2019年6月作成（第1版）

貯法：室温保存
有効期間：3年

日本標準商品分類番号
87391

承認番号	30100AMX00006000
販売開始	2019年9月

肝類洞閉塞症候群治療剤
処方箋医薬品注)
デフィブロチドナトリウム静注

デファイテリオ®静注200mg

Defitelio® Injection

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

Z6

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]

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、組織プラスミノーゲン活性化因子（t-PA）製剤（アルテプラーゼ（遺伝子組換え）、モンテプラーゼ（遺伝子組換え））を投与中の患者［10.1参照］

3．組成・性状
3.1 組成

販売名		デファイテリオ静注200mg
成分・含量（1バイアル中）	内容量	2.5mL
	有効成分	デフィブロチドナトリウム200mg
	添加剤	クエン酸ナトリウム水和物25mg pH調整剤（塩酸、水酸化ナトリウム）

3.2 製剤の性状

剤形	水性注射液
性状	淡黄色～褐色の澄明な液
pH	6.8～7.8
浸透圧比	0.67～1.29

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。［17.1.1、17.1.2参照］

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。

9．特定の背景を有する患者に関する注意
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］
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］
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。
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。
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。

10. 相互作用

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[1]。

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ので、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。	

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。

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%）、肺胞出血（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］

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、硬膜下ヒグローマ	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、喀血、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

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］

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。

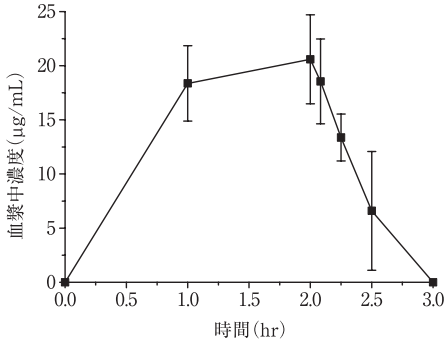
14.2 薬剤投与時の注意

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。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

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の薬物動態パラメータは以下のとおりであった[2]。



本剤6.25mg/kgを2時間かけて単回静脈内投与したときの血漿中濃度推移（平均値±標準偏差（N=8））

薬物動態パラメータ

C_{max} (μg/mL)	t_{max}[a] (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (μg·hr/mL)
20.59±4.11	2.00（2.00～2.00）	0.47±0.10	42.32±6.95

平均値±標準偏差（N=8）

a：中央値（最小値～最大値）

造血幹細胞移植後の肝類洞閉塞症候群（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とき、投与開始日の初回投与時の薬物動態パラメータは以下のとおりであった[3]。

薬物動態パラメータ

C_{max} (μg/mL)	t_{max}[a] (hr)	$t_{1/2}$[b] (hr)	$AUC_{0-\infty}$[b] (μg·hr/mL)
26.00±7.29	2.02（1.92～2.42）	1.12±0.65	66.03±15.04

平均値±標準偏差（N=17）

a：中央値（最小値～最大値）、b：N=15

造血幹細胞移植後のSOS患者5例に本剤6.25mg/kg/回を1日4回、6時間ごとに2時間かけて7日間反復静脈内投与したとき、反復投与による血漿中濃度の増加は認められなかった[4]（外国人データ）。

16.3 分布

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の分布容積は7.31Lであった[2]。

デフィブロチドのヒト血漿タンパク結合率は91.3%以上であった[5]（*in vitro*）。

16.4 代謝

本剤は主にエキソヌクレアーゼによる加水分解で代謝される[6]（*in vitro*）。

16.5 排泄

健康成人男性3例に^{125}I-デフィブロチドナトリウム400 mg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24時間後までに排泄された[7]（外国人データ）。

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とき、投与24時間後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[8]（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

本剤6.25mg/kgを2時間かけて6時間ごとに4回静脈内投与したとき、重度腎機能障害患者又は末期腎不全患者（6例）の初回投与及び投与4回目のC_{max}は健康成人（6例）と比べて約35%～37%上昇し、AUCは約50%～60%増加した。また、重度腎機能障害患者又は末期腎不全患者の$t_{1/2}$は健康成人と比べて、初回投与及び投与4回目ではそれぞれ1.3倍及び2.3倍延長した[9]（外国人データ）。

血液透析を受けている末期腎不全患者6例に本剤6.25 mg/kgを2時間かけて非血液透析時及び血液透析時に静脈内投与したとき、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[9]（外国人データ）。［9.2.1、13.1参照］

16.6.2 小児

造血幹細胞移植後の小児のSOS患者（7歳）1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、C_{max}は17.5μg/mL、t_{max}は2.0hr、$t_{1/2}$は2.8hr、$AUC_{0-\infty}$は69.3μg·hr/mLであった[3]。

注）本剤の承認された用法・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。

17．臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅱ相試験

造血幹細胞移植後のSOS患者（19例（うち小児2例、多臓器不全を伴う重症SOS患者13例））に本剤6.25mg/kg/回を1日4回、6時間ごとに2時間かけて静脈内投与した。投与期間は21日以上、又はSOSが寛解するまでとされた。主要評価項目である造血幹細胞移植後100日目の生存率（95%信頼区間）は、SOS患者で47.4（24.4～67.3）%（9/19例）、重症SOS患者で38.5（14.1～62.8）%（5/13例）であった。また、造血幹細胞移植後100日目までの寛解率（95%信頼区間）は、SOS患者で26.3（9.1～51.2）%（5/19例）、重症SOS患者で15.4（1.9～45.4）%（2/13例）であった。なお、本剤投与期間の中央値（範囲）は、全体で31（3～59）日、寛解到達患者で35（21～50）日であった[10]。［7.2参照］

