

**サーティカン特定使用成績調査
(CRAD001A1402, 腎移植)の最終集計結果 (再審査終了)**

最新情報に基づき、薬剤を適正かつ安全にご使用いただくために、サーティカン特定使用成績調査 (CRAD001A1402, 腎移植) の最終集計結果 (再審査終了) を、ノバルティスファーマ株式会社 医療関係者向け情報サイト (DR's Net) に掲載致しました。

<留意点>

- 2012年2月～2017年3月の間で収集された情報です
- 薬機法14条の4に定められる再審査は終了しています
- 再審査申請資料として評価された成績です

添付文書：2019年7月改訂 (第1版) ※ 抜粋

【効能又は効果】

下記の臓器移植における拒絶反応の抑制
心移植, 腎移植, 肝移植

【用法及び用量】

<心移植>

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

<腎移植>

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

<肝移植>

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

※本剤の使用に際しては, 最新の添付文書をご参照ください。

目 次

目 次	2
表一覧	3
図 一 覧	5
1 調査の要約	6
2 略語一覧	8
3 結果	9
3.1 対象患者及び医療機関数	9
3.2 症例構成	9
3.3 患者背景	10
3.4 本剤の投与状況	21
3.4.1 本剤の投与状況及び観察期間	21
3.4.2 中止・脱落症例	22
3.5 安全性	23
3.5.1 有害事象	24
3.5.2 副作用	34
3.5.3 死亡例	55
3.5.4 重点調査項目及び注目すべき調査項目	55
3.5.5 患者背景要因別安全性解析	66
3.5.6 特別な背景を有する患者	70
3.6 有効性	71
3.6.1 患者背景要因別有効性解析	71
3.6.2 特別な背景を有する患者	85
3.7 その他の解析	85
3.7.1 エベロリムスの血中濃度	85
3.7.2 併用 CNI の用量調整及び血中濃度	92
3.7.3 腎機能の推移	95
4 考察	99
4.1 調査結果及び結論	99
4.1.1 安全性	99
4.1.2 有効性	100
4.2 調査方法等の限界	100
4.3 結果の解釈	100
4.4 一般化可能性	101
5 結論	101
6 参考文献	101

表一覧

Table 3-1	設立主体別調査医療機関数及び症例数（調査票データ固定症例数）	9
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）（1/4）	12
Table 3-3	人口統計学的特性及び疾患特性（安全性解析対象症例）（2/4）	13
Table 3-4	人口統計学的特性及び疾患特性（安全性解析対象症例）（3/4）	14
Table 3-5	人口統計学的特性及び疾患特性（安全性解析対象症例）（4/4）	15
Table 3-6	併用免疫抑制剤別患者集団の症例構成比	16
Table 3-7	人口統計学的特性及び疾患特性（併用 CNI 別）（1/4）	17
Table 3-8	人口統計学的特性及び疾患特性（併用 CNI 別）（2/4）	18
Table 3-9	人口統計学的特性及び疾患特性（併用 CNI 別）（3/4）	19
Table 3-10	人口統計学的特性及び疾患特性（併用 CNI 別）（4/4）	20
Table 3-11	本剤の投与状況及び観察期間（安全性解析対象症例，併用 CNI 別）	22
Table 3-12	中止・脱落症例の内訳	23
Table 3-13	有害事象発現状況（安全性解析対象症例，併用 CNI 別）（1/5）	24
Table 3-14	有害事象発現状況（安全性解析対象症例，併用 CNI 別）（2/5）	26
Table 3-15	有害事象発現状況（安全性解析対象症例，併用 CNI 別）（3/5）	27
Table 3-16	有害事象発現状況（安全性解析対象症例，併用 CNI 別）（4/5）	28
Table 3-17	有害事象発現状況（安全性解析対象症例，併用 CNI 別）（5/5）	29
Table 3-18	有害事象による中止症例で中止時に未回復であった重篤な副作用の一覧	30
Table 3-19	重篤な有害事象の発現状況（安全性解析対象症例，併用 CNI 別）（1/3）	31
Table 3-20	重篤な有害事象の発現状況（安全性解析対象症例，併用 CNI 別）（2/3）	32
Table 3-21	重篤な有害事象の発現状況（安全性解析対象症例，併用 CNI 別）（3/3）	33
Table 3-22	副作用の発現状況（安全性解析対象症例，併用 CNI 別）（1/3）	35
Table 3-23	副作用の発現状況（安全性解析対象症例，併用 CNI 別）（2/3）	36
Table 3-24	副作用の発現状況（安全性解析対象症例，併用 CNI 別）（3/3）	37
Table 3-25	特定使用成績調査における副作用・感染症の発現状況一覧表（1/4）	38
Table 3-26	特定使用成績調査における副作用・感染症の発現状況一覧表（2/4）	39
Table 3-27	特定使用成績調査における副作用・感染症の発現状況一覧表（3/4）	40
Table 3-28	特定使用成績調査における副作用・感染症の発現状況一覧表（4/4）	41
Table 3-29	発現時期別の副作用・感染症発現状況（1/4）	42
Table 3-30	発現時期別の副作用・感染症発現状況（2/4）	43
Table 3-31	発現時期別の副作用・感染症発現状況（3/4）	44
Table 3-32	発現時期別の副作用・感染症発現状況（4/4）	45
Table 3-33	移植後経過期間別の副作用・感染症の発現状況（1/8）	47

Table 3-34	移植後経過期間別の副作用・感染症の発現状況 (2/8)	48
Table 3-35	移植後経過期間別の副作用・感染症の発現状況 (3/8)	49
Table 3-36	移植後経過期間別の副作用・感染症の発現状況 (4/8)	50
Table 3-37	移植後経過期間別の副作用・感染症の発現状況 (5/8)	51
Table 3-38	移植後経過期間別の副作用・感染症の発現状況 (6/8)	52
Table 3-39	移植後経過期間別の副作用・感染症の発現状況 (7/8)	53
Table 3-40	移植後経過期間別の副作用・感染症の発現状況 (8/8)	54
Table 3-41	重点調査項目及び注目すべき調査項目の有害事象, 重篤な有害事象 及び副作用発現状況 (安全性解析対象症例) (1/3)	56
Table 3-42	重点調査項目及び注目すべき調査項目の有害事象, 重篤な有害事象 及び副作用発現状況 (安全性解析対象症例) (2/3)	57
Table 3-43	重点調査項目及び注目すべき調査項目の有害事象, 重篤な有害事象 及び副作用発現状況 (安全性解析対象症例) (3/3)	58
Table 3-44	重点調査項目及び注目すべき調査項目の有害事象, 重篤な有害事象 及び副作用発現状況 (併用 CNI 別) (1/3)	59
Table 3-45	重点調査項目及び注目すべき調査項目の有害事象, 重篤な有害事象 及び副作用発現状況 (併用 CNI 別) (2/3)	60
Table 3-46	重点調査項目及び注目すべき調査項目の有害事象, 重篤な有害事象 及び副作用発現状況 (併用 CNI 別) (3/3)	61
Table 3-47	患者背景要因別の副作用発現状況 (1/3)	67
Table 3-48	患者背景要因別の副作用発現状況 (2/3)	68
Table 3-49	患者背景要因別の副作用発現状況 (3/3)	69
Table 3-50	患者背景要因別有効性解析 (拒絶反応) (1/3)	73
Table 3-51	患者背景要因別有効性解析 (拒絶反応) (2/3)	74
Table 3-52	患者背景要因別有効性解析 (拒絶反応) (3/3)	75
Table 3-53	患者背景要因別有効性解析 (生着) (1/3)	78
Table 3-54	患者背景要因別有効性解析 (生着) (2/3)	79
Table 3-55	患者背景要因別有効性解析 (生着) (3/3)	80
Table 3-56	患者背景要因別有効性解析 (生存) (1/3)	82
Table 3-57	患者背景要因別有効性解析 (生存) (2/3)	83
Table 3-58	患者背景要因別有効性解析 (生存) (3/3)	84
Table 3-59	最終測定時のエベロリムスの血中濃度の要約統計量.....	86
Table 3-60	エベロリムスの血中濃度及び1日投与量の推移.....	87
Table 3-61	エベロリムスの血中濃度別の副作用発現状況 (安全性解析対象症 例, 併用 CNI 別)	89
Table 3-62	エベロリムスの血中濃度別の有効性 (有効性解析対象症例, 併用 CNI 別)	91
Table 3-63	小児 (15歳未満) / 非小児 (15歳以上) におけるエベロリムスの最 終血中濃度	92

Table 3-64	シクロスポリン血中濃度及び1日投与量の推移.....	93
Table 3-65	タクロリムス血中濃度及び1日投与量の推移.....	93
Table 3-66	シクロスポリン及びタクロリムスの血中濃度別の安全性.....	94
Table 3-67	シクロスポリン及びタクロリムスの血中濃度別の有効性.....	95
Table 3-68	eGFRの推移（安全性解析対象症例，移植後経過期間別）.....	97
Table 3-69	尿蛋白濃度の推移.....	98
Table 4-1	エベロリムスの最終血中濃度別の有効性及び安全性.....	101

図一覧

Figure 3-1	症例構成図（腎移植）.....	10
Figure 3-2	エベロリムスの血中濃度の推移.....	87
Figure 3-3	eGFRの推移（安全性解析対象症例，移植後経過期間別）.....	96

1 調査の要約

調査の標題	サーティカン®錠 腎移植患者 特定使用成績調査
キーワード	日本, サーティカン®錠, エベロリムス, 腎移植における拒絶反応, 非介入
根拠及び背景	サーティカン®錠（以下、本剤）は、日本では2011年12月22日に「腎移植における拒絶反応の抑制」の効能・効果追加の承認を取得しており、国内臨床試験で評価された腎移植患者数は限られていることから、長期投与時の情報を収集する目的で、2012年2月1日より当該調査を開始した。
調査の課題及び目的	腎移植患者における長期の使用実態下での安全性及び有効性を確認する。また、小児、高齢者、妊産婦、肝機能障害を有する患者が組み込まれた場合、これらの特別な背景を有する患者における安全性・有効性について問題点を検討するとともに、厚生労働省へ提出する再審査申請のための資料とする。
調査デザイン	本調査は、電子的データ収集（Electronic Data Capture, EDC）システムを用いた中央登録方式で実施した。調査予定症例数は300例、観察期間は本剤投与開始から2年間とし、本剤投与開始後6ヵ月、1年及び2年に電子媒体による調査票（electronic Case Report/Record Form, eCRF）を収集することとした。
調査の要件	泌尿器科、腎臓外科等、本調査を実施可能な診療科を有する60施設（1施設あたり、2～20症例）
対象患者	腎移植患者
調査項目及びデータ源	調査項目：患者背景、本剤投与直前の免疫抑制剤、本剤の投与状況、エベロリムスの血中濃度、シクロスポリン・タクロリムスの血中濃度、併用薬剤（免疫抑制剤、その他併用薬剤）、拒絶反応、移植腎の生着、中止・脱落、有害事象、臨床検査 データ源：実施医療機関の通常の診療記録又は調査票の記載
結果	2013年10月10日までに321例が登録され、319例の調査票が固定された。 安全性解析除外症例4例を除いた315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。 安全性解析対象症例の観察期間は平均（±標準偏差）605.2 ± 253.95日、本剤実投与期間は平均（±標準偏差）576.1 ± 253.69日であった。本剤1日平均投与量は平均（±標準偏差）1.4740 ± 0.63930 mgであった。 副作用の発現症例率は53.02%（167/315例）であった。 有効性は、拒絶反応の発現率が7.94%（25/315例）、生着率が98.10%（309/315例）、生存率が99.05%（312/315例）であった。
考察	安全性及び有効性解析対象症例315例における長期の使用実態下での安全性及び有効性を確認した結果、本調査の副作用発現症例率53.02%（167/315例）は、本剤の承認時の副作用発現症例率*95.1%（58/61例）に比して低かった。また、本調査の有効性は、承認時の有効性データ*と

	<p>比して、生着率において若干低い値が認められたが、大きな差はなくいずれの指標についても同様の値であった。</p> <p>※新規腎移植患者を対象とした国内臨床試験 [12 ヶ月のデータ]</p> <p>本剤を腎移植患者に対して長期使用したときの安全性については、承認時データから予測されたリスクを上回る結果は認められず、添付文書における注意喚起を継続することで、新たな対応は不要と考える。</p> <p>また、本剤を腎移植患者に対して長期使用したときの有効性については、承認時の臨床試験データを支持する結果であったと考える。</p>
販売承認取得者	ノバルティスファーマ株式会社

2 略語一覧

略号	略していない語 (英)	略していない語 (日)
CNI	Calcineurin Inhibitor	カルシニューリン阻害剤
eCRF	electronic Case Report/Record Form	電子媒体による調査票
EDC	Electronic Data Capture	電子的データ収集
eGFR	estimated Glomerular Filtration Rate	推算糸球体濾過量
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
PT	Preferred Term	基本語
SOC	System Organ Class	器官別大分類

3 結果

本調査は、症例数 300 例を目標に、登録期間 1 年 8 ヶ月、観察期間 2 年間、調査期間 3 年 8 ヶ月とし、2012 年 2 月 1 日から 2015 年 9 月 30 日まで実施した。本報告書では最終報告として、収集及び固定されたすべての調査票データを用いて集計及び解析を行った結果に基づき記載する。

3.1 対象患者及び医療機関数

2013 年 10 月 10 日までに 27 医療機関から 321 例が登録され、319 例の調査票が収集及び固定された。

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

設立主体の内訳は国立・府県立・市立・私立大学病院が 15 医療機関（55.56%）/150 例（47.02%）、厚生労働省開設の国立病院が 3 医療機関（11.11%）/20 例（6.27%）、都道府県立・市町村立病院が 4 医療機関（14.81%）/89 例（27.90%）、上記以外の公的病院が 3 医療機関（11.11%）/32 例（10.03%）、上記以外の法人・個人等の開設病院が 2 医療機関（7.41%）/28 例（8.78%）であり、開業医・診療所はなかった。

Table 3-1 設立主体別調査医療機関数及び症例数（調査票データ固定症例数）

設立主体分類	設立主体	医療機関数*1 (%)		症例数 (%)	
全体		27	(100.00)	319	(100.00)
A	国立・府県立・市立・私立大学病院	15	(55.56)	150	(47.02)
B	厚生労働省開設の国立病院	3	(11.11)	20	(6.27)
C	都道府県立・市町村立病院	4	(14.81)	89	(27.90)
D	A～C 以外の公的病院	3	(11.11)	32	(10.03)
E	A～D 以外の法人・個人等の開設病院	2	(7.41)	28	(8.78)
F	開業医・診療所	0	(0.00)	0	(0.00)

*1 同一医療機関における診療科の区別は行わず、医療機関の数を示す

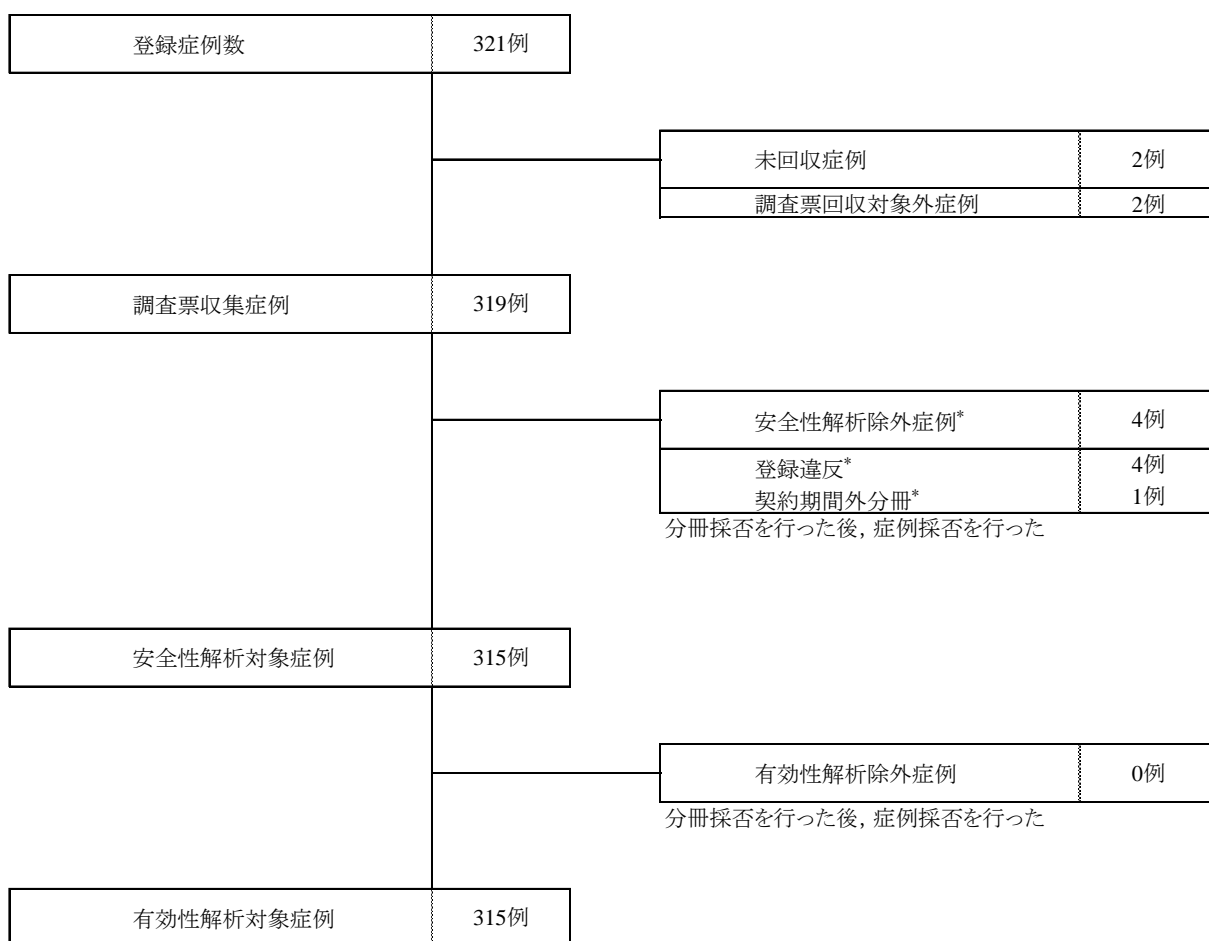
3.2 症例構成

症例構成図を Figure 3-1 に示す。

登録症例 321 例のうち「未回収症例」2 例を除いた 319 例を調査票収集症例とした。「未回収症例」の内訳は登録取消を行った調査票回収対象外症例 2 例であった。調査票収集症例のうち、安全性解析除外症例として「登録違反」3 例、「登録違反」かつ「契約期間外分冊」があった 1 例の計 4 例を除いた 315 例を安全性解析対象症例とした。

有効性解析除外症例はなく、安全性解析対象症例と同じ 315 例を有効性解析対象症例とした。

Figure 3-1 症例構成図（腎移植）



*：同一症例で除外理由が複数ある場合は、それぞれカウントを行った

3.3 患者背景

安全性解析対象症例 315 例の人口統計学的特性及び疾患特性格別の症例構成比を Table 3-2～Table 3-5 に示す。

有効性解析対象症例は安全性解析対象症例と同集団のため、症例構成比も同じであった。

性別の割合は男性が約 60% を占め、平均年齢は 49.0 歳であった。本剤投与開始時の移植後経過期間の平均は 41.5 ヶ月であり、移植後 1 ヶ月未満に本剤の投与を開始した患者が約 35% を占めたが、移植 2 ヶ月前～移植後 357 ヶ月（約 30 年）に本剤の投与を開始した患者まで幅広く分布し腎移植を必要とした原疾患の割合は、慢性糸球体腎炎が 26.35%（83/315 例）と最も高く、次いで IgA 腎症 20.32%（64/315 例）、糖尿病性腎症 15.87%（50/315 例）等であった。なお、原疾患は複数選択可能とした。本剤投与開始時の受診区分は、外来が 54.60%（172/315 例）であり、入院の 45.40%（143/315 例）よりわずかに多かった。本剤投与開始時の合併症は有の患者が約 80% を占め、高脂血症を合併している患者が 24.44%（77/315 例）と最も多かった。

なお、本剤は、承認申請時の臨床試験では新規腎移植患者を対象として実施し、維持期腎移植患者への本剤投与のデータが得られていない。そのため、移植から本剤投与開始までの期間（移植後経過期間）別の患者集団を設定し必要な解析を行った。

移植後経過期間のカテゴリは、移植後 1 ヶ月未満、1 ヶ月以上 6 ヶ月未満、6 ヶ月以上 1 年未満、1 年以上 3 年未満、3 年以上 5 年未満、5 年以上 10 年未満、10 年以上の 7 つとした。なお、投与開始日が腎移植日より前の日付の場合は、1 ヶ月未満に含めて算出した。

移植後経過期間別の構成比は、1 ヶ月未満が 34.29% (108/315 例) と最も多く、次いで 1 年以上 3 年未満が 18.41% (58/315 例)、5 年以上 10 年未満が 12.38% (39/315 例)、10 年以上が 11.11% (35/315 例)、1 ヶ月以上 6 ヶ月未満が 10.16% (32/315 例)、3 年以上 5 年未満が 7.94% (25/315 例)、6 ヶ月以上 1 年未満が 5.71% (18/315 例) であった。

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）（1/4）

患者背景要因		安全性解析対象症例	
		症例数・構成率(%)	
計		315	100.00
性別	男	197	62.54
	女	118	37.46
	不明・未記載	0	0.00
年齢 ^{*1} （歳）	15歳未満	3	0.95
	15歳以上 65歳未満	269	85.40
	65歳以上	43	13.65
	不明・未記載	0	0.00
	平均値±標準偏差	49.0±13.75	
	中央値 [最小～最大]	50.0 [7～76]	
年齢 ^② （歳）	18歳未満	3	0.95
	18歳以上	312	99.05
	不明・未記載	0	0.00
年齢 ^③ （歳）	15歳未満	3	0.95
	15歳以上 50歳未満	154	48.89
	50歳以上 65歳未満	115	36.51
	65歳以上	43	13.65
	不明・未記載	0	0.00
移植後経過期間 ^{*2} （月）	1ヵ月未満	108	34.29
	1ヵ月以上 6ヵ月未満	32	10.16
	6ヵ月以上 1年未満	18	5.71
	1年以上 3年未満	58	18.41
	3年以上 5年未満	25	7.94
	5年以上 10年未満	39	12.38
	10年以上	35	11.11
	不明・未記載	0	0.00
	平均値±標準偏差	41.5±66.31	
中央値 [最小～最大]	11.0 [-2～357]		

*1 15歳未満：小児，65歳以上：高齢者

*2 移植後経過期間（移植から本剤投与開始までの期間）は以下の計算式で算出した。なお，「投与開始日」が「腎移植日」より前の日付の場合，層別分類は「1ヵ月未満」に含めた。

移植後経過期間 = (「投与開始日」 - 「腎移植日」 + 1) / 30

Table 3-3 人口統計学的特性及び疾患特性（安全性解析対象症例）（2/4）

患者背景要因		安全性解析対象症例	
		症例数・構成率(%)	
原疾患別*	慢性糸球体腎炎	83	26.35
	巣状糸球体硬化症	7	2.22
	IgA 腎症	64	20.32
	間質性腎炎	2	0.63
	多発性嚢胞腎	15	4.76
	腎硬化症	19	6.03
	低形成・異形成腎	9	2.86
	糖尿病性腎症	50	15.87
	その他	69	21.90
	不明・未記載	0	0.00
体重 (kg)	50kg 未満	84	26.67
	50kg 以上～62kg 未満	116	36.83
	62kg 以上	115	36.51
	不明・未記載	0	0.00
	平均値±標準偏差	58.20±12.466	
	中央値 [最小～最大]	57.00 [16.0～118.0]	
受診区分	入院	143	45.40
	外来	172	54.60
	不明・未記載	0	0.00
罹病期間 ³ (年)	5 年未満	32	10.16
	5 年以上 10 年未満	28	8.89
	10 年以上	102	32.38
	不明・未記載	153	48.57
	平均値±標準偏差	14.371±9.9624	
	中央値 [最小～最大]	12.042 [0.42～40.00]	
既往歴	無	209	66.35
	有	100	31.75
	不明・未記載	6	1.90
合併症	無	51	16.19
	有	264	83.81
	不明・未記載	0	0.00
腎障害（合併症）	無	308	97.78
	有	7	2.22
	不明・未記載	0	0.00
肝障害（合併症）	無	309	98.10
	有	6	1.90
	不明・未記載	0	0.00

※重複カウント項目

*3 罹病期間（移植の対象となった原疾患の移植までの罹病期間）は年月データのため、以下の計算式で変換を行ってから統計量を算出した。罹病期間 = XX 年 + (XX カ月 / 12)

Table 3-4 人口統計学的特性及び疾患特性（安全性解析対象症例）（3/4）

患者背景要因		安全性解析対象症例	
		症例数・構成率(%)	
過敏症（合併症）	無	315	100.00
	有	0	0.00
	不明・未記載	0	0.00
高脂血症（合併症）	無	238	75.56
	有	77	24.44
	不明・未記載	0	0.00
全身性感染症（合併症）	無	297	94.29
	有	18	5.71
	不明・未記載	0	0.00
悪性腫瘍（合併症）	無	301	95.56
	有	14	4.44
	不明・未記載	0	0.00
HIV 陽性（合併症）	無	315	100.00
	有	0	0.00
	不明・未記載	0	0.00
肝炎ウイルスの C 型（PCR 陽性のみ） あるいは B 型の表面抗原陽性（合併症）	無	315	100.00
	有	0	0.00
	不明・未記載	0	0.00
ドナー性別	男	115	36.51
	女	195	61.90
	不明・未記載	5	1.59
ドナー年齢①	20 歳未満	1	0.32
	20 歳以上 60 歳未満	148	46.98
	60 歳以上	143	45.40
	不明・未記載	23	7.30
	平均値±標準偏差	58.0±11.08	
中央値 [最小～最大]	59.0 [15～82]		
ドナー年齢②	50 歳未満	62	19.68
	50 歳以上 65 歳未満	143	45.40
	65 歳以上	87	27.62
	不明・未記載	23	7.30
HLA タイプミスマッチ数 (A 抗原)	0	80	25.40
	1	172	54.60
	2	40	12.70
	不明・未記載・未実施	23	7.30

Table 3-5 人口統計学的特性及び疾患特性（安全性解析対象症例）（4/4）

患者背景要因		安全性解析対象症例	
		症例数・構成率(%)	
HLA タイプミスマッチ数 (B 抗原)	0	33	10.48
	1	172	54.60
	2	87	27.62
	不明・未記載・未実施	23	7.30
HLA タイプミスマッチ数 (DR 抗原)	0	59	18.73
	1	167	53.02
	2	66	20.95
	不明・未記載・未実施	23	7.30
ABO 式血液型	一致	167	53.02
	不一致	62	19.68
	不適合	86	27.30
Rh 式血液型	適合	303	96.19
	不適合	12	3.81
移植前抗ドナーHLA 抗体（抗 Twarm 抗体）	-	279	88.57
	±	1	0.32
	+	2	0.63
	不明・未記載・未実施	33	10.48
移植前抗ドナーHLA 抗体（抗 Bwarm 抗体）	-	268	85.08
	±	4	1.27
	+	4	1.27
	不明・未記載・未実施	39	12.38
移植前抗ドナーHLA 抗体（抗 Bcold 抗体）	-	176	55.87
	±	4	1.27
	+	10	3.17
	不明・未記載・未実施	125	39.68

また、本剤は承認申請時の臨床試験において、併用 CNI としてシクロスポリンとの併用データは得られているが、タクロリムスとの併用データは得られていない。そのため添付文書【用法及び用量】＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞において、シクロスポリンのマイクロエマルジョン製剤（ネオーラル）及び副腎皮質ホルモン剤と併用すること及びタクロリムスと本剤の併用における有効性及び安全性は検討されていないことが注意喚起されている。

しかし、使用実態下では、本剤は同じ CNI であるタクロリムスとも併用されることを想定したことから、本調査では併用免疫抑制剤別（特に CNI 別）の患者集団を設定し、必要な解析を行った。

CNI 別患者集団として、シクロスポリン併用群は個々の患者の観察期間中に CNI としてシクロスポリンのみ併用された患者集団、タクロリムス併用群は個々の患者の観察期間中に CNI としてタクロリムスのみ併用された患者集団とした。シクロスポリン/タクロリムス併用群は個々の患者の観察期間中に CNI が変更される等により、シクロスポリン及びタクロリムスをエベロリムスと併用した患者集団、その他の免疫抑制剤併用群は個々の患者の観察期間中にシクロスポリン、タクロリムスいずれとも併用がなく、CNI 以外の免疫抑制剤を併用された患者集団とした。

安全性及び有効性解析対象症例の併用免疫抑制剤別患者集団の症例構成比を [Table 3-6](#) に示す。

併用免疫抑制剤別の症例構成比は、安全性解析対象症例 315 例のうちシクロスポリン併用群が 48.89% (154/315 例) と最も多く、次いでタクロリムス併用群が 45.40% (143/315 例)、シクロスポリン/タクロリムス併用群が 3.81% (12/315 例)、その他の免疫抑制剤併用群が 1.90% (6/315 例) であった。なお、有効性解析対象症例は安全性解析対象症例と同集団のため、症例構成比も同じであった。

