

審議結果報告書

令和元年6月3日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販売名] デファイテリオ静注200mg
[一般名] デフィブロチドナトリウム
[申請者名] 日本新薬株式会社
[申請年月日] 平成30年10月17日

[審議結果]

令和元年5月28日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は10年、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないとされた。

[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じること。

審査報告書

令和元年5月17日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販売名] デファイテリオ静注 200 mg

[一般名] デフィブロチドナトリウム

[申請者] 日本新薬株式会社

[申請年月日] 平成30年10月17日

[剤形・含量] 1バイアル中にデフィブロチドナトリウム 200 mg を含有する注射剤

[申請区分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品

[特記事項] 希少疾病用医薬品 (指定番号: (31 薬) 第 435 号、令和元年5月16日付け薬生薬審発 0516 第3号)

[審査担当部] 新薬審査第二部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の肝類洞閉塞症候群 (肝中心静脈閉塞症) に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、出血、低血圧の発現状況等について、さらに検討が必要と考える。

[効能又は効果]

肝類洞閉塞症候群 (肝中心静脈閉塞症)

[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 6.25 mg/kg を1日4回、2時間かけて静脈内投与する。

[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じること。

審査報告(1)

平成31年3月26日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販売名] デファイテリオ注射液 200 mg
[一般名] デフィブロチドナトリウム
[申請者] 日本新薬株式会社
[申請年月日] 平成30年10月17日
[剤形・含量] 1バイアル中にデフィブロチドナトリウム 200 mg を含有する注射剤

[申請時の効能・効果]

造血幹細胞移植後の肝類洞閉塞症候群（肝中心静脈閉塞症）

[申請時の用法・用量]

通常、成人又は小児にデフィブロチドナトリウムとして1回 6.25 mg/kg を1日4回、2時間かけて静脈内投与する。本剤は最低21日間投与する。投与開始21日後に肝類洞閉塞症候群の徴候及び症状が改善していない場合は、改善が認められるまで投与を継続する。

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	7
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	11
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	17
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	23
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	54
9. 審査報告(1)作成時における総合評価	54

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

肝類洞閉塞症候群(SOS)は、肝中心静脈閉塞症(VOD)とも呼ばれ(造血細胞移植ガイドライン SOS/TA-TMA 2017年(日本造血細胞移植学会))、HSCT 前の骨髄破壊の前処置(大量化学療法、全身放射線照射等)等により、肝類洞内皮細胞が傷害され、炎症、線溶系低下、凝固能亢進等が生じた結果、肝類洞の閉塞を生じる疾患である(日本造血細胞移植学会雑誌 2016; 5: 124-37)。SOS/VOD の多くは HSCT 後 3 週間以内に発症し、高ビリルビン血症、有痛性肝腫大、腹水、体重増加等の臨床症状を生じ、重症例では腎不全、呼吸不全、脳症・意識障害等の多臓器不全を続発し死亡に至る。

本薬は、Crinos 社(現 Jazz Pharmaceutical 社)により創製された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であり、作用機序は明確でないものの、凝固・線溶系の各種因子に影響することで血管内皮細胞の保護に働くと推察されている。海外では、本薬は 1986 年にイタリアで「深部静脈血栓予防及び血栓性静脈炎」を効能・効果として承認され、1993 年には当該効能・効果を「血栓症リスクを伴う血管病変」に変更して販売されていたが、1990 年代より SOS/VOD 患者における治療効果に関する症例報告が集積され、SOS/VOD に対する開発に注力するため、2009 年に販売が中止された。その後、2013 年に欧州、2016 年に米国で HSCT 後の多臓器不全を伴う重症 VOD の治療薬として承認され、2019 年 3 月時点で、35 の国又は地域で承認されている。

本邦では、日本造血細胞移植学会により本薬の開発要望書が提出され、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議において、本薬の医療上の必要性は高いと判断され、2017 年 8 月に申請者に開発要請が行われた。今般、国内外の臨床試験の結果等に基づき、「造血幹細胞移植後の肝類洞閉塞症候群(肝中心静脈閉塞症)」を効能・効果とする医薬品製造販売承認申請がなされた。

なお、本薬は、「デファイテリオ注射液 200 mg」を販売名として申請されたが、医療安全上の観点から「デファイテリオ静注 200 mg」に変更することとされた。

以下の記載においては、特に断りのない限り、SOS/VOD を VOD と記載する。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

原薬は、ブタ腸粘膜由来の DNA を脱重合したものであり、主として一本鎖ポリデオキシリボヌクレオチドナトリウム(分子量 13000~20000)からなる。

2.1.1 特性

原薬は微黄白色~褐色の粉末であり、性状、溶解性、pH、吸湿性、解離定数、融点、比旋光度、分配係数、生物活性について検討されている。原薬の化学構造は、元素分析、 ^{13}C -NMR、 ^{31}P -NMR、UV、IR、ESI-MS、逆相 HPLC により推定されている。

2.1.2 製造方法

原薬は、ブタ腸粘膜液より得た[]を用いて製造される。

原薬の製造工程は、[]([]、 []、 []、 [])、 []([]、 []、 []、 []、 []、 []、 [])、 []

、 、 、 、 、 、 、 、 、 、 、 、 、 及び包装工程からなる。重要工程として、 、 、 及び 工程が設定されている。

2.1.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状（外観）、確認試験 [UV-VIS、 、 IR]、吸光度、pH、 、色、純度試験 [()、重金属、 (IC)、類縁物質 (HPLC)、残留溶媒 (GC)、 (HPLC)、 ()、 (UV-VIS)、 (HPLC)]、水分、エンドトキシン、 [・・・ (HPLC)、]、 [()、]、生物活性 [、]、 [()、]、微生物限度、分子量 [()、]及び定量法 [デフィブロチドナトリウム ()、 ()] が設定されている。

2.1.4 原薬の安定性

原薬で実施された主な安定性試験は表 1 のとおりである。また、光安定性試験は実施されていない。

表 1 原薬の主な安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 6 ロット	25℃	60%RH	二重の低密度ポリエチレン袋 +多層アルミニウム袋 ^a	60 カ月
加速試験		40℃	75%RH		6 カ月

a: 低密度ポリエチレン/アルミニウム/ポリエステル

以上より、原薬のリテスト期間は、二重の低密度ポリエチレン袋に充填し、これを多層アルミニウム袋（低密度ポリエチレン/アルミニウム/ポリエステル）に入れて室温保存するとき、60 カ月と設定された。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 バイアル (2.5 mL) 中に、原薬を 200 mg 含有する注射剤である。製剤には、クエン酸ナトリウム水和物、注射用水、水酸化ナトリウム及び塩酸が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤は、溶液調製、無菌ろ過、充填、巻き締め及び包装・表示工程により製造される。また、 及び 工程が重要工程とされ、 工程、 工程及び 工程に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状（外観）、確認試験 (UV-VIS)、浸透圧比、pH、色、純度試験 [()、類縁物質 (HPLC)]、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒

子、無菌、[]、生物活性 []、分子量 []、[]、[]及び定量法 []が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表 2 のとおりである。光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表 2 製剤の主な安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 5 ロット	25°C	60%RH	無色ホウケイ酸ガラスバイアル +プロモブチルゴム栓	36 カ月
加速試験	実生産 3 ロット	40°C	75%RH		6 カ月

以上より、製剤の有効期間は、無色ホウケイ酸ガラスバイアルに充填し、プロモブチルゴム栓及びフリップキャップで施栓したものを、紙箱に入れて室温保存するとき、36 カ月と設定された。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、原薬及び製剤の品質は概ね適切に管理されているものと考え、2.R.1 及び 2 項に記載したとおり、原薬の光安定性試験及び適切な条件で実施予定の分析法バリデーションの結果を踏まえ、審査報告 (2) において品質管理の適切性を最終的に判断したい。

2.R.1 原薬の光安定性について

提出された資料から原薬の光安定性は適切に評価できているとは判断できないことから、機構は、ICH Q1B ガイドラインを踏まえた原薬の光安定性試験を実施する必要があると判断した。実施された光安定性試験の結果については、審査報告 (2) に記載する。

2.R.2 原薬の分析法について

原薬の HPLC を用いた試験の室内再現精度について、申請者の実施した分析法バリデーションは、検討事項としている変動要因の因子に対して十分な条件数で実施されていると判断できないことから、機構は、適切な条件で再度分析法バリデーションを実施する必要があると判断した。適切に実施された分析法バリデーションの結果については審査報告 (2) に記載する。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 *In vitro* 試験

3.1.1.1 血清飢餓による細胞障害に対する作用 (CTD 4.2.1.1-1)

ヒト微小血管内皮細胞を血清非存在下で 24 時間培養した後、本薬 (150 µg/mL) を添加してさらに 24 時間培養し、細胞障害の指標として MTT 還元能を測定した。また、ヒト微小血管内皮細胞を血清存在下で 48 時間培養した正常対照群、血清非存在下で 48 時間培養した血清飢餓群と比較したところ、血清飢餓群の MTT 還元能は正常対照群より有意に低く、本薬群の MTT 還元能は血清飢餓群より有意に高かった。

3.1.1.2 フルダラビン誘発アポトーシスに関連する作用 (CTD 4.2.1.1-1、2、3)

ヒト微小血管内皮細胞に、フルダラビン (10 µg/mL) 単独、又はフルダラビン (10 µg/mL) と本薬 (0.1、1、10 又は 100 µg/mL) を添加して 48 時間培養後、フローサイトメトリーによりアポトーシス細胞の割合を測定した。また、フルダラビン及び本薬非添加の対照群を設定した。その結果、対照群、フルダラビン単独群及び本薬併用群 (0.1、1、10 又は 100 µg/mL) (以下同順) におけるアポトーシス細胞の割合は、それぞれ 3.6、30.6、33.5、16.6、4.4 及び 3.2%であった。

ヒト微小血管内皮細胞に、本薬 (100 µg/mL) 単独、フルダラビン (10 µg/mL) 単独、又は本薬 (100 µg/mL) とフルダラビン (10 µg/mL) を添加して 0、3、6、9、12、16、24、48 及び 60 時間培養後の活性型カスパーゼ-3 の発現量をフローサイトメトリーにより測定した。また、フルダラビン及び本薬非添加の対照群を設定した。その結果、活性型カスパーゼ-3 の発現量は、フルダラビン単独群では時間経過とともに増加し、対照群、本薬単独群及び本薬併用群では大きな変化はみられなかった。

ヒト微小血管内皮細胞に、本薬 (100 µg/mL) 単独、フルダラビン (10 µg/mL) 単独、又は本薬 (100 µg/mL) とフルダラビン (10 µg/mL) を添加して 24 時間培養後、リアルタイム PCR 法によりヘパルナーゼ及び IL-8 の mRNA 発現量、フローサイトメトリーにより CD146 及び HLA-DR の発現細胞割合を測定した。また、フルダラビン及び本薬非添加の対照群を設定した。その結果、ヘパルナーゼの mRNA 発現量は、フルダラビン単独群で対照群より大きく、本薬併用群でフルダラビン単独群よりも有意に小さかった。IL-8 の mRNA 発現量及び CD146 の発現細胞割合は、フルダラビン単独群で対照群より有意に大きく、本薬併用群でフルダラビン単独群よりも有意に小さかった。本薬単独群では、いずれの評価指標にも影響はみられなかった。HLA-DR の発現細胞割合は、対照群、フルダラビン単独群及び本薬併用群でそれぞれ 7.5、36.5 及び 10.8%であった。

3.1.1.3 サリドマイドによる線溶系抑制に対する作用 (CTD 4.2.1.1-4)

ヒト微小血管内皮細胞に、サリドマイド (50 又は 100 µg/mL) を添加し、本薬 (150 µg/mL) 存在下又は非存在下で 24 時間培養後、細胞培養液中の t-PA 量を ELISA 法で測定した。サリドマイド及び本薬非添加の対照群を設定した。また、ヒト微小血管内皮細胞と多発性骨髄腫由来細胞株の RPMI-8226 を共培養した試験系において同様の検討を行い (サリドマイドの検討濃度は 100 µg/mL)、細胞培養液中の t-PA 量及び PAI-1 量を ELISA 法で測定した。その結果、ヒト微小血管内皮細胞では、t-PA 量はサリドマイド単独群のいずれの濃度でも対照群より有意に小さく、本薬併用群ではサリドマイド単独群より有意に大きかった。ヒト微小血管内皮細胞と RPMI-8226 の共培養系では、t-PA 量はサリドマイド単独群で対照群より有意に小さく、本薬併用群ではサリドマイド単独群より有意に大きかった。PAI-1 量は、サリドマイド単独群で対照群より有意に大きく、本薬併用群ではサリドマイド単独群より有意に小さかった。

ヒト微小血管内皮細胞に、サリドマイド (100 µg/mL) を添加し、本薬 (150 又は 400 µg/mL) 存在下又は非存在下で 24 時間培養後、細胞培養液中のプラスミン活性を酵素法で測定した。また、サリドマイド及び本薬非添加の対照群を設定した。その結果、プラスミン活性はサリドマイド単独群で対照群より有意に小さく、本薬併用群では本薬の濃度に応じて増加し、本薬 400 µg/mL 併用群でサリドマイド単独群より有意に大きかった。

3.1.1.4 血漿中プラスミン活性に対する作用 (CTD 4.2.1.1-5、6)

ウシ血漿から抽出したユーグロブリン分画に本薬（0～500 µg/mL）を添加し、プラスミン活性を酵素法で測定した。その結果、プラスミン活性は本薬の濃度依存的に増加し、約 100 µg/mL でほぼ最大となった。ヒト血漿由来プラスミンを用いて同様の検討を行った結果、プラスミン活性は本薬（0.50～5.10 µg/mL）の濃度依存的に増加した。

3.1.2 In vivo 試験

3.1.2.1 骨髄移植モデルマウスの生存に対する作用（CTD 4.2.1.1-7）

骨髄移植モデルマウスに、生理食塩液（対照）又は本薬（400 mg/kg）を、移植前日から移植後 14 日目までの 16 日間、1 日 2 回反復腹腔内投与し、移植後 15 日までの生存時間を検討した（各群 20 例）。骨髄移植モデルマウスは、BALB/c 系雌性マウスに 7.5 Gy の放射線を照射後、C57BL/6 系雄性マウスから調製した骨髄細胞（5×10⁶ 細胞/匹）を尾静脈から静脈内移植して作製した。その結果、生存時間の中央値（95%CI）は、対照群で 5.0（5.0～6.0）日、本薬群で 6.0（5.0～7.0）日であり、本薬群で対照群より有意に長かった。

3.2 安全性薬理試験

安全性薬理試験の結果は表 3 のとおりであり、中枢神経系、心血管系及び呼吸系に及ぼす影響は、一部を除き反復投与毒性試験（「5.2 反復投与毒性試験」の項参照）において評価された。

表 3 安全性薬理試験成績の概略

項目	試験系	評価項目・方法等	投与量	投与経路	所見	CTD
中枢神経系	SD ラット (雌雄 1 群各 10 例)	FOB 法 (無麻酔下)	0、240、1200、 4800 mg/kg/日 9 週間持続投与 (投与 2 日目及び投与 終了時(9 週目)に評価)	静脈内	240、1200、4800 mg/kg/日 円背位 1200 mg/kg/日 立ち上がり回数低下、覚醒度低下 1200、4800 mg/kg/日 平均後肢握力低下、後肢開脚幅低 下、平均体重減少	4.2.3.2-3
	hERG 導入 HEK293 細胞	hERG 電流	0、50、150、500 µg/mL	in vitro	影響なし	参考 4.2.1.3-2
心血管系	ビーグルイヌ (雌雄 1 群各 4 例)	心電図 (無麻酔下)	0、60、300、 1600 mg/kg/日 2 時間持続投与 1 日 4 回 を 13 週間 (投与 6 週目及び投与 終了時に評価)	静脈内	影響なし	4.2.3.2-6
呼吸系	SD ラット (雌雄 1 群各 15 例)	一般状態観察 (無麻酔下)	0、240、1200、 4800 mg/kg/日 9 週間持続投与	静脈内	240、1200 mg/kg/日 浅速呼吸 240、4800 mg/kg/日 呼吸困難	4.2.3.2-3
	ビーグルイヌ (雌雄 1 群各 4 例)	一般状態観察 (無麻酔下)	0、60、300、 1600 mg/kg/日 2 時間持続投与 1 日 4 回 を 13 週間	静脈内	影響なし	4.2.3.2-6

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 効力を裏付ける試験について

申請者は、本薬の効力を裏付ける薬理作用について、以下のように説明した。VODは、多くの場合、HSCT前の骨髄破壊的前処置(大量化学療法、全身放射線照射等)等により、肝類洞内皮細胞が傷害され、炎症、線溶系低下、凝固能亢進等が生じた結果、肝類洞の閉塞を生じると考えられている。*In vitro*試験において、本薬は100 µg/mL以上の濃度で血清飢餓による細胞障害及びフルダラビンによる薬物誘発性アポトーシスを抑制した。線溶系に対する影響について、本薬はプラスミン活性を濃度依存的に増加させ、100 µg/mLでほぼ最大の活性化作用を示した。当該作用は、フィブリン塊の分解を指標とした公表文献においても裏付けられており、本薬はプラスミノゲンには影響せず、プラスミンに結合することでプラスミン活性を増強すること、高濃度では本薬とプラスミンとの結合が飽和に達することが示唆されている(Blood Coagul Fibrinolysis 2009; 20: 627-34)。凝固系に対する影響について、本薬は12.5 µg/mL以上の濃度で、ヒト微小血管内皮細胞でのLPS誘発による組織因子の発現増加及び組織因子を介した凝固活性の増強に対して抑制作用を示したとの報告がある(Leukemia 2003; 17: 1636-42)。また、トロンボモジュリンの発現促進、vWFの発現増加の抑制、組織因子経路インヒビターの遊離増加作用も報告されている(Thromb Haemost 1994; 71: 507-10、Biol Blood Marrow Transplant 2011; 17: 497-506等)。さらに、本薬(150及び175 mg/kg)の静脈内投与により、トロンビン投与による血栓モデルマウスの死亡率を低下させることが報告されている(Br J Pharmacol 1993; 110: 1565-71)。*In vivo*試験では、本薬800 mg/kg/日の腹腔内投与は骨髄移植モデルマウスの生存時間を延長させた。以上より、本薬は、臨床推奨用量(6.25 mg/kg)での初回投与時の曝露量(C_{max} として26.0 µg/mL)と大きく乖離しないと推定される濃度域でヒト微小血管内皮細胞においてアポトーシス抑制に基づく細胞保護作用を示したことに加え、線溶系促進作用及び凝固系抑制作用により抗血栓性を優位にすることにより、VODに対する効果を発揮するものと考えられる。

機構は、以下のように考える。VODの詳細な発症機序と本薬の作用機序は明確とはいえないものの、種々の*in vitro*試験において本薬のアポトーシス抑制作用及び線溶系に対する促進作用が一貫して認められ、本薬の凝固系に対する抑制作用も報告されていることから、本薬が肝類洞内皮細胞の傷害や血栓形成を抑制して、肝類洞の狭小化や線維化を伴うVODの悪化に対する抑制効果を発揮する可能性は示されていると判断する。骨髄移植モデルマウスの生存に対する本薬の影響を検討した*in vivo*試験については、臨床推奨用量での曝露量よりも高曝露下での検討と推測され、当該試験系で本薬が抑制した死亡の全てがVODの病態に起因すると判断する根拠が提示されていないが、本薬が骨髄移植に係る処置に伴う死亡(生存時間)に差を生じさせたことは、一連の*in vitro*試験の成績と一貫しているとも判断できる。以上より、現在推定されているVODの発症機序の範囲では、提出された非臨床薬理試験の成績から、本薬がVODに抑制的に作用する可能性が示されていると判断できる。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

デフィプロチドの血漿中濃度はHPLC又は蛍光光度計により測定され、定量下限はラットで5.119~50.0、ウサギで0.6~5.392、イヌで50.0、ミニブタで2.5 µg/mLであった。本薬の¹²⁵I-標識体の放射能はガンマカウンターにより測定された。

特に記載のない限り、PKパラメータは平均値又は平均値±標準偏差で示す。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与 (CTD 4.2.2.2-3、5)

雄性の幼若ラット (21 日齢)、成熟ラット、幼若ミニブタ (1.67 カ月齢) 又は成熟ミニブタに本薬を単回静脈内投与したときのデフィブロチドの PK パラメータは表 4 のとおりであった。

表 4 本薬を単回静脈内投与したときのデフィブロチドの PK パラメータ

動物種	例数	投与量 ^a (mg/kg)	C _{max} (µg/mL)	AUC ^b (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL (L/h/kg)	V _d (L/kg)
幼若ラット	3	40	252.2	212.86	—	—	—
	3	100	868.5	847.55	—	—	—
成熟ラット	3	40	798.1	311.68	0.33	0.108	0.052
	3	100	2540	1171.06	0.38	0.085	0.047
幼若ミニブタ	3	7.5	11.10	22.52	2.34	0.33	1.06
成熟ミニブタ	3	7.5	12.60	32.75	2.00	0.23	0.66

—: 算出していない

a: ラットでは急速静脈内投与、ミニブタでは 2 時間かけて静脈内投与

b: ラットでは AUC_{last}、ミニブタでは AUC_{inf}

4.1.2 反復投与

4.1.2.1 ラット反復投与 (CTD 4.2.3.5.4-1)

幼若ラット (21 日齢) に本薬を 1 日 1 回 28 日間反復静脈内急速投与したときのデフィブロチドの PK パラメータは表 5 のとおりであった。

表 5 本薬を反復静脈内投与したときのデフィブロチドの PK パラメータ

動物種	性別	例数	投与量 (mg/kg/日)	測定時点 (日目)	C _{max} (µg/mL)	AUC _{last} (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL (L/h/kg)	V _d (L/kg)
幼若ラット	雄	3	40	28	488.8	143.47	0.82	0.27	0.31
		3	150	28	1373.0	620.17	0.55	0.24	0.19
		3	320	28	3666.0	1848.61	0.54	0.17	0.13
	雌	3	40	28	468.7	117.89	0.92	0.31	0.42
		3	150	28	1655.0	556.13	0.58	0.27	0.22
		3	320	28	3812.0	1550.11	0.59	0.20	0.18

4.1.2.2 ウサギ反復投与 (CTD 4.2.2.2-4)

雌ウサギに本薬を 6 時間毎に 1 回 2 時間かけて 4 回反復静脈内投与したときのデフィブロチドの C_{max} は表 6 のとおりであった。

表 6 本薬を反復静脈内投与したときのデフィブロチドの C_{max}

投与量 (mg/kg/日)	C _{max} (µg/mL)	
	1 回目	4 回目
30	BLQ	2.16±3.75 ^a
60	10.45±9.12	10.79、15.11 ^b
120	46.95±7.08	45.98±9.80
320	133.09±47.23	129.81±72.92

3 例

BLQ：定量下限未満

a：C_{max} が BLQ であった 2 例の C_{max} は 0 µg/mL として算出した

b：2 例のため個別値

4.1.2.3 イヌ反復投与 (CTD 4.2.3.2-6)

雌雄イヌに本薬を 6 時間毎に 1 日 4 回 2 時間かけて 13 週間反復静脈内投与したときのデフィブロチドの PK パラメータは表 7 のとおりであった。

表 7 本薬を反復静脈内投与したときのデフィブロチドの PK パラメータ

投与量 (mg/kg/日)	測定時点 (日目 ^a)	C _{max} (µg/mL)		AUC _{0-6h} (µg·h/mL)	
		雄	雌	雄	雌
60	1	BLQ	BLQ	—	—
	91	BLQ	BLQ	—	—
300	1	152±217	60.8±6.19	—	—
	91	69.0±48.2	146±27.4	—	522±132
1600	1	481±175	495±124	626±297	670±165
	91	570±93.1	457±16.8	774±149	619±30.4

雌雄各 4 例

BLQ：定量下限未満

—：算出していない

a：4 回目投与時の PK パラメータ

4.2 分布

4.2.1 組織分布 (CTD 4.2.2.2-2)