副作用は19例中10例（52.6%）で認められ、主な副作用は肺出血5例（26.3%）、鼻出血、呼吸不全が各3例（15.8%）、血尿2例（10.5%）であった。

17.1.2 海外第Ⅲ相試験

造血幹細胞移植後の重症SOS患者（102例（うち小児44例））を対象に非盲検ヒストリカルコントロール（HC）[注1)]対照試験を実施した。本剤群は本剤6.25mg/kg/回を1日4回、6時間ごとに2時間かけて静脈内投与した。投与期間は、21日以上、又は患者が退院するまでとされた。主要評価項目である造血幹細胞移植後100日目の生存率は下表のとおりであった。また、造血幹細胞移植後100日目までの寛解率（95.1%信頼区間）は、本剤群で25.5（17.0～34.0）%（26/102例）、HC群で12.5（1.0～24.0）%（4/32例）であった。なお、本剤投与期間の中央値（範囲）は全体で21.5（1～58）日、寛解到達患者で22（14～56）日であった[11]。［7.2参照］

注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、本剤群と同じ選択・除外基準を満たす患者群

	本剤 (N=102)	HC (N=32)
移植後100日生存率 n（%）	39（38.2）	8（25.0）
95.1%信頼区間（%）	28.8-47.7	9.9-40.1
生存率の差（%）[a]	23.0	
95.1%信頼区間（%）[a]	5.2-40.8	
P値[a]	0.0109	

a：傾向スコアで層別し重み付けした群間差とKoch法を用いた信頼区間とP値

副作用は102例中46例（45.1%）に認められ、主な副作用は、肺胞出血、鼻出血、低血圧が各7例（6.9%）、胃腸出血、処置後出血が各5例（4.9%）であった。

18．薬効薬理

18.1 作用機序

デフィブロチドナトリウムの作用機序は明確でないものの、活性型カスパーゼ-3の抑制を介したアポトーシス抑制作用[12]、プラスミン活性の増強作用[13]、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[14]、トロンボモジュリンの発現促進作用[15]、von Willebrand factorの抑制作用[16]、組織因子経路インヒビターの遊離促進作用[17]により、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寄与すると推察される[18]。

18.2 血管内皮細胞保護作用

ヒト微小血管内皮細胞の培養液から血清を除去することにより生じた細胞障害を抑制した[19]（*in vitro*）。

フルダラビンにより誘発されるヒト微小血管内皮細胞のアポトーシスを抑制した[20]（*in vitro*）。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般名：デフィブロチドナトリウム（Defibrotide Sodium）（JAN）

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）

性状：本品は微黄白色～褐色の粉末である。

本品は水に溶けやすく、エタノール（99.5）に極めて溶けにくく、メタノール、ジメチルスルホキシド及び*N,N*-ジメチルホルムアミドにほとんど溶けない。

21．承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

21.2 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。

22．包装

2.5mL×2バイアル

23．主要文献

1）Paul W，*et al*．:Br J Pharmacol．1993;110:1565-71．

2）Umemura K，*et al*．:Clin Pharmacol Drug Dev．2016;5:548-51．

3）造血幹細胞移植後の肝中心静脈閉塞症患者における薬物動態（承認年月日：2019年6月18日、CTD 2.7.6.5）

4）造血幹細胞移植後の肝中心静脈閉塞症患者における薬物動態（承認年月日：2019年6月18日、CTD 2.7.6.6）

5）血漿タンパク結合に関する検討（承認年月日：2019年6月18日、CTD 2.7.2.2）

6）代謝に関する検討（承認年月日：2019年6月18日、CTD 2.7.2.2）

7）健康成人における薬物動態（承認年月日：2019年6月18日、CTD 2.7.2.2）

8）健康成人における薬物動態（承認年月日：2019年6月18日、CTD 2.7.6.3）

9）Tocchetti P，*et al*．:Drug Des Devel Ther．2016;10:2631-41．

10）国内第II相試験（承認年月日：2019年6月18日、CTD 2.7.6.5）

11）Richardson P，*et al*．:Blood．2016;127:1656-65．

12）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量に対する作用（承認年月日：2019年6月18日、CTD 2.6.2.2.1.3）

13）プラスミン活性に対する作用（承認年月日：2019年6月18日、CTD 2.6.2.2.2.3）

14）Falanga A，*et al*．:Leukemia．2003;17:1636-42．

15）Zhou Q，*et al*．:Thromb Haemost．1994;71:507-10．

16）Palomo M，*et al*．:Biol Blood Marrow Transplant．2011;17:497-506．

17）Cella G，*et al*．:Clin Appl Thromb Hemost．2001;7:225-8．

18）Pescador R，*et al*．:Vascul Pharmacol．2013;59:1-10．

19）血清飢餓による細胞障害に対する作用（承認年月日：2019年6月18日、CTD 2.6.2.2.1.1）

20）フルダラビン誘発アポトーシスに対する作用（承認年月日：2019年6月18日、CTD 2.6.2.2.1.2）

24．文献請求先及び問い合わせ先

日本新薬株式会社　製品情報担当

〒601-8550　京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14

フリーダイヤル 0120-321-372

TEL 075-321-9064

FAX 075-321-9061

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

日本新薬株式会社

京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14

デファイテリオ/DefitelioはJazz Pharmaceuticals plcの子会社であるGentium S.r.l.の登録商標であり、本製品はJazz Pharmaceuticals Ireland Limitedからライセンスを受けています。