

サーティカン特定使用成績調査 (CRAD001H1401, 肝移植) の最終集計結果 (再審査前)

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 (CRAD001H1401, 肝移植) の最終集計結果 (再審査前) 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>

- 2018 年 4 月～2021 年 9 月の間で収集された情報です
- 調査は終了しておりますが、薬機法 14 条の 4 に定められる再審査は終了していません
- 安全性情報を掲載しています

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	6
1 調査の要約.....	7
2 略号一覧.....	10
3 結果.....	10
3.1 対象患者及び施設数.....	10
3.2 症例構成.....	10
3.3 患者背景.....	11
3.3.1 人口統計学的特性及び疾患特性	11
3.3.2 移植時の感染状況	16
3.3.3 前治療薬の使用状況	20
3.4 本剤の投与状況	21
3.4.1 観察期間	21
3.4.2 本剤の投与状況.....	21
3.4.3 投与量変更症例.....	23
3.4.4 本調査の中止状況	24
3.4.5 併用薬剤	25
3.5 安全性.....	26
3.5.1 有害事象発現状況	26
3.5.2 重篤な有害事象発現状況.....	30
3.5.3 副作用発現状況.....	32
3.5.4 重篤な副作用発現状況.....	35
3.5.5 初回発現時期別の副作用発現状況	35
3.5.6 投与中止に至った有害事象.....	39
3.5.7 投与中止に至った副作用	41
3.5.8 死亡	43
3.5.9 安全性検討事項.....	43
3.5.10 患者要因別安全性解析	50
3.5.11 併用免疫抑制剤別安全性解析.....	53
3.5.12 エベロリムスの血液中トラフ濃度（最終測定値）別安全性解析	55
3.5.13 特別な背景を有する患者	57
3.6 有効性.....	59
3.7 その他の解析	59
3.7.1 肝細胞癌再発.....	59
3.7.2 エベロリムスの血液中濃度.....	59

3.7.3	併用 CNI の用量調整及び血中濃度	65
3.7.4	腎機能の評価	71
4	考察	94
4.1	調査結果の概要	94
4.1.1	安全性	95
4.1.2	有効性	98
4.1.3	その他の解析	98
4.2	調査方法等の限界	98
4.3	結果の解釈	98
4.4	一般化可能性	98
5	結論	99
6	参考文献	99
7	付録	100

表一覧

Table 3-1	症例構成	11
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）	12
Table 3-3	移植時の感染状況（安全性解析対象症例）	17
Table 3-4	前治療薬剤の内訳（安全性解析対象症例）	20
Table 3-5	観察期間（安全性解析対象症例）	21
Table 3-6	服薬状況（安全性解析対象症例）	22
Table 3-7	投与量変更症例及び変更理由の内訳（安全性解析対象症例）	24
Table 3-8	中止症例数及び中止理由の内訳（安全性解析対象症例）	24
Table 3-9	本剤投与期間中の併用薬剤（安全性解析対象症例）	25
Table 3-10	有害事象発現状況（SOC, PT 別）（安全性解析対象症例）	27
Table 3-11	移植日から本剤投与開始までの経過期間別の有害事象発現状況 （SOC, PT 別）（安全性解析対象症例）	29
Table 3-12	重篤な有害事象発現状況（SOC, PT 別）（安全性解析対象症例）	31
Table 3-13	副作用発現状況（SOC, PT 別）（安全性解析対象症例）	32
Table 3-14	移植日から本剤投与開始までの経過期間別の副作用発現状況（SOC, PT 別）（安全性解析対象症例）	34
Table 3-15	初回発現時期別の副作用発現状況（SOC, PT 別）（安全性解析対象 症例）	36
Table 3-16	初回発現時期別の副作用発現状況（SOC, PT 別）（安全性解析対象 症例）（本剤から投与開始までの経過期間が 12 週以下の症例：新規 患者）	37

Table 3-17	初回発現時期別の副作用発現状況 (SOC, PT 別) (安全性解析対象症例) (本剤から投与開始までの経過期間が 12 週超の症例: 維持期患者)	38
Table 3-18	投与中止に至った有害事象発現状況 (SOC, PT 別) (安全性解析対象症例)	40
Table 3-19	投与中止に至った副作用発現状況 (SOC, PT 別) (安全性解析対象症例)	41
Table 3-20	安全性検討事項に該当する有害事象及び副作用の発現状況 (安全性検討事項, PT 別) (安全性解析対象症例)	44
Table 3-21	患者要因別の副作用発現状況 (安全性解析対象症例)	51
Table 3-22	患者要因別の副作用発現状況 (多変量ロジスティック回帰) (安全性解析対象症例のうち, 多変量ロジスティック回帰モデルに用いた症例)	53
Table 3-23	併用免疫抑制剤別の副作用発現状況 (SOC, PT 別) (安全性解析対象症例)	54
Table 3-24	エベロリムスの血液中トラフ濃度 (最終測定値) カテゴリ別の副作用発現状況 (SOC, PT 別) (安全性解析対象症例)	56
Table 3-25	エベロリムスの血液中トラフ濃度及び投与量の推移 (安全性解析対象症例)	60
Table 3-26	移植日から本剤投与開始までの経過期間別のエベロリムスの血液中トラフ濃度及び投与量の推移 (安全性解析対象症例)	62
Table 3-27	エベロリムスの血液中トラフ濃度の推移 (カテゴリ別) (安全性解析対象症例)	64
Table 3-28	タクロリムスの血液中トラフ濃度及び投与量の推移 (安全性解析対象症例) (タクロリムス併用群)	66
Table 3-29	シクロスポリンの血液中トラフ濃度及び投与量の推移 (安全性解析対象症例) (シクロスポリン併用群)	69
Table 3-30	腎機能検査値の推移 (2 歳以上 18 歳未満) (安全性解析対象症例)	72
Table 3-31	移植日から本剤投与開始までの経過期間別の腎機能検査値の推移 (2 歳以上 18 歳未満) (安全性解析対象症例)	74
Table 3-32	併用免疫抑制剤別の腎機能検査値の推移 (2 歳以上 18 歳未満) (安全性解析対象症例)	77
Table 3-33	腎機能検査値の推移 (18 歳以上) (安全性解析対象症例)	83
Table 3-34	移植日から本剤投与開始までの経過期間別の腎機能検査値の推移 (18 歳以上) (安全性解析対象症例)	85
Table 3-35	併用免疫抑制剤別の腎機能検査値の推移 (18 歳以上) (安全性解析対象症例)	88
Table 7-1	投与開始時点の薬剤の内訳 (安全性解析対象症例)	100
Table 7-2	移植日から本剤投与開始までの経過期間別副作用の重篤度及び転帰 (本剤から投与開始までの経過期間が 12 週以下の症例: 新規患者) (SOC, PT 別) (安全性解析対象症例)	100

Table 7-3	移植日から本剤投与開始までの経過期間別副作用の重篤度及び転帰 (本剤から投与開始までの経過期間が 12 週超の症例：維持期患者) (SOC, PT 別) (安全性解析対象症例)	101
Table 7-4	性別別の副作用発現状況 (SOC, PT 別) (安全性解析対象症例)	103
Table 7-5	性別別副作用の重篤度及び転帰 (SOC, PT 別) (安全性解析対象症 例) (男)	105
Table 7-6	性別別副作用の重篤度及び転帰 (SOC, PT 別) (安全性解析対象症 例) (女)	106
Table 7-7	合併症：脂質異常症有無別の副作用発現状況 (SOC, PT 別) (安全性 解析対象症例)	109
Table 7-8	合併症：脂質異常症有無別副作用の重篤度及び転帰 (SOC, PT 別) (安全性解析対象症例) (脂質異常症なし)	111
Table 7-9	合併症：脂質異常症有無別副作用の重篤度及び転帰 (SOC, PT 別) (安全性解析対象症例) (脂質異常症あり)	113
Table 7-10	併用免疫抑制剤別副作用の重篤度及び転帰 (SOC, PT 別) (安全性 解析対象症例)	114
Table 7-11	併用免疫抑制剤別副作用の重篤度及び転帰 (SOC, PT 別) (安全性 解析対象症例)	116
Table 7-12	併用免疫抑制剤別副作用の重篤度及び転帰 (SOC, PT 別) (安全性 解析対象症例)	116
Table 7-13	併用免疫抑制剤別副作用の重篤度及び転帰 (SOC, PT 別) (安全性 解析対象症例)	117
Table 7-14	併用免疫抑制剤別有害事象の重篤度及び転帰 (SOC, PT 別) (安全 性解析対象症例)	118
Table 7-15	併用免疫抑制剤別有害事象の重篤度及び転帰 (SOC, PT 別) (安全 性解析対象症例)	120
Table 7-16	併用免疫抑制剤別有害事象の重篤度及び転帰 (SOC, PT 別) (安全 性解析対象症例)	121
Table 7-17	併用免疫抑制剤別有害事象の重篤度及び転帰 (SOC, PT 別) (安全 性解析対象症例)	122
Table 7-18	併用免疫抑制剤別安全性検討事項に該当する有害事象の重篤度及び 転帰 (SOC, PT 別) (安全性解析対象症例)	123
Table 7-19	併用免疫抑制剤別安全性検討事項に該当する有害事象の重篤度及び 転帰 (SOC, PT 別) (安全性解析対象症例)	124
Table 7-20	併用免疫抑制剤別安全性検討事項に該当する有害事象の重篤度及び 転帰 (SOC, PT 別) (安全性解析対象症例)	125
Table 7-21	併用免疫抑制剤別安全性検討事項に該当する有害事象の重篤度及び 転帰 (SOC, PT 別) (安全性解析対象症例)	126
Table 7-22	エベロリムスの血液中トラフ濃度 (最終測定値) カテゴリ別の有害 事象発現状況 (SOC, PT 別) (安全性解析対象症例)	127
Table 7-23	年齢 (小児/日本) 別の副作用発現状況 (SOC, PT 別) (安全性解 析対象症例)	129

Table 7-24	年齢（小児／日本）別副作用の重篤度及び転帰（SOC, PT 別）（安全性解析対象症例）（15歳未満）.....	131
Table 7-25	年齢（小児／日本）別副作用の重篤度及び転帰（SOC, PT 別）（安全性解析対象症例）（15歳以上）.....	132
Table 7-26	年齢（小児／EU）別の副作用発現状況（SOC, PT 別）（安全性解析対象症例）.....	134
Table 7-27	年齢（小児／EU）別副作用の重篤度及び転帰（SOC, PT 別）（安全性解析対象症例）（18歳未満）.....	136
Table 7-28	年齢（小児／EU）別副作用の重篤度及び転帰（SOC, PT 別）（安全性解析対象症例）（18歳以上）.....	136
Table 7-29	年齢（小児／EU）別の有害事象発現状況（SOC, PT 別）（安全性解析対象症例）.....	139
Table 7-30	年齢（小児／EU）別有害事象の重篤度及び転帰（SOC, PT 別）（安全性解析対象症例）（18歳未満）.....	141
Table 7-31	年齢（小児／EU）別有害事象の重篤度及び転帰（SOC, PT 別）（安全性解析対象症例）（18歳以上）.....	142
Table 7-32	年齢（高齢者）別の副作用発現状況（SOC, PT 別）（安全性解析対象症例）.....	145
Table 7-33	年齢（高齢者）別副作用の重篤度及び転帰（SOC, PT 別）（安全性解析対象症例）（65歳未満）.....	147
Table 7-34	年齢（高齢者）別副作用の重篤度及び転帰（SOC, PT 別）（安全性解析対象症例）（65歳以上）.....	149
Table 7-35	安全性評価項目（肝細胞癌再発若しくは死亡）の発現症例数及び発現症例率（安全性解析対象症例のうち、移植時肝細胞癌あり&投与開始時肝細胞癌なし）.....	150
Table 7-36	併用免疫抑制剤別のエベロリムスの血液中トラフ濃度及び投与量の推移（安全性解析対象症例）.....	150

図一覧

Figure 3-1	エベロリムスの血液中トラフ濃度の推移（安全性解析対象症例）.....	65
Figure 3-2	タクロリムスの血液中トラフ濃度の推移（安全性解析対象症例）（タクロリムス併用群）.....	68
Figure 3-3	シクロスポリンの血液中トラフ濃度の推移（平均値±標準偏差）（安全性解析対象症例）.....	71
Figure 3-4	eGFR の推移（2歳以上18歳未満）（安全性解析対象症例）.....	82
Figure 3-5	eGFR の推移（18歳以上）（安全性解析対象症例）.....	93
Figure 3-6	尿蛋白／クレアチニン比の推移（安全性解析対象症例）.....	94
Figure 7-1	eGFR の変化量の推移（2歳以上18歳未満）（安全性解析対象症例）.....	153
Figure 7-2	eGFR の変化量の推移（18歳以上）（安全性解析対象症例）.....	154

1 調査の要約

製造販売後調査の標題	サーティカン錠 特定使用成績調査（肝移植患者）
キーワード	日本, エベロリムス, 肝移植における拒絶反応の抑制, 非介入試験, 製造販売後調査
根拠及び背景	本調査は, 新たに承認された適応症である「肝移植における拒絶反応の抑制」に対して本剤を初めて使用する患者の使用実態下における長期投与時等の安全性及び有効性データを収集し, 再審査申請時に提出すべく, 承認時の規制当局の指示に基づき実施する製造販売後調査である。
調査の課題及び目的	<p>本調査の目的は以下の主要目的及び副次目的のとおりとする。なお, 本調査から得られた情報は, 厚生労働省へ提出する再審査申請資料並びに本剤の適正使用のための情報提供活動に用いる。</p> <p>【主要目的】</p> <p>肝移植患者に対して, 本剤を 52 週投与したときの, 本剤の効能・効果における使用実態下での安全性に関する情報を収集・評価する。</p> <p>【副次目的】</p> <p>肝移植患者に対して, 本剤を 52 週投与したときの, 本剤の効能・効果における使用実態下での有効性に関する情報及び腎機能に関する情報を収集・評価する。</p>
調査デザイン	本調査は, GPSP 省令及び調査実施計画書に従い, 「肝移植における拒絶反応の抑制」に対し本剤を初めて使用した肝移植患者を対象として, 観察期間 52 週における本剤の使用実態下の安全性及び有効性を確認することを目的とした, 多施設共同の対照群を置かない観察研究（特定使用成績調査）である。
調査の要件	診療科別の医療機関数は特に設定しないが, 本剤が正式に採用された医療機関を対象とした。
対象患者	<p>本調査の対象は, 下記の選択基準のすべてを満たし, 除外基準のいずれにも抵触しない肝移植患者とした。</p> <p>【選択基準】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 本剤の効能・効果である「肝移植における拒絶反応の抑制」に対し, 本剤を使用した患者 2. 患者登録前に本調査への参加を文書にて同意した患者 <p>【除外基準】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 過去に本剤又は本剤と同一成分の製剤の投与経験のある患者 2. 本剤の成分又はシロリムス誘導体に対し過敏症の既往歴のある患者 3. 妊婦又は妊娠している可能性のある患者 4. 本剤投与開始時点で介入研究（治験）等に参加している患者
主な調査項目	患者背景（患者の移植関連情報, ドナー情報を含む）, 前治療薬の投与状況, 本剤の投与状況, エベロリムスの血液中トラフ濃度, カルシニューリン阻害剤（CNI）の血液中トラフ濃度, 併用薬剤（免疫抑制剤, その他）

	<p>の使用状況, 併用療法, 移植肝の拒絶反応, 移植肝廃絶, 死亡, 臨床検査, 有害事象, 調査の完了又は中止</p>
<p>結果</p>	<p>【調査の概要】</p> <p>本調査で集積された情報に基づいた結果は、以下のとおりであった。</p> <p>2018年4月9日より本調査を開始した。調査終了日（データベースロック日、2021年9月30日）までに124例の患者が登録され、全症例の調査票を固定した。全症例が安全性解析対象症例及び有効性解析対象症例で、除外症例はなかった。</p> <p>登録された124例のうち、新規患者は35例、維持期患者は89例で、維持期患者が多く登録された。本剤投与期間（休薬含む）の中央値（範囲）は365.0（6～365）日であり、75.81%（94/124例）の患者が52週以上（1年以上）本剤を継続投与した。</p> <p>患者の性別は、男性が55.65%（69/124例）、女性が44.35%（55/124例）であり、男性の割合が高かった。患者の年齢は、15歳以上65歳未満の症例が65.32%（81/124例）、15歳未満の小児12.90%（16/124例）、及び65歳以上の高齢者21.77%（27/124例）であった。</p> <p>【安全性】</p> <ul style="list-style-type: none"> 安全性解析対象症例124例中、有害事象の発現割合は45.97%（57/124例）であった。SOC別で、2例以上に認められた有害事象は、「胃腸障害」18.55%（23/124例）、「腎および尿路障害」及び「肝胆道系障害」が各7.26%（9/124例）、「感染症および寄生虫症」6.45%（8/124例）、「代謝および栄養障害」及び「臨床検査」が各4.84%（6/124例）、「皮膚および皮下組織障害」及び「一般・全身障害および投与部位の状態」が各3.23%（4/124例）、「神経系障害」、「眼障害」、及び「呼吸器、胸郭および縦隔障害」が各1.61%（2/124例）であった。PT別で、2例以上に認められた有害事象は、口内炎16.13%（20/124例）、肝機能異常及び蛋白尿が各5.65%（7/124例）、高コレステロール血症、高脂血症、及び薬物濃度増加が各2.42%（3/124例）、腎機能障害及び尿中蛋白陽性が各1.61%（2/124例）であった。新規患者及び維持期患者別では、有害事象の発現割合はそれぞれ42.86%（15/35例）及び47.19%（42/89例）であった。 全体での副作用の発現割合は37.10%（46/124例）であった。副作用の発現傾向は、全体集団、新規患者及び維持期患者別でも有害事象の発現傾向と類似していた。 重篤な有害事象は12.90%（16/124例）に認められ、SOC別で「感染症および寄生虫症」の発現割合が最も高かった。 本調査で最も発現割合が高かった有害事象の口内炎16.13%（20/124例）は、新規患者（5.71%、2/35例）よりも維持期患者（20.22%、18/89例）での発現割合が高かった。 安全性検討事項に該当する有害事象及び副作用の発現割合は、腎機能障害又は尿蛋白が8.87%（11/124例）及び8.06%（10/124例）で最も高く、次いで、感染症が6.45%（8/124例）及び4.03%（5/124例）、脂質代謝異常が4.03%（5/124例）及び3.23%（4/124例）であった。創傷治癒不良、間質性肺疾患、血球減少（汎血球減少、白血球減少、貧血、血小板減少、好中球減少）、及び悪性腫瘍に該当する

	<p>有害事象は3例以下であった。いずれも、新規患者及び維持期患者の間で、発現した事象や、その発現頻度に大きな違いは認められなかった。</p> <ul style="list-style-type: none">患者要因別の安全性解析では、統計学的に発現状況に差異が認められた要因は性別及び合併症（脂質異常症）であった。いずれの要因も、本調査の結果から本剤の副作用の発現割合に与える影響とは断定できなかった。 <p>【有効性】 有効性の結果は再審査結果通知書受領後の本報告書に記載する。</p>
結論	<p>本調査の結果より、本剤を肝移植患者に長期投与した際の安全性に新たな懸念事項はなく、追加の対応を講じる必要はないと考える。今後も本剤のリスク管理計画書に記載した通常的安全監視活動で安全性に関する情報を収集し、新たな安全性上の懸念が認められた場合には適切な措置を講じることとする。</p>
製造販売承認取得者	ノバルティスファーマ株式会社

2 略号一覧

略号	省略していない表現 (英)	省略していない表現 (日)
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
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
EBV	Epstein Barr virus	エプスタインバーウイルス
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
GPSP	Good Post-marketing Study Practice	医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準
HBc	hepatitis B core	B型肝炎コア
HBs	hepatitis B surface antigen	B型肝炎表面抗原
HCV	hepatitis C virus	C型肝炎ウイルス
HIV	human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
ICH	International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for human use	医薬品規制調和国際会議
MDRD	modification of diet in renal disease	-
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities/Japanese edition	ICH 国際医薬用語集 日本語版
MELD	model for end stage liver disease	末期肝疾患モデル
MMF	mycophenolate mofetil	ミコフェノール酸モフェチル
P-gp	P-glycoprotein	P-糖蛋白
PT	preferred term	基本語
SOC	system organ class	器官別大分類
TMA	thrombotic microangiopathy	血栓性微小血管症

3 結果

調査開始時（2018年4月9日）より調査終了日（データベースロック日，2021年9月30日）までに得られたデータに基づき，調査結果を詳述した。

3.1 対象患者及び施設数

本調査では，13施設から124例が登録された。調査票が固定された症例数は124例であった。

3.2 症例構成

症例構成を [Table 3-1](#) に示す。

登録確定症例 124 例の全例を調査票固定症例とした。調査票未収集症例はなかった。安全性及び有効性ともに解析対象除外例はなく，全例 124 例を安全性解析対象症例及び有効性解析対象症例とした。

Table 3-1 症例構成

解析対象	n
登録確定症例	124
調査票未収集症例	0
収集不能*1	0
調査票収集中（再調査中を含む）	0
調査票固定施設	13
調査票固定症例	124
安全性解析対象除外症例	0
安全性解析対象症例	124
有効性解析対象除外症例	0
有効性解析対象症例	124

Source: AS_F001

*1 1冊も収集できない症例

安全性解析対象除外症例及び有効性解析除外症例について、複数の除外理由を有する症例はそれぞれの除外理由で集計した。

3.3 患者背景

3.3.1 人口統計学的特性及び疾患特性

人口統計学的特性及び疾患特性を [Table 3-2](#) に示す。

移植日から本剤投与開始までの経過期間が 12 週以下の症例を新規患者、12 週超の症例を維持期患者と定義した。

安全性解析対象症例 124 例の人口統計学的特性及び疾患特性の症例構成を以下に詳述する。

安全性解析対象症例のうち新規患者は 35 例、維持期患者は 89 例で、維持期患者が多く登録された。

男女の割合は、全体で男性 55.65%（69/124 例）、女性 44.35%（55/124 例）で男性の割合が高かった。新規患者では男性 51.43%（18/35 例）及び女性 48.57%（17/35 例）で男女の割合は同程度であり、維持期患者ではそれぞれ、57.30%（51/89 例）及び 42.70%（38/89 例）で男性の割合が高かった。本剤投与開始時の患者年齢の中央値は、全体で 58.0 歳であった。新規患者では 57.0 歳、維持期患者では 58.0 歳と同程度であり、いずれの集団でも「15 歳以上 65 歳未満」が最も多く、全体で 65.32%（81/124 例）、新規患者で 80.00%（28/35 例）、維持期患者で 59.55%（53/89 例）であった。65 歳以上の高齢者は、全体で 21.77%（27/124 例）であった。新規患者で 11.43%（4/35 例）、維持期患者で 25.84%（23/89 例）であり、維持期患者では新規患者と比べて高齢者の割合が高かった。15 歳未満の小児及び 18 歳未満の小児は、全体で 12.90%（16/124 例）及び 14.52%（18/124 例）（以降同順）であった。新規患者では 8.57%（3/35 例）及び 11.43%（4/35 例）、維

維持期患者では 14.61% (13/89 例) 及び 15.73% (14/89 例) であり、維持期患者では新規患者と比べて小児の割合が高かった。

肝移植に至った原疾患は、全体では、C 型ウイルス性肝硬変が 13.71% (17/124 例)、アルコール性肝硬変が 12.90% (16/124 例)、原発性胆汁性肝硬変が 12.10% (15/124 例) であった。新規患者では、アルコール性肝硬変が 20.00% (7/35 例)、C 型ウイルス性肝硬変が 14.29% (5/35 例)、原発性胆汁性肝硬変が 8.57% (3/35 例) であった。維持期患者では、C 型ウイルス性肝硬変及び原発性胆汁性肝硬変が各 13.48% (12/89 例)、アルコール性肝硬変が 10.11% (9/89 例) であった。割合にばらつきは認められたが、主な原疾患は新規患者、維持期患者ともに同様であった。

なお、肝移植に至った原疾患で肝細胞癌を有する患者の割合は、全体で 11.29% (14/124 例)、新規患者で 11.43% (4/35 例)、維持期患者で 11.24% (10/89 例) と同程度であった。

本調査の肝移植は、生体ドナーからの移植の割合が全体で 82.26% (102/124 例) と高く、新規患者及び維持期患者でそれぞれ 71.43% (25/35 例)、86.52% (77 例/89 例) を占めた。脳死ドナーからの肝移植は、全体で 16.94% (21/124 例)、新規患者及び維持期患者でそれぞれ 28.57% (10/35 例)、12.36% (11/89 例) で新規患者における脳死肝移植の割合が高かった。

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）

背景要因	全体 N=124	安全性解析対象症例	
		移植～投与開始： 12 週以下 N=35	移植～投与開始： 12 週超 N=89
性別 - n (%)			
男	69 (55.65)	18 (51.43)	51 (57.30)
女	55 (44.35)	17 (48.57)	38 (42.70)
年齢 (歳)			
症例数	124	35	89
平均値 (標準偏差)	49.0 (20.91)	49.6 (19.19)	48.8 (21.65)
中央値	58.0	57.0	58.0
最小値 - 最大値	0 - 74	0 - 70	0 - 74
年齢カテゴリー - n (%)			
15 歳未満	16 (12.90)	3 (8.57)	13 (14.61)
15 歳以上-65 歳未満	81 (65.32)	28 (80.00)	53 (59.55)
65 歳以上	27 (21.77)	4 (11.43)	23 (25.84)
年齢 (小児/日本) - n (%)			
15 歳未満	16 (12.90)	3 (8.57)	13 (14.61)
15 歳以上	108 (87.10)	32 (91.43)	76 (85.39)
年齢 (小児/EU) - n (%)			
18 歳未満	18 (14.52)	4 (11.43)	14 (15.73)
18 歳以上	106 (85.48)	31 (88.57)	75 (84.27)
年齢 (高齢者) - n (%)			
65 歳未満	97 (78.23)	31 (88.57)	66 (74.16)

背景要因	全体 N=124	安全性解析対象症例	
		移植～投与開始： 12週以下 N=35	移植～投与開始： 12週超 N=89
65歳以上	27 (21.77)	4 (11.43)	23 (25.84)
移植日から本剤投与開始までの経過期間(日)			
症例数	124	35	89
平均値(標準偏差)	1402.7 (1981.58)	47.4 (18.41)	1935.7 (2114.33)
中央値	464.0	41.0	1211.0
最小値 - 最大値	29 - 8526	29 - 90	91 - 8526
移植日から本剤投与開始までの経過期間 - n (%)			
12週以下	35 (28.23)	35 (100.00)	0 (0.00)
12週超-52週以下	25 (20.16)	0 (0.00)	25 (28.09)
52週超	64 (51.61)	0 (0.00)	64 (71.91)
受診区分 - n (%)			
入院	56 (45.16)	32 (91.43)	24 (26.97)
外来	68 (54.84)	3 (8.57)	65 (73.03)
本剤の選択理由 - n (%)			
腎機能低下(予防を含む)	89 (71.77)	28 (80.00)	61 (68.54)
慢性拒絶反応	23 (18.55)	2 (5.71)	21 (23.60)
肝細胞癌の再発予防のため	19 (15.32)	8 (22.86)	11 (12.36)
肝細胞癌の進展抑制のため	1 (0.81)	0 (0.00)	1 (1.12)
MMFによる有害事象発現のため	9 (7.26)	3 (8.57)	6 (6.74)
その他	11 (8.87)	2 (5.71)	9 (10.11)
BMI (kg/m ²)			
症例数	123	35	88
平均値(標準偏差)	21.2 (4.32)	21.1 (4.19)	21.3 (4.39)
中央値	21.0	21.0	21.8
最小値 - 最大値	11 - 35	15 - 35	11 - 35
BMI カテゴリー - n (%)			
18.5 kg/m ² 未満	35 (28.23)	9 (25.71)	26 (29.21)
18.5 kg/m ² 以上-25 kg/m ² 未満	64 (51.61)	20 (57.14)	44 (49.44)
25 kg/m ² 以上	24 (19.35)	6 (17.14)	18 (20.22)
不明・未記載	1 (0.81)	0 (0.00)	1 (1.12)
血液型(ABO型) レシピエントとドナーの適合性 - n (%)			
一致	70 (56.45)	19 (54.29)	51 (57.30)
適合	26 (20.97)	10 (28.57)	16 (17.98)
不適合	21 (16.94)	6 (17.14)	15 (16.85)
不明・未記載	7 (5.65)	0 (0.00)	7 (7.87)
血液型(Rh型) レシピエントとドナーの適合性 - n (%)			
適合	116 (93.55)	35 (100.00)	81 (91.01)
不適合	1 (0.81)	0 (0.00)	1 (1.12)

背景要因	安全性解析対象症例		
	全体 N=124	移植～投与開始： 12週以下 N=35	移植～投与開始： 12週超 N=89
不明・未記載	7 (5.65)	0 (0.00)	7 (7.87)
人種 - n (%)			
日本人	122 (98.39)	34 (97.14)	88 (98.88)
日本人以外	2 (1.61)	1 (2.86)	1 (1.12)
既往歴 - n (%)			
なし	66 (53.23)	20 (57.14)	46 (51.69)
あり	58 (46.77)	15 (42.86)	43 (48.31)
合併症 - n (%)			
なし	63 (50.81)	17 (48.57)	46 (51.69)
あり	61 (49.19)	18 (51.43)	43 (48.31)
合併症：腎機能障害 - n (%)			
なし	112 (90.32)	30 (85.71)	82 (92.13)
あり	12 (9.68)	5 (14.29)	7 (7.87)
合併症：肝機能障害 - n (%)			
なし	116 (93.55)	32 (91.43)	84 (94.38)
あり	8 (6.45)	3 (8.57)	5 (5.62)
合併症：脂質異常症 - n (%)			
なし	117 (94.35)	33 (94.29)	84 (94.38)
あり	7 (5.65)	2 (5.71)	5 (5.62)
合併症：糖尿病 - n (%)			
なし	101 (81.45)	27 (77.14)	74 (83.15)
あり	23 (18.55)	8 (22.86)	15 (16.85)
肝移植に至った原疾患 - n (%)			
B型ウイルス肝細胞癌	4 (3.23)	2 (5.71)	2 (2.25)
C型ウイルス肝細胞癌	6 (4.84)	0 (0.00)	6 (6.74)
B型ウイルス性肝硬変	6 (4.84)	1 (2.86)	5 (5.62)
C型ウイルス性肝硬変	17 (13.71)	5 (14.29)	12 (13.48)
アルコール性肝硬変	16 (12.90)	7 (20.00)	9 (10.11)
原発性胆汁性肝硬変	15 (12.10)	3 (8.57)	12 (13.48)
胆道閉鎖症	10 (8.06)	2 (5.71)	8 (8.99)
劇症肝炎	6 (4.84)	1 (2.86)	5 (5.62)
急性肝不全	4 (3.23)	2 (5.71)	2 (2.25)
その他	40 (32.26)	12 (34.29)	28 (31.46)
肝移植に至った原疾患：肝細胞癌 - n(%)			
なし	110 (88.71)	31 (88.57)	79 (88.76)
あり	14 (11.29)	4 (11.43)	10 (11.24)
肝移植の種類 - n (%)			
生体	102 (82.26)	25 (71.43)	77 (86.52)
脳死	21 (16.94)	10 (28.57)	11 (12.36)
不明・未記載	1 (0.81)	0 (0.00)	1 (1.12)

背景要因	全体 N=124	安全性解析対象症例	
		移植～投与開始： 12 週以下 N=35	移植～投与開始： 12 週超 N=89
移植時の MELD スコア(点)*1			
症例数	106	32	74
平均値 (標準偏差)	18.2 (8.46)	19.9 (9.33)	17.4 (8.01)
中央値	17.0	18.0	16.0
最小値 - 最大値	5 - 40	7 - 40	5 - 39
移植時の MELD スコア - n (%)^{*1}			
14 点以下	41 (37.61)	11 (34.38)	30 (38.96)
14 点超-19 点以下	24 (22.02)	7 (21.88)	17 (22.08)
19 点超-24 点以下	17 (15.60)	4 (12.50)	13 (16.88)
24 点超-29 点以下	13 (11.93)	4 (12.50)	9 (11.69)
29 点超	11 (10.09)	6 (18.75)	5 (6.49)
不明・未記載	3 (2.75)	0 (0.00)	3 (3.90)
移植時のミラノ基準 - n (%)^{*2}			
基準内	18 (66.67)	7 (87.50)	11 (57.89)
基準外	3 (11.11)	0 (0.00)	3 (15.79)
不明・未記載	6 (22.22)	1 (12.50)	5 (26.32)
移植後から本剤投与開始までの血栓性塞栓性事象の発現状況 - n (%)			
なし	120 (96.77)	34 (97.14)	86 (96.63)
あり	3 (2.42)	1 (2.86)	2 (2.25)
不明・未記載	1 (0.81)	0 (0.00)	1 (1.12)
本剤投与開始までの拒絶反応歴 - n (%)			
なし	92 (74.19)	29 (82.86)	63 (70.79)
あり	32 (25.81)	6 (17.14)	26 (29.21)
ドナー性別 - n (%)			
男	68 (54.84)	17 (48.57)	51 (57.30)
女	50 (40.32)	17 (48.57)	33 (37.08)
不明・未記載	6 (4.84)	1 (2.86)	5 (5.62)
ドナー年齢 (歳)			
症例数	114	31	83
平均値 (標準偏差)	39.7 (13.03)	40.9 (13.45)	39.2 (12.92)
中央値	37.5	42.0	36.0
最小値 - 最大値	10 - 72	10 - 62	20 - 72
eGFR(mL/min/1.73 m²)(2 歳以上 18 歳未満)^{*3}			
症例数	13	2	11
平均値 (標準偏差)	119.7 (25.87)	101.0 (11.04)	123.1 (26.62)
中央値	117.2	101.0	122.2
最小値 - 最大値	68 - 167	93 - 109	68 - 167
eGFR(mL/min/1.73 m²)(18 歳以上)^{*3}			
症例数	100	30	70

背景要因	安全性解析対象症例		
	全体 N=124	移植～投与開始： 12週以下 N=35	移植～投与開始： 12週超 N=89
平均値(標準偏差)	77.0 (37.57)	72.6 (45.42)	78.9 (33.85)
中央値	67.0	60.5	68.2
最小値 - 最大値	15 - 229	15 - 229	20 - 182
eGFR カテゴリー - n (%) (2歳以上 18歳未満) ^{*3}			
30 mL/min/1.73 m ² 未満	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
30 mL/min/1.73 m ² 以上-60 mL/min/1.73 m ² 未満	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
60 mL/min/1.73 m ² 以上	13 (92.86)	2 (100.00)	11 (91.67)
不明・未記載	1 (7.14)	0 (0.00)	1 (8.33)
eGFR カテゴリー - n (%) (18歳以上) ^{*3}			
30 mL/min/1.73 m ² 未満	6 (5.66)	4 (12.90)	2 (2.67)
30 mL/min/1.73 m ² 以上-60 mL/min/1.73 m ² 未満	29 (27.36)	10 (32.26)	19 (25.33)
60 mL/min/1.73 m ² 以上	65 (61.32)	16 (51.61)	49 (65.33)
不明・未記載	6 (5.66)	1 (3.23)	5 (6.67)
尿蛋白/クレアチニン比			
症例数	31	5	26
平均値(標準偏差)	0.27 (0.456)	0.20 (0.162)	0.28 (0.494)
中央値	0.10	0.16	0.09
最小値 - 最大値	0.0 - 2.3	0.1 - 0.5	0.0 - 2.3
尿蛋白/クレアチニン比カテゴリー - n (%)			
0.55 未満	27 (21.77)	5 (14.29)	22 (24.72)
0.55 以上	4 (3.23)	0 (0.00)	4 (4.49)
不明・未記載	93 (75.00)	30 (85.71)	63 (70.79)

Source: DM_T001-S

*1 12歳以上を対象とした。

*2 原疾患が肝細胞癌，若しくは肝細胞癌（肝移植に至った原疾患ではないもの／移植時に偶然診断されたもの）とされた患者を対象とした。

*3 2歳以上 18歳未満の症例の eGFR は，小児 eGFR 式（5次式）を用いて計算した。なお，2歳未満の症例に関しては，計算に必要な月齢を取得していないため欠測として取り扱った。18歳以上の症例の eGFR は，eGFR(MDRD4)式を用いて計算した。

3.3.2 移植時の感染状況

移植時の感染症の状況を Table 3-3 に示す。

安全性解析対象症例 124 例の移植時の感染状況を以下に詳述する。

移植時の HBs 抗原の感染状況は，HBs 抗原陽性が全体で 9.68%（12/124 例），新規患者で 8.57%（3/35 例），維持期患者で 10.11%（9/89 例）であった。HCV 抗体陽性例は全体で，20.16%（25/124 例），新規患者で 20.00%（7/35 例），維持期患者で 20.22%（18/89 例）であった。移植時の CMV 陰性例は，全体で 62.10%（77/124 例），新規患者で 62.86%（22/35 例），維持期患者で 61.80%（55/89 例）であった。特にハイリスクとされる CMV レシピエント陰性×ドナー陽性例は，全体で 4.84%（6/124 例），新規患者で 2.86%（1/35 例），維持期患者で 5.62%（5/89 例）

であった。EBV 陰性は、全体で 57.26% (71/124 例) , 新規患者で 62.86% (22/35 例) , 維持期患者で 55.06% (49/89 例) であった。

移植時の感染状況は、新規患者と維持期患者の間で顕著な差はなかった。

Table 3-3 移植時の感染状況 (安全性解析対象症例)

	全体 N=124	安全性解析対象症例	
		移植～投与開始：12 週 以下 N=35	移植～投与開始：12 週 超 N=89
背景要因			
移植時の感染状況 HBs 抗原 - n (%)			
陰性	111 (89.52)	32 (91.43)	79 (88.76)
陽性	12 (9.68)	3 (8.57)	9 (10.11)
不明・未記載	1 (0.81)	0 (0.00)	1 (1.12)
移植時の感染状況 HBs 抗原 (レシピエント × ドナー) - n (%)			
陰性 × 陰性	103 (83.06)	30 (85.71)	73 (82.02)
陰性 × 陽性	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
陰性 × 不明・未記載	8 (6.45)	2 (5.71)	6 (6.74)
陽性 × 陰性	11 (8.87)	3 (8.57)	8 (8.99)
陽性 × 陽性	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
陽性 × 不明・未記載	1 (0.81)	0 (0.00)	1 (1.12)
不明・未記載 × 陰性	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
不明・未記載 × 陽性	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
不明・未記載 × 不明・未記載	1 (0.81)	0 (0.00)	1 (1.12)
移植時の感染状況 HBc 抗体 - n (%)			
陰性	93 (75.00)	27 (77.14)	66 (74.16)
陽性	25 (20.16)	7 (20.00)	18 (20.22)
不明・未記載	6 (4.84)	1 (2.86)	5 (5.62)
移植時の感染状況 HBc 抗体 (レシピエント × ドナー) - n (%)			
陰性 × 陰性	84 (67.74)	24 (68.57)	60 (67.42)
陰性 × 陽性	4 (3.23)	2 (5.71)	2 (2.25)
陰性 × 不明・未記載	5 (4.03)	1 (2.86)	4 (4.49)
陽性 × 陰性	17 (13.71)	5 (14.29)	12 (13.48)
陽性 × 陽性	4 (3.23)	1 (2.86)	3 (3.37)
陽性 × 不明・未記載	4 (3.23)	1 (2.86)	3 (3.37)
不明・未記載 × 陰性	1 (0.81)	0 (0.00)	1 (1.12)
不明・未記載 × 陽性	2 (1.61)	1 (2.86)	1 (1.12)
不明・未記載 × 不明・未記載	3 (2.42)	0 (0.00)	3 (3.37)
移植時の感染状況 HCV コア抗体 - n (%)			
陰性	92 (74.19)	28 (80.00)	64 (71.91)
陽性	25 (20.16)	7 (20.00)	18 (20.22)

	安全性解析対象症例		
	全体 N=124	移植～投与開始：12週 以下 N=35	移植～投与開始：12週 超 N=89
背景要因			
不明・未記載	7 (5.65)	0 (0.00)	7 (7.87)
移植時の感染状況 HCV コア抗体 (レシピエ ント×ドナー) - n (%)			
陰性×陰性	84 (67.74)	26 (74.29)	58 (65.17)
陰性×陽性	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
陰性×不明・未記載	8 (6.45)	2 (5.71)	6 (6.74)
陽性×陰性	22 (17.74)	6 (17.14)	16 (17.98)
陽性×陽性	1 (0.81)	1 (2.86)	0 (0.00)
陽性×不明・未記載	2 (1.61)	0 (0.00)	2 (2.25)
不明・未記載×陰性	2 (1.61)	0 (0.00)	2 (2.25)
不明・未記載×陽性	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
不明・未記載×不明・未記載	5 (4.03)	0 (0.00)	5 (5.62)
移植時の感染状況 HCV-RNA - n (%)			
陰性	79 (63.71)	24 (68.57)	55 (61.80)
陽性	14 (11.29)	5 (14.29)	9 (10.11)
不明・未記載	31 (25.00)	6 (17.14)	25 (28.09)
移植時の感染状況 HCV-RNA (レシピエ ント×ドナー) - n (%)			
陰性×陰性	56 (45.16)	21 (60.00)	35 (39.33)
陰性×陽性	1 (0.81)	0 (0.00)	1 (1.12)
陰性×不明・未記載	22 (17.74)	3 (8.57)	19 (21.35)
陽性×陰性	10 (8.06)	3 (8.57)	7 (7.87)
陽性×陽性	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
陽性×不明・未記載	4 (3.23)	2 (5.71)	2 (2.25)
不明・未記載×陰性	5 (4.03)	0 (0.00)	5 (5.62)
不明・未記載×陽性	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
不明・未記載×不明・未記載	26 (20.97)	6 (17.14)	20 (22.47)
移植時の感染状況 CMV - n (%)			
陰性	77 (62.10)	22 (62.86)	55 (61.80)
陽性	42 (33.87)	13 (37.14)	29 (32.58)
不明・未記載	5 (4.03)	0 (0.00)	5 (5.62)
移植時の感染状況 CMV (レシピエント× ドナー) - n (%)			
陰性×陰性	58 (46.77)	19 (54.29)	39 (43.82)
陰性×陽性	6 (4.84)	1 (2.86)	5 (5.62)
陰性×不明・未記載	13 (10.48)	2 (5.71)	11 (12.36)
陽性×陰性	9 (7.26)	2 (5.71)	7 (7.87)
陽性×陽性	22 (17.74)	5 (14.29)	17 (19.10)
陽性×不明・未記載	11 (8.87)	6 (17.14)	5 (5.62)

