

デファイテリオ静注 200 mg に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、
日本新薬株式会社にあります。当該製品の適正使用以外の
営利目的に本資料を利用することはできません。

日本新薬株式会社

目次

1.5	起原又は発見の経緯及び開発の経緯	2
1.5.1	起原又は発見の経緯	2
1.5.1.1	対象疾患／治療法／開発の意義について	2
1.5.1.1.1	肝中心静脈閉塞症／肝類洞閉塞症候群について	2
1.5.1.1.2	治療法及び開発の意義について	3
1.5.2	開発の経緯	4
1.5.2.1	品質の概要	6
1.5.2.2	非臨床試験	6
1.5.2.2.1	薬理試験	6
1.5.2.2.2	薬物動態試験	7
1.5.2.2.3	毒性試験	8
1.5.2.3	臨床試験	9
1.5.2.3.1	臨床開発の経緯	9
1.5.2.3.2	海外臨床試験	10
1.5.2.3.3	国内臨床試験	14
1.5.3	特徴及び有用性	15
1.5.4	申請効能・効果、用法・用量	16
1.5.5	申請効能以外での開発	16

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

NS-73 は、デフィブロチドナトリウムを有効成分とする注射剤である。デフィブロチドナトリウムは、ブタ腸粘膜から単離した DNA を脱重合したポリデオキシリボヌクレオチドナトリウム（分子量：13,000～20,000）である。作用機序は明確でないものの、凝固・線溶系の各種因子に影響することで血管内皮細胞の保護に働くと推察される。

デフィブロチドナトリウムは、1960 年代後半から基礎研究が行われ、1980 年代初期に血栓症の治療薬としての可能性が見いだされたことから、Gentium 社（当時 Crinos 社）により 1983 年に初めて工業的に製造された。1986 年にイタリアで深部静脈血栓症予防及び血栓性静脈炎治療剤として承認され、1993 年からは血栓症リスクを伴う血管病変の治療剤に適応を変更し販売されていたが、欧米での肝中心静脈閉塞症（hepatic veno-occlusive disease：VOD）の治療及び予防の臨床試験実施に注力するため、2009 年までにすべての製造販売承認が取り下げられた。

VOD 患者に対しては、1995 年頃から欧米で本剤が使用され、1998 年以降、相次いで治療効果が症例報告された。これらの報告から、世界的に VOD への有効性が注目され、コンパッションエートユースされるようになった。それまで VOD に対して臨床で使用されてきたヘパリンや組織プラスミノゲン活性化因子（t-PA）などの薬剤の効果は限定的で、副作用として致死的な出血のリスクが高まるという問題点があり、新たな治療法を求める医療現場からの強い要望が背景にあった。本剤の治療効果に加え、本剤の予防効果についても相次いで報告され、米国では 2003 年及び 2007 年に、欧州では 2004 年に、VOD 治療薬及び予防薬として希少疾病用医薬品に指定された。その後、2013 年に欧州で、2016 年に米国で、造血幹細胞移植（HSCT）後の多臓器不全（MOF）を伴う重症 VOD の治療剤として承認され、現在、Jazz Pharmaceuticals 社（Jazz 社；2014 年に Gentium 社を買収した親会社）により世界 35 カ国で販売されている。

1.5.1.1 対象疾患／治療法／開発の意義について

1.5.1.1.1 肝中心静脈閉塞症／肝類洞閉塞症候群について

VOD は、肝類洞閉塞症候群（sinusoidal obstruction syndrome：SOS）としても知られる HSCT 後合併症の 1 つである。VOD と SOS のどちらの呼称も使われてきたが、病態の形成に肝中心静脈の閉塞は必須ではないことから、近年では SOS の呼称が用いられるようになっている。そのため、申請適応は SOS とし VOD は括弧書きで示すこととした。本承認申請書添付資料では、臨床試験で使用されている VOD を用いて記載する。

VOD は、多くの場合、HSCT 時の大量化学療法や全身放射線照射などの移植前処置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、体重増加が出現し、重症化すると腎不全、呼吸不全、脳症等の MOF により死に至る。

また、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の投与患者や、ビンクリスチン、アクチノマイシン D などの化学療法剤及び/又は腹部放射線照射による治療を受けた患者で、HSCT 施行なしの VOD 発症が少数例報告されている。

国内で1999年～2010年に同種HSCTを受けた4290例を対象としたVODの調査（以下、国内調査¹⁾）によれば、VOD発症患者462例のHSCT後100日生存率は32%であり、VODを発症しなかった患者（3828例）の生存率76%より有意に低かった（ $P<0.001$ 、log-rank検定）。さらに、MOFを伴う重症VODでは、生存率は15%と低く、海外で報告されている重症VOD患者の死亡率80%と同程度であった。

同種HSCT後のVOD発症率は、国内調査で10.8%と報告され、自家HSCT後のVOD発症率は、2010年～2012年の予備調査で0.38%と報告されている。これらの発症率と日本造血細胞移植データセンター／日本造血細胞移植学会による2016年のHSCT実施件数（同種HSCT 3669件、自家HSCT 1812件）から推定されるVOD患者数は、年間で403例（同種HSCT後396例＋自家HSCT後7例）である。また、HSCT施行なしに発症するVODの患者数や発症率の国内調査は報告されていないが、論文等の発症率及び推定患者数を用いて年間23～58例程度と推定される。

1.5.1.1.2 治療法及び開発の意義について

現在、国内ではVODを適応とする医薬品はない。国内ガイドライン²⁾では、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などの支持療法が治療の主体であり、急峻にビリルビンや体重増加を認める症例やMOF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と記載されている。治療薬としては、本剤について、未承認薬であるが海外第III相臨床試験で治療効果が認められていると記載されている。また、適応外使用となる遺伝子組換えトロンボモジュリン（rTM）及びメチルプレドニゾロンが、VOD治療効果の可能性のある薬剤として記載され、ヘパリンやt-PAは、血小板が減少している移植患者では致命的な出血のリスクが高いため推奨されないと記載されている。rTM及びメチルプレドニゾロンの使用実態は明らかではないが、いずれも少数例のVOD患者を対象とした後方視的解析においてVOD治療効果の可能性が示唆されているに過ぎない。また、rTM投与では重篤な脳出血が報告されたことから出血リスクへの注意が、メチルプレドニゾロンでは感染リスクへの注意が必要である。

一方、欧米では、VOD治療薬として本剤が唯一承認されている。また、欧州造血細胞移植学会（EBMT）ハンドブック³⁾、英国血液学会／英国血液・骨髄移植学会（BCSH/BSBMT）のガイドライン⁴⁾、米国の小児急性肺障害及び敗血症の研究者（PALISI）並びに小児造血幹細胞・骨髄移植コンソーシアム（PBMTIC）の合意文書⁵⁾のいずれにおいても、本剤が唯一推奨されるVOD治療薬として記載され、第一選択薬として使用されている。

¹⁾ Yakushijin K, Atsuta Y, Doki N, Yokota A, Kanamori H, Miyamoto T, et al. Sinusoidal obstruction syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: incidence, risk factors and outcomes. *Bone Marrow Transplant.* 2016;51:403-9. <資料番号5.4-4>

²⁾ 池添隆之, 菊田敦, 薬師神公和. 造血細胞移植ガイドラインSOS/TA-TMA. In: 平成28年学会年度日本造血細胞移植学会ガイドライン委員会, editors. 日本造血細胞移植学会; 2017年9月. p. 1-11. <資料番号5.4-2>

³⁾ Carreras E, Chapter 11 Early complications after HSCT, *The EBMT Handbook*. 6th Edition. 2012. p.177-95. <資料番号5.4-12>

⁴⁾ Dignan FL, Wynn RF, Hadzic N, Karani J, Quaglia A, Pagliuca A, et al. BCSH/BSBMT guideline: diagnosis and management of veno-occlusive disease (sinusoidal obstruction syndrome) following haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol.* 2013;163:444-57. <資料番号5.4-13>

⁵⁾ Bajwa RPS, Mahadeo KM, Taragin BH, Dvorak CC, McArthur J, Jeyapalan A, et al. Consensus report by pediatric acute lung injury and sepsis investigators and pediatric blood and marrow transplantation consortium joint working committees: supportive care guidelines for management of veno-occlusive disease in children and adolescents, Part 1: Focus on investigations, prophylaxis, and specific treatment. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2017;23:1817-25. <資料番号5.4-14>

このように、VOD は致死率の高い疾患であるにもかかわらず、国内には VOD 治療薬が存在せず、現状では効果が限定的及び出血等のリスクが高まる可能性のある薬剤を適応外にて使用していることから、海外で第一選択薬として使用されている本剤の国内での開発が強く望まれている。

2010 年及び 2016 年には、日本造血細胞移植学会から「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」に対して、VOD に対する本剤の国内での開発要望書が提出された。同検討会議にて VOD に対する本剤の国内開発は医療上の必要性が高いと評価され、国内開発ライセンス契約を 2017 年 3 月に Jazz 社と締結した日本新薬株式会社に対し、2017 年 8 月に厚生労働省から正式に本剤の開発要請が行われた。

また、デフィブロチドナトリウムは、「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）」の効能・効果で 2018 年 9 月に希少疾病用医薬品指定を受けた [指定番号（30 薬）第 419 号]。

1.5.2 開発の経緯

開発の経緯図を図 1.5.2-1 に示す。

資料区分	試験項目		
品質	原薬		
	製剤		
非臨床	薬効薬理試験		
	安全性薬理試験		
	薬物動態試験(吸収・分布・代謝・排泄)		
	毒性試験	単回投与毒性試験	
		反復投与毒性試験	
		遺伝毒性試験	
		がん原性試験	
		生殖発生毒性試験	
抗原性試験・免疫毒性試験			
臨床	第 I 相	国内:FMU-DF-001(評価資料)	
		海外:IRI-151612(参考資料)	
		海外:R09-1425(評価資料)	
		海外:DF VOD-2012-03-PKRen(評価資料)	
	第 II 相	国内:FMU-DF-002(評価資料)	
		国内:FMU-DF-003(参考資料)	
		海外:99-118(評価資料)	
	第 III 相	海外:2005-01(評価資料) ^a	
		海外:2006-05(評価資料)	
		海外:2004-000592-33(参考資料)	
その他	海外:DF-CUP(参考資料)		
	海外:CIBMTR(参考資料) ^b		

a : ヒストリカルコントロール群は、1995～2006 年に HSCT を実施した患者を対象とした。

b : 調査対象となった HSCT 実施期間を示す。

図 1.5.2-1 開発の経緯図

1.5.2.1 品質の概要

原薬及び製剤の品質に関する試験を実施し、それぞれについて適切な規格及び試験方法を設定した。

原薬は長期保存試験において60箇月間、加速試験において6箇月間、規格に適合し、有効性及び安全性に影響を与える品質の変化はないと判断できることから、リテスト期日を、室温で保存するとき、60箇月とした。

製剤は長期保存試験において36箇月間、加速試験において6箇月間、規格に適合し、有効性及び安全性に影響を与える品質の変化はないと判断できることから、本剤の保証期間を、室温で36箇月と設定した。

1.5.2.2 非臨床試験

承認申請書添付資料の作成にあたっては、Jazz社が米国申請で使用した申請資料に加え、日本新薬が新たに実施したデフィブロチドナトリウムをマウスに投与した薬理試験の成績を用いた。

1.5.2.2.1 薬理試験

効力を裏付ける試験として、血管内皮細胞に対する影響を検討した。デフィブロチドナトリウムは、血清飢餓により生じる細胞障害並びにフルダラビン及びサリドマイドにより誘発される薬物誘発性アポトーシスを抑制した。フルダラビン誘発アポトーシスにおいては、カスパーゼ-3やヘパラーゼなどの細胞内シグナルの変動が認められ、デフィブロチドナトリウムはこれらの変動も抑制した。また、凝固・線溶系に対する影響についても検討した。サリドマイド誘発アポトーシス下で、細胞外液中のt-PA量の低下及びプラスミノゲン活性化抑制因子-1 (PAI-1)量の増加が認められ、これらのいずれに対してもデフィブロチドナトリウムは抑制作用を示した。プラスミン活性については、サリドマイド誘発アポトーシス下で認められた細胞外液中のプラスミン活性低下に対し、デフィブロチドナトリウムは抑制作用を示し、また、試験管内でヒト血漿由来のプラスミン活性を増強した。さらに、デフィブロチドナトリウムは、骨髄移植モデルマウスにおいて生存時間を有意に延長した。

安全性薬理試験に関しては、独立した安全性薬理試験としては実施せず、反復投与毒性試験に組み込んで本薬を静脈内投与したときのラット及びイヌの中枢神経系及び心血管系に及ぼす影響を評価し、また呼吸系については一般症状及び病理組織学的検査から評価した。また、心血管系の*in vitro*試験においてhuman ether-a-go-go related gene (hERG)電流に及ぼす影響を検討した。ラット中枢神経系に対しては、一般状態観察において、対照群を含む全群の雌雄で、活動性低下、軟便、四肢の機能障害、皮膚の変色、粗毛等が認められた。240 mg/kg/日以上投与群の雄及び1200 mg/kg/日以上投与群の雌で円背位が、240及び1200 mg/kg/日投与群の雄で浅速呼吸が、240 mg/kg/日投与群の雄及び4800 mg/kg/日投与群の雌で呼吸困難が認められた。活動/覚醒測定においては、投与終了時点(9週目)の1200 mg/kg/日の雌で、立ち上がり回数と覚醒度の低下が認められた。神経筋測定においては、投与2日目の1200及び4800 mg/kg/日の雌雄で、平均後肢握力及び/又は後肢開脚幅が低下したが、投与終了時点(9週目)には回復した。体重測定においては、投与終了時点(9週目)の1200 mg/kg/日の雄及び4800 mg/kg/日の雌で、同時期の媒体群と比較して平均体

重の減少が認められた。正常体温、ペントバルビタール誘発睡眠及びペンテトラゾール誘発けいれんに対する影響は認められなかった。心血管系に対しては、*in vitro* 試験において、デフィブロチドナトリウムは 500 µg/mL まで hERG 電流に影響を及ぼさなかった。また、*in vivo* 試験ではイヌを用いた心電図評価において、心電図パラメータに対する影響は認められなかった。呼吸系に対しては、ラットにおいて浅速呼吸 (240 及び 1200 mg/kg/日投与群の雄) あるいは呼吸困難 (240 mg/kg/日投与群の雄及び 4800 mg/kg/日投与群の雌) が認められたが、いずれも用量相関性はなかった。イヌにおいては呼吸窮迫を示唆する一般症状は認められなかった。また、呼吸系組織の肉眼的/組織的解剖を行ったが、いずれの試験においても副作用を示唆する所見は認められなかった。安全性薬理の評価では、デフィブロチドナトリウム投与により臨床使用にあたり特に注意を要する作用は認められなかったことから、主な重要器官系 (中枢神経系、心血管系あるいは呼吸系) に対する重大なリスクは示されなかったと判断した。

なお、副次的薬理及び薬力学的薬物相互作用に該当する試験は実施していない。

1.5.2.2.2 薬物動態試験

デフィブロチドナトリウムの吸収、分布、代謝、排泄及び薬物動態学的薬物相互作用について検討した。

マウス、ラット、ウサギ、ミニブタ及びイヌにデフィブロチドナトリウムを静脈内投与したとき、多くの場合で投与終了時点で最も高い血漿中濃度を示し、その後の血漿中からの消失は速やかであった。また、投与初日と反復投与後の C_{max} (もしくは平均血漿中濃度) の比較より、反復投与による蓄積性はないと考えられた。

ラットに ^{125}I -デフィブロチドナトリウムを単回静脈内投与した後の放射能は、血流量の多い組織や骨髄に多く分布した。これらの組織においては放射能の消失は速やかであり、蓄積性はないものと推察された。

デフィブロチドは、全ての動物種 (マウス、ラット、ウサギ及びイヌ) において高い *in vitro* 血漿タンパク結合率及び低い血球移行率を示し、ヒトと同様であった。ヒトの *in vitro* 血漿タンパク結合率は 91.3%以上であった。

ヒト肝細胞及びウサギ血漿を用いてデフィブロチドの代謝について検討した。DNA の代謝と同様に、オリゴヌクレオチドであるデフィブロチドは、血漿において主に 3'-エキソヌクレアーゼによって代謝されると考えられた。小児 2 例及び成人のヒト肝細胞におけるデフィブロチドの代謝を比較したところ、生成する代謝物に若干の違いは見られたものの、いずれの肝細胞においても代謝物の検出濃度が低く、肝細胞ではほとんど代謝を受けないと考えられた。

ラットに ^{125}I -デフィブロチドナトリウムを単回静脈内投与した後の放射能は主に尿中に排泄された。投与後 24 時間までに投与した放射能の大部分が排泄されており、排泄は速やかであると考えられた。

非臨床試験 (動物) におけるデフィブロチドナトリウムの薬物動態は、臨床試験 (ヒト) の薬物動態の結果と類似しており、これらの動物種での試験データを用いてヒトでの薬物動態を評価することは可能であると考えられた。

デフィブロチドナトリウムは *in vitro* でシトクロム P450 (CYP) 及びウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素 (UGT) に対する阻害作用及び誘導作用、並びに薬物トランスポーターに対する阻害作用を示さなかったことから、デフィブロチドナトリウムは、臨床用量においてこれらの分子種の誘導や阻害に基づく薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた。

1.5.2.2.3 毒性試験

毒性試験では、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験、抗原性試験及び免疫毒性試験を実施した。なお、単回投与毒性試験及び局所刺激性試験は独立した試験を実施せず、反復投与毒性試験並びに生殖発生毒性試験の一部を用いて評価を行った。

急性毒性に関して、ラットの持続静脈内投与では死亡は認められず、概略の致死量は 4800 mg/kg/日超であった。1日1回、静脈内投与では、150 mg/kg/日以上投与群で投与直後の痙攣、意識消失、筋緊張低下、頻呼吸、嗜眠及び歩行不能に引き続き、300 mg/kg/日投与群では投与当日に死亡が認められ、概略の致死量は 300 mg/kg/日であった。イヌの1日4回、各2時間かけた静脈内投与では、概略の致死量は 1600 mg/kg/日超であった。

反復投与における無毒性量 (NOAEL) は、ラット 13 週間試験 (持続静脈内投与) で雌雄とも 240 mg/kg/日未満、イヌ 13 週間試験 (静脈内投与) では雄で 300 mg/kg/日、雌で 1600 mg/kg/日と判断した。腎臓では、ラットで尿細管の変性及び再生、糸球体腎症並びにリンパ球ないしは組織球の浸潤が認められた。肝臓では、イヌで肝細胞の単細胞壊死が認められた。その他、ラットの脾臓、リンパ節及び投与部位でマクロファージの空胞化が認められた。また、ラットで活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) 又はプロトロンビン時間 (PT) の延長が認められ、凝固・線溶系に影響するデフィブロチドナトリウムの薬理作用に起因した変化と考えられた。以上より、デフィブロチドナトリウムの主要な毒性標的は腎臓、肝臓、脾臓、リンパ節及び凝固系であり、反復投与毒性試験の結果から、ラットで雄 3.1 未満及び雌 4.2 未満、イヌで雌 9.4 (雄は算出せず) の安全係数が示された。

遺伝毒性試験では、細菌を用いた復帰突然変異試験、哺乳類培養細胞を用いた染色体異常試験、マウス及びラットを用いた小核試験において、いずれも陰性であったことから、デフィブロチドナトリウムは遺伝毒性を示さないと判断した。

がん原性試験では、マウス及びラットを用いて2年間混餌投与した結果、がん原性を示す変化は認められなかった。

生殖発生毒性試験では、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 (1日1回、筋肉内) では生殖能に影響は認められず、NOAEL は 12 mg/kg/日と判断した。ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生試験では、1日4回、各2時間かけて静脈内投与した予備試験において、ラットで切迫流産及び安楽死処置、ウサギで活動性低下及び死亡等、母動物に対する毒性に加え、ラットで吸収胚数の増加が、ウサギで臍帯ヘルニア及び矮小胎児の発現率の増加が認められた。母動物への影響を軽減するために器官形成期を3分割して投与期間を短縮し、同じ投与方法 (1日4回、各2時間かけて静脈内投与) を用いてウサギに投与した本試験では、着床後死亡率の増加が認められ、胚・胎児発生に対する NOAEL は 80 mg/kg/日未満と判断した。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 (1日1回、筋肉内) では、母動物の生

殖能及び出生児に対する影響は認められず、NOAEL はいずれも 12 mg/kg/日と判断した。以上の結果より、デフィブロチドナトリウムは母動物及び胚・胎児発生に対し毒性を有すると判断した。

幼若ラットを用いた 4 週間反復投与試験（1 日 1 回、静脈内）では、脾臓の胚中心の過形成、肝臓の髄外造血の亢進及び小葉中心性肝細胞空胞化などの変化が認められたが、4 週間の回復期間中にいずれの変化も消失した。これらの所見は成熟動物で認められたものと類似していた。また、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。

局所刺激性については、ラット及びイヌにおいてデフィブロチドナトリウム投与に関連した変化は認められず、デフィブロチドナトリウムは局所刺激性を示さないと判断した。

抗原性試験では、ラット及びイヌで採取した血清試料並びにモルモットを用いた結果、デフィブロチドナトリウムは抗体産生、能動的及び受動的皮膚アナフィラキシー反応並びに全身性アナフィラキシー反応を誘発せず、抗原性を示さないと判断した。

免疫毒性試験では、マウス並びにヒト細胞及びマウス細胞を用いて実施した。T 細胞依存性抗体産生、マクロファージ依存性細胞障害、リンパ球幼若化反応及び NK 細胞活性のいずれにも影響は認められず、デフィブロチドナトリウムは免疫毒性を示さないと判断した。

以上、デフィブロチドナトリウムはその投与により、凝固・線溶系に影響する薬理作用に関連した変化を示したほか、腎臓、肝臓、脾臓及びリンパ節が毒性標的組織と考えられた。また胚・胎児発生試験では母動物及び胚・胎児に対し毒性を示すことが確認された。

1.5.2.3 臨床試験

1.5.2.3.1 臨床開発の経緯

海外の臨床試験としては、まず 1998 年より VOD 患者に対してコンパッションネートユースプログラムで DF-CUP 試験が開始された。2000 年より第 II 相臨床試験（99-118）で用量が検討され、選択された推奨用法・用量を用いて 2006 年より第 III 相臨床試験（2005-01）で本剤の有効性・安全性が検証された。2007 年より VOD 患者に本剤を提供するために拡大アクセス試験である第 III 相臨床試験（2006-05）が実施された。その他、■■■■年に Thorough QT/QTc 試験である第 I 相臨床試験（R09-1425）■■■■年より腎障害患者を対象とした第 I 相臨床試験（DF VOD-2012-03-PKRen）が実施された。また、国際血液骨髓移植研究センター（Center for International Blood and Marrow Transplant Research : CIBMTR）の 2008 年～2011 年のデータベースを用いて解析した CIBMTR 試験が実施された。

国内の臨床試験は、すべて医師主導で実施された。第 I 相臨床試験（FMU-DF-001）が 2013 年に実施され、日本人健康成人における安全性が確認され、日本人と外国人で本剤の薬物動態パラメータに明らかな相違はないことが報告されたことから、2014 年より VOD 患者を対象とした第 II 相臨床試験（FMU-DF-002）が実施された。FMU-DF-002 試験の結果、HSCT 後 VOD 患者に対する有効性及び安全性が示唆された。また、FMU-DF-002 試験の HSCT 後重症 VOD 患者における有効性が、2005-01 試験と同程度であり、安全性プロファイルにおいても大きな違いは認められなかったことから、海外臨床試験の成績を利用して、HSCT 後 VOD の治療薬として国内製造販売承認申請を行うこととした。

1.5.2.3.2 海外臨床試験

(1) 第 I 相臨床試験 (IRI-151612) : 参考資料

外国人健康成人男性 3 例に ^{125}I -デフィプロチドナトリウム 400 mg を 5 分間かけて単回静脈内投与した際の排泄についてオープンラベル試験で検討した。

投与 168 時間後の総放射能の尿中累積排泄率は投与量の約 72%、糞中累積排泄率は投与量の約 19%であり、主に尿中から排泄された。また、投与 168 時間後の総放射能の尿中及び糞中の累積排泄率は約 90%であった。

(2) 第 I 相臨床試験 (R09-1425) : 評価資料

外国人健康成人 52 例に、本剤 6.25 mg/kg 及び 15 mg/kg、モキシフロキサシン (陽性対照) 400 mg 並びにプラセボを単回静脈内投与した際の QTc 間隔に対する影響、薬物動態及び安全性の検討を目的に、ランダム化、プラセボ及び陽性対照、二重盲検 (陽性対照は非盲検)、4 群 4 期クロスオーバー試験を実施した。

本剤は QTc 間隔に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。

本剤 6.25 mg/kg を 2 時間かけて静脈内投与した際のデフィプロチドの薬物動態パラメータは、 t_{\max} [中央値 (最小値～最大値)] が 2.00 (1.00～2.00) hr で、 C_{\max} 、 $AUC_{0-\infty}$ 、 $t_{1/2}$ 及び分布容積 (平均値±標準偏差) がそれぞれ $17.27 \pm 3.83 \mu\text{g/mL}$ 、 $48.14 \pm 6.49 \mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ 、 $0.71 \pm 0.35 \text{ hr}$ 、 $9.93 \pm 3.81 \text{ L}$ であった。

本剤 6.25 mg/kg 及び 15 mg/kg を 2 時間かけて単回静脈内投与したとき、投与後 24 時間までのデフィプロチドの累積尿中排泄率の平均値はそれぞれ 9.48%及び 13.63%であり、投与後 4 時間までにそのうちの約 100%及び 98%が尿中に排泄された。

安全性検討では、問題となる事象は認められなかった。

(3) 第 I 相臨床試験 (DF VOD-2012-03-PKRen) : 評価資料

血液透析を受けている外国人末期腎不全患者 6 例に、本剤 6.25 mg/kg を非血液透析時及び血液透析時に 2 時間かけて静脈内投与した際の薬物動態、血液透析の影響及び安全性をオープンラベル試験にて検討した。

その結果、デフィプロチドの曝露量及びクリアランスは血液透析により臨床的に意義のある影響を受けないと考えられた。

また、外国人重度腎障害又は末期腎不全患者 6 例及び健康成人 6 例に、本剤 6.25 mg/kg を 2 時間かけて、6 時間ごとに 4 回静脈内投与した際の薬物動態及び安全性をオープンラベル試験で検討した。

重度腎障害又は末期腎不全患者の初回投与及び投与 4 回目の C_{\max} は健康成人と比較して約 35%～37%上昇し、AUC は約 50%～60%増加した。また、重度腎障害又は末期腎不全患者の $t_{1/2}$ は健康成人と比較して、初回投与では 1.3 倍及び投与 4 回目では 2.3 倍延長した。

初回投与及び投与 4 回目における投与後 0～6 時間の尿中排泄率は、重度腎障害又は末期腎不全患者で約 5%、健康成人で約 12%～14%であった。

安全性検討では、問題となる事象は認められなかった。

(4) 第 II 相臨床試験 (99-118) : 評価資料

HSCT 後の重症 VOD 患者を対象として、本剤 25 mg/kg/日及び 40 mg/kg/日の 2 用量における有効性、薬物動態、薬力学及び安全性を検討する目的で、オープンラベルの医師主導治験を海外 9 施設で実施した。

いずれの用量群も投与開始日は本剤 2.5 mg/kg を 6 時間ごとに 1 日 4 回 (10 mg/kg/日) 投与し、2 日目から 6.25 mg/kg 又は 10 mg/kg を 6 時間ごとに 1 日 4 回 (25 mg/kg/日又は 40 mg/kg/日)、2 時間かけて静脈内投与した。投与期間は 14 日以上、又は完全寛解 (CR)、VOD 症状の進行、許容できない有害事象、治療を妨げる合併症のいずれかが発現するまで投与することを推奨した。CR は、VOD 及び MOF の回復と定義した。

重症 VOD 患者 149 例が 25 mg/kg 群 75 例、40 mg/kg 群 74 例に割り付けられた。小児患者は 30.2%含まれていた。

主要評価項目である CR 率は、25 mg/kg 群 46.7% (35/75 例)、40 mg/kg 群 40.5% (30/74 例) であり、群間で有意差は認められなかった ($P=0.4257$ 、Cochran Mantel Haenszel Test)。また、副次評価項目である HSCT 後 100 日目までの Kaplan-Meier 推定生存率は 25 mg/kg 群 44.0%、40 mg/kg 群 37.8%であり、群間で有意差は認められなかった ($P=0.4313$ 、log-rank test)。

薬物動態解析においては、6.25 mg/kg 及び 10 mg/kg の 1 日 4 回 7 日間反復投与において、蓄積性は認められなかった。

PAI-1 及び総ビリルビンの平均値に、群間で有意な差は認められなかった。

投与期間の中央値は 25 mg/kg 群で 19.5 日、40 mg/kg 群で 21 日であった。

有害事象発現率は群間で差はなかったが、本剤投与に関連のある有害事象 (副作用)、重篤な副作用及び出血関連の有害事象等で、25 mg/kg 群よりも 40 mg/kg 群の方が高い発現率を示した。

以上、25 mg/kg 群での良好なリスクベネフィットが示されたことから、第 III 相臨床試験に用いる推奨用量・用法は、6.25 mg/kg を 6 時間ごとに 1 日 4 回 (25 mg/kg/日)、1 回あたり 2 時間かけて 21 日以上静脈内投与することとした。

(5) 第 III 相臨床試験 (2005-01) : 評価資料

HSCT 後の MOF を伴う重症 VOD 患者を対象に、本剤の有効性及び安全性を評価する目的で、ヒストリカルコントロール (HC) 群を対照としたオープンラベル試験を海外 35 施設で実施した。

HC は、治験実施施設において過去に HSCT を受けた患者から、本剤の投与歴がなく、本剤群と同じ選択・除外基準を満たす患者を選定し、後方視的にデータを収集した。

用法・用量は、本剤 6.25 mg/kg を 6 時間ごとに 1 日 4 回 (25 mg/kg/日)、1 回あたり 2 時間かけて静脈内投与した。投与期間は 21 日以上とし、事情の許す限り被験者が退院するまで治療を継続することを推奨した。

解析対象は、重症 VOD 患者 134 例 (本剤群 102 例、HC 群 32 例) であり、小児患者が本剤群で 43.1%、HC 群で 43.8%含まれていた。

主要評価項目である HSCT 後 100 日の生存率は、本剤群 38.2% (39/102 例)、HC 群 25.0% (8/32 例) であり、傾向スコアで層別し、重み付けした生存率の群間差の推定値は 23.0%、Koch 法を用

いた生存率の差の95.1%信頼区間は5.2%~40.8%、P値は0.0109であった。生存率の差の95.1%信頼区間の下限値が0を超えることから、重症VOD患者において、本剤による治療はHCよりもHSCT後100日生存率を改善することが示された。副次評価項目であるHSCT後100日までのCR率においても本剤群でHC群より有意な改善が認められた。

両群ともほぼ全例で有害事象が発現した。10%以上に発現した事象は、群間で類似していた。副作用発現率は、45.1% (46/102例) であり、主に出血関連の事象及び低血圧であった。死亡に至った有害事象の発現率は群間で同程度であった。出血関連事象の発現率及び低血圧の発現率は本剤群よりもHC群の方が高かった。

以上の成績から、推奨用法・用量において、重症VOD患者における本剤の有効性及び安全性が確認された。

(6) 第III相臨床試験(2006-05)：評価資料

本試験は海外101施設で実施されたオープンラベルの拡大アクセス試験である。患者に本剤を提供すること、並びにHSCT後又は化学療法後のVOD患者(MOFの有無を問わない)に対する有効性、忍容性及び安全性データの収集を目的として実施された。

用法・用量は、本剤6.25 mg/kgを1日4回(25 mg/kg/日)、1回あたり2時間かけて静脈内投与した。投与期間は21日間以上、治験薬に関連する重度の有害事象が発現せず忍容性があれば、VODの症状が回復するまで投与を継続することを推奨した。

