目次

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 3
2.7.1.1 背景及び概観 3
2.7.1.1.1 製剤開発の経緯 3
2.7.1.1.2 生体試料分析法 5
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 7
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 7

略語一覧表

語句略語	語句略語内容
CIBMTR	Center for International Blood and Marrow Transplant Research：国際血液骨髄移植研究センター
HPLC	high performance liquid chromatography：高速液体クロマトグラフィー
HSCT	hematopoietic stem cell transplant：造血幹細胞移植
VOD	veno-occlusive disease：肝中心静脈閉塞症

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1 背景及び概観

2.7.1.1.1 製剤開発の経緯

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。

国内及び海外の臨床試験で使用した製剤の概要を表 2.7.1.1.1-1 に示す。[redacted] 年までに実施した海外臨床試験では、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] 年に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に変更したため、海外第 III 相の 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。国内臨床試験及び海外第 I 相の DF VOD-2012-03-PKRen 試験はバイアル製剤を用いて実施した。また、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）。なお、海外第 I 相の IRI-151612 試験では、^{125}I-デフィブロチドナトリウムの注射剤及び経口液剤を使用し、Center for International Blood and Marrow Transplant Research（CIBMTR：国際血液骨髄移植研究センター）のリサーチデータベースを用いて検討した試験では、使用した製剤に関する情報は入手していない。

表 2.7.1.1.1-1 国内及び海外の臨床試験で使用した製剤の概要

国内/海外	相	試験番号	試験目的	剤形及び含量
国内	第I相	FMU-DF-001	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	注射剤（バイアル製剤） 200 mg/2.5 mL
	第II相	FMU-DF-002	HSCT後VOD患者における有効性、安全性及び薬物動態	注射剤（バイアル製剤） 200 mg/2.5 mL
		FMU-DF-003	HSCT後VOD発症リスクが高い患者における有効性、安全性及び薬物動態	注射剤（バイアル製剤） 200 mg/2.5 mL
海外	第I相	DF VOD-2012-03-PKRen	血液透析を受けている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 血液透析を受けていない重度腎障害又は末期腎不全患者及び健康成人における薬物動態及び安全性	注射剤（バイアル製剤） 200 mg/2.5 mL
		R09-1425	健康成人におけるQTc間隔への影響、薬物動態及び安全性	注射剤（アンプル製剤） 200 mg/2.5 mL
		IRI-151612	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	注射剤[a] 400 mg/約11 mL 経口液剤[a] 800 mg/約17 mL
	第II相	99-118	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	注射剤（アンプル製剤） 200 mg/2.5 mL
	第III相	2005-01	HSCT後重症VOD患者における有効性及び安全性	注射剤（アンプル製剤） 200 mg/2.5 mL
		2006-05	HSCT後又は化学療法後VOD患者における有効性及び安全性（拡大アクセス試験）	注射剤（アンプル製剤又はバイアル製剤[b]） 200 mg/2.5 mL
		2004-000592-33	HSCT後VOD発症リスクが高い小児患者における有効性及び安全性	注射剤（アンプル製剤） 200 mg/2.5 mL
	その他	DF-CUP	VOD患者における有効性及び安全性（コンパッショネートユースプログラム試験）	注射剤（アンプル製剤） 200 mg/2.5 mL
		CIBMTR	CIBMTRのリサーチデータベースを用いたHSCT後重症VOD患者における有効性及び安全性	不明[c]

HSCT：造血幹細胞移植、VOD：肝中心静脈閉塞症

a：デフィブロチドナトリウムの ^{125}I 標識体（^{125}I-デフィブロチドナトリウム）を含有

b：試験開始時（[redacted]）はアンプル製剤を使用していたが、試験実施計画書第 3 版改訂時（[redacted]）からバイアル製剤を導入し、第 6 版改訂時（[redacted]）からバイアル製剤のみの使用とした。

c：使用製剤に関する情報は入手していない。

2.7.1.1.2 生体試料分析法

ヒト血漿中及び尿中のデフィブロチド濃度測定は、高速液体クロマトグラフィーによる測定法（HPLC 法）又は蛍光試薬を用いた測定法（蛍光法）で実施した。また、ヒト透析液中のデフィブロチド濃度測定は、蛍光法で実施した。HPLC 法では血漿及び尿に対して 10 倍量の 50 mmol/L 酢酸アンモニウム水溶液（pH 9.0）を添加した後で限外ろ過したものを測定した。また、蛍光法では血漿、尿及び透析液に対して、等量の 10 mg/mL クエン酸ナトリウム水溶液を添加した後で測定した。^{125}I-デフィブロチドナトリウムをヒトに投与後の血漿中、尿中及び糞中総放射能測定はガンマカウンターを用いて実施した。血漿及び尿はそのまま、糞は水でホモジナイズしたものを測定に用いた。

国内及び海外で実施した非標識体を用いたデフィブロチド濃度測定法のバリデーションの要約を表 2.7.1.1.2-1 に示す。

国内第 I 相の FMU-DF-001 試験、国内第 II 相の FMU-DF-002 試験及び FMU-DF-003 試験、並びに海外第 II 相の 99-118 試験では、血漿中デフィブロチド濃度を HPLC 法で測定した（試験番号：[redacted]65694、[redacted]714-001）。海外第 I 相の R09-1425 試験では血漿中及び尿中のデフィブロチド濃度を HPLC 法で測定し（試験番号：[redacted]65694、[redacted]65695）、DF VOD-2012-03-PKRen 試験では血漿中、尿中及び透析液中のデフィブロチド濃度を蛍光法で測定した（試験番号：12-645、13-408）。海外第 I 相の ^{125}I-デフィブロチドナトリウムを投与した IRI-151612 試験においては、血漿中、尿中及び糞中総放射能を測定した。

非標識体を測定する際は、内部標準物質を添加しない外部標準法で血漿中、尿中及び透析液中濃度を測定した。

血漿中デフィブロチド濃度の定量下限は HPLC 法で 10.0 μg/mL、蛍光法で 0.2 μg/mL であり、それぞれ 10.0～300 μg/mL、0.2～10.0 μg/mL の範囲で直線性が認められた。尿中デフィブロチド濃度の定量下限は HPLC 法で 3.00 μg/mL、蛍光法で 0.5 μg/mL であり、それぞれ 3.00～60.0 μg/mL、0.5～15.0 μg/mL の範囲で直線性が認められた。透析液中デフィブロチド濃度の定量下限は 0.5 μg/mL であり、0.5～15.0 μg/mL の範囲で直線性が認められた。

なお、^{125}I-デフィブロチドの血漿中総放射能の定量下限は約 0.3 μg eq./mL であった。

表 2.7.1.1.2-1 国内及び海外で実施したデフィブロチド濃度測定法バリデーションの要約

試験番号 資料番号 評価/参考	測定試料	測定方法	測定項目	結果	該当する臨床試験
[redacted]65694 5.3.1.4-1 評価	ヒト血漿 クエン酸ナトリウム処理	HPLC	検量線範囲(μg/mL)	10.0～300	R09-1425 99-118
			日間変動　真度 相対誤差(%)	-4.1～2.7	
			日間変動　精度 変動係数(%)	1.5～5.5	
[redacted]65695 5.3.1.4-2 評価	ヒト尿	HPLC	検量線範囲(μg/mL)	3.00～60.0	R09-1425
			日間変動　真度 相対誤差(%)	-4.0～2.6	
			日間変動　精度 変動係数(%)	2.9～8.8	
12-645 5.3.1.4-3 評価	ヒト血漿 ヘパリンリチウム処理	蛍光法	検量線範囲(μg/mL)	0.2000～10.00	DF VOD-2012-03-PKRen
			日間変動　真度 相対誤差(%)	-6.24～12.26	
			日間変動　精度 変動係数(%)	5.26～8.10	
13-408 5.3.1.4-4 評価	ヒト尿 [a]	蛍光法	検量線範囲(μg/mL)	0.5000～15.00	DF VOD-2012-03-PKRen
			日間変動　真度 相対誤差(%)	-3.63～-1.64	
			日間変動　精度 変動係数(%)	5.83～12.22	
	ヒト透析液 [a]	蛍光法	検量線範囲(μg/mL)	0.5000～15.00	DF VOD-2012-03-PKRen
			日間変動　真度 相対誤差(%)	-1.17～9.43	
			日間変動　精度 変動係数(%)	2.51～7.84	
[redacted]714-001 5.3.1.4-5 評価	ヒト血漿 クエン酸ナトリウム処理	HPLC	検量線範囲(μg/mL)	10～300	FMU-DF-001 FMU-DF-002 FMU-DF-003
			日間変動　真度 相対誤差(%)	-8.8～5.1	
			日間変動　精度 変動係数(%)	1.5～6.9	

a：等量の buffer（RP446）を含む

ヒト血漿、尿及び透析液中のデフィブロチドの安定性を確認した結果を表 2.7.1.1.2-2 に示す。

血漿中のデフィブロチドは、HPLC 法では室温保存で 21 時間、-30～-10°C 保存で 283 日間、-70°C 保存で 283 日間安定であった。また、蛍光法では-20°C で凍結後融解したものは室温で 4 時間、-20°C 保存で 96 日間安定であった。

尿中における安定性は、HPLC 法では氷上で 2 時間、-20°C 保存で不安定であった。蛍光法では、-20°C 保存で 95 日間、-20°C で凍結後融解したものは室温で 4 時間安定であった。

透析液中における安定性は、-20°C 保存で 90 日間、-20°C で凍結後融解したものは室温で 4 時間安定であった。

表 2.7.1.1.2-2 血漿、尿及び透析液サンプル中のデフィブロチドの安定性

試験番号 資料番号 評価/参考	測定方法	保存試料	保存温度	保存期間	安定性
[redacted] 65694 5.3.1.4-1 評価	HPLC	ヒト血漿	室温	21 時間	安定
			-70 ± 20°C	325 日間	安定
[redacted] 65695 5.3.1.4-2 評価	HPLC	ヒト尿	氷上	2 時間	不安定
			-20°C	6 週間	不安定
12-645 5.3.1.4-3 評価	蛍光法	ヒト血漿	室温	-20°C で凍結した試料を室温で 4 時間	安定
			-20°C	96 日間	安定
13-408 5.3.1.4-4 評価	蛍光法	ヒト尿	室温	-20°C で凍結した試料を室温で 4 時間	安定
			-20°C	95 日間	安定
		ヒト透析液	室温	-20°C で凍結した試料を室温で 4 時間	安定
			-20°C	90 日間	安定
[redacted] 714-002 5.3.1.4-6 評価	HPLC	ヒト血漿	-30～-10°C	283 日間	安定
			-70°C 以下	283 日間	安定

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

該当試験なし

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

該当試験なし

目次

2.7.2 臨床薬理試験 4
2.7.2.1 背景及び概観 4
2.7.2.1.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験の構成と概観 4
2.7.2.1.2 臨床薬理試験の構成と概観 4
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 6
2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験の要約 6
2.7.2.2.2 臨床薬理試験の要約 8
2.7.2.2.3 薬物動態のデータを収集した第 II 相試験の要約 23
2.7.2.2.4 母集団薬物動態解析 28
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 34
2.7.2.3.1 薬物動態特性 34
2.7.2.3.2 内因性要因 37
2.7.2.3.3 外因性要因 39
2.7.2.3.4 薬力学特性 40
2.7.2.4 特別な試験 41
2.7.2.5 付録 42

略語一覧表

語句略語	語句略語内容
6-keto PGF	6-keto prostaglandin F：6-ケトプロスタグランジン F
α2-PI	α2-plasmin inhibitor：α2-プラスミンインヒビター
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
AST	aspartate aminotransferase：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the plasma concentration-time curve：血漿中濃度－時間曲線下面積 $AUC_{0\text{-}t}$：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 $AUC_{0\text{-}\infty}$：0 時点から無限大までの血漿中濃度－時間曲線下面積 AUC_{τ}：1 投与間隔の血漿中濃度－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
BMI	body mass index：ボディマス指数
CHO	chinese hamster ovary：チャイニーズハムスター卵巣
C_{max}	maximum plasma concentration：最高血漿中濃度
CL	total body clearance：全身クリアランス
CR	complete response
CYP	cytochrome P450：シトクロム P450
eGFR	estimated glomerular filtration rate：推算糸球体濾過量
FDP	fibrin degradation products：フィブリン分解産物
HEK	human embryonic kidney：ヒト胎児由来腎臓
HSCT	hematopoietic stem cell transplant：造血幹細胞移植
k_{el}	elimination rate constant：消失速度定数
MATE	multidrug and toxin extrusion：多剤排出輸送体
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	plasminogen activator inhibitor：プラスミノーゲン活性化抑制因子
PF-4	platelet factor-4：血小板第 4 因子
P-gp	P-glycoprotein：P 糖タンパク
PIC	plasmin-α2 plasmin inhibitor complex：プラスミン-α2 プラスミンインヒビター複合体
PT	prothrombin time：プロトロンビン時間
QTcB	QT interval corrected with Bazett’s formula：Bazett 補正 QT 間隔
QTcF	QT interval corrected with Fridericia’s formula：Fridericia 補正 QT 間隔
QTcI	QT interval corrected using the individualized formula：被験者ごとに補正した QT 間隔
$t_{1/2}$	elimination half-life：消失半減期
TAT	thrombin-antithrombin complex：トロンビン-アンチトロンビン III 複合体
TFPI	tissue factor pathway inhibitor：組織因子経路インヒビター

語句略語	語句略語内容
t_{max}	time to maximum plasma concentration：最高血漿中濃度到達時間
Tx-B2	thromboxane B2：トロンボキサン B_2
UGT	uridine diphosphate glucuronosyltransferase：ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素
Vd	volume of distribution：分布容積
VOD	hepatic veno-occlusive disease：肝中心静脈閉塞症
V_{ss}	volume of distribution at steady state：定常状態での分布容積

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

2.7.2.1.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験の構成と概観

ヒト生体試料を用いてデフィブロチドの分布、代謝及び薬物相互作用を検討した *in vitro* 試験の一覧を表 2.7.2.1.1-1 に示す。

表 2.7.2.1.1-1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

試験の種類	試験番号（実施国）	試験の目的	評価/参考資料番号
分布	8313003（米国）	デフィブロチドのマウス、ラット、ウサギ、イヌ及びヒトにおける *in vitro* 血漿タンパク結合及び血球移行性	評価 5.3.2.1-1
代謝	0251-2010（イタリア）	デフィブロチドの小児及び成人ヒト肝細胞における *in vitro* 代謝評価	評価 5.3.2.2-1
薬物相互作用	0184-2010（イタリア）	デフィブロチドのヒト肝ミクロソームにおけるシトクロム P450（CYP）に対する阻害作用	評価 5.3.2.2-2
	8309087（米国）	デフィブロチドのヒト肝ミクロソームにおけるウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素（UGT）1A1 及び UGT2B7 に対する阻害作用	評価 5.3.2.2-3
	8305353（米国）	デフィブロチドの CYP 及び UGT1A1 誘導評価	評価 5.3.2.2-4
	8305354（米国）	デフィブロチドのヒト薬物トランスポーター基質認識性及び阻害評価	評価 5.3.2.2-5
	BP-73-001（日本）	デフィブロチドの多剤排出輸送体（MATE）1 及び MATE2-K に対する阻害作用	評価 5.3.2.2-6

2.7.2.1.2 臨床薬理試験の構成と概観

デフィブロチドの薬物動態及び薬力学を検討した臨床試験の一覧を表 2.7.2.1.2-1 に、概要を 2.7.2.5 項の表 2.7.2.5-1 に示す。

国内第 I 相の FMU-DF-001 試験では、日本人健康成人を対象に NS-73 単回静脈内投与後のデフィブロチドの薬物動態及び凝固線溶系への影響を検討した。海外第 I 相の DF VOD-2012-03-PKRen 試験では、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を対象に、腎機能の低下がデフィブロチドの薬物動態に及ぼす影響を外国人健康成人と比較して検討した。また、血液透析を受けている外国人末期腎不全患者を対象に、デフィブロチドの薬物動態に対する血液透析の影響についても検討した。海外第 I 相の R09-1425 試験では、外国人健康成人を対象にデフィブロチドの QTc 間隔に対する影響及び薬物動態を検討した。海外第 I 相の IRI-151612 試験では外国人健康成人を対象に ^{125}I-デフィブロチドナトリウム単回静脈内投与後の排泄を検討した。