	全体 N=124	安全性解析対象症例	
		移植～投与開始：12週 以下 N=35	移植～投与開始：12週 超 N=89
背景要因			
不明・未記載×陰性	1 (0.81)	0 (0.00)	1 (1.12)
不明・未記載×陽性	1 (0.81)	0 (0.00)	1 (1.12)
不明・未記載×不明・未記載	3 (2.42)	0 (0.00)	3 (3.37)
移植時の感染状況 EBV - n (%)			
陰性	71 (57.26)	22 (62.86)	49 (55.06)
陽性	42 (33.87)	12 (34.29)	30 (33.71)
不明・未記載	11 (8.87)	1 (2.86)	10 (11.24)
移植時の感染状況 EBV (レシピエント×ドナー) - n (%)			
陰性×陰性	55 (44.35)	19 (54.29)	36 (40.45)
陰性×陽性	2 (1.61)	0 (0.00)	2 (2.25)
陰性×不明・未記載	14 (11.29)	3 (8.57)	11 (12.36)
陽性×陰性	10 (8.06)	2 (5.71)	8 (8.99)
陽性×陽性	20 (16.13)	5 (14.29)	15 (16.85)
陽性×不明・未記載	12 (9.68)	5 (14.29)	7 (7.87)
不明・未記載×陰性	1 (0.81)	0 (0.00)	1 (1.12)
不明・未記載×陽性	4 (3.23)	1 (2.86)	3 (3.37)
不明・未記載×不明・未記載	6 (4.84)	0 (0.00)	6 (6.74)
移植時の感染状況 HIV - n (%)			
陰性	118 (95.16)	35 (100.00)	83 (93.26)
陽性	1 (0.81)	0 (0.00)	1 (1.12)
不明・未記載	5 (4.03)	0 (0.00)	5 (5.62)
移植時の感染状況 HIV (レシピエント×ドナー) - n (%)			
陰性×陰性	106 (85.48)	31 (88.57)	75 (84.27)
陰性×陽性	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
陰性×不明・未記載	12 (9.68)	4 (11.43)	8 (8.99)
陽性×陰性	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
陽性×陽性	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
陽性×不明・未記載	1 (0.81)	0 (0.00)	1 (1.12)
不明・未記載×陰性	1 (0.81)	0 (0.00)	1 (1.12)
不明・未記載×陽性	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
不明・未記載×不明・未記載	4 (3.23)	0 (0.00)	4 (4.49)

Source: DM_T002-S

3.3.3 前治療薬の使用状況

前治療薬剤の内訳を Table 3-4 に示す。また、投与開始時点の薬剤の内訳を Table 7-1 に示す。

前治療薬剤の使用状況として、移植時から本剤投与開始までの期間に「肝移植における拒絶反応の抑制」に対して使用された免疫抑制剤を前治療として集計した。

前治療薬剤のうち、タクロリムス水和物を使用していた患者の割合は、全体、新規患者、及び維持期患者でそれぞれ、91.13% (113/124 例)、91.43% (32/35 例)、及び 91.01% (81/89 例) (以降同順) であった。シクロスポリンを使用していた患者の割合はそれぞれ、11.29% (14/124 例)、14.29% (5/35 例)、及び 10.11% (9/89 例)、ステロイドは 54.84% (68/124 例)、62.86% (22/35 例)、及び 51.69% (46/89 例)、MMF は 59.68% (74/124 例)、68.57% (24/35 例)、及び 56.18% (50/89 例) であった。ステロイドと MMF の使用割合が新規患者と比較して維持期患者で低かったことを除き、新規患者及び維持期患者で前治療薬の使用状況は類似していた。

Table 3-4 前治療薬剤の内訳 (安全性解析対象症例)

薬剤名(一般名)	全体 N=124	安全性解析対象症例	
		移植～投与開始： 12 週以下 N=35	移植～投与開始： 12 週超 N=89
タクロリムス			
タクロリムス水和物	113 (91.13)	32 (91.43)	81 (91.01)
タクロリムス合計	113 (91.13)	32 (91.43)	81 (91.01)
エベロリムス			
エベロリムス合計	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
シクロスポリン			
シクロスポリン	14 (11.29)	5 (14.29)	9 (10.11)
シクロスポリン合計	14 (11.29)	5 (14.29)	9 (10.11)
ステロイド			
プレドニゾロン	50 (40.32)	18 (51.43)	32 (35.96)
メチルプレドニゾロン	9 (7.26)	2 (5.71)	7 (7.87)
メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム	8 (6.45)	2 (5.71)	6 (6.74)
プレドニゾロン酢酸エステル	1 (0.81)	0 (0.00)	1 (1.12)
ステロイド合計	68 (54.84)	22 (62.86)	46 (51.69)
MMF			
ミコフェノール酸 モフェチル	74 (59.68)	24 (68.57)	50 (56.18)
MMF 合計	74 (59.68)	24 (68.57)	50 (56.18)

Source: PM_T001

複数の前治療薬剤を使用したことのある症例は、それぞれの薬剤で集計した。

同一薬剤名 (一般名) のものはすべてまとめて集計した。

薬剤コード順 (7 桁) 順に表示

3.4 本剤の投与状況

3.4.1 観察期間

観察期間を Table 3-5 に示す。

本調査では本剤最終投与日+30 日を観察期間と定義した。実際の調査では、観察期間を超えて情報が収集されたため、観察期間は安全性及び有効性解析対象期間と異なり調査票の最終観察日で算出した。

安全性解析対象症例 124 例の観察期間の中央値（範囲）は 370.5（12～608）日で、75.81%（94/124 例）の患者が本調査の観察期間である 52 週以上（1 年以上）を終了していた。

安全性解析対象症例のうち、新規患者と維持期患者で、観察期間に大きな差異はなかった。

Table 3-5 観察期間（安全性解析対象症例）

	全体 N=124	安全性解析対象症例	
		移植～投与開始： 12 週以下 N=35	移植～投与開始： 12 週超 N=89
観察期間* (日)			
症例数	124	35	89
平均値 (標準偏差)	337.3 (122.58)	319.4 (125.88)	344.4 (121.25)
中央値	370.5	365.0	372.0
Q1 - Q3	365.0 - 392.5	316.0 - 387.0	365.0 - 395.0
最小値 - 最大値	12 - 608	12 - 494	37 - 608
総観察期間 (人年)	114.52	30.61	83.92
観察期間カテゴリー - n (%)			
3 ヶ月未満	7 (5.65)	2 (5.71)	5 (5.62)
3 ヶ月以上-6 ヶ月未満	12 (9.68)	6 (17.14)	6 (6.74)
6 ヶ月以上-1 年未満	11 (8.87)	2 (5.71)	9 (10.11)
1 年以上	94 (75.81)	25 (71.43)	69 (77.53)

Source: OB_T001

* 観察期間 = 最終観察日 - 本剤投与開始日 + 1

3.4.2 本剤の投与状況

服薬状況を Table 3-6 に示す。

本剤投与期間（休薬含む）の中央値（範囲）は全体で 365.0（6～365）日であった。75.81%（94/124 例）の患者が 52 週以上（1 年以上）本剤を継続投与していた。新規患者と維持期患者の本剤投与期間も同様であった。本剤投与開始時の投与量カテゴリーは、2 mg/日未満が全体で 64.52%（80/124 例）と最も多く、新規患者で 40.0%（14/35 例）、維持期患者で 74.16%（66/89 例）を占め、維持期患者での割合が高かった。2 mg/日で投与を開始した患者の割合は、全体で 33.87%（42/124 例）、新規患者で 57.14%（20/35 例）、維持期患者で 24.72%（22/89 例）を占め、新規患者での割合が高かった。2 mg/日を超えて本剤を投与された患者の割合は全体、並びに新規及び維持期患者では 3%以下であった。本剤の 1 日平均投与量（平均値 ± 標準偏差）は全体で

1.34 ± 0.791 mg/日であった。新規患者では 1.69 ± 1.031 mg/日，維持期患者では 1.21 ± 0.630 mg/日であった。

Table 3-6 服薬状況（安全性解析対象症例）

	全体 N=124	安全性解析対象症例 移植～投与開始： 12週以下 N=35	移植～投与開始： 12週超 N=89
本剤投与開始時投与量 (mg/日)			
症例数	124	35	89
平均値 (標準偏差)	1.29 (0.661)	1.59 (0.664)	1.17 (0.624)
中央値	1.00	2.00	1.00
Q1 - Q3	0.50 - 2.00	1.00 - 2.00	0.50 - 2.00
最小値 - 最大値	0.25 - 3.00	0.25 - 3.00	0.25 - 3.00
本剤投与開始時投与量カテゴリー - n (%)			
2 mg 未満	80 (64.52)	14 (40.00)	66 (74.16)
2 mg	42 (33.87)	20 (57.14)	22 (24.72)
2 mg 超	2 (1.61)	1 (2.86)	1 (1.12)
本剤投与期間（休薬含む）*1(日)			
症例数	124	35	89
平均値 (標準偏差)	294.43 (127.79)	276.6 (143.90)	301.43 (121.04)
中央値	365.0	365.0	365.0
Q1 - Q3	365.0 - 365.0	107.0 - 365.0	365.0 - 365.0
最小値 - 最大値	6 - 365	6 - 365	15 - 365
総曝露期間（人年）	99.92	26.51	73.41
本剤投与期間（休薬含む）カテゴリー - n (%)			
3 ヶ月未満	19 (15.32)	8 (22.86)	11 (12.36)
3 ヶ月以上-6 ヶ月未満	10 (8.06)	2 (5.71)	8 (8.99)
6 ヶ月以上-1 年未満	1 (0.81)	0 (0.00)	1 (1.12)
1 年以上	94 (75.81)	25 (71.43)	69 (77.53)
本剤実総投与期間（休薬除く）*2(日)			
症例数	124	35	89
平均値 (標準偏差)	293.8 (127.55)	276.3 (143.72)	300.6 (120.79)
中央値	365.0	365.0	365.0
Q1 - Q3	339.0 - 365.0	107.0 - 365.0	358.0 - 365.0
最小値 - 最大値	6 - 365	6 - 365	15 - 365
総曝露期間（人年）	99.73	26.48	73.25
本剤総投与期間（休薬除く）カテゴリー - n (%)			
3 ヶ月未満	19 (15.32)	8 (22.86)	11 (12.36)
3 ヶ月以上-6 ヶ月未満	10 (8.06)	2 (5.71)	8 (8.99)
6 ヶ月以上-1 年未満	7 (5.65)	3 (8.57)	4 (4.49)
1 年以上	88 (70.97)	22 (62.86)	66 (74.16)
本剤累積投与量 (mg)			

	全体 N=124	安全性解析対象症例	
		移植～投与開始： 12週以下 N=35	移植～投与開始： 12週超 N=89
症例数	124	35	89
平均値 (標準偏差)	404.25 (322.198)	493.90 (437.661)	368.99 (258.145)
中央値	355.00	374.50	333.00
Q1 - Q3	182.50 - 705.88	104.00 - 730.00	182.50 - 547.50
最小値 - 最大値	4.50 - 2116.00	4.50 - 2116.00	6.75 - 1088.00
本剤 1 日平均投与量 (mg/日)			
症例数	124	35	89
平均値 (標準偏差)	1.34 (0.791)	1.69 (1.031)	1.21 (0.630)
中央値	1.11	1.66	1.00
Q1 - Q3	0.77 - 2.00	1.00 - 2.00	0.60 - 1.94
最小値 - 最大値	0.25 - 5.80	0.25 - 5.80	0.25 - 2.98

Source: EX_T001

*1 本剤総投与期間（休薬含む）＝本剤最終投与日 - 本剤投与開始日 + 1

*2 本剤実総投与期間（休薬除く）＝本剤最終投与日 - 本剤投与開始日 + 1 - 休薬期間

3.4.3 投与量変更症例

投与量変更症例及び変更理由の内訳を [Table 3-7](#) に示す。

本調査では、本剤の 1 日投与量が投与開始時投与量より減少／増加した場合を減量／増量と定義した。

安全性解析対象症例 124 例のうち、投与量を変更した症例は全体で 41.13% (51/124 例)、新規患者で 42.86% (15/35 例) 及び維持期患者で 40.45% (36/89 例)（以降同順）であった。このうち増量のみを行った症例は 22.58% (28/124 例)、20.00% (7/35 例) 及び 23.60% (21/89 例)、減量のみを行った症例は 17.74% (22/124 例)、20.00% (7/35 例) 及び 16.85% (15/89 例) であった。増量及び減量を行った症例は新規患者の 1 例のみであった。

増量の理由は、全体では計画的な用量調整（有害事象なし）が 23.39% (29/124 例) と割合が最も高く、新規患者が 22.86% (8/35 例) 及び維持期患者が 23.60% (21/89 例) であった。維持期患者で拒絶反応による増量が 1 例あったが、新規患者では拒絶反応による増量はなかった。減量の理由は、全体では計画的な用量調整（有害事象なし）が 13.71% (17/124 例) と割合が最も高く、新規患者で 17.14% (6/35 例) 及び維持期患者で 12.36% (11/89 例) であった。有害事象発現による減量は新規患者で 2.86% (1/35 例) 及び維持期患者で 5.62% (5/89 例) であった。

Table 3-7 投与量変更症例及び変更理由の内訳（安全性解析対象症例）

内訳	全体 N=124 症例数 (%)	安全性解析対象症例	
		移植～投与開始：12週 以下 N=35 症例数 (%)	移植～投与開始：12週 超 N=89 症例数 (%)
投与量の変更を行った症例	51 (41.13)	15 (42.86)	36 (40.45)
増量のみ	28 (22.58)	7 (20.00)	21 (23.60)
減量のみ	22 (17.74)	7 (20.00)	15 (16.85)
増量及び減量	1 (0.81)	1 (2.86)	0 (0.00)
増量の理由			
計画的な用量調整(有害事象なし)	29 (23.39)	8 (22.86)	21 (23.60)
有害事象発現	1 (0.81)	1 (2.86)	0 (0.00)
拒絶反応発現のため	1 (0.81)	0 (0.00)	1 (1.12)
その他	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
減量の理由			
計画的な用量調整(有害事象なし)	17 (13.71)	6 (17.14)	11 (12.36)
有害事象発現	6 (4.84)	1 (2.86)	5 (5.62)
拒絶反応発現のため	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
その他	1 (0.81)	0 (0.00)	1 (1.12)

Source: EX_T002

投与量の変更を複数行った症例は、それぞれの理由で集計した。

3.4.4 本調査の中止状況中止症例数及び中止理由の内訳を [Table 3-8](#) に示す。

安全性解析対象症例 124 例のうち、24.19% (30/124 例) が本調査を中止した。中止理由は有害事象が 14.52% (18/124 例) と最も多く、次いで医師の判断が 3.23% (4/124 例) であった。

Table 3-8 中止症例数及び中止理由の内訳（安全性解析対象症例）

観察完了・継続・中止/中止理由	安全性解析対象症例 N=124 症例数 (%)
52 週間観察完了	94 (75.81)
中止	30 (24.19)
有害事象	18 (14.52)
医師の判断	4 (3.23)
死亡	2 (1.61)
拒絶反応	2 (1.61)
その他	2 (1.61)
他治療への変更	1 (0.81)
患者/家族の判断	1 (0.81)
来院せず	0 (0.00)
同意撤回	0 (0.00)

Source: DS_T001

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。

3.4.5 併用薬剤

本剤投与期間中の併用薬剤を Table 3-9 に示す。

安全性解析対象症例 124 例全例が本剤投与期間中に併用薬剤を使用した。免疫抑制剤の併用状況は、タクロリムスを使用した症例が 87.10% (108/124 例) , シクロスポリンを使用した症例が 8.06% (10/124 例) で、タクロリムスの使用割合が高かった。また、タクロリムス/シクロスポリンのどちらも使用が 1.61% (2/124 例) , タクロリムス/シクロスポリンのいずれも未使用が 3.23% (4/124 例) であった。ステロイド系薬剤は 54.84% (68/124 例) で、ミコフェノール酸モフェチルは、53.23% (66/124 例) で併用されていなかった。

Table 3-9 本剤投与期間中の併用薬剤（安全性解析対象症例）

	安全性解析対象症例 N=124 症例数 (%)
併用薬剤：全体	
なし	0 (0.00)
あり	124 (100.00)
併用免疫抑制剤：タクロリムス	
なし	16 (12.90)
あり	108 (87.10)
併用免疫抑制剤：シクロスポリン	
なし	114 (91.94)
あり	10 (8.06)
併用免疫抑制剤：タクロリムス/シクロスポリンのどちらも使用	
なし	122 (98.39)
あり	2 (1.61)
併用免疫抑制剤：タクロリムス/シクロスポリンのいずれも未使用	
非該当	120 (96.77)
該当	4 (3.23)
併用免疫抑制剤：ステロイド系薬剤	
なし	68 (54.84)
あり	56 (45.16)
併用免疫抑制剤：ミコフェノール酸モフェチル	
なし	66 (53.23)
あり	58 (46.77)

Source: CM_T001

3.5 安全性

3.5.1 有害事象発現状況

有害事象発現状況を Table 3-10, 移植日から本剤投与開始までの経過期間別の有害事象発現状況を Table 3-11 に示す。

安全性解析対象症例 124 例の有害事象の発現割合は 45.97% (57/124 例) であった。新規患者での有害事象の発現割合は 42.86% (15/35 例), 維持期患者では 47.19% (42/89 例) であり, 同程度であった。

全体で, SOC 別で 2 例以上に認められた有害事象は, 「胃腸障害」 18.55% (23/124 例), 「腎および尿路障害」及び「肝胆道系障害」が各 7.26% (9/124 例), 「感染症および寄生虫症」 6.45% (8/124 例), 「代謝および栄養障害」及び「臨床検査」が各 4.84% (6/124 例), 「皮膚および皮下組織障害」及び「一般・全身障害および投与部位の状態」が各 3.23% (4/124 例), 「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)」 2.42% (3/124 例), 「神経系障害」, 「眼障害」, 及び「呼吸器, 胸郭および縦隔障害」が各 1.61% (2/124 例) であった。

PT 別で 2 例以上に認められた有害事象は, 口内炎 16.13% (20/124 例), 肝機能異常及び蛋白尿が各 5.65% (7/124 例), 高コレステロール血症, 高脂血症, 及び薬物濃度増加が各 2.42% (3/124 例), 腎機能障害及び尿中蛋白陽性が各 1.61% (2/124 例) であった。

新規患者及び維持期患者別で, SOC 別で 2 例以上に認められた有害事象は, 新規患者では「胃腸障害」及び「肝胆道系障害」が各 11.43% (4/35 例), 「感染症および寄生虫症」及び「臨床検査」が各 8.57% (3/35 例), 「代謝および栄養障害」及び「腎および尿路障害」が各 5.71% (2/35 例) であった。維持期患者では「胃腸障害」 21.35% (19/89 例), 「腎および尿路障害」 7.87% (7/89 例), 「感染症および寄生虫症」, 及び「肝胆道系障害」が各 5.62% (5/89 例), 「代謝および栄養障害」及び「皮膚および皮下組織障害」が各 4.49% (4/89 例), 「一般・全身障害および投与部位の状態」及び「臨床検査」が各 3.37% (3/89 例), 「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)」, 「神経系障害」, 「眼障害」, 及び「呼吸器, 胸郭および縦隔障害」が各 2.25% (2/89 例) であった。

PT 別で 2 例以上に認められた有害事象は, 新規患者では肝機能異常 11.43% (4/35 例), 口内炎, 蛋白尿, 及び尿中蛋白陽性が各 5.71% (2/35 例) であり, 維持期患者では口内炎 20.22% (18/89 例), 蛋白尿 5.62% (5/89 例), 高コレステロール血症及び肝機能異常が各 3.37% (3/89 例), 高脂血症, 腎機能障害, 及び薬物濃度増加が各 2.25% (2/89 例) であった。新規患者では肝機能異常の発現割合が高く, 維持期患者では口内炎の発現割合が高かった。

Table 3-10 有害事象発現状況（SOC, PT 別）（安全性解析対象症例）

SOC PT	安全性解析対象症例 N=124 発現症例数 (%)
合計	57 (45.97)
感染症および寄生虫症	8 (6.45)
気管支肺アスペルギルス症	1 (0.81)
エプスタイン・バーウイルス感染	1 (0.81)
歯肉炎	1 (0.81)
帯状疱疹	1 (0.81)
肝膿瘍	1 (0.81)
肺炎	1 (0.81)
β溶血性レンサ球菌感染	1 (0.81)
腹部膿瘍	1 (0.81)
良性, 悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	3 (2.42)
腺癌	1 (0.81)
再発肝芽腫	1 (0.81)
肝癌	1 (0.81)
免疫系障害	1 (0.81)
血球貪食性リンパ組織球症	1 (0.81)
代謝および栄養障害	6 (4.84)
高コレステロール血症	3 (2.42)
高脂血症	3 (2.42)
脱水	1 (0.81)
神経系障害	2 (1.61)
脳梗塞	1 (0.81)
頭痛	1 (0.81)
眼障害	2 (1.61)
白内障	1 (0.81)
羞明	1 (0.81)
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	2 (1.61)
間質性肺疾患	1 (0.81)
肺陰影	1 (0.81)
胃腸障害	23 (18.55)
口内炎	20 (16.13)
腹水	1 (0.81)
消化管穿孔	1 (0.81)
口唇痛	1 (0.81)
メレナ	1 (0.81)
小腸穿孔	1 (0.81)
肝胆道系障害	9 (7.26)
肝機能異常	7 (5.65)
胆管炎	1 (0.81)
脂肪肝	1 (0.81)

SOC PT	安全性解析対象症例
	N=124 発現症例数 (%)
門脈血栓症	1 (0.81)
皮膚および皮下組織障害	4 (3.23)
血管浮腫	1 (0.81)
爪の障害	1 (0.81)
乾癬	1 (0.81)
発疹	1 (0.81)
腎および尿路障害	9 (7.26)
蛋白尿	7 (5.65)
腎機能障害	2 (1.61)
生殖系および乳房障害	1 (0.81)
勃起不全	1 (0.81)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (3.23)
倦怠感	1 (0.81)
浮腫	1 (0.81)
末梢性浮腫	1 (0.81)
発熱	1 (0.81)
臨床検査	6 (4.84)
薬物濃度増加	3 (2.42)
尿中蛋白陽性	2 (1.61)
血小板数減少	1 (0.81)
白血球数減少	1 (0.81)
傷害, 中毒および処置合併症	1 (0.81)
処置後胆汁漏出	1 (0.81)

Source: AE_T001-1

同一症例に同一事象 (PT) が複数回発現した場合, 1例として集計

SOCは国際合意順, PTは発現割合が高い順→PTコード順に表示

MedDRA/J version 24.0

Table 3-11 移植日から本剤投与開始までの経過期間別の有害事象発現状況（SOC, PT 別）（安全性解析対象症例）

SOC PT	移植日から本剤投与開始までの経過期間	
	12 週以下 N=35 発現症例数 (%)	12 週超 N=89 発現症例数 (%)
合計	15 (42.86)	42 (47.19)
感染症および寄生虫症	3 (8.57)	5 (5.62)
気管支肺アスペルギルス症	1 (2.86)	0 (0.00)
肝膿瘍	1 (2.86)	0 (0.00)
腹部膿瘍	1 (2.86)	0 (0.00)
エプスタイン・バーウイルス感染	0 (0.00)	1 (1.12)
歯肉炎	0 (0.00)	1 (1.12)
帯状疱疹	0 (0.00)	1 (1.12)
肺炎	0 (0.00)	1 (1.12)
β 溶血性レンサ球菌感染	0 (0.00)	1 (1.12)
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 (2.86)	2 (2.25)
再発肝芽腫	1 (2.86)	0 (0.00)
腺癌	0 (0.00)	1 (1.12)
肝癌	0 (0.00)	1 (1.12)
免疫系障害	0 (0.00)	1 (1.12)
血球貪食性リンパ組織球症	0 (0.00)	1 (1.12)
代謝および栄養障害	2 (5.71)	4 (4.49)
脱水	1 (2.86)	0 (0.00)
高脂血症	1 (2.86)	2 (2.25)
高コレステロール血症	0 (0.00)	3 (3.37)
神経系障害	0 (0.00)	2 (2.25)
脳梗塞	0 (0.00)	1 (1.12)
頭痛	0 (0.00)	1 (1.12)
眼障害	0 (0.00)	2 (2.25)
白内障	0 (0.00)	1 (1.12)
羞明	0 (0.00)	1 (1.12)
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	0 (0.00)	2 (2.25)
間質性肺疾患	0 (0.00)	1 (1.12)
肺陰影	0 (0.00)	1 (1.12)
胃腸障害	4 (11.43)	19 (21.35)
口内炎	2 (5.71)	18 (20.22)
腹水	1 (2.86)	0 (0.00)
消化管穿孔	1 (2.86)	0 (0.00)
メレナ	1 (2.86)	0 (0.00)
小腸穿孔	1 (2.86)	0 (0.00)
口唇痛	0 (0.00)	1 (1.12)
肝胆道系障害	4 (11.43)	5 (5.62)

SOC PT	移植日から本剤投与開始までの経過期間	
	12週以下 N=35 発現症例数 (%)	12週超 N=89 発現症例数 (%)
肝機能異常	4 (11.43)	3 (3.37)
脂肪肝	1 (2.86)	0 (0.00)
胆管炎	0 (0.00)	1 (1.12)
門脈血栓症	0 (0.00)	1 (1.12)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.00)	4 (4.49)
血管浮腫	0 (0.00)	1 (1.12)
爪の障害	0 (0.00)	1 (1.12)
乾癬	0 (0.00)	1 (1.12)
発疹	0 (0.00)	1 (1.12)
腎および尿路障害	2 (5.71)	7 (7.87)
蛋白尿	2 (5.71)	5 (5.62)
腎機能障害	0 (0.00)	2 (2.25)
生殖系および乳房障害	0 (0.00)	1 (1.12)
勃起不全	0 (0.00)	1 (1.12)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (2.86)	3 (3.37)
浮腫	1 (2.86)	0 (0.00)
倦怠感	0 (0.00)	1 (1.12)
末梢性浮腫	0 (0.00)	1 (1.12)
発熱	0 (0.00)	1 (1.12)
臨床検査	3 (8.57)	3 (3.37)
尿中蛋白陽性	2 (5.71)	0 (0.00)
薬物濃度増加	1 (2.86)	2 (2.25)
血小板数減少	1 (2.86)	0 (0.00)
白血球数減少	0 (0.00)	1 (1.12)
傷害、中毒および処置合併症	1 (2.86)	0 (0.00)
処置後胆汁漏出	1 (2.86)	0 (0.00)

Source: AE_T005-1-2

同一症例に同一事象 (PT) が複数回発現した場合、1例として集計

SOCは国際合意順、PTはカテゴリ1での発現割合が高い順→PTコード順に表示

MedDRA/J version 24.0

3.5.2 重篤な有害事象発現状況

重篤な有害事象発現状況を [Table 3-12](#) に示す。

安全性解析対象症例 124 例の重篤な有害事象の発現割合は 12.90% (16/124 例) であった。

2 例以上に認められた重篤な有害事象は SOC 別で、「感染症および寄生虫症」4.84% (6/124 例)、「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)」, 及び「肝胆道系障害」が各 2.42% (3/124 例)、「臨床検査」1.61% (2/124 例) であった。PT 別では、すべての事象が 1 例 1 件の発現であった。

Table 3-12 重篤な有害事象発現状況（SOC, PT 別）（安全性解析対象症例）

SOC PT	安全性解析対象症例 N=124 発現症例数 (%)
合計	16 (12.90)
感染症および寄生虫症	6 (4.84)
気管支肺アスペルギルス症	1 (0.81)
エプスタイン・バーウイルス感染	1 (0.81)
肝膿瘍	1 (0.81)
肺炎	1 (0.81)
β溶血性レンサ球菌感染	1 (0.81)
腹部膿瘍	1 (0.81)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	3 (2.42)
腺癌	1 (0.81)
再発肝芽腫	1 (0.81)
肝癌	1 (0.81)
免疫系障害	1 (0.81)
血球貪食性リンパ組織球症	1 (0.81)
神経系障害	1 (0.81)
脳梗塞	1 (0.81)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.81)
間質性肺疾患	1 (0.81)
胃腸障害	1 (0.81)
消化管穿孔	1 (0.81)
メレナ	1 (0.81)
小腸穿孔	1 (0.81)
肝胆道系障害	3 (2.42)
胆管炎	1 (0.81)
肝機能異常	1 (0.81)
脂肪肝	1 (0.81)
門脈血栓症	1 (0.81)
皮膚および皮下組織障害	1 (0.81)
血管浮腫	1 (0.81)
腎および尿路障害	1 (0.81)
蛋白尿	1 (0.81)
臨床検査	2 (1.61)
薬物濃度増加	1 (0.81)
血小板数減少	1 (0.81)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.81)
処置後胆汁漏出	1 (0.81)

Source: AE_T001-3

同一症例に同一事象（PT）が複数回発現した場合、1例として集計

SOCは国際合意順、PTは発現割合が高い順→PTコード順に表示

MedDRA/J version 24.0

3.5.3 副作用発現状況

副作用発現状況を Table 3-13 に、移植日から本剤投与開始までの経過期間別の副作用発現状況を Table 3-14 に示す。

安全性解析対象症例 124 例の副作用の発現割合は 37.10% (46/124 例) であった。新規患者での副作用の発現割合は 34.29% (12/35 例) , 維持期患者では 38.20% (34/89 例) であり, 同程度であった。

全体で, SOC 別で 2 例以上に認められた副作用は, 「胃腸障害」 17.74% (22/124 例) , 「腎および尿路障害」 6.45% (8/124 例) , 「感染症および寄生虫症」 及び「臨床検査」 が各 4.03% (5/124 例) , 「代謝および栄養障害」 3.23% (4/124 例) , 「肝胆道系障害」 及び「皮膚および皮下組織障害」 が各 2.42% (3/124 例) , 「一般・全身障害および投与部位の状態」 1.61% (2/124 例) であった。

PT 別で 2 例以上に認められた副作用は, 口内炎 16.13% (20/124 例) , 蛋白尿 5.65% (7/124 例) , 高コレステロール血症及び薬物濃度増加が各 2.42% (3/124 例) , 高脂血症, 肝機能異常, 及び尿中蛋白陽性が各 1.61% (2/124 例) であった。

新規患者及び維持期患者別では, SOC 別で 2 例以上に認められた副作用は, 新規患者では「胃腸障害」 及び「臨床検査」 が各 8.57% (3/35 例) , 「感染症および寄生虫症」 及び「腎および尿路障害」 が各 5.71% (2/35 例) であり, 維持期患者では, 「胃腸障害」 21.35% (19/89 例) , 「腎および尿路障害」 6.74% (6/89 例) , 「代謝および栄養障害」 4.49% (4/89 例) , 「感染症および寄生虫症」 及び「皮膚および皮下組織障害」 が各 3.37% (3/89 例) , 「肝胆道系障害」 及び「臨床検査」 が各 2.25% (2/89 例) であった。

PT 別で 2 例以上に認められた副作用は, 新規患者では口内炎, 蛋白尿, 及び尿中蛋白陽性が各 5.71% (2/35 例) であり, 維持期患者では口内炎 20.22% (18/89 例) , 蛋白尿 5.62% (5/89 例) , 高コレステロール血症 3.37% (3/89 例) , 高脂血症及び薬物濃度増加が各 2.25% (2/89 例) であった。維持期患者では口内炎の発現割合が高かった。

Table 3-13 副作用発現状況 (SOC, PT 別) (安全性解析対象症例)

SOC PT	安全性解析対象症例 N=124 発現症例数 (%)
合計	46 (37.10)
感染症および寄生虫症	5 (4.03)
エプスタイン・バーウイルス感染	1 (0.81)
歯肉炎	1 (0.81)
帯状疱疹	1 (0.81)
肝膿瘍	1 (0.81)
腹部膿瘍	1 (0.81)
代謝および栄養障害	4 (3.23)
高コレステロール血症	3 (2.42)
高脂血症	2 (1.61)

SOC PT	安全性解析対象症例
	N=124 発現症例数 (%)
神経系障害	1 (0.81)
頭痛	1 (0.81)
眼障害	1 (0.81)
羞明	1 (0.81)
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	1 (0.81)
間質性肺疾患	1 (0.81)
胃腸障害	22 (17.74)
口内炎	20 (16.13)
腹水	1 (0.81)
口唇痛	1 (0.81)
肝胆道系障害	3 (2.42)
肝機能異常	2 (1.61)
門脈血栓症	1 (0.81)
皮膚および皮下組織障害	3 (2.42)
血管浮腫	1 (0.81)
爪の障害	1 (0.81)
発疹	1 (0.81)
腎および尿路障害	8 (6.45)
蛋白尿	7 (5.65)
腎機能障害	1 (0.81)
生殖系および乳房障害	1 (0.81)
勃起不全	1 (0.81)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (1.61)
倦怠感	1 (0.81)
浮腫	1 (0.81)
臨床検査	5 (4.03)
薬物濃度増加	3 (2.42)
尿中蛋白陽性	2 (1.61)
血小板数減少	1 (0.81)
傷害, 中毒および処置合併症	1 (0.81)
処置後胆汁漏出	1 (0.81)

Source: AE_T001-2

同一症例に同一事象 (PT) が複数回発現した場合, 1 例として集計

SOC は国際合意順, PT は発現割合が高い順→PT コード順に表示

MedDRA/J version 24.0

Table 3-14 移植日から本剤投与開始までの経過期間別の副作用発現状況（SOC, PT別）（安全性解析対象症例）

SOC PT	移植日から本剤投与開始までの経過期間	
	12週以下 N=35 発現症例数 (%)	12週超 N=89 発現症例数 (%)
合計	12 (34.29)	34 (38.20)
感染症および寄生虫症	2 (5.71)	3 (3.37)
肝膿瘍	1 (2.86)	0 (0.00)
腹部膿瘍	1 (2.86)	0 (0.00)
エプスタイン・バーウイルス感染	0 (0.00)	1 (1.12)
歯肉炎	0 (0.00)	1 (1.12)
帯状疱疹	0 (0.00)	1 (1.12)
代謝および栄養障害	0 (0.00)	4 (4.49)
高コレステロール血症	0 (0.00)	3 (3.37)
高脂血症	0 (0.00)	2 (2.25)
神経系障害	0 (0.00)	1 (1.12)
頭痛	0 (0.00)	1 (1.12)
眼障害	0 (0.00)	1 (1.12)
羞明	0 (0.00)	1 (1.12)
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	0 (0.00)	1 (1.12)
間質性肺疾患	0 (0.00)	1 (1.12)
胃腸障害	3 (8.57)	19 (21.35)
口内炎	2 (5.71)	18 (20.22)
腹水	1 (2.86)	0 (0.00)
口唇痛	0 (0.00)	1 (1.12)
肝胆道系障害	1 (2.86)	2 (2.25)
肝機能異常	1 (2.86)	1 (1.12)
門脈血栓症	0 (0.00)	1 (1.12)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.00)	3 (3.37)
血管浮腫	0 (0.00)	1 (1.12)
爪の障害	0 (0.00)	1 (1.12)
発疹	0 (0.00)	1 (1.12)
腎および尿路障害	2 (5.71)	6 (6.74)
蛋白尿	2 (5.71)	5 (5.62)
腎機能障害	0 (0.00)	1 (1.12)
生殖系および乳房障害	0 (0.00)	1 (1.12)
勃起不全	0 (0.00)	1 (1.12)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (2.86)	1 (1.12)
浮腫	1 (2.86)	0 (0.00)
倦怠感	0 (0.00)	1 (1.12)
臨床検査	3 (8.57)	2 (2.25)
尿中蛋白陽性	2 (5.71)	0 (0.00)
薬物濃度増加	1 (2.86)	2 (2.25)

SOC PT	移植日から本剤投与開始までの経過期間	
	12週以下 N=35 発現症例数 (%)	12週超 N=89 発現症例数 (%)
血小板数減少	1 (2.86)	0 (0.00)
傷害, 中毒および処置合併症	1 (2.86)	0 (0.00)
処置後胆汁漏出	1 (2.86)	0 (0.00)

Source: AE_T005-1-1

同一症例に同一事象 (PT) が複数回発現した場合, 1例として集計

SOCは国際合意順, PTはカテゴリ1での発現割合が高い順→PTコード順に表示

MedDRA/J version 24.0

3.5.4 重篤な副作用発現状況

移植日から本剤投与開始までの経過期間別副作用の重篤度及び転帰を [Table 7-2](#) 及び [Table 7-3](#) に示す。

安全性解析対象症例 124例で重篤な副作用は 10件発現した。内訳は新規患者で 4件, 維持期患者で 6件であった。

SOC別の重篤な副作用は, 新規患者では「感染症および寄生虫症」2件, その他のSOCでは「臨床検査」及び「傷害, 中毒および処置合併症」が各1件であった。維持期患者ではいずれのSOCでも1件以下の発現であった。PT別の重篤な副作用は, 新規患者及び維持期患者で, いずれの事象も1件の発現であった。

新規患者で発現した腹部膿瘍及び処置後胆汁漏出, 並びに維持期患者で発現したエプスタイン・バーウイルス感染の転帰は未回復で, その他の重篤な副作用は回復又は軽快であった。

3.5.5 初回発現時期別の副作用発現状況

初回発現時期別の副作用発現状況を [Table 3-15](#) (全体), [Table 3-16](#) (新規患者), 及び [Table 3-17](#) (維持期患者) に示す。

安全性解析対象症例 124例の初回発現時期別の副作用の発現例数は, 4週以下での副作用の発現例数が最も多く 15/124例, 4週超 8週以下で 6/124例, 8週超 12週以下で 8/118例, 12週超 24週以下で 14/114例, 24週超で 3/98例であった。

全体で最も多く発現した副作用は, SOC別で「胃腸障害」, PT別で口内炎であり, 口内炎は4週以下で 6/124例, 4週超 8週以下で 4/124例, 8週 12週以下で 0/118例, 12週超 24週以下で 8/114例, 24週超で 2/98例に認められた。その他の副作用の初回発現時期別の発現例数は, いずれの時期でも2例以下であった。

新規患者での初回発現時期別の副作用の発現例数は, 4週以下で 3/35例, 4週超 8週以下で 0/35例, 8週超 12週以下で 5/31例, 12週超 24週以下で 3/30例, 及び 24週超で 1/26例であり (以降同順), 維持期患者では 12/89例, 6/89例, 3/87例, 11/84例, 及び 2/72例であった。

新規患者及び維持期患者の別及びPT別では, 維持期患者での口内炎を除きいずれの時期でも2例以下の発現であり, 発現時期に関して, 特定の傾向は認められなかった。

Table 3-15 初回発現時期別の副作用発現状況（SOC, PT 別）（安全性解析対象症例）

SOC PT	合計 N=124 発現症例数	初回発現時期					24 週超 N=98 発現症例数	発現時期 不明 発現症例 数
		4 週以下 N=124 発現症例 数	4 週超 8 週 以下 N=124 発現症例 数	8 週超 12 週以下 N=118 発現症例 数	12 週超 24 週以下 N=114 発現症例 数			
合計	46 (37.10)	15	6	8	14	3	-	
感染症および寄生虫症	5 (4.03)	1	0	0	4	0	-	
エプスタイン・バーウイルス感染	1 (0.81)	0	0	0	1	0	-	
歯肉炎	1 (0.81)	0	0	0	1	0	-	
帯状疱疹	1 (0.81)	0	0	0	1	0	-	
肝膿瘍	1 (0.81)	0	0	0	1	0	-	
腹部膿瘍	1 (0.81)	1	0	0	0	0	-	
代謝および栄養障害	4 (3.23)	2	1	1	0	0	-	
高コレステロール血症	3 (2.42)	2	1	0	0	0	-	
高脂血症	2 (1.61)	1	0	1	0	0	-	
神経系障害	1 (0.81)	1	0	0	0	0	-	
頭痛	1 (0.81)	1	0	0	0	0	-	
眼障害	1 (0.81)	0	1	0	0	0	-	
羞明	1 (0.81)	0	1	0	0	0	-	
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	1 (0.81)	1	0	0	0	0	-	
間質性肺疾患	1 (0.81)	1	0	0	0	0	-	
胃腸障害	22 (17.74)	7	4	1	8	2	-	
口内炎	20 (16.13)	6	4	0	8	2	-	
腹水	1 (0.81)	0	0	1	0	0	-	
口唇痛	1 (0.81)	1	0	0	0	0	-	
肝胆道系障害	3 (2.42)	2	1	0	0	0	-	
肝機能異常	2 (1.61)	2	0	0	0	0	-	
門脈血栓症	1 (0.81)	0	1	0	0	0	-	
皮膚および皮下組織障害	3 (2.42)	1	0	1	1	0	-	
血管浮腫	1 (0.81)	0	0	1	0	0	-	
爪の障害	1 (0.81)	0	0	0	1	0	-	
発疹	1 (0.81)	1	0	0	0	0	-	
腎および尿路障害	8 (6.45)	2	0	1	3	2	-	
蛋白尿	7 (5.65)	2	0	1	2	2	-	
腎機能障害	1 (0.81)	0	0	0	1	0	-	
生殖系および乳房障害	1 (0.81)	0	0	1	0	0	-	
勃起不全	1 (0.81)	0	0	1	0	0	-	
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (1.61)	1	0	0	1	0	-	
倦怠感	1 (0.81)	0	0	0	1	0	-	

SOC PT	合計 N=124 発現症例数	初回発現時期					発現時期 不明 発現症例 数
		4週以下 N=124 発現症例 数	4週超8週 以下 N=124 発現症例 数	8週超12 週以下 N=118 発現症例 数	12週超24 週以下 N=114 発現症例 数	24週超 N=98 発現症例 数	
浮腫	1 (0.81)	1	0	0	0	0	-
臨床検査	5 (4.03)	1	0	4	0	0	-
薬物濃度増加	3 (2.42)	1	0	2	0	0	-
尿中蛋白陽性	2 (1.61)	0	0	2	0	0	-
血小板数減少	1 (0.81)	0	0	1	0	0	-
傷害, 中毒および処置合併症	1 (0.81)	1	0	0	0	0	-
処置後胆汁漏出	1 (0.81)	1	0	0	0	0	-

Source: AE_T008-1

同一症例に同一事象 (PT) が複数回発現した場合, 初回の発現時期で集計

SOC は国際合意順, PT は合計の列での発現割合が高い順→PT コード順に表示

MedDRA/J version 24.0

Table 3-16 初回発現時期別の副作用発現状況 (SOC, PT 別) (安全性解析対象症例) (本剤から投与開始までの経過期間が 12 週以下の症例: 新規患者)

SOC PT	合計 N=35 発現症例数	初回発現時期					発現時期 不明 発現症例 数
		4週以下 N=35 発現症例 数	4週超8週 以下 N=35 発現症例 数	8週超12 週以下 N=31 発現症例 数	12週超24 週以下 N=30 発現症例 数	24週超 N=26 発現症例 数	
合計	12 (34.29)	3	0	5	3	1	-
感染症および寄生虫症	2 (5.71)	1	0	0	1	0	-
肝膿瘍	1 (2.86)	0	0	0	1	0	-
腹部膿瘍	1 (2.86)	1	0	0	0	0	-
胃腸障害	3 (8.57)	0	0	1	1	1	-
口内炎	2 (5.71)	0	0	0	1	1	-
腹水	1 (2.86)	0	0	1	0	0	-
肝胆道系障害	1 (2.86)	1	0	0	0	0	-
肝機能異常	1 (2.86)	1	0	0	0	0	-
腎および尿路障害	2 (5.71)	0	0	1	1	0	-
蛋白尿	2 (5.71)	0	0	1	1	0	-
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (2.86)	1	0	0	0	0	-
浮腫	1 (2.86)	1	0	0	0	0	-
臨床検査	3 (8.57)	0	0	3	0	0	-
尿中蛋白陽性	2 (5.71)	0	0	2	0	0	-
薬物濃度増加	1 (2.86)	0	0	1	0	0	-
血小板数減少	1 (2.86)	0	0	1	0	0	-

SOC PT	合計 N=35 発現症例数	初回発現時期					24 週超 N=26 発現症例数	発現時期 不明 発現症例 数
		4 週以下 N=35 発現症例 数	4 週超 8 週 以下 N=35 発現症例 数	8 週超 12 週以下 N=31 発現症例 数	12 週超 24 週以下 N=30 発現症例 数	24 週超 N=26 発現症例 数		
傷害, 中毒および処置合併症	1 (2.86)	1	0	0	0	0	-	
処置後胆汁漏出	1 (2.86)	1	0	0	0	0	-	