Table 3-6 併用免疫抑制剤別患者集団の症例構成比

項目	層別	安全性解析対象症例		有効性解析対象症例	
		症例数	構成率(%)	症例数	構成率(%)
計		315	100.00	315	100.00
併用免疫抑制剤	シクロスポリン	154	48.89	154	48.89
	タクロリムス	143	45.40	143	45.40
	シクロスポリン/タクロリムス	12	3.81	12	3.81
	その他	6	1.90	6	1.90
	不明・未記載	0	0.00	0	0.00

併用 CNI 別患者集団の人口統計学的特性及び疾患特性別の症例構成比を [Table 3-7](#)～[Table 3-10](#) に示す。

小児 (15 歳未満) 患者では全 3 例がタクロリムス併用群であった。また、シクロスポリン併用群では合併症有の患者が 90.26% (139/154 例) と多く、特に高脂血症を合併している患者が 33.12% (51/154 例) と多かった。

Table 3-7 人口統計学的特性及び疾患特性（併用 CNI 別）（1/4）

患者背景要因		シクロスポリン 併用群		タクロリムス 併用群	
		症例数・構成率(%)		症例数・構成率(%)	
計		154	100.00	143	100.00
性別	男	95	61.69	91	63.64
	女	59	38.31	52	36.36
	不明・未記載	0	0.00	0	0.00
年齢①*1（歳）	15歳未満	0	0.00	3	2.10
	15歳以上 65歳未満	134	87.01	117	81.82
	65歳以上	20	12.99	23	16.08
	不明・未記載	0	0.00	0	0.00
	平均値±標準偏差	49.9±12.43		48.3±15.02	
	中央値 [最小～最大]	50.0 [23～76]		50.0 [7～74]	
年齢②（歳）	18歳未満	0	0.00	3	2.10
	18歳以上	154	100.00	140	97.90
	不明・未記載	0	0.00	0	0.00
年齢③（歳）	15歳未満	0	0.00	3	2.10
	15歳以上 50歳未満	76	49.35	68	47.55
	50歳以上 65歳未満	58	37.66	49	34.27
	65歳以上	20	12.99	23	16.08
	不明・未記載	0	0.00	0	0.00
移植後経過期間*2（月）	1ヵ月未満	55	35.71	47	32.87
	1ヵ月以上 6ヵ月未満	11	7.14	18	12.59
	6ヵ月以上 1年未満	8	5.19	10	6.99
	1年以上 3年未満	32	20.78	24	16.78
	3年以上 5年未満	10	6.49	14	9.79
	5年以上 10年未満	18	11.69	18	12.59
	10年以上	20	12.99	12	8.39
	不明・未記載	0	0.00	0	0.00
	平均値±標準偏差	45.5±74.54		34.9±51.13	
	中央値 [最小～最大]	14.7 [0～357]		9.2 [-2～265]	

*1 15歳未満：小児，65歳以上：高齢者

*2 移植後経過期間（移植から本剤投与開始までの期間）は以下の計算式で算出した。なお，「投与開始日」が「腎移植日」より前の日付の場合，層別分類は「1ヵ月未満」に含めた。

移植後経過期間 = (「投与開始日」 - 「腎移植日」 + 1) / 30

Table 3-8 人口統計学的特性及び疾患特性（併用 CNI 別）（2/4）

患者背景要因		シクロスポリン併用群		タクロリムス併用群	
		症例数・構成率(%)		症例数・構成率(%)	
原疾患別*	慢性糸球体腎炎	44	28.57	34	23.78
	巣状糸球体硬化症	3	1.95	4	2.80
	IgA 腎症	28	18.18	33	23.08
	間質性腎炎	2	1.30	0	0.00
	多発性嚢胞腎	9	5.84	3	2.10
	腎硬化症	8	5.19	10	6.99
	低形成・異形成腎	1	0.65	7	4.90
	糖尿病性腎症	26	16.88	21	14.69
	その他	33	21.43	33	23.08
	不明・未記載	0	0.00	0	0.00
体重 (kg)	50kg 未満	36	23.38	42	29.37
	50kg 以上～62kg 未満	64	41.56	47	32.87
	62kg 以上	54	35.06	54	37.76
	不明・未記載	0	0.00	0	0.00
	平均値±標準偏差	59.23±13.010		57.34±11.862	
	中央値 [最小～最大]	56.80 [37.0～118.0]		57.00 [16.0～94.2]	
受診区分	入院	76	49.35	57	39.86
	外来	78	50.65	86	60.14
	不明・未記載	0	0.00	0	0.00
罹病期間 ^{*3} (年)	5 年未満	18	11.69	14	9.79
	5 年以上 10 年未満	12	7.79	13	9.09
	10 年以上	50	32.47	44	30.77
	不明・未記載	74	48.05	72	50.35
	平均値±標準偏差	14.690±10.4117		13.650±9.4657	
	中央値 [最小～最大]	13.000 [0.42～37.33]		12.000 [0.75～40.00]	
既往歴	無	101	65.58	96	67.13
	有	49	31.82	46	32.17
	不明・未記載	4	2.60	1	0.70
合併症	無	15	9.74	34	23.78
	有	139	90.26	109	76.22
	不明・未記載	0	0.00	0	0.00
腎障害	無	150	97.40	142	99.30
	有	4	2.60	1	0.70
	不明・未記載	0	0.00	0	0.00
肝障害（合併症）	無	151	98.05	140	97.90
	有	3	1.95	3	2.10
	不明・未記載	0	0.00	0	0.00

※重複カウント項目

*3 罹病期間（移植の対象となった原疾患の移植までの罹病期間）は年月データのため、以下の計算式で変換を行ってから統計量を算出した。罹病期間 = XX 年 + (XX カ月 / 12)

Table 3-9 人口統計学的特性及び疾患特性（併用 CNI 別）（3/4）

患者背景要因		シクロスポリン併用群		タクロリムス併用群	
		症例数・構成率(%)		症例数・構成率(%)	
過敏症（合併症）	無	154	100.00	143	100.00
	有	0	0.00	0	0.00
	不明・未記載	0	0.00	0	0.00
高脂血症（合併症）	無	103	66.88	121	84.62
	有	51	33.12	22	15.38
	不明・未記載	0	0.00	0	0.00
全身性感染症（合併症）	無	147	95.45	135	94.41
	有	7	4.55	8	5.59
	不明・未記載	0	0.00	0	0.00
悪性腫瘍（合併症）	無	151	98.05	132	92.31
	有	3	1.95	11	7.69
	不明・未記載	0	0.00	0	0.00
HIV 陽性（合併症）	無	154	100.00	143	100.00
	有	0	0.00	0	0.00
	不明・未記載	0	0.00	0	0.00
肝炎ウイルスの C 型（PCR 陽性のみ）あるいは B 型の表面抗原陽性（合併症）	無	154	100.00	143	100.00
	有	0	0.00	0	0.00
	不明・未記載	0	0.00	0	0.00
ドナー性別	男	60	38.96	51	35.66
	女	92	59.74	89	62.24
	不明・未記載	2	1.30	3	2.10
ドナー年齢①	20 歳未満	0	0.00	1	0.70
	20 歳以上 60 歳未満	60	38.96	75	52.45
	60 歳以上	81	52.60	58	40.56
	不明・未記載	13	8.44	9	6.29
	平均値±標準偏差	60.2±10.55		56.5±11.19	
	中央値 [最小～最大]	62.0 [35～79]		57.5 [15～82]	
ドナー年齢②	50 歳未満	25	16.23	32	22.38
	50 歳以上 65 歳未満	62	40.26	71	49.65
	65 歳以上	54	35.06	31	21.68
	不明・未記載	13	8.44	9	6.29
HLA タイプミスマッチ数 (A 抗原)	0	37	24.03	39	27.27
	1	85	55.19	76	53.15
	2	17	11.04	22	15.38
	不明・未記載・未実施	15	9.74	6	4.20

Table 3-10 口統計学的特性及び疾患特性（併用 CNI 別）（4/4）

患者背景要因		シクロスポリン 併用群		タクロリムス 併用群	
		症例数・構成率(%)		症例数・構成率(%)	
HLA タイプミスマッチ数 (B 抗原)	0	15	9.74	16	11.19
	1	82	53.25	79	55.24
	2	42	27.27	42	29.37
	不明・未記載・未実施	15	9.74	6	4.20
HLA タイプミスマッチ数 (DR 抗原)	0	25	16.23	33	23.08
	1	83	53.90	74	51.75
	2	31	20.13	30	20.98
	不明・未記載・未実施	15	9.74	6	4.20
ABO 式血液型	一致	81	52.60	72	50.35
	不一致	35	22.73	27	18.88
	不適合	38	24.68	44	30.77
Rh 式血液型	適合	146	94.81	139	97.20
	不適合	8	5.19	4	2.80
移植前抗ドナーHLA 抗体（抗 Twarm 抗体）	-	130	84.42	133	93.01
	±	0	0.00	1	0.70
	+	2	1.30	0	0.00
	不明・未記載・未実施	22	14.29	9	6.29
移植前抗ドナーHLA 抗体（抗 Bwarm 抗体）	-	126	81.82	126	88.11
	±	1	0.65	3	2.10
	+	3	1.95	1	0.70
	不明・未記載・未実施	24	15.58	13	9.09
移植前抗ドナーHLA 抗体（抗 Bcold 抗体）	-	64	41.56	99	69.23
	±	2	1.30	1	0.70
	+	4	2.60	6	4.20
	不明・未記載・未実施	84	54.55	37	25.87

3.4 本剤の投与状況

3.4.1 本剤の投与状況及び観察期間

安全性解析対象症例及び併用 CNI 別患者集団の本剤の投与状況及び観察期間を [Table 3-11](#) に示す。なお、観察期間〔本剤投与開始日から本剤投与終了日（中止日）〕は、「[3.5 安全性](#)」と同様に観察期間プラス 4 週間（28 日間）とした。

安全性解析対象症例 315 例の観察期間は平均（±標準偏差） 605.2 ± 253.95 日で、本剤実投与期間は平均（±標準偏差） 576.1 ± 253.69 日であった。本剤 1 日平均投与量は平均（±標準偏差） 1.4740 ± 0.63930 mg で中央値（最小値～最大値）は 1.5000（0.413～4.649）mg であった。本剤実投与期間は休薬期間を含めず本剤投与開始日から最終投与日までに本剤が投与された期間を算出した。

併用 CNI 別患者集団では、本剤 1 日平均投与量の中央値（最小値～最大値）はシクロスポリン併用群が 1.3034（0.413～3.000）mg、タクロリムス併用群が 1.5368（0.500～4.649）mg であり、タクロリムス併用群の方が多かった。シクロスポリンは本剤のバイオアベイラビリティを増加させるため、シクロスポリン併用群では本剤の投与量が少なかったと考えられる。

Table 3-11 本剤の投与状況及び観察期間（安全性解析対象症例，併用 CNI 別）

対象		安全性解析 対象症例	シクロスポリン 併用群	タクロリムス 併用群
安全性解析対象症例 - N		315	154	143
観察期間 (日)	症例数	315	154	143
	平均値 (標準偏差)	605.2 (253.95)	603.6 (253.88)	612.1 (254.60)
	中央値	759.0	759.0	759.0
	最小値 - 最大値	32 - 759	35 - 759	32 - 759
本剤投与期間 (日)	症例数	315	154	143
	平均値 (標準偏差)	577.2 (253.95)	575.6 (253.88)	584.1 (254.60)
	中央値	731.0	731.0	731.0
	最小値 - 最大値	4 - 731	7 - 731	4 - 731
本剤実投与期間 (日)	症例数	315	154	143
	平均値 (標準偏差)	576.1 (253.69)	573.7 (253.51)	583.7 (254.44)
	中央値	731.0	730.5	731.0
	最小値 - 最大値	4 - 731	7 - 731	4 - 731
patient-year	症例数	315	154	143
	合計値	496.7	241.9	228.3
本剤総投与量 (mg)	症例数	315	154	143
	平均値 (標準偏差)	852.1619 (545.67739)	711.6542 (436.56142)	1006.4510 (608.50567)
	中央値	866.5000	738.7500	1087.0000
	最小値 - 最大値	5.000 - 2912.000	10.500 - 1894.500	5.000 - 2912.000
本剤 1 日平均投与 量 (mg)	症例数	315	154	143
	平均値 (標準偏差)	1.4740 (0.63930)	1.2450 (0.48710)	1.7216 (0.70491)
	中央値	1.5000	1.3034	1.5368
	最小値 - 最大値	0.413 - 4.649	0.413 - 3.000	0.500 - 4.649

観察期間 = 最終投与日 - 投与開始日 + 1 + 28 (追跡期間)

本剤投与期間 = 最終投与日 - 投与開始日 + 1 (休薬期間は考慮せず)

本剤実投与期間 = 最終投与日 - 初回投与日 + 1 - 休薬期間

patient-year = 本剤実投与期間 / 365

本剤総投与量 : 本剤実投与期間における本剤 1 日投与量の合計

本剤 1 日平均投与量 = 本剤総投与量 / 本剤実投与期間

3.4.2 中止・脱落症例

安全性解析対象症例の中止・脱落症例の内訳を [Table 3-12](#) に示す。

安全性解析対象症例 315 例のうち，調査期間を通して中止のなかった観察完了症例は 210 例 (66.67%) であった。また，中止・脱落症例数は 105 例 (33.33%) であり，中止・脱落理由の内訳は有害事象が 76 例，転院が 9 例，拒絶反応が 3 例及びその他が 18 例であった。同一症例で，複数の中止・脱落理由に該当する場合，いずれの理由にも含めて集計した。

Table 3-12 中止・脱落症例の内訳

時期	投与開始～3 ヶ月	3～6 ヶ月	6 ヶ月～1 年	1～2 年	調査期間通期
対象症例 ^{*1}	315 (100.00)	283 (89.84)	266 (84.44)	215 (68.25)	315 (100.00)
観察完了症例 ^{*2}	283 (89.84)	267 (94.35)	245 (92.11)	179 (83.26)	210 (66.67)
中止・脱落症例数 ^{*2}	32 (10.16)	16 (5.65)	21 (7.89)	36 (16.74)	105 (33.33)
拒絶反応 ^{*2}	0 (0.00)	1 (0.35)	2 (0.75)	0 (0.00)	3 (0.95)
有害事象 ^{*2}	29 (9.21)	11 (3.89)	13 (4.89)	23 (10.70)	76 (24.13)
転院 ^{*2}	0 (0.00)	1 (0.35)	5 (1.88)	3 (1.40)	9 (2.86)
死亡 ^{*2}	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
その他 ^{*2}	4 (1.27)	3 (1.06)	1 (0.38)	10 (4.65)	18 (5.71)

*1 安全性集計対象症例数を分母とした

*2 時期別に本剤投与期間を完了している患者を観察完了症例とした（投与開始～3 ヶ月：90 日以上，3～6 ヶ月：180 日以上，6 ヶ月～1 年：365 日以上，1～2 年：730 日以上）。また，時期別の対象症例数を分母とした
同一症例で複数の中止・脱落理由に該当する場合，いずれの理由にも含めて集計した

観察期間における中止・脱落症例 105 例の移植後経過期間別集団の中止・脱落症例の割合について算出した。

各患者集団における中止・脱落症例の割合は以下のとおりであった。

1 ヶ月未満	: 26.86% (29/108 例)
1 ヶ月以上 6 ヶ月未満	: 28.12% (9/32 例)
6 ヶ月以上 1 年未満	: 27.78% (5/18 例)
1 年以上 3 年未満	: 39.66% (23/58 例)
3 年以上 5 年未満	: 28.00% (7/25 例)
5 年以上 10 年未満	: 41.02% (16/39 例)
10 年以上	: 45.71% (16/35 例)

1 ヶ月あたりの中止・脱落率では移植後 1 ヶ月未満に本剤を開始した症例の中止・脱落症例率が 26.86%と最も多かった。移植後 10 年以上経過して本剤を投与した患者では約半数が中止・脱落していた。

3.5 安全性

安全性解析対象期間は，治験実施計画書にて本剤の最終投与若しくは最終来院のいずれか遅い方から 4 週間後までの重篤な有害事象を収集することと規定したため，観察期間プラス 4 週間（28 日間）と定め，安全性解析対象期間に発現した有害事象を評価した。なお，観察期間は本剤投与開始日から本剤投与終了日（中止日）までの期間とした。

3.5.1 有害事象

3.5.1.1 有害事象発現状況

安全性解析対象症例及び併用 CNI 別患者集団における有害事象発現状況を Table 3-13～Table 3-17 に示す。

有害事象は、安全性解析対象症例 315 例のうち 195 例に 341 件認められ、有害事象発現症例率は 61.90% (195/315 例) であった。

併用 CNI 別患者集団における有害事象発現症例率は、シクロスポリン併用群が 59.74% (92/154 例)、タクロリムス併用群が 62.24% (89/143 例) であり、両集団間に大きな差はなかった。

Table 3-13 有害事象発現状況（安全性解析対象症例，併用 CNI 別）（1/5）

	併用 CNI		安全性解析対象症例
	シクロスポリン併用群	タクロリムス併用群	
症例数	154	143	315
有害事象の発現症例数	92	89	195
有害事象の発現件数	170	140	341
有害事象の発現症例率	59.74%	62.24%	61.90%
有害事象の種類	有害事象等の種類別発現症例（件数）率（%）		
感染症および寄生虫症	27 (17.53)	17 (11.89)	48 (15.24)
蜂巣炎	3 (1.95)	-	3 (0.95)
膀胱炎	1 (0.65)	-	1 (0.32)
サイトメガロウイルス感染	2 (1.30)	1 (0.70)	3 (0.95)
胃腸炎	3 (1.95)	3 (2.10)	6 (1.90)
歯肉炎	1 (0.65)	-	1 (0.32)
単純ヘルペス	-	-	1 (0.32)
帯状疱疹	2 (1.30)	4 (2.80)	6 (1.90)
インフルエンザ	-	2 (1.40)	2 (0.63)
中耳炎	1 (0.65)	-	1 (0.32)
肺炎	1 (0.65)	2 (1.40)	5 (1.59)
クラミジア性肺炎	1 (0.65)	-	1 (0.32)
偽膜性大腸炎	1 (0.65)	-	1 (0.32)
腎盂腎炎	1 (0.65)	-	1 (0.32)
急性腎盂腎炎	1 (0.65)	-	1 (0.32)
敗血症	1 (0.65)	-	1 (0.32)
敗血症性ショック	-	1 (0.70)	1 (0.32)
扁桃炎	1 (0.65)	-	1 (0.32)
尿路感染	3 (1.95)	-	3 (0.95)
ウイルス性上気道感染	-	1 (0.70)	1 (0.32)
創傷感染	1 (0.65)	-	1 (0.32)
腰筋膿瘍	1 (0.65)	-	1 (0.32)
アデノウイルス性出血性膀胱炎	1 (0.65)	-	1 (0.32)
アデノウイルス感染	2 (1.30)	-	2 (0.63)
細菌性肺炎	1 (0.65)	1 (0.70)	2 (0.63)
細菌性胃腸炎	1 (0.65)	-	1 (0.32)

	併用 CNI		安全性解析対象症例
	シクロスポリン 併用群	タクロリムス 併用群	
症例数	154	143	315
有害事象の発現症例数	92	89	195
有害事象の発現件数	170	140	341
有害事象の発現症例率	59.74%	62.24%	61.90%
有害事象の種類	有害事象等の種類別発現症例（件数）率（%）		
肺感染	1 (0.65)	-	1 (0.32)
ウイルス性腸炎	-	1 (0.70)	1 (0.32)
医療機器関連感染	-	1 (0.70)	1 (0.32)

MedDRA/J version 19.1

同一症例に同一事象（PT）が複数回発現した場合は1件とカウントした

Table 3-14 有害事象発現状況（安全性解析対象症例，併用 CNI 別）（2/5）

	併用 CNI		安全性解析対象症例
	シクロスポリン 併用群	タクロリムス 併用群	
症例数	154	143	315
有害事象の発現症例数	92	89	195
有害事象の発現件数	170	140	341
有害事象の発現症例率	59.74%	62.24%	61.90%
有害事象の種類	有害事象等の種類別発現症例（件数）率（%）		
細菌性腸炎	-	1 (0.70)	1 (0.32)
ポリオマウイルス関連腎症	-	1 (0.70)	1 (0.32)
口腔ヘルペス	1 (0.65)	-	2 (0.63)
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 (1.30)	3 (2.10)	7 (2.22)
乳癌	1 (0.65)	1 (0.70)	2 (0.63)
胃癌	1 (0.65)	-	1 (0.32)
肺癌第4期，細胞タイプ不明	-	1 (0.70)	1 (0.32)
リンパ腫	-	-	1 (0.32)
腎癌	-	1 (0.70)	1 (0.32)
エプスタイン・バーウイルス関連 リンパ腫	-	-	1 (0.32)
血液およびリンパ系障害	5 (3.25)	3 (2.10)	9 (2.86)
貧血	-	3 (2.10)	4 (1.27)
汎血球減少症	1 (0.65)	-	1 (0.32)
血小板減少症	1 (0.65)	-	1 (0.32)
リンパ管閉塞	1 (0.65)	-	1 (0.32)
腎性貧血	1 (0.65)	-	1 (0.32)
骨髄機能不全	1 (0.65)	-	1 (0.32)
免疫系障害	2 (1.30)	2 (1.40)	4 (1.27)
腎移植拒絶反応	1 (0.65)	1 (0.70)	2 (0.63)
季節性アレルギー	-	1 (0.70)	1 (0.32)
腎移植不全	1 (0.65)	-	1 (0.32)
内分泌障害	-	-	1 (0.32)
副腎機能不全	-	-	1 (0.32)
偽アルドステロン症	-	-	1 (0.32)
代謝および栄養障害	26 (16.88)	19 (13.29)	48 (15.24)
糖尿病	2 (1.30)	1 (0.70)	3 (0.95)
高コレステロール血症	7 (4.55)	2 (1.40)	9 (2.86)
高トリグリセリド血症	1 (0.65)	-	1 (0.32)
低ナトリウム血症	-	-	1 (0.32)
脂質異常症	8 (5.19)	5 (3.50)	13 (4.13)
脂質代謝障害	-	-	1 (0.32)
食欲減退	1 (0.65)	2 (1.40)	3 (0.95)
高脂血症	11 (7.14)	10 (6.99)	23 (7.30)

MedDRA/J version 19.1

同一症例に同一事象（PT）が複数回発現した場合は1件とカウントした

Table 3-15 有害事象発現状況（安全性解析対象症例，併用 CNI 別）（3/5）

	併用 CNI		安全性解析対象症例
	シクロスポリン併用群	タクロリムス併用群	
症例数	154	143	315
有害事象の発現症例数	92	89	195
有害事象の発現件数	170	140	341
有害事象の発現症例率	59.74%	62.24%	61.90%
有害事象の種類	有害事象等の種類別発現症例（件数）率（%）		
精神障害	-	1 (0.70)	1 (0.32)
うつ病	-	1 (0.70)	1 (0.32)
神経系障害	2 (1.30)	3 (2.10)	6 (1.90)
脳幹出血	1 (0.65)	-	1 (0.32)
脳出血	1 (0.65)	1 (0.70)	2 (0.63)
浮動性めまい	-	1 (0.70)	1 (0.32)
味覚異常	-	1 (0.70)	1 (0.32)
脳浮腫	-	-	1 (0.32)
眼障害	1 (0.65)	-	1 (0.32)
白内障	1 (0.65)	-	1 (0.32)
耳および迷路障害	1 (0.65)	1 (0.70)	2 (0.63)
耳鳴	1 (0.65)	-	1 (0.32)
突発性難聴	-	1 (0.70)	1 (0.32)
心臓障害	1 (0.65)	4 (2.80)	5 (1.59)
狭心症	-	1 (0.70)	1 (0.32)
不安定狭心症	-	1 (0.70)	1 (0.32)
心不全	-	1 (0.70)	1 (0.32)
動悸	-	1 (0.70)	1 (0.32)
心嚢液貯留	1 (0.65)	-	1 (0.32)
血管障害	8 (5.19)	10 (6.99)	19 (6.03)
高血圧	6 (3.90)	9 (6.29)	16 (5.08)
血液量減少性ショック	-	1 (0.70)	1 (0.32)
リンパ嚢腫	1 (0.65)	-	1 (0.32)
深部静脈血栓症	1 (0.65)	-	1 (0.32)
末梢動脈閉塞性疾患	1 (0.65)	-	1 (0.32)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	3 (1.95)	4 (2.80)	7 (2.22)
息詰まり	-	1 (0.70)	1 (0.32)
間質性肺疾患	1 (0.65)	1 (0.70)	2 (0.63)
肺障害	1 (0.65)	-	1 (0.32)
気胸	1 (0.65)	-	1 (0.32)
肺塞栓症	-	1 (0.70)	1 (0.32)
肺水腫	-	1 (0.70)	1 (0.32)
アレルギー性鼻炎	1 (0.65)	-	1 (0.32)
肺嚢胞	1 (0.65)	-	1 (0.32)

MedDRA/J version 19.1

同一症例に同一事象（PT）が複数回発現した場合は1件とカウントした

Table 3-16 有害事象発現状況（安全性解析対象症例，併用 CNI 別）（4/5）

	併用 CNI		安全性解析対象症例
	シクロスポリン 併用群	タクロリムス 併用群	
症例数	154	143	315
有害事象の発現症例数	92	89	195
有害事象の発現件数	170	140	341
有害事象の発現症例率	59.74%	62.24%	61.90%
有害事象の種類	有害事象等の種類別発現症例（件数）率（%）		
胃腸障害	19 (12.34)	28 (19.58)	54 (17.14)
腹部不快感	-	1 (0.70)	1 (0.32)
腹痛	1 (0.65)	-	1 (0.32)
上腹部痛	1 (0.65)	-	1 (0.32)
アフタ性潰瘍	-	1 (0.70)	1 (0.32)
大腸炎	1 (0.65)	-	1 (0.32)
齲歯	-	-	1 (0.32)
下痢	2 (1.30)	2 (1.40)	5 (1.59)
腸炎	1 (0.65)	-	1 (0.32)
麻痺性イレウス	-	1 (0.70)	1 (0.32)
大腸穿孔	-	1 (0.70)	1 (0.32)
口内炎	15 (9.74)	23 (16.08)	43 (13.65)
嘔吐	-	1 (0.70)	1 (0.32)
肝胆道系障害	1 (0.65)	3 (2.10)	4 (1.27)
急性胆嚢炎	-	1 (0.70)	1 (0.32)
肝機能異常	1 (0.65)	2 (1.40)	3 (0.95)
皮膚および皮下組織障害	2 (1.30)	3 (2.10)	5 (1.59)
湿疹	1 (0.65)	-	1 (0.32)
アトピー性皮膚炎	-	1 (0.70)	1 (0.32)
薬疹	-	1 (0.70)	1 (0.32)
発疹	1 (0.65)	-	1 (0.32)
全身性皮疹	-	1 (0.70)	1 (0.32)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.65)	1 (0.70)	2 (0.63)
背部痛	1 (0.65)	-	1 (0.32)
成人発症スチル病	-	1 (0.70)	1 (0.32)
腎および尿路障害	15 (9.74)	9 (6.29)	29 (9.21)
膜性糸球体腎炎	-	1 (0.70)	1 (0.32)
I g A腎症	2 (1.30)	-	2 (0.63)
夜間頻尿	1 (0.65)	-	1 (0.32)
蛋白尿	10 (6.49)	8 (5.59)	22 (6.98)
腎動脈血栓症	-	-	1 (0.32)
尿管狭窄	1 (0.65)	-	1 (0.32)
腎機能障害	2 (1.30)	1 (0.70)	4 (1.27)
慢性腎臓病	-	-	1 (0.32)

MedDRA/J version 19.1

同一症例に同一事象（PT）が複数回発現した場合は1件とカウントした

Table 3-17 有害事象発現状況（安全性解析対象症例，併用 CNI 別）（5/5）

	併用 CNI		安全性解析対象症例
	シクロスポリン 併用群	タクロリムス 併用群	
症例数	154	143	315
有害事象の発現症例数	92	89	195
有害事象の発現件数	170	140	341
有害事象の発現症例率	59.74%	62.24%	61.90%
有害事象の種類	有害事象等の種類別発現症例（件数）率（%）		
生殖系および乳房障害	3 (1.95)	1 (0.70)	4 (1.27)
不規則月経	3 (1.95)	-	3 (0.95)
前立腺炎	-	1 (0.70)	1 (0.32)
一般・全身障害および投与部位の状態	17 (11.04)	11 (7.69)	29 (9.21)
随伴疾患悪化	1 (0.65)	-	1 (0.32)
顔面浮腫	-	1 (0.70)	1 (0.32)
異常感	1 (0.65)	-	1 (0.32)
全身性浮腫	-	1 (0.70)	1 (0.32)
治癒不良	2 (1.30)	2 (1.40)	4 (1.27)
倦怠感	4 (2.60)	1 (0.70)	5 (1.59)
浮腫	5 (3.25)	2 (1.40)	7 (2.22)
末梢性浮腫	5 (3.25)	7 (4.90)	13 (4.13)
発熱	1 (0.65)	-	1 (0.32)
臨床検査	9 (5.84)	7 (4.90)	17 (5.40)
血中クレアチニン増加	4 (2.60)	-	4 (1.27)
C-反応性蛋白増加	-	1 (0.70)	1 (0.32)
薬物濃度増加	2 (1.30)	1 (0.70)	3 (0.95)
尿蛋白	-	1 (0.70)	2 (0.63)
白血球数減少	2 (1.30)	1 (0.70)	3 (0.95)
白血球数増加	-	1 (0.70)	1 (0.32)
尿中蛋白陽性	1 (0.65)	2 (1.40)	3 (0.95)
クロストリジウム検査陽性	-	1 (0.70)	1 (0.32)
傷害，中毒および処置合併症	6 (3.90)	-	6 (1.90)
動脈損傷	1 (0.65)	-	1 (0.32)
吻合不全	1 (0.65)	-	1 (0.32)
腓骨骨折	1 (0.65)	-	1 (0.32)
骨折	1 (0.65)	-	1 (0.32)
尿管損傷	1 (0.65)	-	1 (0.32)
術後貧血	1 (0.65)	-	1 (0.32)
縫合関連合併症	1 (0.65)	-	1 (0.32)
尿路吻合部漏出	1 (0.65)	-	1 (0.32)