解析対象1154例のうち、小児患者が59.9%、重症VOD患者が50.2%、化学療法後VOD患者が12.0%含まれていた。

MOFを伴う重症VOD患者571例において、主要評価項目であるHSCT後又は化学療法後100日までのKaplan-Meier推定生存率(95%信頼区間)は51.9%(47.6%~55.9%)であった。このうち、HSCT実施後に重症VODを発症した患者512例では、HSCT後100日までの推定生存率は49.5%(45.0%~53.8%)であり、2005-01試験の成績が支持された。また、化学療法後に重症VODを発症した患者59例では、化学療法開始後100日までの推定生存率は72.9%(59.6%~82.4%)であった。

MOFの有無を問わないVOD患者1137例の解析では、HSCT後又は化学療法開始後100日までのKaplan-Meier推定生存率(95%信頼区間)は61.1%(58.2%~63.9%)であった。このうち、HSCT実施後にVODを発症した患者1000例では、HSCT後100日までの推定生存率は58.9%(55.7%~61.9%)、化学療法後にVODを発症した患者137例では、化学療法開始後100日までの推定生存率は77.8%(69.8%~83.9%)であった。

重症VOD患者及びVOD患者のいずれにおいても、VOD診断から投与開始までの日数ごとに、HSCT後100日生存率を算出した結果、初回投与までの期間が長い方が生存率が低下し、統計学的有意差が認められた($P<0.001$ 、Cochran-Armitage test)。

安全性解析集団1154例での有害事象発現率は70.2%(810/1154例)であった。副作用発現率は21.5%(248/1154例)であり、主に出血に関連する有害事象及び低血圧であった。死亡に至った有害事象発現率は34.2%(395/1154例)、死亡に至った副作用発現率は2.7%(31/1154例)であり、主に出血関連の事象及びMOFに関連する事象であった。

(7) コンパッショネートユース試験 (DF-CUP) : 参考資料

本試験は日本を含む 34 カ国 311 施設で実施されたコンパッショネートユースプログラムである。HSCT 後又は化学療法/放射線治療後の VOD 患者 (MOF の有無を問わない) を対象とし、自発報告の限界を考慮した上で、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的とした。

試験の初期は、本剤 2.5 mg/kg を 1 日 4 回 (10 mg/kg/日) から開始し、忍容性及び治療反応性に応じて 24~48 時間ごとに 10 mg/kg/日ずつ、最大 60 mg/kg/日まで増量することを推奨した。2004 年 (99-118 試験終了) 以降は 6.25 mg/kg を 1 日 4 回 (25 mg/kg/日) とした。いずれも 1 回あたり 2 時間かけて 6 時間ごとに 14 日以上静脈内投与し、VOD の症状が回復又は退院するまで投与を継続することを推奨した。

解析対象は 710 例であり、小児が 40.4%、重症 VOD 患者が 41.1%、化学療法/放射線治療後 VOD 患者が 11.2%含まれていた。また、日本人 VOD 患者が 10 例含まれていた。

生存時間解析に利用可能なデータのある 701 例における、HSCT 後又は化学療法/放射線治療開始後 100 日までの Kaplan-Meier 推定生存率 (95%信頼区間) は 54.2% (50.2%~58.0%) であった。日本人患者に関しては、10 例中 4 例が HSCT 後 100 日目に生存していた。

用量別の HSCT 又は化学療法/放射線治療後 100 日目の Kaplan-Meier 推定生存率は、25 mg/kg 群 57.6%、40 mg/kg 群 53.9%と同程度であった。一方、10 mg/kg 群は 43.4%と低く、Kaplan-Meier 生存曲線においても、他の用量群よりも低い推移を示した。60/80 mg/kg 群及び用量不明群は 25 mg/kg 及び 40 mg/kg 群の生存率と同程度であった。また、用量別の有害事象発現率は 10 mg/kg 群で発現率が高かったが、25 mg/kg 以上では投与量と発現率に一定の傾向は認められなかった。

以上の成績から、推奨用量を 25 mg/kg/日とすることが支持された。

(8) レジストリデータ試験 (CIBMTR) : 参考資料

CIBMTR のリサーチデータベースから、選択基準を満たす HSCT 実施後に重症 VOD を発症した患者のデータを抽出し、治療に本剤を投与した集団 (本剤投与群) 41 例と投与していない集団 (非投与群) 55 例のデータを比較することで評価を行った。

用法・用量及び治療期間の規定は設けていなかったため不明であるが、集積期間より 25 mg/kg/日を投与している可能性が高い。

主要評価項目である HSCT 後 100 日目に生存していた患者の割合は、本剤群で 39.0% (16/41 例)、非投与群で 30.9% (17/55 例) であり、本剤群の方が 8.1% (95%信頼区間: -11.2%~27.4%) 高かった。

以上より、本剤非投与時よりも本剤投与時の方が生存率を改善することが支持された。

(9) 予防投与の第 III 相臨床試験 (2004-000592-33) : 参考資料

VOD 発症リスクの高い小児 HSCT 患者を対象に、本剤を投与した際の VOD 発症予防効果及び安全性を検討するため、本剤非投与群を対照としたランダム化、オープンラベル試験を実施した。本申請では本剤の安全性評価の参考資料とした。

用法・用量は、本剤 6.25 mg/kg を 6 時間ごとに 1 日 4 回 (25 mg/kg/日)、1 回あたり 2 時間かけて静脈内投与した。移植前処置開始日の処置前から HSCT 後 30 日又は退院するまで、少なくとも 14 日間の投与継続を推奨した。VOD 発症例では、VOD が回復するまで投与した。

有害事象発現率は本剤予防投与群で 79.7% (141/177 例)、対照群で 80.1% (141/176 例) と同等であり、高頻度に発現した事象は、移植後に典型的に見られる事象 (発熱、移植片対宿主病、感染等) であった。副作用発現率は 5.1% (9/177 例) で、主な事象は、胃腸出血及び鼻出血であった (各 2 例 1.1%)。死亡に至った有害事象は本剤予防投与群で 14.1% (25/177 例)、対照群で 10.2% (18/176 例) であり、そのうち副作用は胃腸出血 1 例 (0.6%) のみであった。

1.5.2.3.3 国内臨床試験

(1) 第 I 相臨床試験 (FMU-DF-001) : 評価資料

日本人健康成人男性 20 例に、本剤 3 mg/kg、6.25 mg/kg 及びプラセボを 2 時間かけて単回静脈内投与した際の薬物動態、凝固・線溶系への影響及び安全性をプラセボ対照、単盲検で医師主導治験により検討した。

本剤 6.25 mg/kg を単回投与した際のデフィプロチドの血漿中濃度は、投与開始後 2 時間 (投与終了直前) で最高値に達した後、速やかに低下した。デフィプロチドの t_{max} [中央値 (最小値～最大値)] は 2.00 (2.00～2.00) hr で、 C_{max} 、 $AUC_{0-\infty}$ 、 $t_{1/2}$ 及び分布容積 (平均値±標準偏差) は、それぞれ $20.59 \pm 4.11 \mu\text{g/mL}$ 、 $42.32 \pm 6.95 \mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ 、 $0.47 \pm 0.10 \text{ hr}$ 及び $7.31 \pm 1.25 \text{ L}$ であり、外国人健康成人を対象とした R09-1425 試験の薬物動態パラメータと類似していた。

組織因子経路インヒビター (TFPI) 及び血小板第 4 因子 (PF-4) の平均値は、投与開始後 2 時間に本剤投与群でのみ増加傾向が認められた。その他の凝固・線溶因子及び血小板機能については、群間で平均値の推移に大きな差異は認められなかった。

安全性検討では、いずれの群においても問題となる事象は認められなかった。

(2) 第 II 相臨床試験 (FMU-DF-002) : 評価資料

HSCT 後の VOD 患者を対象に、本剤の有効性、安全性及び薬物動態を評価する目的で、非対照オープンラベルの医師主導治験を国内 9 施設で実施した。

用法・用量は、本剤 6.25 mg/kg を 6 時間ごとに 1 日 4 回 (25 mg/kg/日)、1 回あたり 2 時間かけて静脈内投与した。投与期間は 21 日以上又は VOD が寛解するまで (最長、移植後 100 日) 投与を継続することを推奨した。

解析対象 19 例のうち 2 例 (10.5%) が小児患者、13 例 (68.4%) が重症 VOD 患者であった。

主要評価項目である Kaplan-Meier 法を用いて算出した VOD 患者における HSCT 後 100 日生存率 (95%信頼区間) は 47.4% (24.4%～67.3%) であり、事前に設定した閾値 30%を上回ったことから、本剤の治療効果は認められたと考えた。また、重症 VOD 患者における HSCT 後 100 日生存率 (95%信頼区間) は、38.5% (14.1%～62.8%) であり、2005-01 試験と同程度であった。

投与開始日の初回投与において、6.25 mg/kg を 2 時間かけて静脈内投与した際のデフィプロチドの血漿中濃度は、投与開始後 2 時間 (投与終了直前) で最高値に達した後、低下した。VOD 患者 17 例の t_{max} [中央値 (最小値～最大値)] は 2.02 (1.92～2.42) hr であり、 C_{max} 、 $AUC_{0-\infty}$ 及び

$t_{1/2}$ (平均値±標準偏差) は、それぞれ $26.00 \pm 7.29 \mu\text{g/mL}$ 、 $66.03 \pm 15.04 \mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ 及び $1.12 \pm 0.65 \text{ hr}$ であり、日本人健康成人 (FMU-DF-001 試験) の薬物動態パラメータと大きな違いはなかった。

全例で有害事象が認められた。副作用発現率は 52.6% (10/19 例) で、10%以上に発現した副作用は、肺出血 26.3%、鼻出血、呼吸不全が各 15.8%、血尿 10.5%であった。死亡に至った有害事象発現率は 57.9% (11/19 例) で、主に MOF に関連する事象であった。

(3) 予防投与の第 II 相臨床試験 (FMU-DF-003) : 参考資料

小児及び成人の同種 HSCT 患者 50 例を対象に、本剤を予防投与した際の VOD 発症予防効果を対照群 (非投与群) と比較並びに安全性及び薬物動態を検討するため、ランダム化、非盲検の医師主導治験を実施した。本申請では本剤の安全性評価の参考資料とした。

本剤は、前処置開始 1 日前から HSCT 後 30 日まで、本剤 6.25 mg/kg を 1 日 4 回 (25 mg/kg/日)、1 回あたり 2 時間かけて静脈内投与した。VOD 発症例では VOD 寛解まで (最長、HSCT 後 100 日まで) 投与を継続可能とした。解析対象は、本剤予防投与群 33 例、対照群 17 例であった。

両群とも全例で有害事象が認められた。主に下痢、悪心、発熱などの移植関連事象であり、群間で発現率に大きな差は認められなかった。副作用発現率は 27.3% (9/33 例) で、発現率 5%以上の事象は、活性化部分トロンボプラスチン時間延長、睡眠障害、鼻出血が各 6.1%であった。死亡に至った有害事象発現率は本剤予防投与群 6.1% (2/33 例)、対照群 5.9% (1/17 例) で、そのうち副作用は下部消化管出血 1 例のみであった。

1.5.3 特徴及び有用性

- ・ 凝固・線溶系の各種因子に影響することで血管内皮細胞保護作用などを有する。
- ・ VOD は致死率の高い疾患であるにもかかわらず、国内には VOD 治療を適応とした承認薬はない。そのため、欧米で唯一 VOD 治療剤として承認され、欧米のガイドラインで第一選択薬として記載されている本剤の国内開発は医療上の必要性が高い。
- ・ 海外 HSCT 後重症 VOD 患者の HSCT 後 100 日生存率は、HC 群と比較して本剤投与群で有意に改善された。
- ・ VOD 及び MOF の回復を指標とした海外 HSCT 後重症 VOD 患者の HSCT 後 100 日 CR 率は、HC 群と比較して本剤投与群で有意に改善された。
- ・ 本剤投与により、国内 HSCT 後 VOD 患者の HSCT 後 100 日生存率は、国内調査の報告値を基に事前に設定した閾値を上回った。
- ・ 海外の化学療法/放射線照射後 VOD 患者において、本剤投与による有効性が示唆された。
- ・ 臨床試験では出血関連の有害事象が多く認められたが、本剤非投与時と比べて本剤投与時に出血関連の有害事象発現率が高まることはなかった。VOD 患者に本剤を投与する際には、出血性事象の発現に対する注意が必要ではあるものの、本剤の忍容性は概ね良好であった。

以上より、本剤は VOD 患者に対する新しい治療薬として有用性が期待されることから、医療上のニーズに応え、新たな治療の選択肢を提供できるものとする。

1.5.4 申請効能・効果、用法・用量

一般名	デフィブロチドナトリウム (Defibrotide sodium) (JAN)
販売名	デファイテリオ静注 200 mg
申請効能・効果 (案)	肝類洞閉塞症候群 (肝中心静脈閉塞症)
申請用法・用量 (案)	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。

1.5.5 申請効能以外での開発

Jazz 社において、VOD 発症の予防を適応として本剤を開発中である。現在、VOD を発症するリスクの高い又は非常にリスクの高い HSCT 実施患者を対象とした第 III 相国際共同臨床試験が日本を含めて進行中である。

1.6 外国における使用状況等に関する資料

NS-73 (デフィブロチドナトリウム) は、アイルランドの Jazz Pharmaceuticals (Jazz) 社が造血幹細胞移植 (HSCT) 後の肝中心静脈閉塞症 (VOD) 治療薬として開発し、欧州では 2013 年 10 月に、米国では 2016 年 3 月に承認された。2018 年 8 月現在、Jazz 社により欧州、米国、カナダ、イスラエル及び韓国を含む 35 カ国にて Defitelio のブランド名で販売されている。

デフィブロチドナトリウムの欧州製品概要及び米国添付文書に記載されている効能・効果及び用法・用量の要約を表 1.6-1 に示す。

また、欧州製品概要及び和訳を別添 1 に、米国添付文書及び和訳を別添 2 に、Company Core Data Sheet (CCDS) を別添 3 に示す。

表 1.6-1 外国における効能・効果及び用法・用量

出典	欧州製品概要 (2016 年 5 月版)	米国添付文書 (2016 年 3 月版)
効能・効果	成人及び青少年、小児、1 ヶ月齢を超える乳児に対する HSCT に伴う重症 VOD [別名: 肝類洞閉塞症候群 (SOS)] 治療	成人及び小児に対する HSCT 後の腎または肺機能障害を伴う VOD [別名: 肝類洞閉塞症候群 (SOS)] 治療
用法・用量	<p><u>用量</u></p> <p>1 回 6.25 mg/kg を 6 時間ごとに投与することを推奨する (25 mg/kg/day)。</p> <p>この用量以上での有効性及び安全性データは限定的であり、25 mg/kg/day を超える用量は推奨しない。</p> <p>本剤は最低 21 日間投与し、以後、重症 VOD の症状及び徴候が改善するまで投与する。</p> <p><u>用法</u></p> <p>本剤は 2 時間かけて静脈内投与する。投与直前に 5%ブドウ糖注射液もしくは注射用生理食塩液 (0.9% NaCl) で希釈し、2 時間の静脈内投与時に適切な濃度となるようにする。用量は患者の体重に基づいて決定する。本剤の終濃度は 4 ~20 mg/mL の範囲とする。</p> <p>バイアルは 1 回限りの使用とし、残液は廃棄する。</p>	<p><u>用量</u></p> <p>成人、小児ともに本剤 6.25 mg/kg を 6 時間ごとに 2 時間かけて静脈内投与する。用量は患者のベースライン時の体重、即ち HSCT の前処置施行前の体重に基づいて決定すること。</p> <p>本剤は最低 21 日間投与することとし、21 日後に VOD の徴候及び症状が改善していない場合は、VOD 改善が認められるまで、または最長 60 日まで投与を継続すること。</p> <p><u>用法</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・本剤は投与直前に希釈すること。 ・本剤投与前に、患者が臨床的に重大な出血の既往がないこと及び単独の昇圧剤使用で血行動態的に安定していることを確認すること。 ・本剤は一定速度で 2 時間かけて点滴静注すること。 ・本剤の希釈溶液は 0.2 µm インラインフィルター付き輸液セットを用いて投与すること。投与直前及び直後には、USP 5%ブドウ糖注射液又は USP 0.9%生理食塩液により、(末梢又は中心) 静脈内投与ラインを洗浄すること。 ・同一の静脈内投与ラインを用いて、本剤と他の静脈内投与液を同時投与しないこと。

ANNEX I
SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

▼ This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Defitelio 80 mg/mL concentrate for solution for infusion

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

One mL contains defibrotide* 80mg corresponding to a quantity of 200 mg in 2.5 mL in a vial and corresponding to a concentration in the range of 4 mg/mL to 20 mg/mL after dilution

* produced from porcine intestinal mucosa.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Concentrate for solution for infusion (sterile concentrate).

The solution is clear light yellow to brown, free from particulate matter or turbidity.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indication

Defitelio is indicated for the treatment of severe hepatic veno-occlusive disease (VOD) also known as sinusoidal obstruction syndrome (SOS) in haematopoietic stem-cell transplantation (HSCT) therapy.

It is indicated in adults and in adolescents, children and infants over 1 month of age .

4.2 Posology and method of administration

Defitelio must be prescribed and administered to patients by specialised physicians experienced in the diagnosis and treatment of complications of HSCT.

Posology

The recommended dose is 6.25 mg/kg body weight every 6 hours (25 mg/kg/day).

There is limited efficacy and safety data on doses above this level and consequently it is not recommended to increase the dose above 25 mg/kg/day.

Defitelio should be administered for a minimum of 21 days and continued until the symptoms and signs of severe VOD resolve.

Renal Impairment

Dose adjustment is not required for patients with renal impairment or who are on intermittent haemodialysis (see section 5.2).

Hepatic Impairment

No formal pharmacokinetic studies have been performed in patients with hepatic impairment; however, the medicinal product has been used in clinical trials of patients developing hepatic impairment without dose adjustment with no safety issues identified. No dose adjustment is therefore recommended but careful monitoring of patients should be undertaken (see section 5.2).

Paediatric population

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

Method of administration

Defitelio is administered by intravenous infusion, over two hours.

Defitelio should always be diluted prior to use. Defitelio can be diluted with 5% glucose solution for infusion or sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for infusion, to a suitable concentration to permit infusion over 2 hours. The total volume of infusion should be determined based on the individual's patient weight. The final concentration of Defitelio should be in the range of 4 mg/mL to 20 mg/mL.

Vials are intended for a single use and unused solution from a single dose must be discarded (see section 6.6)

For instructions on dilution of the medicinal product before administration, see section 6.6.

4.3 Contraindications

- Hypersensitivity to defibrotide or to any of the excipients listed in section 6.1
- Concomitant use of thrombolytic therapy (e.g. t-PA) (see section 4.5).

4.4 Special warnings and precautions for use

Use of medicinal products that increase the risk of haemorrhage within 24 hours of Defitelio administration (within 12 hours in the case of unfractionated heparin) is not recommended.

Concomitant systemic anticoagulant therapy (e.g. heparin, warfarin, direct thrombin inhibitors and direct factor Xa inhibitors) (see section 4.5), except for routine maintenance or reopening of central venous line, requires careful monitoring. Consideration should be given to discontinuation of Defitelio during use of such therapy.

Medicinal products that affect platelet aggregation (e.g. non-steroidal anti-inflammatory agents) should be administered with care, under close medical supervision, during Defitelio administration.

In patients who have or develop clinically significant acute bleeding requiring blood transfusion, Defitelio is not recommended or should be discontinued. Temporary discontinuation of Defitelio is recommended in patients who undergo surgery or invasive procedures at significant risk of major bleeding.

Administration of Defitelio to patients who have haemodynamic instability, defined as inability to maintain mean arterial pressure with single pressor support, is not recommended.

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

A bolus administration of Defitelio may cause flushing or a sensation of "generalised heat".

This medicinal product contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per dose, i.e. essentially "sodium-free".

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Potential Interactions with recombinant t-PA

In a mouse model of thromboembolism, recombinant t-PA potentiated the antithrombotic effect of defibrotide when given intravenously and thus co-administration may present an increased risk of haemorrhage and is contraindicated (see section 4.3).

Potential Interactions with antithrombotic fibrinolytic agents

Defibrotide has a profibrinolytic effect (see section 5.1) and this may potentially enhance the activity of antithrombotic/fibrinolytic medicinal products.

There is currently no reported experience in patients on the concomitant treatment with Low Molecular Weight Heparins (LMWHs), warfarin or the concomitant treatment with direct thrombin inhibitors (e.g., dabigatran) or direct Factor Xa inhibitors (e.g., rivaroxaban and apixaban). Therefore, the use of defibrotide with antithrombotic/fibrinolytic medicinal products is not recommended. However, if used, in exceptional cases, caution should be exercised by closely monitoring the coagulation parameters (see section 4.4).

Potential Interactions with other medicinal products

Defitelio does not inhibit or induce CYP450s (see section 5.2).

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There are no studies using defibrotide in pregnant women. Embryo-foetal developmental toxicology studies in pregnant rats and rabbits of defibrotide doses close to the recommended therapeutic human dose, revealed a high rate of haemorrhagic abortion (see section 5.3).

Defitelio should not be used during pregnancy unless the clinical condition of the woman requires treatment with Defitelio.

Contraception in males and females

Effective contraception is required for patients and partners of patients during exposure to Defitelio and for one week subsequent to discontinuation.

Breast-feeding

It is not known whether defibrotide is excreted in human milk. Considering the nature of the product, a risk to the newborns/infants is not expected. Defitelio may be used during breastfeeding.

Fertility

There are no studies investigating the effects of defibrotide on human fertility.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Defitelio is expected to have no or negligible influence on the ability to drive and operate machinery. However, patients would not be expected to drive or operate machinery due to the nature of the underlying disease.

4.8 Undesirable effects

Summary of the Safety Profile

In the Phase 3 pivotal treatment study (2005-01 Study), the overall incidence of adverse events was similar in the defibrotide treatment group and in the control group (historical).

Any events reported as possibly related on at least two occasions have been defined as ADRs and included in the table below.

The most frequent adverse reactions observed during the treatment of hepatic VOD in pre-marketing use are haemorrhage (including but not limited to gastrointestinal haemorrhage, pulmonary haemorrhage and epistaxis), hypotension and coagulopathy.

In addition, although in the defibrotide studies in VOD there have been no reports of hypersensitivity, cases of hypersensitivity including anaphylaxis were reported from a previously marketed formulation of defibrotide, consequently hypersensitivity is included as an ADR

Tabulated list of adverse reactions

Adverse reactions observed are listed below, by system organ class and frequency. Within each frequency grouping, undesirable effects are presented in order of decreasing seriousness. Frequencies are defined as: very common ($\geq 1/10$), common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$), rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$), very rare ($< 1/10,000$).

<i>Blood and lymphatic system disorders</i>	
Common	Coagulopathy
<i>Immune system disorders</i>	
Uncommon	Hypersensitivity
	Anaphylactic reaction
<i>Nervous system disorders</i>	
Common	Cerebral haemorrhage
Uncommon	Cerebral haematoma
<i>Eye disorders</i>	
Uncommon	Conjunctival haemorrhage
<i>Vascular disorders</i>	
Common	Hypotension
	Haemorrhage
<i>Respiratory, thoracic and mediastinal disorders</i>	
Common	Pulmonary haemorrhage
	Epistaxis
Uncommon	Haemothorax
<i>Gastrointestinal disorders:</i>	
Common	Gastrointestinal haemorrhage
	Vomiting
Uncommon	Haematemesis
	Melaena
	Mouth haemorrhage
	Diarrhoea
	Nausea
<i>Skin and subcutaneous tissue disorders</i>	
Uncommon	Ecchymosis
	Petechiae
	Rash
	Pruritus

<i>Renal and urinary disorders</i>	
Common	Haematuria
<i>General disorders and administration site conditions</i>	
Common	Catheter site haemorrhage
Uncommon	Injection site haemorrhage
	Pyrexia

Paediatric population

In the treatment studies over 50% of the patients were children. In doses above the recommended dose of 25 mg/kg/day there was a higher proportion of patients with bleeding events in the high dose group but since many events occurred in the follow-up period, a clear relationship with defibrotide treatment could not be determined. In the paediatric prevention study at 25 mg/kg/day there was an increased incidence of any bleeding events in the defibrotide group compared with the treatment group. However there was no difference in incidence of serious bleeding or bleeding events with fatal outcome.

The frequency nature and severity of adverse reactions in children are otherwise the same as in adults. No special precautions are indicated.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorization of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

There is no specific antidote for overdose and treatment should be symptomatic. Defibrotide is not removed by dialysis (see section 5.2).

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: other antithrombotic agents; ATC code: B01AX01.

Mechanism of action

In vitro, defibrotide has been shown to bind to various sites on vascular endothelium that are involved in cell regulation, providing a stimulus that promotes protection of activated endothelial cells. Defibrotide has also been shown to protect endothelial cells from fludarabine-mediated apoptosis, while not impacting its anti-leukemic effect. Defibrotide also inhibits the expression of heparanase contributing to extracellular matrix integrity and thereby tissue homeostasis. It is postulated that these actions protect endothelial cells.

Also, *in vitro*, defibrotide has been shown to increase tissue-type plasminogen activator (t-PA) function and decrease plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) activity resulting in a decrease in procoagulant activity and an increase in the fibrinolytic potential of endothelial cells. Defibrotide also has been shown to have a weak profibrinolytic activity *in vitro*.

The pathophysiology of VOD is multifactorial and complex. Both endothelial cell damage and prothrombotic-hypofibrinolytic state are critical factors in the pathophysiology of this disease. Whilst the mechanism of action of defibrotide has not been fully elucidated, *in vitro* data support a role for defibrotide in both endothelial cell protection and the restoration of the thrombo-fibrinolytic balance. However no pharmacodynamics effects from defibrotide have been identified *in vivo*.

Clinical efficacy and safety

The efficacy and safety of Defitelio in the treatment of severe VOD were studied in a pivotal Phase 3 historical-controlled study (2005-01). Forty-four children and 58 adult patients with severe VOD post-HSCT, were treated with Defitelio 25 mg/kg/day intravenous by infusion, and compared with 32 historical control patients. Median length of therapy in those treated with Defitelio was 22 days. A significantly higher proportion of patients in the Defitelio treated group achieved a complete response defined as total bilirubin less than 2 mg/dL and resolution of MOF (multiple organ failure); Day+100 complete response was 23.5% (24/102) with Defitelio versus 9.4% (3/32) in the historical control (p=0.013). In addition, Day+100 survival rate was improved in the Defitelio group with 38.2% (39/102) of the patients surviving versus 25.0% (8/32) in the historical control group (p=0.034).

The efficacy data from this pivotal study are supported and confirmed with data from a dose-finding study (25 mg/kg arm) and the interim analysis of an ongoing Treatment IND study (severe VOD subset), as presented in Table 1 and 2.

Table 1: Treatment Study Results: Complete Response of Severe VOD at Day+100

	Individual Studies			
	Dose-Finding (25mg/kg/day arm)	Open Label Treatment IND (25mg/kg/day)	Historically Controlled Trial (25mg/kg/day)	
			Defibrotide treated group	Historical Control
Complete Response by Day+100	43% (32/75)	25.9% (57/220)	23.5% (24/102)	9.4% (3/32)
p= 0.0131				

Table 2: Treatment Study Results: Day+100 Survival

	Individual Studies			
	Dose-Finding (25mg/kg/day arm)	Open Label Treatment IND (25mg/kg/day)	Historically Controlled Trial (25mg/kg/day)	
			Defibrotide treated group	Historical Control
Survival by Day+100	43.9%*	44.8%*	38.2%*	25.0%*
p=0.0341				

*=Kaplan Meier estimates for time-to-event analysis by Day100

Outcome data available from 611 patients treated with Defitelio on a compassionate use basis for non-severe and severe VOD post-transplant, are consistent with the controlled clinical studies, with complete response rate 24% (51/212) and survival 37% (78/212) in the subset of patients with severe VOD.

A controlled randomised prophylaxis study (Study 2004-000592-33) was conducted in the paediatric patients undergoing HSCT. Patients (n=356) were randomised to receive 25 mg/kg/day from the start of conditioning or were randomised to receive no prophylaxis.

A 40% reduction in the overall incidence of VOD in the Defitelio prophylaxis arm (from 19.9% in the control arm to 12.2% in the Defitelio arm), has been shown. The use of Defitelio rescue treatment for all patients who developed VOD meant that the study was not designed to assess any survival advantage and none was seen in this study.

In secondary analyses on the subset of patients undergoing allogeneic transplants, Defitelio prophylaxis was also associated with a lower incidence and less Grade 2 to 4 severity of acute graft versus host disease (aGvHD) by Day+100.

Coppell et al in 2010 reported data from a large meta-analysis of 235 patients with severe VOD showing a background mortality rate of severe VOD of 84.3% and that this mortality rate has remained constant over several decades.

Data derived from an independent US registry have shown a beneficial effect of Defitelio in routine clinical practice. At an interim analysis of the on-going registry, data from 96 patients with severe VOD were available.

The Day+100 all-cause mortality in patients with severe VOD who were not treated with defibrotide was 69%, and 61% in those patients who received defibrotide. These data are from an open label registry and the subjects were not randomised.

Additional information is shown in the following Table 3

Table 3: US Registry data

	Non-defibrotide treated	Defibrotide treated
	55	41
Alive at Day +100	17 (31%)	16 (39%)
VOD resolved by Day +100	16 (29%)	21 (51%)

Paediatric population

In each of the clinical studies performed in the treatment of VOD, over 50% of patients were under the age of 18 years. Safety information in children are available from the prevention study conducted solely in children. Safety and efficacy in children aged less than 1 month have not yet been established.

Cardiac electrophysiology

Based on the results of the QTc study, conducted in healthy subjects at therapeutic and supra-therapeutic doses, it can be concluded that Defitelio has no significant or clinically relevant QTc-prolonging potential at doses up to 4 times higher than therapeutically indicated. Defitelio might be considered free of proarrhythmic toxicity related to QT changes.

This medicinal product has been authorised under 'exceptional circumstances'. This means that due to the rarity of the disease and for ethical reasons preventing to perform a placebo-controlled study, it has not been possible to obtain complete information on this medicinal product.

The European Medicines Agency will review any new information which may become available every year and this SmPC will be updated as necessary

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption and Distribution

In 52 healthy volunteers, after a single 6.25 mg/kg dose of Defitelio given as a 2-hour infusion, the pharmacokinetic parameters were as follows:

Table 4. Defitelio pharmacokinetic parameters after intravenous infusion of 6.25 mg/kg to healthy subjects.

Parameter	Defitelio PK Parameters Mean ± SD
C _{max} (µg/mL)	17.3 ± 3.83
t _{max} (h)#	2.00 (1.00-2.00)
AUCt (µg/mL*h)	26.9 ± 8.53
AUC (µg/mL*h)	48.1 ± 6.49
Vd (mL)	9934 ± 3807

CL (L/h)	10.4 ± 1.77
Kel (1/h)	1.25 ± 0.66
t _{1/2} (h)	0.71 ± 0.35

median (min-max)

Maximum plasma concentrations peaked at the end of the infusion period and declined thereafter with a rapid clearance and most of samples were undetectable 3.5 hours after the start of the infusion. Pharmacokinetic modelling simulation analysis showed that Defitelio plasma concentrations do not accumulate upon multiple dose administration and with doses up to 4-fold the therapeutic dose. Volume of distribution is around 10 L. *In vitro* studies demonstrate that 93% of Defitelio is bound to plasma proteins.

Elimination

After administration of the therapeutic dose (6.25 mg/kg) to healthy subjects, an average of 9.48% of the total dose administered is excreted in urine as unchanged defibrotide in 24 hours, with the majority excreted during the first collection interval of 0-4 hours (approximately 98%).

Metabolism

Defitelio does not inhibit or induce CYP450s.

Special Populations

Renal Impairment

Six patients with an estimated glomerular filtration rate <30 mL/min/1.73m² (calculated using the Modification of Diet in Renal Disease equation) and not currently on dialysis were compared to 6 healthy subjects with similar baseline demographics. Defitelio 6.25 mg/kg was administered intravenously over 2 hours to subjects every 6 hours. Compared to healthy controls, subjects with renal impairment demonstrated 1.6 – and 1.4-fold increases in AUC and C_{max}, respectively and a half-life of about twice that of healthy subjects.