Source: AE_T008-2

同一症例に同一事象 (PT) が複数回発現した場合, 初回の発現時期で集計

SOC は国際合意順, PT は合計の列での発現割合が高い順→PT コード順に表示

MedDRA/J version 24.0

Table 3-17 初回発現時期別の副作用発現状況 (SOC, PT 別) (安全性解析対象症例) (本剤から投与開始までの経過期間が 12 週超の症例: 維持期患者)

SOC PT	合計 N=89 発現症例 数	初回発現時期					24 週超 N=72 発現症例 数	発現時期 不明 発現症例 数
		4 週以下 N=89 発現症例 数	4 週超 8 週 以下 N=89 発現症例 数	8 週超 12 週以下 N=87 発現症例 数	12 週超 24 週以下 N=84 発現症例 数	24 週超 N=72 発現症例 数		
合計	34 (38.20)	12	6	3	11	2	-	
感染症および寄生虫症	3 (3.37)	0	0	0	3	0	-	
エプスタイン・バーウイルス 感染	1 (1.12)	0	0	0	1	0	-	
歯肉炎	1 (1.12)	0	0	0	1	0	-	
帯状疱疹	1 (1.12)	0	0	0	1	0	-	
代謝および栄養障害	4 (4.49)	2	1	1	0	0	-	
高コレステロール血症	3 (3.37)	2	1	0	0	0	-	
高脂血症	2 (2.25)	1	0	1	0	0	-	
神経系障害	1 (1.12)	1	0	0	0	0	-	
頭痛	1 (1.12)	1	0	0	0	0	-	
眼障害	1 (1.12)	0	1	0	0	0	-	
羞明	1 (1.12)	0	1	0	0	0	-	
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	1 (1.12)	1	0	0	0	0	-	
間質性肺疾患	1 (1.12)	1	0	0	0	0	-	
胃腸障害	19 (21.35)	7	4	0	7	1	-	
口内炎	18 (20.22)	6	4	0	7	1	-	
口唇痛	1 (1.12)	1	0	0	0	0	-	
肝胆道系障害	2 (2.25)	1	1	0	0	0	-	
肝機能異常	1 (1.12)	1	0	0	0	0	-	
門脈血栓症	1 (1.12)	0	1	0	0	0	-	
皮膚および皮下組織障害	3 (3.37)	1	0	1	1	0	-	
血管浮腫	1 (1.12)	0	0	1	0	0	-	
爪の障害	1 (1.12)	0	0	0	1	0	-	
発疹	1 (1.12)	1	0	0	0	0	-	

SOC PT	合計 N=89 発現症例 数	初回発現時期					24 週超 N=72 発現症例 数	発現時期 不明 発現症例 数
		4 週以下 N=89 発現症例 数	4 週超 8 週 以下 N=89 発現症例 数	8 週超 12 週以下 N=87 発現症例 数	12 週超 24 週以下 N=84 発現症例 数			
腎および尿路障害	6 (6.74)	2	0	0	2	2	-	
蛋白尿	5 (5.62)	2	0	0	1	2	-	
腎機能障害	1 (1.12)	0	0	0	1	0	-	
生殖系および乳房障害	1 (1.12)	0	0	1	0	0	-	
勃起不全	1 (1.12)	0	0	1	0	0	-	
一般・全身障害および投与部位 の状態	1 (1.12)	0	0	0	1	0	-	
倦怠感	1 (1.12)	0	0	0	1	0	-	
臨床検査	2 (2.25)	1	0	1	0	0	-	
薬物濃度増加	2 (2.25)	1	0	1	0	0	-	

Source: AE_T008-3

同一症例に同一事象 (PT) が複数回発現した場合、初回の発現時期で集計
SOC は国際合意順, PT は合計の列での発現割合が高い順→PT コード順に表示
MedDRA/J version 24.0

3.5.6 投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象発現状況を [Table 3-18](#) に示す。

安全性解析対象症例 124 例において、本剤の投与中止に至った有害事象の発現割合は 20.97% (26/124 例) であった。

SOC 別で最も多く発現したのは「胃腸障害」4.03% (5/124 例) で、次いで、「感染症および寄生虫症」3.23% (4/124 例)、「肝胆道系障害」、「皮膚および皮下組織障害」、「腎および尿路障害」、及び「臨床検査」が各 2.42% (3/124 例)、「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)」、「代謝および栄養障害」、「眼障害」、及び「一般・全身障害および投与部位の状態」が各 1.61% (2/124 例) であった。

PT 別で最も多く発現したのは口内炎 3.23% (4/124 例) で、次いで、肝機能異常及び蛋白尿が各 2.42% (3/124 例)、高脂血症及び尿中蛋白陽性が各 1.61% (2/124 例) であり、その他の事象は 1 例の発現であった。

Table 3-18 投与中止に至った有害事象発現状況 (SOC, PT 別) (安全性解析対象症例)

SOC PT	安全性解析対象症例 N=124 発現症例数 (%)
合計	26 (20.97)
感染症および寄生虫症	4 (3.23)
気管支肺アスペルギルス症	1 (0.81)
歯肉炎	1 (0.81)
β溶血性レンサ球菌感染	1 (0.81)
腹部膿瘍	1 (0.81)
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 (1.61)
腺癌	1 (0.81)
肝癌	1 (0.81)
免疫系障害	1 (0.81)
血球貪食性リンパ組織球症	1 (0.81)
代謝および栄養障害	2 (1.61)
高脂血症	2 (1.61)
高コレステロール血症	1 (0.81)
神経系障害	1 (0.81)
頭痛	1 (0.81)
眼障害	2 (1.61)
白内障	1 (0.81)
羞明	1 (0.81)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.81)
間質性肺疾患	1 (0.81)
胃腸障害	5 (4.03)
口内炎	4 (3.23)
腹水	1 (0.81)
肝胆道系障害	3 (2.42)
肝機能異常	3 (2.42)
脂肪肝	1 (0.81)
皮膚および皮下組織障害	3 (2.42)
血管浮腫	1 (0.81)
爪の障害	1 (0.81)
発疹	1 (0.81)
腎および尿路障害	3 (2.42)
蛋白尿	3 (2.42)
生殖系および乳房障害	1 (0.81)
勃起不全	1 (0.81)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (1.61)
倦怠感	1 (0.81)
浮腫	1 (0.81)
臨床検査	3 (2.42)

SOC PT	安全性解析対象症例
	N=124 発現症例数 (%)
尿中蛋白陽性	2 (1.61)
薬物濃度増加	1 (0.81)
血小板数減少	1 (0.81)
傷害, 中毒および処置合併症	1 (0.81)
処置後胆汁漏出	1 (0.81)

Source: AE_T001-4

同一症例に同一事象 (PT) が複数回発現した場合, 1 例として集計

SOC は国際合意順, PT は発現割合が高い順→PT コード順に表示

MedDRA/J version 24.0

3.5.7 投与中止に至った副作用

投与中止に至った有害事象を [Table 3-19](#) に示す。

安全性解析対象症例 124 例において, 本剤の投与中止に至った副作用の発現割合は 16.94% (21/124 例) であった。

SOC 別で最も多く発現したのは「胃腸障害」4.03% (5/124 例) で, 次いで, 「皮膚および皮下組織障害」, 「腎および尿路障害」, 及び「臨床検査」が各 2.42% (3/124 例), 「感染症および寄生虫症」, 「代謝および栄養障害」, 「肝胆道系障害」, 及び「一般・全身障害および投与部位の状態」が各 1.61% (2/124 例) であった。

PT 別で最も多く発現したのは口内炎 3.23% (4/124 例) で, 次いで, 蛋白尿 2.42% (3/124 例), 高脂血症, 肝機能異常, 及び尿中蛋白陽性が各 1.61% (2/124 例) であり, その他の事象は 1 例の発現であった。

Table 3-19 投与中止に至った副作用発現状況 (SOC, PT 別) (安全性解析対象症例)

SOC PT	安全性解析対象症例
	N=124 発現症例数 (%)
合計	21 (16.94)
感染症および寄生虫症	2 (1.61)
歯肉炎	1 (0.81)
腹部膿瘍	1 (0.81)
代謝および栄養障害	2 (1.61)
高脂血症	2 (1.61)
高コレステロール血症	1 (0.81)
神経系障害	1 (0.81)
頭痛	1 (0.81)
眼障害	1 (0.81)
羞明	1 (0.81)
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	1 (0.81)

SOC PT	安全性解析対象症例
	N=124 発現症例数 (%)
間質性肺疾患	1 (0.81)
胃腸障害	5 (4.03)
口内炎	4 (3.23)
腹水	1 (0.81)
肝胆道系障害	2 (1.61)
肝機能異常	2 (1.61)
皮膚および皮下組織障害	3 (2.42)
血管浮腫	1 (0.81)
爪の障害	1 (0.81)
発疹	1 (0.81)
腎および尿路障害	3 (2.42)
蛋白尿	3 (2.42)
生殖系および乳房障害	1 (0.81)
勃起不全	1 (0.81)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (1.61)
倦怠感	1 (0.81)
浮腫	1 (0.81)
臨床検査	3 (2.42)
尿中蛋白陽性	2 (1.61)
薬物濃度増加	1 (0.81)
血小板数減少	1 (0.81)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.81)
処置後胆汁漏出	1 (0.81)

Source: AE_T001-5

同一症例に同一事象 (PT) が複数回発現した場合、1例として集計

SOC は国際合意順, PT は発現割合が高い順→PT コード順に表示

MedDRA/J version 24.0

3.5.8 死亡

安全性解析対象症例 124 例のうち、有害事象により死亡した症例は 2 例であった。

死亡に至った有害事象発現症例につき以下に詳述する。

肝癌 (PT) / 転移性肝癌の増悪 (医師記載)

本症例は、本剤投与開始時の年齢が 55 歳の男性であった。合併症として膵癌及び肝癌を有していた。併用薬剤は、タクロリムスであった。移植日から本剤投与開始までの経過期間は 5718 日であり、本調査の維持期患者に該当する症例であった。本剤投与開始 62 日後に高度の肝癌 (PT) / 転移性肝癌の増悪 (医師記載) を発現し、発現から 17 日後に死亡した。直近投与日から発現までの日数は 1 日で、発現時の本剤投与量は 1.50 mg/日であった。本事象と本剤との因果関係は関連なし、本剤以外の要因として原疾患 (転移性肝癌) の増悪と報告された。本症例の調査期間中の本剤投与量は、投与開始時から肝癌の発現日まで 1.50 mg/日で休薬期間なく継続され、本事象の発現日に投与を中止した。なお、本症例は肺炎 (PT) / 肺炎 (医師記載名) の報告もあるため、該当の事象については 3.5.9.7 項で詳述する。

腺癌 (PT) / 腺癌の悪化 (医師記載)

本症例は、本剤投与開始時の年齢が 31 歳の女性であった。合併症として腺癌を有していた。併用薬剤は、タクロリムスであった。移植日から本剤投与開始までの経過期間は 241 日であり、本調査の維持期患者に該当する症例であった。本剤投与開始 45 日後に高度の腺癌 (PT) / 腺癌の悪化 (医師記載) を発現し、発現から 56 日後に死亡した。直近投与日から発現までの日数は 1 日で、発現時の本剤投与量は 1.75 mg/日であった。本事象と本剤との因果関係は関連なしと報告された。本症例の投与開始時の投与量は 0.50 mg/日で、7 日間投与した。その後、1.00 mg/日に増量し 7 日間投与、1.50 mg/日に増量し 28 日間投与、1.75 mg/日に増量し 55 日間投与、1.00 mg/日に減量し 3 日間投与した後に、本剤の投与を中止した。用量の変更理由は、いずれも計画的な用量調整 (有害事象なし) であった。

3.5.9 安全性検討事項

安全性検討事項に該当する有害事象及び副作用の発現状況を Table 3-20 に示す。

各安全性検討事項について、以下に詳述する。また、重篤な有害事象及び副作用を発現した症例については、個別で背景等を詳述する。

Table 3-20 安全性検討事項に該当する有害事象及び副作用の発現状況（安全性検討事項，PT 別）（安全性解析対象症例）

安全性検討事項 PT	安全性解析対象症例					
	全体 N=124		移植～投与開始：12 週以下 N=35		移植～投与開始：12 週超 N=89	
	有害事象 発現症例 数 (%)	副作用 発現症例 数 (%)	有害事象 発現症例 数 (%)	副作用 発現症例 数 (%)	有害事象 発現症例 数 (%)	副作用 発現症例 数 (%)
合計	28 (22.58)	20 (16.13)	8 (22.86)	6 (17.14)	20 (22.47)	14 (15.73)
腎機能障害，尿蛋白	11 (8.87)	10 (8.06)	4 (11.43)	4 (11.43)	7 (7.87)	6 (6.74)
蛋白尿	7 (5.65)	7 (5.65)	2 (5.71)	2 (5.71)	5 (5.62)	5 (5.62)
尿中蛋白陽性	2 (1.61)	2 (1.61)	2 (5.71)	2 (5.71)	0 (0.00)	0 (0.00)
腎機能障害	2 (1.61)	1 (0.81)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (2.25)	1 (1.12)
創傷治癒不良	1 (0.81)	1 (0.81)	1 (2.86)	1 (2.86)	0 (0.00)	0 (0.00)
処置後胆汁漏出	1 (0.81)	1 (0.81)	1 (2.86)	1 (2.86)	0 (0.00)	0 (0.00)
脂質代謝異常	5 (4.03)	4 (3.23)	1 (2.86)	0 (0.00)	4 (4.49)	4 (4.49)
高コレステロール血症	3 (2.42)	3 (2.42)	0 (0.00)	0 (0.00)	3 (3.37)	3 (3.37)
高脂血症	3 (2.42)	2 (1.61)	1 (2.86)	0 (0.00)	2 (2.25)	2 (2.25)
間質性肺疾患	2 (1.61)	1 (0.81)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (2.25)	1 (1.12)
間質性肺疾患	1 (0.81)	1 (0.81)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.12)	1 (1.12)
肺陰影	1 (0.81)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.12)	0 (0.00)
感染症	8 (6.45)	5 (4.03)	3 (8.57)	2 (5.71)	5 (5.62)	3 (3.37)
エプスタイン・バーウイルス感染	1 (0.81)	1 (0.81)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.12)	1 (1.12)
歯肉炎	1 (0.81)	1 (0.81)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.12)	1 (1.12)
帯状疱疹	1 (0.81)	1 (0.81)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.12)	1 (1.12)
肝膿瘍	1 (0.81)	1 (0.81)	1 (2.86)	1 (2.86)	0 (0.00)	0 (0.00)
腹部膿瘍	1 (0.81)	1 (0.81)	1 (2.86)	1 (2.86)	0 (0.00)	0 (0.00)
気管支肺アスペルギルス症	1 (0.81)	0 (0.00)	1 (2.86)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
肺炎	1 (0.81)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.12)	0 (0.00)
β溶血性レンサ球菌感染	1 (0.81)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.12)	0 (0.00)
血球減少(汎血球減少，白血球減少，貧血，血小板減少，好中球減少)	2 (1.61)	1 (0.81)	1 (2.86)	1 (2.86)	1 (1.12)	0 (0.00)
血小板数減少	1 (0.81)	1 (0.81)	1 (2.86)	1 (2.86)	0 (0.00)	0 (0.00)
白血球数減少	1 (0.81)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.12)	0 (0.00)
悪性腫瘍	3 (2.42)	0 (0.00)	1 (2.86)	0 (0.00)	2 (2.25)	0 (0.00)
腺癌	1 (0.81)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.12)	0 (0.00)
再発肝芽腫	1 (0.81)	0 (0.00)	1 (2.86)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
肝癌	1 (0.81)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.12)	0 (0.00)

Source: AE_T011

同一症例に同一事象 (PT) が複数回発現した場合，1例として集計

安全性検討事項 (プロトコールでの記載順) →PT は副作用の列での発現割合が高い順→PT コード順に表示

MedDRA/J version 24.0

3.5.9.1 腎機能障害, 尿蛋白

腎機能障害又は尿蛋白に該当する副作用の発現割合は全体で 8.06% (10/124 例) で, 新規患者で 11.43% (4/35 例), 維持期患者で 6.74% (6/89 例) に発現した。

全体での PT 別の副作用の発現割合は, 蛋白尿 5.65% (7/124 例), 尿中蛋白陽性 1.61% (2/124 例), 及び腎機能障害 0.81% (1/124 例) であった (以降同順)。新規患者では 5.71% (2/35 例), 5.71% (2/35 例), 及び 0.00% (0/35 例) であり, 維持期患者では 5.62% (5/89 例), 0.00% (0/89 例), 及び 1.12% (1/89 例) であった。

重篤な副作用発現症例について以下に詳述する。

蛋白尿 (PT) / タンパク尿 (医師記載)

本症例は, 本剤投与開始時の年齢が 65 歳の男性で, 合併症はなかった。併用薬剤はタクロリムスであった。移植日から本剤投与開始までの経過期間は 593 日であり, 本調査の維持期患者に該当する症例であった。本剤投与開始から 17 日後に中等度の蛋白尿 (PT) / タンパク尿 (医師記載) を発現し, 医学的に重要であったため, 重篤と判断された。発現から 53 日後に軽快した。直近投与日から発現までの日数は 1 日で, 発現時の本剤投与量は 2.00 mg/日であった。本事象と本剤との因果関係は関連あり, 本剤以外の要因は不明と報告された。本症例の投与開始時の投与量は 2.00 mg/日で, 68 日間の投与後に, 本剤の投与を中止した。

3.5.9.2 創傷治癒不良

創傷治癒不良に該当する副作用の発現割合は全体で 0.81% (1/124 例) で, 新規患者に発現した。PT は処置後胆汁漏出であった。

重篤な副作用発現症例について以下に詳述する。

処置後胆汁漏出 (PT) / 胆汁漏 (医師記載)

本症例は, 本剤投与開始時の年齢が 65 歳の男性であった。合併症として C 型肝炎, 高カリウム血症, 高血圧, 高尿酸血症, 及び甲状腺機能低下症を有していた。併用薬剤はタクロリムスであった。移植日から本剤投与開始までの経過期間は 32 日であり, 本調査の新規患者に該当する症例であった。本剤投与開始から 20 日後に中等度の処置後胆汁漏出 (PT) / 胆汁漏 (医師記載) を発現し, 治療のための入院若しくは入院期間の延長のため重篤と判断された。転帰は未回復であった。直近投与日から発現までの日数は 1 日で, 発現時の本剤投与量は 2.00 mg/日であった。本事象と本剤との因果関係は関連あり, 本剤以外の要因としてその他の免疫抑制剤, マヴィレット, 及び腹腔内膿瘍が報告された。本症例の投与開始時の投与量は 2.00 mg/日で, 36 日間の投与後に, 本剤の投与を中止した。なお, 本症例は後述する腹部膿瘍 (PT) / 腹腔内膿瘍 (医師記載) と同一患者である (3.5.9.7 参照)。

3.5.9.3 脂質代謝異常

脂質代謝異常に該当する副作用の発現割合は全体で 3.23% (4/124 例) で、すべて維持期患者に発現した。PT は、高コレステロール血症が 3.37% (3/89 例) 及び高脂血症が 2.25% (2/89 例) であった。重篤な事象の発現はなかった。

3.5.9.4 糖尿病

糖尿病に該当する有害事象及び副作用の発現はなかった。

3.5.9.5 血栓性微小血管症 (TMA)

血栓性微小血管症に該当する有害事象及び副作用の発現はなかった。

3.5.9.6 間質性肺疾患

間質性肺疾患に該当する副作用の発現割合は全体で 0.81% (1/124 例) で、維持期患者に発現した。PT は間質性肺疾患であった。重篤な副作用発現症例について以下に詳述する。

間質性肺疾患 (PT) / 間質性肺炎 (医師記載)

本症例は、本剤投与開始時の年齢が 72 歳の女性で、合併症はなかった。併用薬剤はタクロリムスであった。移植日から本剤投与開始までの経過期間は 2058 日あり、本調査の維持期患者に該当する症例であった。本剤投与開始から 19 日後に中等度の間質性肺疾患 (PT) / 間質性肺炎 (医師記載) を発現し、治療のための入院若しくは入院期間の延長のため重篤と判断された。発現から 40 日後に軽快した。直近投与日から発現までの日数は 1 日で、発現時の本剤投与量は 1.50 mg/日であった。本事象と本剤との因果関係は関連ありと報告された。本症例の投与開始時の投与量は 1.50 mg/日で、28 日間の投与後に、本剤の投与を中止した。

3.5.9.7 感染症

感染症に該当する副作用の発現割合は全体では 4.03% (5/124 例) で、新規患者で 5.71% (2/35 例)、維持期患者で 3.37% (3/89 例) に発現した。PT は、エプスタイン・バーウイルス感染、歯肉炎、帯状疱疹、肝膿瘍、及び腹部膿瘍が各 0.81% (1/124 例) であった。肝膿瘍及び腹部膿瘍は新規患者に発現し、エプスタイン・バーウイルス感染、歯肉炎、及び帯状疱疹は維持期患者に発現した。重篤な事象発現例について以下に詳述する。

肝膿瘍 (PT) / 肝膿瘍 (医師記載)

本症例は、本剤投与開始時の年齢が 63 歳の男性であった。合併症として糖尿病及び高脂血症を有していた。併用薬剤はタクロリムスであった。移植日から本剤投与開始までの経過期間は 67 日であり、本調査の新規患者に該当する症例であった。本剤投与開始から 95 日後に中等度の肝膿瘍 (PT) / 肝膿瘍 (医師記載) を発現し、治療のための入院若しくは入院期間の延長を要したため重篤と判断された。発現から 16 日後に回復した。直近投与日から発現までの日数は 1 日で、発現時の本剤投与量は 1.00 mg/日であった。本事象と本剤との因果関係は関連ありと報告された。

本症例の調査期間中の本剤投与量は、投与開始時から肝膿瘍の発現日まで 1.00 mg/日であった。本事象発現後、本剤の投与を 6 日間休薬し、その後 0.5 mg/日に減量投与で再開、投与継続となった。

β 溶血性レンサ球菌感染 (PT) / 溶連菌感染 (医師記載)

本症例は、本剤投与開始時の年齢が 3 歳の男児で、合併症はなかった。併用薬剤はシクロスポリンであった。移植日から本剤投与開始までの経過期間は 1032 日であり、本調査の維持期患者に該当する症例であった。本剤投与開始から 27 日後に中等度の β 溶血性レンサ球菌感染 (PT) / 溶連菌感染 (医師記載) を発現し、治療のための入院若しくは入院期間の延長を要したため重篤と判断された。発現から 18 日後に回復した。直近投与日から発現までの日数は 1 日で、発現時の本剤投与量は 0.25 mg/日であった。本事象と本剤との因果関係は関連なし、本剤以外の要因として肝移植後でありシクロスポリン、メドロール内服中であったと報告された。本症例の投与開始時の投与量は 0.25 mg/日で、27 日間の投与後に、本剤の投与を中止した。

エプスタイン・バーウイルス感染 (PT) / EBV 感染症 (医師記載)

本症例は、本剤開始時の年齢が 1 歳の男児であった。合併症として小腸移植を受けていた。併用薬剤はタクロリムスであった。移植日から本剤投与開始までの経過期間は 356 日であり、本調査の維持期患者に該当する症例であった。本剤投与開始時のドナー及び患者の EB ウイルス抗体検査の結果は陰性であった。

本剤投与開始から 121 日後に高度のエプスタイン・バーウイルス感染 (PT) / EBV 感染症 (医師記載) を発現し、生命を脅かしたため重篤と判断された。転帰は未回復であった。直近投与日から発現までの日数は 24 日で、発現時、本剤の投与は休薬していた。本事象と本剤との因果関係は関連あり、本剤以外の要因として他の免疫抑制剤の影響も考慮されると報告された。本症例の投与開始時の投与量は 0.50 mg/日で、71 日間投与した。その後、計画的な用量調整 (有害事象なし) により 0.25 mg/日に減量し、27 日間の投与後に、本剤の投与を中止した。

腹部膿瘍 (PT) / 腹腔内膿瘍 (医師記載)

本症例は、3.5.9.2 項で報告した処置後胆汁漏出 (PT) / 胆汁漏 (医師記載) と同一症例である。本剤投与開始から 20 日後に中等度の腹部膿瘍 (PT) / 腹腔内膿瘍 (医師記載) を発現し、治療のための入院若しくは入院期間の延長のため重篤と判断された。転帰は未回復であった。直近投与日から発現までの日数は 1 日で、発現時の本剤投与量は 2.00 mg/日であった。本事象と本剤との因果関係は関連あり、本剤以外の要因として免疫抑制剤投与及びマヴィレット投与が報告された。

気管支アスペルギルス症 (PT) / 肺アスペルギルス症 (医師記載)

本症例は、本剤投与開始時の年齢が 47 歳の男性であった。合併症として気管支肺アスペルギルス症及び痛風を有していた。併用薬剤はシクロスポリンであった。移植日から本剤投与開始ま

での経過期間は49日あり、本調査の新規患者に該当する症例であった。本剤投与開始から6日後に高度の気管支アスペルギルス症（PT）／肺アスペルギルス症（医師記載）を発現し、治療のための入院若しくは入院期間の延長のため重篤と判断された。発現から7日後に軽快した。直近投与日から発現までの日数は1日で、発現時の本剤投与量は2.00 mg/日であった。本事象と本剤との因果関係は関連なし、本剤以外の要因として免疫抑制状態（GVHD 疑いに対して免疫抑制を強化中の発症）と報告された。本症例の投与開始時の投与量は2.00 mg/日で、6日間の投与後、本事象の発現日に本剤の投与を中止した。

肺炎（PT）／肺炎（医師記載）

本症例は、3.5.8 項で報告した肝癌（PT）／転移性肝癌の増悪（医師記載）と同一症例である。本剤投与開始62日後に軽度の肺炎（PT）／肺炎（医師記載）を発現し、発現から14日後に軽快した。直近投与日から発現までの日数は1日で、発現時の本剤投与量は1.50 mg/日であった。本事象と本剤との因果関係は関連なし、本剤以外の要因として原病増悪による肺炎と報告された（本剤の処置は変更なし）。

3.5.9.8 肺塞栓症，深部静脈血栓症

肺塞栓症，深部静脈血栓症に該当する有害事象及び副作用の発現はなかった。

3.5.9.9 CYP3A4 及び P-gp に関する薬物相互作用

CYP3A4 及び P-gp に関する薬物相互作用に該当する有害事象及び副作用の発現はなかった。

3.5.9.10 血球減少（汎血球減少，白血球減少，貧血，血小板減少，好中球減少）

血球減少（汎血球減少，白血球減少，貧血，血小板減少，好中球減少）に該当する副作用の発現割合は全体で0.81%（1/124例）で、新規患者に発現した。PTは血小板数減少であった。

重篤な副作用発現症例について以下に詳述する。

血小板数減少（PT）／血小板減少（医師記載）

本症例は、本剤投与開始時の年齢が55歳の男性であった。合併症として腎機能障害を有していた。併用薬剤はタクロリムスであった。移植日から本剤投与開始までの経過期間は33日であり、本調査の新規患者に該当する症例であった。本剤投与開始から70日後に高度の血小板数減少（PT）／血小板減少（医師記載）を発現し、治療のための入院若しくは入院期間の延長のため重篤と判断された。発現から44日後に軽快した。直近投与日から発現までの日数は1日で、発現時の本剤投与量は1.00 mg/日であった。本事象と本剤との因果関係は関連あり、本剤以外の要因として明らかなものはなしと報告された。本症例の投与開始時の投与量は2.00 mg/日で、13日間投与した。その後、1.00 mg/日に減量し8日間投与、0.50 mg/日に減量し26日間投与、1.00 mg/日に増量し25日間投与、2.00 mg/日に増量し11日間投与した後に、本剤の投与を中止した。用量の変更理由は、いずれも計画的な用量調整（有害事象なし）であった。

3.5.9.11 悪性腫瘍

悪性腫瘍に該当する有害事象は3例に発現し、副作用の発現はなかった。
重篤な有害事象発現症例について以下に詳述する。

再発肝芽腫（PT）／肝芽腫再発（医師記載）

本症例は、本剤投与開始時の年齢が1歳の男児で、合併症はなかった。併用薬剤はタクロリムスであった。移植日から本剤投与開始までの経過期間は90日であり、本調査の維持期患者に該当する症例であった。本剤投与開始から75日後に高度の再発肝芽腫（PT）／肝芽腫再発（医師記載）を発現し、治療のための入院若しくは入院期間の延長のため重篤と判断された。発現から106日後に軽快した。直近投与日から発現までの日数は1日で、発現時の本剤投与量は1.00 mg/日であった。本事象と本剤との因果関係は関連なし、本剤以外の要因として原疾患の悪化が報告された。

3.5.9.12 男性性腺機能低下

男性性腺機能低下に該当する有害事象及び副作用の発現はなかった。

3.5.9.13 進行性多巣性白質脳症

進行性多巣性白質脳症に該当する有害事象及び副作用の発現はなかった。

3.5.9.14 BK ウイルス腎症

BK ウイルス腎症に該当する有害事象及び副作用の発現はなかった。

3.5.9.15 肺胞蛋白症

肺胞蛋白症に該当する有害事象及び副作用の発現はなかった。

3.5.9.16 急性呼吸窮迫症候群

急性呼吸窮迫症候群に該当する有害事象及び副作用の発現はなかった。

3.5.9.17 肝動脈血栓症

肝動脈血栓症に該当する有害事象及び副作用の発現はなかった。

3.5.9.18 浮腫（末梢性浮腫を含む）

浮腫（末梢性浮腫を含む）に該当する有害事象及び副作用の発現はなかった。

3.5.9.19 血管浮腫

血管浮腫に該当する有害事象及び副作用の発現はなかった。

3.5.9.20 催奇形性

催奇形性に該当する有害事象及び副作用の発現はなかった。

3.5.10 患者要因別安全性解析

安全性解析対象症例 124 例の患者要因別の副作用発現状況を Table 3-21 に、多変量ロジスティック回帰モデルによる結果を Table 3-22 に示す。性別ごとの副作用発現状況を Table 7-4 に、性別別副作用の重篤度及び転帰を Table 7-5～Table 7-6 に示す。また、合併症：脂質異常症有無別の副作用発現状況を Table 7-7 に、合併症：脂質異常症有無別副作用の重篤度及び転帰を Table 7-8～Table 7-9 に示す。

安全性に影響を及ぼすと考えられる要因を検討するために、以下の患者要因別に副作用の発現割合を解析した。すべての患者要因で、カテゴリ間のオッズ比とその 95%信頼区間を算出した。

オッズ比の両側 95%信頼区間が 1 を含まなかった要因は性別及び合併症（脂質異常症）であり、いずれもロジスティック回帰モデルによる調整後オッズ比の Wald 型の両側 95%信頼区間も 1 を含まなかった。

性別での副作用の発現割合は「男性」44.93%（31/69 例）及び「女性」27.27%（15/55 例）であり（オッズ比：0.46，95% CI：0.22-0.98，調整後オッズ比：0.44，95% CI：0.20-0.97），女性よりも男性での副作用の発現割合が高かった。男性で最も発現割合が高かった副作用は口内炎 20.29%（14/69 例）であり、次いで蛋白尿 8.70%（6/69 例）であった。女性でも口内炎 10.91%（6/55 例）が最も多く、次いで肝機能異常 3.64%（2/55 例）であったことから、性別ごとの副作用の発現割合の違いは、主に口内炎の差に基づくものであった。

合併症（脂質異常症）では「なし」34.19%（40/117 例）及び「あり」85.71%（6/7 例）であり（オッズ比：11.55，95% CI：1.34-99.25，調整後オッズ比：12.44，95% CI：1.41-109.98），脂質異常症を合併している患者での副作用の発現割合が高かった。合併症（脂質異常症）ありの患者での主な副作用の種類は、口内炎及び蛋白尿が各 28.57%（2/7 名）であり、その他の副作用はいずれも 1 例の発現であった。合併症（脂質異常症）なしの患者で最も多かった副作用は口内炎 15.38%（18/117 例），次いで蛋白尿 4.27%（5/117 例）であり、合併症（脂質異常症）の有無にかかわらず主な副作用は同様であった。

【患者要因】

性別，年齢，移植日から本剤投与開始までの経過期間，BMI カテゴリー，血液型（ABO 型）レシピエントとドナーの適合性，血液型（Rh 型）レシピエントとドナーの適合性，合併症，合併症（腎機能障害，肝機能障害，脂質異常症，糖尿病），肝移植に至った原疾患（B 型ウイルス肝細胞癌，C 型ウイルス肝細胞癌，B 型ウイルス性肝硬変，C 型ウイルス性肝硬変，アルコール性肝硬変，原発性胆汁性肝硬変，胆道閉鎖症，劇症肝炎，急性肝不全），移植時の MELD スコア

Table 3-21 患者要因別の副作用発現状況（安全性解析対象症例）

背景要因*1	症例数	副作用		オッズ比 (95% CI)*2	
		発現症例数 (%)			
安全性解析対象症例	124	46	(37.10)	--	--
性別					
男*	69	31	(44.93)	--	--
女	55	15	(27.27)	0.46	(0.22, 0.98)
年齢カテゴリー					
15歳未満	16	8	(50.00)	2.00	(0.68, 5.91)
15歳以上-65歳未満*	81	27	(33.33)	--	--
65歳以上	27	11	(40.74)	1.37	(0.56, 3.37)
年齢（小児/日本）					
15歳未満	16	8	(50.00)	1.84	(0.64, 5.30)
15歳以上*	108	38	(35.19)	--	--
年齢（小児/EU）					
18歳未満	18	8	(44.44)	1.43	(0.52, 3.93)
18歳以上*	106	38	(35.85)	--	--
年齢（高齢者）					
65歳未満*	97	35	(36.08)	--	--
65歳以上	27	11	(40.74)	1.22	(0.51, 2.91)
移植日から本剤投与開始までの経過期間					
12週以下*	35	12	(34.29)	--	--
12週超-52週以下	25	5	(20.00)	0.48	(0.14, 1.60)
52週超	64	29	(45.31)	1.59	(0.68, 3.73)
BMIカテゴリー					
18.5 kg/m ² 未満	35	12	(34.29)	0.81	(0.34, 1.92)
18.5 kg/m ² 以上-25 kg/m ² 未満*	64	25	(39.06)	--	--
25 kg/m ² 以上	24	8	(33.33)	0.78	(0.29, 2.09)
不明・未記載	1	1	(100.00)	--	--
血液型(ABO型) レシピエントとドナーの適合性					
一致*	70	26	(37.14)	--	--
適合	26	8	(30.77)	0.75	(0.29, 1.97)
不適合	21	9	(42.86)	1.27	(0.47, 3.42)
不明・未記載	7	3	(42.86)	--	--
血液型(Rh型) レシピエントとドナーの適合性					
適合*	116	43	(37.07)	--	--
不適合	1	0	(0.00)	<0.01	(<0.01, >9999.99)
不明・未記載	7	3	(42.86)	--	--
合併症					
なし*	63	21	(33.33)	--	--
あり	61	25	(40.98)	1.39	(0.67, 2.89)
合併症：腎機能障害					

背景要因* ¹	症例数	副作用		オッズ比 (95% CI)* ²	
		発現症例数	(%)		
なし*	112	40	(35.71)	--	--
あり	12	6	(50.00)	1.80	(0.54, 5.95)
合併症：肝機能障害					
なし*	116	41	(35.34)	--	--
あり	8	5	(62.50)	3.05	(0.69, 13.40)
合併症：脂質異常症					
なし*	117	40	(34.19)	--	--
あり	7	6	(85.71)	11.55	(1.34, 99.25)
合併症：糖尿病					
なし*	101	38	(37.62)	--	--
あり	23	8	(34.78)	0.88	(0.34, 2.28)
肝移植に至った原疾患(B型ウイルス肝細胞癌)					
なし*	120	45	(37.50)	--	--
あり	4	1	(25.00)	0.56	(0.06, 5.50)
肝移植に至った原疾患(C型ウイルス肝細胞癌)					
なし*	118	43	(36.44)	--	--
あり	6	3	(50.00)	1.74	(0.34, 9.02)
肝移植に至った原疾患(B型ウイルス性肝硬変)					
なし*	118	44	(37.29)	--	--
あり	6	2	(33.33)	0.84	(0.15, 4.78)
肝移植に至った原疾患(C型ウイルス性肝硬変)					
なし*	107	39	(36.45)	--	--
あり	17	7	(41.18)	1.22	(0.43, 3.46)
肝移植に至った原疾患(アルコール性肝硬変)					
なし*	108	42	(38.89)	--	--
あり	16	4	(25.00)	0.52	(0.16, 1.73)
肝移植に至った原疾患(原発性胆汁性肝硬変)					
なし*	109	42	(38.53)	--	--
あり	15	4	(26.67)	0.58	(0.17, 1.94)
肝移植に至った原疾患(胆道閉鎖症)					
なし*	114	42	(36.84)	--	--
あり	10	4	(40.00)	1.14	(0.30, 4.28)
肝移植に至った原疾患(劇症肝炎)					
なし*	118	44	(37.29)	--	--
あり	6	2	(33.33)	0.84	(0.15, 4.78)
肝移植に至った原疾患(急性肝不全)					
なし*	120	44	(36.67)	--	--
あり	4	2	(50.00)	1.73	(0.23, 12.70)
移植時の MELD スコア* ³					
14点以下*	41	12	(29.27)	--	--
14点超-19点以下	24	10	(41.67)	1.73	(0.60, 4.95)

背景要因*1	症例数	副作用		オッズ比 (95% CI)*2	
		発現症例数 (%)			
19 点超-24 点以下	17	5	(29.41)	1.01	(0.29, 3.48)
24 点超-29 点以下	13	6	(46.15)	2.07	(0.58, 7.46)
29 点超	11	5	(45.45)	2.01	(0.51, 7.88)
不明・未記載	3	0	(0.00)	--	--

Source: SubGroup_T001-1

1 オッズ比の基準には「」を付した。

*2 不明・未記載はオッズ比の算出対象外とした。

*3 12 歳以上を対象とした。

--: 算出対象外

Table 3-22 患者要因別の副作用発現状況（多変量ロジスティック回帰）（安全性解析対象症例のうち、多変量ロジスティック回帰モデルに用いた症例）

背景要因*1	副作用			粗オッズ比 (95% CI)		調整後オッズ比 (95% CI)	
	症例数	発現症例数 (%)					
対象症例*2	124	46	(37.10)	--	--	--	--
性別							
男*	69	31	(44.93)	--	--	--	--
女	55	15	(27.27)	0.46	(0.22, 0.98)	0.44	(0.20, 0.97)
合併症：脂質異常症							
なし*	117	40	(34.19)	--	--	--	--
あり	7	6	(85.71)	11.55	(1.34, 99.25)	12.44	(1.41, 109.98)

Source: Logistic_T001-1

1 オッズ比の基準には「」を付した。

*2 安全性解析対象症例のうち、多変量ロジスティック回帰モデルに用いた症例

--: 算出対象外

調整済みオッズ比及びその両側 95% 信頼区間は、単変量の結果でオッズ比の両側 95% 信頼区間が 1 を含まなかった要因、

<性別>, <合併症：脂質異常症>

を共変量とした多変量ロジスティック回帰モデルを用いて推定した。なお、不明・未記載が 30% 以上の要因は共変量には含めないこととした。

3.5.11 併用免疫抑制剤別安全性解析

併用免疫抑制剤別の副作用発現状況を Table 3-23 に示す。また、併用免疫抑制剤別副作用の重篤度及び転帰を Table 7-10～Table 7-13 に、有害事象の重篤度及び転帰を Table 7-14～Table 7-17 に、安全性検討事項に該当する有害事象の重篤度及び転帰を Table 7-18～Table 7-21 に示す。

安全性解析対象症例 124 例のうち、併用免疫抑制剤別の副作用の発現割合は、タクロリムス併用で 36.11% (39/108 例)、シクロスポリン併用で 40.00% (4/10 例) であった。タクロリムス/シクロスポリン併用の患者は 2 例、タクロリムス/シクロスポリンのいずれも未使用は 4 例であった。

PT 別で 2 例以上に認められた副作用は、タクロリムス併用で、口内炎 15.74% (17/108 例)、蛋白尿 4.63% (5/108 例)、高コレステロール血症 2.78% (3/108 例)、高脂血症、肝機能異常、薬物濃度増加、及び尿中蛋白陽性が各 1.85% (2/108 例) であり、シクロスポリン併用で口内炎 20.00% (2/10 例) であった。タクロリムス併用及びシクロスポリン併用で発現した口内炎は、いずれも非重篤であった。

併用免疫抑制剤別の安全性検討事項に該当する有害事象の発現割合は、タクロリムス併用 20.37% (22/108 例)、シクロスポリン併用 30.00% (3/10 例) であった。

2 例以上に発現した安全性検討事項に該当する有害事象は、タクロリムス併用で、腎機能障害又は蛋白尿 8.33% (9/108 例)、脂質代謝異常及び感染症が各 4.63% (5/108 例)、血球減少 (汎血球減少、白血球減少、貧血、血小板減少、好中球減少)、及び悪性腫瘍が各 1.85% (2/108 例) であった。重篤な有害事象は感染症 3 件、悪性腫瘍 2 件、腎機能障害又は蛋白尿、創傷治癒不良、及び血球減少 (汎血球減少、白血球減少、貧血、血小板減少、好中球減少) が各 1 件で、転帰は創傷治癒不良の 1 件及び感染症の 2 件は未回復、悪性腫瘍の 1 件は死亡であり、その他は回復又は軽快であった。

シクロスポリン併用症例数はタクロリムス併用症例数に比べて少なかったが、タクロリムス併用に比べてシクロスポリン併用で特定の副作用の発現する傾向は認められなかった。

Table 3-23 併用免疫抑制剤別の副作用発現状況 (SOC, PT 別) (安全性解析対象症例)

SOC PT	併用免疫抑制剤			
	タクロリムス N=108 発現症例数 (%)	シクロスポリン N=10 発現症例数 (%)	タクロリムス/シク ロスポリン N=2 発現症例数 (%)	その他 N=4 発現症例数 (%)
合計	39 (36.11)	4 (40.00)	1 (50.00)	2 (50.00)
感染症および寄生虫症	5 (4.63)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
エプスタイン・バーウイ ルス感染	1 (0.93)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
歯肉炎	1 (0.93)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
帯状疱疹	1 (0.93)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
肝膿瘍	1 (0.93)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
腹部膿瘍	1 (0.93)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
代謝および栄養障害	4 (3.70)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
高コレステロール血症	3 (2.78)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
高脂血症	2 (1.85)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
神経系障害	1 (0.93)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
頭痛	1 (0.93)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
眼障害	1 (0.93)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
羞明	1 (0.93)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
呼吸器、胸郭および縦隔障 害	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (25.00)

