CTD 第 2 部

2.7　臨床概要

2.7.6　個々の試験のまとめ

MSD 株式会社

目次

表一覧
付録一覧
略号及び用語の定義
2.7.6　個々の試験のまとめ
2.7.6.1　臨床試験一覧表
2.7.6.2　個々の臨床試験のまとめ
2.7.6.2.1　腎移植患者を対象とした海外第III相試験（002試験）［評価資料］
2.7.6.2.1.1　試験方法の概要
2.7.6.2.1.2　被験者の内訳及びベースライン特性
2.7.6.2.1.3　有効性の結果
2.7.6.2.1.4　安全性の結果
2.7.6.2.1.5　結論
2.7.6.2.1.6　付録
2.7.6.2.2　腎移植患者を対象とした国内第III相試験（042試験）［評価資料］
2.7.6.2.2.1　試験方法の概要
2.7.6.2.2.2　被験者の内訳及びベースライン特性
2.7.6.2.2.3　有効性及び薬物動態の結果
2.7.6.2.2.4　安全性の結果
2.7.6.2.2.5　結論
2.7.6.2.2.6　付録

C Confidential

表一覧

表 2.7.6.1-1　臨床試験一覧
表 2.7.6.2-1　有害事象の要約（治療期）（APaT 集団）（002試験）
表 2.7.6.2-2　有害事象の要約（治療期）（APaT 集団）（042試験）

付録一覧

付録 2.7.6.2-1　有害事象の発現例数（発現割合0%超）（治療期）（APaT 集団）（002試験）
付録 2.7.6.2-2　副作用の発現例数（発現割合0%超）（治療期）（APaT 集団）（002試験）
付録 2.7.6.2-3　レテルモビル群における重篤な副作用の叙述（002試験、5例）
付録 2.7.6.2-4　有害事象の発現例数（発現割合0%超）（治療期）（APaT 集団）（042試験）
付録 2.7.6.2-5　副作用の発現例数（発現割合0%超）（治療期）（APaT 集団）（042試験）

略号及び用語の定義

略号	定義	
APaT	All participants as treated	―
AUCtau	Area under the concentration-time curve during a dosing interval	投与間隔間の濃度－時間曲線下面積
CI	Confidence interval	信頼区間
Cmax	Maximum concentration	最高濃度
CMV	Human cytomegalovirus	ヒトサイトメガロウイルス
Ctrough	Trough concentration	トラフ濃度
D+/D−	CMV-seropositive/seronegative donor	CMV 抗体陽性／陰性ドナー
DNA	Deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
gB	Glycoprotein B	糖タンパク質 B
G-CSF	Granulocyte colony-stimulating factor	顆粒球コロニー刺激因子
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PP	Per-protocol set	治験実施計画書に適合した解析対象集団
R+/R−	CMV-seropositive/seronegative recipient	CMV 抗体陽性／陰性レシピエント
Tmax	Time of maximum concentration	最高濃度到達時間

2.7.6　個々の試験のまとめ

2.7.6.1　臨床試験一覧表

表 2.7.6.1-1　臨床試験一覧

試験の種類（資料の分類）	試験番号（海外／国内）	試験の目的	対象	試験デザイン及び対照の種類	用量（投与方法、投与経路）	投与期間	症例数（無作為割付例数）	試験報告書の添付場所	試験の進行状況・報告書の種類
第Ⅲ相（評価資料）	002試験（海外）	成人腎移植患者でのCMV 感染症の発症抑制を目的としたレテルモビル又はバルガンシクロビル投与の有効性及び安全性の評価	非日本人成人D+/R-腎移植患者	無作為化、実薬対照、多施設共同、二重盲検	レテルモビル群：以下のいずれかの用法及び用量で移植後7日以内に開始し、28週まで継続。 ・レテルモビル480 mg を1日1回経口投与。シクロスポリン併用時は、レテルモビル240 mg を1日1回経口投与。また、バルガンシクロビルのプラセボ1日1回及びアシクロビル400 mg 1日2回経口投与。 ・レテルモビル480 mg 又は240 mg を1日1回静脈内投与。シクロスポリン併用時は、レテルモビル240 mg を1日1回静脈内投与。また、アシクロビル250 mg/m^{2}を1日2回静脈内投与。 バルガンシクロビル群：以下のいずれかの用法及び用量で移植後7日以内に開始し、28週まで継続。 ・バルガンシクロビル900 mg を1日1回経口投与。また、レテルモビルのプラセボを1日1回及びアシクロビルのプラセボを1日2回経口投与。 ・ガンシクロビル5 mg/kg 1日1回静脈内投与。また、アシクロビルのプラセボを1日2回静脈内投与。	28週（約200日）	601（レテルモビル群301、バルガンシクロビル群300）	[5.3.5.1: P002]	完了 完全な報告書
第Ⅲ相（評価資料）	042試験（国内）	日本人の成人腎移植患者での CMV 感染及び感染症の発症抑制を目的としたレテルモビル投与の安全性、有効性及び薬物動態の評価	日本人成人 R+又は D+腎移植患者	単群、多施設共同、非盲検	レテルモビル480 mg 1日1回（シクロスポリン併用時は240 mg 1日1回）を経口又は静脈内投与。移植後7日以内に開始し、28週まで継続。	28週（約200日）	22	[5.3.5.2: P042]	完了 完全な報告書

Confidential

2.7.6.2　個々の臨床試験のまとめ

2.7.6.2.1　腎移植患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（002試験）［評価資料］

治験総括報告書[5.3.5.1: P002]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.1.1　試験方法の概要

治験実施計画書標題

成人腎移植患者を対象に CMV 感染症の予防におけるレテルモビルの有効性及び安全性をバルガンシクロビルと比較した第Ⅲ相、無作為化、実薬対照、多施設共同、二重盲検試験

実施医療機関

多施設共同（米国を含む計16ヵ国、計94施設）

治験期間

2018年5月3日（第1症例の組入れ日）～2022年4月5日（最終症例の最終来院日）

開発の相

第Ⅲ相

投与期間及び後観察期間

治療期：28週まで

フォローアップ期：28～52週

目的及び評価項目

【主要目的及び評価項目】

- CMV 感染症の発症抑制において、レテルモビルの有効性はバルガンシクロビルに対して非劣性であるという主要仮説を検証するために、移植後52週以内に中央判定（独立した中央判定委員会）による CMV 感染症を発症した被験者の割合を指標として、CMV 感染症の発症抑制におけるレテルモビルの有効性をバルガンシクロビルと比較する。さらに、非劣性が検証された場合は、バルガンシクロビルに対する優越性を検証する。

【副次目的及び評価項目】

- 移植後28週以内に中央判定による CMV 感染症を発症した被験者の割合を指標として、レテルモビルの有効性をバルガンシクロビルと比較する。

- 移植後52週以内に中央判定による CMV 感染症がみられるまでの期間を指標として、レテルモビルの有効性をバルガンシクロビルと比較する。
- 安全性データ（有害事象、臨床検査、バイタルサイン等）により、レテルモビルの安全性及び忍容性をバルガンシクロビルと比較する。

【主な探索的目的】

- 移植後28週及び52週以内の定量可能な CMV DNA 血症（中央検査機関で測定）がみられた被験者の割合をレテルモビルとバルガンシクロビルで比較する。
- 白血球減少症及び好中球減少症の発現割合をレテルモビルとバルガンシクロビルで比較する。
- 移植後52週までの予防不成功例におけるレテルモビルに対する耐性ウイルスを評価する。
- CMV 糖タンパク質 B（gB）遺伝子型と予防投与に対する反応との関係を検討する。
- EuroQol（EQ）-5D 及び36-item Short Form Health Survey Version 2.0（SF-36v2®）のスコアを用いて移植後52週以内の患者報告アウトカムをレテルモビルとバルガンシクロビルで比較する。

<u>試験デザイン</u>

002試験は、CMV 抗体陽性ドナー（D+）から腎移植を受けた CMV 抗体陰性の成人レシピエント（R-）を対象に、移植後52週以内の CMV 感染症の予防におけるレテルモビルの有効性及び安全性をバルガンシクロビルと比較検討することを目的とした、第Ⅲ相、無作為化、実薬対照、多施設共同、二重盲検試験である。

約600例の被験者はレテルモビル群又はバルガンシクロビル群に1：1の比で無作為に割り付けられ、移植後7日以内にレテルモビル又はバルガンシクロビルの投与を開始し、投与を28週まで継続した。治験薬投与完了後、52週までフォローアップし、遅発性の CMV 感染症の発現を評価した。

<u>用法及び用量</u>

レテルモビル群：

- レテルモビル480 mg（480 mg 錠1錠又は240 mg 錠2錠）を1日1回経口投与。シクロスポリンを併用している場合は、レテルモビル240 mg を1日1回経口投与
- バルガンシクロビルに対するプラセボを経口投与
- 単純ヘルペスウイルス及び水痘帯状疱疹ウイルスの予防のため、アシクロビル400 mg を12時間ごとに経口投与

バルガンシクロビル群：

- バルガンシクロビル900 mg（450 mg 錠2錠）を1日1回経口投与

- レテルモビルに対するプラセボを経口投与
- アシクロビルに対するプラセボを経口投与

嚥下不能及び／又は錠剤の吸収を妨げる可能性がある状態の被験者には、治験薬を注射剤として以下の用法・用量で静脈内投与した。

レテルモビル群：

- レテルモビル480 mg 又は240 mg（シクロポリンを併用しない）を1日1回静脈内投与。シクロスポリンを併用している場合は、レテルモビル 240 mg を1日1回静脈内投与
- 注射用アシクロビル250 mg/m^{2}を1日2回静脈内投与

バルガンシクロビル群：

- ガンシクロビル5 mg/kg を1日1回静脈内投与
- 注射用アシクロビルのプラセボを1日2回静脈内投与

主な選択基準

1) 無作為割付け前180日以内に CMV の抗体陰性が確認されている者［CMV IgG 抗体陰性のレシピエント（R−）］。
2) スクリーニング時点で CMV IgG 抗体陽性のドナー（D+）からの初回又は2回目の同種腎移植が予定されており、かつ割付け時点で初回又は2回目の同種腎移植を受けている者。
注：臓器提供直前の CMV 抗体陽性輸血のみによって CMV 抗体陽性が確認されているドナーは、抗体陽性ドナーとみなさないものとした。
3) 無作為割付け時点で腎移植後0日（移植当日）から7日以内の者。

統計計画及び解析

【解析対象集団】

有効性の主要解析対象集団は FAS とした。FAS は、無作為割付け後に治験薬を1回以上投与され、D+/R−であり、投与開始1日目に CMV DNA が検出されない（中央検査機関にて測定）すべての被験者から構成された。有効性の主要及び副次評価項目では、治験実施計画書に適合した解析対象集団（PP）を用いた補足解析も行った。PP は FAS の部分集団であり、有効性の主要及び副次評価項目の結果に大きく影響を及ぼす可能性のある治験実施計画書からの重大な逸脱があった被験者を除外した集団とした。

安全性の解析対象集団は APaT 集団とした。APaT 集団は、無作為割付け後に治験薬投与を1回以上受けたすべての被験者から構成される。

【有効性】

レテルモビルは CMV 感染症の発症抑制においてバルガンシクロビルに対して非劣性であるという主要仮説を検証するため、移植後52週以内に中央判定による CMV 感染症を発症した被験者の割合の群間差とその両側95%信頼区間を、導入時に強力な細胞溶解作用を有する抗リンパ球免疫療法の実施の有無を層とした、層で調整した Mantel-Haenszel 法を用いて算出し、群間差（レテルモビルーバルガンシクロビル）の両側95%信頼区間の上限が10%以下である場合にレテルモビルはバルガンシクロビルに対して非劣性を示すと規定した。さらに、非劣性が示された場合には群間差（レテルモビルーバルガンシクロビル）の両側95%信頼区間の上限が0未満である場合、レテルモビルはバルガンシクロビルに対して優越性を示すと規定した。

移植後28週以内に中央判定による CMV 感染症を発症した被験者の割合についても、導入時に強力な細胞溶解作用を有する抗リンパ球免疫療法の実施の有無を層とした、層で調整した Mantel-Haenszel 法を用いて群間差とその95%信頼区間を算出した。

移植後52週以内に中央判定による CMV 感染症がみられるまでの期間は、ノンパラメトリックな方法である Kaplan-Meier 法で推定し、投与群別に Kaplan-Meier 曲線をプロットし、中央判定による CMV 感染症と判定されるまでの期間の群間差の P 値を導入時に強力な細胞溶解作用を有する抗リンパ球免疫療法の実施の有無を層とした層別ログランク検定を用いて算出した。試験中止又は試験完了した被験者は、その時点で打切りとした。

【安全性】

有害事象、臨床検査値、バイタルサイン及び心電図のモニタリングによって、安全性を評価した。安全性解析は Tier-1～3から構成される解析方針に従った。Tier-1は白血球減少症及び好中球減少症とし、有害事象の基本語及び臨床検査値（白血球数3.5 × 10^3/μL 未満又は好中球絶対数1.0 × 10^3/μL 未満）に基づき規定した。Tier-2は有害事象、副作用、重篤な有害事象、重篤な副作用及び治験薬投与中止に至った有害事象、並びにいずれかの投与群で4例以上に発現した有害事象、器官別大分類別の有害事象、事前に規定した範囲を超える臨床検査値の変動、白血球数3.5 × 10^3/μL 未満及び好中球絶対数1.0 × 10^3/μL 未満とした。Tier-3は、いずれの投与群でも4例未満に発現した有害事象、器官別大分類別の有害事象及び事前に規定した範囲を超える臨床検査値の変動、並びに臨床検査値、心電図及びバイタルサインのベースラインからの変化量とした。安全性の各パラメータについて、被験者の割合の群間差の P 値（Tier-1のみ）及びその両側95%信頼区間（Tier-1及び2）を Miettinen and Nurminen 法を用いて算出した。Tier-3は群間差の点推定値を算出した。

2.7.6.2.1.2　被験者の内訳及びベースライン特性

2.7.6.2.1.2.1　被験者の内訳

レテルモビル群：

- 無作為に割り付けられた301例のうち、292例が治験薬の投与を受け、246例が治験薬投与

を完了、46例が治験薬投与を中止、256例が試験を完了、36例が試験を中止した。

バルガンシクロビル群：

- 無作為に割り付けられた300例のうち、297例が治験薬の投与を受け、224例が治験薬投与を完了、73例が治験薬投与を中止、266例が試験を完了、31例が試験を中止した。

2.7.6.2.1.2.2　人口統計学的特性及びベースライン特性

- 年齢の中央値（範囲）：51.0歳（18～82歳）
- 平均年齢（標準偏差）：49.6歳（14.9歳）
- 性別：男性422例（71.6%）、女性167例（28.4%）
- 民族性：非ヒスパニック／ラテン系461例（78.3%）、ヒスパニック／ラテン系98例（16.6%）、報告なし／不明／欠測30例（5.1%）
- 人種：白人496例（84.2%）、黒人／アフリカ系アメリカ人54例（9.2%）、Multiple 15例（2.5%）、アジア人（日本人1例を含む）14例（2.4%）、アメリカインディアン／アラスカ先住民7例（1.2%）、欠測3例（0.5%）

2.7.6.2.1.2.3　解析対象集団

FAS：586例（レテルモビル群：289例、バルガンシクロビル群：297例）

PP：532例（レテルモビル群：266例、バルガンシクロビル群：266例）

APaT 集団：589例（レテルモビル群：292例、バルガンシクロビル群：297例）

2.7.6.2.1.3　有効性の結果

- 移植後52週以内に中央判定による CMV 感染症を発症した被験者の割合は、レテルモビル群で10.4%、バルガンシクロビル群で11.8%であり、群間差（レテルモビルーバルガンシクロビル）の両側95%信頼区間の上限は、事前に規定した非劣性の基準を満たした。
- 移植後28週以内に中央判定による CMV 感染症を発症した被験者は、バルガンシクロビル群では5例であったが、レテルモビル群では認められなかった。
- 移植後52週以内に中央判定による CMV 感染症がみられるまでの期間は、両投与群で同程度であった。
- 移植後28週以内に定量可能な CMV DNA 血症（中央検査機関で測定）がみられた被験者の割合は、バルガンシクロビル群に比較してレテルモビル群で低かった。
- 全体として、患者報告アウトカムはベースラインから概して改善し、ベースラインからの平均変化量は両投与群で同程度であった。
- gB 遺伝子型（gB1～5）の分布は両投与群で類似しており、両投与群で最も多く認められた遺伝子型は gB1であった。

- レテルモビル群のうち CMV 感染症を発症又は早期中止し CMV 血症が認められ、検体が得られた被験者において、検証された測定限界を超える、既知のレテルモビルの耐性変異に関連したアミノ酸置換を有する被験者は認められなかった。

