

適正使用ガイド



肝類洞閉塞症候群治療剤

薬価基準収載

デファイテリオ[®] 静注200mg

Defitelio[®] Injection

デフィブロチドナトリウム静注

処方箋医薬品（注意—医師等の処方箋により使用すること）

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。

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（アルテプラナーゼ（遺伝子組換え）、モンテプラナーゼ（遺伝子組換え））を投与中の患者

適正使用ガイド

目次

■ 適正使用のお願い	01
■ 適正使用のためのフロー	02
■ 効能又は効果／用法及び用量	03
■ 適正な患者選択	04
1 投与対象の患者	04
2 投与禁忌の患者及び注意事項	06
3 特定の背景を有する患者	06
■ 投与にあたって	07
1 調製方法	07
2 投与時の注意点	07
■ 併用禁忌／併用注意	08
■ 注意を要する副作用とその対策	09
1 ショック、アナフィラキシー	09
2 出血	10
3 低血圧	17
■ 臨床試験に関する情報	19
1 臨床試験概要	19
2 患者背景	20
3 有効性	23
4 安全性(部分集団別)	26
5 補足情報	28
6 臨床試験における有害事象及び副作用一覧	30
■ Q&A	45
■ 別添	56
SOS重症度分類	56
■ 引用文献	58
■ Drug Information	

肝類洞閉塞症候群(SOS)は肝中心静脈閉塞症(VOD)としても知られ、どちらの呼称も使われてきましたが、肝障害の発症起点が肝類洞内皮細胞の障害による非血栓性の類洞閉塞であり、病態の形成に肝中心静脈の閉塞は必須でないことから、近年ではSOSの呼称が一般的に用いられるようになりました。
本適正使用ガイドでは、疾患名をSOSと統一して表記しています。

適正使用のお願い

この適正使用ガイドは、デファイテリオ®静注200mg(以下、デファイテリオ)を適正にご使用いただくために、投与対象患者の選択、投与方法、投与にあたり注意すべき事項、発現のおそれがある副作用とその対策について解説したものです。肝類洞閉塞症候群(SOS)という疾患の特性上、デファイテリオを投与する際には患者の状態を十分に観察し、様々なリスクを踏まえたうえで投与する必要があります。また、デファイテリオは凝固・線溶系の各種因子に影響すると考えられており、出血リスクの増加によって副作用が発現するおそれがあります。

デファイテリオの使用に際しましては、最新の添付文書及び本適正使用ガイドを熟読のうえ、適正使用をお願いいたします。

デファイテリオ®静注200mgとは／肝類洞閉塞症候群(SOS)とは

デファイテリオは、ブタ腸粘膜から単離・調製した一本鎖DNAであるデフィブロチドナトリウムを有効成分とする肝類洞閉塞症候群(SOS)治療薬です。SOS患者に対しては1995年頃から欧米で使用され始め、1998年以降、相次いで症例報告として治療効果が報告されています。これらの報告から、SOSへの有効性が世界的に注目され、米国を中心にヒストリカルコントロールを対照とした第Ⅲ相臨床試験が実施されました。その結果、移植後100日生存率の改善が認められたことから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(MOF)を伴う重症SOSの治療剤として承認されました。

SOSは多くの場合、HSCT後3週間以内の比較的早期に生じる重篤な合併症の一つです。同種造血幹細胞移植(allo-HSCT)後SOSを対象とした国内疫学調査によれば、SOS発症患者462例のHSCT後100日生存率は32%と低く、さらにMOFを伴う症例では生存率が15%まで低下します。

このように、SOSは致死的な疾患であるにも関わらず、本邦ではSOSに適応を持つ医薬品が未承認であり、確立した治療法が存在していませんでした。一方で、欧米では本剤がSOS治療薬として唯一承認されており、第一選択薬として使用されている状況から、日本新薬株式会社は2017年3月にJazz Pharmaceuticals社(Jazz社)とライセンス契約を締結し、2018年10月に医薬品製造販売承認申請を行いました。そして2019年6月、「肝類洞閉塞症候群(肝中心静脈閉塞症)」の効能又は効果にて、承認を取得しました。

デファイテリオは、海外で行われた臨床試験の成績と国内で行われた医師主導治験データ等に基づいて承認されています。主な臨床試験の概要を以下に示します。

■ 主な臨床試験概要

試験名	試験デザイン 対照の種類	対象患者 (被験者)	試験の目的
海外第Ⅲ相試験 ※1 (2005-01試験)	オープンラベル HC群対照	HSCT後(MOFを伴う) 重症SOS患者、成人及び小児	重症SOS患者に対する 有効性及び安全性
国内第Ⅱ相試験 (FMU-DF-002試験)	オープンラベル 医師主導治験	HSCT後SOS患者、 成人及び小児	SOS患者に対する 有効性及び安全性
海外拡大アクセス試験 ※2 (2006-05試験)	オープンラベル 拡大アクセス	HSCT後又は化学療法後 SOS患者、成人及び小児	SOS患者に対する 有効性及び安全性

※1:海外第Ⅲ相試験(2005-01試験)では、デファイテリオ投与群(本剤群)の対照群としてヒストリカルコントロール(HC)群を用いた試験デザインとなっていました。35施設でHSCTを受けた患者6,867例から、各施設におけるカルテスクリーニング及びMRC(医師による独立審査委員会)のレビューを行い、転帰情報をブラインドした状態で、選択基準を満たす被験者32例を選別し、HC群としています。

※2:海外拡大アクセス試験(2006-05試験)とは、米国で本剤の製造販売承認が得られるまでの間、SOS患者に本剤を提供するために治験実施計画書のもとで実施されたオープンラベルの拡大アクセス試験です。製造販売後に使用される可能性のある幅広い患者群(非重症SOS患者や化学療法後に発症したSOS患者を含む)に対する有効性、忍容性及び安全性データを収集することを目的として実施されました。

適正使用のためのフロー

適正使用のためのフロー

1 投与患者の選択 ➔ P.04~06

2 インフォームドコンセント

3 デファイテリオ投与前 ➔ P.08

4 デファイテリオ投与開始 ➔ P.07

5 副作用とその対策 ➔ P.09~18

効能又は効果
用法及び用量

適正な患者選択

投与にあたって

併用禁忌
併用注意

注意を要する
副作用とその対策

臨床試験に
関する情報

.....

Q
&
A

.....

別添
引用文献

.....

効能又は効果／用法及び用量

効能又は効果

肝類洞閉塞症候群(肝中心静脈閉塞症)

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。

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。

用法及び用量に関連する注意

- 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。
- 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。

効能又は効果
用法及び用量

適正な患者選択

投与にあたって

併用禁忌
併用注意

注意を要する
副作用とその対策

臨床試験に
関する情報

Q
&
A

別添
引用文献

適正な患者選択

1 | 投与対象の患者

肝類洞閉塞症候群(肝中心静脈閉塞症)を発症した患者

参考 SOSの診断には一般的にSOSに特徴的な臨床症状や臨床検査値異常を用いた診断基準が用いられます(表1~表3)。

■ 表1. SOSの臨床的診断基準

診断基準名	診断基準	項目
Seattle基準	HSCT 30日後までに、次の項目のうち少なくとも2項目を満たす	<ul style="list-style-type: none">● 黄疸● 肝腫大及び右上腹部痛● 腹水及び/又は原因不明の体重増加
修正Seattle基準	HSCT 20日後までに、次の項目のうち少なくとも2項目を満たす	<ul style="list-style-type: none">● 高ビリルビン血症(ビリルビン値>2mg/dL)● 肝腫大又は肝臓由来の右上腹部痛● 急激な体重増加(>2%)※1
Baltimore基準	HSCT 21日後までに、2mg/dL以上の高ビリルビン血症と次の項目のうち少なくとも2項目を満たす	<ul style="list-style-type: none">● 有痛性肝腫大● 腹水● 体重増加(≥5%)※2

※1:ベースライン値から2%を超える増加

※2:ベースライン値から5%以上の増加

■ 表2. 欧州造血細胞移植学会(EBMT)による成人SOS診断基準

	診断基準	項目
Classical SOS (21日以内の発症)	2mg/dL以上の高ビリルビン血症を認め、次の3項目のうち少なくとも2項目を満たす	<ul style="list-style-type: none">● 有痛性肝腫大● 体重増加(>5%)※● 腹水
Late-onset SOS (21日を超えて発症)	次の3項目のいずれかに該当	<ul style="list-style-type: none">① >21日にclassical SOSの診断基準を満たす② 組織学的にSOSの診断が確定③ 以下の4項目のうち少なくとも2項目を満たし、頸静脈カテーテル検査や腹部エコーの所見がSOSに合致する <ul style="list-style-type: none">● ビリルビン≥2mg/dL● 有痛性肝腫大● 体重増加(>5%)※● 腹水

※ ベースライン値から5%を超える増加

転載:日本造血細胞移植学会編 造血細胞移植ガイドライン SOS/TA-TMA p.3(2017年)

効能又は効果
用法及び用量

適正な患者選択

投与にあたって

併用禁忌
併用注意

副作用とその対策
注意を要する

臨床試験に
関する情報

Q
&
A

別添
引用文献

■ 表3. 欧州造血細胞移植学会(EBMT)による小児SOS診断基準

診断基準	項目
● SOS発症までの期間は規定しない	
以下5項目のうち少なくとも2項目を満たした場合にSOSと診断する	<ul style="list-style-type: none"> ● 輸血不応性の血小板減少 ● 利尿薬を使用しているにも関わらず3日連続で体重が増加する又は体重増加>5% ※1 ● 肝腫大 ※2 ● 腹水 ※2 ● 3日連続するビリルビン値の上昇、又は72時間以内に2mg/dL以上に増加する

※1: ベースライン値から5%を超える増加

※2: 移植前にエコー、CTあるいはMRIによりベースライン値を決定しておくことが望ましい。

Corbacioglu S et al. Bone Marrow Transplant.(2018);53(2):138-145. (<https://doi.org/10.1038/bmt.2017.161>)

©2018 Corbacioglu S et al. ;Creative Commons Attribution 4.0 International License

(<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).より日本語訳

臨床試験(海外第Ⅲ相試験(2005-01試験)、国内第Ⅱ相試験(FMU-DF-002試験))では、SOSの診断にあたり、ビリルビン値を用いて客観的な診断が可能であるBaltimore基準を基本とした診断基準が用いられていました(表4)。

■ 表4. 各臨床試験において用いられた診断基準

	海外第Ⅲ相試験 (2005-01試験)	国内第Ⅱ相試験 (FMU-DF-002試験)
造血幹細胞移植(HSCT)後発症までの期間	21日まで	35日まで
ビリルビン \geq 2mg/dL	必須	必須
腹水	いずれか2項目以上	いずれか2項目以上
体重増加(>5%) ※		
肝腫大		

※ベースライン値から5%を超える増加

海外拡大アクセス試験(2006-05試験)においては、Baltimore基準、修正Seattle基準を基本とした診断基準が用いられていました(表5)。

■ 表5. 海外拡大アクセス試験(2006-05試験)において用いられた診断基準

	Baltimore基準 を基本とした基準	修正Seattle基準 を基本とした基準
造血幹細胞移植(HSCT)後発症までの期間	規定なし	規定なし
ビリルビン \geq 2mg/dL	必須	いずれか2項目以上 ※2
腹水	いずれか2項目以上	
体重増加(>5%) ※1		
肝腫大		

※1: ベースライン値から5%を超える増加

※2: ビリルビン、腹水及び/又は体重増加、肝腫大の3項目から2項目以上

2 | 投与禁忌の患者及び注意事項

次の患者には投与しないこと

- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 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ります。]
- 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

⇒ 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)を投与しないでください。

3 | 特定の背景を有する患者

合併症・既往歴等のある患者	
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ります。
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してください。
重度の腎機能障害のある患者	血中濃度が上昇するおそれがあります。
肝機能障害のある患者	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ます。
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	本剤の投与を一時的に中断してください。 [本剤の投与により出血リスクが増大するおそれがあります。]
生殖能を有する患者	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に指導してください。 [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ません。]
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してください。 [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ませんが、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ます。]
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してください。 [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ませんが、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ません。]
小児等	性腺に対する影響を考慮してください。 [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ます。] 新生児、低出生体重児は臨床試験には組み入れられていません。

投与にあたって

1 | 調製方法

- 本剤は無菌的に調製を行ってください。
- 本剤は、5%ブドウ糖注射液又は生理食塩液を用いて4～20倍に希釈してください。

調製時の注意点

- 本剤のバイアルは1回使い切りですので残液をその後の投与に使用しないでください。
- 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してください。

2 | 投与時の注意点

- 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を推奨します。
- 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を推奨します。

.....
効能又は効果
用法及び用量

.....
適正な患者選択

投与にあたって

併用注意
併用禁忌

.....
副作用とその対策
.....

臨床試験に
関する情報
.....

Q
&
A

.....
別添
引用文献
.....

併用禁忌／併用注意

併用禁忌

以下に示す薬剤と併用しないでください。

併用により、出血の危険性が増大するおそれがあります。

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)を投与しないでください。

また、本剤投与後24時間以内は血栓溶解剤を投与しないことを推奨します。

- 血栓溶解剤(ウロキナーゼ): ウロナーゼ
- t-PA製剤(アルテプララーゼ(遺伝子組換え)): アクチバシン、グルトパ
(モンテプララーゼ(遺伝子組換え)): クリアクター

併用注意

以下に示す薬剤と本剤を併用する際には注意してください。

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)

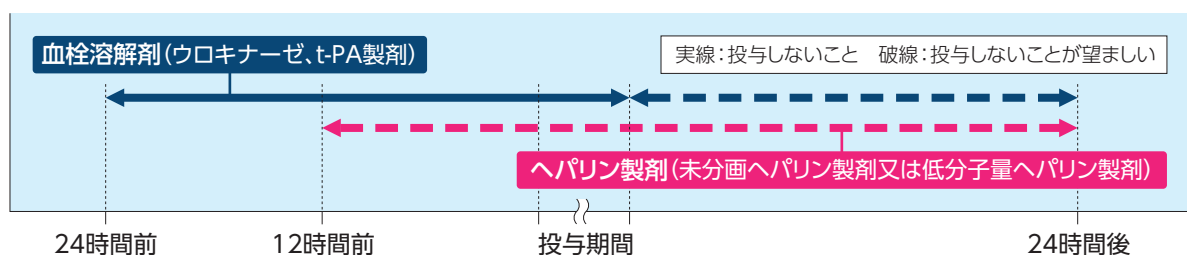
トロンボモデュリン アルファ(遺伝子組換え)、乾燥濃縮人活性化プロテインC、乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ

- 本剤投与前12時間以内、本剤投与後24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)を投与しないことを推奨します。
- 上記薬剤との併用により、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ってください。異常が認められた場合には本剤の投与中断も検討してください(中心静脈ラインの維持又は再開のための抗凝固療法は除く)。

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)

- 上記薬剤との併用により、出血傾向が増大するおそれがあります。



効能又は効果
用法及び用量

適正な患者選択

投与にあたって

併用禁忌
併用注意

注意を要する
副作用とその対策

臨床試験に
関する情報

Q
&
A

別添
引用文献

注意を要する副作用とその対策

1 | ショック、アナフィラキシー

- ショック、アナフィラキシー及び過敏症があらわれることがあります。
- 本剤による治療期間中は、患者の状態を十分に観察してください。
- 重度の過敏症反応が発現した場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行ってください。また、症状が消失するまでモニタリングを実施してください。

症 状

初期症状：蕁麻疹、嘔吐、血圧低下、虚脱、意識消失など

発現状況

- アナフィラキシー
臨床試験では、本剤投与群においてアナフィラキシーは認められませんでした。
- 過敏症
海外拡大アクセス試験(2006-05試験)において、副作用として薬物過敏症、過敏症が1,154例中各1例(0.1%)に認められました。いずれもGrade 2であり、本剤投与を継続し、回復しました。

効能又は効果
用法及び用量

適正な患者選択

投与にあたって

併用禁忌
併用注意

注意を要する
副作用とその対策

臨床試験に
関する情報

Q
&
A

別添
引用文献

2 | 出血

- 本剤は凝固・線溶系の各種因子に影響すると考えられ、本剤投与により出血リスクが増加し、重篤な出血があらわれることがあります。
- 造血幹細胞移植後のSOS患者では、移植前処置に伴う血小板減少による出血があらわれることがあります。また、化学療法及び大量放射線療法後のSOS患者でも、出血リスクが増加するおそれがあります。
- 本剤と血栓溶解剤は、出血の危険性が増大するおそれがあるため併用禁忌です。
- 本剤と抗凝固薬や抗血小板薬等を併用する場合は注意が必要です(臨床試験において、出血リスクを増大させる薬剤の併用は禁止されていました → P.28)。
- 異常が認められ、本剤による有効性が評価できない場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行ってください。出血の原因疾患の治療及び出血が認められなくなるまで対症療法を行ってください。

発現状況

海外第Ⅲ相試験(2005-01試験)

主な出血関連の副作用は、肺胞出血、鼻出血が各7例(6.9%)、胃腸出血、処置後出血が各5例(4.9%)、カテーテル留置部位出血が3例(2.9%)、脳出血、肺出血が各2例(2.0%)、くも膜下出血、血便排泄、上部消化管出血、穿刺部位出血、血胸、胸部出血、出血、脊髄血腫が各1例(1.0%)でした。

死亡に至った副作用は、肺胞出血が5例(4.9%)、脳出血が2例(2.0%)、胃腸出血、くも膜下出血、出血が各1例(1.0%)でした。

投与中止に至った副作用は、肺胞出血、カテーテル留置部位出血が各3例(2.9%)、肺出血、脳出血が各2例(2.0%)、胃腸出血、血便排泄、上部消化管出血、処置後出血、鼻出血、胸部出血、出血が各1例(1.0%)でした。

■ 有害事象と副作用(一部抜粋)

	デファイテリオ群(n=102)					
	有害事象			副作用		
	全Grade	Grade 3/4	Grade 5	全Grade	Grade 3/4	Grade 5
肺胞出血	12例(11.8%)	7例(6.9%)	5例(4.9%)	7例(6.9%)	3例(2.9%)	4例(3.9%)
胃腸出血	8例(7.8%)	5例(4.9%)	0例	5例(4.9%)	3例(2.9%)	0例
処置後出血	7例(6.9%)	1例(1.0%)	0例	5例(4.9%)	1例(1.0%)	0例
カテーテル留置部位出血	9例(8.8%)	3例(2.9%)	0例	3例(2.9%)	2例(2.0%)	0例
肺出血	6例(5.9%)	2例(2.0%)	2例(2.0%)	2例(2.0%)	1例(1.0%)	0例
脳出血	3例(2.9%)	2例(2.0%)	1例(1.0%)	2例(2.0%)	1例(1.0%)	1例(1.0%)
くも膜下出血	1例(1.0%)	0例	1例(1.0%)	1例(1.0%)	0例	1例(1.0%)
血便排泄	1例(1.0%)	1例(1.0%)	0例	1例(1.0%)	1例(1.0%)	0例
上部消化管出血	1例(1.0%)	1例(1.0%)	0例	1例(1.0%)	1例(1.0%)	0例

■ 有害事象と副作用（一部抜粋）（続き）

	デファイテリオ群(n=102)					
	有害事象			副作用		
	全Grade	Grade 3/4	Grade 5	全Grade	Grade 3/4	Grade 5
穿刺部位出血	1例(1.0%)	1例(1.0%)	0例	1例(1.0%)	1例(1.0%)	0例
血胸	1例(1.0%)	1例(1.0%)	0例	1例(1.0%)	1例(1.0%)	0例
胸部出血	1例(1.0%)	1例(1.0%)	0例	1例(1.0%)	1例(1.0%)	0例
出血	1例(1.0%)	0例	1例(1.0%)	1例(1.0%)	0例	1例(1.0%)
脊髄血腫	1例(1.0%)	0例	0例	1例(1.0%)	0例	0例
頭蓋内出血	4例(3.9%)	3例(2.9%)	1例(1.0%)	0例	0例	0例

集計に用いた用語はMedDRA ver.16.0に準拠

■ 死亡に至った有害事象

	デファイテリオ群(n=102)	HC群(n=32)
脳出血	2例(2.0%)	0例
頭蓋内出血	1例(1.0%)	0例
くも膜下出血	1例(1.0%)	0例
肺出血	2例(2.0%)	0例
肺胞出血	7例(6.9%)	2例(6.3%)
胃腸出血	1例(1.0%)	0例
出血	1例(1.0%)	0例

集計に用いた用語はMedDRA ver.16.0に準拠

国内第Ⅱ相試験(FMU-DF-002試験)

主な出血関連の副作用は、肺出血が5例(26.3%)、鼻出血が3例(15.8%)、処置後出血、血胸、縦隔出血が各1例(5.3%)でした。投与中止に至った副作用は、肺出血が3例(15.8%)、血胸、縦隔出血が各1例(5.3%)でした。死亡に至った有害事象は、肺出血、血胸が各1例(5.3%)であり、どちらも本剤との因果関係が認められました。

■ 有害事象と副作用（一部抜粋）

	HSCT後SOS(n=19)					
	有害事象			副作用		
	全Grade	Grade 3/4	Grade 5	全Grade	Grade 3/4	Grade 5
肺出血	5例(26.3%)	5例(26.3%)	0例	5例(26.3%)	5例(26.3%)	0例
鼻出血	4例(21.1%)	1例(5.3%)	0例	3例(15.8%)	1例(5.3%)	0例
血胸	2例(10.5%)	2例(10.5%)	0例	1例(5.3%)	1例(5.3%)	0例
縦隔出血	1例(5.3%)	1例(5.3%)	0例	1例(5.3%)	1例(5.3%)	0例
処置後出血	1例(5.3%)	1例(5.3%)	0例	1例(5.3%)	1例(5.3%)	0例

集計に用いた用語はMedDRA/J ver.19.1に準拠

海外拡大アクセス試験(2006-05試験)

主な出血関連の副作用は、肺出血が50例(4.3%)、胃腸出血が35例(3.0%)、鼻出血が26例(2.3%)、血尿が10例(0.9%)、胃出血、口腔内出血、下部消化管出血が各8例(0.7%)、肺胞出血が7例(0.6%)、頭蓋内出血が6例(0.5%)、吐血、出血性膀胱炎が各5例(0.4%)、くも膜下出血、硬膜下血腫が各3例(0.3%)、血腫、血胸が各2例(0.2%)、脳出血が1例(0.1%)でした。

死亡に至った副作用は、肺出血が11例(1.0%)、頭蓋内出血が3例(0.3%)、肺胞出血が2例(0.2%)、脳出血、胃腸出血、下部消化管出血、血尿が各1例(0.1%)でした。

投与中止に至った副作用は、肺出血が42例(3.6%)、胃腸出血が22例(1.9%)、肺胞出血、下部消化管出血が各6例(0.5%)、頭蓋内出血が5例(0.4%)、胃出血が4例(0.3%)、吐血、口腔内出血、出血性膀胱炎、硬膜下血腫が各3例(0.3%)、くも膜下出血、血胸、血腫が各2例(0.2%)、脳出血が1例(0.1%)でした。