SOC PT	併用免疫抑制剤			
	タクロリムス N=108 発現症例数 (%)	シクロスポリン N=10 発現症例数 (%)	タクロリムス/シク ロスポリン N=2 発現症例数 (%)	その他 N=4 発現症例数 (%)
間質性肺疾患	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (25.00)
胃腸障害	18 (16.67)	3 (30.00)	0 (0.00)	1 (25.00)
口内炎	17 (15.74)	2 (20.00)	0 (0.00)	1 (25.00)
腹水	1 (0.93)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
口唇痛	0 (0.00)	1 (10.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
肝胆道系障害	3 (2.78)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
肝機能異常	2 (1.85)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
門脈血栓症	1 (0.93)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
皮膚および皮下組織障害	2 (1.85)	0 (0.00)	1 (50.00)	0 (0.00)
爪の障害	1 (0.93)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
発疹	1 (0.93)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
血管浮腫	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (50.00)	0 (0.00)
腎および尿路障害	6 (5.56)	1 (10.00)	0 (0.00)	1 (25.00)
蛋白尿	5 (4.63)	1 (10.00)	0 (0.00)	1 (25.00)
腎機能障害	1 (0.93)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
生殖系および乳房障害	1 (0.93)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
勃起不全	1 (0.93)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
一般・全身障害および投与 部位の状態	2 (1.85)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
倦怠感	1 (0.93)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
浮腫	1 (0.93)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
臨床検査	4 (3.70)	0 (0.00)	1 (50.00)	0 (0.00)
薬物濃度増加	2 (1.85)	0 (0.00)	1 (50.00)	0 (0.00)
尿中蛋白陽性	2 (1.85)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
血小板数減少	1 (0.93)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
傷害、中毒および処置合併 症	1 (0.93)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
処置後胆汁漏出	1 (0.93)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)

Source: AE_T005-2

同一症例に同一事象 (PT) が複数回発現した場合、1 例として集計

SOC は国際合意順、PT はカテゴリ 1 での発現割合が高い順→PT コード順に表示

MedDRA/J version 24.0

3.5.12 エベロリムスの血液中トラフ濃度（最終測定値）別安全性解析

エベロリムスの血液中トラフ濃度（最終測定値）別の副作用発現状況を [Table 3-24](#) に、有害事象発現状況を [Table 7-22](#) 示す。

安全性解析対象症例 124 例のうち、エベロリムスの血液中トラフ濃度（最終測定値）別の副作用の発現割合は、3 ng/mL 未満で 50.00%（16/32 例）、3 ng/mL 以上-8 ng/mL 以下で 25.00%（18/72

例), 8 ng/mL 超で 52.94% (9/17 例) であり, 本剤の目標トラフ濃度の範囲である 3-8 ng/mL 以外の症例での発現割合が高かった。なお, 不明・未記載では 100.00% (3/3 例) であった。

PT 別で 2 例以上に認められた副作用は, 3 ng/mL 未満で口内炎 28.13% (9/32 例) 及び蛋白尿 6.25% (2/32 例), 3 ng/mL 以上-8 ng/mL 以下で口内炎 6.94% (5/72 例), 蛋白尿 5.56% (4/72 例), 及び高脂血症 2.78% (2/72 例), 8 ng/mL 超で口内炎 35.29% (6/17 例), 薬物濃度増加 17.65% (3/17 例), 及び高コレステロール血症 11.76% (2/17 例) であり, 不明・未記載ではいずれも 1 例の発現であった。いずれのカテゴリでも口内炎が最も多く発現した副作用であった。口内炎は 3 ng/mL 以上-8 ng/mL 以下で他のカテゴリと比較して発現割合が低く, 本剤の血中トラフ濃度 (最終測定値) との関連は認められなかった。

Table 3-24 エベロリムスの血液中トラフ濃度 (最終測定値) カテゴリ別の副作用発現状況 (SOC, PT 別) (安全性解析対象症例)

SOC PT	エベロリムスの血液中トラフ濃度(最終測定値)			
	3 ng/mL 未満 N=32 発現症例数 (%)	3 ng/mL 以上- 8 ng/mL 以下 N=72 発現症例数 (%)	8 ng/mL 超 N=17 発現症例数 (%)	不明・未記載 N=3 発現症例数 (%)
合計	16 (50.00)	18 (25.00)	9 (52.94)	3 (100.00)
感染症および寄生虫症	2 (6.25)	3 (4.17)	0 (0.00)	0 (0.00)
肝膿瘍	1 (3.13)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
腹部膿瘍	1 (3.13)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
エプスタイン・バーウイルス感染	0 (0.00)	1 (1.39)	0 (0.00)	0 (0.00)
歯肉炎	0 (0.00)	1 (1.39)	0 (0.00)	0 (0.00)
帯状疱疹	0 (0.00)	1 (1.39)	0 (0.00)	0 (0.00)
代謝および栄養障害	0 (0.00)	2 (2.78)	2 (11.76)	0 (0.00)
高コレステロール血症	0 (0.00)	1 (1.39)	2 (11.76)	0 (0.00)
高脂血症	0 (0.00)	2 (2.78)	0 (0.00)	0 (0.00)
神経系障害	0 (0.00)	1 (1.39)	0 (0.00)	0 (0.00)
頭痛	0 (0.00)	1 (1.39)	0 (0.00)	0 (0.00)
眼障害	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (33.33)
羞明	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (33.33)
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (33.33)
間質性肺疾患	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (33.33)
胃腸障害	9 (28.13)	7 (9.72)	6 (35.29)	0 (0.00)
口内炎	9 (28.13)	5 (6.94)	6 (35.29)	0 (0.00)
腹水	0 (0.00)	1 (1.39)	0 (0.00)	0 (0.00)
口唇痛	0 (0.00)	1 (1.39)	0 (0.00)	0 (0.00)
肝胆道系障害	1 (3.13)	2 (2.78)	0 (0.00)	0 (0.00)
肝機能異常	1 (3.13)	1 (1.39)	0 (0.00)	0 (0.00)
門脈血栓症	0 (0.00)	1 (1.39)	0 (0.00)	0 (0.00)

SOC PT	エベロリムスの血液中トラフ濃度(最終測定値)			
	3 ng/mL 未満 N=32 発現症例数 (%)	3 ng/mL 以上- 8 ng/mL 以下 N=72 発現症例数 (%)	8 ng/mL 超 N=17 発現症例数 (%)	不明・未記載 N=3 発現症例数 (%)
皮膚および皮下組織障害	1 (3.13)	1 (1.39)	1 (5.88)	0 (0.00)
発疹	1 (3.13)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
血管浮腫	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (5.88)	0 (0.00)
爪の障害	0 (0.00)	1 (1.39)	0 (0.00)	0 (0.00)
腎および尿路障害	2 (6.25)	5 (6.94)	1 (5.88)	0 (0.00)
蛋白尿	2 (6.25)	4 (5.56)	1 (5.88)	0 (0.00)
腎機能障害	0 (0.00)	1 (1.39)	0 (0.00)	0 (0.00)
生殖系および乳房障害	1 (3.13)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
勃起不全	1 (3.13)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
一般・全身障害および投与 部位の状態	1 (3.13)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (33.33)
浮腫	1 (3.13)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
倦怠感	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (33.33)
臨床検査	1 (3.13)	1 (1.39)	3 (17.65)	0 (0.00)
尿中蛋白陽性	1 (3.13)	1 (1.39)	0 (0.00)	0 (0.00)
薬物濃度増加	0 (0.00)	0 (0.00)	3 (17.65)	0 (0.00)
血小板数減少	0 (0.00)	1 (1.39)	0 (0.00)	0 (0.00)
傷害、中毒および処置合併 症	1 (3.13)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
処置後胆汁漏出	1 (3.13)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)

Source: AE_T005-6-1

同一症例に同一事象 (PT) が複数回発現した場合、1 例として集計

SOC は国際合意順, PT はカテゴリ 1 での発現割合が高い順→PT コード順に表示

MedDRA/J version 24.0

3.5.13 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者においても、副作用の発現状況は全体での発現状況と同様であった。以下に詳細を記載する。

3.5.13.1 小児 (15 歳未満)

15 歳未満の小児は、全体の 12.90% (16/124 例) であった。(Table 3-2)

年齢 (小児/日本) 別の副作用発現状況を Table 7-23, 年齢 (小児/日本) 別副作用の重篤度及び転帰を Table 7-24 及び Table 7-25 に示す。

副作用の発現割合は小児 (15 歳未満) で 50.00% (8/16 例), 15 歳以上で 35.19% (38/108 例) であった (オッズ比: 1.84, 95% CI: 0.64-5.30)。(Table 3-21)

小児 (15 歳未満) の症例で 2 例以上に発現した副作用は口内炎が 37.50% (6/16 例) であり、いずれも非重篤であった。15 歳以上の症例では、口内炎 12.96% (14/108 例), 蛋白尿 6.48% (7/108 例), 高コレステロール血症及び薬物濃度増加が各 2.78% (3/108 例) であり、その他の事象は 1

～2例の発現であった。15歳未満と15歳以上の症例で発現割合が最も多かった副作用は、いずれも口内炎であり、小児で特有の副作用が発現する傾向は認められなかった。

3.5.13.2 小児（18歳未満）

18歳未満の小児は、全体で14.52%（18/124例）であった。（Table 3-2）

年齢（小児/EU）別の副作用発現状況を Table 7-26、年齢（小児/日本）別副作用の重篤度及び転帰を Table 7-27 及び Table 7-28 に示す。年齢（小児/EU）別の有害事象発現状況を Table 7-29、年齢（小児/EU）別有害事象の重篤度及び転帰を Table 7-30 及び Table 7-31 に示す。

副作用の発現割合は小児（18歳未満）で44.44%（8/18例）、18歳以上で35.85%（38/106例）であった。（Table 3-21）

18歳未満で2例以上に発現のあったSOC別の副作用は、「胃腸障害」33.33%（6/18例）、PT別では口内炎33.33%（6/18例）であった。18歳以上で2例以上に発現のあったSOC別の副作用は、「胃腸障害」15.09%（16/106例）の発現割合が最も高く、次いで「腎および尿路障害」7.55%（8/106例）、「臨床検査」4.72%（5/106例）、「感染症および寄生虫症」及び「代謝および栄養障害」が各3.77%（4/106例）、「肝胆道系障害」及び「皮膚および皮下組織障害」が各2.83%（3/106例）、「一般・全身障害および投与部位の状態」1.89%（2/106例）であった。PT別では口内炎13.21%（14/106例）、蛋白尿6.60%（7/106例）、高コレステロール血症及び薬物濃度増加が各2.83%（3/106例）、高脂血症、肝機能異常、及び尿中蛋白陽性が各1.89%（2/106例）であった。

重篤な有害事象は、18歳未満では4件、18歳以上では20件発現した。PT別では、18歳未満及び18歳以上共に、2件以上発現した重篤な有害事象はなかった。

3.5.13.3 高齢者

65歳以上の高齢者は、全体で21.77%（27/124例）であった。（Table 3-2）

年齢（高齢者）別の副作用発現状況を Table 7-32、年齢（高齢者）別副作用の重篤度及び転帰を Table 7-33 及び Table 7-34 に示す。

副作用の発現割合は65歳以上で40.74%（11/27例）、65歳未満で36.08%（35/97例）であった（オッズ比：1.22, 95% CI：0.51-2.91）。（Table 3-21）

65歳以上の高齢者で2例以上認められた副作用は、口内炎14.81%（4/27例）及び蛋白尿11.11%（3/27例）であり、蛋白尿の1件が重篤であった。

3.5.13.4 妊婦

妊婦への使用例は報告されなかった。

3.5.13.5 腎機能障害を有する患者

腎機能障害を有する症例は、全体で9.68% (12/124例)であった。(Table 3-2)

副作用の発現割合は腎機能障害を有する症例で50.00% (6/12例)、腎機能障害を有しない症例で35.71% (40/112例)であった(オッズ比: 1.80, 95% CI: 0.54-5.95)。(Table 3-21)

腎機能障害を有する症例で2例以上に発現した副作用(PT)は、口内炎及び薬物濃度増加が各2/12例であった。

重篤な副作用は、処置後胆汁漏出及び腹部膿瘍(同一症例)(3.5.9.2項及び3.5.9.7項参照)、並びに血小板数減少(転帰: 軽快)であった。

3.5.13.6 肝機能障害を有する患者

肝機能障害を有する症例は6.45% (8/124例)であった。(Table 3-2)

副作用の発現割合は肝機能障害を有する症例で62.50% (5/8例)、肝機能障害を有しない症例で35.34% (41/116例)であった(オッズ比: 3.05, 95% CI: 0.69-13.40)。(Table 3-21)

肝機能障害を有する症例で2例以上に発現した副作用(PT)は、口内炎が3/8例であった。

処置後胆汁漏出及び腹部膿瘍は重篤な副作用であり、同一症例で発現した(3.5.9.2項及び3.5.9.7項参照)。

3.6 有効性

有効性の結果は再審査結果通知書受領後の本報告書に記載する。

3.7 その他の解析

3.7.1 肝細胞癌再発

安全性評価項目(肝細胞癌再発若しくは死亡)の発現症例数及び発現割合をTable 7-35に示す。

安全性解析対象症例のうち、移植時肝細胞癌が見られ、かつ投与開始時肝細胞癌が見られなかった27例のうち、肝細胞癌再発の症例はなく、肝細胞癌再発若しくは死亡の症例もなかった。

3.7.2 エベロリムスの血液中濃度

エベロリムスの血液中トラフ濃度及び投与量の推移をTable 3-25、エベロリムスの血液中トラフ濃度の推移をFigure 3-1、移植日から本剤投与開始までの経過期間別のエベロリムスの血液中トラフ濃度及び投与量の推移をTable 3-26に示す。

安全性解析対象症例124例において、本剤投与開始時及び本剤投与後の測定値がある症例121例を対象に集計した結果、エベロリムスの血液中トラフ濃度(平均値)は、投与期間を通じて4.83~5.64 ng/mLの範囲内を維持しており、本剤の目標血液中トラフ濃度である3~8 ng/mLの範囲内であった。移植から本剤投与までの経過期間別では、新規患者(12週以下)4.75~6.28 ng/mL及び維持期患者(12週超)4.51~5.50 ng/mLであった。

また、エベロリムスの血液中トラフ濃度の推移(カテゴリ別)をTable 3-27、併用免疫抑制剤別のエベロリムスの血液中トラフ濃度及び投与量の推移をTable 7-36に示す。

エベロリムスの血液中トラフ濃度が 3 ng/mL 未満の患者の割合は投与期間を通じて 13.92～28.57%，8 ng/mL 超は 7.50～18.68%の範囲内で推移した。

併用免疫抑制剤別のエベロリムスの血液中トラフ濃度（平均値±標準偏差）は、24 週及び 52 週でタクロリムス使用（73 例及び 70 例）が 4.83 ± 1.952 ng/mL 及び 4.93 ± 2.711 ng/mL，シクロスポリン使用（各 5 例）が 6.20 ± 4.050 ng/mL 及び 4.08 ± 2.629 ng/mL であった。タクロリムス/シクロスポリンどちらも使用（各 1 例，測定値のみ）が 3.20 ng/mL 及び 5.50 ng/mL，タクロリムス/シクロスポリンいずれも未使用（各 1 例）が 1.70 ng/mL 及び 0.80 ng/mL であった。シクロスポリンを併用している症例数は限られているものの，タクロリムス併用症例とシクロスポリン併用症例で本剤のトラフ濃度に大きな差異はなかった。

Table 3-25 エベロリムスの血液中トラフ濃度及び投与量の推移（安全性解析対象症例）

項目	評価時期*	要約統計量	測定値
血液中トラフ濃度(ng/mL)	投与開始時	症例数	64
		平均値 (標準偏差)	5.67 (4.145)
		中央値	5.10
		最小値 - 最大値	0.7 - 27.9
	2 週後	症例数	91
		平均値 (標準偏差)	5.64 (3.047)
		中央値	5.20
		最小値 - 最大値	0.8 - 18.4
		平均値の 95% CI	(5.00, 6.27)
	4 週後	症例数	79
		平均値 (標準偏差)	5.45 (2.434)
		中央値	5.30
		最小値 - 最大値	0.7 - 13.3
		平均値の 95% CI	(4.90, 5.99)
	12 週後	症例数	103
		平均値 (標準偏差)	5.15 (3.216)
		中央値	4.60
		最小値 - 最大値	0.6 - 22.9
		平均値の 95% CI	(4.52, 5.78)
24 週後	症例数	80	
	平均値 (標準偏差)	4.85 (2.140)	
	中央値	5.00	
	最小値 - 最大値	1.3 - 13.0	
	平均値の 95% CI	(4.38, 5.33)	
52 週後	症例数	77	
	平均値 (標準偏差)	4.83 (2.703)	
	中央値	4.90	
	最小値 - 最大値	0.5 - 13.3	

項目	評価時期*	要約統計量	測定値
		平均値の 95% CI	(4.22, 5.45)
	中止時	症例数	26
		平均値 (標準偏差)	5.21 (4.252)
		中央値	4.50
		最小値 - 最大値	1.3 - 22.9
		平均値の 95% CI	(3.49, 6.93)
	最終評価時	症例数	121
		平均値 (標準偏差)	4.94 (3.163)
		中央値	4.40
		最小値 - 最大値	0.5 - 22.9
		平均値の 95% CI	(4.37, 5.51)
投与量(mg/日)	投与開始時	症例数	64
		平均値 (標準偏差)	1.46 (0.632)
		中央値	1.50
		最小値 - 最大値	0.25 - 3.00
	2 週後	症例数	91
		平均値 (標準偏差)	1.46 (0.764)
		中央値	1.50
		最小値 - 最大値	0.25 - 4.00
		平均値の 95% CI	(1.30, 1.62)
	4 週後	症例数	79
		平均値 (標準偏差)	1.53 (0.923)
		中央値	1.50
		最小値 - 最大値	0.25 - 6.00
		平均値の 95% CI	(1.32, 1.73)
	12 週後	症例数	103
		平均値 (標準偏差)	1.33 (0.858)
		中央値	1.00
		最小値 - 最大値	0.25 - 6.00
		平均値の 95% CI	(1.16, 1.50)
	24 週後	症例数	80
		平均値 (標準偏差)	1.40 (0.903)
		中央値	1.00
		最小値 - 最大値	0.25 - 6.00
		平均値の 95% CI	(1.20, 1.60)
	52 週後	症例数	77
		平均値 (標準偏差)	1.43 (0.902)
		中央値	1.50
		最小値 - 最大値	0.25 - 6.00
		平均値の 95% CI	(1.22, 1.63)
	中止時	症例数	26
		平均値 (標準偏差)	1.24 (0.658)

項目	評価時期*	要約統計量	測定値
		中央値	1.25
		最小値 - 最大値	0.25 - 2.00
		平均値の 95% CI	(0.97, 1.51)
投与量(mg/日)	最終評価時	症例数	121
		平均値 (標準偏差)	1.38 (0.824)
		中央値	1.50
		最小値 - 最大値	0.25 - 6.00
		平均値の 95% CI	(1.23, 1.52)

Source: LB_T001-2

* 投与開始時の血液中トラフ濃度測定は本剤投与開始後に実施し、許容範囲を本剤投与開始日（1日目）から8日目までとした。

Table 3-26 移植日から本剤投与開始までの経過期間別のエベロリムスの血液中トラフ濃度及び投与量の推移（安全性解析対象症例）

項目	評価時期*	測定値/変化量	要約統計量	移植日から本剤投与開始までの経過期間	
				12週以下	12週超
血液中トラフ濃度 (ng/mL)	投与開始時	測定値	症例数	30	34
			平均値 (標準偏差)	7.04 (5.457)	4.45 (1.842)
			中央値	5.70	4.90
			最小値 - 最大値	0.8 - 27.9	0.7 - 7.6
	2週後	測定値	症例数	30	61
			平均値 (標準偏差)	6.28 (3.132)	5.32 (2.979)
			中央値	6.35	4.40
			最小値 - 最大値	0.9 - 13.1	0.8 - 18.4
	4週後	測定値	症例数	28	51
			平均値 (標準偏差)	5.35 (2.502)	5.50 (2.419)
			中央値	5.10	5.30
			最小値 - 最大値	1.1 - 9.5	0.7 - 13.3
	12週後	測定値	症例数	29	74
			平均値 (標準偏差)	5.14 (3.030)	5.16 (3.306)
			中央値	4.50	4.85
			最小値 - 最大値	1.5 - 11.9	0.6 - 22.9
	24週後	測定値	症例数	24	56
			平均値 (標準偏差)	5.67 (2.670)	4.51 (1.784)
			中央値	5.30	4.45
			最小値 - 最大値	1.7 - 13.0	1.3 - 9.3
52週後	測定値	症例数	23	54	
		平均値 (標準偏差)	4.86 (2.066)	4.82 (2.950)	
		中央値	5.00	4.75	
		最小値 - 最大値	1.5 - 9.1	0.5 - 13.3	

項目	評価時期*	測定値/変化量	要約統計量	移植日から本剤投与開始までの経過期間	
				12週以下	12週超
	中止時	測定値	症例数	10	16
			平均値 (標準偏差)	5.38 (2.776)	5.11 (5.047)
			中央値	5.10	3.75
			最小値 - 最大値	1.8 - 11.4	1.3 - 22.9
	最終評価時	測定値	症例数	35	86
			平均値 (標準偏差)	4.75 (2.329)	5.02 (3.455)
			中央値	4.70	4.25
			最小値 - 最大値	1.5 - 11.4	0.5 - 22.9
投与量(mg/日)	投与開始時	測定値	症例数	30	34
			平均値 (標準偏差)	1.62 (0.625)	1.32 (0.613)
			中央値	2.00	1.50
			最小値 - 最大値	0.50 - 3.00	0.25 - 2.00
	2週後	測定値	症例数	30	61
			平均値 (標準偏差)	1.66 (0.937)	1.36 (0.649)
			中央値	2.00	1.50
			最小値 - 最大値	0.25 - 4.00	0.25 - 3.00
	4週後	測定値	症例数	28	51
			平均値 (標準偏差)	1.73 (1.234)	1.41 (0.685)
			中央値	2.00	1.50
			最小値 - 最大値	0.25 - 6.00	0.25 - 3.00
	12週後	測定値	症例数	29	74
			平均値 (標準偏差)	1.67 (1.173)	1.20 (0.660)
			中央値	1.50	1.00
			最小値 - 最大値	0.25 - 6.00	0.25 - 3.00
	24週後	測定値	症例数	24	56
			平均値 (標準偏差)	1.84 (1.179)	1.21 (0.683)
			中央値	1.75	1.00
			最小値 - 最大値	0.25 - 6.00	0.25 - 3.00
	52週後	測定値	症例数	23	54
			平均値 (標準偏差)	1.82 (1.168)	1.26 (0.713)
			中央値	1.50	1.00
			最小値 - 最大値	0.25 - 6.00	0.25 - 3.00
	中止時	測定値	症例数	10	16
			平均値 (標準偏差)	1.40 (0.784)	1.14 (0.570)
			中央値	2.00	1.00
			最小値 - 最大値	0.25 - 2.00	0.25 - 2.00
最終評価時	測定値	症例数	35	86	
		平均値 (標準偏差)	1.71 (1.070)	1.24 (0.661)	
		中央値	2.00	1.00	
		最小値 - 最大値	0.25 - 6.00	0.25 - 3.00	

Source: LB_T002-3

* 投与開始時の血液中トラフ濃度測定は本剤投与開始後に実施し、許容範囲を本剤投与開始日（1日目）から8日目までとした。

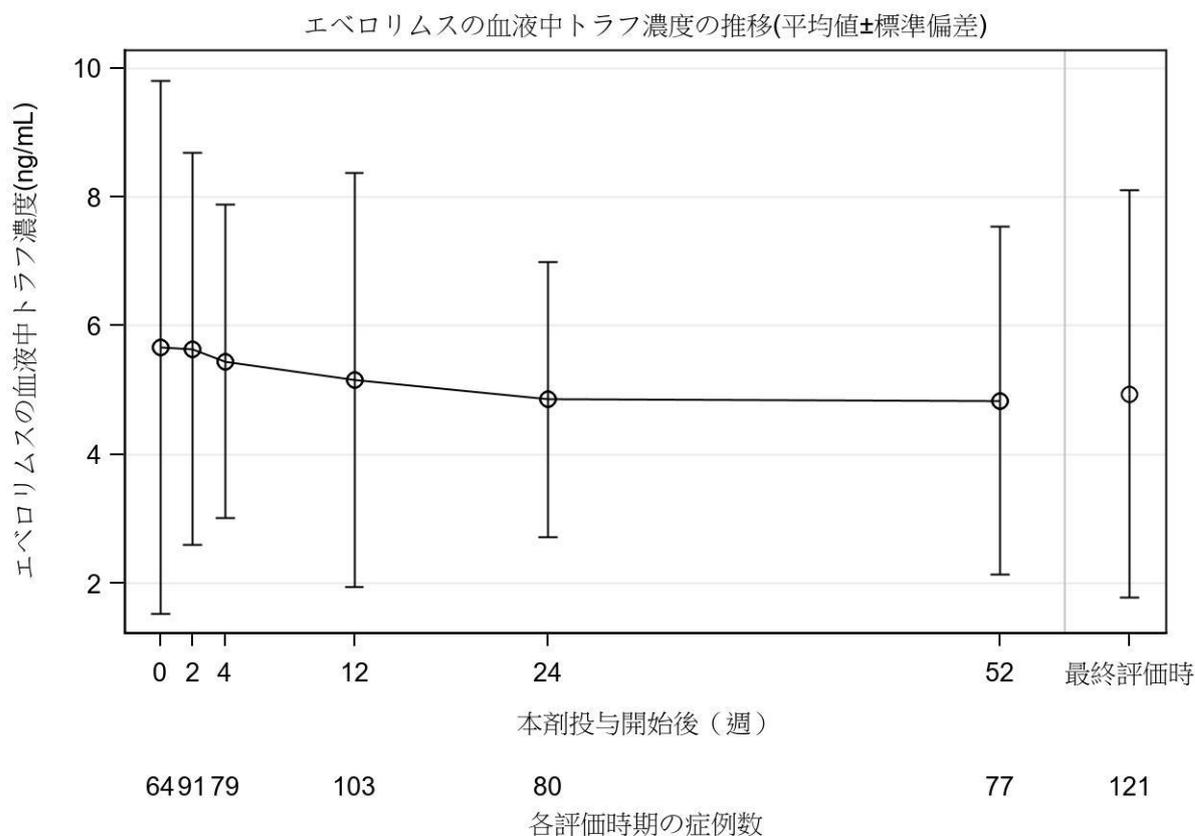
Table 3-27 エベロリムスの血液中トラフ濃度の推移（カテゴリ別）（安全性解析対象症例）

項目	評価時期*	3 ng/mL 未満		3 ng/mL 以上- 8 ng/mL 以下		8 ng/mL 超		不明・未記載	
		症例数	(%)	症例数	(%)	症例数	(%)	症例数	(%)
血液中トラフ濃度	投与開始時 (m=64)	15	(23.44)	41	(64.06)	8	(12.50)	0	(0.00)
	2 週後 (m=91)	18	(19.78)	56	(61.54)	17	(18.68)	0	(0.00)
	4 週後 (m=79)	11	(13.92)	58	(73.42)	10	(12.66)	0	(0.00)
	12 週後 (m=103)	24	(23.30)	64	(62.14)	15	(14.56)	0	(0.00)
	24 週後 (m=80)	16	(20.00)	58	(72.50)	6	(7.50)	0	(0.00)
	52 週後 (m=77)	22	(28.57)	44	(57.14)	11	(14.29)	0	(0.00)
	中止時 (m=26)	5	(19.23)	18	(69.23)	3	(11.54)	0	(0.00)
	最終評価時 (m=121)	32	(26.45)	72	(59.50)	17	(14.05)	0	(0.00)

Source: LB_T003

* 投与開始時の血液中トラフ濃度測定は本剤投与開始後に実施し、許容範囲を本剤投与開始日（1日目）から8日目までとした。

m : 評価症例数

Figure 3-1 エベロリムスの血液中トラフ濃度の推移（安全性解析対象症例）

Source: LinePlot_F001-3

本剤投与開始時の血液中トラフ濃度測定は本剤投与開始後に実施し、許容範囲を本剤投与開始日（1日目）から8日目までとした。

3.7.3 併用 CNI の用量調整及び血中濃度

3.7.3.1 タクロリムス

タクロリムスの血液中トラフ濃度及び投与量の推移を [Table 3-28](#)、タクロリムスの血液中トラフ濃度の推移を [Figure 3-2](#) に示す。

安全性解析対象例のうちタクロリムス併用例 108 例において、本剤投与開始時及び本剤投与後の測定値がある症例を対象に集計した結果、タクロリムスの血液中トラフ濃度（平均値）は投与開始時と比較して、投与2週後以降は低く推移した。

Table 3-28 タクロリムスの血液中トラフ濃度及び投与量の推移（安全性解析対象症例）（タクロリムス併用群）

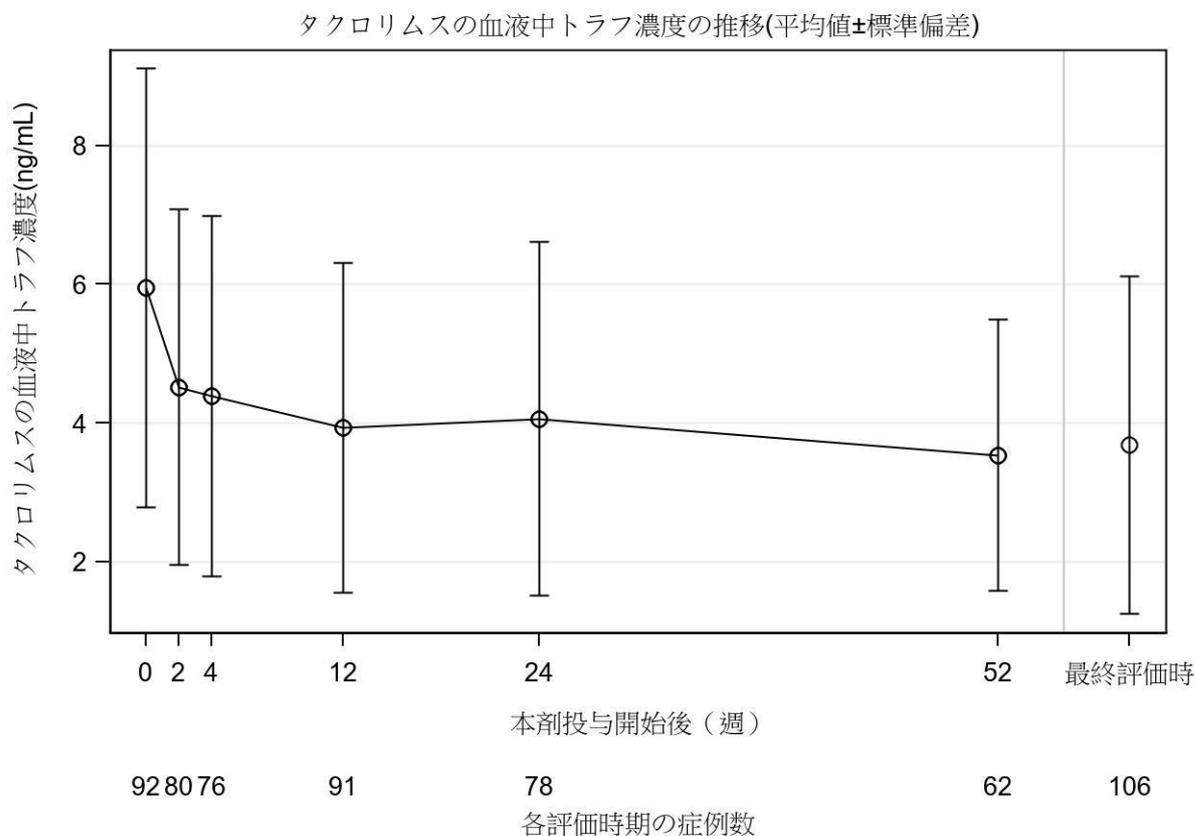
項目	評価時期*	要約統計量	測定値
血液中トラフ濃度(ng/mL)	投与開始時	症例数	92
		平均値(標準偏差)	5.95 (3.162)
		中央値	5.75
		最小値 - 最大値	0.0 - 17.8
	2 週後	症例数	80
		平均値(標準偏差)	4.52 (2.562)
		中央値	4.15
		最小値 - 最大値	0.7 - 15.0
		平均値の 95% CI	(3.95, 5.09)
	4 週後	症例数	76
		平均値(標準偏差)	4.39 (2.603)
		中央値	4.05
		最小値 - 最大値	0.5 - 14.3
		平均値の 95% CI	(3.79, 4.98)
	12 週後	症例数	91
		平均値(標準偏差)	3.94 (2.374)
		中央値	3.30
		最小値 - 最大値	0.6 - 12.2
		平均値の 95% CI	(3.44, 4.43)
24 週後	症例数	78	
	平均値(標準偏差)	4.06 (2.554)	
	中央値	3.45	
	最小値 - 最大値	0.5 - 16.5	
	平均値の 95% CI	(3.49, 4.64)	
52 週後	症例数	62	
	平均値(標準偏差)	3.54 (1.959)	
	中央値	3.15	
	最小値 - 最大値	0.5 - 9.0	
	平均値の 95% CI	(3.04, 4.04)	
中止時	症例数	22	
	平均値(標準偏差)	4.15 (2.159)	
	中央値	4.05	
	最小値 - 最大値	1.0 - 8.8	
	平均値の 95% CI	(3.19, 5.10)	
最終評価時	症例数	106	
	平均値(標準偏差)	3.68 (2.433)	
	中央値	3.10	
	最小値 - 最大値	0.5 - 16.5	
	平均値の 95% CI	(3.22, 4.15)	
投与量(mg/日)	投与開始時	症例数	92

項目	評価時期*	要約統計量	測定値
		平均値 (標準偏差)	2.35 (1.664)
		中央値	2.00
		最小値 - 最大値	0.20 - 8.60
	2 週後	症例数	80
		平均値 (標準偏差)	2.23 (1.542)
		中央値	2.00
		最小値 - 最大値	0.20 - 8.60
		平均値の 95% CI	(1.88, 2.57)
	4 週後	症例数	75
		平均値 (標準偏差)	2.39 (1.642)
		中央値	2.00
		最小値 - 最大値	0.20 - 8.60
		平均値の 95% CI	(2.01, 2.77)
	12 週後	症例数	89
		平均値 (標準偏差)	2.17 (1.495)
		中央値	2.00
		最小値 - 最大値	0.20 - 8.60
		平均値の 95% CI	(1.85, 2.48)
	24 週後	症例数	71
		平均値 (標準偏差)	2.23 (1.534)
		中央値	2.00
		最小値 - 最大値	0.25 - 8.60
		平均値の 95% CI	(1.87, 2.59)
	52 週後	症例数	62
		平均値 (標準偏差)	2.24 (1.548)
		中央値	2.00
		最小値 - 最大値	0.40 - 8.60
		平均値の 95% CI	(1.85, 2.64)
	中止時	症例数	22
		平均値 (標準偏差)	2.27 (1.623)
		中央値	2.00
		最小値 - 最大値	0.20 - 7.00
		平均値の 95% CI	(1.55, 2.99)
	最終評価時	症例数	106
		平均値 (標準偏差)	2.17 (1.462)
		中央値	2.00
		最小値 - 最大値	0.20 - 8.60
		平均値の 95% CI	(1.89, 2.46)

Source: LB_T001-3

* 投与開始時の血液中トラフ濃度測定は本剤投与開始後に実施し、許容範囲を本剤投与開始日（1日目）から8日目までとした。

Figure 3-2 タクロリムスの血液中トラフ濃度の推移（安全性解析対象症例）（タクロリムス併用群）



Source: LinePlot_F001-4

本剤投与開始時の血液中トラフ濃度測定は本剤投与開始後に実施し、許容範囲を本剤投与開始日（1日目）から8日目までとした。

3.7.3.2 シクロスポリン

シクロスポリンの血液中トラフ濃度及び投与量の推移を [Table 3-29](#)、シクロスポリンの血液中トラフ濃度の推移を [Figure 3-3](#) に示す。

安全性解析対象症例 124 例でのシクロスポリンの血液中トラフ濃度は、対象となる例数が限られているため（投与開始時 9 例）評価は限定的だが、投与 4 週後まで低下し、その後変動は認められたものの投与開始時より低下していた。

Table 3-29 シクロスポリンの血液中トラフ濃度及び投与量の推移（安全性解析対象症例）（シクロスポリン併用群）

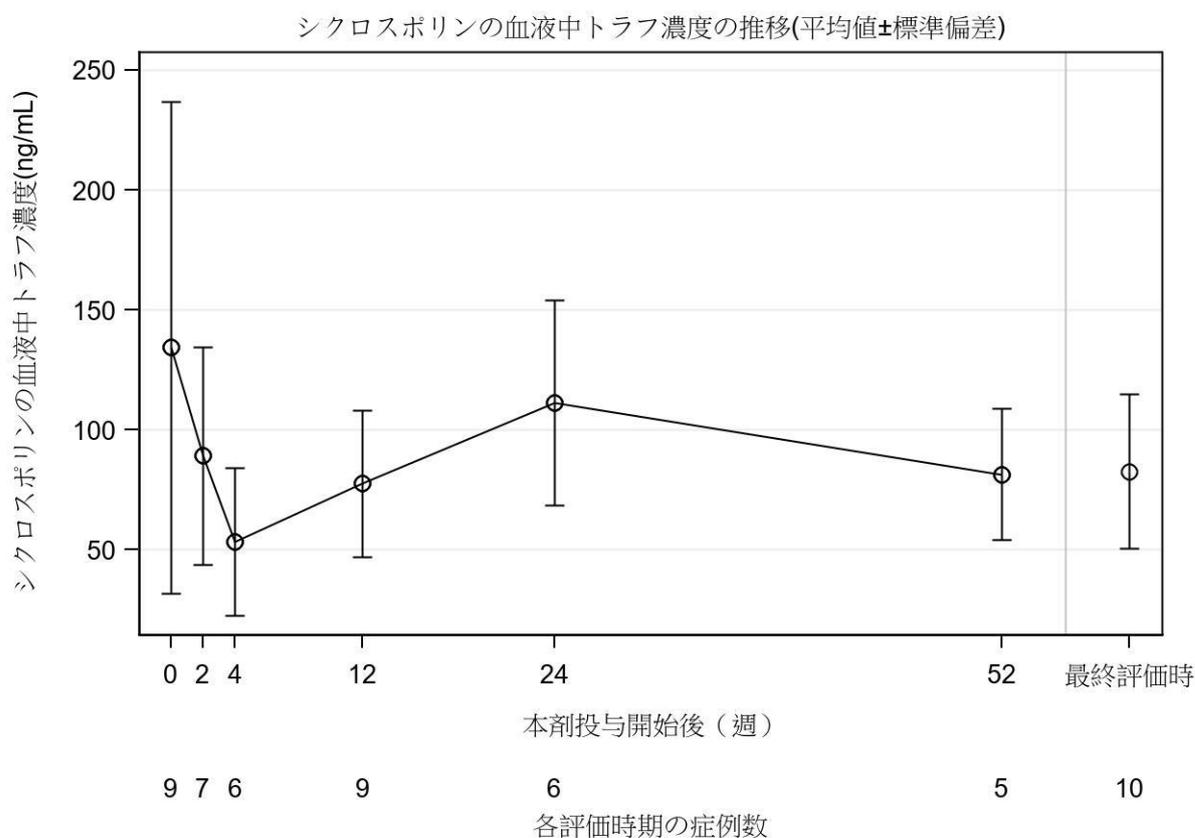
項目	評価時期*	要約統計量	測定値
血液中トラフ濃度(ng/mL)	投与開始時	症例数	9
		平均値 (標準偏差)	134.30 (102.448)
		中央値	73.00
		最小値 - 最大値	46.0 - 346.0
	2 週後	症例数	7
		平均値 (標準偏差)	89.16 (45.342)
		中央値	71.00
		最小値 - 最大値	51.0 - 163.7
		平均値の 95% CI	(47.22, 131.09)
	4 週後	症例数	6
		平均値 (標準偏差)	53.32 (30.849)
		中央値	37.60
		最小値 - 最大値	30.0 - 109.6
		平均値の 95% CI	(20.94, 85.69)
	12 週後	症例数	9
		平均値 (標準偏差)	77.57 (30.564)
		中央値	75.00
		最小値 - 最大値	35.7 - 133.7
		平均値の 95% CI	(54.07, 101.06)
24 週後	症例数	6	
	平均値 (標準偏差)	111.17 (42.762)	
	中央値	109.55	
	最小値 - 最大値	67.8 - 158.1	
	平均値の 95% CI	(66.29, 156.04)	
52 週後	症例数	5	
	平均値 (標準偏差)	81.42 (27.361)	
	中央値	68.90	
	最小値 - 最大値	51.6 - 119.0	
	平均値の 95% CI	(47.45, 115.39)	
中止時	症例数	3	
	平均値 (標準偏差)	96.33 (51.868)	
	中央値	110.00	
	最小値 - 最大値	39.0 - 140.0	
	平均値の 95% CI	(-32.51, 225.18)	
最終評価時	症例数	10	
	平均値 (標準偏差)	82.69 (32.137)	
	中央値	68.35	
	最小値 - 最大値	47.0 - 140.0	
	平均値の 95% CI	(59.70, 105.68)	
投与量(mg/日)	投与開始時	症例数	9

項目	評価時期*	要約統計量	測定値
		平均値 (標準偏差)	105.00 (53.619)
		中央値	100.00
		最小値 - 最大値	50.00 - 220.00
	2 週後	症例数	7
		平均値 (標準偏差)	90.71 (34.932)
		中央値	100.00
		最小値 - 最大値	50.00 - 140.00
		平均値の 95% CI	(58.41, 123.02)
	4 週後	症例数	6
		平均値 (標準偏差)	85.00 (34.496)
		中央値	80.00
		最小値 - 最大値	50.00 - 140.00
		平均値の 95% CI	(48.80, 121.20)
	12 週後	症例数	8
		平均値 (標準偏差)	108.75 (47.037)
		中央値	100.00
		最小値 - 最大値	50.00 - 200.00
		平均値の 95% CI	(69.43, 148.07)
	24 週後	症例数	6
		平均値 (標準偏差)	113.33 (46.762)
		中央値	100.00
		最小値 - 最大値	60.00 - 200.00
		平均値の 95% CI	(64.26, 162.41)
	52 週後	症例数	5
		平均値 (標準偏差)	124.00 (43.359)
		中央値	100.00
		最小値 - 最大値	100.00 - 200.00
		平均値の 95% CI	(70.16, 177.84)
	中止時	症例数	3
		平均値 (標準偏差)	140.00 (80.000)
		中央値	140.00
		最小値 - 最大値	60.00 - 220.00
		平均値の 95% CI	(-58.73, 338.73)
	最終評価時	症例数	10
		平均値 (標準偏差)	115.00 (57.591)
		中央値	100.00
		最小値 - 最大値	50.00 - 220.00
		平均値の 95% CI	(73.80, 156.20)

Source: LB_T001-4

* 投与開始時の血液中トラフ濃度測定は本剤投与開始後に実施し、許容範囲を本剤投与開始日（1日目）から8日目までとした。

Figure 3-3 シクロスポリンの血液中トラフ濃度の推移（平均値 ± 標準偏差）（安全性解析対象症例）



Source: LinePlot_F001-5

本剤投与開始時の血液中トラフ濃度測定は本剤投与開始後に実施し、許容範囲を本剤投与開始日（1日目）から8日目までとした。

3.7.4 腎機能の評価

3.7.4.1 小児（2歳以上18歳未満）

小児（2歳以上18歳未満）について、腎機能検査値の推移を [Table 3-30](#)、移植日から本剤投与開始までの経過期間別の腎機能検査値の推移を [Table 3-31](#)、eGFRの推移を [Figure 3-4](#)、変化量の推移を [Figure 7-1](#) に示す。

投与開始時のeGFR（平均値）は119.7 mL/min/1.73 m²で、本剤投与開始4～52週後までに107.9～157.5 mL/min/1.73 m²の幅でほぼ一定に推移した。移植から本剤投与までの経過期間別eGFRの変化量（平均値）は、新規患者-4.1～8.3 mL/min/1.73 m²及び維持期患者-0.8～10.0 mL/min/1.73 m²であり、新規患者及び維持期患者でもeGFRの顕著な低下は認められなかった。

