

市販直後調査
2019年9月～2020年3月

2019年9月作成(第2版)

日本標準商品分類番号

87391

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領 2018 に準拠して作成

肝類洞閉塞症候群治療剤

デファイテリオ[®] 静注200mg

Defitelio[®] Injection

剤形	水性注射液
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1バイアル中デフィブロチドナトリウム 200mg 含有
一般名	和名：デフィブロチドナトリウム（JAN） 洋名：Defibrotide Sodium（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2019年6月18日 薬価基準収載年月日：2019年9月4日 販売開始年月日：2019年9月4日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：日本新薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	日本新薬株式会社 製品情報担当 TEL 0120-321-372 FAX 075-321-9061 医療関係者向けホームページ http://www.nippon-shinyaku.co.jp/medicine/product/product_index.html

本IFは2019年6月作成の添付文書の記載に基づき作成した。最新の添付文書情報は、
医薬品医療機器情報提供ホームページ <http://www.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

I F利用の手引きの概要 — 日本病院薬剤師会 —

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MRと略す）等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、I Fと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会がI Fの位置付け、I F記載様式、I F記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がI F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領 2008以降、I Fは紙媒体の冊子としての提供方式からPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加したI Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI Fは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDAと略す）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されて入手可能となっている。日病薬では、2008年より新医薬品のI Fの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のI Fが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

この度、2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、新たに日病薬医薬情報委員会が記載要領を改め、「I F記載要領 2018」として公表された。

2. I Fとは

I Fは「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

I Fに記載する項目及び配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠する。ただし、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（以下、薬機法と略す）に基づく承認事項を逸脱するもの、製薬企業の機密等に関わるもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はI Fの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたI Fは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

I Fの提供は、電子媒体を基本とし、必要に応じて薬剤師が印刷して使用する。製薬企業での製本は必須ではない。

3. I Fの利用にあたって

電子媒体のI Fについては、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってI Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、I Fの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、I Fが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

I Fを薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。しかし、薬機法の広告規制や医療用医薬品プロモーションコード等により、製薬企業が提供できる情報の範囲には自ずと限界がある。I Fは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。（2018年10月改訂）

目 次

I. 概要に関する項目	2. 効能又は効果に関連する注意.....9
1. 開発の経緯.....1	3. 用法及び用量.....9
2. 製品の治療学的特性.....1	4. 用法及び用量に関連する注意.....9
3. 製品の製剤学的特性.....1	5. 臨床成績.....10
4. 適正使用に関して周知すべき特性.....2	
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項.....2	VI. 薬効薬理に関する項目
6. RMP の概要.....2	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群25
	2. 薬理作用.....25
II. 名称に関する項目	
1. 販売名.....3	VII. 薬物動態に関する項目
2. 一般名.....3	1. 血中濃度の推移.....28
3. 構造式又は示性式.....3	2. 薬物速度論的パラメータ.....29
4. 分子式及び分子量.....3	3. 母集団（ポピュレーション）解析.....29
5. 化学名（命名法）又は本質.....3	4. 吸収.....30
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....3	5. 分布.....30
	6. 代謝.....30
III. 有効成分に関する項目	7. 排泄.....31
1. 物理化学的性質.....4	8. トランスポーターに関する情報.....31
2. 有効成分の各種条件下における安定性.....5	9. 透析等による除去率.....31
3. 有効成分の確認試験法、定量法.....5	10. 特定の背景を有する患者.....32
	11. その他.....32
IV. 製剤に関する項目	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目
1. 剤形.....6	1. 警告内容とその理由.....33
2. 製剤の組成.....6	2. 禁忌内容とその理由.....33
3. 添付溶解液の組成及び容量.....6	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由33
4. 力価.....6	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由33
5. 混入する可能性のある夾雑物.....6	5. 重要な基本的注意とその理由.....34
6. 製剤の各種条件下における安定性.....7	6. 特定の背景を有する患者に関する注意.....34
7. 調製法及び溶解後の安定性.....7	7. 相互作用.....36
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）.....7	8. 副作用.....37
9. 溶出性.....7	9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....39
10. 容器・包装.....7	10. 過量投与.....39
11. 別途提供される資材類.....8	11. 適用上の注意.....39
12. その他.....8	
V. 治療に関する項目	
1. 効能又は効果.....9	

12. その他の注意.....	40
-----------------	----

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	41
2. 毒性試験	41

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	45
2. 有効期間	45
3. 包装状態での貯法.....	45
4. 取扱い上の注意	45
5. 患者向け資材	45
6. 同一成分・同効薬.....	45
7. 国際誕生年月日	45
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準 収載年月日、販売開始年月日	45
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加 等の年月日及びその内容	45
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びそ の内容	45
11. 再審査期間	45
12. 投薬期間制限に関する情報	45
13. 各種コード	46
14. 保険給付上の注意	46

XI. 文献

1. 引用文献	47
2. その他の参考文献.....	47

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況.....	48
2. 海外における臨床支援情報	49

XIII. 備考

その他の関連資料	51
----------------	----

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

本剤は、デフィブロチドナトリウムを有効成分とする注射剤である。デフィブロチドナトリウムは、ブタ腸粘膜由来のポリデオキシリボヌクレオチドナトリウム（分子量：13,000～20,000）である。作用機序は明確でないものの、凝固・線溶系の各種因子に影響することで血管内皮細胞の保護に働くと推察される。

本剤は、2013年に欧州で、2016年に米国で、造血幹細胞移植（HSCT）後の多臓器不全を伴う重症の肝類洞閉塞症候群（sinusoidal obstruction syndrome：SOS）の治療剤として承認され、Jazz Pharmaceuticals社により今日までに日本を除く世界35ヵ国で販売されている。

本邦では、日本造血細胞移植学会により本剤の開発要望書が提出され、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議において、本剤の医療上の必要性は高いと判断され、2017年8月に厚生労働省から開発要請を受けた。また、本剤は2019年5月に「希少疾病用医薬品」の指定を受け、2019年6月に「肝類洞閉塞症候群（肝中心静脈閉塞症）」を効能・効果として承認された。

2. 製品の治療学的特性

- 凝固・線溶系の各種因子に影響を及ぼすことで、血管内皮細胞保護作用などを有すると考えられる¹⁾。
- 本剤は国内で唯一SOS治療剤として承認された医薬品である。欧米では唯一のSOS治療剤としてガイドライン等^{2,3)}で推奨され、第一選択薬として使用されている。
- 海外HSCT後重症SOS患者では、HSCT後100日生存率並びにSOS及び多臓器不全の回復を指標としたHSCT後100日寛解率は、対照としたヒストリカルコントロール群と比較して本剤投与群で有意に改善された。また、本剤投与により、国内HSCT後SOS患者のHSCT後100日生存率は、国内調査の報告値を基に事前に設定した閾値を上回った。さらに、海外の化学療法/放射線照射後SOS患者において、本剤投与による有効性が示唆された（「V. 治療に関する項目」参照）。
- 本剤は、重症又は重症化するおそれのある肝類洞閉塞症候群の治療に使用すること。
- 本剤の投与は、1回6.25mg/kgを1日4回、2時間かけて静脈内投与する。21日間以上を目安として、肝類洞閉塞症候群の徴候及び症状が回復するまで継続するが、肝類洞閉塞症候群の徴候及び症状並びに本剤投与によるリスクを考慮して継続の可否を慎重に判断すること。
- 重大な副作用として、ショック、アナフィラキシー、出血及び低血圧が報告されている（「VIII. 8. 重大な副作用と初期症状」の項参照）。

3. 製品の製剤学的特性

- デフィブロチドナトリウムは水に溶けやすく、水性注射剤である（「III. 1. (2) 溶解性」の項参照）。
- 本剤は安定性試験の結果、光に対して安定であったことから、無色のガラス製バイアルを容器とした（「IV. 6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照）。
- 本剤は輸液に混合して静脈内投与でき、投与時には、5%ブドウ糖注射液又は注射用生理食塩液で希釈し、最終濃度は4～20mg/mLの範囲とする。微生物学的観点から、希釈後直ちに使用することとしているが、5%ブドウ糖注射液又は注射用生理食塩液で4～20mg/mLに調製した際に、15～25℃で72時間まで安定であることが確認されている。直ちに使用しない場合、原則2～8℃で24時間を超えないこととしている（「VIII. 1. 1. 適用上の注意」の項参照）。

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、 最適使用推進ガイドライン等	有 無	タイトル、参照先
医薬品リスク管理計画（RMP）	有	（「I. 6. RMPの概要」の項参照）
追加のリスク最小化活動として作成 されている資料	有	医療従事者向け資料：適正使用ガイド （「XIII. 備考」の項参照）
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

本剤は「肝類洞閉塞症候群（肝中心静脈閉塞症）」を予定効能・効果として2019年5月16日に厚生労働大臣により、希少疾病医薬品の指定（指定番号：（31薬）第435号）を受けている。

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

（1）承認条件

- 1) 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。（「I. 6. RMPの概要」の項参照）
- 2) 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

（2）流通・使用上の制限事項

承認条件としての全例調査の重要性、本調査の目的、調査対象、調査方法を説明し、契約を締結した後に本剤の納入を行う。（「V. 5.（6）治療的使用」の項参照）

6. RMPの概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
<ul style="list-style-type: none"> ・出血 ・ショック・アナフィラキシー ・低血圧 	（該当なし）	<ul style="list-style-type: none"> ・抗凝固薬、抗血小板薬との併用時の安全性
有効性に関する検討事項		
（該当なし）		

↓ 上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動 ・一般使用成績調査
有効性に関する調査・試験 （該当なし）

↓ 上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動 ・医療従事者向け資料（適正使用ガイド）の作成と提供

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

デファイテリオ®静注 200mg

(2) 洋名

Defitelio® Injection

(3) 名称の由来

Defibrotide に由来する。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

デフィブロチドナトリウム (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

Defibrotide Sodium (JAN)

Defibrotide (INN)

(3) ステム

不明

3. 構造式又は示性式

該当しない

4. 分子式及び分子量

該当しない

5. 化学名 (命名法) 又は本質

本質：ブタ腸粘膜由来のポリデオキシリボヌクレオチドナトリウム (分子量：13,000～20,000)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験成分記号：NS-73

CAS 登録番号：83712-60-1

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

性状：微黄白色～褐色の粉末

(2) 溶解性

1) 各種溶媒における溶解度

溶媒	日局による溶解性の表現
水	溶けやすい
エタノール(99.5)	極めて溶けにくい
メタノール	ほとんど溶けない
ジメチルスルホキシド	ほとんど溶けない
N,N-ジメチルホルムアミド	ほとんど溶けない

2) 各種 pH 溶媒に対する溶解度

該当資料なし

3) 遊離酸または塩基の溶解度

該当しない

(3) 吸湿性

25℃、相対湿度 60%、4 時間保存の条件下では、約 10%の水分増加が認められた。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

明確な融点を示さない。

(5) 酸塩基解離定数

該当しない

(6) 分配係数

該当しない

(7) その他の主な示性値

旋光度 ($[\alpha]_D^{20}$) : +40° 以上

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	温度/湿度	光	保存形態	保存期間	結果
長期 保存 試験	25°C±2°C/ 60%RH±5%RH	暗所	ポリエチレン二重袋/ 多層アルミニウム袋 ^{a)}	60 箇月	規格に適合した。
加速 試験	40°C±2°C/ 75%RH±5%RH	暗所	ポリエチレン二重袋/ 多層アルミニウム袋 ^{a)}	6 箇月	規格に適合した。
苛酷 試験 (光)	25°C±2°C/ 60%RH±5%RH	白色蛍光灯、 UVA ランプ	ガラス容器 (曝光) ガラス容器をアルミホイ ルで覆ったもの (遮光)	総照度 120 万 lux・hr 以上 総近紫外放射 エネルギー 200W・h/m ² 以上 となった期間	規格に適合した。

a) 二重の低密度ポリエチレン袋に入れ、ポリエチレンタイで閉じたものを、多層アルミニウム袋（内層：低密度ポリエチレン、中間層：アルミニウム、外層：ポリエステル）に入れヒートシールしたもの。

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：紫外可視吸光度測定法

赤外吸収スペクトル測定法 (ATR)

定量法：液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

1 バイアル (2.5mL) 中にデフィプロチドナトリウム 200mg を含有する水性注射液

(2) 製剤の外観及び性状

性状：淡黄色～褐色の澄明な液

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH：6.8～7.8

浸透圧比：0.67～1.29

(5) その他

本剤は無菌製剤である。

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

成分・含有量 (1 バイアル中)	内容量	2.5mL	
	有効成分	デフィプロチドナトリウム 200mg	
	添加剤	クエン酸ナトリウム水和物	25mg
		水酸化ナトリウム	適量
		塩酸	適量

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当しない

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	温度/湿度	光	保存形態	保存期間	結果
長期 保存 試験	25°C±2°C/ 60%RH±5%RH	暗所	ガラス製バイアル /ゴム栓 (倒置)	36 箇月	規格に適合した。
	30°C±2°C/ 75%RH±5%RH	暗所	ガラス製バイアル /ゴム栓 (倒置)	36 箇月	規格に適合した。
加速 試験	40°C±2°C/ 75%RH±5%RH	暗所	ガラス製バイアル /ゴム栓 (倒置)	6 箇月	規格に適合した。
苛酷 試験 (光)	25°C±2°C/ 60%RH±5%RH	白色蛍光灯 UVA ランプ	ガラス製バイアル /ゴム栓 (正置) (曝光)	白色蛍光灯： 13 日以上照射 UVA ランプ： 5 日以上照射	規格に適合した。
			ガラス製バイアル /ゴム栓をアルミホイル で覆ったもの (正置) (遮光)		

7. 調製法及び溶解後の安定性

調製法は「Ⅷ. 1 1. 適用上の注意」の項参照。

溶解後の安定性は、5%ブドウ糖注射液又は注射用生理食塩液で4~20mg/mLに調製した際に、15~25°Cで72時間まで化学的及び物理的に安定であることが確認されている。直ちに使用しない場合、原則2~8°Cで24時間を超えないこと。

容器・器具との適合性は下表の通りである。

容器と器具の適合性

	保存条件 (温度/湿度)、 保存期間	希釈液	
		5%ブドウ糖注射液	注射用生理食塩液
輸液バッグ (材質：ポリ塩化ビニル)	25°C±2°C/60±5%RH、 72 時間	濃度：4mg/mL 結果：規格に適合した。	濃度：4mg/mL 結果：規格に適合した。
ディスポーザブルシリンジ (材質：ポリプロピレン)	25°C±2°C/60±5%RH、 72 時間	濃度：20mg/mL 結果：規格に適合した。	濃度：20mg/mL 結果：規格に適合した。

8. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

該当資料なし

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

2.5mL×10 バイアル

(3) 予備容量
該当しない

(4) 容器の材質

一次包装

無色ガラスバイアル（日本薬局方一般試験法注射剤用ガラス容器試験法に適合）：ホウケイ酸
ガラス

ゴム栓：プロモブチルゴム

二次包装

フリップキャップ：アルミニウム及びプラスチック

紙箱：紙

11. 別途提供される資材類

特になし

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 効能又は効果
肝類洞閉塞症候群（肝中心静脈閉塞症）

<解説>

欧米の添付文書では、適応症は造血幹細胞移植（HSCT）後の多臓器不全を伴う重症の肝類洞閉塞症候群（SOS）に限定されているが、化学療法や放射線照射後に HSCT 実施を伴わずに発症する SOS や、重症 SOS 以外の SOS も適応に含めている。

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意
本剤は、重症又は重症化するおそれのある肝類洞閉塞症候群の治療に使用すること。

<解説>

欧米の添付文書では、適応症は重症 SOS に限定しているが、SOS は重症化すると致死率の高い重篤な疾患であり、国内外のガイドライン^{※1-4)}においても、重症以外の SOS にも治療介入が必要な患者が含まれていることが示されていることから、医療現場における診断や治療の現状及び臨床試験の結果を踏まえ、重症化するおそれのある患者も含めた SOS を適応とすべきと考えて設定した。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量
通常、デフィブロチドナトリウムとして 1 回 6.25mg/kg を 1 日 4 回、2 時間かけて静脈内投与する。

<解説>

本剤は、5%ブドウ糖注射液又は生理食塩液を用いて 4~20 倍希釈すること。

本剤は、独立したラインにて投与するものとし、5%ブドウ糖注射液又は生理食塩液以外の輸液や他の注射液等と同一ラインで投与しないことが望ましい。他剤と連続注入する場合には、本剤の投与前後にラインを 5%ブドウ糖注射液又は生理食塩液でフラッシュすることが望ましい。（「VIII. 1 1. 適用上の注意」の項を参照）

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

本剤 25 及び 40mg/kg/日の 2 用量を用いて実施した用量設定試験において、寛解率及び HSCT 後 100 日生存率で有意な群間差は認められなかった。安全性では有害事象発現率は両群で同程度であったが、副作用、重篤な副作用及び出血関連事象の発現率が、25mg/kg 群よりも 40mg/kg 群の方がわずかに高かった。この結果から本剤の推奨用量を 25mg/kg/日（6.25mg/kg を 1 日 4 回）とした。また、薬物動態解析により、本剤を 2 時間かけて単回静脈内投与したときの最高血漿中濃度（ C_{max} ）及び血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC）は概ね用量依存性が認められた。半減期は 2 時間未満と短く、蓄積性は認められなかったことから、本剤を 6 時間ごとに 2 時間かけて静脈内投与することとした。（「V. 5. (3) 用量反応探索試験」の項を参照）

