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

移植後 12 ヵ月での eGFR の記述統計量をTable 4-12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。

Table 4-12　　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：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。

（2）治験薬の曝露状況

治験薬投与期間をTable 4-13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約 85%の被験者が移植後 12 ヵ月まで治験薬投与を受けた。

Table 4-13　　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)
≥ 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：Table 14.3-1.1a

（3）有害事象

1）有害事象

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 4-14に，すべての有害事象をTable 4-31（付録）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。

Table 4-14　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：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）副作用

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 4-15に，すべての副作用をTable 4-32（付録）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 群で発現率が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 群で発現率が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 4-15　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：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。

3）重症度別の有害事象

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，エベロリムス＋減量 TAC 群と標準量 TAC 群で同程度であった。いずれかの治療群で発現率が 5%以上の高度の有害事象はなかった（Table 14.3.1-1.5）。

（4）死亡及び重篤な有害事象

1）死亡

死亡例の主な死因の内訳をTable 4-16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）。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 はなかった。

Table 4-16　死亡例の主な死因の内訳：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	4 (2.8)	3 (2.1)
心肺不全	1 (0.7)	0
多臓器機能不全症候群	1 (0.7)	0

PT	エベロリムス＋減量 TAC 群 N = 142 n (%)	標準量 TAC 群 N = 141 n (%)
肺炎	1 (0.7)	0
敗血症性ショック	1 (0.7)	0
C 型肝炎	0	1 (0.7)
肝細胞癌	0	1 (0.7)
肺梗塞	0	1 (0.7)

Source：Table 14.3.1-2.1a

2）重篤な有害事象

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 4-17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 群エベロリムス＋減量 TAC 群で 49.3%，標準量 TAC 群で 43.3%であった。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。

Table 4-17　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)

PT	エベロリムス＋減量 TAC 群 N = 142 n (%)	標準量 TAC 群 N = 141 n (%)
尿路感染	0	3 (2.1)
肝細胞癌	0	3 (2.1)
肺転移	0	3 (2.1)

Source：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。

(5) 投与中止に至った有害事象

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 4-18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，エベロリムス＋減量 TAC 群で 12.7%，標準量 TAC 群で 10.6%であった。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。

Table 4-18　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：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。

（6）臨床検査

1）血液学的検査

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 4-19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，エベロリムス＋減量 TAC 群で標準量 TAC 群と比較して 5%以上高かった項目は，リンパ球数低値であった。

Table 4-19　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（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

2）血液生化学的検査

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 4-20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。

Table 4-20　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)
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

（a）肝機能

肝機能検査値異常に該当した被験者の割合をTable 4-21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 群で増加することはなかった。

Table 4-21　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)
	> 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：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

（b）脂質

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 4-22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，高比重リポ蛋白コレステロール（high density lipoprotein-cholesterol，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 4-22　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
LDL-C：低比重リポ蛋白コレステロール
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

（7）その他の安全性評価項目

バイタルサイン

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）］（Table 14.3-4.3）。

PK/PD の結果

（1）PK

エベロリムスの PK

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 4-23に示す。

エベロリムス＋減量 TAC 群では，移植後 6 週まで 60%～70%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各評価時点でも約 80%の被験者で血液中トラフ濃度が目標範囲内であった。

Table 4-23　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：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。

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 4-24及びFigure 4-3に示す。

エベロリムス＋減量 TAC 群では，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 であり，すべての評価時点で目標範囲内であった。

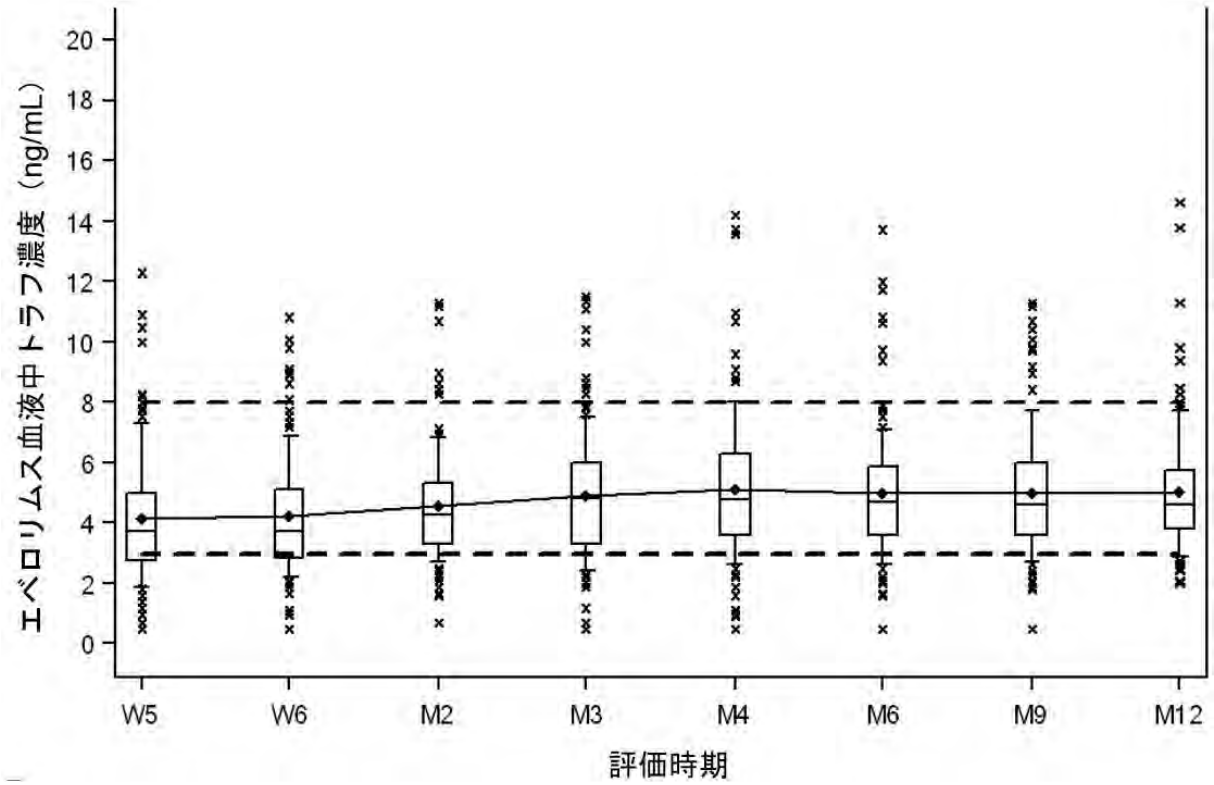
Table 4-24　エベロリムスの血液中トラフ濃度推移：12 ヵ月評価（H2307 試験，安全性解析対象集団）

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
	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)

評価時点（移植後）		エベロリムス＋減量 TAC 群 N = 142
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：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。

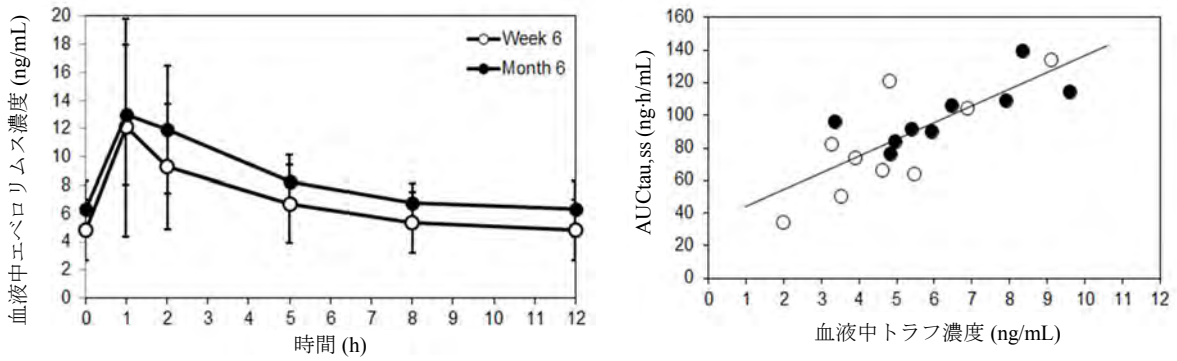
Figure 4-3　エベロリムスの血液中トラフ濃度推移：12 ヵ月評価（H2307 試験，安全性解析対象集団）



Source：Figure 14.3-1.1
中央検査機関の測定値
箱ヒゲ図の箱は，下と上の四分位点（25 及び 75 パーセンタイル点），中心線は中央値を示し，ヒゲの端の点はそれぞれ 10 及び 90 パーセンタイル点を示す。箱ヒゲ図上の点及び実線は平均血液中トラフ濃度値推移を示す
点線はエベロリムスの血液中トラフ濃度の目標範囲を示した。
X：各被験者の血液中トラフ濃度

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-時間推移をFigure 4-4に，薬物動態パラメータをTable 4-25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 4-4　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平均血液中濃度-時間推移（H2307 試験，薬物動態サブグループ）



Source：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 4-25　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：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

TAC の PK

移植後 12 ヵ月までの TAC 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 4-26に示す。

エベロリムス＋減量 TAC 群では，移植後 6 ヵ月以降の各評価時点で，50%以上の被験者で目標血液中トラフ濃度であった。標準量 TAC 群では，移植後 3 ヵ月以降の各評価時点で，約 50%以上の被験者で血液中トラフ濃度は目標範囲内であった。

Table 4-26 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：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			標準量 TAC 群 N = 141		
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	8/125 (6.4)	31/125 (24.8)	86/125 (68.8)	17/32 (53.1)	9/32 (28.1)	6/ 32 (18.8)
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)
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)
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)
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)
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)
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)
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：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
実施医療機関の測定値
来院期間内の測定値を用いた。
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 4 週～12 ヵ月），標準量 TAC 群で 8～12 ng/mL（移植後 4 週～3 ヵ月），6～10 ng/mL（移植後 4 ヵ月～12 ヵ月）とした。

Table 4-27 TAC 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）

	エベロリムス＋減量 TAC 群 N = 142			標準量 TAC 群 N = 141		
評価時点（移植後）	n	平均値 (SD)	中央値 (最小値-最大値)	n	平均値 (SD)	中央値 (最小値-最大値)
2 週	142	8.64 (3.846)	7.90 (1.7-23.3)	140	8.78 (3.069)	8.70 (2.2-17.5)
4 週	142	8.40 (3.659)	8.20 (1.3-30.0)	139	8.82 (3.286)	8.70 (3.0-19.0)
5 週	125	6.61 (3.000)	6.30 (1.0-21.3)	32	8.81 (4.749)	7.55 (1.1-25.9)
6 週	132	5.55 (2.484)	5.05 (1.5-18.7)	133	8.52 (3.164)	8.00 (2.5-27.6)
2 ヵ月	131	5.31 (2.223)	4.80 (1.9-13.0)	130	8.20 (2.700)	7.90 (2.0-18.7)
3 ヵ月	133	5.21 (1.719)	5.20 (1.3-11.3)	130	8.86 (2.898)	8.60 (3.1-27.0)
4 ヵ月	127	5.32 (2.237)	4.80 (0.9-14.6)	128	8.61 (2.957)	8.35 (2.1-20.9)
6 ヵ月	126	4.85 (1.967)	4.60 (0.7-12.5)	128	7.77 (2.672)	7.45 (3.2-17.7)

	エベロリムス＋減量 TAC 群 N = 142			標準量 TAC 群 N = 141		
評価時点（移植後）	n	平均値 (SD)	中央値 (最小値-最大値)	n	平均値 (SD)	中央値 (最小値-最大値)
9 ヵ月	122	4.38 (1.767)	4.00 (1.0-10.2)	121	7.73 (2.330)	7.20 (2.8-15.8)
12 ヵ月	121	4.37 (1.725)	4.30 (0.1-10.1)	115	6.89 (2.168)	6.80 (1.2-12.6)

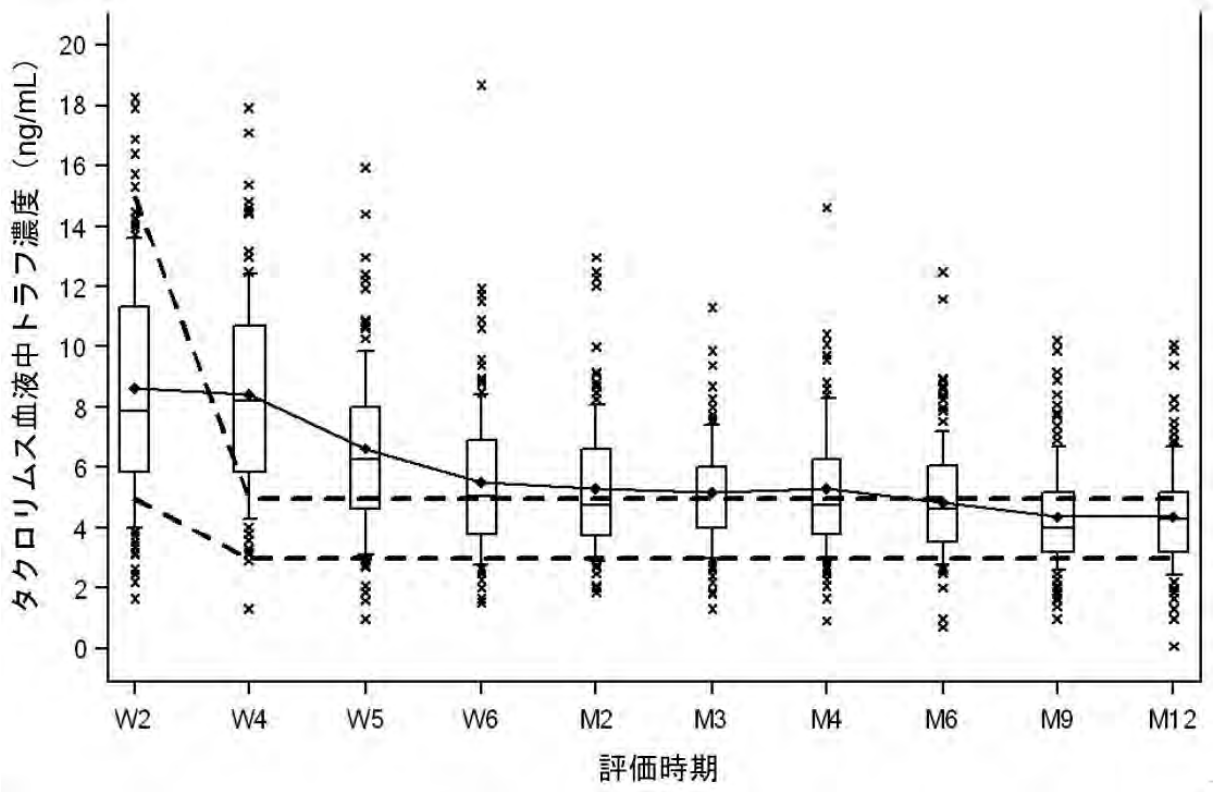
Source：Table 14.3-1.4a
血液中トラフ濃度（ng/mL）
実施医療機関の測定値
来院期間内の測定値を用いた。

移植後 12 ヵ月までの TAC の血液中トラフ濃度推移をTable 4-27及びFigure 4-5に示す。

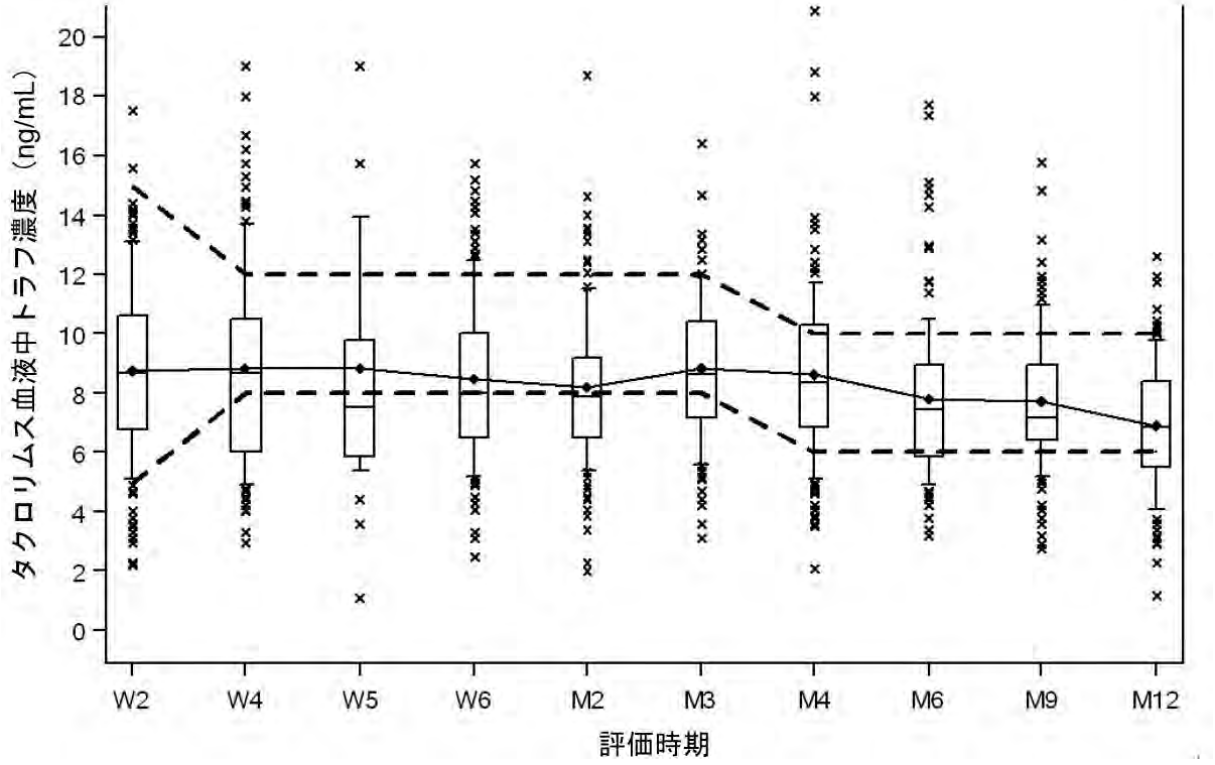
エベロリムス＋減量 TAC 群と標準量 TAC 群の TAC の平均血液中トラフ濃度の差は，移植後 6 週から 3 ng/mL 程度に維持された。

Figure 4-5　TAC 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）

エベロリムス + 減量 TAC 群



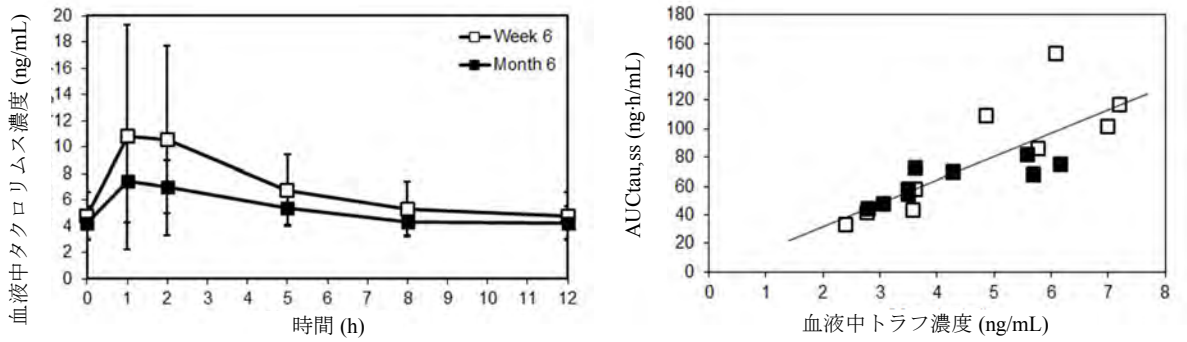
標準量 TAC 群



Source：Figure 14.3-1.1
実施医療機関の測定値
箱ヒゲ図の箱は，下と上の四分位点（25 及び 75 パーセンタイル点），中心線は中央値を示し，ヒゲの端の点はそれぞれ 10 及び 90 パーセンタイル点を示す。箱ヒゲ図上の点及び実線は平均血液中トラフ濃度値推移を示す
点線は TAC の血液中トラフ濃度の目標範囲を示した。
X：各被験者の血液中トラフ濃度

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 TAC の平均血液中濃度-時間推移をFigure 4-6に，薬物動態パラメータをTable 4-28に示す。移植後 6 週及び 6 ヵ月での TAC の Cmax,ss はそれぞれ 11.6 ± 8.04 及び 8.50 ± 2.39 ng/mL，AUCtau,ss はそれぞれ 82.6 ± 40.9 及び 63.6 ± 13.1 ng·h/mL であった。TAC 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 0.648（$p < 0.0001$）であった。

Figure 4-6　日本の新規生体肝移植患者に TAC を反復経口投与したときの平均血液中濃度-時間推移（H2307 試験，薬物動態サブグループ）



Source：Pharmacokinetic report Figure 5-5
左図：移植後 6 週及び 6 ヵ月に TAC 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 TAC 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 = 16.3 × 血液中トラフ濃度 − 0.755，回帰係数 0.648（$p < 0.0001$）

Table 4-28　日本の新規生体肝移植患者に TAC を反復経口投与したときの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	2.03 ± 1.06	82.6 ± 40.9	4.81 ± 1.80	11.6 ± 8.04	2 (1～5)	6.88 ± 3.41	82.3 ± 49.8
6 ヵ月	9	1.56 ± 0.597	63.6 ± 13.1	4.25 ± 1.25	8.50 ± 2.39	2 (1～5)	5.30 ± 1.09	86.6 ± 38.6

Source：Pharmacokinetic report Table 5-4
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）PK/PD

平均血液中トラフ濃度別の有効性

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（tBPAR，移植肝廃絶，又は死亡からなる複合評価項目）の発現率との関係をTable 4-29に示す（12 ヵ月評価）。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。

Table 4-29　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，FAS）

評価項目	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
	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：Table 16.1.9-1.5

N = 時間で標準化した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。

平均血液中トラフ濃度別の安全性

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 4-30に示す（12 ヵ月評価）。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なかった。

Table 4-30　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，FAS 又は安全性解析対象集団）

評価項目	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
	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 (%)
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)

	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 (%)
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：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 ≤ 75 × 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
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，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。

4.1.1.1 H2307 試験（付録）

Table 4-31 すべての有害事象の発現率：移植後 12 ヵ月（H2307 試験，FAS）

Table 14.3.1-1.1a

CRAD001H 2307

Table 14.3.1-1.1a (Page 1 of 26)
Incidence rates of adverse events / infections by primary system organ class and preferred term
(Safety population - 12 month analysis)

Primary system organ class Preferred Term	EVR+Reduced TAC N=142 n (%)	TAC Control N=141 n (%)	Risk ratio (95% CI)
Any AE/Infection	139 (97.9)	126 (89.4)	1.10 (1.03, 1.17)
Blood and lymphatic system disorders (血液およびリンパ系障害)			
- Total	35 (24.6)	28 (19.9)	1.24 (0.80, 1.93)
Anaemia (貧血)	14 (9.9)	13 (9.2)	1.07 (0.52, 2.19)
Eosinophilia (好酸球増加症)	0 (0.0)	1 (0.7)	0.00
Haemolytic anaemia (溶血性貧血)	0 (0.0)	1 (0.7)	0.00
Iron deficiency anaemia (鉄欠乏性貧血)	2 (1.4)	3 (2.1)	0.66 (0.11, 3.90)
Leukocytosis (白血球増加症)	0 (0.0)	1 (0.7)	0.00
Leukopenia (白血球減少症)	16 (11.3)	6 (4.3)	2.65 (1.07, 6.57)
Neutropenia (好中球減少症)	2 (1.4)	3 (2.1)	0.66 (0.11, 3.90)
Pancytopenia (汎血球減少症)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Splenic vein thrombosis (脾静脈血栓症)	0 (0.0)	1 (0.7)	0.00
Splenomegaly (脾腫)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Thrombocytopenia (血小板減少症)	12 (8.5)	3 (2.1)	3.97 (1.15,13.77)
Thrombotic microangiopathy (血栓性微小血管症)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Cardiac disorders (心臓障害)			
- Total	10 (7.0)	9 (6.4)	1.10 (0.46, 2.63)
Angina pectoris (狭心症)	3 (2.1)	4 (2.8)	0.74 (0.17, 3.27)
Atrial fibrillation (心房細動)	0 (0.0)	3 (2.1)	0.00
Atrial flutter (心房粗動)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Bundle branch block right (右脚ブロック)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)	1 (0.7)	0 (0.0)	

1. MedDRA Version 19.1 has been used for the reporting of adverse events/infections.
2. Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within the primary system organ class alphabetically.
3. A patient with multiple occurrences of an AE/infection is counted only once in the AE category.
4. A patient with multiple AEs/infections within a primary system organ class is counted only once in the Total row.

CRAD001H 2307

Table 14.3.1-1.1a (Page 2 of 26)
Incidence rates of adverse events / infections by primary system organ class and preferred term
(Safety population - 12 month analysis)

Primary system organ class Preferred Term	EVR+Reduced TAC N=142 n (%)	TAC Control N=141 n (%)	Risk ratio (95% CI)
Cardiopulmonary failure (心肺不全)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Extrasystoles (期外収縮)	0 (0.0)	1 (0.7)	0.00
Left ventricular hypertrophy (左室肥大)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Mitral valve disease (僧帽弁疾患)	0 (0.0)	1 (0.7)	0.00
Myocardial ischaemia (心筋虚血)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Palpitations (動悸)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Supraventricular tachycardia (上室性頻脈)	0 (0.0)	2 (1.4)	0.00
Tachycardia (頻脈)	3 (2.1)	1 (0.7)	2.98 (0.31,28.30)
Congenital, familial and genetic disorders (先天性、家族性および遺伝性障害)			
- Total	0 (0.0)	1 (0.7)	0.00
Hydrocele (陰嚢水瘤)	0 (0.0)	1 (0.7)	0.00
Ear and labyrinth disorders (耳および迷路障害)			
- Total	0 (0.0)	3 (2.1)	0.00
Tinnitus (耳鳴)	0 (0.0)	3 (2.1)	0.00
Endocrine disorders (内分泌障害)			
- Total	1 (0.7)	1 (0.7)	0.99 (0.06,15.72)
Cushing's syndrome (クッシング症候群)	0 (0.0)	1 (0.7)	0.00
Hypothyroidism (甲状腺機能低下症)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Eye disorders (眼障害)			
- Total	12 (8.5)	13 (9.2)	0.92 (0.43, 1.94)

1. MedDRA Version 19.1 has been used for the reporting of adverse events/infections.
2. Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within the primary system organ class alphabetically.
3. A patient with multiple occurrences of an AE/infection is counted only once in the AE category.
4. A patient with multiple AEs/infections within a primary system organ class is counted only once in the Total row.

CRAD001H 2307

Table 14.3.1-1.1a (Page 3 of 26)
Incidence rates of adverse events / infections by primary system organ class and preferred term
(Safety population - 12 month analysis)

Primary system organ class Preferred Term	EVR+Reduced TAC N=142 n (%)	TAC Control N=141 n (%)	Risk ratio (95% CI)
Arteriosclerotic retinopathy (動脈硬化性網膜症)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Cataract (白内障)	3 (2.1)	3 (2.1)	0.99 (0.20, 4.84)
Conjunctival haemorrhage (結膜出血)	1 (0.7)	1 (0.7)	0.99 (0.06,15.72)
Diabetic retinopathy (糖尿病網膜症)	3 (2.1)	2 (1.4)	1.49 (0.25, 8.78)
Dry eye (眼乾燥)	3 (2.1)	0 (0.0)	
Eye irritation (眼刺激)	0 (0.0)	1 (0.7)	0.00
Eyelid oedema (眼瞼浮腫)	3 (2.1)	2 (1.4)	1.49 (0.25, 8.78)
Glaucoma (緑内障)	0 (0.0)	1 (0.7)	0.00
Lens dislocation (水晶体脱臼)	0 (0.0)	1 (0.7)	0.00
Macular oedema (黄斑浮腫)	0 (0.0)	1 (0.7)	0.00
Posterior capsule opacification (後嚢部混濁)	0 (0.0)	1 (0.7)	0.00
Retinal degeneration (網膜変性)	0 (0.0)	1 (0.7)	0.00
Retinal detachment (網膜剥離)	0 (0.0)	1 (0.7)	0.00
Retinopathy hypertensive (高血圧性網膜症)	0 (0.0)	1 (0.7)	0.00
Visual acuity reduced (視力低下)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)			
- Total	80 (56.3)	63 (44.7)	1.26 (1.00, 1.59)
Abdominal discomfort (腹部不快感)	0 (0.0)	3 (2.1)	0.00
Abdominal distension (腹部膨満)	3 (2.1)	3 (2.1)	0.99 (0.20, 4.84)
Abdominal hernia (腹部ヘルニア)	2 (1.4)	0 (0.0)	
Abdominal incarcerated hernia (嵌頓腹部ヘルニア)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Abdominal pain (腹痛)	18 (12.7)	10 (7.1)	1.79 (0.86, 3.74)
Abdominal pain lower (下腹部痛)	1 (0.7)	2 (1.4)	0.50 (0.05, 5.41)

1. MedDRA Version 19.1 has been used for the reporting of adverse events/infections.
2. Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within the primary system organ class alphabetically.
3. A patient with multiple occurrences of an AE/infection is counted only once in the AE category.
4. A patient with multiple AEs/infections within a primary system organ class is counted only once in the Total row.

CRAD001H 2307

Table 14.3.1-1.1a (Page 4 of 26)
Incidence rates of adverse events / infections by primary system organ class and preferred term
(Safety population - 12 month analysis)

Primary system organ class Preferred Term	EVR+Reduced TAC N=142 n (%)	TAC Control N=141 n (%)	Risk ratio (95% CI)
Abdominal pain upper (上腹部痛)	6 (4.2)	5 (3.5)	1.19 (0.37, 3.82)
Anal haemorrhage (肛門出血)	0 (0.0)	1 (0.7)	0.00
Anal incontinence (肛門失禁)	0 (0.0)	1 (0.7)	0.00
Anorectal discomfort (肛門直腸不快感)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Aphthous ulcer (アフタ性潰瘍)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Ascites (腹水)	0 (0.0)	5 (3.5)	0.00
Cheilitis (口唇炎)	0 (0.0)	1 (0.7)	0.00
Chronic gastritis (慢性胃炎)	0 (0.0)	1 (0.7)	0.00
Colitis (大腸炎)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Constipation (便秘)	11 (7.7)	14 (9.9)	0.78 (0.37, 1.66)
Crohn's disease (クローン病)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Dental caries (齲歯)	2 (1.4)	1 (0.7)	1.99 (0.18,21.65)
Diarrhoea (下痢)	18 (12.7)	12 (8.5)	1.49 (0.75, 2.98)
Dry mouth (口内乾燥)	1 (0.7)	1 (0.7)	0.99 (0.06,15.72)
Duodenal perforation (十二指腸穿孔)	0 (0.0)	1 (0.7)	0.00
Duodenal ulcer (十二指腸潰瘍)	0 (0.0)	5 (3.5)	0.00
Duodenal ulcer haemorrhage (出血性十二指腸潰瘍)	1 (0.7)	1 (0.7)	0.99 (0.06,15.72)
Duodenitis (十二指腸炎)	0 (0.0)	2 (1.4)	0.00
Dyspepsia (消化不良)	1 (0.7)	2 (1.4)	0.50 (0.05, 5.41)
Enteritis (小腸炎)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Enterocolitis (腸炎)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Faeces discoloured (変色便)	0 (0.0)	1 (0.7)	0.00
Gastric hypomotility (胃運動低下)	0 (0.0)	1 (0.7)	0.00
Gastric ulcer (胃潰瘍)	1 (0.7)	1 (0.7)	0.99 (0.06,15.72)

1. MedDRA Version 19.1 has been used for the reporting of adverse events/infections.
2. Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within the primary system organ class alphabetically.
3. A patient with multiple occurrences of an AE/infection is counted only once in the AE category.
4. A patient with multiple AEs/infections within a primary system organ class is counted only once in the Total row.

CRAD001H 2307

Table 14.3.1-1.1a (Page 5 of 26)
Incidence rates of adverse events / infections by primary system organ class and preferred term
(Safety population - 12 month analysis)

Primary system organ class Preferred Term	EVR+Reduced TAC N=142 n (%)	TAC Control N=141 n (%)	Risk ratio (95% CI)
Gastric ulcer haemorrhage (出血性胃潰瘍)	0 (0.0)	1 (0.7)	0.00
Gastric varices (胃静脈瘤)	0 (0.0)	1 (0.7)	0.00
Gastritis (胃炎)	0 (0.0)	2 (1.4)	0.00
Gastritis erosive (びらん性胃炎)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Gastrointestinal disorder (胃腸障害)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Gastrointestinal haemorrhage (胃腸出血)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Gastrointestinal inflammation (胃腸の炎症)	0 (0.0)	1 (0.7)	0.00
Gastrooesophageal reflux disease (胃食道逆流性疾患)	1 (0.7)	3 (2.1)	0.33 (0.03, 3.14)
Gingival bleeding (歯肉出血)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Gingival swelling (歯肉腫脹)	0 (0.0)	1 (0.7)	0.00
Gingival ulceration (歯肉潰瘍)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Glossodynia (舌痛)	0 (0.0)	1 (0.7)	0.00
Haematochezia (血便排泄)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Haemorrhoids (痔核)	1 (0.7)	1 (0.7)	0.99 (0.06,15.72)
Hiatus hernia (裂孔ヘルニア)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Hypoaesthesia oral (口の感覚鈍麻)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Ileus (イレウス)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Ileus paralytic (麻痺性イレウス)	2 (1.4)	0 (0.0)	
Impaired gastric emptying (胃排出不全)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Incarcerated umbilical hernia (嵌頓臍ヘルニア)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Inguinal hernia (鼠径ヘルニア)	0 (0.0)	3 (2.1)	0.00
Intra-abdominal fluid collection (腹腔内液貯留)	1 (0.7)	1 (0.7)	0.99 (0.06,15.72)
Large intestine polyp (大腸ポリープ)	0 (0.0)	1 (0.7)	0.00
Leukoplakia oral (口腔内白斑症)	0 (0.0)	1 (0.7)	0.00

1. MedDRA Version 19.1 has been used for the reporting of adverse events/infections.
2. Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within the primary system organ class alphabetically.
3. A patient with multiple occurrences of an AE/infection is counted only once in the AE category.
4. A patient with multiple AEs/infections within a primary system organ class is counted only once in the Total row.

CRAD001H 2307

Table 14.3.1-1.1a (Page 6 of 26)
Incidence rates of adverse events / infections by primary system organ class and preferred term
(Safety population - 12 month analysis)

Primary system organ class Preferred Term	EVR+Reduced TAC N=142 n (%)	TAC Control N=141 n (%)	Risk ratio (95% CI)
Mesenteric haemorrhage (腸間膜出血)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Mouth ulceration (口腔内潰瘍形成)	14 (9.9)	6 (4.3)	2.32 (0.92, 5.86)
Nausea (悪心)	6 (4.2)	6 (4.3)	0.99 (0.33, 3.01)
Noninfective gingivitis (非感染性歯肉炎)	0 (0.0)	1 (0.7)	0.00
Pancreatic disorder (膵臓障害)	0 (0.0)	1 (0.7)	0.00
Pancreatitis (膵炎)	1 (0.7)	1 (0.7)	0.99 (0.06,15.72)
Pancreatitis acute (急性膵炎)	0 (0.0)	1 (0.7)	0.00
Parotid gland enlargement (耳下腺腫大)	2 (1.4)	0 (0.0)	
Peptic ulcer perforation (穿孔性消化性潰瘍)	0 (0.0)	1 (0.7)	0.00
Portal venous gas (門脈ガス血症)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Pouchitis (嚢炎)	0 (0.0)	1 (0.7)	0.00
Rectal haemorrhage (直腸出血)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Sensitivity of teeth (歯の知覚過敏)	0 (0.0)	2 (1.4)	0.00
Small intestinal haemorrhage (小腸出血)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Small intestine ulcer (小腸潰瘍)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Stomatitis (口内炎)	14 (9.9)	5 (3.5)	2.78 (1.03, 7.51)
Tooth disorder (歯の障害)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Toothache (歯痛)	2 (1.4)	0 (0.0)	
Vomiting (嘔吐)	7 (4.9)	8 (5.7)	0.87 (0.32, 2.33)
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)			
- Total	39 (27.5)	31 (22.0)	1.25 (0.83, 1.88)
Asthenia (無力症)	0 (0.0)	1 (0.7)	0.00

1. MedDRA Version 19.1 has been used for the reporting of adverse events/infections.
2. Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within the primary system organ class alphabetically.
3. A patient with multiple occurrences of an AE/infection is counted only once in the AE category.
4. A patient with multiple AEs/infections within a primary system organ class is counted only once in the Total row.

CRAD001H 2307

Table 14.3.1-1.1a (Page 7 of 26)
Incidence rates of adverse events / infections by primary system organ class and preferred term
(Safety population - 12 month analysis)

Primary system organ class Preferred Term	EVR+Reduced TAC N=142 n (%)	TAC Control N=141 n (%)	Risk ratio (95% CI)
Catheter site pain (カテーテル留置部位疼痛)	0 (0.0)	1 (0.7)	0.00
Chest discomfort (胸部不快感)	2 (1.4)	1 (0.7)	1.99 (0.18,21.65)
Chest pain (胸痛)	0 (0.0)	1 (0.7)	0.00
Chills (悪寒)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Cyst (嚢胞)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Face oedema (顔面浮腫)	3 (2.1)	1 (0.7)	2.98 (0.31,28.30)
Facial pain (顔面痛)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Fatigue (疲労)	2 (1.4)	2 (1.4)	0.99 (0.14, 6.95)
Generalised oedema (全身性浮腫)	2 (1.4)	0 (0.0)	
Hyperpyrexia (異常高熱)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Incarcerated hernia (嵌頓ヘルニア)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Influenza like illness (インフルエンザ様疾患)	0 (0.0)	2 (1.4)	0.00
Infusion site extravasation (注入部位血管外漏出)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Local swelling (局所腫脹)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Localised oedema (限局性浮腫)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Malaise (倦怠感)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Mass (腫瘤)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Multiple organ dysfunction syndrome (多臓器機能不全症候群)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Non-cardiac chest pain (非心臓性胸痛)	2 (1.4)	2 (1.4)	0.99 (0.14, 6.95)
Oedema peripheral (末梢性浮腫)	13 (9.2)	7 (5.0)	1.84 (0.76, 4.49)
Pain (疼痛)	2 (1.4)	0 (0.0)	
Peripheral swelling (末梢腫脹)	2 (1.4)	0 (0.0)	
Pyrexia (発熱)	20 (14.1)	18 (12.8)	1.10 (0.61, 2.00)

1. MedDRA Version 19.1 has been used for the reporting of adverse events/infections.
2. Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within the primary system organ class alphabetically.
3. A patient with multiple occurrences of an AE/infection is counted only once in the AE category.
4. A patient with multiple AEs/infections within a primary system organ class is counted only once in the Total row.

CRAD001H 2307

Table 14.3.1-1.1a (Page 8 of 26)
Incidence rates of adverse events / infections by primary system organ class and preferred term
(Safety population - 12 month analysis)

Primary system organ class Preferred Term	EVR+Reduced TAC N=142 n (%)	TAC Control N=141 n (%)	Risk ratio (95% CI)
Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)			
- Total	32 (22.5)	30 (21.3)	1.06 (0.68, 1.64)
Autoimmune hepatitis (自己免疫性肝炎)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Bile duct obstruction (胆管閉塞)	1 (0.7)	1 (0.7)	0.99 (0.06,15.72)
Bile duct stenosis (胆管狭窄)	12 (8.5)	8 (5.7)	1.49 (0.63, 3.53)
Bile duct stone (胆管結石)	3 (2.1)	0 (0.0)	
Biliary cirrhosis primary (原発性胆汁性肝硬変)	0 (0.0)	1 (0.7)	0.00
Biliary dilatation (胆管拡張)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Biliary fistula (胆管瘻)	2 (1.4)	0 (0.0)	
Biloma (胆汁性嚢胞)	1 (0.7)	3 (2.1)	0.33 (0.03, 3.14)
Cholangitis (胆管炎)	11 (7.7)	11 (7.8)	0.99 (0.45, 2.22)
Cholangitis acute (急性胆管炎)	2 (1.4)	0 (0.0)	
Cholelithiasis obstructive (閉塞性胆石症)	0 (0.0)	1 (0.7)	0.00
Cholestasis (胆汁うっ滞)	0 (0.0)	1 (0.7)	0.00
Dilatation intrahepatic duct acquired (後天性肝内胆管拡張症)	3 (2.1)	2 (1.4)	1.49 (0.25, 8.78)
Hepatic artery thrombosis (肝動脈血栓症)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Hepatic function abnormal (肝機能異常)	1 (0.7)	2 (1.4)	0.50 (0.05, 5.41)
Hepatic steatosis (脂肪肝)	5 (3.5)	3 (2.1)	1.65 (0.40, 6.79)
Hepatic vein thrombosis (肝静脈血栓症)	0 (0.0)	1 (0.7)	0.00
Hyperbilirubinaemia (高ビリルビン血症)	1 (0.7)	3 (2.1)	0.33 (0.03, 3.14)
Jaundice cholestatic (胆汁うっ滞性黄疸)	0 (0.0)	2 (1.4)	0.00
Portal vein stenosis (門脈狭窄)	1 (0.7)	1 (0.7)	0.99 (0.06,15.72)
Portal vein thrombosis (門脈血栓症)	2 (1.4)	0 (0.0)	
Steatohepatitis (脂肪性肝炎)	1 (0.7)	0 (0.0)	

1. MedDRA Version 19.1 has been used for the reporting of adverse events/infections.
2. Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within the primary system organ class alphabetically.
3. A patient with multiple occurrences of an AE/infection is counted only once in the AE category.
4. A patient with multiple AEs/infections within a primary system organ class is counted only once in the Total row.

CRAD001H 2307

Table 14.3.1-1.1a (Page 9 of 26)
Incidence rates of adverse events / infections by primary system organ class and preferred term
(Safety population - 12 month analysis)

Primary system organ class Preferred Term	EVR+Reduced TAC N=142 n (%)	TAC Control N=141 n (%)	Risk ratio (95% CI)
Immune system disorders (免疫系障害)			
- Total	5 (3.5)	9 (6.4)	0.55 (0.19, 1.61)
Hypersensitivity (過敏症)	1 (0.7)	2 (1.4)	0.50 (0.05, 5.41)
Liver transplant rejection (肝移植拒絶反応)	3 (2.1)	5 (3.5)	0.60 (0.15, 2.45)
Transplant rejection (移植拒絶反応)	3 (2.1)	2 (1.4)	1.49 (0.25, 8.78)
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)			
- Total	72 (50.7)	59 (41.8)	1.21 (0.94, 1.56)
Abdominal abscess (腹部膿瘍)	0 (0.0)	1 (0.7)	0.00
Abscess limb (四肢膿瘍)	0 (0.0)	1 (0.7)	0.00
Anal abscess (肛門膿瘍)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Angular cheilitis (口角口唇炎)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Arteriovenous graft site infection (動静脈グラフト部位感染)	0 (0.0)	1 (0.7)	0.00
Bacterial sepsis (細菌性敗血症)	0 (0.0)	1 (0.7)	0.00
Biliary tract infection (胆道感染)	2 (1.4)	1 (0.7)	1.99 (0.18,21.65)
Biliary tract infection fungal (真菌性胆道感染)	0 (0.0)	1 (0.7)	0.00
Body tinea (体部白癬)	2 (1.4)	1 (0.7)	1.99 (0.18,21.65)
Bronchiolitis (細気管支炎)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Bronchopulmonary aspergillosis (気管支肺アスペルギルス症)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Cellulitis (蜂巣炎)	2 (1.4)	5 (3.5)	0.40 (0.08, 2.01)
Cholangitis infective (感染性胆管炎)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Clostridium difficile colitis (クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎)	3 (2.1)	0 (0.0)	
Clostridium difficile infection (クロストリジウム・ディフィシレ感染)	0 (0.0)	1 (0.7)	0.00
Conjunctivitis (結膜炎)	2 (1.4)	2 (1.4)	0.99 (0.14, 6.95)

1. MedDRA Version 19.1 has been used for the reporting of adverse events/infections.
2. Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within the primary system organ class alphabetically.
3. A patient with multiple occurrences of an AE/infection is counted only once in the AE category.
4. A patient with multiple AEs/infections within a primary system organ class is counted only once in the Total row.

CRAD001H 2307

Table 14.3.1-1.1a (Page 10 of 26)
Incidence rates of adverse events / infections by primary system organ class and preferred term
(Safety population - 12 month analysis)

Primary system organ class Preferred Term	EVR+Reduced TAC N=142 n (%)	TAC Control N=141 n (%)	Risk ratio (95% CI)
Cystitis (膀胱炎)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Cytomegalovirus hepatitis (サイトメガロウイルス肝炎)	0 (0.0)	1 (0.7)	0.00
Cytomegalovirus infection (サイトメガロウイルス感染)	1 (0.7)	4 (2.8)	0.25 (0.03, 2.19)
Cytomegalovirus viraemia (サイトメガロウイルス血症)	1 (0.7)	1 (0.7)	0.99 (0.06,15.72)
Dermatophytosis (皮膚糸状菌症)	0 (0.0)	1 (0.7)	0.00
Dermatophytosis of nail (爪の皮膚糸状菌症)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Diabetic foot infection (糖尿病性足感染)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Diarrhoea infectious (感染性下痢)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Epididymitis (精巣上体炎)	0 (0.0)	1 (0.7)	0.00
Epstein-Barr virus infection (エプスタイン・バーウイルス感染)	0 (0.0)	1 (0.7)	0.00
Eye infection (眼感染)	0 (0.0)	1 (0.7)	0.00
Folliculitis (毛包炎)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Fungal infection (真菌感染)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Fungal sepsis (真菌性敗血症)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Furuncle (せつ)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Gastroenteritis (胃腸炎)	4 (2.8)	2 (1.4)	1.99 (0.37,10.67)
Gastroenteritis norovirus (ノロウイルス性胃腸炎)	0 (0.0)	1 (0.7)	0.00
Genital candidiasis (性器カンジダ症)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Gingivitis (歯肉炎)	1 (0.7)	1 (0.7)	0.99 (0.06,15.72)
Groin abscess (鼠径部膿瘍)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Groin infection (鼠径部感染)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Hepatitis B (Ｂ型肝炎)	1 (0.7)	1 (0.7)	0.99 (0.06,15.72)
Hepatitis C (Ｃ型肝炎)	8 (5.6)	5 (3.5)	1.59 (0.53, 4.74)
Hepatitis E (Ｅ型肝炎)	0 (0.0)	1 (0.7)	0.00

1. MedDRA Version 19.1 has been used for the reporting of adverse events/infections.
2. Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within the primary system organ class alphabetically.
3. A patient with multiple occurrences of an AE/infection is counted only once in the AE category.
4. A patient with multiple AEs/infections within a primary system organ class is counted only once in the Total row.

CRAD001H 2307

Table 14.3.1-1.1a (Page 11 of 26)
Incidence rates of adverse events / infections by primary system organ class and preferred term
(Safety population - 12 month analysis)

Primary system organ class Preferred Term	EVR+Reduced TAC N=142 n (%)	TAC Control N=141 n (%)	Risk ratio (95% CI)
Hepatitis viral (ウイルス性肝炎)	0 (0.0)	1 (0.7)	0.00
Herpes simplex (単純ヘルペス)	0 (0.0)	1 (0.7)	0.00
Herpes simplex oesophagitis (単純ヘルペス性食道炎)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Herpes virus infection (ヘルペスウイルス感染)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Herpes zoster (帯状疱疹)	1 (0.7)	3 (2.1)	0.33 (0.03, 3.14)
Herpes zoster infection neurological (神経合併症を伴う帯状疱疹感染)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Incision site infection (切開部位感染)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Infected cyst (感染性嚢腫)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Infected dermal cyst (感染性皮膚嚢腫)	0 (0.0)	1 (0.7)	0.00
Infectious colitis (感染性大腸炎)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Influenza (インフルエンザ)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Laryngitis (喉頭炎)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Liver abscess (肝膿瘍)	3 (2.1)	1 (0.7)	2.98 (0.31,28.30)
Lower respiratory tract infection (下気道感染)	0 (0.0)	1 (0.7)	0.00
Lung abscess (肺膿瘍)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Lymph gland infection (リンパ節感染)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Nasal herpes (鼻ヘルペス)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Nasopharyngitis (鼻咽頭炎)	15 (10.6)	10 (7.1)	1.49 (0.69, 3.20)
Oesophageal candidiasis (食道カンジダ症)	0 (0.0)	2 (1.4)	0.00
Onychomycosis (爪真菌症)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Oral candidiasis (口腔カンジダ症)	0 (0.0)	1 (0.7)	0.00
Oral herpes (口腔ヘルペス)	3 (2.1)	1 (0.7)	2.98 (0.31,28.30)
Orchitis (精巣炎)	0 (0.0)	1 (0.7)	0.00
Periodontitis (歯周炎)	0 (0.0)	4 (2.8)	0.00

1. MedDRA Version 19.1 has been used for the reporting of adverse events/infections.
2. Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within the primary system organ class alphabetically.
3. A patient with multiple occurrences of an AE/infection is counted only once in the AE category.
4. A patient with multiple AEs/infections within a primary system organ class is counted only once in the Total row.

CRAD001H 2307

Table 14.3.1-1.1a (Page 12 of 26)
Incidence rates of adverse events / infections by primary system organ class and preferred term
(Safety population - 12 month analysis)

Primary system organ class Preferred Term	EVR+Reduced TAC N=142 n (%)	TAC Control N=141 n (%)	Risk ratio (95% CI)
Peritonitis (腹膜炎)	0 (0.0)	1 (0.7)	0.00
Pharyngitis (咽頭炎)	2 (1.4)	2 (1.4)	0.99 (0.14, 6.95)
Pneumonia (肺炎)	3 (2.1)	4 (2.8)	0.74 (0.17, 3.27)
Pneumonia viral (ウイルス性肺炎)	0 (0.0)	1 (0.7)	0.00
Post procedural infection (処置後感染)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Postoperative wound infection (術後創感染)	2 (1.4)	1 (0.7)	1.99 (0.18,21.65)
Prostatic abscess (前立腺膿瘍)	0 (0.0)	1 (0.7)	0.00
Pulmonary tuberculosis (肺結核)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Purulent discharge (化膿性分泌物)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Sepsis (敗血症)	3 (2.1)	2 (1.4)	1.49 (0.25, 8.78)
Septic shock (敗血症性ショック)	2 (1.4)	0 (0.0)	
Sinusitis (副鼻腔炎)	0 (0.0)	1 (0.7)	0.00
Staphylococcal bacteraemia (ブドウ球菌性菌血症)	0 (0.0)	1 (0.7)	0.00
Systemic infection (全身性感染)	0 (0.0)	1 (0.7)	0.00
Tinea cruris (股部白癬)	0 (0.0)	1 (0.7)	0.00
Tinea pedis (足部白癬)	2 (1.4)	1 (0.7)	1.99 (0.18,21.65)
Tonsillitis (扁桃炎)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Tooth infection (歯感染)	0 (0.0)	1 (0.7)	0.00
Tuberculosis (結核)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Upper respiratory tract infection (上気道感染)	17 (12.0)	7 (5.0)	2.41 (1.03, 5.64)
Upper respiratory tract infection bacterial (細菌性上気道感染)	0 (0.0)	1 (0.7)	0.00
Urinary tract infection (尿路感染)	5 (3.5)	6 (4.3)	0.83 (0.26, 2.65)
Urosepsis (尿路性敗血症)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Viral upper respiratory tract infection (ウイルス性上気道感染)	0 (0.0)	1 (0.7)	0.00

1. MedDRA Version 19.1 has been used for the reporting of adverse events/infections.
2. Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within the primary system organ class alphabetically.
3. A patient with multiple occurrences of an AE/infection is counted only once in the AE category.
4. A patient with multiple AEs/infections within a primary system organ class is counted only once in the Total row.

CRAD001H 2307

Table 14.3.1-1.1a (Page 13 of 26)
Incidence rates of adverse events / infections by primary system organ class and preferred term
(Safety population - 12 month analysis)

Primary system organ class Preferred Term	EVR+Reduced TAC N=142 n (%)	TAC Control N=141 n (%)	Risk ratio (95% CI)
Wound abscess (創部膿瘍)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)			
- Total	26 (18.3)	19 (13.5)	1.36 (0.79, 2.34)
Anastomotic stenosis (吻合部狭窄)	2 (1.4)	0 (0.0)	
Animal bite (動物咬傷)	0 (0.0)	1 (0.7)	0.00
Biliary anastomosis complication (胆管吻合合併症)	1 (0.7)	2 (1.4)	0.50 (0.05, 5.41)
Bone contusion (骨挫傷)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Chemical peritonitis (化学性腹膜炎)	1 (0.7)	2 (1.4)	0.50 (0.05, 5.41)
Contusion (挫傷)	2 (1.4)	1 (0.7)	1.99 (0.18,21.65)
Eyelid injury (眼瞼損傷)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Facial bones fracture (顔面骨骨折)	0 (0.0)	1 (0.7)	0.00
Fall (転倒)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Femoral neck fracture (大腿骨頚部骨折)	0 (0.0)	1 (0.7)	0.00
Incision site hypoaesthesia (切開部位知覚低下)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Incision site pain (切開部位痛)	3 (2.1)	2 (1.4)	1.49 (0.25, 8.78)
Incision site swelling (切開部位腫脹)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Incisional hernia (瘢痕ヘルニア)	6 (4.2)	0 (0.0)	
Ligament sprain (靭帯捻挫)	0 (0.0)	1 (0.7)	0.00
Lumbar vertebral fracture (腰椎骨折)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Multiple injuries (多発性外傷)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Post procedural bile leak (処置後胆汁漏出)	3 (2.1)	1 (0.7)	2.98 (0.31,28.30)
Post procedural haemorrhage (処置後出血)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Post procedural inflammation (処置後炎症)	0 (0.0)	1 (0.7)	0.00

1. MedDRA Version 19.1 has been used for the reporting of adverse events/infections.
2. Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within the primary system organ class alphabetically.
3. A patient with multiple occurrences of an AE/infection is counted only once in the AE category.
4. A patient with multiple AEs/infections within a primary system organ class is counted only once in the Total row.

CRAD001H 2307

Table 14.3.1-1.1a (Page 14 of 26)
Incidence rates of adverse events / infections by primary system organ class and preferred term
(Safety population - 12 month analysis)

Primary system organ class Preferred Term	EVR+Reduced TAC N=142 n (%)	TAC Control N=141 n (%)	Risk ratio (95% CI)
Procedural pain (処置による疼痛)	2 (1.4)	1 (0.7)	1.99 (0.18,21.65)
Scrotal haematoma (陰嚢血腫)	0 (0.0)	1 (0.7)	0.00
Skin wound (皮膚創傷)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Spinal compression fracture (脊椎圧迫骨折)	2 (1.4)	1 (0.7)	1.99 (0.18,21.65)
Spinal fracture (脊椎骨折)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Thoracic vertebral fracture (胸椎骨折)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Tooth fracture (歯牙破折)	1 (0.7)	1 (0.7)	0.99 (0.06,15.72)
Wound (創傷)	0 (0.0)	1 (0.7)	0.00
Wound complication (創合併症)	1 (0.7)	4 (2.8)	0.25 (0.03, 2.19)
Wound dehiscence (創離開)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Investigations (臨床検査)			
- Total	50 (35.2)	60 (42.6)	0.83 (0.62, 1.11)
Alanine aminotransferase increased (アラニンアミノトランスフェラーゼ増加)	4 (2.8)	7 (5.0)	0.57 (0.17, 1.90)
Alpha 1 foetoprotein increased (α１フェトプロテイン増加)	2 (1.4)	0 (0.0)	
Aspartate aminotransferase increased (アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加)	4 (2.8)	6 (4.3)	0.66 (0.19, 2.30)
Blood alkaline phosphatase increased (血中アルカリホスファターゼ増加)	1 (0.7)	4 (2.8)	0.25 (0.03, 2.19)
Blood bilirubin increased (血中ビリルビン増加)	1 (0.7)	1 (0.7)	0.99 (0.06,15.72)
Blood creatinine increased (血中クレアチニン増加)	9 (6.3)	13 (9.2)	0.69 (0.30, 1.56)
Blood glucose abnormal (血中ブドウ糖異常)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Blood glucose increased (血中ブドウ糖増加)	0 (0.0)	1 (0.7)	0.00
Blood magnesium decreased (血中マグネシウム減少)	1 (0.7)	4 (2.8)	0.25 (0.03, 2.19)
Blood phosphorus decreased (血中リン減少)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Blood potassium decreased (血中カリウム減少)	1 (0.7)	0 (0.0)	

1. MedDRA Version 19.1 has been used for the reporting of adverse events/infections.
2. Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within the primary system organ class alphabetically.
3. A patient with multiple occurrences of an AE/infection is counted only once in the AE category.
4. A patient with multiple AEs/infections within a primary system organ class is counted only once in the Total row.

CRAD001H 2307

Table 14.3.1-1.1a (Page 15 of 26)
Incidence rates of adverse events / infections by primary system organ class and preferred term
(Safety population - 12 month analysis)

Primary system organ class Preferred Term	EVR+Reduced TAC N=142 n (%)	TAC Control N=141 n (%)	Risk ratio (95% CI)
Blood potassium increased (血中カリウム増加)	0 (0.0)	1 (0.7)	0.00
Blood pressure increased (血圧上昇)	0 (0.0)	1 (0.7)	0.00
Blood triglycerides increased (血中トリグリセリド増加)	4 (2.8)	2 (1.4)	1.99 (0.37,10.67)
Blood urea increased (血中尿素増加)	0 (0.0)	4 (2.8)	0.00
C-reactive protein increased (Ｃ－反応性蛋白増加)	1 (0.7)	1 (0.7)	0.99 (0.06,15.72)
Cardiac murmur (心雑音)	2 (1.4)	0 (0.0)	
Clostridium test positive (クロストリジウム検査陽性)	0 (0.0)	1 (0.7)	0.00
Cystatin C increased (シスタチンＣ増加)	1 (0.7)	5 (3.5)	0.20 (0.02, 1.68)
Cytomegalovirus test positive (サイトメガロウイルス検査陽性)	2 (1.4)	1 (0.7)	1.99 (0.18,21.65)
Drug level increased (薬物濃度増加)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Gamma-glutamyltransferase increased (γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加)	1 (0.7)	6 (4.3)	0.17 (0.02, 1.36)
Glomerular filtration rate decreased (糸球体濾過率減少)	1 (0.7)	4 (2.8)	0.25 (0.03, 2.19)
Glucose urine present (尿中ブドウ糖陽性)	0 (0.0)	1 (0.7)	0.00
Haematocrit decreased (ヘマトクリット減少)	0 (0.0)	1 (0.7)	0.00
Haematology test abnormal (血液学的検査異常)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Haemoglobin decreased (ヘモグロビン減少)	0 (0.0)	1 (0.7)	0.00
Hepatic enzyme abnormal (肝酵素異常)	7 (4.9)	15 (10.6)	0.46 (0.19, 1.10)
Hepatic enzyme increased (肝酵素上昇)	16 (11.3)	15 (10.6)	1.06 (0.54, 2.06)
High density lipoprotein decreased (高比重リポ蛋白減少)	0 (0.0)	1 (0.7)	0.00
Immunosuppressant drug level increased (免疫抑制剤濃度増加)	1 (0.7)	1 (0.7)	0.99 (0.06,15.72)
International normalised ratio increased (国際標準比増加)	0 (0.0)	1 (0.7)	0.00
Lipids increased (脂質増加)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Liver function test increased (肝機能検査値上昇)	4 (2.8)	3 (2.1)	1.32 (0.30, 5.81)
Lymphocyte count decreased (リンパ球数減少)	0 (0.0)	1 (0.7)	0.00

1. MedDRA Version 19.1 has been used for the reporting of adverse events/infections.
2. Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within the primary system organ class alphabetically.
3. A patient with multiple occurrences of an AE/infection is counted only once in the AE category.
4. A patient with multiple AEs/infections within a primary system organ class is counted only once in the Total row.

CRAD001H 2307

Table 14.3.1-1.1a (Page 16 of 26)
Incidence rates of adverse events / infections by primary system organ class and preferred term
(Safety population - 12 month analysis)

Primary system organ class Preferred Term	EVR+Reduced TAC N=142 n (%)	TAC Control N=141 n (%)	Risk ratio (95% CI)
Pancreatic enzymes abnormal (膵酵素検査異常)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Protein induced by vitamin K absence or antagonist II increased (ビタミンK欠乏時産生蛋白ＩＩ上昇)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Prothrombin time prolonged (プロトロンビン時間延長)	0 (0.0)	2 (1.4)	0.00
Red blood cell count decreased (赤血球数減少)	0 (0.0)	1 (0.7)	0.00
Serum ferritin abnormal (血清フェリチン異常)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Serum ferritin decreased (血清フェリチン減少)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Transaminases increased (トランスアミナーゼ上昇)	1 (0.7)	2 (1.4)	0.50 (0.05, 5.41)
Troponin T increased (トロポニンＴ増加)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Weight decreased (体重減少)	2 (1.4)	2 (1.4)	0.99 (0.14, 6.95)
Weight increased (体重増加)	2 (1.4)	2 (1.4)	0.99 (0.14, 6.95)
White blood cell count decreased (白血球数減少)	3 (2.1)	0 (0.0)	
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)			
- Total	74 (52.1)	55 (39.0)	1.34 (1.03, 1.73)
Acidosis (アシドーシス)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Decreased appetite (食欲減退)	7 (4.9)	12 (8.5)	0.58 (0.23, 1.43)
Dehydration (脱水)	2 (1.4)	0 (0.0)	
Diabetes mellitus (糖尿病)	3 (2.1)	3 (2.1)	0.99 (0.20, 4.84)
Diabetes mellitus inadequate control (コントロール不良の糖尿病)	0 (0.0)	1 (0.7)	0.00
Dyslipidaemia (脂質異常症)	7 (4.9)	4 (2.8)	1.74 (0.52, 5.81)
Fluid overload (水分過負荷)	0 (0.0)	1 (0.7)	0.00
Gout (痛風)	3 (2.1)	1 (0.7)	2.98 (0.31,28.30)
Haemosiderosis (ヘモジデリン沈着症)	1 (0.7)	0 (0.0)	

1. MedDRA Version 19.1 has been used for the reporting of adverse events/infections.
2. Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within the primary system organ class alphabetically.
3. A patient with multiple occurrences of an AE/infection is counted only once in the AE category.
4. A patient with multiple AEs/infections within a primary system organ class is counted only once in the Total row.

CRAD001H 2307

Table 14.3.1-1.1a (Page 17 of 26)
Incidence rates of adverse events / infections by primary system organ class and preferred term
(Safety population - 12 month analysis)

Primary system organ class Preferred Term	EVR+Reduced TAC N=142 n (%)	TAC Control N=141 n (%)	Risk ratio (95% CI)
Hyperammonaemia（高アンモニア血症）	1 (0.7)	0 (0.0)	
Hypercholesterolaemia（高コレステロール血症）	19 (13.4)	2 (1.4)	9.43 (2.24,39.75)
Hyperglycaemia（高血糖）	5 (3.5)	6 (4.3)	0.83 (0.26, 2.65)
Hyperkalaemia（高カリウム血症）	13 (9.2)	12 (8.5)	1.08 (0.51, 2.28)
Hyperlipidaemia（高脂血症）	19 (13.4)	5 (3.5)	3.77 (1.45, 9.83)
Hypertriglyceridaemia（高トリグリセリド血症）	5 (3.5)	1 (0.7)	4.96 (0.59,41.96)
Hyperuricaemia（高尿酸血症）	6 (4.2)	7 (5.0)	0.85 (0.29, 2.47)
Hypoalbuminaemia（低アルブミン血症）	2 (1.4)	2 (1.4)	0.99 (0.14, 6.95)
Hypocalcaemia（低カルシウム血症）	0 (0.0)	3 (2.1)	0.00
Hypoglycaemia（低血糖）	2 (1.4)	3 (2.1)	0.66 (0.11, 3.90)
Hypokalaemia（低カリウム血症）	6 (4.2)	3 (2.1)	1.99 (0.51, 7.79)
Hypomagnesaemia（低マグネシウム血症）	7 (4.9)	11 (7.8)	0.63 (0.25, 1.58)
Hyponatraemia（低ナトリウム血症）	2 (1.4)	2 (1.4)	0.99 (0.14, 6.95)
Hypophagia（過小食）	1 (0.7)	0 (0.0)	
Hypoproteinaemia（低蛋白血症）	1 (0.7)	1 (0.7)	0.99 (0.06,15.72)
Increased appetite（食欲亢進）	1 (0.7)	0 (0.0)	
Iron deficiency（鉄欠乏）	0 (0.0)	1 (0.7)	0.00
Malnutrition（栄養障害）	1 (0.7)	0 (0.0)	
Metabolic acidosis（代謝性アシドーシス）	0 (0.0)	1 (0.7)	0.00
Type 2 diabetes mellitus（２型糖尿病）	2 (1.4)	1 (0.7)	1.99 (0.18,21.65)
Vitamin B12 deficiency（ビタミンＢ１２欠乏）	0 (0.0)	1 (0.7)	0.00
Vitamin D deficiency（ビタミンＤ欠乏）	1 (0.7)	0 (0.0)	
Musculoskeletal and connective tissue disorders（筋骨格系および結合組織障害）			

1. MedDRA Version 19.1 has been used for the reporting of adverse events/infections.
2. Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within the primary system organ class alphabetically.
3. A patient with multiple occurrences of an AE/infection is counted only once in the AE category.
4. A patient with multiple AEs/infections within a primary system organ class is counted only once in the Total row.

CRAD001H 2307

Table 14.3.1-1.1a (Page 18 of 26)
Incidence rates of adverse events / infections by primary system organ class and preferred term
(Safety population - 12 month analysis)

Primary system organ class Preferred Term	EVR+Reduced TAC N=142 n (%)	TAC Control N=141 n (%)	Risk ratio (95% CI)
- Total	23 (16.2)	37 (26.2)	0.62 (0.39, 0.98)
Arthralgia (関節痛)	4 (2.8)	7 (5.0)	0.57 (0.17, 1.90)
Back pain (背部痛)	7 (4.9)	8 (5.7)	0.87 (0.32, 2.33)
Bone pain (骨痛)	0 (0.0)	1 (0.7)	0.00
Bone swelling (骨腫脹)	0 (0.0)	1 (0.7)	0.00
Flank pain (側腹部痛)	2 (1.4)	2 (1.4)	0.99 (0.14, 6.95)
Intervertebral disc protrusion (椎間板突出)	0 (0.0)	1 (0.7)	0.00
Joint stiffness (関節硬直)	0 (0.0)	2 (1.4)	0.00
Joint swelling (関節腫脹)	0 (0.0)	1 (0.7)	0.00
Lumbar spinal stenosis (腰部脊柱管狭窄症)	0 (0.0)	1 (0.7)	0.00
Muscle spasms (筋痙縮)	1 (0.7)	3 (2.1)	0.33 (0.03, 3.14)
Muscular weakness (筋力低下)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Musculoskeletal chest pain (筋骨格系胸痛)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Musculoskeletal pain (筋骨格痛)	3 (2.1)	6 (4.3)	0.50 (0.13, 1.95)
Myalgia (筋肉痛)	2 (1.4)	4 (2.8)	0.50 (0.09, 2.67)
Neck pain (頚部痛)	3 (2.1)	1 (0.7)	2.98 (0.31,28.30)
Osteoarthritis (変形性関節症)	1 (0.7)	1 (0.7)	0.99 (0.06,15.72)
Osteoporosis (骨粗鬆症)	1 (0.7)	2 (1.4)	0.50 (0.05, 5.41)
Pain in extremity (四肢痛)	1 (0.7)	5 (3.5)	0.20 (0.02, 1.68)
Peripheral arthritis (末梢関節炎)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Spinal osteoarthritis (変形性脊椎症)	1 (0.7)	1 (0.7)	0.99 (0.06,15.72)
Spinal pain (脊椎痛)	0 (0.0)	1 (0.7)	0.00
Spondylolisthesis (脊椎すべり症)	0 (0.0)	1 (0.7)	0.00
Temporomandibular joint syndrome (顎関節症候群)	0 (0.0)	1 (0.7)	0.00

1. MedDRA Version 19.1 has been used for the reporting of adverse events/infections.
2. Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within the primary system organ class alphabetically.
3. A patient with multiple occurrences of an AE/infection is counted only once in the AE category.
4. A patient with multiple AEs/infections within a primary system organ class is counted only once in the Total row.

CRAD001H 2307

Table 14.3.1-1.1a (Page 19 of 26)
Incidence rates of adverse events / infections by primary system organ class and preferred term
(Safety population - 12 month analysis)

Primary system organ class Preferred Term	EVR+Reduced TAC N=142 n (%)	TAC Control N=141 n (%)	Risk ratio (95% CI)
Tenosynovitis stenosans (狭窄性腱鞘炎)	0 (0.0)	1 (0.7)	0.00
Torticollis (斜頚)	0 (0.0)	1 (0.7)	0.00
Trismus (開口障害)	0 (0.0)	1 (0.7)	0.00
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))			
- Total	6 (4.2)	13 (9.2)	0.46 (0.18, 1.17)
Adenocarcinoma of colon (結腸腺癌)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Benign breast neoplasm (乳房の良性新生物)	0 (0.0)	1 (0.7)	0.00
Benign ovarian tumour (卵巣良性腫瘍)	0 (0.0)	1 (0.7)	0.00
Haemangioma of liver (肝臓血管腫)	0 (0.0)	1 (0.7)	0.00
Hepatic angiosarcoma (肝血管肉腫)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Hepatocellular carcinoma (肝細胞癌)	0 (0.0)	4 (2.8)	0.00
Lipoma (脂肪腫)	0 (0.0)	1 (0.7)	0.00
Lung neoplasm malignant (肺の悪性新生物)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Metastases to bone (骨転移)	0 (0.0)	1 (0.7)	0.00
Metastases to lung (肺転移)	0 (0.0)	4 (2.8)	0.00
Neoplasm skin (皮膚の新生物)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Osteoma (骨腫)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Skin papilloma (皮膚乳頭腫)	0 (0.0)	1 (0.7)	0.00
Squamous cell carcinoma (扁平上皮癌)	0 (0.0)	1 (0.7)	0.00
Squamous cell carcinoma of the hypopharynx (下咽頭扁平上皮癌)	1 (0.7)	1 (0.7)	0.99 (0.06,15.72)
Squamous cell carcinoma of the oral cavity (口腔内扁平上皮癌)	0 (0.0)	1 (0.7)	0.00

1. MedDRA Version 19.1 has been used for the reporting of adverse events/infections.
2. Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within the primary system organ class alphabetically.
3. A patient with multiple occurrences of an AE/infection is counted only once in the AE category.
4. A patient with multiple AEs/infections within a primary system organ class is counted only once in the Total row.

CRAD001H 2307

Table 14.3.1-1.1a (Page 20 of 26)
Incidence rates of adverse events / infections by primary system organ class and preferred term
(Safety population - 12 month analysis)

Primary system organ class Preferred Term	EVR+Reduced TAC N=142 n (%)	TAC Control N=141 n (%)	Risk ratio (95% CI)
Nervous system disorders (神経系障害)			
- Total	30 (21.1)	35 (24.8)	0.85 (0.55, 1.31)
Akinesia (無動)	0 (0.0)	1 (0.7)	0.00
Altered state of consciousness (意識変容状態)	0 (0.0)	1 (0.7)	0.00
Balance disorder (平衡障害)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Carpal tunnel syndrome (手根管症候群)	0 (0.0)	2 (1.4)	0.00
Cerebral atrophy (大脳萎縮)	1 (0.7)	1 (0.7)	0.99 (0.06,15.72)
Cranial nerve paralysis (脳神経麻痺)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Diabetic neuropathy (糖尿病性ニューロパチー)	2 (1.4)	3 (2.1)	0.66 (0.11, 3.90)
Dizziness (浮動性めまい)	2 (1.4)	7 (5.0)	0.28 (0.06, 1.34)
Dysgeusia (味覚異常)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Headache (頭痛)	15 (10.6)	11 (7.8)	1.35 (0.64, 2.84)
Hypoaesthesia (感覚鈍麻)	2 (1.4)	3 (2.1)	0.66 (0.11, 3.90)
Memory impairment (記憶障害)	1 (0.7)	1 (0.7)	0.99 (0.06,15.72)
Migraine (片頭痛)	0 (0.0)	1 (0.7)	0.00
Mononeuritis (単神経炎)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Narcolepsy (ナルコレプシー)	0 (0.0)	1 (0.7)	0.00
Neuropathy peripheral (末梢性ニューロパチー)	1 (0.7)	3 (2.1)	0.33 (0.03, 3.14)
Notalgia paraesthetica (背部異常感覚)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Paraesthesia (錯感覚)	1 (0.7)	1 (0.7)	0.99 (0.06,15.72)
Peripheral sensory neuropathy (末梢性感覚ニューロパチー)	1 (0.7)	1 (0.7)	0.99 (0.06,15.72)
Post herpetic neuralgia (ヘルペス後神経痛)	0 (0.0)	1 (0.7)	0.00
Restless legs syndrome (下肢静止不能症候群)	2 (1.4)	3 (2.1)	0.66 (0.11, 3.90)
Seizure (痙攣発作)	1 (0.7)	1 (0.7)	0.99 (0.06,15.72)

1. MedDRA Version 19.1 has been used for the reporting of adverse events/infections.
2. Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within the primary system organ class alphabetically.
3. A patient with multiple occurrences of an AE/infection is counted only once in the AE category.
4. A patient with multiple AEs/infections within a primary system organ class is counted only once in the Total row.

CRAD001H 2307

Table 14.3.1-1.1a (Page 21 of 26)
Incidence rates of adverse events / infections by primary system organ class and preferred term
(Safety population - 12 month analysis)

Primary system organ class Preferred Term	EVR+Reduced TAC N=142 n (%)	TAC Control N=141 n (%)	Risk ratio (95% CI)
Spinal cord compression (脊髄圧迫)	0 (0.0)	1 (0.7)	0.00
Syncope (失神)	0 (0.0)	1 (0.7)	0.00
Tremor (振戦)	4 (2.8)	9 (6.4)	0.44 (0.14, 1.40)
Wernicke's encephalopathy (ウェルニッケ脳症)	0 (0.0)	1 (0.7)	0.00
Product issues (製品の問題)			
- Total	1 (0.7)	1 (0.7)	0.99 (0.06,15.72)
Device occlusion (医療機器閉塞)	1 (0.7)	1 (0.7)	0.99 (0.06,15.72)
Psychiatric disorders (精神障害)			
- Total	22 (15.5)	20 (14.2)	1.09 (0.62, 1.91)
Alcoholism (アルコール症)	0 (0.0)	1 (0.7)	0.00
Anxiety (不安)	3 (2.1)	2 (1.4)	1.49 (0.25, 8.78)
Confusional state (錯乱状態)	0 (0.0)	1 (0.7)	0.00
Depression (うつ病)	0 (0.0)	6 (4.3)	0.00
Insomnia (不眠症)	17 (12.0)	12 (8.5)	1.41 (0.70, 2.84)
Loss of libido (リビドー消失)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Mood swings (気分動揺)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Sleep disorder (睡眠障害)	0 (0.0)	1 (0.7)	0.00
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)			
- Total	36 (25.4)	29 (20.6)	1.23 (0.80, 1.89)
Acute kidney injury (急性腎障害)	3 (2.1)	2 (1.4)	1.49 (0.25, 8.78)
Albuminuria (アルブミン尿)	4 (2.8)	0 (0.0)	

1. MedDRA Version 19.1 has been used for the reporting of adverse events/infections.
2. Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within the primary system organ class alphabetically.
3. A patient with multiple occurrences of an AE/infection is counted only once in the AE category.
4. A patient with multiple AEs/infections within a primary system organ class is counted only once in the Total row.

CRAD001H 2307

Table 14.3.1-1.1a (Page 22 of 26)
Incidence rates of adverse events / infections by primary system organ class and preferred term
(Safety population - 12 month analysis)

Primary system organ class Preferred Term	EVR+Reduced TAC N=142 n (%)	TAC Control N=141 n (%)	Risk ratio (95% CI)
Chromaturia (着色尿)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Chronic kidney disease (慢性腎臓病)	5 (3.5)	5 (3.5)	0.99 (0.29, 3.35)
Diabetic nephropathy (糖尿病性腎症)	0 (0.0)	1 (0.7)	0.00
Dysuria (排尿困難)	0 (0.0)	3 (2.1)	0.00
Haematuria (血尿)	2 (1.4)	2 (1.4)	0.99 (0.14, 6.95)
Micturition urgency (尿意切迫)	0 (0.0)	1 (0.7)	0.00
Nephrolithiasis (腎結石症)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Nephropathy toxic (中毒性ネフロパシー)	2 (1.4)	1 (0.7)	1.99 (0.18,21.65)
Nocturia (夜間頻尿)	3 (2.1)	0 (0.0)	
Oliguria (乏尿)	0 (0.0)	1 (0.7)	0.00
Pollakiuria (頻尿)	2 (1.4)	0 (0.0)	
Proteinuria (蛋白尿)	6 (4.2)	1 (0.7)	5.96 (0.73,48.85)
Renal cyst (腎嚢胞)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Renal failure (腎不全)	4 (2.8)	11 (7.8)	0.36 (0.12, 1.11)
Renal impairment (腎機能障害)	7 (4.9)	4 (2.8)	1.74 (0.52, 5.81)
Stress urinary incontinence (腹圧性尿失禁)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Reproductive system and breast disorders (生殖系および乳房障害)			
- Total	5 (3.5)	7 (5.0)	0.71 (0.23, 2.18)
Adenomyosis (腺筋症)	0 (0.0)	1 (0.7)	0.00
Benign prostatic hyperplasia (良性前立腺肥大症)	1 (0.7)	3 (2.1)	0.33 (0.03, 3.14)
Breast pain (乳房痛)	0 (0.0)	1 (0.7)	0.00
Dysfunctional uterine bleeding (機能不全性子宮出血)	0 (0.0)	1 (0.7)	0.00
Endometrial hyperplasia (子宮内膜増殖症)	1 (0.7)	1 (0.7)	0.99 (0.06,15.72)

1. MedDRA Version 19.1 has been used for the reporting of adverse events/infections.
2. Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within the primary system organ class alphabetically.
3. A patient with multiple occurrences of an AE/infection is counted only once in the AE category.
4. A patient with multiple AEs/infections within a primary system organ class is counted only once in the Total row.

CRAD001H 2307

Table 14.3.1-1.1a (Page 23 of 26)
Incidence rates of adverse events / infections by primary system organ class and preferred term
(Safety population - 12 month analysis)

Primary system organ class Preferred Term	EVR+Reduced TAC N=142 n (%)	TAC Control N=141 n (%)	Risk ratio (95% CI)
Erectile dysfunction (勃起不全)	1 (0.7)	1 (0.7)	0.99 (0.06,15.72)
Menopausal symptoms (閉経期症状)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Menstruation irregular (不規則月経)	0 (0.0)	1 (0.7)	0.00
Prostatitis (前立腺炎)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)			
- Total	26 (18.3)	31 (22.0)	0.83 (0.52, 1.33)
Acute pulmonary oedema (急性肺水腫)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Acute respiratory distress syndrome (急性呼吸窮迫症候群)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Asthma (喘息)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Choking sensation (息詰まり感)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Chronic obstructive pulmonary disease (慢性閉塞性肺疾患)	0 (0.0)	2 (1.4)	0.00
Cough (咳嗽)	10 (7.0)	15 (10.6)	0.66 (0.31, 1.42)
Dysphonia (発声障害)	0 (0.0)	1 (0.7)	0.00
Dyspnoea (呼吸困難)	4 (2.8)	5 (3.5)	0.79 (0.22, 2.90)
Dyspnoea exertional (労作性呼吸困難)	0 (0.0)	1 (0.7)	0.00
Epistaxis (鼻出血)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Haemoptysis (喀血)	0 (0.0)	1 (0.7)	0.00
Hiccups (しゃっくり)	0 (0.0)	1 (0.7)	0.00
Lung disorder (肺障害)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Nasal congestion (鼻閉)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Nasal obstruction (鼻閉塞)	2 (1.4)	0 (0.0)	
Organising pneumonia (器質化肺炎)	0 (0.0)	1 (0.7)	0.00
Oropharyngeal discomfort (口腔咽頭不快感)	0 (0.0)	1 (0.7)	0.00

1. MedDRA Version 19.1 has been used for the reporting of adverse events/infections.
2. Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within the primary system organ class alphabetically.
3. A patient with multiple occurrences of an AE/infection is counted only once in the AE category.
4. A patient with multiple AEs/infections within a primary system organ class is counted only once in the Total row.