2.7.6.2.1.4　安全性の結果

治療期の有害事象の要約を[表 2.7.6.2-1]に示し、発現割合0%超の有害事象及び副作用をそれぞれ[付録 2.7.6.2-1]及び[付録 2.7.6.2-2]に、レテルモビル群で発現した重篤な副作用の叙述を[付録 2.7.6.2-3]に示す。

- 白血球減少症及び好中球減少症の発現割合は、バルガンシクロビル群と比較してレテルモビル群で低かった。これらの事象以外は、発現頻度の高い有害事象は両投与群で概して類似していた。
- 白血球減少又は好中球減少の事象（有害事象の基本語又は臨床検査値に基づき規定）の発現割合は、バルガンシクロビル群と比較してレテルモビル群で有意に低かった（$p<0.0001$）。
- 副作用及び重篤な副作用の発現割合は、バルガンシクロビル群と比較してレテルモビル群で低かった。
- 死亡に至った有害事象は少なく、レテルモビル群で2例、バルガンシクロビル群で1例であった。いずれの事象も治験担当医師により治験薬との関連なしと判定された。
- 投与中止に至った有害事象及び重篤な有害事象の発現割合は、バルガンシクロビル群と比較してレテルモビル群で低かった。
- 男性の腎移植患者において、レテルモビル投与による性ホルモン（黄体形成ホルモン、卵胞刺激ホルモン、テストステロン及び血清インヒビン B）濃度への影響は認められなかった。
- レテルモビルの投与による肝毒性、腎毒性、心毒性又は骨髄毒性を示唆する所見は認められなかった。

表 2.7.6.2-1　有害事象の要約（治療期）（APaT 集団）（002 試験）

Analysis of Adverse Event Summary
Treatment Phase
(All Participants as Treated)

	LET Arm		VGCV Arm		Difference in % vs VGCV Arm
	n	(%)	n	(%)	Estimate (95% CI)[a]
Participants in population	292		297		
with one or more adverse events	271	(92.8)	276	(92.9)	-0.1 (-4.4, 4.2)
with no adverse event	21	(7.2)	21	(7.1)	0.1 (-4.2, 4.4)
with drug-related[b] adverse events	58	(19.9)	104	(35.0)	-15.2 (-22.2, -8.0)
with serious adverse events	106	(36.3)	113	(38.0)	-1.7 (-9.5, 6.1)
with serious drug-related adverse events	4	(1.4)	15	(5.1)	-3.7 (-7.0, -0.9)
who died	2	(0.7)	1	(0.3)	0.3 (-1.3, 2.2)
discontinued drug due to an adverse event	12	(4.1)	40	(13.5)	-9.4 (-14.1, -4.9)
discontinued drug due to a drug-related adverse event	8	(2.7)	26	(8.8)	-6.0 (-10.1, -2.4)
discontinued drug due to a serious adverse event	6	(2.1)	14	(4.7)	-2.7 (-5.9, 0.3)
discontinued drug due to a serious drug-related adverse event	2	(0.7)	7	(2.4)	-1.7 (-4.2, 0.4)

[a] Based on Miettinen & Nurminen method.
[b] Determined by the investigator to be related to the drug.
Estimated differences and confidence intervals are provided in accordance with the statistical analysis plan.
Note: LET is given concomitantly with acyclovir. VGCV is given concomitantly with a placebo to acyclovir.

Source:　[P002MK8228: adam-adsl; adae]

2.7.6.2.1.5　結論

CMV 感染症の発症リスクが高い D+/R−の成人腎移植患者に対して、レテルモビル又はバルガンシクロビルを移植後7日以内に開始し28週まで（約200日）投与した結果、以下の結論が得られた。

- 移植後52週以内の CMV 感染症の発症抑制において、レテルモビルはバルガンシクロビルに対して非劣性であることが示された。
- 移植後28週以内に CMV 感染症を発症した被験者は、バルガンシクロビル群では5例であったが、レテルモビル群では認められなかった。
- レテルモビル群では検証された測定限界を超える、既知のレテルモビルの耐性変異に関連したアミノ酸置換を有する被験者は認められなかった。
- レテルモビルの忍容性は概して良好であった。
- 白血球減少及び好中球減少の発現割合は、バルガンシクロビル群と比較してレテルモビル群で有意に低かった。

2.7.6.2.1.6　付録

付録 2.7.6.2-1有害事象の発現例数（発現割合 0%超）（治療期）（APaT 集団）（002 試験）

Participants With Adverse Events
(Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
Treatment Phase
(All Participants as Treated)

	LET Arm		VGCV Arm		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	292		297		589	
with one or more adverse events	271	(92.8)	276	(92.9)	547	(92.9)
with no adverse events	21	(7.2)	21	(7.1)	42	(7.1)
血液およびリンパ系障害	**78**	**(26.7)**	**146**	**(49.2)**	**224**	**(38.0)**
貧血	18	(6.2)	29	(9.8)	47	(8.0)
発熱性好中球減少症	1	(0.3)	5	(1.7)	6	(1.0)
溶血	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
溶血性貧血	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
出血性素因	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
高色素性貧血	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
低形成性貧血	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
内出血発生の増加傾向	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
鉄欠乏性貧血	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
白血球増加症	13	(4.5)	4	(1.3)	17	(2.9)
白血球減少症	33	(11.3)	110	(37.0)	143	(24.3)
リンパ球減少症	2	(0.7)	8	(2.7)	10	(1.7)
腎性貧血	5	(1.7)	4	(1.3)	9	(1.5)
好中球減少症	8	(2.7)	49	(16.5)	57	(9.7)
好中球増加症	0	(0.0)	2	(0.7)	2	(0.3)
汎血球減少症	3	(1.0)	1	(0.3)	4	(0.7)
赤血球増加症	3	(1.0)	2	(0.7)	5	(0.8)
鎌状赤血球貧血クリーゼ	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
血小板減少症	3	(1.0)	12	(4.0)	15	(2.5)
血小板増加症	4	(1.4)	0	(0.0)	4	(0.7)
心臓障害	**33**	**(11.3)**	**47**	**(15.8)**	**80**	**(13.6)**
急性心筋梗塞	1	(0.3)	4	(1.3)	5	(0.8)
狭心症	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
心房拡大	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
心房細動	8	(2.7)	6	(2.0)	14	(2.4)
心房粗動	1	(0.3)	2	(0.7)	3	(0.5)
心房頻脈	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
第一度房室ブロック	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
徐脈	3	(1.0)	2	(0.7)	5	(0.8)
右脚ブロック	1	(0.3)	2	(0.7)	3	(0.5)

Participants With Adverse Events
(Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
Treatment Phase
(All Participants as Treated)

	LET Arm		VGCV Arm		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
心臓障害	**33**	**(11.3)**	**47**	**(15.8)**	**80**	**(13.6)**
心臓瘤	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
心停止	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
急性心不全	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
うっ血性心不全	0	(0.0)	2	(0.7)	2	(0.3)
心肥大	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
心原性ショック	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
心拡大	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.3)
冠動脈狭窄	0	(0.0)	2	(0.7)	2	(0.3)
期外収縮	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
左房拡大	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
左室肥大	1	(0.3)	3	(1.0)	4	(0.7)
僧帽弁石灰化	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
僧帽弁閉鎖不全症	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
心筋梗塞	0	(0.0)	3	(1.0)	3	(0.5)
心筋虚血	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.3)
動悸	5	(1.7)	6	(2.0)	11	(1.9)
心嚢液貯留	2	(0.7)	0	(0.0)	2	(0.3)
心膜摩擦音	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
洞性不整脈	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
洞性徐脈	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
洞性頻脈	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.3)
上室性頻脈	1	(0.3)	2	(0.7)	3	(0.5)
頻脈	11	(3.8)	12	(4.0)	23	(3.9)
心室性期外収縮	2	(0.7)	1	(0.3)	3	(0.5)
耳および迷路障害	**6**	**(2.1)**	**6**	**(2.0)**	**12**	**(2.0)**
難聴	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.3)
片耳難聴	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
耳痛	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
聴力低下	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
耳鳴	1	(0.3)	3	(1.0)	4	(0.7)
回転性めまい	2	(0.7)	1	(0.3)	3	(0.5)
内分泌障害	**3**	**(1.0)**	**6**	**(2.0)**	**9**	**(1.5)**
高アルドステロン症	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)

Participants With Adverse Events
(Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
Treatment Phase
(All Participants as Treated)

	LET Arm		VGCV Arm		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
内分泌障害	**3**	**(1.0)**	**6**	**(2.0)**	**9**	**(1.5)**
副甲状腺機能亢進症	0	(0.0)	4	(1.3)	4	(0.7)
続発性副甲状腺機能亢進症	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.3)
甲状腺機能低下症	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
甲状腺障害	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
眼障害	**9**	**(3.1)**	**11**	**(3.7)**	**20**	**(3.4)**
閉塞隅角緑内障	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
白内障	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
糖尿病網膜症	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
眼痛	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
眼部腫脹	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
眼瞼浮腫	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
近視	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
眼窩周囲腫脹	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
光視症	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
高血圧性網膜症	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
閃輝暗点	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
霧視	5	(1.7)	3	(1.0)	8	(1.4)
視力低下	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
視力障害	2	(0.7)	0	(0.0)	2	(0.3)
硝子体浮遊物	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
胃腸障害	**153**	**(52.4)**	**144**	**(48.5)**	**297**	**(50.4)**
腹部不快感	6	(2.1)	4	(1.3)	10	(1.7)
腹部膨満	7	(2.4)	5	(1.7)	12	(2.0)
腹部ヘルニア	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.3)
腹痛	20	(6.8)	15	(5.1)	35	(5.9)
下腹部痛	4	(1.4)	2	(0.7)	6	(1.0)
上腹部痛	9	(3.1)	8	(2.7)	17	(2.9)
腹壁血腫	0	(0.0)	2	(0.7)	2	(0.3)
腹壁浮腫	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
裂肛	2	(0.7)	2	(0.7)	4	(0.7)
肛門失禁	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
アフタ性潰瘍	2	(0.7)	2	(0.7)	4	(0.7)
バレット食道	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)

Participants With Adverse Events
(Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
Treatment Phase
(All Participants as Treated)

	LET Arm		VGCV Arm		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
胃腸障害	**153**	**(52.4)**	**144**	**(48.5)**	**297**	**(50.4)**
大腸炎	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.3)
便秘	18	(6.2)	24	(8.1)	42	(7.1)
下痢	92	(31.5)	85	(28.6)	177	(30.1)
口内乾燥	0	(0.0)	2	(0.7)	2	(0.3)
十二指腸炎	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
消化不良	18	(6.2)	13	(4.4)	31	(5.3)
嚥下障害	0	(0.0)	2	(0.7)	2	(0.3)
小腸炎	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
糞塊	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
変色便	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
軟便	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.3)
鼓腸	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.3)
食中毒	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
排便回数増加	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
胃障害	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
胃炎	3	(1.0)	2	(0.7)	5	(0.8)
胃腸障害	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
胃腸出血	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
胃食道逆流性疾患	9	(3.1)	8	(2.7)	17	(2.9)
歯肉出血	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
歯肉肥厚	0	(0.0)	2	(0.7)	2	(0.3)
歯肉痛	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.3)
潰瘍性歯肉炎	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
舌痛	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
血便排泄	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
痔出血	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
痔核	5	(1.7)	5	(1.7)	10	(1.7)
内臓ヘルニア	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
イレウス	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.3)
嵌頓臍径ヘルニア	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
臍径ヘルニア	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.3)
腹腔内液貯留	1	(0.3)	2	(0.7)	3	(0.5)
腹腔内血腫	0	(0.0)	2	(0.7)	2	(0.3)
過敏性腸症候群	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
大腸ポリープ	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)

Participants With Adverse Events
(Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
Treatment Phase
(All Participants as Treated)

	LET Arm		VGCV Arm		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
胃腸障害	**153**	**(52.4)**	**144**	**(48.5)**	**297**	**(50.4)**
口唇潰瘍	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
口腔内潰瘍形成	2	(0.7)	2	(0.7)	4	(0.7)
悪心	25	(8.6)	33	(11.1)	58	(9.8)
非感染性歯肉炎	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
閉塞性膵炎	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
嚥下痛	2	(0.7)	1	(0.3)	3	(0.5)
食道炎	2	(0.7)	0	(0.0)	2	(0.3)
溢流性下痢	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
膵臓障害	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
口の錯感覚	2	(0.7)	1	(0.3)	3	(0.5)
消化性潰瘍	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
肛門周囲痛	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
直腸出血	2	(0.7)	1	(0.3)	3	(0.5)
後腹膜血腫	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.3)
口内炎	3	(1.0)	2	(0.7)	5	(0.8)
舌乾燥	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
舌潰瘍	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
歯痛	0	(0.0)	4	(1.3)	4	(0.7)
間質好酸球増多を伴う外傷性潰瘍性肉芽腫	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
臍ヘルニア	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.3)
口蓋垂炎	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
嘔吐	18	(6.2)	27	(9.1)	45	(7.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	**96**	**(32.9)**	**97**	**(32.7)**	**193**	**(32.8)**
無力症	8	(2.7)	7	(2.4)	15	(2.5)
カテーテル留置部位出血	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
胸部不快感	2	(0.7)	2	(0.7)	4	(0.7)
胸痛	8	(2.7)	8	(2.7)	16	(2.7)
悪寒	2	(0.7)	5	(1.7)	7	(1.2)
活動性低下	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
離開	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
不快感	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
薬物不耐性	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)

Participants With Adverse Events
(Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
Treatment Phase
(All Participants as Treated)

	LET Arm		VGCV Arm		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
一般・全身障害および投与部位の状態	**96**	**(32.9)**	**97**	**(32.7)**	**193**	**(32.8)**
顔面浮腫	2	(0.7)	0	(0.0)	2	(0.3)
脂肪組織増加	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
疲労	18	(6.2)	32	(10.8)	50	(8.5)
異常感	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
歩行障害	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.3)
全身健康状態悪化	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
全身性浮腫	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
重力性浮腫	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
ヘルニア	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.3)
異常高熱	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
低体温	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
治癒不良	3	(1.0)	1	(0.3)	4	(0.7)
埋込み部位漏出	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
埋込み部位壊死	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
硬結	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
炎症	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
インフルエンザ様疾患	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
注入部位内出血	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
注入部位疼痛	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
注入部位反応	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
注射部位血腫	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
注射部位反応	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
医療機器関連損傷	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
限局性浮腫	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.3)
マラコプラキア	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
倦怠感	2	(0.7)	2	(0.7)	4	(0.7)
医療機器による疼痛	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
医療機器使用部位疼痛	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
浮腫	3	(1.0)	7	(2.4)	10	(1.7)
末梢性浮腫	39	(13.4)	38	(12.8)	77	(13.1)
疼痛	2	(0.7)	3	(1.0)	5	(0.8)
骨盤腔内腫瘤	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
末梢腫脹	6	(2.1)	4	(1.3)	10	(1.7)
穿刺部位疼痛	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)

Participants With Adverse Events
(Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
Treatment Phase
(All Participants as Treated)

	LET Arm		VGCV Arm		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
一般・全身障害および投与部位の状態	**96**	**(32.9)**	**97**	**(32.7)**	**193**	**(32.8)**
発熱	21	(7.2)	15	(5.1)	36	(6.1)
恥骨上痛	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
顔面腫脹	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.3)
肝胆道系障害	**6**	**(2.1)**	**5**	**(1.7)**	**11**	**(1.9)**
急性胆嚢炎	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
胆石症	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
胆汁うっ滞	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
胆嚢ポリープ	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
肝嚢胞	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
肝細胞融解	2	(0.7)	0	(0.0)	2	(0.3)
脂肪肝	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
高ビリルビン血症	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
高トランスアミナーゼ血症	2	(0.7)	1	(0.3)	3	(0.5)
免疫系障害	**23**	**(7.9)**	**22**	**(7.4)**	**45**	**(7.6)**
化学物質アレルギー	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
低γグロブリン血症	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.3)
腎移植拒絶反応	12	(4.1)	8	(2.7)	20	(3.4)
季節性アレルギー	2	(0.7)	0	(0.0)	2	(0.3)
移植拒絶反応	8	(2.7)	12	(4.0)	20	(3.4)
感染症および寄生虫症	**131**	**(44.9)**	**146**	**(49.2)**	**277**	**(47.0)**
腹部敗血症	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
腹壁膿瘍	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
頚部膿瘍	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
ダニ皮膚炎	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
アデノウイルス感染	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
肛門膿瘍	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
虫垂炎	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
無症候性ＣＯＶＩＤ－１９	2	(0.7)	0	(0.0)	2	(0.3)
無症候性細菌尿	3	(1.0)	2	(0.7)	5	(0.8)
ＢＫウイルス感染	14	(4.8)	10	(3.4)	24	(4.1)
菌血症	1	(0.3)	2	(0.7)	3	(0.5)