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意
7.1 本剤は、原則 6 時間ごとに一定の速度で静脈内投与すること。
7.2 本剤の投与は、21 日間以上を目安として、肝類洞閉塞症候群の徴候及び症状が回復するまで継続するが、肝類洞閉塞症候群の徴候及び症状並びに本剤投与によるリスクを考慮して継続の可否を慎重に判断すること。[17.1.1、17.1.2 参照]

<解説>

本剤の半減期は2時間未満と短く、蓄積性は認められなかったことから、本剤を6時間ごとに一定の速度で静脈内投与することとした。本剤の投与は、本剤投与によるリスクを考慮した上で、SOSの徴候や症状が十分回復したと医師が判断するまで投与することとした。SOS患者を対象とした臨床試験における本剤の投与期間中央値は、SOSが回復するまで14日以上、約半数の患者はSOSが回復するまで21日以降も投与を継続したことから、目安として最低21日間の投与を推奨することとした。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

地域	フェーズ	試験番号	対象	試験目的	試験概要	資料区分
国内	第I相	FMU-DF-001	日本人健康成人男性 3 mg/kg 群 8 例 6.25 mg/kg 群 8 例 プラセボ群 4 例	健康成人男性における単回投与時の薬物動態、安全性及び薬力学	プラセボ対照 単盲検 医師主導治験	評価
	第II相	FMU-DF-002	HSCT 後 SOS 患者 19 例	SOS 患者に対する有効性、安全性及び薬物動態	オープンラベル 医師主導治験	評価
海外	第I相	IRI-151612	外国人健康成人男性 静脈内投与：3 例 経口投与：3 例	健康成人男性における ¹²⁵ I-デフィプロチドナトリウム単回投与時の排泄	オープンラベル	参考
		DF VOD-2012-03-PKRen	外国人末期腎不全患者 6 例	末期腎不全患者における薬物動態、安全性及び血液透析の影響	オープンラベル	評価
			重度腎障害又は末期腎不全患者 6 例 健康成人 6 例	重度腎障害又は末期腎不全患者及び健康成人における薬物動態及び安全性	オープンラベル	評価
	R09-1425	外国人健康成人 52 例	健康成人における QTc 間隔への影響、薬物動態及び安全性	ランダム化 プラセボ及び陽性対照 二重盲検（陽性対照は非盲検） 4 群 4 期クロスオーバー	評価	
	第II相	99-118	HSCT 後（多臓器不全を伴う）重症 SOS 患者 149 例	重症 SOS 患者に対する有効性及び安全性 薬力学 用量設定	ランダム化 オープンラベル 医師主導治験	評価
	第III相	2005-01	HSCT 後（多臓器不全を伴う）重症 SOS 患者 本剤投与群 102 例、ヒストリカルコントロール（HC）群 32 例	重症 SOS 患者に対する有効性及び安全性	オープンラベル HC 対照	評価
		2006-05	HSCT 後又は化学療法後 SOS 患者 1154 例	SOS 患者に対する有効性及び安全性	オープンラベル 拡大アクセス	評価
	その他	CIBMTR	HSCT 後（多臓器不全を伴う）重症 SOS 患者 本剤投与群 41 例、 本剤非投与群 55 例	重症 SOS 患者に対する有効性及び安全性	CIBMTR データベースを用いた評価	参考
海外/ 国内	その他	DF-CUP	HSCT 後又は化学療法/放射線療法後 SOS 患者 710 例 (うち日本人 10 例)	SOS 患者に対する有効性及び安全性	オープンラベル コンパッションエートユースプログラム	参考

(2) 臨床薬理試験

国内第 I 相：健康成人における単回投与試験 (FMU-DF-001) ²⁾

日本人健康成人男性に本剤を 2 時間かけて単回静脈内投与した際の血漿中デフィブロチド濃度は、6.25mg/kg 投与群 (8 例) では、静脈内投与終了時点で C_{max} に達した後速やかに減少し、投与開始後 3 時間 (投与終了後 1 時間) には全例が定量下限値 (10 μ g/mL) 未満となった。3mg/kg 投与群 (8 例) では、全例でいずれの測定時点においても、定量下限値未満であった。いずれの投与群でも忍容性は良好であった。

注意：本剤の肝類洞閉塞症候群 (肝中心静脈閉塞症) に対して承認されている用法・用量は、「通常、デフィブロチドナトリウムとして 1 回 6.25mg/kg を 1 日 4 回、2 時間かけて静脈内投与する。」である。

海外第 I 相：健康成人における QT/QTc 評価試験 (R09-1425) ³⁾

健康成人 52 例に本剤 6.25 及び 15mg/kg を単回静脈内投与した際の QT/QTc 間隔を評価した結果、プラセボと比較して、臨床的に意義のある影響は認められなかった。心拍数、PR 間隔、QRS 間隔及び心電図波形においても、臨床的に意義のある影響は認められなかった。また、血漿中デフィブロチド濃度と QTc 間隔のベースラインからの変化量との間に関連性は認められなかった。本剤 6.25mg/kg 投与時と比較して、15 mg/kg 投与時の C_{max} 及び AUC_{0-t} はそれぞれ 3.5 倍及び 3.9 倍の増加であり、用量比以上の増加を示し、いずれの投与群でも忍容性は良好であった。

注意：本剤の肝類洞閉塞症候群 (肝中心静脈閉塞症) に対して承認されている用法・用量は、「通常、デフィブロチドナトリウムとして 1 回 6.25mg/kg を 1 日 4 回、2 時間かけて静脈内投与する。」である。

(3) 用量反応探索試験

海外第 II 相：HSCT 後の重症 SOS 患者を対象とした用量設定試験 (99-118) ⁴⁾

HSCT 後の重症 SOS 患者を対象に、25 mg/kg 群と 40 mg/kg 群の 2 用量による治療効果及び安全性を検討した結果、25mg/kg 群で良好なリスク・ベネフィットが示されたことから、今後の試験での推奨用量は 25mg/kg/日と判断した。

目的：

重症の SOS 患者を対象に、本剤の 2 用量による治療効果について寛解率を用いて検討する。

試験デザイン：

オープンラベル、ランダム化、用量検討、多施設、医師主導治験

対象：

HSCT 後の重症 SOS 患者 149 例 (25mg/kg 群 75 例、40mg/kg 群 74 例)

用法・用量：

忍容性を高めるために、いずれの用量群も Day 1 に 2.5mg/kg を 6 時間ごとに 1 日 4 回 (10mg/kg/日) 投与し、Day 2 からは、25mg/kg 群では 6.25mg/kg を 6 時間ごとに 1 日 4 回投与、40mg/kg 群では 10mg/kg を 6 時間ごとに 1 日 4 回投与した。すべての投与は 2 時間かけて静脈内投与した。

治療期間：

投与期間は 14 日間以上、又は寛解、SOS 症状の進行、許容できない有害事象 (治験薬と関連のある再発性の Grade 3 又は 4 の有害事象と定義)、治療を妨げる合併症のいずれかが発現するまで投与することを推奨した。

評価項目：

重症 SOS 患者に本剤を投与したときの寛解率及び HSCT 後 100 日生存率

結果：

投与期間中央値は 25mg/kg 群で 19.5 日 (範囲：3~83 日)、40mg/kg 群で 20.0 (2~62) 日であった。主要評価項目である寛解率は、25mg/kg 群 46.7% (35/75 例)、40mg/kg 群 40.5% (30/74 例)

であり、群間で有意差は認められなかった (P=0.4257、Cochran Mantel Haenszel Test)。副次評価項目である HSCT 後 100 日目までの生存率は、25mg/kg 群 44.0% (33/75 例)、40mg/kg 群 37.8% (28/74 例) であり、群間で有意差は認められなかった (P=0.4313、log-rank test)。全有害事象の発現率は群間で差はなかったが、治験薬と関連のある有害事象、治験薬と関連のある重篤な有害事象及び出血関連の有害事象等で、25mg/kg 群よりも 40mg/kg 群の方が高い発現率を示した。

注意：本剤の肝類洞閉塞症候群（肝中心静脈閉塞症）に対して承認されている用法・用量は、「通常、デフィプロチドナトリウムとして 1 回 6.25mg/kg を 1 日 4 回、2 時間かけて静脈内投与する。」である。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

- 国内第 II 相：HSCT 後 SOS 患者を対象としたオープンラベル試験 (FMU-DF-002) ⁵⁾

目的：

小児・成人での HSCT 後 SOS に対する本剤の治療効果を評価する。

試験デザイン：

多施設共同、オープンラベル、医師主導治験

対象：

HSCT 後 35 日までに黄疸（総ビリルビン \geq 2mg/dL）かつ、肝腫大、腹水、原因の説明できない体重増加（ベースライン*から 5%を超える）のうち 2 項目以上を満たす SOS 患者 19 例（うち、重症 SOS*¹ 患者：13 例）

※前処置開始 14 日前から 2 日前までの最も前処置に近い日の値

<*¹重症 SOS の定義>

以下の多臓器不全症状のうち、1 つ以上を満たす

症状	項目	基準
腎不全	血清クレアチニン値	ベースライン ^{a)} の 3 倍以上
	クレアチンクリアランス又は推定糸球体濾過量 (eGFR)	ベースライン ^{b)} の 40%以下
	透析	必要とする
呼吸不全	酸素飽和度	90%以下 (1 時間以上あけて 2 回連続)
	酸素吸入又は人工呼吸管理	必要とする ^{c)}

a) 前処置開始 14 日前から 2 日前までの最低値 b) 前処置開始 14 日前から 2 日前までの最高値

c) 肺炎などの感染に起因する場合を除く

用法・用量：

本剤 1 回 6.25mg/kg を 1 日 4 回、1 回あたり 2 時間かけて静脈内投与した (1 日量 25mg/kg)。投与間隔は原則として 6 時間とし、次の投与との間隔は最低 2 時間、最長 8 時間とした。

治療期間：

投与期間は少なくとも 21 日間、又は SOS 寛解までとし、最長投与期間は HSCT 後 100 日までとした。

評価項目：

(1) 主要評価項目

SOS 患者における HSCT 後 100 日生存 (HSCT 後 100 日での生存率が 30%を超えた場合に、SOS に対する本剤の治療効果が認められたと判定できるとした)

(2) 副次評価項目

重症 SOS 患者における HSCT 後 100 日生存

SOS 患者及び重症 SOS 患者における HSCT 後 100 日までの寛解*²

SOS 患者及び重症 SOS 患者における HSCT 後 180 日生存

<*2 SOS 寛解の定義>

- ・総ビリルビン 2 mg/dL 未満かつ
- ・エントリー時又は投与中に多臓器不全基準に該当した場合は、以下の全てに該当

臓器	項目	基準
腎機能	血清クレアチニン値	HSCT 後 100 日までにベースライン ^{a)} の 1.5 倍未満又は年齢ごとの基準値上限未満
	クレアチニンクリアランス及び/又は eGFR	HSCT 後 100 日までにベースライン ^{b)} の 80% を超える
	透析	必要としない
肺機能	酸素飽和度	90% を超える (1 時間以上あけて 2 回連続)
	酸素吸入	必要としない ^{c)}
	人工呼吸管理 ^{d)}	必要としない

a) 前処置開始 14 日前から 2 日前までの最低値 b) 前処置開始 14 日前から 2 日前までの最高値

c) 少なくとも寛解を示す 24 時間前から安定して酸素を必要としない

d) 非侵襲的陽圧換気療法を含む

患者背景：

		SOS 患者 (N=19)	成人 (N=17)	小児 (N=2)	
性別	男性 女性	12 例 (63.2%) 7 例 (36.8%)	10 例 (58.8%) 7 例 (41.2%)	2 例 (100%) 0 例	
年齢 (歳)	平均値±標準偏差 中央値 (範囲)	45.6±19.0 47.0 (2-68)	50.5±13.0 50.0 (29-68)	4.5±3.5 4.5 (2-7)	
体重 (kg)	平均値±標準偏差 中央値 (範囲)	58.1±19.8 63.1 (11.2-87.5)	63.2±13.6 64.2 (43.0-87.5)	15.5±6.1 15.5 (11.2-19.8)	
原疾患	急性骨髄性白血病 急性リンパ性白血病 悪性リンパ腫 その他	6 例 (31.6%) 3 例 (15.8%) 3 例 (15.8%) 7 例 (36.8%)	6 例 (35.3%) 3 例 (17.6%) 3 例 (17.6%) 5 例 (29.4%)	0 例 0 例 0 例 2 例 (100%)	
HSCT 移植回数	1 回 2 回以上	12 例 (63.2%) 7 例 (36.8%)	12 例 (70.6%) 5 例 (29.4%)	0 例 2 例 (100%)	
移植の種類	同種 HSCT 自家 HSCT	19 例 (100%) 0 例	17 例 (100%) 0 例	2 例 (100%) 0 例	
移植前処置	全身放射線照射 (TBI) レジメン ブスルファンレジメン その他のレジメン	4 例 (21.1%) 6 例 (31.6%) 9 例 (47.4%)	3 例 (17.6%) 6 例 (35.3%) 8 例 (47.1%)	1 例 (50.0%) 0 例 1 例 (50.0%)	
HSCT 施行から SOS 発症までの日数 (日)	平均値±標準偏差 中央値 (範囲)	19.9±8.6 18.0 (7-34)	20.3±8.3 18.0 (8-34)	16.5±13.4 16.5 (7-26)	
SOS 発症時の多臓器不全 ^{**} ^{**} 複数選択あり	あり	10 例 (52.6%)	9 例 (52.9%)	1 例 (50%)	
	腎不全	血清クレアチニン ^{a)}	6 例 (31.6%)	6 例 (35.3%)	0 例
		クレアチニンクリアランス又は eGFR ^{b)}	2 例 (10.5%)	2 例 (11.8%)	0 例
		透析	1 例 (5.3%)	1 例 (5.9%)	0 例
	呼吸不全	酸素飽和度 ≤ 90%	2 例 (10.5%)	2 例 (11.8%)	0 例
酸素吸入又は人工呼吸器		6 例 (31.6%)	5 例 (29.4%)	1 例 (50%)	
移植片対宿主病 (GVHD)	あり タクロリムス	19 例 (100%) 17 例 (89.5%)	17 例 (100%) 16 例 (94.1%)	2 例 (100%) 1 例 (50.0%)	
予防薬	なし	0 例	0 例	0 例	

a) ベースラインの 3 倍以上 b) ベースラインの 40% 以下

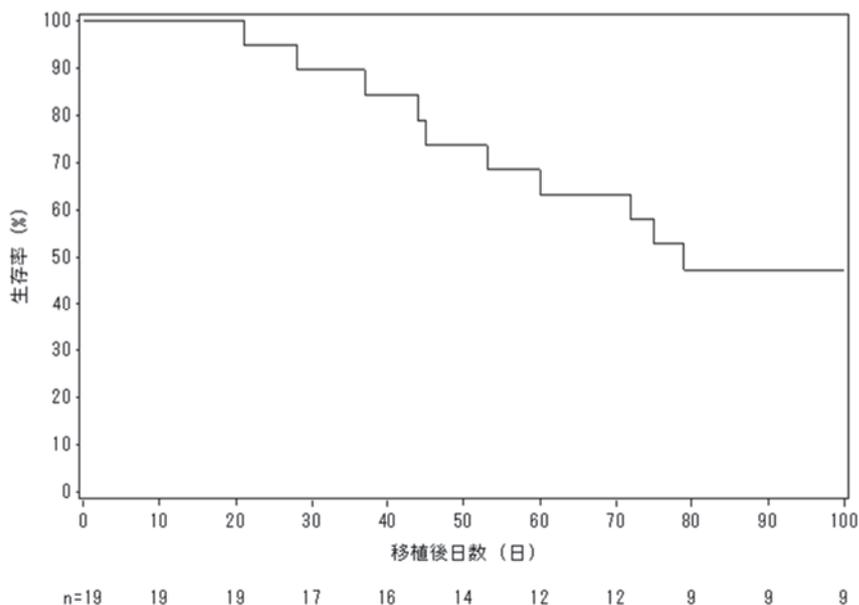
有効性評価：

本剤を投与した 19 例の投与期間中央値（範囲）は 31 日（3～59 日）で、19 例中 12 例（63.2%）が 21 日以上投与した。また、寛解到達患者 5 例の投与期間中央値（範囲）は 35（21～50）日であった。

(1) SOS 患者における HSCT 後 100 日生存（主要評価項目）

Kaplan-Meier 法を用いて算出した SOS 患者における HSCT 後 100 日生存率は 47.4%（95%信頼区間：24.4%～67.3%）であった。HSCT 後 100 日での生存率が事前に設定した閾値である 30%を超えたことから、本剤の SOS に対する治療効果が認められたと判定した。