■ 有害事象と副作用(一部抜粋)

	HSCT/化学療法後SOS(n=1,154)					
	有害事象			副作用		
	全Grade	Grade 3以上	死亡	全Grade	Grade 3以上	死亡
肺出血	73例(6.3%)	59例(5.1%)	18例(1.6%)	50例(4.3%)	41例(3.6%)	11例(1.0%)
胃腸出血	55例(4.8%)	39例(3.4%)	2例(0.2%)	35例(3.0%)	26例(2.3%)	1例(0.1%)
鼻出血	47例(4.1%)	13例(1.1%)	0例	26例(2.3%)	8例(0.7%)	0例
血尿	22例(1.9%)	5例(0.4%)	1例(0.1%)	10例(0.9%)	2例(0.2%)	1例(0.1%)
口腔内出血	14例(1.2%)	8例(0.7%)	0例	8例(0.7%)	4例(0.3%)	0例
下部消化管出血	13例(1.1%)	11例(1.0%)	1例(0.1%)	8例(0.7%)	6例(0.5%)	1例(0.1%)
胃出血	11例(1.0%)	6例(0.5%)	0例	8例(0.7%)	5例(0.4%)	0例
カテーテル留置部位出血	9例(0.8%)	2例(0.2%)	0例	8例(0.7%)	2例(0.2%)	0例
肺胞出血	13例(1.1%)	13例(1.1%)	6例(0.5%)	7例(0.6%)	7例(0.6%)	2例(0.2%)
頭蓋内出血	7例(0.6%)	5例(0.4%)	4例(0.3%)	6例(0.5%)	4例(0.3%)	3例(0.3%)
出血性膀胱炎	16例(1.4%)	12例(1.0%)	1例(0.1%)	5例(0.4%)	4例(0.3%)	0例
吐血	13例(1.1%)	5例(0.4%)	0例	5例(0.4%)	3例(0.3%)	0例
くも膜下出血	4例(0.3%)	1例(0.1%)	0例	3例(0.3%)	1例(0.1%)	0例
硬膜下血腫	3例(0.3%)	2例(0.2%)	0例	3例(0.3%)	2例(0.2%)	0例
血腫	8例(0.7%)	4例(0.3%)	0例	2例(0.2%)	2例(0.2%)	0例
血胸	2例(0.2%)	2例(0.2%)	0例	2例(0.2%)	2例(0.2%)	0例
脳出血	2例(0.2%)	1例(0.1%)	1例(0.1%)	1例(0.1%)	1例(0.1%)	1例(0.1%)

集計に用いた用語はMedDRA ver.16.0に準拠

効能又は効果
用法及び用量

適正な患者選択

投与にあたって

併用禁忌
併用注意

注意を要する
副作用とその対策

臨床試験に
関する情報

Q & A

別添・引用文献

臨床試験別の出血関連有害事象の発現率

臨床試験で高頻度(10%以上)に発現した出血関連の有害事象は、肺出血、肺胞出血、鼻出血、胃腸出血、出血、血尿、出血性膀胱炎、血胸でした。

■ 臨床試験別の出血関連有害事象の発現率

	海外第Ⅲ相試験 (2005-01試験) n=102	国内第Ⅱ相試験 (FMU-DF-002試験) n=19	海外拡大アクセス試験 (2006-05試験) n=1,154
出血関連の有害事象	65例(63.7%)	14例(73.7%)※1	339例(29.4%)
死亡に至った出血関連の有害事象	15例(14.7%)	2例(10.5%)	38例(3.3%)※2
出血関連の重篤な有害事象	31例(30.4%)	6例(31.6%)	173例(15.0%)
死亡に至った出血関連の副作用	10例(9.8%)	2例(10.5%)	NA※3

いずれかの試験においてデファイテリオ群で高頻度(10%以上)に発現した出血関連の有害事象			
肺出血	6例(5.9%)	5例(26.3%)	73例(6.3%)
肺胞出血	12例(11.8%)	0例	13例(1.1%)
鼻出血	13例(12.7%)	4例(21.1%)	47例(4.1%)
胃腸出血	8例(7.8%)	0例	55例(4.8%)
出血	1例(1.0%)	0例	9例(0.8%)
血尿	10例(9.8%)	5例(26.3%)	22例(1.9%)
出血性膀胱炎	5例(4.9%)	2例(10.5%)	16例(1.4%)
血胸※4	1例(1.0%)	2例(10.5%)	3例(0.3%)

集計に用いた用語はMedDRA/J ver.19.1に準拠

※1:国内第Ⅱ相試験(FMU-DF-002試験)では、活性化部分トロンボプラスチン時間延長 2例(10.5%)、血中フィブリノゲン減少、国際標準比増加、皮膚剥脱 各1例(5.3%)も含む

※2:Grade 5の出血関連有害事象

※3:NA:該当なし

※4:MedDRA ver.16.0/PTの「胸腔内出血」を含む

効能又は効果
用法及び用量

適正な患者選択

投与にあたって

併用禁忌
併用注意

注意を要する
副作用とその対策

臨床試験に
関する情報

Q
&
A

別添
引用文献

小児における出血関連の有害事象

臨床試験での小児における出血関連の有害事象発現例数及び発現率を以下に示します。

■ 小児における出血関連の有害事象

		海外第Ⅲ相試験 (2005-01試験) n=44	国内第Ⅱ相試験 (FMU-DF-002試験) n=2	海外拡大アクセス試験 (2006-05試験) n=691
出血関連の 有害事象	新生児/乳児(0-23ヵ月)	12/17例(70.6%)	0/0例	53/182例(29.1%)
	幼児(2-11歳)	10/17例(58.8%)	1/2例	91/384例(23.7%)
	小児(12-16歳)	6/10例(60.0%)	0/0例	45/125例(36.0%)
死亡に至った 出血関連の 有害事象	新生児/乳児(0-23ヵ月)	6/17例(35.3%)	0/0例	9/182例(4.9%)
	幼児(2-11歳)	3/17例(17.6%)	0/2例	15/384例(3.9%)
	小児(12-16歳)	2/10例(20.0%)	0/0例	6/125例(4.8%)
重篤な 出血関連の 有害事象	新生児/乳児(0-23ヵ月)	9/17例(52.9%)	0/0例	31/182例(17.0%)
	幼児(2-11歳)	5/17例(29.4%)	0/2例	48/384例(12.5%)
	小児(12-16歳)	5/10例(50.0%)	0/0例	30/125例(24.0%)

■ 海外第Ⅲ相試験(2005-01試験)のデファイテリオ群(小児)に発現した出血関連の有害事象

	新生児/乳児 (0-23ヵ月) n=17	幼児 (2-11歳) n=17	小児 (12-16歳) n=10
肺胞出血	6例(35.3%)	1例(5.9%)	2例(20.0%)
肺出血	3例(17.6%)	1例(5.9%)	1例(10.0%)
胃腸出血	1例(5.9%)	2例(11.8%)	0例
出血	0例	1例(5.9%)	0例
血尿	2例(11.8%)	1例(5.9%)	2例(20.0%)
出血性膀胱炎	0例	0例	2例(20.0%)
結膜出血	0例	2例(11.8%)	1例(10.0%)
強膜出血	1例(5.9%)	0例	0例
口腔内出血	0例	0例	1例(10.0%)
上部消化管出血	0例	1例(5.9%)	0例
穿刺部位出血	0例	0例	1例(10.0%)
処置後出血	2例(11.8%)	1例(5.9%)	0例
眼窩周囲出血	0例	0例	1例(10.0%)
気管出血	0例	0例	1例(10.0%)
頭蓋内出血	2例(11.8%)	1例(5.9%)	0例
脳出血	0例	1例(5.9%)	0例
くも膜下出血	0例	0例	1例(10.0%)
咽頭出血	1例(5.9%)	0例	0例

集計に用いた用語はMedDRA ver.16.0に準拠

効能又は効果
用法及び用量

適正な患者選択

投与にあたって

併用禁忌
併用注意

注意を要する
副作用とその対策

臨床試験に
関する情報

.....

Q & A

.....

別添・引用文献

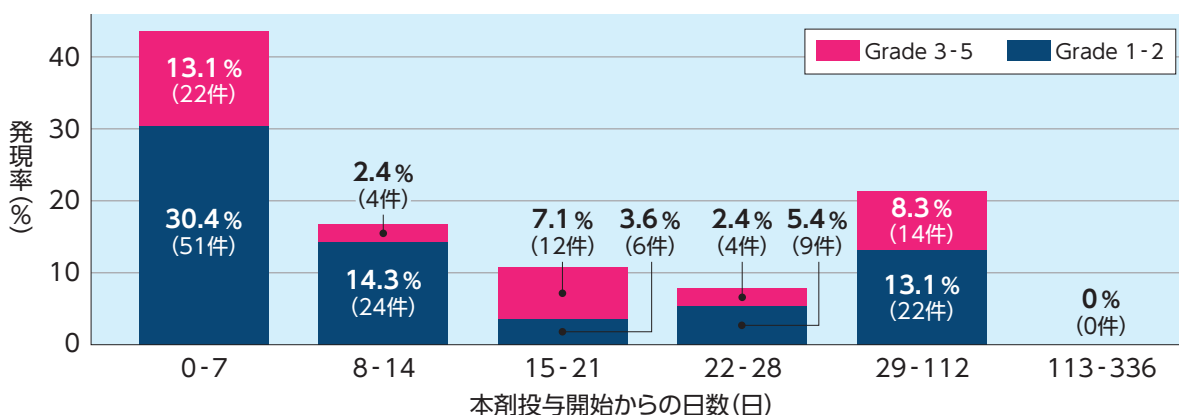
.....

出血関連の有害事象の時期別発現件数及び発現率

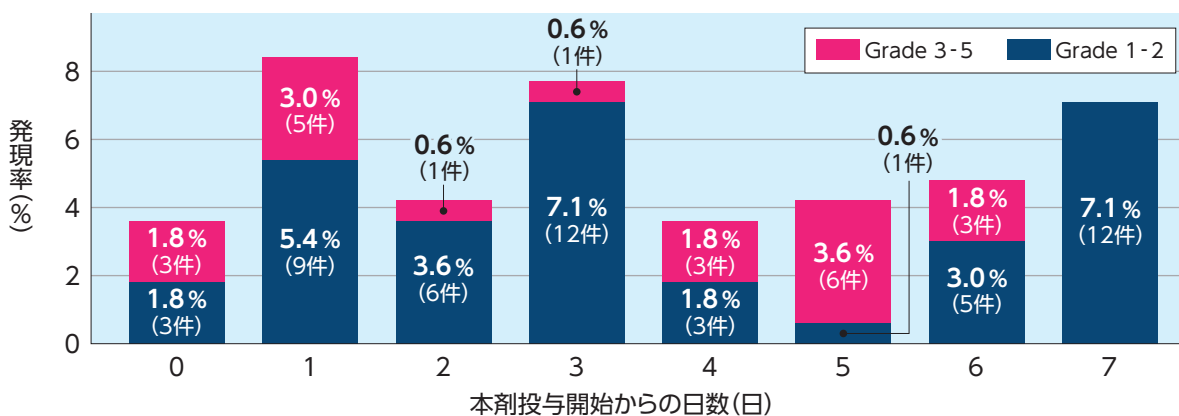
特に、本剤投与後2週間以内は出血関連の有害事象に注意してください。

海外第Ⅲ相試験(2005-01試験)

■ 出血関連の有害事象の発現率(週ごと)

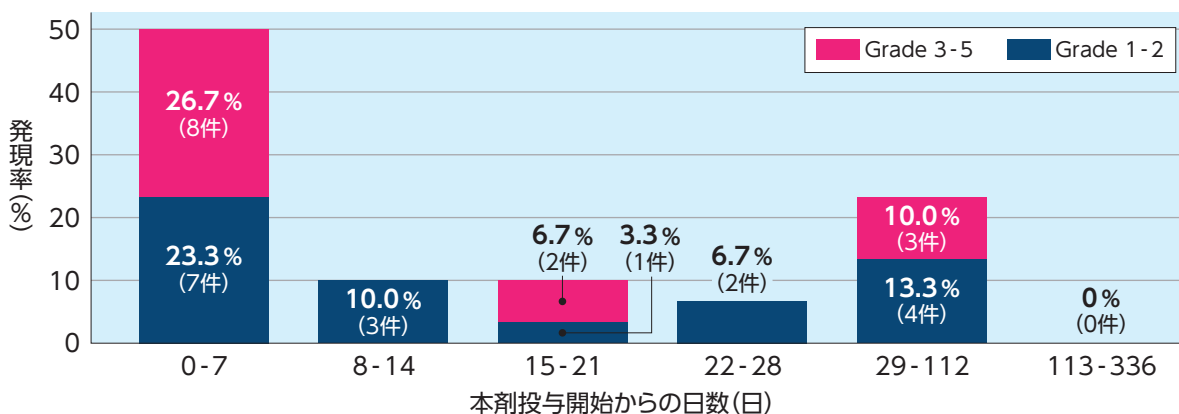


■ 投与開始1週目の出血関連の有害事象の発現率



国内第Ⅱ相試験(FMU-DF-002試験)

■ 出血関連の有害事象の発現率(週ごと)



効能又は効果
用法及び用量

適正な患者選択

投与にあたって

併用禁忌
併用注意

注意を要する
副作用とその対策

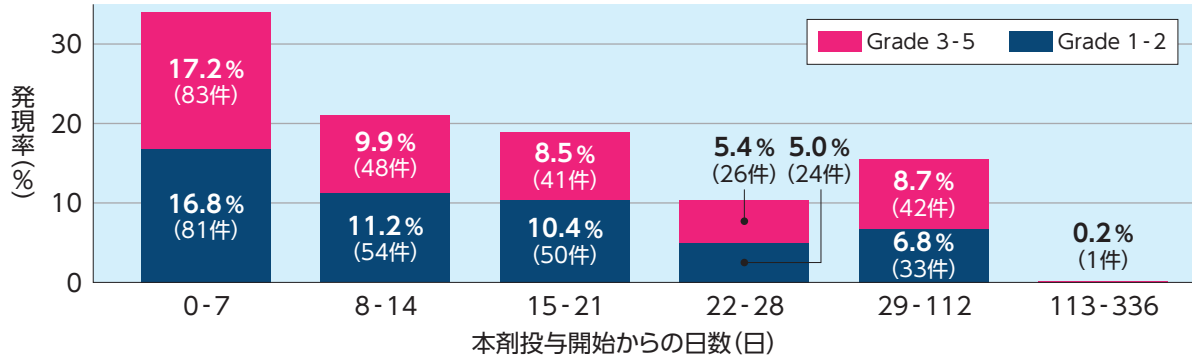
臨床試験に
関する情報

Q & A

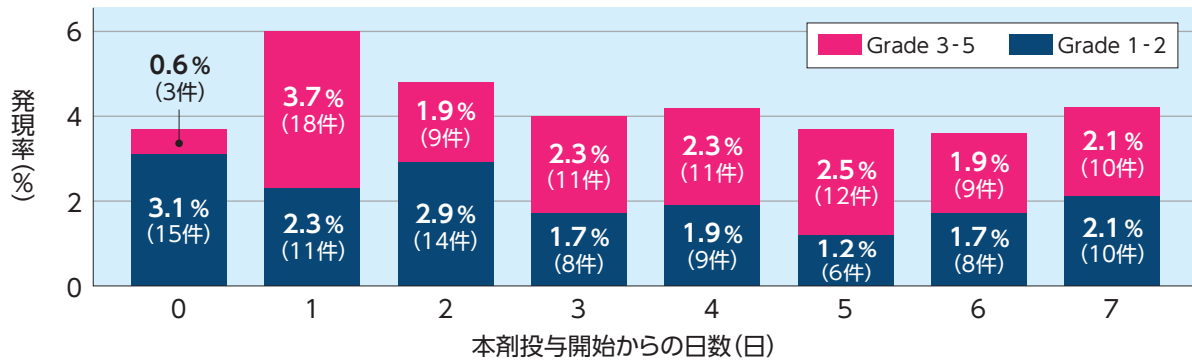
別添
引用文献

海外拡大アクセス試験 (2006-05試験)

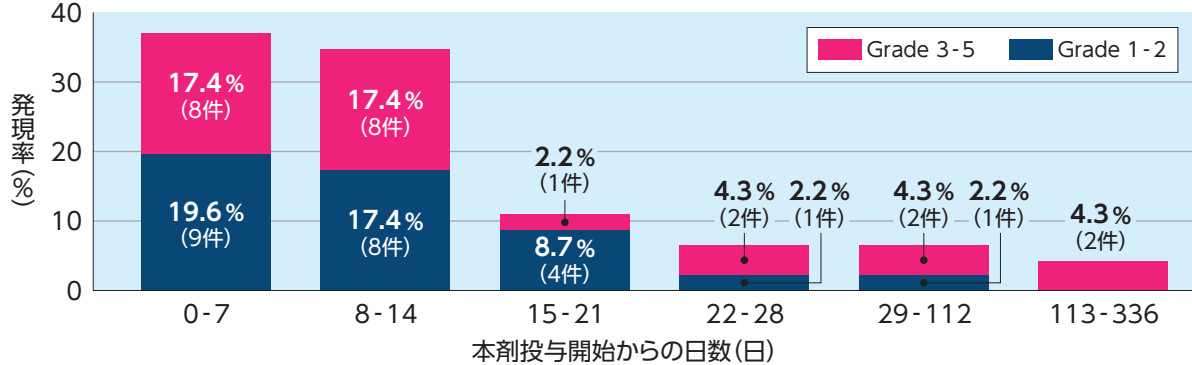
■ HSCT後SOS患者における出血関連の有害事象の発現率 (週ごと)



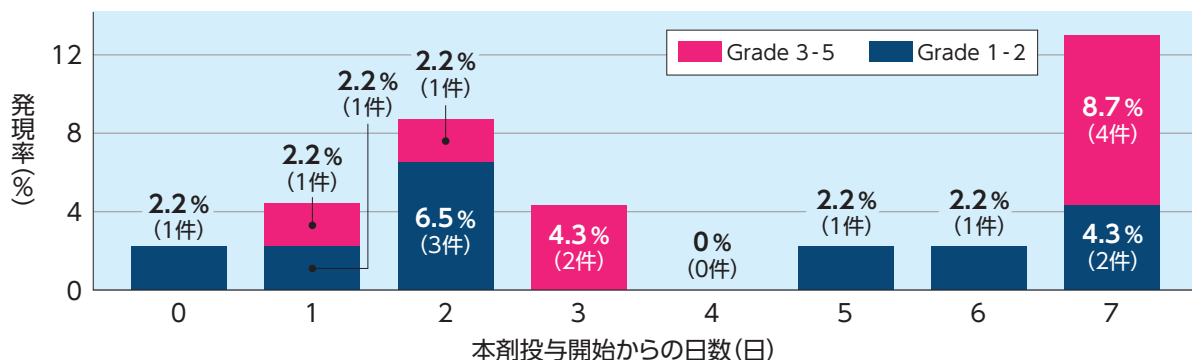
■ HSCT後SOS患者における投与開始1週目の出血関連の有害事象の発現率



■ 化学療法後SOS患者における出血関連の有害事象の発現率 (週ごと)



■ 化学療法後SOS患者における投与開始1週目の出血関連の有害事象の発現率



効能又は効果
用法及び用量

適正な患者選択

投与にあたって

併用禁忌
併用注意

注意を要する
副作用とその対策

臨床試験に
関する情報

Q & A

別添・引用文献

3 | 低血圧

- 低血圧があらわれることがあります。
- 本剤による治療期間中は、患者の状態を十分に観察してください。
- 異常が認められ、本剤による有効性が評価できない場合には、直ちに投与を中止し、昇圧剤の投与などの適切な処置を行ってください。
- なお、海外第Ⅲ相試験(2005-01試験)、国内第Ⅱ相試験(FMU-DF-002試験)では、平均動脈圧の維持に複数の昇圧剤を必要とする患者は除外されていました。➡ P.28

発現状況

海外第Ⅲ相試験(2005-01試験)

低血圧の副作用は102例中7例(6.9%)に認められました。そのうち、投与中止に至った副作用は1例(1.0%)でした。死亡に至った有害事象及び副作用は認められませんでした。

■ 有害事象と副作用

	デファイテリオ群(n=102)					
	有害事象			副作用		
	全Grade	Grade 3/4	Grade 5	全Grade	Grade 3/4	Grade 5
低血圧	40例(39.2%)	26例(25.5%)	0例	7例(6.9%)	5例(4.9%)	0例

集計に用いた用語はMedDRA ver.16.0に準拠

国内第Ⅱ相試験(FMU-DF-002試験)

低血圧の副作用は認められませんでした。有害事象として、低血圧は19例中3例(15.8%)に認められ、全例Grade 3でした。

海外拡大アクセス試験(2006-05試験)

低血圧の副作用は1,154例中24例(2.1%)に認められました。死亡に至った副作用は2例(0.2%)でした。投与中止に至った副作用は、5例(0.4%)でした。

■ 有害事象と副作用

	HSCT/化学療法後SOS(n=1,154)					
	有害事象			副作用		
	全Grade	Grade 3以上	死亡	全Grade	Grade 3以上	死亡
低血圧	132例(11.4%)	90例(7.8%)	10例(0.9%)	24例(2.1%)	12例(1.0%)	2例(0.2%)

集計に用いた用語はMedDRA ver.16.0に準拠

効能又は効果
用法及び用量

適正な患者選択

投与にあたって

併用禁忌
併用注意

注意を要する
副作用とその対策

臨床試験に
関する情報

.....

Q & A

.....

別添・引用文献

.....