The amount of defibrotide excreted in urine over 24hrs was about 5% of the total dose administered in those with renal impairment versus about 12% in healthy subjects.

Almost all renal excretion occurs within the first 4 hours. Accumulation of defibrotide over 4 doses was not found. Difference in exposure is not considered clinically relevant and so dose adjustment is not advised for patients with renal impairment (see section 4.2).

In a sub-study it was shown that haemodialysis did not remove defibrotide (see section 4.2)

Hepatic Impairment

No formal pharmacokinetic studies have been performed in hepatic impaired patients. Defitelio has been used in clinical trials in patients with hepatic impairment without dose adjustment with no major safety issues identified (see section 4.2).

5.3 Preclinical safety data

Non-clinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology, repeated dose toxicity, genotoxicity or carcinogenicity.

In both species, the main findings were accumulation of vacuolated macrophages in liver of dogs and in liver, kidneys and lymph nodes of rats. Macrophages are considered the main target organ.

Embryo-foetal development

In the Segment II reproductive studies in rats and rabbits, defibrotide has shown maternal toxicity by inducing a high rate of haemorrhagic abortion when infused intravenously over two hours at all dose levels tested including doses close to the human dose. Due to this maternal toxicity, no conclusion can be drawn regarding the effects of defibrotide on embryo-foetal development. PAI-2 is known to be uniquely up-regulated in the placenta.

Juvenile Toxicity

Repeated intravenous administration of defibrotide, at doses below and close to the human therapeutic dose, to juvenile rats resulted in a delay in the mean age of preputial separation, suggesting a delay in the onset of male puberty in rats. However, the clinical relevance of these findings is unknown.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Sodium citrate, dihydrate
Hydrochloric acid (for pH adjustment)
Sodium hydroxide (for pH adjustment)
Water for injection

6.2 Incompatibilities

This medicinal product must not be mixed with other medicinal products except those mentioned in section 6.6.

6.3 Shelf life

Unopened vials: 3 years

In-use stability after first opening and/or dilution: from a microbiological point of view, after dilution, the reconstituted medicinal product should be used immediately. However, chemical and physical in-use stability has been demonstrated for 72 hours at 15-25°C for a concentration range of 4 mg/mL to 20 mg/mL in sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for infusion or 5% glucose solution for infusion at 15-25°C for 72 hours.

If not used immediately, in-use storage times and conditions prior to use are the responsibility of the user and would not normally be expected to exceed 24 hours at 2-8°C..

6.4 Special precautions for storage

This medicinal product does not need any special storage condition.

Do not freeze.

For storage conditions after dilution of the medicinal product, see section 6.3.

6.5 Nature and contents of container

2.5 mL vials (Ph. Eur. Type I clear glass), closed with a stopper (butyl rubber) and seal (aluminium).

Pack size of 10 vials.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

Defitelio is for single use only.

The concentrate solution for infusion has to be diluted using aseptic technique. Defitelio should be diluted with sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for infusion or 5% glucose solution for infusion (see section 6.3 for concentration range and stability of the diluted solution) to a suitable concentration to permit 2 hours infusion time (see section 4.2).

Preparation of Defitelio (use aseptic technique):

1. The number of vials to be diluted should be determined based on the individual patient's weight (see section 4.2).
2. Before dilution, each vial should be inspected for particles. If particles are observed and/or the liquid in the vial is not clear, the vial must not be used.
3. The total volume of infusion should be determined based on the individual patient's weight. The final concentration of Defitelio should be in the concentration range of 4 mg/mL – 20 mg/mL (see section 6.3).
4. A volume of the sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for infusion or glucose 5% solution for infusion from the infusion bag should be withdrawn and discarded, equal to the total volume of Defitelio solution to be added.
5. The required volume from the Defitelio vials should be withdrawn and combined.
6. The combined volumes of Defitelio should be added to the sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for infusion or glucose 5% solution for infusion.
7. The solution for infusion should be mixed gently.
8. Prior to use the solution should be visually inspected for particulate matter. Only clear solutions without visible particles should be used. Depending on the type and amount of diluent the colour of the diluted solution may vary from colourless to light yellow. It is recommended that the diluted Defitelio solution be administered to patients using an infusion set equipped with a 0.2 µm in-line filter.
9. After the infusion is complete, the intravenous line should be flushed with sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for infusion or glucose 5% solution for infusion.

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Gentium S.r.l.
Piazza XX Settembre 2,
Villa Guardia,
22079 Italy
Phone: +39 031 5373200
Fax: +39 031 5373241
info@gentium.it

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/13/878/001

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 18 October 2013

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

26 May 2016

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>.

欧州製品概要（和訳）

▼この医薬品はモニタリング強化対象となっている。モニタリング強化により、新たな安全性情報を迅速に把握できる。医療従事者は副作用が疑われる事象を報告することが求められる。副作用の報告方法については、4.8 項を参照すること。

1. 医薬品の名称

Defitelio 80 mg/mL 点滴注射用溶液

2. 成分及び含有量

1 mL 中に defibrotide* 80mg を含有する。即ち、1 バイアル（2.5 mL）中に defibrotide* 200 mg を含有し、希釈後の濃度は 4 mg/mL～20 mg/mL に相当する。

*ブタ腸粘膜より精製

添加物の全一覧については、6.1 項を参照のこと。

3. 剤型

点滴注射用溶液（無菌濃縮液）

溶液は淡黄色～褐色を呈し、粒子状物質または濁りはない。

4. 臨床特性

4.1 効能・効果

本剤は、成人及び青少年、小児、1 ヶ月齢を超える乳児に対し、造血幹細胞移植（HSCT）に伴う重症の肝静脈閉塞性疾患〔VOD、別名：肝類洞閉塞症候群（SOS）〕の治療を適応とする。

4.2 用法・用量

本剤の処方及び投与は、HSCT 合併症の診断及び治療に関して十分に経験のある医師が行うこと。

用量

本剤は、体重当たり 1 回 6.25mg（6.25 mg/kg）を 6 時間ごとに投与することを推奨する（25 mg/kg/day）。

この用量以上での有効性及び安全性は限定的であり、25 mg/kg/day を超える用量は推奨しない。

本剤は最低 21 日間投与し、以後、重症 VOD の症状及び徴候が改善するまで投与する。

腎障害

腎障害患者及び間欠的血液透析患者に対する用量調節の必要はない。(5.2 項参照)

肝障害

肝障害患者に対する正式な薬物動態試験は実施されていない。臨床試験では肝障害患者に対して用量調節することなく使用され、安全性の問題もなかったことから、肝障害患者に対する用量調節は必要ではないが、注意深くモニタリングすべきである。(5.2 項参照)

小児

1 歳から 18 歳の小児に対する本剤の推奨用量は成人と同じく、1 回 6.25 mg/kg、6 時間ごとの投与である。

用法

本剤は 2 時間かけて静脈内投与する。

本剤は投与直前に希釈すること。5%ブドウ糖注射液もしくは注射用生理食塩液 (0.9% NaCl) で希釈し、2 時間の静脈内投与時に適切な濃度となるようにする。用量は患者の体重に基づいて決定する。本剤の終濃度は 4~20 mg/mL の範囲とする。

バイアルは 1 回限りの使用とし、残液は廃棄する。(6.6 項参照)

希釈方法については 6.6 項を参照。

4.3 禁忌

- ・ 本剤又は 6.1 項に一覧表示した添加物に対して過敏症のある患者
- ・ 血栓溶解療法 (t-PA など) を施行中の患者 (4.5 項参照)

4.4 特別な警告及び使用上の注意

本剤投与後 24 時間以内は出血のリスクを増大させる薬剤 (未分画ヘパリンの場合は本剤投与後 12 時間以内) の使用は推奨しない。

全身性の抗凝固薬 (ヘパリン、ワルファリン、直接トロンビン阻害薬、直接第 Xa 因子阻害薬、など) (4.5 項参照) を併用する場合は注意深くモニタリングし、必要に応じて本剤の投与中断も検討すること。ただし、中心静脈ラインの維持又は再開のための抗凝固療法を除く。

本剤投与中に血小板凝集に影響を及ぼす薬剤 (NSAIDs など) を使用する場合、厳重な医学的管理のもとで注意深く投与すること。

臨床的に意義があり輸血を必要とする急性出血が認められている又は発現した場合、本剤投与は推奨されない又は中止すべきである。大量出血リスクを伴う外科的手術又は侵襲的手法を施行する患者に対しては本剤の一時的中断を推奨する。

血行動態不安定な患者（単独の昇圧剤による平均動脈圧の維持が困難である患者）に対し、本剤投与は推奨されない。

1 ヶ月齢未満の小児に対する本剤の有効性及び安全性は確立されていない。利用可能なデータはないため、1 ヶ月齢未満の小児への本剤の投与は推奨されない。

本剤の急速投与により、潮紅又は全身性熱感を引き起こすおそれがある。

本医薬品の Na 含有量は 1 回投与量あたり 1 mmol (23 mg) 未満であり、概ね Na フリーである。

4.5 他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用

リコンビナント t-PA との相互作用

マウス血栓栓症モデルを用いた試験においてリコンビナント t-PA は本剤の静脈内投与による抗血栓作用を増強した。リコンビナント t-PA と本剤との併用により出血のリスクが増大するおそれがあるため、併用禁忌に設定した。(4.3 項参照)

抗血栓薬/血栓溶解薬との相互作用

本剤は血栓溶解作用を有しているため、抗血栓薬/血栓溶解薬の作用を増強するおそれがある。

低分子量ヘパリンやワルファリン、直接トロンビン阻害薬 (dabigartan など) や直接第 Xa 因子阻害薬 (rivaroxavan や apixaban など) を本剤と併用した治療報告は現在までになく、抗血栓薬/血栓溶解薬と本剤との併用は推奨されない。例外的にこれらの薬剤をする場合は、凝固パラメータを綿密にモニタリングするなど慎重に投与すること。(4.4 項参照)

その他の医薬品との相互作用

本剤は CYP450 を阻害又は誘導しない。(5.2 項参照)

4.6 生殖能、妊娠及び授乳

妊娠

本剤を妊婦に投与した試験はない。妊娠ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生試験では、本剤をヒトでの推奨治療用量に近い用量で投与した際に出血を伴う流産が高率に発生した。(5.3 項参照)

治療を必要とする臨床症状を呈していない限り、妊娠中の女性に対して本剤は投与すべきではない。

避妊

本剤投与中及び本剤投与中止後 1 週間は、患者及びそのパートナーともに有効な避妊法を用いること。

授乳

本剤のヒト乳汁中への移行は不明である。本剤の特性上、新生児/乳児への移行リスクは極めて低いと考えられるため、授乳中の本剤投与は可能である。

生殖能

ヒト生殖能に対する本剤の影響を検討した研究はない。

4.7 自動車の運転能力及び機械の操作能力に対する影響

本剤は、自動車の運転能力及び機械の操作能力に全く又はほぼ影響を与えないと考えられる。しかしながら、疾患の特性上、自動車の運転及び機械の操作はしないこと。

4.8 副作用

安全性プロファイルの要約

第 III 相 pivotal 試験 (2005-01 試験) において、副作用の発現率は本剤群とコントロール群 (ヒストリカルコントロール) で同様であった。

2 件以上で関連ありと認められた事象を副作用として定義し、下表にまとめた。

発売までに集積した報告のうち、VOD 治療中に最も高頻度に認められた副作用は、出血 (胃腸出血、肺出血、鼻出血を含む)、低血圧及び凝固障害であった。

さらに、VOD に対する本剤の効果を検討した研究において過敏症に関する報告はなかったが、以前に市販されたデフィブロチド製剤ではアナフィラキシーを含む過敏症の発現が報告されており、過敏症も副作用として記載した。

副作用の一覧表

SOC 区分及び頻度別の副作用を下表に示す。同一頻度内では重篤度の高い順に副作用を記載している。発現頻度は以下のように定義した：極めて高頻度（ $\geq 1/10$ ）、高頻度（ $\geq 1/100 \sim < 1/10$ ）、低頻度（ $\geq 1/1,000 \sim < 1/100$ ）、稀（ $\geq 1/10,000 \sim < 1/1,000$ ）、極めて稀（ $< 1/10,000$ ）

血液及びリンパ系障害	
高頻度	凝固障害
免疫系障害	
低頻度	過敏症
	アナフィラキシー反応
神経系障害	
高頻度	脳出血
低頻度	脳血腫
眼障害	
低頻度	結膜出血
血管障害	
高頻度	低血圧
	出血
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	
高頻度	肺出血
	鼻出血
低頻度	血胸
胃腸障害	
高頻度	胃腸出血
	嘔吐
低頻度	吐血
	メレナ
	口腔出血
	下痢
	悪心
皮膚及び皮下組織障害	
低頻度	斑状出血
	点状出血
	発疹
	そう痒症
腎及び尿路障害	
高頻度	血尿
一般・全身障害及び投与部位の状態	
高頻度	カテーテル部位出血
低頻度	注射部位出血
	発熱

小児

治療を目的とした試験において、対象患者の 50%以上は小児であった。推奨用量である 25 mg/kg/day を超える用量では出血の発現率が高かったが、これらの大部分はフォローアップ期間に発現したため本剤との因果関係は不明である。本剤 25 mg/kg/day の予防投与群は治療投与群に比べて出血の発現率が高かったが、重篤な出血又は致死的な出血の発現率に差はなかった。

副作用の発現率及び重篤度は小児と成人で相違はなく、特別な注意は示されていない。

本剤との関連性が疑われる副作用の報告

医薬品の製造販売承認後に、医薬品との関連性が疑われる副作用を報告することは重要であり、その医薬品のベネフィット／リスクバランスを継続的にモニタリングできる。医療従事者は、付録 V に一覧表示した国内報告システムを介して、本剤との関連性が疑われる副作用を報告することが求められる。

4.9 過量投与

過量投与に対する解毒薬はなく、対症療法を必要とする本剤は透析による除去されない。
(5.2 項参照)

5. 薬理学的特性

5.1 薬力学的特性

薬効分類名：その他の抗血栓薬、ATC コード：B01AX01

作用機序

in vitro 試験において、本剤は細胞制御に関わる血管内皮のさまざまな部位に結合し、活性化内皮細胞に対する保護作用を増強する刺激を与える。本剤はフルダラビンの抗白血病作用に影響を与えずにフルダラビン誘発アポトーシスから内皮細胞を保護する。本剤は細胞外マトリックスインテグリティに影響を及ぼす heparanase 発現を阻害することで、組織ホメオスタシスを保つ。本剤はこれらの作用により内皮細胞を保護すると考えられている。

また、本剤は組織型プラスミノゲンアクチベーター (t-PA) 機能増強及びプラスミノゲンアクチベーターインヒビター-1 (PAI-1) 活性減少により、内皮細胞における血栓形成活性を減少させ線溶活性を増強する。*in vitro* における本剤の線溶系促進活性は弱い。

VOD 病態には多くの因子が複雑に絡んでいる。内皮細胞傷害及び血栓形成促進-低線溶系状態は VOD 病態における重要な因子である。本剤の作用機序は完全に解明されていないが、本剤の内皮細胞保護作用及び血栓形成-線溶活性バランスの回復が *in vitro* データから支持される。*in vivo* における本剤の薬力学的効果は確認されていない。

臨床的有効性及び安全性

重症 VOD 治療に対する本剤の有効性及び安全性を検討した pivotal 第 III 相ヒストリカルコントロール対照試験 (2005-01 試験) が実施された。HSCT 後に重症 VOD を発症した、小児 44 例及び成人 58 例に対し、本剤 25 mg/kg/day を静脈内投与し、ヒストリカルコントロール 32 例と比較した。本剤投与期間の中央値は 22 日であった。本剤群は完全寛解 [「総ビリルビン < 2 mg/dL」かつ「MOF (多臓器不全) の改善」を満たすことと定義] 率が有意に高く、HSCT 後 100 日目 (Day+100) における完全寛解率は本剤群 : 23.5% (24/102 例)、ヒストリカルコントロール群 : 9.4% (3/32 例) であった (P=0.013)。さらに、Day+100 生存率は本剤群 38.2% (39/102 例)、ヒストリカルコントロール群 : 25.0% (8/32 例) であり、本剤による改善が認められた (P=0.034)。

本試験の有効性は、用量設定試験 (25 mg/kg 投与群) の結果及び現在進行中の治療 IND 試験 (対象は重症 VOD) の中間解析結果からも支持されるものである。試験結果を Table 1 及び 2 に示す。

Table 1 治療試験結果 : Day +100 における重度 VOD の完全寛解率

	試験			
	用量設定試験 (25 mg/kg/day 投与群)	オープンラベル試験 治療 IND 試験 (25 mg/kg/day)	比較試験 (25 mg/kg/day)	
			本剤群	ヒストリカルコントロール群
Day+100 の 完全寛解率	43% (32/75 例)	25.9% (57/220 例)	23.5% (24/102 例)	9.4% (3/32 例)
P=0.0131				

Table 2 治療試験結果 : Day +100 における生存率

	試験			
	用量設定試験 (25 mg/kg/day 投与群)	オープンラベル試験 治療 IND 試験 (25 mg/kg/day)	比較試験 (25 mg/kg/day)	
			本剤群	ヒストリカルコントロール群
Day+100 の 生存率	43.9%*	44.8%*	38.2%	25.0%
P=0.0341				

* : 移植後 100 日目までの時間とイベント発現を Kaplan-Meier 法により検出した。

コンパッショネートユースプログラムのもとで本剤投与を受けた移植後 VOD (非重症及び重症) 患者 611 例においても、重症 VOD 患者群での完全寛解率は 24% (51/212 例)、生存率は 37% (78/212 例) であり、比較試験と同様の結果が得られた。

HSCT 後の小児を対象としたランダム化比較予防投与試験 (2004-000592-33 試験) が実施され、小児患者 (356 例) は、移植前処置開始時から本剤 (25 mg/kg/day) による予防投与

群もしくは非投与群にランダム化された。

VOD 発症率は、予防投与群が 19.9%、非投与群が 12.2%であり、予防投与群は非投与群に比べて VOD 発症率が 40%低下した。本剤による VOD 発症予防のための試験であったが、本試験では生存期間の延長を評価できるように設計されておらず、本試験では評価されなかった。

同種 HSCT 後患者群における副次解析では、本剤による予防投与は Day+100 までの急性 GVHD (aGVHD) 発症率及び重症度 (グレード 2~4) の低下と関連していた。

Coppell ら (2010 年) は、重症 VOD 患者 235 例を用いたメタ解析において、重症 VOD 患者の死亡率は 84.3%であり、この死亡率は数十年間一定であると報告した。

US レジストリデータでは臨床現場における本剤の有益性が示されている。現在進行中のレジストリの中間解析では、重症 VOD 患者 96 例のデータが利用可能である。

重症 VOD 患者の Day+100 における死亡率 (理由を問わない) は、本剤非投与群で 69%、本剤投与群で 61%であった。これはオープンラベルレジストリの結果であり、患者はランダム化されていなかった。

追加情報は Table 3 を参照すること。

Table 3 : US レジストリデータ

	本剤非投与群	本剤投与群
	55 例	41 例
Day+100 の生存	17 例 (31%)	16 例 (39%)
Day+100 までの VOD 改善	16 例 (29%)	21 例 (51%)

小児

VOD 治療を目的とした臨床試験では、50%を超える患者が 18 歳未満であった。小児における安全性は、小児患者を対象とした予防投与試験の結果が利用できる。1 ヶ月齢未満の小児に対する安全性及び有効性は確立されていない。

心臓電気生理学

健康被験者に対して治療用量及び治療用量を超える用量を投与した QTc 試験の結果から、本剤は臨床用量よりも高い用量での 4 回投与までは、有意なまたは臨床的に意義のある QTc 延長を引き起こさないと判断された。本剤は QT 変化に相関する不整脈誘発作用はないと考えられた。

本医薬品は '例外的使用'のもと認可されている。これは (VOD が) 希少疾患であるこ

と及びプラセボ対照臨床試験の実施を妨げる倫理的側面から、本医薬品の完全な情報入手が不可能であるためである。

EMA は利用可能な最新情報を毎年審査し、必要に応じてこの SmPC は更新される。

5.2 薬物動態特性

吸収及び分布

健常人 52 例に対し、本剤 6.25 mg/kg を 2 時間かけて静脈内に単回投与した後の薬物動態パラメータを以下に示す。

Table 4. 健常人に本剤 6.25 mg/kg 静脈内投与した際の薬物動態パラメータ

パラメータ	平均値±標準偏差
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	17.3±3.83
t_{max} (hr)	2.00 (1.00-2.00)
AUC_t ($\mu\text{g/mL/hr}$)	26.9±8.53
AUC ($\mu\text{g/mL/hr}$)	48.1±6.49
Vd (mL)	9934±3807
CL (L/hr)	10.4±1.77
Kel (L/hr)	1.25±0.66
$t_{1/2}$ (hr)	0.71±0.35

静脈内投与終了時に最高血漿中濃度に到達した後は速やかなクリアランスで減少し、投与開始後 3.5 時間で本剤の大部分が検出不可能となった。

薬物動態モデリングのシミュレーション解析より、本剤は反復投与及び治療用量の 4 倍までの投与では蓄積性は認められなかった。

分布容積はおおよそ 10 L であり、*in vitro* 試験より血漿タンパク結合率は 93%であった。

消失

健常人に治療用量 (6.25 mg/kg) の本剤を投与したとき、24 時間後には平均 9.48%が尿中に未変化体として排泄され、排泄初期の 0-4 時間に大部分 (おおよそ 98%) が排泄される。

代謝

本剤は CYP450 分子腫を阻害または誘導しない。

特別な集団

腎障害

腎障害患者 6 例 [推定糸球体濾過率 < 30 mL/min/1.73m² (MDRD 式より算出) かつ血液透析を実施していない] 及び健常人 6 例に、本剤 6.25 mg/kg を 2 時間かけて 6 時間毎に静脈内投与した。健常人に比べて腎障害患者は AUC が 1.6 倍、C_{max} が 1.4 倍増加し、t_{1/2} は 2 倍に延長した。

24 時間後の尿中排泄率は、腎障害患者でおよそ 5%、健常人でおよそ 12%であった。

本剤は投与後 4 時間以内にその大部分が尿中排泄され、4 回の反復投与による蓄積性は認められなかった。臨床的に意義のある曝露量の差はないと考えられるため、腎障害患者に対する用量調節は勧告されない。(4.2 項参照)

サブ解析では血液透析により本剤は除去されないことが示されている。(4.2 項参照)

肝障害

肝障害患者に対する正式な薬物動態試験は実施されていない。臨床試験では肝障害患者に対し本剤は用量調節することなく投与され、安全性上の大きな問題は特定されなかった。(4.2 項参照)

5.3 非臨床安全性データ

安全性薬理試験、反復投与毒性試験、生殖発生毒性試験及びがん原性試験などの非臨床データの結果からは、ヒトにおける特別な危険性は明らかではない。

両動物種における主な所見は、イヌでは肝臓、ラットでは肝臓、腎臓、リンパ節における空胞化マクロファージ蓄積であり、マクロファージが主な標的と考えられた。

胚・胎児発生試験

ラット及びウサギの生殖発生試験 (segment II) では、ヒト臨床用量に近い用量を含む全ての試験用量で本剤を 2 時間かけて静脈内投与すると出血性流産を高率に引き起こし、母動物に対し毒性を示した。この母動物に対する毒性のため、胚・胎児発生における本剤の影響についての結論は得られない。PAI-2 は胎盤で特異的にアップレギュレートすることが知られている。

幼若毒性

幼若ラットに対し治療用量以下及び治療用量に近い用量の本剤を静脈内へ反復投与すると、陰茎包皮分離する平均年齢の遅延が認められ、雄ラットにおける春機発動年齢の遅延が示唆された。しかしながらこれらの知見と臨床との相関については不明である。

6. 製剤特性

6.1 添加物一覧

クエン酸ナトリウム水和物

塩酸 (pH 調整のため)

水酸化ナトリウム (pH 調整のため)

注射用水

6.2 配合禁忌

本医薬品を、6.6 項に記載の医薬品以外の医薬品と混合してはならない。

6.3 使用期限

未開封バイアル：3 年

開封及び/又は希釈後の安定性：

微生物学的観点から、希釈後直ちに使用すること。注射用生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液で 4 mg/mL～20 mg/mL に調製した際に、15～25°C で 72 時間まで化学的及び物理的に安定であることが確認されている。

直ちに使用しない場合、使用前の保管時間及び条件は使用者の判断に委ねられるが、原則 2-8°C で 24 時間を超えないこと。

6.4 貯法に関する特別な注意

貯法に関する特別な注意はない。

凍結不可。

希釈後の溶液の保管条件については、6.3 項を参照すること。

6.5 容器・包装単位

2.5 mL バイアル (Ph. Eur.タイプ I 透明ガラスボトル)。ブチルゴム栓とアルミシールキャップで密封されている。

包装単位：10 バイアル

6.6 廃棄及びその他の取扱いに関する特別な注意

本剤は1回限りの使用とする。

濃縮注射液を無菌的に希釈すること。

本剤は注射用生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液を用い、2時間の静脈内投与に適切な濃度（調整濃度範囲及び希釈後の安定性については6.3項参照）となるように希釈すること。（4.2項参照）

調製方法（無菌操作）

1. 患者体重に基づき、必要バイアル数を決定する。（4.2項参照）
2. 希釈前にバイアル内に粒子物の混入がないか確認する。粒子物が混入している及び/またはバイアル内の溶液が透明でない場合、そのバイアルは使用しないこと。
3. 総投与量は患者の体重に基づいて決定する。本剤投与液の最終濃度は4 mg/mL～20 mg/mLの範囲とする。（6.3項参照）
4. 注射用生理食塩液または5%ブドウ糖注射液の点滴バッグから、添加する本剤投与液と同等量を抜き取り廃棄する。
5. 必要量のバイアルの溶液をすべて混合する。
6. 5.で混合した本剤溶液を注射用生理食塩液または5%ブドウ糖注射液の点滴バッグに加える。
7. 6.で調製した注射用溶液を緩やかに混合する。
8. 投与前に粒子物の混入がないか目視で確認する。混入のない透明の溶液のみ使用すること。希釈液の種類及び量によっては、希釈後の溶液の色が無色から淡黄色に変化することがある。本剤希釈後溶液は0.2 µm インラインフィルター付き点滴装置を用いた患者への投与が推奨される。
9. 投与終了後は注射用生理食塩液または5%ブドウ糖注射液で静脈ラインをフラッシュする。

未使用の薬剤や廃棄物は各地域の規制に従って廃棄すること。

7. 販売承認取得者

Gentium S.r.l.
Piazza XX Settembre 2,
Villa Guardia,
22079 Italy
Phone: +39 031 5373200
Fax: +39 031 5373241
info@gentium.it

8. 販売承認番号

EU/1/13/878/001

9. 承認取得日／承認更新日

承認取得日：2013年10月18日

10. 本文書の改訂日

2016年5月26日

本医薬品の詳細な情報は、European Medicines Agency のウェブサイトに掲載している。

<http://www.ema.europa.eu>

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use DEFITELIO safely and effectively. See full prescribing information for DEFITELIO.

DEFITELIO (defibrotide sodium) injection, for intravenous use
Initial U.S. Approval: 2016

INDICATIONS AND USAGE

DEFITELIO is indicated for the treatment of adult and pediatric patients with hepatic veno-occlusive disease (VOD), also known as sinusoidal obstruction syndrome (SOS), with renal or pulmonary dysfunction following hematopoietic stem-cell transplantation (HSCT). (1)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

- Administer DEFITELIO 6.25 mg/kg every 6 hours given as a 2-hour intravenous infusion. (2.1)
- Treat for a minimum of 21 days. If after 21 days signs and symptoms of VOD have not resolved, continue treatment until resolution. (2.1)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Injection: 200 mg/2.5 mL (80 mg/mL) in a single-patient-use vial. (3)

CONTRAINDICATIONS

- Concomitant administration with systemic anticoagulant or fibrinolytic therapy. (4)
- Known hypersensitivity to DEFITELIO or to any of its excipients. (4)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Hemorrhage: Monitor patients for bleeding. Withhold or discontinue DEFITELIO if significant bleeding occurs. (2.3, 5.1)
- Hypersensitivity Reactions: If severe or life threatening allergic reaction occurs, discontinue DEFITELIO, treat according to standard of care, and monitor until signs and symptoms resolve. (2.3, 5.2)

ADVERSE REACTIONS

The most common adverse reactions (incidence $\geq 10\%$ and independent of causality) with DEFITELIO treatment were hypotension, diarrhea, vomiting, nausea and epistaxis. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Jazz Pharmaceuticals, Inc. at 1-800-520-5568 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

DRUG INTERACTIONS

- DEFITELIO may enhance the activity of antithrombotic/fibrinolytic drugs. (7)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION.

Revised: 03/2016

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS***1 INDICATIONS AND USAGE****2 DOSAGE AND ADMINISTRATION**

- 2.1 Recommended Dosage
- 2.2 Administration Instructions
- 2.3 Treatment Modification
- 2.4 Preparation Instructions

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS**4 CONTRAINDICATIONS****5 WARNINGS AND PRECAUTIONS**

- 5.1 Hemorrhage
- 5.2 Hypersensitivity Reactions

6 ADVERSE REACTIONS

- 6.1 Clinical Trials Experience

7 DRUG INTERACTIONS**8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS**

- 8.1 Pregnancy
- 8.2 Lactation

8.4 Pediatric Use

8.5 Geriatric Use

10 OVERDOSAGE**11 DESCRIPTION****12 CLINICAL PHARMACOLOGY**

- 12.1 Mechanism of Action
- 12.2 Pharmacodynamics
- 12.3 Pharmacokinetics

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
- 13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

14 CLINICAL STUDIES**16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING****17 PATIENT COUNSELING INFORMATION**

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

DEFITELIO is indicated for the treatment of adult and pediatric patients with hepatic veno-occlusive disease (VOD), also known as sinusoidal obstruction syndrome (SOS), with renal or pulmonary dysfunction following hematopoietic stem-cell transplantation (HSCT).

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Recommended Dosage

The recommended dosage of DEFITELIO for adult and pediatric patients is 6.25 mg/kg every 6 hours given as a 2-hour intravenous infusion. The dose should be based on patient's baseline body weight, defined as the patient's weight prior to the preparative regimen for HSCT.

Administer DEFITELIO for a minimum of 21 days. If after 21 days signs and symptoms of hepatic VOD have not resolved, continue DEFITELIO until resolution of VOD or up to a maximum of 60 days.

2.2 Administration Instructions

- DEFITELIO must be diluted prior to infusion [*see Dosage and Administration (2.4)*].
- Prior to administration of DEFITELIO, confirm that the patient is not experiencing clinically significant bleeding and is hemodynamically stable on no more than one vasopressor [*see Warnings and Precautions (5.1)*].
- Administer DEFITELIO by constant intravenous infusion over a 2-hour period.
- Administer the diluted DEFITELIO solution using an infusion set equipped with a 0.2 micron in-line filter. Flush the intravenous administration line (peripheral or central) with 5% Dextrose Injection, USP or 0.9% Sodium Chloride Injection, USP immediately before and after administration.
- Do not co-administer DEFITELIO and other intravenous drugs concurrently within the same intravenous line.

2.3 Treatment Modification

Treatment modification, including temporary or permanent discontinuation of DEFITELIO, should follow the recommendations in Table 1.

Table 1: Treatment Modifications for Toxicity or Invasive Procedures

Event	Recommended Action
Hypersensitivity Reaction	
Severe or life-threatening (anaphylaxis)	1. Discontinue DEFITELIO permanently; do not resume treatment.
Bleeding	
Persistent, severe or potentially life-threatening	1. Withhold DEFITELIO. 2. Treat the cause of bleeding and give supportive care as clinically indicated. 3. Consider resuming treatment (at the same dose and infusion volume) when bleeding has stopped and the patient is hemodynamically stable.
Recurrent significant bleeding	1. Discontinue DEFITELIO permanently; do not resume treatment.
Invasive Procedures	
	1. There is no known reversal agent for the profibrinolytic effects of DEFITELIO. Discontinue DEFITELIO infusion at least 2 hours prior to an invasive procedure. 2. Resume DEFITELIO treatment after the procedure, as soon as any procedure-related risk of bleeding is resolved.

