

**サーティカン特定使用成績調査  
(CRAD001AJP01, 維持期腎移植) 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 (CRAD001AJP01, 維持期腎移植) 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>

- 2014 年 9 月～2018 年 8 月の間で収集された情報です
- 薬機法 14 条の 4 に定められる再審査は終了しています
- 再審査申請資料として評価された成績です

添付文書 2019 年 7 月改訂 (第 1 版) ※ 抜粋

**【効能又は効果】**

下記の臓器移植における拒絶反応の抑制  
心移植, 腎移植, 肝移植

**【用法及び用量】**

<心移植>

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

<腎移植>

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

<肝移植>

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

**※本剤の使用に際しては, 最新の添付文書をご参照ください。**

ノバルティスファーマ株式会社

## 目 次

目 次 .....	2
表 一 覧 .....	3
図 一 覧 .....	4
1 調査の要約 .....	6
2 略号一覧 .....	8
3 結果 .....	9
3.1 対象患者及び施設数 .....	9
3.1.1 感度分析 .....	9
3.2 症例構成 .....	9
3.3 患者背景 .....	10
3.4 安全性観察期間、本剤及び併用免疫抑制剤の投与状況 .....	13
3.4.1 中止症例 .....	15
3.5 安全性 .....	16
3.5.1 有害事象発現状況 .....	16
3.5.2 重篤な有害事象発現状況 .....	20
3.5.3 副作用発現状況 .....	22
3.5.4 死亡例 .....	25
3.5.5 患者背景要因別安全性解析 .....	25
3.5.6 特別な背景を有する患者 .....	29
3.6 有効性 .....	29
3.6.1 患者背景要因別有効性解析 .....	30
3.6.2 特別な背景を有する患者 .....	41
3.7 その他の解析 .....	41
3.7.1 エベロリムスの血液中濃度推移 .....	41
3.7.2 併用免疫抑制剤の用量調整 .....	45
3.7.3 腎機能の評価 .....	46
4 考察 .....	119
4.1 調査結果及び結論 .....	119
4.1.1 安全性 .....	119
4.1.2 有効性 .....	120
4.1.3 腎機能 .....	121
4.2 調査方法等の限界 .....	121
4.3 結果の解釈 .....	121
4.4 一般化可能性 .....	121
5 結論 .....	122

## 表一覽

Table 3-1	設立主体別調査医療機関数及び症例数（調査票収集症例）	9
Table 3-2	人口統計学的特性及び疾患性別別の症例構成比（安全性解析対象症例）	10
Table 3-3	安全性観察期間、本剤の投与状況及び免疫抑制剤併用状況別の症例構成比（安全性解析対象症例）	14
Table 3-4	中止症例及び中止理由の内訳（安全性解析対象症例）	16
Table 3-5	有害事象発現状況（安全性解析対象症例）	16
Table 3-6	重篤な有害事象発現状況（安全性解析対象症例）	20
Table 3-7	副作用発現状況（SOC, PT 別）（安全性解析対象症例）	23
Table 3-8	患者背景要因別の副作用発現状況（安全性解析対象症例）	26
Table 3-9	拒絶反応、移植腎の生着及び生存の有無（有効性解析対象症例）	30
Table 3-10	患者背景要因別有効性解析〔拒絶反応〕（有効性解析対象症例）	31
Table 3-11	患者背景要因別有効性解析〔移植腎の生着〕（有効性解析対象症例）	35
Table 3-12	患者背景要因別有効性解析〔生存〕（有効性解析対象症例）	38
Table 3-13	エベロリムスの血液中濃度推移及び血液中濃度カテゴリ別の症例数と割合（安全性解析対象症例）	44
Table 3-14	評価時期別の免疫抑制剤投与量推移（安全性解析対象症例）	45
Table 3-15	eGFR 値の推移（安全性解析対象症例）	48
Table 3-16	eGFR 値の変化率の推移（安全性解析対象症例）	50
Table 3-17	患者年齢 1（65 歳未満／65 歳以上）別の eGFR 値の推移（安全性解析対象症例）	54
Table 3-18	患者年齢 1（65 歳未満／65 歳以上）別の eGFR 値の変化率の推移（安全性解析対象症例）	55
Table 3-19	患者年齢 2（50 歳未満／50 歳以上 65 歳未満／65 歳以上）別の eGFR 値の推移（安全性解析対象症例）	59
Table 3-20	患者年齢 2（50 歳未満／50 歳以上 65 歳未満／65 歳以上）別の eGFR 値の変化率の推移（安全性解析対象症例）	61
Table 3-21	ドナー年齢（50 歳未満／50 歳以上 65 歳未満／65 歳以上）別の eGFR 値の推移（安全性解析対象症例）	65
Table 3-22	ドナー年齢（50 歳未満／50 歳以上 65 歳未満／65 歳以上）別の eGFR 値の変化率の推移（安全性解析対象症例）	67
Table 3-23	移植後経過期間（6 ヶ月以上 1 年未満／1 年以上 5 年未満／5 年以上 10 年未満／10 年以上）別の eGFR 値（国際的な推定式）の推移（安全性解析対象症例）	71
Table 3-24	移植後経過期間（6 ヶ月以上 1 年未満／1 年以上 5 年未満／5 年以上 10 年未満／10 年以上）別の eGFR 値の変化率の推移（安全性解析対象症例）	74
Table 3-25	HLA 適合度（HLA-mismatch 数 3 未満／3 以上）別の eGFR 値の推移（安全性解析対象症例）	78

Table 3-26	HLA-mismatch 数 (3 未満/3 以上) 別の eGFR 値の変化率の推移 (安全性解析対象症例) .....	79
Table 3-27	移植時免疫学的リスク (High-risk/Normal-risk) 別の eGFR 値の推移 (安全性解析対象症例) .....	83
Table 3-28	移植時免疫学的リスク (High-risk/Normal-risk) 別の eGFR 値の変化率の推移 (安全性解析対象症例) .....	84
Table 3-29	尿蛋白/Cr 比 (0.55 g/gCr 未満/0.55 g/gCr 以上) 別の eGFR 値の推移 (安全性解析対象症例) .....	88
Table 3-30	尿蛋白/Cr 比 (0.55 g/gCr 未満/0.55 g/gCr 以上) 別の eGFR 変化率の推移 (安全性解析対象症例) .....	89
Table 3-31	代謝拮抗薬併用の有無別の eGFR 値の推移 (安全性解析対象症例) .....	93
Table 3-32	代謝拮抗薬併用の有無別の eGFR 値の変化率の推移 (安全性解析対象症例) .....	94
Table 3-33	CNI 減量の有無別の eGFR 値の推移 (安全性解析対象症例) .....	98
Table 3-34	CNI 減量の有無別の eGFR 値の変化率の推移 (安全性解析対象症例) ....	99
Table 3-35	eCrCl, 血清クレアチニン, 血清シスタチン C 値の推移 (安全性解析対象症) .....	101
Table 3-36	尿蛋白, 尿蛋白/クレアチニン比, 尿アルブミン/クレアチニン比の推移 (安全性解析対象症例) .....	105
Table 3-37	予測因子別の腎機能低下症例数及びオッズ比 -日本人の推定式を用いた eGFR- (腎機能低下率が 25 パーセントイル点値未満の症例) .....	109
Table 3-38	予測因子別の腎機能低下症例数及びオッズ比-国際的な推定式を用いた eGFR (MDRD)- (腎機能低下率が 25 パーセントイル点の値未満) ...	110
Table 3-39	予測因子別の腎機能低下症例数及びオッズ比-血清シスタチン C で算出した eGFR <sub>cys</sub> - (腎機能低下率が 25 パーセントイル点の値未満) .....	112
Table 3-40	予測因子別の腎機能低下症例数及びオッズ比-日本人の推定式を用いた eGFR- (腎機能低下率が 0% 未満の症例) .....	114
Table 3-41	予測因子別の腎機能低下症例数及びオッズ比-国際的な推定式を用いた eGFR (MDRD)- (腎機能低下率が 0% 未満の症例) .....	116
Table 3-42	予測因子別の腎機能低下症例数及びオッズ比-血清シスタチン C で算出した eGFR <sub>cys</sub> - (腎機能低下率が 0% 未満の症例) .....	118

## 図 一 覧

Figure 3-1	症例構成図 .....	10
Figure 3-2	エベリムスの血液中濃度推移 (安全性解析対象症例) .....	43
Figure 3-3	eGFR 値の推移 (安全性解析対象症例) .....	47
Figure 3-4	eGFR 変化率の推移 (安全性解析対象症例) .....	49
Figure 3-5	患者年齢 1 (65 歳未満/65 歳以上) 別の eGFR 値 (日本人の推定式) の推移 (安全性解析対象症例) .....	52

Figure 3-6	患者年齢 1 (65 歳未満/65 歳以上) 別の eGFR 値 (国際的な推定式) の推移 (安全性解析対象症例) .....	53
Figure 3-7	患者年齢 2 (50 歳未満/50 歳以上 65 歳未満/65 歳以上) 別の eGFR (日本人の推定式) 値の推移 (安全性解析対象症例) .....	57
Figure 3-8	患者年齢 2 (50 歳未満/50 歳以上 65 歳未満/65 歳以上) 別の eGFR (国際的な推定式) 値の推移 (安全性解析対象症例) .....	58
Figure 3-9	ドナー年齢 (50 歳未満/50 歳以上 65 歳未満/65 歳以上) 別の eGFR 値 (日本人の推定式) の推移 (安全性解析対象症例) .....	63
Figure 3-10	ドナー年齢 (50 歳未満/50 歳以上 65 歳未満/65 歳以上) 別の eGFR 値 (国際的な推定式) の推移 (安全性解析対象症例) .....	64
Figure 3-11	移植後経過期間 (6 ヶ月以上 1 年未満/1 年以上 5 年未満/5 年以上 10 年未満/10 年以上) 別の eGFR 値 (日本人の推定式) の推移 (安全性解析対象症例) .....	69
Figure 3-12	移植後経過期間 (6 ヶ月以上 1 年未満/1 年以上 5 年未満/5 年以上 10 年未満/10 年以上) 別の eGFR 値 (国際的な推定式) の推移 (安全性解析対象症例) .....	70
Figure 3-13	HLA 適合度 (HLA-mismatch 数 3 未満/3 以上) 別の eGFR 値 (日本人の推定式) の推移 (安全性解析対象症例) .....	76
Figure 3-14	HLA 適合度 (HLA-mismatch 数 3 未満/3 以上) 別の eGFR 値 (国際的な推定式) の推移 (安全性解析対象症例) .....	77
Figure 3-15	移植時免疫学的リスク (High-risk/Normal-risk) 別の eGFR 値の推移 (安全性解析対象症例) .....	81
Figure 3-16	移植時免疫学的リスク (High-risk/Normal-risk) 別の eGFR 値 (国際的な推定式) の推移 (安全性解析対象症例) .....	82
Figure 3-17	尿蛋白/Cr 比 (0.55 g/gCr 未満/0.55 g/gCr 以上) 別の eGFR 値 (日本人の推定式) の推移 (安全性解析対象症例) .....	86
Figure 3-18	尿蛋白/Cr 比 (0.55 g/gCr 未満/0.55 g/gCr 以上) 別の eGFR 値 (国際的な推定式) の推移 (安全性解析対象症例) .....	87
Figure 3-19	代謝拮抗薬併用の有無別の eGFR 値 (日本人の推定式) の推移 (安全性解析対象症例) .....	91
Figure 3-20	代謝拮抗薬併用の有無別の eGFR 値 (国際的な推定式) の推移 (安全性解析対象症例) .....	92
Figure 3-21	CNI 減量の有無別の eGFR 値 (日本人の推定式) の推移 (安全性解析対象症例) .....	96
Figure 3-22	CNI 減量の有無別の eGFR 値 (国際的な推定式) の推移 (安全性解析対象症例) .....	97
Figure 3-23	eCrCl の推移 (安全性解析対象症例) .....	102
Figure 3-24	血清クレアチニン (安全性解析対象症例) .....	103
Figure 3-25	血清シスタチン C の推移 (安全性解析対象症例) .....	104

## 1 調査の要約

調査の標題	サーティカン錠特定使用成績調査（維持期腎移植）
キーワード	日本, エベロリムス, 維持期腎移植, 非介入試験, 製造販売後調査
根拠及び背景	本剤使用後の腎機能の低下に影響を及ぼす因子を探索的に検討することを主たる目的として, 本調査を実施した。
調査の課題及び目的	腎移植後の維持期成人患者を対象に本剤を使用実態下で長期投与したときの, 安全性及び有効性を検討するとともに, 本剤使用前後の腎機能の推移から腎機能低下に影響を及ぼす因子を探索することで, 維持期腎移植患者における本剤の適正使用の推進に利用する。  また, 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, 有効性と腎機能の推移について確認する。
調査デザイン	中央登録方式で実施した多施設共同の観察研究（特定使用成績調査）である。  調査予定症例数 200 名, 観察期間は本剤投与開始から 2 年間とし, 電子的データ収集（Electronic Data Capture, EDC）システムを用い, 本剤投与開始後 6 ヶ月後, 1 年後及び 2 年後に EDC 調査票を収集した。
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 20 医療機関とした  （1 医療機関あたり, 10-20 症例）
対象患者	本調査への参加に文書同意した, 腎移植後 6 ヶ月以上経過した維持期腎移植成人患者
主な調査項目	調査項目：妊娠の有無, 患者背景, 本剤の投与状況, 身長, 体重, エベロリムスの血液中濃度, カルシニューリン阻害剤（Calcineurin Inhibitor, CNI）の血液中濃度, 本剤以外の免疫抑制剤の投与状況, 特定の併用薬剤, 臨床検査, 拒絶反応, 移植腎の生着, 中止, 有害事象  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	登録症例 263 名のうち調査票収集症例は 263 名で, 全 263 名を安全性及び有効性解析対象症例とした。  性別の割合は男性が 61.98%で, 年齢（平均±標準偏差）は 51.5±13.10 歳, ドナーの年齢（平均±標準偏差）は 55.8 ± 11.69 歳, 本剤投与開始時の移植後経過期間（平均±標準偏差）は, 75.7 ± 63.17 ヶ月, 中央値 [最小値-最大値] は 65.7 [6.1-336.4] ヶ月であった。  安全性観察期間（平均値 ± 標準偏差）は 644.3 ± 229.59 日, 本剤実投与期間（平均値 ± 標準偏差）は 613.2 ± 228.39 日であった。本剤 1 日平均投与量（平均値 ± 標準偏差）は 1.3 ± 0.54 mg, 中央値 [最小値-最大値] は 1.3 [0.48 - 3.48] mg であった。  <安全性>  有害事象の発現割合は 60.46%（159/ 263 名）, 重篤な有害事象の発現割合は 15.97%（42 / 263 名）, 副作用発現割合は 49.43%（130 / 263 名）であった。

	<p>PT 別の主な副作用は、「口内炎」が 15.97% (42 / 263 名) と最も多く、次いで「蛋白尿」が 9.89% (26 / 263 名)、「高脂血症」が 5.32% (14 / 263 名)、「末梢性浮腫」が 3.80% (10 / 263 名) 等であった。</p> <p>安全性観察期間に死亡した症例は 2 名で、死亡に至った有害事象はそれぞれ「腹膜転移 (胃癌)」と「くも膜下出血」であった。いずれも死亡に至った有害事象と本剤との因果関係は報告医師により否定された。</p> <p>高齢者における安全性に、特筆すべき問題点はなかった。なお、小児及び妊婦の登録はなかった。</p> <p>&lt;有効性&gt;</p> <p>有効性観察期間を通して拒絶反応を認めなかった有効症例率は 93.16% (245/ 263 名)、拒絶反応の発現率は 6.84% (18/263 名) で、移植腎の生着率は 95.82% (252 / 263 名)、生存率は 99.24% (261 / 263 名) であった。</p> <p>&lt;腎機能&gt;</p> <p>本剤投与後の腎機能 (eGFR) の推移は、平均値では観察期間を通して著しい低下はなく、投与開始時の値を本剤投与 2 年後または最終時まで概ね維持したが、投与開始時から最終投与時までの腎機能の変化率は観察期間を通して緩やかに低下した。</p> <p>腎機能の変化率を用いて、腎機能低下に影響を及ぼす因子を探索した結果、投与開始時の腎機能が低下している患者では、本剤投与後に腎機能が低下した症例の割合が高く、投与開始時に腎機能が低下していない患者と比べて、本剤投与後に腎機能がより低下することが示唆された。</p>
考察	<p>本調査の結果から、移植後の維持期成人患者に対する本剤の安全性及び有効性に関して、新たな問題は認められなかった。これまでに同定された本剤のリスク・ベネフィットを患者ごとに検討し、本剤の治療を開始することが肝要であると考えられる。</p>
製造販売承認取得者	ノバルティスファーマ株式会社

**2 略号一覧**

略号	省略していない語（英）	省略していない語（日）
CNI	Calcineurin Inhibitor	カルシニューリン阻害剤
eCrCl	estimated Creatinine Clearance	推算クレアチニンクリアランス
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
HLA	Human Leukocyte Antigen	ヒト白血球抗原
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease	-
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 200 名を目標に、観察期間 2 年間、登録期間 1 年間、調査期間 3 年 3 ヶ月間として実施し、調査開始時（2014 年 9 月 1 日）より調査終了日（2018 年 8 月 31 日）までに得られたデータに基づき、本結果を詳述した。

#### 3.1 対象患者及び施設数

本調査では 34 医療機関から 263 名が登録され、その全例の調査票が固定された（Figure 3-1 参照）。

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

設立主体の内訳は全体で 34 医療機関、263 名のうち、国立・府県立・市立・私立大学病院が 17 医療機関（50.00%）/ 136 名（51.71%）、厚生労働省開設の国立病院が 2 医療機関（5.88%）/ 13 名（4.94%）、都道府県立・市町村立病院が 6 医療機関（17.65%）/ 57 名（21.07%）、上記以外の公的病院が 4 医療機関（11.76%）/ 23 名（8.75%）、上記以外の法人・個人等の開設病院が 5 医療機関（14.71%）/ 34 名（12.93%）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（調査票収集症例）**

設立主体分類	設立主体	医療機関数*1 (%)	症例数 (%)
全体		34	263
A	国立・府県立・市立・私立大学病院	17 (50.00)	136 (51.71)
B	厚生労働省開設の国立病院	2 (5.88)	13 (4.94)
C	都道府県立・市町村立病院	6 (17.65)	57 (21.67)
D	A - C 以外の公的病院	4 (11.76)	23 (8.75)
E	A - D 以外の法人・個人等の開設病院	5 (14.71)	34 (12.93)
F	開業医・診療所	0 (0.00)	-

\*1 同一医療機関における診療科の区別は行わず、医療機関の数とした

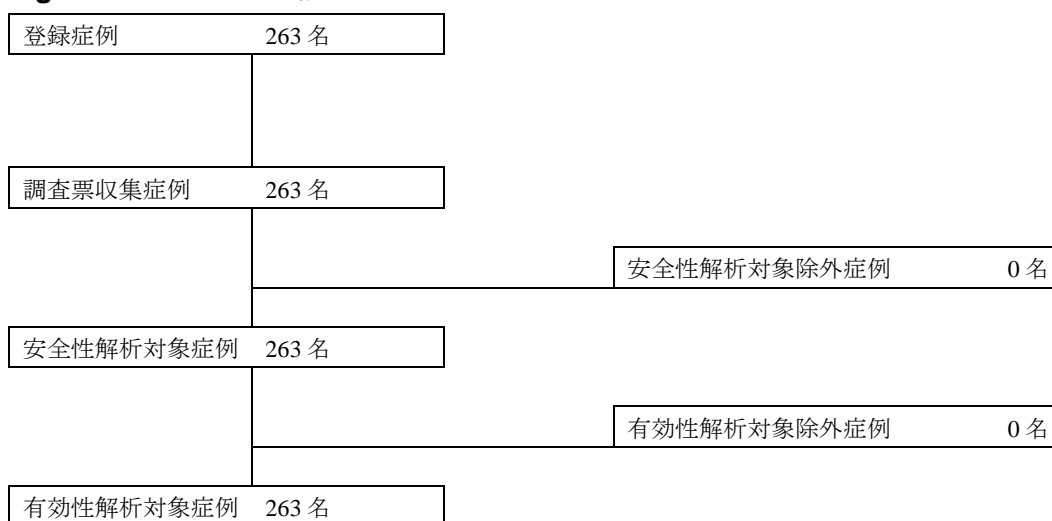
#### 3.1.1 感度分析

感度分析は実施しなかった。

### 3.2 症例構成

症例構成図を Figure 3-1 に示す。

263 名が登録され、その全例の調査票を回収・固定した。また、安全性解析対象除外症例及び有効性解析除外症例はおらず、263 名を安全性及び有効性解析対象症例とした。

**Figure 3-1 症例構成図**

### 3.3 患者背景

安全性解析対象症例 263 名の人口統計学的特性及び疾患特性別の症例構成比を [Table 3-2](#) に示す。

有効性解析対象症例は、安全性解析対象症例と同集団のため、症例構成比は同じである。

性別の割合は男性が 61.98%であり、年齢（平均±標準偏差）は 51.5±13.10 歳、ドナーの年齢（平均±標準偏差）は 55.8 ± 11.69 歳であった。本剤投与開始時の移植後経過期間（平均±標準偏差）は、75.7 ± 63.17 ヶ月、中央値 [最小値-最大値] は 65.7 [6.1-336.4] ヶ月で、カテゴリ別では「5 年以上 10 年未満」の占める割合が 33.46%と最も高かったが、移植後 6 ヶ月から 10 年以上までの各カテゴリに幅広く分布していた。腎移植に至った原疾患の割合（複数選択可能）は、慢性糸球体腎炎が 30.42%と最も高く、次いで IgA 腎症 19.39%、糖尿病性腎症 9.89%等であった。免疫抑制剤を変更する理由（本剤の使用理由）は腎機能悪化が 31.56%と最も高く、投与開始時の腎機能は、eGFR（日本人の推定式）が 30 mL/分/1.73 m<sup>2</sup> 未満が 19.39%、30 mL/分/1.73 m<sup>2</sup> 以上 60 mL/分/1.73 m<sup>2</sup> 以下が 61.22%と、腎機能が低下している症例が約 80%を占めた。

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

患者背景要因	カテゴリ	症例数 (%)	
計		263	
性別	男	163 (61.98)	
	女	100 (38.02)	
	妊娠（分母は女性）	妊娠あり	0 (0.00)
		妊娠なし	100 (100.00)
患者年齢 [歳]	65 歳未満	207 (78.71)	
	65 歳以上	56 (21.29)	
	50 歳未満	125 (47.53)	

患者背景要因	カテゴリ		症例数 (%)
	計		263
	50歳以上 65歳未満		82 (31.18)
	65歳以上		56 (21.29)
	症例数		263
	平均値 ± 標準偏差		51.5 ± 13.10
	中央値 [最小-最大]		50.0 [24 - 79]
ドナー年齢 [歳]	50歳未満		65 (24.71)
	50歳以上 65歳未満		118 (44.87)
	65歳以上		55 (20.91)
	不明		25 (9.51)
	症例数		238
	平均値 ± 標準偏差		55.8 ± 11.69
	中央値 [最小-最大]		57.5 [21 - 87]
移植後経過期間 [月]	6ヵ月以上 1年未満		48 (18.25)
	1年以上 5年未満		73 (27.76)
	5年以上 10年未満		88 (33.46)
	10年以上		54 (20.53)
	症例数		263
	平均値 ± 標準偏差		75.7 ± 63.17
	中央値 [最小-最大]		65.7 [6.1 - 336.4]
体重 [kg]	症例数		240
	平均値 ± 標準偏差		58.8 ± 11.69
	中央値 [最小-最大]		58.0 [32.0 - 102.0]
身長 [cm]	症例数		243
	平均値 ± 標準偏差		163.7 ± 8.85
	中央値 [最小-最大]		164.0 [143.0 - 189.8]
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	18.5 kg/m <sup>2</sup> 未満		39 (14.83)
	18.5 kg/m <sup>2</sup> 以上 25.0 kg/m <sup>2</sup> 未満		160 (60.84)
	25.0 kg/m <sup>2</sup> 以上		35 (13.31)
	不明		29 (11.03)
	症例数		234
	平均値 ± 標準偏差		21.891 ± 3.6289
	中央値 [最小-最大]		21.295 [13.74 - 43.57]
受診区分	外来		248 (94.30)
	入院		15 (5.70)
腎移植に至った原疾患*1	慢性糸球体腎炎	無	183 (69.58)
		有	80 (30.42)
	巣状糸球体硬化症	無	253 (96.20)
		有	10 (3.80)
	IgA 腎症	無	212 (80.61)
		有	51 (19.39)

患者背景要因	カテゴリ		症例数 (%)
	計		263
	間質性腎炎	無	261 (99.24)
		有	2 (0.76)
	多発性嚢胞腎	無	243 (92.40)
		有	20 (7.60)
	腎硬化症	無	249 (94.68)
		有	14 (5.32)
	低形成・異形成腎	無	259 (98.48)
		有	4 (1.52)
	糖尿病性腎症	無	237 (90.11)
		有	26 (9.89)
	その他	無	203 (77.19)
		有	60 (22.81)
拒絶反応歴 (本剤投与開始前6ヵ月以内)	細胞性拒絶反応	なし	250 (95.06)
		あり	12 (4.56)
		不明	1 (0.38)
	抗体関連型拒絶反応	なし	240 (91.25)
		あり	22 (8.37)
		不明	1 (0.38)
ドナーとの関係	血縁		129 (49.05)
		父	32 (24.81)
		母	69 (53.49)
		兄弟	26 (20.16)
		子供	2 (1.55)
	配偶者		89 (33.84)
	その他		45 (17.11)
	不明		0 (0.00)
HLA 適合度 (HLA-mismatch 数)	3未満		79 (30.04)
	3以上		132 (50.19)
	不明		52 (19.77)
移植時免疫学的リスク	High-risk		61 (23.19)
	Normal-risk		196 (74.52)
	不明		6 (2.28)
腎移植種類	生体		225 (85.55)
	心停止		25 (9.51)
	脳死		11 (4.18)
	不明		2 (0.76)
免疫抑制剤を変更する理由 (本剤の使用理由)	腎機能悪化		83 (31.56)
	悪性腫瘍関連		36 (13.69)
	心血管イベント関連		4 (1.52)
	動脈硬化		29 (11.03)

患者背景要因	カテゴリ	症例数 (%)
計		263
	サイトメガロウイルス感染	11 ( 4.18)
	代謝拮抗薬有害事象	3 ( 1.14)
	MMF有害事象症例	11 ( 4.18)
	上記に該当なし	86 ( 32.70)
eGFR <sup>*2</sup> [mL/分/1.73 m <sup>2</sup> ] (日本人の推定式)	30 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> 未満	51 ( 19.39)
	30 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> 以上 60 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> 以下	161 ( 61.22)
	60 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> 超	48 ( 18.25)
	不明	3 ( 1.14)
eGFR(MDRD) <sup>*2</sup> [mL/分/1.73 m <sup>2</sup> ] (国際的な推定式)	30 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> 未満	23 ( 8.75)
	30 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> 以上 60 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> 以下	121 ( 46.01)
	60 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> 超	116 ( 44.11)
	不明	3 ( 1.14)
eGFRcys <sup>*2</sup> [mL/分/1.73 m <sup>2</sup> ] (血清シスタチン C での算出)	30 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> 未満	22 ( 8.37)
	30 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> 以上 60 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> 以下	80 ( 30.42)
	60 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> 超	26 ( 9.89)
	不明	135 ( 51.33)
尿蛋白/Cr 比 <sup>*2</sup> [g/gCr]	0.55 g/gCr 未満	147 ( 55.89)
	0.55 g/gCr 以上	19 ( 7.22)
	不明	97 ( 36.88)

\*1：腎移植に至った原疾患は、複数選択可能とした

\*2：本剤投与開始時

### 3.4 安全性観察期間、本剤及び併用免疫抑制剤の投与状況

安全性解析対象症例 263 名の安全性観察期間、本剤の投与状況及び免疫抑制剤の併用状況別の症例構成比を Table 3-3 に示す。

安全性観察期間は観察期間 + 30 日間とした。観察期間は、本剤投与開始から 2 年または中止日または移植腎の廃絶日までとした。

安全性観察期間 (平均値 ± 標準偏差) は 644.3 ± 229.59 日、本剤実投与期間 (平均値 ± 標準偏差) は 613.2 ± 228.39 日で、2 年以上本剤が投与された症例は 191 名 (72.62%) であった。本剤 1 日平均投与量 (平均値 ± 標準偏差) は 1.3 ± 0.54 mg、中央値 [最小値-最大値] は 1.3 [0.48 - 3.48] mg であった。

なお、本剤実投与期間は休薬期間を含めず本剤投与開始日から投与終了日 (中止日) までに本剤が投与された期間を算出した。

CNI の併用状況は、安全性観察期間中に 1 回以上タクロリムスを併用した症例は 182 名 (69.20%)、シクロスポリンを併用した症例は 82 名 (31.18%) であった。なお、CNI の変更等

で両剤と併用した症例は 3 名 (1.14%) おり、上記のどちらにも含めて集計した。両剤とも併用しなかった症例は 3 名 (1.14%) であった。

また、本剤投与後に CNI を減量した症例は 100 名 (38.02%) であった。CNI を減量した症例は、本剤投与後の評価時期に、2 時点以上で、CNI 開始時用量を 30% 以上減量していた症例とした。

**Table 3-3 安全性観察期間、本剤の投与状況及び免疫抑制剤併用状況別の症例構成比 (安全性解析対象症例)**

項目	カテゴリ	症例数 (%)
計		263
安全性観察期間*1 [日数]	本剤投与後 1 ヶ月未満	1 ( 0.38)
	本剤投与後 1 ヶ月以上 3 ヶ月未満	16 ( 6.08)
	本剤投与後 3 ヶ月以上 6 ヶ月未満	11 ( 4.18)
	本剤投与後 6 ヶ月以上 1 年未満	13 ( 4.94)
	本剤投与後 1 年以上 2 年未満	21 ( 7.98)
	本剤投与後 2 年以上	201 ( 76.43)
	症例数	263
	平均値 ± 標準偏差	644.3 ± 229.59
	中央値 [最小値 - 最大値]	759.0 [27 - 759]
本剤実投与期間*2 [日数]	本剤投与後 1 ヶ月未満	7 ( 2.66)
	本剤投与後 1 ヶ月以上 3 ヶ月未満	13 ( 4.94)
	本剤投与後 3 ヶ月以上 6 ヶ月未満	9 ( 3.42)
	本剤投与後 6 ヶ月以上 1 年未満	14 ( 5.32)
	本剤投与後 1 年以上 2 年未満	29 ( 11.03)
	本剤投与後 2 年以上	191 ( 72.62)
	症例数	263
	平均値 ± 標準偏差	613.2 ± 228.39
	中央値 [最小値 - 最大値]	729.0 [8 - 729]
本剤総投与量*3 [mg]	症例数	263
	平均値 ± 標準偏差	768.3 ± 452.39
	中央値 [最小値 - 最大値]	755.0 [5.00 - 2539.00]
本剤 1 日平均投与量*4 [mg]	症例数	263
	平均値 ± 標準偏差	1.3 ± 0.54
	中央値 [最小値 - 最大値]	1.3 [0.48 - 3.48]
特定の併用薬剤*5	無	54 ( 20.53)
	有	209 ( 79.47)
代謝拮抗薬併用	無	26 ( 9.89)
	有	237 ( 90.11)
免疫抑制剤併用	無	3 ( 1.14)
	有	260 ( 98.86)
免疫抑制剤/シクロスポリン併用の有無	無	181 ( 68.82)
	有	82 ( 31.18)
免疫抑制剤/タクロリムス併用の有無	無	81 ( 30.80)

項目	カテゴリ	症例数 (%)
計		263
	有	182 (69.20)
免疫抑制剤／ミコフェノール酸モフェチル併用の有無	無	39 (14.83)
	有	224 (85.17)
免疫抑制剤／ミゾリピン併用の有無	無	247 (93.92)
	有	16 (6.08)
免疫抑制剤／ステロイド併用の有無	無	38 (14.45)
	有	225 (85.55)
CNI 減量*6	なし	153 (58.17)
	あり	100 (38.02)
	不明	10 (3.80)

\*1：安全性観察期間：最終投与日 - 投与開始日 + 1 + 30（追跡期間）

\*2：本剤実投与期間：各投与記録（投与終了日 - 投与開始日 + 1）の合計（休薬期間は含まない）

\*3：本剤総投与量：[各投与記録（投与終了日 - 投与開始日 + 1）× 1日投与量] の総和

\*4：本剤 1 日平均投与量：本剤総投与量 / 本剤投与期間

\*5：アンジオテンシン II 受容体拮抗剤並びにアンジオテンシン変換酵素阻害剤、脂質異常症の治療薬、インスリンを含む糖尿病治療薬とした

\*6：CNI 減量の定義は、本剤投与後の評価時期に、2 時点以上で、CNI 開始時用量を 30% 以上減量していた症例とした。

### 3.4.1 中止症例

安全性解析対象症例における中止症例の内訳を [Table 3-4](#) に示す。

安全性解析対象症例 263 名のうち、中止症例数は 65 名（24.71%）であり、中止理由の内訳は有害事象が 46 名（17.49%）、その他 22 名（8.37%）、拒絶反応（抗体関連型拒絶反応）及び転院が各 2 名（0.76%）であった。

なお、同一症例で、複数の中止理由に該当した場合、いずれの理由にも含めて集計した。

中止症例は、医師が中止と判断し、調査票の中止欄に入力した症例及び移植腎が廃絶した症例とした。なお、移植腎の廃絶による本剤の中止はその他に含め、移植腎の廃絶により本剤を中止した症例は、観察期間中に廃絶した全 11 名のうち 5 名であり、残りの 6 名は有害事象による中止が 4 名、拒絶反応による中止が 2 名であった。

**Table 3-4 中止症例及び中止理由の内訳（安全性解析対象症例）**

時期	合計
安全性解析対象症例数	263 例
中止症例数	65 (24.71)
中止理由*	
拒絶反応（細胞性拒絶反応）	0 (0.00)
拒絶反応（抗体関連型拒絶反応）	2 (0.76)
有害事象	46 (17.49)
転院	2 (0.76)
その他	22 (8.37)

安全性解析対象例数を分母とした

\* 同一症例で、複数中止理由に該当した場合、いずれの理由にも含めて集計した

### 3.5 安全性

安全性解析期間は安全性観察期間（観察期間 + 30 日）とし、安全性解析期間に発現した有害事象を評価した。観察期間は、本剤投与開始から 2 年または中止日または移植腎の廃絶日までとした。

#### 3.5.1 有害事象発現状況

安全性解析対象症例における有害事象発現状況を Table 3-5 に示す。

安全性解析対象症例 263 名のうち 159 名に有害事象を認め、その発現割合は 60.46%であった。

SOC 別で 10%以上に発現した有害事象は、「胃腸障害」が 20.15%（53 / 263 名）と最も多く、次いで「腎および尿路障害」が 15.59%（41 / 263 名）、「代謝および栄養障害」が 11.79%（31 / 263 名）、「感染症および寄生虫症」が 11.41%（30 / 263 名）であった。

PT 別で 3%以上に発現した有害事象は、「口内炎」が 16.73%（44 / 263 名）と最も多く、「蛋白尿」が 10.65%（28 / 263 名）、「腎移植拒絶反応」が 6.08%（16 / 263 名）、「高脂血症」が 5.32%（14 / 263 名）、「腎機能障害」が 4.18%（11 / 263 名）、「末梢性浮腫」が 3.80%（10 / 263 名）、「高血圧」が 3.04%（8 / 263 名）であった。

**Table 3-5 有害事象発現状況（安全性解析対象症例）**

対象症例数	263
有害事象の発現症例数	159
有害事象の発現件数	303
有害事象の発現割合 (%)	60.46
有害事象の種類	有害事象の種類別発現割合 (%)
感染症および寄生虫症	30 (11.41)
細気管支炎	1 (0.38)
気管支炎	1 (0.38)
カンピロバクター胃腸炎	1 (0.38)



対象症例数	263
有害事象の発現症例数	159
有害事象の発現件数	303
有害事象の発現割合 (%)	60.46
有害事象の種類	有害事象の種類別発現割合 (%)
結膜炎	1 ( 0.38)
エプスタイン・バーウイルス感染	1 ( 0.38)
毛包炎	2 ( 0.76)
胃腸炎	4 ( 1.52)
ウイルス性胃腸炎	1 ( 0.38)
インフルエンザ	1 ( 0.38)
上咽頭炎	3 ( 1.14)
外耳炎	2 ( 0.76)
肺炎	1 ( 0.38)
レジオネラ菌性肺炎	1 ( 0.38)
偽膜性大腸炎	1 ( 0.38)
腎盂腎炎	2 ( 0.76)
急性腎盂腎炎	1 ( 0.38)
尿路感染	2 ( 0.76)
尿路性敗血症	1 ( 0.38)
肛門膿瘍	1 ( 0.38)
BKウイルス感染	1 ( 0.38)
アデノウイルス感染	1 ( 0.38)
細菌感染	1 ( 0.38)
細菌性肺炎	1 ( 0.38)
マイコプラズマ感染	1 ( 0.38)
ポリオーマウイルス関連腎症	2 ( 0.76)
口腔ヘルペス	1 ( 0.38)
ノロウイルス性胃腸炎	1 ( 0.38)
移植腎感染	1 ( 0.38)
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)	6 ( 2.28)
リンパ腫	1 ( 0.38)
腎癌	1 ( 0.38)
移植後リンパ増殖性障害	1 ( 0.38)
腹膜転移	1 ( 0.38)
女性乳癌	1 ( 0.38)
腎新生物	1 ( 0.38)
血液およびリンパ系障害	4 ( 1.52)
貧血	1 ( 0.38)
播種性血管内凝固	1 ( 0.38)
発熱性好中球減少症	1 ( 0.38)
リンパ節症	1 ( 0.38)
免疫系障害	19 ( 7.22)

対象症例数	263
有害事象の発現症例数	159
有害事象の発現件数	303
有害事象の発現割合 (%)	60.46
有害事象の種類	有害事象の種類別発現割合 (%)
腎移植拒絶反応	16 ( 6.08)
慢性移植腎症	4 ( 1.52)
腎移植不全	2 ( 0.76)
代謝および栄養障害	31 ( 11.79)
糖尿病	4 ( 1.52)
耐糖能障害	1 ( 0.38)
高コレステロール血症	2 ( 0.76)
高尿酸血症	1 ( 0.38)
低蛋白血症	1 ( 0.38)
脂質異常症	6 ( 2.28)
脂質代謝障害	3 ( 1.14)
高脂血症	14 ( 5.32)
2型糖尿病	1 ( 0.38)
神経系障害	3 ( 1.14)
脳脊髄液漏	1 ( 0.38)
浮動性めまい	1 ( 0.38)
感覚鈍麻	1 ( 0.38)
眼障害	2 ( 0.76)
眼瞼浮腫	1 ( 0.38)
視神経乳頭浮腫	1 ( 0.38)
血管障害	10 ( 3.80)
高血圧	8 ( 3.04)
深部静脈血栓症	1 ( 0.38)
末梢動脈血栓症	1 ( 0.38)
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	7 ( 2.66)
咳嗽	2 ( 0.76)
間質性肺疾患	2 ( 0.76)
胸水	1 ( 0.38)
鼻粘膜障害	1 ( 0.38)
口腔咽頭痛	1 ( 0.38)
胃腸障害	53 ( 20.15)
上腹部痛	1 ( 0.38)
下痢	7 ( 2.66)
腸炎	1 ( 0.38)
胃腸出血	1 ( 0.38)
イレウス	1 ( 0.38)
口腔内痛	1 ( 0.38)
口内炎	44 ( 16.73)

対象症例数	263
有害事象の発現症例数	159
有害事象の発現件数	303
有害事象の発現割合 (%)	60.46
有害事象の種類	有害事象の種類別発現割合 (%)
憩室穿孔	1 ( 0.38)
肝胆道系障害	2 ( 0.76)
肝機能異常	2 ( 0.76)
皮膚および皮下組織障害	11 ( 4.18)
アトピー性皮膚炎	1 ( 0.38)
皮脂欠乏性湿疹	1 ( 0.38)
紅斑	1 ( 0.38)
光線過敏性反応	1 ( 0.38)
そう痒症	2 ( 0.76)
発疹	5 ( 1.90)
皮膚剥脱	2 ( 0.76)
筋骨格系および結合組織障害	1 ( 0.38)
横紋筋融解症	1 ( 0.38)
腎および尿路障害	41 ( 15.59)
血尿	1 ( 0.38)
水腎症	1 ( 0.38)
腎線維症	1 ( 0.38)
ネフローゼ症候群	1 ( 0.38)
蛋白尿	28 ( 10.65)
腎の動脈硬化症	1 ( 0.38)
腎障害	2 ( 0.76)
腎機能障害	11 ( 4.18)
生殖系および乳房障害	2 ( 0.76)
良性前立腺肥大症	1 ( 0.38)
陰部そう痒症	1 ( 0.38)
一般・全身障害および投与部位の状態	24 ( 9.13)
随伴疾患悪化	4 ( 1.52)
顔面浮腫	1 ( 0.38)
倦怠感	3 ( 1.14)
浮腫	1 ( 0.38)
末梢性浮腫	10 ( 3.80)
発熱	2 ( 0.76)
随伴疾患進行	3 ( 1.14)
ヘルニア痛	1 ( 0.38)
臨床検査	23 ( 8.75)
尿中アルブミン陽性	7 ( 2.66)
血中クレアチニン増加	7 ( 2.66)
グリコヘモグロビン増加	1 ( 0.38)

対象症例数	263
有害事象の発現症例数	159
有害事象の発現件数	303
有害事象の発現割合 (%)	60.46
有害事象の種類	有害事象の種類別発現割合 (%)
好中球数減少	1 ( 0.38)
尿蛋白	3 ( 1.14)
尿中蛋白陽性	6 ( 2.28)
シスタチンC増加	2 ( 0.76)
免疫抑制剤濃度減少	1 ( 0.38)
免疫抑制剤濃度増加	1 ( 0.38)
傷害, 中毒および処置合併症	3 ( 1.14)
移植腎の合併症	2 ( 0.76)
くも膜下出血	1 ( 0.38)

器官別大分類 (SOC), 事象名 (PT) : MedDRA/J Version 21.0

同一症例に同一事象(PT)が複数回発現した場合は1件とした

### 3.5.2 重篤な有害事象発現状況

安全性解析対象症例における重篤な有害事象発現状況を [Table 3-6](#) に示す。

安全性解析対象症例 263 名のうち 42 名に重篤な有害事象を認め、その発現割合は 15.97%であった。

SOC 別で 3%以上に発現した重篤な有害事象は、「感染症および寄生虫症」が 6.08% (16 / 263 名) のみであった。

PT 別で 1%以上に発現した重篤な有害事象は、「腎移植拒絶反応」及び「腎機能障害」がそれぞれ 1.14% (3 / 263 名) であった。

**Table 3-6 重篤な有害事象発現状況 (安全性解析対象症例)**

対象症例数	263
重篤な有害事象の発現症例数	42
重篤な有害事象の発現件数	60
重篤な有害事象の発現割合 (%)	15.97
重篤な有害事象の種類	重篤な有害事象の種類別発現割合 (%)
感染症および寄生虫症	16 ( 6.08)
カンピロバクター胃腸炎	1 ( 0.38)
胃腸炎	1 ( 0.38)
ウイルス性胃腸炎	1 ( 0.38)
上咽頭炎	1 ( 0.38)
レジオネラ菌性肺炎	1 ( 0.38)
偽膜性大腸炎	1 ( 0.38)
腎盂腎炎	1 ( 0.38)
急性腎盂腎炎	1 ( 0.38)