参考 低血圧の有害事象を発現した患者におけるベースラインから低血圧発現直前までの収縮期及び拡張期血圧の変化量〔海外第Ⅲ相試験(2005-01試験)〕

	デファイテリオ群(n=102)			HC群(n=32)		
低血圧を1回以上発現した患者の割合	40例 (39.2%)			16例 (50.0%)		
	ベースライン (n=36)	低血圧 発現直前 (n=36)	ベースライン からの変化量 (n=36)	ベースライン (n=13)	低血圧 発現直前 (n=13)	ベースライン からの変化量 (n=13)
	中央値 (Min,Max)	中央値 (Min,Max)	中央値 (Min,Max)	中央値 (Min,Max)	中央値 (Min,Max)	中央値 (Min,Max)
収縮期血圧 (mmHg)	107.0 (84,160)	100.5 (63,179)	-4.0 (-71,44)	116.0 (85,166)	89.0 (69,142)	-24.0 (-47,16)
拡張期血圧 (mmHg)	60.0 (40,92)	54.5 (31,102)	-7.5 (-34,28)	69.0 (36,104)	50.0 (33,88)	-13.0 (-38,5)

ベースライン: HSCT後1日より前の最終値

効能又は効果
用法及び用量

適正な患者選択

投与にあたって

併用禁忌
併用注意

注意を要する
副作用とその対策

臨床試験に
関する情報

Q & A

別添・引用文献

臨床試験に関する情報

1 | 臨床試験概要

デファイテリオの国内外における主要な臨床試験について概要を以下に示します。

海外第Ⅲ相試験(2005-01試験)¹⁾

造血幹細胞移植(HSCT)後重症SOS患者を対象としたヒストリカルコントロール(HC)対照オープンラベル試験

主目的	多臓器不全(MOF)を伴う重症SOS患者におけるデファイテリオの有効性について、HSCT後100日生存をHC群※1と比較することで検証する。
対象	Baltimore診断基準※2に適合し、MOF(腎不全又は呼吸不全)を併発している重症SOS※3患者134例(デファイテリオ群:102例、HC群:32例)
用法・用量	デファイテリオは1回6.25mg/kgを1回あたり2時間以上かけて静脈内投与し、これを6時間ごとに1日4回(25mg/kg/日)投与した。デファイテリオは5%ブドウ糖注射液で最高濃度4mg/mLに希釈した。
治療期間	デファイテリオ群の被験者は、組入れ基準に適合後、可能な限り速やかに1回目の投与を開始した。少なくとも21日間投与し、SOS症状が消失する、又は退院するまで治療を継続することとした。
主要評価項目	HSCT後100日生存率

※1:HC群 → P.01参照 ※2:Baltimore診断基準 → P.05参照 ※3:重症SOS → P.22参照

国内第Ⅱ相試験(FMU-DF-002試験)²⁾

造血幹細胞移植(HSCT)後患者を対象としたオープンラベル試験(医師主導治験)

主目的	小児・成人でのHSCT後SOSに対するデファイテリオの治療効果を評価する。
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、体重増加(ベースライン時 $>$ 5%)のうち2項目以上を満たすSOS患者19例(うち、重症SOS※1症例:13例)
用法・用量	デファイテリオは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。デファイテリオは生理食塩液で希釈し、単独ルートで投与した。
治療期間	投与期間は少なくとも21日間、又はSOS寛解※2までとし、最長投与期間はHSCT後100日までとした。
主要評価項目	全SOS患者におけるHSCT後100日の生存率

※1:重症SOS → P.22参照 ※2:SOS寛解の基準 → P.25参照

効能又は効果
用法及び用量

適正な患者選択

投与にあたって

併用禁忌
併用注意

注意を要する
副作用とその対策

臨床試験に
関する情報

Q
&
A

別添
引用文献

海外拡大アクセス試験(2006-05試験)³⁾

造血幹細胞移植(HSCT)後又は化学療法後の患者を対象とした拡大アクセス試験

主目的	拡大アクセス試験の治験実施計画のもとでデファイテリオを患者に提供する。HSCT又は化学療法を実施後のSOS患者(MOF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。
対象	Baltimore診断基準※1、修正Seattle基準※2 又は生検によりSOSと診断された患者
用法・用量	デファイテリオは1回6.25mg/kgを1回あたり2時間以上かけて静脈内投与し、これを6時間ごとに1日4回(25mg/kg/日)投与した。デファイテリオは5%ブドウ糖注射液で最高濃度4mg/mLに希釈した。
治療期間	少なくとも21日間投与し、SOS症状が回復するまで投与を継続した。
主要評価項目	HSCT後又は化学療法開始後100日生存率

※1: Baltimore診断基準 ➡ P.05参照 ※2: 修正Seattle基準 ➡ P.05参照

2 | 患者背景

各臨床試験におけるデファイテリオ投与症例の背景を以下に示します。

■ 患者背景

		海外第Ⅲ相試験 (2005-01試験) (102例)	国内第Ⅱ相試験 (FMU-DF-002試験) (19例)	海外拡大アクセス試験 (2006-05試験) (1,154例)
性別	男性	64例 (62.7%)	12例 (63.2%)	651例 (56.4%)
	女性	38例 (37.3%)	7例 (36.8%)	503例 (43.6%)
年齢(歳)	平均値(標準偏差)	26.0 (21.4)	45.6 (19.0)	19.3 (20.0)
	中央値(範囲)	21.0 (0~72)	47.0 (2~68)	12.0 (0~77)
年齢分布	≤16歳	44例 (43.1%)	2例 (10.5%)	691例 (59.9%)
	>16歳	58例 (56.9%)	17例 (89.5%)	463例 (40.1%)
体重(kg)	平均値(標準偏差)	53.7 (33.7)	58.1 (19.82)	45.4 (31.7)
	中央値(範囲)	60.4 (4~135)	63.1 (11.2~87.5)	43.6 (3.0~164.2)
原疾患	急性骨髄性白血病	29例 (28.4%)	6例 (31.6%)	279例 (24.2%)
	急性リンパ性白血病	17例 (16.7%)	3例 (15.8%)	279例 (24.2%)
	悪性リンパ腫	7例 (6.9%)	3例 (15.8%)	67例 (5.8%)
	骨髄異形成症候群	7例 (6.9%)	1例 (5.3%)	53例 (4.6%)
	慢性骨髄性白血病	4例 (3.9%)	0例	22例 (1.9%)
	その他/不明	38例 (37.3%)	6例 (31.6%)	454例 (39.3%)
SOS重症度※1	MOF症状あり	102例 (100%)	10例 (52.6%)	571例 (50.2%)
	透析/人工呼吸器依存	34例 (33.3%)	6例 (31.6%)	—

効能又は効果
用法及び用量

適正な患者選択

投与にあたって

併用禁忌
併用注意

注意を要する
副作用とその対策

臨床試験に
関する情報

Q & A

別添・引用文献

■ 患者背景(続き)

		海外第Ⅲ相試験 (2005-01試験) (102例)	国内第Ⅱ相試験 (FMU-DF-002試験) (19例)	海外拡大アクセス試験 (2006-05試験) (1,154例)
過去の移植歴 ※2	なし	89例 (87.3%)	12例 (63.2%)	847例 (73.4%)
	あり	13例 (12.7%)	7例 (36.8%)	167例 (14.5%)
SOS発症の概要 ※1	HSCT後	102例 (100%)	19例 (100%)	1,000例 (88.0%)
	化学療法後	0例	0例	137例 (12.0%)

※1: 海外拡大アクセス試験(2006-05試験)では、安全性解析対象集団1,154例のうち、SOSに関するデータが不完全な17例を除いた1,137例で算出

※2: 140例(12.1%)がその他/不明であった

—: 未集計

■ HSCTの種類

	海外第Ⅲ相試験 (2005-01試験) (102例)	国内第Ⅱ相試験 (FMU-DF-002試験) (19例)	海外拡大アクセス試験 (2006-05試験) (1,000例) ※
同種HSCT	90例 (88.2%)	19例 (100%)	843例 (84.3%)
自家HSCT	12例 (11.8%)	0例	155例 (15.5%)
その他/不明	0例	0例	2例 (0.2%)

※HSCT後にSOSを発症した1,017例のうち、SOS診断日不明の17例を除く

■ SOS発症前の治療

		海外第Ⅲ相試験 (2005-01試験) (102例)	国内第Ⅱ相試験 (FMU-DF-002試験) (19例)	海外拡大アクセス試験 (2006-05試験) (1,154例) ※1
移植前処置 (抜粋、複数使用)	シクロホスファミド	75例 (73.5%)	4例 (21.1%)	582例 (50.4%)
	ブスルファン	45例 (44.1%)	9例 (47.4%)	573例 (49.7%)
	全身放射線照射	41例 (40.2%)	10例 (52.6%)	292例 (25.3%)
	フルダラビン	24例 (23.5%)	14例 (73.7%)	349例 (30.2%)
	メルファラン	21例 (20.6%)	11例 (57.9%)	264例 (22.9%)
	抗胸腺細胞免疫グロブリン	20例 (19.6%)	2例 (10.5%)	311例 (26.9%)
	エトポシド	15例 (14.7%)	0例	91例 (7.9%)
	シタラビン	0例	3例 (15.8%)	29例 (2.5%)
	チオテパ	8例 (7.8%)	0例	138例 (12.0%)
GVHD予防	あり	90例 (88.2%)	19例 (100%)	836例 (72.4%)
	なし/不明	12例 (11.8%)	0例	318例 (27.6%)
GVHD予防薬 (抜粋、複数使用)	タクロリムス	50例 (49.0%)	17例 (89.5%)	494例 (42.8%)
	メトトレキサート	42例 (41.2%)	5例 (26.3%)	335例 (29.0%)
	シクロスポリン	39例 (38.2%)	3例 (15.8%)	287例 (24.9%)
	ミコフェノール酸モフェチル	29例 (28.4%)	5例 (26.3%)	—
	シロリムス	15例 (14.7%)	0例	91例 (7.9%)
	副腎皮質ホルモン ※2	7例 (6.8%)	7例 (36.8%)	—
	抗胸腺細胞免疫グロブリン	1例 (1.0%)	0例	—
SOS予防薬 (抜粋、SOS診断前より投与)	ウルソデオキシコール酸 ※3	55例 (53.9%)	15例 (78.9%)	—

※1: 化学療法後SOS発症を含む ※2: プレドニゾン、メチルプレドニゾン ※3: 本邦においてSOS予防の適応は有していない —: 未集計

効能又は効果
用法及び用量

適正な患者選択

投与にあたって

併用禁忌
併用注意

副作用とその対策
注意を要する

臨床試験に
関する情報

Q
&
A

別添
引用文献

患者背景(部分集団)

海外拡大アクセス試験(2006-05試験)における化学療法サブグループ集団137例の背景を以下に示します。

■ 化学療法サブグループ集団(137例)の原疾患

急性リンパ性白血病	75例(54.7%)	非ホジキンリンパ腫	3例(2.2%)
急性骨髄性白血病	14例(10.2%)	他の白血病	6例(4.4%)
神経芽腫	5例(3.6%)	その他	34例(24.8%)

■ 化学療法サブグループ集団(137例)におけるSOS発症前の化学療法(複数使用)

ビンクリスチン	83例(60.6%)	ドキソルビシン	43例(31.4%)
シクロホスファミド	76例(55.5%)	デキサメタゾン	32例(23.4%)
シタラビン	70例(51.1%)	エトポシド	23例(16.8%)
PEG-L-asparaginase*	53例(38.7%)	ダウノルビシン	21例(15.3%)
メトトレキサート	52例(38.0%)	プレドニゾン	17例(12.4%)
thioguanine*	45例(32.8%)	6-メルカプトプリン	15例(10.9%)

*本邦未承認

参考 MOF診断基準

臨床試験において、重症SOSはMOF(腎不全及び/又は呼吸不全)を伴うSOSと定義され、以下のMOF診断基準が用いられました。

		海外第Ⅲ相試験 (2005-01試験)	国内第Ⅱ相試験 (FMU-DF-002試験)	海外拡大アクセス試験 (2006-05試験)
腎機能	血清クレアチニン ≥※1 3×ベースライン※2	いずれか 1項目以上に 該当する	いずれか 1項目以上に 該当する	いずれか 1項目以上に 該当する
	クレアチンクリアランス 又は糸球体濾過量(GFR) ≤※1 40%×ベースライン※3			
	透析依存			
肺機能 ※4	酸素飽和度(SpO ₂) ≤※1 90%			
	酸素投与あるいは人工呼吸管理			

※1: 海外第Ⅲ相試験(2005-01試験)では「>」あるいは「<」

※2: 「ベースラインの定義」

海外第Ⅲ相試験(2005-01試験): 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)

国内第Ⅱ相試験(FMU-DF-002試験): 前処置開始14日前から2日前までの最低値

海外拡大アクセス試験(2006-05試験): 移植入院時の値

※3: 「ベースラインの定義」

海外第Ⅲ相試験(2005-01試験): HSCTユニットへ入室した日

国内第Ⅱ相試験(FMU-DF-002試験): 前処置開始14日前から2日前までの最高値

海外拡大アクセス試験(2006-05試験): 移植入院時の値

※4: いずれも他に原因となる疾患や併用薬剤がなく、SOSに関連して発症した症状であることとする

3 | 有効性

各臨床試験におけるHSCT後100日生存率(主要評価項目)及び100日までの寛解率(副次評価項目)について以下に示します。

いずれの試験もHSCT後に重症SOSを発症した患者を含む集団を対象としました。国内第Ⅱ相試験(FMU-DF-002試験)、海外拡大アクセス試験(2006-05試験)は多臓器不全(MOF)を伴わないSOS患者も含めました。また、海外拡大アクセス試験(2006-05試験)は、化学療法後や放射線治療後にSOSを発症した患者も含めました。

各臨床試験の概要(➡ P.19~20)及び患者背景の詳細(➡ P.20~22)は各ページをご参照ください。

HSCT後100日生存率(主要評価項目/副次評価項目)

各試験におけるSOS患者あるいは重症SOS患者それぞれのHSCT後100日生存率について、以下に示します。

対象患者	SOS		重症SOS			
	国内第Ⅱ相試験 (FMU-DF-002試験) (19例)	海外拡大アクセス試験 (2006-05試験) (1,000例)*	海外第Ⅲ相試験 (2005-01試験)		国内第Ⅱ相試験 (FMU-DF-002試験) (13例)	海外拡大アクセス試験 (2006-05試験) (512例)*
			デファイテリオ群 (102例)	HC群 (32例)		
100日生存率	9例 (47.4%)	560例 (56.0%)	39例 (38.2%)	8例 (25.0%)	5例 (38.5%)	247例 (48.2%)

*HSCT後サブグループ

化学療法開始後100日生存率(主要評価項目)

海外拡大アクセス試験(2006-05試験)化学療法後サブグループの化学療法開始後100日生存率は全SOS症例では137例中97例(70.8%)、重症SOS症例では59例中38例(64.4%)でした。

患者背景ごとのHSCT後100日生存率

各試験におけるSOS患者あるいは重症SOS患者のHSCT後100日生存率について、患者背景別に集計した結果を以下に示します。

■ 患者背景ごとのHSCT後100日生存率(海外第Ⅲ相試験、国内第Ⅱ相試験)

対象患者		SOS	重症SOS	
試験		国内第Ⅱ相試験 (FMU-DF-002試験) (n=19)	海外第Ⅲ相試験(2005-01試験)	
			デファイテリオ群 (n=102)	HC群 (n=32)
性別	男性	7/12例(58.3%)	25/64例(39.1%)	4/18例(22.2%)
	女性	2/7例	14/38例(36.8%)	4/14例(28.6%)
年齢	小児(≤16歳)	2/2例	22/44例(50.0%)	5/14例(35.7%)
	成人(>16歳)	7/17例(41.2%)	17/58例(29.3%)	3/18例(16.7%)
移植の種類	同種HSCT	9/19例(47.4%)	29/90例(32.2%)	7/27例(25.9%)
	自家HSCT	—	10/12例(83.3%)	1/5例

効能又は効果
用法及び用量

適正な患者選択

投与にあたって

併用注意
併用禁忌

注意を要する
副作用とその対策

臨床試験に
関する情報

Q
&
A

別添
引用文献

患者背景ごとのHSCT後100日生存率(海外第Ⅲ相試験、国内第Ⅱ相試験)(続き)

対象患者		SOS	重症SOS	
試験		国内第Ⅱ相試験 (FMU-DF-002試験) (n=19)	海外第Ⅲ相試験(2005-01試験)	
			デファイテリオ群 (n=102)	HC群 (n=32)
移植歴	あり なし	2/7例 7/12例(58.3%)	4/13例(30.8%) 35/89例(39.3%)	0/3例 8/29例(27.6%)
エントリー時の 人工呼吸器/透析依存	依存あり 依存なし	4/6例 5/13例(38.5%)	8/34例(23.5%) 31/68例(45.6%)	1/7例 7/25例(28.0%)

HSCT後100日までの寛解率(副次評価項目)

各試験におけるSOS患者あるいは重症SOS患者それぞれのHSCT後100日までの寛解率について、以下に示します。

対象患者	SOS		重症SOS			
	国内 第Ⅱ相試験 (FMU-DF-002試験) (19例)	海外拡大 アクセス試験 (2006-05試験) (1,000例)※	海外第Ⅲ相試験 (2005-01試験)		国内 第Ⅱ相試験 (FMU-DF-002試験) (13例)	海外拡大 アクセス試験 (2006-05試験) (512例)※
試験			デファイテリオ群 (102例)	HC群 (32例)		
寛解率	5例 (26.3%)	506例 (50.6%)	26例 (25.5%)	4例 (12.5%)	2例 (15.4%)	201例 (39.3%)

※HSCT後サブグループ

化学療法開始後100日までの寛解率(副次評価項目)

海外拡大アクセス試験(2006-05試験)化学療法後サブグループの化学療法開始後100日までの寛解率は、SOS症例では137例中91例(66.4%)、重症SOS症例では59例中36例(61.0%)でした。

デファイテリオ投与開始から寛解到達までの総治療日数

- 海外第Ⅲ相試験(2005-01試験): 17.5日(102例、範囲: 9~72日)
- 国内第Ⅱ相試験(FMU-DF-002試験): 12.0日(19例、範囲: 3~45日)

各試験の寛解に到達した症例における寛解に到達するまでの日数(デファイテリオを投与していない日数も含む)の分布を以下に示します。

	デファイテリオ投与開始から寛解到達までの総治療日数(日)							
	0~7日 (1週)	8~14日 (2週)	15~21日 (3週)	22~28日 (4週)	29~35日 (5週)	36~42日 (6週)	43~60日	61日~
海外第Ⅲ相試験 (2005-01試験) (26例)	0例	9例 (35%)	6例 (23%)	2例 (8%)	3例 (12%)	2例 (8%)	2例 (4%)	2例 (12%)
国内第Ⅱ相試験 (FMU-DF-002試験) (5例)	2/5例	1/5例	0例	1/5例	0例	0例	1/5例	0例

効能又は効果
用法及び用量

適正な患者選択

投与にあたって

併用禁忌
併用注意

注意を要する
副作用とその対策

臨床試験に
関する情報

Q & A

別添・引用文献

参考 SOS寛解の基準

各臨床試験で用いたSOS寛解の基準を以下に示します。

条件		海外第Ⅲ相試験 (2005-01試験)	国内第Ⅱ相試験 (FMU-DF-002試験)	海外拡大アクセス試験 (2006-05試験)
必須基準		総ビリルビンが2mg/dL未満※1		
MOF症状の基準		腎及び肺の機能障害が 全て回復し、 以下の基準を全て満たす	以下のMOF症状の消失 (いずれか1つ以上を満たす)	エントリー時又は投与中に MOF基準に該当した場合は 以下の基準を全て満たす
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	HSCT後100日までに ベースライン※2時の 1.5倍未満又は 年齢の基準値上限	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GFR	ベースラインの 80%を超える	HSCT後100日までに ベースライン※3時の 80%を超える	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※4		
	酸素投与あるいは 人工呼吸管理	必要としない		

※1：海外拡大アクセス試験(2006-05試験)において高ビリルビン血症に該当しなかった患者はその他症状(肝腫大、腹水、体重増加)の回復とする

※2：前処置開始14日前から2日前までの最低値

※3：前処置開始14日前から2日前までの最高値

※4：国内第Ⅱ相試験(FMU-DF-002試験)及び海外拡大アクセス試験(2006-05試験)においては、1時間以上あけて2回連続で90%を超えた場合を指す

効能又は効果
用法及び用量

適正な患者選択

投与にあたって

併用禁忌
併用注意

注意を要する
副作用とその対策

臨床試験に
関する情報

Q
&
A

別添
引用文献

4 | 安全性(部分集団別)

成人及び小児別

成人及び小児別の有害事象発現率を以下に示します。いずれの試験においても、有害事象の発現率は成人と小児で同程度でした。

■ 成人及び小児の有害事象発現率

	海外第Ⅲ相試験(2005-01試験)				国内第Ⅱ相試験 (FMU-DF-002試験)		海外拡大アクセス試験 (2006-05試験)	
	デファイテリオ群		HC群		成人※1 (n=17)	小児※2 (n=2)	成人※1 (n=463)	小児※2 (n=691)
	成人※1 (n=58)	小児※2 (n=44)	成人※1 (n=18)	小児※2 (n=14)				
有害事象	57例 (98.3%)	42例 (95.5%)	18例 (100%)	14例 (100%)	17例 (100%)	2/2例	364例 (78.6%)	446例 (64.5%)
死亡に至った有害事象	41例 (70.7%)	24例 (54.5%)	14例 (77.8%)	8例 (57.1%)	11例 (64.7%)	0例	215例 (46.4%)	180例 (26.0%)
重篤な有害事象	47例 (81.0%)	33例 (75.0%)	—	—	14例 (82.4%)	0例	276例 (59.6%)	322例 (46.6%)

※1:>16歳 ※2:≤16歳

原疾患の寛解状況別(移植前処置前)

移植前処置を開始する前の原疾患の寛解状況別の有害事象発現率を以下に示します。両試験とも前処置前には寛解状態に到達していた患者の割合が高くなっていましたが、国内第Ⅱ相試験(FMU-DF-002試験)では、非寛解の患者が比較的多く含まれていました。有害事象の発現率は両試験で同程度でした。

■ 前処置前の原疾患の寛解状況別有害事象発現率

	海外第Ⅲ相試験 (2005-01試験※)						国内第Ⅱ相試験 (FMU-DF-002試験)		
	デファイテリオ群(n=102)			HC群(n=32)			デファイテリオ群(n=19)		
	寛解 (n=43)	非寛解 (n=24)	評価不能 (n=35)	寛解 (n=11)	非寛解 (n=8)	評価不能 (n=13)	寛解 (n=10)	非寛解 (n=8)	評価不能 (n=1)
前処置前原疾患の寛解状況									
有害事象	41例 (95.3%)	24例 (100%)	34例 (97.1%)	11例 (100%)	8/8例	13例 (100%)	10例 (100%)	8/8例	1/1例
副作用	17例 (39.5%)	11例 (45.8%)	18例 (51.4%)	—	—	—	7例 (70.0%)	3/8例	0例
死亡に至った有害事象	25例 (58.1%)	18例 (75.0%)	22例 (62.9%)	10例 (90.9%)	6/8例	6例 (46.2%)	6例 (60.0%)	4/8例	1/1例
重篤な有害事象	31例 (72.1%)	20例 (83.3%)	29例 (82.9%)	—	—	—	8例 (80.0%)	5/8例	1/1例
投与中止に至った有害事象	13例 (30.2%)	10例 (41.7%)	12例 (34.3%)	—	—	—	4例 (40.0%)	2/8例	0例
出血関連の有害事象	24例 (55.8%)	16例 (66.7%)	25例 (71.4%)	9例 (81.8%)	7/8例	8例 (61.5%)	9例 (90.0%)	4/8例	1/1例
低血圧関連の有害事象	17例 (39.5%)	7例 (29.2%)	16例 (45.7%)	6例 (54.5%)	3/8例	7例 (53.8%)	3例 (30.0%)	0例	0例

※ 海外第Ⅲ相試験(2005-01試験)では前処置の原疾患の状態が、第一寛解・第二寛解以降を「寛解」、部分寛解・再発を「非寛解」、寛解導入不応・未治療・その他を「評価不能」とした

