目次

2.5 臨床に関する概括評価 4
2.5.1 製品開発の根拠 4
2.5.1.1 目標適応症の臨床的／病態生理学的側面 4
2.5.1.2 臨床開発の経緯 8
2.5.1.3 規制当局によるガイダンスや助言 9
2.5.1.4 臨床データパッケージ 11
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 13
2.5.2.1 市販予定製剤と治験薬用製剤の相違 13
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 14
2.5.3.1 臨床薬理試験の概要 14
2.5.3.2 薬物動態 14
2.5.3.3 分布 16
2.5.3.4 代謝 16
2.5.3.5 排泄 16
2.5.3.6 特別な患者における薬物動態 17
2.5.3.7 薬物相互作用 18
2.5.3.8 薬力学 18
2.5.4 有効性の概括評価 19
2.5.4.1 対象患者集団の特性 19
2.5.4.2 試験方法 22
2.5.4.3 統計学的手法及び試験結果の解釈に影響すると考えられる問題点 27
2.5.4.4 閾値設定の妥当性 27
2.5.4.5 有効性の主要な結果 28
2.5.4.6 部分集団における結果の類似性、相違について 31
2.5.4.7 推奨される用法・用量 33
2.5.4.8 観察された効果の臨床的意義 34
2.5.5 安全性の概括評価 36
2.5.5.1 安全性情報の収集と評価の方法 36
2.5.5.2 患者集団の特徴及び曝露の程度 37
2.5.5.3 安全性に関する結果 38
2.5.5.4 部分集団における有害事象発現率の差異 41
2.5.5.5 投与量、投与方法、投与期間と有害事象 42
2.5.5.6 長期投与時の安全性 43
2.5.5.7 過量投与、依存性、反跳現象及び乱用 43
2.5.5.8 世界における市販後使用経験 43
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 44
2.5.6.1 治療の背景 44
2.5.6.2 ベネフィット 45
2.5.6.3 リスク 46
2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価 48
2.5.7 参考文献 50

略語一覧表

語句略語	語句略語内容
ALT	alanine aminotransferase：アラニンアミノトランスフェラーゼ
APTT	activated partial thromboplastin time：活性化部分トロンボプラスチン時間
AUC	area under the plasma concentration-time curve：血漿中濃度－時間曲線下面積 AUC_{0-t}：0 時点から測定可能な最終時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積 $AUC_{0-\infty}$：0 時点から無限大までの血漿中濃度－時間曲線下面積 AUC_{ss}：定常状態における血漿中濃度－時間曲線下面積
BCRP	breast cancer resistance protein：乳癌耐性タンパク
BCSH/BSBMT	British Committee for Standards in Haematology/ British Society for Blood and Marrow Transplantation：英国血液学会／英国血液・骨髄移植学会
BL	baseline：ベースライン
CIBMTR	Center for International Blood and Marrow Transplant Research：国際血液骨髄移植研究センター
CL	total body clearance：全身クリアランス
C_{max}	maximum plasma concentration：最高血漿中濃度
CR	complete response：完全寛解
CRO	contract research organization：開発業務受託機関
CYP	cytochrome P450：シトクロム P450
DIC	Disseminated intravascular coagulation：汎発性血管内血液凝固症
EBMT	European Society for Blood and Marrow Transplantation：欧州造血細胞移植学会
FAS	full analysis set：最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administrarion：米国食品医薬品局
GFR	glomerular filtration rate：糸球体濾過速度
GVHD	graft versus host disease：移植片対宿主病
HC	historical control：ヒストリカルコントロール
HSCT	hematopoietic stem cell transplantation：造血幹細胞移植
ITT	intention to treat：治療意図の原則による解析
MATE	multidrug and toxin extrusion：多剤排出輸送体
MedDRA	medical dictionary for regulatory activities terminology：国際医薬規制用語集
MOF	multiple organ failure：多臓器不全
MRC	medical review committee：医師による独立審査委員会
OAT	organic anion transporter：有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporting polypeptide：有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	organic cation transporter：有機カチオントランスポーター
PAI-1	plasminogen activator inhibitor-1：プラスミノーゲン活性化抑制因子-1
PALISI/PBMTC	pediatric acute lung injury and sepsis investigators and pediatric blood and marrow transplantation consortium：小児急性肺障害及び敗血症の研究者並びに小児造血幹細胞・骨髄移植コンソーシアム
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency：独立行政法人医薬品医療機器総合機構
PT	preferred term：基本語

語句略語	語句略語内容
rTM	recombinant thrombomodulin：遺伝子組換えトロンボモジュリン
RUQ	right upper quadrant：右上腹部
SOC	system organ class：器官別大分類
SOS	sinusoidal obstruction syndrome：肝類洞閉塞症候群
SpO_2	percutaneous oxygen saturation：酸素飽和度
$t_{1/2}$	elimination half-life：消失半減期
TA-TMA	transplantation associated-thrombotic microangiopathy：移植関連血栓性微小血管症
t_{max}	time to maximum plasma concentration：最高血漿中濃度到達時間
t-PA	tissue plasminogen activator：組織プラスミノーゲン活性化因子
UGT	uridine diphosphate glucuronosyltransferase：ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素
ULN	upper limit of normal：基準値上限
Vd	volume of distribution：分布容積
VOD	hepatic veno-occlusive disease：肝中心静脈閉塞症

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

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で、その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寄与すると推察される。

本剤は、1998 年頃から肝中心静脈閉塞症への効果が注目されるようになり、2013 年に欧州で、2016 年に米国で、成人及び小児の造血幹細胞移植後の多臓器不全を伴う重症肝中心静脈閉塞症の治療剤として承認され、現在 35 ヵ国にて販売されている。

2.5.1.1 目標適応症の臨床的／病態生理学的側面

2.5.1.1.1 肝類洞閉塞症候群／肝中心静脈閉塞症の発症機序と病態

肝類洞閉塞症候群（sinusoidal obstruction syndrome：SOS）は、肝中心静脈閉塞症（hepatic veno-occlusive disease：VOD）としても知られる造血幹細胞移植（hematopoetic stem cell transplantation：HSCT）後合併症の 1 つである。SOS と VOD 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。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、免疫抑制剤投与、損傷した組織から放出されるサイトカイン等により肝類洞内皮細胞が傷害されて、炎症、線溶系低下、凝固系亢進が生じた結果、血流停滞と類洞閉塞を生じる疾患である。HSCT 後 3 週間以内の比較的早期に生じることが多く、臨床症状として有痛性の肝腫大、黄疸、腹水貯留、体重増加が出現し、重症化すると腎不全、呼吸不全、脳症等の多臓器不全（MOF）により死に至る[1, 2]。重症化した VOD では、移植後 100 日までの死亡率が 80%以上との報告もある[3]。

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を受けた患者や、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うけた患者で、HSCT 施行なしの VOD 発症が少数例報告されている[39, 40, 41, 42, 43]。

2.5.1.1.2 VOD の診断

VOD の確定診断は肝生検によるが、移植後の血小板減少症や合併症の発現により実施不可能な場合が多く、VOD の特徴的な臨床症状を用いた診断基準を用いて診断されることが一般的である。診断基準には、Seattle 基準、修正 Seattle 基準及び Baltimore 基準があり、これらは国内の VOD 発症率の調査（以下、国内調査）[4] でも用いられている（表 2.5.1.1.2-1）。

このうち、現在国内外で主に用いられている診断基準は、Baltimore 基準及び修正 Seattle 基準であり、日本造血細胞移植学会の SOS/TA-TMA ガイドライン（以下、国内ガイドライン）[2] にも記載されている。成人における Baltimore 基準は特異度、感度ともに高いとされている。Baltimore 基準は黄疸（ビリルビン≧2 mg/dL）を必須としている点が修正 Seattle 基準と異なっており、黄疸を伴うことが必発でない小児においては、修正 Seattle 基準が使用されることが多い。

VOD 診断時に重症度判定は必須とはされていない。また、現時点では、重症度分類基準を用いた重症度判定は普及しておらず、呼吸不全、腎不全、脳症などの MOF を伴う患者を重症 VOD 患者と判断している。本承認申請書添付資料においても、重症 VOD は MOF を伴う VOD として記載する。

表 2.5.1.1.2-1 VOD の臨床的診断基準

診断基準名	診断基準	項目
Seattle 基準	HSCT 30 日後までに、 次の項目のうち 2 つ以上が存在する	・黄疸 ・肝腫大及び右上腹部痛 ・腹水及び／又は原因不明の体重増加（≧2%）
修正 Seattle 基準	HSCT 20 日後までに、 次の項目のうち 2 つ以上が存在する	・高ビリルビン血症（ビリルビン値≧2 mg/dL） ・肝腫大又は肝臓由来の右上腹部痛 ・急激な体重増加（≧2%）
Baltimore 基準	HSCT 21 日後までに、 2 mg/dL 以上の高ビリルビン血症と 次の項目のうち 2 つ以上が存在する	・有痛性肝腫大 ・腹水 ・体重増加（≧5%）

近年、欧州造血細胞移植学会（EBMT）より新たな VOD 診断基準や VOD 重症度分類基準が提唱された（成人用 2016 年[5]、小児用 2018 年[6]）。成人では、移植後 21 日以降に発症する遅延性 VOD の診断基準が設定され、小児では遅延性 VOD や無黄疸性 VOD が認められることから、日数制限や高ビリルビン血症を必須としない診断基準が設定されている。重症度分類では、症状発現から診断に至るまでの時間やビリルビン値の増加速度などをもとに重症度が設定されている。

2.5.1.1.3 VOD の患者数

国内調査[4]によると、1999 年～2010 年に同種 HSCT を受けた 4290 例のうち VOD を発症したのは、Seattle 基準で 10.8%（462/4290 例）であり、海外の 1979 年～2007 年に報告された 135 の論文のメタ解析[3]による同種 HSCT 後 VOD 発症率の平均値（12.9%）と同程度であることが報告されている。また、国内の修正 Seattle 基準の VOD 発症率は 9.3%、Baltimore 基準の VOD 発症率は 2.5%、MOF を伴う重症 VOD の発症率は、Seattle 基準で 3.9%（168/4290 例）、Baltimore 基準で 1.4%（58/4290 例）であった。

一方、国内における 2010 年～2012 年の予備調査[7]によれば、自家 HSCT 後の VOD 発症率は 0.38%であり、海外メタ解析による自家 HSCT 後 VOD 発症率の平均値（8.7%）と比較して低い発症率であった。

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の平成 29 年度全国調査報告書[8]によると、2016 年の HSCT 実施件数は同種 HSCT 3669 件、自家 HSCT 1812 件であることから、最も発症率が高い Seattle 基準を用いた場合で、VOD 患者数は年間で 403 例（同種 HSCT 後 396 例＋自家 HSCT 後 7 例）と推定される。

また、HSCT 施行なしで発症する VOD の患者数や発症率について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。

2.5.1.1.4 VOD の予後

VOD 患者の予後について、国内調査で報告された同種 HSCT 後 VOD の寛解割合（CR 率）及び HSCT 後 100 日生存率を表 2.5.1.1.4-1 に示す。

支持療法や既存治療を行った場合でも、VOD 発症患者（Seattle 基準を満たす 462 例）での 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 test）[4]。また、MOF を伴わない非重症 VOD 患者（294 例）の HSCT 後 100 日生存率は 44%、MOF を伴う重症 VOD 患者（168 例）の生存率は 15%（死亡率 85%）であり、海外メタ解析における重症 VOD 患者の死亡率（80%以上）と同様に高かった。

また、Seattle 基準を満たす VOD 患者よりも Baltimore 基準を満たす VOD 患者の方が生存率は低く、Baltimore 基準を満たす VOD 患者（107 例）での移植後 100 日生存率は 15%、さらに重症 VOD 患者（58 例）であれば生存率 5%と予後が非常に悪いことが報告された。

表 2.5.1.1.4-1 国内同種 HSCT 後 VOD 患者の CR 率及び HSCT 後 100 日生存率

	N	CR 率 n(%)	HSCT 後 100 日生存率 [d]	P 値 [e]
同種 HSCT 後 VOD 発症なし	3828	－	76%	< 0.001
同種 HSCT 後 VOD 発症あり [a]	462	206 (45%)	32%	
非重症 VOD（MOF を伴わない）[a]	294	169 (57%)	44%	< 0.001
重症 VOD（MOF を伴う）[a]	168	37 (22%)	15%	
Baltimore 基準 VOD [b]	107	25 (23%)	15%	－
Seattle 基準のみ [c] の非重症 VOD	245	－	47%	< 0.001
Seattle 基準のみ [c] の重症 VOD	110	－	21%	
Baltimore 基準 [b] の非重症 VOD	49	19 (39%)	28%	
Baltimore 基準 [b] の重症 VOD	58	6 (10%)	5%	

重症 VOD の定義：診断時に呼吸不全（室内空気中で酸素飽和度< 90%、酸素吸入が必要又は人工呼吸器依存）及び/又は腎不全（血清クレアチニン≧3×正常上限値　又は透析依存）を伴う VOD
CR の定義：VOD 及び MOF の回復
a：Seattle 基準又は Baltimore 基準を満たしている。
b：Seattle 基準と Baltimore 基準の両方を満たしている。
c：Seattle 基準を満たすが Baltimore 基準を満たさない。
d：Kaplan-Meier 法を用いた推定生存率
e：log-rank test

［5.4-4 より引用］

2.5.1.1.5 VOD の治療の現状

現在、国内では VOD の適応をもつ承認薬はない。国内ガイドラインでは、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となるとし、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、汎発性血管内血液凝固症（DIC）治療薬であ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について、適応外使用による VOD 治療の可能性やリスクへの注意喚起（rTM：重篤な出血、メチルプレドニゾロン：感染症）が記載されている。ヘパリンや組織プラスミノーゲン活性化因子（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リスクが高いため推奨されていない。

国内での VOD に対する薬剤の正確な使用実態は不明であるが、国内調査によると、同種 HSCT 後に発症した VOD 患者 462 例で使用されていたのは、新鮮凍結血漿（37%）、ウルソデオキシコール酸（37%）、アンチトロンビン III（33%）、低分子ヘパリン（29%）、プロスタグランジン E_1（16%）、ヘパリン（13%）、rTM（12%）、t-PA（10%）などで、国内未承認の本剤も 5%の患者に用いられていたと報告されている [4)]。この国内での本剤使用については、個人輸入やコンパッショネートユースプログラム参加での使用が症例報告されている [9, 10, 11)]。

一方、欧米では、本剤が VOD 治療薬として唯一承認されており、VOD 治療薬及び予防薬として種々のガイドライン等で推奨されている。EBMT ハンドブック（2012 年）[12)]、英国血液学会／英国血液・骨髄移植学会（BCSH/BSBMT）の VOD ガイドライン（2013 年）[13)]、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（PBMTC）による小児 VOD 患者の診療ガイドライン合意文書（2017 年）[14)] のいずれのガイドラインにおいても、本剤が唯一推奨される VOD 治療薬として記載されている。BCSH/BSBMT ガイドラインにおける治療法・予防法を表 2.5.1.1.5-1 に示す。

表 2.5.1.1.5-1　BCSH/BSBMT ガイドライン（2013 年）の VOD 治療及び予防方法

治療	推奨される治療方法
	・デフィブロチドを小児及び成人の VOD 治療に推奨する（1B）。 ・VOD 管理には、慎重な臨床ケア、特に体液バランスの管理を推奨する（1C）。 ・救命救急専門医及び肝臓病専門医による VOD の管理や経頸静脈性肝内門脈体循環シャント術や肝移植を含むその他の治療に関する早期検討が推奨される（1C）。 ・メチルプレドニゾロンは感染に注意するよう適切に警告して治療への使用を考慮する（2C）。
	推奨しない治療方法
	・N-アセチルシステインは有効性欠如のため VOD の治療には推奨しない（1A）。 ・組織プラスミノーゲン活性化因子は出血リスクがあるため VOD の治療には推奨しない（1B）。
予防	推奨される予防方法
	・デフィブロチド 6.25 mg/kg の 1 日 4 回静脈内投与を、リスク因子*を伴う同種 HSCT 実施の小児における VOD の予防に推奨する（1A）。 ・デフィブロチド 6.25 mg/kg の 1 日 4 回静脈内投与を、リスク因子*を伴う同種 HSCT 実施の成人における VOD の予防に推奨する（2B）。 ・ウルソデオキシコール酸を VOD 予防に推奨する（2C）。
	推奨しない予防方法
	・ペントキシフィリンは有効性欠如のため VOD の予防には推奨しない（1A）。 ・プロスタグランジン E1 は有効性欠如及び毒性のため VOD の予防には推奨しない（1B）。 ・ヘパリン（未分画及び低分子量）は毒性増加リスクのため VOD 予防には推奨しない（2B）。 ・アンチトロンビンは有効性欠如のため VOD の予防には推奨しない（2B）。

推奨度：1「強い」、2「弱い（条件付き）」、エビデンスの質：A「高」、B「中」、C「低」

*：肝疾患合併、2 回目の骨髄破壊的前処置による移植、3 回目以降の再発白血病の同種移植、ブスルファン含有レジメンによる移植前処置、ゲムツズマブオゾガマイシン投与歴、家族性血球貪食リンパ組織球増多症、副腎白質ジストロフィー又は大理石骨病の診断

［5.4-13 より引用］

2.5.1.2 臨床開発の経緯

デフィブロチドナトリウムの製剤は Gentium 社（当時 Crinos 社）によって開発され、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きた。しかしながら、これらのイタリアでの製造販売承認は、欧米での VOD 治療及び予防の臨床試験実施に注力するため、2009 年にはすべて取り下げられている。

VOD 患者に対しては、1995 年から 1997 年にかけて欧米で、重症 VOD の治療のために本剤が緊急使用され、1998 年以降、相次いで治療効果が症例報告された[15, 16, 17]。これらの報告から、世界的に VOD 治療薬として注目され、コンパッショネートユースプログラム（DF-CUP 試験）などで使用されるようになった。VOD は致死率の高い合併症であるが、それまで VOD に対して臨床で使用されてきたヘパリンや t-PA などの薬剤の有効性は限定的で、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。また、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[18, 19]、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ている。