雄性白色ラットに本薬の ¹²⁵I-標識体 12.5 mg/kg を単回静脈内投与し、投与 2、8、12、24、36、48 及び 168 時間後における組織中放射能濃度を測定した（各時点 1 例）。評価したいずれの組織においても放射能濃度は投与 2～24 時間後に最高値を示し、最高放射能濃度が血液中（3.753 µg eq/g）と比較して特に高かった組織は、甲状腺（1408.088 µg eq/g）、大腸及びその内容物（73.656 µg eq/g）、小腸及びその内容物（61.344 µg eq/g）、腎臓（31.068 µg eq/g）、骨髄（14.869 µg eq/g）、肝臓（13.063 µg eq/g）、副腎（8.773 µg eq/g）並びに脾臓（8.652 µg eq/g）であった。脳の放射能濃度は、いずれの測定時間においても血液中放射能濃度よりも低値を示した。

雄性有色ラットに本薬の ¹²⁵I-標識体 12.5 mg/kg を単回静脈内投与し、投与 8、24、48 及び 168 時間後における組織中放射能濃度を測定した（各時点 1 例）。評価したいずれの組織においても放射能濃度は投与 8 時間後に最高値を示した。また、メラニン含有組織（眼球、有色皮膚）への特異的な蓄積は認められなかった。

4.2.2 血漿タンパク結合 (CTD 5.3.2.1-1)

マウス、ラット、ウサギ及びイヌの血漿に本薬を 5～500 µg/mL で添加したとき、タンパク結合率は、それぞれ 88.5～94.3%、92.3～93.9%、94.3～97.0%及び 95.3～96.6%であった。

4.2.3 血球移行 (CTD 5.3.2.1-1)

マウス、ラット、ウサギ及びイヌの血液に本薬を 10～500 µg/mL で添加したとき、血球移行率は、それぞれ 0～14.1%、6.92～9.16%、12.4～36.4%及び 11.3～13.9%であった。

4.3 代謝

4.3.1 *In vivo* 代謝

4.3.1.1 血漿中代謝物 (CTD 4.2.2.2-4)

雌性ウサギを用いた反復静脈内投与試験の本薬 320 mg/kg/日群の 1 例について、血漿中代謝物を検討した結果、血漿中に代謝物としてグアニン、チミン、ウラシル、デオキシシチジン、チミジン、デオキシウリジン、デオキシグアノシン及びデオキシシチジナーリン酸が検出された。

4.4 排泄

4.4.1 尿中及び糞中排泄 (CTD 4.2.2.2-2)

雄性ラットに本薬の ¹²⁵I-標識体 6.25 又は 12.5 mg/kg を単回静脈内投与したとき (6 例/群)、投与 120 時間後までに、尿中にはそれぞれ 64.23 及び 68.14% (投与放射能に対する割合、以下同様)、糞中にはそれぞれ 23.51 及び 25.46%が排泄された。

4.4.2 乳汁移行

本薬の乳汁移行性に関する検討は実施されていないが、申請者は本薬の分子量、タンパク結合率等を踏まえ、本薬が乳汁移行する可能性はあると説明している。

4.R 機構における審査の概略

4.R.1 組織分布について

機構は、ラットを用いて本薬の組織分布を検討した試験において、放射能の高い集積が認められた組織や放射能の消失が遅かった組織が認められたことを踏まえ、ヒトにおいて安全性上の問題が生じる可能性はないか、説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。ラットを用いた組織分布試験の結果、血液中よりも高い放射能濃度が認められた組織及び放射能の消失が遅かった組織は甲状腺、消化管、肝臓、腎臓、脾臓、骨髄、副腎、大動脈、皮膚及び骨であった。

一過性の変化、及び感染や炎症等による二次的な影響を除く事象として、ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2-2、4.2.3.2-3、4.2.3.2-6) では、肝臓重量の減少、脾臓重量の増加及び肝細胞の単壊死、ラットを用いたがん原性試験 (CTD 4.2.3.4.1-2) では、副腎の鬱血及び脊髄出血の発現頻度の増加、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生試験 (CTD 4.2.3.5.2-1、4.2.3.5.2-3、4.2.3.5.2-5) では、母動物病理学的検査で肝臓の退色、暗色化、鬱血、腫大及び硬結、脾臓の腫大、腸血管の鬱血、並びに腎臓の退色及び鬱血が認められた。

毒性試験で異常が認められた組織における2005-01試験での有害事象の発現状況は表8のとおりであり、

いずれの事象もヒストリカルコントロール群と比較して本薬群で有害事象発現割合が高い傾向は認められなかった。また、FMU-DF-002試験においても問題となる事象は認められなかった。

表 8 2005-01 試験における各組織に関連する有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）

	本薬群 (102 例)	ヒストリカル コントロール群 (32 例)
甲状腺及び副腎に関連する事象 ^a	2.0 (2)	6.3 (2)
消化管に関連する事象 ^b	48.0 (49)	84.4 (27)
肝臓に関連する事象 ^c	14.7 (15)	34.4 (11)
腎臓に関連する事象 ^d	24.5 (25)	34.4 (11)
脾臓及び骨髄に関連する事象 ^e	9.8 (10)	21.9 (7)

% (例数)

a : MedDRA SOC 「内分泌障害」

b : MedDRA SOC 「胃腸障害」

c : MedDRA SOC 「肝胆道系障害」

d : MedDRA SOC 「腎および尿路障害」

e : MedDRA SOC 「血液およびリンパ系障害」

以上より、組織分布試験で血液中よりも高い放射能の濃度が認められた組織や放射能の消失が遅かった組織において、本薬又はその代謝物の蓄積や消失の遅延によりヒトにおいて安全性上の問題が生じる可能性は低いと考える。

機構は、申請者の説明を踏まえると、本薬又はその代謝物の組織への蓄積が臨床上問題になる可能性は低いと判断する。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験として、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、生殖発生毒性試験、がん原性試験、局所刺激性試験及びその他の試験（幼若動物を用いた試験、抗原性試験、免疫毒性試験）の成績が提出された。なお、特に記載のない限り、*in vivo* 試験では溶媒として生理食塩液が用いられた。

5.1 単回投与毒性試験

本薬の単回投与毒性試験は実施されず、ラット及びイヌを用いた13週間反復静脈内投与毒性試験（「5.2 反復投与毒性試験」の項参照）、並びにラットを用いた胚・胎児発生に関する試験の予備試験における初回投与後の結果から、本薬の急性毒性が評価された（表9）。

表 9 単回投与毒性試験

試験系	投与経路	用量 (mg/kg)	主な所見	概略の致死量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄ラット (SD)	持続静脈内	0、240、1200、4800	急性毒性について、13 週間反復持続静脈内投与毒性試験にて評価 急性毒性なし	>4800	4.2.3.2-3
雌雄イヌ ^a (ビーグル)	静脈内	0、60、300、1600	急性毒性について、13 週間反復静脈内投与毒性試験にて評価 急性毒性なし	>1600	4.2.3.2-6
雌ラット (SD)	静脈内	0、75、150、300	急性毒性について、胚・胎児発生に関する試験の予備試験にて評価 死亡：300 (雌 1/6 例) ≥150：痙攣、意識消失、筋緊張低下、頻呼吸、嗜眠、歩行不能	300	参考 4.2.3.5.2-2

a：用量は、1日4回1回2時間かけて静脈内投与したときの1日量で記載した。

5.2 反復投与毒性試験

ラット (13 週間) 及びイヌ (13 週間及び 26 週間) を用いた反復静脈内投与毒性試験が実施された (表 10)。主な毒性の標的臓器は腎臓及び肝臓であり、ラットでは投与部位及びリンパ組織においてマクロファージの空胞化が認められた。本薬はいずれの動物種においても血中からの消失半減期が短く、蓄積しないことから、投与1日目の AUC_{0-6h} を基にした曝露量の比較が行われ、ラット (13 週間) 及びイヌ (13 週間) の反復投与毒性試験での無毒性量 (ラット：240 mg/kg/日未満、イヌ：300 mg/kg/日 (雄)、1600 mg/kg/日 (雌)) における曝露量 (AUC_{0-6h}) は、臨床用量 (6.25 mg/kg) での初回投与時の曝露量 (AUC_{inf}：66.0 µg·h/mL) と比較して、ラットで 3.1 倍未満 (雄) 及び 4.2 倍未満 (雌)、イヌ¹⁾ で 9.4 倍 (雌) であった。

表 10 反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄ラット (SD)	持続静脈内	13 週間 ^a	0、240、1200、4800	死亡：0 (雄 2/15 例、雌 2/15 例)、240 (雄 13/15 例、雌 14/15 例)、1200 (雄 10/15 例、雌 5/15 例)、4800 (雄 9/15 例、雌 5/15 例) ≥240：腎臓尿細管変性・再生、投与部位のマクロファージ空胞化 ≥1200：APTT・PTの延長、腎臓尿細管の好塩基性顆粒、糸球体腎症、リンパ球・組織球浸潤、脾臓・リンパ節におけるマクロファージの空胞化	<240	4.2.3.2-3
雌雄イヌ (ビーグル)	静脈内	13 週間 (4 回/日)	0、60、300、1600	1600：肝細胞の単細胞壊死 (雄)	300 (雄) 1600 (雌)	4.2.3.2-6
雌雄イヌ (ビーグル)	静脈内	26 週間 (1 回/日)	0、15、45、150 ^b	150：歩行失調、嗜眠、運動失調	45	参考 4.2.3.2-8

a：カテーテルの長期留置に伴う合併症により死亡又は瀕死期安楽死処置に至った動物が複数認められたことから、9 週間で投与を終了した。

b：一般状態の悪化の程度に応じて、投与2日目に 135 mg/kg/日、投与15日目に 150 mg/kg/日、投与22日目に 165 mg/kg/日に調節した。

¹⁾ 雄イヌについては、AUC を算出していないため (「4.1.2.3 イヌ反復投与」の項参照)、曝露量比は算出されなかった。

5.3 遺伝毒性試験

In vitro 試験として細菌を用いた復帰突然変異試験及び CHO 細胞を用いた染色体異常試験、*in vivo* 試験としてマウス及びラットを用いた小核試験が実施され、遺伝毒性は示されなかった（表 11）。

表 11 遺伝毒性試験

試験の種類		試験系	代謝活性化 (処置)	濃度 (µg/plate 又は µg/mL) 又は用量 (mg/kg/日)	試験 成績	添付資料 CTD
<i>in vitro</i>	細菌を用いた復帰 突然変異試験 (Ames 試験)	ネズミチフス菌： TA98、TA100、 TA1535、TA1537	S9 -/+	0、312.5、625、1250、2500、 5000	陰性	4.2.3.3.1-1
		大腸菌：WP2 <i>uvrA</i>				
<i>in vitro</i>	ほ乳類細胞を用いた 染色体異常試験	CHO	S9 -/+ (-：3 及び 20 時間) (+：3 時間)	0、125、250、500	陰性	4.2.3.3.1-2
<i>in vivo</i>	げっ歯類を用いた 小核試験	雌雄マウス (CD-1) 骨髄	/	0 ^a 、250、833、2500	陰性	参考 4.2.3.3.2-1
		雄ラット (SD) 骨髄		0 ^b 、400、800、1600	陰性	4.2.3.3.2-2

a：10 mg/mL クエン酸ナトリウム

b：10 mg/mL クエン酸ナトリウム二水和物

5.4 がん原性試験

マウス及びラットを用いた長期がん原性試験が実施され、がん原性は示されなかった（表 12）。

表 12 がん原性試験

試験系	投与経路	投与期間	主な 病変	用量 匹	(mg/kg/日)				非発がん量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
					0	100	400	2000		
雌雄マウス (CD-1)	経口 (混餌)	2 年	腫瘍性病変		なし				2000	参考 4.2.3.4.1-1
			非腫瘍性病変		なし					
雌雄ラット (SD)	経口 (混餌)	2 年	主な 病変	用量	(mg/kg/日)				2000	参考 4.2.3.4.1-2
				0	100	400	2000			
			匹	雌雄 50	雌雄 50	雌雄 50	雌雄 50			
			腫瘍性病変		なし					
			非腫瘍性病変		副腎の鬱血 (雄)、脊髄の出血 (雄)、脳出血					

5.5 生殖発生毒性試験

雌雄ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験、ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験が実施された（表 13）。ウサギ胚・胎児発生試験において雄の胎児比率の減少及び着床後死亡率の増加が認められたことから、本薬は胚・胎児毒性を有すると判断された。

表 13 生殖発生毒性試験

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
受胎能及び着床までの初期胚発生試験	雌雄ラット (SD)	筋肉内	(雄) 交配前 63 日間～剖検前日 (1 回/日) (雌) 交配前 14 日間～妊娠 14 日又は授乳 21 日 (1 回/日)	0、3、6、12	親動物： 影響なし 受胎能、初期胚発生： 影響なし	親動物 (一般毒性)： 12 (生殖能、初期胚発生)： 12	参考 4.2.3.5.1-1
胚・胎児発生試験	雌ラット (SD)	静脈内	妊娠 6 日～15 日 (1 回/日)	0、10、30、90	母動物： ≥10：体重増加抑制 胎児： 影響なし	母動物 (一般毒性)： <10 (生殖能)：90 胚・胎児発生： 90	参考 4.2.3.5.2-2
	雌ウサギ (NZW)	静脈内	妊娠 6 日～10 日、10 日～14 日、又は 14 日～18 日 ^a (4 回/日)	0、80	母動物： 80：子宮重量の低下、 黄体数・着床数の減少 胎児： 80：生存胎児数減少、 胎児比率の減少(雄)、 着床後死亡率の増加	母動物 (一般毒性)：80 (生殖能)：80 ^b 胚・胎児発生： <80	4.2.3.5.2-4
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能試験	雌ラット (SD)	筋肉内	母動物： 妊娠 15 日～授乳 21 日 (1 回/日)	0 ^c 、3、6、12	母動物： 影響なし F1 出生児： 影響なし	母動物 (一般毒性)： 12 (生殖能)： 12 F1 出生児の発生： 12	参考 4.2.3.5.3-1

a：胚・胎児発生予備試験 (CTD 4.2.3.5.2-3) の 30 mg/kg/日以上での投与群で忍容性が認められなかったことから、投与による影響を軽減するため、投与期間を 3 分割した。

b：80 mg/kg において認められた所見は、着床前死亡率の増加が認められていないことから、毒性とは判断しなかった。

c：蒸留水

5.6 局所刺激性試験

ラットを用いた 13 週間反復持続静脈内投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2-3) 及びイヌを用いた 13 週間反復静脈内投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2-6) の中で局所刺激性が評価され、本薬は局所刺激性を示さないと判断された。

5.7 その他の試験

5.7.1 幼若動物を用いた試験

幼若ラット (21 日齢) を用いた反復静脈内投与毒性試験 (CTD 4.2.3.5.4-1) が実施された (表 14)。40 mg/kg/日以上での投与群で陰茎亀頭包皮分泌腺開裂時期の遅延が認められ、雄の性成熟の遅延が示唆された。しかしながら、雄幼若ラット (21 日齢) を用いた反復静脈内投与毒性試験の追加試験 (CTD 4.2.3.5.4-2) では、陰茎亀頭包皮分泌腺開裂時期の遅延は認められなかった。

表 14 幼若動物を用いた試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄幼若ラット (SD)	静脈内	4週間 (1回/日) + 回復 4週間	0, 40, 150, 320	≥40: 脾臓の腫脹・胚中心の過形成、肝臓の髓外造血の亢進、網状赤血球数の増加、陰茎亀頭包皮分泌腺開裂時期の遅延 (雄) 320: 小葉中心性肝細胞空胞化 (雄) 回復性: あり	< 40	4.2.3.5.4-1
雄幼若ラット (SD)	静脈内	4週間 (1回/日) + 回復 6日間	0, 320, パラベン ^a 混合物	影響なし	320	4.2.3.5.4-2

a: 雌雄幼若ラット試験 (CTD 4.2.3.5.4-1) の被験物質において防腐剤として含まれていた物質。

5.7.2 抗原性試験

表 15 抗原性試験

試験系	用量 (mg/kg/日)	主な所見	添付資料 CTD
雌雄ラット (SD) ^a	0, 240, 1200, 4800	抗デフィブロチド抗体、抗 Platelet Factor 4-ヘパリン複合体抗体及び抗リン脂質抗体の産生は認められなかった。	参考 4.2.3.7.1-1
雌雄イヌ (ビーグル) ^b	0, 60, 300, 1600		
モルモット (Hartley) ^c	1週目: 10 2~8週目: 1	本薬は能動的及び受動的皮膚アナフィラキシー並びに全身性アナフィラキシーを誘発しなかった。	参考 4.2.3.7.1-2

a: ラット 13 週間反復投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2-3) の投与 9 週間後に採取した血清試料を使用。

b: イヌ 13 週間反復投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2-6) の投与期間終了後に採取した血清試料を使用。

c: 静脈内投与、腹腔内投与、又は皮下投与、週 1 回。

5.7.3 免疫毒性試験

表 16 免疫毒性試験

試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
雄マウス (CD2F ₁)	0, 10 又は 100 mg/kg/日 5 日間反復腹腔内又は経口投与+2 日間休薬を 4 週間実施	T 細胞依存性抗体産生、マクロファージ依存性細胞障害、並びに PHA、ConA 及び LPS 誘導リンパ球幼若化反応を含む免疫学的反応への影響なし。	参考 4.2.3.7.2-1
マウス (CD2F ₁ 及び C3H/HeN) 由来脾細胞	0, 0.1, 1, 10, 100, 1000 µg/mL 4, 18 時間	⁵¹ Cr 標識マウスリンパ腫細胞 YAC-1 (標的細胞) に対する NK 細胞活性への影響なし。	参考 4.2.3.7.2-2
健常人由来末梢白血球	0, 1, 10, 100, 1000 µg/mL 4, 18 時間	⁵¹ Cr 標識ヒト慢性骨髄性白血病細胞 K562 (標的細胞) に対する NK 細胞活性への影響なし。	
雄マウス (CD2F ₁)	0, 10 又は 100 mg/kg/日 5 日間反復腹腔内又は経口投与+2 日間休薬を 4 週間実施	⁵¹ Cr 標識マウスリンパ腫細胞 YAC-1 (標的細胞) に対する NK 細胞活性への影響なし。	

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討結果から、非臨床毒性の評価において、本薬の臨床使用に関する問題は認められないと判断した。

5.R.1 幼若動物で認められた陰茎亀頭包皮分泌腺開裂時期の遅延について

機構は、幼若ラットを用いた4週間反復静脈内投与毒性試験（CTD 4.2.3.5.4-1）の40 mg/kg/日以上群の雄で認められた陰茎亀頭包皮分泌腺開裂時期の遅延について、発現機序及び注意喚起の必要性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。上記試験の被験薬の防腐剤として用いられたパラベンの影響（J Toxicol Pathol 2005; 18: 141-57、Toxicol Appl Pharmacol 2007; 221: 278-84）及び本薬のアンドロゲン等のホルモンへの影響（J Toxicol Pathol. 2005; 18: 141-57、Toxicol Pathol 2012; 40(6 Suppl): 40S-121S等）が関与した可能性が考えられたが、以下の検討の結果、発現機序の特定には至らなかった。

- パラベン混合物を投与する群を設けて追加試験（CTD 4.2.3.5.4-2）を実施した結果、いずれの投与群でも陰茎亀頭包皮分泌腺開裂時期の遅延は認められなかった。
- 成熟したラット及びビヌを用いた反復投与毒性試験（CTD 4.2.3.2-3、4.2.3.2-6、4.2.3.2-7）では、アンドロゲンの減少により生じる可能性のある所見（陰茎亀頭包皮分泌腺開裂時期の遅延、精巣精細管上皮細胞の障害、精巣上体及び雄性副生殖腺の萎縮、ラット乳腺腺房細胞の萎縮又は唾液腺顆粒管の変化等）は認められず、本薬が性ホルモンに与える影響は示唆されなかった。

しかしながら、臨床推奨用量（6.25 mg/kg）での初回投与時の曝露量に対する当該所見の認められた用量での曝露量比は0.54であり、十分な安全域がないことから、添付文書において小児に投与する場合には性腺に対して影響を及ぼす可能性がある旨注意喚起を行うこととする。

機構は、男性の性成熟の遅延に関する申請者の対応は妥当と考える。

5.R.2 妊婦等への投与について

機構は、ウサギ胚・胎児発生試験の結果より本薬が胚・胎児毒性を有すると判断されているにもかかわらず、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対して本薬の投与が可能と考えた理由及びその妥当性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。VODの原因となる処置として、放射線照射及び化学療法が想定される。このうち、放射線照射については、ガイドラインにおいて、妊娠中の高線量の放射線被曝により胎児に影響を及ぼす可能性がある旨記載されていることから（産婦人科診療ガイドライン産科編 2017）、高線量の放射線照射を実施する患者に妊婦が含まれる可能性は極めて低いと考えられる。一方、化学療法に使用される既承認の抗がん剤等の中には、妊婦を禁忌としていない薬剤も含まれることから、妊婦又は妊娠する可能性のある女性においても、化学療法による治療の結果としてVODが発症する可能性はある。VODの重篤性を考慮すると、妊婦又は妊娠している可能性のある女性においても、VODの治療を優先させるとの判断から本薬の投与が必要とされる場合が想定され、その際、医師及び患者が本薬投与による胎児へのリスクについて十分理解した上で治療上の有益性が危険性を上回ると判断される患者には、本薬による治療の機会を残しておくことが適切と考える。なお、現在までに臨床試験や海外製造販売後において、妊婦に対して本薬が投与された事例又は本薬投与中に患者が妊娠した事例は報告されていない。以上より、妊婦又は妊娠している可能性のある女性については添付文書において禁忌とはせず、本薬が胚・胎児毒性を有する旨注意喚起することが妥当と考える。

機構は、以下のように考える。ウサギ胚・胎児発生試験の結果から、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対して、本薬の投与は推奨されない。しかしながら、申請者の説明のように、医療従事者及び患者に対して、本薬投与による胎児へのリスクについて十分な説明が行われることを前提として、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妊婦又は妊娠している可能性がある女性に対する本薬の投与を可能とすることは妥当と判断する。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

2005-01 試験では、メチルパラベン及びプロピルパラベンを含有する製剤（アンプル製剤）が用いられたが、2006-05 試験の途中でメチルパラベン及びプロピルパラベンを含有しない製剤（バイアル製剤）に変更され、FMU-DF-002 試験を含む以降の臨床試験ではバイアル製剤が用いられた。なお、市販予定製剤はバイアル製剤である。

デフィプロチドの血漿中濃度は HPLC 又は蛍光光度法により測定され、定量下限は 0.2～10 µg/mL であった。

6.2 臨床薬理試験

特に記載のない限り、PK パラメータは平均値又は平均値±標準偏差で示す。

6.2.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

6.2.1.1 血漿タンパク結合及び血球移行 (CTD 5.3.2.1-1)

ヒト血漿に本薬を 5～500 µg/mL 添加したとき、タンパク結合率は 91.3～95.3%であった。ヒト血液に本薬を 10～500 µg/mL で添加したとき、血球移行率は 0.173～23.6%であった。

6.2.1.2 本薬の代謝 (CTD 5.3.2.2-1)

ヒト小児 (5 カ月齢又は 2 歳) 肝細胞又はヒト成人肝細胞に本薬の ¹²⁵I-標識体を 150 µg/mL で添加し、37°C で 1 時間インキュベーションしたとき、ヒト小児 (5 カ月齢) 肝細胞ではグアニン、ヒト小児 (2 歳) 肝細胞ではチミン及びウラシル、並びにヒト成人肝細胞ではウラシルが認められた。

6.2.1.3 CYP 阻害 (CTD 5.3.2.2-2)

ヒト肝ミクロソームに各 CYP 分子種 (CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4) の基質及び本薬 48～480 µg/mL を添加し、37°C でインキュベーションしたとき、本薬は各 CYP 分子種の基質のいずれの代謝に対しても阻害作用を示さなかった。

6.2.1.4 UGT 阻害 (CTD 5.3.2.2-3)

ヒト肝ミクロソームに各 UGT 分子種 (UGT1A1 及び UGT2B7) の基質及び本薬 1～500 µg/mL を添加し、37°C でインキュベーションしたとき、本薬は各 UGT 分子種の基質のいずれの代謝に対しても阻害作用を示さなかった。

6.2.1.5 酵素誘導 (CTD 5.3.2.2-4)