対象症例数	263
重篤な有害事象の発現症例数	42
重篤な有害事象の発現件数	60
重篤な有害事象の発現割合 (%)	15.97
重篤な有害事象の種類	重篤な有害事象の種類別発現割合 (%)
尿路感染	2 ( 0.76)
尿路性敗血症	1 ( 0.38)
アデノウイルス感染	1 ( 0.38)
細菌感染	1 ( 0.38)
細菌性肺炎	1 ( 0.38)
ポリオーマウイルス関連腎症	2 ( 0.76)
ノロウイルス性胃腸炎	1 ( 0.38)
移植腎感染	1 ( 0.38)
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)	6 ( 2.28)
リンパ腫	1 ( 0.38)
腎癌	1 ( 0.38)
移植後リンパ増殖性障害	1 ( 0.38)
腹膜転移	1 ( 0.38)
女性乳癌	1 ( 0.38)
腎新生物	1 ( 0.38)
血液およびリンパ系障害	3 ( 1.14)
貧血	1 ( 0.38)
播種性血管内凝固	1 ( 0.38)
発熱性好中球減少症	1 ( 0.38)
免疫系障害	5 ( 1.90)
腎移植拒絶反応	3 ( 1.14)
慢性移植腎症	1 ( 0.38)
腎移植不全	1 ( 0.38)
代謝および栄養障害	3 ( 1.14)
低蛋白血症	1 ( 0.38)
高脂血症	2 ( 0.76)
神経系障害	1 ( 0.38)
脳脊髄液漏	1 ( 0.38)
眼障害	1 ( 0.38)
視神経乳頭浮腫	1 ( 0.38)
血管障害	1 ( 0.38)
末梢動脈血栓症	1 ( 0.38)
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	2 ( 0.76)
間質性肺疾患	1 ( 0.38)
胸水	1 ( 0.38)
胃腸障害	5 ( 1.90)
下痢	2 ( 0.76)

対象症例数	263
重篤な有害事象の発現症例数	42
重篤な有害事象の発現件数	60
重篤な有害事象の発現割合 (%)	15.97
重篤な有害事象の種類	重篤な有害事象の種類別発現割合 (%)
胃腸出血	1 ( 0.38)
口内炎	1 ( 0.38)
憩室穿孔	1 ( 0.38)
筋骨格系および結合組織障害	1 ( 0.38)
横紋筋融解症	1 ( 0.38)
腎および尿路障害	4 ( 1.52)
ネフローゼ症候群	1 ( 0.38)
蛋白尿	1 ( 0.38)
腎機能障害	3 ( 1.14)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 ( 0.76)
随伴疾患進行	2 ( 0.76)
臨床検査	2 ( 0.76)
尿中アルブミン陽性	1 ( 0.38)
血中クレアチニン増加	1 ( 0.38)
尿中蛋白陽性	1 ( 0.38)
シスタチンC増加	1 ( 0.38)
傷害, 中毒および処置合併症	3 ( 1.14)
移植腎の合併症	2 ( 0.76)
くも膜下出血	1 ( 0.38)

器官別大分類 (SOC), 事象名 (PT) : MedDRA/J Version 21.0

同一症例に同一事象(PT)が複数回発現した場合は1件とした

### 3.5.3 副作用発現状況

安全性解析対象症例の副作用発現状況を [Table 3-7](#) に示す。

安全性解析対象症例 263 名のうち 130 名に副作用を認め、その発現割合は 49.43%であった。

SOC 別で 5%以上に発現した副作用は、「胃腸障害」が 17.11% (45 / 263 名) で最も多く、次いで「腎および尿路障害」が 11.79% (31 / 263 名) , 「代謝および栄養障害」が 10.27% (27 / 263 名) , 「一般・全身障害および投与部位の状態」が 7.60% (20 / 263 名) , 「臨床検査」及び「感染症および寄生虫症」が各 7.22% (19 / 263 名) であった。

PT 別で 1%以上に発現した副作用は、「口内炎」が 15.97% (42 / 263 名) と最も多く、次いで「蛋白尿」が 9.89% (26 / 263 名) , 「高脂血症」が 5.32% (14 / 263 名) , 「末梢性浮腫」が 3.80% (10 / 263 名) , 「尿中アルブミン陽性」が 2.66% (7 / 263 名) , 「脂質異常症」が 2.28% (6 / 263 名) , 「腎機能障害」及び「尿中蛋白陽性」が各 1.90% (5 / 263 名) , 「発疹」が 1.52% (4 / 263 名) , 「上咽頭炎」, 「腎移植拒絶反応」, 「随伴疾患悪化」, 「尿蛋白」, 「尿中クレアチニン増加」, 「脂質代謝障害」及び「下痢」が 1.14% (3 / 263 名) であった。

**Table 3-7 副作用発現状況（SOC, PT別）（安全性解析対象症例）**

対象症例数	263
副作用の発現症例数	130
副作用の発現件数	202
副作用の発現割合（%）	49.43
副作用の種類	副作用の種類別発現割合（%）
感染症および寄生虫症	19 ( 7.22)
細気管支炎	1 ( 0.38)
気管支炎	1 ( 0.38)
カンピロバクター胃腸炎	1 ( 0.38)
結膜炎	1 ( 0.38)
エプスタイン・バーウイルス感染	1 ( 0.38)
毛包炎	1 ( 0.38)
胃腸炎	1 ( 0.38)
ウイルス性胃腸炎	1 ( 0.38)
インフルエンザ	1 ( 0.38)
上咽頭炎	3 ( 1.14)
外耳炎	2 ( 0.76)
腎盂腎炎	1 ( 0.38)
尿路感染	2 ( 0.76)
尿路性敗血症	1 ( 0.38)
肛門膿瘍	1 ( 0.38)
細菌感染	1 ( 0.38)
マイコプラズマ感染	1 ( 0.38)
ポリオーマウイルス関連腎症	1 ( 0.38)
口腔ヘルペス	1 ( 0.38)
移植腎感染	1 ( 0.38)
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 ( 0.38)
腎癌	1 ( 0.38)
血液およびリンパ系障害	1 ( 0.38)
発熱性好中球減少症	1 ( 0.38)
免疫系障害	4 ( 1.52)
腎移植拒絶反応	3 ( 1.14)
腎移植不全	1 ( 0.38)
代謝および栄養障害	27 ( 10.27)
糖尿病	1 ( 0.38)
耐糖能障害	1 ( 0.38)
高コレステロール血症	2 ( 0.76)
低蛋白血症	1 ( 0.38)
脂質異常症	6 ( 2.28)
脂質代謝障害	3 ( 1.14)
高脂血症	14 ( 5.32)
神経系障害	2 ( 0.76)

対象症例数	263
副作用の発現症例数	130
副作用の発現件数	202
副作用の発現割合 (%)	49.43
副作用の種類	副作用の種類別発現割合 (%)
浮動性めまい	1 ( 0.38)
感覚鈍麻	1 ( 0.38)
眼障害	1 ( 0.38)
眼瞼浮腫	1 ( 0.38)
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	6 ( 2.28)
咳嗽	1 ( 0.38)
間質性肺疾患	2 ( 0.76)
胸水	1 ( 0.38)
鼻粘膜障害	1 ( 0.38)
口腔咽頭痛	1 ( 0.38)
胃腸障害	45 ( 17.11)
下痢	3 ( 1.14)
腸炎	1 ( 0.38)
口腔内痛	1 ( 0.38)
口内炎	42 ( 15.97)
肝胆道系障害	1 ( 0.38)
肝機能異常	1 ( 0.38)
皮膚および皮下組織障害	9 ( 3.42)
皮脂欠乏性湿疹	1 ( 0.38)
紅斑	1 ( 0.38)
光線過敏性反応	1 ( 0.38)
そう痒症	2 ( 0.76)
発疹	4 ( 1.52)
皮膚剥脱	2 ( 0.76)
腎および尿路障害	31 ( 11.79)
蛋白尿	26 ( 9.89)
腎障害	2 ( 0.76)
腎機能障害	5 ( 1.90)
生殖系および乳房障害	1 ( 0.38)
陰部そう痒症	1 ( 0.38)
一般・全身障害および投与部位の状態	20 ( 7.60)
随伴疾患悪化	3 ( 1.14)
顔面浮腫	1 ( 0.38)
倦怠感	2 ( 0.76)
浮腫	1 ( 0.38)
末梢性浮腫	10 ( 3.80)
発熱	2 ( 0.76)
随伴疾患進行	1 ( 0.38)



対象症例数	263
副作用の発現症例数	130
副作用の発現件数	202
副作用の発現割合 (%)	49.43
副作用の種類	副作用の種類別発現割合 (%)
臨床検査	19 ( 7.22)
尿中アルブミン陽性	7 ( 2.66)
血中クレアチニン増加	3 ( 1.14)
グリコヘモグロビン増加	1 ( 0.38)
好中球数減少	1 ( 0.38)
尿蛋白	3 ( 1.14)
尿中蛋白陽性	5 ( 1.90)
シスタチンC増加	1 ( 0.38)
傷害, 中毒および処置合併症	1 ( 0.38)
移植腎の合併症	1 ( 0.38)

器官別大分類 (SOC), 事象名 (PT) : MedDRA/J Version 21.0

同一症例に同一事象(PT)が複数回発現した場合は 1 件とした

### 3.5.4 死亡例

安全性解析対象症例 263 名のうち、死亡例は 2 名であった。

以下に死亡例の詳細を示す。

#### ● 症例 1

76 歳男性、腎移植に至った原疾患：糖尿病性腎症、本剤投与開始までの移植後経過期間：4.22 年

本剤投与開始 28 日後に「腹膜転移」（胃癌）が発現し、発現から約 2 ヶ月後に「腹膜転移」の進行のため、死亡に至った。報告医師は「腹膜転移」と本剤との因果関係は関連なしと判断した。

#### ● 症例 2

72 歳女性、腎移植に至った原疾患：多発性嚢胞腎、本剤投与開始までの移植後経過期間：6.15 年

本剤投与開始 40 日後に「くも膜下出血」が発現し、発現から 6 日後に死亡に至った。報告医師は「くも膜下出血」と本剤との因果関係は関連なしと判断した。

### 3.5.5 患者背景要因別安全性解析

安全性解析対象症例の患者背景要因別の副作用発現状況を [Table 3-8](#) に示す。

安全性に影響を及ぼすと考えられる要因について検討するために、以下の患者背景要因別に副作用発現割合の解析を行った。

#### 【患者背景要因】

性別，患者年齢 1，患者年齢 2，ドナー年齢，移植後経過期間，BMI，腎移植に至った原疾患，拒絶反応歴（本剤投与開始前 6 ヶ月以内），ドナーとの関係，HLA 適合度（HLA-mismatch 数），移植時免疫学的リスク，腎移植種類，免疫抑制剤を変更する理由（本剤の使用理由），eGFR（日本人の推定式），eGFR (MDRD)（国際的な推定式），eGFR<sub>cys</sub>（血清シスタチン C での算出），尿蛋白/Cr 比

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，それ以外の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調整因子として，調整因子の層別の影響を調整する目的で，Mantel-Haenszel test を行った。

検定の結果，カテゴリ間の副作用発現割合に有意差が認められた患者背景要因は，以下の 3 要因であった。

- 拒絶反応歴（本剤投与開始前 6 ヶ月以内）：抗体関連型拒絶反応
- 腎移植種類
- 免疫抑制剤を変更する理由（本剤の使用理由）

**Table 3-8 患者背景要因別の副作用発現状況（安全性解析対象症例）**

患者背景要因	カテゴリ	症例数 (%)	副作用症例数 (%)	検定結果	
				Fisher	Mann-Whitney
計		263	130 (49.43)	--	
性別	男	163 (61.98)	76 (46.63)	p = 0.2557	--
	女	100 (38.02)	54 (54.00)		
患者年齢 1 [歳]	65 歳未満	207 (78.71)	107 (51.69)	p = 0.1769	--
	65 歳以上	56 (21.29)	23 (41.07)		
患者年齢 2 [歳]	50 歳未満	125 (47.53)	67 (53.60)	--	p = 0.1301
	50 歳以上 65 歳未満	82 (31.18)	40 (48.78)		
	65 歳以上	56 (21.29)	23 (41.07)		
ドナー年齢 [歳]	50 歳未満	65 (24.71)	30 (46.15)	--	p = 0.9208
	50 歳以上 65 歳未満	118 (44.87)	70 (59.32)		
	65 歳以上	55 (20.91)	24 (43.64)		
	不明*2	25 (9.51)	6 (24.00)		
移植後経過期間	6 ヶ月以上 1 年未満	48 (18.25)	28 (58.33)	--	p = 0.1852
	1 年以上 5 年未満	73 (27.76)	36 (49.32)		
	5 年以上 10 年未満	88 (33.46)	42 (47.73)		
	10 年以上	54 (20.53)	24 (44.44)		
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	18.5 kg/m <sup>2</sup> 未満	39 (14.83)	25 (64.10)	--	p = 0.2408
	18.5 kg/m <sup>2</sup> 以上 25.0 kg/m <sup>2</sup> 未満	160 (60.84)	74 (46.25)		
	25.0 kg/m <sup>2</sup> 以上	35 (13.31)	18 (51.43)		
	不明*2	29 (11.03)	13 (44.83)		

患者背景要因	カテゴリ		症例数 (%)	副作用症例数 (%)	検定結果	
					Fisher	Mann-Whitney
計			263	130 (49.43)	--	
腎移植に至った原疾患	慢性糸球体腎炎	無	183 (69.58)	93 (50.82)	p = 0.5061	--
		有	80 (30.42)	37 (46.25)		
	巣状糸球体硬化症	無	253 (96.20)	124 (49.01)	p = 0.5370	--
		有	10 (3.80)	6 (60.00)		
	IgA 腎症	無	212 (80.61)	100 (47.17)	p = 0.1608	--
		有	51 (19.39)	30 (58.82)		
	間質性腎炎	無	261 (99.24)	129 (49.43)	p = 1.0000	--
		有	2 (0.76)	1 (50.00)		
	多発性嚢胞腎	無	243 (92.40)	121 (49.79)	p = 0.8170	--
		有	20 (7.60)	9 (45.00)		
	腎硬化症	無	249 (94.68)	122 (49.00)	p = 0.5937	--
		有	14 (5.32)	8 (57.14)		
	低形成・異形成腎	無	259 (98.48)	129 (49.81)	p = 0.6222	--
		有	4 (1.52)	1 (25.00)		
糖尿病性腎症	無	237 (90.11)	118 (49.79)	p = 0.8371	--	
	有	26 (9.89)	12 (46.15)			
その他*2	無	203 (77.19)	100 (49.26)			
	有	60 (22.81)	30 (50.00)			
拒絶反応歴 (本剤投与開始前 6 ヵ月以内)	細胞性拒絶反応	なし	250 (95.06)	123 (49.20)	p = 0.5697	--
		あり	12 (4.56)	7 (58.33)		
		不明*2	1 (0.38)	0 (0.00)		
	抗体関連型拒絶反応	なし	240 (91.25)	113 (47.08)	p = 0.0074	--
		あり	22 (8.37)	17 (77.27)		
		不明*2	1 (0.38)	0 (0.00)		
ドナーとの関係	血縁		129 (49.05)	70 (54.26)	p = 0.1559	--
	配偶者		89 (33.84)	43 (48.31)		
	その他		45 (17.11)	17 (37.78)		
	不明*2		0 (0.00)	-		
HLA 適合度 (HLA- mismatch 数)	3 未満		79 (30.04)	46 (58.23)	p = 0.6680	--
	3 以上		132 (50.19)	72 (54.55)		
	不明*2		52 (19.77)	12 (23.08)		
移植時免疫学的リス ク	High-risk		61 (23.19)	33 (54.10)	p = 0.5580	--
	Normal-risk		196 (74.52)	96 (48.98)		
	不明*2		6 (2.28)	1 (16.67)		
腎移植種類	生体		225 (85.55)	115 (51.11)	p = 0.0494	--
	心停止		25 (9.51)	7 (28.00)		
	脳死		11 (4.18)	7 (63.64)		
	不明*2		2 (0.76)	1 (50.00)		
	腎機能悪化		83 (31.56)	49 (59.04)	p = 0.0010	--

患者背景要因	カテゴリ	症例数 (%)	副作用症例数 (%)	検定結果	
				Fisher	Mann-Whitney
計		263	130 (49.43)	--	
免疫抑制剤を変更する理由 (本剤の使用理由)	悪性腫瘍関連	36 (13.69)	14 (38.89)		
	心血管イベント関連	4 (1.52)	2 (50.00)		
	動脈硬化	29 (11.03)	4 (13.79)		
	サイトメガロウイルス感染	11 (4.18)	5 (45.45)		
	代謝拮抗薬有害事象	3 (1.14)	2 (66.67)		
	MMF 有害事象症例	11 (4.18)	6 (54.55)		
	上記に該当なし	86 (32.70)	48 (55.81)		
eGFR* <sup>1</sup> [mL/分/1.73 m <sup>2</sup> ] (日本人の推定式)	30 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> 未満	51 (19.39)	27 (52.94)	--	p = 0.7713
	30 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> 以上 60 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> 以下	161 (61.22)	75 (46.58)		
	60 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> 超	48 (18.25)	27 (56.25)		
	不明* <sup>2</sup>	3 (1.14)	1 (33.33)		
eGFR(MDRD)* <sup>1</sup> [mL/分/1.73 m <sup>2</sup> ] (国際的な推定式)	30 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> 未満	23 (8.75)	13 (56.52)	--	p = 0.1570
	30 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> 以上 60 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> 以下	121 (46.01)	64 (52.89)		
	60 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> 超	116 (44.11)	52 (44.83)		
	不明* <sup>2</sup>	3 (1.14)	1 (33.33)		
eGFRcys* <sup>1</sup> [mL/分/1.73 m <sup>2</sup> ] (血清シスタチン C での算出)	30 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> 未満	22 (8.37)	12 (54.55)	--	p = 0.1694
	30 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> 以上 60 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> 以下	80 (30.42)	35 (43.75)		
	60 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> 超	26 (9.89)	9 (34.62)		
	不明* <sup>2</sup>	135 (51.33)	74 (54.81)		
尿蛋白/Cr 比* <sup>1</sup> [g/gCr]	0.55 g/gCr 未満	147 (55.89)	68 (46.26)	p = 0.0885	--
	0.55 g/gCr 以上	19 (7.22)	13 (68.42)		
	不明* <sup>2</sup>	97 (36.88)	49 (50.52)		

\*1：本剤投与開始時

\*2：網掛けのあるカテゴリを用いた検定は実施しなかった

### 3.5.5.1 拒絶反応歴 (本剤投与開始前 6 ヶ月以内)：抗体関連型拒絶反応

拒絶反応歴 (本剤投与開始前 6 ヶ月以内)：抗体関連型拒絶反応の有無別の副作用発現割合は、なしが 47.08% (113/240名)，ありが 77.27% (17/22名) で，有意差が認められた (p=0.0074)。

調整解析の結果，有意差が認められなかったことから，拒絶反応歴 (本剤投与開始前 6 ヶ月以内)：抗体関連型拒絶反応で有意差が認められたのは交絡の存在によるものと考えられる。

### 3.5.5.2 腎移植種類

腎移植種類では，生体，心停止，脳死で副作用発現割合がそれぞれ 51.11% (115 / 225 名)，28.00% (7 / 25 名)，63.64% (7 / 11 名) で，有意差が認められた (p = 0.0494)。調整解析の結果，有意差が認められなかったことから，腎移植種類で有意差が認められたのは交絡の存在によるものと考えられる。

### 3.5.5.3 免疫抑制剤を変更する理由（本剤の使用理由）

免疫抑制剤を変更する理由（本剤の使用理由）のカテゴリ集団ごとの副作用発現割合は、腎機能悪化は 59.04%（49 / 83 名），悪性腫瘍関連は 38.89%（14 / 36 名），心血管イベント関連は 50.00%（2 / 4 名），動脈硬化は 13.79%（4 / 29 名），サイトメガロウイルス感染は 45.45%（5 / 11 名），代謝拮抗薬有害事象は 66.67%（2 / 3 名），MMF 有害事象症例は 54.55%（6 / 11 名），上記に該当なしは 55.81%（48 / 86 名）で有意差が認められた（ $p = 0.0010$ ）。調整解析の結果，有意差が認められたことから免疫抑制剤を変更する理由（本剤の使用理由）の副作用発現割合に対する影響については否定できない。

安全性解析対象症例の副作用発現割合である 49.43% よりも高い発現割合であったカテゴリ集団は，腎機能悪化，心血管イベント関連，代謝拮抗薬有害事象，MMF 有害事象症例，上記に該当なしであるが，実施した検定ではどのカテゴリ間に対する有意差であるのかを特定できない。ただし，そのカテゴリ集団ごとに発現した主な副作用は，いずれも本剤の副作用として知られている事象であることから，特別な注意喚起は不要であると考えられる。

### 3.5.6 特別な背景を有する患者

#### 3.5.6.1 小児

本調査は 18 歳以上を対象としており，小児（15 歳未満）は登録されなかった。

また，欧州規制に基づく小児（18 歳未満）も登録されなかった。

#### 3.5.6.2 高齢者

安全性解析対象症例 263 名のうち，高齢者（65 歳以上）は 56 名（21.29%）であった。高齢者における副作用発現割合は 41.07%（23 / 56 名）で，高齢者以外（65 歳未満）の副作用発現割合 51.69%（107 / 207 名）に比して低く，有意差を認めなかった。

#### 3.5.6.3 妊婦

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のため，本調査の対象外としており，妊婦は登録されなかった。

### 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 263 名であり，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 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，有効性評価は，以下の 3 つの指標を設定した。

- 拒絶反応

有効性解析対象症例のうち、拒絶反応が発現しなかった症例を有効症例とし、その割合を有効症例率として評価した。また、拒絶反応が発現した症例の割合で拒絶反応の発現率を評価した。

- 移植腎の生着

有効性解析対象症例のうち、生着していた症例を有効症例とし、生着率（有効症例率）を評価した。

- 生存

有効性解析対象症例のうち、生存していた症例を有効症例とし、生存率（有効症例率）を評価した。

有効性解析期間は観察期間 + 30 日間と定め、有効性解析期間中の上記の 3 指標を評価した。

Table 3-9 にそれらの結果を示す。

有効性解析対象症例 263 名のうち、有効性解析期間を通して拒絶反応が発現しなかった症例は 245 名で、有効症例率は 93.16% であった。また、拒絶反応が発現した症例は 18 名で、発現率は 6.84% であった。有効性観察期間を通して生着を維持していたのは 252 名で生着率は 95.82%、生存していた症例は 261 名で生存率は 99.24% であった。

**Table 3-9 拒絶反応，移植腎の生着及び生存の有無（有効性解析対象症例）**

項目	カテゴリ	症例数 (%)
		合計
有効性解析対象症例		263
拒絶反応	無（有効）	245 (93.16)
	有（無効）	18 (6.84)
移植腎の生着	生着中（有効）	252 (95.82)
	機能廃絶（無効）	11 (4.18)
生存 <sup>*1</sup>	無（有効）	2 (0.76)
	有（無効）	261 (99.24)

\*1：「本剤投与開始後拒絶反応」または「有害事象」で、「重篤」と判定された理由が「死亡」の症例を死亡症例とし、それ以外を生存症例とした

### 3.6.1 患者背景要因別有効性解析

有効性に影響を及ぼすと考えられる要因について検討するために、各有効性評価指標（拒絶反応，移植腎の生着，生存）で患者背景要因別に有効症例率の解析を行った。

患者背景要因は、安全性解析と同じ 17 要因とした。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、それ以外の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調整因子として、調整因子の層別影響を調整する目的で、Mantel-Haenszel test を行った。

### 3.6.1.1 拒絶反応

患者背景要因別の有効性解析 [拒絶反応] を Table 3-10 に示す。

検定の結果、カテゴリ間の有効症例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。

- 腎移植に至った原疾患：腎硬化症
- 拒絶反応歴（本剤投与開始前 6 ヶ月以内）：細胞性拒絶反応
- 拒絶反応歴（本剤投与開始前 6 ヶ月以内）：抗体関連型拒絶反応
- eGFR（日本人の推定式）

**Table 3-10 患者背景要因別有効性解析 [拒絶反応]（有効性解析対象症例）**

患者背景要因	カテゴリ	症例数 (%)	有効症例数・率 (%)	検定結果	
				Fisher	Mann-Whitney
計		263	245 (93.16)	--	
性別	男	163 (61.98)	152 (93.25)	p = 1.0000	--
	女	100 (38.02)	93 (93.00)		
患者年齢 1 [歳]	65 歳未満	207 (78.71)	191 (92.27)	p = 0.3786	--
	65 歳以上	56 (21.29)	54 (96.43)		
患者年齢 2 [歳]	50 歳未満	125 (47.53)	115 (92.00)	--	p = 0.3381
	50 歳以上 65 歳未満	82 (31.18)	76 (92.68)		
	65 歳以上	56 (21.29)	54 (96.43)		
ドナー年齢 [歳]	50 歳未満	65 (24.71)	60 (92.31)	--	p = 0.9177
	50 歳以上 65 歳未満	118 (44.87)	110 (93.22)		
	65 歳以上	55 (20.91)	51 (92.73)		
	不明*2	25 (9.51)	24 (96.00)		
移植後経過期間	6 ヶ月以上 1 年未満	48 (18.25)	41 (85.42)	--	p = 0.0940
	1 年以上 5 年未満	73 (27.76)	68 (93.15)		
	5 年以上 10 年未満	88 (33.46)	86 (97.73)		
	10 年以上	54 (20.53)	50 (92.59)		
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	18.5 kg/m <sup>2</sup> 未満	39 (14.83)	39 (100.00)	--	p = 0.1391
	18.5 kg/m <sup>2</sup> 以上 25.0 kg/m <sup>2</sup> 未満	160 (60.84)	146 (91.25)		
	25.0 kg/m <sup>2</sup> 以上	35 (13.31)	32 (91.43)		
	不明*2	29 (11.03)	28 (96.55)		
腎移植に至った原疾患	慢性糸球体腎炎	無	183 (69.58)	p = 0.4327	--
		有	80 (30.42)		
	巣状糸球体硬化症	無	253 (96.20)	p = 1.0000	--
		有	10 (3.80)		

患者背景要因	カテゴリ		症例数 (%)	有効症例数・率 (%)	検定結果	
					Fisher	Mann-Whitney
計			263	245 (93.16)	--	
	IgA 腎症	無	212 (80.61)	197 (92.92)	p = 1.0000	--
		有	51 (19.39)	48 (94.12)		
	間質性腎炎	無	261 (99.24)	243 (93.10)	p = 1.0000	--
		有	2 (0.76)	2 (100.00)		
	多発性嚢胞腎	無	243 (92.40)	225 (92.59)	p = 0.3756	--
		有	20 (7.60)	20 (100.00)		
	腎硬化症	無	249 (94.68)	235 (94.38)	p = 0.0101	--
		有	14 (5.32)	10 (71.43)		
	低形成・異形成腎	無	259 (98.48)	241 (93.05)	p = 1.0000	--
		有	4 (1.52)	4 (100.00)		
	糖尿病性腎症	無	237 (90.11)	220 (92.83)	p = 1.0000	--
		有	26 (9.89)	25 (96.15)		
	その他*2	無	203 (77.19)	190 (93.60)		
		有	60 (22.81)	55 (91.67)		
拒絶反応歴 (本剤投与開始前 6ヵ月以内)	細胞性拒絶反応	なし	250 (95.06)	237 (94.80)	p = 0.0044	--
		あり	12 (4.56)	8 (66.67)		
		不明*2	1 (0.38)	0 (0.00)		
	抗体関連型拒絶反応	なし	240 (91.25)	228 (95.00)	p = 0.0083	--
		あり	22 (8.37)	17 (77.27)		
		不明*2	1 (0.38)	0 (0.00)		
ドナーとの関係	血縁		129 (49.05)	121 (93.80)	p = 0.7616	--
	配偶者		89 (33.84)	83 (93.26)		
	その他		45 (17.11)	41 (91.11)		
	不明*2		0 (0.00)	-		
HLA 適合度 ( HLA-mismatch 数)	3未満		79 (30.04)	74 (93.67)	p = 0.7893	--
	3以上		132 (50.19)	121 (91.67)		
	不明*2		52 (19.77)	50 (96.15)		
移植時 免疫学的リスク	High-risk		61 (23.19)	56 (91.80)	p = 0.5433	--
	Normal-risk		196 (74.52)	185 (94.39)		
	不明		6 (2.28)	4 (66.67)		
腎移植種類	生体		225 (85.55)	211 (93.78)	p = 0.5886	--
	心停止		25 (9.51)	23 (92.00)		
	脳死		11 (4.18)	10 (90.91)		
	不明*2		2 (0.76)	1 (50.00)		
免疫抑制剤を変更 する理由 (本剤の 使用理由)	腎機能悪化		83 (31.56)	77 (92.77)	p = 0.2180	--
	悪性腫瘍関連		36 (13.69)	36 (100.00)		
	心血管イベント関連		4 (1.52)	3 (75.00)		
	動脈硬化		29 (11.03)	27 (93.10)		
	サイトメガロウイルス感染		11 (4.18)	9 (81.82)		



患者背景要因	カテゴリ	症例数 (%)	有効症例数・率 (%)	検定結果	
				Fisher	Mann-Whitney
計		263	245 (93.16)	--	
	代謝拮抗薬有害事象	3 (1.14)	3 (100.00)		
	MMF 有害事象症例	11 (4.18)	11 (100.00)		
	上記に該当なし	86 (32.70)	79 (91.86)		
eGFR <sup>*1</sup> [mL/分/1.73 m <sup>2</sup> ] (日本人の推定式)	30 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> 未満	51 (19.39)	44 (86.27)	--	p = 0.0220
	30 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> 以上 60 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> 以下	161 (61.22)	151 (93.79)		
	60 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> 超	48 (18.25)	47 (97.92)		
	不明 <sup>*2</sup>	3 (1.14)	3 (100.00)		
eGFR(MDRD) <sup>*1</sup> [mL/分/1.73 m <sup>2</sup> ] (国際的な推定式)	30 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> 未満	23 (8.75)	21 (91.30)	--	p = 0.1613
	30 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> 以上 60 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> 以下	121 (46.01)	110 (90.91)		
	60 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> 超	116 (44.11)	111 (95.69)		
	不明 <sup>*2</sup>	3 (1.14)	3 (100.00)		
eGFRcys <sup>*1</sup> [mL/分/1.73 m <sup>2</sup> ] (血清シスタチン C での算出)	30 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> 未満	22 (8.37)	20 (90.91)	--	p = 0.1376
	30 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> 以上 60 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> 以下	80 (30.42)	76 (95.00)		
	60 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> 超	26 (9.89)	26 (100.00)		
	不明 <sup>*2</sup>	135 (51.33)	123 (91.11)		
尿蛋白/Cr 比 <sup>*1</sup> [g/gCr]	0.55 g/gCr 未満	147 (55.89)	138 (93.88)	p = 0.1435	--
	0.55 g/gCr 以上	19 (7.22)	16 (84.21)		
	不明 <sup>*2</sup>	97 (36.88)	91 (93.81)		

\*1：本剤投与開始時

\*2：網掛けのあるカテゴリを用いた検定は実施しなかった

### 3.6.1.1.1 腎移植に至った原疾患：腎硬化症

腎移植に至った原疾患：腎硬化症の有無別の拒絶反応の有効症例率は、腎硬化症有、無の症例でそれぞれ 71.43% (10 / 14 名), 94.38 (235 / 249 名) であり、有の症例で有意に低かった ( $p = 0.0101$ )。調整した解析でも有意差が認められたことから、拒絶反応への影響は統計的に否定できなかった。

一方で、有意差は認められたものの腎移植に至った原疾患：腎硬化症ありの症例が 14 名と少数であったことから十分な評価ができず、腎移植に至った原疾患の拒絶反応への影響の有無を結論付けることはできなかった。

### 3.6.1.1.2 拒絶反応歴（本剤投与開始前 6 ヶ月以内）：細胞性拒絶反応

拒絶反応歴（本剤投与開始前 6 ヶ月以内）：細胞性拒絶反応の有無別の拒絶反応の有効症例率は、細胞性拒絶反応歴有、無の症例でそれぞれ 66.67% (8 / 12 名), 94.80% (237 / 250 名) であ

り、有の症例で有意に低かった ( $p=0.0044$ )。調整した解析でも有意差が認められたことから、拒絶反応への影響は統計的に否定できなかった。

細胞性拒絶反応有の患者で、本剤投与後に 4 名に発現した拒絶反応の種類の内訳は、細胞性拒絶反応が 2 名、抗体関連型拒絶反応が 1 名、細胞性拒絶反応と抗体関連型拒絶反応の混合が 1 名であった。なお、一般的には過去に拒絶反応が発現した患者では、拒絶反応を再発しやすいことが知られている。したがって、拒絶反応歴有の患者では、本剤の投与にかかわらず拒絶反応の有効症例率が低くなったと考える。

### 3.6.1.1.3 拒絶反応歴（本剤投与開始前 6 ヶ月以内）：抗体関連型拒絶反応

拒絶反応歴（本剤投与開始前 6 ヶ月以内）：抗体関連型拒絶反応の有無別の拒絶反応の有効症例率は、抗体関連型拒絶反応有、無の症例でそれぞれ 77.27% (17/22 名)、95.00% (228/240 名) であり、有の症例で有意に低かった ( $p=0.0083$ )。調整した解析でも有意差が認められたことから、拒絶反応への影響は統計的に否定できなかった。

10.6.1.1.2 拒絶反応歴（本剤投与開始前 6 ヶ月以内）：細胞性拒絶反応と同様の理由から有意差が認められたと考える。なお、抗体関連型拒絶反応有の患者で、本剤投与後に 5 名に発現した拒絶反応の種類の内訳は、抗体関連型拒絶反応が 3 名、細胞性拒絶反応が 1 名、細胞性拒絶と抗体関連型拒絶の混合が 1 名であった。

### 3.6.1.1.4 eGFR（日本人の推定式）

投与開始時の eGFR（日本人の推定式）の値のカテゴリ別の拒絶反応の有効症例率は、30 mL/分/1.73 m<sup>2</sup> 未満、30 mL/分/1.73 m<sup>2</sup> 以上 60 mL/分/1.73 m<sup>2</sup> 以下、60 mL/分/1.73 m<sup>2</sup> 超でそれぞれ、86.27% (44/51 名)、93.79% (151/161 名)、97.92% (47/48 名) であり、eGFR（日本人の推定式）値が高い症例ほど有意に高かった ( $p=0.0022$ )。調整した解析では有意差が認められなかったことから、投与開始時の eGFR（日本人の推定式）値のカテゴリ別で有意差が認められたのは交絡の存在によるものであったと考える。

### 3.6.1.2 移植腎の生着

患者背景要因別の有効性解析 [移植腎の生着] を [Table 3-11](#) に示す。

検定の結果、カテゴリ間の有効症例率に有意差が認められた患者背景要因は、以下の 3 要因であった。

- eGFR（日本人の推定式）
- eGFR (MDRD)（国際的な推定式）
- 尿蛋白/Cr 比[g/gCr]

**Table 3-11 患者背景要因別有効性解析 [移植腎の生着] (有効性解析対象症例)**

患者背景要因	カテゴリ		症例数 (%)	有効症例数・率 (%)	検定結果	
					Fisher	Mann-Whitney
計			263	252 (95.82)	--	
性別	男		163 (61.98)	154 (94.48)	p = 0.2147	--
	女		100 (38.02)	98 (98.00)		
患者年齢 1 [歳]	65歳未満		207 (78.71)	198 (95.65)	p = 1.0000	--
	65歳以上		56 (21.29)	54 (96.43)		
患者年齢 2 [歳]	50歳未満		125 (47.53)	119 (95.20)	--	p = 0.6515
	50歳以上 65歳未満		82 (31.18)	79 (96.34)		
	65歳以上		56 (21.29)	54 (96.43)		
ドナー年齢 [歳]	50歳未満		65 (24.71)	62 (95.38)	--	p = 0.5335
	50歳以上 65歳未満		118 (44.87)	116 (98.31)		
	65歳以上		55 (20.91)	51 (92.73)		
	不明*2		25 (9.51)	23 (92.00)		
移植後経過期間	6ヵ月以上 1年未満		48 (18.25)	47 (97.92)	--	p = 0.0765
	1年以上 5年未満		73 (27.76)	71 (97.26)		
	5年以上 10年未満		88 (33.46)	85 (96.59)		
	10年以上		54 (20.53)	49 (90.74)		
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	18.5 kg/m <sup>2</sup> 未満		39 (14.83)	38 (97.44)	--	p = 0.9244
	18.5 kg/m <sup>2</sup> 以上 25.0 kg/m <sup>2</sup> 未満		160 (60.84)	153 (95.63)		
	25.0 kg/m <sup>2</sup> 以上		35 (13.31)	34 (97.14)		
	不明*2		29 (11.03)	27 (93.10)		
腎移植に至った原疾患	慢性糸球体腎炎	無	183 (69.58)	173 (94.54)	p = 0.1811	--
		有	80 (30.42)	79 (98.75)		
	巣状糸球体硬化症	無	253 (96.20)	242 (95.65)	p = 1.0000	--
		有	10 (3.80)	10 (100.00)		
	IgA 腎症	無	212 (80.61)	205 (96.70)	p = 0.2321	--
		有	51 (19.39)	47 (92.16)		
	間質性腎炎	無	261 (99.24)	250 (95.79)	p = 1.0000	--
		有	2 (0.76)	2 (100.00)		
	多発性嚢胞腎	無	243 (92.40)	234 (96.30)	p = 0.1998	--
		有	20 (7.60)	18 (90.00)		
	腎硬化症	無	249 (94.68)	238 (95.58)	p = 1.0000	--
		有	14 (5.32)	14 (100.00)		
	低形成・異形成腎	無	259 (98.48)	248 (95.75)	p = 1.0000	--
		有	4 (1.52)	4 (100.00)		
	糖尿病性腎症	無	237 (90.11)	226 (95.36)	p = 0.6084	--
		有	26 (9.89)	26 (100.00)		
	その他*2	無	203 (77.19)	196 (96.55)		
		有	60 (22.81)	56 (93.33)		
拒絶反応歴	細胞性拒絶反応	なし	250 (95.06)	240 (96.00)	p = 0.4091	--

患者背景要因	カテゴリ		症例数 (%)	有効症例数・率 (%)	検定結果	
					Fisher	Mann-Whitney
計			263	252 (95.82)	--	
(本剤投与開始前6ヵ月以内)		あり	12 (4.56)	11 (91.67)	p = 0.6069	--
		不明*2	1 (0.38)	1 (100.00)		
	抗体関連型拒絶反応	なし	240 (91.25)	229 (95.42)		
		あり	22 (8.37)	22 (100.00)		
		不明*2	1 (0.38)	1 (100.00)		
ドナーとの関係	血縁		129 (49.05)	122 (94.57)	p = 0.1326	--
	配偶者		89 (33.84)	88 (98.88)		
	その他		45 (17.11)	42 (93.33)		
	不明*2		0 (0.00)	-		
HLA 適合度 (HLA-mismatch数)	3未満		79 (30.04)	74 (93.67)	p = 0.1537	--
	3以上		132 (50.19)	129 (97.73)		
	不明*2		52 (19.77)	49 (94.23)		
移植時免疫学的リスク	High-risk		61 (23.19)	60 (98.36)	p = 0.4598	--
	Normal-risk		196 (74.52)	187 (95.41)		
	不明		6 (2.28)	5 (83.33)		
腎移植種類	生体		225 (85.55)	216 (96.00)	p = 0.5698	--
	心停止		25 (9.51)	23 (92.00)		
	脳死		11 (4.18)	11 (100.00)		
	不明*2		2 (0.76)	2 (100.00)		
免疫抑制剤を変更する理由 (本剤の使用理由)	腎機能悪化		83 (31.56)	77 (92.77)	p = 0.6421	--
	悪性腫瘍関連		36 (13.69)	35 (97.22)		
	心血管イベント関連		4 (1.52)	4 (100.00)		
	動脈硬化		29 (11.03)	28 (96.55)		
	サイトメガロウイルス感染		11 (4.18)	10 (90.91)		
	代謝拮抗薬有害事象		3 (1.14)	3 (100.00)		
	MMF有害事象症例		11 (4.18)	11 (100.00)		
	上記に該当なし		86 (32.70)	84 (97.67)		
eGFR*1 [mL/分/1.73 m <sup>2</sup> ] (日本人の推定式)	30 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> 未満		51 (19.39)	44 (86.27)	--	p = 0.0003
	30 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> 以上 60 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> 以下		161 (61.22)	158 (98.14)		
	60 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> 超		48 (18.25)	48 (100.00)		
	不明*2		3 (1.14)	2 (66.67)		
eGFR(MDRD)*1 [mL/分/1.73 m <sup>2</sup> ] (国際的な推定式)	30 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> 未満		23 (8.75)	16 (69.57)	--	p < 0.0001
	30 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> 以上 60 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> 以下		121 (46.01)	118 (97.52)		
	60 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> 超		116 (44.11)	116 (100.00)		
	不明*2		3 (1.14)	2 (66.67)		
eGFRcys*1	30 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> 未満		22 (8.37)	20 (90.91)	--	p = 0.0818

患者背景要因	カテゴリ	症例数 (%)	有効症例数・率 (%)	検定結果	
				Fisher	Mann-Whitney
計		263	252 (95.82)	--	
[mL/分/1.73 m <sup>2</sup> ] (血清シスタチンCでの算出)	30 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> 以上 60 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> 以下	80 (30.42)	78 (97.50)		
	60 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> 超	26 (9.89)	26 (100.00)		
	不明*2	135 (51.33)	128 (94.81)		
尿蛋白/Cr比*1 [g/gCr]	0.55 g/gCr未満	147 (55.89)	144 (97.96)	p = 0.0206	--
	0.55 g/gCr以上	19 (7.22)	16 (84.21)		
	不明*2	97 (36.88)	92 (94.85)		

\*1：本剤投与開始時

\*2：網掛けのあるカテゴリを用いた検定は実施しなかった

### 3.6.1.2.1 eGFR（日本人の推定式）

eGFR（日本人の推定式）値のカテゴリ別の生着の有効症例率は、30 mL/分/1.73 m<sup>2</sup>未満、30 mL/分/1.73 m<sup>2</sup>以上 60 mL/分/1.73 m<sup>2</sup>以下、60 mL/分/1.73 m<sup>2</sup>超でそれぞれ86.27%（44/51名）、98.14%（158/161名）、100.00%（48/48名）であり、eGFR（日本人の推定式）値が高い症例ほど有意に高かった（p = 0.0003）。調整した解析では有意差が認められなかったことから、eGFR（日本人の推定式）値のカテゴリ別で有意差が認められたのは交絡の存在によるものであったと考える。