MedDRA/J version 19.1

同一症例に同一事象（PT）が複数回発現した場合は1件とカウントした

3.5.1.2 投与中止に至った有害事象

安全性解析対象症例 315 例のうち、有害事象発現により投与を中止した症例は 76 例で、投与中止時に有害事象が継続していた症例は 68 例、その有害事象は 114 件であった。

有害事象発現により投与中止した症例において投与中止時に継続していた有害事象のうち、重篤な副作用の一覧を Table 3-18 に示す。

重篤な副作用は 13 例に 16 件認められ、いずれの事象も本剤投与中止後の転帰は回復又は軽快であった。

Table 3-18 有害事象による中止症例で中止時に未回復であった重篤な副作用の一覧

症例	観察期間 (日)	有害事象の詳細*					
		SOC 名	PT 名	重篤	副作用	転帰	発現から中止までの日数
1	41	一般・全身障害および投与部位の状態	治癒不良	重篤	有	回復	1
2	43	腎および尿路障害	蛋白尿	重篤	有	回復	1
3	44	血液およびリンパ系障害	汎血球減少症	重篤	有	軽快	4
4	57	感染症および寄生虫症	細菌性肺炎	重篤	有	回復	1
5	64	傷害、中毒および処置合併症	吻合不全	重篤	有	回復	2
5	64	一般・全身障害および投与部位の状態	治癒不良	重篤	有	回復	2
5	64	傷害、中毒および処置合併症	縫合関連合併症	重篤	有	回復	2
6	66	皮膚および皮下組織障害	薬疹	重篤	有	軽快	1
7	113	心臓障害	心嚢液貯留	重篤	有	軽快	56
8	145	呼吸器、胸郭および縦隔障害	肺障害	重篤	有	回復	15
9	189	一般・全身障害および投与部位の状態	倦怠感	重篤	有	回復	8
9	189	感染症および寄生虫症	アデノウイルス感染	重篤	有	回復	8
10	472	血液およびリンパ系障害	貧血	重篤	有	軽快	78
11	518	呼吸器、胸郭および縦隔障害	間質性肺疾患	重篤	有	軽快	3
12	703	感染症および寄生虫症	肺炎	重篤	有	軽快	1
13	729	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）	リンパ腫	重篤	有	軽快	358

* 本剤投与中止時点で継続している有害事象を対象とした

3.5.1.3 重篤な有害事象の発現状況

安全性解析対象症例及び併用 CNI 別患者集団の重篤な有害事象発現状況を Table 3-19～Table 3-21 に示す。

重篤な有害事象は、安全性解析対象症例 315 例のうち 66 例に 87 件認められ、重篤な有害事象発現症例率は 20.95%（66/315 例）であった。

併用 CNI 別患者集団の重篤な有害事象発現症例率は、シクロスポリン併用群で 24.68%（38/154 例）、タクロリムス併用群で 16.08%（23/143 例）であり、シクロスポリン併用群でやや高かった。シクロスポリン併用群でタクロリムス併用群よりも 5%以上高かった PT 別の重篤な有害事象はなく、5%以上高かった SOC 別の重篤な有害事象は「感染症および寄生虫症」であった。

Table 3-19 重篤な有害事象の発現状況（安全性解析対象症例，併用 CNI 別）（1/3）

	併用 CNI		安全性解析 対象症例
	シクロスポリン 併用群	タクロリムス 併用群	
症例数	154	143	315
重篤な有害事象の発現症例数	38	23	66
重篤な有害事象の発現件数	50	27	87
重篤な有害事象の発現症例率	24.68%	16.08%	20.95%
重篤な有害事象の種類	重篤な有害事象等の種類別発現症例率 (%)		
感染症および寄生虫症	17 (11.04)	6 (4.20)	25 (7.94)
蜂巣炎	2 (1.30)	-	2 (0.63)
胃腸炎	1 (0.65)	2 (1.40)	3 (0.95)
帯状疱疹	-	1 (0.70)	1 (0.32)
中耳炎	1 (0.65)	-	1 (0.32)
肺炎	1 (0.65)	1 (0.70)	4 (1.27)
偽膜性大腸炎	1 (0.65)	-	1 (0.32)
腎盂腎炎	1 (0.65)	-	1 (0.32)
急性腎盂腎炎	1 (0.65)	-	1 (0.32)
敗血症	1 (0.65)	-	1 (0.32)
敗血症性ショック	-	1 (0.70)	1 (0.32)
扁桃炎	1 (0.65)	-	1 (0.32)
尿路感染	2 (1.30)	-	2 (0.63)
腰筋膿瘍	1 (0.65)	-	1 (0.32)
アデノウイルス性出血性膀胱炎	1 (0.65)	-	1 (0.32)
アデノウイルス感染	1 (0.65)	-	1 (0.32)
細菌性肺炎	1 (0.65)	-	1 (0.32)
細菌性胃腸炎	1 (0.65)	-	1 (0.32)
肺感染	1 (0.65)	-	1 (0.32)
医療機器関連感染	-	1 (0.70)	1 (0.32)
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 (1.30)	3 (2.10)	7 (2.22)
乳癌	1 (0.65)	1 (0.70)	2 (0.63)
胃癌	1 (0.65)	-	1 (0.32)
肺癌第 4 期，細胞タイプ不明	-	1 (0.70)	1 (0.32)
リンパ腫	-	-	1 (0.32)
腎癌	-	1 (0.70)	1 (0.32)
エプスタイン・バーウイルス関連リンパ腫	-	-	1 (0.32)
血液およびリンパ系障害	3 (1.95)	1 (0.70)	4 (1.27)
貧血	-	1 (0.70)	1 (0.32)
汎血球減少症	1 (0.65)	-	1 (0.32)
腎性貧血	1 (0.65)	-	1 (0.32)
骨髄機能不全	1 (0.65)	-	1 (0.32)

MedDRA/J version (19.1)

同一症例に同一事象（PT）が複数回発現した場合は 1 件とカウントした

Table 3-20 重篤な有害事象の発現状況（安全性解析対象症例，併用 CNI 別）（2/3）

	併用 CNI		安全性解析対象症例
	シクロスポリン併用群	タクロリムス併用群	
症例数	154	143	315
重篤な有害事象の発現症例数	38	23	66
重篤な有害事象の発現件数	50	27	87
重篤な有害事象の発現症例率	24.68%	16.08%	20.95%
重篤な有害事象の種類	重篤な有害事象等の種類別発現症例率 (%)		
免疫系障害	1 (0.65)	-	1 (0.32)
腎移植不全	1 (0.65)	-	1 (0.32)
内分泌障害	-	-	1 (0.32)
副腎機能不全	-	-	1 (0.32)
偽アルドステロン症	-	-	1 (0.32)
代謝および栄養障害	-	1 (0.70)	2 (0.63)
糖尿病	-	1 (0.70)	1 (0.32)
低ナトリウム血症	-	-	1 (0.32)
神経系障害	2 (1.30)	1 (0.70)	4 (1.27)
脳幹出血	1 (0.65)	-	1 (0.32)
脳出血	1 (0.65)	1 (0.70)	2 (0.63)
脳浮腫	-	-	1 (0.32)
眼障害	1 (0.65)	-	1 (0.32)
白内障	1 (0.65)	-	1 (0.32)
耳および迷路障害	-	1 (0.70)	1 (0.32)
突発性難聴	-	1 (0.70)	1 (0.32)
心臓障害	1 (0.65)	2 (1.40)	3 (0.95)
不安定狭心症	-	1 (0.70)	1 (0.32)
心不全	-	1 (0.70)	1 (0.32)
心嚢液貯留	1 (0.65)	-	1 (0.32)
血管障害	2 (1.30)	1 (0.70)	3 (0.95)
血液量減少性ショック	-	1 (0.70)	1 (0.32)
リンパ嚢腫	1 (0.65)	-	1 (0.32)
末梢動脈閉塞性疾患	1 (0.65)	-	1 (0.32)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	3 (1.95)	2 (1.40)	5 (1.59)
間質性肺疾患	1 (0.65)	-	1 (0.32)
肺障害	1 (0.65)	-	1 (0.32)
気胸	1 (0.65)	-	1 (0.32)
肺塞栓症	-	1 (0.70)	1 (0.32)
肺水腫	-	1 (0.70)	1 (0.32)
肺嚢胞	1 (0.65)	-	1 (0.32)

MedDRA/J version (19.1)

同一症例に同一事象（PT）が複数回発現した場合は1件とカウントした

Table 3-21 重篤な有害事象の発現状況（安全性解析対象症例，併用 CNI 別）（3/3）

	併用 CNI		安全性解析対象症例
	シクロスポリン併用群	タクロリムス併用群	
症例数	154	143	315
重篤な有害事象の発現症例数	38	23	66
重篤な有害事象の発現件数	50	27	87
重篤な有害事象の発現症例率	24.68%	16.08%	20.95%
重篤な有害事象の種類	重篤な有害事象等の種別別発現症例率（%）		
胃腸障害	4 (2.60)	2 (1.40)	6 (1.90)
腹痛	1 (0.65)	-	1 (0.32)
上腹部痛	1 (0.65)	-	1 (0.32)
大腸炎	1 (0.65)	-	1 (0.32)
下痢	1 (0.65)	-	1 (0.32)
腸炎	1 (0.65)	-	1 (0.32)
麻痺性イレウス	-	1 (0.70)	1 (0.32)
大腸穿孔	-	1 (0.70)	1 (0.32)
肝胆道系障害	-	1 (0.70)	1 (0.32)
急性胆嚢炎	-	1 (0.70)	1 (0.32)
皮膚および皮下組織障害	-	1 (0.70)	1 (0.32)
薬疹	-	1 (0.70)	1 (0.32)
筋骨格系および結合組織障害	-	1 (0.70)	1 (0.32)
成人発症スチル病	-	1 (0.70)	1 (0.32)
腎および尿路障害	4 (2.60)	1 (0.70)	7 (2.22)
I g A 腎症	1 (0.65)	-	1 (0.32)
蛋白尿	-	1 (0.70)	1 (0.32)
腎動脈血栓症	-	-	1 (0.32)
尿管狭窄	1 (0.65)	-	1 (0.32)
腎機能障害	2 (1.30)	-	3 (0.95)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (1.30)	2 (1.40)	4 (1.27)
治癒不良	1 (0.65)	2 (1.40)	3 (0.95)
倦怠感	1 (0.65)	-	1 (0.32)
末梢性浮腫	-	1 (0.70)	1 (0.32)
臨床検査	1 (0.65)	-	1 (0.32)
血中クレアチニン増加	1 (0.65)	-	1 (0.32)
傷害，中毒および処置合併症	3 (1.95)	-	3 (0.95)
動脈損傷	1 (0.65)	-	1 (0.32)
吻合不全	1 (0.65)	-	1 (0.32)
尿管損傷	1 (0.65)	-	1 (0.32)
縫合関連合併症	1 (0.65)	-	1 (0.32)

MedDRA/J version (19.1)

同一症例に同一事象（PT）が複数回発現した場合は1件とカウントした

3.5.2 副作用

3.5.2.1 副作用発現状況

安全性解析対象症例及び併用 CNI 別患者集団の副作用発現状況を Table 3-22～Table 3-24 に示す。

副作用は、安全性解析対象症例 315 例のうち 167 例に 241 件が認められ、その発現症例率は 53.02% (167/315 例) であった。

SOC 別で 5 例以上に発現した主な副作用は、「胃腸障害」が 14.92% (47/315 例) と最も多く、次いで「代謝および栄養障害」が 14.29% (45/315 例)、「感染症および寄生虫症」が 12.06% (38/315 例)、「一般・全身障害および投与部位の状態」が 8.89% (28/315 例)、「腎および尿路障害」が 6.98% (22/315 例)、「臨床検査」が 3.81% (12/315 例)、「血管障害」が 2.22% (7/315 例)、「血液およびリンパ系障害」が 1.59% (5/315 例) であった。

PT 別で 5 例以上に発現した主な副作用は、「口内炎」が 13.65% (43/315 例)、「高脂血症」が 6.98% (22/315 例)、「蛋白尿」が 6.67% (21/315 例)、「脂質異常症」が 4.13% (13/315 例)、「末梢性浮腫」が 3.49% (11/315 例)、「高コレステロール血症」が 2.54% (8/315 例)、「高血圧」及び「浮腫」が各 2.22% (7/315 例)、「帯状疱疹」が 1.90% (6/315 例)、「胃腸炎」及び「倦怠感」が各 1.59% (5/315 例) であった。

未知の副作用は「倦怠感」が 1.27% (4/315 例)、「胃腸炎」が 0.95% (3/315 例)、「食欲減退」及び「不規則月経」が各 0.63% (2/315 例)、「リンパ管閉塞」，「浮動性めまい」，「耳鳴」，「心不全」，「動悸」，「息詰まり」，「肺障害」，「アトピー性皮膚炎」，「蛋白尿」，「異常感」，「C-反応性蛋白増加」，「白血球数増加」及び「動脈損傷」が各 0.32% (1/315 例) であり、このうち「胃腸炎」2 件，「動脈損傷」，「肺障害」及び「心不全」の各 1 件が重篤と判断された。

また、併用 CNI 別患者集団の副作用発現症例率は、シクロスポリン併用群で 53.90% (83/154 例) ，タクロリムス併用群が 50.35% (72/143 例) であり、大きな差はなかった。

Table 3-22 副作用の発現状況（安全性解析対象症例，併用 CNI 別）（1/3）

	併用 CNI		安全性 解析対象症例
	シクロスポリン 併用群	タクロリムス 併用群	
症例数	154	143	315
副作用の発現症例数	83	72	167
副作用の発現件数	128	97	241
副作用の発現症例率	53.90%	50.35%	53.02%
副作用の種類	副作用の種類別発現症例率 (%)		
感染症および寄生虫症	24 (15.58)	11 (7.69)	38 (12.06)
蜂巣炎	3 (1.95)	-	3 (0.95)
サイトメガロウイルス感染	1 (0.65)	1 (0.70)	2 (0.63)
胃腸炎	3 (1.95)	2 (1.40)	5 (1.59)
歯肉炎	1 (0.65)	-	1 (0.32)
単純ヘルペス	-	-	1 (0.32)
帯状疱疹	2 (1.30)	4 (2.80)	6 (1.90)
インフルエンザ	-	1 (0.70)	1 (0.32)
肺炎	1 (0.65)	-	2 (0.63)
クラミジア性肺炎	1 (0.65)	-	1 (0.32)
偽膜性大腸炎	1 (0.65)	-	1 (0.32)
腎盂腎炎	1 (0.65)	-	1 (0.32)
敗血症	1 (0.65)	-	1 (0.32)
扁桃炎	1 (0.65)	-	1 (0.32)
尿路感染	3 (1.95)	-	3 (0.95)
腰筋膿瘍	1 (0.65)	-	1 (0.32)
アデノウイルス性出血性膀胱炎	1 (0.65)	-	1 (0.32)
アデノウイルス感染	2 (1.30)	-	2 (0.63)
細菌性肺炎	1 (0.65)	-	1 (0.32)
細菌性胃腸炎	1 (0.65)	-	1 (0.32)
ウイルス性腸炎	-	1 (0.70)	1 (0.32)
医療機器関連感染	-	1 (0.70)	1 (0.32)
ポリオーマウイルス関連腎症	-	1 (0.70)	1 (0.32)
口腔ヘルペス	1 (0.65)	-	2 (0.63)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞 およびポリープを含む）	1 (0.65)	-	2 (0.63)
胃癌	1 (0.65)	-	1 (0.32)
リンパ腫	-	-	1 (0.32)
血液およびリンパ系障害	3 (1.95)	2 (1.40)	5 (1.59)
貧血	-	2 (1.40)	2 (0.63)
汎血球減少症	1 (0.65)	-	1 (0.32)
血小板減少症	1 (0.65)	-	1 (0.32)
リンパ管閉塞	1 (0.65)	-	1 (0.32)
免疫系障害	1 (0.65)	1 (0.70)	2 (0.63)
腎移植拒絶反応	1 (0.65)	1 (0.70)	2 (0.63)

MedDRA/J version (19.1)

同一症例に同一事象（PT）が複数回発現した場合は1件とカウントした

Table 3-23 副作用の発現状況（安全性解析対象症例，併用 CNI 別）（2/3）

	併用 CNI		安全性 解析対象症例
	シクロスポリン 併用群	タクロリムス 併用群	
症例数	154	143	315
副作用の発現症例数	83	72	167
副作用の発現件数	128	97	241
副作用の発現症例率	53.90%	50.35%	53.02%
副作用の種類	副作用の種類別発現症例率 (%)		
代謝および栄養障害	25 (16.23)	18 (12.59)	45 (14.29)
糖尿病	2 (1.30)	-	2 (0.63)
高コレステロール血症	6 (3.90)	2 (1.40)	8 (2.54)
高トリグリセリド血症	1 (0.65)	-	1 (0.32)
脂質異常症	8 (5.19)	5 (3.50)	13 (4.13)
脂質代謝障害	-	-	1 (0.32)
食欲減退	-	2 (1.40)	2 (0.63)
高脂血症	11 (7.14)	9 (6.29)	22 (6.98)
神経系障害	-	1 (0.70)	1 (0.32)
浮動性めまい	-	1 (0.70)	1 (0.32)
耳および迷路障害	1 (0.65)	-	1 (0.32)
耳鳴	1 (0.65)	-	1 (0.32)
心臓障害	1 (0.65)	2 (1.40)	3 (0.95)
心不全	-	1 (0.70)	1 (0.32)
動悸	-	1 (0.70)	1 (0.32)
心嚢液貯留	1 (0.65)	-	1 (0.32)
血管障害	5 (3.25)	2 (1.40)	7 (2.22)
高血圧	5 (3.25)	2 (1.40)	7 (2.22)
リンパ嚢腫	1 (0.65)	-	1 (0.32)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	2 (1.30)	2 (1.40)	4 (1.27)
息詰まり	-	1 (0.70)	1 (0.32)
間質性肺疾患	1 (0.65)	1 (0.70)	2 (0.63)
肺障害	1 (0.65)	-	1 (0.32)
胃腸障害	16 (10.39)	26 (18.18)	47 (14.92)
アフタ性潰瘍	-	1 (0.70)	1 (0.32)
下痢	1 (0.65)	1 (0.70)	2 (0.63)
口内炎	15 (9.74)	23 (16.08)	43 (13.65)
嘔吐	-	1 (0.70)	1 (0.32)
肝胆道系障害	1 (0.65)	1 (0.70)	2 (0.63)
肝機能異常	1 (0.65)	1 (0.70)	2 (0.63)
皮膚および皮下組織障害	1 (0.65)	3 (2.10)	4 (1.27)
アトピー性皮膚炎	-	1 (0.70)	1 (0.32)
薬疹	-	1 (0.70)	1 (0.32)
発疹	1 (0.65)	-	1 (0.32)
全身性皮疹	-	1 (0.70)	1 (0.32)

MedDRA/J version (19.1)

同一症例に同一事象 (PT) が複数回発現した場合は 1 件とカウントした

Table 3-24 副作用の発現状況（安全性解析対象症例，併用 CNI 別）（3/3）

	併用 CNI		安全性 解析対象症例
	シクロスポリン 併用群	タクロリムス 併用群	
症例数	154	143	315
副作用の発現症例数	83	72	167
副作用の発現件数	128	97	241
副作用の発現症例率	53.90%	50.35%	53.02%
副作用の種類	副作用の種類別発現症例率 (%)		
腎および尿路障害	10 (6.49)	9 (6.29)	22 (6.98)
蛋白尿	10 (6.49)	8 (5.59)	21 (6.67)
腎機能障害	-	1 (0.70)	1 (0.32)
生殖系および乳房障害	2 (1.30)	-	2 (0.63)
不規則月経	2 (1.30)	-	2 (0.63)
一般・全身障害および投与部位の状態	17 (11.04)	11 (7.69)	28 (8.89)
随伴疾患悪化	1 (0.65)	-	1 (0.32)
顔面浮腫	-	1 (0.70)	1 (0.32)
異常感	1 (0.65)	-	1 (0.32)
全身性浮腫	-	1 (0.70)	1 (0.32)
治癒不良	2 (1.30)	2 (1.40)	4 (1.27)
倦怠感	4 (2.60)	1 (0.70)	5 (1.59)
浮腫	5 (3.25)	2 (1.40)	7 (2.22)
末梢性浮腫	5 (3.25)	6 (4.20)	11 (3.49)
発熱	1 (0.65)	-	1 (0.32)
臨床検査	6 (3.90)	5 (3.50)	12 (3.81)
血中クレアチニン増加	1 (0.65)	-	1 (0.32)
C-反応性蛋白増加	-	1 (0.70)	1 (0.32)
薬物濃度増加	2 (1.30)	1 (0.70)	3 (0.95)
尿蛋白	-	1 (0.70)	2 (0.63)
白血球数減少	2 (1.30)	1 (0.70)	3 (0.95)
白血球数増加	-	1 (0.70)	1 (0.32)
尿中蛋白陽性	1 (0.65)	1 (0.70)	2 (0.63)
傷害，中毒および処置合併症	3 (1.95)	-	3 (0.95)
動脈損傷	1 (0.65)	-	1 (0.32)
吻合不全	1 (0.65)	-	1 (0.32)
縫合関連合併症	1 (0.65)	-	1 (0.32)
尿路吻合部漏出	1 (0.65)	-	1 (0.32)

MedDRA/J version (19.1)

同一症例に同一事象 (PT) が複数回発現した場合は 1 件とカウントした

本調査における副作用・感染症の発現状況一覧表（別紙様式 2）を Table 3-25～Table 3-28 に示す。

Table 3-25 特定使用成績調査における副作用・感染症の発現状況一覧表 (1/4)

調査施設数	27
調査症例数	315
副作用等の発現症例数	167 <38>
副作用等の発現件数	241 <40>
副作用等の発現症例率	53.02% <12.06%>
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例 (件数) 率 (%)
感染症および寄生虫症	38 (12.06) <38 (12.06)>
蜂巣炎	3 (0.95) <3 (0.95)>
サイトメガロウイルス感染	2 (0.63) <2 (0.63)>
胃腸炎	2 (0.63) <2 (0.63)>
* 胃腸炎	3 (0.95) <3 (0.95)>
歯肉炎	1 (0.32) <1 (0.32)>
単純ヘルペス	1 (0.32) <1 (0.32)>
帯状疱疹	6 (1.90) <6 (1.90)>
インフルエンザ	1 (0.32) <1 (0.32)>
肺炎	2 (0.63) <2 (0.63)>
クラミジア性肺炎	1 (0.32) <1 (0.32)>
偽膜性大腸炎	1 (0.32) <1 (0.32)>
腎盂腎炎	1 (0.32) <1 (0.32)>
敗血症	1 (0.32) <1 (0.32)>
扁桃炎	1 (0.32) <1 (0.32)>
尿路感染	3 (0.95) <3 (0.95)>
腰筋膿瘍	1 (0.32) <1 (0.32)>
アデノウイルス性出血性膀胱炎	1 (0.32) <1 (0.32)>

MedDRA/J version (19.1)

*: 使用上の注意から予測できない (未知) 副作用

同一症例に同一事象 (PT) が複数回発現した場合は 1 件とカウントした

<>は副作用のうち感染症として収集, 報告されたもの

Table 3-26 特定使用成績調査における副作用・感染症の発現状況一覧表 (2/4)

調査施設数	27
調査症例数	315
副作用等の発現症例数	167 <38>
副作用等の発現件数	241 <40>
副作用等の発現症例率	53.02% <12.06%>
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例 (件数) 率 (%)
アデノウイルス感染	2 (0.63) <2 (0.63)>
細菌性肺炎	1 (0.32) <1 (0.32)>
細菌性胃腸炎	1 (0.32) <1 (0.32)>
ウイルス性腸炎	1 (0.32) <1 (0.32)>
医療機器関連感染	1 (0.32) <1 (0.32)>
ポリオーマウイルス関連腎症	1 (0.32) <1 (0.32)>
口腔ヘルペス	2 (0.63) <2 (0.63)>
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 (0.63)
胃癌	1 (0.32)
リンパ腫	1 (0.32)
血液およびリンパ系障害	5 (1.59)
貧血	2 (0.63)
汎血球減少症	1 (0.32)
血小板減少症	1 (0.32)
* リンパ管閉塞	1 (0.32)
免疫系障害	2 (0.63)
腎移植拒絶反応	2 (0.63)
代謝および栄養障害	45 (14.29)
糖尿病	2 (0.63)
高コレステロール血症	8 (2.54)
高トリグリセリド血症	1 (0.32)
脂質異常症	13 (4.13)
脂質代謝障害	1 (0.32)
* 食欲減退	2 (0.63)
高脂血症	22 (6.98)

MedDRA/J version (19.1)

* : 使用上の注意から予測できない (未知) 副作用

同一症例に同一事象 (PT) が複数回発現した場合は 1 件とカウントした

<>は副作用のうち感染症として収集, 報告されたもの

Table 3-27 特定使用成績調査における副作用・感染症の発現状況一覧表 (3/4)

調査施設数	27
調査症例数	315
副作用等の発現症例数	167 <38>
副作用等の発現件数	241 <40>
副作用等の発現症例率	53.02% <12.06%>
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例 (件数) 率 (%)
神経系障害	1 (0.32)
* 浮動性めまい	1 (0.32)
耳および迷路障害	1 (0.32)
* 耳鳴	1 (0.32)
心臓障害	3 (0.95)
* 心不全	1 (0.32)
* 動悸	1 (0.32)
心嚢液貯留	1 (0.32)
血管障害	7 (2.22)
高血圧	7 (2.22)
リンパ嚢腫	1 (0.32)
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	4 (1.27)
* 息詰まり	1 (0.32)
間質性肺疾患	2 (0.63)
* 肺障害	1 (0.32)
胃腸障害	47 (14.92)
アフタ性潰瘍	1 (0.32)
下痢	2 (0.63)
口内炎	43 (13.65)
嘔吐	1 (0.32)
肝胆道系障害	2 (0.63)
肝機能異常	2 (0.63)
皮膚および皮下組織障害	4 (1.27)
* アトピー性皮膚炎	1 (0.32)
薬疹	1 (0.32)
発疹	1 (0.32)
全身性皮膚疹	1 (0.32)
腎および尿路障害	22 (6.98)
蛋白尿	20 (6.35)
* 蛋白尿	1 (0.32)
腎機能障害	1 (0.32)
生殖系および乳房障害	2 (0.63)
* 不規則月経	2 (0.63)

MedDRA/J version (19.1)

* : 使用上の注意から予測できない (未知) 副作用
 同一症例に同一事象 (PT) が複数回発現した場合は 1 件とカウントした
 <>は副作用のうち感染症として収集, 報告されたもの

Table 3-28 特定使用成績調査における副作用・感染症の発現状況一覧表 (4/4)

調査施設数	27
調査症例数	315
副作用等の発現症例数	167 <38>
副作用等の発現件数	241 <40>
副作用等の発現症例率	53.02% <12.06%>
副作用等の種類	副作用等の種別発現症例 (件数) 率 (%)
一般・全身障害および投与部位の状態	28 (8.89)
随伴疾患悪化	1 (0.32)
顔面浮腫	1 (0.32)
* 異常感	1 (0.32)
全身性浮腫	1 (0.32)
治癒不良	4 (1.27)
倦怠感	1 (0.32)
* 倦怠感	4 (1.27)
浮腫	7 (2.22)
末梢性浮腫	11 (3.49)
発熱	1 (0.32)
臨床検査	12 (3.81)
血中クレアチニン増加	1 (0.32)
* C-反応性蛋白増加	1 (0.32)
薬物濃度増加	3 (0.95)
尿蛋白	2 (0.63)
白血球数減少	3 (0.95)
* 白血球数増加	1 (0.32)
尿中蛋白陽性	2 (0.63)
傷害, 中毒および処置合併症	3 (0.95)
* 動脈損傷	1 (0.32)
吻合不全	1 (0.32)
縫合関連合併症	1 (0.32)
尿路吻合部漏出	1 (0.32)

MedDRA/J version (19.1)

*: 使用上の注意から予測できない (未知) 副作用

同一症例に同一事象 (PT) が複数回発現した場合は1件とカウントした

<>は副作用のうち感染症として収集, 報告されたもの

3.5.2.2 発現時期別の副作用発現状況

安全性解析対象症例の発現時期別の副作用・感染症発現状況を [Table 3-29](#)~[Table 3-32](#) に示す。

副作用の多くは本剤投与後早期に発現し, 本剤投与開始 3 ヶ月未満の副作用発現症例率が 28.89% (91/315 例) と最も高かった。本調査で発現した副作用 241 件のうち, 約半数の 120 件が本剤投与開始 3 ヶ月未満に発現しており, 約 70% の 168 件が 6 ヶ月未満に発現していた。本剤投与期間が長くなるにしたがい, 副作用発現症例率が低下する傾向が認められた。投与初期に発現