ヒト肝細胞に本薬 50~500 µg/mL を添加し、37°C でインキュベーションしたとき、本薬はいずれの代謝酵素 (CYP1A2、CYP2B6、CYP3A4/5 及び UGT1A1) の mRNA 発現量及び酵素活性に対しても誘導作用を示さなかった。

6.2.1.6 トランスポーターに関する検討 (CTD 5.3.2.2-5、6)

C2BBel 細胞に本薬 15 又は 100 µg/mL を添加したとき、本薬の $P_{app} B \rightarrow A$ はそれぞれ 4.83×10^{-6} cm/s 及び 0.722×10^{-6} cm/s、本薬の $P_{app} A \rightarrow B$ はいずれの濃度でも基底膜側の濃度が定量下限 (0.005 µg/mL) 未満であったため算出しなかった。また、ゾスキダル (P-gp 阻害薬) 及び Ko143 (BCRP 阻害薬) の添加によっても、本薬の $P_{app} B \rightarrow A$ 及び $P_{app} A \rightarrow B$ はほとんど変動しなかった。

OAT1、OCT1 又は OATP1B3 を発現させた CHO 細胞、及び OAT3、OCT2 又は OATP1B1 を発現させた HEK293 細胞に、本薬 15 又は 100 µg/mL を添加したとき、非発現細胞に対する各トランスポーター発現細胞の本薬の取込み量比は 0.517~1.62 であり、各種トランスポーターの典型阻害薬 (OAT1 及び OAT3 : プロベネシド 200 µmol/L、OCT1 及び OCT2 : キニジン 256 µmol/L、OATP1B1 及び OATP1B3 : シクロスポリン 10 µmol/L) の添加によりほとんど変動しなかった。

C2BBel 細胞を用いて、P-gp を介したジゴキシンの ³H-標識体及び BCRP を介したエストロン-3-硫酸の ³H-標識体の輸送に対する本薬 (50 又は 500 µg/mL) の阻害作用を検討した結果、本薬はジゴキシシ及びエストロン-3-硫酸の輸送に対して阻害作用を示さなかった。

OAT1、OCT1 又は OATP1B3 を発現させた CHO 細胞、及び OAT3、OCT2 又は OATP1B1 を発現させた HEK293 細胞を用いて、各種トランスポーターの典型的基質 (OAT1 : p-アミノ馬尿酸 1 µmol/L、OCT1 : テトラエチルアンモニウム 1 µmol/L、OATP1B3 : コレシストキニンオクタペプチド 1 µmol/L、OAT3 : エストロン-3-硫酸 1 µmol/L、OCT2 : メトホルミン 1 µmol/L、OATP1B1 : エストラジオール-17β-D-グルクロナイド 0.5 µmol/L) の輸送に対する本薬 (50 又は 500 µg/mL) の阻害作用を検討した結果、いずれのトランスポーターの典型的基質の輸送に対しても阻害作用を示さなかった。

MATE1 又は MATE2-K を発現させた HEK293 細胞を用いて、各種トランスポーターの典型的基質 (MATE1 及び MATE2-K : メトホルミン 10 µmol/L) の輸送に対する本薬 (15~500 µg/mL) の阻害作用を検討した結果、いずれのトランスポーターの典型的基質の輸送に対しても阻害作用を示さなかった。

6.2.2 健康成人における検討

6.2.2.1 日本人を対象とした単回投与試験 (FMU-DF-001 試験、CTD 5.3.3.1-1)

日本人健康成人男性を対象に、本剤 3 又は 6.25 mg/kg を 2 時間かけて単回静脈内投与したときのデファイブロチドの PK パラメータは表 17 のとおりであった。なお、凝固・線溶系の因子のうち TFPI 及び PF-4 は、プラセボ投与と比較して本剤投与により増加する傾向が認められたが、他の因子 (フィブリノーゲン、PT、APTT、プロテイン C 抗原、α2-PI、PIC、プラスミノーゲン活性、Tx-B2 及び 6-keto-PGF) には本剤投与による変動は認められなかった。

表 17 本剤を単回静脈内投与したときのデフィブロチドの PK パラメータ

用量 (mg/kg)	C _{max} (µg/mL)	t _{max} ^a (h)	AUC _{inf} (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL (L/h)	V _d (L)
3 ^b	9.296±0.447	2.0	32.66±6.40 ^c	1.45±0.54 ^c	5.769±0.984 ^c	10.60±1.76 ^c
6.25	20.59±4.11	2.0	42.32±6.95	0.47±0.10	9.269±1.175	7.31±1.25

各群 8 例

a : 中央値、b : 全ての測定時点でデフィブロチド濃度が定量下限未満であったため参考値、c : 7 例

6.2.2.2 マスバランス試験 (IRI-151612 試験、CTD 5.3.3.1-2 (参考資料))

外国人健康成人男性 3 例を対象に、本薬の ¹²⁵I-標識体 400 mg を 5 分間かけて単回静脈内投与し、投与 168 時間後までの尿中及び糞中の放射能濃度をガンマカウンターにより測定した。尿中及び糞中排泄率 (投与放射能に対する割合) は、それぞれ 71.51 及び 18.62% であり、放射能は主に尿中に排泄された。

6.2.3 患者における検討

6.2.3.1 日本人 VOD 患者を対象とした第 II 相試験 (FMU-DF-002 試験、CTD 5.3.5.2-1)

HSCT 後の VOD 患者を対象に、本剤 6.25 mg/kg を 2 時間かけて単回静脈内投与したときのデフィブロチドの PK パラメータは表 18 のとおりであった。

表 18 本剤を単回静脈内投与したときのデフィブロチドの PK パラメータ

集団	例数	C _{max} (µg/mL)	t _{max} ^a (h)	AUC _{0-t} (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL (L/h)	V _d (L)
成人 (全体)	16	26.53±7.173	2.017	42.62±11.45	1.005±0.477 ^b	6.305±2.294 ^b	11.66±4.360 ^b
成人 (重症 VOD)	11	25.32±7.732	2.017	41.96±11.69	1.182±0.446 ^c	6.130±2.492 ^c	12.62±4.776 ^c
小児 (重症 VOD)	1	17.45	1.967	28.90	2.792	1.804	7.199

a : 中央値、b : 14 例、c : 10 例

6.2.3.2 外国人重症 VOD 患者を対象とした第 II 相試験 (99-118 試験、CTD 5.3.5.2-2)

HSCT 後の重症 VOD 患者を対象に、1 日目に本剤 2.5 mg/kg を 6 時間毎に 2 時間かけて 4 回静脈内投与し、2~7 日目に本剤 6.25 mg/kg 又は 10 mg/kg を 6 時間毎に 2 時間かけて 1 日 4 回静脈内投与したとき、デフィブロチドの PK パラメータは表 19 のとおりであった。

表 19 本剤を静脈内投与したときのデフィブロチドの PK パラメータ

1 回 投与量 (mg/kg)	例数	測定 時点	C _{max} (µg/mL)	t _{max} ^a (h)	AUC _{0-t} (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL (L/h)	V _d (L)
2.5	10	1 日目	55.0±48.0	2.0	72.88±47.66	1.39±0.74 ^b	3.222±1.595 ^b	5.304±0.180 ^b
6.25	5	2 日目	45.8±13.9	2.2	87.66±30.86	1.45±0.63 ^c	3.546±0.996 ^c	7.251±2.016 ^c
	5	7 日目	48.8±28.0	1.9	99.10±61.05	1.90±0.71	3.444±1.271	8.744±4.381
10	5	2 日目	53.3±15.9	1.9	110.67±31.98	1.55±0.58	5.064±2.142	9.624±2.387
	4	7 日目	57.6±17.0	1.9	113.70±33.54	1.09±0.27	6.072±2.034	8.344±2.904

a : 中央値、b : 3 例、c : 4 例

6.2.4 内因性要因の検討

6.2.4.1 腎機能障害患者における検討 (DF VOD-2012-03-PKRen 試験、CTD 5.3.3.3-1)

健康成人、及び血液透析を受けていない重度腎障害又は末期腎不全患者 (eGFR : 30 mL/min/1.73 m² 未満) 各 6 例に本剤 6.25 mg/kg を 6 時間毎に 2 時間かけて 4 回静脈内投与したとき、健康成人に対する血液透析を受けていない重度腎障害又は末期腎不全患者のデフィブロチドの C_{max} 及び AUC_{0-t} の幾何最小二乗平均値の比 [90%CI] は、1 回目投与時でそれぞれ 1.3537 [1.0506, 1.7442] 及び 1.5218 [1.1760, 1.9694]、4 回目投与時でそれぞれ 1.3834 [1.0605, 1.8046] 及び 1.5955 [1.1815, 2.1547] であった。また、1 回目投与時及び 4 回目投与時における投与 6 時間後までのデフィブロチドの尿中排泄率 (投与量に対する排泄量) は、健康成人で 14.0 及び 11.8%、重度腎障害又は末期腎不全患者で 5.2 及び 4.8% であった。

血液透析を受けている末期腎不全患者 (eGFR : 15 mL/min/1.73 m² 未満) (6 例) の血液透析時及び非血液透析時に本剤 6.25 mg/kg を 2 時間かけて静脈内投与したとき、非血液透析時投与に対する血液透析時投与のデフィブロチドの C_{max} 及び AUC_{0-t} の幾何最小二乗平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 1.0971 [0.9723, 1.2378] 及び 1.0839 [0.9785, 1.2007] であった。

6.2.5 PPK 解析 (CTD 5.3.3.5-1)

海外第 I 相試験 (DF VOD-2012-03-PKRen 試験及び R09-1425 試験) 及び海外第 II 相試験 (99-118 試験) を用いて、PPK 解析が実施された。解析データセットとして、被験者 83 例から得られた 2444 点の血漿中デフィブロチド濃度のデータが用いられた。

デフィブロチドの PK は、線形消失を伴う 1-コンパートメントモデルで記述され、体重の影響が CL (最終モデルを構築する際に CL_r 及び CL_{nr} に区別された) 及び V の共変量として基本モデルに組み込むこととした。デフィブロチドの PK に影響を及ぼす共変量候補として、病態 (健康成人 58 例、腎機能障害患者 12 例、VOD 患者 13 例)、投与量 (2.5 mg/kg 12 例、6.25 mg/kg 44 例、10 mg/kg 1 例、15 mg/kg 26 例)、性別 (男性 57 例、女性 26 例)、民族・人種 (米国先住民・アラスカ先住民 3 例、アジア人 6 例、黒人又はアフリカ系米国人 11 例、白人 61 例、混血 2 例)、体重 (中央値 [最大値, 最小値]、以下同様) (74.5 [15.8, 125.6] kg)、年齢 (24.0 [4.0, 76.0] 歳)、BMI (24.8 [16.1, 40.0] kg/m²)、クレアチニンクリアランス (114 [7.5, 174.5] mL/min)、AST (20.0 [9.0, 43.0] U/L)、ALT (17.0 [6.0, 92.0] U/L)、及び総ビリルビン (0.9 [0.2, 11.5] mg/dL) を選択した。

共変量探索の結果、最終モデルに組み込まれる CL_{nr} の共変量として病態及び ALT、CL_r の共変量としてクレアチニンクリアランスを選択した。健康成人と比較して、腎機能障害患者及び VOD 患者でのデフィブロチドの CL はそれぞれ 50 及び 60% 低下すると推測された。なお、①健康成人と比較して、ALT が 160 及び 12.0 U/L の被験者のデフィブロチドの CL はそれぞれ 17% 減少及び 16% 増加すると推測されたこと、②DF VOD-2012-03-PKRen 試験での尿中排泄率より、CL_r の CL に対する寄与は小さいと考えられたことから、①ALT 及び②クレアチニンクリアランスの変動が CL に及ぼす影響は小さいと考えた。

さらに、最終モデルの CL_r の共変量として腎機能の成熟を追加したときの小児 VOD 患者 (1 日以上 6 カ月未満、6 カ月以上 12 カ月未満、12 カ月以上 24 カ月未満、2 歳以上 6 歳未満、6 歳以上 12 歳未満、及び 12 歳以上 17 歳未満) の AUC_{ss} は、62.9~100 µg·h/mL と推測され、成人 VOD 患者 (体重 70 kg、腎機能正常又は重度、ALT : 96 U/L) の AUC_{ss} (126~158 µg·h/mL) と比較して低いと推測された。

6.2.6 QT 評価試験 (R09-1425 試験 CTD 5.3.4.1-1)

外国人健康成人 52 例を対象に、本剤の QT 間隔に及ぼす影響を検討する目的で、プラセボ、本剤 6.25 若しくは 15 mg/kg を 2 時間かけて単回静脈内投与、又はモキシフロキサシン 400 mg を単回経口投与する 4 群 4 期クロスオーバー試験が実施された (休薬期間: 3 日以上)。

本剤 6.25 及び 15 mg/kg を単回静脈内投与したとき、デフィブロチドの t_{max} (中央値) はそれぞれ 2.0 及び 2.0 時間、 C_{max} はそれぞれ 17.27 ± 3.83 及び $60.96 \pm 11.83 \mu\text{g/mL}$ 、 AUC_{inf} はそれぞれ 48.14 ± 6.49 及び $113.59 \pm 23.54 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、 $t_{1/2}$ はそれぞれ 0.71 ± 0.35 及び 0.45 ± 0.17 時間であった。

本剤 6.25 又は 15 mg/kg 投与時の QTcI 間隔のベースラインからの変化量のプラセボ投与時との差の両側 90%CI の上限値は、いずれの時点でも 10 ms を下回っていた。なお、モキシフロキサシン投与時の QTcI 間隔のベースラインからの変化量のプラセボ投与時との差の両側 90%CI の下限値は、事前に規定した 6 時点のうち 4 時点で 5 ms を超えていた。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 PK の国内外差について

申請者は、デフィブロチドの PK の国内外差について、以下のように説明した。健康成人を対象とした FMU-DF-001 試験及び R09-1425 試験の結果に基づき、日本人及び外国人におけるデフィブロチドの PK を比較検討した。その結果、本剤 6.25 mg/kg を単回静脈内投与したときの C_{max} は 20.6 及び 17.3 $\mu\text{g/mL}$ 、 AUC_{inf} は 42.3 及び 48.1 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であり、健康成人では日本人と外国人の間で差異は認められなかった。一方で、FMU-DF-002 試験において日本人 VOD 患者に本剤 6.25 mg/kg を単回静脈内投与したときの C_{max} は 26.0 $\mu\text{g/mL}$ 、 AUC_{0-t} は 41.8 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、99-118 試験において外国人 VOD 患者に本剤 6.25 mg/kg を反復静脈内投与したときの投与 2 及び 7 日目の C_{max} は 45.8 及び 48.8 $\mu\text{g/mL}$ 、 AUC_{0-t} は 87.7 及び 99.1 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であった。外国人 VOD 患者での本剤 6.25 mg/kg 投与時の薬物動態解析対象例数は 5 例と少なく、バラツキが影響した可能性は否定できないが、日本人 VOD 患者では、外国人 VOD 患者と比較して、 C_{max} 及び AUC_{0-t} が低い傾向であった。なお、日本人 VOD 患者と外国人 VOD 患者で曝露量の違いが認められた要因を探索するため、年齢、肝機能 (投与前の総ビリルビン値)、腎機能 (投与前の血清クレアチニン値)、対象疾患、用法・用量、性別、体重等の影響を検討したが、曝露量の違いが認められた要因は明確にはならなかった。また、オリゴヌクレオチドの分解は、主としてエキソヌクレアーゼによる加水分解であるとの報告 (Antisense Res Dev 1991; 1: 141-51、Mol Pharmacol 1994; 45: 932-43) があり、ヒト肝細胞を用いたデフィブロチドの代謝に関する検討結果 (「6.2.1.2 本薬の代謝」の項参照) からデフィブロチドは主にエキソヌクレアーゼによる代謝により消失すると推定されることから、デフィブロチドの代謝が遺伝子多型の影響を受ける可能性は低いと考える。以上より、本剤の有効性及び安全性に影響を及ぼすような PK の国内外差は認められていないと考える。

機構は、以下のように考える。FMU-DF-002 試験及び 99-118 試験の結果から、VOD 患者におけるデフィブロチドの曝露量が外国人と比較して日本人で低い傾向が認められたことについて、申請者が説明するように、外国人 VOD 患者での曝露量は、個体間差が大きく、薬物動態解析対象例数が少なかったことに起因した可能性は否定できない。健康成人での曝露量の比較結果及びデフィブロチドの代謝経路等を含めた体内動態特性を踏まえると、現時点でデフィブロチドの PK に明らかな国内外差が生じる懸念は示されていないと判断する。

6.R.2 小児と成人の PK について

申請者は、小児 VOD 患者に本剤を投与した際の PK について、以下のように説明した。FMU-DF-002 試験の結果、並びに DF VOD-2012-03-PKRen 試験、R09-1425 試験及び 99-118 試験のデータを用いた PPK 解析から、小児 VOD 患者では、成人 VOD 患者と比較して曝露量が低くなる傾向が示唆された（「6.2.3.1 日本人 VOD 患者を対象とした第Ⅱ相試験」及び「6.2.5 PPK 解析」の項参照）。一方で、「6.R.1 PK の国内外差について」の項で示したとおり、デフィブロチドは主にエキソヌクレアーゼによる代謝により消失すると推定され、当該活性に年齢による変化があることは報告されていないことから、小児及び成人でデフィブロチドの消失に大きな差が生じる可能性は低いと考える。

以上より、成人 VOD 患者と比べて小児 VOD 患者ではデフィブロチドの曝露量が低くなる可能性があるが、VOD 患者を対象とした国内外の臨床試験のいずれにおいても、成人 VOD 患者と比較して小児 VOD 患者で HSCT 後 100 日目の生存率が高かったこと（「7.R.6 小児における投与について」の項参照）から、小児 VOD 患者においても有効性が示される十分な曝露量が得られると考える。なお、欧米において、小児に対する本剤の推奨用量は、成人と同じである。

機構は、以下のように考える。日本人小児におけるデフィブロチドの PK データは 1 例のみからしか得られていないこと、PPK 解析に用いられた小児データは限られていたことから、小児と成人の PK を比較するには限界があるが、申請者の説明を踏まえても、成人 VOD 患者と比較して小児 VOD 患者で曝露量が低くなる可能性が否定できないと判断する。したがって、小児 VOD 患者に対し成人 VOD 患者と同じ用法・用量を適用することの妥当性については、有効性及び安全性の成績も踏まえて検討する必要がある（「7.R.6 小児における投与について」の項参照）。

6.R.3 重度腎機能障害患者への投与について

申請者は、重度腎機能障害患者への本剤の投与について、以下のように説明した。DF VOD-2012-03-PKRen 試験において、健康成人と比較して重度腎機能障害又は末期腎不全患者では、 C_{max} が約 35～38%、AUC が約 52～60%増加した。99-118 試験の 6.25 mg/kg 群における重度腎機能障害の有無別での有害事象の発現状況は表 20 のとおりであり、有害事象の発現割合が正常腎機能 VOD 患者と比較して重度腎機能障害 VOD 患者で高くなる傾向が認められたが、多くの事象は本剤との因果関係が否定されており、腎機能障害により副作用の発現リスクが高くなる傾向は認められなかった。また、2006-05 試験では、重度腎機能障害 VOD 患者の 1 例で、脳症、低酸素症及び脳ヘルニアの発現が認められたが、いずれの事象も本剤との因果関係は否定された。なお、2005-01 試験及び FMU-DF-002 試験では、重度腎機能障害 VOD 患者は組み入れられなかった。以上より、添付文書において、重度腎機能障害 VOD 患者では、デフィブロチドの血漿中濃度が上昇する旨注意喚起する必要はあるものの、減量等の規定は不要であると判断した。

表 20 99-118 試験の 6.25 mg/kg 群における重度腎機能障害及び正常腎機能 VOD 患者での有害事象の発現状況

	重度腎機能障害 VOD 患者 (19 例)	正常腎機能 VOD 患者 (13 例)
死亡に至った有害事象	68.4 (13)	30.8 (4)
重篤な有害事象	78.9 (15)	53.8 (7)
投与中止に至った有害事象	5.3 (1)	0 (0)

% (例数)

機構は、申請者の説明を踏まえると、重度腎機能障害患者に対する注意喚起の内容は妥当と判断する。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 21 に示す 7 試験が提出された (PK については、「6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略」の項参照)。

表 21 主な臨床試験の概略

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	FMU-DF-001	I	健康成人	20	プラセボ、本剤 3 mg/kg 又は 6.25 mg/kg を 2 時間かけて単回静脈内投与	安全性 PK
	海外	R09-1425	I	健康成人	52	プラセボ、本剤 6.25 mg/kg 又は 15 mg/kg を 2 時間かけて単回静脈内投与、又はモキシフロキサシン 400 mg を単回経口投与	安全性 PK
	海外	DF VOD-2012-03-PKRen	I	血液透析を受けている末期腎不全患者 血液透析を受けていない重度腎障害又は末期腎不全患者 健康成人	18	血液透析を受けている末期腎不全患者：本剤 6.25 mg/kg を 2 時間かけて単回静脈内投与 血液透析を受けていない重度腎障害又は末期腎不全患者、健康成人：本剤 6.25 mg/kg を 6 時間毎に 4 回 2 時間かけて反復静脈内投与	安全性 PK
	国内	FMU-DF-002	II	HSCT 後の VOD 患者	19	1 回 6.25 mg/kg を 6 時間毎に 1 日 4 回 2 時間かけて反復静脈内投与 (投与期間 21 日間以上)	有効性 安全性 PK
	海外	99-118	II	HSCT 後の重症 VOD 患者	150	25 mg/kg 群：1 日目に 1 回 2.5 mg/kg、2 日目以降に 1 回 6.25 mg/kg を、6 時間毎に 1 日 4 回 2 時間かけて反復静脈内投与 (投与期間 14 日間以上) 40 mg/kg 群：1 日目に 1 回 2.5 mg/kg、2 日目以降に 1 回 10 mg/kg を、6 時間毎に 1 日 4 回 2 時間かけて反復静脈内投与 (投与期間 14 日間以上)	有効性 安全性 PK
	海外	2005-01	III	HSCT 後の重症 VOD 患者	134	1 回 6.25 mg/kg を 6 時間毎に 1 日 4 回 2 時間かけて反復静脈内投与 (投与期間 21 日間以上)	有効性 安全性
	海外	2006-05	III	VOD 患者	1206	1 回 6.25 mg/kg を 6 時間毎に 1 日 4 回 2 時間かけて反復静脈内投与 (投与期間 21 日間以上)	有効性 安全性

7.1 第 I 相試験

7.1.1 国内第 I 相試験 (FMU-DF-001 試験、CTD 5.3.3.1-1、実施期間 2013 年 3 月～5 月)

本剤単回投与時の安全性及び PK を検討する目的で、健康成人男性を対象に本剤 3 又は 6.25 mg/kg を単回静脈内投与する単盲検試験が国内の 1 施設で実施された (目標症例数: 20 例)。

被験者は 2 用量群 (本剤 3、6.25 mg/kg) に、各 10 例 (本剤群 8 例、プラセボ群 2 例) が割り付けられ、治験薬は 2 時間かけて静脈内投与された。

治験薬が投与された 20 例全例が安全性解析対象集団とされた。

有害事象は、本剤 3 mg/kg 群で 1/8 例 (ALT 増加・AST 増加) に認められ、いずれの事象も本剤との因果関係は否定されなかった。死亡、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.1.2 海外第 I 相試験 (DF VOD-2012-03-PKRen 試験、CTD 5.3.3.3-1、実施期間 年 月～年 月)

本剤の PK 及び安全性を検討する目的で、健康成人、血液透析を受けていない重度腎障害又は末期腎不全患者 (eGFR < 30 mL/min/1.73 m²)、及び血液透析を受けている末期腎不全患者 (eGFR < 15 mL/min/1.73 m²) に本剤を静脈内投与する非盲検非対照試験が海外 2 施設で実施された (目標症例数: 18 例 (各患者 6 例))

用法・用量は、健康成人及び血液透析を受けていない重度腎障害又は末期腎不全患者に対しては、本剤 6.25 mg/kg を 6 時間毎に 4 回、1 回 2 時間かけて静脈内投与され、血液透析を受けている末期腎不全患者に対しては、本剤 6.25 mg/kg を 2 時間かけて、1 及び 4 日目に単回静脈内投与された。