CRAD001H 2307

Table 14.3.1-1.1a (Page 24 of 26)
Incidence rates of adverse events / infections by primary system organ class and preferred term
(Safety population - 12 month analysis)

Primary system organ class Preferred Term	EVR+Reduced TAC N=142 n (%)	TAC Control N=141 n (%)	Risk ratio (95% CI)
Oropharyngeal pain (口腔咽頭痛)	2 (1.4)	5 (3.5)	0.40 (0.08, 2.01)
Pharyngeal ulceration (咽頭潰瘍)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Pleural effusion (胸水)	4 (2.8)	3 (2.1)	1.32 (0.30, 5.81)
Pleurisy (胸膜炎)	1 (0.7)	1 (0.7)	0.99 (0.06,15.72)
Pleuritic pain (胸膜痛)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Pneumothorax (気胸)	0 (0.0)	1 (0.7)	0.00
Productive cough (湿性咳嗽)	1 (0.7)	4 (2.8)	0.25 (0.03, 2.19)
Pulmonary embolism (肺塞栓症)	0 (0.0)	1 (0.7)	0.00
Pulmonary infarction (肺梗塞)	0 (0.0)	1 (0.7)	0.00
Pulmonary mass (肺腫瘤)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Pulmonary oedema (肺水腫)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Rales (ラ音)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Respiratory tract congestion (気道うっ血)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Rhinitis allergic (アレルギー性鼻炎)	2 (1.4)	0 (0.0)	
Rhinorrhoea (鼻漏)	2 (1.4)	1 (0.7)	1.99 (0.18,21.65)
Sinus congestion (副鼻腔うっ血)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Upper-airway cough syndrome (上気道咳症候群)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Skin and subcutaneous tissue disorders (皮膚および皮下組織障害)			
- Total	36 (25.4)	36 (25.5)	0.99 (0.67, 1.48)
Acne (ざ瘡)	2 (1.4)	1 (0.7)	1.99 (0.18,21.65)
Alopecia (脱毛症)	4 (2.8)	3 (2.1)	1.32 (0.30, 5.81)
Blister (水疱)	0 (0.0)	1 (0.7)	0.00
Cold sweat (冷汗)	0 (0.0)	1 (0.7)	0.00

1. MedDRA Version 19.1 has been used for the reporting of adverse events/infections.
2. Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within the primary system organ class alphabetically.
3. A patient with multiple occurrences of an AE/infection is counted only once in the AE category.
4. A patient with multiple AEs/infections within a primary system organ class is counted only once in the Total row.

CRAD001H 2307

Table 14.3.1-1.1a (Page 25 of 26)
Incidence rates of adverse events / infections by primary system organ class and preferred term
(Safety population - 12 month analysis)

Primary system organ class Preferred Term	EVR+Reduced TAC N=142 n (%)	TAC Control N=141 n (%)	Risk ratio (95% CI)
Dermatitis (皮膚炎)	0 (0.0)	1 (0.7)	0.00
Dermatitis contact (接触皮膚炎)	4 (2.8)	3 (2.1)	1.32 (0.30, 5.81)
Dry skin (皮膚乾燥)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Eczema (湿疹)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Erythema (紅斑)	1 (0.7)	1 (0.7)	0.99 (0.06,15.72)
Hypertrophic scar (肥厚性瘢痕)	0 (0.0)	1 (0.7)	0.00
Ingrowing nail (嵌入爪)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Night sweats (寝汗)	0 (0.0)	1 (0.7)	0.00
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome (手掌・足底発赤知覚不全症候群)	0 (0.0)	1 (0.7)	0.00
Parapsoriasis (類乾癬)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Pruritus (そう痒症)	19 (13.4)	13 (9.2)	1.45 (0.75, 2.82)
Pruritus generalised (全身性そう痒症)	0 (0.0)	2 (1.4)	0.00
Rash (発疹)	6 (4.2)	6 (4.3)	0.99 (0.33, 3.01)
Rash generalised (全身性皮疹)	0 (0.0)	1 (0.7)	0.00
Rash papular (丘疹性皮疹)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Skin erosion (皮膚びらん)	0 (0.0)	1 (0.7)	0.00
Skin ulcer (皮膚潰瘍)	0 (0.0)	1 (0.7)	0.00
Swelling face (顔面腫脹)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Urticaria (蕁麻疹)	1 (0.7)	2 (1.4)	0.50 (0.05, 5.41)
Vascular disorders (血管障害)			
- Total	25 (17.6)	25 (17.7)	0.99 (0.60, 1.64)
Circulatory collapse (循環虚脱)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Deep vein thrombosis (深部静脈血栓症)	0 (0.0)	1 (0.7)	0.00

1. MedDRA Version 19.1 has been used for the reporting of adverse events/infections.
2. Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within the primary system organ class alphabetically.
3. A patient with multiple occurrences of an AE/infection is counted only once in the AE category.
4. A patient with multiple AEs/infections within a primary system organ class is counted only once in the Total row.

CRAD001H 2307

Table 14.3.1-1.1a (Page 26 of 26)
Incidence rates of adverse events / infections by primary system organ class and preferred term
(Safety population - 12 month analysis)

Primary system organ class Preferred Term	EVR+Reduced TAC N=142 n (%)	TAC Control N=141 n (%)	Risk ratio (95% CI)
Haematoma (血腫)	0 (0.0)	1 (0.7)	0.00
Hot flush (ほてり)	1 (0.7)	1 (0.7)	0.99 (0.06,15.72)
Hypertension (高血圧)	22 (15.5)	19 (13.5)	1.15 (0.65, 2.03)
Hypotension (低血圧)	2 (1.4)	1 (0.7)	1.99 (0.18,21.65)
Lymphangiopathy (リンパ管障害)	0 (0.0)	1 (0.7)	0.00
Peripheral artery stenosis (末梢動脈狭窄)	0 (0.0)	1 (0.7)	0.00
Vena cava thrombosis (大静脈血栓症)	0 (0.0)	2 (1.4)	0.00
Venous stenosis (静脈狭窄)	0 (0.0)	1 (0.7)	0.00

1. MedDRA Version 19.1 has been used for the reporting of adverse events/infections.
2. Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within the primary system organ class alphabetically.
3. A patient with multiple occurrences of an AE/infection is counted only once in the AE category.
4. A patient with multiple AEs/infections within a primary system organ class is counted only once in the Total row.

Table 4-32　　すべての副作用の発現率：移植後 12 ヵ月（H2307 試験，FAS）

Table 14.3.1-1.3

CRAD001H 2307

Table 14.3.1-1.3 (Page 1 of 7)
Incidence rates of adverse events / infections suspected to be study drug related by primary system organ class and preferred term
(Safety population - 12 month analysis)

Primary system organ class Preferred Term	EVR+Reduced TAC N=142 n (%)	TAC Control N=141 n (%)	Risk ratio (95% CI)
Any AE/Infection	81 (57.0)	57 (40.4)	1.41 (1.10, 1.80)
Blood and lymphatic system disorders (血液およびリンパ系障害)			
- Total	18 (12.7)	1 (0.7)	17.87 (2.42,132.1)
Anaemia (貧血)	5 (3.5)	0 (0.0)	
Leukopenia (白血球減少症)	12 (8.5)	1 (0.7)	11.92 (1.57,90.42)
Neutropenia (好中球減少症)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Pancytopenia (汎血球減少症)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Thrombocytopenia (血小板減少症)	6 (4.2)	0 (0.0)	
Thrombotic microangiopathy (血栓性微小血管症)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)			
- Total	19 (13.4)	4 (2.8)	4.72 (1.65,13.52)
Aphthous ulcer (アフタ性潰瘍)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Colitis (大腸炎)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Constipation (便秘)	0 (0.0)	1 (0.7)	0.00
Diarrhoea (下痢)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Duodenal ulcer haemorrhage (出血性十二指腸潰瘍)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Gastritis erosive (びらん性胃炎)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Gastrointestinal haemorrhage (胃腸出血)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Mouth ulceration (口腔内潰瘍形成)	8 (5.6)	2 (1.4)	3.97 (0.86,18.38)
Nausea (悪心)	0 (0.0)	1 (0.7)	0.00
Parotid gland enlargement (耳下腺腫大)	1 (0.7)	0 (0.0)	

1. MedDRA Version 19.1 has been used for the reporting of adverse events/infections.
2. Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within the primary system organ class alphabetically.
3. A patient with multiple occurrences of an AE/infection is counted only once in the AE category.
4. A patient with multiple AEs/infections within a primary system organ class is counted only once in the Total row.

CRAD001H 2307

Table 14.3.1-1.3 (Page 2 of 7)
Incidence rates of adverse events / infections suspected to be study drug related by primary system organ class and preferred term
(Safety population - 12 month analysis)

Primary system organ class Preferred Term	EVR+Reduced TAC N=142 n (%)	TAC Control N=141 n (%)	Risk ratio (95% CI)
Sensitivity of teeth (歯の知覚過敏)	0 (0.0)	1 (0.7)	0.00
Small intestine ulcer (小腸潰瘍)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Stomatitis (口内炎)	6 (4.2)	0 (0.0)	
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)			
- Total	3 (2.1)	0 (0.0)	
Fatigue (疲労)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Pyrexia (発熱)	2 (1.4)	0 (0.0)	
Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)			
- Total	5 (3.5)	0 (0.0)	
Cholangitis (胆管炎)	4 (2.8)	0 (0.0)	
Hepatic artery thrombosis (肝動脈血栓症)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Hepatic function abnormal (肝機能異常)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Immune system disorders (免疫系障害)			
- Total	1 (0.7)	2 (1.4)	0.50 (0.05, 5.41)
Liver transplant rejection (肝移植拒絶反応)	1 (0.7)	2 (1.4)	0.50 (0.05, 5.41)
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)			
- Total	13 (9.2)	8 (5.7)	1.61 (0.69, 3.77)
Clostridium difficile colitis (クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎)	2 (1.4)	0 (0.0)	

1. MedDRA Version 19.1 has been used for the reporting of adverse events/infections.
2. Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within the primary system organ class alphabetically.
3. A patient with multiple occurrences of an AE/infection is counted only once in the AE category.
4. A patient with multiple AEs/infections within a primary system organ class is counted only once in the Total row.

CRAD001H 2307

Table 14.3.1-1.3 (Page 3 of 7)
Incidence rates of adverse events / infections suspected to be study drug related by primary system organ class and preferred term
(Safety population - 12 month analysis)

Primary system organ class Preferred Term	EVR+Reduced TAC N=142 n (%)	TAC Control N=141 n (%)	Risk ratio (95% CI)
Cytomegalovirus infection (サイトメガロウイルス感染)	0 (0.0)	2 (1.4)	0.00
Cytomegalovirus viraemia (サイトメガロウイルス血症)	1 (0.7)	1 (0.7)	0.99 (0.06,15.72)
Diabetic foot infection (糖尿病性足感染)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Gastroenteritis (胃腸炎)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Groin abscess (鼠径部膿瘍)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Groin infection (鼠径部感染)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Hepatitis C (C型肝炎)	2 (1.4)	0 (0.0)	
Herpes zoster (帯状疱疹)	0 (0.0)	1 (0.7)	0.00
Liver abscess (肝膿瘍)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Lung abscess (肺膿瘍)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Nasopharyngitis (鼻咽頭炎)	0 (0.0)	1 (0.7)	0.00
Pharyngitis (咽頭炎)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Pneumonia (肺炎)	1 (0.7)	1 (0.7)	0.99 (0.06,15.72)
Pneumonia viral (ウイルス性肺炎)	0 (0.0)	1 (0.7)	0.00
Postoperative wound infection (術後創感染)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Sepsis (敗血症)	0 (0.0)	1 (0.7)	0.00
Upper respiratory tract infection (上気道感染)	2 (1.4)	0 (0.0)	
Upper respiratory tract infection bacterial (細菌性上気道感染)	0 (0.0)	1 (0.7)	0.00
Urinary tract infection (尿路感染)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)			
- Total	1 (0.7)	0 (0.0)	
Post procedural bile leak (処置後胆汁漏出)	1 (0.7)	0 (0.0)	

1. MedDRA Version 19.1 has been used for the reporting of adverse events/infections.
2. Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within the primary system organ class alphabetically.
3. A patient with multiple occurrences of an AE/infection is counted only once in the AE category.
4. A patient with multiple AEs/infections within a primary system organ class is counted only once in the Total row.

CRAD001H 2307

Table 14.3.1-1.3 (Page 4 of 7)
Incidence rates of adverse events / infections suspected to be study drug related by primary system organ class and preferred term
(Safety population - 12 month analysis)

Primary system organ class Preferred Term	EVR+Reduced TAC N=142 n (%)	TAC Control N=141 n (%)	Risk ratio (95% CI)
Investigations (臨床検査)			
- Total	13 (9.2)	12 (8.5)	1.08 (0.51, 2.28)
Blood creatinine increased (血中クレアチニン増加)	7 (4.9)	10 (7.1)	0.70 (0.27, 1.77)
Blood magnesium decreased (血中マグネシウム減少)	0 (0.0)	3 (2.1)	0.00
Blood potassium increased (血中カリウム増加)	0 (0.0)	1 (0.7)	0.00
Blood triglycerides increased (血中トリグリセリド増加)	0 (0.0)	1 (0.7)	0.00
Blood urea increased (血中尿素増加)	0 (0.0)	2 (1.4)	0.00
Cystatin C increased (シスタチンＣ増加)	0 (0.0)	3 (2.1)	0.00
Cytomegalovirus test positive (サイトメガロウイルス検査陽性)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Glomerular filtration rate decreased (糸球体濾過率減少)	1 (0.7)	4 (2.8)	0.25 (0.03, 2.19)
Haematocrit decreased (ヘマトクリット減少)	0 (0.0)	1 (0.7)	0.00
Haemoglobin decreased (ヘモグロビン減少)	0 (0.0)	1 (0.7)	0.00
Hepatic enzyme abnormal (肝酵素異常)	1 (0.7)	1 (0.7)	0.99 (0.06,15.72)
Hepatic enzyme increased (肝酵素上昇)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Immunosuppressant drug level increased (免疫抑制剤濃度増加)	0 (0.0)	1 (0.7)	0.00
Lipids increased (脂質増加)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Liver function test increased (肝機能検査値上昇)	2 (1.4)	0 (0.0)	
Red blood cell count decreased (赤血球数減少)	0 (0.0)	1 (0.7)	0.00
White blood cell count decreased (白血球数減少)	2 (1.4)	0 (0.0)	
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)			
- Total	37 (26.1)	19 (13.5)	1.93 (1.17, 3.19)
Decreased appetite (食欲減退)	0 (0.0)	2 (1.4)	0.00

1. MedDRA Version 19.1 has been used for the reporting of adverse events/infections.
2. Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within the primary system organ class alphabetically.
3. A patient with multiple occurrences of an AE/infection is counted only once in the AE category.
4. A patient with multiple AEs/infections within a primary system organ class is counted only once in the Total row.

CRAD001H 2307

Table 14.3.1-1.3 (Page 5 of 7)
Incidence rates of adverse events / infections suspected to be study drug related by primary system organ class and preferred term
(Safety population - 12 month analysis)

Primary system organ class Preferred Term	EVR+Reduced TAC N=142 n (%)	TAC Control N=141 n (%)	Risk ratio (95% CI)
Diabetes mellitus (糖尿病)	1 (0.7)	1 (0.7)	0.99 (0.06,15.72)
Dyslipidaemia (脂質異常症)	6 (4.2)	3 (2.1)	1.99 (0.51, 7.79)
Hypercholesterolaemia (高コレステロール血症)	10 (7.0)	0 (0.0)	
Hyperglycaemia (高血糖)	0 (0.0)	1 (0.7)	0.00
Hyperkalaemia (高カリウム血症)	2 (1.4)	4 (2.8)	0.50 (0.09, 2.67)
Hyperlipidaemia (高脂血症)	12 (8.5)	1 (0.7)	11.92 (1.57,90.42)
Hypertriglyceridaemia (高トリグリセリド血症)	4 (2.8)	0 (0.0)	
Hyperuricaemia (高尿酸血症)	0 (0.0)	3 (2.1)	0.00
Hypomagnesaemia (低マグネシウム血症)	5 (3.5)	8 (5.7)	0.62 (0.21, 1.85)
Type 2 diabetes mellitus (２型糖尿病)	0 (0.0)	1 (0.7)	0.00
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))			
- Total	2 (1.4)	0 (0.0)	
Adenocarcinoma of colon (結腸腺癌)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Hepatic angiosarcoma (肝血管肉腫)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Nervous system disorders (神経系障害)			
- Total	8 (5.6)	13 (9.2)	0.61 (0.26, 1.43)
Balance disorder (平衡障害)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Dizziness (浮動性めまい)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Headache (頭痛)	2 (1.4)	3 (2.1)	0.66 (0.11, 3.90)
Hypoaesthesia (感覚鈍麻)	1 (0.7)	0 (0.0)	

1. MedDRA Version 19.1 has been used for the reporting of adverse events/infections.
2. Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within the primary system organ class alphabetically.
3. A patient with multiple occurrences of an AE/infection is counted only once in the AE category.
4. A patient with multiple AEs/infections within a primary system organ class is counted only once in the Total row.

CRAD001H 2307

Table 14.3.1-1.3 (Page 6 of 7)
Incidence rates of adverse events / infections suspected to be study drug related by primary system organ class and preferred term
(Safety population - 12 month analysis)

Primary system organ class Preferred Term	EVR+Reduced TAC N=142 n (%)	TAC Control N=141 n (%)	Risk ratio (95% CI)
Neuropathy peripheral (末梢性ニューロパチー)	1 (0.7)	2 (1.4)	0.50 (0.05, 5.41)
Restless legs syndrome (下肢静止不能症候群)	0 (0.0)	1 (0.7)	0.00
Seizure (痙攣発作)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Tremor (振戦)	2 (1.4)	7 (5.0)	0.28 (0.06, 1.34)
Psychiatric disorders (精神障害)			
- Total	0 (0.0)	1 (0.7)	0.00
Insomnia (不眠症)	0 (0.0)	1 (0.7)	0.00
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)			
- Total	16 (11.3)	14 (9.9)	1.13 (0.58, 2.24)
Acute kidney injury (急性腎障害)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Albuminuria (アルブミン尿)	2 (1.4)	0 (0.0)	
Chronic kidney disease (慢性腎臓病)	4 (2.8)	3 (2.1)	1.32 (0.30, 5.81)
Nephropathy toxic (中毒性ネフロパシー)	0 (0.0)	1 (0.7)	0.00
Proteinuria (蛋白尿)	3 (2.1)	0 (0.0)	
Renal failure (腎不全)	2 (1.4)	7 (5.0)	0.28 (0.06, 1.34)
Renal impairment (腎機能障害)	4 (2.8)	3 (2.1)	1.32 (0.30, 5.81)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)			
- Total	1 (0.7)	0 (0.0)	
Productive cough (湿性咳嗽)	1 (0.7)	0 (0.0)	

1. MedDRA Version 19.1 has been used for the reporting of adverse events/infections.
2. Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within the primary system organ class alphabetically.
3. A patient with multiple occurrences of an AE/infection is counted only once in the AE category.
4. A patient with multiple AEs/infections within a primary system organ class is counted only once in the Total row.

CRAD001H 2307

Table 14.3.1-1.3 (Page 7 of 7)
Incidence rates of adverse events / infections suspected to be study drug related by primary system organ class and preferred term
(Safety population - 12 month analysis)

Primary system organ class Preferred Term	EVR+Reduced TAC N=142 n (%)	TAC Control N=141 n (%)	Risk ratio (95% CI)
Skin and subcutaneous tissue disorders (皮膚および皮下組織障害)			
- Total	6 (4.2)	6 (4.3)	0.99 (0.33, 3.01)
Acne (ざ瘡)	1 (0.7)	1 (0.7)	0.99 (0.06,15.72)
Alopecia (脱毛症)	3 (2.1)	2 (1.4)	1.49 (0.25, 8.78)
Pruritus (そう痒症)	2 (1.4)	1 (0.7)	1.99 (0.18,21.65)
Pruritus generalised (全身性そう痒症)	0 (0.0)	1 (0.7)	0.00
Rash (発疹)	0 (0.0)	1 (0.7)	0.00
Vascular disorders (血管障害)			
- Total	5 (3.5)	3 (2.1)	1.65 (0.40, 6.79)
Hypertension (高血圧)	5 (3.5)	3 (2.1)	1.65 (0.40, 6.79)

1. MedDRA Version 19.1 has been used for the reporting of adverse events/infections.
2. Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within the primary system organ class alphabetically.
3. A patient with multiple occurrences of an AE/infection is counted only once in the AE category.
4. A patient with multiple AEs/infections within a primary system organ class is counted only once in the Total row.

4.1.2 H2304 試験（評価資料）

添付資料番号：12 ヵ月評価：5.3.5.1-2-H2304 試験

添付資料番号：24 ヵ月評価：5.3.5.1-3-H2304 試験

試験の標題

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

治験依頼者

ノバルティス社

治験責任医師

Fung J，他

治験実施医療機関

Cleveland Clinic Foundation，他，計 89 医療機関（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）

試験期間

2008 年 1 月 28 日（最初の被験者の登録日）～2012 年 4 月 12 日（最後の被験者の 24 ヵ月評価完了日）

- 最後の被験者の 12 ヵ月評価完了日：2011 年 4 月 14 日

開発の相

第 III 相

目的

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［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），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 TAC 群と比較して非劣性であることを検証する。

副次目的

（1）重要な副次目的

- ランダム化から移植後 12 ヵ月までの推算糸球体濾過量（estimated glomerular filtration rate, eGFR）変化量を指標として，エベロリムス＋減量 TAC 群の腎機能を，標準量 TAC 群と比較し評価する。

（2）その他の副次目的（移植後 12 ヵ月及び 24 ヵ月）

以下の項目を治療群間で比較する。

- 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
- 複合評価項目を構成する個々の有効性評価項目の発現率
- 複合評価項目（移植肝廃絶又は死亡）の発現率
- 発現時期別，重症度別，及び移植に至った原疾患別の tBPAR の発現率
- 発現時期別及び重症度別の急性拒絶反応（acute rejection，AR）の発現率
- AR，治療を要した AR（treated acute rejection，tAR），生検で確認された急性拒絶反応（biopsy proven acute rejection，BPAR），tBPAR，無症候性 AR の発現率

（3）腎機能に関連する目的

以下の項目を治療群間で比較する。

- ランダム化から移植後 12 ヵ月及び 24 ヵ月までの腎機能｛MDRD4 式［abbreviated Modification of Diet in Renal Disease formula（4 variables）］により算出した eGFR｝の推移
- 種々の計算式｛MDRD4 式，MDRD6 式［Modification of Diet in Renal Disease formula（6 variables）］，Nankivell 式，Cockcroft-Gault 式，Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration（CKD EPI）式，及び Hoek 式｝を用いた eGFR による腎機能
- スクリーニング，移植後 2 週，並びにランダム化から移植後 6，12，及び 24 ヵ月までに，eGFR の減少が< 10，10～< 15，15～< 20，20～< 25，及び≥ 25 mL/分/1.73 m^2 であった被験者の割合
- 複数の時点での血清クレアチニン値
- 慢性腎臓病（chronic kidney disease，CKD）ステージ別の腎機能の推移
- 年齢（60 歳未満，60 歳以上），性別，人種，地域，腎機能（< 30，30～< 45，45～< 60，≥ 60 mL/分/1.73 m^2，45 mL/分/1.73 m^2 未満及び以上，60 mL/分/1.73 m^2 未満及び以上），C 型肝炎ウイルス（hepatitis C virus，HCV）の有無，末期肝疾患モデル（Model for End-Stage Liver Disease，MELD）スコア（≤ 14，15～19，20～24，25～29，≥ 30），及び移植に至った原疾患別の部分集団での腎機能，並びにスクリーニング，移植後 2 週，及びランダム化から移植後 6 ヵ月及び 12 ヵ月までの eGFR の変化量

- 複数の時点での尿蛋白／クレアチニン比
- 複数の時点での 0.5～< 1.0，1.0～< 3.0，及び≥ 3.0 g/日の蛋白尿の発現率
- 腎代替療法の実施率，及び移植日から腎代替療法までの期間

（4）安全性に関連する目的

以下の項目を治療群間で比較する。

- 感染症を含む有害事象及び重篤な有害事象の発現率
- 副作用及びその他の注目すべき有害事象［新規発症糖尿病（new onset diabetes mellitus, NODM），代謝パラメータの推移（血清及び血漿中の脂質），神経毒性，高血圧等］の発現率
- 試験を中止した被験者及び治験薬投与を中止した被験者の割合及びその理由
- 治験薬の投与を中断又は用量調節した被験者の割合及びその理由
- TAC 離脱群でカルシニューリン阻害剤（calcineurin inhibitor，CNI）治療を要した被験者の割合

（5）HCV 及び肝細胞癌（hepatocellular carcinoma，HCC）に関連する目的

HCV 及び HCV に関連する肝線維化について，以下の項目を治療群間で比較する。

- 全体及び遺伝子型別の HCV ウイルス量（HCV-RNA）
- HCV に関連する移植肝線維化の進展率
- HCV に対する抗ウイルス治療の実施率及び反応率
- HCC の再発率及び新規の HCC の発現率について，以下の項目を治療群間で比較する。
- 移植前に HCC と診断された患者での，腫瘍結節数，腫瘍径の合計，アルファフェトプロテイン値等のリスク因子で調整した，移植後 12 ヵ月及び 24 ヵ月の HCC の再発率
- 新規の HCC の発現率

探索目的

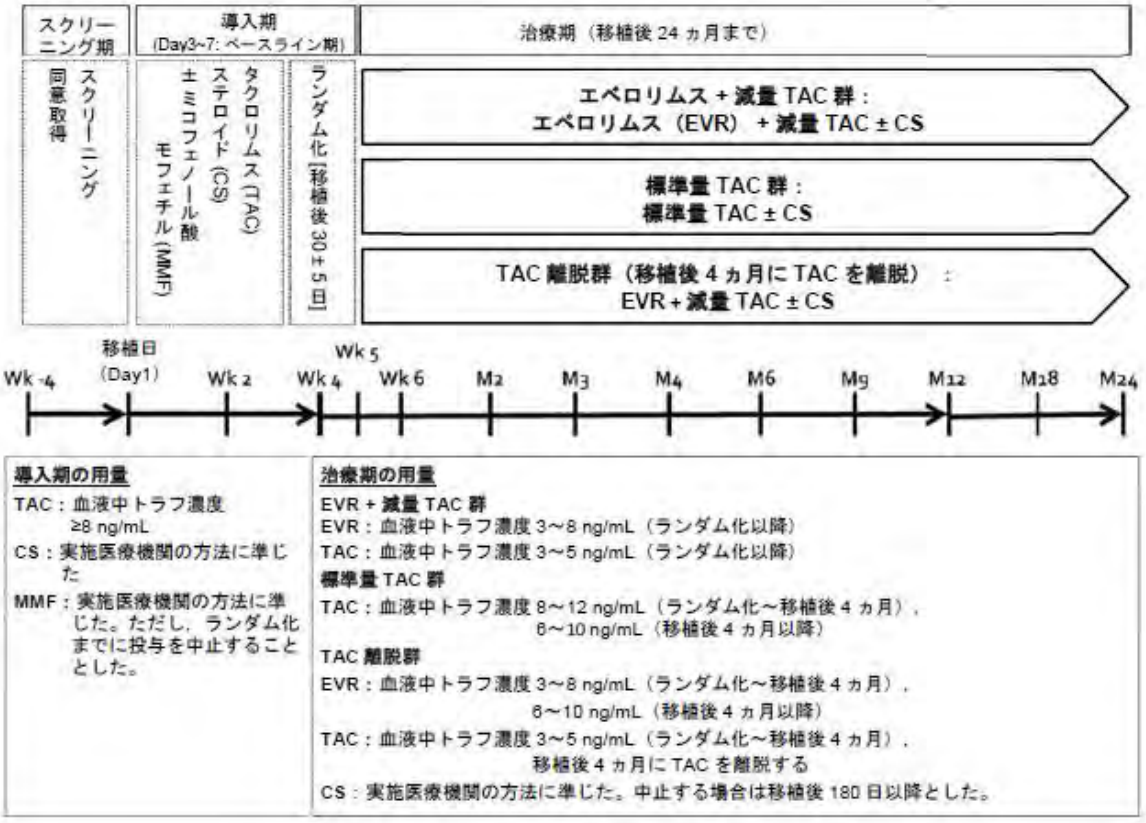
- 腎障害に関連する尿中バイオマーカーの試験期間中の推移を治療群間で比較する。
- 標準量 TAC 群と比較して，減量 TAC と併用したエベロリムスの免疫抑制効果（曝露と有効性の関係）を探索的に評価する。

試験方法

本試験は，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，比較対照試験である。試験デザインを Figure 4-1 に示す。適格被験者は，移植後 30 日（± 5 日）に，エベロリムス＋減量 TAC 群，TAC 離脱群（移植後 4 週からエベロリムスを減量 TAC と併用し，移植後 4 ヵ月から TAC 投与を中止する群），又は標準量 TAC 群に，1：1：1 の比でランダム化された。ランダム化では，HCV の有無及び腎機能（MDRD4 式で算出した eGFR）を層別因子とした。

TAC 離脱群での AR の発現率及び治験薬投与中止の割合が高かったため，約 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 4-1　　試験デザイン（H2304 試験）



Source：12M-Figure 9-1

主な治験実施計画書の変更

本試験では，TAC 離脱群で AR の発現率及び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同群の被験者登録を中止した。これに伴い，欧米規制当局から治験実施計画変更に関する助言を得て，治験実施計画書を改訂した。主な改訂内容を以下に示す。

- 試験開始後に発出された欧州医薬品庁の「臓器移植に対する免疫抑制剤の臨床評価に関するガイドライン（2008）」（CHMP/EWP/263148/06）を踏まえて，主要及び副次評価項目を変更した。試験開始時点での主要評価項目は eGFR による腎機能，並びに複合評価項目（移植肝廃絶，死亡，又は追跡調査不能）の 2 つを設定していたが，改訂により，ガイドラインで

定義された効果不十分を主要評価項目とし，eGFR による腎機能を重要な副次評価項目に変更した。試験の目的も同様に変更した。

- 独立データモニタリング委員会の勧告に従い，TAC 離脱群の被験者登録を中止した。TAC 離脱群の被験者は，ランダム化後 180 日未満の被験者は試験を中止し，180 日以上の被験者は治験責任医師の判断に基づき試験を継続又は中止した。

TAC 離脱群の被験者登録中止及び主要評価項目の変更に伴い解析計画も変更した。

- 効果不十分を評価するための項目に tBPAR が含まれることによりイベント発現率が高くなることが予想されたため，主要評価項目のエベロリムス＋減量 TAC 群と標準量 TAC 群の治療効果の群間比較に用いる非劣性マージンを 10%から 12%に変更した。
- 目標被験者数を各治療群 230 名（計 690 名）としていたが，エベロリムス＋減量 TAC 群及び標準量 TAC 群で各 242 名に変更した。

目標被験者数

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

被験者数設定の根拠

試験開始時点では，主要評価項目は eGFR による腎機能，並びに複合評価項目（移植肝廃絶，死亡，又は追跡調査不能）の 2 つとし，以下の条件により各治療群の被験者数を 230 名とした。

- 移植後 12 ヵ月の平均 eGFR の差を 6.0 mL/分/1.73 m^2，標準偏差を 20 mL/分/1.73 m^2，ランダム化前の eGFR との相関係数を 0.5 と仮定した場合，共分散分析（analysis of covariance，ANCOVA）を用いて，両側有意水準 2.5%で，90%の確率で優越性を示すことができる。
- 移植後 12 ヵ月の複合評価項目（移植肝廃絶，死亡，又は追跡調査不能）の発現率を肝移植の既存データに基づき 8%と仮定し，非劣性マージン 10%，片側有意水準 1.25%で，90%以上の確率で非劣性を示すことができる。

TAC 離脱群の被験者登録中止及び主要評価項目の変更後は，以下の条件によりエベロリムス＋減量 TAC 群及び標準量 TAC 群の被験者数を各 242 名とした。

変更後の主要評価項目である効果不十分に対して，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を 20%～24%と仮定し，非劣性マージン 12%，片側有意水準 1.25%で，80%～85%の確率で非劣性を示すことができる。

対象疾患及び主要な組入れ基準

選択基準

- 試験参加の同意が文書で得られた患者
- 新規脳死肝移植を受けた 18～70 歳の患者
- 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基準値上限（upper limit normal，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）

- 移植後 3～7 日にステロイド及び TAC を含む免疫抑制剤による治療を開始した患者
- スクリーニング時に血清又は PCR 法による HCV 検査を実施した患者
- MDRD4 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 日以内のクレアチニン値に基づく）
- ランダム化前の 1 週間に，少なくとも 1 回 TAC 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 TAC 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。
- ランダム化時に経口による服薬が可能な患者

主な除外基準

- 多臓器移植又は膵島移植を受けるか，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
- 生体肝移植又は分割肝移植を受けた患者
- 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，非転移性の局所的な皮膚の基底細胞癌又は扁平上皮癌，並びに肝細胞癌の既往歴がある患者は組入れ可能とする。
- 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
- 抗体製剤を用いた導入療法を実施した患者
- 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
- ABO 血液型不適合の同種移植を受けた患者
- B 型肝炎ウイルス表面抗原又はヒト免疫不全ウイルス（human immunodeficiency virus，HIV）陽性のドナーから組織提供を受けた患者
- 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
- 移植後の肝生検の実施を妨げるような凝固障害の既往，又は長期間にわたる抗凝固療法（低用量のアスピリン又は断続的な抗凝血薬は除く）が必要な患者

ベースラインまで

- ベースラインの随時尿の検査で，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
- 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

ランダム化時

- 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。
- ランダム化時に抗生物質の静脈内投与を必要とする医学的に重要な全身性の感染症に罹患している患者
- 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必要とした患者
- 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
- 導入期に抗体療法を要する AR 又は 2 回以上のステロイド反応性の AR を呈した患者。ランダム化前 7 日以内に AR に対するステロイド治療を完了しなかった患者を含む。

用量及び投与方法

治験薬

- エベロリムス：0.5 mg 錠，0.75 mg 錠，及び 1.0 mg 錠
- TAC：0.5 mg カプセル，1.0 mg カプセル，及び 5.0 mg カプセル（試験実施国で入手可能な場合，市販品を用いた）

ランダム化前の免疫抑制療法

移植後 3～7 日以内に TAC をベースとした免疫抑制療法［ステロイドを含む，ミコフェノール酸モフェチル（mycophenolate mofetil，MMF）は各実施医療機関の方法に準じて投与］を開始した。

TAC の投与

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 TAC の経口投与を開始した。TAC の投与は 1 日 2 回とし，用量は試験期間を通してトラフ濃度に基づき調整した。ランダム化までの目標血液中トラフ濃度は 8 ng/mL 以上とし，ランダム化以降は各治療群で目標血液中トラフ濃度を設定した。

ステロイドの投与

各実施医療機関の方法に準じてステロイドを経口投与した。周術期は静脈内投与を可とした。ステロイドの投与を中止する場合は移植後 180 日以降に中止した。

MMF の投与

MMF を使用する場合は，導入期中（移植後 30 ± 5 日まで）に投与し，ランダム化前に中止した。

ランダム化後の用法・用量

エベロリムス＋減量 TAC 群及び TAC 離脱群

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，用量はトラフ濃度に基づき調整した。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。

いずれの治療群でも，移植後 4 ヵ月までの目標血液中トラフ濃度をエベロリムスは 3〜8 ng/mL，TAC は 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，ランダム化後 3 週間以内に 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 4 ヵ月以降の目標血液中トラフ濃度は，エベロリムス＋減量 TAC 群では移植後 4 ヵ月までと同じ（エベロリムス：3〜8 ng/mL，TAC：3〜5 ng/mL）とした。TAC 離脱群では，エベロリムスは目標血液中トラフ濃度を 6〜10 ng/mL として用量を調節し，TAC は漸減し移植後 5 ヵ月までに離脱した。

標準量 TAC 群

TAC の目標血液中トラフ濃度は，移植後 4 ヵ月までは 8〜12 ng/mL，移植後 4 ヵ月以降は 6〜10 ng/mL とした。

用法・用量の設定根拠

TAC の開始用量は添付文書のとおりとした。エベロリムスの開始用量は 1 回 1.0 mg 1 日 2 回とした。本用量は，シクロスポリンとの併用投与時（0.75 mg 1 日 2 回）より高い。これは，シクロスポリンと併用した場合にエベロリムスの血液中濃度が 2.7 倍高くなるが，TAC との併用時にはエベロリムスの血液中濃度は影響を受けないため，シクロスポリン併用時の 0.75 mg 1 日 2 回より高く，1.0 mg 1 日 2 回を設定した。

対照薬選択の根拠

肝移植の標準治療は TAC とステロイドの併用投与であるため，本試験の対照群として TAC を選択した。

投与（観察）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（エベロリムス＋減量 TAC 群，TAC 離脱群でのエベロリムス投与開始）から 23 ヵ月間

本試験の検査・観察スケジュールを Table 4-1 に示す。

Table 4-1 検査・観察スケジュール（H2304 試験）

来院名		スクリーニング	ベースライン [2]		ランダム化												
	週			W2	W4	W5	W6	W8	W12	W16	W18	W20	W24				
	日		D3-7	D14	D30												
	月				M1			M2	M3	M4		M5	M6	M9	M12	M18	M24
	Visit	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
同意取得及び人口統計学的特性 [1]		X															
ランダム化（IVRS への連絡）					X												
選択／除外基準		X	X		X												
既往歴		X	X														
肝細胞癌の既往歴 [18]		X			X												
移植情報			X														
ウイルス血清学的検査（肝炎，CMV，EBV）[3]		X															
HCV 遺伝子型検査 [4]		X															
HCV ウイルス量検査 [4]		X			X				X	X			X		X	X	X
血清 CMV 検査 [3]（AG 及び／又は PCR）					X				X	X			X		X		X
妊娠検査 [5]		X			X												X
肝臓の超音波ドップラー検査 [6]					X												
バイタルサイン			X	X	X			X	X	X		X	X	X	X	X	X
診察			X	X						X		X					X
実施医療機関での臨床検査 [7]		X	X	X													
中央検査機関での臨床検査 [7]				X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
随時尿蛋白定量／クレアチニン比検査 [7]			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
空腹時血糖検査 [8]				X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
HbA1c 検査 [7]		X								X			X	X	X		X
シスタチン C 検査		X			X				X				X	X	X	X	X

来院名		スクリーニング	ベースライン[2]		ランダム化												
	週			W2	W4	W5	W6	W8	W12	W16	W18	W20	W24				
	日		D3-7	D14	D30												
	月				M1			M2	M3	M4		M5	M6	M9	M12	M18	M24
	Visit	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
内分泌検査[9]		X											X	X		X	X
尿検査[7]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
尿バイオマーカー検査					X			X	X			X	X	X	X	X	X
エベロリムス投与量記録[10]					X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
TAC 投与量記録			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
エベロリムス血液中トラフ濃度 （実施医療機関，中央検査機関） TAC 血液中トラフ濃度（実施医療機関，中央検査機関）[11]				X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
免疫抑制剤投与（MMF 及びステロイド）			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
移植前の併用薬，重要な非薬物療法（HCV 治療を含む）		X	X	X	X												
移植後の併用薬，重要な非薬物療法					X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
肝生検検査（HCV 陽性の被験者のみ）[12]			X												X		X
入院記録[14]					X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
移植肝拒絶反応	必要に応じて記録																
移植肝生検（AR が疑われる場合）[13]	必要に応じて実施																
移植肝廃絶	必要に応じて記録																
透析記録	必要に応じて記録																
有害事象，重篤な有害事象[15]	必要に応じて記録																
MACE[16]	必要に応じて記録																
CMV，EBV 感染	必要に応じて記録																
感染症	必要に応じて記録																
追跡調査[17]	移植後 24 ヵ月以前に試験を中止した被験者：追跡調査は移植後 3，6，9，12，18，24 ヵ月に実施した。 HCV 陽性被験者又は AR が疑われる被験者には，移植後 12 ヵ月に肝生検を実施した。																

来院名		スクリーニング	ベースライン[2]		ランダム化												
	週			W2	W4	W5	W6	W8	W12	W16	W18	W20	W24				
	日		D3-7	D14	D30												
	月				M1			M2	M3	M4		M5	M6	M9	M12	M18	M24
	Visit	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
治験薬の投与終了		必要に応じて記録															
コメント		必要に応じて記録															
試験完了																	X

Source：24M-Table 9-3

AG：抗原，AR：急性拒絶反応，CABG：冠動脈バイパス移植術，CMV：サイトメガロウイルス，EBV：エプスタイン・バール・ウイルス，HBV：B 型肝炎ウイルス，HCC：肝細胞癌，HCV：C 型肝炎ウイルス，HIV：ヒト免疫不全ウイルス，IVRS：双方向電話自動応答システム，MACE：主要な心血管系イベント，MMF：ミコフェノール酸モフェチル，PCI：経皮的冠動脈インターベンション，PCR：ポリメラーゼ連鎖反応，TAC：タクロリムス

1.スクリーニング期間中（Visit 1）に，すべての手順を実施する前，かつ肝移植実施前に同意書への署名を得た（同意取得手順及び期間は試験実施地域の倫理委員会規則に準じた）。スクリーニングは数日間にわたる実施を許容した。Visit 1 は肝移植完了時に終了した。

2. ベースライン（Visit 2）検査は，移植後 3～7 日の間に実施した。

3. ウイルス血清学的検査には，CMV，HIV，及び EBV が含まれた。血清肝炎検査には HCV 及び HBV が含まれた。ランダム化前 6 ヵ月以内の陰性の結果は許容した。HIV 陽性の被験者は，試験のランダム化から除外した。HCV の有無（陽性／陰性）は，ランダム化に用いた。CMV 及び EBV 定性検査（AG 及び／又は PCR）はスクリーニング時（Visit 1）に採血し，中央検査機関で分析した。血清 CMV 検査（AG 及び／又は PCR）は移植後 4 週（ランダム化），移植後 3，4，6，12，及び 24 ヵ月に採血した。

4. HCV ウイルス量はスクリーニング時（Visit 1），移植後 4 週（ランダム化），移植後 3，4，6，12，18，及び 24 ヵ月に HCV 陽性の被験者を対象に検査した。HCV の遺伝子型は，スクリーニング時（Visit 1）に検査した。HCV ウイルス量及び遺伝子型の結果は，試験終了時に中央検査機関から入手した。

5. 妊娠可能な女性を対象に，実施医療機関の方法に準じて hCG-β 検査（血清及び／又は尿）を実施した。スクリーニング前 48 時間以内及びランダム化時（ランダム化された治験薬の初回投与前）に，結果が陰性であることを確認した。試験終了時にも妊娠検査（血清及び／又は尿）を実施した。

6. 肝動脈，肝静脈，門脈，及び下大静脈の肝臓の超音波ドップラー検査は，移植後 25 日以降，ランダム化前 5 日以内に実施した。

7. すべての血液検体は被験者の空腹時（最後の食事から 8 時間以上経過）に採取した。実施医療機関での血液生化学的検査，血液学的検査，及び尿検査の結果はスクリーニング時（Visit 1）からランダム化（Visit 4）までを使用した。ランダム化された日に測定した場合，実施医療機関で測定したクレアチニン値はランダム化に用い，検体は中央検査機関に送付した。クレアチニンは移植後 25 日以降，ランダム化前 5 日以内に測定した。

ランダム化時及びランダム化以降のすべての評価時点の血液及び尿検体は，中央検査機関に送付した。

臨床検査には以下が含まれた：血液生化学的検査，血液学的検査，及び尿検査

-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，クレアチニン，グルコース，尿酸，重炭酸塩，AST，ALT，ALP，GGT，総ビリルビン，総コレステロール，HDL-C，LDL-C，トリグリセリド，CPK，リパーゼ，HbA1c，及びシスタチン C［スクリーニング（Visit 1），ランダム化時（Visit 4），移植後 3，6，9，12，18，及び 24 ヵ月に測定］

- LDL-C 及び HDL-C：移植後 2 週，ランダム化時（エベロリムス初回投与前），移植後 4 及び 5 週，6，12，18，及び 24 ヵ月に測定した。

- HbA1c：スクリーニング時（Visit 1），移植後 4，6，9，12，及び 24 ヵ月に測定した。検体は試験を通して中央検査機関に送付した。
- 血液学的検査：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，及び白血球分画
- 尿検査：尿蛋白，クレアチニン，及びグルコース
- 随時尿の定量的な蛋白／クレアチニン比は，中央検査機関で測定した。

8. 空腹時血糖は，中央検査機関で測定した。

9. 男性を対象に，内分泌検査（テストステロン，FSH，及び LH）を実施した。

10. ランダム化後に，初回のエベロリムス及び TAC を併用投与した（エベロリムス＋減量 TAC 群及び TAC 離脱群）。

11.すべての血液検体は，エベロリムス及び TAC の朝の投与前に採取した。どちらかの用量を変更した場合 5 日±2 日に採血し，エベロリムス及び TAC の血液中トラフ濃度を測定した。被験者の管理は，実施医療機関で測定した TAC の血液中トラフ濃度に基づいた。エベロリムスの血液中トラフ濃度は中央検査機関で測定した。治験依頼者が合意した実施医療機関では，被験者の管理は，実施医療機関で測定されたすべての来院時のエベロリムスの血液中トラフ濃度に基づいた。実施医療機関で測定されたエベロリムスの血液中トラフ濃度は，eCRF ページに記録した。

12. HCV 陽性の被験者は，ベースライン時，移植後 12 及び 24 ヵ月に各実施医療機関の手順に準じて生検を実施した。早期に治験薬の投与を中止した場合，移植後 12 ヵ月に生検を実施した。HCV 陰性の被験者は，各実施医療機関での生検は不要とした。

13. AR が疑われる場合には，すべての被験者（HCV 陽性又は陰性）で各実施医療機関の手順に準じて生検を実施した。

14. 入院データ：経済分析のため，各来院時にデータを収集した。

15. 移植後から治験薬の最終投与後 30 日までに発現したすべての重篤な有害事象，感染症，及び妊娠を報告した。

16. MACE は，追跡調査期間に報告した。MACE には，急性心筋梗塞，うっ血性心不全，PCI，自動植込み型除細動器，CABG，脳血管発作，及び末梢血管疾患が含まれた。

17. 追跡調査は，バイタルサイン，入院，拒絶反応，中央検査機関で測定された検査項目（血清クレアチニン，蛋白尿，シスタチン C，及び空腹時血糖），移植肝廃絶／再移植，重篤な有害事象，悪性腫瘍，日和見感染，被験者の生存，CMV 感染，免疫抑制療法，及び MACE を評価した。

18. HCC のために移植を受けるか，移植時に HCC と診断された被験者は，eCRF の HCC 項目に HCC 既往歴を入力した。
移植後 24 ヵ月のすべての評価を，試験終了時又は治験薬の投与中止時に実施した。試験完了フォームは被験者が試験を移植後 24 ヵ月継続し完了した場合に入力した（治験薬投与の中止・継続を問わない）。

評価項目

有効性

（1）主要評価項目

- 移植後 12 ヵ月の効果不十分の発現率

（2）副次評価項目

以下の各項目の発現率

- 複合評価項目（tBPAR，移植肝廃絶，死亡，又は追跡調査不能）
- 複合評価項目（移植肝廃絶，死亡，又は追跡調査不能）
- 複合評価項目（移植肝廃絶又は死亡）
- 移植肝廃絶
- 死亡
- AR
- tAR
- BPAR
- tBPAR
- 無症候性 AR

安全性

- 腎機能
- 有害事象（感染症を含む）
- バイタルサイン
- 臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査）

PK/PD

- エベロリムス及び TAC の血液中トラフ濃度
- 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

統計手法

（1）解析対象集団

Intention-to-treat（ITT）集団：ランダム化されたすべての被験者。

安全性解析対象集団：治験薬投与を 1 回以上受けたすべての被験者。

Per protocol（PP）集団：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がなかった被験者。

（2）有効性

すべての有効性の解析は，ITT 集団で実施した。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。

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。移植後 24 ヵ月の効果不十分の発現率も同様に解析した。

以下に記載する帰無仮説（H_0）を片側有意水準 0.0125 で非劣性の検定を行った。

$H_0：\pi_T - \pi_C \geq 0.12$ 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。

Kaplan-Meier 法で推定した効果不十分の発現率及び Greenwood の公式から標準誤差を算出した。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 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。

副次評価項目である複合評価項目（tBPAR，移植肝廃絶，死亡，又は追跡調査不能），複合評価項目（移植肝廃絶，死亡，又は追跡調査不能），複合評価項目（移植肝廃絶又は死亡）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，非劣性の検定を行った。

また，その他の副次評価項目（移植肝廃絶，死亡，AR，tAR，BPAR，tBPAR，及び無症候性 AR）の発現率及び治療群間差（エベロリムス＋減量 TAC 群－標準量 TAC 群）とその 95%信頼区間を算出した。

（3）安全性

腎機能の解析は，ITT 集団で実施した。腎機能以外の安全性の解析は，安全性解析対象集団で実施した。被験者は，実際に受けた治療に従って解析した。

有害事象，臨床検査，及びバイタルサインは，ランダム化から移植後 12 ヵ月及び 24 ヵ月までの期間で評価した。

1）腎機能

腎機能を重要な副次目的とし，ランダム化から移植後 12 ヵ月までの eGFR（MDRD4 式）の変化量を指標に評価した。ランダム化から移植後 24 ヵ月までの eGFR の変化量も同様に解析した。

以下に記載する帰無仮説（H_0）を片側有意水準 0.0125 で非劣性の検定を行った。

$H_0：\mu_T - \mu_C \leq -6$ mL/分/1.73 m^2 vs. $H_A：\mu_T - \mu_C > -6$ mL/分/1.73 m^2

μ_T及び μ_Cは，それぞれエベロリムス＋減量 TAC 群及び標準量 TAC 群のランダム化から移植後 12 ヵ月までの eGFR の変化量である。治療群，HCV の有無を因子，ランダム化時の eGFR を共変量とする 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，その差及び 97.5%信頼区間を算出した。97.5%信頼区間の下限値が−6

よりも大きい場合，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 群に対する優越性の検定を行った。上記と同じ ANCOVA を用いて移植後 12 ヵ月の eGFR の変化量の最小二乗平均値を算出し，t 検定を用いて治療群間差を比較した（両側有意水準 0.025）。

2）有害事象

有害事象の標準化に際し ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities，MedDRA）Version 14.0（12 ヵ月評価）及び 15.0（24 ヵ月評価）を使用した。また，有害事象の日本語訳には，標準化に使用した MedDRA の日本語版（MedDRA/Japanese edition，MedDRA/J）を用いた。有害事象は特に記載のない限り，基本語（preferred term，PT）を記載した。

3）その他の安全性評価項目

臨床検査及びバイタルサインは，あらかじめ規定した臨床的に注目すべき異常の基準値（Table 4-2）に基づき，ランダム化時に異常の定義に該当せず，ランダム化後に基準値に該当した被験者の割合を治療群別に算出した。

Table 4-2　臨床的に注目すべき臨床検査値及びバイタルサインの異常の基準値（H2304 試験）

項目	臨床的に注目すべき異常の基準 国際単位系 unit
血液学的検査項目	
ヘモグロビン	< 4.39 mmol/L (< 7 g/dL)
血小板数	< 50×10^9/L
	≥ 700×10^9/L
白血球数	≤ 2.0×10^9/L
	≥ 16×10^9/L
血液学的検査項目：白血球分画	
顆粒球数（全顆粒球及び好中球のみ）	≤ 1×10^9/L
好酸球数	≥ 12%
リンパ球数	≤ 1×10^9/L
肝機能の関連項目	
ALP	≥ 5 × ULN
GGT	≥ 5 × ULN
AST	≥ 3 × ULN
ALT	≥ 3 × ULN
ビリルビン	≥ 3 × ULN

項目	臨床的に注目すべき異常の基準 国際単位系 unit
腎機能，代謝及び電解質の関連項目	
クレアチニン	移植後 8 日又はそれ以降：前回の来院時の値を 30%を超えて上回る 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	> 0.99 mg/L
尿素	≥ 5 × ULN
尿酸	男性：≥ 714 µmol/L
	女性：≥ 535 µmol/L
グルコース	< 2.5 mmol/L
	> 13.9 mmol/L
コレステロール	≥ 9.1 mmol/L
トリグリセリド	≥ 8.5 mmol/L
カリウム	≤ 3 mmol/L
	≥ 6 mmol/L
カルシウム	≤ 1.5 mmol/L
	≥ 3.2 mmol/L
バイタルサイン	臨床的に注目すべき異常の基準
収縮期血圧（mm/Hg）	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（mm/Hg）	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

ULN = 基準値上限

（4）PK/PD

エベロリムス及び TAC の血液中トラフ濃度の記述統計量を治療群別に算出した。エベロリムスの血液中トラフ濃度の分布別に有効性評価項目の発現率を集計した。

試験成績

以下，項目ごとに 12 ヵ月評価，24 ヵ月評価の順に結果を示す。

被験者の内訳

本試験で，スクリーニングされた被験者数は 1379 名，肝移植が実施された被験者数は 1148 名であった。このうち 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）（24M-Table 14.1-2.1）。

12 ヵ月評価

被験者の内訳を Table 4-3 に示す。

移植後 12 ヵ月までの治験薬投与を完了した被験者の割合は，TAC 離脱群が 44.2%と最も低く，標準量 TAC 群が 77.8%で最も高かった。治験薬投与を中止した被験者の割合は，TAC 離脱群が他 2 群に比べて高かった。治験薬投与中止の理由は，エベロリムス＋減量 TAC 群及び標準量 TAC 群では有害事象が最も多く，次いで治験実施計画書からの逸脱が多かった。試験途中で独立データモニタリング委員会の勧告により被験者の登録を中止した TAC 離脱群では，治験薬の投与中止の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。

移植後 12 ヵ月までに試験を中止した被験者の割合は 10.2%～12.1%であった。試験中止の理由は，エベロリムス＋減量 TAC 群では死亡，標準量 TAC 群では試験管理上の問題が最も多かった。前述のとおり，TAC 離脱群は試験途中で被験者の登録を中止しており，試験中止の理由は同意撤回が最も多かった。

Table 4-3　　被験者の内訳：12 ヵ月評価（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)
移植肝廃絶	3 (1.2)	2 (0.9)	0
不明	1 (0.4)	1 (0.4)	0

Source：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。

24 ヵ月評価

被験者の内訳を Table 4-4 に示す。

移植後 24 ヵ月までの治験薬投与を完了した被験者の割合は，TAC 離脱群が 28.1%と最も低く，標準量 TAC 群が 67.5%と最も高かった。治験薬投与中止の理由は，すべての治療群で有害事象が最も多く，次いでエベロリムス＋減量 TAC 群では治験実施計画書からの逸脱，標準量 TAC 群では治験実施計画書からの逸脱，治療効果不十分，及び死亡，TAC 離脱群では試験管理上の問題が多かった。

移植後 24 ヵ月までに試験を中止した被験者の割合は 16.0%～24.7%であった。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，TAC 離脱群では同意撤回及び試験管理上の問題が最も多かった。

Table 4-4　　被験者の内訳：24 ヵ月評価（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)
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：24M-Table 14.1-1.1，Table 14.1-1.2

解析したデータセット

12 ヵ月評価

解析対象集団を Table 4-5 に示す。

12 ヵ月評価では，719 名が ITT 集団，716 名が安全性解析対象集団に含まれた。417 名が PP 集団に含まれた。

Table 4-5　解析対象集団：12 ヵ月評価（H2304 試験，ITT 集団）

解析対象集団	エベロリムス＋減量 TAC 群 n (%)	TAC 離脱群 n (%)	標準量 TAC 群 n (%)
ITT 集団	245 (100.0)	231 (100.0)	243 (100.0)
安全性解析対象集団	245 (100.0)	230 [a)] (99.6)	241 (99.2)
PP 集団	157 (64.1)	99 (42.9)	161 (66.3)

Source：12M-Table 14.1-2.1
ITT 集団の被験者数を分母として割合を算出した。
a) 1 名の被験者（NLD/0425/00059）は TAC をランダム割付日まで投与されていた（エベロリムスの投与なし）。当該被験者は，24 ヵ月評価では治験薬の未投与として解析対象から除外したが，12 ヵ月評価の解析対象には含めた。

24 ヵ月評価

解析対象集団を Table 4-6 に示す。

24 ヵ月評価では，719 名が ITT 集団，716 名が安全性解析対象集団，294 名が PP 集団に含まれた。

Table 4-6　解析対象集団：24 ヵ月評価（H2304 試験，ITT 集団）

解析対象集団	エベロリムス＋減量 TAC 群 n (%)	TAC 離脱群 n (%)	標準量 TAC 群 n (%)
ITT 集団	245 (100.0)	231 (100.0)	243 (100.0)
安全性解析対象集団	245 (100.0)	229 (99.1)	242 [a)] (99.6)
PP 集団	156 (63.7)	96 (41.6)	160 (65.8)

Source：24M-Table 14.1-2.1
ITT 集団の被験者数を分母として割合を算出した。
a) 1 名の被験者（FRA/0308/00004）は，治験薬未投与として 12 ヵ月評価から除外されていたが，治験薬は投与されていたため 24 ヵ月評価では解析対象とした。

人口統計学的データ及び他の基準値の特性

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 4-7 に，肝移植の疾患特性を Table 4-8 に示す。

被験者の平均年齢は 53.2～54.5 歳であった。各治療群とも，Caucasian が 80%以上，男性が 70%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 C 型肝炎及びアルコール性肝硬

変が多かった。人口統計学的及び他の基準値の特性，並びに肝移植の疾患特性について，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（24M-Table 14.1-3.1a，Table 14.1-3.2a）。

Table 4-7　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	2 (0.8)
	Pacific Islander	0	0	0
	Other	20 (8.2)	17 (7.4)	26 (10.7)
	不明	5 (2.0)	4 (1.7)	6 (2.5)
BMI[a] (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	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	0	0	0
（mL/分/1.73 m^2）	30～< 55	52 (21.2)	49 (21.2)	52 (21.4)
（MDRD4 式）	55～< 70	64 (26.1)	59 (25.5)	63 (25.9)
	70～< 90	60 (24.5)	57 (24.7)	61 (25.1)
	≥ 90	69 (28.2)	66 (28.6)	67 (27.6)
糖尿病の有無 [a], n (%)	有	95 (38.8)	83 (35.9)	101 (41.6)
	無	150 (61.2)	148 (64.1)	142 (58.4)

Source：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 4-8 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)
胆道閉鎖症	0	0	0
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)
特発性肝硬変	7 (2.9)	11 (4.8)	18 (7.4)
肝細胞癌	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)
他のウイルス肝炎	0	0	0
その他	19 (7.8)	23 (10.0)	32 (13.2)
冷虚血時間			
N	234	228	240
平均値 ± SD（時間）	8.4 ± 4.41	7.5 ± 2.73	8.0 ± 5.16
中央値（最小値～最大値）（時間）	7.7 (2.0～54.7[a])	7.1 (2.9～16.1)	7.3 (0.9～74.9[a])
≤ 6 時間, n (%)	59 (24.1)	75 (32.5)	77 (31.7)
6 −≤ 12 時間, n (%)	159 (64.9)	137 (59.3)	149 (61.3)
> 12 時間, n (%)	16 (6.5)	16 (6.9)	14 (5.8)
不明, n (%)	11 (4.5)	3 (1.3)	3 (1.2)
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[b])	20.0 (3.0～45.0[b])	19.0 (5.0～40.0)
ABO 適合，n (%)			
一致	190 (77.6)	170 (73.6)	190 (78.2)
適合	55 (22.4)	61 (26.4)	52 (21.4)
不明	0	0	1 (0.4)

Source：12M-Table 14.1-3.4a，Table 14.1-3.5a
MELD = 末期肝疾患モデル
a) それぞれ 1 名で報告された値。
b) MELD スコアの上限は 40 である。

有効性の結果

（1）主要評価項目

12 ヵ月評価

移植後 12 ヵ月の効果不十分の発現率を Table 4-9 に示す。

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。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，−3.0%（−8.7%，2.6%）であった。治療群間差の 97.5%信頼区間の上限値が 12%未満であったことから，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（$p < 0.001$）。

Table 4-9　効果不十分の発現率：12 ヵ月評価（H2304 試験，ITT 集団）

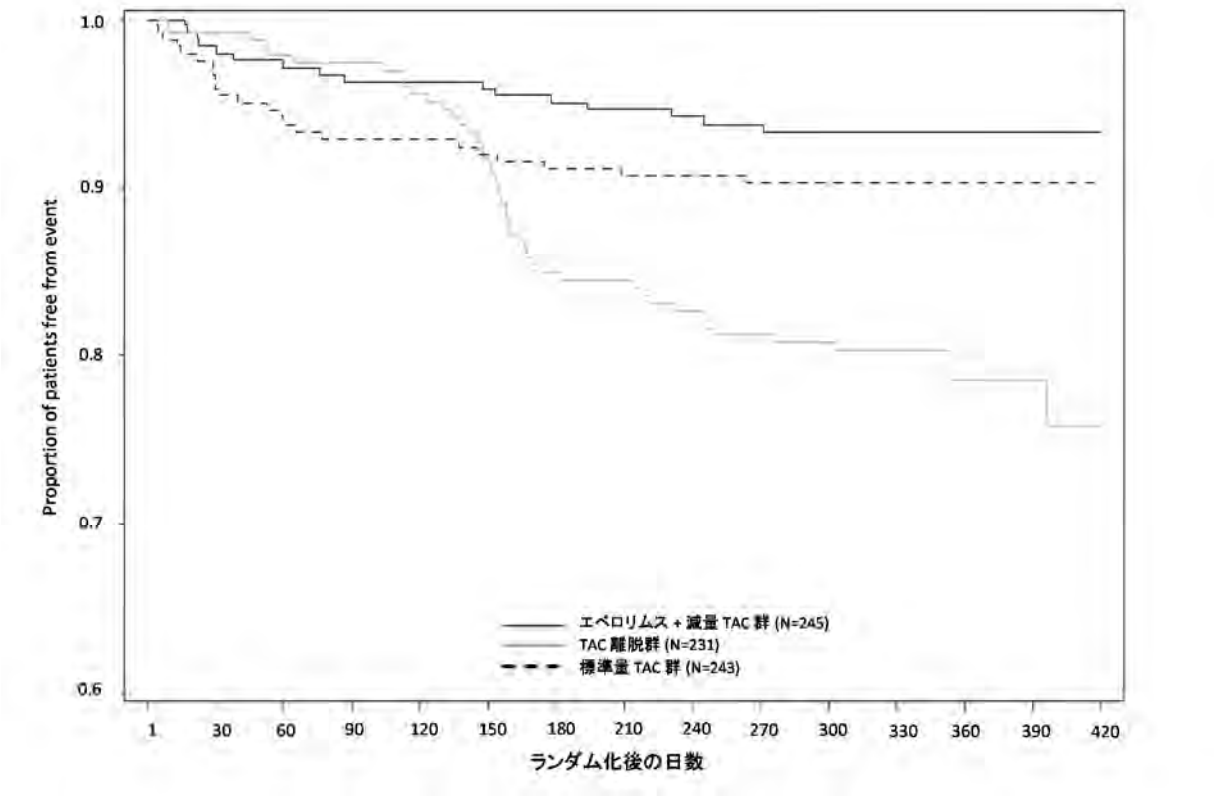
評価項目		エベロリムス＋減量 TAC 群 N = 245	TAC 離脱群 N = 231	標準量 TAC 群 N = 243
ランダム化から移植後 12 ヵ月の効果不十分（tBPAR，移植肝廃絶，又は死亡）の発現率	n (%)	16 (6.7)	45 (24.2)	23 (9.7)
治療群間差（各治療群－標準量 TAC 群）	(%)	−3.0	14.5	—
治療群間差の 97.5%信頼区間	(%)	(−8.7, 2.6)	—	—
Z 検定（優越性検定）（エベロリムス＋減量 TAC 群－標準量 TAC 群 = 0）	p 値	0.230	—	—
Z 検定（非劣性検定)（エベロリムス＋減量 TAC 群－標準量 TAC 群 ≥ 0.12）	p 値 [a)]	< 0.001	—	—

Source：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 12 ヵ月までの効果不十分の発現率の推移を Figure 4-2 に示す。

効果不十分が発現しなかった被験者の割合は，ランダム化から移植後 12 ヵ月までのすべての評価時点で標準量 TAC 群と比べエベロリムス＋減量 TAC 群が高かった。

Figure 4-2　　効果不十分の発現率の推移：12 ヵ月評価（H2304 試験，ITT 集団）



Source：12M-Figure 14.2-1.1a
発現率は，Kaplan-Meier 法で推定した。

24 ヵ月評価

移植後 24 ヵ月の効果不十分の発現率を Table 4-10 に示す。

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，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，－2.2%（−8.8%，4.4%）であった。治療群間差の 97.5%信頼区間の上限値が 12%未満であったことから，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（$p < 0.001$）。

Table 4-10　　効果不十分の発現率：24 ヵ月評価（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（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	—	—

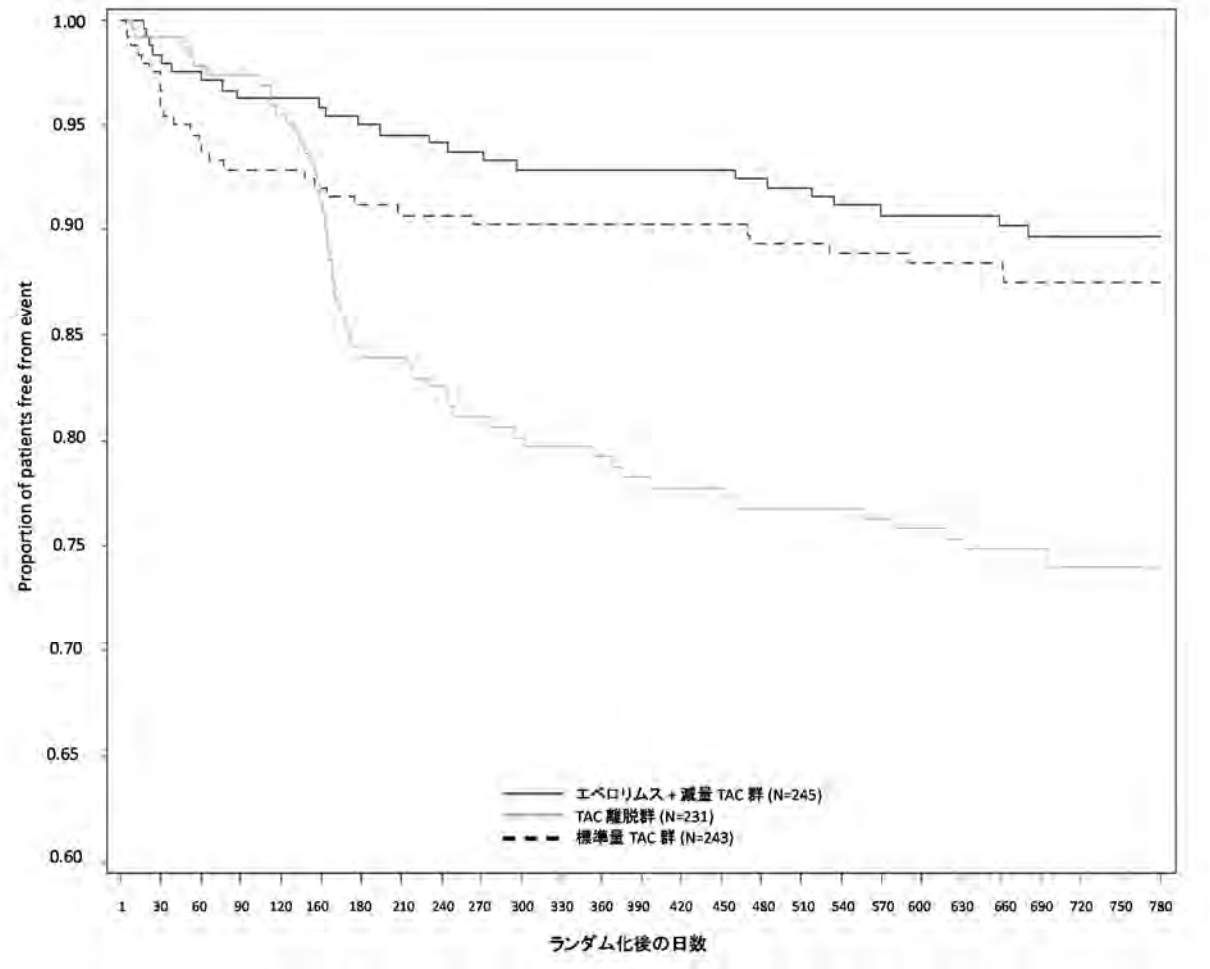
評価項目		エベロリムス＋減量 TAC 群 N = 245	TAC 離脱群 N = 231	標準量 TAC 群 N = 243
Z 検定（非劣性検定） （エベロリムス＋減量 TAC 群 − 標準量 TAC 群 ≥ 0.12）	p 値 [a)]	< 0.001	—	—

Source：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推移を Figure 4-3 に示す。

効果不十分が発現しなかった被験者の割合は，ランダム化から移植後 24 ヵ月までのすべての評価時点で標準量 TAC 群と比べエベロリムス＋減量 TAC 群が高かった。

Figure 4-3　　効果不十分の発現率の推移：24 ヵ月評価（H2304 試験，ITT 集団）



Source：24M-Figure 14.2-1.1a
発現率は Kaplan-Meier 法で推定した。

（2）副次評価項目

12 ヵ月評価

1）複合評価項目

移植後 12 ヵ月の複合評価項目の発現率を Table 4-11 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），複合評価項目（移植肝廃絶，死亡，又は追跡調査不能），複合評価項目（移植肝廃絶又は死亡）は，いずれもエベロリムス＋減量 TAC 群の標準量 TAC 群に対する非劣性が示された（$p < 0.001$）。

Table 4-11　　複合評価項目の発現率：12 ヵ月評価（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）	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)	—	—
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	—	—
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	—	—
複合評価項目（移植肝廃絶，死亡，又は追跡調査不能）	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（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	—	—
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	—	—
複合評価項目（移植肝廃絶又は死亡）	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（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	—	—
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	—	—

Source：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%

2）個々の有効性評価項目

移植後 12 ヵ月の個々の有効性評価項目の発現率を Table 4-12 に示す。

個々の有効性評価項目のうち，標準量 TAC 群と比べてエベロリムス＋減量 TAC 群の発現率が 5%以上低かった項目は，AR 及び BPAR であった。その他の項目の発現率は，治療群間で大きな違いはなかった。

Table 4-12　個々の有効性評価項目の発現率：12 ヵ月評価（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（エベロリムス＋減量 TAC 群－標準量 TAC 群） 差 (%)	95% 信頼区間 (%)	p 値
移植肝廃絶	6 (2.4)	5 (2.2)	3 (1.2)	1.2	(−7.8, 10.2)	0.5038 a)
死亡	9 (3.7)	8 (3.5)	6 (2.5)	1.2	(−7.8, 10.1)	0.6015 a)
AR	9 (3.7)	46 (19.9)	26 (10.7)	−7.0	(−11.6, −2.5)	0.0026 b)
tAR	6 (2.4)	40 (17.3)	17 (7.0)	−4.5	(−8.3, −0.8)	0.0178 b)
BPAR	10 (4.1)	46 (19.9)	26 (10.7)	−6.6	(−11.2, −2.0)	0.0052 b)
tBPAR	7 (2.9)	38 (16.5)	17 (7.0)	−4.1	(−8.0, −0.3)	0.0345 b)
無症候性 AR	1 (0.4)	3 (1.3)	5 (2.1)	−1.6	(−10.6, 7.3)	0.1216 a)

Source：12M-Table 14.2-2.1a
両側有意水準 0.05
a) 正確な信頼区間，Fisher's exact 検定
b) 漸近信頼区間，カイ二乗検定

24 ヵ月評価

1）複合評価項目

移植後 24 ヵ月の複合評価項目の発現率を Table 4-13 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），複合評価項目（移植肝廃絶，死亡，又は追跡調査不能），複合評価項目（移植肝廃絶又は死亡）は，いずれもエベロリムス＋減量 TAC 群の標準量 TAC 群に対する非劣性が示された（$p < 0.001$）。

Table 4-13　複合評価項目の発現率：24 ヵ月評価（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）	n (%)	44 (18.0)	82 (35.8)	53 (21.8)
治療群間差（各治療群－標準量 TAC 群）	(%)	−3.8	13.9	—
治療群間差の 97.5%信頼区間	(%)	(−11.9, 4.3)	—	—
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	0.292	—	—
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	—	—
複合評価項目（移植肝廃絶，死亡，又は追跡調査不能）	n (%)	37 (15.2)	46 (19.9)	39 (16.1)
治療群間差（各治療群－標準量 TAC 群）	(%)	−0.9	3.9	—
治療群間差の 97.5%信頼区間	(%)	(−8.3, 6.5)	—	—
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	0.786	—	—
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	—	—
複合評価項目（移植肝廃絶又は死亡）	n (%)	17 (7.3)	18 (8.6)	14 (6.2)
治療群間差（各治療群－標準量 TAC 群）	(%)	1.1	2.4	—
治療群間差の 97.5%信頼区間	(%)	(−4.2, 6.4)	—	—

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（優越性検定）（エベロリムス＋減量 TAC 群 − 標準量 TAC 群 = 0）	p 値	0.638	—	—
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	—	—

Source：24M-Table 14.2-2.1a，Table 14.2-2.1b，Table 14.2-2.1c
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。
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，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%

2）個々の有効性評価項目

移植後 24 ヵ月の個々の有効性評価項目の発現率を Table 4-14 に示す。

個々の有効性評価項目のうち，標準量 TAC 群と比べ，エベロリムス＋減量 TAC 群の発現率が 5%以上低かった項目は，AR 及び BPAR であった。その他の項目の発現率は，エベロリムス＋減量 TAC 群と標準量 TAC 群で大きな違いはなかった。

Table 4-14　　個々の有効性評価項目の発現率：24 ヵ月評価（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（エベロリムス＋減量 TAC 群 − 標準量 TAC 群） 差 (%)	97.5% 信頼区間 (%)	p 値
移植肝廃絶	9 (3.9)	6 (2.8)	7 (3.2)	0.8	(−3.2, 4.7)	0.6605
死亡	12 (5.2)	15 (7.3)	10 (4.4)	0.8	(−3.7, 5.2)	0.7012
AR	11 (4.8)	51 (25.8)	28 (12.4)	−7.6	(−13.5, −1.7)	0.0039
tAR	8 (3.5)	42 (19.5)	17 (7.2)	−3.7	(−8.3, 1.0)	0.0765
BPAR	14 (6.1)	52 (26.4)	30 (13.3)	−7.2	(−13.5, −0.9)	0.0100
tBPAR	11 (4.8)	42 (19.9)	18 (7.7)	−2.9	(−7.9, 2.2)	0.2031
無症候性 AR	3 (1.4)	7 (6.0)	7 (3.5)	−2.1	(−5.6, 1.3)	0.1640

Source：24M-Table 14.2-2.1d
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。

安全性の結果

12 ヵ月評価

（1）腎機能

本試験では，eGFR の変化量を指標とした腎機能を重要な副次目的として評価した。移植後 12 ヵ月の eGFR（MDRD4 式）の変化量の治療群間比較を Table 4-15 に，移植後 12 ヵ月の eGFR を Table 4-16 に示す。

移植後 12 ヵ月の eGFR の変化量の最小二乗平均値は，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 m2 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（$p < 0.0001$）。

Table 4-15　eGFR（MDRD4 式）の変化量の治療群間比較：12 ヵ月評価（H2304 試験，ITT 集団）

			標準量 TAC 群との差			
治療群	N	LSM (SE)	LSM (SE)	97.5% 信頼区間	p 値 a)	p 値 b)
eGFR（mL/分/1.73 m^2）						
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)				

Source：12M-Table 14.3-2.1a
治療群及び 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%信頼区間及び 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 ヵ月以降に最終測定された場合，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 の値を用いた。
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

Table 4-16　eGFR（MDRD4 式）：12 ヵ月評価（H2304 試験，ITT 集団）

評価時点 a)	治療群	n	平均値 ± SD	中央値（最小値～最大値）	p 値 b)
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	233	81.1 ± 32.59	77.1 (25.4～247.7)	0.5816
	TAC 離脱群	218	82.6 ± 37.18	74.9 (21.2～259.1)	
	標準量 TAC 群	226	78.1 ± 27.48	75.3 (21.1～193.2)	
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)	

Source：12M-Table 14.3-2.2
a) 複数の測定値がある場合は計画された来院日に最も近い日の測定値とした。
b) 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。

（2）治験薬の曝露状況

治験薬投与期間を Table 4-17 に示す。

エベロリムス＋減量 TAC 群及び標準量 TAC 群の投与期間の平均値及び中央値は同様であった。TAC 離脱群の投与期間は短かったが，同群の試験中止によるものであった。治験薬の投与をランダム化後 286 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%であった。

Table 4-17　　治験薬投与期間：12 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 = 230	標準量 TAC 群 N = 241
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 (100.0)	230 (100.0)	241 (100.0)
≥ 2 日	245 (100.0)	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：12M-Table 14.3-1.1a，Table 14.3-1.1b

（3）有害事象

1）有害事象

12 ヵ月評価で比較的よくみられた有害事象（いずれかの治療群で発現率 10%以上）の発現率を Table 4-18 に，すべての有害事象を Table 4-49（付録）に示す。

有害事象の発現率は，エベロリムス＋減量 TAC 群で 94.7%，TAC 離脱群で 93.9%，標準量 TAC 群で 95.0%であった。エベロリムス＋減量 TAC 群で発現率の高かった有害事象は下痢，頭痛，末梢性浮腫，高血圧，悪心，標準量 TAC 群では下痢，頭痛，高血圧，振戦，悪心であった。エベロリムス＋減量 TAC 群で標準量 TAC 群と比較して発現率が 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。TAC 離脱群では，下痢，発熱，末梢性浮腫，頭痛，高血圧の発現率が高かった。

Table 4-18　比較的よくみられた有害事象（いずれかの治療群で発現率 10%以上）の発現率：12 ヵ月評価（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 [a)]	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)
肝機能検査異常	16 (6.5)	26 (11.3)	24 (10.0)
背部痛	16 (6.5)	15 (6.5)	24 (10.0)

Source：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。
a) 新規の C 型肝炎は報告されなかった。

2）副作用

12 ヵ月評価で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）の発現率を Table 4-19 に，すべての副作用を Table 4-50（付録）に示す。

副作用の発現率は，エベロリムス＋減量 TAC 群で 65.3%，TAC 離脱群で 63.9%，標準量 TAC 群で 54.8%であった。エベロリムス＋減量 TAC 群で発現率の高かった副作用は白血球減少症，振戦，高脂血症，高血圧，下痢，標準量 TAC 群では振戦，高血圧，腎不全，頭痛，下痢であった。エベロリムス＋減量 TAC 群で標準量 TAC 群と比較して発現率が 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。TAC 離脱群では，白血球減少症，高脂血症，高血圧，振戦，下痢及び頭痛の発現率が高かった。

Table 4-19　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）の発現率：12 ヵ月評価（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：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。

3）重症度別の有害事象

12 ヵ月評価の高度の有害事象の発現率は，エベロリムス＋減量 TAC 群で 31.4%，TAC 離脱群で 27.4%，標準量 TAC 群で 20.3%であった。いずれかの治療群で発現率が 5%以上の高度の有害事象はなかった（12M-Table 14.3.1-1.7）。

（4）死亡及び重篤な有害事象

1）死亡

12 ヵ月評価での死亡の発現率を Table 4-20 に示す。

12 ヵ月評価時までに計 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）。いずれかの治療群で 2 名以上にみられた PT 別の死因は，多臓器不全（エベロリムス＋減量 TAC 群 2 名，標準量 TAC 群 2 名）であった。

Table 4-20　死亡の発現率：12 ヵ月評価（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[a)] (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

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 (%)
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)	0	0
外傷性脳損傷	1 (0.4)	0	0
心不全	0	0	1 (0.4)
脳出血	0	1 (0.4)	0
外傷性脳出血	0	1 (0.4)	0
移植肝の合併症	0	0	1 (0.4)
肝不全	0	1 (0.4)	0
肝壊死	0	0	1 (0.4)
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

Source：12M-Table 14.3.1-2.1a
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) 1 名（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。

2）重篤な有害事象

12 ヵ月評価で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）の発現率を Table 4-21 に示す。