SOS 患者における HSCT 後 100 日までの Kaplan-Meier 生存曲線



(2) 重症 SOS 患者における HSCT 後 100 日生存（副次評価項目）

Kaplan-Meier 法を用いて算出した重症 SOS 患者における HSCT 後 100 日生存率は 38.5%（95%信頼区間：14.1%～62.8%）であった。

(3) SOS 患者及び重症 SOS 患者における HSCT 後 100 日までの寛解（副次評価項目）

	SOS 寛解率 (95%信頼区間 ^{a)})
SOS 患者 (19 例)	26.3% (9.1%-51.2%)
重症 SOS 患者 (13 例)	15.4% (1.9%-45.4%)

a) 二項分布に基づく正確な方法により算出

(4) SOS 患者及び重症 SOS 患者における HSCT 後 180 日生存 (副次評価項目)

	HSCT 後 180 日生存率 (95%信頼区間 ^{a)})	生存期間中央値 (範囲)
SOS 患者 (19 例)	31.6% (12.9-52.2)	79 日 (45 日 - 推定不能)
重症 SOS 患者 (13 例)	23.1% (5.6-47.5)	72 日 (37 日 - 134 日)

a) Kaplan-Meier 法を用いて算出

安全性評価:

19 例中 10 例 (52.6%) に副作用*¹ が発現した。

主な副作用は、肺出血 5 例 (26.3%)、鼻出血、呼吸不全 各 3 例 (15.8%)、血尿 2 例 (10.5%) であった。

重篤な副作用* ² 7 例 (36.8%)	肺出血 4 例 (21.1%)、呼吸不全 3 例 (15.8%)、 血胸、処置後出血 各 1 例 (5.3%)
投与中止に至った副作用 4 例 (21.1%)	肺出血 3 例 (15.8%)、呼吸不全、血胸、縦隔出血 各 1 例 (5.3%)
死亡に至った副作用 3 例 (15.8%)	呼吸不全 2 例 (10.5%)、肺出血、血胸 各 1 例 (5.3%)

*¹ 治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された有害事象

*² 死亡転帰を含む

・海外第 III 相 : HSCT 後重症 SOS 患者を対象とした HC 対照オープンラベル試験
(2005-01) ^{6) 7)}

目的:

重症 SOS 患者 (多臓器不全を伴う SOS 患者) における本剤の有効性について HSCT 後 100 日生存を HC 群*¹ と比較することで証明する。

*¹ 本剤を投与せず、既存治療のみをうけた重症 SOS 患者のうち、ヘパリン又は他の抗凝固薬を使用している患者を組入れ可能としたことを除き、本剤投与群と同じ選択・除外基準を満たす患者群

試験デザイン:

多施設共同、オープンラベル、HC 対照

対象:

Baltimore 基準*¹ に適合し、多臓器不全を併発している重症 SOS*² 患者 102 例。

HC 群 : 32 例

<*¹ Baltimore 基準>

HSCT 後 21 日までの

・黄疸 (ビリルビン ≥ 2 mg/dL)

かつ

・以下の臨床所見のうち 2 つ以上を満たす

腹水
ベースライン ^{a)} から 5%を超える体重増加
肝腫大 ※もともと肝腫大を合併していた患者では、肝臓サイズがベースライン ^{b)} より増大していることが検診又は画像検査によって証明されている

a) 前処置 1 日目の体重 (値が入手できなかった場合、HSCT ユニットに入室した日の体重を使用可能)

b) HSCT ユニットに入室した時点

<*2 重症 SOS の定義>

HSCT 後 28 日までに、以下の多臓器不全症状のうち、1 つ以上を満たす

臓器	項目	基準
腎機能	血清クレアチニン値	ベースライン ^{a)} の3倍を超える
	クレアチニンクリアランス又は eGFR	ベースライン ^{b)} の40%未満
	透析	必要とする
肺機能	酸素飽和度	90%未満 (少なくとも1時間間隔で2回測定) ^{c)}

a) 前処置のために HSCT ユニットへ入室した日の値 又は HSCT 前処置期間の最低値 (いずれか低い方)

b) HSCT ユニットへ入室した日

c) 2 回目の酸素飽和度の測定値が得られなかった場合、1 回の測定値が<90%又は酸素吸入/人工呼吸器を必要とする場合で可とした。肺機能障害は、体液過剰又は腹部膨満や肝腫大による機械的圧迫に起因するものとし、感染 (肺炎など) が原因となるものは除く。

主な除外基準：

臨床的に問題となる制御不能な急性出血のある患者、複数の昇圧剤を必要とするような血行動態が不安定な患者又は単一の昇圧剤では平均動脈圧の維持が困難な患者

用法・用量：

本剤 1 回 6.25mg/kg を 1 日 4 回、1 回あたり 2 時間以上かけて静脈内投与し、投与間隔は 6 時間ごととした。

治療期間：

投与期間は少なくとも 21 日間、事情の許す限り、被験者が退院するまで投与を継続した。退院して本剤の投与を終了し、その後 SOS が再発した場合は、再入院し前回と同様の用法・用量で治療を再開することとした。

評価項目：

- (1) 主要評価項目
HSCT 後 100 日生存
- (2) 副次評価項目
HSCT 後 100 日までの寛解^{*3}
HSCT 後 180 日生存
全生存

<*3 寛解基準>

- ・総ビリルビンが 2 mg/dL 未満
- ・以下の全てに該当

臓器	項目	基準
腎機能	血清クレアチニン	ベースライン又は年齢調整した基準値上限の 1.5 倍未満
	クレアチニンクリアランス又は eGFR	ベースラインの 80%を超える
	透析	必要としない
肺機能	酸素飽和度	90%を超える
	酸素吸入	必要としない
	人工呼吸管理	必要としない

患者背景：

		本剤投与群 (N=102)	HC 群 (N=32)
性別	男性	64 例 (62.7%)	18 例 (56.3%)
	女性	38 例 (37.3%)	14 例 (43.8%)
年齢 (歳)	平均値±標準偏差 中央値 (範囲)	26.0±21.4 21 (0-72)	25.1±20.2 18 (1-57)
年齢分布	≤16 歳	44 例 (43.1%)	14 例 (43.8%)
	>16 歳	58 例 (56.9%)	18 例 (56.3%)
体重 (kg)	平均値±標準偏差 中央値 (範囲)	53.7±33.7 60.4 (4-135)	52.6±30.6 58.4 (6-111)
原疾患	急性骨髄性白血病	29 例 (28.4%)	8 例 (25.0%)
	急性リンパ性白血病	17 例 (16.7%)	7 例 (21.9%)
	悪性リンパ腫	7 例 (6.9%)	5 例 (15.6%)
	骨髄異形成症候群	7 例 (6.9%)	3 例 (9.4%)
	上記以外	42 例 (41.1%)	9 例 (28.1%)
HSCT 回数	1 回	89 例 (87.3%)	29 例 (90.6%)
	2 回以上	13 例 (12.7%)	3 例 (9.4%)
移植の種類	同種 HSCT	90 例 (88.2%)	27 例 (84.4%)
	自家 HSCT	12 例 (11.8%)	5 例 (15.6%)
移植前処置 (抜粋)	全身放射線照射 (TBI)	41 例 (40.2%)	14 例 (43.8%)
	シクロホスファミド	75 例 (73.5%)	26 例 (81.1%)
	ブスルファン	45 例 (44.1%)	14 例 (43.8%)
	フルダラビン	24 例 (23.5%)	3 例 (9.4%)
	メルファラン	21 例 (20.6%)	5 例 (15.6%)
HSCT 施行から SOS 診断 までの日数 (日)	平均値±標準偏差 中央値 (範囲)	12.8±5.7 13.0 (1-25)	11.4±4.5 11.0 (4-19)
	SOS 基準	総ビリルビン増加 肝腫大 腹水 体重増加	102 例 (100%) 84 例 (82.4%) 95 例 (93.1%) 98 例 (96.1%)
重症 SOS 診断	肺機能障害のみ	22 例 (21.6%)	8 例 (25.0%)
	腎機能障害のみ	15 例 (14.7%)	1 例 (3.1%)
	肺及び腎機能障害	65 例 (63.7%)	23 例 (71.9%)
GVHD 予防薬 (登録時)	あり	90 例 (88.2%)	27 例 (84.4%)
	タクロリムス	50 例 (49.0%)	5 例 (15.6%)
	なし	12 例 (11.8%)	5 例 (15.6%)

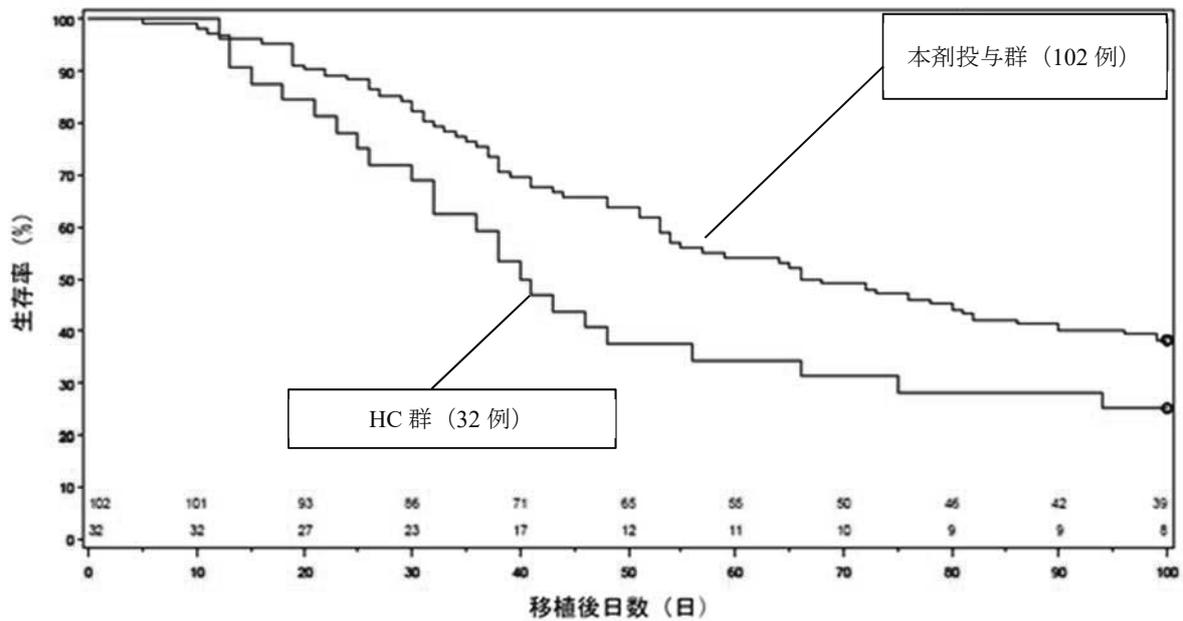
有効性評価：

本剤投与群 102 例の投与期間中央値 (範囲) は 21.5 (1~58) 日で、102 例中 59 例 (57.8%) が 21 日以上投与した。なお、寛解到達患者 26 例の投与期間中央値 (範囲) は、22 (14~56) 日であった。

(1) HSCT 後 100 日生存 (主要評価項目)

HSCT 後 100 日の生存率は、本剤投与群で 38.2% (39/102 例)、HC 群で 25.0% (8/32 例) であった。ベースラインにおける生存の予後因子 (人工呼吸器又は透析依存の有無、年齢 (16 歳以下/超)、移植の種類 (同種/自家)、HSCT 歴の有無) を傾向スコアで層別し、重み付けした生存率の群間差の推定値は 23.0% (95.1%信頼区間: 5.2%~40.8%、P=0.0109、Koch 法) であり、重症 SOS 患者において、本剤投与により HC よりも HSCT 後 100 日生存率を改善することが示された。

重症 SOS 患者における HSCT 後 100 日までの Kaplan-Meier 生存曲線



注：Number at risk は上段が本剤投与群、下段が HC 群
 本剤投与群：死亡=63 例 (61.8%)、生存=39 例 (38.2%)
 HC 群：死亡=24 例 (75.0%)、生存=8 例 (25.0%)

(2) HSCT 後 100 日までの寛解 (副次評価項目)

HSCT 後 100 日までの寛解率は本剤投与群で 25.5% (26/102 例)、HC 群で 12.5% (4/32 例) であった。

ベースラインにおける生存の予後因子 (人工呼吸器又は透析依存の有無、年齢 (16 歳以下/超)、移植の種類 (同種/自家)、HSCT 歴の有無) を傾向スコアで層別し、重み付けした寛解率の群間差の推定値は 19.0% (95.1%信頼区間：3.5%~34.6%、P=0.0160、Koch 法) であり、重症 SOS 患者において、本剤投与により HC よりも HSCT 後 100 日までの寛解率を改善することが示された。また、HSCT 後 100 日までに寛解に到達した期間の中央値は本剤投与群で 34.5 日、HC 群で 39.5 日であった。

(3) HSCT 後 180 日生存 (副次評価項目)

HSCT 後 180 日の生存率は、本剤投与群で 32.4% (33/102 例)、HC 群で 25.0% (8/32 例) であった。

(4) 全生存 (副次評価項目)

最終観察日の全生存率は、本剤投与群で 21.6% (22/102 例)、HC 群で 21.9% (7/32 例) であった。死亡までの期間中央値は、本剤投与群で 67.0 日、HC 群で 40.5 日であった。

安全性評価：

本剤投与群において 102 例中 46 例 (45.1%) で副作用*1が発現した。

本剤投与群における主な副作用は、肺胞出血、鼻出血、低血圧 各 7 例 (6.9%)、胃腸出血、処置後出血が各 5 例 (4.9%) であった。

重篤な副作用*2 21 例 (20.6%)	肺胞出血 6 例 (5.9%)、肺出血、胃腸出血、脳出血、カテーテル留置部位出血、凝血異常 各 2 例 (2.0%)、低血圧、血便排泄、メレナ、穿刺部位出血、処置後出血、くも膜下出血、鼻出血、血胸、胸部出血、出血 各 1 例 (1.0%)
投与中止に至った副作用 18 例 (17.6%)	肺胞出血、カテーテル留置部位出血 各 3 例 (2.9%)、肺出血、脳出血 各 2 例 (2.0%)、低血圧、凝血異常、胃腸出血、血便排泄、上部消化管出血、処置後出血、頭痛、鼻出血、胸部出血、出血 各 1 例 (1.0%)
死亡に至った副作用 10 例 (9.8%)	肺胞出血 5 例 (4.9%)、脳出血 2 例 (2.0%)、胃腸出血、くも膜下出血、出血 各 1 例 (1.0%)

*1 治験薬との因果関係が「関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」と判定された有害事象

*2 死亡転帰を含む

・海外第 III 相：HSCT 後又は化学療法後の SOS 患者を対象とした拡大アクセス試験 (2006-05) ⁸⁾

目的：

拡大アクセス試験の治験実施計画のもとで本剤を患者に提供し、HSCT 又は化学療法を実施後の SOS 患者 (多臓器不全の有無を問わない) に対する有効性、忍容性及び安全性データを収集する。

試験デザイン：

多施設共同、オープンラベル、拡大アクセス

対象：

Baltimore 基準*1、修正 Seattle 基準*2 又は生検により SOS と診断された患者 1154 例 (うち、重症 SOS 患者*3：571 例、化学療法後 SOS 患者：137 例)

<*1 Baltimore 基準>

ビリルビン \geq 2mg/dL かつ、以下の臨床所見のうち 2 つ以上に該当する

腹水 (放射線検査又は身体検査)
ベースライン ^{a)} から 5%を超える体重増加
肝腫大がベースラインより増大

<*2 修正 Seattle 基準>

以下のうち 2 項目以上を満たす

ビリルビン \geq 2mg/dL
腹水 (放射線検査又は身体検査) 及び/又はベースライン ^{a)} から 5%を超える体重増加
肝腫大がベースラインより増大

a) 前処置 1 日目の体重 (移植入院時の体重も使用可能)