Gentium 社は、本剤の治療効果を確認するため、2000 年から重症 VOD 患者を対象とした第 II 相の用量設定試験（99-118 試験）を実施した。その結果、重症 VOD 患者における有効性及び安全性が示されたことから、本剤の治療効果を検証するため、ヒストリカルコントロールを対照とする第 III 相臨床試験（2005-01 試験）を 2006 年から実施した。さらに、FDA の要請に従い、より多くの幅広い VOD 患者を対象とした拡大アクセス試験（2006-05 試験）を 2007 年から実施した。2006-05 試験の中間解析の成績及び Thorough QT/QTc 試験（R09-1425 試験）の成績を加え、2011 年に欧州及び米国で承認申請を実施した。欧州では、2013 年に HSCT 後の重症 VOD を効能効果として承認された。米国では、FDA からの再解析と追加データ提出の指示に対応するため、2011 年に承認申請を取り下げた。

Gentium 社［2014 年以降は Jazz Pharmaceutical 社（以下、Jazz 社）］は FDA と協議を行い、ピボタル試験である 2005-01 試験の主要評価項目を変更して申請データを整え（2.5.4.3 項参照）、国際骨髄移植研究センター（CIBMTR）の登録データベースを用いた解析結果（CIBMTR 試験）及び腎障害患者における PK 試験（DF VOD-2012-03-PKRen 試験）の成績を追加データとして申請データパッケージに加え、2015 年に FDA に承認申請を行い、2016 年に HSCT 後の重症 VOD を効能効果として承認された。2006-05 試験は、承認後の 2016 年に終了した。

国内における臨床試験は、すべて医師主導治験として実施された。第 I 相試験開始前に、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）と[redacted]相談（[redacted]：[redacted] 年[redacted] 月）を実施し、2013 年から国内第 I 相医師主導治験（FMU-DF-001）が開始された。FMU-DF-001 試験において、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。また、[redacted]相談（[redacted]：[redacted] 年[redacted] 月）を実施後、2014 年から、HSCT 後の VOD 患者に対する本剤の治療効果検討を目的とした第 II 相医師主導治験（FMU-DF-002）及び予防効果検討を目的とした第 II 相医師主導治験（FMU-DF-003）が開始された。FMU-DF-002 試験は、これまでの海外臨床試験で得られている情報を最大限活用することと

し、国内での少数例の患者を対象とした一定精度での安全性・有効性評価を目的として、2005-01試験を参考に計画され実施された。FMU-DF-002 試験の結果、2005-01 試験と同程度の有効性が認められ、安全性プロファイルも問題となる違いはなかったことから、国内承認申請を計画した。

[redacted]、[redacted] 年[redacted] 月の[redacted]相談（[redacted]）にて、申請データパッケージについての相談を行い、PMDA の助言に従って申請資料を作成した。

なお、2010 年及び 2016 年に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」に本剤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、厚生労働省から国内開発ライセンスを持つ日本新薬株式会社に対し 2017 年 8 月に開発要請が発出された。

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］。

2.5.1.3 規制当局によるガイダンスや助言

2.5.1.3.1 [redacted]相談（[redacted]）

[redacted]相談（[redacted]）を実施し、以下の助言を得た（相談記録：1.13.2-1 参照）。

- 第 I 相医師主導治験の治験届出時には、生物由来原料基準に不適合のウシ等由来原材料を使用していないことを示す資料を提出すること。
- [redacted]VOD は重篤な疾患であることから、[redacted]と考える。
- [redacted]と考える。
- [redacted]日本人における本薬の安全性及び有効性がある程度示された場合には、[redacted]を構築することは可能と考える。
- [redacted]の有効性については、[redacted]を評価する項目として、[redacted]を設定し、安全性については[redacted]確認することが必要である。
- [redacted]とすることは受入れ可能である。また、[redacted]を踏まえると、[redacted]する必要がある。
- [redacted]、その妥当性について説明する必要がある。

2.5.1.3.2 [redacted]相談（[redacted]）

[redacted]相談（[redacted]）を実施し、治療試験に関連する以下の助言を得た（相談記録：1.13.2-2 参照）。

- [redacted]は可能と考える。
- [redacted]とすることが望ましい。
- [redacted]、安全性が[redacted]であることを説明する必要がある。
- [redacted]を踏まえると、[redacted]の妥当性を説明する必要がある。

2.5.1.3.3 [redacted]相談（[redacted]）

[redacted]相談（[redacted]）を実施し、以下の助言を得た（相談記録：1.13.2-3 参照）。

- [redacted]が重要である。
- [redacted]を提示した上で、[redacted]と考える。
- [redacted]は受入れ可能と考える。ただし、[redacted]と考える。

これらの助言に対し、[redacted]

[redacted]を実施した。

2.5.1.4 臨床データパッケージ

臨床評価に用いるデータパッケージを表 2.5.1.4-1 に示す。

国内第 II 相医師主導治験（FMU-DF-002 試験）において、日本人での本剤の有効性が外国人と大きく異ならないことが示されたことから、海外第 III 相臨床試験（2005-01 試験）の成績を国内承認申請における臨床データパッケージの主要な試験成績と位置付けてデータパッケージを構築した。その他、有効性評価には、海外第 II 相用量設定試験（99-118 試験）及び第 III 相拡大アクセス試験（2006-05 試験）を評価資料として用い、コンパッショネートユース試験（DF-CUP 試験）及びレジストリデータを用いた試験（CIBMTR 試験）を参考資料として用いた。安全性評価には、これらの試験と第 I 相臨床試験を用い、さらに本剤を予防投与した試験（FMU-DF-003 試験、2004-000592-33 試験）を参考資料として用いた。

表 2.5.1.4-1 臨床評価に用いるデータパッケージ

相	国内試験	海外試験
PI	FMU-DF-001 試験（評価資料） 健康成人単回 PK	R09-1425 試験（評価資料） 健康成人単回 PK、Thorough QT/QTc
		DF VOD-2012-03- PKRen 試験（評価資料） 末期腎不全患者と健康成人の PK 比較
		IRI-151612 試験（参考資料） 健康成人の排泄の検討
PII	FMU-DF-002 試験（評価資料） HSCT 後 VOD の治療、PK	99-118 試験（評価資料） HSCT 後重症 VOD の治療、用量設定、PK
	*FMU-DF-003 試験（参考資料） HSCT 後 VOD の予防、PK	
PIII		2005-01 試験（評価資料） HSCT 後重症 VOD の治療、比較試験
		2006-05 試験（評価資料） VOD の治療、非対照試験
		*2004-000592-33（参考資料） HSCT 後 VOD の予防
他		DF-CUP 試験＜Compassionate Use＞（参考資料） VOD の治療、非対照試験
		CIBMTR 試験＜Registry database＞（参考資料） HSCT 後重症 VOD の治療、比較試験

*安全性評価にのみ使用

海外試験成績を利用して国内申請するにあたり、国内と海外の内因性及び外因性民族的要因、FMU-DF-002 試験と 2005-01 試験の試験デザイン及び試験成績等について比較した結果、有効性及び安全性の結果に大きな差異はなく試験間及びサブグループ間で一貫性が認められたことから、

FMU-DF-002 試験の成績に 2005-01 試験の成績を利用して申請することは可能と考えた。以下に概要を示す。

- 日本人及び外国人の健康成人を対象とした本剤の薬物動態は類似していた（2.5.3.2.1 項参照）。
- 国内外の VOD 定義、VOD 診断方法に違いはなく、VOD 患者の予後についても、国内外の HSCT 後 100 日生存率は同程度であった（2.5.1.1.2 項、2.5.1.1.4 項参照）。
- VOD の治療方法は、国内では確立しておらず、海外では本剤のみが治療薬として推奨されている。支持療法及び本剤以外の使用薬剤は国内外で類似している（2.5.1.1.5 項参照）。
- FMU-DF-002 試験及び 2005-01 試験では、VOD 診断基準や選択・除外基準、用法・用量、有効性評価項目等の試験デザインに有効性及び安全性評価に影響を与えるような違いはなかった（2.5.4.2 項参照）。
- FMU-DF-002 試験及び 2005-01 試験の患者背景を比較すると、FMU-DF-002 試験では、自家 HSCT 患者が含まれておらず、小児の VOD 患者割合が 2005-01 試験よりも少なかった。また、移植歴のある患者や原疾患が非寛解状態で移植前処置を実施していた患者が多かったが、それ以外の患者背景は類似していた（2.5.4.1 項参照）。
- 重症 VOD 患者における HSCT 後 100 日生存率は、FMU-DF-002 試験と 2005-01 試験で同程度であった（2.5.4.5 項参照）。
- 2005-01 試験で HSCT 後 100 日生存率を患者背景によりサブグループ解析した結果、いずれの患者背景においても、本剤群は HC 群よりも生存率が高く、治療効果が確認された（2.5.4.6 項参照）。
- FMU-DF-002 試験と 2005-01 試験における本剤の安全性プロファイルは類似していた（2.5.5.3.1 項参照）。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

2.5.2.1 市販予定製剤と治験薬用製剤の相違

NS-73 は有効成分デフィブロチドナトリウムを含有する注射剤であり、国内の市販予定製剤は、1 バイアル（2.5 mL）中にデフィブロチドナトリウム 200 mg 及び添加剤クエン酸ナトリウム水和物 25 mg を含有する非加熱無菌注射液である。

[redacted] 年までに実施した海外臨床試験（R09-1425、99-118、2005-01、DF-CUP 及び 2004-000592-33 試験）では、添加剤としてクエン酸ナトリウム水和物、メチルパラベン及びプロピルパラベンを含有するアンプル製剤を用いており [redacted] 年以降実施の国内及び海外臨床試験（FMU-DF-001、FMU-DF-002、FMU-DF-003 及び DF VOD-2012-03-PKRen 試験）では、メチルパラベン及びプロピルパラベンを含有しないバイアル製剤を用いた。2007 年から 2016 年まで実施した 2006-05 試験では、試験期間中にアンプル製剤からバイアル製剤に変更した。

早期の海外臨床試験で使用したアンプル製剤と国内の市販予定製剤であるバイアル製剤の品質特性には、明確な差がないことを確認している（2.3.P.2.2 項参照）。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1 臨床薬理試験の概要

本剤の薬物動態及び薬力学の評価に用いた試験の概要を表 2.5.3.1-1 に示した。

表 2.5.3.1-1 薬物動態及び薬力学を検討した臨床試験の概要

相	試験番号 資料番号 （m2.7.6、評価/参考）	試験の目的	用法・用量
I	FMU-DF-001 5.3.3.1-1 （2.7.6.1、評価資料）	日本人健康成人における単回投与時の薬物動態、安全性及び薬力学	本剤 3 mg/kg、6.25 mg/kg 及びプラセボ（生理食塩水）を 2 時間かけて単回静脈内投与
	DF VOD-2012-03-PKRen 5.3.3.3-1 （2.7.6.2、評価資料）	＜Dialysis study＞ 血液透析を受けている外国人末期腎不全患者における薬物動態、安全性及び血液透析の影響 ＜Main study＞ 血液透析を受けていない外国人重度腎障害又は末期腎不全患者及び健康成人における薬物動態及び安全性	＜Dialysis study＞ Day 1（非血液透析時）及び Day 4（血液透析時）に本剤 6.25 mg/kg を 2 時間かけて静脈内投与 ＜Main study＞ 本剤 6.25 mg/kg を 6 時間ごとに 4 回、1 回あたり 2 時間かけて静脈内投与
	R09-1425 5.3.4.1-1 （2.7.6.3、評価資料）	外国人健康成人における QTc 間隔への影響、薬物動態及び安全性	本剤 6.25 mg/kg、15 mg/kg 及びプラセボ（5%ブドウ糖注射液）を 2 時間かけて単回静脈内投与 モキシフロキサシン 400 mg を単回経口投与
	IRI-151612 5.3.3.1-2（参考資料）	外国人健康成人における ^{125}I-デフィブロチドナトリウム単回投与時の排泄	^{125}I-デフィブロチドナトリウム 400 mg を 5 分間かけて単回静脈内投与 経口液剤 ^{125}I-デフィブロチドナトリウム 800 mg を単回経口投与
II	FMU-DF-002 5.3.5.2-1 （2.7.6.5、評価資料）	日本人 HSCT 後 VOD 患者における有効性、安全性及び薬物動態	本剤 1 回 6.25 mg/kg を 2 時間かけて、6 時間ごとに 1 日 4 回、21 日以上反復静脈内投与
	99-118 5.3.5.2-2 （2.7.6.6、評価資料）	外国人 HSCT 後重症 VOD 患者における用量検討、有効性、安全性、薬物動態及び薬力学	Day 1 本剤 1 回 2.5 mg/kg を 2 時間かけて、6 時間ごとに 4 回静脈内投与 Day 2 以降 本剤 1 回 6.25 mg/kg 及び 10 mg/kg を 2 時間かけて、6 時間ごとに 1 日 4 回、14 日以上反復静脈内投与

2.5.3.2 薬物動態

2.5.3.2.1 健康成人での薬物動態

FMU-DF-001 試験及び R09-1425 試験において、日本人健康成人及び外国人健康成人に、本剤 6.25 mg/kg を 2 時間かけて単回静脈内投与した際の血漿中デフィブロチド濃度は、投与開始後 2 時間（投与終了直前）で C_{max} に達した後、速やかに低下し（図 2.5.3.2.1-1）、t_{max} の中央値は 2 時間、$t_{1/2}$ の平均値は 0.47～0.71 時間であった（表 2.5.3.2.1-1）。

本剤 6.25 mg/kg 投与時の日本人及び外国人の C_{max}（平均値±標準偏差）は、それぞれ 20.59 ± 4.11 及び 17.27 ± 3.83 μg/mL、$AUC_{0-\infty}$（平均値±標準偏差）は、それぞれ 42.32 ± 6.95 及び 48.14 ± 6.49 μg·hr/mL であり、人種差は認められなかった。

また、R09-1425 試験では、6.25 mg/kg 投与時と比較して 15 mg/kg 投与時の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$は 3.5 倍及び 2.4 倍増加し、本剤の用量の増加に伴い、デフィブロチドの曝露量は増加することが示された。

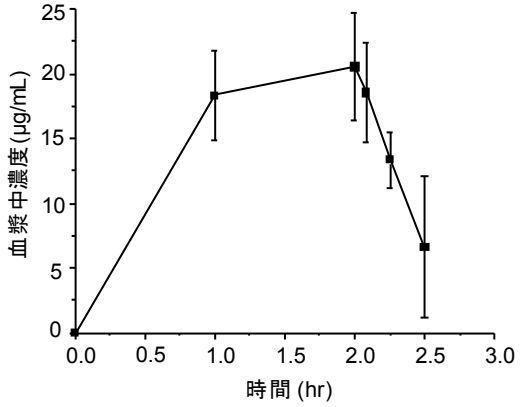


図 2.5.3.2.1-1 日本人健康成人に本剤 6.25 mg/kg を 2 時間かけて単回静脈内投与した際の血漿中デフィブロチド濃度推移（FMU-DF-001 試験）

各時間点は 8 例の平均値 ± 標準偏差を表示

［5.3.5.3-1 図 1 を引用］

表 2.5.3.2.1-1 日本人及び外国人健康成人における本剤 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際のデフィブロチドの薬物動態パラメータ（FMU-DF-001 試験及び R09-1425 試験）

	日本人健康成人（FMU-DF-001 試験）		外国人健康成人（R09-1425 試験）			
	6.25 mg/kg		6.25 mg/kg		15 mg/kg	
	n	平均値±標準偏差	n	平均値±標準偏差	n	平均値±標準偏差
C_{max} (μg/mL)	8	20.59 ± 4.11	51	17.27 ± 3.83	52	60.96 ± 11.83
t_{max} (hr) [a]	8	2.00 (2.00～2.00)	51	2.00 (1.00～2.00)	52	2.00 (2.00～2.08)
$AUC_{0-\infty}$ (μg·hr/mL)	8	42.32 ± 6.95	12	48.14 ± 6.49	50	113.59 ± 23.54
$t_{1/2}$ (hr)	8	0.47 ± 0.10	12	0.71 ±0.35	50	0.45 ± 0.17
Vd (L)	8	7.31 ± 1.25	12	9.934 ± 3.807	50	6.188 ± 2.262
CL (L/hr)	8	9.269 ± 1.175	12	10.35 ± 1.77	50	9.76 ± 1.65

a：中央値（最小値～最大値）

［5.3.3.1-1 表 11.4-3 及び 5.3.4.1-1 Table 11.4.7-1 を改変］

2.5.3.2.2 VOD 患者での薬物動態

2.5.3.2.2.1 単回投与時の薬物動態

FMU-DF-002 試験において、日本人の HSCT 後 VOD 患者に、投与開始日の初回投与で本剤 6.25 mg/kg を 2 時間かけて静脈内投与した際の血漿中デフィブロチド濃度は、投与開始後 2 時間（投与終了直前）で C_{max} に達した後、速やかに低下し、t_{max}［中央値（最小値～最大値）］は 2.02（1.92～2.42）hr、$t_{1/2}$（平均値±標準偏差）は 1.12 ± 0.65 hr であった。C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$（平均値±標準偏差）は、26.00 ± 7.29 μg/mL 及び 66.03 ± 15.04 μg· hr/mL であり、日本人健康成人（FMU-DF-

001 試験）の 1.3 倍及び 1.6 倍と大きな違いはなかった。また、成人の重症 VOD 患者の薬物動態パラメータ値は成人の VOD 患者と同様であった（2.7.2.2.3.1 項参照）。

2.5.3.2.2.2 反復投与時の薬物動態

99-118 試験において、外国人重症 VOD 患者に、本剤 6.25 mg/kg 及び 10 mg/kg を 2 時間かけて 6 時間ごとに 1 日 4 回、Day 2～Day 7 まで反復静脈内投与した。本剤 6.25 mg/kg 及び 10 mg/kg 投与時のいずれにおいても、Day 2 と Day 7 では C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}t}$ が同程度であったことから蓄積性はないと考えられた（2.7.2.3.1.3 項参照）。

2.5.3.3 分布

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

FMU-DF-001 試験において、日本人健康成人に本剤 6.25 mg/kg を 2 時間かけて単回静脈内投与した際、分布容積（平均値±標準偏差）は 7.31 ± 1.25 L であった（2.7.2.3.1.1（1）項参照）。

2.5.3.4 代謝

オリゴヌクレオチドの主な分解経路は 3'-エキソヌクレアーゼによる加水分解とされている。

また、*in vitro* 試験で、デフィブロチドを異なる年齢のドナー由来ヒト肝細胞とインキュベーションした結果、デフィブロチドはヒト肝細胞によってほとんど代謝されなかった。