本剤が投与された 18 例全例が安全性解析対象集団とされた。

有害事象は、血液透析を受けている末期腎不全患者で 1/6 例 (嘔吐) に認められ、本剤との因果関係は否定されなかった。死亡、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.1.3 海外第 I 相試験 (R09-1425 試験、CTD 5.3.4.1-1、実施期間 年 月～月)

本剤の安全性及び PK を検討する目的で、健康成人 52 例を対象に、プラセボ、本剤 6.25 若しくは 15 mg/kg を 2 時間かけて単回静脈内投与、又はモキシフロキサシン 400 mg を単回経口投与する無作為化二重盲検プラセボ対照、4 群 4 期クロスオーバー試験が海外 1 施設で実施された (休薬期間: 3 日以上)。

治験薬が投与された 52 例全例が安全性解析対象集団とされた。

有害事象は、本剤 6.25 mg/kg 投与時 7/52 例、本剤 15 mg/kg 投与時 1/52 例、プラセボ投与時 5/52 例、モキシフロキサシン投与時 6/52 例に認められ、このうち、本剤 6.25 mg/kg 投与時の頭痛 1 例、15 mg/kg 投与時の嘔吐及び頭痛各 1 例は本剤との因果関係は否定されなかった。死亡、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.2 第Ⅱ相試験

7.2.1 海外第Ⅱ相試験（99-118 試験、CTD 5.3.5.2-2、実施期間 2000 年 4 月～ 年 月）

HSCT 後の重症 VOD 患者に対する本剤の有効性、安全性及び PK を検討する目的で、非盲検非対照試験が海外 9 施設で実施された（目標症例数：約 140 例）。

用法・用量は、投与 1 日目に本剤 2.5 mg/kg を 1 日 4 回（1 日 10 mg/kg）、投与 2 日目以降に本剤 6.25 mg/kg 又は 10 mg/kg を 1 日 4 回（1 日 25 mg/kg 又は 40 mg/kg）、6 時間毎に 2 時間かけて静脈内投与することとされた。投与期間は 14 日間以上とされ、CR²⁾ が確認されるまで継続することとされた。また、VOD 症状の進行、許容できない有害事象（治験薬と関連のある再発性の Grade³⁾ 3 又は 4 の有害事象）、治療を妨げる合併症のいずれかが発現した場合、投与中止することとされた。

主な選択基準は、表 22 の VOD の診断基準に適合し、かつ表 23 に示す重症の定義に該当する患者とされた。

表22 VODの診断基準

HSCT 後 35 日以内に、黄疸（ビリルビン 2 mg/dL 以上）に加え、以下のうち 2 つ以上に該当する。なお、肝機能障害を合併している患者では、肝生検による VOD 診断又は肝臓静脈圧較差 10 mmHg 以上を満たす ⁴⁾ 。
<ul style="list-style-type: none">肝腫大腹水ベースライン（移植入院時）から 5%を超える体重増加右上腹部痛

表23 重症の定義

1. HSCT 後 16 日以内に発症し、①ブスルファン・シクロホスファミド投与、②シクロホスファミド・全身放射線照射、③大量シクロホスファミド・2-クロロエチルニトロソウレア・エトポシドのいずれかによる移植前処置が実施されている。
又は
2. 以下のうち1つ以上を満たす多臓器不全を合併する。
<ul style="list-style-type: none">腎機能障害（血清クレアチニン値が移植入院時の値の2倍以上若しくは移植前処置時の最低値の2倍以上、クレアチニンクリアランス若しくはeGFRが移植入院時の50%以下、又は透析依存）肺機能障害（酸素飽和度が室内気で90%以下、又は陽圧人工呼吸器依存）中枢神経系機能障害（錯乱状態、嗜眠又は譫妄）

重度で制御不能な急性出血のある患者、ヘパリン及び抗凝固薬を使用している患者、並びに t-PA での治療歴のある患者は除外され、試験期間を通して、ワルファリン、ヘパリン、NSAIDs、t-PA 等の出血リスクを増強させる薬剤（通常の CV カテーテル管理、CV ライン閉塞に対する溶解、間欠的透析、又は持続的静脈血液濾過の限外濾過に使用される場合を除く）の投与は禁止された。また、血行動態不安定な患者は除外された。

無作為化された 150 例のうち、治験薬が 1 回以上投与された 149 例（6.25 mg/kg 群 75 例、10 mg/kg 群 74 例）が As treated population とされ、安全性解析対象集団⁵⁾及び有効性の主要な解析対象集団とされた。

²⁾ 本剤投与開始後のビリルビン値が 2 mg/dL 未満を満たすこととされた。また、多臓器不全を合併する重症 VOD 患者においては、それぞれ臨床症状の回復（血清クレアチニン値がベースライン値の 2 倍未満又は透析からの離脱、酸素吸入の消失、脳症の消失）も必要とされた。

³⁾ Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) ver2.0 に従い評価された。

⁴⁾ Baltimore 基準を参考に VOD が診断された。

⁵⁾ 10 mg/kg 群の 1 例は、6.25 mg/kg 群に割り付けられたが、本剤 10 mg/kg が投与されたため、10 mg/kg 群に含められた。

投与期間の中央値（最小値、最大値）は、6.25 mg/kg 群で 19.5（3、93）日間、10 mg/kg 群で 21.0（2、70）日間であった。

有効性について、主要評価項目とされた CR 率 [95%CI] は、6.25 mg/kg 群で 46.7 [35.1, 58.6] % (35/75 例)、10 mg/kg 群で 40.5 [29.3, 52.6] % (30/74 例) であった。副次評価項目とされた HSCT 後 100 日目の生存率 [95%CI] は、6.25 mg/kg 群で 44.0 [32.8, 55.2] % (33/75 例)、10 mg/kg 群で 37.8 [26.8, 48.9] % (28/74 例) であった。

安全性について、有害事象⁶⁾の発現割合は 6.25 mg/kg 群で 94.6% (70/74 例)、10 mg/kg 群で 97.3% (73/75 例) であり、いずれかの群で 10%以上に発現した有害事象は表 24 のとおりであった。

表 24 いずれかの群で 10%以上に発現した有害事象（安全性解析対象集団）

MedDRA PT	6.25 mg/kg 群 (74 例)	10 mg/kg 群 (75 例)
低血圧	33.8 (25)	40.0 (30)
腎不全	32.4 (24)	40.0 (30)
静脈閉塞性肝疾患	29.7 (22)	34.7 (27)
多臓器不全	31.1 (23)	28.0 (21)
低酸素症	20.3 (15)	33.3 (25)
下痢	25.7 (19)	20.0 (15)
剥脱性発疹	17.6 (13)	26.7 (20)
高血圧	23.0 (17)	12.0 (9)
胃腸出血	9.5 (7)	24.0 (18)
悪心	20.3 (15)	10.7 (8)
鼻出血	14.9 (11)	12.0 (9)
嘔吐	14.9 (11)	10.7 (8)
血小板減少症	9.5 (7)	16.0 (12)
肺浸潤	13.5 (10)	12.0 (9)
移植片対宿主病	12.2 (9)	13.3 (10)
腹痛	9.5 (7)	14.7 (11)
胸水	9.5 (7)	14.7 (11)
出血	6.8 (5)	14.7 (11)
呼吸不全	10.8 (8)	10.7 (8)
洞性頻脈	12.2 (9)	8.0 (6)
発熱性好中球減少症	8.1 (6)	10.7 (8)
呼吸困難	5.4 (4)	13.3 (10)
錯乱状態	12.2 (9)	5.3 (4)

% (例数)

死亡に至った有害事象は、6.25 mg/kg 群で 55.4% (41/74 例)、10 mg/kg 群で 60.0% (45/75 例) に認められたが、いずれも本剤との因果関係は否定された。主に認められた事象は、多臓器不全 (6.25 mg/kg 群 31.1%、10 mg/kg 群 28.0%、以下同様)、静脈閉塞性肝疾患 (29.7%、36.0%)、移植片対宿主症 (5.4%、8.0%)、敗血症 (1.4%、9.3%)、肺炎 (4.1%、5.3%)、呼吸不全 (5.4%、2.7%) であった。

重篤な有害事象は、6.25 mg/kg 群で 67.6% (50/74 例)、10 mg/kg 群で 70.7% (53/75 例) に認められ、このうち、6.25 mg/kg 群の 7 例 (肺胞出血 3 例、中枢神経系出血、胃腸出血/中枢神経系出血、低血圧、及び胃腸出血各 1 例)、10 mg/kg 群の 14 例 (低血圧/胃腸出血及び胃腸出血各 2 例、並びに血小板減少

⁶⁾ 投与開始から最終投与後 30 日目までの有害事象が収集された。

症/上部消化管出血、出血、鼻出血、肺胞出血、鼻出血/吐血、低血圧、肺出血、血小板減少症/肺出血、肺胞出血/肺出血及び剥脱性発疹各 1 例) は本剤との因果関係が否定されなかった。

本剤の投与中止に至った副作用⁷⁾は、6.25 mg/kg 群で 2.7% (2/74 例：肺胞出血及び低血圧各 1 例)、10 mg/kg 群で 5.3% (4/75 例：低血圧、胃腸出血、血小板減少症/肺出血及び腹痛/激越/不安各 1 例) に認められた。

7.2.2 国内第Ⅱ相試験 (FMU-DF-002 試験、CTD 5.3.5.2-1、実施期間 2014 年 月～ 年 月)

HSCT 後の VOD 患者に対する本剤の有効性、安全性及び PK を検討する目的で、非盲検非対照試験が国内 9 施設で実施された (目標症例数：20 例)。

用法・用量は、本剤 6.25 mg/kg を 1 日 4 回 (1 日 25 mg/kg)、6 時間毎に 2 時間かけて静脈内投与することとされた。投与期間は、少なくとも 21 日間、又は CR⁸⁾ までとされ、最長でも HSCT 後 100 日目までとされた。

主な選択基準は、表 25 の VOD の診断基準に適合する患者とされた。

表 25 VOD の診断基準

HSCT 後 35 日以内に、黄疸 (ビリルビン 2 mg/dL 以上) に加え、以下のうち 2 つ以上に該当する ⁴⁾ 。 <ul style="list-style-type: none">肝腫大^{a)}腹水^{a)}原因の説明できないベースラインから 5% を超える体重増加^{b)}
a)：治験責任 (分担) 医師は臨床症状や超音波検査にて評価し、ベースライン検査として腹部 CT を実施した。
b)：ベースラインの体重は移植前処置開始 14 日前から 2 日前までの最も前処置に近い日の値とした。

制御不能な急性出血がある患者、及び出血リスクを増強する薬剤を使用している (アスピリンは本剤投与開始 7 日前、ヘパリン、トロンボモジュリン、アンチトロンビンⅢ等の抗凝固薬、血栓溶解剤、血小板凝集抑制作用を有する薬剤は本剤投与開始 12 時間前までに中止できない) 患者は除外され、試験期間を通して、ヘパリン、トロンボモジュリン、アスピリン、アンチトロンビンⅢ等の抗凝固薬、血栓溶解剤、血小板凝集抑制作用を有する薬剤 (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) の投与は禁止された。また、複数の昇圧剤を必要とするような血行動態不安定、又は平均動脈圧の維持不能な患者は除外された。

治験薬が投与された 19 例全例が安全性解析対象集団及び FAS とされ、FAS が有効性の主要な解析対象集団とされた。投与期間の中央値 (最小値、最大値) は、36 (3、85) 日間であった。

有効性について、主要評価項目とされた HSCT 後 100 日目の生存率 [95%CI] は、47.4 [24.4, 67.3] % (9/19 例) であり、生存率の点推定値は事前に規定された閾値 (30%) を上回った。副次評価項目とさ

⁷⁾ 投与中止に至った有害事象は集計されておらず、「許容できない有害事象」で中止した患者で発現した有害事象のうち、事後的に本剤との因果関係が疑われる事象のみ集計された。

⁸⁾ 本剤投与開始後の総ビリルビン値が 2 mg/dL 未満であり、かつ多臓器不全を合併する重症 VOD 患者ではそれぞれ腎機能障害の回復 (①HSCT 後 100 日目までに血清クレアチニンが移植前処置 14 日前から 2 日前までの最低値の 1.5 倍未満又は年齢調整した基準値上限未満、②HSCT 後 100 日目までにクレアチニンクリアランス若しくは eGFR が移植前処置 14 日前から 2 日前までの最高値の 80% を超える、又は③透析を必要としていた患者の透析離脱) 及び呼吸障害の回復 (①ルームエアーにおいて 1 時間以上の間隔で 2 回測定したときの酸素飽和度がいずれも 90% を超える、②酸素を必要としない、又は③人工呼吸器管理の患者の人工呼吸器離脱) を満たす場合と定義されたが、最終的には治験責任 (分担) 医師による評価が優先された。

れた重症⁹⁾ VOD 患者（13 例）での HSCT 後 100 日目の生存率 [95%CI] は、38.5 [14.1, 62.8] %（5/13 例）であり、HSCT 後 100 日目までの CR 率 [95%CI] は、VOD 患者で 26.3 [9.1, 51.2] %（5/19 例）、重症 VOD 患者で 15.4 [1.9, 45.4] %（2/13 例）であった。

安全性について、有害事象¹⁰⁾の発現割合は 100%（19/19 例）であり、15%以上に発現した有害事象は表 26 のとおりであった。

表 26 15%以上に発現した有害事象（安全性解析対象集団）

MedDRA PT	全体 (19 例)
高血圧	42.1 (8)
肺出血	26.3 (5)
血尿	26.3 (5)
低カリウム血症	26.3 (5)
鼻出血	21.1 (4)
呼吸不全	21.1 (4)
便秘	21.1 (4)
白血球数減少	21.1 (4)
皮膚剥脱	21.1 (4)
悪心	15.8 (3)
多臓器機能不全症候群	15.8 (3)
好中球数減少	15.8 (3)
急性腎障害	15.8 (3)
低血圧	15.8 (3)

% (例数)

死亡に至った有害事象は 57.9%（11/19 例）に認められ、内訳は多臓器機能不全症候群 2 例、並びに肝静脈閉塞、呼吸不全/肺感染/敗血症/急性腎障害、急性腎障害/呼吸不全/肺出血、肺うっ血/多臓器機能不全症候群、静脈閉塞性肝疾患、呼吸不全、急性呼吸不全、血胸及び血栓性微小血管症が各 1 例であった。このうち、呼吸不全/肺出血、呼吸不全及び血胸各 1 例は、本剤との因果関係が否定されなかった。

死亡以外の重篤な有害事象は 31.6%（6/19 例）に認められ、内訳は、肺出血が 2 例、並びに肺出血/呼吸不全、処置後出血/急性腎障害/血胸、意識レベルの低下及び胃腸障害が各 1 例であった。このうち、肺出血 2 例、並びに肺出血/呼吸不全及び処置後出血各 1 例は、本剤との因果関係が否定されなかった。

本剤の投与中止に至った有害事象は 31.6%（6/19 例）に認められ、内訳は肺出血/呼吸不全、肺うっ血、肺出血/多臓器機能不全症候群、肺出血、血胸/縦隔出血/低血圧及び血栓性微小血管症が各 1 例であった。このうち、肺出血 2 例、肺出血/呼吸不全、血胸/縦隔出血各 1 例は、本剤との因果関係が否定されなかった。

⁹⁾ 腎不全（①血清クレアチニンが移植前処置 14 日前から 2 日前における最低値の 3 倍以上、②クレアチニンクリアランス又は eGFR が移植前処置 14 日前から 2 日前における最高値の 40%以下、又は③透析を必要とする）、又は呼吸不全（①ルームエアーにおいて 1 時間以上の間隔で 2 回測定したときの酸素飽和度がいずれも 90%以下、又は②酸素投与・人工呼吸器を必要とする（肺炎等の感染に起因する場合を除く））のいずれかに該当する患者とされた。

¹⁰⁾ 投与開始日から投与終了日（死亡に至った有害事象は最終投与後 30 日目まで）までの有害事象が収集された。

7.3 第Ⅲ相試験

7.3.1 海外第Ⅲ相試験（2005-01 試験、CTD 5.3.5.1-1、実施期間 2006 年 7 月～ 年 月）

HSCT 後の重症 VOD 患者に対する本剤の有効性及び安全性を検討する目的で、非盲検ヒストリカルコントロール対照試験が海外 35 施設で実施された（目標症例数：160 例（各群 80 例）以上）。

用法・用量は、本剤 6.25 mg/kg を 1 日 4 回（1 日 25 mg/kg）、6 時間毎に 2 時間かけて静脈内投与することとされた。投与期間は、21 日間以上とされ、退院するまで継続された。

主な選択基準は、表 27 の VOD 診断基準に適合し、かつ表 28 に示す重症の定義に該当する患者とされた。

表27 VODの診断基準

HSCT 後 21 日以内に、黄疸（ビリルビン 2 mg/dL 以上）に加え、以下のうち 2 つ以上に該当する（Baltimore 基準）。 <ul style="list-style-type: none">• 腹水• 移植前処置 1 日目から 5% を超える体重増加• 肝腫大（肝腫大合併患者では、移植病室入室時と比較して肝臓サイズの増加が検診又は画像検査により確認されている）

表28 重症の定義

HSCT 後 28 日以内に、以下の 1 又は 2 に該当する。 <ol style="list-style-type: none">1. 腎機能障害（以下のいずれかに該当）<ul style="list-style-type: none">• 血清クレアチニン：移植前処置期間における最低値又は移植病室入室時の値の 3 倍超• クレアチニンクリアランス又は eGFR：移植病室入室時の値の 40% 未満• 透析を必要とする2. 肺機能障害：1 時間以上の間隔で連続 2 回測定したときの酸素飽和度がいずれも 90% 未満（2 回目の酸素飽和度の測定値が得られなかった場合、1 回目の測定値が 90% 未満、又は酸素吸入・人工呼吸器依存であれば、該当するとされた）

主な除外基準は、臨床的に問題となる制御不能な急性出血がある患者、及び複数の昇圧剤を必要とするような血行動態が不安定な患者又は単一の昇圧剤では平均動脈圧の維持が困難な患者とされた。また、本剤群では、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患者（定期的な CV ラインの管理、CV ラインの閉塞に対する溶解、間欠的透析、又は持続的静脈血液濾過の限外濾過に使用される場合を除く）は除外され、試験期間を通して、出血リスクを増強する薬剤（ワルファリン、NSAIDs、ヘパリン、アンチトロンビンⅢ、t-PA、他の抗凝固薬等）の投与は禁止された。

ヒストリカルコントロール群は、試験実施施設で 1995 年 1 月～2007 年 11 月に HSCT が実施された 6867 例より、カルテスクリーニング及び Medical Review Committee（MRC）のレビューにより選択基準及び除外基準に従い患者が選択された。なお、ヒストリカルコントロール群にも本剤群と同様の選択基準及び除外基準が適用されたが、ヒストリカルコントロール群では、ヘパリン又は他の抗凝固薬を使用している患者も組入れ可能とされた。

本剤が投与された 102 例、及びヒストリカルコントロールの基準に合致した 32 例全例が ITT 集団とされ、安全性解析対象集団及び有効性の主要な解析対象集団とされた。本剤群における本剤の投与期間の中央値（最小値、最大値）は、22.0（1、60）日間であった。

有効性について、主要評価項目¹¹⁾とされた HSCT 後 100 日目の生存率 [95.1%CI¹²⁾] は、表 29 のとおりであり、本剤群とヒストリカルコントロール群の間に有意差が認められた。また、副次評価項目とされた HSCT 後 180 日目の生存率及び全生存率¹³⁾は表 29 のとおりであった。なお、副次評価項目とされた HSCT 後 100 日目までの CR¹⁴⁾率 [95.1%CI] は、本剤群で 25.5 [17.0, 34.0] %、ヒストリカルコントロール群で 12.5 [1.0, 24.0] %であった。

表 29 生存率の結果 (ITT 集団)

	本剤群 (102 例)	ヒストリカルコントロール群 (32 例)
HSCT後100日目の生存率		
生存数 (%)	39 (38.2)	8 (25.0)
群間差 (%) [95.1%CI] ^{a), b)}	23.0 [5.2, 40.8]	
P 値 ^{b)}	0.0109	
HSCT後180日目の生存率		
生存数 (%)	33 (32.4)	8 (25.0)
全生存率		
生存数 (%)	22 (21.6)	7 (21.9)

a) : 本剤群又はヒストリカルコントロール群のそれぞれの患者に対して予後因子 (人工呼吸器又は透析依存の有無、年齢 (16歳以下/超)、移植の種類 (同種/自家)、幹細胞移植歴の有無) を傾向スコアで層別し、重み付けした推定値

b) : Koch法 (Statistical Methodology in the Pharmaceutical Sciences. MerceI Dekker, Inc; 1990. 414-21) を用いて推定された

安全性について、有害事象¹⁵⁾の発現割合は本剤群で 97.1% (99/102 例)、ヒストリカルコントロール群で 100% (32/32 例) であり、本剤群で 10%以上に発現した有害事象は表 30 のとおりであった。

¹¹⁾ 2005-01 試験開始時の主要評価項目は「HSCT 実施後 100 日目の生存率」だったが、2005-01 試験開始後に得られた 99-118 試験の結果から、重症 VOD 患者では CR 率と生存率が相関することが示唆されたことを踏まえ、FDA との協議を経て、■■■年■月に主要評価項目は「HSCT 実施後 100 日目までの CR 率」へ変更された。米国での承認申請後 2011 年 8 月に FDA からのデータ再解析の指示に対応するため承認申請は一度取り下げられ、その後、主要評価項目は「HSCT 実施後 100 日目の生存率」に再変更された。

¹²⁾ 中間解析が実施されたため、最終解析の信頼限界は 95.1%とされた。

¹³⁾ 観察期間は 180 日間とされていたが、Institutional Review Boards によって許可されれば、180 日を超えるデータを収集することが許容され、全生存率は当該データが用いられた。

¹⁴⁾ 総ビリルビン値が 2 mg/dL 未満であり、かつ多臓器不全の症状が全て消失した場合 (腎機能障害については、①血清クレアチニンがベースライン値の 1.5 倍未満又は年齢調整した基準値上限未満、②クレアチニンクリアランス又は eGFR が入院時の値の 80%を超える、及び③透析離脱、肺機能障害については、①ルームエアーにおいて酸素飽和度がいずれも 90%を超える (1 時間以上あけて 2 回連続)、②酸素を必要としない、及び③人工呼吸器離脱) と定義された。

¹⁵⁾ 本剤群では、投与開始日から①投与中止日、②最終投与後 30 日目、③退院日、又は④HSCT 実施後 100 日目のいずれか早い時点まで、ヒストリカルコントロール群では、HSCT 実施日から①退院後 30 日目又は②HSCT 実施後 100 日目のいずれか早い時点までの有害事象が収集された。なお、ヒストリカルコントロール群では、重症度及び重篤度に関する情報は収集していない。

表 30 本剤群で 10%以上に発現した有害事象（安全性解析対象集団）

MedDRA PT	本剤群 (102 例)	ヒストリカルコントロール群 (32 例)
低血圧	39.2 (40)	50.0 (16)
下痢	23.5 (24)	37.5 (12)
嘔吐	19.6 (20)	25.0 (8)
多臓器不全	14.7 (15)	9.4 (3)
発熱	13.7 (14)	28.1 (9)
鼻出血	12.7 (13)	15.6 (5)
悪心	12.7 (13)	31.3 (10)
末梢性浮腫	12.7 (13)	12.5 (4)
肺胞出血	11.8 (12)	15.6 (5)
呼吸不全	11.8 (12)	12.5 (4)
激越	10.8 (11)	28.1 (9)

% (例数)

死亡に至った有害事象は、本剤群で 63.7% (65/102 例)、ヒストリカルコントロール群で 68.8% (22/32 例) に認められた。本剤群の 10 例（肺胞出血 5 例、脳出血 2 例、並びにくも膜下出血、胃腸出血及び出血各 1 例）については、本剤との因果関係が否定されなかった。