<*3 重症 SOS の定義>

以下の多臓器不全症状のうち、1 つ以上を満たす

臓器	項目	基準
腎機能	血清クレアチニン	ベースライン ^{a)} の 3 倍以上
	クレアチニンクリアランス又は eGFR	ベースライン ^{a)} の 40%以下
	透析	必要とする
肺機能	酸素飽和度	90%以下
	酸素吸入	必要とする
	人工呼吸管理	必要とする

a) 移植入院時

用法・用量：

本剤 6.25mg/kg を 6 時間ごとに 1 日 4 回 (25mg/kg/日)、2 時間以上かけて静脈内投与した。

治療期間：

21 日間以上、治験薬に関連する重度の有害事象が発現せず忍容性があれば、SOS の症状が回復するまで投与を継続した。

評価項目：

(1) 主要評価項目

HSCT後又は化学療法開始後100日生存率

(2) その他の評価項目

治験責任医師によりSOSの寛解^{*4}と報告された患者数及び割合

SOS診断から本剤初回投与までの期間と100日生存率との関係

<*4 寛解基準>

・総ビリルビン<2 mg/dL^{a)}

・エントリー時又は投与中に多臓器不全基準に該当した場合は、以下の全てに該当

臓器	項目	基準
腎機能	血清クレアチニン	ベースライン又は年齢調整した基準値上限の 1.5 倍未満
	クレアチンクリアランス又は eGFR	ベースラインの 80%を超える
	透析	必要としない
肺機能	酸素飽和度	90%を超える
	酸素吸入又は人工呼吸管理	必要としない

a) 選択基準として高ビリルビン血症に該当しなかった患者では、その他の症状（肝腫大、腹水、体重増加）の回復とする。

患者背景：

		SOS 患者 (N=1154)	重症 SOS 患者 (N=571)
性別	男性	651 例 (56.4%)	312 例 (54.6%)
	女性	503 例 (43.6%)	259 例 (45.4%)
年齢 (歳)	平均値±標準偏差	19.3±20.0	20.0±19.6
	中央値 (範囲)	12.0 (0 - 77)	13.0 (0 - 69)
年齢分布	≤16 歳	691 例 (59.9%)	328 例 (57.4%)
	>16 歳	463 例 (40.1%)	243 例 (42.6%)
体重 (kg)	平均値±標準偏差	45.4±31.7	48.0±32.6
	中央値 (範囲)	43.6 (3.0 - 164.2)	49.4 (3.9 - 134.5)
原疾患	急性骨髄性白血病	279 例 (24.2%)	150 例 (26.3%)
	急性リンパ性白血病	279 例 (24.2%)	139 例 (24.3%)
	神経芽腫	111 例 (9.6%)	45 例 (7.9%)
	悪性リンパ腫	67 例 (5.8%)	28 例 (4.9%)
	骨髄異形成症候群	53 例 (4.6%)	27 例 (4.7%)
	その他	365 例 (31.6%)	182 例 (31.9%)
移植回数	1 回	847 例 (73.4%)	430 例 (75.3%)
	2 回以上	167 例 (14.5%)	82 例 (14.4%)
	不明/欠測	140 例 (12.1%)	59 例 (10.3%)
移植前処置 (抜粋)	全身放射線照射 (TBI)	292 例 (25.3%)	—
	シクロホスファミド	582 例 (50.4%)	—
	ブスルファン	573 例 (49.7%)	—
	フルダラビン	349 例 (30.2%)	—
	メルファラン	264 例 (22.9%)	—
GVHD 予防薬	あり	—	—
	タクロリムス	494 例 (42.8%)	250 例 (43.8%)
	なし	318 例 (27.6%)	131 例 (22.9%)

		SOS 患者* (N=1137)	重症 SOS 患者 (N=571)
SOS 発症	HSCT 後	1000 例 (88.0%)	512 例 (89.7%)
	化学療法後	137 例 (12.0%)	59 例 (10.3%)
発症までの日数 (日) (HSCT 施行又は化学療法開始から)	平均±標準偏差	22.6±52.6	20.5±26.9
	中央値 (範囲)	15.0 (-352 - 1433)	15.0 (-6 - 384)
SOS 基準	総ビリルビン増加	921 例 (81.0%)	503 例 (88.1%)
	腹水	975 例 (85.8%)	494 例 (86.5%)
	肝腫大	863 例 (75.9%)	411 例 (72.0%)
	体重増加	934 例 (82.1%)	495 例 (86.7%)
SOS 診断	Baltimore 基準	723 例 (63.6%)	421 例 (73.7%)
	修正 Seattle 基準	379 例 (33.3%)	127 例 (22.2%)
	生検	35 例 (3.1%)	23 例 (4.0%)
多臓器不全 診断基準	多臓器不全の基準に該当	571 例 (50.2%)	571 例 (100.0%)
	腎機能不全	337 例 (29.6%)	334 例 (58.5%)
	肺機能不全	420 例 (36.9%)	418 例 (73.2%)

*安全性解析対象集団 1154 例のうち、SOS に関するデータが不完全な 17 例を除く

HSCT サブグループ集団

		SOS 患者 (N=1000)	重症 SOS 患者 (N=512)
移植の種類	同種 HSCT	843 例 (84.3%)	450 例 (87.9%)
	自家 HSCT	155 例 (15.5%)	61 例 (11.9%)
	不明	2 例 (0.2%)	1 例 (0.2%)

化学療法サブグループ集団

		SOS 患者 (N=137)	重症 SOS 患者 (N=59)
原疾患	急性リンパ性白血病	75 例 (54.7%)	—
	急性骨髄性白血病	14 例 (10.2%)	—
	Wilms 腫瘍	10 例 (7.3%)	—
	神経芽腫	5 例 (3.6%)	—
	横紋筋肉腫	5 例 (3.6%)	—
	非ホジキンリンパ腫	3 例 (2.2%)	—
	他の白血病	6 例 (4.4%)	—
	その他	19 例 (13.9%)	—
	化学療法の種類 (抜粋)	ビンクリスチン	83 例 (60.6%)
シクロホスファミド		76 例 (55.5%)	36 例 (61.0%)
シタラビン		70 例 (51.1%)	25 例 (42.4%)
PEG-L-asparaginase*		53 例 (38.7%)	20 例 (33.9%)
メトトレキサート		52 例 (38.0%)	21 例 (35.6%)
Thioguanine*		45 例 (32.8%)	14 例 (23.7%)
ドキソルビシン		43 例 (31.4%)	17 例 (28.8%)
デキサメタゾン		32 例 (23.4%)	12 例 (20.3%)
エトポシド		23 例 (16.8%)	11 例 (18.6%)
ダウノルビシン		21 例 (15.3%)	8 例 (13.6%)
プレドニゾン		17 例 (12.4%)	7 例 (11.9%)
6-メルカプトプリン		15 例 (10.9%)	6 例 (10.2%)

*本邦未承認

有効性評価：

本剤を 1154 例に投与した（治療期間中央値：21.0 日（範囲 1～110 日））。

(1) HSCT 後又は化学療法開始後 100 日生存率（主要評価項目）

① SOS患者

SOS 患者の HSCT 後又は化学療法開始後 100 日生存率は 57.8% (657/1137 例、95%信頼区間 54.9%～60.7%) で、Kaplan-Meier 推定生存率は 61.1% (95%信頼区間 58.2%～63.9%) であった。

SOS 患者の HSCT 後又は化学療法開始後 100 日生存率

	全例 (N=1137)	HSCT 後 (N=1000)	化学療法後 (N=137)
100 日の生存 95%信頼区間 ^{a)} (%)	657 例 (57.8%) (54.9 - 60.7)	560 例 (56.0%) (52.9 - 59.1)	97 例 (70.8%) (63.2 - 78.4)
100 日目の Kaplan-Meier 推定生存率 95%信頼区間 ^{b)} (%)	61.1% (58.2 - 63.9)	58.9% (55.7 - 61.9)	77.8% (69.8 - 83.9)

a) 二項分布に対する正規近似 b) Kaplan-Meier 推定量

② 重症SOS患者

重症 SOS 患者の HSCT 後又は化学療法開始後 100 日生存率は 49.9% (285/571 例、95%信頼区間 45.8%～54.0%) で、Kaplan-Meier 推定生存率は 51.9% (95%信頼区間 47.6%～55.9%) であった。

重症 SOS 患者の HSCT 後又は化学療法開始後 100 日生存率

	全例 (N=571)	HSCT 後 (N=512)	化学療法後 (N=59)
100 日の生存 95%信頼区間 ^{a)} (%)	285 例 (49.9%) (45.8 - 54.0)	247 例 (48.2%) (43.9 - 52.6)	38 例 (64.4%) (52.2 - 76.6)
100 日目の Kaplan-Meier 推定生存率 95%信頼区間 ^{b)} (%)	51.9% (47.6 - 55.9)	49.5% (45.0 - 53.8)	72.9% (59.6 - 82.4)

a) 二項分布に対する正規近似 b) Kaplan-Meier推定量

(2) 治験責任医師により SOS の寛解と報告された患者数及び割合（その他の評価項目）

① SOS患者

HSCT後又は化学療法後に発症したSOS患者1137例のうち597例（52.5%）が寛解に到達した。

SOS 患者における治験報告医師により報告された寛解

	全例 (N=1137)	HSCT 後 (N=1000)	化学療法後 (N=137)
寛解 95%信頼区間 ^{a)} (%)	597 例 (52.5%) (49.6 - 55.4)	506 例 (50.6%) (47.5 - 53.7)	91 例 (66.4%) (58.5 - 74.3)

a) 二項分布に対する正規近似

② 重症SOS患者

HSCT後又は化学療法後に発症した重症SOS患者571例のうち237例（41.5%）が寛解に到達した。

重症SOS患者における治験報告医師により報告された寛解

	全例 (N=571)	HSCT (N=512)	化学療法後 (N=59)
寛解 95%信頼区間 ^{a)} (%)	237 例 (41.5%) (37.5 - 45.5)	201 例 (39.3%) (35.0 - 43.5)	36 例 (61.0%) (48.6 - 73.5)

a) 二項分布に対する正規近似

(3) SOS 診断から本剤初回投与までの期間と 100 日生存率との関係 (その他の評価項目)

初回投与までの 日数 ^{a)}	SOS 患者 (N=1000)				重症 SOS 患者 (N=512)			
	N	生存 n (%)	死亡 n (%)	不明 n (%)	N	生存 n (%)	死亡 n (%)	不明 n (%)
0 ^{b)}	310	187 (60.3)	113 (36.5)	10 (3.2)	156	81 (51.9)	72 (46.2)	3 (1.9)
1	286	168 (58.7)	100 (35.0)	18 (6.3)	135	75 (55.6)	55 (40.7)	5 (3.7)
2	125	83 (66.4)	39 (31.2)	3 (2.4)	68	42 (61.8)	26 (38.2)	0
3	77	36 (46.8)	38 (49.4)	3 (3.9)	39	14 (35.9)	24 (61.5)	1 (2.6)
4	61	30 (49.2)	31 (50.8)	0	33	12 (36.4)	21 (63.6)	0
5	36	18 (50.0)	15 (41.7)	3 (8.3)	17	7 (41.2)	10 (58.8)	0
6	15	8 (53.3)	7 (46.7)	0	9	4 (44.4)	5 (55.6)	0
7	19	6 (31.6)	13 (68.4)	0	12	3 (25.0)	9 (75.0)	0
8-14	45	14 (31.1)	31 (68.9)	0	29	5 (17.2)	24 (82.8)	0
≥15	26	10 (38.5)	15 (57.7)	1 (3.8)	14	4 (28.6)	9 (64.3)	1 (7.1)
P 値 ^{c)}	<0.001				<0.001			

a) SOS 又は多臓器不全あり SOS の診断日から本剤投与開始日までの日数

b) 19 例は投与開始までの日数 (初回投与日-診断日) が負の値のため、0 日に含めた。

c) Cochran-Armitage test

安全性評価:

1154 例中 248 例 (21.5%) で副作用*1 が発現した。

主な副作用は、肺出血 50 例 (4.3%)、胃腸出血 35 例 (3.0%)、鼻出血 26 例 (2.3%)、低血圧 24 例 (2.1%) であった。

重篤な副作用*2 133 例 (11.5%)	肺出血 41 例 (3.6%)、胃腸出血 24 例 (2.1%)、肺胞出血、低血圧 各 7 例 (0.6%)、胃出血 6 例 (0.5%)、頭蓋内出血、出血 各 5 例 (0.4%)、上部消化管出血、呼吸不全、鼻出血 各 4 例 (0.3%)、腹膜出血、下部消化管出血、多臓器不全、くも膜下出血 各 3 例 (0.3%)、心房粗動、心嚢液貯留、腹腔内出血、口腔内出血、直腸出血、硬膜下血腫、中枢神経系出血、出血性膀胱炎、血胸、血腫、カテーテル留置部位出血 各 2 例 (0.2%)、凝血異常、播種性血管内凝固、心不全、洞性徐脈、心筋症、うっ血性心不全、吐血、血性下痢、腸出血、後腹膜出血、小腸出血、静脈閉塞性肝疾患、肺感染、処置による出血、栄養補給管合併症、肝血腫、アシドーシス、脳症、肝性脳症、脳出血、可逆性後白質脳症症候群、脳室内出血、急性腎不全、血尿、低酸素症、呼吸窮迫、咯血、胸腔内出血、皮下出血、静脈閉塞性疾患、出血性梗塞 各 1 例 (0.1%)
投与中止に至った副作用 138 例 (12.0%)	肺出血 42 例 (3.6%)、胃腸出血 22 例 (1.9%)、鼻出血 7 例 (0.6%)、下部消化管出血、肺胞出血 各 6 例 (0.5%)、頭蓋内出血、低血圧、カテーテル留置部位出血 各 5 例 (0.4%)、胃出血、上部消化管出血 各 4 例 (0.3%)、吐血、口腔内出血、腹膜出血、硬膜下血腫、出血性膀胱炎、出血 各 3 例 (0.3%)、直腸出血、中枢神経系出血、くも膜下出血、血尿、呼吸不全、血胸、血腫 各 2 例 (0.2%)、心不全、心嚢液貯留、うっ血性心不全、心筋症、腹腔内出血、下痢、血性下痢、腸出血、出血性食道炎、後腹膜出血、小腸出血、多臓器不全、カテーテル留置部位分泌物、栄養補給管合併症、眼窩周囲出血、アシドーシス、脳出血、脳室内出血、可逆性後白質脳症症候群、尿路出血、低酸素症、咯血、呼吸窮迫、皮下出血 各 1 例 (0.1%)
死亡に至った副作用 31 例 (2.7%)	肺出血 11 例 (1.0%)、多臓器不全 4 例 (0.3%)、頭蓋内出血、呼吸不全 各 3 例 (0.3%)、肺胞出血、低血圧、出血 各 2 例 (0.2%)、凝血異常、心不全、胃腸出血、腸出血、下部消化管出血、直腸出血、小腸出血、上部消化管出血、静脈閉塞性肝疾患、肺感染、処置による出血、アシドーシス、脳出血、腎不全、血尿、低酸素症、胸腔内出血、出血性梗塞 各 1 例 (0.1%)

*1 治験薬との因果関係が「関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」と判定された有害事象

*2 死亡転帰を含む

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

海外第 I 相：重度腎障害又は末期腎不全患者における薬物動態及び血液透析の影響の検討 (DF VOD-2012-03-PKRen) ⁹⁾

血液透析を受けている末期腎不全患者及び血液透析を受けていない重度腎障害又は末期腎不全患者におけるデフィブロチドの薬物動態を評価した。(「VII. 9. 透析等による除去率」、
「VII. 10. (1) 腎機能障害患者」の項参照)
これらの試験における本剤の忍容性は良好であった。

(6) 治療的使用

- 1) 使用成績調査 (一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容
「V. 5. (6) 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要」の項参照。

- 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

一般使用成績調査

【目的】

使用実態下における本剤投与による重篤な出血性事象発現及び低血圧発現に影響を与えると考えられる背景因子を検討する。

【実施計画】

調査期間：調査開始から 6 年間 (登録期間は調査開始から 5 年間)

目標症例数：安全性解析対象症例数として 630 例

調査対象：本剤が投与された全例

観察期間：本剤投与開始から 15 週間

実施方法：全例調査方式

【主な評価項目】

出血、低血圧の発現状況、患者背景 (年齢、合併症、既往歴、SOS 発症前の原疾患に対する治療 (HSCT、化学療法、放射線照射)、SOS の重症度、昇圧剤の投与状況等)、抗凝固薬・抗血小板薬の併用状況等

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

該当しない

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

デフィブロチドナトリウムは、ブタ腸粘膜由来の分子量 13000～20000 の一本鎖のポリデオキシリボヌクレオチドのナトリウム塩である。本薬の作用機序は明確でないものの、アポトーシス抑制作用、プラスミン活性の増強作用、組織因子の発現抑制及び組織因子を介した凝固活性の抑制作用、トロンボモデュリンの発現促進作用、von Willebrand factor (vWF) の抑制作用、組織因子経路インヒビターの遊離促進作用により、凝固・線溶系の種々の因子に影響を及ぼすことで血管内皮細胞に保護的に働くと考えられている¹⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 血管内皮細胞保護作用 (*in vitro*)¹⁰⁾

①血清飢餓による細胞障害に対する作用

ヒト微小血管内皮細胞 (HMEC) を血清非存在下で 24 時間培養した後、本薬を 150 μ g/mL の終濃度で添加してさらに血清非存在下で 24 時間培養したところ、本薬添加群は、非添加群と比べて血清飢餓により生ずる細胞障害を有意に抑制した。

②フルダラビン誘発アポトーシスに対する作用

HMEC に、血清含有培養液 (対照群)、フルダラビン又はフルダラビン+本薬を添加して 48 時間培養した際のアポトーシス細胞の割合は、フルダラビン添加によって増加したが、本薬の併用により減少し、本薬 10 及び 100 μ g/mL 添加では対照群と同程度であった。本薬はフルダラビンによる薬物誘発性アポトーシスを抑制した。