尿蛋白/クレアチニン比の測定データは得られなかった。

併用免疫抑制剤別の腎機能検査値の推移を [Table 3-32](#) に示す。

併用免疫抑制剤別では、移植から本剤投与までの経過期間別 eGFR の平均値の変化量は、タクロリムス併用で-0.6~8.6 mL/min/1.73 m² であり腎機能は維持されていた。シクロスポリン併用では-8.7 mL/min/1.73 m² であり、症例数が少なく腎機能の評価はできなかった。

Table 3-30 腎機能検査値の推移（2歳以上18歳未満）（安全性解析対象症例）

項目	評価時期	要約統計量	測定値			
			本剤投与開始時	本剤投与後	変化量*1	変化率*2
eGFR(mL/min/1.73 m ²) 投与開始時	症例数		13	--	--	--
	平均値(標準偏差)		119.7 (25.87)	--	--	--
	中央値		117.2	--	--	--
	最小値 - 最大値		68 - 167	--	--	--
4 週後	症例数		8	8	8	8
	平均値(標準偏差)		121.8 (32.82)	128.2 (42.89)	6.4 (18.62)	4.1 (15.39)
	中央値		122.0	132.9	2.3	1.7
	最小値 - 最大値		68 - 167	64 - 196	-16 - 38	-17 - 32
	平均値の 95% CI		(94.3, 149.2)	(92.4, 164.1)	(-9.1, 22.0)	(-8.8, 16.9)
12 週後	症例数		11	11	11	11
	平均値(標準偏差)		111.8 (18.93)	112.7 (24.49)	0.8 (15.27)	0.6 (13.02)
	中央値		111.7	116.1	0.0	0.0
	最小値 - 最大値		68 - 135	65 - 149	-23 - 20	-18 - 17
	平均値の 95% CI		(99.1, 124.6)	(96.2, 129.1)	(-9.4, 11.1)	(-8.1, 9.4)
24 週後	症例数		9	9	9	9
	平均値(標準偏差)		111.0 (20.80)	112.9 (24.29)	1.9 (10.76)	1.7 (9.21)
	中央値		111.7	116.1	2.1	3.1
	最小値 - 最大値		68 - 135	70 - 149	-12 - 16	-11 - 14
	平均値の 95% CI		(95.0, 127.0)	(94.3, 131.6)	(-6.4, 10.2)	(-5.4, 8.8)
52 週後	症例数		8	8	8	8
	平均値(標準偏差)		108.5 (20.69)	107.9 (24.55)	-0.6 (14.83)	-0.6 (12.97)
	中央値		110.3	111.8	-5.0	-5.7
	最小値 - 最大値		68 - 135	64 - 140	-15 - 29	-12 - 26
	平均値の 95% CI		(91.2, 125.8)	(87.4, 128.4)	(-13.0, 11.8)	(-11.5, 10.2)
中止時	症例数		3	3	3	3
	平均値(標準偏差)		149.4 (23.78)	157.5 (35.88)	8.1 (19.67)	5.0 (11.83)
	中央値		159.3	150.6	3.3	2.7
	最小値 - 最大値		122 - 167	126 - 196	-9 - 30	-5 - 18
	平均値の 95% CI		(90.3, 208.5)	(68.4, 246.7)	(-40.7, 57.0)	(-24.3, 34.4)
最終評価時	症例数		13	13	13	13
	平均値(標準偏差)		119.7 (25.87)	120.5 (32.56)	0.8 (14.67)	0.2 (11.55)
	中央値		117.2	119.0	-3.9	-5.5
	最小値 - 最大値		68 - 167	64 - 196	-15 - 30	-12 - 26
	平均値の 95% CI		(104.1, 135.3)	(100.8, 140.2)	(-8.0, 9.7)	(-6.8, 7.1)

項目	評価時期	要約統計量	測定値			
			本剤投与開始時	本剤投与後	変化量*1	変化率*2
尿蛋白/クレアチニン比	投与開始時	症例数	0	--	--	--
		平均値 (標準偏差)	- (-)	--	--	--
		中央値	-	--	--	--
		最小値 - 最大値	---	--	--	--
		平均値の 95% CI	(NE, NE)	(NE, NE)	(NE, NE)	(NE, NE)
	4 週後	症例数	0	0	0	0
		平均値 (標準偏差)	- (-)	- (-)	- (-)	- (-)
		中央値	-	-	-	-
		最小値 - 最大値	---	---	---	---
		平均値の 95% CI	(NE, NE)	(NE, NE)	(NE, NE)	(NE, NE)
	12 週後	症例数	0	0	0	0
		平均値 (標準偏差)	- (-)	- (-)	- (-)	- (-)
		中央値	-	-	-	-
		最小値 - 最大値	---	---	---	---
		平均値の 95% CI	(NE, NE)	(NE, NE)	(NE, NE)	(NE, NE)
	24 週後	症例数	0	0	0	0
		平均値 (標準偏差)	- (-)	- (-)	- (-)	- (-)
		中央値	-	-	-	-
		最小値 - 最大値	---	---	---	---
		平均値の 95% CI	(NE, NE)	(NE, NE)	(NE, NE)	(NE, NE)
	52 週後	症例数	0	0	0	0
		平均値 (標準偏差)	- (-)	- (-)	- (-)	- (-)
		中央値	-	-	-	-
		最小値 - 最大値	---	---	---	---
		平均値の 95% CI	(NE, NE)	(NE, NE)	(NE, NE)	(NE, NE)
	中止時	症例数	0	0	0	0
		平均値 (標準偏差)	- (-)	- (-)	- (-)	- (-)
中央値		-	-	-	-	
最小値 - 最大値		---	---	---	---	
平均値の 95% CI		(NE, NE)	(NE, NE)	(NE, NE)	(NE, NE)	
最終評価時	症例数	0	0	0	0	
	平均値 (標準偏差)	- (-)	- (-)	- (-)	- (-)	
	中央値	-	-	-	-	
	最小値 - 最大値	---	---	---	---	
	平均値の 95% CI	(NE, NE)	(NE, NE)	(NE, NE)	(NE, NE)	

Source: LB_T001-1-1

NE : not estimable

*1 変化量：各評価時期の測定値 - 本剤投与開始時の測定値

*2 変化率：(各評価時期の測定値 - 本剤投与開始時の測定値) / 本剤投与開始時の測定値 × 100
本剤投与開始時及び最終評価時の測定値がある症例を対象とした。

Table 3-31 移植日から本剤投与開始までの経過期間別の腎機能検査値の推移（2歳以上18歳未満）（安全性解析対象症例）

項目	評価時期	測定値/変化量*	要約統計量	移植日から本剤投与開始までの経過期間			
				12週以下	12週超		
eGFR(mL/min/1.73 m ²)	投与開始時	測定値	症例数	2	11		
			平均値 (標準偏差)	101.0 (11.04)	123.1 (26.62)		
			中央値	101.0	122.2		
			最小値 - 最大値	93 - 109	68 - 167		
	4週後	測定値	症例数	2	6		
			平均値 (標準偏差)	96.9 (27.75)	138.6 (43.57)		
			中央値	96.9	144.8		
			最小値 - 最大値	77 - 117	64 - 196		
		変化量	症例数	2	6		
			平均値 (標準偏差)	-4.1 (16.71)	10.0 (19.24)		
			中央値	-4.1	2.3		
			最小値 - 最大値	-16 - 8	-9 - 38		
		平均値の95% CI			(-154.3, 146.0)	(-10.2, 30.2)	
			12週後	測定値	症例数	2	9
					平均値 (標準偏差)	109.3 (22.78)	113.4 (26.11)
					中央値	109.3	116.1
	最小値 - 最大値	93 - 125			65 - 149		
	変化量	症例数	2	9			
		平均値 (標準偏差)	8.3 (11.75)	-0.8 (16.03)			
		中央値	8.3	-2.9			
最小値 - 最大値		0 - 17	-23 - 20				
平均値の95% CI			(-97.2, 113.8)	(-13.2, 11.5)			
	24週後	測定値	症例数	1	8		
			平均値 (標準偏差)	96.6 (-)	115.0 (25.13)		
			中央値	96.6	121.7		
最小値 - 最大値			97 - 97	70 - 149			
変化量	症例数	1	8				
	平均値 (標準偏差)	3.3 (-)	1.7 (11.49)				
	中央値	3.3	1.1				
	最小値 - 最大値	3 - 3	-12 - 16				
平均値の95% CI			(NE, NE)	(-7.9, 11.3)			
	52週後	測定値	症例数	2	6		
			平均値 (標準偏差)	97.6 (18.51)	111.3 (26.81)		
			中央値	97.6	116.0		
最小値 - 最大値			84 - 111	64 - 140			
変化量	症例数	2	6				
	平均値 (標準偏差)	-3.5 (7.47)	0.3 (17.10)				
	中央値	-3.5	-5.0				

項目	評価時期	測定値/変化量*	要約統計量	移植日から本剤投与開始までの経過期間	
				12週以下	12週超
			最小値 - 最大値	-9 - 2	-15 - 29
			平均値の95% CI	(-70.6, 63.7)	(-17.6, 18.3)
	中止時	測定値	症例数	0	3
			平均値 (標準偏差)	- (-)	157.5 (35.88)
			中央値	-	150.6
			最小値 - 最大値	---	126 - 196
		変化量	症例数	0	3
			平均値 (標準偏差)	- (-)	8.1 (19.67)
			中央値	-	3.3
			最小値 - 最大値	---	-9 - 30
			平均値の95% CI	(NE, NE)	(-40.7, 57.0)
	最終評価時	測定値	症例数	2	11
			平均値 (標準偏差)	97.6 (18.51)	124.7 (33.36)
			中央値	97.6	125.6
			最小値 - 最大値	84 - 111	64 - 196
		変化量	症例数	2	11
			平均値 (標準偏差)	-3.5 (7.47)	1.6 (15.76)
			中央値	-3.5	-3.9
			最小値 - 最大値	-9 - 2	-15 - 30
			平均値の95% CI	(-70.6, 63.7)	(-9.0, 12.2)
尿蛋白/クレアチニン比	投与開始時	測定値	症例数	0	0
			平均値 (標準偏差)	- (-)	- (-)
			中央値	-	-
			最小値 - 最大値	---	---
	4週後	測定値	症例数	0	0
			平均値 (標準偏差)	- (-)	- (-)
			中央値	-	-
			最小値 - 最大値	---	---
		変化量	症例数	0	0
			平均値 (標準偏差)	- (-)	- (-)
			中央値	-	-
			最小値 - 最大値	---	---
			平均値の95% CI	(NE, NE)	(NE, NE)
	12週後	測定値	症例数	0	0
			平均値 (標準偏差)	- (-)	- (-)
			中央値	-	-
			最小値 - 最大値	---	---
		変化量	症例数	0	0
			平均値 (標準偏差)	- (-)	- (-)
			中央値	-	-

項目	評価時期	測定値/変化量*	要約統計量	移植日から本剤投与開始までの経過期間	
				12 週以下	12 週超
			最小値 - 最大値	---	---
			平均値の 95% CI	(NE, NE)	(NE, NE)
	24 週後	測定値	症例数	0	0
			平均値 (標準偏差)	- (-)	- (-)
			中央値	-	-
			最小値 - 最大値	---	---
		変化量	症例数	0	0
			平均値 (標準偏差)	- (-)	- (-)
			中央値	-	-
			最小値 - 最大値	---	---
			平均値の 95% CI	(NE, NE)	(NE, NE)
	52 週後	測定値	症例数	0	0
			平均値 (標準偏差)	- (-)	- (-)
			中央値	-	-
			最小値 - 最大値	---	---
		変化量	症例数	0	0
			平均値 (標準偏差)	- (-)	- (-)
			中央値	-	-
			最小値 - 最大値	---	---
			平均値の 95% CI	(NE, NE)	(NE, NE)
	中止時	測定値	症例数	0	0
			平均値 (標準偏差)	- (-)	- (-)
			中央値	-	-
			最小値 - 最大値	---	---
		変化量	症例数	0	0
			平均値 (標準偏差)	- (-)	- (-)
			中央値	-	-
			最小値 - 最大値	---	---
			平均値の 95% CI	(NE, NE)	(NE, NE)
	最終評価時	測定値	症例数	0	0
			平均値 (標準偏差)	- (-)	- (-)
			中央値	-	-
			最小値 - 最大値	---	---
		変化量	症例数	0	0
			平均値 (標準偏差)	- (-)	- (-)
			中央値	-	-
			最小値 - 最大値	---	---
			平均値の 95% CI	(NE, NE)	(NE, NE)

Source: LB_T002-1-1

NE : not estimable

* 本剤投与開始時からの変化量 (各評価時期の測定値 - 本剤投与開始時の測定値)

本剤投与開始時及び最終評価時の測定値がある症例を対象とした。

Table 3-32 併用免疫抑制剤別の腎機能検査値の推移（2歳以上18歳未満）（安全性解析対象症例）

項目	評価時期	測定値/ 変化量*	要約統計量	併用免疫抑制剤					
				タクロリムス	シクロスポリン	タクロリムス/ シクロスポリン の どちらも使用	タクロリムス/ クロスポリン の いずれも未使用		
eGFR(mL/min/1.73 m ²)	投与開始時	測定値	症例数	12	1	0	0		
			平均値(標準偏差)	116.4 (23.99)	159.3 (-)	- (-)	- (-)		
			中央値	114.4	159.3	-	-		
			最小値 - 最大値	68 - 167	159 - 159	---	---		
	4 週後	測定値	症例数	7	1	0	0		
				平均値(標準偏差)	125.0 (45.28)	150.6 (-)	- (-)	- (-)	
				中央値	126.8	150.6	-	-	
				最小値 - 最大値	64 - 196	151 - 151	---	---	
		変化量	症例数	7	1	0	0		
				平均値(標準偏差)	8.6 (19.00)	-8.7 (-)	- (-)	- (-)	
				中央値	4.5	-8.7	-	-	
				最小値 - 最大値	-16 - 38	-9 - -9	---	---	
			平均値の 95% CI	(-9.0, 26.2)	(NE, NE)	(NE, NE)	(NE, NE)		
		12 週後	測定値	症例数	11	0	0	0	
					平均値(標準偏差)	112.7 (24.49)	- (-)	- (-)	- (-)
					中央値	116.1	-	-	-
				最小値 - 最大値	65 - 149	---	---	---	
	変化量		症例数	11	0	0	0		
				平均値(標準偏差)	0.8 (15.27)	- (-)	- (-)	- (-)	
				中央値	0.0	-	-	-	
				最小値 - 最大値	-23 - 20	---	---	---	
			平均値の 95% CI	(-9.4, 11.1)	(NE, NE)	(NE, NE)	(NE, NE)		
	24 週後		測定値	症例数	9	0	0	0	

項目	評価時期	測定値/ 変化量*	要約統計量	併用免疫抑制剤			
				タクロリムス	シクロスポリン	タクロリムス/ シクロスポリン の どちらも使用	タクロリムス/ シクロスポリン の いずれも未使用
			平均値 (標準 偏差)	112.9 (24.29)	- (-)	- (-)	- (-)
			中央値	116.1	-	-	-
			最小値 - 最大 値	70 - 149	---	---	---
		変化量	症例数	9	0	0	0
			平均値 (標準 偏差)	1.9 (10.76)	- (-)	- (-)	- (-)
			中央値	2.1	-	-	-
			最小値 - 最大 値	-12 - 16	---	---	---
			平均値の 95% CI	(-6.4, 10.2)	(NE, NE)	(NE, NE)	(NE, NE)
52 週後	測定値		症例数	8	0	0	0
			平均値 (標準 偏差)	107.9 (24.55)	- (-)	- (-)	- (-)
			中央値	111.8	-	-	-
			最小値 - 最大 値	64 - 140	---	---	---
		変化量	症例数	8	0	0	0
			平均値 (標準 偏差)	-0.6 (14.83)	- (-)	- (-)	- (-)
			中央値	-5.0	-	-	-
			最小値 - 最大 値	-15 - 29	---	---	---
			平均値の 95% CI	(-13.0, 11.8)	(NE, NE)	(NE, NE)	(NE, NE)
中止時	測定値		症例数	2	1	0	0
			平均値 (標準 偏差)	161.0 (50.05)	150.6 (-)	- (-)	- (-)
			中央値	161.0	150.6	-	-
			最小値 - 最大 値	126 - 196	151 - 151	---	---
		変化量	症例数	2	1	0	0
			平均値 (標準 偏差)	16.5 (18.70)	-8.7 (-)	- (-)	- (-)
			中央値	16.5	-8.7	-	-
			最小値 - 最大 値	3 - 30	-9 - -9	---	---
			平均値の 95% CI	(-151.4, 184.5)	(NE, NE)	(NE, NE)	(NE, NE)

項目	評価時期	測定値/ 変化量*	要約統計量	併用免疫抑制剤				
				タクロリムス	シクロスポリン	タクロリムス/ シクロスポリン の どちらも使用	タクロリムス/ シクロスポリン の いずれも未使用	
	最終評価時	測定値	症例数	12	1	0	0	
			平均値 (標準偏差)	118.0 (32.67)	150.6 (-)	- (-)	- (-)	
			中央値	116.0	150.6	-	-	
			最小値 - 最大値	64 - 196	151 - 151	---	---	
		変化量	症例数	12	1	0	0	
			平均値 (標準偏差)	1.6 (15.03)	-8.7 (-)	- (-)	- (-)	
			中央値	-1.9	-8.7	-	-	
			最小値 - 最大値	-15 - 30	-9 - -9	---	---	
			平均値の 95% CI	(-7.9, 11.2)	(NE, NE)	(NE, NE)	(NE, NE)	
	尿蛋白/クレアチニン比	投与開始時	測定値	症例数	0	0	0	0
				平均値 (標準偏差)	- (-)	- (-)	- (-)	- (-)
				中央値	-	-	-	-
最小値 - 最大値				---	---	---	---	
4 週後		測定値	症例数	0	0	0	0	
			平均値 (標準偏差)	- (-)	- (-)	- (-)	- (-)	
			中央値	-	-	-	-	
			最小値 - 最大値	---	---	---	---	
		変化量	症例数	0	0	0	0	
			平均値 (標準偏差)	- (-)	- (-)	- (-)	- (-)	
			中央値	-	-	-	-	
			最小値 - 最大値	---	---	---	---	
		平均値の 95% CI	(NE, NE)	(NE, NE)	(NE, NE)	(NE, NE)		
12 週後	測定値	症例数	0	0	0	0		
		平均値 (標準偏差)	- (-)	- (-)	- (-)	- (-)		
		中央値	-	-	-	-		
		最小値 - 最大値	---	---	---	---		

項目	評価時期	測定値/ 変化量*	要約統計量	併用免疫抑制剤			
				タクロリムス	シクロスポリン	タクロリムス/ シクロスポリン の どちらも使用	タクロリムス/ シクロスポリン の いずれも未使用
		変化量	症例数	0	0	0	0
			平均値 (標準 偏差)	- (-)	- (-)	- (-)	- (-)
			中央値	-	-	-	-
			最小値 - 最大 値	---	---	---	---
			平均値の 95% CI	(NE, NE)	(NE, NE)	(NE, NE)	(NE, NE)
	24 週後	測定値	症例数	0	0	0	0
			平均値 (標準 偏差)	- (-)	- (-)	- (-)	- (-)
			中央値	-	-	-	-
			最小値 - 最大 値	---	---	---	---
		変化量	症例数	0	0	0	0
			平均値 (標準 偏差)	- (-)	- (-)	- (-)	- (-)
			中央値	-	-	-	-
			最小値 - 最大 値	---	---	---	---
			平均値の 95% CI	(NE, NE)	(NE, NE)	(NE, NE)	(NE, NE)
	52 週後	測定値	症例数	0	0	0	0
			平均値 (標準 偏差)	- (-)	- (-)	- (-)	- (-)
			中央値	-	-	-	-
			最小値 - 最大 値	---	---	---	---
		変化量	症例数	0	0	0	0
			平均値 (標準 偏差)	- (-)	- (-)	- (-)	- (-)
			中央値	-	-	-	-
			最小値 - 最大 値	---	---	---	---
			平均値の 95% CI	(NE, NE)	(NE, NE)	(NE, NE)	(NE, NE)
	中止時	測定値	症例数	0	0	0	0
			平均値 (標準 偏差)	- (-)	- (-)	- (-)	- (-)
			中央値	-	-	-	-

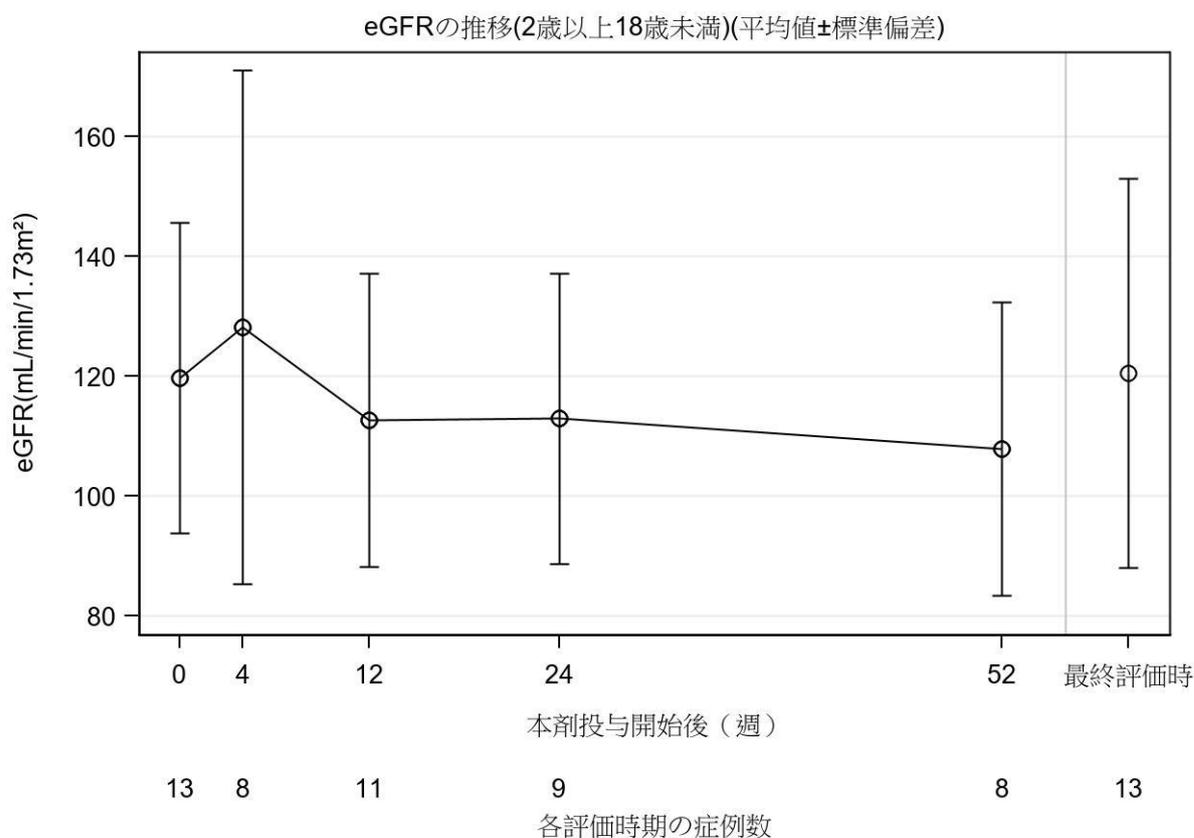
項目	評価時期	測定値/ 変化量*	要約統計量	併用免疫抑制剤			
				タクロリムス	シクロスポリン	タクロリムス/ シクロスポリン の どちらも使用	タクロリムス/ シクロスポリン の いずれも未使用
			最小値 - 最大 値	---	---	---	---
		変化量	症例数	0	0	0	0
			平均値 (標準 偏差)	- (-)	- (-)	- (-)	- (-)
			中央値	-	-	-	-
			最小値 - 最大 値	---	---	---	---
			平均値の 95% CI	(NE, NE)	(NE, NE)	(NE, NE)	(NE, NE)
	最終評価時	測定値	症例数	0	0	0	0
			平均値 (標準 偏差)	- (-)	- (-)	- (-)	- (-)
			中央値	-	-	-	-
			最小値 - 最大 値	---	---	---	---
		変化量	症例数	0	0	0	0
			平均値 (標準 偏差)	- (-)	- (-)	- (-)	- (-)
			中央値	-	-	-	-
			最小値 - 最大 値	---	---	---	---
			平均値の 95% CI	(NE, NE)	(NE, NE)	(NE, NE)	(NE, NE)

Source: LB_T002-2-1

NE : not estimable

* 本剤投与開始時からの変化量 (各評価時期の測定値 - 本剤投与開始時の測定値)
本剤投与開始時及び最終評価時の測定値がある症例を対象とした。

Figure 3-4 eGFRの推移（2歳以上18歳未満）（安全性解析対象症例）



Source: LinePlot_F001-1-1

本剤投与開始時及び最終評価時の測定値がある症例を対象とした。

最終評価時の投与開始日からの期間（日）

平均値（標準偏差）：266.0 (143.57)

3.7.4.2 成人（18歳以上）

成人（18歳以上）について、腎機能検査値の推移を Table 3-33、移植日から本剤投与開始までの経過期間別の腎機能検査値の推移を Table 3-34、eGFRの推移を Figure 3-5、eGFRの変化量の推移を Figure 7-2、尿蛋白/クレアチニン比の推移を Figure 3-6 に示す。

投与開始時の eGFR（平均値）は 77.2 mL/min/1.73 m² で、本剤投与開始 4～52 週後までに 76.7～81.6 mL/min/1.73 m² の幅でほぼ一定に推移した。移植から本剤投与までの経過期間別 eGFR の変化量（平均値）は、新規患者 -6.6～5.4 mL/min/1.73 m² 及び維持期患者 1.5～4.9 mL/min/1.73 m² であり、新規患者及び維持期患者でも eGFR の顕著な低下は認められなかった。

投与開始時の蛋白尿/クレアチニン比（平均値）は 0.25 で、本剤投与開始 12 週後以降は本剤投与前に比べて高く推移したが（12 週後 0.69, 24 週後 0.82, 52 週後 0.58）、顕著な増加傾向は認められなかった。

併用免疫抑制剤別の腎機能検査値の推移を Table 3-35 に示す。

併用免疫抑制剤別では、移植から本剤投与までの経過期間別 eGFR の平均値の変化量は、タクロリムス併用で-1.1~7.0 mL/min/1.73 m²、シクロスポリン併用で-5.1~13.6 mL/min/1.73 m² であり、腎機能は維持されていた。シクロスポリン併用は症例数が少なく評価は限定的であった。

Table 3-33 腎機能検査値の推移（18 歳以上）（安全性解析対象症例）

項目	評価時期	要約統計量	測定値			
			本剤投与開始時	本剤投与後	変化量*1	変化率*2
eGFR(mL/min/1.73 m ²) 投与開始時	症例数		99	--	--	--
	平均値 (標準偏差)		77.2 (37.71)	--	--	--
	中央値		67.1	--	--	--
	最小値 - 最大値		15 - 229	--	--	--
4 週後	症例数		71	71	71	71
	平均値 (標準偏差)		73.9 (39.68)	76.7 (34.65)	2.8 (19.18)	10.7 (29.60)
	中央値		63.3	70.0	4.9	7.4
	最小値 - 最大値		15 - 229	21 - 182	-73 - 58	-40 - 130
	平均値の 95% CI		(64.5, 83.3)	(68.5, 84.9)	(-1.8, 7.3)	(3.7, 17.7)
12 週後	症例数		89	89	89	89
	平均値 (標準偏差)		77.5 (37.96)	81.6 (36.86)	4.1 (23.59)	12.0 (31.85)
	中央値		67.4	73.7	5.0	7.2
	最小値 - 最大値		15 - 229	23 - 287	-112 - 119	-49 - 166
	平均値の 95% CI		(69.5, 85.5)	(73.8, 89.4)	(-0.9, 9.0)	(5.2, 18.7)
24 週後	症例数		80	80	80	80
	平均値 (標準偏差)		76.9 (40.35)	80.0 (36.55)	3.1 (25.46)	12.5 (35.07)
	中央値		66.6	75.4	4.8	6.7
	最小値 - 最大値		15 - 229	22 - 244	-151 - 75	-66 - 169
	平均値の 95% CI		(67.9, 85.9)	(71.9, 88.1)	(-2.6, 8.8)	(4.7, 20.3)
52 週後	症例数		66	66	66	66
	平均値 (標準偏差)		79.6 (41.76)	78.5 (35.90)	-1.1 (26.80)	7.0 (33.35)
	中央値		67.3	70.5	4.0	7.6
	最小値 - 最大値		15 - 229	26 - 195	-156 - 51	-68 - 160
	平均値の 95% CI		(69.3, 89.8)	(69.7, 87.3)	(-7.6, 5.5)	(-1.2, 15.2)
中止時	症例数		21	21	21	21
	平均値 (標準偏差)		73.0 (25.91)	76.0 (29.27)	3.0 (22.42)	8.2 (34.96)
	中央値		65.2	70.2	7.1	8.1
	最小値 - 最大値		28 - 128	28 - 138	-40 - 45	-37 - 105
	平均値の 95% CI		(61.2, 84.8)	(62.7, 89.3)	(-7.2, 13.2)	(-7.7, 24.1)
最終評価時	症例数		99	99	99	99
	平均値 (標準偏差)		77.2 (37.71)	78.2 (33.43)	0.9 (24.01)	8.4 (32.62)
	中央値		67.1	71.7	4.4	7.8
	最小値 - 最大値		15 - 229	25 - 195	-156 - 51	-68 - 160

項目	評価時期	要約統計量	測定値			
			本剤投与開始時	本剤投与後	変化量*1	変化率*2
		平均値の 95% CI	(69.7, 84.7)	(71.5, 84.8)	(-3.8, 5.7)	(1.9, 14.9)
尿蛋白/クレアチニン比	投与開始時	症例数	28	--	--	--
		平均値 (標準偏差)	0.25 (0.456)	--	--	--
		中央値	0.09	--	--	--
		最小値 - 最大値	0.0 - 2.3	--	--	--
	4 週後	症例数	14	14	14	14
		平均値 (標準偏差)	0.14 (0.153)	0.23 (0.339)	0.09 (0.205)	50.12 (122.501)
		中央値	0.09	0.12	0.00	0.00
		最小値 - 最大値	0.0 - 0.5	0.0 - 1.2	-0.1 - 0.7	-58.7 - 411.9
		平均値の 95% CI	(0.05, 0.23)	(0.04, 0.43)	(-0.03, 0.21)	(-20.61, 120.85)
	12 週後	症例数	23	23	23	23
		平均値 (標準偏差)	0.25 (0.486)	0.69 (1.941)	0.44 (1.476)	126.41 (223.474)
		中央値	0.09	0.11	0.02	29.08
		最小値 - 最大値	0.0 - 2.3	0.0 - 9.3	-0.1 - 7.0	-80.0 - 719.3
		平均値の 95% CI	(0.04, 0.46)	(-0.15, 1.53)	(-0.20, 1.08)	(29.77, 223.04)
	24 週後	症例数	22	22	22	22
		平均値 (標準偏差)	0.28 (0.505)	0.82 (2.110)	0.53 (1.645)	154.83 (295.608)
		中央値	0.11	0.15	0.02	61.48
		最小値 - 最大値	0.0 - 2.3	0.0 - 9.9	-0.1 - 7.6	-36.1 - 1322.1
		平均値の 95% CI	(0.06, 0.51)	(-0.12, 1.75)	(-0.20, 1.26)	(23.77, 285.90)
	52 週後	症例数	15	15	15	15
平均値 (標準偏差)		0.26 (0.576)	0.58 (1.630)	0.33 (1.060)	122.43 (195.609)	
中央値		0.11	0.18	0.05	45.34	
最小値 - 最大値		0.0 - 2.3	0.0 - 6.5	-0.1 - 4.1	-67.6 - 619.6	
平均値の 95% CI		(-0.06, 0.58)	(-0.32, 1.49)	(-0.26, 0.91)	(14.10, 230.75)	
中止時	症例数	4	4	4	4	
	平均値 (標準偏差)	0.27 (0.240)	0.74 (1.097)	0.47 (0.928)	84.04 (206.195)	
	中央値	0.28	0.30	0.05	9.59	
	最小値 - 最大値	0.0 - 0.5	0.0 - 2.3	-0.1 - 1.9	-70.9 - 387.8	
	平均値の 95% CI	(-0.11, 0.65)	(-1.00, 2.49)	(-1.00, 1.95)	(-244.06, 412.14)	
最終評価時	症例数	28	28	28	28	
	平均値 (標準偏差)	0.25 (0.456)	0.55 (1.258)	0.30 (0.852)	155.96 (286.204)	
	中央値	0.09	0.18	0.05	43.33	

項目	評価時期	要約統計量	測定値			
			本剤投与開始時	本剤投与後	変化量*1	変化率*2
		最小値 - 最大値	0.0 - 2.3	0.0 - 6.5	-0.1 - 4.1	-67.6 - 1322.1
		平均値の 95% CI	(0.07, 0.43)	(0.06, 1.04)	(-0.03, 0.63)	(44.98, 266.94)

Source: LB_T001-1-2

*1 変化量：各評価時期の測定値 - 本剤投与開始時の測定値

*2 変化率：(各評価時期の測定値 - 本剤投与開始時の測定値) / 本剤投与開始時の測定値 × 100
本剤投与開始時及び最終評価時の測定値がある症例を対象とした。

Table 3-34 移植日から本剤投与開始までの経過期間別の腎機能検査値の推移（18歳以上）（安全性解析対象症例）

項目	評価時期	測定値／変化量*	要約統計量	移植日から本剤投与開始までの経過期間				
				12週以下	12週超			
eGFR(mL/min/1.73 m ²) 投与開始時	測定値	症例数		30	69			
		平均値 (標準偏差)		72.6 (45.42)	79.2 (34.00)			
		中央値		60.5	68.4			
		最小値 - 最大値		15 - 229	20 - 182			
	4週後	測定値	症例数		26	45		
			平均値 (標準偏差)		69.0 (31.95)	81.1 (35.70)		
			中央値		59.3	71.5		
			最小値 - 最大値		32 - 156	21 - 182		
	4週後	変化量	症例数		26	45		
			平均値 (標準偏差)		-0.6 (30.01)	4.7 (7.96)		
			中央値		5.5	4.8		
			最小値 - 最大値		-73 - 58	-12 - 33		
	4週後	平均値の 95% CI			(-12.7, 11.5)	(2.3, 7.1)		
			12週後	測定値	症例数		28	61
					平均値 (標準偏差)		79.7 (47.14)	82.5 (31.47)
					中央値		71.7	75.7
	最小値 - 最大値				23 - 287	23 - 183		
	12週後	変化量	症例数		28	61		
			平均値 (標準偏差)		5.4 (37.64)	3.4 (13.31)		
			中央値		10.2	4.6		
最小値 - 最大値				-112 - 119	-38 - 35			
12週後	平均値の 95% CI			(-9.2, 20.0)	(0.0, 6.8)			
		24週後	測定値	症例数		27	53	
				平均値 (標準偏差)		73.2 (41.83)	83.5 (33.46)	
				中央値		63.2	76.5	
最小値 - 最大値				22 - 244	25 - 183			
24週後	変化量	症例数		27	53			

項目	評価時期	測定値/変化量*	要約統計量	移植日から本剤投与開始までの経過期間	
				12週以下	12週超
			平均値 (標準偏差)	-0.5 (40.71)	4.9 (12.09)
			中央値	0.0	5.6
			最小値 - 最大値	-151 - 75	-25 - 32
			平均値の95% CI	(-16.6, 15.6)	(1.6, 8.3)
	52週後	測定値	症例数	21	45
			平均値 (標準偏差)	70.4 (35.18)	82.3 (36.00)
			中央値	67.4	74.8
			最小値 - 最大値	30 - 189	26 - 195
		変化量	症例数	21	45
			平均値 (標準偏差)	-6.6 (41.71)	1.5 (15.78)
			中央値	4.5	4.0
			最小値 - 最大値	-156 - 51	-34 - 35
			平均値の95% CI	(-25.6, 12.4)	(-3.2, 6.3)
	中止時	測定値	症例数	8	13
			平均値 (標準偏差)	71.8 (22.10)	78.5 (33.53)
			中央値	68.0	78.2
			最小値 - 最大値	39 - 113	28 - 138
		変化量	症例数	8	13
			平均値 (標準偏差)	5.3 (28.28)	1.6 (19.12)
			中央値	10.4	4.4
			最小値 - 最大値	-32 - 45	-40 - 25
			平均値の95% CI	(-18.4, 28.9)	(-9.9, 13.2)
	最終評価時	測定値	症例数	30	69
			平均値 (標準偏差)	71.0 (30.76)	81.2 (34.27)
			中央値	67.7	74.8
			最小値 - 最大値	30 - 189	25 - 195
		変化量	症例数	30	69
			平均値 (標準偏差)	-1.6 (37.50)	2.0 (15.06)
			中央値	5.4	4.1
			最小値 - 最大値	-156 - 51	-34 - 35
			平均値の95% CI	(-15.6, 12.4)	(-1.6, 5.7)
尿蛋白/クレアチニン比	投与開始時	測定値	症例数	4	24
			平均値 (標準偏差)	0.24 (0.168)	0.25 (0.490)
			中央値	0.19	0.08
			最小値 - 最大値	0.1 - 0.5	0.0 - 2.3
	4週後	測定値	症例数	2	12
			平均値 (標準偏差)	0.64 (0.717)	0.17 (0.232)
			中央値	0.64	0.07
			最小値 - 最大値	0.1 - 1.2	0.0 - 0.8
		変化量	症例数	2	12

項目	評価時期	測定値／変化量*	要約統計量	移植日から本剤投与開始までの経過期間	
				12週以下	12週超
			平均値 (標準偏差)	0.33 (0.496)	0.05 (0.124)
			中央値	0.33	0.00
			最小値 - 最大値	0.0 - 0.7	-0.1 - 0.3
			平均値の95% CI	(-4.13, 4.79)	(-0.03, 0.13)
	12週後	測定値	症例数	4	19
			平均値 (標準偏差)	0.37 (0.291)	0.76 (2.136)
			中央値	0.35	0.10
			最小値 - 最大値	0.1 - 0.7	0.0 - 9.3
		変化量	症例数	4	19
			平均値 (標準偏差)	0.13 (0.317)	0.50 (1.619)
			中央値	0.03	0.02
			最小値 - 最大値	-0.1 - 0.6	-0.1 - 7.0
			平均値の95% CI	(-0.37, 0.64)	(-0.28, 1.28)
	24週後	測定値	症例数	3	19
			平均値 (標準偏差)	0.48 (0.597)	0.87 (2.265)
			中央値	0.15	0.16
			最小値 - 最大値	0.1 - 1.2	0.0 - 9.9
		変化量	症例数	3	19
			平均値 (標準偏差)	0.32 (0.662)	0.57 (1.761)
			中央値	-0.04	0.02
			最小値 - 最大値	-0.1 - 1.1	-0.1 - 7.6
			平均値の95% CI	(-1.32, 1.97)	(-0.28, 1.42)
	52週後	測定値	症例数	2	13
			平均値 (標準偏差)	0.19 (0.131)	0.64 (1.752)
			中央値	0.19	0.18
			最小値 - 最大値	0.1 - 0.3	0.0 - 6.5
		変化量	症例数	2	13
			平均値 (標準偏差)	0.00 (0.082)	0.38 (1.136)
			中央値	0.00	0.05
			最小値 - 最大値	-0.1 - 0.1	-0.1 - 4.1
			平均値の95% CI	(-0.74, 0.73)	(-0.31, 1.06)
	中止時	測定値	症例数	1	3
			平均値 (標準偏差)	0.56 (-)	0.80 (1.335)
			中央値	0.56	0.04
			最小値 - 最大値	0.6 - 0.6	0.0 - 2.3
		変化量	症例数	1	3
			平均値 (標準偏差)	0.09 (-)	0.60 (1.093)
			中央値	0.09	0.00
			最小値 - 最大値	0.1 - 0.1	-0.1 - 1.9
			平均値の95% CI	(NE, NE)	(-2.11, 3.32)

項目	評価時期	測定値/変化量*	要約統計量	移植日から本剤投与開始までの経過期間	
				12週以下	12週超
	最終評価時	測定値	症例数	4	24
			平均値 (標準偏差)	0.53 (0.467)	0.55 (1.353)
			中央値	0.42	0.17
			最小値 - 最大値	0.1 - 1.2	0.0 - 6.5
		変化量	症例数	4	24
			平均値 (標準偏差)	0.29 (0.533)	0.30 (0.902)
			中央値	0.07	0.04
			最小値 - 最大値	-0.1 - 1.1	-0.1 - 4.1
			平均値の95% CI	(-0.56, 1.14)	(-0.08, 0.68)

Source: LB_T002-1-2

NE : not estimable

* 本剤投与開始時からの変化量 (各評価時期の測定値 - 本剤投与開始時の測定値)
本剤投与開始時及び最終評価時の測定値がある症例を対象とした。

Table 3-35 併用免疫抑制剤別の腎機能検査値の推移 (18歳以上) (安全性解析対象症例)

項目	評価時期	測定値/変化量*	要約統計量	併用免疫抑制剤			
				タクロリムス	シクロスポリン	タクロリムス/ シクロスポリン の どちらも使用	タクロリムス/ クロスポリン の いずれも未使用
eGFR(mL/min/1.73 m ²)	投与開始時	測定値	症例数	85	8	2	4
			平均値 (標準偏差)	78.7 (39.06)	68.4 (28.64)	83.7 (49.08)	59.9 (17.93)
			中央値	67.1	72.5	83.7	62.2
			最小値 - 最大値	20 - 229	15 - 108	49 - 118	36 - 79
	4週後	測定値	症例数	66	3	1	1
			平均値 (標準偏差)	78.2 (35.24)	58.4 (21.94)	43.1 (-)	68.9 (-)
			中央値	70.5	61.6	43.1	68.9
			最小値 - 最大値	21 - 182	35 - 79	43 - 43	69 - 69
		変化量	症例数	66	3	1	1
			平均値 (標準偏差)	2.8 (19.69)	10.0 (8.83)	-5.9 (-)	-10.0 (-)
			中央値	5.0	7.7	-5.9	-10.0
			最小値 - 最大値	-73 - 58	3 - 20	-6 - -6	-10 - -10

