

**サーティカン特定使用成績調査  
(CRAD001A1401, 心移植)の最終集計結果 (再審査終了)**

最新情報に基づき、薬剤を適正かつ安全にご使用いただくために、サーティカン特定使用成績調査 (CRAD001A1401, 心移植) の最終集計結果 (再審査終了) を、ノバルティスファーマ株式会社 医療関係者向け情報サイト (DR's Net) に掲載致しました。

<留意点>

- 2007年3月～2017年9月の間で収集された情報です
- 薬機法14条の4に定められる再審査は終了しています
- 再審査申請資料として評価された成績です

添付文書 2019年7月改訂 (第1版) ※ 抜粋

**【効能又は効果】**

下記の臓器移植における拒絶反応の抑制  
心移植, 腎移植, 肝移植

**【用法及び用量】**

<心移植>

通常, 成人にはエベロリムスとして1.5mgを, 1日2回に分けて経口投与する。なお, 開始用量は1日量として3mgまでを用いることができる。患者の状態やトラフ濃度によって適宜増減する。

<腎移植>

通常, 成人にはエベロリムスとして1.5mgを, 1日2回に分けて経口投与する。患者の状態やトラフ濃度によって適宜増減する。

<肝移植>

通常, 成人にはエベロリムスとして2.0mgを, 1日2回に分けて経口投与する。患者の状態やトラフ濃度によって適宜増減する。なお, 原則, エベロリムスの投与開始は移植後4週以降とする。

**※本剤の使用に際しては, 最新の添付文書をご参照ください。**

ノバルティスファーマ株式会社

## 目 次

目 次	2
表 一 覧	3
図 一 覧	4
1 調査の要約	5
2 略語一覧	7
3 結果	8
3.1 対象患者及び医療機関数	8
3.2 症例構成	9
3.3 患者背景	10
3.4 本剤の投与状況	17
3.4.1 観察期間及び本剤の投与状況	17
3.4.2 中止・脱落症例	19
3.5 安全性	20
3.5.1 有害事象	20
3.5.2 副作用	31
3.5.3 死亡例	44
3.5.4 重点調査項目及び注目すべき調査項目	46
3.5.5 患者背景要因別安全性解析	58
3.5.6 CMV, PCP 感染に対する予防投与有無別の CMV, PCP 感染発現状況	63
3.5.7 特別な背景を有する患者	64
3.6 有効性	66
3.6.1 患者背景要因別有効性解析	72
3.6.2 特別な背景を有する患者	81
3.7 その他の解析	82
3.7.1 エベロリムスの血中濃度	82
3.7.2 併用 CNI の用量調整	92
3.7.3 冠動脈最大内膜肥厚の変化	93
4 考察	95
4.1 調査結果及び結論	95
4.1.1 安全性	95
4.1.2 有効性	96
4.2 調査方法等の限界	97
4.3 結果の解釈	97
4.4 一般化可能性	98
5 結論	98

## 表 一 覧

Table 3-1	設立主体別調査医療機関数・症例数（調査票収集症例）	8
Table 3-2	人口統計学的特性及び疾患特性（安全性解析対象症例）	10
Table 3-3	併用 CNI 別患者集団の症例構成率（安全性解析対象症例）	14
Table 3-4	人口統計学的特性及び疾患特性（併用 CNI 別患者集団）	14
Table 3-5	観察期間及び本剤の投与状況（安全性解析対象症例，併用 CNI 別患者集団）	18
Table 3-6	中止・脱落症例の内訳（安全性解析対象症例）	19
Table 3-7	有害事象発現状況（安全性解析対象症例，併用 CNI 別患者集団）	20
Table 3-8	本剤投与中止時に継続していた重篤な副作用の一覧（安全性解析対象症例）	27
Table 3-9	重篤な有害事象発現状況（安全性解析対象症例，併用 CNI 別患者集団）	28
Table 3-10	副作用発現状況（安全性解析対象症例，併用 CNI 別患者集団）	32
Table 3-11	発現時期別の副作用発現状況（安全性解析対象症例）	37
Table 3-12	重点調査項目及び注目すべき調査項目の有害事象等発現状況（安全性解析対象症例）	47
Table 3-13	重点調査項目及び注目すべき調査項目の有害事象等発現状況（併用 CNI 別患者集団）	50
Table 3-14	患者背景要因別の副作用発現状況	58
Table 3-15	CMV，PCP 感染に対する予防投与有無別の事象発現状況	63
Table 3-16	小児（15 歳未満）及び 18 歳未満の患者における副作用発現状況	64
Table 3-17	有効性評価 [拒絶反応，移植心の生着及び生存の有無]（有効性解析対象症例，併用 CNI 別患者集団）	67
Table 3-18	拒絶反応の発現率に関する Kaplan-Meier 推定値（有効性解析対象症例，併用 CNI 別患者集団）	68
Table 3-19	移植心の廃絶の発現率に関する Kaplan-Meier 推定値（有効性解析対象症例，併用 CNI 別患者集団）	70
Table 3-20	死亡率に関する Kaplan-Meier 推定値（有効性解析対象症例，併用 CNI 別患者集団）	71
Table 3-21	患者背景要因別有効性解析 [拒絶反応]（有効性解析対象症例）	72
Table 3-22	患者背景要因別有効性解析 [生着]（有効性解析対象症例）	75
Table 3-23	患者背景要因別有効性解析 [生存]（有効性解析対象症例）	78
Table 3-24	エベロリムスの血中濃度測定を実施した医療機関・症例数の割合（安全性解析対象症例）	82
Table 3-25	最終測定時のエベロリムスの血中トラフ濃度	82
Table 3-26	エベロリムスの血中トラフ濃度及び 1 日投与量の推移（安全性解析対象症例）	84
Table 3-27	エベロリムスの血中トラフ濃度別の安全性（安全性解析対象症例）	85
Table 3-28	エベロリムスの血中トラフ濃度別の安全性（併用 CNI 別患者集団）	86

Table 3-29	エベロリムスの血中トラフ濃度別の有効性（有効性解析対象症例）	87
Table 3-30	エベロリムスの血中トラフ濃度別の有効性（併用 CNI 別患者集団）	88
Table 3-31	小児（15 歳未満）／非小児（15 歳以上）におけるエベロリムスの最終血中トラフ濃度	89
Table 3-32	小児（15 歳未満）／非小児（15 歳以上）におけるエベロリムスの血中トラフ濃度別の安全性	90
Table 3-33	小児（15 歳未満）／非小児（15 歳以上）におけるエベロリムスの血中トラフ濃度別の有効性	91
Table 3-34	本剤投与開始後 2 年間に於ける併用 CNI の用量調整（安全性解析対象症例）	92
Table 3-35	本剤投与開始時から最終評価時にかけての冠動脈最大内膜厚の変化（安全性解析対象症例）	94
Table 4-1	エベロリムスの最終血中トラフ濃度別の有効性及び安全性	98

## 図一覧

Figure 3-1	症例構成図	9
Figure 3-2	拒絶反応の発現率に関する Kaplan-Meier 推定値（有効性解析対象症例）	68
Figure 3-3	拒絶反応の発現率に関する Kaplan-Meier 推定値（併用 CNI 別患者集団）	68
Figure 3-4	移植心の廃絶の発現率に関する Kaplan-Meier 推定値（有効性解析対象症例）	69
Figure 3-5	移植心の廃絶の発現率に関する Kaplan-Meier 推定値（併用 CNI 別患者集団）	70
Figure 3-6	死亡率に関する Kaplan-Meier 推定値（有効性解析対象症例）	71
Figure 3-7	死亡率に関する Kaplan-Meier 推定値（併用 CNI 別患者集団）	71
Figure 3-8	エベロリムスの血中トラフ濃度	83

## 1 調査の要約

調査の標題	サーティカン®錠 心移植患者特定使用成績調査
キーワード	日本, サーティカン®錠, エベロリムス, 心移植における拒絶反応, 非介入
根拠及び背景	<p>2007年1月26日の「心移植における拒絶反応の抑制」の承認時に以下の承認条件が付与され、承認条件に対する対応として本調査を実施した。</p> <p>&lt;承認条件&gt;</p> <p>国内での治験は実施されておらず、患者数が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。</p>
調査の課題及び目的	<p>申請される「効能・効果」「用法・用量」に関し国内臨床試験は行われなかった。そのため国内における安全性・有効性は十分確立しておらず、また、本剤は長期に使用されることから、新規心移植症例のみならず、他剤からの切替え・追加症例を含めた全症例を対象に観察期間を再審査期間終了までとする特定使用成績調査を実施し、安全性を評価するとともに、拒絶反応の発現、生存・生着を指標とした有効性の調査を目的とする。また、小児、高齢者、妊産婦、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者が組み込まれた場合には、これら患者に対する安全性、有効性についての問題点の有無を検討する。</p>
調査デザイン	<p>本調査は中央登録方式で実施した。調査予定症例数は全症例、観察期間は初回投与後から再審査期間終了までとし、本剤開始後3ヵ月、6ヵ月、1年目、以降毎年1回調査票を収集することとした。</p>
調査の要件	<p>心移植を専門とする医師のいる心移植認定施設、渡航移植を受け入れている医療機関</p>
対象患者	<p>新規心移植患者及び他剤からの切り替え患者</p>
調査項目及びデータ源	<p>有害事象、生着の有無、拒絶反応、患者背景、本剤の使用状況、併用薬剤、New York Heart Association 心機能分類、冠動脈最大内膜厚とその測定部位、心機能、血圧、妊娠の有無、臨床検査値、重点調査項目（心機能の異常、過敏症、悪性腫瘍、肺臓炎、間質性肺炎、感染症、血栓塞栓症、肝機能、腎機能）</p> <p>データ源：実施医療機関の通常の診療記録又は調査票の記載</p>
結果	<p>2017年4月27日までに300名が登録され、転院症例が37名いたため紐付後の登録症例は263名であった。1名の調査票の回収が不能であったため、262名の調査票が固定された。</p> <p>安全性解析対象除外症例11名を除いた251名を安全性解析対象症例とした。有効性解析除外はいなかったため安全性解析除外症例と同じであった。</p>

	<p>安全性観察期間（平均値±標準偏差）は 1520.8 ± 1039.52 日で、本剤実投与期間（平均値±標準偏差）は 1476.0 ± 1028.20 日であった。本剤 1 日平均投与量（平均値±標準偏差）は 1.7 ± 0.87mg であった。</p> <p>副作用の発現率は 50.60%（127 / 251 名）であった。</p> <p>有効性は、拒絶反応の発現率が 14.3%（36 / 251 名）、生着率が 97.2%（244 / 251 名）、生存率が 95.62%（240 / 251 名）であった。</p>
<p>考察</p>	<p>安全性及び有効性解析対象症例 251 名における長期の使用実態下での安全性及び有効性を確認した結果、安全性観察期間（平均）が 4 年を超えた本調査の副作用発現率 50.60%（127 / 251 例）は、本剤の承認時の副作用発現率※71.4%（300 / 420 名）に比して低かった。また、本調査の有効性は、承認時の有効性データ※と比して、生着率において若干低い値が認められたが、大きな差はなくいずれの指標についても同様の値であった。</p> <p>※新規心移植患者を対象とした海外臨床試験（B253 試験） [24 ヶ月のデータ]</p> <p>本剤を心植患者に対して長期使用したときの安全性については、承認時データから予測されたリスクを上回る結果は認められず、添付文書における注意喚起を継続することで、新たな対応は不要と考える。</p> <p>また、本剤を心移植患者に対して長期使用したときの有効性については、承認時の臨床試験データを支持する結果であったと考える。</p>
<p>販売承認取得者</p>	<p>ノバルティスファーマ株式会社</p>

## 2 略語一覧

略号	略していない語 (英)	略していない語 (日)
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
HIV	human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
HLA	human leukocyte antigen	ヒト白血球抗原
LAD	left anterior descending artery	左前下行枝
LCX	left circum flex artery	左回旋枝
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
PCP	pneumocystis pneumonia	ニューモシスチス肺炎
PT	Preferred Term	基本語
PTLD	posttransplantation lymphoproliferative disorder	移植後リンパ増殖性障害
RCA	right coronary artery	右冠動脈
SOC	System Organ Class	器官別大分類

### 3 結果

本調査は、本剤を投与した患者の全例を対象に、登録期間を 2007 年 3 月 16 日から再審査期間終了日である 2017 年 1 月 25 日までの計画で実施した。本報告書では、最終報告書として、収集及び固定されたすべての調査票単位のデータを用いて集計及び解析を行った結果を記載する。

#### 3.1 対象患者及び医療機関数

2017 年 4 月 27 日までに 16 医療機関から 300 名（転院症例含む）が登録され、262 名の調査票が収集及び固定された。

調査票収集症例における設立主体別の調査医療機関数・症例数を Table 3-1 に示す。

設立主体の内訳は全体で 16 医療機関、259 名のうち、国立・府県立・市立・私立大学病院が 10 医療機関（62.5%）/ 192 名（73.28%），厚生労働省開設の国立病院が 1 医療機関（6.25%）/ 63 名（24.05%），都道府県立・市町村立病院が 3 医療機関（18.75%）/ 3 名（1.15%），上記以外の公的病院が 1 医療機関（6.25%）/ 3 名（1.15%），上記以外の法人・個人等の開設病院が 1 医療機関（6.25%）/ 1 名（0.38%）であり、開業医・診療所はなかった。

**Table 3-1 設立主体別調査医療機関数・症例数（調査票収集症例）**

設立主体分類	設立主体	医療機関数*1 (%)	症例数*2 (%)
全体		16 (100.00)	262 (100.00)
A	国立・府県立・市立・私立大学病院	10 (62.50)	192 (73.28)
B	厚生労働省開設の国立病院	1 (6.25)	63 (24.05)
C	都道府県立・市町村立病院	3 (18.75)	3 (1.15)
D	A～C 以外の公的病院	1 (6.25)	3 (1.15)
E	A～D 以外の法人・個人等の開設病院	1 (6.25)	1 (0.38)
F	開業医・診療所	0 (0.00)	0 (0.00)

\*1：同一医療機関における診療科の区別は行わず、医療機関の数を示した

\*2：転院症例については、全体では 1 名として取扱い、設立主体分類では同患者を登録した医療機関の分類に各 1 名として含めた

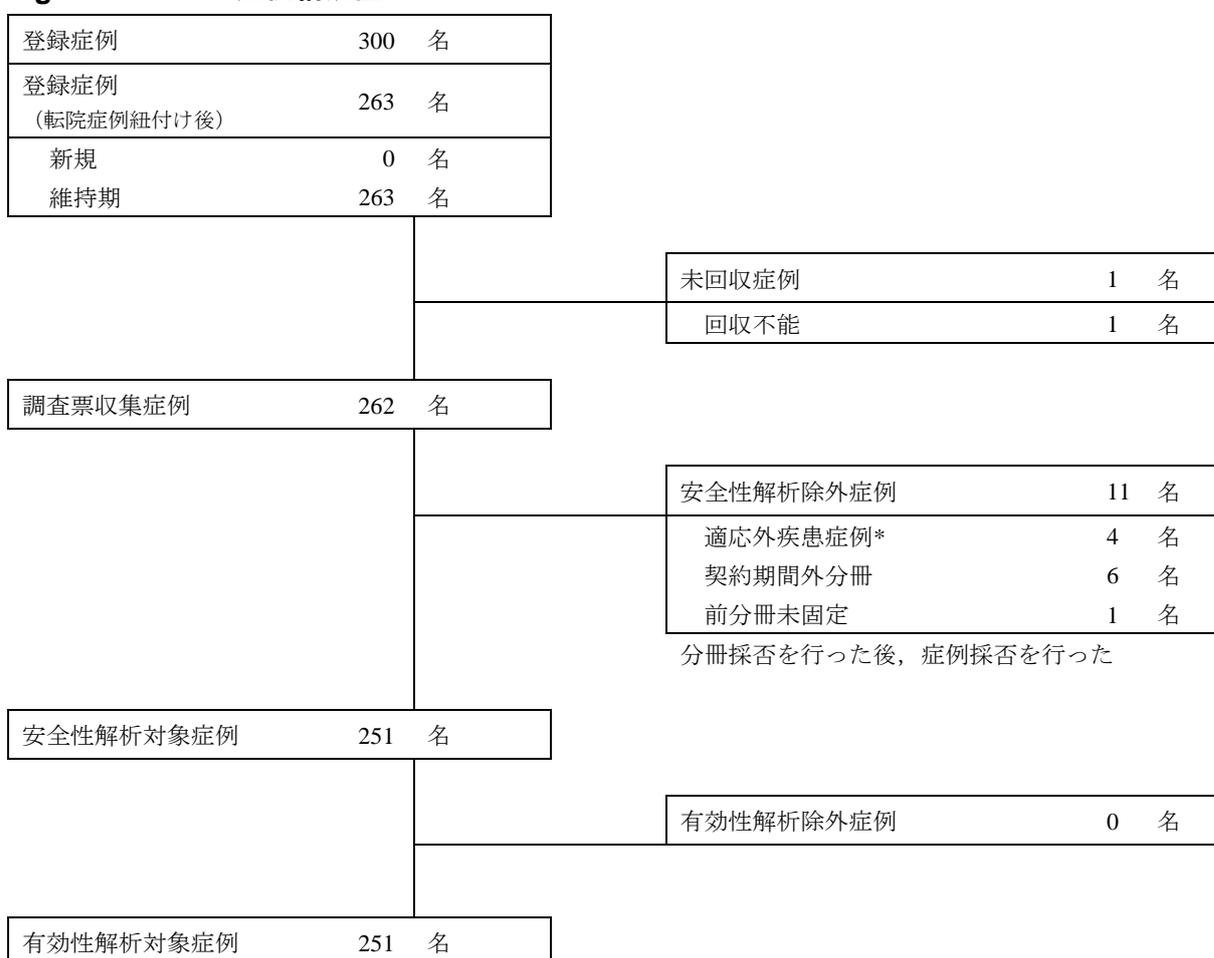
### 3.2 症例構成

症例構成図を Figure 3-1 に示す。

登録症例は 300 名であり、そのうち 37 名が転院症例であったため症例の紐付けを行い、登録症例を 263 名とした。紐付け後の登録症例 263 名はすべて移植後他剤からの切替え・追加により本剤を投与した「維持期移植症例」であり、移植と同時に本剤の投与を開始した「新規移植症例」はなかった。

紐付け後の登録症例 263 名のうち、回収不能であった「未回収症例」1 名を除いた 262 名を調査票収集症例とした。調査票収集症例のうち、安全性解析対象除外症例 11 名を除外した 251 名を安全性解析対象症例とした。有効性解析対象除外症例はなく、安全性解析対象症例と同じ 251 名を有効性解析対象症例とした。

**Figure 3-1 症例構成図**



### 3.3 患者背景

安全性解析対象症例 251 名の人口統計学的特性及び疾患特性別の症例構成率を Table 3-2 に示す。有効性解析対象症例は安全性解析対象症例と同じ集団であるため、症例構成率は同じであった。

性別の割合は男性が約 75% を占め、平均年齢は 36.5 歳で 1 歳から 73 歳の患者に本剤が投与された。本剤投与開始までの移植後経過期間は 6 ヶ月未満が 37.45% を占めたが、移植後 24 日から 6257 日（約 17 年）までと幅広く分布していた。心移植に至った原疾患の割合は、拡張型心筋症が 69.72% と最も高く、次いで拡張相肥大型心筋症が 9.16%、虚血性心疾患 8.37% 等であった。なお、原疾患は複数選択可能とした。

本剤投与開始時の症例区分（切り替え・追加理由）の割合は、内膜肥厚が 39.84%、腎機能障害が 38.25%、移植後リンパ増殖性障害（posttransplantation lymphoproliferative disorder, PTLD）が 3.98% であった。本剤投与開始時の合併症は有の患者が約 80% を占め、腎障害を合併している者が 34.26% と最も多かった。

**Table 3-2 人口統計学的特性及び疾患特性（安全性解析対象症例）**

患者背景要因	層別	安全性解析対象症例	
		症例数	構成率 (%)
計		251	100.00
性別	男	186	74.10
	女	65	25.90
年齢	15 歳未満（小児）	23	9.16
	15 歳以上	228	90.84
	平均値 ± 標準偏差（歳）	36.5 ± 16.16	
	中央値 [最小値～最大値]（歳）	37.0 [1 ~ 73]	
年齢②	65 歳未満	249	99.20
	65 歳以上（高齢者）	2	0.80
年齢③	18 歳未満	36	14.34
	18 歳以上	215	85.66
症例区分 （切り替え・追加理由）*1	PTLD	10	3.98
	内膜肥厚	100	39.84
	腎機能障害	96	38.25
	その他	80	31.87
移植後経過期間	6 ヶ月未満	94	37.45
	6 ヶ月以上 1 年未満	33	13.15
	1 年以上 3 年未満	54	21.51
	3 年以上 5 年未満	23	9.16
	5 年以上 10 年未満	26	10.36
	10 年以上	21	8.37
	平均値 ± 標準偏差（日）	996.4 ± 1421.51	
	中央値 [最小値～最大値]（日）	361.0 [24 ~ 6257]	
原疾患別*1	拡張型心筋症	175	69.72

患者背景要因	層別	安全性解析対象症例	
		症例数	構成率 (%)
計		251	100.00
	拡張相肥大型心筋症	23	9.16
	虚血性心疾患	21	8.37
	その他	33	13.15
	不明・未記載	1	0.40
喫煙歴	無	162	64.54
	有	56	22.31
	不明・未記載	33	13.15
罹病期間	5年未満	73	29.08
	5年以上 10年未満	45	17.93
	10年以上	32	12.75
	不明・未記載	101	40.24
	平均値 ± 標準偏差 (日)	76.7 ± 60.07	
	中央値 [最小値～最大値] (日)	60.0 [2 ~ 303]	
既往歴	無	166	66.14
	有	81	32.27
	不明・未記載	4	1.59
合併症	無	50	19.92
	有	200	79.68
	不明・未記載	1	0.40
合併症：肝障害	無	245	97.61
	有	5	1.99
	不明・未記載	1	0.40
合併症：腎障害	無	164	65.34
	有	86	34.26
	不明・未記載	1	0.40
合併症：過敏症	無	250	99.60
	有	0	0.00
	不明・未記載	1	0.40
合併症：高脂血症	無	205	81.67
	有	45	17.93
	不明・未記載	1	0.40
合併症：全身性感染症	無	229	91.24
	有	21	8.37
	不明・未記載	1	0.40
合併症：悪性腫瘍	無	237	94.42
	有	13	5.18
	不明・未記載	1	0.40
合併症：HIV 陽性	無	250	99.60
	有	0	0.00
	不明・未記載	1	0.40
合併症：肝炎ウイルスの C 型 (PCR 陽性のみ) あるいは B 型の表面抗原陽性	無	250	99.60
	有	0	0.00

患者背景要因	層別	安全性解析対象症例	
		症例数	構成率 (%)
計		251	100.00
	不明・未記載	1	0.40
補助人工心臓装置	無	51	20.32
	有	198	78.88
	不明・未記載	2	0.80
人工心臓装着期間 <sup>*2</sup>	1ヵ月未満	3	1.54
	1ヵ月以上6ヵ月未満	10	5.13
	6ヵ月以上1年未満	13	6.67
	1年以上3年未満	101	51.79
	3年以上5年未満	54	27.69
	5年以上	4	2.05
	不明・未記載	10	5.13
ドナー性別	男	107	42.63
	女	66	26.29
	不明・未記載	78	31.08
ドナー年齢	20代未満	15	5.98
	20代以上60代未満	136	54.18
	60代以上	18	7.17
	不明・未記載	82	32.67
	平均値±標準偏差 (歳)	36.7 ± 14.72	
	中央値 [最小値～最大値] (歳)	40.0 [10～60]	
HLA タイプミスマッチ数 (A 抗原)	0	12	4.78
	1	47	18.73
	2	23	9.16
	不明・未記載・未実施	169	67.33
HLA タイプミスマッチ数 (B 抗原)	0	4	1.59
	1	14	5.58
	2	63	25.10
	不明・未記載・未実施	170	67.73
HLA タイプミスマッチ数 (DR 抗原)	0	8	3.19
	1	25	9.96
	2	48	19.12
	不明・未記載・未実施	170	67.73
ABO 型血液	一致	187	74.50
	不一致	10	3.98
	不明・未記載・上記以外	54	21.51
Rh 型血液	適合	187	74.50
	不適合	62	24.70
	不明・未記載	2	0.80
移植前 CMV ドナー抗体	—	16	6.37
	+	64	25.50
	不明・未記載・未実施	171	68.13
移植前 CMV ドナー抗原	—	41	16.33
	+	1	0.40
	不明・未記載・未実施	209	83.27

患者背景要因	層別	安全性解析対象症例	
		症例数	構成率 (%)
計		251	100.00
移植前 CMV レシピエント抗体	－	50	19.92
	＋	112	44.62
	不明・未記載・未実施	89	35.46
移植前 CMV レシピエント抗原	－	110	43.82
	＋	5	1.99
	不明・未記載・未実施	136	54.18

\*1：重複カウント項目

\*2：人工心臓装着期間が有の症例を対象とした

本剤は承認申請時の臨床試験において、併用カルシニューリン阻害剤（Calcineurin Inhibitor, CNI）としてシクロスポリンとの併用データは得られているが、タクロリムスとの併用データは得られていない。そのため添付文書の【用法及び用量】〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉において、シクロスポリンのマイクロエマルジョン製剤（ネオオーラル）及び副腎皮質ホルモン剤と併用すること及びタクロリムスと本剤の併用における有効性と安全性は検討されていないことが注意喚起されている。しかしながら実診療下において、本剤はタクロリムスとも併用されることを想定したことから、本調査では併用免疫抑制剤（特に CNI）別の患者集団を設定し必要な解析を行った。

シクロスポリン併用群は本剤投与期間中に併用 CNI としてシクロスポリンのみ併用した患者集団で、タクロリムス併用群は本剤投与期間中に併用 CNI としてタクロリムスのみ併用した患者集団である。シクロスポリン／タクロリムス併用群は本剤投与期間中にシクロスポリン及びタクロリムスの両方を併用した患者集団で、その他の免疫抑制剤併用群は本剤投与期間中にシクロスポリン又はタクロリムスのいずれも併用されず CNI 以外の免疫抑制剤を併用した患者集団とした。

安全性解析対象症例における併用 CNI 別患者集団の症例構成率を [Table 3-3](#) に示す。

有効性解析対象症例は安全性解析対象症例と同じであったため、症例構成率は同じであった。

併用 CNI 別患者集団の症例構成率は、安全性解析対象症例 251 名のうちタクロリムス併用群が 71.71%（180 / 251 名）と最も多く、次いでシクロスポリン併用群は 18.33%（46 / 251 名）、シクロスポリン／タクロリムス併用群は 8.76%（22 / 251 名）、その他の免疫抑制剤併用群は 1.20%（3 / 251 名）であった。

**Table 3-3 併用 CNI 別患者集団の症例構成率（安全性解析対象症例）**

層別	症例数	構成率 (%)
計	251	100.00
シクロスポリン併用群	46	18.33
タクロリムス併用群	180	71.71
シクロスポリン/タクロリムス併用群	22	8.76
その他の免疫抑制剤併用群	3	1.20

本剤投与期間中に併用 CNI としてシクロスポリンのみを併用したシクロスポリン併用群と本剤投与期間中に併用 CNI としてタクロリムスのみを併用したタクロリムス併用群を対象として、併用 CNI 別患者集団の人口統計学的特性及び疾患特性別の症例構成率を Table 3-4 に示す。

本剤投与開始時の症例区分（切り替え・追加理由）の割合は、タクロリムス併用群では内膜肥厚が 44.44% が最も多く、次いで腎機能障害が 33.33%、PTLD が 1.67% であったのに比べ、シクロスポリン併用群では腎機能障害が 60.87% と最も多く、内膜肥厚が 30.43%、PTLD が 6.52% であった。

**Table 3-4 人口統計学的特性及び疾患特性（併用 CNI 別患者集団）**

患者背景要因	層別	シクロスポリン併用群		タクロリムス併用群	
		症例数	構成率 (%)	症例数	構成率 (%)
	計	46	100.00	180	100.00
性別	男	37	80.43	131	72.78
	女	9	19.57	49	27.22
年齢	15 歳未満（小児）	5	10.87	16	8.89
	15 歳以上	41	89.13	164	91.11
	平均値 ± 標準偏差（歳）	35.5 ± 17.06		36.6 ± 15.81	
	中央値 [最小値～最大値]（歳）	39.0 [2～63]		37.0 [1～73]	
年齢②	65 歳未満	46	100.00	179	99.44
	65 歳以上（高齢者）	0	0.00	1	0.56
年齢③	18 歳未満	10	21.74	23	12.78
	18 歳以上	36	78.26	157	87.22
症例区分 （切り替え・追加理由） <sup>*1</sup>	PTLD	3	6.52	3	1.67
	内膜肥厚	14	30.43	80	44.44
	腎機能障害	28	60.87	60	33.33
	その他	12	26.09	59	32.78
移植後経過期間	6 ヶ月未満	13	28.26	66	36.67
	6 ヶ月以上 1 年未満	1	2.17	28	15.56
	1 年以上 3 年未満	5	10.87	48	26.67
	3 年以上 5 年未満	5	10.87	16	8.89
	5 年以上 10 年未満	9	19.57	15	8.33
	10 年以上	13	28.26	7	3.89
	平均値 ± 標準偏差（日）	2109.3 ± 1893.72		766.1 ± 1163.42	
	中央値 [最小値～最大値]（日）	1614.5 [29～6203]		355.5 [25～6257]	
原疾患別 <sup>*1</sup>	拡張型心筋症	37	80.43	119	66.11

患者背景要因	層別	シクロスポリン併用群		タクロリムス併用群	
		症例数	構成率 (%)	症例数	構成率 (%)
計		46	100.00	180	100.00
	拡張相肥大型心筋症	2	4.35	20	11.11
	虚血性心疾患	2	4.35	16	8.89
	その他	6	13.04	25	13.89
	不明・未記載	0	0.00	1	0.56
喫煙歴	無	28	60.87	120	66.67
	有	12	26.09	39	21.67
	不明・未記載	6	13.04	21	11.67
罹病期間	5年未満	21	45.65	44	24.44
	5年以上 10年未満	11	23.91	30	16.67
	10年以上	6	13.04	20	11.11
	不明・未記載	8	17.39	86	47.78
	平均値±標準偏差 (日)	68.6 ± 59.75		80.8 ± 61.87	
	中央値 [最小値～最大値] (日)	45.5 [2 ~ 252]		60.0 [11 ~ 303]	
既往歴	無	38	82.61	112	62.22
	有	8	17.39	65	36.11
	不明・未記載	0	0.00	3	1.67
合併症	無	7	15.22	37	20.56
	有	39	84.78	143	79.44
	不明・未記載	0	0.00	0	0.00
合併症：肝障害	無	46	100.00	175	97.22
	有	0	0.00	5	2.78
	不明・未記載	0	0.00	0	0.00
合併症：腎障害	無	23	50.00	125	69.44
	有	23	50.00	55	30.56
	不明・未記載	0	0.00	0	0.00
合併症：過敏症	無	46	100.00	180	100.00
	有	0	0.00	0	0.00
	不明・未記載	0	0.00	0	0.00
合併症：高脂血症	無	37	80.43	148	82.22
	有	9	19.57	32	17.78
	不明・未記載	0	0.00	0	0.00
合併症：全身性感染症	無	41	89.13	169	93.89
	有	5	10.87	11	6.11
	不明・未記載	0	0.00	0	0.00
合併症：悪性腫瘍	無	41	89.13	176	97.78
	有	5	10.87	4	2.22
	不明・未記載	0	0.00	0	0.00
合併症：HIV陽性	無	46	100.00	180	100.00
	有	0	0.00	0	0.00
	不明・未記載	0	0.00	0	0.00
	無	46	100.00	180	100.00
	有	0	0.00	0	0.00