した（3 ヶ月未満で他の全カテゴリの倍以上の発現率であった）副作用は「口内炎」，「高脂血症」，「末梢性浮腫」であった。

Table 3-29 発現時期別の副作用・感染症発現状況（1/4）

	本剤投与開始後の期間				
	3 ヶ月未満	3 ヶ月以上 6 ヶ月未満	6 ヶ月以上 1 年未満	1 年以上	不明
症例数	315	283	267	245	0
副作用等の発現症例数	91 <9>	42 <11>	34 <10>	33 <9>	0 <0>
副作用等の発現件数	120 <9>	48 <11>	38 <11>	35 <9>	0 <0>
副作用等の発現症例率	28.89% <2.86%>	14.84% <3.89%>	12.73% <3.75%>	13.47% <3.67%>	-
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例率（%）				
感染症および寄生虫症	9 (2.86) <9 (2.86)>	11 (3.89) <11 (3.89)>	10 (3.75) <10 (3.75)>	9 (3.67) <9 (3.67)>	-
蜂巣炎	1 (0.32) <1 (0.32)>	-	2 (0.75) <2 (0.75)>	-	-
サイトメガロウイルス感染	1 (0.32) <1 (0.32)>	-	1 (0.37) <1 (0.37)>	-	-
胃腸炎	2 (0.63) <2 (0.63)>	-	3 (1.12) <3 (1.12)>	-	-
歯肉炎	-	-	-	1 (0.41) <1 (0.41)>	-
単純ヘルペス	-	1 (0.35) <1 (0.35)>	-	-	-
帯状疱疹	1 (0.32) <1 (0.32)>	-	-	5 (2.04) <5 (2.04)>	-
インフルエンザ	-	1 (0.35) <1 (0.35)>	-	-	-
肺炎	-	-	-	2 (0.82) <2 (0.82)>	-
クラミジア性肺炎	-	-	-	1 (0.41) <1 (0.41)>	-
偽膜性大腸炎	1 (0.32) <1 (0.32)>	-	-	-	-
腎盂腎炎	-	-	1 (0.37) <1 (0.37)>	-	-
敗血症	-	1 (0.35) <1 (0.35)>	-	-	-

MedDRA/J version (19.1)

同一症例に同一事象（PT）が複数回発現した場合は1件とカウントした

<>は副作用のうち感染症として収集，報告されたもの

Table 3-30 発現時期別の副作用・感染症発現状況 (2/4)

	本剤投与開始後の期間				
	3ヵ月未満	3ヵ月以上 6ヵ月未満	6ヵ月以上 1年未満	1年以上	不明
症例数	315	283	267	245	0
副作用等の発現症例数	91 <9>	42 <11>	34 <10>	33 <9>	0 <0>
副作用等の発現件数	120 <9>	48 <11>	38 <11>	35 <9>	0 <0>
副作用等の発現症例率	28.89% <2.86%>	14.84% <3.89%>	12.73% <3.75%>	13.47% <3.67%>	-
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例率 (%)				
扁桃炎	-	-	1 (0.37) <1 (0.37)>	-	-
尿路感染	1 (0.32) <1 (0.32)>	1 (0.35) <1 (0.35)>	1 (0.37) <1 (0.37)>	-	-
腰筋膿瘍	-	-	1 (0.37) <1 (0.37)>	-	-
アデノウイルス性出血性膀胱炎	-	1 (0.35) <1 (0.35)>	-	-	-
アデノウイルス感染	-	1 (0.35) <1 (0.35)>	1 (0.37) <1 (0.37)>	-	-
細菌性肺炎	1 (0.32) <1 (0.32)>	-	-	-	-
細菌性胃腸炎	-	1 (0.35) <1 (0.35)>	-	-	-
ウイルス性腸炎	-	1 (0.35) <1 (0.35)>	-	-	-
医療機器関連感染	1 (0.32) <1 (0.32)>	-	-	-	-
ポリオマウイルス関連腎症	-	1 (0.35) <1 (0.35)>	-	-	-
口腔ヘルペス	-	2 (0.71) <2 (0.71)>	-	-	-
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	-	-	1 (0.37)	1 (0.41)	-
胃癌	-	-	-	1 (0.41)	-
リンパ腫	-	-	1 (0.37)	-	-
血液およびリンパ系障害	2 (0.63)	-	1 (0.37)	2 (0.82)	-
貧血	1 (0.32)	-	-	1 (0.41)	-
汎血球減少症	1 (0.32)	-	-	-	-
血小板減少症	-	-	-	1 (0.41)	-
リンパ管閉塞	-	-	1 (0.37)	-	-
免疫系障害	-	1 (0.35)	1 (0.37)	-	-
腎移植拒絶反応	-	1 (0.35)	1 (0.37)	-	-

MedDRA/J version (19.1)

同一症例に同一事象（PT）が複数回発現した場合は1件とカウントした
<>は副作用のうち感染症として収集、報告されたもの

Table 3-31 発現時期別の副作用・感染症発現状況 (3/4)

	本剤投与開始後の期間				
	3 ヶ月未満	3 ヶ月以上 6 ヶ月未満	6 ヶ月以上 1 年未満	1 年以上	不明
症例数	315	283	267	245	0
副作用等の発現症例数	91 <9>	42 <11>	34 <10>	33 <9>	0 <0>
副作用等の発現件数	120 <9>	48 <11>	38 <11>	35 <9>	0 <0>
副作用等の発現症例率	28.89% <2.86%>	14.84% <3.89%>	12.73% <3.75%>	13.47% <3.67%>	-
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例率 (%)				
代謝および栄養障害	24 (7.62)	8 (2.83)	11 (4.12)	3 (1.22)	-
糖尿病	1 (0.32)	-	1 (0.37)	-	-
高コレステロール血症	4 (1.27)	2 (0.71)	2 (0.75)	-	-
高トリグリセリド血症	1 (0.32)	-	-	-	-
脂質異常症	6 (1.90)	2 (0.71)	4 (1.50)	1 (0.41)	-
脂質代謝障害	1 (0.32)	-	-	-	-
食欲減退	1 (0.32)	1 (0.35)	-	-	-
高脂血症	13 (4.13)	3 (1.06)	4 (1.50)	2 (0.82)	-
神経系障害	-	1 (0.35)	-	-	-
浮動性めまい	-	1 (0.35)	-	-	-
耳および迷路障害	1 (0.32)	-	-	-	-
耳鳴	1 (0.32)	-	-	-	-
心臓障害	3 (0.95)	-	-	-	-
心不全	1 (0.32)	-	-	-	-
動悸	1 (0.32)	-	-	-	-
心嚢液貯留	1 (0.32)	-	-	-	-
血管障害	4 (1.27)	3 (1.06)	-	1 (0.41)	-
高血圧	3 (0.95)	3 (1.06)	-	1 (0.41)	-
リンパ嚢腫	1 (0.32)	-	-	-	-
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.32)	1 (0.35)	1 (0.37)	1 (0.41)	-
息詰まり	1 (0.32)	-	-	-	-
間質性肺疾患	-	-	1 (0.37)	1 (0.41)	-
肺障害	-	1 (0.35)	-	-	-
胃腸障害	32 (10.16)	7 (2.47)	3 (1.12)	5 (2.04)	-
アフタ性潰瘍	-	-	-	1 (0.41)	-
下痢	2 (0.63)	-	-	-	-
口内炎	30 (9.52)	6 (2.12)	3 (1.12)	4 (1.63)	-
嘔吐	-	1 (0.35)	-	-	-
肝胆道系障害	1 (0.32)	-	-	1 (0.41)	-
肝機能異常	1 (0.32)	-	-	1 (0.41)	-
皮膚および皮下組織障害	3 (0.95)	1 (0.35)	-	-	-
アトピー性皮膚炎	-	1 (0.35)	-	-	-
薬疹	1 (0.32)	-	-	-	-
発疹	1 (0.32)	-	-	-	-
全身性皮膚疹	1 (0.32)	-	-	-	-

MedDRA/J version (19.1)

同一症例に同一事象 (PT) が複数回発現した場合は 1 件とカウントした

<>は副作用のうち感染症として収集, 報告されたもの

Table 3-32 発現時期別の副作用・感染症発現状況 (4/4)

	本剤投与開始後の期間				
	3ヵ月未満	3ヵ月以上 6ヵ月未満	6ヵ月以上 1年未満	1年以上	不明
症例数	315	283	267	245	0
副作用等の発現症例数	91 <9>	42 <11>	34 <10>	33 <9>	0 <0>
副作用等の発現件数	120 <9>	48 <11>	38 <11>	35 <9>	0 <0>
副作用等の発現症例率	28.89% <2.86%>	14.84% <3.89%>	12.73% <3.75%>	13.47% <3.67%>	-
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例率 (%)				
腎および尿路障害	8 (2.54)	9 (3.18)	2 (0.75)	3 (1.22)	-
蛋白尿	8 (2.54)	8 (2.83)	2 (0.75)	3 (1.22)	-
腎機能障害	-	1 (0.35)	-	-	-
生殖系および乳房障害	-	1 (0.35)	-	1 (0.41)	-
不規則月経	-	1 (0.35)	-	1 (0.41)	-
一般・全身障害および投与部位の状態	15 (4.76)	5 (1.77)	5 (1.87)	5 (2.04)	-
随伴疾患悪化	-	-	1 (0.37)	-	-
顔面浮腫	1 (0.32)	-	-	-	-
異常感	1 (0.32)	-	-	-	-
全身性浮腫	1 (0.32)	-	-	-	-
治癒不良	2 (0.63)	-	-	2 (0.82)	-
倦怠感	2 (0.63)	1 (0.35)	2 (0.75)	-	-
浮腫	3 (0.95)	3 (1.06)	-	1 (0.41)	-
末梢性浮腫	6 (1.90)	1 (0.35)	2 (0.75)	2 (0.82)	-
発熱	1 (0.32)	-	-	-	-
臨床検査	8 (2.54)	-	1 (0.37)	3 (1.22)	-
血中クレアチニン増加	-	-	-	1 (0.41)	-
C-反応性蛋白増加	1 (0.32)	-	-	-	-
薬物濃度増加	2 (0.63)	-	-	1 (0.41)	-
尿蛋白	1 (0.32)	-	1 (0.37)	-	-
白血球数減少	2 (0.63)	-	-	1 (0.41)	-
白血球数増加	1 (0.32)	-	-	-	-
尿中蛋白陽性	2 (0.63)	-	-	-	-
傷害、中毒および処置合併症	2 (0.63)	-	1 (0.37)	-	-
動脈損傷	-	-	1 (0.37)	-	-
吻合不全	1 (0.32)	-	-	-	-
縫合関連合併症	1 (0.32)	-	-	-	-
尿路吻合部漏出	1 (0.32)	-	-	-	-

MedDRA/J version (19.1)

同一症例に同一事象 (PT) が複数回発現した場合は1件とカウントした
<>は副作用のうち感染症として収集, 報告されたもの

3.5.2.3 移植後経過期間別の患者集団の副作用発現状況

移植後経過期間別の患者集団の副作用・感染症発現状況を [Table 3-33](#)～[Table 3-40](#) に示す。移植後経過期間別で、著しく副作用発現症例率が高い期間は認められず、本剤投与開始時の移植後経過期間の違いによる副作用発現症例率の違いはなかったが、10年以上の患者集団で感染症の発現症例率がやや高かった。

Table 3-33 移植後経過期間別の副作用・感染症の発現状況 (1/8)

時 期	移植後経過期間*1別の患者集団							
	1ヵ月未満	1ヵ月以上 6ヵ月未満	6ヵ月以上 1年未満	1年以上 3年未満	3年以上 5年未満	5年以上 10年未満	10年以上	不明
症例数	108	32	18	58	25	39	35	0
副作用等の発現症例数	54 <13>	14 <4>	11 <2>	33 <5>	10 <2>	23 <5>	22 <7>	-
副作用等の発現件数	77 <13>	24 <5>	13 <2>	46 <5>	16 <2>	34 <5>	31 <8>	-
副作用等の発現症例率	50.00% <12.04%>	43.75% <12.50%>	61.11% <11.11%>	56.90% <8.62%>	40.00% <8.00%>	58.97% <12.82%>	62.86% <20.00%>	- -
副作用等の種類	副作用等の種別別発現症例率 (%)							
感染症および寄生虫症	13 (12.04) <13 (12.04)>	4 (12.50) <4 (12.50)>	2 (11.11) <2 (11.11)>	5 (8.62) <5 (8.62)>	2 (8.00) <2 (8.00)>	5 (12.82) <5 (12.82)>	7 (20.00) <7 (20.00)>	-
蜂巣炎	-	1 (3.13) <1 (3.13)>	-	-	-	-	2 (5.71) <2 (5.71)>	-
サイトメガロウイルス感染	2 (1.85) <2 (1.85)>	-	-	-	-	-	-	-
胃腸炎	1 (0.93) <1 (0.93)>	-	-	-	1 (4.00) <1 (4.00)>	-	3 (8.57) <3 (8.57)>	-
歯肉炎	1 (0.93) <1 (0.93)>	-	-	-	-	-	-	-
単純ヘルペス	-	1 (3.13) <1 (3.13)>	-	-	-	-	-	-
帯状疱疹	3 (2.78) <3 (2.78)>	-	1 (5.56) <1 (5.56)>	2 (3.45) <2 (3.45)>	-	-	-	-

MedDRA/J version (19.1)

同一症例に同一事象 (PT) が複数回発現した場合は1件とカウントした

<>は副作用のうち感染症として収集、報告されたもの

*1 移植後経過期間 (移植から本剤投与開始までの期間) は以下の計算式で算出した。なお、「投与開始日」が「腎移植日」より前の日付の場合、層別分類は「1ヵ月未満」に含めた。

移植後経過期間 = (「投与開始日」 - 「腎移植日」 + 1) / 30

Table 3-34 移植後経過期間別の副作用・感染症の発現状況 (2/8)

時 期	移植後経過期間*1別の患者集団							
	1 ヶ月未満	1 ヶ月以上 6 ヶ月未満	6 ヶ月以上 1 年未満	1 年以上 3 年未満	3 年以上 5 年未満	5 年以上 10 年未満	10 年以上	不明
症例数	108	32	18	58	25	39	35	0
副作用等の発現症例数	54 <13>	14 <4>	11 <2>	33 <5>	10 <2>	23 <5>	22 <7>	-
副作用等の発現件数	77 <13>	24 <5>	13 <2>	46 <5>	16 <2>	34 <5>	31 <8>	-
副作用等の発現症例率	50.00% <12.04%>	43.75% <12.50%>	61.11% <11.11%>	56.90% <8.62%>	40.00% <8.00%>	58.97% <12.82%>	62.86% <20.00%>	- -
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例率 (%)							
インフルエンザ	-	-	-	-	-	1 (2.56) <1 (2.56)>	-	-
肺炎	1 (0.93) <1 (0.93)>	1 (3.13) <1 (3.13)>	-	-	-	-	-	-
クラミジア性肺炎	-	-	-	1 (1.72) <1 (1.72)>	-	-	-	-
偽膜性大腸炎	1 (0.93) <1 (0.93)>	-	-	-	-	-	-	-
腎盂腎炎	1 (0.93) <1 (0.93)>	-	-	-	-	-	-	-
敗血症	-	-	1 (5.56) <1 (5.56)>	-	-	-	-	-
扁桃炎	-	-	-	-	-	-	1 (2.86) <1 (2.86)>	-
尿路感染	1 (0.93) <1 (0.93)>	1 (3.13) <1 (3.13)>	-	-	-	1 (2.56) <1 (2.56)>	-	-
腰筋膿瘍	-	-	-	-	1 (4.00) <1 (4.00)>	-	-	-

MedDRA/J version (19.1)

同一症例に同一事象 (PT) が複数回発現した場合は 1 件とカウントした

<>は副作用のうち感染症として収集, 報告されたもの

*1 移植後経過期間 (移植から本剤投与開始までの期間) は以下の計算式で算出した。なお, 「投与開始日」が「腎移植日」より前の日付の場合, 層別分類は「1 ヶ月未満」に含めた。

移植後経過期間 = (「投与開始日」 - 「腎移植日」 + 1) / 30

Table 3-35 移植後経過期間別の副作用・感染症の発現状況 (3/8)

時 期	移植後経過期間*1別の患者集団							
	1ヵ月未満	1ヵ月以上 6ヵ月未満	6ヵ月以上 1年未満	1年以上 3年未満	3年以上 5年未満	5年以上 10年未満	10年以上	不明
症例数	108	32	18	58	25	39	35	0
副作用等の発現症例数	54 <13>	14 <4>	11 <2>	33 <5>	10 <2>	23 <5>	22 <7>	-
副作用等の発現件数	77 <13>	24 <5>	13 <2>	46 <5>	16 <2>	34 <5>	31 <8>	-
副作用等の発現症例率	50.00% <12.04%>	43.75% <12.50%>	61.11% <11.11%>	56.90% <8.62%>	40.00% <8.00%>	58.97% <12.82%>	62.86% <20.00%>	- -
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例率 (%)							
アデノウイルス性出血性膀胱炎	-	-	-	1 (1.72) <1 (1.72)>	-	-	-	-
アデノウイルス感染	-	1 (3.13) <1 (3.13)>	-	1 (1.72) <1 (1.72)>	-	-	-	-
細菌性肺炎	-	-	-	-	-	1 (2.56) <1 (2.56)>	-	-
細菌性胃腸炎	-	-	-	-	-	1 (2.56) <1 (2.56)>	-	-
ウイルス性腸炎	-	-	-	-	-	1 (2.56) <1 (2.56)>	-	-
医療機器関連感染	1 (0.93) <1 (0.93)>	-	-	-	-	-	-	-
ポリオーマウイルス関連腎症	1 (0.93) <1 (0.93)>	-	-	-	-	-	-	-
口腔ヘルペス	-	-	-	-	-	-	2 (5.71) <2 (5.71)>	-

MedDRA/J version (19.1)

同一症例に同一事象 (PT) が複数回発現した場合は1件とカウントした

<>は副作用のうち感染症として収集、報告されたもの

*1 移植後経過期間 (移植から本剤投与開始までの期間) は以下の計算式で算出した。なお、「投与開始日」が「腎移植日」より前の日付の場合、層別分類は「1ヵ月未満」に含めた。

移植後経過期間 = (「投与開始日」 - 「腎移植日」 + 1) / 30

Table 3-36 移植後経過期間別の副作用・感染症の発現状況 (4/8)

時 期	移植後経過期間*1別の患者集団							
	1ヵ月未満	1ヵ月以上 6ヵ月未満	6ヵ月以上 1年未満	1年以上 3年未満	3年以上 5年未満	5年以上 10年未満	10年以上	不明
症例数	108	32	18	58	25	39	35	0
副作用等の発現症例数	54 <13>	14 <4>	11 <2>	33 <5>	10 <2>	23 <5>	22 <7>	-
副作用等の発現件数	77 <13>	24 <5>	13 <2>	46 <5>	16 <2>	34 <5>	31 <8>	-
副作用等の発現症例率	50.00% <12.04%>	43.75% <12.50%>	61.11% <11.11%>	56.90% <8.62%>	40.00% <8.00%>	58.97% <12.82%>	62.86% <20.00%>	- -
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例率 (%)							
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	-	-	-	-	-	2 (5.13)	-	-
胃癌	-	-	-	-	-	1 (2.56)	-	-
リンパ腫	-	-	-	-	-	1 (2.56)	-	-
血液およびリンパ系障害	1 (0.93)	-	1 (5.56)	2 (3.45)	-	1 (2.56)	-	-
貧血	1 (0.93)	-	-	1 (1.72)	-	-	-	-
汎血球減少症	-	-	1 (5.56)	-	-	-	-	-
血小板減少症	-	-	-	-	-	1 (2.56)	-	-
リンパ管閉塞	-	-	-	1 (1.72)	-	-	-	-
免疫系障害	1 (0.93)	-	1 (5.56)	-	-	-	-	-
腎移植拒絶反応	1 (0.93)	-	1 (5.56)	-	-	-	-	-
代謝および栄養障害	13 (12.04)	8 (25.00)	4 (22.22)	10 (17.24)	3 (12.00)	6 (15.38)	1 (2.86)	-
糖尿病	1 (0.93)	-	-	-	-	-	1 (2.86)	-
高コレステロール血症	4 (3.70)	2 (6.25)	-	1 (1.72)	-	1 (2.56)	-	-
高トリグリセリド血症	1 (0.93)	-	-	-	-	-	-	-
脂質異常症	2 (1.85)	2 (6.25)	-	4 (6.90)	2 (8.00)	3 (7.69)	-	-
脂質代謝障害	-	1 (3.13)	-	-	-	-	-	-

MedDRA/J version (19.1)

同一症例に同一事象（PT）が複数回発現した場合は1件とカウントした

<>は副作用のうち感染症として収集、報告されたもの

*1 移植後経過期間（移植から本剤投与開始までの期間）は以下の計算式で算出した。なお、「投与開始日」が「腎移植日」より前の日付の場合、層別分類は「1ヵ月未満」に含めた。

移植後経過期間 = (「投与開始日」 - 「腎移植日」 + 1) / 30

Table 3-37 移植後経過期間別の副作用・感染症の発現状況 (5/8)

時 期	移植後経過期間*1別の患者集団							
	1ヵ月未満	1ヵ月以上 6ヵ月未満	6ヵ月以上 1年未満	1年以上 3年未満	3年以上 5年未満	5年以上 10年未満	10年以上	不明
症例数	108	32	18	58	25	39	35	0
副作用等の発現症例数	54 <13>	14 <4>	11 <2>	33 <5>	10 <2>	23 <5>	22 <7>	-
副作用等の発現件数	77 <13>	24 <5>	13 <2>	46 <5>	16 <2>	34 <5>	31 <8>	-
副作用等の発現症例率	50.00% <12.04%>	43.75% <12.50%>	61.11% <11.11%>	56.90% <8.62%>	40.00% <8.00%>	58.97% <12.82%>	62.86% <20.00%>	-
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例率 (%)							
食欲減退	-	-	-	-	1 (4.00)	1 (2.56)	-	-
高脂血症	6 (5.56)	5 (15.63)	4 (22.22)	5 (8.62)	-	1 (2.56)	1 (2.86)	-
神経系障害	-	-	-	-	1 (4.00)	-	-	-
浮動性めまい	-	-	-	-	1 (4.00)	-	-	-
耳および迷路障害	-	-	1 (5.56)	-	-	-	-	-
耳鳴	-	-	1 (5.56)	-	-	-	-	-
心臓障害	1 (0.93)	1 (3.13)	-	1 (1.72)	-	-	-	-
心不全	-	1 (3.13)	-	-	-	-	-	-
動悸	-	-	-	1 (1.72)	-	-	-	-
心嚢液貯留	1 (0.93)	-	-	-	-	-	-	-
血管障害	7 (6.48)	-	-	-	-	-	-	-
高血圧	7 (6.48)	-	-	-	-	-	-	-
リンパ嚢腫	1 (0.93)	-	-	-	-	-	-	-
呼吸器、胸郭および縦隔障害	-	1 (3.13)	-	3 (5.17)	-	-	-	-
息詰まり	-	-	-	1 (1.72)	-	-	-	-
間質性肺疾患	-	1 (3.13)	-	1 (1.72)	-	-	-	-
肺障害	-	-	-	1 (1.72)	-	-	-	-

MedDRA/J version (19.1)

同一症例に同一事象 (PT) が複数回発現した場合は1件とカウントした

<>は副作用のうち感染症として収集、報告されたもの

*1 移植後経過期間 (移植から本剤投与開始までの期間) は以下の計算式で算出した。なお、「投与開始日」が「腎移植日」より前の日付の場合、層別分類は「1ヵ月未満」に含めた。

移植後経過期間 = (「投与開始日」 - 「腎移植日」 + 1) / 30

Table 3-38 移植後経過期間別の副作用・感染症の発現状況 (6/8)

時 期	移植後経過期間*1別の患者集団							
	1 ヶ月未満	1 ヶ月以上 6 ヶ月未満	6 ヶ月以上 1 年未満	1 年以上 3 年未満	3 年以上 5 年未満	5 年以上 10 年未満	10 年以上	不明
症例数	108	32	18	58	25	39	35	0
副作用等の発現症例数	54 <13>	14 <4>	11 <2>	33 <5>	10 <2>	23 <5>	22 <7>	-
副作用等の発現件数	77 <13>	24 <5>	13 <2>	46 <5>	16 <2>	34 <5>	31 <8>	-
副作用等の発現症例率	50.00% <12.04%>	43.75% <12.50%>	61.11% <11.11%>	56.90% <8.62%>	40.00% <8.00%>	58.97% <12.82%>	62.86% <20.00%>	- -
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例率 (%)							
胃腸障害	13 (12.04)	2 (6.25)	3 (16.67)	9 (15.52)	6 (24.00)	7 (17.95)	7 (20.00)	-
アфта性潰瘍	1 (0.93)	-	-	-	-	-	-	-
下痢	-	-	-	-	-	1 (2.56)	1 (2.86)	-
口内炎	12 (11.11)	2 (6.25)	3 (16.67)	9 (15.52)	5 (20.00)	6 (15.38)	6 (17.14)	-
嘔吐	-	-	-	-	1 (4.00)	-	-	-
肝胆道系障害	1 (0.93)	-	-	1 (1.72)	-	-	-	-
肝機能異常	1 (0.93)	-	-	1 (1.72)	-	-	-	-
皮膚および皮下組織障害	-	-	-	1 (1.72)	1 (4.00)	-	2 (5.71)	-
アトピー性皮膚炎	-	-	-	-	-	-	1 (2.86)	-
薬疹	-	-	-	-	-	-	1 (2.86)	-
発疹	-	-	-	1 (1.72)	-	-	-	-
全身性発疹	-	-	-	-	1 (4.00)	-	-	-
腎および尿路障害	9 (8.33)	1 (3.13)	1 (5.56)	3 (5.17)	-	3 (7.69)	5 (14.29)	-
蛋白尿	9 (8.33)	1 (3.13)	1 (5.56)	3 (5.17)	-	3 (7.69)	4 (11.43)	-
腎機能障害	-	-	-	-	-	-	1 (2.86)	-

MedDRA/J version (19.1)

同一症例に同一事象 (PT) が複数回発現した場合は 1 件とカウントした

<>は副作用のうち感染症として収集、報告されたもの

*1 移植後経過期間 (移植から本剤投与開始までの期間) は以下の計算式で算出した。なお、「投与開始日」が「腎移植日」より前の日付の場合、層別分類は「1 ヶ月未満」に含めた。

移植後経過期間 = (「投与開始日」 - 「腎移植日」 + 1) / 30

Table 3-39 移植後経過期間別の副作用・感染症の発現状況 (7/8)

時 期	移植後経過期間*1別の患者集団							
	1 ヶ月未満	1 ヶ月以上 6 ヶ月未満	6 ヶ月以上 1 年未満	1 年以上 3 年未満	3 年以上 5 年未満	5 年以上 10 年未満	10 年以上	不明
症例数	108	32	18	58	25	39	35	0
副作用等の発現症例数	54 <13>	14 <4>	11 <2>	33 <5>	10 <2>	23 <5>	22 <7>	-
副作用等の発現件数	77 <13>	24 <5>	13 <2>	46 <5>	16 <2>	34 <5>	31 <8>	-
副作用等の発現症例率	50.00% <12.04%>	43.75% <12.50%>	61.11% <11.11%>	56.90% <8.62%>	40.00% <8.00%>	58.97% <12.82%>	62.86% <20.00%>	- -
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例率 (%)							
生殖系および乳房障害	-	-	-	-	1 (4.00)	1 (2.56)	-	-
不規則月経	-	-	-	-	1 (4.00)	1 (2.56)	-	-
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (6.48)	3 (9.38)	-	7 (12.07)	2 (8.00)	6 (15.38)	3 (8.57)	-
随伴疾患悪化	-	-	-	1 (1.72)	-	-	-	-
顔面浮腫	-	-	-	1 (1.72)	-	-	-	-
異常感	-	-	-	-	-	-	1 (2.86)	-
全身性浮腫	1 (0.93)	-	-	-	-	-	-	-
治癒不良	4 (3.70)	-	-	-	-	-	-	-
倦怠感	1 (0.93)	-	-	2 (3.45)	-	2 (5.13)	-	-
浮腫	1 (0.93)	1 (3.13)	-	2 (3.45)	-	3 (7.69)	-	-
末梢性浮腫	-	2 (6.25)	-	3 (5.17)	2 (8.00)	2 (5.13)	2 (5.71)	-
発熱	1 (0.93)	-	-	-	-	-	-	-
臨床検査	4 (3.70)	1 (3.13)	-	1 (1.72)	-	2 (5.13)	4 (11.43)	-
血中クレアチニン増加	-	-	-	-	-	-	1 (2.86)	-
C-反応性蛋白増加	-	-	-	1 (1.72)	-	-	-	-
薬物濃度増加	2 (1.85)	-	-	-	-	1 (2.56)	-	-

MedDRA/J version (19.1)

同一症例に同一事象 (PT) が複数回発現した場合は 1 件とカウントした

<>は副作用のうち感染症として収集、報告されたもの

*1 移植後経過期間 (移植から本剤投与開始までの期間) は以下の計算式で算出した。なお、「投与開始日」が「腎移植日」より前の日付の場合、層別分類は「1 ヶ月未満」に含めた。

移植後経過期間 = (「投与開始日」 - 「腎移植日」 + 1) / 30

Table 3-40 移植後経過期間別の副作用・感染症の発現状況 (8/8)