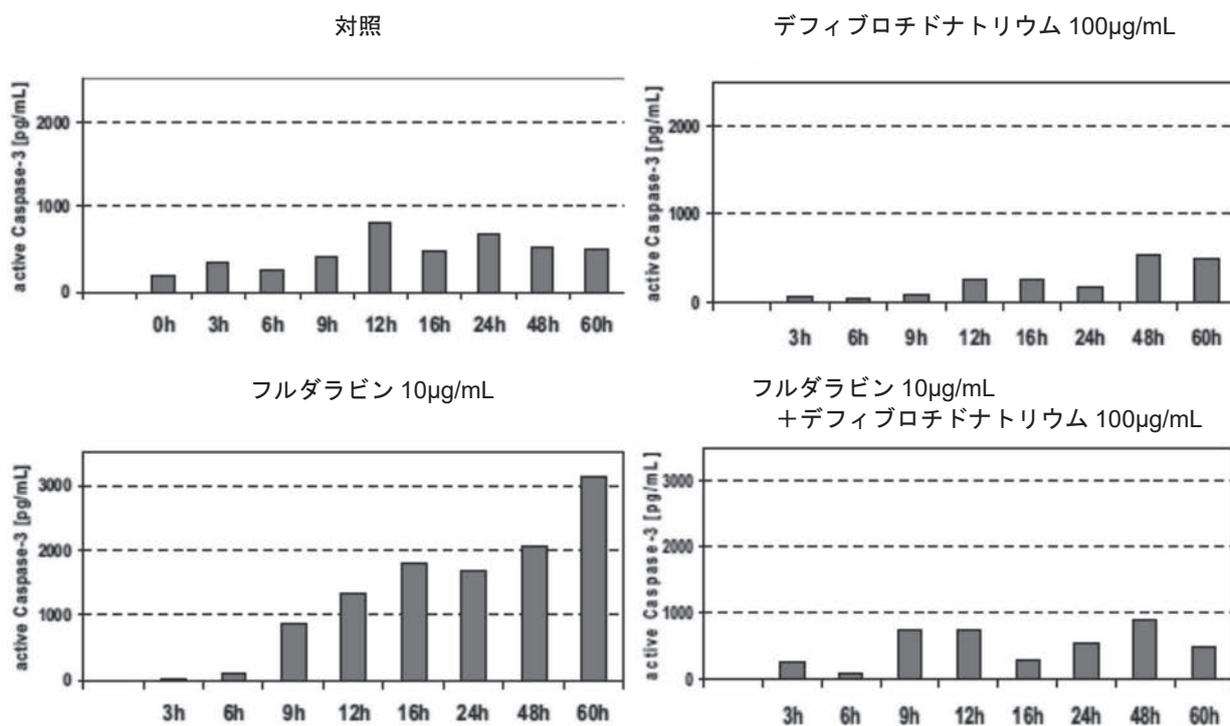
フルダラビン誘発アポトーシスに対する作用

処置の内容	アポトーシス細胞の割合 (%)
対照 (血清含有培養液)	3.6
フルダラビン 10 μ g/mL	30.6
フルダラビン 10 μ g/mL + デフィブロチドナトリウム 0.1 μ g/mL	33.5
フルダラビン 10 μ g/mL + デフィブロチドナトリウム 1 μ g/mL	16.6
フルダラビン 10 μ g/mL + デフィブロチドナトリウム 10 μ g/mL	4.4
フルダラビン 10 μ g/mL + デフィブロチドナトリウム 100 μ g/mL	3.2

③フルダラビン誘発アポトーシスにおける活性型カスパーゼ-3 の発現に対する作用

HMEC に、血清含有培養液 (対照群)、フルダラビン、本薬、又はフルダラビン+本薬を添加して培養した際の 60 時間後までの各時点の活性型カスパーゼ-3 の発現量を検討した。本薬添加では対照群と同様に大きな変動は認められなかったが、フルダラビン添加では時間経過とともに増加した。一方、フルダラビン+本薬添加ではフルダラビン添加時に見られた活性型カスパーゼ-3 の発現量の増加は認められなかった。本薬はフルダラビンで誘発されるアポトーシスにおいて、アポトーシス経路で重要な役割を果たす活性型カスパーゼ-3 の発現を抑制した。

フルダラビン誘発活性型カスパーゼ-3の発現に対する作用

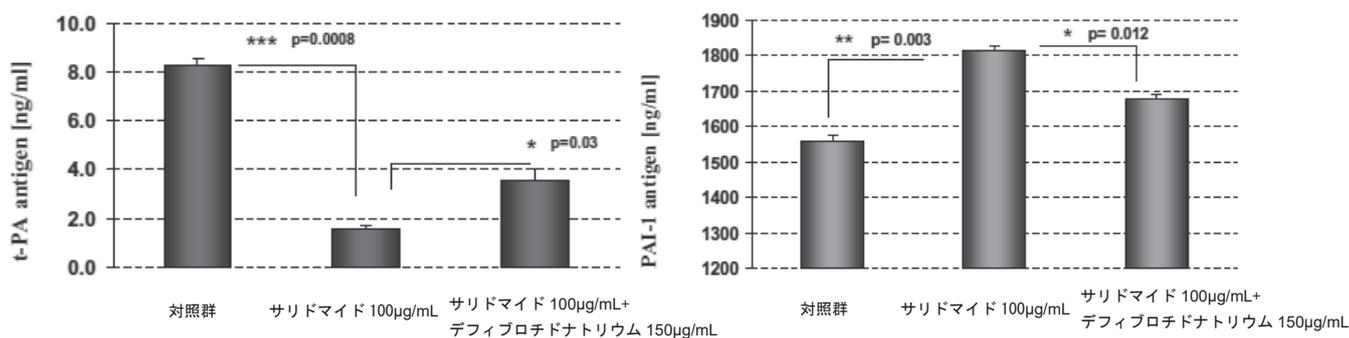


2) 凝固・線溶系に与える影響 : 線溶系への影響 (*in vitro*)¹¹⁾

① サリドマイドによる組織プラスミノゲン活性化因子 (t-PA) 抑制及びプラスミノゲン活性化抑制因子 (PAI-1) 誘導に対する作用

HMEC と骨髄腫細胞株 RPMI-8226 の共培養系にサリドマイドを添加して 24 時間培養すると、非添加群と比較して t-PA 量の低下及び PAI-1 量の増加が認められた。一方、本薬を併用すると、サリドマイド添加による t-PA 量の低下及び PAI-1 量の増加が抑制された。

サリドマイドによる t-PA 遊離抑制又は PAI-1 の遊離誘導に対する作用



***P<0.001 (Student's t-test (両側)、対照群との比較)

*P<0.05 (Student's t-test (両側)、サリドマイド群との比較)

**P<0.01 (Student's t-test (両側)、対照群との比較)

*P<0.05 (Student's t-test (両側)、サリドマイド群との比較)

② プラスミン活性に対する作用

ウシ血漿から抽出したユーグロブリン分画を用いてプラスミン活性に対する本薬の影響を検討したところ、プラスミン活性は増加し、その作用は低濃度から認められ約 100µg/mL でほぼ最大となった。また、ヒト血漿由来プラスミンを用いて検討した場合も、本薬は、プラスミン活性を増加させた。

3) 凝固・線溶系に与える影響 : 凝固系への影響

① vWF への影響 (*in vitro*)¹²⁾

自家造血幹細胞移植患者の血清を用いて培養した HMEC において vWF の発現は増加したが、本薬 100 μ g/mL を添加すると vWF の発現増加は抑制された。

② トロンボモデュリンへの影響 (*in vitro*)¹³⁾

ヒト臍帯静脈内皮細胞 (HUVEC) に本薬を添加すると、50 μ g/mL 以上の濃度でトロンボモデュリン活性及び発現量を増加させた。

③ 組織因子の発現及び組織因子を介した凝固活性への影響 (*in vitro*)¹⁴⁾

HMEC の培養にてリポポリサッカライドにより誘導された組織因子の発現及び組織因子を介した凝固活性の増強を、本薬は 12.5 μ g/mL 以上の濃度で抑制した。

④ 組織因子経路インヒビターへの影響 (ヒト)¹⁵⁾

本薬 400mg を健常人へ単回静脈内投与すると、血漿中への組織因子経路インヒビターの遊離が増加した。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

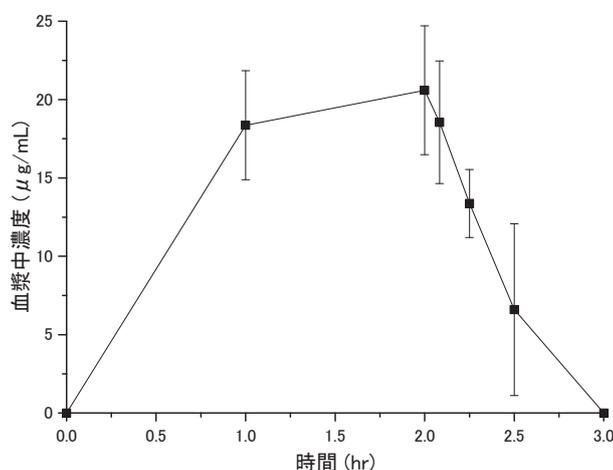
該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 健康成人男性における単回投与時の血漿中濃度²⁾

健康成人男性（8例）に本剤 6.25mg/kg を 2 時間かけて単回静脈内投与したとき、血漿中デフィブロチド濃度は、静脈内投与終了時点で最高血漿中濃度に達した後速やかに減少し、投与終了後 1 時間には定量下限（10 μ g/mL）未満となった。血漿中デフィブロチド濃度推移と薬物動態パラメータを以下に示す。

健康成人男性に本剤 6.25mg/kg を 2 時間かけて単回静脈内投与した際の血漿中デフィブロチド濃度推移（平均値 \pm 標準偏差）



健康成人男性に本剤 6.25mg/kg を 2 時間かけて単回静脈内投与した際のデフィブロチドの薬物動態パラメータ

C_{max} (μ g/mL)	最高血漿中濃度到達時間 t_{max} ^a (hr)	AUC_{0-3hr} (μ g·hr/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (μ g·hr/mL)	消失半減期 $t_{1/2}$ (hr)
20.59 \pm 4.11	2.00 (2.00~2.00)	37.09 \pm 7.82	42.32 \pm 6.95	0.47 \pm 0.10

各値は平均値 \pm 標準偏差 (n=8)

a : 中央値 (最小値~最大値)

2) 肝類洞閉塞症候群 (SOS) 患者における単回投与時の血漿中濃度⁵⁾

造血幹細胞移植 (HSCT) 後の SOS 患者 (17 例) に本剤 6.25mg/kg を 2 時間かけて静脈内投与した際の薬物動態パラメータを以下に示す。

SOS 患者に本剤 6.25mg/kg を 2 時間かけて静脈内投与した際のデフィブロチドの薬物動態パラメータ

C_{max} (μ g/mL)	t_{max} ^a (hr)	$AUC_{0-\infty}$ ^b (μ g·hr/mL)	$t_{1/2}$ ^b (hr)
25.996 \pm 7.286	2.017 (1.92~2.42)	66.026 \pm 15.038	1.124 \pm 0.652

各値は平均値 \pm 標準偏差 (n=17)

a : 中央値 (最小値~最大値)、b : n=15

3) SOS 患者における反復投与時の血漿中濃度⁴⁾

HSCT 後の重症 SOS 患者 (5 例) に本剤 6.25mg/kg 及び 10mg/kg を 1 日 6 時間ごとに 4 回、2 時間かけて静脈内反復投与した際の薬物動態パラメータを以下に示す。いずれの投与量においても Day2 と Day7 では最高血漿中濃度 (C_{max}) 及び 0 時点から測定可能な最終時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC_{0-t}) が同程度であり、反復投与による蓄積性は認められなかった (外国人データ)。

SOS 患者 (外国人) に本剤 6.25mg/kg 及び 10mg/kg を 6 時間ごとに 1 日 4 回、2 時間かけて静脈内反復投与した際のデフィプロチドの薬物動態パラメータ

	6.25mg/kg		10mg/kg	
	Day2	Day7	Day2	Day7
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	45.8 \pm 13.9	48.8 \pm 28.0	53.3 \pm 15.9	57.6 \pm 17.0 ^b
t_{max} (hr) ^a	2.2 (1.9~2.3)	1.9 (1.9~2.3)	1.9 (1.5~2.2)	1.9 (1.5~2.1) ^b
AUC_{0-t} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	87.66 \pm 30.86	99.10 \pm 61.05	110.67 \pm 31.98	113.70 \pm 33.54 ^b
$t_{1/2}$ (hr)	1.45 \pm 0.63 ^b	1.90 \pm 0.71	1.55 \pm 0.58	1.09 \pm 0.27 ^b

各値は平均値 \pm 標準偏差 (n=5)

a: 中央値 (最小値~最大値)、b: n=4

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ²⁾

(1) 解析方法

ノンコンパートメント解析

(2) 吸収速度定数

該当しない

(3) 消失速度定数

消失速度定数 (k_{el}) = 1.55hr⁻¹

(4) クリアランス

全身クリアランス (CL) = 9.269L/hr

(5) 分布容積

定常状態における分布容積 (V_{dss}) = 7.31L

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団 (ポピュレーション) 解析¹⁶⁾

(1) 解析方法

海外第 I 相 (DF VOD-2012-03-PKRen 試験及び R09-1425 試験) 及び海外第 II 相試験 (99-118 試験) のデータを用いて、デフィプロチドの薬物動態に影響を与える変動要因を検討した。なお、デフィプロチドの薬物動態は線形 1-コンパートメントモデルで記述し、基本モデルには全身クリアランス及び分布容積に体重の影響を含めた。

(2) パラメータ変動要因

病態及びベースライン時のアラニントランスアミナーゼ (ALT (対数変換値)) が腎外クリアランスに、ベースライン時のクレアチンクリアランスが腎クリアランスに影響を与える共変量であった。健康成人と比較して、腎機能障害患者及び SOS 患者でのデフィブロチドの全身クリアランスはそれぞれ 50 及び 60%低下すると予測された。なお、健康成人と比較して、ALT が 160 及び 12.0U/L の被験者のデフィブロチドの全身クリアランスはそれぞれ 17%減少及び 16%増加すると予測されたこと、DF VOD-2012-03-PKRen 試験での尿中排泄率(「VII. 7. (2) 排泄率の項」参照) より、腎クリアランスの全身クリアランスに対する寄与は小さいと考えられたことから、ALT 及びクレアチンクリアランスの変動が全身クリアランスに及ぼす影響は小さいと考えられた。

4. 吸収

該当しない

5. 分布

(1) 血液—脳関門通過性¹⁷⁾

ヒトでの該当資料なし

<参考>

ラットに ¹²⁵I-デフィブロチドナトリウムを 12.5mg/kg で静脈内投与した際、脳内放射能濃度は最も低く、本薬は血液脳関門をほとんど通過しないと考えられた。

(2) 血液—胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性¹⁷⁾

ヒトでの該当資料なし

<参考>

ラットに ¹²⁵I-デフィブロチドナトリウムを 12.5mg/kg で静脈内投与した際、放射能は血流量の多い組織 (腎臓、肝臓及び脾臓) や骨髄に多く分布した。

(6) 血漿蛋白結合率¹⁸⁾

91.3%以上 (ヒト血漿)

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路¹⁹⁾

本薬はブタ腸粘膜由来の一本鎖ポリデオキシリボヌクレオチドである。本薬の正確な代謝経路は不明であるが、3'-エキソヌクレアーゼによる鎖長短縮が主たる代謝過程であり、最終的にはアデニン、グアニン、シトシン、チミンなどの核酸塩基に分解/代謝されると考えられる。

本薬(150µg/mL)を小児及び成人のヒト肝細胞とインキュベーションし代謝物を検討した結果、いずれの肝細胞においても検出された代謝物濃度は 1.5µg/mL 未満であり、肝細胞におけるデフィブロチドの代謝はほとんど認められなかった (*in vitro*)。

(2) 代謝に関与する酵素（シトクロム P450 (CYP) 等）の分子種、寄与率²⁰⁾

本薬の鎖長短縮には主に 3'-エキソヌクレアーゼが関与していると考えられる。

なお、デフィブロチドナトリウムは CYP1A2、CYP2B6、CYP3A4/5 及びウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素 (UGT) 1A1 を誘導せず、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4、UGT1A1 及び UGT2B7 に対して阻害作用を示さなかった (*in vitro*)。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

健康成人に本剤を静脈内投与したとき、尿中に未変化体が排泄された（「VII. 7. (2) 排泄率の項」参照）。

(2) 排泄率

健康成人（52 例）に本剤 6.25mg/kg 及び 15mg/kg を 2 時間かけて単回静脈内投与した際、投与後 24 時間までのデフィブロチドの累積尿中排泄率の平均値はそれぞれ 9.48% 及び 13.63% であった（外国人データ³⁾）。

健康成人（6 例）に本剤 6.25mg/kg を 6 時間ごとに 4 回、2 時間かけて静脈内投与したとき、初回投与及び投与 4 回目における投与後 0～6 時間の尿中排泄率の平均値は約 12%～14% であった（外国人データ⁹⁾）。

健康成人男性（3 例）に ¹²⁵I-デフィブロチドナトリウム 400mg を 5 分間かけて単回静脈内投与したとき、投与 168 時間後の放射能の尿中累積排泄率は投与量の約 72%、糞中累積排泄率は投与量の約 19% であり、主に尿中に排泄された。なお、尿中放射能の大部分が投与後 24 時間までに排泄された（外国人データ²¹⁾）。