患者背景要因	層別	シクロスポリン併用群		タクロリムス併用群	
		症例数	構成率 (%)	症例数	構成率 (%)
計		46	100.00	180	100.00
合併症：肝炎ウイルスの C 型 (PCR 陽性のみ) あるいは B 型の表面抗原陽性	不明・未記載	0	0.00	0	0.00
補助人工心臓装置	無	18	39.13	29	16.11
	有	28	60.87	150	83.33
	不明・未記載	0	0.00	1	0.56
人工心臓装着期間 <sup>2</sup>	1 ヶ月未満	0	0.00	2	1.36
	1 ヶ月以上 6 ヶ月未満	2	7.14	7	4.76
	6 ヶ月以上 1 年未満	5	17.86	5	3.40
	1 年以上 3 年未満	11	39.29	81	55.10
	3 年以上 5 年未満	7	25.00	42	28.57
	5 年以上	2	7.14	2	1.36
	不明・未記載	1	3.57	8	5.44
ドナー性別	男	13	28.26	82	45.56
	女	8	17.39	53	29.44
	不明・未記載	25	54.35	45	25.00
ドナー年齢	20 代未満	5	10.87	7	3.89
	20 代以上 60 代未満	12	26.09	112	62.22
	60 代以上	2	4.35	13	7.22
	不明・未記載	27	58.70	48	26.67
	平均値±標準偏差 (歳)	30.5 ± 17.15		37.9 ± 13.72	
	中央値 [最小値～最大値] (歳)	30.0 [10～60]		40.0 [10～60]	
HLA タイプミスマッチ数 (A 抗原)	0	1	2.17	11	6.11
	1	6	13.04	40	22.22
	2	0	0.00	21	11.67
	不明・未記載・未実施	39	84.78	108	60.00
HLA タイプミスマッチ数 (B 抗原)	0	1	2.17	3	1.67
	1	1	2.17	12	6.67
	2	5	10.87	56	31.11
	不明・未記載・未実施	39	84.78	109	60.56
HLA タイプミスマッチ数 (DR 抗原)	0	1	2.17	7	3.89
	1	2	4.35	21	11.67
	2	4	8.70	43	23.89
	不明・未記載・未実施	39	84.78	109	60.56
ABO 型血液	一致	24	52.17	146	81.11
	不一致	3	6.52	3	1.67
	不明・未記載・上記以外	19	41.30	31	17.22
Rh 型血液	適合	24	52.17	145	80.56
	不適合	21	45.65	35	19.44
	不明・未記載	1	2.17	0	0.00
移植前 CMV ドナー抗体	—	3	6.52	12	6.67
	+	8	17.39	50	27.78
	不明・未記載・未実施	35	76.09	118	65.56
移植前 CMV ドナー抗原	—	1	2.17	37	20.56

患者背景要因	層別	シクロスポリン併用群		タクロリムス併用群	
		症例数	構成率 (%)	症例数	構成率 (%)
計		46	100.00	180	100.00
	+	0	0.00	1	0.56
	不明・未記載・未実施	45	97.83	142	78.89
移植前 CMV レシピエント抗体	—	7	15.22	39	21.67
	+	12	26.09	92	51.11
	不明・未記載・未実施	27	58.70	49	27.22
移植前 CMV レシピエント抗原	—	8	17.39	93	51.67
	+	0	0.00	4	2.22
	不明・未記載・未実施	38	82.61	83	46.11

\*1:重複カウント項目

\*2:人工心臓装着期間が有の症例を対象とした

### 3.4 本剤の投与状況

#### 3.4.1 観察期間及び本剤の投与状況

安全性解析対象症例及び併用 CNI 別患者集団の観察期間及び本剤の投与状況を [Table 3-5](#) に示す。

観察期間は本剤投与開始日から本剤投与終了日（中止日）後 28 日までとした。ただし、最終投与日が再審査期間満了時（2017 年 1 月 25 日）の場合には、その日までを観察期間とした。

安全性解析対象症例の観察期間（平均値±標準偏差）は  $1520.8 \pm 1039.52$  日（約 4 年 2 ヶ月）で、本剤実投与期間（平均値±標準偏差）は  $1476.0 \pm 1028.20$  日（約 4 年 1 ヶ月）であった。本剤 1 日平均投与量（平均値±標準偏差）は  $1.7 \pm 0.87$  mg，中央値[最小値～最大値]は 1.5 [0.40～ 6.70] mg であった。本剤実投与期間は休薬期間を含めず本剤投与開始日から投与終了日（中止日）までに本剤が投与された期間を算出した。

併用 CNI 別患者集団において、本剤 1 日平均投与量の中央値[最小値～最大値]は、シクロスポリン併用群が 1.0 [0.50～3.40] mg，タクロリムス併用群が 1.50 [0.40～6.70] mg であり、タクロリムス併用群の方が多かった。シクロスポリンはエベロリムスのバイオアベイラビリティを増加させるため、シクロスポリン併用群では本剤の投与量が少なかったものと考えられる。

**Table 3-5 観察期間及び本剤の投与状況（安全性解析対象症例，併用 CNI 別患者集団）**

対象		安全性解析対象症例	シクロスポリン併用群	タクロリムス併用群
安全性解析対象症例 - N		251	46	180
観察期間 (日)	症例数	251	46	180
	平均値 (標準偏差)	1520.8 (1039.52)	1915.5 (1015.81)	1445.9 (1048.25)
	中央値	1337.0	1688.0	1234.5
	最小値 - 最大値	34 - 3668	95 - 3629	34 - 3668
本剤投与期間 (日)	症例数	251	46	180
	平均値 (標準偏差)	1492.8 (1039.52)	1887.5 (1015.81)	1417.9 (1048.25)
	中央値	1309.0	1660.0	1206.5
	最小値 - 最大値	6 - 3640	67 - 3601	6 - 3640
本剤実投与期間 (日)	症例数	244	44	176
	平均値 (標準偏差)	1476.0 (1028.20)	1824.6 (1003.52)	1407.2 (1042.44)
	中央値	1307.5	1625.5	1187.5
	最小値 - 最大値	6 - 3640	67 - 3601	6 - 3640
patient-year	症例数 合計値	244 986.4	44 220.0	176 678.2
本剤総投与量 (mg)	症例数	244	44	176
	平均値 (標準偏差)	2384.9 (2042.35)	2213.0 (1706.39)	2481.4 (2185.51)
	中央値	1917.0	1705.0	1998.3
	最小値 - 最大値	9.50 - 9520.00	103.75 - 6227.75	9.50 - 9520.00
本剤 1 日平均投与量 (mg)	症例数	244	44	176
	平均値 (標準偏差)	1.7 (0.87)	1.2 (0.65)	1.8 (0.92)
	中央値	1.5	1.0	1.5
	最小値 - 最大値	0.40 - 6.70	0.50 - 3.40	0.40 - 6.70

観察期間：最終投与日 - 投与開始日 + 1 + 28（追跡期間）

本剤投与期間：最終投与日 - 投与開始日 + 1（休薬期間は考慮せず）

本剤実投与期間：最終投与日 - 投与開始日 + 1 - 休薬期間

patient-year：本剤実投与期間 / 365

本剤総投与量：本剤実投与期間における本剤 1 日投与量の合計

本剤 1 日平均投与量：本剤総投与量 / 本剤実投与期間

### 3.4.2 中止・脱落症例

安全性解析対象症例の中止・脱落症例の内訳を Table 3-6 に示す。

安全性解析対象症例 251 名のうち、調査期間通期で 38 名（15.14%）が中止・脱落した。中止・脱落理由の内訳は、有害事象が 20 名（7.97%）、死亡が 11 名（4.38%）、及びその他が 8 名（3.19%）であった。拒絶反応により中止・脱落した症例はなかった。また転院により中止・脱落した症例は、全て転院後の症例と紐付けし継続症例としたため、いなかった。同一症例で、複数の中止・脱落理由に該当する場合、いずれの中止・脱落理由にも含めて集計した。

**Table 3-6 中止・脱落症例の内訳（安全性解析対象症例）**

時期	～3 ヶ月	～6 ヶ月	～1 年	～2 年	～5 年	～10 年	調査期間通期
対象症例	245 (97.61)	228 (90.84)	215 (85.66)	189 (75.30)	92 (36.65)	8 (3.19)	251 (100.00)
観察継続症例	237 (94.42)	221 (88.05)	211 (84.06)	185 (73.71)	85 (33.86)	0 (0.00)	213 (84.86)
中止・脱落症例*	8 (3.19)	7 (2.79)	4 (1.59)	4 (1.59)	7 (2.79)	8 (3.19)	38 (15.14)
拒絶反応	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
有害事象	5 (1.99)	5 (1.99)	2 (0.80)	0 (0.00)	5 (1.99)	3 (1.20)	20 (7.97)
転院	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
死亡	1 (0.40)	2 (0.80)	1 (0.40)	2 (0.80)	2 (0.80)	3 (1.20)	11 (4.38)
その他	2 (0.80)	1 (0.40)	1 (0.40)	2 (0.80)	0 (0.00)	2 (0.80)	8 (3.19)

安全性解析対象症例数を分母とした。

\*：同一症例で複数の中止・脱落理由に該当する場合、いずれの中止・脱落理由にも含めて集計した。

### 3.5 安全性

安全性解析期間は、本剤投与開始日から観察期間終了日までと定め、その期間に発現した有害事象を安全性解析対象有害事象として評価した。

データベース固定後に、症例 22 の有害事象「糖尿病（転帰：死亡）」の本剤との因果関係が関連なしから関連ありに更新されたが、本調査の集計に含まれていない。

#### 3.5.1 有害事象

##### 3.5.1.1 有害事象発現状況

安全性解析対象症例及び併用 CNI 別患者集団における有害事象発現状況を Table 3-7 に示す。

有害事象は、安全性解析対象症例 251 名のうち 169 名に 490 件認められ、有害事象発現率は 67.33% (169/251 名) であった。

併用 CNI 別患者集団の有害事象発現率は、シクロスポリン併用群で 69.57% (32/46 名)、タクロリムス併用群で 63.33% (114/180 名) であり、シクロスポリン併用群でやや高かった。

**Table 3-7 有害事象発現状況（安全性解析対象症例，併用 CNI 別患者集団）**

	併用 CNI 別患者集団		安全性解析対象症例
	シクロスポリン併用群	タクロリムス併用群	
症例数	46	180	251
有害事象の発現症例数	32	114	169
有害事象の発現件数	111	322	490
有害事象の発現率	69.57%	63.33%	67.33%
有害事象の種類	有害事象の種類別発現症例率(%)		
感染症および寄生虫症	11 (23.91)	41 (22.78)	65 (25.90)
虫垂炎	1 (2.17)	-	1 (0.40)
口腔アスペルギルス症	-	1 (0.56)	1 (0.40)
気管支炎	1 (2.17)	-	1 (0.40)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	-	-	1 (0.40)
膀胱炎	-	2 (1.11)	2 (0.80)
サイトメガロウイルス感染	-	1 (0.56)	1 (0.40)
細菌性心内膜炎	1 (2.17)	-	1 (0.40)
エプスタイン・バーウイルス感染	3 (6.52)	4 (2.22)	7 (2.79)
毛包炎	-	1 (0.56)	1 (0.40)
皮膚真菌感染	-	1 (0.56)	1 (0.40)
胃腸炎	1 (2.17)	4 (2.22)	5 (1.99)
ウイルス性胃腸炎	-	1 (0.56)	1 (0.40)
歯肉炎	-	1 (0.56)	1 (0.40)
帯状疱疹	-	5 (2.78)	7 (2.79)
膿痂疹	-	1 (0.56)	1 (0.40)
感染	1 (2.17)	1 (0.56)	3 (1.20)
インフルエンザ	1 (2.17)	3 (1.67)	5 (1.99)
歯冠周囲炎	-	1 (0.56)	1 (0.40)
咽頭炎	1 (2.17)	5 (2.78)	7 (2.79)

	併用 CNI 別患者集団		安全性解析対象症例
	シクロスポリン併用群	タクロリムス併用群	
症例数	46	180	251
有害事象の発現症例数	32	114	169
有害事象の発現件数	111	322	490
有害事象の発現率	69.57%	63.33%	67.33%
有害事象の種類	有害事象の種類別発現症例率 (%)		
肺炎	1 (2.17)	5 (2.78)	8 (3.19)
大腸菌性肺炎	-	-	1 (0.40)
肺炎球菌性肺炎	1 (2.17)	-	1 (0.40)
術後創感染	1 (2.17)	-	1 (0.40)
歯髄炎	1 (2.17)	-	1 (0.40)
急性腎盂腎炎	-	-	1 (0.40)
膿皮症	1 (2.17)	-	1 (0.40)
敗血症	1 (2.17)	-	1 (0.40)
敗血症性ショック	-	1 (0.56)	1 (0.40)
唾液腺炎	1 (2.17)	-	1 (0.40)
皮下組織膿瘍	1 (2.17)	-	1 (0.40)
扁桃炎	1 (2.17)	2 (1.11)	3 (1.20)
上気道感染	-	2 (1.11)	2 (0.80)
ウイルス性咽頭炎	-	1 (0.56)	1 (0.40)
ウイルス性上気道感染	-	3 (1.67)	4 (1.59)
創傷感染	-	-	1 (0.40)
歯感染	-	1 (0.56)	1 (0.40)
サイトメガロウイルス性胃腸炎	-	1 (0.56)	1 (0.40)
カテーテル留置部位蜂巣炎	-	1 (0.56)	1 (0.40)
バルボウイルス感染	-	1 (0.56)	1 (0.40)
感染性腸炎	1 (2.17)	3 (1.67)	5 (1.99)
細菌性肺炎	-	1 (0.56)	1 (0.40)
非定型マイコバクテリア感染	-	1 (0.56)	1 (0.40)
ウイルス性腸炎	-	-	1 (0.40)
医療機器関連感染	-	-	1 (0.40)
エプスタイン・バーウイルス血症	1 (2.17)	1 (0.56)	2 (0.80)
口腔ヘルペス	1 (2.17)	4 (2.22)	5 (1.99)
クリプトコッカス性肺炎	-	1 (0.56)	1 (0.40)
ノロウイルス性胃腸炎	-	1 (0.56)	1 (0.40)
H1N1 インフルエンザ	1 (2.17)	-	1 (0.40)
感染性皮膚嚢腫	-	1 (0.56)	1 (0.40)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	-	1 (0.56)	2 (0.80)
医療機器使用部位感染	-	1 (0.56)	2 (0.80)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (2.17)	12 (6.67)	16 (6.37)
基底細胞癌	-	1 (0.56)	1 (0.40)
膀胱癌	-	1 (0.56)	1 (0.40)
結腸癌	-	2 (1.11)	2 (0.80)
リンパ腫	-	1 (0.56)	1 (0.40)
皮膚の新生物	-	-	1 (0.40)

	併用 CNI 別患者集団		安全性解析対象症例
	シクロスポリン併用群	タクロリムス併用群	
症例数	46	180	251
有害事象の発現症例数	32	114	169
有害事象の発現件数	111	322	490
有害事象の発現率	69.57%	63.33%	67.33%
有害事象の種類	有害事象の種類別発現症例率(%)		
移行上皮癌	-	1 (0.56)	1 (0.40)
移植後リンパ増殖性障害	1 (2.17)	4 (2.22)	7 (2.79)
肛門性器疣贅	-	1 (0.56)	1 (0.40)
新生物進行	-	1 (0.56)	1 (0.40)
血液およびリンパ系障害	3 (6.52)	16 (8.89)	21 (8.37)
貧血	-	3 (1.67)	3 (1.20)
播種性血管内凝固	-	-	1 (0.40)
赤血球減少症	1 (2.17)	-	1 (0.40)
発熱性好中球減少症	-	1 (0.56)	1 (0.40)
顆粒球減少症	-	2 (1.11)	2 (0.80)
鉄欠乏性貧血	1 (2.17)	4 (2.22)	5 (1.99)
白血球減少症	1 (2.17)	2 (1.11)	4 (1.59)
リンパ節症	-	1 (0.56)	1 (0.40)
好中球減少症	-	1 (0.56)	1 (0.40)
汎血球減少症	-	1 (0.56)	1 (0.40)
腎性貧血	-	1 (0.56)	1 (0.40)
免疫系障害	-	6 (3.33)	6 (2.39)
心移植拒絶反応	-	3 (1.67)	3 (1.20)
腎移植拒絶反応	-	1 (0.56)	1 (0.40)
肝移植拒絶反応	-	1 (0.56)	1 (0.40)
季節性アレルギー	-	1 (0.56)	1 (0.40)
内分泌障害	1 (2.17)	4 (2.22)	5 (1.99)
甲状腺機能低下症	1 (2.17)	3 (1.67)	4 (1.59)
甲状腺炎	-	1 (0.56)	1 (0.40)
代謝および栄養障害	10 (21.74)	25 (13.89)	38 (15.14)
脱水	-	2 (1.11)	2 (0.80)
糖尿病	2 (4.35)	12 (6.67)	16 (6.37)
糖尿病性ケトアシドーシス	-	1 (0.56)	1 (0.40)
耐糖能障害	2 (4.35)	1 (0.56)	3 (1.20)
高コレステロール血症	1 (2.17)	2 (1.11)	3 (1.20)
高尿酸血症	2 (4.35)	3 (1.67)	5 (1.99)
脂質異常症	2 (4.35)	1 (0.56)	3 (1.20)
食欲減退	-	1 (0.56)	1 (0.40)
高脂血症	3 (6.52)	8 (4.44)	12 (4.78)
精神障害	-	6 (3.33)	6 (2.39)
うつ病	-	2 (1.11)	2 (0.80)
自殺企図	-	1 (0.56)	1 (0.40)
不安障害	-	1 (0.56)	1 (0.40)
異常行動	-	1 (0.56)	1 (0.40)
適応障害	-	1 (0.56)	1 (0.40)

	併用 CNI 別患者集団		安全性解析対象症例
	シクロスポリン併用群	タクロリムス併用群	
症例数	46	180	251
有害事象の発現症例数	32	114	169
有害事象の発現件数	111	322	490
有害事象の発現率	69.57%	63.33%	67.33%
有害事象の種類	有害事象の種類別発現症例率(%)		
神経系障害	-	6 (3.33)	9 (3.59)
意識変容状態	-	1 (0.56)	1 (0.40)
脳梗塞	-	-	1 (0.40)
味覚異常	-	1 (0.56)	1 (0.40)
顔面麻痺	-	-	1 (0.40)
頭痛	-	1 (0.56)	1 (0.40)
片頭痛	-	-	1 (0.40)
痙攣発作	-	1 (0.56)	1 (0.40)
失神	-	2 (1.11)	2 (0.80)
眼障害	1 (2.17)	2 (1.11)	4 (1.59)
白内障	-	2 (1.11)	3 (1.20)
眼窩周囲浮腫	1 (2.17)	-	1 (0.40)
心臓障害	3 (6.52)	14 (7.78)	19 (7.57)
急性心筋梗塞	1 (2.17)	-	1 (0.40)
冠動脈硬化症	-	2 (1.11)	2 (0.80)
心房粗動	-	-	1 (0.40)
心房頻脈	1 (2.17)	-	1 (0.40)
完全房室ブロック	-	3 (1.67)	3 (1.20)
徐脈	-	1 (0.56)	1 (0.40)
心不全	-	-	1 (0.40)
冠動脈疾患	1 (2.17)	-	1 (0.40)
冠動脈狭窄	-	5 (2.78)	5 (1.99)
好酸球性心筋炎	-	1 (0.56)	1 (0.40)
心筋炎	-	1 (0.56)	1 (0.40)
動悸	-	1 (0.56)	1 (0.40)
心嚢液貯留	-	1 (0.56)	1 (0.40)
右室不全	-	1 (0.56)	1 (0.40)
心室性期外収縮	1 (2.17)	1 (0.56)	2 (0.80)
拡張機能障害	1 (2.17)	-	1 (0.40)
血管障害	5 (10.87)	8 (4.44)	15 (5.98)
大動脈解離	1 (2.17)	-	1 (0.40)
高血圧	3 (6.52)	6 (3.33)	11 (4.38)
リンパ浮腫	1 (2.17)	-	1 (0.40)
末梢動脈閉塞性疾患	-	1 (0.56)	1 (0.40)
リンパ瘻	-	1 (0.56)	1 (0.40)
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	6 (13.04)	12 (6.67)	18 (7.17)
喘息	-	1 (0.56)	1 (0.40)
気管支拡張症	1 (2.17)	-	1 (0.40)
咳嗽	1 (2.17)	1 (0.56)	2 (0.80)
低酸素症	-	1 (0.56)	1 (0.40)

	併用 CNI別患者集団		安全性解析対象症例
	シクロスポリン併用群	タクロリムス併用群	
症例数	46	180	251
有害事象の発現症例数	32	114	169
有害事象の発現件数	111	322	490
有害事象の発現率	69.57%	63.33%	67.33%
有害事象の種類	有害事象の種類別発現症例率(%)		
間質性肺疾患	1 (2.17)	3 (1.67)	4 (1.59)
肺障害	-	1 (0.56)	1 (0.40)
胸水	1 (2.17)	1 (0.56)	2 (0.80)
誤嚥性肺炎	-	3 (1.67)	3 (1.20)
呼吸不全	1 (2.17)	1 (0.56)	2 (0.80)
上気道の炎症	3 (6.52)	1 (0.56)	4 (1.59)
胃腸障害	12 (26.09)	45 (25.00)	64 (25.50)
腹痛	-	2 (1.11)	2 (0.80)
アフタ性潰瘍	1 (2.17)	-	1 (0.40)
齦歯	-	1 (0.56)	1 (0.40)
下痢	1 (2.17)	6 (3.33)	10 (3.98)
出血性腸憩室	-	1 (0.56)	1 (0.40)
腸炎	-	5 (2.78)	5 (1.99)
胃腸出血	-	1 (0.56)	1 (0.40)
消化管穿孔	-	1 (0.56)	1 (0.40)
痔核	1 (2.17)	-	1 (0.40)
イレウス	-	1 (0.56)	1 (0.40)
腸閉塞	-	2 (1.11)	2 (0.80)
腸管穿孔	-	-	1 (0.40)
過敏性腸症候群	-	1 (0.56)	2 (0.80)
大腸潰瘍	1 (2.17)	-	1 (0.40)
口唇浮腫	1 (2.17)	-	1 (0.40)
メレナ	-	1 (0.56)	1 (0.40)
小腸潰瘍	1 (2.17)	-	1 (0.40)
口内炎	10 (21.74)	31 (17.22)	44 (17.53)
埋伏歯	-	1 (0.56)	1 (0.40)
歯痛	-	1 (0.56)	1 (0.40)
口蓋垂炎	-	1 (0.56)	1 (0.40)
肝胆道系障害	2 (4.35)	9 (5.00)	11 (4.38)
胆管結石	-	1 (0.56)	1 (0.40)
胆嚢炎	1 (2.17)	2 (1.11)	3 (1.20)
胆石症	1 (2.17)	3 (1.67)	4 (1.59)
肝機能異常	-	4 (2.22)	4 (1.59)
肝障害	-	1 (0.56)	1 (0.40)
皮膚および皮下組織障害	2 (4.35)	5 (2.78)	8 (3.19)
脱毛症	2 (4.35)	-	2 (0.80)
水疱	-	1 (0.56)	1 (0.40)
湿疹	-	1 (0.56)	1 (0.40)
結節性紅斑	-	1 (0.56)	1 (0.40)
点状出血	-	1 (0.56)	1 (0.40)

	併用 CNI 別患者集団		安全性解析対象症例
	シクロスポリン併用群	タクロリムス併用群	
症例数	46	180	251
有害事象の発現症例数	32	114	169
有害事象の発現件数	111	322	490
有害事象の発現率	69.57%	63.33%	67.33%
有害事象の種類	有害事象の種類別発現症例率 (%)		
そう痒症	-	1 (0.56)	1 (0.40)
発疹	-	3 (1.67)	4 (1.59)
筋骨格系および結合組織障害	2 (4.35)	4 (2.22)	7 (2.79)
関節痛	-	1 (0.56)	1 (0.40)
関節炎	1 (2.17)	-	1 (0.40)
筋肉痛	-	-	1 (0.40)
変形性関節症	-	1 (0.56)	1 (0.40)
骨壊死	1 (2.17)	-	1 (0.40)
骨粗鬆症	-	1 (0.56)	1 (0.40)
椎間板突出	-	1 (0.56)	1 (0.40)
腎および尿路障害	6 (13.04)	12 (6.67)	21 (8.37)
蛋白尿	-	1 (0.56)	1 (0.40)
腎障害	2 (4.35)	1 (0.56)	3 (1.20)
腎不全	2 (4.35)	2 (1.11)	5 (1.99)
腎機能障害	3 (6.52)	7 (3.89)	11 (4.38)
慢性腎臓病	1 (2.17)	1 (0.56)	2 (0.80)
急性腎障害	-	-	1 (0.40)
生殖系および乳房障害	1 (2.17)	2 (1.11)	4 (1.59)
子宮内膜増殖症	-	-	1 (0.40)
性器出血	1 (2.17)	1 (0.56)	2 (0.80)
卵巣出血	-	1 (0.56)	1 (0.40)
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (17.39)	13 (7.22)	24 (9.56)
無力症	-	1 (0.56)	1 (0.40)
胸部不快感	1 (2.17)	-	1 (0.40)
随伴疾患悪化	-	2 (1.11)	3 (1.20)
治癒不良	1 (2.17)	-	1 (0.40)
壊死	1 (2.17)	-	1 (0.40)
浮腫	1 (2.17)	-	2 (0.80)
末梢性浮腫	4 (8.70)	3 (1.67)	7 (2.79)
発熱	1 (2.17)	3 (1.67)	5 (1.99)
突然死	-	1 (0.56)	1 (0.40)
心突然死	1 (2.17)	-	1 (0.40)
多臓器機能不全症候群	-	3 (1.67)	3 (1.20)
臨床検査	6 (13.04)	18 (10.00)	30 (11.95)
血中ビリルビン増加	-	-	1 (0.40)
血中コレステロール増加	1 (2.17)	1 (0.56)	2 (0.80)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (2.17)	2 (1.11)	3 (1.20)
血中免疫グロブリン G 減少	-	1 (0.56)	1 (0.40)
血圧上昇	1 (2.17)	1 (0.56)	2 (0.80)
血中トリグリセリド増加	1 (2.17)	-	1 (0.40)

	併用 CNI 別患者集団		安全性解析対象症例
	シクロスポリン併用群	タクロリムス併用群	
症例数	46	180	251
有害事象の発現症例数	32	114	169
有害事象の発現件数	111	322	490
有害事象の発現率	69.57%	63.33%	67.33%
有害事象の種類	有害事象の種類別発現症例率 (%)		
C-反応性蛋白増加	1 (2.17)	-	1 (0.40)
薬物濃度増加	-	1 (0.56)	1 (0.40)
脂質異常	-	1 (0.56)	1 (0.40)
低比重リポ蛋白増加	-	2 (1.11)	2 (0.80)
好中球数減少	-	1 (0.56)	1 (0.40)
血小板数減少	-	2 (1.11)	2 (0.80)
白血球数減少	1 (2.17)	8 (4.44)	12 (4.78)
骨密度減少	-	1 (0.56)	1 (0.40)
肝酵素上昇	-	1 (0.56)	1 (0.40)
免疫抑制剤濃度増加	-	1 (0.56)	3 (1.20)
傷害, 中毒および処置合併症	4 (8.70)	6 (3.33)	11 (4.38)
転倒	1 (2.17)	1 (0.56)	2 (0.80)
大腿骨頸部骨折	-	1 (0.56)	1 (0.40)
頭部損傷	-	1 (0.56)	1 (0.40)
癒痕ヘルニア	1 (2.17)	-	1 (0.40)
交通事故	-	1 (0.56)	1 (0.40)
蛇咬傷	1 (2.17)	-	1 (0.40)
脊椎圧迫骨折	-	1 (0.56)	1 (0.40)
脾臓損傷	-	1 (0.56)	1 (0.40)
くも膜下出血	-	-	1 (0.40)
腰椎骨折	1 (2.17)	1 (0.56)	2 (0.80)
下肢骨折	1 (2.17)	-	1 (0.40)

MedDRA/J version (20.0)

### 3.5.1.2 本剤投与中止に至った有害事象

安全性解析対象症例 251 名のうち、有害事象発現により本剤の投与を中止した症例は 20 名であった。その全例で合計 65 件の有害事象が本剤投与中止時に継続していた。

有害事象発現により本剤の投与を中止した症例において投与中止時に継続していた有害事象のうち、重篤な副作用の一覧を Table 3-8 に示す。

重篤な副作用は 13 名に 16 件認められ、本剤投与中止後の転帰は軽快 5 件、回復 8 件、死亡 1 件、未回復 2 件であった。

**Table 3-8 本剤投与中止時に継続していた重篤な副作用の一覧（安全性解析対象症例）**

症例	観察期間 (日)	重篤な副作用の詳細*		
		PT 名	本剤投与中止後の転帰	発現から中止までの日数
1	95	関節炎	軽快	53
2	2195	カテーテル留置部位蜂巣炎	回復	1
3	819	間質性肺疾患	回復	9
4	2309	移行上皮癌	未回復	746
5	58	白血球減少症	軽快	-
6	123	クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	軽快	-
		移植後リンパ増殖性障害	軽快	-
7	265	移植後リンパ増殖性障害	軽快	34
8	136	肺炎	死亡	3
9	56	好酸球性心筋炎	回復	4
10	113	間質性肺疾患	未回復	2
11	206	蛋白尿	回復	35
12	208	サイトメガロウイルス性胃腸炎	回復	156
		消化管穿孔	回復	156
		随伴疾患悪化	回復	156
13	134	間質性肺疾患	回復	9

\*: 本剤投与中止・脱落時点で継続している重篤な副作用を対象とした（中止日・脱落前に転帰回復となった重篤な副作用は対象としなかった）

### 3.5.1.3 重篤な有害事象発現状況

安全性解析対象症例及び併用 CNI 別患者集団の重篤な有害事象発現状況を Table 3-9 に示す。

重篤な有害事象は、安全性解析対象症例 251 名のうち 112 名に 213 件認められ、重篤な有害事象発現率は 44.62%（112 / 251 名）であった。

併用 CNI 別患者集団では、シクロスポリン併用群で 47.83%（22 / 46 名）、タクロリムス併用群で 39.44%（71 / 180 名）であり、シクロスポリン併用群で高かった。シクロスポリン併用群で多く発現した重篤な有害事象は「腎機能障害」が 6.52%（3 名）で最も多く、次いで「腎障害」、  
「腎不全」、  
「エプスタイン・バーウイルス感染」が各 4.35%（各 2 名）であった。タクロリムス群では、「肺炎」、  
「腸炎」、  
「腎機能障害」が各 2.78%（5 名）で最も多く、次いで「移植