### 3.6.1.2.2 eGFR (MDRD)（国際的な推定式）

eGFR (MDRD)（国際的な推定式）のカテゴリ別の生着の有効症例率は、30 mL/分/1.73 m<sup>2</sup>未満、30 mL/分/1.73 m<sup>2</sup>以上 60 mL/分/1.73 m<sup>2</sup>以下、60 mL/分/1.73 m<sup>2</sup>超でそれぞれ69.57%（16/23名）、97.52%（118/121名）、100.00%（116/116名）で、eGFR値が高いほど有意に高かった（p < 0.0001）。調整した解析でも有意差が認められたことから、eGFR (MDRD)（国際的な推定式）の移植腎の生着に対する影響は統計的に否定されなかった。

一般的に、腎移植後はCNI投与の影響により経時的に腎機能が低下し、最終的に移植腎の廃絶に至ることから、投与開始時の腎機能が低下しているほど移植腎が廃絶するまでの期間は短いことが指摘されている。特に30 mL/分/1.73 m<sup>2</sup>未満の患者では、高度に腎機能が低下している状態であることから、本剤の投与によらず、移植腎の廃絶に至ったものとする。

### 3.6.1.2.3 尿蛋白/Cr比

尿蛋白/Cr比のカテゴリ別の移植腎の生着の有効症例率は、0.55 g/gCr未満、0.55 g/gCr以上でそれぞれ97.96%（144/147名）、84.21%（16/19名）であり、0.55 g/gCr以上で有意に低かった（p = 0.0206）。調整した解析では有意差が認められなかったことから、尿蛋白/Cr比のカテゴリ別で有意差が認められたのは交絡の存在によるものであったと考える。

### 3.6.1.3 生存

患者背景要因別の有効性解析 [生存] を Table 3-12 に示す。

検定の結果, カテゴリ間の有効症例率に有意差が認められた患者背景要因は, 以下の 3 要因であった。

- 患者年齢 1[歳]: 65 歳未満/65 歳以上
- 患者年齢 2[歳]: 50 歳未満/50 歳以上 65 歳未満/65 歳以上
- ドナー年齢[歳]

**Table 3-12 患者背景要因別有効性解析 [生存] (有効性解析対象症例)**

患者背景要因	カテゴリ		症例数 (%)	有効症例数・率 (%)	検定結果	
					Fisher	Mann-Whitney
計			263	261 (99.24)	--	
性別	男		163 (61.98)	162 (99.39)	p = 1.0000	--
	女		100 (38.02)	99 (99.00)		
患者年齢 1 [歳]	65 歳未満		207 (78.71)	207 (100.00)	p = 0.0447	--
	65 歳以上		56 (21.29)	54 (96.43)		
患者年齢 2 [歳]	50 歳未満		125 (47.53)	125 (100.00)	--	p = 0.0369
	50 歳以上 65 歳未満		82 (31.18)	82 (100.00)		
	65 歳以上		56 (21.29)	54 (96.43)		
ドナー年齢 [歳]	50 歳未満		65 (24.71)	65 (100.00)	--	p = 0.0406
	50 歳以上 65 歳未満		118 (44.87)	118 (100.00)		
	65 歳以上		55 (20.91)	53 (96.36)		
	不明*2		25 (9.51)	25 (100.00)		
移植後経過期間	6 ヶ月以上 1 年未満		48 (18.25)	48 (100.00)	--	p = 0.8997
	1 年以上 5 年未満		73 (27.76)	72 (98.63)		
	5 年以上 10 年未満		88 (33.46)	87 (98.86)		
	10 年以上		54 (20.53)	54 (100.00)		
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	18.5 kg/m <sup>2</sup> 未満		39 (14.83)	39 (100.00)	--	p = 0.9784
	18.5 kg/m <sup>2</sup> 以上 25.0 kg/m <sup>2</sup> 未満		160 (60.84)	159 (99.38)		
	25.0 kg/m <sup>2</sup> 以上		35 (13.31)	35 (100.00)		
	不明*2		29 (11.03)	28 (96.55)		
腎移植に至った原疾患	慢性糸球体腎炎	無	183 (69.58)	181 (98.91)	p = 1.0000	--
		有	80 (30.42)	80 (100.00)		
	巣状糸球体硬化症	無	253 (96.20)	251 (99.21)	p = 1.0000	--
		有	10 (3.80)	10 (100.00)		
	IgA 腎症	無	212 (80.61)	210 (99.06)	p = 1.0000	--
		有	51 (19.39)	51 (100.00)		
	間質性腎炎	無	261 (99.24)	259 (99.23)	p = 1.0000	--
		有	2 (0.76)	2 (100.00)		
	多発性嚢胞腎	無	243 (92.40)	242 (99.59)	p = 0.1466	--
		有	20 (7.60)	19 (95.00)		

患者背景要因	カテゴリ		症例数 (%)	有効症例数・率 (%)	検定結果	
					Fisher	Mann-Whitney
計			263	261 (99.24)	--	
	腎硬化症	無	249 (94.68)	247 (99.20)	p = 1.0000	--
		有	14 (5.32)	14 (100.00)		
	低形成・異形成腎	無	259 (98.48)	257 (99.23)	p = 1.0000	--
		有	4 (1.52)	4 (100.00)		
	糖尿病性腎症	無	237 (90.11)	236 (99.58)	p = 0.1883	--
		有	26 (9.89)	25 (96.15)		
その他*2	無	203 (77.19)	201 (99.01)			
	有	60 (22.81)	60 (100.00)			
拒絶反応歴 (本剤投与開始前 6ヵ月以内)	細胞性拒絶反応	なし	250 (95.06)	248 (99.20)	p = 1.0000	--
		あり	12 (4.56)	12 (100.00)		
		不明*2	1 (0.38)	1 (100.00)		
	抗体関連型拒絶反応	なし	240 (91.25)	238 (99.17)	p = 1.0000	--
		あり	22 (8.37)	22 (100.00)		
		不明*2	1 (0.38)	1 (100.00)		
ドナーとの関係	血縁		129 (49.05)	129 (100.00)	p = 0.1424	--
	配偶者		89 (33.84)	87 (97.75)		
	その他		45 (17.11)	45 (100.00)		
	不明*2		0 (0.00)	-		
HLA 適合度 (HLA-mismatch 数)	3未満		79 (30.04)	78 (98.73)	p = 1.0000	--
	3以上		132 (50.19)	131 (99.24)		
	不明*2		52 (19.77)	52 (100.00)		
移植時 免疫学的リスク	High-risk		61 (23.19)	60 (98.36)	p = 0.4191	--
	Normal-risk		196 (74.52)	195 (99.49)		
	不明		6 (2.28)	6 (100.00)		
腎移植種類	生体		225 (85.55)	223 (99.11)	p = 1.0000	--
	心停止		25 (9.51)	25 (100.00)		
	脳死		11 (4.18)	11 (100.00)		
	不明*2		2 (0.76)	2 (100.00)		
免疫抑制剤を変更 する理由 (本剤の 使用理由)	腎機能悪化		83 (31.56)	83 (100.00)	p = 0.1309	--
	悪性腫瘍関連		36 (13.69)	34 (94.44)		
	心血管イベント関連		4 (1.52)	4 (100.00)		
	動脈硬化		29 (11.03)	29 (100.00)		
	サイトメガロウイルス感染		11 (4.18)	11 (100.00)		
	代謝拮抗薬有害事象		3 (1.14)	3 (100.00)		
	MMF 有害事象症例		11 (4.18)	11 (100.00)		
	上記に該当なし		86 (32.70)	86 (100.00)		
eGFR*1 [mL/分/1.73 m <sup>2</sup> ]	30 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> 未満		51 (19.39)	51 (100.00)	--	p = 0.9877
	30 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> 以上 60 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> 以下		161 (61.22)	160 (99.38)		

患者背景要因	カテゴリ	症例数 (%)	有効症例数・率 (%)	検定結果	
				Fisher	Mann-Whitney
計		263	261 (99.24)	--	
(日本人の推定式)	60 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> 超	48 (18.25)	48 (100.00)		
	不明*2	3 (1.14)	2 (66.67)		
eGFR (MDRD) *1 [mL/分/1.73 m <sup>2</sup> ] (国際的な推定式)	30 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> 未満	23 (8.75)	23 (100.00)	--	p = 0.4958
	30 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> 以上 60 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> 以下	121 (46.01)	120 (99.17)		
	60 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> 超	116 (44.11)	116 (100.00)		
	不明*2	3 (1.14)	2 (66.67)		
eGFR <sub>creys</sub> *1 [mL/分/1.73 m <sup>2</sup> ] (血清シスタチンCでの算出)	30 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> 未満	22 (8.37)	21 (95.45)	--	p = 0.0991
	30 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> 以上 60 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> 以下	80 (30.42)	80 (100.00)		
	60 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> 超	26 (9.89)	26 (100.00)		
	不明*2	135 (51.33)	134 (99.26)		
尿蛋白/Cr 比*1 [g/gCr]	0.55 g/gCr 未満	147 (55.89)	147 (100.00)	--	--
	0.55 g/gCr 以上	19 (7.22)	19 (100.00)		
	不明*2	97 (36.88)	95 (97.94)		

\*1：本剤投与開始時

\*2：網掛けのあるカテゴリを用いた検定は実施しなかった

### 3.6.1.3.1 患者年齢 1：65 歳未満/65 歳以上

患者年齢 1 のカテゴリ別の生存の有効症例率は、65 歳未満、65 歳以上でそれぞれ 100.00% (207/207 名)、96.43% (54/56 名) であり、65 歳以上で有意に高かった (p = 0.0447)。調整した解析でも有意差が認められたことから、生存に対する影響は統計的に否定できなかった。

有効性解析対象症例のうち死亡した 2 名はともに 65 歳以上であり、死亡に至った有害事象はそれぞれ「腹膜転移 (胃がん)」、「くも膜下出血」であった。死亡に至った有害事象と本剤との関連はなしとそれぞれの報告医師により判断されていることから、高齢であることが本剤の有効性 (生存) に直接影響を与えるものではないと考える。

### 3.6.1.3.2 患者年齢 2：50 歳未満/50 歳以上 65 歳未満/65 歳以上

患者年齢 2 のカテゴリ別の生存の有効症例率は、50 歳未満、50 歳以上 65 歳未満、65 歳以上のそれぞれ 100.00% (125/125 名)、100.00% (82/82 名)、96.43% (54/56 名) であり、年齢が高いほど有意に低かった (p = 0.0369)。調整した解析では有意差が認められなかったことから、生存への影響は交絡の存在によるものであったと考える。

### 3.6.1.3.3 ドナー年齢

ドナー年齢のカテゴリ別の生存の有効症例率は 50 歳未満、50 歳以上 65 歳未満、65 歳以上でそれぞれ 100.00% (65/65 名)、100.00% (118/118 名)、96.36% (53/55 名) であり、年齢が高い



ほど有意に低かった ( $p=0.0406$ )。調整した解析では有意差が認められなかったことから、生存への影響は交絡の存在によるものであったと考える。

### 3.6.2 特別な背景を有する患者

#### 3.6.2.1 小児

本調査は18歳以上を対象としており、小児(15歳未満)は登録されなかった。

また、欧州規制に基づく小児(18歳未満)も登録されなかった。

#### 3.6.2.2 高齢者

有効性解析対象症例263名のうち、高齢者(65歳以上)は56名(21.29%)であり、高齢者における拒絶反応、生着、生存の有効症例率はそれぞれ96.43%(54/56名)、96.43%(54/56名)、96.43%(54/56名)であった。拒絶反応及び生着の有効症例率は、高齢者と高齢者以外の患者(65歳未満)との有意差は認められなかった。生存の有効症例率は、高齢者以外の患者では100.00%(207/207名)であり、高齢者の患者において有意に低かった( $p=0.0406$ )。詳細は3.6.1.3.1患者年齢1:65歳未満/65歳以上に記載した。

#### 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のため、本調査の対象外としており、妊婦は登録されなかった。

## 3.7 その他の解析

### 3.7.1 エベロリムスの血液中濃度推移

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

安全性解析対象症例263名のうち各評価時期でエベロリムス血液中濃度が測定された症例の血液中濃度の推移をFigure 3-2及びTable 3-13に示す。

本剤投与開始後に、評価時期を問わず、イレギュラーデータ<sup>※</sup>を除く血液中濃度が値が収集された症例数は217名であった。

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液中濃度(平均値)は4 ng/mL前後で推移しており、最終時(最終投与完了時または中止時)のエベロリムスの血液中濃度(平均値±標準偏差)は $4.39 \pm 2.23$  ng/mLであった。

血液中濃度カテゴリ別では、イレギュラーデータ<sup>※</sup>を含めて集計しており、推奨血液中トラフ濃度である3 ng/mL以上8 ng/mL以下の症例の割合が58.02%と最も多く、次いで3 ng/mL未満が21.37%であり、推奨血中トラフ濃度の上限である8 ng/mL超は3.44%であった。

※イレギュラーデータ：不明、－、上限値、下限値等を含む数値以外のテキストの入力データ

また、本剤の1日投与量（平均値）は1.2～1.3 mg 前後で推移していた。

Figure 3-2 エベリムスの血液中濃度推移（安全性解析対象症例）

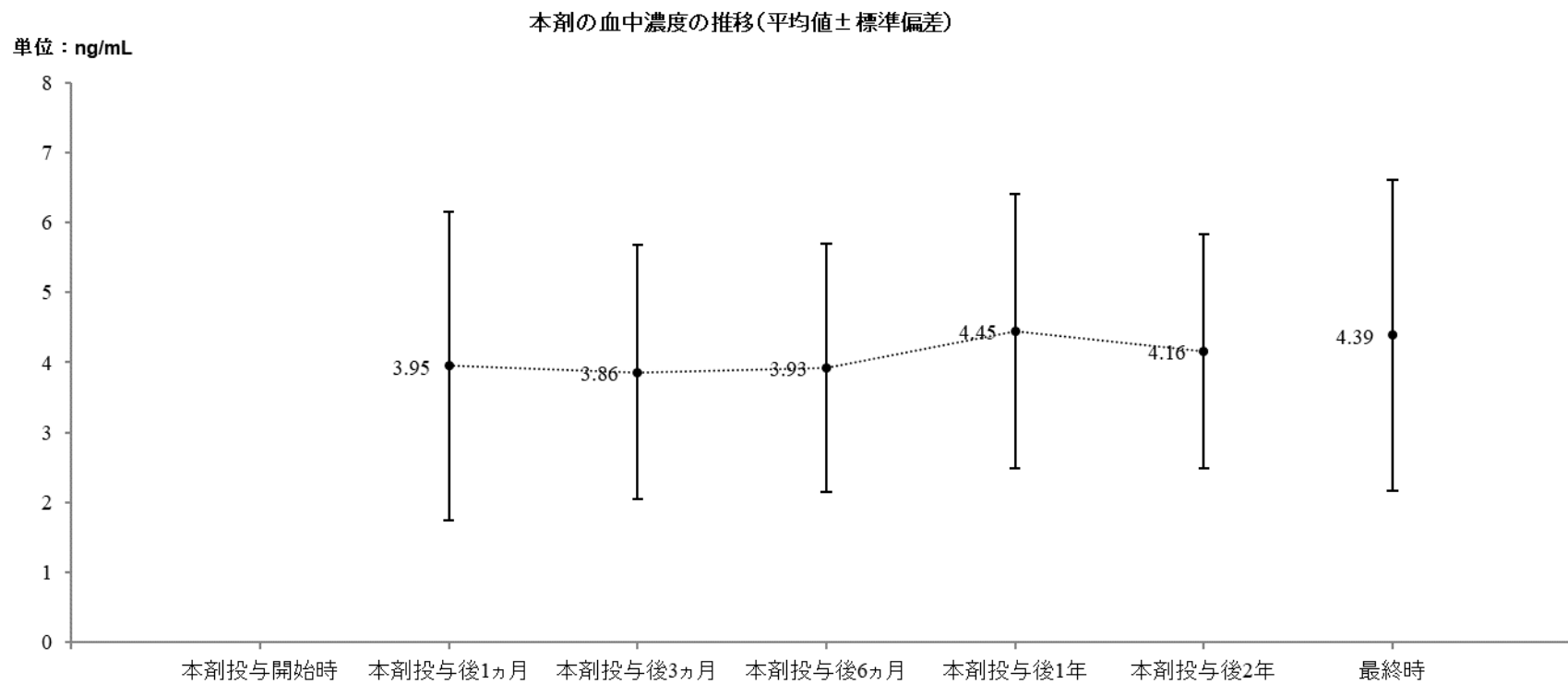


Table 3-13 エベロリムスの血液中濃度推移及び血液中濃度カテゴリ別の症例数と割合（安全性解析対象症例）

	要約統計量	本剤投与後 1ヵ月	本剤投与後 3ヵ月	本剤投与後 6ヵ月	本剤投与後 1年	本剤投与後 2年	最終時*1
エベロリムスの血 液中濃度 (ng/mL)	例数*2	198	204	194	195	179	217
	平均±標準偏差	3.95±2.204	3.86±1.817	3.93±1.777	4.45±1.962	4.16±1.680	4.39±2.227
	中央値 [最小値～最大値]	3.30 [0～14.8]	3.50 [0.5～9.0]	3.60 [0.5～11.5]	4.20 [0.5～10.7]	4.10 [0～10.4]	4.20 [0～20.0]
エベロリムスの血液中濃度カテゴリ別の 集計に用いた合計症例数*3		223	227	215	216	195	262
3 ng/mL 未満	例数	80	75	67	45	43	56
	割合(%)	35.87	33.04	31.16	20.83	22.05	21.37
3 ng/mL 以上 8 ng/mL 未満	例数	108	122	121	139	134	152
	割合(%)	48.43	53.74	56.28	64.35	68.72	58.02
8 ng/mL 超	例数	10	7	6	11	2	9
	割合(%)	4.48	3.08	2.79	5.09	1.03	3.44
本剤の1日投与量*4 (mg)	例数	209	214	206	201	179	220
	平均±標準偏差	1.3±0.61	1.3±0.61	1.3±0.68	1.3±0.59	1.2±0.56	1.2±0.56
	中央値 [最小値～最大値]	1.5 [0.50～3.00]	1.5 [0.25～3.50]	1.0 [0.25～6.00]	1.5 [0.50～3.50]	1.0 [0.50～3.50]	1.0 [0.50～3.50]

\*1 最終投与完了時または中止時

\*2 イレギュラーデータは、要約統計量の集計対象外とした

\*3 カテゴリ別の集計は、イレギュラーデータも集計対象とした

\*4 エベロリムスの血液中濃度測定日の直前の1日投与量

### 3.7.2 併用免疫抑制剤の用量調整

安全性解析対象症例 263 名における，本剤と併用した免疫抑制剤（シクロスポリン，タクロリムス，ミコフェノール酸モフェチル，ミズリビン及びステロイド）別の評価時期ごとの投与量の推移を Table 3-14 に示す。

シクロスポリンの 1 日平均投与量は，本剤投与後 1 ヶ月までに投与開始時用量の約 72% まで減量し，その後本剤投与 2 年後までに経時的に約 64% まで減量した。タクロリムスの 1 日平均投与量は，本剤投与後 1 ヶ月までに投与開始時の約 87% まで減量し，本剤投与 2 年後までに経時的に約 79% まで減量した。その他の免疫抑制剤については評価時により投与量の変動はあるものの，本剤投与後の投与量増減に関する一定の傾向は見られなかった。

**Table 3-14 評価時期別の免疫抑制剤投与量推移（安全性解析対象症例）**

免疫抑制剤	要約統計量	本剤投与開始時	本剤投与後 1 ヶ月	本剤投与後 3 ヶ月	本剤投与後 6 ヶ月	本剤投与後 1 年	本剤投与後 2 年	最終時*1
シクロスポリン (mg/日)	例数*2	77	64	66	66	63	61	78
	平均 ± 標準偏差	110.2 ± 36.22	79.6 ± 30.10	79.1 ± 31.18	77.4 ± 28.35	75.6 ± 29.24	70.1 ± 26.42	77.1 ± 32.27
	中央値 [最小値 - 最大値]	100.0 [40 - 220]	75.0 [20 - 160]	75.0 [20 - 160]	72.5 [20 - 160]	70.0 [20 - 160]	70.0 [20 - 160]	72.5 [20 - 200]
タクロリムス (mg/日)	例数*2	177	147	151	140	150	130	169
	平均 ± 標準偏差	3.3 ± 1.80	2.9 ± 1.48	2.8 ± 1.42	2.7 ± 1.43	2.6 ± 1.39	2.6 ± 1.43	2.7 ± 1.48
	中央値 [最小値 - 最大値]	3.0 [0.40 - 10.00]	2.5 [0.20 - 8.00]	2.5 [0.20 - 8.00]	2.5 [0.50 - 8.00]	2.2 [0.50 - 6.50]	2.5 [0.50 - 8.50]	2.5 [0.20 - 8.50]
ミコフェノール酸モ フェチル (mg/日)	例数*2	219	147	150	141	151	136	176
	平均 ± 標準偏差	989.7 ± 339.75	899.7 ± 362.71	876.7 ± 387.24	854.6 ± 371.00	913.9 ± 417.38	926.5 ± 419.57	896.3 ± 411.76
	中央値 [最小値 - 最大値]	1000.0 [250 - 2000]	1000.0 [250 - 2250]	1000.0 [250 - 2250]	1000.0 [250 - 2250]	1000.0 [250 - 2250]	1000.0 [250 - 2250]	1000.0 [250 - 2250]
ミズリビン (mg/日)	例数*2	14	9	9	9	8	7	10
	平均 ± 標準偏差	189.3 ± 96.43	155.6 ± 68.21	177.8 ± 66.67	177.8 ± 66.67	225.0 ± 128.17	157.4 ± 97.05	145.2 ± 89.24
	中央値 [最小値 - 最大値]	200.0 [50 - 400]	200.0 [50 - 250]	200.0 [100 - 300]	200.0 [100 - 300]	200.0 [100 - 500]	200.0 [2 - 300]	150.0 [2 - 300]
ステロイド	例数*2	216	176	174	166	163	139	188

免疫抑制剤	要約統計量	本剤投与開始時	本剤投与後 1 ヶ月	本剤投与後 3 ヶ月	本剤投与後 6 ヶ月	本剤投与後 1 年	本剤投与後 2 年	最終時*1
(mg/日)	平均 ± 標準偏差	3.9 ± 1.49	4.0 ± 1.51	3.9 ± 1.46	4.0 ± 1.50	3.8 ± 1.39	3.7 ± 1.40	3.9 ± 1.64
	中央値 [最小値 - 最大値]	4.0 [0.50 - 10.00]	4.0 [0.50 - 10.00]	4.0 [1.00 - 8.00]	4.0 [1.00 - 10.00]	4.0 [1.00 - 8.00]	4.0 [1.00 - 7.50]	4.0 [1.00 - 15.00]

\*1：最終投与完了時または中止時

\*2 免疫抑制剤を使用している症例のみ集計する

### 3.7.3 腎機能の評価

腎機能の指標として eGFR 値及びその他の腎機能値を示す臨床検査値を用い、本剤投与後の腎機能の評価した。eGFR 値は日本人の推定式、国際的な推定式 (MDRD)、血清シスタチン C の 3 通りの方法で算出した。

安全性解析対象例 263 名のうち、各測定時期に値が得られた症例について観察期間中の腎機能値の推移を算出した。

#### 3.7.3.1 eGFR 値の推移

安全性解析対象症例の eGFR 値の推移を Figure 3-3, Table 3-15 に示す。

いずれの方法で算出した eGFR 値 (平均値) も、観察期間を通して著しい低下は認められなかった。本調査の対象は維持期腎移植患者であるため、本剤投与開始時の eGFR 値の標準偏差は大きかったものの、その平均値は本剤投与開始時の値を本剤投与後 2 年又は最終時まで維持していた。

Figure 3-3 eGFR 値の推移 (安全性解析対象症例)

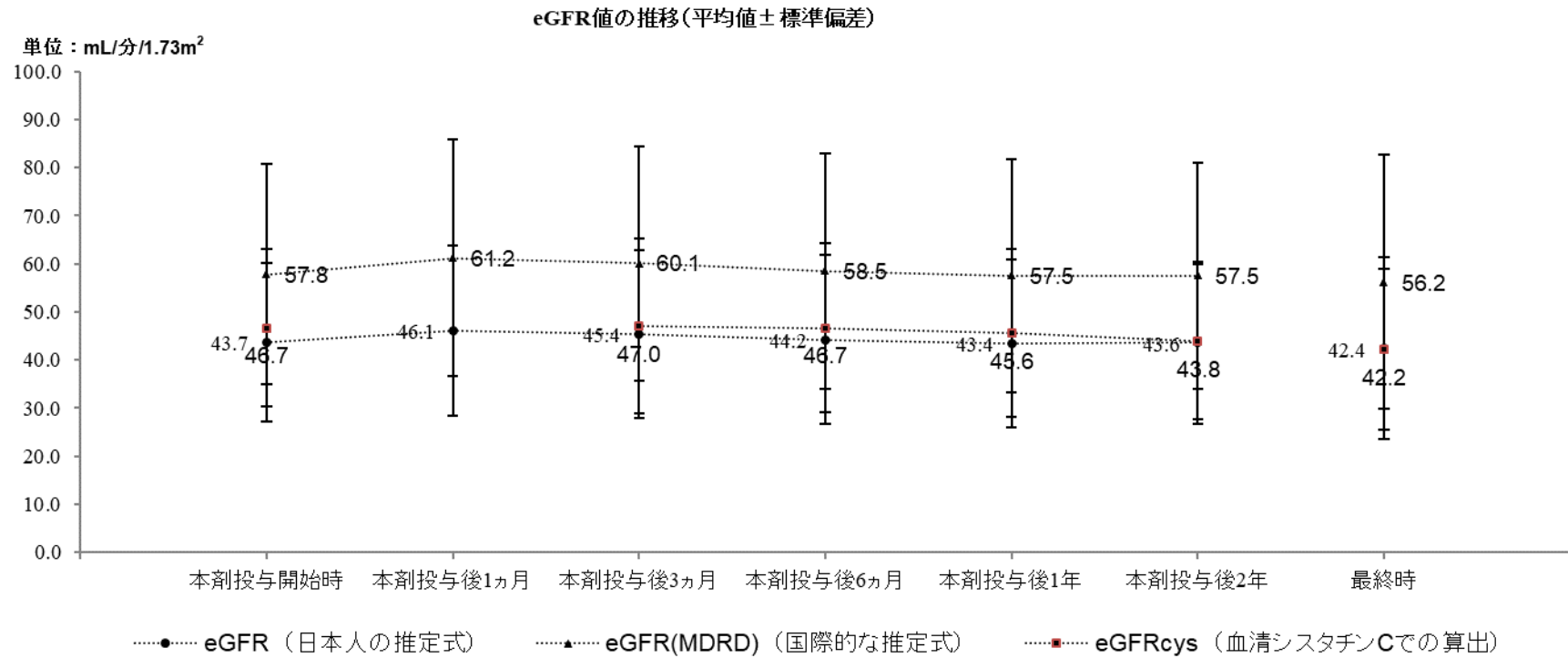


Table 3-15 eGFR 値の推移（安全性解析対象症例）

eGFR 算出方法別	要約統計量	本剤投与開始時	本剤投与後1ヵ月	本剤投与後3ヵ月	本剤投与後6ヵ月	本剤投与後1年	本剤投与後2年	最終時*1
eGFR [mL/分/1.73 m <sup>2</sup> ] (日本人の推定式)	例数	260	222	227	215	216	194	261
	平均 ± 標準偏差	43.7 ± 16.43	46.1 ± 17.63	45.4 ± 17.42	44.2 ± 17.59	43.4 ± 17.37	43.6 ± 16.82	42.4 ± 18.94
	中央値 [最小値 - 最大値]	42.5 [5 - 105]	45.1 [4 - 116]	43.2 [9 - 116]	43.5 [6 - 113]	42.1 [6 - 116]	41.2 [8 - 111]	40.9 [4 - 111]
	四分位範囲	22.1	23.8	23.7	22.9	21.9	21.9	24.3
eGFR(MDRD) [mL/分/1.73 m <sup>2</sup> ] (国際的な推定式)	例数	260	222	227	215	216	194	261
	平均 ± 標準偏差	57.8 ± 22.90	61.2 ± 24.60	60.1 ± 24.31	58.5 ± 24.54	57.5 ± 24.27	57.5 ± 23.41	56.2 ± 26.44
	中央値 [最小値 - 最大値]	55.9 [5 - 149]	58.9 [5 - 160]	56.1 [10 - 166]	56.8 [8 - 162]	56.4 [7 - 166]	55.2 [9 - 159]	53.8 [5 - 159]
	四分位範囲	30.7	33.9	33.4	32.4	31.1	31.5	34.3
eGFR <sub>cys</sub> [mL/分/1.73 m <sup>2</sup> ] (血清シスタチンC)	例数	128	0	109	110	91	84	102
	平均 ± 標準偏差	46.7 ± 16.32	-	47.0 ± 18.13	46.7 ± 17.60	45.6 ± 17.46	43.8 ± 16.09	42.2 ± 16.74
	中央値 [最小値 - 最大値]	46.5 [10 - 85]	-	47.3 [10 - 99]	45.7 [10 - 89]	47.2 [8 - 91]	42.5 [15 - 88]	41.3 [8 - 88]
	四分位範囲	23.5	-	25.8	22.7	23.5	25.3	26.4

\*1：最終投与完了時または中止時

また、eGFR 値の変化率の推移を Figure 3-4, Table 3-16 に示す。

日本人での推定式及び国際的な推定式 (MDRD) で算出した eGFR の変化率 (平均値) は、本剤投与後 1 ヶ月から、投与後 2 年または最終時まで緩やかに低下した。標準偏差は大きいものの、平均値は観察期間を通して ±5% 以内の変化率に留まっており、eGFR 値の推移と同様に著しい腎機能の低下はなかった。

一方、血清シスタチン C で算出した eGFR<sub>cys</sub> の変化率 (平均値) は、上記と異なる傾向を示したが、血清シスタチン C の値が得られた症例は、日本人での推定式及び国際的な推定式で算出した eGFR が得られた症例の約半数であるため、患者集団の違いにより結果に差が出たと考える。



Figure 3-4 eGFR 変化率の推移 (安全性解析対象症例)

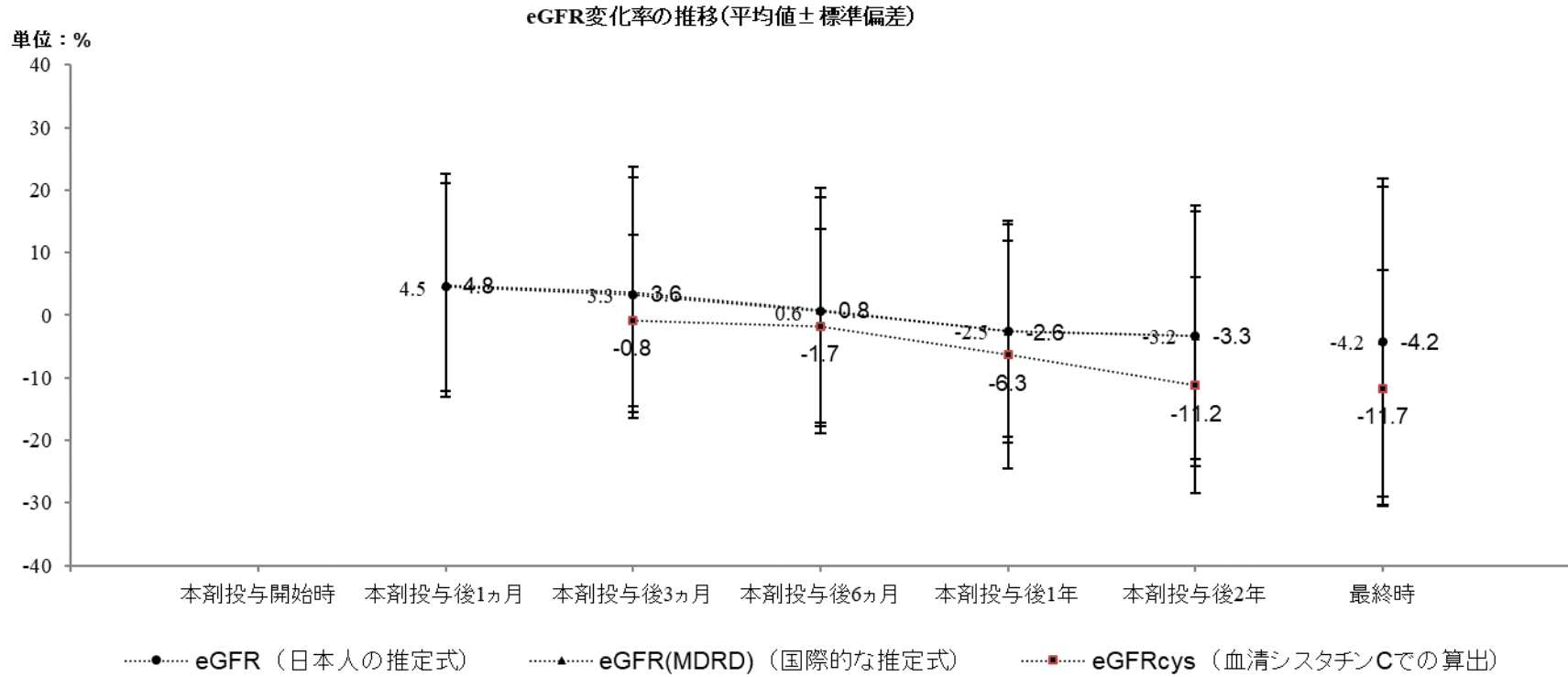


Table 3-16 eGFR 値の変化率の推移（安全性解析対象症例）

eGFR 算出方法別	要約統計量	本剤投与後 1 ヶ月	本剤投与後 3 ヶ月	本剤投与後 6 ヶ月	本剤投与後 1 年	本剤投与後 2 年	最終時*1
eGFR [mL/分/1.73 m <sup>2</sup> ] (日本人の推定式)	例数	222	227	214	215	193	258
	平均 ± 標準偏差	4.5 ± 16.66	3.3 ± 18.70	0.6 ± 18.33	-2.5 ± 16.95	-3.2 ± 19.81	-4.2 ± 24.71
	中央値 [最小値 - 最大値]	4.1 [-44 - 183]	2.3 [-33 - 205]	0.0 [-41 - 181]	-0.8 [-73 - 53]	-1.5 [-76 - 96]	-3.2 [-76 - 181]
eGFR(MDRD) [mL/分/1.73 m <sup>2</sup> ] (国際的な推定式)	例数	222	227	214	215	193	258
	平均 ± 標準偏差	4.8 ± 17.90	3.6 ± 20.12	0.8 ± 19.62	-2.6 ± 17.78	-3.3 ± 20.81	-4.2 ± 26.13
	中央値 [最小値 - 最大値]	4.3 [-45 - 200]	2.4 [-35 - 224]	0.0 [-43 - 197]	-0.9 [-74 - 57]	-1.6 [-78 - 103]	-3.3 [-78 - 197]
eGFRcys [mL/分/1.73 m <sup>2</sup> ] (血清シスタチン C での算出)	例数	0	99	102	82	77	93
	平均 ± 標準偏差	-	-0.8 ± 13.73	-1.7 ± 15.44	-6.3 ± 18.20	-11.2 ± 17.31	-11.7 ± 18.86
	中央値 [最小値 - 最大値]	-	-0.7 [-32 - 44]	-2.3 [-39 - 54]	-5.9 [-62 - 61]	-9.4 [-63 - 27]	-9.4 [-63 - 49]

\*1：最終投与完了時または中止時

### 3.7.3.2 腎機能低下に影響を及ぼす予測因子のカテゴリ別 eGFR 値の推移

腎機能低下の予測因子に設定した以下の項目のカテゴリごとに腎機能进行评估した。

- 患者年齢 1（65 歳未満／65 歳以上）
- 患者年齢 2（50 歳未満／50 歳以上 65 歳未満／65 歳以上）
- ドナー年齢（50 歳未満／50 歳以上 65 歳未満／65 歳以上）
- 本剤投与開始時の移植後経過期間（6 ヶ月以上 1 年未満／1 年以上 5 年未満／5 年以上 10 年未満／10 年以上）
- HLA 適合度（HLA-mismatch 数 3 未満／3 以上）
- 移植時免疫学的リスク（High-risk／Normal-risk）
- 代謝拮抗薬併用（無／有）
- CNI 減量（無／有）

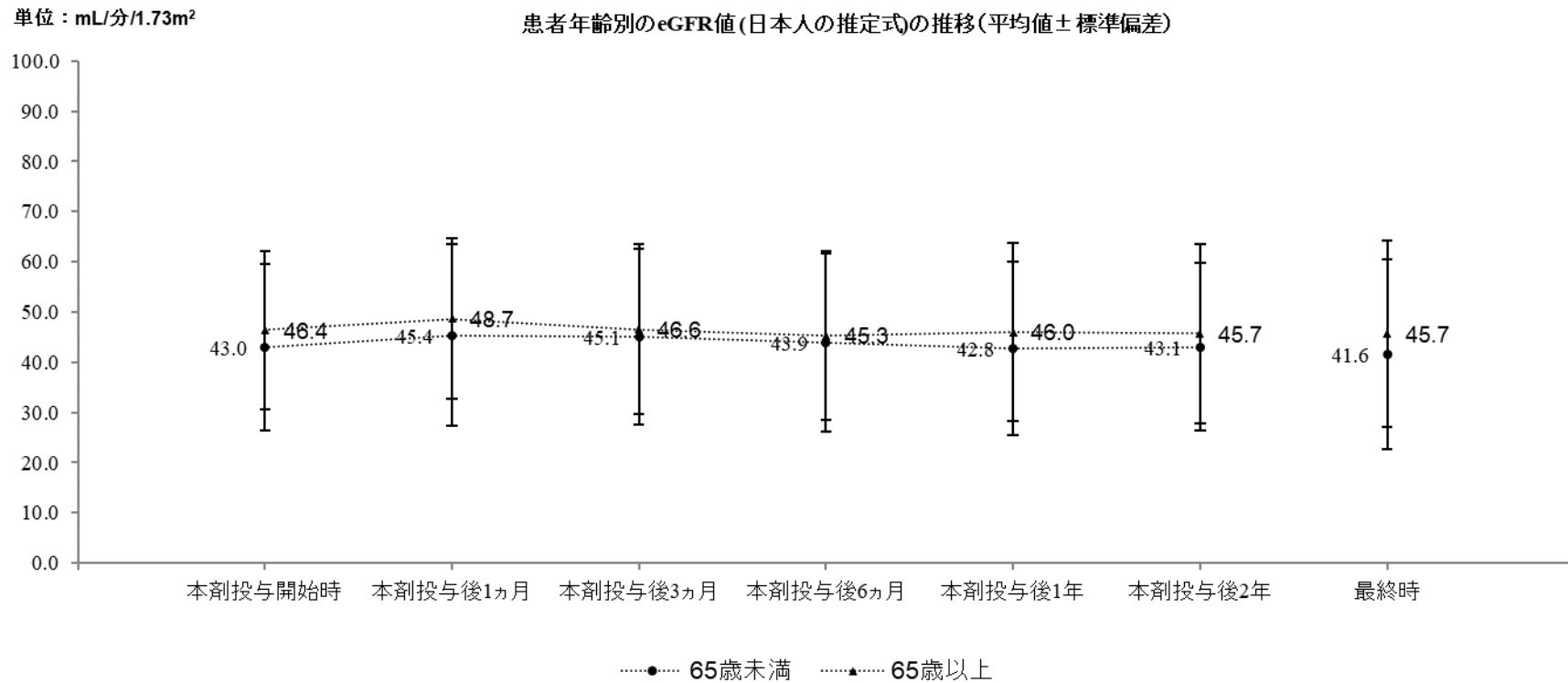
各予測因子のカテゴリ別の eGFR 値の推移及び eGFR 値の変化率の推移を以下に示す。

いずれの予測因子のカテゴリでも観察期間を通して eGFR 値の著しい低下は認めず、安全性解析対象症例全例の eGFR 値、eGFR の変化率と同様に本剤投与開始時の値を本剤投与後 2 年又は最終時まで維持しており、変化率の変動も±5%の範囲内と大きな変動を認めなかった。

#### 3.7.3.2.1 患者年齢 1（65 歳未満／65 歳以上）別

患者年齢 1（65 歳未満／65 歳以上）別の eGFR 値の推移を [Figure 3-5](#)、[Figure 3-6](#)、[Table 3-17](#) に示す。

いずれの方法で算出した eGFR 値（平均値）でも、観察期間を通して著しい低下は認められなかった。

**Figure 3-5 患者年齢 1（65 歳未満／65 歳以上）別の eGFR 値（日本人の推定式）の推移（安全性解析対象症例）**

**Figure 3-6 患者年齢 1（65 歳未満／65 歳以上）別の eGFR 値（国際的な推定式）の推移（安全性解析対象症例）**単位：mL/分/1.73m<sup>2</sup>

患者年齢別の eGFR 値 (国際的な推定式) の推移 (平均値 ± 標準偏差)

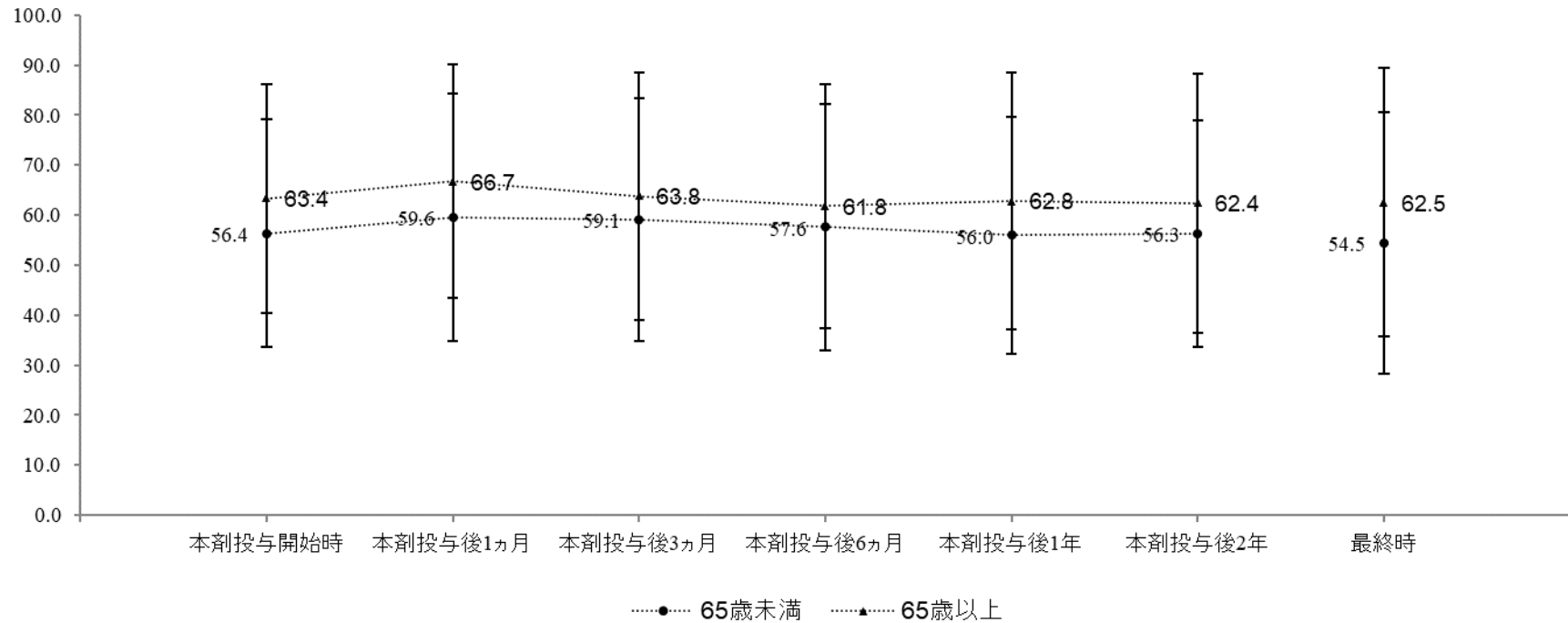


Table 3-17 患者年齢 1 (65 歳未満/65 歳以上) 別の eGFR 値の推移 (安全性解析対象症例)