効能又は効果
用法及び用量

適正な患者選択

投与にあたって

併用禁忌
併用注意

注意を要する
副作用とその対策

臨床試験に
関する情報

Q & A

別添・引用文献

移植歴の有無別

移植歴の有無別の有害事象発現率を以下に示します。海外第Ⅲ相試験(2005-01試験)では、12.7%(13/102例)、国内第Ⅱ相試験(FMU-DF-002試験)では36.8%(7/19例)が移植歴ありでした。有害事象の発現率は、移植歴の有無に関わらず両試験ともに90~100%でした。

■ 移植歴の有無別有害事象発現率

移植歴の有無	海外第Ⅲ相試験 (2005-01試験)				国内第Ⅱ相試験 (FMU-DF-002試験)	
	デファイテリオ群(n=102)		HC群(n=32)		デファイテリオ群(n=19)	
	あり (n=13)	なし (n=89)	あり (n=3)	なし (n=29)	あり (n=7)	なし (n=12)
有害事象	12例 (92.3%)	87例 (97.8%)	3/3例	29例 (100%)	7/7例	12例 (100%)
副作用	7例 (53.8%)	39例 (43.8%)	—	—	4/7例	6例 (50.0%)
死亡に至った有害事象	7例 (53.8%)	58例 (65.2%)	3/3例	19例 (65.5%)	5/7例	6例 (50.0%)
重篤な有害事象	11例 (84.6%)	69例 (77.5%)	—	—	5/7例	9例 (75.0%)
投与中止に至った有害事象	7例 (53.8%)	28例 (31.5%)	—	—	2/7例	4例 (33.3%)
出血関連の有害事象	7例 (53.8%)	58例 (65.2%)	3/3例	21例 (72.4%)	5/7例	9例 (75.0%)
低血圧関連の有害事象	4例 (30.8%)	36例 (40.4%)	2/3例	14例 (48.3%)	1/7例	2例 (16.7%)

移植の種類(同種/自家)別

移植の種類別の有害事象発現率を以下に示します。移植の種類は、いずれの試験においても大部分が同種移植でした。有害事象発現率は、両試験で同程度でした。

■ 移植の種類別有害事象発現率

移植の種類	海外第Ⅲ相試験 (2005-01試験)				国内第Ⅱ相試験 (FMU-DF-002試験)	
	デファイテリオ群(n=102)		HC群(n=32)		デファイテリオ群(n=19)	
	自家 (n=12)	同種 (n=90)	自家 (n=5)	同種 (n=27)	自家 (n=0)	同種 (n=19)
有害事象	10例 (83.3%)	89例 (98.9%)	5/5例	27例 (100%)	—	19例 (100%)
副作用	6例 (50.0%)	40例 (44.4%)	—	—	—	10例 (52.6%)
死亡に至った有害事象	3例 (25.0%)	62例 (68.9%)	4/5例	18例 (66.7%)	—	11例 (57.9%)
重篤な有害事象	5例 (41.7%)	75例 (83.3%)	—	—	—	14例 (73.7%)
投与中止に至った有害事象	3例 (25.0%)	32例 (35.6%)	—	—	—	6例 (31.6%)
出血関連の有害事象	8例 (66.7%)	57例 (63.3%)	2/5例	22例 (81.5%)	—	14例 (73.7%)
低血圧関連の有害事象	2例 (16.7%)	38例 (42.2%)	2/5例	14例 (51.9%)	—	3例 (15.8%)

効能又は効果
用法及び用量

適正な患者選択

投与にあたって

併用注意
併用禁忌

注意を要する
副作用とその対策

臨床試験に
関する情報

Q
&
A

別添
引用文献

5 | 補足情報

臨床試験における除外基準

	海外第Ⅲ相試験 (2005-01試験)	国内第Ⅱ相試験 (FMU-DF-002試験)	海外拡大アクセス試験 (2006-05試験)
抗凝固薬	<p>【デファイテリオ群の除外基準】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 出血のリスクを増大させる薬剤を使用している ● 12時間以内にヘパリン又は他の抗凝固薬を使用している ● ルーチンの中心静脈ライン管理、中心静脈ライン閉塞に対するフィブリン溶解剤の点滴、間欠的透析又は持続的静脈血液濾過(CVVH)の限外濾過のための使用は許容する 	<p>出血のリスクを増大させる薬剤を使用している</p> <ul style="list-style-type: none"> ● アスピリンは治験薬投与開始7日前、ヘパリン、トロンボモデュリン、アンチトロンビンⅢなどの抗凝固、血栓溶解、血小板凝集抑制作用を有する薬剤は治験薬投与開始12時間前までに中止できない ● 外用剤及び通常のCVカテーテル管理、CVライン閉塞に対する溶解、間欠的又は持続透析に使用される場合を除く 	<p>出血のリスクを増大させる薬剤(デファイテリオ投与前12時間以内のヘパリン又は他の凝固薬)を投与している</p>
急性出血	<p>下記の臨床的に重要なコントロールされていない急性出血のいずれかに該当する</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 失血を補充するために$>15\text{cc/kg}$の濃厚赤血球を要する出血 2. HSCT日から重症SOSの診断日までのいずれかの時点において、失血量に関係なく治験責任医師が生命を脅かす可能性があると判断した部位からの出血(例: 肺出血又はCNS出血) <ul style="list-style-type: none"> ● 臨床的に重要なコントロールされていない急性出血でなければ(透析目的又は血液希釈のためなど)、上記記載量の輸血は許容する 	<p>コントロールできない急性出血がある</p> <p>(出血による血液喪失を補充するために24時間で15mL/kg以上の赤血球輸血を必要とする、あるいは量に関係なく肺や脳などの生命に危険を及ぼす部位からの出血)</p>	<p>臨床的に問題となる制御不能な急性出血がある</p>
血行動態	<ul style="list-style-type: none"> ● 複数の昇圧剤を必要とするような血行動態が不安定、又は単一の昇圧剤では平均動脈圧の維持が困難 ● 小児: 平均動脈圧を年齢で調節した水準の1標準偏差内に維持することができない ● 1種類の昇圧剤を投与中の患者は、8時間以上平均動脈圧(MAP)が安定していなければならない ● Renal dose のドパミン($2\sim 5\mu\text{g/kg/分}$)単独を要する患者は、MAPの測定値がなくても適格とする 	<p>複数の昇圧剤を必要とするような血行動態が不安定、あるいは平均動脈圧(MAP)の維持が不能</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 昇圧剤を1剤使用している場合は少なくとも8時間MAPが安定していること ● 腎のための$2\sim 5\mu\text{g/kg/min}$のドーパミン単独の使用はMAP測定なしに登録可 	<p>血行動態が不安定</p>
妊娠		<ul style="list-style-type: none"> ● 妊娠中、授乳中、妊娠している可能性がある ● 避妊に同意できない 	<p>妊娠している</p>
肝炎	<ul style="list-style-type: none"> ● HSCT施行時点で肝硬変と診断されている ● 重症SOS基準に適合した時点で、腹水、体重増加、黄疸の症状を示す疾患として劇症ウイルス性肝炎などの代替診断がついている 	<p>ウイルス性劇症肝炎を合併している</p>	

効能又は効果
用法及び用量

適正な患者選択

投与にあたって

併用禁忌
併用注意

副作用とその対策
注意を要する

臨床試験に
関する情報

Q & A

別添・引用文献

	海外第Ⅲ相試験 (2005-01試験)	国内第Ⅱ相試験 (FMU-DF-002試験)	海外拡大アクセス試験 (2006-05試験)
GVHD	International Bone Marrow Transplant Registry (IBMTR) のGVHD重症度指数において、肝又は消化管でグレードB～D、又は皮膚でグレードC以上と診断されている	Grade IV※のGVHDを合併している ※Glucksbergによる分類法(一部改訂)	
移植歴	固形臓器移植歴がある	造血幹細胞以外の臓器移植の既往がある	
その他	<ul style="list-style-type: none"> ● HSCT前及び／又はHSCT施行時点で入院透析を実施している、又はHSCT前処置中に酸素吸入を実施している ● 症状緩和のための一時的な酸素吸入は除外しない 【HC群の除外基準】 <ul style="list-style-type: none"> ● SOSIに対してデファイテリオ治療歴がある 	治験責任(分担)医師が本治験参加に不相当と判断した者(来院又は投与の遵守が困難と予想される場合など)	

海外第Ⅲ相試験(2005-01試験)におけるデファイテリオ投与中止基準及び投与再開基準

- 投与中止：Grade 3又は4の有害事象(本剤と関連あり／おそらく関連あり／関連あるかもしれない)が発現した場合
臨床的に重大な(急性)出血※1が発現した場合
- 投与再開：一度は本剤の再投与を検討しても良い。
ただし、有害事象により本剤の投与が連続して8回実施されなかった場合は、以降、本剤の再投与は認めない。※2
また、Grade 3又は4の有害事象が再度認められた場合には、本剤の投与を中止する。

※1：臨床的に重大な(急性)出血の定義
15cc/kgを超える濃厚赤血球輸血を必要とする出血

- 例) ● 体重20kgの小児患者においては、300cc/kgを超える濃厚赤血球輸血を24時間以内に必要とする。
● 体重70kgの成人患者においては、3単位を超える濃厚赤血球輸血を24時間以内に必要とする。
※海外における1単位は一般的に全血400～500mLに相当します。また、赤血球製剤1ccあたりの全血量は国によって異なります。

他に、以下項目も臨床的に重大な(急性)出血として考慮する。

- 医師の判断
- 血行動態不安定によって引き起こされる出血
- 生命を脅かす出血(肺出血や中枢神経系出血など)

臨床的に重大な(急性)出血は、血小板輸血、血液凝固因子の補充を行い対処する。

また、デスマプレシン(DDAVP)を投与する場合は適切な管理の下、投与すること。

他に、外科的治療や感染症治療、ビタミンKの補充など適切な処置を施し、本剤の再投与を試みる。

※2：「本剤の投与が連続して8回実施されなかった場合は、以降、本剤の再投与は認めない」の基準は、臨床試験においてデファイテリオの有効性を判定するために設けられました。実臨床下では有害事象により本剤の投与が連続して8回実施されなかった場合でも治療上の有益性を考慮し、本剤の再投与が必要と判断した場合は、再投与を行ってください。

効能又は効果
用法及び用量

適正な患者選択

投与にあたって

併用禁忌
併用注意

注意を要する
副作用とその対策

臨床試験に
関する情報

Q
&
A

別添
引用文献

6 | 臨床試験における有害事象及び副作用一覧

■ 海外第Ⅲ相試験(2005-01試験)におけるGrade別有害事象発現例数及び発現率

2005-01試験 MedDRA ver.16.0	デファイテリオ群			HC群※
	有害事象			有害事象
	全Grade	Grade 1/2	Grade 3~5	全Grade
血液およびリンパ系障害	10例(9.8%)	6例(5.9%)	4例(3.9%)	7例(21.9%)
凝血異常	2例(2.0%)	0例	2例(2.0%)	5例(15.6%)
貧血	2例(2.0%)	2例(2.0%)	0例	1例(3.1%)
血栓性血小板減少性紫斑病	3例(2.9%)	2例(2.0%)	1例(1.0%)	0例
播種性血管内凝固	1例(1.0%)	0例	1例(1.0%)	1例(3.1%)
血小板減少症	1例(1.0%)	1例(1.0%)	0例	1例(3.1%)
骨髓機能不全	1例(1.0%)	1例(1.0%)	0例	0例
発熱性好中球減少症	1例(1.0%)	1例(1.0%)	0例	0例
出血性貧血	0例	0例	0例	1例(3.1%)
心臓障害	32例(31.4%)	23例(22.5%)	13例(12.7%)	21例(65.6%)
頻脈	10例(9.8%)	9例(8.8%)	1例(1.0%)	14例(43.8%)
徐脈	10例(9.8%)	8例(7.8%)	2例(2.0%)	6例(18.8%)
心停止	2例(2.0%)	0例	2例(2.0%)	2例(6.3%)
心房細動	2例(2.0%)	2例(2.0%)	1例(1.0%)	1例(3.1%)
うっ血性心不全	1例(1.0%)	0例	1例(1.0%)	2例(6.3%)
洞性頻脈	2例(2.0%)	2例(2.0%)	0例	1例(3.1%)
心房粗動	2例(2.0%)	1例(1.0%)	1例(1.0%)	0例
心肺停止	1例(1.0%)	0例	1例(1.0%)	1例(3.1%)
心室性頻脈	1例(1.0%)	1例(1.0%)	0例	1例(3.1%)
急性心筋梗塞	0例	0例	0例	1例(3.1%)
不整脈	1例(1.0%)	0例	1例(1.0%)	0例
心不全	0例	0例	0例	1例(3.1%)
心タンポナーデ	0例	0例	0例	1例(3.1%)
心肺不全	1例(1.0%)	0例	1例(1.0%)	0例
心室拡張	0例	0例	0例	1例(3.1%)
左室機能不全	1例(1.0%)	1例(1.0%)	0例	0例
心筋梗塞	1例(1.0%)	0例	1例(1.0%)	0例
心嚢液貯留	1例(1.0%)	0例	1例(1.0%)	0例
尿毒症性心膜炎	0例	0例	0例	1例(3.1%)
右室機能不全	1例(1.0%)	1例(1.0%)	0例	0例
洞性徐脈	1例(1.0%)	1例(1.0%)	0例	0例
線状出血	1例(1.0%)	1例(1.0%)	0例	0例
上室性頻脈	0例	0例	0例	1例(3.1%)
収縮機能障害	0例	0例	0例	1例(3.1%)
頻脈性不整脈	0例	0例	0例	1例(3.1%)
心室性不整脈	1例(1.0%)	1例(1.0%)	0例	0例
心室壁運動低下	0例	0例	0例	1例(3.1%)
先天性、家族性および遺伝性障害	1例(1.0%)	0例	1例(1.0%)	0例
ティサックス病	1例(1.0%)	0例	1例(1.0%)	0例

※Grade別に集計されていない

効能又は効果
用法及び用量

適正な患者選択

投与にあたって

併用禁忌
併用注意

注意を要する
副作用とその対策

臨床試験に
関する情報

Q & A

別添・引用文献

2005-01試験 MedDRA ver.16.0	デファイテリオ群			HC群※	
	有害事象			副作用	有害事象
	全Grade	Grade 1/2	Grade 3~5	全Grade	全Grade
耳および迷路障害	2例(2.0%)	2例(2.0%)	0例	0例	0例
耳痛	1例(1.0%)	1例(1.0%)	0例	0例	0例
鼓室内出血	1例(1.0%)	1例(1.0%)	0例	0例	0例
内分泌障害	2例(2.0%)	2例(2.0%)	0例	0例	2例(6.3%)
副腎機能不全	2例(2.0%)	2例(2.0%)	0例	0例	0例
副腎出血	0例	0例	0例	0例	1例(3.1%)
甲状腺機能正常症候群	0例	0例	0例	0例	1例(3.1%)
眼障害	17例(16.7%)	16例(15.7%)	1例(1.0%)	2例(2.0%)	10例(31.3%)
結膜出血	8例(7.8%)	8例(7.8%)	0例	2例(2.0%)	3例(9.4%)
黄疸眼	3例(2.9%)	3例(2.9%)	0例	0例	1例(3.1%)
結膜炎	2例(2.0%)	2例(2.0%)	0例	0例	0例
強膜充血	1例(1.0%)	1例(1.0%)	0例	0例	1例(3.1%)
結膜充血	0例	0例	0例	0例	1例(3.1%)
眼乾燥	0例	0例	0例	0例	1例(3.1%)
眼脂	0例	0例	0例	0例	1例(3.1%)
眼出血	0例	0例	0例	0例	1例(3.1%)
眼刺激	0例	0例	0例	0例	1例(3.1%)
眼球浮腫	1例(1.0%)	1例(1.0%)	0例	0例	0例
眼瞼溝深化	0例	0例	0例	0例	1例(3.1%)
散瞳	1例(1.0%)	1例(1.0%)	0例	0例	0例
視神経乳頭障害	1例(1.0%)	1例(1.0%)	0例	0例	0例
瞳孔不同	0例	0例	0例	0例	1例(3.1%)
網膜出血	1例(1.0%)	0例	1例(1.0%)	0例	0例
胃腸障害	49例(48.0%)	42例(41.2%)	14例(13.7%)	18例(17.6%)	27例(84.4%)
下痢	24例(23.5%)	20例(19.6%)	5例(4.9%)	4例(3.9%)	12例(37.5%)
嘔吐	20例(19.6%)	20例(19.6%)	0例	2例(2.0%)	8例(25.0%)
悪心	13例(12.7%)	11例(10.8%)	2例(2.0%)	2例(2.0%)	10例(31.3%)
腹痛	4例(3.9%)	4例(3.9%)	0例	0例	7例(21.9%)
便秘	6例(5.9%)	6例(5.9%)	0例	0例	5例(15.6%)
胃腸出血	8例(7.8%)	3例(2.9%)	5例(4.9%)	5例(4.9%)	3例(9.4%)
吐血	3例(2.9%)	3例(2.9%)	0例	1例(1.0%)	3例(9.4%)
口唇出血	2例(2.0%)	2例(2.0%)	0例	0例	4例(12.5%)
口腔内出血	3例(2.9%)	2例(2.0%)	1例(1.0%)	1例(1.0%)	3例(9.4%)
消化不良	3例(2.9%)	3例(2.9%)	0例	0例	1例(3.1%)
血便排泄	1例(1.0%)	0例	1例(1.0%)	1例(1.0%)	3例(9.4%)
口内乾燥	3例(2.9%)	3例(2.9%)	0例	0例	0例
メレナ	1例(1.0%)	0例	1例(1.0%)	1例(1.0%)	2例(6.3%)
レッチング	2例(2.0%)	2例(2.0%)	0例	0例	1例(3.1%)
腹部膨満	1例(1.0%)	1例(1.0%)	0例	0例	1例(3.1%)
口唇のひび割れ	1例(1.0%)	1例(1.0%)	0例	0例	1例(3.1%)
便失禁	2例(2.0%)	2例(2.0%)	0例	0例	0例
消化管運動低下	0例	0例	0例	0例	2例(6.3%)
胃腸音異常	1例(1.0%)	1例(1.0%)	0例	0例	1例(3.1%)
イレウス	2例(2.0%)	2例(2.0%)	0例	0例	0例
口唇乾燥	2例(2.0%)	2例(2.0%)	0例	0例	0例

※Grade別に集計されていない

効能又は効果
用法及び用量

適正な患者選択

投与にあたって

併用注意
併用禁忌

副作用とその対策
注意を要する

臨床試験に
関する情報

Q & A

別添
引用文献

2005-01試験 MedDRA ver.16.0	デファイテリオ群			HC群※	
	有害事象			副作用	有害事象
	全Grade	Grade 1/2	Grade 3~5	全Grade	全Grade
上部消化管出血	1例(1.0%)	0例	1例(1.0%)	1例(1.0%)	1例(3.1%)
腹部不快感	0例	0例	0例	0例	1例(3.1%)
上腹部痛	1例(1.0%)	1例(1.0%)	0例	0例	0例
腹部圧痛	0例	0例	0例	0例	1例(3.1%)
異常便	1例(1.0%)	1例(1.0%)	0例	0例	0例
裂肛	1例(1.0%)	1例(1.0%)	0例	0例	0例
盲腸炎	1例(1.0%)	0例	1例(1.0%)	0例	0例
大腸炎	1例(1.0%)	0例	1例(1.0%)	0例	0例
十二指腸穿孔	0例	0例	0例	0例	1例(3.1%)
十二指腸潰瘍	0例	0例	0例	0例	1例(3.1%)
嚥下障害	0例	0例	0例	0例	1例(3.1%)
心窩部不快感	0例	0例	0例	0例	1例(3.1%)
変色便	1例(1.0%)	1例(1.0%)	0例	0例	0例
鼓腸	1例(1.0%)	1例(1.0%)	0例	0例	0例
胃出血	1例(1.0%)	1例(1.0%)	0例	1例(1.0%)	0例
胃炎	0例	0例	0例	0例	1例(3.1%)
胃食道逆流性疾患	1例(1.0%)	1例(1.0%)	0例	0例	0例
舌炎	1例(1.0%)	1例(1.0%)	0例	0例	0例
口唇腫脹	0例	0例	0例	0例	1例(3.1%)
下部消化管出血	0例	0例	0例	0例	1例(3.1%)
食道炎	0例	0例	0例	0例	1例(3.1%)
口腔障害	0例	0例	0例	0例	1例(3.1%)
口腔粘膜紅斑	1例(1.0%)	1例(1.0%)	0例	0例	0例
口腔内痛	1例(1.0%)	0例	1例(1.0%)	0例	0例
腭炎	0例	0例	0例	0例	1例(3.1%)
直腸出血	1例(1.0%)	1例(1.0%)	0例	0例	0例
生菌	1例(1.0%)	1例(1.0%)	0例	0例	0例
舌苔	1例(1.0%)	1例(1.0%)	0例	0例	0例
舌出血	1例(1.0%)	1例(1.0%)	0例	0例	0例
臍ヘルニア	0例	0例	0例	0例	1例(3.1%)
腹壁静脈瘤	1例(1.0%)	1例(1.0%)	0例	0例	0例
噴出性嘔吐	1例(1.0%)	1例(1.0%)	0例	0例	0例
一般・全身障害および投与部位の状態	60例(58.8%)	46例(45.1%)	25例(24.5%)	4例(3.9%)	27例(84.4%)
発熱	14例(13.7%)	12例(11.8%)	2例(2.0%)	0例	9例(28.1%)
多臓器不全	15例(14.7%)	0例	15例(14.7%)	0例	3例(9.4%)
末梢性浮腫	13例(12.7%)	12例(11.8%)	1例(1.0%)	0例	4例(12.5%)
全身性浮腫	8例(7.8%)	5例(4.9%)	3例(2.9%)	0例	8例(25.0%)
低体温	5例(4.9%)	5例(4.9%)	0例	0例	5例(15.6%)
浮腫	3例(2.9%)	3例(2.9%)	0例	0例	7例(21.9%)
カテーテル留置部位出血	9例(8.8%)	6例(5.9%)	3例(2.9%)	3例(2.9%)	0例
疼痛	5例(4.9%)	4例(3.9%)	1例(1.0%)	0例	3例(9.4%)
胸痛	5例(4.9%)	5例(4.9%)	0例	0例	0例
顔面浮腫	2例(2.0%)	2例(2.0%)	0例	0例	3例(9.4%)
無力症	3例(2.9%)	2例(2.0%)	1例(1.0%)	0例	1例(3.1%)
悪寒	2例(2.0%)	2例(2.0%)	0例	0例	2例(6.3%)