Participants With Adverse Events
(Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
Treatment Phase
(All Participants as Treated)

	LET Arm		VGCV Arm		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
感染症および寄生虫症	**131**	**(44.9)**	**146**	**(49.2)**	**277**	**(47.0)**
細菌性疾患キャリアー	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
細菌性腎盂腎炎	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
細菌性敗血症	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
細菌尿	5	(1.7)	3	(1.0)	8	(1.4)
体部白癬	2	(0.7)	0	(0.0)	2	(0.3)
気管支炎	3	(1.0)	2	(0.7)	5	(0.8)
気管支肺アスペルギルス症	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
ＣＯＶＩＤ－１９	5	(1.7)	4	(1.3)	9	(1.5)
ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.3)
カンピロバクター胃腸炎	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
カンジダ感染	2	(0.7)	1	(0.3)	3	(0.5)
カテーテル留置部位感染	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
蜂巣炎	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
クロストリジウム感染	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	3	(1.0)	5	(1.7)	8	(1.4)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.3)
結膜炎	0	(0.0)	2	(0.7)	2	(0.3)
コロナウイルス感染	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.3)
膀胱炎	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
サイトメガロウイルス性消化管感染	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
サイトメガロウイルス感染	1	(0.3)	9	(3.0)	10	(1.7)
サイトメガロウイルス症候群	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
サイトメガロウイルス血症	1	(0.3)	4	(1.3)	5	(0.8)
皮膚糸状菌症	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
医療機器関連感染	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.3)
憩室炎	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
心内膜炎	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.3)
腸球菌性敗血症	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
エンテロウイルス感染	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
精巣上体炎	1	(0.3)	3	(1.0)	4	(0.7)
エプスタイン・バーウイルス血症	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.3)
エプスタイン・バーウイルス感染	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.3)
大腸菌性菌血症	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.3)
大腸菌感染	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
大腸菌性敗血症	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)

Participants With Adverse Events
(Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
Treatment Phase
(All Participants as Treated)

	LET Arm		VGCV Arm		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
感染症および寄生虫症	**131**	**(44.9)**	**146**	**(49.2)**	**277**	**(47.0)**
大腸菌性尿路感染	1	(0.3)	2	(0.7)	3	(0.5)
毛包炎	0	(0.0)	2	(0.7)	2	(0.3)
胃腸炎	5	(1.7)	2	(0.7)	7	(1.2)
ウイルス性胃腸炎	0	(0.0)	2	(0.7)	2	(0.3)
性器カンジダ症	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
肛径部膿瘍	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
血腫感染	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
肝嚢胞感染	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
Ｃ型肝炎	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.3)
単純ヘルペス	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
麦粒腫	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
切開部位蜂巣炎	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.3)
感染性皮膚嚢腫	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
感染性リンパ嚢腫	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
感染性尿貯留腫	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
インフルエンザ	1	(0.3)	4	(1.3)	5	(0.8)
腎感染	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
クレブシエラ感染	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
喉頭炎	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
限局性感染	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
リンパ節結核	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
上咽頭炎	5	(1.7)	10	(3.4)	15	(2.5)
ノロウイルス感染	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
食道カンジダ症	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
爪真菌症	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
口腔カンジダ症	2	(0.7)	13	(4.4)	15	(2.5)
口腔真菌感染	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
口腔ヘルペス	1	(0.3)	3	(1.0)	4	(0.7)
精巣炎	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
中耳炎	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
パラインフルエンザウイルス感染	0	(0.0)	2	(0.7)	2	(0.3)
爪囲炎	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.3)
パルボウイルスＢ１９感染	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
パルボウイルス感染	1	(0.3)	2	(0.7)	3	(0.5)
咽頭炎	2	(0.7)	0	(0.0)	2	(0.3)

Participants With Adverse Events
(Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
Treatment Phase
(All Participants as Treated)

	LET Arm		VGCV Arm		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
感染症および寄生虫症	**131**	**(44.9)**	**146**	**(49.2)**	**277**	**(47.0)**
肺炎	2	(0.7)	2	(0.7)	4	(0.7)
誤嚥性肺炎	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
クレブシエラ菌性肺炎	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.3)
パラインフルエンザウイルス性肺炎	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
ポリオーマウイルス血症	11	(3.8)	14	(4.7)	25	(4.2)
ポリオーマウイルス関連腎症	2	(0.7)	2	(0.7)	4	(0.7)
術後創感染	2	(0.7)	3	(1.0)	5	(0.8)
プロテウス感染	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
偽膜性大腸炎	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
膿疱	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
腎盂腎炎	5	(1.7)	2	(0.7)	7	(1.2)
急性腎盂腎炎	2	(0.7)	2	(0.7)	4	(0.7)
膿尿	2	(0.7)	2	(0.7)	4	(0.7)
膿疱性皮疹	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
移植腎感染	0	(0.0)	3	(1.0)	3	(0.5)
ＲＳウイルス感染	1	(0.3)	2	(0.7)	3	(0.5)
気道感染	2	(0.7)	3	(1.0)	5	(0.8)
ウイルス性気道感染	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
鼻炎	2	(0.7)	5	(1.7)	7	(1.2)
ライノウイルス感染	1	(0.3)	3	(1.0)	4	(0.7)
陰嚢感染	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
敗血症	0	(0.0)	2	(0.7)	2	(0.3)
敗血症性ショック	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.3)
副鼻腔炎	2	(0.7)	3	(1.0)	5	(0.8)
皮膚カンジダ	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.3)
皮下組織膿瘍	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
白癬感染	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
扁桃炎	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
歯感染	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
気管気管支炎	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
真菌性上気道感染	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
上気道感染	12	(4.1)	9	(3.0)	21	(3.6)
尿路感染	41	(14.0)	42	(14.1)	83	(14.1)
細菌性尿路感染	4	(1.4)	4	(1.3)	8	(1.4)
腸球菌性尿路感染	2	(0.7)	3	(1.0)	5	(0.8)

Participants With Adverse Events
(Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
Treatment Phase
(All Participants as Treated)

	LET Arm		VGCV Arm		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
感染症および寄生虫症	**131**	**(44.9)**	**146**	**(49.2)**	**277**	**(47.0)**
シュードモナス性尿路感染	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
ブドウ球菌性尿路感染	3	(1.0)	0	(0.0)	3	(0.5)
泌尿生殖器真菌感染	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
尿路性敗血症	4	(1.4)	3	(1.0)	7	(1.2)
血管デバイス感染	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
ウイルス感染	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
ウイルス性上気道感染	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
外陰腟真菌感染	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
傷害、中毒および処置合併症	**66**	**(22.6)**	**73**	**(24.6)**	**139**	**(23.6)**
腹部創離開	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
偶発的過量投与	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.3)
術後貧血	2	(0.7)	0	(0.0)	2	(0.3)
動物咬傷	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
足関節部骨折	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
動静脈瘻瘤	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.3)
動静脈瘻部位合併症	3	(1.0)	0	(0.0)	3	(0.5)
動静脈瘻血栓症	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
剥離骨折	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
鎖骨骨折	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
移植手術における合併症	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
移植腎の合併症	3	(1.0)	6	(2.0)	9	(1.5)
挫傷	3	(1.0)	1	(0.3)	4	(0.7)
移植片機能遅延	1	(0.3)	2	(0.7)	3	(0.5)
転倒	1	(0.3)	6	(2.0)	7	(1.2)
大腿骨骨折	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
足骨折	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.3)
体内異物	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
移植片合併症	2	(0.7)	0	(0.0)	2	(0.3)
移植部位出血	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
熱疲労	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
熱射病	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
上腕骨骨折	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.3)
切開部位合併症	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.3)

Participants With Adverse Events
(Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
Treatment Phase
(All Participants as Treated)

	LET Arm		VGCV Arm		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
傷害、中毒および処置合併症	**66**	**(22.6)**	**73**	**(24.6)**	**139**	**(23.6)**
切開部位分泌物	2	(0.7)	1	(0.3)	3	(0.5)
切開部位紅斑	0	(0.0)	2	(0.7)	2	(0.3)
切開部位血腫	2	(0.7)	1	(0.3)	3	(0.5)
切開部位知覚過敏	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
切開部位痛	5	(1.7)	4	(1.3)	9	(1.5)
切開部位腫脹	1	(0.3)	2	(0.7)	3	(0.5)
瘢痕ヘルニア	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
創部炎症	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
靭帯捻挫	2	(0.7)	0	(0.0)	2	(0.3)
四肢損傷	4	(1.4)	0	(0.0)	4	(0.7)
腰椎骨折	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
肉離れ	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
過量投与	2	(0.7)	0	(0.0)	2	(0.3)
処置後挫傷	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
処置後不快感	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
処置後血腫	0	(0.0)	2	(0.7)	2	(0.3)
処置後血尿	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
処置後出血	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.3)
処置後低血圧	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
処置後尿漏出	0	(0.0)	2	(0.7)	2	(0.3)
外傷後疼痛	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
術後イレウス	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
処置による出血	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
処置による疼痛	3	(1.0)	9	(3.0)	12	(2.0)
橈骨骨折	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
腎リンパ嚢腫	1	(0.3)	3	(1.0)	4	(0.7)
腎移植不全	1	(0.3)	3	(1.0)	4	(0.7)
肋骨骨折	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
肩甲骨骨折	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
瘢痕	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
引っかき傷	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
陰嚢血腫	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
漿液腫	2	(0.7)	5	(1.7)	7	(1.2)
シャント閉塞	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)

Participants With Adverse Events
(Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
Treatment Phase
(All Participants as Treated)

	LET Arm		VGCV Arm		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
傷害、中毒および処置合併症	**66**	**(22.6)**	**73**	**(24.6)**	**139**	**(23.6)**
シャント血栓症	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
皮膚擦過傷	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
皮膚裂傷	2	(0.7)	3	(1.0)	5	(0.8)
脊椎圧迫骨折	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
皮下血腫	0	(0.0)	2	(0.7)	2	(0.3)
縫合部離開	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
腱損傷	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
熱傷	2	(0.7)	0	(0.0)	2	(0.3)
歯牙破折	0	(0.0)	2	(0.7)	2	(0.3)
各種物質毒性	3	(1.0)	3	(1.0)	6	(1.0)
移植片機能不全	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.3)
移植不全	2	(0.7)	2	(0.7)	4	(0.7)
尿道損傷	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
尿路系処置合併症	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
移植血管合併症	1	(0.3)	2	(0.7)	3	(0.5)
血管偽動脈瘤	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
創傷	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.3)
創合併症	1	(0.3)	2	(0.7)	3	(0.5)
創離開	4	(1.4)	4	(1.3)	8	(1.4)
創傷血腫	1	(0.3)	3	(1.0)	4	(0.7)
創傷出血	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
創部分泌	1	(0.3)	3	(1.0)	4	(0.7)
臨床検査	**102**	**(34.9)**	**104**	**(35.0)**	**206**	**(35.0)**
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	9	(3.1)	9	(3.0)	18	(3.1)
アミラーゼ増加	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4	(1.4)	8	(2.7)	12	(2.0)
心房性ナトリウム利尿ペプチド増加	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
ＢＫポリオーマウイルス検査陽性	9	(3.1)	5	(1.7)	14	(2.4)
細菌検査陽性	2	(0.7)	2	(0.7)	4	(0.7)
血中アルカリホスファターゼ増加	2	(0.7)	5	(1.7)	7	(1.2)
血中重炭酸塩減少	1	(0.3)	3	(1.0)	4	(0.7)

Participants With Adverse Events
(Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
Treatment Phase
(All Participants as Treated)

	LET Arm		VGCV Arm		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
臨床検査	**102**	**(34.9)**	**104**	**(35.0)**	**206**	**(35.0)**
血中ビリルビン増加	0	(0.0)	2	(0.7)	2	(0.3)
血中カルシウム減少	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
血中カルシウム増加	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
血中コレステロール増加	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
血中クレアチニン増加	30	(10.3)	41	(13.8)	71	(12.1)
血中ブドウ糖増加	4	(1.4)	4	(1.3)	8	(1.4)
血中鉄減少	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	(0.0)	2	(0.7)	2	(0.3)
血中マグネシウム減少	3	(1.0)	2	(0.7)	5	(0.8)
血液浸透圧低下	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
血中副甲状腺ホルモン増加	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.3)
血中リン減少	2	(0.7)	6	(2.0)	8	(1.4)
血中リン増加	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
血中カリウム増加	2	(0.7)	3	(1.0)	5	(0.8)
血圧上昇	2	(0.7)	2	(0.7)	4	(0.7)
血中尿素増加	0	(0.0)	4	(1.3)	4	(0.7)
尿中血陽性	0	(0.0)	2	(0.7)	2	(0.3)
呼吸音異常	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
Ｃ－反応性蛋白増加	3	(1.0)	2	(0.7)	5	(0.8)
ＣＨＡ２ＤＳ２－ＶＡＳｃ年間脳卒中リスク高値	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
二酸化炭素減少	4	(1.4)	1	(0.3)	5	(0.8)
心雑音	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
クロストリジウム検査陽性	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
凝固検査異常	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
腎クレアチニン・クリアランス増加	0	(0.0)	2	(0.7)	2	(0.3)
サイトメガロウイルス検査陽性	0	(0.0)	2	(0.7)	2	(0.3)
ドナー特異的抗体陽性	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
薬物濃度治療量以上	4	(1.4)	0	(0.0)	4	(0.7)
薬物濃度治療量以下	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
駆出率減少	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
心電図ＱＴ延長	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
心電図ＳＴ部分上昇	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
心電図異常Ｔ波	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
心電図Ｔ波逆転	2	(0.7)	1	(0.3)	3	(0.5)

Participants With Adverse Events
(Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
Treatment Phase
(All Participants as Treated)

	LET Arm		VGCV Arm		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
臨床検査	**102**	**(34.9)**	**104**	**(35.0)**	**206**	**(35.0)**
心電図異常	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
心電図再分極異常	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
救急医療における検査	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.3)
エプスタイン・バーウイルス検査陽性	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
真菌検査陽性	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	3	(1.0)	1	(0.3)	4	(0.7)
糸球体濾過率増加	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
ヘマトクリット減少	2	(0.7)	7	(2.4)	9	(1.5)
ヘマトクリット増加	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.3)
ヘモグロビン減少	4	(1.4)	3	(1.0)	7	(1.2)
ヘモグロビン増加	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.3)
心拍数増加	1	(0.3)	2	(0.7)	3	(0.5)
ヘリコバクター検査陽性	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.3)
肝酵素上昇	2	(0.7)	1	(0.3)	3	(0.5)
ヒトライノウイルス検査陽性	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
打聴診音減弱	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
免疫グロブリン減少	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
免疫抑制剤濃度減少	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
免疫抑制剤濃度増加	10	(3.4)	3	(1.0)	13	(2.2)
国際標準比増加	4	(1.4)	3	(1.0)	7	(1.2)
肝機能検査異常	2	(0.7)	1	(0.3)	3	(0.5)
肝機能検査値上昇	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.3)
好中球数減少	0	(0.0)	5	(1.7)	5	(0.8)
膵酵素増加	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
血小板数減少	0	(0.0)	2	(0.7)	2	(0.3)
血小板数増加	3	(1.0)	0	(0.0)	3	(0.5)
ポリオーマウイルス検査陽性	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
尿中蛋白陽性	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
プロトロンビン時間延長	2	(0.7)	2	(0.7)	4	(0.7)
ＱＲＳ軸異常	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
腎血管抵抗増加	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.3)
ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２検査陽性	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
ブドウ球菌検査陽性	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
トロポニン増加	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.3)

Participants With Adverse Events
(Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
Treatment Phase
(All Participants as Treated)