後リンパ増殖性障害」，「冠動脈狭窄」，「胃腸炎」，「帯状疱疹」が各 2.22%（4 名）であった。

**Table 3-9 重篤な有害事象発現状況（安全性解析対象症例，併用 CNI 別患者集団）**

	併用 CNI 別患者集団		安全性解析対象症例
	シクロスポリン併用群	タクロリムス併用群	
症例数	46	180	251
重篤な有害事象の発現症例数	22	71	112
重篤な有害事象の発現件数	44	137	213
重篤な有害事象の発現率	47.83%	39.44%	44.62%
重篤な有害事象の種類	重篤な有害事象の種類別発現症例率(%)		
感染症および寄生虫症	11 (23.91)	27 (15.00)	49 (19.52)
虫垂炎	1 (2.17)	-	1 (0.40)
口腔アスペルギルス症	-	1 (0.56)	1 (0.40)
クロストリジウム・ディフィシル大腸炎	-	-	1 (0.40)
細菌性心内膜炎	1 (2.17)	-	1 (0.40)
エプスタイン・バーウイルス感染	2 (4.35)	1 (0.56)	3 (1.20)
胃腸炎	1 (2.17)	4 (2.22)	5 (1.99)
ウイルス性胃腸炎	-	1 (0.56)	1 (0.40)
帯状疱疹	-	4 (2.22)	6 (2.39)
感染	1 (2.17)	-	1 (0.40)
歯冠周囲炎	-	1 (0.56)	1 (0.40)
咽頭炎	-	3 (1.67)	4 (1.59)
肺炎	1 (2.17)	5 (2.78)	8 (3.19)
大腸菌性肺炎	-	-	1 (0.40)
肺炎球菌性肺炎	1 (2.17)	-	1 (0.40)
術後創感染	1 (2.17)	-	1 (0.40)
急性腎盂腎炎	-	-	1 (0.40)
膿皮症	1 (2.17)	-	1 (0.40)
敗血症	1 (2.17)	-	1 (0.40)
敗血症性ショック	-	1 (0.56)	1 (0.40)
皮下組織膿瘍	1 (2.17)	-	1 (0.40)
扁桃炎	1 (2.17)	1 (0.56)	2 (0.80)
ウイルス性咽頭炎	-	1 (0.56)	1 (0.40)
創傷感染	-	-	1 (0.40)
歯感染	-	1 (0.56)	1 (0.40)
サイトメガロウイルス性胃腸炎	-	1 (0.56)	1 (0.40)
カテーテル留置部位蜂巣炎	-	1 (0.56)	1 (0.40)
パルボウイルス感染	-	1 (0.56)	1 (0.40)
感染性腸炎	1 (2.17)	2 (1.11)	4 (1.59)
細菌性肺炎	-	1 (0.56)	1 (0.40)
ウイルス性腸炎	-	-	1 (0.40)
医療機器関連感染	-	-	1 (0.40)
ノロウイルス性胃腸炎	-	1 (0.56)	1 (0.40)
H1N1 インフルエンザ	1 (2.17)	-	1 (0.40)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	-	1 (0.56)	2 (0.80)

	併用 CNI別患者集団		安全性解析対象症例
	シクロスポリン併用群	タクロリムス併用群	
症例数	46	180	251
重篤な有害事象の発現症例数	22	71	112
重篤な有害事象の発現件数	44	137	213
重篤な有害事象の発現率	47.83%	39.44%	44.62%
重篤な有害事象の種類	重篤な有害事象の種類別発現症例率(%)		
医療機器使用部位感染	-	1 (0.56)	2 (0.80)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (2.17)	11 (6.11)	15 (5.98)
基底細胞癌	-	1 (0.56)	1 (0.40)
膀胱癌	-	1 (0.56)	1 (0.40)
結腸癌	-	2 (1.11)	2 (0.80)
リンパ腫	-	1 (0.56)	1 (0.40)
皮膚の新生物	-	-	1 (0.40)
移行上皮癌	-	1 (0.56)	1 (0.40)
移植後リンパ増殖性障害	1 (2.17)	4 (2.22)	7 (2.79)
新生物進行	-	1 (0.56)	1 (0.40)
血液およびリンパ系障害	1 (2.17)	5 (2.78)	7 (2.79)
貧血	-	1 (0.56)	1 (0.40)
播種性血管内凝固	-	-	1 (0.40)
顆粒球減少症	-	2 (1.11)	2 (0.80)
白血球減少症	1 (2.17)	1 (0.56)	2 (0.80)
好中球減少症	-	1 (0.56)	1 (0.40)
免疫系障害	-	2 (1.11)	2 (0.80)
心移植拒絶反応	-	1 (0.56)	1 (0.40)
腎移植拒絶反応	-	1 (0.56)	1 (0.40)
代謝および栄養障害	1 (2.17)	5 (2.78)	7 (2.79)
脱水	-	2 (1.11)	2 (0.80)
糖尿病	-	3 (1.67)	4 (1.59)
糖尿病性ケトアシドーシス	-	1 (0.56)	1 (0.40)
高尿酸血症	1 (2.17)	-	1 (0.40)
精神障害	-	2 (1.11)	2 (0.80)
うつ病	-	1 (0.56)	1 (0.40)
自殺企図	-	1 (0.56)	1 (0.40)
神経系障害	-	2 (1.11)	3 (1.20)
意識変容状態	-	1 (0.56)	1 (0.40)
脳梗塞	-	-	1 (0.40)
失神	-	1 (0.56)	1 (0.40)
心臓障害	3 (6.52)	13 (7.22)	18 (7.17)
急性心筋梗塞	1 (2.17)	-	1 (0.40)
冠動脈硬化症	-	2 (1.11)	2 (0.80)
心房粗動	-	-	1 (0.40)
心房頻脈	1 (2.17)	-	1 (0.40)
完全房室ブロック	-	3 (1.67)	3 (1.20)
徐脈	-	1 (0.56)	1 (0.40)
心不全	-	-	1 (0.40)

	併用 CNI 別患者集団		安全性解析対象症例
	シクロスポリン併用群	タクロリムス併用群	
症例数	46	180	251
重篤な有害事象の発現症例数	22	71	112
重篤な有害事象の発現件数	44	137	213
重篤な有害事象の発現率	47.83%	39.44%	44.62%
重篤な有害事象の種類	重篤な有害事象の種類別発現症例率(%)		
冠動脈疾患	1 (2.17)	-	1 (0.40)
冠動脈狭窄	-	4 (2.22)	4 (1.59)
好酸球性心筋炎	-	1 (0.56)	1 (0.40)
心筋炎	-	1 (0.56)	1 (0.40)
動悸	-	1 (0.56)	1 (0.40)
心嚢液貯留	-	1 (0.56)	1 (0.40)
右室不全	-	1 (0.56)	1 (0.40)
心室性期外収縮	-	1 (0.56)	1 (0.40)
拡張機能障害	1 (2.17)	-	1 (0.40)
血管障害	1 (2.17)	1 (0.56)	2 (0.80)
大動脈解離	1 (2.17)	-	1 (0.40)
末梢動脈閉塞性疾患	-	1 (0.56)	1 (0.40)
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	2 (4.35)	9 (5.00)	11 (4.38)
気管支拡張症	1 (2.17)	-	1 (0.40)
低酸素症	-	1 (0.56)	1 (0.40)
間質性肺疾患	-	3 (1.67)	3 (1.20)
肺障害	-	1 (0.56)	1 (0.40)
誤嚥性肺炎	-	3 (1.67)	3 (1.20)
呼吸不全	1 (2.17)	1 (0.56)	2 (0.80)
上気道の炎症	1 (2.17)	1 (0.56)	2 (0.80)
胃腸障害	2 (4.35)	12 (6.67)	18 (7.17)
腹痛	-	1 (0.56)	1 (0.40)
下痢	-	1 (0.56)	3 (1.20)
出血性腸憩室	-	1 (0.56)	1 (0.40)
腸炎	-	5 (2.78)	5 (1.99)
消化管穿孔	-	1 (0.56)	1 (0.40)
イレウス	-	1 (0.56)	1 (0.40)
腸閉塞	-	2 (1.11)	2 (0.80)
腸管穿孔	-	-	1 (0.40)
大腸潰瘍	1 (2.17)	-	1 (0.40)
口唇浮腫	1 (2.17)	-	1 (0.40)
メレナ	-	1 (0.56)	1 (0.40)
小腸潰瘍	1 (2.17)	-	1 (0.40)
口内炎	-	-	1 (0.40)
口蓋垂炎	-	1 (0.56)	1 (0.40)
肝胆道系障害	1 (2.17)	4 (2.22)	5 (1.99)
胆管結石	-	1 (0.56)	1 (0.40)
胆嚢炎	1 (2.17)	2 (1.11)	3 (1.20)
胆石症	-	3 (1.67)	3 (1.20)
筋骨格系および結合組織障害	1 (2.17)	1 (0.56)	2 (0.80)

	併用 CNI 別患者集団		安全性解析対象症例
	シクロスポリン併用群	タクロリムス併用群	
症例数	46	180	251
重篤な有害事象の発現症例数	22	71	112
重篤な有害事象の発現件数	44	137	213
重篤な有害事象の発現率	47.83%	39.44%	44.62%
重篤な有害事象の種類	重篤な有害事象の種類別発現症例率(%)		
関節炎	1 (2.17)	-	1 (0.40)
椎間板突出	-	1 (0.56)	1 (0.40)
腎および尿路障害	6 (13.04)	9 (5.00)	17 (6.77)
蛋白尿	-	1 (0.56)	1 (0.40)
腎障害	2 (4.35)	-	2 (0.80)
腎不全	2 (4.35)	2 (1.11)	5 (1.99)
腎機能障害	3 (6.52)	5 (2.78)	8 (3.19)
慢性腎臓病	1 (2.17)	1 (0.56)	2 (0.80)
急性腎障害	-	-	1 (0.40)
生殖系および乳房障害	-	2 (1.11)	2 (0.80)
性器出血	-	1 (0.56)	1 (0.40)
卵巣出血	-	1 (0.56)	1 (0.40)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (6.52)	8 (4.44)	12 (4.78)
胸部不快感	1 (2.17)	-	1 (0.40)
随伴疾患悪化	-	1 (0.56)	1 (0.40)
壊死	1 (2.17)	-	1 (0.40)
発熱	-	3 (1.67)	4 (1.59)
突然死	-	1 (0.56)	1 (0.40)
心突然死	1 (2.17)	-	1 (0.40)
多臓器機能不全症候群	-	3 (1.67)	3 (1.20)
臨床検査	-	3 (1.67)	5 (1.99)
血小板数減少	-	1 (0.56)	1 (0.40)
白血球数減少	-	2 (1.11)	4 (1.59)
傷害、中毒および処置合併症	2 (4.35)	5 (2.78)	8 (3.19)
転倒	-	1 (0.56)	1 (0.40)
大腿骨頸部骨折	-	1 (0.56)	1 (0.40)
頭部損傷	-	1 (0.56)	1 (0.40)
癍痕ヘルニア	1 (2.17)	-	1 (0.40)
交通事故	-	1 (0.56)	1 (0.40)
蛇咬傷	1 (2.17)	-	1 (0.40)
脾臓損傷	-	1 (0.56)	1 (0.40)
くも膜下出血	-	-	1 (0.40)
腰椎骨折	-	1 (0.56)	1 (0.40)

MedDRA/J version (20.0)

### 3.5.2 副作用

#### 3.5.2.1 副作用発現状況

安全性解析対象症例及び併用 CNI 別患者集団の副作用発現状況を [Table 3-10](#) に示す。

副作用は、安全性解析対象症例 251 名のうち 127 名に 283 件認められ、副作用の発現率は 50.60% (127/251 名) であった。

SOC 別の主な副作用では、「胃腸障害」が 21.12% (53 / 251 名) で最も多く、次いで「感染症および寄生虫症」が 19.92% (50 / 251 名)、「代謝および栄養障害」が 10.76% (27 / 251 名) の順であった。

PT 別での主な副作用は、「口内炎」が 16.73% (42 / 251 名) で最も多く、次いで「高脂血症」が 3.98% (10 / 251 名)、「糖尿病」及び「白血球数減少」が各 3.59% (9 / 251 名) の順であった。

また、併用 CNI 別患者集団の副作用発現率は、シクロスポリン併用群で 54.35% (25 / 46 名)、タクロリムス併用群で 46.67% (84 / 180 名) でありシクロスポリン併用群でやや高かった。

シクロスポリン併用群で多く発現した主な PT 別の副作用は「口内炎」が 19.57% (9 / 46 名) で最も多く、次いで「高脂血症」、「上気道の炎症」が各 6.52% (3 / 46 名)、「エプスタイン・バーウイルス感染」、「脂質異常症」、「腎障害」、「腎不全」、「末梢性浮腫」で各 4.35% (2 / 46 名) の順であった。タクロリムス群では、「口内炎」が各 16.67% (30 / 180 名) で最も多く、次いで「糖尿病」、「白血球数減少」が各 3.89% (7 / 180 名)、「高脂血症」が 3.33% (6 / 180 名) の順であった。

**Table 3-10 副作用発現状況（安全性解析対象症例，併用 CNI 別患者集団）**

	併用 CNI 別患者集団		安全性解析対象症例
	シクロスポリン併用群	タクロリムス併用群	
症例数	46	180	251
副作用の発現症例数	25	84	127
副作用の発現件数	64	187	283
副作用の発現率	54.35%	46.67%	50.60%
副作用の種類	副作用の種類別発現症例率 (%)		
感染症および寄生虫症	10 (21.74)	32 (17.78)	50 (19.92)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	-	-	1 (0.40)
膀胱炎	-	2 (1.11)	2 (0.80)
サイトメガロウイルス感染	-	1 (0.56)	1 (0.40)
細菌性心内膜炎	1 (2.17)	-	1 (0.40)
エプスタイン・バーウイルス感染	2 (4.35)	2 (1.11)	4 (1.59)
皮膚真菌感染	-	1 (0.56)	1 (0.40)
胃腸炎	1 (2.17)	4 (2.22)	5 (1.99)
帯状疱疹	-	4 (2.22)	6 (2.39)
膿痂疹	-	1 (0.56)	1 (0.40)
感染	1 (2.17)	1 (0.56)	2 (0.80)
インフルエンザ	1 (2.17)	3 (1.67)	4 (1.59)
咽頭炎	-	3 (1.67)	4 (1.59)
肺炎	1 (2.17)	4 (2.22)	7 (2.79)
肺炎球菌性肺炎	1 (2.17)	-	1 (0.40)
術後創感染	1 (2.17)	-	1 (0.40)
膿皮症	1 (2.17)	-	1 (0.40)

	併用 CNI 別患者集団		安全性解析対象症例
	シクロスポリン併用群	タクロリムス併用群	
症例数	46	180	251
副作用の発現症例数	25	84	127
副作用の発現件数	64	187	283
副作用の発現率	54.35%	46.67%	50.60%
副作用の種類	副作用の種類別発現症例率 (%)		
敗血症	1 (2.17)	-	1 (0.40)
敗血症性ショック	-	1 (0.56)	1 (0.40)
唾液腺炎	1 (2.17)	-	1 (0.40)
皮下組織膿瘍	1 (2.17)	-	1 (0.40)
扁桃炎	1 (2.17)	2 (1.11)	3 (1.20)
上気道感染	-	2 (1.11)	2 (0.80)
ウイルス性咽頭炎	-	1 (0.56)	1 (0.40)
ウイルス性上気道感染	-	2 (1.11)	2 (0.80)
創傷感染	-	-	1 (0.40)
歯感染	-	1 (0.56)	1 (0.40)
サイトメガロウイルス性胃腸炎	-	1 (0.56)	1 (0.40)
カテーテル留置部位蜂巣炎	-	1 (0.56)	1 (0.40)
パルボウイルス感染	-	1 (0.56)	1 (0.40)
感染性腸炎	-	1 (0.56)	1 (0.40)
細菌性肺炎	-	1 (0.56)	1 (0.40)
非定型マイコバクテリア感染	-	1 (0.56)	1 (0.40)
ウイルス性腸炎	-	-	1 (0.40)
医療機器関連感染	-	-	1 (0.40)
エプスタイン・バーウイルス血症	1 (2.17)	-	1 (0.40)
口腔ヘルペス	1 (2.17)	4 (2.22)	5 (1.99)
ノロウイルス性胃腸炎	-	1 (0.56)	1 (0.40)
H1N1 インフルエンザ	1 (2.17)	-	1 (0.40)
感染性皮膚膿瘍	-	1 (0.56)	1 (0.40)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	-	1 (0.56)	2 (0.80)
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）	-	7 (3.89)	9 (3.59)
基底細胞癌	-	1 (0.56)	1 (0.40)
結腸癌	-	2 (1.11)	2 (0.80)
移行上皮癌	-	1 (0.56)	1 (0.40)
移植後リンパ増殖性障害	-	2 (1.11)	4 (1.59)
肛門性器疣贅	-	1 (0.56)	1 (0.40)
血液およびリンパ系障害	3 (6.52)	13 (7.22)	17 (6.77)
貧血	-	2 (1.11)	2 (0.80)
赤血球減少症	1 (2.17)	-	1 (0.40)
発熱性好中球減少症	-	1 (0.56)	1 (0.40)
顆粒球減少症	-	2 (1.11)	2 (0.80)
鉄欠乏性貧血	1 (2.17)	4 (2.22)	5 (1.99)
白血球減少症	1 (2.17)	2 (1.11)	4 (1.59)
好中球減少症	-	1 (0.56)	1 (0.40)
汎血球減少症	-	1 (0.56)	1 (0.40)

	併用 CNI 別患者集団		安全性解析対象症例
	シクロスポリン併用群	タクロリムス併用群	
症例数	46	180	251
副作用の発現症例数	25	84	127
副作用の発現件数	64	187	283
副作用の発現率	54.35%	46.67%	50.60%
副作用の種類	副作用の種類別発現症例率 (%)		
免疫系障害	-	2 (1.11)	2 (0.80)
腎移植拒絶反応	-	1 (0.56)	1 (0.40)
肝移植拒絶反応	-	1 (0.56)	1 (0.40)
代謝および栄養障害	7 (15.22)	18 (10.00)	27 (10.76)
糖尿病	1 (2.17)	7 (3.89)	9 (3.59)
糖尿病性ケトアシドーシス	-	1 (0.56)	1 (0.40)
高コレステロール血症	1 (2.17)	2 (1.11)	3 (1.20)
高尿酸血症	1 (2.17)	2 (1.11)	3 (1.20)
脂質異常症	2 (4.35)	1 (0.56)	3 (1.20)
食欲減退	-	1 (0.56)	1 (0.40)
高脂血症	3 (6.52)	6 (3.33)	10 (3.98)
精神障害	-	1 (0.56)	1 (0.40)
異常行動	-	1 (0.56)	1 (0.40)
神経系障害	-	2 (1.11)	3 (1.20)
味覚異常	-	1 (0.56)	1 (0.40)
顔面麻痺	-	-	1 (0.40)
頭痛	-	1 (0.56)	1 (0.40)
心臓障害	1 (2.17)	5 (2.78)	7 (2.79)
冠動脈硬化症	-	1 (0.56)	1 (0.40)
心房粗動	-	-	1 (0.40)
冠動脈狭窄	-	1 (0.56)	1 (0.40)
好酸球性心筋炎	-	1 (0.56)	1 (0.40)
心筋炎	-	1 (0.56)	1 (0.40)
心嚢液貯留	-	1 (0.56)	1 (0.40)
右室不全	-	1 (0.56)	1 (0.40)
拡張機能障害	1 (2.17)	-	1 (0.40)
血管障害	1 (2.17)	3 (1.67)	5 (1.99)
高血圧	-	3 (1.67)	4 (1.59)
リンパ浮腫	1 (2.17)	-	1 (0.40)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (8.70)	6 (3.33)	10 (3.98)
間質性肺疾患	1 (2.17)	3 (1.67)	4 (1.59)
胸水	1 (2.17)	1 (0.56)	2 (0.80)
誤嚥性肺炎	-	1 (0.56)	1 (0.40)
上気道の炎症	3 (6.52)	1 (0.56)	4 (1.59)
胃腸障害	11 (23.91)	35 (19.44)	53 (21.12)
腹痛	-	1 (0.56)	1 (0.40)
アフタ性潰瘍	1 (2.17)	-	1 (0.40)
齦歯	-	1 (0.56)	1 (0.40)
下痢	-	4 (2.22)	7 (2.79)
腸炎	-	3 (1.67)	3 (1.20)

	併用 CNI 別患者集団		安全性解析対象症例
	シクロスポリン併用群	タクロリムス併用群	
症例数	46	180	251
副作用の発現症例数	25	84	127
副作用の発現件数	64	187	283
副作用の発現率	54.35%	46.67%	50.60%
副作用の種類	副作用の種類別発現症例率 (%)		
消化管穿孔	-	1 (0.56)	1 (0.40)
腸閉塞	-	1 (0.56)	1 (0.40)
腸管穿孔	-	-	1 (0.40)
過敏性腸症候群	-	-	1 (0.40)
口唇浮腫	1 (2.17)	-	1 (0.40)
口内炎	9 (19.57)	30 (16.67)	42 (16.73)
口蓋垂炎	-	1 (0.56)	1 (0.40)
肝胆道系障害	1 (2.17)	2 (1.11)	3 (1.20)
胆嚢炎	1 (2.17)	-	1 (0.40)
肝機能異常	-	2 (1.11)	2 (0.80)
皮膚および皮下組織障害	1 (2.17)	2 (1.11)	3 (1.20)
脱毛症	1 (2.17)	-	1 (0.40)
水疱	-	1 (0.56)	1 (0.40)
湿疹	-	1 (0.56)	1 (0.40)
そう痒症	-	1 (0.56)	1 (0.40)
発疹	-	2 (1.11)	2 (0.80)
筋骨格系および結合組織障害	1 (2.17)	-	1 (0.40)
関節炎	1 (2.17)	-	1 (0.40)
腎および尿路障害	3 (6.52)	5 (2.78)	9 (3.59)
蛋白尿	-	1 (0.56)	1 (0.40)
腎障害	2 (4.35)	-	2 (0.80)
腎不全	2 (4.35)	1 (0.56)	3 (1.20)
腎機能障害	-	3 (1.67)	3 (1.20)
急性腎障害	-	-	1 (0.40)
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (10.87)	9 (5.00)	16 (6.37)
無力症	-	1 (0.56)	1 (0.40)
随伴疾患悪化	-	2 (1.11)	3 (1.20)
治癒不良	1 (2.17)	-	1 (0.40)
壊死	1 (2.17)	-	1 (0.40)
浮腫	1 (2.17)	-	2 (0.80)
末梢性浮腫	2 (4.35)	3 (1.67)	5 (1.99)
発熱	1 (2.17)	3 (1.67)	4 (1.59)
心突然死	1 (2.17)	-	1 (0.40)
臨床検査	3 (6.52)	14 (7.78)	20 (7.97)
血中コレステロール増加	1 (2.17)	1 (0.56)	2 (0.80)
血中免疫グロブリン G 減少	-	1 (0.56)	1 (0.40)
血圧上昇	-	1 (0.56)	1 (0.40)
血中トリグリセリド増加	1 (2.17)	-	1 (0.40)
薬物濃度増加	-	1 (0.56)	1 (0.40)
脂質異常	-	1 (0.56)	1 (0.40)

	併用 CNI 別患者集団		安全性解析対象症例
	シクロスポリン併用群	タクロリムス併用群	
症例数	46	180	251
副作用の発現症例数	25	84	127
副作用の発現件数	64	187	283
副作用の発現率	54.35%	46.67%	50.60%
副作用の種類	副作用の種類別発現症例率 (%)		
低比重リポ蛋白増加	-	1 (0.56)	1 (0.40)
好中球数減少	-	1 (0.56)	1 (0.40)
血小板数減少	-	2 (1.11)	2 (0.80)
白血球数減少	1 (2.17)	7 (3.89)	9 (3.59)
免疫抑制剤濃度増加	-	-	2 (0.80)
傷害, 中毒および処置合併症	1 (2.17)	-	1 (0.40)
瘢痕ヘルニア	1 (2.17)	-	1 (0.40)

MedDRA/J version (20.0)

### 3.5.2.2 時期別の副作用発現状況

安全性解析対象症例の発現時期別の副作用発現状況を [Table 3-11](#) に示す。

副作用の多くは本剤投与後早期に発現し、投与開始後 3 ヶ月未満の副作用発現率が 24.70% (62 / 251 名) と最も高く、本剤投与開始後経過期間 3 ヶ月以上のすべての時期で副作用発現率は 20% 未満であった。ただし、SOC 別の「感染症および寄生虫」及び「心臓障害」については、投与開始後 3 ヶ月未満の副作用発現率 5.58% 及び 0.04% に対して、本剤投与開始後 5 年以上 10 年未満の時期で副作用発現率が 8.33% 及び 3.57% と高かった。

また、PT 別の「口内炎」, 「肺炎」, 「高脂血症」, 「糖尿病」については調査期間を通じて発現したが投与開始後 6 ヶ月未満までに多く認められ、「帯状疱疹」は投与開始後 3 ヶ月未満には認められなかったものの投開始後 3 ヶ月以降の期間に散見された。また、「下痢」, 「胃腸炎」, 「口腔ヘルペス」, 「鉄欠乏性貧血」及び「上気道の炎症」については調査期間を通じて散見された。



時 期	本剤投与開始後経過期間							
	3 ヶ月未満	3 ヶ月以上 6 ヶ月未満	6 ヶ月以上 1 年未満	1 年以上 2 年未満	2 年以上 5 年未満	5 年以上 10 年未満	不明*	安全性解析 対象症例
症例数	251	233	220	206	180	84	-	251
副作用等の発現症例数	62	25	27	32	29	10	18	127
副作用等の発現件数	91	32	33	41	47	13	26	283
副作用等の発現率	24.70%	10.73%	12.27%	15.53%	16.11%	11.90%	-	50.60%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例率 (%)							
扁桃炎	1 (0.40)	-	1 (0.45)	-	-	1 (1.19)	-	3 (1.20)
上気道感染	-	-	1 (0.45)	-	1 (0.56)	-	-	2 (0.80)
ウイルス性咽頭炎	-	1 (0.43)	-	-	-	-	-	1 (0.40)
ウイルス性上気道感染	2 (0.80)	-	-	-	-	-	-	2 (0.80)
創傷感染	-	1 (0.43)	-	-	-	-	-	1 (0.40)
歯感染	-	-	1 (0.45)	-	-	-	-	1 (0.40)
サイトメガロウイルス性胃腸炎	1 (0.40)	-	-	-	-	-	-	1 (0.40)
カテーテル留置部位蜂巣炎	-	-	-	-	-	1 (1.19)	-	1 (0.40)
パルボウイルス感染	-	-	-	1 (0.49)	-	-	-	1 (0.40)
感染性腸炎	-	-	-	1 (0.49)	-	-	-	1 (0.40)
細菌性肺炎	-	-	1 (0.45)	-	-	-	-	1 (0.40)
非定型マイコバクテリア感染	-	-	-	1 (0.49)	-	-	-	1 (0.40)
ウイルス性腸炎	-	-	-	1 (0.49)	-	-	-	1 (0.40)
医療機器関連感染	-	1 (0.43)	-	-	-	-	-	1 (0.40)
エプスタイン・バーウイルス血症	-	-	-	-	1 (0.56)	-	-	1 (0.40)
口腔ヘルペス	1 (0.40)	-	1 (0.45)	1 (0.49)	2 (1.11)	-	-	5 (1.99)
ノロウイルス性胃腸炎	-	-	1 (0.45)	-	-	-	-	1 (0.40)
H1N1 インフルエンザ	-	-	-	1 (0.49)	-	-	-	1 (0.40)
感染性皮膚嚢腫	-	-	-	-	1 (0.56)	-	-	1 (0.40)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1 (0.40)	-	-	1 (0.49)	-	-	-	2 (0.80)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	1 (0.40)	-	3 (1.36)	-	3 (1.67)	1 (1.19)	1	9 (3.59)
基底細胞癌	-	-	1 (0.45)	-	-	-	-	1 (0.40)

時 期	本剤投与開始後経過期間							
	3 ヶ月未満	3 ヶ月以上 6 ヶ月未満	6 ヶ月以上 1 年未満	1 年以上 2 年未満	2 年以上 5 年未満	5 年以上 10 年未満	不明*	安全性解析 対象症例
症例数	251	233	220	206	180	84	-	251
副作用等の発現症例数	62	25	27	32	29	10	18	127
副作用等の発現件数	91	32	33	41	47	13	26	283
副作用等の発現率	24.70%	10.73%	12.27%	15.53%	16.11%	11.90%	-	50.60%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例率 (%)							
結腸癌	-	-	-	-	1 (0.56)	1 (1.19)	-	2 (0.80)
移行上皮癌	-	-	-	-	1 (0.56)	-	-	1 (0.40)
移植後リンパ増殖性障害	-	-	2 (0.91)	-	1 (0.56)	-	1	4 (1.59)
肛門性器疣贅	1 (0.40)	-	-	-	-	-	-	1 (0.40)
血液およびリンパ系障害	7 (2.79)	3 (1.29)	2 (0.91)	3 (1.46)	1 (0.56)	-	1	17 (6.77)
貧血	-	-	1 (0.45)	1 (0.49)	-	-	-	2 (0.80)
赤血球減少症	1 (0.40)	-	-	-	-	-	-	1 (0.40)
発熱性好中球減少症	1 (0.40)	-	-	-	-	-	-	1 (0.40)
顆粒球減少症	1 (0.40)	1 (0.43)	-	-	-	-	-	2 (0.80)
鉄欠乏性貧血	-	2 (0.86)	1 (0.45)	1 (0.49)	1 (0.56)	-	-	5 (1.99)
白血球減少症	2 (0.80)	-	-	1 (0.49)	-	-	1	4 (1.59)
好中球減少症	1 (0.40)	-	-	-	-	-	-	1 (0.40)
汎血球減少症	1 (0.40)	-	-	-	-	-	-	1 (0.40)
免疫系障害	-	-	-	1 (0.49)	1 (0.56)	-	-	2 (0.80)
腎移植拒絶反応	-	-	-	1 (0.49)	-	-	-	1 (0.40)
肝移植拒絶反応	-	-	-	-	1 (0.56)	-	-	1 (0.40)
代謝および栄養障害	8 (3.19)	3 (1.29)	1 (0.45)	6 (2.91)	6 (3.33)	-	5	27 (10.76)
糖尿病	3 (1.20)	2 (0.86)	1 (0.45)	1 (0.49)	1 (0.56)	-	1	9 (3.59)
糖尿病性ケトアシドーシス	-	-	-	1 (0.49)	-	-	-	1 (0.40)
高コレステロール血症	1 (0.40)	-	-	1 (0.49)	1 (0.56)	-	-	3 (1.20)
高尿酸血症	-	-	-	2 (0.97)	1 (0.56)	-	-	3 (1.20)
脂質異常症	1 (0.40)	-	-	-	1 (0.56)	-	1	3 (1.20)
食欲減退	-	-	-	-	-	-	1	1 (0.40)

時 期	本剤投与開始後経過期間							
	3 ヶ月未満	3 ヶ月以上 6 ヶ月未満	6 ヶ月以上 1 年未満	1 年以上 2 年未満	2 年以上 5 年未満	5 年以上 10 年未満	不明*	安全性解析 対象症例
症例数	251	233	220	206	180	84	-	251
副作用等の発現症例数	62	25	27	32	29	10	18	127
副作用等の発現件数	91	32	33	41	47	13	26	283
副作用等の発現率	24.70%	10.73%	12.27%	15.53%	16.11%	11.90%	-	50.60%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例率 (%)							
高脂血症	3 (1.20)	1 (0.43)	-	2 (0.97)	2 (1.11)	-	2	10 (3.98)
精神障害	1 (0.40)	-	-	-	-	-	-	1 (0.40)
異常行動	1 (0.40)	-	-	-	-	-	-	1 (0.40)
神経系障害	2 (0.80)	-	-	1 (0.49)	-	-	-	3 (1.20)
味覚異常	1 (0.40)	-	-	-	-	-	-	1 (0.40)
顔面麻痺	-	-	-	1 (0.49)	-	-	-	1 (0.40)
頭痛	1 (0.40)	-	-	-	-	-	-	1 (0.40)
心臓障害	1 (0.40)	-	1 (0.45)	1 (0.49)	1 (0.56)	3 (3.57)	-	7 (2.79)
冠動脈硬化症	-	-	-	-	-	1 (1.19)	-	1 (0.40)
心房粗動	-	-	-	-	-	1 (1.19)	-	1 (0.40)
冠動脈狭窄	-	-	-	-	1 (0.56)	-	-	1 (0.40)
好酸球性心筋炎	1 (0.40)	-	-	-	-	-	-	1 (0.40)
心筋炎	-	-	1 (0.45)	-	-	-	-	1 (0.40)
心嚢液貯留	-	-	-	1 (0.49)	-	-	-	1 (0.40)
右室不全	-	-	-	1 (0.49)	-	-	-	1 (0.40)
拡張機能障害	-	-	-	-	-	1 (1.19)	-	1 (0.40)
血管障害	2 (0.80)	1 (0.43)	-	1 (0.49)	1 (0.56)	-	-	5 (1.99)
高血圧	2 (0.80)	1 (0.43)	-	1 (0.49)	-	-	-	4 (1.59)
リンパ浮腫	-	-	-	-	1 (0.56)	-	-	1 (0.40)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (1.20)	3 (1.29)	1 (0.45)	1 (0.49)	2 (1.11)	-	-	10 (3.98)
間質性肺疾患	1 (0.40)	2 (0.86)	-	-	1 (0.56)	-	-	4 (1.59)
胸水	1 (0.40)	1 (0.43)	-	-	-	-	-	2 (0.80)
誤嚥性肺炎	-	-	1 (0.45)	-	-	-	-	1 (0.40)