項目	評価時期	測定値/ 変化量*	要約統計量	併用免疫抑制剤			
				タクロリムス	シクロスポリン	タクロリムス/ シクロスポリン の どちらも使用	タクロリムス/ シクロスポリン の いずれも未使用
			平均値の 95% CI	(-2.1, 7.6)	(-11.9, 32.0)	(NE, NE)	(NE, NE)
	12 週後	測定値	症例数	77	7	2	3
			平均値 (標準 偏差)	83.7 (38.78)	71.3 (18.14)	67.7 (18.43)	61.5 (12.28)
			中央値	78.1	67.7	67.7	65.5
			最小値 - 最大 値	23 - 287	40 - 93	55 - 81	48 - 71
		変化量	症例数	77	7	2	3
			平均値 (標準 偏差)	5.3 (24.23)	0.3 (13.64)	-15.9 (30.66)	-6.3 (21.65)
			中央値	5.6	-1.8	-15.9	4.8
			最小値 - 最大 値	-112 - 119	-15 - 25	-38 - 6	-31 - 8
			平均値の 95% CI	(-0.2, 10.8)	(-12.3, 12.9)	(-291.4, 259.5)	(-60.1, 47.5)
	24 週後	測定値	症例数	69	6	2	3
			平均値 (標準 偏差)	82.3 (38.30)	66.3 (17.27)	71.8 (32.28)	60.4 (15.67)
			中央値	76.4	74.2	71.8	62.3
			最小値 - 最大 値	22 - 244	41 - 83	49 - 95	44 - 75
		変化量	症例数	69	6	2	3
			平均値 (標準 偏差)	4.1 (25.80)	-5.1 (30.66)	-11.9 (16.80)	6.8 (2.27)
			中央値	5.4	-4.2	-11.9	7.6
			最小値 - 最大 値	-151 - 75	-60 - 26	-24 - 0	4 - 9
			平均値の 95% CI	(-2.1, 10.3)	(-37.3, 27.1)	(-162.8, 139.1)	(1.2, 12.5)
	52 週後	測定値	症例数	59	5	1	1
			平均値 (標準 偏差)	80.2 (37.32)	66.1 (17.08)	48.5 (-)	73.5 (-)
			中央値	71.7	66.4	48.5	73.5
			最小値 - 最大 値	26 - 195	40 - 81	48 - 48	73 - 73
		変化量	症例数	59	5	1	1
			平均値 (標準 偏差)	-1.1 (27.89)	-2.2 (19.43)	-0.5 (-)	7.1 (-)
			中央値	4.1	-7.2	-0.5	7.1

項目	評価時期	測定値/ 変化量*	要約統計量	併用免疫抑制剤			
				タクロリムス	シクロスポリン	タクロリムス/ シクロスポリン の どちらも使用	タクロリムス/ シクロスポリン の いずれも未使用
			最小値 - 最大値	-156 - 51	-27 - 24	0 - 0	7 - 7
			平均値の 95% CI	(-8.4, 6.2)	(-26.3, 21.9)	(NE, NE)	(NE, NE)
	中止時	測定値	症例数	17	1	1	2
			平均値 (標準 偏差)	79.2 (31.39)	63.6 (-)	78.4 (-)	53.7 (6.07)
			中央値	78.0	63.6	78.4	53.7
			最小値 - 最大 値	28 - 138	64 - 64	78 - 78	49 - 58
		変化量	症例数	17	1	1	2
			平均値 (標準 偏差)	7.0 (20.55)	13.6 (-)	-39.9 (-)	-14.7 (20.86)
			中央値	10.3	13.6	-39.9	-14.7
			最小値 - 最大 値	-32 - 45	14 - 14	-40 - -40	-29 - 0
			平均値の 95% CI	(-3.6, 17.6)	(NE, NE)	(NE, NE)	(-202.1, 172.6)
	最終評価時	測定値	症例数	85	8	2	4
			平均値 (標準 偏差)	80.3 (35.09)	67.3 (13.54)	71.5 (32.61)	57.3 (13.27)
			中央値	73.0	66.8	71.5	55.9
			最小値 - 最大 値	25 - 195	40 - 81	48 - 95	44 - 73
		変化量	症例数	85	8	2	4
			平均値 (標準 偏差)	1.6 (25.11)	-1.1 (16.07)	-12.1 (16.47)	-2.6 (17.96)
			中央値	5.0	-4.5	-12.1	5.7
			最小値 - 最大 値	-156 - 51	-27 - 24	-24 - 0	-29 - 8
			平均値の 95% CI	(-3.8, 7.0)	(-14.5, 12.3)	(-160.1, 135.9)	(-31.2, 25.9)
尿蛋白/クレ アチニン比	投与開始時	測定値	症例数	22	3	0	3
			平均値 (標準 偏差)	0.26 (0.494)	0.05 (0.023)	- (-)	0.37 (0.398)
			中央値	0.11	0.05	-	0.26
			最小値 - 最大 値	0.0 - 2.3	0.0 - 0.1	- - -	0.0 - 0.8
	4 週後	測定値	症例数	12	2	0	0
			平均値 (標準 偏差)	0.27 (0.356)	0.03 (0.007)	- (-)	- (-)

項目	評価時期	測定値/ 変化量*	要約統計量	併用免疫抑制剤			
				タクロリムス	シクロスポリン	タクロリムス/ シクロスポリン の どちらも使用	タクロリムス/ シクロスポリン の いずれも未使用
			中央値	0.14	0.03	-	-
			最小値 - 最大値	0.0 - 1.2	0.0 - 0.0	---	---
		変化量	症例数	12	2	0	0
			平均値 (標準偏差)	0.11 (0.218)	-0.01 (0.027)	- (-)	- (-)
			中央値	0.00	-0.01	-	-
			最小値 - 最大値	-0.1 - 0.7	0.0 - 0.0	---	---
			平均値の 95% CI	(-0.03, 0.25)	(-0.25, 0.23)	(NE, NE)	(NE, NE)
	12 週後	測定値	症例数	19	2	0	2
			平均値 (標準偏差)	0.81 (2.123)	0.04 (0.035)	- (-)	0.14 (0.093)
			中央値	0.11	0.04	-	0.14
			最小値 - 最大値	0.0 - 9.3	0.0 - 0.1	---	0.1 - 0.2
		変化量	症例数	19	2	0	2
			平均値 (標準偏差)	0.53 (1.615)	0.00 (0.003)	- (-)	-0.01 (0.064)
			中央値	0.04	0.00	-	-0.01
			最小値 - 最大値	-0.1 - 7.0	0.0 - 0.0	---	-0.1 - 0.0
			平均値の 95% CI	(-0.25, 1.31)	(-0.02, 0.02)	(NE, NE)	(-0.59, 0.56)
	24 週後	測定値	症例数	17	2	0	3
			平均値 (標準偏差)	0.99 (2.382)	0.05 (0.002)	- (-)	0.34 (0.365)
			中央値	0.16	0.05	-	0.19
			最小値 - 最大値	0.0 - 9.9	0.0 - 0.0	---	0.1 - 0.8
		変化量	症例数	17	2	0	3
			平均値 (標準偏差)	0.70 (1.852)	0.00 (0.030)	- (-)	-0.03 (0.060)
			中央値	0.07	0.00	-	-0.05
			最小値 - 最大値	-0.1 - 7.6	0.0 - 0.0	---	-0.1 - 0.0
			平均値の 95% CI	(-0.26, 1.65)	(-0.27, 0.27)	(NE, NE)	(-0.18, 0.12)
	52 週後	測定値	症例数	12	2	0	1

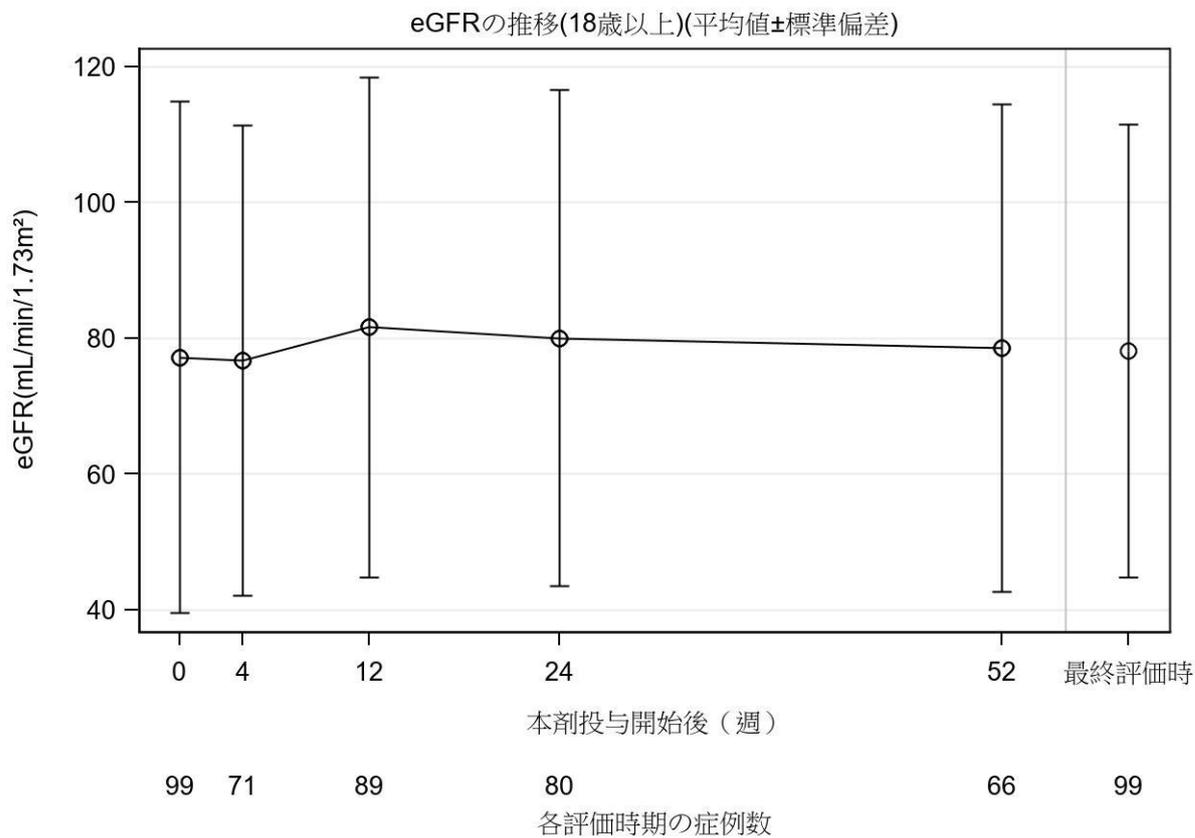
項目	評価時期	測定値/ 変化量*	要約統計量	併用免疫抑制剤			
				タクロリムス	シクロスポリン	タクロリムス/ シクロスポリン の どちらも使用	タクロリムス/ シクロスポリン の いずれも未使用
			平均値 (標準 偏差)	0.70 (1.817)	0.04 (0.025)	- (-)	0.22 (-)
			中央値	0.18	0.04	-	0.22
			最小値 - 最大 値	0.0 - 6.5	0.0 - 0.1	---	0.2 - 0.2
		変化量	症例数	12	2	0	1
			平均値 (標準 偏差)	0.41 (1.179)	0.00 (0.007)	- (-)	-0.04 (-)
			中央値	0.09	0.00	-	-0.04
			最小値 - 最大 値	-0.1 - 4.1	0.0 - 0.0	---	0.0 - 0.0
			平均値の 95% CI	(-0.34, 1.16)	(-0.06, 0.06)	(NE, NE)	(NE, NE)
	中止時	測定値	症例数	3	0	0	1
			平均値 (標準 偏差)	0.98 (1.214)	- (-)	- (-)	0.04 (-)
			中央値	0.56	-	-	0.04
			最小値 - 最大 値	0.0 - 2.3	---	---	0.0 - 0.0
		変化量	症例数	3	0	0	1
			平均値 (標準 偏差)	0.63 (1.069)	- (-)	- (-)	0.00 (-)
			中央値	0.09	-	-	0.00
			最小値 - 最大 値	-0.1 - 1.9	---	---	0.0 - 0.0
			平均値の 95% CI	(-2.02, 3.29)	(NE, NE)	(NE, NE)	(NE, NE)
	最終評価時	測定値	症例数	22	3	0	3
			平均値 (標準 偏差)	0.65 (1.404)	0.04 (0.022)	- (-)	0.35 (0.359)
			中央値	0.19	0.03	-	0.22
			最小値 - 最大 値	0.0 - 6.5	0.0 - 0.1	---	0.1 - 0.8
		変化量	症例数	22	3	0	3
			平均値 (標準 偏差)	0.39 (0.947)	-0.01 (0.016)	- (-)	-0.02 (0.051)
			中央値	0.08	-0.01	-	-0.04
			最小値 - 最大 値	-0.1 - 4.1	0.0 - 0.0	---	-0.1 - 0.0
			平均値の 95% CI	(-0.03, 0.81)	(-0.05, 0.03)	(NE, NE)	(-0.15, 0.11)

Source: LB_T002-2-2

NE : not estimable

* 本剤投与開始時からの変化量（各評価時期の測定値 - 本剤投与開始時の測定値）
 本剤投与開始時及び最終評価時の測定値がある症例を対象とした。

Figure 3-5 eGFR の推移（18 歳以上）（安全性解析対象症例）

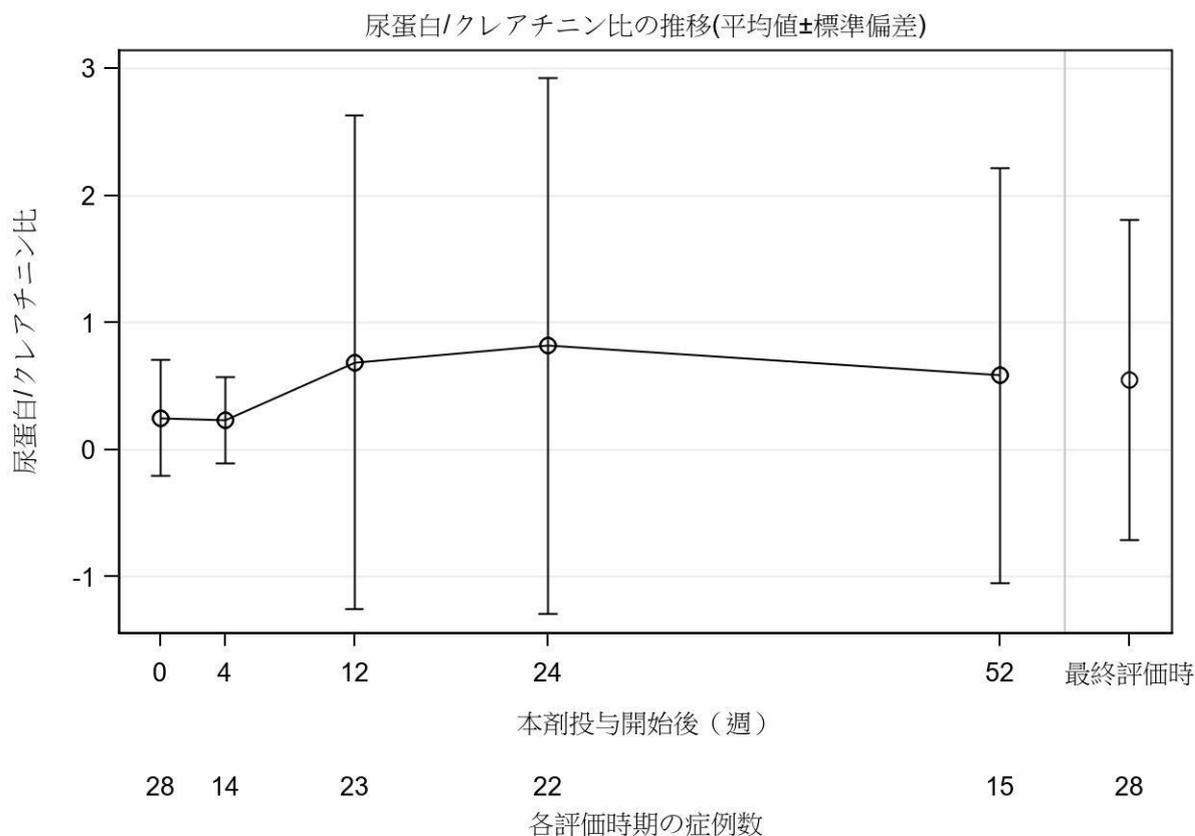


Source: LinePlot_F001-1-2

本剤投与開始時及び最終評価時の測定値がある症例を対象とした。

最終評価時の投与開始日からの期間（日）

平均値（標準偏差）：284.8 (120.03)

Figure 3-6 尿蛋白/クレアチニン比の推移（安全性解析対象症例）

Source: LinePlot_F001-2

本剤投与開始時及び最終評価時の測定値がある症例を対象とした。

最終評価時の投与開始日からの期間（日）
 平均値（標準偏差）：256.7 (121.29)

4 考察

4.1 調査結果の概要

本調査で集積された情報に基づいた結果は、以下のとおりであった。

2018年4月9日より本調査を開始した。調査終了日（データベースロック日、2021年9月30日）までに124例の患者が登録され、全症例の調査票を固定した。全症例が安全性解析対象症例及び有効性解析対象症例で、除外症例はなかった。

登録された124例のうち、新規患者（移植日から本剤投与開始までの経過期間が12週以下）は35例、維持期患者（12週超）は89例で、維持期患者が多く登録された。本剤投与期間（休薬含む）の中央値（範囲）は365.0（6～365）日であり、75.81%（94/124例）の患者が52週以上（1年以上）本剤を継続投与した。

患者の性別は、男性が 55.65% (69/124 例)、女性が 44.35% (55/124 例) であり、男性の割合が高かった。患者の年齢は、15 歳以上 65 歳未満の症例が 65.32% (81/124 例) であったが、15 歳未満の小児 12.90% (16/124 例)、65 歳以上の高齢者 21.77% (27/124 例) も含まれた。

4.1.1 安全性

4.1.1.1 有害事象及び副作用の発現割合

- 安全性解析対象症例 124 例中、有害事象の発現割合は 45.97% (57/124 例) であった。SOC 別で 2 例以上に認められた有害事象は、「胃腸障害」18.55% (23/124 例)、「腎および尿路障害」及び「肝胆道系障害」が各 7.26% (9/124 例)、「感染症および寄生虫症」6.45% (8/124 例)、「代謝および栄養障害」及び「臨床検査」が各 4.84% (6/124 例)、「皮膚および皮下組織障害」及び「一般・全身障害および投与部位の状態」が各 3.23% (4/124 例)、「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）」2.42% (3/124 例)、「神経系障害」、「眼障害」、及び「呼吸器、胸郭および縦隔障害」が各 1.61% (2/124 例) であった。PT 別で、2 例以上に認められた有害事象は、口内炎 16.13% (20/124 例)、肝機能異常及び蛋白尿が各 5.65% (7/124 例)、高コレステロール血症、高脂血症、及び薬物濃度増加が各 2.42% (3/124 例)、腎機能障害及び尿中蛋白陽性が各 1.61% (2/124 例) であった。新規患者及び維持期患者別では、有害事象の発現割合はそれぞれ 42.86% (15/35 例) 及び 47.19% (42/89 例) であった。副作用の発現割合は 37.10% (46/124 例) であった。副作用の発現傾向は、全体集団、新規患者及び維持期患者別でも有害事象の発現傾向と類似していた。
- 重篤な有害事象は 12.90% (16/124 例) に認められ、SOC 別で「感染症および寄生虫症」の発現割合が最も高かった。重篤な副作用は全体で 10 件に発現し、新規患者では 4 件、維持期患者で 6 件であった。いずれも、本剤の作用機序より市販後での発現が予測可能な事象であり、新規患者で発現した腹部膿瘍及び処置後胆汁漏出、並びに維持期患者で発現したエプスタイン・バーウイルス感染症例以外は、本剤の投与中止後に回復又は軽快したことから、適切にリスクが管理されていたと考える。
- 本調査で最も発現割合が高かった有害事象の口内炎 16.13% (20/124 例) は、新規患者 (5.71%, 2/35 例) よりも維持期患者 (20.22%, 18/89 例) での発現割合が高かった。日本人が参加した H2307 試験 (全体 142 例、日本人 16 例) (移植後 12 ヶ月評価時) における有害事象として報告された口内炎の発現割合は 9.9% (14/142 例) であり、また日本人の部分集団での発現割合は 31.3% (5/16 例) であった。腎移植における A1402 調査において有害事象として報告された口内炎は 13.65% (43/315 例) であった。また、心移植における A1401 調査で有害事象として報告された口内炎の発現割合は、17.53% (44/251 例) であった。以上から、本調査で認められた口内炎の発現割合は、肝移植での H2307 試験、腎移植及び心移植での製造販売後調査で報告された発現割合と同程度であった。一般的に口内炎は特発性で多因子性であるが、新規患者と比較して維持期患者で口内炎の発

現リスクに関連する人口統計学的特性及び疾患特性の明確な差は認められなかった（3.3.1項, 3.3.2項）。一方で、前治療の免疫抑制剤のうち、ステロイドとMMFの割合は、新規患者と比較して維持期患者で低かった（3.3.3項）。特に抗炎症効果を有するステロイドは、口内炎の予防又は治療の選択肢の一つとされている（Plewa MC 2021）。がん患者におけるエベロリムスによる口内炎でも、ステロイドを用いた口内炎対策の有用性が報告されている（下川 2018）。一般的に肝移植における免疫抑制療法でのステロイドは、移植術中に静脈内大量投与し、その後は経口投与に切り替えた後に徐々に漸減し、最終的にステロイドを中止することもある。また、近年では移植術中のステロイド静脈内大量投与のみで経口ステロイドを併用しない免疫抑制療法も報告されている（海道 2013）。このため、移植後の経過日数に応じてステロイドが減量される又は投与中止されていると考えられる。本調査でも、前治療のステロイドの併用割合が、新規患者と比較して維持期患者で低く、本剤投与開始時のステロイド系薬剤の併用割合は、新規患者 57.14%（20/35例）と比較して維持期患者 39.33%（35/89例）であり、維持期患者で低かった（Table 7-1）。したがって、新規患者と比較して維持期患者でのステロイド曝露量が少ないと考えられ、この違いが新規患者と維持期患者で口内炎の発現割合に影響した可能性が考えられた。口内炎は、既に患者向け資材で注意喚起しているとおり、口腔内を清潔に保つことで十分リスクの管理が可能と考えられており、本剤投与後は新規患者及び維持期患者で同様に注意すべきと考えられた。

- 安全性検討事項に該当する有害事象及び副作用の発現割合は、腎機能障害又は尿蛋白での 8.87%（11/124例）及び 8.06%（10/124例）が最も高く、次いで、感染症が 6.45%（8/124例）及び 4.03%（5/124例）、脂質代謝異常が 4.03%（5/124例）及び 3.23%（4/124例）であった。創傷治癒不良、間質性肺疾患、血球減少（汎血球減少、白血球減少、貧血、血小板減少、好中球減少）、及び悪性腫瘍に該当する有害事象は 3例以下であった。いずれも、新規患者及び維持期患者の間で、発現した事象や、その発現頻度に大きな違いは認められなかった。糖尿病、血栓性微小血管症（TMA）、肺塞栓症、深部静脈血栓症、CYP3A4及びP-gpに関する薬物相互作用、男性性腺機能低下、進行性多巣性白質脳症、BKウイルス腎症、肺胞蛋白症、急性呼吸窮迫症候群、肝動脈血栓症、浮腫（末梢性浮腫を含む）、血管浮腫、催奇形性に該当する有害事象の発現はなかった。

日本人が参加した H2307 試験（全体 142例、日本人 16例）において、安全性検討事項に該当する有害事象の発現状況は腎機能障害 18.3%（26/142例）、蛋白尿 7.0%（10/142例）、感染症 50.7%（72/142例）、脂質代謝異常 37.3%（53/142例）、創傷治癒不良 23.2%（33/142例）、間質性肺疾患 1/142例、血小板減少 8.5%（12/142例）、白血球減少 14.1%（20/142例）、及び貧血 9.9%（14/142例）、糖尿病（新規発症） 34.7%（34/98例）、血栓性微小血管症（TMA） 0.7%（1/142例）、悪性腫瘍 3.5%（5/142例）、肝動脈血栓症 0.7%（1/142例）、浮腫（末梢性浮腫を含む） 10.6%（15/142例）であった。催奇形性、肺塞栓症、深部静脈血栓症、CYP3A4及びP-gpに関する薬物相互作用、男性性腺機能低下、進行性多巣性白質脳

症、BK ウイルス腎症、肺胞蛋白症、及び急性呼吸窮迫症候群の発現はなかった。本調査及び H2307 試験での安全性検討事項の発現割合を比較しても、市販後にて安全性検討事項に該当する有害事象の発現割合の顕著な増加は認められず、新たな安全性上の懸念は認められなかった。

4.1.1.2 患者要因別安全性解析

- 患者要因別の安全性解析では、統計学的に発現状況に差異が認められた要因は性別及び合併症（脂質異常症）であった。
- 性別ごとの副作用の発現割合は「男性」が 44.93%（31/69 例）、「女性」が 27.27%（15/55 例）であり（オッズ比：0.46, 95% CI：0.22-0.98）、女性よりも男性での副作用の発現割合が高かった。性別ごとの副作用の発現割合の違いは、女性（27.27%, 15/55 例）よりも男性（44.93%, 31/69 例）で口内炎の発現割合が高いことに起因した。

A1401 調査での性別ごとの副作用の発現割合は男性が 57.53%（107/186 例）、女性が 30.77%（20/65 例）であり、女性よりも男性での副作用の発現割合が高かった（ $p=0.0003$ ）。男女ともに最も多かった副作用は口内炎であり、男性が 18.82%（35/186 名）、女性では 10.77%（7/65 名）であり、本調査と発現傾向が類似していた。一方で、A1402 調査での性別ごとの副作用の発現割合は男性が 51.27%（101/197 例）、女性が 55.93%（66/118 例）であり、性別ごとの副作用の発現割合に有意な差はなく、口内炎の発現割合も男性が 13.20%（26/197 例）、女性では 14.41%（17/118 例）であり、性別による差は認められなかった（ $p=0.4842$ ）。本調査及び A1401 調査では、女性に比べて男性に口内炎の発現割合が高かったが、A1402 調査において性別ごとの口内炎の発現割合に差は認められず、本剤の特定使用成績調査において一貫した傾向は認められなかった。口内炎は、一般的に男性に比べて女性で発現リスクが高いと報告されているが、特発性で多因子性であり（Plewa MC 2021）、本調査では移植後のステロイド投与量が口内炎の発現に影響した可能性も考えられた（4.1.1.1 項）。したがって、女性と比べて男性で口内炎の発現リスクが高いとは考えられなかったが、4.1.1.1 項に記載したとおり、性別にかかわらず注意すべき副作用であると考えた。

- 合併症（脂質異常症）の有無別の副作用の発現割合は、「合併症（脂質異常症）なし」が 34.19%（40/117 例）、「合併症（脂質異常症）あり」が 85.71%（6/7 例）であり（オッズ比：11.55, 95% CI：1.34-99.25）、合併症（脂質異常症）ありの患者での副作用の発現割合が高かった。しかし、合併症（脂質異常症）ありの患者での副作用は、いずれも 2 例以下の発現であり、特定の副作用の発現頻度が増加する傾向は認められなかった。また、合併症（脂質異常症）ありの症例数は 7 例と限られていることから、本結果から脂質異常症の合併が本剤の副作用の発現割合に与える影響は評価が困難であった。
- 特別な背景を有する患者（小児、高齢者、腎機能障害を有する患者及び肝機能障害を有する患者）で特異的に発現する副作用は認められず、年齢や腎機能障害、肝機能障害によって副作用の発現割合が増加する傾向はなかった。

4.1.2 有効性

有効性の考察は再審査結果通知書受領後の本報告書に記載する。

4.1.3 その他の解析

- エベロリムスの血液中トラフ濃度（平均値）は、投与期間を通じて 4.83～5.64 ng/mL の範囲内を維持しており、本剤の目標血液中トラフ濃度である 3～8 ng/mL の範囲内であった。
- 評価期間を通じてエベロリムスの血液中トラフ濃度が 3 ng/mL 未満の患者割合は 13.92～28.57%であった。添付文書に記載された目標血液中トラフ濃度は、拒絶反応等の患者にとって望ましくない結果の発生を防ぎ、該当事象等の発生率を低減することを目的としている。したがって、添付文書に記載のとおり血液中トラフ濃度をモニタリングし、適切に本剤の投与量調節することが重要であり、医療関係者に引き続き情報提供活動が必要と考えた。
- 腎機能の指標である eGFR（平均値）は、本剤投与開始 4～52 週後までに成人で 76.7～81.6 mL/min/1.73 m²、小児で 107.9～157.5 mL/min/1.73 m² の範囲でほぼ一定に推移し、顕著な低下は認められなかった。

成人の投与開始時の蛋白尿／クレアチニン比（平均値）は 0.25 で、本剤投与開始 12 週以降は本剤投与前に比べて高く推移したが（12 週後 0.69, 24 週後 0.82, 52 週後 0.58）、顕著な増加傾向は認められなかった。小児の蛋白尿／クレアチニン比は得られなかった。なお、本調査において有害事象としての蛋白尿は 5.65%（7/124 例）で報告されている（4.1.1.1 項）。蛋白尿は本剤の重大な副作用の腎障害として添付文書に記載済みの事象であり、新たな安全性上の問題ではないが、引き続き注意が必要な事象と考えられた。

4.2 調査方法等の限界

本調査は、比較対照群を設定しない観察研究であって、本剤に曝露していない患者についての情報を収集しない。そのため、本剤への曝露と得られた結果の因果を推論する上で限界がある。

4.3 結果の解釈

本調査では、4.2 項に記載したような調査方法等の限界があるが、使用実態下の調査では発生し得る内容であり、結果の解釈に大きな影響を及ぼすような要因は認められなかった。以上のことから、本調査の結果は使用実態下での本剤の安全性及び有効性を反映していると考えられた。

4.4 一般化可能性

本調査は、本邦の肝移植実施医療機関 69 施設中（[日本肝移植学会 2020](#)）、13 施設から 124 例の症例が登録され、全症例を安全性解析対象症例及び有効性解析対象症例として収集した。本調査で収集された症例の移植に至った原疾患の特性や、性別、年齢、移植の種類（生体移植又は脳死移植）等の患者背景（3.3 項）は、2019 年末までに本邦で施行された肝移植の患者背景と類似していた（[日本肝移植学会 2020](#)）。本剤と併用する免疫抑制療法は、肝移植実施医療機関のレジメンに基づき実施されておりタクロリムスをベースに免疫抑制療法が実施されている（海

道 2013)。本調査では、シクロスポリンの併用例についても 10 例と少数ではあるが収集された。さらに、H2307 試験では対象外であった維持期患者も本調査において 124 例中 89 例収集された。したがって、本調査は肝移植患者での本剤の使用実態を網羅しており、一般化可能と考えた。

5 結論

本調査の結果より、本剤を肝移植患者に長期投与した際の安全性に新たな懸念事項はなく、追加の対応を講じる必要はないと考える。今後も本剤のリスク管理計画書に記載した通常的安全監視活動で安全性に関する情報を収集し、新たな安全性上の懸念が認められた場合には適切な措置を講じることとする。

6 参考文献

[Plewa MC, Chatterjee K (2021)] Aphthous Stomatitis. StatPearls (Internet) Available from: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK431059/>> (Accessed 3 December 2021)

[海道利実 (2013)] 肝移植における免疫抑制療法の現状と今後の展開. *Organ Biology*; 20(2) 212(132).

[下川福子, 林洋平, 原田沙枝子, 他 (2018)] エベロリムス誘発性口内炎に対するデキサメタゾン軟膏の有用性に関する検討. *医療薬学*; 44(12) 631-638.

[日本肝移植学会 (2020)] 肝移植症例登録報告. *移植*; 55(3) 245-260.

7 付録

Table 7-1 投与開始時点の薬剤の内訳（安全性解析対象症例）

薬剤名(一般名)	全体 N=124	安全性解析対象症例	
		移植～投与開始： 12週以下 N=35	移植～投与開始： 12週超 N=89
タクロリムス			
タクロリムス水和物	108 (87.10)	31 (88.57)	77 (86.52)
タクロリムス合計	108 (87.10)	31 (88.57)	77 (86.52)
エベロリムス			
エベロリムス合計	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
シクロスポリン			
シクロスポリン	10 (8.06)	4 (11.43)	6 (6.74)
シクロスポリン合計	10 (8.06)	4 (11.43)	6 (6.74)
ステロイド			
プレドニゾン	45 (36.29)	17 (48.57)	28 (31.46)
メチルプレドニゾン	9 (7.26)	2 (5.71)	7 (7.87)
メチルプレドニゾンコハク酸エステルナトリウム	1 (0.81)	1 (2.86)	0 (0.00)
ステロイド合計	55 (44.35)	20 (57.14)	35 (39.33)
MMF			
ミコフェノール酸 モフェチル	57 (45.97)	18 (51.43)	39 (43.82)
MMF 合計	57 (45.97)	18 (51.43)	39 (43.82)

Source: PM_T002

併用薬剤に該当した薬剤のうち、本剤投与開始時に投与していた薬剤を対象とする。

複数の薬剤を使用したことのある症例は、それぞれの薬剤で集計した。

同一薬剤名（一般名）のものはすべてまとめて集計した。

薬剤コード順（7桁）順に表示

Table 7-2 移植日から本剤投与開始までの経過期間別副作用の重篤度及び転帰（本剤から投与開始までの経過期間が12週以下の症例：新規患者）（SOC, PT別）（安全性解析対象症例）

SOC	移植日から本剤投与開始までの経過期間:12週以下									
	症例数		重篤度				重篤事象の転帰			
	発現症例数 (%)	発現件 数	非重篤	重篤	回復	軽快	後遺症			
							未回復	あり	死亡	不明
合計	12 (34.29)	14	10	4	1	1	2	0	0	0
感染症および寄生虫症	2 (5.71)	2	0	2	1	0	1	0	0	0
肝膿瘍	1 (2.86)	1	0	1	1	0	0	0	0	0
腹部膿瘍	1 (2.86)	1	0	1	0	0	1	0	0	0
胃腸障害	3 (8.57)	3	3	0	0	0	0	0	0	0
口内炎	2 (5.71)	2	2	0	0	0	0	0	0	0

移植日から本剤投与開始までの経過期間:12週以下											
SOC	症例数		重篤度				重篤事象の転帰				
	N=35	発現症例数 (%)	発現件数	非重篤	重篤	回復	軽快	未回復	後遺症あり	死亡	不明
PT											
腹水		1 (2.86)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
肝胆道系障害		1 (2.86)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
肝機能異常		1 (2.86)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
腎および尿路障害		2 (5.71)	2	2	0	0	0	0	0	0	0
蛋白尿		2 (5.71)	2	2	0	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態		1 (2.86)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
浮腫		1 (2.86)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
臨床検査		3 (8.57)	4	3	1	0	1	0	0	0	0
尿中蛋白陽性		2 (5.71)	2	2	0	0	0	0	0	0	0
薬物濃度増加		1 (2.86)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
血小板数減少		1 (2.86)	1	0	1	0	1	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症		1 (2.86)	1	0	1	0	0	1	0	0	0
処置後胆汁漏出		1 (2.86)	1	0	1	0	0	1	0	0	0

Source: AE_T010-1 (12週以下)

同一症例に同一事象 (PT) が複数回発現した場合、発現症例数としては1例、発現件数としては発現日が異なるごとに1件として集計

SOCは国際合意順、PTはカテゴリ1での発現割合が高い順→PTコード順に表示

重篤度、重篤事象の転帰は発現件数でカウント

MedDRA/J version 24.0

Table 7-3 移植日から本剤投与開始までの経過期間別副作用の重篤度及び転帰 (本剤から投与開始までの経過期間が12週超の症例：維持期患者) (SOC, PT別) (安全性解析対象症例)

移植日から本剤投与開始までの経過期間:12週超											
SOC	症例数		重篤度				重篤事象の転帰				
	N=89	発現症例数 (%)	発現件数	非重篤	重篤	回復	軽快	未回復	後遺症あり	死亡	不明
PT											
合計		34 (38.20)	45	39	6	1	4	1	0	0	0
感染症および寄生虫症		3 (3.37)	3	2	1	0	0	1	0	0	0
エプスタイン・バーウイルス感染		1 (1.12)	1	0	1	0	0	1	0	0	0
歯肉炎		1 (1.12)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
帯状疱疹		1 (1.12)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害		4 (4.49)	5	5	0	0	0	0	0	0	0
高コレステロール血症		3 (3.37)	3	3	0	0	0	0	0	0	0
高脂血症		2 (2.25)	2	2	0	0	0	0	0	0	0

移植日から本剤投与開始までの経過期間:12週超											
SOC	症例数		重篤度				重篤事象の転帰				
	N=89	発現症例数 (%)	発現件数	非重篤	重篤	回復	軽快	未回復	後遺症あり	死亡	不明
PT											
神経系障害		1 (1.12)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
頭痛		1 (1.12)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
眼障害		1 (1.12)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
羞明		1 (1.12)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害		1 (1.12)	1	0	1	0	1	0	0	0	0
間質性肺疾患		1 (1.12)	1	0	1	0	1	0	0	0	0
胃腸障害		19 (21.35)	19	19	0	0	0	0	0	0	0
口内炎		18 (20.22)	18	18	0	0	0	0	0	0	0
口唇痛		1 (1.12)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
肝胆道系障害		2 (2.25)	2	1	1	0	1	0	0	0	0
肝機能異常		1 (1.12)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
門脈血栓症		1 (1.12)	1	0	1	0	1	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害		3 (3.37)	3	2	1	1	0	0	0	0	0
血管浮腫		1 (1.12)	1	0	1	1	0	0	0	0	0
爪の障害		1 (1.12)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
発疹		1 (1.12)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
腎および尿路障害		6 (6.74)	6	5	1	0	1	0	0	0	0
蛋白尿		5 (5.62)	5	4	1	0	1	0	0	0	0
腎機能障害		1 (1.12)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害		1 (1.12)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
勃起不全		1 (1.12)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態		1 (1.12)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
倦怠感		1 (1.12)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
臨床検査		2 (2.25)	2	1	1	0	1	0	0	0	0
薬物濃度増加		2 (2.25)	2	1	1	0	1	0	0	0	0

Source: AE_T010-1 (12週超)

同一症例に同一事象 (PT) が複数回発現した場合、発現症例数としては1例、発現件数としては発現日が異なるごとに1件として集計

SOCは国際合意順、PTはカテゴリ1での発現割合が高い順→PTコード順に表示

重篤度、重篤事象の転帰は発現件数でカウント

MedDRA/J version 24.0

Table 7-4 性別別の副作用発現状況（SOC, PT 別）（安全性解析対象症例）

SOC PT	性別	
	男性 N=69 発現症例数 (%)	女性 N=55 発現症例数 (%)
合計	31 (44.93)	15 (27.27)
感染症および寄生虫症	3 (4.35)	2 (3.64)
エプスタイン・バーウイルス感染	1 (1.45)	0 (0.00)
肝膿瘍	1 (1.45)	0 (0.00)
腹部膿瘍	1 (1.45)	0 (0.00)
歯肉炎	0 (0.00)	1 (1.82)
帯状疱疹	0 (0.00)	1 (1.82)
代謝および栄養障害	3 (4.35)	1 (1.82)
高コレステロール血症	2 (2.90)	1 (1.82)
高脂血症	1 (1.45)	1 (1.82)
神経系障害	0 (0.00)	1 (1.82)
頭痛	0 (0.00)	1 (1.82)
眼障害	0 (0.00)	1 (1.82)
羞明	0 (0.00)	1 (1.82)
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	0 (0.00)	1 (1.82)
間質性肺疾患	0 (0.00)	1 (1.82)
胃腸障害	15 (21.74)	7 (12.73)
口内炎	14 (20.29)	6 (10.91)
腹水	1 (1.45)	0 (0.00)
口唇痛	0 (0.00)	1 (1.82)
肝胆道系障害	1 (1.45)	2 (3.64)
門脈血栓症	1 (1.45)	0 (0.00)
肝機能異常	0 (0.00)	2 (3.64)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.00)	3 (5.45)
血管浮腫	0 (0.00)	1 (1.82)
爪の障害	0 (0.00)	1 (1.82)
発疹	0 (0.00)	1 (1.82)
腎および尿路障害	7 (10.14)	1 (1.82)
蛋白尿	6 (8.70)	1 (1.82)
腎機能障害	1 (1.45)	0 (0.00)
生殖系および乳房障害	1 (1.45)	0 (0.00)
勃起不全	1 (1.45)	0 (0.00)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.45)	1 (1.82)
浮腫	1 (1.45)	0 (0.00)
倦怠感	0 (0.00)	1 (1.82)
臨床検査	4 (5.80)	1 (1.82)
薬物濃度増加	2 (2.90)	1 (1.82)

SOC PT	性別	
	男性 N=69 発現症例数 (%)	女性 N=55 発現症例数 (%)
尿中蛋白陽性	2 (2.90)	0 (0.00)
血小板数減少	1 (1.45)	0 (0.00)
傷害, 中毒および処置合併症	1 (1.45)	0 (0.00)
処置後胆汁漏出	1 (1.45)	0 (0.00)

Source: AE_T005-7

同一症例に同一事象 (PT) が複数回発現した場合, 1 例として集計

SOC は国際合意順, PT はカテゴリ 1 での発現割合が高い順→PT コード順に表示

MedDRA/J version 24.0

Table 7-5 性別別副作用の重篤度及び転帰（SOC, PT 別）（安全性解析対象症例）（男）

性別:男										
SOC PT	症例数 N=69		重篤度		重篤事象の転帰					
	発現症例数 (%)	発現件数	非重篤	重篤	回復	軽快	未回復	後遺症あり	死亡	不明
合計	31 (44.93)	37	30	7	1	3	3	0	0	0
感染症および寄生虫症	3 (4.35)	3	0	3	1	0	2	0	0	0
エプスタイン・バーウイルス感染	1 (1.45)	1	0	1	0	0	1	0	0	0
肝膿瘍	1 (1.45)	1	0	1	1	0	0	0	0	0
腹部膿瘍	1 (1.45)	1	0	1	0	0	1	0	0	0
代謝および栄養障害	3 (4.35)	3	3	0	0	0	0	0	0	0
高コレステロール血症	2 (2.90)	2	2	0	0	0	0	0	0	0
高脂血症	1 (1.45)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	15 (21.74)	15	15	0	0	0	0	0	0	0
口内炎	14 (20.29)	14	14	0	0	0	0	0	0	0
腹水	1 (1.45)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
肝胆道系障害	1 (1.45)	1	0	1	0	1	0	0	0	0
門脈血栓症	1 (1.45)	1	0	1	0	1	0	0	0	0
腎および尿路障害	7 (10.14)	7	6	1	0	1	0	0	0	0
蛋白尿	6 (8.70)	6	5	1	0	1	0	0	0	0
腎機能障害	1 (1.45)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	1 (1.45)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
勃起不全	1 (1.45)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.45)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
浮腫	1 (1.45)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
臨床検査	4 (5.80)	5	4	1	0	1	0	0	0	0

性別:男										
SOC	症例数		重篤度				重篤事象の転帰			
	N=69		非重篤	重篤	回復	軽快	未回復	後遺症あり	死亡	不明
PT	発現症例数 (%)	発現件数								
薬物濃度増加	2 (2.90)	2	2	0	0	0	0	0	0	0
尿中蛋白陽性	2 (2.90)	2	2	0	0	0	0	0	0	0
血小板数減少	1 (1.45)	1	0	1	0	1	0	0	0	0
傷害, 中毒および処置合併症	1 (1.45)	1	0	1	0	0	1	0	0	0
処置後胆汁漏出	1 (1.45)	1	0	1	0	0	1	0	0	0

Source: AE_T010-6 (男)

同一症例に同一事象 (PT) が複数回発現した場合, 発現症例数としては1例, 発現件数としては発現日が異なるごとに1件として集計

SOCは国際合意順, PTはカテゴリ1での発現割合が高い順→PTコード順に表示

重篤度, 重篤事象の転帰は発現件数でカウント

MedDRA/J version 24.0

Table 7-6 性別別副作用の重篤度及び転帰 (SOC, PT 別) (安全性解析対象症例) (女)