	LET Arm		VGCV Arm		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
臨床検査	**102**	**(34.9)**	**104**	**(35.0)**	**206**	**(35.0)**
尿量減少	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.3)
ウイルス量増加	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
ビタミンD減少	1	(0.3)	2	(0.7)	3	(0.5)
体重減少	3	(1.0)	6	(2.0)	9	(1.5)
体重増加	4	(1.4)	1	(0.3)	5	(0.8)
白血球数減少	3	(1.0)	16	(5.4)	19	(3.2)
白血球数増加	1	(0.3)	3	(1.0)	4	(0.7)
代謝および栄養障害	**137**	**(46.9)**	**142**	**(47.8)**	**279**	**(47.4)**
異常体重減少	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
アシドーシス	3	(1.0)	0	(0.0)	3	(0.5)
カルシフィラキシス	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
食欲減退	7	(2.4)	8	(2.7)	15	(2.5)
脱水	5	(1.7)	7	(2.4)	12	(2.0)
糖尿病	8	(2.7)	3	(1.0)	11	(1.9)
コントロール不良の糖尿病	4	(1.4)	3	(1.0)	7	(1.2)
糖尿病性ケトアシドーシス	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
脂質異常症	2	(0.7)	2	(0.7)	4	(0.7)
電解質失調	3	(1.0)	1	(0.3)	4	(0.7)
発育不全	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
体液貯留	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
葉酸欠乏	1	(0.3)	4	(1.3)	5	(0.8)
耐糖能障害	1	(0.3)	2	(0.7)	3	(0.5)
痛風	2	(0.7)	1	(0.3)	3	(0.5)
高カルシウム血症	9	(3.1)	9	(3.0)	18	(3.1)
高クロール血症	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
高コレステロール血症	4	(1.4)	5	(1.7)	9	(1.5)
高血糖	10	(3.4)	17	(5.7)	27	(4.6)
高カリウム血症	27	(9.2)	32	(10.8)	59	(10.0)
高脂血症	7	(2.4)	5	(1.7)	12	(2.0)
高ナトリウム血症	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
高リン血症	1	(0.3)	2	(0.7)	3	(0.5)
高トリグリセリド血症	1	(0.3)	3	(1.0)	4	(0.7)
高尿酸血症	4	(1.4)	7	(2.4)	11	(1.9)
血液量増加症	4	(1.4)	10	(3.4)	14	(2.4)

Participants With Adverse Events
(Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
Treatment Phase
(All Participants as Treated)

	LET Arm		VGCV Arm		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
代謝および栄養障害	**137**	**(46.9)**	**142**	**(47.8)**	**279**	**(47.4)**
低アルブミン血症	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
低カルシウム血症	11	(3.8)	9	(3.0)	20	(3.4)
低血糖	6	(2.1)	4	(1.3)	10	(1.7)
低カリウム血症	17	(5.8)	10	(3.4)	27	(4.6)
低マグネシウム血症	37	(12.7)	39	(13.1)	76	(12.9)
低ナトリウム血症	2	(0.7)	5	(1.7)	7	(1.2)
過小食	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
低リン血症	30	(10.3)	35	(11.8)	65	(11.0)
低蛋白血症	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
血液量減少症	3	(1.0)	6	(2.0)	9	(1.5)
鉄欠乏	4	(1.4)	6	(2.0)	10	(1.7)
マグネシウム欠乏	2	(0.7)	1	(0.3)	3	(0.5)
栄養障害	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.3)
代謝性アシドーシス	14	(4.8)	12	(4.0)	26	(4.4)
代謝性アルカローシス	0	(0.0)	2	(0.7)	2	(0.3)
移植後発症糖尿病	10	(3.4)	15	(5.1)	25	(4.2)
肥満	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
多飲症	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.3)
ステロイド糖尿病	5	(1.7)	4	(1.3)	9	(1.5)
２型糖尿病	0	(0.0)	2	(0.7)	2	(0.3)
ビタミンＤ欠乏	2	(0.7)	4	(1.3)	6	(1.0)
筋骨格系および結合組織障害	**57**	**(19.5)**	**64**	**(21.5)**	**121**	**(20.5)**
関節痛	12	(4.1)	10	(3.4)	22	(3.7)
反応性関節炎	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
背部痛	12	(4.1)	15	(5.1)	27	(4.6)
骨代謝障害	4	(1.4)	3	(1.0)	7	(1.2)
骨痛	0	(0.0)	3	(1.0)	3	(0.5)
胸壁腫瘤	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
側腹部痛	1	(0.3)	2	(0.7)	3	(0.5)
鼡径部痛	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.3)
椎間板突出	2	(0.7)	0	(0.0)	2	(0.3)
関節可動域低下	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
関節腫脹	1	(0.3)	4	(1.3)	5	(0.8)

Participants With Adverse Events
(Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
Treatment Phase
(All Participants as Treated)

	LET Arm		VGCV Arm		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
筋骨格系および結合組織障害	**57**	**(19.5)**	**64**	**(21.5)**	**121**	**(20.5)**
四肢不快感	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
下顎腫瘤	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
中足骨痛	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
筋痙縮	8	(2.7)	15	(5.1)	23	(3.9)
筋腫脹	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
筋緊張	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
筋力低下	4	(1.4)	0	(0.0)	4	(0.7)
筋骨格系胸痛	2	(0.7)	0	(0.0)	2	(0.3)
筋骨格不快感	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
筋骨格痛	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
筋骨格硬直	0	(0.0)	2	(0.7)	2	(0.3)
筋肉痛	3	(1.0)	9	(3.0)	12	(2.0)
頚部痛	3	(1.0)	3	(1.0)	6	(1.0)
変形性関節症	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
骨減少症	1	(0.3)	3	(1.0)	4	(0.7)
骨粗鬆症	5	(1.7)	3	(1.0)	8	(1.4)
四肢痛	9	(3.1)	5	(1.7)	14	(2.4)
移植後遠位四肢症候群	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
肩回旋筋腱板症候群	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
滑液嚢腫	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
腱炎	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
腱鞘炎	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**10**	**(3.4)**	**8**	**(2.7)**	**18**	**(3.1)**
血管筋脂肪腫	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
基底細胞癌	5	(1.7)	1	(0.3)	6	(1.0)
腎臓の良性新生物	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
ボーエン病	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
腎明細胞癌	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
血管腫	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
脂肪腫	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
表皮内悪性黒色腫	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
鼻腔癌	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)

Participants With Adverse Events
(Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
Treatment Phase
(All Participants as Treated)

	LET Arm		VGCV Arm		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**10**	**(3.4)**	**8**	**(2.7)**	**18**	**(3.1)**
眼部リンパ腫	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
良性副甲状腺腫瘍	2	(0.7)	0	(0.0)	2	(0.3)
脂漏性角化症	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.3)
皮膚乳頭腫	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
扁平上皮癌	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
皮膚有棘細胞癌	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
神経系障害	**104**	**(35.6)**	**81**	**(27.3)**	**185**	**(31.4)**
動作時振戦	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
健忘	0	(0.0)	2	(0.7)	2	(0.3)
ベル麻痺	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
灼熱感	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
群発頭痛	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
昏睡	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
糖尿病性ニューロパチー	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.3)
注意力障害	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
浮動性めまい	15	(5.1)	9	(3.0)	24	(4.1)
体位性めまい	3	(1.0)	1	(0.3)	4	(0.7)
味覚不全	0	(0.0)	2	(0.7)	2	(0.3)
てんかん	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
本態性振戦	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
頭痛	20	(6.8)	19	(6.4)	39	(6.6)
不全片麻痺	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
感覚鈍麻	7	(2.4)	2	(0.7)	9	(1.5)
低血糖性意識消失	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
企図振戦	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
虚血性脳卒中	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
嗜眠	3	(1.0)	0	(0.0)	3	(0.5)
腰仙部神経根障害	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
記憶障害	2	(0.7)	0	(0.0)	2	(0.3)
片頭痛	1	(0.3)	3	(1.0)	4	(0.7)
ミオクローヌス	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
神経系障害	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
神経痛	2	(0.7)	0	(0.0)	2	(0.3)

Participants With Adverse Events
(Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
Treatment Phase
(All Participants as Treated)

	LET Arm		VGCV Arm		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
神経系障害	**104**	**(35.6)**	**81**	**(27.3)**	**185**	**(31.4)**
末梢性ニューロパチー	3	(1.0)	0	(0.0)	3	(0.5)
起立不耐性	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
錯感覚	9	(3.1)	3	(1.0)	12	(2.0)
失神寸前の状態	2	(0.7)	1	(0.3)	3	(0.5)
安静時振戦	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
下肢静止不能症候群	0	(0.0)	2	(0.7)	2	(0.3)
坐骨神経痛	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
痙攣発作	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
感覚障害	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
失神	2	(0.7)	0	(0.0)	2	(0.3)
緊張性頭痛	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
強直性痙攣	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
一過性脳虚血発作	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
振戦	53	(18.2)	52	(17.5)	105	(17.8)
製品の問題	**2**	**(0.7)**	**2**	**(0.7)**	**4**	**(0.7)**
医療機器位置異常	2	(0.7)	0	(0.0)	2	(0.3)
製品の汚染	0	(0.0)	2	(0.7)	2	(0.3)
精神障害	**28**	**(9.6)**	**25**	**(8.4)**	**53**	**(9.0)**
異常な夢	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.3)
適応障害	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
激越	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.3)
不安	5	(1.7)	6	(2.0)	11	(1.9)
注意欠如・多動性障害	2	(0.7)	0	(0.0)	2	(0.3)
譫妄	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
抑うつ気分	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
うつ病	1	(0.3)	2	(0.7)	3	(0.5)
失見当識	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
幻覚	0	(0.0)	2	(0.7)	2	(0.3)
幻聴	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
幻視	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
不眠症	10	(3.4)	12	(4.0)	22	(3.7)
易刺激性	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
精神障害	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)

Participants With Adverse Events
(Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
Treatment Phase
(All Participants as Treated)

	LET Arm		VGCV Arm		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
精神障害	**28**	**(9.6)**	**25**	**(8.4)**	**53**	**(9.0)**
気分動揺	0	(0.0)	2	(0.7)	2	(0.3)
神経過敏	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
悪夢	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
パニック発作	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
妄想症	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
睡眠の質低下	0	(0.0)	2	(0.7)	2	(0.3)
処置に対する不安	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
落ち着きのなさ	0	(0.0)	2	(0.7)	2	(0.3)
睡眠障害	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.3)
自殺企図	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
腎および尿路障害	**97**	**(33.2)**	**87**	**(29.3)**	**184**	**(31.2)**
急性腎障害	20	(6.8)	17	(5.7)	37	(6.3)
アルブミン尿	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
高窒素血症	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
膀胱障害	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
膀胱痙縮	4	(1.4)	8	(2.7)	12	(2.0)
膀胱タンポナーデ	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
着色尿	0	(0.0)	2	(0.7)	2	(0.3)
慢性腎臓病	1	(0.3)	3	(1.0)	4	(0.7)
出血性膀胱炎	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
排尿困難	15	(5.1)	13	(4.4)	28	(4.8)
末期腎疾患	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.3)
巣状分節性糸球体硬化症	3	(1.0)	1	(0.3)	4	(0.7)
糖尿	0	(0.0)	4	(1.3)	4	(0.7)
血尿	14	(4.8)	8	(2.7)	22	(3.7)
水腎症	7	(2.4)	8	(2.7)	15	(2.5)
緊張性膀胱	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
ＩｇＡ腎症	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.3)
失禁	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
ケトン尿	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
腎線維症	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
白血球尿	2	(0.7)	2	(0.7)	4	(0.7)
尿意切迫	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
腎結石症	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)

Participants With Adverse Events
(Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
Treatment Phase
(All Participants as Treated)

	LET Arm		VGCV Arm		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
腎および尿路障害	**97**	**(33.2)**	**87**	**(29.3)**	**184**	**(31.2)**
中毒性腎症	3	(1.0)	0	(0.0)	3	(0.5)
神経因性膀胱	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
夜間頻尿	5	(1.7)	7	(2.4)	12	(2.0)
浮腫性腎	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
骨盤部尿管閉塞	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
腎周囲液貯留	4	(1.4)	3	(1.0)	7	(1.2)
頻尿	8	(2.7)	9	(3.0)	17	(2.9)
多尿	5	(1.7)	0	(0.0)	5	(0.8)
蛋白尿	11	(3.8)	9	(3.0)	20	(3.4)
腎盂腎杯拡張症	2	(0.7)	0	(0.0)	2	(0.3)
腎動脈狭窄症	1	(0.3)	2	(0.7)	3	(0.5)
腎嚢胞	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
腎嚢胞出血	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
腎嚢胞破裂	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
腎不全	1	(0.3)	3	(1.0)	4	(0.7)
腎血腫	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.3)
腎機能障害	10	(3.4)	9	(3.0)	19	(3.2)
腎梗塞	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
腎虚血	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
腎腫瘤	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
腎尿細管損傷	1	(0.3)	4	(1.3)	5	(0.8)
腎尿細管壊死	5	(1.7)	5	(1.7)	10	(1.7)
腎静脈狭窄	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
腎血管障害	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
腎被膜下血腫	2	(0.7)	2	(0.7)	4	(0.7)
尿細管間質性腎炎	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
尿管出血	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
尿管狭窄	0	(0.0)	3	(1.0)	3	(0.5)
尿道障害	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
尿道出血	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
尿道痛	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.3)
尿道狭窄	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
切迫性尿失禁	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
排尿躊躇	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
尿失禁	4	(1.4)	3	(1.0)	7	(1.2)

Participants With Adverse Events
(Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
Treatment Phase
(All Participants as Treated)

	LET Arm		VGCV Arm		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
腎および尿路障害	**97**	**(33.2)**	**87**	**(29.3)**	**184**	**(31.2)**
尿閉	6	(2.1)	7	(2.4)	13	(2.2)
腹圧性排尿	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
尿路不快感	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
尿路閉塞	1	(0.3)	3	(1.0)	4	(0.7)
尿貯留腫	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
生殖系および乳房障害	**13**	**(4.5)**	**19**	**(6.4)**	**32**	**(5.4)**
亀頭包皮炎	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
良性前立腺肥大症	2	(0.7)	2	(0.7)	4	(0.7)
勃起不全	0	(0.0)	2	(0.7)	2	(0.3)
月経中間期出血	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
乳頭痛	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
性器浮腫	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.3)
陰茎不快感	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.3)
陰茎血腫	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
陰茎浮腫	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
陰茎腫脹	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
前立腺症	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
前立腺腫大	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
陰部そう痒症	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
陰嚢浮腫	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.3)
陰嚢痛	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
陰嚢腫脹	1	(0.3)	2	(0.7)	3	(0.5)
精液瘤	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
精巣浮腫	2	(0.7)	0	(0.0)	2	(0.3)
精巣痛	0	(0.0)	2	(0.7)	2	(0.3)
精巣腫脹	0	(0.0)	3	(1.0)	3	(0.5)
膣びらん	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
膣出血	0	(0.0)	2	(0.7)	2	(0.3)
外陰部湿疹	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**44**	**(15.1)**	**58**	**(19.5)**	**102**	**(17.3)**
急性肺水腫	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)

Participants With Adverse Events
(Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
Treatment Phase
(All Participants as Treated)

	LET Arm		VGCV Arm		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**44**	**(15.1)**	**58**	**(19.5)**	**102**	**(17.3)**
急性呼吸不全	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
喘息	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
息詰まり感	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
咳嗽	14	(4.8)	20	(6.7)	34	(5.8)
呼吸困難	5	(1.7)	21	(7.1)	26	(4.4)
労作性呼吸困難	7	(2.4)	8	(2.7)	15	(2.5)
鼻出血	0	(0.0)	3	(1.0)	3	(0.5)
低換気	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
低酸素症	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.3)
鼻閉	3	(1.0)	5	(1.7)	8	(1.4)
口腔咽頭痛	6	(2.1)	4	(1.3)	10	(1.7)
起坐呼吸	0	(0.0)	2	(0.7)	2	(0.3)
副鼻腔粘膜肥厚	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
胸水	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
気縦隔症	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.3)
気胸	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
湿性咳嗽	0	(0.0)	2	(0.7)	2	(0.3)
肺空洞形成	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
肺塞栓症	3	(1.0)	2	(0.7)	5	(0.8)
肺腫瘤	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.3)
肺水腫	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
ラ音	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
鼻漏	4	(1.4)	3	(1.0)	7	(1.2)
副鼻腔うっ血	2	(0.7)	2	(0.7)	4	(0.7)
副鼻腔痛	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
副鼻腔ポリープ	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
睡眠時無呼吸症候群	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
くしゃみ	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
上気道咳症候群	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.3)
喘鳴	0	(0.0)	2	(0.7)	2	(0.3)
皮膚および皮下組織障害	**47**	**(16.1)**	**46**	**(15.5)**	**93**	**(15.8)**
ざ瘡	8	(2.7)	3	(1.0)	11	(1.9)
脱毛症	10	(3.4)	7	(2.4)	17	(2.9)

Participants With Adverse Events
(Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
Treatment Phase
(All Participants as Treated)

	LET Arm		VGCV Arm		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
皮膚および皮下組織障害	**47**	**(16.1)**	**46**	**(15.5)**	**93**	**(15.8)**
皮膚炎	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.3)
ざ瘡様皮膚炎	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
接触皮膚炎	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
皮膚乾燥	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
斑状出血	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
紅斑	2	(0.7)	0	(0.0)	2	(0.3)
男性型多毛症	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
多汗症	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
陥入爪	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
間擦疹	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
毛孔性角化症	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
寝汗	4	(1.4)	5	(1.7)	9	(1.5)
痒疹	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
そう痒症	12	(4.1)	12	(4.0)	24	(4.1)
壊疽性膿皮症	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
発疹	8	(2.7)	8	(2.7)	16	(2.7)
斑状丘疹状皮疹	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
丘疹性皮疹	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.3)
そう痒性皮疹	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.3)
小水疱性皮疹	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
瘢痕痛	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
敏感肌	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
皮膚変色	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
皮膚刺激	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
皮膚病変	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.3)
皮膚潰瘍	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.3)
臍分泌物	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
蕁麻疹	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.3)
慢性蕁麻疹	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
血管障害	**83**	**(28.4)**	**75**	**(25.3)**	**158**	**(26.8)**
深部静脈血栓症	8	(2.7)	9	(3.0)	17	(2.9)
潮紅	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
血腫	3	(1.0)	2	(0.7)	5	(0.8)
ほてり	2	(0.7)	4	(1.3)	6	(1.0)

Participants With Adverse Events
(Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
Treatment Phase
(All Participants as Treated)

	LET Arm		VGCV Arm		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
血管障害	**83**	**(28.4)**	**75**	**(25.3)**	**158**	**(26.8)**
高血圧	33	(11.3)	36	(12.1)	69	(11.7)
高血圧クリーゼ	0	(0.0)	2	(0.7)	2	(0.3)
高血圧緊急症	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
低血圧	19	(6.5)	13	(4.4)	32	(5.4)
腸骨動脈狭窄	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.3)
リンパ嚢腫	13	(4.5)	11	(3.7)	24	(4.1)
起立性低血圧	8	(2.7)	8	(2.7)	16	(2.7)
末梢動脈閉塞	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
末梢動脈血栓症	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
末梢性虚血	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
レイノー現象	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
ショック	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
血栓性静脈炎	3	(1.0)	1	(0.3)	4	(0.7)
血栓症	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
静脈血栓症	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)

Every participant is counted a single time for each applicable row and column.
Note: LET is given concomitantly with acyclovir. VGCV is given concomitantly with a placebo to acyclovir.
MedDRA version 25.0 was used in the reporting of this study.