重篤な有害事象は、本剤群で 78.4% (80/102 例) に認められ、死亡に至った有害事象を除く重篤な有害事象のうち、14 例（カテーテル留置部位出血及び肺出血各 2 例、並びに肺胞出血、メレナ、低血圧、血胸、凝血異常、胃腸出血/処置後出血、鼻出血、血便排泄/凝血異常、穿刺部位出血及び胸部出血各 1 例）は本剤との因果関係が否定されなかった。

本剤の投与中止に至った有害事象は、本剤群の 34.3% (35/102 例) に認められ、このうち、18 例（肺胞出血、カテーテル留置部位出血、脳出血及び肺出血各 2 例、並びにカテーテル留置部位出血/肺胞出血、血便排泄/凝血異常、低血圧、胃腸出血、上部消化管出血、処置後出血、頭痛、鼻出血、胸部出血及び出血各 1 例）は本剤との因果関係が否定されなかった。

7.3.2 海外第Ⅲ相試験（2006-05 試験、CTD 5.3.5.2-3、実施期間 2007 年 12 月～2016 年 月）

HSCT 又は化学療法後の VOD 患者に対する本剤の有効性及び安全性を検討する目的で、非盲検非対照試験が海外 101 施設で実施された（目標症例数：約 1000 例）。

用法・用量は、本剤 6.25 mg/kg を 1 日 4 回（1 日 25 mg/kg）、6 時間毎に 2 時間かけて静脈内投与することとされた。投与期間は、21 日間以上とされ、治験薬に対する忍容性がある場合には、VOD 症状が回復するまで投与継続することとされた。

主な選択基準は、表 31 の VOD 診断基準の定義に適合する患者とされた。

表31 VODの診断基準

<p>下記①～③のいずれかに該当する。</p> <p>①黄疸（ビリルビン 2 mg/dL 以上）に加え、以下のうち 2 つ以上に該当する⁴⁾。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 腹水（放射線検査又は身体検査） • 移植前処置 1 日目から 5%を超える体重増加 • 肝腫大 <p>②以下のうち、2 つ以上に該当する¹⁶⁾。</p> <ul style="list-style-type: none"> • ビリルビン 2 mg/dL 以上 • 腹水（放射線検査又は身体検査）又は移植前処置 1 日目から 5%を超える体重増加 • 肝腫大 <p>③肝生検で VOD が確認されている。</p>

除外基準や併用禁止薬は、2005-01 試験の本剤群と同じ規定とされた。

治験薬が投与された 1154 例が安全性解析対象集団とされ、多臓器不全を伴う重症¹⁷⁾ VOD を発症した 571 例が ITT 集団、多臓器不全の有無を問わない VOD を発症した 1137 例が VOD 集団とされた。安全性解析対象集団における投与期間の中央値（最小値、最大値）は、21.0（1、110）日間であった。

有効性について、主要評価項目である HSCT 後又は化学療法後 100 日目の生存率及びその他の評価項目とされた HSCT 後 100 日目までの CR¹⁸⁾率 [95%CI] は、表 32 のとおりであった。

表 32 HSCT 後又は化学療法後 100 日目の生存率及び CR 率の結果（ITT 集団、VOD 集団）

	ITT 集団			VOD 集団		
	HSCT 又は 化学療法後 (571 例)	HSCT 後 (512 例)	化学療法後 (59 例)	HSCT 又は 化学療法後 (1137 例)	HSCT 後 (1000 例)	化学療法後 (137 例)
生存率 [95%CI]	49.9 [45.8, 54.0]	48.2 [43.9, 52.6]	64.4 [52.2, 76.6]	57.8 [54.9, 60.7]	56.0 [52.9, 59.1]	70.8 [63.2, 78.4]
CR 率 [95%CI]	41.5 [37.5, 45.5]	39.3 [35.0, 43.5]	61.0 [48.6, 73.5]	52.5 [49.6, 55.4]	50.6 [47.5, 53.7]	66.4 [58.5, 74.3]

安全性について、有害事象¹⁹⁾の発現割合は 70.2%（810/1154 例）であり、5%以上に発現した有害事象は表 33 のとおりであった。

¹⁶⁾ 修正 Seattle 基準を参考に VOD が診断された。

¹⁷⁾ 腎機能障害（①血清クレアチニンが移植入院時の値の 3 倍以上、②クレアチニンクリアランス又は eGFR が移植入院時の値の 40%以下、又は③透析を必要とする）、又は肺機能障害（①ルームエアにおいて酸素飽和度が 90%以下、又は②酸素投与・人工呼吸器を必要とする）のいずれかに該当する患者とされた。

¹⁸⁾ 総ビリルビン値が 2 mg/dL 未満（組入れ時にビリルビン 2 mg/dL 以上に該当しなかった場合は、その他の症状（肝腫大、腹水、体重増加）の回復と定義された。組入れ時又は投与中に多臓器不全と判断された場合は、腎機能不全の回復（①血清クレアチニンがベースライン値の 1.5 倍未満又は年齢調整した基準値上限未満、②クレアチニンクリアランス又は eGFR がベースライン値の 80%を超える、及び③透析離脱）、及び肺機能障害の回復（①酸素飽和度がいずれも 90%を超える（1 時間以上あけて 2 回連続）、及び②酸素を必要としない/人工呼吸器離脱）と定義された。

¹⁹⁾ 投与開始日から最終投与後 30 日目までの有害事象が収集された。

表 33 5%以上に発現した有害事象（安全性解析対象集団）

MedDRA PT	全体 (1154 例)
多臓器不全	12.2 (141)
低血圧	11.4 (132)
呼吸不全	8.3 (96)
静脈閉塞性肝疾患	7.8 (90)
下痢	6.8 (78)
肺出血	6.3 (73)
腎不全	5.8 (67)
発熱	5.8 (67)
嘔吐	5.5 (64)

% (例数)

死亡に至った有害事象は 34.2% (395/1154 例) に認められた。このうち、31 例は本剤との因果関係が否定されず、2 例以上に発現した事象の内訳は、肺出血 11 例、多臓器不全 4 例、頭蓋内出血、呼吸不全が各 3 例、肺胞出血、低血圧、出血が各 2 例であった。

重篤な有害事象は 51.8% (598/1154 例) に認められた。このうち、133 例は本剤との因果関係が否定されず、死亡例を除き 5 例以上に発現した事象の内訳は、肺出血 31 例、胃腸出血 23 例、肺胞出血、低血圧各 5 例であった。

本剤の投与中止に至った有害事象は 28.4% (328/1154 例) に認められた。このうち、138 例は本剤との因果関係が否定されず、5 例以上に発現した事象の内訳は、肺出血 42 例、胃腸出血 22 例、鼻出血 7 例、肺胞出血、下部消化管出血各 6 例、頭蓋内出血、低血圧各 5 例であった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 臨床的位置付けについて

申請者は、本剤の臨床的位置付けについて、以下のように説明した。VOD は、多くの場合、HSCT 前の骨髄破壊的処置（大量化学療法や全身放射線照射）等により肝類洞内皮細胞が傷害されて、炎症、線溶系低下、凝固系亢進が生じた結果、血流停滞と類洞閉塞を生じる疾患である。HSCT 後 3 週間以内の比較的早期に生じることが多く、臨床症状として有痛性の肝腫大、黄疸、腹水貯留、体重増加が出現する。VOD のうち、腎不全、呼吸不全、脳症等の多臓器不全を伴う患者が重症 VOD 患者と判断され、重症化した VOD では、HSCT 後 100 日目の死亡率が 80%以上との報告もある (Biol Blood Marrow Transplant 2010; 16: 157-68)。

現在、本邦において VOD の効能・効果を有する薬剤はない。国内ガイドラインでは、VOD 患者に対する確立した治療法はなく、水分バランスの管理や血行動態の維持等の支持療法が実施され、急峻にビリルビン値上昇や体重増加を認める症例、及び多臓器不全を伴う症例では、予後不良のため何らかの治療介入をすべきである旨記載されている。また、薬物治療としては、rTM 及びメチルプレドニゾロン、並びにヘパリン及び t-PA 等が適応外使用されているが、効果が限定的又は安全性上の懸念（重篤な出血、感染症等）がある旨も記載されている。

一方、欧米では、本剤が VOD 治療薬として承認されている唯一の薬剤である。また、海外の関連ガイドラインでは、以下のように記載されており、本剤は、海外のガイドラインで第一選択薬とされている薬剤であると考えられる。

- BCSH/BSBMT の VOD ガイドライン (Br J Haematol 2013; 163: 444-57) : VOD 患者全般に本剤投与が推奨される。
- EBMT ハンドブック (The EBMT Handbook 6th Edition 2012; 177-95) : 対症療法を確立させた後、重症例に本剤を投与することが推奨される。
- 米国 PALISI/PBMTC による小児 VOD 患者の診療ガイドライン (Biol Blood Marrow Transplant 2017; 23: 1817-25) : 重症 VOD や症状進行の認められる中等症 VOD には本剤による早期治療を開始し、軽症 VOD には異常所見が認められた場合に本剤投与を開始する。

重症 VOD 患者を対象とした 2005-01 試験では、ヒストリカルコントロール群と比較して本剤群で HSCT 後 100 日目の生存率及び CR 率が有意に高かった。また、非重症 VOD 患者及び重症 VOD 患者を対象とした FMU-DF-002 試験では、HSCT 後 100 日目の生存率について事前に規定した有効性の閾値を上回ったこと等から、本剤の有効性が示されたと判断している。VOD 患者は、出血リスクが高い患者背景を有し、本剤投与時には患者の状態を観察し致死的な出血に対する注意が必要であるが、本剤の有効性及び安全性の成績から、VOD 患者に本剤を投与することで得られるベネフィットはリスクを上回ると考え、本剤は VOD に対する治療に有益と判断した。

機構は、以下のように考える。国内外の臨床試験成績からは、本剤は VOD 患者に対して有効であることが期待でき、出血リスクは高まるものの、疾患の重篤性及び認められた有効性を考慮すると本剤の安全性は許容可能と判断する（「7.R.2 有効性について」及び「7.R.5 安全性について」の項参照）。現時点で本邦には VOD 治療を効能・効果として承認されている薬剤が存在しないことも踏まえると、本剤を VOD の治療に対する新たな治療選択肢として臨床現場に提供する意義はある。ただし、出血性の有害事象の発現割合は高かったこと、EBMT ハンドブック上では、軽症例は必ずしも積極的な VOD に関する治療の適応とはされていないことから、本剤の投与は重症 VOD 及び重症化するおそれのある VOD 患者に限るべきであり、本剤の対象患者は慎重に判断する必要がある。また、本剤の作用機序、VOD の病態、海外の関連ガイドラインの記載等を考慮すると、VOD と診断され、積極的な治療が必要な状況と判断された症例であれば、VOD の原因となった処置によらず本剤の適応を考慮することが妥当と考えられる。以上より、本剤の臨床的位置付けとしては、HSCT の実施の有無にかかわらず、VOD 患者のうち、重症例又は重症化するおそれのある症例に投与することが適切と判断するが、詳細については、「7.R.3 効能・効果及び本剤の投与対象について」の項で引き続き検討する。

7.R.2 有効性について

機構は、以下の項における検討のとおり、2005-01 試験、FMU-DF-002 試験等の成績を総合的に考慮すると、日本人 VOD 患者における本剤の有効性は示されているものと判断する。

7.R.2.1 国内外の臨床試験デザインについて

申請者は、海外で実施された 2005-01 試験、及び国内で実施された FMU-DF-002 試験の試験デザインについて、以下のように説明した。2005-01 試験の計画立案時、重症 VOD は承認された治療法がなく致死率が高かったこと、本剤は米国の医療機関で約 10 年間未承認の状況下で使用されていたこと等から、無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施することは倫理的に困難と判断し、2005-01 試験はヒストリ

カルコントロールを対照群とした非盲検試験として実施することとした。ヒストリカルコントロール群は治験参加施設の過去の診療記録をスクリーニングすることによって抽出し、2005-01 試験では傾向スコアを用いた解析で予後因子を調整した上で、主要評価項目について、ヒストリカルコントロール群に対する本剤群の優越性を検討することとした。

FMU-DF-002 試験の計画立案時にも、同時対照群を設定することを検討したが、VOD は発症例数が少ない上、発症が予測できず、また、VOD が好発する移植後 30 日以内は造血抑制状態で無菌管理中であるため、発症後の治験実施施設への転院による症例集積も困難であることが予想されたことから、小規模の HSCT 施設が多数存在する国内においては、本剤群と比較可能な規模の同時対照群に足る被験者数を確保することが難しいと考えた。そこで、既に得られていた 2005-01 試験をはじめとした海外試験成績の利用可能性を検討した上で、実施可能な規模の非盲検非対照試験を実施することとした。なお、FMU-DF-002 試験の計画時、本邦での HSCT 後 VOD 患者は Seattle 基準を満たす VOD 患者で年間約 350 例、Baltimore 基準を満たす VOD 患者で約 130 例、1 施設あたりの年間 VOD 発症数は Seattle 基準を満たすもので平均 1.1 例程度と推定されたことから、実施可能性を考慮し、被験者の集積見込み数を 20 例とした。加えて、FMU-DF-002 試験の結果が得られた後の追加検討として、FMU-DF-002 試験の結果と本邦の医療実態下（本剤非投与時）での VOD 患者の予後を比較することを目的とし、日本造血細胞移植学会による国内移植転帰登録データベースに 1999～2010 年の間に登録された同種 HSCT 施行患者 4171 例（117 施設）の中から VOD 発症患者を抽出し、アンケート調査を実施して VOD 診断基準（Seattle 基準）に該当する 462 例（うち Baltimore 基準に該当するのは 107 例）を選別し、それらの患者の HSCT 後 100 日目の生存率等を求めた（以下、「国内調査」と記載する）。

機構は、以下のように考える。VOD の医療実態、及び疾患の重篤性や倫理面を考慮すると、国内外の臨床試験において同時対照を設定することが非常に困難であったことは理解でき、2005-01 試験をヒストリカルコントロール対照の非盲検試験として実施し、FMU-DF-002 試験を非盲検非対照試験として実施したことはやむを得ない。また、無作為化された群間の比較ではない 2005-01 試験の成績を評価する際には、本剤群とヒストリカルコントロール群の両群間の比較可能性について慎重に検討する必要がある（「7.R.2.3 海外臨床試験における有効性について」の項参照）。申請者は、本邦での試験の実施可能性を踏まえて少数例を対象とした国内臨床試験を実施した上で、海外臨床試験の情報を利用する開発方針を採っているが、本申請における海外臨床試験の成績の利用可能性については、「7.R.2.2 海外臨床試験の利用可能性について」の項で検討する。

7.R.2.2 海外臨床試験の利用可能性について

申請者は、日本人 VOD 患者における本剤の有効性の説明に、海外臨床試験の成績を利用可能と考えた根拠について、以下のように説明した。デフィプロチドの PK に臨床問題となるような国内外差は示されておらず（「6.R.1 PK の国内外差について」の項参照）、国内外の関連ガイドラインを踏まえると、VOD の診断基準及び治療法について、本邦では本剤が未承認であることを除き、国内外で大きな違いはない。VOD の予後について、国内調査の結果から、日本人 VOD 患者での HSCT 後 100 日目の死亡率は 68%（うち重症 VOD 患者での死亡率は 85%）であり、海外のメタ解析における重症 VOD 患者の死亡率（80%以上）と同様に高かった（Bone Marrow Transplantation 2016; 51: 403-9、Biol Blood Marrow Transplant 2010; 16: 157-68）。したがって、内因性及び外因性民族的要因の観点からは、国内外で本剤の有効性評価に影響

響を及ぼす明らかな差異は認められていないと考える。2005-01試験とFMU-DF-002試験では、対象患者のVODの重症度、HSCT後からVOD発症までの期間の組入れ基準等の試験デザインに違いがあるが、HSCT後からVOD発症までの期間は本剤の有効性評価には影響しないと考えており（「7.R.3.3 HSCT実施からVOD発症までの期間」の項参照）、日本人VOD患者における本剤の有効性の説明に2005-01試験等の海外臨床試験の成績を参考とすることは可能と考える。

機構は、以下のように考える。FMU-DF-002試験は、2005-01試験と異なり、比較対照が設定されていなかったこと、対象患者に非重症VOD患者が含まれたこと等の違いが認められたが、その差異については実施可能性上やむを得ない。一方で、内因性及び外因性民族的要因について、デフィブロチドのPKに大きな国内外差が生じる懸念は示されていないこと（「6.R.1 PKの国内外差について」の項参照）、VODの疾患概念、基本的な診断方法、標準的な治療方針について本剤の有効性評価に影響を及ぼすような大きな国内外差はないことを踏まえ、日本人VOD患者での本剤の有効性の説明に2005-01試験等の海外臨床試験の成績を利用することは可能と判断する。

7.R.2.3 海外臨床試験における有効性について

申請者は、2005-01試験における本剤の有効性について、以下のように説明した。海外では、重症VOD患者におけるHSCT後100日目の死亡率は80%以上と報告されており、2005-01試験のヒストリカルコントロール群及びCIBMTR試験²⁰⁾の本剤非投与群のHSCT後100日目の生存率（25.0及び30.9%）は、臨床報告と大きく異ならなかった。2005-01試験の本剤群におけるHSCT後100日目の生存率は38.2%、ヒストリカルコントロール群におけるHSCT後100日目の生存率（25.0%）と傾向スコアの調整により層別化し重み付けした群間差は23%、Koch法を用いた95.1%信頼区間が5.2～40.8%であり、信頼区間の下限が0を超えていることから、本剤の投与によりヒストリカルコントロール群と比較して生存率が改善したことが示された。他の臨床試験（FMU-DF-002試験、99-118試験及び2006-05試験）における本剤投与例の生存率についても一貫して2005-01試験のヒストリカルコントロール群又はCIBMTR試験の本剤非投与群の生存率を上回った。

機構は、2005-01試験の試験デザインに関して以下のように考える。2005-01試験の有効性評価においては、試験デザインに起因した下記の点を踏まえ、群間の比較可能性が確保されているか慎重に検討する必要がある。

- ヒストリカルコントロール群を対照とした、無作為化が実施されていない非盲検試験であったため、非盲検下での治療に基づくバイアスに加え、群間の患者背景に差異があった可能性が否定できず、解析時にその差異を考慮したとしても、試験で情報収集されなかったその他の因子の潜在的な差異が群間比較に影響を及ぼした可能性があること。
- ヒストリカルコントロール群の評価症例数32例は計画時の目標症例数80例を大きく下回っており、主要評価項目に関する計画下での検出力は十分でないことに加え、解析時における両群の患者背景の差異の調整にも事前の想定以上の限界が生じること。

²⁰⁾ CIBMTR のリサーチデータベースから、2008年11月～2011年12月にHSCT後に多臓器不全を伴う重症VODを発症した患者のデータを抽出し、本剤投与群及び本剤非投与群の有効性及び安全性の比較を目的としたレジストリデータ試験。

一方で、異なる試験間での成績の比較ではあるものの、FMU-DF-002 試験、99-118 試験及び 2006-05 試験における本剤投与例の生存率と 2005-01 試験の本剤群の生存率との間に大きな違いが認められないこと、海外のメタ解析における本剤非投与時の生存率 (Biol Blood Marrow Transplant 2010; 16: 157-68) と比べ 2005-01 試験における本剤投与時の生存率が上回っていることを踏まえると、本剤非投与時と比べ本剤投与時においてより高い有効性が期待でき、2005-01 試験における本剤群と対照群の比較結果を主たる根拠として、本剤の有効性を評価することは可能であると判断する。

2005-01 試験における本剤の有効性について、以下のように考える。主要評価項目については、生存は最も臨床的に意義のある客観的な評価項目であり、最終的に HSCT 後 100 日目の生存率を、本剤の有効性に関する主要評価項目に設定したことは適切と判断する。一方、HSCT 後 100 日目までの CR については、より本剤に期待される作用を反映した評価指標と考えることができ、CR も臨床的な意義の明確な指標である。さらに、死亡には、本剤以外の要因、特に本剤の対象患者のように原疾患や原疾患に対する他の治療に関連した要因による死亡も含まれることを考慮すると、本剤の有効性を適切に評価するためには、HSCT 後 100 日目の生存率と、VOD の CR の両方の指標を合わせて、総合的に判断することが適切と考える。HSCT 後の重症 VOD 患者を対象とした 2005-01 試験において、HSCT 後 100 日目の生存率は、ヒストリカルコントロール群と比較して本剤群で有意に高く (P=0.0109、Koch 法)、CR 率も本剤群で、ヒストリカルコントロール群よりも高かったことから、本剤の一定の有効性は示されたと判断できる。以上より、本剤は 2005-01 試験において、上述のいずれの評価項目に関しても、ヒストリカルコントロール群と比べて良好な結果が得られており、本剤の臨床的に意味のある有効性は示されたものと判断する。

7.R.2.4 国内臨床試験における有効性について

申請者は、FMU-DF-002 試験における本剤の有効性について、以下のように説明した。FMU-DF-002 試験では、主要評価項目である HSCT 後 100 日目の生存率(47.4%)が、予め規定された有効性の閾値(30%)を超え、本剤の治療効果が期待できる成績が得られた。当該閾値は、FMU-DF-002 試験計画時に実施中であった国内調査の中間報告における VOD 患者(Baltimore 基準)での HSCT 後 100 日目の生存率(30%)を根拠に設定したが、国内調査の最終報告での VOD 患者の HSCT 後 100 日目の生存率は 15%であり (Bone Marrow Transplant 2016; 51: 403-9)、設定した閾値 (30%) はこれを上回っていたことから、最終報告の結果を踏まえても適切な閾値であったと考える。また、当該調査の最終報告における HSCT 後 100 日目の生存率は、非重症 VOD 患者で 28%、重症 VOD 患者で 5%であった。

FMU-DF-002 試験で本剤 6.25 mg/kg を投与したときの HSCT 後 100 日目の生存率 [95%CI] は、VOD 患者で 47.4 [24.4, 67.3] %、その内訳として、非重症 VOD 患者で 66.7 [19.5, 90.4] %、重症 VOD 患者で 38.5 [14.1, 62.8] %であり、いずれも国内調査での生存率を上回った。以上より、本剤投与時の生存率は、本剤非投与時より高く、本剤投与により VOD 患者の生存率が改善されることが示唆された。FMU-DF-002 試験の成績と国内調査結果の比較可能性について、FMU-DF-002 試験と国内調査では、患者背景、VOD 診断基準、生存率の解析方法は類似していたが、国内調査では、FMU-DF-002 試験で設定されていた除外基準が設けられていなかったため、国内調査にはより状態の悪い患者が含まれていた可能性がある。そこで、参考までに、潜在的な患者背景の違いを考慮したデータ補正を加えた上で、FMU-DF-002 試験成績と国内調査の生存率を比較する追加検討を行った。国内調査の対象期間 (1999~2010 年) を踏まえると、国内調査の対象患者における追加の情報収集は困難であり、国内調査の対象患者の中から FMU-

DF-002 試験の除外基準に該当する患者を特定することは不可能と判断し、その代わりに、FMU-DF-002 試験で除外基準に抵触したため除外された患者数を追加調査し、除外患者の含有率を用いて国内調査の報告値を補正することとした。追加調査の結果、FMU-DF-002 試験では、「Grade IVのGVHDを合併」に該当した患者1例及び治験責任医師が不適当と判断した患者2例（重症感染症合併及び脳出血合併が各1例）の計3例が除外されていた。FMU-DF-002 試験の除外患者の含有率は13.6%（3/22例）となるため、国内調査のVOD患者（Baltimore基準）107例のうち、13.6%の患者を除外し、残り92例に国内調査のHSCT後100日生存例数を当てはめると、補正後の国内調査での生存率は全体で17.4%（ $0.15 / (1 - 0.136) = 0.174$ ）、重症・非重症別では、重症VOD患者で5.8%、非重症VOD患者で32.4%となった。FMU-DF-002 試験における生存率は、この補正した国内調査の生存率と比較しても上回っていた。

また、国内外の臨床試験成績を比較したところ、FMU-DF-002 試験の重症VOD患者におけるHSCT後100日目の生存率は38.5%、CR率は15.4%、2005-01試験の本剤群の生存率は38.2%、CR率は25.5%であり、生存率について大きな違いはなかった。CR率についても、FMU-DMF-002 試験におけるCRの定義を2005-01試験における評価方法と同一とした場合、CR率は23.1%（3/13例）と、2005-01試験と大きな違いはなかった。