性別:女										
SOC	症例数		重篤度				重篤事象の転帰			
	N=55		非重篤	重篤	回復	軽快	未回復	後遺症あり	死亡	不明
PT	発現症例数 (%)	発現件数								
合計	15 (27.27)	22	19	3	1	2	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	2 (3.64)	2	2	0	0	0	0	0	0	0
歯肉炎	1 (1.82)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
帯状疱疹	1 (1.82)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	1 (1.82)	2	2	0	0	0	0	0	0	0
高コレステロール血症	1 (1.82)	1	1	0	0	0	0	0	0	0

性別:女											
SOC	PT	症例数 N=55		重篤度		重篤事象の転帰					
		発現症例数 (%)	発現件数	非重篤	重篤	回復	軽快	未回復	後遺症あり	死亡	不明
	高脂血症	1 (1.82)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
	神経系障害	1 (1.82)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
	頭痛	1 (1.82)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
	眼障害	1 (1.82)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
	羞明	1 (1.82)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
	呼吸器, 胸郭および縦隔障害	1 (1.82)	1	0	1	0	1	0	0	0	0
	間質性肺疾患	1 (1.82)	1	0	1	0	1	0	0	0	0
	胃腸障害	7 (12.73)	7	7	0	0	0	0	0	0	0
	口内炎	6 (10.91)	6	6	0	0	0	0	0	0	0
	口唇痛	1 (1.82)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
	肝胆道系障害	2 (3.64)	2	2	0	0	0	0	0	0	0
	肝機能異常	2 (3.64)	2	2	0	0	0	0	0	0	0
	皮膚および皮下組織障害	3 (5.45)	3	2	1	1	0	0	0	0	0
	血管浮腫	1 (1.82)	1	0	1	1	0	0	0	0	0
	爪の障害	1 (1.82)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
	発疹	1 (1.82)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
	腎および尿路障害	1 (1.82)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
	蛋白尿	1 (1.82)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.82)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
	倦怠感	1 (1.82)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
	臨床検査	1 (1.82)	1	0	1	0	1	0	0	0	0
	薬物濃度増加	1 (1.82)	1	0	1	0	1	0	0	0	0

Source: AE_T010-6 (女)

同一症例に同一事象 (PT) が複数回発現した場合, 発現症例数としては1例, 発現件数としては発現日が異なるごとに1件として集計

SOCは国際合意順，PTはカテゴリ1での発現割合が高い順→PTコード順に表示
重篤度，重篤事象の転帰は発現件数でカウント
MedDRA/J version 24.0

Table 7-7 合併症：脂質異常症有無別の副作用発現状況（SOC, PT 別）（安全性解析対象症例）

SOC PT	合併症：脂質異常症	
	なし N=117 発現症例数 (%)	あり N=7 発現症例数 (%)
合計	40 (34.19)	6 (85.71)
感染症および寄生虫症	4 (3.42)	1 (14.29)
エプスタイン・バーウイルス感染	1 (0.85)	0 (0.00)
歯肉炎	1 (0.85)	0 (0.00)
带状疱疹	1 (0.85)	0 (0.00)
腹部膿瘍	1 (0.85)	0 (0.00)
肝膿瘍	0 (0.00)	1 (14.29)
代謝および栄養障害	3 (2.56)	1 (14.29)
高コレステロール血症	2 (1.71)	1 (14.29)
高脂血症	1 (0.85)	1 (14.29)
神経系障害	0 (0.00)	1 (14.29)
頭痛	0 (0.00)	1 (14.29)
眼障害	1 (0.85)	0 (0.00)
羞明	1 (0.85)	0 (0.00)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1 (0.85)	0 (0.00)
間質性肺疾患	1 (0.85)	0 (0.00)
胃腸障害	20 (17.09)	2 (28.57)
口内炎	18 (15.38)	2 (28.57)
腹水	1 (0.85)	0 (0.00)
口唇痛	1 (0.85)	0 (0.00)
肝胆道系障害	2 (1.71)	1 (14.29)
肝機能異常	1 (0.85)	1 (14.29)
門脈血栓症	1 (0.85)	0 (0.00)
皮膚および皮下組織障害	3 (2.56)	0 (0.00)
血管浮腫	1 (0.85)	0 (0.00)
爪の障害	1 (0.85)	0 (0.00)
発疹	1 (0.85)	0 (0.00)
腎および尿路障害	6 (5.13)	2 (28.57)
蛋白尿	5 (4.27)	2 (28.57)
腎機能障害	1 (0.85)	0 (0.00)
生殖系および乳房障害	1 (0.85)	0 (0.00)
勃起不全	1 (0.85)	0 (0.00)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (1.71)	0 (0.00)
倦怠感	1 (0.85)	0 (0.00)
浮腫	1 (0.85)	0 (0.00)

SOC PT	合併症：脂質異常症	
	なし N=117 発現症例数 (%)	あり N=7 発現症例数 (%)
臨床検査	4 (3.42)	1 (14.29)
薬物濃度増加	2 (1.71)	1 (14.29)
尿中蛋白陽性	2 (1.71)	0 (0.00)
血小板数減少	1 (0.85)	0 (0.00)
傷害, 中毒および処置合併症	1 (0.85)	0 (0.00)
処置後胆汁漏出	1 (0.85)	0 (0.00)

Source: AE_T005-8

同一症例に同一事象 (PT) が複数回発現した場合, 1 例として集計

SOC は国際合意順, PT はカテゴリ 1 での発現割合が高い順→PT コード順に表示

MedDRA/J version 24.0

Table 7-8 合併症：脂質異常症有無別副作用の重篤度及び転帰（SOC, PT 別）（安全性解析対象症例）（脂質異常症なし）

SOC PT	脂質異常症：なし									
	症例数		重篤度		重篤事象の転帰					
	N=117 発現症例数 (%)	発現件数	非重篤	重篤	回復	軽快	未回復	後遺症あり	死亡	不明
合計	40 (34.19)	49	40	9	1	5	3	0	0	0
感染症および寄生虫症	4 (3.42)	4	2	2	0	0	2	0	0	0
エプスタイン・バーウイルス感染	1 (0.85)	1	0	1	0	0	1	0	0	0
歯肉炎	1 (0.85)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
帯状疱疹	1 (0.85)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
腹部膿瘍	1 (0.85)	1	0	1	0	0	1	0	0	0
代謝および栄養障害	3 (2.56)	3	3	0	0	0	0	0	0	0
高コレステロール血症	2 (1.71)	2	2	0	0	0	0	0	0	0
高脂血症	1 (0.85)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
眼障害	1 (0.85)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
羞明	1 (0.85)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.85)	1	0	1	0	1	0	0	0	0
間質性肺疾患	1 (0.85)	1	0	1	0	1	0	0	0	0
胃腸障害	20 (17.09)	20	20	0	0	0	0	0	0	0
口内炎	18 (15.38)	18	18	0	0	0	0	0	0	0
腹水	1 (0.85)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
口唇痛	1 (0.85)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
肝胆道系障害	2 (1.71)	2	1	1	0	1	0	0	0	0
肝機能異常	1 (0.85)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
門脈血栓症	1 (0.85)	1	0	1	0	1	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	3 (2.56)	3	2	1	1	0	0	0	0	0
血管浮腫	1 (0.85)	1	0	1	1	0	0	0	0	0

脂質異常症：なし											
SOC	PT	症例数		重篤度			重篤事象の転帰				
		N=117	発現件数	非重篤	重篤	回復	軽快	未回復	後遺症あり	死亡	不明
	爪の障害	1 (0.85)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
	発疹	1 (0.85)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
	腎および尿路障害	6 (5.13)	6	5	1	0	1	0	0	0	0
	蛋白尿	5 (4.27)	5	4	1	0	1	0	0	0	0
	腎機能障害	1 (0.85)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
	生殖系および乳房障害	1 (0.85)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
	勃起不全	1 (0.85)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
	一般・全身障害および投与部位の状態	2 (1.71)	2	2	0	0	0	0	0	0	0
	倦怠感	1 (0.85)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
	浮腫	1 (0.85)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
	臨床検査	4 (3.42)	5	3	2	0	2	0	0	0	0
	薬物濃度増加	2 (1.71)	2	1	1	0	1	0	0	0	0
	尿中蛋白陽性	2 (1.71)	2	2	0	0	0	0	0	0	0
	血小板数減少	1 (0.85)	1	0	1	0	1	0	0	0	0
	傷害, 中毒および処置合併症	1 (0.85)	1	0	1	0	0	1	0	0	0
	処置後胆汁漏出	1 (0.85)	1	0	1	0	0	1	0	0	0

Source: AE_T010-7 (脂質異常症なし)

同一症例に同一事象 (PT) が複数回発現した場合, 発現症例数としては1例, 発現件数としては発現日が異なるごとに1件として集計

SOCは国際合意順, PTはカテゴリ1での発現割合が高い順→PTコード順に表示

重篤度, 重篤事象の転帰は発現件数でカウント

MedDRA/J version 24.0

Table 7-9 合併症：脂質異常症有無別副作用の重篤度及び転帰（SOC, PT 別）（安全性解析対象症例）（脂質異常症あり）

SOC PT	脂質異常症：あり									
	症例数		重篤度		重篤事象の転帰					
	N=7 発現症例数 (%)	発現件数	非重篤	重篤	回復	軽快	未回復	後遺症あり	死亡	不明
合計	6 (85.71)	10	9	1	1	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	1 (14.29)	1	0	1	1	0	0	0	0	0
肝膿瘍	1 (14.29)	1	0	1	1	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	1 (14.29)	2	2	0	0	0	0	0	0	0
高コレステロール血症	1 (14.29)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
高脂血症	1 (14.29)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
神経系障害	1 (14.29)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
頭痛	1 (14.29)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	2 (28.57)	2	2	0	0	0	0	0	0	0
口内炎	2 (28.57)	2	2	0	0	0	0	0	0	0
肝胆道系障害	1 (14.29)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
肝機能異常	1 (14.29)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	2 (28.57)	2	2	0	0	0	0	0	0	0
蛋白尿	2 (28.57)	2	2	0	0	0	0	0	0	0
臨床検査	1 (14.29)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
薬物濃度増加	1 (14.29)	1	1	0	0	0	0	0	0	0

Source: AE_T010-7（脂質異常症あり）

同一症例に同一事象（PT）が複数回発現した場合、発現症例数としては1例、発現件数としては発現日が異なるごとに1件として集計

SOCは国際合意順、PTはカテゴリ1での発現割合が高い順→PTコード順に表示

重篤度、重篤事象の転帰は発現件数でカウント

MedDRA/J version 24.0

Table 7-10 併用免疫抑制剤別副作用の重篤度及び転帰（SOC, PT 別）（安全性解析対象症例）

併用免疫抑制剤：タクロリムス

SOC PT	症例数		重篤度				重篤事象の転帰			
	N=108 発現症例数 (%)	発現件数	非重篤	重篤	回復	軽快	未回復	後遺症あり	死亡	不明
合計	39 (36.11)	50	43	7	1	3	3	0	0	0
感染症および寄生虫症	5 (4.63)	5	2	3	1	0	2	0	0	0
エプスタイン・バーウイルス感染	1 (0.93)	1	0	1	0	0	1	0	0	0
歯肉炎	1 (0.93)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
帯状疱疹	1 (0.93)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
肝膿瘍	1 (0.93)	1	0	1	1	0	0	0	0	0
腹部膿瘍	1 (0.93)	1	0	1	0	0	1	0	0	0
代謝および栄養障害	4 (3.70)	5	5	0	0	0	0	0	0	0
高コレステロール血症	3 (2.78)	3	3	0	0	0	0	0	0	0
高脂血症	2 (1.85)	2	2	0	0	0	0	0	0	0
神経系障害	1 (0.93)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
頭痛	1 (0.93)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
眼障害	1 (0.93)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
羞明	1 (0.93)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	18 (16.67)	18	18	0	0	0	0	0	0	0
口内炎	17 (15.74)	17	17	0	0	0	0	0	0	0
腹水	1 (0.93)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
肝胆道系障害	3 (2.78)	3	2	1	0	1	0	0	0	0
肝機能異常	2 (1.85)	2	2	0	0	0	0	0	0	0
門脈血栓症	1 (0.93)	1	0	1	0	1	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	2 (1.85)	2	2	0	0	0	0	0	0	0
爪の障害	1 (0.93)	1	1	0	0	0	0	0	0	0

併用免疫抑制剤：タクロリムス											
SOC	症例数		重篤度				重篤事象の転帰				
	N=108	発現症例数 (%)	発現件数	非重篤	重篤	回復	軽快	未回復	後遺症あり	死亡	不明
PT											
発疹		1 (0.93)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
腎および尿路障害		6 (5.56)	6	5	1	0	1	0	0	0	0
蛋白尿		5 (4.63)	5	4	1	0	1	0	0	0	0
腎機能障害		1 (0.93)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害		1 (0.93)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
勃起不全		1 (0.93)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態		2 (1.85)	2	2	0	0	0	0	0	0	0
倦怠感		1 (0.93)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
浮腫		1 (0.93)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
臨床検査		4 (3.70)	5	4	1	0	1	0	0	0	0
薬物濃度増加		2 (1.85)	2	2	0	0	0	0	0	0	0
尿中蛋白陽性		2 (1.85)	2	2	0	0	0	0	0	0	0
血小板数減少		1 (0.93)	1	0	1	0	1	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症		1 (0.93)	1	0	1	0	0	1	0	0	0
処置後胆汁漏出		1 (0.93)	1	0	1	0	0	1	0	0	0

Source: AE_T010-2-1 (タクロリムス)

同一症例に同一事象 (PT) が複数回発現した場合、発現症例数としては1例、発現件数としては発現日が異なるごとに1件として集計

SOCは国際合意順、PTはカテゴリ1での発現割合が高い順→PTコード順に表示

重篤度、重篤事象の転帰は発現件数でカウント

MedDRA/J version 24.0

Table 7-11 併用免疫抑制剤別副作用の重篤度及び転帰（SOC, PT 別）（安全性解析対象症例）

併用免疫抑制剤：シクロスポリン

SOC PT	症例数 N=10		重篤度		重篤事象の転帰					
	発現症例数 (%)	発現件数	非重篤	重篤	回復	軽快	未回復	後遺症あり	死亡	不明
合計	4 (40.00)	4	4	0	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	3 (30.00)	3	3	0	0	0	0	0	0	0
口内炎	2 (20.00)	2	2	0	0	0	0	0	0	0
口唇痛	1 (10.00)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	1 (10.00)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
蛋白尿	1 (10.00)	1	1	0	0	0	0	0	0	0

Source: AE_T010-2-1（シクロスポリン）

同一症例に同一事象（PT）が複数回発現した場合、発現症例数としては1例、発現件数としては発現日が異なるごとに1件として集計

SOCは国際合意順、PTはカテゴリ1での発現割合が高い順→PTコード順に表示

重篤度、重篤事象の転帰は発現件数でカウント

MedDRA/J version 24.0

Table 7-12 併用免疫抑制剤別副作用の重篤度及び転帰（SOC, PT 別）（安全性解析対象症例）

併用免疫抑制剤：タクロリムス/シクロスポリンのどちらも使用

SOC PT	症例数 N=2		重篤度		重篤事象の転帰					
	発現症例数 (%)	発現件数	非重篤	重篤	回復	軽快	未回復	後遺症あり	死亡	不明
合計	1 (50.00)	2	0	2	1	1	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	1 (50.00)	1	0	1	1	0	0	0	0	0
血管浮腫	1 (50.00)	1	0	1	1	0	0	0	0	0
臨床検査	1 (50.00)	1	0	1	0	1	0	0	0	0
薬物濃度増加	1 (50.00)	1	0	1	0	1	0	0	0	0

Source: AE_T010-2-1 (タクロリムス/シクロスポリンのどちらも使用)

同一症例に同一事象 (PT) が複数回発現した場合、発現症例数としては 1 例、発現件数としては発現日が異なるごとに 1 件として集計

SOC は国際合意順, PT はカテゴリ 1 での発現割合が高い順→PT コード順に表示

重篤度, 重篤事象の転帰は発現件数でカウント

MedDRA/J version 24.0

Table 7-13 併用免疫抑制剤別副作用の重篤度及び転帰 (SOC, PT 別) (安全性解析対象症例)

併用免疫抑制剤：タクロリムス/シクロスポリンのいずれも未使用

SOC PT	症例数 N=4		重篤度				重篤事象の転帰			
	発現症例数 (%)	発現件数	非重篤	重篤	回復	軽快	未回復	後遺症あり	死亡	不明
合計	2 (50.00)	3	2	1	0	1	0	0	0	0
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	1 (25.00)	1	0	1	0	1	0	0	0	0
間質性肺疾患	1 (25.00)	1	0	1	0	1	0	0	0	0
胃腸障害	1 (25.00)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
口内炎	1 (25.00)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	1 (25.00)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
蛋白尿	1 (25.00)	1	1	0	0	0	0	0	0	0

Source: AE_T010-2-1 (タクロリムス/シクロスポリンのいずれも未使用)

同一症例に同一事象 (PT) が複数回発現した場合、発現症例数としては 1 例、発現件数としては発現日が異なるごとに 1 件として集計

SOC は国際合意順, PT はカテゴリ 1 での発現割合が高い順→PT コード順に表示

重篤度, 重篤事象の転帰は発現件数でカウント

MedDRA/J version 24.0

Table 7-14 併用免疫抑制剤別有害事象の重篤度及び転帰（SOC, PT 別）（安全性解析対象症例）

併用免疫抑制剤：タクロリムス

SOC PT	症例数		重篤度				重篤事象の転帰			
	N=108 発現症例数 (%)	発現件数	非重篤	重篤	回復	軽快	未回復	後遺症あり	死亡	不明
合計	47 (43.52)	72	56	16	3	8	4	0	1	0
感染症および寄生虫症	5 (4.63)	5	2	3	1	0	2	0	0	0
エプスタイン・バーウイルス感染	1 (0.93)	1	0	1	0	0	1	0	0	0
歯肉炎	1 (0.93)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
帯状疱疹	1 (0.93)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
肝膿瘍	1 (0.93)	1	0	1	1	0	0	0	0	0
腹部膿瘍	1 (0.93)	1	0	1	0	0	1	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	2 (1.85)	2	0	2	0	1	0	0	1	0
腺癌	1 (0.93)	1	0	1	0	0	0	0	1	0
再発肝芽腫	1 (0.93)	1	0	1	0	1	0	0	0	0
免疫系障害	1 (0.93)	1	0	1	0	0	1	0	0	0
血球貪食性リンパ組織球症	1 (0.93)	1	0	1	0	0	1	0	0	0
代謝および栄養障害	6 (5.56)	7	7	0	0	0	0	0	0	0
高コレステロール血症	3 (2.78)	3	3	0	0	0	0	0	0	0
高脂血症	3 (2.78)	3	3	0	0	0	0	0	0	0
脱水	1 (0.93)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
神経系障害	1 (0.93)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
頭痛	1 (0.93)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
眼障害	2 (1.85)	2	2	0	0	0	0	0	0	0
白内障	1 (0.93)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
羞明	1 (0.93)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.93)	1	1	0	0	0	0	0	0	0

併用免疫抑制剤：タクロリムス											
SOC	症例数		重篤度				重篤事象の転帰				
	N=108	発現症例数 (%)	発現件数	非重篤	重篤	回復	軽快	未回復	後遺症あり	死亡	不明
PT											
肺陰影		1 (0.93)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
胃腸障害		19 (17.59)	22	19	3	0	3	0	0	0	0
口内炎		17 (15.74)	18	18	0	0	0	0	0	0	0
腹水		1 (0.93)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
消化管穿孔		1 (0.93)	1	0	1	0	1	0	0	0	0
メレナ		1 (0.93)	1	0	1	0	1	0	0	0	0
小腸穿孔		1 (0.93)	1	0	1	0	1	0	0	0	0
肝胆道系障害		9 (8.33)	10	6	4	2	2	0	0	0	0
肝機能異常		7 (6.48)	7	6	1	1	0	0	0	0	0
胆管炎		1 (0.93)	1	0	1	0	1	0	0	0	0
脂肪肝		1 (0.93)	1	0	1	1	0	0	0	0	0
門脈血栓症		1 (0.93)	1	0	1	0	1	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害		2 (1.85)	2	2	0	0	0	0	0	0	0
爪の障害		1 (0.93)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
発疹		1 (0.93)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
腎および尿路障害		7 (6.48)	7	6	1	0	1	0	0	0	0
蛋白尿		5 (4.63)	5	4	1	0	1	0	0	0	0
腎機能障害		2 (1.85)	2	2	0	0	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害		1 (0.93)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
勃起不全		1 (0.93)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態		4 (3.70)	4	4	0	0	0	0	0	0	0
倦怠感		1 (0.93)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
浮腫		1 (0.93)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
末梢性浮腫		1 (0.93)	1	1	0	0	0	0	0	0	0

併用免疫抑制剤：タクロリムス

SOC	症例数		重篤度				重篤事象の転帰				
	N=108	発現症例数 (%)	発現件数	非重篤	重篤	回復	軽快	未回復	後遺症あり	死亡	不明
PT											
発熱		1 (0.93)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
臨床検査		5 (4.63)	6	5	1	0	1	0	0	0	0
薬物濃度増加		2 (1.85)	2	2	0	0	0	0	0	0	0
尿中蛋白陽性		2 (1.85)	2	2	0	0	0	0	0	0	0
血小板数減少		1 (0.93)	1	0	1	0	1	0	0	0	0
白血球数減少		1 (0.93)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
傷害, 中毒および処置合併症		1 (0.93)	1	0	1	0	0	1	0	0	0
処置後胆汁漏出		1 (0.93)	1	0	1	0	0	1	0	0	0

Source: AE_T010-2-2 (タクロリムス)

同一症例に同一事象 (PT) が複数回発現した場合, 発現症例数としては1例, 発現件数としては発現日が異なるごとに1件として集計

SOCは国際合意順, PTはカテゴリ1での発現割合が高い順→PTコード順に表示

重篤度, 重篤事象の転帰は発現件数でカウント

MedDRA/J version 24.0

Table 7-15 併用免疫抑制剤別有害事象の重篤度及び転帰 (SOC, PT 別) (安全性解析対象症例)

併用免疫抑制剤：シクロスポリン

SOC	症例数		重篤度				重篤事象の転帰				
	N=10	発現症例数 (%)	発現件数	非重篤	重篤	回復	軽快	未回復	後遺症あり	死亡	不明
PT											
合計		6 (60.00)	7	5	2	1	1	0	0	0	0
感染症および寄生虫症		2 (20.00)	2	0	2	1	1	0	0	0	0
気管支肺アスペルギルス症		1 (10.00)	1	0	1	0	1	0	0	0	0
β溶血性レンサ球菌感染		1 (10.00)	1	0	1	1	0	0	0	0	0

併用免疫抑制剤：シクロスポリン											
SOC	症例数		重篤度				重篤事象の転帰				
	PT	N=10 発現症例数 (%)	発現件数	非重篤	重篤	回復	軽快	未回復	後遺症あり	死亡	不明
胃腸障害		3 (30.00)	3	3	0	0	0	0	0	0	0
口内炎		2 (20.00)	2	2	0	0	0	0	0	0	0
口唇痛		1 (10.00)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害		1 (10.00)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
乾癬		1 (10.00)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
腎および尿路障害		1 (10.00)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
蛋白尿		1 (10.00)	1	1	0	0	0	0	0	0	0

Source: AE_T010-2-2 (シクロスポリン)

同一症例に同一事象 (PT) が複数回発現した場合、発現症例数としては1例、発現件数としては発現日が異なるごとに1件として集計

SOCは国際合意順、PTはカテゴリ1での発現割合が高い順→PTコード順に表示

重篤度、重篤事象の転帰は発現件数でカウント

MedDRA/J version 24.0

Table 7-16 併用免疫抑制剤別有害事象の重篤度及び転帰 (SOC, PT 別) (安全性解析対象症例)

併用免疫抑制剤：タクロリムス/シクロスポリンのどちらも使用											
SOC	症例数		重篤度				重篤事象の転帰				
	PT	N=2 発現症例数 (%)	発現件数	非重篤	重篤	回復	軽快	未回復	後遺症あり	死亡	不明
合計		1 (50.00)	2	0	2	1	1	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害		1 (50.00)	1	0	1	1	0	0	0	0	0
血管浮腫		1 (50.00)	1	0	1	1	0	0	0	0	0
臨床検査		1 (50.00)	1	0	1	0	1	0	0	0	0
薬物濃度増加		1 (50.00)	1	0	1	0	1	0	0	0	0

Source: AE_T010-2-2 (タクロリムス/シクロスポリンのどちらも使用)

同一症例に同一事象 (PT) が複数回発現した場合、発現症例数としては1例、発現件数としては発現日が異なるごとに1件として集計

SOCは国際合意順、PTはカテゴリ1での発現割合が高い順→PTコード順に表示

重篤度、重篤事象の転帰は発現件数でカウント

MedDRA/J version 24.0

Table 7-17 併用免疫抑制剤別有害事象の重篤度及び転帰 (SOC, PT 別) (安全性解析対象症例)

併用免疫抑制剤：タクロリムス/シクロスポリンのいずれも未使用										
SOC PT	症例数		重篤度				重篤事象の転帰			
	N=4 発現症例数 (%)	発現件数	非重篤	重篤	回復	軽快	未回復	後遺症あり	死亡	不明
合計	3 (75.00)	6	2	4	0	2	0	0	1	1
感染症および寄生虫症	1 (25.00)	1	0	1	0	1	0	0	0	0
肺炎	1 (25.00)	1	0	1	0	1	0	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	1 (25.00)	1	0	1	0	0	0	0	1	0
肝癌	1 (25.00)	1	0	1	0	0	0	0	1	0
神経系障害	1 (25.00)	1	0	1	0	0	0	0	0	1
脳梗塞	1 (25.00)	1	0	1	0	0	0	0	0	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (25.00)	1	0	1	0	1	0	0	0	0
間質性肺疾患	1 (25.00)	1	0	1	0	1	0	0	0	0
胃腸障害	1 (25.00)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
口内炎	1 (25.00)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	1 (25.00)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
蛋白尿	1 (25.00)	1	1	0	0	0	0	0	0	0

Source: AE_T010-2-2 (タクロリムス/シクロスポリンのいずれも未使用)

同一症例に同一事象 (PT) が複数回発現した場合、発現症例数としては1例、発現件数としては発現日が異なるごとに1件として集計

SOCは国際合意順、PTはカテゴリ1での発現割合が高い順→PTコード順に表示

重篤度、重篤事象の転帰は発現件数でカウント
MedDRA/J version 24.0

Table 7-18 併用免疫抑制剤別安全性検討事項に該当する有害事象の重篤度及び転帰（SOC, PT 別）（安全性解析対象症例）

SOC PT	併用免疫抑制剤：タクロリムス									
	症例数 N=108		重篤度				重篤事象の転帰			
	発現症例数 (%)	発現件数	非重篤	重篤	回復	軽快	未回復	後遺症あり	死亡	不明
合計	22 (20.37)	26	18	8	1	3	3	0	1	0
腎機能障害, 尿蛋白	9 (8.33)	9	8	1	0	1	0	0	0	0
蛋白尿	5 (4.63)	5	4	1	0	1	0	0	0	0
尿中蛋白陽性	2 (1.85)	2	2	0	0	0	0	0	0	0
腎機能障害	2 (1.85)	2	2	0	0	0	0	0	0	0
創傷治癒不良	1 (0.93)	1	0	1	0	0	1	0	0	0
処置後胆汁漏出	1 (0.93)	1	0	1	0	0	1	0	0	0
脂質代謝異常	5 (4.63)	6	6	0	0	0	0	0	0	0
高コレステロール血症	3 (2.78)	3	3	0	0	0	0	0	0	0
高脂血症	3 (2.78)	3	3	0	0	0	0	0	0	0
間質性肺疾患	1 (0.93)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
肺陰影	1 (0.93)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
感染症	5 (4.63)	5	2	3	1	0	2	0	0	0
エプスタイン・バーウイルス感染	1 (0.93)	1	0	1	0	0	1	0	0	0
歯肉炎	1 (0.93)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
带状疱疹	1 (0.93)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
肝膿瘍	1 (0.93)	1	0	1	1	0	0	0	0	0
腹部膿瘍	1 (0.93)	1	0	1	0	0	1	0	0	0

併用免疫抑制剤：タクロリムス											
SOC	症例数		重篤度				重篤事象の転帰				
	PT	N=108 発現症例数 (%)	発現件数	非重篤	重篤	回復	軽快	未回復	後遺症あり	死亡	不明
血球減少（汎血球減少，白血球減少，貧血，血小板減少，好中球減少）		2 (1.85)	2	1	1	0	1	0	0	0	0
血小板数減少		1 (0.93)	1	0	1	0	1	0	0	0	0
白血球数減少		1 (0.93)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
悪性腫瘍		2 (1.85)	2	0	2	0	1	0	0	1	0
腺癌		1 (0.93)	1	0	1	0	0	0	0	1	0
再発肝芽腫		1 (0.93)	1	0	1	0	1	0	0	0	0

Source: AE_T010-2-3（タクロリムス）

同一症例に同一事象（PT）が複数回発現した場合，発現症例数としては1例，発現件数としては発現日が異なるごとに1件として集計

SOCは国際合意順，PTはカテゴリ1での発現割合が高い順→PTコード順に表示

重篤度，重篤事象の転帰は発現件数でカウント

MedDRA/J version 24.0

Table 7-19 併用免疫抑制剤別安全性検討事項に該当する有害事象の重篤度及び転帰（SOC，PT別）（安全性解析対象症例）

併用免疫抑制剤：シクロスポリン											
SOC	症例数		重篤度				重篤事象の転帰				
	PT	N=10 発現症例数 (%)	発現件数	非重篤	重篤	回復	軽快	未回復	後遺症あり	死亡	不明
合計		3 (30.00)	3	1	2	1	1	0	0	0	0
腎機能障害，尿蛋白		1 (10.00)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
蛋白尿		1 (10.00)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
感染症		2 (20.00)	2	0	2	1	1	0	0	0	0
気管支肺アスペルギルス症		1 (10.00)	1	0	1	0	1	0	0	0	0

併用免疫抑制剤：シクロスポリン											
SOC	症例数		重篤度				重篤事象の転帰				
	N=10	発現症例数 (%)	発現件数	非重篤	重篤	回復	軽快	未回復	後遺症あり	死亡	不明
PT											
	β 溶血性レンサ球菌感染	1 (10.00)	1	0	1	1	0	0	0	0	0

Source: AE_T010-2-3 (シクロスポリン)

同一症例に同一事象 (PT) が複数回発現した場合、発現症例数としては1例、発現件数としては発現日が異なるごとに1件として集計

SOCは国際合意順、PTはカテゴリ1での発現割合が高い順→PTコード順に表示

重篤度、重篤事象の転帰は発現件数でカウント

MedDRA/J version 24.0

Table 7-20 併用免疫抑制剤別安全性検討事項に該当する有害事象の重篤度及び転帰 (SOC, PT 別) (安全性解析対象症例)

併用免疫抑制剤：タクロリムス/シクロスポリンのどちらも使用											
SOC	症例数		重篤度				重篤事象の転帰				
	N=2	発現症例数 (%)	発現件数	非重篤	重篤	回復	軽快	未回復	後遺症あり	死亡	不明
PT											
	発現症例なし										

Source: AE_T010-2-3 (タクロリムス/シクロスポリンのどちらも使用)

同一症例に同一事象 (PT) が複数回発現した場合、発現症例数としては1例、発現件数としては発現日が異なるごとに1件として集計

SOCは国際合意順、PTはカテゴリ1での発現割合が高い順→PTコード順に表示

重篤度、重篤事象の転帰は発現件数でカウント

MedDRA/J version 24.0

Table 7-21 併用免疫抑制剤別安全性検討事項に該当する有害事象の重篤度及び転帰（SOC, PT 別）（安全性解析対象症例）

併用免疫抑制剤：タクロリムス／シクロスポリンのいずれも未使用

SOC PT	症例数		重篤度				重篤事象の転帰			
	N=4 発現症例数 (%)	発現件数	非重篤	重篤	回復	軽快	未回復	後遺症あり	死亡	不明
合計	3 (75.00)	4	1	3	0	2	0	0	1	0
腎機能障害, 尿蛋白	1 (25.00)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
蛋白尿	1 (25.00)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
間質性肺疾患	1 (25.00)	1	0	1	0	1	0	0	0	0
間質性肺疾患	1 (25.00)	1	0	1	0	1	0	0	0	0
感染症	1 (25.00)	1	0	1	0	1	0	0	0	0
肺炎	1 (25.00)	1	0	1	0	1	0	0	0	0
悪性腫瘍	1 (25.00)	1	0	1	0	0	0	0	1	0
肝癌	1 (25.00)	1	0	1	0	0	0	0	1	0

Source: AE_T010-2-3（クロリムス／シクロスポリンのいずれも未使用）

同一症例に同一事象（PT）が複数回発現した場合、発現症例数としては1例、発現件数としては発現日が異なるごとに1件として集計

SOCは国際合意順、PTはカテゴリ1での発現割合が高い順→PTコード順に表示

重篤度、重篤事象の転帰は発現件数でカウント

MedDRA/J version 24.0

Table 7-22 エベロリムスの血液中トラフ濃度（最終測定値）カテゴリ別の有害事象発現状況（SOC, PT 別）（安全性解析対象症例）

SOC PT	エベロリムスの血液中トラフ濃度（最終測定値）			
	3 ng/mL 未満 N=32 発現症例数 (%)	3 ng/mL 以上- 8 ng/mL 以下 N=72 発現症例数 (%)	8 ng/mL 超 N=17 発現症例数 (%)	不明・未記載 N=3 発現症例数 (%)
合計	17 (53.13)	26 (36.11)	11 (64.71)	3 (100.00)
感染症および寄生虫症	2 (6.25)	5 (6.94)	1 (5.88)	0 (0.00)
肝膿瘍	1 (3.13)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
腹部膿瘍	1 (3.13)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
気管支肺炎aspergillus症	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (5.88)	0 (0.00)
エプスタイン・バーウイルス感染	0 (0.00)	1 (1.39)	0 (0.00)	0 (0.00)
歯肉炎	0 (0.00)	1 (1.39)	0 (0.00)	0 (0.00)
带状疱疹	0 (0.00)	1 (1.39)	0 (0.00)	0 (0.00)
肺炎	0 (0.00)	1 (1.39)	0 (0.00)	0 (0.00)
β溶血性レンサ球菌感染	0 (0.00)	1 (1.39)	0 (0.00)	0 (0.00)
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）	0 (0.00)	3 (4.17)	0 (0.00)	0 (0.00)
腺癌	0 (0.00)	1 (1.39)	0 (0.00)	0 (0.00)
再発肝芽腫	0 (0.00)	1 (1.39)	0 (0.00)	0 (0.00)
肝癌	0 (0.00)	1 (1.39)	0 (0.00)	0 (0.00)
免疫系障害	0 (0.00)	1 (1.39)	0 (0.00)	0 (0.00)
血球貪食性リンパ組織球症	0 (0.00)	1 (1.39)	0 (0.00)	0 (0.00)
代謝および栄養障害	1 (3.13)	2 (2.78)	3 (17.65)	0 (0.00)
高脂血症	1 (3.13)	2 (2.78)	0 (0.00)	0 (0.00)
脱水	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (5.88)	0 (0.00)
高コレステロール血症	0 (0.00)	1 (1.39)	2 (11.76)	0 (0.00)
神経系障害	0 (0.00)	2 (2.78)	0 (0.00)	0 (0.00)
脳梗塞	0 (0.00)	1 (1.39)	0 (0.00)	0 (0.00)
頭痛	0 (0.00)	1 (1.39)	0 (0.00)	0 (0.00)
眼障害	0 (0.00)	1 (1.39)	0 (0.00)	1 (33.33)
白内障	0 (0.00)	1 (1.39)	0 (0.00)	0 (0.00)
羞明	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (33.33)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (5.88)	1 (33.33)
間質性肺疾患	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (33.33)
肺陰影	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (5.88)	0 (0.00)
胃腸障害	9 (28.13)	8 (11.11)	6 (35.29)	0 (0.00)
口内炎	9 (28.13)	5 (6.94)	6 (35.29)	0 (0.00)

エベロリムスの血液中トラフ濃度（最終測定値）				
SOC PT	3 ng/mL 未満 N=32 発現症例数 (%)	3 ng/mL 以上- 8 ng/mL 以下 N=72 発現症例数 (%)	8 ng/mL 超 N=17 発現症例数 (%)	不明・未記載 N=3 発現症例数 (%)
腹水	0 (0.00)	1 (1.39)	0 (0.00)	0 (0.00)
消化管穿孔	0 (0.00)	1 (1.39)	0 (0.00)	0 (0.00)
口唇痛	0 (0.00)	1 (1.39)	0 (0.00)	0 (0.00)
メレナ	0 (0.00)	1 (1.39)	0 (0.00)	0 (0.00)
小腸穿孔	0 (0.00)	1 (1.39)	0 (0.00)	0 (0.00)
肝胆道系障害	4 (12.50)	4 (5.56)	1 (5.88)	0 (0.00)
肝機能異常	3 (9.38)	3 (4.17)	1 (5.88)	0 (0.00)
胆管炎	1 (3.13)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
脂肪肝	1 (3.13)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
門脈血栓症	0 (0.00)	1 (1.39)	0 (0.00)	0 (0.00)
皮膚および皮下組織障害	2 (6.25)	1 (1.39)	1 (5.88)	0 (0.00)
乾癬	1 (3.13)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
発疹	1 (3.13)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
血管浮腫	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (5.88)	0 (0.00)
爪の障害	0 (0.00)	1 (1.39)	0 (0.00)	0 (0.00)
腎および尿路障害	2 (6.25)	5 (6.94)	2 (11.76)	0 (0.00)
蛋白尿	2 (6.25)	4 (5.56)	1 (5.88)	0 (0.00)
腎機能障害	0 (0.00)	1 (1.39)	1 (5.88)	0 (0.00)
生殖系および乳房障害	1 (3.13)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
勃起不全	1 (3.13)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
一般・全身障害および投与 部位の状態	1 (3.13)	1 (1.39)	1 (5.88)	1 (33.33)
浮腫	1 (3.13)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
倦怠感	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (33.33)
末梢性浮腫	0 (0.00)	1 (1.39)	0 (0.00)	0 (0.00)
発熱	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (5.88)	0 (0.00)
臨床検査	1 (3.13)	2 (2.78)	3 (17.65)	0 (0.00)
尿中蛋白陽性	1 (3.13)	1 (1.39)	0 (0.00)	0 (0.00)
薬物濃度増加	0 (0.00)	0 (0.00)	3 (17.65)	0 (0.00)
血小板数減少	0 (0.00)	1 (1.39)	0 (0.00)	0 (0.00)
白血球数減少	0 (0.00)	1 (1.39)	0 (0.00)	0 (0.00)
傷害、中毒および処置合併 症	1 (3.13)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
処置後胆汁漏出	1 (3.13)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)

Source: AE_T005-6-2

同一症例に同一事象（PT）が複数回発現した場合、1例として集計

SOCは国際合意順、PTはカテゴリ1での発現割合が高い順→PTコード順に表示

MedDRA/J version 24.0

Table 7-23 年齢（小児／日本）別の副作用発現状況（SOC, PT 別）（安全性解析対象症例）

SOC PT	年齢（小児／日本）	
	15歳未満 N=16 発現症例数 (%)	15歳以上 N=108 発現症例数 (%)
合計	8 (50.00)	38 (35.19)
感染症および寄生虫症	1 (6.25)	4 (3.70)
エプスタイン・バーウイルス感染	1 (6.25)	0 (0.00)
歯肉炎	0 (0.00)	1 (0.93)
帯状疱疹	0 (0.00)	1 (0.93)
肝膿瘍	0 (0.00)	1 (0.93)
腹部膿瘍	0 (0.00)	1 (0.93)
代謝および栄養障害	0 (0.00)	4 (3.70)
高コレステロール血症	0 (0.00)	3 (2.78)
高脂血症	0 (0.00)	2 (1.85)
神経系障害	0 (0.00)	1 (0.93)
頭痛	0 (0.00)	1 (0.93)
眼障害	1 (6.25)	0 (0.00)
羞明	1 (6.25)	0 (0.00)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	0 (0.00)	1 (0.93)
間質性肺疾患	0 (0.00)	1 (0.93)
胃腸障害	6 (37.50)	16 (14.81)
口内炎	6 (37.50)	14 (12.96)
腹水	0 (0.00)	1 (0.93)
口唇痛	0 (0.00)	1 (0.93)
肝胆道系障害	0 (0.00)	3 (2.78)
肝機能異常	0 (0.00)	2 (1.85)
門脈血栓症	0 (0.00)	1 (0.93)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.00)	3 (2.78)
血管浮腫	0 (0.00)	1 (0.93)
爪の障害	0 (0.00)	1 (0.93)
発疹	0 (0.00)	1 (0.93)
腎および尿路障害	0 (0.00)	8 (7.41)
蛋白尿	0 (0.00)	7 (6.48)
腎機能障害	0 (0.00)	1 (0.93)
生殖系および乳房障害	0 (0.00)	1 (0.93)
勃起不全	0 (0.00)	1 (0.93)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.00)	2 (1.85)
倦怠感	0 (0.00)	1 (0.93)
浮腫	0 (0.00)	1 (0.93)
臨床検査	0 (0.00)	5 (4.63)
薬物濃度増加	0 (0.00)	3 (2.78)
血小板数減少	0 (0.00)	1 (0.93)

SOC PT	年齢 (小児/日本)	
	15 歳未満 N=16 発現症例数 (%)	15 歳以上 N=108 発現症例数 (%)
尿中蛋白陽性	0 (0.00)	2 (1.85)
傷害, 中毒および処置合併症	0 (0.00)	1 (0.93)
処置後胆汁漏出	0 (0.00)	1 (0.93)

Source: AE_T005-3

同一症例に同一事象 (PT) が複数回発現した場合, 1 例として集計

SOC は国際合意順, PT はカテゴリ 1 での発現割合が高い順→PT コード順に表示

MedDRA/J version 24.0

Table 7-24 年齢（小児／日本）別副作用の重篤度及び転帰（SOC, PT 別）（安全性解析対象症例）（15歳未満）

年齢（小児／日本）：15歳未満

SOC PT	症例数 N=16		重篤度				重篤事象の転帰			
	発現症例数 (%)	発現件数	非重篤	重篤	回復	軽快	未回復	後遺症あり	死亡	不明
合計	8 (50.00)	8	7	1	0	0	1	0	0	0
感染症および寄生虫症	1 (6.25)	1	0	1	0	0	1	0	0	0
エプスタイン・バーウイルス感染	1 (6.25)	1	0	1	0	0	1	0	0	0
眼障害	1 (6.25)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
羞明	1 (6.25)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	6 (37.50)	6	6	0	0	0	0	0	0	0
口内炎	6 (37.50)	6	6	0	0	0	0	0	0	0

Source: AE_T010-3 (15歳未満)