重篤な有害事象の発現率は，エベロリムス＋減量 TAC 群で 49.8%，TAC 離脱群で 56.5%，標準量 TAC 群で 43.2%であった。エベロリムス＋減量 TAC 群で発現率の高かった重篤な有害事象は発熱，胆管炎，急性腎不全，C 型肝炎，瘢痕ヘルニア，標準量 TAC 群では胆管接合合併症，発熱，胆管炎，胆管狭窄，肺炎，腹部ヘルニアであった。エベロリムス＋減量 TAC 群で標準量 TAC 群と比較して発現率が 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。TAC 離脱群では，発熱，肝移植拒絶反応，下痢，腹部ヘルニア，胆管炎，肺炎の発現率が高かった。

Table 4-21　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）の発現率：12 ヵ月評価（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)

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 (%)
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：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。

(5) 投与中止に至った有害事象

12 ヵ月評価で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）の発現率を Table 4-22 に示す。

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 群で 25.7%，TAC 離脱群で 26.1%，標準量 TAC 群で 14.1%であった。エベロリムス＋減量 TAC 群で発現率の高かった投与中止に至った有害事象は蛋白尿，C 型肝炎，標準量 TAC 群では腎不全，C 型肝炎であった。エベロリムス＋減量 TAC 群で標準量 TAC 群と比較して発現率が 2%以上高かった投与中止に至った有害事象は，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。TAC 離脱群では肝移植拒絶反応，C 型肝炎の発現率が高かった。

Table 4-22　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）の発現率：12 ヵ月評価（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)
移植片機能損失	3 (1.2)	0	0
汎血球減少症	3 (1.2)	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 (%)
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：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。

（6）臨床検査

1）血液学的検査

12 ヵ月評価で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 4-23 に示す。

血液学的検査値異常のうち，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 10%以上であったものはリンパ球数低値，白血球数低値であった。エベロリムス＋減量 TAC 群で標準量 TAC 群と比較して 5%以上高かった血液学的検査値異常は，白血球数低値であった。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 4-23　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：12 ヵ月評価（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異常の基準	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	$< 50 \times 10^9$/L	11/230 (4.8)	7/215 (3.3)	3/230 (1.3)
血小板数高値	$\geq 700 \times 10^9$/L	1/230 (0.4)	3/215 (1.4)	2/230 (0.9)
白血球数低値	$\leq 2.0 \times 10^9$/L	31/229 (13.5)	22/214 (10.3)	15/227 (6.6)
白血球数高値	$\geq 16 \times 10^9$/L	0/229	1/214 (0.5)	4/227 (1.8)
白血球分画				
リンパ球数低値	$\leq 1 \times 10^9$/L	40/76 (52.6)	51/85 (60.0)	51/103 (49.5)
顆粒球数低値	$\leq 1 \times 10^9$/L	19/230 (8.3)	21/213 (9.9)	15/228 (6.6)
好酸球数高値	≥ 12%	4/225 (1.8)	7/212 (3.3)	4/227 (1.8)

Source：12M-Table 14.3-3.10
n = ランダム化時に異常の基準に該当せず，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基準に該当しなかった被験者数

2）血液生化学的検査

12 ヵ月評価で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 4-24 に示す。

血液生化学的検査値異常のうち，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 10%以上であったものは ALT 高値，AST 高値，GGT 高値，シスタチン C 高値，及び尿酸高値（女性）であった。エベロリムス＋減量 TAC 群で標準量 TAC 群と比較して 5%以上高かった血液生化学的検査値異常は，ALT 高値，AST 高値であった。TAC 離脱群では，該当した被験者の割合が 10%以上であった血液生化学的検査値異常はシスタチン C 高値，ALT 高値，GGT 高値，AST 高値であった。

Table 4-24　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：12 ヵ月評価（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異常の基準	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 × 5	3/237 (1.3)	16/219 (7.3)	4/229 (1.7)
GGT 高値	≥ ULN × 5	41/216 (19.0)	51/202 (25.2)	39/212 (18.4)
AST 高値	≥ ULN × 3	58/235 (24.7)	47/218 (21.6)	25/229 (10.9)
ALT 高値	≥ ULN × 3	61/226 (27.0)	63/209 (30.1)	47/225 (20.9)
ビリルビン高値	≥ ULN × 3	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 (100.0)
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：12M-Table 14.3-3.10
n = ランダム化時に異常の基準に該当せず，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基準に該当しなかった被験者数

（a）肝機能

12 ヵ月評価で臨床的に注目すべき肝機能検査値異常に該当した被験者の割合を Table 4-25 に示す。

肝機能検査値異常のうち，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 10%以上であったものは 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 群で標準量 TAC 群と比較して 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。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。Hy's Law に該当した被験者の割合はエベロリムス＋減量 TAC 群で 0.9%，TAC 離脱群で 0.9%，標準量 TAC 群で 2.2%であった。

Table 4-25　臨床的に注目すべき肝機能検査値異常に該当した被験者の割合：12 ヵ月評価（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異常の基準	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 × 3	69/225 (30.7)	69/205 (33.7)	47/218 (21.6)
	> ULN × 5	44/231 (19.0)	32/212 (15.1)	26/223 (11.7)
	> ULN × 8	19/234 (8.1)	19/214 (8.9)	15/224 (6.7)
	> ULN × 10	15/234 (6.4)	16/215 (7.4)	9/224 (4.0)
ALP 高値	> ULN × 2	20/217 (9.2)	43/195 (22.1)	27/203 (13.3)
	> ULN × 3	9/230 (3.9)	30/208 (14.4)	16/218 (7.3)
総ビリルビン高値	> ULN × 1.5	12/222 (5.4)	12/190 (6.3)	30/209 (14.4)
	> ULN × 2	5/229 (2.2)	11/202 (5.4)	16/218 (7.3)
Hy's Law	ALT / AST > ULN × 3，総ビリルビン ≥ ULN × 2，及び ALP < ULN × 2	2/234 (0.9)	2/215 (0.9)	5/224 (2.2)

Source：12M-Table 14.3-3.15
n = ランダム化時に異常の基準に該当せず，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基準に該当しなかった被験者数
ランダム化時及びランダム化後の両方の測定値を有する被験者のみを含めた。

（b）脂質

12 ヵ月評価で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 4-26 に示す。

脂質検査値異常のうち，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 10%以上であったもの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 高値であった。エベロリムス＋減量 TAC 群で標準量 TAC 群と比較して 5%以上高かった脂質検査値異常は，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，LDL-C 高値，HDL-C 低値（女性）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，LDL-C 高値であった。

Table 4-26　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：12 ヵ月評価（H2304 試験，安全性解析対象集団）

脂質	臨床的に注目すべき異常の基準	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)
LDL-C 著明高値	≥ 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)
総コレステロール／HDL 比著明高値	> 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)
トリグリセリド著明高値	≥ 500 mg/dL	4/205 (2.0)	8/186 (4.3)	2/194 (1.0)

Source：12M-Table 14.3-3.11
n = ランダム化時に異常の基準に該当せず，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基準に該当しなかった被験者数

（7）その他の安全性評価項目

バイタルサイン

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）（エベロリムス＋減量 TAC 群 6.2%，標準量 TAC 群 5.0%）であった（12M-Table 14.3-4.3）。

24 ヵ月評価

（1）腎機能

移植後 24 ヵ月の eGFR（MDRD4 式）の変化量の治療群間比較を Table 4-27 に，移植後 24 ヵ月の eGFR（MDRD4 式）を Table 4-28 に示す。

移植後 24 ヵ月の eGFR の変化量の最小二乗平均値は，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（$p = 0.0018$）。

Table 4-27 eGFR（MDRD4 式）の変化量の治療群間比較：24 ヵ月評価（H2304 試験，ITT 集団）

			標準量 TAC 群との差			
治療群	N	LSM (SE)	LSM (SE)	97.5% 信頼区間	p 値 a)	p 値 b)
eGFR（mL/分/1.73 m²）						
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：24M-Table 14.3-2.1a
治療群及び 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%信頼区間及び p 値を示した。
移植後 24 ヵ月の eGFR が欠測の場合，以下のとおり補完した。
・ランダム化後に eGFR が一度も評価されなかった場合，ランダム化前の最終評価値を用いた。
・ランダム化から移植後 6 ヵ月までに最終評価された場合，この期間内の最小値を用いた。
・移植後 6 ヵ月以降に最終測定された場合，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 ヵ月以降に最終測定された場合，移植後 12～24 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 の値を用いた。
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

Table 4-28 eGFR（MDRD4 式）：24 ヵ月評価（H2304 試験，ITT 集団）

評価時点 a)	治療群	n	平均値 ± SD	中央値（最小値～最大値）	p 値 b)
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	233	81.1 ± 32.59	77.1 (25.4～247.7)	0.5535
	TAC 離脱群	218	82.6 ± 37.18	74.9 (21.2～259.1)	
	標準量 TAC 群	227	78.0 ± 27.46	75.1 (21.1～193.2)	
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：24M-Table 14.3-2.2
a) 複数の測定値がある場合は計画された来院日に最も近い日の測定値とした。
b) 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。

（2）治験薬の曝露状況

治験薬投与期間を Table 4-29 に示す。

エベロリムス＋減量 TAC 群及び標準量 TAC 群の投与期間の平均値及び中央値は同様であった。TAC 離脱群の投与期間は短かったが，同群の試験中止によるものであった。治験薬の投与をランダム化後 601 日以上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%であった。

Table 4-29　治験薬投与期間：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	標準量 TAC 群 N = 242
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 (100.0)	228 (99.6)	242 (100.0)
≥ 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：24M-Table 14.3-1.1a, Table 14.3-1.1b

（3）有害事象

1）有害事象

24 ヵ月評価で比較的よくみられた有害事象（いずれかの治療群で発現率 10%以上）の発現率を Table 4-30 に，すべての有害事象を Table 4-51（付録）に示す。

有害事象の発現率は，エベロリムス＋減量 TAC 群で 96.3%，TAC 離脱群で 94.3%，標準量 TAC 群で 97.9%であった。エベロリムス＋減量 TAC 群で発現率の高かった有害事象は下痢，頭痛，高血圧，末梢性浮腫，発熱，標準量 TAC 群では下痢，頭痛，高血圧，振戦，悪心であった。エベロリムス＋減量 TAC 群で標準量 TAC 群と比較して発現率が 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。TAC 離脱群では，下痢，発熱，末梢性浮腫，頭痛，高血圧の発現率が高かった。

Table 4-30　比較的よくみられた有害事象（いずれかの治療群で発現率 10%以上）の発現率：24 ヵ月評価（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：24M-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。

2）副作用

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 4-31 に，すべての副作用を Table 4-52（付録）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 4-31　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)
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。

3）重症度別の有害事象

24 ヵ月評価の，高度の有害事象の発現率は，エベロリムス＋減量 TAC 群で 38.0%，TAC 離脱群で 36.7%，標準量 TAC 群で 29.8%であった。いずれかの治療群で発現率が 5%以上の高度の有害事象は，肝移植拒絶反応（エベロリムス＋減量 TAC 群 0.4%，TAC 離脱群 5.2%，標準量 TAC 群 2.1%）であった（24M-Table 14.3.1-1.6）。

（4）死亡及び重篤な有害事象

1）死亡

24 ヵ月評価での死亡の発現率を Table 4-32 に示す。

24 ヵ月評価時までに計 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，以下同順）。いずれかの治療群で 2 名以上にみられた PT 別の死因は，多臓器不全（2 名，1 名，4 名）及び転移性肝癌（0 名，2 名，0 名）であった。

Table 4-32　　死亡の発現率：24 ヵ月評価（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)
C 型肝炎	1 (0.4)	1 (0.4)	0
胆道性敗血症	1 (0.4)	0	0
敗血症	1 (0.4)	1 (0.4)	0
急性肝不全	1 (0.4)	0	1 (0.4)
肝不全	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
頭蓋脳損傷	1 (0.4)	0	0
死亡	1 (0.4)	0	1 (0.4)
心突然死	1 (0.4)	0	0
再発肝臓悪性新生物	1 (0.4)	1 (0.4)	0
リンパ腫	1 (0.4)	0	0
ヒストプラスマ症	0	1 (0.4)	0
脳出血	0	1 (0.4)	0
外傷性脳出血	0	1 (0.4)	0
突然死	0	1 (0.4)	0
転移性肝癌	0	2 (0.9)	0
腹膜の悪性新生物	0	1 (0.4)	0
悪性胸水	0	1 (0.4)	0
心不全	0	0	1 (0.4)
呼吸不全	0	1 (0.4)	0
移植肝の合併症	0	0	1 (0.4)
肝壊死	0	0	1 (0.4)
処置による出血	0	1 (0.4)	0

Source：24M-Table 14.3.1-2.1
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。

2）重篤な有害事象

24 ヵ月評価で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）の発現率を Table 4-33 に示す。

重篤な有害事象の発現率は，エベロリムス＋減量 TAC 群で 56.3%，TAC 離脱群で 66.4%，標準量 TAC 群で 54.1%であった。エベロリムス＋減量 TAC 群で発現率の高かった重篤な有害事象は，発熱，胆管炎，急性腎不全，C 型肝炎，腎不全，瘢痕ヘルニア，標準量 TAC 群では，肝移植拒絶反応，発熱，C 型肝炎，腎不全，胆管炎，胆管狭窄，胆管吻合合併症であった。エベロリムス＋減量 TAC 群で標準量 TAC 群と比較して発現率が 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。TAC 離脱群では，肝移植拒絶反応，発熱，胆管炎，腹部ヘルニア，下痢の発現率が高かった。

Table 4-33　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）の発現率：24 ヵ月評価（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：24M-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。

（5）投与中止に至った有害事象

24 ヵ月評価で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）の発現率を Table 4-34 に示す。

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 群で 29.8%，TAC 離脱群で 31.9%，標準量 TAC 群で 21.5%であった。エベロリムス＋減量 TAC 群で発現率の高かった投与中止に至った有害事象は蛋白尿，C 型肝炎，汎血球減少症，標準量 TAC 群では腎不全，C 型肝炎，腎機能障害，血中クレアチニン増加であった。エベロリムス＋減量 TAC 群で標準量 TAC 群と比較して発現率が 2%以上高かった投与中止に至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，C 型肝炎，血小板減少症の発現率が高かった。

Table 4-34　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）の発現率：24 ヵ月評価（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)
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：24M-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。

（6）臨床検査

1）血液学的検査

24 ヵ月評価で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 4-35 に示す。

血液学的検査値異常のうち，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 10%以上であったものは白血球数低値及びリンパ球数低値であった。エベロリムス＋減量 TAC 群で標準量 TAC 群と比較して 5%以上高かった血液学的検査値異常は，白血球数

低値であった。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であった。

Table 4-35　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：24 ヵ月評価（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異常の基準	エベロリムス＋減量 TAC 群 N = 245 n/M (%)	TAC 離脱群 N = 229 n/M (%)	標準量 TAC 群 N = 242 n/M (%)
ヘモグロビン低値	< 4.39 mmol/L (< 7 g/dL)	2/232 (0.9)	1/219 (0.5)	1/235 (0.4)
血小板数低値	< 50 × 10^9/L	13/230 (5.7)	7/214 (3.3)	4/232 (1.7)
血小板数高値	≥ 700 × 10^9/L	1/230 (0.4)	2/214 (0.9)	2/232 (0.9)
白血球数低値	≤ 2.0 × 10^9/L	33/229 (14.4)	21/213 (9.9)	17/229 (7.4)
白血球数高値	≥ 16 × 10^9/L	0/229	1/213 (0.5)	4/229 (1.7)
白血球分画				
リンパ球数低値	≤ 1 × 10^9/L	40/76 (52.6)	50/ 85 (58.8)	55/103 (53.4)
顆粒球数低値	≤ 1 × 10^9/L	18/230 (7.8)	21/212 (9.9)	16/230 (7.0)
好酸球数高値	≥ 12%	5/225 (2.2)	8/211 (3.8)	4/229 (1.7)

Source：24M-Table 14.3-3.10
n = ランダム化時に異常の基準に該当せず，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基準に該当しなかった被験者数
治験薬投与中止後 3 日以降の測定値は除外した。

2）血液生化学的検査

24 ヵ月評価で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 4-36 に示す。

血液生化学検査値異常のうち，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 10%以上であったものは ALT 高値，AST 高値，GGT 高値，シスタチン C 高値，カリウム高値及び尿酸高値（女性）であった。エベロリムス＋減量 TAC 群で標準量 TAC 群と比較して 5%以上高かった血液生化学的検査値異常は，AST 高値であった。TAC 離脱群では，該当した被験者の割合が 10%以上であった血液生化学的検査値異常は AST 高値，ALT 高値，GGT 高値，シスタチン C 高値であった。

Table 4-36　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：24ヵ月評価（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異常の基準	エベロリムス＋減量 TAC 群 N = 245 n/M (%)	TAC 離脱群 N = 229 n/M (%)	標準量 TAC 群 N = 242 n/M (%)
肝機能				
ALP 高値	≥ ULN × 5	5/237 (2.1)	16/218 (7.3)	5/231 (2.2)
GGT 高値	≥ ULN × 5	42/216 (19.4)	50/201 (24.9)	43/213 (20.2)
AST 高値	≥ ULN × 3	57/235 (24.3)	50/217 (23.0)	32/231 (13.9)
ALT 高値	≥ ULN × 3	62/226 (27.4)	64/208 (30.8)	52/226 (23.0)
ビリルビン高値	≥ ULN × 3	6/236 (2.5)	8/214 (3.7)	11/231 (4.8)
腎機能，代謝及び電解質				
カルシウム低値	≤ 1.5 mmol/L (≤ 6 mg/dL)	0/236	2/217 (0.9)	1/230 (0.4)
カルシウム高値	≥ 3.2 mmol/L (≥ 13 mg/dL)	0/236	0/217	0/230
クレアチニン高値	≥ 265 µmol/L (≥ 3 mg/dL)	4/237 (1.7)	4/218 (1.8)	4/232 (1.7)
シスタチン C 高値	> 0.99 mg/L	1/5 (20.0)	2/6 (33.3)	4/4 (100.0)
グルコース低値	< 2.5 mmol/L (< 45 mg/dL)	2/199 (1.0)	1/196 (0.5)	2/207 (1.0)
グルコース高値	> 13.9 mmol/L (> 250 mg/dL)	14/199 (7.0)	8/196 (4.1)	10/207 (4.8)
カリウム低値	≤ 3 mmol/L	8/231 (3.5)	4/216 (1.9)	3/219 (1.4)
カリウム高値	≥ 6 mmol/L	23/231 (10.0)	17/216 (7.9)	22/219 (10.0)
尿酸高値	男性：≥ 714 µmol/L (≥ 12 mg/dL)	7/174 (4.0)	3/152 (2.0)	5/171 (2.9)
	女性：≥ 535 µmol/L (≥ 9 mg/dL)	5/ 57 (8.8)	3/ 65 (4.6)	12/ 58 (20.7)

Source：24M-Table 14.3-3.10
n = ランダム化時に異常の基準に該当せず，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基準に該当しなかった被験者数
治験薬投与中止後 3 日以降の測定値は除外した。

（a）肝機能

24 ヵ月評価で臨床的に注目すべき肝機能検査値異常に該当した被験者の割合を Table 4-37 に示す。

肝機能検査値異常のうち，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 10%以上であったものは 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 群で標準量 TAC 群と比較して 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。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。Hy's Law に該当した被験者の割合はエベロリムス＋減量 TAC 群で 1.3%，TAC 離脱群で 1.4%，標準量 TAC 群で 3.5%であった。

Table 4-37　臨床的に注目すべき肝機能検査値異常に該当した被験者の割合：24 ヵ月評価（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異常の基準	エベロリムス＋減量 TAC 群 N = 245 n/M (%)	TAC 離脱群 N = 229 n/M (%)	標準量 TAC 群 N = 242 n/M (%)
ALT 又は AST 高値	> ULN × 3	69/223 (30.9)	71/204 (34.8)	51/219 (23.3)
	> ULN × 5	46/229 (20.1)	35/211 (16.6)	28/225 (12.4)
	> ULN × 8	21/232 (9.1)	21/213 (9.9)	16/226 (7.1)
	> ULN × 10	16/232 (6.9)	17/214 (7.9)	10/226 (4.4)
ALP 高値	> ULN × 2	23/215 (10.7)	43/194 (22.2)	29/204 (14.2)
	> ULN × 3	10/228 (4.4)	30/207 (14.5)	20/220 (9.1)
総ビリルビン高値	> ULN × 1.5	15/220 (6.8)	14/190 (7.4)	31/211 (14.7)
	> ULN × 2	8/227 (3.5)	12/202 (5.9)	18/220 (8.2)
Hy's Law	ALT/AST > ULN × 3，TBL ≥ ULN × 2，及び ALP < ULN × 2	3/232 (1.3)	3/214 (1.4)	8/226 (3.5)

Source：24M-Table 14.3-3.15
n = ランダム化時に異常の基準に該当せず，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基準に該当しなかった被験者数
治験薬投与中止後 3 日以降の測定値は除外した。
ランダム化時及びランダム化後の両方の測定値を有する被験者のみを含めた。

（b）脂質

24 ヵ月評価で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 4-38 に示す。

脂質検査値異常のうち，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 10%以上であったもの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 高値であった。エベロリムス＋減量 TAC 群で標準量 TAC 群と比較して 5%以上高かった脂質検査値異常は HDL-C 低値（女性），LDL-C 高値，総コレステロール／HDL 比高値，総コレステロール高値，トリグリセリド高値であった。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／HDL 比高値，トリグリセリド高値，総コレステロール高値，HDL-C 低値，及び LDL-C 高値であった。

Table 4-38　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：24 ヵ月評価（H2304 試験，安全性解析対象集団）

脂質	臨床的に注目すべき異常の基準	エベロリムス＋減量 TAC 群 N = 245 n/M (%)	TAC 離脱群 N = 229 n/M (%)	標準量 TAC 群 N = 242 n/M (%)
HDL-C 低値	男性：< 40 mg/dL	39/113 (34.5)	29/104 (27.9)	53/113 (46.9)
	女性：< 50 mg/dL	12/36 (33.3)	10/32 (31.3)	8/31 (25.8)
LDL-C 高値	160～< 190 mg/dL	48/229 (21.0)	55/213 (25.8)	16/224 (7.1)
LDL-C 著明高値	≥ 190 mg/dL	9/229 (3.9)	15/213 (7.0)	2/224 (0.9)
総コレステロール／HDL 比高値	≥ 5，≤ 7	67/205 (32.7)	52/183 (28.4)	45/196 (23.0)
総コレステロール／HDL 比著明高値	> 7	8/205 (3.9)	8/183 (4.4)	7/196 (3.6)
総コレステロール高値	≥ 240 mg/dL	100/214 (46.7)	112/213 (52.6)	42/214 (19.6)
トリグリセリド高値	200～< 500 mg/dL	99/205 (48.3)	72/185 (38.9)	54/195 (27.7)
トリグリセリド著明高値	≥ 500 mg/dL	10/205 (4.9)	13/185 (7.0)	2/195 (1.0)

Source：24M-Table 14.3-3.11
n = ランダム化時に異常の基準に該当せず，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基準に該当しなかった被験者数
治験薬投与中止後 3 日以降の測定値は除外した。

（7）その他の安全性評価項目

バイタルサイン

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）（エベロリムス＋減量 TAC 群 7.8%，標準量 TAC 群 6.7%，以下同順），拡張期血圧高値（≥ 105 mmHg かつ上昇幅≥ 20 mmHg，又は> 115 mmHg）（5.3%，6.7%）であった（24M-Table 14.3-4.3）。

PK/PD の結果

（1）PK

12 ヵ月評価

エベロリムスの PK

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 4-39 に示す。

エベロリムス＋減量 TAC 群では，移植後 2 ヵ月以降の各評価時点で，約 80%の被験者で血液中トラフ濃度が目標範囲内であった。

Table 4-39 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（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 = 230		
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	91/192 (47.4)	93/192 (48.4)	8/192 (4.2)	94/182 (51.6)	83/182 (45.6)	5/182 (2.7)
移植後 6 週	85/213 (39.9)	116/213 (54.5)	12/213 (5.6)	80/200 (40.0)	110/200 (55.0)	10/200 (5.0)
移植後 2 ヵ月	31/198 (15.7)	156/198 (78.8)	11/198 (5.6)	39/201 (19.4)	144/201 (71.6)	18/201 (9.0)
移植後 3 ヵ月	18/199 (9.0)	157/199 (78.9)	24/199 (12.1)	26/180 (14.4)	121/180 (67.2)	33/180 (18.3)
移植後 4 ヵ月	14/177 (7.9)	145/177 (81.9)	18/177 (10.2)	60/161 (37.3)	78/161 (48.4)	23/161 (14.3)
移植後 4.5 ヵ月	10/157 (6.4)	124/157 (79.0)	23/157 (14.6)	46/134 (34.3)	58/134 (43.3)	30/134 (22.4)
移植後 5 ヵ月	6/182 (3.3)	148/182 (81.3)	28/182 (15.4)	43/152 (28.3)	80/152 (52.6)	29/152 (19.1)
移植後 6 ヵ月	13/177 (7.3)	146/177 (82.5)	18/177 (10.2)	21/129 (16.3)	76/129 (58.9)	32/129 (24.8)
移植後 9 ヵ月	12/173 (6.9)	135/173 (78.0)	26/173 (15.0)	22/103 (21.4)	54/103 (52.4)	27/103 (26.2)
移植後 12 ヵ月	13/155 (8.4)	127/155 (81.9)	15/155 (9.7)	22/ 90 (24.4)	48/ 90 (53.3)	20/ 90 (22.2)

Source：12M-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 12 ヵ月）とした。

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 4-40 及び Figure 4-4 に示す。

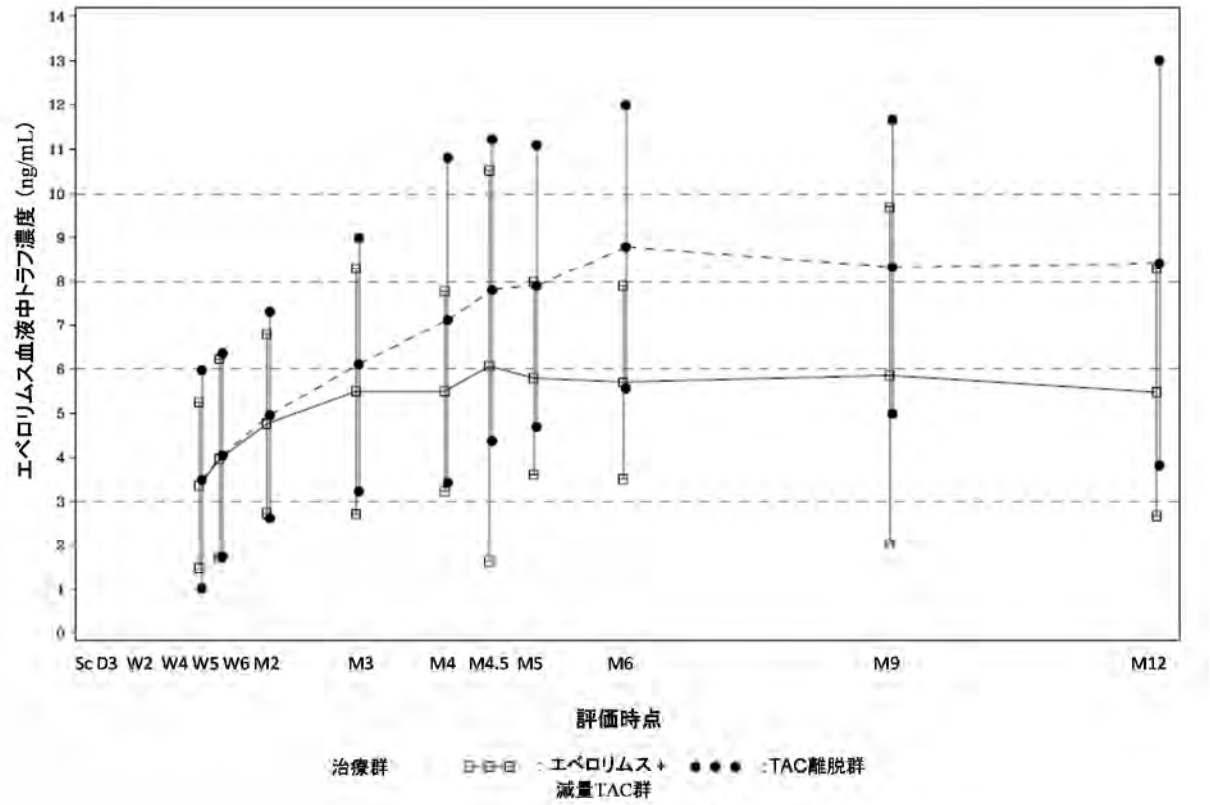
エベロリムス＋減量 TAC 群では，エベロリムスの血液中トラフ濃度の平均値は 3.4～6.3 ng/mL であり，すべての評価時点で目標範囲内であった。

Table 4-40　エベロリムスの血液中トラフ濃度推移：12 ヵ月評価（H2304 試験，安全性解析対象集団）

評価時点		エベロリムス＋減量 TAC 群 N = 245	TAC 離脱群 N = 230
移植後 5 週	n	192	182
	平均値 ± SD	3.4 ± 1.92	3.4 ± 2.37
	中央値（最小値～最大値）	3.1 (0.8～12.6)	2.9 (0.6～20.2)
移植後 6 週	n	213	200
	平均値 ± SD	4.0 ± 2.32	4.0 ± 2.22
	中央値（最小値～最大値）	3.5 (0.5～15.0)	3.5 (0.6～15.0)
移植後 2 ヵ月	n	198	201
	平均値 ± SD	4.8 ± 2.07	4.9 ± 2.29
	中央値（最小値～最大値）	4.6 (1.2～15.4)	4.6 (0.5～15.5)
移植後 3 ヵ月	n	199	180
	平均値 ± SD	5.5 ± 2.70	6.0 ± 2.78
	中央値（最小値～最大値）	5.1 (1.2～23.7)	5.8 (1.2～17.0)
移植後 4 ヵ月	n	177	161
	平均値 ± SD	5.5 ± 2.28	7.1 ± 3.40
	中央値（最小値～最大値）	5.1 (1.5～16.9)	6.6 (1.5～23.4)
移植後 4.5 ヵ月	n	157	134
	平均値 ± SD	6.3 ± 4.68	7.7 ± 3.28
	中央値（最小値～最大値）	5.4 (1.3～55.5)	7.8 (2.1～20.5)
移植後 5 ヵ月	n	182	152
	平均値 ± SD	5.8 ± 2.17	7.9 ± 3.10
	中央値（最小値～最大値）	5.5 (1.5～15.8)	7.6 (1.3～24.0)
移植後 6 ヵ月	n	177	129
	平均値 ± SD	5.7 ± 2.28	8.4 ± 2.72
	中央値（最小値～最大値）	5.3 (0.5～17.9)	8.4 (1.5～19.6)
移植後 9 ヵ月	n	173	103
	平均値 ± SD	6.0 ± 3.93	8.4 ± 3.36
	中央値（最小値～最大値）	5.2 (0.6～39.2)	7.9 (2.2～21.4)
移植後 12 ヵ月	n	155	90
	平均値 ± SD	5.3 ± 2.01	8.1 ± 3.10
	中央値（最小値～最大値）	5.1 (1.5～12.6)	7.9 (0.8～20.2)

Source：12M-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。
エベロリムス目標血液中トラフ濃度は，3～8 ng/mL とした。

Figure 4-4　エベロリムスの血液中トラフ濃度推移：12 ヵ月評価（H2304 試験，安全性解析対象集団）



Source：12M-Figure 14.3-1.1b
平均値±標準偏差
点線は血液中トラフ濃度の目標範囲を示した。

TAC の PK

移植後 12 ヵ月までの TAC 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 4-41 に示す。

エベロリムス＋減量 TAC 群では，移植後 3 ヵ月以降の各評価時点で，約 40%以上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，移植後 5 週以降の各評価時点で，50%以上の被験者で血液中トラフ濃度は目標範囲内であった。

Table 4-41　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：12 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 = 230			標準量 TAC 群 N = 241		
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	3/165	15/165	147/165	2/162	17/162	143/162	54/160	79/160	27/160
	(1.8)	(9.1)	(89.1)	(1.2)	(10.5)	(88.3)	(33.8)	(49.4)	(16.9)
移植後 6 週	4/184	35/184	145/184	3/163	33/163	127/163	64/190	98/190	28/190
	(2.2)	(19.0)	(78.8)	(1.8)	(20.2)	(77.9)	(33.7)	(51.6)	(14.7)
移植後 2 ヵ月	4/167	54/167	109/167	7/164	53/164	104/164	54/188	97/188	37/188
	(2.4)	(32.3)	(65.3)	(4.3)	(32.3)	(63.4)	(28.7)	(51.6)	(19.7)
移植後 3 ヵ月	10/168	66/168	92/168	21/146	56/146	69/146	48/187	101/187	38/187
	(6.0)	(39.3)	(54.8)	(14.4)	(38.4)	(47.3)	(25.7)	(54.0)	(20.3)
移植後 4 ヵ月	17/150	65/150	68/150	0/120	1/120	119/120	17/160	88/160	55/160
	(11.3)	(43.3)	(45.3)	(0.0)	(0.8)	(99.2)	(10.6)	(55.0)	(34.4)
移植後 4.5 ヵ月	17/129	53/129	59/129	0/51	1/51	50/51	27/147	73/147	47/147
	(13.2)	(41.1)	(45.7)	(0.0)	(2.0)	(98.0)	(18.4)	(49.7)	(32.0)
移植後 5 ヵ月	15/150	66/150	69/150	0/38	3/38	35/38	19/148	92/148	37/148
	(10.0)	(44.0)	(46.0)	(0.0)	(7.9)	(92.1)	(12.8)	(62.2)	(25.0)
移植後 6 ヵ月	14/140	67/140	59/140	0/20	4/20	16/20	29/162	97/162	36/162
	(10.0)	(47.9)	(42.1)	(0.0)	(20.0)	(80.0)	(17.9)	(59.9)	(22.2)
移植後 9 ヵ月	12/137	65/137	60/137	0/20	1/10	9/10	32/148	88/148	28/148
	(8.8)	(47.4)	(43.8)	(0.0)	(10.0)	(90.0)	(21.6)	(59.5)	(18.9)
移植後 12 ヵ月	19/121	58/121	44/121	0/5	1/5	4/5	36/134	72/134	26/134
	(15.7)	(47.9)	(36.4)	(0.0)	(20.0)	(80.0)	(26.9)	(53.7)	(19.4)

Source：12M-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
実施医療機関の測定値を用いた。
来院期間の最終測定値を用いた。治験薬中止後 3 日以降の測定値は除外した。
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 ng/mL（移植後 5～6 週），3～5 ng/mL（移植後 2～12 ヵ月），TAC 離脱群で≥ 3 ng/mL（移植後 5～6 週），3～5 ng/mL（移植後 2～3 ヵ月），< 5 ng/mL（移植後 4 ヵ月），0 ng/mL（移植後 4.5～12 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。

移植後 12 ヵ月までの TAC の血液中トラフ濃度推移を Table 4-42 及び Figure 4-5 に示す。

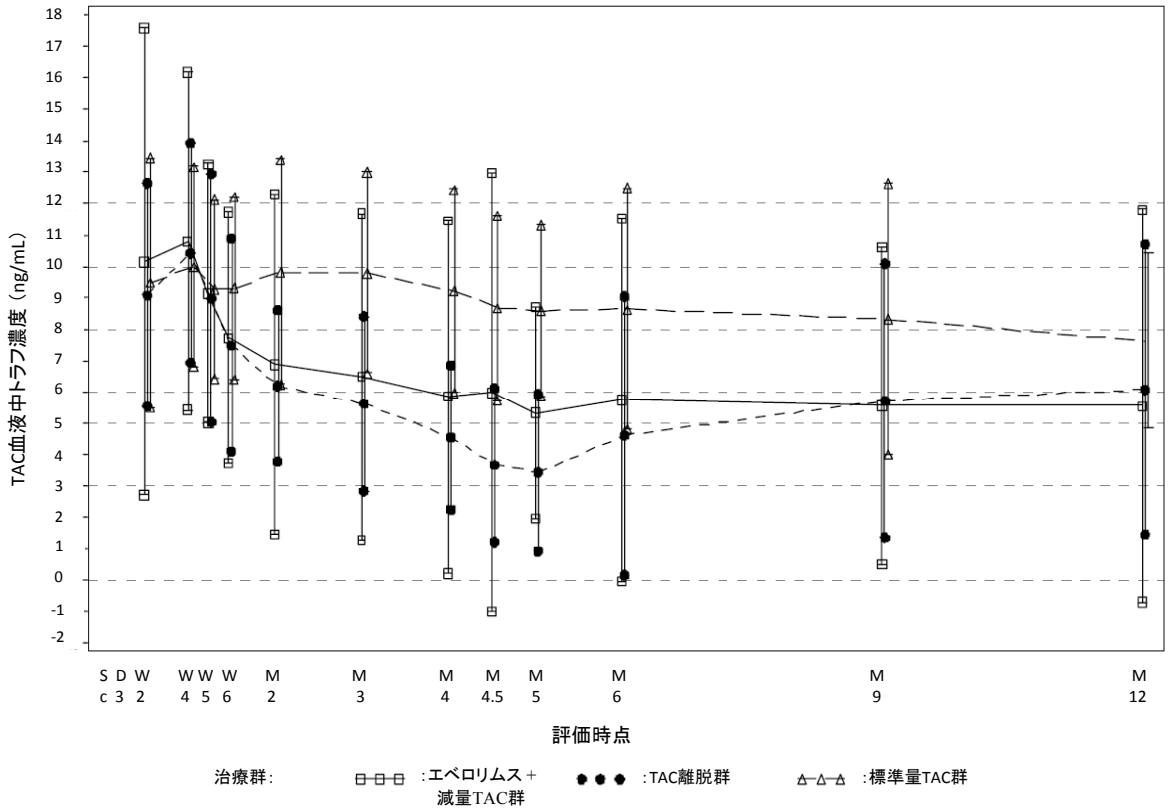
エベロリムス＋減量 TAC 群と標準量 TAC 群の TAC の平均血液中トラフ濃度の差は，移植後 3 ヵ月から 3 ng/mL 程度に維持された。

Table 4-42 TAC の血液中トラフ濃度推移：12 ヵ月評価（H2304 試験，安全性解析対象集団）

評価時点		エベロリムス＋減量 TAC 群 N = 245	TAC 離脱群 N = 230	標準量 TAC 群 N = 241
移植後 2 週	n	194	186	193
	平均値 ± SD	10.2 ± 7.44	9.1 ± 3.55	9.5 ± 3.97
	中央値（最小値～最大値）	8.8 (2.7～72.0)	8.6 (2.0～19.3)	8.7 (2.2～31.8)
移植後 4 週	n	182	181	195
（ランダム化）	平均値 ± SD	10.8 ± 5.39	10.4 ± 3.49	10.0 ± 3.18
	中央値（最小値～最大値）	9.7 (4.4～50.0)	10.1 (3.9～28.4)	9.6 (3.5～22.7)
移植後 2 ヵ月	n	167	164	188
	平均値 ± SD	6.9 ± 5.42	6.2 ± 2.41	9.8 ± 3.57
	中央値（最小値～最大値）	5.7 (2.0～58.0)	5.9 (1.6～14.4)	9.2 (1.6～25.1)
移植後 3 ヵ月	n	168	146	187
	平均値 ± SD	6.5 ± 5.20	5.6 ± 2.79	9.8 ± 3.20
	中央値（最小値～最大値）	5.5 (1.2～51.0)	5.0 (0.0～15.5)	9.6 (2.0～20.7)
移植後 4 ヵ月	n	150	120	160
	平均値 ± SD	5.8 ± 5.61	4.6 ± 2.31	9.2 ± 3.23
	中央値（最小値～最大値）	5.0 (1.4～50.0)	4.3 (0.0～11.2)	9.0 (2.5～24.2)
移植後 4.5 ヵ月	n	129	51	147
	平均値 ± SD	6.0 ± 6.98	3.7 ± 2.45	8.7 ± 2.95
	中央値（最小値～最大値）	5.0 (0.0～59.0)	3.1 (0.0～13.0)	8.8 (2.0～17.7)
移植後 5 ヵ月	n	150	38	148
	平均値 ± SD	5.3 ± 3.38	3.4 ± 2.50	8.6 ± 2.73
	中央値（最小値～最大値）	4.8 (0.0～38.0)	3.0 (0.0～11.8)	8.3 (3.7～20.6)
移植後 6 ヵ月	n	140	20	162
	平均値 ± SD	5.8 ± 5.78	4.6 ± 4.44	8.6 ± 3.84
	中央値（最小値～最大値）	4.8 (2.0～54.0)	3.6 (0.0～14.4)	8.2 (2.6～39.0)
移植後 9 ヵ月	n	137	10	148
	平均値 ± SD	5.6 ± 5.05	5.7 ± 4.37	8.3 ± 4.31
	中央値（最小値～最大値）	4.8 (1.9～58.0)	5.7 (0.0～15.0)	7.6 (1.9～37.7)
移植後 12 ヵ月	n	121	5	134
	平均値 ± SD	5.6 ± 6.26	6.1 ± 4.64	7.6 ± 2.80
	中央値（最小値～最大値）	4.5 (0.8～55.0)	4.9 (0.0～11.4)	7.1 (3.0～16.9)

Source：12M-Table 14.3-1.8a
血液中トラフ濃度（ng/mL）
実施医療機関の測定値を用いた。
来院期間の測定値を用いた。治験薬投与中止後 3 日以降の測定値は除外した。

Figure 4-5　TAC の血液中トラフ濃度推移：12 ヵ月評価（H2304 試験，安全性解析対象集団）



Source：12M-Figure 14.3-1.2b
平均値 ± 標準偏差
点線は血液中トラフ濃度の目標範囲を示した。

24 ヵ月評価

エベロリムスの PK

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 4-43 に示す。

エベロリムス＋減量 TAC 群では，移植後 4 ヵ月以降の各評価時点で，80%以上の被験者で血液中トラフ濃度が目標範囲内であった。

Table 4-43　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	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)

評価時点	エベロリムス＋減量 TAC 群 N = 245			TAC 離脱群 N = 229		
	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 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：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。

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 4-44 に示す。

エベロリムス＋減量 TAC 群では，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 の範囲内で推移し，すべての評価時点で目標範囲内であった。

Table 4-44　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		エベロリムス＋減量 TAC 群 N = 245	TAC 離脱群 N = 229
移植後 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)
移植後 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)
移植後 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)
移植後 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)
移植後 4 ヵ月	n	169	151

評価時点		エベロリムス＋減量 TAC 群 N = 245	TAC 離脱群 N = 229
	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)
移植後 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)
移植後 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)
移植後 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)
移植後 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)
移植後 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)
移植後 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)
移植後 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：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。

TAC の PK

移植後 24 ヵ月までの TAC 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 4-45 に示す。

エベロリムス＋減量 TAC 群では，移植後 6 ヵ月以降の各評価時点で，約 50%以上の被験者で TAC の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，いずれの各評価時点でも，約 50%～62%の被験者で TAC の血液中トラフ濃度が目標範囲内であった。

Table 4-45　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：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			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	20/184	160/184	2/171	20/171	149/171	57/177	92/177	28/177
	(2.2)	(10.9)	(87.0)	(1.2)	(11.7)	(87.1)	(32.2)	(52.0)	(15.8)
移植後 6 週	6/204	38/204	160/204	3/171	35/171	133/171	69/207	109/207	29/207
	(2.9)	(18.6)	(78.4)	(1.8)	(20.5)	(77.8)	(33.3)	(52.7)	(14.0)
移植後 2 ヵ月	6/186	61/186	119/186	7/173	56/173	110/173	55/201	105/201	41/201
	(3.2)	(32.8)	(64.0)	(4.0)	(32.4)	(63.6)	(27.4)	(52.2)	(20.4)
移植後 3 ヵ月	12/186	75/186	99/186	22/156	60/156	74/156	49/197	108/197	40/197
	(6.5)	(40.3)	(53.2)	(14.1)	(38.5)	(47.4)	(24.9)	(54.8)	(20.3)
移植後 4 ヵ月	18/172	77/172	77/172	0/123	1/123	122/123	18/170	94/170	58/170
	(10.5)	(44.8)	(44.8)		(0.8)	(99.2)	(10.6)	(55.3)	(34.1)
移植後 4.5 ヵ月	18/146	60/146	68/146	0/154	1/54	53/54	28/157	79/157	50/157
	(12.3)	(41.1)	(46.6)		(1.9)	(98.1)	(17.8)	(50.3)	(31.8)
移植後 5 ヵ月	17/167	75/167	75/167	0/39	3/39	36/39	21/160	99/160	40/160
	(10.2)	(44.9)	(44.9)		(7.7)	(92.3)	(13.1)	(61.9)	(25.0)
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)			(100.0)	(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)			(100.0)	(38.3)	(52.3)	(9.4)

Source：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
来院期間内の測定値を用いた。治験薬中止後 3 日以降の測定値は除外した。
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 g/mL（移植後 5 週～3 ヵ月），6～10 ng/mL（移植後 4～24 ヵ月）とした。

移植後 24 ヵ月までの TAC の血液中トラフ濃度推移を Table 4-46 に示す。

エベロリムス＋減量 TAC 群では，TAC の平均血液中トラフ濃度は，移植後 3 ヵ月から 12 ヵ月まで目標範囲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。

Table 4-46 TAC 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		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
移植後 2 週	n	218	200	212
	平均値 ± SD	9.6 ± 5.55	9.0 ± 3.57	9.4 ± 3.85
	中央値（最小値～最大値）	8.7 (2.5～55.3)	8.5 (2.0～19.3)	8.7 (2.2～31.8)
移植後 4 週	n	205	189	211
（ランダム化）	平均値 ± SD	10.5 ± 4.15	10.4 ± 3.44	10.0 ± 3.11
	中央値（最小値～最大値）	9.6 (1.5～38.6)	10.1 (3.9～28.4)	9.7 (3.5～22.7)
移植後 5 週	n	184	171	177
	平均値 ± SD	8.8 ± 3.67	8.8 ± 3.85	9.3 ± 2.80
	中央値（最小値～最大値）	8.2 (1.7～26.5)	8.2 (2.6～29.7)	9.0 (3.5～18.5)
移植後 6 週	n	204	171	207
	平均値 ± SD	7.5 ± 3.24	7.5 ± 3.46	9.4 ± 3.00
	中央値（最小値～最大値）	7.0 (2.3～24.7)	7.0 (2.6～28.9)	9.0 (2.3～23.4)
移植後 2 ヵ月	n	186	173	201
	平均値 ± SD	6.5 ± 3.51	6.3 ± 2.53	9.9 ± 3.51
	中央値（最小値～最大値）	5.7 (2.0～28.0)	6.0 (1.6～15.1)	9.3 (1.6～25.1)
移植後 3 ヵ月	n	186	156	197
	平均値 ± SD	5.9 ± 2.78	5.7 ± 2.85	9.8 ± 3.17
	中央値（最小値～最大値）	5.2 (1.2～18.7)	5.0 (0.0～16.7)	9.6 (2.0～20.7)
移植後 4 ヵ月	n	172	123	170
	平均値 ± SD	5.5 ± 2.84	4.6 ± 2.29	9.2 ± 3.17
	中央値（最小値～最大値）	5.0 (1.4～21.3)	4.4 (0.0～11.2)	8.9 (2.5～24.2)
移植後 4.5 ヵ月	n	146	54	157
	平均値 ± SD	5.4 ± 2.81	3.6 ± 2.41	8.7 ± 2.93
	中央値（最小値～最大値）	5.0 (0.0～23.1)	3.0 (0.0～13.0)	8.9 (2.0～17.7)
移植後 5 ヵ月	n	167	39	160
	平均値 ± SD	5.2 ± 2.26	3.3 ± 2.37	8.6 ± 2.745
	中央値（最小値～最大値）	4.8 (0.0～18.2)	2.9 (0.0～11.8)	8.3 (3.7～20.6)
移植後 6 ヵ月	n	160	21	172
	平均値 ± SD	5.3 ± 2.13	4.6 ± 4.33	8.6 ± 3.79
	中央値（最小値～最大値）	4.8 (2.0～15.1)	3.5 (0.0～14.4)	8.2 (2.6～39.0)
移植後 9 ヵ月	n	151	10	157
	平均値 ± SD	5.3 ± 2.37	4.5 ± 2.95	8.4 ± 4.25
	中央値（最小値～最大値）	4.8 (1.9～16.1)	3.9 (0.0～9.1)	7.6 (1.9～37.7)
移植後 12 ヵ月	n	135	6	148
	平均値 ± SD	4.9 ± 2.10	7.7 ± 5.68	7.7 ± 2.82
	中央値（最小値～最大値）	4.5 (0.8～10.6)	7.5 (0.0～15.6)	7.2 (3.0～16.9)
移植後 18 ヵ月	n	127	1	135
	平均値 ± SD	4.4 ± 1.71	1.3	7.4 ± 2.48

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
移植後 24 ヵ月	中央値（最小値～最大値）	4.4 (1.0～10.8)	1.3 (1.3～1.3)	7.1 (3.0～17.3)
	n	109	4	128
	平均値 ± SD	4.0 ± 1.71	7.2 ± 1.44	7.0 ± 2.52
	中央値（最小値～最大値）	3.8 (0.7～15.3)	7.1 (5.5～9.0)	6.5 (2.6～16.6)

Source：24M-Table 14.3-1.8a
血液中トラフ濃度（ng/mL）
実施医療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。

（2）PK/PD

PK/PD は 12 ヵ月評価のみ実施した。

12 ヵ月評価

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 4-47 に示す。

エベロリムス＋減量 TAC 群では，tBPAR を発現した被験者は合計 7 名であり，エベロリムスの血液中トラフ濃度別の内訳は，3 ng/mL 未満が 2 名，3～8 ng/mL（目標範囲内）が 4 名，8 ng/mL 超が 1 名であった。標準量 TAC 群では tBPAR を発現した被験者は 16 名であった。

エベロリムス＋減量 TAC 群で，エベロリムスの血液中トラフ濃度が 3～8 ng/mL の被験者のうち，移植肝廃絶が認められた被験者は 3 名であった。死亡は，エベロリムスの血液中トラフ濃度 3～8 ng/mL が 7 名，3 ng/mL 未満が 1 名であり，8 ng/mL 超ではなかった。

Table 4-47　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）

評価項目	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
	< 3 ng/mL n/N (%)	3～8 ng/mL n/N (%)	> 8 ng/mL n/N (%)	合計 n/N (%)	合計 n/N (%)
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)
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)

Source：12M-Table 16.1.9-1.26
N = 時間で標準化した平均血液中トラフ濃度が範囲内であった被験者数
時間で標準化した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を用いて算出した。

エベロリムスの血液中トラフ濃度別の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 Table 4-48 に示す（12 ヵ月評価）。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 4-48　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 ≤ 75 × 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濃度から算出した。

4.1.2.1 H2304 試験（付録）

Table 4-49 すべての有害事象の発現率：12 ヵ月評価（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		TAC 離脱群 N = 230		標準量 TAC 群 N = 241	
PT	n	(%)	n	(%)	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)
貧血	19	(7.8)	25	(10.9)	20	(8.3)
巨赤芽球性貧血	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
凝血異常	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
播種性血管内凝固	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
好酸球増加症	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
発熱性好中球減少症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
溶血性貧血	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
出血性貧血	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
肺門リンパ節腫脹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
低色素性貧血	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
鉄欠乏性貧血	4	(1.6)	5	(2.2)	2	(0.8)
白血球増加症	1	(0.4)	1	(0.4)	1	(0.4)
白血球減少症	29	(11.8)	21	(9.1)	12	(5.0)
リンパ節症	1	(0.4)	1	(0.4)	3	(1.2)
リンパ組織過形成	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
リンパ球減少症	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)
小球性貧血	3	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
腎性貧血	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
好中球減少症	6	(2.4)	3	(1.3)	2	(0.8)
好中球増加症	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
汎血球減少症	9	(3.7)	2	(0.9)	2	(0.8)
脾臓障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
脾臓梗塞	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
脾臓病変	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
脾腫	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.8)
血小板減少症	13	(5.3)	15	(6.5)	4	(1.7)
血小板増加症	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)
血栓性血小板減少性紫斑病	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
心臓障害	19	(7.8)	19	(8.3)	20	(8.3)
急性心筋梗塞	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.8)
狭心症	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.8)
不安定狭心症	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
不整脈	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
心房細動	1	(0.4)	2	(0.9)	0	(0.0)
心房粗動	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
後天性心房中隔欠損症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)

SOC		エベロリムス＋減量 TAC 群 N = 245		TAC 離脱群 N = 230		標準量 TAC 群 N = 241	
	PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	心房頻脈	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	第二度房室ブロック	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	徐脈	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	心アミロイドーシス	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	心停止	2	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
	心障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	心不全	1	(0.4)	0	(0.0)	4	(1.7)
	急性心不全	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	うっ血性心不全	1	(0.4)	1	(0.4)	1	(0.4)
	心肺停止	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	心拡大	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	心筋症	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	うっ血性心筋症	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	冠動脈疾患	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)
	拡張機能障害	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	期外収縮	2	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
	心筋梗塞	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	心筋虚血	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	動悸	1	(0.4)	2	(0.9)	1	(0.4)
	心嚢液貯留	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.8)
	心膜炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	洞性徐脈	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
	洞性頻脈	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	上室性頻脈	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	頻脈性不整脈	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	頻脈	5	(2.0)	5	(2.2)	8	(3.3)
	心室性期外収縮	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	心室性頻脈	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)
先天性，家族性および遺伝性障害		2	(0.8)	4	(1.7)	1	(0.4)
	臍帯ヘルニア	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	ジルベール症候群	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	肝レンズ核変性症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	陰嚢水瘤	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)
	包茎	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	サラセミア	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
耳および迷路障害		9	(3.7)	4	(1.7)	6	(2.5)
	急性前庭症候群	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	難聴	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	耳痛	2	(0.8)	0	(0.0)	2	(0.8)
	聴力低下	2	(0.8)	1	(0.4)	0	(0.0)
	耳漏	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)
	耳鳴	2	(0.8)	2	(0.9)	2	(0.8)
	回転性めまい	3	(1.2)	2	(0.9)	1	(0.4)

SOC	エベロリムス＋減量 TAC 群 N = 245		TAC 離脱群 N = 230		標準量 TAC 群 N = 241	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
内分泌障害	11	(4.5)	5	(2.2)	4	(1.7)
副腎機能不全	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
副腎腫瘤	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
クッシング様	5	(2.0)	3	(1.3)	2	(0.8)
甲状腺機能亢進症	2	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
低アルドステロン症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
性腺機能低下	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
下垂体機能低下症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
甲状腺機能低下症	2	(0.8)	2	(0.9)	0	(0.0)
眼障害	18	(7.3)	12	(5.2)	13	(5.4)
白内障	3	(1.2)	2	(0.9)	2	(0.8)
結膜出血	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
結膜充血	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
結膜炎	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
糖尿病性眼病変	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
糖尿病網膜症	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
複視	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
眼乾燥	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
眼出血	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
眼痛	3	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.4)
眼瞼浮腫	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
緑内障	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
カイザー・フライシャー輪	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
角膜炎	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
乾性角結膜炎	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
近視	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)
正常眼圧緑内障	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
眼充血	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)
視神経萎縮	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
羞明	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
光視症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
老視	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
網膜剥離	2	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
網膜静脈閉塞	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
睫毛乱生	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
潰瘍性角膜炎	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
ブドウ膜炎	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
霧視	5	(2.0)	5	(2.2)	0	(0.0)
視力低下	2	(0.8)	2	(0.9)	1	(0.4)
視力障害	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.8)
胃腸障害	136	(55.5)	118	(51.3)	121	(50.2)
腹部不快感	0	(0.0)	5	(2.2)	2	(0.8)
腹部膨満	4	(1.6)	3	(1.3)	4	(1.7)

SOC		エベロリムス＋減量 TAC 群 N = 245		TAC 離脱群 N = 230		標準量 TAC 群 N = 241	
	PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	腹部ヘルニア	9	(3.7)	11	(4.8)	5	(2.1)
	腹部腫瘤	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	腹痛	32	(13.1)	29	(12.6)	22	(9.1)
	下腹部痛	2	(0.8)	1	(0.4)	5	(2.1)
	上腹部痛	12	(4.9)	9	(3.9)	12	(5.0)
	腹部硬直	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
	腹部圧痛	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)
	裂肛	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	アフタ性口内炎	6	(2.4)	1	(0.4)	1	(0.4)
	腹水	10	(4.1)	15	(6.5)	8	(3.3)
	便通不規則	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	腹腔動脈狭窄	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	大腸炎	0	(0.0)	4	(1.7)	0	(0.0)
	虚血性大腸炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	潰瘍性大腸炎	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
	結腸ポリープ	2	(0.8)	4	(1.7)	1	(0.4)
	便秘	16	(6.5)	13	(5.7)	13	(5.4)
	齲歯	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
	下痢	47	(19.2)	54	(23.5)	50	(20.7)
	憩室	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
	腸憩室	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
	口内乾燥	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)
	十二指腸穿孔	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	十二指腸潰瘍	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.8)
	出血性十二指腸潰瘍	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	十二指腸炎	2	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
	消化不良	8	(3.3)	6	(2.6)	7	(2.9)
	嚥下障害	1	(0.4)	2	(0.9)	3	(1.2)
	小腸炎	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)
	腸炎	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	好酸球性結腸炎	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	便失禁	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	糞塊	1	(0.4)	2	(0.9)	0	(0.0)
	変色便	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
	鼓腸	5	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	排便回数増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	胃粘膜肥厚	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	胃潰瘍	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	胃静脈瘤	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	胃炎	3	(1.2)	1	(0.4)	3	(1.2)
	びらん性胃炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	胃腸障害	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	胃腸出血	2	(0.8)	1	(0.4)	0	(0.0)

SOC		エベロリムス＋減量 TAC 群 N = 245		TAC 離脱群 N = 230		標準量 TAC 群 N = 241	
	PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	消化管運動障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	胃腸粘膜障害	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)
	胃腸管閉塞	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	胃腸音異常	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	胃腸毛細血管拡張症	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	異所性胃食道	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	胃食道逆流性疾患	2	(0.8)	3	(1.3)	4	(1.7)
	歯肉びらん	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	歯肉潰瘍	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	歯肉炎	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)
	舌炎	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	舌痛	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	血便排泄	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	痔出血	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	痔核	3	(1.2)	6	(2.6)	3	(1.2)
	内臓ヘルニア	2	(0.8)	1	(0.4)	0	(0.0)
	裂孔ヘルニア	1	(0.4)	0	(0.0)	3	(1.2)
	口の感覚鈍麻	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	イレウス	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	麻痺性イレウス	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	胃排出不全	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.8)
	鼠径ヘルニア	4	(1.6)	1	(0.4)	4	(1.7)
	絞扼性鼠径ヘルニア	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	腸閉塞	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	腸管穿孔	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
	腸管ポリープ	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	過敏性腸症候群	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	大腸潰瘍	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)
	口唇潰瘍	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	限局性腹腔内液貯留	1	(0.4)	0	(0.0)	3	(1.2)
	下部消化管出血	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.8)
	吸収不良	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	メレナ	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.8)
	腸間膜静脈血栓症	2	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
	口腔内潰瘍形成	9	(3.7)	5	(2.2)	1	(0.4)
	悪心	33	(13.5)	24	(10.4)	28	(11.6)
	嚥下痛	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	食道破裂	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	食道炎	0	(0.0)	2	(0.9)	1	(0.4)
	口腔瘻	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	口腔内痛	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	膵脂肪腫症	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	膵嚢胞	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)

SOC		エベロリムス＋減量 TAC 群 N = 245		TAC 離脱群 N = 230		標準量 TAC 群 N = 241	
	PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	膵炎	1	(0.4)	2	(0.9)	1	(0.4)
	急性膵炎	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)
	口の錯感覚	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	消化性潰瘍	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	歯周炎	2	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
	腹膜炎	1	(0.4)	2	(0.9)	1	(0.4)
	気腹	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	肛門周囲痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	直腸炎	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	直腸結腸炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	直腸出血	2	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
	歯の知覚過敏	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)
	スピゲリウスヘルニア	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	脾臓動脈瘤	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	口内炎	4	(1.6)	1	(0.4)	0	(0.0)
	亜イレウス	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	舌腫脹	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	舌変色	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	埋伏歯	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	歯痛	4	(1.6)	2	(0.9)	2	(0.8)
	臍ヘルニア	1	(0.4)	3	(1.3)	2	(0.8)
	閉塞性臍ヘルニア	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)
	嘔吐	14	(5.7)	20	(8.7)	18	(7.5)
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)
	医薬品副作用	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	無力症	7	(2.9)	9	(3.9)	9	(3.7)
	胸部不快感	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	胸痛	1	(0.4)	5	(2.2)	3	(1.2)
	悪寒	6	(2.4)	3	(1.3)	2	(0.8)
	嚢胞	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	死亡	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	医療機器位置異常	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
	薬効欠如	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	薬物不耐性	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	早期満腹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	顔面浮腫	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
	顔面痛	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)
	疲労	22	(9.0)	20	(8.7)	26	(10.8)
	歩行障害	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.8)
	全身性浮腫	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.8)
	重力性浮腫	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	閉塞性ヘルニア	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	治癒不良	2	(0.8)	6	(2.6)	4	(1.7)

SOC		エベロリムス＋減量 TAC 群 N = 245		TAC 離脱群 N = 230		標準量 TAC 群 N = 241	
	PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	埋込み部位疼痛	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.8)
	炎症	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
	インフルエンザ様疾患	2	(0.8)	1	(0.4)	1	(0.4)
	注射部位そう痒感	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	易刺激性	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	倦怠感	1	(0.4)	2	(0.9)	0	(0.0)
	医療機器合併症	3	(1.2)	3	(1.3)	3	(1.2)
	多臓器不全	3	(1.2)	0	(0.0)	2	(0.8)
	非心臓性胸痛	5	(2.0)	2	(0.9)	4	(1.7)
	浮腫	2	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
	末梢性浮腫	43	(17.6)	42	(18.3)	26	(10.8)
	疼痛	1	(0.4)	2	(0.9)	2	(0.8)
	発熱	32	(13.1)	45	(19.6)	25	(10.4)
	異物感	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	苦悶感	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	突然死	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	温度変化不耐症	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	口渇	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
肝胆道系障害		47	(19.2)	53	(23.0)	54	(22.4)
	急性肝不全	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	自己免疫性肝炎	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)
	胆管閉塞	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.8)
	胆管狭窄	8	(3.3)	9	(3.9)	10	(4.1)
	胆管結石	2	(0.8)	2	(0.9)	2	(0.8)
	胆道鋳造物症候群	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.8)
	原発性胆汁性肝硬変	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)
	胆道仙痛	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	胆管嚢胞	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	胆管拡張	3	(1.2)	2	(0.9)	3	(1.2)
	胆管虚血	3	(1.2)	3	(1.3)	2	(0.8)
	胆道障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	胆汁性嚢胞	4	(1.6)	4	(1.7)	0	(0.0)
	胆管炎	10	(4.1)	13	(5.7)	9	(3.7)
	急性胆管炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	慢性胆管炎	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	胆石症	3	(1.2)	5	(2.2)	3	(1.2)
	胆汁うっ滞	14	(5.7)	9	(3.9)	6	(2.5)
	肝細胞融解性肝炎	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	後天性肝内胆管拡張症	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	肉芽腫性肝疾患	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	肝動脈瘤	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	肝動脈閉塞	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	肝動脈狭窄	1	(0.4)	8	(3.5)	5	(2.1)

SOC		エベロリムス＋減量 TAC 群 N = 245		TAC 離脱群 N = 230		標準量 TAC 群 N = 241	
	PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	肝動脈血栓症	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	肝嚢胞	4	(1.6)	0	(0.0)	1	(0.4)
	肝線維症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	肝機能異常	1	(0.4)	2	(0.9)	0	(0.0)
	肝出血	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	肝病変	1	(0.4)	1	(0.4)	1	(0.4)
	肝壊死	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.8)
	脂肪肝	2	(0.8)	4	(1.7)	6	(2.5)
	肝静脈拡張	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	肝炎	1	(0.4)	1	(0.4)	3	(1.2)
	急性肝炎	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)
	胆汁うっ滞性肝炎	2	(0.8)	2	(0.9)	1	(0.4)
	肝腫大	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	肝腎症候群	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.8)
	肝毒性	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)
	水腫性胆嚢炎	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)
	高トランスアミナーゼ血症	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.8)
	黄疸	2	(0.8)	5	(2.2)	5	(2.1)
	胆汁うっ滞性黄疸	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	肝損傷	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	門脈周囲浮腫	2	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
	門脈圧亢進症	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
	オッディ括約筋機能不全	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
免疫系障害		8	(3.3)	21	(9.1)	10	(4.1)
	薬物過敏症	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)
	過敏症	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.8)
	免疫再構築症候群	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	肝移植拒絶反応	2	(0.8)	18	(7.8)	3	(1.2)
	複合アレルギー	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	オーバーラップ症候群	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	季節性アレルギー	3	(1.2)	3	(1.3)	1	(0.4)
	移植拒絶反応	1	(0.4)	0	(0.0)	3	(1.2)
感染症および寄生虫症		123	(50.2)	114	(49.6)	105	(43.6)
	腹部膿瘍	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	腹壁膿瘍	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)
	ダニ皮膚炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	肛門膿瘍	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.8)
	肛門性器疣贅	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)
	虫垂炎	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	菌血症	2	(0.8)	3	(1.3)	0	(0.0)
	細菌感染	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.8)
	細菌性敗血症	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.8)
	胆道性敗血症	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)

SOC		エベロリムス＋減量 TAC 群 N = 245		TAC 離脱群 N = 230		標準量 TAC 群 N = 241	
	PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	胆道感染	3	(1.2)	0	(0.0)	2	(0.8)
	細気管支炎	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	気管支炎	5	(2.0)	2	(0.9)	5	(2.1)
	細菌性気管支炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	気管支肺炎	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	カンジダ症	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.8)
	蜂巣炎	2	(0.8)	2	(0.9)	2	(0.8)
	慢性副鼻腔炎	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	クロストリジウム感染	0	(0.0)	2	(0.9)	2	(0.8)
	クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)
	膀胱炎	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)
	サイトメガロウイルス性大腸炎	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	サイトメガロウイルス感染	7	(2.9)	7	(3.0)	6	(2.5)
	医療機器関連感染	1	(0.4)	3	(1.3)	1	(0.4)
	感染性下痢	2	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
	耳感染	3	(1.2)	1	(0.4)	1	(0.4)
	心内膜炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	腸球菌性菌血症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	腸球菌感染	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)
	腸球菌性敗血症	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	エプスタイン・バーウイルス感染	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	丹毒	2	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
	外耳蜂巣炎	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	眼感染	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	熱性感染症	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	真菌感染	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)
	皮膚真菌感染	2	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
	せつ	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	胃腸炎	3	(1.2)	4	(1.7)	2	(0.8)
	ノロウイルス性胃腸炎	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	サルモネラ菌性胃腸炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	ウイルス性胃腸炎	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(1.7)
	消化管感染	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)
	性器膿瘍	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	陰部ヘルペス	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	ジアルジア症	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	H1N1 インフルエンザ	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	B 型肝炎	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	C 型肝炎	28	(11.4)	21	(9.1)	19	(7.9)
	ヘルペス眼感染	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	単純ヘルペス	3	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
	ヘルペスウイルス感染	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)
	帯状疱疹	2	(0.8)	5	(2.2)	5	(2.1)

SOC		エベロリムス＋減量 TAC 群 N = 245		TAC 離脱群 N = 230		標準量 TAC 群 N = 241	
	PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	耳帯状疱疹	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	ヒストプラスマ症	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	ヒトヘルペスウイルス 6 感染	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	膿痂疹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	切開部位膿瘍	2	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
	切開部位蜂巣炎	1	(0.4)	2	(0.9)	0	(0.0)
	切開部位感染	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.8)
	感染性嚢腫	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	感染	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	インフルエンザ	5	(2.0)	6	(2.6)	2	(0.8)
	椎間板炎	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	腎感染	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	クレブシエラ感染	1	(0.4)	1	(0.4)	1	(0.4)
	喉頭炎	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	肝膿瘍	1	(0.4)	2	(0.9)	2	(0.8)
	限局性感染	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)
	下気道感染	4	(1.6)	0	(0.0)	2	(0.8)
	肺膿瘍	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	肺感染	2	(0.8)	3	(1.3)	2	(0.8)
	クリプトコッカス性髄膜炎	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)
	筋膿瘍	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	爪感染	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	鼻咽頭炎	22	(9.0)	22	(9.6)	18	(7.5)
	食道カンジダ症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	爪真菌症	1	(0.4)	3	(1.3)	3	(1.2)
	口腔カンジダ症	2	(0.8)	4	(1.7)	4	(1.7)
	口腔真菌感染	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	口腔ヘルペス	6	(2.4)	4	(1.7)	0	(0.0)
	口腔感染	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	精巣炎	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	骨髄炎	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	外耳炎	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
	爪囲炎	0	(0.0)	2	(0.9)	1	(0.4)
	耳下腺炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	腹膜膿瘍	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	腹膜感染	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)
	細菌性腹膜炎	1	(0.4)	1	(0.4)	1	(0.4)
	咽頭炎	4	(1.6)	1	(0.4)	0	(0.0)
	ニューモシスティスジロヴェシ肺炎	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	肺炎	6	(2.4)	12	(5.2)	5	(2.1)
	ヘルペスウイルス肺炎	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	術後膿瘍	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	術後創感染	1	(0.4)	3	(1.3)	0	(0.0)

SOC		エベロリムス＋減量 TAC 群 N = 245		TAC 離脱群 N = 230		標準量 TAC 群 N = 241	
	PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	偽膜性大腸炎	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	腎盂腎炎	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	気道感染	1	(0.4)	1	(0.4)	1	(0.4)
	ウイルス性気道感染	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	鼻炎	2	(0.8)	0	(0.0)	4	(1.7)
	ライノウイルス感染	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	陰嚢膿瘍	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	敗血症	7	(2.9)	4	(1.7)	5	(2.1)
	敗血症性ショック	2	(0.8)	2	(0.9)	2	(0.8)
	副鼻腔炎	7	(2.9)	6	(2.6)	6	(2.5)
	アスペルギルス性副鼻腔炎	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	皮膚感染	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	脾臓膿瘍	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	ブドウ球菌性咽頭炎	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	ブドウ球菌性敗血症	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
	皮下組織膿瘍	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	全身性カンジダ	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	白癬感染	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.8)
	足部白癬	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.8)
	癜風	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	扁桃炎	2	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
	歯膿瘍	0	(0.0)	2	(0.9)	2	(0.8)
	歯感染	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.8)
	気管炎	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	上気道感染	5	(2.0)	1	(0.4)	7	(2.9)
	尿道炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	尿路感染	20	(8.2)	16	(7.0)	8	(3.3)
	腸球菌性尿路感染	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	尿路性敗血症	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)
	ウイルス血症	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	ウイルス性上気道感染	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	外陰部腟カンジダ症	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)
	創傷感染	8	(3.3)	1	(0.4)	0	(0.0)
	膿創	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
傷害，中毒および処置合併症		75	(30.6)	58	(25.2)	69	(28.6)
	腹部損傷	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)
	腹部創離開	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)
	吻合部狭窄	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
	節足動物咬傷	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	節足動物刺傷	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	胆管吻合合併症	6	(2.4)	8	(3.5)	10	(4.1)
	第 2 度熱傷	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	頚椎骨折	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)

SOC		エベロリムス＋減量 TAC 群 N = 245		TAC 離脱群 N = 230		標準量 TAC 群 N = 241	
	PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	化学性腹膜炎	3	(1.2)	2	(0.9)	1	(0.4)
	胸部損傷	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	鎖骨骨折	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	移植心の合併症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	移植肝の合併症	2	(0.8)	2	(0.9)	1	(0.4)
	挫傷	3	(1.2)	1	(0.4)	4	(1.7)
	擦過傷	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	顔面損傷	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	顔面骨骨折	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	転倒	5	(2.0)	1	(0.4)	5	(2.1)
	大腿骨頚部骨折	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	腓骨骨折	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	足骨折	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	体内異物	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	移植片機能不全	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)
	移植片機能損失	3	(1.2)	1	(0.4)	0	(0.0)
	手骨折	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)
	頭部損傷	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)
	肝血腫	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.8)
	股関節部骨折	2	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
	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	(0.0)	0	(0.0)
	切開部位痛	6	(2.4)	2	(0.9)	11	(4.6)
	瘢痕ヘルニア	17	(6.9)	8	(3.5)	13	(5.4)
	創部炎症	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	関節脱臼	3	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
	関節損傷	0	(0.0)	2	(0.9)	1	(0.4)
	関節捻挫	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	裂傷	1	(0.4)	0	(0.0)	3	(1.2)
	下肢骨折	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	腰椎骨折	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	半月板障害	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	多発性外傷	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	筋損傷	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	筋断裂	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	肉離れ	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)
	術中出血	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	過量投与	0	(0.0)	2	(0.9)	1	(0.4)
	腰椎穿刺後症候群	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	処置後胆汁漏出	4	(1.6)	3	(1.3)	2	(0.8)
	処置後合併症	2	(0.8)	1	(0.4)	0	(0.0)
	処置後分泌物	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	処置後血腫	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)

SOC		エベロリムス＋減量 TAC 群 N = 245		TAC 離脱群 N = 230		標準量 TAC 群 N = 241	
	PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	処置後出血	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)
	外傷後疼痛	1	(0.4)	1	(0.4)	1	(0.4)
	術後ヘルニア	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	術後創合併症	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	処置による低血圧	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	処置による悪心	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	処置による疼痛	5	(2.0)	6	(2.6)	6	(2.5)
	恥骨骨折	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	橈骨骨折	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)
	肋骨骨折	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
	交通事故	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.8)
	引っかき傷	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	漿液腫	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)
	骨格損傷	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	脊椎圧迫骨折	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
	脊椎骨折	2	(0.8)	1	(0.4)	0	(0.0)
	脾破裂	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	硬膜下血腫	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	サンバーン	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	縫合関連合併症	3	(1.2)	2	(0.9)	0	(0.0)
	縫合断裂	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	腱損傷	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	熱傷	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	脛骨骨折	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	各種物質毒性	2	(0.8)	3	(1.3)	10	(4.1)
	外傷性脳損傷	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	ワクチン接種合併症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	血管偽動脈瘤	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	創傷	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	創合併症	2	(0.8)	0	(0.0)	2	(0.8)
	創し開	0	(0.0)	5	(2.2)	3	(1.2)
	創部分泌	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)
	手首関節骨折	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
臨床検査		81	(33.1)	77	(33.5)	78	(32.4)
	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.4)	0	(0.0)	3	(1.2)
	α1 フェトプロテイン増加	2	(0.8)	1	(0.4)	0	(0.0)
	アンモニア増加	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	血中アルブミン減少	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	血中アルカリホスファターゼ増加	6	(2.4)	2	(0.9)	0	(0.0)
	血中アミラーゼ増加	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)
	血中ビリルビン増加	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(2.1)
	血中コレステロール増加	3	(1.2)	3	(1.3)	4	(1.7)

SOC		エベロリムス＋減量 TAC 群 N = 245		TAC 離脱群 N = 230		標準量 TAC 群 N = 241	
	PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	血中クレアチン異常	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2	(0.8)	2	(0.9)	0	(0.0)
	血中クレアチニン増加	3	(1.2)	6	(2.6)	15	(6.2)
	血液培養陽性	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	血中エタノール増加	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	血中卵胞刺激ホルモン増加	1	(0.4)	2	(0.9)	0	(0.0)
	血中ブドウ糖異常	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	血中ブドウ糖増加	4	(1.6)	0	(0.0)	7	(2.9)
	血中鉄減少	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	血中乳酸脱水素酵素増加	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	血中乳酸増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	血中黄体形成ホルモン増加	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)
	血中マグネシウム減少	4	(1.6)	2	(0.9)	2	(0.8)
	血中リン減少	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	血中カリウム減少	2	(0.8)	2	(0.9)	0	(0.0)
	血中カリウム増加	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	血圧上昇	2	(0.8)	2	(0.9)	0	(0.0)
	収縮期血圧低下	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	血中テストステロン減少	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	血中テストステロン増加	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	血中甲状腺刺激ホルモン減少	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	血中トリグリセリド増加	0	(0.0)	3	(1.3)	3	(1.2)
	血中尿素増加	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.8)
	血中尿酸増加	1	(0.4)	3	(1.3)	0	(0.0)
	体温上昇	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	呼吸音異常	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)
	C-反応性蛋白増加	2	(0.8)	3	(1.3)	1	(0.4)
	心雑音	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	サイトメガロウイルス検査陽性	3	(1.2)	1	(0.4)	2	(0.8)
	エプスタイン・バーウイルス検査陽性	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	4	(1.6)	7	(3.0)	3	(1.2)
	グリコヘモグロビン増加	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	ヘマトクリット減少	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	ヘモグロビン減少	2	(0.8)	0	(0.0)	2	(0.8)
	心拍数増加	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	肝動脈血流減少	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.8)
	肝酵素異常	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)
	肝酵素上昇	12	(4.9)	20	(8.7)	14	(5.8)
	B 型肝炎抗原陽性	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	C 型肝炎 RNA 増加	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	C 型肝炎ウイルス検査陽性	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	INR 増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	リパーゼ増加	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)

SOC		エベロリムス＋減量 TAC 群 N = 245		TAC 離脱群 N = 230		標準量 TAC 群 N = 241	
	PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	脂質増加	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	肝機能検査異常	16	(6.5)	26	(11.3)	24	(10.0)
	肝スキャン異常	1	(0.4)	2	(0.9)	1	(0.4)
	リンパ球数減少	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.8)
	ノロウイルス検査陽性	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	血小板数減少	1	(0.4)	2	(0.9)	1	(0.4)
	血小板数増加	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	腎機能検査異常	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
	呼吸数減少	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	総コレステロール／HDL 比増加	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	トランスアミナーゼ上昇	17	(6.9)	9	(3.9)	9	(3.7)
	体重減少	5	(2.0)	5	(2.2)	3	(1.2)
	体重増加	10	(4.1)	5	(2.2)	6	(2.5)
	白血球数減少	4	(1.6)	6	(2.6)	1	(0.4)
	白血球数増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	尿中白血球	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
代謝および栄養障害		111	(45.3)	96	(41.7)	92	(38.2)
	アシドーシス	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	体脂肪異常	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	悪液質	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.8)
	細胞死	3	(1.2)	5	(2.2)	4	(1.7)
	食欲減退	11	(4.5)	6	(2.6)	14	(5.8)
	脱水	3	(1.2)	2	(0.9)	4	(1.7)
	糖尿病	15	(6.1)	9	(3.9)	12	(5.0)
	コントロール不良の糖尿病	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	栄養不良関連型糖尿病	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	脂質異常症	6	(2.4)	7	(3.0)	5	(2.1)
	水分過負荷	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.8)
	体液貯留	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	葉酸欠乏	1	(0.4)	1	(0.4)	1	(0.4)
	耐糖能障害	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
	痛風	0	(0.0)	3	(1.3)	5	(2.1)
	ヘモクロマトーシス	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	高カルシウム血症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	高コレステロール血症	23	(9.4)	18	(7.8)	6	(2.5)
	高血糖	7	(2.9)	7	(3.0)	8	(3.3)
	高カリウム血症	10	(4.1)	8	(3.5)	23	(9.5)
	高脂血症	18	(7.3)	18	(7.8)	5	(2.1)
	高リン酸塩血症	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	高トリグリセリド血症	16	(6.5)	8	(3.5)	3	(1.2)
	高尿酸血症	4	(1.6)	1	(0.4)	4	(1.7)
	低アルブミン血症	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.8)
	低カルシウム血症	3	(1.2)	4	(1.7)	3	(1.2)