※Grade別に集計されていない

効能又は効果
用法及び用量

適正な患者選択

投与にあたって

併用禁忌
併用注意

注意を要する
副作用とその対策

臨床試験に
関する情報

Q & A

別添・引用文献

2005-01試験 MedDRA ver.16.0	デファイテリオ群			HC群※	
	有害事象			副作用	有害事象
	全Grade	Grade 1/2	Grade 3~5	全Grade	全Grade
カテーテル留置部位紅斑	2例(2.0%)	2例(2.0%)	0例	0例	1例(3.1%)
胸部不快感	3例(2.9%)	3例(2.9%)	0例	0例	0例
易刺激性	1例(1.0%)	1例(1.0%)	0例	0例	2例(6.3%)
カテーテル留置部位腫脹	1例(1.0%)	1例(1.0%)	0例	0例	1例(3.1%)
全身性炎症反応症候群	1例(1.0%)	0例	1例(1.0%)	0例	1例(3.1%)
医療機器関連の血栓症	1例(1.0%)	1例(1.0%)	0例	0例	1例(3.1%)
適用部位発疹	1例(1.0%)	1例(1.0%)	0例	0例	0例
カテーテル留置部位分泌物	1例(1.0%)	1例(1.0%)	0例	0例	0例
カテーテル留置部位そう痒感	1例(1.0%)	1例(1.0%)	0例	0例	0例
カテーテル留置部位関連反応	0例	0例	0例	0例	1例(3.1%)
溢出	0例	0例	0例	0例	1例(3.1%)
疲労	1例(1.0%)	1例(1.0%)	0例	0例	0例
冷感	1例(1.0%)	1例(1.0%)	0例	0例	0例
熱感	1例(1.0%)	1例(1.0%)	0例	1例(1.0%)	0例
歩行偏位	1例(1.0%)	1例(1.0%)	0例	0例	0例
炎症	1例(1.0%)	1例(1.0%)	0例	0例	0例
注射部位内出血	1例(1.0%)	1例(1.0%)	0例	0例	0例
多発性漿膜炎	0例	0例	0例	0例	1例(3.1%)
穿刺部位出血	1例(1.0%)	0例	1例(1.0%)	1例(1.0%)	0例
肝胆道系障害	15例(14.7%)	1例(1.0%)	14例(13.7%)	0例	11例(34.4%)
静脈閉塞性肝疾患	10例(9.8%)	0例	10例(9.8%)	0例	2例(6.3%)
肝不全	3例(2.9%)	0例	3例(2.9%)	0例	3例(9.4%)
黄疸	0例	0例	0例	0例	3例(9.4%)
肝腎症候群	0例	0例	0例	0例	2例(6.3%)
急性肝不全	0例	0例	0例	0例	1例(3.1%)
胆石症	0例	0例	0例	0例	1例(3.1%)
胆嚢障害	0例	0例	0例	0例	1例(3.1%)
肝腫大	0例	0例	0例	0例	1例(3.1%)
肝腎不全	1例(1.0%)	0例	1例(1.0%)	0例	0例
高ビリルビン血症	1例(1.0%)	1例(1.0%)	0例	0例	0例
肝障害	1例(1.0%)	0例	1例(1.0%)	0例	0例
門脈血栓症	0例	0例	0例	0例	1例(3.1%)
免疫系障害	8例(7.8%)	5例(4.9%)	4例(3.9%)	0例	8例(25.0%)
皮膚移植片対宿主病	5例(4.9%)	5例(4.9%)	1例(1.0%)	0例	5例(15.6%)
移植片対宿主病	2例(2.0%)	0例	2例(2.0%)	0例	2例(6.3%)
腸管移植片対宿主病	1例(1.0%)	1例(1.0%)	0例	0例	2例(6.3%)
肝移植片対宿主病	0例	0例	0例	0例	3例(9.4%)
急性皮膚移植片対宿主病	1例(1.0%)	0例	1例(1.0%)	0例	0例
生着症候群	0例	0例	0例	0例	1例(3.1%)
低γグロブリン血症	0例	0例	0例	0例	1例(3.1%)
感染症および寄生虫症	37例(36.3%)	10例(9.8%)	31例(30.4%)	0例	16例(50.0%)
敗血症	10例(9.8%)	1例(1.0%)	9例(8.8%)	0例	2例(6.3%)
敗血症性ショック	3例(2.9%)	0例	3例(2.9%)	0例	2例(6.3%)
菌血症	1例(1.0%)	0例	1例(1.0%)	0例	3例(9.4%)
サイトメガロウイルス感染	3例(2.9%)	2例(2.0%)	1例(1.0%)	0例	1例(3.1%)

※Grade別に集計されていない

効能又は効果
用法及び用量

適正な患者選択

投与にあたって

併用注意
併用禁忌

副作用とその対策
注意を要する

臨床試験に
関する情報

Q & A

別添引用文献

2005-01試験 MedDRA ver.16.0	デファイテリオ群			HC群※	
	有害事象			有害事象	
	全Grade	Grade 1/2	Grade 3~5	全Grade	
肺炎	3例(2.9%)	0例	3例(2.9%)	0例	1例(3.1%)
カンジダ性敗血症	2例(2.0%)	0例	2例(2.0%)	0例	1例(3.1%)
カンジダ症	2例(2.0%)	2例(2.0%)	0例	0例	1例(3.1%)
腸球菌感染	2例(2.0%)	0例	2例(2.0%)	0例	1例(3.1%)
BKウイルス感染	2例(2.0%)	2例(2.0%)	0例	0例	0例
カテーテル留置部位感染	1例(1.0%)	0例	1例(1.0%)	0例	1例(3.1%)
腸球菌性敗血症	1例(1.0%)	0例	1例(1.0%)	0例	1例(3.1%)
感染	2例(2.0%)	0例	2例(2.0%)	0例	0例
口腔カンジダ症	1例(1.0%)	1例(1.0%)	0例	0例	1例(3.1%)
副鼻腔炎	0例	0例	0例	0例	2例(6.3%)
ブドウ球菌性菌血症	1例(1.0%)	0例	1例(1.0%)	0例	1例(3.1%)
アデノウイルス感染	1例(1.0%)	0例	1例(1.0%)	0例	0例
バシラス感染	1例(1.0%)	1例(1.0%)	0例	0例	0例
細菌感染	0例	0例	0例	0例	1例(3.1%)
蜂巣炎	1例(1.0%)	0例	1例(1.0%)	0例	0例
脳トキソプラズマ症	1例(1.0%)	0例	1例(1.0%)	0例	0例
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0例	0例	0例	0例	1例(3.1%)
膀胱炎	1例(1.0%)	1例(1.0%)	0例	0例	0例
エンテロバクター性敗血症	1例(1.0%)	0例	1例(1.0%)	0例	0例
腸球菌性菌血症	1例(1.0%)	0例	1例(1.0%)	0例	0例
エプスタイン・バーウイルス血症	1例(1.0%)	0例	1例(1.0%)	0例	0例
単純ヘルペス	0例	0例	0例	0例	1例(3.1%)
帯状疱疹	1例(1.0%)	1例(1.0%)	0例	0例	0例
ヒトヘルペスウイルス6感染	1例(1.0%)	0例	1例(1.0%)	0例	0例
クレブシエラ性菌血症	1例(1.0%)	0例	1例(1.0%)	0例	0例
鼻咽頭炎	0例	0例	0例	0例	1例(3.1%)
慢性骨髄炎	0例	0例	0例	0例	1例(3.1%)
爪囲炎	1例(1.0%)	1例(1.0%)	0例	0例	0例
腹膜炎	1例(1.0%)	0例	1例(1.0%)	0例	0例
真菌性肺炎	0例	0例	0例	0例	1例(3.1%)
シュードモナス性敗血症	1例(1.0%)	0例	1例(1.0%)	0例	0例
ライノウイルス感染	1例(1.0%)	0例	1例(1.0%)	0例	0例
ブドウ球菌感染	1例(1.0%)	0例	1例(1.0%)	0例	0例
レンサ球菌性菌血症	0例	0例	0例	0例	1例(3.1%)
腸球菌性尿路感染	0例	0例	0例	0例	1例(3.1%)
膣感染	0例	0例	0例	0例	1例(3.1%)
創傷感染	1例(1.0%)	1例(1.0%)	0例	0例	0例
傷害、中毒および処置合併症	19例(18.6%)	17例(16.7%)	2例(2.0%)	5例(4.9%)	13例(40.6%)
処置後出血	7例(6.9%)	6例(5.9%)	1例(1.0%)	5例(4.9%)	1例(3.1%)
挫傷	3例(2.9%)	3例(2.9%)	0例	0例	2例(6.3%)
擦過傷	3例(2.9%)	3例(2.9%)	0例	0例	0例
裂傷	2例(2.0%)	2例(2.0%)	0例	0例	1例(3.1%)
眼窩周囲出血	1例(1.0%)	1例(1.0%)	0例	0例	2例(6.3%)
各種物質毒性	1例(1.0%)	1例(1.0%)	0例	0例	2例(6.3%)
眼窩周囲挫傷	1例(1.0%)	1例(1.0%)	0例	0例	1例(3.1%)

※Grade別に集計されていない

効能又は効果
用法及び用量

適正な患者選択

投与にあたって

併用禁忌
併用注意

注意を要する
副作用とその対策

臨床試験に
関する情報

Q & A

別添・引用文献

2005-01試験 MedDRA ver.16.0	デファイテリオ群			HC群※	
	有害事象			副作用	有害事象
	全Grade	Grade 1/2	Grade 3~5	全Grade	全Grade
硬膜下出血	2例(2.0%)	1例(1.0%)	1例(1.0%)	0例	0例
角膜擦過傷	1例(1.0%)	1例(1.0%)	0例	0例	0例
気管内挿管合併症	0例	0例	0例	0例	1例(3.1%)
焼痂	0例	0例	0例	0例	1例(3.1%)
眼挫傷	0例	0例	0例	0例	1例(3.1%)
歯肉損傷	1例(1.0%)	1例(1.0%)	0例	0例	0例
引っかき傷	0例	0例	0例	0例	1例(3.1%)
気管出血	1例(1.0%)	1例(1.0%)	0例	0例	0例
創傷出血	0例	0例	0例	0例	1例(3.1%)
創部分泌	0例	0例	0例	0例	1例(3.1%)
臨床検査	8例(7.8%)	7例(6.9%)	3例(2.9%)	1例(1.0%)	10例(31.3%)
尿中血陽性	1例(1.0%)	1例(1.0%)	0例	0例	2例(6.3%)
ヘマトクリット減少	0例	0例	0例	0例	2例(6.3%)
心拍数増加	1例(1.0%)	1例(1.0%)	0例	0例	1例(3.1%)
国際標準比増加	2例(2.0%)	1例(1.0%)	1例(1.0%)	1例(1.0%)	0例
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	0例	0例	0例	0例	1例(3.1%)
アンモニア増加	0例	0例	0例	0例	1例(3.1%)
血中フィブリノゲン減少	1例(1.0%)	0例	1例(1.0%)	0例	0例
血中尿素増加	0例	0例	0例	0例	1例(3.1%)
尿中血	0例	0例	0例	0例	1例(3.1%)
呼吸音異常	0例	0例	0例	0例	1例(3.1%)
心雑音	0例	0例	0例	0例	1例(3.1%)
ヘモグロビン減少	0例	0例	0例	0例	1例(3.1%)
ヒトヘルペスウイルス6血清学的検査	1例(1.0%)	1例(1.0%)	0例	0例	0例
便潜血陽性	0例	0例	0例	0例	1例(3.1%)
酸素飽和度低下	1例(1.0%)	0例	1例(1.0%)	0例	0例
プロトロンビン時間延長	0例	0例	0例	0例	1例(3.1%)
脈拍異常	1例(1.0%)	1例(1.0%)	0例	0例	0例
尿中赤血球陽性	1例(1.0%)	1例(1.0%)	0例	0例	0例
トランスアミナーゼ上昇	0例	0例	0例	0例	1例(3.1%)
尿量減少	0例	0例	0例	0例	1例(3.1%)
キサントクロミー	1例(1.0%)	1例(1.0%)	0例	0例	0例
代謝および栄養障害	14例(13.7%)	9例(8.8%)	7例(6.9%)	0例	18例(56.3%)
高血糖	5例(4.9%)	3例(2.9%)	2例(2.0%)	0例	4例(12.5%)
水分過負荷	0例	0例	0例	0例	5例(15.6%)
低血糖症	5例(4.9%)	3例(2.9%)	2例(2.0%)	0例	0例
代謝性アシドーシス	1例(1.0%)	0例	1例(1.0%)	0例	4例(12.5%)
血液量減少症	1例(1.0%)	1例(1.0%)	0例	0例	2例(6.3%)
アシドーシス	0例	0例	0例	0例	2例(6.3%)
食欲減退	1例(1.0%)	0例	1例(1.0%)	0例	1例(3.1%)
高カルシウム血症	1例(1.0%)	0例	1例(1.0%)	0例	1例(3.1%)
高ナトリウム血症	1例(1.0%)	0例	1例(1.0%)	0例	1例(3.1%)
低マグネシウム血症	2例(2.0%)	2例(2.0%)	0例	0例	0例
体液貯留	0例	0例	0例	0例	1例(3.1%)
血液量増加症	0例	0例	0例	0例	1例(3.1%)

※Grade別に集計されていない

効能又は効果
用法及び用量

適正な患者選択

投与にあたって

併用注意
併用禁忌

副作用とその対策
注意を要する

臨床試験に
関する情報

Q & A

別添
引用文献

2005-01試験 MedDRA ver.16.0	デファイテリオ群			HC群※	
	有害事象			副作用	有害事象
	全Grade	Grade 1/2	Grade 3~5	全Grade	全Grade
低アルブミン血症	0例	0例	0例	0例	1例(3.1%)
低カルシウム血症	1例(1.0%)	1例(1.0%)	0例	0例	0例
乳酸アシドーシス	0例	0例	0例	0例	1例(3.1%)
栄養障害	1例(1.0%)	0例	1例(1.0%)	0例	0例
2型糖尿病	0例	0例	0例	0例	1例(3.1%)
筋骨格系および結合組織障害	8例(7.8%)	8例(7.8%)	1例(1.0%)	0例	8例(25.0%)
背部痛	3例(2.9%)	3例(2.9%)	0例	0例	3例(9.4%)
筋骨格痛	3例(2.9%)	3例(2.9%)	0例	0例	0例
筋萎縮	2例(2.0%)	2例(2.0%)	0例	0例	0例
筋痙縮	1例(1.0%)	1例(1.0%)	0例	0例	1例(3.1%)
筋力低下	2例(2.0%)	2例(2.0%)	1例(1.0%)	0例	0例
筋骨格系胸痛	2例(2.0%)	2例(2.0%)	0例	0例	0例
筋肉痛	1例(1.0%)	1例(1.0%)	0例	0例	1例(3.1%)
肩胛部痛	0例	0例	0例	0例	1例(3.1%)
四肢不快感	0例	0例	0例	0例	1例(3.1%)
四肢痛	0例	0例	0例	0例	1例(3.1%)
顎痛	0例	0例	0例	0例	1例(3.1%)
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)	5例(4.9%)	0例	5例(4.9%)	0例	0例
再発急性骨髄性白血病	2例(2.0%)	0例	2例(2.0%)	0例	0例
再発急性リンパ性白血病	1例(1.0%)	0例	1例(1.0%)	0例	0例
急性骨髄性白血病	1例(1.0%)	0例	1例(1.0%)	0例	0例
白血病再発	1例(1.0%)	0例	1例(1.0%)	0例	0例
神経系障害	29例(28.4%)	19例(18.6%)	12例(11.8%)	6例(5.9%)	11例(34.4%)
痙攣	5例(4.9%)	4例(3.9%)	1例(1.0%)	0例	3例(9.4%)
頭痛	6例(5.9%)	6例(5.9%)	0例	2例(2.0%)	0例
振戦	2例(2.0%)	2例(2.0%)	0例	0例	4例(12.5%)
脳出血	3例(2.9%)	0例	3例(2.9%)	2例(2.0%)	1例(3.1%)
頭蓋内出血	4例(3.9%)	0例	4例(3.9%)	0例	0例
傾眠	2例(2.0%)	2例(2.0%)	0例	0例	2例(6.3%)
浮動性めまい	3例(2.9%)	3例(2.9%)	0例	0例	0例
固定姿勢保持困難	1例(1.0%)	1例(1.0%)	0例	0例	1例(3.1%)
嗜眠	1例(1.0%)	1例(1.0%)	0例	1例(1.0%)	1例(3.1%)
精神的機能障害	1例(1.0%)	0例	1例(1.0%)	0例	1例(3.1%)
失神	2例(2.0%)	1例(1.0%)	1例(1.0%)	0例	0例
脳浮腫	0例	0例	0例	0例	1例(3.1%)
意識レベルの低下	1例(1.0%)	1例(1.0%)	0例	0例	0例
脳症	1例(1.0%)	0例	1例(1.0%)	0例	0例
泉門膨隆	1例(1.0%)	1例(1.0%)	0例	0例	0例
大発作痙攣	1例(1.0%)	0例	1例(1.0%)	0例	0例
味覚減退	1例(1.0%)	1例(1.0%)	0例	0例	0例
頭蓋内圧上昇	0例	0例	0例	0例	1例(3.1%)
記憶障害	1例(1.0%)	1例(1.0%)	0例	0例	0例
ミオクローヌス	1例(1.0%)	1例(1.0%)	0例	0例	0例
神経系障害	1例(1.0%)	0例	1例(1.0%)	0例	0例

※Grade別に集計されていない

効能又は効果
用法及び用量

適正な患者選択

投与にあたって

併用禁忌
併用注意

注意を要する
副作用とその対策

臨床試験に
関する情報

Q & A

別添・引用文献

2005-01試験 MedDRA ver.16.0	デファイテリオ群			HC群※	
	有害事象			副作用	有害事象
	全Grade	Grade 1/2	Grade 3~5	全Grade	全Grade
麻痺	0例	0例	0例	0例	1例(3.1%)
末梢神経麻痺	0例	0例	0例	0例	1例(3.1%)
ヘルペス後神経痛	1例(1.0%)	1例(1.0%)	0例	0例	0例
下肢静止不能症候群	1例(1.0%)	1例(1.0%)	0例	0例	0例
脊髄血腫	1例(1.0%)	1例(1.0%)	0例	1例(1.0%)	0例
くも膜下出血	1例(1.0%)	0例	1例(1.0%)	1例(1.0%)	0例
硬膜下ヒドローマ	1例(1.0%)	1例(1.0%)	0例	1例(1.0%)	0例
精神障害	25例(24.5%)	23例(22.5%)	4例(3.9%)	0例	15例(46.9%)
激越	11例(10.8%)	10例(9.8%)	1例(1.0%)	0例	9例(28.1%)
錯乱状態	4例(3.9%)	3例(2.9%)	1例(1.0%)	0例	5例(15.6%)
不安	4例(3.9%)	4例(3.9%)	0例	0例	4例(12.5%)
精神状態変化	7例(6.9%)	5例(4.9%)	2例(2.0%)	0例	1例(3.1%)
不眠症	1例(1.0%)	1例(1.0%)	0例	0例	4例(12.5%)
うつ病	3例(2.9%)	2例(2.0%)	1例(1.0%)	0例	1例(3.1%)
失見当識	0例	0例	0例	0例	4例(12.5%)
譫妄	2例(2.0%)	2例(2.0%)	0例	0例	0例
幻覚	2例(2.0%)	2例(2.0%)	0例	0例	0例
神経過敏	1例(1.0%)	1例(1.0%)	0例	0例	0例
悪夢	1例(1.0%)	1例(1.0%)	0例	0例	0例
妄想症	0例	0例	0例	0例	1例(3.1%)
精神病性障害	1例(1.0%)	1例(1.0%)	0例	0例	0例
落ち着きのなさ	1例(1.0%)	1例(1.0%)	0例	0例	0例
腎および尿路障害	25例(24.5%)	18例(17.6%)	9例(8.8%)	2例(2.0%)	11例(34.4%)
血尿	10例(9.8%)	9例(8.8%)	1例(1.0%)	2例(2.0%)	5例(15.6%)
出血性膀胱炎	5例(4.9%)	4例(3.9%)	2例(2.0%)	0例	1例(3.1%)
腎不全	5例(4.9%)	1例(1.0%)	4例(3.9%)	0例	1例(3.1%)
膀胱痙攣	1例(1.0%)	0例	1例(1.0%)	0例	3例(9.4%)
腎機能障害	3例(2.9%)	1例(1.0%)	2例(2.0%)	0例	0例
失禁	0例	0例	0例	0例	2例(6.3%)
尿失禁	2例(2.0%)	2例(2.0%)	0例	0例	0例
無尿	0例	0例	0例	0例	1例(3.1%)
高窒素血症	0例	0例	0例	0例	1例(3.1%)
膀胱出口部閉塞	0例	0例	0例	0例	1例(3.1%)
着色尿	0例	0例	0例	0例	1例(3.1%)
排尿困難	1例(1.0%)	1例(1.0%)	0例	0例	0例
乏尿	1例(1.0%)	0例	1例(1.0%)	0例	0例
頻尿	0例	0例	0例	0例	1例(3.1%)
腎腫瘍	1例(1.0%)	1例(1.0%)	0例	0例	0例
尿閉	0例	0例	0例	0例	1例(3.1%)
生殖系および乳房障害	7例(6.9%)	6例(5.9%)	1例(1.0%)	1例(1.0%)	5例(15.6%)
陰嚢浮腫	2例(2.0%)	2例(2.0%)	0例	0例	2例(6.3%)
性器浮腫	1例(1.0%)	1例(1.0%)	0例	0例	1例(3.1%)
生殖器痛	1例(1.0%)	1例(1.0%)	0例	0例	0例
月経過多	1例(1.0%)	1例(1.0%)	0例	1例(1.0%)	0例
骨盤内出血	1例(1.0%)	0例	1例(1.0%)	0例	0例