時 期	移植後経過期間*1別の患者集団							
	1ヵ月未満	1ヵ月以上 6ヵ月未満	6ヵ月以上 1年未満	1年以上 3年未満	3年以上 5年未満	5年以上 10年未満	10年以上	不明
症例数	108	32	18	58	25	39	35	0
副作用等の発現症例数	54 <13>	14 <4>	11 <2>	33 <5>	10 <2>	23 <5>	22 <7>	-
副作用等の発現件数	77 <13>	24 <5>	13 <2>	46 <5>	16 <2>	34 <5>	31 <8>	-
副作用等の発現症例率	50.00% <12.04%>	43.75% <12.50%>	61.11% <11.11%>	56.90% <8.62%>	40.00% <8.00%>	58.97% <12.82%>	62.86% <20.00%>	-
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例率 (%)							
尿蛋白	-	-	-	-	-	1 (2.56)	1 (2.86)	-
白血球数減少	1 (0.93)	1 (3.13)	-	-	-	-	1 (2.86)	-
白血球数増加	-	-	-	1 (1.72)	-	-	-	-
尿中蛋白陽性	1 (0.93)	-	-	-	-	-	1 (2.86)	-
傷害, 中毒および処置合併症	3 (2.78)	-	-	-	-	-	-	-
動脈損傷	1 (0.93)	-	-	-	-	-	-	-
吻合不全	1 (0.93)	-	-	-	-	-	-	-
縫合関連合併症	1 (0.93)	-	-	-	-	-	-	-
尿路吻合部漏出	1 (0.93)	-	-	-	-	-	-	-

MedDRA/J version (19.1)

同一症例に同一事象 (PT) が複数回発現した場合は1件とカウントした

<>は副作用のうち感染症として収集, 報告されたもの

*1 移植後経過期間 (移植から本剤投与開始までの期間) は以下の計算式で算出した。なお, 「投与開始日」が「腎移植日」より前の日付の場合, 層別分類は「1ヵ月未満」に含めた。

移植後経過期間 = (「投与開始日」 - 「腎移植日」 + 1) / 30

3.5.3 死亡例

安全性解析対象症例 315 例のうち、安全性解析対象期間に死亡に至った症例は 3 例であった。すべての死亡症例で、死亡に至った有害事象と本剤との因果関係は関連なしと判断された。以下に各症例の概要を、死亡に至った有害事象とともに示す。

- 症例 14

【麻痺性イレウス】56 歳男性，原疾患：その他，合併症：なし

本事象は本剤投与開始 584 日目に発現し，発現 3 日目に死亡に至った。本剤との因果関係はなしと判断された。本剤以外の要因は原疾患／合併症であった。

- 症例 15

【脳出血】68 歳男性，原疾患：糖尿病性腎症，合併症：糖尿病，狭心症

本事象は本剤投与開始 274 日目に発現し，発現 2 日目に死亡に至った。本剤との因果関係はなしと判断された。本剤以外の要因はなかった。

- 症例 16

【血液量減少性ショック】45 歳女性，原疾患：その他，合併症：子宮腺筋症

本事象は本剤投与開始 694 日目に発現し，発現当日に死亡に至った。本剤との因果関係はなしと判断された。本剤以外の要因は原疾患／合併症であった。

3.5.4 重点調査項目及び注目すべき調査項目

本剤投与により発現の可能性が否定できない重要な特定又は潜在的なリスクについて長期投与時の発現状況を観察するため，本調査の重点調査項目として悪性腫瘍，間質性肺疾患，感染症，血栓塞栓性事象（移植腎血栓症，血栓性微小血管症／血栓性血小板減少性紫斑病／溶血性尿毒症症候群），腎機能異常（CNI 毒性），蛋白尿，浮腫，脂質代謝異常，移植後糖尿病，男性性腺機能低下，創傷治癒不良，口内炎／口腔内潰瘍，心血管系疾患（狭心症，心筋虚血，急性心筋梗塞，発症時期不明な心筋梗塞，心筋梗塞，突然死）を，注目すべき調査項目として肝障害を設定した。

安全性解析対象症例及び併用 CNI 別患者集団の有害事象，重篤な有害事象及び副作用発現状況をそれぞれ Table 3-41～Table 3-46 に示す。

また，重点調査項目及び注目すべき調査項目ごとに特筆すべき事項を記述する。

Table 3-41 重点調査項目及び注目すべき調査項目の有害事象、重篤な有害事象及び副作用発現状況（安全性解析対象症例）（1/3）

重点調査項目及び注目すべき調査項目	安全性解析対象 (N=315)					
	有害事象		重篤な有害事象		副作用	
	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)
計	163	(51.75)	45	(14.29)	146	(46.35)
悪性腫瘍	7	(2.22)	7	(2.22)	2	(0.63)
乳癌	2	(0.63)	2	(0.63)	0	(0.00)
胃癌	1	(0.32)	1	(0.32)	1	(0.32)
肺癌第4期，細胞タイプ不明	1	(0.32)	1	(0.32)	0	(0.00)
リンパ腫	1	(0.32)	1	(0.32)	1	(0.32)
腎癌	1	(0.32)	1	(0.32)	0	(0.00)
エプスタイン・バーウイルス関連リンパ腫	1	(0.32)	1	(0.32)	0	(0.00)
間質性肺疾患	2	(0.63)	1	(0.32)	2	(0.63)
間質性肺疾患	2	(0.63)	1	(0.32)	2	(0.63)
感染症	49	(15.56)	26	(8.25)	38	(12.06)
蜂巣炎	3	(0.95)	2	(0.63)	3	(0.95)
膀胱炎	1	(0.32)	0	(0.00)	0	(0.00)
サイトメガロウイルス感染	3	(0.95)	0	(0.00)	2	(0.63)
胃腸炎	6	(1.90)	3	(0.95)	5	(1.59)
歯肉炎	1	(0.32)	0	(0.00)	1	(0.32)
単純ヘルペス	1	(0.32)	0	(0.00)	1	(0.32)
帯状疱疹	6	(1.90)	1	(0.32)	6	(1.90)
インフルエンザ	2	(0.63)	0	(0.00)	1	(0.32)
中耳炎	1	(0.32)	1	(0.32)	0	(0.00)
肺炎	5	(1.59)	4	(1.27)	2	(0.63)
クラミジア性肺炎	1	(0.32)	0	(0.00)	1	(0.32)
偽膜性大腸炎	1	(0.32)	1	(0.32)	1	(0.32)
腎盂腎炎	1	(0.32)	1	(0.32)	1	(0.32)
急性腎盂腎炎	1	(0.32)	1	(0.32)	0	(0.00)
敗血症	1	(0.32)	1	(0.32)	1	(0.32)
敗血症性ショック	1	(0.32)	1	(0.32)	0	(0.00)
扁桃炎	1	(0.32)	1	(0.32)	1	(0.32)
尿路感染	3	(0.95)	2	(0.63)	3	(0.95)
ウイルス性上気道感染	1	(0.32)	0	(0.00)	0	(0.00)
創傷感染	1	(0.32)	0	(0.00)	0	(0.00)
腰筋膿瘍	1	(0.32)	1	(0.32)	1	(0.32)
アデノウイルス性出血性膀胱炎	1	(0.32)	1	(0.32)	1	(0.32)
アデノウイルス感染	2	(0.63)	1	(0.32)	2	(0.63)
細菌性肺炎	2	(0.63)	1	(0.32)	1	(0.32)
細菌性胃腸炎	1	(0.32)	1	(0.32)	1	(0.32)
肺感染	1	(0.32)	1	(0.32)	0	(0.00)

MedDRA/J version (19.1)

Table 3-42 重点調査項目及び注目すべき調査項目の有害事象、重篤な有害事象及び副作用発現状況（安全性解析対象症例）（2/3）

重点調査項目及び注目すべき調査項目	安全性解析対象 (N=315)					
	有害事象		重篤な有害事象		副作用	
	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)
ウイルス性腸炎	1	(0.32)	0	(0.00)	1	(0.32)
医療機器関連感染	1	(0.32)	1	(0.32)	1	(0.32)
細菌性腸炎	1	(0.32)	0	(0.00)	0	(0.00)
ポリオマウイルス関連腎症	1	(0.32)	0	(0.00)	1	(0.32)
口腔ヘルペス	2	(0.63)	0	(0.00)	2	(0.63)
エプスタイン・バーウイルス関連リンパ腫	1	(0.32)	1	(0.32)	0	(0.00)
血栓塞栓性事象	4	(1.27)	3	(0.95)	0	(0.00)
肺塞栓症	1	(0.32)	1	(0.32)	0	(0.00)
腎動脈血栓症	1	(0.32)	1	(0.32)	0	(0.00)
深部静脈血栓症	1	(0.32)	0	(0.00)	0	(0.00)
腎移植不全	1	(0.32)	1	(0.32)	0	(0.00)
蛋白尿	27	(8.57)	1	(0.32)	25	(7.94)
尿蛋白	2	(0.63)	0	(0.00)	2	(0.63)
蛋白尿	22	(6.98)	1	(0.32)	21	(6.67)
尿中蛋白陽性	3	(0.95)	0	(0.00)	2	(0.63)
浮腫	21	(6.67)	1	(0.32)	19	(6.03)
息詰まり	1	(0.32)	0	(0.00)	1	(0.32)
顔面浮腫	1	(0.32)	0	(0.00)	1	(0.32)
全身性浮腫	1	(0.32)	0	(0.00)	1	(0.32)
浮腫	7	(2.22)	0	(0.00)	7	(2.22)
末梢性浮腫	13	(4.13)	1	(0.32)	11	(3.49)
脂質代謝異常	43	(13.65)	0	(0.00)	42	(13.33)
高コレステロール血症	9	(2.86)	0	(0.00)	8	(2.54)
高トリグリセリド血症	1	(0.32)	0	(0.00)	1	(0.32)
脂質異常症	13	(4.13)	0	(0.00)	13	(4.13)
脂質代謝障害	1	(0.32)	0	(0.00)	1	(0.32)
高脂血症	23	(7.30)	0	(0.00)	22	(6.98)
移植後糖尿病	3	(0.95)	1	(0.32)	2	(0.63)
糖尿病	3	(0.95)	1	(0.32)	2	(0.63)
創傷治癒不良	15	(4.76)	9	(2.86)	11	(3.49)
動脈損傷	1	(0.32)	1	(0.32)	1	(0.32)
吻合不全	1	(0.32)	1	(0.32)	1	(0.32)
治癒不良	4	(1.27)	3	(0.95)	4	(1.27)
腎移植拒絶反応	2	(0.63)	0	(0.00)	2	(0.63)
大腸穿孔	1	(0.32)	1	(0.32)	0	(0.00)
心嚢液貯留	1	(0.32)	1	(0.32)	1	(0.32)
気胸	1	(0.32)	1	(0.32)	0	(0.00)

Table 3-43 重点調査項目及び注目すべき調査項目の有害事象, 重篤な有害事象及び副作用発現状況 (安全性解析対象症例) (3/3)

重点調査項目及び注目すべき調査項目	安全性解析対象 (N=315)					
	有害事象		重篤な有害事象		副作用	
	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)
尿管損傷	1	(0.32)	1	(0.32)	0	(0.00)
創傷感染	1	(0.32)	0	(0.00)	0	(0.00)
リンパ嚢腫	1	(0.32)	1	(0.32)	1	(0.32)
術後貧血	1	(0.32)	0	(0.00)	0	(0.00)
縫合関連合併症	1	(0.32)	1	(0.32)	1	(0.32)
尿路吻合部漏出	1	(0.32)	0	(0.00)	1	(0.32)
ポリオーマウイルス関連腎症	1	(0.32)	0	(0.00)	1	(0.32)
口内炎/口腔内潰瘍	44	(13.97)	0	(0.00)	44	(13.97)
アフタ性潰瘍	1	(0.32)	0	(0.00)	1	(0.32)
口内炎	43	(13.65)	0	(0.00)	43	(13.65)
心血管系疾患	2	(0.63)	1	(0.32)	0	(0.00)
狭心症	1	(0.32)	0	(0.00)	0	(0.00)
不安定狭心症	1	(0.32)	1	(0.32)	0	(0.00)
肝障害	4	(1.27)	1	(0.32)	2	(0.63)
急性胆嚢炎	1	(0.32)	1	(0.32)	0	(0.00)
肝機能異常	3	(0.95)	0	(0.00)	2	(0.63)

MedDRA/J version (19.1)

Table 3-44 重点調査項目及び注目すべき調査項目の有害事象、重篤な有害事象及び副作用発現状況（併用 CNI 別）（1/3）

重点調査項目及び注目すべき調査項目	シクロスポリン 併用群* (N=154)						タクロリムス 併用群* (N=143)					
	有害事象		重篤な有害事象		副作用		有害事象		重篤な有害事象		副作用	
	発現 例数	発現 率 (%)	発現 例数	発現 率 (%)	発現 例数	発現 率 (%)	発現 例数	発現 率 (%)	発現 例数	発現 率 (%)	発現 例数	発現 率 (%)
計	77	(50.00)	25	(16.23)	73	(47.40)	72	(50.35)	16	(11.19)	61	(42.66)
悪性腫瘍	2	(1.30)	2	(1.30)	1	(0.65)	3	(2.10)	3	(2.10)	0	(0.00)
乳癌	1	(0.65)	1	(0.65)	0	(0.00)	1	(0.70)	1	(0.70)	0	(0.00)
胃癌	1	(0.65)	1	(0.65)	1	(0.65)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
肺癌第4期, 細胞タイプ不明	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(0.70)	1	(0.70)	0	(0.00)
リンパ腫	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
腎癌	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(0.70)	1	(0.70)	0	(0.00)
エプスタイン・バーウイルス 関連リンパ腫	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
間質性肺疾患	1	(0.65)	1	(0.65)	1	(0.65)	1	(0.70)	0	(0.00)	1	(0.70)
間質性肺疾患	1	(0.65)	1	(0.65)	1	(0.65)	1	(0.70)	0	(0.00)	1	(0.70)
感染症	27	(17.53)	17	(11.04)	24	(15.58)	17	(11.89)	6	(4.20)	11	(7.69)
蜂巣炎	3	(1.95)	2	(1.30)	3	(1.95)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
膀胱炎	1	(0.65)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
サイトメガロウイルス感染	2	(1.30)	0	(0.00)	1	(0.65)	1	(0.70)	0	(0.00)	1	(0.70)
胃腸炎	3	(1.95)	1	(0.65)	3	(1.95)	3	(2.10)	2	(1.40)	2	(1.40)
歯肉炎	1	(0.65)	0	(0.00)	1	(0.65)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
単純ヘルペス	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
帯状疱疹	2	(1.30)	0	(0.00)	2	(1.30)	4	(2.80)	1	(0.70)	4	(2.80)
インフルエンザ	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	2	(1.40)	0	(0.00)	1	(0.70)
中耳炎	1	(0.65)	1	(0.65)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
肺炎	1	(0.65)	1	(0.65)	1	(0.65)	2	(1.40)	1	(0.70)	0	(0.00)
クラミジア性肺炎	1	(0.65)	0	(0.00)	1	(0.65)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
偽膜性大腸炎	1	(0.65)	1	(0.65)	1	(0.65)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
腎盂腎炎	1	(0.65)	1	(0.65)	1	(0.65)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
急性腎盂腎炎	1	(0.65)	1	(0.65)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
敗血症	1	(0.65)	1	(0.65)	1	(0.65)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
敗血症性ショック	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(0.70)	1	(0.70)	0	(0.00)
扁桃炎	1	(0.65)	1	(0.65)	1	(0.65)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
尿路感染	3	(1.95)	2	(1.30)	3	(1.95)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
ウイルス性上気道感染	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(0.70)	0	(0.00)	0	(0.00)
創傷感染	1	(0.65)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
腰筋膿瘍	1	(0.65)	1	(0.65)	1	(0.65)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
アデノウイルス性出血性膀胱 炎	1	(0.65)	1	(0.65)	1	(0.65)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
アデノウイルス感染	2	(1.30)	1	(0.65)	2	(1.30)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
細菌性肺炎	1	(0.65)	1	(0.65)	1	(0.65)	1	(0.70)	0	(0.00)	0	(0.00)

MedDRA/J version (19.1)

*CNI 別の集計に関する発現率は、CNI 別の安全性解析対象症例を分母とした

Table 3-45 重点調査項目及び注目すべき調査項目の有害事象、重篤な有害事象及び副作用発現状況（併用 CNI 別）（2/3）

重点調査項目及び注目すべき調査項目	シクロスポリン 併用群* (N=154)						タクロリムス 併用群* (N=143)					
	有害事象		重篤な有害事象		副作用		有害事象		重篤な有害事象		副作用	
	発現 例数	発現 率 (%)	発現 例数	発現 率 (%)	発現 例数	発現 率 (%)	発現 例数	発現 率 (%)	発現 例数	発現 率 (%)	発現 例数	発現 率 (%)
細菌性胃腸炎	1	(0.65)	1	(0.65)	1	(0.65)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
肺感染	1	(0.65)	1	(0.65)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
ウイルス性腸炎	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(0.70)	0	(0.00)	1	(0.70)
医療機器関連感染	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(0.70)	1	(0.70)	1	(0.70)
細菌性腸炎	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(0.70)	0	(0.00)	0	(0.00)
ポリオマウイルス関連腎症	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(0.70)	0	(0.00)	1	(0.70)
口腔ヘルペス	1	(0.65)	0	(0.00)	1	(0.65)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
エプスタイン・バーウイルス 関連リンパ腫	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
血栓塞栓性事象	2	(1.30)	1	(0.65)	0	(0.00)	1	(0.70)	1	(0.70)	0	(0.00)
肺塞栓症	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(0.70)	1	(0.70)	0	(0.00)
腎動脈血栓症	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
深部静脈血栓症	1	(0.65)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
腎移植不全	1	(0.65)	1	(0.65)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
蛋白尿	11	(7.14)	0	(0.00)	11	(7.14)	11	(7.69)	1	(0.70)	10	(6.99)
尿蛋白	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(0.70)	0	(0.00)	1	(0.70)
蛋白尿	10	(6.49)	0	(0.00)	10	(6.49)	8	(5.59)	1	(0.70)	8	(5.59)
尿中蛋白陽性	1	(0.65)	0	(0.00)	1	(0.65)	2	(1.40)	0	(0.00)	1	(0.70)
浮腫	10	(6.49)	0	(0.00)	10	(6.49)	10	(6.99)	1	(0.70)	9	(6.29)
息詰まり	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(0.70)	0	(0.00)	1	(0.70)
顔面浮腫	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(0.70)	0	(0.00)	1	(0.70)
全身性浮腫	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(0.70)	0	(0.00)	1	(0.70)
浮腫	5	(3.25)	0	(0.00)	5	(3.25)	2	(1.40)	0	(0.00)	2	(1.40)
末梢性浮腫	5	(3.25)	0	(0.00)	5	(3.25)	7	(4.90)	1	(0.70)	6	(4.20)
脂質代謝異常	24	(15.58)	0	(0.00)	24	(15.58)	17	(11.89)	0	(0.00)	16	(11.19)
高コレステロール血症	7	(4.55)	0	(0.00)	6	(3.90)	2	(1.40)	0	(0.00)	2	(1.40)
高トリグリセリド血症	1	(0.65)	0	(0.00)	1	(0.65)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
脂質異常症	8	(5.19)	0	(0.00)	8	(5.19)	5	(3.50)	0	(0.00)	5	(3.50)
脂質代謝障害	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
高脂血症	11	(7.14)	0	(0.00)	11	(7.14)	10	(6.99)	0	(0.00)	9	(6.29)
移植後糖尿病	2	(1.30)	0	(0.00)	2	(1.30)	1	(0.70)	1	(0.70)	0	(0.00)
糖尿病	2	(1.30)	0	(0.00)	2	(1.30)	1	(0.70)	1	(0.70)	0	(0.00)

MedDRA/J version (19.1)

*CNI 別の集計に関する発現率は、CNI 別の安全性解析対象症例を分母とした

Table 3-46 重点調査項目及び注目すべき調査項目の有害事象、重篤な有害事象及び副作用発現状況（併用 CNI 別）（3/3）

重点調査項目及び注目すべき調査項目	シクロスポリン 併用群* (N=154)						タクロリムス 併用群* (N=143)					
	有害事象		重篤な有害事象		副作用		有害事象		重篤な有害事象		副作用	
	発現 例数	発現 率 (%)	発現 例数	発現 率 (%)	発現 例数	発現 率 (%)	発現 例数	発現 率 (%)	発現 例数	発現 率 (%)	発現 例数	発現 率 (%)
創傷治癒不良	10	(6.49)	6	(3.90)	7	(4.55)	5	(3.50)	3	(2.10)	4	(2.80)
動脈損傷	1	(0.65)	1	(0.65)	1	(0.65)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
吻合不全	1	(0.65)	1	(0.65)	1	(0.65)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
治癒不良	2	(1.30)	1	(0.65)	2	(1.30)	2	(1.40)	2	(1.40)	2	(1.40)
腎移植拒絶反応	1	(0.65)	0	(0.00)	1	(0.65)	1	(0.70)	0	(0.00)	1	(0.70)
大腸穿孔	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(0.70)	1	(0.70)	0	(0.00)
心嚢液貯留	1	(0.65)	1	(0.65)	1	(0.65)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
気胸	1	(0.65)	1	(0.65)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
尿管損傷	1	(0.65)	1	(0.65)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
創傷感染	1	(0.65)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
リンパ嚢腫	1	(0.65)	1	(0.65)	1	(0.65)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
術後貧血	1	(0.65)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
縫合関連合併症	1	(0.65)	1	(0.65)	1	(0.65)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
尿路吻合部漏出	1	(0.65)	0	(0.00)	1	(0.65)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
ポリオーマウイルス関連腎症	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(0.70)	0	(0.00)	1	(0.70)
口内炎/口腔内潰瘍	15	(9.74)	0	(0.00)	15	(9.74)	24	(16.78)	0	(0.00)	24	(16.78)
アフタ性潰瘍	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(0.70)	0	(0.00)	1	(0.70)
口内炎	15	(9.74)	0	(0.00)	15	(9.74)	23	(16.08)	0	(0.00)	23	(16.08)
心血管系疾患	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	2	(1.40)	1	(0.70)	0	(0.00)
狭心症	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(0.70)	0	(0.00)	0	(0.00)
不安定狭心症	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(0.70)	1	(0.70)	0	(0.00)
肝障害	1	(0.65)	0	(0.00)	1	(0.65)	3	(2.10)	1	(0.70)	1	(0.70)
急性胆嚢炎	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(0.70)	1	(0.70)	0	(0.00)
肝機能異常	1	(0.65)	0	(0.00)	1	(0.65)	2	(1.40)	0	(0.00)	1	(0.70)

MedDRA/J version (19.1)

*CNI 別の集計に関する発現率は、CNI 別の安全性解析対象症例を分母とした

3.5.4.1 悪性腫瘍

安全性解析対象症例 315 例のうち、悪性腫瘍の副作用の発現症例数（発現症例率）は 2 例（0.63%）であった。添付文書における「悪性腫瘍」の副作用発現頻度の 2.5% に比して、本調査の副作用発現症例率の方が低かった。

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

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

3.5.4.2 間質性肺疾患

安全性解析対象症例 315 例のうち、間質性肺疾患の副作用の発現症例数（発現症例率）は 2 例（0.63%）であった。添付文書における「間質性肺疾患」の副作用発現頻度の 0.3%に比して、本調査の副作用発現症例率の方が高かった。また、腎移植承認時の国内臨床試験では「間質性肺疾患」の副作用はなかった。

既知の事象であり、既に添付文書では重大な副作用としているため、引き続き、添付文書の【使用上の注意】の 4. 副作用（1）重大な副作用 8）間質性肺疾患（間質性肺炎、肺臓炎）において、以下のとおり注意喚起することで問題ないとする。

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

3.5.4.3 感染症

安全性解析対象症例 315 例のうち、感染症の副作用の発現症例数（発現症例率）は 38 例（12.06%）であった。添付文書における「感染症」の副作用発現頻度の 44.6%に比して、本調査の副作用発現症例率の方が低かった。

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

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

3.5.4.4 血栓塞栓性事象（移植腎血栓症、血栓性微小血管症／血栓性血小板減少性紫斑病／溶血性毒症症候群）

安全性解析対象症例 315 例のうち、血栓塞栓性事象の副作用の発現はなかった。添付文書における「移植腎血栓症」の副作用発現頻度は不明であり、「血栓性微小血管障害」の副作用発現頻度は 0.8%であった。

引き続き、添付文書において以下のとおり注意喚起することで問題ないとする。

【使用上の注意】4. 副作用 (1) 重大な副作用 3) 移植腎血栓症

- 腎移植患者において、腎の動脈及び静脈の血栓症のリスク増加により、多くは移植後 30 日以内に移植腎廃絶に至ったとの報告がある。本剤の投与に際しては、観察を十分に行い、腎血流量の低下、尿量減少等異常が認められた場合には適切な処置を行うこと

【使用上の注意】4. 副作用 (1) 重大な副作用 7) 血栓性微小血管障害

- 溶血性尿毒症症候群 (HUS: 血小板減少, 溶血性貧血, 腎不全を主徴とする), 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) 様症状 (血小板減少, 微小血管性溶血性貧血, 腎機能障害, 精神症状を主徴とする) 等の血栓性微小血管障害があらわれることがあるので, このような場合には減量又は投与を中止し, 適切な処置を行うこと

3.5.4.5 腎機能異常 (CNI 毒性)

安全性解析対象症例 315 例のうち、腎機能異常 (CNI 毒性) の副作用は報告されなかった。添付文書において CNI によって誘発される腎機能異常の発現頻度は記載されておらず、腎移植承認時の国内臨床試験においても収集されていない。

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

- 本剤はシクロスポリンの腎毒性を増強するおそれがあるので特に注意すること

3.5.4.6 蛋白尿

安全性解析対象症例 315 例のうち、蛋白尿の副作用の発現症例数 (発現症例率) は 25 例 (7.94%) であった。添付文書には発現頻度の記載はしていないため、腎移植承認時の国内臨床試験の結果と比較した。国内臨床試験における蛋白尿の発現症例数 (発現症例率) の 6 例 (9.8%) に比して本調査の発現症例率の方が低かった。

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

- 蛋白尿が新規の腎移植患者において認められることがあり、本剤の血中濃度の上昇がリスクとして考えられている

3.5.4.7 浮腫

安全性解析対象症例 315 例のうち、浮腫の副作用の発現症例数 (発現症例率) は 19 例 (6.03%) であり、副作用 21 件の内訳は「末梢性浮腫」が 11 件 (3.49%)、 「浮腫」が 7 件 (2.22%)、 「息詰まり」、 「顔面浮腫」及び「全身性浮腫」が各 1 件 (0.32%) であった。添付文書における「浮腫」の副作用発現頻度は 5%以上であり、本調査の副作用発現症例率と概ね同じであった。

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

- 副作用が現れた場合には、必要に応じて適切な処置を行うこと

3.5.4.8 脂質代謝異常

安全性解析対象症例 315 例のうち、脂質代謝異常の副作用の発現症例数（発現症例率）は 42 例（13.33%）に 45 件認められ、その内訳は「高脂血症」が 22 件（6.98%）、「脂質異常症」が 13 件（4.13%）、「高コレステロール血症」が 8 件（2.54%）、「高トリグリセリド血症」及び「脂質代謝障害」が各 1 件（0.32%）であった。添付文書における「高脂血症」の発現頻度は 18.9%、「高コレステロール血症」及び「高トリグリセリド血症」は 5%以上、「脂質異常症」は 1～5%未満であり、本調査における発現症例率の方がいずれも低かった。

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

- 副作用が現れた場合には、必要に応じて適切な処置を行うこと

3.5.4.9 移植後糖尿病

本調査項目については、本剤投与後に発現した糖尿病を集計した。

安全性解析対象症例 315 例のうち、糖尿病の副作用の発現症例数（発現症例率）は 2 例（0.63%）に認められた。添付文書における副作用発現頻度は高血糖 0.9%、糖尿病の発症 1.4%、糖尿病の増悪は頻度不明であった。

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

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

3.5.4.10 男性性腺機能低下

安全性解析対象症例 315 例のうち、男性性腺機能低下の副作用は報告されなかった。

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

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

- 副作用が現れた場合には、必要に応じて適切な処置を行うこと

3.5.4.11 創傷治癒不良

安全性解析対象症例 315 例のうち、創傷治癒不良の副作用の発現症例数（発現症例率）は 11 例（3.49%）であった。

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

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

- 副作用が現れた場合には、必要に応じて適切な処置を行うこと

3.5.4.12 口内炎／口腔内潰瘍

安全性解析対象症例 315 例のうち、口内炎／口腔内潰瘍の副作用の発現症例数（発現症例率）は 44 例（13.97%）であった。添付文書における口内炎、口腔内潰瘍の副作用発現頻度はいずれも 1～5%未満であり、本調査の発現症例率の方が高かった。腎移植承認時の国内臨床試験では、アフタ性口内炎で 2 例（3.3%）、口内炎 10 例（16.4%）、口腔内潰瘍形成 0 例（0.0%）であり、本調査の発現症例率の方が低かった。