SOC		エベロリムス＋減量 TAC 群 N = 245		TAC 離脱群 N = 230		標準量 TAC 群 N = 241	
	PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	低血糖症	5	(2.0)	4	(1.7)	7	(2.9)
	低カリウム血症	7	(2.9)	7	(3.0)	5	(2.1)
	低マグネシウム血症	16	(6.5)	6	(2.6)	14	(5.8)
	低ナトリウム血症	2	(0.8)	3	(1.3)	0	(0.0)
	低リン酸血症	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.8)
	食欲亢進	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(1.7)
	鉄欠乏	1	(0.4)	4	(1.7)	0	(0.0)
	乳酸アシドーシス	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	ラクトース不耐性	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	マグネシウム欠乏	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	栄養障害	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.8)
	代謝性アシドーシス	0	(0.0)	2	(0.9)	2	(0.8)
	肥満	2	(0.8)	1	(0.4)	0	(0.0)
	過体重	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)
	ポダグラ	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	2 型糖尿病	2	(0.8)	0	(0.0)	2	(0.8)
	ビタミン B12 欠乏	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	ビタミン D 欠乏	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)
筋骨格系および結合組織障害		68	(27.8)	58	(25.2)	86	(35.7)
	関節痛	17	(6.9)	11	(4.8)	18	(7.5)
	関節炎	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	背部痛	16	(6.5)	15	(6.5)	24	(10.0)
	骨痛	2	(0.8)	2	(0.9)	3	(1.2)
	骨腫脹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	滑液包炎	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	軟骨肥厚	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	外骨腫	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	側腹部痛	2	(0.8)	5	(2.2)	5	(2.1)
	痛風性関節炎	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	椎間板変性症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	椎間板障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	椎間板突出	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.8)
	関節滲出液	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	関節硬直	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	関節腫脹	0	(0.0)	2	(0.9)	1	(0.4)
	四肢不快感	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	筋萎縮	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.8)
	筋固縮	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	筋痙縮	12	(4.9)	6	(2.6)	18	(7.5)
	筋緊張	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	筋力低下	2	(0.8)	0	(0.0)	3	(1.2)
	筋骨格系胸痛	6	(2.4)	2	(0.9)	3	(1.2)
	筋骨格痛	6	(2.4)	1	(0.4)	12	(5.0)

SOC		エベロリムス＋減量 TAC 群 N = 245		TAC 離脱群 N = 230		標準量 TAC 群 N = 241	
	PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	筋骨格硬直	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	筋肉痛	7	(2.9)	7	(3.0)	4	(1.7)
	筋炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	頚部痛	3	(1.2)	2	(0.9)	3	(1.2)
	変形性関節症	0	(0.0)	2	(0.9)	5	(2.1)
	骨端症	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	骨溶解	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	骨壊死	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	骨減少症	3	(1.2)	3	(1.3)	1	(0.4)
	骨粗鬆症	7	(2.9)	4	(1.7)	2	(0.8)
	四肢痛	6	(2.4)	13	(5.7)	13	(5.4)
	顎痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	病的骨折	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)
	多発性関節炎	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.8)
	横紋筋融解症	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	関節リウマチ	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	肩回旋筋腱板症候群	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.8)
	変形性脊椎症	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.8)
	脊椎すべり症	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)
	滑膜炎	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	腱炎	2	(0.8)	2	(0.9)	2	(0.8)
	腱鞘炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）		10	(4.1)	10	(4.3)	16	(6.6)
	副腎腺腫	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)
	皮膚良性新生物	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	甲状腺の良性新生物	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	膵臓の良性新生物	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	キャッスルマン病	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	大腸腺腫	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.8)
	転移性結腸直腸癌	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	子宮内膜癌	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	子宮内膜新生物	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(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	(0.0)
	線維腫	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	線維性組織球腫	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	胃肉腫	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	神経膠芽細胞腫	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	肝新生物	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	肝の悪性新生物	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
	貪食細胞性組織球症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	カポジ肉腫	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.8)
	脂肪腫	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)
	肺新生物	3	(1.2)	1	(0.4)	2	(0.8)

SOC		エベロリムス＋減量 TAC 群 N = 245		TAC 離脱群 N = 230		標準量 TAC 群 N = 241	
	PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	リンパ腫	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	メラノサイト性母斑	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	骨転移	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	膵神経内分泌腫瘍	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	直腸癌	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	後腹膜癌	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	脂漏性角化症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	皮膚乳頭腫	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	扁平上皮癌	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	皮膚有棘細胞癌	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	甲状腺新生物	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
神経系障害		89	(36.3)	77	(33.5)	85	(35.3)
	味覚消失	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	健忘	0	(0.0)	2	(0.9)	1	(0.4)
	失語症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	平衡障害	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	灼熱感	1	(0.4)	2	(0.9)	0	(0.0)
	頚動脈狭窄	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	手根管症候群	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.8)
	脳出血	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	脳梗塞	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	脳血管発作	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	頚髄神経根痛	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	群発頭痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	痙攣	1	(0.4)	1	(0.4)	1	(0.4)
	注意力障害	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	浮動性めまい	8	(3.3)	8	(3.5)	10	(4.1)
	体位性めまい	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	異常感覚	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	構語障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	味覚異常	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
	ジスキネジー	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	脳炎	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	脳症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	てんかん	2	(0.8)	0	(0.0)	2	(0.8)
	顔面不全麻痺	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)
	頭部不快感	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	頭痛	47	(19.2)	39	(17.0)	46	(19.1)
	知覚過敏	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	筋緊張亢進	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	感覚鈍麻	5	(2.0)	8	(3.5)	3	(1.2)
	低酸素性虚血性脳症	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	頭蓋内圧上昇	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)

SOC		エベロリムス＋減量 TAC 群 N = 245		TAC 離脱群 N = 230		標準量 TAC 群 N = 241	
	PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	虚血性脳卒中	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	嗜眠	3	(1.2)	1	(0.4)	1	(0.4)
	意識消失	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	片頭痛	4	(1.6)	0	(0.0)	1	(0.4)
	不全単麻痺	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)
	運動機能障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	神経痛	3	(1.2)	2	(0.9)	2	(0.8)
	末梢性ニューロパチー	2	(0.8)	3	(1.3)	0	(0.0)
	錯感覚	5	(2.0)	4	(1.7)	8	(3.3)
	麻痺	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	対麻痺	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	パーキンソニズム	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	嗅覚錯誤	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	部分発作	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	末梢性感覚ニューロパチー	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	腓骨神経麻痺	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	多発ニューロパチー	2	(0.8)	0	(0.0)	2	(0.8)
	睡眠の質低下	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)
	ヘルペス後神経痛	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.8)
	精神運動亢進	2	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
	神経根炎	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	上腕の神経根炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	下肢静止不能症候群	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	坐骨神経痛	3	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.4)
	副鼻腔炎に伴う頭痛	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.8)
	睡眠期リズム障害	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	傾眠	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	失神	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	緊張性頭痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	一過性脳虚血発作	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	振戦	23	(9.4)	17	(7.4)	29	(12.0)
	第 7 脳神経麻痺	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
妊娠，産褥および周産期の状態		0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	妊娠	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
精神障害		39	(15.9)	34	(14.8)	45	(18.7)
	適応障害	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	攻撃性	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	激越	2	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
	アルコール乱用	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	アルコール症	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.8)
	怒り	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	不安	11	(4.5)	6	(2.6)	4	(1.7)
	無感情	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)

SOC	エベロリムス＋減量 TAC 群 N = 245		TAC 離脱群 N = 230		標準量 TAC 群 N = 241	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
双極 I 型障害	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
双極性障害	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
錯乱状態	2	(0.8)	3	(1.3)	1	(0.4)
譫妄	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
抑うつ気分	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
うつ病	10	(4.1)	7	(3.0)	11	(4.6)
失見当識	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
幻覚	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)
幻聴	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
幻視	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)
不眠症	14	(5.7)	15	(6.5)	19	(7.9)
リビド一減退	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
大うつ病	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
精神状態変化	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.8)
神経過敏	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)
精神病性障害	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)
落ち着きのなさ	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
睡眠障害	2	(0.8)	6	(2.6)	2	(0.8)
ストレス	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
腎および尿路障害	49	(20.0)	47	(20.4)	53	(22.0)
高窒素血症	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
膀胱痛	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
膀胱痙縮	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
尿路結石	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
排尿困難	2	(0.8)	2	(0.9)	1	(0.4)
糸球体腎炎	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
膜性増殖性糸球体腎炎	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
膜性糸球体腎炎	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
血尿	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)
水腎症	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
緊張性膀胱	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
白血球尿	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
尿意切迫	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.8)
腎結石症	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
腎症	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.2)
中毒性ネフロパシー	3	(1.2)	2	(0.9)	1	(0.4)
夜間頻尿	2	(0.8)	3	(1.3)	4	(1.7)
乏尿	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
頻尿	2	(0.8)	1	(0.4)	4	(1.7)
多尿	2	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
蛋白尿	7	(2.9)	7	(3.0)	2	(0.8)
腎嚢胞	0	(0.0)	2	(0.9)	1	(0.4)
腎嚢胞出血	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)

SOC	エベロリムス＋減量 TAC 群 N = 245		TAC 離脱群 N = 230		標準量 TAC 群 N = 241	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
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)
慢性腎不全	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
腎機能障害	4	(1.6)	9	(3.9)	9	(3.7)
尿管瘻	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
切迫性尿失禁	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
排尿躊躇	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
尿失禁	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)
生殖系および乳房障害	11	(4.5)	10	(4.3)	15	(6.2)
子宮付属器嚢胞	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
良性前立腺肥大症	3	(1.2)	3	(1.3)	4	(1.7)
子宮頚部上皮異形成	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
勃起不全	3	(1.2)	3	(1.3)	5	(2.1)
生殖器病変	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
性器腫脹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
女性化乳房	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
月経過多	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
卵巣嚢胞	2	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
骨盤痛	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
前立腺症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
陰嚢浮腫	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
陰嚢腫脹	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
子宮ポリープ	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
腟出血	1	(0.4)	1	(0.4)	1	(0.4)
外陰部びらん	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
外陰腟そう痒症	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	57	(23.3)	43	(18.7)	57	(23.7)
急性呼吸不全	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
無気肺	2	(0.8)	1	(0.4)	2	(0.8)
気管支反応性亢進	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
気管支閉塞	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
慢性気管支炎	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)
気管支痙攣	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
慢性閉塞性肺疾患	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
咳嗽	15	(6.1)	13	(5.7)	15	(6.2)
横隔膜ヘルニア	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
発声障害	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
呼吸困難	15	(6.1)	6	(2.6)	12	(5.0)
労作性呼吸困難	3	(1.2)	3	(1.3)	5	(2.1)
肺気腫	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
鼻出血	5	(2.0)	5	(2.2)	1	(0.4)
血胸	0	(0.0)	2	(0.9)	1	(0.4)
水気胸	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)

SOC		エベロリムス＋減量 TAC 群 N = 245		TAC 離脱群 N = 230		標準量 TAC 群 N = 241	
	PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	胸水症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	低酸素症	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)
	気管支分泌増加	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	間質性肺疾患	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	肺障害	1	(0.4)	2	(0.9)	0	(0.0)
	肺浸潤	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	鼻閉	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)
	閉塞性気道障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	口腔咽頭痛	13	(5.3)	6	(2.6)	5	(2.1)
	口腔咽頭プラーク	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	呼吸時疼痛	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
	咽頭紅斑	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	胸水	11	(4.5)	6	(2.6)	11	(4.6)
	胸膜痛	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
	気胸	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	湿性咳嗽	3	(1.2)	1	(0.4)	1	(0.4)
	肺動脈高血圧症	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	肺うっ血	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.8)
	肺塞栓症	2	(0.8)	1	(0.4)	0	(0.0)
	肺線維症	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	肺出血	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	肺高血圧症	2	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
	肺腫瘤	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	肺水腫	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	呼吸性アシドーシス	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	呼吸障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	呼吸不全	3	(1.2)	1	(0.4)	2	(0.8)
	気道うっ血	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	アレルギー性鼻炎	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	季節性鼻炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	鼻漏	1	(0.4)	1	(0.4)	3	(1.2)
	低音性連続性ラ音	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)
	副鼻腔うっ血	2	(0.8)	1	(0.4)	5	(2.1)
	副鼻腔障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	睡眠時無呼吸症候群	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.8)
	痰貯留	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	上気道咳症候群	1	(0.4)	1	(0.4)	3	(1.2)
	喘鳴	0	(0.0)	2	(0.9)	1	(0.4)
皮膚および皮下組織障害		57	(23.3)	63	(27.4)	58	(24.1)
	ざ瘡	4	(1.6)	5	(2.2)	0	(0.0)
	日光性角化症	1	(0.4)	2	(0.9)	0	(0.0)
	脱毛症	11	(4.5)	5	(2.2)	11	(4.6)
	血管浮腫	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)

SOC		エベロリムス＋減量 TAC 群 N = 245		TAC 離脱群 N = 230		標準量 TAC 群 N = 241	
	PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	水疱	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	血性水疱	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	胆汁うっ滞性そう痒症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	冷汗	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	褥瘡性潰瘍	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
	皮膚嚢腫	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	皮膚炎	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	ざ瘡様皮膚炎	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	アレルギー性皮膚炎	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	皮膚乾燥	1	(0.4)	2	(0.9)	0	(0.0)
	発汗障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	斑状出血	2	(0.8)	0	(0.0)	2	(0.8)
	湿疹	2	(0.8)	1	(0.4)	1	(0.4)
	紅斑	2	(0.8)	1	(0.4)	1	(0.4)
	結節性紅斑	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	顔のやせ	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	紅色汗疹	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	多汗症	2	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
	内出血発生の増加傾向	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.2)
	嵌入爪	1	(0.4)	2	(0.9)	0	(0.0)
	黒子	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.8)
	後天性リポジストロフィー	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	寝汗	4	(1.6)	4	(1.7)	5	(2.1)
	爪痛	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	爪破損	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.8)
	点状出血	0	(0.0)	2	(0.9)	3	(1.2)
	毛孔性紅色粃糠疹	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	痒疹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	そう痒症	22	(9.0)	22	(9.6)	15	(6.2)
	アレルギー性そう痒症	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)
	全身性そう痒症	3	(1.2)	8	(3.5)	5	(2.1)
	乾癬	0	(0.0)	2	(0.9)	2	(0.8)
	発疹	9	(3.7)	9	(3.9)	7	(2.9)
	紅斑性皮疹	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)
	全身性皮疹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	斑状皮疹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	丘疹性皮疹	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	そう痒性皮疹	2	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
	瘢痕	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	瘢痕痛	2	(0.8)	0	(0.0)	4	(1.7)
	皮膚変色	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	皮膚びらん	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	皮膚剥脱	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)

SOC	エベロリムス＋減量 TAC 群 N = 245		TAC 離脱群 N = 230		標準量 TAC 群 N = 241	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
皮膚亀裂	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
皮膚色素過剰	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
皮膚硬結	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
皮膚病変	1	(0.4)	2	(0.9)	1	(0.4)
皮膚潰瘍	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
うっ滞性皮膚炎	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
スティーブンス・ジョンソン症候群	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
顔面腫脹	2	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
蕁麻疹	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
黄色板腫	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
社会環境	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
治療非遵守	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
外科および内科処置	0	(0.0)	3	(1.3)	1	(0.4)
鎮痛療法	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
結腸瘻閉鎖	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
鼠径部ヘルニア修復	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
疼痛管理	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
血管障害	56	(22.9)	46	(20.0)	57	(23.7)
大動脈瘤	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)
大動脈硬化症	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)
大動脈障害	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
動脈硬化症	2	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
血圧変動	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
深部静脈血栓症	5	(2.0)	2	(0.9)	1	(0.4)
潮紅	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
血腫	2	(0.8)	1	(0.4)	4	(1.7)
ほてり	1	(0.4)	3	(1.3)	0	(0.0)
高血圧	42	(17.1)	32	(13.9)	38	(15.8)
低血圧	0	(0.0)	5	(2.2)	7	(2.9)
血液量減少性ショック	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
腹腔内血腫	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
不安定血圧	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
リンパ嚢腫	0	(0.0)	2	(0.9)	1	(0.4)
リンパ浮腫	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
末梢動脈閉塞性疾患	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
末梢性虚血	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
末梢血管障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
静脈炎	3	(1.2)	2	(0.9)	2	(0.8)
血栓性静脈炎	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)
静脈瘤性潰瘍	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
静脈瘤	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.8)
血管破裂	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
血管シャント	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)

SOC		エベロリムス＋減量 TAC 群 N = 245		TAC 離脱群 N = 230		標準量 TAC 群 N = 241	
	PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	静脈出血	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	静脈不全	1	(0.4)	0	(0.0)	3	(1.2)

Source：12M-Table 14.3.1-1.1a

Table 4-50 すべての副作用の発現率：12 ヵ月評価（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		TAC 離脱群 N = 230		標準量 TAC 群 N = 241	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	160	(65.3)	147	(63.9)	132	(54.8)
血液およびリンパ系障害	37	(15.1)	30	(13.0)	7	(2.9)
貧血	6	(2.4)	9	(3.9)	1	(0.4)
巨赤芽球性貧血	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
鉄欠乏性貧血	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
白血球減少症	20	(8.2)	16	(7.0)	3	(1.2)
リンパ節症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
リンパ球減少症	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)
小球性貧血	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
好中球減少症	5	(2.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
汎血球減少症	7	(2.9)	2	(0.9)	0	(0.0)
脾腫	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
血小板減少症	8	(3.3)	9	(3.9)	1	(0.4)
心臓障害	3	(1.2)	1	(0.4)	1	(0.4)
冠動脈疾患	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
心嚢液貯留	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
頻脈	1	(0.4)	1	(0.4)	1	(0.4)
耳および迷路障害	3	(1.2)	2	(0.9)	0	(0.0)
難聴	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
耳痛	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
耳鳴	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)
回転性めまい	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
内分泌障害	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.8)
クッシング様	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
低アルドステロン症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
性腺機能低下	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
眼障害	3	(1.2)	2	(0.9)	2	(0.8)
糖尿病性眼病変	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
眼痛	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
緑内障	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
乾性角結膜炎	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
網膜剥離	2	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
霧視	2	(0.8)	1	(0.4)	0	(0.0)
視力障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
胃腸障害	38	(15.5)	27	(11.7)	17	(7.1)
腹部不快感	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
腹部ヘルニア	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
腹痛	4	(1.6)	3	(1.3)	2	(0.8)
下腹部痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
上腹部痛	1	(0.4)	2	(0.9)	2	(0.8)

SOC		エベロリムス＋減量 TAC 群 N = 245		TAC 離脱群 N = 230		標準量 TAC 群 N = 241	
	PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	アフタ性口内炎	4	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
	腹水	1	(0.4)	4	(1.7)	0	(0.0)
	大腸炎	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)
	便秘	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	下痢	15	(6.1)	11	(4.8)	13	(5.4)
	口内乾燥	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	十二指腸炎	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	消化不良	3	(1.2)	0	(0.0)	2	(0.8)
	嚥下障害	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	糞塊	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	鼓腸	2	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
	胃炎	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	びらん性胃炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	胃腸出血	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)
	胃食道逆流性疾患	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	歯肉びらん	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	舌痛	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	内臓ヘルニア	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	胃排出不全	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	大腸潰瘍	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	メレナ	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	腸間膜静脈血栓症	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	口腔内潰瘍形成	7	(2.9)	5	(2.2)	1	(0.4)
	悪心	5	(2.0)	2	(0.9)	4	(1.7)
	食道炎	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	口腔瘻	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	膵脂肪腫症	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	膵炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	腹膜炎	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)
	直腸炎	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	口内炎	3	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
	嘔吐	0	(0.0)	4	(1.7)	1	(0.4)
一般・全身障害および投与部位の状態		24	(9.8)	27	(11.7)	10	(4.1)
	胸痛	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	悪寒	3	(1.2)	1	(0.4)	0	(0.0)
	薬効欠如	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	顔面浮腫	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	疲労	4	(1.6)	0	(0.0)	3	(1.2)
	歩行障害	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	治癒不良	1	(0.4)	5	(2.2)	1	(0.4)
	炎症	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	インフルエンザ様疾患	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	倦怠感	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)

SOC		エベロリムス＋減量 TAC 群 N = 245		TAC 離脱群 N = 230		標準量 TAC 群 N = 241	
	PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	浮腫	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	末梢性浮腫	11	(4.5)	10	(4.3)	4	(1.7)
	発熱	7	(2.9)	10	(4.3)	1	(0.4)
肝胆道系障害		7	(2.9)	13	(5.7)	7	(2.9)
	胆汁性嚢胞	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)
	胆管炎	3	(1.2)	2	(0.9)	2	(0.8)
	慢性胆管炎	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	胆汁うっ滞	2	(0.8)	4	(1.7)	1	(0.4)
	肝細胞融解性肝炎	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	肝動脈狭窄	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	肝動脈血栓症	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	肝機能異常	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	肝壊死	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	脂肪肝	0	(0.0)	2	(0.9)	1	(0.4)
	肝炎	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
	胆汁うっ滞性肝炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	肝毒性	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)
	高トランスアミナーゼ血症	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
	黄疸	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
免疫系障害		2	(0.8)	8	(3.5)	3	(1.2)
	肝移植拒絶反応	1	(0.4)	8	(3.5)	1	(0.4)
	移植拒絶反応	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.8)
感染症および寄生虫症		29	(11.8)	39	(17.0)	28	(11.6)
	腹壁膿瘍	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	菌血症	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	細菌感染	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	細菌性敗血症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	胆道感染	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	細気管支炎	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	気管支炎	1	(0.4)	0	(0.0)	3	(1.2)
	気管支肺炎	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	カンジダ症	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.8)
	蜂巣炎	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
	慢性副鼻腔炎	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	クロストリジウム感染	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
	膀胱炎	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)
	サイトメガロウイルス性大腸炎	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	サイトメガロウイルス感染	2	(0.8)	3	(1.3)	3	(1.2)
	医療機器関連感染	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)
	心内膜炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	腸球菌感染	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	腸球菌性敗血症	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	丹毒	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)

SOC		エベロリムス＋減量 TAC 群 N = 245		TAC 離脱群 N = 230		標準量 TAC 群 N = 241	
	PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	真菌感染	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	せつ	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	胃腸炎	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
	ノロウイルス性胃腸炎	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	ウイルス性胃腸炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	消化管感染	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)
	H1N1 インフルエンザ	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	C 型肝炎	6	(2.4)	2	(0.9)	4	(1.7)
	単純ヘルペス	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	帯状疱疹	0	(0.0)	3	(1.3)	2	(0.8)
	ヒトヘルペスウイルス 6 感染	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	切開部位膿瘍	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	切開部位感染	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	感染	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	クレブシエラ感染	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	喉頭炎	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	肝膿瘍	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
	肺膿瘍	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	爪感染	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	鼻咽頭炎	1	(0.4)	4	(1.7)	5	(2.1)
	爪真菌症	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	口腔カンジダ症	2	(0.8)	3	(1.3)	1	(0.4)
	口腔真菌感染	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	口腔ヘルペス	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)
	爪囲炎	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
	腹膜感染	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	細菌性腹膜炎	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)
	肺炎	5	(2.0)	5	(2.2)	2	(0.8)
	ヘルペスウイルス肺炎	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	術後膿瘍	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	偽膜性大腸炎	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	気道感染	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)
	鼻炎	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	ライノウイルス感染	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	敗血症	3	(1.2)	1	(0.4)	0	(0.0)
	敗血症性ショック	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	副鼻腔炎	2	(0.8)	1	(0.4)	1	(0.4)
	脾臓膿瘍	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	ブドウ球菌性咽頭炎	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	足部白癬	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	扁桃炎	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	歯膿瘍	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
	上気道感染	1	(0.4)	0	(0.0)	4	(1.7)

SOC		エベロリムス＋減量 TAC 群 N = 245		TAC 離脱群 N = 230		標準量 TAC 群 N = 241	
	PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	尿道炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	尿路感染	5	(2.0)	8	(3.5)	4	(1.7)
	尿路性敗血症	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	外陰部腟カンジダ症	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)
	創傷感染	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
傷害，中毒および処置合併症		8	(3.3)	16	(7.0)	11	(4.6)
	腹部創離開	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)
	胆管吻合合併症	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)
	化学性腹膜炎	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	移植肝の合併症	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)
	移植片機能不全	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	肝血腫	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	瘢痕ヘルニア	4	(1.6)	3	(1.3)	1	(0.4)
	過量投与	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	処置後合併症	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	処置による疼痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	サンバーン	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	各種物質毒性	2	(0.8)	3	(1.3)	8	(3.3)
	創合併症	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	創し開	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
臨床検査		25	(10.2)	33	(14.3)	29	(12.0)
	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	血中アルカリホスファターゼ増加	2	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
	血中アミラーゼ増加	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	血中コレステロール増加	3	(1.2)	2	(0.9)	3	(1.2)
	血中クレアチン異常	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	血中クレアチニン増加	1	(0.4)	2	(0.9)	10	(4.1)
	血中卵胞刺激ホルモン増加	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)
	血中ブドウ糖増加	2	(0.8)	0	(0.0)	5	(2.1)
	血中乳酸脱水素酵素増加	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	血中黄体形成ホルモン増加	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	血中マグネシウム減少	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.8)
	血中トリグリセリド増加	0	(0.0)	2	(0.9)	1	(0.4)
	血中尿素増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	血中尿酸増加	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	C-反応性蛋白増加	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	サイトメガロウイルス検査陽性	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)
	肝酵素上昇	3	(1.2)	7	(3.0)	4	(1.7)
	脂質増加	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	肝機能検査異常	6	(2.4)	10	(4.3)	5	(2.1)

SOC		エベロリムス＋減量 TAC 群 N = 245		TAC 離脱群 N = 230		標準量 TAC 群 N = 241	
	PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	肝スキャン異常	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	リンパ球数減少	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
	ノロウイルス検査陽性	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	血小板数減少	1	(0.4)	2	(0.9)	0	(0.0)
	総コレステロール／HDL 比増加	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	トランスアミナーゼ上昇	2	(0.8)	3	(1.3)	1	(0.4)
	体重減少	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.8)
	体重増加	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	白血球数減少	4	(1.6)	5	(2.2)	0	(0.0)
代謝および栄養障害		53	(21.6)	44	(19.1)	24	(10.0)
	悪液質	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	細胞死	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)
	食欲減退	2	(0.8)	1	(0.4)	2	(0.8)
	脱水	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	糖尿病	9	(3.7)	7	(3.0)	7	(2.9)
	コントロール不良の糖尿病	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	栄養不良関連型糖尿病	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	脂質異常症	4	(1.6)	5	(2.2)	2	(0.8)
	体液貯留	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	痛風	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
	高コレステロール血症	13	(5.3)	10	(4.3)	0	(0.0)
	高血糖	4	(1.6)	2	(0.9)	1	(0.4)
	高カリウム血症	1	(0.4)	4	(1.7)	6	(2.5)
	高脂血症	16	(6.5)	14	(6.1)	4	(1.7)
	高トリグリセリド血症	9	(3.7)	6	(2.6)	1	(0.4)
	高尿酸血症	2	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
	低アルブミン血症	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	低カルシウム血症	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	低カリウム血症	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)
	低マグネシウム血症	1	(0.4)	0	(0.0)	5	(2.1)
	低リン酸血症	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	代謝性アシドーシス	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
	ポダグラ	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	2 型糖尿病	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)
筋骨格系および結合組織障害		8	(3.3)	3	(1.3)	12	(5.0)
	関節痛	0	(0.0)	1	(0.4)	3	(1.2)
	背部痛	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
	関節腫脹	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	筋萎縮	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	筋痙縮	2	(0.8)	0	(0.0)	5	(2.1)
	筋力低下	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)
	筋骨格痛	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	筋肉痛	2	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)

SOC		エベロリムス＋減量 TAC 群 N = 245		TAC 離脱群 N = 230		標準量 TAC 群 N = 241	
	PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	変形性関節症	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
	骨壊死	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	骨粗鬆症	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)
	四肢痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	病的骨折	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	多発性関節炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	腱鞘炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）		3	(1.2)	3	(1.3)	4	(1.7)
	子宮内膜癌	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	子宮内膜新生物	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(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	(0.0)
	胃肉腫	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	神経膠芽細胞腫	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	カポジ肉腫	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	リンパ腫	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	メラノサイト性母斑	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	脂漏性角化症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	扁平上皮癌	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	皮膚有棘細胞癌	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
神経系障害		32	(13.1)	32	(13.9)	37	(15.4)
	味覚消失	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	平衡障害	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	灼熱感	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	頚動脈狭窄	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	脳梗塞	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	痙攣	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)
	浮動性めまい	1	(0.4)	2	(0.9)	0	(0.0)
	味覚異常	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	てんかん	2	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
	顔面不全麻痺	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	頭痛	13	(5.3)	11	(4.8)	15	(6.2)
	筋緊張亢進	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	感覚鈍麻	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)
	低酸素性虚血性脳症	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	不全単麻痺	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	神経痛	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	末梢性ニューロパチー	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	錯感覚	1	(0.4)	2	(0.9)	5	(2.1)
	パーキンソニズム	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	末梢性感覚ニューロパチー	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	ヘルペス後神経痛	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	精神運動亢進	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	下肢静止不能症候群	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)

SOC	エベロリムス＋減量 TAC 群 N = 245		TAC 離脱群 N = 230		標準量 TAC 群 N = 241	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
振戦	17	(6.9)	12	(5.2)	22	(9.1)
精神障害	4	(1.6)	3	(1.3)	5	(2.1)
適応障害	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
不安	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
錯乱状態	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
うつ病	1	(0.4)	1	(0.4)	1	(0.4)
幻視	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
不眠症	0	(0.0)	1	(0.4)	3	(1.2)
リビドー減退	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
精神病性障害	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
腎および尿路障害	27	(11.0)	23	(10.0)	29	(12.0)
糸球体腎炎	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
腎症	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.2)
中毒性ネフロパシー	3	(1.2)	1	(0.4)	1	(0.4)
多尿	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
蛋白尿	6	(2.4)	5	(2.2)	2	(0.8)
腎不全	13	(5.3)	10	(4.3)	17	(7.1)
急性腎不全	3	(1.2)	2	(0.9)	3	(1.2)
腎機能障害	3	(1.2)	6	(2.6)	7	(2.9)
排尿躊躇	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
生殖系および乳房障害	1	(0.4)	1	(0.4)	1	(0.4)
勃起不全	1	(0.4)	1	(0.4)	1	(0.4)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	11	(4.5)	8	(3.5)	6	(2.5)
慢性気管支炎	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)
慢性閉塞性肺疾患	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
咳嗽	3	(1.2)	3	(1.3)	4	(1.7)
呼吸困難	3	(1.2)	1	(0.4)	0	(0.0)
労作性呼吸困難	1	(0.4)	2	(0.9)	1	(0.4)
鼻出血	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
間質性肺疾患	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
肺障害	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)
肺浸潤	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
口腔咽頭痛	2	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
胸水	1	(0.4)	2	(0.9)	0	(0.0)
湿性咳嗽	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)
肺塞栓症	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
肺線維症	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
肺出血	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
肺腫瘤	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
呼吸不全	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
低音性連続性ラ音	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
皮膚および皮下組織障害	20	(8.2)	23	(10.0)	17	(7.1)
ざ瘡	1	(0.4)	3	(1.3)	0	(0.0)

SOC		エベロリムス＋減量 TAC 群 N = 245		TAC 離脱群 N = 230		標準量 TAC 群 N = 241	
	PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	日光性角化症	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	脱毛症	10	(4.1)	4	(1.7)	8	(3.3)
	血管浮腫	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	褥瘡性潰瘍	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	斑状出血	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	湿疹	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	紅斑	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	寝汗	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.8)
	爪破損	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.8)
	毛孔性紅色粃糠疹	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	そう痒症	3	(1.2)	4	(1.7)	0	(0.0)
	アレルギー性そう痒症	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	全身性そう痒症	1	(0.4)	1	(0.4)	4	(1.7)
	乾癬	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
	発疹	2	(0.8)	6	(2.6)	0	(0.0)
	そう痒性皮疹	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	瘢痕	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	皮膚病変	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	うっ滞性皮膚炎	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
血管障害		20	(8.2)	14	(6.1)	20	(8.3)
	動脈硬化症	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	血圧変動	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	深部静脈血栓症	2	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
	高血圧	16	(6.5)	14	(6.1)	17	(7.1)
	低血圧	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
	リンパ浮腫	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	末梢動脈閉塞性疾患	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	末梢血管障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	静脈不全	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)

Source：12M-Table 14.3.1-1.4

Table 4-51 すべての有害事象の発現率：24 ヵ月評価（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		TAC 離脱群 N = 229		標準量 TAC 群 N = 242	
PT	n	(%)	n	(%)	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)
貧血	24	(9.8)	29	(12.7)	24	(9.9)
巨赤芽球性貧血	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
凝血異常	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
播種性血管内凝固	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
好酸球増加症	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
発熱性好中球減少症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
溶血性貧血	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
出血性貧血	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
肺門リンパ節腫脹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
低色素性貧血	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
鉄欠乏性貧血	7	(2.9)	6	(2.6)	3	(1.2)
白血球増加症	2	(0.8)	1	(0.4)	1	(0.4)
白血球減少症	31	(12.7)	23	(10.0)	12	(5.0)
リンパ節炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
リンパ節症	1	(0.4)	1	(0.4)	3	(1.2)
リンパ組織過形成	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
リンパ球減少症	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)
小球性貧血	4	(1.6)	1	(0.4)	1	(0.4)
腎性貧血	2	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
好中球減少症	7	(2.9)	3	(1.3)	3	(1.2)
好中球増加症	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
汎血球減少症	10	(4.1)	2	(0.9)	4	(1.7)
脾臓障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
脾臓梗塞	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
脾臓病変	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
脾腫	1	(0.4)	0a	(0.0)	2	(0.8)
血小板減少症	19	(7.8)	18	(7.9)	6	(2.5)
血小板増加症	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)
血栓性血小板減少性紫斑病	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
心臓障害	28	(11.4)	21	(9.2)	28	(11.6)
急性冠動脈症候群	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
急性心筋梗塞	1	(0.4)	1	(0.4)	3	(1.2)
狭心症	2	(0.8)	1	(0.4)	5	(2.1)
不安定狭心症	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
不整脈	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
冠動脈硬化症	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
心房細動	3	(1.2)	2	(0.9)	1	(0.4)
心房粗動	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)

SOC		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	
	PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	後天性心房中隔欠損症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	心房頻脈	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	第二度房室ブロック	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	徐脈	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	心停止	2	(0.8)	1	(0.4)	1	(0.4)
	心障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	心不全	2	(0.8)	0	(0.0)	5	(2.1)
	急性心不全	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	うっ血性心不全	1	(0.4)	1	(0.4)	1	(0.4)
	心肺停止	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	心拡大	2	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
	心筋症	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	心血管障害	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	うっ血性心筋症	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	冠動脈疾患	3	(1.2)	0	(0.0)	3	(1.2)
	冠動脈不全	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	拡張機能障害	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	期外収縮	2	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
	心臓弁狭窄	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	高血圧性心疾患	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	心筋梗塞	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	心筋虚血	1	(0.4)	0	(0.0)	3	(1.2)
	動悸	2	(0.8)	2	(0.9)	1	(0.4)
	心嚢液貯留	2	(0.8)	1	(0.4)	2	(0.8)
	心膜炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	洞性徐脈	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.8)
	洞性頻脈	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	上室性頻脈	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	頻脈性不整脈	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	頻脈	7	(2.9)	6	(2.6)	8	(3.3)
	心室性期外収縮	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	心室性頻脈	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)
先天性，家族性および遺伝性障害		2	(0.8)	5	(2.2)	1	(0.4)
	臍帯ヘルニア	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	ジルベール症候群	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	肝レンズ核変性症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	陰嚢水瘤	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)
	包茎	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)
	サラセミア	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
耳および迷路障害		10	(4.1)	9	(3.9)	8	(3.3)
	急性前庭症候群	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	難聴	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	耳痛	2	(0.8)	0	(0.0)	2	(0.8)

SOC		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	
	PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	聴力低下	2	(0.8)	1	(0.4)	0	(0.0)
	耳漏	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)
	耳硬化症	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	耳鳴	2	(0.8)	3	(1.3)	3	(1.2)
	回転性めまい	4	(1.6)	5	(2.2)	2	(0.8)
内分泌障害		12	(4.9)	6	(2.6)	8	(3.3)
	副腎機能不全	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	副腎腫瘤	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	アンドロゲン欠乏症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	クッシング様	5	(2.0)	3	(1.3)	2	(0.8)
	続発性副甲状腺機能亢進症	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.8)
	甲状腺機能亢進症	2	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
	低アルドステロン症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	性腺機能低下	2	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
	男性性腺機能低下	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	下垂体機能低下症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	甲状腺機能低下症	2	(0.8)	2	(0.9)	2	(0.8)
	抗利尿ホルモン不適合分泌	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
眼障害		20	(8.2)	15	(6.6)	16	(6.6)
	白内障	3	(1.2)	2	(0.9)	3	(1.2)
	嚢下白内障	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	結膜出血	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)
	結膜充血	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	結膜炎	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
	角膜浮腫	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	糖尿病性眼病変	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	糖尿病網膜症	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)
	複視	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	眼乾燥	0	(0.0)	2	(0.9)	1	(0.4)
	眼出血	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	眼痛	3	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.4)
	眼瞼浮腫	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	緑内障	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	カイザー・フライシャー輪	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	角膜炎	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	流涙増加	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	近視	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.8)
	正常眼圧緑内障	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	眼充血	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)
	視神経萎縮	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	羞明	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	光視症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	老視	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)

SOC	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	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
網膜剥離	2	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
網膜静脈閉塞	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
睫毛乱生	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
潰瘍性角膜炎	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
ブドウ膜炎	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
霧視	6	(2.4)	5	(2.2)	0	(0.0)
視力低下	2	(0.8)	2	(0.9)	1	(0.4)
視力障害	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.8)
胃腸障害	148	(60.4)	135	(59.0)	138	(57.0)
腹部不快感	0	(0.0)	5	(2.2)	3	(1.2)
腹部膨満	4	(1.6)	3	(1.3)	6	(2.5)
腹部ヘルニア	13	(5.3)	19	(8.3)	9	(3.7)
腹部腫瘤	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
腹痛	37	(15.1)	33	(14.4)	31	(12.8)
下腹部痛	2	(0.8)	2	(0.9)	5	(2.1)
上腹部痛	14	(5.7)	10	(4.4)	17	(7.0)
腹部硬直	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
腹部圧痛	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)
腹壁障害	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
裂肛	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
アフタ性口内炎	8	(3.3)	2	(0.9)	1	(0.4)
腹水	11	(4.5)	14	(6.1)	11	(4.5)
便通不規則	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
腹腔動脈狭窄	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
大腸炎	0	(0.0)	4	(1.7)	1	(0.4)
虚血性大腸炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
潰瘍性大腸炎	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.8)
結腸ポリープ	3	(1.2)	5	(2.2)	1	(0.4)
便秘	18	(7.3)	16	(7.0)	21	(8.7)
クローン病	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
齲歯	1	(0.4)	2	(0.9)	2	(0.8)
横隔膜ヘルニア	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
下痢	59	(24.1)	62	(27.1)	61	(25.2)
血性下痢	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.8)
憩室	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
腸憩室	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
口内乾燥	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.8)
十二指腸穿孔	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
十二指腸潰瘍	2	(0.8)	0	(0.0)	2	(0.8)
出血性十二指腸潰瘍	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
十二指腸炎	2	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
十二指腸胃逆流	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
消化不良	9	(3.7)	6	(2.6)	11	(4.5)

SOC		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	
	PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	嚥下障害	2	(0.8)	2	(0.9)	4	(1.7)
	小腸炎	2	(0.8)	1	(0.4)	1	(0.4)
	腸炎	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	好酸球性結腸炎	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	心窩部不快感	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	便失禁	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	糞塊	1	(0.4)	2	(0.9)	0	(0.0)
	変色便	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
	大腿ヘルニア	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	鼓腸	6	(2.4)	1	(0.4)	0	(0.0)
	排便回数増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	胃障害	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	胃粘膜肥厚	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	胃潰瘍	3	(1.2)	0	(0.0)	2	(0.8)
	胃静脈瘤	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	胃炎	3	(1.2)	2	(0.9)	3	(1.2)
	びらん性胃炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	胃腸障害	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	胃腸出血	2	(0.8)	2	(0.9)	0	(0.0)
	胃腸の炎症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	消化管運動障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	胃腸粘膜障害	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)
	胃腸管閉塞	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	胃腸音異常	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	胃腸毛細血管拡張症	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	異所性胃食道	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	胃食道逆流性疾患	3	(1.2)	4	(1.7)	4	(1.7)
	歯肉びらん	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	歯肉潰瘍	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	歯肉炎	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)
	舌炎	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	舌痛	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	血便排泄	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)
	痔出血	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	痔核	4	(1.6)	8	(3.5)	6	(2.5)
	内臓ヘルニア	3	(1.2)	2	(0.9)	0	(0.0)
	裂孔ヘルニア	2	(0.8)	0	(0.0)	3	(1.2)
	口の感覚鈍麻	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	イレウス	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	麻痺性イレウス	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	胃排出不全	0	(0.0)	1	(0.4)	3	(1.2)
	鼠径ヘルニア	5	(2.0)	2	(0.9)	5	(2.1)
	絞扼性鼠径ヘルニア	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)

SOC		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	
	PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	腸管虚血	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	腸閉塞	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	腸管穿孔	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
	腸管ポリープ	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	過敏性腸症候群	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	大腸潰瘍	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)
	口唇潰瘍	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	限局性腹腔内液貯留	2	(0.8)	3	(1.3)	5	(2.1)
	下部消化管出血	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.8)
	吸収不良	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	マロリー・ワイス症候群	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	メレナ	1	(0.4)	2	(0.9)	3	(1.2)
	腸間膜静脈血栓症	3	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
	口腔内潰瘍形成	10	(4.1)	6	(2.6)	1	(0.4)
	悪心	36	(14.7)	26	(11.4)	33	(13.6)
	嚥下痛	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)
	食道破裂	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	食道炎	0	(0.0)	2	(0.9)	2	(0.8)
	口腔瘻	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	口腔粘膜水疱形成	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	口腔内痛	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	膵脂肪腫症	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	膵萎縮	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	膵嚢胞	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.8)
	膵臓障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	膵管拡張	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	膵腫瘤	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	膵炎	2	(0.8)	2	(0.9)	1	(0.4)
	急性膵炎	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)
	慢性膵炎	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	口の錯感覚	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	消化性潰瘍	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	歯周炎	2	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
	腹膜出血	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	気腹	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	肛門周囲痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	直腸炎	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	直腸結腸炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	直腸出血	2	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
	歯の知覚過敏	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)
	スピゲリウスヘルニア	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
	脾臓動脈瘤	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	口内炎	5	(2.0)	1	(0.4)	0	(0.0)

SOC		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	
	PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	亜イレウス	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	舌腫脹	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	舌変色	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	舌浮腫	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	埋伏歯	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	歯痛	6	(2.4)	2	(0.9)	3	(1.2)
	臍ヘルニア	4	(1.6)	6	(2.6)	4	(1.7)
	閉塞性臍ヘルニア	2	(0.8)	1	(0.4)	1	(0.4)
	上部消化管出血	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	食道静脈瘤	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	嘔吐	21	(8.6)	23	(10.0)	21	(8.7)
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)
	医薬品副作用	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	無力症	10	(4.1)	12	(5.2)	12	(5.0)
	カテーテル留置部位疼痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	胸部不快感	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	胸痛	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.2)
	悪寒	7	(2.9)	4	(1.7)	3	(1.2)
	医療機器損傷	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	医療機器位置異常	1	(0.4)	1	(0.4)	1	(0.4)
	医療機器閉塞	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)
	薬効欠如	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	薬物不耐性	1	(0.4)	1	(0.4)	1	(0.4)
	早期満腹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	滲出液	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	顔面浮腫	2	(0.8)	1	(0.4)	1	(0.4)
	顔面痛	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)
	疲労	27	(11.0)	22	(9.6)	28	(11.6)
	びくびく感	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	歩行障害	1	(0.4)	1	(0.4)	3	(1.2)
	全身健康状態低下	2	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
	全身性浮腫	0	(0.0)	1	(0.4)	3	(1.2)
	重力性浮腫	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	閉塞性ヘルニア	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	治癒不良	4	(1.6)	7	(3.1)	4	(1.7)
	埋込み部位疼痛	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.8)
	埋込み部位異常感覚	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	炎症	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
	インフルエンザ様疾患	3	(1.2)	1	(0.4)	1	(0.4)
	注射部位そう痒感	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	易刺激性	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	倦怠感	2	(0.8)	2	(0.9)	1	(0.4)
	医療機器合併症	3	(1.2)	2	(0.9)	3	(1.2)

SOC		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	
	PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	医療機器エントラップメント	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	多臓器不全	5	(2.0)	1	(0.4)	4	(1.7)
	小結節	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	非心臓性胸痛	7	(2.9)	8	(3.5)	5	(2.1)
	浮腫	2	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
	末梢性浮腫	49	(20.0)	43	(18.8)	31	(12.8)
	疼痛	1	(0.4)	2	(0.9)	1	(0.4)
	発熱	43	(17.6)	51	(22.3)	28	(11.6)
	異物感	2	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
	苦悶感	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	脊椎痛	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.8)
	突然死	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
	全身性炎症反応症候群	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	温度変化不耐症	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	口渇	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
肝胆道系障害		54	(22.0)	61	(26.6)	72	(29.8)
	急性肝不全	1	(0.4)	1	(0.4)	1	(0.4)
	自己免疫性肝炎	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.8)
	胆管閉塞	0	(0.0)	1	(0.4)	3	(1.2)
	胆管狭窄	7	(2.9)	10	(4.4)	14	(5.8)
	胆管結石	2	(0.8)	3	(1.3)	3	(1.2)
	胆道鋳造物症候群	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.2)
	胆汁性肝硬変	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	原発性胆汁性肝硬変	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)
	胆管拡張	4	(1.6)	2	(0.9)	5	(2.1)
	胆管虚血	3	(1.2)	3	(1.3)	3	(1.2)
	胆道障害	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.8)
	胆汁性嚢胞	5	(2.0)	4	(1.7)	0	(0.0)
	胆管炎	12	(4.9)	16	(7.0)	11	(4.5)
	急性胆管炎	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)
	慢性胆管炎	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
	硬化性胆管炎	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	胆石症	3	(1.2)	6	(2.6)	3	(1.2)
	閉塞性胆石症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	胆汁うっ滞	16	(6.5)	10	(4.4)	12	(5.0)
	慢性肝不全	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	肝細胞融解性肝炎	2	(0.8)	2	(0.9)	4	(1.7)
	後天性肝内胆管拡張症	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	肉芽腫性肝疾患	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)
	肝動脈瘤	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	肝動脈閉塞	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	肝動脈狭窄	0	(0.0)	8	(3.5)	5	(2.1)
	肝動脈血栓症	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)

SOC	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	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
肝嚢胞	4	(1.6)	0	(0.0)	1	(0.4)
肝不全	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)
肝線維症	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)
肝機能異常	2	(0.8)	3	(1.3)	0	(0.0)
肝出血	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.8)
肝虚血	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
肝病変	2	(0.8)	1	(0.4)	1	(0.4)
肝腫瘤	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
肝壊死	2	(0.8)	0	(0.0)	2	(0.8)
脂肪肝	5	(2.0)	4	(1.7)	7	(2.9)
肝静脈閉塞	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
肝炎	1	(0.4)	2	(0.9)	4	(1.7)
急性肝炎	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)
胆汁うっ滞性肝炎	2	(0.8)	2	(0.9)	1	(0.4)
肝胆道系疾患	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)
肝腫大	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
肝腎症候群	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.8)
肝毒性	2	(0.8)	1	(0.4)	0	(0.0)
水腫性胆嚢炎	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
高ビリルビン血症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
高トランスアミナーゼ血症	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
黄疸	1	(0.4)	2	(0.9)	3	(1.2)
胆汁うっ滞性黄疸	2	(0.8)	4	(1.7)	4	(1.7)
肝損傷	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
非アルコール性脂肪性肝炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
門脈周囲浮腫	2	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
門脈周囲洞拡張症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
門脈圧亢進症	0	(0.0)	2	(0.9)	1	(0.4)
門脈血栓症	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.8)
オッディ括約筋機能不全	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
免疫系障害	11	(4.5)	31	(13.5)	13	(5.4)
薬物過敏症	2	(0.8)	2	(0.9)	1	(0.4)
過敏症	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.8)
免疫再構築症候群	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
肝移植拒絶反応	5	(2.0)	27	(11.8)	9	(3.7)
オーバーラップ症候群	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
季節性アレルギー	3	(1.2)	3	(1.3)	2	(0.8)
血清病	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
感染症および寄生虫症	136	(55.5)	132	(57.6)	125	(51.7)
腹部膿瘍	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)
腹部敗血症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
腹壁膿瘍	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)
腸管膿瘍	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)

SOC		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	
	PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	頚部膿瘍	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	ダニ皮膚炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	急性副鼻腔炎	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)
	急性扁桃炎	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	肛門膿瘍	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.8)
	虫垂炎	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	細菌感染	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.8)
	細菌性敗血症	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.8)
	胆道性敗血症	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	胆道感染	3	(1.2)	0	(0.0)	2	(0.8)
	細気管支炎	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	気管支炎	8	(3.3)	2	(0.9)	9	(3.7)
	細菌性気管支炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	気管支肺炎	2	(0.8)	2	(0.9)	0	(0.0)
	気管支肺アスペルギルス症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	カンジダ症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	蜂巣炎	6	(2.4)	2	(0.9)	4	(1.7)
	子宮頚管炎	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	化膿性胆管炎	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	慢性副鼻腔炎	2	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
	慢性扁桃炎	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	クロストリジウム感染	0	(0.0)	2	(0.9)	3	(1.2)
	クロストリジウム性菌血症	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.8)
	膀胱炎	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)
	サイトメガロウイルス性大腸炎	0	(0.0)	3	(1.3)	1	(0.4)
	サイトメガロウイルス性胃炎	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	サイトメガロウイルス感染	6	(2.4)	6	(2.6)	4	(1.7)
	サイトメガロウイルス血症	3	(1.2)	3	(1.3)	3	(1.2)
	デング熱	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	医療機器関連感染	1	(0.4)	2	(0.9)	2	(0.8)
	感染性下痢	2	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
	憩室炎	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
	耳感染	3	(1.2)	1	(0.4)	1	(0.4)
	心内膜炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	エンテロバクター性敗血症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	腸球菌性菌血症	1	(0.4)	3	(1.3)	0	(0.0)
	腸球菌感染	0	(0.0)	2	(0.9)	1	(0.4)
	腸球菌性敗血症	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.8)
	エプスタイン・バーウイルス感染	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)
	丹毒	2	(0.8)	1	(0.4)	0	(0.0)
	大腸菌性菌血症	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	大腸菌感染	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)

SOC		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	
	PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	大腸菌性敗血症	3	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.4)
	大腸菌性尿路感染	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	外耳蜂巣炎	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	眼感染	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	熱性感染症	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	真菌感染	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	皮膚真菌感染	2	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
	せつ	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	胃腸炎	6	(2.4)	7	(3.1)	2	(0.8)
	ノロウイルス性胃腸炎	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)
	サルモネラ菌性胃腸炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	ウイルス性胃腸炎	1	(0.4)	0	(0.0)	6	(2.5)
	消化器カンジダ症	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	消化管感染	3	(1.2)	1	(0.4)	0	(0.0)
	性器膿瘍	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	陰部ヘルペス	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	ジアルジア症	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	歯肉膿瘍	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	H1N1 インフルエンザ	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)
	B 型肝炎	1	(0.4)	1	(0.4)	1	(0.4)
	C 型肝炎	33	(13.5)	24	(10.5)	24	(9.9)
	ウイルス性肝炎	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	ヘルペス眼感染	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)
	単純ヘルペス	2	(0.8)	1	(0.4)	0	(0.0)
	ヘルペスウイルス感染	2	(0.8)	1	(0.4)	0	(0.0)
	帯状疱疹	4	(1.6)	7	(3.1)	8	(3.3)
	耳帯状疱疹	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	ヒストプラスマ症	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	ヒトヘルペスウイルス 6 感染	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	膿痂疹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	切開部位膿瘍	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	切開部位蜂巣炎	1	(0.4)	2	(0.9)	0	(0.0)
	切開部位感染	1	(0.4)	3	(1.3)	1	(0.4)
	咬傷感染	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	感染性嚢腫	1	(0.4)	2	(0.9)	0	(0.0)
	感染	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)
	寄生虫感染	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	感染性腹膜炎	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)
	インフルエンザ	7	(2.9)	7	(3.1)	3	(1.2)
	椎間板炎	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	腎感染	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	クレブシエラ感染	1	(0.4)	1	(0.4)	1	(0.4)
	クレブシエラ性敗血症	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)

SOC		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	
	PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	喉頭炎	2	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
	肝膿瘍	1	(0.4)	2	(0.9)	2	(0.8)
	限局性感染	2	(0.8)	1	(0.4)	0	(0.0)
	下気道感染	5	(2.0)	0	(0.0)	2	(0.8)
	肺膿瘍	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	肺感染	1	(0.4)	3	(1.3)	3	(1.2)
	クリプトコッカス性髄膜炎	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)
	伝染性軟属腫	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	筋膿瘍	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	爪感染	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	鼻咽頭炎	24	(9.8)	24	(10.5)	26	(10.7)
	好中球減少性敗血症	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	食道カンジダ症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	爪真菌症	2	(0.8)	4	(1.7)	3	(1.2)
	口腔カンジダ症	3	(1.2)	5	(2.2)	6	(2.5)
	口腔真菌感染	2	(0.8)	2	(0.9)	0	(0.0)
	口腔ヘルペス	8	(3.3)	5	(2.2)	0	(0.0)
	口腔感染	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)
	精巣炎	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	骨髄炎	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	外耳炎	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
	中耳炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	爪囲炎	0	(0.0)	2	(0.9)	1	(0.4)
	耳下腺炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	腹膜膿瘍	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	腹膜炎	1	(0.4)	2	(0.9)	1	(0.4)
	細菌性腹膜炎	1	(0.4)	1	(0.4)	1	(0.4)
	咽頭炎	5	(2.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
	ニューモシスティスジロヴェシ肺炎	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	肺炎	11	(4.5)	13	(5.7)	7	(2.9)
	真菌性肺炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	ヘルペスウイルス肺炎	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	レンサ球菌性肺炎	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	術後創感染	1	(0.4)	4	(1.7)	1	(0.4)
	偽膜性大腸炎	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	シュードモナス性菌血症	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)
	シュードモナス性敗血症	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.8)
	腎盂腎炎	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)
	気道感染	2	(0.8)	1	(0.4)	1	(0.4)
	ウイルス性気道感染	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	鼻炎	3	(1.2)	0	(0.0)	4	(1.7)
	ライノウイルス感染	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	陰嚢膿瘍	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)

SOC		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	
	PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	敗血症	2	(0.8)	1	(0.4)	4	(1.7)
	敗血症性ショック	3	(1.2)	3	(1.3)	2	(0.8)
	副鼻腔炎	9	(3.7)	7	(3.1)	10	(4.1)
	アスペルギルス性副鼻腔炎	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	皮膚感染	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.8)
	脾臓膿瘍	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	ブドウ球菌性咽頭炎	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	ブドウ球菌性敗血症	2	(0.8)	1	(0.4)	1	(0.4)
	レンサ球菌性菌血症	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
	レンサ球菌性敗血症	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)
	全身性カンジダ	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	白癬感染	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.8)
	足部白癬	3	(1.2)	1	(0.4)	3	(1.2)
	癜風	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	扁桃炎	2	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
	歯膿瘍	1	(0.4)	2	(0.9)	2	(0.8)
	歯感染	2	(0.8)	1	(0.4)	3	(1.2)
	気管炎	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)
	上気道感染	8	(3.3)	2	(0.9)	10	(4.1)
	尿路感染	21	(8.6)	18	(7.9)	13	(5.4)
	腸球菌性尿路感染	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	真菌性尿路感染	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	尿路性敗血症	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)
	ウイルス血症	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	ウイルス感染	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	ウイルス性上気道感染	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)
	外陰部腟カンジダ症	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)
	創部膿瘍	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	創傷感染	8	(3.3)	1	(0.4)	1	(0.4)
	膿創	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
傷害，中毒および処置合併症		86	(35.1)	68	(29.7)	77	(31.8)
	腹部損傷	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	腹部創離開	1	(0.4)	4	(1.7)	1	(0.4)
	吻合部狭窄	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
	節足動物咬傷	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	節足動物刺傷	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	胆管吻合合併症	8	(3.3)	8	(3.5)	11	(4.5)
	第 2 度熱傷	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	頚椎骨折	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)
	化学性腹膜炎	3	(1.2)	2	(0.9)	1	(0.4)
	胸部損傷	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	鎖骨骨折	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)
	移植心の合併症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)

SOC		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	
	PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	移植肝の合併症	3	(1.2)	4	(1.7)	1	(0.4)
	挫傷	4	(1.6)	1	(0.4)	6	(2.5)
	頭蓋脳損傷	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	擦過傷	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.8)
	顔面損傷	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)
	顔面骨骨折	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	転倒	9	(3.7)	1	(0.4)	6	(2.5)
	大腿骨頚部骨折	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	腓骨骨折	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	足骨折	2	(0.8)	1	(0.4)	0	(0.0)
	体内異物	2	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
	移植片機能不全	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	移植片機能損失	1	(0.4)	2	(0.9)	2	(0.8)
	手骨折	1	(0.4)	2	(0.9)	0	(0.0)
	頭部損傷	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)
	肝血腫	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.8)
	股関節部骨折	2	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
	上腕骨骨折	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.8)
	術後低インスリン血症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	切開部位合併症	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
	切開部位血腫	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	切開部位痛	6	(2.4)	2	(0.9)	9	(3.7)
	瘢痕ヘルニア	24	(9.8)	15	(6.6)	19	(7.9)
	創部炎症	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	注入に伴う反応	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	関節脱臼	3	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
	関節損傷	0	(0.0)	3	(1.3)	0	(0.0)
	裂傷	1	(0.4)	1	(0.4)	4	(1.7)
	靭帯捻挫	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.8)
	肝移植片機能損失	2	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
	下肢骨折	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	腰椎骨折	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	半月板障害	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	多発性外傷	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
	筋損傷	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	筋断裂	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	肉離れ	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	過量投与	0	(0.0)	2	(0.9)	1	(0.4)
	骨盤骨折	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	腰椎穿刺後症候群	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	処置後胆汁漏出	4	(1.6)	3	(1.3)	2	(0.8)
	処置後合併症	2	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
	処置後分泌物	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)

SOC		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	
	PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	処置後血腫	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	処置後出血	1	(0.4)	1	(0.4)	1	(0.4)
	外傷後疼痛	2	(0.8)	1	(0.4)	3	(1.2)
	術後ヘルニア	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	処置による出血	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	処置による低血圧	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	処置による悪心	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	処置による疼痛	7	(2.9)	8	(3.5)	10	(4.1)
	恥骨骨折	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	橈骨骨折	1	(0.4)	1	(0.4)	1	(0.4)
	肋骨骨折	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.8)
	交通事故	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.8)
	引っかき傷	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	陰嚢血腫	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	漿液腫	2	(0.8)	1	(0.4)	1	(0.4)
	脊椎圧迫骨折	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
	脊椎骨折	2	(0.8)	1	(0.4)	0	(0.0)
	脾破裂	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	硬膜下血腫	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	サンバーン	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	縫合関連合併症	2	(0.8)	2	(0.9)	0	(0.0)
	縫合断裂	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	腱損傷	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	熱傷	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	脛骨骨折	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	歯牙破折	2	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
	各種物質毒性	2	(0.8)	3	(1.3)	10	(4.1)
	輸血反応	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	ワクチン接種合併症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	血管偽動脈瘤	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	創傷	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
	創合併症	3	(1.2)	0	(0.0)	2	(0.8)
	創し開	0	(0.0)	5	(2.2)	3	(1.2)
	創部分泌	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	手首関節骨折	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.8)
臨床検査		92	(37.6)	89	(38.9)	98	(40.5)
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.4)	1	(0.4)	3	(1.2)
	α1 フェトプロテイン増加	2	(0.8)	1	(0.4)	0	(0.0)
	アンモニア増加	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)
	アミラーゼ増加	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.8)
	細菌検査陽性	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	血中アルブミン減少	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)

SOC		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	
	PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	血中アルカリホスファターゼ増加	8	(3.3)	3	(1.3)	1	(0.4)
	血中重炭酸塩減少	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	血中ビリルビン増加	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(2.1)
	血中カルシウム増加	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	血中コレステロール増加	3	(1.2)	4	(1.7)	4	(1.7)
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2	(0.8)	2	(0.9)	0	(0.0)
	血中クレアチニン増加	5	(2.0)	6	(2.6)	18	(7.4)
	血中卵胞刺激ホルモン増加	1	(0.4)	2	(0.9)	0	(0.0)
	血中ブドウ糖異常	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	血中ブドウ糖増加	4	(1.6)	0	(0.0)	6	(2.5)
	血中ホモシステイン増加	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	血中鉄減少	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	血中乳酸脱水素酵素増加	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	血中乳酸増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	血中黄体形成ホルモン増加	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)
	血中マグネシウム減少	6	(2.4)	3	(1.3)	2	(0.8)
	血中リン減少	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
	血中カリウム減少	2	(0.8)	2	(0.9)	1	(0.4)
	血中カリウム増加	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)
	血圧上昇	2	(0.8)	2	(0.9)	0	(0.0)
	収縮期血圧低下	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	血中テストステロン減少	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)
	血中テストステロン増加	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	血中甲状腺刺激ホルモン減少	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	血中トリグリセリド増加	0	(0.0)	3	(1.3)	3	(1.2)
	血中尿素増加	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.8)
	血中尿酸増加	1	(0.4)	4	(1.7)	0	(0.0)
	体温上昇	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	呼吸音異常	1	(0.4)	1	(0.4)	1	(0.4)
	C-反応性蛋白増加	3	(1.2)	3	(1.3)	2	(0.8)
	心雑音	1	(0.4)	1	(0.4)	1	(0.4)
	胸部 X 線異常	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	胆管造影	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	サイトメガロウイルス検査陽性	1	(0.4)	1	(0.4)	1	(0.4)
	心電図 ST 部分上昇	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	心電図異常	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	内視鏡的逆行性胆道膵管撮影	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	エプスタイン・バーウイルス検査陽性	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	5	(2.0)	9	(3.9)	3	(1.2)
	グリコヘモグロビン増加	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	ヘマトクリット減少	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	ヘモグロビン減少	2	(0.8)	0	(0.0)	2	(0.8)
	心拍数増加	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)

SOC		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	
	PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	肝動脈血流減少	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.8)
	肝酵素異常	2	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
	肝酵素上昇	15	(6.1)	23	(10.0)	18	(7.4)
	B 型肝炎抗原陽性	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	B 型肝炎表面抗原陽性	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	C 型肝炎 RNA 増加	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	C 型肝炎ウイルス検査陽性	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	免疫抑制剤濃度増加	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)
	INR 増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	眼圧上昇	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	臨床検査異常	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	軽鎖分析	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	リパーゼ増加	2	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
	脂質増加	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	肝機能検査異常	19	(7.8)	27	(11.8)	25	(10.3)
	肝スキャン異常	1	(0.4)	2	(0.9)	1	(0.4)
	リンパ球数減少	0	(0.0)	2	(0.9)	2	(0.8)
	血小板数減少	1	(0.4)	3	(1.3)	1	(0.4)
	血小板数増加	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	腎機能検査異常	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
	呼吸数減少	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	血清フェリチン減少	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	総コレステロール／HDL 比増加	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	トランスアミナーゼ上昇	18	(7.3)	10	(4.4)	12	(5.0)
	尿量減少	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	尿量増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	ビタミン B12 減少	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	ビタミン D 減少	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	体重減少	8	(3.3)	5	(2.2)	6	(2.5)
	体重増加	10	(4.1)	6	(2.6)	11	(4.5)
	白血球数減少	4	(1.6)	6	(2.6)	2	(0.8)
	白血球数増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	尿中白血球	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
代謝および栄養障害		134	(54.7)	106	(46.3)	106	(43.8)
	異常体重増加	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	アシドーシス	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	体脂肪異常	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	悪液質	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.8)
	細胞死	2	(0.8)	3	(1.3)	2	(0.8)
	中心性肥満	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	食欲減退	16	(6.5)	6	(2.6)	16	(6.6)
	脱水	4	(1.6)	4	(1.7)	5	(2.1)
	糖尿病	19	(7.8)	10	(4.4)	14	(5.8)

SOC		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	
	PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	コントロール不良の糖尿病	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
	栄養不良関連型糖尿病	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	糖尿病性ケトアシドーシス	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	脂質異常症	6	(2.4)	8	(3.5)	7	(2.9)
	体液平衡失調	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	水分過負荷	3	(1.2)	2	(0.9)	2	(0.8)
	体液貯留	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	葉酸欠乏	1	(0.4)	1	(0.4)	1	(0.4)
	耐糖能障害	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
	痛風	3	(1.2)	3	(1.3)	5	(2.1)
	ヘモクロマトーシス	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	高カルシウム血症	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.8)
	高コレステロール血症	27	(11.0)	21	(9.2)	9	(3.7)
	高血糖	11	(4.5)	8	(3.5)	10	(4.1)
	高カリウム血症	12	(4.9)	9	(3.9)	24	(9.9)
	高脂血症	21	(8.6)	24	(10.5)	5	(2.1)
	高リン酸塩血症	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	高トリグリセリド血症	20	(8.2)	9	(3.9)	4	(1.7)
	高尿酸血症	7	(2.9)	1	(0.4)	8	(3.3)
	低アルブミン血症	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.8)
	低カルシウム血症	4	(1.6)	6	(2.6)	3	(1.2)
	低血糖症	5	(2.0)	4	(1.7)	8	(3.3)
	低カリウム血症	13	(5.3)	9	(3.9)	9	(3.7)
	低マグネシウム血症	19	(7.8)	6	(2.6)	17	(7.0)
	低ナトリウム血症	1	(0.4)	3	(1.3)	1	(0.4)
	低リン酸血症	1	(0.4)	1	(0.4)	3	(1.2)
	血液量減少症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	食欲亢進	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(1.7)
	鉄欠乏	1	(0.4)	3	(1.3)	0	(0.0)
	ケトアシドーシス	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	乳酸アシドーシス	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)
	ラクトース不耐性	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	マグネシウム欠乏	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)
	栄養障害	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.8)
	代謝性アシドーシス	1	(0.4)	2	(0.9)	3	(1.2)
	無機質欠乏	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	肥満	3	(1.2)	2	(0.9)	2	(0.8)
	過体重	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)
	1 型糖尿病	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	2 型糖尿病	2	(0.8)	0	(0.0)	3	(1.2)
	ビタミン B12 欠乏	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	ビタミン D 欠乏	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)

SOC	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	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
筋骨格系および結合組織障害	82	(33.5)	66	(28.8)	101	(41.7)
関節痛	22	(9.0)	13	(5.7)	23	(9.5)
関節炎	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.8)
関節障害	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
背部痛	20	(8.2)	14	(6.1)	29	(12.0)
骨痛	1	(0.4)	3	(1.3)	3	(1.2)
骨腫脹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
バニオン	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
滑液包炎	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
軟骨肥厚	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
尾骨痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
肋軟骨炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
外骨腫	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.8)
側腹部痛	2	(0.8)	5	(2.2)	5	(2.1)
痛風性関節炎	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
高クレアチン血症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
椎間板変性症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
椎間板障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
椎間板突出	1	(0.4)	0	(0.0)	3	(1.2)
関節滲出液	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
関節硬直	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.8)
関節腫脹	1	(0.4)	3	(1.3)	1	(0.4)
四肢不快感	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
筋萎縮	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.8)
筋固縮	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
筋痙縮	14	(5.7)	9	(3.9)	23	(9.5)
筋緊張	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
筋力低下	3	(1.2)	0	(0.0)	4	(1.7)
筋骨格系胸痛	6	(2.4)	4	(1.7)	3	(1.2)
筋骨格不快感	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
筋骨格痛	6	(2.4)	1	(0.4)	15	(6.2)
筋骨格硬直	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
筋肉痛	9	(3.7)	8	(3.5)	7	(2.9)
筋炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
頚部痛	3	(1.2)	2	(0.9)	3	(1.2)
変形性関節症	4	(1.6)	2	(0.9)	7	(2.9)
骨端症	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)
骨壊死	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
骨減少症	3	(1.2)	3	(1.3)	6	(2.5)
骨粗鬆症	10	(4.1)	5	(2.2)	3	(1.2)
四肢痛	10	(4.1)	15	(6.6)	16	(6.6)
顎痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
病的骨折	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)

SOC		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	
	PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	多発性関節炎	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.8)
	恥骨痛	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	横紋筋融解症	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)
	関節リウマチ	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	肩回旋筋腱板症候群	1	(0.4)	2	(0.9)	4	(1.7)
	変形性脊椎症	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.8)
	脊椎すべり症	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)
	滑液嚢腫	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	滑膜炎	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	腱炎	3	(1.2)	2	(0.9)	2	(0.8)
	腱鞘炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	弾発指	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）		24	(9.8)	17	(7.4)	27	(11.2)
	腹部新生物	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	副腎腺腫	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)
	肛門性器疣贅	2	(0.8)	0	(0.0)	2	(0.8)
	基底細胞癌	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	十二指腸の良性新生物	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	皮膚良性新生物	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	甲状腺の良性新生物	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	膵臓の良性新生物	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	陰茎の良性新生物	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	ボーエン病	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	キャッスルマン病	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	大腸腺腫	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.8)
	転移性結腸直腸癌	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	子宮内膜癌	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	線維腫	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	線維性組織球腫	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	胃肉腫	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	神経膠芽細胞腫	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	血管腫	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	転移性肝癌	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
	肝新生物	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	肝の悪性新生物	3	(1.2)	1	(0.4)	1	(0.4)
	再発肝臓悪性新生物	0	(0.0)	2	(0.9)	1	(0.4)
	貪食細胞性組織球症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	カポジ肉腫	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.8)
	喉頭癌	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	脂肪腫	1	(0.4)	2	(0.9)	0	(0.0)
	肺新生物	4	(1.6)	2	(0.9)	2	(0.8)
	肺の悪性新生物	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	リンパ腫	2	(0.8)	1	(0.4)	0	(0.0)

SOC		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	
	PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	悪性黒色腫	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	メラノサイト性母斑	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	副腎転移	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	骨転移	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	脊椎転移	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	転移性悪性黒色腫	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	転移性新生物	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	中咽頭癌，病期不明	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	形質細胞腫	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	移植後リンパ増殖性障害	2	(0.8)	1	(0.4)	0	(0.0)
	前立腺癌	2	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
	前立腺腺腫	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)
	直腸癌	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	後腹膜癌	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	脂漏性角化症	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.8)
	皮膚乳頭腫	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(1.7)
	扁平上皮癌	1	(0.4)	1	(0.4)	1	(0.4)
	皮膚有棘細胞癌	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.8)
	甲状腺新生物	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	子宮平滑筋腫	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
神経系障害		99	(40.4)	80	(34.9)	101	(41.7)
	味覚消失	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	健忘	1	(0.4)	2	(0.9)	1	(0.4)
	失語症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	平衡障害	0	(0.0)	2	(0.9)	1	(0.4)
	灼熱感	1	(0.4)	2	(0.9)	0	(0.0)
	頚動脈硬化症	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	頚動脈狭窄	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	手根管症候群	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.8)
	脳出血	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)
	脳梗塞	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	脳血管発作	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)
	頚髄神経根痛	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	群発頭痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	痙攣	1	(0.4)	3	(1.3)	2	(0.8)
	重症疾患多発ニューロパチー	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	糖尿病性ニューロパチー	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	注意力障害	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)
	浮動性めまい	12	(4.9)	7	(3.1)	12	(5.0)
	体位性めまい	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	異常感覚	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	構語障害	2	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
	味覚異常	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)

SOC		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	
	PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	ジスキネジー	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	脳炎	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)
	てんかん	2	(0.8)	0	(0.0)	2	(0.8)
	顔面不全麻痺	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)
	頭部不快感	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	頭痛	53	(21.6)	40	(17.5)	54	(22.3)
	肝性脳症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	知覚過敏	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	筋緊張亢進	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	感覚鈍麻	5	(2.0)	8	(3.5)	3	(1.2)
	低酸素性虚血性脳症	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	頭蓋内圧上昇	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	虚血性脳卒中	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	嗜眠	4	(1.6)	1	(0.4)	1	(0.4)
	意識消失	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	精神的機能障害	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	片頭痛	6	(2.4)	0	(0.0)	1	(0.4)
	不全単麻痺	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)
	運動機能障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	神経痛	3	(1.2)	3	(1.3)	3	(1.2)
	末梢性ニューロパチー	3	(1.2)	5	(2.2)	0	(0.0)
	錯感覚	6	(2.4)	5	(2.2)	8	(3.3)
	麻痺	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	対麻痺	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	パーキンソニズム	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	嗅覚錯誤	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	部分発作	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	末梢性感覚ニューロパチー	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	腓骨神経麻痺	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	多発ニューロパチー	2	(0.8)	0	(0.0)	2	(0.8)
	睡眠の質低下	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)
	ヘルペス後神経痛	1	(0.4)	1	(0.4)	3	(1.2)
	姿勢反射障害	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	失神寸前の状態	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	精神運動亢進	2	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
	神経根痛	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	上腕の神経根炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	下肢静止不能症候群	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	坐骨神経痛	3	(1.2)	0	(0.0)	2	(0.8)
	感覚障害	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)
	副鼻腔炎に伴う頭痛	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.8)
	睡眠期リズム障害	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	傾眠	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)

SOC		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	
	PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	会話障害	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	脊髄圧迫	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	失神	2	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
	緊張性頭痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	一過性脳虚血発作	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)
	振戦	25	(10.2)	17	(7.4)	37	(15.3)
	第 7 脳神経麻痺	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	血管性頭痛	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
妊娠，産褥および周産期の状態		0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	自然流産	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	妊娠	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
精神障害		53	(21.6)	43	(18.8)	52	(21.5)
	適応障害	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	感情障害	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	攻撃性	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	激越	4	(1.6)	0	(0.0)	2	(0.8)
	アルコール乱用	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)
	アルコール症	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.8)
	怒り	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	不安	12	(4.9)	7	(3.1)	6	(2.5)
	無感情	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	双極 I 型障害	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	双極性障害	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	錯乱状態	4	(1.6)	4	(1.7)	3	(1.2)
	譫妄	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
	抑うつ気分	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	うつ病	17	(6.9)	10	(4.4)	14	(5.8)
	失見当識	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)
	薬物乱用	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	薬物依存	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	感情的苦悩	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	幻覚	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)
	幻聴	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	幻視	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)
	不眠症	17	(6.9)	18	(7.9)	24	(9.9)
	リビドー減退	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	大うつ病	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	精神状態変化	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.8)
	気分動揺	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	神経過敏	1	(0.4)	1	(0.4)	1	(0.4)
	パニック発作	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	精神病性障害	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)
	落ち着きのなさ	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)

SOC		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	
	PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	睡眠障害	4	(1.6)	6	(2.6)	2	(0.8)
	ストレス	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
	自殺念慮	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	自殺企図	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
腎および尿路障害		67	(27.3)	54	(23.6)	73	(30.2)
	急性腎前性腎不全	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	高窒素血症	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	膀胱痛	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	膀胱痙縮	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	尿路結石	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	糖尿病性腎症	2	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
	排尿困難	3	(1.2)	3	(1.3)	2	(0.8)
	糸球体腎炎	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	膜性増殖性糸球体腎炎	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	膜性糸球体腎炎	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	血尿	1	(0.4)	2	(0.9)	0	(0.0)
	水腎症	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	緊張性膀胱	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	白血球尿	2	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
	尿意切迫	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.8)
	腎結石症	0	(0.0)	2	(0.9)	2	(0.8)
	腎症	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.2)
	中毒性ネフロパシー	3	(1.2)	3	(1.3)	2	(0.8)
	腎硬化症	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)
	ネフローゼ症候群	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)
	夜間頻尿	6	(2.4)	3	(1.3)	4	(1.7)
	乏尿	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.8)
	頻尿	2	(0.8)	1	(0.4)	4	(1.7)
	多尿	2	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
	蛋白尿	9	(3.7)	10	(4.4)	2	(0.8)
	腎嚢胞	2	(0.8)	3	(1.3)	2	(0.8)
	腎嚢胞出血	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	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)
	慢性腎不全	1	(0.4)	1	(0.4)	4	(1.7)
	腎機能障害	8	(3.3)	9	(3.9)	16	(6.6)
	腎臓痛	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	有痛性排尿困難	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	尿管瘻	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	切迫性尿失禁	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)
	排尿躊躇	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	尿失禁	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)

SOC	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	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
生殖系および乳房障害	18	(7.3)	14	(6.1)	17	(7.0)
子宮付属器嚢胞	2	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
亀頭炎	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
良性前立腺肥大症	4	(1.6)	3	(1.3)	5	(2.1)
乳房腫瘤	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
乳房腫脹	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
子宮頚部上皮異形成	3	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
子宮内膜形成異常	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
勃起不全	5	(2.0)	5	(2.2)	5	(2.1)
性器発疹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
性器腫脹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
女性化乳房	1	(0.4)	1	(0.4)	1	(0.4)
閉経期症状	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
月経過多	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
卵巣嚢胞	2	(0.8)	1	(0.4)	0	(0.0)
骨盤痛	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
前立腺症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
陰嚢浮腫	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
陰嚢腫脹	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
腟出血	1	(0.4)	1	(0.4)	1	(0.4)
外陰部びらん	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
外陰腟そう痒症	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	75	(30.6)	49	(21.4)	62	(25.6)
急性呼吸不全	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
無気肺	2	(0.8)	2	(0.9)	3	(1.2)
気管支反応性亢進	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
気管支閉塞	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
慢性気管支炎	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
気管支痙攣	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
慢性閉塞性肺疾患	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)
咳嗽	21	(8.6)	15	(6.6)	20	(8.3)
発声障害	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)
呼吸困難	19	(7.8)	6	(2.6)	14	(5.8)
労作性呼吸困難	5	(2.0)	4	(1.7)	6	(2.5)
肺気腫	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
鼻出血	7	(2.9)	5	(2.2)	1	(0.4)
血胸	0	(0.0)	2	(0.9)	2	(0.8)
しゃっくり	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
水気胸	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
胸水症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
低酸素症	0	(0.0)	3	(1.3)	1	(0.4)
気管支分泌増加	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
間質性肺疾患	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)

SOC		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	
	PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	肺硬化	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	肺障害	2	(0.8)	1	(0.4)	0	(0.0)
	肺浸潤	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	鼻閉	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)
	閉塞性気道障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	口腔咽頭痛	16	(6.5)	6	(2.6)	4	(1.7)
	口腔咽頭プラーク	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	呼吸時疼痛	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
	咽頭紅斑	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	胸水	15	(6.1)	7	(3.1)	13	(5.4)
	胸膜痛	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
	肺臓炎	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	気胸	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	湿性咳嗽	4	(1.6)	1	(0.4)	2	(0.8)
	肺動脈性肺高血圧症	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
	肺うっ血	0	(0.0)	2	(0.9)	3	(1.2)
	肺塞栓症	2	(0.8)	2	(0.9)	0	(0.0)
	肺線維症	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	肺高血圧症	3	(1.2)	1	(0.4)	1	(0.4)
	肺水腫	2	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
	呼吸性アシドーシス	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	呼吸障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	呼吸不全	5	(2.0)	1	(0.4)	2	(0.8)
	気道うっ血	2	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
	アレルギー性鼻炎	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	季節性鼻炎	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)
	鼻漏	1	(0.4)	2	(0.9)	3	(1.2)
	低音性連続性ラ音	1	(0.4)	1	(0.4)	1	(0.4)
	副鼻腔うっ血	2	(0.8)	1	(0.4)	7	(2.9)
	副鼻腔障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	睡眠時無呼吸症候群	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.8)
	痰貯留	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	咽喉刺激感	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	上気道うっ血	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	上気道咳症候群	2	(0.8)	1	(0.4)	3	(1.2)
	喘鳴	0	(0.0)	2	(0.9)	1	(0.4)
皮膚および皮下組織障害		68	(27.8)	66	(28.8)	78	(32.2)
	ざ瘡	5	(2.0)	5	(2.2)	1	(0.4)
	日光性角化症	3	(1.2)	2	(0.9)	2	(0.8)
	脱毛症	12	(4.9)	5	(2.2)	11	(4.5)
	血管浮腫	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	水疱	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
	胆汁うっ滞性そう痒症	4	(1.6)	4	(1.7)	3	(1.2)