同一症例に同一事象（PT）が複数回発現した場合、発現症例数としては1例、発現件数としては発現日が異なるごとに1件として集計

SOCは国際合意順、PTはカテゴリ1での発現割合が高い順→PTコード順に表示

重篤度、重篤事象の転帰は発現件数でカウント

MedDRA/J version 24.0

Table 7-25 年齢（小児／日本）別副作用の重篤度及び転帰（SOC, PT 別）（安全性解析対象症例）（15歳以上）

年齢（小児／日本）：15歳以上

SOC PT	症例数		重篤度				重篤事象の転帰			
	N=108 発現症例数 (%)	発現件数	非重篤	重篤	回復	軽快	未回復	後遺症あり	死亡	不明
合計	38 (35.19)	51	42	9	2	5	2	0	0	0
感染症および寄生虫症	4 (3.70)	4	2	2	1	0	1	0	0	0
歯肉炎	1 (0.93)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
帯状疱疹	1 (0.93)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
肝膿瘍	1 (0.93)	1	0	1	1	0	0	0	0	0
腹部膿瘍	1 (0.93)	1	0	1	0	0	1	0	0	0
代謝および栄養障害	4 (3.70)	5	5	0	0	0	0	0	0	0
高コレステロール血症	3 (2.78)	3	3	0	0	0	0	0	0	0
高脂血症	2 (1.85)	2	2	0	0	0	0	0	0	0
神経系障害	1 (0.93)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
頭痛	1 (0.93)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.93)	1	0	1	0	1	0	0	0	0
間質性肺疾患	1 (0.93)	1	0	1	0	1	0	0	0	0
胃腸障害	16 (14.81)	16	16	0	0	0	0	0	0	0
口内炎	14 (12.96)	14	14	0	0	0	0	0	0	0
腹水	1 (0.93)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
口唇痛	1 (0.93)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
肝胆道系障害	3 (2.78)	3	2	1	0	1	0	0	0	0
肝機能異常	2 (1.85)	2	2	0	0	0	0	0	0	0
門脈血栓症	1 (0.93)	1	0	1	0	1	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	3 (2.78)	3	2	1	1	0	0	0	0	0
血管浮腫	1 (0.93)	1	0	1	1	0	0	0	0	0
爪の障害	1 (0.93)	1	1	0	0	0	0	0	0	0

年齢（小児／日本）：15 歳以上											
SOC	症例数		重篤度				重篤事象の転帰				
	N=108	発現症例数 (%)	発現件数	非重篤	重篤	回復	軽快	未回復	後遺症あり	死亡	不明
PT											
発疹		1 (0.93)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
腎および尿路障害		8 (7.41)	8	7	1	0	1	0	0	0	0
蛋白尿		7 (6.48)	7	6	1	0	1	0	0	0	0
腎機能障害		1 (0.93)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害		1 (0.93)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
勃起不全		1 (0.93)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態		2 (1.85)	2	2	0	0	0	0	0	0	0
倦怠感		1 (0.93)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
浮腫		1 (0.93)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
臨床検査		5 (4.63)	6	4	2	0	2	0	0	0	0
薬物濃度増加		3 (2.78)	3	2	1	0	1	0	0	0	0
血小板数減少		1 (0.93)	1	0	1	0	1	0	0	0	0
尿中蛋白陽性		2 (1.85)	2	2	0	0	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症		1 (0.93)	1	0	1	0	0	1	0	0	0
処置後胆汁漏出		1 (0.93)	1	0	1	0	0	1	0	0	0

Source: AE_T010-3（15 歳以上）

同一症例に同一事象（PT）が複数回発現した場合、発現症例数としては1例、発現件数としては発現日が異なるごとに1件として集計

SOC は国際合意順、PT はカテゴリ 1 での発現割合が高い順→PT コード順に表示

重篤度、重篤事象の転帰は発現件数でカウント

MedDRA/J version 24.0

Table 7-26 年齢（小児/EU）別の副作用発現状況（SOC, PT 別）（安全性解析対象症例）

SOC PT	年齢（小児/EU）	
	18歳未満 N=18 発現症例数 (%)	18歳以上 N=106 発現症例数 (%)
合計	8 (44.44)	38 (35.85)
感染症および寄生虫症	1 (5.56)	4 (3.77)
エプスタイン・バーウイルス感染	1 (5.56)	0 (0.00)
歯肉炎	0 (0.00)	1 (0.94)
带状疱疹	0 (0.00)	1 (0.94)
肝膿瘍	0 (0.00)	1 (0.94)
腹部膿瘍	0 (0.00)	1 (0.94)
代謝および栄養障害	0 (0.00)	4 (3.77)
高コレステロール血症	0 (0.00)	3 (2.83)
高脂血症	0 (0.00)	2 (1.89)
神経系障害	0 (0.00)	1 (0.94)
頭痛	0 (0.00)	1 (0.94)
眼障害	1 (5.56)	0 (0.00)
羞明	1 (5.56)	0 (0.00)
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	0 (0.00)	1 (0.94)
間質性肺疾患	0 (0.00)	1 (0.94)
胃腸障害	6 (33.33)	16 (15.09)
口内炎	6 (33.33)	14 (13.21)
腹水	0 (0.00)	1 (0.94)
口唇痛	0 (0.00)	1 (0.94)
肝胆道系障害	0 (0.00)	3 (2.83)
肝機能異常	0 (0.00)	2 (1.89)
門脈血栓症	0 (0.00)	1 (0.94)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.00)	3 (2.83)
血管浮腫	0 (0.00)	1 (0.94)
爪の障害	0 (0.00)	1 (0.94)
発疹	0 (0.00)	1 (0.94)
腎および尿路障害	0 (0.00)	8 (7.55)
蛋白尿	0 (0.00)	7 (6.60)
腎機能障害	0 (0.00)	1 (0.94)
生殖系および乳房障害	0 (0.00)	1 (0.94)
勃起不全	0 (0.00)	1 (0.94)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.00)	2 (1.89)
倦怠感	0 (0.00)	1 (0.94)
浮腫	0 (0.00)	1 (0.94)
臨床検査	0 (0.00)	5 (4.72)
薬物濃度増加	0 (0.00)	3 (2.83)

SOC PT	年齢 (小児/EU)	
	18 歳未満 N=18 発現症例数 (%)	18 歳以上 N=106 発現症例数 (%)
血小板数減少	0 (0.00)	1 (0.94)
尿中蛋白陽性	0 (0.00)	2 (1.89)
傷害, 中毒および処置合併症	0 (0.00)	1 (0.94)
処置後胆汁漏出	0 (0.00)	1 (0.94)

Source: AE_T005-5-1

同一症例に同一事象 (PT) が複数回発現した場合, 1 例として集計

SOC は国際合意順, PT はカテゴリ 1 での発現割合が高い順→PT コード順に表示

MedDRA/J version 24.0

Table 7-27 年齢（小児／EU）別副作用の重篤度及び転帰（SOC, PT 別）（安全性解析対象症例）（18歳未満）

年齢（小児／EU）：18歳未満										
SOC PT	症例数 N=18		重篤度				重篤事象の転帰			
	発現症例数 (%)	発現件数	非重篤	重篤	回復	軽快	未回復	後遺症あり	死亡	不明
合計	8 (44.44)	8	7	1	0	0	1	0	0	0
感染症および寄生虫症	1 (5.56)	1	0	1	0	0	1	0	0	0
エプスタイン・バーウイルス感染	1 (5.56)	1	0	1	0	0	1	0	0	0
眼障害	1 (5.56)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
羞明	1 (5.56)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	6 (33.33)	6	6	0	0	0	0	0	0	0
口内炎	6 (33.33)	6	6	0	0	0	0	0	0	0

Source: AE_T010-5-1（18歳未満）

同一症例に同一事象（PT）が複数回発現した場合、発現症例数としては1例、発現件数としては発現日が異なるごとに1件として集計

SOCは国際合意順、PTはカテゴリ1での発現割合が高い順→PTコード順に表示

重篤度、重篤事象の転帰は発現件数でカウント

MedDRA/J version 24.0

Table 7-28 年齢（小児／EU）別副作用の重篤度及び転帰（SOC, PT 別）（安全性解析対象症例）（18歳以上）

年齢（小児／EU）：18歳以上										
SOC PT	症例数 N=106		重篤度				重篤事象の転帰			
	発現症例数 (%)	発現件数	非重篤	重篤	回復	軽快	未回復	後遺症あり	死亡	不明
合計	38 (35.85)	51	42	9	2	5	2	0	0	0
感染症および寄生虫症	4 (3.77)	4	2	2	1	0	1	0	0	0

年齢（小児/EU）：18歳以上											
SOC	症例数		重篤度				重篤事象の転帰				
	N=106	発現症例数 (%)	発現件数	非重篤	重篤	回復	軽快	未回復	後遺症あり	死亡	不明
PT											
歯肉炎		1 (0.94)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
帯状疱疹		1 (0.94)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
肝膿瘍		1 (0.94)	1	0	1	1	0	0	0	0	0
腹部膿瘍		1 (0.94)	1	0	1	0	0	1	0	0	0
代謝および栄養障害		4 (3.77)	5	5	0	0	0	0	0	0	0
高コレステロール血症		3 (2.83)	3	3	0	0	0	0	0	0	0
高脂血症		2 (1.89)	2	2	0	0	0	0	0	0	0
神経系障害		1 (0.94)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
頭痛		1 (0.94)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害		1 (0.94)	1	0	1	0	1	0	0	0	0
間質性肺疾患		1 (0.94)	1	0	1	0	1	0	0	0	0
胃腸障害		16 (15.09)	16	16	0	0	0	0	0	0	0
口内炎		14 (13.21)	14	14	0	0	0	0	0	0	0
腹水		1 (0.94)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
口唇痛		1 (0.94)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
肝胆道系障害		3 (2.83)	3	2	1	0	1	0	0	0	0
肝機能異常		2 (1.89)	2	2	0	0	0	0	0	0	0
門脈血栓症		1 (0.94)	1	0	1	0	1	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害		3 (2.83)	3	2	1	1	0	0	0	0	0
血管浮腫		1 (0.94)	1	0	1	1	0	0	0	0	0
爪の障害		1 (0.94)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
発疹		1 (0.94)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
腎および尿路障害		8 (7.55)	8	7	1	0	1	0	0	0	0

年齢（小児/EU）：18歳以上											
SOC	症例数		重篤度				重篤事象の転帰				
	N=106	発現症例数 (%)	発現件数	非重篤	重篤	回復	軽快	未回復	後遺症あり	死亡	不明
PT											
蛋白尿		7 (6.60)	7	6	1	0	1	0	0	0	0
腎機能障害		1 (0.94)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害		1 (0.94)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
勃起不全		1 (0.94)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態		2 (1.89)	2	2	0	0	0	0	0	0	0
倦怠感		1 (0.94)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
浮腫		1 (0.94)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
臨床検査		5 (4.72)	6	4	2	0	2	0	0	0	0
薬物濃度増加		3 (2.83)	3	2	1	0	1	0	0	0	0
血小板数減少		1 (0.94)	1	0	1	0	1	0	0	0	0
尿中蛋白陽性		2 (1.89)	2	2	0	0	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症		1 (0.94)	1	0	1	0	0	1	0	0	0
処置後胆汁漏出		1 (0.94)	1	0	1	0	0	1	0	0	0

Source: AE_T010-5-1 (18歳以上)

同一症例に同一事象（PT）が複数回発現した場合、発現症例数としては1例、発現件数としては発現日が異なるごとに1件として集計

SOCは国際合意順、PTはカテゴリ1での発現割合が高い順→PTコード順に表示

重篤度、重篤事象の転帰は発現件数でカウント

MedDRA/J version 24.0

Table 7-29 年齢（小児/EU）別の有害事象発現状況（SOC, PT 別）（安全性解析対象症例）

SOC PT	年齢（小児/EU）	
	18歳未満 N=18 発現症例数 (%)	18歳以上 N=106 発現症例数 (%)
合計	9 (50.00)	48 (45.28)
感染症および寄生虫症	2 (11.11)	6 (5.66)
エプスタイン・バーウイルス感染	1 (5.56)	0 (0.00)
β溶血性レンサ球菌感染	1 (5.56)	0 (0.00)
気管支肺アスペルギルス症	0 (0.00)	1 (0.94)
歯肉炎	0 (0.00)	1 (0.94)
帯状疱疹	0 (0.00)	1 (0.94)
肝膿瘍	0 (0.00)	1 (0.94)
肺炎	0 (0.00)	1 (0.94)
腹部膿瘍	0 (0.00)	1 (0.94)
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 (5.56)	2 (1.89)
再発肝芽腫	1 (5.56)	0 (0.00)
腺癌	0 (0.00)	1 (0.94)
肝癌	0 (0.00)	1 (0.94)
免疫系障害	1 (5.56)	0 (0.00)
血球貪食性リンパ組織球症	1 (5.56)	0 (0.00)
代謝および栄養障害	0 (0.00)	6 (5.66)
脱水	0 (0.00)	1 (0.94)
高コレステロール血症	0 (0.00)	3 (2.83)
高脂血症	0 (0.00)	3 (2.83)
神経系障害	0 (0.00)	2 (1.89)
脳梗塞	0 (0.00)	1 (0.94)
頭痛	0 (0.00)	1 (0.94)
眼障害	1 (5.56)	1 (0.94)
羞明	1 (5.56)	0 (0.00)
白内障	0 (0.00)	1 (0.94)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.00)	2 (1.89)
間質性肺疾患	0 (0.00)	1 (0.94)
肺陰影	0 (0.00)	1 (0.94)
胃腸障害	6 (33.33)	17 (16.04)
口内炎	6 (33.33)	14 (13.21)
腹水	0 (0.00)	1 (0.94)
消化管穿孔	0 (0.00)	1 (0.94)
口唇痛	0 (0.00)	1 (0.94)
メレナ	0 (0.00)	1 (0.94)

SOC PT	年齢 (小児/EU)	
	18 歳未満 N=18 発現症例数 (%)	18 歳以上 N=106 発現症例数 (%)
小腸穿孔	0 (0.00)	1 (0.94)
肝胆道系障害	0 (0.00)	9 (8.49)
胆管炎	0 (0.00)	1 (0.94)
肝機能異常	0 (0.00)	7 (6.60)
脂肪肝	0 (0.00)	1 (0.94)
門脈血栓症	0 (0.00)	1 (0.94)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.00)	4 (3.77)
血管浮腫	0 (0.00)	1 (0.94)
爪の障害	0 (0.00)	1 (0.94)
乾癬	0 (0.00)	1 (0.94)
発疹	0 (0.00)	1 (0.94)
腎および尿路障害	0 (0.00)	9 (8.49)
蛋白尿	0 (0.00)	7 (6.60)
腎機能障害	0 (0.00)	2 (1.89)
生殖系および乳房障害	0 (0.00)	1 (0.94)
勃起不全	0 (0.00)	1 (0.94)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.00)	4 (3.77)
倦怠感	0 (0.00)	1 (0.94)
浮腫	0 (0.00)	1 (0.94)
末梢性浮腫	0 (0.00)	1 (0.94)
発熱	0 (0.00)	1 (0.94)
臨床検査	0 (0.00)	6 (5.66)
薬物濃度増加	0 (0.00)	3 (2.83)
血小板数減少	0 (0.00)	1 (0.94)
白血球数減少	0 (0.00)	1 (0.94)
尿中蛋白陽性	0 (0.00)	2 (1.89)
傷害, 中毒および処置合併症	0 (0.00)	1 (0.94)
処置後胆汁漏出	0 (0.00)	1 (0.94)

Source: AE_T005-5-2

同一症例に同一事象 (PT) が複数回発現した場合, 1 例として集計

SOC は国際合意順, PT はカテゴリ 1 での発現割合が高い順→PT コード順に表示

MedDRA/J version 24.0

Table 7-30 年齢（小児/EU）別有害事象の重篤度及び転帰（SOC, PT 別）（安全性解析対象症例）（18歳未満）

年齢（小児/EU）：18歳未満

SOC PT	症例数 N=18		重篤度		重篤事象の転帰					
	発現症例数 (%)	発現件数	非重篤	重篤	回復	軽快	未回復	後遺症あり	死亡	不明
合計	9 (50.00)	12	8	4	1	1	2	0	0	0
感染症および寄生虫症	2 (11.11)	2	0	2	1	0	1	0	0	0
エプスタイン・バーウイルス感染	1 (5.56)	1	0	1	0	0	1	0	0	0
β溶血性レンサ球菌感染	1 (5.56)	1	0	1	1	0	0	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物 （嚢胞およびポリープを含む）	1 (5.56)	1	0	1	0	1	0	0	0	0
再発肝芽腫	1 (5.56)	1	0	1	0	1	0	0	0	0
免疫系障害	1 (5.56)	1	0	1	0	0	1	0	0	0
血球貪食性リンパ組織球症	1 (5.56)	1	0	1	0	0	1	0	0	0
眼障害	1 (5.56)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
羞明	1 (5.56)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	6 (33.33)	7	7	0	0	0	0	0	0	0
口内炎	6 (33.33)	7	7	0	0	0	0	0	0	0

Source: AE_T010-5-2（18歳未満）

同一症例に同一事象（PT）が複数回発現した場合、発現症例数としては1例、発現件数としては発現日が異なるごとに1件として集計

SOCは国際合意順、PTはカテゴリ1での発現割合が高い順→PTコード順に表示

重篤度、重篤事象の転帰は発現件数でカウント

MedDRA/J version 24.0

Table 7-31 年齢（小児/EU）別有害事象の重篤度及び転帰（SOC, PT 別）（安全性解析対象症例）（18歳以上）

年齢（小児/EU）：18歳以上

SOC PT	症例数 N=106		重篤度				重篤事象の転帰			
	発現症例数 (%)	発現件数	非重篤	重篤	回復	軽快	未回復	後遺症あり	死亡	不明
合計	48 (45.28)	75	55	20	4	11	2	0	2	1
感染症および寄生虫症	6 (5.66)	6	2	4	1	2	1	0	0	0
気管支肺アスペルギルス症	1 (0.94)	1	0	1	0	1	0	0	0	0
歯肉炎	1 (0.94)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
帯状疱疹	1 (0.94)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
肝膿瘍	1 (0.94)	1	0	1	1	0	0	0	0	0
肺炎	1 (0.94)	1	0	1	0	1	0	0	0	0
腹部膿瘍	1 (0.94)	1	0	1	0	0	1	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物 （嚢胞およびポリープを含む）	2 (1.89)	2	0	2	0	0	0	0	2	0
腺癌	1 (0.94)	1	0	1	0	0	0	0	1	0
肝癌	1 (0.94)	1	0	1	0	0	0	0	1	0
代謝および栄養障害	6 (5.66)	7	7	0	0	0	0	0	0	0
脱水	1 (0.94)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
高コレステロール血症	3 (2.83)	3	3	0	0	0	0	0	0	0
高脂血症	3 (2.83)	3	3	0	0	0	0	0	0	0
神経系障害	2 (1.89)	2	1	1	0	0	0	0	0	1
脳梗塞	1 (0.94)	1	0	1	0	0	0	0	0	1
頭痛	1 (0.94)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
眼障害	1 (0.94)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
白内障	1 (0.94)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (1.89)	2	1	1	0	1	0	0	0	0

年齢（小児/EU）：18歳以上											
SOC	症例数		重篤度				重篤事象の転帰				
	PT	N=106 発現症例数 (%)	発現件数	非重篤	重篤	回復	軽快	未回復	後遺症あり	死亡	不明
間質性肺疾患		1 (0.94)	1	0	1	0	1	0	0	0	0
肺陰影		1 (0.94)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
胃腸障害		17 (16.04)	19	16	3	0	3	0	0	0	0
口内炎		14 (13.21)	14	14	0	0	0	0	0	0	0
腹水		1 (0.94)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
消化管穿孔		1 (0.94)	1	0	1	0	1	0	0	0	0
口唇痛		1 (0.94)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
メレナ		1 (0.94)	1	0	1	0	1	0	0	0	0
小腸穿孔		1 (0.94)	1	0	1	0	1	0	0	0	0
肝胆道系障害		9 (8.49)	10	6	4	2	2	0	0	0	0
胆管炎		1 (0.94)	1	0	1	0	1	0	0	0	0
肝機能異常		7 (6.60)	7	6	1	1	0	0	0	0	0
脂肪肝		1 (0.94)	1	0	1	1	0	0	0	0	0
門脈血栓症		1 (0.94)	1	0	1	0	1	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害		4 (3.77)	4	3	1	1	0	0	0	0	0
血管浮腫		1 (0.94)	1	0	1	1	0	0	0	0	0
爪の障害		1 (0.94)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
乾癬		1 (0.94)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
発疹		1 (0.94)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
腎および尿路障害		9 (8.49)	9	8	1	0	1	0	0	0	0
蛋白尿		7 (6.60)	7	6	1	0	1	0	0	0	0
腎機能障害		2 (1.89)	2	2	0	0	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害		1 (0.94)	1	1	0	0	0	0	0	0	0

年齢（小児/EU）：18歳以上										
SOC	症例数 N=106		重篤度				重篤事象の転帰			
	発現症例数 (%)	発現件数	非重篤	重篤	回復	軽快	未回復	後遺症あり	死亡	不明
PT										
勃起不全	1 (0.94)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (3.77)	4	4	0	0	0	0	0	0	0
倦怠感	1 (0.94)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
浮腫	1 (0.94)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
末梢性浮腫	1 (0.94)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
発熱	1 (0.94)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
臨床検査	6 (5.66)	7	5	2	0	2	0	0	0	0
薬物濃度増加	3 (2.83)	3	2	1	0	1	0	0	0	0
血小板数減少	1 (0.94)	1	0	1	0	1	0	0	0	0
白血球数減少	1 (0.94)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
尿中蛋白陽性	2 (1.89)	2	2	0	0	0	0	0	0	0
傷害, 中毒および処置合併症	1 (0.94)	1	0	1	0	0	1	0	0	0
処置後胆汁漏出	1 (0.94)	1	0	1	0	0	1	0	0	0

Source: AE_T010-5-2 (18歳以上)

同一症例に同一事象（PT）が複数回発現した場合、発現症例数としては1例、発現件数としては発現日が異なるごとに1件として集計

SOCは国際合意順、PTはカテゴリ1での発現割合が高い順→PTコード順に表示

重篤度、重篤事象の転帰は発現件数でカウント

MedDRA/J version 24.0

Table 7-32 年齢（高齢者）別の副作用発現状況（SOC, PT 別）（安全性解析対象症例）

SOC PT	年齢（高齢者）	
	65歳未満 N=97 発現症例数 (%)	65歳以上 N=27 発現症例数 (%)
合計	35 (36.08)	11 (40.74)
感染症および寄生虫症	3 (3.09)	2 (7.41)
エプスタイン・バーウイルス感染	1 (1.03)	0 (0.00)
带状疱疹	1 (1.03)	0 (0.00)
肝膿瘍	1 (1.03)	0 (0.00)
歯肉炎	0 (0.00)	1 (3.70)
腹部膿瘍	0 (0.00)	1 (3.70)
代謝および栄養障害	4 (4.12)	0 (0.00)
高コレステロール血症	3 (3.09)	0 (0.00)
高脂血症	2 (2.06)	0 (0.00)
神経系障害	1 (1.03)	0 (0.00)
頭痛	1 (1.03)	0 (0.00)
眼障害	1 (1.03)	0 (0.00)
羞明	1 (1.03)	0 (0.00)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	0 (0.00)	1 (3.70)
間質性肺疾患	0 (0.00)	1 (3.70)
胃腸障害	18 (18.56)	4 (14.81)
口内炎	16 (16.49)	4 (14.81)
腹水	1 (1.03)	0 (0.00)
口唇痛	1 (1.03)	0 (0.00)
肝胆道系障害	2 (2.06)	1 (3.70)
肝機能異常	1 (1.03)	1 (3.70)
門脈血栓症	1 (1.03)	0 (0.00)
皮膚および皮下組織障害	2 (2.06)	1 (3.70)
血管浮腫	1 (1.03)	0 (0.00)
発疹	1 (1.03)	0 (0.00)
爪の障害	0 (0.00)	1 (3.70)
腎および尿路障害	5 (5.15)	3 (11.11)
蛋白尿	4 (4.12)	3 (11.11)
腎機能障害	1 (1.03)	0 (0.00)
生殖系および乳房障害	1 (1.03)	0 (0.00)
勃起不全	1 (1.03)	0 (0.00)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (2.06)	0 (0.00)
倦怠感	1 (1.03)	0 (0.00)
浮腫	1 (1.03)	0 (0.00)
臨床検査	4 (4.12)	1 (3.70)

SOC PT	年齢（高齢者）	
	65歳未満 N=97 発現症例数 (%)	65歳以上 N=27 発現症例数 (%)
薬物濃度増加	2 (2.06)	1 (3.70)
尿中蛋白陽性	2 (2.06)	0 (0.00)
血小板数減少	1 (1.03)	0 (0.00)
傷害, 中毒および処置合併症	0 (0.00)	1 (3.70)
処置後胆汁漏出	0 (0.00)	1 (3.70)

Source: AE_T005-4

同一症例に同一事象（PT）が複数回発現した場合、1例として集計

SOCは国際合意順、PTはカテゴリ1での発現割合が高い順→PTコード順に表示

MedDRA/J version 24.0

Table 7-33 年齢（高齢者）別副作用の重篤度及び転帰（SOC, PT 別）（安全性解析対象症例）（65歳未満）

年齢（高齢者）：65歳未満

SOC PT	症例数		重篤度				重篤事象の転帰			
	N=97 発現症例数 (%)	発現件数	非重篤	重篤	回復	軽快	未回復	後遺症あり	死亡	不明
合計	35 (36.08)	45	39	6	2	3	1	0	0	0
感染症および寄生虫症	3 (3.09)	3	1	2	1	0	1	0	0	0
エプスタイン・バーウイルス感染	1 (1.03)	1	0	1	0	0	1	0	0	0
帯状疱疹	1 (1.03)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
肝膿瘍	1 (1.03)	1	0	1	1	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	4 (4.12)	5	5	0	0	0	0	0	0	0
高コレステロール血症	3 (3.09)	3	3	0	0	0	0	0	0	0
高脂血症	2 (2.06)	2	2	0	0	0	0	0	0	0
神経系障害	1 (1.03)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
頭痛	1 (1.03)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
眼障害	1 (1.03)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
羞明	1 (1.03)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	18 (18.56)	18	18	0	0	0	0	0	0	0
口内炎	16 (16.49)	16	16	0	0	0	0	0	0	0
腹水	1 (1.03)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
口唇痛	1 (1.03)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
肝胆道系障害	2 (2.06)	2	1	1	0	1	0	0	0	0
肝機能異常	1 (1.03)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
門脈血栓症	1 (1.03)	1	0	1	0	1	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	2 (2.06)	2	1	1	1	0	0	0	0	0
血管浮腫	1 (1.03)	1	0	1	1	0	0	0	0	0

年齢（高齢者）：65歳未満											
SOC	症例数		重篤度				重篤事象の転帰				
	N=97	発現症例数 (%)	発現件数	非重篤	重篤	回復	軽快	未回復	後遺症あり	死亡	不明
PT											
発疹		1 (1.03)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
腎および尿路障害		5 (5.15)	5	5	0	0	0	0	0	0	0
蛋白尿		4 (4.12)	4	4	0	0	0	0	0	0	0
腎機能障害		1 (1.03)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害		1 (1.03)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
勃起不全		1 (1.03)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態		2 (2.06)	2	2	0	0	0	0	0	0	0
倦怠感		1 (1.03)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
浮腫		1 (1.03)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
臨床検査		4 (4.12)	5	3	2	0	2	0	0	0	0
薬物濃度増加		2 (2.06)	2	1	1	0	1	0	0	0	0
尿中蛋白陽性		2 (2.06)	2	2	0	0	0	0	0	0	0
血小板数減少		1 (1.03)	1	0	1	0	1	0	0	0	0

Source: AE_T010-4 (65歳未満)

同一症例に同一事象（PT）が複数回発現した場合、発現症例数としては1例、発現件数としては発現日が異なるごとに1件として集計

SOCは国際合意順、PTはカテゴリ1での発現割合が高い順→PTコード順に表示

重篤度、重篤事象の転帰は発現件数でカウント

MedDRA/J version 24.0

Table 7-34 年齢（高齢者）別副作用の重篤度及び転帰（SOC, PT 別）（安全性解析対象症例）（65 歳以上）

年齢（高齢者）：65 歳以上

SOC PT	症例数 N=27		重篤度		重篤事象の転帰					
	発現症例数 (%)	発現件数	非重篤	重篤	回復	軽快	未回復	後遺症あり	死亡	不明
合計	11 (40.74)	14	10	4	0	2	2	0	0	0
感染症および寄生虫症	2 (7.41)	2	1	1	0	0	1	0	0	0
歯肉炎	1 (3.70)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
腹部膿瘍	1 (3.70)	1	0	1	0	0	1	0	0	0
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	1 (3.70)	1	0	1	0	1	0	0	0	0
間質性肺疾患	1 (3.70)	1	0	1	0	1	0	0	0	0
胃腸障害	4 (14.81)	4	4	0	0	0	0	0	0	0
口内炎	4 (14.81)	4	4	0	0	0	0	0	0	0
肝胆道系障害	1 (3.70)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
肝機能異常	1 (3.70)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	1 (3.70)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
爪の障害	1 (3.70)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	3 (11.11)	3	2	1	0	1	0	0	0	0
蛋白尿	3 (11.11)	3	2	1	0	1	0	0	0	0
臨床検査	1 (3.70)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
薬物濃度増加	1 (3.70)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
傷害, 中毒および処置合併症	1 (3.70)	1	0	1	0	0	1	0	0	0
処置後胆汁漏出	1 (3.70)	1	0	1	0	0	1	0	0	0

Source: AE_T010-4 (65 歳以上)

同一症例に同一事象 (PT) が複数回発現した場合, 発現症例数としては 1 例, 発現件数としては発現日が異なるごとに 1 件として集計

SOC は国際合意順, PT はカテゴリ 1 での発現割合が高い順→PT コード順に表示

重篤度, 重篤事象の転帰は発現件数でカウント

MedDRA/J version 24.0

Table 7-35 安全性評価項目（肝細胞癌再発若しくは死亡）の発現症例数及び発現症例率（安全性解析対象症例のうち、移植時肝細胞癌あり&投与開始時肝細胞癌なし）

	全体 N=27		移植～投与開始： 12週以下 N=8		移植～投与開始： 12週超 N=19	
	発現例数 (%)	95% CI	発現例数 (%)	95% CI	発現例数 (%)	95% CI
肝細胞癌再発	0 (0.00)	(0.00, 12.77)	0 (0.00)	(0.00, 36.94)	0 (0.00)	(0.00, 17.65)
肝細胞癌再発若しくは死亡	0 (0.00)	(0.00, 12.77)	0 (0.00)	(0.00, 36.94)	0 (0.00)	(0.00, 17.65)

Source: Responder_T002-4

95% CI の算出には Clopper-Pearson の方法を用いた。

Table 7-36 併用免疫抑制剤別のエペロリムスの血液中トラフ濃度及び投与量の推移（安全性解析対象症例）

項目	評価時期*	測定値/ 変化量	要約統計量	併用免疫抑制剤			
				タクロリムス	シクロスポリン	タクロリムス/ シクロスポリン の どちらも使用	タクロリムス/ クロスポリン の いずれも未使用
血液中トラフ濃度 (ng/mL)	投与開始時	測定値	症例数	58	4	2	0
			平均値 (標準偏差)	5.62 (4.239)	7.85 (2.580)	2.60 (0.000)	- (-)
			中央値	5.05	7.25	2.60	-
			最小値 - 最大値	0.7 - 27.9	5.5 - 11.4	2.6 - 2.6	---
	2週後	測定値	症例数	82	6	2	1
			平均値 (標準偏差)	5.46 (2.958)	7.23 (2.951)	4.35 (3.465)	12.70 (-)
			中央値	4.90	6.85	4.35	12.70
			最小値 - 最大値	0.8 - 18.4	3.6 - 11.1	1.9 - 6.8	12.7 - 12.7
	4週後	測定値	症例数	73	4	1	1
			平均値 (標準偏差)	5.43 (2.422)	4.93 (2.636)	9.50 (-)	4.30 (-)
			中央値	5.30	4.25	9.50	4.30
			最小値 - 最大値	0.7 - 13.3	2.7 - 8.5	9.5 - 9.5	4.3 - 4.3
	12週後	測定値	症例数	91	8	2	2
			平均値 (標準偏差)	4.89 (2.633)	6.60 (3.301)	13.40 (13.435)	2.95 (2.333)

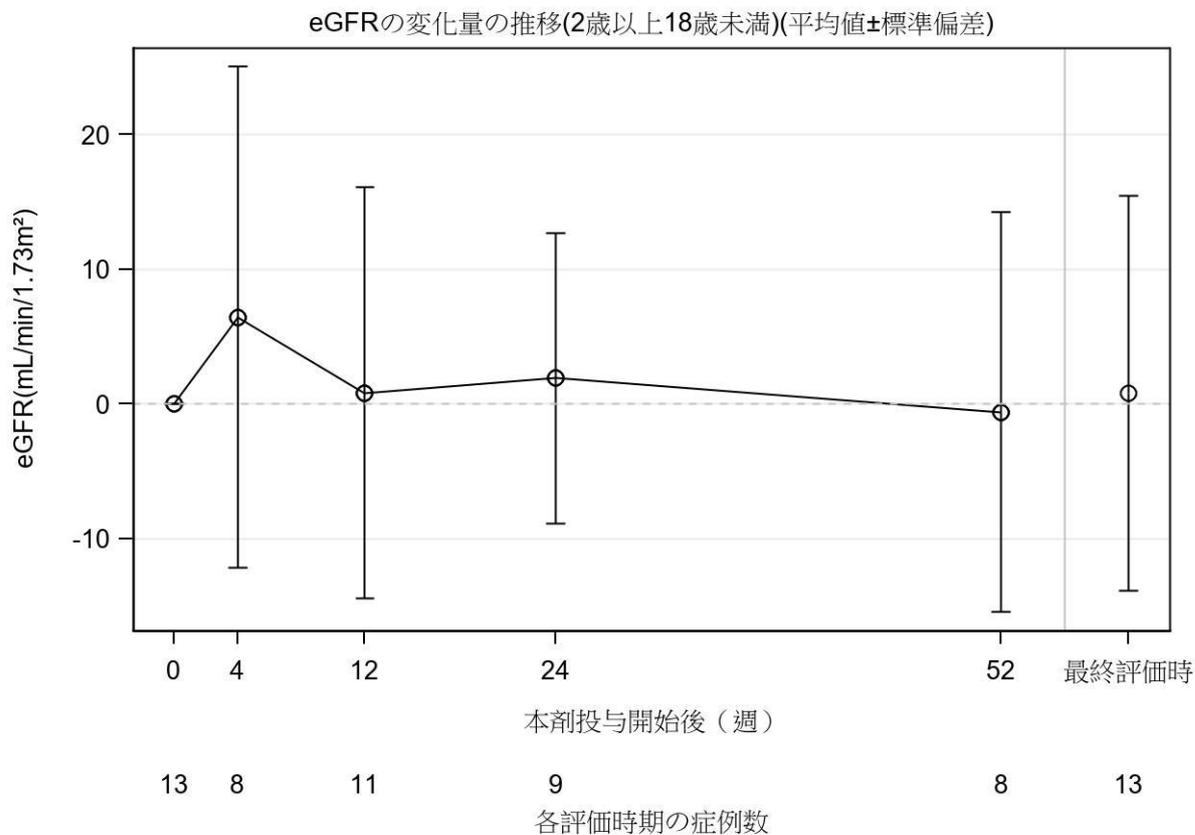
項目	評価時期*	測定値/ 変化量	要約統計量	併用免疫抑制剤			
				タクロリムス	シクロスポリン	タクロリムス/ シクロスポリン の どちらも使用	タクロリムス/ シクロスポリン の いずれも未使用
			中央値	4.50	5.25	13.40	2.95
			最小値 - 最大値	0.6 - 13.1	2.7 - 11.9	3.9 - 22.9	1.3 - 4.6
	24 週後	測定値	症例数	73	5	1	1
			平均値 (標準偏差)	4.83 (1.952)	6.20 (4.050)	3.20 (-)	1.70 (-)
			中央値	5.00	5.10	3.20	1.70
			最小値 - 最大値	1.3 - 10.7	3.0 - 13.0	3.2 - 3.2	1.7 - 1.7
	52 週後	測定値	症例数	70	5	1	1
			平均値 (標準偏差)	4.93 (2.711)	4.08 (2.629)	5.50 (-)	0.80 (-)
			中央値	4.75	5.30	5.50	0.80
			最小値 - 最大値	0.6 - 13.3	0.5 - 6.3	5.5 - 5.5	0.8 - 0.8
	中止時	測定値	症例数	21	3	1	1
			平均値 (標準偏差)	4.20 (1.952)	6.57 (4.222)	22.90 (-)	4.60 (-)
			中央値	4.00	4.70	22.90	4.60
			最小値 - 最大値	1.3 - 8.1	3.6 - 11.4	22.9 - 22.9	4.6 - 4.6
	最終評価時	測定値	症例数	106	10	2	3
			平均値 (標準偏差)	4.76 (2.632)	5.81 (3.525)	14.20 (12.304)	2.37 (1.986)
			中央値	4.25	5.75	14.20	1.70
			最小値 - 最大値	0.6 - 13.3	0.5 - 11.4	5.5 - 22.9	0.8 - 4.6
投与量(mg/日)	投与開始時	測定値	症例数	58	4	2	0
			平均値 (標準偏差)	1.42 (0.648)	1.75 (0.289)	2.00 (0.000)	- (-)
			中央値	1.50	1.75	2.00	-
			最小値 - 最大値	0.25 - 3.00	1.50 - 2.00	2.00 - 2.00	---
	2 週後	測定値	症例数	82	6	2	1
			平均値 (標準偏差)	1.43 (0.768)	1.46 (0.641)	2.50 (0.707)	1.50 (-)
			中央値	1.50	1.50	2.50	1.50
			最小値 - 最大値	0.25 - 4.00	0.25 - 2.00	2.00 - 3.00	1.50 - 1.50

項目	評価時期*	測定値/ 変化量	要約統計量	併用免疫抑制剤			
				タクロリムス	シクロスポリン	タクロリムス/ シクロスポリン の どちらも使用	タクロリムス/ シクロスポリン の いずれも未使用
4 週後	測定値		症例数	73	4	1	1
			平均値 (標準偏差)	1.51 (0.943)	1.38 (0.250)	3.00 (-)	1.50 (-)
			中央値	1.50	1.50	3.00	1.50
			最小値 - 最大値	0.25 - 6.00	1.00 - 1.50	3.00 - 3.00	1.50 - 1.50
12 週後	測定値		症例数	91	8	2	2
			平均値 (標準偏差)	1.33 (0.887)	1.31 (0.651)	1.75 (0.354)	1.00 (0.707)
			中央値	1.00	1.25	1.75	1.00
			最小値 - 最大値	0.25 - 6.00	0.50 - 2.00	1.50 - 2.00	0.50 - 1.50
24 週後	測定値		症例数	73	5	1	1
			平均値 (標準偏差)	1.43 (0.931)	1.00 (0.500)	1.50 (-)	1.00 (-)
			中央値	1.00	1.00	1.50	1.00
			最小値 - 最大値	0.25 - 6.00	0.50 - 1.50	1.50 - 1.50	1.00 - 1.00
52 週後	測定値		症例数	70	5	1	1
			平均値 (標準偏差)	1.48 (0.920)	0.95 (0.570)	1.50 (-)	0.50 (-)
			中央値	1.50	1.00	1.50	0.50
			最小値 - 最大値	0.25 - 6.00	0.25 - 1.50	1.50 - 1.50	0.50 - 0.50
中止時	測定値		症例数	21	3	1	1
			平均値 (標準偏差)	1.24 (0.635)	0.92 (0.946)	2.00 (-)	1.50 (-)
			中央値	1.00	0.50	2.00	1.50
			最小値 - 最大値	0.25 - 2.00	0.25 - 2.00	2.00 - 2.00	1.50 - 1.50
最終評価時	測定値		症例数	106	10	2	3
			平均値 (標準偏差)	1.40 (0.844)	1.15 (0.738)	1.75 (0.354)	1.00 (0.500)
			中央値	1.25	1.25	1.75	1.00
			最小値 - 最大値	0.25 - 6.00	0.25 - 2.00	1.50 - 2.00	0.50 - 1.50

Source: LB_T002-4

* 投与開始時の血液中トラフ濃度測定は本剤投与開始後に実施し、許容範囲を本剤投与開始日（1日目）から8日目までとした。

Figure 7-1 eGFR の変化量の推移 (2歳以上 18歳未満) (安全性解析対象症例)



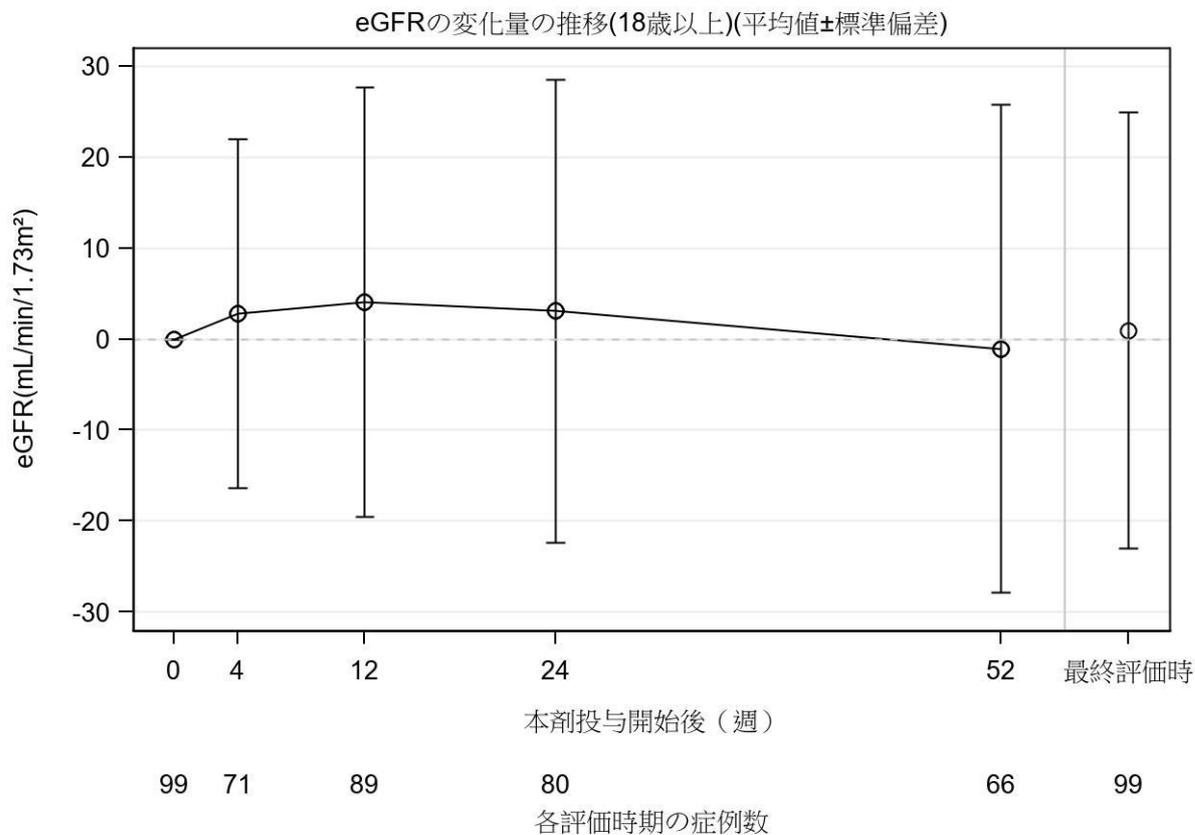
Source: LinePlot_F002-1-1

本剤投与開始時及び最終評価時の測定値がある症例を対象とした。

最終評価時の投与開始日からの期間 (日)

平均値 (標準偏差) : 266.0 (143.57)

Figure 7-2 eGFR の変化量の推移 (18 歳以上) (安全性解析対象症例)



Source: LinePlot_F002-1-2

本剤投与開始時及び最終評価時の測定値がある症例を対象とした。

最終評価時の投与開始日からの期間 (日)

平均値 (標準偏差) : 284.8 (120.03)