造血幹細胞移植（HSCT）後の肝中心静脈閉塞症（VOD）患者におけるデフィブロチドの薬物動態は、国内第 II 相の FMU-DF-002 試験及び海外第 II 相の 99-118 試験で検討し、99-118 試験ではプラスミノーゲン活性化抑制因子（PAI）-1 及び総ビリルビンへの影響についても検討した。

海外第 I 相の DF VOD-2012-03-PKRen 試験、R09-1425 試験及び海外第 II 相の 99-118 試験で得られたデータを用いて母集団薬物動態解析を行い、デフィブロチドの薬物動態に影響を及ぼす変動要因について検討した。

表 2.7.2.1.2-1　デフィブロチドの薬物動態及び薬力学を検討した臨床試験

相	試験番号 （実施国）	試験の目的	試験報告書 添付場所 （m2.7.6）	評価/参考
I	FMU-DF-001 （日本）	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	5.3.3.1-1 (2.7.6.1)	評価
	DF VOD-2012-03-PKRen （米国）	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 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	5.3.3.3-1 (2.7.6.2)	評価
	R09-1425 （米国）	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	5.3.4.1-1 (2.7.6.3)	評価
	IRI-151612 （イギリス）	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	5.3.3.1-2	参考
II	FMU-DF-002 （日本）	日本人 HSCT 後 VOD 患者における有効性、安全性及び薬物動態	5.3.5.2-1 (2.7.6.5)	評価
	99-118 （米国）	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	5.3.5.2-2 (2.7.6.6)	評価

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験の要約

2.7.2.2.1.1 分布

（1） タンパク結合及び血球移行（試験番号 8313003、資料番号 5.3.2.1-1、評価資料）

CD-1 マウス、SD ラット、New Zealand White ウサギ、Beagle イヌ及びヒト血漿とデフィブロチドナトリウム（5、10、50、200 及び 500 µg/mL）を用いて、デフィブロチドの血漿タンパク結合率を限外濾過法で算出した。血漿タンパク結合率（平均値）は、マウスで 88.5%以上、ラットで 92.3%以上、ウサギで 94.3%以上、イヌで 95.3%以上、ヒトで 91.3%以上であった。いずれの種においても高いタンパク結合率を示し、種差は認められなかった。

CD-1 マウス、SD ラット、New Zealand White ウサギ、Beagle イヌ及びヒト血液とデフィブロチドナトリウム（10、50、200 及び 500 µg/mL）を用いて、デフィブロチドの血球移行を検討した。血球移行率（平均値）は、マウスで 14.1%以下、ラットで 9.16%以下、ウサギで 36.4%以下、イヌで 13.9%以下、ヒトで 23.6%以下であり、いずれの種においても血球移行率は低かった。

2.7.2.2.1.2 代謝

（1） *In vitro* 代謝（試験番号 0251-2010、資料番号 5.3.2.2-1、評価資料）

核酸、ヌクレオシド、ヌクレオチド及び糖などの代謝物の生成を検討するために、150 µg/mL のデフィブロチドナトリウムをヒト小児（5 ヵ月齢及び 2 歳）肝細胞及びヒト成人肝細胞（5 例分を mix）と 60 分間インキュベーションし、反応液中における代謝物を高速液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析計により測定した。想定される代謝物として、各遊離塩基（チミン、アデニン、グアニン、シトシン、ウラシル）、そのヌクレオシド及びヌクレオチド、並びにデオキシリボース糖、遊離塩基の代謝物（ヒポキサンチン、キサンチン）について測定した。成人ではウラシル、2 歳小児ではチミン及びウラシル、5 ヵ月小児ではグアニンがそれぞれ検出され、代謝プロファイルに差が認められた。しかしながら、いずれの肝細胞においても検出された代謝物濃度は 1.5 µg/mL 未満であり、肝細胞におけるデフィブロチドの代謝はほとんど認められなかった。

2.7.2.2.1.3 薬物相互作用

（1） CYP 阻害作用（試験番号 0184-2010、資料番号 5.3.2.2-2、評価資料）

ヒト肝ミクロソームを用いて、デフィブロチドナトリウム（3、10 及び 30 µmol/L）の *in vitro* におけるヒト CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4 阻害作用について評価した。デフィブロチドナトリウムは 30 µmol/L の濃度まで阻害作用を示さなかった。

（2） UGT1A1 及び UGT2B7 阻害作用（試験番号 8309087、資料番号 5.3.2.2-3、評価資料）

ヒト肝ミクロソームを用いて、デフィブロチドナトリウム（1、2、5、13、32、80、200 及び 500 µg/mL）の *in vitro* におけるヒト UGT1A1 及び UGT2B7 阻害作用について評価した。デフィブロチドナトリウムは 500 µg/mL の濃度まで阻害作用を示さなかった。

（3） CYP 及び UGT1A1 誘導作用（試験番号 8305353、資料番号 5.3.2.2-4、評価資料）

ヒト肝細胞を用いて、デフィブロチドナトリウム（50、250 及び 500 μg/mL）の CYP1A2、CYP2B6、CYP3A4/5 及び UGT1A1 に対する誘導作用を、mRNA 発現量及び酵素活性を指標として評価した。

デフィブロチドナトリウムは mRNA 発現量及び酵素活性に対して誘導作用を示さなかった。

（4） 取り込みトランスポーターに対する基質認識性及び阻害作用（試験番号 8305354、資料番号 5.3.2.2-5、評価資料）

ヒトの主要な取り込みトランスポーターである有機アニオントランスポーター（OAT）1、OAT3、有機カチオントランスポーター（OCT）1、OCT2、有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP）1B1 及び OATP1B3 に対するデフィブロチドナトリウムの基質認識性及び阻害作用について検討した。各トランスポーターを安定的に発現させたチャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞又はヒト胎児由来腎（HEK）293 細胞を用い、デフィブロチドナトリウムは、基質認識性については 15 及び 100 μg/mL、阻害作用については 50 及び 500 μg/mL の濃度で検討した。

各トランスポーター発現細胞は、ベクターのみ導入した CHO 細胞又は HEK293 細胞に比べて典型基質薬の取り込み活性を 7 倍以上増加させ、その取り込み活性は典型阻害薬存在下において低下したことから試験系の確立を確認した。トランスポーター発現細胞において、デフィブロチドナトリウム（15 及び 100 μg/mL）の顕著な取り込みは認められなかったことから、デフィブロチドはこれらの取り込みトランスポーターの基質ではないと考えられた。また、デフィブロチドナトリウム（50 及び 500 μg/mL）存在下での典型基質薬の取り込み活性は溶媒対照の 75.9%～109%であり、デフィブロチドナトリウムはこれらのトランスポーターを阻害しないと考えられた。なお、典型阻害薬存在下における典型基質薬の取り込み活性は、いずれのトランスポーターも溶媒対照群の 4.95%以下であった。

以上、デフィブロチドナトリウムは OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1 及び OATP1B3 の基質ではなく、阻害作用も示さないと考えられた。

（5） 排出トランスポーターに対する基質認識性及び阻害作用（試験番号 8305354, BP-73-001、資料番号 5.3.2.2-5, 5.3.2.2-6、評価資料）

ヒトの主要な排出トランスポーターの基質認識性については P 糖タンパク（P-gp）及び乳癌耐性タンパク（BCRP）を、阻害作用については P-gp、BCRP、MATE1 及び MATE2-K を用いて、デフィブロチドナトリウムの影響を検討した。

P-gp 及び BCRP の評価には、C2BBel 細胞（Caco-2 細胞のサブクローン）を用いた。頂端膜側→基底膜側（A→B）及び基底膜側→頂端膜側（B→A）への見かけの膜透過係数の比より算出した efflux ratio（B→A / A→B）を指標に評価した。典型基質薬（P-gp：^{3}H-ジゴキシン［1 μmol/L］、BCRP：^{3}H-エストロン-3-硫酸［0.1 μmol/L］）の efflux ratio が 7 を超えること、及び典型阻害薬（P-gp：ゾスキダル［2 μmol/L］、BCRP：Ko143［1 μmol/L］）存在下において典型基質薬の efflux ratio を 80%以上阻害したこと、^{14}C-マンニトール及び ^{14}C-カフェインの見かけの膜透過係数（それぞれ 0.401×10^{-6} cm/sec 以下、24.6×10^{-6} cm/sec 以上）が Caco-2 単層膜試験における許容範囲に収まったことから試験系の確立を確認した。デフィブロチドナトリウム（15 及び 100 μg/mL）の A→B の

見かけの膜透過係数は無視できる程度であり、また、B→A への膜透過係数は典型阻害薬の存在下でも変化しなかったことから、デフィブロチドナトリウムはこれらの排出トランスポーターの基質ではないと考えられた。また、デフィブロチドナトリウム（50 及び 500 μg/mL）存在下における ^{3}H-ジゴキシン（P-gp の典型基質薬）の efflux ratio は、それぞれ溶媒対照群の 94.9%及び 105%、^{3}H-エストロン-3-硫酸（BCRP の典型基質薬）の efflux ratio は、それぞれ溶媒対照群の 136%及び 115%であった。よって、デフィブロチドナトリウムは P-gp 及び BCRP を阻害しないと考えられた。

MATE1 の評価にはヒト MATE1 を安定的に発現させた HEK293 細胞を、MATE2-K の評価についてはMATE2-K を一過的に発現させた HEK293 細胞を用いた。各トランスポーター発現細胞は、ベクターのみを導入した HEK293 細胞に比べて典型基質薬の取り込み活性を 10 倍以上増加させ、その取り込み活性は典型阻害薬存在下において低下したことから試験系の確立を確認した。デフィブロチドナトリウム（15、50、150 及び 500 μg/mL）存在下での典型基質薬の取り込み活性は溶媒対照の 97.0%～112.4%であり、デフィブロチドナトリウムはこれらのトランスポーターを阻害しないことが示された。なお、本評価にはクエン酸ナトリウムを含むデフィブロチドナトリウム注射液を用いたため、クエン酸ナトリウムの MATE1 及び MATE2-K に対する影響を検討したところ、クエン酸ナトリウムは MATE1 及び MATE2-K を阻害しなかった。

以上、デフィブロチドナトリウムは P-gp 及び BCRP の基質ではなく、阻害作用も示さないと考えられた。また、MATE1 及び MATE2-K も阻害しないと考えられた。

2.7.2.2.2 臨床薬理試験の要約

2.7.2.2.2.1 国内第 I 相：健康成人における単回投与試験（試験番号 FMU-DF-001）

（資料番号 5.3.3.1-1、評価資料）

日本人健康成人男性 20 例（NS-73 3 mg/kg 群及び 6.25 mg/kg 群：各 8 例、プラセボ群：4 例）に、NS-73 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及び凝固線溶系への影響をプラセボ対照、単盲検試験で検討した。

（1） 薬物動態

NS-73 3 mg/kg 及び 6.25 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血漿中濃度推移を図 2.7.2.2.2.1-1 に、薬物動態パラメータを表 2.7.2.2.2.1-1 に示す。

NS-73 6.25 mg/kg 群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）で最高血漿中濃度（C_{max}）に達した後速やかに減少し、投与開始後 3 時間（投与終了後 1 時間）には全例が定量下限値（10 μg/mL）未満であった。薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）は、C_{max} が 20.59 ± 4.11 μg/mL、血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}3hr}$）が 37.09 ± 7.82 μg· hr/mL、$AUC_{0\text{-}\infty}$が 42.32 ± 6.95 μg· hr/mL、消失半減期（$t_{1/2}$）が 0.47 ± 0.10 hr、分布容積（Vd）が 7.31 ± 1.25 L、全身クリアランス（CL）が 9.269 ± 1.175 L/hr であった。また、最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）の中央値（最小値～最大値）は 2.00（2.00～2.00）hr であった。NS-73 3 mg/kg 群では全例でいずれの測定時点においても、血漿中デフィブロチド濃度が定量下限値未満であった。

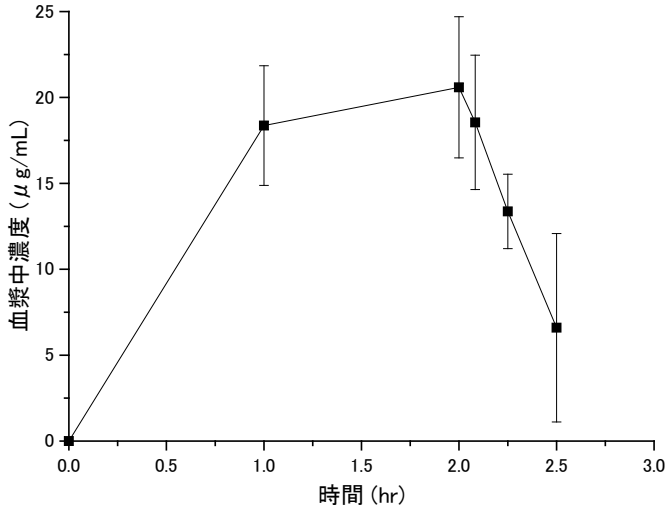


図 2.7.2.2.2.1-1　健康成人男性に NS-73 6.25 mg/kg を 2 時間かけて単回静脈内投与した際のデフィブロチドの血漿中濃度推移（FMU-DF-001 試験）

平均値±標準偏差（N=8）

［5.3.5.3-1 図 1 を引用］

表 2.7.2.2.2.1-1　健康成人男性に NS-73 6.25 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）

	6.25 mg/kg 群（N=8）
	平均値±標準偏差
C_{max} (μg/mL)	20.59 ± 4.11
t_{max} (hr) [a]	2.00 (2.00～2.00)
$AUC_{0\text{-}3hr}$ (μg·hr/mL)	37.09 ± 7.82
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (μg·hr/mL)	42.32 ± 6.95
$t_{1/2}$ (hr)	0.47 ± 0.10
k_{el} (1/hr)	1.55 ± 0.33
Vd (L)	7.31 ± 1.25
CL (L/hr)	9.269 ± 1.175

k_{el}：消失速度定数
a：中央値（最小値～最大値）

［5.3.3.1-1 表 11.4-3 を引用］

（2）　凝固線溶系への影響

NS-73 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フィブリノーゲン、プロトロンビン時間（PT）、活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）、プロテイン C 抗原、α2-プラスミンインヒビター（α2-PI）、プラスミン-α2 プラスミンインヒビター複合体（PIC）、プラスミノーゲン活性、組織因子経路インヒビター（TFPI）、血小板第 4 因子（PF-4）、トロンボキサン B_2（Tx-B2）及び 6-ケトプロスタグランジン F（6-keto-PGF）について、投与前、投与開始後 2 時間（投与終了直後）及び 24 時間の測定値を表 2.7.2.2.2.1-2 に示す。

TFPI については、プラセボ群では投与前と投与開始後 2 時間の平均値で変化がなかったが、NS-73 群では投与開始後 2 時間に増加し、用量の増加に伴って増加の程度が大きくなる傾向が認められた［投与前及び投与開始後 2 時間（投与終了直後）の平均値±標準偏差：3 mg/kg 群

17.16 ± 3.29 ng/mL 及び 26.16 ± 5.62 ng/mL、6.25 mg/kg 群 18.49 ± 4.65 ng/mL 及び 43.33 ± 10.56 ng/mL］。いずれの投与群においても、投与開始後 24 時間には投与前に近似し回復していた。被験者ごとの推移では、NS-73 群で投与開始後 2 時間に一過性に増加する傾向が認められ、NS-73 6.25 mg/kg 群で増加が顕著であった。