SOC		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	
	PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	冷汗	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	褥瘡性潰瘍	1	(0.4)	1	(0.4)	1	(0.4)
	皮膚嚢腫	2	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
	皮膚炎	0	(0.0)	3	(1.3)	0	(0.0)
	ざ瘡様皮膚炎	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	アレルギー性皮膚炎	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	皮膚乾燥	2	(0.8)	3	(1.3)	1	(0.4)
	発汗障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	斑状出血	3	(1.2)	0	(0.0)	3	(1.2)
	湿疹	2	(0.8)	1	(0.4)	1	(0.4)
	貨幣状湿疹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	紅斑	3	(1.2)	1	(0.4)	3	(1.2)
	結節性紅斑	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	顔のやせ	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
	紅色汗疹	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	多汗症	3	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.4)
	過角化	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
	内出血発生の増加傾向	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(1.7)
	嵌入爪	1	(0.4)	2	(0.9)	0	(0.0)
	黒子	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.8)
	苔癬様角化症	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	後天性リポジストロフィー	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	寝汗	4	(1.6)	4	(1.7)	6	(2.5)
	爪痛	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	爪破損	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.8)
	点状出血	0	(0.0)	2	(0.9)	3	(1.2)
	毛孔性紅色粃糠疹	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	痒疹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	そう痒症	13	(5.3)	12	(5.2)	6	(2.5)
	アレルギー性そう痒症	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.8)
	全身性そう痒症	13	(5.3)	14	(6.1)	17	(7.0)
	乾癬	0	(0.0)	2	(0.9)	2	(0.8)
	紫斑	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	発疹	11	(4.5)	9	(3.9)	10	(4.1)
	紅斑性皮疹	2	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
	全身性皮疹	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.8)
	斑状皮疹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	丘疹性皮疹	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	そう痒性皮疹	2	(0.8)	0	(0.0)	2	(0.8)
	酒さ	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	痂皮	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	瘢痕	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)
	瘢痕痛	4	(1.6)	0	(0.0)	6	(2.5)

SOC	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	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
皮膚変色	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
皮膚障害	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
皮膚びらん	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
皮膚剥脱	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
皮膚亀裂	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
皮膚色素過剰	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
皮膚硬結	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
皮膚刺激	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
皮膚病変	1	(0.4)	2	(0.9)	1	(0.4)
皮膚潰瘍	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)
うっ滞性皮膚炎	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)
スティーブンス・ジョンソン症候群	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
顔面腫脹	3	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
蕁麻疹	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.8)
黄色板腫	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
社会環境	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)
アルコール摂取	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
治療非遵守	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
外科および内科処置	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
結腸瘻閉鎖	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
血管障害	72	(29.4)	50	(21.8)	68	(28.1)
大動脈瘤	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)
大動脈硬化症	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)
大動脈障害	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
動脈硬化症	2	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
血圧変動	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
循環虚脱	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
側副血行	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
深部静脈血栓症	5	(2.0)	2	(0.9)	1	(0.4)
潮紅	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
血腫	2	(0.8)	1	(0.4)	5	(2.1)
出血	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
ほてり	1	(0.4)	3	(1.3)	1	(0.4)
充血	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
高血圧	52	(21.2)	35	(15.3)	44	(18.2)
高血圧クリーゼ	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)
低血圧	2	(0.8)	5	(2.2)	7	(2.9)
血液量減少性ショック	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
腹腔内血腫	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.8)
不安定血圧	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
リンパ嚢腫	0	(0.0)	2	(0.9)	2	(0.8)
リンパ浮腫	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)
起立性低血圧	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)

SOC		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	
	PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	骨盤静脈血栓症	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	末梢動脈閉塞性疾患	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
	末梢性虚血	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	末梢血管障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	静脈炎	3	(1.2)	2	(0.9)	2	(0.8)
	血栓性静脈炎	2	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
	静脈瘤性潰瘍	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	静脈瘤	0	(0.0)	1	(0.4)	3	(1.2)
	血管破裂	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	血管シャント	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	大静脈血栓症	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	静脈不全	1	(0.4)	0	(0.0)	3	(1.2)
	四肢静脈血栓症	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)

Source：24M-Table 14.3.1-1.1

Table 4-52 すべての副作用の発現率：24 ヵ月評価（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		TAC 離脱群 N = 229		標準量 TAC 群 N = 242	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	173	(70.6)	161	(70.3)	155	(64.0)
血液およびリンパ系障害	44	(18.0)	33	(14.4)	9	(3.7)
貧血	8	(3.3)	9	(3.9)	1	(0.4)
巨赤芽球性貧血	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
鉄欠乏性貧血	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)
白血球減少症	22	(9.0)	17	(7.4)	3	(1.2)
リンパ節炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
リンパ節症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
リンパ球減少症	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)
小球性貧血	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)
好中球減少症	6	(2.4)	1	(0.4)	0	(0.0)
汎血球減少症	8	(3.3)	2	(0.9)	1	(0.4)
脾腫	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
血小板減少症	10	(4.1)	11	(4.8)	1	(0.4)
心臓障害	5	(2.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
狭心症	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
冠動脈硬化症	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
冠動脈疾患	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
心嚢液貯留	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
頻脈	1	(0.4)	1	(0.4)	1	(0.4)
耳および迷路障害	4	(1.6)	3	(1.3)	1	(0.4)
耳痛	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
耳鳴	1	(0.4)	1	(0.4)	1	(0.4)
回転性めまい	2	(0.8)	2	(0.9)	0	(0.0)
内分泌障害	2	(0.8)	0	(0.0)	2	(0.8)
アンドロゲン欠乏症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
クッシング様	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
低アルドステロン症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
性腺機能低下	2	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
男性性腺機能低下	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
眼障害	3	(1.2)	2	(0.9)	2	(0.8)
糖尿病性眼病変	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
眼乾燥	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
眼痛	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
緑内障	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
網膜剥離	2	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
霧視	2	(0.8)	1	(0.4)	0	(0.0)
視力障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
胃腸障害	49	(20.0)	30	(13.1)	22	(9.1)
腹部不快感	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)

SOC		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	
	PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	腹部ヘルニア	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)
	腹痛	3	(1.2)	3	(1.3)	2	(0.8)
	下腹部痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	上腹部痛	2	(0.8)	2	(0.9)	3	(1.2)
	アフタ性口内炎	6	(2.4)	1	(0.4)	0	(0.0)
	腹水	1	(0.4)	4	(1.7)	0	(0.0)
	大腸炎	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)
	便秘	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	下痢	17	(6.9)	13	(5.7)	18	(7.4)
	血性下痢	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	口内乾燥	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	十二指腸炎	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	消化不良	3	(1.2)	0	(0.0)	3	(1.2)
	嚥下障害	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	小腸炎	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)
	糞塊	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	鼓腸	2	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
	胃潰瘍	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)
	胃炎	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	びらん性胃炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	胃腸出血	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)
	胃食道逆流性疾患	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	歯肉びらん	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	舌痛	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	痔核	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	内臓ヘルニア	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	胃排出不全	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	大腸潰瘍	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	限局性腹腔内液貯留	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	腸間膜静脈血栓症	2	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
	口腔内潰瘍形成	8	(3.3)	6	(2.6)	1	(0.4)
	悪心	5	(2.0)	2	(0.9)	5	(2.1)
	食道炎	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
	口腔瘻	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	膵脂肪腫症	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	腹膜出血	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	直腸炎	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	口内炎	4	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
	臍ヘルニア	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	上部消化管出血	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	嘔吐	1	(0.4)	4	(1.7)	1	(0.4)
一般・全身障害および投与部位の状態		28	(11.4)	29	(12.7)	13	(5.4)
	カテーテル留置部位疼痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)

SOC	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	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
悪寒	3	(1.2)	1	(0.4)	0	(0.0)
薬効欠如	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
顔面浮腫	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
疲労	4	(1.6)	0	(0.0)	3	(1.2)
歩行障害	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
全身健康状態低下	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
全身性浮腫	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
治癒不良	2	(0.8)	6	(2.6)	1	(0.4)
炎症	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
インフルエンザ様疾患	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
倦怠感	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
多臓器不全	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)
非心臓性胸痛	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
浮腫	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
末梢性浮腫	11	(4.5)	9	(3.9)	4	(1.7)
発熱	8	(3.3)	11	(4.8)	2	(0.8)
突然死	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
全身性炎症反応症候群	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
肝胆道系障害	8	(3.3)	15	(6.6)	10	(4.1)
急性肝不全	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
胆管閉塞	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
胆管狭窄	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
胆汁性嚢胞	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)
胆管炎	3	(1.2)	4	(1.7)	2	(0.8)
慢性胆管炎	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
胆汁うっ滞	3	(1.2)	3	(1.3)	1	(0.4)
肝細胞融解性肝炎	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
肝動脈狭窄	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
肝線維症	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
肝機能異常	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
肝壊死	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
脂肪肝	1	(0.4)	2	(0.9)	1	(0.4)
肝炎	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
胆汁うっ滞性肝炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
肝毒性	2	(0.8)	1	(0.4)	0	(0.0)
高トランスアミナーゼ血症	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
胆汁うっ滞性黄疸	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
非アルコール性脂肪性肝炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
免疫系障害	4	(1.6)	14	(6.1)	3	(1.2)
肝移植拒絶反応	4	(1.6)	14	(6.1)	3	(1.2)
感染症および寄生虫症	39	(15.9)	45	(19.7)	35	(14.5)
腹壁膿瘍	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
頚部膿瘍	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)

SOC		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	
	PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	肛門膿瘍	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	細菌感染	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	細菌性敗血症	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
	胆道感染	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	細気管支炎	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	気管支炎	2	(0.8)	0	(0.0)	3	(1.2)
	気管支肺炎	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)
	カンジダ症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	蜂巣炎	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
	慢性副鼻腔炎	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	クロストリジウム感染	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
	クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	膀胱炎	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)
	サイトメガロウイルス性大腸炎	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	サイトメガロウイルス感染	3	(1.2)	4	(1.7)	2	(0.8)
	サイトメガロウイルス血症	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)
	医療機器関連感染	0	(0.0)	2	(0.9)	1	(0.4)
	感染性下痢	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	心内膜炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	腸球菌性菌血症	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	腸球菌感染	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	腸球菌性敗血症	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)
	丹毒	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)
	大腸菌性敗血症	2	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
	熱性感染症	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	せつ	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	胃腸炎	1	(0.4)	1	(0.4)	1	(0.4)
	ノロウイルス性胃腸炎	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)
	ウイルス性胃腸炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	消化管感染	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)
	H1N1 インフルエンザ	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	B 型肝炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	C 型肝炎	8	(3.3)	2	(0.9)	6	(2.5)
	単純ヘルペス	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)
	ヘルペスウイルス感染	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	帯状疱疹	1	(0.4)	4	(1.7)	4	(1.7)
	ヒトヘルペスウイルス 6 感染	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	切開部位膿瘍	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	切開部位感染	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	感染性嚢腫	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	感染	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)
	感染性腹膜炎	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	喉頭炎	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)

SOC		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	
	PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	肝膿瘍	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
	限局性感染	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	肺膿瘍	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	爪感染	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	鼻咽頭炎	1	(0.4)	5	(2.2)	5	(2.1)
	爪真菌症	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	口腔カンジダ症	3	(1.2)	4	(1.7)	2	(0.8)
	口腔真菌感染	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)
	口腔ヘルペス	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)
	中耳炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	爪囲炎	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
	腹膜炎	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)
	細菌性腹膜炎	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)
	肺炎	7	(2.9)	6	(2.6)	2	(0.8)
	真菌性肺炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	ヘルペスウイルス肺炎	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	レンサ球菌性肺炎	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	偽膜性大腸炎	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	シュードモナス性敗血症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	気道感染	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)
	鼻炎	2	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
	ライノウイルス感染	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	敗血症	2	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
	敗血症性ショック	1	(0.4)	1	(0.4)	1	(0.4)
	副鼻腔炎	2	(0.8)	1	(0.4)	2	(0.8)
	脾臓膿瘍	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	ブドウ球菌性咽頭炎	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	レンサ球菌性敗血症	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)
	足部白癬	2	(0.8)	1	(0.4)	0	(0.0)
	扁桃炎	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	歯膿瘍	1	(0.4)	1	(0.4)	1	(0.4)
	歯感染	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	上気道感染	1	(0.4)	0	(0.0)	4	(1.7)
	尿路感染	6	(2.4)	8	(3.5)	7	(2.9)
	真菌性尿路感染	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	尿路性敗血症	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	外陰部腟カンジダ症	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)
	創傷感染	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)
傷害，中毒および処置合併症		9	(3.7)	14	(6.1)	11	(4.5)
	腹部創離開	1	(0.4)	2	(0.9)	0	(0.0)
	化学性腹膜炎	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	移植肝の合併症	1	(0.4)	3	(1.3)	0	(0.0)
	肝血腫	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)

SOC		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	
	PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	瘢痕ヘルニア	6	(2.4)	3	(1.3)	1	(0.4)
	処置による疼痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	サンバーン	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	各種物質毒性	1	(0.4)	3	(1.3)	8	(3.3)
	創合併症	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	創し開	0	(0.0)	2	(0.9)	1	(0.4)
臨床検査		30	(12.2)	37	(16.2)	38	(15.7)
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	アミラーゼ増加	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	細菌検査陽性	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	血中アルカリホスファターゼ増加	2	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
	血中コレステロール増加	3	(1.2)	2	(0.9)	3	(1.2)
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	血中クレアチニン増加	3	(1.2)	2	(0.9)	13	(5.4)
	血中卵胞刺激ホルモン増加	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)
	血中ブドウ糖増加	2	(0.8)	0	(0.0)	5	(2.1)
	血中乳酸脱水素酵素増加	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	血中黄体形成ホルモン増加	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	血中マグネシウム減少	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.8)
	血中トリグリセリド増加	0	(0.0)	2	(0.9)	1	(0.4)
	血中尿素増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	血中尿酸増加	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	C-反応性蛋白増加	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	サイトメガロウイルス検査陽性	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)
	肝酵素上昇	4	(1.6)	7	(3.1)	6	(2.5)
	臨床検査異常	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	リパーゼ増加	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	脂質増加	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	肝機能検査異常	6	(2.4)	11	(4.8)	7	(2.9)
	肝スキャン異常	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	リンパ球数減少	0	(0.0)	2	(0.9)	1	(0.4)
	血小板数減少	1	(0.4)	2	(0.9)	0	(0.0)
	総コレステロール／HDL 比増加	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	トランスアミナーゼ上昇	2	(0.8)	5	(2.2)	2	(0.8)
	体重減少	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.8)
	体重増加	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.8)
	白血球数減少	4	(1.6)	5	(2.2)	0	(0.0)
代謝および栄養障害		65	(26.5)	53	(23.1)	33	(13.6)
	悪液質	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	細胞死	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)
	食欲減退	2	(0.8)	1	(0.4)	2	(0.8)

SOC		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	
	PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	脱水	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	糖尿病	13	(5.3)	7	(3.1)	8	(3.3)
	コントロール不良の糖尿病	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	栄養不良関連型糖尿病	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	脂質異常症	4	(1.6)	6	(2.6)	3	(1.2)
	体液貯留	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	痛風	1	(0.4)	1	(0.4)	1	(0.4)
	高コレステロール血症	16	(6.5)	13	(5.7)	3	(1.2)
	高血糖	6	(2.4)	2	(0.9)	2	(0.8)
	高カリウム血症	2	(0.8)	5	(2.2)	7	(2.9)
	高脂血症	18	(7.3)	18	(7.9)	4	(1.7)
	高トリグリセリド血症	13	(5.3)	7	(3.1)	1	(0.4)
	高尿酸血症	2	(0.8)	0	(0.0)	4	(1.7)
	低アルブミン血症	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	低カルシウム血症	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)
	低カリウム血症	0	(0.0)	2	(0.9)	1	(0.4)
	低マグネシウム血症	3	(1.2)	0	(0.0)	6	(2.5)
	低リン酸血症	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	乳酸アシドーシス	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	代謝性アシドーシス	1	(0.4)	1	(0.4)	1	(0.4)
	2 型糖尿病	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.8)
筋骨格系および結合組織障害		8	(3.3)	4	(1.7)	14	(5.8)
	関節痛	1	(0.4)	1	(0.4)	3	(1.2)
	背部痛	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
	高クレアチン血症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	関節腫脹	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	筋萎縮	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	筋痙縮	2	(0.8)	0	(0.0)	5	(2.1)
	筋力低下	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)
	筋骨格痛	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	筋肉痛	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	変形性関節症	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
	骨壊死	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	骨減少症	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.8)
	骨粗鬆症	2	(0.8)	1	(0.4)	1	(0.4)
	四肢痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	病的骨折	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	多発性関節炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	横紋筋融解症	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	腱鞘炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）		9	(3.7)	6	(2.6)	10	(4.1)
	肛門性器疣贅	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	十二指腸の良性新生物	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)

SOC		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	
	PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	子宮内膜癌	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	胃肉腫	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	神経膠芽細胞腫	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	転移性肝癌	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	肝の悪性新生物	2	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
	再発肝臓悪性新生物	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	カポジ肉腫	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	喉頭癌	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	肺の悪性新生物	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	リンパ腫	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)
	悪性黒色腫	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	メラノサイト性母斑	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	転移性悪性黒色腫	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	中咽頭癌，病期不明	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	形質細胞腫	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	移植後リンパ増殖性障害	2	(0.8)	1	(0.4)	0	(0.0)
	前立腺癌	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	脂漏性角化症	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.8)
	扁平上皮癌	1	(0.4)	1	(0.4)	1	(0.4)
	皮膚有棘細胞癌	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.8)
神経系障害		33	(13.5)	33	(14.4)	48	(19.8)
	味覚消失	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	平衡障害	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	灼熱感	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	頚動脈狭窄	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	脳梗塞	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	脳血管発作	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	痙攣	1	(0.4)	1	(0.4)	1	(0.4)
	重症疾患多発ニューロパチー	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
	浮動性めまい	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.8)
	味覚異常	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	脳炎	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	てんかん	2	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
	顔面不全麻痺	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	頭痛	13	(5.3)	12	(5.2)	17	(7.0)
	筋緊張亢進	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	感覚鈍麻	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)
	低酸素性虚血性脳症	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	片頭痛	2	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
	不全単麻痺	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	神経痛	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	末梢性ニューロパチー	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)
	錯感覚	2	(0.8)	2	(0.9)	5	(2.1)

SOC	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	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
パーキンソニズム	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
末梢性感覚ニューロパチー	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
ヘルペス後神経痛	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
精神運動亢進	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
下肢静止不能症候群	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
感覚障害	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
会話障害	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
振戦	17	(6.9)	12	(5.2)	28	(11.6)
精神障害	5	(2.0)	6	(2.6)	7	(2.9)
適応障害	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
激越	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
錯乱状態	1	(0.4)	2	(0.9)	0	(0.0)
譫妄	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
うつ病	0	(0.0)	2	(0.9)	1	(0.4)
失見当識	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
幻視	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
不眠症	0	(0.0)	1	(0.4)	4	(1.7)
リビドー減退	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
精神病性障害	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
睡眠障害	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
腎および尿路障害	37	(15.1)	24	(10.5)	41	(16.9)
糸球体腎炎	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
腎症	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.2)
中毒性ネフロパシー	3	(1.2)	1	(0.4)	2	(0.8)
腎硬化症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
ネフローゼ症候群	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
多尿	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
蛋白尿	8	(3.3)	7	(3.1)	2	(0.8)
腎不全	18	(7.3)	11	(4.8)	19	(7.9)
急性腎不全	7	(2.9)	2	(0.9)	5	(2.1)
慢性腎不全	1	(0.4)	1	(0.4)	3	(1.2)
腎機能障害	6	(2.4)	5	(2.2)	13	(5.4)
排尿躊躇	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
生殖系および乳房障害	2	(0.8)	2	(0.9)	1	(0.4)
子宮内膜形成異常	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
勃起不全	2	(0.8)	1	(0.4)	1	(0.4)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	13	(5.3)	8	(3.5)	6	(2.5)
急性呼吸不全	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
慢性気管支炎	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
慢性閉塞性肺疾患	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
咳嗽	4	(1.6)	3	(1.3)	4	(1.7)
呼吸困難	3	(1.2)	1	(0.4)	0	(0.0)
労作性呼吸困難	1	(0.4)	2	(0.9)	1	(0.4)

SOC	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	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
鼻出血	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
低酸素症	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
間質性肺疾患	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
肺障害	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)
肺浸潤	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
口腔咽頭痛	2	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
胸水	1	(0.4)	2	(0.9)	0	(0.0)
湿性咳嗽	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)
肺うっ血	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
肺塞栓症	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
肺線維症	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
呼吸不全	2	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
低音性連続性ラ音	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
皮膚および皮下組織障害	23	(9.4)	25	(10.9)	20	(8.3)
ざ瘡	1	(0.4)	3	(1.3)	0	(0.0)
日光性角化症	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
脱毛症	10	(4.1)	4	(1.7)	8	(3.3)
血管浮腫	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
胆汁うっ滞性そう痒症	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
褥瘡性潰瘍	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)
皮膚炎	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
アレルギー性皮膚炎	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
皮膚乾燥	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
斑状出血	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
湿疹	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
紅斑	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
多汗症	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
過角化	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
寝汗	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.8)
爪破損	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.8)
毛孔性紅色粃糠疹	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
そう痒症	2	(0.8)	1	(0.4)	0	(0.0)
アレルギー性そう痒症	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
全身性そう痒症	3	(1.2)	3	(1.3)	4	(1.7)
乾癬	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
発疹	2	(0.8)	6	(2.6)	1	(0.4)
紅斑性皮疹	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
そう痒性皮疹	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
痂皮	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
瘢痕	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
皮膚病変	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
うっ滞性皮膚炎	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)

SOC	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	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
血管障害	26	(10.6)	14	(6.1)	25	(10.3)
動脈硬化症	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
血圧変動	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
循環虚脱	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
側副血行	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
深部静脈血栓症	2	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
充血	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
高血圧	21	(8.6)	14	(6.1)	21	(8.7)
高血圧クリーゼ	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
低血圧	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
リンパ浮腫	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
末梢動脈閉塞性疾患	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
末梢血管障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
静脈不全	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)

Source：5.3.5.3-2-SCS Appendix 1-Table 1.3-1

4.1.3 H2304E1 試験（参考資料）

添付資料番号：5.3.5.1-4-H2304E1 試験

試験の標題

Extension study to the multicenter, open-label, randomized, controlled study CRAD001H2304 to evaluate the long-term efficacy and safety of concentration-controlled everolimus in liver transplant recipients

治験依頼者

ノバルティス社

治験責任医師

DeSimone P，他

治験実施医療機関

University of Pisa Medical School Hospital，他，計 57 医療機関（ブラジル，イギリス，アイルランド，オーストラリア，フランス，ドイツ，イタリア，オランダ，チェコ，米国，スウェーデン，ベルギー，ロシア，アルゼンチン，コロンビア，スペイン）

試験期間

2010 年 3 月 31 日（最初の被験者の登録日）～2013 年 5 月 3 日（最後の被験者の検査・観察終了日）

開発の相

第 III 相

目的

主要目的

新規脳死肝移植患者を対象に，移植後 36 ヵ月及び 48 ヵ月の，エベロリムスを減量タクロリムス（tacrolimus，TAC）と併用した群（エベロリムス＋減量 TAC 群）の長期安全性及び有効性について，以下を指標として評価する。

- 腎機能
- 複合評価項目（移植肝廃絶又は死亡）の発現率
- 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），移植肝廃絶，又は死亡からなる複合評価項目］の発現率
- C 型肝炎ウイルス（hepatitis C virus，HCV）に関連する移植肝線維化の進展率

副次目的（移植後 36 ヵ月及び 48 ヵ月）

- tBPAR の発現率
- 腎機能の推移及びカルシニューリン阻害剤（calcineurin inhibitor，CNI）に関連する副作用について，以下の項目を評価する。
  - MDRD4 式［abbreviated Modification of Diet in Renal Disease formula（4 variables）］により算出した推算糸球体濾過量（estimated glomerular filtration rate，eGFR）及び Cockcroft-Gault 式を用いたクレアチニンクリアランスによる腎機能
  - 高血圧，神経毒性，及び新規発症糖尿病（new onset diabetes mellitus，NODM）等の CNI に関連する副作用の発現率
- 以下を指標として安全性を評価する。
  - 試験を中止した被験者及び治験薬投与を中止した被験者の割合
  - 治験薬の投与を中断又は用量調節した被験者の割合及びその理由
  - 有害事象及び重篤な有害事象の発現率
  - 感染症の発現率
  - 主要な心血管系イベント（major adverse cardiac events，MACE）の発現率
- HCV 及び HCV に関連する肝線維化について，以下の項目を評価する。
  - HCV ウイルス量（HCV-RNA）
  - HCV に関連する移植肝線維化の進展率
- 移植前に肝細胞癌（hepatocellular carcinoma，HCC）と診断された被験者の HCC 再発率

探索目的

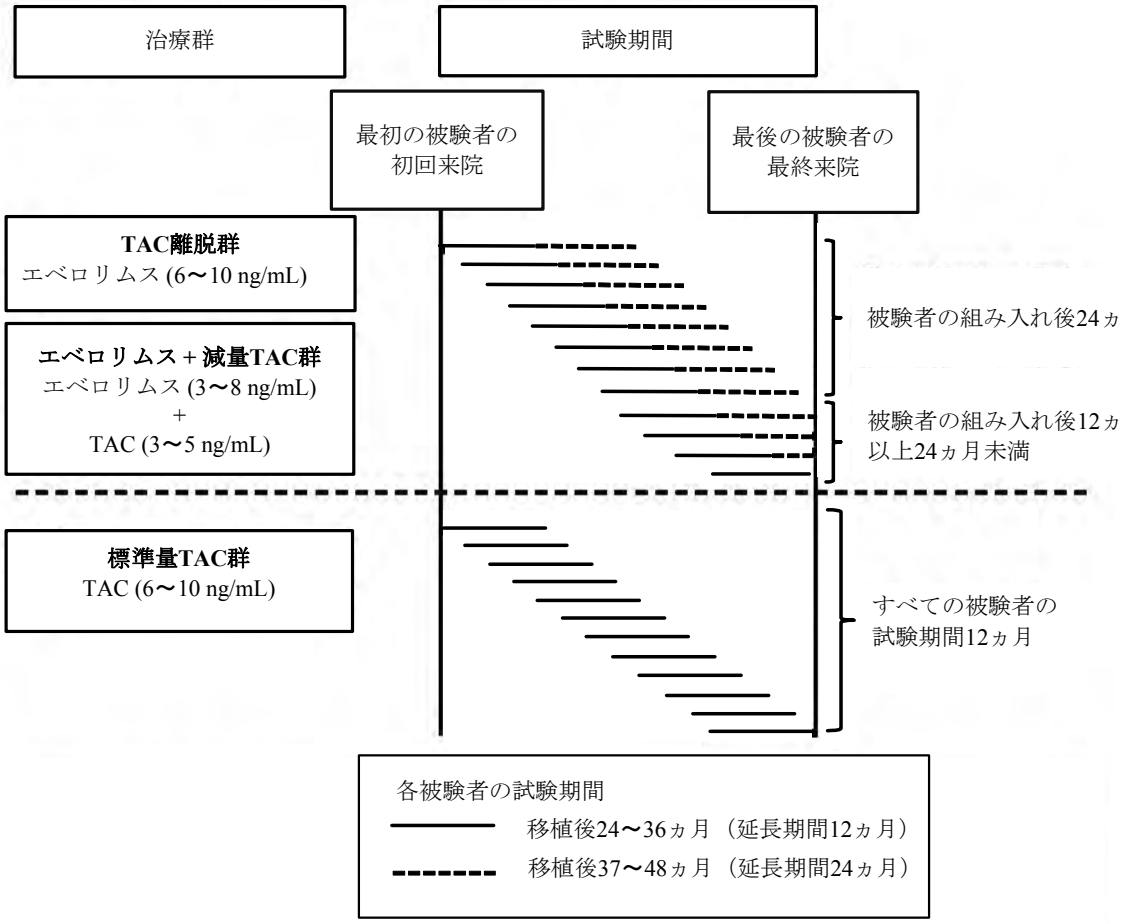
腎障害に関連する尿中バイオマーカー（シスタチン C，α 及び π-グルタチオン S-トランスフェラーゼ，Kim-1，リポカリン-2，クラステリン）の試験期間中の推移を評価する。

試験方法

H2304E1 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，比較対照試験（H2304 試験）の継続投与試験である。試験デザインを Figure 4-1 に示す。H2304 試験の最終月に文書により同意が得られた適格被験者が本試験に移行した。本試験に移行したすべての被験者は H2304 試験で割り付けられた治療を継続した。

H2304 試験で標準量 TAC 群に割り付けられた被験者は移植後 36 ヵ月で投与を終了し，エベロリムス＋減量 TAC 群及び TAC 離脱群（移植後 4 週からエベロリムスを減量 TAC と併用し，移植後 4 ヵ月から TAC 投与を中止する群）に割り付けられた被験者は最長で移植後 48 ヵ月まで投与を継続した。最後の被験者が移植後 36 ヵ月の評価を完了した時点で本試験を終了した。

Figure 4-1　　試験デザイン（H2304E1 試験）



Source：Figure 9-1

目標被験者数

本試験は H2304 試験の継続投与試験であるため，目標被験者数は設定していない。

対象疾患及び主要な組入れ基準

年齢が 20〜72 歳で，新規脳死肝移植を受け，H2304 試験を完了した被験者のうち，以下の選択基準を満たし，除外基準に該当しない被験者。

選択基準

- 本試験開始前までに試験参加の同意が文書で得られた被験者
- 試験内容を十分に理解する能力と意思を有する被験者
- H2304 試験の移植後 24 ヵ月評価を完了し，割り付けられた治療を継続している被験者

主な除外基準

H2304 試験の移植後 24 ヵ月評価で以下の基準に該当した被験者

- コントロール不良の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，> 5.65 mmol/L）であった被験者
- 血小板数 50000/mm^3 未満の被験者
- 好中球数が 1000/mm^3 未満又は白血球数が 2000/mm^{3}未満の被験者
- ヒト免疫不全ウイルス（human immunodeficiency virus，HIV）検査が陽性であった被験者
- 抗生物質の静脈内投与を必要とする医学的に重要な全身性の感染症に罹患していた被験者
- 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被験者
- 治験実施計画書の併用禁止薬の投与を受けた被験者
- 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治療を受けた被験者
- 本治験薬又は同様の化学構造を有する薬剤に対して過敏性の既往歴を有する被験者
- 妊娠中又は授乳中の女性被験者
- 妊娠する可能性があるが適切な避妊措置を行わない被験者

用量及び投与方法

本試験に移行したすべての被験者は H2304 試験で割り付けられた治療を継続した。

投与（観察）期間

エベロリムス＋減量 TAC 群及び TAC 離脱群は本試験に移行後 12 ヵ月以上，最長 24 ヵ月（移植後 48 ヵ月）まで投与を継続し，標準量 TAC 群は本試験に移行後 12 ヵ月（移植後 36 ヵ月）で投与を終了した。最後の被験者が移植後 36 ヵ月の評価を完了した時点で本試験を終了した。

評価項目

有効性

（1）主要評価項目（移植後 36 ヵ月及び 48 ヵ月）

- 効果不十分の発現率
- 複合評価項目（移植肝廃絶又は死亡）の発現率

（2）副次評価項目（移植後 36 ヵ月及び 48 ヵ月）

以下の各項目の発現率

- 移植肝廃絶
- 死亡
- 急性拒絶反応（acute rejection，AR）
- 治療を要した急性拒絶反応（treated acute rejection，tAR）
- 生検で確認された急性拒絶反応（biopsy proven acute rejection，BPAR）

- tBPAR
- 無症候性 AR

安全性

- 腎機能
- 有害事象（感染症を含む）
- バイタルサイン
- 臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査）

PK/PD

- エベロリムス及び TAC の血液中トラフ濃度

統計手法

本試験では，移植後 36 ヵ月を主な評価時点とした。

（1）解析対象集団

継続投与解析対象集団：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。

Intent-to-treat（ITT）集団：H2304 試験でランダム化されたすべての被験者。

（2）有効性

有効性の解析は，継続投与解析対象集団で実施した。

有効性の主要評価項目は，移植後 24 ヵ月から 36 ヵ月までに発現した効果不十分及び複合評価項目（移植肝廃絶又は死亡）とした。有効性評価は主にエベロリムス＋減量 TAC 群及び標準量 TAC 群で行った。

有効性評価項目［効果不十分，複合評価項目（移植肝廃絶又は死亡），移植肝廃絶，死亡，AR，tAR，BPAR，tBPAR，及び無症候性 AR］の発現率を治療群ごとに算出した。

さらに，ランダム化から移植後 36 ヵ月までを評価期間とし，ITT 集団で Kaplan-Meier 法で推定した有効性評価項目の発現率を算出し，Z 検定を用いて治療群間比較をした。

（3）安全性

安全性の解析は継続投与解析対象集団で実施した。

安全性の解析のうち，腎機能はランダム化から移植後 36 ヵ月まで及び 48 ヵ月まで，有害事象は移植後 24 ヵ月から 36 ヵ月まで及び 48 ヵ月まで，臨床検査及びバイタルサインは移植後 24 ヵ月から 36 ヵ月までの期間で評価した。

1）腎機能

移植後 36 ヵ月まで（移植後 48 ヵ月までデータを含む）の eGFR の推移を示した。また，eGFR の記述統計量を治療群別に算出した。

2）有害事象

有害事象の標準化に際し ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities，MedDRA）Version 16.0 を使用した。また，有害事象の日本語訳には，MedDRA の日本語版（MedDRA/Japanese edition，MedDRA/J）を用いた。有害事象は特に記載のない限り，基本語（preferred term，PT）を記載した。

3）その他の安全性評価項目

臨床検査及びバイタルサインは，あらかじめ規定した臨床的に注目すべき異常の基準値に基づき，基準値に該当した被験者の割合を治療群別に算出した。

（4）PK/PD

エベロリムス及び TAC の血液中トラフ濃度の記述統計量を治療群別に算出した。

試験成績

以下，項目ごとに 36 ヵ月評価，48 ヵ月評価の順に結果を示す。

被験者の内訳

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）が本試験に移行した。

36 ヵ月評価

被験者の内訳を Table 4-1 に示す。

本試験に移行後，移植後 36 ヵ月までの治験薬投与を完了した被験者の割合は，エベロリムス＋減量 TAC 群で 84.0%，TAC 離脱群で 92.2%，標準量 TAC 群で 85.6%であった。治験薬投与を中止した被験者の割合は，エベロリムス＋減量 TAC 群が最も高かった。治験薬投与中止理由は，いずれの治療群でも有害事象が最も多かった。

本試験に移行後，移植後 36 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 群が 9.4%で最も高かった。試験中止の理由は，エベロリムス＋減量 TAC 群及び TAC 離脱群では試験管理上の問題，標準量 TAC 群では同意撤回及び追跡不能が多かった。

Table 4-1　被験者の内訳：36 ヵ月評価（H2304E1 試験，継続投与解析対象集団）

被験者内訳	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	106 (100.0)	51 (100.0)	125 (100.0)
治験薬投与を完了した被験者	89 (84.0)	47 (92.2)	107 (85.6)
試験期間を完了した被験者	96 (90.6)	49 (96.1)	117 (93.6)
治験薬投与を中止した被験者	17 (16.0)	4 (7.8)	18 (14.4)
治験薬投与中止理由			
有害事象	9 (8.5)	4 (7.8)	9 (7.2)
臨床検査値異常	1 (0.9)	0	0
同意撤回	1 (0.9)	0	2 (1.6)
追跡不能	0	0	1 (0.8)
試験管理上の問題	0	0	3 (2.4)
死亡	2 (1.9)	0	0
治験実施計画書からの逸脱	4 (3.8)	0	3 (2.4)
試験を中止した被験者	10 (9.4)	2 (3.9)	8 (6.4)
試験中止理由			
同意撤回	3 (2.8)	0	3 (2.4)
追跡不能	0	0	3 (2.4)
試験管理上の問題	5 (4.7)	2 (3.9)	2 (1.6)
死亡	2 (1.9)	0	0

Source：Table 14.1-1.1a，Table 14.1-1.2a

48 ヵ月評価

被験者の内訳を Table 4-2 に示す。

本試験に移行後，移植後 48 ヵ月までの治験薬投与を完了した被験者の割合は，エベロリムス＋減量 TAC 群で 81.1%，TAC 離脱群で 88.2%であった。エベロリムス＋減量 TAC 群の治験薬投与中止理由は有害事象が最も多く，TAC 離脱群の治験薬投与中止理由はいずれも有害事象であった。

移植後 48 ヵ月までの試験期間を完了した被験者の割合は，エベロリムス＋減量 TAC 群で 89.6%，TAC 離脱群で 92.2%であった。

Table 4-2　被験者の内訳：48 ヵ月評価（H2304E1 試験，継続投与解析対象集団）

被験者内訳	エベロリムス＋減量 TAC 群 N = 106 n (%)	TAC 離脱群 N = 51 n (%)
合計	106 (100.0)	51 (100.0)
治験薬投与を完了した被験者	86 (81.1)	45 (88.2)
試験期間を完了した被験者	95 (89.6)	47 (92.2)

被験者内訳	エベロリムス＋減量 TAC 群 N = 106 n (%)	TAC 離脱群 N = 51 n (%)
治験薬投与を中止した被験者	20 (18.9)	6 (11.8)
治験薬投与中止理由		
有害事象	10 (9.4)	6 (11.8)
臨床検査値異常	1 (0.9)	0
同意撤回	2 (1.9)	0
死亡	2 (1.9)	0
治験実施計画書からの逸脱	5 (4.7)	0
試験を中止した被験者	11 (10.4)	4 (7.8)
試験中止理由		
同意撤回	4 (3.8)	0
試験管理上の問題	5 (4.7)	4 (7.8)
死亡	2 (1.9)	0

Source：Table 14.1-1.1b，Table 14.1-1.2b

解析したデータセット

解析対象集団を Table 4-3 に示す。

Table 4-3　　解析対象集団（H2304E1 試験）

解析対象集団	エベロリムス＋減量 TAC 群 n (%)	TAC 離脱群 n (%)	標準量 TAC 群 n (%)	合計 n (%)
ITT 集団	245 (100.0)	231 (100.0)	243 (100.0)	719 (100.0)
継続投与解析対象集団	106 (43.3)	51 (22.1)	125 (51.4)	282 (39.2)

Source：Table 14.1-2.1
ITT 集団の被験者数を分母として割合を算出した。

人口統計学的データ及び他の基準値の特性

継続投与解析対象集団の平均年齢は 53.5～55.2 歳であり，約 70%が 60 歳未満であった。各治療群とも，Caucasian が 80%～90%，男性が 65%以上を占めた。eGFR の中央値は 73.5～78.4 mL/分/1.73 m^2 であった。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 14.1-3.1，Table 14.1-3.2）。

有効性の結果

（1）主要評価項目

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 4-4 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，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。

Table 4-4　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 (%)	治療群間差 (エベロリムス＋減量 TAC 群 − 標準量 TAC 群) 差 (%)	95%信頼区間 (%)
効果不十分（tBPAR，移植肝廃絶，又は死亡）	2 (1.9)	1 (2.0)	3 (2.4)	−0.5	(−4.2 , 3.2)
複合評価項目（移植肝廃絶又は死亡）	2 (1.9)	0	1 (0.8)	1.1	(−1.9 , 4.1)

Source：Table 14.2-1.1a

ITT 集団のランダム化から移植後 36 ヵ月までの有効性評価項目の発現率を Table 4-5 に示す。

効果不十分の発現率は，エベロリムス＋減量 TAC 群で 11.5%，標準量 TAC 群で 14.6%であり，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，−3.2%（−10.5%，4.2%）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 8.6%，標準量 TAC 群で 7.0%であり，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，1.6%（−4.3%，7.4%）であった。

Table 4-5　ランダム化から移植後 36 ヵ月までの有効性評価項目の発現率（H2304E1 試験，ITT 集団）

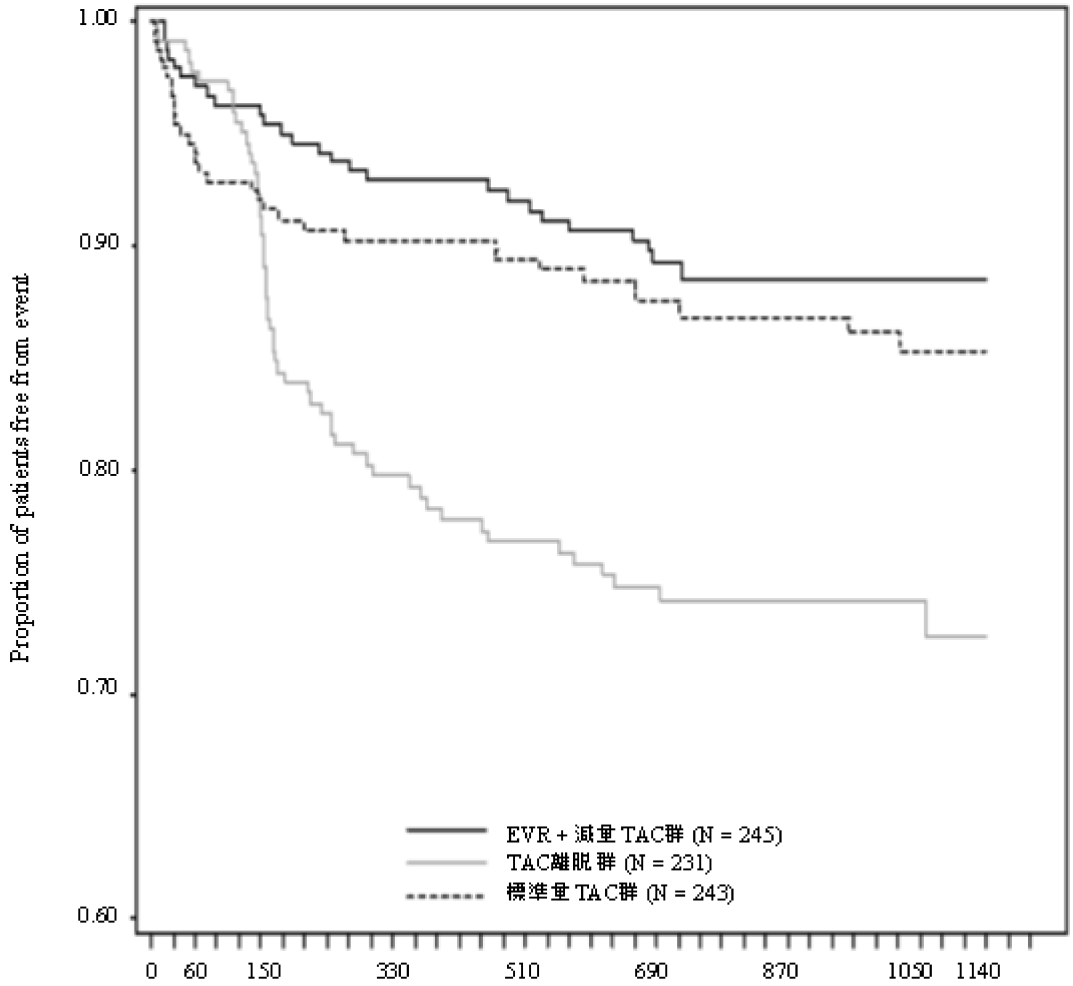
評価項目	エベロリムス＋減量 TAC 群 N = 245 n (%)	TAC 離脱群 N = 231 n (%)	標準量 TAC 群 N = 243 n (%)	治療群間差 (エベロリムス＋減量 TAC 群 − 標準量 TAC 群) 差 (%)	97.5%信頼区間 (%)	p 値
効果不十分（tBPAR，移植肝廃絶，又は死亡）	26 (11.5)	56 (27.5)	32 (14.6)	−3.2	(−10.5, 4.2)	0.3337
複合評価項目（移植肝廃絶又は死亡）	19 (8.6)	18 (8.6)	15 (7.0)	1.6	(−4.3, 7.4)	0.5428

Source：Table 14.2-1.2a
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。

ITT 集団のランダム化から移植後 36 ヵ月までの効果不十分の発現率の Kaplan-Meier 曲線を Figure 4-2 に示す。

ランダム化から移植後 36 ヵ月までの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 群で高く推移していた。

Figure 4-2　ランダム化から移植後 36 ヵ月までの効果不十分の発現率の Kaplan-Meier 曲線（H2304E1 試験，ITT 集団）



Source：Figure 14.2-1.1a

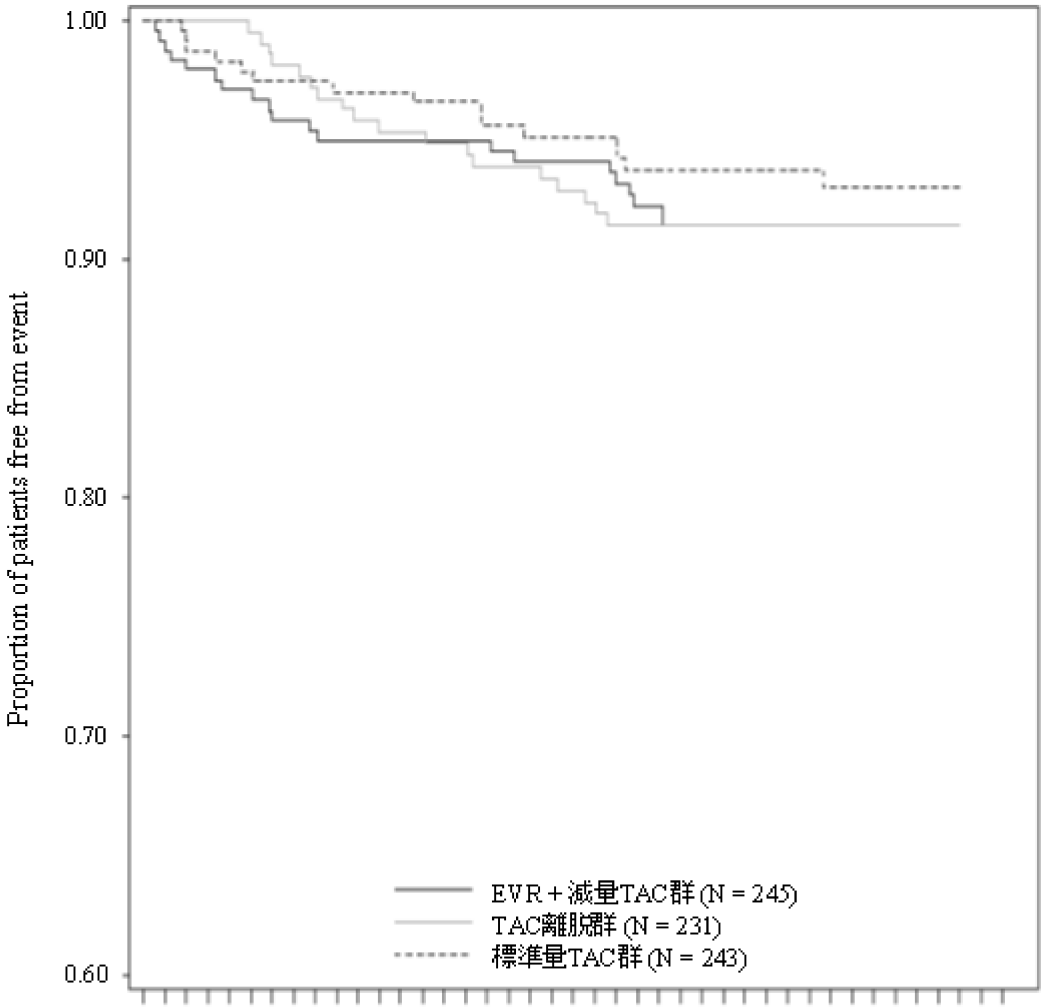
EVR＝エベロリムス

発現率は Kaplan-Meier 法で推定した。

ITT 集団のランダム化から移植後 36 ヵ月までの複合評価項目（移植肝廃絶又は死亡）の発現率の Kaplan-Meier 曲線を Figure 4-3 に示す。

複合評価項目（移植肝廃絶又は死亡）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 群で低く推移していた。

Figure 4-3　ランダム化から移植後 36 ヵ月までの複合評価項目（移植肝廃絶又は死亡）の発現率の推移（H2304E1 試験，ITT 集団）



No. of patients at risk

EVR＋減量TAC群	245	236	230	223	215	179	102	93	70
TAC離脱群	231	224	215	201	192	146	52	51	48
標準量TAC群	243	233	227	217	210	171	125	101	10

Source：Figure 14.2-1.3

発現率は Kaplan-Meier 法で推定した。

なお，エベロリムス＋減量 TAC 群及び TAC 離脱群とも，移植後 36 ヵ月から 48 ヵ月までに AR，tBPAR，移植肝廃絶，及び死亡が認められた被験者はいなかった。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（Table 14.2-1.1ap，Listing 14.2-1.1）。

（2）副次評価項目

継続投与解析対象集団の移植後 24 ヵ月から 36 ヵ月までの個々の有効性評価項目の発現率を Table 4-6 に示す。

tBPAR は標準量 TAC 群で 2 名及び TAC 離脱群で 1 名，移植肝廃絶は標準量 TAC 群の 1 名，死亡はエベロリムス＋減量 TAC 群の 2 名に認められた。

Table 4-6　移植後 24 ヵ月から 36 ヵ月までの個々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 (%)
移植肝廃絶	0	0	1 (0.8)
死亡	2 (1.9)	0	0
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：Table 14.2-1.1a

ITT 集団の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 4-7 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うち，標準量 TAC 群と比べ，エベロリムス＋減量 TAC 群の発現率が 5%以上低かった項目は，AR，tAR，及び BPAR であった。

Table 4-7　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（H2304E1 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 (%)
移植肝廃絶	9 (3.9)	6 (2.8)	8 (4.0)
死亡	14 (6.5)	15 (7.3)	10 (4.4)
AR	11 (4.8)	52 (26.2)	31 (14.3)
tAR	8 (3.5)	43 (21.2)	19 (8.7)
BPAR	15 (7.3)	53 (26.8)	34 (17.7)
tBPAR	11 (4.8)	43 (21.5)	20 (9.2)
無症候性 AR	4 (2.5)	7 (4.5)	8 (5.6)

Source：Table 14.2-1.2a
発現率は Kaplan-Meier 法で推定した。

安全性の結果

eGFR を指標とした腎機能はランダム化から移植後 36 ヵ月まで及び 48 ヵ月まで，有害事象は移植後 24 ヵ月から 36 ヵ月まで及び 48 ヵ月まで，臨床検査及びバイタルサインは移植後 24 ヵ月から 36 ヵ月までの期間で評価した。

36 ヵ月評価

（1）腎機能

移植後 36 ヵ月の eGFR（MDRD4 式）を Table 4-8 に示す。

移植後 36 ヵ月の eGFR の平均値は，エベロリムス＋減量 TAC 群で 78.7 mL/分/1.73 m^2，TAC 離脱群で 85.5 mL/分/1.73 m^2，標準量 TAC 群で 63.5 mL/分/1.73 m^2 であった。エベロリムス＋減量 TAC 群及び TAC 離脱群の eGFR は，ランダム化から移植後 36 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 14.3-2.1_1）。

Table 4-8　eGFR（MDRD4 式）：36 ヵ月評価（H2304E1 試験，継続投与解析対象集団）

評価時点 a)	治療群	n	平均値 ± SD	中央値（最小値～最大値）	p 値 b)
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)	0.203
	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)	

Source：Table 14.3-2.1a
a) 複数の測定値がある場合は計画された来院日に最も近い日の測定値を用いた。
b) 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。

（2）治験薬の曝露状況

継続投与解析対象集団のうち，治験薬の投与をランダム化後 961 日以上受けた被験者の割合は，エベロリムス＋減量 TAC 群で 88.7%，TAC 離脱群で 98.0%，標準量 TAC 群で 88.8%であった（Table 14.3-1.1b）。

（3）有害事象

1）有害事象

比較的よくみられた有害事象（いずれかの治療群で発現率 5%以上）の発現率を Table 4-9 に示す。

有害事象の発現率は，エベロリムス＋減量 TAC 群で 82.1%，TAC 離脱群で 94.1%，標準量 TAC 群で 76.8%であった。エベロリムス＋減量 TAC 群で発現率の高かった有害事象は下痢，高血圧，高コレステロール血症，発熱であり，標準量 TAC 群では悪心，腎不全，疲労であった。比較的よくみられた有害事象のうち，エベロリムス＋減量 TAC 群で標準量 TAC 群と比較して発現率が 5%以上高かった有害事象は下痢であった。TAC 離脱群では瘢痕ヘルニア，鼻咽頭炎，末梢性浮腫の発現率が高かった。

Table 4-9　比較的よくみられた有害事象（いずれかの治療群で発現率 5%以上）の発現率：36 ヵ月評価（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	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：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。

2）副作用

副作用は集計していない。

3）重症度別の有害事象

高度の有害事象の発現率は，エベロリムス＋減量 TAC 群で 14.2%（15/106 名），TAC 離脱群で 9.8%（5/51 名），標準量 TAC 群で 9.6%（12/125 名）であった。エベロリムス＋減量 TAC 群で 2 名以上に発現した高度の有害事象は下痢及び敗血症（各 2 名）であった。TAC 離脱群では 2 名以上に発現した高度の有害事象はなかった（Table 14.3.1-1.4）。

（4）死亡及び重篤な有害事象

1）死亡

移植後 36 ヵ月までにエベロリムス＋減量 TAC 群の 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，治験担当医師はエベロリムス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。また，エベロリムス＋減量 TAC 群の 1 名が試験中止の 10 日後に肺扁平上皮癌により死亡した。3 名の死亡はいずれも治験薬との関連を否定された（Table 14.3.1-2.1，14.3.3 項）。

2）重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現率は，エベロリムス＋減量 TAC 群で 30.2%（32/106 名），TAC 離脱群で 31.4%（16/51 名），標準量 TAC 群で 22.4%（28/125 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，発熱（各 3 名），嘔吐，治癒不良，胃腸炎，肺炎，敗血症（各 2 名），TAC 離脱群では発熱，肺炎，瘢痕ヘルニア（各 2 名）であった（Table 14.3.1-2.2a）。

（5）投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象の発現率は，エベロリムス＋減量 TAC 群で 10.4%（11/106 名），TAC 離脱群で 7.8%（4/51 名），標準量 TAC 群で 5.6%（7/125 名）であった。エベロリムス＋減量 TAC 群又は TAC 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なかった（Table 14.3.1-2.3）。

（6）臨床検査

1）血液学的検査

血液学的検査値異常のうち，移植後 24 ヵ月評価後の最悪値が異常の基準値に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 10%以上であったものはリンパ球数低値（$\leq 1 \times 10^9$/L）（エベロリムス＋減量 TAC 群 23.9%，標準量 TAC 群 14.0%）であった。エベロリムス＋減量 TAC 群で標準量 TAC 群と比較して 5%以上高かった血液学的検査値異常は，リンパ球数低値のみであった。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（23.3%）であった（Table 14.3-4.10）。

2）血液生化学的検査

血液生化学的検査値異常のうち，移植後 24 ヵ月評価後の最悪値が異常の基準値に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 10%以上であったものはシスタチン C 高値（> 0.99 mg/L）（エベロリムス＋減量 TAC 群 23.1%，標準量 TAC 群 46.7%，以下同

順），尿酸高値（女性：≥ 535 µmol/L）（0%，13.9%）であった。エベロリムス＋減量 TAC 群で標準量 TAC 群と比較して 5%以上高かった血液生化学的検査値異常はなかった。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（14.3%）であった（Table 14.3-4.10）。

脂質

脂質検査値異常のうち，移植後 24 ヵ月評価後の最悪値が異常の基準値に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 10%以上であったものは，HDL-C 低値（男性：< 40 mg/dL）（エベロリムス＋減量 TAC 群 13.0%，標準量 TAC 群 25.9%，以下同順），HDL-C 低値（女性：< 50 mg/dL）（13.0%，4.0%），LDL-C 高値（160～< 190 mg/dL）（15.4%，2.5%），総コレステロール／HDL 比高値（5～≤ 7）（17.3%，13.3%），総コレステロール高値（≥ 240 mg/dL）（19.5%，5.2%），トリグリセリド高値（200～< 500 mg/dL）（17.4%，11.0%）であった。エベロリムス＋減量 TAC 群で標準量 TAC 群と比較して 5%以上高かったものは，HDL-C 低値（女性），LDL-C 高値，総コレステロール高値，トリグリセリド高値であった。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，HDL-C 低値（男性）（27.3%），HDL-C 低値（女性）（13.3%），総コレステロール／HDL 比高値（18.2%），総コレステロール高値（10.3%），トリグリセリド高値（34.3%）であった（Table 14.3-4.11）。

（7）その他の安全性評価項目

バイタルサイン

移植後 24 ヵ月評価後の最悪値が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は，収縮期血圧高値（≥ 180 mmHg かつ上昇幅≥ 30 mmHg，又は> 200 mmHg）がエベロリムス＋減量 TAC 群で各 1 名，標準量 TAC 群で 2 名，拡張期血圧高値（≥ 105 mmHg かつ上昇幅≥ 20 mmHg，又は> 115 mmHg）がすべての治療群で各 1 名であった（Table 14.3-5.3）。

48 ヵ月評価

（1）腎機能

移植後 48 ヵ月の eGFR（MDRD4 式）を Table 4-10 に示す。

移植後 48 ヵ月の eGFR の平均値は，エベロリムス＋減量 TAC 群で 80.5 mL/分/1.73 m^2，TAC 離脱群で 82.0 mL/分/1.73 m^2 であった。

Table 4-10　eGFR（MDRD4 式）：48 ヵ月評価（H2304E1 試験，継続投与解析対象集団）

評価時点	治療群	n	平均値 ± SD	中央値（最小値～最大値）
eGFR（mL/分/1.73 m^2）				
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：Table 14.3-2.1ap

（2）治験薬の曝露状況

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 1223.5（685～1540）日，TAC 離脱群で 1419.0（914～1533）日，標準量 TAC 群で 1061.0（725～1401）日であった。継続投与解析対象集団のうち，治験薬投与をランダム化後 1141 日以上受けた被験者の割合は，エベロリムス＋減量 TAC 群で 63.2%，TAC 離脱群で 92.2%であった（Table 14.3-1.1a，Table 14.3-1.1b）。

（3）有害事象

1）有害事象

比較的よくみられた有害事象（いずれかの治療群で発現率 5%以上）の発現率を Table 4-11 に示す。

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。発現率の高かった有害事象は，エベロリムス＋減量 TAC 群では下痢，高血圧，高コレステロール血症，嘔吐であり，TAC 離脱群では瘢痕ヘルニア，末梢性浮腫，発熱，疲労であった。

Table 4-11　比較的よくみられた有害事象（いずれかの治療群で発現率 5%以上）の発現率：48 ヵ月評価（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 (%)
合計	89 (84.0)	49 (96.1)
下痢	16 (15.1)	4 (7.8)
高血圧	9 (8.5)	2 (3.9)
高コレステロール血症	7 (6.6)	5 (9.8)
嘔吐	7 (6.6)	1 (2.0)
末梢性浮腫	6 (5.7)	6 (11.8)
発熱	6 (5.7)	6 (11.8)
鼻咽頭炎	6 (5.7)	5 (9.8)
悪心	6 (5.7)	3 (5.9)
肺炎	5 (4.7)	4 (7.8)

PT	エベロリムス＋減量 TAC 群 N = 106 n (%)	TAC 離脱群 N = 51 n (%)
尿路感染	5 (4.7)	4 (7.8)
貧血	5 (4.7)	3 (5.9)
瘢痕ヘルニア	4 (3.8)	9 (17.6)
腹痛	3 (2.8)	5 (9.8)
疲労	2 (1.9)	6 (11.8)
四肢痛	2 (1.9)	5 (9.8)
インフルエンザ	2 (1.9)	3 (5.9)
C 型肝炎	2 (1.9)	3 (5.9)
血小板減少症	0	4 (7.8)
骨粗鬆症	0	3 (5.9)

Source：Table 14.3.1-1.1_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。

2）副作用

副作用は集計していない。

3）重症度別の有害事象

重症度別の有害事象は集計していない。

（4）死亡及び重篤な有害事象

1）死亡

移植後 36 ヵ月から 48 ヵ月までの期間に死亡の報告はなかった（Table 14.3.1-2.1，Listing 14.3.2-1.1）。

2）重篤な有害事象

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（Table 14.3.1-2.2a_1）。

（5）投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象は集計していない。

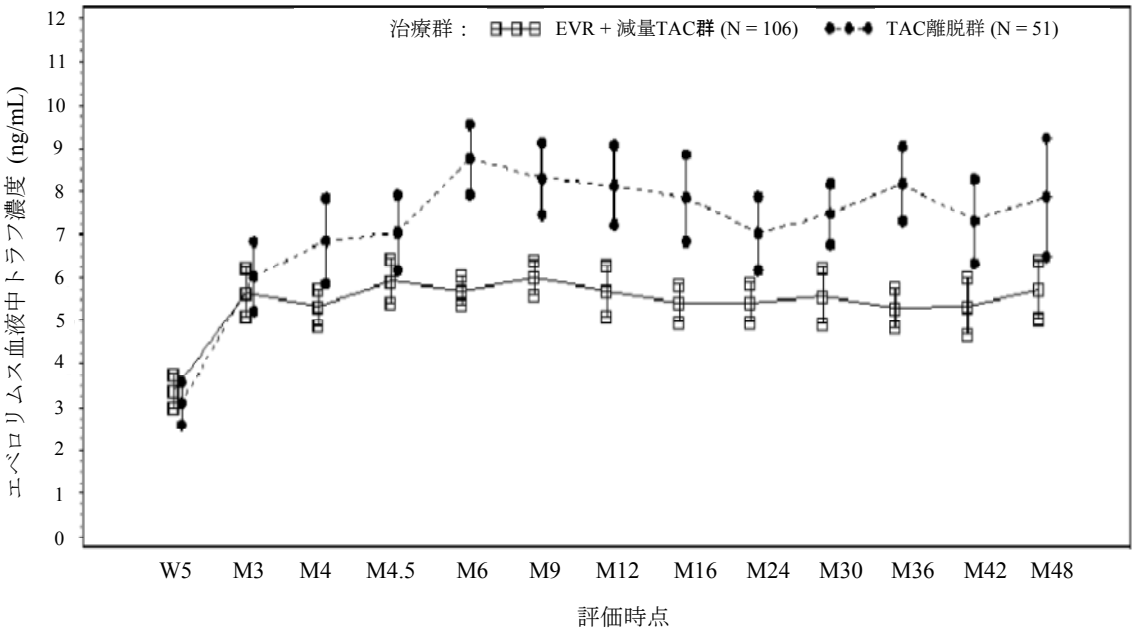
PK/PD の結果

(1) エベロリムスの PK

移植後 48 ヵ月までのエベロリムスの血液中トラフ濃度推移を Figure 4-4 に示す。

エベロリムス＋減量 TAC 群では，エベロリムスの血液中トラフ濃度は移植後 5 週で目標範囲（3～8 ng/mL）に到達した後，安定して推移した。TAC 離脱群も，エベロリムスの血液中トラフ濃度は移植後 5 週で目標範囲（3～8 ng/mL）に到達し，移植後 6 ヵ月で最高濃度に到達した後，目標範囲（移植後 4 ヵ月以降で 6～10 ng/mL）を維持した。

Figure 4-4　エベロリムスの血液中トラフ濃度推移：48 ヵ月評価（H2304E1 試験，継続投与解析対象集団）



Source：Figure 14.3-1.1
平均値 ± 95% CI
実施医療機関の測定値を用いた。実施医療機関で測定していない場合は，中央検査機関での測定値を用いた。

移植後 24 ヵ月から 36 ヵ月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 4-12 に示す。

エベロリムス＋減量 TAC 群では，エベロリムスの目標血液中トラフ濃度の遵守状況は良好であり，約 80%の被験者で血液中トラフ濃度が目標範囲内であった。

Table 4-12　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：36 ヵ月評価（H2304E1 試験，継続投与解析対象集団）

	エベロリムス＋減量 TAC 群 N = 106			TAC 離脱群 N = 51		
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 24 ヵ月	7/73 (9.6)	60/73 (82.2)	6/73 (8.2)	10/31 (32.3)	17/31 (54.8)	4/31 (12.9)
移植後 30 ヵ月	10/94 (10.6)	75/94 (79.8)	9/94 (9.6)	14/46 (30.4)	23/46 (50.0)	9/46 (19.6)
移植後 36 ヵ月	9/87 (10.3)	69/87 (79.3)	9/87 (10.3)	9/48 (18.8)	30/48 (62.5)	9/48 (18.8)

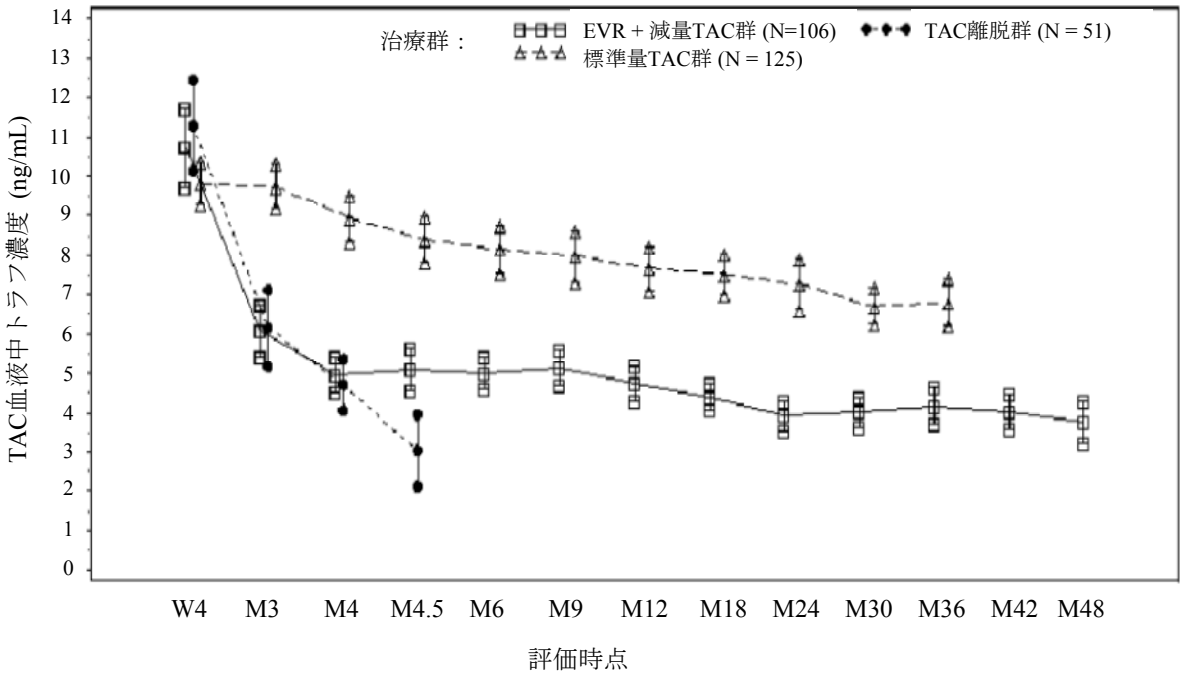
Source：Table 14.3-1.4
M＝各評価時点でエベロリムスの血液中トラフ濃度の測定値が得られた被験者数
実施医療機関での測定値を用いた。実施医療機関で測定していない場合は，中央検査機関での測定値を用いた。
来院期間内に測定された最終測定値を用いた。治験薬投与中止後 3 日以降の測定値は除外した。
エベロリムスの目標血液中トラフ濃度は，エベロリムス＋減量 TAC 群で 3～8 ng/mL，TAC 離脱群で 6～10 ng/mL とした。

（2）TAC の PK

移植後 48 ヵ月までの TAC の血液中トラフ濃度推移を Figure 4-5 に示す。

エベロリムス＋減量 TAC 群では，TAC の血液中トラフ濃度は目標範囲内で推移し，移植後 48 ヵ月まで徐々に低下した。標準量 TAC 群では，TAC の血液中トラフ濃度は目標範囲内を維持しながら移植後 36 ヵ月まで徐々に低下した。

Figure 4-5　TAC の血液中トラフ濃度推移：48 ヵ月評価（H2304E1 試験，継続投与解析対象集団）



Source：Figure 14.3-1.2
平均値 ± 95%CI

移植後 24 ヵ月から 36 ヵ月の TAC 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 4-13 に示す。

エベロリムス＋減量 TAC 群及び標準量 TAC 群では，いずれも 50%前後の被験者で血液中トラフ濃度が目標範囲内であった。

Table 4-13　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：36 ヵ月評価（H2304E1 試験，継続投与解析対象集団）

	エベロリムス＋減量 TAC 群 N = 106			標準量 TAC N = 125		
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 24 ヵ月	22/87 (25.3)	51/87 (58.6)	14/87 (16.1)	35/99 (35.4)	52/99 (52.5)	12/99 (12.1)
移植後 30 ヵ月	22/75 (29.3)	39/75 (52.0)	14/75 (18.7)	38/89 (42.7)	46/89 (51.7)	5/89 (5.6)
移植後 36 ヵ月	17/70 (24.3)	36/70 (51.4)	17/70 (24.3)	33/76 (43.4)	35/76 (46.1)	8/76 (10.5)

Source：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
実施医療機関の測定値を用いた。
来院期間内に測定された最終測定値を用いた。治験薬投与中止後 3 日以降の測定値は除外した。
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，標準量 TAC 群で 6～10 ng/mL とした。

（3）PD

該当なし

4.1.4 B158E1/B158E2 試験（参考資料）

添付資料番号：5.3.5.1-5-B158/B158E1 試験

添付資料番号：5.3.5.1-6-B158E2 試験

B158E1/B158E2 試験の概要は，3.2.1 項に示した。

4.1.5 HDE10 試験（参考資料）

添付資料番号：11 ヵ月評価：5.3.5.1-7-HDE10 試験

添付資料番号：59 ヵ月評価：5.3.5.1-8-HDE10 試験

試験の標題

PRESERVATION OF RENAL FUNCTION IN LIVER TRANSPLANT RECIPIENTS WITH CERTICAN THERAPY: PROTECT Study (A twelve-month, multicenter, randomized, open-label study of safety, tolerability and efficacy of Certican-based regimen versus calcineurin inhibitor-based regimen in *de novo* liver transplant recipients)

治験依頼者

ノバルティス社

治験責任医師

[redacted] 他

治験実施医療機関

[redacted] 他，計 16 医療機関（ドイツ，オーストリア，スイス，オランダ）

試験期間

2006 年 8 月 23 日（最初の被験者の登録日）～2013 年 1 月 22 日（最後の被験者の 59 ヵ月評価完了日）

- 最後の被験者の 11 ヵ月評価完了日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日

開発の相

第 III 相

目的

主要目的

新規肝移植患者を対象に，ランダム化後 11 ヵ月の推算糸球体濾過量（estimated glomerular filtration rate，eGFR）変化量を指標として，カルシニューリン阻害剤（calcineurin inhibitor，CNI）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エベロリムス群の腎機能に対する安全性が，CNI 治療を継続した群（CNI 群）と比較して優越性を示すことを検証する。

副次目的

ランダム化後 11 ヵ月の有効性及び安全性を以下の項目を指標として治療群間で比較する。

- 生検で確認された急性拒絶反応（biopsy proven acute rejection，BPAR），移植肝廃絶，死亡，又は追跡調査不能からなる複合評価項目の発現率
- 治験実施計画書で規定していない免疫抑制療法に変更する必要が生じた被験者の割合
- 腎機能悪化（eGFR がランダム化時と比較して 25%以上の低下）が認められた被験者の割合
- ランダム化後 5 ヵ月の腎機能（eGFR）
- 治療を要した BPAR（treated BPAR，tBPAR）の発現率
- 被験者の生存率及び移植肝の生着率
- C 型肝炎ウイルス（hepatitis C virus，HCV）陽性の被験者の HCV ウイルス量
- 安全性のパラメータ［高血圧，糖尿病（空腹時血糖），高脂血症，貧血，感染症，及び悪性腫瘍等］の発現率

探索目的

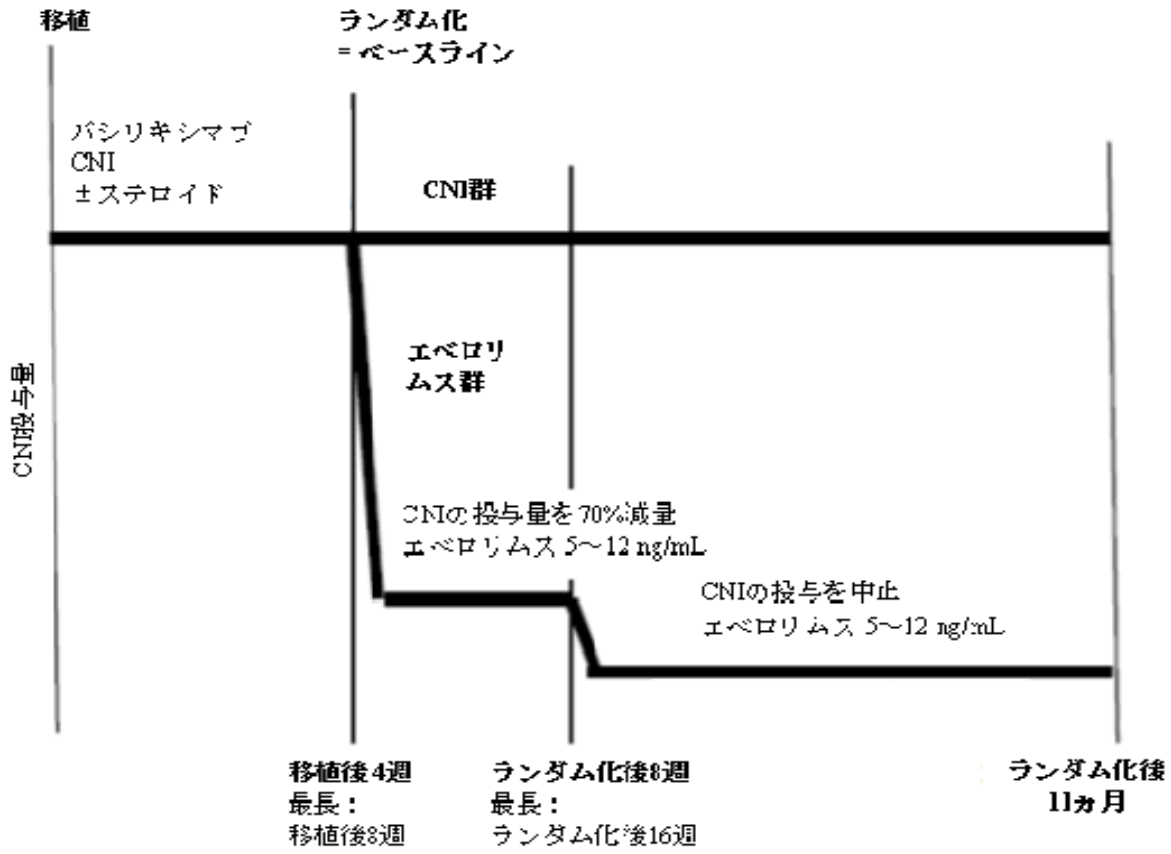
探索目的は設定しなかった。

試験方法

本試験は，新規肝移植患者を対象とした，多施設共同，ランダム化，非盲検試験である。試験デザインを Figure 4-1 に示す。移植後 4 週（最長 8 週）時に適格な被験者をエベロリムス群と CNI 群に 1：1 の比でランダム化した。

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延長した。

Figure 4-1　　試験デザイン（HDE10 試験）



Source：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）。

目標被験者数

目標ランダム化被験者数：200 名（各治療群 100 名）

対象疾患及び主要な組入れ基準

主な選択基準

- スクリーニング時
  - 新規肝移植（脳死又は生体）を受けた 18～70 歳の患者
  - eGFR が 50 mL/分超の患者
- ランダム化時
  - ランダム化前 2 週間以上，拒絶反応が認められなかった患者
  - 血小板数 50000/mm^3 以上，白血球数 2500/mm^3 以上，かつヘモグロビン 8 g/dL 以上の患者

- 高度の高コレステロール血症（9 mmol/L 以上）又は高トリグリセリド血症（8.5 mmol/L 以上）でない患者
- eGFR が 50 mL/分超の患者

主な除外基準

- 抗ウイルス治療を必要とする HCV 陽性患者（治療を必要としない HCV 検査陽性患者は除く）
- 授乳中の患者
- 高度の全身性の感染症に罹患している患者
- エベロリムスと類似した化学構造を有する薬剤に対して過敏性を有する患者
- 移植前から腎機能障害（CNI による治療と関連しない）を有し，移植後も十分な改善の見込みがないと治験担当医師が判断した患者（移植後 4 週の eGFR が 50 mL/分未満となることが予想される等）
- 本試験開始前 2 ヵ月以内に免疫抑制療法を実施した患者
- 妊娠を希望する又は妊娠している女性

用量及び投与方法

治験薬

- エベロリムス：0.5 mg 錠及び 0.75 mg 錠

ランダム化前の免疫抑制療法

バシリキシマブ 20 mg を移植前 2 時間及び移植後 4 日に静脈内投与した。

各実施医療機関の方法に準じて CNI をベースとした免疫抑制療法（ステロイド併用の有無は問わない）を開始した。

ランダム化後の用法・用量

エベロリムス群

エベロリムスは，治療期間を通して 12 時間間隔で食後又は空腹時のいずれか一定の条件下で投与した。エベロリムスの開始用量は 1 回 1.5 mg（1 日 3.0 mg）とし，ランダム化後 1 週から，エベロリムスの血液中トラフ濃度が 5～12 ng/mL の範囲内となるよう投与量を調整した。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 から離脱した。CNI としてネオーラルを投与する場合は，ネオーラルからの離脱前のエベロリムスの目標血液中トラフ濃度を 8～12 ng/mL とした。CNI からの離脱後はエベロリムスの血液中トラフ濃度を 5～12 ng/mL に維持した。

CNI 群

CNI 群では，ランダム化後も，各実施医療機関の方法に準じて CNI をベースとした免疫抑制療法（ステロイド併用の有無は問わない）を継続した。

投与（観察）期間

スクリーニング期：スクリーニング脱落又はランダム化［移植後 4 週（最長 8 週）］まで
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

評価項目

有効性

（1）主要評価項目

- ランダム化後 11 ヵ月の腎機能（Cockcroft-Gault 式で算出した eGFR の変化量）
  事後解析として MDRD4 式［abbreviated Modification of Diet in Renal Disease formula（4 variables）］でも eGFR を算出した。

（2）副次評価項目

以下の各項目の発現率

- 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）
- 複合評価項目（移植肝廃絶又は死亡）
- 複合評価項目（BPAR，移植肝廃絶，又は死亡）
- 複合評価項目（BPAR，移植肝廃絶，死亡，又は追跡調査不能）
- 死亡
- 移植肝廃絶
- BPAR
- tBPAR
- 追跡調査不能
- 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

安全性

- 有害事象
- バイタルサイン
- 臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査）

PK/PD

本試験では，エベロリムス，シクロスポリン，及びタクロリムスの治療薬物モニタリングを実施したが，PK の評価は実施しなかった。

統計手法

本試験では，治験実施計画書策定当初の試験期間であったランダム化後 11 ヵ月を主な評価時点とし，ランダム化後 59 ヵ月は主な評価項目のみ評価した。

（1）解析対象集団

11 ヵ月評価

- 安全性解析対象集団 1：本試験への組入れ後，バシリキシマブ又は CNI の投与を 1 回以上受けたすべての被験者。
- 安全性解析対象集団 2：ランダム化後に治験薬投与（CNI 又はエベロリムス）を 1 回以上受けたすべての被験者。
- Intention-to-treat（ITT）集団：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。
- Per protocol（PP）集団：ITT 集団のうち，ランダム化後 7 ヵ月以降の eGFR の評価を有し，治験実施計画書からの重大な逸脱がなかった被験者。

59 ヵ月評価

- 継続投与解析対象集団：治験実施計画書の改訂に基づき，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。

（2）有効性

1）主要評価項目

ランダム化後 11 ヵ月の eGFR（Cockcroft-Gault 式により算出）に対し，治療群及び実施医療機関を要因，ランダム化時の eGFR（Cockcroft-Gault 式により算出）を共変量とする共分散分析（analysis of covariance，ANCOVA）を用いた。治療群間差は最小二乗平均値（両側 95%信頼区間）により算出した。事後解析として，MDRD4 式で算出した eGFR に対して同様の解析を行った。

2）副次評価項目

有効性の解析は ITT 集団で実施した。

有効性の各評価項目について発現率を算出し，Fisher's exact 検定を用いて治療群間で比較した。また，複合評価項目（BPAR，移植肝廃絶，死亡，又は追跡調査不能）の発現率の推移を Kaplan-Meier 法で推定した。

（3）安全性

安全性の解析は，安全性解析対象集団 2 で実施した。

1）有害事象

有害事象の標準化に際し ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities，MedDRA）Version 12.1（11 ヵ月評価時）及び 15.1（59 ヵ月評価時）を使用した。また，有害事象の日本語訳には，MedDRA の日本語版（MedDRA/Japanese edition，MedDRA/J）を用いた。有害事象は特に記載のない限り，基本語（preferred term，PT）を記載した。

2）その他の安全性評価項目

臨床検査及びバイタルサインは，あらかじめ規定した臨床的に注目すべき異常の基準値に基づき，基準値に該当した被験者の割合を治療群別に算出した（11 ヵ月評価時のみ実施）。