年齢カテゴリ	eGFR 算出方法別	要約統計量	本剤投与開始時	本剤投与後 1 ヶ月	本剤投与後 3 ヶ月	本剤投与後 6 ヶ月	本剤投与後 1 年	本剤投与後 2 年	最終時*1
65 歳未満	eGFR [mL/分/1.73 m <sup>2</sup> ] (日本人の推定式)	例数	206	173	178	171	171	156	206
		平均 ± 標準偏差	43.0 ± 16.56	45.4 ± 18.02	45.1 ± 17.58	43.9 ± 17.81	42.8 ± 17.26	43.1 ± 16.58	41.6 ± 18.99
		中央値 [最小値 - 最大値]	42.0 [5 - 84]	43.9 [4 - 116]	42.8 [9 - 99]	43.3 [6 - 110]	41.1 [6 - 90]	41.0 [8 - 88]	40.7 [4 - 108]
		四分位範囲	23.2	24.7	23.9	24.5	23.9	23.8	25.7
	eGFR(MDRD) [mL/分/1.73 m <sup>2</sup> ] (国際的な推定式)	例数	206	173	178	171	171	156	206
		平均 ± 標準偏差	56.4 ± 22.73	59.6 ± 24.80	59.1 ± 24.18	57.6 ± 24.56	56.0 ± 23.74	56.3 ± 22.69	54.5 ± 26.14
		中央値 [最小値 - 最大値]	53.6 [5 - 110]	57.8 [5 - 160]	55.6 [10 - 135]	56.7 [8 - 151]	53.6 [7 - 126]	54.1 [9 - 114]	53.1 [5 - 148]
		四分位範囲	31.9	34.3	33.3	33.7	31.3	32.6	35.2
	eGFRcys [mL/分/1.73 m <sup>2</sup> ] (血清シスタチン C での算出)	例数	94	0	78	84	71	68	77
		平均 ± 標準偏差	47.3 ± 16.23	-	48.1 ± 17.53	47.1 ± 17.19	45.8 ± 17.34	43.1 ± 15.23	42.0 ± 15.99
		中央値 [最小値 - 最大値]	46.6 [10 - 85]	-	47.7 [10 - 87]	46.3 [10 - 87]	47.2 [8 - 91]	41.2 [16 - 85]	41.0 [8 - 85]
		四分位範囲	22.6	-	26.1	23.6	23.2	25.0	25.3
65 歳以上	eGFR [mL/分/1.73 m <sup>2</sup> ] (日本人の推定式)	例数	54	49	49	44	45	38	55
		平均 ± 標準偏差	46.4 ± 15.79	48.7 ± 16.06	46.6 ± 16.94	45.3 ± 16.84	46.0 ± 17.74	45.7 ± 17.83	45.7 ± 18.54
		中央値 [最小値 - 最大値]	44.4 [19 - 105]	48.2 [20 - 107]	43.2 [21 - 116]	44.4 [21 - 113]	45.9 [9 - 116]	43.2 [15 - 111]	43.1 [9 - 111]
		四分位範囲	17.4	18.6	20.6	16.9	18.9	16.5	19.3
	eGFR(MDRD) [mL/分/1.73 m <sup>2</sup> ] (国際的な推定式)	例数	54	49	49	44	45	38	55
		平均 ± 標準偏差	63.4 ± 22.88	66.7 ± 23.33	63.8 ± 24.72	61.8 ± 24.47	62.8 ± 25.75	62.4 ± 25.90	62.5 ± 26.84
		中央値 [最小値 - 最大値]	60.3 [25 - 149]	66.0 [26 - 152]	58.1 [27 - 166]	59.8 [27 - 162]	61.9 [11 - 166]	58.0 [19 - 159]	58.7 [11 - 159]
		四分位範囲	25.5	28.6	29.5	24.7	28.1	23.1	28.1

年齢カテゴリ	eGFR 算出方法別	要約統計量	本剤投与開始時	本剤投与後 1 ヶ月	本剤投与後 3 ヶ月	本剤投与後 6 ヶ月	本剤投与後 1 年	本剤投与後 2 年	最終時*1
	eGFRcys [mL/分/1.73 m <sup>2</sup> ] (血清シスタチン C での算出)	例数	34	0	31	26	20	16	25
		平均 ± 標準偏差	44.9 ± 16.68	-	44.2 ± 19.57	45.5 ± 19.15	44.8 ± 18.35	47.0 ± 19.56	42.8 ± 19.21
		中央値 [最小値 - 最大値]	45.8 [12 - 81]	-	45.0 [17 - 99]	45.6 [16 - 89]	48.2 [13 - 81]	48.4 [15 - 88]	42.1 [13 - 88]
		四分位範囲	25.9	-	26.5	24.7	26.2	24.9	30.9

\*1 最終投与完了時または中止時

また、患者年齢 1（65 歳未満／65 歳以上）別の eGFR 値の変化率の推移を Table 3-18 に示す。

**Table 3-18 患者年齢 1（65 歳未満／65 歳以上）別の eGFR 値の変化率の推移（安全性解析対象症例）**

年齢カテゴリ	eGFR 算出方法別	要約統計量	本剤投与後 1 ヶ月	本剤投与後 3 ヶ月	本剤投与後 6 ヶ月	本剤投与後 1 年	本剤投与後 2 年	最終時*1
65 歳未満	eGFR [mL/分/1.73 m <sup>2</sup> ] (日本人の推定式)	例数	173	178	170	170	155	205
		平均 ± 標準偏差	4.7 ± 18.09	3.5 ± 19.97	0.8 ± 20.07	-3.2 ± 17.00	-3.7 ± 20.63	-4.7 ± 25.79
		中央値 [最小値 - 最大値]	4.1 [-44 - 183]	1.7 [-33 - 205]	0.0 [-41 - 181]	-1.1 [-55 - 53]	-4.2 [-76 - 96]	-4.2 [-76 - 181]
	eGFR(MDRD) [mL/分/1.73 m <sup>2</sup> ] (国際的な推定式)	例数	173	178	170	170	155	205
		平均 ± 標準偏差	5.0 ± 19.46	3.8 ± 21.52	0.9 ± 21.50	-3.2 ± 17.85	-3.8 ± 21.68	-4.8 ± 27.33
		中央値 [最小値 - 最大値]	4.3 [-45 - 200]	1.8 [-35 - 224]	0.0 [-43 - 197]	-1.1 [-57 - 57]	-4.4 [-78 - 103]	-4.4 [-78 - 197]
	eGFRcys [mL/分/1.73 m <sup>2</sup> ] (血清シスタチン C での 算出)	例数	0	72	78	64	63	72
		平均 ± 標準偏差	-	-1.1 ± 13.23	-3.2 ± 14.78	-6.4 ± 16.46	-12.2 ± 17.26	-12.6 ± 18.77
		中央値 [最小値 - 最大値]	-	-0.6 [-32 - 35]	-2.9 [-39 - 35]	-5.8 [-58 - 45]	-10.0 [-63 - 21]	-11.9 [-63 - 49]
65 歳以上		例数	49	49	44	45	38	53

年齢カテゴリ	eGFR 算出方法別	要約統計量	本剤投与後 1 ヶ月	本剤投与後 3 ヶ月	本剤投与後 6 ヶ月	本剤投与後 1 年	本剤投与後 2 年	最終時*1
	eGFR [mL/分/1.73 m <sup>2</sup> ] (日本人の推定式)	平均 ± 標準偏差	3.8 ± 10.25	2.8 ± 13.29	0.0 ± 8.99	-0.2 ± 16.75	-1.4 ± 16.18	-1.9 ± 20.05
		中央値 [最小値 - 最大値]	4.0 [-14 - 34]	3.8 [-29 - 35]	0.8 [-21 - 16]	0.0 [-73 - 36]	2.9 [-66 - 23]	1.5 [-73 - 44]
	eGFR(MDRD) [mL/分/1.73 m <sup>2</sup> ] (国際的な推定式)	例数	49	49	44	45	38	53
		平均 ± 標準偏差	4.1 ± 10.85	3.0 ± 14.05	0.0 ± 9.47	-0.2 ± 17.48	-1.4 ± 16.88	-1.9 ± 20.92
	eGFRcys [mL/分/1.73 m <sup>2</sup> ] (血清シスタチン C での 算出)	中央値 [最小値 - 最大値]	4.3 [-15 - 36]	4.0 [-30 - 38]	0.8 [-22 - 17]	0.0 [-74 - 38]	3.1 [-67 - 24]	1.6 [-74 - 47]
		例数	0	27	24	18	14	21
		平均 ± 標準偏差	-	-0.1 ± 15.23	3.1 ± 16.83	-5.9 ± 23.97	-6.8 ± 17.47	-8.7 ± 19.32
		中央値 [最小値 - 最大値]	-	-1.8 [-25 - 44]	0.4 [-19 - 54]	-7.3 [-62 - 61]	-5.9 [-27 - 27]	-6.2 [-62 - 27]

\*1 最終投与完了時または中止時

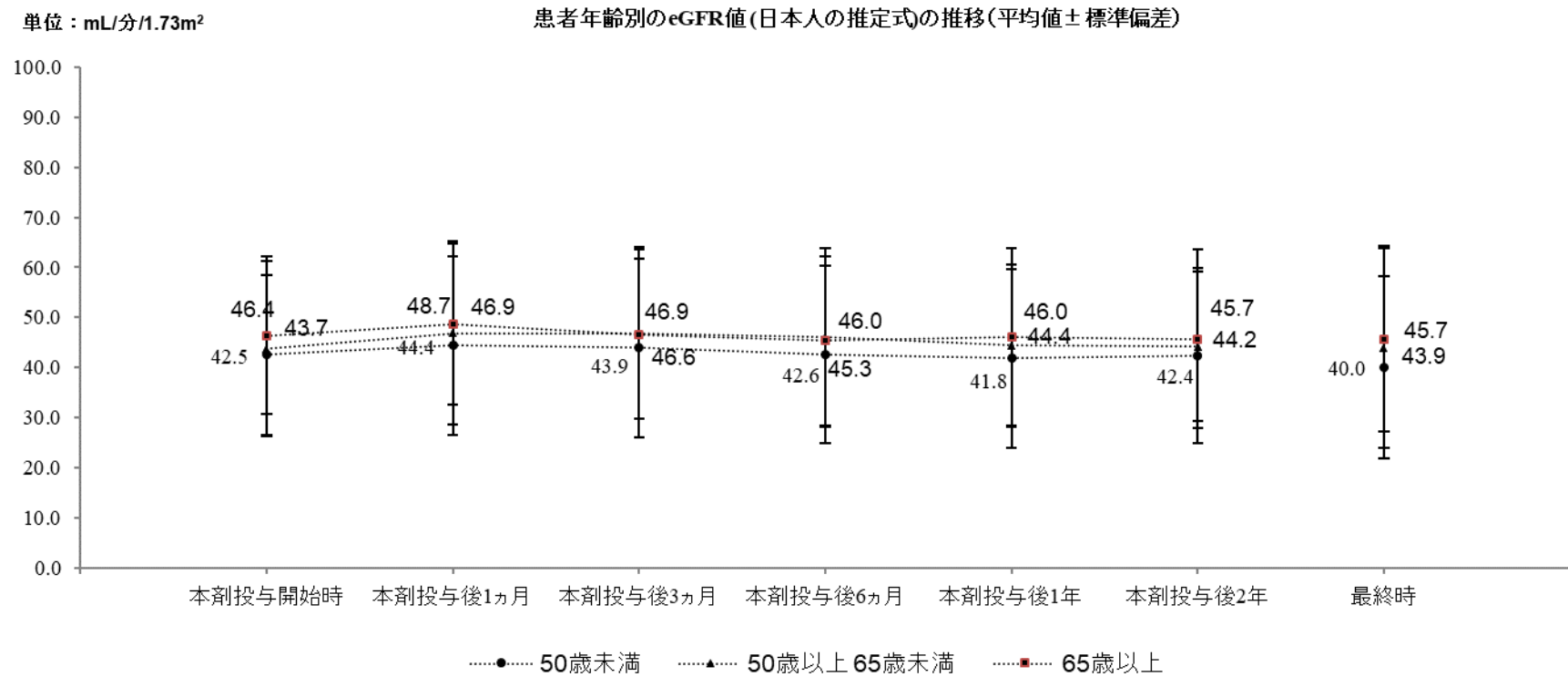
### 3.7.3.2.2 患者年齢 2（50 歳未満／50 歳以上 65 歳未満／65 歳以上）別

患者年齢 2（50 歳未満／50 歳以上 65 歳未満／65 歳以上）別の eGFR 値の推移を [Figure 3-7](#), [Figure 3-8](#), [Table 3-19](#) に示す。

いずれの方法で算出した eGFR 値（平均値）でも、観察期間を通して著しい低下は認められなかった。



Figure 3-7 患者年齢 2 (50 歳未満/50 歳以上 65 歳未満/65 歳以上) 別の eGFR (日本人の推定式) 値の推移 (安全性解析対象症例)



**Figure 3-8 患者年齢 2 (50 歳未満/50 歳以上 65 歳未満/65 歳以上) 別の eGFR (国際的な推定式) 値の推移 (安全性解析対象症例)**

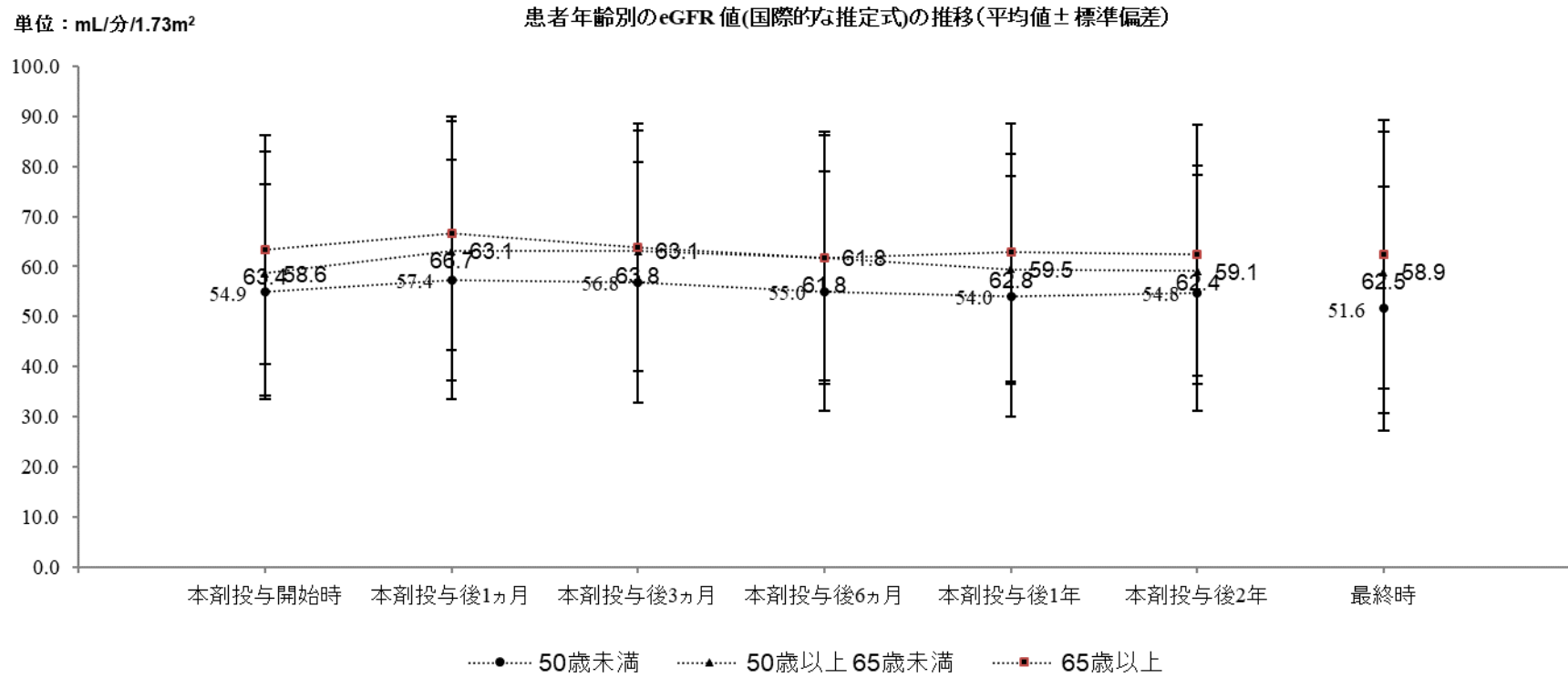


Table 3-19 患者年齢 2 (50 歳未満/50 歳以上 65 歳未満/65 歳以上) 別の eGFR 値の推移 (安全性解析対象症例)

年齢カテゴリー	eGFR 算出方法別	要約統計量	本剤投与開始時	本剤投与後 1 ヶ月	本剤投与後 3 ヶ月	本剤投与後 6 ヶ月	本剤投与後 1 年	本剤投与後 2 年	最終時*1
50 歳未満	eGFR [mL/分/1.73 m <sup>2</sup> ] (日本人の推定式)	例数	124	105	111	105	107	100	124
		平均 ± 標準偏差	42.5 ± 15.98	44.4 ± 17.81	43.9 ± 17.85	42.6 ± 17.69	41.8 ± 17.87	42.4 ± 17.46	40.0 ± 18.20
		中央値 [最小値 - 最大値]	40.0 [5 - 84]	41.3 [4 - 87]	41.1 [9 - 89]	42.1 [6 - 97]	39.8 [6 - 90]	39.4 [8 - 88]	38.6 [4 - 88]
		四分位範囲	20.5	22.4	24.3	23.1	22.8	24.3	25.1
	eGFR(MDRD) [mL/分/1.73 m <sup>2</sup> ] (国際的な推定式)	例数	124	105	111	105	107	100	124
		平均 ± 標準偏差	54.9 ± 21.50	57.4 ± 23.92	56.8 ± 24.06	55.0 ± 23.89	54.0 ± 24.08	54.8 ± 23.54	51.6 ± 24.44
		中央値 [最小値 - 最大値]	51.3 [5 - 108]	54.1 [5 - 116]	53.2 [10 - 119]	53.6 [8 - 131]	51.0 [7 - 121]	50.0 [9 - 114]	48.6 [5 - 114]
		四分位範囲	28.3	32.2	32.4	31.9	29.8	32.4	33.2
	eGFRcys [mL/分/1.73 m <sup>2</sup> ] (血清シスタチン C での算出)	例数	54	0	43	46	44	44	50
		平均 ± 標準偏差	50.6 ± 15.43	-	50.1 ± 18.27	48.7 ± 15.91	46.8 ± 18.10	44.3 ± 15.32	43.1 ± 16.64
		中央値 [最小値 - 最大値]	49.4 [13 - 85]	-	50.2 [10 - 87]	48.8 [10 - 86]	46.4 [8 - 91]	41.2 [16 - 85]	41.2 [8 - 85]
		四分位範囲	16.2	-	27.4	20.5	21.4	22.6	25.0
50 歳以上 65 歳未満	eGFR [mL/分/1.73 m <sup>2</sup> ] (日本人の推定式)	例数	82	68	67	66	64	56	82
		平均 ± 標準偏差	43.7 ± 17.47	46.9 ± 18.37	46.9 ± 17.10	46.0 ± 17.93	44.4 ± 16.22	44.2 ± 14.98	43.9 ± 20.03
		中央値[最小値 - 最大値]	44.5 [6 - 81]	46.6 [5 - 116]	43.8 [11 - 99]	44.3 [16 - 110]	43.7 [15 - 90]	43.8 [14 - 80]	43.6 [5 - 108]
		四分位範囲	26.0	24.1	20.9	26.7	23.8	19.5	25.8
	eGFR(MDRD) [mL/分/1.73 m <sup>2</sup> ] (国際的な推定式)	例数	82	68	67	66	64	56	82
		平均 ± 標準偏差	58.6 ± 24.45	63.1 ± 25.88	63.1 ± 24.03	61.8 ± 25.20	59.5 ± 22.93	59.1 ± 21.01	58.9 ± 28.11
		中央値[最小値 - 最大値]	59.7[7 - 110]	61.9[5 - 160]	57.4 [14 - 135]	58.6 [20 - 151]	57.4 [19 - 126]	58.5 [17 - 111]	58.4 [5 - 148]
		四分位範囲	36.4	34.0	28.9	37.2	33.0	26.4	35.5

年齢カテゴリー	eGFR 算出方法別	要約統計量	本剤投与開始時	本剤投与後 1 ヶ月	本剤投与後 3 ヶ月	本剤投与後 6 ヶ月	本剤投与後 1 年	本剤投与後 2 年	最終時*1
	eGFR <sub>cys</sub> [mL/分/1.73 m <sup>2</sup> ] (血清シスタチン C での算出)	例数	40	0	35	38	27	24	27
		平均 ± 標準偏差	42.9 ± 16.44	-	45.8 ± 16.52	45.2 ± 18.66	44.0 ± 16.21	40.9 ± 15.15	39.9 ± 14.79
		中央値 [最小値 - 最大値]	40.3 [10 - 76]	-	42.2 [20 - 78]	42.2 [16 - 87]	47.4 [17 - 79]	39.5 [20 - 75]	37.3 [20 - 75]
		四分位範囲	25.4	-	28.1	29.7	21.8	25.9	25.5
65 歳以上	eGFR [mL/分/1.73 m <sup>2</sup> ] (日本人の推定式)	例数	54	49	49	44	45	38	55
		平均 ± 標準偏差	46.4 ± 15.79	48.7 ± 16.06	46.6 ± 16.94	45.3 ± 16.84	46.0 ± 17.74	45.7 ± 17.83	45.7 ± 18.54
		中央値 [最小値 - 最大値]	44.4 [19 - 105]	48.2 [20 - 107]	43.2 [21 - 116]	44.4 [21 - 113]	45.9 [9 - 116]	43.2 [15 - 111]	43.1 [9 - 111]
		四分位範囲	17.4	18.6	20.6	16.9	18.9	16.5	19.3
	eGFR(MDRD) [mL/分/1.73 m <sup>2</sup> ] (国際的な推定式)	例数	54	49	49	44	45	38	55
		平均 ± 標準偏差	63.4 ± 22.88	66.7 ± 23.33	63.8 ± 24.72	61.8 ± 24.47	62.8 ± 25.75	62.4 ± 25.90	62.5 ± 26.84
		中央値 [最小値 - 最大値]	60.3 [25 - 149]	66.0 [26 - 152]	58.1 [27 - 166]	59.8 [27 - 162]	61.9 [11 - 166]	58.0 [19 - 159]	58.7 [11 - 159]
		四分位範囲	25.5	28.6	29.5	24.7	28.1	23.1	28.1
	eGFR <sub>cys</sub> [mL/分/1.73 m <sup>2</sup> ] (血清シスタチン C での算出)	例数	34	0	31	26	20	16	25
		平均 ± 標準偏差	44.9 ± 16.68	-	44.2 ± 19.57	45.5 ± 19.15	44.8 ± 18.35	47.0 ± 19.56	42.8 ± 19.21
		中央値 [最小値 - 最大値]	45.8 [12 - 81]	-	45.0 [17 - 99]	45.6 [16 - 89]	48.2 [13 - 81]	48.4 [15 - 88]	42.1 [13 - 88]
		四分位範囲	25.9	-	26.5	24.7	26.2	24.9	30.9

\*1 最終投与完了時または中止時

また、患者年齢 2 (50 歳未満/50 歳以上 65 歳未満/65 歳以上) 別の eGFR 値の変化率の推移を [Table 3-20](#) に示す。

Table 3-20 患者年齢 2（50 歳未満／50 歳以上 65 歳未満／65 歳以上）別の eGFR 値の変化率の推移（安全性解析対象症例）

年齢カテゴリー	eGFR 算出方法別	要約統計量	本剤投与後 1 ヶ月	本剤投与後 3 ヶ月	本剤投与後 6 ヶ月	本剤投与後 1 年	本剤投与後 2 年	最終時*1
50 歳未満	eGFR [mL/分/1.73 m <sup>2</sup> ] (日本人の推定式)	例数	105	111	104	106	99	123
		平均 ± 標準偏差	3.8 ± 10.58	1.9 ± 13.98	-0.9 ± 15.58	-4.2 ± 18.27	-5.9 ± 20.96	-8.1 ± 22.09
		中央値 [最小値 - 最大値]	4.1 [-24 - 35]	0.7 [-33 - 36]	0.0 [-41 - 43]	-0.7 [-55 - 53]	-4.8 [-76 - 48]	-5.0 [-76 - 48]
	eGFR(MDRD) [mL/分/1.73 m <sup>2</sup> ] (国際的な推定式)	例数	105	111	104	106	99	123
		平均 ± 標準偏差	4.0 ± 11.18	2.0 ± 14.74	-0.9 ± 16.40	-4.3 ± 19.16	-6.1 ± 21.91	-8.4 ± 23.05
		中央値 [最小値 - 最大値]	4.3 [-25 - 37]	0.7 [-35 - 38]	0.0 [-43 - 46]	-0.8 [-57 - 57]	-5.0 [-78 - 52]	-5.2 [-78 - 52]
	eGFRcys [mL/分/1.73 m <sup>2</sup> ] (血清シスタチン C での 算出)	例数	0	41	43	41	41	47
		平均 ± 標準偏差	-	-3.1 ± 13.11	-4.7 ± 14.27	-8.2 ± 16.04	-14.0 ± 18.26	-15.5 ± 18.25
		中央値 [最小値 - 最大値]	-	-1.3 [-32 - 26]	-3.5 [-39 - 28]	-6.0 [-58 - 22]	-7.7 [-63 - 20]	-11.5 [-63 - 20]
50 歳以上 65 歳未満	eGFR [mL/分/1.73 m <sup>2</sup> ] (日本人の推定式)	例数	68	67	66	64	56	82
		平均 ± 標準偏差	6.0 ± 25.75	6.2 ± 27.05	3.5 ± 25.50	-1.4 ± 14.61	0.2 ± 19.59	0.4 ± 29.95
		中央値 [最小値 - 最大値]	3.9 [-44 - 183]	3.0 [-14 - 205]	0.0 [-29 - 181]	-1.2 [-39 - 40]	-2.3 [-34 - 96]	-2.3 [-50 - 181]
	eGFR(MDRD) [mL/分/1.73 m <sup>2</sup> ] (国際的な推定式)	例数	68	67	66	64	56	82
		平均 ± 標準偏差	6.5 ± 27.83	6.7 ± 29.44	3.8 ± 27.59	-1.4 ± 15.41	0.3 ± 20.85	0.6 ± 32.11
		中央値 [最小値 - 最大値]	4.1 [-45 - 200]	3.1 [-15 - 224]	0.0 [-31 - 197]	-1.3 [-40 - 43]	-2.4 [-36 - 103]	-2.4 [-52 - 197]
	eGFRcys [mL/分/1.73 m <sup>2</sup> ] (血清シスタチン C での 算出)	例数	0	31	35	23	22	25
		平均 ± 標準偏差	-	1.5 ± 13.12	-1.3 ± 15.38	-3.3 ± 17.07	-8.8 ± 15.01	-7.0 ± 18.81
		中央値 [最小値 - 最大値]	-	-0.6 [-18 - 35]	-1.8 [-35 - 35]	-5.1 [-33 - 45]	-13.0 [-35 - 21]	-12.3 [-35 - 49]
65 歳以上	eGFR	例数	49	49	44	45	38	53

年齢カテゴリー	eGFR 算出方法別	要約統計量	本剤投与後 1 ヶ月	本剤投与後 3 ヶ月	本剤投与後 6 ヶ月	本剤投与後 1 年	本剤投与後 2 年	最終時*1
	[mL/分/1.73 m <sup>2</sup> ] (日本人の推定式)	平均 ± 標準偏差	3.8 ± 10.25	2.8 ± 13.29	0.0 ± 8.99	-0.2 ± 16.75	-1.4 ± 16.18	-1.9 ± 20.05
		中央値 [最小値 - 最大値]	4.0 [-14 - 34]	3.8 [-29 - 35]	0.8 [-21 - 16]	0.0 [-73 - 36]	2.9 [-66 - 23]	1.5 [-73 - 44]
	eGFR(MDRD) [mL/分/1.73 m <sup>2</sup> ] (国際的な推定式)	例数	49	49	44	45	38	53
		平均 ± 標準偏差	4.1 ± 10.85	3.0 ± 14.05	0.0 ± 9.47	-0.2 ± 17.48	-1.4 ± 16.88	-1.9 ± 20.92
	eGFR <sub>cys</sub> [mL/分/1.73 m <sup>2</sup> ] (血清シスタチン C での 算出)	中央値 [最小値 - 最大値]	4.3 [-15 - 36]	4.0 [-30 - 38]	0.8 [-22 - 17]	0.0 [-74 - 38]	3.1 [-67 - 24]	1.6 [-74 - 47]
		例数	0	27	24	18	14	21
		平均 ± 標準偏差	-	-0.1 ± 15.23	3.1 ± 16.83	-5.9 ± 23.97	-6.8 ± 17.47	-8.7 ± 19.32
		中央値 [最小値 - 最大値]	-	-1.8 [-25 - 44]	0.4 [-19 - 54]	-7.3 [-62 - 61]	-5.9 [-27 - 27]	-6.2 [-62 - 27]

\*1 最終投与完了時または中止時

### 3.7.3.2.3 ドナー年齢（50 歳未満／50 歳以上 65 歳未満／65 歳以上）別

ドナー年齢（50 歳未満／50 歳以上 65 歳未満／65 歳以上）別の eGFR 値の推移を [Figure 3-9](#), [Figure 3-10](#), [Table 3-21](#) に示す。

いずれの方法で算出した eGFR 値（平均値）でも、観察期間を通して著しい低下は認められなかった。

**Figure 3-9** ドナー年齢（50歳未満／50歳以上65歳未満／65歳以上）別のeGFR値（日本人の推定式）の推移（安全性解析対象症例）

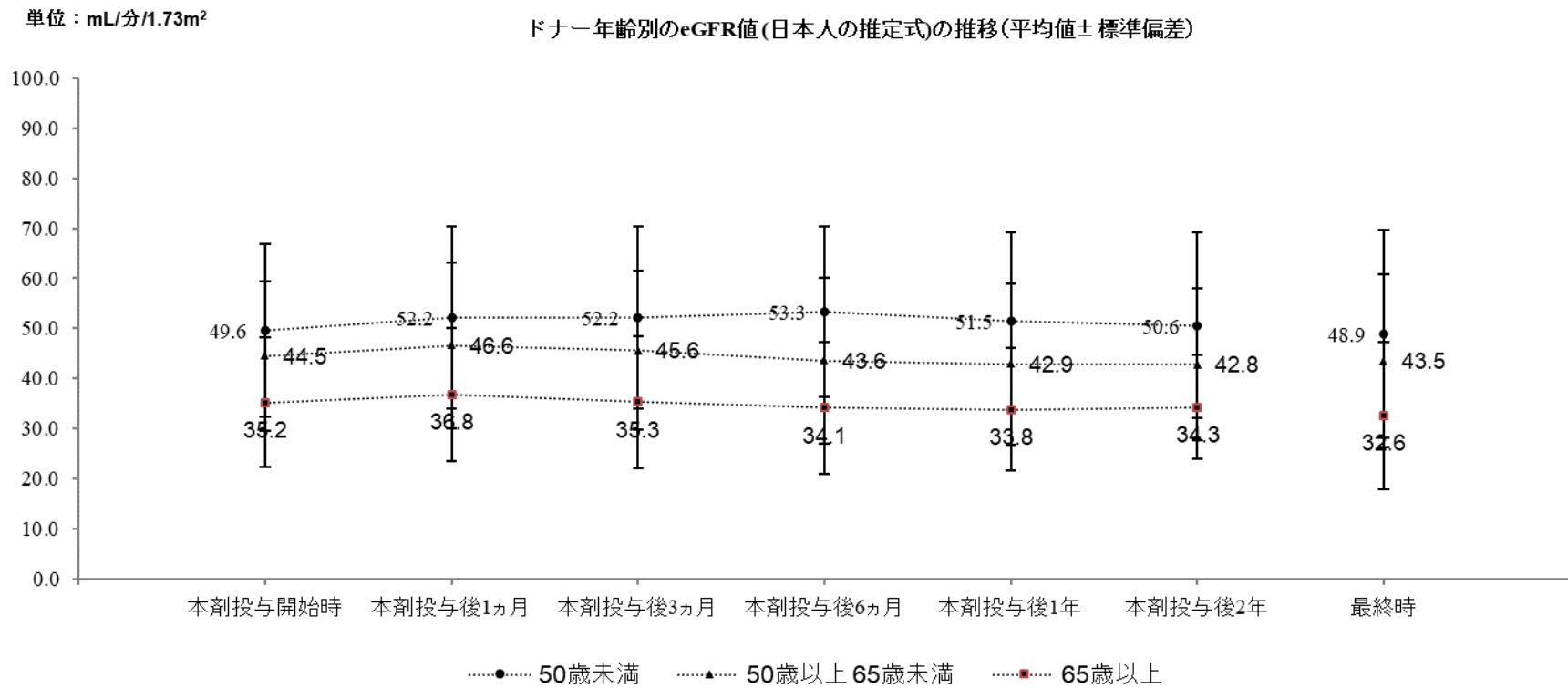


Figure 3-10 ドナー年齢（50歳未満／50歳以上65歳未満／65歳以上）別のeGFR値（国際的な推定式）の推移（安全性解析対象症例）

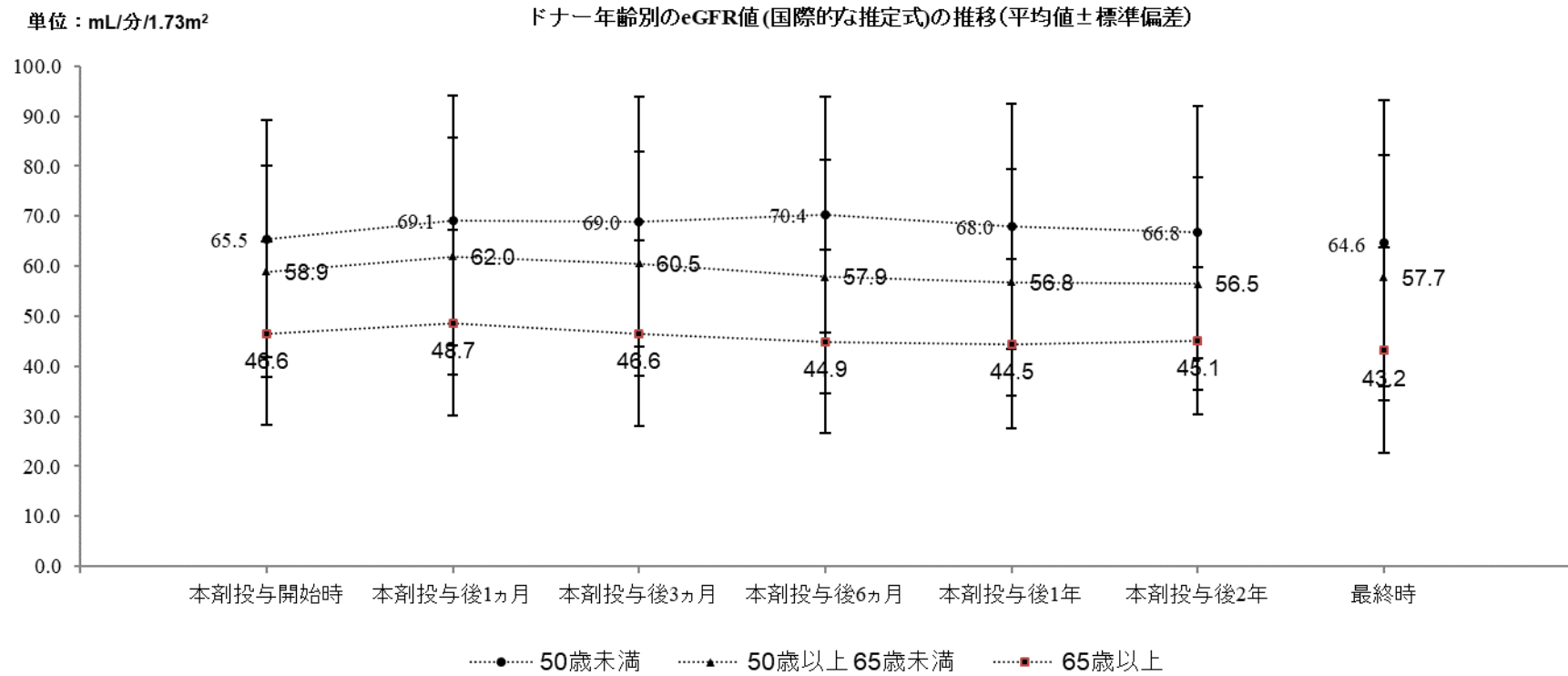




Table 3-21 ドナー年齢（50歳未満／50歳以上65歳未満／65歳以上）別のeGFR値の推移（安全性解析対象症例）

ドナー年齢 カテゴリ	eGFR 算出方法別	要約統計量	本剤投与 開始時	本剤投与後 1ヵ月	本剤投与後 3ヵ月	本剤投与後 6ヵ月	本剤投与後 1年	本剤投与後 2年	最終時*1
50歳未満	eGFR [mL/分/1.73 m <sup>2</sup> ] (日本人の推定式)	例数	64	55	56	53	54	51	65
		平均 ± 標準偏差	49.6 ± 17.25	52.2 ± 18.19	52.2 ± 18.23	53.3 ± 17.07	51.5 ± 17.73	50.6 ± 18.55	48.9 ± 20.85
		中央値 [最小値 - 最大値]	50.5 [5 - 81]	53.6 [4 - 87]	52.9 [11 - 89]	52.7 [17 - 97]	50.0 [9 - 90]	50.8 [8 - 88]	50.7 [4 - 90]
		四分位範囲	25.4	24.9	26.5	20.1	22.6	24.4	25.4
	eGFR(MDRD) [mL/分/1.73 m <sup>2</sup> ] (国際的な推定式)	例数	64	55	56	53	54	51	65
		平均 ± 標準偏差	65.5 ± 23.63	69.1 ± 24.91	69.0 ± 24.97	70.4 ± 23.57	68.0 ± 24.44	66.8 ± 25.32	64.6 ± 28.57
		中央値 [最小値 - 最大値]	66.3 [5 - 110]	70.8 [5 - 116]	70.7 [14 - 119]	71.1 [21 - 131]	65.7 [11 - 126]	67.3 [9 - 114]	67.0 [5 - 126]
		四分位範囲	36.8	36.8	34.9	29.6	29.7	36.0	33.4
	eGFRcys [mL/分/1.73 m <sup>2</sup> ] (血清シスタチン C での算出)	例数	28	0	27	27	19	22	25
		平均 ± 標準偏差	52.4 ± 16.46	-	54.7 ± 17.01	55.4 ± 16.98	54.3 ± 20.77	49.7 ± 15.85	48.2 ± 17.04
		中央値 [最小値 - 最大値]	53.0 [20 - 85]	-	56.9 [26 - 84]	56.4 [27 - 86]	59.1 [13 - 91]	51.9 [24 - 77]	51.0 [13 - 77]
		四分位範囲	22.6	-	27.8	21.9	28.9	22.3	22.8
50歳以上 65歳未満	eGFR [mL/分/1.73 m <sup>2</sup> ] (日本人の推定式)	例数	117	100	103	93	96	86	118
		平均 ± 標準偏差	44.5 ± 14.93	46.6 ± 16.60	45.6 ± 15.89	43.6 ± 16.52	42.9 ± 16.10	42.8 ± 15.11	43.5 ± 17.27
		中央値 [最小値 - 最大値]	44.1 [15 - 81]	46.0 [11 - 116]	45.1 [10 - 99]	43.5 [9 - 110]	40.6 [7 - 85]	41.7 [12 - 79]	42.2 [7 - 108]
		四分位範囲	22.4	21.2	22.3	22.3	21.2	19.9	21.1
	eGFR(MDRD) [mL/分/1.73 m <sup>2</sup> ] (国際的な推定式)	例数	117	100	103	93	96	86	118
		平均 ± 標準偏差	58.9 ± 21.13	62.0 ± 23.60	60.5 ± 22.48	57.9 ± 23.38	56.8 ± 22.72	56.5 ± 21.28	57.7 ± 24.56
		中央値 [最小値 - 最大値]	57.8 [17 - 110]	58.9 [13 - 160]	59.9 [11 - 135]	56.9 [11 - 151]	52.2 [7 - 120]	55.3 [15 - 110]	55.3 [7 - 148]
		四分位範囲	32.2	31.2	31.6	31.1	30.7	28.5	31.2

ドナー年齢 カテゴリ	eGFR 算出方法別	要約統計量	本剤投与 開始時	本剤投与後 1 ヶ月	本剤投与後 3 ヶ月	本剤投与後 6 ヶ月	本剤投与後 1 年	本剤投与後 2 年	最終時*1
	eGFRcys [mL/分/1.73 m <sup>2</sup> ] (血清シスタチン C での算出)	例数	59	0	51	51	47	38	48
		平均 ± 標準偏差	47.9 ± 16.15	-	47.9 ± 17.48	46.7 ± 17.25	44.6 ± 15.85	43.0 ± 15.21	41.5 ± 15.57
		中央値 [最小値 - 最大値]	46.7 [12 - 83]	-	48.1 [11 - 87]	48.3 [16 - 87]	46.5 [10 - 77]	41.5 [15 - 85]	41.2 [10 - 85]
		四分位範囲	23.6	-	24.7	24.3	22.1	23.3	21.5
65 歳以上	eGFR [mL/分/1.73 m <sup>2</sup> ] (日本人の推定式)	例数	54	47	46	47	45	37	54
		平均 ± 標準偏差	35.2 ± 12.96	36.8 ± 13.23	35.3 ± 13.18	34.1 ± 13.14	33.8 ± 12.20	34.3 ± 10.46	32.6 ± 14.68
		中央値 [最小値 - 最大値]	35.2 [8 - 76]	38.8 [5 - 66]	35.7 [9 - 76]	34.3 [6 - 66]	33.9 [6 - 55]	34.3 [14 - 59]	31.3 [5 - 70]
		四分位範囲	14.9	13.9	12.0	15.4	16.3	12.0	17.5
	eGFR(MDRD) [mL/分/1.73 m <sup>2</sup> ] (国際的な推定式)	例数	54	47	46	47	45	37	54
		平均 ± 標準偏差	46.6 ± 18.22	48.7 ± 18.60	46.6 ± 18.61	44.9 ± 18.35	44.5 ± 17.02	45.1 ± 14.72	43.2 ± 20.62
		中央値 [最小値 - 最大値]	46.9 [10 - 107]	50.7 [5 - 92]	47.3 [10 - 107]	45.7 [8 - 92]	45.0 [7 - 76]	45.7 [17 - 83]	41.2 [5 - 98]
		四分位範囲	20.8	20.2	18.1	22.3	24.1	17.3	23.0
	eGFRcys [mL/分/1.73 m <sup>2</sup> ] (血清シスタチン C での算出)	例数	28	0	21	22	16	14	18
		平均 ± 標準偏差	40.6 ± 12.50	-	36.1 ± 11.50	37.9 ± 12.52	39.8 ± 12.90	39.2 ± 13.17	35.6 ± 14.79
		中央値 [最小値 - 最大値]	42.0 [13 - 63]	-	37.9 [10 - 56]	41.0 [10 - 57]	42.8 [8 - 57]	41.1 [20 - 64]	38.2 [8 - 64]
		四分位範囲	19.1	-	15.7	14.6	16.8	19.7	21.2