以上から、デフィブロチドはオリゴヌクレオチドとして、主にエキソヌクレアーゼによる加水分解で代謝されると考えられる（2.7.2.3.1.1（2）項参照）。

2.5.3.5 排泄

IRI-151612 試験において、外国人健康成人 3 例に ^{125}I-デフィブロチドナトリウム 400 mg を 5 分間かけて単回静脈内投与した際、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合計の累積排泄率の平均値は約 90%であった。

R09-1425 試験において、外国人健康成人 52 例に本剤 6.25 及び 15 mg/kg を 2 時間かけて単回静脈内投与した際、投与後 24 時間までのデフィブロチドの累積尿中排泄率の平均値はそれぞれ 9.48%及び 13.63%であり、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。

また、DF VOD-2012-03-PKRen 試験において、外国人健康成人 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、初回投与及び投与 4 回目における投与後 0～6 時間の尿中排泄率の平均値は約 12%～14%であった。

以上より、デフィブロチドは主にエキソヌクレアーゼによって代謝された後、尿中及び糞中に排泄され、デフィブロチドとして約 10%～14%が尿中に排泄されると考えられた（2.7.2.3.1.1（3）項参照）。

2.5.3.6 特別な患者における薬物動態

2.5.3.6.1 母集団薬物動態解析による薬物動態への影響の検討

DF VOD-2012-03-PKRen 試験、R09-1425 試験及び 99-118 試験のデータを用いて、デフィブロチドの母集団薬物動態モデルを構築し、デフィブロチドの薬物動態に影響を与える変動要因を検討した。その結果、被験者間の薬物動態の変動に影響する重要な共変量は、体重、クレアチニンクリアランス（腎機能）、アラニンアミノトランスフェラーゼ値（ALT：肝機能）、病態（健康成人、腎障害患者、VOD 患者）、年齢であり、人種、性別はデフィブロチドの薬物動態に対して有意な共変量ではなかった。VOD 患者の AUC_{ss} の平均値は、共変量の条件が極端な場合（本解析の最大値と最小値）、体重では 25%、クレアチニンクリアランスでは 26%、ALT では 53%が最大で増加すると予測された（2.7.2.2.4 項参照）。

2.5.3.6.2 腎障害患者における薬物動態

DF VOD-2012-03-PKRen 試験において、本剤 6.25 mg/kg を 2 時間かけて 6 時間ごとに 4 回静脈内投与したとき、重度腎障害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、重度腎障害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。母集団薬物動態解析において、腎障害患者及び VOD 患者の全身クリアランスは、健康成人と比べてそれぞれ 50%及び 60%低いと予測された。また、健康成人の腎クリアランスは全身クリアランスの約 10%であった。したがって、デフィブロチドの全身クリアランスに占める腎クリアランスの寄与は小さく、クレアチニンクリアランスの変動が全身クリアランスに与える影響は小さいため、腎障害を有する VOD 患者に本剤の用量調節は不要と考えられた。

また、血液透析により本剤は除去されず、血液透析を受けている末期腎不全患者に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（2.7.2.3.2.1 項参照）。

2.5.3.6.3 年齢

FMU-DF-002 試験において、HSCT 後の VOD 小児患者（7 歳）1 例に本剤 6.25 mg/kg を 2 時間かけて単回静脈内投与したとき、C_{max} は 17.45 μg/mL、t_{max} は 1.967 hr、$AUC_{0-\infty}$ は 69.296 μg· hr/mL、$t_{1/2}$ は 2.792 hr であり、成人 16 例の C_{max}（平均値±標準偏差）は 26.531 ± 7.173 μg/mL、$AUC_{0-\infty}$（平均値±標準偏差）は 65.792 ± 15.577 μg· hr/mL、$t_{1/2}$（平均値±標準偏差）は 1.005 ± 0.477 hr、t_{max}［中央値（最小値～最大値）］は 2.017（1.92～2.42）hr であった。

母集団薬物動態解析において、本剤 6.25 mg/kg を 2 時間かけて 6 時間ごとに静脈内投与した際の AUC_{ss} の平均値は、小児 VOD 患者（生後 1 日から 17 歳未満）では 62.9～100 μg·hr/mL であり、成人 VOD 患者（体重 70 kg、腎機能：正常～重度、ベースライン時の ALT：96 U/L）の 126～158 μg·hr/mL と比べて低いと予測された（2.7.2.3.2.3 項参照）。

2.5.3.7 薬物相互作用

2.5.3.7.1 *In vitro* 薬物相互作用試験

本剤は CYP1A2、CYP2B6、CYP3A4/5 及び UGT1A1 に対して誘導作用は示さず、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4、UGT1A1 及び UGT2B7 に対して阻害作用を示さなかった。また、OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、P 糖タンパク及び BCRP の基質ではなく、これらに対して阻害作用を示さなかった。MATE1 及び MATE2-K に対しても阻害作用を示さなかった（2.7.2.3.3.1 項参照）。

2.5.3.7.2 薬力学的相互作用

本剤の薬力学的相互作用については臨床試験で検討していないが、ヘパリン、t-PA の薬力学活性（抗凝固作用及び抗血栓作用）を高める可能性について、動物試験、*ex-vivo* 試験、健康成人での臨床研究のエビデンスがある（2.7.2.3.3.2 項参照）。

また、臨床研究において、小児の VOD 患者 14 例に本剤とアンチトロンビン III を併用投与した結果、非致死的な膀胱出血 2 例、胸水ドレナージ後の出血 1 例が発現したことが報告されている（2.7.4.5.3 項参照）。

2.5.3.8 薬力学

2.5.3.8.1 PAI-1 及び総ビリルビンへの影響

99-118 試験において、HSCT 後の外国人重症 VOD 患者に本剤を投与した時の PAI-1 及び総ビリルビンに対する影響を検討した。VOD 患者では PAI-1 が上昇するとの報告があるが [20,21]、complete response（CR）に到達した患者群（CR 例）及び 100 日に生存していた患者群（100 日生存例）では、PAI-1 平均値が本剤投与前より経時的に減少した。また、総ビリルビン平均値は、非 CR 例及び 100 日死亡例では本剤投与前より経時的に増加したが、CR 例及び 100 日生存例では、経時的に一定又は減少した（2.7.2.3.4.2 項参照）。

2.5.3.8.2 QT 間隔に対する影響

R09-1425 試験において、健康成人 52 例に本剤 6.25 及び 15 mg/kg を単回静脈内投与したとき、本剤は QTc 間隔の延長を示さなかった（2.7.2.3.4.3 項参照）。

2.5.4 有効性の概括評価

有効性評価に用いた試験の概要を表 2.5.4-1 に示す。

表 2.5.4-1 有効性評価に用いた試験の概要

分類 試験番号	試験デザイン	対象患者	投与例数	主要評価項目	資料番号 (m2.7.6)
海外 PIII 2005-01	オープンラベル HC 対照	HSCT 後 重症 VOD 患者	本剤群 102 例 HC 群 32 例	100 日生存率	5.3.5.1-1 (2.7.6.4)
国内 PII FMU-DF-002	オープンラベル	HSCT 後 VOD 患者	19 例	100 日生存率	5.3.5.2-1 (2.7.6.5)
海外 PII 99-118	ランダム化 オープンラベル 用量比較	HSCT 後 重症 VOD 患者	25 mg/kg 群 75 例 40 mg/kg 群 74 例	CR 率	5.3.5.2-2 (2.7.6.6)
海外 PIII 2006-05	オープンラベル 拡大アクセス	HSCT/化学療法後 VOD 患者	1154 例	100 日生存率	5.3.5.2-3 (2.7.6.7)
海外参考 DF-CUP	オープンラベル コンパッショネート ユースプログラム	HSCT・化学療法/ 放射線治療後 VOD 患者	710 例	100 日生存率	5.3.5.4-1 (2.7.6.8)
海外参考 CIBMTR	CIBMTR データベース を用いた評価	HSCT 後 重症 VOD 患者	本剤群 41 例 非投与群 55 例	100 日生存率	5.3.5.4-2 (2.7.6.9)

HC：ヒストリカルコントロール

2.5.4.1 対象患者集団の特性

2.5.4.1.1 対象患者集団

いずれの試験も HSCT 後に重症 VOD を発症した患者を含む集団を対象とした。FMU-DF-002 試験、2006-05 試験、DF-CUP 試験は MOF を伴わない VOD 患者（非重症 VOD 患者）も含めた。また、2006-05 試験及び DF-CUP 試験は、化学療法後や放射線治療後に VOD を発症した患者も含めた。

VOD の診断には、ほとんどの臨床試験でビリルビン値を用いて客観的に診断が可能な Baltimore 基準が用いられた。重症 VOD は、MOF（腎不全及び/又は呼吸不全）を伴う VOD と定義され、客観的な項目からなる MOF 診断基準を用いて診断された。各試験の VOD 診断基準及び重症 VOD の診断に用いる MOF 診断基準を表 2.5.4.1.1-1 に示す。これらの診断基準は、国内調査で用いられている診断基準と類似していた（2.7.3.2.2 項参照）。

2006-05 試験では、より幅広い患者を対象とするため、修正 Seattle 基準又は生検で VOD と診断された患者も含めた。DF-CUP 試験では VOD 及び MOF の診断基準は規定されていなかったが、診断時に該当した項目（ビリルビン＞2 mg/dL、腹水、体重増加＞5%、肝腫大、RUQ 痛、肝生検、その他）、機能障害有無（腎、呼吸、その他）及び依存有無（透析、人工呼吸器）を確認した。CIBMTR 試験では、ビリルビン値、透析依存、非感染性肺障害の有無で重症 VOD 患者を選択した。

いずれの試験も年齢制限は規定しておらず、生後 1 ヵ月以上の乳児から高齢者までの幅広い年齢の患者を対象とした。また、原疾患や移植の種類、前処置や移植片対宿主病（GVHD）予防に制限はなかった。

表 2.5.4.1.1-1 各試験の VOD 診断基準及び MOF 診断基準

試験番号		2005-01	FMU-DF -002	99-118	2006-05 [a]	
VOD 診断基準		Baltimore	Baltimore	Baltimore	Baltimore	修正 Seattle
	HSCT 後発症までの期間	21 日まで	35 日まで	35 日まで	規定なし	規定なし
	ビリルビン≧ 2 mg/dL	必須	必須	必須	必須	いずれか 2 項目以上 [b]
	腹水	いずれか 2 項目以上	いずれか 2 項目以上	いずれか 2 項目以上	いずれか 2 項目以上	
	体重増加 >5% ×BL					
	肝腫大					
	RUQ 痛	―	―		―	―
MOF 腎機能不全 診断基準	血清クレアチニン >/≧3×BL	いずれか 1 項目以上 [d]	いずれか 1 項目以上	いずれか 1 項目以上 [e]	いずれか 1 項目以上	
	クレアチニンクリアランス又は GFR が≦40%×BL					
	透析依存					
MOF 呼吸機能不全 診断基準 [c]	酸素飽和度・SpO_2</≦ 90%					
	酸素吸入が必要及び/又は人工呼吸器依存					

BL：ベースライン、RUQ 痛：右上腹部痛

a：生検での診断も可能

b：ビリルビン、腹水及び/又は体重増加、肝腫大の 3 項目から 2 項目以上

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

d：HSCT 後 28 日までに発症した MOF とする。酸素飽和度は少なくとも 1 時間間隔で連続 2 回測定することとしていたが、2 回目の値が得られなかった場合 1 回目の測定値が ＜90%又は酸素吸入/人工呼吸器依存で可とした。

e：クレアチニン≧2×BL 又は最低値、クレアチニンクリアランス又は GFR≦50%×BL、腎機能不全及び呼吸機能不全以外に、他に原因のない中枢神経系機能障害（錯乱状態、嗜眠及び/又は譫妄）に該当する場合も MOF とした。

各試験にエントリーされた患者集団の人口統計学的特性及びその他の特性（移植や疾患の特性）を表 2.5.4.1.1-2 及び表 2.5.4.1.1-3 に示す。

海外試験と国内の FMU-DF-002 試験の患者背景を比較すると、FMU-DF-002 試験では、自家 HSCT 患者が含まれておらず、小児の VOD 患者の割合が少なく、移植歴のある患者の割合が多かったが、それ以外の患者背景は類似していた。この FMU-DF-002 試験の患者背景は、国内調査で報告された日本人 VOD 患者の患者背景に類似していた（2.7.3.2.2 項参照）。

その他、ベースライン時の原疾患は、いずれの試験も急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病等の造血器腫瘍が多く、前処置前に原疾患が非寛解状態だった患者の割合は、2005-01 試験（23.5%）と比べ FMU-DF-002 試験（42.1%）の方が高かった。前処置薬（シクロホスファミド、ブスルファン等）や同種 HSCT 実施患者で使用された GVHD 予防薬（タクロリムス、メトトレキサート、シクロスポリン等）は試験間で類似していた（2.7.3.3.1.1 項参照）。

表 2.5.4.1.1-2 各試験の人口統計学的特性及びその他の特性（2005-01、FMU-DF-002、99-118）

試験番号		2005-01		FMU-DF-002		99-118	
対象患者		HSCT 後重症 VOD		HSCT 後 VOD	HSCT 後 重症 VOD	HSCT 後重症 VOD	
群		本剤群	HC 群	－	－	25 mg/kg 群	40 mg/kg 群
N		102	32	19	13	75	74
性別	男性	64 (62.7)	18 (56.3)	12 (63.2)	8 (61.5)	41 (54.7)	44 (59.5)
	女性	38 (37.3)	14 (43.8)	7 (36.8)	5 (38.5)	34 (45.3)	30 (40.5)
年齢（歳）	Mean (SD)	26.0 (21.37)	25.1 (20.23)	45.6 (19.0)	47.0 (18.1)	29.4 (18.25)	29.7 (20.06)
	Median	21.0	18.0	47.0	50.0	32	34
	Min, Max	0, 72	1, 57	2, 68	7, 67	0.4, 61	0.6, 63
年齢分布	≦16 歳	44 (43.1)	14 (43.8)	2 (10.5)	1 (7.7)	22 (29.3)	23 (31.1)
	>16 歳	58 (56.9)	18 (56.3)	17 (89.5)	12 (92.3)	53 (70.7)	51 (68.9)
移植種類	同種 HSCT	90 (88.2)	27 (84.4)	19 (100.0)	13 (100.0)	67 (89.3)	62 (83.8)
	自家 HSCT	12 (11.8)	5 (15.6)	0	0	8 (10.7)	12 (16.2)
移植歴 [a]	なし	89 (87.3)	29 (90.6)	12 (63.2)	7 (53.8)	68 (90.7)	59 (79.7)
	あり	13 (12.7)	3 (9.4)	7 (36.8)	6 (46.2)	5 (6.7)	13 (17.6)
透析/呼吸器依存 [b]	なし	68 (66.7)	25 (78.1)	13 (68.4)	8 (61.5)	NA	NA
	あり	34 (33.3)	7 (21.9)	6 (31.6)	5 (38.5)		
重症 VOD [c]		102 (100.0)	32 (100.0)	13 (68.4)[d]	13 (100.0)[d]	75 (100.0)	74 (100.0)

n(%)、2005-01：ITT、FMU-DF-002：FAS、99-118：As treated population、NA：解析なし
a：99-118 試験では、その他が 2.7%ずつあり
b：登録時の透析依存又は人工呼吸器依存有無
c：MOF を伴う VOD
d：FMU-DF-002 試験では試験の途中で 3 例が重症 VOD と判定

［5.3.5.1-1 Table 8、5.3.5.2-1 表 11.2-1、5.3.5.3-2 表 3、表 5、5.3.5.2-2 Table 8、Table 10 を改変］

表 2.5.4.1.1-3 各試験の人口統計学的特性及びその他の特性（2006-05、DF-CUP、CIBMTR）

試験番号		2006-05		DF-CUP	CIBMTR	
対象患者		HSCT/化学療法後 VOD	HSCT/化学療法後 重症 VOD	HSCT/化学療法/放射線治療後 VOD	HSCT 後重症 VOD	
群		－	－	－	本剤群	非投与群
N		1154	571	710	41	55
性別	男性	651 (56.4)	312 (54.6)	433 (61.0)	19 (46.3)	40 (72.7)
	女性	503 (43.6)	259 (45.4)	277 (39.0)	22 (53.7)	15 (27.3)
年齢（歳）	Mean (SD)	19.3 (20.00)	20.0 (19.59)	26.7 (19.81)	16.8 (17.99)	33.9 (20.96)
	Median	12.0	13.0	25.0	11	31
	Min, Max	0.0, 77.0	0.0, 69.0	0.2, 70.0	<1, 64	<1, 67
年齢分布	≦16 歳	691 (59.9)	328 (57.4)	287 (40.4)	25 (61.0)	11 (20.0)
	>16 歳	463 (40.1)	243 (42.6)	423 (59.6)	16 (39.0)	44 (80.0)
移植種類 [a]	同種 HSCT	843 (74.1)[d]	450 (78.8)	499 (70.6)	39 (95.1)	53 (96.4)
	自家 HSCT	155 (13.6) [d]	61 (10.7)	112 (15.8)	2 (4.9)	2 (3.6)
移植歴 [b]	なし	847 (73.4)	430 (75.3)	NA	41 (100.0)	55 (100.0)
	あり	167 (14.5)	82 (14.4)		0	0
化学療法/放射線治療後 VOD		137 (12.0) [d]	59 (10.3)	79 (11.2)	0	0
重症 VOD [c]		571 (50.2)[d]	571 (100.0)	292 (41.1)	41 (100.0)	55 (100.0)

n(%)、2006-05：安全性解析対象集団、ITT、DF-CUP：安全性解析対象集団、NA：解析なし
a：その他が 2006-05 で 0.2%、DF-CUP で 2.4%あり
b：不明・欠測が 2006-05 で 12.1%あり
c：MOF を伴う VOD
d：N=1137（1154 例から VOD 診断に関するデータが不完全な 17 例を除外）

［5.3.5.2-3 Table 14.1.2, Table 14.1.3、5.3.5.4-1 Table 14.1.2, Table 14.1.3、5.3.5.4-2 Table 2, Table 3 を改変］

2.5.4.1.2 試験対象集団と市販後投与対象集団との差異

市販後の投与対象集団には、VOD 患者全般が含まれる。VOD の診断には、臨床試験で主に用いた Baltimore 基準の他に、修正 Seattle 基準、EBMT による新たな診断基準や生検等、様々な診断方法が用いられることが想定される。また、診断時には重症度の診断は必須ではないことから、非重症及び重症の VOD 患者が含まれる。