（4）PK/PD

評価時点ごとにエベロリムスの血液中トラフ濃度の記述統計量を算出した。

試験成績

以下，項目ごとに 11 ヵ月，59 ヵ月評価時の順に結果を示す。

被験者の内訳

11 ヵ月評価

203 名がランダム化された（エベロリムス群 101 名，CNI 群 102 名）。

被験者の内訳を Table 4-1 に示す。

治験薬投与を中止した被験者の割合はエベロリムス群で 49.5%，CNI 群で 38.2%であった。

治験薬投与中止の理由は両治療群とも有害事象が最も多く，エベロリムス群で 27.7%，CNI 群で 15.7%であった。次いで多かったのは，エベロリムス群で臨床検査値異常 6.9%，CNI 群で治験実施計画書からの逸脱 7.8%であった。

Table 4-1　被験者の内訳：11 ヵ月評価（HDE10 試験，治験薬を投与された被験者）

被験者内訳	エベロリムス群 N = 101 n (%)	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)

被験者内訳	エベロリムス群 N = 101 n (%)	CNI 群 N = 102 n (%)
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
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：11M-Table 14.1-1.1，Table 14.1-1.2.1，Table 14.1-1.2.3

59 ヵ月評価

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数は 81 名（エベロリムス群 41 名，CNI 群 40 名）であった。

被験者の内訳を Table 4-2 に示す。

ランダム化後 59 ヵ月までの継続投与を完了した被験者の割合は，エベロリムス群で 65.9%，CNI 群で 65.0%であった。試験中止の理由は両治療群とも有害事象が最も多く，エベロリムス群で 19.5%，CNI 群で 17.5%であった。次いで多かったのは，エベロリムス群で効果不十分 7.3%，CNI 群で同意撤回 7.5%であった。

Table 4-2　被験者の内訳：59 ヵ月評価（HDE10 試験，継続投与解析対象集団）

被験者内訳	エベロリムス群 N = 41 n (%)	CNI 群 N = 40 n (%)
継続投与完了	27 (65.9)	26 (65.0)
試験中止理由		
有害事象	8 (19.5)	7 (17.5)
効果不十分	3 (7.3)	1 (2.5)
同意撤回	0	3 (7.5)
追跡不能	1 (2.4)	1 (2.5)
試験管理上の問題	1 (2.4)	0
死亡	1 (2.4)	2 (5.0)

Source：59M-Table 14.1-1.2.4

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は，試験中止に含めなかった。

解析したデータセット

11 ヵ月評価の解析対象集団を Table 4-3 に示す。

Table 4-3　解析対象集団：11 ヵ月評価（HDE10 試験）

解析対象集団	ランダム化未実施	エベロリムス群 n (%)	CNI 群 n (%)	合計 n (%)
安全性解析対象集団 1	172	101	102	375
安全性解析対象集団 2	—	101 (100.0)	102 (100.0)	203 (54.1)
ITT 集団	—	96 (95.0)	98 (96.1)	194 (51.7)
PP 集団	—	48 (47.5)	58 (56.9)	106 (28.3)

Source：11M-Table 14.1-3.1
安全性解析対象集団 1 の被験者数を分母として割合を算出した。

59 ヵ月評価の解析に用いた継続投与解析対象集団は，継続投与に移行した 81 名（エベロリムス群 41 名，CNI 群 40 名）であった。

人口統計学的データ及び他の基準値の特性

ITT 集団では，11 ヵ月評価の被験者の平均年齢は 52.6 ± 10.0 歳であった。各治療群とも，Caucasian が 90%以上を占め，男性の割合は，エベロリムス群で 56.3%，CNI 群で 69.4%であった。肝移植に至った原疾患は，いずれの治療群もその他（エベロリムス群 35.4%，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。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（11M-Table 14.1-4.1，Table 14.1-4.2.1）。59 ヵ月評価でも 11 ヵ月評価と同様で，治療群間で不均衡はみられなかった（59M-Table 14.1-4.1.1，Table 14.1-4.2.1.1）。

有効性の結果

（1）主要評価項目

11 ヵ月評価

Cockcroft-Gault 式で算出した eGFR の変化量の治療群間比較を Table 4-4 に示す。

ランダム化後 11 ヵ月の eGFR の最小二乗平均値は，エベロリムス群で 89.893 mL/分，CNI 群で 86.970 mL/分，治療群間差（CNI 群 − エベロリムス群）及び 95%信頼区間は−2.923（−10.659，4.814） mL/分であり，治療群間で有意差は認められなかった（p = 0.4569）。

Table 4-4　eGFR（Cockcroft-Gault 式）変化量の治療群間比較（LOCF）：11 ヵ月評価（HDE10 試験，ITT 集団）

	エベロリムス群 N = 96	CNI 群 N = 98
eGFR（mL/分）		
LSM（SE）	89.893 (3.416)	86.970 (3.386)
95% CI	(83.151, 96.634)	(80.289, 93.651)
LSM の治療群間差（SE）	−2.923 (3.920)	
95% CI	(−10.659, 4.814)	
p 値	0.4569	

Source：11M-Table 14.2-1.3.1
治療群間差 = CNI 群 − エベロリムス群
ランダム化後 11 ヵ月の eGFR が欠測の場合は，last observation carried forward（LOCF）により補完した。

MDRD4 式で算出した eGFR の変化量の治療群間比較を Table 4-5 に示す。

ランダム化後 11 ヵ月の eGFR の最小二乗平均値は，エベロリムス群で 81.223 mL/分，CNI 群で 75.744 mL/分，治療群間差（CNI 群 − エベロリムス群）及び 95%信頼区間は−5.479（−12.120，1.162） mL/分であり，治療群間で有意差は認められなかった（p = 0.1053）。

Table 4-5　eGFR（MDRD4 式）変化量の治療群間比較（LOCF）：11 ヵ月評価（HDE10 試験，ITT 集団）

	エベロリムス群 N = 96	CNI 群 N = 98
eGFR（mL/分）		
LSM（SE）	81.223 (2.933)	75.744 (2.906)
95%CI	(75.436，87.010)	(70.009，81.480)
LSM の治療群間差（SE）	−5.479 (3.365)	
95%CI	(−12.120，1.162)	
p 値	0.1053	

Source：11M-Table 14.2-2.2.4
治療群間差 = CNI 群 − エベロリムス群
ランダム化後 11 ヵ月の eGFR が欠測の場合は，last observation carried forward（LOCF）により補完した。

59 ヵ月評価

Cockcroft-Gault 式で算出した eGFR の推移を Table 4-6 に示す。

エベロリムス群の eGFR は，ランダム化後 59 ヵ月までのすべての評価時点で CNI 群よりも高かった。ランダム化後 59 ヵ月の eGFR の平均値は，エベロリムス群で 86.8 mL/分，CNI 群で 74.5 mL/分であった。

Table 4-6　eGFR（Cockcroft-Gault 式）の推移（LOCF）：59 ヵ月評価（HDE10 試験，継続投与解析対象集団）

	エベロリムス群 N = 41	CNI 群 N = 40
eGFR（mL/分）		
ベースライン（ランダム化，0 週）		
平均値 ± SD	81.8 ± 23.6	81.2 ± 24.1
中央値（最小値～最大値）	78.4 (39.1～138.2)	77.0 (51.0～168.4)
11 ヵ月		
平均値 ± SD	88.2 ± 29.0	81.4 ± 22.1
中央値（最小値～最大値）	82.7 (41.2～187.4)	76.8 (34.8～129.4)
59 ヵ月		
平均値 ± SD	86.8 ± 30.2	74.5 ± 25.5
中央値（最小値～最大値）	80.1 (40.8～198.5)	70.3 (22.1～126.9)

Source：59M-Table 14.2-1.1.6
ランダム化後 11 ヵ月及び 59 ヵ月の eGFR が欠測の場合は，last observation carried forward（LOCF）により補完した。

MDRD4 式で算出した eGFR の推移を Table 4-7 に示す。

エベロリムス群の eGFR は，ランダム化後 59 ヵ月までのすべての評価時点で CNI 群よりも高かった。ランダム化後 59 ヵ月の eGFR の平均値は，エベロリムス群で 77.6 mL/分，CNI 群で 65.3 mL/分であった。

Table 4-7　eGFR（MDRD4 式）の推移（LOCF）：59 ヵ月評価（HDE10 試験，継続投与解析対象集団）

	エベロリムス群 N = 41	CNI 群 N = 40
eGFR（mL/分）		
ベースライン（ランダム化，0 週）		
平均値 ± SD	79.0 ± 23.5	77.8 ± 24.4
中央値（最小値～最大値）	72.7 (41.3～142.9)	72.6 (41.2～148.9)
11 ヵ月		
平均値 ± SD	78.8 ± 23.9	72.0 ± 16.7
中央値（最小値～最大値）	78.2 (38.1～161.8)	71.6 (45.5～108.9)
59 ヵ月		
平均値 ± SD	77.6 ± 26.0	65.3 ± 21.1
中央値（最小値～最大値）	73.2 (27.7～170.5)	61.9 (22.1～108.1)

Source：59M-Table 14.2-2.2.6
ランダム化後 11 ヵ月及び 59 ヵ月の eGFR が欠測の場合は，last observation carried forward（LOCF）により補完した。

（2）副次評価項目

11 ヵ月評価

有効性評価項目の発現率を Table 4-8 に示す。

ITT 集団の効果不十分の発現率は，エベロリムス群で 17.7%，CNI 群で 14.3%であり，治療群間で有意差は認められなかった。その他の複合評価項目の発現率も，治療群間に大きな違いはなかった。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 CNI 群と比べエベロリムス群で 5%以上高かったが，その他の項目には治療群間で大きな差はなかった。

Table 4-8　有効性評価項目の発現率：11 ヵ月評価（HDE10 試験，ITT 集団）

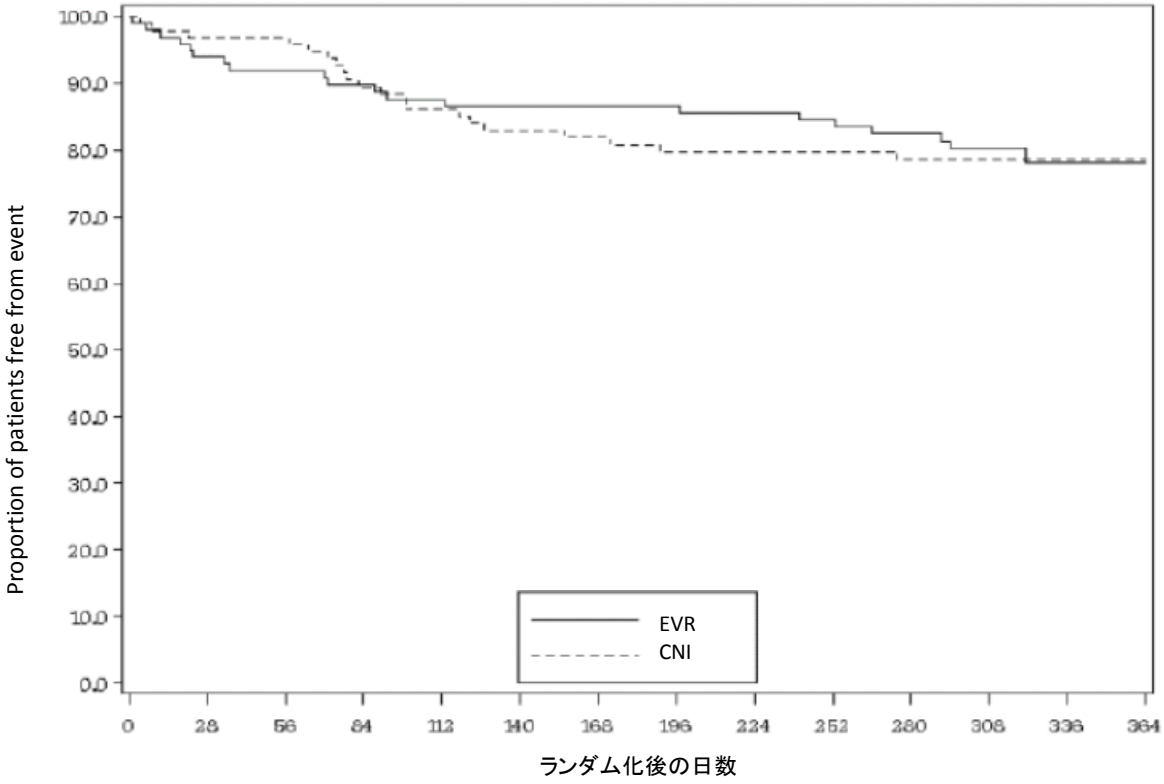
有効性評価項目	エベロリムス群 N = 96 n (%)	CNI 群 N = 98 n (%)	Fisher's exact 検定 p 値
複合評価項目			
効果不十分（tBPAR，移植肝廃絶，又は死亡）	17 (17.7)	14 (14.3)	0.561
移植肝廃絶，又は死亡	5 (5.2)	5 (5.1)	1.000
BPAR，移植肝廃絶，又は死亡	20 (20.8)	19 (19.4)	0.859
BPAR，移植肝廃絶，死亡，又は追跡調査不能	20 (20.8)	20 (20.4)	1.000
個々の有効性評価項目			
死亡 a)	4 (4.2)	4 (4.1)	1.000
移植肝廃絶	2 (2.1)	2 (2.0)	1.000
BPAR	17 (17.7)	15 (15.3)	0.702
tBPAR	13 (13.5)	10 (10.2)	0.512
追跡調査不能	0	1 (1.0)	1.000
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)	0.309

Source：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。

複合評価項目（BPAR，移植肝廃絶，死亡，又は追跡調査不能）の発現率の Kaplan-Meier 曲線を Figure 4-2 に示す。

エベロリムス群と CNI 群の複合評価項目（BPAR，移植肝廃絶，死亡，又は追跡調査不能）が発現しなかった被験者の割合の Kaplan-Meier 曲線は，試験期間を通じてほとんど重なっていた。

Figure 4-2　複合評価項目（BPAR，移植肝廃絶，死亡，又は追跡調査不能）の発現率の Kaplan-Meier 曲線：11 ヵ月評価（HDE10 試験，ITT 集団）



Source：11M-Figure 14.2-3.7
CNI = CNI 群，EVR = エベロリムス群
発現率は Kaplan-Meier 法で推定した。

59 ヵ月評価

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 4-9 に示す。

継続投与解析対象集団の効果不十分の発現率は，エベロリムス群で 7.3%，CNI 群で 5.0%であった。効果不十分及びその他の複合評価項目の発現率は，治療群間で大きな違いはなかった。個々の有効性評価項目では，エベロリムス群のみに BPAR 及び tBPAR が認められた（各 2 名，4.9%）。その他の項目の発現率は，治療群間で大きな違いはなかった。

Table 4-9　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）

有効性評価項目	エベロリムス群 N = 41 n (%)	CNI 群 N = 40 n (%)	Fisher's exact 検定 p 値
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)	1.000

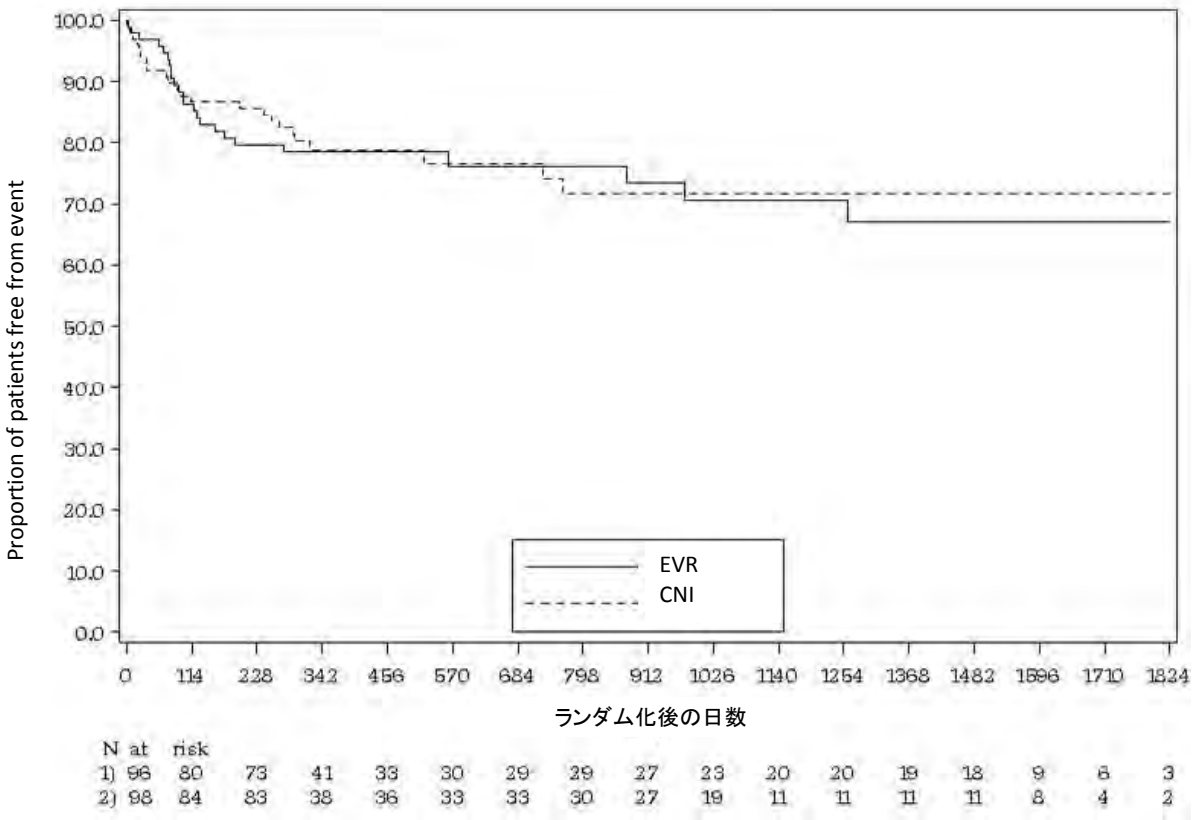
有効性評価項目	エベロリムス群 N = 41 n (%)	CNI 群 N = 40 n (%)	Fisher's exact 検定 p 値
移植肝廃絶，又は死亡	1 (2.4)	2 (5.0)	0.616
BPAR，移植肝廃絶，又は死亡	3 (7.3)	2 (5.0)	1.000
BPAR，移植肝廃絶，死亡，又は追跡調査不能	4 (9.8)	3 (7.5)	1.000
個々の有効性評価項目			
死亡	1 (2.4)	2 (5.0)	0.616
移植肝廃絶	0	0	—
BPAR	2 (4.9)	0	0.494
tBPAR	2 (4.9)	0	0.494
追跡調査不能	1 (2.4)	1 (2.5)	1.000
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)	0.819

Source：59M-Table 14.2-3.8

複合評価項目（BPAR，移植肝廃絶，死亡，又は追跡調査不能）の発現率の Kaplan-Meier 曲線を Figure 4-3 に示す。

エベロリムス群と CNI 群の複合評価項目（BPAR，移植肝廃絶，死亡，又は追跡調査不能）が発現しなかった被験者の割合の Kaplan-Meier 曲線は，試験期間を通じてほとんど重なっていた。

Figure 4-3　　複合評価項目（BPAR，移植肝廃絶，死亡，又は追跡調査不能）の発現率 Kaplan-Meier 曲線：59 ヵ月評価（HDE10 試験，ITT 集団）



Source：59M-Figure 14.2-3.14
CNI = CNI 群，EVR = エベロリムス群
発現率は Kaplan-Meier 法で推定した。

安全性の結果

11 ヵ月評価

（1）治験薬の曝露状況

エベロリムス群に割り付けられた 101 名のうち，7 名はエベロリムスが投与されなかった。治験薬投与期間の中央値（最小値～最大値）は，エベロリムス群で 298.0 日（1～352 日），CNI 群で 309.0 日（1～357 日）であった（11M-Table 14.3-2.1.1）。

（2）有害事象

1）有害事象

比較的よくみられた有害事象（いずれかの治療群で発現率 10%以上）の発現率を Table 4-10 に示す。

有害事象の発現率は，エベロリムス群で 97.0%，CNI 群で 94.1%であった。発現率の高かった有害事象は，エベロリムス群では下痢，肝酵素上昇，高コレステロール血症，CNI 群では悪心，鼻咽頭炎，下痢，高血圧，発熱であった。いずれかの治療群で発現率 10%以上の事象のうち，エベロリムス群で CNI 群と比較して発現率が 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，頭痛であった。

Table 4-10　比較的よくみられた有害事象（いずれかの治療群で発現率 10%以上）の発現率：11 ヵ月評価（HDE10 試験，安全性解析対象集団 2）

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)

PT	エベロリムス群 N = 101 n (%)	CNI 群 N = 102 n (%)
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：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。

2）副作用

副作用の発現率は，エベロリムス群で 86.1%，CNI 群で 67.6%であった。エベロリムス群で発現率の高かった副作用は，高コレステロール血症（19.8%），白血球減少症（15.8%），肝酵素上昇（12.9%），CNI 群では高血圧（9.8%），高コレステロール血症及び振戦（各 7.8%）であった。いずれかの群で発現率 10%以上の事象のうち，エベロリムス群で CNI 群と比較して発現率が 10%以上高かった副作用は，高コレステロール血症（エベロリムス群 19.8%，CNI 群 7.8%，以下同順），白血球減少症（15.8%，4.9%）であった（11M-Table 14.3.1-1.3）。

3）重症度別の有害事象

高度の有害事象の発現率は，エベロリムス群で 51.5%（52/101 名），CNI 群で 35.3%（36/102 名）であった。エベロリムス群で 2 名以上に発現した高度の有害事象は，胆管吻合合併症，貧血，肝酵素上昇，胆汁うっ滞（各 4 名），肺炎，瘢痕ヘルニア，白血球減少症，肝膿瘍（各 3 名），腹痛，胆管虚血，C 型肝炎，敗血症，汎血球減少症，心嚢液貯留，下痢，疾患進行，そう痒症，トランスアミナーゼ上昇（各 2 名）であった（11M-Table 14.3.1-1.4）。

（3）死亡及び重篤な有害事象

1）死亡

ランダム化からランダム化後 11 ヵ月（最終投与後 4 週）までに 8 名が死亡した。内訳はエベロリムス群 4 名及び CNI 群 4 名であった。8 名の死因は，エベロリムス群が胆汁性嚢胞，ブドウ球菌感染，出血性ショック，播種性血管内凝固，胃腸出血（被験者番号 010/0007），心不全（被験者番号 012/0040），不明（被験者番号 013/0008），敗血症（被験者番号 014/0028），CNI 群が肝出血，急性心不全，循環虚脱（被験者番号 013/0001），敗血症，気管支肺アスペルギルス症，多臓器不全（被験者番号 014/0011），胆道性敗血症（被験者番号 014/0029），敗血症（被験者番

号 040/0010）であった。エベロリムス群のすべての死亡で，治験薬との関連は否定できると判断された（11M-Listing 14.3.2-1，14.3.3 項）。

なお，治験薬の最終投与後 4 週以降に発現した死亡として，エベロリムス群の 1 名（被験者番号 050/0014）が殺人により死亡した。なお，本被験者は治験薬未投与であった（11M-14.3.3 項）。

2）重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現率は，エベロリムス群で 66.3%，CNI 群で 56.9%であった。エベロリムス群で発現率の高かった重篤な有害事象は，肝酵素上昇（13.9%），瘢痕ヘルニア（7.9%），発熱（5.9%），胆汁うっ滞及び肺炎（各 5.0%），CNI 群では，胆管炎（9.8%），肝酵素上昇（8.8%），胆管狭窄，サイトメガロウイルス感染及び瘢痕ヘルニア（各 4.9%）であった。エベロリムス群で CNI 群と比較して発現率が 5%以上高かった有害事象は，肝酵素上昇（エベロリムス群 13.9%，CNI 群 8.8%）であった（11M-Table 14.3.1-2.3）。

（4）投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象の発現率は，エベロリムス群で 29.7%（30/101 名），CNI 群で 13.7%（14/102 名）であった。エベロリムス群で 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（5 名），肺炎（3 名），血小板減少症（2 名）であった（11M-Table 14.3.1-2.4）。

（5）臨床検査

1）血液学的検査

血液学的検査値異常のうち，ランダム化後の最悪値が異常の基準値に該当した被験者の割合がいずれかの治療群で 10%以上であったものは白血球数*（エベロリムス群 24.8%，CNI 群 12.7%）であった。エベロリムス群で CNI 群と比較して 5%以上高かったランダム化後の血液学的検査値異常は，白血球数のみであった（治験実施計画書 Appendix 3，11M-table 14.3.4-1.2）。

* 低値（$\leq 2.8 \times 10^9$/L）又は高値（$\geq 16 \times 10^9$/L）

2）血液生化学的検査

血液生化学的検査値異常のうち，ランダム化後の最悪値が異常の基準値に該当した被験者の割合がいずれかの治療群で 10%以上であったものは，AST 高値［≥3 ×基準値上限（upper limit normal，ULN）］（エベロリムス群 18.8%，CNI 群 23.5%，以下同順），ALT 高値（≥3 × ULN）（10.9%，19.6%），GGT 高値（≥3 × ULN）（37.6%，35.3%），クレアチニン高値（ベースラインから 30%超上昇）（20.8%，31.4%）であった。エベロリムス群で CNI 群と比較して 5%以上高かったランダム化後の血液生化学的検査値異常はなかった（治験実施計画書 Appendix 3，11M-table 14.3.4-2.2）。

（6）その他の安全性評価項目

バイタルサイン

ランダム化後の最悪値が臨床的に注目すべきバイタルサイン異常（高値）に該当した被験者は，収縮期血圧高値（≥ 180 mmHg かつ上昇幅≥ 30 mmHg，又は> 200 mmHg）がエベロリムス群で 7 名，CNI 群で 1 名，拡張期血圧高値（≥ 105 mmHg かつ上昇幅≥ 20 mmHg，又は> 115 mmHg）がエベロリムス群で 9 名，CNI 群で 7 名であった（治験実施計画書 Appendix 3，11M-Listing 14.3.5-3）。

59 ヵ月評価

（1）治験薬の曝露状況

継続投与した 81 名の治験薬投与期間の中央値（最小値～最大値）は，エベロリムス群で 1043.0 日（108～1643 日），CNI 群で 699.0 日（188～1882 日）であった（59M-Table 14.3-2.1.3）。

（2）有害事象

1）有害事象

比較的よくみられた有害事象（いずれかの治療群で発現率 10%以上）の発現率を Table 4-11 に示す。

有害事象の発現率は，エベロリムス群及び CNI 群とも 100%であった。エベロリムス群で発現率の高かった有害事象は，末梢性浮腫，瘢痕ヘルニア，下痢，CNI 群では鼻咽頭炎，瘢痕ヘルニア，うつ病であった。いずれかの群で発現率 10%以上の事象のうち，エベロリムス群で CNI 群と比較して発現率が 15%以上高かった有害事象は，末梢性浮腫，背部痛，四肢痛であった。

Table 4-11　比較的よくみられた有害事象（いずれかの治療群で発現率 10%以上）の発現率：59 ヵ月評価（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 = 4 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)

PT	エベロリムス群 N = 41 n (%)	CNI 群 N = 4 n (%)
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：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。

2）副作用

副作用は集計していない。

3）重症度別の有害事象

重症度別の有害事象は集計していない。

（3）死亡及び重篤な有害事象

1）死亡

ランダム化後 11 ヵ月以降 59 ヵ月までに 3 名が死亡した。内訳は，エベロリムス群 1 名及び CNI 群 2 名であった。死因は，エベロリムス群では前立腺癌及び冠動脈性心疾患による多臓器不全（被験者番号 018/0039），CNI 群では合併症（胃癌及び腹膜転移）の増悪（被験者番号 018/0010），敗血症性ショック（被験者番号 018/0018）であった（59M-Listing 16.2.1a）。

2）重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現率は，エベロリムス群で 63.4%（26/41 名），CNI 群で 70.0%（28/40 名）であった。エベロリムス群で 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）であった（59M-Table 14.3.1-1.13）。

（4）投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象の発現率は，エベロリムス群で 17.1%（7/41 名），CNI 群で 12.5%（5/40 名）であった。エベロリムス群で 2 名以上に発現した投与中止に至った有害事象は，蛋白尿（2 名）であった（59M-Table 14.3.1-2.8）。

PK/PD の結果

（1）PK

エベロリムス群（安全性解析対象集団 2）の，投与開始からランダム化後 11 ヵ月までのエベロリムスの血液中トラフ濃度の中央値は，5.6 ng/mL（ランダム化後 2 週，N = 78）から 9.4 ng/mL（ランダム化後 7 ヵ月，N = 39）の範囲内で推移した。被験者ごとのエベロリムスの血液中トラフ濃度の最大値は，31.0 ng/mL（ランダム化後 3 ヵ月）であった（11M-Table 14.3-2.4.1）。

（2）PD

該当なし

4.1.6 H2401 試験（参考資料）

添付資料番号：6 ヵ月評価：5.3.5.1-9-H2401 試験

添付資料番号：12 ヵ月評価：5.3.5.1-10-H2401 試験

試験の標題

RESCUE study – Certican™ in Liver Transplant Recipients with renal insufficiency. A 6-month, multicenter, randomized, open-label study of the safety and efficacy of Certican™-based regimen versus CNI-based regimen in maintenance liver transplant recipients

治験依頼者

ノバルティス社

治験責任医師

[redacted] 他

治験実施医療機関

[redacted] 他，計 29 医療機関（アルゼンチン，ベルギー，フィンランド，フランス，ドイツ，イタリア，オランダ，スペイン，スイス）

試験期間

2005 年 11 月 10 日（最初の被験者の登録日）～2007 年 11 月 09 日（最後の被験者の 12 ヵ月評価完了日）

- 最後の被験者の 6 ヵ月評価完了日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日

開発の相

第 IIIb 相

目的

主要目的

カルシニューリン阻害剤（calcineurin inhibitor，CNI）による腎機能障害を有する維持期肝移植患者を対象に，エベロリムスをベースとして CNI を減量又は離脱するレジメンのランダム化後 6 ヵ月の腎機能が，CNI をベースとしたレジメンと比較して優れることを検証する。

副次目的

標準的な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ときの有効性及び安全性を，ランダム化後 6 ヵ月の以下を指標として治療群間で比較評価する。

- 複合評価項目［生検で確認された急性拒絶反応（biopsy proven acute rejection，BPAR），移植肝廃絶，又は死亡］の発現率

- 治療を要した BPAR（treated biopsy proven acute rejection，tBPAR）の発現率
- 被験者の生存率及び移植肝の生着率
- 安全性のパラメータ（高血圧，糖尿病，高脂血症，貧血，感染症，及び悪性腫瘍等）の発現率
- 治験薬投与を中止した被験者の割合
- 試験を中止した被験者の割合
- 重篤な有害事象の発現率

探索目的

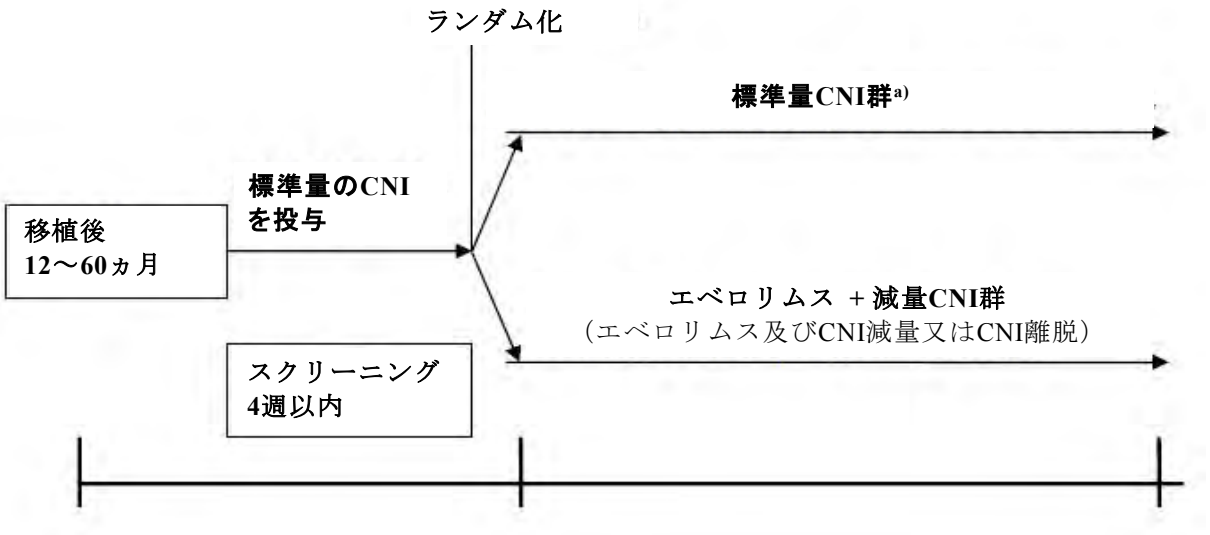
C 型肝炎ウイルス（hepatitis C virus，HCV）陽性被験者の HCV ウイルス量を指標として比較評価する。

試験方法

本試験は，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，比較対照試験である。試験デザインを Figure 4-1 に示す。肝移植後 12～60 ヵ月の患者を対象にスクリーニングを実施し，適格被験者をスクリーニングから 4 週以内にエベロリムスをベースとして CNI を減量又は離脱する群（エベロリムス＋減量 CNI 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 を層別因子とした。

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 ヵ月に被験者の生存率，移植肝の生着率，急性拒絶反応（acute rejection，AR），免疫抑制療法の種類及び腎機能について追跡調査を実施した。

Figure 4-1　　試験デザイン（H2401 試験）



Source：Figure 9-1
a) 標準量 CNI 群での CNI の減量は 25%までとした。

目標被験者数

目標ランダム化被験者数：144 名（エベロリムス＋減量 CNI 群 72 名，標準量 CNI 群 72 名）

対象疾患及び主要な組入れ基準

主な選択基準

- 本試験開始前 12～60 ヵ月の間に，脳死又は生体肝移植を受けた 18～70 歳の患者
- eGFR が 20 mL/分以上かつ 60 mL/分以下の患者
- 以下のいずれかの免疫抑制剤治療を受けている患者［ミコフェノール酸（mycophenolic acid，MPA），アザチオプリン（azathioprine，AZA），又はステロイド併用の有無は問わない］
  - プログラフ［タクロリムス（tacrolimus，TAC）の血液中トラフ濃度が 3 ng/mL 以上かつ 8 ng/mL 以下）］を投与されている患者
  - ネオーラル［シクロスポリン（ciclosporin，CsA）の血液中トラフ濃度が 50 ng/mL 以上かつ 150 ng/mL 以下，又は服用 2 時間後の血液中濃度が 250 ng/mL 以上かつ 650 ng/mL 以下）］を投与されている患者

除外基準

- 多臓器移植を受けた患者
- 透析患者
- CNI 毒性を除く，原因不明の腎機能障害を有する患者
- 1 g/日以上の蛋白尿が認められた患者
- ランダム化前 6 ヵ月以内に AR が認められた患者
- 血小板数 50000/mm^3 以下，白血球数 2000/mm^3 以下，又はヘモグロビン 8 g/dL 以下の患者
- 肝移植に至った原疾患が再発の徴候を示す肝細胞癌であった患者
- 高度の移植肝機能不全の患者
- 抗ウイルス薬の投与が必要な C 型肝炎ウイルス陽性の患者
- ヒト免疫不全ウイルス検査が陽性であった患者
- 授乳中の患者
- 高度の全身性感染症に罹患している患者
- 本試験組入れ前 1 ヵ月以内に未承認の薬剤投与又は治療を受けた患者
- 本治験薬の類似薬に対して過敏性を示す患者
- プログラフ，ネオーラル，ステロイド，AZA 及び MPA 以外の免疫抑制剤の投与を受けた患者

用量及び投与方法

治験薬

- エベロリムス：0.25 mg 錠，0.5 mg 錠，及び 1.0 mg 錠

エベロリムス＋減量 CNI 群

エベロリムスの開始用量は 1 回 1.5 mg1 日 2 回（1 日 3.0 mg）とした。併用する CNI は減量又は中止（離脱）した。エベロリムスの血液中トラフ濃度を 3～12 ng/mL の範囲内に維持するため用量を調整した。エベロリムスの目標血液中トラフ濃度は，CNI との併用時は 3～8 ng/mL，CNI 離脱後は 6～12 ng/mL とした。

エベロリムスの投与開始時に，CNI の用量を 50%減量した。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/分を下回った場合，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 群では，CNI（ネオーラル又はプログラフ）の投与を継続した。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。

併用薬

エベロリムス＋減量 CNI 群では，ステロイドは用量を変更せず投与を継続した。MPA 及び 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，ステロイド，MPA 及び AZA は用量を変更せず投与を継続した。

投与（観察）期間

スクリーニング期：ランダム化前 4 週間以内

治療期：ランダム化翌日（Day 1，エベロリムス＋減量 CNI 群でのエベロリムス投与開始日）からランダム化後 12 ヵ月まで

評価項目

有効性

（1）主要評価項目

ランダム化後 6 ヵ月の腎機能［Cockcroft-Gault 式で算出したクレアチニンクリアランス（creatinine clearance，CLcr）の変化量］。MDRD4 式（abbreviated Modification of Diet in Renal Disease formula (4 variables)）で算出した eGFR も評価した。

（2）副次評価項目

以下の各項目の発現率

- 複合評価項目（BPAR，移植肝廃絶，又は死亡）
- 複合評価項目（移植肝廃絶又は死亡）
- BPAR
- 移植肝廃絶
- 死亡
- tBPAR

安全性

- 有害事象
- バイタルサイン
- 臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査）

PK/PD

本試験では，エベロリムス，CsA，及び TAC の治療薬物モニタリングを実施したが，PK の評価は実施しなかった。

統計手法

本試験では，ランダム化後 6 ヵ月を主な評価時点とし，ランダム化後 12 ヵ月は有効性主要評価項目のみ評価した。

（1）解析対象集団

Intention-to-treat（ITT）集団：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。

Per protocol（PP）集団：ITT 集団のうち，ランダム化後 6 ヵ月の評価を完了し，治験実施計画書からの重大な逸脱がなかった被験者。

安全性解析対象集団：ITT 集団のうち，ランダム化後に治験薬投与を 1 回以上受け，1 回以上の評価可能な安全性データを有するすべての被験者。

（2）有効性

有効性評価は ITT 集団で実施した。

1）主要評価項目

CLcr（Cockcroft-Gault 式により算出）の変化量の解析は，ランダム化時の CLcr（Cockcroft-Gault 式により算出）を共変量とする共分散分析（analysis of covariance，ANCOVA）を用いた。治療群間差は最小二乗平均値（両側 95%信頼区間）により算出した。MDRD4 式で算出した eGFR に対しても同様の解析を行った。

2）副次評価項目

有効性の各評価項目について発現率を算出し，Z 検定を用いて治療群間で比較した（6 ヵ月評価のみ実施）。

（3）安全性

安全性評価は安全性解析対象集団で実施した。

1）有害事象

有害事象の標準化に際し ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities，MedDRA）version 9.0 を使用した。また，有害事象の日本語訳には，標準化に使用した MedDRA の日本語版（MedDRA/Japanese edition，MedDRA/J）を用いた。有害事象は特に記載のない限り，基本語（preferred term，PT）を記載した。

2）その他の安全性評価項目

臨床検査及びバイタルサインは，あらかじめ規定した臨床的に注目すべき異常の基準値に基づき，基準値に該当した被験者の割合を治療群別に算出した。

（4）PK/PD

評価時点ごとにエベロリムス，CsA，及び TAC の血液中トラフ濃度の記述統計量を算出した。

試験成績

以下，項目ごとに 6 ヵ月評価，12 ヵ月評価の順に結果を示す。

被験者の内訳

145 名がエベロリムス＋減量 CNI 群 72 名，標準量 CNI 群 73 名にランダム化された。

6 ヵ月評価

被験者の内訳を Table 4-1 に示す。

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 CNI 群で 25.0%，標準量 CNI 群で 1.4%であった。最も多かった治験薬投与中止の理由は，エベロリムス＋減量 CNI 群では有害事象 19.4%，標準量 CNI 群は同意撤回 1.4%であった。

Table 4-1　被験者の内訳：6 ヵ月評価（H2401 試験，ITT 集団）

被験者内訳	エベロリムス＋減量 CNI 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)
治験薬投与を中止した被験者	18 (25.0)	1 (1.4)

被験者内訳	エベロリムス＋減量 CNI 群 N = 72 n (%)	標準量 CNI 群 N = 73 n (%)
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：6M-Table 14.1-1.1

12 ヵ月評価

ランダム化されたすべての被験者（エベロリムス＋減量 CNI 群 72 名，標準量 CNI 群 73 名）が，ランダム化後 12 ヵ月の追跡調査が可能であった（12M-Table 14.1-1.4）。

解析したデータセット

解析対象集団を Table 4-2 に示す。

Table 4-2　　解析対象集団（H2401 試験）

解析対象集団	エベロリムス＋減量 CNI 群 n (%)	標準量 CNI n (%)
ITT 集団	72 (100)	73 (100)
安全性解析対象集団	72 (100)	73 (100)
PP 集団	42 (58.3)	56 (76.7)

Source：6M-Table 14.1-2.1

ITT 集団の被験者数を分母として割合を算出した。

人口統計学的データ及び他の基準値の特性

ITT 集団では，被験者の平均年齢（最小値～最大値）はエベロリムス＋減量 CNI 群で 57.0 歳（27～70 歳），標準量 CNI 群で 57.8 歳（33～69 歳）であった。男性の割合は，エベロリムス＋減量 CNI 群で 62.5%，標準量 CNI 群で 54.8%であった。両治療群とも Caucasian が 95%以上であった。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（エベロリムス＋減量 CNI 群 33.3%，標準量 CNI 群 42.5%，以下同順）が最も多く，次いでその他（26.4%，17.8%），C 型肝炎（13.9%，17.8%）が多かった。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（6M-Table 14.1-3.1，Table 14.1-3.6）。

有効性の結果

（1）主要評価項目

6 ヵ月評価

Cockcroft-Gault 式で算出した CLcr のランダム化時からの変化量の治療群間比較を Table 4-3 に示す。

CLcr の変化量の平均値は，エベロリムス＋減量 CNI 群で 0.9862 mL/分，標準量 CNI 群で 2.2561 mL/分であった。治療群間差（エベロリムス＋減量 CNI 群－標準量 CNI 群）の最小二乗平均値及び 95%信頼区間は−1.065（−3.925，1.796） mL/分であり，治療群間で有意差は認められなかった（p = 0.4631）。

Table 4-3　CLcr（Cockroft-Gault 式）変化量の治療群間比較：6 ヵ月評価（H2401 試験，ITT 集団）

	ランダム化時からの変化量		治療群間差		
	エベロリムス＋減量 CNI 群 N = 72	標準量 CNI 群 N = 73	差	95%信頼区間	p 値
CLcr（Cockroft-Gault 式）（mL/分）					
n	71	71			
平均値 ± SD	0.9862 ± 10.24940	2.2561 ± 7.78510	−1.065	(−3.925, 1.796)	0.4631
中央値	2.2880	2.5530			

Source：6M-Table 14.2-1.1

治療群間差 = エベロリムス＋減量 CNI 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，ランダム化時の CLcr を共変量とした ANCOVA で算出した。治療群間差及び 95%信頼区間は，最小二乗平均値を示す。

MDRD4 式で算出した eGFR のランダム化時からの変化量の治療群間比較を Table 4-4 に示す。

eGFR の変化量の平均値は，エベロリムス＋減量 CNI 群で 2.3350 mL/分/1.73 m^2，標準量 CNI 群で 2.0051 mL/分/1.73 m^2 であった。治療群間差（エベロリムス＋減量 CNI 群－標準量 CNI 群）の最小二乗平均値及び 95%信頼区間は 0.369（−2.599，3.338） mL/分/1.73 m^2 であり，治療群間で有意差は認められなかった（p = 0.8060）。

Table 4-4　eGFR（MDRD4 式）変化量の治療群間比較：6 ヵ月評価（H2401 試験，ITT 集団）

	ランダム化時からの変化量		治療群間差		
	エベロリムス＋減量 CNI 群 N = 72	標準量 CNI 群 N = 73	差	95%信頼区間	p 値
eGFR（MDRD4 式）（mL/分/1.73 m^2）					
n	71	71			
平均値 ± SD	2.3350 ± 10.83149	2.0051 ± 7.28738	0.369	(−2.599, 3.338)	0.8060
中央値	2.0140	2.6450			

Source：6M-Table 14.2-1.3
治療群間差＝エベロリムス＋減量 CNI 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，ランダム化時の eGFR を共変量とした ANCOVA で算出した。
治療群間差及び 95%信頼区間は，最小二乗平均値を示す。

12 ヵ月評価

Cockcroft-Gault 式で算出した CLcr のランダム化時からの変化量の治療群間比較を Table 4-5 に示す。

CLcr（LOCF）の変化量の平均値は，エベロリムス＋減量 CNI 群で 1.7952 mL/分，標準量 CNI 群で 2.4762 mL/分であった。治療群間差（エベロリムス＋減量 CNI 群－標準量 CNI 群）及び 95%信頼区間は−0.449（−3.644，2.746） mL/分であり，治療群間で有意差は認められなかった。

Table 4-5　CLcr（Cockroft-Gault 式）変化量の治療群間比較：12 ヵ月評価（H2401 試験，ITT 集団）

	ランダム化時からの変化量		治療群間差		
	エベロリムス＋減量 CNI 群 N = 72	標準量 CNI 群 N = 73	差	95%信頼区間	p 値
CLcr（Cockroft-Gault 式）（mL/分）					
12 ヵ月（LOCF）					
n	71	71			
平均値 ± SD	1.7952 ± 9.76881	2.4762 ± 0.56875	−0.449	(−3.644, 2.746)	0.7815
中央値	2.8590	2.9070			
12 ヵ月（実測値）					
n	60	66			
平均値 ± SD	2.4422 ± 9.77704	2.6767 ± 10.53665	0.143	(−3.274, 3.560)	0.9342
中央値	3.5175	2.9705			

Source：12M-Tables14.2-1.1
治療群間差＝エベロリムス＋減量 CNI 群－標準量 CNI 群
ランダム化時の血清クレアチニンは中央検査機関，12 ヵ月評価時は実施医療機関の測定値を用いた。
両側 95%信頼区間及び p 値（両側有意水準 0.05）は，ランダム化時の CLcr を共変量とした ANCOVA で算出した。
治療群間差及び 95%信頼区間は，最小二乗平均値を示す。

（2）副次評価項目

副次評価項目は 6 ヵ月評価のみ実施した。

有効性評価項目の発現率を Table 4-6 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＋減量 CNI 群で 2.8%（2 名），標準量 CNI 群で 1.4%（1 名）であった。個々の評価項目では，エベロリムス＋減量 CNI 群の 1 名に死亡，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（Listing 14.2-2.1）。

Table 4-6　有効性評価項目の発現率：6 ヵ月評価（H2401 試験，ITT 集団）

有効性評価項目	エベロリムス＋減量 CNI 群 N = 72 n (%)	標準量 CNI 群 N = 73 n (%)	治療群間差 差 (%)	95%信頼区間	p 値
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)	0.5519
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	(−3.8, 3.8)	0.9922
移植肝廃絶	0	0	—	—	—
死亡	1 (1.4)	0	—	—	—
tBPAR	1 (1.4)	1 (1.4)	0	(−3.8, 3.8)	0.9922

Source：6M-Table 14.2-2.1，6M-Table 14.2-2.2
治療群間差＝エベロリムス＋減量 CNI 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。

なお，ランダム化後 7～12 ヵ月に，4 名（エベロリムス＋減量 CNI 群及び標準 CNI 群の各 2 名）が死亡し，2 名（エベロリムス＋減量 CNI 群）に AR が発現した。再移植が必要となった被験者は両治療群ともいなかった（12M-Table 14.1-1.4）。

安全性の結果

安全性は 6 ヵ月評価のみ実施した。

（1）治験薬の曝露状況

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 CNI 群で 178.5 日（11～231 日），標準量 CNI 群で 181.0 日（34～202 日）であった（6M-Table 14.3-1.1）。

（2）有害事象

1）有害事象

比較的よくみられた有害事象（いずれかの治療群で発現率 5%以上）の発現率を Table 4-7 に示す。

有害事象の発現率は，エベロリムス＋減量 CNI 群で 95.8%，標準量 CNI 群で 69.9%であった。エベロリムス＋減量 CNI 群で発現率の高かった有害事象はアフタ性口内炎，高コレステロール血症，白血球減少症，下痢，口腔内潰瘍形成，標準量 CNI 群では悪心，鼻咽頭炎，発熱，気管支炎，高血圧，背部痛であった。比較的よくみられた有害事象のうち，エベロリムス＋減量 CNI 群で標準量 CNI 群と比較して発現率が 10%以上高かった有害事象は，アフタ性口内炎，高コレステロール血症，口腔内潰瘍形成であった。

Table 4-7　比較的よくみられた有害事象（いずれかの治療群で発現率 5%以上）の発現率：6 ヵ月評価（H2401 試験，安全性解析対象集団）

PT	エベロリムス＋減量 CNI 群 N = 72 n (%)	標準量 CNI 群 N = 73 n (%)
合計	69 (95.8)	51 (69.9)
アフタ性口内炎	11 (15.3)	0
高コレステロール血症	10 (13.9)	2 (2.7)
白血球減少症	9 (12.5)	4 (5.5)
下痢	8 (11.1)	3 (4.1)
口腔内潰瘍形成	8 (11.1)	0
貧血	7 (9.7)	3 (4.1)
頭痛	7 (9.7)	2 (2.7)
高脂血症	7 (9.7)	2 (2.7)
悪心	6 (8.3)	5 (6.8)
高カリウム血症	6 (8.3)	4 (5.5)
単純ヘルペス	6 (8.3)	3 (4.1)
咳嗽	6 (8.3)	2 (2.7)
関節痛	6 (8.3)	1 (1.4)
鼻咽頭炎	5 (6.9)	5 (6.8)
発熱	5 (6.9)	5 (6.8)
無力症	5 (6.9)	1 (1.4)
湿疹	5 (6.9)	0
C 型肝炎ウイルス	5 (6.9)	0
発疹	5 (6.9)	0
皮膚乾燥	5 (6.9)	0
消化不良	4 (5.6)	2 (2.7)
血小板減少症	4 (5.6)	1 (1.4)
気管支炎	4 (5.6)	5 (6.8)
呼吸困難	4 (5.6)	3 (4.1)
紅斑	4 (5.6)	1 (1.4)
末梢性浮腫	4 (5.6)	1 (1.4)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4 (5.6)	0
高血圧	3 (4.2)	5 (6.8)
背部痛	2 (2.8)	5 (6.8)

PT	エベロリムス＋減量 CNI 群 N = 72 n (%)	標準量 CNI 群 N = 73 n (%)
尿路感染	1 (1.4)	4 (5.5)
腎不全	0	4 (5.5)

Source：6M-Table 14.3.1-1.1
PT はエベロリムス＋減量 CNI 群の発現率の高い順に提示した。

2）副作用

副作用の発現率は，エベロリムス＋減量 CNI 群で 79.2%（57/72 名），標準量 CNI 群で 17.8%（13/73 名）であった。エベロリムス＋減量 CNI 群で発現率の高かった副作用は，アフタ性口内炎，高コレステロール血症（各 13.9%），白血球減少症（12.5%），口腔内潰瘍形成（11.1%），高脂血症（9.7%），標準量 CNI 群では高カリウム血症（5.5%），高血圧，腎不全（各 4.1%）であった。いずれかの治療群で発現率 5%以上の副作用のうち，エベロリムス＋減量 CNI 群で標準量 CNI 群と比較して発現率が 10%以上高かった副作用は，アフタ性口内炎（エベロリムス＋減量 CNI 群 13.9%，標準量 CNI 群 0%，以下同順），白血球減少症（12.5%，0%），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（6M-Table 14.3.1-1.6）。

3）重症度別の有害事象

重症度別の有害事象は集計していない。

（3）死亡及び重篤な有害事象

1）死亡

6 ヵ月評価までにエベロリムス＋減量 CNI 群の 1 名（被験者番号 0153/00022）が死亡した。死因は不整脈であり，治験薬との関連を否定できると判断された（6M-Table 14.3.1-1.2，Listing 14.3.2-1.1，14.3.3 項）。

2）重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現率は，エベロリムス＋減量 CNI 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＋減量 CNI 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（6M-Table 14.3.1-1.3）。

（4）投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象の発現率は，エベロリムス＋減量 CNI 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＋減量 CNI 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（6M-Table 14.3.1-1.4）。

（5）臨床検査

1）血液学的検査

血液学的検査値異常のうち，ランダム化後の最悪値が異常の基準値に該当した被験者の割合がいずれかの治療群で20%以上であったものは，好酸球数高値（≥5%）（エベロリムス＋減量CNI群 81.9%，標準量 CNI 群 39.7%，以下同順），好中球絶対数低値（< 2.10×10^9/L）（55.6%，27.4%），リンパ球絶対数低値（< 0.80×10^9/L）（34.7%，30.1%），好酸球絶対数高値（≥ 0.40×10^9/L）（30.6%，24.7%），単球数高値（> 9%）（26.4%，12.3%），好塩基球数高値（> 2%）（18.1%，21.9%）であった。エベロリムス＋減量 CNI 群で標準量 CNI 群と比較して10%以上高かったランダム化後の血液学的検査値異常は，好酸球数高値，好中球絶対数低値，単球数高値であった（6M-Table 14.3-2.16，Table 14.3-2.23）。

2）血液生化学的検査

血液生化学的検査値異常のうち，ランダム化後の最悪値が異常の基準値に該当した被験者の割合がいずれかの治療群で 20%以上であったものは，尿素高値（> 8.9 mmol/L）（エベロリムス＋減量CNI群 70.8%，標準量CNI群 76.7%，以下同順），クレアチニンキナーゼ高値（男性：> 232.0 U/L，女性：> 145.0 U/L）（41.7%，20.5%），であった。エベロリムス＋減量CNI群で標準量 CNI 群と比較して 10%以上高かったランダム化後の血液生化学的検査値異常は，クレアチニンキナーゼ高値のみであった（6M-Table 14.3-2.13，Table 14.3-2.14，Table 14.3-2.17，Table 14.3-2.23）。

脂質

脂質検査値異常のうち，ランダム化後の最悪値が異常の基準値に該当した被験者の割合がいずれかの治療群で 20%以上であったものは，LDL-C 高値（> 3.30 mmol/L）（エベロリムス＋減量CNI群 23.6%，標準量CNI群 6.8%）であった。エベロリムス＋減量CNI群で標準量CNI群と比較して 10%以上高かったランダム化後の脂質検査値異常は LDL-C 高値のみであった（6M-table 14.3-2.15，Table 14.3-2.23）。

（6）その他の安全性評価項目

バイタルサイン

ランダム化後の最悪値が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が，いずれかの治療群で20%以上であった項目はなかった（6M-table 14.3-3.3）。

PK/PD の結果

（1）PK

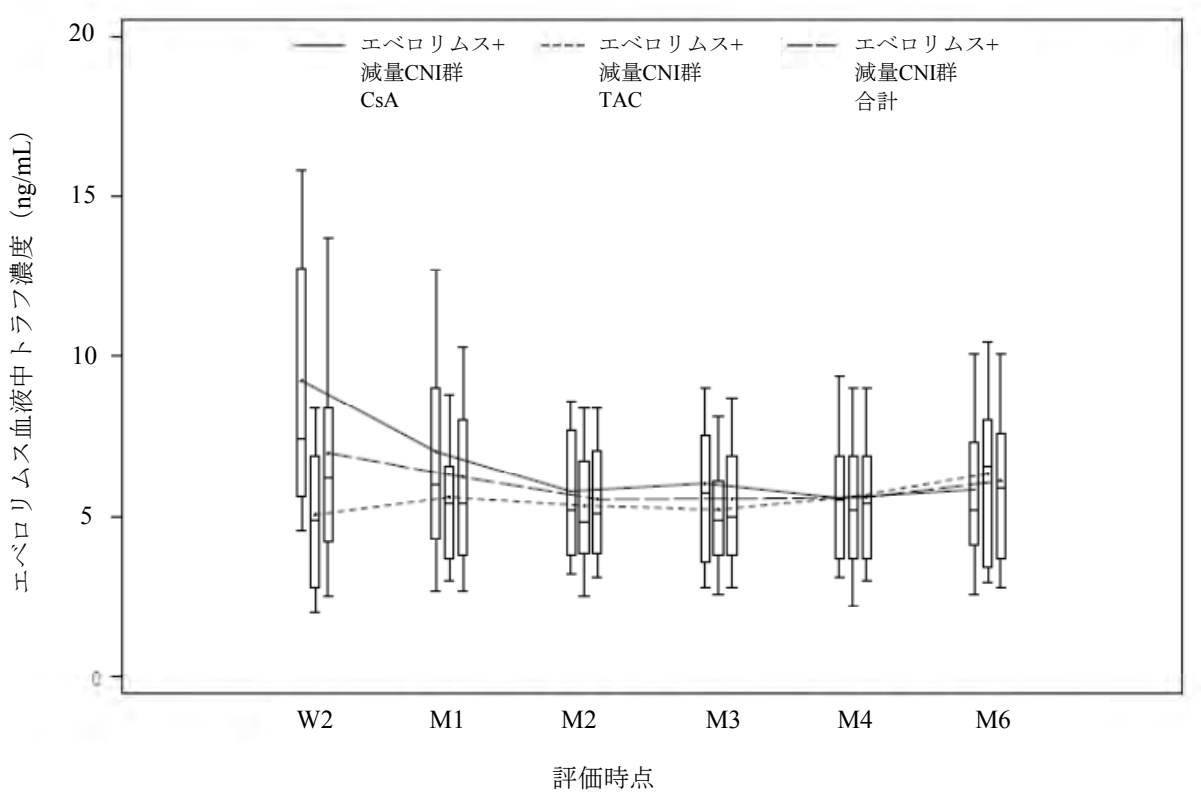
ランダム化後 6 ヵ月の時点までエベロリムス，CsA，及び TAC の血液中トラフ濃度の記述統計量を算出した。

1）エベロリムスの PK

エベロリムスの血液中トラフ濃度推移を Figure 4-2 に示す。

エベロリムスの血液中トラフ濃度の平均値は，5.55 ng/mL（ランダム化後 2 ヵ月，N＝64）から 7.00 ng/mL（ランダム化後 2 週間，N＝69）の範囲内で推移し，すべての評価時点で目標血液中トラフ濃度範囲内であった（6M-Tabel 14.3-1.8）。

Figure 4-2　エベロリムスの血液中トラフ濃度推移：6 ヵ月評価（H2401 試験，安全性解析対象集団）



Source：6M-Figure 14.2-1.7

CsA＝併用する CNI として CsA を投与された被験者

TAC＝併用する CNI として TAC を投与された被験者

箱ヒゲ図の箱は四分位点（25 及び 75 パーセントタイル点），中心線は平均値，ヒゲの端の点はそれぞれ 90 及び 10 パーセンタイル点を示す。各治療群の平均値を折れ線で示した。

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 4-8 に示す。

エベロリムス＋減量 CNI 群では，ランダム化後 1 ヵ月以降，約 60%以上の被験者で血液中トラフ濃度が目標範囲内であった。

Table 4-8　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：6 ヵ月評価（H2401 試験，安全性解析対象集団）

		エベロリムス＋減量 CNI 群		
評価時点	血液中トラフ濃度範囲（ng/mL）	CsA N = 32 n (%)	TAC N = 40 n (%)	合計 N = 72 n (%)
ランダム化後 2 週	< 3	0	9 (24.3)	9 (13.0)
	≥ 3 及び< 8	17 (53.1)	23 (62.2)	40 (58.0)
	≥ 8 及び< 12	8 (25.0)	5 (13.5)	13 (18.8)
	≥ 12	7 (21.9)	0	7 (10.1)
ランダム化後 1 ヵ月	< 3	4 (13.8)	3 (8.1)	7 (10.6)
	≥ 3 及び< 8	14 (48.3)	28 (75.7)	42 (63.6)
	≥ 8 及び< 12	7 (24.1)	4 (10.8)	11 (16.7)
	≥ 12	4 (13.8)	2 (5.4)	6 (9.1)
ランダム化後 2 ヵ月	< 3	4 (14.3)	5 (13.9)	9 (14.1)
	≥ 3 及び< 8	17 (60.7)	27 (75.0)	44 (68.8)
	≥ 8 及び< 12	7 (25.0)	3 (8.3)	10 (15.6)
	≥ 12	0	1 (2.8)	1 (1.6)
ランダム化後 3 ヵ月	< 3	4 (15.4)	5 (14.3)	9 (14.8)
	≥ 3 及び< 8	16 (61.5)	26 (74.3)	42 (68.9)
	≥ 8 及び< 12	5 (19.2)	4 (11.4)	9 (14.8)
	≥ 12	1 (3.8)	0	1 (1.6)
ランダム化後 4 ヵ月	< 3	1 (3.8)	6 (20.7)	7 (12.7)
	≥ 3 及び< 8	21 (80.8)	19 (65.5)	40 (72.7)
	≥ 8 及び< 12	4 (15.4)	3 (10.3)	7 (12.7)
	≥ 12	0	1 (3.4)	1 (1.8)
ランダム化後 6 ヵ月	< 3	3 (12.0)	4 (13.3)	7 (12.7)
	≥ 3 及び< 8	16 (64.0)	19 (63.3)	35 (63.6)
	≥ 8 及び< 12	5 (20.0)	4 (13.3)	9 (16.4)
	≥ 12	1 (4.0)	3 (10.0)	4 (7.3)

Source：6M-Table 14.3-1.10
エベロリムスの目標血液中トラフ濃度は，CNI との併用時は 3～8 ng/mL，CNI 離脱後は 6～12 ng/mL とした。

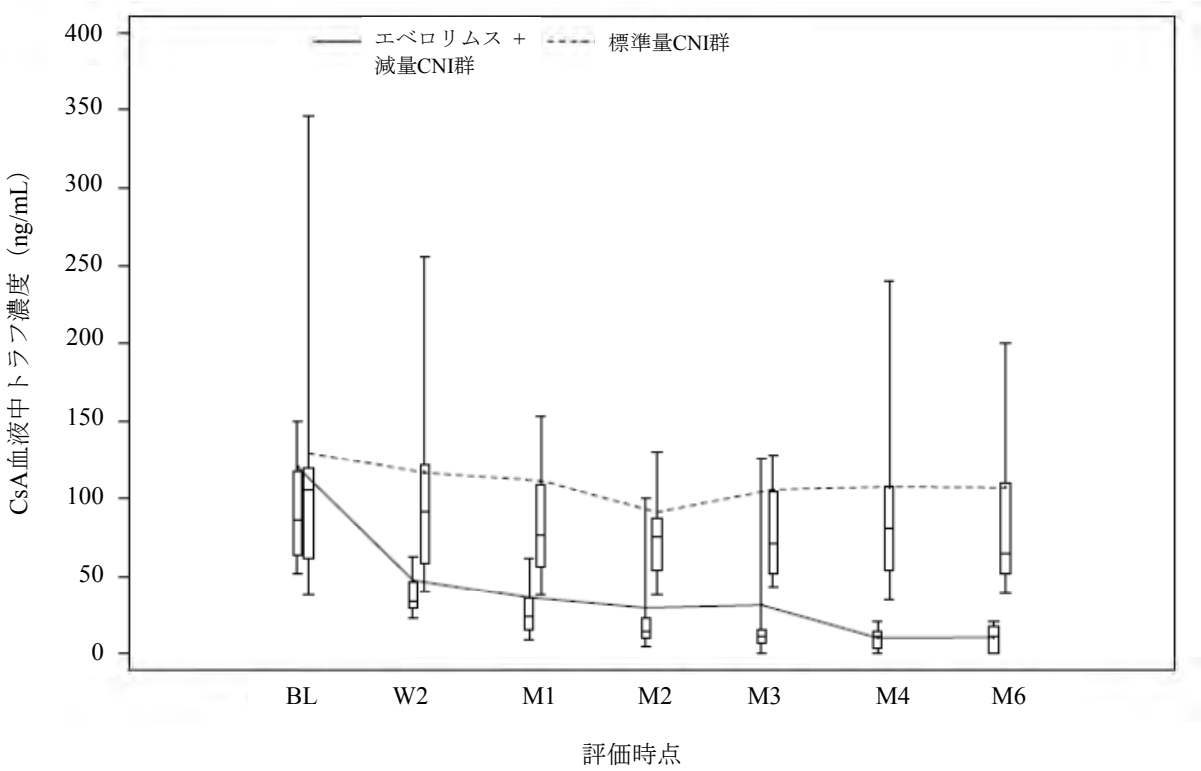
2）CNI の PK

（a）CsA

CsA の血液中トラフ濃度推移を Figure 4-3 に示す。

エベロリムス＋減量 CNI 群の CsA を投与された被験者では，CsA の血液中トラフ濃度の平均値は，ランダム化前は 120.4 ng/mL（N＝31），ランダム化後 6 ヵ月は 10.3 ng/mL（N＝6）であった。標準量 CNI 群の CsA を投与された被験者では，129.4 ng/mL（ランダム化前，N＝28）から 91.2 ng/mL（ランダム化後 2 ヵ月，N＝30）の範囲内で推移した（6M-Table 14.3-1.9）。

Figure 4-3　CsA の血液中トラフ濃度推移：6 ヵ月評価（H2401 試験，安全性解析対象集団）



Source：6M-Figure 14.2-1.8

BL＝ランダム化時

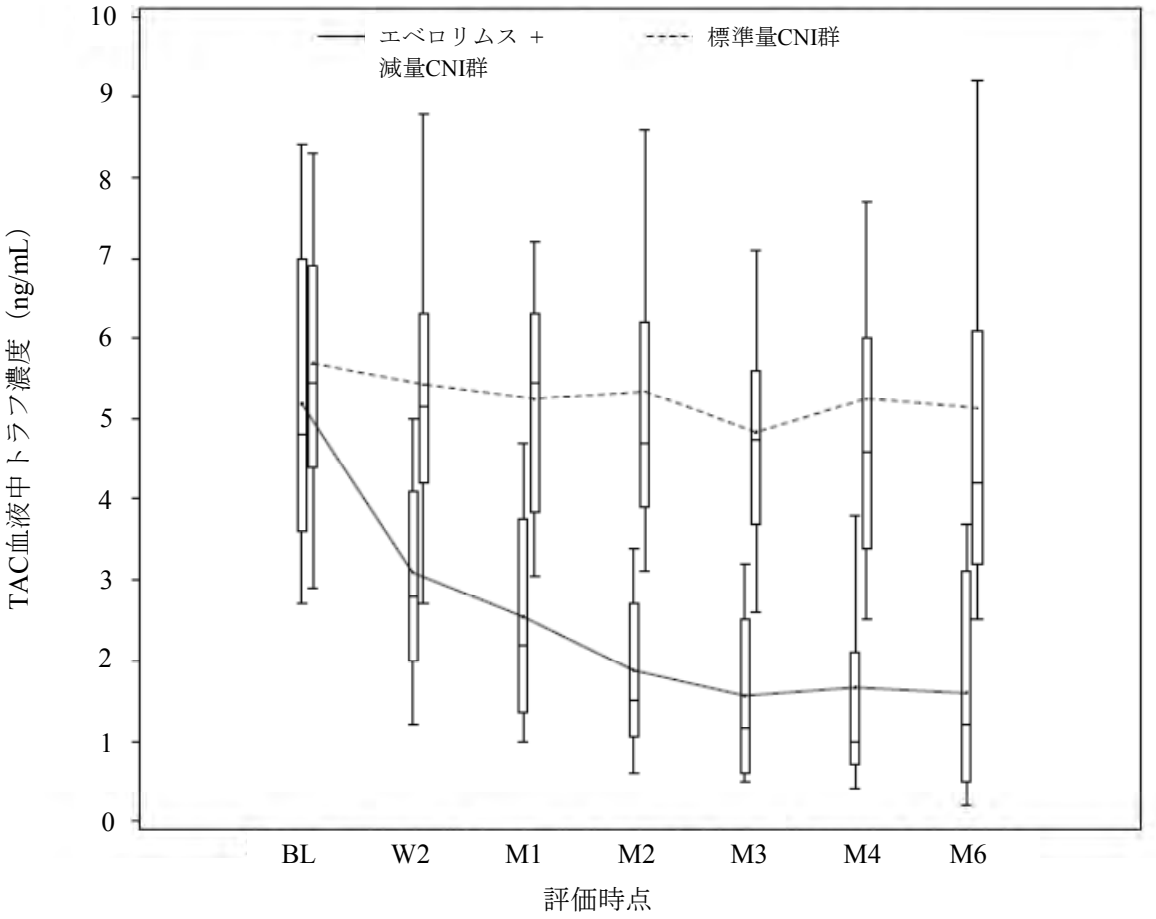
箱ヒゲ図の箱は四分位点（25 及び 75 パーセントタイル点），中心線は平均値，ヒゲの端の点はそれぞれ 90 及び 10 パーセンタイル点を示す。各治療群の平均値を折れ線で示した。

（b）TAC

TAC の血液中トラフ濃度推移を Figure 4-4 に示す。

エベロリムス＋減量 CNI 群の TAC を投与された被験者では，TAC の血液中トラフ濃度の平均値は，ランダム化前は 5.18 ng/mL（N＝35），ランダム化後 6 ヵ月は 1.59 ng/mL（N＝11）であった。標準量 CNI 群の TAC を投与された被験者では，5.69 ng/mL（ランダム化前，N＝34）から 4.83 ng/mL（ランダム化後 3 ヵ月，N＝38）の範囲内で推移した（6M-Table 14.3-1.9）。

Figure 4-4　TAC の血液中トラフ濃度推移：6 ヵ月評価（H2401 試験，安全性解析対象集団）



Source：6M-Figure 14.2-1.9

BL = ランダム化時

箱ヒゲ図の箱は四分位点（25 及び 75 パーセントタイル点），中心線は平均値，ヒゲの端の点はそれぞれ 90 及び 10 パーセンタイル点を示す。各治療群の平均値を折れ線で示した。

（2）PD

該当なし

4.1.7 H2301 試験（参考資料）

添付資料番号：5.3.5.1-11-H2301 試験

試験の標題

A randomized, controlled, open label, two arms, exploratory study to evaluate the effect of Certican ® on histologically assessed fibrosis progression (Ishak-Knodell) in liver transplant recipients with recurrent hepatitis C viral infection as compared to standard treatment. REVERT study.