機構は、FMU-DF-002 試験における本剤の有効性について、以下のように考える。FMU-DF-002 試験は非盲検非対照のデザインで実施されたことから厳密な有効性の評価は困難であるが、本剤投与時のHSCT後100日目の生存率（47.4%）は事前に設定された有効性の閾値（30%）を上回った。当該閾値は、国内調査の中間報告を参考に設定されたが、国内調査の最終報告での生存率（15%）を踏まえても妥当であったと判断する。閾値に基づく評価を実施するにあたり、本来であれば、FMU-DF-002 試験で得られるデータのバラツキを考慮した手法（信頼区間の下限值と閾値との比較等）を用いることが適切であったが、対象患者数が限られていること等を背景とした国内臨床試験の実施可能性を考慮すると、点推定値での比較とされたことはやむを得ない。

国内調査結果との比較については、当該調査結果は既存のデータベース内から抽出されたデータであり、臨床試験において前向きに収集したデータとは質が異なること、調査の対象期間と試験実施期間の違いにより、国内調査とFMU-DF-002 試験の結果にHSCTの対象となった原疾患に対する治療や予後等が異なる可能性があることから、FMU-DF-002 試験の結果との比較結果の解釈には限界がある。申請者の実施したFMU-DF-002 試験の除外基準抵触患者の含有率による国内調査の報告値の補正は、本来はFMU-DF-002 試験の除外基準に該当する患者を国内調査から除外することにより補正すべきであるため、最適の補正法とはいえないが、現時点で利用可能な情報を考慮するとやむを得ない。

以上の点に留意する必要があるが、FMU-DF-002 試験の結果は、事前に設定した有効性の基準が達成されたことに加え、国内調査の生存率を上回ったこと及び2005-01試験の本剤群の有効性の成績と大きな違いがなかったことも加味して総合的に考慮すると、日本人VOD患者における本剤の有効性は示唆されているものと判断する。

7.R.2.5 本剤の有効性に対する患者背景の影響について

申請者は、患者背景が本剤の有効性に及ぼす影響について、FMU-DF-002 試験と2005-01試験における、各部分集団（年齢、性別、HSCTの種類、HSCT歴の有無、エントリー時の人工呼吸器/透析依存の有無）の成績（HSCT後100日目の生存率及びCR率）を踏まえ、以下のように説明した。いずれの試験

の部分集団解析においても、①成人よりも小児の方が、②同種 HSCT よりも自家 HSCT の方が、③HSCT 歴がある患者より HSCT 歴のない方が、有効性が高い傾向であったが、2005-01 試験では年齢、性別、HSCT の種類、HSCT 歴の有無、人工呼吸器/透析依存の有無に関わらず、いずれの部分集団においても本剤群でヒストリカルコントロール群よりも有効性が高い傾向であった。さらに、HSCT 前処置前の原疾患の状況（寛解又は非寛解）が本剤の有効性に及ぼす影響について、上記の患者背景と同様に検討を行ったところ、原疾患が寛解及び非寛解いずれの集団でも本剤の有効性が期待できる結果であり、HSCT 前処置前の原疾患の状況が本剤の有効性に及ぼす可能性は低いと考えられた。

機構は、以下のように考える。FMU-DF-002 試験では、特に各部分集団における患者数が少ないことから検討には限界があるものの、申請者の考察のように、いずれの部分集団においても、本剤の有効性は示されており、HSCT 前処置前の原疾患の状況や、HSCT の種類、HSCT 歴の有無等に関わらず、本剤の有用性は期待できると判断する。

7.R.3 効能・効果及び本剤の投与対象について

本剤の申請効能・効果は、欧米の添付文書の記載内容、並びに本邦の医療現場における VOD の診断や治療の現状及び臨床試験の結果を踏まえ、「造血幹細胞移植後の肝類洞閉塞症候群（肝中心静脈閉塞症）」と設定されていた。当該申請効能・効果について、機構は以下に示す検討を行った。

7.R.3.1 HSCT 実施を伴わない VOD について

本剤の投与対象を HSCT 後に限定していることに関して、2006-05 試験及び DF-CUP 試験²¹⁾ では化学療法又は放射線照射後に発症した VOD 患者も含まれていたこと等から、機構は、化学療法（ゲムツズマブオゾガマイシン等の抗体製剤を含む）や放射線照射により発症した VOD 患者に対する本剤の必要性について説明するように求めた。

申請者は、以下のように回答した。HSCT を実施しない場合でも、イノツズマブオゾガマイシン、ゲムツズマブオゾガマイシン、ピンクリスチン、アクチノマイシン D、シクロホスファミド等を含む化学療法や放射線照射により、VOD を発症することが報告されている（Lancet Haematol 2017; 4: e387-98、マイロターグ点滴静注用 5 mg 添付文書等）。本邦での化学療法又は放射線照射後の VOD 発現状況に関する報告はないが、上記の化学療法や放射線照射による治療は本邦でも実施されていることから、化学療法又は放射線照射後に発症する VOD に対する治療薬は必要と考える。海外では化学療法又は放射線照射後の VOD 患者に対して、本剤が有効であるとの報告があることから（J Pediatr Hematol Oncol 2014; 36(1): 76-80、Cancer Res Treat 2016; 48(4): 1443-7 等）、本邦においても、本剤を化学療法又は放射線照射後 VOD 患者に対する治療選択肢に含めることが適切と考える。

また、HSCT 後に発症した VOD と化学療法や放射線照射により発症した VOD の病態の異同、並びに化学療法又は放射線照射後に発症した VOD 患者における本剤の有効性及び安全性については、以下のように考える。HSCT 後の VOD の発症は、HSCT の前処置として用いられる化学療法や放射線照射によ

²¹⁾ HSCT 後又は化学療法/放射線治療後の外国人 VOD 患者を対象に実施されたコンパッションネートユースプログラム（実施期間：1998 年 12 月～2009 年 ■ 月）。投与 1 日目は本剤 2.5 mg/kg を 1 日 4 回（1 日 10 mg/kg）、6 時間毎に 2 時間かけて静脈内投与し、忍容性及び治療反応性に応じて 24～48 時間毎に 10 mg/kg/日ずつ、最大 60 mg/kg/日まで増量可能とされた。投与期間は少なくとも 14 日間とされた。

って肝類洞内皮細胞が傷害を受けることに起因するが、イノツズマブオゾガマイシン、ゲムツズマブオゾガマイシン等の化学療法や放射線照射による VOD も同様の機序により発症すると推測できる (Bone marrow Transplant 2018; 53: 449-56、Exp Mol Med 2017; 49: e359)。したがって、いずれの処置による VOD も、肝類洞内皮細胞が傷害され、炎症、線溶系低下、凝固系亢進等により、肝類洞の狭小化、血栓形成等が進行することで肝類洞が閉塞すると考えられる。以上より、化学療法や放射線照射後に発症した VOD の発症機序及び病態は、HSCT 後 VOD と比較して大きな違いはないと考える。

本剤は、凝固・線溶系の各種因子に影響することにより血管内皮細胞に対して保護的に作用すると推定されており、作用機序の観点からはいずれの処置による VOD に対しても効果が期待できると考える。2006-05 試験の化学療法後の VOD 患者に本剤を投与した際の生存率及び CR 率は、HSCT 後の VOD 患者よりも高いことが示唆された (表 32)。また、安全性については、化学療法後の VOD 患者で HSCT 後の VOD 患者より有害事象発現割合が高くなる傾向は認められなかった。

以上より、現時点では化学療法又は放射線照射後の VOD 患者の自然経過 (HSCT 実施を伴わない VOD 患者の生存率等) に関する報告はなく、適切な比較対照がないことから化学療法又は放射線照射後の VOD 患者での本剤の有効性の検討には限界があるものの、HSCT 後の VOD と HSCT 実施を伴わない VOD で発症機序に大きな違いはなく、臨床成績からも一定の有効性が期待でき、化学療法後の VOD 患者で特に問題となる有害事象は認められていないことから、本剤は HSCT 後の VOD と同様に化学療法又は放射線照射後の VOD 患者に対しても治療選択肢となり得ると考える。

機構は、以下のように考える。臨床試験の対象集団及び海外の承認効能・効果を踏まえると、HSCT 後の VOD が本剤の主な投与対象と想定される。しかしながら、下記の点を踏まえると、VOD の原因となった処置に関わらず、VOD と適切に診断された症例については、本剤の投与対象に含める効能・効果とすることが妥当と判断する。なお、HSCT 実施を伴わない日本人 VOD 患者に対する本剤の投与経験はないことから、製造販売後に当該患者における安全性等について情報収集する必要がある。

- VOD は化学療法や放射線照射による治療後にも発症することが知られており、重篤でかつ治療薬が存在しないこと
- VOD の発症機序や病態には、HSCT 実施の有無による根本的な違いは認められないこと
- HSCT 実施を伴わない VOD 患者を対象とし、適切な対照群を設定した臨床試験成績はないものの、現時点で想定される本剤の作用機序及び 2006-05 試験と DF-CUP 試験の結果を踏まえると HSCT 実施を伴わない VOD 患者においても本剤の一定の有効性が期待され、安全性は許容可能と判断されること

7.R.3.2 非重症 VOD について

機構は、欧州及び米国での本剤の効能・効果において、VOD がそれぞれ「重症 VOD」及び「腎又は肺機能障害を伴う VOD」と限定されていることに関して、非重症 VOD の自然経過 (非重症 VOD 患者の 100 日目の生存率等) を踏まえた臨床試験における本剤の有効性及び安全性、非重症 VOD の病態 (非重症 VOD と重症 VOD の間の移行等) 等を考慮して、非重症の VOD 患者も本剤の投与対象とすることが妥当といえるか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。非重症 VOD 患者を含む VOD 患者に本剤を投与した FMU-DF-002 試験、2006-05 試験及び DF-CUP 試験の VOD の重症度別の有効性を表 34 に示す。

表 34 VOD の重症度別の HSCT 後 100 日目の生存率及び CR 率

	VOD 重症度	FMU-DF-002 試験	2006-05 試験		DF-CUP 試験 ^b
			HSCT 後	化学療法後 ^a	
HSCT 後 100 日目の生存 率	非重症	66.7 (4/6)	64.1 (313/488)	75.6 (59/78)	52.1 (215/413)
	重症	38.5 (5/13)	48.2 (247/512)	64.4 (38/59)	33.0 (95/288)
HSCT 後 100 日目の CR 率	非重症	50.0 (3/6)	62.5 (305/488)	70.5 (55/78)	-
	重症	15.4 (2/13)	39.3 (201/512)	61.0 (36/59)	-

% (イベント数/患者数)

a : 2006-05 試験の化学療法後 VOD 患者の集団は、化学療法開始後 100 日目までの生存率及び CR 率を示す。

b : DF-CUP 試験では、HSCT 後又は化学療法若しくは放射線治療開始後 100 日目までの生存率を示す。なお、重症例は多臓器不全（腎機能障害、肺機能障害、中枢機能障害、肝機能障害等）を有する患者とされた。

国内調査における非重症 VOD 患者の HSCT 後 100 日目の生存率は 28%、CR 率（HSCT 後 100 日目以降の CR も含む）は 39%であることを踏まえると、非重症であっても既存の支持療法等では、治療効果が十分とは言い難い。FMU-DF-002 試験の非重症 VOD 患者の HSCT 後 100 日目の生存率及び CR 率は、それぞれ 66.7 及び 50.0%であり、いずれも非重症 VOD 患者の国内調査の結果を上回ったことから、非重症 VOD 患者においても本剤の有効性が期待されると考える。また、安全性について、非重症 VOD 患者の有害事象発現割合（FMU-DF-002 試験：100%、2006-05 試験：65.0%、DF-CUP 試験：43.5%）は、重症 VOD 患者の有害事象発現割合（FMU-DF-002 試験：100%、2006-05 試験：75.2%、DF-CUP 試験：67.1%）を上回ることはなかった。また、EBMT による VOD の重症度分類では、ビリルビンや肝酵素の値、ビリルビン値の増加速度等が VOD の重症度判定の指標とされているが（Bone Marrow Transplant 2016; 51: 906-12）、診断時に非重症 VOD であった患者のうち、重症化する患者を予測し、特定することは困難と考える。

以上より、本剤は、表 34 のとおり非重症 VOD 患者においても、リスクを上回るベネフィットが期待できる臨床試験の結果が得られていることから、診断時の重症度にかかわらず、医師が患者毎の VOD 症状の程度や患者の状態から本剤の投与の可否を判断できるよう、本剤の投与対象に非重症 VOD 患者も含めることが妥当であると考えられる。

機構は、以下のように考える。非重症 VOD 患者の HSCT 後 100 日目の生存率は、FMU-DF-002 試験（66.7%）と 2006-05 試験（64.1%）で同程度であった。また、FMU-DF-002 試験における非重症 VOD 患者での結果は、国内調査における非重症 VOD 患者の HSCT 後 100 日目の生存率や CR 率を上回っていたことから、厳密な比較は困難ではあるものの、非重症 VOD 患者においても、本剤の有効性が期待できる。非重症 VOD 患者の安全性については、いずれの試験でも、重症 VOD 患者よりも有害事象の発現割合は低かった。本剤の有効性の主たる根拠となった 2005-01 試験の投与対象を考慮すると、本剤の投与が推奨されるのは重症 VOD 患者であるものの、非重症 VOD 患者であっても、早期に重症化する症例も存在し、重症化を予見することは容易ではないことから、海外の関連ガイドラインの記載状況も考慮して、重症化するまで本剤の投与ができないような状況は避けることが適切である。以上より、本剤の投与対象としては、重症 VOD に限定することなく、臨床現場の判断により、重症化する可能性が疑われ、本剤によるベネフィットが出血等のリスクを上回ると判断された非重症 VOD 患者も含めることが妥当と判断する。

7.R.3.3 HSCT 実施から VOD 発症までの期間

申請者は、HSCT 実施から VOD 発症までの期間について、FMU-DF-002 試験（HSCT 後 35 日以内）で 2005-01 試験（HSCT 後 21 日以内）と異なる規定とした理由について、以下のように説明した。VOD は主に HSCT 後 21 日以内に発症するが、22 日以降に発症する遅発性 VOD も 15～20%存在し（Bone Marrow Transplant 2016; 51: 906-12）、FMU-DF-002 試験に先行していた海外臨床試験（DF-CUP 試験）においても、HSCT 後 22 日以降 35 日までに VOD を発症した症例が約 17%含まれていたことから、FMU-DF-002 試験では、できる限り多くの症例数を確保するため、HSCT 後 VOD 発症までの期間を 35 日以内と規定した。遅発性 VOD は、HSCT 後 21 日以内に発症する VOD と組織学的に違いは認められず、臨床症状、治療方法にも違いはないことから、評価の対象に遅発性 VOD を含めた場合においても、本剤の有効性評価に影響を及ぼすことはないと考えた。

機構は、国内外の臨床試験の HSCT 後 21 日以内に VOD を発症した症例と 22 日以降に VOD を発症した症例での患者背景、有効性（HSCT 又は化学療法後 100 日目の生存、100 日目までの CR）を比較した上で、HSCT 実施から VOD 発症までの期間に関する臨床試験での規定の違いが本剤の有効性評価に及ぼす影響について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。FMU-DF-002 試験、99-118 試験、2006-05 試験、DF-CUP 試験において HSCT 後 21 日以内又は 22 日以降に VOD を発症した集団間の患者背景を比較した結果、いずれの試験においても、大きな違いは認められなかった。有効性について、FMU-DF-002 試験の HSCT 後 100 日目の生存率は、HSCT 後 21 日以内及び 22 日以降に VOD を発症した患者集団で、それぞれ 45.5 及び 50.0%、HSCT 後 100 日目までの CR 率は、それぞれ 27.3 及び 25.0%と同程度であり、99-118 試験、2006-05 試験及び DF-CUP 試験においてもこれらの集団間で大きな違いは認められなかった。安全性について、HSCT 後 21 日以内及び 22 日以降に VOD を発症した患者集団における有害事象、副作用、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、中止に至った有害事象、出血関連の有害事象、低血圧関連の有害事象の発現割合は、99-118 試験、2006-05 試験のいずれもこれらの集団間で大きな差異は認められず、FMU-DF-002 試験でも、臨床上問題となる差異は認められなかった。以上より、2005-01 試験と FMU-DF-002 試験では HSCT から VOD 発症までの期間に関する試験の規定は異なったが、本剤の有効性評価には影響しなかったと考える。

機構は、以下のように考える。VOD の発症時期によって症状や病態生理が異なるとの知見はこれまでに得られておらず、また FMU-DF-002 試験及び海外の臨床試験における HSCT 後 21 日以内に VOD を発症した症例と 22 日以降に VOD を発症した症例での患者背景、有効性（HSCT 又は化学療法後 100 日目の生存、100 日目までの CR）、安全性に関する結果の比較で、臨床上問題となるような大きな違いは認められていない。したがって、本剤の有効性を評価する上で、HSCT 実施から VOD 発症までの期間に関する規定の試験間の違いは問題にはならないと判断する。また、国内外の臨床試験成績から、本剤は VOD の発症時期に関わらず、有効性が期待できることから、効能・効果等において HSCT 実施から VOD 発症までの期間を規定する必要はないと判断する。

上記「7.R.3.1 HSCT を伴わない VOD について」～「7.R.3.3 HSCT 実施から VOD 発症までの期間について」の項における検討の結果から、機構は、本剤の投与対象は、VOD の重症度や原因となる治療

の種類を限定することなく、以下のとおり設定することが適切と判断する。また、本剤の投与が推奨されるのは重症又は重症化するおそれのある VOD である旨を効能・効果に関連する注意で適切に情報提供する必要があると判断する。効能・効果及び効能・効果に関連する注意の記載については、専門協議の議論も踏まえて、最終的に判断したい。

〔効能・効果〕

肝類洞閉塞症候群（肝中心静脈閉塞症）

7.R.4 用法・用量について

7.R.4.1 投与回数及び1回投与量について

申請者は、用法・用量の設定根拠について、以下のように説明した。HSCT 後の重症 VOD 患者に対し、本剤 5～15 mg/kg（1回投与量として記載、以下同様）を1日4回、1回あたり2時間かけて静脈内投与した結果、5～10 mg/kg 投与で良好な有効性及び安全性が認められたとの報告（Blood 1998; 92: 737-44、Blood 2002; 100: 4337-43）に基づき、99-118 試験では本剤 6.25 及び 10 mg/kg（いずれも1日4回投与）の2用量を設定した。99-118 試験の結果、有効性及び有害事象発現割合は本剤 6.25 及び 10 mg/kg 群で同程度であったが、副作用、重篤な副作用及び出血関連の有害事象の発現割合は、6.25 mg/kg 群と比較して 10 mg/kg 群でわずかに高かった。この結果を踏まえ、2005-01 試験及び 2006-05 試験の用量として、6.25 mg/kg が選択され、当該試験において本剤の有効性及び安全性が示された。

FMU-DF-001 試験及び R09-1425 試験の結果から、健康成人においては本剤の PK に大きな国内外差はないと考えられたことから、本邦においても、2005-01 試験と同様の用法・用量を用いて FMU-DF-002 試験が実施され、その結果、海外臨床試験（2005-01 試験等）と同様の有効性及び安全性が示された。以上より、本剤の推奨用法・用量は 2005-01 試験及び FMU-DF-002 試験と同じく、1回 6.25 mg/kg を1日4回投与と設定することが妥当と考えた。

機構は、国内で用量設定試験は実施されていないものの、本剤の PK に明らかな民族差はないと考えられること、申請用法・用量は国内外の臨床試験の設定と同様であり、これらの臨床試験で本剤の有効性が示され、安全性も許容可能であったと判断できることから、推奨用法・用量を1回 6.25 mg/kg、1日4回投与とすることは妥当と判断するが、最終的には専門協議の議論も踏まえて判断したい。

7.R.4.2 投与期間の設定について

申請者は、本剤の投与中止の判断基準及び投与期間の設定について、以下のように説明した。99-118 試験の投与期間の中央値は、6.25 及び 10 mg/kg 群でそれぞれ 19.5 及び 21.0 日であったことから、2005-01 試験及び 2006-05 試験の投与期間は、21 日以上とされ、CR に到達するまで継続することとされた。また、FMU-DF-002 試験の投与期間は、21 日以上又は CR に到達するまでとされ、最長でも HSCT 後 100 日目までとされた。

投与中止の判断基準について、臨床試験では、VOD の症状（高ビリルビン血症、腹水、肝腫大、体重増加）、並びに VOD に合併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定義し、投与中止を判断していたが、実臨床においては、患者の臨床経過を踏まえ、VOD の徴候及び症状が消失したと

医師が判断した場合、又は出血、過敏症等の有害事象が発現した場合に本剤の投与が中止されると想定している。

投与期間の下限について、国内外の臨床試験（2005-01 試験、FMU-DF-002 試験、99-118 試験及び 2006-05 試験）において、HSCT 後 100 日目に生存又は 100 日目までに CR と判断された患者のうち、投与期間が 21 日未満の患者も 11～39%含まれており、投与期間が 21 日未満で CR と判断され、投与を中止した患者では VOD の再発は認められていないことから、VOD の徴候や症状が十分に回復したと医師が判断した場合には、必ずしも 21 日以上投与を継続する必要はないと考える。一方で、99-118 試験で 21 日以上投与した患者は、6.25 mg/kg 群及び 10 mg/kg 群でそれぞれ 49.3 及び 48.6%、2005-01 試験、FMU-DF-002 試験及び 2006-05 試験で 21 日以上投与した患者は、それぞれ 57.8、63.2 及び 57.3%含まれており、また、これらの臨床試験で HSCT 後 100 日目に生存していた患者の投与日数（中央値）は 22～36 日、HSCT 後 100 日までに CR に到達した患者での投与日数（中央値）は 22～35 日であり、VOD が回復するまでに 21 日以上の投与を必要とした患者が多く認められていた。したがって、有効性が確認された臨床試験での投与期間（最低 21 日間）を投与期間の目安として情報提供する必要があると判断した。

投与期間の上限について、99-118 試験及び 2005-01 試験の患者の 99%は投与期間が 60 日以内だったこと、2005-01 試験で CR に至った患者に 60 日以上投与を必要とした患者はいなかったことから、米国添付文書では投与期間は最大 60 日と設定されている。しかしながら、本剤の臨床試験において投与開始 8 週目以降に発現した有害事象は、主に VOD や多臓器不全に関連する事象であり、出血関連の有害事象や低血圧関連の有害事象の発現割合が 8 週目以降に高まることはなかったことから、投与期間が長期間となっても臨床上問題となる懸念はないと考える。したがって、本剤の投与期間の上限を設定する必要はないと判断した。

以上の検討を踏まえ、用法・用量を以下のように変更するとともに、用法・用量に関連する注意に以下のように注意喚起を追記することが適切と判断した。

[申請者修正案]

[用法・用量]（取消線部は申請時からの削除箇所）

通常、成人又は小児にデフィブロチドナトリウムとして 1 回 6.25 mg/kg を 1 日 4 回、2 時間かけて静脈内投与する。本剤は最低 21 日間投与する。投与開始 21 日後に肝類洞閉塞症候群の徴候及び症状が改善していない場合は、改善が認められるまで投与を継続する。

<用法・用量に関連する注意>（申請時からの追記内容のみ記載）

本剤の投与期間については、臨床成績を参考とし、肝類洞閉塞症候群の徴候及び症状が消失するまで投与を継続すること。最低 21 日間投与することを推奨する。

機構は、以下のように考える。本剤は基本的には、患者の VOD の状態や有害事象の発現状況を踏まえた医師の総合的な判断により投与終了を決定すべきであり、一律に投与中止基準や投与期間を規定することは適切ではない。その一方で、投与期間が 14 日以上と規定されていた 99-118 試験では、約半数の患者で 21 日以上投与されていたこと、本剤の有効性及び安全性が検討された主な国内外の臨床試験（FMU-DF-002 試験及び 2005-01 試験）では、いずれも投与期間は最低 21 日間とする規定が設定されていたこと等を考慮すると、用法・用量に関連する注意として、本剤は VOD の徴候や症状が消失するま