時 期	本剤投与開始後経過期間							
	3 ヶ月未満	3 ヶ月以上 6 ヶ月未満	6 ヶ月以上 1 年未満	1 年以上 2 年未満	2 年以上 5 年未満	5 年以上 10 年未満	不明*	安全性解析 対象症例
症例数	251	233	220	206	180	84	-	251
副作用等の発現症例数	62	25	27	32	29	10	18	127
副作用等の発現件数	91	32	33	41	47	13	26	283
副作用等の発現率	24.70%	10.73%	12.27%	15.53%	16.11%	11.90%	-	50.60%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例率 (%)							
上気道の炎症	1 (0.40)	1 (0.43)	-	1 (0.49)	1 (0.56)	-	-	4 (1.59)
胃腸障害	27 (10.76)	5 (2.15)	4 (1.82)	5 (2.43)	6 (3.33)	-	8	53 (21.12)
腹痛	-	1 (0.43)	-	-	-	-	-	1 (0.40)
アフタ性潰瘍	1 (0.40)	-	-	-	-	-	-	1 (0.40)
齲歯	-	-	-	-	1 (0.56)	-	-	1 (0.40)
下痢	1 (0.40)	-	1 (0.45)	2 (0.97)	1 (0.56)	-	2	7 (2.79)
腸炎	-	1 (0.43)	-	-	2 (1.11)	-	-	3 (1.20)
消化管穿孔	1 (0.40)	-	-	-	-	-	-	1 (0.40)
腸閉塞	-	-	1 (0.45)	-	-	-	-	1 (0.40)
腸管穿孔	1 (0.40)	-	-	-	-	-	-	1 (0.40)
過敏性腸症候群	-	-	-	-	-	-	1	1 (0.40)
口唇浮腫	1 (0.40)	-	-	-	-	-	-	1 (0.40)
口内炎	23 (9.16)	3 (1.29)	2 (0.91)	3 (1.46)	4 (2.22)	-	7	42 (16.73)
口蓋垂炎	1 (0.40)	-	-	-	-	-	-	1 (0.40)
肝胆道系障害	-	-	3 (1.36)	-	-	-	-	3 (1.20)
胆嚢炎	-	-	1 (0.45)	-	-	-	-	1 (0.40)
肝機能異常	-	-	2 (0.91)	-	-	-	-	2 (0.80)
皮膚および皮下組織障害	1 (0.40)	-	-	1 (0.49)	1 (0.56)	-	1	3 (1.20)
脱毛症	1 (0.40)	-	-	-	-	-	-	1 (0.40)
水疱	-	-	-	1 (0.49)	-	-	-	1 (0.40)
湿疹	-	-	-	-	-	-	1	1 (0.40)
そう痒症	-	-	-	-	1 (0.56)	-	-	1 (0.40)
発疹	-	-	-	1 (0.49)	1 (0.56)	-	-	2 (0.80)

時 期	本剤投与開始後経過期間							
	3 ヶ月未満	3 ヶ月以上 6 ヶ月未満	6 ヶ月以上 1 年未満	1 年以上 2 年未満	2 年以上 5 年未満	5 年以上 10 年未満	不明*	安全性解析 対象症例
症例数	251	233	220	206	180	84	-	251
副作用等の発現症例数	62	25	27	32	29	10	18	127
副作用等の発現件数	91	32	33	41	47	13	26	283
副作用等の発現率	24.70%	10.73%	12.27%	15.53%	16.11%	11.90%	-	50.60%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例率 (%)							
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.40)	-	-	-	-	-	-	1 (0.40)
関節炎	1 (0.40)	-	-	-	-	-	-	1 (0.40)
腎および尿路障害	1 (0.40)	2 (0.86)	2 (0.91)	2 (0.97)	1 (0.56)	-	2	9 (3.59)
蛋白尿	-	1 (0.43)	-	-	-	-	-	1 (0.40)
腎障害	-	1 (0.43)	1 (0.45)	-	-	-	-	2 (0.80)
腎不全	-	-	-	1 (0.49)	1 (0.56)	-	1	3 (1.20)
腎機能障害	1 (0.40)	-	1 (0.45)	-	-	-	1	3 (1.20)
急性腎障害	-	-	-	1 (0.49)	-	-	-	1 (0.40)
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (2.39)	1 (0.43)	2 (0.91)	3 (1.46)	1 (0.56)	1 (1.19)	3	16 (6.37)
無力症	-	-	-	1 (0.49)	-	-	-	1 (0.40)
随伴疾患悪化	3 (1.20)	-	-	-	-	-	-	3 (1.20)
治癒不良	-	-	1 (0.45)	-	-	-	-	1 (0.40)
壊死	1 (0.40)	-	-	-	-	-	-	1 (0.40)
浮腫	-	-	-	-	-	-	2	2 (0.80)
末梢性浮腫	1 (0.40)	-	1 (0.45)	-	1 (0.56)	-	2	5 (1.99)
発熱	1 (0.40)	1 (0.43)	-	2 (0.97)	-	-	-	4 (1.59)
心突然死	-	-	-	-	-	1 (1.19)	-	1 (0.40)
臨床検査	12 (4.78)	1 (0.43)	2 (0.91)	1 (0.49)	4 (2.22)	-	-	20 (7.97)
血中コレステロール増加	-	1 (0.43)	-	-	1 (0.56)	-	-	2 (0.80)
血中免疫グロブリン G 減少	1 (0.40)	-	-	-	-	-	-	1 (0.40)
血圧上昇	-	-	-	1 (0.49)	-	-	-	1 (0.40)
血中トリグリセリド増加	1 (0.40)	-	-	-	-	-	-	1 (0.40)
薬物濃度増加	-	-	-	-	1 (0.56)	-	-	1 (0.40)

時 期	本剤投与開始後経過期間							
	3 ヶ月未満	3 ヶ月以上 6 ヶ月未満	6 ヶ月以上 1 年未満	1 年以上 2 年未満	2 年以上 5 年未満	5 年以上 10 年未満	不明*	安全性解析 対象症例
症例数	251	233	220	206	180	84	-	251
副作用等の発現症例数	62	25	27	32	29	10	18	127
副作用等の発現件数	91	32	33	41	47	13	26	283
副作用等の発現率	24.70%	10.73%	12.27%	15.53%	16.11%	11.90%	-	50.60%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例率 (%)							
脂質異常	1 (0.40)	-	-	-	-	-	-	1 (0.40)
低比重リポ蛋白増加	-	-	1 (0.45)	-	-	-	-	1 (0.40)
好中球数減少	-	-	-	-	1 (0.56)	-	-	1 (0.40)
血小板数減少	2 (0.80)	-	-	-	-	-	-	2 (0.80)
白血球数減少	6 (2.39)	-	1 (0.45)	-	2 (1.11)	-	-	9 (3.59)
免疫抑制剤濃度増加	2 (0.80)	-	-	-	-	-	-	2 (0.80)
傷害, 中毒および処置合併症	-	-	-	-	1 (0.56)	-	-	1 (0.40)
瘢痕ヘルニア	-	-	-	-	1 (0.56)	-	-	1 (0.40)

MedDRA/J version (20.0)

\*: 投与期間不明と副作用発現時期不明には相互関係がないため、副作用発現率の算出は行わなかった。

### 3.5.3 死亡例

安全性解析対象症例 251 名のうち、死亡例は 11 名であった。

死亡と本剤との因果関係は、無しが 8 名、不明・未記載が 2 名、「免疫抑制を行っていたことが関与していた」が 1 名であった。

以下に死亡例の詳細を示す。

- 症例 14

- 【死因：拒絶反応によるグラフトロス】

- 16 歳男性，原疾患：拡張型心筋症，合併症：腎障害，BUN の異常，CRP の異常及びクレアチニンの異常

- 本剤投与開始 3198 日後に「拡張機能障害」が発現し，発現から 11 日後に「心突然死」に至った。「拡張機能障害」及び「心突然死」と本剤との因果関係は関連ありと判断された。「拡張機能障害」発現の約 1 ヶ月前に移植心の拒絶反応が発現しており，CNI 及びサーティカンの増量等の治療を行っていたが入院中に突然死し，移植心の剖検で抗体関連型拒絶及び急性拒絶と診断されたため，死因は「拒絶反応によるグラフトロス」，本剤と死亡の因果関係は「無し」と判断された。

- 症例 15

- 【死因：心筋梗塞】

- 28 歳男性，原疾患：拡張型心筋症，合併症：腎障害，高血圧，高尿酸血症及び腎機能障害

- 本剤投与開始 1327 日後に「急性心筋梗塞」が発現し，同日に死亡に至った。本事象と本剤との因果関係は関連なしと判断された。「急性心筋梗塞」は慢性腎不全に対する生体腎移植当日に発症し，死因は「心筋梗塞」，本剤と死亡の因果関係は「無し」と判断された。

- 症例 16

- 【死因：慢性腎不全】

- 24 歳女性，原疾患：拡張型心筋症，合併症：腎障害，糖尿病，糖尿病性腎症及び腎機能障害

- 本剤投与開始後約 5 年後（発現日詳細不明）に「腎不全」が発現し，発現から約 2 年後に死亡に至った。本事象と本剤との因果関係は関連なしと判断された。糖尿病による二次性腎障害の関与が疑われるため，死因は「慢性腎不全」，本剤と死亡の因果関係は「無し」と判断された。

- 症例 17

- 【死因：膀胱癌】

- 58 歳女性，原疾患：心サルコイドーシス，合併症：糖尿病

本剤投与開始約4年2ヵ月後（発現日詳細不明）に「膀胱癌」が発現し、発現後約1年3ヵ月に死亡に至った。本事象と本剤との因果関係は関連なしと判断された。膀胱癌の進行による死亡のため、死因は「膀胱癌」、本剤と死亡の因果関係は「無」と判断された。

- 症例 18

【死因：膵がんによる多臓器不全】

48歳男性，原疾患：虚血性心筋症，合併症：膵癌

本剤投与開始194日後に「新生物進行」及び「多臓器機能不全症候群」が発現し，同日に死亡に至った。両事象とも本剤との因果関係は関連なしと判断された。死因は「膵癌による多臓器不全」で，本剤と死亡の因果関係は未記載であった。

- 症例 19

【死因：多臓器不全，敗血症性ショック，腸閉塞，腰椎圧迫骨折】

61歳男性，原疾患：拡張型心筋症，合併症：腎障害，脳出血後遺症，骨粗しょう症，気管切開後，腎性貧血，慢性腎臓病，廃用症候群，内臓逆位（右胸心）

本剤投与87日後に「腰椎骨折」，132日後に「腸閉塞」，139日後に「敗血症性ショック」，142日後に「多臓器不全」，143日後に「肺障害」が発現し，その2日後に死亡に至った。「敗血症性ショック」は本剤との因果関係あり，それ以外の事象は本剤との因果関係はなしと判断された。死因は「多臓器不全，敗血症性ショック，腸閉塞，腰椎圧迫骨折」，死亡と本剤との因果関係は「免疫抑制をおこなっていたことが関与していた」と判断された。

- 症例 20

【死因：腎不全】

19歳男性，原疾患：拡張型心筋症，合併症：腎障害，腎不全透析中

本剤投与開始122日後に「呼吸不全」が発現し，発現と同日に死亡に至った。本事象と本剤との因果関係はなしと判断された。透析の翌日に「呼吸不全」を認め死亡に至ったが，死因は「腎不全」，本剤と死亡の因果関係は「無し」と判断された。

- 症例 21

【死因：移植心冠動脈硬化】

47歳男性，原疾患：拡張型心筋症，合併症：無し

本剤投与開始18日後に突然死した。本剤との因果関係はなしと判断された。確定ができなかったため合併症とはされなかったが，本剤投与前より「移植心冠動脈硬化」が疑われており，死因は「移植心冠動脈硬化」，本剤と死亡の因果関係は「無し」と判断された。

- 症例 22

【死因：不明】

48 歳男性，原疾患：拡張型心筋症，合併症：糖尿病

調査票では，本剤投与開始 659 日後に有害事象として「死亡」が発現したと報告されたが，施設担当者の聞き取り調査により，死因は糖尿病との情報が得られたため，企業評価として事象名を「死亡」から「糖尿病」に変更した（転帰：死亡）。

なお，調査票では有害事象の経過・コメントとして PTLD，消化管手術後のリハビリ目的で入院中に心肺停止となり蘇生処置を行ったが回復せず突然死したと，死亡の情報として死因は「不明」，本剤と死亡の因果関係は「無」と報告された。

- 症例 23

【死因：糖尿病にもとづく腎不全】

73 歳男性，原疾患：拡張型心筋症，合併症：腎障害，高血圧，慢性腎障害，糖尿病

本剤投与開始 1101 日後に「糖尿病増悪」，「腎不全」，「多臓器不全」が発現し，発現から 138 日後に死亡に至った。本事象と本剤との因果関係はなしと判断された。死因は「糖尿病にもとづく腎不全」，本剤と死亡の因果関係は「無し」と判断された。

- 症例 24

【死因：低酸素血症，呼吸不全】

15 歳女性，原疾患：拡張相肥大型心筋症，合併症：腎障害，心不全，腎不全，白血球減少，ダノン病

本剤投与投与後 329 日に「低酸素血症」，419 日後に「呼吸不全」が発現し，「呼吸不全」の発現 17 日後に死亡に至った。両事象とも本剤との因果関係は関連なしと判断された。低酸素血症，呼吸不全の進行から他院に入院し死亡となったため詳細な情報はないとのことであったが，死因は「低酸素血症，呼吸不全」，本剤と死亡の因果関係は「不明」と判断された。

### 3.5.4 重点調査項目及び注目すべき調査項目

本剤投与により発現の可能性が否定できない重要な特定又は潜在的なリスクについて長期投与時の発現状況を観察するため，本調査の重点調査項目及び注目すべき調査項目として心機能の異常，過敏症，悪性腫瘍，肺臓炎，間質性肺炎，感染症，血栓塞栓症，肝機能，腎機能，腎機能（CNI 毒性），蛋白尿，浮腫，脂質代謝異常，移植後糖尿病，男性性腺機能低下，創傷治癒不良及び口内炎／口腔内潰瘍を設定した。

安全性解析対象症例及び併用 CNI 別患者集団の重点調査項目及び注目すべき調査項目の有害事象等発現状況を，それぞれ Table 3-12 及び Table 3-13 に示す。

また，重点調査項目及び注目すべき調査項目ごとに特筆すべき事項を記載する。

**Table 3-12 重点調査項目及び注目すべき調査項目の有害事象等発現状況（安全性解析対象症例）**

	安全性解析対象症例 (N=251)					
	有害事象		重篤な有害事象		副作用	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
計	137	(54.58)	83	(33.07)	109	(43.43)
心機能の異常	6	(2.39)	6	(2.39)	1	(0.40)
急性心筋梗塞	1	(0.40)	1	(0.40)	-	
心不全	1	(0.40)	1	(0.40)	-	
胸部不快感	1	(0.40)	1	(0.40)	-	
突然死	1	(0.40)	1	(0.40)	-	
心室性期外収縮	2	(0.80)	1	(0.40)	-	
心突然死	1	(0.40)	1	(0.40)	1	(0.40)
過敏症	4	(1.59)	-		2	(0.80)
発疹	4	(1.59)	-		2	(0.80)
悪性腫瘍	14	(5.58)	14	(5.58)	8	(3.19)
基底細胞癌	1	(0.40)	1	(0.40)	1	(0.40)
膀胱癌	1	(0.40)	1	(0.40)	-	
結腸癌	2	(0.80)	2	(0.80)	2	(0.80)
リンパ腫	1	(0.40)	1	(0.40)	-	
皮膚の新生物	1	(0.40)	1	(0.40)	-	
移行上皮癌	1	(0.40)	1	(0.40)	1	(0.40)
移植後リンパ増殖性障害	7	(2.79)	7	(2.79)	4	(1.59)
間質性肺炎	4	(1.59)	3	(1.20)	4	(1.59)
間質性肺疾患	4	(1.59)	3	(1.20)	4	(1.59)
感染症	70	(27.89)	54	(21.51)	52	(20.72)
虫垂炎	1	(0.40)	1	(0.40)	-	
口腔アスペルギルス症	1	(0.40)	1	(0.40)	-	
気管支炎	1	(0.40)	-		-	
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1	(0.40)	1	(0.40)	1	(0.40)
膀胱炎	2	(0.80)	-		2	(0.80)
サイトメガロウイルス感染	1	(0.40)	-		1	(0.40)
細菌性心内膜炎	1	(0.40)	1	(0.40)	1	(0.40)
エプスタイン・バーウイルス感染	7	(2.79)	3	(1.20)	4	(1.59)
毛包炎	1	(0.40)	-		-	
皮膚真菌感染	1	(0.40)	-		1	(0.40)
胃腸炎	5	(1.99)	5	(1.99)	5	(1.99)
ウイルス性胃腸炎	1	(0.40)	1	(0.40)	-	
歯肉炎	1	(0.40)	-		-	
帯状疱疹	7	(2.79)	6	(2.39)	6	(2.39)
膿痂疹	1	(0.40)	-		1	(0.40)
感染	3	(1.20)	1	(0.40)	2	(0.80)
インフルエンザ	5	(1.99)	-		4	(1.59)
歯冠周囲炎	1	(0.40)	1	(0.40)	-	
咽頭炎	7	(2.79)	4	(1.59)	4	(1.59)
肺炎	8	(3.19)	8	(3.19)	7	(2.79)

	安全性解析対象症例 (N=251)					
	有害事象		重篤な有害事象		副作用	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
計	137	(54.58)	83	(33.07)	109	(43.43)
大腸菌性肺炎	1	(0.40)	1	(0.40)	-	
肺炎球菌性肺炎	1	(0.40)	1	(0.40)	1	(0.40)
術後創感染	1	(0.40)	1	(0.40)	1	(0.40)
歯髄炎	1	(0.40)	-		-	
急性腎盂腎炎	1	(0.40)	1	(0.40)	-	
膿皮症	1	(0.40)	1	(0.40)	1	(0.40)
敗血症	1	(0.40)	1	(0.40)	1	(0.40)
敗血症性ショック	1	(0.40)	1	(0.40)	1	(0.40)
唾液腺炎	1	(0.40)	-		1	(0.40)
皮下組織膿瘍	1	(0.40)	1	(0.40)	1	(0.40)
扁桃炎	3	(1.20)	2	(0.80)	3	(1.20)
上気道感染	2	(0.80)	-		2	(0.80)
ウイルス性咽頭炎	1	(0.40)	1	(0.40)	1	(0.40)
ウイルス性上気道感染	4	(1.59)	-		2	(0.80)
創傷感染	1	(0.40)	1	(0.40)	1	(0.40)
歯感染	1	(0.40)	1	(0.40)	1	(0.40)
サイトメガロウイルス性胃腸炎	1	(0.40)	1	(0.40)	1	(0.40)
移植後リンパ増殖性障害	7	(2.79)	7	(2.79)	4	(1.59)
カテーテル留置部位蜂巣炎	1	(0.40)	1	(0.40)	1	(0.40)
パルボウイルス感染	1	(0.40)	1	(0.40)	1	(0.40)
感染性腸炎	5	(1.99)	4	(1.59)	1	(0.40)
肛門性器疣贅	1	(0.40)	-		1	(0.40)
細菌性肺炎	1	(0.40)	1	(0.40)	1	(0.40)
非定型マイコプラズマ感染	1	(0.40)	-		1	(0.40)
ウイルス性腸炎	1	(0.40)	1	(0.40)	1	(0.40)
医療機器関連感染	1	(0.40)	1	(0.40)	1	(0.40)
エプスタイン・バーウイルス血症	2	(0.80)	-		1	(0.40)
口腔ヘルペス	5	(1.99)	-		5	(1.99)
クリプトコッカス性肺炎	1	(0.40)	-		-	
ノロウイルス性胃腸炎	1	(0.40)	1	(0.40)	1	(0.40)
H1N1 インフルエンザ	1	(0.40)	1	(0.40)	1	(0.40)
感染性皮膚嚢腫	1	(0.40)	-		1	(0.40)
ニューモシスチス・イロペチイ肺炎	2	(0.80)	2	(0.80)	2	(0.80)
医療機器使用部位感染	2	(0.80)	2	(0.80)	-	
肝機能	12	(4.78)	4	(1.59)	3	(1.20)
血中ビリルビン増加	1	(0.40)	-		-	
胆嚢炎	3	(1.20)	3	(1.20)	1	(0.40)
胆石症	4	(1.59)	3	(1.20)	-	
肝機能異常	4	(1.59)	-		2	(0.80)
肝障害	1	(0.40)	-		-	
肝酵素上昇	1	(0.40)	-		-	

	安全性解析対象症例 (N=251)					
	有害事象		重篤な有害事象		副作用	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
計	137	(54.58)	83	(33.07)	109	(43.43)
腎機能	21	(8.37)	17	(6.77)	9	(3.59)
蛋白尿	1	(0.40)	1	(0.40)	1	(0.40)
腎障害	3	(1.20)	2	(0.80)	2	(0.80)
腎不全	5	(1.99)	5	(1.99)	3	(1.20)
腎機能障害	11	(4.38)	8	(3.19)	3	(1.20)
慢性腎臓病	2	(0.80)	2	(0.80)	-	
急性腎障害	1	(0.40)	1	(0.40)	1	(0.40)
腎機能 (CNI 毒性)	18	(7.17)	15	(5.98)	7	(2.79)
腎不全	5	(1.99)	5	(1.99)	3	(1.20)
腎機能障害	11	(4.38)	8	(3.19)	3	(1.20)
慢性腎臓病	2	(0.80)	2	(0.80)	-	
急性腎障害	1	(0.40)	1	(0.40)	1	(0.40)
蛋白尿	1	(0.40)	1	(0.40)	1	(0.40)
蛋白尿	1	(0.40)	1	(0.40)	1	(0.40)
浮腫	10	(3.98)	1	(0.40)	8	(3.19)
口唇浮腫	1	(0.40)	1	(0.40)	1	(0.40)
リンパ浮腫	1	(0.40)	-		1	(0.40)
浮腫	2	(0.80)	-		2	(0.80)
末梢性浮腫	7	(2.79)	-		5	(1.99)
眼窩周囲浮腫	1	(0.40)	-		-	
脂質代謝異常	23	(9.16)	-		20	(7.97)
血中コレステロール増加	2	(0.80)	-		2	(0.80)
血中トリグリセリド増加	1	(0.40)	-		1	(0.40)
高コレステロール血症	3	(1.20)	-		3	(1.20)
脂質異常	1	(0.40)	-		1	(0.40)
低比重リポ蛋白増加	2	(0.80)	-		1	(0.40)
脂質異常症	3	(1.20)	-		3	(1.20)
高脂血症	12	(4.78)	-		10	(3.98)
移植後糖尿病	16	(6.37)	4	(1.59)	9	(3.59)
糖尿病	16	(6.37)	4	(1.59)	9	(3.59)
糖尿病性ケトアシドーシス	1	(0.40)	1	(0.40)	1	(0.40)
創傷治癒不良	14	(5.58)	8	(3.19)	9	(3.59)
転倒	2	(0.80)	1	(0.40)	-	
治癒不良	1	(0.40)	-		1	(0.40)
癒痕ヘルニア	1	(0.40)	1	(0.40)	1	(0.40)
腎移植拒絶反応	1	(0.40)	1	(0.40)	1	(0.40)
肝移植拒絶反応	1	(0.40)	-		1	(0.40)
リンパ浮腫	1	(0.40)	-		1	(0.40)
心嚢液貯留	1	(0.40)	1	(0.40)	1	(0.40)
胸水	2	(0.80)	-		2	(0.80)
術後創感染	1	(0.40)	1	(0.40)	1	(0.40)
交通事故	1	(0.40)	1	(0.40)	-	



	シクロスポリン併用群* (N=46)						タクロリムス併用群* (N=180)					
	有害事象		重篤な有害事象		副作用		有害事象		重篤な有害事象		副作用	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
計	28	(60.87)	18	(39.13)	23	(50.00)	90	(50.00)	51	(28.33)	72	(40.00)
膀胱炎	-		-		-		2	(1.11)	-		2	(1.11)
サイトメガロウイルス感染	-		-		-		1	(0.56)	-		1	(0.56)
細菌性心内膜炎	1	(2.17)	1	(2.17)	1	(2.17)	-		-		-	
エプスタイン・バーウイルス感染	3	(6.52)	2	(4.35)	2	(4.35)	4	(2.22)	1	(0.56)	2	(1.11)
毛包炎	-		-		-		1	(0.56)	-		-	
皮膚真菌感染	-		-		-		1	(0.56)	-		1	(0.56)
胃腸炎	1	(2.17)	1	(2.17)	1	(2.17)	4	(2.22)	4	(2.22)	4	(2.22)
ウイルス性胃腸炎	-		-		-		1	(0.56)	1	(0.56)	-	
歯肉炎	-		-		-		1	(0.56)	-		-	
帯状疱疹	-		-		-		5	(2.78)	4	(2.22)	4	(2.22)
膿痂疹	-		-		-		1	(0.56)	-		1	(0.56)
感染	1	(2.17)	1	(2.17)	1	(2.17)	1	(0.56)	-		1	(0.56)
インフルエンザ	1	(2.17)	-		1	(2.17)	3	(1.67)	-		3	(1.67)
歯冠周囲炎	-		-		-		1	(0.56)	1	(0.56)	-	
咽頭炎	1	(2.17)	-		-		5	(2.78)	3	(1.67)	3	(1.67)
肺炎	1	(2.17)	1	(2.17)	1	(2.17)	5	(2.78)	5	(2.78)	4	(2.22)
大腸菌性肺炎	-		-		-		-		-		-	
肺炎球菌性肺炎	1	(2.17)	1	(2.17)	1	(2.17)	-		-		-	
術後創感染	1	(2.17)	1	(2.17)	1	(2.17)	-		-		-	
歯髄炎	1	(2.17)	-		-		-		-		-	
急性腎盂腎炎	-		-		-		-		-		-	
膿皮症	1	(2.17)	1	(2.17)	1	(2.17)	-		-		-	
敗血症	1	(2.17)	1	(2.17)	1	(2.17)	-		-		-	
敗血症性ショック	-		-		-		1	(0.56)	1	(0.56)	1	(0.56)
唾液腺炎	1	(2.17)	-		1	(2.17)	-		-		-	
皮下組織膿瘍	1	(2.17)	1	(2.17)	1	(2.17)	-		-		-	
扁桃炎	1	(2.17)	1	(2.17)	1	(2.17)	2	(1.11)	1	(0.56)	2	(1.11)
上気道感染	-		-		-		2	(1.11)	-		2	(1.11)
ウイルス性咽頭炎	-		-		-		1	(0.56)	1	(0.56)	1	(0.56)
ウイルス性上気道感染	-		-		-		3	(1.67)	-		2	(1.11)
創傷感染	-		-		-		-		-		-	
歯感染	-		-		-		1	(0.56)	1	(0.56)	1	(0.56)
サイトメガロウイルス性胃腸炎	-		-		-		1	(0.56)	1	(0.56)	1	(0.56)
移植後リンパ増殖性障害	1	(2.17)	1	(2.17)	-		4	(2.22)	4	(2.22)	2	(1.11)
カテーテル留置部位蜂巣炎	-		-		-		1	(0.56)	1	(0.56)	1	(0.56)
パルボウイルス感染	-		-		-		1	(0.56)	1	(0.56)	1	(0.56)
感染性腸炎	1	(2.17)	1	(2.17)	-		3	(1.67)	2	(1.11)	1	(0.56)
肛門性器疣贅	-		-		-		1	(0.56)	-		1	(0.56)

	シクロスポリン併用群* (N=46)						タクロリムス併用群* (N=180)					
	有害事象		重篤な有害事象		副作用		有害事象		重篤な有害事象		副作用	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
計	28	(60.87)	18	(39.13)	23	(50.00)	90	(50.00)	51	(28.33)	72	(40.00)
細菌性肺炎	-		-		-		1	(0.56)	1	(0.56)	1	(0.56)
非定型マイコプラズマ感染	-		-		-		1	(0.56)	-		1	(0.56)
ウイルス性腸炎	-		-		-		-		-		-	
医療機器関連感染	-		-		-		-		-		-	
エプスタイン・バーウイルス血症	1	(2.17)	-		1	(2.17)	1	(0.56)	-		-	
口腔ヘルペス	1	(2.17)	-		1	(2.17)	4	(2.22)	-		4	(2.22)
クリプトコッカス性肺炎	-		-		-		1	(0.56)	-		-	
ノロウイルス性胃腸炎	-		-		-		1	(0.56)	1	(0.56)	1	(0.56)
H1N1 インフルエンザ	1	(2.17)	1	(2.17)	1	(2.17)	-		-		-	
感染性皮膚嚢腫	-		-		-		1	(0.56)	-		1	(0.56)
ニューモシスチス・イロベチ肺炎	-		-		-		1	(0.56)	1	(0.56)	1	(0.56)
医療機器使用部位感染	-		-		-		1	(0.56)	1	(0.56)	-	
肝機能	2	(4.35)	1	(2.17)	1	(2.17)	9	(5.00)	3	(1.67)	2	(1.11)
血中ビリルビン増加	-		-		-		-		-		-	
胆嚢炎	1	(2.17)	1	(2.17)	1	(2.17)	2	(1.11)	2	(1.11)	-	
胆石症	1	(2.17)	-		-		3	(1.67)	3	(1.67)	-	
肝機能異常	-		-		-		4	(2.22)	-		2	(1.11)
肝障害	-		-		-		1	(0.56)	-		-	
肝酵素上昇	-		-		-		1	(0.56)	-		-	
腎機能	6	(13.04)	6	(13.04)	3	(6.52)	12	(6.67)	9	(5.00)	5	(2.78)
蛋白尿	-		-		-		1	(0.56)	1	(0.56)	1	(0.56)
腎障害	2	(4.35)	2	(4.35)	2	(4.35)	1	(0.56)	-		-	
腎不全	2	(4.35)	2	(4.35)	2	(4.35)	2	(1.11)	2	(1.11)	1	(0.56)
腎機能障害	3	(6.52)	3	(6.52)	-		7	(3.89)	5	(2.78)	3	(1.67)
慢性腎臓病	1	(2.17)	1	(2.17)	-		1	(0.56)	1	(0.56)	-	
急性腎障害	-		-		-		-		-		-	
腎機能 (CNI 毒性)	5	(10.87)	5	(10.87)	2	(4.35)	10	(5.56)	8	(4.44)	4	(2.22)
腎不全	2	(4.35)	2	(4.35)	2	(4.35)	2	(1.11)	2	(1.11)	1	(0.56)
腎機能障害	3	(6.52)	3	(6.52)	-		7	(3.89)	5	(2.78)	3	(1.67)
慢性腎臓病	1	(2.17)	1	(2.17)	-		1	(0.56)	1	(0.56)	-	
急性腎障害	-		-		-		-		-		-	
蛋白尿	-		-		-		1	(0.56)	1	(0.56)	1	(0.56)
蛋白尿	-		-		-		1	(0.56)	1	(0.56)	1	(0.56)
浮腫	6	(13.04)	1	(2.17)	4	(8.70)	3	(1.67)	-		3	(1.67)
口唇浮腫	1	(2.17)	1	(2.17)	1	(2.17)	-		-		-	
リンパ浮腫	1	(2.17)	-		1	(2.17)	-		-		-	
浮腫	1	(2.17)	-		1	(2.17)	-		-		-	
末梢性浮腫	4	(8.70)	-		2	(4.35)	3	(1.67)	-		3	(1.67)