※Grade別に集計されていない

効能又は効果
用法及び用量

適正な患者選択

投与にあたって

併用注意
併用禁忌

注意を要する
副作用とその対策

臨床試験に
関する情報

Q & A

別添
引用文献

効能又は効果
用法及び用量

適正な患者選択

投与にあたって

併用禁忌
併用注意

注意を要する
副作用とその対策

臨床試験に
関する情報

Q & A

別添・引用文献

2005-01試験 MedDRA ver.16.0	デファイテリオ群			HC群※
	有害事象			有害事象
	全Grade	Grade 1/2	Grade 3~5	全Grade
陰茎痛	1例(1.0%)	1例(1.0%)	0例	0例
会陰痛	0例	0例	0例	1例(3.1%)
会陰潰瘍	1例(1.0%)	1例(1.0%)	0例	0例
膣出血	0例	0例	0例	1例(3.1%)
女性外陰部潰瘍	1例(1.0%)	1例(1.0%)	0例	0例
外陰腔紅斑	0例	0例	0例	1例(3.1%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	49例(48.0%)	29例(28.4%)	32例(31.4%)	17例(16.7%)
鼻出血	13例(12.7%)	12例(11.8%)	1例(1.0%)	7例(6.9%)
肺胞出血	12例(11.8%)	0例	12例(11.8%)	7例(6.9%)
呼吸不全	12例(11.8%)	1例(1.0%)	12例(11.8%)	0例
胸水	5例(4.9%)	3例(2.9%)	2例(2.0%)	0例
咳嗽	7例(6.9%)	7例(6.9%)	0例	0例
ラ音	1例(1.0%)	1例(1.0%)	0例	0例
肺出血	6例(5.9%)	2例(2.0%)	4例(3.9%)	2例(2.0%)
呼吸困難	0例	0例	0例	0例
頻呼吸	3例(2.9%)	2例(2.0%)	1例(1.0%)	0例
無呼吸	2例(2.0%)	1例(1.0%)	1例(1.0%)	0例
無気肺	1例(1.0%)	1例(1.0%)	0例	0例
鼻腔開大	0例	0例	0例	0例
口咽頭痛	2例(2.0%)	1例(1.0%)	1例(1.0%)	0例
急性呼吸窮迫症候群	1例(1.0%)	0例	1例(1.0%)	0例
血胸	1例(1.0%)	0例	1例(1.0%)	1例(1.0%)
低酸素症	2例(2.0%)	1例(1.0%)	1例(1.0%)	0例
肺障害	2例(2.0%)	0例	2例(2.0%)	0例
誤嚥性肺炎	0例	0例	0例	0例
肺水腫	2例(2.0%)	0例	2例(2.0%)	0例
呼吸窮迫	0例	0例	0例	0例
変色痰	1例(1.0%)	1例(1.0%)	0例	0例
喘鳴	1例(1.0%)	1例(1.0%)	0例	0例
急性呼吸不全	1例(1.0%)	0例	1例(1.0%)	0例
誤嚥	1例(1.0%)	1例(1.0%)	0例	0例
気管支出血	0例	0例	0例	0例
気管支分泌物貯留	0例	0例	0例	0例
労作性呼吸困難	1例(1.0%)	1例(1.0%)	0例	0例
喀血	0例	0例	0例	0例
過換気	0例	0例	0例	0例
特発性肺炎症候群	0例	0例	0例	0例
気管支分泌増加	1例(1.0%)	1例(1.0%)	0例	0例
間質性肺疾患	1例(1.0%)	0例	1例(1.0%)	0例
肺硬化	1例(1.0%)	1例(1.0%)	0例	0例
鼻閉	1例(1.0%)	1例(1.0%)	0例	0例
鼻粘膜障害	1例(1.0%)	1例(1.0%)	0例	0例
鼻閉塞	1例(1.0%)	1例(1.0%)	0例	0例
咽頭出血	1例(1.0%)	1例(1.0%)	0例	0例
気縦隔症	0例	0例	0例	0例

※Grade別に集計されていない

2005-01試験 MedDRA ver.16.0	デファイテリオ群			HC群※	
	有害事象			副作用	有害事象
	全Grade	Grade 1/2	Grade 3~5	全Grade	全Grade
肺臓炎	0例	0例	0例	0例	1例(3.1%)
気胸	1例(1.0%)	0例	1例(1.0%)	0例	0例
湿性咳嗽	1例(1.0%)	1例(1.0%)	0例	0例	0例
肺塞栓症	0例	0例	0例	0例	1例(3.1%)
呼吸性アシドーシス	0例	0例	0例	0例	1例(3.1%)
呼吸停止	1例(1.0%)	0例	1例(1.0%)	0例	0例
呼吸障害	0例	0例	0例	0例	1例(3.1%)
気道浮腫	0例	0例	0例	0例	1例(3.1%)
鼻漏	1例(1.0%)	1例(1.0%)	0例	0例	0例
胸部出血	1例(1.0%)	0例	1例(1.0%)	1例(1.0%)	0例
上気道うっ血	0例	0例	0例	0例	1例(3.1%)
呼吸補助筋の動員	0例	0例	0例	0例	1例(3.1%)
皮膚および皮下組織障害	40例(39.2%)	40例(39.2%)	2例(2.0%)	5例(4.9%)	28例(87.5%)
点状出血	6例(5.9%)	6例(5.9%)	0例	2例(2.0%)	9例(28.1%)
発疹	8例(7.8%)	8例(7.8%)	1例(1.0%)	2例(2.0%)	7例(21.9%)
水疱	6例(5.9%)	6例(5.9%)	0例	0例	8例(25.0%)
褥瘡性潰瘍	10例(9.8%)	10例(9.8%)	0例	0例	1例(3.1%)
紅斑	5例(4.9%)	5例(4.9%)	0例	0例	3例(9.4%)
そう痒症	5例(4.9%)	5例(4.9%)	0例	2例(2.0%)	3例(9.4%)
皮膚障害	3例(2.9%)	3例(2.9%)	0例	0例	5例(15.6%)
脱毛症	2例(2.0%)	2例(2.0%)	0例	0例	5例(15.6%)
紅斑性皮疹	3例(2.9%)	3例(2.9%)	0例	0例	2例(6.3%)
斑状出血	3例(2.9%)	3例(2.9%)	0例	3例(2.9%)	1例(3.1%)
皮膚潰瘍	2例(2.0%)	2例(2.0%)	0例	0例	2例(6.3%)
血性水疱	2例(2.0%)	2例(2.0%)	0例	0例	1例(3.1%)
皮膚剥脱	1例(1.0%)	1例(1.0%)	0例	0例	2例(6.3%)
水疱性皮膚炎	1例(1.0%)	1例(1.0%)	0例	0例	1例(3.1%)
紫斑	1例(1.0%)	1例(1.0%)	0例	1例(1.0%)	1例(3.1%)
斑状皮疹	1例(1.0%)	1例(1.0%)	0例	0例	1例(3.1%)
おむつ皮膚炎	1例(1.0%)	1例(1.0%)	0例	0例	0例
皮膚乾燥	1例(1.0%)	1例(1.0%)	0例	0例	0例
顔のやせ	1例(1.0%)	1例(1.0%)	0例	0例	0例
全身紅斑	0例	0例	0例	0例	1例(3.1%)
多汗症	0例	0例	0例	0例	1例(3.1%)
手掌紅斑	1例(1.0%)	1例(1.0%)	0例	0例	0例
全身性そう痒症	1例(1.0%)	1例(1.0%)	0例	1例(1.0%)	0例
全身性皮疹	1例(1.0%)	1例(1.0%)	0例	0例	0例
斑状丘疹状皮疹	0例	0例	0例	0例	1例(3.1%)
丘疹性皮疹	1例(1.0%)	1例(1.0%)	0例	0例	0例
レッドマン症候群	1例(1.0%)	1例(1.0%)	0例	0例	0例
痂皮	1例(1.0%)	1例(1.0%)	0例	0例	0例
皮膚変色	0例	0例	0例	0例	1例(3.1%)
皮膚びらん	1例(1.0%)	1例(1.0%)	0例	0例	0例
皮膚出血	1例(1.0%)	1例(1.0%)	0例	1例(1.0%)	0例
皮膚色素過剰	1例(1.0%)	1例(1.0%)	0例	0例	0例

※Grade別に集計されていない

効能又は効果
用法及び用量

適正な患者選択

投与にあたって

併用注意
併用禁忌

副作用とその対策
注意を要する

臨床試験に
関する情報

Q & A

別添
引用文献

2005-01試験 MedDRA ver.16.0	デファイテリオ群			HC群※
	有害事象			有害事象
	全Grade	Grade 1/2	Grade 3~5	全Grade
皮膚色素減少	0例	0例	0例	1例(3.1%)
皮膚病変	1例(1.0%)	1例(1.0%)	0例	0例
皮膚壊死	0例	0例	0例	1例(3.1%)
皮下気腫	1例(1.0%)	0例	1例(1.0%)	0例
外科および内科処置	2例(2.0%)	2例(2.0%)	0例	0例
処置後ドレナージ	2例(2.0%)	2例(2.0%)	0例	0例
血管障害	47例(46.1%)	27例(26.5%)	30例(29.4%)	8例(7.8%)
低血圧	40例(39.2%)	22例(21.6%)	26例(25.5%)	7例(6.9%)
血性分泌物	3例(2.9%)	2例(2.0%)	1例(1.0%)	0例
毛細血管漏出症候群	1例(1.0%)	1例(1.0%)	0例	0例
血腫	3例(2.9%)	3例(2.9%)	0例	1例(1.0%)
四肢壊死	2例(2.0%)	1例(1.0%)	1例(1.0%)	0例
潮紅	2例(2.0%)	2例(2.0%)	0例	1例(1.0%)
血行動態不安定	2例(2.0%)	0例	2例(2.0%)	0例
虚血	1例(1.0%)	0例	1例(1.0%)	0例
蒼白	1例(1.0%)	1例(1.0%)	0例	0例
循環虚脱	0例	0例	0例	0例
出血	1例(1.0%)	0例	1例(1.0%)	1例(1.0%)
高血圧	0例	0例	0例	0例
血液量減少性ショック	0例	0例	0例	0例
頸静脈血栓症	1例(1.0%)	1例(1.0%)	0例	0例
末梢循環不良	1例(1.0%)	1例(1.0%)	0例	0例
ショック	0例	0例	0例	0例
血栓症	1例(1.0%)	1例(1.0%)	0例	1例(3.1%)

※Grade別に集計されていない

■ 国内第II相試験 (FMU-DF-002試験) における副作用発現例数及び発現率

FMU-DF-002試験 MedDRA/J ver.19.1	デファイテリオ群				
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
合計	0例	4例(21.1%)	3例(15.8%)	6例(31.6%)	0例
傷害、中毒および処置合併症	0例	0例	1例(5.3%)	0例	0例
処置後出血	0例	0例	1例(5.3%)	0例	0例
腎および尿路障害	0例	2例(10.5%)	0例	0例	0例
血尿	0例	2例(10.5%)	0例	0例	0例
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0例	2例(10.5%)	2例(10.5%)	6例(31.6%)	0例
肺出血	0例	0例	0例	5例(26.3%)	0例
鼻出血	0例	2例(10.5%)	1例(5.3%)	0例	0例
呼吸不全	0例	0例	0例	3例(15.8%)	0例
血胸	0例	0例	0例	1例(5.3%)	0例
縦隔出血	0例	0例	1例(5.3%)	0例	0例

効能又は効果
用法及び用量

適正な患者選択

投与にあたって

併用禁忌
併用注意

注意を要する
副作用とその対策

臨床試験に
関する情報

Q & A

別添・引用文献

■ 海外拡大アクセス試験(2006-05試験)におけるHSCT後及び化学療法後別の有害事象及び副作用発現率

サブグループ	HSCT後(n=1,017)	化学療法後(n=137)
有害事象	720例(70.8%)	90例(65.7%)
副作用	213例(20.9%)	35例(25.5%)
死亡に至った有害事象	361例(35.5%)	34例(24.8%)
死亡に至った副作用	28例(2.8%)	3例(2.2%)
重篤な有害事象	543例(53.4%)	55例(40.1%)
重篤な副作用	118例(11.6%)	15例(10.9%)
投与中止に至った有害事象	305例(30.0%)	23例(16.8%)
投与中止に至った副作用	127例(12.5%)	11例(8.0%)
出血関連の有害事象	307例(30.2%)	32例(23.4%)
出血関連の副作用	174例(17.1%)	22例(16.1%)
低血圧関連の有害事象	120例(11.8%)	13例(9.5%)
低血圧関連の副作用	20例(2.0%)	4例(2.9%)

■ 海外拡大アクセス試験(2006-05試験)におけるHSCT後又は化学療法後の副作用発現例数及び発現率

2006-05試験 MedDRA ver.16.0	HSCT後			化学療法後		
	全Grade	Grade 1/2	Grade 3~5	全Grade	Grade 1/2	Grade 3~5
血液およびリンパ系障害	3例(0.3%)	1例(0.1%)	2例(0.2%)	0例	0例	0例
凝血異常	2例(0.2%)	1例(0.1%)	1例(0.1%)	0例	0例	0例
播種性血管内凝固	1例(0.1%)	0例	1例(0.1%)	0例	0例	0例
心臓障害	10例(1.0%)	5例(0.5%)	7例(0.7%)	2例(1.5%)	2例(1.5%)	0例
頻脈	1例(0.1%)	1例(0.1%)	0例	1例(0.7%)	1例(0.7%)	0例
心房細動	1例(0.1%)	1例(0.1%)	0例	0例	0例	0例
心嚢液貯留	2例(0.2%)	0例	2例(0.2%)	0例	0例	0例
心房粗動	2例(0.2%)	2例(0.2%)	1例(0.1%)	0例	0例	0例
洞性徐脈	1例(0.1%)	0例	1例(0.1%)	1例(0.7%)	1例(0.7%)	0例
心不全	1例(0.1%)	0例	1例(0.1%)	0例	0例	0例
心筋症	1例(0.1%)	0例	1例(0.1%)	0例	0例	0例
心室性頻脈	1例(0.1%)	1例(0.1%)	0例	0例	0例	0例
うっ血性心不全	1例(0.1%)	0例	1例(0.1%)	0例	0例	0例
耳および迷路障害	1例(0.1%)	1例(0.1%)	0例	0例	0例	0例
耳閉	1例(0.1%)	1例(0.1%)	0例	0例	0例	0例
鼓膜充血	1例(0.1%)	1例(0.1%)	0例	0例	0例	0例
眼障害	3例(0.3%)	3例(0.3%)	0例	2例(1.5%)	2例(1.5%)	0例
霧視	1例(0.1%)	1例(0.1%)	0例	1例(0.7%)	1例(0.7%)	0例
強膜出血	1例(0.1%)	1例(0.1%)	0例	0例	0例	0例
複視	1例(0.1%)	1例(0.1%)	0例	0例	0例	0例
硝子体出血	1例(0.1%)	1例(0.1%)	0例	1例(0.7%)	1例(0.7%)	0例
胃腸障害	77例(7.6%)	32例(3.1%)	49例(4.8%)	17例(12.4%)	10例(7.3%)	8例(5.8%)
下痢	7例(0.7%)	5例(0.5%)	2例(0.2%)	0例	0例	0例
嘔吐	5例(0.5%)	5例(0.5%)	0例	2例(1.5%)	2例(1.5%)	0例
胃腸出血	30例(2.9%)	9例(0.9%)	22例(2.2%)	5例(3.6%)	2例(1.5%)	4例(2.9%)
悪心	4例(0.4%)	4例(0.4%)	0例	3例(2.2%)	3例(2.2%)	0例
腹痛	1例(0.1%)	1例(0.1%)	0例	0例	0例	0例
口腔内出血	5例(0.5%)	2例(0.2%)	3例(0.3%)	3例(2.2%)	2例(1.5%)	1例(0.7%)
吐血	5例(0.5%)	2例(0.2%)	3例(0.3%)	0例	0例	0例

効能又は効果
用法及び用量
適正な患者選択
投与にあたって
併用注意
併用禁忌
副作用とその対策
臨床試験に関する情報
Q & A
別添・引用文献

2006-05試験 MedDRA ver.16.0	HSCT後			化学療法後		
	全Grade	Grade 1/2	Grade 3~5	全Grade	Grade 1/2	Grade 3~5
下部消化管出血	8例(0.8%)	2例(0.2%)	6例(0.6%)	0例	0例	0例
胃出血	7例(0.7%)	4例(0.4%)	4例(0.4%)	1例(0.7%)	0例	1例(0.7%)
血便排泄	2例(0.2%)	2例(0.2%)	0例	2例(1.5%)	2例(1.5%)	0例
口内乾燥	1例(0.1%)	1例(0.1%)	0例	0例	0例	0例
上部消化管出血	5例(0.5%)	2例(0.2%)	3例(0.3%)	1例(0.7%)	0例	1例(0.7%)
直腸出血	3例(0.3%)	0例	3例(0.3%)	0例	0例	0例
腹膜出血	3例(0.3%)	0例	3例(0.3%)	0例	0例	0例
メレナ	1例(0.1%)	1例(0.1%)	0例	0例	0例	0例
腹腔内出血	2例(0.2%)	0例	2例(0.2%)	0例	0例	0例
口腔障害	1例(0.1%)	1例(0.1%)	0例	0例	0例	0例
腹部不快感	1例(0.1%)	1例(0.1%)	0例	0例	0例	0例
血性下痢	2例(0.2%)	1例(0.1%)	1例(0.1%)	0例	0例	0例
腸出血	1例(0.1%)	0例	1例(0.1%)	0例	0例	0例
痔出血	1例(0.1%)	1例(0.1%)	0例	0例	0例	0例
出血性食道炎	0例	0例	0例	1例(0.7%)	0例	1例(0.7%)
後腹膜出血	1例(0.1%)	0例	1例(0.1%)	0例	0例	0例
小腸出血	1例(0.1%)	0例	1例(0.1%)	0例	0例	0例
一般・全身障害および投与部位の状態	15例(1.5%)	10例(1.0%)	6例(0.6%)	3例(2.2%)	2例(1.5%)	1例(0.7%)
多臓器不全	3例(0.3%)	0例	3例(0.3%)	1例(0.7%)	0例	1例(0.7%)
末梢性浮腫	2例(0.2%)	1例(0.1%)	1例(0.1%)	0例	0例	0例
全身性浮腫	1例(0.1%)	0例	1例(0.1%)	0例	0例	0例
疼痛	1例(0.1%)	1例(0.1%)	0例	0例	0例	0例
胸痛	0例	0例	0例	1例(0.7%)	1例(0.7%)	0例
カテーテル留置部位出血	8例(0.8%)	6例(0.6%)	2例(0.2%)	0例	0例	0例
粘膜の炎症	1例(0.1%)	1例(0.1%)	0例	0例	0例	0例
カテーテル留置部位分泌物	1例(0.1%)	1例(0.1%)	0例	0例	0例	0例
カテーテル留置部位疼痛	1例(0.1%)	1例(0.1%)	0例	0例	0例	0例
医療機器合併症	0例	0例	0例	1例(0.7%)	1例(0.7%)	0例
肝胆道系障害	3例(0.3%)	1例(0.1%)	2例(0.2%)	0例	0例	0例
静脈閉塞性肝疾患	2例(0.2%)	1例(0.1%)	1例(0.1%)	0例	0例	0例
肝不全	1例(0.1%)	0例	1例(0.1%)	0例	0例	0例
免疫系障害	1例(0.1%)	1例(0.1%)	0例	1例(0.7%)	1例(0.7%)	0例
薬物過敏症	0例	0例	0例	1例(0.7%)	1例(0.7%)	0例
過敏症	1例(0.1%)	1例(0.1%)	0例	0例	0例	0例
感染症および寄生虫症	1例(0.1%)	0例	1例(0.1%)	0例	0例	0例
肺感染	1例(0.1%)	0例	1例(0.1%)	0例	0例	0例
傷害、中毒および処置合併症	8例(0.8%)	3例(0.3%)	5例(0.5%)	1例(0.7%)	1例(0.7%)	0例
挫傷	1例(0.1%)	1例(0.1%)	0例	1例(0.7%)	1例(0.7%)	0例
処置による出血	1例(0.1%)	0例	1例(0.1%)	0例	0例	0例
硬膜下血腫	3例(0.3%)	1例(0.1%)	2例(0.2%)	0例	0例	0例
栄養補給管合併症	1例(0.1%)	0例	1例(0.1%)	0例	0例	0例
肝血腫	1例(0.1%)	0例	1例(0.1%)	0例	0例	0例
眼窩周囲出血	1例(0.1%)	1例(0.1%)	0例	0例	0例	0例
臨床検査	8例(0.8%)	5例(0.5%)	3例(0.3%)	2例(1.5%)	2例(1.5%)	0例
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	3例(0.3%)	1例(0.1%)	2例(0.2%)	0例	0例	0例

効能又は効果
用法及び用量

適正な患者選択

投与にあたって

併用禁忌
併用注意

注意を要する
副作用とその対策

臨床試験に
関する情報

Q & A

別添・引用文献

2006-05試験 MedDRA ver.16.0	HSCT後			化学療法後		
	全Grade	Grade 1/2	Grade 3~5	全Grade	Grade 1/2	Grade 3~5
国際標準比増加	0例	0例	0例	1例(0.7%)	1例(0.7%)	0例
血小板数減少	1例(0.1%)	1例(0.1%)	0例	0例	0例	0例
呼吸音異常	1例(0.1%)	1例(0.1%)	0例	0例	0例	0例
便潜血陽性	1例(0.1%)	1例(0.1%)	0例	0例	0例	0例
活性化部分トロンボ プラスチン時間短縮	0例	0例	0例	1例(0.7%)	1例(0.7%)	0例
血中ビリルビン	1例(0.1%)	0例	1例(0.1%)	0例	0例	0例
プロトロンビン時間延長	1例(0.1%)	1例(0.1%)	0例	0例	0例	0例
代謝および栄養障害	2例(0.2%)	1例(0.1%)	1例(0.1%)	0例	0例	0例
アシドーシス	1例(0.1%)	0例	1例(0.1%)	0例	0例	0例
体液貯留	1例(0.1%)	1例(0.1%)	0例	0例	0例	0例
筋骨格系および結合組織障害	2例(0.2%)	2例(0.2%)	0例	0例	0例	0例
四肢痛	1例(0.1%)	1例(0.1%)	0例	0例	0例	0例
筋痙縮	1例(0.1%)	1例(0.1%)	0例	0例	0例	0例
神経系障害	16例(1.6%)	7例(0.7%)	10例(1.0%)	4例(2.9%)	2例(1.5%)	2例(1.5%)
脳症	0例	0例	0例	2例(1.5%)	1例(0.7%)	1例(0.7%)
頭痛	1例(0.1%)	1例(0.1%)	0例	0例	0例	0例
痙攣	0例	0例	0例	1例(0.7%)	1例(0.7%)	0例
肝性脳症	1例(0.1%)	0例	1例(0.1%)	0例	0例	0例
頭蓋内出血	6例(0.6%)	2例(0.2%)	4例(0.4%)	0例	0例	0例
浮動性めまい	2例(0.2%)	2例(0.2%)	0例	0例	0例	0例
くも膜下出血	3例(0.3%)	2例(0.2%)	1例(0.1%)	0例	0例	0例
可逆性後白質脳症症候群	1例(0.1%)	0例	1例(0.1%)	0例	0例	0例
中枢神経系出血	2例(0.2%)	0例	2例(0.2%)	0例	0例	0例
小脳血腫	1例(0.1%)	1例(0.1%)	0例	0例	0例	0例
脳出血	1例(0.1%)	0例	1例(0.1%)	0例	0例	0例
平衡障害	1例(0.1%)	1例(0.1%)	0例	0例	0例	0例
協調運動異常	1例(0.1%)	1例(0.1%)	0例	0例	0例	0例
脳室内出血	0例	0例	0例	1例(0.7%)	0例	1例(0.7%)
精神障害	1例(0.1%)	1例(0.1%)	0例	0例	0例	0例
不安	1例(0.1%)	1例(0.1%)	0例	0例	0例	0例
不眠症	1例(0.1%)	1例(0.1%)	0例	0例	0例	0例
腎および尿路障害	19例(1.9%)	11例(1.1%)	8例(0.8%)	0例	0例	0例
腎不全	1例(0.1%)	0例	1例(0.1%)	0例	0例	0例
急性腎不全	1例(0.1%)	0例	1例(0.1%)	0例	0例	0例
血尿	10例(1.0%)	8例(0.8%)	2例(0.2%)	0例	0例	0例
出血性膀胱炎	5例(0.5%)	1例(0.1%)	4例(0.4%)	0例	0例	0例
尿生殖器出血	1例(0.1%)	1例(0.1%)	0例	0例	0例	0例
尿路出血	1例(0.1%)	1例(0.1%)	0例	0例	0例	0例
生殖系および乳房障害	1例(0.1%)	1例(0.1%)	0例	0例	0例	0例
膣出血	1例(0.1%)	1例(0.1%)	0例	0例	0例	0例
呼吸器、胸郭および縦隔障害	82例(8.1%)	32例(3.1%)	54例(5.3%)	8例(5.8%)	1例(0.7%)	7例(5.1%)
呼吸不全	5例(0.5%)	0例	5例(0.5%)	0例	0例	0例
肺出血	46例(4.5%)	9例(0.9%)	37例(3.6%)	4例(2.9%)	0例	4例(2.9%)
低酸素症	2例(0.2%)	1例(0.1%)	1例(0.1%)	0例	0例	0例
鼻出血	24例(2.4%)	18例(1.8%)	7例(0.7%)	2例(1.5%)	1例(0.7%)	1例(0.7%)