で継続する旨を記載するとともに、本剤の投与期間の目安として、臨床試験の規定（最低 21 日間）を記載するとした申請者の対応は概ね妥当と判断する。

投与期間の上限について、本剤の投与期間中は、少なくとも出血リスクが増大しているため、常に、患者の状態を踏まえてリスクベネフィットのバランスを考慮した上で、継続の可否を判断すべきであり、基本的には CR に至った例では投与を終了する等、必要最低限の期間の投与にとどめるべきである。しかしながら、VOD が致死的となりえる病態であることを踏まえると、VOD が重症で CR に至っていない症例については、投与期間の制限を設けることなく、医療現場の判断により必要な期間は本剤が継続投与できるようにすることが重要と考える。以上より、投与期間の上限は設けず、2005-01 試験及び FMU-DF-002 試験における投与期間の情報を添付文書において情報提供することが適切と判断する。

以上の内容も含め、用法・用量とそれに関連する添付文書での注意喚起の詳細については、専門協議の議論も踏まえて、最終的に判断したい。

7.R.5 安全性について

7.R.5.1 出血リスクについて

①出血リスクの評価について：

申請者は、本剤が凝固・線溶系に影響することを考慮し、本剤の出血リスクについて、以下のように説明した。

FMU-DF-002 試験における出血関連の有害事象²²⁾の発現割合は 73.7% (14/19 例) であり、10%以上に発現した有害事象は肺出血及び血尿 (各 26.3%)、鼻出血 (21.1%)、並びに活性化部分トロンボプラスチン時間延長、出血性膀胱炎及び血胸 (各 10.5%) であった。また、死亡に至った出血関連の事象は 2 例 (肺出血、血胸各 1 例)、死亡以外の重篤な出血関連の事象は 4 例 (肺出血 3 例、血胸・処置後出血 1 例)、投与中止に至った出血関連の事象は 4 例 (肺出血 3 例、血胸・縦隔出血 1 例) に認められ、重篤な血胸 1 例を除き本剤との因果関係は否定されなかった。2005-01 試験での出血関連の有害事象²³⁾の発現割合は、本剤群で 63.7% (65/102 例)、ヒストリカルコントロール群で 75.0% (24/32 例) であり、本剤群で 10%以上に発現した事象は、鼻出血 (12.7% (13/102 例)) 及び肺胞出血 (11.8% (12/102 例)) であった。死亡に至った出血関連の事象の発現割合は、本剤群で 14.7% (15/102 例)、ヒストリカルコントロール群で 6.3% (2/32 例) であった。また、本剤群における重篤な出血関連の事象の発現割合は 30.4% (31/102 例)、投与中止に至った出血関連の事象の発現割合は 20.6% (21/102 例) であった。なお、2005-01 試験において、本剤群では併用禁止薬として出血リスクを増加させる薬剤が設定されていた一方で、ヒストリカルコントロール群では当該設定はなく、56.3% (18/32 例) の患者で出血リスクのある薬剤 (ヘパリン (47%)、t-PA (13%) 等) が使用されていたことに留意する必要がある。海外製造販売後 (調査期間：2013 年 10 月 18 日～2018 年 10 月 18 日) において 5 件以上発現した出血関連の重篤な副作用は、出血 (30 件)、胃腸出血 (13 件)、肺出血 (11 件) 及び脳出血 (5 件) であった。

機構は、2005-01 試験と比較して FMU-DF-002 試験では出血関連の有害事象 (血尿、肺出血等) が多く発現する傾向が認められていたことについて、当該差異が認められた理由を考察した上で、本剤の出血リスクの国内外差について説明するよう求めた。

²²⁾ 症例報告書に記載された事象名に基づき症例検討会にて治験調整医師により判断された。

²³⁾ 有害事象名 (MedDRA PT) に基づき申請者により判断された。

申請者は、以下のように回答した。出血関連の有害事象及び 2005-01 試験と比較して FMU-DF-002 試験で発現割合の高かった出血関連の有害事象（血尿、肺出血、鼻出血、出血性膀胱炎、血胸）について、性別、年齢（小児・成人）、組入れ時の透析依存の有無、組入れ時の人工呼吸器依存の有無、HSCT 回数、HSCT 時の原疾患の寛解/非寛解別に部分集団解析を実施した。FMU-DF-002 試験の部分集団解析では症例数が少なく評価は困難だが、いずれの試験及び事象においても部分集団間で発現割合が大きく異なるような傾向は認められず、両試験間で発現割合の差異が生じた理由は特定できなかった。なお、肺出血に関しては、2005-01 試験では肺胞出血が 11.8%（12/102 例）に発現しており（FMU-DF-002 試験では 0%）、FMU-DF-002 試験では肺出血として集計された事象が、2005-01 試験では肺出血及び肺胞出血として集計されたため、FMU-DF-002 試験と比べて 2005-01 試験では肺出血の発現割合が低くなった可能性も考えられる。また、FMU-DF-002 試験では 2005-01 試験と比較して同種 HSCT 患者の割合（FMU-DF-002 試験：100%、2005-01 試験：88.2%、以下同順）、及び HSCT 回数が 2 回目以降の患者の割合（36.8%、12.7%）が高かった。一般的に、同種 HSCT 後では、自家 HSCT 後とは異なり、ドナーとレシピエント間で同種免疫が働くこと、またこれをコントロールするために免疫抑制剤を使用することから、出血を含む有害事象の発現リスクが高まると考えられ、加えて、HSCT 歴がある患者では、HSCT 歴のない患者と比較して、一般的に合併症を発現しやすくなることから、有害事象の発現リスクが高まることが予測される。したがって、これらの患者背景の違いが出血関連の有害事象の発現状況に影響を与えた可能性も考えられる。しかしながら、出血関連の有害事象全体の発現割合や、発現割合の高い事象に両試験間で大きな違いはなく、出血リスクは国内外で類似していると考えられる。

機構は、以下のように考える。本剤の臨床試験において最も多くみられた有害事象は出血関連の事象であり、本剤の投与中には出血リスクに注意する必要がある。2005-01 試験と比較して FMU-DF-002 試験で出血性の有害事象の発現が多い傾向がみられたことに関して、FMU-DF-002 試験に同種 HSCT 患者や HSCT 歴のある患者が多く含まれていたこと等の試験間の患者背景の違いが影響した可能性も否定できないが、日本人患者で本剤投与時の出血リスクが外国人患者よりも高い可能性も否定できず、本邦の医療現場での本剤の使用に際しては、特に出血リスクに十分注意する必要がある。添付文書（案）の出血に関連する注意喚起の詳細については、以降の項で引き続き検討する。

②出血発現症例の特徴的な背景因子について：

機構は、出血関連の有害事象が発現した症例（特に死亡、重篤な有害事象の症例）に特徴的な背景因子がないか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。2005-01 試験、FMU-DF-002 試験、99-118 試験及び 2006-05 試験における出血関連の有害事象の発現割合について患者背景別の部分集団解析を実施したところ、成人及び小児、小児部分集団（0～23 カ月、2～11 歳、12～16 歳）、性別、体重、人種（白人、白人以外）、発症要因（HSCT 後、化学療法後）、HSCT の種類（同種、自家）、HSCT 歴について、これらの部分集団間で有害事象発現割合に明確な差異は認められなかった。一方で、人工呼吸器又は透析依存の有無別での出血関連の有害事象の発現状況は表 35 のとおりであり、人工呼吸器依存あり又は透析依存ありの患者では、人工呼吸器依存なし又は透析依存なしの患者と比較して、死亡に至った及び重篤な出血関連の有害事象発現割合が高い傾向を示した。なお、死亡に至った及び重篤な出血関連の副作用発現割合は、試験間で一貫した傾向は認められなかった。

表 35 人工呼吸器又は透析依存の有無別の出血関連の有害事象の発現状況

		2005-01 試験		FMU-DF-002 試験 (19 例)	99-118 試験		2006-05 試験 (1154 例)
		本剤群 (102 例)	HC 群 (32 例)		6.25 mg/kg (74 例)	10 mg/kg (75 例)	
出血関連の有害事象							
人工呼吸器	あり	73.1 (19/26)	83.3 (5/6)	100.0 (6/6)	33.3 (2/6)	50.0 (2/4)	36.5 (77/211)
	なし	60.5 (46/76)	73.1 (19/26)	61.5 (8/13)	50.0 (34/68)	57.7 (41/71)	29.1 (167/573)
透析	あり	70.0 (14/20)	100.0 (2/2)	100.0 (1/1)	66.7 (2/3)	100.0 (4/4)	40.3 (64/159)
	なし	62.2 (51/82)	73.3 (22/30)	72.2 (13/18)	47.9 (34/71)	54.9 (39/71)	29.1 (179/615)
死亡に至った出血関連の有害事象							
人工呼吸器	あり	26.9 (7/26)	0 (0/6)	0 (0/6)	0 (0/6)	0 (0/4)	7.6 (16/211)
	なし	10.5 (8/76)	7.7 (2/26)	15.4 (2/13)	1.5 (1/68)	0 (0/71)	3.1 (18/573)
透析	あり	25.0 (5/20)	0 (0/2)	0 (0/1)	0 (0/3)	0 (0/4)	6.9 (11/159)
	なし	12.2 (10/82)	6.7 (2/30)	11.1 (2/18)	1.4 (1/71)	0 (0/71)	3.7 (23/615)
重篤な出血関連の有害事象							
人工呼吸器	あり	42.3 (11/26)	—	66.7 (4/6)	0 (0/6)	0 (0/4)	26.1 (55/211)
	なし	26.3 (20/76)	—	15.4 (2/13)	16.2 (11/68)	23.9 (17/71)	13.6 (78/573)
透析	あり	45.0 (9/20)	—	100.0 (1/1)	33.3 (1/3)	25.0 (1/4)	24.5 (39/159)
	なし	26.8 (22/82)	—	27.8 (5/18)	14.1 (10/71)	22.5 (16/71)	15.1 (93/615)

% (例数)、HC：ヒストリカルコントロール、—：収集していない

機構は、本剤投与中は、全ての患者で出血リスクに注意する必要があるが、人工呼吸器依存や透析依存患者では、他の患者に比べて出血リスクがより高い傾向が示されているため、人工呼吸器依存や透析依存のような特に全身状態の悪い患者での出血リスクにはさらなる注意が必要であると考えます。

③出血の発現時期について：

申請者は、本剤による出血関連の有害事象の発現時期について、以下のように説明した。2005-01 試験、FMU-DF-002 試験、99-118 試験及び 2006-05 試験における初発時期別の出血関連の有害事象発現割合は表 36 のとおりであり、出血関連の有害事象は、投与開始後 2 週目までに多く発現する傾向を示した。

表 36 出血関連の有害事象の初発時期別の発現割合

		例数	投与開始から初発までの期間						
			1 週未満	1 週以上 2 週未満	2 週以上 3 週未満	3 週以上 4 週未満	4 週以上 8 週未満	8 週以上 12 週未満	12 週 以上
2005-01 試験		102	23.5 (24/102)	17.4 (16/92)	9.9 (8/81)	8.3 (6/72)	19.0 (11/58)	0 (0/26)	0 (0/4)
FMU-DF-002 試験		19	31.6 (6/19)	17.6 (3/17)	8.3 (1/12)	8.3 (1/12)	27.3 (3/11)	0 (0/4)	0 (0/1)
99-118 試験	6.25 mg/kg	74	27.0 (20/74)	7.7 (5/65)	10.3 (6/58)	7.7 (3/39)	6.5 (2/31)	0 (0/6)	0 (0/1)
	10 mg/kg	75	8.0 (6/75)	31.4 (22/70)	17.5 (10/57)	4.5 (2/44)	8.0 (2/25)	0 (0/4)	0 (0/1)
2006-05 試験		1154	8.8 (102/1154)	8.5 (90/1055)	6.5 (59/909)	4.4 (32/728)	10.9 (42/387)	12.8 (11/86)	15.8 (3/19)

% (出血関連の有害事象の発現例数/観察期間中の患者数)

以上①～③の出血リスクの検討結果を踏まえ、出血している患者を「禁忌」に設定し、「警告」や「重大な副作用」で重篤な出血が発現すること、患者の状態を十分観察する必要があること等を既に注意喚起していることから、添付文書における本剤の出血リスクに関する追加の注意喚起は必要ないとする。

機構は、以下のように考える。本剤による出血関連の有害事象の発現時期について、特に投与開始後 2 週目までに多い傾向が認められているが、21 日以上投与例は、21 日程度の投与例に比べると少ないため、結果の解釈には注意が必要であり、また、4 週以上 8 週未満の時点でも、2005-01 試験で 19.0%、FMU-DF-002 試験で 27.3%に初発の出血関連の有害事象が認められていることから、投与開始早期の時点のみならず、投与期間中はいずれの時点においても、出血関連の有害事象が発現する可能性に留意し、常に患者の状態を慎重に観察する必要がある。以上より、添付文書（案）における出血リスクに関する注意喚起は妥当と判断するが、本剤投与時の出血の発現時期を含む発現状況については、引き続き製造販売後に情報収集する必要がある。

7.R.5.2 低血圧のリスクについて

申請者は、本剤の低血圧リスクについて、以下のように説明した。海外のコンパッションエートユースにおける本剤投与中に Grade 3～4 の低血圧が発現したとの報告（Blood 1998; 92: 737-44）を踏まえ、臨床試験では、複数の昇圧剤を必要とするような血行動態が不安定な患者、又は単一の昇圧剤では平均動脈圧の維持が困難な患者を除外した結果、これらの患者で本剤の安全性が確認されていないことから、「平均動脈圧の維持に複数の昇圧剤を必要とする患者」を禁忌とした。しかしながら、非臨床試験の成績からは、血圧低下作用を示唆する所見は認められていないため、薬理作用に基づく血圧低下のリスクは想定していない。

国内外の臨床試験で発現した死亡に至った、重篤な及び投与中止に至った低血圧関連の有害事象²⁴⁾の発現状況を表 37 に示す。

²⁴⁾ MedDRA PT 「低血圧」、「起立性低血圧」、「拡張期低血圧」

表 37 国内外の臨床試験における低血圧関連の有害事象の発現状況

		2005-01 試験		FMU-DF-002 試験 (19 例)	99-118 試験		2006-05 試験 (1154 例)	DF-CUP 試験 (710 例)
		本剤群 (102 例)	HC 群 (32 例)		6.25 mg/kg (74 例)	10 mg/kg (75 例)		
死亡に至った 低血圧	有害事象	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.4 (1)	1.3 (1)	0.9 (10)	0.1 (1)
	副作用	0 (0)	—	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.2 (2)	0.1 (1)
重篤な低血圧	有害事象	13.7 (14)	—	0 (0)	8.1 (6)	17.3 (13)	4.0 (46)	0.3 (2)
	副作用	1.0 (1)	—	0 (0)	1.4 (1)	4.0 (3)	0.6 (7)	0.3 (2)
投与中止に至 った低血圧	有害事象	2.9 (3)	—	5.3 (1)	1.4 (1)	2.7 (2)	1.4 (16)	0.3 (2)
	副作用	1.0 (1)	—	0 (0)	1.4 (1)	1.3 (1)	0.4 (5)	0.3 (2)

% (例数)、HC：ヒストリカルコントロール、—：収集していない

低血圧関連の有害事象が発現した患者の年齢、性別、発現時期、持続期間に一定の傾向は認められず、出血が認められた低血圧症例のうち、出血に伴う低血圧と判定されたのは1例のみであった。表37に示した低血圧関連の有害事象の多くは、重篤な感染症、多臓器不全（呼吸不全、腎不全）、心機能障害等の有害事象を併発しており、本剤との因果関係が否定されている。本剤との因果関係が否定されなかった17例のうち12例も、敗血症/菌血症、多臓器不全（呼吸不全、腎不全）、心機能障害等の有害事象を併発していた。なお、2005-01試験の重篤な低血圧を発現した14例のうち5例、2006-05試験の死亡を除く重篤な低血圧を発現した37例のうち7例が、本剤投与を継続したまま、昇圧剤等の加療により回復した。海外製造販売後（調査期間：2013年10月18日～2018年10月18日）において発現した低血圧関連の重篤な副作用は、低血圧（4件）であった。

以上より、本剤と関連がある低血圧症例は少なく、本剤投与中の血圧低下は昇圧剤等の処置で管理可能と考えられることから、添付文書（案）の禁忌から「平均動脈圧の維持に複数の昇圧剤を必要とする患者」を削除する。しかしながら、血行動態が不安定な患者では本剤の安全性が確認されておらず、欧米の添付文書でも注意喚起されていることから、添付文書（案）に、本剤投与前に、患者が複数の昇圧剤を使用しておらず、血行動態が安定していることを確認する旨の注意喚起を行う。

機構は、以下のように考える。2005-01試験では本剤との因果関係が否定できない低血圧が6.9%で認められたこと、また、血行動態が不安定な患者を除外していたにも関わらず、臨床試験において本剤との因果関係が否定されない、死亡に至った低血圧、重篤な低血圧、及び投与中止に至った低血圧が複数の患者で認められたことから、低血圧に関する注意喚起は重要である。したがって、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する必要がある旨、及び本剤投与中は、低血圧が発現するおそれがある旨添付文書上で注意喚起する必要がある。ただし、非臨床試験成績から血圧低下は認められておらず、複数の昇圧剤が必要な患者を禁忌とする必要まではないと判断する。以上より、申請者の説明は妥当と判断するが、本剤投与中の低血圧のリスク、及び添付文書上の注意喚起の詳細については、専門協議の議論も踏まえて最終的に判断したい。

7.R.5.3 肝機能障害のリスクについて

機構は、国内外の臨床試験における肝不全や肝機能増悪に関する有害事象の発現状況、海外製造販売後の情報等を踏まえ、本剤投与時の肝機能障害の発現リスクについて説明するとともに、添付文書（案）の注意喚起の適切性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。2005-01 試験において、肝機能障害関連の有害事象²⁵⁾の発現割合は本剤群で 10.8%、ヒストリカルコントロール群で 40.6%であり、本剤群ではヒストリカルコントロール群より低かった。また、肝機能障害関連の有害事象に含まれる個々の有害事象においても本剤群でヒストリカルコントロール群より発現割合が大きく上回る有害事象は認められなかった。さらに、FMU-DF-002 試験、99-118 試験及び 2006-05 試験における肝機能障害関連の有害事象の発現割合は 4.0~15.8%であり、いずれの臨床試験でも発現割合は高くなかった。以上より、本剤投与による肝機能増悪のリスクは低いと考える。ただし、2006-05 試験では副作用として非重篤な肝不全が 1 件、海外製造販売後の情報（調査期間：2013 年 10 月 18 日~2018 年 10 月 18 日）として、肝不全が 7 件、肝細胞損傷が 1 件、肝毒性が 2 件、肝障害が 1 件報告されており、いずれも重篤な副作用として報告されていることから、添付文書において、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旨を情報提供する。

機構は、以下のように考える。国内外の臨床試験成績、及び海外の製造販売後情報を考慮すると、本剤の投与による肝機能障害の発現リスクは高いとはいえないと判断する。しかしながら、海外製造販売後に重篤な肝機能障害の副作用が複数例報告されており、本剤の投与対象である VOD 患者では肝機能が既に低下し、肝機能障害増悪のリスクに注意すべきと考えられることから、重篤な肝機能障害が報告されていることについては、添付文書上で適切に情報提供する必要がある。

7.R.5.4 抗血栓薬の併用について

申請者は、本剤と抗凝固薬又は抗血小板薬との併用投与の必要性及び併用時の安全性について、国内外の臨床試験及び海外製造販売後の情報に基づき、以下のように説明した。国内調査（1999~2010 年）の結果、同種 HSCT 後に VOD を発症した患者（462 例）に対する抗凝固薬及び抗血小板薬の使用率は、アンチトロンビンⅢが 33%、低分子ヘパリンが 29%、プロスタグランジン E1 が 16%、ヘパリンが 13%、rTM が 12%、t-PA が 10%であり（Bone Marrow Transplant 2016; 51: 403-9）、これらの薬物は、VOD の治療薬として使用されてきたと考えられる。そのため、本剤の製造販売後においても、患者の状態によりアンチトロンビン値低下時の補充や VOD 予防、対症療法等の目的で抗凝固薬や抗血小板薬の投与が必要となることが考えられる。公表文献では、アンチトロンビンⅢ（小児 VOD 患者）、ヘパリン（VOD の予防目的で使用）、プロスタグランジン E1（重症 VOD 患者）と本剤を併用した事例が報告されており、併用時の安全性も許容可能であったと考えられる（Haematologica 2006; 91: 795-800、Biol Blood Marrow Transplant 2004; 10: 347-54 等）。

国内外の臨床試験では本剤投与中の出血リスクを増大させる薬剤の併用を禁止していたため、当該薬剤との併用例は、FMU-DF-002 試験で 2 例、2005-01 試験で 16 例と非常に限られていた。FMU-DF-002 試験の 1 例はヘパリン、プロスタグランジン E1 及びアンチトロンビンⅢの併用例であり、出血関連の有害事象は認められず、HSCT 後 100 日目の生存が確認され、もう 1 例はアンチトロンビンⅢの併用例であり、非重篤な肺出血が発現し、本剤を休薬したが、転帰は未回復であった。2005-01 試験の 16 例のうち、12 例はヘパリンの併用例であり、そのうち 3 例（いずれも非重篤で、2 例は本剤投与継続、1 例は本剤投与を休薬して回復）で併用期間中に出血関連の有害事象が発現し、その他の 4 例は

²⁵⁾ MedDRA SMQ 「薬剤に関連する肝障害－包括的検索」

アンチトロンビンⅢの併用例であり、そのうち2例（いずれも非重篤で、1例は本剤投与継続で回復、1例は本剤投与継続で未回復）で併用期間中に出血関連の有害事象が発現した。以上より、医療現場において本剤と抗凝固薬又は抗血小板薬が併用されることが想定されるが、これらの薬剤の併用で著しく安全性が損なわれることはないと考え。しかしながら、臨床試験での併用経験が限られることを踏まえ、抗凝固薬又は抗血小板薬との併用については併用注意として注意喚起を行うこととした。

抗凝固薬の中でもヘパリン製剤は VOD 予防や対症療法として頻用されており、本剤との併用が特に想定されるが、未分画ヘパリン及び低分子ヘパリンの消失半減期（Semin Intervent Radiol 2010; 27: 360-7）、並びに FMU-DF-002 試験及び 2005-01 試験におけるヘパリン製剤に関する規定等を踏まえ、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）を投与しないことが望ましい旨を注意喚起する。

血栓溶解剤については、血栓溶解剤による出血リスクは投与後 24 時間までが特に高いこと（Eur Heart J 1989; 10: 16-23）、t-PA は本剤との併用により抗血栓作用が増強されること（Br J Pharmacol 1993; 110: 1565-71）、並びに国内ガイドラインでは血栓溶解剤（t-PA 等）は出血リスクが高く VOD 患者に対する投与が推奨されていないこと等を踏まえ、血栓溶解剤との併用を禁忌とした上で、本剤投与前 24 時間以内は血栓溶解剤を投与しない旨及び本剤投与後 24 時間以内は血栓溶解剤を投与しないことが望ましい旨を注意喚起する。

機構は、以下のように考える。国内外の臨床試験では出血リスクを増大させる薬剤の多くは併用禁止とされていたが、医療現場での使用に際しては、VOD の状態に応じて抗凝固薬の併用が考慮される場合も想定される。臨床試験での併用例を含めて、これらの薬剤の併用経験は非常に限られており、併用時の出血リスクがどの程度高まるかは不明であるが、限られた経験の中でも出血関連の有害事象が認められていることから、本剤の単剤投与時よりも併用時に出血リスクが高まることが予想される。したがって、併用の必要性を十分検討し、出血リスクを考慮しても VOD の治療目的でより強い抗血栓作用が必要と判断される場合にのみ、抗血栓薬の併用投与を行うことが適切である。

血栓溶解剤は併用禁忌とし、ヘパリンを含めた抗凝固薬との併用については、添付文書上で出血傾向が増大するおそれのあることを記載し、投与タイミングも含めた注意喚起を行うこととする申請者の案は妥当と判断するが、抗血栓薬に関する禁忌や併用注意の設定を含めた添付文書上の注意喚起の記載の詳細については、専門協議の議論も踏まえて最終的に判断したい。