2.4 Preparation Instructions

Dilute DEFITELIO in 5% Dextrose Injection, USP or 0.9% Sodium Chloride Injection, USP to a concentration of 4 mg/mL to 20 mg/mL. Administer the diluted solution over 2 hours.

Vials contain no antimicrobial preservatives and are intended for a single-patient-use only. Partially used vials should be discarded. Use the diluted DEFITELIO solution within 4 hours if stored at room temperature or within 24 hours if stored under refrigeration. Up to four doses of DEFITELIO solution may be prepared at one time, if refrigerated.

Preparation Instructions:

- Determine the dose (mg) and number of vials of DEFITELIO based on the individual patient's baseline weight (weight prior to the preparative regimen for HSCT).
- Calculate the volume of DEFITELIO needed, withdraw this amount from the vial(s) and add it to the infusion bag containing 0.9% Sodium Chloride Injection or 5% Dextrose Injection for each dose to make a final concentration of 4 mg/mL to 20 mg/mL.
- Gently mix the solution for infusion.
- Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration, whenever solution and container permit. Only clear solutions without visible particles should be used. Depending on the type and amount of diluent, the color of the diluted solution may vary from colorless to light yellow.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Injection: 200 mg/2.5 mL (80 mg/mL) of defibrotide sodium as a clear, light yellow to brown solution in a single-patient-use glass vial.

4 CONTRAINDICATIONS

The use of DEFITELIO is contraindicated in the following conditions:

- Concomitant administration with systemic anticoagulant or fibrinolytic therapy [*see Warnings and Precautions (5.1)*]
- Known hypersensitivity to DEFITELIO or to any of its excipients [*see Warnings and Precautions (5.2)*]

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Hemorrhage

DEFITELIO increased the activity of fibrinolytic enzymes *in vitro*, and it may increase the risk of bleeding in patients with VOD after hematopoietic stem-cell transplantation (HSCT). Do not initiate DEFITELIO in patients with active bleeding. Monitor patients for signs of bleeding. If patients on DEFITELIO develop bleeding, discontinue DEFITELIO, treat the underlying cause, and provide supportive care until the bleeding has stopped [*see Dosage and Administration (2.3)*].

Concomitant use of DEFITELIO and a systemic anticoagulant or fibrinolytic therapy (not including use for routine maintenance or reopening of central venous lines) may increase the risk of bleeding. Discontinue anticoagulants and fibrinolytic agents prior to DEFITELIO treatment, and consider delaying the start of DEFITELIO administration until the effects of the anticoagulant have abated [*see Contraindications (4)*].

5.2 Hypersensitivity Reactions

Hypersensitivity reactions have occurred in less than 2% of patients treated with DEFITELIO. These reactions include rash, urticaria and angioedema. One case of an anaphylactic reaction was reported in a patient who had previously received DEFITELIO. Monitor patients for hypersensitivity reactions, especially if there is a history of previous exposure. If a severe hypersensitivity reaction occurs, discontinue DEFITELIO, treat according to the standard of care, and monitor until symptoms resolve [*see Dosage and Administration (2.3)*].

6 ADVERSE REACTIONS

The following adverse reactions are discussed in greater detail in other sections of the labeling:

- Hemorrhage [*see Warnings and Precautions (5.1)*]
- Hypersensitivity Reactions [*see Warnings and Precautions (5.2)*]

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

The safety of DEFITELIO was determined in 176 adult and pediatric patients with hepatic VOD with pulmonary and/or renal dysfunction following HSCT who were treated with DEFITELIO 6.25 mg/kg every 6 hours [*see Clinical Studies (14)*]. Patients were excluded from these trials if at time of study entry they had significant acute bleeding, active grades B-D graft-versus-host disease, or a requirement for multiple vasopressors to provide blood pressure support. For the purposes of adverse event recording in the clinical trials, events were not required to be reported if they were related to the hepatic VOD, or if they were expected to occur after hematopoietic stem-cell transplantation (HSCT), unless they were serious or Grade 4-5.

The median age of the safety population was 25 years (range, 1 month to 72 years), and 63% were ≥ 17 years of age. A total of 60% of patients were male, 78% were white, 89% had undergone allogeneic HSCT, and the underlying diagnosis was acute leukemia for 43%. At study entry, 13% were dialysis dependent and 18% were ventilator dependent. DEFITELIO was administered for a median of 21 days (range: 1 to 83 days).

Information about adverse reactions resulting in permanent discontinuation of DEFITELIO was available for 102 patients, and 35 (34 %) of these patients had an adverse reaction with permanent discontinuation. Adverse reactions leading to permanent discontinuation included pulmonary alveolar hemorrhage in 5 (5%) patients; pulmonary hemorrhage, hypotension, catheter site hemorrhage, and multi-organ failure, each in 3 (3%) patients; and cerebral hemorrhage and sepsis, each in 2 (2%) patients.

Information about adverse reactions of any grade was available for all 176 patients. The most common adverse reactions (incidence $\geq 10\%$ and independent of causality) were hypotension, diarrhea, vomiting, nausea, and epistaxis. The most common serious adverse reactions (incidence $\geq 5\%$ and independent of causality) were hypotension (11%) and pulmonary alveolar hemorrhage (7%). Hemorrhage events of any type and any grade were reported for 104 (59%) of the patients, and the events were grade 4-5 in 35 (20%).

Table 2 presents adverse reactions independent of causality $\geq 10\%$ any grade or Grade 4/5 $\geq 2\%$ reported in patients treated with DEFITELIO.

Table 2: Adverse Reactions^a $\geq 10\%$ or Grade 4-5 Adverse Reactions $\geq 2\%$

Adverse Reaction ^a	DEFITELIO (n=176)	
	Any grade	Grade 4-5 ^b
Hypotension	65 (37%)	12 (7%)
Diarrhea	43 (24%)	0
Vomiting	31 (18%)	0
Nausea	28 (16%)	0
Epistaxis	24 (14%)	0
Pulmonary alveolar hemorrhage	15 (9%)	12 (7%)
Gastrointestinal hemorrhage	15 (9%)	5 (3%)
Sepsis	12 (7%)	9 (5%)
Graft versus host disease	11 (6%)	7 (4%)
Lung infiltration	10 (6%)	5 (3%)
Pneumonia	9 (5%)	5 (3%)
Pulmonary hemorrhage	7 (4%)	4 (2%)
Infection	6 (3%)	4 (2%)
Hemorrhage intracranial	5 (3%)	4 (2%)
Hyperuricemia	4 (2%)	4 (2%)
Cerebral hemorrhage ^c	3 (2%)	3 (2%)

^a Excludes events considered to be due to the underlying disease: multi-organ failure, veno-occlusive disease, respiratory failure, renal failure, and hypoxia

^b Adverse reactions considered life-threatening or fatal

^c Cerebral hemorrhage has been included in the table due to clinical relevance

7 DRUG INTERACTIONS

Antithrombotic Agents

DEFITELIO may enhance the pharmacodynamic activity of antithrombotic/fibrinolytic drugs such as heparin or alteplase. Concomitant use of DEFITELIO with antithrombotic or fibrinolytic drugs is contraindicated because of an increased risk of hemorrhage [see *Contraindications (4)*].

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

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

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

Data

Animal Data

Embryo-Fetal toxicity assessment was attempted in rats and rabbits, but was not possible because of high maternal mortality, abortion, and fetal resorption at all doses. Pregnant rats were administered defibrotide sodium from gestational day (GD) 6 to 15 at 0, 240, 1200, and 4800 mg/kg/day by continuous intravenous infusion over 24 hours or at 60, 120, and 240 mg/kg/day by 2-hour infusions 4 times per day. Pregnant rabbits were administered defibrotide sodium at 0, 30, 60, or 120 mg/kg/day from GD 6 to 18 by 2-hour infusions 4 times per day.

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

8.2 Lactation

Risk Summary

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

8.4 Pediatric Use

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

Juvenile Animal Toxicity Data

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

8.5 Geriatric Use

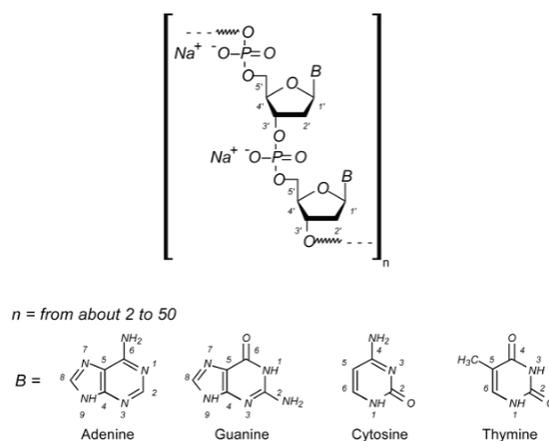
Clinical studies of DEFITELIO did not include sufficient numbers of subjects aged 65 and over to determine whether they respond differently from younger subjects. Other reported clinical experience has not identified differences in responses between the elderly and younger patients.

10 OVERDOSAGE

There are no known cases of overdose with DEFITELIO. There is no known antidote for DEFITELIO, and DEFITELIO is not dialyzable. If an overdose occurs, institute general supportive measures.

11 DESCRIPTION

Defibrotide sodium is an oligonucleotide mixture with profibrinolytic properties. The chemical name of defibrotide sodium is polydeoxyribonucleotide, sodium salt. Defibrotide sodium is a polydisperse mixture of predominantly single-stranded (ss) polydeoxyribonucleotide sodium salts derived from porcine intestinal tissue having a mean weighted molecular weight of 13-20 kDa, and a potency of 27-39 and 28-38 biological units per mg as determined by two separate assays measuring the release of a product formed by contact between defibrotide sodium, plasmin and a plasmin substrate. The primary structure of defibrotide sodium is shown below.



DEFITELIO (defibrotide sodium) injection is a clear, light yellow to brown, sterile, preservative-free solution in a single-patient-use vial for intravenous use. Each milliliter of the injection contains 80 mg of defibrotide sodium and 10 mg of Sodium Citrate, USP, in Water for Injection, USP. Hydrochloric Acid, NF, and/or Sodium Hydroxide, NF, may have been used to adjust pH to 6.8-7.8.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

The mechanism of action of defibrotide sodium has not been fully elucidated. *In vitro*, defibrotide sodium enhances the enzymatic activity of plasmin to hydrolyze fibrin clots. Studies evaluating the pharmacological effects of defibrotide sodium on endothelial cells (ECs) were conducted primarily in the human microvascular endothelial cell line. *In vitro*, defibrotide sodium increased tissue plasminogen activator (t-PA) and thrombomodulin expression, and decreased von Willebrand factor (vWF) and plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) expression, thereby reducing EC activation and increasing EC-mediated fibrinolysis. Defibrotide sodium protected ECs from damage caused by chemotherapy, tumor necrosis factor- α (TNF- α), serum starvation, and perfusion.

12.2 Pharmacodynamics

Cardiac Electrophysiology

At a dose 2.4 times the maximum recommended dose, DEFITELIO does not prolong the QTc interval to any clinically relevant extent.

PAI-1 Inhibition

Plasma concentrations of PAI-1 were assessed on an exploratory basis as a potential pharmacodynamic marker for efficacy in Study 2. PAI-1 is an inhibitor of t-PA and therefore of fibrinolysis. Mean PAI-1 levels on Days 7 and 14 were lower than those at baseline in patients with complete response (CR) and in those who were alive at Day+100, but this trend did not reach statistical significance. There were no statistically significant differences in mean PAI-1 levels by treatment or outcome.

12.3 Pharmacokinetics

Absorption

After intravenous administration, peak plasma concentrations of defibrotide sodium occur approximately at the end of each infusion.

Distribution

Defibrotide sodium is highly bound to human plasma proteins (average 93%) and has a volume of distribution of 8.1 to 9.1 L.

Elimination

Metabolism followed by urinary excretion is likely the main route of elimination. The estimated total clearance was 3.4 to 6.1 L/h. The elimination half-life of defibrotide sodium is less than 2 hours. Similar plasma concentration profiles were observed in VOD patients after initial and multiple-dose administration of 6.25 mg/kg every 6 hours for 5 days. Therefore, no accumulation is expected following multiple-dose administration.

Metabolism

Though the precise pathway of defibrotide sodium degradation in plasma *in vivo* is largely unknown, it has been suggested that nucleases, nucleotidases, nucleosidases, deaminases, and phosphorylases metabolize polynucleotides progressively to oligonucleotides, nucleotides, nucleosides, and then to the free 2'-deoxyribose sugar, purine and pyrimidine bases.

The biotransformation of defibrotide sodium was investigated *in vitro* by incubation with human hepatocytes from donors of different ages and showed that defibrotide sodium does not undergo appreciable metabolism by human hepatocyte cells.

Excretion

After administration of 6.25 mg/kg to 15 mg/kg doses of DEFITELIO as 2-hour infusions, approximately 5-15% of the total dose was excreted in urine as defibrotide sodium, with the majority excreted during the first 4 hours.

Specific Populations

Age: Pediatric Population

Insufficient PK data were collected in pediatric patients to draw conclusions.

Renal Impairment

The safety, tolerability, and pharmacokinetics of 6.25 mg/kg as 2-hour intravenous infusions of DEFITELIO were evaluated in patients with Hemodialysis-dependent End Stage Renal Disease (ESRD) during hemodialysis and on days off dialysis, and in patients with severe renal disease or ESRD not requiring dialysis. Defibrotide sodium was not removed by hemodialysis, which had no notable effect on plasma clearance of defibrotide sodium. Terminal half-lives were consistently less than 2 hours, and there was no accumulation of defibrotide sodium following repeated dosing. Defibrotide sodium exposure (AUC) in patients with severe renal impairment or ESRD was 50% to

60% higher than that observed in matched healthy subjects. Peak concentration (C_{max}) was 35% to 37% higher following single- and multiple-dose administration of defibrotide sodium.

Drug Interactions

Pharmacokinetic drug-drug interactions are unlikely at therapeutic dose. Data from *in vitro* studies using human biomaterial demonstrate that defibrotide sodium does not induce (CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4, UGT1A1) or inhibit (CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A1, UGT2B7) the major drug metabolizing enzymes and is not a substrate or inhibitor of the major drug uptake transporters (OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3) or efflux transporters (P-gp and BCRP).

There is some evidence (animal studies, ex vivo human plasma, and healthy volunteers) that defibrotide sodium may enhance the pharmacodynamic activity of heparin and alteplase [*see Drug Interactions (7)*].

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

No carcinogenicity studies have been conducted with intravenous administration of defibrotide sodium.

Defibrotide sodium was not mutagenic *in vitro* in a bacterial reverse mutation assay (Ames assay). Defibrotide sodium was not clastogenic in an *in vitro* chromosomal aberrations assay in Chinese hamster ovary cells or an *in vivo* micronucleus assay conducted in bone marrow from rats administered defibrotide sodium by intravenous infusion.

Studies of fertility were not conducted with defibrotide sodium administered by the intravenous route. In repeat dose general toxicology studies, when defibrotide sodium was administered intravenously to rats and dogs for up to 13 weeks, there were no effects on male or female reproductive organs.

13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

In the 13-week toxicity studies in rats and dogs, intravenous administration of defibrotide sodium transiently prolonged activated partial thromboplastin time (APTT) at 1200 and 4800 mg/kg/day administered as a continuous infusion in rats and at 300 and 1600 mg/kg/day administered in 2-hour infusions 4 times daily in dogs. Prothrombin time (PT) was also transiently increased at 4800 mg/kg/day in rats. These findings were observed at doses at least 6 times higher on a mg/m² basis than the clinical dose of 25 mg/kg/day. The effects on APTT and PT may be due to direct effects on coagulation based on the dose-dependent response observed.

14 CLINICAL STUDIES

The efficacy of DEFITELIO was investigated in three studies: two prospective clinical trials (Study 1 and Study 2), and an expanded access study (Study 3).

Study 1 enrolled 102 adult and pediatric patients in the DEFITELIO treatment group with a diagnosis of VOD according to the following criteria (bilirubin of at least 2 mg/dL and at least two of the following findings: hepatomegaly, ascites, and weight gain greater than 5% by Day+21 post-HSCT) with an associated diagnosis of multi-organ dysfunction (pulmonary, renal, or both) by Day+28 post-HSCT. DEFITELIO was administered to the treatment group at a dose of 6.25 mg/kg infused every 6 hours for a minimum of 21 days and continued until patient was discharged from the hospital. Patients enrolled in the DEFITELIO treatment group were not permitted to receive concomitant medications such as heparin, warfarin, or alteplase because of an increased risk of bleeding.

Study 2 included adult and pediatric patients with a diagnosis of hepatic VOD and multi-organ dysfunction following HSCT, with 75 patients treated with DEFITELIO at a dose of 6.25 mg/kg infused every 6 hours. The planned minimum duration of treatment was 14 days. The treatment could be continued until signs of hepatic VOD resolved.

Study 3 is an expanded access program for DEFITELIO for the treatment of adult and pediatric patients with hepatic VOD. The efficacy of defibrotide was evaluated in 351 patients who had received a HSCT and developed hepatic VOD with renal or pulmonary dysfunction. All patients received DEFITELIO at a dose of 6.25 mg/kg infused every 6 hours.

Baseline demographic information and details for patients treated in these studies are provided below in Table 3.

Table 3: Baseline Demographics of Patients Treated with DEFITELIO at 6.25 mg/kg Every 6 Hours

Data Source	Study 1	Study 2	Study 3
Design	Prospective	Prospective	Expanded Access Study
Number of patients	102	75	351
Median age (years) (range)	21 years (<1,72)	32 years (<1, 61)	15 years (<1, 69)
Age, n (%)			
< 17 years	44 (43%)	22 (29%)	189 (54%)
≥ 17 years	58 (57%)	53 (71%)	162 (46%)
Race, n (%)			
White	77 (75%)	61 (81%)	237 (68%)
Black/African American	6 (6%)	6 (8%)	21 (6%)
Asian	4 (4%)	2 (3%)	15 (4%)
Other	15 (15%)	6 (8%)	78 (22%)
Gender, n (%)			
Male	64 (63%)	41 (55%)	184 (52%)
Female	38 (37%)	34 (45%)	167 (48%)
Median number of days on treatment (days) (range)	21.5 days (1,58)	19.5 days (3,83)	21.0 days ^a (1,93)
Type of graft, n (%)			
Allograft	90 (88%)	67 (89%)	317 (90%)
Autograft	12 (12%)	8 (11%)	34 (10%)
Ventilator or Dialysis Dependent at Study Entry, n (%)	34 (33%)	8 (11%)	149 (42%)

^a Duration of treatment from first dose to last dose is presented because days without treatment were not captured for the expanded access study.

The efficacy of DEFITELIO was based on survival at Day + 100 after HSCT. In Study 1, the survival rate was 38% (95% CI: 29%, 48%) at 100 days after transplantation. In Study 2 the survival rate was 44% (95% CI: 33%, 55%) at 100 days after transplantation. In Study 3, the Day + 100 survival was 45% (95% CI: 40%, 51%).

Based on published reports and analyses of patient level data for individuals with hepatic VOD with renal or pulmonary dysfunction who received supportive care or interventions other than DEFITELIO, the expected Day +100 survival rates are 21% to 31%.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

DEFITELIO (defibrotide sodium) injection is supplied in a single-patient-use, clear glass vial as a clear, light yellow to brown, sterile, preservative-free solution for intravenous infusion. Each vial (NDC 68727-800-01) contains 200 mg/2.5 mL (at a concentration of 80 mg/mL) of defibrotide sodium.

Each carton of DEFITELIO (defibrotide sodium) injection (NDC 68727-800-02) contains 10 vials.

Store DEFITELIO (defibrotide sodium) injection at 20°C-25°C (68°F-77°F); excursions permitted between 15° C to 30°C (59°F to 86°F) (see USP controlled room temperature).

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

- Hemorrhage: Advise patients and caregivers that DEFITELIO may increase the risk of bleeding (hemorrhage). Instruct patients to immediately report any signs or symptoms suggestive of hemorrhage (unusual bleeding, easy bruising, blood in urine or stool, headache, confusion, slurred speech, or altered vision) [see *Warnings and Precautions (5.1)*].
- Hypersensitivity Reactions: Ask patients if they have been treated with defibrotide sodium previously. Instruct patients on the risk of allergic reactions, including anaphylaxis. Describe the symptoms of allergic reactions, including anaphylaxis, and instruct the patient to seek medical attention immediately if they experience such symptoms [see *Warnings and Precautions (5.2)*].

This product's label may have been updated. For full prescribing information, please visit labels.fda.gov.

Distributed by:

Jazz Pharmaceuticals, Inc.
Palo Alto, CA 94304

DEFITELIO® is a registered trademark of Jazz Pharmaceuticals plc or its subsidiaries.
© 2016 Jazz Pharmaceuticals

米国添付文書（和訳）

全処方情報

1 効能・効果

本剤は、成人及び小児に対し、造血幹細胞移植（HSCT）後の腎または肺機能障害を伴う肝静脈閉塞性疾患〔VOD、別名：肝類洞閉塞症候群（SOS）〕の治療を適応とする。

2 用法・用量

2.1 推奨用量

成人、小児ともに本剤 6.25 mg/kg を 6 時間毎に 2 時間かけて静脈内投与すること。用量は患者のベースライン時の体重、即ち HSCT 前処置施行前の体重に基づいて決定すること。

本剤は最低 21 日間投与すること。21 日後に VOD の徴候及び症状が改善していない場合は、VOD 改善が認められるまで、または最長 60 日まで投与を継続すること。

2.2 用法

- ・本剤は投与直前に希釈すること [用法・用量 (2.4) の項参照]。
- ・本剤投与前に、患者が臨床的に重大な出血の既往がないこと及び単独の昇圧剤使用で血行動態的に安定していることを確認すること [警告・注意 (5.1) の項参照]。
- ・本剤は一定速度で 2 時間かけて点滴静注すること。
- ・本剤の希釈溶液は 0.2 µm インラインフィルター付き輸液セットを用いて投与すること。投与直前及び直後には、USP 5%ブドウ糖注射液又は USP 0.9%生理食塩液により、（末梢又は中心）静脈内投与ラインを洗浄すること。
- ・同一の静脈内投与ラインを用いて、本剤と他の静脈内投与液を同時投与しないこと。

2.3 用量調節

本剤の一時的又は永久的中止を含む用量調節は、表 1 に示す推奨に従って行うこと。

表 1：毒性又は侵襲的手法に対する用量調節

事象	処置
過敏症	
重度又は生命を脅かす（アナフィラキシー）	本剤投与を永久的に中止する。投与再開しない。
出血	
重度で持続的、又は生命を脅かす	<ol style="list-style-type: none"> 1. 本剤投与を一時中止する。 2. 出血の原因を治療し、臨床上の必要性に応じて支持療法を行う。 3. 出血が止まり血行動態が安定している場合、（同一用量及び注入量での）投与再開を考慮する。
重大な出血の再発	本剤投与を永久的に中止する。投与再開しない。
侵襲的手法	
	<ol style="list-style-type: none"> 1. 本剤の線維素溶解促進作用に対する拮抗薬は知られていない。侵襲的手法の少なくとも 2 時間前には本剤投与を中止すること。 2. 侵襲的手法後に手法に関連する出血リスクが解消された場合、本剤投与を再開する。

2.4 調製方法

本剤は、USP 5%ブドウ糖注射液又は USP 0.9%生理食塩液を用いて希釈し、4 mg/mL～20 mg/mL の濃度に調製する。この希釈溶液を 2 時間かけて投与すること。

バイアル内には抗菌性保存剤が含まれていないため、単一患者への単回使用に限定し、一部を使用したバイアルは廃棄すること。本剤希釈溶液は、室温で保管する場合には 4 時間以内、冷蔵下で保管する場合には 24 時間以内に使用すること。1 度に 4 回分の本剤希釈液を調製する場合は冷蔵保存すること。

調製方法

- ・各患者のベースライン時の体重(HSCT 前処置施行前の体重)に基づき、本剤投与量(mg)及びバイアル数を決定する。
- ・本剤必要注入量 (mL) を算出し、この量をバイアルから抜き取り 0.9%生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液の入った輸液バッグに添加し、各投与液の最終濃度が 4 mg/mL～20 mg/mL となるように調製する。
- ・調製した投与溶液を緩やかに混和する。
- ・(非経口用製剤で溶液や容器の条件が許す場合には、) 投与前に投与液に不溶性微粒子又は変色が認められないか目視で確認すること。目視可能な微粒子が認められない透明の溶液のみを使用すること。希釈液の種類や量によっては、希釈溶液の色調は無色から淡黄色まで変化することがある。

3 剤形及び含有量

注射剤：単一患者のみに用いることとし、ガラス製バイアルに澄明で淡黄色～褐色を呈し、defibrotide sodium 200 mg/2.5 mL (80 mg/mL) を含有する。

4 禁忌

下記の条件に該当する場合は本剤使用を禁忌とする。

- ・全身性の抗凝固剤又は線溶剤（療法）の投与 [警告・注意 (5.1) の項参照]
- ・本剤又はいずれかの添加剤に対する過敏症の既往あり [警告・注意 (5.2) の項参照]

5 警告及び使用上の注意

5.1 出血

本剤は *In vitro* 試験において線溶系酵素活性を上昇させたことから、造血幹細胞移植 (HSCT) 後の VOD 患者において本剤により出血リスクが増大するおそれがある。活動性の出血が認められる場合は本剤投与を開始しないこと。患者に出血の徴候が認められないかモニタリングすること。本剤投与中に出血が認められた場合には本剤投与を中止し、出血の原因疾患の治療及び出血が認められなくなるまで対症療法を行うこと。[用法・用量 (2.3) の項参照]

本剤を全身性の抗凝固剤又は線溶剤と併用（中心静脈ラインの恒常的な維持又は再開通のための併用は例外とする）している場合は、出血リスクを増大させるおそれがある。本剤投与開始前に、抗凝固剤及び線溶剤の使用を中止し、抗凝固剤の効果が減弱するまで本剤投与開始の延期を考慮すること。[禁忌 (4) の項参照]

5.2 過敏症

本剤を投与した患者の2%未満に、発疹、蕁麻疹、血管浮腫などの過敏症が認められている。また本剤によるアナフィラキシー反応が1例報告されている。（本剤投与歴がある場合は特に）患者に過敏症反応が認められないかモニタリングすること。重度の過敏症反応が発現した場合は本剤投与を中止し、標準治療に従って治療し症状が消失するまでモニタリングすること。[用法・用量 (2.3) の項参照]

6 副作用

下記の副作用に関しては、本添付文書の他の項でより詳細に考察している：

- ・出血 [警告・注意 (5.1) の項参照]
- ・過敏症 [警告・注意 (5.2) の項参照]

6.1 臨床試験

臨床試験は多様な条件下で実施されるため、ある薬剤の臨床試験における副作用の発現率は、別の薬剤の臨床試験における発現率と直接比較することはできず、日常診療での発現率を反映していない可能性がある。

本剤の安全性は、HSCT 後に肺及び/又は腎機能不全を伴う、成人及び小児の VOD 患者 176 例に対し、本剤 6.25 mg/kg を 6 時間ごとに投与する試験において確認された [臨床成績 (14) の項参照]。臨床試験登録時に、重大な急性出血、グレード B~D の活動性移植片対宿主病、又は血圧維持のために複数の昇圧剤を必要とした患者は除外された。臨床試験で発現する有害事象を収集する目的から、重篤又はグレード 4~5 に該当しない限り、VOD に関連する事象又は HSCT 後に発現が予想される事象の報告は不要とした。

安全性解析対象集団の年齢中央値は 25 歳（範囲：1 ヶ月齢~72 歳）で、63%が 17 歳以上であった。患者のうち、男性は 60%、白人は 78%、同種 HSCT 施行は 89%、基礎疾患として急性白血病の診断は 43%であった。臨床試験登録時に、透析依存は 13%、人工呼吸器依存は 18%であった。本剤の投与期間中央値は 21 日間（範囲：1~83 日間）であった。

本剤の永久的な投与中止に至った有害事象の情報は 102 例で利用可能で、これらの患者の 35 例 (34%) で投与中止に至った有害事象が認められた。投与中止に至った有害事象は、肺胞出血が 5 例 (5%)、肺出血、低血圧、カテーテル留置部位出血及び多臓器不全が各 3 例 (3%)、脳出血及び敗血症が各 2 例 (2%) であった。

全グレードの有害事象の情報は 176 例 (全例) で利用可能であった。高頻度の有害事象 (発現率 \geq 10%) は、低血圧、下痢、嘔吐、悪心及び鼻出血であった。高頻度の重篤な有害事象 (発現率 \geq 5%) は、低血圧 (11%) 及び肺胞出血 (7%) であった。出血事象 (種類及びグレードを問わない) は 104 例 (59%) で報告され、このうち 35 例 (20%) がグレード 4~5 であった。

本剤との因果関係を問わず、発現率 \geq 10%以上の全有害事象、及び発現率 \geq 2%のグレード 4~5 の有害事象を表 2 に示す。

表 2 発現率 $\geq 10\%$ の全有害事象及び発現率 $\geq 2\%$ のグレード4~5の有害事象

有害事象 ^a	本剤投与 (176例)	
	全有害事象	グレード4~5 ^b
低血圧	65 (37%)	12 (7%)
下痢	43 (24%)	0
嘔吐	31 (18%)	0
悪心	28 (16%)	0
鼻出血	24 (14%)	0
肺胞出血	15 (9%)	12 (7%)
消化管出血	15 (9%)	5 (3%)
敗血症	12 (7%)	9 (5%)
移植片対宿主病	11 (6%)	7 (4%)
肺浸潤	10 (6%)	5 (3%)
肺炎	9 (5%)	5 (3%)
肺出血	7 (4%)	4 (2%)
感染	6 (3%)	4 (2%)
頭蓋内出血	5 (3%)	4 (2%)
高尿酸血症	4 (2%)	4 (2%)
脳出血 ^c	3 (2%)	3 (2%)

a : 基礎疾患に起因すると考えられる事象 (多臓器不全、静脈閉塞性疾患、呼吸不全、腎不全及び低酸素症) は除外

b : 生命を脅かす又は致死的な有害事象

c : 臨床的に意義があるため追記

7 薬物相互作用

抗血栓剤

本剤は、ヘパリンやアルテプラナーゼ等の抗血栓剤／線溶剤の薬力学的活性を増強するおそれがある。出血リスクが増大するため、本剤は抗血栓剤又は線溶剤との併用は禁忌である [禁忌 (4) の項参照]。

8 特別な集団への投与

8.1 妊娠

リスクの要約

妊婦への本剤使用に関する利用可能なデータはない。体表面積に基づいたヒト推奨用量と同等の用量で本剤を器官形成期の妊娠ウサギに投与すると着床数と生存胎児数の減少が認められたことから、妊婦には流産のリスクがあることを助言すること。

適応患者集団における重大な先天性欠損及び流産の背景リスク推定値は不明である。米国の母集団では、臨床的に認識された妊娠における重大な先天性欠損及び流産の背景リスク推定値は、それぞれ2~4%及び15~20%である。

データ

動物データ

ラット及びウサギを用いた胚・胎児毒性試験を行ったが、いずれの用量においても母動物の死亡率、流産率及び胎児吸収率が高かったため評価不能であった。妊娠ラットに対し、妊娠日齢（GD）6日~15日に Defibrotide sodium を0、240、1200 及び4800 mg/kg/日の用量で24時間持続静脈内投与、又は60、120 及び240 mg/kg/日の用量で2時間にわたる静脈内投与（1日4回）を実施した。妊娠ウサギには、GD6日~18日に Defibrotide sodium を0、30、60 及び120 mg/kg/日の用量で2時間にわたる静脈内投与（1日4回）を実施した。

妊娠ウサギを用いた別の試験において、器官形成期の異なる3群に Defibrotide sodium を80 mg/kg/日の用量で2時間にわたる静脈内投与を1日4回、5日間実施した。80 mg/kg/日の用量は体表面積当たりの投与量（mg/m²）で推奨臨床用量とほぼ同等である。サブグループ1はGD6日~10日、サブグループ2はGD10日~14日、サブグループ3はGD14日~18日に Defibrotide sodium を投与した。Defibrotide sodium 投与群において片側性着床の発現率増加、着床数及び生存胎児数の減少が認められた。