また、臨床試験では、複数の昇圧剤を必要とするような血行動態が不安定な患者、コントロールできない急性出血のある患者、ウイルス性劇症肝炎の合併患者、重症 GVHD 合併患者、固形臓器移植歴を有する患者を除外していた。さらに、出血リスクのある薬剤（ヘパリン、t-PA など）を投与中の患者は除外し、本剤投与中に併用投与することを禁止していた。市販後には、重篤な出血のある患者、t-PA のような出血リスクのある薬剤を投与中の患者には投与しないよう禁忌として添付文書で注意喚起するが、これら以外の除外基準に該当する患者は、市販後には対象となる可能性があり、投与時には注意が必要となる。

また、日本人では、自家 HSCT 後及び化学療法/放射線照射後の VOD 患者は臨床試験に含まれていないが、市販後には投与の対象に含まれる。

2.5.4.2 試験方法

2.5.4.2.1 試験デザイン

（1） 海外第 III 相（2005-01 試験）

2005-01 試験は、ヒストリカルコントロール（HC）を対照として本剤の有効性及び安全性を評価する目的で実施したオープンラベル試験である。HC とは、治験参加施設で本剤の投与が開始されるより前に HSCT 後重症 VOD を発症した患者から、本剤群と同じ選択・除外基準を用いて選択された本剤群と類似した患者背景をもつ患者群である（2.5.4.2.4 項参照）。

本試験を計画するにあたり、ランダム化、盲検化、同時対照で試験を実施することを検討したが、米国の大規模な造血幹細胞移植施設 12 施設に対して調査した結果、全ての医師が、重症 VOD 患者の死亡率は高く、本剤は米国の医療機関で約 10 年間使用され今日まで有効性が認められている唯一の治療薬であるため、この適応症において同時対照群をおくことは倫理的でないとの見解を示した。また、ICH E10 ガイドラインでは、「研究対象母集団において死亡や回復不能の障害のような重要な障害を防ぐ治療が利用できることが知られている場合には、プラセボの使用は一般に不適当である。」と記載されていることから、HC を対照としたオープンラベル試験が実施された。

（2） 国内第 II 相（FMU-DF-002 試験）

FMU-DF-002 試験は、少数（目標例数 20 例）の VOD 患者を対象として、有効性、安全性、薬物動態検討を目的に実施したオープンラベルの医師主導治験である。本試験を計画するにあたり、同時対照群を設定することが検討されたが、VOD は発症例数が少ない上、発症が予測できず、VOD が発症する移植後 30 日以内は造血抑制状態で無菌管理中であるため発症後の転院による症例集積も困難であり、小規模の造血細胞移植施設が多数存在する日本においては検証的試験に必要な患者数の確保は難しいと判断された。そのため、国内においては、実施可能性を考慮して、少数

患者を対象とし、一定精度での有効性・安全性評価を目的とした第 II 相探索的試験としてオープンラベル試験が実施された。

（3） 海外第 II 相（99-118 試験）

99-118 試験は、用量設定のために 25 mg/kg/日及び 40 mg/kg/日の 2 用量における有効性、安全性、薬物動態、薬力学検討を目的とした、ランダム化、オープンラベルの医師主導治験である。

重症 VOD 患者に対する本剤の治療効果を臨床報告した初期の文献[15, 16, 17]において、本剤 10～60 mg/kg/日の範囲で投与した患者のうち、有効性が認められた患者の大半は 20～40 mg/kg/日を投与していたことから、25 mg/kg/日及び 40 mg/kg/日の 2 用量を用いて検討された。

（4） 海外第 III 相（2006-05 試験）

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

（5） 海外参考（DF-CUP 試験）

VOD 患者に対する確立された治療法がないことから、世界的に本剤を VOD 患者に使用できるよう実施されたコンパッショネートユース試験である。参加施設は 311 施設で、主に欧州、米国であるが、日本の医療施設も 14 施設が参加している。HSCT 後又は化学療法/放射線治療開始後に発症した VOD 患者を対象とし、自発報告の限界を考慮した上で、本剤の安全性を検討することを解析の主目的として実施された。

（6） 海外参考（CIBMTR 試験）

CIBMTR のリサーチデータベースから、2008 年 11 月 1 日～2011 年 12 月 31 日に HSCT を実施した患者のうち、重症 VOD を発症した患者のデータを抽出し、本剤が投与されていた集団と投与されていない集団を比較することで本剤の有効性を評価することを目的として実施された。

2.5.4.2.2 用法・用量

試験の実施順に各試験で規定された用法・用量を表 2.5.4.2.2-1 に示す。

初期に実施された DF-CUP 試験では、忍容性を高めるために 10 mg/kg/日から開始して、10 mg/kg/日ずつ、最大 60 mg/kg/日（医師の判断により、80 mg/kg/日まで可能）まで増量した。99-118 試験では Day 1 に 10 mg/kg/日、Day 2 以降は 25 mg/kg/日又は 40 mg/kg/日を投与した。投与期間は 14 日以上を推奨した。いずれも 1 日 4 回に分けて 1 回あたり 2 時間かけて静脈内投与した。

99-118 試験終了後（2004 年以降）は、いずれの試験においても申請用法・用量と同じ、25 mg/kg/日を 1 日 4 回に分けて、1 回あたり 2 時間かけて静脈内投与し、21 日以上投与することを推奨した。いずれの試験も VOD 症状が回復するまで投与を継続することとした。投与期間の上限は、FMU-DF-002 試験では HSCT 後 100 日と規定したが、他の試験では規定しなかった。

表 2.5.4.2.2-1　各試験で規定された用法・用量

分類 試験番号	用法用量	投与期間
海外参考 DF-CUP	10 mg/kg/日から開始し、 10 mg/kg/日ずつ最大 60 mg/kg/日まで増量 [a] （1 日 4 回に分けて 1 回 2 時間かけて静脈内投与）	14 日以上、VOD 症状が回復又は退院するまで投与継続を推奨
海外 PII 99-118	Day1 は 10 mg/kg/日、 Day2 から 25 又は 40 mg/kg/日 （6 時間ごとに 1 回 2 時間かけて静脈内投与）	14 日以上又は CR、VOD 進行、許容できない有害事象の発現、治療を妨げる合併症のいずれかが発現するまで投与継続を推奨
海外 PIII 2005-01	25 mg/kg/日 （6 時間ごとに 1 回 2 時間かけて静脈内投与）	21 日以上、退院するまで投与継続を推奨
海外 PIII 2006-05	25 mg/kg/日 （6 時間ごとに 1 回 2 時間かけて静脈内投与）	21 日以上、忍容性があれば、VOD 症状が回復するまで投与継続を推奨
海外参考 CIBMTR	不明 [b]	不明 [b]
国内 PII FMU-DF-002	25 mg/kg/日 （原則 6 時間ごとに 1 回 2 時間かけて静脈内投与）	21 日以上又は VOD 寛解（最長、移植後 100 日）まで投与継続を推奨

a：2004 年（99-118 試験終了）以降は 25 mg/kg/日を投与
b：集積期間から 25 mg/kg/日を 21 日以上投与されていた可能性が高い。

2.5.4.2.3　有効性評価項目

各試験の有効性評価項目を表 2.5.4.2.3-1 に示す。

すべての試験で HSCT 後 100 日生存を評価した。2005-01 試験では本剤群と HC 群の HSCT 後 100 日生存率を、傾向スコアで層別し重み付けした群間差の推定値を用いて比較した（2.5.4.3 項参照）。また、FMU-DF-002 試験では、HSCT 後 100 日生存率が 30%を超えると有効であると予め試験の成功基準（閾値）を定めていた（2.5.4.4 項参照）。CIBMTR 試験では、本剤投与群と本剤非投与群の HSCT 後 100 日生存率を比較した。

また、DF-CUP 試験を除くすべての試験で CR を評価した。99-118 試験では、評価期間を限定せずに CR を評価し、他の試験では HSCT 後 100 日までの CR を評価した。

表 2.5.4.2.3-1　各試験の有効性評価項目

評価項目	2005-01	FMU-DF-002	99-118	2006-05	DF-CUP	CIBMTR
100 日生存 [a]	●	●	○	●	○	●
100 日 CR [b]	○	○		○		○
CR			●			
180 日生存	○	○				
全生存 [c]	○		○			

●：主要評価項目、○：副次評価項目又はその他の評価項目
a：2005-01、FMU-DF-002、99-118 及び CIBMTR は HSCT 後 100 日、2006-05 は HSCT 又は化学療法開始後 100 日、DF-CUP は HSCT 又は化学療法/放射線開始後 100 日の生存を評価した。
b：2006-05 は治験責任医師により VOD の CR/再発なし、CR/再発、改善、改善なしと報告された患者数及び割合、CIBMTR は医師により VOD 回復と判断された患者の割合を評価した。
c：2005-01 は最終観察日、99-118 は試験終了時の生存を評価した。

HSCT 後 100 日生存は、致死率の高い VOD 患者に対する本剤の治療効果を評価するのに最も適

切な評価項目であると考える。

HSCT 後 100 日生存率は、HSCT 後の患者の生存状態を評価する場合の標準評価項目として広く認められており、国内外の VOD 予後調査においても、HSCT 後 100 日の生存率が用いられている [3,4,22]。また、国内外の造血細胞移植データセンターでは、移植後 100 日まで及び 1 年までの生存率の記述統計を示している。さらに、他の薬剤の VOD 治療効果を評価した文献においても、100 日目の死亡率や生存率が用いられている [23,24,25,26]。

HSCT 後には様々な合併症が発症するが、VOD はその多くが移植後 21 日以内の比較的早期に発症するといわれている。21 日以降に発症する遅延型 VOD も存在するが、VOD 患者の 15～20%と報告されている [5,6]。そのため、移植後 100 日目を超えて起こる死亡は、VOD に関連するよりも原疾患の悪化あるいは手技に関連した他の合併症（敗血症、GVHD、感染など）によって起こる可能性が高くなる。したがって、100 日目を超えた生存の評価（HSCT 後 180 日生存又は全生存）は、移植患者としては臨床的に意味のある評価であるが、VOD に対する治療効果を評価するには 100 日目ほど適切ではないと考える。

また、CR の評価は、生存解析を支持するための重要な有効性の副次評価項目と考える。CR は VOD や MOF に関連して生じる臨床症状や、それらに対する管理状態（人工呼吸器依存、透析依存、ICU 管理など）に対する効果を示す臨床的に意味のある評価項目である。CR に到達した患者は CR を持続する可能性が高く、重症 VOD 患者では CR 到達と生存との間に相関性が示されている [3]。2005-01 試験では、本剤群の CR 到達患者 26 例中、24 例が 100 日まで生存しており、CR に到達しなかった患者 76 例では、100 日まで生存していたのは 15 例のみであった（5.3.5.1-1 Table 14.2.7）。

CR の定義は、いずれの試験も VOD 及び MOF の回復であった。CR 達成の基準を表 2.5.4.2.3-2 に示す。2005-01 試験では本剤群と HC 群を比較するために、ビリルビン値、クレアチニン値、酸素飽和度等の値を用いた基準、透析や人工呼吸器の依存状態からの離脱など、客観的な臨床及び臨床検査パラメータを用いて CR 達成基準が設定された。FMU-DF-002 試験、99-118 試験、2006-05 試験も同様の CR 達成基準が設定されている。肝腫大、腹水、体重などの身体的変動は VOD 以外の要因（合併症や対症療法等）で容易に変化するため、VOD 由来の客観的変化としてとらえることは困難であり、臨床試験の評価基準としては適していない。このような理由により、ほとんどの試験で、CR 評価は主要評価項目ではなく、副次評価項目としている。

FMU-DF-002 試験では、客観的な CR 達成基準、すなわちビリルビン値＜2 mg/dL かつ MOF 症状の消失（クレアチニン＜1.5×ベースライン又は＜ULN、クレアチニンクリアランス及び／又は GFR＞80%×ベースライン、透析からの離脱、酸素飽和度＞90%、酸素投与又は人工呼吸器からの離脱）を用いて CR 判定を行った後、より厳密に CR 評価を行うために、医師が患者の臨床状態や評価に影響する処置（ドレナージ等）の情報も含めて総合的に CR を判定した。これらの判定結果に不整合がある場合は、CR ではないと判断した明らかな他の原因等を症例報告書に記載し、評価には医師による判定を優先した。

なお、国内調査の CR 達成基準は、VOD 症状の回復（ビリルビン＜2 mg/dL と診断時に存在した腹水、肝腫大、5%を超える体重増加の消失）かつ MOF の消失（クレアチニン＜2×ULN、透析からの離脱、酸素投与からの離脱、脳症の改善）であった。臨床試験の CR 基準に VOD の臨床症

状の消失が追加されていたが、これらは後方視的な評価で不確実であったため、ビリルビン値以外は十分な評価項目とは言えず、結果的に臨床試験の基準と類似していると推察される。

2006-05 試験では、Baltimore 基準以外で診断した患者の CR 判定には、診断時に存在した腹水や肝腫大等の回復も CR 達成基準に含めた。また、CR の最終評価は医師により CR（再発なし）、CR（再発あり）、改善、改善なしで判定された。CIBMTR 試験では VOD 回復/未回復を医師が判定した。

表 2.5.4.2.3-2　各試験の CR 達成の基準

CR 達成の基準		2005-01	FMU-DF-002 [a]	99-118 [b]	2006-05 [c]
VOD 回復	ビリルビン< 2 mg/dL	○	○	○	○
	肝腫大・腹水・体重増加解消				(○)
MOF（腎機能不全）回復	クレアチニン< 1.5×BL 又は< 年齢ごとの ULN	○	○	○[d]	○
	クレアチニンクリアランス又は GFR が >80%×BL	○	○		○
	透析依存からの離脱	○	○	○	○
MOF（呼吸機能不全）回復	酸素飽和度/SpO_2 >90%	○	○		○
	酸素吸入不要/人工呼吸器依存からの離脱	○	○	○	○

a：基準による判定と医師による CR 判定が異なる時は、医師による評価を優先した。
b：MOF（脳症）があった患者では脳症の消失も必要とした。
c：治験責任医師により VOD の CR/再発なし、CR/再発あり、改善、改善なしと報告された患者数及び割合を評価した。選択基準として高ビリルビン血症に該当しなかった患者では、その他の症状（肝腫大、腹水、体重増加）の回復とした。
d：クレアチニン< 2×BL

2.5.4.2.4　対照群

2005-01 試験の対照群である HC 群としては、治験に参加した 35 施設において、各施設で本剤の投与を開始する以前（1995 年 1 月～2007 年 11 月）に HSCT を受けた 6867 例の診療記録から、本剤群と類似する患者背景をもつ重症 VOD 患者 32 例が選択された。HC 群の患者の選択方法について概略を以下に示す（2.7.3.1.1.1 項参照）。

まず、HSCT 実施患者の診療記録は CRO 担当者又は治験実施施設の担当者によりスクリーニングされ、治験実施計画書に規定された重症 VOD の適格性基準に合致する患者の診療記録（転帰情報を含まない）が、血液専門医 2 名からなる独立した審査委員会（Medical review committee：MRC）に送付された。MRC は、VOD や MOF の症状、併用薬剤、合併症等の情報をもとに医学的レビューを行い、VOD や MOF の症状に対して代替病因がないか確認し、HC 群を選択した。

最初のスクリーニング時に本剤を緊急使用していたため除外された重症 VOD 患者 70 例と HC 群の 32 例をあわせると、HSCT 実施後の重症 VOD 発症率は 1.5%（102/6867 例）であった。この発症率は、CIBMTR データベースの解析（CIBMTR 試験）から得られた HSCT 後重症 VOD の発症率 1.2%（101/8341 例）と同程度であった。

HSCT 実施時期は本剤群で 2006 年～2008 年、選択された HC 群の多くで 2000 年～2006 年であり実施時期が異なっていたが、この間の重症 VOD に対する治療は支持療法による対症療法が主体であり、本剤以外に有効かつ根治的な新規の治療法はなかったことから問題ないと考える[3,22]。

なお、HC 群で支持療法とともに VOD 治療に使用された薬剤は、ウルソデオキシコール酸、アセチルシステイン、ヘパリン類、t-PA、アンチトロンビン III 及びフォリン酸カルシウムであった。

2.5.4.3 統計学的手法及び試験結果の解釈に影響すると考えられる問題点

2005-01 試験では HC を対照とし、非ランダム化にて実施することから、有効性の主要な解析、支持解析及び感度分析は、傾向スコアに基づいた手法を用いた。治療に影響を及ぼす因子が群間で均衡していない可能性がある非ランダム化状況下では、傾向スコア調整により、生存率の予後因子で調整した平均値が得られる。調整に用いる生存の予後因子は、ベースライン時の人工呼吸器及び/又は透析依存（あり/なし）、16 歳以下（はい/いいえ）、移植の種類（同種/自家）、幹細胞移植歴（あり/なし）とした。群間比較は、傾向スコアで層別し重み付けした HSCT 後 100 日生存率の差の推定値を用い、Koch 法を用いて両側 95.1%信頼区間及び両側 P 値を算出した。

2005-01 試験では、試験期間中に 2 回、主要評価項目の変更を行った（2.7.3.1.3（1）項参照）。

本試験の最初のプロトコール（第 1 版）では、有効性の主要評価項目は「HSCT 後 100 日生存」であった。しかし、FDA からの要請及び協議の結果、試験途中で主要評価項目を 99-118 試験と同様の「HSCT 後 100 日までの CR」に変更した（プロトコール改訂 4、SAP 第 1 版）。その際、主要評価項目をより客観的な評価とするため、第 1 版の CR 達成の基準から主観的な 2 項目、すなわち「肝腫大がある場合は BL の値まで回復」及び「RUQ 痛がある場合は解消」を削除し、客観的な項目「ビリルビン＜2 mg/dL」及び「MOF の回復」（表 2.5.4.2.3-2 参照）のみとした。

Gentium 社は、主要評価項目「HSCT 後 100 日までの CR」の成績を用いて、2011 年に FDA に NDA 申請したが、FDA からのデータ再解析等の指示に対応するため、同年、申請を取り下げた。

その後 FDA と協議を重ね、最初の有効性の主要評価項目であり、より直接的に臨床的な意義を示すことのできる「HSCT 後 100 日生存」を主要評価項目とし、「HSCT 後 100 日までの CR」は副次評価項目とすることになった（プロトコール改訂 5、SAP 第 2 版）。また、FDA の要請により、追加の生データ（臨床検査値、腎臓及び肺の状態に関する情報）を収集し、すべてのデータに基づいた CR 解析を行った。2015 年に、主要評価項目「HSCT 後 100 日生存」、副次評価項目「HSCT 後 100 日までの CR」の成績を用いて FDA に再申請し、データに問題がないことが確認され、2016 年 3 月に承認を得た。