8. トランスポーターに関する情報²²⁾

本薬は有機アニオントランスポーター (OAT) 1、OAT3、有機カチオントランスポーター (OCT) 1、OCT2、有機アニオン輸送ポリペプチド (OATP) 1B1、OATP1B3、P 糖タンパク (P-gp) 及び乳癌耐性タンパク (BCRP) の基質でなく、阻害作用も示さなかった。多剤排出輸送体 (MATE) 1 及び MATE2-K も阻害しなかった (*in vitro*)。

9. 透析等による除去率⁹⁾

末期腎不全患者（6 例）に本剤 6.25mg/kg を非血液透析時及び血液透析時に 2 時間かけて静脈内投与した際の薬物動態パラメータを以下に示す。血液透析による AUC 及び全身クリアランスへの影響は認められなかった（外国人データ）。

末期腎不全患者に本剤 6.25mg/kg を 2 時間かけて静脈内投与した際の非血液透析時及び血液透析時のデフィブロチドの薬物動態パラメータ

	非血液透析時	血液透析時
C _{max} (µg/mL)	45.1 (35.1)	50.1 (38.1)
t _{max} (hr) ^a	1.90 (1.50～1.95)	1.78 (1.75～1.95)
AUC _{0-t} (µg·hr/mL)	102 (40.0)	111 (39.9)
t _{1/2} (hr)	0.712 (21.9)	0.967 (17.6)
CL (L/hr)	5.87 (24.9)	5.38 (26.1)

各値は平均値（変動係数%）、n=6

a：中央値（最小値～最大値）

10. 特定の背景を有する患者

(1) 腎機能障害患者⁹⁾

重度腎障害又は末期腎不全患者（6例）に本剤 6.25mg/kg を 6 時間ごとに 4 回、2 時間かけて静脈内投与したとき、初回投与及び投与 4 回目の C_{max} は健康成人と比較して約 35%~37%上昇し、AUC は約 50%~60%上昇した。重度腎障害又は末期腎不全患者の $t_{1/2}$ は健康成人と比較して、初回投与では 1.3 倍、投与 4 回目では 2.3 倍延長した（外国人データ）。

重度腎障害又は末期腎不全患者及び健康成人に本剤 6.25mg/kg を 6 時間ごとに 4 回、2 時間かけて静脈内投与した際のデフィプロチドの薬物動態パラメータ

	初回投与		投与 4 回目	
	重度腎障害又は末期腎不全患者	健康成人	重度腎障害又は末期腎不全患者	健康成人
C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	54.9 (23.6)	40.7 (27.7)	53.8 (22.4)	39.3 (28.6)
t_{max} (hr) ^a	2.08 (1.50~2.25)	2.03 (1.50~2.08)	2.03 (1.98~2.08)	1.94 (1.50~2.03)
AUC_{0-t} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	117 (25.4)	76.2 (25.0)	113 (28.2)	70.8 (32.7)
$t_{1/2}$ (hr)	0.725 (25.5)	0.562 (39.8)	0.498 (40.4)	0.217 (16.3) ^b

各値は平均値（変動係数%）、n=6

a：中央値（最小値~最大値）

b：n=5

(2) 小児⁵⁾

HSCT 後の小児重症 SOS 患者 1 例に本剤 6.25mg/kg を 2 時間かけて静脈内投与したとき、 C_{max} は 17.450 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、 t_{max} は 1.967hr、 $t_{1/2}$ は 2.792hr、 $AUC_{0-\infty}$ は 69.296 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ であった。

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

1.警告

- 1.1 重篤な副作用により致命的な経過をたどることがあるので、本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血幹細胞移植、造血器悪性腫瘍の治療、がん化学療法に関して十分な知識・経験を持つ医師のもとで本剤の投与が適切と判断される症例に対して行うこと。
- 1.2 本剤の投与により、重篤な出血（脳出血、頭蓋内出血、肺出血、肺胞出血等）が発現するおそれがある。患者の状態を十分に観察し、重篤な出血が認められた場合には、本剤の投与を中止すること。[9.1.1、11.1.2 参照]

<解説>

- 1.1 本剤を投与する医師には、診断基準等に基づいた適切な患者の選択や患者の状態に応じた適切な治療のために、造血幹細胞移植、造血器悪性腫瘍の治療、がん化学療法に対して十分な知識や経験が必要であることから設定した。
- 1.2 国内外臨床試験において、脳出血、頭蓋内出血、肺出血、肺胞出血等の重篤な副作用が認められていることから、患者の状態を十分に観察し、重篤な出血が認められた場合、本剤の投与を中止することを促すために設定した。

2. 禁忌内容とその理由

2.禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 出血している患者（脳出血、肺出血、血胸、胃腸出血、吐血、重度の血尿等）[出血を助長するおそれがある。]
- 2.3 血栓溶解剤（ウロキナーゼ、組織プラスミノゲン活性化因子（t-PA）製剤（アルテプラゼ（遺伝子組換え）、モンテプラゼ（遺伝子組換え））を投与中の患者 [10.1 参照]

<解説>

- 2.1 過敏症に対する一般的な注意事項である。海外臨床試験で過敏症が認められており、また、製造販売後にアナフィラキシーショックが報告されていることから、本剤の成分に対し過敏症の既往歴がある場合、本剤投与により過敏症を発現する可能性があるため設定した。
本剤の成分に対し過敏症の既往歴がある場合、本剤の投与により再び過敏症を起こす可能性が高いと考えられる。本剤の投与に際しては患者に十分な問診等を行い、本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者には本剤を投与しないこと。
- 2.2 本剤は凝固・線溶系の各種因子に影響すると考えられ、出血している患者では、本剤の投与により出血を助長するおそれがあるため設定した。
- 2.3 血栓溶解剤との相互作用に関する臨床試験は実施していないが、マウス血栓塞栓症モデルにおいて、本剤投与により t-PA の抗血栓作用が増強したことが報告されている。本剤は凝固・線溶系の各種因子に影響すると考えられ、血栓溶解剤との併用により血栓溶解剤の作用を増強し、出血リスクを増大させるおそれがあるため設定した。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8.重要な基本的注意

- 8.1 本剤投与前 24 時間以内は血栓溶解剤（ウロキナーゼ、t-PA 製剤）を投与しないこと。
- 8.2 本剤投与前 12 時間以内はヘパリン製剤（未分画ヘパリン製剤又は低分子量ヘパリン製剤）を投与しないことが望ましい。
- 8.3 本剤投与後 24 時間以内は血栓溶解剤及びヘパリン製剤を投与しないことが望ましい。
- 8.4 大量出血リスクを伴う外科的手術又は侵襲的手法を施行する患者に対しては、本剤の投与を一時的に中断すること。

<解説>

- 8.1 血栓溶解剤との相互作用に関する臨床試験は実施していないが、マウス血栓塞栓症モデルにおいて、本剤投与により t-PA の抗血栓作用が増強したことが報告されている。本剤は凝固・線溶系の各種因子に影響すると考えられ、血栓溶解剤との併用により血栓溶解剤の作用を増強し、出血リスクを増大させるおそれがある。また、血栓溶解剤の投与後 24 時間以内にフィブリン値が正常化することが報告されているため、線溶系への作用持続時間を考慮し設定した。
- 8.2 未分画ヘパリン製剤又は低分子量ヘパリン製剤との相互作用に関する臨床試験は実施していないが、本剤は凝固・線溶系の各種因子に影響すると考えられ、ヘパリン製剤との併用により血液凝固阻止作用を増強し、出血リスクを増大させるおそれがある。また、未分画ヘパリン製剤又は低分子量ヘパリン製剤の血中からの消失半減期を考慮し、12 時間以内と設定した。
- 8.3 血栓溶解剤及び未分画ヘパリン製剤又は低分子量ヘパリン製剤との相互作用に関する臨床試験は実施していないが、本剤は凝固・線溶系の各種因子に影響すると考えられ、併用により血栓溶解剤及びヘパリン製剤の作用を増強し、出血リスクを増大させるおそれがある。本剤の消失半減期は 2 時間未満であるが、本剤投与中に出血が認められ、投与中止した場合、出血に対する処置等により 24 時間はあける必要があると考え設定した。
- 8.4 本剤は凝固・線溶系の各種因子に影響すると考えられ、大量出血リスクを伴う外科的手術又は侵襲的手法を施行する患者では、本剤投与により出血リスクが増大するおそれがあるため設定した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 出血素因、凝血異常のある患者

副作用が強くあらわれるおそれがある。[1.2、11.1.2 参照]

9.1.2 血行動態が不安定な患者

複数の昇圧剤を使用している等の血行動態が不安定な患者では、本剤の投与可否を慎重に判断し、投与中はバイタルサイン（血圧、脈拍等）を慎重にモニタリングすること。[11.1.3 参照]

<解説>

- 9.1.1 本剤は凝固・線溶系の各種因子に影響すると考えられ、出血素因、凝血異常のある患者では、本剤投与により、重篤な出血性副作用が発現するおそれがあるため設定した。
- 9.1.2 国内外臨床試験において、複数の昇圧剤を必要とする患者は除外され、安全性が確認されていないことから設定した。また、海外の臨床試験において重篤な低血圧が認められていることから設定した。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度の腎機能障害患者

血中濃度が上昇するおそれがある。[16.6.1 参照]

<解説>

海外臨床試験において、重度腎障害又は末期腎不全患者へ投与した際、健康成人と比べて、最高血漿中濃度（C_{max}）の上昇、血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）の増加、消失半減期（t_{1/2}）の延長

が認められていることから設定した。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

本剤投与後に肝機能が悪化し、肝不全等の重篤な肝機能障害を起こした症例が報告されている。

<解説>

海外臨床試験において、本剤投与後に肝機能が悪化し、肝不全が副作用として認められていることから設定した。

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び本剤投与終了後一定期間は、適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5 参照]

<解説>

生殖能に対する本剤の影響を検討した臨床試験は実施していない。

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤を器官形成期の妊娠ウサギに投与したとき、体表面積換算で同等となる投与量で着床後死亡率の増加が認められている。[9.4 参照]

<解説>

妊婦又は妊娠している可能性のある女性を対象とした有効性及び安全性を指標とする臨床試験は実施していないが、器官形成期の妊娠ウサギを用いた毒性試験において、着床後死亡率の増加が認められており、流産のリスクがあるため設定した。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

<解説>

授乳婦及び哺乳中の乳児を対象とした有効性及び安全性を指標とする臨床試験は実施していないが、本剤の分子量、タンパク結合率及び血中からの消失半減期等から、本剤の乳汁への移行の可能性が否定できないため設定した。

(7) 小児等

9.7 小児等

性腺に対する影響を考慮すること。幼若ラットを用いた毒性試験において、臨床曝露量の0.54倍に相当する曝露量で陰茎亀頭包皮分泌腺開裂時期の遅延が認められており、雄の性成熟の遅延が示唆されている。

新生児、低出生体重児は臨床試験には組み入れられていない。

<解説>

幼若ラットを用いた毒性試験において陰茎亀頭包皮分泌腺開裂時期の遅延が認められており、雄の性成熟の遅延が示唆されているため設定した。また、低出生体重児又は新生児を対象とした有効性及び安全性を指標とする臨床試験は実施しておらず、安全性が確立されていないため設定した。

- (8) 高齢者
設定されていない

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

10.1 併用禁忌（併用しないこと）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
血栓溶解剤 ウロキナーゼ ウロナーゼ t-PA 製剤 アルテプラーゼ(遺伝子組換え) アクチバシン グルトパ モンテプラーゼ(遺伝子組換え) クリアクター [2.3 参照]	出血の危険性が増大するおそれがある。	マウスの血栓塞栓症モデルにおいて、デフィブロチドナトリウムは組換え型 t-PA の抗血栓作用を増強した。

<解説>

血栓溶解剤との相互作用に関する臨床試験は実施していないが、マウス血栓塞栓症モデルにおいて、本剤投与により t-PA の抗血栓作用が増強したことが報告されている。本剤は凝固・線溶系の各種因子に影響すると考えられ、血栓溶解剤との併用により血栓溶解剤の作用を増強し²³⁾、出血リスクを増大させるおそれがあるため設定した。

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
血液凝固阻止作用を有する薬剤 未分画ヘパリン製剤 低分子量ヘパリン製剤 エノキサパリンナトリウム等 ワルファリンカリウム 直接トロンビン阻害剤 ダビガトランエテキシラー トメタンスルホン酸塩等 第 Xa 因子直接阻害剤 リバーロキサバン、アピキサバン等 トロンボモデュリン アルファ(遺伝子組換え) 乾燥濃縮人活性化プロテイン C 乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ	出血傾向が増大するおそれがあるため、血液凝固能(出血時間、プロトロンビン時間、APTT 等)等の検査、臨床症状の観察を頻回に行うこと。異常が認められた場合には本剤の投与中断も検討すること(ただし、中心静脈ラインの維持又は再開のための抗凝固療法を除く)。	出血傾向が増大するおそれがある。
血小板凝集抑制作用を有する薬剤 抗血小板剤 アスピリン、クロピドグレル硫酸塩、チクロピジン塩酸塩等 非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤 ジクロフェナクナトリウム等	出血傾向が増大するおそれがある。	出血傾向が増大するおそれがある。

<解説>

血液凝固阻止作用を有する薬剤等との相互作用に関する臨床試験は実施していないが、本剤は凝固・線溶系の各種因子に影響すると考えられ、併用により出血リスクを増大させるおそれがあるため設定した。

血小板凝集抑制作用を有する薬剤との相互作用に関する臨床試験は実施していないが、本剤は凝固・線溶系の各種因子に影響すると考えられ、併用により出血リスクを増大させるおそれがあるため設定した。

8. 副作用

11.副作用
次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用
11.1.1 ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）
初期症状としては、蕁麻疹、嘔吐、血圧低下、虚脱、意識消失等がある。
11.1.2 出血
重篤な出血（脳出血（1.7%）、頭蓋内出血（頻度不明）、くも膜下出血（0.8%）、肺出血（5.8%）、肺泡出血（5.8%）、胃腸出血（4.1%）、血胸（1.7%）等）及び血腫（硬膜下血腫（頻度不明）、脊髄血腫（0.8%）等）があらわれることがある。[1.2、9.1.1 参照]
11.1.3 低血圧（5.8%）
[9.1.2 参照]

<解説>

国内外臨床試験及び製造販売後で認められている重篤な副作用、又は発現した場合に重大な転帰をたどるおそれがある副作用について、十分な観察及び適切な処置等を促すために設定した。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	1%以上	1%未満	頻度不明
循環器		潮紅	心不全、うっ血性心不全、心筋症、心房粗動、心房細動、洞性徐脈、頻脈、心嚢液貯留、静脈閉塞性疾患、出血性梗塞
血液凝固系	凝血異常	INR 増加	播種性血管内凝固（DIC）、APTT 延長・短縮、プロトロンビン時間延長
耳			耳閉、鼓膜充血
眼	結膜出血		霧視、複視
消化器	悪心、嘔吐、下痢	血便排泄、メレナ	腹痛、口腔障害、腹部不快感、出血性食道炎、口内乾燥、便潜血陽性
肝臓			静脈閉塞性肝疾患、肝不全、血中ビリルビン異常
代謝異常			アシドーシス
筋骨格系			四肢痛、筋痙縮
精神神経系	頭痛	嗜眠、硬膜下ヒグローム	脳症、肝性脳症、可逆性後白質脳症、痙攣、浮動性めまい、不安、平衡障害、協調運動異常、不眠症、激越
腎臓及び尿路系	血尿		急性腎障害、出血性膀胱炎、腎不全
呼吸器	鼻出血（8.3%）、呼吸不全、血胸		呼吸窮迫、咯血、低酸素症、咳嗽、鼻閉、鼻漏、呼吸音異常
皮膚	発疹、そう痒症	紫斑、全身性そう痒症	剥脱性発疹、紅斑性皮疹、皮膚乾燥、水疱、斑状皮疹

その他	処置後出血 (5.0%)、カテーテル留置部位出血	熱感、月経過多	血小板減少症、末梢性浮腫、全身性浮腫、肺感染、発熱、多臓器不全、挫傷、悪寒、疼痛、胸痛、粘膜の炎症、注射部位反応
-----	-----------------------------	---------	--

<解説>

頻度があるものは、国内臨床試験（FMU-DF-002 試験）19 例及び海外臨床試験（2005-01 試験）102 例分で副作用として認められたものを記載した。また、国内外臨床試験で副作用として認められなかったもので、Company Core Data Sheet（CCDS）及び海外添付文書等において注意喚起されている副作用を頻度不明として記載した。

<参考情報>

副作用一覧表：臨床試験で認められた副作用発現状況一覧表（臨床検査値異常を含む）

	副作用		
	FMU-DF-002 試験	2005-01試験	合計
評価症例数	19	102	121
発現例数	10	46	56
発現率	52.6%	45.1%	46.3%