	シクロスポリン併用群* (N=46)						タクロリムス併用群* (N=180)					
	有害事象		重篤な有害事象		副作用		有害事象		重篤な有害事象		副作用	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
計	28	(60.87)	18	(39.13)	23	(50.00)	90	(50.00)	51	(28.33)	72	(40.00)
眼窩周囲浮腫	1	(2.17)	-		-		-		-		-	
脂質代謝異常	7	(15.22)	-		7	(15.22)	15	(8.33)	-		12	(6.67)
血中コレステロール増加	1	(2.17)	-		1	(2.17)	1	(0.56)	-		1	(0.56)
血中トリグリセリド増加	1	(2.17)	-		1	(2.17)	-		-		-	
高コレステロール血症	1	(2.17)	-		1	(2.17)	2	(1.11)	-		2	(1.11)
脂質異常	-		-		-		1	(0.56)	-		1	(0.56)
低比重リポ蛋白増加	-		-		-		2	(1.11)	-		1	(0.56)
脂質異常症	2	(4.35)	-		2	(4.35)	1	(0.56)	-		1	(0.56)
高脂血症	3	(6.52)	-		3	(6.52)	8	(4.44)	-		6	(3.33)
移植後糖尿病	2	(4.35)	-		1	(2.17)	12	(6.67)	3	(1.67)	7	(3.89)
糖尿病	2	(4.35)	-		1	(2.17)	12	(6.67)	3	(1.67)	7	(3.89)
糖尿病性ケトアシドーシス	-		-		-		1	(0.56)	1	(0.56)	1	(0.56)
創傷治癒不良	7	(15.22)	3	(6.52)	5	(10.87)	6	(3.33)	4	(2.22)	3	(1.67)
転倒	1	(2.17)	-		-		1	(0.56)	1	(0.56)	-	
治癒不良	1	(2.17)	-		1	(2.17)	-		-		-	
癍痕ヘルニア	1	(2.17)	1	(2.17)	1	(2.17)	-		-		-	
腎移植拒絶反応	-		-		-		1	(0.56)	1	(0.56)	1	(0.56)
肝移植拒絶反応	-		-		-		1	(0.56)	-		1	(0.56)
リンパ浮腫	1	(2.17)	-		1	(2.17)	-		-		-	
心嚢液貯留	-		-		-		1	(0.56)	1	(0.56)	1	(0.56)
胸水	1	(2.17)	-		1	(2.17)	1	(0.56)	-		1	(0.56)
術後創感染	1	(2.17)	1	(2.17)	1	(2.17)	-		-		-	
交通事故	-		-		-		1	(0.56)	1	(0.56)	-	
蛇咬傷	1	(2.17)	1	(2.17)	-		-		-		-	
創傷感染	-		-		-		-		-		-	
リンパ瘻	-		-		-		1	(0.56)	-		-	
口内炎/口腔内潰瘍	11	(23.91)	-		10	(21.74)	31	(17.22)	-		30	(16.67)
アフタ性潰瘍	1	(2.17)	-		1	(2.17)	-		-		-	
口内炎	10	(21.74)	-		9	(19.57)	31	(17.22)	-		30	(16.67)

MedDRA/J version (20.0)

\*：併用 CNI 別患者集団の発現率は、各併用 CNI 別患者集団の安全性解析対象症例を分母とした

### 3.5.4.1 心機能の異常

安全性解析対象症例 251 名のうち、心機能の異常の副作用は「心突然死」が 1 名 (0.40%) で報告された。

心移植承認時の海外臨床試験では「心突然死」の発現はなく、添付文書において心機能の異常の副作用は注意喚起されていないが、本剤長期投与時の心血管イベント発現状況を確認する目的

で重点調査項目に設定した。本事象が発現した症例は [3.5.3 死亡例](#)に記載した症例 14 であり、死因は「拒絶反応によるグラフトロス」と判断されている。

従って本調査で認められた「心突然死」の副作用について現時点では添付文書において注意喚起する必要はないが、今後観察を継続していきたいと考える。

#### 3.5.4.2 過敏症

安全性解析対象症例 251 名のうち、過敏症の副作用は「発疹」が 2 名 (0.80%) で報告された。

添付文書における肝障害の副作用発現頻度は 1~5%未満であり、本調査での副作用発現率の方が低かった。

引き続き、添付文書の【使用上の注意】の 4. 副作用 (2) その他の副作用において以下のとおり注意喚起することで問題ないとする。

- 副作用があらわれた場合には、必要に応じて適切な処置を行うこと

#### 3.5.4.3 悪性腫瘍

安全性解析対象症例 251 名のうち、悪性腫瘍の副作用は 8 名 (3.19%) で報告された。その内訳は「移植後リンパ増殖性障害」が 4 名、「結腸癌」が 2 名、「基底細胞癌」及び「移行上皮癌」が各 1 名であった。

添付文書における「悪性腫瘍」の副作用発現頻度の 2.5%、心移植承認時の海外臨床試験 (24 ヶ月の集計) の「良性、悪性及び詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)」の発現率である 2.6%に比して、本調査の副作用発現率の方が高かった。本調査の本剤実投与期間 (平均値 ± 標準偏差) 1476.0 ± 1028.20 日 (約 4 年 1 ヶ月) は臨床試験に比して 2 倍の期間であることから本調査における悪性腫瘍の発現率が高くなった可能性が考えられる。

既知の事象であり、既に添付文書では重大な副作用としているため、引き続き、添付文書の【使用上の注意】の 4. 副作用 (1) 重大な副作用 1) 悪性腫瘍において、以下のとおり注意喚起することで問題ないとする。

- 悪性リンパ腫、リンパ増殖性疾患、悪性腫瘍 (特に皮膚) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと

#### 3.5.4.4 肺臓炎、間質性肺炎

安全性解析対象症例 251 名のうち、間質性肺炎の副作用は 4 名 (1.59%) で報告された。肺臓炎の副作用は報告されなかった。

添付文書における「間質性肺疾患」の副作用発現頻度の 0.3%、心移植承認時の海外臨床試験 (24 ヶ月の集計) の「間質性肺炎」の発現率である 0.2%に比して本調査の副作用発現率の方が高かった。また [3.5.2.2 時期別の副作用発現状況](#)からは、投与開始から 2 年以内に 3 件 (1.20%) の「間質性肺炎」の副作用が発現していることから、本調査での発現率が高かったことについては、長期投与が理由ではないと考えるが、本事象は既知の事象であり、既に添付文書では重大な

副作用としているため、引き続き、添付文書の【使用上の注意】の4. 副作用（1）重大な副作用 8）間質性肺疾患（間質性肺炎，肺臓炎）において、以下のとおり注意喚起することで問題ないと考えます。

- 間質性肺疾患（間質性肺炎，肺臓炎）があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと

#### 3.5.4.5 感染症

安全性解析対象症例 251 名のうち、感染症の副作用は 52 名（20.72%）で報告された。

添付文書における「感染症」の副作用発現頻度の 44.6%に比して、本調査の副作用発現率の方が低かった。

引き続き、添付文書の【使用上の注意】の4. 副作用（1）重大な副作用 4）感染症において、以下のとおり注意喚起することで問題ないと考えます。

- 細菌，真菌あるいはウイルスによる重篤な感染症（肺炎，敗血症，尿路感染症，単純疱疹，帯状疱疹，腎盂腎炎等）を併発することがある。また，免疫抑制剤を投与された B 型又は C 型肝炎ウイルスキャリアの患者において，B 型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎や C 型肝炎の悪化があらわれることがある。強力な免疫抑制下では急激に重症化することがあるので，本剤を投与する場合は観察を十分に行い，異常が認められた場合には減量又は投与を中止し，適切な処置を行うこと

#### 3.5.4.6 血栓塞栓症

安全性解析対象症例 251 名に，血栓塞栓症の副作用は報告されなかった。

#### 3.5.4.7 肝機能

安全性解析対象症例 251 名のうち，肝機能の副作用は 3 名（1.20%）で報告された。その内訳は，「胆嚢炎」が 1 名，「肝機能異常」が 2 名であった。

添付文書における肝障害の副作用発現頻度は 1～5%未満であり，本調査での副作用発現率の方が低かった。

引き続き，添付文書の【使用上の注意】の4. 副作用（2）その他の副作用において以下のとおり注意喚起することで問題ないと考えます。

- 副作用があらわれた場合には，必要に応じて適切な処置を行うこと

#### 3.5.4.8 腎機能

安全性解析対象症例 251 名のうち，腎機能の副作用は 9 名（3.59%）で報告された。その内訳は「蛋白尿」が 1 名，「腎障害」が 2 名，「腎不全」及び「腎機能障害」が各 3 名，「急性腎障害」が 1 名であった。

添付文書における腎障害の副作用の発現頻度は 12.9%であり，本調査での副作用発現率の方が低かった。

引き続き、添付文書の【使用上の注意】の4. 副作用（1）重大な副作用 2）腎障害において、以下のとおり注意喚起することで問題ないとする。

- 腎尿細管壊死等の腎障害があらわれることがあるので、頻回に腎機能検査（クレアチニン、BUN、クレアチニークリアランス等）及び尿検査（尿蛋白等）を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと

#### 3.5.4.9 腎機能（CNI 毒性）

安全性解析対象症例 251 名のうち、腎機能（CNI 毒性）に関連する副作用は 7 名（2.79%）報告された。その内訳は「腎不全」及び「腎機能障害」が各 3 名、「急性腎障害」が 1 名であった。

添付文書において CNI によって誘発される腎機能異常の発現頻度は記載されていない。

引き続き、添付文書の【使用上の注意】の2. 重要な基本的注意（1）において、以下のとおり注意喚起することで問題ないとする。

- 本剤はシクロスポリンの腎毒性を増強するおそれがあるので特に注意すること

#### 3.5.4.10 蛋白尿

安全性解析対象症例 251 名のうち、蛋白尿の副作用は 1 名（0.40%）で報告された。

添付文書には発現頻度の記載はしていないため、心移植承認時の海外臨床試験の結果（24 ヶ月の集計）と比較した。海外臨床試験における蛋白尿の発現率は 1.0% であり、本調査の蛋白尿の副作用発現率に比して高かった。

#### 3.5.4.11 浮腫

安全性解析対象症例 251 名のうち、浮腫の副作用は 8 名（3.19%）で報告された。その内訳は「末梢性浮腫」が 5 名、「浮腫」が 2 名、「口唇浮腫」及び「リンパ浮腫」が各 1 名であった。

添付文書における「浮腫」の副作用発現頻度は 5% 以上であり、本調査の副作用発現率の方が低かった。

引き続き、添付文書の【使用上の注意】の4. 副作用（2）その他の副作用において以下のとおり注意喚起することで問題ないとする。

- 副作用があらわれた場合には、必要に応じて適切な処置を行うこと

#### 3.5.4.12 脂質代謝異常

安全性解析対象症例 251 名のうち、脂質代謝異常の副作用は 20 名（7.97%）で報告された。その内訳は「高脂血症」が 10 名（3.98%）、「高コレステロール血症」及び「脂質異常症」が各 3 名（1.20%）、「血中コレステロール増加」が 2 名（0.80%）、「血中トリグリセリド増加」、「脂質異常」、「低比重リポ蛋白増加」が各 1 名（0.40%）であった。

添付文書における「高脂血症」の発現頻度は 18.9%、「高コレステロール血症」及び「高トリグリセリド血症」は 5% 以上、「脂質異常症」は 1~5% 未満であり、本調査における発現率の方がいずれも低かった。

引き続き、添付文書の【使用上の注意】の4. 副作用（2）その他の副作用において以下のとおり注意喚起することで問題ないとする。

- 副作用があらわれた場合には、必要に応じて適切な処置を行うこと

#### 3.5.4.13 移植後糖尿病

本調査項目については、本剤投与後に発現した糖尿病を集計した。

安全性解析対象症例 251 名のうち、移植後糖尿病の副作用は 9 名（3.59%）で報告された。

添付文書における副作用発現頻度は高血糖 0.9%、糖尿病の発症 1.4%、糖尿病の増悪は頻度不明であった。

引き続き、添付文書の【使用上の注意】の4. 副作用（1）重大な副作用 11) 高血糖、糖尿病の発症又は増悪において、以下のとおり注意喚起することで問題ないとする。

- 高血糖の発現、糖尿病の発症又は増悪することがあるので、定期的に空腹時血糖値の測定を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと

#### 3.5.4.14 男性性腺機能低下

安全性解析対象症例 251 名に、男性性腺機能低下の有害事象は報告されなかった。

添付文書における副作用発現頻度は男性性腺機能低下（テストステロン減少、黄体形成ホルモン増加、卵胞刺激ホルモン増加）で 1～5%未満であった。

引き続き、添付文書の【使用上の注意】の4. 副作用（2）その他の副作用において以下のとおり注意喚起することで問題ないとする。

- 副作用があらわれた場合には、必要に応じて適切な処置を行うこと

#### 3.5.4.15 創傷治癒不良

安全性解析対象症例 251 名のうち、創傷治癒不良の副作用は 9 名（3.59%）で報告された。その内訳は、「胸水」が 2 名、「治癒不良」、「癒痕ヘルニア」、「腎移植拒絶反応」、「肝移植拒絶反応」、「リンパ浮腫」、「心嚢液貯留」、「術後創感染」、「創傷感染」が各 1 名であった。

添付文書における創傷治癒不良の副作用発現頻度は 1～5%未満であり、本調査の発現率はその範囲内であった。

引き続き、添付文書の【使用上の注意】の4. 副作用（2）その他の副作用において以下のとおり注意喚起することで問題ないとする。

- 副作用があらわれた場合には、必要に応じて適切な処置を行うこと

#### 3.5.4.16 口内炎／口腔内潰瘍

安全性解析対象症例 251 名のうち、口内炎／口腔内潰瘍の副作用は 43 名（17.13%）で報告された。その内訳は「口内炎」が 42 名、「アフタ性潰瘍」が 1 名であった。

添付文書における口内炎、口腔内潰瘍の副作用発現頻度はいずれも 1～5%未満であり、本調査の発現率の方が高かった。心移植承認時の海外臨床試験（24 ヶ月の集計）では、アフタ性口内炎

0.2%，口内炎 0.2%，口腔内潰瘍形成 0.5%の副作用発現率であり，本調査の発現率の方が高かった。

3.5.2.2 時期別の副作用発現状況からは，投与開始後のいずれの経過期間のカテゴリで発症しているものの多くは投与開始後 3 ヶ月以内に発症していることから，長期投与が理由ではないと考えるが，本事象は既知の事象であり，また 1 名を除いた全症例で非重篤と判断されたため，引き続き，添付文書の【使用上の注意】の 4. 副作用 (2) その他の副作用において以下のとおり注意喚起することで問題ないとする。

- 副作用があらわれた場合には，必要に応じて適切な処置を行うこと

### 3.5.5 患者背景要因別安全性解析

安全性解析対象症例の患者背景要因別の副作用発現状況を Table 3-14 に示す。

患者背景要因には，性別，年齢，年齢②，年齢③，症例区分，移植後経過期間，原疾患別，喫煙歴，罹病期間，肝障害（合併症），腎障害（合併症），過敏症（合併症），高脂血症（合併症），全身性感染症（合併症），悪性腫瘍（合併症），ヒト免疫不全ウイルス（human immunodeficiency virus, HIV）陽性（合併症），肝炎ウイルスの C 型（PCR 陽性のみ）あるいは B 型の表面抗原陽性（合併症），補助人工心臓装置，人工心臓装着期間，ドナー性別，ドナー年齢，HLA タイプミスマッチ数（A 抗原），HLA タイプミスマッチ数（B 抗原），HLA タイプミスマッチ数（DR 抗原），ABO 式血液型，Rh 式血液型，移植前 CMV ドナー抗体，移植前 CMV ドナー抗原，移植前 CMV レシピエント抗体，移植前 CMV レシピエント抗原の 30 項目を設定した。

検定には Fisher 直接確率計算法，又は Mann-Whitney U 検定を用い，有意水準は両側 5%とした。

検定の結果，カテゴリ間の副作用発現率に対し有意差が認められた患者背景項目は以下の 6 要因であった。

- 性別(p=0.0003)
- 移植後経過期間 (p=0.0368)
- 合併症：高脂血症 (p=0.0081)
- 人工心臓装着期間 (p=0.0345)
- Rh 型血液 (p=0.0193)
- 移植前 CMV ドナー抗体 (p=0.0467)

Table 3-14 患者背景要因別の副作用発現状況

患者背景要因	層別	症例数・構成率(%)		副作用発現症例数	副作用発現件数	副作用発現率(%)	有意差検定
安全性解析対象症例		251	100.00	127	283	50.60	-
性別	男	186	74.10	107	231	57.53	Fisher p=0.0003 **
	女	65	25.90	20	52	30.77	

患者背景要因	層別	症例数・構成率(%)		副作用発現症例数	副作用発現件数	副作用発現率(%)	有意差検定
安全性解析対象症例		251	100.00	127	283	50.60	-
年齢	15歳未満(小児)	23	9.16	14	29	60.87	Fisher p=0.3828
	15歳以上	228	90.84	113	254	49.56	
年齢②	65歳未満	249	99.20	125	281	50.20	Fisher p=0.4981
	65歳以上(高齢者)	2	0.80	2	2	100.00	
年齢③	18歳未満	36	14.34	18	41	50.00	Fisher p=1.0000
	18歳以上	215	85.66	109	242	50.70	
症例区分 (切り替え・追加理由)*1	PTLD	10	3.98	7	19	70.00	-
	内膜肥厚	100	39.84	60	154	60.00	
	腎機能障害	96	38.25	40	82	41.67	
	その他	80	31.87	39	88	48.75	
移植後経過期間	6ヵ月未満	94	37.45	40	68	42.55	Mann-Whitney p=0.0368 *
	6ヵ月以上1年未満	33	13.15	15	31	45.45	
	1年以上3年未満	54	21.51	31	69	57.41	
	3年以上5年未満	23	9.16	16	61	69.57	
	5年以上10年未満	26	10.36	13	29	50.00	
	10年以上	21	8.37	12	25	57.14	
原疾患別*1	拡張型心筋症	175	69.72	91	213	52.00	-
	拡張相肥大型心筋症	23	9.16	10	25	43.48	
	虚血性心疾患	21	8.37	7	10	33.33	
	その他	33	13.15	21	37	63.64	
	不明・未記載	1	0.40	0	0	0.00	
喫煙歴	無	162	64.54	83	185	51.23	Fisher p=0.6432
	有	56	22.31	31	76	55.36	
	不明・未記載	33	13.15	13	22	39.39	
罹病期間	5年未満	73	29.08	43	106	58.90	Mann-Whitney p=0.1223
	5年以上10年未満	45	17.93	22	55	48.89	
	10年以上	32	12.75	14	34	43.75	
	不明・未記載	101	40.24	48	88	47.52	
合併症： 肝障害	無	245	97.61	122	273	49.80	Fisher p=0.3700
	有	5	1.99	4	8	80.00	
	不明・未記載	1	0.40	1	2	100.00	
合併症： 腎障害	無	164	65.34	90	199	54.88	Fisher p=0.0622
	有	86	34.26	36	82	41.86	
	不明・未記載	1	0.40	1	2	100.00	
合併症： 過敏症	無	250	99.60	126	281	50.40	-
	有	0	0.00	0	0	-	
	不明・未記載	1	0.40	1	2	100.00	
合併症： 高脂血症	無	205	81.67	95	209	46.34	Fisher p=0.0081 **
	有	45	17.93	31	72	68.89	
	不明・未記載	1	0.40	1	2	100.00	
合併症： 全身性感染症	無	229	91.24	112	243	48.91	Fisher p=0.1704
	有	21	8.37	14	38	66.67	
	不明・未記載	1	0.40	1	2	100.00	

患者背景要因	層別	症例数・構成率(%)		副作用発 現症例数	副作用発 現件数	副作用発 現率(%)	有意差検定
安全性解析対象症例		251	100.00	127	283	50.60	-
合併症： 悪性腫瘍	無	237	94.42	117	253	49.37	Fisher p=0.2542
	有	13	5.18	9	28	69.23	
	不明・未記載	1	0.40	1	2	100.00	
合併症： HIV 陽性	無	250	99.60	126	281	50.40	-
	有	0	0.00	0	0	-	
	不明・未記載	1	0.40	1	2	100.00	
合併症：肝炎ウイ ルスの C 型 (PCR 陽性のみ) あるいは B 型の表面抗原 陽性	無	250	99.60	126	281	50.40	-
	有	0	0.00	0	0	-	
	不明・未記載	1	0.40	1	2	100.00	
補助人工心臓装置	無	51	20.32	32	74	62.75	Fisher p=0.0600
	有	198	78.88	94	207	47.47	
	不明・未記載	2	0.80	1	2	50.00	
人工心臓装着期間 <sup>2)</sup>	1 ヶ月未満	3	1.54	3	5	100.00	Mann- Whitney p=0.0345 *
	1 ヶ月以上 6 ヶ月未満	10	5.13	8	19	80.00	
	6 ヶ月以上 1 年未満	13	6.67	7	13	53.85	
	1 年以上 3 年未満	101	51.79	48	106	47.52	
	3 年以上 5 年未満	54	27.69	22	50	40.74	
	5 年以上	4	2.05	2	2	50.00	
	不明・未記載	10	5.13	4	12	40.00	
ドナー性別	男	107	42.63	57	127	53.27	Fisher p=0.7545
	女	66	26.29	33	75	50.00	
	不明・未記載	78	31.08	37	81	47.44	
ドナー年齢	20 代未満	15	5.98	8	27	53.33	Mann- Whitney p=0.5812
	20 代以上 60 代未満	136	54.18	73	164	53.68	
	60 代以上	18	7.17	8	13	44.44	
	不明・未記載	82	32.67	38	79	46.34	
HLA タイプミスマ ッチ数 (A 抗原)	0	12	4.78	8	18	66.67	Mann- Whitney p=0.7792
	1	47	18.73	29	90	61.70	
	2	23	9.16	14	24	60.87	
	不明・未記載・未実施	169	67.33	76	151	44.97	
HLA タイプミスマ ッチ数 (B 抗原)	0	4	1.59	3	7	75.00	Mann- Whitney p=0.6054
	1	14	5.58	9	28	64.29	
	2	63	25.10	38	89	60.32	
	不明・未記載・未実施	170	67.73	77	159	45.29	
HLA タイプミスマ ッチ数 (DR 抗 原)	0	8	3.19	6	10	75.00	Mann- Whitney p=0.2084
	1	25	9.96	17	37	68.00	
	2	48	19.12	27	77	56.25	
	不明・未記載・未実施	170	67.73	77	159	45.29	
ABO 型血液	一致	187	74.50	100	227	53.48	Fisher p=0.2493
	不一致	10	3.98	5	12	50.00	
	不明・未記載・上記以外	54	21.51	22	44	40.74	
Rh 型血液	適合	187	74.50	102	226	54.55	Fisher

患者背景要因	層別	症例数・構成率(%)		副作用発現症例数	副作用発現件数	副作用発現率(%)	有意差検定
安全性解析対象症例		251	100.00	127	283	50.60	-
	不適合	62	24.70	23	54	37.10	p=0.0193 *
	不明・未記載	2	0.80	2	3	100.00	
移植前 CMV ドナー抗体	-	16	6.37	13	28	81.25	Fisher
	+	64	25.50	33	93	51.56	p=0.0467 *
	不明・未記載・未実施	171	68.13	81	162	47.37	
移植前 CMV ドナー抗原	-	41	16.33	22	49	53.66	Fisher
	+	1	0.40	0	0	0.00	p=0.4762
	不明・未記載・未実施	209	83.27	105	234	50.24	
移植前 CMV レシピエント抗体	-	50	19.92	28	60	56.00	Fisher
	+	112	44.62	60	152	53.57	p=0.8648
	不明・未記載・未実施	89	35.46	39	71	43.82	
移植前 CMV レシピエント抗原	-	110	43.82	50	100	45.45	Fisher
	+	5	1.99	2	2	40.00	p=1.0000
	不明・未記載・未実施	136	54.18	75	181	55.15	

\*1: 重複カウント項目

\*2: 人工心臓装着期間が有の症例を対象とした

不明, 未記載, 未実施については検定の対象外とした

### 3.5.5.1 性別

性別では男性と女性の副作用発現率は、それぞれ 57.53% (107/186 名)、30.77% (20/65 名) であり、男性の副作用発現率が有意に高かった ( $p = 0.0003$ )。

調整した解析でも有意差が認められたことから“性別”の副作用発現に対する影響については否定できなかった。

男性及び女性の PT 別の副作用発現率を比較した結果、女性に比べ男性に 3%以上多かった副作用は「口内炎」が最も多く、男性で 18.82% (35/186 名)、女性で 10.77% (7/65 名)であった。次いで「高脂血症」では男性 4.84% (9/186 名)、女性 1.54% (1/65 名)、「帯状疱疹」では男性 3.23% (6/186 名)、女性 0.00% (0/65 名)の順であった。

「高脂血症」は、一般的に男性では中年期、女性では高齢期に増加することが知られている。加えて本調査では平均年齢が男性では 38.2 歳、女性では 31.7 歳であったため、性差及び年齢の違いにより男性での発現率が高くなった可能性が考えられる。

「口内炎」に関しては、一般的に性差があることは知られておらず、また上記の年齢差により発現率に差が出るとは考えにくい。性別毎の患者背景や本剤実投与期間、本剤 1 日投与量を比較したが、男性でのこれらの事象の発現率が高くなった要因は見出すことができず、偶発的なものであると考えた。またいずれの副作用についても、本剤の副作用として知られている疾患であり、特別な注意喚起は不要であると考えた。

### 3.5.5.2 移植後経過期間

移植後経過期間別の副作用発現率は、移植後から本剤投与開始までの経過期間が、6 ヶ月未満では 42.55 % (40 / 94 名) , 6 ヶ月以上 1 年未満では 45.45 % (15 / 33 名) , 1 年以上 3 年未満では 57.41 % (31 / 54 名) , 3 年以上 5 年未満では 69.57 % (16 / 23 名) , 5 年以上 10 年未満では 50.00 % (13 / 26 名) , 10 年以上では 57.14 % (12 / 21 名) であった。副作用発現率は上記のカテゴリでは移植後経過期間が長い患者集団ほど、高くなる傾向が見られた (P=0.0368) 。調整した解析では有意差を認めなかったことから、“移植後経過期間”で有意差を認めたのは交絡の存在によるものであったと考える。

### 3.5.5.3 合併症：高脂血症

合併症：高脂血症の有無別の副作用発現率は有が 68.89% (31 / 45 名) , 無が 46.34% (95 / 205 名) と、高脂血症を合併している患者で有意に高かった (P=0.0081) 。

調整した解析でも有意差が認められたことから“合併症：高脂血症”の副作用発現に対する影響については否定できなかった。

合併症：高脂血症の有無別の PT 別の副作用発現率を比較した結果、合併症：高脂血症が無の患者に比べ合併症：高脂血症が有の患者に 5%以上多かった副作用は、「インフルエンザ」が最も多く、合併症：高脂血症が有の患者では 6.67% (3 / 45 名) , 合併症：高脂血症が無の患者で 0.49% (1 / 205 名) であった。次いで「糖尿病」及び「高脂血症」では合併症：高脂血症が有の患者では 8.89% (3 / 45 名) , 合併症：高脂血症が無の患者で 2.93% (6 / 205 名) であった。

「高脂血症」については、添付文書に記載されているとおり、本剤のリスクであり、高脂血症を合併している患者では症状を悪化させる可能性があるため、高脂血症を有している患者で発現率が高くなったものとする。引き続き添付文書にて下記のとおり注意喚起する。

- 高脂血症のある患者に本剤を投与する場合には治療上の有益性が、危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔症状が悪化するおそれがある。〕

「インフルエンザ」については免疫抑制剤の副作用として、「糖尿病」についてはいずれも本剤の副作用として知られている疾患であり、特別な注意喚起は不要であるとする。

### 3.5.5.4 人工心臓装着期間

- 人工心臓装着期間 (p=0.0345)

人工心臓装着期間別の副作用発現率は、人工心臓装着期間が 1 ヶ月未満で 100.00 % (3 / 3 例) , 1 ヶ月以上 6 ヶ月未満で 80.00 % (8 / 10 例) , 6 ヶ月以上 1 年未満で 53.85 % (7 / 13 例) , 1 年以上 3 年未満で 47.52 % (48 / 101 例) , 3 年以上 5 年未満で 40.74 % (22 / 54 例) , 5 年以上で 50.00 % (2 / 4 例) であり、人工心臓装着期間が短いほど高い傾向を認めた (p=0.0345) 。

調整した解析でも有意差を認めたが、本剤投与開始時の移植後経過期間 (平均値±標準偏差) が  $996.4 \pm 1421.51$  日であることを考慮すると、移植前の人工心臓装着期間の差が本剤の副作用発現率に直接影響を及ぼすとは考えにくい。

### 3.5.5.5 Rh 型血液型

Rh 型血液型の適合・不適合別の副作用発現率は適合が 54.55%，不適合が 37.10%と、適合の患者で有意に高かった（ $p=0.0193$ ）。

調整した解析では有意差が認められなかったことから、“Rh 型血液”で有意差が認められたのは交絡の存在によるものであったと考える。

### 3.5.5.6 移植前 CMV ドナー抗体

移植前 CMV ドナー抗体の各カテゴリ別の副作用発現率は－が 81.25%，＋が 51.56%と移植前 CMV ドナー抗原が－の症例で有意に高かった（ $p=0.0467$ ）。

不明・未記載・未実施の症例構成が 68.13%と 30%を超える割合であったため、調整解析は実施しなかった。

## 3.5.6 CMV, PCP 感染に対する予防投与有無別の CMV, PCP 感染発現状況

安全性解析対象症例における CMV 感染及び PCP に対する予防投与の有無と予防投与の有無別の発現状況を Table 3-15 に示す。

安全性解析対象症例 251 名のうち、CMV 感染に対する予防投与を行った症例の割合は 24.70%（62 / 251 名）であった。CMV 感染は、CMV 感染に対する予防投与をしなかった症例において 1 名に発現し、本剤との因果関係はあり、重篤度は非重篤と判断され転帰は軽快であった。予防投与を行った症例での CMV 感染はみとめられなかった。

また、安全性解析対象症例 251 名のうち、PCP 感染に対する予防投与を行った症例の割合は 51.00%（128 / 251 名）であった。PCP 感染は、PCP 感染に対して予防投与した症例において予防投与前及び予防投与後に各 1 名発現し、いずれの症例も本剤との因果関係は関連あり、重篤度は重篤と判断され転帰は軽快または回復であった。予防投与しなかった症例での PCP 感染はみとめられなかった。

予防投与の有無に関わらず、CMV 感染及び PCP 感染の発現率は低く、本剤固有のリスクに対する対応ではなく、免疫抑制療法一般のリスクに対する対応として必要な患者に予防投与を行うことで問題ないと考える。