Source: [P002MK8228: adam-adsl; adae]

付録 2.7.6.2-2副作用の発現例数（発現割合 0%超）（治療期）（APaT 集団）（002 試験）

Participants With Drug-Related Adverse Events
(Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
Treatment Phase
(All Participants as Treated)

	LET Arm		VGCV Arm		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	292		297		589	
with one or more drug-related adverse events	58	(19.9)	104	(35.0)	162	(27.5)
with no drug-related adverse events	234	(80.1)	193	(65.0)	427	(72.5)
血液およびリンパ系障害	**26**	**(8.9)**	**83**	**(27.9)**	**109**	**(18.5)**
貧血	2	(0.7)	5	(1.7)	7	(1.2)
発熱性好中球減少症	1	(0.3)	3	(1.0)	4	(0.7)
白血球減少症	20	(6.8)	68	(22.9)	88	(14.9)
リンパ球減少症	0	(0.0)	2	(0.7)	2	(0.3)
好中球減少症	6	(2.1)	24	(8.1)	30	(5.1)
汎血球減少症	2	(0.7)	0	(0.0)	2	(0.3)
血小板減少症	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
心臓障害	**2**	**(0.7)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(0.3)**
心房細動	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
動悸	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
眼障害	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.3)**	**1**	**(0.2)**
霧視	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
胃腸障害	**8**	**(2.7)**	**9**	**(3.0)**	**17**	**(2.9)**
腹部不快感	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
腹部膨満	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.3)
腹痛	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
上腹部痛	2	(0.7)	0	(0.0)	2	(0.3)
便秘	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
下痢	2	(0.7)	3	(1.0)	5	(0.8)
消化不良	1	(0.3)	2	(0.7)	3	(0.5)
嚥下障害	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
舌痛	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
口腔内潰瘍形成	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
悪心	2	(0.7)	1	(0.3)	3	(0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	**1**	**(0.3)**	**4**	**(1.3)**	**5**	**(0.8)**

Participants With Drug-Related Adverse Events
(Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
Treatment Phase
(All Participants as Treated)

	LET Arm		VGCV Arm		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
一般・全身障害および投与部位の状態	**1**	**(0.3)**	**4**	**(1.3)**	**5**	**(0.8)**
無力症	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
疲労	1	(0.3)	2	(0.7)	3	(0.5)
発熱	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
感染症および寄生虫症	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.3)**	**1**	**(0.2)**
尿路感染	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
傷害、中毒および処置合併症	**1**	**(0.3)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.2)**
創離開	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
臨床検査	**11**	**(3.8)**	**15**	**(5.1)**	**26**	**(4.4)**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.3)	2	(0.7)	3	(0.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
血中ビリルビン増加	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
血中クレアチニン増加	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
血中リン減少	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
血中カリウム増加	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
血圧上昇	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
薬物濃度治療量以上	3	(1.0)	0	(0.0)	3	(0.5)
免疫抑制剤濃度減少	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
免疫抑制剤濃度増加	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.3)
国際標準比増加	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.3)
好中球数減少	0	(0.0)	2	(0.7)	2	(0.3)
血小板数減少	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
プロトロンビン時間延長	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
白血球数減少	3	(1.0)	12	(4.0)	15	(2.5)
代謝および栄養障害	**2**	**(0.7)**	**2**	**(0.7)**	**4**	**(0.7)**
食欲減退	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
低マグネシウム血症	2	(0.7)	0	(0.0)	2	(0.3)
低リン血症	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)

Participants With Drug-Related Adverse Events
(Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
Treatment Phase
(All Participants as Treated)

	LET Arm		VGCV Arm		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
筋骨格系および結合組織障害	**1**	**(0.3)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.2)**
関節痛	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
神経系障害	**4**	**(1.4)**	**2**	**(0.7)**	**6**	**(1.0)**
頭痛	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
不全片麻痺	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
一過性脳虚血発作	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
振戦	4	(1.4)	1	(0.3)	5	(0.8)
精神障害	**2**	**(0.7)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(0.3)**
注意欠如・多動性障害	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
幻聴	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
腎および尿路障害	**1**	**(0.3)**	**1**	**(0.3)**	**2**	**(0.3)**
腎機能障害	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**3**	**(1.0)**	**0**	**(0.0)**	**3**	**(0.5)**
呼吸困難	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
労作性呼吸困難	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
鼻閉	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
皮膚および皮下組織障害	**3**	**(1.0)**	**1**	**(0.3)**	**4**	**(0.7)**
脱毛症	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
そう痒症	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
発疹	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.3)
血管障害	**2**	**(0.7)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(0.3)**
潮紅	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
ほてり	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)

Every participant is counted a single time for each applicable row and column.
Note: LET is given concomitantly with acyclovir. VGCV is given concomitantly with a placebo to acyclovir.
MedDRA version 25.0 was used in the reporting of this study.

Source: [P002MK8228: adam-adsl; adae]

付録 2.7.6.2-3レテルモビル群における重篤な副作用の叙述（002 試験、5 例）

被験者 ID：[redacted]

副作用の種類	副作用名	重症度	発現日（相対日）	治験薬との因果関係
重篤な副作用	白血球減少症	重度	94	あり
重篤な副作用	好中球減少症	重度	94	あり
治験薬投与中止に至った副作用	白血球減少症	軽度	147	あり
治験薬投与中止に至った副作用	好中球減少症	軽度	147	あり

年齢	性別	人種	民族性
5[redacted]歳	[redacted]性	[redacted]	[redacted]

主な移植理由	高血圧性腎症 投与開始6日前に非血縁者間生体腎移植を施行。
病歴	高血圧性腎症、高血圧、貧血、高リン血症、副甲状腺機能亢進症、左室肥大、肺硬化性血管腫、末期腎疾患、鼡径ヘルニア、心筋虚血、腎過誤腫、低リン血症
前治療薬（抗菌剤） (Start Day to Stop Day)	cefuroxime (-6 to -6), sulfamethoxazole;trimethoprim (-4 to 126)
前治療薬 (Start Day to Stop Day)	cila zapril (-239 to -7), ascorbic acid;biotin;calcium pantothenate;cyanocobalamin;folic acid;nicotinamide;pyridoxine hydrochloride;riboflavin;thiamine hydrochloride (-239 to -6), calcium carbonate (-239 to -7), calcitriol (-239 to -10), epoetin alfa (-225 to -10), carvedilol (-225 to -8), spironolactone (-225 to -7), acetylsalicylic acid (-98 to ongoing), amlodipine (-7 to -3), mida zolam (-6 to -6), fentanyl (-6 to -6), propofol (-6 to -6), atracurium (-6 to -6), ephedrine (-6 to -6), methylprednisolone (-6 to -6), basiliximab (-6 to -6), magnesium sulfate (-6 to -6), insulin human (-6 to -6), glucose (-6 to -6), furosemide (-6 to -6), mannitol (-6 to -6), calcium chloride (-6 to -6), neostigmine (-6 to -6), glycopyrronium bromide (-6 to -6), mycophenolate mofetil (-6 to -6), tacrolimus (-6 to -5), prednisone (-5 to 6), paracetamol (-5 to ongoing), ondansetron (-5 to -5), cyclizine (-5 to -5), mycophenolate mofetil (-5 to 93), carvedilol (-4 to 77), tacrolimus (-4 to -4), ranitidine (-4 to ongoing), oxycodone hydrochloride (-4 to 8), docusate sodium;sennoside a+b (-4 to ongoing), tacrolimus (-3 to -2), basiliximab (-2 to -2), amlodipine (-2 to -2), sodium phosphate monobasic (anhydrous) (-2 to 6), tacrolimus (-1 to 1), amlodipine (-1 to 14)
併用薬（抗菌剤） (Start Day to Stop Day)	sulfamethoxazole;trimethoprim (-4 to 126), cefazolin (142 to 142)
併用薬 (Start Day to Stop Day)	acetylsalicylic acid (-98 to ongoing), prednisone (-5 to 6), paracetamol (-5 to ongoing), mycophenolate mofetil (-5 to 93), carvedilol (-4 to 77), ranitidine (-4 to ongoing), oxycodone hydrochloride (-4 to 8), docusate sodium;sennoside a+b (-4 to ongoing), sodium phosphate monobasic (anhydrous) (-2 to 6), tacrolimus (-1 to 1), amlodipine (-1 to 14), tacrolimus (2 to 2), tacrolimus (3 to 5), tacrolimus (6 to 10), sodium phosphate monobasic (anhydrous) (7 to 13), prednisone (7 to 23), tacrolimus (11 to 20), fludrocortisone (12 to 36), sodium phosphate monobasic (anhydrous) (14 to 42), potassium chloride (18 to 20), tacrolimus (21 to 36), potassium chloride (21 to 22), potassium chloride (23 to 38), prednisone (24 to 56), magnesium (32 to 48), tacrolimus (37 to 63), felodipine (37 to 49), fludrocortisone (37 to 149), potassium chloride (39 to 133), sodium phosphate monobasic (anhydrous) (43 to 56), magnesium (49 to 49), felodipine (50 to 149), magnesium (50 to ongoing), prednisone (57 to 98), sodium phosphate monobasic (anhydrous) (57 to 98), tacrolimus (64 to 122),

	carvedilol (78 to 149), mycophenolate mofetil (94 to 98), mycophenolate mofetil (99 to 175), sodium phosphate monobasic (anhydrous) (99 to 211), prednisone (99 to 175), atorvastatin (106 to ongoing), granulocyte colony stimulating factor (123 to 125), tacrolimus (123 to 136), potassium chloride (134 to 143), tacrolimus (137 to 143), fentanyl (142 to 142), propofol (142 to 142), ephedrine (142 to 142), glycopyrronium bromide (142 to 142), ondansetron (142 to 142), tacrolimus (144 to 176), potassium chloride (144 to 176), carvedilol (150 to ongoing), prednisone (176 to 196), tacrolimus (177 to 301), potassium chloride (177 to ongoing), granulocyte colony stimulating factor (178 to 180), felodipine (190 to 307), prednisone (197 to ongoing), mycophenolate mofetil (197 to 244), mycophenolate mofetil (245 to 265), mycophenolate mofetil (266 to ongoing), tacrolimus (302 to ongoing), felodipine (308 to ongoing)

治験薬投与／中断期間			
治験薬	投与開始日～終了日	中断回数	投与中断日～再開日
レテルモビル	1～149	1	115～126
アシクロビル	1～149	1	115～125

臨床経過：

治験薬投与開始日（1日目）、レテルモビル群に無作為に割り付けられ、レテルモビル480 mg 1日1回（シクロスポリン併用せず）並びにバルガンシクロビルに対するプラセボ及びアシクロビル400 mg 1日2回の経口投与を開始した。

治験薬投与94日目、白血球数減少（2.8 × 10^9/L：基準値範囲 4～11 × 10^9/L、ベースライン値不明）及び好中球数減少（1.6 ×10^9/L：基準値範囲 1.9～7.5 × 10^9/L、ベースライン値 8.09 × 10^9/L：基準値範囲 1.8～8 × 10^9/L）が認められ、重度の白血球減少症及び好中球減少症（重篤な副作用）と診断された。治験薬投与123～125日目に G-CSF が投与され、いずれの事象も治験薬投与133日目に回復した。

治験薬投与115日目、これらの事象により治験薬の投与が中断され、治験薬投与126日目にアシクロビルが、治験薬投与127日目にレテルモビル及びバルガンシクロビルに対するプラセボが再開された。

被験者は鼠径部痛、悪心及び嘔吐を伴う重度の鼠径ヘルニアの悪化（重篤な有害事象、発現日：治験薬投与113日目）のため救急外来を受診した（受診日不明）。治験薬投与141日目、入院し、治験薬投与142日目、鼠径ヘルニア修復術が施行され、治験薬投与143日目、退院した。治験薬投与147日目、白血球数減少（3.6 × 10^9/L：基準値範囲4～11 × 10^9/L、ベースライン値不明）及び好中球数減少（1.7 × 10^9/L：基準値範囲 1.9～7.5 × 10^9/L、ベースライン値8.09 × 10^9/L：基準値範囲1.8～8 × 10^9/L）が認められ、軽度の白血球減少症及び好中球減少症（非重篤な副作用）と診断された。治験薬投与178～180日目、G-CSF が投与され、治験薬投与182日目、いずれの事象も回復した。これらの事象により治験薬の投与は中止され、治験薬最終投与日は投与149日目であった。他に非重篤な副作用は認められなかった。

治験担当医師により、白血球減少症及び好中球減少症は治験薬との関連ありと判断された。

治験薬投与365日目に試験を完了した。

被験者 ID：[redacted]

副作用の種類	副作用名	重症度	発現日（相対日）	治験薬との因果関係
重篤な副作用	汎血球減少症	中等度	80	あり
治験薬投与中止に至った副作用	汎血球減少症	中等度	80	あり

年齢	性別	人種	民族性
[redacted]歳	[redacted]性	[redacted]	[redacted]