\*1 最終投与完了時または中止時

また、ドナー年齢（50 歳未満／50 歳以上 65 歳未満／65 歳以上）別の eGFR 値の変化率の推移を [Table 3-22](#) に示す。

Table 3-22 ドナー年齢（50歳未満／50歳以上65歳未満／65歳以上）別のeGFR値の変化率の推移（安全性解析対象症例）

ドナー年齢 カテゴリ	eGFR 算出方法別	要約統計量	本剤投与後 1ヵ月	本剤投与後 3ヵ月	本剤投与後 6ヵ月	本剤投与後 1年	本剤投与後 2年	最終時*1
50歳未満	eGFR [mL/分/1.73 m <sup>2</sup> ] (日本人の推定式)	例数	55	56	52	53	50	64
		平均 ± 標準偏差	6.0 ± 9.50	5.2 ± 12.21	3.4 ± 12.37	0.2 ± 18.68	-0.7 ± 26.75	-2.3 ± 27.35
		中央値 [最小値 - 最大値]	7.0 [-34 - 29]	3.9 [-17 - 38]	3.7 [-28 - 40]	3.6 [-73 - 40]	3.9 [-76 - 96]	1.8 [-76 - 96]
	eGFR(MDRD) [mL/分/1.73 m <sup>2</sup> ] (国際的な推定式)	例数	55	56	52	53	50	64
		平均 ± 標準偏差	6.4 ± 10.03	5.5 ± 12.93	3.6 ± 13.08	0.3 ± 19.52	-0.5 ± 28.07	-2.2 ± 28.65
		中央値 [最小値 - 最大値]	7.4 [-36 - 31]	4.1 [-18 - 40]	3.9 [-30 - 43]	3.8 [-74 - 43]	4.1 [-78 - 103]	1.9 [-78 - 103]
	eGFRcys [mL/分/1.73 m <sup>2</sup> ] (血清シスタチン C での 算出)	例数	0	23	23	17	20	23
		平均 ± 標準偏差	-	4.2 ± 11.93	1.8 ± 14.26	-0.8 ± 21.99	-6.7 ± 16.68	-8.7 ± 19.50
		中央値 [最小値 - 最大値]	-	3.9 [-19 - 28]	-1.8 [-25 - 35]	0.9 [-62 - 45]	-6.5 [-51 - 20]	-5.7 [-62 - 20]
50歳以上 65歳未満	eGFR [mL/分/1.73 m <sup>2</sup> ] (日本人の推定式)	例数	100	103	93	96	86	116
		平均 ± 標準偏差	5.2 ± 21.11	3.8 ± 23.54	1.7 ± 23.52	-2.3 ± 17.43	-2.5 ± 17.96	-1.8 ± 26.21
		中央値 [最小値 - 最大値]	3.7 [-24 - 183]	1.9 [-33 - 205]	0.0 [-38 - 181]	-1.2 [-55 - 53]	-4.0 [-59 - 48]	-4.0 [-59 - 181]
	eGFR(MDRD) [mL/分/1.73 m <sup>2</sup> ] (国際的な推定式)	例数	100	103	93	96	86	116
		平均 ± 標準偏差	5.6 ± 22.85	4.1 ± 25.50	1.9 ± 25.34	-2.3 ± 18.31	-2.6 ± 18.87	-1.7 ± 27.98
		中央値 [最小値 - 最大値]	3.9 [-25 - 200]	2.0 [-35 - 224]	0.0 [-39 - 197]	-1.3 [-57 - 57]	-4.2 [-61 - 52]	-4.2 [-61 - 197]
	eGFRcys [mL/分/1.73 m <sup>2</sup> ] (血清シスタチン C での 算出)	例数	0	45	47	40	34	42
		平均 ± 標準偏差	-	-0.5 ± 14.41	-1.3 ± 17.56	-6.4 ± 19.55	-13.1 ± 18.87	-11.8 ± 20.84
		中央値 [最小値 - 最大値]	-	-1.0 [-31 - 44]	-2.1 [-39 - 54]	-6.8 [-58 - 61]	-10.5 [-63 - 27]	-9.4 [-63 - 49]
65歳以上	eGFR [mL/分/1.73 m <sup>2</sup> ]	例数	47	46	47	45	37	54
		平均 ± 標準偏差	1.9 ± 13.47	-1.3 ± 13.59	-4.5 ± 13.99	-6.4 ± 15.04	-8.2 ± 14.25	-10.2 ± 20.30

ドナー年齢 カテゴリ	eGFR 算出方法別	要約統計量	本剤投与後 1 ヶ月	本剤投与後 3 ヶ月	本剤投与後 6 ヶ月	本剤投与後 1 年	本剤投与後 2 年	最終時*1
	(日本人の推定式)	中央値 [最小値 - 最大値]	4.8 [-44 - 34]	-0.7 [-32 - 33]	-2.6 [-41 - 19]	-5.7 [-50 - 36]	-5.7 [-37 - 21]	-5.9 [-74 - 44]
	eGFR(MDRD) [mL/分/1.73 m <sup>2</sup> ] (国際的な推定式)	例数	47	46	47	45	37	54
		平均 ± 標準偏差	2.0 ± 14.18	-1.3 ± 14.32	-4.6 ± 14.66	-6.7 ± 15.78	-8.5 ± 14.94	-10.6 ± 21.17
	eGFRcys [mL/分/1.73 m <sup>2</sup> ] (血清シスタチン C での 算出)	中央値 [最小値 - 最大値]	5.0 [-45 - 36]	-0.7 [-34 - 35]	-2.8 [-43 - 20]	-6.0 [-52 - 38]	-6.0 [-38 - 22]	-6.2 [-76 - 47]
		例数	0	21	22	16	13	17
		平均 ± 標準偏差	-	-5.7 ± 12.70	-6.3 ± 13.44	-10.5 ± 9.82	-12.4 ± 15.85	-15.0 ± 15.67
		中央値 [最小値 - 最大値]	-	-2.1 [-32 - 18]	-9.9 [-28 - 17]	-7.6 [-34 - 4]	-14.2 [-40 - 19]	-15.8 [-40 - 19]

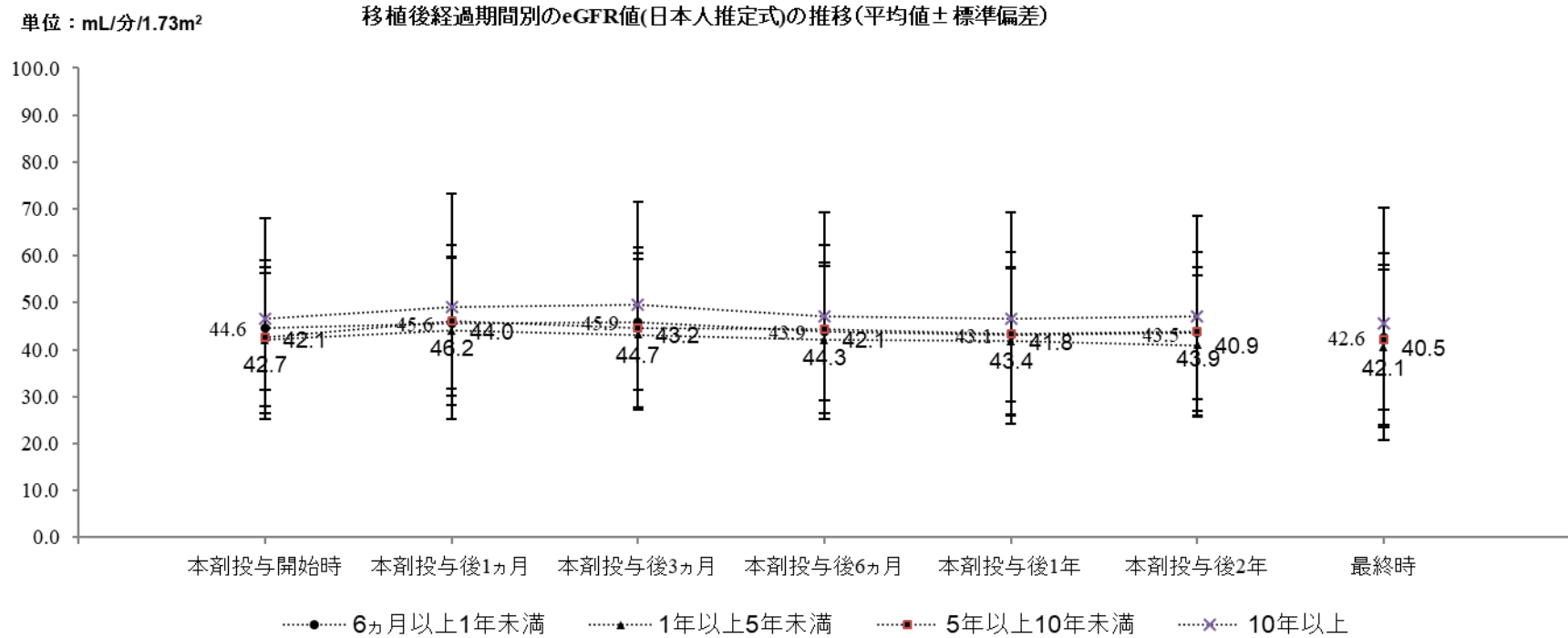
\*1：最終投与完了時または中止時

### 3.7.3.2.4 移植後経過期間（6 ヶ月以上 1 年未満／1 年以上 5 年未満／5 年以上 10 年未満／10 年以上）別

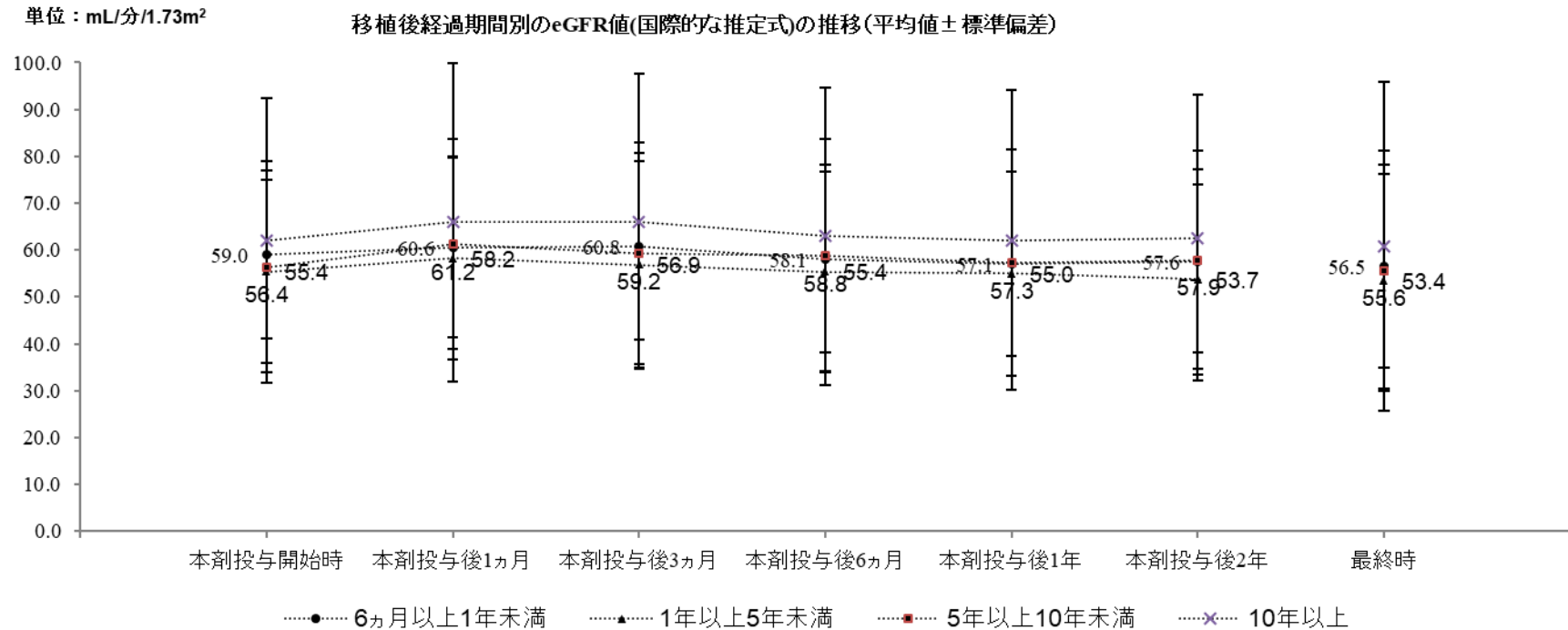
移植後経過期間（6 ヶ月以上 1 年未満／1 年以上 5 年未満／5 年以上 10 年未満／10 年以上）別の eGFR 値の推移を [Figure 3-11](#), [Figure 3-12](#), [Table 3-23](#) に示す。

いずれの方法で算出した eGFR 値（平均値）でも、観察期間を通して著しい低下は認められなかった。

**Figure 3-11** 移植後経過期間（6ヵ月以上1年未満／1年以上5年未満／5年以上10年未満／10年以上）別のeGFR値（日本人の推定式）の推移（安全性解析対象症例）



**Figure 3-12** 移植後経過期間（6ヵ月以上1年未満／1年以上5年未満／5年以上10年未満／10年以上）別のeGFR値（国際的な推定式）の推移（安全性解析対象症例）



**Table 3-23 移植後経過期間（6ヵ月以上1年未満／1年以上5年未満／5年以上10年未満／10年以上）別のeGFR値（国際的な推定式）の推移（安全性解析対象症例）**

本剤投与開始時の移植後経過期間	eGFR 算出方法別	要約統計量	本剤投与開始時	本剤投与後1ヵ月	本剤投与後3ヵ月	本剤投与後6ヵ月	本剤投与後1年	本剤投与後2年	最終時*1
6ヵ月以上1年未満	eGFR [mL/分/1.73 m <sup>2</sup> ] (日本人の推定式)	例数	48	40	43	41	43	39	48
		平均 ± 標準偏差	44.6 ± 13.07	45.6 ± 13.87	45.9 ± 14.55	43.9 ± 14.60	43.1 ± 14.22	43.5 ± 14.00	42.6 ± 15.49
		中央値 [最小値 - 最大値]	44.5 [15 - 69]	46.2 [11 - 79]	43.2 [10 - 79]	42.2 [9 - 73]	42.5 [7 - 71]	40.9 [15 - 74]	41.0 [7 - 74]
		四分位範囲	14.8	16.3	16.9	14.9	18.5	15.8	17.6
	eGFR(MDRD) [mL/分/1.73 m <sup>2</sup> ] (国際的な推定式)	例数	48	40	43	41	43	39	48
		平均 ± 標準偏差	59.0 ± 17.96	60.6 ± 19.14	60.8 ± 19.86	58.1 ± 20.06	57.1 ± 19.60	57.6 ± 19.53	56.5 ± 21.69
		中央値 [最小値 - 最大値]	59.2 [17 - 93]	61.2 [13 - 103]	57.4 [11 - 103]	55.2 [11 - 98]	57.0 [7 - 96]	53.8 [18 - 105]	54.4 [7 - 105]
		四分位範囲	20.5	20.8	24.2	20.6	23.8	22.2	25.8
	eGFRcys [mL/分/1.73 m <sup>2</sup> ] (血清シスタチンCでの算出)	例数	17	0	19	17	14	11	14
		平均 ± 標準偏差	40.5 ± 11.63	-	44.6 ± 15.89	46.1 ± 15.08	43.4 ± 18.81	39.3 ± 16.67	37.6 ± 16.50
		中央値 [最小値 - 最大値]	39.6 [16 - 58]	-	44.0 [11 - 78]	45.5 [24 - 85]	41.2 [10 - 79]	33.6 [16 - 66]	36.6 [10 - 66]
		四分位範囲	12.9	-	23.0	21.1	24.5	32.6	21.2
1年以上5年未満	eGFR [mL/分/1.73 m <sup>2</sup> ] (日本人の推定式)	例数	72	64	70	64	66	58	73
		平均 ± 標準偏差	42.1 ± 14.21	44.0 ± 15.90	43.2 ± 16.03	42.1 ± 15.60	41.8 ± 15.72	40.9 ± 14.91	40.5 ± 16.61
		中央値 [最小値 - 最大値]	40.8 [11 - 84]	43.1 [10 - 87]	40.2 [9 - 83]	42.2 [6 - 80]	41.5 [6 - 85]	38.8 [8 - 75]	38.8 [6 - 85]
		四分位範囲	19.8	22.8	23.9	21.5	20.4	23.7	24.3
	eGFR(MDRD) [mL/分/1.73 m <sup>2</sup> ] (国際的な推定式)	例数	72	64	70	64	66	58	73
		平均 ± 標準偏差	55.4 ± 19.48	58.2 ± 21.67	56.9 ± 22.10	55.4 ± 21.34	55.0 ± 21.71	53.7 ± 20.38	53.4 ± 22.87
		中央値 [最小値 - 最大値]	53.5 [13 - 110]	57.2 [12 - 113]	52.7 [10 - 107]	56.5 [8 - 103]	55.9 [7 - 120]	51.0 [9 - 103]	52.0 [7 - 120]
		四分位範囲	19.8	22.8	23.9	21.5	20.4	23.7	24.3

本剤投与開始時の 移植後経過期間	eGFR 算出方法別	要約統計量	本剤投与 開始時	本剤投与後 1 ヶ月	本剤投与後 3 ヶ月	本剤投与後 6 ヶ月	本剤投与後 1 年	本剤投与後 2 年	最終時*1
		四分位範囲	28.5	32.6	34.9	30.8	28.1	32.6	34.0
	eGFRcys [mL/分/1.73 m <sup>2</sup> ] (血清シスタチン C での算出)	例数	42	0	36	37	33	27	34
		平均 ± 標準偏差	47.0 ± 14.89	-	46.8 ± 17.33	46.4 ± 14.87	44.3 ± 16.13	43.2 ± 13.08	40.9 ± 16.10
		中央値 [最小値 - 最大値]	50.2 [12 - 82]	-	48.0 [10 - 83]	49.3 [10 - 83]	47.4 [8 - 77]	43.3 [15 - 66]	41.9 [8 - 66]
		四分位範囲	14.6	-	23.2	19.6	17.0	19.7	25.4
5 年以上 10 年未満	eGFR [mL/分/1.73 m <sup>2</sup> ] (日本人の推定式)	例数	86	71	70	67	67	59	87
		平均 ± 標準偏差	42.7 ± 16.31	46.2 ± 16.13	44.7 ± 17.13	44.3 ± 17.92	43.4 ± 17.44	43.9 ± 16.94	42.1 ± 18.51
		中央値 [最小値 - 最大値]	42.4 [5 - 78]	45.2 [4 - 87]	43.6 [11 - 89]	44.1 [14 - 97]	40.6 [12 - 90]	44.0 [12 - 80]	40.9 [4 - 90]
		四分位範囲	23.7	25.1	24.1	26.8	23.0	22.1	24.1
	eGFR(MDRD) [mL/分/1.73 m <sup>2</sup> ] (国際的な推定式)	例数	86	71	70	67	67	59	87
		平均 ± 標準偏差	56.4 ± 22.54	61.2 ± 22.43	59.2 ± 23.64	58.8 ± 24.82	57.3 ± 24.19	57.9 ± 23.32	55.6 ± 25.66
		中央値 [最小値 - 最大値]	55.3 [5 - 107]	58.6 [5 - 116]	56.5 [14 - 119]	57.1 [16 - 131]	52.0 [14 - 126]	56.9 [15 - 111]	53.6 [5 - 126]
		四分位範囲	31.9	35.5	34.0	36.0	32.4	31.3	31.7
	eGFRcys [mL/分/1.73 m <sup>2</sup> ] (血清シスタチン C での算出)	例数	43	0	33	34	29	28	32
		平均 ± 標準偏差	49.3 ± 18.50	-	47.2 ± 19.51	46.7 ± 21.19	48.5 ± 18.26	46.1 ± 17.53	44.4 ± 17.19
		中央値 [最小値 - 最大値]	46.5 [20 - 85]	-	45.0 [19 - 87]	44.8 [16 - 87]	46.5 [20 - 91]	43.8 [18 - 85]	41.5 [18 - 85]
		四分位範囲	29.1	-	27.0	35.0	23.6	21.6	22.9
	10 年以上	eGFR [mL/分/1.73 m <sup>2</sup> ] (日本人の推定式)	例数	54	47	44	43	40	38
平均 ± 標準偏差			46.6 ± 21.36	49.2 ± 23.91	49.5 ± 21.88	47.2 ± 22.08	46.7 ± 22.45	47.1 ± 21.40	45.5 ± 24.76
中央値 [最小値 - 最大値]			44.3 [6 - 105]	47.2 [5 - 116]	49.4 [9 - 116]	44.1 [8 - 113]	45.2 [8 - 116]	46.8 [9 - 111]	44.6 [5 - 111]
四分位範囲			34.4	30.9	31.3	26.6	34.8	29.3	33.6



本剤投与開始時の 移植後経過期間	eGFR 算出方法別	要約統計量	本剤投与 開始時	本剤投与後 1 ヶ月	本剤投与後 3 ヶ月	本剤投与後 6 ヶ月	本剤投与後 1 年	本剤投与後 2 年	最終時*1
	eGFR(MDRD) [mL/分/1.73 m <sup>2</sup> ] (国際的な推定式)	例数	54	47	44	43	40	38	53
		平均 ± 標準偏差	62.1 ± 30.36	65.9 ± 33.96	66.1 ± 31.40	62.9 ± 31.63	62.1 ± 32.01	62.6 ± 30.43	60.8 ± 34.99
		中央値 [最小値 - 最大値]	58.2 [7 - 149]	62.0 [5 - 160]	63.4 [11 - 166]	57.8 [9 - 162]	59.4 [9 - 166]	62.1 [10 - 159]	58.8 [5 - 159]
		四分位範囲	50.6	46.0	47.3	34.0	48.9	39.6	46.1
	eGFRcys [mL/分/1.73 m <sup>2</sup> ] (血清シスタチン C での算出)	例数	26	0	21	22	15	18	22
		平均 ± 標準偏差	45.9 ± 17.02	-	49.4 ± 20.01	47.9 ± 18.64	44.7 ± 18.54	44.1 ± 18.11	43.8 ± 17.56
		中央値 [最小値 - 最大値]	44.6 [10 - 81]	-	47.4 [21 - 99]	43.1 [22 - 89]	49.5 [17 - 81]	43.6 [20 - 88]	43.6 [20 - 88]
		四分位範囲	28.4	-	30.4	31.4	27.7	25.3	26.9

また、移植後経過期間（6 ヶ月以上 1 年未満／1 年以上 5 年未満／5 年以上 10 年未満／10 年以上）別の eGFR 値の変化率の推移を [Table 3-24](#) に示す。

**Table 3-24 移植後経過期間（6 ヶ月以上 1 年未満／1 年以上 5 年未満／5 年以上 10 年未満／10 年以上）別の eGFR 値の変化率の推移（安全性解析対象症例）**

移植後経過期間	eGFR 算出方法別	要約統計量	本剤投与後 1 ヶ月	本剤投与後 3 ヶ月	本剤投与後 6 ヶ月	本剤投与後 1 年	本剤投与後 2 年	最終時 <sup>*1</sup>
6 ヶ月以上 1 年未満	eGFR [mL/分/1.73 m <sup>2</sup> ] (日本人の推定式)	例数	40	43	41	43	39	48
		平均 ± 標準偏差	4.9 ± 11.98	2.5 ± 13.45	-0.7 ± 12.69	-2.2 ± 18.58	-2.1 ± 21.29	-4.4 ± 23.80
		中央値 [最小値 - 最大値]	3.8 [-34 - 34]	0.8 [-33 - 33]	0.7 [-38 - 22]	-0.8 [-55 - 36]	1.2 [-59 - 48]	-1.1 [-59 - 59]
	eGFR(MDRD) [mL/分/1.73 m <sup>2</sup> ] (国際的な推定式)	例数	40	43	41	43	39	48
		平均 ± 標準偏差	5.2 ± 12.64	2.7 ± 14.19	-0.7 ± 13.33	-2.2 ± 19.47	-2.1 ± 22.32	-4.5 ± 24.98
		中央値 [最小値 - 最大値]	4.0 [-36 - 36]	0.8 [-35 - 36]	0.7 [-39 - 24]	-0.9 [-57 - 38]	1.3 [-61 - 52]	-1.2 [-61 - 63]
	eGFRcys [mL/分/1.73 m <sup>2</sup> ] (血清シスタチン C での 算出)	例数	0	15	15	9	9	12
		平均 ± 標準偏差	-	-0.8 ± 16.71	2.3 ± 17.43	-3.5 ± 29.19	-11.3 ± 28.78	-8.9 ± 31.42
		中央値 [最小値 - 最大値]	-	0.0 [-31 - 26]	7.0 [-39 - 28]	3.8 [-58 - 27]	-13.6 [-63 - 21]	-16.9 [-63 - 49]
1 年以上 5 年未満	eGFR [mL/分/1.73 m <sup>2</sup> ] (日本人の推定式)	例数	64	70	64	66	58	72
		平均 ± 標準偏差	4.0 ± 11.02	3.1 ± 13.83	0.8 ± 15.04	-1.5 ± 18.43	-3.0 ± 18.07	-5.0 ± 21.99
		中央値 [最小値 - 最大値]	5.8 [-24 - 35]	2.1 [-32 - 36]	2.0 [-41 - 43]	0.0 [-73 - 53]	-0.4 [-76 - 43]	-0.4 [-76 - 43]
	eGFR(MDRD) [mL/分/1.73 m <sup>2</sup> ] (国際的な推定式)	例数	64	70	64	66	58	72
		平均 ± 標準偏差	4.2 ± 11.64	3.3 ± 14.62	0.9 ± 15.85	-1.5 ± 19.30	-3.1 ± 18.87	-5.1 ± 22.94
		中央値 [最小値 - 最大値]	6.1 [-25 - 37]	2.2 [-33 - 38]	2.1 [-43 - 46]	0.0 [-74 - 57]	-0.5 [-78 - 46]	-0.5 [-78 - 46]
	eGFRcys [mL/分/1.73 m <sup>2</sup> ] (血清シスタチン C での 算出)	例数	0	35	35	31	26	33
		平均 ± 標準偏差	-	2.3 ± 12.89	1.6 ± 15.18	-4.7 ± 19.42	-8.8 ± 17.06	-10.7 ± 19.17
		中央値 [最小値 - 最大値]	-	0.7 [-21 - 44]	0.0 [-25 - 54]	-3.1 [-62 - 61]	-6.1 [-51 - 27]	-6.6 [-62 - 27]

移植後経過期間	eGFR 算出方法別	要約統計量	本剤投与後 1 ヶ月	本剤投与後 3 ヶ月	本剤投与後 6 ヶ月	本剤投与後 1 年	本剤投与後 2 年	最終時*1
5 年以上 10 年未満	eGFR [mL/分/1.73 m <sup>2</sup> ] (日本人の推定式)	例数	71	70	66	66	58	85
		平均 ± 標準偏差	7.0 ± 23.64	4.9 ± 27.91	2.3 ± 26.46	-2.1 ± 16.21	-2.9 ± 22.36	-1.3 ± 30.38
		中央値 [最小値 - 最大値]	4.1 [-17 - 183]	2.2 [-32 - 205]	0.0 [-29 - 181]	-0.7 [-42 - 40]	-4.0 [-66 - 96]	-3.3 [-74 - 181]
	eGFR(MDRD) [mL/分/1.73 m <sup>2</sup> ] (国際的な推定式)	例数	71	70	66	66	58	85
		平均 ± 標準偏差	7.5 ± 25.66	5.4 ± 30.27	2.6 ± 28.57	-2.1 ± 17.06	-2.9 ± 23.60	-1.1 ± 32.44
		中央値 [最小値 - 最大値]	4.3 [-17 - 200]	2.4 [-34 - 224]	0.0 [-31 - 197]	-0.7 [-44 - 43]	-4.2 [-67 - 103]	-3.4 [-76 - 197]
	eGFRcys [mL/分/1.73 m <sup>2</sup> ] (血清シスタチン C での 算出)	例数	0	30	32	27	26	28
		平均 ± 標準偏差	-	-2.8 ± 13.22	-6.7 ± 15.23	-7.3 ± 14.83	-13.3 ± 15.32	-13.4 ± 15.25
		中央値 [最小値 - 最大値]	-	-2.0 [-32 - 35]	-6.8 [-35 - 35]	-6.4 [-32 - 45]	-11.1 [-45 - 19]	-11.1 [-45 - 19]
10 年以上	eGFR [mL/分/1.73 m <sup>2</sup> ] (日本人の推定式)	例数	47	44	43	40	38	53
		平均 ± 標準偏差	1.0 ± 13.12	2.0 ± 9.91	-0.9 ± 10.88	-5.4 ± 13.78	-5.4 ± 17.09	-7.4 ± 18.19
		中央値 [最小値 - 最大値]	2.0 [-44 - 43]	3.1 [-17 - 27]	-1.3 [-30 - 35]	-2.4 [-46 - 18]	-5.6 [-56 - 31]	-6.3 [-56 - 33]
	eGFR(MDRD) [mL/分/1.73 m <sup>2</sup> ] (国際的な推定式)	例数	47	44	43	40	38	53
		平均 ± 標準偏差	1.1 ± 13.81	2.2 ± 10.47	-1.0 ± 11.47	-5.6 ± 14.43	-5.6 ± 17.91	-7.7 ± 19.06
		中央値 [最小値 - 最大値]	2.1 [-45 - 46]	3.3 [-18 - 29]	-1.4 [-31 - 37]	-2.5 [-48 - 19]	-5.9 [-58 - 33]	-6.6 [-58 - 35]
	eGFRcys [mL/分/1.73 m <sup>2</sup> ] (血清シスタチン C での 算出)	例数	0	19	20	15	16	20
		平均 ± 標準偏差	-	-3.6 ± 13.41	-2.4 ± 13.28	-9.7 ± 13.73	-11.6 ± 13.51	-12.7 ± 13.73
		中央値 [最小値 - 最大値]	-	-4.9 [-22 - 22]	-2.3 [-39 - 24]	-11.3 [-33 - 13]	-13.0 [-46 - 8]	-13.0 [-46 - 8]

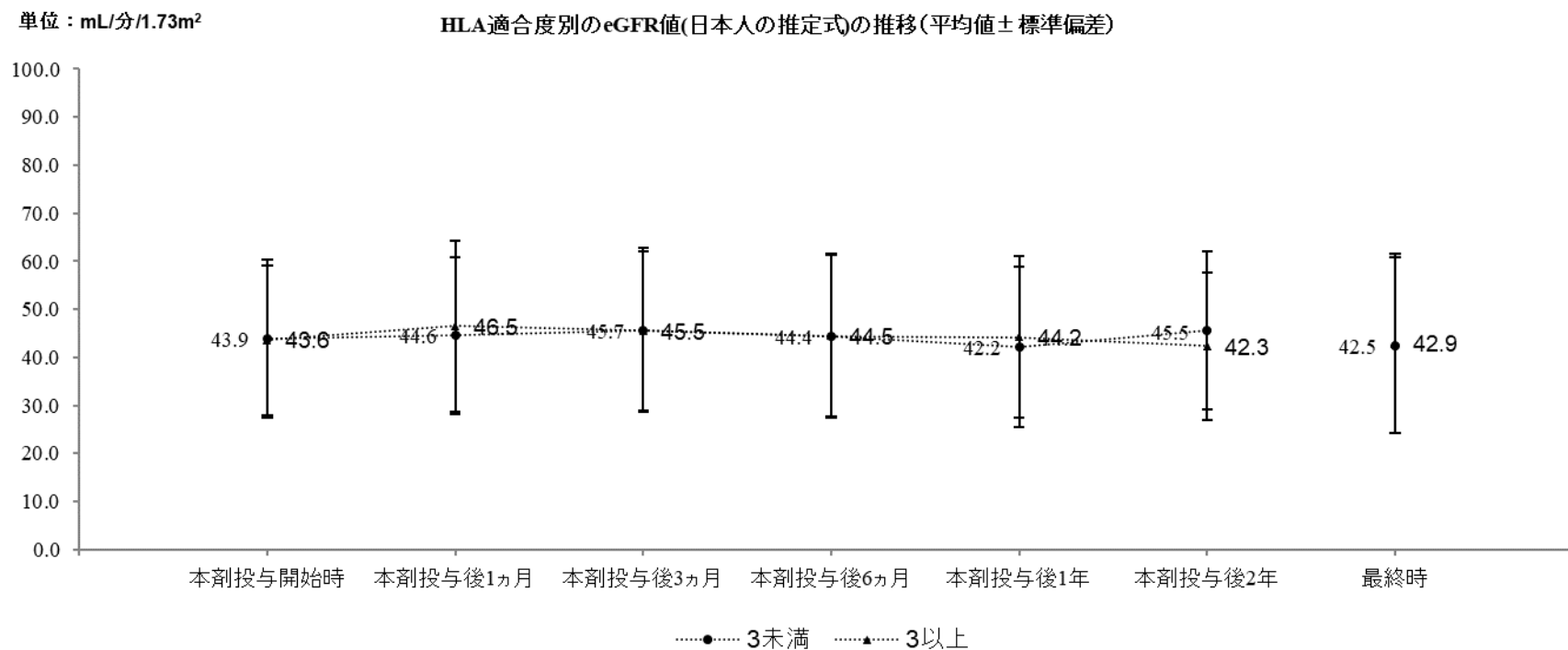
\*1：最終投与完了時または中止時

### 3.7.3.2.5 HLA 適合度（HLA-mismatch 数 3 未満／3 以上）別（安全性解析対象症例）

HLA 適合度（HLA-mismatch 数 3 未満／3 以上）別の eGFR 値の推移を Figure 3-13, Figure 3-14, Table 3-25 に示す。

いずれの方法で算出した eGFR 値（平均値）でも、観察期間を通して著しい低下は認められなかった。

**Figure 3-13 HLA 適合度（HLA-mismatch 数 3 未満／3 以上）別の eGFR 値（日本人の推定式）の推移（安全性解析対象症例）**



**Figure 3-14 HLA 適合度 (HLA-mismatch 数 3 未満/3 以上) 別の eGFR 値 (国際的な推定式) の推移 (安全性解析対象症例)**単位 : mL/分/1.73m<sup>2</sup>

HLA適合度別のeGFR値(国際的な推定式)の推移(平均値±標準偏差)

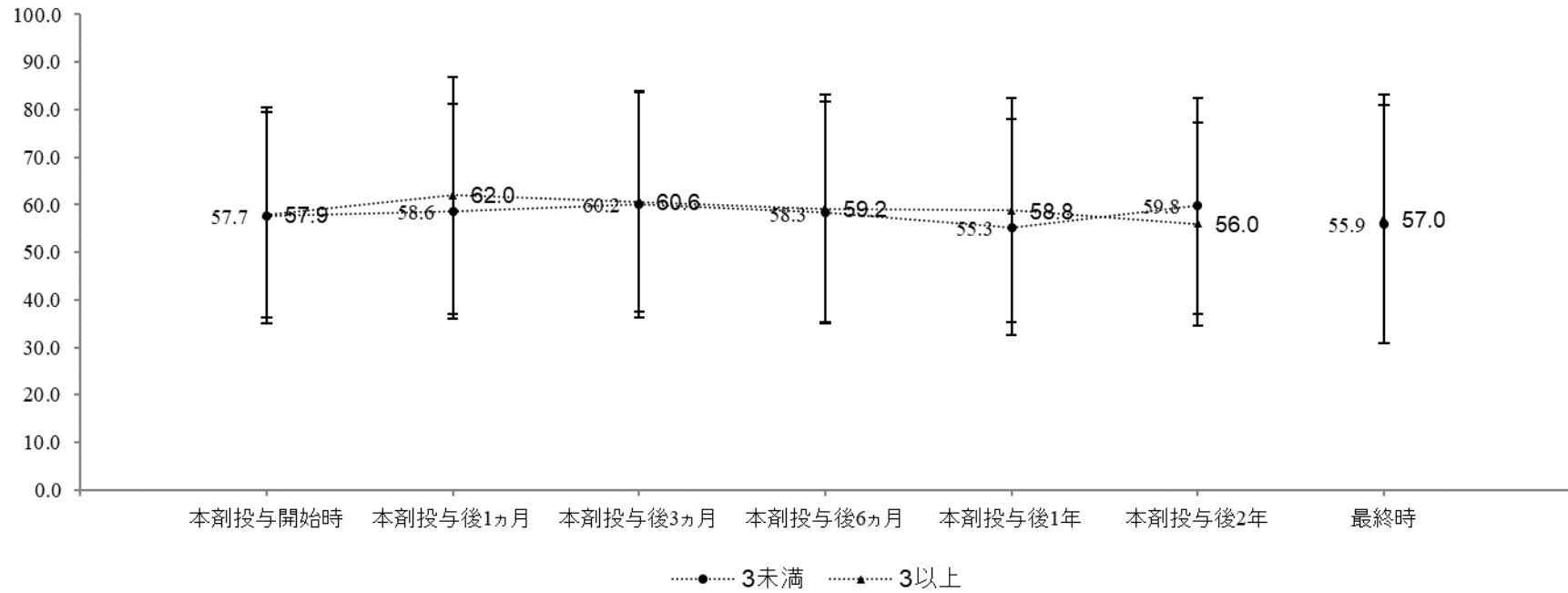


Table 3-25 HLA 適合度 (HLA-mismatch 数 3 未満/3 以上) 別の eGFR 値の推移 (安全性解析対象症例)

HLA-mismatch 数	eGFR 算出方法別	要約統計量	本剤投与開始時	本剤投与後 1 ヶ月	本剤投与後 3 ヶ月	本剤投与後 6 ヶ月	本剤投与後 1 年	本剤投与後 2 年	最終時*1
3 未満	eGFR [mL/分/1.73 m <sup>2</sup> ] (日本人の推定式)	例数	77	70	69	68	66	57	78
		平均 ± 標準偏差	43.9 ± 16.37	44.6 ± 16.33	45.7 ± 17.09	44.4 ± 16.81	42.2 ± 16.64	45.5 ± 16.45	42.5 ± 18.23
		中央値 [最小値 - 最大値]	40.1 [8 - 81]	42.1 [5 - 87]	42.6 [10 - 89]	42.1 [9 - 97]	40.3 [7 - 90]	44.9 [8 - 79]	40.8 [5 - 88]
		四分位範囲	21.4	22.9	26.3	23.8	21.6	19.4	23.5
	eGFR(MDRD) [mL/分/1.73 m <sup>2</sup> ] (国際的な推定式)	例数	77	70	69	68	66	57	78
		平均 ± 標準偏差	57.7 ± 22.68	58.6 ± 22.51	60.2 ± 23.82	58.3 ± 23.34	55.3 ± 22.74	59.8 ± 22.73	55.9 ± 25.12
		中央値 [最小値 - 最大値]	52.4 [10 - 110]	55.1 [5 - 116]	56.8 [11 - 119]	54.2 [11 - 131]	52.2 [7 - 121]	58.8 [9 - 105]	54.1 [5 - 121]
		四分位範囲	31.4	33.0	37.7	32.5	30.1	27.9	31.6
	eGFRcys [mL/分/1.73 m <sup>2</sup> ] (血清シスタチン C での算出)	例数	33	0	31	32	31	22	29
		平均 ± 標準偏差	45.4 ± 17.61	-	45.9 ± 18.67	45.3 ± 18.54	44.6 ± 18.81	47.1 ± 16.52	42.5 ± 17.84
		中央値 [最小値 - 最大値]	46.7 [14 - 85]	-	48.1 [11 - 87]	45.6 [16 - 87]	47.9 [10 - 91]	47.9 [20 - 85]	42.1 [10 - 85]
		四分位範囲	20.9	-	28.8	23.2	27.4	25.3	25.9
3 以上	eGFR [mL/分/1.73 m <sup>2</sup> ] (日本人の推定式)	例数	131	110	110	105	109	97	132
		平均 ± 標準偏差	43.6 ± 15.59	46.5 ± 17.81	45.5 ± 16.57	44.5 ± 17.18	44.2 ± 16.80	42.3 ± 15.40	42.9 ± 18.60
		中央値 [最小値 - 最大値]	43.7 [5 - 81]	45.6 [4 - 116]	43.2 [9 - 99]	44.1 [6 - 110]	43.6 [6 - 90]	40.2 [12 - 80]	41.2 [4 - 108]
		四分位範囲	21.7	21.7	21.2	20.9	20.5	22.5	24.2
	eGFR(MDRD) [mL/分/1.73 m <sup>2</sup> ] (国際的な推定式)	例数	131	110	110	105	109	97	132
		平均 ± 標準偏差	57.9 ± 21.64	62.0 ± 24.92	60.6 ± 23.04	59.2 ± 23.97	58.8 ± 23.59	56.0 ± 21.37	57.0 ± 26.08
		中央値 [最小値 - 最大値]	57.4 [5 - 110]	59.1 [5 - 160]	57.0 [10 - 135]	58.0 [8 - 151]	57.4 [7 - 126]	53.1 [15 - 111]	54.6 [5 - 148]
		四分位範囲	29.7	29.3	29.1	30.0	29.0	31.3	33.9

HLA-mismatch 数	eGFR 算出方法別	要約統計量	本剤投与開始時	本剤投与後 1 ヶ月	本剤投与後 3 ヶ月	本剤投与後 6 ヶ月	本剤投与後 1 年	本剤投与後 2 年	最終時*1
	eGFRcys [mL/分/1.73 m <sup>2</sup> ] (血清シスタチン C での算出)	例数	63	0	50	52	38	36	45
		平均 ± 標準偏差	46.5 ± 16.46	-	47.6 ± 17.96	48.1 ± 17.39	46.7 ± 17.17	42.9 ± 15.52	42.0 ± 16.32
		中央値 [最小値 - 最大値]	46.4 [10 - 83]	-	44.7 [10 - 84]	48.5 [10 - 85]	46.8 [8 - 86]	41.3 [15 - 77]	41.3 [8 - 77]
		四分位範囲	25.9	-	26.1	26.4	25.0	22.0	24.2