**Table 3-15 CMV, PCP 感染に対する予防投与有無別の事象発現状況**

項目	予防投与	症例数(%) <sup>*1</sup>	発現時期	当該事象 発現症例数(%) <sup>*2</sup>
CMV 感染予防	無	189 ( 75.30 )	観察期間中	1 ( 0.53 )
	有	62 ( 24.70 )	予防投与以前	0 ( 0.00 )
			予防投与後	0 ( 0.00 )
PCP 感染予防	無	123 ( 49.00 )	観察期間中	0 ( 0.00 )
	有	128 ( 51.00 )	予防投与以前	1 ( 0.78 )

項目	予防投与	症例数(%) <sup>*1</sup>	発現時期	当該事象 発現症例数(%) <sup>*2</sup>
			予防投与後	1 (0.78)

\*1：分母は安全性解析対象症例数とした

\*2：分母は予防投与有無別の症例数とした

### 3.5.7 特別な背景を有する患者

#### 3.5.7.1 小児

安全性解析対象症例 251 名のうち、小児（15 歳未満）患者は 23 名（9.16%）、欧州規制に基づく年齢区分である 18 歳未満の患者は、36 名（14.34%）であった。

小児（15 歳未満）患者及び 18 歳未満の患者の副作用発現状況を Table 3-16 に示す。

小児（15 歳未満）患者の副作用発現率は 60.87%（14 / 23 名）、小児患者以外（15 歳以上）の患者の副作用発現率 49.56%（113 / 228 名）に比して高かったが、有意差は認められなかった（P=0.3828）。

また、18 歳未満の患者の副作用発現率は 50.00%（18 / 36 名）で、18 歳以上の患者の副作用発現率 50.70%（109 / 215 名）と同程度であり、有意差は認められなかった（P=1.0000）。

小児（15 歳未満）患者の主な副作用は「胃腸炎」、「感染」、「肺炎」、「移植後リンパ増殖性障害」、「腸炎」及び「口内炎」が各 2 名（8.70%）、18 歳未満の患者の主な副作用は「エプスタイン・バーウイルス感染」、「胃腸炎」、「感染」、「肺炎」、「移植後リンパ増殖性障害」、「腸炎」及び「口内炎」が各 2 名（5.56%）であった。

**Table 3-16 小児（15 歳未満）及び 18 歳未満の患者における副作用発現状況**

	15 歳未満	18 歳未満
症例数	23	36
副作用の発現症例数	14	18
副作用の発現件数	29	41
副作用の発現率	60.87%	50.00%
副作用の種類	副作用の種類別発現症例率(%)	
感染症および寄生虫症	10 (43.48)	11 (30.56)
クロストリジウム・ディフィシル大腸炎	1 (4.35)	1 (2.78)
細菌性心内膜炎	-	1 (2.78)
エプスタイン・バーウイルス感染	1 (4.35)	2 (5.56)
胃腸炎	2 (8.70)	2 (5.56)
感染	2 (8.70)	2 (5.56)
肺炎	2 (8.70)	2 (5.56)
膿皮症	-	1 (2.78)
敗血症	1 (4.35)	1 (2.78)
皮下組織膿瘍	1 (4.35)	1 (2.78)
扁桃炎	-	1 (2.78)
ウイルス性咽頭炎	1 (4.35)	1 (2.78)
ウイルス性腸炎	1 (4.35)	1 (2.78)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1 (4.35)	1 (2.78)

	15歳未満	18歳未満
症例数	23	36
副作用の発現症例数	14	18
副作用の発現件数	29	41
副作用の発現率	60.87%	50.00%
副作用の種類	副作用の種類別発現症例率(%)	
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）	2 (8.70)	2 (5.56)
移植後リンパ増殖性障害	2 (8.70)	2 (5.56)
血液およびリンパ系障害	-	1 (2.78)
汎血球減少症	-	1 (2.78)
代謝および栄養障害	2 (8.70)	3 (8.33)
糖尿病	-	1 (2.78)
糖尿病性ケトアシドーシス	-	1 (2.78)
高コレステロール血症	1 (4.35)	1 (2.78)
高脂血症	1 (4.35)	1 (2.78)
心臓障害	1 (4.35)	2 (5.56)
冠動脈硬化症	1 (4.35)	1 (2.78)
拡張機能障害	-	1 (2.78)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (4.35)	1 (2.78)
間質性肺疾患	1 (4.35)	1 (2.78)
胃腸障害	4 (17.39)	4 (11.11)
腸炎	2 (8.70)	2 (5.56)
口内炎	2 (8.70)	2 (5.56)
肝胆道系障害	1 (4.35)	1 (2.78)
肝機能異常	1 (4.35)	1 (2.78)
腎および尿路障害	1 (4.35)	1 (2.78)
腎機能障害	1 (4.35)	1 (2.78)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (4.35)	4 (11.11)
無力症	-	1 (2.78)
治癒不良	1 (4.35)	1 (2.78)
壊死	1 (4.35)	1 (2.78)
発熱	-	1 (2.78)
心突然死	-	1 (2.78)
臨床検査	2 (8.70)	3 (8.33)
血中免疫グロブリン G 減少	1 (4.35)	1 (2.78)
薬物濃度増加	1 (4.35)	1 (2.78)
白血球数減少	-	1 (2.78)

MedDRA/J version (20.0)

### 3.5.7.2 高齢者（65歳以上）

安全性解析対象症例 251 名のうち、高齢（65 歳以上）患者は 2 名（0.80%）であった。

副作用発現率は 100.00%（2/2 名）であり、高齢患者以外（65 歳未満）の副作用発現率 50.20%（125 / 249 名）に比して高かったが、有意差は認められなかった（ $P = 0.4981$ ）。

### 3.5.7.3 妊産婦

本剤は、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対しては投与禁忌であり、妊産婦における使用はなかった。

### 3.5.7.4 腎機能障害を有する患者

安全性解析対象症例 251 名のうち、腎機能障害を有する患者は 86 名 (34.26%) であった。

副作用発現率は 41.86% (36/86 名) であり、腎機能障害を有しない患者における副作用発現率 54.88% (90/164 名) に比して低く、また有意差は認められなかった (P=0.0622)。

### 3.5.7.5 肝機能障害を有する患者

安全性解析対象症例 251 名のうち、肝機能障害を有する患者は、5 名 (1.99%) であった。

副作用発現率は 80.00% (4/5 名) で、肝機能障害を有しない患者における発現率 49.80% (122/245 名) に比して高かったが、有意差は認められなかった (P=0.3700)。

## 3.6 有効性

本剤の効能又は効果は「心移植における拒絶反応の抑制」であり、有効性の指標は、治療を要した拒絶反応、移植心の生着の有無とした。また、患者の生存の有無についても有効性解析を行った。有効性解析対象症例のうち、治療を要した拒絶反応が認められた症例の割合を拒絶反応の発現率とした。有効性解析対象症例のうち、移植心が生着していた患者の割合を生着率、生存していた患者の割合を生存率とした。

有効性解析対象症例は安全性解析対象症例と同じ 251 名であった。

有効性解析期間は本剤投与開始日から観察期間終了日 (投与終了日+28 日) と定め、有効性解析期間に発現した拒絶反応、移植心の生着及び生存の有無を評価した。

有効性解析対象症例及び併用 CNI 別患者集団における有効性評価 [拒絶反応、移植心の生着及び生存の有無] を [Table 3-17](#) に示す。

有効性解析対象症例 251 名において、治療を要した拒絶反応の発現率は 14.3% (36/251 名)、生着率は 97.2% (244/251 名)、生存率は 95.6% (240/251 名) であった。

併用 CNI 別患者集団の有効性については、シクロスポリン併用群では、治療を要した拒絶反応の発現率は 13.0% (6/46 名)、生着率は 93.5% (43/46 名)、生存率は 93.5% (43/46 名) であった。タクロリムス併用群では、治療を要した拒絶反応の発現率は 12.8% (23/180 名)、生着率は 98.9% (178/180 名)、生存率は 96.7% (174/180 名) であった。

**Table 3-17 有効性評価 [拒絶反応, 移植心の生着及び生存の有無] (有効性解析対象症例, 併用 CNI 別患者集団)**

	症例数	拒絶反応		移植心の生着		生存	
		無	有	生着	廃絶	生存	死亡
		症例数・構成率(%)	症例数・構成率(%)	症例数・構成率(%)	症例数・構成率(%)	症例数・構成率(%)	症例数・構成率(%)
有効性解析対象症例	251	215 (85.7%)	36 (14.3%)	244 (97.2%)	7 (2.8%)	240 (95.6%)	11 (4.4%)
シクロスポリン併用群	46	40 (87.0%)	6 (13.0%)	43 (93.5%)	3 (6.5%)	43 (93.5%)	3 (6.5%)
タクロリムス併用群	180	157 (87.2%)	23 (12.8%)	178 (98.9%)	2 (1.1%)	174 (96.7%)	6 (3.3%)

有効性解析対象症例において生着しなかった（移植心が廃絶した）症例は 7 名，また生存しなくなった（死亡した）症例は 11 名であった。生着（移植心廃絶）と生存（死亡）が一致しなかった 8 名について以下に記述する。

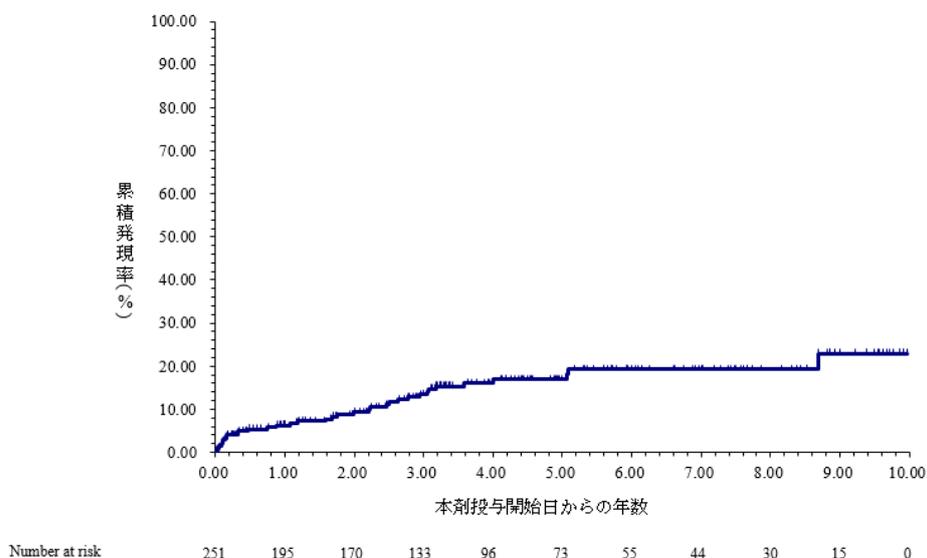
- 移植心が廃絶したが，生存していた患者 2 名
  - 症例 25 補助人工心臓を装着したため，移植心が廃絶したと判断された
  - 症例 8 生存情報については，死亡が観察期間終了後であったため集計対象外としたが，移植心の廃絶情報は日付不明であったため観察期間内として集計した
- 移植心が生着していたが，死亡した患者 6 名
  - 症例 16,17, 18, 19, 23, 24
 いずれの症例も死因は移植心の廃絶とは無関係の有害事象であり，移植心の廃絶はなかったと判断された

有効性解析対象症例及び併用 CNI 別患者集団における拒絶反応の発現率に関する Kaplan-Meier 推定値を Figure 3-2, Figure 3-3 及び Table 3-18 に示す。本剤投与開始から初回の拒絶反応の発現までの 1 年，2 年，5 年発現率の点推定値を算出した。

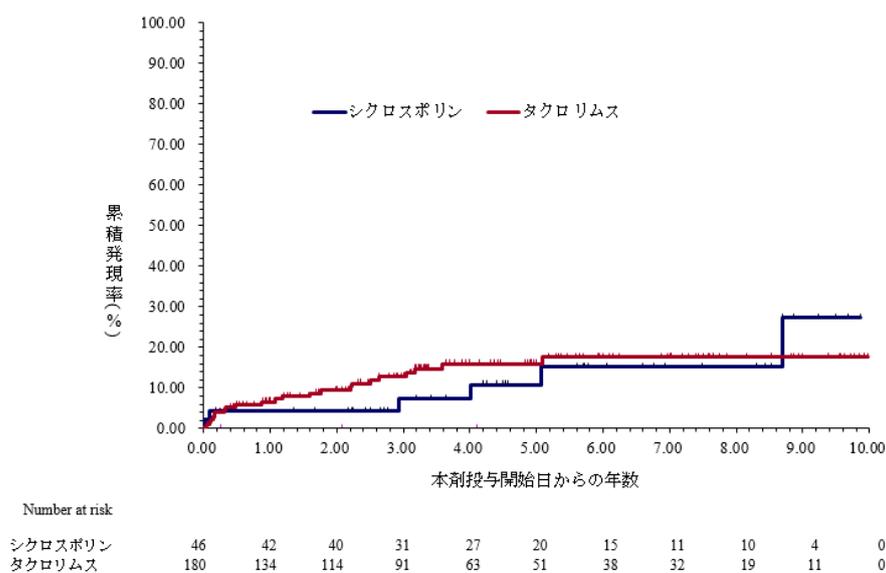
有効性解析対象症例 251 名における拒絶反応の 1, 2, 5 年発現率の点推定値はそれぞれ 6.31%, 9.33%, 17.02% であった。本調査の観察期間の拒絶反応は本剤投与開始後一定の割合で経時的に発現することが推定された。

併用 CNI 別患者集団では，シクロスポリン併用群における拒絶反応の発現率は 1, 2, 5 年のいずれの時期においてもタクロリムス併用群よりも低かったが，8 年以降にタクロリムスよりも高い発現率の推定値を示した。各群の症例数の違い及び個々の患者の観察期間が大きく異なることを考慮すると，各時期の両群の発現率に差があるとは言えないと考える。

**Figure 3-2 拒絶反応の発現率に関する Kaplan-Meier 推定値（有効性解析対象症例）**



**Figure 3-3 拒絶反応の発現率に関する Kaplan-Meier 推定値（併用 CNI 別患者集団）**



**Table 3-18 拒絶反応の発現率に関する Kaplan-Meier 推定値（有効性解析対象症例, 併用 CNI 別患者集団）**

免疫抑制剤	例数	1年発現率 (%)*		2年発現率 (%)*		5年発現率 (%)*	
		点推定値	95%信頼区間	点推定値	95%信頼区間	点推定値	95%信頼区間
有効性解析対象症例	251	6.31	3.85 ~ 10.26	9.33	6.17 ~ 14.00	17.02	12.27 ~ 23.34
シクロスポリン併用	46	4.35	1.11 ~ 16.29	4.35	1.11 ~ 16.29	10.77	4.08 ~ 26.77
タクロリムス併用	180	6.55	3.68 ~ 11.54	9.48	5.80 ~ 15.28	15.98	10.67 ~ 23.56

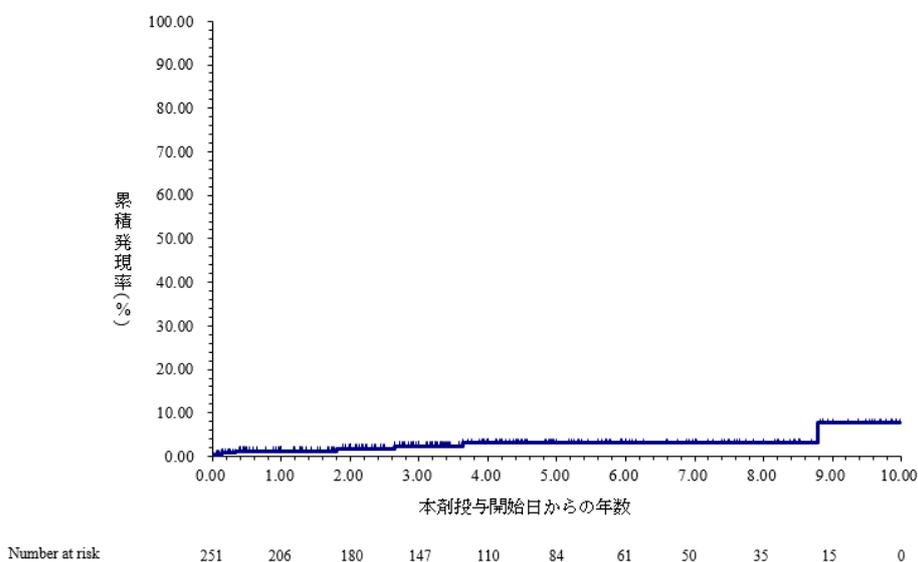
\*：発現率はカプランマイヤー法により算出を行った。

有効性解析対象症例及び併用 CNI 別患者集団における移植心の廃絶の発現率に関する Kaplan-Meier 推定値を Figure 3-4 , Figure 3-5 及び Table 3-19 に示す。本剤投与開始から移植心廃絶の発現までの 1 年, 2 年, 5 年発現率の点推定値を算出した。

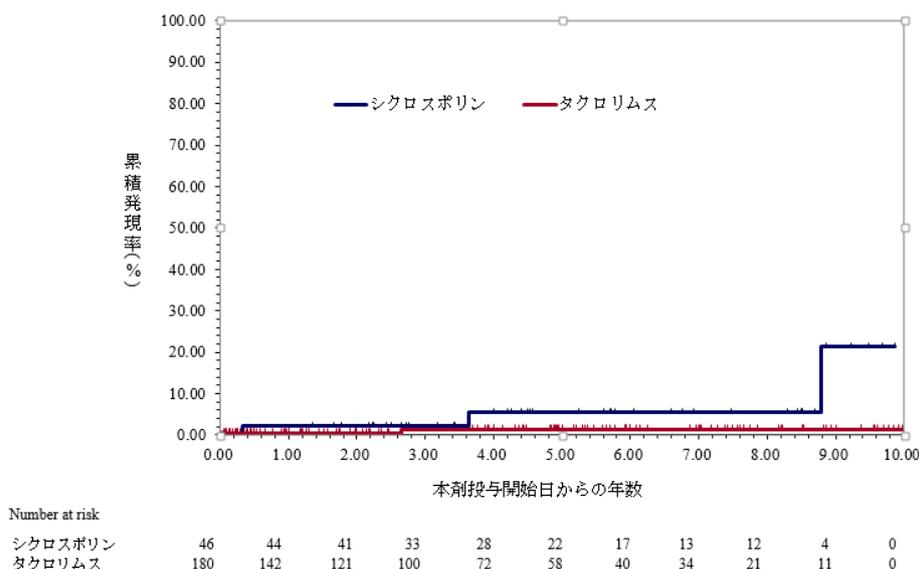
有効性解析対象症例 251 名における移植心の廃絶の 1, 2, 5 年発現率の点推定値はそれぞれ 1.24%, 1.76%, 3.14% であり, 本剤投与開始後, 一定の割合で継時的に移植心の廃絶が発現することが推定された。

併用 CNI 別患者集団では, シクロスポリン併用群における移植心の廃絶の発現率は 1, 2, 5 年のいずれの時期においてもタクロリムス併用群より高かった。各群の症例数の違い及び個々の患者の観察期間が大きく異なることを考慮すると, 各時期の両群の発現率は同程度であったと考える。

**Figure 3-4 移植心の廃絶の発現率に関する Kaplan-Meier 推定値 (有効性解析対象症例)**



**Figure 3-5 移植心の廃絶の発現率に関する Kaplan-Meier 推定値（併用 CNI 別患者集団）**



**Table 3-19 移植心の廃絶の発現率に関する Kaplan-Meier 推定値（有効性解析対象症例，併用 CNI 別患者集団）**

免疫抑制剤	例数	1年発現率(%)*		2年発現率(%)*		5年発現率(%)*	
		点推定値	95%信頼区間	点推定値	95%信頼区間	点推定値	95%信頼区間
有効性解析対象症例	251	1.24	0.40 ~ 3.81	1.76	0.66 ~ 4.66	3.14	1.38 ~ 7.04
シクロスポリン併用	46	2.22	0.32 ~ 14.75	2.22	0.32 ~ 14.75	5.48	1.36 ~ 20.69
タクロリムス併用	180	0.56	0.08 ~ 3.92	0.56	0.08 ~ 3.92	1.45	0.35 ~ 5.87

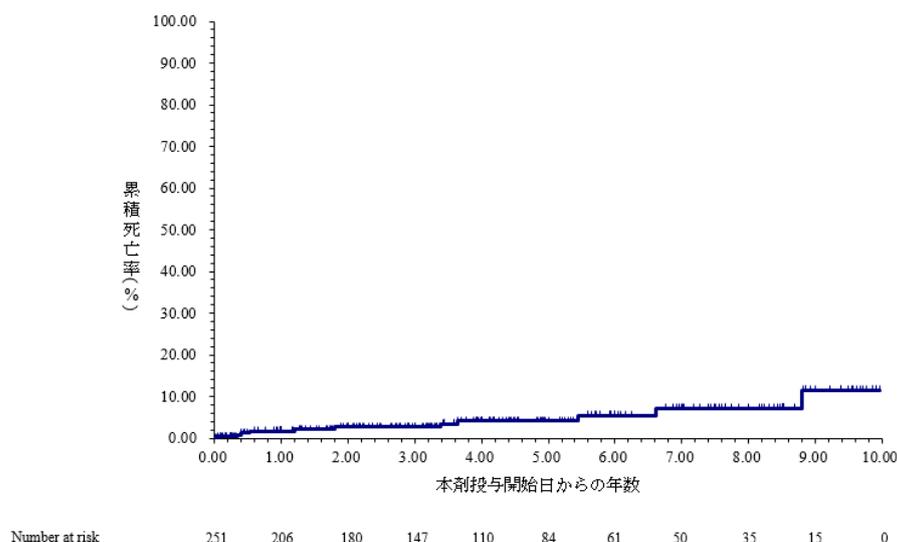
\*：発現率はカプランマイヤー法により算出を行った。

有効性解析対象症例及び併用 CNI 別患者集団における死亡率に関する Kaplan-Meier 推定値を Figure 3-6，Figure 3-7 及び Table 3-20 に示す。本剤投与開始からの1年，2年，5年死亡率の点推定値を算出した。

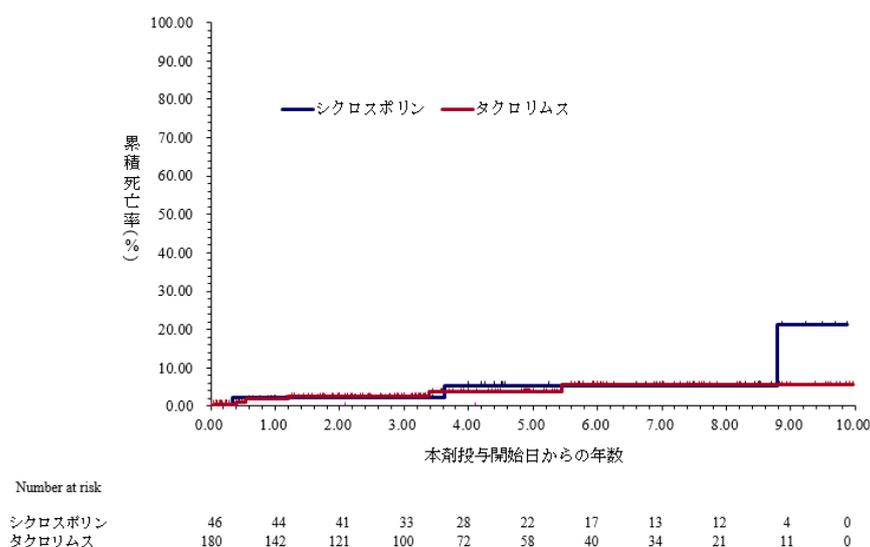
有効性解析対象症例 251 名における 1，2，5 年死亡率の点推定値はそれぞれ 1.72%，2.72%，4.23%であり，本剤投与開始後，経過期間において一定の割合で経時的に死亡することが推定された。

併用 CNI 別患者集団では，シクロスポリン併用群における死亡率の点推定値はいずれの時期でも同程度であった。

**Figure 3-6 死亡率に関する Kaplan-Meier 推定値（有効性解析対象症例）**



**Figure 3-7 死亡率に関する Kaplan-Meier 推定値（併用 CNI 別患者集団）**



**Table 3-20 死亡率に関する Kaplan-Meier 推定値（有効性解析対象症例，併用 CNI 別患者集団）**

免疫抑制剤	例数	1年死亡率(%)*		2年死亡率(%)*		5年死亡率(%)*	
		点推定値	95%信頼区間	点推定値	95%信頼区間	点推定値	95%信頼区間
有効性解析対象症例	251	1.72	0.65 ~ 4.52	2.72	1.23 ~ 5.96	4.23	2.09 ~ 8.48
シクロスポリン併用	46	2.22	0.32 ~ 14.75	2.22	0.32 ~ 14.75	5.48	1.36 ~ 20.69
タクロリムス併用	180	1.82	0.59 ~ 5.54	2.52	0.95 ~ 6.59	3.67	1.48 ~ 8.90

\*：死亡率は Kaplan-Meier 法により算出を行った。

### 3.6.1 患者背景要因別有効性解析

患者背景要因は安全性解析と同様の 30 項目とした。

有意差が認められた要因についてそれぞれ他の患者背景要因で調整解析（Mantel-Haenszel test）を行った（共分散行列が特異になっている場合、統計量は計算していない）。

#### 3.6.1.1 拒絶反応

患者背景要因別の拒絶反応の有無を Table 3-21 に示す。

検定の結果、カテゴリ間の拒絶反応症例率に有意差が認められた患者背景要因はなかった。

**Table 3-21 患者背景要因別有効性解析 [拒絶反応]（有効性解析対象症例）**

患者背景要因	層別	症例数・構成率(%)		拒絶反応		拒絶反応 症例率(%)	有意差検定
				無	有		
有効性解析対象症例		251	100.00	215	36	14.34	-
性別	男	186	74.10	156	30	16.13	Fisher p=0.2188
	女	65	25.90	59	6	9.23	
年齢	15歳未満（小児）	23	9.16	21	2	8.70	Fisher p=0.5460
	15歳以上	228	90.84	194	34	14.91	
年齢②	65歳未満	249	99.20	213	36	14.46	Fisher p=1.0000
	65歳以上（高齢者）	2	0.80	2	0	0.00	
年齢③	18歳未満	36	14.34	32	4	11.11	Fisher p=0.7970
	18歳以上	215	85.66	183	32	14.88	
症例区分 （切り替え・追加理由） *1	PTLD	10	3.98	9	1	10.00	-
	内膜肥厚	100	39.84	88	12	12.00	
	腎機能障害	96	38.25	81	15	15.63	
	その他	80	31.87	67	13	16.25	
移植後経過期間	6ヵ月未満	94	37.45	78	16	17.02	Mann- Whitney p=0.0718
	6ヵ月以上1年未満	33	13.15	28	5	15.15	
	1年以上3年未満	54	21.51	43	11	20.37	
	3年以上5年未満	23	9.16	20	3	13.04	
	5年以上10年未満	26	10.36	26	0	0.00	
	10年以上	21	8.37	20	1	4.76	
原疾患別*1	拡張型心筋症	175	69.72	151	24	13.71	-
	拡張相肥大型心筋症	23	9.16	19	4	17.39	
	虚血性心疾患	21	8.37	19	2	9.52	
	その他	33	13.15	27	6	18.18	
	不明・未記載	1	0.40	1	0	0.00	
喫煙歴	無	162	64.54	138	24	14.81	Fisher p=1.0000
	有	56	22.31	48	8	14.29	
	不明・未記載	33	13.15	29	4	12.12	
罹病期間	5年未満	73	29.08	64	9	12.33	Mann- Whitney p=0.0544
	5年以上10年未満	45	17.93	40	5	11.11	
	10年以上	32	12.75	22	10	31.25	
	不明・未記載	101	40.24	89	12	11.88	
合併症：肝障害	無	245	97.61	209	36	14.69	Fisher

患者背景要因	層別	症例数・構成率(%)		拒絶反応		拒絶反応 症例率(%)	有意差検定
				無	有		
有効性解析対象症例		251	100.00	215	36	14.34	-
	有	5	1.99	5	0	0.00	p=1.0000
	不明・未記載	1	0.40	1	0	0.00	
	無	164	65.34	144	20	12.20	Fisher p=0.1871
合併症：腎障害	有	86	34.26	70	16	18.60	
	不明・未記載	1	0.40	1	0	0.00	
	無	250	99.60	214	36	14.40	-
合併症：過敏症	有	0	0.00	0	0	-	
	不明・未記載	1	0.40	1	0	0.00	
	無	205	81.67	172	33	16.10	Fisher p=0.1568
合併症：高脂血症	有	45	17.93	42	3	6.67	
	不明・未記載	1	0.40	1	0	0.00	
	無	229	91.24	197	32	13.97	Fisher p=0.5176
合併症：全身性感染症	有	21	8.37	17	4	19.05	
	不明・未記載	1	0.40	1	0	0.00	
	無	237	94.42	203	34	14.35	Fisher p=1.0000
合併症：悪性腫瘍	有	13	5.18	11	2	15.38	
	不明・未記載	1	0.40	1	0	0.00	
	無	250	99.60	214	36	14.40	-
合併症：HIV 陽性	有	0	0.00	0	0	-	
	不明・未記載	1	0.40	1	0	0.00	
	無	250	99.60	214	36	14.40	-
合併症：肝炎ウイルスの C型（PCR 陽性のみ）あ るいはB型の表面抗原 陽性	有	0	0.00	0	0	-	
	不明・未記載	1	0.40	1	0	0.00	
	無	51	20.32	45	6	11.76	Fisher p=0.6583
補助人工心臓装置	有	198	78.88	168	30	15.15	
	不明・未記載	2	0.80	2	0	0.00	
	無	101	51.79	85	16	15.84	Mann- Whitney p=0.2307
人工心臓装着期間 <sup>*2</sup>	1ヵ月未満	3	1.54	3	0	0.00	
	1ヵ月以上6ヵ月未満	10	5.13	8	2	20.00	
	6ヵ月以上1年未満	13	6.67	9	4	30.77	
	1年以上3年未満	54	27.69	47	7	12.96	
	3年以上5年未満	4	2.05	4	0	0.00	
	5年以上	10	5.13	9	1	10.00	
	不明・未記載	107	42.63	88	19	17.76	Fisher p=0.8344
ドナー性別	女	66	26.29	56	10	15.15	
	不明・未記載	78	31.08	71	7	8.97	
	無	15	5.98	13	2	13.33	Mann- Whitney p=0.4799
ドナー年齢	20代以上60代未満	136	54.18	110	26	19.12	
	60代以上	18	7.17	17	1	5.56	
	不明・未記載	82	32.67	75	7	8.54	
	0	12	4.78	8	4	33.33	Mann- Whitney
HLAタイプミスマッチ 数（A抗原）	1	47	18.73	38	9	19.15	