効能又は効果
用法及び用量

適正な患者選択

投与にあたって

併用禁忌
併用注意

注意を要する
副作用とその対策

臨床試験に
関する情報

Q & A

別添・引用文献

2006-05試験 MedDRA ver.16.0	HSCT後			化学療法後		
	全Grade	Grade 1/2	Grade 3~5	全Grade	Grade 1/2	Grade 3~5
咳嗽	2例(0.2%)	2例(0.2%)	0例	0例	0例	0例
呼吸窮迫	1例(0.1%)	0例	1例(0.1%)	0例	0例	0例
急性呼吸窮迫症候群	1例(0.1%)	0例	1例(0.1%)	0例	0例	0例
肺胞出血	6例(0.6%)	0例	6例(0.6%)	1例(0.7%)	0例	1例(0.7%)
咯血	3例(0.3%)	2例(0.2%)	1例(0.1%)	0例	0例	0例
鼻閉	1例(0.1%)	1例(0.1%)	0例	0例	0例	0例
鼻漏	1例(0.1%)	1例(0.1%)	0例	0例	0例	0例
血胸	2例(0.2%)	0例	2例(0.2%)	0例	0例	0例
気道出血	1例(0.1%)	1例(0.1%)	0例	0例	0例	0例
咽頭血腫	1例(0.1%)	1例(0.1%)	0例	0例	0例	0例
胸腔内出血	0例	0例	0例	1例(0.7%)	0例	1例(0.7%)
皮膚および皮下組織障害	6例(0.6%)	6例(0.6%)	0例	2例(1.5%)	2例(1.5%)	0例
発疹	1例(0.1%)	1例(0.1%)	0例	1例(0.7%)	1例(0.7%)	0例
そう痒症	2例(0.2%)	2例(0.2%)	0例	0例	0例	0例
水疱	2例(0.2%)	2例(0.2%)	0例	0例	0例	0例
皮膚乾燥	1例(0.1%)	1例(0.1%)	0例	0例	0例	0例
斑状出血	1例(0.1%)	1例(0.1%)	0例	1例(0.7%)	1例(0.7%)	0例
紅斑性皮疹	1例(0.1%)	1例(0.1%)	0例	0例	0例	0例
皮下出血	1例(0.1%)	1例(0.1%)	0例	0例	0例	0例
斑状皮疹	1例(0.1%)	1例(0.1%)	0例	0例	0例	0例
血管障害	34例(3.3%)	16例(1.6%)	19例(1.9%)	4例(2.9%)	2例(1.5%)	2例(1.5%)
低血圧	20例(2.0%)	11例(1.1%)	10例(1.0%)	4例(2.9%)	2例(1.5%)	2例(1.5%)
出血	7例(0.7%)	2例(0.2%)	5例(0.5%)	0例	0例	0例
静脈閉塞性疾患	1例(0.1%)	0例	1例(0.1%)	0例	0例	0例
血腫	2例(0.2%)	0例	2例(0.2%)	0例	0例	0例
カテーテル留置部位出血	2例(0.2%)	2例(0.2%)	0例	0例	0例	0例
潮紅	1例(0.1%)	1例(0.1%)	0例	0例	0例	0例
出血性梗塞	1例(0.1%)	0例	1例(0.1%)	0例	0例	0例

効能又は効果
用法及び用量

適正な患者選択

投与にあたって

併用禁忌
併用注意

注意を要する
副作用とその対策

臨床試験に
関する情報

Q
&
A

別添・引用文献

1 | 診断基準

Q ビリルビンがBaltimore基準を満たしていませんが、デファイテリオを投与できますか？ また、生検による診断でも投与可能ですか？

A Seattle基準や修正Seattle基準など、Baltimore基準以外の基準を満たしていれば、本剤の投与は可能です。

また、生検によってSOSと診断された場合でも本剤の投与が可能です。

ビリルビン値の上昇(2mg/dL以上)が必須項目となっていないSeattle基準や修正Seattle基準に該当した場合においても、SOS発症と診断し、本剤を投与することができます。臨床試験(海外第Ⅲ相試験(2005-01試験)、国内第Ⅱ相試験(FMU-DF-002試験))では、Baltimore基準を基本としたビリルビン値が必須項目であるSOS診断基準が用いられましたが、海外拡大アクセス試験(2006-05試験)ではBaltimore基準を基本とした診断基準に加えて、ビリルビン値が必須項目でない修正Seattle基準を基本としたSOS診断基準も用いられていました。さらに、海外拡大アクセス試験(2006-05試験)では、生検でSOSと診断された患者も対象に含みました。SOS診断基準及び、各臨床試験で用いられたSOS診断基準はこちら。➡ P.04~05

2 | 投与にあたって

Q 臨床試験における、デファイテリオ投与直前の患者状況について教えてください。

A 各臨床試験における本剤投与開始直前の臨床検査値等の分布を示します。各試験で集計されていない項目や欠測症例があり、全登録症例を網羅したものではありませんが、本剤の投与開始の参考にしてください。

■ デファイテリオ投与開始時の年齢

	年齢					
	2歳未満	2~10歳	11~15歳	16~49歳	50~64歳	65歳以上
海外第Ⅲ相試験(2005-01試験) (102例)	17例 (17%)	16例 (16%)	9例 (9%)	43例 (42%)	16例 (16%)	1例 (1%)
国内第Ⅱ相試験(FMU-DF-002試験) (19例)	0例	2例 (11%)	0例	8例 (42%)	5例 (26%)	4例 (21%)
海外拡大アクセス試験(2006-05試験) 全症例(1,154例)	182例 (16%)	360例 (31%)	121例 (10%)	338例 (29%)	127例 (11%)	26例 (2%)
HSCT後サブグループ (1,017例)	165例 (16%)	289例 (28%)	101例 (10%)	315例 (31%)	124例 (12%)	23例 (2%)
化学療法後サブグループ (137例)	17例 (12%)	71例 (52%)	20例 (15%)	23例 (17%)	3例 (2%)	3例 (2%)

● 総ビリルビン値(デファイテリオ投与前値)

	総ビリルビン値(mg/dL)				
	2未満	2以上 3未満	3以上 5未満	5以上 8未満	8以上
海外第Ⅲ相試験(2005-01試験) (100例)	4例 (4%)	23例 (23%)	25例 (25%)	21例 (21%)	27例 (27%)
国内第Ⅱ相試験(FMU-DF-002試験) (19例)	0例	7例 (37%)	9例 (47%)	3例 (16%)	0例
海外拡大アクセス試験(2006-05試験) (955例)	27例 (3%)	590例 (62%)	246例 (26%)	53例 (6%)	39例 (4%)
HSCT後サブグループ (832例)	24例 (3%)	538例 (65%)	207例 (25%)	39例 (5%)	24例 (3%)
化学療法後サブグループ (123例)	3例 (2%)	52例 (42%)	39例 (32%)	14例 (11%)	15例 (12%)

● 血清クレアチニン値(デファイテリオ投与前値)

	血清クレアチニン値(mg/dL)					
	1未満	1以上 1.5未満	1.5以上 2未満	2以上 3未満	3以上 6未満	6以上
海外第Ⅲ相試験(2005-01試験) (102例)	31例 (30%)	20例 (20%)	14例 (14%)	25例 (25%)	11例 (11%)	1例 (1%)
国内第Ⅱ相試験(FMU-DF-002試験) (19例)	7例 (37%)	7例 (37%)	2例 (11%)	1例 (5%)	2例 (11%)	0例
海外拡大アクセス試験(2006-05試験) (373例)	351例 (94%)	19例 (5%)	2例 (1%)	0例	0例	1例 (0.003%)
HSCT後サブグループ (351例)	329例 (94%)	19例 (5%)	2例 (1%)	0例	0例	1例 (0.003%)
化学療法後サブグループ (22例)	22例 (100%)	0例	0例	0例	0例	0例

● 血小板数(デファイテリオ投与前値)

	血小板数($\times 10^3/\mu\text{L}$)					
	5未満	5以上 20未満	20以上 50未満	50以上 100未満	100以上 150未満	150以上
海外第Ⅲ相試験(2005-01試験) (102例)	3例 (3%)	34例 (33%)	45例 (44%)	18例 (18%)	2例 (2%)	0例
国内第Ⅱ相試験(FMU-DF-002試験) (19例)	1例 (5%)	11例 (58%)	5例 (26%)	2例 (11%)	0例	0例

効能又は効果
用法及び用量

適正な患者選択

投与にあたって

併用禁忌
併用注意

副作用とその対策
注意を要する

臨床試験に
関する情報

Q & A

別添・引用文献

効能又は効果
用法及び用量

適正な患者選択

投与にあたって

併用禁忌
併用注意

注意を要する
副作用とその対策

臨床試験に
関する情報

Q
&
A

別添
引用文献

47

■ プロトロンビン時間-国際標準比 (PT-INR) (デファイテリオ投与前値)

	PT-INR					
	1.2未満	1.2以上 1.5未満	1.5以上 2.0未満	2.0以上 3.0未満	3.0以上 4.0未満	4.0以上
海外第Ⅲ相試験(2005-01試験) (77例)	7例 (9%)	18例 (23%)	35例 (45%)	14例 (18%)	3例 (4%)	0例
国内第Ⅱ相試験(FMU-DF-002試験) (19例)	10例 (53%)	4例 (21%)	5例 (26%)	0例	0例	0例

■ 活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) (デファイテリオ投与前値)

	APTT (秒)			
	20以上 40未満	40以上 60未満	60以上 80未満	80以上
海外第Ⅲ相試験(2005-01試験) (94例)	35例 (37%)	53例 (56%)	5例 (5%)	1例 (1%)
国内第Ⅱ相試験(FMU-DF-002試験) (19例)	10例 (53%)	6例 (32%)	2例 (11%)	1例 (5%)

■ フィブリノーゲン (デファイテリオ投与前値)

	フィブリノーゲン (mg/dL)				
	100未満	100以上 200未満	200以上 400未満	400以上 800未満	800以上
海外第Ⅲ相試験(2005-01試験) (84例)	1例 (1%)	4例 (5%)	30例 (36%)	42例 (50%)	7例 (8%)
国内第Ⅱ相試験(FMU-DF-002試験) (19例)	0例	4例 (21%)	7例 (37%)	8例 (42%)	0例

■ 組織プラスミノゲンアクチベータ・プラスミノゲンアクチベータインヒビター1複合体 (tPA-PAI1複合体) (デファイテリオ投与前値)

	tPA-PAI1複合体 (ng/mL)			
	20未満 [※]		20以上 100未満	100以上
	正常	異常		
国内第Ⅱ相試験(FMU-DF-002試験) (18例)	2例 (11%)	2例 (11%)	7例 (39%)	7例 (39%)

※男性:>17.3ng/mL、女性:>11.7ng/mLを異常とする。(臨床に直結する血栓止血学 改訂2版)

効能又は効果
用法及び用量
適正な患者選択
投与にあたって
併用禁忌
併用注意
副作用とその対策
臨床試験に
関する情報

Q 小児に投与する際の増量・減量基準はありますか？

A 本剤を小児に投与するにあたり、増量・減量基準はありません。

参考 臨床試験では、小児SOS患者に対しても成人SOS患者と同じ用法・用量で投与されました。海外第Ⅲ相試験(2005-01試験)において、100日生存率は小児：60.0%、成人：29.3%でした。また、有害事象発現率は、小児：100%、成人：98.3%でした。

試験名		海外第Ⅲ相試験(2005-01試験)							
群		デファイテリオ群 (n=102)				HC群 (n=32)			
サブグループ		新生児/乳児 (n=17)	幼児 (n=17)	小児 (n=10)	成人 (n=58)	新生児/乳児 (n=5)	幼児 (n=7)	小児 (n=2)	成人 (n=18)
有効性	100日生存	4例 (23.5%)	12例 (70.6%)	6例 (60.0%)	17例 (29.3%)	2/5例	1/7例	2/2例	3例 (16.7%)
	100日寛解	2例 (11.8%)	10例 (58.8%)	4例 (40.0%)	10例 (17.2%)	1/5例	0例	0例	3例 (16.7%)
安全性	有害事象	16例 (94.1%)	16例 (94.1%)	10例 (100%)	57例 (98.3%)	5/5例	7/7例	2/2例	18例 (100%)
	副作用	6例 (35.3%)	11例 (64.7%)	6例 (60.0%)	23例 (39.7%)	—	—	—	—
	死亡に至った有害事象	14例 (82.4%)	5例 (29.4%)	5例 (50.0%)	41例 (70.7%)	2/5例	6/7例	0例	14例 (77.8%)
	重篤な有害事象	15例 (88.2%)	11例 (64.7%)	7例 (70.0%)	47例 (81.0%)	—	—	—	—
	投与中止に至った有害事象	7例 (41.2%)	5例 (29.4%)	7例 (70.0%)	16例 (27.6%)	—	—	—	—
	出血関連の有害事象	12例 (70.6%)	10例 (58.8%)	6例 (60.0%)	37例 (63.8%)	3/5例	6/7例	2/2例	13例 (72.2%)
	低血圧関連の有害事象	8例 (47.1%)	4例 (23.5%)	5例 (50.0%)	23例 (39.7%)	2/5例	2/7例	0例	12例 (66.7%)

新生児/乳児：0-23ヵ月、幼児：2-11歳、小児：12-16歳、成人：17歳以上

参考 成人17例、幼児2例で実施された国内第Ⅱ相試験(FMU-DF-002試験)において、100日生存率は幼児：2/2例、成人：41.2%でした。また、有害事象発現率は、幼児：2/2例、成人：100%でした。

試験名		国内第Ⅱ相試験(FMU-DF-002試験)*	
サブグループ		幼児 (n=2)	成人 (n=17)
有効性	100日生存	2/2例	7例(41.2%)
	100日寛解	0例	5例(29.4%)
安全性	有害事象	2/2例	17例(100%)
	副作用	0例	10例(58.8%)
	死亡に至った有害事象	0例	11例(64.7%)
	重篤な有害事象	0例	14例(82.4%)
	投与中止に至った有害事象	0例	6例(35.3%)
	出血関連の有害事象	1/2例	13例(76.5%)
	低血圧関連の有害事象	0例	3例(17.6%)

新生児/乳児：0-23ヵ月、幼児：2-11歳、小児：12-16歳、成人：17歳以上
*国内第Ⅱ相試験(FMU-DF-002試験)は、新生児/乳児及び小児はいなかった

Q & A

別添・引用文献

Q 腎機能障害を有する患者に投与する際の減量基準はありますか？

A 本剤を腎機能障害を有する患者に投与するにあたり、減量基準はありません。

参考 腎機能障害を有する患者では、本剤の血中濃度の上昇が認められています(表1)。海外第Ⅲ相試験(2005-01試験)において、本剤投与群における有害事象発現率は、正常腎機能患者：96.3%、軽度腎機能障害患者：100%、中等度腎機能障害患者：4/4例でした。副作用発現率は、正常腎機能患者：42.7%、軽度腎機能障害患者：56.3%、中等度腎機能障害患者：2/4例でした。なお、本剤投与群、HC群ともに重度の腎機能障害患者は含まれていませんでした(表2)。また、重度の腎機能障害患者を組み入れた海外第Ⅱ相試験(99-118試験)における有害事象及び副作用発現状況を表3に示します。

■ 表1. 重度腎機能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ブロチドナトリウムの薬物動態パラメータ(海外第Ⅰ相試験(DF VOD-2012-03-PKRen試験))*1

	初回投与		投与4回目	
	重度腎機能障害又は末期腎不全患者 n=6	健康成人 n=6	重度腎機能障害又は末期腎不全患者 n=6	健康成人 n=6
	平均値(変動係数%)	平均値(変動係数%)	平均値(変動係数%)	平均値(変動係数%)
C _{max} (μg/mL)	54.9(23.6%)	40.7(27.7%)	53.8(22.4%)	39.3(28.6%)
t _{max} (hr)*2	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} (μg·hr/mL)	117(25.4%)	76.2(25.0%)	113(28.2%)	70.8(32.7%)
AUC _t (μg·hr/mL)	NA	NA	113(28.2%)	70.9(32.6%)
AUC _{0-∞} (μg·hr/mL)	118(26.1%)	76.6(25.1%)	NA	NA
t _{1/2} (hr)	0.725(25.5%)	0.562(39.8%)	0.498(40.4%)	0.217(16.3%)*3
V _{ss} (L)	5.20(24.1%)	4.49(7.7%)	5.29(30.1%)	4.30(11.5%)*3
CL(L/hr)	5.40(28.3%)	7.44(11.9%)	5.73(30.0%)	8.20(16.8%)

NA:該当なし

*1:海外第Ⅰ相試験(DF VOD-2012-03-PKRen試験)は、重度腎機能障害又は末期腎不全患者6例と健康成人6例を対象に、本剤の薬物動態及び安全性を比較することを目的として実施された

*2:中央値(最小値~最大値)

*3:n=5

■ 表2. 腎機能別の有害事象及び副作用発現率(2005-01試験)

	デファイテリオ群			HC群		
	正常 (n=82)	軽度 (n=16)	中等度 (n=4)	正常 (n=30)	軽度 (n=1)	中等度 (n=1)
有害事象	79例 (96.3%)	16例 (100%)	4/4例	30例 (100%)	1/1例	1/1例
副作用	35例 (42.7%)	9例 (56.3%)	2/4例	—	—	—
死亡に至った有害事象	52例 (63.4%)	10例 (62.5%)	3/4例	20例 (66.7%)	1/1例	1/1例

効能又は効果
用法及び用量

適正な患者選択

投与にあたって

併用注意
併用禁忌

副作用とその対策
注意を要する

臨床試験に関する情報

Q & A

別添引用文献

■ 表2. 腎機能別の有害事象及び副作用発現率(2005-01試験)(続き)

	デファイテリオ群			HC群		
	正常 (n=82)	軽度 (n=16)	中等度 (n=4)	正常 (n=30)	軽度 (n=1)	中等度 (n=1)
死亡に至った副作用	9例 (11.0%)	1例 (6.3%)	0例	—	—	—
重篤な有害事象	64例 (78.0%)	12例 (75.0%)	4/4例	—	—	—
重篤な副作用	17例 (20.7%)	4例 (25.0%)	0例	—	—	—
投与中止に至った有害事象	28例 (34.1%)	6例 (37.5%)	1/4例	—	—	—
投与中止に至った副作用	15例 (18.3%)	3例 (18.8%)	0例	—	—	—
出血関連の有害事象	51例 (62.2%)	11例 (68.8%)	3/4例	23例 (76.7%)	0例	1/1例
出血関連の副作用	29例 (35.4%)	7例 (43.8%)	1/4例	—	—	—
低血圧関連の有害事象	34例 (41.5%)	5例 (31.3%)	1/4例	15例 (50.0%)	0例	1/1例
低血圧関連の副作用	5例 (6.1%)	2例 (12.5%)	0例	—	—	—

正常腎機能: eGFR \geq 90mL/min/1.73m²

軽度腎機能障害: eGFR 60-<90mL/min/1.73m²

中等度腎機能障害: eGFR 30-<60mL/min/1.73m²

■ 表3. 重度腎機能障害及び正常腎機能SOS患者の有害事象及び副作用発現率
(海外第II相試験(99-118試験))*

	25mg/kg群		40mg/kg群	
	重度腎機能障害 SOS患者 n=19	正常腎機能 SOS患者 n=13	重度腎機能障害 SOS患者 n=22	正常腎機能 SOS患者 n=14
有害事象	19例(100%)	10例(76.9%)	21例(95.5%)	14例(100%)
副作用	3例(15.8%)	3例(23.1%)	5例(22.7%)	5例(35.7%)
死亡に至った有害事象	13例(68.4%)	4例(30.8%)	12例(54.5%)	9例(64.3%)
死亡に至った副作用	0例	0例	0例	0例
重篤な有害事象	15例(78.9%)	7例(53.8%)	15例(68.2%)	11例(78.6%)
重篤な副作用	2例(10.5%)	3例(23.1%)	4例(18.2%)	4例(28.6%)
投与中止に至った有害事象	1例(5.3%)	0例	0例	3例(21.4%)
投与中止に至った副作用	1例(5.3%)	0例	0例	3例(21.4%)
出血関連の有害事象	10例(52.6%)	5例(38.5%)	13例(59.1%)	9例(64.3%)
出血関連の副作用	2例(10.5%)	3例(23.1%)	4例(18.2%)	3例(21.4%)
低血圧関連の有害事象	6例(31.6%)	2例(15.4%)	8例(36.4%)	6例(42.9%)
低血圧関連の副作用	1例(5.3%)	0例	3例(13.6%)	2例(14.3%)

*海外第II相試験(99-118試験)は、重症SOS患者に対する有効性及び安全性、薬力学の検討、用量設定等を目的として実施された
正常腎機能: eGFR \geq 90mL/min/1.73m²、重度腎機能障害: eGFR<30mL/min/1.73m²

効能又は効果
用法及び用量

適正な患者選択

投与にあたって

併用禁忌
併用注意

注意を要する
副作用とその対策

臨床試験に
関する情報

Q & A

別添・引用文献

効能又は効果
用法及び用量
適正な患者選択
投与にあたって
併用禁忌
併用注意
注意を要する
副作用とその対策
臨床試験に
関する情報

Q 透析中ですが、投与可能ですか？

A 血液透析を受けている患者に対し、本剤を投与することは可能です（本剤は透析によって除去されません）。ただし、重篤な出血の発現等に注意してください。

臨床試験における透析依存有無別の有害事象及び副作用発現率を表1に、透析依存有無別の出血関連の有害事象発現率を表2に示します。臨床試験において、出血関連の有害事象は透析依存患者では透析非依存患者と比較し、発現率が高い傾向を示しました。