2.5.4.4 閾値設定の妥当性

FMU-DF-002 試験では、HSCT 後 100 日生存率が 30%を超えた場合、本剤の治療効果があると判定できると設定していた。当該閾値は、治験計画時の国内調査の中間報告において Baltimore 基準の VOD 患者での HSCT 後 100 日生存率が 30%であったことから、30%を超えれば本剤非投与時より生存率が上回ると判定できるとして設定された。

FMU-DF-002 試験は、海外第 III 相臨床試験の成績を利用すること、並びに国内調査の報告値を利用することを前提に試験を計画し、本試験群と国内調査の生存率との差が、2005-01 試験における本剤群と HC 群との生存率の差と（治療効果 0 に対して）同じ方向にあれば、2005-01 試験での結果を本邦に対しても外挿することが可能であると考えた。

2.5.4.5 有効性の主要な結果

2.5.4.5.1 HSCT 後 100 日生存

各試験の HSCT 後 100 日生存の概要を以下に示す（2.7.3.3.2.1 項参照）。

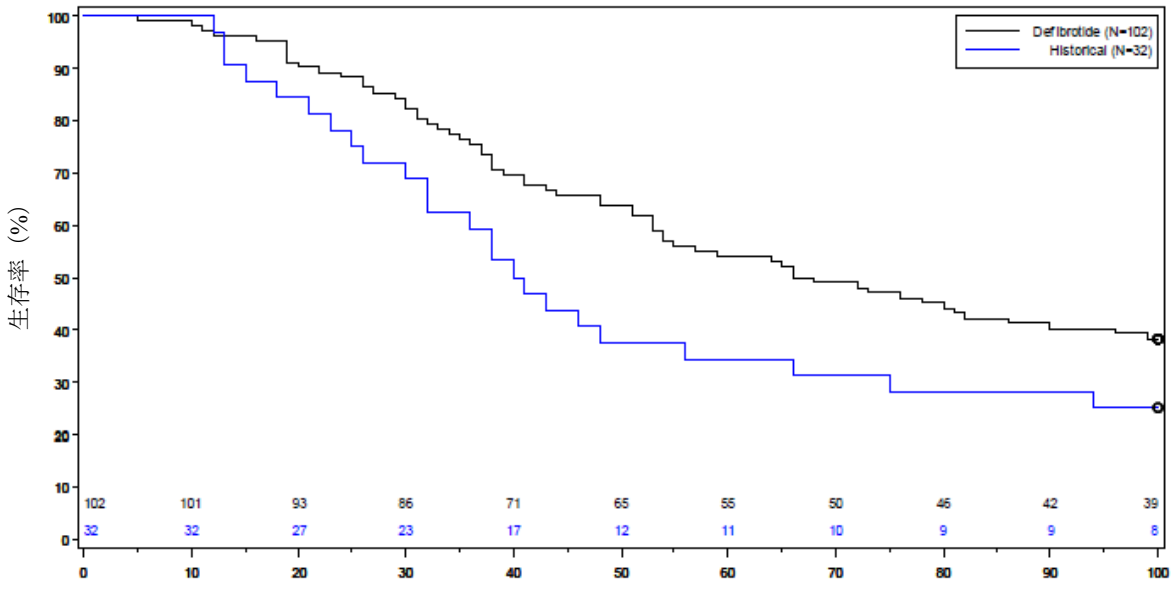
2005-01 試験の主要評価項目である重症 VOD における HSCT 後 100 日生存率は、本剤群 38.2%（39/102 例）、HC 群 25.0%（8/32 例）であり、傾向スコアで層別し、重み付けした生存率の群間差の推定値は 23.0%、Koch 法を用いた生存率の差の 95.1%信頼区間は 5.2%～40.8%、P 値は 0.0109 であった。生存率の差の 95.1%信頼区間の下限値が 0 を超えることから、重症 VOD 患者において、本剤治療は HC 患者よりも HSCT 後 100 日生存率を改善することが示された（表 2.5.4.5.1-1）。HSCT 後 100 日までの Kaplan-Meier 生存曲線を図 2.5.4.5.1-1 に示す。

表 2.5.4.5.1-1 2005-01 試験における HSCT 後 100 日生存－ITT－

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

a：二項分布に対する正規近似を用いた信頼区間
b：本剤群又はHC群の被験者に対して傾向スコアで層別し、重み付けした値
c：Koch法を用いた信頼区間とP値

［5.3.5.1-1 Table 26 を引用］



注：Number at risk は上段が本剤群、下段が HC 群
本剤群：死亡=63 例 (61.8%)、生存=39 例 (38.2%)
HC 群：死亡=24 例 (75.0%)、生存=8 例 (25.0%)

図 2.5.4.5.1-1 2005-01 試験における HSCT 後 100 日までの Kaplan-Meier 生存曲線－ITT－

［5.3.5.1-1 Figure 5 を引用］

FMU-DF-002 試験の主要評価項目である VOD における HSCT 後 100 日までの Kaplan-Meier 推定生存率（95%信頼区間）は 47.4%（24.4%～67.3%）であった。成功基準として事前に設定した閾値 30%を超えたことから、VOD に対する本剤の治療効果が認められたと考えられた。また、重症 VOD における HSCT 後 100 日までの Kaplan-Meier 推定生存率（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。

99-118 試験の副次評価項目である重症 VOD における HSCT 後 100 日生存率は、25 mg/kg 群 44.0%（33/75 例）、40 mg/kg 群 37.8%（28/74 例）で、Kaplan-Meier 推定生存率において、2 用量の群間で有意差は認められなかった（P=0.4313、log-rank test）。

2006-05 試験の主要評価項目である VOD における HSCT/化学療法後 100 日までの Kaplan-Meier 推定生存率（95%信頼区間）は 61.1%（58.2%～63.9%）、HSCT 後重症 VOD 患者 512 例の HSCT 後 100 日推定生存率は、49.5%（45.0%～53.8%）であった。

DF-CUP 試験では、HSCT/化学療法又は放射線治療後 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。用量別解析では、10 mg/kg/日群では生存率が他の群よりも若干低く、25、40、60/80 mg/kg/日群の生存率は、それぞれ 57.6%、53.9%、60.5%と同程度の生存率であった。

CIBMTR 試験では、HSCT 後 100 日目生存率（95%信頼区間）は、本剤投与群で 39.0%（24.2%～55.5%）、非投与群で 30.9%（19.1%～44.9%）であり、本剤投与群の方が 8.1%（-11.2%～27.4%）高かった。

概して、HSCT 後重症 VOD 患者における HSCT 後 100 日生存率は、本剤 25 mg/kg/日を投与した患者で 38.2%～49.5%、投与していない患者で 25.0%～30.9%であり、投与した患者の生存率は非投与時よりも一貫して上回っていた（表 2.5.4.5.1-2）。また、非重症の VOD 患者や化学療法/放射線治療後 VOD も含めた幅広い VOD 患者を対象とした場合では、本剤 25 mg/kg/日投与時の生存率は、47.4%～61.1%であった（表 2.5.4.5.1-3）。

表 2.5.4.5.1-2 HSCT 後重症 VOD 患者における HSCT 後 100 日生存

試験番号	2005-01		FMU-DF-002	99-118	2006-05	CIBMTR[a]	
群	本剤群	HC 群		25 mg/kg 群		本剤群	非投与群
N	102	32	13	75	512	41	55
100 日目状態							
生存 n(%)	39 (38.2)	8 (25.0)	5 (38.5)	33 (44.0)	247 (48.2)	16 (39.0)	17 (30.9)
死亡 n(%)	63 (61.8)	24 (75.0)	8 (61.5)	42 (56.0)	255 (49.8)	25 (61.0)	38 (69.1)
不明 n(%)	0	0	0	0	10 (2.0)	0	0
HSCT 後 100 日生存率(%)[b] ［信頼区間］	38.2 [28.8, 47.7]	25.0 [9.9, 40.1]	38.5 [14.1, 62.8]	44.0 [32.8, 55.2]	49.5 [45.0, 53.8]	39.0 [24.2, 55.5]	30.9 [19.1, 44.9]
生存率の差	23.0[c]					8.1[e]	
信頼区間(%)	5.2, 40.8[d]		NA	NA	NA	-11.2, 27.4[e]	
P 値	0.0109[d]					NA	

HC：ヒストリカルコントロール、NA：解析なし
本剤投与量は 25 mg/kg/日
a：CIBMTR 試験では用量は調査されていないが、集積期間から 25 mg/kg/日を投与している可能性が高い。
b：FMU-DF-002、2006-05 は Kaplan-Meier 法を用いた推定生存率及び 95%信頼区間、他は二項分布の正規近似による 95%信頼区間（2005-01 は 95.1%）

c：本剤群又は HC 群の患者に対し傾向スコアで層別し、重み付けした値
d：Koch 法を用いた 95.1%信頼区間と P 値
e：本剤群－非投与群、正規近似による 95%信頼区間

［5.3.5.1-1 Table 26、Figure 5、5.3.5.2-1 図 11.4-2、5.3.5.2-2 Table 14、5.3.5.2-3 Table 13、Table 14、5.3.5.4-2 Table 10、Figure 2 を改変］

表 2.5.4.5.1-3　VOD 患者[a]における HSCT/化学療法/放射線治療開始後 100 日生存

試験番号	FMU-DF-002	2006-05	DF-CUP				
DF 投与量[b]（mg/kg/日）	25	25	10～80	10	25	40	60/80
N	19	1137	701[d]	83	270	221	55
100 日目状態							
生存　n(%)	9 (47.4)	657 (57.8)	310 (44.2)	31 (37.3)	122 (45.2)	97 (43.9)	27 (49.1)
死亡　n(%)	10 (52.6)	432 (38.0)	299 (42.7)	45 (54.2)	105 (38.9)	95 (43.0)	20 (36.4)
不明/欠測 n(%)	0	48 (4.2)	92 (13.1)	7 (8.4)	43 (15.9)	29 (13.1)	8 (14.5)
HSCT 後 100 日生存率(%)[c]［信頼区間］	47.4 [24.4, 67.3]	61.1 [58.2, 63.9]	54.2 [50.2, 58.0]	43.4 [32.2, 54.0]	57.6 [51.1, 63.5]	53.9 [46.7, 60.5]	60.5 [45.6, 72.5]

a：いずれの試験も MOF の有無を問わない VOD 患者を対象としている。また、FMU-DF-002 試験は HSCT 後 VOD 患者、2006-05 試験は HSCT 後又は化学療法後の VOD 患者、DF-CUP は HSCT 後及び化学療法/放射線照射後の VOD 患者を対象としている。
b：DF-CUP 試験の投与量のカテゴリは 10 mg/kg/日（1～14 mg/kg/日）、25 mg/kg/日（15～32 mg/kg/日）、40 mg/kg/日（33～45 mg/kg/日）、60 mg/kg/日（46～66 mg/kg/日）、80 mg/kg/日（≧67 mg/kg/日）、不明（不明/報告なし）、HSCT/化学療法/放射線治療開始の日付が不明な 9 例（10 mg/kg：2 例、25 mg/kg：2 例、40 mg/kg：5 例）除外
c：Kaplan-Meier 法を用いた推定生存率及び 95%信頼区間
d：用量不明の 72 例を含む

［5.3.5.2-1 図 11.4-1、5.3.5.2-3 Table 20、Table 21、5.3.5.4-1 Table 5、Table 6 を改変］

2.5.4.5.2　HSCT 後 100 日 CR

各試験の HSCT 後 100 日 CR の概要を以下に示す。

2005-01 試験の副次評価項目である重症 VOD における HSCT 後 100 日 CR 率は、本剤群 25.5%（26/102 例）、HC 群 12.5%（4/32 例）であり、傾向スコアで層別し重み付けした CR 率の群間差の推定値は 19.0%、Koch 法を用いた CR 率の差の 95.1%信頼区間は 3.5%～34.6%、P 値は 0.0160 であった。CR 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、本剤治療は HC 患者より HSCT 後 100 日までの CR 率を改善することが示された。

FMU-DF-002 試験の HSCT 後 100 日 CR 率は、VOD 患者で 26.3%（5/19 例）、重症 VOD 患者で 15.4%（2/13 例）であった。なお、2005-01 試験の CR 評価方法にあわせて CR 達成基準のみで評価すると、重症 VOD 患者における HSCT 後 100 日 CR 率は 23.1%（3/13 例）となり、2005-01 試験と同程度であった（2.7.3.2.2 項参照）。

99-118 試験の主要評価項目である CR 率（HSCT 後 100 日以降の CR も含む）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）。なお、HSCT 後 100 日 CR 率（追加解析）は、25 mg/kg 群 42.7%（32/75 例）、40 mg/kg 群 39.2%（29/74 例）であった（5.3.5.3-2 表 20 参照）。

2006-05 試験の HSCT 後 100 日 CR 率は、HSCT 後 VOD 患者で 50.6%（506/1000 例）、HSCT 後重症 VOD 患者で 39.3%（201/512 例）であった。

CIBMTR 試験では、医師により HSCT 後 100 日までに VOD 回復と判断された患者の割合（95%信頼区間）は、本剤投与群で 51.2%（35.1%～67.2%）、非投与群で 29.1%（17.6%～42.9%）であり、本剤投与群の方が 22.1%（2.6%～41.6%）高かった。

概して、HSCT 後重症 VOD 患者における HSCT 後 100 日 CR 率は、本剤 25 mg/kg/日を投与した患者で 15.4%～42.7%、本剤を投与していない HC 群で 12.5%であり、投与した患者の CR 率は非投与時よりも上回っていた。また、VOD 患者では、本剤 25 mg/kg/日投与時の HSCT 後 100 日 CR 率は、26.3%～50.6%であった（表 2.5.4.5.2-1）。

表 2.5.4.5.2-1　HSCT 後重症 VOD 患者及び VOD 患者における HSCT 後 100 日 CR

対象患者	重症 VOD					VOD	
試験番号	2005-01		FMU-DF-002	99-118	2006-05	FMU-DF-002	2006-05
群	本剤群	HC 群		25 mg/kg 群			
N	102	32	13	75	512	19	1000
HSCT 後 100 日 CR 率(%)［信頼区間］[a]	26 (25.5) [17.0, 34.0]	4 (12.5) [1.0, 24.0]	2 (15.4)[d] [1.9, 45.4]	35 (46.7)[e] [35.1, 58.6]	201 (39.3) [35.0, 43.5]	5 (26.3)[d] [9.1, 51.2]	506 (50.6) [47.5, 53.7]
群間差 (%) 信頼区間 (%) P 値	19.0[b] 3.5,34.6[c] 0.0160[c]		NA	NA	NA	NA	NA

NA：解析なし
a：FMU-DF-002 試験は二項分布に基づく正確な方法を用いた 95%信頼区間、2005-01、99-118、2006-05；二項分布に対する正規近似を用いた 95%信頼区間（2005-01 は 95.1%信頼区間）
b：本剤群又は HC 群の患者に対して傾向スコアで層別し、重み付けした値
c：Koch 法を用いた 95.1%信頼区間と P 値
d：2005-01 試験の評価方法とあわせると HSCT 後 100 日 CR 率は、重症 VOD で 3 例 23.1%、VOD で 6 例 31.6%
e：HSCT 後 100 日以降に CR に到達した 3 例を含む（HSCT 後 100 日 CR 率は 32 例 42.7%）

［5.3.5.1-1 Table 31、5.3.5.2-1 表 11.4-3、5.3.5.2-2 Table 13、5.3.5.3-2 表 13、表 20、5.3.5.2-3 Table 15、Table 25 を改変］

2.5.4.6　部分集団における結果の類似性、相違について

2.5.4.6.1　性別及び予後因子（年齢・移植の種類・移植歴・人工呼吸器/透析依存）別の有効性

2005-01 試験及び FMU-DF-002 試験の患者背景ごとのサブグループ解析を表 2.5.4.6.1-1 に示す。

2005-01 試験では、性別及び VOD 患者の予後に関連する因子である年齢（小児/成人）、移植の種類（同種/自家）、移植歴（あり/なし）、エントリー時の人工呼吸器/透析依存（あり/なし）のいずれのサブグループにおいても、本剤群の方が HC 群よりも高い生存率を示した。

小児 VOD 患者の方が成人 VOD 患者よりも 100 日生存率が高いことは、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（2.7.3.3.3 項参照）。

表 2.5.4.6.1-1　患者背景ごとの HSCT 後 100 日生存率（2005-01、FMU-DF-002）

試験番号		2005-01		FMU-DF-002
対象患者		重症VOD		VOD
投与群		本剤群	HC群	－
性別	男	39.1%（25/64 例）	22.2%（4/18 例）	58.3%（7/12 例）
	女	36.8%（14/38 例）	28.6%（4/14 例）	28.6%（2/7 例）
年齢	小児（≦16歳）	50.0%（22/44 例）	35.7%（5/14 例）	100.0%（2/2 例）
	成人（>16 歳）	29.3%（17/58 例）	16.7%（3/18 例）	41.2%（7/17 例）
移植の種類	同種 HSCT	32.2%（29/90 例）	25.9%（7/27 例）	47.4%（9/19 例）
	自家 HSCT	83.3%（10/12 例）	20.0%（1/5 例）	－

移植歴	あり なし	30.8%（4/13 例） 39.3%（35/89 例）	0%（0/3 例） 27.6%（8/29 例）	28.6%（2/7 例） 58.3%（7/12 例）
エントリー時の 人工呼吸器/透析依存	依存あり 依存なし	23.5%（8/34 例） 45.6%（31/68 例）	14.3%（1/7 例） 28.0%（7/25 例）	66.7%（4/6 例） 38.5%（5/13 例）

［5.3.5.1-1 Table 40、5.3.5.3-2 表 10 を改変］

2.5.4.6.2 適応症ごと（VOD、重症 VOD 及び非重症 VOD）の有効性

FMU-DF-002 試験及び 2006-05 試験の HSCT 後の対象患者分類別の HSCT 後 100 日生存率を表 2.5.4.6.2-1 に示す。

非重症 VOD 患者の HSCT 後 100 日生存率は、重症 VOD 患者における生存率より高く、FMU-DF-002 試験で 66.7%及び 2006-05 試験で 64.1%と試験間で同程度の生存率を示した。国内調査では非重症 VOD 患者の HSCT 後 100 日生存率は 44%（Baltimore 基準のみであれば 28%）と報告されており、非重症 VOD 患者であっても患者の予後は悪いことが示されている。