主な移植理由	血栓性微小血管症 投与開始6日前に献腎移植を施行。
病歴	背部痛、難聴、気胸、胃食道逆流性疾患、末期腎疾患、腎性貧血、血栓性微小血管症、急性腎障害、高リン血症、カテーテル留置、薬物過敏症、高血圧、ブドウ球菌検査陽性、エンテロコッカス検査陽性、動静脈瘻手術、腹膜炎、僧帽弁閉鎖不全症、心室壁運動低下、末端回腸炎、ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症、左室肥大、関節炎、高カリウム血症、関節滲出液、痙攣発作、松果体嚢胞、多尿、低リン血症、低マグネシウム血症、四肢痛、高血糖
前治療薬（抗菌剤） (Start Day to Stop Day)	cefalexin (-14 to -7), vancomycin (-7 to -7), piperacillin sodium;tazobactam sodium (-6 to -6), sulfamethoxazole;trimethoprim (-6 to ongoing)
前治療薬 (Start Day to Stop Day)	ascorbic acid (-2448 to -7), folic acid (-2403 to -7), thiamine (-2283 to ongoing), lanthanum carbonate (-2060 to -7), metoprolol (-2060 to ongoing), perindopril (-1685 to ongoing), docusate sodium;sennoside a+b (-1575 to ongoing), macrogol 3350; potassium chloride;sodium bicarbonate;sodium chloride (-1573 to ongoing), epoetin lambda (-1090 to -7), amitriptyline (-1020 to ongoing), amlodipine (-1020 to ongoing), diazepam (-1020 to ongoing), paracetamol (-1020 to ongoing), sodium polystyrene sulfonate (-873 to ongoing), vitamin b nos (-622 to -7), allopurinol (-454 to -7), prazosin (-365 to ongoing), tramadol (-365 to ongoing), pantoprazole (-215 to ongoing), cetirizine (-7 to -6), hydrocortisone (-7 to -7), methylprednisolone (-7 to -7), mycophenolate mofetil (-7 to -7), amphotericin b (-6 to 21), antithymocyte immunoglobulin (-6 to -6), droperidol (-6 to -6), fentanyl (-6 to -6), heparin sodium (-6 to ongoing), ketamine (-6 to -1), methylprednisolone (-6 to -6), metoclopramide (-6 to 2), mycophenolate mofetil (-6 to -2), oxycodone (-6 to ongoing), tacrolimus (-6 to -4), mannitol (-6 to -6), prednisolone (-5 to 3), phosphorus (-4 to ongoing), tacrolimus (-3 to -3), magnesium aspartate (-2 to ongoing), tacrolimus (-2 to -2), mycophenolate mofetil (-1 to 82), tacrolimus (-1 to -1), tacrolimus (1 to 1)
併用薬（抗菌剤） (Start Day to Stop Day)	sulfamethoxazole;trimethoprim (-6 to ongoing)
併用薬 (Start Day to Stop Day)	thiamine (-2283 to ongoing), metoprolol (-2060 to ongoing), perindopril (-1685 to ongoing), docusate sodium;sennoside a+b (-1575 to ongoing), macrogol 3350;potassium chloride;sodium bicarbonate;sodium chloride (-1573 to ongoing), amitriptyline (-1020 to ongoing), amlodipine (-1020 to ongoing), diazepam(-1020 to ongoing), paracetamol (-1020 to ongoing), sodium polystyrene sulfonate (-873 to ongoing), prazosin (-365 to ongoing), tramadol (-365 to ongoing), pantoprazole (-215 to ongoing), amphotericin b (-6 to 21), heparin sodium (-6 to ongoing), metoclopramide (-6 to 2), oxycodone (-6 to ongoing), prednisolone (-5 to 3), phosphorus (-4 to ongoing), magnesium aspartate (-2 to ongoing), mycophenolate mofetil (-1 to 82), tacrolimus (1 to 1), tacrolimus (2 to 5), prednisolone (4 to 10), tacrolimus (6 to 8), tacrolimus (9 to 9), tacrolimus (10 to 21), methylprednisolone acetate (11 to 11), prednisolone (11 to 17), prednisolone (18 to 28), insulin aspart (20 to ongoing), insulin glargine (20 to ongoing), methylprednisolone acetate (20 to 20), tacrolimus (22 to 44), prednisolone (29 to 35), prednisolone (36 to ongoing), enoxaparin (45 to 48), tacrolimus (45 to 84), apixaban (49 to 54),

	pregabalin (49 to ongoing), apixaban (55 to 81), mycophenolate mofetil (83 to ongoing), tacrolimus (87 to ongoing), valganciclovir (136 to 265)

治験薬投与／中断期間			
治験薬	投与開始日～終了日	中断回数	投与中断日～再開日
レテルモビル	1～83	0	非該当
アシクロビル	1～83	0	非該当

臨床経過：

治験薬投与開始日（1日目）にレテルモビル群に無作為に割り付けられ、レテルモビル480 mg 1日1回（シクロスポリン併用せず）並びにバルガンシクロビルに対するプラセボ及びアシクロビル400 mg 1日2回の経口投与を開始した。

治験薬投与80日目、ヘモグロビン減少（87 g/L：基準値範囲 135～175 g/L、ベースライン値119 g/L：基準値範囲：135～175 g/L）、白血球数減少（3.44 × 10^9/L：基準値範囲 4～11 × 10^9/L、ベースライン値不明）、血小板数減少（123 × 10^9/L：基準値範囲 150～450 × 10^9/L、ベースライン値169 × 10^9/L：基準値範囲 150～450 × 10^9/L）が認められた。治験薬投与83日目にミコフェノール酸モフェチルが半量に減量された。治験薬投与84日目、中等度の汎血球減少症（重篤な副作用、発現日：投与80日目）と診断され、経過観察のため一晩入院した。移植腎生検の結果、急性拒絶反応、トリメチルアミン毒性及びカルシニューリン阻害薬毒性の組織学的所見は認められなかった。投与85日目にも依然としてヘマトクリット減少（28.5%：基準値範囲 41～50%、ベースライン値36%：基準値範囲 40～50%）及びヘモグロビン減少（93 g/L）が認められ、白血球数（6.22 × 10^9/L）は基準値範囲内であったが、タクロリムスの投与を中断した。同日退院し、腎移植クリニックにて経過観察することとした。治験薬投与87日目にタクロリムスの投与を再開した。

汎血球減少症により治験薬の投与は中止され、治験薬最終投与日は投与83日目であった。非重篤な副作用は認められなかった。

治験担当医師により、汎血球減少症は治験薬との関連ありと判断された。

治験薬投与363日目に試験を完了した。

被験者 ID：[redacted]

副作用の種類	副作用名	重症度	発現日（相対日）	治験薬との因果関係
重篤な副作用	白血球減少症	重度	70	あり
重篤な副作用	好中球減少症	重度	70	あり
重篤な副作用	発熱性好中球減少症	重度	81	あり
治験薬投与中止に至った副作用	好中球減少症	重度	70	あり

年齢	性別	人種	民族性
3[redacted]歳	[redacted]性	[redacted]	[redacted]

主な移植理由	IgA腎症 投与開始5日前に献体腎移植を施行。
病歴	高血圧、片頭痛、季節性アレルギー、高脂血症、月経困難症、IgA腎症、慢性腎臓病、蛋白尿
前治療薬（抗菌剤） (Start Day to Stop Day)	cefazolin (-5 to -5), neomycin (-5 to -5), sulfamethoxazole;trimethoprim (-4 to 73)
前治療薬 (Start Day to Stop Day)	sodium bicarbonate (-1700 to 80), lisinopril (-1416 to -5), calcitriol (-616 to -5), calcium acetate (-616 to -5), levonorgestrel (-182 to ongoing), paracetamol (-5 to ongoing), antithymocyte immunoglobulin (rabbit) (-5 to -1), famotidine (-5 to ongoing), gabapentin (-5 to 4), haloperidol lactate (-5 to -5), heparin (-5 to -5), hydromorphone hydrochloride (-5 to -5), electrolytes nos;sodium lactate (-5 to -3), methylprednisolone sodium succinate (-5 to -5), midazolam (-5 to -5), fentanyl (-5 to -5), lidocaine (-5 to -5), propofol (-5 to -5), rocuronium (-5 to -5), glycopyrronium bromide (-5 to -5), ondansetron (-5 to -5), neostigmine (-5 to -5), ropivacaine (-5 to -5), dexamethasone (-5 to -5), mannitol (-5 to -5), furosemide (- 5 to -5), gluconate sodium;magnesium chloride hexahydrate;potassium chloride;sodium acetate trihydrate;sodium chloride (-5 to -5), mycophenolate mofetil (-5 to -5), docusate sodium;sennoside a+b (-5 to 14), tacrolimus (-5 to -5), methylprednisolone sodium succinate (-4 to -4), mycophenolate mofetil (-4 to 29), tacrolimus (-4 to -4), diphenhydramine hydrochloride (-3 to 1), furosemide (-3 to -3), labetalol hydrochloride (-3 to -3), methocarbamol (-3 to -3), methylprednisolone sodium succinate (-3 to -3), tacrolimus (-3 to -3), prednisone (-2 to -2), tacrolimus (-2 to -2), prednisone (-1 to 28), tacrolimus (-1 to -1), amlodipine besilate (-1 to 3), antithymocyte immunoglobulin (rabbit) (1 to 1), furosemide (1 to 1), tacrolimus (1 to 1)
併用薬（抗菌剤） (Start Day to Stop Day)	sulfamethoxazole;trimethoprim (-4 to 73), clindamycin (81 to 84), vancomycin hydrochloride (81 to 83), piperacillin sodium;tazobactam sodium (81 to 81), piperacillin sodium;tazobactamsodium (82 to 86), clindamycin (84 to 95), ciprofloxacin (87 to 95), piperacillin sodium;tazobactam sodium (87 to 87)
併用薬 (Start Day to Stop Day)	sodium bicarbonate (-1700 to 80), levonorgestrel (-182 to ongoing), paracetamol (-5 to ongoing), famotidine (-5 to ongoing), gabapentin (-5 to 4), docusate sodium;sennoside a+b (-5 to 14), mycophenolate mofetil (-4 to 29), diphenhydramine hydrochloride (-3 to 1), prednisone (-1 to 28), amlodipine besilate (-1 to 3), antithymocyte immunoglobulin (rabbit) (1 to 1), furosemide (1 to 1), tacrolimus (1 to 1), tacrolimus (2 to 2), tacrolimus (3 to 3), tacrolimus (4 to 13), lidocaine hydrochloride (14 to 14), tacrolimus (14 to 14), tacrolimus (15 to 28), amlodipine besilate (24 to ongoing), ondansetron (27 to 27), electrolytes nos;sodium lactate (28 to 29), paracetamol (28 to 28), ondansetron (28 to 28), prednisone (29 to 169), tacrolimus (29 to 29), ondansetron (29 to 29), paracetamol (29 to 29), mycophenolate mofetil (30 to 77), tacrolimus (30 to 30), tacrolimus (31 to 31), tacrolimus (32 to 36), tacrolimus (37 to 37), tacrolimus (38 to 54), tacrolimus (55 to 70), ergocalciferol (70 to 84), tacrolimus (71 to 82), pentamidine isethionate (77 to 77), filgrastim sndz (77 to

	77), mycophenolate mofetil (78 to 80), filgrastim sndz (79 to 82), chlorhexidine gluconate (81 to 155), iohexol (81 to 81), aluminium hydroxide;diphenhydramine hydrochloride;lidocaine hydrochloride;magnesium hydroxide;simeticone (81 to 81), magnesium sulfate (81 to 81), paracetamol (81 to 89), benzocaine (81 to 84), sodium bicarbonate (81 to 81), potassium phosphate monobasic;sodium phosphate dibasic;sodium phosphate monobasic (anhydrous) (81 to 81), electrolytes nos;sodium lactate (81 to 85), diphenhydramine hydrochloride (82 to 82), magnesium oxide (82 to 82), sodium bicarbonate (82 to 83), potassium phosphate monobasic;sodium phosphate dibasic;sodium phosphate monobasic (anhydrous) (82 to 83), tacrolimus (83 to 83), aluminium hydroxide;diphenhydramine hydrochloride;lidocaine hydrochloride;magnesium hydroxide;simeticone (83 to 89), magnesium oxide (83 to 87), diphenhydramine hydrochloride (83 to 84), tacrolimus (84 to 84), magnesium sulfate (84 to 84), melatonin (84 to 86), sodium bicarbonate (84 to 89), potassium phosphate monobasic;sodium phosphate dibasic;sodium phosphate monobasic (anhydrous) (84 to 84), tacrolimus (85 to 85), magnesium sulfate (85 to 85), tacrolimus (86 to 86), tacrolimus (87 to 87), tacrolimus (88 to 90), insulin human (88 to 88), magnesium oxide (88 to 88), glucose (88 to 88), sodium polystyrene sulfonate (88 to 88), phenol (89 to 89), plantago ovata seed husk (89 to 89), benzocaine;mentha x piperita oil;menthol (89 to 89), sodium bicarbonate (90 to ongoing), tacrolimus (91 to 104), mycophenolate mofetil (97 to 100), mycophenolate mofetil (101 to 111), pentamidine isethionate (104 to 104), tacrolimus (105 to 126), filgrastim sndz (111 to 111), mycophenolate mofetil (112 to 114), filgrastim sndz (115 to 115), mycophenolate mofetil (122 to 126), mycophenolate mofetil (127 to 142), tacrolimus (127 to 169), filgrastim sndz (139 to 139), filgrastim sndz (142 to 142), filgrastim sndz (143 to 143), filgrastim sndz (144 to 144), mycophenolate mofetil (150 to 164), filgrastim sndz (164 to 164), filgrastim sndz (167 to 170), prednisone (170 to ongoing), tacrolimus (170 to 273), filgrastim sndz (188 to 188), filgrastim sndz (191 to 191), filgrastim sndz (193 to 193), filgrastim sndz (194 to 194), filgrastim sndz (210 to 210), filgrastim sndz (212 to 212), filgrastim sndz (213 to 213), filgrastim sndz (216 to 216), filgrastim sndz (217 to 217), filgrastim sndz (233 to 233), filgrastim sndz (234 to 234), filgrastim sndz (237 to 237), filgrastim sndz (238 to 238), filgrastim sndz (239 to 239), filgrastim sndz (258 to 258), filgrastim sndz (259 to 259), filgrastim sndz (260 to 260), filgrastim sndz (261 to 261), filgrastim sndz (262 to 262), tacrolimus monohydrate (274 to 289), filgrastim sndz (282 to 282), lorazepam (288 to 288), oxycodone hydrochloride (288 to 288), filgrastim sndz (288 to 290), tacrolimus monohydrate (290 to 297), filgrastim sndz (293 to 295), ciclosporin (298 to 303), filgrastim sndz (301 to 302), filgrastim sndz (302 to 302), ciclosporin (304 to 310), filgrastim sndz (306 to 306), filgrastim sndz (308 to 308), filgrastim sndz (309 to 309), ciclosporin (311 to 315), ciclosporin (316 to 322), filgrastim sndz (316 to 317), labetalol hydrochloride (322 to 342), ciclosporin (323 to 333), filgrastim sndz (324 to 324), filgrastim sndz (325 to 325), filgrastim sndz (329 to 331), ciclosporin (334 to 342), hydralazine hydrochloride (337 to 337), valganciclovir hydrochloride (339 to ongoing), ciclosporin (343 to 343), labetalol hydrochloride (343 to 350), ciclosporin (344 to 351), labetalol hydrochloride (351 to 356), everolimus (352 to 357), ciclosporin (352 to ongoing), labetalol hydrochloride (357 to ongoing), everolimus (358 to ongoing)

治験薬投与／中断期間			
治験薬	投与開始日～終了日	中断回数	投与中断日～再開日
レテルモビル	1～80	1	80
アシクロビル	1～80	1	80

臨床経過：

治験薬投与開始日（1日目）、レテルモビル群に無作為に割り付けられ、レテルモビル480 mg 1日

1回（シクロスポリン併用せず）並びにバルガンシクロビルに対するプラセボ及びアシクロビル400 mg 1日2回の経口投与を開始した。

治験薬投与70日目、白血球数減少（1.82 × 10^9/L：基準値範囲 4.8～10 × 10^9/L、ベースライン値不明）及び好中球数減少（1.18 × 10^9/L：基準値範囲 2.2～7.6 × 10^9/L、ベースライン値2.72 × 10^9/L：基準値範囲 1.8～8 × 10^9/L）が認められ、重度の白血球減少症及び好中球減少症（重篤な副作用）と診断された。フィルグラスチム（遺伝子組換え）が投与された。治験薬投与97日目、好中球減少症は回復した。

治験薬の投与は白血球減少症により中断、好中球減少症により中止され、治験薬最終投与日は投与80日目であった。

治験薬投与81日目、被験者は全身性疼痛、口痛内疼痛及び口腔内病変を伴う体調不良を訴えた。腹痛を伴わない軟便も訴えたが、呼吸器及び泌尿器症状はなかった。発熱（102.9°F）、白血球数減少（0.36 × 10^9/L：基準値範囲 4.8～10.8 × 10^9/L、ベースライン値不明）及び好中球数減少（0.1 × 10^9/L：基準値範囲 2.6～7.6 × 10^9/L、ベースライン値 2.72 × 10^9/L：基準値範囲 1.8～8 × 10^9/L）が認められ、重度の発熱性好中球減少症（重篤な副作用）と診断された。口腔内細菌培養によりグラム陰性菌及び陽性菌混合の中等度増殖並びに緑膿菌の軽度増殖が認められた。便培養及びパルボウイルス B19検査は陰性であった。被験者は入院し、治験薬投与79～82日目にバンコマイシン塩酸塩、ピペラシリンナトリウム（+）タゾバクタムナトリウム、シプロフロキサシン及びフィルグラスチム（遺伝子組換え）が投与された。治験薬投与82日目、発熱性好中球減少症は回復し、治験薬投与90日目、退院した。治験薬投与111～331日目にフィルグラスチム（遺伝子組換え）が複数回投与された。治験薬投与288日目、骨髄生検を受けた（結果は不明）。

発熱性好中球減少症により治験薬に対して取られた措置はなかった。非重篤な副作用は認められなかった。

治験担当医師により、白血球減少症、好中球減少症及び発熱性好中球減少症は治験薬との関連ありと判断された。

治験薬投与363日目に試験を完了した。その時点で白血球減少症は未回復であった。

被験者 ID：[redacted]