■ 表1. 透析依存有無別の有害事象及び副作用発現率

	海外第Ⅲ相試験(2005-01試験)				国内第Ⅱ相試験 (FMU-DF-002試験) (n=19)		海外拡大アクセス試験 (2006-05試験) (n=774)*	
	デファイテリオ群 (n=102)		HC群 (n=32)		透析依存 あり (n=1)	透析依存 なし (n=18)	透析依存 あり (n=159)	透析依存 なし (n=615)
	透析依存 あり (n=20)	透析依存 なし (n=82)	透析依存 あり (n=2)	透析依存 なし (n=30)				
有害事象	18例 (90.0%)	81例 (98.8%)	2/2例	30例 (100%)	1/1例	18例 (100%)	131例 (82.4%)	429例 (69.8%)
副作用	8例 (40.0%)	38例 (46.3%)	—	—	1/1例	9例 (50.0%)	44例 (27.7%)	123例 (20.0%)

※安全性解析対象例数1,154例中、透析依存不明が380例

■ 表2. 透析依存有無別の出血関連の有害事象発現率

	海外第Ⅲ相試験(2005-01試験)				国内第Ⅱ相試験 (FMU-DF-002試験) (n=19)		海外拡大アクセス試験 (2006-05試験) (n=774)*	
	デファイテリオ群 (n=102)		HC群 (n=32)		透析依存 あり (n=1)	透析依存 なし (n=18)	透析依存 あり (n=159)	透析依存 なし (n=615)
	透析依存 あり (n=20)	透析依存 なし (n=82)	透析依存 あり (n=2)	透析依存 なし (n=30)				
出血関連の 有害事象	14例 (70.0%)	51例 (62.2%)	2/2例	22例 (73.3%)	1/1例	13例 (72.2%)	64例 (40.3%)	179例 (29.1%)
死亡に至った 出血関連の有害事象	5例 (25.0%)	10例 (12.2%)	0例	2例 (6.7%)	0例	2例 (11.1%)	11例 (6.9%)	23例 (3.7%)
重篤な出血関連の 有害事象	9例 (45.0%)	22例 (26.8%)	—	—	1/1例	5例 (27.8%)	39例 (24.5%)	93例 (15.1%)

※安全性解析対象例数1,154例中、透析依存不明が380例

参考 腎機能障害を有する患者では本剤の血中濃度の上昇が認められています。しかし、血液透析を受けている末期腎不全患者6例に本剤6.25mg/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ませんでした(外国人データ)。

Q 夜間に6時間ごとに投与することが難しいのですが、投与間隔が6時間より長くなってもよいですか？また、持続静注は可能ですか？

A 本剤は、原則6時間ごとに一定の速度で2時間かけて静脈内に投与してください。また、本剤を持続静注したデータはありません。

参考 国内第Ⅱ相試験(FMU-DF-002試験)では、投与間隔は原則6時間とし、次の投与との間隔は最低2時間、最長8時間あけることが容認されていました。

Q
&
A

別添
引用文
献

Q SOSの予防としてデファイテリオを投与してもよいですか？

A 本剤は、SOSの予防に対して適応を取得していません。(2019年7月時点)

Q デファイテリオの投与を終了した後に、SOSが再発しました。
どのように対処すればよいですか？

A 本剤の投与終了後に再発したSOSに対する明確な対処法は不明です。患者の状態を注意深く観察し、治療を行ってください。

参考 海外第Ⅲ相試験(2005-01試験)では、治療後に退院し、本剤の投与が終了した後にSOSが再発した場合は、被験者を入院させて前回と同様の用法・用量で治療を再開することとしていました。

3 | 併用

Q 血栓溶解剤とデファイテリオを併用投与することは可能ですか？

A 血栓溶解剤と本剤の併用は、出血リスクが増大する可能性があるため併用禁忌です。血栓溶解剤を使用している患者に本剤を投与する場合は、血栓溶解剤投与から24時間以上間隔をあけてから本剤を投与してください(血栓溶解剤を使用した際の出血リスクは、投与開始から24時間以内に高くなることが報告されています⁴⁾)。また、本剤投与後、血栓溶解剤を投与する際には投与間隔を24時間以上あけることを推奨します。

Q 抗凝固薬や抗血小板薬とデファイテリオを併用投与することは可能ですか？

A 抗凝固薬(ヘパリン製剤など血液凝固阻止作用を有する薬剤やトロンボモデュリン アルファ等)や抗血小板薬(アスピリン等)と本剤の併用は、出血傾向が増大する可能性があるため併用注意です。臨床試験において、これらの薬剤を使用している患者は除外されていました(➡ P.28)。海外及び国内では、本剤と上記薬剤の併用がいくつか報告されています^{5)、6)}。また、臨床試験においても併用が禁止されていたにも関わらず、本剤と併用された症例が存在しましたが、著しく安全性が損なわれた報告は確認されていません。しかし、本剤との併用に関する情報が不足しているため、本剤と上記薬剤を併用する際には、必要性を十分検討し、出血リスクよりも本剤の投与が必要と判断される場合にのみ併用投与を行うようにしてください。なお、本剤と上記薬剤を併用する際には血液検査を頻回に実施するなど患者の状態を注意深く観察してください(➡ P.08)。

参考

海外第Ⅲ相試験(2005-01試験)では、本剤投与中に出血リスクを伴う薬剤の併用が16例で確認され、ヘパリン併用が12例、アンチトロンビンⅢ併用が4例でした。発現した出血関連の有害事象は全て非重篤であり、アンチトロンビンⅢ併用時の非重篤(Grade 2)な咽頭出血の未回復を除いて全て回復しました。また、7例全例でHSCT後100日の生存が確認されました。出血関連の有害事象が認められた症例に関する詳細を以下に示します。

ヘパリン併用12例のうち、併用期間中に出血関連の有害事象が3例に発現しました。1例は非重篤(Grade 3)な胃腸出血を発現したため、本剤の投与を休薬し、回復しています。他の1例は非重篤(Grade 1)な血性分泌物、結膜出血、点状出血を発現しましたが、いずれも本剤投与を継続し回復しています。他の1例は非重篤(Grade 1)な結膜出血を発現しましたが、本剤投与を継続し回復、また、非重篤(Grade 2)な血尿を発現したため、本剤投与を休薬し、回復しています。

アンチトロンビンⅢを併用した4例のうち、併用期間中に出血関連の有害事象が2例に発現しました。1例は非重篤(Grade 1)な尿中血陽性を発現しましたが、本剤投与を継続し、回復しています。他の1例では非重篤(Grade 2)な咽頭出血を発現しましたが、本剤投与を継続し、未回復でした。

国内第Ⅱ相試験(FMU-DF-002試験)では、本剤投与中に出血リスクを伴う薬剤の併用が2例で確認され、このうち1例で出血関連の有害事象が発現しました。ヘパリン、プロスタグランジンE1、アンチトロンビンⅢを併用した被験者では出血関連の有害事象は認められず、HSCT後100日の生存が確認されました。また、アンチトロンビンⅢを併用した被験者では、非重篤な肺出血が発現し、本剤を休薬し、転帰は未回復でした。肺出血の発現に関してはアンチトロンビンⅢ併用との因果関係はないと判断されました。

Q

他剤との配合変化はありますか？ 輸液と混合してもよいですか？

A

本剤は、5%ブドウ糖注射液又は生理食塩液以外と混合しないでください。

本剤と上記輸液以外を混合した際のデータがないため、推奨できません。

また、本剤と以下の薬剤を混合した際に、外観上の変化が認められました。^{7),8)}

本剤との配合変化が認められた薬剤：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

4 | 投与終了のタイミング

Q

投与開始から21日が経過しましたが、回復しません。投与の継続は何日目まで可能ですか？ また、改善が期待できるのは何日目までですか？

A

本剤に投与期間の規定はありません。SOSの徴候や症状、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してください。

効能又は効果
用法及び用量

適正な患者選択

投与にあたって

併用禁忌
併用注意

注意を要する
副作用とその対策

臨床試験に
関する情報

Q
&
A

別添
引用文献

参考 臨床試験における本剤の投与日数(中央値及び範囲)を以下に示します。

臨床試験におけるデファイテリオ投与日数中央値(範囲)

	海外第Ⅲ相試験 (2005-01試験)	国内第Ⅱ相試験 (FMU-DF-002試験)	海外拡大アクセス試験(2006-05試験)	
			HSCT後	化学療法後
全体集団	n=102 21.5日(1~58)	n=19 31日(3~59)	n=1,145* 21日(1~110)	
HSCTあるいは化学療法後 100日生存例	n=39 22日(2~56)	n=9 36日(4~59)	n=554 22日(2~110)	n=97 22日(5~58)
HSCTあるいは化学療法後 100日までの寛解到達例	n=26 22日(14~56)	n=5 35日(21~50)	n=502 22日(2~68)	n=91 22日(5~67)

*投与期間欠測症例は除外

また、海外第Ⅲ相試験(2005-01試験)及び国内第Ⅱ相試験(FMU-DF-002試験)では、HSCT後100日までに生存していた患者あるいはHSCT後100日までに寛解に至った患者において、本剤の投与を60日以上必要とする患者は認められませんでした。なお、米国添付文書では本剤の投与日数を最大60日と設定しています。

Q デファイテリオを投与し、21日以内に寛解しました。
投与期間が21日未満でも、投与を終了してよいですか？

A 臨床試験において、HSCT後100日までに生存又は寛解に到達した患者の中には、本剤の投与日数が21日未満の患者も11~37%含まれていたことから、SOSの徴候や症状などから寛解に到達したと判断された場合は、必ずしも21日以上投与を継続する必要はないと考えられます。しかし、SOS寛解までに21~30日の投与を必要とした患者が多く認められていること、十分な効果が得られていない状態で投与を中止した場合、SOSの再燃が懸念されることから、寛解到達後の本剤の投与終了に関しては、患者の状態等を踏まえ、慎重に判断してください。

参考 本剤の投与期間について

臨床試験(海外第Ⅲ相試験：2005-01試験、国内第Ⅱ相試験：FMU-DF-002試験)では、以下のように規定されていました。

試験名	用法・用量	投与期間
海外第Ⅲ相試験 (2005-01試験)	25mg/kg/日 (6時間ごとに1回2時間かけて静脈内投与)	21日以上、退院するまで投与継続を推奨
国内第Ⅱ相試験 (FMU-DF-002試験)	25mg/kg/日 (原則6時間ごとに1回2時間かけて静脈内投与)	21日以上又はSOS寛解(最長、移植後100日)まで投与継続を推奨

効能又は効果
用法及び用量

適正な患者選択

投与にあたって

併用禁忌
併用注意

注意を要する
副作用とその対策

臨床試験に
関する情報

Q
&
A

別添・引用文献

Q 投与終了の判断基準はありますか？

A 本剤の投与終了の判断基準は規定されていません。

臨床試験では、SOS症状(高ビリルビン血症、腹水、肝腫大、体重増加)やSOSにより発現した呼吸器不全や腎不全のそれぞれに基準を設けて寛解を判定し、その判定をもとに本剤の投与終了を判断していました。➡ P.25

しかし、SOS患者の状態は、治療介入(薬剤投与や処置)やSOS以外の合併症あるいは原疾患の状態などが複雑に影響することから、本剤の投与終了を検討する際には、患者ごとの臨床経過をもとに総合的な判断をお願いします。なお、十分な効果が得られていない状態で本剤の投与を中止した場合、SOSが再燃するリスクがある点にご留意ください。

5 | 有効性・安全性

Q 重症SOS患者と非重症SOS患者にデファイテリオを投与した際、どのような有効性・安全性プロファイルを示しますか？

A 臨床試験のうち、非重症患者にもデファイテリオを投与した国内第Ⅱ相試験(FMU-DF-002試験)及び海外拡大アクセス試験(2006-05試験)の有効性・安全性の結果を表1,2に示します。

■ 表1. 非重症SOS／重症SOS別のHSCT後100日生存率及び寛解率

評価項目	サブグループ	国内第Ⅱ相試験 (FMU-DF-002試験)	海外拡大アクセス試験(2006-05試験)	
			HSCT後	化学療法後*
HSCT後100日生存率% (n/N)	非重症	4/6例	313/488例(64.1%)	59/78例(75.6%)
	重症	5/13例(38.5%)	247/512例(48.2%)	38/59例(64.4%)
HSCT後100日寛解率% (n/N)	非重症	3/6例	305/488例(62.5%)	55/78例(70.5%)
	重症	2/13例(15.4%)	201/512例(39.3%)	36/59例(61.0%)

*海外拡大アクセス試験(2006-05試験)の化学療法後SOSでは、化学療法後100日生存率及び寛解率を示す

■ 表2. 非重症SOS／重症SOS別の有害事象発現率

サブグループ	国内第Ⅱ相試験(FMU-DF-002試験)		海外拡大アクセス試験(2006-05試験)	
	非重症(n=6)	重症(n=13)	非重症(n=566)	重症(n=588)
有害事象	6/6例	13例(100%)	368例(65.0%)	442例(75.2%)
副作用	3/6例	7例(53.8%)	111例(19.6%)	137例(23.3%)
死亡に至った有害事象	2/6例	9例(69.2%)	150例(26.5%)	245例(41.7%)
重篤な有害事象	2/6例	12例(92.3%)	249例(44.0%)	349例(59.4%)
投与中止に至った有害事象	2/6例	4例(30.8%)	126例(22.3%)	202例(34.4%)
出血関連の有害事象	4/6例	10例(76.9%)	142例(25.1%)	197例(33.5%)
低血圧関連の有害事象	1/6例	2例(15.4%)	49例(8.7%)	84例(14.3%)

効能又は効果
用法及び用量

適正な患者選択

投与にあたって

併用禁忌
併用注意

注意を要する
副作用とその対策

臨床試験に
関する情報

Q & A

別添
引用文献

SOS重症度分類

欧州造血細胞移植学会 (EBMT) による成人SOS重症度分類

- 6項目中2項目を満たせばその重症度に該当する。
- 2つ以上の重症度に該当する場合は最も高い重症度を採用する。
- SOSリスク因子が2つ以上ある場合は、重症度を1つあげる (Mild、Moderateの場合)。
- MOD/MOFがあればGrade 4とする。

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
	Mild	Moderate	Severe	Very severe MOD/MOF	Death
症状出現から 診断までの時間	>7日	5~7日	≤4日	問わない	—
ビリルビン値 (mg/dL)	≥2 and <3	≥3 and <5	≥5 and <8	≥8	—
ビリルビン値の変動	—	—	48時間以内に 倍増	—	—
トランスアミナーゼ	≤2×正常値	>2 and ≤5×正常値	>5 and ≤8×正常値	>8×正常値	—
体重増加	<5%	≥5% and <10%	≥5% and <10%	≥10%	—
腎機能 (クレアチニン)	<1.2 ×移植前の値	≥1.2 and <1.5×移植前の値	≥1.5 and <2×移植前の値	≥2×移植前の値 もしくは MOD/MOF	—

MOD/MOF: 多臓器不全

転載: 日本造血細胞移植学会編 造血細胞移植ガイドライン SOS/TA-TMA p.3(2017年)

欧州造血細胞移植学会 (EBMT) による小児SOS重症度分類

- 2つ以上の重症度に該当する場合は最も高い重症度を採用する。
- *の項目でGrade 3が2つ以上ある場合は、Grade 4にあげる。

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
	Mild	Moderate	Severe	Very severe MOD/MOF
肝機能検査値* (ALT、AST、GLDH)	≤2×正常値	>2かつ≤5×正常値	>5×正常値	
持続する血小板減少*	<3日	3~7日	>7日	
ビリルビン値* (mg/dL)	<2		≥2	
腹水*	最小度	中等度	穿刺(体外ドレナージ)を必要とする	
ビリルビン値の変動	—	—	—	48時間以内に倍増
凝固能	正常値	正常値	凝固異常を示す	凝固因子の補充を 必要とする凝固異常

効能又は効果
用法及び用量

適正な患者選択

投与にあたって

併用禁忌
併用注意

注意を要する
副作用とその対策

臨床試験に
関する情報

Q & A

Q & A

別添・引用文献

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
	Mild	Moderate	Severe	Very severe MOD/MOF
腎機能(GFR) (mL/min)	89~60	59~30	29~15	<15
肺機能 (酸素要求量)	<2L/min	>2L/min	侵襲的な肺換気(CPAPを含む)	
中枢神経系 (CNS)	正常	正常	正常	初発の認知機能障害

GLDH: グルタミン酸脱水素酵素 CPAP: 持続的気道陽圧法 MOD/MOF: 多臓器不全

Corbacioglu S et al. Bone Marrow Transplant.(2018);53(2):138-145. (<https://doi.org/10.1038/bmt.2017.161>)

©2018 Corbacioglu S et al. ;Creative Commons Attribution 4.0 International License

(<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).より日本語訳

国内疫学調査⁹⁾ で用いられたSOS重症基準

次のいずれかの項目に該当した場合、重症SOSであると判断していました。

- 血清クレアチニン値が正常上限の3倍以上になる
- 透析又は酸素飽和度90%以下
- 酸素吸入の実施

.....
効能又は効果
用法及び用量

.....
適正な患者選択

.....
投与にあたって

.....
併用注意
併用禁忌

.....
副作用とその対策
注意を要する

.....
臨床試験に
関する情報

.....

Q
&
A

別添・引用文献

引用文献

- 1) 海外第Ⅲ相：造血幹細胞移植後重症SOS患者を対象としたヒストリカルコントロール対照オープンラベル試験 (2005-01) (承認年月日：2019年6月18日、CTD2.7.6.4)
- 2) 国内第Ⅱ相：造血幹細胞移植後SOS患者を対象としたオープンラベル試験 (FMU-DF-002) (承認年月日：2019年6月18日、CTD2.7.6.5)
- 3) 海外第Ⅲ相：造血幹細胞移植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) (承認年月日：2019年6月18日、CTD2.7.6.7)
- 4) Erlemeier HH, *et al.* European Heart Journal. 1989;10:16-23.
- 5) Hausmann U, *et al.* Haematologica. 2006;91:795-800.
- 6) 横井渚 等、ICUとCCU. 2010;34:1007-11.
- 7) Baker DE, *et al.* Hosp Pharm. 2016;51:847-54.
- 8) Correard F, *et al.* Am J Health Syst Pharm. 2014;71:1288-91.
- 9) K Yakushijin, *et al.* Bone Marrow Transplant. 2016;51:403-09.

効能又は効果
用法及び用量

適正な患者選択

投与にあたって

併用禁忌
併用注意

注意を要する
副作用とその対策

臨床試験に
関する情報

.....

Q
&
A

別添・引用文献

MEMO

効能又は効果
用法及び用量

適正な患者選択

投与にあたって

併用禁忌
併用注意

注意を要する
副作用とその対策

臨床試験に
関する情報

Q & A

別添・引用文献

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

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

Defitelio[®] Injection

販売名	和名	デファイテリオ [®] 静注200mg	日本標準商品分類番号	87391
	洋名	Defitelio [®] Injection	承認番号	30100AMX00006000
一般名	和名	デフィブロチドナトリウム	販売開始年月	2019年9月
	洋名	Defibrotide Sodium	貯法	室温保存
			有効期間	3年

警告	<p>警告</p> <p>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。</p> <p>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。</p>
----	--

禁忌	<p>禁忌（次の患者には投与しないこと）</p> <p>1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>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。]</p> <p>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</p>
----	--

組成・性状	1. 組成	2. 製剤の性状															
	<table border="1"> <tr> <td>販売名</td> <td>デファイテリオ静注200mg</td> </tr> <tr> <td>内容量</td> <td>2.5mL</td> </tr> <tr> <td>有効成分</td> <td>デフィブロチドナトリウム200mg</td> </tr> <tr> <td>添加剤</td> <td>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）</td> </tr> </table>	販売名	デファイテリオ静注200mg	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）	<table border="1"> <tr> <td>剤形</td> <td>水性注射液</td> </tr> <tr> <td>性状</td> <td>淡黄色～褐色の澄明な液</td> </tr> <tr> <td>pH</td> <td>6.8～7.8</td> </tr> <tr> <td>浸透圧比</td> <td>0.67～1.29</td> </tr> </table>	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
販売名	デファイテリオ静注200mg																
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）																
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																

効能又は効果	<p>肝類洞閉塞症候群（肝中心静脈閉塞症）</p> <p><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。</p>
--------	---

用法及び用量	<p>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。</p> <p><用法及び用量に関連する注意></p> <p>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。</p> <p>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。</p>
--------	--

重要な基本的注意	<p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p>
----------	--

特定の背景を有する患者に関する注意	<p>1. 合併症・既往歴等のある患者</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>2. 腎機能障害患者</p> <p>(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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p>
-------------------	---

相互作用	1. 併用禁忌（併用しないこと）											
	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 30%;">薬剤名等</th> <th style="width: 30%;">臨床症状・措置方法</th> <th style="width: 40%;">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="border: 1px solid red;"> 血栓溶解剤 ウロキナーゼ ウロナーゼ </td> <td style="border: 1px solid red;"> t-PA製剤 アルテプラゼ（遺伝子組換え） アクチバシン グルトバ モンテプラゼ（遺伝子組換え） クリアクター </td> <td style="border: 1px solid red;"> 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、デフィプ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。 </td> </tr> </tbody> </table>	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 アルテプラゼ（遺伝子組換え） アクチバシン グルトバ モンテプラゼ（遺伝子組換え） クリアクター	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、デフィプ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。					
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 アルテプラゼ（遺伝子組換え） アクチバシン グルトバ モンテプラゼ（遺伝子組換え） クリアクター	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、デフィプ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。										
	2. 併用注意（併用に注意すること）											
	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 30%;">薬剤名等</th> <th style="width: 30%;">臨床症状・措置方法</th> <th style="width: 40%;">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="border: 1px solid black;"> 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 直接トロンピン阻害剤 タピガトランエテキシラートメタンスルホン塩等 第Xa因子直接阻害剤 リバーロキサパン、アピキサパン等 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ピンⅢ </td> <td style="border: 1px solid black;"> 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）。 </td> <td style="border: 1px solid black;"> 出血傾向が増大するおそれがある。 </td> </tr> <tr> <td style="border: 1px solid black;"> 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 </td> <td style="border: 1px solid black;"> 出血傾向が増大するおそれがある。 </td> <td style="border: 1px solid black;"></td> </tr> </tbody> </table>	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 直接トロンピン阻害剤 タピガトランエテキシラートメタンスルホン塩等 第Xa因子直接阻害剤 リバーロキサパン、アピキサパン等 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ピン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。			
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 直接トロンピン阻害剤 タピガトランエテキシラートメタンスルホン塩等 第Xa因子直接阻害剤 リバーロキサパン、アピキサパン等 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ピン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。											

●詳細は最新の添付文書をご参照ください。 ●添付文書の改訂にご留意ください。 2019年6月作成の添付文書より(Z2)

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

(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。

(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。

(3) 低血圧（5.8%）

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、筋痙攣

	1%以上	1%未満	頻度不明
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、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

過量投与

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。

適用上の注意

1. 薬剤調製時の注意
 (1) 本剤は、無菌的に調製を行うこと。
 (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。
 (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。
 (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。

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。

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。
 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ずること。

包装

2.5mL×10バイアル



監修



福島県立医科大学 小児腫瘍内科

教授 菊田 敦 先生