以上より、非重症 VOD 患者において対照群を設定した臨床試験は実施していないが、本剤投与により本剤非投与時よりも生存率が改善される可能性が示された。

表 2.5.4.6.2-1 対象患者分類（VOD、重症 VOD、非重症 VOD）別 HSCT 後 100 日生存率

試験番号	全 VOD	重症 VOD	非重症 VOD
FMU-DF-002	47.4% (9/19 例) ［24.4 , 71.1］	38.5% (5/13 例) ［13.9 , 68.4］	66.7% (4/6 例) ［22.3 , 95.7］
2006-05	56.0% (560/1000 例) ［52.9 , 59.1］	48.2% (247/512 例) ［43.9 , 52.6］	64.1% (313/488 例) ［59.9 , 68.4］

［95%信頼区間］：FMU-DF-002 試験は二項分布に基づく正確な 95%信頼区間、2006-05 試験は二項分布に対する正規近似を用いた 95%信頼区間

［5.3.5.3-2 表 9、表 21 を改変］

2.5.4.6.3 適応症ごと（HSCT 後 VOD 及び化学療法後 VOD）の有効性

2006-05 試験及び DF-CUP 試験では、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 試験において、化学療法後に VOD を発症した 137 例の化学療法開始後 100 日までの Kaplan-Meier 推定生存率（95%信頼区間）は 77.8%（69.8%～83.9%）であり、HSCT 後 VOD 患者（1000 例）の HSCT 後 100 日推定生存率 58.9%（55.7%～61.9%）よりも高い傾向を示した。また、化学療法後に重症 VOD を発症した 59 例の化学療法開始後 100 日までの推定生存率は 72.9%（59.6%～82.4%）であった（2.7.3.2.4 項参照）。

2.5.4.6.4 投与開始日ごとの有効性

FMU-DF-002 試験では、VOD 又は重症 VOD 発症後 2 日以内に投与を開始した患者 14 例の HSCT 後 100 日生存率（95%信頼区間）は 57.1%（28.4%～78.0%）で、3 日以降に開始した患者 5 例の生存率 20.0%（0.8%～58.2%）よりも高いことが示された。また、生存期間中央値は、VOD 発症後 2 日以内に投与を開始した患者で 121 日、3 日以降に投与を開始した患者で 45 日であった。

2006-05 試験では、VOD 又は重症 VOD と診断されてから本剤投与を開始するまでの日数が長くなるにつれ、有意に HSCT 後 100 日生存率が低下した（表 2.5.4.6.4-1、P< 0.001、Cochran-Armitage test）。診断後から投与開始までの期間が短い方が生存率が高いことは、文献においても報告されており [27, 28]、診断後速やかに本剤の投与を開始することが望ましいと考える。

表 2.5.4.6.4-1　VOD 又は重症 VOD の診断日から投与開始までの日数別 HSCT 後 100 日生存率（2006-05 試験）－ITT－

	HSCT 後 VOD（N=1000）				HSCT 後重症 VOD（N=512）			
初回投与までの日数 [a]	N	生存 n (%)	死亡 n (%)	不明 n (%)	N	生存 n (%)	死亡 n (%)	不明 n (%)
0 [b]	310	187 (60.3)	113 (36.5)	10 (3.2)	156	81 (51.9)	72 (46.2)	3 (1.9)
1	286	168 (58.7)	100 (35.0)	18 (6.3)	135	75 (55.6)	55 (40.7)	5 (3.7)
2	125	83 (66.4)	39 (31.2)	3 (2.4)	68	42 (61.8)	26 (38.2)	0
3	77	36 (46.8)	38 (49.4)	3 (3.9)	39	14 (35.9)	24 (61.5)	1 (2.6)
4	61	30 (49.2)	31 (50.8)	0	33	12 (36.4)	21 (63.6)	0
5	36	18 (50.0)	15 (41.7)	3 (8.3)	17	7 (41.2)	10 (58.8)	0
6	15	8 (53.3)	7 (46.7)	0	9	4 (44.4)	5 (55.6)	0
7	19	6 (31.6)	13 (68.4)	0	12	3 (25.0)	9 (75.0)	0
8-14	45	14 (31.1)	31 (68.9)	0	29	5 (17.2)	24 (82.8)	0
≧15	26	10 (38.5)	15 (57.7)	1 (3.8)	14	4 (28.6)	9 (64.3)	1 (7.1)
P 値 [c]	< 0.001				< 0.001			

a：VOD 又は重症 VOD の診断日から本剤投与開始日までの日数
b：19 例は投与開始までの日数（初回投与日－診断日）が負の値のため、0 日に含めた。
c：Cochran-Armitage test

［5.3.5.2-3 Table 16, Table 26 を改変］

2.5.4.7　推奨される用法・用量

添付文書（案）において、以下のとおり設定した。

［用法及び用量］
通常、デフィブロチドナトリウムとして 1 回 6.25 mg/kg を 1 日 4 回、2 時間かけて静脈内投与する。
［用法及び用量に関連する注意］
本剤は、原則 6 時間ごとに一定の速度で静脈内投与すること。
本剤の投与は、21 日間以上を目安として、肝類洞閉塞症候群の徴候及び症状が回復するまで継続するが、肝類洞閉塞症候群の徴候及び症状並びに本剤投与によるリスクを考慮して継続の可否を慎重に判断すること。

用法・用量（案）は、欧米の添付文書を参考に、以下の根拠に基づいて設定した。詳細は 2.7.3.4.2 項に記載した。

- 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・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として 25 mg/kg/日（6.25 mg/kg を 1 日 4 回）を選択した。
- 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、本剤の推奨用量として 25 mg/kg を選択した。
- 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。投与期間の中央値は、14 日以上の投与を推奨した 99-118 試験では 19.5 日、21 日以上の投与を推奨した 2005-01 試験、FMU-DF-002 試験、2006-05 試験では 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。
- 本剤を推奨用法・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、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。
- 本剤を推奨用法・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。

2.5.4.8 観察された効果の臨床的意義

VOD は重症化すると、MOF を伴って死に至る疾患である。海外では、重症 VOD 患者における HSCT 後 100 日死亡率は 80%以上と報告されており [3]、2005-01 試験の HC 群及び CIBMTR 試験の本剤非投与群の HSCT 後 100 日生存率 25.0%及び 30.9%は、臨床報告と大きく異ならない生存率であった。

2005-01 試験で本剤 25 mg/kg/日を投与したときの HSCT 後 100 日生存率は 38.2%であり、HC 群

の 25.0%と傾向スコアの調整により層別化し重み付けした群間差は 23%であり、Koch 法を用いた 95.1%信頼区間が 5.2%～40.8%であった。信頼区間の下限が 0 を超えていることから、本剤の投与により HC 群と比較して生存率が改善したことが示された。他の試験においても一貫して 2005-01 試験の HC 群又は CIBMTR 試験の本剤非投与群の生存率を上回る生存率が認められ、2005-01 試験の結果が支持された。

国内においては、FMU-DF-002 試験と対象患者が類似している国内調査では、支持療法や既存治療を実施した場合の同種 HSCT 後 VOD 患者（Baltimore 基準）の HSCT 後 100 日生存率は 15%、非重症 VOD 患者で 28%、重症 VOD 患者で 5%と報告されている。国内調査の対象患者には、FMU-DF-002 試験では除外された状態の悪い患者が含まれている可能性があるため、FMU-DF-002 試験で除外基準に該当したため試験に登録されなかった患者数 3 例（脳出血、重症 GVHD 又は重症感染症を合併）を用いて国内調査の生存率を補正した場合、国内調査の HSCT 後 100 日生存率は、VOD 患者で 17.4%、非重症 VOD 患者で 32.4%、重症 VOD 患者で 5.8%となる（2.7.3.2.2 項参照）。FMU-DF-002 試験で本剤 25 mg/kg/日を投与したときの HSCT 後 100 日生存率（95%信頼区間）は、VOD 患者で 47.4%（24.4%～67.3%）、非重症 VOD 患者で 66.7%（19.5%～90.4%）、重症 VOD 患者で 38.5%（14.1%～62.8%）であり、いずれも国内調査の生存率報告値を上回った。

以上から、本剤投与時の生存率は、本剤非投与時の生存率より高く、本剤投与により VOD 患者の生存率が改善されることが示された。致死率が 80%を超える重篤な疾患であるにもかかわらず、今まで治療薬が存在しなかった VOD において、生存率改善の臨床的意義は大きいと考える。また、VOD に関連した生存率を改善することは、移植や治療後の予後の改善への少なくとも 1 つの関門を乗り越えることになり、患者に新たな生存への機会を与え、原疾患の治癒の可能性につながることが期待され、重要な臨床的意義があると考える。

2.5.5 安全性の概括評価

安全性評価では、有効性評価に用いた臨床試験に加えて、健康成人患者を対象とした国内第 I 相試験（FMU-DF-001 試験）、腎障害患者を対象とした海外第 I 相試験（DF VOD-2012-03-PKRen 試験）、Thorough QT/QTc 試験である海外第 I 相試験（R09-1425 試験）の成績を評価した。また、本剤を予防投与し、対照群と比較した国内第 II 相医師主導治験（FMU-DF-003 試験）及び海外第 III 相臨床試験（2004-000592-33 試験）の成績を参考資料として評価した。

2.5.5.1 安全性情報の収集と評価の方法

2.5.5.1.1 試験ごとの安全性評価方法

安全性成績の評価の際に留意する必要がある収集法の相違点を以下に示す（2.7.4.1.2.2 項参照）。

- 2005-01 試験の HC 群については、カルテから有害事象を収集したことから、治験薬との因果関係、重症度、重篤度、投与中止及び治験薬の処置に関する情報は収集していない。
- FMU-DF-002 試験及び FMU-DF-003 試験では、VOD 及び原疾患の増悪は有害事象として取り扱わず、重篤な場合のみ重篤な有害事象として取り扱った。また、十分な造血機能の回復と判定されるまでの期間における白血球数、好中球数、リンパ球、ヘモグロビン及び血小板数の変動は有害事象として取り扱わず、治験責任（分担）医師が臨床的に問題があると判断した場合にのみ有害事象として取り扱った。
- 2005-01 試験、2006-05 試験及び 2004-000592-33 試験では、HSCT 後に発現が予想される事象及び重症 VOD に伴う症状は有害事象として取り扱わず、重篤な場合のみ重篤な有害事象として取り扱った。
- 99-118 試験では、予め特定の有害事象名が記載されたチェックリストに基づいて有害事象の有無を調査した後、その他の有害事象についても収集した。
- DF-CUP 試験では、有害事象の収集方法は担当医からの自発報告であり、プログラムの性質上、主に死亡に関する情報を収集しており、特に軽度から中等度の中止に至らなかった有害事象等は過少報告されている。
- CIBMTR 試験では、HSCT 後 100 日目までに死亡した患者の死因について調査された。

2.5.5.1.2 特定の有害事象を観察するための安全性評価方法

本剤は、凝固・線溶系の各種因子に影響すると考えられていることから、本剤投与により出血のリスクが増加する可能性がある。そのため、臨床試験では臨床的に重要なコントロールされていない急性出血を有する患者は除外し、出血リスクを増加させる薬剤（ワルファリン、ヘパリン、t-PA 又は他の抗血栓薬等）の併用を禁止した（2005-01 試験の HC 群では使用可）。また、HSCT 後の患者では移植前処置に伴う血小板数減少による出血が発現することがあり、さらに、VOD 患者では DIC や MOF を伴うことも多く、臨床的に重要な出血リスクが増加することがあるため、出血関連の有害事象に注目して評価した。99-118 試験及び 2004-000592-33 試験では、血液凝固系の臨床検査値［活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）、プロトロンビン時間など］をモニターした。

また、初期のコンパッショネートユースで重症の低血圧が報告されたことから、臨床試験では複数の昇圧剤を必要とするような血行動態が不安定な患者、又は単一の昇圧剤では平均動脈圧の維持が困難な患者を除外した。さらに、HSCT 後の患者では、原疾患又は心毒性を有する治療による心原性ショック及び既存の心筋症、並びに敗血症／菌血症から重篤な低血圧が発現することがあるため、低血圧関連の有害事象に注目して評価した。

2.5.5.2 患者集団の特徴及び曝露の程度

2.5.5.2.1 対象となった患者集団の特徴

HSCT 後の患者では、移植前処置や移植に関連した副作用や合併症［例えば、口内炎、発熱、悪心・嘔吐、生着症候群、GVHD、血小板減少症、発熱性好中球減少症、感染症、移植関連血栓性微小血管症（TA-TMA）、出血、低血圧など］が発現する可能性があり、一般的に自家 HSCT 後に比較して同種 HSCT 後や移植歴がある患者では合併症を発現しやすいことが知られている。

また、VOD 患者では、特徴的な症状として高ビリルビン血症、腹水貯留、肝腫大、右上腹部痛、体重増加が発現し、重症化した場合には、MOF、呼吸不全、低酸素症、胸水、腎不全、クレアチニン増加、脳症などが発現する。

いずれの試験も出血リスクを増加させる薬剤（ワルファリン、ヘパリン、t-PA 又は他の抗血栓薬等）の併用を禁止した。一方、2005-01 試験の HC 群では、ヘパリン（47%）、t-PA（13%）など、56.3%（18/32 例）の患者で出血リスクのある薬剤が使用されていた（5.3.5.1-1 Table 14.3.6.5.1 参照）。

FMU-DF-003 試験及び 2004-000592-33 試験では、HSCT 前に骨髄破壊的前処置を受け、VOD のリスク因子（2 回目以降の骨髄破壊的移植、肝障害合併、ブスルファン及びメルファランを含む移植前処置、ゲムツズマブオゾガマイシン投与歴、大理石骨病等）を 1 つ以上有する HSCT 実施患者を対象とした。

2.5.5.2.2 曝露の程度

各試験において規定された用法・用量を表 2.5.4.2.2-1 に、各試験における本剤の曝露状況を表 2.5.5.2.2-1 に示す。第 I 相試験及び予防投与試験の曝露状況は 2.7.4.1.4 項に示す。

投与期間は 99-118 試験、DF-CUP 試験では 14 日以上、その他の試験では 21 日以上を推奨し、VOD や MOF の症状が回復するまで、あるいは有害事象発現や死亡で試験を中止するまで投与を継続することとしていた。試験の結果、投与期間の中央値は 15～31 日、最長 119 日間投与された。

2005-01 試験、FMU-DF-002 試験、2006-05 試験では、患者の半数は 21 日までに投与を終了又は中止し、半数は VOD が回復又は中止するまで 21 日以降も投与を継続した。

表 2.5.5.2.2-1　各試験の本剤の曝露量

試験番号	投与群	N	投与量（mg/kg/日）Median（Min, Max）	投与期間（日）Median（Min, Max）	投与日数　分布 n(%) ≦21 日	>21 日
2005-01	本剤群	102	24.4（5.0, 36.5）	21.5（1, 58）	51（50.0）	51（50.0）
FMU-DF-002		19	25（NA）	31（3, 59）	8（42.1）	11（57.9）
99-118	25 mg/kg 群	74	22.4（7.5, 25.8）	19.5（3, 83）	NA	NA
	40 mg/kg 群	75	34.3（9.9, 41.4）	20（2, 62）	NA	NA
2006-05		1154	25（NA）	21（1, 110）[a]	583（50.5）	566（49.0）
DF-CUP	10～60/80 群	638	25（10, 80）	15（1, 119）	NA	NA

NA：解析なし
a：N=1149（5 例は投与期間が不明）

［5.3.5.1-1 Table 41、5.3.5.3-2 表 8、5.3.5.2-2 Table 17、5.3.5.2-3 Table 30、5.3.5.4-1 Table 7 を改変］

2.5.5.3　安全性に関する結果

2.5.5.3.1　比較的よくみられる重篤でない有害事象

FMU-DF-002、2005-01、99-118、2006-05 試験において、試験を通して高頻度（いずれかで発現率 20%以上）に発現した有害事象は、多臓器機能不全症候群、低血圧、呼吸不全、悪心及び鼻出血であった（表 2.5.5.3.1-1）。これらの事象は、2005-01 試験の HC 群においても発現率が高かった。本剤投与と関連がある有害事象（副作用）は、主に肺出血、肺胞出血、胃腸出血、鼻出血などの出血に関連する事象及び低血圧であった（表 2.5.5.3.1-2）。

FMU-DF-003 試験及び 2004-000592-33 試験で高頻度に発現した事象は、主に移植後に認められる事象（下痢、悪心、発熱、口内炎、GVHD 等）であり、いずれも対照群と同程度の発現率であった。副作用として、鼻出血、胃腸出血、プロトロンビン時間延長などが認められたが、いずれも発現例数は 2 例以下であった（2.7.4.2.1.1（1）項参照）。

副作用のうち低血圧は、治療試験では高頻度に発現したが、予防投与試験では認められなかった。また、2005-01 試験では HC 群と比べて低血圧の発現率は低く、本剤投与により重篤な低血圧や中止に至った低血圧の副作用発現率が高まる傾向は認められず、本剤投与と低血圧との明確な関連性は認められなかった（2.7.4.2.1.5（2）項参照）。