8.2 授乳婦

リスクの要約

本剤のヒト母乳中への移行、哺乳中の乳児に対する影響、又は母乳産生に対する影響については不明である。哺乳中の乳児に出血などの重篤な副作用が起こる可能性があるため、本剤投与中の授乳は推奨されないと患者に助言すること。

8.4 小児への投与

小児患者に対する本剤の安全性及び有効性は確立されている。HSCT後の腎又は肺機能不全を伴う成人及び小児VOD患者を対象とした、本剤の適切な比較対照試験及び用量設定試験で得られたエビデンスにより本剤の使用が支持されている。これらの臨床試験では小児患者66例が登録され、その内訳は乳幼児（1ヵ月齢以上2歳未満）が22例、小児（2歳以

上 12 歳未満) が 30 例、青少年 (12 歳以上 17 歳未満) が 14 例であった。これらの臨床試験における有効性及び安全性は、小児患者と成人患者で一致していた [副作用 (6) 及び臨床成績 (14) の項参照]。

幼若毒性試験

21 日齢のラットを用いた幼若毒性試験において、Defibrotide sodium を 40、150 又は 320 mg/kg/日 で 4 週間静脈内ボラス投与した。すべての用量群で包皮分離する平均年齢の遅延が認められ、雄の性成熟の遅延が示唆された。40 mg/kg/日の用量は、体表面積 (mg/m²) 換算した小児の臨床用量の約 0.4 倍である。本所見とヒト男性における性成熟との相関については不明である。

8.5 高齢者への投与

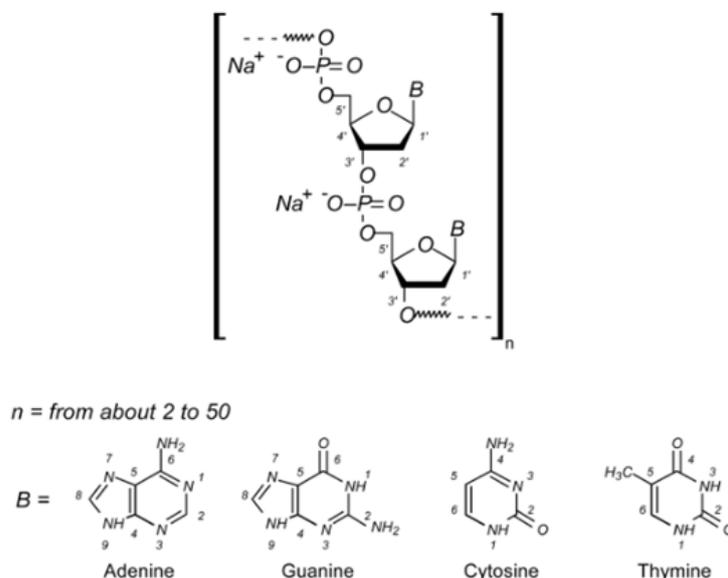
本剤の臨床試験には 65 歳以上の被験者数が十分ではなかったため、若年者との感受性の差については確認できていない。その他報告されている臨床経験においても、高齢者と若年者との感受性の差について確認できていない。

10 過量投与

本剤を過量投与した症例は報告されていない。本剤に対する既知の解毒剤はなく、透析による除去もできない。過量投与した場合は標準的な対症療法を開始すること。

11 性状

Defibrotide sodium は、線維素溶解促進作用を有するオリゴヌクレオチド混合物である。Defibrotide sodium の化学名は、「polydeoxyribonucleotide, sodium salt」である。Defibrotide sodium は、ブタ腸組織から抽出した一本鎖 (ss) ポリデオキシリボヌクレオチドナトリウム塩を主体とする多分散混合物であり、平均分子量は 13~20 kDa である。Defibrotide sodium、プラスミン及びプラスミン基質からの遊離生成物を測定する 2 種類のアッセイ法では、1 mg 当たりの力価は 27~39 及び 28~38 生物学的単位であった。Defibrotide sodium の一次構造を以下に示す。



本注射剤 (Defibrotide sodium) は、澄明で淡黄色～褐色を呈し、無菌かつ防腐剤無添加の単一患者にのみ用いる静脈内投与用溶液である。本注射剤 1 mL 当たり、注射用水 (USP) に溶解した Defibrotide sodium 80 mg 及びクエン酸ナトリウム (USP) 10 mg を含有する。pH 調製 (6.8～7.8) のため、塩酸 (NF) 及び/又は水酸化ナトリウム (NF) が使用される場合がある。

12 臨床薬理

12.1 作用機序

Defibrotide sodium の作用機序は完全には解明されていない。 *In vitro* において、Defibrotide sodium はフィブリン塊を加水分解するプラスミンの酵素活性を増強する。内皮細胞 (ECs) に対する Defibrotide sodium の薬理効果を検討する目的で、ヒト微小血管内皮細胞株を用いた評価試験を実施した。 *In vitro* において、Defibrotide sodium は組織プラスミノゲン活性化因子 (t-PA) 及びトロンボモジュリンの発現増加、及び、フォンウィルブランド因子 (vWF) 及びプラスミノゲン活性化抑制因子-1 (PAI-1) の発現減少を介して、内皮細胞活性化を減少させ内皮細胞を介した線維素溶解を増強させた。Defibrotide sodium は、化学療法剤、腫瘍壊死因子 α (TNF- α)、血清飢餓及び灌流により引き起こされる損傷から内皮細胞を保護した。

12.2 薬力学

心臓電気生理学

最大推奨用量の 2.4 倍の用量において、本剤は臨床的に意義のある QTc 間隔延長を誘発しない。

PAI-1 阻害作用

Study 2 において、有効性の潜在的薬力学的マーカーとして血漿中 PAI-1 濃度を探索的に評価した。PAI-1 は t-PA の阻害剤であり線維素溶解作用を有する。完全寛解 (CR) を認めた患者と Day 100 に生存していた患者において、Day 7 及び Day 14 の PAI-1 濃度の平均値はベースラインに比べて低かったが、統計的有意差は認めなかった。治療別又は転帰別の解析においても PAI-1 濃度の平均値に統計学的な有意差は認められなかった。

12.3 薬物動態

吸収

Defibrotide sodium は静脈内投与終了時点付近で最高血漿中濃度に到達した。

分布

Defibrotide sodium はヒト血漿タンパク結合率が高く (平均 93%)、分布容積は 8.1~9.1 L である。

消失

代謝を受けた後、主に尿中排泄により消失すると考えられる。Defibrotide sodium の総クリアランス値 (推定) は 3.4~6.1 L/hr、半減期は 2 時間未満である。6.25 mg/kg を 6 時間毎に 5 日間反復投与した VOD 患者において、初回投与後と反復投与終了後では類似した血中動態プロファイルが認められたことから、反復投与による蓄積性はないと考えられる。

代謝

In vivo における血漿中の Defibrotide sodium の正確な代謝経路は不明であるが、ヌクレアーゼ、ヌクレオチダーゼ、ヌクレオシダーゼ、デアミナーゼ及びホスホリラーゼにより、ポリヌクレオチドはオリゴヌクレオチド、ヌクレオチド、ヌクレオシド、最終的には遊離 2'-デオキシリボース糖、プリン及びピリミジン塩基へと代謝されることが示唆されている。

様々な年齢のドナーから採取したヒト肝細胞とともに Defibrotide sodium をインキュベートして生体内変化を検討した *In vitro* 試験において、Defibrotide sodium はヒト肝細胞による明らかな代謝を受けないことが示された。

排泄

本剤 6.25～15 mg/kg を 2 時間かけて静脈内投与した時、総投与量の約 5～15%が尿中に Defibrotide sodium として排泄され、大部分は投与後 4 時間以内に排泄された。

特別な集団

年齢：小児患者

小児患者における薬物動態データの収集は十分ではないため、結論づけることはできない。

腎機能障害

本剤 6.25 mg/kg の 2 時間にわたる静脈内投与の安全性、忍容性及び薬物動態に関して、血液透析日と非透析日における血液透析施行中の末期腎疾患（ESRD）患者、及び透析を必要としない重度腎疾患又は ESRD 患者において評価した。Defibrotide sodium は血液透析で除去されず、また Defibrotide sodium の血漿クリアランスに著明な影響は認められなかった。終末相半減期は一貫して 2 時間未満であり、反復投与による Defibrotide sodium の蓄積は認められなかった。重度腎機能障害又は ESRD 患者における Defibrotide sodium の曝露量（AUC）は、健常人と比べて 50%～60%高かった。また、Defibrotide sodium の単回及び反復投与後の最高血漿中濃度（ C_{max} ）は 35%～37%高かった。

薬物相互作用

治療用量において薬物動態的な薬物間相互作用が起こる可能性は低い。ヒト生体材料を用いた *In vitro* 試験から、Defibrotide sodium は主要な薬物代謝酵素を誘導（CYP1A2、CYP2B6、CYP3A4、UGT1A1）又は阻害（CYP1A2、CYP2B6、CYP3A4、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、UGT1A1、UGT2B7）せず、また主要な薬物取込みトランスポーター（OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3）又は排出トランスポーター（P-gp 及び BCRP）の基質又は阻害剤でないことが示された。

Defibrotide sodium がヘパリン及びアルテプラゼの薬力学的活性を増強する可能性がある（動物実験、ヒト血漿を用いた *ex vivo* 試験及び健常人における試験）[薬物相互作用 (7) の項参照]。

13 非臨床毒性

13.1 がん原性、変異原性、受胎能障害

Defibrotide sodium を静脈内投与するがん原性試験は実施されていない。

細菌を用いた復帰突然変異試験（Ames 試験）において、Defibrotide sodium は変異原性を示さなかった。チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた染色体異常試験、又は Defibrotide sodium を静脈内投与したラット骨髄を用いた小核試験において、Defibrotide sodium は染色

体異常誘発性を示さなかった。

Defibrotide sodium を静脈内投与する受胎能試験は実施されていない。ラット及びイヌに Defibrotide sodium を最長 13 週間静脈内投与する反復投与毒性試験では、雄及び雌の生殖器に対する影響は認められなかった。

13.2 動物における毒性及び/又は薬理

ラット及びイヌを用いた 13 週間反復投与毒性試験において、Defibrotide sodium の静脈内投与（ラットには 1200 及び 4800 mg/kg/日を持続静脈内投与、イヌには 300 及び 1600 mg/kg/日を 2 時間かけて 1 日 4 回静脈内投与）を実施した。活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）が一過性に延長し、ラットの 4800 mg/kg/日投与群ではプロトロンビン時間（PT）も一過性に延長した。これらの所見は、臨床用量である 25 mg/kg/日よりも 6 倍以上高い用量（mg/m² 換算）で観察された。APTT 及び PT に対する影響は、用量依存的に観察された凝固系への直接的作用に起因していると考えられる。

14 臨床試験

2 つのプロスペクティブ試験（Study 1 及び Study 2）及び Expanded Access 試験（Study 3）の 3 試験において本剤の有効性を検討した。

Study 1 では、本剤投与群として成人及び小児患者 102 例が登録された。VOD 診断基準（「ビリルビン値 \geq 2 mg/dL」に加えて、「肝腫大」「腹水」「HSCT 後 21 日までに 5%を超える体重増加」の 3 所見のうち 2 つ以上に該当）に加えて、HSCT 後 28 日までに多臓器不全（肺、腎、又はその両方）を有している患者を対象とした。本剤 6.25 mg/kg を 6 時間ごとに投与し、少なくとも 21 日間、患者が退院するまで投与を継続した。出血リスクが高まるおそれがあることから、ヘパリン、ワルファリン、アルテプラナーゼ等の併用薬の使用は本剤投与群には許容されなかった。

Study 2 では、HSCT 後に肝 VOD 及び多臓器不全の診断を受けた成人及び小児患者 75 例が登録され、本剤 6.25 mg/kg を 6 時間ごとに投与した。投与期間は少なくとも 14 日間を予定し、肝 VOD の徴候が消失するまで投与継続を可能とした。

Study 3 は、成人及び小児 VOD 治療における本剤の Expanded Access Program である。HSCT 施行後に腎又は肺機能不全を伴う肝 VOD を発症した 351 例を対象として本剤の有効性を評価した。本剤 6.25 mg/kg を 6 時間ごとに投与した。

これら 3 試験における本剤投与患者に関して、ベースラインの患者背景及び詳細を以下の表 3 に示す。

表 3 本剤 6.25 mg/kg を 6 時間ごとに投与した患者のベースライン時の患者背景

試験	Study 1	Study 2	Study 3
試験デザイン	プロスペクティブ	プロスペクティブ	Expanded Access試験
患者数	102	75	351
年齢中央値 (範囲)	21歳 (<1, 72)	32歳 (<1, 61)	15歳 (<1, 69)
年齢、n (%)			
< 17歳	44 (43%)	22 (29%)	189 (54%)
≥ 17歳	58 (57%)	53 (71%)	162 (46%)
人種、n (%)			
白人	77 (75%)	61 (81%)	237 (68%)
黒人/アフリカ系アメリカ人	6 (6%)	6 (8%)	21 (6%)
アジア人	4 (4%)	2 (3%)	15 (4%)
その他	15 (15%)	6 (8%)	78 (22%)
性別、n (%)			
男性	64 (63%)	41 (55%)	184 (52%)
女性	38 (37%)	34 (45%)	167 (48%)
投与日数中央値 (範囲)	21.5日間 (1, 58)	19.5日間 (3, 83)	21.0日間 ^a (1, 93)
移植の種類、n (%)			
同種移植	90 (88%)	67 (89%)	317 (90%)
自家移植	12 (12%)	8 (11%)	34 (10%)
治験登録時の人工呼吸器又は透 析依存、n (%)	34 (33%)	8 (11%)	149 (42%)

a : Expanded Access 試験では投与を行わなかった日付を特定できなかったため、初回投与から最終投与までの投与期間を示した。

HSCT 後 100 日時点の生存に基づいて本剤の有効性を評価した。移植後 100 日生存率は、Study 1 では 38% (95% CI : 29%、48%)、Study 2 では 44% (95% CI : 33%、55%)、Study 3 では 45% (95% CI : 40%、51%) であった。

公表論文、及び対症療法又は本剤以外の介入治療を受けた腎又は肺機能不全を伴う肝 VOD の患者情報の解析から、移植後 100 日生存率は 21%~31%と推定される。

16 包装／貯法及び取り扱い

本注射剤 (Defibrotide sodium) は単一患者のみに用いることとし、透明ガラス製バイアルに澄明な淡黄色から褐色の無菌かつ防腐剤無添加の静脈内投与用の溶液として供給される。各バイアル (NDC 68727-800-01) は、Defibrotide sodium を 200 mg/2.5 mL (80 mg/mL) 含有する。

本注射剤 (Defibrotide sodium) は 1 箱 10 バイアル入りである (NDC 68727-800-02)。

本注射剤 (Defibrotide sodium) は 20°C~25°C (68°F~77°F) で保存すること。許容範囲は 15°C~30°C (59°F~86°F) である (USP 室温調製の項参照)。

17 患者向け情報

- ・ 出血：本剤により出血リスクを高める可能性があることを患者及び介護者に助言すること。出血の可能性のある徴候又は症状 (異常出血、あざができやすい、血尿又は血便、頭痛、錯乱、不明瞭発語、視覚の変化) が認められた場合は直ちに報告するよう患者に指示すること [警告・注意 (5.1) の項参照]。
- ・ 過敏症：Defibrotide sodium の投与歴について患者に尋ねること。アナフィラキシーを含むアレルギー反応の危険性について患者に指導すること。アナフィラキシーを含むアレルギー反応の症状を説明し、これらの症状を認めた場合には直ちに医師の診察を受けるよう患者に指導すること [警告・注意 (5.2) 参照]。

本添付文書は更新される可能性がある。添付文書全文については、labels.fda.gov のウェブサイトを参照すること。

配布元：

Jazz Pharmaceuticals, Inc.

Palo Alto, CA 94304

DEFITELIO®は Jazz Pharmaceuticals 社又はその子会社の登録商標である。

© 2016 Jazz Pharmaceuticals

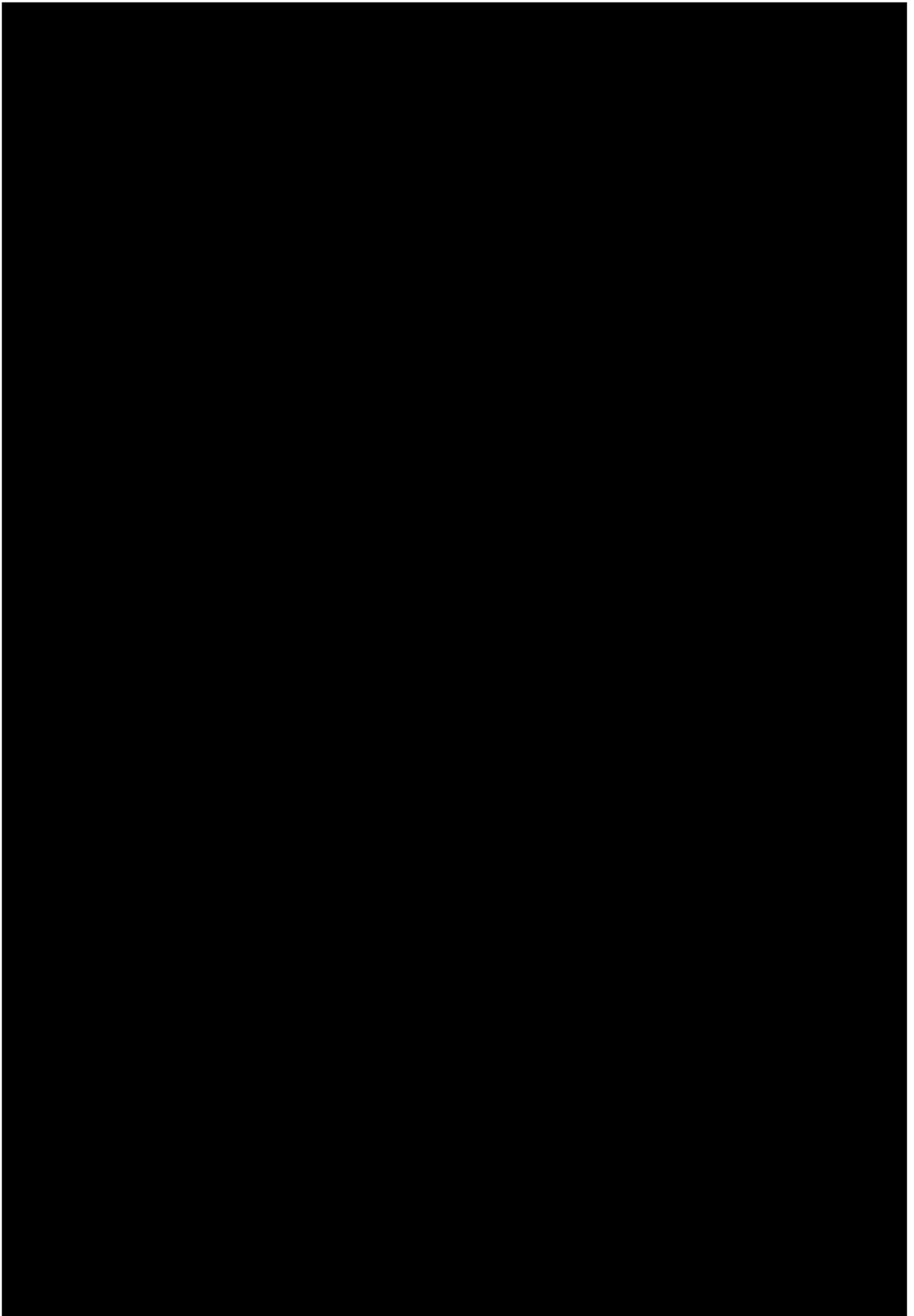
Jazz Pharmaceuticals
Company Core Data Sheet: Defitelio[®] (defibrotide)



Company Core Data Sheet
Company Core Safety Information

Defitelio[®]





1.7 同種同効品一覧表

NS-73 (デファイテリオ静注 200 mg) の効能・効果は、「肝類洞閉塞症候群 (肝中心静脈閉塞症)」である。現在、国内で「肝類洞閉塞症候群」を適応とする医薬品は存在しない。

目次

1.8 添付文書（案）	2
1.8.1 効能又は効果（案）及びその設定根拠.....	2
1.8.1.1 効能又は効果（案）及び効能又は効果に関連する注意（案）	2
1.8.1.2 効能又は効果（案）及び効能又は効果に関連する注意（案）の設定根拠.....	2
1.8.2 用法及び用量（案）並びにその設定根拠.....	4
1.8.2.1 用法及び用量（案）並びに用法及び用量に関連する注意（案）	4
1.8.2.2 用法及び用量（案）並びに用法及び用量に関連する注意（案）の設定根拠.....	5
1.8.3 その他の添付文書（案）記載内容及びその設定根拠.....	6

1.8 添付文書（案）

NS-73 の添付文書（案）を別添 1 に示す。

1.8.1 効能又は効果（案）及びその設定根拠

1.8.1.1 効能又は効果（案）及び効能又は効果に関連する注意（案）

効能又は効果（案）

肝類洞閉塞症候群（肝中心静脈閉塞症）

効能又は効果に関連する注意（案）

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。

1.8.1.2 効能又は効果（案）及び効能又は効果に関連する注意（案）の設定根拠

申請する効能又は効果（案）及び効能又は効果に関連する注意（案）は、国内医療現場における診断や治療の現状及び臨床試験の結果を踏まえ設定した。適応疾患名については、これまで「肝類洞閉塞症候群」と「肝中心静脈閉塞症」のどちらの呼称も使われてきたが、病態の形成に肝中心静脈の閉塞は必須ではないことから、近年では「肝類洞閉塞症候群」の呼称が用いられるようになってきた。そのため、効能又は効果（案）では、適応疾患名を肝類洞閉塞症候群とし、肝中心静脈閉塞症は括弧書きで示した。

なお、以下に示す設定根拠では、肝中心静脈閉塞症（VOD）を用いて記載する。

(1) VOD としての根拠

欧米の添付文書では、適応症は造血幹細胞移植 (HSCT) 後の多臓器不全 (MOF) を伴う重症 VOD であり、重症 VOD に限定しているが、国内では以下に示す理由から、重症化するおそれのある患者も含めた VOD を適応とすべきと考えた。

1) ガイドラインにおける VOD 治療法

英国血液学会／英国血液・骨髄移植学会 (BCSH/BSBMT) ガイドラインでは、VOD 全般に本剤投与が推奨されている。欧州造血細胞移植学会 (EBMT) ハンドブックでは、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ているが、VOD の重症度判定方法や軽症・中等症例の治療法は設定されていない。また、米国の小児急性肺障害及び敗血症の研究者 (PALISI) 並びに小児造血幹細胞・骨髄移植コンソーシアム (PBMTIC) ガイドライン合意文書では、重症 VOD や疾患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と記載されている。

日本造血細胞移植学会の SOS/TA-TMA ガイドラインでは、現時点では支持療法が主体となるが、VOD 発症後に急峻にビリルビンや体重の増加を認める患者や MOF を伴う VOD 患者には、何らかの治療介入をすべきと記載されている。

このように、ガイドラインには、重症以外の VOD にも治療介入が必要な患者が含まれていることが示されている。

2) 国内における VOD 重症度診断の実態及び VOD 予後

近年、EBMT より VOD の重症度判定基準が提唱されているが、現時点では国内において、VOD 診断時に重症度判定は必須とはされていない。VOD は進行速度が速く、発症時に MOF を伴っていない患者でも、経過観察中に急速に MOF が進行し死亡につながることもある。そのため、診断や重症度判定にとらわれず治療介入を実施することも多い。

国内における VOD の発症と予後の調査（以下、国内調査）によると、同種 HSCT 後重症 VOD の HSCT 後 100 日生存率は 15%であり、海外の重症 VOD の予後調査（死亡率 80%）と同様に予後が極めて悪いことが報告されている。さらに、診断時に MOF を伴わない VOD であっても、HSCT 後 100 日生存率は 44%と報告されており、半数以上の患者が重症化し、死に至る可能性が示されている。

3) 臨床試験の成績

海外第 III 相試験（2005-01）において、HSCT 後重症 VOD における HSCT 後 100 日生存率は、本剤群 38.2%（39/102 例）、ヒストリカルコントロール（HC）群 25.0%（8/32 例）であり、HC 群と比較して本剤群での生存率の有意な改善が示された（ $P=0.0109$ 、Koch 法）。また、その他の海外臨床試験及び国内第 II 相試験（FMU-DF-002）において、HSCT 後重症 VOD における本剤投与時の HSCT 後 100 日生存率は 38.5%～49.5%を示し、2005-01 試験の成績が支持された。安全性については、2005-01 試験で有害事象の発現率に群間で大きな違いは認められず、他の試験においても同様の安全性プロファイルが示された。

一方、MOF を伴わない VOD（非重症 VOD）においては、対照群を設定した臨床試験を実施できておらず、FMU-DF-002 試験及び海外第 III 相試験（2006-05）のサブグループ解析において検討した。非重症 VOD 患者の HSCT 後 100 日生存率は、FMU-DF-002 試験で 66.7%、2006-05 試験で 64.1%と試験間で同程度であった。FMU-DF-002 試験の結果は、国内調査における非重症 VOD 患者の HSCT 後 100 日生存率 44%（Baltimore 基準のみであれば 28%）を上回ったことから、本剤を投与した方が生存率は改善される可能性が示された。非重症 VOD 患者の安全性については、いずれの試験においても重症 VOD 患者よりも有害事象の発現率は低かった。

以上を踏まえ、本剤の効能又は効果は、重症 VOD に限定せず、重症化するおそれのある VOD も含めた VOD とすることが妥当であると考えた。

(2) 化学療法後及び放射線照射後 VOD を含めた根拠

VOD の多くは HSCT 施行後の合併症として発症するが、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の投与患者や、ピンクリスチン、アクチノマイシン D などの化学療法剤及び/又は腹部放射線照射による治療を受けた患者で、HSCT 施行なしの VOD 発症が報告されている。

これらの VOD の発症病態や臨床症状は、HSCT 後 VOD と大きな違いはないと考えられており、血管内皮細胞に対して保護的に作用する本剤が有効に作用することが期待できる。

米国の「イノツズマブオゾガマイシン投与に関連した VOD やその他の有害事象の予防・診断・管理に関するガイドライン」では、VOD の治療薬として本剤が唯一記載されており、本剤は化学療法後及び放射線照射後 VOD も含めた VOD 患者においても必要とされている。

臨床試験のうち、2006-05 試験及びコンパッションネートユース試験（DF-CUP）では、対象患者の 12%及び 11%が化学療法/放射線照射後に発症した VOD 患者であった。2006-05 試験のサブグループ解析において、化学療法/放射線照射後 VOD 患者に本剤を投与した際の化学療法/放射線照射開始後 100 日までの推定生存率は 77.8%であり、HSCT 後の VOD 患者群の生存率 58.9%よりも高いことが示された。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率が高まることはなかった。

以上より、HSCT 後 VOD と同様に化学療法後及び放射線照射後 VOD 患者に対しても、本剤は治療の選択肢となり得ると考えた。

（3）幅広い年齢の VOD 患者を対象とする根拠

HSCT 実施には年齢制限はなく、臨床試験においても、0 歳から 77 歳まで幅広い年齢の VOD 患者が登録されていることから、本剤の投与が必要となる患者には、小児及び成人の幅広い年齢の VOD 患者が含まれることが想定される。

2005-01 試験における HSCT 後 100 日生存率は、小児 VOD 患者で HC 群 35.7%に対し本剤群 50.0%、成人 VOD 患者で HC 群 16.7%に対し本剤群 29.3%と、小児/成人のいずれのサブグループにおいても、本剤群で HC 群よりも高い生存率を示した。また、小児 VOD 患者の方が成人 VOD 患者よりも 100 日生存率が高く、FMU-DF-002 試験を含めた他の臨床試験においても同様の結果が認められた。安全性については、いずれの試験においても小児患者で成人患者よりも死亡に至った有害事象や重篤な有害事象の発現率が高まる傾向は認められなかった。

以上より、本剤は小児から高齢者の幅広い年齢層の VOD 患者の治療を目的にするので、効能又は効果（案）に年齢についての記載は不要と判断した。ただし、低出生体重児や新生児に対しては投与経験がないことから、添付文書（案）9.7 項で使用に関する注意喚起を行うこととした。

1.8.2 用法及び用量（案）並びにその設定根拠

1.8.2.1 用法及び用量（案）並びに用法及び用量に関連する注意（案）

用法及び用量（案）

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。

用法及び用量に関連する注意（案）

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

1.8.2.2 用法及び用量（案）並びに用法及び用量に関連する注意（案）の設定根拠

申請する用法及び用量（案）並びに用法及び用量に関連する注意（案）は、欧米の添付文書を参考とし、以下に示す根拠に基づいて設定した。

- ・ 本剤を VOD 患者に投与した初期の臨床報告において、本剤 10～60 mg/kg/日を 1 日 4 回に分けて、1 回あたり 2 時間かけて 14 日以上静脈内投与した時、20～40 mg/kg/日で治療効果が認められた患者が多かったことから、この用法及び用量を参考にした。
- ・ 薬物動態解析により、本剤を 2 時間かけて単回静脈内投与したときの C_{max} 及び AUC は概ね用量依存性が認められた。半減期は 2 時間未満と短く、蓄積性は認められなかったことから、本剤を 6 時間ごとに 2 時間かけて静脈内投与することとした。
- ・ 本剤 25 及び 40 mg/kg/日の 2 用量を用いて実施した用量設定試験 (99-118 試験) において、CR 率及び HSCT 後 100 日生存率で有意な群間差は認められなかった。安全性では有害事象発現率は両群で同程度であったが、副作用、重篤な副作用及び出血関連事象の発現率が、25 mg/kg 群よりも 40 mg/kg 群の方がわずかに高かった。この結果から本剤の推奨用量を 25 mg/kg/日 (6.25 mg/kg を 1 日 4 回) とした。
- ・ 本剤を 10～80 mg/kg/日投与した DF-CUP 試験において、用量別の HSCT 後 100 日生存率は 25 mg/kg 群、40 mg/kg 群及び 60/80 mg/kg 群で同程度であり、10 mg/kg 群では他の群と比較して低かった。また、安全性に関して有害事象発現率は、25 mg/kg 群、40 mg/kg 群及び 60/80 mg/kg 群で同程度であったことから、本剤の推奨用量を 25 mg/kg/日とした。
- ・ 投与期間の設定は行わず、VOD の徴候及び症状が消失するまで投与を継続することとした。14 日以上投与を推奨した 99-118 試験では、投与期間の中央値は 19.5 日、21 日以上投与を推奨した 2005-01 試験、FMU-DF-002 試験、2006-05 試験の投与期間の中央値は 21～31 日であり、約半数の患者は VOD が回復するまで、21 日以降も投与を継続したことから、目安として最低 21 日間の投与を推奨することとした。
- ・ 本剤を申請用法・用量で投与した 2005-01 試験において、本剤群の HSCT 後 100 日生存率が HC 群よりも有意に改善した。この本剤群の生存率は、FMU-DF-002 試験、99-118 試験、2006-05 試験において同程度の結果が得られたことにより、本剤の有効性が支持された。また、安全性においても、HC 群と比較して問題となる有害事象発現は認められず、忍容性が確認された。
- ・ 本剤を申請用法・用量で投与した FMU-DF-002 試験において、HSCT 後 100 日生存率が事前に設定した治療効果の基準を超えたことから、日本人 HSCT 後 VOD 患者における本剤の治療効果が示唆された。また、安全性について、2005-01 試験の安全性プロファイルとの間に明確な差は認められず、忍容性が確認された。
- ・ 本剤を申請用法・用量で投与した 2005-01 試験において、小児に対する本剤の有効性は成人と遜色なく、安全性においても小児で有害事象発現率が高まる傾向は認められなかったことから、小児に対する用量調整の必要はないと考えた。
- ・ 2006-05 試験及び FMU-DF-002 試験において、VOD と診断されてから本剤投与を開始するまでの日数が短い方が HSCT 後 100 日生存率が高かったことから、診断後、可能な限り速やかに投与を開始することが望ましいと考えた。