\*1 最終投与完了時または中止時

また、HLA 適合度 (HLA-mismatch 数 3 未満/3 以上) 別の eGFR 値の変化率の推移を Table 3-26 に示す。

**Table 3-26 HLA-mismatch 数 (3 未満/3 以上) 別の eGFR 値の変化率の推移 (安全性解析対象症例)**

HLA-mismatch 数	eGFR 算出方法別	要約統計量	本剤投与後 1 ヶ月	本剤投与後 3 ヶ月	本剤投与後 6 ヶ月	本剤投与後 1 年	本剤投与後 2 年	最終時*1
3 未満	eGFR [mL/分/1.73 m <sup>2</sup> ] (日本人の推定式)	例数	70	69	67	65	56	77
		平均 ± 標準偏差	2.6 ± 12.04	3.0 ± 12.23	1.2 ± 13.14	-3.8 ± 18.22	0.0 ± 23.23	-4.0 ± 24.33
		中央値 [最小値 - 最大値]	3.2 [-44 - 29]	0.7 [-33 - 38]	0.8 [-38 - 40]	0.0 [-73 - 40]	0.0 [-76 - 96]	-1.3 [-76 - 96]
	eGFR (MDRD) [mL/分/1.73 m <sup>2</sup> ] (国際的な推定式)	例数	70	69	67	65	56	77
		平均 ± 標準偏差	2.8 ± 12.68	3.2 ± 12.94	1.4 ± 13.85	-3.9 ± 19.03	0.2 ± 24.53	-4.0 ± 25.54
		中央値 [最小値 - 最大値]	3.4 [-45 - 31]	0.7 [-35 - 40]	0.8 [-39 - 43]	0.0 [-74 - 43]	0.0 [-78 - 103]	-1.3 [-78 - 103]
	eGFRcys [mL/分/1.73 m <sup>2</sup> ] (血清シスタチン C での算出)	例数	0	28	29	26	20	27
		平均 ± 標準偏差	-	0.4 ± 14.10	-2.1 ± 15.25	-7.6 ± 19.86	-11.0 ± 17.16	-13.2 ± 19.38
		中央値 [最小値 - 最大値]	-	0.4 [-31 - 35]	-2.6 [-35 - 35]	-6.3 [-62 - 45]	-8.6 [-47 - 19]	-9.4 [-62 - 19]
3 以上	eGFR [mL/分/1.73 m <sup>2</sup> ]	例数	110	110	105	109	97	130
		平均 ± 標準偏差	5.8 ± 20.73	3.9 ± 23.54	1.5 ± 22.77	-1.1 ± 17.00	-4.2 ± 17.80	-2.3 ± 26.66

HLA-mismatch 数	eGFR 算出方法別	要約統計量	本剤投与後 1 ヶ月	本剤投与後 3 ヶ月	本剤投与後 6 ヶ月	本剤投与後 1 年	本剤投与後 2 年	最終時*1
	(日本人の推定式)	中央値 [最小値 - 最大値]	4.8 [-34 - 183]	3.1 [-32 - 205]	0.8 [-41 - 181]	-0.7 [-50 - 53]	-1.7 [-66 - 43]	-1.5 [-74 - 181]
	eGFR(MDRD) [mL/分/1.73 m <sup>2</sup> ] (国際的な推定式)	例数	110	110	105	109	97	130
		平均 ± 標準偏差	6.2 ± 22.40	4.2 ± 25.45	1.7 ± 24.50	-1.1 ± 17.90	-4.3 ± 18.63	-2.2 ± 28.34
	eGFRcys [mL/分/1.73 m <sup>2</sup> ] (血清シスタチン C での 算出)	中央値 [最小値 - 最大値]	5.1 [-36 - 200]	3.3 [-34 - 224]	0.9 [-43 - 197]	-0.8 [-52 - 57]	-1.8 [-67 - 46]	-1.6 [-76 - 197]
		例数	0	45	48	35	32	39
		平均 ± 標準偏差	-	0.3 ± 14.07	-0.3 ± 15.76	-3.4 ± 18.27	-10.5 ± 18.99	-9.4 ± 20.50
		中央値 [最小値 - 最大値]	-	0.0 [-32 - 44]	-1.3 [-33 - 54]	-4.1 [-34 - 61]	-8.9 [-51 - 27]	-8.0 [-51 - 49]

\*1：最終投与完了時または中止時

### 3.7.3.2.6 移植時免疫学的リスク別 (High-risk/Normal-risk)

移植時免疫学的リスク (High-risk/Normal-risk) 別の eGFR 値の推移を Figure 3-15, Figure 3-16, Table 3-27 に示す。

いずれの方法で算出した eGFR 値 (平均値) でも、観察期間を通して著しい低下は認められなかった。



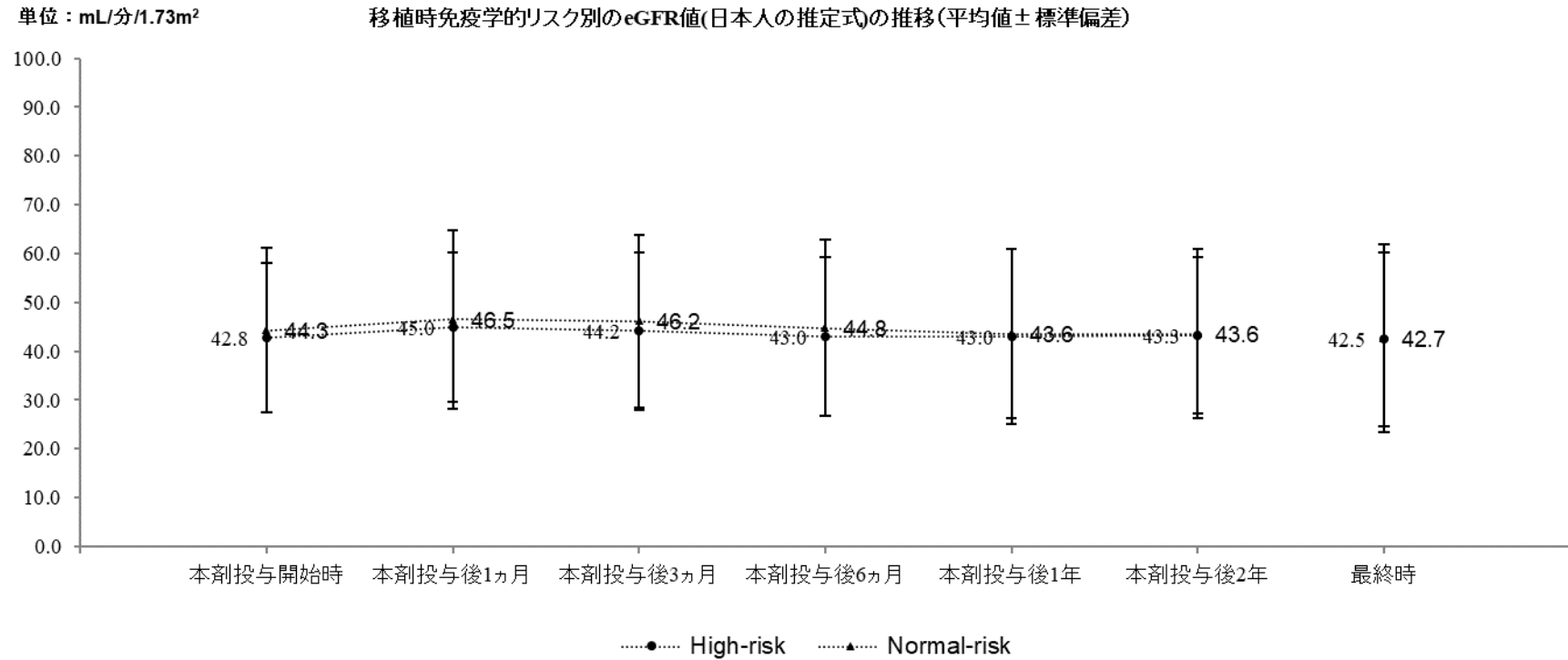
**Figure 3-15 移植時免疫学的リスク（High-risk/Normal-risk）別の eGFR 値の推移（安全性解析対象症例）**

Figure 3-16 移植時免疫学的リスク (High-risk/Normal-risk) 別の eGFR 値 (国際的な推定式) の推移 (安全性解析対象症例)

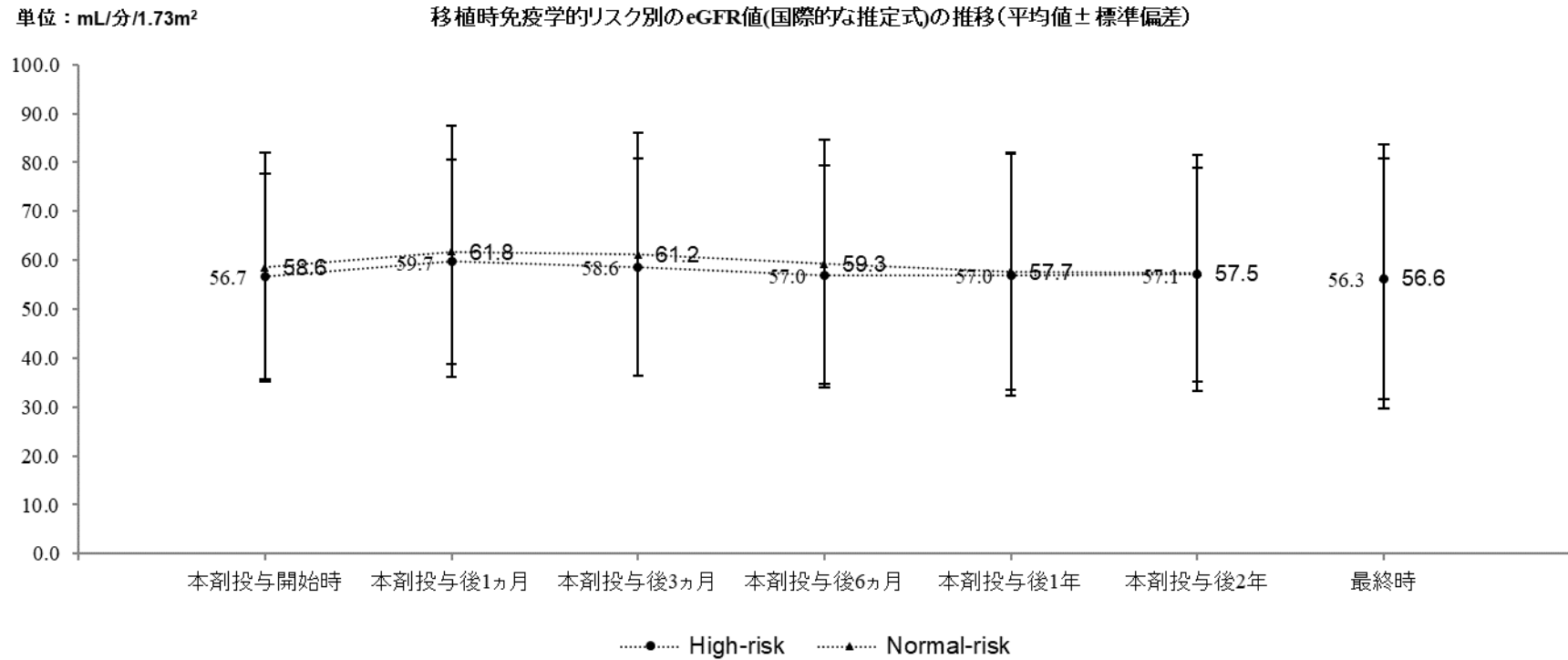


Table 3-27 移植時免疫学的リスク (High-risk/Normal-risk) 別の eGFR 値の推移 (安全性解析対象症例)

移植時免疫学的リスク	eGFR 算出方法別	要約統計量	本剤投与開始時	本剤投与後1ヵ月	本剤投与後3ヵ月	本剤投与後6ヵ月	本剤投与後1年	本剤投与後2年	最終時*1
High-risk	eGFR [mL/分/1.73 m <sup>2</sup> ] (日本人の推定式)	例数	61	50	56	52	54	48	61
		平均 ± 標準偏差	42.8 ± 15.29	45.0 ± 15.26	44.2 ± 16.12	43.0 ± 16.25	43.0 ± 17.89	43.3 ± 16.03	42.5 ± 17.77
		中央値 [最小値 - 最大値]	42.7 [12 - 78]	44.4 [10 - 76]	43.1 [9 - 73]	43.8 [7 - 73]	45.5 [6 - 85]	41.7 [14 - 79]	40.9 [6 - 85]
		四分位範囲	19.8	18.1	19.7	20.1	22.5	22.4	23.4
	eGFR(MDRD) [mL/分/1.73 m <sup>2</sup> ] (国際的な推定式)	例数	61	50	56	52	54	48	61
		平均 ± 標準偏差	56.7 ± 20.98	59.7 ± 20.89	58.6 ± 22.16	57.0 ± 22.40	57.0 ± 24.69	57.1 ± 21.85	56.3 ± 24.58
		中央値 [最小値 - 最大値]	57.4 [15 - 103]	58.5 [12 - 102]	56.8 [10 - 99]	57.6 [9 - 98]	60.4 [7 - 120]	55.7 [17 - 107]	54.4 [7 - 120]
		四分位範囲	25.9	24.2	27.9	27.3	31.1	31.7	32.2
	eGFRcys [mL/分/1.73 m <sup>2</sup> ] (血清シスタチン C での算出)	例数	30	0	31	24	21	18	26
		平均 ± 標準偏差	44.2 ± 17.20	-	45.8 ± 19.95	50.1 ± 20.54	46.2 ± 22.67	44.8 ± 16.46	40.1 ± 18.19
		中央値 [最小値 - 最大値]	44.0 [13 - 85]	-	45.0 [10 - 84]	52.0 [10 - 86]	43.2 [8 - 91]	42.5 [16 - 77]	40.1 [8 - 77]
		四分位範囲	21.2	-	26.3	21.7	25.5	24.9	30.9
Normal-risk	eGFR [mL/分/1.73 m <sup>2</sup> ] (日本人の推定式)	例数	193	168	167	160	159	144	195
		平均 ± 標準偏差	44.3 ± 16.80	46.5 ± 18.38	46.2 ± 17.72	44.8 ± 18.03	43.6 ± 17.30	43.6 ± 17.23	42.7 ± 19.29
		中央値 [最小値 - 最大値]	43.1 [5 - 105]	45.1 [4 - 116]	43.2 [9 - 116]	43.4 [6 - 113]	41.1 [8 - 116]	41.1 [8 - 111]	40.9 [4 - 111]
		四分位範囲	22.6	24.9	24.8	23.2	22.1	22.1	24.5
	eGFR(MDRD) [mL/分/1.73 m <sup>2</sup> ] (国際的な推定式)	例数	193	168	167	160	159	144	195
		平均 ± 標準偏差	58.6 ± 23.51	61.8 ± 25.75	61.2 ± 24.86	59.3 ± 25.23	57.7 ± 24.26	57.5 ± 24.11	56.6 ± 27.01
		中央値 [最小値 - 最大値]	56.0 [5 - 149]	58.9 [5 - 160]	56.5 [11 - 166]	56.7 [8 - 162]	53.6 [9 - 166]	54.4 [9 - 159]	53.8 [5 - 159]
		四分位範囲	30.9	35.7	33.7	33.0	31.8	32.2	34.5
		例数	96	0	77	85	69	65	74

移植時免疫学的リスク	eGFR 算出方法別	要約統計量	本剤投与開始時	本剤投与後 1 ヶ月	本剤投与後 3 ヶ月	本剤投与後 6 ヶ月	本剤投与後 1 年	本剤投与後 2 年	最終時*1
	eGFRcys [mL/分/1.73 m <sup>2</sup> ] (血清シスタチン C での算出)	平均 ± 標準偏差	47.5 ± 16.19	-	47.7 ± 17.47	46.1 ± 16.60	45.3 ± 15.88	43.4 ± 16.16	43.0 ± 16.26
		中央値 [最小値 - 最大値]	48.1 [10 - 83]	-	48.0 [17 - 99]	45.5 [16 - 89]	47.4 [13 - 81]	41.6 [15 - 88]	41.9 [13 - 88]
		四分位範囲	24.7	-	26.8	22.5	22.4	25.3	25.5

\*1：最終投与完了時または中止時

また、移植時免疫学的リスク（High-risk/Normal-risk）別の eGFR 値の変化率の推移を Table 3-28 に示す。

**Table 3-28 移植時免疫学的リスク（High-risk/Normal-risk）別の eGFR 値の変化率の推移（安全性解析対象症例）**

移植時免疫学的リスク	eGFR 算出方法別	要約統計量	本剤投与後 1 ヶ月	本剤投与後 3 ヶ月	本剤投与後 6 ヶ月	本剤投与後 1 年	本剤投与後 2 年	最終時*1
High-risk	eGFR [mL/分/1.73 m <sup>2</sup> ] (日本人の推定式)	例数	50	56	52	54	48	61
		平均 ± 標準偏差	7.4 ± 27.61	4.1 ± 30.34	0.5 ± 28.59	-4.0 ± 17.65	-3.7 ± 17.37	-0.9 ± 31.73
		中央値 [最小値 - 最大値]	4.5 [-24 - 183]	0.4 [-33 - 205]	0.0 [-38 - 181]	-1.3 [-55 - 36]	0.1 [-59 - 31]	0.9 [-59 - 181]
	eGFR(MDRD) [mL/分/1.73 m <sup>2</sup> ] (国際的な推定式)	例数	50	56	52	54	48	61
		平均 ± 標準偏差	8.0 ± 29.99	4.5 ± 32.95	0.7 ± 30.91	-4.2 ± 18.46	-3.8 ± 18.19	-0.7 ± 33.99
		中央値 [最小値 - 最大値]	4.7 [-25 - 200]	0.4 [-35 - 224]	0.0 [-39 - 197]	-1.4 [-57 - 38]	0.1 [-61 - 33]	1.0 [-61 - 197]
	eGFRcys [mL/分/1.73 m <sup>2</sup> ] (血清シスタチン C での 算出)	例数	0	26	20	17	16	23
		平均 ± 標準偏差	-	-2.6 ± 13.44	0.5 ± 18.03	-9.5 ± 21.43	-12.8 ± 20.42	-11.8 ± 23.22
		中央値 [最小値 - 最大値]	-	-0.9 [-31 - 29]	0.6 [-39 - 29]	-4.1 [-58 - 27]	-6.9 [-63 - 19]	-7.3 [-63 - 49]
Normal-risk	eGFR [mL/分/1.73 m <sup>2</sup> ]	例数	168	167	159	158	143	192
		平均 ± 標準偏差	3.8 ± 11.45	3.3 ± 12.89	1.0 ± 13.48	-2.0 ± 16.83	-3.1 ± 20.74	-4.8 ± 22.08

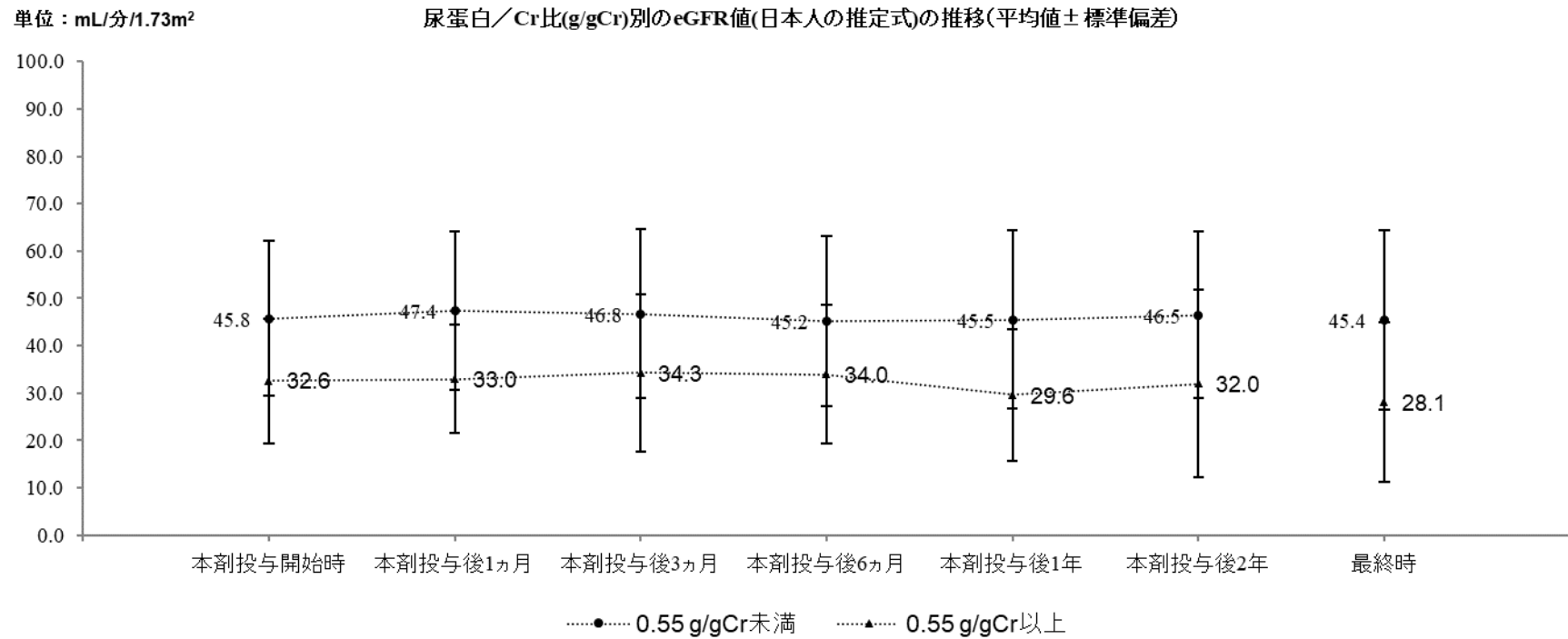
移植時免疫学的 リスク	eGFR 算出方法別	要約統計量	本剤投与後 1 ヶ月	本剤投与後 3 ヶ月	本剤投与後 6 ヶ月	本剤投与後 1 年	本剤投与後 2 年	最終時*1
	(日本人の推定式)	中央値 [最小値 - 最大値]	4.0 [-44 - 43]	3.0 [-32 - 38]	0.8 [-41 - 43]	-0.7 [-73 - 53]	-1.7 [-76 - 96]	-3.3 [-76 - 96]
	eGFR(MDRD) [mL/分/1.73 m <sup>2</sup> ] (国際的な推定式)	例数	168	167	159	158	143	192
		平均 ± 標準偏差	4.0 ± 12.09	3.5 ± 13.63	1.1 ± 14.23	-2.0 ± 17.67	-3.2 ± 21.79	-4.9 ± 23.15
	eGFRcys [mL/分/1.73 m <sup>2</sup> ] (血清シスタチン C での 算出)	中央値 [最小値 - 最大値]	4.3 [-45 - 46]	3.1 [-34 - 40]	0.8 [-43 - 46]	-0.7 [-74 - 57]	-1.8 [-78 - 103]	-3.5 [-78 - 103]
		例数	0	72	81	64	60	68
		平均 ± 標準偏差	-	0.0 ± 13.87	-1.8 ± 14.32	-5.6 ± 17.47	-11.2 ± 16.42	-11.6 ± 17.07
		中央値 [最小値 - 最大値]	-	-0.6 [-32 - 44]	-2.5 [-33 - 54]	-6.1 [-62 - 61]	-11.9 [-51 - 27]	-11.9 [-62 - 27]

\*1：最終投与完了時または中止時

### 3.7.3.2.7 尿蛋白/Cr 比 (0.55 g/gCr 未満/0.55 g/gCr 以上) 別

尿蛋白/Cr 比 (0.55 g/gCr 未満/0.55 g/gCr 以上) 別の eGFR 値の推移を [Figure 3-17](#), [Figure 3-18](#), [Table 3-29](#) に示す。

いずれの方法で算出した eGFR 値 (平均値) でも、観察期間を通して著しい低下は認められなかった。

**Figure 3-17** 尿蛋白/Cr比（0.55 g/gCr未満/0.55 g/gCr以上）別のeGFR値（日本人の推定式）の推移（安全性解析対象症例）

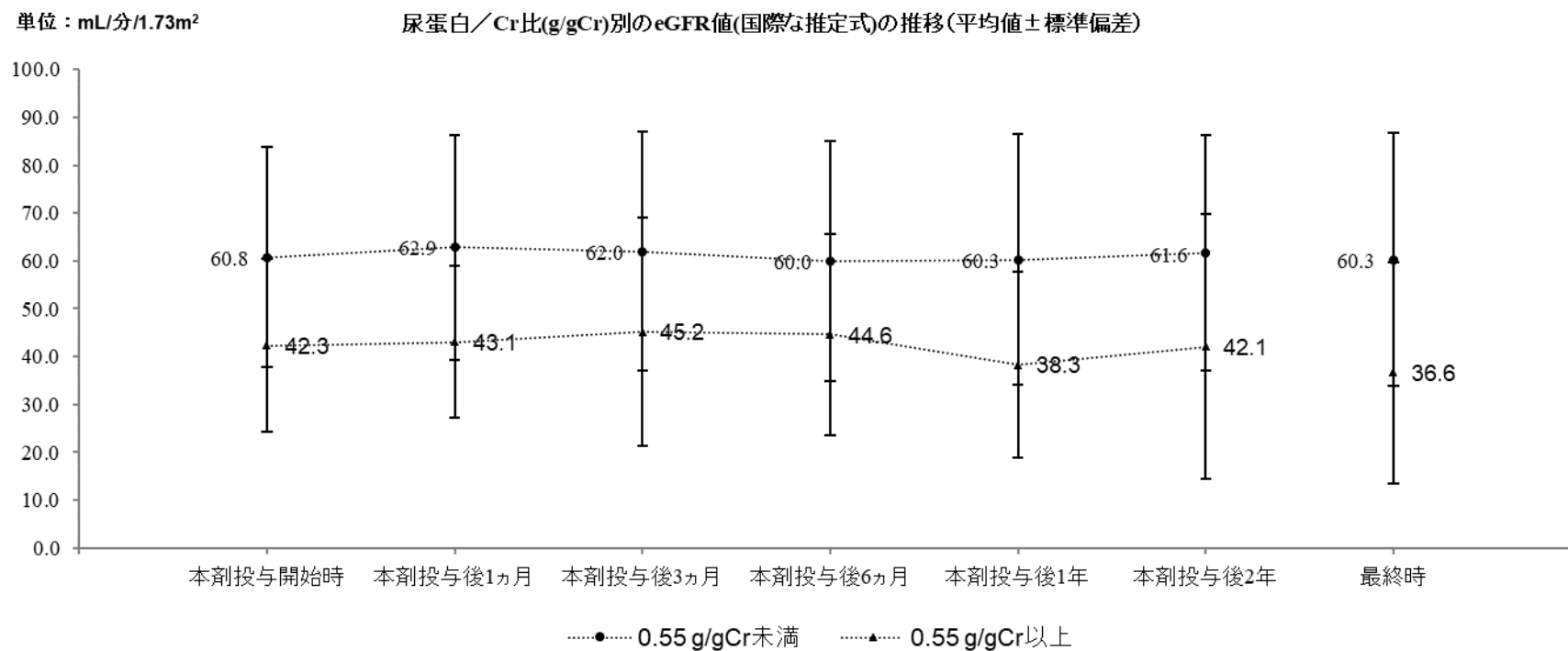
**Figure 3-18** 尿蛋白/Cr比 (0.55 g/gCr 未満/0.55 g/gCr 以上) 別の eGFR 値 (国際的な推定式) の推移 (安全性解析対象症例)

Table 3-29 尿蛋白/Cr 比 (0.55 g/gCr 未満/0.55 g/gCr 以上) 別の eGFR 値の推移 (安全性解析対象症例)

尿蛋白/Cr 比	eGFR 算出方法別	要約統計量	本剤投与開始時	本剤投与後1ヵ月	本剤投与後3ヵ月	本剤投与後6ヵ月	本剤投与後1年	本剤投与後2年	最終時*1
0.55 g/gCr 未満	eGFR [mL/分/1.73 m <sup>2</sup> ] (日本人の推定式)	例数	147	132	136	128	128	116	147
		平均 ± 標準偏差	45.8 ± 16.42	47.4 ± 16.79	46.8 ± 17.82	45.2 ± 17.93	45.5 ± 18.77	46.5 ± 17.61	45.4 ± 18.87
		中央値 [最小値 - 最大値]	44.9 [12 - 105]	47.1 [10 - 107]	43.7 [9 - 116]	43.5 [7 - 113]	43.2 [6 - 116]	43.8 [14 - 111]	42.5 [6 - 111]
		四分位範囲	24.5	25.7	25.9	26.7	23.5	23.2	25.1
	eGFR(MDRD) [mL/分/1.73 m <sup>2</sup> ] (国際的な推定式)	例数	147	132	136	128	128	116	147
		平均 ± 標準偏差	60.8 ± 23.01	62.9 ± 23.51	62.0 ± 24.94	60.0 ± 25.17	60.3 ± 26.29	61.6 ± 24.64	60.3 ± 26.50
		中央値 [最小値 - 最大値]	60.6 [15 - 149]	61.8 [12 - 152]	57.6 [10 - 166]	56.8 [9 - 162]	57.1 [7 - 166]	58.5 [17 - 159]	56.9 [7 - 159]
		四分位範囲	35.6	36.3	36.4	36.4	34.4	32.9	36.1
	eGFRcys [mL/分/1.73 m <sup>2</sup> ] (血清シスタチンCでの算出)	例数	82	0	76	73	66	60	72
		平均 ± 標準偏差	46.9 ± 17.00	-	46.6 ± 19.12	46.7 ± 18.64	45.4 ± 18.64	43.9 ± 15.88	41.8 ± 17.03
		中央値 [最小値 - 最大値]	47.1 [12 - 85]	-	44.8 [10 - 99]	45.7 [10 - 89]	47.0 [8 - 91]	43.4 [15 - 88]	41.3 [8 - 88]
		四分位範囲	24.1	-	28.2	26.0	24.6	24.2	27.3
0.55 g/gCr 以上	eGFR [mL/分/1.73 m <sup>2</sup> ] (日本人の推定式)	例数	19	13	13	12	11	8	19
		平均 ± 標準偏差	32.6 ± 13.17	33.0 ± 11.36	34.3 ± 16.62	34.0 ± 14.65	29.6 ± 13.96	32.0 ± 19.77	28.1 ± 16.85
		中央値 [最小値 - 最大値]	34.9 [13 - 57]	36.1 [11 - 51]	33.1 [11 - 76]	33.3 [14 - 66]	26.4 [12 - 54]	27.5 [8 - 59]	26.6 [5 - 59]
		四分位範囲	26.0	15.1	18.9	21.0	24.2	35.5	32.8
	eGFR(MDRD) [mL/分/1.73 m <sup>2</sup> ] (国際的な推定式)	例数	19	13	13	12	11	8	19
		平均 ± 標準偏差	42.3 ± 18.08	43.1 ± 15.95	45.2 ± 23.91	44.6 ± 21.00	38.3 ± 19.48	42.1 ± 27.74	36.6 ± 23.24
		中央値 [最小値 - 最大値]	44.6 [16 - 79]	46.2 [13 - 70]	41.4 [14 - 107]	43.1 [16 - 92]	33.7 [14 - 76]	34.7 [9 - 83]	33.9 [6 - 83]
		四分位範囲	33.8	21.0	26.1	28.2	33.4	48.1	43.0
		例数	11	0	4	6	4	4	6



尿蛋白/Cr比	eGFR算出方法別	要約統計量	本剤投与開始時	本剤投与後1ヵ月	本剤投与後3ヵ月	本剤投与後6ヵ月	本剤投与後1年	本剤投与後2年	最終時*1
	eGFRcys [mL/分/1.73 m <sup>2</sup> ] (血清シスタチンCでの算出)	平均±標準偏差	36.1±15.12	-	34.7±16.69	33.9±13.16	31.6±12.73	41.5±18.91	39.5±14.99
		中央値 [最小値-最大値]	31.0 [10-58]	-	31.4 [20-56]	33.1 [16-56]	27.0 [22-50]	42.2 [23-58]	35.4 [23-58]
		四分位範囲	27.3	-	25.9	4.5	14.3	32.6	30.0

\*1 最終投与完了時または中止時

また、尿蛋白/Cr比 (0.55 g/gCr未満/0.55 g/gCr以上) 別のeGFR変化率の推移を Table 3-30 に示す。

**Table 3-30 尿蛋白/Cr比 (0.55 g/gCr未満/0.55 g/gCr以上) 別のeGFR変化率の推移 (安全性解析対象症例)**

尿蛋白濃度	eGFR算出方法別	要約統計量	本剤投与後1ヵ月	本剤投与後3ヵ月	本剤投与後6ヵ月	本剤投与後1年	本剤投与後2年	最終時*1
0.55 g/gCr未満	eGFR [mL/分/1.73 m <sup>2</sup> ] (日本人の推定式)	例数	132	136	128	128	116	146
		平均±標準偏差	3.6±9.33	2.4±12.73	0.3±13.60	-1.6±17.32	-0.5±17.86	-1.6±20.06
		中央値 [最小値-最大値]	4.0 [-24-33]	2.3 [-33-38]	0.8 [-38-43]	-0.4 [-73-53]	0.0 [-59-96]	-1.0 [-73-96]
	eGFR(MDRD) [mL/分/1.73 m <sup>2</sup> ] (国際的な推定式)	例数	132	136	128	128	116	146
		平均±標準偏差	3.8±9.86	2.5±13.43	0.3±14.34	-1.6±18.16	-0.4±18.90	-1.6±21.13
		中央値 [最小値-最大値]	4.3 [-25-35]	2.4 [-35-40]	0.8 [-39-46]	-0.4 [-74-57]	0.0 [-61-103]	-1.1 [-74-103]
	eGFRcys [mL/分/1.73 m <sup>2</sup> ] (血清シスタチンCでの算出)	例数	0	70	70	60	56	66
		平均±標準偏差	-	-0.2±14.37	-0.6±16.37	-5.4±19.94	-9.2±15.95	-10.4±19.19
		中央値 [最小値-最大値]	-	-0.7 [-32-44]	-2.3 [-39-54]	-5.3 [-62-61]	-7.2 [-63-27]	-7.8 [-63-49]
0.55 g/gCr以上	eGFR [mL/分/1.73 m <sup>2</sup> ] (日本人の推定式)	例数	13	13	12	11	8	19
		平均±標準偏差	7.3±53.93	13.9±58.73	7.7±56.04	-20.0±14.20	-23.2±32.07	-13.4±54.41
		中央値 [最小値-最大値]	-1.0 [-30-183]	-6.5 [-15-205]	-4.2 [-29-181]	-17.1 [-39--1]	-19.0 [-76-15]	-16.7 [-76-181]

尿蛋白濃度	eGFR 算出方法別	要約統計量	本剤投与後 1 ヶ月	本剤投与後 3 ヶ月	本剤投与後 6 ヶ月	本剤投与後 1 年	本剤投与後 2 年	最終時*1
	eGFR(MDRD) [mL/分/1.73 m <sup>2</sup> ] (国際的な推定式)	例数	13	13	12	11	8	19
		平均 ± 標準偏差	8.3 ± 58.66	15.3 ± 64.11	8.7 ± 60.89	-21.0 ± 14.79	-23.9 ± 33.09	-13.3 ± 58.27
		中央値 [最小値 - 最大値]	-1.1 [-32 - 200]	-6.8 [-15 - 224]	-4.5 [-31 - 197]	-18.0 [-40 - -1]	-19.9 [-78 - 16]	-17.5 [-78 - 197]
	eGFRcys [mL/分/1.73 m <sup>2</sup> ] (血清シスタチン C での算出)	例数	0	4	5	3	4	6
		平均 ± 標準偏差	-	-8.4 ± 13.61	-7.7 ± 15.65	-16.0 ± 9.20	-7.9 ± 11.76	-5.9 ± 9.67
		中央値 [最小値 - 最大値]	-	-10.9 [-20 - 9]	-2.9 [-35 - 2]	-12.3 [-26 - -9]	-6.2 [-22 - 3]	-1.8 [-22 - 3]

\*1 最終投与完了時または中止時

### 3.7.3.2.8 代謝拮抗薬併用の有無別

代謝拮抗薬併用の有無別の eGFR 値の推移を [Figure 3-19](#), [Figure 3-20](#), [Table 3-31](#) に示す。

いずれの方法で算出した eGFR 値（平均値）でも、観察期間を通して著しい低下は認められなかった。

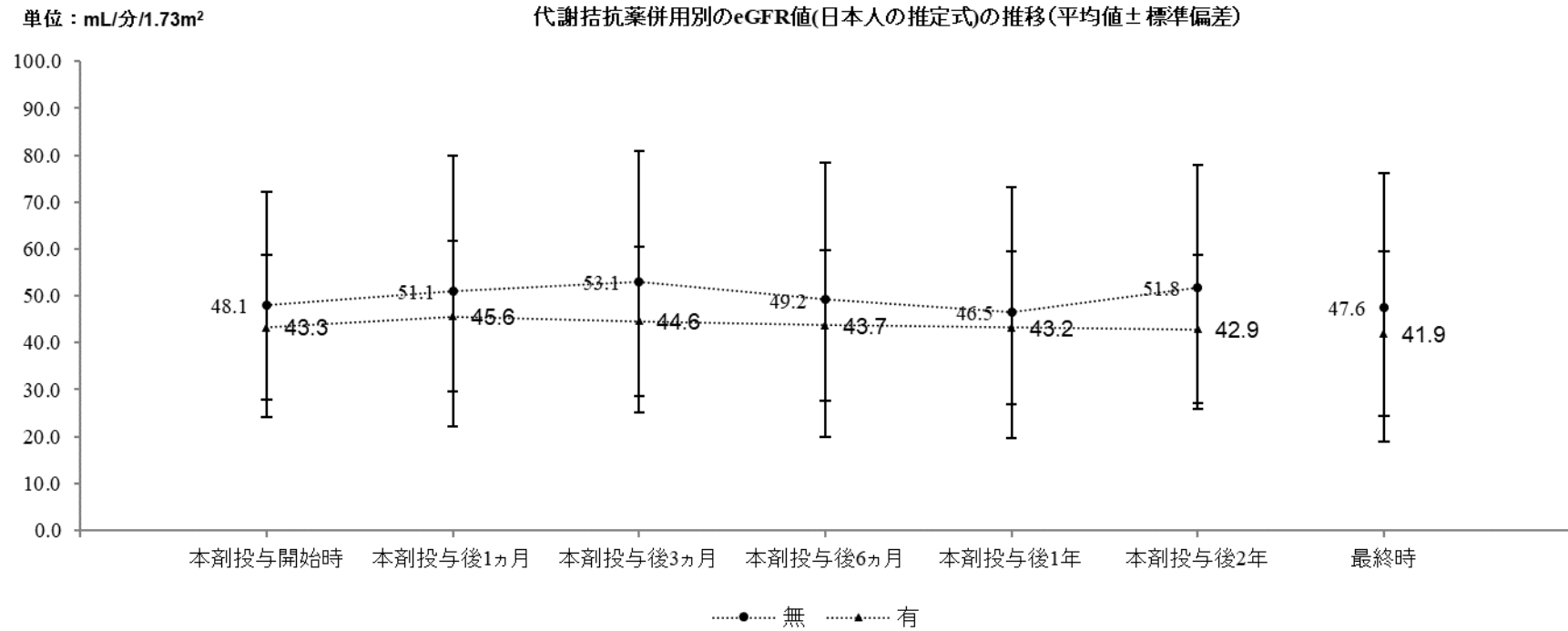
**Figure 3-19 代謝拮抗薬併用の有無別の eGFR 値（日本人の推定式）の推移（安全性解析対象症例）**

Figure 3-20 代謝拮抗薬併用の有無別の eGFR 値（国際的な推定式）の推移（安全性解析対象症例）

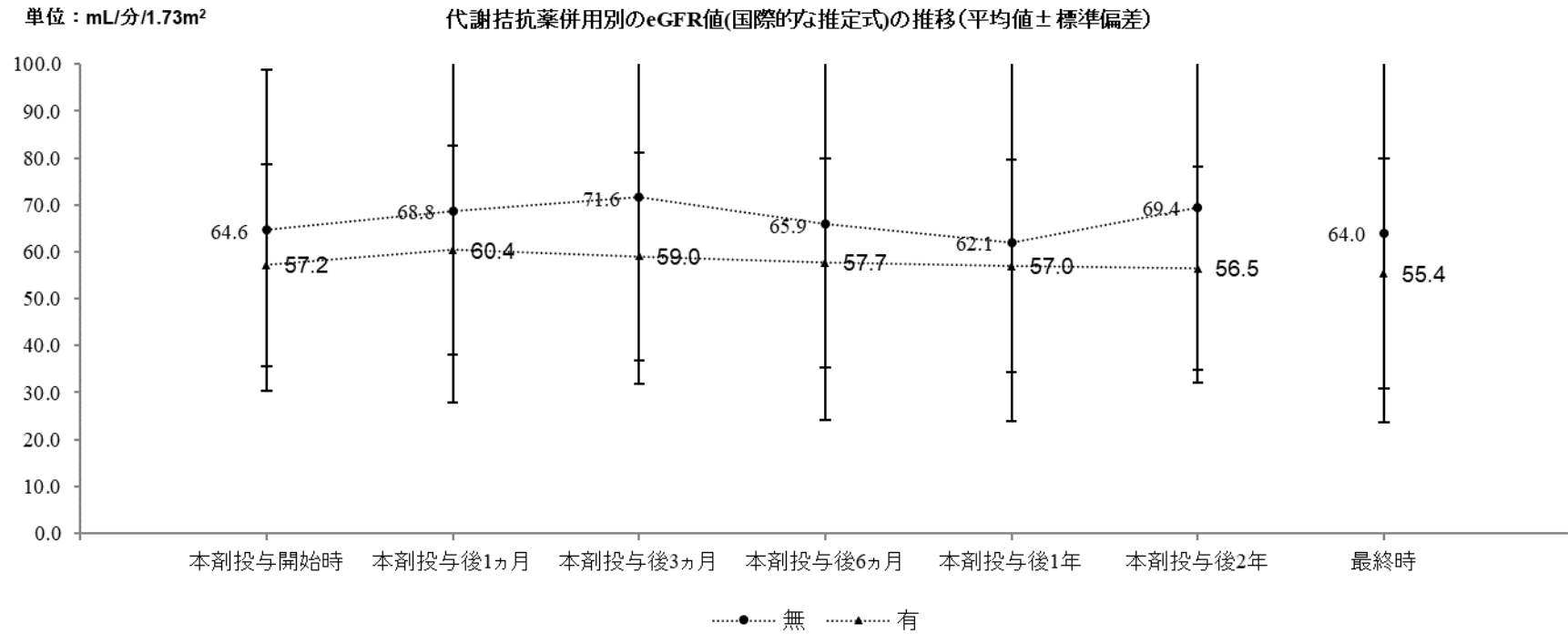


Table 3-31 代謝拮抗薬併用の有無別の eGFR 値の推移（安全性解析対象症例）

代謝拮抗薬併用有無	eGFR 算出方法別	要約統計量	本剤投与開始時	本剤投与後1ヵ月	本剤投与後3ヵ月	本剤投与後6ヵ月	本剤投与後1年	本剤投与後2年	最終時*1
無	eGFR [mL/分/1.73 m <sup>2</sup> ] (日本人の推定式)	例数	23	21	20	19	18	15	25
		平均 ± 標準偏差	48.1 ± 24.05	51.1 ± 28.90	53.1 ± 27.93	49.2 ± 29.32	46.5 ± 26.80	51.8 ± 26.01	47.6 ± 28.58
		中央値 [最小値 - 最大値]	51.1 [10 - 105]	55.3 [10 - 116]	54.8 [9 - 116]	44.0 [8 - 113]	42.0 [8 - 116]	48.5 [18 - 111]	43.1 [7 - 111]
		四分位範囲	37.6	31.5	39.1	37.0	34.0	36.9	38.0
	eGFR(MDRD) [mL/分/1.73 m <sup>2</sup> ] (国際的な推定式)	例数	23	21	20	19	18	15	25
		平均 ± 標準偏差	64.6 ± 34.23	68.8 ± 40.92	71.6 ± 39.85	65.9 ± 41.64	62.1 ± 38.27	69.4 ± 37.23	64.0 ± 40.33
		中央値 [最小値 - 最大値]	69.4 [12 - 149]	73.5 [11 - 160]	73.3 [11 - 166]	56.8 [9 - 162]	54.5 [9 - 166]	64.4 [23 - 159]	58.7 [8 - 159]
		四分位範囲	55.4	46.4	57.1	54.4	47.9	56.0	54.1
	eGFRcys [mL/分/1.73 m <sup>2</sup> ] (血清シスタチン C での算出)	例数	14	0	12	10	8	9	10
		平均 ± 標準偏差	47.3 ± 21.00	-	50.2 ± 24.16	49.5 ± 23.92	51.6 ± 21.93	51.4 ± 21.71	48.3 ± 22.61
		中央値 [最小値 - 最大値]	44.9 [10 - 81]	-	48.6 [20 - 99]	45.5 [16 - 89]	56.5 [17 - 81]	54.1 [20 - 88]	47.4 [20 - 88]
		四分位範囲	34.1	-	35.4	37.8	33.6	28.3	38.1
有	eGFR [mL/分/1.73 m <sup>2</sup> ] (日本人の推定式)	例数	237	201	207	196	198	179	236
		平均 ± 標準偏差	43.3 ± 15.50	45.6 ± 16.03	44.6 ± 15.96	43.7 ± 16.04	43.2 ± 16.32	42.9 ± 15.73	41.9 ± 17.62
		中央値 [最小値 - 最大値]	42.4 [5 - 84]	45.1 [4 - 88]	43.0 [9 - 89]	43.4 [6 - 97]	42.1 [6 - 90]	41.1 [8 - 80]	40.8 [4 - 90]
		四分位範囲	19.0	20.8	21.4	22.3	20.7	21.6	23.8
	eGFR(MDRD) [mL/分/1.73 m <sup>2</sup> ] (国際的な推定式)	例数	237	201	207	196	198	179	236
		平均 ± 標準偏差	57.2 ± 21.48	60.4 ± 22.24	59.0 ± 22.10	57.7 ± 22.25	57.0 ± 22.68	56.5 ± 21.73	55.4 ± 24.50
		中央値 [最小値 - 最大値]	55.5 [5 - 110]	58.9 [5 - 123]	56.0 [10 - 119]	56.7 [8 - 131]	56.4 [7 - 126]	55.1 [9 - 111]	53.8 [5 - 126]
		四分位範囲	28.2	29.1	31.4	31.2	30.2	31.1	33.0