PF-4 については、プラセボ群では投与前の平均値 12.0 ng/mL から投与開始後 2 時間には 4.5 ng/mL に減少したが､NS-73 3 mg/kg 群では 6.5 ng/mL から 7.0 ng/mL とわずかな増加がみられ、NS-73 6.25mg/kg 群では 16.9 ng/mL から 19.1 ng/mL に増加した。NS-73 群における PF-4 の増加は可逆的で、投与開始後 24 時間には正常範囲内に回復していた。被験者ごとの推移では、投与開始後 2 時間に増加又は減少する傾向が混在し、一定の傾向は認められなかった。

その他の線溶・凝固因子及び血小板機能（フィブリノーゲン、PT、APTT、プロテイン C 抗原、α2-PI、PIC、プラスミノーゲン活性、Tx-B2 及び 6-keto-PGF）については、平均値の推移に投与群間で大きな差異は認められなかった。

また、フィブリン分解産物（FDP）、D-ダイマー、PAI-1（total PAI-1）及びトロンビン-アンチトロンビン III 複合体（TAT）についても、投与前、投与開始後 2 時間及び 24 時間での正常・異常別の頻度分布に一定の傾向は認められなかった。

表 2.7.2.2.2.1-2 健康成人男性に NS-73 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線溶・凝固因子の測定値（FMU-DF-001 試験）

		3 mg/kg 群 N=8	6.25 mg/kg 群 N=8	プラセボ群 N=4
		Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD
フィブリノーゲン (mg/dL)	投与前	226.0 ± 28.9	246.0 ± 50.3	215.8 ± 29.7
	投与開始後 2 時間 [a]	235.5 ± 35.5	245.4 ± 42.4	219.5 ± 34.1
	投与開始後 24 時間	227.4 ± 33.8	255.9 ± 45.7	225.3 ± 31.3
PT (%)	投与前	99.4 ± 11.1	94.3 ± 15.0	96.3 ± 8.0
	投与開始後 2 時間 [a]	92.8 ± 7.3	81.8 ± 11.6	94.0 ± 6.2
	投与開始後 24 時間	95.1 ± 13.0	91.1 ± 12.4	95.3 ± 7.1
APTT (%)	投与前	91.9 ± 20.3	103.1 ± 18.7	84.3 ± 9.0
	投与開始後 2 時間 [a]	92.9 ± 17.2	91.8 ± 14.6	82.3 ± 9.0
	投与開始後 24 時間	94.4 ± 21.1	110.3 ± 19.7	86.3 ± 9.0
プロテイン C 抗原 (%)	投与前	112.3 ± 21.8	105.5 ± 9.3	106.0 ± 10.9
	投与開始後 2 時間 [a]	114.1 ± 20.1	109.4 ± 12.9	106.0 ± 12.1
	投与開始後 24 時間	112.4 ± 22.4	103.8 ± 11.2	110.3 ± 12.3
α2-PI (%)	投与前	94.1 ± 4.6	98.6 ± 3.7	90.3 ± 4.3
	投与開始後 2 時間 [a]	93.4 ± 5.6	95.1 ± 5.1	90.5 ± 4.0
	投与開始後 24 時間	93.4 ± 5.6	94.4 ± 3.8	92.5 ± 6.5
PIC (μg/mL)	投与前	0.43 ± 0.19	0.56 ± 0.21	0.48 ± 0.25
	投与開始後 2 時間 [a]	0.43 ± 0.20	0.64 ± 0.12	0.48 ± 0.29
	投与開始後 24 時間	0.43 ± 0.23	0.64 ± 0.31	0.48 ± 0.22
プラスミノーゲン活性 (%)	投与前	87.4 ± 19.2	87.6 ± 4.7	90.8 ± 9.7
	投与開始後 2 時間 [a]	87.5 ± 19.9	87.3 ± 4.5	93.3 ± 11.3
	投与開始後 24 時間	87.5 ± 19.0	89.9 ± 6.3	97.8 ± 8.7
TFPI (ng/mL)	投与前	17.16 ± 3.29	18.49 ± 4.65	15.68 ± 1.93
	投与開始後 2 時間 [a]	26.16 ± 5.62	43.33 ± 10.56	15.40 ± 1.14
	投与開始後 24 時間	17.28 ± 4.22	18.06 ± 4.27	15.88 ± 1.39
PF-4 (ng/mL)	投与前	6.5 ± 2.5	16.9 ± 11.5	12.0 ± 3.7
	投与開始後 2 時間 [a]	7.0 ± 2.7	19.1 ± 13.9	4.5 ± 2.4
	投与開始後 24 時間	4.3 ± 2.8	8.4 ± 4.5	4.8 ± 2.2
Tx-B2 (pg/mL)	投与前	13.1 ± 1.5	16.6 ± 3.5	15.3 ± 1.0
	投与開始後 2 時間 [a]	14.3 ± 2.4	14.3 ± 1.8	13.0 ± 1.8
	投与開始後 24 時間	13.1 ± 1.6	14.0 ± 0.8	13.8 ± 1.9
6-keto-PGF (pg/mL)	投与前	19.8 ± 1.9	23.9 ± 2.4	22.8 ± 3.2
	投与開始後 2 時間 [a]	19.6 ± 3.1	23.0 ± 2.7	20.0 ± 3.7
	投与開始後 24 時間	19.3 ± 3.0	22.5 ± 2.0	19.5 ± 2.6

a：投与終了直後

［5.3.3.1-1 表 11.4-5、表 11.4-6、表 11.4-7 を改変］

2.7.2.2.2.2 海外第 I 相：重度腎障害又は末期腎不全患者における薬物動態及び血液透析の影響の検討（試験番号 DF VOD-2012-03-PKRen）

（資料番号 5.3.3.3-1、評価資料）

（1） 血液透析を受けている末期腎不全患者における薬物動態及び血液透析の影響

血液透析を受けている外国人末期腎不全患者 6 例に、NS-73 6.25 mg/kg を非血液透析時（Day 1）及び血液透析時（Day 4）に 2 時間かけて静脈内投与した際の薬物動態及び血液透析の影響をオープンラベル試験で検討した。

血漿中デフィブロチド濃度推移を図 2.7.2.2.2.2-1 に、薬物動態パラメータを表 2.7.2.2.2.2-1 に示す。血漿中デフィブロチド濃度は、非血液透析時及び血液透析時のいずれも静脈内投与終了後（投与開始 2 時間後）に急速に低下し、同様の推移を示した。血液透析時の C_{max}、AUC_{0-t} 及び

$AUC_{0-\infty}$の平均値は、非血液透析時と比較していずれも約 10%増加した。C_{max}、AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$について非血液透析時と血液透析時で比較した結果を表 2.7.2.2.2.2-2 に示す。対数変換した C_{max}、AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$の最小二乗幾何平均比（血液透析時／非血液透析時）の 90%信頼区間は、いずれも 80%～125%の範囲内であった。非血液透析時及び血液透析時の t_{max} の中央値はそれぞれ 1.90 時間及び 1.78 時間であり、いずれも投与終了時（投与開始 2 時間後）付近であった。血液透析時の CL の平均値は、非血液透析時と比較して 10%以内の減少であった。

なお、血液透析時における透析液中デフィブロチド濃度は全測定時点で定量下限未満であった。

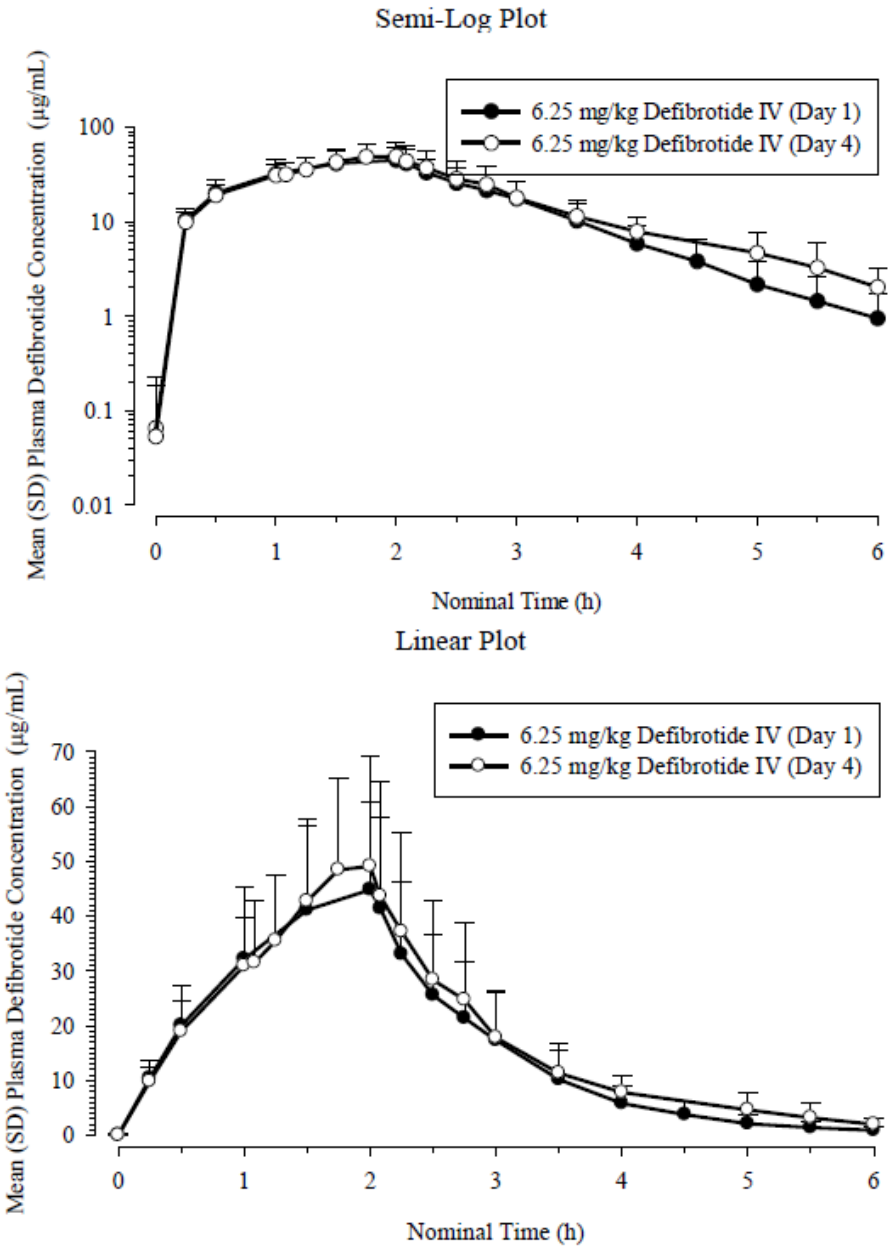


図 2.7.2.2.2.2-1　末期腎不全患者に NS-73 6.25 mg/kg を 2 時間かけて静脈内投与した際の非血液透析時（Day 1）及び血液透析時（Day 4）の血漿中デフィブロチド濃度推移（DF VOD-2012-03-PKRen 試験）

N=6

［5.3.3.3-1 Figure 11-1 を引用］

表 2.7.2.2.2.2-1 末期腎不全患者に NS-73 6.25 mg/kg を 2 時間かけて静脈内投与した際の非血液透析時（Day 1）及び血液透析時（Day 4）のデフィブロチドの薬物動態パラメータ（DF VOD-2012-03-PKRen 試験）

	非血液透析時（Day 1） N=6	血液透析時（Day 4） N=6
	平均値（変動係数%）	平均値（変動係数%）
C_{max} (μg/mL)	45.1 (35.1)	50.1 (38.1)
t_{max} (hr) [a]	1.90 (1.50～1.95)	1.78 (1.75～1.95)
AUC_{0-t} (μg·hr/mL)	102 (40.0)	111 (39.9)
$AUC_{0-\infty}$ (μg·hr/mL)	103 (40.3)	114 (40.6)
$t_{1/2}$ (hr)	0.712 (21.9)	0.967 (17.6)
V_{ss} (L)	6.34 (33.2)	6.90 (28.4)
CL (L/hr)	5.87 (24.9)	5.38 (26.1)

a：中央値（最小値～最大値）

［5.3.3.3-1 Table 11-1 を引用］

表 2.7.2.2.2.2-2 非血液透析時（Day 1）及び血液透析時（Day 4）のデフィブロチドの C_{max} 及び AUC の比較（DF VOD-2012-03-PKRen 試験）

	最小二乗幾何平均		最小二乗幾何平均比 [a]（%） （90%信頼区間）	被験者内変動係数 （%）
	非血液透析時 （Day 1）	血液透析時 （Day 4）		
C_{max}	43.0	47.2	109.71 (97.23～123.78)	10.4
AUC_{0-t}	95.8	103.8	108.39 (97.85～120.07)	8.8
$AUC_{0-\infty}$	96.8	106.4	109.98 (99.39～121.70)	8.7

a：血液透析時（Day 4）／非血液透析時（Day 1）

［5.3.3.3-1 Table 11-2 を引用］

（2） 血液透析を受けていない重度腎障害又は末期腎不全患者及び健康成人における薬物動態

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、NS-73 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をオープンラベル試験で検討した。

1） 血漿中薬物動態

NS-73 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初回投与及び投与 4 回目における血漿中デフィブロチド濃度推移を図 2.7.2.2.2.2-2 に、薬物動態パラメータを表 2.7.2.2.2.2-3 に示す。また、C_{max}、AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$（又は AUC_{τ}）について、重度腎障害又は末期腎不全患者と健康成人で比較した結果を表 2.7.2.2.2.2-4 に示す。

重度腎障害又は末期腎不全患者及び健康成人のいずれも、血漿中デフィブロチド濃度は静脈内投与終了後（投与開始 2 時間後）に急速に低下したが、重度腎障害又は末期腎不全患者の血漿中デフィブロチド濃度は健康成人と比較してほぼ全測定時点で高かった。対数変換した C_{max}、AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$（又は AUC_{τ}）の最小二乗幾何平均比（重度腎障害又は末期腎不全患者／健康成人）の 90%信頼区間は、初回投与及び投与 4 回目のいずれも 80%～125%の範囲外であった。初回投与及び投与 4 回目において、重度腎障害又は末期腎不全患者の 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。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。

重度腎障害又は末期腎不全患者及び健康成人のいずれも、血漿中デフィブロチド濃度は初回投与と投与 4 回目で同様の推移を示した。投与 4 回目の C_{max} 及び AUC は、初回投与と比較して、重度腎障害又は末期腎不全患者で 5%以内の減少、健康成人で 8%以内の減少であった。

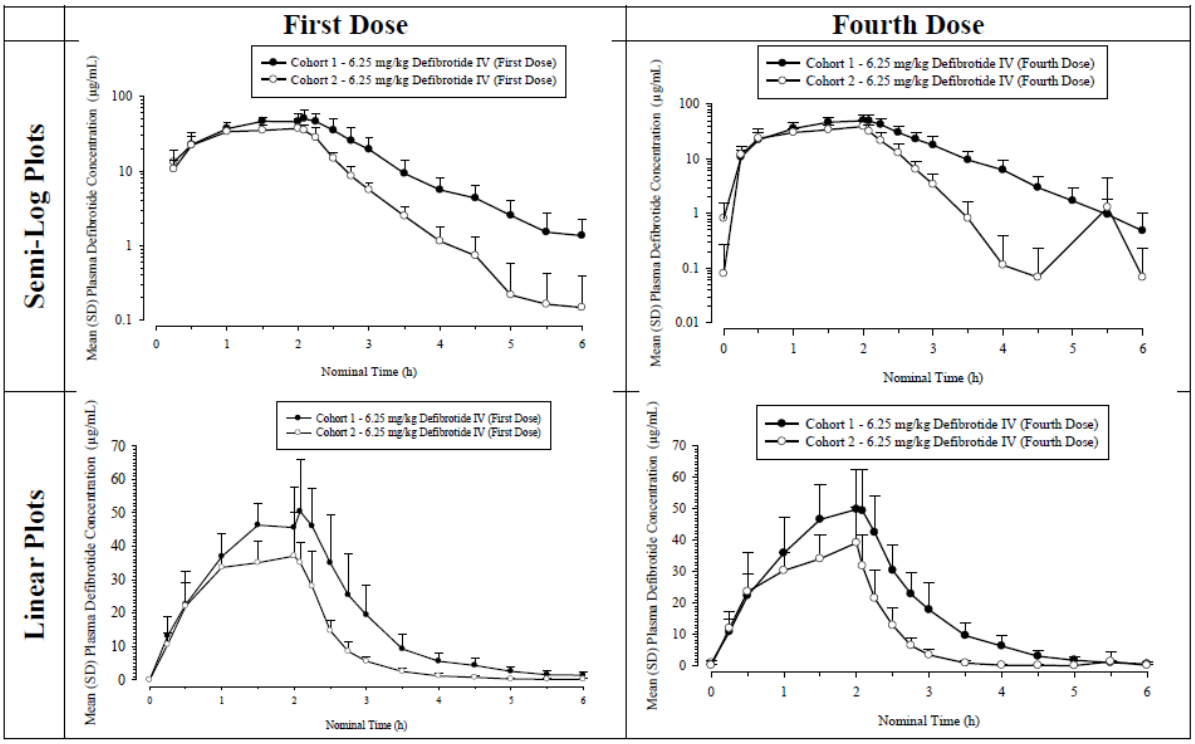


図 2.7.2.2.2.2-2 重度腎障害又は末期腎不全患者及び健康成人に NS-73 6.25 mg/kg を 2 時間かけて 6 時間ごとに 4 回静脈内投与した際の血漿中デフィブロチド濃度推移（初回投与及び投与 4 回目）（DF VOD-2012-03-PKRen 試験）

cohort 1：重度腎障害又は末期腎不全患者（N=6）
cohort 2：健康成人（N=6）

［5.3.3.3-1 Figure 11-2 を引用］

表 2.7.2.2.2.2-3 重度腎障害又は末期腎不全患者及び健康成人に NS-73 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デフィブロチドの薬物動態パラメータ（初回投与及び投与 4 回目）（DF VOD-2012-03-PKRen 試験）