1.8.3 その他の添付文書（案）記載内容及びその設定根拠

表 1.8.3-1 警告（案）及び設定根拠

添付文書（案）	設定根拠
<p>1. 警告</p> <p>1.1 重篤な副作用により致命的な経過をたどることがあるので、本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血幹細胞移植、造血器悪性腫瘍の治療、がん化学療法に関して十分な知識・経験を持つ医師のもとで本剤の投与が適切と判断される症例に対して行うこと。</p> <p>1.2 本剤の投与により、重篤な出血（脳出血、頭蓋内出血、肺出血、肺胞出血等）が発現するおそれがある。患者の状態を十分に観察し、重篤な出血が認められた場合には、本剤の投与を中止すること。 [9.1.1、11.1.2 参照]</p>	<p>本剤を投与する医師には、診断基準等に基づいた適切な患者の選択や患者の状態に応じた適切な治療のために、造血幹細胞移植、造血器悪性腫瘍の治療、がん化学療法に対して十分な知識や経験が必要であることから設定した。</p> <p>国内外臨床試験において、脳出血、頭蓋内出血、肺出血、肺胞出血等の重篤な副作用が認められていることから、患者の状態を十分に観察し、重篤な出血が認められた場合、本剤の投与を中止することを促すために設定した。</p>

表 1.8.3-2 禁忌（案）及び設定根拠

添付文書（案）	設定根拠
<p>2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）</p> <p>2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>2.2 出血している患者（脳出血、肺出血、血胸、胃腸出血、吐血、重度の血尿等）[出血を助長するおそれがある。]</p> <p>2.3 血栓溶解剤（ウロキナーゼ、組織プラスミノゲン活性化因子（t-PA）製剤（アルテプラザーゼ（遺伝子組換え）、モンテプラザーゼ（遺伝子組換え））を投与中の患者 [10.1 参照]</p>	<p>海外臨床試験で過敏症が認められており、また、製造販売後にアナフィラキシーショックが報告されていることから、本剤の成分に対し過敏症の既往歴がある場合、本剤投与により過敏症を発現する可能性があるため設定した。</p> <p>本剤は凝固・線溶系の各種因子に影響すると考えられ、出血している患者では、本剤の投与により出血を助長するおそれがあるため設定した。</p> <p>血栓溶解剤との相互作用に関する臨床試験は実施していないが、マウス血栓塞栓症モデルにおいて、本剤投与により t-PA の抗血栓作用が増強したことが報告されている。本剤は凝固・線溶系の各種因子に影響すると考えられ、血栓溶解剤との併用により血栓溶解剤の作用を増強し、出血リスクを増大させるおそれがあるため設定した。</p>

表 1.8.3-3 重要な基本的注意（案）及び設定根拠

添付文書（案）	設定根拠
8. 重要な基本的注意	
8.1 本剤投与前 24 時間以内は血栓溶解剤（ウロキナーゼ、t-PA 製剤）を投与しないこと。	血栓溶解剤との相互作用に関する臨床試験は実施していないが、マウス血栓塞栓症モデルにおいて、本剤投与により t-PA の抗血栓作用が増強したことが報告されている。本剤は凝固・線溶系の各種因子に影響すると考えられ、血栓溶解剤との併用により血栓溶解剤の作用を増強し、出血リスクを増大させるおそれがある。また、血栓溶解剤の投与後 24 時間以内にフィブリンノーゲン値が正常化することが報告されているため、線溶系への作用持続時間を考慮し設定した。
8.2 本剤投与前 12 時間以内はヘパリン製剤（未分画ヘパリン製剤又は低分子量ヘパリン製剤）を投与しないことが望ましい。	未分画ヘパリン製剤又は低分子量ヘパリン製剤との相互作用に関する臨床試験は実施していないが、本剤は凝固・線溶系の各種因子に影響すると考えられ、ヘパリン製剤との併用により血液凝固阻止作用を増強し、出血リスクを増大させるおそれがある。また、未分画ヘパリン製剤又は低分子量ヘパリン製剤の血中からの消失半減期を考慮し、12 時間以内と設定した。
8.3 本剤投与後 24 時間以内は血栓溶解剤及びヘパリン製剤を投与しないことが望ましい。	血栓溶解剤及び未分画ヘパリン製剤又は低分子量ヘパリン製剤との相互作用に関する臨床試験は実施していないが、本剤は凝固・線溶系の各種因子に影響すると考えられ、併用により血栓溶解剤及びヘパリン製剤の作用を増強し、出血リスクを増大させるおそれがある。本剤の $t_{1/2}$ は 2 時間未満であるが、本剤投与中に出血が認められ、投与中止した場合、出血に対する処置等により 24 時間はあける必要があると考え設定した。
8.4 大量出血リスクを伴う外科的手術又は侵襲的手法を施行する患者に対しては、本剤の投与を一時的に中断すること。	本剤は凝固・線溶系の各種因子に影響すると考えられ、大量出血リスクを伴う外科的手術又は侵襲的手法を施行する患者では、本剤投与により出血リスクが増大するおそれがあるため設定した。

表 1.8.3-4 特定の背景を有する患者に関する注意（案）及び設定根拠（1/2）

添付文書（案）	設定根拠
9. 特定の背景を有する患者に関する注意	
9.1 合併症・既往歴等のある患者	
9.1.1 出血素因、凝血異常のある患者 副作用が強くあらわれるおそれがある。[1.2、11.1.2 参照]	本剤は凝固・線溶系の各種因子に影響すると考えられ、出血素因、凝血異常のある患者では、本剤投与により、重篤な出血性副作用が発現するおそれがあるため設定した。

表 1.8.3-4 特定の背景を有する患者に関する注意（案）及び設定根拠（2/2）

添付文書（案）	設定根拠
<p>9.1.2 血行動態が不安定な患者 複数の昇圧剤を使用している等の血行動態が不安定な患者では、本剤の投与可否を慎重に判断し、投与中はバイタルサイン（血圧、脈拍等）を慎重にモニタリングすること。[11.1.3 参照]</p>	<p>国内外臨床試験において、複数の昇圧剤を必要とする患者は除外され、安全性が確認されていないことから設定した。また、海外の臨床試験において重篤な低血圧が認められていることから設定した。</p>
<p>9.2 腎機能障害患者 9.2.1 重度の腎機能障害患者 血中濃度が上昇するおそれがある。[16.6.1 参照]</p>	<p>海外臨床試験において、重度腎障害又は末期腎不全患者へ投与した際、健康成人と比べて、C_{max} の上昇、AUC の増加、$t_{1/2}$ の延長が認められていることから設定した。</p>
<p>9.3 肝機能障害患者 本剤投与後に肝機能が悪化し、肝不全等の重篤な肝機能障害を起こした症例が報告されている。</p>	<p>肝類洞閉塞症候群の特性上、本剤投与中に病態の進行等により肝機能が悪化するおそれがある。また、海外臨床試験において肝不全が副作用として認められていることから設定した。</p>
<p>9.4 生殖能を有する者 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び本剤投与終了後一定期間は、適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5 参照]</p>	<p>生殖能に対する本剤の影響を検討した臨床試験は実施していない。</p>
<p>9.5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤を器官形成期の妊娠ウサギに投与したとき、体表面積換算で等倍となる投与量で着床後死亡率の増加が認められている。[9.4 参照]</p>	<p>妊婦又は妊娠している可能性のある女性を対象とした有効性及び安全性を指標とする臨床試験は実施していないが、器官形成期の妊娠ウサギを用いた毒性試験において、着床後死亡率の増加が認められており、流産のリスクがあるため設定した。</p>
<p>9.6 授乳婦 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。</p>	<p>授乳婦及び哺乳中の乳児を対象とした有効性及び安全性を指標とする臨床試験は実施していないが、本剤の分子量、タンパク結合率及び血中からの消失半減期等から、本剤の乳汁への移行の可能性が否定できないため設定した。</p>
<p>9.7 小児等 性腺に対する影響を考慮すること。幼若ラットを用いた毒性試験において、臨床曝露量の 0.54 倍に相当する曝露量で陰茎亀頭包皮分泌腺開裂時期の遅延が認められており、雄の性成熟の遅延が示唆されている。 新生児、低出生体重児は、臨床試験には組み入れられていない。</p>	<p>幼若ラットを用いた毒性試験において陰茎亀頭包皮分泌腺開裂時期の遅延が認められており、雄の性成熟の遅延が示唆されているため設定した。また、低出生体重児又は新生児を対象とした有効性及び安全性を指標とする臨床試験は実施しておらず、安全性が確立されていないため設定した。</p>

表 1.8.3-5 相互作用（案）及び設定根拠（1/2）

添付文書（案）	設定根拠
<p>10. 相互作用</p> <p>10.1 併用禁忌（併用しないこと）</p> <p>【薬剤名等】</p> <p>血栓溶解剤</p> <p> ウロキナーゼ</p> <p> ウロナーゼ</p> <p>t-PA 製剤</p> <p> アルテプララーゼ（遺伝子組換え）</p> <p> アクチバシン</p> <p> グルトパ</p> <p> モンテプララーゼ（遺伝子組換え）</p> <p> クリアクター</p> <p>[2.3 参照]</p> <p>【臨床症状・措置方法】</p> <p>出血の危険性が增大するおそれがある。</p> <p>【機序・危険因子】</p> <p>マウスの血栓塞栓症モデルにおいて、デフィブロチドナトリウムは組換え型 t-PA の抗血栓作用を増強した。</p>	<p>血栓溶解剤との相互作用に関する臨床試験は実施していないが、マウス血栓塞栓症モデルにおいて、本剤投与により t-PA の抗血栓作用が増強したことが報告されている。本剤は凝固・線溶系の各種因子に影響すると考えられ、血栓溶解剤との併用により血栓溶解剤の作用を増強し、出血リスクを増大させるおそれがあるため設定した。</p>
<p>10.2 併用注意（併用に注意すること）</p> <p>【薬剤名等】</p> <p>血液凝固阻止作用を有する薬剤</p> <p> 未分画ヘパリン製剤</p> <p> 低分子量ヘパリン製剤</p> <p> エノキサパリンナトリウム等</p> <p> ワルファリンカリウム</p> <p> 直接トロンビン阻害剤</p> <p> ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩等</p> <p> 第 Xa 因子直接阻害剤</p> <p> リバーロキサバン、アピキサバン等</p> <p> トロンボモデュリン アルファ（遺伝子組換え）</p> <p> 乾燥濃縮人活性化プロテイン C</p> <p> 乾燥濃縮人アンチトロンビン III</p> <p>【臨床症状・措置方法】</p> <p>出血傾向が増大するおそれがあるので、血液凝固能（出血時間、プロトロンビン時間、APTT 等）等の検査、臨床症状の観察を頻回に行うこと。異常が認められた場合には本剤の投与中断も検討すること（ただし、中心静脈ラインの維持又は再開のための抗凝固療法を除く）。</p> <p>【機序・危険因子】</p> <p>出血傾向が増大するおそれがある。</p>	<p>血液凝固阻止作用を有する薬剤等との相互作用に関する臨床試験は実施していないが、本剤は凝固・線溶系の各種因子に影響すると考えられ、併用により出血リスクを増大させるおそれがあるため設定した。</p>

表 1.8.3-5 相互作用（案）及び設定根拠（2/2）

添付文書（案）	設定根拠
<p>【薬剤名等】 血小板凝集抑制作用を有する薬剤 抗血小板剤 アスピリン、クロピドグレル硫酸塩、チクロピジン塩酸塩等 非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤 ジクロフェナクナトリウム等</p> <p>【臨床症状・措置方法】 出血傾向が増大するおそれがある。</p> <p>【機序・危険因子】 出血傾向が増大するおそれがある。</p>	<p>血小板凝集抑制作用を有する薬剤との相互作用に関する臨床試験は実施していないが、本剤は凝固・線溶系の各種因子に影響すると考えられ、併用により出血リスクを増大させるおそれがあるため設定した。</p>

表 1.8.3-6 副作用（案）及び設定根拠

添付文書（案）	設定根拠
<p>11. 副作用 次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>11.1 重大な副作用</p> <p>11.1.1 ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明） 初期症状としては、蕁麻疹、嘔吐、血圧低下、虚脱、意識消失等がある。</p> <p>11.1.2 出血 重篤な出血（脳出血（1.7%）、頭蓋内出血（頻度不明）、くも膜下出血（0.8%）、肺出血（5.8%）、肺胞出血（5.8%）、胃腸出血（4.1%）、血胸（1.7%）等）及び血腫（硬膜下血腫（頻度不明）、脊髄血腫（0.8%）等）があらわれることがある。[1.2、9.1.1 参照]</p> <p>11.1.3 低血圧（5.8%） [9.1.2 参照]</p> <p>11.2 その他の副作用 【その他の副作用の表は別添1参照】</p>	<p>頻度があるものは、国内臨床試験（FMU-DF-002 試験）19 例及び海外臨床試験（2005-01 試験）102 例分で副作用として認められたものを記載した。また、国内外臨床試験で副作用として認められなかったもので、Company Core Data Sheet（CCDS）及び海外添付文書等において注意喚起されている副作用を頻度不明として記載した。</p> <p>国内外臨床試験及び製造販売後で認められている重篤な副作用、又は発現した場合に重大な転帰をたどるおそれがある副作用について、十分な観察及び適切な処置等を促すために設定した。</p> <p>国内外臨床試験で認められた副作用を記載し、CCDSにおいて注意喚起されている副作用を頻度不明として記載した。</p>

表 1.8.3-7 過量投与、適用上の注意（案）及び設定根拠

添付文書（案）	設定根拠
<p>13. 過量投与</p> <p>13.1 処置</p> <p>特異的な解毒薬はない。また、透析によって除去されない。[16.6.1 参照]</p>	<p>国内外臨床試験及び製造販売後で過量投与による有害事象は報告されていない。海外臨床試験で末期腎不全患者（推算糸球体濾過率<15 mL/min/1.73m²かつ血液透析を受けている）6例において、透析によって本剤は除去されないことが示されていることから設定した。</p>
<p>14. 適用上の注意</p> <p>14.1 薬剤調製時の注意</p> <p>14.1.1 本剤は、無菌的に調製を行うこと。</p> <p>14.1.2 本剤は、5%ブドウ糖注射液又は生理食塩液を用いて4～20倍希釈すること。</p> <p>14.1.3 本剤のバイアルは1回使い切りである。残液をその後の投与に使用しないこと。</p> <p>14.1.4 本剤を希釈した液は、常温で保存する場合には4時間以内、冷蔵条件下（2～8℃）で保存する場合には24時間以内に投与を開始すること。</p>	<p>本剤は抗菌性保存剤を含まないが、1日投与分（4回分）をまとめて調製し、常温で4時間又は冷蔵（2～8℃）で24時間保存する可能性がある。また、造血幹細胞移植後、化学療法後又は放射線療法後の免疫力が低下した患者に、本剤を室温で2時間かけて投与することから設定した。</p> <p>本剤は国内外臨床試験において5%ブドウ糖注射液又は生理食塩液で4～20倍に希釈した溶液で投与されていることから記載した。</p> <p>本剤の容器はバイアルであるが、1回使い切り仕様であり、抗菌性保存剤を含有していないため、一般的な注射用製剤に準じ設定した。</p> <p>SmPCでは「直ちに使用しない場合、使用前の保管時間及び条件は使用者の判断に委ねられるが、原則2～8℃で24時間を超えないこと」と記載されている。また、米国添付文書では、「本剤希釈溶液は、室温4時間、冷蔵24時間以内に使用すること」と記載されていることから、同様に設定した。</p> <p>なお、本剤を5%ブドウ糖注射液又は0.9%注射用生理食塩液で4倍又は20倍に希釈した溶液については、室温（25±2℃/60±5%RH下）で72時間までの安定を確認している。</p>
<p>14.2 薬剤投与時の注意</p> <p>本剤は、独立したラインにて投与するものとし、5%ブドウ糖注射液又は生理食塩液以外の輸液や他の注射液等と同一ラインで投与しないことが望ましい。他剤と連続注入する場合には、本剤の投与前後にラインを5%ブドウ糖注射液又は生理食塩液でフラッシュすることが望ましい。</p>	<p>本剤は、アミカシン、フロセミド、ミダゾラム、ミコフェノール酸モフェチル、ニカルジピン、トブラマイシン、バンコマイシンとの配合により、外観上の配合が認められている。また、5%ブドウ糖注射液又は生理食塩液以外の輸液の側管から本剤を投与される可能性が高いが、本剤と輸液を混合した際の配合変化に関するデータがないことから設定した。</p>

20XX 年 XX 月作成（第 1 版）

肝類洞閉塞症候群治療剤
処方箋医薬品^注
デフィブロチドナトリウム静注

貯法：室温保存
有効期間：3 年

デファイテリオ[®]静注 200mg

Defitelio[®] Injection

日本標準商品分類番号	
87391	
承認番号	
販売開始	20XX 年 XX 月

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

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

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

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

3. 組成・性状

3.1 組成

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

3.2 製剤の性状

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

4. 効能又は効果

肝類洞閉塞症候群（肝中心静脈閉塞症）

5. 効能又は効果に関連する注意

本剤は、重症又は重症化するおそれのある肝類洞閉塞症候群の治療に使用すること。

6. 用法及び用量

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

7. 用法及び用量に関連する注意

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

8. 重要な基本的注意

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

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 出血素因、凝血異常のある患者

副作用が強くあらわれるおそれがある。[1.2、11.1.2 参照]

9.1.2 血行動態が不安定な患者

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

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度の腎機能障害患者

血中濃度が上昇するおそれがある。[16.6.1 参照]

9.3 肝機能障害患者

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

9.4 生殖能を有する者

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

9.5 妊婦

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

9.6 授乳婦

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

9.7 小児等

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

10.相互作用

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
血栓溶解剤 ウロキナーゼ ウロナーゼ t-PA 製剤 アルテプラゼ（遺伝子組換え） アクチバシン グルトバ モンテプラゼ（遺伝子組換え） クリアクター [2.3 参照]	出血の危険性が增大するおそれがある。	マウスの血栓塞栓症モデルにおいて、デフィブロチドナトリウムは組換え型 t-PA の抗血栓作用を増強した ¹⁾ 。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
血液凝固阻止作用を有する薬剤 未分画ヘパリン製剤 低分子量ヘパリン製剤 エノキサパリンナトリウム等 ワルファリンカリウム 直接トロンビン阻害剤 ダビガトラン エテキシラー トメタンスルホン酸塩等 第 Xa 因子直接阻害剤 リバーロキサバン、アピキサバン等 トロンボモデュリン アルファ（遺伝子組換え） 乾燥濃縮人活性化プロテイン C 乾燥濃縮人アンチトロンビン III	出血傾向が増大するおそれがあるので、血液凝固能（出血時間、プロトロンビン時間、APTT 等）等の検査、臨床症状の観察を頻回に行うこと。異常が認められた場合には本剤の投与中断も検討すること（ただし、中心静脈ラインの維持又は再開のための抗凝固療法を除く）。	出血傾向が増大するおそれがある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
血小板凝集抑制作用を有する薬剤 抗血小板剤 アスピリン、クロピドグレル硫酸塩、チクロピジン塩酸塩等 非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤 ジクロフェナクナトリウム等	出血傾向が増大するおそれがある。	出血傾向が増大するおそれがある。

11.副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）

初期症状としては、蕁麻疹、嘔吐、血圧低下、虚脱、意識消失等がある。

11.1.2 出血

重篤な出血（脳出血（1.7%）、頭蓋内出血（頻度不明）、くも膜下出血（0.8%）、肺出血（5.8%）、肺泡出血（5.8%）、胃腸出血（4.1%）、血胸（1.7%）等）及び血腫（硬膜下血腫（頻度不明）、脊髄血腫（0.8%）等）があらわれることがある。[1.2、9.1.1 参照]

11.1.3 低血圧（5.8%）

[9.1.2 参照]

11.2 その他の副作用

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

	1%以上	1%未満	頻度不明
呼吸器	鼻出血 (8.3%)、呼吸不全、血胸		呼吸窮迫、咯血、低酸素症、咳嗽、鼻閉、鼻漏、呼吸音異常
皮膚	発疹、そう痒症	紫斑、全身性そう痒症	剥脱性発疹、紅斑性皮疹、皮膚乾燥、水疱、斑状皮疹
その他	処置後出血 (5.0%)、カテーテル留置部位出血	熱感、月経過多	血小板減少症、末梢性浮腫、全身性浮腫、肺感染、発熱、多臓器不全、挫傷、悪寒、疼痛、胸痛、粘膜の炎症、注射部位反応

13. 過量投与

13.1 処置

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

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

- 14.1.1 本剤は、無菌的に調製を行うこと。
- 14.1.2 本剤は、5%ブドウ糖注射液又は生理食塩液を用いて4～20倍希釈すること。
- 14.1.3 本剤のバイアルは1回使い切りである。残液をその後の投与に使用しないこと。
- 14.1.4 本剤を希釈した液は、常温で保存する場合には4時間以内、冷蔵条件下(2～8℃)で保存する場合には24時間以内に投与を開始すること。

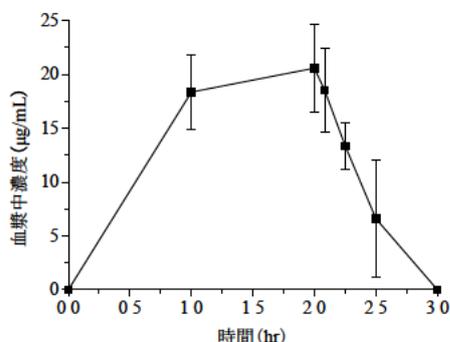
14.2 薬剤投与時の注意

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

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

健康成人男性8例に本剤6.25mg/kgを2時間かけて単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった²⁾。



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

薬物動態パラメータ

C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	t_{max}^a (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)
20.59 ± 4.11	2.00 (2.00～2.00)	0.47 ± 0.10	42.32 ± 6.95

平均値±標準偏差 (N=8)

a : 中央値 (最小値～最大値)

造血幹細胞移植後の肝類洞閉塞症候群 (SOS) 患者 17例に本剤6.25mg/kgを2時間かけて静脈内投与したとき、投与開始日の初回投与時の薬物動態パラメータは以下のとおりであった³⁾。

薬物動態パラメータ

C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	t_{max}^a (hr)	$t_{1/2}^b$ (hr)	$AUC_{0-\infty}^b$ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)
26.00 ± 7.29	2.02 (1.92～2.42)	1.12 ± 0.65	66.03 ± 15.04

平均値±標準偏差 (N=17)

a : 中央値 (最小値～最大値)、b : N=15

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

16.3 分布

健康成人男性8例に本剤6.25mg/kgを2時間かけて単回静脈内投与したときの分布容積は7.31Lであった²⁾。デフィプロチドのヒト血漿タンパク結合率は91.3%以上であった⁵⁾ (*in vitro*)。

16.4 代謝

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

16.5 排泄

健康成人男性3例に¹²⁵I-デフィプロチドナトリウム400mgを5分間かけて単回静脈内投与したとき、投与168時間後の放射能の尿中累積排泄率は投与量の約72%、糞中累積排泄率は投与量の約19%であり、主に尿中に排泄された。なお、尿中放射能の大部分が投与24時間後までに排泄された⁷⁾ (外国人データ)。

健康成人52例に本剤6.25mg/kg及び15mg/kgを2時間かけて単回静脈内投与したとき、投与24時間後までのデフィプロチドの累積尿中排泄率の平均値はそれぞれ9.48%及び13.63%であった⁸⁾ (外国人データ)。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

本剤6.25mg/kgを2時間かけて6時間ごとに4回静脈内投与したとき、重度腎機能障害患者又は末期腎不全患者(6例)の初回投与及び投与4回目の C_{max} は健康成人(6例)と比べて約35%～37%上昇し、AUCは約50%～60%増加した。また、重度腎機能障害患者又は末期腎不全患者の $t_{1/2}$ は健康成人と比べて、初回投与及び投与4回目ではそれぞれ1.3倍及び2.3倍延長した⁹⁾ (外国人データ)。血液透析を受けている末期腎不全患者6例に本剤6.25mg/kgを2時間かけて非血液透析時及び血液透析時に静脈内投与したとき、血液透析によるAUC及び全身クリアランスへの影響は認められなかった⁹⁾ (外国人データ)。[9.2.1、13.1 参照]

16.6.2 小児

造血幹細胞移植後の小児の SOS 患者（7 歳）1 例に本剤 6.25mg/kg を 2 時間かけて単回静脈内投与したとき、 C_{max} は 17.5 μ g/mL、 t_{max} は 2.0hr、 $t_{1/2}$ は 2.8hr、 $AUC_{0-\infty}$ は 69.3 μ g·hr/mL であった³⁾。

注) 本剤の承認された用法・用量は「通常、デファイプロチドナトリウムとして 1 回 6.25mg/kg を 1 日 4 回、2 時間かけて静脈内投与する。」である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第 II 相試験

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

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

17.1.2 海外第 III 相試験

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

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

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

a : 傾向スコアで層別し重み付けした群間差と Koch 法を用いた信頼区間と P 値

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

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

デファイテリオ静注 200mg の添付文書記載案
デファイプロチドナトリウムの作用機序は明確でないものの、活性型カスパーゼ-3 の抑制を介したアポトーシス抑制作用¹²⁾、プラスミン活性の増強作用¹³⁾、組織因子の発現抑制及び組織因子を介した凝固活性の抑制作用¹⁴⁾、トロンボモジュリンの発現促進作用¹⁵⁾、von Willebrand factor の抑制作用¹⁶⁾、組織因子経路インヒビターの遊離促進作用¹⁷⁾ により、凝固・線溶系の各種因子に影響することで血管内皮細胞の保護に寄与すると推察される¹⁸⁾。

18.2 血管内皮細胞保護作用

ヒト微小血管内皮細胞の培養液から血清を除去することにより生じた細胞障害を抑制した¹⁹⁾ (*in vitro*)。フルダラビンにより誘発されるヒト微小血管内皮細胞のアポトーシスを抑制した²⁰⁾ (*in vitro*)。

19. 有効成分に関する理化学的見聞

一般名：デファイプロチドナトリウム (Defibrotide Sodium)
(JAN)

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

性状：本品は微黄白色～褐色の粉末である。

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

22. 包装

2.5mL×10 バイアル

23. 主要文献

- 1) Paul W, *et al.* :Br J Pharmacol. 1993;110:1565-71.
- 2) Umemura K, *et al.* :Clin Pharmacol Drug Dev. 2016;5:548-51.
- 3) 造血幹細胞移植後の肝中心静脈閉塞症患者における薬物動態 (承認年月日：○年○月○日、CTD 2.7.6.5)
- 4) 造血幹細胞移植後の肝中心静脈閉塞症患者における薬物動態 (承認年月日：○年○月○日、CTD 2.7.6.6)
- 5) 血漿タンパク結合に関する検討 (承認年月日：○年○月○日、CTD 2.7.2.2)
- 6) 代謝に関する検討 (承認年月日：○年○月○日、CTD 2.7.2.2)
- 7) 健康成人における薬物動態 (承認年月日：○年○月○日、CTD 2.7.2.2)
- 8) 健康成人における薬物動態 (承認年月日：○年○月○日、CTD 2.7.6.3)
- 9) Tocchetti P, *et al.* :Drug Des Devel Ther. 2016;10:2631-41.
- 10) 国内第 II 相試験 (承認年月日：○年○月○日、CTD 2.7.6.5)
- 11) Richardson P, *et al.* :Blood. 2016;127:1656-65.
- 12) フルダラビン誘発アポトーシスにおける活性型カスパーゼ-3 量に対する作用 (承認年月日：○年○月○日、CTD 2.6.2.2.1.3)
- 13) プラスミン活性に対する作用 (承認年月日：○年○月○日、CTD 2.6.2.2.2.3)
- 14) Falanga A, *et al.* :Leukemia. 2003;17:1636-42.
- 15) Zhou Q, *et al.* :Thromb Haemost. 1994;71:507-10.
- 16) Palomo M, *et al.* :Biol Blood Marrow Transplant. 2011;17:497-506.
- 17) Cella G, *et al.* :Clin Appl Thromb Hemost. 2001;7:225-8.
- 18) Pescador R, *et al.* :Vascul Pharmacol. 2013;59:1-10.

- 19) 血清飢餓による細胞障害に対する作用（承認年月日：
○年○月○日、CTD 2.6.2.2.1.1)
- 20) フルダラビン誘発アポトーシスに対する作用（承認年
月日：○年○月○日、CTD 2.6.2.2.1.2)

24.文献請求先及び問い合わせ先

日本新薬株式会社 製品情報担当
〒601-8550 京都市南区吉祥院西ノ庄門口町 14
フリーダイヤル 0120-321-372
TEL 075-321-9064
FAX 075-321-9061

26.製造販売業者等

26.1 製造販売元

日本新薬株式会社
京都市南区吉祥院西ノ庄門口町 14

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

1.9 一般的名称に係る文書

1.9.1 JAN

平成 30 年 2 月 22 日付 薬生薬審発 0222 第 3 号「医薬品の一般的名称について」による。

JAN :

(日本名) デフィブロチドナトリウム

(英名) Defibrotide Sodium

基原 : デフィブロチドナトリウムは、ブタ腸粘膜由来のポリデオキシリボヌクレオチドナトリウムである (分子量 : 13,000~20,000) .