代謝拮抗薬併用有無	eGFR 算出方法別	要約統計量	本剤投与開始時	本剤投与後1ヵ月	本剤投与後3ヵ月	本剤投与後6ヵ月	本剤投与後1年	本剤投与後2年	最終時*1
	eGFRcys [mL/分/1.73 m <sup>2</sup> ] (血清シスタチン C での算出)	例数	114	0	97	100	83	75	92
		平均 ± 標準偏差	46.6 ± 15.77	-	46.6 ± 17.36	46.5 ± 16.97	45.0 ± 17.02	42.9 ± 15.22	41.5 ± 15.99
		中央値 [最小値 - 最大値]	46.6 [12 - 85]	-	47.3 [10 - 87]	45.7 [10 - 87]	46.5 [8 - 91]	41.6 [15 - 85]	41.3 [8 - 85]
		四分位範囲	22.1	-	24.4	23.3	22.4	25.2	25.8

\*1 最終投与完了時または中止時

また、代謝拮抗薬併用の有無別の eGFR 値の変化率の推移を Table 3-32 に示す。

**Table 3-32 代謝拮抗薬併用の有無別の eGFR 値の変化率の推移（安全性解析対象症例）**

代謝拮抗薬併用有無	eGFR 算出方法別	要約統計量	本剤投与後1ヵ月	本剤投与後3ヵ月	本剤投与後6ヵ月	本剤投与後1年	本剤投与後2年	最終時*1
無	eGFR [mL/分/1.73 m <sup>2</sup> ] (日本人の推定式)	例数	21	20	18	17	14	23
		平均 ± 標準偏差	1.2 ± 15.48	3.1 ± 13.31	-3.9 ± 15.12	-4.2 ± 16.86	-2.2 ± 21.06	-6.2 ± 23.39
		中央値 [最小値 - 最大値]	2.0 [-30 - 43]	2.8 [-32 - 27]	-5.6 [-29 - 35]	0.0 [-39 - 23]	3.4 [-37 - 33]	-2.9 [-50 - 33]
	eGFR(MDRD) [mL/分/1.73 m <sup>2</sup> ] (国際的な推定式)	例数	21	20	18	17	14	23
		平均 ± 標準偏差	1.3 ± 16.35	3.3 ± 14.03	-4.1 ± 15.95	-4.3 ± 17.71	-2.2 ± 22.14	-6.4 ± 24.53
		中央値 [最小値 - 最大値]	2.1 [-32 - 46]	3.0 [-34 - 29]	-5.9 [-31 - 37]	0.0 [-40 - 24]	3.6 [-38 - 35]	-3.0 [-52 - 35]
	eGFRcys [mL/分/1.73 m <sup>2</sup> ] (血清シスタチン C での算出)	例数	0	11	9	8	8	9
		平均 ± 標準偏差	-	-3.4 ± 17.71	-4.9 ± 17.25	-5.9 ± 16.68	-7.2 ± 15.82	-9.6 ± 16.54
		中央値 [最小値 - 最大値]	-	-2.1 [-32 - 22]	-3.9 [-35 - 24]	-4.4 [-30 - 13]	-5.2 [-40 - 8]	-5.7 [-40 - 8]
有	eGFR [mL/分/1.73 m <sup>2</sup> ]	例数	201	207	196	198	179	235
		平均 ± 標準偏差	4.8 ± 16.78	3.4 ± 19.17	1.1 ± 18.57	-2.4 ± 16.99	-3.3 ± 19.77	-3.9 ± 24.88

代謝拮抗薬 併用有無	eGFR 算出方法別	要約統計量	本剤投与後 1 ヶ月	本剤投与後 3 ヶ月	本剤投与後 6 ヶ月	本剤投与後 1 年	本剤投与後 2 年	最終時*1
	(日本人の推定式)	中央値 [最小値 - 最大値]	4.1 [-44 - 183]	2.2 [-33 - 205]	0.8 [-41 - 181]	-0.9 [-73 - 53]	-1.7 [-76 - 96]	-3.3 [-76 - 181]
	eGFR(MDRD) [mL/分/1.73 m <sup>2</sup> ] (国際的な推定式)	例数	201	207	196	198	179	235
		平均 ± 標準偏差	5.1 ± 18.06	3.6 ± 20.64	1.2 ± 19.90	-2.4 ± 17.82	-3.4 ± 20.76	-4.0 ± 26.32
	eGFRcys [mL/分/1.73 m <sup>2</sup> ] (血清シスタチン C での 算出)	中央値 [最小値 - 最大値]	4.3 [-45 - 200]	2.3 [-35 - 224]	0.8 [-43 - 197]	-0.9 [-74 - 57]	-1.8 [-78 - 103]	-3.4 [-78 - 197]
		例数	0	88	93	74	69	84
		平均 ± 標準偏差	-	-0.5 ± 13.24	-1.4 ± 15.32	-6.4 ± 18.47	-11.7 ± 17.52	-11.9 ± 19.17
		中央値 [最小値 - 最大値]	-	-0.6 [-31 - 44]	-2.1 [-39 - 54]	-5.9 [-62 - 61]	-11.5 [-63 - 27]	-10.7 [-63 - 49]

\*1 最終投与完了時または中止時

### 3.7.3.2.9 CNI 減量の有無別

CNI 減量の有無別の eGFR 値の推移を [Figure 3-21](#), [Figure 3-22](#), [Table 3-33](#) に示す。

いずれの方法で算出した eGFR 値 (平均値) でも, 観察期間を通して著しい低下は認められなかった。

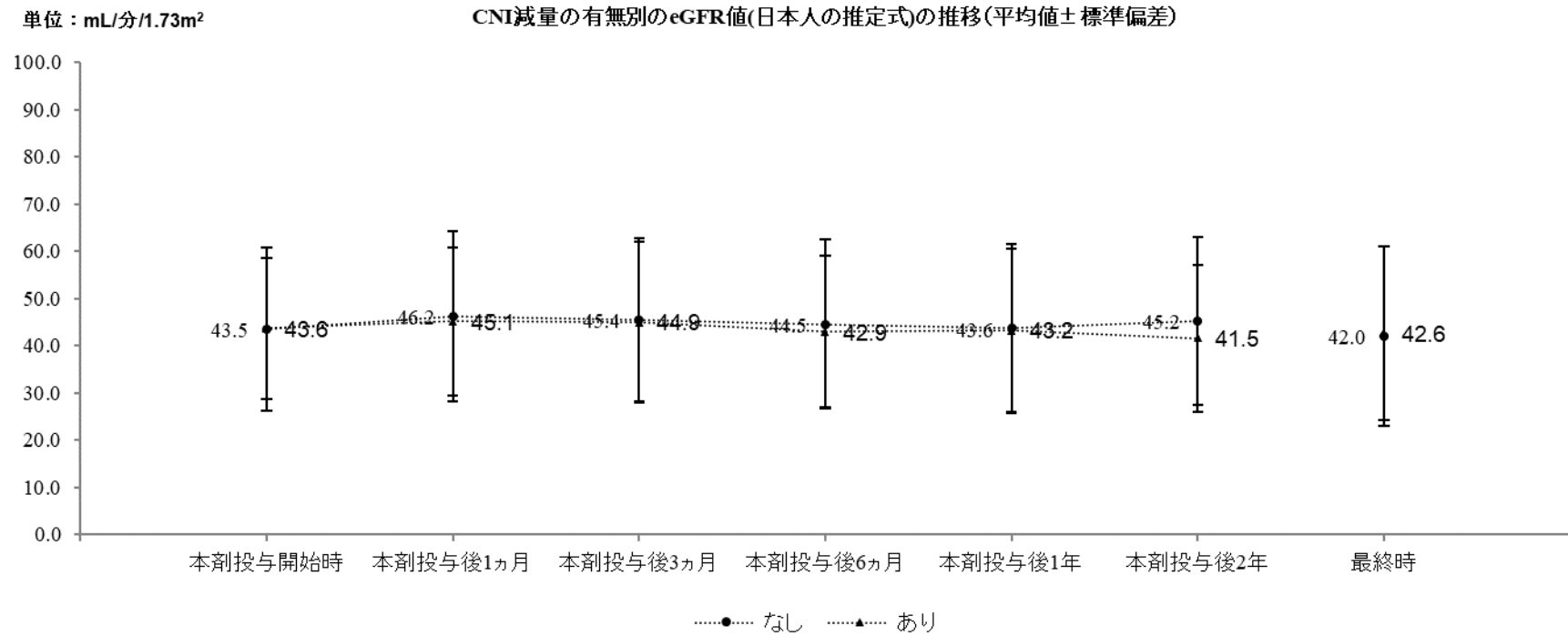
**Figure 3-21 CNI 減量の有無別の eGFR 値（日本人の推定式）の推移（安全性解析対象症例）**



Figure 3-22 CNI 減量の有無別の eGFR 値（国際的な推定式）の推移（安全性解析対象症例）

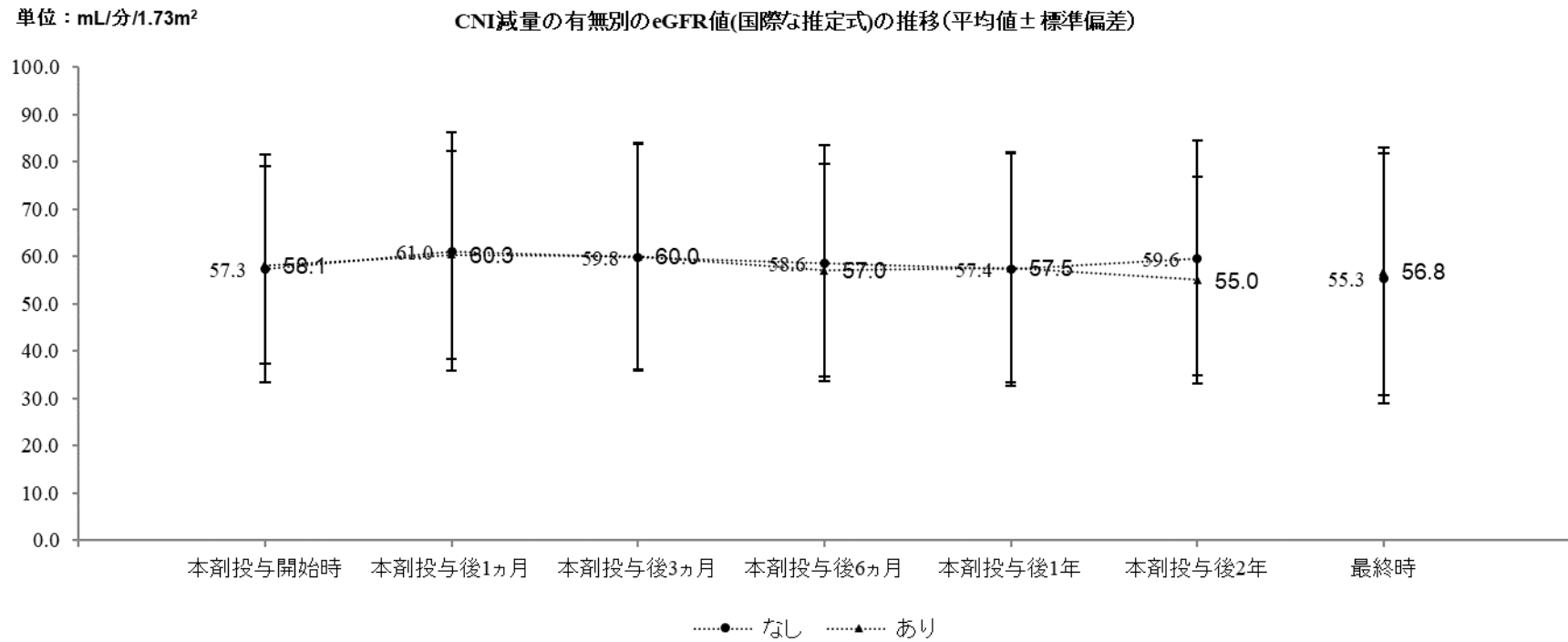


Table 3-33 CNI 減量の有無別の eGFR 値の推移 (安全性解析対象症例)

CNI 減量	eGFR 算出方法別	要約統計量	本剤投与開始時	本剤投与後 1 ヶ月	本剤投与後 3 ヶ月	本剤投与後 6 ヶ月	本剤投与後 1 年	本剤投与後 2 年	最終時*1
なし	eGFR [mL/分/1.73 m <sup>2</sup> ] (日本人の推定式)	例数	153	127	125	118	120	107	152
		平均 ± 標準偏差	43.5 ± 17.34	46.2 ± 18.09	45.4 ± 17.30	44.5 ± 17.92	43.6 ± 17.82	45.2 ± 17.88	42.0 ± 19.03
		中央値 [最小値 - 最大値]	43.0 [5 - 105]	45.1 [4 - 107]	43.2 [9 - 116]	43.5 [7 - 113]	42.8 [6 - 116]	44.0 [8 - 111]	41.4 [4 - 111]
		四分位範囲	21.5	26.0	22.3	25.5	21.7	24.3	25.8
	eGFR(MDRD) [mL/分/1.73 m <sup>2</sup> ] (国際的な推定式)	例数	153	127	125	118	120	107	152
		平均 ± 標準偏差	57.3 ± 24.07	61.0 ± 25.13	59.8 ± 24.00	58.6 ± 24.95	57.4 ± 24.69	59.6 ± 24.82	55.3 ± 26.31
		中央値 [最小値 - 最大値]	55.8 [5 - 149]	58.9 [5 - 152]	56.0 [10 - 166]	56.9 [9 - 162]	57.2 [7 - 166]	58.8 [9 - 159]	54.0 [5 - 159]
		四分位範囲	31.3	36.2	31.6	33.2	30.7	33.6	36.6
	eGFR <sub>cys</sub> [mL/分/1.73 m <sup>2</sup> ] (血清シスタチン C での 算出)	例数	70	0	57	58	50	43	56
		平均 ± 標準偏差	47.7 ± 17.48	-	48.3 ± 19.39	47.8 ± 19.07	46.8 ± 19.16	46.6 ± 17.31	43.8 ± 18.08
		中央値 [最小値 - 最大値]	48.3 [10 - 85]	-	50.1 [10 - 99]	46.3 [10 - 89]	47.9 [8 - 91]	45.6 [16 - 88]	42.7 [8 - 88]
		四分位範囲	22.4	-	26.2	23.0	22.9	23.4	24.8
あり	eGFR [mL/分/1.73 m <sup>2</sup> ] (日本人の推定式)	例数	100	89	96	90	90	81	100
		平均 ± 標準偏差	43.6 ± 14.88	45.1 ± 15.67	44.9 ± 17.05	42.9 ± 16.07	43.2 ± 17.20	41.5 ± 15.63	42.6 ± 18.42
		中央値 [最小値 - 最大値]	42.5 [10 - 76]	45.2 [10 - 86]	42.9 [9 - 85]	42.8 [6 - 83]	41.2 [8 - 90]	39.5 [12 - 88]	40.2 [6 - 90]
		四分位範囲	21.7	20.6	24.1	22.1	22.0	17.8	22.8
	eGFR(MDRD) [mL/分/1.73 m <sup>2</sup> ] (国際的な推定式)	例数	100	89	96	90	90	81	100
		平均 ± 標準偏差	58.1 ± 20.89	60.3 ± 21.95	60.0 ± 23.91	57.0 ± 22.42	57.5 ± 24.27	55.0 ± 21.88	56.8 ± 26.07
		中央値 [最小値 - 最大値]	56.9 [12 - 99]	60.8 [11 - 112]	56.5 [11 - 110]	56.7 [8 - 107]	54.9 [9 - 126]	52.0 [15 - 114]	53.2 [7 - 126]
		四分位範囲	29.1	30.6	33.7	31.8	33.2	26.6	32.8
		例数	57	0	52	52	41	41	45

CNI 減量	eGFR 算出方法別	要約統計量	本剤投与開始時	本剤投与後 1 ヶ月	本剤投与後 3 ヶ月	本剤投与後 6 ヶ月	本剤投与後 1 年	本剤投与後 2 年	最終時*1
	eGFRcys [mL/分/1.73 m <sup>2</sup> ] (血清シスタチン C での 算出)	平均 ± 標準偏差	45.7 ± 14.87	-	45.7 ± 16.71	45.5 ± 15.90	44.0 ± 15.24	41.0 ± 14.36	40.3 ± 14.99
		中央値 [最小値 - 最大値]	46.1 [12 - 82]	-	44.0 [17 - 83]	45.5 [16 - 83]	43.6 [13 - 77]	40.8 [15 - 66]	40.6 [13 - 66]
		四分位範囲	21.9	-	24.2	24.6	21.6	24.2	25.1

\*1 最終投与完了時または中止時

また、CNI 減量の有無別の eGFR 値の変化率の推移を [Table 3-34](#) に示す。

**Table 3-34 CNI 減量の有無別の eGFR 値の変化率の推移 (安全性解析対象症例)**

CNI 減量	eGFR 算出方法別	要約統計量	本剤投与後 1 ヶ月	本剤投与後 3 ヶ月	本剤投与後 6 ヶ月	本剤投与後 1 年	本剤投与後 2 年	最終時*1
なし	eGFR [mL/分/1.73 m <sup>2</sup> ] (日本人の推定式)	例数	127	125	118	120	107	152
		平均 ± 標準偏差	3.8 ± 20.00	3.4 ± 22.35	0.7 ± 20.88	-3.6 ± 15.71	-3.5 ± 17.62	-4.9 ± 24.83
		中央値 [最小値 - 最大値]	3.0 [-44 - 183]	1.6 [-33 - 205]	0.0 [-38 - 181]	-0.9 [-55 - 33]	-1.3 [-76 - 33]	-3.4 [-76 - 181]
	eGFR(MDRD) [mL/分/1.73 m <sup>2</sup> ] (国際的な推定式)	例数	127	125	118	120	107	152
		平均 ± 標準偏差	4.1 ± 21.56	3.7 ± 24.16	0.9 ± 22.48	-3.7 ± 16.45	-3.6 ± 18.39	-4.9 ± 26.33
		中央値 [最小値 - 最大値]	3.2 [-45 - 200]	1.7 [-35 - 224]	0.0 [-39 - 197]	-0.9 [-57 - 35]	-1.3 [-78 - 35]	-3.5 [-78 - 197]
	eGFRcys [mL/分/1.73 m <sup>2</sup> ] (血清シスタチン C での算 出)	例数	0	51	53	43	40	52
		平均 ± 標準偏差	-	-3.0 ± 13.67	-4.6 ± 13.51	-8.1 ± 14.87	-12.5 ± 15.86	-13.6 ± 16.17
		中央値 [最小値 - 最大値]	-	-1.3 [-32 - 35]	-3.5 [-39 - 28]	-6.4 [-58 - 22]	-10.1 [-63 - 20]	-12.3 [-63 - 20]
あり	eGFR [mL/分/1.73 m <sup>2</sup> ]	例数	89	96	90	90	81	100
		平均 ± 標準偏差	5.0 ± 10.25	3.5 ± 13.02	0.2 ± 14.53	-1.2 ± 18.78	-2.6 ± 22.81	-3.2 ± 24.95

CNI 減量	eGFR 算出方法別	要約統計量	本剤投与後 1 ヶ月	本剤投与後 3 ヶ月	本剤投与後 6 ヶ月	本剤投与後 1 年	本剤投与後 2 年	最終時*1
	(日本人の推定式)	中央値 [最小値 - 最大値]	5.4 [-24 - 34]	2.9 [-31 - 38]	0.3 [-41 - 43]	-0.8 [-73 - 53]	-1.7 [-66 - 96]	-2.5 [-73 - 96]
	eGFR(MDRD) [mL/分/1.73 m <sup>2</sup> ] (国際的な推定式)	例数	89	96	90	90	81	100
		平均 ± 標準偏差	5.3 ± 10.84	3.8 ± 13.77	0.2 ± 15.32	-1.2 ± 19.73	-2.6 ± 24.07	-3.2 ± 26.26
	eGFRcys [mL/分/1.73 m <sup>2</sup> ] (血清シスタチン C での算出)	中央値 [最小値 - 最大値]	5.7 [-25 - 36]	3.0 [-32 - 40]	0.4 [-43 - 46]	-0.8 [-74 - 57]	-1.8 [-67 - 103]	-2.7 [-74 - 103]
		例数	0	48	49	39	37	41
		平均 ± 標準偏差	-	1.5 ± 13.54	1.5 ± 16.85	-4.4 ± 21.33	-9.8 ± 18.86	-9.3 ± 21.76
		中央値 [最小値 - 最大値]	-	0.0 [-25 - 44]	1.1 [-35 - 54]	-4.1 [-62 - 61]	-9.4 [-51 - 27]	-8.0 [-62 - 49]

\*1: 最終投与完了時または中止時

### 3.7.3.3 その他の腎機能を示す臨床検査値の推移

eGFR 値以外の腎機能の指標として、eCrCl, 血清クレアチニン, 血清シスタチン C 及び尿蛋白, 尿蛋白/クレアチニン比, 尿アルブミン/クレアチニン比を用い, 腎機能を評価した結果を以下に示す。

いずれの指標でも eGFR 値での評価と同様に, 腎機能の著しい低下は認められず, 一定の値を維持していた。

#### 3.7.3.3.1 eCrCl, 血清クレアチニン, 血清シスタチン C の推移

eCrCl, 血清クレアチニン, 血清シスタチン C の推移を [Table 3-35](#), [Figure 3-23](#), [Figure 3-24](#) に示す。

観察期間を通して eCrCl の著しい低下, 血清クレアチニン及び血清シスタチン C の著しい上昇は認めなかった。

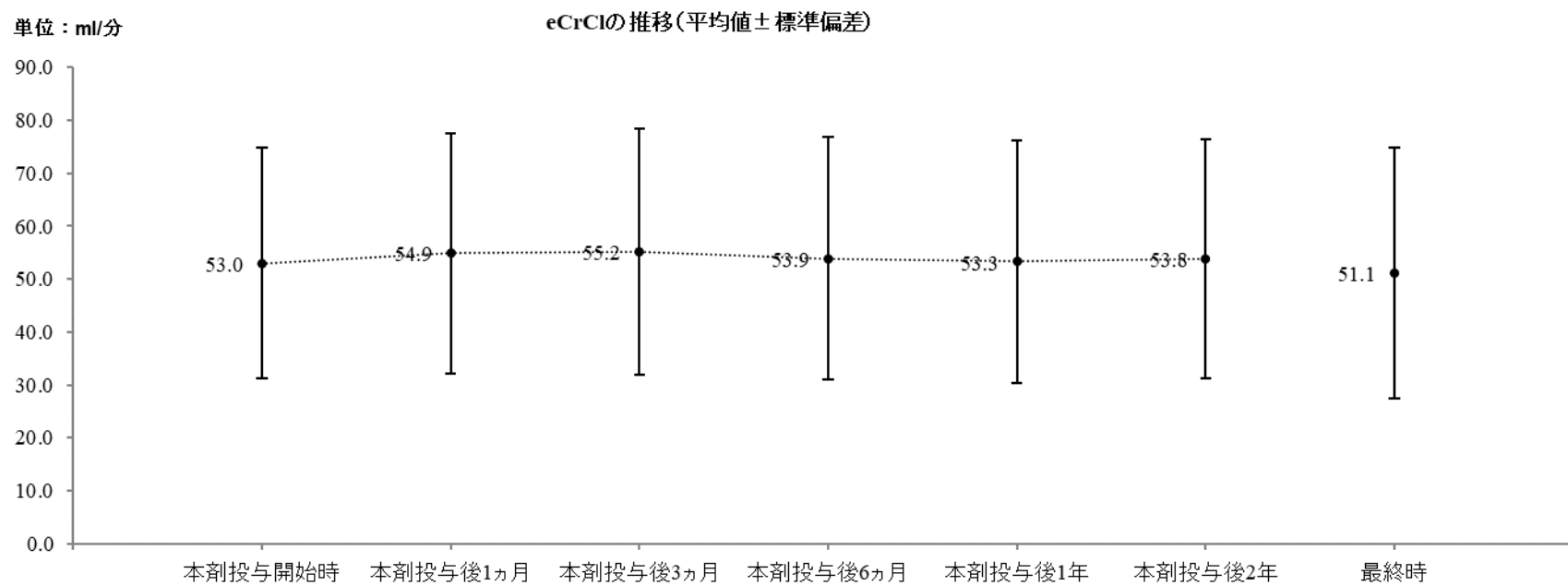
Table 3-35 eCrCl, 血清クレアチニン, 血清シスタチン C 値の推移 (安全性解析対象症)

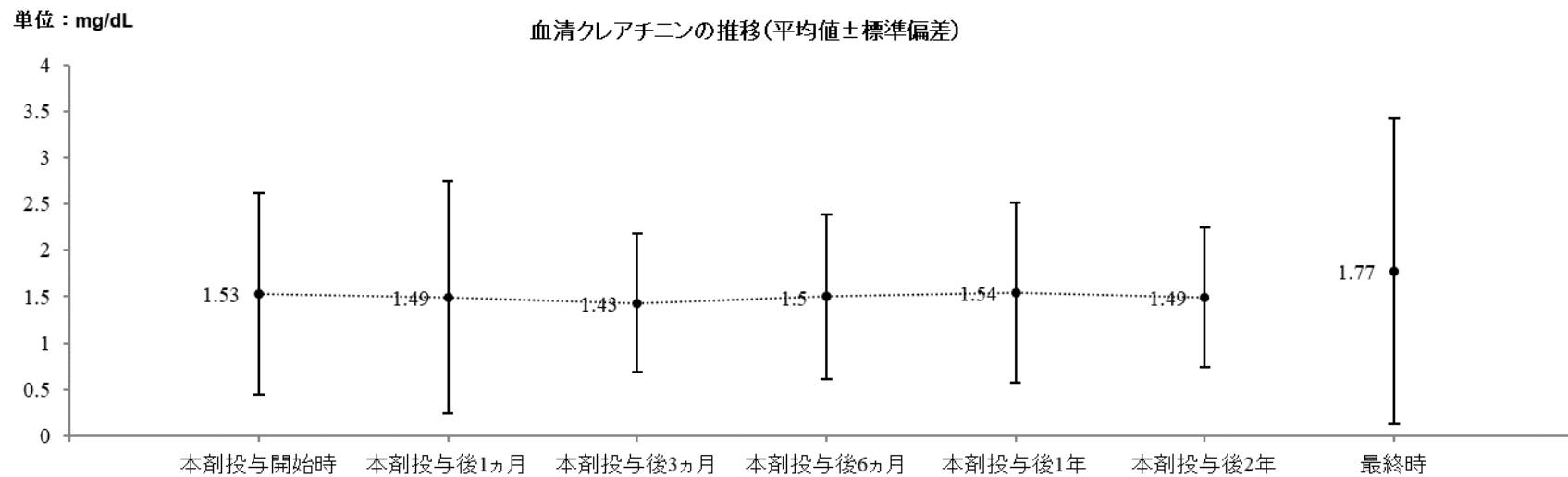
eGFR 算出方法別	要約統計量	本剤投与 開始時	本剤投与後 1 ヶ月	本剤投与後 3 ヶ月	本剤投与後 6 ヶ月	本剤投与後 1 年	本剤投与後 2 年	最終時*1
eCrCl [ml/分] (クレアチニンクリア ランス)	例数	240	205	209	199	199	176	239
	平均 ± 標準偏差	53.0 ± 21.79	54.9 ± 22.68	55.2 ± 23.21	53.9 ± 22.88	53.3 ± 22.99	53.8 ± 22.64	51.1 ± 23.70
	中央値 [最小値 - 最大値]*2	51.5 [7.925 - 141.42]	51.8 [5.481 - 155.924]	51.5 [7.556 - 153.95]	49.9 [6.523 - 141.42]	49.8 [5.349 - 130.775]	49.2 [9.747 - 133.649]	48.2 [5.341 - 133.649]
血清クレアチニン [mg/dL]	例数	260	222	227	215	216	194	261
	平均 ± 標準偏差	1.53 ± 1.086	1.49 ± 1.250	1.43 ± 0.747	1.50 ± 0.883	1.54 ± 0.971	1.49 ± 0.749	1.77 ± 1.647
	中央値 [最小値 - 最大値]*2	1.32 [0.57 - 13.07]	1.27 [0.56 - 13.47]	1.32 [0.52 - 6.43]	1.31 [0.53 - 7.58]	1.34 [0.52 - 8.95]	1.32 [0.54 - 7.79]	1.34 [0.54 - 13.47]
血清シスタチン C [mg/L]	例数	128	0	109	110	91	84	102
	平均 ± 標準偏差	1.64 ± 0.608	-	1.66 ± 0.651	1.65 ± 0.598	1.73 ± 0.740	1.74 ± 0.566	1.84 ± 0.742
	中央値 [最小値 - 最大値]*2	1.50 [0.87 - 4.5]	-	1.52 [0.73 - 4.74]	1.50 [0.79 - 4.26]	1.54 [0.83 - 4.92]	1.61 [0.81 - 3.36]	1.64 [0.81 - 4.98]

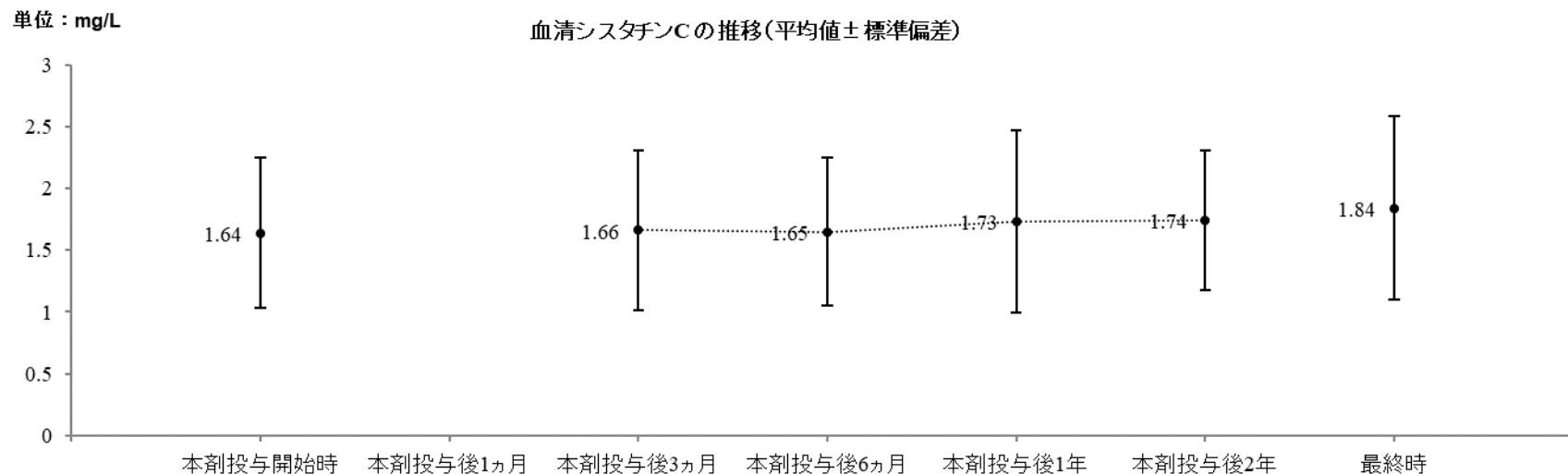
\*1: 最終投与時または中止時

\*2 最小値, 最大値は元のデータを出力する, 桁数の調整は不要

Figure 3-23 eCrCl の推移 (安全性解析対象症例)



**Figure 3-24** 血清クレアチニン（安全性解析対象症例）

**Figure 3-25 血清シスタチンCの推移（安全性解析対象症例）**

### 3.7.3.3.2 尿蛋白，尿蛋白／クレアチニン比，尿アルブミン／クレアチニン比の推移

安全性解析対象症例の尿蛋白，尿蛋白／クレアチニン比，尿アルブミン／クレアチニン比の推移を [Table 3-36](#) に示す。

観察期間を通して，尿蛋白はやや増加し，尿蛋白／クレアチニン比及び尿アルブミン／クレアチニン比もやや上昇したが，著しい変動は認められなかった。



Table 3-36 尿蛋白，尿蛋白／クレアチニン比，尿アルブミン／クレアチニン比の推移（安全性解析対象症例）

eGFR 算出方法別	要約統計量	本剤投与 開始時	本剤投与後 1ヵ月	本剤投与後 3ヵ月	本剤投与後 6ヵ月	本剤投与後 1年	本剤投与後 2年	最終時*1
尿蛋白 [mg/dL]	例数	182	157	166	165	168	158	200
	平均±標準偏差	16.9±41.01	20.8±38.46	18.9±24.96	22.3±33.15	29.4±73.36	29.8±49.19	34.2±56.07
	中央値 [最小値-最大値]*2	6.4[0～361]	10.0[0～349]	9.9[0～157]	10.0[0.003～256]	11.0[0～793]	15.0[0～325.3]	16.0[0～371]
尿蛋白/クレアチニン比*3	例数	166	148	151	154	161	146	186
	平均±標準偏差	0.34±1.286	0.31±0.766	0.28±0.415	0.30±0.532	0.39±0.819	0.64±1.131	0.67±1.109
	中央値 [最小値-最大値]*2	0.10 [0～15.156]	0.11 [0～8.185]	0.13 [0～2.663]	0.13 [0～4.037]	0.15 [0～6.554]	0.21 [0～7.071]	0.21 [0～7.071]
尿アルブミン/ クレアチニン比	例数	100	95	95	90	92	84	106
	平均±標準偏差	77.06±136.672	143.72±336.971	136.75±321.189	208.93±532.068	142.26±289.697	169.57±287.352	232.48±431.377
	中央値 [最小値-最大値]*2	23.68 [0.395～744.969]	29.20 [0.49～2000]	29.52 [0.492～2000]	37.15 [0.353～3190.76]	37.89 [0.348～2000]	53.25 [0.031～1552.035]	66.21 [0.031～3190.76]

\*1 最終投与投与時または中止時

\*2 最小値，最大値は元のデータを出力することとし，桁数の調整はしていない

\*3 尿蛋白／クレアチニン比にて，200 g/g・Cr を超える臨床的に明らかに外れ値と判断できる値は解析対象から除外した

### 3.7.3.4 本剤投与後の腎機能低下に影響を及ぼす因子の検討

安全性解析対象症例 263 名のうち、本剤投与開始時及び投与開始後に eGFR 値が得られた症例で、本剤投与後の腎機能低下に影響を及ぼす予測因子別の腎機能低下症例数及びオッズ比を算出した。

腎機能パラメータの eGFR 値を用い、腎機能低下の判定基準は以下の 2 つとした。eGFR は日本人の推定式、国際的な推定式 (MDRD) 及び血清シスタチン C を用いて算出した。

<腎機能低下の判定基準>

#### 1. 腎機能低下率が 25 パーセントイル点の値未満

投与開始時から最終時までの eGFR 値の変化率が 25 パーセントイル点値未満の症例を腎機能低下症例とした。

#### 2. 腎機能低下率が 0% 未満

投与開始時から最終時までの eGFR 値の変化率が 0% 未満の症例を腎機能低下症例とした。

本剤投与後の腎機能低下に影響を及ぼす因子の探索的な検討のための予測因子は以下の 15 項目とした。

- 患者年齢 1 (65 歳未満/65 歳以上)
- 患者年齢 2 (50 歳未満/50 歳以上 65 歳未満/65 歳以上)
- ドナー年齢 (50 歳未満/50 歳以上 65 歳未満/65 歳以上)
- 本剤投与開始時の移植後経過期間 (6 ヶ月以上 1 年未満/1 年以上 5 年未満/5 年以上 10 年未満/10 年以上)
- HLA 適合度 (HLA-mismatch 数 3 未満/3 以上)
- 移植時免疫学的リスク (High-risk/Normal-risk)
- 免疫抑制剤を変更する理由 (本剤の使用理由)
- 投与開始時の腎機能：eGFR (30 mL/分/1.73 m<sup>2</sup> 未満/30 mL/分/1.73 m<sup>2</sup> 以上 60 mL/分/1.73 m<sup>2</sup> / 60 mL/分/1.73 m<sup>2</sup> 超)
  - 日本人の推定式
  - 国際的な推定式 (MDRD)
  - 血清シスタチン C での算出
- 投与開始時の腎機能：尿蛋白/Cr 比\*1 (0.55 g/gCr 未満/0.55 g/gCr 以上)
- 特定の併用薬剤 (無/有)
- 代謝拮抗薬併用免疫抑制剤併用 (無/有)
- 代謝拮抗薬併用 (無/有)
- CNI 減量 (無/有)

### 3.7.3.4.1 予測因子別の腎機能低下症例数及びオッズ比（腎機能低下率が 25 パーセントイル点値未満）

腎機能低下の判定基準を、腎機能低下率が 25 パーセントイル点値未満としたときの、予測因子別の腎機能低下症例数及びオッズ比を eGFR 算出方法ごとに [Table 3-37](#)、[Table 3-38](#) 及び [Table 3-39](#) に示す。

eGFR 値（日本人の推定式）を用いたオッズ比で、信頼区間が 1 を含まなかったのは以下の 6 因子であり、本剤投与後の腎機能低下に影響を及ぼす可能性がある。

- 患者年齢 2：50 歳未満／50 歳以上 65 歳未満／65 歳以上  
65 歳以上の症例では、50 歳未満の症例に対し、有意に腎機能が低下した症例の割合が低かった。
- ドナー年齢  
65 歳以上のドナーから移植腎の提供を受けた症例では、50 歳未満のドナーから移植腎の提供を受けた症例に対し、有意に腎機能が低下した症例の割合が高かった。
- eGFR(日本人の推定式)  
30 mL/分/1.73 m<sup>2</sup> 以上 60 mL/分/1.73 m<sup>2</sup> 以下及び 60 mL/分/1.73 m<sup>2</sup> 超では eGFR が 30 mL/分/1.73 m<sup>2</sup> 未満の症例に対し、有意に腎機能が低下した症例の割合が低かった。
- eGFR (MDRD) (国際的な推定式)  
30 mL/分/1.73 m<sup>2</sup> 以上 60 mL/分/1.73 m<sup>2</sup> 以下及び 60 mL/分/1.73 m<sup>2</sup> 超では eGFR (MDRD) が 30 mL/分/1.73 m<sup>2</sup> 未満の症例に対し、有意に腎機能が低下した症例の割合が低かった。
- eGFRcys (血清シスタチン C での算出)  
30 mL/分/1.73 m<sup>2</sup> 以上 60 mL/分/1.73 m<sup>2</sup> 以下及び 60 mL/分/1.73 m<sup>2</sup> 超では eGFR が 30 mL/分/1.73 m<sup>2</sup> 未満の症例に対し、有意に腎機能が低下した症例の割合が低かった。
- 尿蛋白／Cr 比  
0.55 g/gCr 以上の症例では 0.55 g/gCr 未満の症例に対し、有意に腎機能が低下した症例の割合が高かった。

eGFR (MDRD) 値（国際的な推定式）を用いたオッズ比で、信頼区間が 1 を含まなかったのは以下の 6 因子であり、本剤投与後の腎機能低下に影響を及ぼす可能性がある。

- 患者年齢 2：50 歳未満／50 歳以上 65 歳未満／65 歳以上  
65 歳以上の症例では、50 歳未満の症例に対し、有意に腎機能が低下した症例の割合が低かった。
- ドナー年齢  
65 歳以上のドナーから移植腎の提供を受けた症例では、50 歳未満のドナーから移植腎の提供を受けた症例に対し、有意に腎機能が低下した症例の割合が高かった。
- eGFR(日本人の推定式)

30 mL/分/1.73 m<sup>2</sup>以上 60 mL/分/1.73 m<sup>2</sup>以下及び 60 mL/分/1.73 m<sup>2</sup>超では eGFR が 30 mL/分/1.73 m<sup>2</sup>未満の症例に対し、有意に腎機能が低下した症例の割合が低かった。

- eGFR (MDRD) (国際的な推定式)

30 mL/分/1.73 m<sup>2</sup>以上 60 mL/分/1.73 m<sup>2</sup>以下及び 60 mL/分/1.73 m<sup>2</sup>超では eGFR (MDRD)が 30 mL/分/1.73 m<sup>2</sup>未満の症例に対し、有意に腎機能が低下した症例の割合が低かった。

- eGFR<sub>cys</sub> (血清シスタチン C での算出)

30 mL/分/1.73 m<sup>2</sup>以上 60 mL/分/1.73 m<sup>2</sup>以下及び 60 mL/分/1.73 m<sup>2</sup>超では eGFR が 30 mL/分/1.73 m<sup>2</sup>未満の症例に対し、有意に腎機能が低下した症例の割合が低かった。

- 尿蛋白/Cr 比

0.55 g/gCr 以上の症例では 0.55 g/gCr 未満の症例に対し、有意に腎機能が低下した症例の割合が高かった。

GFR 値 (血清シスタチン C による算出) を用いたオッズ比で信頼区間が 1 を含まなかったのは以下の 1 因子であり、本剤投与後の腎機能低下に影響を及ぼす可能性がある。