副作用の種類	副作用名	重症度	発現日（相対日）	治験薬との因果関係
重篤な副作用	心房細動	重度	22	あり
重篤な副作用	下痢	重度	49	あり

年齢	性別	人種	民族性
[redacted]歳	[redacted]性	[redacted]	[redacted]

主な移植理由	巣状分節性糸球体硬化症 投与開始5日前に献体腎移植を施行。
病歴	高血圧、巣状分節性糸球体硬化症、末期腎疾患、透析、動静脈瘻手術、高脂血症、心電図PR延長、心電図異常、左脚ブロック、貧血、胆管嚢胞、胃食道逆流性疾患
前治療薬（抗菌剤） (Start Day to Stop Day)	cefazolin (-5 to -5), cefazolin sodium (-5 to -5), sulfamethoxazole;trimethoprim (- 4 to 1), cefazolin (-4 to -4)
前治療薬 (Start Day to Stop Day)	lisinopril (unknown to -6), acetylsalicylic acid (unknown to 98), furosemide (unknown to -6), ergocalciferol (unknown to -6), cinacalcet hydrochloride (unknown to -6), simvastatin (unknown to -5), ascorbic acid;calcium pantothenate;cyanocobalamin;nicotinamide;pyridoxine hydrochloride;riboflavin;thiamine mononitrate (unknown to -6), sucroferric oxyhydroxide (-383 to -6), calcitriol (-90 to -6), paracetamol (-5 to 98), alemtuzumab (-5 to -5), calcium gluconate (-5 to -5), heparin porcine (-5 to -2), methylprednisolone sodium succinate (-5 to -5), sodium chloride (-5 to -4), glucose;sodium chloride (-5 to -4), docusate sodium (-5 to -2), dopamine (-5 to - 4), gluconate sodium;magnesium chloride;potassium chloride;sodium acetate;sodium chloride (-5 to -5), heparin porcine (-5 to -5), hydromorphone (-5 to -4), methylthioninium chloride (-5 to -5), oxycodone hydrochloride (-5 to -5), dexmedetomidine hydrochloride (-5 to -5), fentanyl citrate (-5 to -5), furosemide (- 5 to -5), lidocaine (-5 to -5), mannitol (-5 to -5), midazolam hydrochloride (-5 to -5), ondansetron (-5 to -5), rocuronium bromide (-5 to -5), propofol (-5 to -5), sugammadex (-5 to -5), mycophenolate mofetil (-5 to -3), fluconazole (-4 to 98), omeprazole (-4 to ongoing), oxycodone hydrochloride (-4 to ongoing), simvastatin (-4 to 10), methylprednisolone sodium succinate (-4 to -4), tacrolimus (-4 to -3), furosemide (-3 to -3), methylprednisolone sodium succinate (-3 to -3), mycophenolate mofetil (-2 to 63), macrogol 3350 (-2 to 23), prednisone (-2 to 24), docusate sodium;sennoside a+b (-2 to 23), tacrolimus (-2 to -2), tacrolimus (-1 to 1)
併用薬（抗菌剤） (Start Day to Stop Day)	sulfamethoxazole;trimethoprim (-4 to 1), sulfamethoxazole;trimethoprim (8 to 99), vancomycin (76 to 76)
併用薬 (Start Day to Stop Day)	acetylsalicylic acid (unknown to 98), paracetamol (-5 to 98), fluconazole (-4 to 98), omeprazole (-4 to ongoing), oxycodone hydrochloride (-4 to ongoing), simvastatin (-4 to 10), mycophenolate mofetil (-2 to 63), macrogol 3350 (-2 to 23), prednisone (-2 to 24), docusate sodium;sennoside a+b (-2 to 23), tacrolimus (-1 to 1), tacrolimus (2 to 7), tacrolimus (8 to 8), tacrolimus (9 to 63), atorvastatin (11 to 12), glucose (23 to 23), insulin (23 to 23), electrolytes nos;sodium lactate (23 to 23), sodium chloride (23 to 23), diltiazem (23 to 23), iopamidol (23 to 23), carvedilol (24 to 24), prednisone (25 to 37), carvedilol (25 to 32), carvedilol (33 to 73), prednisone (38 to ongoing), magnesium oxide (64 to 74), tacrolimus (64 to 64), mycophenolate sodium (65 to 70), tacrolimus (65 to 73), vitamin d nos (65 to 98), mycophenolate sodium (73 to 74), sodium chloride (74 to 77), electrolytes nos;sodium lactate (75 to 75), tacrolimus (76 to 76), carvedilol (76 to 76), carvedilol (77 to 108), tacrolimus (77 to 77), tacrolimus (78 to 97), dextromethorphan;promethazine (82 to 84), salbutamol sulfate (82 to 84), lidocaine (98 to 98), ascorbic acid;calcium pantothenate;cyanocobalamin;nicotinamide;pyridoxine hydrochloride;riboflavin;thiamine mononitrate (98 to ongoing), magnesium oxide (98

	to ongoing), methylprednisolone sodium succinate (98 to 99), sodium chloride (98 to 98), tacrolimus (98 to 99), ciclosporin (102 to 148), carvedilol (109 to ongoing), irbesartan (137 to ongoing), ciclosporin (149 to 207), ciclosporin (208 to ongoing), ergocalciferol (208 to ongoing)

治験薬投与／中断期間			
治験薬	投与開始日～終了日	中断回数	投与中断日～再開日
レテルモビル	1～205	0	非該当
アシクロビル	1～205	0	非該当

臨床経過：

治験薬投与開始日（1日目）、レテルモビル群に無作為に割り付けられ、レテルモビル480 mg 1日1回（シクロスポリン併用せず）並びにバルガンシクロビルに対するプラセボ及びアシクロビル400 mg 1日2回の経口投与を開始した。

被験者には高血圧、心電図 PR 延長、左脚ブロック及び心電図異常の病歴があった。治験薬投与22日目、動悸、胸痛及び息切れが発現し、治験薬投与23日目、救急外来を受診した。臨床検査の結果、トロポニン 0.03 µg/L（基準値範囲 ≤0.03 µg/L、ベースライン値不明）、D-ダイマー増加 1.29 mg/L（基準値範囲 0～0.5 mg/L、ベースライン値不明）、BNP 増加 484 ng/L（基準値範囲 10～100 ng/L、ベースライン値不明）であった。胸部 X 線検査で中心静脈うっ血及び著明な心陰影が認められたが、胸水、気胸及び限局性の硬化は認められず、骨にも急性所見は認められなかった。胸部 CT 検査で肺塞栓、下葉の軽度依存性無気肺、心拡大及び主肺動脈拡張は認められなかった。心電図の連続測定の結果、急速心室反応及び心室性期外収縮又は変行伝導を伴う心房細動が認められた。左前下行枝病変及び中等度左室肥大の電位基準を満たす所見であり、QRS 短縮を伴う洞調律、側壁誘導で T 波逆転を伴わない ST 上昇及び早期再分極パターンが認められ、左心房拡大が疑われた。被験者は重度の心房細動（重篤な副作用）及び中等度の心拡大（非重篤な有害事象）との診断により入院し、電解質補液（+）L-乳酸ナトリウム、塩化ナトリウム、ジルチアゼム、イオパミドール及びカルベジロールが投与された。治験薬投与24日目、退院時は無熱で血行動態は安定しており、カルベジロールの投与が継続された。心房細動は回復したが、カルベジロールの投与が継続されていたことから転帰は「回復／消失したが後遺症あり（新たにベースライン状態が設定されたと判断）」となった。本事象により治験薬に対して取られた措置はなかった。

治験薬投与49日目、重度の下痢（重篤な副作用）が確認され、治験薬投与74日目、下痢、食欲不振及び疲労のため入院した。無熱だが低血圧が認められ、下痢に続発した脱水による急性腎障害と診断された。*Clostridium difficile* の DNA 検査は陽性であったが毒素検査は陰性であり、バンコマイシンが投与された。治験薬投与77日目に下痢は回復し、退院した。本事象により治験薬に対して取られた措置はなかった。非重篤な副作用は認められなかった。

治験担当医師により、心房細動及び下痢は治験薬と関連ありと判断された。

治験薬投与367日目、試験を完了した。

被験者 ID：[redacted]

副作用の種類	副作用名	重症度	発現日（相対日）	治験薬との因果関係
重篤な副作用	血中クレアチニン増加	重度	227	あり

年齢	性別	人種	民族性
2[redacted]歳	[redacted]性	[redacted]	[redacted]

主な移植理由	シスチン蓄積症 投与開始7日前に血縁者間生体腎移植を施行。
病歴	変形性関節症、腎尿細管性アシドーシス、ファンコニー症候群、シスチン蓄積症、骨密度減少、心室中隔欠損症、網膜症、代謝性アシドーシス、胃食道逆流性疾患、末期腎疾患、貧血、うつ病、外傷性骨折、尿路感染、不安、甲状腺機能低下症、卵巣嚢胞、胆嚢ポリープ
前治療薬（抗菌剤） (Start Day to Stop Day)	sulfa methoxazole;trimethoprim (-7 to ongoing), cefazolin (-7 to -7)
前治療薬 (Start Day to Stop Day)	ferrous sulfate (-965 to -7), pantoprazole (-965 to ongoing), levothyroxine sodium (-855 to ongoing), potassium citrate (-855 to -7), sertraline (-855 to -7), calcitriol (-805 to -8), calcium carbonate (-761 to -8), indometacin (-757 to -7), melatonin (-336 to -8), sodium bicarbonate (-336 to -7), ascorbic acid;biotin;calcium pantothenate;cyanocobalamin;folic acid;nicotinamide;pyridoxine hydrochloride;riboflavin;thiamine hydrochloride (-336 to -8), colecalciferol (-310 to -7), enalapril (-266 to -7), dronabinol (-266 to -7), mercaptamine bitartrate (-231 to -8), darbepoetin alfa (-19 to -7), paracetamol (-7 to -5), methylprednisolone sodium succinate (-7 to -4), mycophenolate mofetil (-7 to -3), nystatin (-7 to 30), prednisone (-7 to 6), sennoside a+b (-7 to 13), basiliximab (-7 to -7), ondansetron (-7 to -7), risperidone (-7 to 12), tacrolimus (-6 to -6), hydromorphone (-6 to -5), potassium citrate (-6 to -1), mercaptamine bitartrate (-6 to ongoing), colecalciferol (-6 to ongoing), sertraline (-5 to ongoing), calcitriol (-5 to ongoing), calcium (-5 to ongoing), potassium chloride (-5 to -5), sodium bicarbonate (-5 to -5), tacrolimus (-5 to -5), sodium bicarbonate (-4 to 1), paracetamol;tramadol (-4 to 38), tacrolimus (-4 to -4), basiliximab (-3 to -3), sodium phosphate (-3 to -3), ondansetron (-3 to ongoing), tacrolimus (-3 to -3), tacrolimus (-2 to -1), mycophenolate mofetil (-2 to -2), mycophenolate mofetil (-1 to 6), potassium chloride (-1 to 51), sodium phosphate (1 to 2)
併用薬（抗菌剤） (Start Day to Stop Day)	sulfa methoxazole;trimethoprim (-7 to ongoing), piperacillin;tazobactam (55 to 59), ciprofloxacin (59 to 62), piperacillin (71 to 72), ciprofloxacin (72 to 86), ceftriaxone (72 to 78), nitrofurantoin (84 to 122), piperacillin;tazobactam (144 to 144), meropenem (145 to 150), ertapenem (150 to 158), ciprofloxacin (160 to 164), cefazolin (189 to 189), ciprofloxacin (189 to 189)
併用薬 (Start Day to Stop Day)	pantoprazole (-965 to ongoing), levothyroxine sodium (-855 to ongoing), nystatin (-7 to 30), prednisone (-7 to 6), sennoside a+b (-7 to 13), risperidone (-7 to 12), mercaptamine bitartrate (-6 to ongoing), colecalciferol (-6 to ongoing), sertraline (- 5 to ongoing), calcitriol (-5 to ongoing), calcium (-5 to ongoing), sodium bicarbonate (-4 to 1), paracetamol;tramadol (-4 to 38), ondansetron (-3 to ongoing), mycophenolate mofetil (-1 to 6), potassium chloride (-1 to 51), sodium phosphate (1 to 2), trazodone (1 to 12), tacrolimus (1 to 5), sodium bicarbonate (3 to 8), levocarnitine (3 to ongoing), tacrolimus (6 to 14), loperamide (6 to 38), mycophenolate mofetil (7 to 7), prednisone (7 to 13), mycophenolic acid (8 to 78), sodium bicarbonate (9 to 13), risperidone (13 to ongoing), trazodone (13 to ongoing), prednisone (14 to 51), sodium bicarbonate (14 to 150), tacrolimus (15 to 16), darbepoetin alfa (17 to 21), magnesium gluconate (17 to 37), tacrolimus (17 to 19), tacrolimus (20 to 29), dronabinol (20 to ongoing), darbepoetin alfa (22 to 29), sertraline (24 to 24), tacrolimus (30 to 35),

	nystatin (31 to 69), tacrolimus (36 to 37), magnesium gluconate (38 to 150), tacrolimus (38 to 42), tacrolimus (43 to 49), tacrolimus (50 to 51), potassium chloride (52 to 143), potassium chloride (52 to 52), prednisone (52 to 78), tacrolimus (52 to 56), tacrolimus (57 to 65), loperamide (59 to 129), tacrolimus (66 to 71), sodium chloride (71 to 78), tacrolimus (72 to 74), tacrolimus (75 to 82), mycophenolic acid (79 to 143), prednisone (79 to ongoing), tacrolimus (83 to 113), tinzaparin (105 to ongoing), tacrolimus (114 to 126), tacrolimus (127 to 150), sodium bicarbonate (144 to 146), ondansetron (144 to 145), mycophenolate sodium (144 to 180), potassium chloride (145 to 164), potassium chloride (146 to 146), tacrolimus (151 to 167), chlorhexidine gluconate;lidocaine (160 to 160), iohexol (160 to 160), sodium bicarbonate (164 to ongoing), tacrolimus (168 to 211), remifentanil (189 to 189), propofol (189 to 189), ondansetron (189 to 189), lidocaine (189 to 189), hydromorphone (189 to 189), fentanyl (189 to 189), electrolytes nos (189 to 189), caffeine;codeine;paracetamol (189 to 189), macrogol 3350 (190 to 192), tacrolimus (212 to 213), tacrolimus (214 to 217), tacrolimus (218 to 234), tacrolimus (235 to 236), tacrolimus (237 to 238), tacrolimus (239 to 272), tacrolimus (273 to 321), tacrolimus (322 to 335), tacrolimus (336 to 345), tacrolimus (346 to 351), tacrolimus (352 to 355), tacrolimus (356 to ongoing)

治験薬投与／中断期間			
治験薬	投与開始日～終了日	中断回数	投与中断日～再開日
レテルモビル	1～197	0	非該当
アシクロビル	1～197	0	非該当

臨床経過：

治験薬投与開始日（1日目）、レテルモビル群に無作為に割り付けられ、レテルモビル480 mg 1日1回（シクロスポリン併用せず）並びにバルガンシクロビルに対するプラセボ及びアシクロビル400 mg 1日2回の経口投与を開始した。

治験薬投与144日目、発熱、悪心、嘔吐及び悪寒のため入院した。バイタルサインは体温38.5°C、血圧90/55 mmHg、心拍数91回／分、呼吸数16回／分、酸素飽和度97%及び血中クレアチニン149 µmol/L（基準値範囲 40～100 µmol/L、ベースライン値 282 µmol/L）であり、尿培養は *Klebsiella oxytoca* 及び *Enterobacter cloacae* complex 陽性、血液培養は陰性であった。中等度の腎盂腎炎（重篤な有害事象）及び中等度の急性腎障害（非重篤な有害事象）と診断され、炭酸水素ナトリウム、ピペラシリン (+) タゾバクタム、オンダンセトロン、メロペネム及び塩化カリウムが投与された。投与145～148日目に、急性腎障害のためアシクロビルの用量を400 mg 1日1回に減量した。

治験薬投与148日目、急性腎障害は回復し、投与149日目に膀胱鏡下でステントが抜去された。治験薬投与150日目、腎盂腎炎は回復した。同日に退院し ertapenem による治療を継続した。

治験薬投与156日目、中等度の血中クレアチニン増加（非重篤な有害事象）が報告されたが、臨床検査値は報告されなかった。治験薬投与158～161日目、治験薬投与164日目及び治験薬投与166～181日目に、本事象のためアシクロビルの用量を400 mg 1日1回に減量した。治験薬投与181日目、血中クレアチニン増加は回復した。