	初回投与		投与 4 回目	
	重度腎障害又は末期腎不全患者 N=6	健康成人 N=6	重度腎障害又は末期腎不全患者 N=6	健康成人 N=6
	平均値（変動係数%）	平均値（変動係数%）	平均値（変動係数%）	平均値（変動係数%）
C_{max} (μg/mL)	54.9 (23.6)	40.7 (27.7)	53.8 (22.4)	39.3 (28.6)
t_{max} (hr) [a]	2.08 (1.50～2.25)	2.03 (1.50～2.08)	2.03 (1.98～2.08)	1.94 (1.50～2.03)
$AUC_{0\text{-}t}$ (μg·hr/mL)	117 (25.4)	76.2 (25.0)	113 (28.2)	70.8 (32.7)
AUC_{τ} (μg·hr/mL)	NA	NA	113 (28.2)	70.9 (32.6)
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (μg·hr/mL)	118 (26.1)	76.6 (25.1)	NA	NA
$t_{1/2}$ (hr)	0.725 (25.5)	0.562 (39.8)	0.498 (40.4)	0.217 (16.3) [b]
V_{ss} (L)	5.20 (24.1)	4.49 (7.7)	5.29 (30.1)	4.30 (11.5) [b]
CL (L/hr)	5.40 (28.3)	7.44 (11.9)	5.73 (30.0)	8.20 (16.8)

NA：該当なし
a：中央値（最小値～最大値）、b：N=5

［5.3.3.3-1 Table 11-3 を引用］

表 2.7.2.2.2.2-4 重度腎障害又は末期腎不全患者及び健康成人における C_{max} 及び AUC の比較（DF VOD-2012-03-PKRen 試験）

		最小二乗幾何平均		最小二乗幾何平均比 [a]（%）（90%信頼区間）	被験者内変動係数（%）
		重度腎障害又は末期腎不全患者	健康成人		
初回投与	C_{max}	53.6	39.6	135.37 (105.06, 174.42)	24.6
	$AUC_{0\text{-}t}$	113.4	74.5	152.18 (117.60, 196.94)	25.0
	$AUC_{0\text{-}\infty}$	114.6	74.9	153.01 (117.70, 198.91)	25.5
投与 4 回目	C_{max}	52.6	38.0	138.34 (106.05, 180.46)	25.8
	$AUC_{0\text{-}t}$	108.9	68.3	159.55 (118.15, 215.47)	29.3
	AUC_{τ}	109.0	68.4	159.36 (118.11, 215.05)	29.2

a：重度腎障害又は末期腎不全患者／健康成人

［5.3.3.3-1 Table 11-4 及び Table 11-5 を改変］

2） 尿中排泄

NS-73 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初回投与及び投与 4 回目におけるデフィブロチドの尿中排泄及び腎クリアランスを表 2.7.2.2.2.2-5 に示す。

重度腎障害又は末期腎不全患者のデフィブロチドの尿中排泄量は、健康成人と比較して全測定時点で少なかった。初回投与及び投与 4 回目における投与後 0～6 時間の尿中排泄率の平均値は、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。

表 2.7.2.2.2.2-5 重度腎障害又は末期腎不全患者及び健康成人に NS-73 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デフィブロチドの尿中排泄及び腎クリアランス（初回投与及び投与 4 回目）（DF VOD-2012-03-PKRen 試験）

	初回投与		投与 4 回目	
	重度腎障害又は末期腎不全患者 N=6	健康成人 N=6	重度腎障害又は末期腎不全患者 N=6	健康成人 N=6
	平均値（変動係数%）	平均値（変動係数%）	平均値（変動係数%）	平均値（変動係数%）
投与後 0～6 時間の尿中排泄量（mg）	30.9 (49.6)	79.9 (31.9)	28.4 (52.3)	69.4 (76.2)
投与後 0～6 時間の尿中排泄率（%）	5.22 (50.8)	14.02 (20.0)	4.78 (53.5)	11.81 (64.1)
腎クリアランス（L/hr）	0.290 (74.2)	1.04 (21.6)	0.268 (69.4)	0.891 (48.0)

［5.3.3.3-1 Table 11-6 を引用］

（3） デフィブロチドのクリアランスと腎機能との相関性

末期腎不全患者に NS-73 6.25 mg/kg を静脈内投与した際、非血液透析時（Day 1）及び血液透析時（Day 4）のいずれにおいても、推算糸球体濾過量（eGFR）の増加に伴ってデフィブロチドの CL も増加の傾向を示したが、デフィブロチドの CL と eGFR との間に統計学的に有意な相関は認められなかった（図 2.7.2.2.2.2-3）。

また、重度腎障害又は末期腎不全患者及び健康成人に NS-73 6.25 mg/kg を静脈内投与した際、初回投与及び投与 4 回目のいずれも、eGFR の増加に応じてデフィブロチドの CL は増加した（図 2.7.2.2.2.2-4）。重度腎障害又は末期腎不全患者の CL 及び eGFR は、健康成人と比較して低い傾向を示した。

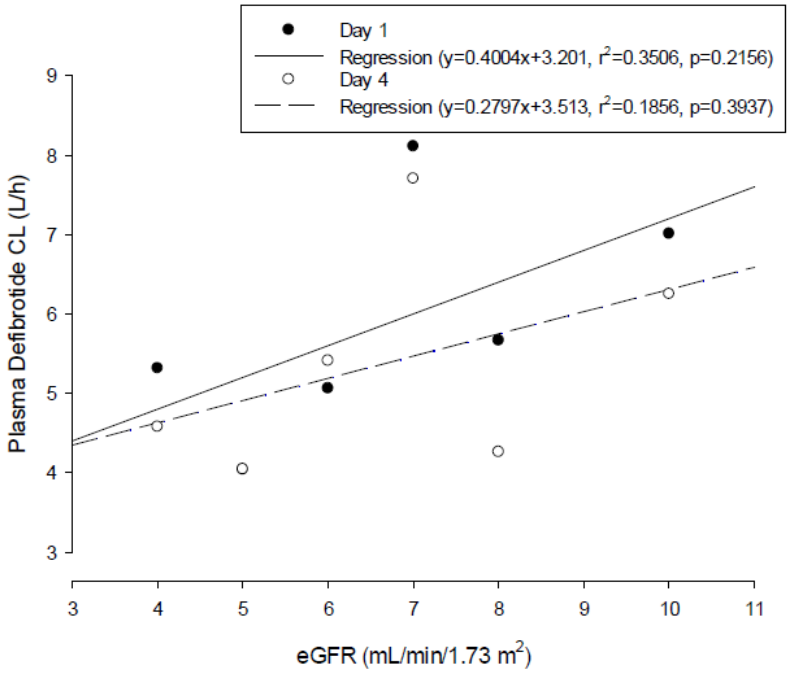


図 2.7.2.2.2.2-3 末期腎不全患者に NS-73 6.25 mg/kg を非血液透析時（Day 1）及び血液透析時（Day 4）に静脈内投与した際のデフィブロチドの CL と eGFR との関係（DF VOD-2012-03-PKRen 試験）

1 例の被験者の CL 及び eGFR は Day 1 と Day 4 で同じであった。

［5.3.3.3-1 16.2.5 Figure 8.2.4.1 を引用］

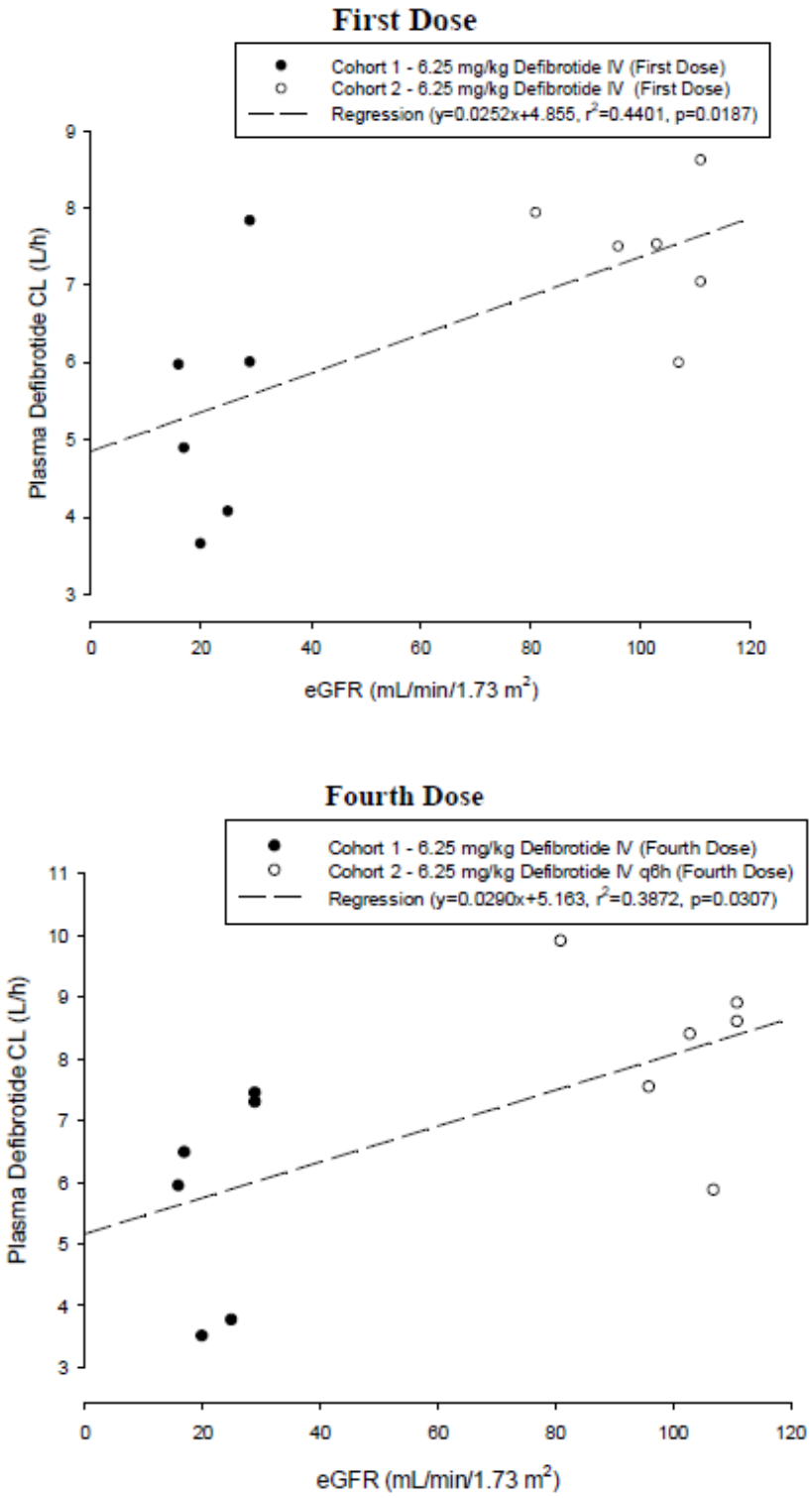


図 2.7.2.2.2.2-4 重度腎障害又は末期腎不全患者及び健康成人に NS-73 6.25 mg/kg を静脈内投与した際の初回投与及び投与 4 回目のデフィブロチドの CL と eGFR との関係
（DF VOD-2012-03-PKRen 試験）

cohort 1：重度腎障害又は末期腎不全患者
cohort 2：健康成人

［5.3.3.3-1 16.2.5 Figure 8.2.4.2 を引用］

2.7.2.2.2.3 海外第 I 相：健康成人における QT/QTc 評価試験（試験番号 R09-1425）

（資料番号 5.3.4.1-1、評価資料）

外国人健康成人 52 例に、NS-73 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 間隔に対する影響及び薬物動態をランダム化、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で検討した。

（1） QTc 間隔に対する影響

1） 時間を一致させた QTcI 間隔のベースラインからの変化量

NS-73 6.25 mg/kg 及び 15 mg/kg、モキシフロキサシン 400 mg 並びにプラセボを単回投与した際の QTcI 間隔（被験者ごとに補正した QT 間隔）のベースラインからの変化量に対するプラセボとの差及び両側 90%信頼区間の推移を図 2.7.2.2.2.3-1 及び表 2.7.2.2.2.3-1 に示す。

NS-73 6.25 mg/kg 及び 15 mg/kg 投与時では、QTcI 間隔のベースラインからの変化量に対するプラセボとの差の両側 90%信頼区間の上限は、全測定時点で 10 ms 未満であった。男性及び女性被験者においても同様の結果であり、顕著な性差は認められなかった。

モキシフロキサシン投与時では、事前に規定した 6 時点（投与後 1、2、2.5、3、3.5、4 時間後）のうち 4 時点（投与後 2、2.5、3、3.5 時間）で、QTcI 間隔のベースラインからの変化量に対するプラセボとの差の両側 90%信頼区間の下限が 5 ms 以上であったことから、本試験は分析感度を有することが確認された。