7.R.6 小児における投与について

申請者は、小児における本剤の投与について、以下のように説明した。用量設定試験である 99-118 試験では、小児でも成人と同様に、6.25 及び 10 mg/kg の 2 用量が検討され、6.25 mg/kg 群及び 10 mg/kg 群での小児部分集団の CR 率は、それぞれ 68.2 及び 43.5%、HSCT 後 100 日生存率は 68.2 及び 34.8%であり、6.25 mg/kg 群では 10 mg/kg 群よりも高く、また、対応する用量の成人部分集団の成績と比較して高い傾向が認められた。安全性では、小児部分集団における有害事象発現割合はいずれの用量でも同程度であったが、副作用、重篤な副作用及び出血関連事象の発現割合は 6.25 mg/kg 群よりも 10 mg/kg 群の方がわずかに高い結果であった。小児患者では成人患者と比べて曝露量が低い可能性があるものの（「6.R.2 小児と成人の PK について」の項参照）、99-118 試験の有効性は、成人よりも小児の方が高く、小児で

は 10 mg/kg 群よりも 6.25 mg/kg 群の方が高い傾向が認められたこと、安全性は成人と小児で同様であったことから、小児においても 6.25 mg/kg が 2005-01 試験の検討用量として選択された。

2005-01 試験における小児部分集団での HSCT 後 100 日目の生存率及び 100 日目までの CR 率は、ヒストリカルコントロール群で 35.7% (5/14 例) 及び 7.1% (1/14 例)、本剤群で 50.0% (22/44 例) 及び 36.4% (16/44 例) であり、ヒストリカルコントロール群よりも本剤群で生存率及び CR 率は高かった。また、成人 VOD 患者での HSCT 後 100 日目の生存率及び 100 日目までの CR 率は、ヒストリカルコントロール群で 16.7% (3/18 例) 及び 16.7% (3/18 例)、本剤群で 29.3% (17/58 例) 及び 17.2% (10/58 例) であり、本剤群の生存率及び CR 率は、小児 VOD 患者の方が成人 VOD 患者よりも高かった。

FMU-DF-002 試験に組み入れられた小児 VOD 患者は 2 例 (2 歳、7 歳) で、そのうち 1 例は重症 VOD であったが、2 例とも HSCT 後 100 日目に生存していた。

成人及び小児別の有害事象発現割合は表 38 のとおりであり、成人に比べて小児で有害事象発現割合が高い傾向は認められなかった。

表 38 成人及び小児別の有害事象の発現状況

	2005-01 試験				FMU-DF-002 試験		99-118 試験の 6.25 mg/kg 群		2006-05 試験	
	本剤群		HC 群							
	成人 (58)	小児 (44)	成人 (18)	小児 (14)	成人 (17)	小児 (2)	成人 (53)	小児 (21)	成人 (463)	小児 (691)
有害事象	98.3 (57)	95.5 (42)	100 (18)	100 (14)	100 (17)	100 (2)	96.2 (51)	90.5 (19)	78.6 (364)	64.5 (446)
死亡に至った有害事象	70.7 (41)	54.5 (24)	77.8 (14)	57.1 (8)	64.7 (11)	0 (0)	62.3 (33)	38.1 (8)	46.4 (215)	26.0 (180)
重篤な有害事象	81.0 (47)	75.0 (33)	—	—	82.4 (14)	0 (0)	73.6 (39)	52.4 (11)	59.6 (276)	46.6 (322)

% (例数)、HC：ヒストリカルコントロール、—：収集していない

また、FMU-DF-002 試験では小児集団の組入れが 2 例 (いずれも幼児) のみであり十分な検討は困難であったが、海外臨床試験 (2005-01 試験、99-118 試験及び 2006-05 試験) における小児の年齢別部分集団 (新生児/乳児 (0~23 カ月)、幼児 (2~11 歳) 及び小児 (12~16 歳)) での本剤の有効性及び安全性の結果は表 39 のとおりであり、小児の年齢別部分集団間で、有効性及び安全性に大きな違いは認められなかった。

表 39 小児の年齢別部分集団の有効性及び安全性

			有効性			安全性			
			例数	100 日目 の生存	100 日目 までの CR	例数	有害事象	死亡に至 った有害事象	重篤な 有害事象
2005-01 試験	本 剤 群	新生児/乳児	17	23.5 (4)	11.8 (2)	17	94.1 (16)	82.4 (14)	88.2 (15)
		幼児	17	70.6 (12)	58.8 (10)	17	94.1 (16)	29.4 (5)	64.7 (11)
		小児	10	60.0 (6)	40.0 (4)	10	100 (10)	50.0 (5)	70.0 (7)
	H C 群	新生児/乳児	5	40.0 (2)	20.0 (1)	5	100 (5)	40.0 (2)	—
		幼児	7	14.3 (1)	0 (0)	7	100 (7)	85.7 (6)	—
小児		2	100 (2)	0 (0)	2	100 (2)	0 (0)	—	
99-118 試験 6.25 mg/kg	新生児/乳児		5	60.0 (3)	60.0 (3)	5	100 (5)	40.0 (2)	40.0 (2)
	幼児		13	69.2 (9)	76.9 (10)	12	83.3 (10)	33.3 (4)	50.0 (6)
	小児		4	75.0 (3)	50.0 (2)	4	100 (4)	50.0 (2)	75.0 (3)
2006-05 試験	新生児/乳児		178	68.0 (121)	60.1 (107)	182	66.5 (121)	22.5 (41)	46.2 (84)
	幼児		381	66.9 (255)	64.0 (244)	384	62.0 (238)	24.2 (93)	42.7 (164)
	小児		123	55.3 (68)	50.4 (62)	125	69.6 (87)	36.8 (46)	59.2 (74)

% (例数)、HC：ヒストリカルコントロール、—：収集していない

以上より、成人と同じ用法・用量で実施した国内外の臨床試験において、小児で有効性が高い傾向が認められ、また、安全性では、小児で有害事象の発現割合が高まる傾向は認められなかったことから、いずれの年齢層の小児 VOD 患者においても用法・用量を変更する必要はないと考える。なお、新生児を対象とした臨床試験は実施しておらず、有効性及び安全性は確立していないため、当該内容を添付文書上で情報提供することとする。

機構は、以下のように考える。99-118 試験の成績から、2005-01 試験における検討用量として小児 VOD 患者でも成人 VOD 患者と同様に 6.25 mg/kg を選択したことは適切であり、2005-01 試験の小児部分集団では、ヒストリカルコントロール群と比較して本剤群で有効性が上回る結果が示され、その有効性の程度は成人と同様な傾向が示されていたこと、安全性も成人に比べて劣る傾向はみられず許容可能と考えられることから、小児 VOD 患者を本剤の投与対象に含めることが妥当と判断する。また、限られた症例数での検討であるため限界はあるが、小児の年齢別部分集団間でも本剤の有効性と安全性に大きく異なる傾向は認められていないことから、小児に対する年齢制限を設けないことは妥当である。ただし、日本人小児での投与経験は 2 例と非常に少ないことから、製造販売後に小児の安全性に関する情報を収集する必要がある。新生児については、臨床試験は実施されていないため、添付文書においてその旨の情報提供を行うことが適切と判断する。

7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、本剤の製造販売後の検討事項について、以下のように説明した。本剤の作用機序の一つとして、凝固・線溶系の各種因子に影響を与えることや、国内外の臨床試験において重篤な出血関連の有害事象が多く報告されていることから、使用実態下における本剤投与による重篤な出血関連の有害事象発現に影響を与える背景因子を検討することを目的とした使用成績調査を実施する予定である。

なお、重篤な出血関連の有害事象のリスク因子探索のために、年齢、VOD 診断日、VOD 重症度、原病、原病に対する治療歴、合併症、化学療法又は放射線照射開始日、HSCT 実施日、HSCT の種類、前処

置の種類、及び抗凝固、血小板凝集抑制又は血栓溶解等の作用を有する薬剤の併用状況等の調査項目を設定し情報収集する予定である。

機構は、以下のように考える。本剤の国内治験症例は限られていることに加え、臨床試験における HSCT の実施を伴わない VOD 患者及び日本人の小児での投与経験は極めて限られていること等から、一定症例数にかかるデータが集積されるまで製造販売後に使用成績調査等により使用患者の背景情報、安全性等に関する情報を可能な限り早期に偏りなく収集し、適正使用に必要な情報提供を早期に行うことが重要と判断する。したがって、製造販売後に投与患者全例を対象とした使用成績調査を実施し、使用実態下における安全性情報等を収集する必要がある。また、臨床試験において、重篤な出血関連の有害事象が多く認められたことから、使用実態下における出血関連の有害事象の発現状況に関する情報を収集し、出血のリスク因子を探索する必要がある。本剤と出血リスクを増強する薬剤が併用される患者における本剤投与時の情報については、併用理由、抗血栓薬の種類（ヘパリン、ワルファリン、その他の抗凝固薬等）、用量、併用タイミング、出血関連の有害事象の発現状況も含めて収集する必要がある。さらに、「7.R.5.2 低血圧のリスクについて」の検討を踏まえると、低血圧についても使用実態下における発現状況を把握し、低血圧のリスク因子を探索する必要がある。製造販売後調査の詳細については、「医薬品リスク管理計画指針について」（平成 24 年 4 月 11 日付け 薬食安発 0411 第 1 号、薬食審査発 0411 第 2 号）に基づき、安全性検討事項の特定及びリスク分類の妥当性、医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の妥当性も含め、専門協議で議論した上で最終的に判断したい。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の肝類洞閉塞症候群（肝中心静脈閉塞症）に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤は肝類洞閉塞症候群（肝中心静脈閉塞症）の治療に新たな選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考え。また機構は、効能・効果及び本剤の投与対象、用法・用量、添付文書における各注意喚起の内容、製造販売後の検討事項等については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和元年 5 月 16 日

申請品目

[販 売 名] デファイテリオ静注 200 mg
[一 般 名] デフィプロチドナトリウム
[申 請 者] 日本新薬株式会社
[申請年月日] 平成 30 年 10 月 17 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号)の規定により、指名した。

なお、本剤は、「造血幹細胞移植後の肝中心静脈閉塞症(肝類洞閉塞症候群)」を予定される効能・効果として、2018 年 9 月に希少疾病用医薬品に指定され(指定番号(30 薬)第 419 号)、その後、当該指定は取り消され、「肝類洞閉塞症候群(肝中心静脈閉塞症)」を予定される効能・効果として、2019 年 5 月 16 日に希少疾病用医薬品に指定された(指定番号(31 薬)第 435 号)。

1.1 有効性について

国内で実施された FMU-DF-002 試験を非盲検非対照試験としたことはやむを得ないとの機構の判断は専門委員から支持されたが、海外で実施された 2005-01 試験の試験デザインに関しては、専門委員より、以下の意見が出された。

- ・ 対照としたヒストリカルコントロール群について、試験実施当時別効能で承認されていた本剤の適応外使用が可能な状況であったにも関わらず、何らかの理由により本剤が用いられなかった患者が選択されていることを踏まえると、本剤群とヒストリカルコントロール群の間には潜在的な患者背景の差異が存在する可能性があり、当該差異が群間の比較可能性に影響を及ぼし得る。
- ・ ベースラインの予後因子を傾向スコアで調整して群間比較する手法が用いられているが、このときの予後因子の選定が適切かつ十分であったか慎重に評価すべきである。本来であれば、予後因子による調整の結果、群間の比較可能性が確保されていたのか評価すべきだが、その評価のための情報に乏しく評価が困難である。

これらの意見や当時の医療実態を含む試験の実施可能性を考慮した議論の結果、2005-01 試験をヒストリカルコントロール対照の非盲検試験として実施したことはやむを得ないものの、潜在的な患者背景の差異が存在する可能性を含め 2005-01 試験における群間比較には限界があることも考慮し、2005-01 試験以外の情報も加味して本剤の有効性を評価するとして機構の方針は専門委員に支持された。また、そ

これらの情報と FMU-DF-002 試験の成績から、本剤の日本人における有効性は示されたとした機構の判断は妥当とのことで専門委員の意見は一致した。

1.2 臨床的位置付け、効能・効果及び投与対象について

FMU-DF-002 試験では HSCT 後の VOD 患者が対象とされ、2005-01 試験では HSCT 後の重症 VOD 患者が対象とされたが、本剤の推奨される投与対象が重症又は重症化するおそれのある VOD である旨を添付文書で規定することを前提として、本剤の効能・効果は VOD の重症度や原因となる原疾患に対する治療の種類を限定することなく、「肝類洞閉塞症候群（肝中心静脈閉塞症）」とすることが妥当とした機構の判断について、専門委員より、以下の意見が出され、機構の判断は支持された。

- HSCT 実施を伴わない VOD の病態は HSCT 後 VOD と異ならないと考えられることから、HSCT 実施の有無によらず VOD 患者を本剤の投与対象に含めることは妥当である。
- 多臓器不全は類洞内皮細胞傷害による類洞閉塞とその後の血流障害の結果に過ぎず、VOD 治療の目標は類洞内皮細胞傷害が多臓器障害に至る過程の進行を食い止めることである。VOD は重症化した場合には致死率も高い重篤な病態であること、近年特に小児において血小板輸血不応状態を含めたより早期の診断及び治療介入が提唱されていること（Bone Marrow Transplant 2018; 53: 138-45）、VOD 患者は専門医の観察下にあることから、医師が重症化するおそれがあると判断した患者に本剤を使用可能とすることは妥当である。

以上を踏まえ、機構は、効能・効果を以下のとおりとし、効能・効果に関連する注意に以下の内容を追記することが妥当と判断した。

<効能・効果>

肝類洞閉塞症候群（肝中心静脈閉塞症）

<効能・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。

1.3 用法・用量について

本剤の推奨用法・用量を 1 回 6.25 mg/kg、1 日 4 回投与とすること、投与期間については、患者の状態及び本剤投与によるリスクを踏まえて患者毎に判断することが適切であり、用法・用量には規定せず、用法・用量に関連する注意で投与期間の目安（21 日間以上）を記載することが妥当とした機構の判断は、専門委員に支持された。

以上を踏まえ、機構は、用法・用量及び用法・用量に関連する注意を以下のとおりとすることが妥当と判断した。

<用法・用量>

通常、デファイテリオナトリウムとして 1 回 6.25 mg/kg を 1 日 4 回、2 時間かけて静脈内投与する。

<用法・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。

1.4 安全性について

① 低血圧のリスクに関連した注意喚起について

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する必要があるが、複数の昇圧剤が必要な患者を禁忌とする必要まではないとした機構の判断について、専門委員より、VOD患者では病態に起因して血管外への水分漏出が多く、循環動態が不安定になりやすいため、昇圧剤の使用を理由に禁忌とすることは不適切であるとの意見が出され、機構の判断は支持された。

以上を踏まえ、機構は、特定の背景を有する患者に関する注意において、以下のとおり注意喚起を行うことが妥当と判断した。

<特定の背景を有する患者に関する注意>

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。

② 抗血栓薬の併用について

血栓溶解剤を併用禁忌とすること、その他の抗血栓薬との併用については、出血傾向が増大するおそれがあることを注意喚起した上で、出血リスクを考慮してもVODの治療目的で本剤による作用（抗血栓作用を含む）が必要と判断される場合のみ、血液凝固能等の観察を十分に行いながら慎重に行うことが妥当であるとした機構の判断は、専門委員に支持された。

1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）の「7.R.7 製造販売後の検討事項等について」の項における検討及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表40に示す安全性検討事項を設定すること、表41に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施すること、並びに表42に示す一般使用成績調査を実施することが適切と判断した。

表40 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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

表 41 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査 ・一般使用成績調査（全例調査） 	<ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査による情報提供 ・医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供

表 42 一般使用成績調査計画の骨子（案）

目的	使用実態下における安全性等の検討
調査方法	中央登録方式（全例調査）
対象患者	本剤が投与された全例
観察期間	本剤投与開始から 15 週間
予定症例数	安全性解析対象症例として 630 例
主な調査項目	出血、低血圧の発現状況、患者背景（年齢、合併症、既往歴、VOD 発症前の原疾患に対する治療（HSCT、化学療法、放射線照射）、VOD の重症度、昇圧剤の投与状況等）、抗凝固薬・抗血小板薬の併用状況等

1.6 原薬の光安定性試験及び分析法について

① 光安定性試験

機構は、原薬の光安定性を適切に評価するために新たに実施された光安定性試験の結果から、原薬は光に安定であり、原薬の保管条件及び有効期間は妥当であると判断した。

② 分析法

機構は、変動要因を再検討して実施された分析法バリデーションの結果から、申請者が設定した原薬の HPLC を用いた分析法は適切であると判断した。

機構は、以上①及び②の検討、並びに審査報告（1）における検討を踏まえて、原薬及び製剤は適切に品質が管理されているものと判断した。

2. 審査報告（1）の訂正事項

審査報告（1）の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
2	18-21	今般、国内外の臨床試験の結果等に基づき、「造血幹細胞移植後の肝類洞閉塞症候群（肝中心静脈閉塞症）」を効能・効果とする医薬品製造販売承認申請がなされた。 なお、本薬は、「デファイテリオ注射液 200 mg」を販売名として申請されたが、医療安全上の観点から「デファイテリオ静注 200 mg」に変更することとされた。	今般、国内外の臨床試験の結果等に基づき、「造血幹細胞移植後の肝類洞閉塞症候群（肝中心静脈閉塞症）」を効能・効果とする医薬品製造販売承認申請がなされた。なお、国内臨床試験は、医療技術実用化総合研究事業（被災地域の復興に向けた医薬品・医療機器の実用化支援研究事業）による医師主導治験として実施された。 本薬は、「デファイテリオ注射液 200 mg」を販売名として申請されたが、医療安全上の観点から「デファイテリオ静注 200 mg」に変更することとされた。
26	表 24	静脈閉塞性肝疾患 10 mg/kg 群 <u>34.7</u> (27)	静脈閉塞性肝疾患 10 mg/kg 群 <u>36.0</u> (27)
26	14	静脈閉塞性肝疾患 (29.7%、 <u>36.0</u> %)	静脈閉塞性肝疾患 (29.7%、 <u>34.7</u> %)

3. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

3.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、自ら治験を実施する者は、各治験実施医療機関の治験責任医師の確認を得ずに予め定めた範囲外の修正を行っていたことが認められた。以上の改善すべき事項が発見されたものの、試験の信頼性あるいは結果の評価への影響は認められなかったことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

3.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.3.1-1、CTD 5.3.5.2-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長に改善すべき事項として通知した。

<改善すべき事項>

実施医療機関

- ・ 治験審査委員会は、モニタリング報告書の一部及び監査報告書について意見を聴かれていたにもかかわらず、当該実施医療機関において治験が適切に行われていたかどうかについての意見を、文書により述べていなかった

4. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。なお、本品目は希少疾病用医薬品であることから、再審査期間は 10 年間、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤は毒薬・劇薬のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果]

肝類洞閉塞症候群（肝中心静脈閉塞症）

[用法・用量]

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

[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じること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
A→B	—	頂端膜側から基底膜側
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
α 2-PI	α 2-plasmin inhibitor	α 2-プラスミンインヒビター
APTT	Activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the concentration-time curve of the analyte in plasma	血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _{inf}	—	投与 0 時間後から無限大時間までの AUC
AUC _{last}	—	投与 0 時間後から検出可能時点までの AUC
AUC _{ss}	—	定常状態における AUC
AUC _{0-t}	—	投与 0 時間後から最終サンプリング時間までの AUC
B→A	—	基底膜側から頂端膜側
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク
BCSH/BSBMT	British Committee for Standards in Haematology/British Society for Blood and Marrow Transplantation	英国血液学会及び英国血液・骨髄移植学会
BMI	Body mass index	体格指数
CI	Confidence interval	信頼区間
CIBMTR	Center for International Blood and Marrow Transplant Research	国際血液骨髄移植研究センター
CL	—	全身クリアランス
CL _{nr}	—	腎外クリアランス
CL _r	—	腎クリアランス
CHO	Chinese hamster ovary	チャイニーズハムスター卵巣
C _{max}	Maximum concentration of analyte in plasma	最高血漿中濃度
ConA	Concanavalin A	コンカナバリンA
CR	Complete response	完全寛解
CV	Central venous	中心静脈
CYP	Cytochrome P450	チトクローム P450
DNA	Deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
EBMT	European Society for Blood and Marrow Transplantation	欧州造血細胞移植学会
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推定糸球体ろ過量
ELISA	Enzyme-linked immune sorbent assay	酵素免疫測定
ESI	Electrospray ionization	エレクトロスプレーイオン化法
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FOB	Functional observation battery	機能観察総合評価
GC	Gas chromatography	ガスクロマトグラフィー

HEK	Human embryonic kidney	ヒト胎児由来腎臓
hERG	Human ether-á-go-go related gene	ヒト遅延整流性カリウムイオンチャネル遺伝子
HLA	Human leukocyte antigen	ヒト白血球型抗原
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
HSCT	Hematopoietic stem cell transplant	造血幹細胞移植
IC	Ion-exchange chromatography	イオン交換クロマトグラフィー
ICH Q1B	—	「新原薬及び新製剤の光安定性試験ガイドライン」(平成9年5月28日 薬審422号)
IL-8	Interleukin-8	インターロイキン-8
IR	Infrared absorption spectrum	赤外吸収スペクトル
ITT	Intention to treat	—
LPS	Lipopolysaccharide	リポポリサッカライド
MATE	Multidrug and toxin extrusion	—
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MedDRA PT	MedDRA Preferred Term	ICH 国際医薬用語集 基本語
MedDRA SMQ	MedDRA Standardised MedDRA Queries	ICH 国際医薬用語集 標準検索式
MedDRA SOC	MedDRA System Organ Class	ICH 国際医薬用語集 器官別大分類
MS	Mass spectrum	質量スペクトル
MTT	3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide	—
mRNA	Messenger ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸
NMR	Nuclear magnetic resonance spectrum	核磁気共鳴スペクトル
NSAIDs	Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs	非ステロイド性消炎鎮痛薬
NZW	New Zealand white	ニュージーランドホワイト
OAT	Organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	Organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	Organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
P _{app}	Apparent permeability coefficient	見かけの膜透過係数
PAI	Plasminogen Activator Inhibitor	プラスミノゲン活性化抑制因子
PALISI/PBMTC	Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators/Pediatric Blood and Marrow Transplant Consortium	小児急性肺障害及び敗血症の研究者並びに小児造血幹細胞・骨髄移植コンソーシアム
PCR	Polymerase Chain Reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
PF-4	Platelet factor-4 :	血小板第4因子
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク
PHA	Phytohaemagglutinin	フィトヘマグルチニン
PK	Pharmacokinetic	薬物動態
6-keto PGF	6-keto prostaglandin F	6-ケトプロスタグランジン F
PIC	Plasmin-α2 plasmin inhibitor complex	プラスミン-α2 プラスミンインヒビター複合体

PPK	Population pharmacokinetic	母集団薬物動態
PT	Prothrombin time	プロトロンビン時間
QTcI	Individually corrected QT interval	被験者ごとに補正した QT 間隔
rTM	recombinant thrombomodulin	遺伝子組換えトロンボモジュリン
SD	Sprague Dawley	—
SOS	Sinusoidal obstruction syndrome	肝類洞閉塞症候群
t _{1/2}	Elimination half-life	消失半減期
TFPI	Tissue factor pathway inhibitor	組織因子経路インヒビター
t _{max}	Time to reach the maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
t-PA	Tissue plasminogen activator	組織プラスミノゲン活性化因子
Tx-B2	Thromboxane B2	トロンボキサン B2
UGT	Uridine diphosphate glucuronosyltransferase	ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素
UV	Ultraviolet spectrum	紫外吸収スペクトル
UV-VIS	Ultraviolet-visible spectrum	紫外可視吸収スペクトル
V _d	—	分布容積
VOD	Hepatic veno-occlusive disease	肝中心静脈閉塞症
vWF	von Willebrand factor	フォン・ヴィレブランド因子
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
国内ガイドライン		造血細胞移植ガイドライン SOS/TA-TMA 日本造血細胞移植学会
本剤	—	デファイテリオ静注
本薬	—	デフィブロチドナトリウム