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	FMU-DF-002 試験		2005-01試験		合計	
	例数	%	例数	%	例数	%
血液およびリンパ系障害	0	0.0	2	2.0	2	1.7
凝血異常	0	0.0	2	2.0	2	1.7
神経系障害	0	0.0	6	5.9	6	5.0
脳出血	0	0.0	2	2.0	2	1.7
頭痛	0	0.0	2	2.0	2	1.7
嗜眠	0	0.0	1	1.0	1	0.8
くも膜下出血	0	0.0	1	1.0	1	0.8
硬膜下ヒグローム	0	0.0	1	1.0	1	0.8
脊髄血腫	0	0.0	1	1.0	1	0.8
眼障害	0	0.0	2	2.0	2	1.7
結膜出血	0	0.0	2	2.0	2	1.7
血管障害	0	0.0	8	7.8	8	6.6
潮紅	0	0.0	1	1.0	1	0.8
血腫	0	0.0	1	1.0	1	0.8
低血圧	0	0.0	7	6.9	7	5.8
出血	0	0.0	1	1.0	1	0.8
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8	42.1	17	16.7	25	20.7
鼻出血	3	15.8	7	6.9	10	8.3
血胸	1	5.3	1	1.0	2	1.7
肺胞出血	0	0.0	7	6.9	7	5.8
肺出血	5	26.3	2	2.0	7	5.8
呼吸不全	3	15.8	0	0.0	3	2.5
縦隔出血	1	5.3	0	0.0	1	0.8
胸部出血	0	0.0	1	1.0	1	0.8
胃腸障害	0	0.0	18	17.6	18	14.9
下痢	0	0.0	4	3.9	4	3.3
胃出血	0	0.0	1	1.0	1	0.8
胃腸出血	0	0.0	5	4.9	5	4.1
吐血	0	0.0	1	1.0	1	0.8

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	FMU-DF-002 試験		2005-01試験		合計	
	例数	%	例数	%	例数	%
血便排泄	0	0.0	1	1.0	1	0.8
メレナ	0	0.0	1	1.0	1	0.8
口腔内出血	0	0.0	1	1.0	1	0.8
悪心	0	0.0	2	2.0	2	1.7
上部消化管出血	0	0.0	1	1.0	1	0.8
嘔吐	0	0.0	2	2.0	2	1.7
皮膚および皮下組織障害	0	0.0	5	4.9	5	4.1
斑状出血	0	0.0	3	2.9	3	2.5
点状出血	0	0.0	2	2.0	2	1.7
そう痒症	0	0.0	2	2.0	2	1.7
紫斑	0	0.0	1	1.0	1	0.8
発疹	0	0.0	2	2.0	2	1.7
全身性そう痒症	0	0.0	1	1.0	1	0.8
皮膚出血	0	0.0	1	1.0	1	0.8
腎および尿路障害	2	10.5	2	2.0	4	3.3
血尿	2	10.5	2	2.0	4	3.3
生殖系および乳房障害	0	0.0	1	1.0	1	0.8
月経過多	0	0.0	1	1.0	1	0.8
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0.0	4	3.9	4	3.3
熱感	0	0.0	1	1.0	1	0.8
カテーテル留置部位出血	0	0.0	3	2.9	3	2.5
穿刺部位出血	0	0.0	1	1.0	1	0.8
臨床検査	0	0.0	1	1.0	1	0.8
国際標準比増加	0	0.0	1	1.0	1	0.8
傷害、中毒および処置合併症	1	5.3	5	4.9	6	5.0
処置後出血	1	5.3	5	4.9	6	5.0

[MedDRA/J(ver. 19.1)に基づき記載した。]

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 処置

特異的な解毒薬はない。また、透析によって除去されない。[16.6.1 参照]

<解説>

国内外臨床試験及び製造販売後で過量投与による有害事象は報告されていない。海外臨床試験で末期腎不全患者(推算糸球体濾過率<15mL/min/1.73m²かつ血液透析を受けている)6例において、透析によって本剤は除去されないことが示されていることから設定した。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤は、無菌的に調製を行うこと。

14.1.2 本剤は、5%ブドウ糖注射液又は生理食塩液を用いて4~20倍希釈すること。

- 14.1.3 本剤のバイアルは1回使い切りである。残液をその後の投与に使用しないこと。
- 14.1.4 本剤を希釈した液は、常温で保存する場合には4時間以内、冷蔵条件下（2～8℃）で保存する場合には24時間以内に投与を開始すること。
- 14.2 薬剤投与時の注意
- 本剤は、独立したラインにて投与するものとし、5%ブドウ糖注射液又は生理食塩液以外の輸液や他の注射液等と同一ラインで投与しないことが望ましい。他剤と連続注入する場合には、本剤の投与前後にラインを5%ブドウ糖注射液又は生理食塩液でフラッシュすることが望ましい。

<解説>

- 14.1.1 本剤は抗菌性保存剤を含まないが、1日投与分（4回分）をまとめて調製し、常温で4時間又は冷蔵（2～8℃）で24時間保存する可能性がある。また、造血幹細胞移植後、化学療法後又は放射線療法後の免疫力が低下した患者に、本剤を室温で2時間かけて投与することから設定した。
- 14.1.2 本剤は国内外臨床試験において5%ブドウ糖注射液又は生理食塩液で4～20倍に希釈した溶液で投与されていることから記載した。
- 14.1.3 本剤の容器はバイアルであるが、1回使い切り仕様であり、抗菌性保存剤を含有していないため、一般的な注射用製剤に準じ設定した。
- 14.1.4 欧州製品概要では「直ちに使用しない場合、使用前の保管時間及び条件は使用者の判断に委ねられるが、原則2～8℃で24時間を超えないこと」と記載されている。また、米国添付文書では、「本剤希釈溶液は、室温4時間、冷蔵24時間以内に使用すること」と記載されていることから、同様に設定した。なお、本剤を5%ブドウ糖注射液又は0.9%注射用生理食塩液で4倍又は20倍に希釈した溶液については、室温（25±2℃/60±5%RH）で72時間までの安定を確認している。
- 14.2 本剤は、アミカシン、フロセミド、ミダゾラム、ミコフェノール酸モフェチル、ニカルジピン、トブラマイシン、バンコマイシンとの配合により、外観上の配合が認められている。また、5%ブドウ糖注射液又は生理食塩液以外の輸液の側管から本剤を投与される可能性が高いが、本剤と輸液を混合した際の配合変化に関するデータがないことから設定した。

12. その他の注意

（1）臨床使用に基づく情報

設定されていない

（2）非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験 (*in vitro*、ラット、イヌ)²⁴⁾

試験項目	動物種 (性別、動物数/群)	投与量/濃度 投与経路	特記すべき所見
中枢神経系			
一般症状 (機能観察 総合評価)	SD ラット (雌雄、各群 10 例)	0、240、1200、4800mg/kg/日 持続静脈内投与	<ul style="list-style-type: none"> ・一般症状観察：240mg/kg/日以上雄及び 1200mg/kg/日以上雌で円背位が認められた。 ・神経筋測定：投与 2 日目の 1200mg/kg/日以上雌雄で平均後肢握力及び/又は後肢開脚幅が低下したが、9 週目（投与最終時点）では回復が認められた^{a)} ・活動/覚醒測定：9 週目の 1200mg/kg/日の雌で立ち上がり回数と覚醒度の低下が認められた^{a)} ・体重測定：9 週目の 1200mg/kg/日の雄及び 4800mg/kg/日の雌で同時期の対照群と比較して平均体重が減少した^{a)}
正常体温	SD ラット (雄、各群 10 例)	0、50、100mg/kg 腹腔内投与	なし
ペントバル ビタール 誘発睡眠	SD ラット (雄、各群 15 例)	0、25、50、100、200mg/kg 静脈内投与	なし
ペンテトラ ゾール誘発 けいれん	SD ラット (雄、各群 15 例)	0、50、100mg/kg 腹腔内投与	なし
心血管系			
hERG 電流	hERG チャネル安定 発現ヒト胎児由来腎 臓 293 細胞	0、50、150、500µg/mL	なし
心電図	Beagle イヌ (雌雄、各群 4 例)	0、60、300、1600mg/kg/日 2 時間かけて静脈内投与	なし
呼吸系			
呼吸機能	SD ラット (雌雄、各群 15 例)	0、240、1200、4800mg/kg/日 持続静脈内投与	<ul style="list-style-type: none"> ・240 及び 1200mg/kg/日の雄で浅速呼吸が認められた^{b)} ・240mg/kg/日の雄及び 4800mg/kg/日の雌で呼吸困難が認められた^{b)}
呼吸機能	Beagle イヌ (雌雄、各群 4 例)	0、60、300、1600mg/kg/日 2 時間かけて静脈内投与	なし

a) ラットの神経筋測定、活動/覚醒測定、体重測定において、いずれの作用も用量相関性が認められていない。

b) ラットで認められた呼吸系症状は用量相関性がない。また、いずれの所見も剖検及び病理組織学的検査において影響が認められていない。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験 (ラット、イヌ)²⁵⁾

本薬の単回投与毒性試験は実施していない。

本薬の急性毒性はラット及びイヌを用いた 13 週間反復投与毒性試験並びにラットを用いた胚・

胎児発生試験のデータを用いて評価した。ラット 13 週間反復投与毒性試験（持続静脈内投与）における評価では、本薬投与に起因した死亡は認められず、概略の致死量は 4800mg/kg/日超であった。イヌ 13 週間反復投与毒性試験（1 日 4 回、各 2 時間かけて静脈内投与）における評価では良好な忍容性が得られ、概略の致死量は 1600mg/kg/日超であった。なお、ラット胚・胎児発生試験（1 日 1 回、静脈内投与）においては、概略の致死量が 300mg/kg/日であった。当試験では 150mg/kg/日以上投与群において投与直後に痙攣、意識消失、筋緊張低下、頻呼吸、嗜眠及び歩行不能が認められ、300mg/kg/日の 1 例では投与初日に死亡が認められた。

単回毒性試験結果

動物種 (性別、動物数/群)	投与方法	投与量	概略の致死量
SD ラット (雌雄、各群 15 例)	持続静脈内投与	0、240、1200、4800mg/kg/日	>4800 mg/kg/日
SD ラット (雌、各群 6 例)	1 日 1 回、静脈内投与	0、75、150、300mg/kg/日	300 mg/kg/日
Beagle イヌ (雌雄、各群 4 例)	1 日 4 回、各 2 時間かけて静脈内投与	0、60、300、1600mg/kg/日 (0、15、75、400mg/kg/回)	>1600 mg/kg/日

(2) 反復投与毒性試験（ラット、イヌ）²⁶⁾

1) ラットにおける試験

- ① 持続静脈内投与による 13 週間反復投与毒性試験（投与量：0、240、1200 及び 4800mg/kg/日）では、240mg/kg/日投与群の雄及び 1200mg/kg/日以上投与群の雌雄で腎臓の尿細管の変性及び再生が、240mg/kg/日投与群の雌及び 1200mg/kg/日投与群の雌雄で投与部位のマクロファージの空胞化が認められた。また、1200mg/kg/日以上投与群の雌雄で活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）又はプロトロンビン時間（PT）の延長、腎臓における尿細管の好塩基性顆粒、糸球体腎症及びリンパ球ないしは組織球浸潤、好塩基性顆粒を伴う肝臓クッパー細胞の肥大／過形成、並びにリンパ系器官（脾臓及びリンパ節）におけるマクロファージの空胞化等が認められた。以上より無毒性量（NOAEL）は雌雄とも 240mg/kg/日未満とした。
- ② 長期反復投与時の一般毒性プロファイルについては、ラットに約 2 年間混餌投与したがん原性試験（投与量：0、100、400 及び 2000mg/kg/日）を用いて評価した。2000mg/kg/日投与群で痙攣、振戦及び副腎の鬱血が認められた。また、同投与群において PT の延長並びに脳出血及び脊髄出血の発現頻度の増加が認められ、凝固・線溶系に影響する本薬の薬理作用との関連が示唆された。

2) イヌにおける試験

- ① 1 日 4 回、各 2 時間かけて静脈内投与した 13 週間反復投与毒性試験（投与量：0、60、300 及び 1600mg/kg/日）では、1600mg/kg/日投与群の雄で軽微な肝細胞の単細胞壊死が認められたことから、NOAEL は雄で 300mg/kg/日、雌で 1600mg/kg/日とした。
- ② 1 日 1 回、静脈内投与による 13 週間反復投与毒性試験（投与量：0、15、45 及び 150mg/kg/日）では、投与初期の数週間に限定して、45mg/kg/日以上投与群で失禁、脱糞、肛門腺からの分泌物、流涎、頭部反転動作等の異常行動、筋振戦及び歯肉蒼白等の変化が、150mg/kg/日投与群で嘔吐が認められたことから、NOAEL は 15mg/kg/日とした。

1 日 1 回、静脈内投与による 26 週間反復投与毒性試験（投与量：0、15、45 及び 150^{*}mg/kg/日）では、高用量（150mg/kg/日）群で投与 0 日目（投与初回）から 2 日目まで顕著な歩行失調、嗜眠、運動失調が認められたが、3 日目以降これらの症状は消失し、最終用量（165mg/kg/日）においても本薬投与に起因した変化は認められなかった。また、他の投与群では本薬投与に起因した変化は認められなかった。以上より NOAEL は 45mg/kg/日とした。

^{*} 高用量群は 150mg/kg/日の用量で投与を開始したが、投与 0 日目（投与初回）の投与直後に全ての動物で一般症状の悪化が認められたため、用量を 135mg/kg/日に減量した。投与 1 日目及び 2 日目の投与後もこれらの症状は持続したが、投与 3 日目以降は認められなかったため、14 日目から 150mg/kg/日に増量し、21 日目からは 165mg/kg/日まで増量して投与を継続した。

反復投与毒性試験結果

動物種 (性別、動物数/群)	投与方法 (投与期間) 投与量	無毒性量 (NOAEL)
SD ラット (雌雄、各群 15 例)	持続静脈内投与 (13 週間) ^{a)} 0、240、1200、4800mg/kg/日	<240mg/kg/日
Beagle イヌ (雌雄、各群 4 例)	1 日 4 回、各 2 時間かけて静脈内投与 (13 週間) 0、60、300、1600mg/kg/日	雄 : 300mg/kg/日 雌 : 1600mg/kg/日
Beagle イヌ (雌雄、各群 3 例)	1 日 1 回、静脈内投与 (13 週間) 0、15、45、150mg/kg/日	15mg/kg/日
Beagle イヌ (雌雄、各群 3 例)	1 日 1 回、静脈内投与 (26 週間) 0、15、45、150 ^{b)} mg/kg/日	45mg/kg/日

a) カテーテル留置による一般状態悪化のため死亡又は瀕死期安楽死処置となったため、13 週間の試験期間を 9 週間 (65 日間) に短縮し解剖した。

b) 投与 0 日目 (投与初回) の投与 (150mg/kg/日) 直後に全ての動物で一般状態の悪化が認められたため、用量を 135mg/kg/日に減量した。投与 3 日目以降は一般状態の変化が認められなかったため、14 日目に 150mg/kg/日に増量し、さらに 21 日目には 165mg/kg/日まで増量し、投与を継続した。

(3) 遺伝毒性試験 (*in vitro*、マウス、ラット) ²⁷⁾

細菌を用いる復帰突然変異試験及び哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験を実施した結果、いずれの試験も陰性であった。腹腔内投与によるマウス小核試験及び静脈内投与によるラット小核試験を実施した結果、いずれの試験も陰性であった。以上より本薬は遺伝毒性を示さないものと考えられた。

(4) がん原性試験 (マウス、ラット) ²⁸⁾

マウス (投与量 : 0、100、400 及び 2000mg/kg/日) 及びラット (投与量 : 0、100、400 及び 2000mg/kg/日) に約 2 年間混餌投与したがん原性試験では、腫瘍発生に関して本薬投与に起因した変化は認められず、本薬はがん原性を示さないものと考えられた。

(5) 生殖発生毒性試験 (ラット、ウサギ) ²⁹⁾

1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 (ラット)

ラットを用いた筋肉内投与による生殖発生毒性試験 (投与量 : 0、3、6 及び 12mg/kg/日) では、親動物の一般状態、体重、生殖能及び初期胚発生、胚・胎児発生及び出生児について本薬投与に起因した変化は認められず、NOAEL は 12mg/kg/日とした。

2) 胚・胎児発生に関する試験 (ラット、ウサギ)

① 妊娠ラットに 1 日 4 回、各 2 時間かけて静脈内投与した予備試験 (投与量 : 60、120 及び 240mg/kg/日) では、60mg/kg/日以上投与群において切迫流産が認められ、多数の動物を安楽死処置したことから、母動物の一般毒性に対する NOAEL は 60mg/kg/日未満とした。生存胎児を有する母動物数が限られていたものの、120mg/kg/日以上投与群で吸収胚数の増加が認められた。

② 妊娠ウサギに 1 日 4 回、各 2 時間かけて静脈内投与した試験 (投与量 : 0 及び 80mg/kg/日) では、80mg/kg/日投与群で子宮重量が低下し、黄体数及び着床数が減少したが、着床前死亡率に変化は認められなかった。また、80mg/kg/日投与群で黄体数の減少に伴う生存胎児数の減少のほか、雄の胎児比率の減少及び着床後死亡率の増加が認められた。一方、催奇形性を示す所見は認められなかった。したがって、母動物の一般毒性及び生殖能に対する NOAEL は 80mg/kg/日、胚・胎児発生に対する NOAEL は 80mg/kg/日未満とした。

3) 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 (ラット)