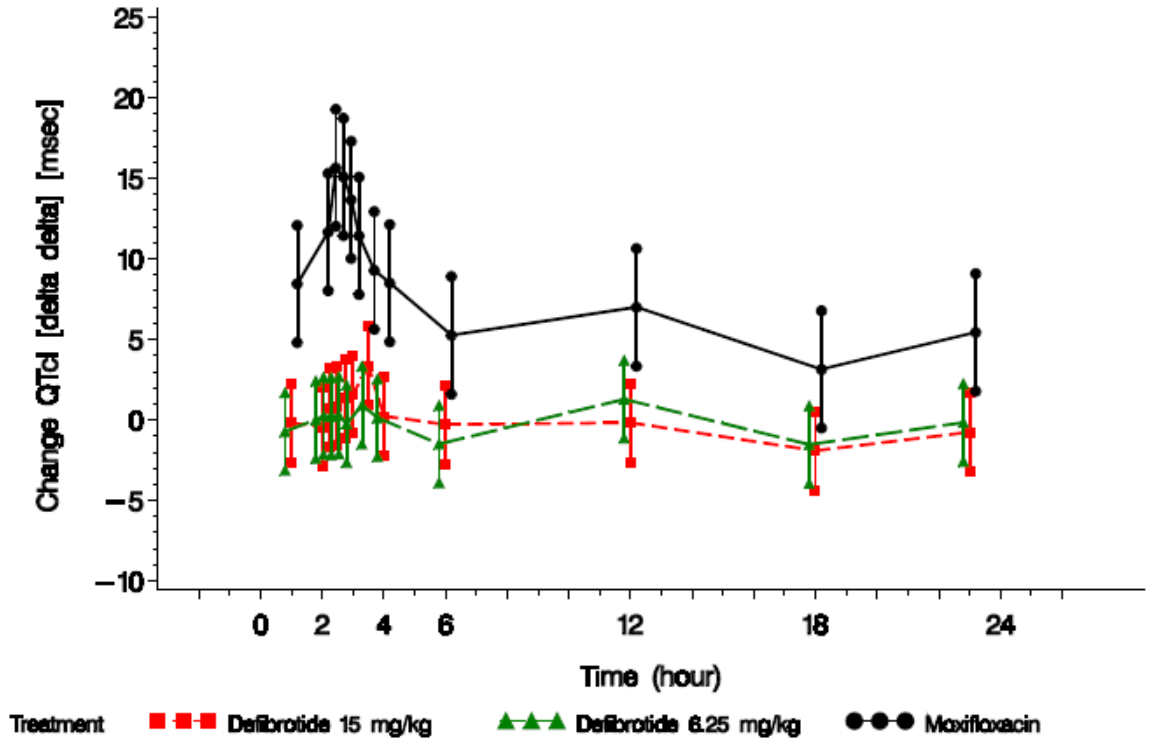


図 2.7.2.2.2.3-1 QTcI 間隔のベースラインからの変化量における
プラセボとの差及び両側 90%信頼区間の推移（R09-1425 試験）
N=52

［5.3.4.1-1 Figure 12.5.2.2-4 を引用］

表 2.7.2.2.2.3-1 QTcI 間隔のベースラインからの変化量における
プラセボとの差及び両側 90%信頼区間の推移（R09-1425 試験）

時間（hr）	NS-73 6.25 mg/kg N=52			NS-73 15 mg/kg N=52			モキシフロキサシン 400 mg N=52		
	推定値	両側 90%信頼区間		推定値	両側 90%信頼区間		推定値	両側 90%信頼区間	
		下限	上限		下限	上限		下限	上限
1	-0.7	-3.1	1.7	-0.2	-2.6	2.2	8.5	4.8	12.1
2	0.0	-2.4	2.4	-0.4	-2.9	2.0	11.7	8.0	15.3
2.25	0.2	-2.2	2.6	0.8	-1.7	3.2	15.7	12.0	19.3
2.5	0.2	-2.2	2.6	0.9	-1.6	3.3	15.1	11.5	18.7
2.75	0.3	-2.1	2.7	1.3	-1.1	3.7	13.7	10.0	17.3
3	-0.2	-2.6	2.2	1.6	-0.8	4.0	11.4	7.8	15.1
3.5	0.9	-1.5	3.3	3.4	0.9	5.8	9.3	5.6	12.9
4	0.1	-2.3	2.5	0.2	-2.2	2.7	8.5	4.9	12.1
6	-1.5	-3.9	0.9	-0.3	-2.7	2.1	5.3	1.6	8.9
12	1.3	-1.1	3.7	-0.2	-2.6	2.3	7.0	3.4	10.7
18	-1.5	-3.9	0.9	-1.9	-4.3	0.5	3.1	-0.5	6.8
23	-0.2	-2.6	2.2	-0.8	-3.2	1.7	5.4	1.8	9.1
平均値	-0.1	-1.5	1.3	0.3	-1.1	1.7	9.5	8.1	11.0

［5.3.4.1-1 Table 12.5.2.2-1 を引用］

2） 血漿中デフィブロチド濃度と QTc 間隔のベースラインからの変化量の関係

血漿中デフィブロチド濃度と QTcI 間隔のベースラインからの変化量に対するプラセボとの差の関係に明確な関連性は認められなかった（図 2.7.2.2.2.3-2）。

血漿中デフィブロチド濃度と QTc 間隔のベースラインからの変化量に対するプラセボとの差の関係について線形混合効果モデルを用いて推定した結果を表 2.7.2.2.2.3-2 に示す。デフィブロチドの平均 C_{max} における QTcI 間隔のベースラインからの変化量に対するプラセボとの差の推定値及び片側 95%信頼区間の上限は、6.25 mg/kg 投与時では 0.1130 ms 及び 1.5337 ms、15 mg/kg 投与時では-0.2898 ms 及び 1.6266 ms であり、いずれも 10 ms 未満であった。Fridericia 補正 QT 間隔（QTcF 間隔）及び Bazett 補正 QT 間隔（QTcB 間隔）についても同様の結果であった。

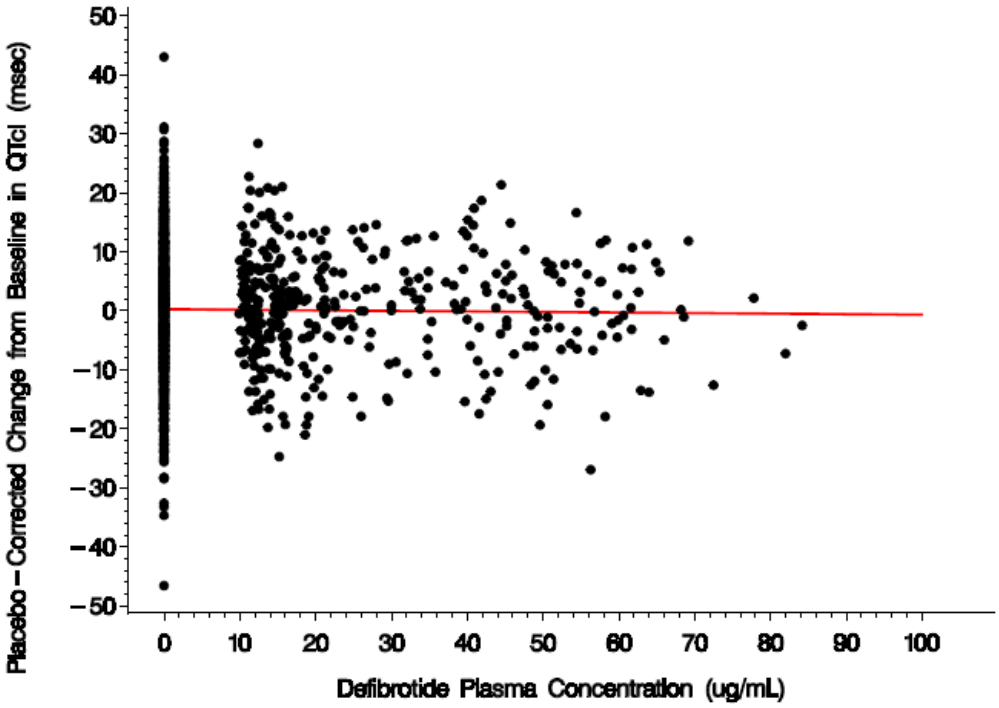


図 2.7.2.2.2.3-2 血漿中デフィブロチド濃度と QTcI 間隔のベースラインからの変化量に対するプラセボとの差の関係（R09-1425 試験）

［5.3.4.1-1 Figure 12.5.2.3-1 を引用］

表 2.7.2.2.2.3-2 血漿中デフィブロチド濃度と QTc 間隔のベースラインからの変化量に対するプラセボとの差の関係における線形混合効果モデルを用いた推定（R09-1425 試験）

	傾き	傾きの標準誤差	P 値	Overall Model Fit	デフィブロチドの平均 C_{max} [a] における QTc 間隔のベースラインからの変化量に対するプラセボとの差			
					NS-73 6.25 mg/kg		NS-73 15 mg/kg	
					推定値	片側 95%信頼区間上限	推定値	片側 95%信頼区間上限
QTcI	-0.0092	0.0161	0.5698	< 0.0001	0.1130	1.5337	-0.2898	1.6266
QTcF	-0.0163	0.0158	0.3088	< 0.0001	0.2482	1.7107	-0.4617	1.3399
QTcB	-0.0568	0.0235	0.0192	< 0.0001	0.2841	1.8742	-2.1989	0.2207

a：NS-73 6.25 mg/kg 及び 15 mg/kg 投与時の平均 C_{max} はそれぞれ 17.275 μg/mL 及び 60.963 μg/mL

［5.3.4.1-1 Table 12.5.2.3-1 を引用］

（2） 薬物動態

1） 血漿中薬物動態

NS-73 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血漿中デフィブロチド濃度推移を図 2.7.2.2.2.3-3 に、薬物動態パラメータを表 2.7.2.2.2.3-3 に示す。

NS-73 6.25 mg/kg 投与時では血漿中濃度の消失が速やかであったため、k_{el}、$AUC_{0-\infty}$、$AUC_{0-t}/AUC_{0-\infty}$、$t_{1/2}$、Vd 及び CL について十分な評価ができなかった。

6.25 mg/kg 投与時と比較して、15 mg/kg 投与時の $AUC_{0-\infty}$は用量比に応じて 2.4 倍の増加を示したが、C_{max} 及び AUC_{0-t} はそれぞれ 3.5 倍及び 3.9 倍であり、用量比以上の増加を示した。

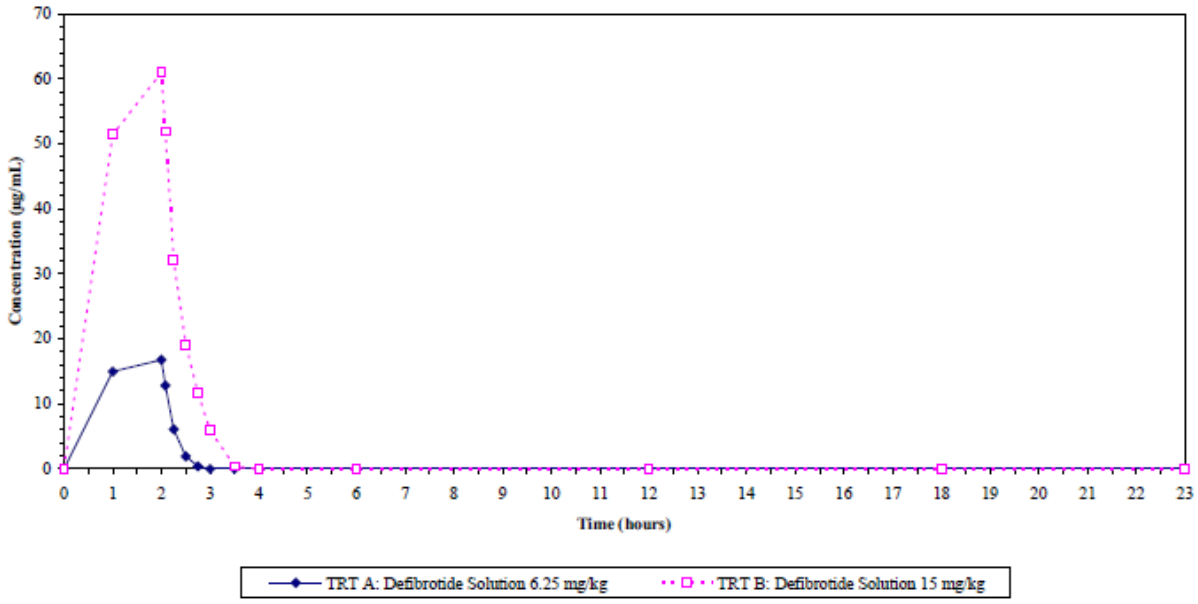


図 2.7.2.2.2.3-3 健康成人に NS-73 6.25 mg/kg 及び 15 mg/kg を 2 時間かけて単回静脈内投与した際の血漿中デフィブロチド濃度推移（R09-1425 試験）
平均値（N=52）

［5.3.4.1-1 Figure 11.4.7-1 を引用］

表 2.7.2.2.2.3-3 健康成人に NS-73 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（R09-1425 試験）

	NS-73 6.25 mg/kg N=52		NS-73 15 mg/kg N=52	
	n	平均値±標準偏差	n	平均値±標準偏差
C_{max} (µg/mL)	51	17.27 ± 3.83	52	60.96 ± 11.83
t_{max} (hr) [a]	51	2.00 (1.00～2.00)	52	2.00 (2.00～2.08)
AUC_{0-t} (µg·hr/mL)	51	26.86 ± 8.53	52	105.22 ± 22.60
$AUC_{0-\infty}$ (µg·hr/mL)	12	48.14 ± 6.49	50	113.59 ± 23.54
$t_{1/2}$ (hr)	12	0.71 ±0.35	50	0.45 ± 0.17
k_{el} (1/hr)	12	1.2484 ± 0.66	50	1.7533 ± 0.62
Vd (mL)	12	9934.07 ± 3806.87	50	6188.45 ± 2262.34
CL (L/hr)	12	10.35 ± 1.77	50	9.76 ± 1.65

a：中央値（最小値～最大値）

［5.3.4.1-1 Table 11.4.7-1 を引用］

NS-73 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性別でのデフィブロチドの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2.2.3-4 に、分散分析を用いて性別で比較した結果を表 2.7.2.2.2.3-5（6.25 mg/kg）及び表 2.7.2.2.2.3-6（15 mg/kg）に示す。

NS-73 6.25 mg/kg 投与時では、女性と比較して男性の C_{max} 及び AUC_{0-t} がそれぞれ 17.7%及び 23.1%高かったが、$AUC_{0-\infty}$は同程度であった。NS-73 15 mg/kg 投与時では、女性と比較して男性の C_{max}、AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$がそれぞれ 14.8%、17.0%及び 14.5%高かった。NS-73 6.25 mg/kg 投与時の C_{max} 及び AUC_{0-t}、NS-73 15 mg/kg 投与時の C_{max}、AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$で統計学的有意差が認められたが、いずれも臨床的に意義のある差ではないと考えられた。

表 2.7.2.2.2.3-4 健康成人に NS-73 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性別のデフィブロチドの薬物動態パラメータ（R09-1425 試験）

	NS-73 6.25 mg/kg				NS-73 15 mg/kg			
	男性（N=36）		女性（N=16）		男性（N=36）		女性（N=16）	
	n	平均値±標準偏差	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)	36	18.07 ± 3.95	15	15.36 ± 2.77	36	63.48 ± 12.03	16	55.31 ± 9.45
t_{max} (hr) [a]	35	2.00 (1.00～2.00)	15	2.00 (1.00～2.00)	36	2.00 (2.00～2.08)	16	2.00 (2.00～2.00)
AUC_{0-t} (μg·hr/mL)	36	28.43 ± 8.84	15	23.10 ± 6.55	36	110.13 ± 23.04	16	94.17 ± 17.62
$AUC_{0-\infty}$ (μg·hr/mL)	11	48.12 ± 6.80	1	48.33	35	118.06 ± 24.33	15	103.14 ± 18.28
$t_{1/2}$ (hr)	4	0.68 ± 0.35	1	1.04	35	0.45 ± 0.17	15	0.45 ± 0.20
k_{el} (1/hr)	4	1.3010 ± 0.66	1	0.6695	35	1.7350 ± 0.58	15	1.7960 ± 0.72
Vd (mL)	4	9562.20 ± 3757.15	1	14024.54	35	6179.36 ± 2026.09	15	6209.67 ± 2818.43
CL (L/hr)	4	10.44 ± 1.82	1	9.39	35	9.82 ± 1.72	15	9.62 ± 1.51

a：中央値（最小値～最大値）

［5.3.4.1-1 Table 11.4.2.8-1 及び Table 11.4.2.8-2 を改変］

表 2.7.2.2.2.3-5 健康成人に NS-73 6.25 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の性別での比較（R09-1425 試験）

	最小二乗平均			90%信頼区間	P 値	分散分析
	男性	女性	男性／女性（%）	（下限，上限）		検定力
C_{max}	18.07	15.36	117.66	(105.4, 129.91)	0.0195	0.8372
t_{max}	1.81	1.73	104.17	(91.73, 116.6)	0.5768	1.0000
AUC_{0-t}	28.43	23.10	123.10	(104.68, 141.51)	0.0406	0.4997
$AUC_{0-\infty}$	48.12	48.33	99.57	(72.92, 126.22)	0.9772	0.6029
$t_{1/2}$	0.68	1.04	65.30	(1.48, 129.11)	0.3476	0.1538
k_{el}	1.3010	0.6695	194.33	(6.95, 381.72)	0.3830	0.0616
Vd	9562.20	14024.54	68.18	(17.47, 118.9)	0.2820	0.2160
CL	10.44	9.39	111.20	(74.44, 147.97)	0.5929	0.3646