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

- 副作用が現れた場合には、必要に応じて適切な処置を行うこと

3.5.4.13 心血管系疾患（狭心症，心筋虚血，急性心筋梗塞，発症時期不明な心筋梗塞，心筋梗塞，突然死）

安全性解析対象症例 315 例のうち、心血管系疾患の副作用の発現はなかった。

腎移植承認時の国内臨床試験においても心血管系疾患の副作用の発現はなく、添付文書上特に記載はないが、本調査でも発現がなかったため新たな対応は不要とする。

3.5.4.14 肝障害

安全性解析対象症例 315 例のうち、肝障害の副作用の発現症例数（発現症例率）は 2 例（0.63%）であり、その内訳は「肝機能異常」2 件であった。添付文書における肝障害の副作用発現頻度は 1～5%未満であり、本調査での副作用発現症例率の方が低かった。

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

- 副作用が現れた場合には、必要に応じて適切な処置を行うこと

3.5.5 患者背景要因別安全性解析

患者背景要因別の副作用発現状況を Table 3-47～Table 3-49 に示す。

患者背景要因には、性別（患者）、年齢①、年齢②、年齢③、移植後経過期間、原疾患別、体重、罹病期間、腎障害、肝障害、過敏症、高脂血症、全身性感染症、悪性腫瘍、HIV 陽性、肝炎ウイルスの C 型（PCR 陽性のみ）あるいは B 型の表面抗原陽性、ドナー性別、ドナー年齢①、ドナー年齢②、HLA タイプミスマッチ数（A 抗原）、HLA タイプミスマッチ数（B 抗原）、HLA タイプミスマッチ数（DR 抗原）、ABO 式血液型、Rh 式血液型、移植前抗ドナーHLA 抗体（抗 Twarm 抗体）、移植前抗ドナーHLA 抗体（抗 Bwarm 抗体）、移植前抗ドナーHLA 抗体（抗 Bcold 抗体）の 27 項目を設定した。

検定には Fisher's exact test 又は Mann-Whitney U test を用い、有意水準は両側 5%とした。

検定の結果、副作用発現症例率に対し有意差が認められた患者背景要因はなかった。

Table 3-47 患者背景要因別の副作用発現状況 (1/3)

患者背景要因	層別	症例数・構成率(%)		副作用発現 症例数	副作用発現 症例率(%)	有意差検定
安全性解析対象症例		315	100.00	167	53.02	-
性別	男	197	62.54	101	51.27	Fisher p=0.4842
	女	118	37.46	66	55.93	
	不明・未記載	0	0.00	0	-	
年齢①	15歳未満	3	0.95	1	33.33	Mann-Whitney p=0.1765
	15歳以上65歳未満	269	85.40	148	55.02	
	65歳以上	43	13.65	18	41.86	
	不明・未記載	0	0.00	0	-	
年齢②	18歳未満	3	0.95	1	33.33	Fisher p=0.6024
	18歳以上	312	99.05	166	53.21	
	不明・未記載	0	0.00	0	-	
年齢③	15歳未満	3	0.95	1	33.33	Mann-Whitney p=0.9659
	15歳以上50歳未満	154	48.89	80	51.95	
	50歳以上65歳未満	115	36.51	68	59.13	
	65歳以上	43	13.65	18	41.86	
	不明・未記載	0	0.00	0	-	
移植後経過期間*1	1ヵ月未満	108	34.29	54	50.00	Mann-Whitney p=0.2121
	1ヵ月以上6ヵ月未満	32	10.16	14	43.75	
	6ヵ月以上1年未満	18	5.71	11	61.11	
	1年以上3年未満	58	18.41	33	56.90	
	3年以上5年未満	25	7.94	10	40.00	
	5年以上10年未満	39	12.38	23	58.97	
	10年以上	35	11.11	22	62.86	
	不明・未記載	0	0.00	0	-	
原疾患別*	慢性糸球体腎炎	83	26.35	45	54.22	-
	巣状糸球体硬化症	7	2.22	4	57.14	
	IgA腎症	64	20.32	45	70.31	
	間質性腎炎	2	0.63	0	0.00	
	多発性嚢胞腎	15	4.76	8	53.33	
	腎硬化症	19	6.03	7	36.84	
	低形成・異形成腎	9	2.86	5	55.56	
	糖尿病性腎症	50	15.87	25	50.00	
	その他	69	21.90	30	43.48	
	不明・未記載	0	0.00	0	-	
体重	50kg未満	84	26.67	47	55.95	Mann-Whitney p=0.8669
	50kg以上～62kg未満	116	36.83	58	50.00	
	62kg以上	115	36.51	62	53.91	
	不明・未記載	0	0.00	0	-	

※重複カウント項目

*1 移植後経過期間（移植から本剤投与開始までの期間）は以下の計算式で算出した。なお、「投与開始日」が「腎移植日」より前の日付の場合、層別分類は「1ヵ月未満」に含めた。

移植後経過期間 = (「投与開始日」 - 「腎移植日」 + 1) / 30

Table 3-48 患者背景要因別の副作用発現状況 (2/3)

患者背景要因	層別	症例数・構成率(%)		副作用発現 症例数	副作用発現 症例率(%)	有意差検定
罹病期間	5年未満	32	10.16	17	53.13	Mann-Whitney p=0.4934
	5年以上10年未満	28	8.89	14	50.00	
	10年以上	102	32.38	59	57.84	
	不明・未記載	153	48.57	77	50.33	
腎障害	無	308	97.78	161	52.27	Fisher p=0.1256
	有	7	2.22	6	85.71	
	不明・未記載	0	0.00	0	-	
肝障害	無	309	98.10	163	52.75	Fisher p=0.6880
	有	6	1.90	4	66.67	
	不明・未記載	0	0.00	0	-	
過敏症	無	315	100.00	167	53.02	-
	有	0	0.00	0	-	
	不明・未記載	0	0.00	0	-	
高脂血症	無	238	75.56	129	54.20	Fisher p=0.5119
	有	77	24.44	38	49.35	
	不明・未記載	0	0.00	0	-	
全身性感染症	無	297	94.29	157	52.86	Fisher p=1.0000
	有	18	5.71	10	55.56	
	不明・未記載	0	0.00	0	-	
悪性腫瘍	無	301	95.56	161	53.49	Fisher p=0.5856
	有	14	4.44	6	42.86	
	不明・未記載	0	0.00	0	-	
HIV 陽性	無	315	100.00	167	53.02	-
	有	0	0.00	0	-	
	不明・未記載	0	0.00	0	-	
肝炎ウイルスのC型 (PCR 陽性のみ) あるいはB型の表面抗原陽性	無	315	100.00	167	53.02	-
	有	0	0.00	0	-	
	不明・未記載	0	0.00	0	-	
ドナー性別	男	115	36.51	62	53.91	Fisher p=0.7257
	女	195	61.90	101	51.79	
	不明・未記載	5	1.59	4	80.00	
ドナー年齢①	20歳未満	1	0.32	0	0.00	Mann-Whitney p=0.4991
	20歳以上60歳未満	148	46.98	78	52.70	
	60歳以上	143	45.40	80	55.94	
	不明・未記載	23	7.30	9	39.13	
ドナー年齢②	50歳未満	62	19.68	33	53.23	Mann-Whitney p=0.6754
	50歳以上65歳未満	143	45.40	76	53.15	
	65歳以上	87	27.62	49	56.32	
	不明・未記載	23	7.30	9	39.13	

Table 3-49 患者背景要因別の副作用発現状況 (3/3)

患者背景要因	層別	症例数・構成率(%)		副作用発現 症例数	副作用発現 症例率(%)	有意差検定
HLA タイプミスマッチ 数 (A 抗原)	0	80	25.40	42	52.50	Mann-Whitney p=0.9326
	1	172	54.60	93	54.07	
	2	40	12.70	21	52.50	
	不明・未記載・未実施	23	7.30	11	47.83	
HLA タイプミスマッチ 数 (B 抗原)	0	33	10.48	16	48.48	Mann-Whitney p=0.8684
	1	172	54.60	94	54.65	
	2	87	27.62	46	52.87	
	不明・未記載・未実施	23	7.30	11	47.83	
HLA タイプミスマッチ 数 (DR 抗原)	0	59	18.73	33	55.93	Mann-Whitney p=0.3010
	1	167	53.02	92	55.09	
	2	66	20.95	31	46.97	
	不明・未記載・未実施	23	7.30	11	47.83	
ABO 式血液型	一致	167	53.02	81	48.50	Mann-Whitney p=0.1044
	不一致	62	19.68	36	58.06	
	不適合	86	27.30	50	58.14	
Rh 式血液型	適合	303	96.19	160	52.81	Fisher p=0.7751
	不適合	12	3.81	7	58.33	
移植前抗ドナーHLA 抗 体 (抗 Twarm 抗体)	-	279	88.57	152	54.48	Mann-Whitney p=0.6798
	±	1	0.32	1	100.00	
	+	2	0.63	1	50.00	
	不明・未記載・未実施	33	10.48	13	39.39	
移植前抗ドナーHLA 抗 体 (抗 Bwarm 抗体)	-	268	85.08	147	54.85	Mann-Whitney p=0.7883
	±	4	1.27	2	50.00	
	+	4	1.27	2	50.00	
	不明・未記載・未実施	39	12.38	16	41.03	
移植前抗ドナーHLA 抗 体 (抗 Bcold 抗体)	-	176	55.87	97	55.11	Mann-Whitney p=0.8766
	±	4	1.27	2	50.00	
	+	10	3.17	6	60.00	
	不明・未記載・未実施	125	39.68	62	49.60	

3.5.6 特別な背景を有する患者

3.5.6.1 小児

安全性解析対象症例 315 例のうち、小児（15 歳未満）患者及び欧州規制に基づく 18 歳未満の患者は、いずれも同じ 3 例（0.95%）であった。

副作用発現症例率は 33.33%（1/3 例）で、副作用は「帯状疱疹」及び「口内炎」が各 1 件で、いずれの副作用も非重篤であった。

3.5.6.2 高齢者

安全性解析対象症例 315 例のうち、高齢患者（65 歳以上）は 43 例（13.65%）であった。

副作用発現症例率は 41.86%（18/43 例）であり、安全性解析対象症例 315 例の副作用発現症例率 167 例（53.02%）よりも低かった。

3.5.6.3 妊産婦

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

3.5.6.4 肝機能障害を有する患者

安全性解析対象症例 315 例のうち、肝機能障害を有する患者は 6 例（1.90%）であった。

副作用発現症例率は 66.67%（4/6 例）であり、肝機能障害を有しない患者の副作用発現症例率 52.75%（163/309 例）と比して高かったが、有意差は認められなかった。

3.6 有効性

有効性解析対象症例は、安全性解析対象症例と同集団の 315 例であり、人口統計学的特性及び疾患特性の構成及び要約統計量は同じであった (Table 3-2~Table 3-5 参照)。

本剤の効能又は効果は「腎移植における拒絶反応の抑制」であり、有効性の指標は、拒絶反応の有無、移植腎の生着の有無及び生存の有無とした。

安全性解析対象症例のうち、拒絶反応が認められた症例の割合を拒絶反応の発現率とした。安全性解析対象症例のうち、生着していた症例の割合を生着率、生存していた症例の割合を生存率とした。

有効性解析対象期間は観察期間 + 4 週間 (28 日) と定め、有効性解析対象期間に発現した拒絶反応、生着及び生存を評価した。

有効性解析対象症例 315 例において、拒絶反応の発現率は 7.94% (25/315 例)、生着率は 98.10% (309/315 例)、生存率は 99.05% (312/315 例) であった。

併用 CNI 別患者集団の有効性は、シクロスポリン併用群では拒絶反応の発現率が 7.14% (11/154 例)、生着率が 98.05% (151/154 例)、生存率が 100.00% (154/154 例) であった。

タクロリムス併用群では、拒絶反応の発現率は 6.99% (10/143 例)、生着率は 98.60% (141/143 例)、生存率は 97.90% (140/143 例) であった。

拒絶反応の発現率、生着率及び生存率についてはいずれも大きな違いはなかった。

3.6.1 患者背景要因別有効性解析

患者背景要因には、性別 (患者)、年齢①、年齢②、年齢③、移植後経過期間、原疾患別、体重、受診区分、罹病期間、腎障害、肝障害、過敏症、高脂血症、全身性感染症、悪性腫瘍、HIV 陽性、肝炎ウイルスの C 型 (PCR 陽性のみ) あるいは B 型の表面抗原陽性、ドナー性別、ドナー年齢①、ドナー年齢②、HLA タイプミスマッチ数 (A 抗原)、HLA タイプミスマッチ数 (B 抗原)、HLA タイプミスマッチ数 (DR 抗原)、ABO 式血液型、Rh 式血液型、移植前抗ドナー HLA 抗体 (抗 Twarm 抗体)、移植前抗ドナー HLA 抗体 (抗 Bwarm 抗体)、移植前抗ドナー HLA 抗体 (抗 Bcold 抗体) の 28 項目を設定した。

検定には Fisher's exact test 又は Mann-Whitney U test を用い、有意水準は両側 5% とした。

カテゴリ間に有意差 ($p < 0.05$) が認められた患者背景要因を被調整因子とし、他のカテゴリ間に有意差が認められた患者背景要因を調整因子とした調整解析 (Cochran-Mantel-Haenszel test) を行った (調整因子 × 各有効性評価の有無 × 被調整因子)。

3.6.1.1 拒絶反応

患者背景要因別の拒絶反応の有無を Table 3-50～Table 3-52 に示す。

検定の結果、カテゴリ間の拒絶反応の発現率に有意差が認められた患者背景要因は以下の 4 要因であった。

- 移植後経過期間 ($p = 0.0006$)
- 受診区分 ($p = 0.0063$)
- 全身性感染症 ($p = 0.0442$)
- HLA タイプミスマッチ数 (DR 抗原) ($p = 0.0073$)

不明・未記載の症例構成率が 30%を超えていた“罹病期間”，“移植前ドナー抗 HLA 抗体（抗 Bcold 抗体）”以外の他の有意差が認められた要因で、有意差が認められた要因について有意水準を 5%として調整解析（Mantel-Haenszel test）を行った（共分散行列が特異になっている場合、統計量は計算していない）。

Table 3-50 患者背景要因別有効性解析（拒絶反応）（1/3）

患者背景要因	層別	症例数・構成率(%)		拒絶反応				有意差検定
				有		無		
有効性解析対象		315	100.00	25	7.94	290	92.06	-
性別	男	197	62.54	18	9.14	179	90.86	Fisher p=0.3912
	女	118	37.46	7	5.93	111	94.07	
	不明・未記載	0	0.00	0	-	0	-	
年齢①	15歳未満	3	0.95	0	0.00	3	100.00	Mann-Whitney p=0.4833
	15歳以上 65歳未満	269	85.40	23	8.55	246	91.45	
	65歳以上	43	13.65	2	4.65	41	95.35	
	不明・未記載	0	0.00	0	-	0	-	
年齢②	18歳未満	3	0.95	0	0.00	3	100.00	Fisher p=1.0000
	18歳以上	312	99.05	25	8.01	287	91.99	
	不明・未記載	0	0.00	0	-	0	-	
年齢③	15歳未満	3	0.95	0	0.00	3	100.00	Mann-Whitney p=0.4524
	15歳以上 50歳未満	154	48.89	14	9.09	140	90.91	
	50歳以上 65歳未満	115	36.51	9	7.83	106	92.17	
	65歳以上	43	13.65	2	4.65	41	95.35	
	不明・未記載	0	0.00	0	-	0	-	
移植後経過期間 ^{*)}	1ヵ月未満	108	34.29	15	13.89	93	86.11	Mann-Whitney p=0.0006 **
	1ヵ月以上 6ヵ月未満	32	10.16	3	9.38	29	90.63	
	6ヵ月以上 1年未満	18	5.71	4	22.22	14	77.78	
	1年以上 3年未満	58	18.41	1	1.72	57	98.28	
	3年以上 5年未満	25	7.94	0	0.00	25	100.00	
	5年以上 10年未満	39	12.38	2	5.13	37	94.87	
	10年以上	35	11.11	0	0.00	35	100.00	
	不明・未記載	0	0.00	0	-	0	-	
原疾患別 ^{**}	慢性糸球体腎炎	83	26.35	6	7.23	77	92.77	-
	巣状糸球体硬化症	7	2.22	0	0.00	7	100.00	
	IgA腎症	64	20.32	8	12.50	56	87.50	
	間質性腎炎	2	0.63	0	0.00	2	100.00	
	多発性嚢胞腎	15	4.76	1	6.67	14	93.33	
	腎硬化症	19	6.03	1	5.26	18	94.74	
	低形成・異形成腎	9	2.86	0	0.00	9	100.00	
	糖尿病性腎症	50	15.87	6	12.00	44	88.00	
	その他	69	21.90	3	4.35	66	95.65	
	不明・未記載	0	0.00	0	-	0	-	
体重	50kg未満	84	26.67	7	8.33	77	91.67	Mann-Whitney p=0.4678
	50kg以上～62kg未満	116	36.83	6	5.17	110	94.83	
	62kg以上	115	36.51	12	10.43	103	89.57	
	不明・未記載	0	0.00	0	-	0	-	
受診区分	入院	143	45.40	18	12.59	125	87.41	Fisher p=0.0063 **
	外来	172	54.60	7	4.07	165	95.93	
	不明・未記載	0	0.00	0	-	0	-	

※重複カウント項目

不明・未記載及び不明・未記載・未実施の項目については検定から除いた

*1 移植後経過期間（移植から本剤投与開始までの期間）は以下の計算式で算出した。なお、「投与開始日」が「腎移植日」より前の日付の場合、層別分類は「1ヵ月未満」に含めた。

移植後経過期間 = (「投与開始日」 - 「腎移植日」 + 1) / 30

Table 3-51 患者背景要因別有効性解析（拒絶反応）（2/3）

患者背景要因	層別	症例数・構成率(%)		拒絶反応				有意差検定
				有		無		
罹病期間	5年未満	32	10.16	4	12.50	28	87.50	Mann-Whitney p=0.3150
	5年以上10年未満	28	8.89	6	21.43	22	78.57	
	10年以上	102	32.38	10	9.80	92	90.20	
	不明・未記載	153	48.57	5	3.27	148	96.73	
腎障害	無	308	97.78	25	8.12	283	91.88	Fisher p=1.0000
	有	7	2.22	0	0.00	7	100.00	
	不明・未記載	0	0.00	0	-	0	-	
肝障害	無	309	98.10	25	8.09	284	91.91	Fisher p=1.0000
	有	6	1.90	0	0.00	6	100.00	
	不明・未記載	0	0.00	0	-	0	-	
過敏症	無	315	100.00	25	7.94	290	92.06	-
	有	0	0.00	0	-	0	-	
	不明・未記載	0	0.00	0	-	0	-	
高脂血症	無	238	75.56	20	8.40	218	91.60	Fisher p=0.8086
	有	77	24.44	5	6.49	72	93.51	
	不明・未記載	0	0.00	0	-	0	-	
全身性感染症	無	297	94.29	21	7.07	276	92.93	Fisher p=0.0442 *
	有	18	5.71	4	22.22	14	77.78	
	不明・未記載	0	0.00	0	-	0	-	
悪性腫瘍	無	301	95.56	25	8.31	276	91.69	Fisher p=0.6130
	有	14	4.44	0	0.00	14	100.00	
	不明・未記載	0	0.00	0	-	0	-	
HIV 陽性	無	315	100.00	25	7.94	290	92.06	-
	有	0	0.00	0	-	0	-	
	不明・未記載	0	0.00	0	-	0	-	
肝炎ウイルスのC型 (PCR陽性のみ) あるいはB型の表面抗原 陽性	無	315	100.00	25	7.94	290	92.06	-
	有	0	0.00	0	-	0	-	
	不明・未記載	0	0.00	0	-	0	-	
ドナー性別	男	115	36.51	10	8.70	105	91.30	Fisher p=0.8299
	女	195	61.90	15	7.69	180	92.31	
	不明・未記載	5	1.59	0	0.00	5	100.00	
ドナー年齢①	20歳未満	1	0.32	0	0.00	1	100.00	Mann-Whitney p=0.7404
	20歳以上60歳未満	148	46.98	12	8.11	136	91.89	
	60歳以上	143	45.40	13	9.09	130	90.91	
	不明・未記載	23	7.30	0	0.00	23	100.00	
ドナー年齢②	50歳未満	62	19.68	6	9.68	56	90.32	Mann-Whitney p=0.5501
	50歳以上65歳未満	143	45.40	9	6.29	134	93.71	
	65歳以上	87	27.62	10	11.49	77	88.51	
	不明・未記載	23	7.30	0	0.00	23	100.00	

Table 3-52 患者背景要因別有効性解析（拒絶反応）（3/3）

患者背景要因	層別	症例数・構成率(%)		拒絶反応				有意差検定
				有		無		
HLA タイプミスマッチ数 (A 抗原)	0	80	25.40	7	8.75	73	91.25	Mann-Whitney p=0.4750
	1	172	54.60	12	6.98	160	93.02	
	2	40	12.70	6	15.00	34	85.00	
	不明・未記載・未実施	23	7.30	0	0.00	23	100.00	
HLA タイプミスマッチ数 (B 抗原)	0	33	10.48	1	3.03	32	96.97	Mann-Whitney p=0.1439
	1	172	54.60	14	8.14	158	91.86	
	2	87	27.62	10	11.49	77	88.51	
	不明・未記載・未実施	23	7.30	0	0.00	23	100.00	
HLA タイプミスマッチ数 (DR 抗原)	0	59	18.73	1	1.69	58	98.31	Mann-Whitney p=0.0073 **
	1	167	53.02	14	8.38	153	91.62	
	2	66	20.95	10	15.15	56	84.85	
	不明・未記載・未実施	23	7.30	0	0.00	23	100.00	
ABO 式血液型	一致	167	53.02	14	8.38	153	91.62	Mann-Whitney p=0.9980
	不一致	62	19.68	3	4.84	59	95.16	
	不適合	86	27.30	8	9.30	78	90.70	
Rh 式血液型	適合	303	96.19	25	8.25	278	91.75	Fisher p=0.6087
	不適合	12	3.81	0	0.00	12	100.00	
移植前抗ドナーHLA 抗体 (抗 Twarm 抗体)	-	279	88.57	24	8.60	255	91.40	Mann-Whitney p=0.6011
	±	1	0.32	0	0.00	1	100.00	
	+	2	0.63	0	0.00	2	100.00	
	不明・未記載・未実施	33	10.48	1	3.03	32	96.97	
移植前抗ドナーHLA 抗体 (抗 Bwarm 抗体)	-	268	85.08	24	8.96	244	91.04	Mann-Whitney p=0.3791
	±	4	1.27	0	0.00	4	100.00	
	+	4	1.27	0	0.00	4	100.00	
	不明・未記載・未実施	39	12.38	1	2.56	38	97.44	
移植前抗ドナーHLA 抗体 (抗 Bcold 抗体)	-	176	55.87	19	10.80	157	89.20	Mann-Whitney p=0.1982
	±	4	1.27	0	0.00	4	100.00	
	+	10	3.17	0	0.00	10	100.00	
	不明・未記載・未実施	125	39.68	6	4.80	119	95.20	

3.6.1.1.1 移植後経過期間

移植後経過期間別で、拒絶反応の発現率は、1 ヶ月未満が 13.89% (15/108 例)、1 ヶ月以上 6 ヶ月未満が 9.38% (3/32 例)、6 ヶ月以上 1 年未満が 22.22% (4/18 例)、1 年以上 3 年未満が 1.72% (1/58)、3 年以上 5 年未満が 0.00% (0/25 例)、5 年以上 10 年未満が 5.13% (2/39 例)、10 年以上が 0.00% (0/35 例) であった。

拒絶反応が発現した 25 例のうち、22 例は移植後経過期間が 1 年以内の症例で、18 例は移植後経過期間が 6 ヶ月以内の症例、15 例は移植後経過期間が 1 ヶ月以内の症例であり、60% (15/25 例) の症例で移植後経過期間が 1 ヶ月以内に拒絶反応が発現した。

調整解析でも有意差が認められたことから、移植後経過期間の拒絶反応の発現率に対する影響は統計的に否定することはできなかった。

本剤投与にかかわらず、移植後の急性拒絶反応は移植後早期に発現しやすい（長谷川 2003）ことが要因として考えられる。

3.6.1.1.2 受診区分

受診区分別で、拒絶反応の発現率は、入院が 12.59%（18/143 例）、外来が 4.07%（7/172 例）であり、入院症例での発現率が高かった。

“移植後経過期間”を用いた調整解析では有意差が認められなかったことから、受診区分で拒絶反応の発現率に有意差が認められたのは交絡の存在が疑われる。

3.6.1.1.3 全身性感染症（投与開始時の合併症）

本剤投与開始時における全身性感染症の合併症の有無別で、拒絶反応の発現率は、有が 22.22%（4/18 例）、無が 7.07%（21/297 例）であり、全身性感染症有の症例で拒絶反応の発現率が高かった。

“HLA タイプミスマッチ数（DR 抗原）”を用いた調整解析では有意差が認められなかったことから、全身性感染症の有無で拒絶反応の発現率に有意差が認められたのは交絡の存在が疑われる。

3.6.1.1.4 HLA タイプミスマッチ数（DR 抗原）

HLA タイプミスマッチ数（DR 抗原）別で、拒絶反応の発現率は、0 が 1.69%（1/59 例）、1 が 8.38%（14/167 例）、2 が 15.15%（10/66 例）であり、HLA タイプミスマッチ数（DR 抗原）が多い症例で移植腎の拒絶反応の発現率が高かった。

調整解析でも有意差が認められたことから、HLA タイプミスマッチ数（DR 抗原）の拒絶反応の発現率に対する影響は統計的に否定することはできなかった。

本剤投与にかかわらず、移植では HLA タイプのミスマッチ数が多いほど拒絶反応が起こりやすい（長谷川 2003）ことが要因として考えられる。なお、DR 抗原以外の A 抗原及び B 抗原の HLA タイプミスマッチ数においても、有意差は認められなかったがミスマッチ数が多いほど拒絶反応の発現率が高くなる傾向が認められた。

3.6.1.2 移植腎の生着

患者背景要因別の移植腎の生着の有無を Table 3-53～Table 3-55 に示す。

検定の結果、カテゴリ間の移植腎の生着率に有意差が認められた患者背景要因は以下の 2 要因であった。

- 受診区分 ($p = 0.0337$)
- 全身性感染症 ($p = 0.0404$)

不明・未記載の症例構成率が 30%を超えていた“罹病期間”，“移植前ドナー抗 HLA 抗体（抗 Bcold 抗体）”以外の他の有意差が認められた要因で，有意差が認められた要因について有意水準を 5%として調整解析（Mantel-Haenszel test）を行った（共分散行列が特異になっている場合，統計量は計算していない）。

Table 3-53 患者背景要因別有効性解析（生着）（1/3）

患者背景要因	層別	症例数・構成率(%)		生着				有意差検定
				有		無		
有効性解析対象		315	100.00	309	98.10	6	1.90	-
性別	男	197	62.54	193	97.97	4	2.03	Fisher p=1.0000
	女	118	37.46	116	98.31	2	1.69	
	不明・未記載	0	0.00	0	-	0	-	
年齢①	15歳未満	3	0.95	3	100.00	0	0.00	Mann-Whitney p=0.7930
	15歳以上65歳未満	269	85.40	264	98.14	5	1.86	
	65歳以上	43	13.65	42	97.67	1	2.33	
	不明・未記載	0	0.00	0	-	0	-	
年齢②	18歳未満	3	0.95	3	100.00	0	0.00	Fisher p=1.0000
	18歳以上	312	99.05	306	98.08	6	1.92	
	不明・未記載	0	0.00	0	-	0	-	
年齢③	15歳未満	3	0.95	3	100.00	0	0.00	Mann-Whitney p=0.9328
	15歳以上50歳未満	154	48.89	151	98.05	3	1.95	
	50歳以上65歳未満	115	36.51	113	98.26	2	1.74	
	65歳以上	43	13.65	42	97.67	1	2.33	
	不明・未記載	0	0.00	0	-	0	-	
移植後経過期間 ^{*1}	1ヵ月未満	108	34.29	108	100.00	0	0.00	Mann-Whitney p=0.1996
	1ヵ月以上6ヵ月未満	32	10.16	30	93.75	2	6.25	
	6ヵ月以上1年未満	18	5.71	18	100.00	0	0.00	
	1年以上3年未満	58	18.41	57	98.28	1	1.72	
	3年以上5年未満	25	7.94	24	96.00	1	4.00	
	5年以上10年未満	39	12.38	38	97.44	1	2.56	
	10年以上	35	11.11	34	97.14	1	2.86	
	不明・未記載	0	0.00	0	-	0	-	
原疾患別*	慢性糸球体腎炎	83	26.35	83	100.00	0	0.00	-
	巣状糸球体硬化症	7	2.22	7	100.00	0	0.00	
	IgA腎症	64	20.32	63	98.44	1	1.56	
	間質性腎炎	2	0.63	2	100.00	0	0.00	
	多発性嚢胞腎	15	4.76	15	100.00	0	0.00	
	腎硬化症	19	6.03	18	94.74	1	5.26	
	低形成・異形成腎	9	2.86	9	100.00	0	0.00	
	糖尿病性腎症	50	15.87	47	94.00	3	6.00	
	その他	69	21.90	68	98.55	1	1.45	
	不明・未記載	0	0.00	0	-	0	-	
体重	50kg未満	84	26.67	83	98.81	1	1.19	Mann-Whitney p=0.8566
	50kg以上～62kg未満	116	36.83	113	97.41	3	2.59	
	62kg以上	115	36.51	113	98.26	2	1.74	
	不明・未記載	0	0.00	0	-	0	-	
受診区分	入院	143	45.40	143	100.00	0	0.00	Fisher p=0.0337 *
	外来	172	54.60	166	96.51	6	3.49	
	不明・未記載	0	0.00	0	-	0	-	