- eGFR (MDRD) (国際的な推定式)

60 mL/分/1.73 m<sup>2</sup>超の症例では、30 mL/分/1.73 m<sup>2</sup>未満の症例に対し、有意に腎機能が低下した症例の割合が低かった。

患者年齢 2 及びドナー年齢では、65 歳以上の患者では患者よりも低い年齢のドナーから移植腎の提供を受けている患者の割合が高く、50 歳未満の患者では患者よりも高い年齢のドナーから移植腎の提供を受けている患者の割合が高かった。一般的に、高齢であるほど腎機能は生理的に低下しているため、高齢のドナーから提供された移植腎は、腎機能が低下していた可能性が考えられる。交絡因子との調整解析は行っていないため同定できないが、50 歳未満の患者及び 65 歳以上のドナーから腎臓の提供を受けた患者では、移植時の腎機能が低下していた可能性が考えられる。また、各 eGFR 及び尿蛋白/Cr 比については、本剤投与に関わらず、一般的に移植後の腎機能は徐々に低下していくが、投与開始時の腎機能が低下している患者では、投与開始時に低下していない患者よりも、本剤投与後の腎機能の低下がより進行することが示唆された。

**Table 3-37 予測因子別の腎機能低下症例数及びオッズ比 -日本人の推定式を用いた eGFR- (腎機能低下率が 25 パーセント点値未満の症例)**

予測因子	カテゴリ	症例数 (%)	腎機能低下症例数 (%)	オッズ比 (95%信頼区間) OR(95%CI)
計		258	64 (24.81)	--
患者年齢 1 [歳]	65 歳未満	205 (79.46)	55 (26.83)	reference
	65 歳以上	53 (20.54)	9 (16.98)	0.558(0.256 - 1.218)
患者年齢 2 [歳]	50 歳未満	123 (47.67)	39 (31.71)	reference
	50 歳以上 65 歳未満	82 (31.78)	16 (19.51)	0.522(0.268 - 1.016)
	65 歳以上	53 (20.54)	9 (16.98)	0.441(0.196 - 0.992)
ドナー年齢 [歳]	50 歳未満	64 (24.81)	13 (20.31)	reference
	50 歳以上 65 歳未満	116 (44.96)	24 (20.69)	1.023(0.480 - 2.181)
	65 歳以上	54 (20.93)	21 (38.89)	2.497(1.101 - 5.661)
	不明*3	24 (9.30)	6 (25.00)	
移植後経過期間	6 ヶ月以上 1 年未満	48 (18.60)	11 (22.92)	reference
	1 年以上 5 年未満	72 (27.91)	20 (27.78)	1.294(0.554 - 3.021)
	5 年以上 10 年未満	85 (32.95)	18 (21.18)	0.904(0.386 - 2.116)
	10 年以上	53 (20.54)	15 (28.30)	1.328(0.540 - 3.266)
HLA 適合度 (HLA-mismatch 数)	3 未満	77 (29.84)	19 (24.68)	reference
	3 以上	130 (50.39)	29 (22.31)	0.876(0.452 - 1.700)
	不明*3	51 (19.77)	16 (31.37)	
移植時免疫学的リスク	High-risk	61 (23.64)	11 (18.03)	Reference
	Normal-risk	192 (74.42)	50 (26.04)	1.600(0.773 - 3.313)
	不明*3	5 (1.94)	3 (60.00)	
免疫抑制剤を変更する理由 (本剤の使用理由)	腎機能悪化	80 (31.01)	22 (27.50)	reference
	悪性腫瘍関連	35 (13.57)	5 (14.29)	0.439(0.151 - 1.276)
	心血管イベント関連	4 (1.55)	2 (50.00)	2.636(0.350 - 19.883)
	動脈硬化	29 (11.24)	7 (24.14)	0.839(0.314 - 2.239)
	サイトメガロウイルス感染	11 (4.26)	4 (36.36)	1.506(0.401 - 5.656)
	代謝拮抗薬有害事象	3 (1.16)	0 (0.00)	--
	MMF 有害事象症例	11 (4.26)	3 (27.27)	0.989(0.240 - 4.069)
	上記に該当なし	85 (32.95)	21 (24.71)	0.865(0.431 - 1.734)
eGFR*1 [mL/分/1.73 m <sup>2</sup> ] (日本人の推定式)	30 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> 未満	50 (19.38)	19 (38.00)	reference
	30 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> 以上 60 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> 以下	160 (62.02)	37 (23.13)	0.491(0.249 - 0.968)
	60 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> 超	48 (18.60)	8 (16.67)	0.326(0.126 - 0.844)
	不明*3	0 (0.00)	-	
eGFR(MDRD)*1 [mL/分/1.73 m <sup>2</sup> ] (国際的な推定式)	30 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> 未満	23 (8.91)	12 (52.17)	reference
	30 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> 以上 60 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> 以下	119 (46.12)	36 (30.25)	0.398(0.161 - 0.985)
	60 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> 超	116 (44.96)	16 (13.79)	0.147(0.055 - 0.388)
	不明*3	0 (0.00)	-	

予測因子	カテゴリ	症例数 (%)	腎機能低下 症例数 (%)	オッズ比 (95%信頼区間) OR(95%CI)
計		258	64 (24.81)	--
eGFR <sub>cys</sub> <sup>*1</sup> [mL/分/1.73 m <sup>2</sup> ] (血清シスタチン C での算出)	30 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> 未満	22 (8.53)	10 (45.45)	reference
	30 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> 以上 60 mL/ 分/1.73 m <sup>2</sup> 以下	79 (30.62)	18 (22.78)	0.354(0.132 - 0.953)
	60 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> 超	26 (10.08)	3 (11.54)	0.157(0.036 - 0.679)
	不明 <sup>*3</sup>	131 (50.78)	33 (25.19)	
尿蛋白/Cr 比 <sup>*1</sup> [g/gCr]	0.55 g/gCr 未満	146 (56.59)	29 (19.86)	reference
	0.55 g/gCr 以上	19 (7.36)	10 (52.63)	4.483(1.669 - 12.041)
	不明 <sup>*3</sup>	93 (36.05)	25 (26.88)	
特定の併用薬剤	無	52 (20.16)	12 (23.08)	reference
	有	206 (79.84)	52 (25.24)	1.126(0.549 - 2.307)
代謝拮抗薬併用	無	23 (8.91)	7 (30.43)	reference
	有	235 (91.09)	57 (24.26)	0.732(0.287 - 1.868)
免疫抑制剤併用	無	1 (0.39)	0 (0.00)	reference
	有	257 (99.61)	64 (24.90)	--
CNI 減量 <sup>*2</sup>	なし	152 (58.91)	37 (24.34)	reference
	あり	100 (38.76)	25 (25.00)	1.036(0.577 - 1.860)
	不明 <sup>*3</sup>	6 (2.33)	2 (33.33)	

\*1：本剤投与開始時

\*2：CNI 減量の定義は、全評価時期に対し 2 回以上開始時より 30%以上の減量が行われた症例とした

\*3：網掛けのあるカテゴリを用いた検定は実施しなかった

**Table 3-38 予測因子別の腎機能低下症例数及びオッズ比-国際的な推定式を用いた eGFR (MDRD)- (腎機能低下率が 25 パーセンタイル点の値未満)**

予測因子	カテゴリ	症例数 (%)	腎機能低下 症例数 (%)	オッズ比 (95%信頼区間) OR(95%CI)
計		258	64 (24.81)	--
患者年齢 1 [歳]	65 歳未満	205 (79.46)	55 (26.83)	reference
	65 歳以上	53 (20.54)	9 (16.98)	0.558(0.256 - 1.218)
患者年齢 2 [歳]	50 歳未満	123 (47.67)	39 (31.71)	reference
	50 歳以上 65 歳未満	82 (31.78)	16 (19.51)	0.522(0.268 - 1.016)
	65 歳以上	53 (20.54)	9 (16.98)	0.441(0.196 - 0.992)
ドナー年齢 [歳]	50 歳未満	64 (24.81)	13 (20.31)	reference
	50 歳以上 65 歳未満	116 (44.96)	24 (20.69)	1.023(0.480 - 2.181)
	65 歳以上	54 (20.93)	21 (38.89)	2.497(1.101 - 5.661)
	不明 <sup>*3</sup>	24 (9.30)	6 (25.00)	
移植後経過期間	6 ヶ月以上 1 年未満	48 (18.60)	11 (22.92)	reference
	1 年以上 5 年未満	72 (27.91)	20 (27.78)	1.294(0.554 - 3.021)
	5 年以上 10 年未満	85 (32.95)	18 (21.18)	0.904(0.386 - 2.116)

予測因子	カテゴリ	症例数 (%)	腎機能低下 症例数 (%)	オッズ比 (95%信頼区間) OR(95%CI)
	計	258	64 (24.81)	--
HLA 適合度 (HLA-mismatch 数)	10 年以上	53 (20.54)	15 (28.30)	1.328(0.540 - 3.266)
	3 未満	77 (29.84)	19 (24.68)	reference
	3 以上	130 (50.39)	29 (22.31)	0.876(0.452 - 1.700)
	不明*3	51 (19.77)	16 (31.37)	
移植時免疫学的リスク	High-risk	61 (23.64)	11 (18.03)	reference
	Normal-risk	192 (74.42)	50 (26.04)	1.600(0.773 - 3.313)
	不明*3	5 (1.94)	3 (60.00)	
免疫抑制剤を 変更する理由	腎機能悪化	80 (31.01)	22 (27.50)	reference
	悪性腫瘍関連	35 (13.57)	5 (14.29)	0.439(0.151 - 1.276)
	心血管イベント関連	4 (1.55)	2 (50.00)	2.636(0.350 - 19.883)
	動脈硬化	29 (11.24)	7 (24.14)	0.839(0.314 - 2.239)
	サイトメガロウイルス感染	11 (4.26)	4 (36.36)	1.506(0.401 - 5.656)
	代謝拮抗薬有害事象	3 (1.16)	0 (0.00)	--
	MMF 有害事象症例	11 (4.26)	3 (27.27)	0.989(0.240 - 4.069)
上記に該当なし	85 (32.95)	21 (24.71)	0.865(0.431 - 1.734)	
eGFR*1 [mL/分/1.73 m <sup>2</sup> ] (日本人の推定式)	30 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> 未満	50 (19.38)	19 (38.00)	reference
	30 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> 以上 60 mL/ 分/1.73 m <sup>2</sup> 以下	160 (62.02)	37 (23.13)	0.491(0.249 - 0.968)
	60 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> 超	48 (18.60)	8 (16.67)	0.326(0.126 - 0.844)
	不明*3	0 (0.00)	-	
eGFR(MDRD)*1 [mL/分/1.73 m <sup>2</sup> ] (国際的な推定式)	30 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> 未満	23 (8.91)	12 (52.17)	reference
	30 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> 以上 60 mL/ 分/1.73 m <sup>2</sup> 以下	119 (46.12)	36 (30.25)	0.398(0.161 - 0.985)
	60 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> 超	116 (44.96)	16 (13.79)	0.147(0.055 - 0.388)
	不明*3	0 (0.00)	-	
eGFRcys*1 [mL/分/1.73 m <sup>2</sup> ] (血清シスタチン C で の算出)	30 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> 未満	22 (8.53)	10 (45.45)	reference
	30 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> 以上 60 mL/ 分/1.73 m <sup>2</sup> 以下	79 (30.62)	18 (22.78)	0.354(0.132 - 0.953)
	60 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> 超	26 (10.08)	3 (11.54)	0.157(0.036 - 0.679)
	不明*3	131 (50.78)	33 (25.19)	
尿蛋白/Cr 比*1 [g/gCr]	0.55 g/gCr 未満	146 (56.59)	29 (19.86)	reference
	0.55 g/gCr 以上	19 (7.36)	10 (52.63)	4.483(1.669 - 12.041)
	不明*3	93 (36.05)	25 (26.88)	
特定の併用薬剤	無	52 (20.16)	12 (23.08)	reference
	有	206 (79.84)	52 (25.24)	1.126(0.549 - 2.307)
代謝拮抗薬併用	無	23 (8.91)	7 (30.43)	reference
	有	235 (91.09)	57 (24.26)	0.732(0.287 - 1.868)
免疫抑制剤併用	無	1 (0.39)	0 (0.00)	reference
	有	257 (99.61)	64 (24.90)	--

予測因子	カテゴリ	症例数 (%)	腎機能低下症例数 (%)	オッズ比 (95%信頼区間) OR(95%CI)
計		258	64 (24.81)	--
CNI減量*2	なし	152 (58.91)	37 (24.34)	reference
	あり	100 (38.76)	25 (25.00)	1.036(0.577 - 1.860)
	不明*3	6 (2.33)	2 (33.33)	

\*1：本剤投与開始時

\*2：CNI減量の定義は、全評価時期に対し2回以上開始時より30%以上の減量が行われた症例とした

\*3：網掛けのあるカテゴリを用いた検定は実施しなかった

**Table 3-39 予測因子別の腎機能低下症例数及びオッズ比-血清シスタチンCで算出した eGFRcys- (腎機能低下率が25パーセントイル点の値未満)**

予測因子	カテゴリ	症例数 (%)	腎機能低下症例数 (%)	オッズ比 (95%信頼区間) OR(95%CI)
計		93	23 (24.73)	--
患者年齢 1 [歳]	65歳未満	72 (77.42)	18 (25.00)	reference
	65歳以上	21 (22.58)	5 (23.81)	0.938(0.301 - 2.923)
患者年齢 2 [歳]	50歳未満	47 (50.54)	13 (27.66)	reference
	50歳以上 65歳未満	25 (26.88)	5 (20.00)	0.654(0.203 - 2.107)
	65歳以上	21 (22.58)	5 (23.81)	0.817(0.249 - 2.687)
ドナー年齢 [歳]	50歳未満	23 (24.73)	4 (17.39)	reference
	50歳以上 65歳未満	42 (45.16)	10 (23.81)	1.484(0.408 - 5.398)
	65歳以上	17 (18.28)	6 (35.29)	2.591(0.598 - 11.234)
	不明*3	11 (11.83)	3 (27.27)	
移植後経過期間	6ヵ月以上 1年未満	12 (12.90)	5 (41.67)	reference
	1年以上 5年未満	33 (35.48)	8 (24.24)	0.448(0.111 - 1.811)
	5年以上 10年未満	28 (30.11)	7 (25.00)	0.467(0.112 - 1.953)
	10年以上	20 (21.51)	3 (15.00)	0.247(0.046 - 1.326)
HLA 適合度 (HLA-mismatch 数)	3未満	27 (29.03)	8 (29.63)	reference
	3以上	39 (41.94)	10 (25.64)	0.819(0.274 - 2.448)
	不明*3	27 (29.03)	5 (18.52)	
移植時免疫学的リスク	High-risk	23 (24.73)	7 (30.43)	reference
	Normal-risk	68 (73.12)	15 (22.06)	0.647(0.225 - 1.862)
	不明*3	2 (2.15)	1 (50.00)	
免疫抑制剤を変更する理由 (本剤の使用理由)	腎機能悪化	30 (32.26)	6 (20.00)	reference
	悪性腫瘍関連	19 (20.43)	3 (15.79)	0.750(0.163 - 3.441)
	心血管イベント関連	2 (2.15)	1 (50.00)	4.000(0.217 - 73.618)
	動脈硬化	16 (17.20)	4 (25.00)	1.333(0.315 - 5.642)
	サイトメガロウイルス感染	4 (4.30)	2 (50.00)	4.000(0.464 - 34.493)
	代謝拮抗薬有害事象	2 (2.15)	0 (0.00)	--
MMF 有害事象症例	5 (5.38)	2 (40.00)	2.667(0.361 - 19.712)	



予測因子	カテゴリ	症例数 (%)	腎機能低下 症例数 (%)	オッズ比 (95%信頼区間) OR(95%CI)
計		93	23 (24.73)	--
上記に該当なし		15 (16.13)	5 (33.33)	2.000(0.494 - 8.089)
eGFR* <sup>1</sup> [mL/分/1.73 m <sup>2</sup> ] (日本人の推定式)	30 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> 未満	20 (21.51)	8 (40.00)	reference
	30 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> 以上 60 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> 以下	63 (67.74)	14 (22.22)	0.429(0.146 - 1.254)
	60 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> 超	10 (10.75)	1 (10.00)	0.167(0.018 - 1.584)
	不明* <sup>3</sup>	0 (0.00)	-	
eGFR(MDRD)* <sup>1</sup> [mL/分/1.73 m <sup>2</sup> ] (国際的な推定式)	30 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> 未満	8 (8.60)	5 (62.50)	reference
	30 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> 以上 60 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> 以下	45 (48.39)	13 (28.89)	0.244(0.051 - 1.172)
	60 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> 超	40 (43.01)	5 (12.50)	0.086(0.015 - 0.474)
	不明* <sup>3</sup>	0 (0.00)	-	
eGFR <sub>creys</sub> * <sup>1</sup> [mL/分/1.73 m <sup>2</sup> ] (血清シスタチン C で の算出)	30 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> 未満	14 (15.05)	5 (35.71)	reference
	30 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> 以上 60 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> 以下	60 (64.52)	16 (26.67)	0.655(0.191 - 2.248)
	60 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> 超	19 (20.43)	2 (10.53)	0.212(0.034 - 1.318)
	不明	0 (0.00)	-	
尿蛋白/Cr 比* <sup>1</sup> [g/gCr]	0.55 g/gCr 未満	66 (70.97)	15 (22.73)	reference
	0.55 g/gCr 以上	6 (6.45)	0 (0.00)	--
	不明* <sup>3</sup>	21 (22.58)	8 (38.10)	
特定の併用薬剤	無	15 (16.13)	4 (26.67)	reference
	有	78 (83.87)	19 (24.36)	0.886(0.252 - 3.109)
代謝拮抗薬併用	無	9 (9.68)	2 (22.22)	reference
	有	84 (90.32)	21 (25.00)	1.167(0.225 - 6.058)
免疫抑制剤併用	無	0 (0.00)	-	reference
	有	93 (100.00)	23 (24.73)	--
CNI 減量* <sup>2</sup>	なし	52 (55.91)	13 (25.00)	reference
	あり	41 (44.09)	10 (24.39)	0.968(0.374 - 2.502)
	不明* <sup>3</sup>	0 (0.00)	-	

\*1：本剤投与開始時

\*2：CNI 減量の定義は、全評価時期に対し 2 回以上開始時より 30%以上の減量が行われた症例とした

\*3：網掛けのあるカテゴリを用いた検定は実施しなかった

### 3.7.3.4.2 予測因子別の腎機能低下症例数及びオッズ比（腎機能低下：腎機能低下率 0%未満）

腎機能低下の判定基準を、最終時の腎機能低下率が 0%未満の症例としたときの、日本人の推定式、国際的な推定式及び血清シスタチン C で算出した GFR 値を用いた予測因子別の腎機能低下症例数及びオッズ比をそれぞれ [Table 3-40](#)、[Table 3-41](#) 及び [Table 3-42](#) に示す。

安全性解析対象症例で本剤投与開始時及び投与開始後に eGFR 値が得られた症例 258 名のうち、腎機能低下症例数は、143 名 (55.43%) であった。

eGFR 値（日本人の推定式）を用いたオッズ比で、信頼区間が 1 を含まなかったのは以下の 2 因子であり、本剤投与後の腎機能低下に影響を及ぼす可能性がある。

- 患者年齢 2：50 歳未満/50 歳以上 65 歳未満/65 歳以上  
65 歳以上の症例では、50 歳未満の症例に対し、有意に腎機能が低下した症例の割合が低かった。
- ドナー年齢  
65 歳以上のドナーから移植腎の提供を受けた症例では、50 歳未満のドナーから移植腎の提供を受けた症例に対し、有意に腎機能が低下した症例の割合が高かった。

eGFR 値（国際的な推定式）を用いたオッズ比で、信頼区間が 1 を含まなかったのは以下の 2 因子であり、本剤投与後の腎機能低下に影響を及ぼす可能性がある。

- 患者年齢 2：50 歳未満/50 歳以上 65 歳未満/65 歳以上  
65 歳以上の症例では、50 歳未満の症例に対し、有意に腎機能が低下した症例の割合が低かった。
- ドナー年齢  
65 歳以上のドナーから移植腎の提供を受けた症例では、50 歳未満のドナーから移植腎の提供を受けた症例に対し、有意に腎機能が低下した症例の割合が高かった。

GFR 値（血清シスタチン C による算出）を用いたオッズ比で信頼区間が 1 を含まなかった項目はなかった。

3.7.3.4.1 予測因子別の腎機能低下症例数及びオッズ比（腎機能低下率が 25 パーセントイル点値未満）の結果同様に、患者年齢 2 及びドナー年齢では、有意に腎機能の低下率が高かったカテゴリ集団では開始時の腎機能が低下していた可能性が考えられる。本項目では有意差を認めなかったが、本剤投与開始時の腎機能が低下しているほど本剤投与開始後に腎機能が低下する症例の割合は高くなっており、投与開始時の腎機能が低下している患者では、投与開始時に低下していない患者よりも、本剤投与後の腎機能の低下がより進行することが示唆された。

**Table 3-40 予測因子別の腎機能低下症例数及びオッズ比-日本人の推定式を用いた eGFR-（腎機能低下率が 0%未満の症例）**

予測因子	カテゴリ	症例数 (%)	腎機能低下症例数 (%)	オッズ比 (95%信頼区間) OR(95%CI)
	計	258	143 (55.43)	--
患者年齢 1 [歳]	65 歳未満	205 (79.46)	120 (58.54)	reference 0.543(0.295 - 1.000)
	65 歳以上	53 (20.54)	23 (43.40)	
患者年齢 2	50 歳未満	123 (47.67)	75 (60.98)	reference

予測因子	カテゴリ	症例数 (%)	腎機能低下 症例数 (%)	オッズ比 (95%信頼区間) OR(95%CI)
	計	258	143 (55.43)	--
[歳]	50歳以上 65歳未満	82 (31.78)	45 (54.88)	0.778(0.442 - 1.371)
	65歳以上	53 (20.54)	23 (43.40)	0.491(0.255 - 0.943)
ドナー年齢 [歳]	50歳未満	64 (24.81)	28 (43.75)	reference
	50歳以上 65歳未満	116 (44.96)	67 (57.76)	1.758(0.949 - 3.255)
	65歳以上	54 (20.93)	34 (62.96)	2.186(1.042 - 4.585)
	不明 <sup>*3</sup>	24 (9.30)	14 (58.33)	
移植後経過期間	6ヵ月以上 1年未満	48 (18.60)	25 (52.08)	reference
	1年以上 5年未満	72 (27.91)	36 (50.00)	0.920(0.443 - 1.911)
	5年以上 10年未満	85 (32.95)	48 (56.47)	1.194(0.587 - 2.428)
	10年以上	53 (20.54)	34 (64.15)	1.646(0.742 - 3.654)
HLA 適合度 (HLA-mismatch 数)	3未満	77 (29.84)	41 (53.25)	reference
	3以上	130 (50.39)	69 (53.08)	0.993(0.565 - 1.747)
	不明 <sup>*3</sup>	51 (19.77)	33 (64.71)	
移植時免疫学的リスク	High-risk	61 (23.64)	30 (49.18)	reference
	Normal-risk	192 (74.42)	109 (56.77)	1.357(0.762 - 2.418)
	不明 <sup>*3</sup>	5 (1.94)	4 (80.00)	
免疫抑制剤を変更する 理由 (本剤の使用理 由)	腎機能悪化	80 (31.01)	43 (53.75)	reference
	悪性腫瘍関連	35 (13.57)	20 (57.14)	1.147(0.515 - 2.555)
	心血管イベント関連	4 (1.55)	3 (75.00)	2.581(0.257 - 25.888)
	動脈硬化	29 (11.24)	16 (55.17)	1.059(0.451 - 2.487)
	サイトメガロウイルス感染	11 (4.26)	6 (54.55)	1.033(0.291 - 3.661)
	代謝拮抗薬有害事象	3 (1.16)	0 (0.00)	--
	MMF 有害事象症例	11 (4.26)	4 (36.36)	0.492(0.133 - 1.813)
上記に該当なし	85 (32.95)	51 (60.00)	1.291(0.696 - 2.394)	
eGFR <sup>*1</sup> [mL/分/1.73 m <sup>2</sup> ] (日本人の推定式)	30 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> 未満	50 (19.38)	32 (64.00)	reference
	30 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> 以上 60 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> 以下	160 (62.02)	87 (54.38)	0.670(0.348 - 1.292)
	60 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> 超	48 (18.60)	24 (50.00)	0.563(0.251 - 1.263)
	不明 <sup>*3</sup>	0 (0.00)	-	
eGFR(MDRD) <sup>*1</sup> [mL/分/1.73 m <sup>2</sup> ] (国際的な推定式)	30 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> 未満	23 (8.91)	14 (60.87)	reference
	30 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> 以上 60 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> 以下	119 (46.12)	71 (59.66)	0.951(0.381 - 2.372)
	60 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> 超	116 (44.96)	58 (50.00)	0.643(0.258 - 1.602)
	不明 <sup>*3</sup>	0 (0.00)	-	
eGFR <sub>cys</sub> <sup>*1</sup> [mL/分/1.73 m <sup>2</sup> ] (血清シスタチン C で の算出)	30 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> 未満	22 (8.53)	13 (59.09)	reference
	30 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> 以上 60 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> 以下	79 (30.62)	44 (55.70)	0.870(0.334 - 2.270)
	60 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> 超	26 (10.08)	12 (46.15)	0.593(0.188 - 1.869)
	不明 <sup>*3</sup>	131 (50.78)	74 (56.49)	

予測因子	カテゴリ	症例数 (%)	腎機能低下 症例数 (%)	オッズ比 (95%信頼区間) OR(95%CI)
計		258	143 (55.43)	--
尿蛋白/Cr比*1 [g/gCr]	0.55 g/gCr未満	146 (56.59)	75 (51.37)	reference
	0.55 g/gCr以上	19 (7.36)	13 (68.42)	2.051(0.739 - 5.689)
	不明*3	93 (36.05)	55 (59.14)	
特定の併用薬剤	無	52 (20.16)	23 (44.23)	reference
	有	206 (79.84)	120 (58.25)	1.759(0.953 - 3.249)
代謝拮抗薬併	無	23 (8.91)	12 (52.17)	reference
	有	235 (91.09)	131 (55.74)	1.155(0.490 - 2.722)
免疫抑制剤併用	無	1 (0.39)	0 (0.00)	reference
	有	257 (99.61)	143 (55.64)	--
CNI減量*2	なし	152 (58.91)	87 (57.24)	reference
	あり	100 (38.76)	53 (53.00)	0.843(0.507 - 1.399)
	不明*3	6 (2.33)	3 (50.00)	

\*1：本剤投与開始時

\*2：CNI減量の定義は、全評価時期に対し2回以上開始時より30%以上の減量が行われた症例とした

\*3：網掛けのあるカテゴリを用いた検定は実施しなかった

**Table 3-41 予測因子別の腎機能低下症例数及びオッズ比-国際的な推定式を用いた eGFR (MDRD)- (腎機能低下率が0%未満の症例)**

予測因子	カテゴリ	症例数 (%)	腎機能低下 症例数 (%)	オッズ比 (95%信頼 区間) OR(95%CI)
計		258	143 (55.43)	--
患者年齢 1 [歳]	65歳未満	205 (79.46)	120 (58.54)	reference
	65歳以上	53 (20.54)	23 (43.40)	0.543(0.295 - 1.000)
患者年齢 2 [歳]	50歳未満	123 (47.67)	75 (60.98)	reference
	50歳以上 65歳未満	82 (31.78)	45 (54.88)	0.778(0.442 - 1.371)
	65歳以上	53 (20.54)	23 (43.40)	0.491(0.255 - 0.943)
ドナー年齢 [歳]	50歳未満	64 (24.81)	28 (43.75)	reference
	50歳以上 65歳未満	116 (44.96)	67 (57.76)	1.758(0.949 - 3.255)
	65歳以上	54 (20.93)	34 (62.96)	2.186(1.042 - 4.585)
	不明*3	24 (9.30)	14 (58.33)	
移植後経過期間	6ヵ月以上 1年未満	48 (18.60)	25 (52.08)	reference
	1年以上 5年未満	72 (27.91)	36 (50.00)	0.920(0.443 - 1.911)
	5年以上 10年未満	85 (32.95)	48 (56.47)	1.194(0.587 - 2.428)
	10年以上	53 (20.54)	34 (64.15)	1.646(0.742 - 3.654)
HLA適合度 (HLA-mismatch数)	3未満	77 (29.84)	41 (53.25)	reference
	3以上	130 (50.39)	69 (53.08)	0.993(0.565 - 1.747)
	不明	51 (19.77)	33 (64.71)	
	High-risk	61 (23.64)	30 (49.18)	reference

予測因子	カテゴリ	症例数 (%)	腎機能低下 症例数 (%)	オッズ比 (95%信頼 区間) OR(95%CI)
	計	258	143 (55.43)	--
移植時免疫学的リスク	Normal-risk	192 (74.42)	109 (56.77)	1.357(0.762 - 2.418)
	不明*3	5 (1.94)	4 (80.00)	
免疫抑制剤を変更する 理由 (本剤の使用理 由)	腎機能悪化	80 (31.01)	43 (53.75)	reference
	悪性腫瘍関連	35 (13.57)	20 (57.14)	1.147(0.515 - 2.555)
	心血管イベント関連	4 (1.55)	3 (75.00)	2.581(0.257 - 25.888)
	動脈硬化	29 (11.24)	16 (55.17)	1.059(0.451 - 2.487)
	サイトメガロウイルス感染	11 (4.26)	6 (54.55)	1.033(0.291 - 3.661)
	代謝拮抗薬有害事象	3 (1.16)	0 (0.00)	--
	MMF 有害事象症例	11 (4.26)	4 (36.36)	0.492(0.133 - 1.813)
	上記に該当なし	85 (32.95)	51 (60.00)	1.291(0.696 - 2.394)
eGFR*1 [mL/分/1.73 m <sup>2</sup> ] (日本人の推定式)	30 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> 未満	50 (19.38)	32 (64.00)	reference
	30 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> 以上 60 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> 以下	160 (62.02)	87 (54.38)	0.670(0.348 - 1.292)
	60 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> 超	48 (18.60)	24 (50.00)	0.563(0.251 - 1.263)
	不明*3	0 (0.00)	-	
eGFR(MDRD)*1 [mL/分/1.73 m <sup>2</sup> ] (国際的な推定式)	30 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> 未満	23 (8.91)	14 (60.87)	reference
	30 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> 以上 60 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> 以下	119 (46.12)	71 (59.66)	0.951(0.381 - 2.372)
	60 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> 超	116 (44.96)	58 (50.00)	0.643(0.258 - 1.602)
	不明*3	0 (0.00)	-	
eGFRcys*1 [mL/分/1.73 m <sup>2</sup> ] (血清シスタチン C で の算出)	30 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> 未満	22 (8.53)	13 (59.09)	reference
	30 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> 以上 60 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> 以下	79 (30.62)	44 (55.70)	0.870(0.334 - 2.270)
	60 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> 超	26 (10.08)	12 (46.15)	0.593(0.188 - 1.869)
	不明	131 (50.78)	74 (56.49)	
尿蛋白/Cr 比*1 [g/gCr]	0.55 g/gCr 未満	146 (56.59)	75 (51.37)	reference
	0.55 g/gCr 以上	19 (7.36)	13 (68.42)	2.051(0.739 - 5.689)
	不明*3	93 (36.05)	55 (59.14)	
特定の併用薬剤	無	52 (20.16)	23 (44.23)	reference
	有	206 (79.84)	120 (58.25)	1.759(0.953 - 3.249)
代謝拮抗薬併用	無	23 (8.91)	12 (52.17)	reference
	有	235 (91.09)	131 (55.74)	1.155(0.490 - 2.722)
免疫抑制剤併用	無	1 (0.39)	0 (0.00)	reference
	有	257 (99.61)	143 (55.64)	--
CNI 減量*2	なし	152 (58.91)	87 (57.24)	reference
	あり	100 (38.76)	53 (53.00)	0.843(0.507 - 1.399)
	不明*3	6 (2.33)	3 (50.00)	

\*1 : 本剤投与開始時

\*2 : CNI 減量の定義は、全評価時期に対し 2 回以上開始時より 30%以上の減量が行われた症例とした

\*3 : 網掛けのあるカテゴリを用いた検定は実施しなかった

**Table 3-42 予測因子別の腎機能低下症例数及びオッズ比-血清シスタチンCで算出した eGFRcys - (腎機能低下率が 0%未満の症例)**

予測因子	カテゴリ	症例数 (%)	腎機能低下症例数 (%)	オッズ比 (95%信頼区間) OR(95%CI)
計		93	71 (76.34)	--
患者年齢 1 [歳]	65 歳未満	72 (77.42)	56 (77.78)	reference
	65 歳以上	21 (22.58)	15 (71.43)	0.714(0.238 - 2.141)
患者年齢 2 [歳]	50 歳未満	47 (50.54)	38 (80.85)	reference
	50 歳以上 65 歳未満	25 (26.88)	18 (72.00)	0.609(0.196 - 1.896)
	65 歳以上	21 (22.58)	15 (71.43)	0.592(0.180 - 1.953)
ドナー年齢 [歳]	50 歳未満	23 (24.73)	15 (65.22)	reference
	50 歳以上 65 歳未満	42 (45.16)	33 (78.57)	1.956(0.631 - 6.061)
	65 歳以上	17 (18.28)	14 (82.35)	2.489(0.548 - 11.308)
	不明*3	11 (11.83)	9 (81.82)	
移植後経過期間	6 ヶ月以上 1 年未満	12 (12.90)	7 (58.33)	reference
	1 年以上 5 年未満	33 (35.48)	24 (72.73)	1.905(0.479 - 7.570)
	5 年以上 10 年未満	28 (30.11)	24 (85.71)	4.286(0.899 - 20.420)
	10 年以上	20 (21.51)	16 (80.00)	2.857(0.585 - 13.964)
HLA 適合度 (HLA-mismatch 数)	3 未満	27 (29.03)	21 (77.78)	reference
	3 以上	39 (41.94)	28 (71.79)	0.727(0.232 - 2.284)
	不明	27 (29.03)	22 (81.48)	
移植時免疫学的リスク	High-risk	23 (24.73)	19 (82.61)	reference
	Normal-risk	68 (73.12)	51 (75.00)	0.632(0.188 - 2.118)
	不明*3	2 (2.15)	1 (50.00)	
免疫抑制剤を変更する理由 (本剤の使用理由)	腎機能悪化	30 (32.26)	22 (73.33)	reference
	悪性腫瘍関連	19 (20.43)	17 (89.47)	3.090(0.580 - 16.477)
	心血管イベント関連	2 (2.15)	2 (100.00)	--
	動脈硬化	16 (17.20)	13 (81.25)	1.576(0.354 - 7.017)
	サイトメガロウイルス感染	4 (4.30)	3 (75.00)	1.091(0.099 - 12.067)
	代謝拮抗薬有害事象	2 (2.15)	0 (0.00)	--
	MMF 有害事象症例	5 (5.38)	5 (100.00)	--
	上記に該当なし	15 (16.13)	9 (60.00)	0.545(0.147 - 2.026)
eGFR*1 [mL/分/1.73 m <sup>2</sup> ] (日本人の推定式)	30 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> 未満	20 (21.51)	16 (80.00)	reference
	30 m 以上 60 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> 以下	63 (67.74)	49 (77.78)	0.875(0.252 - 3.043)
	60 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> 超	10 (10.75)	6 (60.00)	0.375(0.070 - 1.999)
	不明*3	0 (0.00)	-	
eGFR(MDRD)*1 [mL/分/1.73 m <sup>2</sup> ] (国際的な推定式)	30 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> 未満	8 (8.60)	5 (62.50)	reference
	30 以上 60 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> 以下	45 (48.39)	40 (88.89)	4.800(0.871 - 26.451)
	60 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> 超	40 (43.01)	26 (65.00)	1.114(0.231 - 5.366)
	不明*3	0 (0.00)	-	

予測因子	カテゴリ	症例数 (%)	腎機能低下 症例数 (%)	オッズ比 (95%信頼 区間) OR(95%CI)
	計	93	71 (76.34)	--
eGFR <sub>cys</sub> <sup>*1</sup> [mL/分/1.73 m <sup>2</sup> ] (血清シスタチンCで の算出)	30 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> 未満	14 (15.05)	9 (64.29)	reference
	30以上 60以下	60 (64.52)	49 (81.67)	2.475(0.692 - 8.846)
	60 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> 超	19 (20.43)	13 (68.42)	1.204(0.280 - 5.182)
	不明 <sup>*3</sup>	0 (0.00)	-	
尿蛋白/Cr比 <sup>*1</sup> [g/gCr]	0.55 g/gCr未満	66 (70.97)	50 (75.76)	reference
	0.55 g/gCr以上	6 (6.45)	4 (66.67)	0.640(0.107 - 3.826)
	不明 <sup>*3</sup>	21 (22.58)	17 (80.95)	
特定の併用薬剤	無	15 (16.13)	13 (86.67)	reference
	有	78 (83.87)	58 (74.36)	0.446(0.093 - 2.151)
代謝拮抗薬併用	無	9 (9.68)	6 (66.67)	reference
	有	84 (90.32)	65 (77.38)	1.711(0.390 - 7.493)
免疫抑制剤併用	無	0 (0.00)	-	reference
	有	93 (100.00)	71 (76.34)	--
CNI減量 <sup>*2</sup>	なし	52 (55.91)	42 (80.77)	reference
	あり	41 (44.09)	29 (70.73)	0.575(0.220 - 1.508)
	不明 <sup>*3</sup>	0 (0.00)	-	

\*1：本剤投与開始時

\*2：CNI減量の定義は、全評価時期に対し2回以上開始時より30%以上の減量が行われた症例とした

\*3：網掛けのあるカテゴリを用いた検定は実施しなかった

## 4 考察

### 4.1 調査結果及び結論

登録症例 263 名のすべてが調査票収集症例であり、全 263 名を安全性及び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 263 名において、性別の割合は男性が 61.98%で、年齢（平均±標準偏差）は 51.5±13.10 歳、ドナーの年齢（平均±標準偏差）は 55.8 ± 11.69 歳、本剤投与開始時の移植後経過期間（平均±標準偏差）は、75.7±63.17 カ月で、中央値 [最小値-最大値] は 65.7 [6.1-336.4] カ月であった。

安全性観察期間（平均値±標準偏差）は 644.3 ± 229.59 日、本剤実投与期間（平均値±標準偏差）は 613.2 ± 228.39 日であった。本剤 1 日平均投与量（平均値±標準偏差）は 1.3 ± 0.54 mg、中央値 [最小値-最大値] は 1.3 [0.48 - 3.48] mg であった。

#### 4.1.1 安全性

- 有害事象の発現割合は 60.46% (159/263 名) であった。

- 重篤な有害事象の発現割合は 15.97% (42 / 263 名) であった。
- 副作用発現割合は 49.43% (130 / 263 名) であった。
- SOC 別の主な副作用 (5%以上) は, 「胃腸障害」が 17.11% (45 / 263 名) で最も多く, 次いで「腎および尿路障害」が 11.79% (31 / 263 名), 「代謝および栄養障害」が 10.27% (27 / 263 名), 「一般・全身障害および投与部位の状態」が 7.60% (20 / 263 名), 「臨床検査」及び「感染症および寄生虫症」が各 7.22% (19 / 263 名) であった。
- PT 別の主な副作用 (1%以上) は, 「口内炎」が 15.97% (42 / 263 名) と最も多く, 次いで「蛋白尿」が 9.89% (26 / 263 名), 「高脂血症」が 5.32% (14 / 263 名), 「末梢性浮腫」が 3.80% (10 / 263 名), 「尿中アルブミン陽性」が 2.66% (7 / 263 名), 「脂質異常症」が 2.28% (6 / 263 名), 「腎機能障害」及び「尿中蛋白陽性」が各 1.90% (5 / 263 名), 「発疹」が 1.52% (4 / 263 名), 「上咽頭炎」, 「腎移植拒絶反応」, 「脂質代謝障害」及び「下痢」が 1.14% (3 / 263 名) であった。
- 安全性観察期間に死亡した症例は 2 名で, 死亡に至った有害事象はそれぞれ「腹膜転移 (胃癌)」と「くも膜下出血」であった。いずれも死亡に至った有害事象と本剤との因果関係は報告医師により否定された。
- 高齢者における安全性に特筆すべき問題点はなかった。なお, 小児及び妊婦の登録はなかった。

副作用発現割合 49.43% (130 / 263 名) は, 本剤の承認時の副作用発現割合<sup>\*</sup>95.1% (58 / 61 名) 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 (国内 A1202 試験) [12 ヶ月のデータ], エベロリムス 1.5 mg 群

新規移植患者を対象に実施した承認時の試験と異なり, 維持期腎移植患者を対象に実施した結果, 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, 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

- 効性観察期間を通して拒絶反応を認めなかった有効症例率は 93.16% (245 / 263 名), 拒絶反応の発現率は 6.84% (18 / 263 名) で, 移植腎の生着率は 95.82% (252 / 263 名), 生存率は 99.24% (261 / 263 名) であった。
- 高齢者における有効性に, 特筆すべき問題点はなかった。なお, 小児及び妊婦の登録はなかった。



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 名）、生着率は 100.0%（61/61 名）、生存率は 100.0%（61/61 名）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]，エベロリムス 1.5 mg 群

承認時の有効性データとは対象患者、評価項目の定義、観察期間等が異なるが、本剤を維持期腎移植患者に長期使用したときの有効性について、本調査のデータは承認時の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。

### 4.1.3 腎機能

- 安全性解析対象症例の投与開始時の腎機能は、eGFR（日本人の推定式）が 60 mL/分/1.73 m<sup>2</sup> 以下の腎機能が低下している患者が約 80%であり、そのうち、30 mL/分/1.73 m<sup>2</sup> 未満の高度に腎機能が低下している患者は約 20%の割合であった。
- 本剤投与後の腎機能(eGFR)の推移は、平均値では観察期間を通して著しい低下はなく、投与開始時の値を本剤投与 2 年後または最終時まで概ね維持したが、投与開始時から最終投与時までの腎機能の変化率は観察期間を通して緩やかに低下した。
- 腎機能の変化率を用いて、本剤投与後の腎機能低下に影響を及ぼす因子を探索した結果、投与開始時の腎機能が低下している患者では、本剤投与後に腎機能が低下した症例の割合が高く、投与開始時に腎機能が低下していない患者と比べて、本剤投与後に腎機能がより低下することが示唆された。

## 4.2 調査方法等の限界

本調査は、比較対照群を設定しない観察研究であって、本剤に曝露していない患者についての情報を収集しない。このため、得られた結果が本剤への曝露による効果か否かについて明らかにすることが困難である。

## 4.3 結果の解釈

本調査では、4.2 に記載した調査方法等の限界はあるが、いずれも使用実態下の調査では発生し得る内容であり、本調査の結果は使用実態下での本剤の安全性、有効性及び腎機能の評価を反映していると考えられた。

## 4.4 一般化可能性

本調査の結果と比較できるような疫学調査や他の調査が無いため、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及できない。

## 5 結論

本調査の結果から、移植後の維持期成人患者に対する本剤の安全性及び有効性に関して、新たな問題は認められなかった。これまでに同定された本剤のリスク・ベネフィットを患者ごとに検討し、本剤の治療を開始することが肝要であると考ええる。