妊娠ラットを用いた筋肉内投与による出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 (投与量 : 0、3、6 及び 12mg/kg/日) では、母動物の一般状態、生殖能及び出生児の発達に異常は認められなかったことから、母動物の一般毒性、生殖能及び出生児に対する NOAEL はいずれも 12mg/kg/日とした。

4) 新生児を用いた試験 (ラット)

- ① 幼若ラットを用いた1日1回静脈内投与による4週間反復投与試験(投与量:0、40、150及び320mg/kg/日)では、40mg/kg/日以上投与群で脾臓の腫脹、脾臓の胚中心の過形成、肝臓の髄外造血の亢進及び網状赤血球数の増加が、320mg/kg/日投与群で小葉中心性肝細胞空胞化が認められたが、4週間の回復期間中に変化は消失した。幼若ラットに特異的な新たな毒性所見は認められなかった。また、40mg/kg/日以上投与群の雄で陰茎亀頭包皮分泌腺開裂時期の遅延が認められ、雄の性成熟の遅延が示唆された。以上より、NOAELは雌雄とも40mg/kg/日未満とした。
- ② 雄の性成熟遅延についての追加試験(投与量:0及び320mg/kg/日)では、陰茎亀頭包皮分泌腺開裂時期の遅延は認められなかった。

(6) 局所刺激性試験 (ラット、イヌ)³⁰⁾

本薬の局所刺激性については、ラットを用いた持続静脈内投与による13週間反復投与毒性試験(投与量:0、240、1200及び4800mg/kg/日)及びイヌに1日4回、各2時間かけて静脈内投与した13週間反復投与毒性試験(投与量:0、60、300及び1600mg/kg/日)の一部として評価した。各試験とも投与部位で腫脹等の変化が認められたものの、対照群を含む全群で認められた変化であり、また用量依存性もなかったことから、カテーテル処置に関連したものであり、本薬投与に関連した変化ではないと判断した。

以上より、本薬は局所刺激性を示さないものと考えられた。

(7) その他の特殊毒性³¹⁾

1) 抗原性試験 (ラット、イヌ、モルモット)

ラット(投与量:0、240、1200及び4800mg/kg/日)及びイヌ(投与量:0、60、300及び1600mg/kg/日)を用いた免疫原性試験において、本薬の反復投与による抗デフィブロチド抗体、抗Platelet Factor 4-ヘパリン複合体抗体及び抗リン脂質抗体は検出されなかった。モルモットを用いた抗原性試験(投与量:投与1週目は10mg/kg/日、投与2~8週目は1mg/kg/日)において、本薬の反復投与による能動的及び受動的皮膚アナフィラキシー反応並びに全身性アナフィラキシー反応は誘発されなかった。

以上より、本薬は抗原性を示さないものと考えられた。

2) 免疫毒性試験 (*in vitro*、マウス)

- ① マウス(0、10及び100mg/kg/日)5日間反復して経口又は腹腔内投与した後に2日間休薬を4週間を用いた免疫毒性試験において、T細胞依存性抗体反応、マクロファージ依存性細胞障害及びリンパ球幼若化反応を評価した結果、本薬は各反応に影響を与えなかった。
- ② マウス(0、10及び100mg/kg/日)5日間反復して経口又は腹腔内投与した後に2日間休薬を4週間(*in vivo*)並びにマウス細胞(0、0.1、1、10、100及び1000µg/mL)及びヒト細胞(0、1、10、100及び1000µg/mL)(*in vitro*)を用いた免疫毒性試験において、本薬の投与はナチュラルキラー(NK)細胞活性に影響を与えなかった。

以上より、本薬は免疫毒性を示さないものと考えられた。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
有効成分：該当しない

2. 有効期間

有効期間：3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有り
くすりのしおり：有り

6. 同一成分・同効薬

同一成分・同効薬はない。

7. 国際誕生年月日

2013年10月18日（EU）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
デファイテリオ 静注 200mg	2019年6月18日	30100AMX00006000	2019年9月4日	2019年9月4日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

10年 2019年6月18日～2029年6月17日

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投与期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (13桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
デファイテリオ 静注 200mg	3919401A1020	3919401A1020	1269468010101	622694601

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) Pescador R, *et al.* *Vascul Pharmacol.* 2013;59:1-10. (PMID : 23680861)
- 2) 社内資料：国内第 I 相試験（試験番号 FMU-DF-001）（承認年月日：2019 年 6 月 18 日、CTD 2.7.6.1）
- 3) 社内資料：海外第 I 相試験（試験番号 R09-1425）（承認年月日：2019 年 6 月 18 日、CTD 2.7.6.3）
- 4) 社内資料：海外第 II 相試験（試験番号 99-118）（承認年月日：2019 年 6 月 18 日、CTD 2.7.6.6）
- 5) 社内資料：国内第 II 相試験（試験番号 FMU-DF-002）（承認年月日：2019 年 6 月 18 日、CTD 2.7.6.5）
- 6) Richardson PG, *et al.* *Blood.* 2016;127:1656-65. (PMID : 26825712)
- 7) 社内資料：海外第 III 相試験（試験番号 2005-01）（承認年月日：2019 年 6 月 18 日、CTD 2.7.6.4）
- 8) 社内資料：海外第 III 相試験（試験番号 2006-05）（承認年月日：2019 年 6 月 18 日、CTD 2.7.6.7）
- 9) 社内資料：海外第 I 相試験（試験番号 DF VOD-2012-03-PKRen）（承認年月日：2019 年 6 月 18 日、CTD 2.7.6.2）
- 10) 社内資料：血管内皮細胞に対する影響（承認年月日：2019 年 6 月 18 日、CTD 2.6.2.2.1）
- 11) 社内資料：凝固・線溶系に対する影響（承認年月日：2019 年 6 月 18 日、CTD 2.6.2.2.2）
- 12) Palomo M, *et al.* *Biol Blood Marrow Transplant.* 2011;17:497-506. (PMID : 21126597)
- 13) Zhou Q, *et al.* *Thromb Haemost.* 1994;71:507-10. (PMID : 8052971)
- 14) Falanga A, *et al.* *Leukemia.* 2003;17:1636-42. (PMID : 12886253)
- 15) Cella G, *et al.* *Clin Appl Thromb Hemost.* 2001;7:225-8. (PMID : 11441984)
- 16) 社内資料：母集団薬物動態解析（承認年月日：2019 年 6 月 18 日、CTD 2.7.2.2）
- 17) 社内資料：ラットにおける組織分布（承認年月日：2019 年 6 月 18 日、CTD 2.6.4.4）
- 18) 社内資料：タンパク結合及び血球移行（承認年月日：2019 年 6 月 18 日、CTD 2.7.2.2）
- 19) 社内資料：ヒト肝細胞における *in vitro* 代謝（承認年月日：2019 年 6 月 18 日、CTD 2.7.2.2）
- 20) 社内資料：薬物代謝酵素の阻害又は誘導（承認年月日：2019 年 6 月 18 日、CTD 2.6.4.5）
- 21) 社内資料：海外第 I 相試験（試験番号 IRI-151612）（承認年月日：2019 年 6 月 18 日、CTD 2.7.2.2）
- 22) 社内資料：ヒト薬物トランスポーターの基質及び阻害に関する検討（承認年月日：2019 年 6 月 18 日、CTD 2.6.4.7）
- 23) Paul W, *et al.* *Br J Pharmacol.* 1993;110:1565-71. (PMID : 8306102)
- 24) 社内資料：安全性薬理試験（承認年月日：2019 年 6 月 18 日、CTD2.6.2.4）
- 25) 社内資料：単回毒性試験（承認年月日：2019 年 6 月 18 日、CTD2.6.6.2）
- 26) 社内資料：反復毒性試験（承認年月日：2019 年 6 月 18 日、CTD2.6.6.3）
- 27) 社内資料：遺伝毒性試験（承認年月日：2019 年 6 月 18 日、CTD2.6.6.4）
- 28) 社内資料：がん原性試験（承認年月日：2019 年 6 月 18 日、CTD2.6.6.5）
- 29) 社内資料：生殖発生毒性試験（承認年月日：2019 年 6 月 18 日、CTD2.6.6.6）
- 30) 社内資料：局所刺激試験（承認年月日：2019 年 6 月 18 日、CTD2.6.6.7）
- 31) 社内資料：その他の毒性試験（承認年月日：2019 年 6 月 18 日、CTD2.6.6.8）

2. その他の参考文献

外国における SOS 治療ガイドライン等

参 1) Carreras E, Chapter 11 Early complications after HSCT, *The EBMT Handbook.* 6th Edition. 2012:177-95.

参 2) Dignan FL, *et al.* *Br J Haematol.* 2013;163:444-57. (PMID : 24102514)

参 3) Bajwa RPS, *et al.* *Biol Blood Marrow Transplant.* 2017;23:1817-25. (PMID : 28754544)

国内における SOS 治療ガイドライン

参 4) 池添隆之他, 造血細胞移植ガイドライン SOS/TA-TMA, 日本造血細胞移植学会; 2017 年 9 月. 1-11.

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本邦における添付文書の「4. 効能又は効果」、「5. 効能又は効果に関連する注意」、「6. 用法及び用量」及び「7. 用法及び用量に関連する注意」の項の記載は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。 国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

4. 効能又は効果	肝類洞閉塞症候群（肝中心静脈閉塞症）
5. 効能又は効果に関連する注意	本剤は、重症又は重症化するおそれのある肝類洞閉塞症候群の治療に使用すること。
6. 用法及び用量	通常、デフィブロチドナトリウムとして1回 6.25mg/kg を1日4回、2時間かけて静脈内投与する。
7. 用法及び用量に関連する注意	
7.1	本剤は、原則6時間ごとに一定の速度で静脈内投与すること。
7.2	本剤の投与は、21日間以上を目安として、肝類洞閉塞症候群の徴候及び症状が回復するまで継続するが、肝類洞閉塞症候群の徴候及び症状並びに本剤投与によるリスクを考慮して継続の可否を慎重に判断すること。

主要国における承認取得状況（2019年3月）

国名	米国
会社名	Jazz Pharmaceuticals
販売名	DEFITELIO
剤形・規格	剤形：注射剤 規格：ガラス製バイアルに澄明で淡黄色～褐色を呈し、defibrotide sodium 200mg/2.5mL (80mg/mL) を含有する。
承認年	2016年
効能又は効果	成人及び小児に対する HSCT 後の腎又は肺機能障害を伴う VOD [別名：肝類洞閉塞症候群 (SOS)] 治療
用法及び用量	<p>用法</p> <ul style="list-style-type: none"> ・本剤は投与直前に希釈すること。 ・本剤投与前に、患者が臨床的に重大な出血の既往がないこと及び単独の昇圧剤使用で血行動態的に安定していることを確認すること。 ・本剤は一定速度で2時間かけて点滴静注すること。 ・本剤の希釈溶液は 0.2µm インラインフィルター付き輸液セットを用いて投与すること。投与直前及び直後には、USP 5%ブドウ糖注射液又は USP 0.9%生理食塩液により、（末梢又は中心）静脈内投与ラインを洗浄すること。 ・同一の静脈内投与ラインを用いて、本剤と他の静脈内投与液を同時投与しないこと。 <p>用量</p> <p>成人、小児ともに本剤 6.25mg/kg を6時間ごとに2時間かけて静脈内投与する。用量は患者のベースライン時の体重、即ち HSCT の前処置施行前の体重に基づいて決定すること。</p> <p>本剤は最低21日間投与することとし、21日後に VOD の徴候及び症状が改善していない場合は、VOD 改善が認められるまで、又は最長60日まで投与を継続すること。</p>

国名	欧州
会社名	Jazz Pharmaceuticals
販売名	DEFITELIO
剤形・規格	剤形：点滴注射用溶液（無菌濃縮液） 溶液は淡黄色～褐色を呈し、粒子状物質又は濁りはない。 規格：1 バイアル（2.5mL）中に defibrotide* 200mg を含有し、希釈後の濃度は 4mg/mL～20mg/mL に相当する。*ブタ腸粘膜より精製。
承認年	2013 年
効能又は効果	成人及び青少年、小児、1 ヶ月齢を超える乳児に対する HSCT に伴う重症 VOD [別名：肝類洞閉塞症候群（SOS）] 治療
用法及び用量	用法 本剤は 2 時間かけて静脈内投与する。投与直前に 5%ブドウ糖注射液もしくは注射用生理食塩液（0.9% NaCl）で希釈し、2 時間の静脈内投与時に適切な濃度となるようにする。用量は患者の体重に基づいて決定する。本剤の終濃度は 4～20mg/mL の範囲とする。バイアルは 1 回限りの使用とし、残液は廃棄する。 用量 1 回 6.25mg/kg を 6 時間ごとに投与することを推奨する（25mg/kg/day）。この用量以上での有効性及び安全性データは限定的であり、25mg/kg/day を超える用量は推奨しない。 本剤は最低 21 日間投与し、以後、重症 VOD の症状及び徴候が改善するまで投与する。

上記を含み、2019 年 3 月現在、世界 35 カ国で販売されている。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

本邦における添付文書の「9.4 生殖能を有する患者」、「9.5 妊婦」及び「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国添付文書とは異なる。

<本邦における使用上の注意>

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び本剤投与終了後一定期間は、適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤を器官形成期の妊娠ウサギに投与したとき、体表面積換算で同等となる投与量で着床後死亡率の増加が認められている。[9.4 参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

<FDA（米国添付文書：2016 年 3 月）>

8.1 Pregnancy

Risk Summary

There are no available data on DEFITELIO use in pregnant women. When administered to pregnant rabbits during the period of organogenesis at doses that were comparable to the recommended human dose based on body surface area, defibrotide sodium decreased the number of implantations and viable fetuses. Advise pregnant women of the potential risk of miscarriage.

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. In the U.S. general population, the estimated background risks of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies are 2-4% and 15-20%, respectively.

Data

Animal Data

Embryo-Fetal toxicity assessment was attempted in rats and rabbits, but was not possible because of high

maternal mortality, abortion, and fetal resorption at all doses. Pregnant rats were administered defibrotide sodium from gestational day (GD) 6 to 15 at 0, 240, 1200, and 4800 mg/kg/day by continuous intravenous infusion over 24 hours or at 60, 120, and 240 mg/kg/day by 2-hour infusions 4 times per day. Pregnant rabbits were administered defibrotide sodium at 0, 30, 60, or 120 mg/kg/day from GD 6 to 18 by 2-hour infusions 4 times per day.

In another study in pregnant rabbits, 3 separate subgroups of animals were treated with doses of 80 mg/kg/day defibrotide sodium administered by 2-hour infusions 4 times per day for 5 days each in a staggered manner during the organogenesis period. The dose of 80 mg/kg/day is approximately equivalent to the recommended clinical dose on a mg/m² basis. Subgroup 1 was dosed from GD 6 to 10, subgroup 2 was dosed from GD 10 to 14, and subgroup 3 was dosed from GD 14 to 18. An increased incidence of unilateral implantation was observed in defibrotide sodium-treated animals. Treatment with defibrotide sodium resulted in a decreased number of implantations and viable fetuses.

8.2 Lactation

Risk Summary

There is no information regarding the presence of DEFITELIO in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. Because of the potential for serious adverse reactions, including bleeding in a breastfed infant, advise patients that breastfeeding is not recommended during treatment with DEFITELIO.

(2) 小児等に関する記載

本邦における添付文書の「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書、欧州製品概要とは異なる。

9.7 小児等
性腺に対する影響を考慮すること。幼若ラットを用いた毒性試験において、臨床曝露量の0.54倍に相当する曝露量で陰茎亀頭包皮分泌腺開裂時期の遅延が認められており、雄の性成熟の遅延が示唆されている。
新生児、低出生体重児は臨床試験には組み入れられていない。

<米国添付文書の記載、2016年3月>

8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness of DEFITELIO have been established in pediatric patients. Use of DEFITELIO is supported by evidence from an adequate and well-controlled study and a dose finding study of DEFITELIO in adult and pediatric patients with VOD with evidence of renal or pulmonary dysfunction following HSCT. The clinical trials enrolled 66 pediatric patients in the following age groups: 22 infants (1 month up to less than 2 years), 30 children (2 years up to less than 12 years), and 14 adolescents (12 years to less than 17 years). The efficacy and safety outcomes were consistent across pediatric and adult patients in the clinical trials [see *Adverse Reactions (6) and Clinical Studies (14)*].

Juvenile Animal Toxicity Data

A juvenile toxicity study in 21-day-old rats was conducted with intravenous bolus administration of defibrotide sodium at 40, 150, or 320 mg/kg/day for 4 weeks. A delayed mean age of preputial separation was observed at all doses, suggesting a delay in onset of male puberty. The dose of 40 mg/kg/day is approximately 0.4 times the clinical dose on a mg/m² basis for a child. The relevance of this finding for the onset of male puberty in humans is unknown.

<欧州製品概要の記載、2019年5月2日>

4.2 Posology and method of administration

Paediatric population

The recommended dose for children aged 1 month to 18 years is the same mg/kg dose as for adults i.e. 6.25 mg/kg body weight every 6 hours.

The safety and efficacy of defibrotide in children aged less than 1 month has not yet been established. No data are available. The use of Defitelio in children aged less than one month is not recommended.

XⅢ. 備考

その他の関連資料

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の RMP 資材掲載ページを参照