治験依頼者

ノバルティス社

治験責任医師

[redacted] 他

治験実施医療機関

[redacted] 他，計 7 医療機関（アルゼンチン）

試験期間

2007 年 11 月 19 日（最初の被験者の登録日）～2011 年 1 月 10 日（最後の被験者の検査・観察終了日）

開発の相

第 II 相

目的

主要目的

C 型肝炎ウイルス（hepatitis C virus，HCV）陽性の同所性肝移植患者を対象に，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として，エベロリムスを投与した治療群（エベロリムス群）と標準的な免疫抑制剤を投与した治療群（CNI 群）を比較する。

副次目的

以下の項目を治療群間で比較する。

- ランダム化後 12 ヵ月及び 24 ヵ月の生検で確認された急性拒絶反応（biopsy proven acute rejection，BPAR）の発現率
- ランダム化後 12 ヵ月及び 24 ヵ月の複合評価項目（BPAR，移植肝廃絶，又は死亡）の発現率

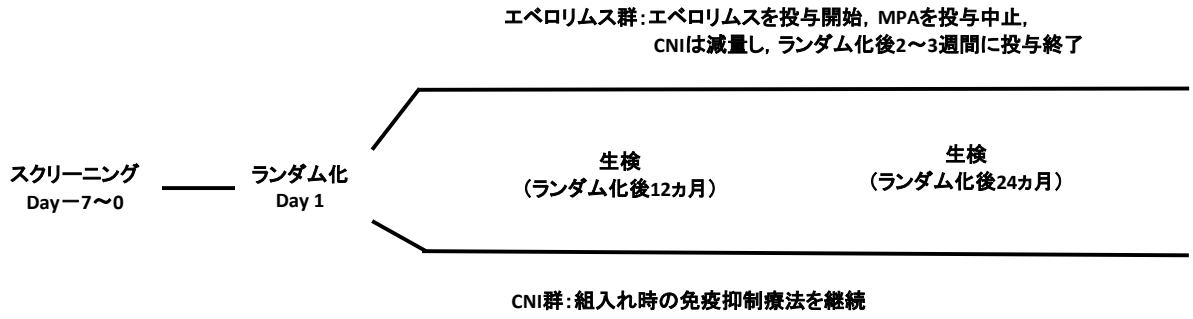
- ランダム化後 12 ヵ月及び 24 ヵ月の腎機能｛MDRD4 式［abbreviated Modification of Diet in Renal Disease formula（4 variables）］により算出した推算糸球体濾過量（estimated glomerular filtration rate，eGFR）｝
- Ishak-Knodell 壊死炎症スコア及び肝機能検査
- Fibrosure™による，炎症（Acti-test）及び線維化（Fibro-test），並びに組織形態計測による肝線維化エリア
- ランダム化後 12 ヵ月及び 24 ヵ月の Ishak-Knodell 肝線維化スコア，並びにランダム化後 12 ヵ月の Ishak-Knodell 肝線維化スコアの変化量
- ランダム化後 12 ヵ月及び 24 ヵ月の Metavir 肝線維化スコア，並びにランダム化後 12 ヵ月の Metavir 肝線維化スコアの変化量
- ランダム化後 24 ヵ月の Ishak-Knodell 肝線維化スコアがランダム化時から 1 ポイント以上増加した被験者の割合
- 有害事象及び重篤な有害事象の発現率
- HCV ウイルス量（HCV-RNA）

試験方法

本試験は，HCV の再燃を伴う肝移植患者を対象とした，多施設共同，ランダム化，非盲検試験である。試験デザインを Figure 4-1 に示す。肝移植後 6 ヵ月以降にスクリーニングを実施し，適格被験者をエベロリムス群又は CNI 群に 1：1 の比でランダム化した。

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。

Figure 4-1　　試験デザイン（H2301 試験）



Source：Figure 9-1
CNI：カルシニューリン阻害薬，MPA：ミコフェノール酸

目標被験者数

目標ランダム化被験者数：50 名（各治療群 25 名）

対象疾患及び主要な組入れ基準

主な選択基準

- 組入れ 6 ヵ月以上前に新規肝移植を受けた患者
- HCV が再燃し，ランダム化時又は組入れ前 6 ヵ月以内に組織学的に肝線維化（Ishak-Knodell 肝線維化スコアでステージ I～IV）が確認された患者
- 組入れ時にプログラフ又はネオーラルの投与を受けていた患者［ミコフェノール酸（mycophenolic acid，MPA）及びステロイド併用の有無は問わない］
- 組入れ前 6 ヵ月以内に，治療を要した急性拒絶反応（treated acute rejection，tAR）の発現がない患者

主な除外基準

- 多臓器移植を受けた患者，又は HCV の再燃のために再移植を受けた患者
- 胆管に合併症を有する患者
- 組入れ時又は組入れ前 1 ヵ月以内に抗 HCV 治療を受けていた患者
- B 型肝炎ウイルス又はヒト免疫不全ウイルスの感染を有する患者
- 白血球数 3000/mm^3 未満，血小板数 75000/mm^3 未満，又はヘモグロビン 8 g/dL 未満の患者
- 1 g/日超の蛋白尿が認められた患者
- 高度の全身性の感染症に罹患している患者
- エベロリムスの類似薬に対して過敏性を示す患者
- 妊婦又は授乳婦

用量及び投与方法

治験薬

- エベロリムス：0.25 mg 錠，0.5 mg 錠，及び 1 mg 錠

エベロリムス群

シクロスポリン（ciclosporin，CsA）とエベロリムスとの相互作用から，組入れ時にネオーラルの投与を受けていた被験者はエベロリムスを 1.0 mg から投与開始し，プログラフの投与を受けていた被験者はエベロリムスを 1.5 mg から投与開始した。ランダム化日にカルシニューリン阻害剤（calcineurin inhibitor，CNI）の投与量を半分に減量し，MPA の投与を受けていた被験者は同日に MPA を中止した。エベロリムスの血液中トラフ濃度が 6 ng/mL 以上 12 ng/mL 未満に到達したことを確認後，CNI を中止した。

エベロリムスは 1 日 2 回，治療期を通して 12 時間間隔で，食後又は空腹時のいずれかの一定の条件下で毎日服薬し，目標血液中トラフ濃度を 6～12 ng/mL として用量を調節した。

CNI 群

ランダム化後も，各実施医療機関の方法に準じて組入れ時の免疫抑制療法（MPA 及びステロイド併用の有無は問わない）を継続した。

投与（観察）期間

スクリーニング期：ランダム化前 7 日からランダム化まで

治療期：ランダム化からランダム化後 24 ヵ月まで

本試験は，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中止された。

評価項目

有効性

（1）主要評価項目

- ランダム化後 24 ヵ月の Ishak-knodell 肝線維化スコアの変化量

（2）副次評価項目

- 各評価時点の Ishak-Knodell 肝線維化スコア及び変化量
- 以下の各項目の発現率
  - BPAR
  - 移植肝廃絶
  - 死亡

安全性

- 腎機能
- 有害事象
- 臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査）

PK/PD

本試験では，エベロリムス，CsA，及びタクロリムス（tacrolimus，TAC）の治療薬物モニタリングを実施したが，PK の評価は実施しなかった。

統計手法

（1）解析対象集団

ランダム化集団：ランダム化されたすべての被験者。

Intention-to-treat（ITT）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。

安全性解析対象集団：ITT 集団のうち，ランダム化後の安全性評価を 1 回以上受けた被験者。

（2）有効性

すべての有効性の解析は，ITT 集団で実施した。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。

主要評価項目は，ランダム化からランダム化後 24 ヵ月までの Ishak-Knodell 肝線維化スコアの変化量とした。ランダム化からランダム化後 12 ヵ月までの変化量も同様に解析した。

以下に記載する帰無仮説（H_0）に対し，両側有意水準 0.05 で Wilcoxon-Mann-Whitney 検定を行った。

H_0：エベロリムス群と CNI 群の結果は，同一の分布である。

H_1：エベロリムス群と CNI 群の結果は，異なる分布である。

副次評価項目は，個々の評価項目（BPAR，移植肝廃絶，又は死亡）の発現率を算出した。

（3）安全性

腎機能の解析は ITT 集団で実施した。腎機能以外の安全性の解析は，安全性解析対象集団で実施した。被験者は，実際に受けた治療に従って解析した。

1）腎機能

ランダム化後 12 ヵ月及び 24 ヵ月までの eGFR（MDRD4 式）の変化量を治療群間で比較した。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後 12 ヵ月及び 24 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，その差及び両側 95%信頼区間を算出した。

2）有害事象

有害事象の標準化に際し ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities，MedDRA）Version 9.0 を使用した。また，有害事象の日本語訳には，MedDRA の日本語版（MedDRA/Japanese edition，MedDRA/J）を用いた。有害事象は特に記載のない限り，基本語（preferred term，PT）を記載した。

3）その他の安全性評価項目

臨床検査は，あらかじめ規定した臨床的に注目すべき異常の基準値に基づき，基準値に該当した被験者の割合を治療群別に算出した。

（4）PK/PD

評価時点ごとにエベロリムスの血液中トラフ濃度の記述統計量を算出した。

試験成績

被験者の内訳

被験者の内訳を Table 4-1 に示す。

本試験では 43 名がランダム化された（エベロリムス群 22 名，CNI 群 21 名）。

治験薬投与を中止した被験者の割合はエベロリムス群で 81.8%，CNI 群で 42.9%であった。いずれの治療群でも，治験薬投与中止の理由は試験管理上の問題が最も多く（エベロリムス群 36.4%，CNI 群 33.3%），エベロリムス群では，次いで有害事象（22.7%），同意撤回（13.6%）であった。

Table 4-1　　被験者の内訳（H2301 試験，ITT 集団）

被験者の内訳	エベロリムス群 N = 22 n (%)	CNI 群 N = 21 n (%)
治験薬投与を完了した被験者	4 (18.2)	12 (57.1)
治験薬投与を中止した被験者	18 (81.8)	9 (42.9)
治験薬投与中止理由		
試験管理上の問題	8 (36.4)	7 (33.3)
有害事象	5 (22.7)	0
移植肝廃絶	1 (4.5)	0
その他	0	1 (4.8)
治験実施計画書からの逸脱	1 (4.5)	1 (4.8)
同意撤回	3 (13.6)	0
試験を中止した被験者	15 (68.2)	7 (33.3)
試験中止理由		
試験管理上の問題	10 (45.5)	6 (28.6)
死亡	1 (4.5)	0
同意撤回	4 (18.2)	1 (4.8)

Source：Table 14.1-1.1

解析したデータセット

解析対象集団を Table 4-2 に示す。

ランダム化されたすべての被験者（43 名）が，ITT 集団及び安全性解析対象集団に含まれた。

Table 4-2　　解析対象集団（H2301 試験）

解析対象集団	エベロリムス群 n (%)	CNI 群 n (%)
ランダム化集団	22 (100.0)	21 (100.0)
ITT 集団	22 (100.0)	21 (100.0)
安全性解析対象集団	22 (100.0)	21 (100.0)

Source：Table 14.1-2.1
ランダム化集団を分母として割合を算出した。

人口統計学的データ及び他の基準値の特性

被験者の平均年齢はエベロリムス群で 56.5 歳（最小値～最大値：41～69 歳），CNI 群で 60.5 歳（最小値～最大値：43～70 歳）であった。男性の割合は，エベロリムス群で 68.2%，CNI 群で 52.4%であった。肝移植に至った原疾患は，すべての被験者で HCV 感染に関連した肝疾患であった。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 14.1-3.1，Table 14.1-3.2）。

有効性の結果

（1）主要評価項目

Ishak-Knodell 肝線維化スコアを Table 4-3 に示す。

ランダム化時の Ishak-Knodell 肝線維化スコアの平均値は，CNI 群よりエベロリムス群で高かった。Ishak-Knodell 肝線維化スコアの中央値は，両治療群のすべての評価時点で 2.0 であった。エベロリムス群 5 名，CNI 群 8 名で評価したランダム化後 24 ヵ月までの変化量の中央値はエベロリムス群で 0.0，CNI 群で−0.5 であり，有意差は認められなかった（p = 1.000）。

ランダム化後 12 ヵ月までの変化量の平均値及び中央値は，エベロリムス群でそれぞれ−0.7 及び−0.5，CNI 群でそれぞれ 0.2 及び 0.0 であり，治療群間で有意差が認められた（p = 0.046）。

Table 4-3　　Ishak-Knodell 肝線維化スコア（H2301 試験，ITT 集団）

Ishak-Knodell 肝線維化スコア		エベロリムス群 N = 22	CNI 群 N = 21	p 値 [a)]
ランダム化時	n	14	18	
	平均値 ± SD	2.6 ± 0.94	1.9 ± 1.11	
	中央値 (最小値～最大値)	2.0 (1.0～4.0)	2.0 (1.0～5.0)	
ランダム化後 12 ヵ月	n	14	18	
	平均値 ± SD	1.9 ± 1.17	2.2 ± 1.34	
	中央値 (最小値～最大値)	2.0 (0.0～4.0)	2.0 (0.0～5.0)	
ランダム化後 24 ヵ月	n	5	8	
	平均値 ± SD	2.4 ± 0.89	1.9 ± 1.46	
	中央値 (最小値～最大値)	2.0 (2.0～4.0)	2.0 (0.0～4.0)	
試験終了時	n	14	18	
	平均値 ± SD	2.1 ± 1.00	2.3 ± 1.46	
	中央値 (最小値～最大値)	2.0 (0.0～4.0)	2.0 (0.0～5.0)	
変化量				
ランダム化後 12 ヵ月	n	14	18	0.046
	平均値 ± SD	−0.7 ± 1.07	0.2 ± 1.22	
	中央値 (最小値～最大値)	−0.5 (−3.0～1.0)	0.0 (−2.0～3.0)	
ランダム化後 24 ヵ月	n	5	8	1.000
	平均値 ± SD	−0.2 ± 0.45	0.0 ± 1.20	
	中央値 (最小値～最大値)	0.0 (−1.0～0.0)	−0.5 (−1.0～2.0)	

Ishak-Knodell 肝線維化スコア		エベロリムス群 N = 22	CNI 群 N = 21	p 値 a)
試験終了時	n	14	18	0.096
	平均値 ± SD	−0.5 ± 1.02	0.4 ± 1.24	
	中央値 (最小値～最大値)	0.0 (−3.0～1.0)	0.0 (−1.0～3.0)	

Source：Table 14.2-1.1
ランダム化後 24 ヵ月の生検を実施していない場合，ランダム化後 12 ヵ月以降の最終生検結果を試験終了時として評価した。
a) 両側，Wilcoxon-Mann-Whitney 検定

（2）副次評価項目

有効性評価項目の発現率を Table 4-4 に示す。

複合評価項目（BPAR，移植肝廃絶，又は死亡）の発現率は，エベロリムス群で 9.1%（2/22 名），CNI 群で 0%（0/21 名）であった。個々の有効性評価項目では，エベロリムス群で死亡及び移植肝廃絶が各 1 名で発現した。

Table 4-4　有効性評価項目の発現率（H2301 試験，ITT 集団）

有効性評価項目	エベロリムス群 N = 22 n (%)	CNI 群 N = 21 n (%)
複合評価項目		
BPAR，移植肝廃絶，又は死亡	2 (9.1)	0
個々の有効性評価項目		
死亡	1 (4.5)	0
移植肝廃絶	1 (4.5)	0
BPAR	0	0

Source：Table 14.2-1.26

安全性の結果

（1）腎機能

ランダム化後 12 ヵ月及び試験終了時までの eGFR（MDRD4 式）変化量の治療群間比較を Table 4-5 に示す。

eGFR（MDRD4 式）変化量の治療群間差（CNI 群 − エベロリムス群）及び 95%信頼区間は，ランダム化後 12 ヵ月で−3.43（−11.75，4.90） mL/分/1.73 m^2，試験終了時点で−5.97（−13.38，1.44） mL/分/1.73 m^2 であり，いずれも有意差は認められなかった。

Table 4-5　　eGFR（MDRD4 式）変化量の治療群間比較（H2301 試験，ITT 集団）

評価時点	治療群	N	最小二乗平均値（標準誤差）	治療群間差（CNI 群 − エベロリムス群） 最小二乗平均値	95%信頼区間	p 値
eGFR（MDRD4 式）（mL/分/1.73 m^2）						
ランダム化後 12 ヵ月	エベロリムス群	22	65.6 (2.88)	−3.43	(−11.75, 4.90)	0.4106
	CNI 群	21	62.2 (2.95)			
試験終了時	エベロリムス群	18	71.6 (2.65)	−5.97	(−13.38, 1.44)	0.1108
	CNI 群	20	65.6 (2.51)			

Source：Table 14.2-1.29
最小二乗平均値，95%信頼区間，及び p 値（両側有意水準 0.05）は，治療群を因子，ランダム化時の eGFR を共変量とした ANCOVA を用いて算出した。
ランダム化後 12 ヵ月の eGFR が欠測であった場合，ランダム化後 9 ヵ月か，その値も欠測である場合はランダム化後 1 年以内の最小値を用いた。ランダム化後 24 ヵ月の eGFR が欠測であった場合，ランダム化後 18 ヵ月か，その値も欠測である場合はランダム化後 12 ヵ月の値を用いた。

（2）治験薬の曝露状況

治験薬投与期間の平均値は，エベロリムスが 466.6 日，TAC が 618.1 日，CsA が 615.1 日であった（Table 14.3-1.2）。

（3）有害事象

1）有害事象

比較的よくみられた有害事象（いずれかの治療群で発現率 10%以上）の発現率を Table 4-6 に示す。

有害事象の発現率はエベロリムス群で 95.5%，CNI 群で 76.2%であった。エベロリムス群で最も発現率の高かった有害事象はそう痒症であり，次いで肝機能検査値異常，下痢，アフタ性口内炎であった。CNI 群で最も発現率の高かった有害事象は腎機能障害であり，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であった。比較的よくみられた有害事象のうち，CNI 群と比較してエベロリムス群で発現率が 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。

Table 4-6 比較的よくみられた有害事象（いずれかの治療群で発現率 10%以上）の発現率（H2301 試験，安全性解析対象集団）

PT	エベロリムス群 N = 22 n (%)	CNI 群 N = 21 n (%)
合計	21 (95.5)	16 (76.2)
そう痒症	5 (22.7)	1 (4.8)
肝機能検査値異常	4 (18.2)	0
下痢	4 (18.2)	0
アフタ性口内炎	4 (18.2)	0
発熱	3 (13.6)	0
血小板数減少	3 (13.6)	0
高トリグリセリド血症	3 (13.6)	2 (9.5)
高血糖	3 (13.6)	2 (9.5)
紅斑	3 (13.6)	0
異脂肪血症	3 (13.6)	0
血中コレステロール増加	3 (13.6)	2 (9.5)
腎機能障害	0	4 (19.0)

Source：Table 14.3.1-1.1
PT はエベロリムス群の発現率の高い順に提示した。

2）副作用

副作用の発現率は，エベロリムス群で 86.4%（19/22 名），CNI 群で 47.6%（10/21 名）であった。エベロリムス群で最も発現率の高かった副作用はアフタ性口内炎及びそう痒症（各 18.2%）であり，次いで血中コレステロール増加，肝機能検査値異常，血小板数減少，異脂肪血症，高トリグリセリド血症，紅斑（各 13.6%）であった。CNI 群で最も発現率の高かった副作用は腎機能障害（19.0%）であり，次いで血中コレステロール増加，高血糖，高トリグリセリド血症，蛋白尿（各 9.5%）であった。エベロリムス群で CNI 群と比較して発現率が 5%以上高かった副作用はアフタ性口内炎及びそう痒症（各エベロリムス群 18.2%，CNI 群 0%，以下同順），肝機能検査値異常，血小板数減少，異脂肪血症及び紅斑（各 13.6%，0%），口腔内潰瘍形成，口内炎（各 9.1%，0%）であった（Table 14.3.1-1.3）。

3）重症度別の有害事象

高度の有害事象の発現率は，エベロリムス群で 4.5%（1/22 名），CNI 群で 0%（0/21 名）であった。エベロリムス群の 1 名に発現した高度の有害事象は，心肺停止，敗血症，虚血性脳卒中，腎不全であった（Table 14.3.1-1.5，Listing 14.3.2-1.1）。

（4）死亡及び重篤な有害事象

1）死亡

エベロリムス群の 1 名が死亡した。死因は虚血性脳卒中であり，治験薬との関連は否定された（Table 14.3.1-1.6，Listing 14.3.2-1.1，Listing 14.3.2-1.4）。

2）重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現率は，エベロリムス群で 50.0%（11/22 名），CNI 群で 0%（0/21 名）であった。2 名以上に発現した重篤な有害事象はなかった（Table 14.3.1-1.2）。

（5）投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象の発現率はエベロリムス群で 22.7%（5/22 名），CNI 群で 0%（0/21 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なかった（Table 14.3.1-1.4）。

（6）臨床検査

1）血液学的検査

血液学的検査値異常のうち，ランダム化後の最悪値が異常の基準値に該当した被験者の割合がいずれかの治療群で 10%以上であったものは，リンパ球数低値（$< 1 \times 10^9$/L）（エベロリムス群 45.5%，CNI 群 28.6%，以下同順）及びヘマトクリット高値（> 45%）（59.1%，71.4%）であった。エベロリムス群で CNI 群と比較して 5%以上高かったランダム化後の血液学的検査値異常はリンパ球数低値，ヘマトクリット低値（< 30%）（9.1%，0%）であった（Table 14.3-2.1，治験実施計画書 Appendix 2）。

2）血液生化学的検査

血液生化学的検査値異常のうち，ランダム化後の最悪値が異常の基準値に該当した被験者の割合がいずれかの治療群で 10%以上であったものは，AST 高値［基準値上限（upper limit normal，ULN）の 3 倍以上］（エベロリムス群 36.4%，CNI 群 38.1%，以下同順），ALT 高値（ULN の 3 倍以上）（45.5%，38.1%），アルブミン低値（< 35 g/L）（22.7%，0%），ALP 高値（ULN の 3 倍以上）（22.7%，4.8%），ビリルビン高値（≥ 34.2 μmol/L）（22.7%，23.8%），GGT 高値（ULN の 3 倍以上）（40.9%，33.3%）であった。エベロリムス群で CNI 群と比較して 5%以上高かったランダム化後の血液生化学的検査値異常は ALT 高値，アルブミン低値，ALP 高値，GGT 高値，グルコース高値（> 13.9 mmol/L）（9.1%，0%）であった（Table 14.3-2.1，治験実施計画書 Appendix 2）。

PK/PD の結果

（1）PK

エベロリムス群の，投与開始からランダム化後 24 ヵ月までのエベロリムスの血液中トラフ濃度の平均値は，7.4 ng/mL（ランダム化後 18 ヵ月，N = 12）から 9.0 ng/mL（ランダム化後 6 ヵ月，N = 18）の範囲内で推移した（Table 14.3-1.3.1）。

（2）PD

該当なし。

4.2 非対照試験

4.2.1 H2305 試験（参考資料）

添付資料番号：5.3.5.2-1-H2305 試験

試験の標題

A 24-month, multi-center, single arm, prospective study to evaluate renal function, efficacy, safety and tolerability of everolimus in combination with reduced exposure cyclosporine or tacrolimus in paediatric liver transplant recipients

治験依頼者

ノバルティス社

治験責任医師

[redacted] 他

治験実施医療機関

[redacted] 他，計 30 医療機関（ベルギー，デンマーク，ドイツ，ハンガリー，イタリア，スペイン，スウェーデン，イギリス，米国，オーストラリア，カナダ，フランス）

試験期間

2012 年 10 月 9 日（最初の被験者の登録日）～2016 年 6 月 1 日（最後の被験者の検査・観察終了日）

開発の相

第 III 相

目的

主要目的

小児肝移植患者を対象に，エベロリムスを投与し，カルシニューリン阻害剤（calcineurin inhibitor，CNI）を減量した被験者の腎機能を，エベロリムス投与開始後 12 ヵ月の小児慢性腎臓病（Chronic Kidney Disease in Children，CKiD）Schwartz 式による推算糸球体濾過量（estimated glomerular filtration rate，eGFR）の変化量を指標として評価する。

副次目的

（1）有効性に関連する目的（エベロリムス投与開始後 12 ヵ月及び 24 ヵ月）

以下の各項目を評価する。

- 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），移植肝廃絶，又は死亡］の発現率
- 効果不十分を構成する個々の有効性評価項目の発現率
- 発現時期別，重症度別の tBPAR の発現率
- すべての急性拒絶反応（acute rejection，AR）の発現率及び重症度

（2）腎機能に関連する目的

以下の各項目を評価する。

- エベロリムス投与開始後の腎機能（CKiD Schwartz 式により算出した eGFR）の平均値の推移
- 種々の計算式を用いた肝移植後及びエベロリムス投与開始後の eGFR による腎機能の推移
- 慢性腎臓病ステージ別（< 15，15～< 30，30～< 60，60～< 90，≥ 90 mL/分/1.73 m^2）の腎機能の推移
- エベロリムス投与開始後 6，12，及び 24 ヵ月までに，eGFR の変化量が< 10，10～< 15，15～< 20，20～< 25，及び≥ 25 mL/分/1.73 m^2 であった被験者の割合
- 年齢（2 歳未満，2 歳以上 18 歳未満），体重（20 kg 未満，20 kg 以上），性別，人種，地域，腎機能（< 15，15～< 30，30～< 60，60～< 90，≥ 90 mL/分/1.73 m^2），及び移植に至った原疾患別の部分集団でのエベロリムス投与開始から 6，12，及び 24 ヵ月までの腎機能，並びに eGFR の変化量
- 各評価時点での尿蛋白／クレアチニン比
- 各評価時点での蛋白尿（< 500 mg/m^2/日，500～< 1000 mg/m^2/日，≥ 1000 mg/m^2/日）の発現率
- 腎代替療法の実施率，及び腎代替療法実施までの期間

（3）成長に関連する目的

- 成長曲線，性成熟度，及び視床下部-下垂体-性腺軸（エストラジオール，テストステロン，黄体形成ホルモン，卵胞刺激ホルモン，インヒビン B，甲状腺刺激ホルモン，トリヨードサイロニン及びサイロキシン）により，成長及び発育を評価する。

（4）安全性に関連する目的

以下の各項目を評価する。

- 有害事象及び重篤な有害事象，特にウイルス感染（サイトメガロウイルス，エプスタイン・バーウイルス，ヒト免疫不全ウイルス，B 型及び C 型肝炎ウイルス）及びその再燃，血液学的及び代謝パラメータ，胃腸に関連する副作用，及び悪性腫瘍
- 移植後リンパ増殖性疾患の発現率
- 副作用［移植後糖尿病，代謝パラメータの推移（血清又は血液中脂質検査），神経毒性，高血圧等］の発現率

- 試験を中止した被験者及び治験薬投与を中止した被験者の割合及びその理由
- 治験薬の投与を中断又は用量調節した被験者の割合及びその理由

（5）その他の目的

- 移植肝線維化の進展率の推移（生検は各実施医療機関の手順に準じて実施）
- エベロリムス，シクロスポリン（ciclosporin，CsA）及びタクロリムス（tacrolimus，TAC）の治療薬物モニタリング
- 減量 CNI 併用時におけるエベロリムスの薬物動態（pharmacokinetics，PK）（PK sub-study）

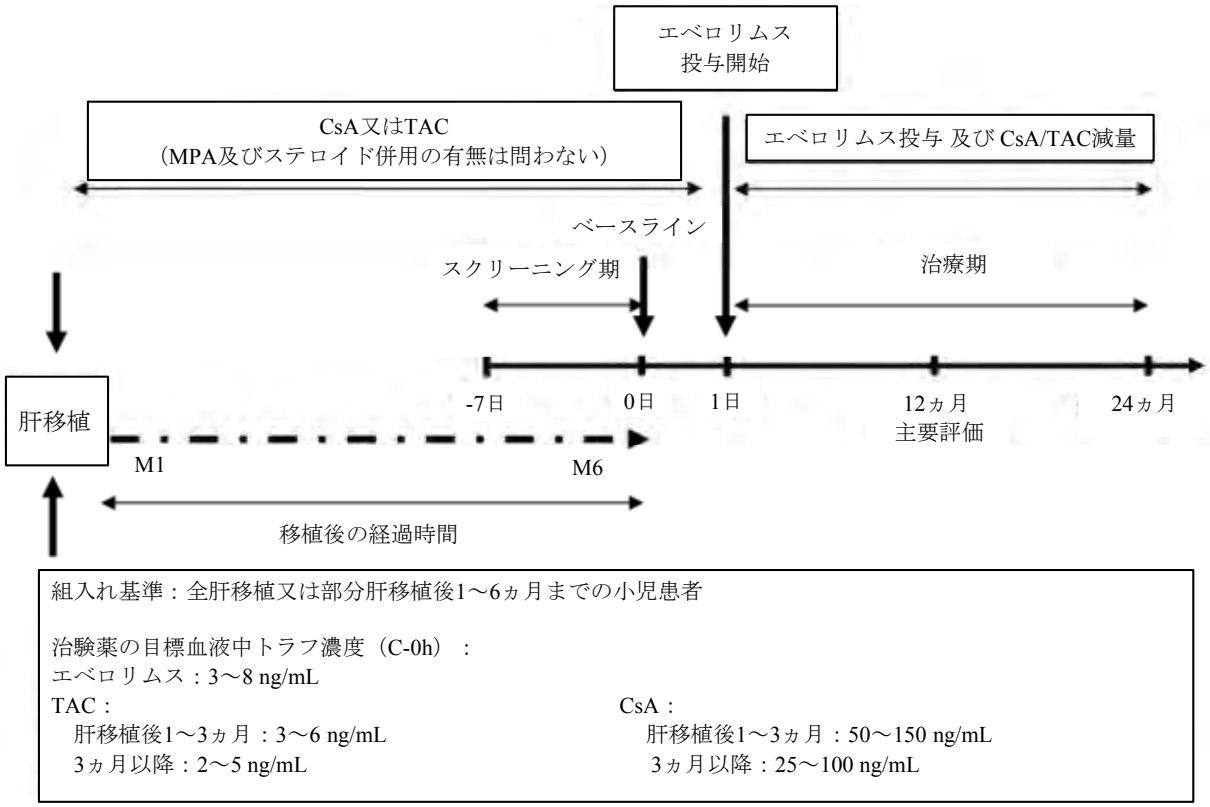
試験方法

本試験は，全肝移植又は分割肝移植を受けた，移植後 1～6 ヵ月の小児肝移植患者を対象とした，多施設共同単群投与試験である。試験デザインを Figure 4-1 に示す。

適格被験者にベースライン後 24 時間以内にエベロリムスの投与を開始し，CNI（TAC 製剤又は CsA 製剤）を減量した。

本試験は，移植後リンパ増殖性疾患及び入院又は投与中止に至った重篤な感染症の発現率が高かったため，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 4-1　　試験デザイン（H2305 試験）



Source：24M-Figure 9-1
CsA：シクロスポリン，TAC：タクロリムス，MPA：ミコフェノール酸

目標被験者数

目標組入れ被験者数：75 名（2 歳未満の被験者を 35%以上含む）

対象疾患及び主要な組入れ基準

選択基準

- 被験者の本試験への参加前及び本試験に関するすべての手順の開始前に，両親又は法定代理人から試験参加の同意が文書で得られた患者
- 月齢 1 ヵ月以上 18 歳未満，体重 5 kg 超の小児肝移植患者で，CNI による免疫抑制療法［ミコフェノール酸（mycophenolic acid，MPA）及びステロイド併用の有無は問わない］を受けた患者
- 全肝移植又は分割肝移植を受けた移植後 1～6 ヵ月の患者
- 移植肝機能値の，AST，ALT 及び総ビリルビン値が基準値上限（upper limit normal，ULN）の 3 倍以下かつ国際標準比が 1.5 未満の患者
- 経口又は経鼻胃管で投薬可能な患者

主な除外基準

- tBPAR が 3 回以上発現した，又は AR の治療のために T 細胞を枯渇させる導入療法が実施された患者
- 肝胆管に悪性腫瘍がある患者
- 劇症肝炎又は急性肝不全のため肝移植を受けた患者
- エベロリムス投与開始前に，主要な肝動脈，主要及び再建肝静脈，門脈又は下大静脈に血栓症が認められる患者（移植血管開存性をドップラー超音波検査で確認及び記録する）
- ベースライン時の血清クレアチニン値が年齢に応じた ULN の 2 倍超，又はエベロリムス投与開始前 1 週間以内に腎代替療法を受けた患者
- ベースライン時に 500 mg/m^2/日超の蛋白尿を示す尿蛋白／クレアチニン比が認められた患者
- 多臓器移植又は肝腎同時移植を受けるか，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 ABO 血液型不適合の移植を受けた患者
- ベースライン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
- ベースライン時の血小板数が 35000/mm^3 未満，好中球数が 1000/mm^3 未満又は白血球数が 2000/mm^3 未満の患者
- 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
- 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

用量及び投与方法

治験薬

- エベロリムス：0.10 mg 分散錠，0.25 mg 分散錠，0.25 mg 錠，0.50 mg 錠，0.75 mg 錠，1.0 mg 錠

CsA 製剤と併用の場合はエベロリムス 0.8 mg/m^2/回，又は TAC 製剤と併用の場合はエベロリムス 2.0 mg/m^2/回を 1 日 2 回経口又は経鼻胃管で投与開始し，その後，エベロリムスの血液中トラフ濃度が 3～8 ng/mL となるよう投与量を調節した。

CsA の血液中トラフ濃度は，肝移植後 1～3 ヵ月：50～150 ng/mL，3 ヵ月以降：25～100 ng/mL，TAC の血液中トラフ濃度は，肝移植後 1～3 ヵ月：3～6 ng/mL，3 ヵ月以降：2～5 ng/mL となるよう投与量を調節した。

MPA 製剤を使用している場合は，エベロリムス投与開始前に中止した。ステロイドの使用は制限しなかった。

投与（観察）期間

スクリーニング期：組入れ前 7 日以内

治療期：エベロリムス投与開始から 24 ヵ月

評価項目

有効性

（1）主要評価項目

該当せず［本試験は，安全性評価（腎機能）を主要目的とした］

（2）副次評価項目（エベロリムス投与開始後 12 ヵ月及び 24 ヵ月）

以下の各項目の発現率

- 効果不十分
- 複合評価項目（tBPAR，移植肝廃絶，死亡，又は追跡調査不能）
- 複合評価項目（移植肝廃絶又は死亡）
- tBPAR
- 移植肝廃絶
- 死亡
- BPAR
- tAR

安全性

（1）主要評価項目

エベロリムス投与開始後 12 ヵ月の腎機能（CKiD Schwartz 式により算出した eGFR の変化量）

（2）副次評価項目

- 腎機能
- 有害事象
- バイタルサイン
- 臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査）

PK/PD

- エベロリムス，CsA，及び TAC の血液中濃度
- 初回投与後のエベロリムスの PK パラメータ［最高血液中薬物濃度（Cmax），Cmax 到達時間（Tmax），投与間隔中の血液中薬物濃度-時間曲線下面積（AUCtau）］
- エベロリムス初回投与後の TAC の PK パラメータ［Cmax，Tmax，AUCtau，定常状態における平均血液中濃度（Cav,ss），並びに定常状態における最高血液中薬物濃度（Cmax,ss）及び投与前血液中トラフ濃度（C0,ss）の変化率（Fluc）］

統計手法

（1）解析対象集団

最大の解析対象集団（Full analysis set，FAS）：本試験に組み入れられたすべての被験者。

安全性解析対象集団：治験薬投与を 1 回以上受けたすべての被験者。

Per-protocol（PP）集団：FAS のうち，治験実施計画書からの重大な逸脱がなかった被験者。

（2）有効性

有効性の解析は FAS で実施した。

エベロリムス投与開始後 12 ヵ月及び 24 ヵ月の効果不十分，複合評価項目，及び個々の有効性評価項目の発現率を，Kaplan-Meier 法で推定した。

（3）安全性

腎機能の解析は FAS で実施した。腎機能以外の安全性の解析は安全性解析対象集団で実施した。

1）腎機能

腎機能の評価を主要目的とし，エベロリムス投与開始後 12 ヵ月までの eGFR（CKiD Schwartz 式）の変化量を指標に解析した。エベロリムス投与開始後 24 ヵ月までの eGFR の変化量も同様に解析した。各評価時点での eGFR の変化量の平均値及びその 80%信頼区間を算出した。

2）有害事象

有害事象の標準化に際し ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities，MedDRA）Version 19.0 を使用した。また，有害事象の日本語訳には，MedDRA の日本語版（MedDRA/Japanese edition，MedDRA/J）を用いた。有害事象は特に記載のない限り，基本語（preferred term，PT）を記載した。

3）その他の安全性評価項目

臨床検査及びバイタルサインは，あらかじめ規定した臨床的に注目すべき異常の基準値に基づき，基準値に該当した被験者の割合を算出した。

（4）PK

PK の解析は，PK データが得られた被験者で実施した。

1）エベロリムス

一部の被験者を対象として，エベロリムスの初回投与後 1，2，5，8，及び 12 時間後に全血を採取し，PK プロファイルを評価した。また，すべての被験者で，トラフ濃度測定用に，エベロリムス投与開始後 1 及び 2 週，並びに 1，3，6，及び 12 ヵ月に全血を採取した。

エベロリムス，TAC，及び CsA の血液中濃度は，液体クロマトグラフィータンデム質量分析法を用いて測定した。なお，CsA を併用した被験者の血液中 CsA 濃度は，いずれの評価時点も定量限界未満であった。

ノンコンパートメント法により初回投与後のエベロリムスの以下の PK パラメータを算出し，記述統計量を算出した。

- Tmax
- Cmax
- AUCtau

2）TAC

ノンコンパートメント法によりエベロリムス初回投与後の TAC の以下の PK パラメータを算出し，記述統計量を算出した。

- Tmax
- Cmax
- AUCtau
- Cav,ss
- Fluc

試験成績

以下，項目ごとに 12 ヵ月評価，24 ヵ月評価の順に結果を示す。

被験者の内訳

本試験で，独立データモニタリング委員会の勧告により組入れを中止するまでにスクリーニングされた被験者数は 62 名，治験薬を投与された被験者数は 56 名であった（24M-Listing 16.2.1-1.3）。

12 ヵ月評価

被験者の内訳を Table 4-1 に示す。

エベロリムス投与開始後 12 ヵ月までの治験薬投与を完了した被験者の割合は 42.9%であった。治験薬投与中止の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。試験管理上の問題に該当したすべての被験者は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。

エベロリムス投与開始後 12 ヵ月までに試験を中止した被験者の割合は 10.7%であった。試験中止の理由は，同意撤回が最も多く，次いで試験管理上の問題であった。

Table 4-1　被験者の内訳：12 ヵ月評価（H2305 試験，FAS）

被験者内訳	全被験者 N = 56 n (%)
合計	56 (100.0)
治験薬投与を完了した被験者	24 (42.9)
治験薬投与を中止した被験者	32 (57.1)
治験薬投与中止理由	
臨床検査値異常	3 (5.4)
試験管理上の問題 a)	11 (19.6)
有害事象	16 (28.6)
同意撤回	1 (1.8)
効果不十分	1 (1.8)
試験期間を完了した被験者	50 (89.3)
エベロリムス投与開始後 12 ヵ月の規定来院を完了した被験者	25 (44.6)
エベロリムス投与開始後 12 ヵ月の追跡調査を完了した被験者	25 (44.6)
試験を中止した被験者	6 (10.7)
試験中止理由	
試験管理上の問題	2 (3.6)
同意撤回	4 (7.1)

Source：24M-Table 14.1-1.1
a) 本項に該当するすべての被験者は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。

24 ヵ月評価

被験者の内訳を Table 4-2 に示す。

エベロリムス投与開始後 24 ヵ月までの治験薬投与を完了した被験者の割合は 19.6%であった。治験薬投与中止の理由は，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。試験管理上の問題に該当したすべての被験者は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。

エベロリムス投与開始後 24 ヵ月までに試験を中止した被験者の割合は 14.3%であった。試験中止の理由は，同意撤回が最も多く，次いで試験管理上の問題であった。

Table 4-2　被験者の内訳：24 ヵ月評価（H2305 試験，FAS）

被験者内訳	全被験者 N = 56 n (%)
合計	56 (100.0)
治験薬投与を完了した被験者	11 (19.6)
治験薬投与を中止した被験者	45 (80.4)
治験薬投与中止理由	
臨床検査値異常	3 (5.4)
試験管理上の問題 a)	18 (32.1)

被験者内訳	全被験者 N = 56 n (%)
有害事象	22 (39.3)
同意撤回	1 (1.8)
効果不十分	1 (1.8)
試験期間を完了した被験者	48 (85.7)
エベロリムス投与開始後 24 ヵ月の規定来院を完了した被験者	11 (19.6)
エベロリムス投与開始後 12 ヵ月の追跡調査を完了した被験者	25 (44.6)
エベロリムス投与開始後 24 ヵ月の追跡調査を完了した被験者	12 (21.4)
試験を中止した被験者	8 (14.3)
試験中止理由	
試験管理上の問題	2 (3.6)
追跡不能	1 (1.8)
同意撤回	5 (8.9)

Source：24M-Table 14.1-1.1
試験期間を完了した被験者には，エベロリムス投与開始後 12 ヵ月の追跡調査を完了した被験者も含めた。
a) 本項に該当するすべての被験者は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。

解析したデータセット

解析対象集団を Table 4-3 に示す。

56 名が FAS 及び安全性解析対象集団に含まれた。43 名が PP 集団に含まれた。

Table 4-3　　解析対象集団（H2305 試験）

解析対象集団	全被験者 N = 56 n (%)
FAS	56 (100.0)
安全性解析対象集団	56 (100.0)
PP 集団	43 (76.8)

Source：24M-Table 14.1-2.1

人口統計学的データ及び他の基準値の特性

被験者の平均年齢（最小値～最大値）は 4.9 歳（0～18 歳），2 歳未満の被験者の割合は 44.6%であった。Caucasian が 78.6%，男性が 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（24M-Table 14.1-3.1a，Table 14.1-3.5a）。

有効性の結果

（1）主要評価項目

本試験は，安全性評価（腎機能）を主要目的とした。

（2）副次評価項目

12 ヵ月評価

FAS のエベロリムス投与開始から 12 ヵ月までの有効性評価項目の発現率を Table 4-4 に示す。

効果不十分の発現率は 1.9%（1 名）であり，80%信頼区間は（0.0%，4.2%）であった。複合評価項目（tBPAR，移植肝廃絶，死亡，又は追跡調査不能）の発現率も 1.9%（1 名）であり，80%信頼区間は（0.0%，4.2%）であった。

個々の有効性評価項目の発現率は，tBPAR が 1.9%（1 名），BPAR が 3.7%（2 名），並びに治療を要した急性拒絶反応（treated acute rejection，tAR）が 3.6%（2 名）であった。

Table 4-4　エベロリムス投与開始から 12 ヵ月までの有効性評価項目の発現率（H2305 試験，FAS）

	全被験者 (N = 56)	
評価項目	有効性評価項目が発現した被験者 n (%)	80%信頼区間
効果不十分（tBPAR，移植肝廃絶，又は死亡）	1 (1.9)	(0.0, 4.2)
複合評価項目（tBPAR，移植肝廃絶，死亡，又は追跡調査不能）	1 (1.9)	(0.0, 4.2)
複合評価項目（移植肝廃絶，又は死亡）	0 (0.0)	(0.0, 0.0)
tBPAR	1 (1.9)	(0.0, 4.2)
移植肝廃絶	0 (0.0)	(0.0, 0.0)
死亡	0 (0.0)	(0.0, 0.0)
BPAR	2 (3.7)	(0.4, 7.0)
tAR	2 (3.6)	(0.4, 6.9)

Source：24M-Table 14.2-1.1，Table 14.2-1.3，Table 14.2-2.1
発現率は，Kaplan-Meier 法で推定した。

24 ヵ月評価

FAS のエベロリムス投与開始から 24 ヵ月までの有効性評価項目の発現率を Table 4-5 に示す。

効果不十分の発現率は 5.9%（2 名）であり，80%信頼区間は（0.3%，11.5%）であった。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 9.7%（3 名）であり，80%信頼区間は（2.5%，16.9%）であった。

個々の有効性評価項目の発現率は，tBPAR が 5.9%（2 名），BPAR が 11.9%（4 名），tAR が 7.7%（3 名）であった。

Table 4-5　エベロリムス投与開始から 24 ヵ月までの有効性評価項目の発現率（H2305 試験，FAS）

	全被験者 (N = 56)	
評価項目	有効性評価項目が発現した被験者 n (%)	80%信頼区間
効果不十分（tBPAR，移植肝廃絶，又は死亡）	2 (5.9)	(0.3, 11.5)
複合評価項目（tBPAR，移植肝廃絶，死亡，又は追跡調査不能)	3 (9.7)	(2.5, 16.9)
複合評価項目（移植肝廃絶，又は死亡）	0 (0.0)	(0.0, 0.0)
tBPAR	2 (5.9)	(0.3, 11.5)
移植肝廃絶	0 (0.0)	(0.0, 0.0)
死亡	0 (0.0)	(0.0, 0.0)
BPAR	4 (11.9)	(4.2, 19.6)
tAR	3 (7.7)	(1.7, 13.6)

Source：24M-Table 14.2-1.1，Table 14.2-1.3，Table 14.2-2.1
発現率は，Kaplan-Meier 法で推定した。

安全性の結果

eGFR を指標とした腎機能はエベロリムス投与開始後 12 ヵ月及び 24 ヵ月まで，他の安全性評価項目はエベロリムス投与開始後 24 ヵ月までの期間で評価した。

12 ヵ月評価

（1）腎機能

本試験では，eGFR の変化量を指標とした腎機能の評価を主要目的とした。

エベロリムス投与開始後 12 ヵ月の eGFR（CKiD Schwartz 式）を Table 4-6 に示す。

エベロリムス投与前と比較した，投与開始後 12 ヵ月の eGFR の平均変化量（80%信頼区間）は，6.2（2.7，9.8） mL/分/1.73 m^2 であった。

Table 4-6　eGFR（CKiD Schwartz 式）：12 ヵ月評価（H2305 試験，FAS）

	実測値			変化量		
	n	平均値 (SD)	80%信頼区間	n	平均値 (SD)	80%信頼区間
eGFR（mL/分/1.73 m^2）						
エベロリムス投与前	50	90.5 (22.24)	(86.4, 94.5)			
エベロリムス投与開始後 12 ヵ月（LOCF）	50	96.7 (20.40)	(93.0, 100.4)	50	6.2 (19.52)	(2.7, 9.8)

Source：24M-Table 14.3-2.1a
LOCF = last observation carried forward
エベロリムス投与前の値は，治験薬投与開始前の最終値とした。
80%信頼区間は正規近似で算出した

24 ヵ月評価

（1）腎機能

エベロリムス投与開始後 24 ヵ月の eGFR（CKiD Schwartz 式）を Table 4-7 に示す。

エベロリムス投与前と比較した，投与開始後 24 ヵ月の eGFR の平均変化量（80%信頼区間）は，4.5（0.9，8.1） mL/分/1.73 m^2 であった。

Table 4-7　　eGFR（CKiD Schwartz 式）：24 ヵ月評価（H2305 試験，FAS）

	実測値			変化量		
	N	平均値 (SD)	80%信頼区間	n	平均値 (SD)	80%信頼区間
eGFR（mL/分/1.73 m^2）						
エベロリムス投与前	50	90.5 (22.24)	(86.4, 94.5)			
エベロリムス投与開始後 24 ヵ月（LOCF）	50	95.0 (18.97)	(91.5, 98.4)	50	4.5 (19.55)	(0.9, 8.1)

Source：24M-Table 14.3-2.1b
LOCF = last observation carried forward
エベロリムス投与前の値は，治験薬初回投与前の最終値とした。
80%信頼区間は正規近似で算出した。

（2）治験薬の曝露状況

エベロリムス投与期間の平均値は 336.6 日であった。エベロリムスの投与を 9 ヵ月以上受けた被験者の割合は 51.8%，12 ヵ月以上受けた被験者の割合は 46.4%，24 ヵ月以上受けた被験者の割合は 10.7%であった（24M-Table 14.3-1.1）。

（3）有害事象

1）有害事象

比較的よくみられた有害事象（発現率 10%以上）の発現率を Table 4-8 に示す。

有害事象の発現率は，100%であった。発現率の高かった有害事象は，発熱，下痢，上気道感染であった。

Table 4-8　　比較的よくみられた有害事象（発現率 10%以上）の発現率：24 ヵ月評価（H2305 試験，安全性解析対象集団）

PT	全被験者 N = 56 n (%)
合計	56 (100.0)
発熱	27 (48.2)
下痢	22 (39.3)
上気道感染	14 (25.0)
エプスタイン・バーウイルス血症	13 (23.2)
鼻咽頭炎	13 (23.2)
嘔吐	12 (21.4)

PT	全被験者 N = 56 n (%)
エプスタイン・バーウイルス感染	9 (16.1)
咳嗽	8 (14.3)
口腔内潰瘍形成	8 (14.3)
貧血	7 (12.5)
胃腸炎	7 (12.5)
肺炎	7 (12.5)
腹痛	6 (10.7)
結膜炎	6 (10.7)
サイトメガロウイルス血症	6 (10.7)
耳感染	6 (10.7)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	6 (10.7)

Source：24M-Table 14.3.1-1.1a
PT は発現率の高い順に提示した。

2）副作用

副作用の発現率は 71.4%（40/56 名）であった。発現率の高かった副作用は，口腔内潰瘍形成，発熱（各 12.5%），エプスタイン・バーウイルス血症（10.7%），下痢，肺炎（各 8.9%）であった（24M-Table 14.3.1-1.3）。

3）重症度別の有害事象

高度の有害事象の発現率は 48.2%（27/56 名）であった。2 名以上に発現した高度の有害事象は，口腔内潰瘍形成（3 名），貧血，アフタ性潰瘍，口内炎，発熱，胆管狭窄，脂肪肝，胃腸炎，肝酵素上昇，移植後リンパ増殖性障害（各 2 名）であった（24M-Table 14.3.1-1.6）。

（4）死亡及び重篤な有害事象

1）死亡

本試験では，死亡の報告はなかった（24M-Table 14.3.1-2.2）。

2）重篤な有害事象

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（24M-Table 14.3.1-2.4）。

（5）投与中止に至った有害事象

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（24M-Table 14.3.1-2.8）。

（6）臨床検査

1）血液学的検査

血液学的検査値異常のうち，ベースライン後に新たに異常の基準値に該当した被験者の割合が 10%以上であったものは，ヘモグロビン低値（< 80 g/L）（15.4%），好中球数低値（≤ 1×10^9/L）（11.8%）であった（24M-Table 14.3-4.7）。

2）血液生化学的検査

血液生化学的検査値異常のうち，ベースライン後に新たに異常の基準値に該当した被験者の割合が 5%以上であったものは ALT 高値（≥ 3 × ULN）（17.6%），リパーゼ高値（≥ 2 × ULN）（7.5%）であった（24M-Table 14.3-4.7）。

（a）肝機能

肝機能検査値異常のうち，ベースライン後に新たに異常の基準値に該当した被験者の割合が 5%以上であったものは，AST 又は ALT 高値（> 3 × ULN）（17.6%），ALP 高値（> 2 × ULN）（7.5%），AST 又は ALT 高値（> 5 × ULN）（7.4%）であった（24M-Table 14.3-4.13）。

（b）腎機能

腎機能検査値異常のうち，ベースライン後に新たに異常の基準値に該当した被験者の割合が 5%以上であったものはなかった（24M-Table 14.3-4.7）。

（c）脂質

2 歳以上の被験者で認められた脂質検査値異常のうち，ベースライン後に新たに異常の基準値に該当した被験者の割合が 10%以上であったものは，総コレステロール高値（≥ 170 mg/dL）（41.4%），LDL 高値（≥ 110 mg/dL）（24.1%），HDL 低値（< 35 mg/dL）（20.7%），総コレステロール高値（≥ 200 mg/dL）（17.2%），LDL 高値（≥ 130 mg/dL）（13.8%）であった（24M-Table 14.3-4.8）。

（7）その他の安全性評価項目

バイタルサイン

ベースライン後に新たに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が20%以上であった項目は血圧高値（収縮期又は拡張期）（83.6%）であった（24M-Table 14.3-5.2）。

PK/PD の結果

（1）エベロリムスの PK

1）エベロリムスの血液中トラフ濃度

投与開始後 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 4-9 に示す。

エベロリムスの血液中トラフ濃度が目標範囲内の被験者の割合は投与開始後 12 ヵ月で 73.1%，24 ヵ月で 66.7%であった。

Table 4-9　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（H2305 試験，安全性解析対象集団）

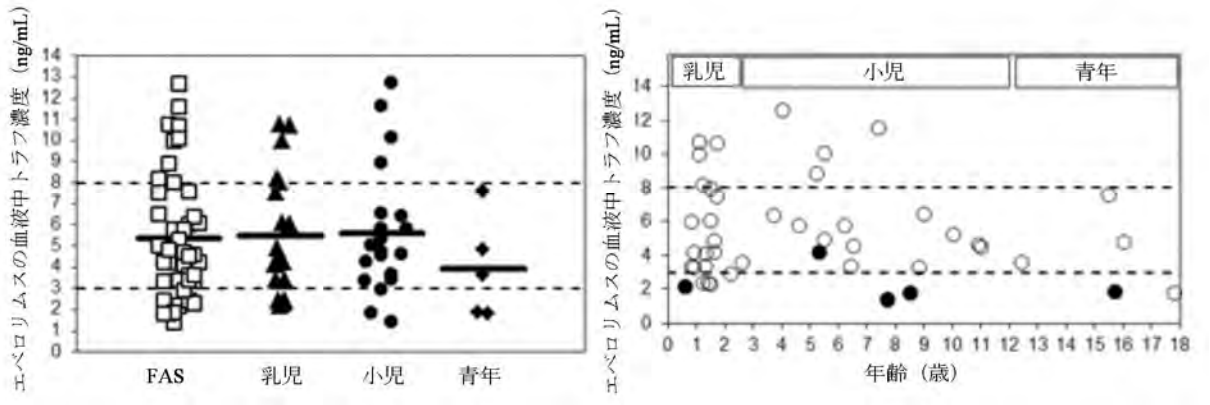
評価時点	M	目標下限未満 n (%)	目標範囲内 n (%)	目標上限超 n (%)
被験者合計 (N = 56)				
投与開始後 1 週	49	8 (16.3)	30 (61.2)	11 (22.4)
投与開始後 2 週	50	10 (20.0)	36 (72.0)	4 (8.0)
投与開始後 1 ヵ月	47	8 (17.0)	38 (80.9)	1 (2.1)
投与開始後 3 ヵ月	41	10 (24.4)	31 (75.6)	0 (0.0)
投与開始後 6 ヵ月	32	7 (21.9)	23 (71.9)	2 (6.3)
投与開始後 12 ヵ月	26	7 (26.9)	19 (73.1)	0 (0.0)
投与開始後 18 ヵ月	13	2 (15.4)	10 (76.9)	1 (7.7)
投与開始後 24 ヵ月	9	3 (33.3)	6 (66.7)	0 (0.0)

Source：24M-Table 14.3-1.6b
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を用いた。来院期間内に複数の測定値があった場合，規定来院日に最も近い日の測定値を用いた。
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。

エベロリムス投与開始後 1 週の年齢区分（左図）及び年齢（右図）とエベロリムスの血液中トラフ濃度を Figure 4-2 に示す。

乳児（< 2 歳）及び小児（2～11 歳）で目標血液中トラフ濃度上限値（8 ng/mL）を超えた被験者が見られたが，青年（12～17 歳）では見られなかった。目標下限値（3 ng/mL）を下回った被験者数は年齢に依存する傾向は認められなかった。

Figure 4-2　年齢区分（左図）及び年齢（右図）とエベロリムスの血液中トラフ濃度：投与開始後 1 週（H2305 試験，FAS）



Source：PK report-Figure 5-1
エベロリムス投与開始後 1 週の血液中トラフ濃度の分布。
太線は年齢区分ごとの算術平均値，破線は目標血液中トラフ濃度の上限（8 ng/mL）及び下限（3 ng/mL）を示す。
年齢区分は，乳児（< 2 歳），小児（2～11 歳），青年（12～17 歳）とした。
右図：（●）初回投与量が低い被験者（0.8～1.0 mg/m^2，1 日 2 回）

2）エベロリムス初回投与後のエベロリムスの PK パラメータ

エベロリムス初回投与後のエベロリムスの PK パラメータを Table 4-10 に示す。

TAC 製剤を併用した被験者ではエベロリムス初回投与後のエベロリムスの Tmax は 1.83 時間（中央値），Cmax は 8.50 ng/mL（平均値），及び AUCtau は 50.7 ng・h/mL（平均値）であった。

Table 4-10　エベロリムス初回投与後の PK パラメータ（H2305 試験）

パラメータ	エベロリムス＋TAC	エベロリムス＋CsA
被験者数	5	1
年齢 (歳)	2.36 ± 2.18	0.5
投与量 (mg/m^2)	2.07 ± 0.044	0.78
投与量 (mg)	1.01 ± 0.297	0.26
Tmax (h)	1.83 (0.95～8.42)[a)]	1.00 [a)]
Cmax (ng/mL)	8.50 ± 9.01	4.86
AUCtau (ng・h/mL)	50.7 ± 41.2	27.0

Source：PK report-Table 5-1，PK report-Post-text Table 1
平均値 ± SD 又は平均値
PK データが得られた被験者（TAC 製剤併用 5 名，CsA 製剤併用 1 名）
a) 中央値（最小値～最大値）又は中央値

（2）TAC の PK

1）エベロリムス初回投与後の TAC の PK パラメータ

エベロリムス初回投与後の TAC の PK パラメータを Table 4-11 に示す。

エベロリムス初回投与後の TAC の Tmax（中央値）は 1.95 時間，Cmax は 12.8 ng/mL（平均値），及び AUCtau は 107 ng・h/mL（平均値）であった。

Table 4-11　エベロリムス初回投与後の TAC の PK パラメータ（H2305 試験）

パラメータ	値
被験者数	6
Tmax (h)	1.95 (1.00～5.20)[a)]
Cmax (ng/ml)	12.8 ± 8.07
AUCtau (ng・h/mL)	107 ± 51.8
Cav,ss (ng/mL)	9.03 ± 4.37
Fluc (%)	68.7 ± 27.5

Source：PK report-Post-text Table 2
平均値 ± SD
PK データが得られた被験者（TAC 製剤併用 6 名）
a) 中央値（最小値～最大値）

（3）PD

該当なし

5 死亡及びその他の重篤な有害事象の叙述

本文書では，有効性及び安全性の評価資料とした試験（H2304 試験及び H2307 試験）で，エベロリムス + 減量 TAC 群でエベロリムスを投与後に発現した死亡及びその他の重篤な有害事象のうち，国内外のすべての死亡及び日本の実施医療機関で組み入れられた被験者に発現したその他の重篤な有害事象の叙述を試験ごとに示す。なお，同一被験者に死亡に至った事象とその他の重篤な有害事象が発現した場合は，死亡の項に併せて叙述を示した。

5.1 H2307 試験（死亡）

5.1.1 エベロリムス + 減量 TAC 群

被験者 H2307-2005-001

死亡に至った事象（PT）：小腸出血–2 件目，腸間膜出血，多臓器機能不全症候群，真菌性敗血症

重篤な有害事象：トランスアミナーゼ上昇，処置後出血，小腸出血–2 件，腸間膜出血，多臓器機能不全症候群，真菌性敗血症

被験者背景：65 歳，男性，Caucasian

末期肝疾患に至った原疾患：肝細胞癌

既往歴：なし

合併症：胆石症，糖尿病，肝細胞癌，高血圧，腹水，β サラセミア，慢性 C 型肝炎，食道静脈瘤，腹腔内血腫，肝性脳症，裂孔ヘルニア，低色素性貧血，肝硬変，天疱瘡，腎不全，脾腫，血小板減少症

事象の詳細：

本被験者のベースライン時の MELD スコアは 10，Child-pugh スコアは A であった。

Day 43 にトランスアミナーゼ上昇（高度）が認められ，入院した。Day 47 の移植肝生検はウイルス性肝炎陽性であり，拒絶反応を示す徴候は確認されなかった（拒絶反応の臨床的徴候も確認されなかった）。Day 50 にトランスアミナーゼ上昇により内視鏡的逆行性胆管膵管造影（endoscopic retrograde cholangiopancreatography，ERCP）を実施した。同日，処置後（ERCP）の乳頭の出血（高度）が発現した。処置後の乳頭の出血に対しエピネフリン及び赤血球濃厚液が投与された。トランスアミナーゼ上昇及び処置後出血によるエベロリムス及びタクロリムスへの措置はなかった。Day 62 に処置後出血は回復したものと判断された。

Day 68 に大十二指腸乳頭の出血（小腸出血 1 件目，高度）及び悪心（非重篤）が再発現し，被験者はモニタリングのため集中治療室に移された。同日，内視鏡検査が実施された（結果は不

明）。翌日，ERCP で持続的な出血が認められ，胆管プラスチックステントはメタルステントに変更された。小腸出血（1 件目）によるエベロリムス及びタクロリムスへの措置はなかった。Day 70 の胃内視鏡検査及び結腸内視鏡検査では，さらなる出血は認められなかった。同日，小腸出血（1 件目）は回復したものと判断された。翌日，大十二指腸乳頭で出血部位が不明な出血（小腸出血 2 件目，高度）が発現した。被験者は入院継続中と報告された。ヒドロモルフォンが投与され，赤血球濃厚液の投与が継続された。Day 71 から Day 93 まで，ヘモグロビン値は 7.0 g/dL～9.4 g/dL［基準範囲（reference range，RR）：11.2～15.7 g/dL］であった。Day 77 にトランスアミナーゼ上昇は中等度（非重篤）まで改善した。Day 93 に被験者は腸間膜動脈の動脈出血（腸間膜出血，高度）と診断され，ヘモグロビンは 8 g/dL であった。腸間膜出血に対する治療は報告されなかった。腸管膜出血によるエベロリムス及びタクロリムスへの措置はなかった。

Day 97 に被験者は急性腎障害（非重篤）と診断され透析を受けた。メタミゾールが投与された。小腸出血（2 件目），急性腎障害により，Day 98 以降，エベロリムス及びタクロリムスの投与を一時中断した。同日，複数箇所で胃腸出血があったため，心肺蘇生法を実施した。Day 99 に多臓器機能不全症候群及び真菌性敗血症（いずれも高度）が発現した。同日，被験者は出血部位不明の出血／腸間膜動脈の動脈出血／胃腸出血，真菌性敗血症，及び多臓器不全により死亡した。同日，剖検が実施された結果，高度の真菌性膿敗血症による敗血症性多臓器不全が認められた。死因は複数の胃腸出血による心肺蘇生法の後の多臓器不全と報告された。

エベロリムス及びタクロリムスの最終投与日は Day 97 であった。

治験担当医師はトランスアミナーゼ上昇，処置後出血，小腸出血-2 件，腸間膜出血，多臓器機能不全症候群，真菌性敗血症と治験薬との関連を否定できるとした。

被験者 H2307-4003-002

死亡に至った事象（PT）：痙攣発作，心停止，徐脈
重篤な有害事象：切開部位感染，耳下腺腫大，胆管炎，痙攣発作，心停止，徐脈
被験者背景：45 歳，男性，Asian
末期肝疾患に至った原疾患：アルコール性肝硬変
既往歴：肝性脳症
合併症：2 型糖尿病

事象の詳細：

本被験者のベースライン時の MELD スコアは 18，Child-pugh スコアは C であった。

ベースライン時，総ビリルビン（88 µmol/L；RR: 2～21 µmol/L）を除いて肝酵素は正常であった。

Day 38 に発熱並びに上胸部の左縁にかけての深い創部及び膿疱を伴う手術部位創傷からの排膿が認められた。同日，被験者は切開部位感染（高度）と診断され，胸部切開及び膿疱ドレナージ並びに感染手術部位の創縁切除のため入院した。Day 39 に，被験者は外科手術を受け，創傷の培養に対又は群をなす膿細胞及びグラム陽性球菌が散見された。Day 41 に創傷の組織生検で多巣性微小膿瘍を伴う急性の壊死性炎症が認められ，ピペラシリン／タゾバクタム，レボフロキサシンが投与された。切開部位感染によるエベロリムス及びタクロリムスへの措置はなかった。被験者は退院した。Day 79 に切開部位感染は回復したものと判断された。

Day 79 に右の耳下腺腫大（高度）が発現し，穿刺吸引細胞診で主に膿細胞が認められた。Day 88 に被験者は耳下腺腫大のため入院した。同日，有害事象（不明）によりエベロリムスの用量を 1 日 2 mg から 1 mg に減量した。Day 89 に頚部のコンピュータ断層撮影（computerized tomography，CT）スキャンで右の耳下腺膿瘍，1 cm 未満の頚部リンパ節，右上顎洞炎，及び右の眼窩周囲軟部組織浮腫が認められた。同日から耳下腺腫大によりエベロリムスの投与を一時中断した。Day 90 に耳下腺膿瘍の切開及びドレナージを実施した。細胞診の結果，膿細胞はほとんどなく，悪性又は前癌状態の細胞は認められなかった。Day 91 の抗酸菌及び膿汁（右の耳下腺）の塗抹標本検査で抗酸性桿菌は認められず，被験者は退院した。メトロニダゾール，パラセタモール，アモキシシリン／クラブラン酸（Augmentin），及びクリンダマイシンが投与された。治験実施計画書に従い，Day 100 以降，1 日 0.5 mg の用量でエベロリムスの投与を再開した。Day 103 に発熱（非重篤）が発現した。Day 105 以降，耳下腺腫大，発熱によりエベロリムスの投与を再度一時中断した。Day 108 に耳下腺腫大，発熱は回復したものと判断された。治験実施計画書に従い，Day 115 以降，1 日 0.5 mg の用量でエベロリムスの投与を再開した。

Day 117 に，発熱（非重篤）が発現した。翌日，肝酵素は増加し，AST 163 U/L，ALT 141 U/L，ALP 205 U/L，GGT 279 U/L，及び総ビリルビン 95 μmol/L であった。磁気共鳴胆道膵管造影により胆管狭窄が認められ，胆嚢管を伴う移植肝の右葉に均一な肝実質が，総肝管の近位の 3 分の 1，開存性の門脈及び肝静脈に連結してみられた。また，軽度の脾腫に加え，胃周囲すなわち脾臓周囲及び腎臓に複数の側枝が認められた。同日，被験者は胆管炎（高度）の診断で入院した。有害事象（不明）によりエベロリムスの用量を 1 日 1 mg から 0.5 mg に減量した。エルタペネム及びウルソデオキシコール酸により治療された。Day 119 以降，発熱，胆管炎によりエベロリムスの投与を一時中断した。同日，発熱は回復したものと判断された。翌日，総ビリルビンは 3.30 mg/dL（RR：0.3～1.2 mg/dL），直接ビリルビンは 2.65 mg/dL（RR：0～0.2 mg/dL），ALT は 96 U/L（RR：0～49 U/L），及び AST は 67 U/L（RR：0～46 U/L）で，被験者は退院した。同日，心エコー像では左室収縮機能は正常に機能していると判断された（左室駆出率 68%）。治験実施計画書に従い，Day 126 以降，1 日 0.5 mg の用量でエベロリムスの投与を再開した。Day 133 に胆管炎は回復したものと判断された。

Day 568 に痙攣発作（高度）が発現し，被験者は入院した。翌日，被験者は突然の意識消失，手足の痙攣様運動，並びに多量の泡状口腔分泌物を伴う落ち着きのなさを訴えた。Day 570 に高

度の低酸素症に至る突然の肺内誤嚥が発現した。吸入，噴霧療法及び経鼻酸素補充により治療された。徐脈（高度）が発現し，低血圧（非重篤，90/60 mmHg）が認められた。同日，心停止（高度）が発現した。日付不明，血糖は 172 mg/dL（RR：80～140 mg/dL），血中重炭酸塩（HCO_3）は 21.92（単位及び RR の報告なし），酸素飽和度（SaO_2）は 10%（RR の報告なし），血清カリウムは 3.44 mmol/L（RR：3.5～5 mmol/L），及びナトリウムは 131 mmol/L（RR：134～146 mmol/L）であった。脳の MRI で微小血管に虚血性変化，脳のびまん性萎縮の変化が認められたが，急性の梗塞，出血，腫瘤病変，及び脱髄は確認されなかった。被験者の呼吸音は異常（両側の広範囲の喘鳴）であった。被験者はさらに急性冠動脈症候群，敗血症，高血糖（血糖：193 mg/dL），及び脳症を伴う痙攣発作と診断された。ロラゼパム，ホスフェニトイン，ピペラシリン-タゾバクタム，メトロニダゾール，レベチラセタム，インスリン，アトロピン，アドレナリン（エピネフリン），及び昇圧剤としてドパミンが投与された。心肺蘇生法を実施したが，蘇生は失敗した。痙攣発作，徐脈によるエベロリムス及びタクロリムスへの措置はなかった。同日，被験者は痙攣発作，心停止，及び徐脈により死亡した。剖検は実施されなかった。死因は徐脈及び心停止に至った吸引が疑われると報告された。

エベロリムス及びタクロリムスの最終投与日は Day 569 であった。

治験担当医師は耳下腺腫大と治験薬との関連を否定できないとしたが，切開部位感染，胆管炎，痙攣発作，心停止，徐脈と治験薬との関連は否定できるとした。治験担当医師は耳下腺腫大は膿瘍によるものであり，その原因はおそらく治験薬によって引き起こされた免疫抑制によると報告した。

被験者 H2307-4071-006

死亡に至った事象（PT）：肝細胞癌

重篤な有害事象：胆管狭窄-3 件，胆道感染，肝膿瘍，移植拒絶反応，肺結核，肝細胞癌

治験薬の投与中止に至った有害事象：肺結核

被験者背景：33 歳，男性，Asian

末期肝疾患に至った原疾患：肝細胞癌

既往歴：甲状腺機能亢進症

合併症：強直性脊椎炎，胃食道逆流性疾患，肝炎ウイルスキャリアー，肝細胞癌，僧帽弁閉鎖不全症，三尖弁閉鎖不全症

事象の詳細：

本被験者のベースライン時の MELD スコアは 14，Child-pugh スコアは A であった。

ベースライン時，ALT 35 U/L（RR：0～45 U/L)，AST 45 U/L（RR：0～41 U/L），ALP 228 U/L（RR：40～129 U/L），GGT 123 U/L（RR：2～65 U/L），白血球数 8×10^9/L（RR：4～10.7×10^9/L），及び総ビリルビン 125 μmol/L（RR：2～21 μmol/L）であった。

Day 120 に総ビリルビンは 9 μmol/L，AST 47 U/L，ALT 108 U/L，ALP 347 U/L，及び GGT 516 U/L であった。翌日，AST 及び ALT の血清中濃度は上昇し，肝エコーで軽度に拡張した肝内胆管が認められた。Day 123 に超音波及び ERCP により 1 件目の胆管狭窄（中等度）と診断され，入院した。Day 124 に ERCP による内視鏡的乳頭切開，及び胆管ステント装着が行われた。被験者はセフトリアキソンにより治療された。胆管狭窄（1 件目）によるエベロリムス及びタクロリムスへの措置はなかった。胆管狭窄（1 件目）は Day 128 に回復したものと判断され，被験者は退院した。日付不明，肝エコーで右前側のステントの拡張が認められた。Day 133 にさらなる管理のため再入院した。同日，総ビリルビンは 48 μmol/L，AST 114 U/L，ALT 152 U/L，ALP 344 U/L，GGT は 339 U/L であった。Day 145 に胆道狭窄に対し内視鏡的ステント留置術を実施し，Day 147 に退院した。

Day 340 に 2 件目の胆管狭窄（高度，ERC により確認）が診断され，入院した。Day 341 に ALT は 16 U/L（RR：36 U/L 未満），AST 20 U/L（RR：34 U/L 未満），抱合ビリルビン 0.4 mg/dL，及び血中ビリルビン 0.2 mg/dL（RR：0.4 mg/dL 未満）であり，被験者は一時的にステント装着を受けた。胆管狭窄（2 件目）に対しセフトリアキソンが投与された。胆管狭窄（2 件目）によるエベロリムス及びタクロリムスへの措置はなかった。胆管狭窄（2 件目）は Day 344 に回復したものと判断され，被験者は退院した。

Day 359 に発熱（非重篤）が発現し，被験者は胆道感染（高度）と診断された。Day 360 に，CRP 値 212.7 mg/dL（RR：5 mg/dL 未満），分葉核好中球 76.4%（RR：42～74%），白血球数 10.4×10^3/μL（RR： 3.9 to 10.6×10^3/μL）であった。Day 363 に胆道感染により入院し，ALT 52 U/L，AST 48 U/L，ALP 143 U/L，GGT 77 U/L，総ビリルビン 3 μmol/L，及び白血球数 7.9×10^9/L であった。パラセタモール，セフトリアキソン，ピペラシリン／タゾバクタム，及びレボフロキサシンが投与された。胆道感染によるエベロリムス及びタクロリムスへの措置はなかった。Day 373 に胆道感染は回復したものと判断され，被験者は退院した。

Day 462 に被験者は脂肪肝（非重篤）と診断された。Day 466 に 3 件目の胆管狭窄（高度，ERC で確認）が診断された。翌日，胆管ステントが抜去された。胆管狭窄（3 件目）に対しセフトリアキソンが投与された。胆管狭窄（3 件目）によるエベロリムス及びタクロリムスへの措置はなかった。

Day 480 に発熱が発現し，肝膿瘍（高度）と診断され，入院した。同日，白血球数は 9.3×10^3/μL，AST 134 U/L，血液培養はグラム陰性桿菌（大腸菌）陽性，CRP 値は 2150 mg/dL，及び 分葉核好中球は 92%であった。翌日，被験者は膿瘍ドレナージを受けた。肝膿瘍に対しパラセタモール，メトロニダゾール，セフトリアキソン，及びエルタペネムが投与された。肝膿瘍によるエベロリムス及びタクロリムスへの措置はなかった。Day 489 に上気道感染（非重篤）が

診断された。Day 499 に被験者は退院した。Day 509 に，AST 521 U/L，ALT 605 U/L，及び白血球数 $9.4 \times 10^3/\mu L$ であった。Day 511 に肝膿瘍は回復したものと判断された。同日，移植拒絶反応（高度）が診断され，入院した。治験担当医師の判断により肝生検は行われなかった。移植拒絶反応に対しメチルプレドニゾロン及びプレドニゾロンが投与された。移植拒絶反応によるエベロリムス及びタクロリムスへの措置はなかった。Day 524 に被験者は退院した。Day 541 に，総ビリルビン 16 µmol/L，AST 24 U/L，ALT 24 U/L，ALP 357 U/L，及び GGT 272 U/L であった。Day 544 に移植拒絶反応は回復したものと判断された。

日付不明，胸部 X 線で結核が疑われた。Day 544 に被験者は肺結核（高度）と診断された。日付不明，細菌培養検査でマイコバクテリウム・イントラセルラーレ陽性が認められた。Day 546 に，CRP 値は 10.75 mg/L（RR：5 mg/L 未満），白血球数 $72.9 \times 10^6/\mu L$（RR：$3.9 \sim 10 \times 10^6/\mu L$），総ビリルビン 1.4 mg/dL（RR：1.3 mg/dL 以下），及び ALP 374 U/L（RR：28 ～94 U/L）であった。Day 547 に結核のため被験者は入院した。Day 555 に肺炎（非重篤）が診断された。肺結核に対しピリドキシン，パラセタモール，及びエタンブトール，ピラジナミド，Rifinah，及びリファンピシンが投与された。肺結核によりエベロリムス及びタクロリムスの投与を中止した。エベロリムスの最終投与日は Day 543 であり，タクロリムスの最終投与日は Day 573 であった。実施医療機関の標準治療（タクロリムス，メチルプレドニゾロン）に変更された。

エベロリムスの最終投与から 45 日後及びタクロリムスの最終投与から 15 日後，被験者は肝細胞癌（高度）及び急性腎障害（非重篤）と診断された。肝細胞癌のため被験者の入院は継続された。日付不明，CT スキャンで肝静脈血栓症及び超音波検査で S8，S7 にかけての肝小結節及び肝細胞癌が診断された。Day 593 に，クレアチニンは 3.35 mg/dL，抱合ビリルビン 10.6 mg/dL，総ビリルビン 19.5 mg/dL，ALT 192 U/L，CRP 値 14.66 mg/L，及び AST 346 U/L であった。肝細胞癌に対しテノホビルジソプロキシルフマル酸塩が投与された。急性腎不全のため被験者は血液透析を受けた。エベロリムスの最終投与から 58 日後及びタクロリムスの最終投与から 28 日後，被験者は肝細胞癌により死亡し，ALT 320 U/L，AST 1546 U/L，クレアチニン 1.94 mg/dL，及び総ビリルビンは 19 mg/dL であった。剖検は行われなかった。急性腎障害は死亡の要因であった。

治験担当医師は胆管狭窄（3 件），胆道感染，移植拒絶反応，肝膿瘍，肺結核，肝細胞癌と治験薬との関連を否定できるとした。

被験者 H2307-4071-032

死亡に至った事象（PT）：下咽頭扁平上皮癌，肺炎
重篤な有害事象：低血圧，下咽頭扁平上皮癌，栄養障害，肺炎
被験者背景：56 歳，男性，Asian
末期肝疾患に至った原疾患：肝細胞癌
既往歴：脾摘，細菌性腹膜炎

合併症：アルコール性肝硬変，貧血，腹水，慢性腎臓病，十二指腸潰瘍，食道静脈瘤，胆石症，胃食道逆流性疾患，低アルブミン血症，肝細胞癌，梅毒，血小板減少症，僧帽弁閉鎖不全症，三尖弁閉鎖不全症

事象の詳細：

本被験者のベースライン時の MELD スコアは 15，Child-pugh スコアは B であった。

ベースライン時，ヘモグロビン 98 g/L（RR：135～175 g/L）及び白血球数 5.2×10^9/L（RR：4～10.7×10^9/L）であった。

Day 32 に浮動性めまい及び脱力が発現し，低血圧（高度）が認められた。翌日，低血圧のため被験者は入院した。Day 38，血圧は 99/66 mmHg であった。油脂（オメガ-3，魚油）及びアミノ酸（オルニチン，2%）が投与された。低血圧によるエベロリムス及びタクロリムスへの措置はなかった。Day 38 に低血圧は回復したものと判断され，被験者は退院した。

Day 218 に被験者は下咽頭の扁平上皮癌（高度，左下咽頭の扁平上皮癌）と診断された。Day 259 から Day 308 まで被験者は放射線療法を受けた。被験者は放射線療法を受けた後，全身脱力が認められた。Day 307 に被験者は栄養障害（高度）と診断された。Day 310 に被験者は栄養障害のため入院した。Day 313 に空腸瘻が造設された。Day 315 に被験者のヘモグロビンは 9.2 g/dL（RR：13.5～17.5 g/dL）であった。栄養障害に対しビタミン群（アスコルビン酸-コレカルシフェロール-ニコチン酸アミド-パンテノール-ピリドキシン-レチノール-リボフラビン-チアミン-トコフェロール酢酸エステル）及びアミノ酸-塩化カルシウム-電解質-グルコース-脂質（Oliclinomel）が投与された。栄養障害によるエベロリムス及びタクロリムスへの措置はなかった。Day 320 に被験者は退院した。Day 329 に栄養障害は回復したものと判断された。

Day 357 に被験者は主要治療期を完了し，継続治療期に移行した。

Day 400 に被験者は下咽頭扁平上皮癌により入院した。翌日，被験者の CRP 値は 39.87 mg/L（RR の報告なし）であった。日付不明，被験者は経鼻胃管が挿入された。下咽頭扁平上皮癌に対しピペラシリン-タゾバクタム，brown mixture，レボフロキサシン，トラネキサム酸，パラセタモール，セファドロキシル，アセチルシステイン，プロカテロール，デキサメタゾン，塩化ナトリウム，シスプラチン，マンニトール，グラニセトロン，ヒドロコルチゾン，ブレオマイシン，ジフェンヒドラミン，コデイン，テガフール-ウラシル（Uftoral），ホリナートカルシウム，メゲストロール，メトクロプラミド，イプラトロピウム，テルブタリン，フルオシノニド，モルヒネ，ラクツロース，アモキシシリン-クラブラン酸，アミノ酸，smoflipid，パラセタモール-トラマドール（Ultracet），センノシド A + B カルシウム，炭酸水素ナトリウム，SmofKabiven Perifer,デキストロメトルファン，及びエピネフリンが投与された。下咽頭扁平上皮癌によるエベロリムス及びタクロリムスへの措置はなかった。Day 407 に被験者は退院した。Day 439 に被験者は下咽頭扁平上皮癌のため再入院した。Day 446 に被験者は退院した。

Day 509 に下咽頭扁平上皮癌のため被験者は再び入院した。Day 511 に被験者は空腸瘻が造設され，Day 512 に気管切開術を受けた。Day 514 に被験者は濃厚赤血球輸血を受けた。Day 528 に被験者は退院した。

Day 532 に被験者は痰分泌物を有することが認められ，白血球数は 6.0×10^9/L（RR：3.9～10.6×10^9/L）であった。Day 540 に被験者は肺炎（高度）と診断された。日付不明，胸部 X 線で肺炎が認められた。肺炎のためノルエピネフリン及びドパミンが投与された。肺炎によるエベロリムス及びタクロリムスへの措置はなかった。日付不明，被験者は心肺脳蘇生法の外科手術を受けた。Day 547 に被験者は肺炎，下咽頭扁平上皮癌により死亡した。剖検は実施されなかった。

エベロリムス及びタクロリムスの最終投与日は同日（Day 547）であった。

治験担当医師は低血圧，下咽頭扁平上皮癌，栄養障害，肺炎と治験薬との関連を否定できるとした。

被験者 H2307-4071-036

死亡に至った事象（PT）：敗血症性ショック
重篤な有害事象：肝膿瘍，敗血症性ショック
治験薬の投与中止に至った有害事象：低血圧
被験者背景：57 歳，女性，Asian
末期肝疾患に至った原疾患：肝細胞癌
肝移植日：2015 年 9 月 3 日（Day 1）
既往歴：胆嚢切除，総胆管空腸吻合
合併症：十二指腸潰瘍，糖尿病，びらん性胃炎，食道静脈瘤，肝細胞癌，B 型肝炎，肝硬変，門脈圧亢進症，僧帽弁閉鎖不全症，三尖弁閉鎖不全症

事象の詳細：

本被験者のベースライン時の MELD スコアは 15，Child-pugh スコアは B であった。

ベースライン時，AST 52 U/L（RR：0～41 U/L），ALT 28 U/L（RR：0～45 U/L），総ビリルビン 35 µmol/L（RR：2～21 µmol/L），及び白血球数 2.3×10^9/L（RR：4 ～10.7×10^9/L）であった。

Day 20 に導入期における移植のための入院中，被験者は敗血症（非重篤）と診断された。日付不明，血清学的検査で *Enterobacter cloacae* 陽性であった。

Day 33 に低血圧が発現し，被験者は CT スキャンで処置後胆汁漏出と診断された（いずれも中等度及び非重篤）。同日，胆道ドレナージ（CT ガイド下での胆汁漏出のドレナージ）を実施し，経皮的にカテーテルが留置された。ドパミン，ノルエピネフリン，ヒドロキシエチルデンプン（hetastarch）（低血圧のため），エルタペネム，及びインドメタシン（処置後胆汁漏出のため）による治療を行った。低血圧によりエベロリムス及びタクロリムスの投与を中止した。エベロリ

ムスの最終投与日は Day 32 であり，タクロリムスの最終投与日は Day 33 であった。実施医療機関の標準治療（タクロリムス，プレドニゾロン）に変更された。エベロリムス最終投与から 26 日後，被験者は胆管瘻造設（経皮経肝胆管撮影及びドレナージ）を受け，CT ガイド下での胆汁漏出のドレナージが行われた。同日，白血球数は 8.3×10^3/mL（RR：3.5～11×10^3/mL）であった。

移植のための入院中，エベロリムスの最終投与から 27 日後及びタクロリムスの最終投与から 26 日後，被験者は肝膿瘍（高度）と診断された。超音波スキャン（腹部の超音波検査）で肝膿瘍が確認された。エベロリムスの最終投与から 29 日後及びタクロリムスの最終投与から 28 日後，AST 108 U/L 及び総ビリルビン 130 µmol/L であった。被験者はバンコマイシン，テイコプラニン，インドメタシン，ダプトマイシン，レボフロキサシン，チゲサイクリン，及びミカファンギンにより治療された。

エベロリムスの最終投与から 45 日後及びタクロリムスの最終投与から 44 日後，被験者は敗血症性ショック（高度）と診断された。同日，白血球数 45.5×10^3/mL（RR：3.9～10.6×10^3/mL），総ビリルビン 19.6 mg/dL（RR：1.3 mg/dL 以下），AST 53.2 U/L（RR：34 U/L 以下），及び ALT 56 U/L（RR：36 U/L 以下）であった。同日，培養検査で *Enterococcus faecium* が認められ，経皮的ドレーンは抜去された。被験者はドパミン，エピネフリンにより治療され，輸血を受けた。同日，被験者は敗血症性ショックにより死亡した。剖検は行われなかった。

治験担当医師は，低血圧，処置後胆汁漏出，肝膿瘍，敗血症性ショックと治験薬との関連を否定できるとした。

被験者 H2307-4073-024

死亡に至った事象（PT）：心肺不全
重篤な有害事象：心肺不全
被験者背景：37 歳，女性，Asian
末期肝疾患に至った原疾患：肝硬変
既往歴：胆管結石
合併症：吻合部狭窄，単純ヘルペス，甲状腺機能亢進症，胆石症，肝管空腸吻合，腹部感染，黄疸，肝硬変，2 型糖尿病

事象の詳細：

本被験者のベースライン時の MELD スコアは 20，Child-pugh スコアは C であった。

Day 1，被験者は肺炎（非重篤）と診断された。Day 39，心肺不全（高度）が発現した。心肺不全のための治療は行わなかった。心肺不全によるエベロリムス及びタクロリムスへの措置はなかった。同日，被験者は心肺不全により死亡した。死因は呼吸不全及び心不全と報告された。剖検は行われなかった。

エベロリムス及びタクロリムスの最終投与日は死亡の前日であった。

治験担当医師は，心肺不全と治験薬との関連を否定できるとした。

被験者 H2307-4073-035

死亡に至った事象（PT）：肺炎

重篤な有害事象：肺炎

被験者背景：58 歳，女性，Asian

末期肝疾患に至った原疾患：肝硬変

既往歴：なし

合併症：C 型肝炎，甲状腺機能亢進症，肝硬変

事象の詳細：

本被験者のベースライン時の MELD スコアは 13，Child-pugh スコアは B であった。

ベースライン時，ALT 72 U/L（RR：0～45 U/L），AST 119 U/L（RR：0～41 U/L），ALP 119 U/L（RR：35～104 U/L），GGT 38 U/L（RR：2～65 U/L），総ビリルビン 49 µmol/L（RR：2～21 µmol/L），及び白血球数 3.5×10^9/L（RR：4～10.7×10^9/L）であった。

導入期中の Day 15 に被験者は胆管閉塞（軽度，非重篤）と診断された。同日，ALT 102 U/L，総ビリルビン 14 µmol/L，GGT 160 U/L，ALP 96 U/L，及び AST 34 U/L であった。Day 30 に肝酵素異常（肝酵素異常，非重篤）が発現した。Day 49 に被験者は胆管狭窄（非重篤）と診断された。Day 163 に肝酵素異常（胆道系酵素異常，非重篤）が発現した。肝酵素異常（胆道系酵素異常）に対する治療の報告はなかった。胆管閉塞によるエベロリムス及びタクロリムスへの措置はなかった。

Day 211 に発熱（体温：38.7°C，数日以来継続中）が発現し，肺炎（高度）の診断で被験者は入院した。被験者は糖尿病性ケトアシドーシスも有していたが，治療によりコントロールされた。日付不明，血液培養により *Pneumocystis jiroveci* が認められた。日付不明，胸部 X 線で両肺の腫瘤の増加又は他の低密度病変，両側の肺の浸潤の増加，及び間質性パターンの進行が認められた。CRP は 3.47（単位及び RR の報告なし）であった。呼吸数は 19/分及び酸素飽和度は 99%であった。身体的診察で胸部及び肺の両側の基底部で軽度の捻髪音が認められたが，S1 又は S2 の心雑音は認められなかった。酸素飽和度低下及び低酸素症を伴う呼吸困難の悪化が発現した。酸素飽和度は約 93～96%であった。胸部 CT スキャンで真菌感染が認められ，呼吸困難悪化により切迫した呼吸不全が疑われた。さらなる管理のため被験者は集中治療室に移された。被験者は機械的換気のため挿管（気管内挿管）され，また CPAP 及び BiPAP による補助の失敗により血液透析及び肺保護戦略を受けた。肺炎によるエベロリムス及びタクロリムスへの措置はなかった。被験者はパラセタモール，セフトリアキソン，スルファメトキサゾール・トリメトプリム（Bactrim），

Primaxin，ポリスチレンスルホン酸カルシウム，及びコリスチンメタンスルホン酸により治療された。

Day 214 に被験者は敗血症性ショック（非重篤）と診断され，急性呼吸窮迫症候群（非重篤）も有した。Day 213 から急性呼吸窮迫症候群によりエベロリムス及びタクロリムスの投与は一時的に中断された。同日，気管内チューブが挿入された。Day 216，炭酸ガス分圧（pCO2）は 33.4 及び pO2 は 71.8（単位及び RR の報告なし）であった。日付不明，被験者は経鼻胃管チューブ挿入，輸血，血小板フェレーシス，換気，静脈内カテーテル抜去及びフォーリー・カテーテル挿入を受けた。多剤耐性 *Acinetobacter baumannii* による人工呼吸器関連肺炎，クレブシエラ性菌血症，ショックを伴う上部消化管出血，代謝性アシドーシスを伴う急性腎障害の進行が認められ，被験者は持続的静脈－静脈血液濾過を受けた。低酸素症及び高炭酸ガス血症の悪化も認められた。Day 218 の pCO2 は 39.1，pO2 は 101.1，白血球数は 0.2 であり，被験者は持続的血液透析濾過を受けた。Day 219 に被験者は膜型肺による体外酸素加法を受けた。翌日，pCO2 は 30.9 及び pO2 は 73.7 であった。Day 221 に心電図で心静止が認められ，被験者は死亡した。主な死因は，重篤な敗血症性ショックに関連した広範囲の肺炎であった。剖検は行われなかった。エベロリムス及びタクロリムスの最終投与日は Day 212 であった。