※重複カウント項目

不明・未記載及び不明・未記載・未実施の項目については検定から除いた

*1 移植後経過期間（移植から本剤投与開始までの期間）は以下の計算式で算出した。なお、「投与開始日」が「腎移植日」より前の日付の場合、層別分類は「1ヵ月未満」に含めた。移植後経過期間 = (「投与開始日」 - 「腎移植日」 + 1) / 30

Table 3-54 患者背景要因別有効性解析（生着）（2/3）

患者背景要因	層別	症例数・構成率(%)		生着				有意差検定
				有		無		
罹病期間	5年未満	32	10.16	32	100.00	0	0.00	Mann-Whitney p=0.1332
	5年以上10年未満	28	8.89	28	100.00	0	0.00	
	10年以上	102	32.38	98	96.08	4	3.92	
	不明・未記載	153	48.57	151	98.69	2	1.31	
腎障害	無	308	97.78	302	98.05	6	1.95	Fisher p=1.0000
	有	7	2.22	7	100.00	0	0.00	
	不明・未記載	0	0.00	0	-	0	-	
肝障害	無	309	98.10	303	98.06	6	1.94	Fisher p=1.0000
	有	6	1.90	6	100.00	0	0.00	
	不明・未記載	0	0.00	0	-	0	-	
過敏症	無	315	100.00	309	98.10	6	1.90	-
	有	0	0.00	0	-	0	-	
	不明・未記載	0	0.00	0	-	0	-	
高脂血症	無	238	75.56	232	97.48	6	2.52	Fisher p=0.3420
	有	77	24.44	77	100.00	0	0.00	
	不明・未記載	0	0.00	0	-	0	-	
全身性感染症	無	297	94.29	293	98.65	4	1.35	Fisher p=0.0404 *
	有	18	5.71	16	88.89	2	11.11	
	不明・未記載	0	0.00	0	-	0	-	
悪性腫瘍	無	301	95.56	295	98.01	6	1.99	Fisher p=1.0000
	有	14	4.44	14	100.00	0	0.00	
	不明・未記載	0	0.00	0	-	0	-	
HIV 陽性	無	315	100.00	309	98.10	6	1.90	-
	有	0	0.00	0	-	0	-	
	不明・未記載	0	0.00	0	-	0	-	
肝炎ウイルスのC型 (PCR 陽性のみ) あるいはB型の表面抗原 陽性	無	315	100.00	309	98.10	6	1.90	-
	有	0	0.00	0	-	0	-	
	不明・未記載	0	0.00	0	-	0	-	
ドナー性別	男	115	36.51	113	98.26	2	1.74	Fisher p=1.0000
	女	195	61.90	191	97.95	4	2.05	
	不明・未記載	5	1.59	5	100.00	0	0.00	
ドナー年齢①	20歳未満	1	0.32	1	100.00	0	0.00	Mann-Whitney p=0.9644
	20歳以上60歳未満	148	46.98	146	98.65	2	1.35	
	60歳以上	143	45.40	141	98.60	2	1.40	
	不明・未記載	23	7.30	21	91.30	2	8.70	
ドナー年齢②	50歳未満	62	19.68	60	96.77	2	3.23	Mann-Whitney p=0.3660
	50歳以上65歳未満	143	45.40	142	99.30	1	0.70	
	65歳以上	87	27.62	86	98.85	1	1.15	
	不明・未記載	23	7.30	21	91.30	2	8.70	

不明・未記載及び不明・未記載・未実施の項目については検定から除いた

Table 3-55 患者背景要因別有効性解析（生着）（3/3）

患者背景要因	層別	症例数・構成率(%)		生着				有意差検定
				有		無		
HLA タイプミスマッチ数 (A 抗原)	0	80	25.40	78	97.50	2	2.50	Mann-Whitney p=0.7176
	1	172	54.60	171	99.42	1	0.58	
	2	40	12.70	38	95.00	2	5.00	
	不明・未記載・未実施	23	7.30	22	95.65	1	4.35	
HLA タイプミスマッチ数 (B 抗原)	0	33	10.48	32	96.97	1	3.03	Mann-Whitney p=0.8981
	1	172	54.60	170	98.84	2	1.16	
	2	87	27.62	85	97.70	2	2.30	
	不明・未記載・未実施	23	7.30	22	95.65	1	4.35	
HLA タイプミスマッチ数 (DR 抗原)	0	59	18.73	59	100.00	0	0.00	Mann-Whitney p=0.1972
	1	167	53.02	164	98.20	3	1.80	
	2	66	20.95	64	96.97	2	3.03	
	不明・未記載・未実施	23	7.30	22	95.65	1	4.35	
ABO 式血液型	一致	167	53.02	163	97.60	4	2.40	Mann-Whitney p=0.4834
	不一致	62	19.68	61	98.39	1	1.61	
	不適合	86	27.30	85	98.84	1	1.16	
Rh 式血液型	適合	303	96.19	297	98.02	6	1.98	Fisher p=1.0000
	不適合	12	3.81	12	100.00	0	0.00	
移植前抗ドナーHLA 抗体 (抗 Twarm 抗体)	-	279	88.57	274	98.21	5	1.79	Mann-Whitney p=0.8275
	±	1	0.32	1	100.00	0	0.00	
	+	2	0.63	2	100.00	0	0.00	
	不明・未記載・未実施	33	10.48	32	96.97	1	3.03	
移植前抗ドナーHLA 抗体 (抗 Bwarm 抗体)	-	268	85.08	263	98.13	5	1.87	Mann-Whitney p=0.7044
	±	4	1.27	4	100.00	0	0.00	
	+	4	1.27	4	100.00	0	0.00	
	不明・未記載・未実施	39	12.38	38	97.44	1	2.56	
移植前抗ドナーHLA 抗体 (抗 Bcold 抗体)	-	176	55.87	171	97.16	5	2.84	Mann-Whitney p=0.5300
	±	4	1.27	4	100.00	0	0.00	
	+	10	3.17	10	100.00	0	0.00	
	不明・未記載・未実施	125	39.68	124	99.20	1	0.80	

不明・未記載及び不明・未記載・未実施の項目については検定から除いた

3.6.1.2.1 受診区分

受診区分別の移植腎の生着率は、入院が 100.00%（143/143 例）、外来が 96.51%（166/172 例）であった。移植腎が廃絶した 6 例すべてが外来患者であった。

調整した解析でも有意差が認められたことから、受診区分の移植腎の生着率に対する影響は統計的に否定することはできなかった。

移植腎が廃絶した 6 例の背景要因等を確認した結果、廃絶の理由となるリスクの傾向は確認できなかった。また、本剤投与開始時の入院又は外来受診理由の詳細は不明であるため、受診区分が移植腎の廃絶率に与える影響については評価できなかった。

3.6.1.2.2 全身性感染症（投与開始時の合併症）

全身性感染症の有無別で、移植腎の生着率は、全身性感染症有で 88.89%（16/18 例）、無で 94.29%（293/297 例）であり、全身性感染症無の症例で生着率が高かった。

調整した解析でも有意差が認められたことから、全身性感染症の移植腎の生着率に対する影響は統計的に否定することはできなかった。

全身性感染症を合併している患者では、免疫抑制療法を調整する必要があるため生着率が低くなった可能性が考えられる。

3.6.1.3 生存

患者背景要因別の生存の有無を [Table3-56](#)～[Table 3-58](#) に示す。

検定の結果、カテゴリ間の生存率に有意差が認められた患者背景要因は以下の 1 要因であった。

- HLA タイプミスマッチ数（A 抗原）（ $p = 0.0337$ ）

Table 3-56 患者背景要因別有効性解析（生存）（1/3）

患者背景要因	層別	症例数・構成率(%)		生存				有意差検定
				有		無		
有効性解析対象		315	100.00	312	99.05	3	0.95	-
性別	男	197	62.54	195	98.98	2	1.02	Fisher p=1.0000
	女	118	37.46	117	99.15	1	0.85	
	不明・未記載	0	0.00	0	-	0	-	
年齢①	15歳未満	3	0.95	3	100.00	0	0.00	Mann-Whitney p=0.3203
	15歳以上65歳未満	269	85.40	267	99.26	2	0.74	
	65歳以上	43	13.65	42	97.67	1	2.33	
	不明・未記載	0	0.00	0	-	0	-	
年齢②	18歳未満	3	0.95	3	100.00	0	0.00	Fisher p=1.0000
	18歳以上	312	99.05	309	99.04	3	0.96	
	不明・未記載	0	0.00	0	-	0	-	
年齢③	15歳未満	3	0.95	3	100.00	0	0.00	Mann-Whitney p=0.4219
	15歳以上50歳未満	154	48.89	153	99.35	1	0.65	
	50歳以上65歳未満	115	36.51	114	99.13	1	0.87	
	65歳以上	43	13.65	42	97.67	1	2.33	
	不明・未記載	0	0.00	0	-	0	-	
移植後経過期間 ^{*1}	1ヵ月未満	108	34.29	107	99.07	1	0.93	Mann-Whitney p=0.9870
	1ヵ月以上6ヵ月未満	32	10.16	32	100.00	0	0.00	
	6ヵ月以上1年未満	18	5.71	18	100.00	0	0.00	
	1年以上3年未満	58	18.41	57	98.28	1	1.72	
	3年以上5年未満	25	7.94	24	96.00	1	4.00	
	5年以上10年未満	39	12.38	39	100.00	0	0.00	
	10年以上	35	11.11	35	100.00	0	0.00	
	不明・未記載	0	0.00	0	-	0	-	
原疾患別 [*]	慢性糸球体腎炎	83	26.35	83	100.00	0	0.00	-
	巣状糸球体硬化症	7	2.22	7	100.00	0	0.00	
	IgA腎症	64	20.32	64	100.00	0	0.00	
	間質性腎炎	2	0.63	2	100.00	0	0.00	
	多発性嚢胞腎	15	4.76	15	100.00	0	0.00	
	腎硬化症	19	6.03	19	100.00	0	0.00	
	低形成・異形成腎	9	2.86	9	100.00	0	0.00	
	糖尿病性腎症	50	15.87	49	98.00	1	2.00	
	その他	69	21.90	67	97.10	2	2.90	
	不明・未記載	0	0.00	0	-	0	-	
体重	50kg未満	84	26.67	83	98.81	1	1.19	Mann-Whitney p=0.8362
	50kg以上～62kg未満	116	36.83	115	99.14	1	0.86	
	62kg以上	115	36.51	114	99.13	1	0.87	
	不明・未記載	0	0.00	0	-	0	-	
受診区分	入院	143	45.40	142	99.30	1	0.70	Fisher p=1.0000
	外来	172	54.60	170	98.84	2	1.16	
	不明・未記載	0	0.00	0	-	0	-	

※重複カウント項目

不明・未記載及び不明・未記載・未実施の項目については検定から除いた

*1 移植後経過期間（移植から本剤投与開始までの期間）は以下の計算式で算出した。なお、「投与開始日」が「腎移植日」より前の日付の場合、層別分類は「1ヵ月未満」に含めた。移植後経過期間 = (「投与開始日」 - 「腎移植日」 + 1) / 30

Table 3-57 患者背景要因別有効性解析（生存）（2/3）

患者背景要因	層別	症例数・構成率(%)		生存				有意差検定
				有		無		
罹病期間	5年未満	32	10.16	32	100.00	0	0.00	Mann-Whitney p=0.2933
	5年以上10年未満	28	8.89	28	100.00	0	0.00	
	10年以上	102	32.38	100	98.04	2	1.96	
	不明・未記載	153	48.57	152	99.35	1	0.65	
腎障害	無	308	97.78	305	99.03	3	0.97	Fisher p=1.0000
	有	7	2.22	7	100.00	0	0.00	
	不明・未記載	0	0.00	0	-	0	-	
肝障害	無	309	98.10	306	99.03	3	0.97	Fisher p=1.0000
	有	6	1.90	6	100.00	0	0.00	
	不明・未記載	0	0.00	0	-	0	-	
過敏症	無	315	100.00	312	99.05	3	0.95	-
	有	0	0.00	0	-	0	-	
	不明・未記載	0	0.00	0	-	0	-	
高脂血症	無	238	75.56	235	98.74	3	1.26	Fisher p=1.0000
	有	77	24.44	77	100.00	0	0.00	
	不明・未記載	0	0.00	0	-	0	-	
全身性感染症	無	297	94.29	294	98.99	3	1.01	Fisher p=1.0000
	有	18	5.71	18	100.00	0	0.00	
	不明・未記載	0	0.00	0	-	0	-	
悪性腫瘍	無	301	95.56	298	99.00	3	1.00	Fisher p=1.0000
	有	14	4.44	14	100.00	0	0.00	
	不明・未記載	0	0.00	0	-	0	-	
HIV 陽性	無	315	100.00	312	99.05	3	0.95	-
	有	0	0.00	0	-	0	-	
	不明・未記載	0	0.00	0	-	0	-	
肝炎ウイルスのC型 (PCR 陽性のみ) あるいはB型の表面抗原 陽性	無	315	100.00	312	99.05	3	0.95	-
	有	0	0.00	0	-	0	-	
	不明・未記載	0	0.00	0	-	0	-	
ドナー性別	男	115	36.51	114	99.13	1	0.87	Fisher p=1.0000
	女	195	61.90	193	98.97	2	1.03	
	不明・未記載	5	1.59	5	100.00	0	0.00	
ドナー年齢①	20歳未満	1	0.32	1	100.00	0	0.00	Mann-Whitney p=0.5955
	20歳以上60歳未満	148	46.98	146	98.65	2	1.35	
	60歳以上	143	45.40	142	99.30	1	0.70	
	不明・未記載	23	7.30	23	100.00	0	0.00	
ドナー年齢②	50歳未満	62	19.68	61	98.39	1	1.61	Mann-Whitney p=0.8548
	50歳以上65歳未満	143	45.40	142	99.30	1	0.70	
	65歳以上	87	27.62	86	98.85	1	1.15	
	不明・未記載	23	7.30	23	100.00	0	0.00	

不明・未記載及び不明・未記載・未実施の項目については検定から除いた

Table 3-58 患者背景要因別有効性解析（生存）（3/3）

患者背景要因	層別	症例数・構成率(%)		生存				有意差検定
				有		無		
HLA タイプミスマッチ数 (A 抗原)	0	80	25.40	80	100.00	0	0.00	Mann-Whitney p=0.0337 *
	1	172	54.60	171	99.42	1	0.58	
	2	40	12.70	38	95.00	2	5.00	
	不明・未記載・未実施	23	7.30	23	100.00	0	0.00	
HLA タイプミスマッチ数 (B 抗原)	0	33	10.48	33	100.00	0	0.00	Mann-Whitney p=0.1638
	1	172	54.60	171	99.42	1	0.58	
	2	87	27.62	85	97.70	2	2.30	
	不明・未記載・未実施	23	7.30	23	100.00	0	0.00	
HLA タイプミスマッチ数 (DR 抗原)	0	59	18.73	59	100.00	0	0.00	Mann-Whitney p=0.0867
	1	167	53.02	166	99.40	1	0.60	
	2	66	20.95	64	96.97	2	3.03	
	不明・未記載・未実施	23	7.30	23	100.00	0	0.00	
ABO 式血液型	一致	167	53.02	167	100.00	0	0.00	Mann-Whitney p=0.1710
	不一致	62	19.68	60	96.77	2	3.23	
	不適合	86	27.30	85	98.84	1	1.16	
Rh 式血液型	適合	303	96.19	300	99.01	3	0.99	Fisher p=1.0000
	不適合	12	3.81	12	100.00	0	0.00	
移植前抗ドナーHLA 抗体 (抗 Twarm 抗体)	-	279	88.57	276	98.92	3	1.08	Mann-Whitney p=0.8727
	±	1	0.32	1	100.00	0	0.00	
	+	2	0.63	2	100.00	0	0.00	
	不明・未記載・未実施	33	10.48	33	100.00	0	0.00	
移植前抗ドナーHLA 抗体 (抗 Bwarm 抗体)	-	268	85.08	265	98.88	3	1.12	Mann-Whitney p=0.7735
	±	4	1.27	4	100.00	0	0.00	
	+	4	1.27	4	100.00	0	0.00	
	不明・未記載・未実施	39	12.38	39	100.00	0	0.00	
移植前抗ドナーHLA 抗体 (抗 Bcold 抗体)	-	176	55.87	173	98.30	3	1.70	Mann-Whitney p=0.6318
	±	4	1.27	4	100.00	0	0.00	
	+	10	3.17	10	100.00	0	0.00	
	不明・未記載・未実施	125	39.68	125	100.00	0	0.00	

不明・未記載及び不明・未記載・未実施の項目については検定から除いた

3.6.1.3.1 HLA タイプミスマッチ数（A 抗原）

HLA タイプミスマッチ数（A 抗原）別で、生存率は、0 が 100.00%（80/80 例）、1 が 99.42%（171/172 例）、2 が 95.00%（38/40 例）であり、HLA タイプミスマッチ数（A 抗原）が少ない症例で生存率が高かった。

生存がなしとされた（死亡した）要因は 3.5.3 死亡例に記載のとおり、いずれも移植腎によるものではなかった。なお、有意差が認められた要因が 1 要因であったため調整解析は実施していない。

3.6.2 特別な背景を有する患者

3.6.2.1 小児

有効性解析対象症例 315 例のうち、小児（15 歳未満）患者及び欧州規制に基づく 18 歳未満の患者は、いずれも同じ 3 例（0.95%）であった。

拒絶反応の発現率は 0.00%（0/3 例）、生着率及び生存率はいずれも 100.00%（3/3 例）であった。

3.6.2.2 高齢者

有効性解析対象症例 315 例のうち、高齢患者（65 歳以上）の症例は 43 例（13.65%）であった。

拒絶反応の発現率は 4.65%（2/43 例）、生着率及び生存率はいずれも 97.67%（42/43 例）であった。

3.6.2.3 妊産婦

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

3.6.2.4 肝機能障害を有する患者

有効性解析対象症例 315 例のうち、肝機能障害を有する症例は 6 例（1.90%）であった。

拒絶反応の発現率は 0.00%（0/6 例）、生着率及び生存率はいずれも 100.00%（6/6 例）であった。

3.7 その他の解析

3.7.1 エベロリムスの血中濃度

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

安全性解析対象症例 315 例のうち 312 例で、本剤投与期間中にエベロリムスの血中濃度が測定された。1 度もエベロリムスの血中濃度が測定されなかった 3 例はすべて中止例であった。

安全性解析対象症例及び併用 CNI 別患者集団の最終測定時のエベロリムスの血中濃度の要約統計量及び 3～8 ng/mL の範囲内であった症例の割合を [Table 3-59](#) に示す。

なお、本調査で収集・解析した血中濃度は、血中トラフ濃度に限らず測定された血中濃度すべてとしたため、血中トラフ濃度以外の測定値も含まれている。

安全性解析対象症例 315 例のうち、最終測定時のエベロリムスの血中濃度が 3～8 ng/mL の範囲内であった割合は約 70%であった。

併用 CNI 別患者集団では、シクロスポリン併用群の方がタクロリムス併用群よりも 3~8 ng/mL の範囲内であった症例の割合が高く、約 75% の症例で 3~8 ng/mL の範囲で血中濃度の管理がされていた。

Table 3-59 最終測定時のエベロリムスの血中濃度の要約統計量

項目	層別	症例数	測定時期 (投与開始日からの日数) *1	本剤最終血中濃度 (ng/mL) *2				
				平均値 (標準偏差)	中央値	最小値- 最大値	3-8ng/mL の症例数	3-8ng/mL の割合
安全性解析対象症例		315	503.1	4.160(1.8226)	4.000	1.00- 12.00	215	68.25
併用 CNI	シクロスポリン併用群	154	491.1	4.564(1.9716)	4.400	1.00- 12.00	114	74.03
	タクロリムス併用群	143	519.9	3.811(1.6001)	3.700	1.00- 10.50	94	65.73

*1 「エベロリムスの最終血中濃度測定日-本剤投与開始日+1」の平均値

*2 本剤最終投与日直前に測定されたエベロリムスの血中濃度

3.7.1.1 エベロリムスの血中濃度及び 1 日投与量の推移

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

エベロリムスの血中濃度の推移を [Figure 3-2](#)、エベロリムスの血中濃度及び 1 日投与量の推移を [Table 3-60](#) に示す。

エベロリムスの血中濃度の平均 (± 標準偏差) は、本剤投与開始日から 2 週間後で 4.654 ± 3.0893 ng/mL、1 カ月後で 4.507 ± 2.5290 ng/mL であり、以降 2 年後まで 4 ng/mL 前後で推移した。1 日投与量の平均 (± 標準偏差) は、本剤投与開始日から 2 週間後で 1.484 ± 0.5619 mg、1 カ月後で 1.306 ± 0.6812 mg であり、以降 2 年後まで 1.4 mg 前後で推移した。

各観察時期で症例に偏りはあるものの、全観察期間を通して平均的にエベロリムスの血中濃度は 4 ng/mL 前後で、本剤投与量は 1.4 mg 前後で推移していた。

また、各観察時期で測定された血中濃度の測定時間の要約統計量を算出したところ、本剤投与開始日から 2 週間後で 11.0 ± 3.89 時間、1 カ月後で 11.4 ± 2.82 時間であったが、以降 2 年後まででエベロリムスの血中濃度の測定時間のバラつきは徐々に大きくなった。

Figure 3-2 エベロリムスの血中濃度の推移

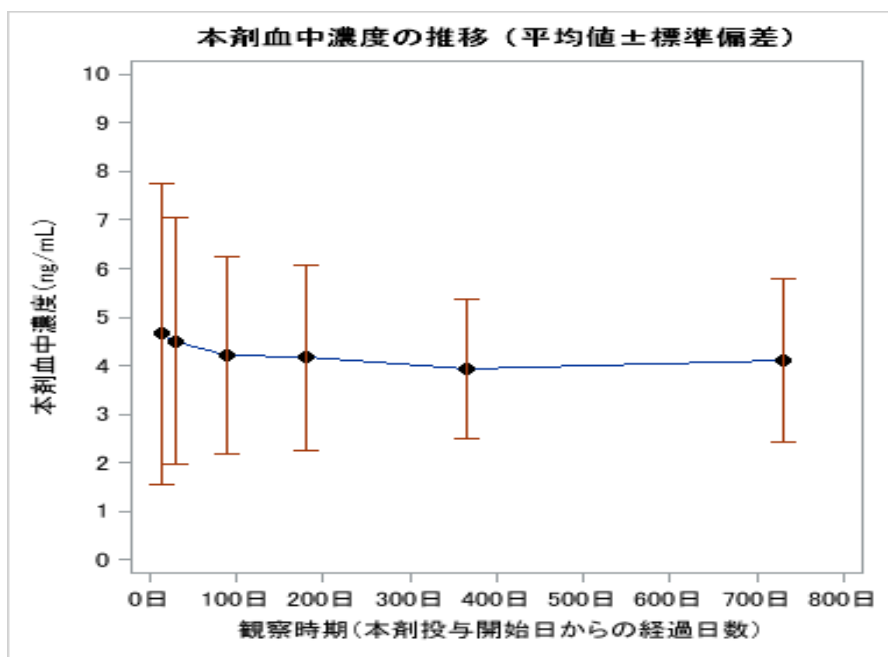


Table 3-60 エベロリムスの血中濃度及び1日投与量の推移

項目	要約統計量	観察時期 (本剤投与開始日からの経過日数)					
		2週 14日	1ヵ月 30日	3ヵ月 90日	6ヵ月 180日	1年 365日	2年 730日
本剤血中濃度 (ng/mL)	症例数	233	121	176	227	232	202
	平均値	4.654	4.507	4.204	4.168	3.922	4.095
	標準偏差	3.0893	2.5290	2.0325	1.9112	1.4435	1.6833
	最小値	1.00	1.06	0.78	0.74	0.80	1.00
	最大値	24.30	14.80	14.20	16.50	8.40	11.50
1日投与量 (mg) *1	症例数	233	121	176	227	232	202
	平均値	1.484	1.306	1.388	1.450	1.420	1.441
	標準偏差	0.5619	0.6812	0.7045	0.6909	0.6514	0.6767
	最小値	0.50	0.50	0.50	0.25	0.25	0.50
	最大値	4.00	4.00	5.00	5.00	4.00	4.00
本剤血中濃度測定時間	症例数	182	111	160	178	162	143
	平均値	11.0	11.4	10.9	10.5	8.2	7.7
	標準偏差	3.89	2.82	4.05	4.52	6.00	6.28
	最小値	0	0	0	0	0	0
	最大値	24	15	24	24	24	24

*1 エベロリムスの血中濃度測定日の直前の1日投与量

3.7.1.2 エベロリムスの血中濃度別の安全性

安全性解析対象症例及び併用 CNI 別患者集団を初回及び最終血中濃度により層別した患者集団での安全性の結果を Table 3-61 に示す。

初回及び最終血中濃度を推奨血中トラフ濃度の下限值未満 (<3 ng/mL) , 範囲内 (3~8 ng/mL) , 上限より高い値 (8 ng/mL<) のカテゴリに分類した。さらに初回及び最終の血中濃度のカテゴリの組み合わせで分類し、各分類における副作用発現症例率を算出した。

本剤投与開始後に 1 度も血中濃度が測定されなかった安全性解析対象症例の 3 例及びタクロリムス群の 2 例は不明・未記載とした。

初回血中濃度が測定された全症例においては、最終血中濃度が 3~8 ng/mL の症例で副作用発現症例率が 47.00% と最も低く、次いで 3 ng/mL 未満が 63.10%、8 ng/mL 超が 81.82% の順であった。

全体的には最終血中濃度が 3~8 ng/mL のカテゴリの副作用発現症例率が低く、8 ng/mL 超のカテゴリの副作用発現症例率が高い傾向が認められた。

併用 CNI 別患者集団においても同様の傾向が認められた。

Table 3-61 エベロリムスの血中濃度別の副作用発現状況（安全性解析対象症例，併用CNI別）

集団	層別		症例数	症例率(%)	副作用発現症例数	副作用発現症例率(%)
	初回血中濃度*1	最終血中濃度*2				
安全性解析対象症例	<3ng/mL未満	<3ng/mL未満	44	13.97	32	72.73
		3~8ng/mL	57	18.10	21	36.84
		8ng/mL<	2	0.63	1	50.00
	3~8ng/mL	<3ng/mL未満	37	11.75	21	56.76
		3~8ng/mL	139	44.13	69	49.64
		8ng/mL<	4	1.27	4	100.00
	8ng/mL<	<3ng/mL未満	3	0.95	0	0.00
		3~8ng/mL	21	6.67	12	57.14
		8ng/mL<	5	1.59	4	80.00
	初回血中濃度が測定された全症例	<3ng/mL未満	84	26.67	53	63.10
		3~8ng/mL	217	68.89	102	47.00
		8ng/mL<	11	3.49	9	81.82
	不明・未記載		3	0.95	3	100.00
シクロスポリン	<3ng/mL未満	<3ng/mL未満	14	9.09	12	85.71
		3~8ng/mL	16	10.39	6	37.50
		8ng/mL<	1	0.65	1	100.00
	3~8ng/mL	<3ng/mL未満	15	9.74	9	60.00
		3~8ng/mL	88	57.14	43	48.86
		8ng/mL<	2	1.30	2	100.00
	8ng/mL<	<3ng/mL未満	1	0.65	0	0.00
		3~8ng/mL	12	7.79	6	50.00
		8ng/mL<	5	3.25	4	80.00
	初回血中濃度が測定された全症例	<3ng/mL未満	30	19.48	21	70.00
		3~8ng/mL	116	75.32	55	47.41
		8ng/mL<	8	5.19	7	87.50
	不明・未記載		0	0.00	0	-
タクロリムス	<3ng/mL未満	<3ng/mL未満	25	17.48	17	68.00
		3~8ng/mL	41	28.67	15	36.59
		8ng/mL<	1	0.70	0	0.00
	3~8ng/mL	<3ng/mL未満	17	11.89	9	52.94
		3~8ng/mL	46	32.17	23	50.00
		8ng/mL<	2	1.40	2	100.00
	8ng/mL<	<3ng/mL未満	2	1.40	0	0.00
		3~8ng/mL	7	4.90	4	57.14
		8ng/mL<	0	0.00	0	-
	初回血中濃度が測定された全症例	<3ng/mL未満	44	30.77	26	59.09
		3~8ng/mL	94	65.73	42	44.68
		8ng/mL<	3	2.10	2	66.67
	不明・未記載		2	1.40	2	100.00

*1 本剤投与開始後に初めて測定されたエベロリムスの血中濃度

*2 最後に測定されたエベロリムスの血中濃度

3.7.1.3 エベロリムスの血中濃度別の有効性

有効性解析対象症例及び併用 CNI 別患者集団の初回及び最終血中濃度により層別した患者集団での有効性の結果を [Table 3-62](#) に示す。

初回及び最終血中濃度がいずれも 3~8 ng/mL のカテゴリの拒絶反応の発現率は 4.32%、生着率は 98.56%、生存率は 100.00%であった。

初回血中濃度が測定された全症例においては、最終血中濃度カテゴリが 3~8 ng/mL の患者で拒絶反応の発現率が最も低く、8 ng/mL 超で最も高かった。ただし、8 ng/mL 超の患者は 11 例であり、他のカテゴリの患者数 (84 例及び 217 例) に比して少数であったため、3 ng/mL 未満と 3~8 ng/mL で比較したところ、3~8 ng/mL は 3 ng/mL 未満に比して拒絶反応の発現率は低く、生着率及び生存率は高かった。