表 2.5.5.3.1-1　いずれかの本剤投与群で 20%以上に発現した有害事象

MedDRA (ver19.1) PT	2005-01 試験 本剤群 (N=102)	2005-01 試験 HC 群 (N=32)	FMU-DF-002 試験 (N=19)	99-118 試験 25 mg/kg 群 (N=74)	99-118 試験 40 mg/kg 群 (N=75)	2006-05 試験 (N=1154)
有害事象発現例数(%)	99 (97.1)	32 (100.0)	19 (100.0)	70 (94.6)	73 (97.3)	810 (70.2)
多臓器機能不全症候群	15 (14.7)	3 (9.4)	3 (15.8)	23 (31.1)	21 (28.0)	141 (12.2)
低血圧	40 (39.2)	16 (50.0)	3 (15.8)	25 (33.8)	30 (40.0)	132 (11.4)
呼吸不全	12 (11.8)	4 (12.5)	4 (21.1)	8 (10.8)	8 (10.7)	96 (8.3)
静脈閉塞性肝疾患	10 (9.8)	2 (6.3)	1 (5.3)	22 (29.7)	27 (36.0)	90 (7.8)
下痢	24 (23.5)	12 (37.5)	1 (5.3)	19 (25.7)	15 (20.0)	78 (6.8)
腎不全	5 (4.9)	1 (3.1)	0	24 (32.4)	30 (40.0)	67 (5.8)
胃腸出血	8 (7.8)	3 (9.4)	0	7 (9.5)	18 (24.0)	55 (4.8)
悪心	13 (12.7)	10 (31.3)	3 (15.8)	15 (20.3)	8 (10.7)	54 (4.7)
低酸素症	2 (2.0)	0	1 (5.3)	15 (20.3)	25 (33.3)	52 (4.5)
鼻出血	13 (12.7)	5 (15.6)	4 (21.1)	11 (14.9)	9 (12.0)	47 (4.1)
高血圧	0	1 (3.1)	8 (42.1)	17 (23.0)	9 (12.0)	28 (2.4)
剥脱性発疹	0	0	0	13 (17.6)	20 (26.7)	4 (0.3)
血尿	10 (9.8)	5 (15.6)	5 (26.3)	5 (6.8)	3 (4.0)	22 (1.9)
肺出血	6 (5.9)	0	5 (26.3)	1 (1.4)	3 (4.0)	73 (6.3)
便秘	6 (5.9)	5 (15.6)	4 (21.1)	2 (2.7)	0	37 (3.2)
皮膚剥脱	1 (1.0)	2 (6.3)	4 (21.1)	0	0	8 (0.7)
低カリウム血症	0	0	5 (26.3)	0	2 (2.7)	22 (1.9)
白血球数減少	0	0	4 (21.1)	0	0	1 (0.1)

「多臓器機能不全症候群」には MedDRA ver16.0/PT の「多臓器不全」を含む。

[5.3.5.1-1 Table 14.3.1.2、5.3.5.2-1 表 14.4.1、5.3.5.2-2 Table 14.3.1.2、5.3.5.2-3 Table 14.3.1.2 を改変]

表 2.5.5.3.1-2　いずれかの試験で 5%以上発現した本剤投与に関連のある有害事象（副作用）

MedDRA (ver19.1) PT	2005-01 試験 本剤群 (N=102)	FMU-DF-002 試験 (N=19)	99-118 試験 25 mg/kg 群 (N=74)	99-118 試験 40 mg/kg 群 (N=75)	2006-05 試験 (N=1154)
副作用発現例数(%)	46 (45.1)	10 (52.6)	12 (16.2)	20 (26.7)	248 (21.5)
肺出血	2 (2.0)	5 (26.3)	0	3 (4.0)	50 (4.3)
胃腸出血	5 (4.9)	0	2 (2.7)	7 (9.3)	35 (3.0)
鼻出血	7 (6.9)	3 (15.8)	1 (1.4)	2 (2.7)	26 (2.3)
低血圧	7 (6.9)	0	3 (4.1)	5 (6.7)	24 (2.1)
血尿	2 (2.0)	2 (10.5)	0	0	10 (0.9)
肺胞出血	7 (6.9)	0	3 (4.1)	2 (2.7)	7 (0.6)
処置後出血	5 (4.9)	1 (5.3)	0	0	0
呼吸不全	0	3 (15.8)	0	0	5 (0.4)
血胸	1 (1.0)	1 (5.3)	0	0	3 (0.3)
縦隔出血	0	1 (5.3)	0	0	0

「血胸」には MedDRA ver16.0/PT の「胸腔内出血」を含む。

[5.3.5.1-1 Table14.3.1.11、5.3.5.2-1 表 14.4.1、5.3.5.2-2 Table 14.3.1.7、5.3.5.2-3 Table 14.3.1.7 を改変]

2.5.5.3.2　対照と比較して頻度の高い事象

2005-01 試験において、HC 群と比較して本剤群で発現率が 3%以上高かった事象は、多臓器不全及び静脈閉塞性肝疾患のみであった。2005-01 試験では本剤群のみ最終投与後 30 日以内に発現した重篤な有害事象は、HSCT 後に発現が予想される事象及び重症 VOD に伴う症状にかかわらず集計に含めたため、死因として多く報告されたこれらの事象の発現率が HC 群よりも高くなったと考えられる。

2.5.5.3.3 死亡に至った有害事象

試験を通して、高頻度に発現した死亡に至った有害事象は、多臓器機能不全症候群、静脈閉塞性肝疾患、呼吸不全、敗血症、腎不全など、主に VOD 及び移植自体による有害事象と、VOD に起因する MOF による事象であった（表 2.5.5.3.3-1）。

表 2.5.5.3.3-1 いずれかの本剤投与群で 3%以上発現した死亡に至った有害事象

MedDRA (ver19.1) PT	2005-01 試験		FMU-DF-002 試験 (N=19)	99-118 試験		2006-05 試験 (N=1154)
	本剤群 (N=102)	HC 群 (N=32)		25 mg/kg 群 (N=74)	40 mg/kg 群 (N=75)	
死亡に至った有害事象発現例数(%)	65 (63.7)	22 (68.8)	11 (57.9)	41 (55.4)	45 (60.0)	395 (34.2)
多臓器機能不全症候群	15 (14.7)	3 (9.4)	3 (15.8)	23 (31.1)	21 (28.0)	135 (11.7)
静脈閉塞性肝疾患	10 (9.8)	2 (6.3)	1 (5.3)	22 (29.7)	26 (34.7)	85 (7.4)
呼吸不全	9 (8.8)	4 (12.5)	3 (15.8)	4 (5.4)	2 (2.7)	40 (3.5)
敗血症	6 (5.9)	1 (3.1)	1 (5.3)	1 (1.4)	7 (9.3)	26 (2.3)
腎不全	3 (2.9)	1 (3.1)	0	3 (4.1)	3 (4.0)	19 (1.6)
移植片対宿主病	2 (2.0)	1 (3.1)	0	4 (5.4)	6 (8.0)	10 (0.9)
肺炎	1 (1.0)	1 (3.1)	0	3 (4.1)	4 (5.3)	9 (0.8)
肺胞出血	7 (6.9)	2 (6.3)	0	0	0	6 (0.5)
肺出血	2 (2.0)	0	1 (5.3)	0	0	18 (1.6)
急性腎障害	0	0	2 (10.5)	0	0	3 (0.3)

「多臓器機能不全症候群」、「急性腎障害」には、それぞれ MedDRA ver16.0/PT の「多臓器不全」「急性腎不全」を含む。

［5.3.5.1-1 Table 14.3.1.7、5.3.5.3-2 表 15、表 16、5.3.5.2-2 Table 14.3.1.6、5.3.5.2-3 Table 14.3.1.6 を改変］

2.5.5.3.4 出血関連の有害事象

出血は一般的に HSCT 後の患者に見られる有害事象である。重篤な出血は、HSCT 後の患者の 12%～27%で発現し、致死的な出血事象は HSCT 患者の 3%～5%で発現すると報告されている [29, 30, 31]。さらに、VOD 患者では出血事象発現のオッズ比は 2.2（95%信頼区間 1.4～3.6）と発現率が高まることが報告されている [29]。

臨床試験では、いずれの試験においても出血関連の有害事象が多く認められた。しかし、2005-01 試験の本剤群と HC 群を比較すると、HC 群の方が本剤群よりも出血関連の有害事象発現率が高かった（本剤群 63.7%、HC 群 75.0%）。本剤群で高頻度（いずれかの群で 10%以上）に発現した出血関連の有害事象は、肺出血/肺胞出血、鼻出血、胃腸出血、出血、血尿、出血性膀胱炎、血胸であった（表 2.5.5.3.4-1）。

出血関連の有害事象では、重篤な事象が多く発現し、2005-01 試験では、死亡に至った出血関連の有害事象発現率は、HC 群（6.3%）よりも本剤群（14.7%）の方が高かった。死亡に至った出血事象発現患者のリスク因子を検討すると、小児の割合が比較的高かったが、これらの小児患者の多くは試験登録時点に既に人工呼吸器や透析に依存している重症の患者であった。また、発現患者の多くで、出血以外の死因や出血に関連する敗血症や GVHD 等の移植後合併症の併発が認められた。このような移植後の重症合併症併発例において血小板減少などによる致命的な出血が出現したため HC 群に比較して多くなった可能性が推察された（2.7.4.2.1.5（1）参照）。

また、2005-01 試験における出血関連の有害事象発現率のサブグループ解析では、本剤群及び HC 群共に、男性、人工呼吸器依存あり、透析依存ありのサブグループで発現率が高かった。成人（＞16 歳）と小児（≦16 歳）では、本剤群及び HC 群共に、発現率は同程度であった。

本剤を移植前処置開始前から予防投与した試験（FMU-DF-003 試験及び 2004-000592-33 試験）では、出血事象の発現率は対照群と比較して本剤群で高まることはなかった。また、死亡に至った出血関連事象の発現は、FMU-DF-003 試験で本剤群に下部消化管出血 1 例、2004-000592-33 試験で本剤群、対照群に胃腸出血が各 1 例であり、本剤投与による出血リスクの増加は示唆されなかった。

しかしながら、国内及び海外臨床試験共に出血関連の有害事象が多く認められ、死亡に至った症例も認められたことから、HSCT 後 VOD 患者に本剤を投与する際には出血関連の有害事象の発現に注意する必要がある。

表 2.5.5.3.4-1　出血関連の有害事象発現率

MedDRA (ver19.1) PT	2005-01 試験 本剤群 (N=102)	2005-01 試験 HC 群 (N=32)	FMU-DF-002 試験 (N=19)	99-118 試験 25 mg/kg 群 (N=74)	99-118 試験 40 mg/kg 群 (N=75)	2006-05 試験 (N=1154)
出血関連の有害事象	65 (63.7)	24 (75.0)	14 (73.7)[a]	36 (48.6)	43 (57.3)	339 (29.4)
死亡に至った出血関連の有害事象	15 (14.7)	2 (6.3)	2 (10.5)	1 (1.4)	0	38 (3.3)[b]
死亡に至った出血関連の副作用	10 (9.8)	NA	2 (10.5)	0	0	NA
出血関連の重篤な有害事象	31 (30.4)	NA	6 (31.6)	NA	NA	173 (15.0)
高頻度に発現した出血関連の有害事象[c]						
肺出血	6 (5.9)	0	5 (26.3)	1 (1.4)	3 (4.0)	73 (6.3)
肺胞出血	12 (11.8)	5 (15.6)	0	3 (4.1)	2 (2.7)	13 (1.1)
鼻出血	13 (12.7)	5 (15.6)	4 (21.1)	11 (14.9)	9 (12.0)	47 (4.1)
胃腸出血	8 (7.8)	3 (9.4)	0	7 (9.5)	18 (24.0)	55 (4.8)
出血	1 (1.0)	0	0	5 (6.8)	11 (14.7)	9 (0.8)
血尿	10 (9.8)	5 (15.6)	5 (26.3)	5 (6.8)	3 (4.0)	22 (1.9)
出血性膀胱炎	5 (4.9)	1 (3.1)	2 (10.5)	0	0	16 (1.4)
血胸	1 (1.0)	0	2 (10.5)	0	0	3 (0.3)

発現例数（%）、「血胸」には MedDRA ver16.0/PT の「胸腔内出血」を含む。
a：FMU-DF-002 試験では、活性化部分トロンボプラスチン時間延長 2 例（10.5%）、血中フィブリノゲン減少、国際標準比増加、皮膚剥脱　各 1 例（5.3%）も含む
b：Grade 5の出血関連有害事象
c：いずれかの本剤群で10%以上発現した出血関連の有害事象
［5.3.5.1-1 Table 14.3.1.19、Table 61、Table 62、Table 65、5.3.5.3-2 表 15、表 16、5.3.5.2-2 Table 14.3.1.12、Table 21、Table 14.3.1.7、5.3.5.2-3 Table 14.3.1.12、Table 14.3.1.12.6、Table 14.3.1.12.13 を改変］

2.5.5.4　部分集団における有害事象発現率の差異

2.5.5.4.1　患者背景別

性別、体重、人種、年齢のサブグループ別解析において、有害事象発現率にサブグループ間で臨床的に問題となる違いは認められなかった（2.7.4.5.1 項参照）。日本人と外国人（FMU-DF-002 試験と 2005-01 試験）においても、臨床上問題となる違いは認められなかった。

小児及び成人のサブグループ別解析では、いずれの試験においても死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象の発現率は小児よりも成人で高かった。

透析の依存有無別、人工呼吸器依存有無別のサブグループ別解析では、死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象の発現率は、透析の依存あり、人工呼吸器依存ありの患者で依存なしの患者よりも高かった（2.7.4.5.2.3 項、2.7.4.5.2.4 項参照）。

2006-05 試験で HSCT 後 VOD 患者と化学療法後 VOD 患者別の解析では、死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象の発現率は、HSCT 後 VOD 患者の方が高かった。HSCT 後 VOD 患者で発現が高かった主な事象は、多臓器不全、静脈閉塞性肝疾患、腎不全であった（2.7.4.5.2.5 項参照）。

2.5.5.4.2 VOD 重症度別

FMU-DF-002 試験及び 2006-05 試験で、重症 VOD 患者と非重症 VOD 患者の安全性を比較した。重篤な有害事象、死亡に至った有害事象及び出血に関連する有害事象のいずれも、非重症 VOD 患者よりも重症 VOD 患者の方が発現率が高かった（2.7.4.5.1.5 項参照）。

2.5.5.4.3 HSCT 後及び化学療法後 VOD

2006-05 試験で、化学療法後 VOD 患者と HSCT 後 VOD 患者の安全性を比較した。有害事象、死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象のいずれも、化学療法後 VOD 患者よりも HSCT 後 VOD 患者の方が発現率が高かった（2.7.4.5.2.5 項参照）。

2.5.5.5 投与量、投与方法、投与期間と有害事象

2.5.5.5.1 投与量

99-118 試験では、25 及び 40 mg/kg/日の 2 用量の安全性を検討し、群間で有害事象、死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象の発現率に群間で大きな差はなかった。副作用発現率（25 mg/kg 群：16.2%、40 mg/kg 群：26.7%）、重篤な副作用発現率（9.5%、18.7%）及び出血関連の有害事象発現率（48.6%、57.3%）は、25 mg/kg 群と比べて 40 mg/kg 群で高かった。40 mg/kg 群で発現率が高かった主な出血に関連する重篤な副作用は、胃腸出血及び肺出血であった。

また、DF-CUP 試験では、10、25、40 及び 60/80 mg/kg 群の有害事象、死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象の発現率は、いずれも 10 mg/kg 群で多臓器不全及び静脈閉塞性肝疾患の発現率が高かったが、25 mg/kg 以上の群では投与量と発現率に一定の傾向は認められなかった（2.7.4.5.2.1 項参照）。

2.5.5.5.2 投与方法

VOD 患者を対象とした臨床試験では、1 回あたり 2 時間かけて静脈内投与でしか検討されていない。健康成人を対象とした文献[32)]では、本剤 200 mg のボーラス投与により潮紅 1 例が報告されている。

2.5.5.5.3 投与期間

発現時期別の解析は実施していないが、推奨投与日数である 21 日以内投与した患者群と 21 日を超えて投与した患者群で有害事象を比較した（2.7.4.5.2.2 項参照）。

有害事象の発現率は両群で同程度で、死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象の発現率は 21 日以内の投与群の方が高かった。21 日以内の患者群には、早期死亡や中止により 21 日間投与できなかった患者が含まれおり、解釈は難しい。

2.5.5.6 長期投与時の安全性

本剤は 21 日以上、VOD が回復するまで投与することを推奨している。VOD の回復までの日数は長くても 100 日と想定しており、長期投与の安全性は検討していない。

2.5.5.7 過量投与、依存性、反跳現象及び乱用

2.5.5.7.1 過量投与

過量投与は 2006-05 試験で 1 例（50 mg/回を 4 回、24 時間持続して静脈内投与）、市販後に 1 例（24 時間以内に 5 回静脈内投与）報告されたが、いずれも過量投与による有害事象は発現しなかった（2.7.4.5.5 項参照）。

2.5.5.7.2 依存性、反跳現象、乱用

離脱症状、反跳現象、薬物乱用を評価する試験は実施していないが、これまでに離脱症状、反跳現象、薬物乱用に関連する事象は報告されていない。

2.5.5.8 世界における市販後使用経験

2.5.5.8.1 世界における使用経験

最新の Periodic Benefit Risk Evaluation Report（PBRER）の情報に基づくと、2018 年 4 月 18 日までの市販後の推定累積使用患者数は [redacted] 人であった。報告された主な重篤な副作用は、死亡、多臓器機能不全症候群、出血、敗血症、肺出血、胃腸出血、状態悪化、静脈閉塞性疾患、疾患進行、肝不全、脳出血、腎不全、肺水腫、呼吸不全、静脈閉塞性肝疾患、移植片対宿主病、白血病再発、肺炎、急性呼吸窮迫症候群であり、いずれも既知の事象であった（2.7.4.6 項参照）。

また、アナフィラキシーショックが文献にて 1 件、市販後にて 4 件報告された（2.7.4.5.9 項参照）。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

2.5.6.1.1 疾患又は症状

VOD の発症機序、診断基準、発症率等の疾患の説明は 2.5.1.1 項に示した。

本申請の適応となる HSCT 後 VOD は移植後早期に発症することから、多くの場合、移植後無菌管理中に VOD の徴候に気づき、速やかに診断や支持療法などの処置が行われる。

VOD の診断は、VOD の特徴的な症状である高ビリルビン血症、腹水、有痛性肝腫大、体重増加を用いて行われる。診断の際は、これらの症状をきたす他の要因の有無について検討され、VOD 以外の移植後比較的早期に肝障害をきたす疾患（急性 GVHD、TA-TMA、薬剤性肝炎、ウイルス性肝炎等）を否定する必要がある。通常、低侵襲である腹部エコーを用いて診断が行われるが、鑑別が難しい時は、超音波ドップラー法による門脈血流測定、経静脈カテーテルを用いた肝静脈圧較差測定や肝生検を用いて VOD 確定診断が行われることもある。VOD の重症度判定は、VOD 診断時に必須とはされていない。近年、EBMT より重症度判定基準が提唱されているが、現在までに国内調査や論文等で使用されている VOD の重症度は、後方視的に疾患や症状に対する対症療法の有無や MOF の有無に基づいて判定されている。VOD は進行速度が速く、発症時に非重症であっても経過観察中に急速に臓器不全が進行し重症化や死亡につながるため、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。