［5.3.4.1-1 Table 11.4.2.8-3 を引用］

表 2.7.2.2.2.3-6 健康成人に NS-73 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の性別での比較（R09-1425 試験）

	最小二乗平均			90%信頼区間	P 値	分散分析
	男性	女性	男性／女性（%）	（下限，上限）		検定力
C_{max}	63.48	55.31	114.76	(104.46, 125.06)	0.0201	0.9327
t_{max}	2.00	2.00	100.12	(99.82, 100.41)	0.5104	1.0000
AUC_{0-t}	110.13	94.17	116.95	(105.42, 128.48)	0.0172	0.8706
$AUC_{0-\infty}$	118.06	103.14	114.47	(103.06, 125.87)	0.0386	0.8817
$t_{1/2}$	0.45	0.45	98.63	(78.56, 118.7)	0.9096	0.4315
k_{el}	1.7350	1.7960	96.60	(78.61, 114.6)	0.7529	0.5132
Vd	6179.36	6209.67	99.51	(80.46, 118.56)	0.9659	0.4692
CL	9.82	9.62	102.09	(93.15, 111.03)	0.6966	0.9798

［5.3.4.1-1 Table 11.4.2.8-4 を引用］

2） 尿中排泄

NS-73 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、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、NS-73 6.25 mg/kg 及び 15 mg/kg を投与した際の腎クリアランスの平均値はそれぞれ 2.04 L/hr 及び 1.43 L/hr であった。

2.7.2.2.2.4 海外第 I 相：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の検討（試験番号 IRI-151612）

（資料番号 5.3.3.1-2、参考資料）

外国人健康成人男性 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の平均値は投与量の約 72%、糞中累積排泄率の平均値は投与量の約 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。

2.7.2.2.3 薬物動態のデータを収集した第 II 相試験の要約

2.7.2.2.3.1 国内第 II 相：HSCT 後の VOD 患者を対象としたオープンラベル試験（試験番号 FMU-DF-002）

（資料番号 5.3.5.2-1、評価資料）

HSCT 後の日本人 VOD 患者 19 例に、投与開始日の初回投与において、NS-73 6.25 mg/kg を 2 時間かけて静脈内投与した際の薬物動態をオープンラベル試験で検討した。

投与した 19 例のうち、2 例を除いた 17 例［成人（19 歳以上）16 例（重症 VOD 患者 11 例）及び小児（7 歳）1 例（重症 VOD 患者）］で算出した薬物動態パラメータを表 2.7.2.2.3.1-1 に示す。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、速やかに低下した。VOD 患者 17 例の C_{max}（平均値±標準偏差）は 25.996 ± 7.286 μg/mL、$AUC_{0-\infty}$（平均値±標準偏差）は 66.026 ± 15.038 μg· hr/mL、$t_{1/2}$（平均値±標準偏差）は 1.124 ± 0.652 hr、t_{max}［中央値（最小値～最大値）］は 2.017（1.92～2.42）hr であった。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。小児 1 例の C_{max} は 17.450 μg/mL、$AUC_{0-\infty}$は 69.296 μg· hr/mL、$t_{1/2}$ は 2.792 hr、t_{max} は 1.967 hr であった。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。

表 2.7.2.2.3.1-1 HSCT 後の VOD 患者に NS-73 6.25 mg/kg を 2 時間かけて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（投与開始日の初回投与）（FMU-DF-002 試験）

	全体（N=17）	成人 [a]（N=16）		小児 [b]（N=1）
			重症 VOD（N=11）	重症 VOD（N=1）
	平均値±標準偏差	平均値±標準偏差	平均値±標準偏差	
C_{max} (μg/mL)	25.996 ± 7.286	26.531 ± 7.173	25.321 ± 7.732	17.450
t_{max} (hr) [c]	2.017 (1.92～2.42)	2.017 (1.92～2.42)	2.017 (1.92～2.25)	1.967
AUC_{0-3hr} (μg·hr/mL)	41.815 ± 11.576	42.622 ± 11.451	41.955 ± 11.687	28.897
$AUC_{0-\infty}$ (μg·hr/mL)	66.026 ± 15.038 [d]	65.792 ± 15.577 [e]	69.015 ± 16.692 [f]	69.296
$t_{1/2}$ (hr)	1.124 ± 0.652 [d]	1.005 ± 0.477 [e]	1.182 ± 0.446 [f]	2.792
k_{el} (1/hr)	0.815 ± 0.429 [d]	0.855 ± 0.414 [e]	0.673 ± 0.278 [f]	0.248
Vd (L)	11.358 ± 4.356 [d]	11.655 ± 4.360 [e]	12.623 ± 4.776 [f]	7.199
CL (L/hr)	6.0047 ± 2.4977 [d]	6.3047 ± 2.2944 [e]	6.1299 ± 2.4918 [f]	1.8039

a：19 歳以上、b：7 歳、c：中央値（最小値～最大値）、d：N=15、e：N=14、f：N=10

［5.3.5.2-1 表 11.4-6 を引用］

2.7.2.2.3.2 海外第 II 相：HSCT 後の重症 VOD 患者を対象とした用量設定試験（試験番号 99-118）

（資料番号 5.3.5.2-2、評価資料）

（1） 薬物動態

HSCT 後の外国人重症 VOD 患者に、Day 1 に NS-73 2.5 mg/kg を 2 時間かけて 6 時間ごとに 4 回静脈内投与し、Day 2～Day 7 に NS-73 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 回静脈内投与した際の薬物動態をランダム化、オープンラベル試験で検討した。

薬物動態パラメータを表 2.7.2.2.3.2-1～表 2.7.2.2.3.2-3 に示す。血漿中デフィブロチド濃度推移の変動が大きく k_{el} が算出できない被験者が散見されたため、終末相の回帰分析における決定係数が 0.8 未満である被験者の $t_{1/2}$、k_{el}、Vd 及び CL は、血漿中薬物動態パラメータの集計から除外した。また、小児被験者については十分な血液検体が採取できなかったため、薬物動態解析対象集団に含まれていない。

NS-73 2.5 mg/kg 投与時（25 mg/kg 群及び 40 mg/kg 群の Day 1）の 10 例の C_{max} 及び t_{max} の平均値（変動係数）はそれぞれ 55 μg/mL（87.2%）及び 102.5 min（52.7%）であった（表 2.7.2.2.3.2-1）。被験者 1 例の C_{max} が 170.4 μg/mL（投与開始後 30 分）と高かったため、C_{max} の変動係数が大きかったが、当該被験者を除外した 9 例の C_{max} の平均値（変動係数）は 42.2 μg/mL（64.3%）であった。また、NS-73 2.5 mg/kg 投与時の 3 例の $t_{1/2}$、Vd 及び CL の平均値（変動係数）はそれぞれ 83.5 min（52.9%）、5304.2 mL（3.4%）及び 53.7 mL/min（49.5%）であった。

NS-73 25 mg/kg 群では、2.5 mg/kg 投与時（Day 1）と比較して 6.25 mg/kg 投与時（Day 2 及び Day 7）では、C_{max} は同程度であり、$AUC_{0\text{-}t}$ は用量比を下回って増加した（表 2.7.2.2.3.2-2）。

NS-73 40 mg/kg 群では、2.5 mg/kg 投与時（Day 1）と比較して 10 mg/kg 投与時（Day 2 及び Day 7）では、C_{max} は同程度であったが、2.5 mg/kg 投与時（Day 1）において高い C_{max}（170.4 μg/mL）を示した 1 例が含まれていた（表 2.7.2.2.3.2-3）。$AUC_{0\text{-}t}$ は 2.5 mg/kg 投与時（Day 1）と比較して 10 mg/kg 投与時（Day 2 及び Day 7）で若干増加した。また、$t_{1/2}$ の平均値は Day 2 の 93.2 min から Day 7 では 65.5 min に短縮し、CL の平均値は Day 2 の 84.4 mL/min から Day 7 では 101.2 mL/min に増加した。

NS-73 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。

表 2.7.2.2.3.2-1 HSCT 後の重症 VOD 患者に NS-73 2.5 mg/kg、6.25 mg/kg 及び 10 mg/kg を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（25 mg/kg 群及び 40 mg/kg 群）（99-118 試験）

	2.5 mg/kg (Day 1) N=10		6.25 mg/kg (Day 2 及び Day 7) N=10		10 mg/kg (Day 2 及び Day 7) N=9	
	平均値	変動係数（%）	平均値	変動係数（%）	平均値	変動係数（%）
C_{max} (μg/mL)	55	87.2	47.3	44.2	55.2	28.1
t_{max} (min)	102.5	52.7	123.5	7.6	113.3	12.7
$AUC_{0\text{-}t}$ (μg·min/mL)	4372.8	65.4	5602.8	49.3	6720.9	27.3
$t_{1/2}$ (min)	83.5 [a]	52.9 [a]	102 [b]	39.9 [b]	80.9	37.5
k_{el} (1/min)	0.0113 [a]	75.5 [a]	0.0082 [b]	49.5 [b]	0.0095	31.6
Vd (mL)	5304.2 [a]	3.4 [a]	8080.2 [b]	42.4 [b]	9055.2	28.1
CL (mL/min)	53.7 [a]	49.5 [a]	58.2 [b]	31.2 [b]	91.9	36.9

Day 1：NS-73 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～Day 7：NS-73 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 回静脈内投与
a：N=3、b：N=9

［5.3.5.2-2 DFPK99-118 Table 4 を引用］

表 2.7.2.2.3.2-2 HSCT 後の重症 VOD 患者に NS-73 2.5 mg/kg 及び 6.25 mg/kg を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（25 mg/kg 群）（99-118 試験）

	Day 1 (2.5 mg/kg) N=5		Day 2 (6.25 mg/kg) N=5		Day 7 (6.25 mg/kg) N=5	
	平均値	変動係数（%）	平均値	変動係数（%）	平均値	変動係数（%）
C_{max} (μg/mL)	46.3	23.3	45.8	30.4	48.8	57.4
t_{max} (min)	116	50.8	128	6.5	119	7.5
$AUC_{0\text{-}t}$ (μg·min/mL)	3605.9	65.5	5259.8	35.2	5945.8	61.6
$t_{1/2}$ (min)	64.5 [a]	50.5 [a]	87 [b]	43.7 [b]	114	37.5
k_{el} (1/min)	0.0139 [a]	73.8 [a]	0.0093 [b]	44.1 [b]	0.0073	58.2
Vd (mL)	5370.3 [a]	3.8 [a]	7250.5 [b]	27.8 [b]	8743.9	50.1
CL (mL/min)	61.8 [a]	51.8 [a]	59.1 [b]	28.1 [b]	57.4	36.9

Day 1：NS-73 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～Day 7：NS-73 6.25 mg/kg を 2 時間かけて 6 時間ごとに 1 日 4 回静脈内投与
a：N=2、b：N=4

［5.3.5.2-2 DFPK99-118 Table 2 を引用］

表 2.7.2.2.3.2-3 HSCT 後の重症 VOD 患者に NS-73 2.5 mg/kg 及び 10 mg/kg を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（40 mg/kg 群）（99-118 試験）

	Day 1 (2.5 mg/kg) N=5		Day 2 (10 mg/kg) N=5		Day 7 (10 mg/kg) N=4	
	平均値	変動係数 (%)	平均値	変動係数 (%)	平均値	変動係数 (%)
C_{max} (μg/mL)	63.6	104.7	53.3	29.9	57.6	29.5
t_{max} (min)	89	66.8	115	13.4	111.3	13.4
$AUC_{0\text{-}t}$ (μg·min/mL)	5139.8	65.6	6640.1	28.9	6821.8	29.5
$t_{1/2}$ (min)	113.4 [a]	NA	93.2	37.3	65.5	25.1
k_{el} (1/min)	0.0061 [a]	NA	0.0082	33.1	0.0111	25.6
Vd (mL)	5171.9 [a]	NA	9624.4	24.8	8343.7	34.8
CL (mL/min)	37.6 [a]	NA	84.4	42.3	101.2	33.5

NA：該当なし
Day 1：NS-73 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～Day 7：NS-73 10 mg/kg を 2 時間かけて 6 時間ごとに 1 日 4 回静脈内投与
a：N=1

［5.3.5.2-2 DFPK99-118 Table 3 を引用］

（2） PAI-1 及び総ビリルビンへの影響

HSCT 後の外国人重症 VOD 患者に、Day 1 に NS-73 2.5 mg/kg を 2 時間かけて 6 時間ごとに 4 回静脈内投与し、Day 2 以降に NS-73 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 日間以上静脈内投与した際の PAI-1 及び総ビリルビンに対する影響をランダム化、オープンラベル試験で検討した。

用量ごとの PAI-1 の平均値は、complete response（CR）例及び非 CR 例の間、100 日生存例及び 100 日死亡例の間で有意な差は認められなかった。CR 例及び 100 日生存例では、2 用量群とも同様に、PAI-1 の平均値がベースライン（投与前）より経時的に減少したが、ベースラインと比較して統計学的に有意な減少ではなかった。また、総ビリルビンは、CR 例及び 100 日生存例では、2 用量群とも同様に、経時的に一定又は減少し、非 CR 例及び 100 日死亡例ではベースラインより経時的に増加した（図 2.7.2.2.3.2-1）。

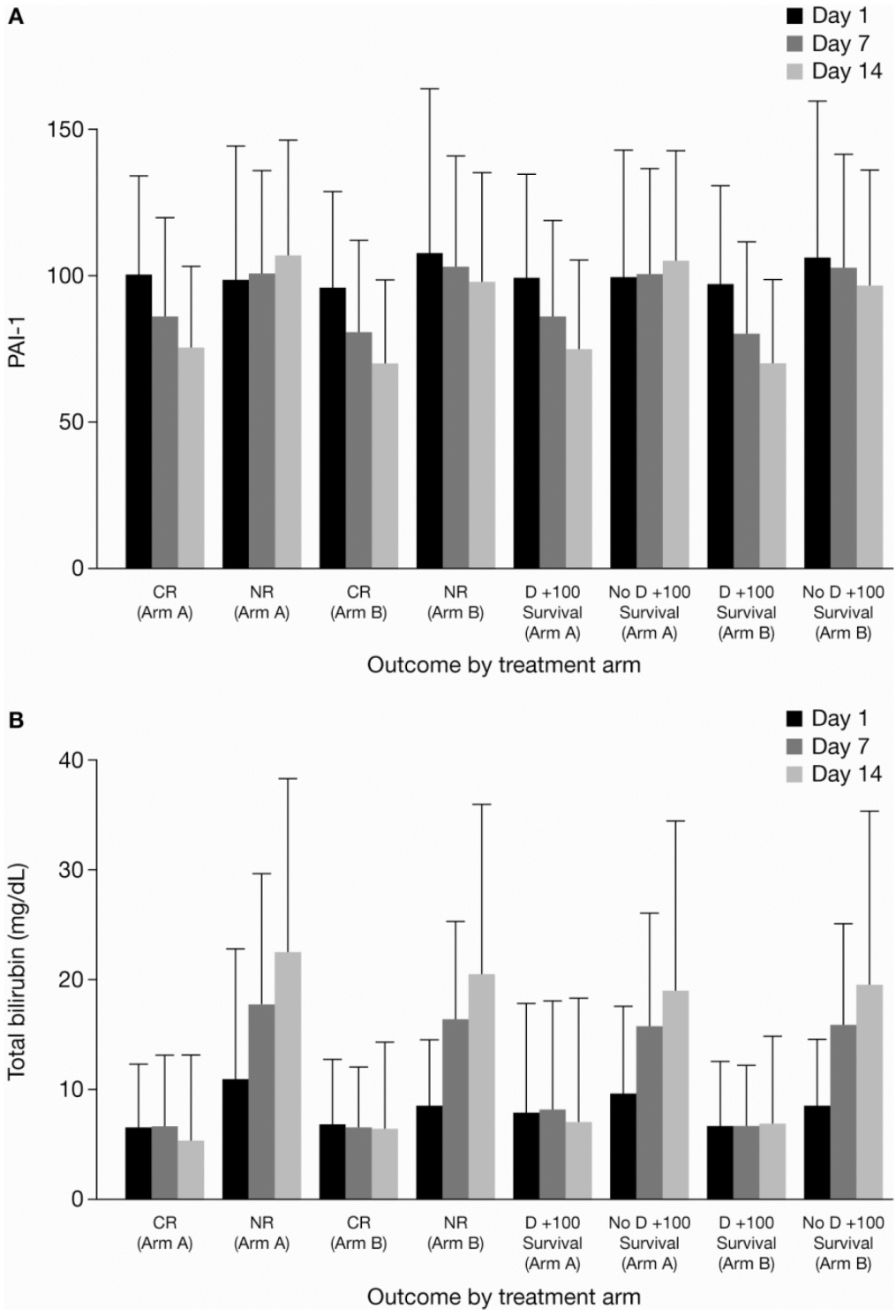


図 2.7.2.2.3.2-1 PAI-1 及び総ビリルビンに対する影響（99-118 試験）

平均値（標準偏差）

上図（A）：PAI-1（ng/mL）、下図（B）：総ビリルビン（mg/dL）

Arm A：25mg/kg 群、Arm B：40mg/kg 群、CR：CR 例、NR：非 CR 例

D+100 Survival：100 日生存例、No D+100 Survival：100 日死亡例

［5.3.5.2-2 Figure 2 を引用］

2.7.2.2.4 母集団薬物動態解析

2.7.2.2.4.1 海外第 I 相試験（DF VOD-2012-03-PKRen 試験及び R09-1425 試験）及び海外第 II 相試験（99-118 試験）における母集団薬物動態解析