1.9.2 INN

国際一般名 (INN) については、Recommended INN: List 21 (WHO Drug Information. 1981;35) の 4 ページに記載され、Amendments to previous lists (WHO Drug Information. 1987;1:12) で修正されている。

INN : defibrotide

基原 : Polydeoxyribonulceotides from bovine lung or other mammalian organs with molecular weight between 15,000 and 30,000

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	ブタ腸粘膜由来のポリデオキシリボヌクレオチドナトリウム（分子量：13,000～20,000）（別名 デフィブロチドナトリウム）及びその製剤
構造式	
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
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	原体：デフィブロチドナトリウム 製剤：デファイテリオ静注 200 mg（1バイアル（2.5 mL）中、デフィブロチドナトリウム 200 mg 含有）

単回投与毒性（急性毒性）					
概略の致死量 (mg/kg/日)		持続静脈内	静脈内、1日1回	2時間かけて静脈内、1日4回	
ラット	♂ ♀	>4800 >4800	300		
イヌ	♂ ♀			>1600 >1600	
反復投与毒性（亜急性及び慢性毒性）					
動物種	投与期間	投与方法	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
ラット	7日	持続静脈内	4800	<4800	4800：投与部位の腫脹、腎臓の黄褐色 巣、脾臓の大型化
	4週	静脈内、 1日1回	0/0 ^a , 80/100 ^a , 160/200 ^a , 320/400 ^a	<80/100	80/100以上：赤血球数、ヘモグロビン、ヘ マトクリットの減少、白血球数及び血清 クロールの増加、血小板数の減少、肝臓 重量の減少、脾臓重量の増加 320/400：体重増加抑制、摂餌量の減少
	9週 ^b	持続静脈内	0, 240, 1200, 4800	<240	240以上：尿細管の変性及び再生、投与部 位のマクロファージの空胞化 1200以上：APTT又はPTの延長、尿細管 の好塩基性顆粒、糸球体腎症、リンパ 球及び組織球浸潤、脾臓及びリンパ節 のマクロファージ空胞化
ウサギ	17日 ^c	6時間かけて 静脈内、 1日1回	0 ^d , 900 ^d	900	特記すべき所見なし
イヌ	7日	2時間かけて 静脈内、 1日4回	1600	1600	特記すべき所見なし
	13週	2時間かけて 静脈内、 1日4回	0, 60, 300, 1600	♂：300 ♀：1600	60以上：肝臓重量の増加 ^e 、肝臓の細胞質 内好塩基性顆粒 ^e 、びまん性のクッパー 細胞肥大 ^e 1600：肝細胞の単細胞壊死（♂）
	13週	静脈内、 1日1回	0, 15, 45, 150	15	45以上：失禁、脱糞、肛門腺からの分泌物、 流涎、頭部反転動作等の異常行動、筋振 戦、歯肉蒼白 150：嘔吐
	26週	静脈内、 1日1回	0, 15, 45, 150/135/ 150/165 ^f	45	45以上：体重の増加抑制 150/135/150/165：歩行失調、嗜眠、運動失 調、ALTの増加、カリウムの減少

APTT：活性化トロンボプラスチン時間、PT：プロトロンビン時間

a：投与量は、「1～16日目/17～28日目」で示す。

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

c：投与部位の状態悪化による一般状態悪化のため死亡又は瀕死期安楽死処置となったため、21日間の試験期間を17日間に短縮し解剖した。

d：投与1日目のみ0及び150 mg/kg/日の用量で1時間かけて静脈内投与した。

e：デフィブロチドナトリウムを取り込みによる適応性の変化と考え、毒性とは判断しなかった。

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

副作用	【国内及び海外臨床試験成績】			
	副作用発現率（臨床検査値異常変動を含む） 56/121=46.3%			
	副作用の種類	発現率	臨床検査異常変動の種類	発現率
	鼻出血	8.3%（10/121例）	国際標準比増加	0.8%（1/121例）
	肺出血	5.8%（7/121例）		
	肺胞出血	5.8%（7/121例）		
	低血圧	5.8%（7/121例）		
	処置後出血	5.0%（6/121例）		
	胃腸出血	4.1%（5/121例）		
		等		
会社	日本新薬株式会社			

1.12 添付資料一覧

第3部（モジュール3）：品質に関する文書

3.2 データ又は報告書

3.2.S 原薬

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌	評価/参考
3.2.S.1 一般情報					
3.2.S.1.1	名称	日本新薬	国内	—	評価
3.2.S.1.2	構造	日本新薬	国内	—	評価
3.2.S.1.3	一般特性	日本新薬	国内	—	評価
3.2.S.2 製造					
3.2.S.2.1	製造業者	日本新薬	国内	—	評価
3.2.S.2.2	製造方法及びプロセス・コントロール	日本新薬	国内	—	評価
3.2.S.2.3	原材料の管理	日本新薬	国内	—	評価
3.2.S.2.4	重要工程及び重要中間体の管理	日本新薬	国内	—	評価
3.2.S.2.5	プロセス・バリデーション／プロセス評価	日本新薬	国内	—	評価
3.2.S.2.6	製造工程の開発の経緯	日本新薬	国内	—	評価
3.2.S.3 特性					
3.2.S.3.1	構造その他の特性の解明	日本新薬	国内	—	評価
3.2.S.3.2	不純物	日本新薬	国内	—	評価

3.2.S.4 原薬の管理					
3.2.S.4.1	規格及び試験方法	日本新薬	国内	—	評価
3.2.S.4.2	試験方法（分析方法）	日本新薬	国内	—	評価
3.2.S.4.3	試験方法（分析方法）のバリデーション	日本新薬	国内	—	評価
3.2.S.4.4	ロット分析	日本新薬	国内	—	評価
3.2.S.4.5	規格及び試験方法の妥当性	日本新薬	国内	—	評価
3.2.S.5 標準品又は標準物質					
3.2.S.5	標準品又は標準物質	日本新薬	国内	—	評価
3.2.S.6 容器及び施栓系					
3.2.S.6	容器及び施栓系	日本新薬	国内	—	評価
3.2.S.7 安定性					
3.2.S.7.1	安定性のまとめ及び結論	日本新薬	国内	—	評価
3.2.S.7.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	日本新薬	国内	—	評価
3.2.S.7.3	安定性データ	日本新薬	国内	—	評価

3.2.P 製剤

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌	評価/参考
3.2.P.1 製剤及び処方					
3.2.P.1	製剤及び処方	日本新薬	国内	—	評価
3.2.P.2 製剤開発の経緯					
3.2.P.2	製剤開発の経緯	日本新薬	国内	—	評価
3.2.P.3 製造					
3.2.P.3.1	製造者	日本新薬	国内	—	評価
3.2.P.3.2	製造処方	日本新薬	国内	—	評価
3.2.P.3.3	製造工程及びプロセス・コントロール	日本新薬	国内	—	評価
3.2.P.3.4	重要工程及び重要中間体の管理	日本新薬	国内	—	評価
3.2.P.3.5	プロセス・バリデーション/プロセス評価	日本新薬	国内	—	評価
3.2.P.4 添加剤の管理					
3.2.P.4.1	規格及び試験方法	日本新薬	国内	—	評価
3.2.P.4.2	試験方法（分析方法）	日本新薬	国内	—	評価
3.2.P.4.3	試験方法（分析方法）のバリデーション	日本新薬	国内	—	評価
3.2.P.4.4	規格及び試験方法の妥当性	日本新薬	国内	—	評価
3.2.P.4.5	ヒト又は動物起源の添加剤	日本新薬	国内	—	評価
3.2.P.4.6	新規添加剤	日本新薬	国内	—	評価

3.2.P.5 製剤の管理					
3.2.P.5.1	規格及び試験方法	日本新薬	国内	—	評価
3.2.P.5.2	試験方法（分析方法）	日本新薬	国内	—	評価
3.2.P.5.3	試験方法（分析方法）のバリデーション	日本新薬	国内	—	評価
3.2.P.5.4	ロット分析	日本新薬	国内	—	評価
3.2.P.5.5	不純物の特性	日本新薬	国内	—	評価
3.2.P.5.6	規格及び試験方法の妥当性	日本新薬	国内	—	評価
3.2.P.6 標準品又は標準物質					
3.2.P.6	標準品又は標準物質	日本新薬	国内	—	評価
3.2.P.7 容器及び施栓系					
3.2.P.7	容器及び施栓系	日本新薬	国内	—	評価
3.2.P.8 安定性					
3.2.P.8.1	安定性のまとめ及び結論	日本新薬	国内	—	評価
3.2.P.8.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	日本新薬	国内	—	評価
3.2.P.8.3	安定性データ	日本新薬	国内	—	評価

3.2.A その他

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌	評価/参考
3.2.A.1 製造施設及び設備					
該当資料なし					
3.2.A.2 外来性感染性物質の安全性評価					
3.2.A.2	外来性感染性物質の安全性評価	日本新薬	国内	—	評価
3.2.A.3 添加剤					
該当資料なし					

3.2.R 各極の要求資料

該当資料なし					
--------	--	--	--	--	--

3.3 参考文献

添付資料番号	著者、タイトル、掲載誌等
3.3-1	Nucleosides and Nucleotides. In: Blackburn GM, Gait MJ, Loakes D, editors. Williams DM. 3rd Edition. Cambridge: The Royal Society of Chemistry; 2006. p. 77-142.
3.3-2	Kearns DR, James TL, NMR studies of conformational states and dynamics of DNA. Crit Rev Biochem.. 1984;15:237-90.
3.3-3	Cosa G, Focsaneanu KS, McLean JRN, McNamee JP, Scaiano JC. Photophysical Properties of Fluorescent DNA-dyes Bound to Single- and Double-stranded DNA in Aqueous Buffered Solution. Photochemistry and Photobiology, 2001;73:585-99.
3.3-4	Singer VL, Jones LJ, Yue ST, Haugland RP. Characterization of PicoGreen Reagent and Development of a Fluorescence-Based Solution Assay for Double-Stranded DNA Quantitation. Analytical Biochemistry, 1997;249:228-38.
3.3-5	Salat C, Holler E, Kolb HJ, Pihusch R, Reinhardt B, Penovici M, et al. The Relevance of plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1) as a marker for the diagnosis of hepatic veno-occlusive disease on patients after bone marrow transplantation. Leukemia and Lymphoma. 1999;33:25-32.
3.3-6	Marcus-Sekura C, Richardson JC, Harston RK, Sane N, Sheets RL. Evaluation of the human host range of bovine and porcine viruses that may contaminate bovine serum and porcine trypsin used in the manufacture of biological products. Biologicals. 2011;39:359-69.
3.3-7	Terpstra FG, van den Blink AE, Bos LM, Boots AG, Brinkhuis FH, Gijzen E, van Remmerden Y, et al. Resistance of surface-dried virus to common disinfection procedures. J. Hosp. Infect. 2007; 66:332-8.
3.3-8	Roberts PL, Dunkerley C, Walker C. Virus reduction in an intravenous immunoglobulin by solvent/detergent treatment, ion-exchange chromatography and terminal low pH incubation. Biologicals. 2012; 40: 345-52.
3.3-9	Pérez M, Rodríguez E, Rodríguez M, Paez R, Ruibal I, Noa E, et al. Validation of model virus removal and inactivation capacity of an erythropoietin purification process. Biologicals. 2011;39:430-7.
3.3-10	Omar A, Kempf C, Immelmann A, Rentsch M, Morgenthaler JJ. Virus inactivation by pepsin treatment at pH 4 of IgG solutions: factors affecting the rate of virus inactivation. Transfusion. 1996;36:866-72.
3.3-11	Dinsmore JN, Manhart C, Raineri R, Jacoby DB, Moore A. No evidence for infection of human cells with porcine endogenous retrovirus (PERV) after exposure to porcine fetal neuronal cells. Transplantation. 2000;70:1382-9.
3.3-12	Paradis K, Langford G, Long Z, Heneine W, Sandstrom P, Switzer WM, et al. Search for cross-species transmission of porcine endogenous retrovirus in patients treated with living pig tissue. Science. 1999;285:1236-41.
3.3-13	Patience C, Patton GS, Takeuchi Y, Weiss RA, McClure MO, Rydberg L, et al. No evidence of pig DNA or retroviral infection in patients with short-term extracorporeal connection to pig kidney. Lancet. 1998;352:699-701.
3.3-14	WHO Guidelines on viral inactivation and removal procedures intended to assure the viral safety of human blood plasma products. WHO Technical Report Series No. 924, Annex 4, 2004.

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書

4.2 試験報告書

4.2.1 薬理試験

4.2.1.1 効力を裏付ける試験

添付資料番号	タイトル【試験番号】	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考
4.2.1.1-1	Effects of defibrotide on endothelium protection【RB2008010】	■■■■■	～■■■年■■月	Gentium（イタリア）	海外	—	評価資料
4.2.1.1-2	Defibrotide protects endothelial cell without influence the immunosuppressive and antitumor activity of chemotherapeutics【RB2008020】	■■■■■	～■■■年■■月	University of Regensburg（ドイツ）	海外	—	評価資料
4.2.1.1-3	Defibrotide modulates the expression of genes in endothelial cells induced by fludarabine: a Microarray analysis【RB2010010】	■■■■■	～■■■年■■月	Gentium（イタリア）	海外	—	評価資料
4.2.1.1-4	Defibrotide blunts the pro-thrombotic effect of thalidomide on endothelial cells【RB2009010】	■■■■■	～■■■年■■月	Gentium（イタリア）	海外	—	評価資料
4.2.1.1-5	Defibrotide biological assay【RQCVL049R011】	■■■■■	～■■■年■■月	Gentium（イタリア）	海外	—	評価資料
4.2.1.1-6	Defibrotide drug substance biological plasmin assay【RQCVL050R011】	■■■■■	～■■■年■■月	Gentium（イタリア）	海外	—	評価資料
4.2.1.1-7	マウス骨髄移植モデルにおけるNS-73の生存延長作用【PH-073-002】	■■■■■	■■■年■■月～■■■年■■月	日本新薬	国内	—	評価資料

4.2.1.2 副次的薬理試験

該当試験なし

4.2.1.3 安全性薬理試験

添付資料番号	タイトル【試験番号】	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考
4.2.3.2-3参照	A 13-week intravenous infusion toxicity study of defibrotide in rats【1529-001】	■■■■■	■■■年■■月～■■■年■■月	■■■■■（米国）	海外	—	評価資料
4.2.1.3-1	Pharmacological investigation on a polydeoxyribonucleotidic substance of mammalian origin (Code “Fraction P”)【10202b】	■■■■■	■■■年～■■■年	Crinos Laboratori di Ricerche Biologiche（イタリア）	海外	—	参考資料
4.2.1.3-2	Defibrotide: Effect on hERG tail current recorded from stably transfected HEK 293 cells【0040-2010】	■■■■■	■■■年■■月～■■■年■■月	■■■■■（イタリア）	海外	—	参考資料
4.2.3.2-6参照	A 13-week intravenous toxicity study of defibrotide in dogs【1529-002】	■■■■■	■■■年■■月～■■■年■■月	■■■■■（米国）	海外	—	評価資料

4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験

該当試験なし

4.2.2 薬物動態試験

4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書

添付資料番号	タイトル【試験番号】	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考
4.2.2.1-1	Studies into methods for the detection and quantitation of free ^{125}I and [^{125}I]-defibrotide in biological samples in vitro and ex vivo【150184】	■■■■■	■■年■月～■■年■月	■■■■■ (スコットランド)	海外	—	評価資料
4.2.2.1-2	Partial validation of an HPLC-UV assay for defibrotide in rat sodium citrate plasma【1529-008】	■■■■■	■■年■月～■■年■月	■■■■■ (米国)	海外	—	評価資料
4.2.2.1-3	Defibrotide in rat plasma and urine partial validation of the HPLC-UV analytical method【79800】	■■■■■	■■年■月～■■年■月	■■■■■ (イタリア)	海外	—	評価資料
4.2.2.1-4	Defibrotide in rabbit plasma and urine validation of the HPLC-UV analytical method【79790】	■■■■■	■■年■月～■■年■月	■■■■■ (イタリア)	海外	—	評価資料
4.2.2.1-5	Validation of analytical method for the quantification of defibrotide in rabbit plasma【13-891】	■■■■■	■■年■月～■■年■月	■■■■■ (フランス)	海外	—	評価資料
4.2.2.1-6	Full validation of an HPLC-UV assay for defibrotide in dog sodium citrate plasma【1529-007】	■■■■■	■■年■月～■■年■月	■■■■■ (米国)	海外	—	評価資料
4.2.2.1-7	Transfer, adaptation and partial validation of analytical methods for the determination of defibrotide in minipig plasma and urine【12-650】	■■■■■	■■年■月～■■年■月	■■■■■ (フランス)	海外	—	評価資料

4.2.2.2 吸収

添付資料番号	タイトル【試験番号】	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考
4.2.2.2-1	Studies in whole blood kinetics of radioactivity with [¹²⁵ I]-defibrotide in mice【150205】	■■■■■	■■年■月～■■年■月	■■■■■ (スウェーデン)	海外	—	評価資料
4.2.2.2-2	Absorption, distribution and excretion of [¹²⁵ I]-defibrotide following oral or intravenous administration in rats【150210】	■■■■■	■■年■月～■■年■月	■■■■■ (スウェーデン)	海外	—	評価資料
4.2.2.2-3	Defibrotide pharmacokinetic study in juvenile and adult male rats【94830】	■■■■■	■■年■月～■■年■月	■■■■■ (イタリア)	海外	—	評価資料
4.2.3.2-1参照	A 7-day continuous intravenous infusion tolerability study in rats【1529-004】	■■■■■	■■年■月～■■年■月	■■■■■ (米国)	海外	—	参考資料
4.2.3.5.4-1参照	Defibrotide 28 days intravenous repeated toxicity study in juvenile rats followed by a 28 days recovery period【82640】	■■■■■	■■年■月～■■年■月	■■■■■ (イタリア)	海外	—	評価資料
4.2.3.2-3参照	A 13-week intravenous infusion toxicity study of defibrotide in rats【1529-001】	■■■■■	■■年■月～■■年■月	■■■■■ (米国)	海外	—	評価資料
4.2.2.2-4	Defibrotide pharmacokinetic study in rabbits following intravenous infusion【80870】	■■■■■	■■年■月～■■年■月	■■■■■ (イタリア)	海外	—	評価資料
4.2.3.5.2-4参照	Defibrotide embryo-foetal development study in rabbits by intravenous administration【95800】	■■■■■	■■年■月～■■年■月	■■■■■ (イタリア)	海外	—	評価資料
4.2.3.2-5参照	A 7-day (four times daily for 2 hours) intravenous infusion tolerability study in dogs【1529-003】	■■■■■	■■年■月～■■年■月	■■■■■ (米国)	海外	—	参考資料
4.2.3.2-6参照	A 13-week intravenous toxicity study of defibrotide in dogs【1529-002】	■■■■■	■■年■月～■■年■月	■■■■■ (米国)	海外	—	評価資料
4.2.2.2-5	Pharmacokinetics of defibrotide after intravenous infusion to young and adult Göttingen minipigs – In-life phase【■■134330】	■■■■■	■■年■月～■■年■月	■■■■■ (フランス)	海外	—	評価資料

4.2.2.3 分布

添付資料番号	タイトル【試験番号】	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考
5.3.2.1-1参照	<i>In vitro</i> plasma protein binding and blood-to-plasma partitioning of defibrotide in mouse, rat, rabbit, dog, and human【8313003】	■■■■■	■■年■月～■■年■月	■■■■■ (米国)	海外	—	評価資料
4.2.2.2-2参照	Absorption, distribution and excretion of [¹²⁵ I]-defibrotide following oral or intravenous administration in rats【150210】	■■■■■	■■年■月～■■年■月	■■■■■ (スウェーデン)	海外	—	評価資料

4.2.2.4 代謝

添付資料番号	タイトル【試験番号】	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考
5.3.2.2-1参照	Defibrotide: Evaluation of the <i>in vitro</i> metabolism with human hepatocytes from young pediatric and adult donors 【0251-2010】	■■■■	■■年■月～■■年■月	■■■■ (イタリア)	海外	—	評価資料
4.2.2.2-4参照	Defibrotide pharmacokinetic study in rabbits following intravenous infusion 【80870】	■■■■	■■年■月～■■年■月	■■■■ (イタリア)	海外	—	評価資料
5.3.2.2-2参照	Defibrotide: Determination of the potential inhibition of CYP450 activity in human liver microsomes 【0184-2010】	■■■■	■■年■月～■■年■月	■■■■ (イタリア)	海外	—	評価資料
5.3.2.2-3参照	Inhibitory potential of defibrotide towards human hepatic microsomal UDP-glucuronosyl transferase (UGT)1A1 and UGT2B7 【8309087】	■■■■	■■年■月～■■年■月	■■■■ (米国)	海外	—	評価資料
5.3.2.2-4参照	Evaluation of cytochrome P450 and UGT1A1 induction following exposure of defibrotide to primary cultures of human hepatocytes 【8305353】	■■■■	■■年■月～■■年■月	■■■■ (米国)	海外	—	評価資料

4.2.2.5 排泄

添付資料番号	タイトル【試験番号】	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考
4.2.2.2-2参照	Absorption, distribution and excretion of [¹²⁵ I]-defibrotide following oral or intravenous administration in rats 【150210】	■■■■	■■年■月～■■年■月	■■■■ (スコットランド)	海外	—	評価資料

4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）

添付資料番号	タイトル【試験番号】	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考
5.3.2.2-5参照	Evaluation of defibrotide as a substrate and inhibitor of a panel of human drug transporters 【8305354】	■■■■	■■年■月～■■年■月	■■■■ (米国)	海外	—	評価資料
5.3.2.2-6参照	Inhibition study of NS-73 on MATE1 and MATE2-K【BP-73-001】	■■■■	■■年■月～■■年■月	■■■■	国内	-	評価資料

4.2.2.7 その他の薬物動態試験

該当資料なし							
--------	--	--	--	--	--	--	--

4.2.3 毒性試験

4.2.3.1 単回投与毒性試験

添付資料番号	タイトル【試験番号】	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考
4.2.3.2-3参照	A 13-week intravenous infusion toxicity study of defibrotide in rats【1529-001】	■■■■■	■■年■月～■■年■月	■■■■■ (米国)	海外	—	評価資料
4.2.3.2-6参照	A 13-week intravenous toxicity study of defibrotide in dogs【1529-002】	■■■■■	■■年■月～■■年■月	■■■■■ (米国)	海外	—	評価資料
4.2.3.5.2-2参照	Effect of compound P on pregnancy of the rat. 2. Intravenous administration【21/75822】	■■■■■	～■■年■月	■■■■■ (英国)	海外	—	参考資料

4.2.3.2 反復投与毒性試験

添付資料番号	タイトル【試験番号】	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考
4.2.3.2-1	A 7-day continuous intravenous infusion tolerability study in rats【1529-004】	■■■■■	■■年■月～■■年■月	■■■■■ (米国)	海外	—	参考資料
4.2.3.2-2	Frazione P - toxicity study (4 week rat)【654】	■■■■■	～■■年■月	■■■■■ (イタリア)	海外	—	参考資料
4.2.3.2-3	A 13-week intravenous infusion toxicity study of defibrotide in rats【1529-001】	■■■■■	■■年■月～■■年■月	■■■■■ (米国)	海外	—	評価資料
4.2.3.2-4	Defibrotide 17-day intravenous perfusion study in rabbits【151-0-094-012】	■■■■■	■■年■月～■■年■月	■■■■■ (イタリア)	海外	—	参考資料
4.2.3.2-5	A 7-day (four times daily for 2 hours) intravenous infusion tolerability study in dogs【1529-003】	■■■■■	■■年■月～■■年■月	■■■■■ (米国)	海外	—	参考資料
4.2.3.2-6	A 13-week intravenous toxicity study of defibrotide in dogs【1529-002】	■■■■■	■■年■月～■■年■月	■■■■■ (米国)	海外	—	評価資料
4.2.3.2-7	Compound P intravenous toxicity study in beagle dogs (repeated dosage for 13 weeks)【15/75712】	■■■■■	～■■年■月	■■■■■ (英国)	海外	—	参考資料
4.2.3.2-8	Frazione P (ampules) toxicity study (26 week dog)【619】	■■■■■	～■■年■月	■■■■■ (イタリア)	海外	—	参考資料

4.2.3.3 遺伝毒性試験

4.2.3.3.1 In Vitro 試験

添付資料番号	タイトル【試験番号】	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考
4.2.3.3.1-1	Defibrotide: bacterial reverse mutation assay【0245-2010】	■■■■■	■■年■月～■■年■月	■■■■■ (イタリア)	海外	—	評価資料
4.2.3.3.1-2	Evaluation of in vitro chromosome aberrations in chinese hamster ovary cells with defibrotide【■■0076】	■■■■■	■■年■月～■■年■月	■■■■■ (イタリア)	海外	—	評価資料

4.2.3.3.2 In Vivo 試験

添付資料番号	タイトル【試験番号】	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考
4.2.3.3.2-1	Micronucleus test - test substance: defibrotide【094007-■■-03784】	■■■■■	■■年■月～■■年■月	■■■■■ (イタリア)	海外	—	参考資料
4.2.3.3.2-2	In vivo micronucleus test in rats with intravenous administration of defibrotide (multiple dosing)【■■0077】	■■■■■	■■年■月～■■年■月	■■■■■ (イタリア)	海外	—	評価資料

4.2.3.4 がん原性試験

4.2.3.4.1 長期がん原性試験

添付資料番号	タイトル【試験番号】	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考
4.2.3.4.1-1	Defibrotide dietary oncogenicity study in mice【253-094-024】	■■■■■	■■年■月～■■年■月	■■■■■ (イタリア)	海外	—	参考資料
4.2.3.4.1-2	Defibrotide dietary oncogenicity study in rats【237-094-021】	■■■■■	■■年■月～■■年■月	■■■■■ (イタリア)	海外	—	参考資料

4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験

該当資料なし							
--------	--	--	--	--	--	--	--

4.2.3.4.3 その他の試験

添付資料番号	タイトル【試験番号】	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考
4.2.3.4.3-1	Defibrotide:13 week oral toxicity study in mice【239-094-022】	■■■■■	■■年■月～■■年■月	■■■■■ (イタリア)	海外	—	参考資料
4.2.3.4.3-2	Defibrotide: 52 week dietary toxicity study in rats with an interim sacrifice after 26 weeks【57-0-094-006】	■■■■■	■■年■月～■■年■月	■■■■■ (イタリア)	海外	—	参考資料

4.2.3.5 生殖発生毒性試験

4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

添付資料番号	タイトル【試験番号】	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考
4.2.3.5.1-1	Effect of compound P on fertility and general reproductive performance of the rat【16/76299】	■■■■■	～■■年■月	■■■■■ (英国)	海外	—	参考資料

4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験

添付資料番号	タイトル【試験番号】	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考
4.2.3.5.2-1	Defibrotide preliminary intravenous infusion embryo-foetal development study in rats【79820■■■】	■■■■■	■■年■月～■■年■月	■■■■■ (イタリア)	海外	—	参考資料
4.2.3.5.2-2	Effect of compound P on pregnancy of the rat. 2. Intravenous administration【21/75822】	■■■■■	～■■年■月	■■■■■ (英国)	海外	—	参考資料
4.2.3.5.2-3	Defibrotide preliminary intravenous infusion embryo-foetal development study in rabbits【79840■■■】	■■■■■	■■年■月～■■年■月	■■■■■ (イタリア)	海外	—	参考資料
4.2.3.5.2-4	Defibrotide embryo-foetal development study in rabbits by intravenous administration【95800】	■■■■■	■■年■月～■■年■月	■■■■■ (イタリア)	海外	—	評価資料
4.2.3.5.2-5	Effect of compound P on pregnancy of the New Zealand White rabbit. 2. Intravenous administration【19/75687】	■■■■■	～■■年■月	■■■■■ (英国)	海外	—	参考資料

4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

添付資料番号	タイトル【試験番号】	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考
4.2.3.5.3-1	Effect of compound P on peri - and post - natal development of the rat 【17/75802】	■■■■■	～■■年■月	■■■■■ (英国)	海外	—	参考資料

4.2.3.5.4 新生児を用いた試験

添付資料番号	タイトル【試験番号】	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考
4.2.3.5.4-1	Defibrotide 28 days intravenous repeated toxicity study in juvenile rats followed by a 28 days recovery period 【82640】	■■■■■	■■年■月～■■年■月	■■■■■ (イタリア)	海外	—	評価資料
4.2.3.5.4-2	Defibrotide 28 day intravenous repeated toxicity study in juvenile rats followed by a 6 day recovery period 【85800】	■■■■■	■■年■月～■■年■月	■■■■■ (イタリア)	海外	—	評価資料

4.2.3.6 局所刺激性試験

添付資料番号	タイトル【試験番号】	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考
4.2.3.2-3参照	A 13-week intravenous infusion toxicity study of defibrotide in rats 【1529-001】	■■■■■	■■年■月～■■年■月	■■■■■ (米国)	海外	—	評価資料
4.2.3.2-6参照	A 13-week intravenous toxicity study of defibrotide in dogs 【1529-002】	■■■■■	■■年■月～■■年■月	■■■■■ (米国)	海外	—	評価資料

4.2.3.7 その他の毒性試験

4.2.3.7.1 抗原性試験

添付資料番号	タイトル【試験番号】	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考
4.2.3.7.1-1	Extended administration of defibrotide in rats and dogs for immunogenic analysis【RB2010020】	■■■■	～■■■年■■月	Loyola University Medical Center (米国)	海外	—	参考資料
4.2.3.7.1-2	Studies of the allergenic potential of 3 samples of 'Fraction P'【111035】	■■■■	～■■■年■■月	■■■■ (スコットランド)	海外	—	参考資料

4.2.3.7.2 免疫毒性試験

添付資料番号	タイトル【試験番号】	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考
4.2.3.7.2-1	Immunological effects of defibrotide【10200】	■■■■	～■■■年■■月	■■■■ (イタリア)	海外	—	参考資料
4.2.3.7.2-2	Experimental study of possible immunological effects of defibrotide【10189】	■■■■	～■■■年■■月	■■■■ (イタリア)	海外	—	参考資料

4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験

該当資料なし

4.2.3.7.4 依存性試験

該当資料なし

4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験

該当資料なし

4.2.3.7.6 不純物の毒性試験

該当資料なし

4.2.3.7.7 その他の試験

該当資料なし

4.3 参考文献

添付資料番号	著者、タイトル、掲載誌等
4.3-1	Bilsel S, Yalçın AS, Taga Y, Emerk K. Interaction of ³ H-defibrotide with cultured human umbilical vein endothelial cells. <i>Thromb Res.</i> 1990;58:455-60.
4.3-2	Bilsel S, Erşahin C, Taga Y, Emerk K. Subcellular localization of radioactively labelled defibrotide in cultured endothelial cells. <i>Thromb Res.</i> 1992;66:385-90.
4.3-3	Palomo M, Mir E, Rovira M, Escolar G, Carreras E, Daiz-Ricart M. What is going on between defibrotide and endothelial cells? Snapshots reveal the hot spots of their romance. <i>Blood.</i> 2016;127:1719-27.
4.3-4	Echart CL, Graziadio B, Somaini S, Ferro LI, Richardson PG, Fareed J, et al. The fibrinolytic mechanism of defibrotide: effect of defibrotide on plasmin activity. <i>Blood Coagul Fibrinolysis.</i> 2009;20:627-34.
4.3-5	Falanga A, Vignoli A, Marchetti M, Barbui T. Defibrotide reduces procoagulant activity and increases fibrinolytic properties of endothelial cells. <i>Leukemia.</i> 2003;17:1636-42.
4.3-6	Zhou Q, Chu X, Ruan C. Defibrotide stimulates expression of thrombomodulin in human endothelial cells. <i>Thromb Haemost.</i> 1994;71:507-10.
4.3-7	Palomo M, Diaz-Ricart M, Rovira M, Escolar G, Carreras E. Defibrotide prevents the activation of macrovascular and microvascular endothelia caused by soluble factors released to blood by autologous hematopoietic stem cell transplantation. <i>Biol Blood Marrow Transplant.</i> 2011;17:497-506.
4.3-8	Cella G, Sbarai A, Mazzaro G, Motta G, Carraro P, Andreozzi GM, et al. Tissue factor pathway inhibitor release induced by defibrotide and heparins. <i>Clin Appl Thromb Hemost.</i> 2001;7:225-8.
4.3-9	Paul W, Gresele P, Momi S, Bianchi G, Page CP. The effect of defibrotide on thromboembolism in the pulmonary vasculature of mice and rabbits and in the cerebral vasculature of rabbits. <i>Br J Pharmacol.</i> 1993 ;110:1565-71.
4.3-10	Jamieson A, Alcock P, Tuffin DP. The action of polyanionic agents defibrotide and pentosan sulphate on fibrinolytic activity in the laboratory rat. <i>Fibrinolysis.</i> 1996;10:27-35.
4.3-11	Nunziata A, Mariani MF, Cascone M, Calvani AB, Pescador R. Increased plasma t-PA activity and urinary PGE ₂ after repeated oral administration of defibrotide to the rat and the mouse. <i>Thromb Res.</i> 1991;64:279-84.
4.3-12	Pescador R, Capuzzi L, Mantovani M, Fulgenzi A, Ferrero ME. Defibrotide: properties and clinical use of an old/new drug. <i>Vascul Pharmacol.</i> 2013;59:1-10.
4.3-13	Eder PS, DeVine RJ, Dagle JM, Walder JA. Substrate specificity and kinetics of degradation of antisense oligonucleotides by a 3' exonuclease in plasma. <i>Antisense Res Dev.</i> 1991;1:141-51.
4.3-14	Sands H, Gorey-Feret LJ, Cocuzza AJ, Hobbs FW, Chidester D, Trainor GL. Biodistribution and metabolism of internally ³ H-labeled oligonucleotides. I. Comparison of a phosphodiester and a phosphorothioate. <i>Mol Pharmacol.</i> 1994;45:932-43.
4.3-15	Carreras E, Bertz H, Arcese W, Vernant JP, Tomás JF, Hagglund H, et al. Incidence and outcome of hepatic veno-occlusive disease after blood or marrow transplantation: a prospective cohort study of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. <i>European Group for Blood and Marrow Transplantation Chronic Leukemia Working Party. Blood.</i> 1998;92:3599-604.