患者背景要因	層別	症例数・構成率(%)		拒絶反応		拒絶反応 症例率(%)	有意差検定
				無	有		
有効性解析対象症例		251	100.00	215	36	14.34	-
	2	23	9.16	19	4	17.39	p=0.3598
	不明・未記載・未実施	169	67.33	150	19	11.24	
HLA タイプミスマッチ 数 (B 抗原)	0	4	1.59	2	2	50.00	Mann- Whitney p=0.8699
	1	14	5.58	13	1	7.14	
	2	63	25.10	50	13	20.63	
	不明・未記載・未実施	170	67.73	150	20	11.76	
HLA タイプミスマッチ 数 (DR 抗原)	0	8	3.19	5	3	37.50	Mann- Whitney p=0.1229
	1	25	9.96	19	6	24.00	
	2	48	19.12	41	7	14.58	
	不明・未記載・未実施	170	67.73	150	20	11.76	
ABO 型血液	一致	187	74.50	159	28	14.97	Fisher p=0.6831
	不一致	10	3.98	8	2	20.00	
	不明・未記載・上記以外	54	21.51	48	6	11.11	
Rh 型血液	適合	187	74.50	159	28	14.97	Fisher p=0.8357
	不適合	62	24.70	54	8	12.90	
	不明・未記載	2	0.80	2	0	0.00	
移植前 CMV ドナー抗体	-	16	6.37	14	2	12.50	Fisher p=0.3329
	+	64	25.50	46	18	28.13	
	不明・未記載・未実施	171	68.13	155	16	9.36	
移植前 CMV ドナー抗原	-	41	16.33	27	14	34.15	Fisher p=1.0000
	+	1	0.40	1	0	0.00	
	不明・未記載・未実施	209	83.27	187	22	10.53	
移植前 CMV レシピエント抗体	-	50	19.92	44	6	12.00	Fisher p=0.4877
	+	112	44.62	93	19	16.96	
	不明・未記載・未実施	89	35.46	78	11	12.36	
移植前 CMV レシピエント抗原	-	110	43.82	91	19	17.27	Fisher p=0.5887
	+	5	1.99	5	0	0.00	
	不明・未記載・未実施	136	54.18	119	17	12.50	

\*1: 重複カウント項目

\*2: 人工心臓装着期間が有の症例を対象とした  
不明, 未記載, 未実施については検定の対象外とした

### 3.6.1.2 移植心の生着

患者背景要因別の移植心の生着の有無を [Table 3-22](#) に示す。

有意水準を 5% として有意差が認められた患者背景要因は以下の 3 要因であった。

- 移植後経過期間 ( $p = 0.0062$ )
- 補助人工心臓装置 ( $p = 0.0172$ )
- 人工心臓装着期間 ( $p = 0.0207$ )

Table 3-22 患者背景要因別有効性解析 [生着] (有効性解析対象症例)

患者背景要因	層別	症例数・構成率(%)		移植心		有効率(%)	有意差検定
				生着	廃絶		
有効性解析対象症例		251	100.00	244	7	97.21	-
性別	男	186	74.10	179	7	96.24	Fisher p=0.1953
	女	65	25.90	65	0	100	
年齢	15歳未満(小児)	23	9.16	23	0	100.00	Fisher p=1.0000
	15歳以上	228	90.84	221	7	96.93	
年齢②	65歳未満	249	99.20	242	7	97.19	Fisher p=1.0000
	65歳以上(高齢者)	2	0.80	2	0	100.00	
年齢③	18歳未満	36	14.34	35	1	97.22	Fisher p=1.0000
	18歳以上	215	85.66	209	6	97.21	
症例区分 (切り替え・追加理由) *1	PTLD	10	3.98	10	0	100	-
	内臓肥厚	100	39.84	98	2	98	
	腎機能障害	96	38.25	93	3	96.88	
	その他	80	31.87	78	2	97.5	
移植後経過期間	6ヵ月未満	94	37.45	93	1	98.94	Mann-Whitney p=0.0062 **
	6ヵ月以上1年未満	33	13.15	33	0	100	
	1年以上3年未満	54	21.51	53	1	98.15	
	3年以上5年未満	23	9.16	23	0	100	
	5年以上10年未満	26	10.36	25	1	96.15	
	10年以上	21	8.37	17	4	80.95	
原疾患別*1	拡張型心筋症	175	69.72	168	7	96	-
	拡張相肥大型心筋症	23	9.16	23	0	100	
	虚血性心疾患	21	8.37	21	0	100	
	その他	33	13.15	33	0	100	
	不明・未記載	1	0.40	1	0	100	
喫煙歴	無	162	64.54	157	5	96.91	Fisher p=0.3314
	有	56	22.31	56	0	100	
	不明・未記載	33	13.15	31	2	93.94	
罹病期間	5年未満	73	29.08	70	3	95.89	Mann-Whitney p=0.4002
	5年以上10年未満	45	17.93	43	2	95.56	
	10年以上	32	12.75	32	0	100	
	不明・未記載	101	40.24	99	2	98.02	
合併症：肝障害	無	245	97.61	239	6	97.55	Fisher p=1.0000
	有	5	1.99	5	0	100	
	不明・未記載	1	0.40	0	1	0	
合併症：腎障害	無	164	65.34	162	2	98.78	Fisher p=0.1855
	有	86	34.26	82	4	95.35	
	不明・未記載	1	0.40	0	1	0	
合併症：過敏症	無	250	99.60	244	6	97.6	-
	有	0	0.00	0	0	-	
	不明・未記載	1	0.40	0	1	0	
合併症：高脂血症	無	205	81.67	199	6	97.07	Fisher

患者背景要因	層別	症例数・構成率(%)		移植心		有効率(%)	有意差検定
				生着	廃絶		
有効性解析対象症例		251	100.00	244	7	97.21	-
	有	45	17.93	45	0	100	p=0.5950
	不明・未記載	1	0.40	0	1	0	
合併症：全身性感染症	無	229	91.24	223	6	97.38	Fisher
	有	21	8.37	21	0	100	p=1.0000
	不明・未記載	1	0.40	0	1	0	
合併症：悪性腫瘍	無	237	94.42	231	6	97.47	Fisher
	有	13	5.18	13	0	100	p=1.0000
	不明・未記載	1	0.40	0	1	0	
合併症：HIV 陽性	無	250	99.60	244	6	97.6	-
	有	0	0.00	0	0	-	
	不明・未記載	1	0.40	0	1	0	
合併症：肝炎ウイルスの C型（PCR 陽性のみ）あ るいは B 型の表面抗原陽 性	無	250	99.60	244	6	97.6	-
	有	0	0.00	0	0	-	
	不明・未記載	1	0.40	0	1	0	
補助人工心臓装置	無	51	20.32	47	4	92.16	Fisher
	有	198	78.88	196	2	98.99	p=0.0172 *
	不明・未記載	2	0.80	1	1	50	
人工心臓装着期間 <sup>2</sup>	1 ヶ月未満	3	1.54	3	0	100.00	Mann- Whitney p=0.0207 *
	1 ヶ月以上 6 ヶ月未満	10	5.13	9	1	90.00	
	6 ヶ月以上 1 年未満	13	6.67	12	1	92.31	
	1 年以上 3 年未満	101	51.79	101	0	100.00	
	3 年以上 5 年未満	54	27.69	54	0	100.00	
	5 年以上	4	2.05	4	0	100.00	
	不明・未記載	10	5.13	10	0	100.00	
ドナー性別	男	107	42.63	106	1	99.07	Fisher
	女	66	26.29	64	2	96.97	p=0.5586
	不明・未記載	78	31.08	74	4	94.87	
ドナー年齢	20 代未満	15	5.98	15	0	100	Mann- Whitney p=0.9344
	20 代以上 60 代未満	136	54.18	132	4	97.06	
	60 代以上	18	7.17	18	0	100	
	不明・未記載	82	32.67	79	3	96.34	
HLA タイプミスマッチ 数 (A 抗原)	0	12	4.78	12	0	100	Mann- Whitney p=0.8117
	1	47	18.73	46	1	97.87	
	2	23	9.16	23	0	100	
	不明・未記載・未実施	169	67.33	163	6	96.45	
HLA タイプミスマッチ 数 (B 抗原)	0	4	1.59	4	0	100	Mann- Whitney p=0.6156
	1	14	5.58	14	0	100	
	2	63	25.10	62	1	98.41	
	不明・未記載・未実施	170	67.73	164	6	96.47	
HLA タイプミスマッチ 数	0	8	3.19	8	0	100	Mann- Whitney
	1	25	9.96	25	0	100	

患者背景要因	層別	症例数・構成率(%)		移植心		有効率(%)	有意差検定
				生着	廃絶		
有効性解析対象症例		251	100.00	244	7	97.21	-
(DR 抗原)	2	48	19.12	47	1	97.92	p=0.4330
	不明・未記載・未実施	170	67.73	164	6	96.47	
ABO 型血液	一致	187	74.50	182	5	97.33	Fisher p=0.7416
	不一致	10	3.98	10	0	100	
	不明・未記載・上記以外	54	21.51	52	2	96.3	
Rh 型血液	適合	187	74.50	182	5	97.33	Fisher p=1.0000
	不適合	62	24.70	61	1	98.39	
	不明・未記載	2	0.80	1	1	50	
移植前 CMV ドナー抗体	-	16	6.37	15	1	93.75	Fisher p=0.4929
	+	64	25.50	62	2	96.88	
	不明・未記載・未実施	171	68.13	167	4	97.66	
移植前 CMV ドナー抗原	-	41	16.33	41	0	100	-
	+	1	0.40	1	0	100	
	不明・未記載・未実施	209	83.27	202	7	96.65	
移植前 CMV レシピエント抗体	-	50	19.92	48	2	96	Fisher p=0.2254
	+	112	44.62	111	1	99.11	
	不明・未記載・未実施	89	35.46	85	4	95.51	
移植前 CMV レシピエント抗原	-	110	43.82	108	2	98.18	Fisher p=1.0000
	+	5	1.99	5	0	100	
	不明・未記載・未実施	136	54.18	131	5	96.32	

\*1: 重複カウント項目

\*2: 人工心臓装着期間が有の症例を対象とした

不明, 未記載, 未実施については検定の対象外とした

### 3.6.1.2.1 移植後経過期間

移植後経過期間別の移植心の生着率は、6 ヶ月未満が 98.94% (93 / 94 名) , 6 ヶ月以上 1 年未満が 100.00% (33 / 33 名) , 1 年以上 3 年未満が 98.15% (53 / 54 名) , 3 年以上 5 年未満 100.00% (23 / 23 名) , 5 年以上 10 年未満が 96.15% (25 / 26 名) , 10 年以上が 80.95% (17 / 21 名) であり, 有意差が認められた ( $p = 0.0062$ ) 。

調整解析では有意差が認められなかったことから, 有意差が認められたのには交絡の存在によるものであったと考える。

### 3.6.1.2.2 補助人工心臓装置

補助人工心臓装置の有無別での移植心の生着率は、「無」が 92.16% (47 / 51 名) , 「有」が 98.99% (196 / 198 名) であり, 補助人工心臓装置「有」の症例の移植心の生着率が有意に高かった ( $p = 0.0172$ ) 。

調整解析では有意差が認められなかったことから, 有意差が認められたのには交絡の存在によるものであったと考える。

### 3.6.1.2.3 人工心臓装着期間

人工心臓装着期間別の生着率は、1 ヶ月未満が 100.00% (3 / 3 名) , 1 ヶ月以上 6 ヶ月未満が 90.00% (9 / 10 名) , 6 ヶ月以上 1 年未満が 92.31% (12 / 13 名) , 1 年以上 3 年未満 100.00% (101 / 101 名) , 3 年以上 5 年未満が 100.00% (54 / 54 名) , 5 年以上が 100.00% (4 / 4 名) であり、有意差が認められた ( $p = 0.0207$ )。

調整した解析でも有意差が認められたことから“人工心臓装着期間”の移植心に対する影響については否定できなかった。

人工心臓装着期間の検定は、人工心臓装着が有であった患者に対して行っており、移植心の廃絶の発現例数は合計で 2 名と少ないため、有意差は出たものの意味があるものとは考えられず、偶発的な結果であると考え。

### 3.6.1.3 生存

患者背景要因別の生存の有無を Table 3-23 に示す。

検定の結果、カテゴリ間の生存率に有意差が認められた患者背景要因はなかった。

**Table 3-23 患者背景要因別有効性解析 [生存] (有効性解析対象症例)**

患者背景要因	層別	症例数・構成率(%)		生存		生存症例率(%)	有意差検定
				無	有		
有効性解析対象症例		251	100.00	11	240	95.62	-
性別	男	186	74.10	8	178	95.70	Fisher p=1.0000
	女	65	25.90	3	62	95.38	
年齢	15 歳未満 (小児)	23	9.16	0	23	100.00	Fisher p=0.6059
	15 歳以上	228	90.84	11	217	95.18	
年齢②	65 歳未満	249	99.20	10	239	95.98	Fisher p=0.0859
	65 歳以上 (高齢者)	2	0.80	1	1	50.00	
年齢③	18 歳未満	36	14.34	2	34	94.44	Fisher p=0.6612
	18 歳以上	215	85.66	9	206	95.81	
症例区分 (切り替え・追加理由) <sup>*1</sup>	PTLD	10	3.98	0	10	100.00	-
	内膜肥厚	100	39.84	2	98	98.00	
	腎機能障害	96	38.25	7	89	92.71	
	その他	80	31.87	4	76	95.00	
移植後経過期間	6 ヶ月未満	94	37.45	3	91	96.81	Mann-Whitney p=0.0651
	6 ヶ月以上 1 年未満	33	13.15	1	32	96.97	
	1 年以上 3 年未満	54	21.51	1	53	98.15	
	3 年以上 5 年未満	23	9.16	1	22	95.65	
	5 年以上 10 年未満	26	10.36	0	26	100.00	
	10 年以上	21	8.37	5	16	76.19	
原疾患別 <sup>*1</sup>	拡張型心筋症	175	69.72	8	167	95.43	-
	拡張相肥大大型心筋症	23	9.16	1	22	95.65	
	虚血性心疾患	21	8.37	1	20	95.24	
	その他	33	13.15	1	32	96.97	

患者背景要因	層別	症例数・構成率(%)		生存		生存 症例率(%)	有意差検定
				無	有		
有効性解析対象症例		251	100.00	11	240	95.62	-
	不明・未記載	1	0.40	0	1	100.00	
喫煙歴	無	162	64.54	7	155	95.68	Fisher p=0.7194
	有	56	22.31	3	53	94.64	
	不明・未記載	33	13.15	1	32	96.97	
罹病期間	5年未満	73	29.08	2	71	97.26	Mann- Whitney p=0.8089
	5年以上10年未満	45	17.93	5	40	88.89	
	10年以上	32	12.75	0	32	100.00	
	不明・未記載	101	40.24	4	97	96.04	
合併症：肝障害	無	245	97.61	11	234	95.51	Fisher p=1.0000
	有	5	1.99	0	5	100.00	
	不明・未記載	1	0.40	0	1	100.00	
合併症：腎障害	無	164	65.34	4	160	97.56	Fisher p=0.0507
	有	86	34.26	7	79	91.86	
	不明・未記載	1	0.40	0	1	100.00	
合併症：過敏症	無	250	99.60	11	239	95.60	-
	有	0	0.00	0	0	-	
	不明・未記載	1	0.40	0	1	100.00	
合併症：高脂血症	無	205	81.67	11	194	94.63	Fisher p=0.2222
	有	45	17.93	0	45	100.00	
	不明・未記載	1	0.40	0	1	100.00	
合併症：全身性感染症	無	229	91.24	11	218	95.20	Fisher p=0.6065
	有	21	8.37	0	21	100.00	
	不明・未記載	1	0.40	0	1	100.00	
合併症：悪性腫瘍	無	237	94.42	10	227	95.78	Fisher p=0.4511
	有	13	5.18	1	12	92.31	
	不明・未記載	1	0.40	0	1	100.00	
合併症：HIV陽性	無	250	99.60	11	239	95.60	-
	有	0	0.00	0	0	-	
	不明・未記載	1	0.40	0	1	100.00	
合併症：肝炎ウイルスのC型(PCR陽性のみ)あるいはB型の表面抗原陽性	無	250	99.60	11	239	95.60	-
	有	0	0.00	0	0	-	
	不明・未記載	1	0.40	0	1	100.00	
補助人工心臓装置	無	51	20.32	5	46	90.20	Fisher p=0.0511
	有	198	78.88	6	192	96.97	
	不明・未記載	2	0.80	0	2	100.00	
人工心臓装着期間*2	1ヵ月未満	3	1.54	0	3	100.00	Mann- Whitney p=0.2171
	1ヵ月以上6ヵ月未満	10	5.13	1	9	90.00	
	6ヵ月以上1年未満	13	6.67	1	12	92.31	
	1年以上3年未満	101	51.79	3	98	97.03	
	3年以上5年未満	54	27.69	1	53	98.15	

患者背景要因	層別	症例数・構成率(%)		生存		生存症例率(%)	有意差検定
				無	有		
有効性解析対象症例		251	100.00	11	240	95.62	-
	5年以上	4	2.05	0	4	100.00	
	不明・未記載	10	5.13	0	10	100.00	
ドナー性別	男	107	42.63	1	106	99.07	Fisher p=0.0706
	女	66	26.29	4	62	93.94	
	不明・未記載	78	31.08	6	72	92.31	
ドナー年齢	20代未満	15	5.98	1	14	93.33	Mann-Whitney p=0.2677
	20代以上 60代未満	136	54.18	4	132	97.06	
	60代以上	18	7.17	0	18	100.00	
	不明・未記載	82	32.67	6	76	92.68	
HLA タイプミスマッチ数 (A 抗原)	0	12	4.78	0	12	100.00	Mann-Whitney p=0.7219
	1	47	18.73	2	45	95.74	
	2	23	9.16	0	23	100.00	
	不明・未記載・未実施	169	67.33	9	160	94.67	
HLA タイプミスマッチ数 (B 抗原)	0	4	1.59	0	4	100.00	Mann-Whitney p=0.4620
	1	14	5.58	0	14	100.00	
	2	63	25.10	2	61	96.83	
	不明・未記載・未実施	170	67.73	9	161	94.71	
HLA タイプミスマッチ数 (DR 抗原)	0	8	3.19	0	8	100.00	Mann-Whitney p=0.2571
	1	25	9.96	0	25	100.00	
	2	48	19.12	2	46	95.83	
	不明・未記載・未実施	170	67.73	9	161	94.71	
ABO 型血液	一致	187	74.50	8	179	95.72	Fisher p=0.8185
	不一致	10	3.98	0	10	100.00	
	不明・未記載・上記以外	54	21.51	3	51	94.44	
Rh 型血液	適合	187	74.50	8	179	95.72	Fisher p=1.0000
	不適合	62	24.70	3	59	95.16	
	不明・未記載	2	0.80	0	2	100.00	
移植前 CMV ドナー抗体	-	16	6.37	1	15	93.75	Fisher p=1.0000
	+	64	25.50	3	61	95.31	
	不明・未記載・未実施	171	68.13	7	164	95.91	
移植前 CMV ドナー抗原	-	41	16.33	1	40	97.56	Fisher p=1.0000
	+	1	0.40	0	1	100.00	
	不明・未記載・未実施	209	83.27	10	199	95.22	
移植前 CMV レシピエント抗体	-	50	19.92	2	48	96.00	Fisher p=0.6445
	+	112	44.62	3	109	97.32	
	不明・未記載・未実施	89	35.46	6	83	93.26	
移植前 CMV レシピエント抗原	-	110	43.82	3	107	97.27	Fisher p=1.0000
	+	5	1.99	0	5	100.00	
	不明・未記載・未実施	136	54.18	8	128	94.12	

\*1：重複カウント項目

\*2：人工心臓装着期間が有の症例を対象とした  
不明，未記載，未実施については検定の対象外とした

### 3.6.2 特別な背景を有する患者

#### 3.6.2.1 小児

有効性解析対象症例 251 名のうち，小児（15 歳未満）患者は 23 名（9.16%）であった。拒絶反応の発現率は 8.70% であり，小児以外（15 歳以上）の患者の拒絶反応の発現率 14.91% に比して低く，また有意差は認められなかった（ $P=0.5460$ ）。移植心の生着率及び生存率はいずれも 100.00% であった。

また，欧州規制に基づく 18 歳未満の患者は，有効性解析対象症例 251 名のうち 36 名（14.34%）であった。拒絶反応の発現率は 11.11%，移植心の生着率は 97.22% 及び生存率は 94.44% であった。18 歳以上の患者の拒絶反応の発現率，移植心の生着率及び生存率との間にそれぞれ有意差は認められなかった。

#### 3.6.2.2 高齢者

有効性解析対象症例 251 名のうち，高齢（65 歳以上）患者は 2 名（0.80%）であった。拒絶反応症例率は 0.00%，生着率は 100.00%，生存率は 50.00% であり，高齢患者以外（65 歳未満）の拒絶反応の発現率，移植心の生着率及び生存率との間にそれぞれ有意差は認められなかった。

#### 3.6.2.3 妊産婦

本剤は，妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対しては投与禁忌であり，妊産婦の使用はなかった。

#### 3.6.2.4 腎機能障害を有する患者

有効性解析対象症例 251 名のうち，腎機能障害を有する患者は 86 名（34.26%）であった。拒絶反応の発現率は 18.60%，移植心の生着率は 95.35%，生存率は 91.86% であり，腎機能障害を有する患者以外の拒絶反応の発現率，移植心の生着率及び生存率との間にそれぞれ有意差は認められなかった。

#### 3.6.2.5 肝機能障害を有する患者

有効性解析対象症例 251 名のうち，肝機能障害を有する患者は 5 名（1.99%）であった。拒絶反応の発現率は 0.00%，生着率及び生存率はいずれも 100.00% であり，肝機能障害を有する患者以外の拒絶反応の発現率，移植心の生着率及び生存率との間にそれぞれ有意差は認められなかった。

## 3.7 その他の解析

### 3.7.1 エベロリムスの血中濃度

本剤は添付文書の【用法及び用量】〈用法用量に関連する使用上の注意〉において、本剤の全血中濃度を定期的に測定することが注意喚起されており、推奨血中トラフ濃度は 3~8 ng / mL である。

#### 3.7.1.1 エベロリムス血中濃度の測定状況

エベロリムスの血中濃度測定を実施した施設・症例数とその割合を Table 3-24 に示す。

安全性解析対象症例 251 名において、本剤投与開始後に全例でエベロリムスの血中濃度が測定された。

**Table 3-24 エベロリムスの血中濃度測定を実施した医療機関・症例数の割合（安全性解析対象症例）**

医療機関			症例		
医療機関数	エベロリムス血中濃度測定を実施	割合(%)	症例数	エベロリムス血中濃度測定を実施	割合(%)
14	14	100.00	251	251	100.00

#### 3.7.1.2 最終測定時のエベロリムスの血中トラフ濃度

安全性解析対象症例及び併用 CNI 別患者集団の最終測定時のエベロリムスの血中トラフ濃度を Table 3-25 に示す。

安全性解析対象症例で、エベロリムスの血中トラフ濃度が測定された 250 名のうち、最終測定時のエベロリムスの血中トラフ濃度が添付文書において推奨血中トラフ濃度とされている 3~8 ng / mL の範囲内であった割合は約 80%であった。

併用 CNI 別患者集団では、3~8 ng / mL の範囲内であった症例の割合は同程度であったが、平均血中トラフ濃度はシクロスポリン併用群でやや高かった。

**Table 3-25 最終測定時のエベロリムスの血中トラフ濃度**

項目	層別	症例数	測定時期 (投与開始日からの日数) *1	エベロリムス最終血中トラフ濃度 (ng/mL) *2				
				平均値 (標準偏差)	中央値	最小値- 最大値	3-8ng/mL の症例数	3-8ng/mL の割合
安全性解析対象症例		250	1426.3	5.661 (2.1019)	5.265	1.37-14.50	203	81.20
CNI	シクロスポリン併用群	46	1771.8	6.001 (2.3846)	5.700	2.20-14.50	37	80.43
	タクロリムス併用群	179	1365.6	5.539 (2.0497)	5.100	1.37-13.20	146	81.56

\*1: 「エベロリムス最終血中トラフ濃度値測定日-本剤投与開始日+1」の平均値

\*2: 最後に測定されたエベロリムス血中トラフ濃度（検査日及び測定値が有効な値であるもの）

### 3.7.1.3 エベロリムスの血中トラフ濃度及び1日投与量の推移

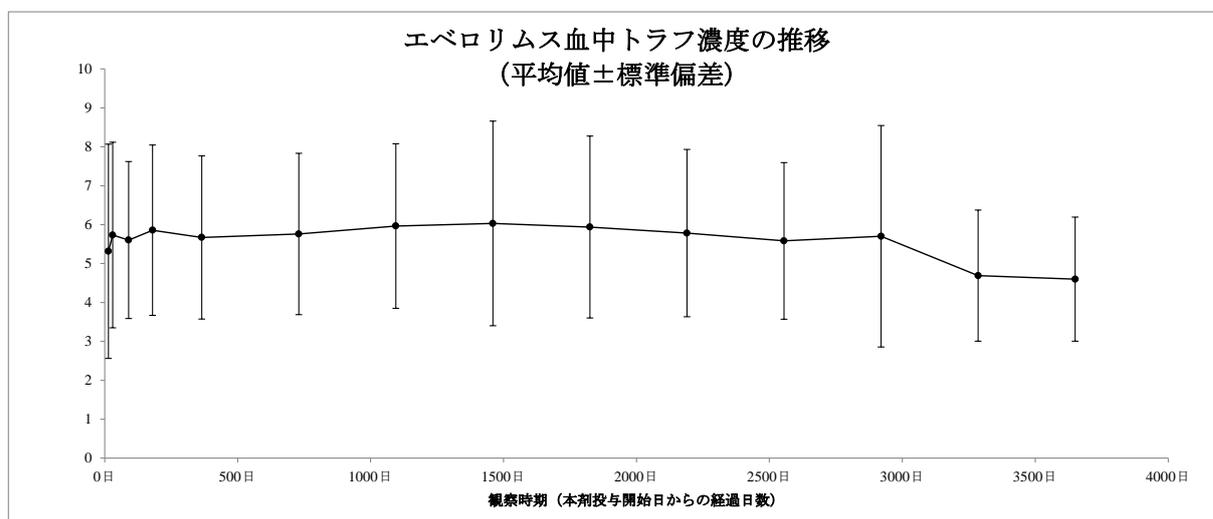
各観察時期でエベロリムスの血中濃度が測定された症例のエベロリムスの血中トラフ濃度及び1日投与量の平均を算出した。

エベロリムスの血中トラフ濃度及び1日投与量の推移を Figure 3-8 及び Table 3-26 に示す。

エベロリムスの血中トラフ濃度（平均値 ± 標準偏差）は、本剤投与開始 2 週間後で  $5.31 \pm 2.75$  ng/mL, 1 ヶ月後で  $5.73 \pm 2.38$  ng/mL であり、以降 8 年後まで 6 ng/mL 前後で推移した。1 日投与量（平均値 ± 標準偏差）は、本剤投与開始 2 週間後で  $1.5 \pm 0.68$  mg, 1 ヶ月後で  $1.8 \pm 0.93$  mg であり、以降 8 年後まで 1.5~1.8 mg 前後で推移した。

各観察時期で症例に偏りはあるものの、全観察期間を通して平均的にエベロリムスの血中トラフ濃度は 5~6 ng/mL 前後で、本剤 1 日投与量は 1.5~1.8 mg 前後で推移しており、一般診療下において添付文書の用法及び用量通り使用されていたといえる。

**Figure 3-8 エベロリムスの血中トラフ濃度**



\*1: 血中トラフ濃度測定日の直前の本剤 1 日投与量

Table 3-26 エベロリムスの血中トラフ濃度及び1日投与量の推移（安全性解析対象症例）

		観察時期（本剤投与開始日からの経過日数）													
		2週	1ヵ月	3ヵ月	6ヵ月	1年	2年	3年	4年	5年	6年	7年	8年	9年	10年
		14日	30日	90日	180日	365日	730日	1095日	1460日	1825日	2190日	2555日	2920日	3285日	3650日
血中トラフ濃度 (ng/mL)	症例数	216	154	212	202	198	177	151	109	87	62	53	35	20	7
	平均値	5.31	5.73	5.60	5.86	5.67	5.76	5.97	6.03	5.94	5.78	5.58	5.70	4.69	4.60
	標準偏差	2.75	2.38	2.02	2.19	2.09	2.07	2.11	2.63	2.34	2.15	2.01	2.84	1.69	1.59
	最小値	1.20	1.00	1.30	1.90	2.00	1.60	1.80	1.38	1.38	1.37	2.32	2.28	2.20	2.99
	最大値	19.70	15.10	10.95	13.60	14.00	13.30	13.60	20.60	14.50	12.90	11.40	19.20	8.50	7.30
1日投与量 (mg) *	症例数	216	154	212	202	198	177	151	109	87	62	53	35	20	7
	平均値	1.5	1.8	1.8	1.8	1.8	1.7	1.8	1.6	1.7	1.7	1.6	1.5	1.4	1.4
	標準偏差	0.68	0.93	0.99	1.02	1.09	1.15	1.15	0.97	0.99	0.87	0.79	0.85	0.73	0.52
	最小値	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
	最大値	6	6	6	7	8	9	7	5	5	4	4	4	4	2

\* : 血中トラフ濃度測定日の直前の本剤1日投与量

### 3.7.1.4 エベロリムスの血中トラフ濃度別の安全性

安全性解析対象症例を初回及び最終血中トラフ濃度により層別した患者集団別の安全性の結果を Table 3-27 に示す。初回及び最終血中トラフ濃度を、推奨血中トラフ濃度の下限未満（3 ng / mL 未満）、範囲内（3～8 ng / mL）、上限より高い値（8 ng / mL 超）のカテゴリごとに分類した。さらに初回及び最終の血中トラフ濃度のカテゴリの組み合わせで分類し、各分類における副作用発現率を算出した。なお、本剤投与開始後に 1 度も血中トラフ濃度が測定されなかった症例はなかった。

初回血中トラフ濃度が測定された全症例においては、最終血中トラフ濃度が 3 ng / mL 未満の症例で副作用発現率が 37.5%（6 / 16 名）と最も低く、次いで 3～8 ng / mL が 49.75%（101 / 203 名）8 ng / mL 超が 64.52%（20 / 31 名）の順であり、血中濃度が高いほど副作用発現率が高くなった。

全体的には初回及び最終血中トラフ濃度が 3～8 ng / mL であった症例が全体の約 50% を占めており、他のカテゴリの症例数との差が大きいため副作用発現率の比較はできないが、初回又は最終血中トラフ濃度が低い症例の副作用発現率が低く、初回又は最終血中トラフ濃度が高い症例の副作用発現率が高い傾向が認められた。

**Table 3-27 エベロリムスの血中トラフ濃度別の安全性（安全性解析対象症例）**

層別		症例数	症例率(%)	副作用発現例数	副作用発現率(%)
初回血中トラフ濃度*1	最終血中トラフ濃度*2	251	100.00	127	50.60
<3ng/mL	<3ng/mL	7	2.79	2	28.57
	3～8ng/mL	55	21.91	26	47.27
	8ng/mL<	6	2.39	4	66.67
3～8ng/mL	<3ng/mL	8	3.19	3	37.50
	3～8ng/mL	125	49.80	61	48.80
	8ng/mL<	21	8.37	14	66.67
8ng/mL<	<3ng/mL	1	0.40	1	100.00
	3～8ng/mL	23	9.16	14	60.87
	8ng/mL<	4	1.59	2	50.00
初回血中トラフ濃度が測定された全症例	<3ng/mL	16	6.37	6	37.50
	3～8ng/mL	203	80.88	101	49.75
	8ng/mL<	31	12.35	20	64.52
不明・未記載	-	1	0.40	0	0.00

\*1：本剤投与開始後に初めて測定されたエベロリムス血中濃度

\*2：最後に測定されたエベロリムス血中濃度

併用 CNI 別患者集団の初回及び最終血中トラフ濃度により層別した患者集団別の安全性の結果を Table 3-28 に示す。

併用 CNI 別患者集団においては、シクロスポリン併用群では症例数が少なく特定の傾向はみられなかったが、タクロリムス併用群では安全性解析対象症例全例と同様に初回又は最終血中トラフ濃度が低い症例の副作用発現率が低く、初回又は最終血中トラフ濃度が高い症例の副作用発現率が高い傾向が認められた。