（資料番号 5.3.3.5-1、評価資料）

海外第 I 相の DF VOD-2012-03-PKRen 試験及び R09-1425 試験、並びに海外第 II 相の 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。

デフィブロチドの薬物動態は線形消失を伴う 1-コンパートメントモデルで記述され、基本モデルには全身クリアランス及び分布容積に体重の影響を含めた。デフィブロチドの薬物動態パラメータの変動に影響を与える共変量候補として、ベースライン時の体重、年齢、BMI、民族又は人種（米国先住民、アラスカ先住民、アジア人、黒人又はアフリカ系米国人、白人、混血）、性別、腎機能（クレアチニンクリアランス）、肝機能［AST（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ）、ALT（アラニンアミノトランスフェラーゼ）、総ビリルビン］、病態（健康成人、腎障害患者、VOD 患者）及び NS-73 の投与量を評価した。評価の過程で全身クリアランスを腎外クリアランス及び腎クリアランスに分割し、最終モデルでは、腎外クリアランスに対して病態及びベースライン時の ALT（対数変換値）が、腎クリアランスに対してベースライン時のクレアチニンクリアランスが最も影響を与える共変量として組み込まれた。

最終モデルによるデフィブロチドの母集団薬物動態パラメータ推定値を表 2.7.2.2.4.1-1 に示す。健康成人の全身クリアランス（腎外クリアランス及び腎クリアランスの和）の母集団平均値は 9.1 L/hr、腎クリアランスの母集団平均値は 0.913 L/hr であり、腎クリアランスは全身クリアランスの約 10%であった。分布容積の母集団平均値は 4.75 L であり、血漿の体積（体重 70 kg の被験者で 3 L）より若干大きかった。また、被験者間変動の推定値は全身クリアランスが 25.0%、分布容積が 43.6%であり、時期間変動の推定値は全身クリアランスが 18.0%、分布容積が 20.2%であった。全てのパラメータの相対標準誤差は 4.9%～23.2%であり、全身クリアランス及び分布容積の推定精度は良好であった。

表 2.7.2.2.4.1-1 最終モデルによるデフィブロチドの母集団薬物動態パラメータ推定値

パラメータ	推定値	相対標準誤差 %[a]	被験者間変動%	相対標準誤差 %[b]	時期間変動%
CL (L/hr)	$\left\{CL_{nr} \times \left(\frac{ALTlog}{ALTlog_{Median}}\right)^{-0.530} + CL_r \times \left(\frac{CrCL}{CrCL_{70kg}}\right)\right\} \times \left(\frac{BW}{70\ kg}\right)^{0.75}$				
CLr (L/hr)	0.913	23.2	25.0 [e]	4.9	18.0
CLnr (L/hr)	8.15	4.9			
腎障害患者 [c]	CLnr × 0.498	10.6			
VOD 患者 [d]	CLnr × 0.405	8.7			
分布容積 (L)	4.75 × (BW/70 kg)$^{1.0}$	5.5	43.6	9.4	20.2
誤差モデル付加誤差 (μg/mL)	7.40	2.1	NA	NA	

CL：全身クリアランス、CL_{nr}：腎外クリアランス、$ALTlog_{median}$=log(17 U/L)、CL_r：腎クリアランス、CrCL：クレアチニンクリアランス、$CrCL_{70\ kg}$= 100 mL/min、BW：体重、NA：該当なし
a：推定値に対する相対標準誤差
b：被験者間変動に対する相対標準誤差
c：DF VOD-2012-03-PKRen 試験
d：99-118 試験
e：全身クリアランスと分布容積の被験者間変動の相関は 100%であった。

［5.3.3.5-1 Table 8 を引用］

病態及びベースライン時の ALT の全身クリアランスに与える影響を図 2.7.2.2.4.1-1 に示す。

典型的な健康成人（ベースライン時の ALT：17 U/L、クレアチニンクリアランス：100 mL/min、体重：70 kg）と比較して、ALT、クレアチニンクリアランス及び体重が同じ典型値の場合、腎障害患者及び VOD 患者の全身クリアランスはそれぞれ 50%及び 60%低いと予測された。なお、腎クリアランスの全身クリアランスに対する寄与は小さく［重度腎障害又は末期腎不全患者：約 5%、健康成人：約 12%～14%（DF VOD-2012-03-PKRen 試験）］、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と考えられるため、最終モデルでは重度腎障害の VOD 患者と重度腎障害ではない VOD 患者を区別しなかった。

典型的な健康成人と比較して、ベースライン時の ALT が 160 U/L 及び 12.0 U/L の被験者の全身クリアランスはそれぞれ 17%低い及び 16%高いと予測されたが、その程度は小さく、ベースライン時の ALT は全身クリアランスに対して臨床的に意義のある影響を与えないと考えられた。

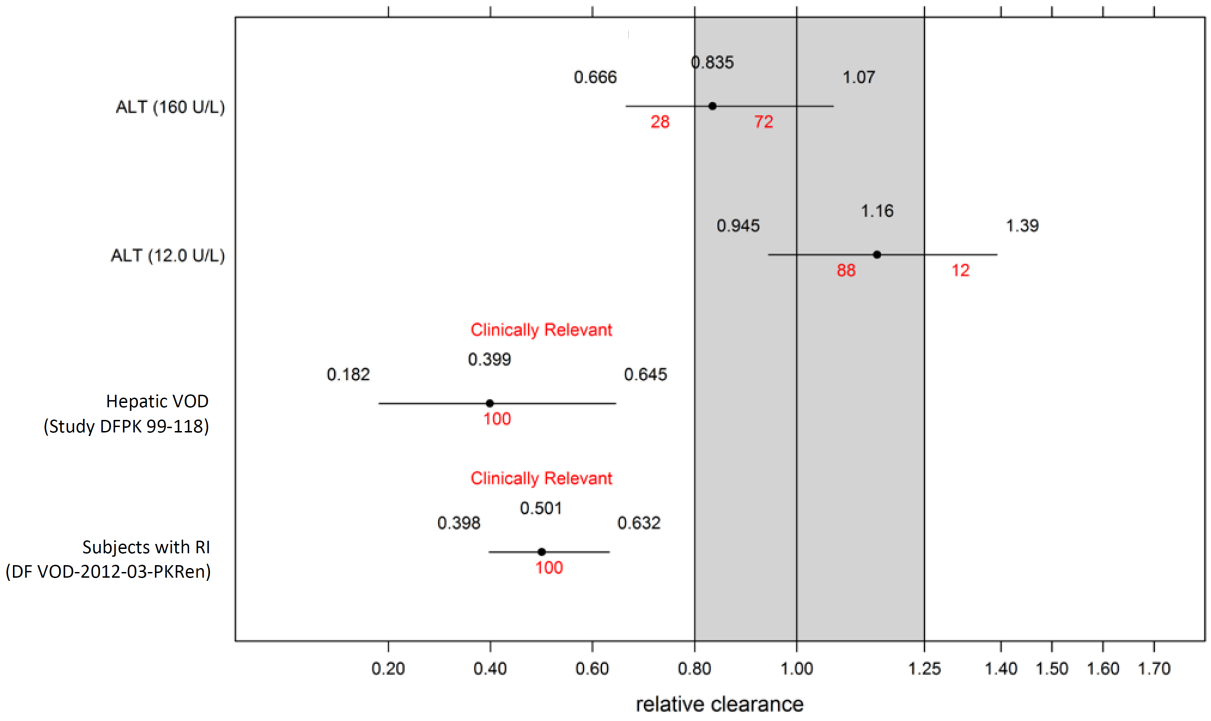


図 2.7.2.2.4.1-1 病態及び ALT（ベースライン時）の デフィブロチドの全身クリアランスに与える影響

RI：腎障害
黒数字：各共変量の条件を典型的な健康成人（ベースライン時の ALT：17 U/L、クレアチニンクリアランス：100 mL/min、体重：70 kg）と比較した幾何平均比及び 90%信頼区間
赤数字：幾何平均比が低値及び高値である被験者の割合（%）
灰色の領域：デフィブロチドの薬物動態に臨床的に意義のある影響を与えないと定義した範囲

［5.3.3.5-1 Figure 4 を引用］

腎機能ごとのデフィブロチドの全身クリアランスに対する共変量効果を表 2.7.2.2.4.1-2 に、VOD 患者に NS-73 6.25 mg/kg を静脈内投与した際のデフィブロチドの AUC_{ss}（平均値）と体重との関係を図 2.7.2.2.4.1-2 に示す。

ベースライン時の ALT が 7 U/L（本解析の最小値）及び 96 U/L（本解析の最大値）のいずれの VOD 患者も、全身クリアランスの平均値は体重の増加に伴って増加すると予測された。NS-73 6.25 mg/kg 投与時において、体重 125 kg（本解析の最大値）の患者の全身クリアランスの平均値は、体重 52 kg（本解析の最小値）の患者と比較して 1.9 倍高いと予測されたが、体重が重い患者の方が軽い患者と比較して投与量は多くなるため、AUC_{ss} の平均値は 25%高いと予測された。

体重 70 kg（典型値）及び腎機能が正常～重度の成人 VOD 患者において、AUC_{ss} の母集団平均値は、ベースライン時の ALT が 96 U/L（本解析の最大値）の場合は 126～158 μg·hr/mL、ベースライン時の ALT が 17 U/L（本解析の中央値）の場合は 89～103 μg·hr/mL と予測された。

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。

表 2.7.2.2.4.1-2 腎機能ごとのデフィブロチドの全身クリアランスに対する共変量効果

				体重 52.2 kg			体重 70 kg			体重 125.6 kg		
腎機能（CrCL）	ALT	CLnr[a] (L/hr)	CLr[a] (L/hr)	Healthy	RI	VOD	Healthy	RI	VOD	Healthy	RI	VOD
正常	7 U/L	9.95	0.913	8.71	NA	3.96	10.9	NA	4.94	16.8	NA	7.66
（100 mL/min）	96 U/L	6.33	0.913	5.81	NA	2.79	7.24	NA	3.47	11.2	NA	5.39
軽度腎障害	7 U/L	9.95	0.680	8.53	4.52	3.78	10.6	5.63	4.71	16.5	8.73	7.30
（74.5 mL/min）	96 U/L	6.33	0.680	5.62	3.07	2.60	7.01	3.83	3.24	10.9	5.94	5.02
中等度腎障害	7 U/L	9.95	0.365	NA	4.27	3.52	NA	5.32	4.39	NA	8.25	6.81
（40 mL/min）	96 U/L	6.33	0.365	NA	2.82	2.35	NA	3.52	2.93	NA	5.45	4.54
重度腎障害	7 U/L	9.95	0.201	NA	4.14	3.39	NA	5.15	4.23	NA	7.99	6.55
（22 mL/min）	96 U/L	6.33	0.201	NA	2.69	2.22	NA	3.35	2.76	NA	5.20	4.28

単位：L/hr

CrCL：クレアチニンクリアランス、CLnr：腎外クリアランス、CLr：腎クリアランス、Healthy：健康成人、RI：腎障害患者、VOD：VOD 患者、NA：該当なし

a：体重 70 kg（典型値）の成人における推定値

［5.3.3.5-1 Table 9 を引用］

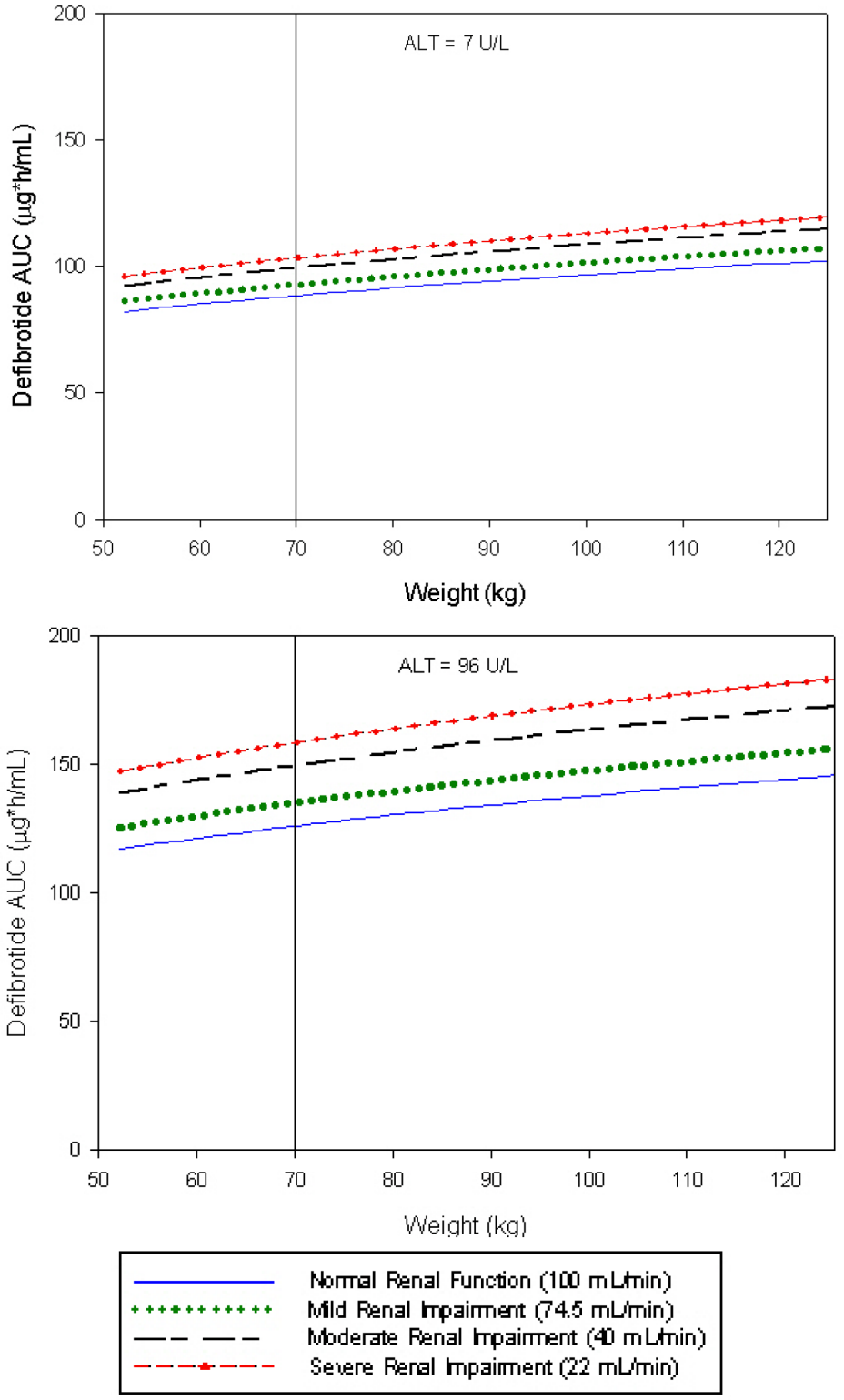


図 2.7.2.2.4.1-2 VOD 患者に NS-73 6.25 mg/kg を静脈内投与した際の
デフィブロチドの AUC_{ss}（平均値）と体重との関係