国内調査[4)]によると、HSCT 後 30 日以内に VOD と診断された患者 462 例中、診断時に既に腎機能不全及び/又は呼吸機能不全の MOF を伴っていた重症 VOD 患者は 168 例(36.4%)であった。HSCT 実施後から VOD 診断までの期間中央値は、非重症 VOD では小児で 14.5 日、成人で 10.5 日、重症 VOD では小児で 16 日、成人で 12 日であり、非重症 VOD と重症 VOD では診断までの期間はほとんど差がなかった。

患者の予後については、国内調査で、同種 HSCT 後に VOD を発症した患者の HSCT 後 100 日生存率は 32%であり、VOD を発症しなかった患者の生存率 76%よりも有意に低いことが報告されている（P< 0.001、log-rank test）[4)]。重症 VOD 患者の HSCT 後 100 日生存率は 15%であり、海外の重症 VOD 患者死亡率 80%以上と一致して低い生存率であった。また、非重症 VOD 患者では、HSCT 後 100 日生存率は 44%であり、半数以上の患者が死に至る可能性が示されている。

VOD は国内では年間 460 例程度に発症すると推定される。造血器腫瘍などの原疾患に対して実施した移植や治療の効果があったとしても、VOD を発症し致死的な状態になれば、生存の機会や原疾患の治癒の可能性が失われ、予後は極めて悪くなる。

以上の実態を踏まえ、本剤の申請適応症は、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 全般とした。

2.5.6.1.2 現行の治療

VOD に対して行われている治療については 2.5.1.1.5 項に示した。

国内では、VOD 発症後は VOD が回復するまで入院を継続し、ICU 管理や緊急処置が可能な状態で管理される。VOD 患者に対しては、輸液管理や利尿剤投与などによる水分バランス管理や、輸血などによる血行動態の維持、呼吸管理、疼痛管理などの支持療法が行われ、重症例では、腹

水・胸水ドレナージ、心不全に対する循環管理、人工呼吸器、血液透析等が必要となる。これらの対症療法に加え、特異的治療として薬剤による VOD 治療が必要となる。

現在までに、世界的に VOD 治療薬として承認されているのは本剤のみであり、欧米のガイドラインにおいて推奨されている VOD 治療薬も本剤のみである。

BCSH/BSBMT ガイドラインでは、VOD 患者全般に本剤投与が推奨されている。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 PALISI/PBMTC 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。

一方、国内ガイドラインでは、承認された治療薬は存在しないと記載されている。また、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。現状では、医師が患者の状態から判断して治療方法や治療開始時期を決定し、適応外で薬剤を使用している。

国内調査によれば、VOD 患者に使用されていた薬剤は、ウルソデオキシコール酸、アンチトロンビン III、低分子ヘパリン、ヘパリン、プロスタグランジン E_1、rTM、t-PA、本剤であった。本剤は、個人輸入やコンパッショネートユース試験で使用されていた。これらの薬剤に加え、海外では、本剤承認前には、アセチルシステインも使用されていた。このうち、抗凝固作用や血栓溶解作用のある t-PA やヘパリン、アンチトロンビン III は、出血傾向を助長し、重篤又は致死的な出血リスクがあることが報告されている [13, 33, 34]。また、非血栓溶解薬のウルソデオキシコール酸やアセチルシステインは VOD に対する治療効果がないことが報告されている [25, 35, 36]。

国内ガイドラインで、本剤以外に VOD 治療の可能性がある薬剤として記載されているのは、rTM 及びメチルプレドニゾロンである。DIC 治療薬である rTM による VOD 治療の後方視的解析結果では、軽症、中等症の VOD において治療効果が示唆されているが、rTM 投与による重篤な脳出血の報告があることから、投与時には注意が必要である [37, 38]。メチルプレドニゾロンは、抗炎症作用をもつことから、サイトカイン濃度が上昇している VOD 患者に対して効果が期待されている。少数例の VOD 患者に対する後方視的解析結果ではメチルプレドニゾロンによる治療効果が示唆されているが、感染症に十分留意する必要がある [26]。

以上より、VOD は致死的な疾患であるにもかかわらず、国内には承認薬がなく、適応外で VOD 患者に使用されている薬剤は、効果が限定的又は重篤な出血リスクのある薬剤である。現在までに臨床試験にて VOD に対する治療効果が証明され、承認されている薬剤は本剤のみである。本剤は、海外のガイドラインで唯一推奨され、一次選択薬として使用されている薬剤であり、国内の医療現場においても本剤の使用が強く望まれている。

2.5.6.2 ベネフィット

HSCT 後重症 VOD 患者に本剤を投与した時の治療効果は、HC 群を対照として比較した 2005-01 試験において、HSCT 後 100 日生存率が有意に改善したことで示された。

本剤を投与しない場合（既存治療を行った場合）の重症 VOD 患者の HSCT 後 100 日生存率は、2005-01 試験 HC 群では 25.0%であり、海外の VOD 患者の予後調査（メタ解析）での 100 日死亡

率 80%や、CIBMTR 試験の本剤非投与群の 100 日生存率 30.9%と同程度であった。これに対し、本剤投与群の 100 日生存率は、2005-01 試験で 38.2%であり、日本人を対象とした試験を含む他の試験でも 38.5%～49.5%と、一貫して本剤非投与時よりも上回っていた。また、非重症の VOD 患者も含めた幅広い VOD 患者を対象とした場合では、本剤 25 mg/kg/日投与時の生存率は、47.4%～61.1%であった。

本剤投与による HSCT 後 100 日生存率の改善の治療効果は、性別、成人/小児、同種 HSCT/自家 HSCT、移植歴有無、透析・人工呼吸器依存有無のいずれのサブグループにおいても認められた。また、重症 VOD 及び VOD 患者のいずれにおいても、診断確定日から本剤の投与開始日までの期間が長くなるにつれ、HSCT 後 100 日生存率が有意に低くなった。

さらに、VOD 及び MOF の症状回復を示す CR 評価においても、本剤投与により本剤非投与時より有意に HSCT 後 100 日 CR 率が改善した。

日本人同種 HSCT 後の VOD 患者における国内調査では、既存治療を行った場合の 100 日生存率は、日本人 VOD 患者を対象とした臨床試験（FMU-DF-002 試験）の患者と同じ Baltimore 基準の場合、VOD 患者で 15%、非重症 VOD 患者で 28%、重症 VOD 患者で 5%と報告されている。FMU-DF-002 試験の HSCT 後 100 日生存率は、VOD 患者で 47.4%（24.4%～67.3%）、非重症 VOD 患者で 66.7%（19.5%～90.4%）、重症 VOD 患者で 38.5%（14.1%～62.8%）であり、いずれも国内調査の報告値を上回った。

また、2006-05 試験のサブグループ解析において、化学療法後 VOD 患者の化学療法開始後 100 日生存率は HSCT 後 VOD 患者の HSCT 後 100 日生存率を上回った。

以上から、本剤 6.25 mg/kg を 1 日 4 回、1 回あたり 2 時間かけて静脈内投与を行うことにより、本剤非投与時よりも HSCT 後重症 VOD 患者の HSCT 後 100 日までの生存率及び CR 率を改善することが証明された。また、非重症 VOD 患者や化学療法後 VOD 患者に対しても HSCT 後/化学療法開始後 100 日までの生存率を改善することが示唆された。さらに、VOD の診断後速やかに本剤投与を開始することにより、高い治療効果を得られる傾向が示された。

2.5.6.3 リスク

本剤投与時に懸念される出血関連の有害事象と過敏症について以下に記載する。

2.5.6.3.1 出血関連の有害事象

HSCT 実施後の患者、特に VOD 患者では、血小板数減少や合併症の発現により重篤な出血を起こすリスクがある。本剤は凝固・線溶系の各種因子に影響すると考えられていることから、臨床試験ではコントロールできない急性出血のある患者は除外基準とし、出血リスクのある薬剤の併用は禁止していた。2005-01 試験では、本剤群よりも HC 群で出血事象に関連する有害事象の発現率が高かったが、致死的な事象の発現率は本剤群の方が高かった。致死的な出血事象の発症患者では、敗血症や感染症、GVHD 等の臓器機能障害の合併症併発や出血以外の死因の併存が多く認められ、本剤が直接的に致死的な出血の原因となるかを判定するのは困難であった。

VOD 患者 1154 例を対象とした 2006-05 試験では、出血関連の有害事象及び致死的な出血関連の有害事象発現率はそれぞれ 29%及び 3%であり、HSCT 後患者の一般的な出血事象の発現率の報

告値12～27%及び3～5%と同程度であった。また、VOD発症前に本剤を予防投与した2004-000592-33 試験では、出血事象の発現率は本剤群と対照群で差がなく、致死的な出血事象の発現は 1%以下であった。

以上のことから、HSCT後 VOD患者において、本剤治療が出血リスクを高める明らかなエビデンスは示されていない。しかしながら、VOD患者では潜在的に出血リスクが高いことから、既に出血している患者では出血に対する処置を実施したのちに投与を検討する、投与中に出血した場合は投与を中止・中断するなど、致死的な出血事象の発現に十分注意する必要があると考える。

添付文書（案）では、禁忌として出血（脳出血、肺出血、血胸、胃腸出血、吐血、重度の血尿等）が認められる患者には投与しないこと、警告として重篤な出血性事象が認められた場合は本剤の投与を中止することを注意喚起する。また、製造販売後には重要な特定されたリスクとして「出血」を設定し、監視することを計画している。

抗凝固剤や血栓溶解剤などの併用については、臨床試験では出血リスクのある薬剤の併用は禁止していたため、VOD患者での併用の経験は少ない。動物試験や健康成人における臨床研究では、本剤がヘパリンや t-PA の薬力学活性を高める可能性が示されている。また、ヘパリンや t-PA は VOD患者の出血リスクを高めることが危惧されることから、国内ガイドラインでは VOD患者での投与は推奨されていない。

以上を踏まえ、添付文書（案）では、以下の注意喚起を行うこととした。

・血栓溶解剤（ウロキナーゼ、t-PA製剤）を投与中の患者には投与しないこと。
・本剤投与前 24 時間以内は血栓溶解剤を投与しないこと。
・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。
・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。
・本剤投与中に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、ワルファリンカリウム、直接トロンビン阻害薬、第 Xa 因子直接阻害剤）、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 又は乾燥濃縮人アンチトロンビン III を併用する場合は、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）。
・本剤投与中に血小板凝集抑制作用を有する薬剤（抗血小板剤、非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤）を併用する場合は、注意すること。
・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。

2.5.6.3.2 過敏症

HSCT 後には多くの薬剤が用いられることを考慮すると、過敏症反応を単一薬剤のためと判断するのは困難である。臨床試験では 11 例の過敏症及び薬物過敏症が報告されたが、本剤との因果関係が否定されなかったのは、2006-05 試験の薬物過敏症及び過敏症の各 1 例（0.1%）のみであっ

た。また、臨床試験では本剤投与群でアナフィラキシーショックは認められなかったが、文献で1件、市販後に4件報告された。

以上から、本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者には投与を禁止し、添付文書（案）で禁忌として注意喚起する。

2.5.6.3.3 その他特定の患者

（1） 腎機能障害患者

末期腎不全患者の血液透析時及び非血液透析時の薬物動態解析により、血液透析は本剤の血漿中クリアランスに顕著な影響を示さなかった。また消失半減期は一貫して2時間未満であり、反復投与後に蓄積性は認められなかった。母集団薬物動態解析では、デフィブロチドの全身クリアランスに占める腎クリアランスの寄与は小さく、クレアチニンクリアランスの変動が全身クリアランスに与える影響は小さいことが示された。以上から、VOD患者における断続的な血液透析又は腎機能障害を考慮した用量調節は必要ないと考える。

（2） 小児

臨床試験では、0歳（生後28日以内の新生児を除く）から16歳以下の小児における、本剤の有効性と安全性について評価した。有効性評価のHSCT後100日生存率は、小児の方が成人よりも高かった。安全性評価の出血関連の有害事象発現率は、小児と成人で同等であったが、肺出血/肺胞出血の発現率は小児の方が高かったことから、投与時には成人同様、出血関連の事象について注意が必要である。

また、幼若ラットを用いた毒性試験で、雄の性成熟の遅延が示唆されていることから、性腺に対する影響を考慮するよう添付文書にて注意喚起する。

（3） 妊婦・産婦・授乳婦

本剤を器官形成期の妊娠ウサギに投与したとき、着床後死亡率の増加が認められていることから（2.6.6.6.2.4項参照）、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よう添付文書にて注意喚起する。

また、哺乳中の児における影響が不明であることから、治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮して、授乳の継続又は中止を検討することを推奨する旨を添付文書にて注意喚起する。

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

本剤6.25 mg/kgを1日4回、21日以上静脈内投与することで、HSCT後重症VOD患者のHSCT後100日生存率を本剤非投与時よりも23%改善することが示された。致死率の高い重篤な疾患であるにもかかわらず、今まで治療薬が存在しなかったVODにおいて、この臨床的意義は大きいと考える。また、今まで治療薬が存在しなかったことにより、効果が限定的な薬剤や致死的な出血のリスクが高い薬剤を適応外使用していた医療現場に、治療薬を提供することが可能となる。VODに関連した生存率が改善されれば、移植や治療後の予後改善の少なくとも1つの関門を乗り越えることになり、患者に生存の機会を与え、原疾患の治癒の可能性につながると考える。

本剤の安全性については、拡大アクセス試験やコンパッショネートユース試験、欧米での市販後調査において、欧米での承認用量以外の使用や承認適応外の VOD 患者なども含む幅広い患者に対しての安全性を確認しており、忍容性が確認されている。ただし、VOD 患者では、潜在的に出血の発現リスクが高いことから、本剤投与時には患者の状態を観察し致死的な出血に対する注意が必要である。

以上、本剤の有効性・安全性成績の評価より、VOD 患者に本剤を投与することで得られるベネフィットはリスクを上回ると考えられ、本剤は国内の VOD に対する治療に有益と判断した。

2.5.7 参考文献

1. 菊田敦, 藥師神公和, 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. ＜資料番号 5.4-1＞
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. ＜資料番号 5.4-2＞
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. ＜資料番号 5.4-3＞
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. ＜資料番号 5.4-4＞
5. Mohty M, Malard F, Abecassis M, Aerts E, Alaskar AS, Aljurf M, et al. Revised diagnosis and severity criteria for sinusoidal obstruction syndrome/veno−occlusive disease in adult patients: a new classification from the European Society for Blood and Marrow Transplantation. Bone Marrow Transplant. 2016;51:906−12. ＜資料番号 5.4-5＞
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. ＜資料番号 5.4-6＞
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. ＜資料番号 5.4-7＞
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. ＜資料番号 5.4-8＞
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. ＜資料番号 5.4-9＞
10. 藥師神公和, 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. ＜資料番号 5.4-10＞
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. ＜資料番号 5.4-11＞

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

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. ＜資料番号 5.4-13＞

14. 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＞

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. ＜資料番号 5.4-15＞

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. Br J Haematol. 2000;111:1122-9. ＜資料番号 5.4-16＞

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. Blood. 2002;100:4337-43. ＜資料番号 5.4-17＞

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. Biol Blood Marrow Transplant. 2004;10:347-54. ＜資料番号 5.4-18＞

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. Bone Marrow Transplant. 2006;38:547-53. ＜資料番号 5.4-19＞

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. Blood. 1997;89:2184-8. ＜資料番号5.4-20

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. Bone Marrow Transplant. 1997;19:915-20. ＜資料番号5.4-21＞

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. Biol Blood Marrow Transplant. 2011;17:1713-20. ＜資料番号5.4-22＞

23. Bearman SI, Shuhart MC, Hinds MS, McDonald GB. Recombinant human tissue plasminogen activator for the treatment of established severe venocclusive disease of the liver after bone marrow transplantation. Blood. 1992;80:2458-62. ＜資料番号5.4-23＞

24. Bearman SI. The syndrome of hepatic veno-occlusive disease after marrow transplantation. Blood. 1995;85:3005-20. ＜資料番号5.4-24＞

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. Bone Marrow Transplant. 2008;41:785-90. ＜資料番号5.4-25＞

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. Bone Marrow Transplant. 2008;41:287-91. ＜資料番号5.4-26＞

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. Bone Marrow Transplant. 2004;33:189-95. ＜資料番号 5.4-27＞

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. Bone Marrow Transplant. 2016;51:1262-4. ＜資料番号 5.4-28＞

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. Blood. 2008;112:504-10. ＜資料番号5.4-29＞

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. Transplantation. 2002;74:1303-9. ＜資料番号5.4-30＞

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. Blood. 1998;91:1469-77. ＜資料番号5.4-31＞

32. Noseda G, Fragiacomo C, Ferrari D. Pharmacokinetics of defibrotide in healthy volunteers. Haemostasis 1986;16 Suppl 1:26-30. ＜資料番号5.4-32＞

33. Bearman SI, Lee JL, Barón AE, McDonald GB. Treatment of hepatic venocclusive disease with recombinant human tissue plasminogen activator and heparin in 42 marrow transplant patients. Blood. 1997;89:1501-6. ＜資料番号5.4-33＞

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. Blood Coagul Fibrinolysis. 2008; 19:203-7. ＜資料番号5.4-34＞

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. Blood. 2002;100:1977-83. ＜資料番号5.4-35＞

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. Bone Marrow Transplant. 2000;25:993-6. ＜資料番号5.4-36＞

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. Bone Marrow Transplant. 2016;51:1543-5. ＜資料番号5.4-37＞

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. Bone Marrow Transplant. 2011;46:1030−1. ＜資料番号5.4-38＞

39. 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. Lancet Haematol. 2017;4: e387-98. ＜資料番号5.4-61＞

40. マイロターグ点滴静注用 5 mg 添付文書. 第8版. 2018年7月改訂. ＜資料番号5.4-62＞

41. Kizilocak H, Dikme G, Özdemir N, Kuruğoğlu S, Adaletli İ, Erkan T, et al. Sinusoidal obstruction syndrome during chemotherapy of pediatric cancers and its successful management with defibrotide. J Pediatr Hematol Oncol. 2017;39:e373-6. ＜資料番号5.4-63＞

42. Cesaro S, Spiller M, Sartori MT, Alaggio R, Peruzzo M, Saggiorato G, et al. Veno-occlusive disease in pediatric patients affected by Wilms tumor. Pediatr Blood Cancer. 2011;57:258-61. ＜資料番号5.4-64＞

43. Ortega JA, Donaldson SS, Ivy SP, Pappo A, Maurer HM. Venoocclusive 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. Cancer. 1997;79:2435-9. ＜資料番号5.4-65＞