2.2 緒言

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。

肝中心静脈閉塞症（hepatic veno-occlusive disease：VOD）は、肝類洞閉塞症候群（sinusoidal obstruction syndrome：SOS）としても知られる移植後合併症の一つである。多くの場合、造血幹細胞移植（HSCT）時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、重症化すると多臓器不全（MOF）により死に至る。現在、国内には VOD 治療を適応とした承認薬はなく、VOD に対して使用されているヘパリンや組織プラスミノーゲン活性化因子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る。そこで、欧米で唯一 VOD 治療剤として承認されているデフィブロチドナトリウムの注射剤（NS-73）の国内での開発が進められた。

本剤の VOD に対する特徴及び有用性は以下のとおりである。

1. 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示す。
2. 海外 HSCT 後重症 VOD 患者の HSCT 後 100 日生存率は、ヒストリカルコントロール（HC）群と比較して本剤投与群で有意に改善された。
3. 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。
4. 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。
5. 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。
6. 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。

以上のことから、本剤は VOD 患者に対し、病態を改善する治療薬として有用であると考え、以下の内容で医薬品製造販売承認申請を行う。

販売名	デファイテリオ静注 200 mg
一般名	デフィブロチドナトリウム（Defibrotide sodium）（JAN）
剤形・含量	1 バイアル（2.5 mL）中にデフィブロチドナトリウム 200 mg を含有する水性注射液
効能・効果（案）	肝類洞閉塞症候群（肝中心静脈閉塞症）
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。