治験担当医師は胆管閉塞，肺炎と治験薬との関連を否定できるとした。

5.2 H2307 試験（重篤な有害事象）

5.2.1 エベロリムス + 減量 TAC 群

被験者 H2307-4020-002

重篤な有害事象（PT）：胆管狭窄，C 型肝炎
被験者背景：[redacted]歳，男性，[redacted]
末期肝疾患に至った原疾患：肝細胞癌
既往歴：なし
合併症：便秘

事象の詳細：

本被験者のベースライン時の MELD スコアは 12，Child-pugh スコアは C であった。

ベースライン時，アルブミン 29 g/L（RR：32～55 g/L），GGT 17 U/L（RR：2～65 U/L），総ビリルビン 35 µmol/L（RR：2～21 µmol/L），ALT 21 U/L（RR：0～45 U/L），AST 35 U/L（RR：0～41 U/L），及び ALP 69 U/L（RR：40～129 U/L）であった。

導入期中の Day 13 に，被験者は肝生検で胆汁うっ滞（軽度，非重篤）及び移植拒絶反応（非重篤）と診断された。Day 14 に，アルブミン 39 g/L，GGT 492 IU/L，総ビリルビン 30 µmol/L，

ALT 25 U/L，AST 35 U/L，及び ALP 191 U/L であった。Day 28 に，移植拒絶反応は回復したものと判断された。Day 90 に，被験者は入院し胆管チューブが抜去されたが，肝胆道系の酵素値が上昇した。同日，AST 36 IU/L（RR：12～30 IU/L），ALP 463 IU/L（RR：115～359 IU/L），及び GGT 117 IU/L（RR：9～54 IU/L）であった。胆汁うっ滞に対する治療は報告されなかった。エベロリムス及びタクロリムスへの措置はなかった。Day 93 に，AST 53 IU/L，アルブミン 3.2 g/dL（RR：3.9～5.1 g/dL），ALP 417 IU/L，GGT 147 IU/L であり，胆汁うっ滞は回復したものと判断された。Day 95 に被験者は退院した。

Day 100 に，磁気共鳴胆道膵管撮影（magnetic resonance cholangiopancreatography，MRCP）で総胆管の腹側にある体液貯留に著しい変化が認められなかったため，被験者は胆管狭窄（高度）と診断された。同日，ALT 60 IU/L，AST 83 IU/L，ALP 393 IU/L，及び GGT 147 IU/L であった。同日の MRI で前コンパートメントに胆管拡張が認められた。Day 131 に被験者は胆管狭窄のため入院した。同日，ALT 111 IU/L，AST 132 IU/L，抱合ビリルビン 0.2 mg/dL（RR：0.0～0.2 mg/dL），ALP 705 IU/L，及び GGT 464 IU/L であった。Day 132 に，ERC により処置後胆汁漏出（中等度，非重篤）と診断された。同日，胆管狭窄，処置後胆汁漏出に対して胆道ドレナージ［前部及び後部にドレーンを留置する内視鏡的経鼻胆道ドレナージ（endoscopic nasobiliary drainage，ENBD）］，及び一時的ステント装着を実施した。同日の造影剤を使った X 線撮影で吻合部にわずかな狭窄が認められ，後部と総胆管との間にあるもう一つの吻合部の外側に位置する側側吻合部で胆管が破裂していた。前部及び後部に ENBD チューブを留置した。内視鏡による診断の結果，胆汁漏出及び吻合部の狭窄と診断された。エベロリムス及びタクロリムスへの措置はなかった。

Day 136 に胆管炎（中等度，非重篤）が発現した（1 件目）。被験者はピペラシリン／タゾバクタム投与により治療された。事象によりエベロリムスの用量を 1 日 2 mg から 1 mg に減量し，タクロリムスの用量を 1 日 1 mg から 0.5 mg に減量した。Day 140 に同事象は回復消失したものと判断された。同日，被験者は肝生検で C 型肝炎（軽度）と診断され，ALT は 99 IU/L，AST は 117 IU/L であった。日付不明，ウイルス血清学的検査で C 型肝炎が認められた。Day 170 に，胆管狭窄のため ENBD が抜去され，一時的なステント抜去が行われた。同日，処置後胆汁漏出は回復したものと判断され，ERCP，一時的な胆道ステント装着，及び内視鏡下での総胆管括約筋切開が行われた。同日，過去に留置した，明らかな漏出のない前部及び後部の ENBD チューブを用いて，造影剤を使った X 線撮影が行われた。Day 176 に肝門部体液貯留に減少が認められ，被験者は退院した。Day 178 に胆管炎（2 件目）及び発熱が発現した（中等度，非重篤）。Day 180 に胆管狭窄により入院した。C 型肝炎に対し強力ネオミノファーゲンシー，アスナプレビル，及びダクラタスビルを投与し，胆管炎（2 件目）に対しメロペネムを投与した。C 型肝炎及び胆管炎（2 件目）によるエベロリムス及びタクロリムスへの措置はなかった。Day 185 に胆管炎（2 件目）は回復したものと判断された。Day 186 に発熱は軽快し CRP が低下したため，被験者は退院した。Day 218 に肝生検のため入院し，生検では線維症の進行，胆管の炎症，及び 6～33%脂肪変性（グレード 1）が認められた。Day 219 に被験者は退院した。Day 253 に C 型肝炎のため入院した。

ALT 92 IU/L 及び AST 147 IU/L であった。Day 254 の C 型肝炎ウイルス検査の結果は 50000 fmol/L 未満（RR：50 fmol/L 未満）であった。Day 263 に被験者は退院した。Day 390 に胆管ステント置換及び ERCP 評価のため被験者は入院した。Day 391 に，胆管狭窄のためステント抜去及び ERCP 下で胆道ドレナージ（ENBD 装着）が行われた。Day 394 に，胆管狭窄のため胆管拡張及び ERCP 下でステント装着，並びに内視鏡による総胆管括約筋切開が行われた。同日，ENBD 抜去が行われた。Day 398 に被験者は退院した。Day 582 に胆管ステント抜去及び ERCP 評価のため被験者は入院した。Day 583 に，ERCP 下でのステント抜去に続き，胆管狭窄のため ENBD チューブ挿入が行われた。Day 586 に，一時的なステントは抜去され，ENBD チューブが抜去された。日付不明，胆管瘻造設が行われた。Day 591 に被験者は退院した。Day 624 に，C 型肝炎は回復したものと判断された。Day 652 の MRI 検査では，胆管に著しい拡張又は狭窄は認められなかった。Day 660 に胆管狭窄は回復したものと判断された。

最終報告時点において，本被験者は治験継続中であった。

治験担当医師は，胆管炎（2 件目）と治験薬との関連を否定できないとした。治験担当医師は，胆汁うっ滞，胆管狭窄，処置後胆汁漏出，胆管炎（1 件目），及び C 型肝炎と治験薬との関連を否定できるとした。治験担当医師は，胆管狭窄を肝移植後に発現した合併症と判断した。

被験者 H2307-4021-001

重篤な有害事象（PT）：胆管炎

被験者背景：[redacted]歳，女性，[redacted]

末期肝疾患に至った原疾患：バッドキアリ症候群

既往歴：先天性胆管欠損，静脈奇形，胆管炎，腸間膜静脈血栓症

合併症：バッドキアリ症候群，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，接触皮膚炎，食物アレルギー，薬物過敏症，低カルシウム血症，脾腫

事象の詳細：

本被験者のベースライン時の MELD スコアは 14，Child-pugh スコアは B であった。

ベースライン時，白血球数 2×10^9/L（RR：4～10.7×10^9/L），ALT 32 U/L（RR：0～45 U/L），AST 45 U/L（RR：0～41 U/L），ALP 55 U/L（RR：35～104 U/L），及び GGT 7 U/L（RR：2～65 U/L）であった。

導入期中の Day 22 に，CT スキャンで処置後胆汁漏出（中等度）と診断された。培養（詳細不明）で細菌感染が認められ，*Enterococcus* 属陽性であった。Day 35 の GGT は 172 U/L であった。Day 49 の ALP は 140 U/L，GGT は 161 U/L であった。Day 65 の ALP は 136 U/L，GGT は 298 U/L，ALT は 93 U/L，及び AST は 73 U/L であった。処置後胆汁漏出のため被験者はレボフロキサシン

により治療された。処置後胆汁漏出によるエベロリムス及びタクロリムスへの措置はなかった。Day 80 に処置後胆汁漏出は回復したものと判断された。

Day 236 に，胆管炎（中等度）の疑いの診断を受け入院した。翌日，被験者は発熱（体温 39.2°C），倦怠感，及び食欲不振を発現した。Day 238 の CRP 値は 2.24 mg/dL（RR：0.8 mg/dL 以下，ベースライン値の報告なし）であり，CT スキャンで胆管炎が示唆された。翌日の白血球数は 4040/mm³（RR：3800～10800/mm³）及び CRP 値は 2.07 mg/dL であった。胆管炎に対しファロペネム，パラセタモール，モサプリド，レボフロキサシン，メロペネム，シプロフロキサシン，及び人免疫グロブリンが投与された。胆管炎によるエベロリムス及びタクロリムスへの措置はなかった。Day 240 の白血球数は 5480/mm³，CRP 値は 0.92 mg/dL であり，肝機能検査結果は正常（データの報告なし）であったため，胆管炎は回復したものと判断された。同日，被験者は退院した。

最終報告時点において，本被験者は治験継続中であった。

治験担当医師は，処置後胆汁漏出，胆管炎と治験薬との関連を否定できるとした。治験担当医師は，胆管炎は肝移植に関連する可能性があると報告した。

被験者 H2307-4021-002

重篤な有害事象（PT）：気管支肺アスペルギルス症，結核，胆管狭窄，急性胆管炎

被験者背景：[redacted]歳，男性，[redacted]

末期肝疾患に至った原疾患：肝細胞癌

既往歴：慢性 C 型肝炎，肝性脳症，肝細胞癌，肺結核，脾腎シャント

合併症：貧血，慢性胃炎，肝硬変，そう痒症，食道静脈瘤，胃腸血管拡張症，高アンモニア血症，腸憩室，筋痙縮，閉塞性気道障害，膵嚢胞，血小板数減少，良性前立腺肥大症，腎嚢胞

事象の詳細：

本被験者のベースライン時の MELD スコアは 8，Child-pugh スコアは B であった。

ベースライン時，ALT 16 U/L（RR：0～45 U/L），AST 28 U/L（RR：0～41 U/L），ALP 106 U/L（RR：40～129 U/L），GGT 33 U/L（RR：2～65 U/L），及び総ビリルビン 9 µmol/L（RR：2～21 µmol/L）であった。

Day 119 に，定期的な CT スキャンで右肺の S6 に空洞結節，腹腔動脈に解離性病変，腹腔動脈から肝動脈に沿った低密度領域，脾臓動脈の近位部分に狭小が認められた。右肺の S6 に空洞病変（約 15 mm）が発現した。また，腹腔動脈から肝動脈まで，及び脾臓動脈の近位部分の血栓形成の疑いは縮小していた。右肺の S6 にある空洞性の病変は真菌感染又は腫瘍病変の可能性が考えられた。同日，被験者は肺結核（非重篤）の疑いがあると診断された。日付不明，感染に対する血清学的検査は陽性であった（*Neissera* 属及びα溶血性レンサ球菌属）。

Day 141 に，被験者は気管支肺アスペルギルス症の疑い及び潜伏結核の疑い（両事象とも中等度）と診断された。日付不明，培養の結果，α 溶血性レンサ球菌属が認められた。イソニアジド投与を予防的に開始したが，肝機能障害を誘発した可能性が疑われたため Day 189 に投与を中止した。同日，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（いずれも非重篤，ALT 148 U/L，AST 86 U/L）が認められた。Day 238 に，CT 画像評価で右肺の S6 に空洞性病変の拡大が認められた。さらに，右肺の S8 及び左肺の S9 に新規の小結節が発現し，アスペルギルス症等の肺の真菌感染である可能性が高いと考えられた。腹腔動脈から肝動脈まで，及び脾臓動脈の近位部分に解離／血栓の形成が疑われたが，低吸収域は縮小を維持していた。同日，肝酵素上昇（非重篤）も認められ，AST 45 IU/L 及び ALT 56 IU/L であった。Day 246 に，アスペルギルス抗原，T-スポット，及びクリプトコッカス抗原に対して陰性であった。Day 252 に，ERC が行われた結果，胆管狭窄が認められた［中等度，AST 54 IU/L，ALT 47 IU/L（RR の報告なし）］。胆管狭窄に対しウルソデオキシコール酸が投与された。Day 254 に，気管支肺アスペルギルス症，結核，胆管狭窄により入院した。翌日，気管支鏡検査による細胞診が行われた。Day 256 に，一時的なステント装着，永続的なステント装着，及び内視鏡的逆行性胆道ドレナージ（endoscopic retrograde biliary drainage，ERBD）が行われた。Day 259 に，一時的なステント抜去が行われた。気管支肺アスペルギルス症，結核，胆管狭窄によるエベロリムス及びタクロリムスへの措置なかった。Day 267 に被験者は退院した。Day 277 の AST は 47 U/L，ALP 値は 200 U/L，及び GGT は 161 U/L であった。

Day 293 に，発熱が発現した（体温 39～39.9°C）。同日入院し，胸部 X 線及び CT スキャンが行われた。総ビリルビン値 0.9 mg/dL，AST 117 IU/L，ALT 146 IU/L，ALP 1390 IU/L，及び GGT 392 IU/L であった。CT スキャンで右肺の S6 に空洞形成の陰影が認められ，壁肥厚が改善していた。右肺の S8 にあった結節は消失したが，過去のスキャン画像の所見と比較して左肺の S9 にある結節は拡大していた。報告書にはアスペルギルス症のような真菌感染の可能性が示唆されていた。気管支肺胞洗浄液にアスペルギルス抗原の上昇が認められた。過去のスキャン画像と比較して胆管拡張が顕著であり，拡張した胆管の周囲にある肝実質に早期濃染がみられた。尾側に空洞形成の小さな陰影及び小結節性の陰影が発現した。肝 CT スキャンで急性胆管炎が示唆された。臨床検査データには総ビリルビン値上昇 0.9 mg/dL が認められ，ALP 1390 IU/L，及び GGT 392 IU/L（すべて RR の報告なし），AST 117 IU/L，並びに ALT 146 IU/L であった。これらの検査結果に基づき，被験者は急性胆管炎（CT スキャンにより確定）と診断された。日付不明，培養は *Enterococcus* 属（中等度），α レンサ球菌属（軽度），及び *Candida albicans*（中等度）による感染に対して陽性であった。急性胆管炎に対しセフォペラゾン-スルバクタム（スルペラゾン），強力ネオミノファーゲンシー（アスファーゲン），パラセタモール，及びアムホテリシン B が投与された。Day 294 に ERCP を実施したところ，乳頭側の ERBD チューブが詰まっていた。ERBD チューブを抜去した後，胆汁排泄が認められた。同日，ENBD が行われた。被験者の体温は 36°C であった。翌日，肝酵素に改善が認められ，総ビリルビン 0.5 mg/dL，ALP 1061 IU/L，

AST 89 IU/L 及び ALT 114 IU/L であった。Day 298 に ERBD が行われた。Day 299 の AST は 63 IU/L，ALT は 77 IU/L で改善が認められた。Day 301 の AST は 54 IU/L，ALT は 56 IU/L であり，発熱はなかった。同日，スルペラゾン及び強力ネオミノファーゲンシーの投与が中止された。急性胆管炎によるエベロリムス及びタクロリムスへの措置はなかった。Day 303 の AST は 41 IU/L，ALT は 41 IU/L，及び ALP は 888 IU/L であった。Day 305 の AST は 40 IU/L，ALT は 37 IU/L であり，急性胆管炎，胆管狭窄は回復したものと判断された。同日，被験者は退院した。Day 329 にアレルギー性鼻炎が発現した（非重篤）。

最終報告時点において，本被験者は治験継続中であった。肺結核，気管支肺アスペルギルス症，結核，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，肝酵素上昇，及びアレルギー性鼻炎は継続中と判断された。

治験担当医師は，胆管狭窄，気管支肺アスペルギルス症，結核，急性胆管炎と治験薬との関連を否定できるとした。治験担当医師は，結核及び気管支肺アスペルギルス症は被験者の既往症又は再燃が原因で発現した可能性があると報告した。治験担当医師は，胆管狭窄は生体肝移植後の経過で起こる可能性があると報告した。また，急性胆管炎は ERBD の閉塞が原因で発現したと報告した。

被験者 H2307-4022-003

重篤な有害事象（PT）：胆管瘻，胆管狭窄，急性胆管炎
被験者背景：[redacted]歳，男性，[redacted]
末期肝疾患に至った原疾患：C 型肝炎
既往歴：十二指腸潰瘍
合併症：齲歯，高血圧，食道静脈瘤，2 型糖尿病

事象の詳細：

本被験者のベースライン時の MELD スコアは 12，Child-pugh スコアは C であった。

ベースライン時，尿中蛋白クレアチニン比 0.2 g/24h/SA，ALT 46 U/L（RR：0～45 U/L），AST 69 U/L（RR：0～41 U/L），ALP 120 U/L（RR：40～129 U/L），GGT 18 U/L（RR：2～65 U/L），及び総ビリルビン 31 µmol/L（RR：2～21 µmol/L）であった。

Day 44 に胆管瘻（中等度）が診断され，入院期間延長となった。同日，ステントチューブを留置した瘻孔に対して退院前の ERC を実施し，胆道の吻合部分に軽度の胆汁漏出が認められた。肝橈側境界にある体液貯留部位への流入がみられた。同日，瘻孔修復が行われ，体液貯留部位に経皮的ドレナージを留置した。Day 47 に発熱が認められ，胆管炎と診断された（発熱，胆管炎ともに非重篤）。Day 49 に瘻造影術が実施され，ドレーンの端部を引っぱって胆管の漏出部分へ近づけた。Day 52 に瘻造影術が再度実施され，肝橈側境界付近にあった体液貯留はほぼ消失した。

胆管瘻によるエベロリムス及びタクロリムスへの措置はなかった。同日，発熱は回復したものと判断された。Day 56 に，胆管炎は回復したものと判断された。Day 60 に，瘻造影術が再度実施され，胆管の吻合部分に漏出はみられなくなった。翌日，被験者は退院した。

Day 64 から Day 158 までに発熱（非重篤）が複数回認められた。Day 74 に，ERC で胆管狭窄（中等度）と診断され，胆管狭窄は吻合部分の胆汁漏出の改善に伴い発現した。Day 77 に，被験者は胆管狭窄のため入院した。Day 79 に ERCP が行われた。同日，一時的な胆管ステント挿入が行われ，外部チューブは抜去された。胆管狭窄によるエベロリムス及びタクロリムスへの措置はなかった。Day 82 に被験者は退院した。Day 88 に内部排液により肝機能は改善した。Day 102 及び Day 144 に，胆道ドレナージ（経皮ドレナージ）が行われた。Day 154 に被験者は胆管炎（非重篤）と診断された。同日，被験者は入院し，ERBD を置換した（ステント交換）。Day 156 に，ERCP が行われ，漏出は治癒しており，ERBD チューブを置換した。Day 161 にドレーン排液を終了した。同日，CT スキャンで患部の空洞の消失が確認され，ドレーンチューブは抜去された。同日，胆管瘻，胆管炎は回復したものと判断された。Day 163 に被験者は退院した。Day 239 に被験者はステント交換のため入院した。翌日，被験者は胆管炎（非重篤）と診断されたが，胆管炎は Day 242 に消失した。Day 245 に被験者は退院した。Day 336 に定期的な ERBD チューブ置換のため入院した。翌日，ERCP が実施され，ERBD チューブを置換した。Day 339 に被験者は退院した。翌日，被験者は発熱（非重篤）を発現した。Day 345 に胆管狭窄は回復したものと判断された。同日，被験者は下痢，脱水，循環虚脱，及び肝膿瘍（すべて非重篤）並びに ERC で急性胆管炎（高度）と診断され，入院した。ERBD チューブが原因で生じた遠位胆管閉塞によって急性胆管炎が発現したと判断されたため，ERCP により ERBD チューブは緊急的に抜去された。また，ERCP 実施中に肝膿瘍の胆管合併症も認められた。ドリペネム，不特定の抗生物質，及び γ グロブリン製剤投与により治療した。急性胆管炎によるエベロリムス及びタクロリムスへの措置はなかった。翌日，循環虚脱は回復したものと判断された。下痢は Day 351 に，脱水，発熱はその翌日に回復したものと判断された。Day 355 に急性胆管炎，肝膿瘍が回復したものと判断され，被験者は退院した。

Day 368 に，尿中蛋白クレアチニン比 1.2 g/24h/SA（臨床検査値の事象：蛋白尿）が認められた。Day 543 の来院時に，尿中蛋白クレアチニン比は 0.3 g/24h/SA に低下していた。本事象に関するそれ以上の詳細は報告されていない。

最終報告時点において，本被験者は治験継続中であった。

治験担当医師は，胆管瘻，胆管狭窄，急性胆管炎と治験薬との関連を否定できるとした。治験担当医師は，移植中に胆管の吻合部分から自然に外れた留置ステント（ロストステント）が胆管瘻の原因として考えられると報告した。治験担当医師は，後天性の胆管狭窄は吻合部分における漏出の改善に関連しており，ERBD チューブの置換に伴い急性胆管炎が発現したことから，急性胆管炎の発現は偶発的であると報告した。

被験者 H2307-4023-004

重篤な有害事象（PT）：末梢性ニューロパチー，C 型肝炎

被験者背景：[redacted]歳，男性，[redacted]

末期肝疾患に至った原疾患：肝細胞癌

既往歴：急性肝炎，食道カンジダ症，肝性脳症，単径ヘルニア，器質化肺炎

合併症：腹水，肝硬変，高血圧，不眠症，単径ヘルニア，食道静脈瘤，C 型肝炎，肝細胞癌，高尿酸血症，低アルブミン血症

事象の詳細：

本被験者のベースライン時の MELD スコアは 23，Child-pugh スコアは C であった。

ベースライン時，ALT 21 U/L（RR：0～45 U/L）であった。

Day 23 に，導入期における移植入院中，被験者は肝機能異常（非重篤）と診断された。Day 37 の AST は 61 IU/L（RR：13～34 IU/L），ALT は 108 IU/L（RR：7～37 IU/L）で，上昇傾向が認められ，C 型肝炎ウイルスに起因すると疑われた。Day 43 に実施された肝生検で活動性ウイルス性肝炎が示され，HCV-RNA 量測定 10300 及び HCV-log 7.0（高ウイルス負荷）に基づき C 型肝炎の再発が疑われた。Day 61 に，被験者は上下肢の指先にしびれ感及び口周囲に違和感を感じた。その結果，同日，サイトメガロウイルス抗原陽性の治療を目的に開始したバルガンシクロビル（バリキサ）投与が中止された。Day 64 に症状は消失し，被験者は退院した。

Day 66 に，下肢の指先から大腿下部までのしびれ感及び錯感覚，左右の手の指先の錯感覚，及び口周囲の違和感を再び感じた。同日，被験者は，末梢性ニューロパチー（中等度）と診断され，入院した。末梢性ニューロパチーのためメコバラミンが投与された。末梢性ニューロパチーによるエベロリムス及びタクロリムスへの措置はなかった。

翌日，検査の結果，温痛覚，触覚，位置覚，及び振動覚に低下は認められず，感覚性運動失調もなかった。腱反射は正常であった。追加検査の結果，Aδ 線維及び C 線維に障害が認められた。同日，血清学的検査で C 型肝炎（中等度）の再発と診断された。同日，AST 193 IU/L 及び ALT 130 IU/L であったため，肝生検が再度行われた結果，急性拒絶反応及び慢性拒絶反応は認められず，肝炎（A1F1）が確認された。Day 70 の HCV-RNA 量測定は 1150 で，HCV-Log 6.1 であった。C 型肝炎に対しリバビリン，シメプレビル，及びペグインターフェロンが投与された。Day 79 の AST は 51 IU/L，ALT は 43 IU/L であり，改善の傾向が認められた。Day 84 に，肝機能異常は回復したものと判断された。同日，HCV-RNA 量測定は検出感度以下，HCV-log 1.2 未満であった。Day 94 の AST は 44 IU/L，ALT は 25 IU/L であり，被験者は退院した。Day 113 に C 型肝炎によりエベロリムス及びタクロリムスは一時的に調節され，用量を 1 日 2 mg から 1 mg に減量した。治験実施計画書に従い，Day 114 以降，エベロリムス及びタクロリムスの用量は 1 日 2 mg とした。Day 423，リバビリン，シメプレビル，及びペグインターフェロンの 3 剤併用投与を完了した 6

ヵ月後，ウイルス反応に再発はみられず，持続的ウイルス学的反応を達成した。Day 550 の移植肝の造影 CT スキャン（腹部）は正常（移植肝の造影効果は良好で均一）であった。Day 606 の AST は 16 IU/L，ALT は 8 IU/L であり，HCV-log は検出されず，C 型肝炎は回復したものと判断された。

最終報告時点において，本被験者は治験継続中で，末梢性ニューロパチーは継続中と判断された。

治験担当医師は，末梢性ニューロパチー，C 型肝炎と治験薬との関連を否定できないとした。

被験者 H2307-4024-004

重篤な有害事象（PT）：胆管炎，肝動脈血栓症

治験薬の投与中止に至った有害事象：肝動脈血栓症

治験参加の同意撤回

被験者背景：[redacted]歳，男性，[redacted]

末期肝疾患に至った原疾患：アルコール性肝硬変

既往歴：なし

合併症：肝細胞癌，背部痛，皮膚乾燥，胃炎，潜伏結核

事象の詳細：

本被験者のベースライン時の MELD スコアは 18，Child-pugh スコアは C であった。

ベースライン時，ALT 17 U/L（RR：0～45 U/L），AST 34 U/L（RR：0～41 U/L），及び総ビリルビン 121 µmol/L（RR：2～21 µmol/L）であった。

Day 51 に，発熱（体温：38.7°C）が認められ，胆管炎（軽度）と診断されたため入院した。同日，総ビリルビン 1.7 mg/dL（RR の報告なし，増加）及び CRP 値 2.71 mg/dL（RR の報告なし）であった。翌日の CRP 値は 6.11 mg/dL で，胆汁の培養検査で細菌感染が示唆され，*Klebsiella oxytoca* 陽性であった。Day 54 に胆管洗浄が行われた。翌日，被験者の体温は 36.9°C，CRP 値は 1.16 mg/dL，及び総ビリルビンは 1 mg/dL であった。同日，胆管チューブから少量のドレナージを実施し，胆管吻合が行われた。胆管炎に対しレボフロキサシンが投与された。胆管炎によるエベロリムス及びタクロリムスへの措置はなかった。Day 56 に胆管炎は回復したものと判断され，被験者は退院した。Day 86 に，AST 25 IU/L（RR の報告なし），ALT 39 IU/L（RR の報告なし），CRP 4.35 mg/dL（RR の報告なし），MRI スキャンで肝動脈血栓症の可能性，胆管壊死，肝膿瘍の疑いが認められた。同日，被験者は肝動脈血栓症（高度）及び肝膿瘍（非重篤）と診断された。Day 94 に胆管チューブを抜去するため被験者は入院した。翌日，前区域の胆管 T チューブは抜去された。胆管チューブ抜去後，CT スキャンで前区域に動脈血流の低下，及び前区域に楔状梗塞様の所見を伴う末梢門脈枝の狭窄が認められた。胆汁性嚢胞の腫大を伴う移植片機能不全（肝虚

血）が認められた。Day 96 の CRP 値は 7.48 mg/dL であり，後区域の胆管チューブの抜去は延期された。Day 98 に肝酵素が上昇し（AST 745 U/L，ALT 212 U/L），CRP 値 10.7 mg/dL であった。Day 99 の AST は 212 U/L，ALT は 611 U/L であり，肝動脈血栓症により入院期間が延長された。Day 100 に被験者の体温が 38.4°C に上昇し，血液培養の結果に腸内細菌科の細菌が認められた。肝動脈血栓症に対する治療は報告されなかった。酸素，レボフロキサシン，テイコプラニン，及びメロペネムが投与された。肝動脈血栓症によりエベロリムス及びタクロリムスの投与は中止され，最終投与日は Day 100 であった。最終報告時点において，肝膿瘍は軽快しており，肝動脈血栓症は継続中と判断された。メチルプレドニゾロンの投与が継続された。被験者は入院したままであった。

本被験者は治験参加の同意を撤回し，治験薬の投与中止を希望したため，Day 100 に治験薬の投与が中止された。

治験担当医師は，胆管炎，肝動脈血栓症と治験薬との関連を否定できないとした。

被験者 H2307-4025-002

重篤な有害事象（PT）：肝血管肉腫
治験薬の投与中止に至った有害事象：肝血管肉腫
被験者背景：[redacted]歳，女性，[redacted]
末期肝疾患に至った原疾患：肝血管肉腫
既往歴：頭蓋内動脈瘤，食道静脈瘤，卵巣嚢胞
合併症：胃腸潰瘍，低アルブミン血症，不眠症，背部痛，肝血管肉腫，歯周炎，静脈奇形，発疹

事象の詳細：

肝血管肉腫（1 件目）の疑いが診断された。

本被験者のベースライン時の MELD スコアは 17，Child-pugh スコアは C であった。腫瘍全体が抜去されたため，同日，肝血管肉腫は完全に回復したものと判断された。ベースライン時，ALT 32 U/L（RR：0～45 U/L），AST 61 U/L（RR：0～41 U/L），ALP 146 U/L（RR：35～104 U/L），及び総ビリルビン 69 μmol/L（RR：2～21 μmol/L）であった。

Day 50 に摘出された肝臓の組織病理学的検査で肝血管肉腫が確認された。Day 120 の腹部 CT スキャンを用いた経過観察では，肝血管肉腫の再発に関する所見はみられなかった。

Day 273 に腹部 CT スキャンが行われ，再発肝血管肉腫（高度）と診断された。同日，ALP（139 U/L）以外の肝酵素（AST，ALT，及びビリルビン）は正常であった。Day 294 に肝血管肉腫のため被験者は入院した。肝血管肉腫によりエベロリムス及びタクロリムスの投与は中止され，本治験薬の最終投与日となった。翌日，実施医療機関の標準治療（タクロリムス）に切替え，ポジトロン CT［positron emission tomography，陽電子放射断層撮影（PET）CT］画像には明らかな

肝集積及びリンパ節転移及び遠隔転移を示唆する集積は認められなかった。治験薬投与中止から2 日後の上部消化管内視鏡検査で，中部から下部食道領域に内視鏡的静脈瘤結紮術後の散発性瘢痕がみられたが，悪性の所見は認められなかった。中止から 5 日後，腹部超音波検査で肝臓全体に約 10 個の小結節（直径約 1 cm）が散在していることが明らかになった。下部消化管内視鏡検査で悪性疾患の所見は認められなかった。パクリタキセルが投与され，治験薬最終投与から 21 日後に被験者は退院した。治験薬最終投与から 50 日後，腹部 CT スキャンで再発腫瘤に数及び大きさに関してわずかな悪化が認められた。治験薬最終投与から 82 日後，別の腹部 CT スキャン画像では再発腫瘤は総じてわずかに大きくなっていたが，他臓器への転移を示唆する所見は認められなかった。

最終報告時点において，本被験者は治験継続中であり，肝血管肉腫は継続中と判断された。

治験担当医師は，肝血管肉腫と治験薬との関連を否定できないとした。

被験者 H2307-4025-008

重篤な有害事象（PT）：胆管癆，膵炎，発熱，小腸潰瘍

被験者背景：[redacted]歳，女性，[redacted]

末期肝疾患に至った原疾患：特発性肝硬変

既往歴：大腿骨頚部骨折

合併症：肝性脳症，肝細胞癌

事象の詳細：

本被験者のベースライン時の MELD スコアは 17，Child-pugh スコアは C であった。

ベースライン時，尿中蛋白クレアチニン比 0.2 g/24h/SA であった。Day 32 以降，尿中蛋白クレアチニン比に上昇傾向が認められた（臨床検査値の事象：蛋白尿）。蛋白尿に関する詳細な報告はなかった。

Day 87 に，被験者は経皮経肝胆道ドレナージ部に疼痛を発現し，CT スキャンで逆行性経肝胆道ドレナージの逸脱が認められた。同日，CT スキャンで胆管癆（高度）と診断された。翌日，被験者は入院し，ERCP が行われた。同日，ERCP 後の膵炎（高度）と診断された。同日，白血球数は 24.37 × 10^3/μL（RR：3.3～8.6 × 10^3/μL）に増加していた。Day 89 に被験者は化学性腹膜炎及び麻痺性イレウス（非重篤）と診断された。同日，痙攣発作（非重篤）が発現した。膵炎による血管透過性の亢進，及び循環血流量の低下に伴う腎前性腎機能障害が治験薬の血中濃度を増加させ，痙攣発作に至った可能性が考えられる，と報告された。Day 90 以降，胆管癆，膵炎，麻痺性イレウス，痙攣発作によりエベロリムス及びタクロリムスの投与を一時的に中断した。同日，痙攣発作は回復したものと判断された。Day 88 から Day 91 までアミラーゼは 118 IU/L～6879 IU/L（RR：44～132 IU/L）であった。Day 91 に，胆管癆による胆汁漏出に対して開腹腹腔

内ドレナージ（腹膜潅流）が行われた。胆管癆に対しセフォペラゾン-スルバクタム（スルペラゾン），ドリペネム，ミダゾラム，ペンタゾシンが投与され，膵炎に対しオメプラゾール及びガベキサートが投与された。Day 92 にエベロリムス 2 mg，及びタクロリムス 4 mg）の投与を再開した。Day 94 以降，創傷治癒遅延の危険性によりエベロリムスの投与を再度一時中断した。翌日，麻痺性イレウスは回復したものと判断された。Day 101 の白血球数は 12.85 × 10^3/μL であり，翌日の CRP は 20.3 mg/dL（RR の報告なし）であった。Day 110 に化学性腹膜炎は回復したものと判断された。Day 119 に胆管癆，膵炎は回復したものと判断され，被験者は退院した。治験実施計画書に従い，Day 128 以降，エベロリムス及びタクロリムスの投与を再開し，1 日用量をエベロリムス 1 mg 及びタクロリムス 9 mg とした。

Day 303 の血液検査で炎症上昇の所見が認められ，CRP 7.58 mg/dL（RR：0.14 mg/dL）であった。同日，原因不明の発熱が発現した（軽度）。発熱によりタクロリムスは一時的に調節され，Day 303 にタクロリムスの用量を 1 日 4 mg から 3.5 mg に減量し，Day 304 に 1 日 3 mg に更に減量した。発熱に対してパラセタモール及びプルリフロキサシンが投与された。Day 332 の胸部 X 線撮影では，異常を示唆する所見は得られなかった。Day 338 に原因不明の持続性発熱（細菌感染の疑い）及び貧血（非重篤）のため入院した。同日の頭部 CT スキャンでは，頭蓋内病変及び慢性炎症は認められず，CRP は 4.24 mg/dL であった。日付不明，全身 CT スキャンでは感染は認められず，CAT スキャンにおいても異常は認められなかった。Day 344 の上部及び下部消化管内視鏡検査で出血の重要な原因は認められなかった。Day 345 の CRP は 2.5 mg/dL であった。治験担当医師は，移植片機能不全の徴候及び症状，並びに急性拒絶反応が認められないことを確認した。貧血に対し赤血球及びクエン酸第一鉄ナトリウムが投与された。Day 348 の入院中に血便を発現し，小腸潰瘍（中等度）が診断された。Day 350 の尿中細菌の培養検査で細菌は認められなかった。翌日，心エコーが行われ，感染性心内膜炎は除外された。Day 354 の CRP は 2.37 mg/dL であった。同日，カプセル内視鏡検査で小腸潰瘍が確認された。Day 358 に，小腸潰瘍に対してダブルバルーン小腸内視鏡検査及び生検が行われ，炎症性所見及び悪性腫瘍の所見は認められなかった。Day 359 の便培養で重大な細菌はみられなかった。翌日の CRP は 0.89 mg/dL であった。小腸潰瘍に対しエソメプラゾールの投与が継続された。Day 363 以降，発熱，小腸潰瘍によりエベロリムスは一時的に調節され，エベロリムスの用量を 1 日 2 mg から 1.75 mg に減量した。Day 364 以降，発熱，小腸潰瘍によりタクロリムスは一時的な調節を継続し，タクロリムスの用量を 1 日 3 mg から 3.5 mg に増量した後，段階的に 2 mg に減量した。Day 364 の CRP は 0.47 mg/dL であった。Day 370 に発熱は回復したものと判断され，被験者は退院した。

最終報告時点において，本被験者は治験継続中で，小腸潰瘍は軽快したが，貧血は継続中であった。

治験担当医師は，小腸潰瘍，発熱と治験薬との関連を否定できないとした。治験担当医師は，胆管癆，膵炎と治験薬との関連を否定できるとした。

被験者 H2307-4025-009

重篤な有害事象（PT）：瘢痕ヘルニア，単径部膿瘍

被験者背景：[redacted]歳，男性，[redacted]

末期肝疾患に至った原疾患：アルコール性肝硬変

既往歴：単径ヘルニア

合併症：脊椎圧迫骨折，糖尿病，褥瘡性潰瘍，胃潰瘍，肝性脳症，不眠症

事象の詳細：

本被験者のベースライン時の MELD スコアは 21，Child-pugh スコアは C であった。

ベースライン時，白血球数 3.7×10^9/L（RR：4～10.7×10^9/L）であった。

Day 198 に正中線上にある創傷の左側に腫脹が発現し，腹壁の瘢痕ヘルニア（中等度）と診断された。Day 289 に単径部膿瘍（中等度，右単径部膿瘍）が発現した。Day 317 に単径部膿瘍の詳細な検査のため被験者は入院した。Day 322 に単径部膿瘍に対する試験的切開が行われ，膿のない，肉芽を伴う部分的な空洞が認められ，単径部膿瘍の診断が確定した。Day 324 に被験者は退院した。Day 331 に切開部位の抜糸が行われた。単径部膿瘍に対しレボフロキサシン及びセフジトレンピボキシルが投与された。単径部膿瘍によるエベロリムス及びタクロリムスへの措置はなかった。Day 366 に単径部膿瘍は回復したものと判断された。白血球数 5.9×10^9/L であった。Day 457 に労作時に腹部ヘルニアの自覚症状があり，食後に疼痛を発現した。Day 583 に被験者は外科手術のため入院した。Day 584 に瘢痕ヘルニアに対し腹腔鏡下手術が行われた。同日，瘢痕ヘルニアによりエベロリムス及びタクロリムスを一時的に休薬した。翌日以降，治験実施計画書に従い，エベロリムス 1 日 4 mg 及びタクロリムス 1 日 2.5 mg の用量で再開された。Day 588 に被験者は退院した。Day 653 に瘢痕ヘルニアは回復したものと判断された。

最終報告時点において，本被験者は治験継続中であった。

治験担当医師は，単径部膿瘍と治験薬との関連を否定できないとした。治験担当医師は，瘢痕ヘルニアと治験薬との関連を否定できるとした。治験担当医師は，被験者には単径ヘルニアの既往があり，術前の大量腹水及び高齢等の原因で生じた腹膜の脆弱に起因すると報告した。

被験者 H2307-4026-001

重篤な有害事象（PT）：中毒性脳症，腹腔内出血，C 型肝炎，胆管狭窄－2 件，胆管炎，血栓性微小血管症，肺炎，発熱，脊椎圧迫骨折

被験者背景：[redacted]歳，男性，[redacted]

末期肝疾患に至った原疾患：アルコール性肝硬変，C 型肝炎

既往歴：なし

合併症：糖尿病，腹水，便秘，胸水，気胸，皮膚潰瘍

事象の詳細：

本被験者のベースライン時の MELD スコアは 15，Child-pugh スコアは C であった。

ベースライン時，ALT 16 U/L（RR：0～45 U/L），AST 23 U/L（RR：0～41 U/L），ALP 137 U/L（RR：40～129 U/L），GGT 40 U/L（RR：2～65 U/L），総ビリルビン 28 µmol/L（RR：2～21 µmol/L），及び白血球数 4.7×10^9/L（RR：4～10.7×10^9/L）であった。

Day 6 に導入期における移植入院中，被験者の意識レベルが低下し，右腕及び両下肢にしびれ感が発現した。同日，被験者は急性脳梗塞及び片麻痺（中等度；非重篤）を伴う中毒性脳症（高度）と診断された。実施された CT スキャンでは，脳梗塞の疑いと比較して，可逆性後白質脳症症候群又はタクロリムスに関連した脳症の疑いが高かった。同日，タクロリムスのトラフ値は 13.4 ng/mL であった。同日，腹腔内出血（中等度，臨床検査値の報告なし）も診断された。左横隔膜下チューブからの動脈出血が報告され，止血のため外科手術を実施した。術後に出血は認められなかった。中毒性脳症，腹腔内出血に対しエダラボン，ホスフェニトイン，及びグリセロールが投与された。腹腔内出血によるタクロリムスへの措置はなかった。Day 7 に腹腔内出血は回復したものと判断された。片麻痺によるエベロリムス及びタクロリムスへの措置はなかった。Day 8 に片麻痺のためリハビリテーション療法が行われた。非可逆性病変を除き，Day 38 に頭部 MRI 画像で病変に改善傾向が認められた。

Day 40 に肝生検を実施したところ，急性細胞性拒絶反応を示唆する所見は乏しかった。同日，持続的に高い HCV 及び RNA 量に基づき，被験者は C 型肝炎（中等度）と診断された。日付不明，被験者の血清学的検査は HCV 陽性であった。Day 45，ALT 75 U/L，AST 126 U/L，ALP 518 U/L，総ビリルビン 12 µmol/L，及び GGT 321 U/L であった。Day 46 に被験者は退院した。Day 58 に C 型肝炎のため入院した。リバビリン，ペグインターフェロンアルファ-2b，及びシメプレビルが投与された。C 型肝炎によるエベロリムス及びタクロリムスへの措置はなかった。Day 113 に被験者の HCV-RNA 量は検出感度未満に減少した。Day 127 に肝機能検査（ALT 45 U/L，AST 101 U/L，ALP 344 U/L，総ビリルビン 10 µmol/L，及び GGT 243 U/L），腹部 CT スキャンを実施した（結果の報告なし）。Day 139 に被験者は退院した。

Day 184 に被験者は胆管チューブ抜去のため入院し，造影剤を使った X 線撮影が行われた。Day 186 の超音波検査で胆管狭窄（1 件目，中等度）が診断されたため，被験者の入院期間が延長され，胆管チューブを抜去した。同日，総ビリルビン 12 µmol/L，ALT 12 U/L，AST 36 U/L，GGT 251 U/L，及び ALP 516 U/L であった。Day 189 に被験者は嘔気を感じ，腹痛及び発熱（非重篤）を発現し，超音波検査で胆管炎（中等度）が認められたため入院期間が延長された。翌日，記録された体温は 38.9°C であった。同日，胆管炎及び胆管狭窄のため被験者に経皮経肝胆管形成術及び，経皮ドレナージが行われた。日付不明，胆管バルーン拡張術が行われた。胆管狭窄（1 件目），胆管炎によるエベロリムス及びタクロリムスへの措置はなかった。同日，胆管炎は回復したものと判断された。Day 194 に血小板の急激な減少，血清 LDH 高値，末梢血の破砕片の増加（破砕赤血球）が認められ，血栓性微小血管症（高度）と診断されたため入院期間が延長さ

れた。血栓性微小血管症のため濃厚血小板が輸血された。同日，中毒性脳症によりエベロリムスの用量は 1 日 3 mg から 1.5 mg へ減量された。Day 195 以降，血栓性微小血管症によりエベロリムスの投与は一時中断された。Day 202 に胸水による受動性無気肺の感染が疑われ，胸腔ドレナージを実施した。Day 204 に炎症反応，プロカルシトニン増加が認められ，肺炎（中等度）と診断されたため入院期間が延長された。日付不明，血液培養の結果，緑膿菌が陽性であった。肺炎に対しドリペネム及びアミカシンが投与された。Day 205 に血栓性微小血管症は回復したものと判断された。Day 208 に発熱は回復したものと判断された。Day 216 に胆管狭窄のため胆管造影及び経皮的胆管形成術が行われ，胆管狭窄（1 件目）は回復したものと判断された。Day 218 に治験実施計画書に従い，エベロリムスの投与を 1 日 1 mg の用量で再開した。肺炎によるエベロリムス及びタクロリムスへの措置はなかった。Day 230 に肺炎は回復したものと判断され，被験者は退院した。

Day 236 の超音波検査により胆管狭窄（2 件目，中等度）と診断された。Day 263 に被験者は胆管拡張術のため入院した。胆管狭窄（2 件目）によるエベロリムス及びタクロリムスへの措置はなかった。Day 264 に胆管造影及び胆管拡張術を実施した。同日，胆管狭窄（2 件目）は回復したものと判断された。Day 270 に被験者は退院した。Day 313 に胆管チューブ抜去のため被験者は入院し，経皮的ドレナージを終了した。Day 316 に被験者は退院した。

Day 317 に発熱（軽度）が発現した。Day 319 の被験者の体温は 37.5°C であり，夜間に発熱を発現したため入院した。ドリペネムが投与された。同日以降，発熱によりエベロリムスの投与は一時中断され，Day 321 に治験実施計画書に従い，エベロリムスの投与を 1 日 1 mg の用量で再開した。Day 330 の胸部 X 線撮影できれいな肺野が認められた。Day 332 に発熱は回復したものと判断され，被験者は退院した。

Day 353 に疼痛が発現し，脊椎圧迫骨折（軽度）と診断された。Day 358 に，CT スキャン画像で少量の両側胸水，腹水の存在及び両側腎結石，左横隔膜下の多発結節影，並びに椎体 Th 7，L 1，及び L 5 の上部表面に軽度の陥没が認められた。Day 366 に脊椎圧迫骨折による背部痛の検査のため被験者は入院した。Day 367 に MRI 画像で椎体 Th 11 の上部表面に増強効果が認められ，椎間板 T 10/11 の下部表面に断裂を伴っており，シュモール結節と考えられた。骨折に明らかな腫瘤は認められなかったことから良性と判断された。Day 375 に被験者はコルセットを着用した。パラセタモールが投与された。脊椎圧迫骨折によるエベロリムス及びタクロリムスへの措置はなかった。Day 376 に被験者は退院した。Day 415 の被験者の HCV-RNA ウイルス負荷測定は正常であった（測定不能）。Day 443 に C 型肝炎は回復したものと判断され，HCV-RNA ウイルス負荷測定結果は陰性であった（持続的ウイルス反応が認められた）。肝生検が複数回行われたが，急性細胞性拒絶反応陽性を示唆する所見は認められなかった。

最終報告時点において，本被験者は治験継続中であり，中毒性脳症，片麻痺，脊椎圧迫骨折は継続中と判断された。

治験担当医師は，中毒性脳症，片麻痺，血栓性微小血管症，C 型肝炎，胆管炎，肺炎，及び発熱と治験薬との関連を否定できないとした。治験担当医師は，胆管狭窄－2 件，脊椎圧迫骨折と治験薬との関連を否定できるとした。治験責任医師は，腹腔内出血と治験薬との関連を否定できるとした。治験担当医師は，胆管狭窄－2 件は生体肝移植後，ある一定の間隔で認められたと報告した。治験担当医師は，（肝動脈の吻合部からの）腹腔内出血は処置に伴い発現し，C 型肝炎は術後の肝酵素，HCV，及び RNA の上昇により生じたと報告した。タクロリムスに関連した脳症に急性脳梗塞が合併した可能性が高かった。

被験者 H2307-4028-003

重篤な有害事象（PT）：肝機能異常，出血性十二指腸潰瘍，自己免疫性肝炎
被験者背景：[redacted]歳，男性，[redacted]
末期肝疾患に至った原疾患：アルコール性肝硬変
既往歴：なし
合併症：慢性胃炎，糖尿病，高尿酸血症，肺気腫，大腸ポリープ

事象の詳細：

本被験者のベースライン時の MELD スコアは 8，Child-pugh スコアは B であった。

ベースライン時，ALT 15 U/L（RR：0～45 U/L），AST 15 U/L（RR：0～41 U/L），ALP 63 U/L（RR：40～129 U/L），総ビリルビン 13 μmol/L（RR：2～21 μmol/L），及び GGT 55 U/L（RR：2～65 U/L）であった。

Day 84 に被験者に肝機能異常（軽度）が認められた。Day 91 に肝機能異常のため入院した。同日に胆管チューブ抜去が予定されていたが，肝機能異常のため抜管が延期された。肝機能異常に対し治療は報告されなかった。Day 84～Day 109 に，肝機能異常によりタクロリムスの用量を一時的に調節し，1 日 3 mg から 7 mg へ段階的に増量した。Day 91～Day 153，肝機能異常によりエベロリムスの用量を一時的に調節し，1 日 3 mg から 6 mg へ段階的に増量した。

Day 91 に肝臓の造影 CT スキャン画像で門脈に複数の血栓が認められ，被験者は門脈血栓症（軽度，非重篤）と診断された。同日，超音波検査で肝臓に肝内胆管拡張症の所見は認められず，肝静脈及び肝動脈の血流は良好であり，腹水はなかった。ワルファリンが投与された。門脈血栓症によるエベロリムス及びタクロリムスへの措置はなかった。Day 95 に被験者は退院した。Day 110 に治験実施計画書に従い，タクロリムスを 1 日 6.5 mg の用量で投与した。Day 124 の国際標準プロトロンビン時間比（prothrombin time-international normalized ratio，PT-INR）は 1.36（RR：0.85～1.22）であった。

Day 132 に黒色便があった。同日，ワルファリン投与を中止した。翌日，再び黒色便があり，倦怠感が認められた。同日，被験者は出血性十二指腸潰瘍（中等度）と診断され，ヘモグロビン

7 g/dL（RR：13.5～17.6 g/dL）及び PT-INR 2.04 であったため入院した。同日，ビルロート I 法による再建及び幽門胃切除術後，上部消化管内視鏡検査で露出した血管及び露出した血管からの漏出性出血があり，凝固血液の付着が吻合部分付近の前壁の腹側に認められ，デュラフォイ潰瘍の可能性があった。同日，内視鏡による止血が行われた。Day 134 のヘモグロビンは 5.7 g/dL であった。同日，4 単位の赤血球濃厚液（leuko-reduced red cell concentrates）を輸血した。Day 141 のヘモグロビンは 8.4 g/dL であった。同日，被験者は退院した。Day 145 に被験者は腹痛（非重篤）を発現した。Day 154 に上部消化管内視鏡検査で出血を伴わない，消化性潰瘍（瘢痕）が認められた。出血性十二指腸潰瘍によるエベロリムス及びタクロリムスへの措置はなかった。ボノプラザン，クエン酸第一鉄ナトリウム，エソメプラゾール，含糖酸化鉄，及びエピネフリン-生理食塩水が投与された。Day 154 に肝機能異常，出血性十二指腸潰瘍，腹痛は回復したものと判断された。Day 154 に治験実施計画書に従い，エベロリムスを 1 日 5 mg の用量で投与した。

Day 187 に被験者は肝生検のため入院し，肝生検で急性拒絶反応，門脈域の炎症，胆管の損傷及び炎症，静脈内皮炎症，肝細胞異形成，及び顕著な形質細胞浸潤が認められた。同日，被験者は自己免疫性肝炎と診断された。プレドニゾロン投与による治療が行われた。Day 187～Day 200 に，自己免疫性肝炎によりタクロリムスの用量を一時的に調節し，1 日 4 mg から 5 mg へ増量した。Day 194 に被験者は退院した。

最終報告時点において，本被験者は治験継続中であり，門脈血栓症，自己免疫性肝炎は継続中であった。

治験担当医師は，肝機能異常，出血性十二指腸潰瘍と治験薬との関連を否定できないとした。治験担当医師は，自己免疫性肝炎，門脈血栓症と治験薬との関連を否定できるとした。治験担当医師は，出血性十二指腸潰瘍とワルファリン投与の関連を否定できないと報告した。

5.3 H2304 試験（死亡）

5.3.1 エベロリムス + 減量 TAC 群

被験者 H2304-0203-00004

死亡に至った事象（PT）：肝不全
被験者背景：46 歳，男性，Caucasian
末期肝不全に至った原疾患：C 型肝炎
既往歴：喘息，腹膜炎
合併症：末梢性浮腫，うつ病，食道静脈瘤，乾癬，代謝性脳症，鼠径ヘルニア

糖尿病（Day 4）

本被験者は，Day 4 にステロイド誘発性糖尿病が認められ，インスリン投与を開始，Day 8 に糖尿病食を開始した。

血小板減少症（Day 29），肝壊死（Day 60），好中球減少症（Day 67），C 型肝炎（再発）（Day 91）

Day 32 の血小板数及び好中球絶対数はそれぞれ 84×10^9/L 及び 3.3×10^9/L であった。Day 39 の血小板数及び好中球絶対数はそれぞれ 71×10^9/L 及び 3×10^9/L であり，被験者は血小板減少症と診断された。Day 67 の白血球数は 2.9×10^9/L 及び好中球絶対数 2.1×10^9/L であり，被験者は好中球減少症と診断され，翌日から Day 123 までエベロリムスの用量を 1.25 mg，1 日 2 回に減量した。

トランスアミナーゼ上昇により Day 88 に生検を行った結果，Stage 1～2 の interface hepatitis が認められた（再発 C 型肝炎）が，治療は開始されなかった。Day 123 に，肝壊死及び再発 C 型肝炎が発現したため，エベロリムス，タクロリムス及びプレドニゾンの投与を中止した。

呼吸不全（Day 128）

本被験者は，労作性呼吸困難，頭痛，疲労，及び日常生活動作が行えない状態が 2 週間にわたり認められたため入院し，原因不明の呼吸不全（急性呼吸窮迫症候群）と診断された。胸部 X 線検査では右下葉に陰影が認められた。胸部 CT スキャンでは，右肺胞に小さな滲出及び右底部に無気肺が認められた。気管支鏡検査で採取した組織培養は陰性であった。脳脊髄液の培養及び分析結果は陰性だった。Day 129 に挿管が行われ，Day 130 に呼吸窮迫により集中治療室に移された。広域抗生物質及び高用量ステロイド剤投与により治療された。Day 134 に呼吸状態は改善し抜管された。後遺症は残るものの，Day 172 に呼吸窮迫は回復したものと判断され，同日，被験者はリハビリテーションセンターに転院した。急性呼吸窮迫症候群はエベロリムスに対する反応と考えられ，その他の原因は認められなかった。

C 型肝炎（再発）-（Day 339 及び Day 473）

被験者は Day 339 に入院し，翌日の肝生検で C 型肝炎の再発及び急性拒絶反応が認められた。Day 340 に退院した。リバビリン及びインターフェロンにより治療された。

Day 473 に，HCV の再発による肝機能異常（黄疸，脳症，そう痒，高度虚弱，筋痙攣，及び下肢浮腫）が認められ入院した。同日，シクロスポリンの投与が開始された。臨床検査値は，アルブミン 24 g/L，ALP 217 U/L，AST 197 U/L，ビリルビン 114 mmol/L，及び血小板数 53×10^9/L であった。Day 478 に，リバビリン及びペグインターフェロンにより C 型肝炎の治療が開始された。Day 494 に，腎機能は悪化し，Day 501 に激越や罵倒が認められた。Day 502 に，抗精神病薬のロキサピンを除くすべての薬剤の投与を中止した。C 型肝炎の治療の効果は認められなかった。Day 509 に，被験者は緩和ケア病棟に移された。Day 517 に，原疾患の再発による移植肝廃絶が報告され，同日，肝不全により死亡した。剖検の実施の有無は報告されていない。

治験責任医師は，糖尿病とタクロリムスとの関連，並びに血小板減少症，好中球減少症，及び呼吸不全とタクロリムス及びエベロリムスとの関連をいずれも否定できないとした。

被験者 H2304-0351-00001

死亡に至った事象（PT）：胆道性敗血症

被験者背景：66 歳，男性，Caucasian

末期肝不全に至った原疾患：肝細胞癌

既往歴：腎結石症，B 型肝炎，肝硬変，食道静脈瘤出血，腸間膜静脈血栓症，結腸ポリープ，頚動脈狭窄，結腸ポリープ切除，血栓除去，黄斑円孔，白内障手術，脾静脈血栓症，治療的塞栓術

合併症：タバコ乱用，高血圧，感覚障害，高尿酸血症，血小板減少症，門脈圧亢進性胃障害，門脈血栓症，門脈圧亢進症，良性前立腺肥大症，腎嚢胞，慢性副鼻腔炎，凝血異常，白内障，冠動脈疾患，肛門直腸静脈瘤

蛋白尿（Day 37）

ランダム化の当日（Day 29）に行われた尿検査の結果は，蛋白濃度 0.8 g/24 hr/SA の尿蛋白陽性であった。Day 37 に高度蛋白尿が認められ（1.2 g/24 hr/SA），事象が継続しているものと判断された。

肝毒性（Day 46）

磁気共鳴胆管膵管造影法（magnetic resonance cholangiopancreatography, MRCP）及び腹部 MRI による画像診断検査で，胆管 - 胆管吻合部に狭窄が認められた（検査実施日不明）。Day 46 に軽度肝毒性が報告された。被験者は Day 50 に肝酵素上昇により入院し，翌日の肝生検で軽度肝内

胆汁うっ滞を伴う肝毒性を示唆する所見が認められた。可能性のある肝毒性物質は報告されなかった。Day 59 に，被験者は退院した。

Day 74 に肝酵素上昇は回復したものと判断された。Day 81 に肝毒性は回復したものと判断された。

胆管炎（Day 92），腎不全（Day 106），肺線維症（Day 110）

被験者は Day 92 に *Enterococcus* による重度胆管炎と診断され，シプロフロキサシンにより治療された（Day 92～105）。

Day 106 に中等度の腎不全及び胆管炎により入院した。同日，*Enterococcus faecalis* による尿路感染と診断された。スルタミシリン（Day 108～ 110），アンピシリン-スルバクタム（Day 110～112），及び primaxin（Day 111）により治療された。超音波検査では腎臓に嚢胞が認められた（検査実施日不明）。Day 107 に腎不全によりタクロリムスの用量を 8.5 mg/日から 3 mg/日に減量した。

Day 110 に CT スキャン検査を実施して，高度肺線維症及び両側性肺臓炎と診断された。また，入院中に中等度脾腫，軽度腹水，肺高血圧症，慢性気管支炎，及び細気管支炎と診断された。これらの事象に関する診断確定のための検査及び治療の詳細は報告されていない。

Day 116 に胆管吻合部に捻転が発現したため，同日，バルーン拡張術が行われた。Day 117 に被験者は退院した。翌日，腎不全は回復したものと判断された。胆管炎及び肺線維症は継続中であった。

汎血球減少症，胆汁うっ滞，胆管虚血，急性腎不全（Day 121），ヘルペスウィルス肺炎（Day 137）

被験者は Day 121 に高度汎血球減少症，胆汁うっ滞，胆管虚血の疑い，高度腎不全により入院した。Day 126 の内視鏡的逆行性胆管膵管造影（endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP）で肝内胆汁うっ滞が認められた。ステント挿入は成功しなかった。Day 137 に高度肺炎と診断（CT スキャン検査で確認）された。Day 138 の血清学的検査及び気管支肺胞洗浄検査により，当該事象は単純ヘルペスと診断され，アシクロビルにより治療された（Day 142 - 継続）。また，Day 137 に行われた腎生検の結果は報告されていないが，検査後に腎血腫が発現した。免疫複合体媒介性の毛細血管内糸球体腎炎が疑われた。

入院中は，スルタミシリン（Day 120～123），メトロニダゾール（Day 121～134），バンコマイシン（Day 123～127），リネゾリド（Day 133～148），シプロフロキサシン（Day 158 - 継続），赤血球濃厚液（Day 138，Day 156），血小板，及び全血輸血（Day 165）による治療を行った。Day 141 の尿検査の結果は蛋白尿の悪化（2.8 g/24hr/SA）を示したため，同日エベロリムスの投与を中止した。タクロリムスの投与は継続し経過観察された。Day 146 に退院した。汎血球減少症，胆汁うっ滞，胆管虚血，急性腎不全，及びヘルペスウィルス肺炎は継続中と判断された。

Day 152 に移植肝拒絶反応が疑われたが，生検で確認されたものではなかった。同日，プレドニゾロンの用量を 20 mg/日から 75 mg/日に増量した。Day 153 から Day 154 まで用量を 50 mg/日

に減量した。Day 155 から元の用量の 20 mg/日を継続した。Day 160 に移植肝拒絶反応は回復したものと判断された。

脳梗塞，不全単麻痺（Day 156）

Day 156 に左腕及び左口角の不全麻痺（右脳梗塞）が発現し，再入院した。同日，血栓内膜摘除術が行われた。詳細は不明だが，Day 164 に脳梗塞は回復したものと判断された。

同日（Day 164），胆泥及び胆管内に結石が認められた。Day 165 に胆石の除去が行われ，また，リネゾリドによる治療が行われた（Day 169～ 183）。Day 165 にタクロリムスの投与を中止した。中止後の免疫抑制療法の詳細は得られていない。

腸球菌性敗血症（Day 183）

Day 183 に，被験者は *Enterococcus* による劇症敗血症のため入院し，翌日死亡した。死因は胆道性敗血症であった。蛋白尿，腎不全，急性胆肝炎，胆汁うっ滞，胆管虚血，肺線維症，ヘルペスウィルス肺炎，及び汎血球減少症は，死亡時に継続中であった。さらなる詳細情報は得られていない。剖検の実施の有無は報告されていない。

治験責任医師は，蛋白尿，肝毒性，胆肝炎，腎不全，肺線維症，汎血球減少症，及びヘルペスウィルス肺炎と，エベロリムス及びタクロリムスとの関連を否定できないとし，一方，脳梗塞及びエンテロコッカス敗血症はタクロリムスのみ関連を否定できないとした。

被験者 H2304-0355-00012

死亡に至った事象（PT）：多臓器不全

被験者背景：68 歳，男性，Caucasian

末期肝不全に至った原疾患：アルコール性肝硬変

既往歴：ニコチン依存，胆石症，門脈血栓症，骨折，肝の悪性新生物，口腔カンジダ症

合併症：下痢，アルコール性肝硬変，腎嚢胞，脾腫，高血圧，腹水，凝血異常，女性化乳房，低アルブミン血症，大動脈弁狭窄，左室肥大，拡張機能障害，くも状母斑，皮膚潰瘍，膵機能不全，多発ニューロパチー，2 型糖尿病，大動脈硬化症，包茎，胃粘膜紅斑，食道静脈瘤，腸管リンパ管拡張症，肥満，代謝性アシドーシス

本被験者は，移植後の Day 2 に高度腹腔内出血を発現したため，開腹手術が行われ，血小板輸血，輸血，及びアンチトロンビン III により治療された。翌日，中等度の急性腎不全が発現し，血液透析が 2 回行われた（Day 3～4）。Day 3 に，腎機能障害によりタクロリムスの用量を 11 mg/日から 7 mg/日に減量した。

Day 4 に挿管を必要とする高度呼吸不全を発現した。タクロリムスの用量をさらに 3 mg/日に減量した。同日，腎不全は回復したものと判断された。翌日，タクロリムスの用量を 4 mg/日に増量した。

Day 9 に呼吸不全は回復したものと判断された。

Day 53 に肝生検が行われ，胆汁うっ滞及び門脈，胆管，及び静脈内皮の炎症スコアが 1 の中等度の急性拒絶反応が認められた。被験者はメチルプレドニゾロン 500 mg/日の静脈内投与により治療された（Day 53～55）。

Day 60 に退院した。上述の肝生検の追跡調査はなかった。

創傷感染（Day 91），敗血症性ショック，化学性腹膜炎（Day 137），多臓器不全（Day 140）

Day 89 に中等度の腹壁膿瘍と診断され，ドレナージ及び洗浄が行われた（Day 90）。Day 91 に中等度創傷感染（膿性分泌物）により入院した。創傷被覆を行い，尿路感染には primaxin が投与された（Day 99～109）。Day 113 及び Day 123 に 2 回目の腹壁閉鎖が行われた。

入院中の Day 135 に T チューブ位置を変更した。

Day 137 に位置を変更した T チューブを抜去した。処置後に胆汁漏出及び胆汁性腹膜炎が発現し，ステント留置のための ERCP を行った。敗血症性ショック，乳酸アシドーシス，及び高度腎不全，及び挿管を必要とする呼吸不全を発現した。また左肺の中等度の肺炎と診断された（CT スキャン検査）。

腹部洗浄及び血液透析 4 回（Day 137～140）が行われ，カスポファンギン，エピネフリン，ノルエピネフリン（すべて，Day 137～140），トブラマイシン，チゲサイクリン，及びリネゾリド（すべて，Day 139～140），primaxin（Day 137～140）が投与された。Day 138 に敗血症性ショックによりタクロリムスの用量を 3 mg 1 日 2 回から 2 mg 1 日 1 回に減量した。エベロリムスの最後の投与は，その翌日であった。

Day 140 に被験者の状態は悪化し，心室性頻脈及び心停止が発現した。心肺蘇生法を実施したが，同日多臓器不全により死亡した。タクロリムスの最後の投与は，死亡日であった。

被験者 H2304-0355-00022

死亡に至った事象（PT）：死亡

被験者背景：42 歳，男性，Caucasian

末期肝不全に至った原疾患：アルコール性肝硬変

既往歴：アルコール乱用，胃食道逆流性疾患，出血性十二指腸潰瘍，黄疸，ブドウ球菌感染，低カリウム血症，門脈シャント，脂肪肝

合併症（*：既往歴又は合併症）：腹壁静脈瘤，ヘルニア修復，くも状母斑，高血圧，正色素性正球性貧血，色素性網膜炎，腎不全，血小板減少症，血栓性静脈炎*，腹水，脾腫，左室肥大，三尖弁閉鎖不全症，肝性脳症，外骨腫，裂孔ヘルニア，鼻中隔弯曲，胃粘膜紅斑*，骨粗鬆症

死亡（原因不明）（Day 62）

本被験者は，Day 62 に自宅で死亡が確認された。死因は不明だが自殺と推定された。被験者は移植肝の機能が持続中に死亡したが，移植肝廃絶は死亡によるものと治験責任医師は報告した。剖検の実施の有無は報告されていない。

死因が不明のため，治験責任医師よるタクロリムス又はエベロリムスとの因果関係は評価されなかった。

被験者 H2304-0355-00033

死亡に至った事象（PT）：急性肝不全

被験者背景：66 歳，男性，Caucasian

末期肝不全に至った原疾患：肝細胞癌

既往歴：アルコール性肝硬変，肋骨骨折，腎結石症，結腸ポリープ切除，大腸腺腫，肝の悪性新生物，胆石症，治療的塞栓術

合併症：2 型糖尿病，大動脈硬化症，骨粗鬆症，変形性脊椎症，肝脾腫大，腎嚢胞，脊柱後弯症，食道静脈瘤，胃粘膜紅斑，胃炎，ヘリコバクター性胃炎，出血性びらん性胃炎，バレット食道，肋間神経痛，十二指腸潰瘍，冠動脈硬化症，陰嚢水瘤，脂漏性皮膚炎，乱視，白内障，拡張機能障害，心肥大，遠視，左室肥大，左房拡張，僧帽弁閉鎖不全症，低カリウム血症，口腔乳頭腫，心筋虚血，大動脈弁閉鎖不全症，肝動静脈奇形

骨転移（Day 33）

本被験者は，Day 33 に背部痛により入院した。肝細胞癌の椎体（脊髄の 6/7 胸椎体における左側脊椎傍/椎骨上の間隙を占める病変）転移と診断された。Day 43 に椎弓切除及び胸椎の後方固定，また Day 67 から Day 80 まで術後照射療法を行った。Day 80 に「発癌能が疑われる」ことからタクロリムスの用量を減量した。エベロリムスへの措置はなかった。Day 81 に被験者は退院した。鎮痛薬の投与は継続した。

肝酵素上昇（Day 178），急性肝不全（Day 201），移植肝廃絶（Day 206）

Day 178 に，総ビリルビン 105 µmol/L，ALT 1144 U/L，AST 1380 U/L，ALP 415 U/L，及び GGT 623 U/L の肝酵素上昇が認められた。同日，急性拒絶反応の疑いで入院した。Day 181 の肝生検で軽度急性拒絶反応（RAI スコア 4/9）及び胆汁うっ滞が確認された。急性拒絶反応に対して，Day 181～ 184 にメチルプレドニゾロン（500.00 mg/日）を静脈内投与した。Day 186 にタクロリムスとエベロリムスの投与を急性肝不全により中止し，翌日からシロリムス及びさらに高用量のプレドニゾロンに切り替えた。Day 187 の肝酵素は，ALT 572 U/L，AST 638 U/L，ALP 316 U/L，GGT 620 U/L，及び総ビリルビン 252 µmol/L であった。

Day 194～198 まで，急性拒絶反応（生検結果なし）に対してさらにメチルプレドニゾロン（500.00 mg/日）を静脈内投与した。

治験責任医師は，転移を有するため免疫抑制剤の投与量を意図的に低く維持したと述べた。

被験者は Day 201 に急性肝不全（臨床検査値の詳細なし）を発現し，抗胸腺細胞グロブリン（Day 202～206，120.00 mg/日）及び血液透析により治療された。Day 203 に進行性の移植肝不全を呈し，Day 206 に死亡した。剖検の実施の有無は報告されていない。

被験者 H2304-0501-00002

死亡に至った事象（PT）：C 型肝炎

被験者背景：68 歳，女性，黒人

末期肝不全に至った原疾患：C 型肝炎

既往歴：頭蓋内動脈瘤，人工乳房使用者，乳房形成，肋骨切除，乳房血腫，消化性潰瘍，側弯症手術，肝の悪性新生物

合併症：C 型肝炎，うつ病，双極性障害，疼痛，便秘，甲状腺機能低下症，高血圧，腹壁障害，処置による疼痛

本被験者は，Day 48 に AST 及び ALT の上昇のため入院した。ドップラー超音波検査による血管の血流量は正常であった。Day 49 の肝生検の結果，軽度急性拒絶反応及び C 型肝炎（線維化，胆汁うっ滞はみられず）の早期再発が認められた。同日，メチルプレドニゾロン 1000.00 mg/日をボーラス静脈内投与し Day 57 までに漸減した。その後，予防としてプレドニゾンを再開した。

Day 54 の別の肝生検の結果から，移植後リンパ増殖性障害（post-transplant lymphoproliferative disorder，PTLD）を示唆する所見が得られたが，急性拒絶反応を示唆する所見は認められなかった。

Day 60 の生検の最終結果から，びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫が確認され，エプスタイン・バーウイルス陰性が潜伏感染タンパク並びに免疫組織化学法及び in situ ハイブリダイゼーションによる RNA で確認された。化学療法のレジメン（薬剤成分は報告なし）は Day 61 から計画された。

Day 60 に PTLD によりエベロリムスの投与を中止した。同日，タクロリムスを一時的に中断し，Day 62 から投与量を減量して再開した。Day 63 に被験者は退院した。タクロリムスとプレドニゾンの投与はその後も継続した。

化学療法後に代償不全を呈した被験者は，汎血球減少症を発現し，Day 72 から Day 80 まで好中球減少症予防及びフィルグラスチム投与のために，数回の入院が必要であった。最後の入院は，2010 年 2 月の精神状態の変化及び頻脈によるものだった。心臓の精密検査は陰性であった。入院中に患者の状態が悪化し，高ビリルビン血症，PT-INR 延長，及び脳症の進行が認められ，挿管

及び集中治療室での治療が必要となった。Day 132 に血圧が低下し，死亡した。死因は再発 C 型肝炎と報告された。本被験者に関する検査，リンパ増殖性病変の転帰，又は剖検の詳細に関する更なる情報は得られていない。

治験責任医師は，肝機能検査異常及び PTLD とエベロリムス及びタクロリムスとの関連を否定できないとした。

被験者 H2304-0528-00021

死亡に至った事象（PT）：心突然死

被験者背景：58 歳，男性，Caucasian

末期肝不全に至った原疾患：全身性アミロイドーシス

既往歴：膝手術，胆嚢切除，腎不全，手根管除圧，大腸腺腫，骨髄炎，足指切断

合併症：関節炎，うつ病，不安，咳嗽，疲労，無力症，肥満，睡眠時無呼吸症候群，肩回旋筋腱板症候群，変形性関節症，脂質異常症，高血圧，転倒，アミロイドーシス，ざ瘡様皮膚炎，痛風，末梢性浮腫，起立性低血圧，多発ニューロパチー，心アミロイドーシス，内出血発生の増加傾向，歯膿瘍，憩室，痔核，貧血，蜂巣炎，心筋症，肺高血圧症，糖尿病

深部静脈血栓症（Day 8），起立性低血圧（Day 11）

本被験者は，Day 8 に左膝窩深部静脈血栓症と診断され（静脈ドップラー），ワルファリン，エノキサパリン，及びヘパリンで治療された。Day 9 に心室性頻脈が発現した。Day 11 に起立性低血圧を数回発現し，意識消失（失神）及び転倒に至った。被験者は病院で塩化ナトリウム，ミドドリン，及びフルドロコルチゾンにより治療された。Day 15 に下大静脈フィルター留置を行った。Day 17 に深部静脈血栓症は回復したものと判断され，一方，起立性低血圧は継続中と判断された。Day 25 に被験者は退院した。

心停止（Day 51）

被験者は Day 45 に浮動性めまいにより再び転倒し，翌日意識消失を発現した。Day 51 に自宅で心停止の状態で発見された。挿管し，救急治療室に搬送中に心肺蘇生術が行われた。心肺蘇生術後も意識不明，無脈性電気活動，及び散大瞳孔が認められ，病院に収容直後に死亡が確認された。死因は，心アミロイドーシスによる心停止（医師報告事象）であった。剖検は行われなかった。タクロリムスとエベロリムスの最後の投与は，死亡日であった。

被験者 H2304-0531-00001

死亡に至った事象（PT）：多臓器不全

被験者背景：57 歳，男性，Caucasian

末期肝不全に至った原疾患：C 型肝炎
既往歴：食道静脈瘤，肝の悪性新生物
合併症：高血圧，C 型肝炎抗体陽性

振戦（Day 63）

本被験者は，Day 63 に全身性の高度振戦により入院した。原因として可能性のある免疫療法の副作用の可能性が疑われた。同日，タクロリムスとエベロリムスを中止し，プレドニゾンの投与を継続した。被験者の状態は悪化し，高熱，挿管を要する肺機能不全，並びに腎，骨髄，及び肝の不全を発現した。血液培養から耐性 *Klebsiella* が検出された。Day 72 に被験者は多臓器不全より死亡した。剖検は行われたが，結果は報告されていない。検査及び治療の詳細は報告されていない。

被験者 H2304-0621-00021

死亡に至った事象（PT）：リンパ腫
被験者背景：59 歳，男性，Caucasian
末期肝不全に至った原疾患：アルコール性肝硬変
既往歴：虫垂切除，精巣萎縮，うつ病，椎間板突出，食道静脈瘤出血，臍帯ヘルニア修復，門脈シャント，細菌性腹膜炎
合併症：多発性硬化症，糖尿病，アルコール性肝硬変，食道静脈瘤，腹水，脾腫，門脈圧亢進性胃障害，肛門直腸静脈瘤，憩室炎

急性移植片拒絶反応（Day 10）

移植のための入院中，Day 10 に実施した肝生検で，高度の急性移植片拒絶反応（RAI 9/9）が認められた。メチルプレドニゾロン（1000 mg/日）を静脈内投与し，続く 2 日間で投与量を 500.00 mg/日に減量した。Day 20 の追跡調査のための生検では，中等度急性移植片拒絶反応が認められた（門脈炎症及び静脈内皮スコア 2，胆管炎スコア 3，RAI 7/9）。その他の免疫抑制剤への措置はなかった。追跡調査の生検結果は得られていない。本被験者は，Day 33 にランダム化され，後日 Day 40 に退院した。

リンパ腫，呼吸困難，胸水（Day 209）

移植時のエプスタイン・バーウイルスの感染は，レシピエントが陽性で，ドナーは不明であった。

Day 209 に被験者は軽度呼吸困難を発現し，中等度の胸水と診断された。翌日入院し，胸腔穿刺術による胸水採取を行った。Day 213 に胸腔鏡検査により生検を行った。生検した組織に関する記載はない。Day 221 に呼吸困難及び胸水は回復したものと判断され，Day 219 に退院した。

Day 224 に，腰椎穿刺（診断目的）を行った。病理学検査から，低分化型の B 細胞性リンパ腫が明らかになった。Day 229 から，CHOP（シクロホスファミド，ドキソルビシン，プレドニゾン，ビンクリスチン）及びアシクロビル（ウィルス予防）による治療を開始した。エベロリムスへの措置はなかった。Day 244 以降は，好中球減少症に対してペグフィルグラスチムによる治療を行った。

尿路感染（Day 335），好中球減少症（Day 336）

Day 315 に軽度尿路感染と診断された。培養は実施しなかった。アモキシシリン／クラブラン酸による治療が行われた（Day 315～322，Day 326～333）。Day 322 に事象は回復したものと判断された。

Day 335 に中等度尿路感染の症状が発現し，入院となった。培養は陰性であった。モキシフロキサシン及びセフタジジムによる治療を行った（Day 335～345）。翌日，高度好中球減少症（0.24×10^9/L）が認められた。治験責任医師は，好中球減少症とアシクロビルとの関連を否定できないとした。Day 336 に好中球減少症は回復したと判断された。Day 346 に尿路感染は回復したと判断された。

Day 409 に肛門膿瘍により入院した。膿瘍ドレナージ，及びピペラシリン／タゾバクタム，メトロニダゾール，及びセフロキシムによる治療を行った。

Day 413 に退院し，Day 424 までに完治したと判断された。

Day 456 に，腫瘍崩壊症候群として報告された B 細胞性リンパ腫の再発により入院した。この再発は CHOP 化学療法が中止されてから 2 ヵ月後に発現した。治療及び検査の詳細は報告されていない。リンパ腫の再発により，Day 461 にタクロリムスを中止し，Day 472 にエベロリムスを中止した。被験者は，市販されているエベロリムスを継続した。Day 472 に退院した。

Day 476 に被験者は好中球減少性敗血症のため再度入院し，セフタジジムによる治療を行った。Day 483 に回復したものと判断され，退院した。Day 493 にシスプラチン，シタラビン，及びデクサメタゾンによる化学療法を受けるため再度入院した。入院中の経過及びその他の検査は報告されていない。Day 497 に退院した。Day 514 から Day 518 までにリンパ腫再発による新たな入院が報告されたが，詳細は得られていない。Day 543 に急激な疾患進行により被験者の状態が悪化した。入院の詳細は提供されていない。Day 550 に被験者は死亡した。剖検は行われなかった。

治験責任医師は，尿路感染，好中球減少症，肛門膿瘍，及びリンパ腫とエベロリムス及びタクロリムスとの関連を否定できないとした。

被験者 H2304-0732-00002

死亡に至った事象（PT）：頭蓋脳損傷

被験者背景：51 歳，女性，Caucasian

末期肝不全に至った原疾患：原発性胆汁性肝硬変

既往歴：胸水症

合併症：腹水，胆汁性肝硬変，低アルブミン血症，貧血，低カリウム血症，血小板減少症，リンパ球減少症

精神病性障害（Day 4），術後創感染（Day 21）

本被験者は，Day 4 に精神病性譫妄を発現し，ロラゼパム及びクエチアピンにより治療された。

Day 21 に *Staphylococcus* による術後創感染と診断された。Day 21～24 にバンコマイシン，続いて Day 24～29 にジクロキサシリンによる治療を行った。

Day 24 に譫妄は回復したものと判断され，同日，退院した。Day 29 に創傷感染は回復したと判断された。外来でロラゼパム，ハロペリドール，及びクエチアピンによる治療を継続した。

Day 30 に，被験者の精神病性症状の重症度が上昇したため（自傷行為，自殺傾向），同日入院が必要となり，クエチアピンに加えてセルトラリンにより治療された。入院中に，*Klebsiella* 尿路感染と診断され，最初にシプロフロキサシン，続いて Day 50 までメロペネムにより治療された。被験者は完全に回復した。

本被験者は，Day 34 にエベロリムス＋減量 TAC 群にランダム化され，クエチアピンによる治療を継続中で Day 51 に退院した。

外傷性脳損傷（Day 92）

被験者は Day 92 に最後のクエチアピンを服用した。Day 93 に 2 階から投身して高度外傷性脳損傷が認められ，同日入院した。アトロピン，エピフリンによる治療，及び心肺蘇生法を行ったが，同日，外傷性脳損傷により死亡した。剖検は行われたが，結果は報告されていない。治験薬の最終投与は，Day 94 であった。

治験責任医師は，精神障害性事象とタクロリムスとの関連を否定できないとした。

5.4 H2304 試験（重篤な有害事象）

該当なし