治験薬投与197日目、尿潜血陽性（3+）となり、軽度の間欠的血尿（非重篤な有害事象、発現日：投与191日目）と診断された。本事象及び治験薬に対する処置はなく、同日に治験薬投与を完了し

た。

治験薬投与227日目、重度の血中クレアチニン増加が認められた。治験薬投与232日目の腎超音波検査で、非特異的腎疾患の所見と一致する腎皮質のエコー輝度上昇がみられた。ダブル J ステントの挿入位置は良好と思われたが、右側腎集合管系に持続的な軽度充満、大腎杯及び小腎杯に軽度拡張がみられ、腎洞及び近位尿管の周囲に瘢痕化又は線維化／狭窄の所見と一致する軽度尿路上皮肥厚がみられた。腎動脈吻合部で収縮期最高血流速度の増加がみられ、早期の線維化／狭窄が疑われた。上記の他には、移植腎に血行動態学的に有意な狭窄は認められなかった。

治験薬投与234日目、血中クレアチニン増加（重篤な副作用、発現日：投与227日目）のため入院した。治験薬投与235日目、移植腎生検（針生検、移植後8ヵ月）で拒絶反応は認められなかった。水腎症によるものと思われる限局性の嚢胞状拡張及び尿細管の破裂、並びに中等度の炎症を伴う軽度間質性腎線維症及び尿細管萎縮が認められ、閉塞性腎症は除外された。血中タクロリムス濃度は治療域以下（1 µg/L 未満）であり、治験薬投与中止によるものと考えられた。腎臓専門医の見解は、治療域以下の血中タクロリムス濃度に起因する拒絶反応疑いであった。被験者の体調は良好で本事象による新たな症状はなく、タクロリムスは増量された。治験薬投与237日目に膀胱鏡下でステントが抜去された。治験薬投与239日目にステントが再挿入され、腎機能が改善した。急性腎障害の病因は、膀胱圧上昇及び尿管が短いことによる水腎症と考えられた。基礎疾患のシスチン蓄積症により尿産生過剰であるものの、膀胱容積の過増により無症候性に膀胱圧に耐えていたが、水腎症の発症に至ったと考えられた。治験薬投与241日目に退院し、退院時診断は移植腎の急性腎障害及びシスチン蓄積症であった。被験者は外来患者としてフォローアップされ、両側の腎摘出術とその後、尿管を使用した尿管再建が計画された。治験薬投与344日目に両側腹腔鏡下腎摘除術、尿管摘除術、尿管腎盂吻合術及び尿管ステント留置術が施行された。治験薬投与351日目に血中クレアチニン増加は回復したと判断された。治験薬投与364日目に間欠的血尿は回復した。非重篤な副作用は認められなかった。

治験担当医師により、血中クレアチニン増加（発現日：治験薬投与227日目）は治験薬との関連ありと判断された。

治験薬投与367日目、試験を完了した。

2.7.6.2.2　腎移植患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（042試験）［評価資料］

治験総括報告書[5.3.5.2: P042]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.2.1　試験方法の概要

治験実施計画書標題

日本人の成人腎移植患者を対象に CMV 感染及び感染症の予防を目的としてレテルモビルを投与した際の安全性、有効性及び薬物動態を評価する単群非盲検第Ⅲ相試験

実施医療機関

多施設共同（日本1ヵ国、計4施設）

治験期間

2019年12月27日（第1症例の組入れ日）～2022年10月6日（最終症例の最終来院日）

開発の相

第Ⅲ相

投与期間及び後観察期間

治療期：28週まで

フォローアップ期：28～52週

目的及び評価項目

【主要目的及び評価項目】

- 有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象を発現した被験者の割合に基づき、レテルモビルの安全性及び忍容性を評価する。

【副次目的及び評価項目】

- 移植後28週及び52週以内の、中央判定（独立した中央判定委員会）による CMV 感染症を発症した被験者又は1) CMV 抗原血症法陽性（治験実施医療機関で測定）又は2）定量可能な CMV DNA 血症（治験実施医療機関で測定）に基づき抗 CMV 療法を開始した被験者の割合を指標として、レテルモビルの有効性（CMV 感染症及び CMV 感染の予防効果）を評価する。
- 移植後28週及び52週以内の、中央判定による CMV 感染症を発症した被験者の割合を指標として、レテルモビルの有効性を評価する。

- 移植後28週及び52週以内の、定量可能なCMV DNA血症（中央検査機関で測定）がみられた被験者の割合を指標として、レテルモビルの有効性を評価する。
- 日本人腎移植患者におけるレテルモビルの薬物動態を評価する。

<u>試験デザイン</u>

042試験は、D+又はR+の日本人成人腎移植患者を対象にCMV感染及び感染症の発症抑制を目的としてレテルモビルを投与した際の安全性、有効性及び薬物動態を評価した第Ⅲ相、単群、多施設共同、非盲検試験である。

約20例の日本人腎移植患者を組み入れ、移植後7日以内にレテルモビルの投与を開始し、投与を28週まで継続した。計20例のうち、CMV感染症の発現リスクが最も高いD+/R−腎移植患者を10例以上組み入れることとした。治験薬投与完了後、52週までフォローアップし、遅発性のCMV感染症の発現を評価した。

<u>用法及び用量</u>

- レテルモビル480 mg（240 mg錠2錠）を1日1回経口投与。シクロスポリンを併用している場合は、レテルモビル240 mg（240 mg錠1錠）を1日1回経口投与。

嚥下不能及び／又は錠剤の吸収を妨げる可能性がある状態の被験者には、レテルモビル480 mg、又はシクロスポリンを併用している場合はレテルモビル240 mgを1日1回静脈内投与することとした。

<u>主な選択基準</u>

1) 同意取得時の年齢が18歳以上の日本人男性又は女性
2) ドナー及びレシピエントのCMV抗体保有状況が以下のいずれかに合致する者：
    a) CMV抗体陽性ドナー／CMV抗体陰性レシピエント（D+/R−）
    割付け前90日以内にレシピエントのCMV IgG抗体が陰性（R−）であることが確認されており、かつ、スクリーニング時点でCMV IgG抗体陽性ドナー（D+）からの同種腎移植が予定され、割付け時点でD+のドナーからの同種腎移植を受けている。
    <u>注</u>：臓器提供直前のCMV抗体陽性輸血のみによってCMV抗体陽性が確認されているドナーは、抗体陽性ドナーとみなさないものとした。
    b) CMV抗体陽性レシピエント（R+）
    レシピエントのCMV IgG抗体が陽性（R+）であることが確認されており、治験担当医師がレテルモビルの200日予防投与が有益であると判断した者。
    <u>注</u>：ドナーのCMV抗体は陽性、陰性いずれも許容した（D+/R+又はD−/R+）。

3)　スクリーニング時点で初回又は2回目の同種腎移植が予定されており、かつ割付け時点で初回又は2回目の同種腎移植を受けている患者。
4)　割付け時点で腎移植後0日（移植当日）から7日以内の者。

統計計画及び解析

【解析対象集団】

有効性の解析対象集団はFASとした。FASは、治験薬を1回以上投与され、D+/R−、D+/R+又はD−/R+であり、投与開始1日目にCMV DNAが検出されない（中央検査機関にて測定）すべての被験者から構成される。

薬物動態の解析対象集団は、少なくとも1つの測定可能な薬物動態評価用検体が得られた被験者から構成される。

安全性の解析対象集団はAPaT集団とした。APaT集団は、治験薬投与を1回以上受けたすべての被験者から構成される。

【有効性】

各有効性評価項目について、被験者の割合及び95%信頼区間を時点ごとに算出した。ドナー及びレシピエントのCMV抗体保有状況による結果を評価するため、D+/R−及びR+（D+/R+又はD−/R+）の部分集団別に有効性評価項目を要約した。

【薬物動態】

レテルモビルの薬物動態パラメータについて、要約統計量を算出した。

【安全性】

有害事象を発現した被験者数及び発現割合を要約した。また臨床検査値、バイタルサイン及び心電図の変動を要約した。

2.7.6.2.2.2　被験者の内訳及びベースライン特性

2.7.6.2.2.2.1　被験者の内訳

組み入れられた22例のうち、全例が治験薬の投与を受け、17例が治験薬投与を完了、5例が治験薬投与を中止、20例が試験を完了、2例が試験を中止した。22例全例がレテルモビル480 mgを経口投与された。シクロスポリンとレテルモビル240 mgの併用投与、及びレテルモビルの静脈内投与を受けた被験者はいなかった。

2.7.6.2.2.2.2 人口統計学的特性及びベースライン特性

- 年齢の中央値（範囲）：47.0歳（25～70歳）
- 性別：男性16例（72.7%）、女性6例（27.3%）
- 人種：日本人22例（100%）
- CMV 抗体保有状況：D+/R− 12例（54.5%）、D+/R+ 9例（40.9%）、D−/R+ 1例（4.5%）

2.7.6.2.2.2.3 解析対象集団

FAS：21例

PK：22例

APaT 集団：22例

2.7.6.2.2.3 有効性及び薬物動態の結果

<u>有効性</u>

- 移植後28週以内に中央判定による CMV 感染症を発症した被験者はいなかった。移植後52週以内に中央判定による CMV 感染症を発症した被験者は21例中2例であった。いずれも D+/R−の被験者であり、中央判定では CMV 症候群と判定された。
- 移植後28週以内に中央判定による CMV 感染症の発症又は抗 CMV 療法の開始した被験者（複合評価項目として解析）はいなかった。移植後52週以内に複合評価項目に該当した被験者は21例中4例であり、いずれも D+/R−であった。
- 定量可能な CMV DNA 血症（中央検査機関で測定）は、移植後28週以内に21例中1例、移植後52週以内に21例中5例にみられ、いずれも D+/R−の被験者であった。
- R+（D+/R+又は D−/R+）の被験者では、有効性評価項目に該当する事象は認められなかった。

<u>薬物動態</u>

- 日本人腎移植患者にレテルモビル480 mg を1日1回反復経口投与した際、レテルモビルの Tmax の中央値は2.50時間であった。投与1週目の AUCtau、Cmax 及び Ctrough の幾何平均は、それぞれ156,000 ng·hr/mL、17,900 ng/mL 及び1,700 ng/mL であった。

2.7.6.2.2.4 安全性の結果

治療期の有害事象の要約を[表 2.7.6.2-2]に示し、発現割合0%超の有害事象及び副作用をそれぞれ[付録 2.7.6.2-4]及び[付録 2.7.6.2-5]に示す。

- 治療期に最も多く認められた有害事象（発現割合10%以上）は、口内炎（4例、18.2%）並びに下痢、尿路感染、好中球数減少及び高脂血症（各3例、13.6%）であった。副作用は4例（18.2%）に認められ、その内訳は、白血球減少症、下痢、悪心及び血中アルカリホス

ファターゼ増加（各1例）であった。

- 治験薬投与中止に至った有害事象は3例（13.6%）に認められ、このうち白血球減少症（1例）は、治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された。
- 重篤な有害事象は7例（31.8%）に認められたが、治験担当医師によりいずれも治験薬との因果関係は否定された。また、死亡例はなかった。

表 2.7.6.2-2　有害事象の要約（治療期）（APaT 集団）（042 試験）

Adverse Event Summary
Treatment Phase
(All Participants as Treated) (P042)

	Letermovir	
	n	(%)
Participants in population	22	
with one or more adverse events	20	(90.9)
with no adverse event	2	(9.1)
with drug-related[a] adverse events	4	(18.2)
with serious adverse events	7	(31.8)
with serious drug-related adverse events	0	(0.0)
who died	0	(0.0)
discontinued drug due to an adverse event	3	(13.6)
discontinued drug due to a drug-related adverse event	1	(4.5)
discontinued drug due to a serious adverse event	2	(9.1)
discontinued drug due to a serious drug-related adverse event	0	(0.0)
[a] Determined by the investigator to be related to the drug.		

Source:　[P042MK8228: adam-adsl; adae]

2.7.6.2.2.5　結論

日本人成人腎移植患者に対して、レテルモビルを移植後7日以内に開始し、28週まで（約200日）投与したところ、以下の結果が得られた。

- レテルモビルの忍容性は概して良好であった。
- D+/R−の被験者では、移植後28週以内に中央判定による CMV 感染症の発症は認められず、移植後52週以内に中央判定で CMV 症候群と判断された CMV 感染症が2例に認められた。
- D+/R+又は D−/R+の被験者では、移植後52週まで CMV 感染症の発症は認められなかった。
- レテルモビル480 mg を1日1回反復経口投与した際、投与1週目の AUCtau、Cmax 及び Ctrough の幾何平均は、それぞれ156,000 ng·hr/mL、17,900 ng/mL 及び1,700 ng/mL であった。

2.7.6.2.2.6 付録

付録 2.7.6.2-4有害事象の発現例数（発現割合 0%超）（治療期）（APaT 集団）（042 試験）

Participants With Adverse Events
(Incidence > 0%)
Treatment Phase
(All Participants as Treated) (P042)

	Letermovir	
	n	(%)
Participants in population	22	
with one or more adverse events	20	(90.9)
with no adverse events	2	(9.1)
血液およびリンパ系障害	**4**	**(18.2)**
貧血	2	(9.1)
白血球減少症	2	(9.1)
心臓障害	**2**	**(9.1)**
微小血管性冠動脈疾患	1	(4.5)
動悸	1	(4.5)
胃腸障害	**10**	**(45.5)**
上腹部痛	1	(4.5)
便秘	1	(4.5)
下痢	3	(13.6)
口腔内潰瘍形成	1	(4.5)
悪心	2	(9.1)
口内炎	4	(18.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	**1**	**(4.5)**
倦怠感	1	(4.5)
発熱	1	(4.5)
免疫系障害	**1**	**(4.5)**
移植拒絶反応	1	(4.5)
感染症および寄生虫症	**7**	**(31.8)**
アデノウイルス性出血性膀胱炎	1	(4.5)
膀胱炎	1	(4.5)
帯状疱疹	1	(4.5)
上咽頭炎	1	(4.5)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1	(4.5)
扁桃炎	1	(4.5)
尿路感染	3	(13.6)
創部膿瘍	1	(4.5)

Participants With Adverse Events
(Incidence > 0%)
Treatment Phase
(All Participants as Treated) (P042)

	Letermovir	
	n	(%)
傷害、中毒および処置合併症	**4**	**(18.2)**
移植腎の合併症	1	(4.5)
瘢痕ヘルニア	2	(9.1)
創離開	1	(4.5)
臨床検査	**5**	**(22.7)**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(4.5)
血中アルカリホスファターゼ増加	1	(4.5)
尿中ブドウ糖陽性	1	(4.5)
好中球数減少	3	(13.6)
尿潜血陽性	1	(4.5)
代謝および栄養障害	**3**	**(13.6)**
高脂血症	3	(13.6)
筋骨格系および結合組織障害	**2**	**(9.1)**
背部痛	1	(4.5)
骨壊死	1	(4.5)
精神障害	**2**	**(9.1)**
不眠症	2	(9.1)
腎および尿路障害	**4**	**(18.2)**
血尿	2	(9.1)
水腎症	1	(4.5)
尿閉	1	(4.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**1**	**(4.5)**
呼吸困難	1	(4.5)
咽頭潰瘍	1	(4.5)
皮膚および皮下組織障害	**3**	**(13.6)**
ざ瘡	1	(4.5)
湿疹	1	(4.5)
発疹	1	(4.5)

Participants With Adverse Events
(Incidence > 0%)
Treatment Phase
(All Participants as Treated) (P042)

	Letermovir	
	n	(%)
血管障害	**2**	**(9.1)**
高血圧	1	(4.5)
リンパ嚢腫	1	(4.5)

Every participant is counted a single time for each applicable row and column.

A system organ class/bolded term or specific adverse event appears on this report only if it meets the criterion in the report title.

MedDRA version 25.1.

Source: [P042MK8228: adam-adsl; adae]

付録 2.7.6.2-5副作用の発現例数（発現割合 0%超）（治療期）（APaT 集団）（042 試験）

Participants With Drug-Related Adverse Events
(Incidence > 0%)
Treatment Phase
(All Participants as Treated) (P042)

	Letermovir	
	n	(%)
Participants in population	22	
with one or more drug-related adverse events	4	(18.2)
with no drug-related adverse events	18	(81.8)
血液およびリンパ系障害	**1**	**(4.5)**
白血球減少症	1	(4.5)
胃腸障害	**2**	**(9.1)**
下痢	1	(4.5)
悪心	1	(4.5)
臨床検査	**1**	**(4.5)**
血中アルカリホスファターゼ増加	1	(4.5)

Every participant is counted a single time for each applicable row and column.
A system organ class/bolded term or specific adverse event appears on this report only if it meets the criterion in the report title.
MedDRA version 25.1.

Source: [P042MK8228: adam-adsl; adae]