**Table 3-28 エベロリムスの血中トラフ濃度別の安全性（併用 CNI 別患者集団）**

層別		症例数	症例率(%)	副作用発現例数	副作用発現率(%)	
集団	初回血中トラフ濃度*1	251	100.00	127	50.60	
シクロスポリン併用群	<3ng/mL 未満	<3ng/mL	1	2.17	1	100.00
		3~8ng/mL	6	13.04	4	66.67
		8ng/mL<	0	0.00	0	-
	3~8ng/mL	<3ng/mL	1	2.17	0	0.00
		3~8ng/mL	23	50.00	13	56.52
		8ng/mL<	5	10.87	2	40.00
	8ng/mL<	<3ng/mL	0	0.00	0	-
		3~8ng/mL	8	17.39	5	62.50
		8ng/mL<	2	4.35	0	0.00
	初回血中トラフ濃度が測定された全症例	<3ng/mL	2	4.35	1	50.00
		3~8ng/mL	37	80.43	22	59.46
		8ng/mL<	7	15.22	2	28.57
	不明・未記載	-	0	0.00	0	-
タクロリムス併用群	<3ng/mL	<3ng/mL	6	3.33	1	16.67
		3~8ng/mL	46	25.56	19	41.30
		8ng/mL<	5	2.78	3	60.00
	3~8ng/mL	<3ng/mL	6	3.33	3	50.00
		3~8ng/mL	90	50.00	40	44.44
		8ng/mL<	14	7.78	10	71.43
	8ng/mL<	<3ng/mL	1	0.56	1	100.00
		3~8ng/mL	10	5.56	6	60.00
		8ng/mL<	1	0.56	1	100.00
	初回血中トラフ濃度が測定された全症例	<3ng/mL	13	7.22	5	38.46
		3~8ng/mL	146	81.11	65	44.52
		8ng/mL<	20	11.11	14	70.00
	不明・未記載	-	1	0.56	0	0.00

\*1：本剤投与開始後に初めて測定されたエベロリムス血中トラフ濃度

\*2：最後に測定されたエベロリムス血中トラフ濃度

### 3.7.1.5 エベロリムスの血中トラフ濃度別の有効性

有効性解析対象症例を初回及び最終血中トラフ濃度により層別した患者集団での有効性の結果を Table 3-29 に示す。3.7.1.4 エベロリムスの血中トラフ濃度別の安全性と同様に分類し、各分類における有効性評価〔拒絶反応，移植心の生着，生存の有無〕を算出した。

初回血中トラフ濃度が測定された全症例において、最終血中トラフ濃度が 3~8 ng / mL のカテゴリの拒絶反応の発現率は 14.29% (29 / 251 名) , 移植心の生着率は 97.54% (198 / 251 名) , 生存率は 96.06% (195 / 251 名) であった。

全体的には初回及び最終血中トラフ濃度が 3~8 ng / mL であった症例が全体の約 50%を占めており、他のカテゴリの症例数との差が大きいため比較はできないが、初回又は最終血中トラフ濃度が低い症例の拒絶反応の発現率が低く、初回又は最終血中トラフ濃度が高い症例の拒絶反応の発現率が高い傾向が認められた。承認時の海外臨床試験の結果からはエベロリムスの平均血中濃度が高いほど急性拒絶反応の発現率が低くなることが示されたが、本調査は一般診療下の調査であり、拒絶反応が起こるリスクが高い患者または拒絶反応が発現した患者で、本剤が多く投与された、または本剤の投与量を増量したため、臨床試験とは逆の傾向が認められたと考える。

移植心の生着率及び死亡率については、移植心が廃絶した患者及び死亡した患者数が少なく特定の傾向は見られなかった。

**Table 3-29 エベロリムスの血中トラフ濃度別の有効性（有効性解析対象症例）**

層別		症例数	症例率 (%)	拒絶反応		移植心の生着		生存	
				拒絶反応症例数	拒絶反応発現率 (%)	生着症例数	生着率 (%)	生存症例数	生存率 (%)
初回血中トラフ濃度*1	最終血中トラフ濃度*2	251	100.00	36	14.34	244	97.21	240	95.62
<3ng/mL	<3ng/mL	7	2.79	1	14.29	6	85.71	6	85.71
	3~8ng/mL	55	21.91	7	12.73	55	100.00	54	98.18
	8ng/mL<	6	2.39	0	0.00	5	83.33	6	100.00
3~8ng/mL	<3ng/mL	8	3.19	1	12.50	8	100.00	7	87.50
	3~8ng/mL	125	49.80	17	13.60	121	96.80	119	95.20
	8ng/mL<	21	8.37	3	14.29	21	100.00	20	95.24
8ng/mL<	<3ng/mL	1	0.40	0	0.00	1	100.00	1	100.00
	3~8ng/mL	23	9.16	5	21.74	22	95.65	22	95.65
	8ng/mL<	4	1.59	2	50.00	4	100.00	4	100.00
初回血中トラフ濃度が測定された全症例	<3ng/mL	16	6.37	2	12.50	15	93.75	14	87.50
	3~8ng/mL	203	80.88	29	14.29	198	97.54	195	96.06
	8ng/mL<	31	12.35	5	16.13	30	96.77	30	96.77
不明・未記載	-	1	0.40	0	0.00	1	100.00	1	100.00

\*1: 本剤投与開始後に初めて測定されたエベロリムス血中トラフ濃度

\*2: 最後に測定されたエベロリムス血中トラフ濃度

併用 CNI 別患者集団の初回及び最終血中トラフ濃度により層別した患者集団別の有効性の結果を [Table 3-30](#) に示す。

併用 CNI 別患者集団においては、シクロスポリン併用群では症例数が少なく特定の傾向はみられなかった。またタクロリムス群についても、特定の傾向はみられなかった。

Table 3-30 エベロリムスの血中トラフ濃度別の有効性（併用 CNI 別患者集団）

層別		症例数	症例率 (%)	拒絶反応		生着		生存		
				拒絶反応症例数	拒絶反応発現率 (%)	生着症例数	生着率 (%)	生存症例数	生存率 (%)	
集団	初回血中トラフ濃度 <sup>*1</sup>	最終血中トラフ濃度 <sup>*2</sup>	251	100.00	36	14.34	244	97.21	240	95.62
シクロスポリン併用群	<3ng/mL	<3ng/mL	1	2.17	0	0.00	0	0.00	0	0.00
		3~8ng/mL	6	13.04	1	16.67	6	100.00	6	100.00
		8ng/mL<	0	0.00	0	-	0	-	0	-
	3~8ng/mL	<3ng/mL	1	2.17	0	0.00	1	100.00	1	100.00
		3~8ng/mL	23	50.00	3	13.04	21	91.30	21	91.30
		8ng/mL<	5	10.87	0	0.00	5	100.00	5	100.00
	8ng/mL<	<3ng/mL	0	0.00	0	-	0	-	0	-
		3~8ng/mL	8	17.39	1	12.50	8	100.00	8	100.00
		8ng/mL<	2	4.35	1	50.00	2	100.00	2	100.00
	初回血中トラフ濃度が測定された全症例	<3ng/mL	2	4.35	0	0.00	1	50.00	1	50.00
		3~8ng/mL	37	80.43	5	13.51	35	94.59	35	94.59
		8ng/mL<	7	15.22	1	14.29	7	100.00	7	100.00
不明・未記載	-	0	0.00	0	-	0	-	0	-	
タクロリムス併用群	<3ng/mL	<3ng/mL	6	3.33	1	16.67	6	100.00	6	100.00
		3~8ng/mL	46	25.56	5	10.87	46	100.00	45	97.83
		8ng/mL<	5	2.78	0	0.00	4	80.00	5	100.00
	3~8ng/mL	<3ng/mL	6	3.33	1	16.67	6	100.00	6	100.00
		3~8ng/mL	90	50.00	11	12.22	89	98.89	87	96.67
		8ng/mL<	14	7.78	3	21.43	14	100.00	13	92.86
	8ng/mL<	<3ng/mL	1	0.56	0	0.00	1	100.00	1	100.00
		3~8ng/mL	10	5.56	2	20.00	10	100.00	9	90.00
		8ng/mL<	1	0.56	0	0.00	1	100.00	1	100.00
	初回血中トラフ濃度が測定された全症例	<3ng/mL	13	7.22	2	15.38	13	100.00	13	100.00
		3~8ng/mL	146	81.11	18	12.33	145	99.32	141	96.58
		8ng/mL<	20	11.11	3	15.00	19	95.00	19	95.00
不明・未記載	-	1	0.56	0	0.00	1	100.00	1	100.00	

\*1：本剤投与開始後に初めて測定されたエベロリムス血中トラフ濃度

\*2：最後に測定されたエベロリムス血中トラフ濃度

### 3.7.1.6 小児（15歳未満）におけるエベロリムスの血中トラフ濃度

安全性解析対象例 251 名のうち小児（15 歳未満）は 23 名で、全例で本剤投与開始後にエベロリムスの血中トラフ濃度が測定された。

小児（15 歳未満）及び非小児（15 歳以上）の最終測定時のエベロリムスの血中トラフ濃度を Table 3-31 に示す。

小児（15 歳未満）のエベロリムスの最終血中トラフ濃度（平均値±標準偏差）は 5.915 ± 1.9298 ng/mL で、3~8 ng/mL の範囲内であった症例の割合は 78.26%（18 / 23 名）であり、非小児（15 歳以上）の 3~8 ng/mL の範囲内であった症例の割合の 81.50%（185 / 227 名）に比してやや

低かった。小児（15歳未満）の最終測定時期は投与開始後からの平均日数が2018.7日と長く、また身体の成長の著しい小児では、非小児よりも長期投与時の血中濃度の調整が難しいことが要因として考えられる。

**Table 3-31 小児（15歳未満）／非小児（15歳以上）におけるエベロリムスの最終血中トラフ濃度**

項目	層別	症例数	測定時期 (投与開始日 からの日数) *1	エベロリムス最終血中トラフ濃度 (ng/mL) *2				
				平均値 (標準偏差)	中央値	最小値- 最大値	3-8ng/mL の症例数	3-8ng/mL の割合
安全性解析対象症例		250	1426.3	5.661 (2.1019)	5.265	1.37-14.50	203	81.20
年齢	15歳未満	23	2018.7	5.915 (1.9298)	6.200	2.70-9.60	18	78.26
	15歳以上	227	1366.2	5.635(2.1208)	5.200	1.37-14.50	185	81.50

\*1: 「エベロリムス最終血中トラフ濃度値測定日-本剤投与開始日+1」の平均値

\*2: 最後に測定されたエベロリムス血中トラフ濃度

初回及び最終血中トラフ濃度により層別した小児／非小児別の安全性の結果を [Table 3-32](#) に示す。

初回血中トラフ濃度が測定された小児（15歳未満）の全症例においては、最終血中トラフ濃度カテゴリが3～8 ng / mL の症例の割合が78.26%（18 / 23名）であった。副作用発現率は、最終血中トラフ濃度が高いほど高くなる傾向が認められた。

**Table 3-32 小児（15歳未満）／非小児（15歳以上）におけるエベロリムスの血中トラフ濃度別の安全性**

層別		症例数	症例率(%)	副作用発現例数	副作用発現率(%)	
集団	初回血中トラフ濃度*1	251	100.00	127	50.60	
15歳未満	<3ng/mL	<3ng/mL	1	4.35	0	0.00
		3～8ng/mL	6	26.09	4	66.67
		8ng/mL<	1	4.35	1	100.00
	3～8ng/mL	<3ng/mL	1	4.35	0	0.00
		3～8ng/mL	11	47.83	6	54.55
		8ng/mL<	2	8.70	2	100.00
	8ng/mL<	<3ng/mL	0	0.00	0	-
		3～8ng/mL	1	4.35	1	100.00
		8ng/mL<	0	0.00	0	-
	初回血中トラフ濃度が測定された全症例	<3ng/mL	2	8.70	0	0.00
		3～8ng/mL	18	78.26	11	61.11
		8ng/mL<	3	13.04	3	100.00
	不明・未記載	-	0	0.00	0	-
15歳以上	<3ng/mL	<3ng/mL	6	2.63	2	33.33
		3～8ng/mL	49	21.49	22	44.90
		8ng/mL<	5	2.19	3	60.00
	3～8ng/mL	<3ng/mL	7	3.07	3	42.86
		3～8ng/mL	114	50.00	55	48.25
		8ng/mL<	19	8.33	12	63.16
	8ng/mL<	<3ng/mL	1	0.44	1	100.00
		3～8ng/mL	22	9.65	13	59.09
		8ng/mL<	4	1.75	2	50.00
	初回血中トラフ濃度が測定された全症例	<3ng/mL	14	6.14	6	42.86
		3～8ng/mL	185	81.14	90	48.65
		8ng/mL<	28	12.28	17	60.71
	不明・未記載	-	1	0.44	0	0.00

\*1：本剤投与開始後に初めて測定されたエベロリムスの血中トラフ濃度

\*2：本剤最終投与日直前の最後に測定されたエベロリムスの血中トラフ濃度

初回及び最終血中トラフ濃度により層別した小児／非小児別の有効性の結果を [Table 3-33](#) に示す。

初回血中トラフ濃度が測定された小児（15歳未満）患者の全症例において、拒絶反応の最終血中トラフ濃度が3～8 ng/mLの症例の拒絶反応の発現率は5.56%（1/18名）、生着率は100.00%（18/18名）、生存率は100.00%（18/18名）であった。

拒絶反応発現患者が2名のため、特定の傾向はみられなかった。

**Table 3-33 小児（15歳未満）／非小児（15歳以上）におけるエベロリムスの血中トラフ濃度別の有効性**

層別			症例数	症例率 (%)	生着		拒絶反応		生存	
					生着症例数	生着症例率 (%)	拒絶反応症例数	拒絶反応症例率 (%)	生存症例数	生存症例率 (%)
集団	初回血中トラフ濃度*1	最終血中トラフ濃度*2	251	100.00	244	97.21	36	14.34	240	95.62
15歳未満	<3ng/mL	<3ng/mL	1	4.35	1	100.00	1	100.00	1	100.00
		3~8ng/mL	6	26.09	6	100.00	0	0.00	6	100.00
		8ng/mL<	1	4.35	1	100.00	0	0.00	1	100.00
	3~8ng/mL	<3ng/mL	1	4.35	1	100.00	0	0.00	1	100.00
		3~8ng/mL	11	47.83	11	100.00	1	9.09	11	100.00
		8ng/mL<	2	8.70	2	100.00	0	0.00	2	100.00
	8ng/mL<	<3ng/mL	0	0.00	0	-	0	-	0	-
		3~8ng/mL	1	4.35	1	100.00	0	0.00	1	100.00
		8ng/mL<	0	0.00	0	-	0	-	0	-
	初回血中トラフ濃度が測定された全症例	<3ng/mL	2	8.70	2	100.00	1	50.00	2	100.00
		3~8ng/mL	18	78.26	18	100.00	1	5.56	18	100.00
		8ng/mL<	3	13.04	3	100.00	0	0.00	3	100.00
	不明・未記載		0	0.00	0	-	0	-	0	-
15歳以上	<3ng/mL 未満	<3ng/mL	6	2.63	5	83.33	0	0.00	5	83.33
		3~8ng/mL	49	21.49	49	100.00	7	14.29	48	97.96
		8ng/mL<	5	2.19	4	80.00	0	0.00	5	100.00
	3~8ng/mL	<3ng/mL	7	3.07	7	100.00	1	14.29	6	85.71
		3~8ng/mL	114	50.00	110	96.49	16	14.04	108	94.74
		8ng/mL<	19	8.33	19	100.00	3	15.79	18	94.74
	8ng/mL<	<3ng/mL	1	0.44	1	100.00	0	0.00	1	100.00
		3~8ng/mL	22	9.65	21	95.45	5	22.73	21	95.45
		8ng/mL<	4	1.75	4	100.00	2	50.00	4	100.00
	初回血中トラフ濃度が測定された全症例	<3ng/mL	14	6.14	13	92.86	1	7.14	12	85.71
		3~8ng/mL	185	81.14	180	97.30	28	15.14	177	95.68
		8ng/mL<	28	12.28	27	96.43	5	17.86	27	96.43
	不明・未記載		1	0.44	1	100.00	0	0.00	1	100.00

\*1：本剤投与開始後に初めて測定されたエベロリムスの血中トラフ濃度

\*2：本剤最終投与日前の最後に測定されたエベロリムスの血中トラフ濃度

### 3.7.2 併用 CNI の用量調整

本剤投与開始後 2 年間における併用 CNI の用量調整を Table 3-34 に示す。

本剤投与開始前及び本剤投与開始後の各観察時期すべてで本剤と併用 CNI（シクロスポリン又はタクロリムス）を投与していた症例はシクロスポリン併用群で 7 名、タクロリムス併用群で 64 名であった。

併用 CNI の平均 1 日投与量は、本剤投与開始前から本剤投与開始後 2 年まで、いずれの群でも約 4 割減量し、本剤の 1 日投与量は、投与開始時から投与開始後 2 年までで、いずれの群でも増量していた。本剤の 1 日投与量は、いずれの時期においてもタクロリムス併用群の方がシクロスポリン併用群よりやや多く投与されていた。

**Table 3-34 本剤投与開始後 2 年間における併用 CNI の用量調整（安全性解析対象症例）**

免疫抑制剤		シクロスポリン併用群		タクロリムス併用群	
症例数*		7		64	
時期	要約統計量	本剤 1 日投与量 (mg)	シクロスポリン 1 日投与量 (mg)	本剤 1 日投与量 (mg)	タクロリムス 1 日投与量 (mg)
本剤投与開始前	平均値 (標準偏差)	--	164.3 (32.20)	--	3.9 (2.15)
	中央値	--	165.0	--	3.6
	最小値 - 最大値	--	110.00 - 200.00	--	1.00 - 11.00
本剤投与開始時	平均値 (標準偏差)	1.1 (0.48)	167.1 (38.28)	1.3 (0.28)	3.8 (2.24)
	中央値	1.0	175.0	1.5	3.1
	最小値 - 最大値	0.50 - 2.00	110.00 - 200.00	0.50 - 2.00	0.40 - 11.00
本剤投与開始後 1 ヶ月	平均値 (標準偏差)	1.3 (0.47)	147.1 (46.36)	1.8 (0.85)	3.0 (1.92)
	中央値	1.5	150.0	1.5	2.4
	最小値 - 最大値	0.50 - 2.00	90.00 - 200.00	0.50 - 5.00	0.40 - 9.00
本剤投与開始後 6 ヶ月	平均値 (標準偏差)	1.5 (0.73)	125.7 (39.63)	2.0 (0.95)	2.7 (1.64)
	中央値	1.5	125.0	1.8	2.0
	最小値 - 最大値	0.50 - 2.75	70.00 - 175.00	0.25 - 5.00	0.60 - 7.00
本剤投与開始後 1 年	平均値 (標準偏差)	1.5 (0.76)	117.9 (50.24)	1.9 (0.90)	2.6 (1.70)
	中央値	1.3	125.0	1.8	2.0
	最小値 - 最大値	0.50 - 3.00	60.00 - 180.00	0.25 - 5.00	0.20 - 8.00
本剤投与開始後 2 年	平均値 (標準偏差)	1.6 (0.86)	95.7 (33.96)	1.8 (0.91)	2.3 (1.60)
	中央値	1.5	120.0	1.5	2.0
	最小値 - 最大値	0.50 - 3.00	50.00 - 125.00	0.25 - 5.00	0.20 - 7.20

\*: 全ての時期で本剤と免疫抑制剤（シクロスポリンまたはタクロリムス）の投与があった症例

### 3.7.3 冠動脈最大内膜肥厚の変化

本剤投与開始時から最終評価時にかけての冠動脈最大内膜肥厚の変化を [Table 3-35](#) に示す。

安全性解析対象症例 251 名のうち、投与開始時かつ投与開始後の両時点に冠動脈最大内膜肥厚が測定された患者は、各測定部位別に左前下行枝 (left anterior descending artery, LAD) 領域 14 名、左回旋枝 (left circum flex artery, LCX) 領域 7 名、右冠動脈 (right coronary artery, RCA) 領域 11 名であった。

投与開始時から最終評価時までの内膜肥厚は、一番多く測定された LAD 領域では投与開始前から投与開始後の最終測定時までで、平均値で 3.389 mm の肥厚が認められた。

LCX 及び RCA 領域では投与開始時から投与開始後の最終測定時までで冠動脈内膜の平均値はいずれも減少しており、肥厚の改善が認められた。

投与開始時から最終評価時まで冠動脈最大内膜厚が 0.5 mm を超えて増大した症例は、測定部位 LAD 領域の患者 3 名及び測定部位 LCX の患者 1 名であった。

冠動脈内膜の LAD 領域の測定値には 10 mm 以上の外れ値が含まれており、また測定された患者数が安全性解析対象 251 名に比べ少ないため、本調査の結果が本邦での本剤使用患者の冠動脈最大内膜肥厚の変化を反映しているとは考えにくい。しかしながら、LAD 領域で投与開始時かつ投与開始後の両時点に冠動脈最大内膜肥厚が測定された患者 14 名のうち、10 mm 以上の値が測定された 5 名を除くと、肥厚が認められた患者は 1 名 (症例 26) で、本剤投与開始後 377 日の時点で 0.2 mm であった。LCX 領域で肥厚が認められた患者は 1 名 (症例 26) で、本剤投与開始後 377 日の時点で 0.60 mm、RCA 領域では 2 名 (症例 26, 27, 28) でそれぞれ本剤投与開始後 377 日時点で 0.20mm、本剤投与開始後 261 日時点で 0.20mm、本剤投与開始後 249 日時点で 0.35 mm であった。

いずれかの領域において投与開始時かつ投与開始後の両時点に冠動脈最大内膜肥厚が測定され、かつ 10mm 以上の外れ値が含まれなかった患者は 11 名で、そのうち肥厚が認められた患者は前述の 3 名のみであった。また 3 名のうちいずれの患者も拒絶反応の発現、移植心の廃絶、死亡はなかった。

**Table 3-35 本剤投与開始時から最終評価時にかけての冠動脈最大内膜厚の変化（安全性解析対象症例）**

測定部位	症例数 <sup>*1</sup>	移植後経過期間（日）		投与開始時から最終評価時までの日数 <sup>*2</sup>		投与開始時（mm）		最終評価時（mm）		変化量 <sup>*3</sup> （mm）		変化量が 0.5mm 超	
		平均	標準偏差	平均	標準偏差	平均	標準偏差	平均	標準偏差	平均	標準偏差	症例数	症例率(%)
LAD	14	1424.6	±1265.48	933.4	±887.67	10.646 <sup>*4</sup>	±19.0582	14.035 <sup>*4</sup>	±19.6189	3.389 <sup>*4</sup>	±9.8853	3	21.43
LCX	7	1297.6	±954.69	534.1	±366.89	0.993	±0.3271	0.826	±0.5709	-0.167	±0.4114	1	14.29
RCA	11	1237.6	±758.33	682.7	±648.07	1.148	±0.2887	0.971	±0.3048	-0.177	±0.3297	0	0.00

<sup>\*1</sup>：本剤投与開始時及び最終評価時の冠動脈最大内膜厚が測定された症例

<sup>\*2</sup>：最終評価時の測定日-投与開始時の測定日+1

<sup>\*3</sup>：最終評価時の測定値-投与開始時の測定値

<sup>\*4</sup>：収集されたデータには 10mm 以上の外れ値が含まれていた

## 4 考察

### 4.1 調査結果及び結論

登録症例 263 名（転院症例紐付後）のうち、調査票収集症例は 262 名で、そのうち安全性解析対象除外症例 11 名を除き、安全性解析対象症例は 251 名とした。有効性解析対象集団は安全性解析対象集団と同一であった。

安全性及び有効性解析対象症例 251 名において、性別の割合は男性が約 75% を占め、平均年齢は 36.5 歳、移植後経過期間は、6 ヶ月未満が約 37.45% を占めた。拡張型心筋症が 69.72% と最も高く、次いで拡張相肥大型心筋症が 9.16%、虚血性心疾患が 8.37% 等であった。

安全性観察期間（平均値±標準偏差）は 1520.8 ± 1039.52 日で、本剤実投与期間（平均値±標準偏差）は 1476.0 ± 1028.20 日であった。本剤 1 日投与量（平均値±標準偏差）は 1.7 ± 0.87 mg、中央値 [最小値～最大値] は 1.50 [0.40～6.70] mg であった。

#### 4.1.1 安全性

- 有害事象発現率は 67.33%（169 / 251 名）であった。
- 重篤な有害事象発現率は 44.62%（112 / 251 名）であった。
- 副作用発現率は 50.60%（127 / 251 名）であった。
- SOC 別の主な副作用では、「胃腸障害」が 21.12%（53 / 251 名）で最も多く、次いで「感染症および寄生虫症」が 19.92%（50 / 251 名）、「代謝および栄養障害」が 10.76%（27 / 251 名）であった。
- PT 別の主な副作用は、「口内炎」が 16.73%（42 / 251 名）、「高脂血症」が 3.98%（10 / 251 名）、「糖尿病」及び「白血球数減少」が各 3.59%（9 / 251 名）であった。
- 安全性観察期間における死亡例は 11 名で、死亡と本剤との因果関係は、無しが 8 名、不明・未記載が 2 名、「免疫抑制を行っていたことが関与していた」が 1 名であった。
- 特別な背景を有する患者における安全性について、特筆すべき問題点はなかった。
- 重点調査項目及び注目すべき調査項目に関して新たな問題点は認められなかった。各項目については、引き続き添付文書にて注意喚起する。
- 併用免疫抑制剤別の副作用発現率は、シクロスポリン併用群では 54.35%、タクロリムス併用群では 46.67% と、シクロスポリン併用群で高かった。

副作用発現率 50.60%（127 / 251 名）は、本剤の承認時の副作用発現率<sup>\*</sup>71.4%（300 / 420 名）に比して低かった。

また、臨床試験で発現した主な副作用は、白血球減少症 19.8% (83 / 420 名) , 血小板減少 10.7% (45 / 420 名) , 高脂血症 10.0% (42 / 420 名) であり、概ね本調査の安全性プロファイルと一致するものであった。

なお、データベース固定後に有害事象「糖尿病 (転帰: 死亡)」1 件の因果関係が関連なしから関連ありに更新されたが、副作用の集計結果 (一部を除く) に影響するものの、本調査全体の結果に対する解釈には影響しない。

以上のことから、本剤を心移植患者に対して長期使用したときの安全性について、現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと考える。

※: 新規心移植患者を対象とした海外臨床試験 (B253 試験) [24 ヶ月のデータ]

#### 4.1.2 有効性

- 治療を要した拒絶反応の発現率は 14.3% (36 / 251 名) , 生着率は 97.2% (244 / 251 名) , 生存率は 95.6% (240 / 251 名) であった。なお有効性解析対象症例において生着しなかった (移植心が廃絶した) 症例は 7 名, また生存しなかった (死亡した) 症例は 11 名であった。生着 (移植心廃絶) と生存 (死亡) が一致しなかった 8 名について以下に記述する。
  - 移植心が廃絶したが、生存していた患者 2 名
    - 症例 25 補助人工心臓を装着したため、移植心が廃絶したと判断された
    - 症例 8 生存情報については、死亡が観察期間終了後であったため集計対象外としたが、移植心の廃絶情報は日付不明であったため観察期間内として集計した
  - 移植心が生着していたが、死亡した患者 6 名
    - 症例 16, 17, 18, 19, 23, 24  
いずれの症例も死因は移植心の廃絶とは無関係の有害事象であり、移植心の廃絶はなかったと判断された
- 特別な背景を有する患者における有効性について、特筆すべき問題点はなかった。
- シクロスポリン併用群とタクロリムス併用群で、拒絶反応の発現率、生着率及び生存率に大きな違いは認められなかった。

承認時の有効性データ (1.5 mg 群) ※では、拒絶反応の発現率: 生検で確認されたグレード 3A (ISHLT) 以上の急性拒絶反応は 34.9%, 生着率: 移植心廃絶しなかった症例率は 95.2%, 生存率: 死亡しなかった症例率は 90.0% であった。

承認時の有効性データとは評価項目の定義が異なる部分もあるが、本剤を心移植患者に長期使用したときの有効性について、本調査の有効性データは承認時の有効性データを概ね支持する結果と考えられ、添付文書の効能又は効果（心移植における拒絶反応の抑制）が確認された。

※：新規心移植患者を対象とした海外臨床試験（B253試験） [24ヵ月のデータ]

	1.5mg/日群 (n=209)	3mg/日群 (n=211)
生検で確認されたグレード 3A (ISHLT) 以上の急性拒絶反応	73 (34.9%)	48 (22.7%)
血行動態異常を伴う急性拒絶反応	19 (9.1%)	17 (8.1%)
移植心廃絶	10 (4.8%)	14 (6.6%)
死亡	21 (10.0%)	29 (13.7%)

## 4.2 調査方法等の限界

本調査は GPSP 省令に則り、調査委託契約した医療機関にて症例登録及び調査データの収集を行ったが、観察期間中あるいは調査票が固定されるまでの期間で調査担当医師の協力が得られなくなる等の調査方法の限界があった。また、本剤は一般診療下の調査のため、併用薬や併用療法、本剤の投与量、臨床検査値の測定方法等が異なることの影響を一定にすることはできなかった。また対照群との比較試験ではないため、本剤の有効性や安全性を比較検証し、客観的に評価することはできなかった。

## 4.3 結果の解釈

本剤は長期に使用されることから、本調査は長期の使用実態下での安全性及び有効性を確認することを目的としている。

4.2 調査方法等の限界に記載したような調査方法等の限界があったが、使用実態下の調査では発生し得る内容であり、結果に大きな影響を及ぼすようなその他の限界は確認されなかった。

またエベロリムスの最終血中トラフ濃度別の拒絶反応の発現率及び副作用発現率について Table 4-1 に示す。

エベロリムスの血中濃度測定が実施された結果、エベロリムスの血中濃度は概ね添付文書にて推奨される血中濃度である 3~8ng / mL でコントロールされていた。各カテゴリの症例数に偏りがあるが、3 ng / mL 未満でコントロールされた患者集団の拒絶反応の発現率及び副作用発現率が最も低かった。

拒絶反応については、血中トラフ濃度が高いほど発現率が高くなったが、各カテゴリの発現率に大きな差はなかった (12.50%~64.52%)。一方、副作用については血中トラフ濃度が高いほど、発現率が高くなる傾向がみられた (37.50%~64.52%)。

これらの結果から、最終トラフ血中濃度が 3ng/mL 未満であっても拒絶反応及び副作用をコントロールできる可能性はあるものの、本調査においてが最終トラフ血中濃度が 3ng/mL 未満で用量調整された症例数の割合は少なく、推奨血中トラフ濃度を 3ng/mL 未満とすべきとまでは言い切れない。

**Table 4-1 エベロリムスの最終血中トラフ濃度別の有効性及び安全性**

カテゴリ		拒絶反応の発現率		副作用発現率	
安全性及び有効性解析対象全症例	251 名	14.34%	(36 / 251 名)	50.60%	(127 / 251 名)
	<3	12.50%	(2 / 16 名)	37.50%	(6 / 16 名)
最終血中トラフ濃度	3~8	14.29%	(29 / 203 名)	49.75%	(101 / 203 名)
(ng/mL)	8<	16.13%	(5 / 31 名)	64.52%	(20 / 31 名)
	不明・未記載	00.00%	(0 / 1 名)	00.00%	(0 / 1 名)

#### 4.4 一般化可能性

本調査は、心移植における拒絶反応の抑制に対し本剤を投与した患者の全例を対象としていることから、本邦での本剤使用患者の安全性及び有効性を一般的に反映していると考ええる。

## 5 結論

本調査の結果より、本剤を心移植患者に長期投与したときの安全性及び有効性に関して、現時点で新たな対応は必要ないと考ええる。

今後も副作用自発報告等で安全性を収集し、新たな問題点が認められた場合には添付文書改訂等の適切な措置を講ずることとする。