4.3-16	Bunte MC, Patnaik MM, Pritzker MR, Burns LJ. Pulmonary veno-occlusive disease following hematopoietic stem cell transplantation: a rare model of endothelial dysfunction. <i>Bone Marrow Transplant.</i> 2008;41:677-86.
4.3-17	Carreras E, Diaz-Ricart M. The role of the endothelium in the short-term complications of hematopoietic SCT. <i>Bone Marrow Transplant.</i> 2011;46:1495-502.
4.3-18	Podhorecka M, Klimek P, Chocholska S, Szymczyk A, Macheta A, Kowal M, et al. The rate of in vitro fludarabine-induced peripheral blood and bone marrow cell apoptosis may predict the chemotherapy outcome in patients with chronic lymphocytic leukemia. <i>Eur J Clin Pharmacol.</i> 2015;71:1121-7.
4.3-19	Hideshima T, Chauhan D, Shima Y, Raje N, Davies FE, Tai YT, et al. Thalidomide and its analogs overcome drug resistance of human multiple myeloma cells to conventional therapy. <i>Blood</i> 2000;96:2943-50.
4.3-20	Nunziata A, Mariani MF, Cascone M, Calvani AB, Pescador R. Increased plasma t-PA activity and urinary PGE ₂ after repeated oral administration of defibrotide to the rat and the mouse. <i>Thromb Res.</i> 1991;64:279-84.
4.3-21	Brain, Nervous system and special sense organs. In: Greaves P, editor. <i>Histopathology of preclinical toxicity studies.</i> 4th ed. London: Academic Press; 2012. p. 799-818.
4.3-22	Jänisch W. Tumours of the central nervous system. In: Turusov VS, Mohr U, editors. <i>Pathology of tumours in laboratory animals. volume 1-Tumours of the rat.</i> 2nd ed. Lyon: International Agency; 1990. p. 677-98.
4.3-23	Yoshimura S, Yamaguchi H, Konno K, Ohsawa N, S Noguchi, and A Chisaka. Observation of Preputial Separation is a Useful Tool for Evaluating Endocrine Active Chemicals. <i>J Toxicol Pathol.</i> 2005;18:141-57.
4.3-24	Chen J, Ahn KC, Gee NA, Gee SJ, Hammock BD and Lasley BL. Antiandrogenic properties of parabens and other phenolic containing small molecules in personal care products. <i>Toxicol Appl Pharmacol.</i> 2007;221:278-84.

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書

5.2 全臨床試験一覧表

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施国	報種類	掲載誌	評価/参考
5.2	全臨床試験一覧表	-	-	-	-	-	-

5.3 試験報告書及び関連情報

5.3.1 生物薬剤学試験報告書

5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書

該当資料なし

5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書

該当資料なし

5.3.1.3 *In Vitro-In Vivo*の関連を検討した試験報告書

該当資料なし

5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書

添付資料番号	タイトル【試験番号】	著者	試験実施期間	試験実施施設	報種類	掲載誌	評価/参考
5.3.1.4-1	Validation of a UPLC (in HPLC mode)/UV method for the determination of defibrotide in sodium citrate human plasma【65694】	██████	██年██月～██年██月	██████████	海外	-	評価
5.3.1.4-2	Partial validation of a UPLC/UV method for the determination of defibrotide in human urine【65695】	██████	██年██月～██年██月	██████████	海外	-	評価
5.3.1.4-3	Transfer, adaptation and validation of an analytical method for the quantification of defibrotide in human plasma【12-645】	██████	██年██月～██年██月	██████████	海外	-	評価
5.3.1.4-4	Validation of analytical methods for the quantification of defibrotide in human urine and dialysate【13-408】	██████	██年██月～██年██月	██████████	海外	-	評価
5.3.1.4-5	HPLC法によるヒト血漿中デフィブロタイド(DF)の濃度測定法バリデーション【714-001】	██████	██年██月～██年██月	██████████	国内	-	評価
5.3.1.4-6	HPLC法によるヒト血漿中デフィブロタイド(DF)の長期保存安定性試験【714-002】	██████	██年██月～██年██月	██████████	国内	-	評価

5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書

5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書

添付資料番号	タイトル【試験番号】	著者	試験実施期間	試験実施施設	報種類	掲載誌	評価/参考
5.3.2.1-1	<i>In vitro</i> plasma protein binding and blood-to-plasma partitioning of defibrotide in mouse, rat, rabbit, dog, and human【8313003】	■■■■	■■年■月～■■年■月	■■■■■■■■■■	海外	-	評価

5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書

添付資料番号	タイトル【試験番号】	著者	試験実施期間	試験実施施設	報種類	掲載誌	評価/参考
5.3.2.2-1	Defibrotide: Evaluation of the <i>in vitro</i> metabolism with human hepatocytes from young pediatric and adult donors【0251-2010】	■■■■	■■年■月～■■年■月	■■■■■■■■■■	海外	-	評価
5.3.2.2-2	Defibrotide: Determination of the potential inhibition of CYP450 activity in human liver microsomes【0184-2010】	■■■■	■■年■月～■■年■月	■■■■■■■■■■	海外	-	評価
5.3.2.2-3	Inhibitory potential of defibrotide towards human hepatic microsomal UDP-glucuronosyl transferase (UGT)1A1 and UGT2B7【8309087】	■■■■	■■年■月～■■年■月	■■■■■■■■■■	海外	-	評価
5.3.2.2-4	Evaluation of cytochrome P450 and UGT1A1 induction following exposure of defibrotide to primary cultures of human hepatocytes【8305353】	■■■■	■■年■月～■■年■月	■■■■■■■■■■	海外	-	評価
5.3.2.2-5	Evaluation of defibrotide as a substrate and inhibitor of a panel of human drug transporters【8305354】	■■■■	■■年■月～■■年■月	■■■■■■■■■■	海外	-	評価
5.3.2.2-6	Inhibition study of NS-73 on MATE1 and MATE2-K【BP-73-001】	■■■■	■■年■月～■■年■月	■■■■■■■■■■	国内	-	評価

5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書

該当資料なし							
--------	--	--	--	--	--	--	--

5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書

5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

添付資料番号	タイトル【試験番号】	著者	試験実施期間	試験実施国	報種類	掲載誌	評価/参考
5.3.3.1-1	健康成人に対するデフィプロタイド（DF）の安全性試験および薬物動態試験【FMU-DF-001】	菊田 敦	2013年3月～2013年5月	日本	国内	-	評価
5.3.3.1-2	The excretion and plasma kinetics of total radioactivity in man following single oral and intravenous administrations of [¹²⁵ I]-defibrotide【IRI-151612】	■■■■	■■年■月～■■年■月	イギリス	海外	-	参考

5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

添付資料番号	タイトル【試験番号】	著者	試験実施期間	試験実施国	報種類	掲載誌	評価/参考
5.3.5.2-1参照	肝中心静脈閉塞症（VOD）の治療におけるデフィブロタイド（DF）の有効性および安全性試験【FMU-DF-002】	菊田 敦	2014年■月～■年■月	日本	国内	-	評価
5.3.5.2-2参照	Defibrotide for hematopoietic stem cell transplant (SCT) patients with severe hepatic veno-occlusive disease (VOD): A randomized phase II study to determine the effective dose【99-118】	■■■■■	2000年4月～■年■月	米国	海外	-	評価

5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書

添付資料番号	タイトル【試験番号】	著者	試験実施期間	試験実施国	報種類	掲載誌	評価/参考
5.3.3.3-1	Pharmacokinetic profile of defibrotide in renal-impaired patients Dialysis Study: A phase 1, open-label study to investigate the effect of hemodialysis on plasma defibrotide pharmacokinetics in end-stage renal disease patients Main Study: A phase 1, open-label study to investigate the pharmacokinetics of defibrotide administered to severe and end-stage renal disease patients not on dialysis compared to healthy matching subjects【DF VOD-2012-03-PKRen】	■■■■■	■年■月～■年■月	米国	海外	-	評価

5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書

該当資料なし							
--------	--	--	--	--	--	--	--

5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書

添付資料番号	タイトル【試験番号】	著者	試験実施期間	試験実施施設	報種類	掲載誌	評価/参考
5.3.3.5-1	Population pharmacokinetic (PK) analysis of defibrotide to assess sources of variability and predict exposure levels in pediatric patients with hepatic veno-occlusive disease (VOD)【GENT-PCS-103】	■■■■■	■年■月	Jazz Pharmaceuticals	海外	-	評価

5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書

5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

添付資料番号	タイトル【試験番号】	著者	試験実施期間	試験実施国	報種類	掲載誌	評価/参考
5.3.3.1-1参照	健康成人に対するデフィブロタイド（DF）の安全性試験および薬物動態試験【FMU-DF-001】	菊田 敦	2013年3月～2013年5月	日本	国内	-	評価
5.3.4.1-1	A double-blind randomized crossover trial to define the ECG effects of defibrotide using a clinical and a supratherapeutic dose compared to placebo and moxifloxacin (a positive control) in healthy men and women: a thorough ECG trial【R09-1425】	■■■■■	■■■年■月～■■■年■月	米国	海外	-	評価

5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

添付資料番号	タイトル【試験番号】	著者	試験実施期間	試験実施国	報種類	掲載誌	評価/参考
5.3.5.2-2参照	Defibrotide for hematopoietic stem cell transplant (SCT) patients with severe hepatic veno-occlusive disease (VOD): A randomized phase II study to determine the effective dose【99-118】	■■■■■	2000年4月～■■■年■月	米国	海外	-	評価

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

添付資料番号	タイトル【試験番号】	著者	試験実施期間	試験実施国	報種類	掲載誌	評価/参考
5.3.5.1-1	Defibrotide for the treatment of severe hepatic veno-occlusive disease in hematopoietic stem cell transplant patients: A historically-controlled, multi-center phase 3 study to determine safety and efficacy【2005-01】	■■■■■	2006年7月～■■■年■月	米国、カナダ、イスラエル	海外	-	評価

5.3.5.2 非対照試験報告書

添付資料番号	タイトル【試験番号】	著者	試験実施期間	試験実施国	報種類	掲載誌	評価/参考
5.3.5.2-1	肝中心静脈閉塞症（VOD）の治療におけるデフィブロタイド（DF）の有効性及び安全性試験【FMU-DF-002】	菊田 敦	2014年■■～■■■年■月	日本	国内	-	評価
5.3.5.2-2	Defibrotide for hematopoietic stem cell transplant (SCT) patients with severe hepatic veno-occlusive disease (VOD): A randomized phase II study to determine the effective dose【99-118】	■■■■■	2000年4月～■■■年■月	米国	海外	-	評価
5.3.5.2-3	Defibrotide for patients with hepatic veno-occlusive disease (VOD): A treatment IND Study【2006-05】	■■■■■	2007年12月～2016年■月	米国	海外	-	評価

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書

添付資料番号	タイトル【試験番号】	著者	試験実施期間	試験実施施設	報種類	掲載誌	評価/参考
5.3.5.3-1	NS-73の国内第I相試験及び海外第II相試験の解析【BP-73-002】	■■■■■	■■年■月	日本新薬	国内	-	評価
5.3.5.3-2	申請用追加解析結果【FMU-DF-002、2005-01、99-118、2006-05】	-	-	日本新薬	国内	-	評価
5.3.5.3-3	追加解析結果【2006-05】	-	-	Jazz Pharmaceuticals	海外	-	評価

5.3.5.4 その他の臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル【試験番号】	著者	試験実施期間	試験実施国	報種類	掲載誌	評価/参考
5.3.5.4-1	Safety of defibrotide in the treatment of hepatic veno-occlusive disease (VOD): An analysis of prospectively collected data from a compassionate use program【DF-CUP】	■■■■■	1998年12月～2009年■月	フランス、イギリス、米国、日本等の34カ国	海外	-	参考
5.3.5.4-2	Defibrotide for the treatment of hematopoietic stem cell transplant (HSCT) patients with severe hepatic veno-occlusive disease (VOD): Data from the Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR) database【CIBMTR】	■■■■■	2008年11月～2011年12月	米国	海外	-	参考
5.3.5.4-3	肝中心静脈閉塞症（VOD）の予防におけるデフィブロタイド（DF）の有効性および安全性試験【FMU-DF-003】	菊田 敦	2014年■月～■■年■月	日本	国内	-	参考
5.3.5.4-4	Prospective study of the incidence and outcome of veno-occlusive disease (VOD) with the prophylactic use of defibrotide (DF, Gentium, Italy) in pediatric stem cell transplantation【2004-000592-33】	■■■■■	2006年1月～2009年■月	欧州、スイス、イスラエル	海外	-	参考
5.3.5.4-5	肝中心静脈閉塞症（VOD）の治療におけるデフィブロタイド（DF）の有効性および安全性試験（FMU-DF-002）：治験期間中にVOD発症した患者に関する追加調査報告書	菊田 敦	■■年■月～■■年■月	日本	国内	-	参考

5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書

添付資料番号	タイトル【試験番号】	著者	試験実施期間	試験実施国	報種類	掲載誌	評価/参考
5.3.6-1	Periodic safety update report for defibrotide 18-Oct-2013 to 18-Apr-2014 No.1	-	2013年10月18日～2014年 4月18日	-	海外	-	参考
5.3.6-2	Periodic safety update report for defibrotide 19-Apr-2014 to 18-Oct-2014 No.2	-	2014年4月19日～2014年 10月18日	-	海外	-	参考
5.3.6-3	Periodic safety update report for defibrotide 19-Oct-2014 to 18-Apr-2015 No.3	-	2014年10月19日～2015年 4月18日	-	海外	-	参考
5.3.6-4	Periodic safety update report for defibrotide 19-Apr-2015 to 18-Oct-2015 No.4	-	2015年4月19日～2015年 10月18日	-	海外	-	参考
5.3.6-5	Periodic benefit risk evaluation report for defibrotide 19-Oct-2015 to 18-Apr-2016 No.5	-	2015年10月19日～2016年 4月18日	-	海外	-	参考
5.3.6-6	Periodic benefit risk evaluation report for defibrotide 19-Apr-2016 to 18-Oct-2016 No.6	-	2016年4月19日～2016年 10月18日	-	海外	-	参考
5.3.6-7	Periodic benefit risk evaluation report for defibrotide 19-Oct-2016 to 18-Apr-2017 No.7	-	2016年10月19日～2017年 4月18日	-	海外	-	参考
5.3.6-8	Periodic benefit risk evaluation report for defibrotide 19-Apr-2017 to 18-Oct-2017 No.8	-	2017年4月19日～2017年 10月18日	-	海外	-	参考
5.3.6-9	Periodic benefit risk evaluation report for defibrotide 19-Oct-2017 to 18-Apr-2018 No.9	-	2017年10月19日～2018年 4月18日	-	海外	-	参考

5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録

添付資料番号	タイトル【試験番号】	著者	試験実施期間	試験実施国	報種類	掲載誌	評価/参考
5.3.7.1	用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効性の検証試験の症例一覧表	-	-	-	-	-	-
5.3.7.2	有害事象を発現した症例一覧表	-	-	-	-	-	-
5.3.7.3	重篤な有害事象症例一覧表	-	-	-	-	-	-
5.3.7.4	臨床検査値異常変動症例一覧表	-	-	-	-	-	-
5.3.7.5	臨床検査値の変動を示した図	-	-	-	-	-	-

5.4 参考文献

添付資料番号	著者、タイトル、掲載誌等
5.4-1	菊田敦, 薬師神公和, 造血細胞移植後における肝中心静脈閉塞症 (SOS/VOD) の診断と治療. 日本造血細胞移植学会雑誌. 2016;5:124-37.
5.4-2	池添隆之, 菊田敦, 薬師神公和. 造血細胞移植ガイドラインSOS/TA-TMA. In: 平成28学会年度日本造血細胞移植学会ガイドライン委員会, editors. 日本造血細胞移植学会; 2017年9月. p. 1-11.
5.4-3	Coppell JA, Richardson PG, Soiffer R, Martin PL, Kernan NA, Chen A, et al. Hepatic veno-occlusive disease following stem cell transplantation: incidence, clinical course, and outcome. Biol Blood Marrow Transplant. 2010;16:157-68.
5.4-4	Yakushijin K, Atsuta Y, Doki N, Yokota A, Kanamori H, Miyamoto T, et al. Sinusoidal obstruction syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: incidence, risk factors and outcomes. Bone Marrow Transplant. 2016;51:403-9.
5.4-5	Mohty M, Malard F, Abecassis M, Aerts E, Alaskar AS, Aljurf M, et al. Revised diagnosis and severity criteria for sinusoidal obstruction syndrome/venoocclusive disease in adult patients: a new classification from the European Society for Blood and Marrow Transplantation. Bone Marrow Transplant. 2016;51:906-12.
5.4-6	Corbacioglu S, Carreras E, Ansari M, Balduzzi A, Cesaro S, Dalle JH, et al. Diagnosis and severity criteria for sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease in pediatric patients: a new classification from the European society for blood and marrow transplantation. Bone Marrow Transplant. 2018;53:138-45.
5.4-7	菊田敦, 小川千登世. 造血細胞移植における肝中心静脈閉塞症 (VOD) に対する本邦未承認薬defibrotideの国内導入のための研究 : 第I相および第II相試験 (医師主導治験), 平成25年度 第1回造血細胞移植合同班会議 プログラム・抄録集.
5.4-8	日本における造血細胞移植. 平成29年度 全国調査報告書. 日本造血細胞移植データセンター/日本造血細胞移植学会.
5.4-9	Yakushijin K, Matsui T, Okamura A, Yamamoto K, Ito M, Chihara K. Successful treatment with defibrotide for sinusoidal obstruction syndrome after hematopoietic stem cell transplantation. Kobe J.Med.Sci. 2005;51:55-65.
5.4-10	薬師神公和, 岡村篤夫, 小野香奈子, 川野裕子, 川野宏樹, 船越洋平, ほか. 造血幹細胞移植後の類洞閉塞症候群に対するデフィブロタイドの有効性の検討. 臨床血液. 2009;50:3-8.
5.4-11	Corbacioglu S, Carreras E, Mohty M, Pagliuca A, Boelens JJ, Damaj G, et al. Defibrotide for the treatment of hepatic veno-occlusive disease: final results from the international compassionate-use program. Biol Blood Marrow Transplant. 2016;22:1874-82.
5.4-12	Carreras E, Chapter 11 Early complications after HSCT, The EBMT Handbook. 6th Edition. 2012. p.177-95.
5.4-13	Dignan FL, Wynn RF, Hadzic N, Karani J, Quaglia A, Pagliuca A, et al. BCSH/BSBMT guideline: diagnosis and management of veno-occlusive disease (sinusoidal obstruction syndrome) following haematopoietic stem cell transplantation. Br J Haematol. 2013;163:444-57.
5.4-14	Bajwa RPS, Mahadeo KM, Taragin BH, Dvorak CC, McArthur J, Jayapalan A, et al. Consensus report by pediatric acute lung injury and sepsis investigators and pediatric blood and marrow transplantation consortium joint working committees: supportive care guidelines for management of veno-occlusive disease in children and adolescents, Part 1: Focus on investigations, prophylaxis, and specific treatment. Biol Blood Marrow Transplant. 2017;23:1817-25.
5.4-15	Richardson PG, Elias AD, Krishnan A, Wheeler C, Nath R, Hoppensteadt D, et al. Treatment of severe veno-occlusive disease with defibrotide: compassionate use results in response without significant toxicity in a high-risk population. Blood. 1998;92:737-44.

5.4-16	Chopra R, Eaton JD, Grassi A, Potter M, Shaw B, Salat C, et al. Defibrotide for the treatment of hepatic veno-occlusive disease: results of the European compassionate-use study. <i>Br J Haematol.</i> 2000;111:1122-9.
5.4-17	Richardson PG, Murakami C, Jin Z, Warren D, Momtaz P, Hoppensteadt D, et al. Multi-institutional use of defibrotide in 88 patients after stem cell transplantation with severe veno-occlusive disease and multisystem organ failure: response without significant toxicity in a high-risk population and factors predictive of outcome. <i>Blood.</i> 2002;100:4337-43.
5.4-18	Chalandon Y, Roosnek E, Mermillod B, Newton A, Ozsahin H, Wacker P, et al. Prevention of veno-occlusive disease with defibrotide after allogeneic stem cell transplantation. <i>Biol Blood Marrow Transplant.</i> 2004;10:347-54.
5.4-19	Corbacioglu S, Hönig M, Lahr G, Stöhr S, Berry G, Friedrich W, et al. Stem cell transplantation in children with infantile osteopetrosis is associated with a high incidence of VOD, which could be prevented with defibrotide. <i>Bone Marrow Transplant.</i> 2006;38:547-53.
5.4-20	Salat C, Holler E, Kolb HJ, Reinhardt B, Pihusch R, Wilmanns W, et al. Plasminogen activator inhibitor-1 confirms the diagnosis of hepatic veno-occlusive disease in patients with hyperbilirubinemia after bone marrow transplantation. <i>Blood.</i> 1997;89:2184-8.
5.4-21	Park YD, Yasui M, Yoshimoto T, Chayama K, Shimono T, Okamura T, et al. Changes in hemostatic parameters in hepatic veno-occlusive disease following bone marrow transplantation. <i>Bone Marrow Transplant.</i> 1997;19:915-20.
5.4-22	Carreras E, Díaz-Beyá M, Rosiñol L, Martínez C, Fernández-Avilés F, Rovira M. The incidence of veno-occlusive disease following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation has diminished and the outcome improved over the last decade. <i>Biol Blood Marrow Transplant.</i> 2011;17:1713-20.
5.4-23	Bearman SI, Shuhart MC, Hinds MS, McDonald GB. Recombinant human tissue plasminogen activator for the treatment of established severe veno-occlusive disease of the liver after bone marrow transplantation. <i>Blood.</i> 1992;80:2458-62.
5.4-24	Bearman SI. The syndrome of hepatic veno-occlusive disease after marrow transplantation. <i>Blood.</i> 1995;85:3005-20.
5.4-25	Barkholt L, Remberger M, Hassan Z, Fransson K, Omazic B, Svahn BM, et al. A prospective randomized study using N-acetyl-L-cysteine for early liver toxicity after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. <i>Bone Marrow Transplant.</i> 2008;41:785-90.
5.4-26	Beihany AA, Omar HA, Sahovic E, Chaudhri N, Mohareb FA, Sharif FA, et al. Successful treatment of hepatic veno-occlusive disease after myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation by early administration of a short course of methylprednisolone. <i>Bone Marrow Transplant.</i> 2008;41:287-91.
5.4-27	Corbacioglu S, Greil J, Peters C, Wulffraat N, Laws HJ, Dilloo D, et al. Defibrotide in the treatment of children with veno-occlusive disease (VOD): a retrospective multicentre study demonstrates therapeutic efficacy upon early intervention. <i>Bone Marrow Transplant.</i> 2004;33:189-95.
5.4-28	Pol RR, Russell N, Das-Gupta E, Watson L, Rachael L, Byrne J. Incidence and management of hepatic severe veno-occlusive disease in 273 patients in a single centre with defibrotide. <i>Bone Marrow Transplant.</i> 2016;51:1262-4.
5.4-29	Gerber DE, Segal JB, Levy MY, Kane J, Jones RJ, Streiff MB. The incidence of and risk factors for venous thromboembolism (VTE) and bleeding among 1514 patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: implications for VTE prevention. <i>Blood.</i> 2008;112:504-10.
5.4-30	Pihusch R, Salat C, Schmidt E, Göhring P, Pihusch M, Hiller E, et al. Hemostatic complications in bone marrow transplantation: a retrospective analysis of 447 patients. <i>Transplantation.</i> 2002;74:1303-9.
5.4-31	Nevo S, Swan V, Enger C, Wojno KJ, Bitton R, Shabooti M, et al. Acute bleeding after bone marrow transplantation (BMT) - incidence and effect on survival. A quantitative analysis in 1,402 patients. <i>Blood.</i> 1998;91:1469-77.
5.4-32	Nosedá G, Fragiaco C, Ferrari D. Pharmacokinetics of defibrotide in healthy volunteers. <i>Haemostasis</i> 1986;16 Suppl 1:26-30.

5.4-33	Bearman SI, Lee JL, Barón AE, McDonald GB. Treatment of hepatic venoocclusive disease with recombinant human tissue plasminogen activator and heparin in 42 marrow transplant patients. <i>Blood</i> . 1997;89:1501-6.
5.4-34	Peres E, Kintzel P, Dansey R, Baynes R, Abidi M, Klein J, et al. Early intervention with antithrombin III therapy to prevent progression of hepatic venoocclusive disease. <i>Blood Coagul Fibrinolysis</i> . 2008; 19:203-7.
5.4-35	Ruutu T, Eriksson B, Remes K, Juvonen E, Volin L, Remberger M, et al. Ursodeoxycholic acid for the prevention of hepatic complications in allogeneic stem cell transplantation. <i>Blood</i> . 2002;100:1977-83.
5.4-36	Ringdén O, Remberger M, Lehmann S, Hentschke P, Mattsson J, Klaesson S, et al. N-acetylcysteine for hepatic veno-occlusive disease after allogeneic stem cell transplantation. <i>Bone Marrow Transplant</i> . 2000;25:993-6.
5.4-37	Inagaki J, Kurauchi K, Fukano R, Noguchi M, Okamura J. Heterogeneous response to recombinant thrombomodulin by grade of sinusoidal obstructive syndrome after pediatric stem cell transplantation. <i>Bone Marrow Transplant</i> . 2016;51:1543-5.
5.4-38	Tsubokura M, Yamashita T, Inagaki L, Kobayashi T, Kakihana K, Wakabayashi S, et al. Fatal intracranial hemorrhage following administration of recombinant thrombomodulin in a patient after cord blood transplantation. <i>Bone Marrow Transplant</i> . 2011;46:1030-1.
5.4-39	Eder PS, DeVine RJ, Dagle JM, Walder JA. Substrate specificity and kinetics of degradation of antisense oligonucleotides by a 3' exonuclease in plasma. <i>Antisense Res Dev</i> . 1991;1:141-51.
5.4-40	Sands H, Gorey-Feret LJ, Cocuzza AJ, Hobbs FW, Chidester D, Trainor GL. Biodistribution and metabolism of internally 3H-labeled oligonucleotides. I. Comparison of a phosphodiester and a phosphorothioate. <i>Mol Pharmacol</i> . 1994;45:932-43.
5.4-41	Paul W, Gresele P, Momi S, Bianchi G, Page CP. The effect of defibrotide on thromboembolism in the pulmonary vasculature of mice and rabbits and in the cerebral vasculature of rabbits. <i>Br J Pharmacol</i> . 1993;110:1565-71.
5.4-42	Giedrojć J, Breddin HK. Anticoagulant and antithrombotic effects of combinations of defibrotide with heparins and other antithrombotic agents in an animal thrombosis model. <i>Thromb Res</i> . 1991;63:99-110.
5.4-43	Porta R, Pescador R, Mantovani M, Prino G. Defibrotide affects the anticoagulant and lipase-releasing activities of heparin. <i>Haemostasis</i> . 1990;20:347-56.
5.4-44	Fareed J, Cunanan J, Hoppensteadt D, Iqbal O, Adiguzel C. Defibrotide augments the anticoagulant actions of heparin and low molecular weight heparins. [Abstract PP-TH-166]. <i>J Thromb Haemost</i> . 2009;7(Suppl 2):988-9.
5.4-45	Fareed J, Moorman MJ III, Jeske W, Hoppensteadt D. Defibrotide interaction with newer oral anticoagulant and antiplatelet drugs. [Abstract]. <i>Blood</i> . 2013;122:4804.
5.4-46	Fareed J, Hoppensteadt D, Jeske W, Iqbal O, Syed D, Kalodiki E, et al. Interaction of defibrotide with dabigatran, rivaroxaban and apixaban in the whole blood, platelet rich plasma and platelet poor plasma studies. [Abstract PB 4.48-6]. <i>J Thromb Haemost</i> . 2013;11(Suppl 2):957-8.
5.4-47	Fareed J, Hoppensteadt D, Iqbal O, Cunanan J, Bansal V, Abro S, et al. Defibrotide interactions with newer oral anticoagulants and antithrombotic agents. [Abstract PO 259]. <i>J Thromb Haemost</i> . 2013;11(Suppl 2):1117
5.4-48	Hoppensteadt D, Fareed J, Cunanan J, Zhu H, Echart C, Iacobelli M. Defibrotide interactions with heparin and low molecular weight heparins. [Abstract P16-15]. <i>Hamostaseologie</i> 2010;30.1: A107.
5.4-49	Hoppensteadt D, Fareed J, Cunanan J, Zhu H, Echart C, Iacobelli M. Defibrotide interactions with heparin and low molecular weight heparins. [Abstract P08-3]. <i>Hamostaseologie</i> 2011;31.1: A57.

5.4-50	Pogliani EM, Salvatore M, Fowst C, Girardello R, Marelli C. Effects of a defibrotide-heparin combination on some measures of haemostasis in healthy volunteers. <i>J Int Med Res.</i> 1989;17:36-40.
5.4-51	Hausmann U, Fischer J, Eber S, Scherer F, Seger R, Gungor T. Hepatic veno-occlusive disease in pediatric stem cell transplantation: impact of pre-emptive antithrombin III replacement and combined antithrombin III/defibrotide therapy. <i>Haematologica.</i> 2006;91:795-800.
5.4-52	Artesani MC. Anaphylactic shock to defibrotide. <i>Allergy.</i> 2006;61:1022.
5.4-53	Umemura K, Iwaki T, Kimura T, Ogawa C, Fukuda T, Taniguchi S, et al. Pharmacokinetics and Safety of Defibrotide in Healthy Japanese Subjects. <i>Clin Pharmacol Drug Dev.</i> 2016;5:548-51.
5.4-54	Tocchetti P, Tudone E, Marier JF, Marbury TC, Zomorodi K, Eller M. Pharmacokinetic profile of defibrotide in patients with renal impairment. <i>Drug Des Devel Ther.</i> 2016;10:2631-41.
5.4-55	Richardson PG, Riches ML, Kernan NA, Brochstein JA, Mineishi S, Termuhlen AM, et al. Phase 3 trial of defibrotide for the treatment of severe veno-occlusive disease and multi-organ failure. <i>Blood.</i> 2016;127:1656-65.
5.4-56	Richardson PG, Soiffer RJ, Antin JH, Uno H, Jin Z, Kurtzberg J, et al. Defibrotide for the treatment of severe hepatic veno-occlusive disease and multiorgan failure after stem cell transplantation: a multicenter, randomized, dose-finding trial. <i>Biol Blood Marrow Transplant.</i> 2010;16:1005-17.
5.4-57	Kernan NA, Grupp S, Smith AR, Arai S, Triplett B, Antin JH, et al. Final results from a defibrotide treatment-IND study for patients with hepatic veno-occlusive disease/sinusoidal obstruction syndrome. <i>Br J Haematol.</i> 2018;181:816-27.
5.4-58	Richardson PG, Smith AR, Triplett BM, Kernan NA, Grupp SA, Antin JH, et al. Earlier defibrotide initiation post-diagnosis of veno-occlusive disease/sinusoidal obstruction syndrome improves Day +100 survival following haematopoietic stem cell transplantation. <i>Br J Haematol.</i> 2017;178:112-8.
5.4-59	Strouse C, Richardson P, Prentice G, Korman S, Hume R, Nejadnik B, et al. Defibrotide for treatment of severe veno-occlusive disease in pediatrics and adults: an exploratory analysis using data from the Center for International Blood and Marrow Transplant Research. <i>Biol Blood Marrow Transplant.</i> 2016;22:1306-12.
5.4-60	Corbacioglu S, Cesaro S, Faraci M, Valteau-Couanet D, Gruhn B, Rovelli A, et al. Defibrotide for prophylaxis of hepatic veno-occlusive disease in paediatric haemopoietic stem-cell transplantation: an open-label, phase 3, randomised controlled trial. <i>Lancet.</i> 2012;379:1301-9.
5.4-61	Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Advani AS, Stelljes M, Kebriaei P, Cassaday RD, et al. Hepatic adverse event profile of inotuzumab ozogamicin in adult patients with relapsed or refractory acute lymphoblastic leukaemia: results from the open-label, randomised, phase 3 INO-VATE study. <i>Lancet Haematol.</i> 2017;4: e387-98.
5.4-62	マイロターゲット点滴静注用5 mg 添付文書. 第8 版. 2018 年7 月改訂.
5.4-63	Kizilocak H, Dikme G, Özdemir N, Kuruoğlu S, Adaletli İ, Erkan T, et al. Sinusoidal obstruction syndrome during chemotherapy of pediatric cancers and its successful management with defibrotide. <i>J Pediatr Hematol Oncol.</i> 2017;39:e373-6.
5.4-64	Cesaro S, Spiller M, Sartori MT, Alaggio R, Peruzzo M, Saggiorato G, et al. Venous-occlusive disease in pediatric patients affected by Wilms tumor. <i>Pediatr Blood Cancer.</i> 2011;57:258-61.
5.4-65	Ortega JA, Donaldson SS, Ivy SP, Pappo A, Maurer HM. Venous-occlusive disease of the liver after chemotherapy with vincristine, actinomycin D, and cyclophosphamide for the treatment of rhabdomyosarcoma. A report of the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group. <i>Cancer.</i> 1997;79:2435-9.