Table 3-62 エベロリムスの血中濃度別の有効性（有効性解析対象症例，併用 CNI 別）

集団	層別		症例数	症例率 (%)	生着		拒絶反応		生存	
	初回血中濃度*1	最終血中濃度*2			生着症例数	生着率 (%)	拒絶反応症例数	拒絶反応発現率 (%)	生存症例数	生存率 (%)
有効性解析対象症例	<3ng/mL 未満	<3ng/mL 未満	44	13.97	42	95.45	2	4.55	43	97.73
		3~8ng/mL	57	18.10	56	98.25	4	7.02	56	98.25
		8ng/mL<	2	0.63	2	100.00	0	0.00	2	100.00
	3~8ng/mL	<3ng/mL 未満	37	11.75	36	97.30	6	16.22	37	100.00
		3~8ng/mL	139	44.13	137	98.56	6	4.32	139	100.00
		8ng/mL<	4	1.27	4	100.00	1	25.00	4	100.00
	8ng/mL<	<3ng/mL 未満	3	0.95	3	100.00	0	0.00	3	100.00
		3~8ng/mL	21	6.67	21	100.00	4	19.05	20	95.24
		8ng/mL<	5	1.59	5	100.00	1	20.00	5	100.00
	初回血中濃度が測定された全症例	<3ng/mL 未満	84	26.67	81	96.43	8	9.52	83	98.81
		3~8ng/mL	217	68.89	214	98.62	14	6.45	215	99.08
		8ng/mL<	11	3.49	11	100.00	2	18.18	11	100.00
	不明・未記載		3	0.95	3	100.00	1	33.33	3	100.00
シクロスポリン	<3ng/mL 未満	<3ng/mL 未満	14	9.09	13	92.86	1	7.14	14	100.00
		3~8ng/mL	16	10.39	16	100.00	2	12.50	16	100.00
		8ng/mL<	1	0.65	1	100.00	0	0.00	1	100.00
	3~8ng/mL	<3ng/mL 未満	15	9.74	15	100.00	1	6.67	15	100.00
		3~8ng/mL	88	57.14	86	97.73	4	4.55	88	100.00
		8ng/mL<	2	1.30	2	100.00	1	50.00	2	100.00
	8ng/mL<	<3ng/mL 未満	1	0.65	1	100.00	0	0.00	1	100.00
		3~8ng/mL	12	7.79	12	100.00	1	8.33	12	100.00
		8ng/mL<	5	3.25	5	100.00	1	20.00	5	100.00
	初回血中濃度が測定された全症例	<3ng/mL 未満	30	19.48	29	96.67	2	6.67	30	100.00
		3~8ng/mL	116	75.32	114	98.28	7	6.03	116	100.00
		8ng/mL<	8	5.19	8	100.00	2	25.00	8	100.00
	不明・未記載		0	0.00	0	-	0	-	0	-
タクロリムス	<3ng/mL 未満	<3ng/mL 未満	25	17.48	24	96.00	0	0.00	24	96.00
		3~8ng/mL	41	28.67	40	97.56	2	4.88	40	97.56
		8ng/mL<	1	0.70	1	100.00	0	0.00	1	100.00
	3~8ng/mL	<3ng/mL 未満	17	11.89	17	100.00	3	17.65	17	100.00
		3~8ng/mL	46	32.17	46	100.00	2	4.35	46	100.00
		8ng/mL<	2	1.40	2	100.00	0	0.00	2	100.00
	8ng/mL<	<3ng/mL 未満	2	1.40	2	100.00	0	0.00	2	100.00
		3~8ng/mL	7	4.90	7	100.00	3	42.86	6	85.71
		8ng/mL<	0	0.00	0	-	0	-	0	-
	初回血中濃度が測定された全症例	<3ng/mL 未満	44	30.77	43	97.73	3	6.82	43	97.73
		3~8ng/mL	94	65.73	93	98.94	7	7.45	92	97.87
		8ng/mL<	3	2.10	3	100.00	0	0.00	3	100.00
	不明・未記載		2	1.40	2	100.00	0	0.00	2	100.00

*1 本剤投与開始後に初めて測定されたエベロリムスの血中濃度

*2 最後に測定されたエベロリムスの血中濃度

3.7.1.4 小児（15歳未満）におけるエベロリムスの血中濃度

安全性解析対象例 315 例のうち小児（15歳未満）は 3 例で、全例で本剤投与開始後にエベロリムスの血中濃度が測定された。

小児（15歳未満）及び非小児（15歳以上）の最終測定時のエベロリムスの血中濃度の要約統計量及び 3～8 ng/mL の範囲内であった症例の割合を Table 3-63 に示す。

小児（15歳未満）のエベロリムスの血中濃度の平均（±標準偏差）は 5.467 ± 0.4509 ng/mL で、推奨血中トラフ濃度の範囲内であった症例の割合は 100%（3/3 例）であった。小児（15歳未満）全例において 3～8 ng/mL で血中濃度の管理がされていた。

Table 3-63 小児（15歳未満）／非小児（15歳以上）におけるエベロリムスの最終血中濃度

項目	層別	症例数	測定時期 (投与開始日 からの日数) *1	本剤最終血中濃度 (ng/mL) *2				
				平均値 (標準偏差)	中央値	最小値- 最大値	3-8ng/mL の症例数	3-8ng/mL の割合
安全性解析対象症例		315	503.1	4.160(1.8226)	4.000	1.00-12.00	215	68.25
年齢	15歳未満	3	701.7	5.467(0.4509)	5.500	5.00-5.90	3	100.00
	15歳以上	312	501.2	4.147(1.8265)	4.000	1.00-12.00	212	67.95

*1 「エベロリムスの最終血中濃度値測定日-本剤投与開始日+1」の平均値

*2 本剤最終投与日直前に測定されたエベロリムスの血中濃度

3.7.2 併用 CNI の用量調整及び血中濃度

3.7.2.1 併用 CNI の血中濃度及び 1 日投与量の推移

本剤投与開始前、本剤投与開始時及び本剤投与開始後の各観察時期で血中濃度が測定された症例の併用 CNI の血中濃度及び 1 日平均投与量を算出した。

本剤と併用されたシクロスポリン及びタクロリムスの血中濃度及び 1 日投与量の推移をそれぞれ Table 3-64 及び Table 3-65 に示す。

なお、併用 CNI の血中濃度の集計については、併用 CNI 別患者集団別の解析ではなく、各観察時期でシクロスポリン又はタクロリムスが併用され、その血中濃度が測定されたすべての症例の血中濃度を用いた。

シクロスポリンの血中濃度は本剤投与開始前で 157.43 ng/mL、本剤投与開始時で 140.72 ng/mL と本剤投与開始後に低下しているが、シクロスポリンとの併用により本剤のアベイラビリティが増加するため、シクロスポリンが減量されたためと考えられる。その後のいずれの観察時期でも、シクロスポリンの血中濃度は低下傾向が認められ、本剤投与 2 年後の測定では、55.70 ng/mL と本剤投与開始前の約 30% まで低下した。

タクロリムスでも同様に観察時期の経過に伴い血中濃度が低下する傾向が認められた。

Table 3-64 シクロスポリン血中濃度及び1日投与量の推移

項目	要約統計量	本剤投与開始前	本剤投与開始時	観察時期（本剤投与開始日からの経過日数）					
				2週	1ヵ月	3ヵ月	6ヵ月	1年	2年
				14日	30日	90日	180日	365日	730日
シクロスポリン血中濃度 (ng/mL)	症例数	107	51	130	71	101	135	129	108
	平均値	157.43	140.72	162.64	129.44	81.46	71.96	61.84	55.70
	標準偏差	149.017	212.371	255.297	181.726	51.481	90.788	79.110	51.190
	最小値	1.9	20.7	19.7	15.2	17.7	16.2	18.6	6.6
	最大値	1110.0	1346.0	1992.0	1455.0	325.0	956.0	805.0	512.0
シクロスポリン1日投与量 (mg) ^{*1}	症例数	106	46	125	69	97	132	125	105
	平均値	196.1	128.2	144.8	120.4	109.8	93.6	88.7	80.7
	標準偏差	143.00	90.02	96.84	68.37	53.29	44.48	40.86	34.49
	最小値	40	10	10	10	20	10	20	20
	最大値	1000	400	560	260	250	250	250	200
シクロスポリン血中濃度測定時間	症例数	104	47	125	69	97	132	110	94
	平均値	10.4	8.6	10.5	11.5	10.9	10.8	7.5	6.9
	標準偏差	4.63	5.94	4.38	2.82	4.27	4.27	6.33	6.36
	最小値	0	0	0	0	0	0	0	0
	最大値	24	24	24	16	24	24	24	24

*1 シクロスポリン血中濃度測定日の直前のシクロスポリン1日投与量

Table 3-65 タクロリムス血中濃度及び1日投与量の推移

項目	要約統計量	本剤投与開始前	本剤投与開始時	観察時期（本剤投与開始日からの経過日数）					
				2週	1ヵ月	3ヵ月	6ヵ月	1年	2年
				14日	30日	90日	180日	365日	730日
タクロリムス血中濃度 (ng/mL)	症例数	105	21	105	46	62	118	116	100
	平均値	5.26	5.03	4.04	4.32	4.31	3.94	3.19	3.19
	標準偏差	5.130	2.532	2.197	2.661	3.123	2.597	1.332	1.334
	最小値	1.0	1.2	1.2	1.5	1.2	0.6	1.2	0.2
	最大値	51.0	12.4	16.0	16.9	22.4	24.0	9.6	8.9
タクロリムス1日投与量 (mg) ^{*1}	症例数	103	20	95	46	60	110	111	97
	平均値	4.07	3.20	3.76	3.40	3.74	3.48	2.99	2.79
	標準偏差	2.288	2.001	2.176	2.352	2.556	2.166	1.785	1.477
	最小値	0.5	1.0	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
	最大値	12.0	8.0	10.0	10.0	12.0	12.0	9.0	7.0
タクロリムス血中濃度測定時間	症例数	86	20	65	42	57	74	70	58
	平均値	18.17	17.50	17.89	16.79	16.22	17.98	17.54	16.57
	標準偏差	7.201	8.023	8.055	8.126	7.472	7.922	9.198	9.924
	最小値	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	最大値	24.0	24.0	24.0	24.0	24.0	24.0	24.0	24.0

*1 タクロリムス血中濃度測定日の直前のタクロリムス1日投与量

3.7.2.2 併用 CNI の血中濃度別の安全性・有効性

シクロスポリン及びタクロリムスについて血中濃度が測定された症例を最終血中濃度により四分位数に分類し、そのカテゴリごとに副作用発現症例率及び拒絶反応の発現率を算出した。

本剤と併用されたシクロスポリン及びタクロリムスの血中濃度別の安全性及び有効性の結果をそれぞれ Table 3-66 及び Table 3-67 に示す。

本剤と併用されたシクロスポリン及びタクロリムスの血中濃度と安全性及び有効性との関連について注目したが、各症例の血中濃度の測定時間にバラつきがあり正確な血中トラフ濃度とはいえないこと、また本剤や他の併用免疫抑制剤の投与量との関連を考慮していないことから、カテゴリ別に算出した値からは安全性及び有効性について、一定の傾向は認められなかった。

なお、血中濃度（最小値~最大値）はシクロスポリンで 6.6~1992.0 ng/mL、タクロリムスで 0.2~12.2 ng/mL と広く分布していたが、シクロスポリン及びタクロリムスの血中濃度には投与 2 時間後の測定値も含まれていた。

Table 3-66 シクロスポリン及びタクロリムスの血中濃度別の安全性

層別		症例数	測定時期 (投与開始日 からの日数) *2	副作用 症例数	副作用 症例率(%)
CNI 最終血中濃度*1	最小値-最大値 (ng/mL)				
シクロスポリン	6.6-1992.0	168	470.9	93	55.36
第 1 四分位数未満	6.6-32.9	42	523.7	22	52.38
第 2 四分位数未満	33.0-48.0	42	473.3	22	52.38
第 3 四分位数未満	50.0-72.0	42	541.7	21	50.00
第 3 四分位数以上	73.0-1992.0	42	344.9	28	66.67
タクロリムス	0.2-12.2	153	477.4	80	52.29
s 第 1 四分位数未満	0.2-2.0	35	470.0	20	57.14
第 2 四分位数未満	2.1-3.0	40	464.0	25	62.50
第 3 四分位数未満	3.1-4.0	38	576.0	16	42.11
第 3 四分位数以上	4.1-12.2	40	403.7	19	47.50

*1 最後に測定された血中濃度

*2 「最終血中濃度値測定日-本剤投与開始日+1」の平均値

Table 3-67 シクロスポリン及びタクロリムスの血中濃度別の有効性

層別		症例数	測定時期 (投与開始日 からの日数) *2	拒絶反応 症例数	拒絶反応 発現率(%)
CNI最終血中濃度*1	最小値-最大値 (ng/mL)				
シクロスポリン	6.6-1992.0	168	470.9	15	8.93
第1四分位数未満	6.6-32.9	42	523.7	5	11.90
第2四分位数未満	33.0-48.0	42	473.3	2	4.76
第3四分位数未満	50.0-72.0	42	541.7	3	7.14
第3四分位数以上	73.0-1992.0	42	344.9	5	11.90
タクロリムス	0.2-12.2	153	477.4	13	8.50
第1四分位数未満	0.2-2.0	35	470.0	1	2.86
第2四分位数未満	2.1-3.0	40	464.0	6	15.00
第3四分位数未満	3.1-4.0	38	576.0	2	5.26
第3四分位数以上	4.1-12.2	40	403.7	4	10.00

*1 最後に測定された血中濃度

*2 「最終血中濃度値測定日-本剤投与開始日+1」の平均値

3.7.3 腎機能の推移

3.7.3.1 推算糸球体濾過量 (estimate Glomerular Filtration Rate, eGFR) の推移

安全性解析対象症例及び移植後経過期間別患者集団で、eGFR値が測定された症例の本剤投与開始前から本剤投与後2年までの腎機能の推移を評価した。腎機能の指標は、国際的なeGFR (Modification of Diet in Renal Disease, MDRD方式) を用いた。

eGFRの推移を Figure 3-3 及び Table 3-68 に示す。

安全性解析対象症例及び移植後経過期間別の各集団で本剤投与開始時から最終評価時の投与後2年までeGFR値の著しい低下は認められず腎機能は概ね維持されていた。

移植後経過期間が1ヵ月未満の患者集団では、投与開始前の値 (投与開始3ヵ月～6ヵ月前) は腎移植前の値であり、本剤投与開始時及び投与後6ヵ月においてはeGFR値は著しく改善し、その後は投与後2年まで、改善したeGFR値は維持された。1ヵ月以上6ヵ月未満の患者集団では、投与開始前の値は、腎移植前の値と腎移植後の値が混在しているが、投与開始時から投与2年後までeGFR値はほぼ同程度で維持されていた。移植後経過期間が6ヵ月以上の患者集団では、投与開始前の値は腎移植後の値であり、投与開始前から投与後2年までわずかに低下したが、eGFRはほぼ同程度の値で推移していた。

Figure 3-3 eGFR の推移 (安全性解析対象症例, 移植後経過期間別)

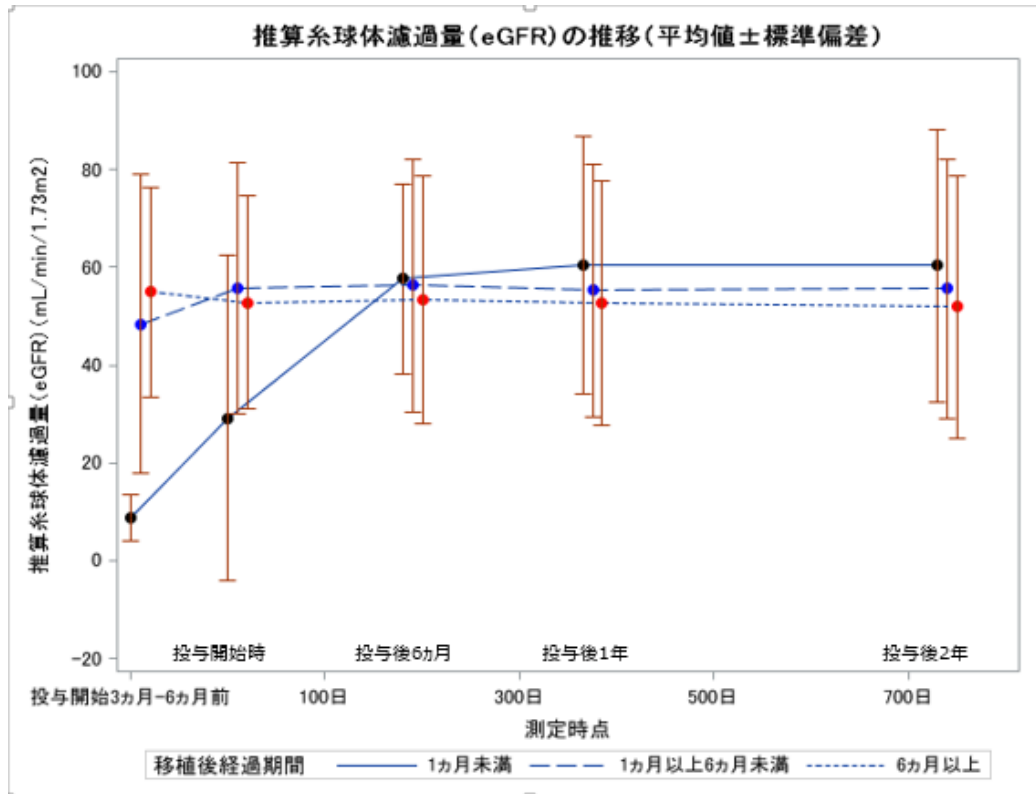


Table 3-68 eGFR の推移（安全性解析対象症例，移植後経過期間別）

移植後経過期間*1	推算糸球体濾過量 (eGFR) (mL/min/1.73 m ²)	投与開始 3 ヶ月 - 6 ヶ月前	投与開始時	投与後 6 ヶ月	投与後 1 年	投与後 2 年
		-135 日	0 日	180 日	365 日	730 日
安全性解析 対象症例	症例数	253	294	300	256	233
	平均値	44.159	45.490	55.093	55.721	55.336
	標準偏差	27.5897	28.6483	23.5477	25.7831	27.4453
	最小値	3.23	3.24	4.93	6.48	4.89
	最大値	142.09	181.82	142.09	171.20	189.62
1 ヶ月未満	症例数	55	95	102	91	84
	平均値	8.818	29.177	57.584	60.503	60.302
	標準偏差	4.6504	33.2112	19.5788	26.4361	27.9527
	最小値	3.23	3.24	19.14	14.30	10.32
	最大値	29.02	181.82	112.59	171.20	189.62
1 ヶ月以上 6 ヶ月未満	症例数	28	31	30	29	27
	平均値	48.430	55.787	56.237	55.370	55.679
	標準偏差	30.5227	25.6629	25.6915	25.8256	26.5621
	最小値	3.59	17.12	4.93	6.81	18.74
	最大値	114.69	133.62	102.03	104.94	111.00
6 ヶ月以上	症例数	170	168	168	136	122
	平均値	54.889	52.815	53.377	52.596	51.841
	標準偏差	21.3065	21.8122	25.2850	25.0230	26.9666
	最小値	15.84	12.30	6.57	6.48	4.89
	最大値	142.09	143.11	142.09	148.42	162.78

*1 移植後経過期間（移植から本剤投与開始までの期間）は以下の計算式で算出した。なお、「投与開始日」が「腎移植日」より前の日付の場合、層別分類は「1 ヶ月未満」に含めた。

移植後経過期間 = (「投与開始日」 - 「腎移植日」 + 1) / 30

3.7.3.2 尿蛋白濃度の推移

安全性解析対象症例及び移植後経過期間別患者集団で、各観察時期に尿蛋白濃度が測定された症例における本剤投与開始 3 ヶ月～6 ヶ月前から本剤投与後 2 年までの尿蛋白濃度の推移を評価した。

尿蛋白濃度の推移を Table 3-69 に示す。

安全性解析対象症例においては、随時尿のため値にバラつきはあるが、本剤投与開始時から最終評価時の投与後 2 年までの尿蛋白濃度の平均値に著しい上昇は認められなかった。

移植後経過期間別では 1 ヶ月未満の患者集団では、投与開始前の値（投与開始 3 ヶ月～6 ヶ月前）は腎移植前の値であり、本剤投与開始時及び投与後 6 ヶ月においては尿蛋白濃度は著しく改善し、その後は投与後 2 年まで概ね同程度の値が維持された。1 ヶ月以上 6 ヶ月未満の患者集団では、投与開始前の値は、腎移植前の値と腎移植後の値が混在しているが、投与開始時から投与 2 年後までに尿蛋白濃度の平均値は減少しており、蛋白尿により中止した症例が含まれているこ

とが考えられる。移植後経過期間が 6 ヶ月以上の患者集団では、投与開始前の値は腎移植後の値であり、投与開始時から投与後 1 年までで尿蛋白濃度の平均値はやや増加傾向にあった。

なお、蛋白尿及び尿蛋白の有害事象の発現症例数（発現症例率）は安全性解析対象症例 315 例のうちそれぞれ 22 例（6.98%）及び 2 例（0.63%），副作用の発現症例数は 21 例（6.67%）及び 2 例（0.63%）であった。

また、投与中止した 105 例のうち、10 例の患者で投与中止時に蛋白尿又は尿蛋白の有害事象が継続していた。そのうち 9 例の蛋白尿又は尿蛋白が副作用であった。

Table 3-69 尿蛋白濃度の推移

移植後経過期間 ^{*1}	尿蛋白濃度 (mg/dL)	投与開始 3 ヶ月 - 6 ヶ月前	投与開始時	投与後 6 ヶ月	投与後 1 年	投与後 2 年
		-135 日	0 日	180 日	365 日	730 日
安全性解析対象症例	症例数	113	139	173	152	120
	平均値	41.52	45.41	46.10	41.00	31.82
	標準偏差	61.517	100.054	82.154	62.908	39.605
	最小値	0.0	0.0	0.0	0.0	1.0
	最大値	300.0	1036.0	618.4	376.0	271.2
1 ヶ月未満	症例数	15	41	69	62	42
	平均値	151.60	82.80	34.94	31.55	31.15
	標準偏差	83.642	165.531	58.089	43.312	28.841
	最小値	9.0	5.0	0.0	1.0	2.0
	最大値	300.0	1036.0	363.0	271.0	129.0
1 ヶ月以上 6 ヶ月未満	症例数	11	17	17	14	13
	平均値	32.74	26.77	41.97	18.98	16.38
	標準偏差	30.653	33.039	69.435	19.792	15.690
	最小値	0.0	0.0	0.0	0.0	1.0
	最大値	103.0	117.0	300.0	55.0	56.0
6 ヶ月以上	症例数	87	81	87	76	65
	平均値	23.65	30.40	55.76	52.77	35.33
	標準偏差	35.124	48.283	98.670	77.905	47.710
	最小値	0.0	0.0	1.0	1.6	1.0
	最大値	249.0	268.6	618.4	376.0	271.2

*1 移植後経過期間（移植から本剤投与開始までの期間）は以下の計算式で算出した。なお、「投与開始日」が「腎移植日」より前の日付の場合、層別分類は「1 ヶ月未満」に含めた。

移植後経過期間 = (「投与開始日」 - 「腎移植日」 + 1) / 30

4 考察

4.1 調査結果及び結論

登録症例 321 例のうち、調査票収集症例は 319 例で、そのうち安全性解析除外症例 4 例を除き安全性解析対象症例は 315 例とした。有効性解析除外症例はなく同集団の 315 例を有効性解析対象症例とした。

安全性及び有効性解析対象症例 315 例において、性別の割合は男性が約 60%を占め、平均年齢は 49.0 歳であった。移植後経過期間の平均は 41.5 ヶ月であり、移植後 1 ヶ月未満に本剤の投与開始した患者が約 35%を占めた。腎移植を必要とした原疾患の割合は、慢性糸球体腎炎が 26.35%と最も高く、次いで IgA 腎症 20.32%、糖尿病性腎症 15.87%等であった。

安全性解析対象症例の観察期間は平均 (±標準偏差) 605.2 ± 253.95 日で、本剤実投与期間は平均 (±標準偏差) 576.1 ± 253.69 日であった。本剤 1 日平均投与量は平均 (±標準偏差) 1.4740 ± 0.63930 mg、中央値 (最小値～最大値) は 1.5000 (0.413～4.649) mg であった。

4.1.1 安全性

- 有害事象発現症例率は 61.90% (195/315 例) であった。
- 重篤な有害事象発現症例率は 20.95% (66/315 例) であった。
- 副作用発現症例率は 53.02% (167/315 例) であった。
- SOC 別の主な副作用は、「胃腸障害」が 14.92% (47/315 例) と最も多く、次いで「代謝および栄養障害」が 14.29% (45/315 例) であった。
- PT 別の主な副作用は、「口内炎」が 13.65% (43/315 例)、「高脂血症」が 6.98% (22/315 例)、「蛋白尿」が 6.67% (21/315 例) であり、いずれも既知の副作用であった。
- 未知の副作用は「倦怠感」が 1.27% (4/315 例)、「胃腸炎」が 0.95% (3/315 例)、「食欲減退」及び「不規則月経」が各 0.63% (2/315 例)、「リンパ管閉塞」、「浮動性めまい」、「耳鳴」、「心不全」、「動悸」、「息詰まり」、「肺障害」、「アトピー性皮膚炎」、「蛋白尿」、「異常感」、「C-反応性蛋白増加」、「白血球数増加」及び「動脈損傷」が各 0.32% (1/315 例) で、このうち、「胃腸炎」2 件、「動脈損傷」、「肺障害」及び「心不全」が重篤と判断された。
- 安全性解析対象期間に死亡例は 3 例あり、いずれの事象も本剤との因果関係は関連なしと判断された。
- 特別な背景を有する患者における安全性について、特筆すべき問題点はなかった。
- 重点調査項目及び注目すべき調査項目に関して新たな問題点は認められなかった。各項目については、引き続き添付文書にて注意喚起する。

本調査の副作用発現症例率 53.02% (167/315 例) は、本剤の承認時の副作用発現症例率*95.1% (58/61 例) に比して低かった。

*新規腎移植患者を対象とした国内臨床試験 (A1202 試験) [12 ヶ月のデータ]

以上のことから、本剤を腎移植患者に対して長期使用したときの安全性については、承認時データから予測されたリスクを上回る結果は認められず、添付文書における注意喚起を継続することで、新たな対応は不要と考える。

4.1.2 有効性

- 最終評価時の拒絶反応の発現率は 7.94% (25/315 例) , 生着率は 98.10% (309/315 例) , 生存率は 99.05% (312/315 例) であった。
- 特別な背景を有する患者における有効性について、特筆すべき問題点はなかった。
- シクロスポリン併用群とタクロリムス併用群の比較では、拒絶反応の発現率、生着率及び生存率に大きな違いはなかった。

承認時の有効性データ*では、治療及び症状の有無に関わらない BPAR (生検で確認された急性拒絶反応) の発現率は 8.2% (5/61 例) , 生着率は 100% (61/61 例) , 生存率は 100% (61/61 例) であった。

*新規腎移植患者を対象とした国内臨床試験 (国内 A1202 試験) [12 ヶ月のデータ]

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

4.2 調査方法等の限界

一般診療下の調査のため、併用薬や併用療法、本剤の投与量、臨床検査値の測定方法等が異なることの影響を一定にすることはできない。また、対照群との比較試験ではないため、本剤の有効性や安全性を比較検証できない。

4.3 結果の解釈

本調査は長期の使用実態下での安全性及び有効性を確認することを目的としている。

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

また、エベロリムスの最終血中濃度別の拒絶反応の発現率及び副作用発現症例率について Table 4-1 に示す。

エベロリムスの血中濃度測定が実施された結果、エベロリムスの血中濃度は概ね添付文書にて推奨されている血中トラフ濃度である 3~8 ng/mL でコントロールされていた。各カテゴリの症例数に偏りがあるが、最終血中濃度が本剤の推奨血中トラフ濃度である 3~8 ng/mL であった患者集団の拒絶反応の発現率及び副作用発現症例率が最も低く、有効かつ安全な血中濃度であると言える。

Table 4-1 エベロリムスの最終血中濃度別の有効性及び安全性

カテゴリ	拒絶反応の発現率	副作用発現率
安全性解析対象全症例 315 例	7.94% (25/315)	53.02% (167/315)
最終血中濃度 (ng/mL)		
<3	9.52% (8/84)	63.10% (53/84)
3~8	6.45% (14/217)	47.00% (102/217)
8<	18.18% (2/11)	81.82% (9/11)
不明・未記載	33.33% (1/3)	100% (3/3)

安全性及び有効性のまとめから、本調査の結果は、使用実態下においても本剤が安全かつ有効に使用できることを示し、承認時の臨床試験データ及び現行の添付文書における記載を支持していると考ええる。

4.4 一般化可能性

本調査は協力が得られた医療機関にて実施した調査であるが、本調査の収集された症例の年齢、性別等の患者背景が承認時の臨床試験と大きく変わらないため、概ね、本邦での本剤使用患者の安全性及び有効性を一般的に反映していると言える。

5 結論

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

今後も副作用自発報告等で安全性を収集し、新たな問題点が認められた場合には適切な措置（添付文書の改訂等）を講じることとする。

6 参考文献

[長谷川 昭. (2003)] 腎移植. 日腎会誌 ; 45 (1) : 12-9.