［5.3.3.5-1 Figure 3 を引用］

最終モデルに腎クリアランスに対する共変量として腎機能の成熟を組み込み、小児 VOD 患者におけるデフィブロチドの曝露量を予測した。小児 VOD 患者に NS-73 2.5、6.25、10 mg/kg を 2 時間かけて 6 時間ごとに静脈内投与したときの AUC_{ss} の予測値を表 2.7.2.2.4.1-3 に示す。NS-73 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} の母集団平均値は、小児 VOD 患者では 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 と比較して低いと予測された。

表 2.7.2.2.4.1-3 小児 VOD 患者に NS-73 2.5、6.25、10 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} の予測値

年齢（生後）	AUC_{ss} (μg･hr/mL)		
	NS-73 2.5 mg/kg	NS-73 6.25 mg/kg	NS-73 10 mg/kg
1 日以上 6 ヵ月未満	25.2	62.9	100.7
6 ヵ月以上 12 ヵ月未満	25.8	64.5	103.3
12 ヵ月以上 24 ヵ月未満	26.3	65.7	105.1
2 歳以上 6 歳未満	29.1	72.6	116.2
6 歳以上 12 歳未満	34.6	86.4	138.2
12 歳以上 17 歳未満	40.0	100.0	159.9

［5.3.3.5-1 Table 14 を引用］

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 薬物動態特性

2.7.2.3.1.1 分布、代謝及び排泄

（1） 分布

デフィブロチドのヒトの *in vitro* 血漿タンパク結合率（平均値）は 91.3%以上であった（2.7.2.2.1.1（1）項参照）。

国内第 I 相の FMU-DF-001 試験において、日本人健康成人に NS-73 6.25 mg/kg を 2 時間かけて単回静脈内投与した際、分布容積の平均値は 7.31 L であった（2.7.2.2.2.1（1）項参照）。

（2） 代謝

マウス、ラット、ウサギ及びヒト血漿を用いた *in vitro* でのオリゴヌクレオチドの分解は、主としてエキソヌクレアーゼによる 3'末端から 5'末端への加水分解であると報告されている [1)]。その加水分解速度はヒト、マウス及びラット血漿では同程度であるが、ウサギ血漿では他の動物種と比較して数倍速い。加水分解の受けやすさは構造と配列に依存しており、一本鎖オリゴヌクレオチドは二本鎖オリゴヌクレオチドと比較して加水分解されやすく、3'-ピリミジンは 3'-プリンに比べて速やかに分解される。*In vivo* でも同様で、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 [2)]。

In vivo での血漿中 DNA 分解の詳細な経路はほとんど知られていないが、ヌクレアーゼ、ヌクレオチダーゼ、ヌクレオシダーゼ、デアミナーゼなどにより、オリゴヌクレオチド、ヌクレオチド、ヌクレオシド、デオキシリボース糖、プリン及びピリミジン塩基などへと分解されると推察される。

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することにより、本薬の代謝について検討した結果、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（2.7.2.2.1.2（1）項参照）。

ウサギにおける *in vivo* 代謝は、211 mg/kg/日で 1 日 4 回 1 日間、2 時間かけてデフィブロチドナトリウムを静脈内投与した後の血漿で評価した（4.2.2.2-4 参照）。初回投与開始後 30 分から代謝物が認められ、1 時間では遊離塩基とヌクレオシド及びヌクレオチドが認められた。グアニン、ウラシル及びデオキシシチジンは、最終投与終了時及び最終投与終了後の消失相においてのみ認められた。チミンは投与後 1 時間で認められ、最終投与終了後速やかに消失した。また、チミジン、デオキシウリジン、デオキシグアノシン及びデオキシシチジン一リン酸は投与中の早期から認められ、最終投与終了後 30 分～1 時間まで血漿中に残存していた。

デフィブロチドの推定分解／代謝経路を図 2.7.2.3.1.1-1 に示す。

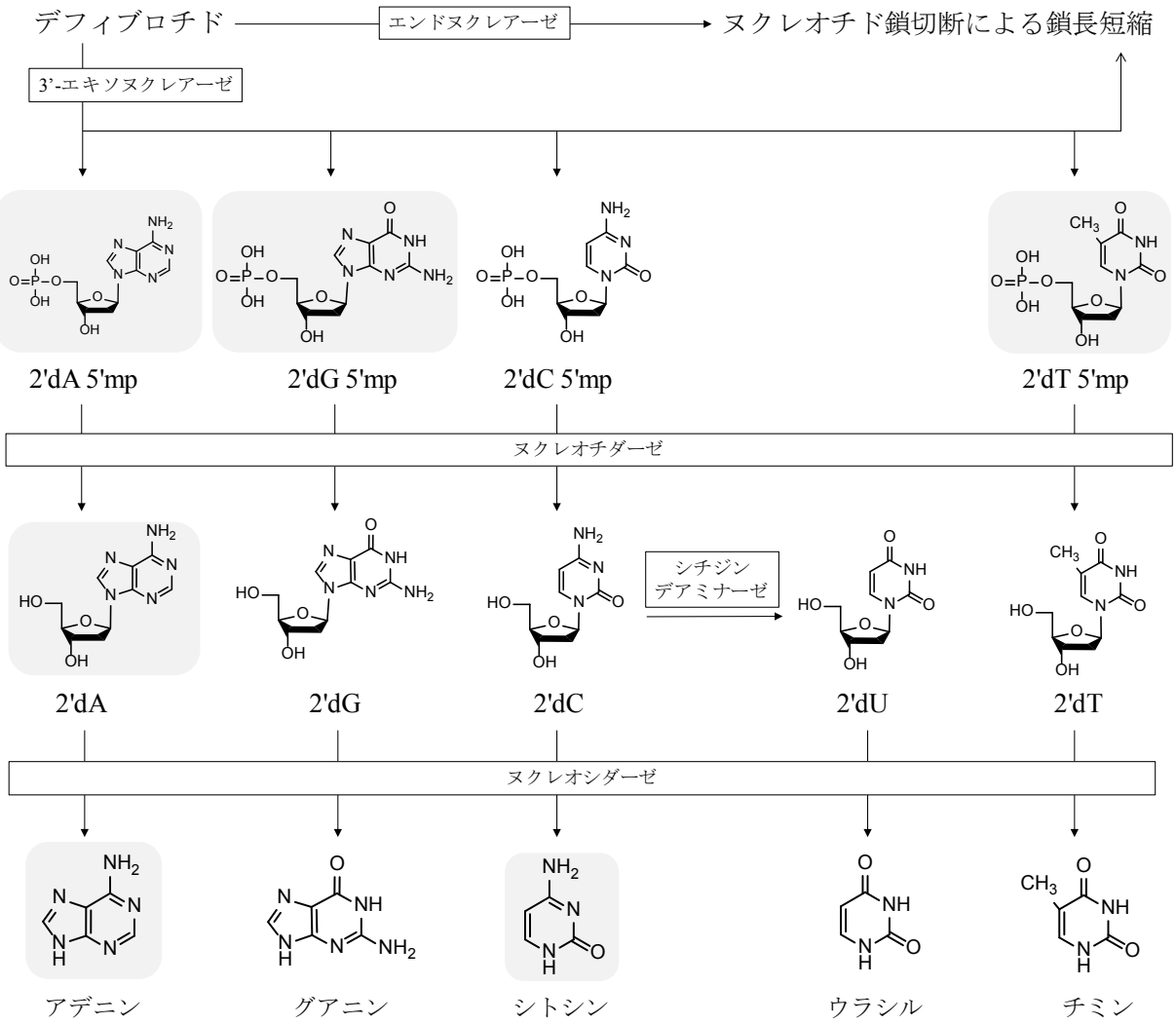


図 2.7.2.3.1.1-1 *In vivo* におけるデフィブロチドの推定分解／代謝経路

灰色の背景ありは推定代謝物を示す。
デフィブロチド：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 13000～20000）
2'dA 5'mp：デオキシアデノシン一リン酸、2'dG 5'mp：デオキシグアノシン一リン酸、
2'dC 5'mp：デオキシシチジン一リン酸、2'dU 5'mp：デオキシウリジン一リン酸、
2'dT 5'mp：チミジン一リン酸、
2'dA：デオキシアデノシン、2'dG：デオキシグアノシン、2'dC：デオキシシチジン、
2'dU：デオキシウリジン、2'dT：チミジン

（3） 排泄

海外第 I 相の IRI-151612 試験において、外国人健康成人に ^{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（2.7.2.2.2.4 項参照）。

海外第 I 相の R09-1425 試験において、外国人健康成人に NS-73 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、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（2.7.2.2.2.3（2）2）項参照）。また、海外第 I 相の DF VOD-2012-03-PKRen 試験において、外国人健康成人に NS-73 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（2.7.2.2.2.2（2）2）項参照）。

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。

2.7.2.3.1.2 単回投与時の薬物動態

日本人健康成人（FMU-DF-001 試験）及び外国人健康成人（R09-1425 試験）に、NS-73 を 2 時間かけて単回静脈内投与した際の薬物動態パラメータを表 2.7.2.3.1.2-1 に示す。

NS-73 6.25 mg/kg を 2 時間かけて単回静脈内投与した際、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。NS-73 の用量の増加に伴い、C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は増加した。

表 2.7.2.3.1.2-1 日本人及び外国人健康成人における NS-73 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］

2.7.2.3.1.3 反復投与時での薬物動態

海外第 II 相の 99-118 試験において、外国人重症 VOD 患者に、NS-73 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 まで静脈内反復投与した。NS-73 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-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（表 2.7.2.3.1.3-1）。

表 2.7.2.3.1.3-1　外国人重症 VOD 患者に NS-73 6.25 mg/kg 及び 10 mg/kg を 2 時間かけて 6 時間ごとに 4 回、静脈内反復投与した際のデフィブロチドの薬物動態パラメータ（99-118 試験）

	6.25 mg/kg		10 mg/kg	
	Day 2 (N=5)	Day 7 (N=5)	Day 2 (N=5)	Day 7 (N=4)
	平均値±標準偏差	平均値±標準偏差	平均値±標準偏差	平均値±標準偏差
C_{max} (μg/mL)	45.8 ± 13.9	48.8 ± 28.0	53.3 ± 15.9	57.6 ± 17.0
t_{max} (hr) [a]	2.2 (1.9～2.3)	1.9 (1.9～2.3)	1.9 (1.5～2.2)	1.9 (1.5～2.1)
AUC_{0-t} (μg·hr/mL)	87.66 ± 30.86	99.10 ± 61.05	110.67 ± 31.98	113.70 ± 33.54
$t_{1/2}$ (hr)	1.45 ± 0.63 [b]	1.90 ± 0.71	1.55 ± 0.58	1.09 ± 0.27
Vd (L)	7.2505 ± 2.0156 [b]	8.7439 ± 4.3807	9.6244 ± 2.3869	8.3437 ± 2.9036
CL (L/hr)	3.546 ± 0.996 [b]	3.444 ± 1.271	5.064 ± 2.142	6.072 ± 2.034

a：中央値（最小値～最大値）、b：N=4

［5.3.5.3-1 表 2 及び表 3 を改変］

2.7.2.3.1.4　薬物動態の用量依存性

海外第 I 相の R09-1425 試験において、外国人健康成人に NS-73 6.25 及び 15 mg/kg を 2 時間かけて単回静脈内投与した際、6.25 mg/kg 投与時と比較して、15 mg/kg 投与時の C_{max}、AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$はそれぞれ 3.5 倍、3.9 倍及び 2.4 倍増加した（2.7.2.2.2.3（2）1）項参照）。

海外第 II 相の 99-118 試験において、HSCT 後の外国人重症 VOD 患者に、Day 1 に NS-73 2.5 mg/kg を 2 時間かけて 6 時間ごとに 4 回静脈内投与し、Day 2～Day 7 に NS-73 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 回静脈内投与した際、2.5 mg/kg 投与時（Day 1）と比較して 6.25 及び 10 mg/kg 投与時（Day 2 及び Day 7）では、C_{max} は同程度であったが、AUC_{0-t} は用量比を下回って増加した（2.7.2.2.3.2（1）項参照）。

以上より、NS-73 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。

2.7.2.3.2　内因性要因

2.7.2.3.2.1　腎障害

海外第 I 相の DF VOD-2012-03-PKRen 試験において、NS-73 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、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（2.7.2.2.2.2（2）1）項参照）。なお、本試験におけるデフィブロチドの尿中排泄率の平均値は、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（2.7.2.2.2.2（2）2）項参照）

母集団薬物動態解析において、典型的な健康成人（ベースライン時の ALT：17 U/L、クレアチニンクリアランス：100 mL/min、体重：70 kg）と比較して、ALT、クレアチニンクリアランス及び体重が同じ典型値の場合、腎障害患者及び VOD 患者の全身クリアランスはそれぞれ 50%及び 60%低いと予測された。また、健康成人の全身クリアランスの母集団平均値は 9.1 L/hr、腎クリアランスの母集団平均値は 0.913 L/hr であり、腎クリアランスは全身クリアランスの約 10%であった（2.7.2.2.4.1 項参照）。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 NS-73 の用量調節は不要と考えられた。

海外第 I 相の DF VOD-2012-03-PKRen 試験において、血液透析を受けている末期腎不全患者に NS-73 6.25 mg/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際のデフィブロチドの薬物動態に対する血液透析の影響を検討した。対数変換したデフィブロチドの C_{max}、AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$における非血液透析時に対する血液透析時の最小二乗幾何平均比の 90%信頼区間は、いずれも 80%～125%の範囲内であった。また、血液透析時の全身クリアランスの平均値は、非血液透析時と比較して 10%以内の減少であった（2.7.2.2.2.2（1）項参照）。したがって、デフィブ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。

2.7.2.3.2.2 人種差

日本人健康成人（FMU-DF-001 試験）及び外国人健康成人（R09-1425 試験）に、NS-73 6.25 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を表 2.7.2.3.2.2-1 に示す。日本人及び外国人の C_{max} の平均値はそれぞれ 20.59 μg/mL 及び 17.27 μg/mL、$AUC_{0-\infty}$の平均値はそれぞれ 42.32 μg·hr/mL 及び 48.14 μg·hr/mL であり、日本人と外国人の間で差は認められなかった。t_{max}、$t_{1/2}$、Vd 及び CL においても、日本人と外国人の間で差は認められなかった。

母集団薬物動態解析において、人種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（2.7.2.2.4.1 項参照）。

表 2.7.2.3.2.2-1 日本人及び外国人健康成人に NS-73 6.25 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）	
	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
t_{max} (hr) [a]	8	2.00 (2.00～2.00)	51	2.00 (1.00～2.00)
$AUC_{0-\infty}$ (μg·hr/mL)	8	42.32 ± 6.95	12	48.14 ± 6.49
$t_{1/2}$ (hr)	8	0.47 ± 0.10	12	0.71 ±0.35
Vd (L)	8	7.31 ± 1.25	12	9.934 ± 3.807
CL (L/hr)	8	9.269 ± 1.175	12	10.35 ± 1.77

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]

2.7.2.3.2.3 小児

母集団薬物動態解析において、NS-73 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（2.7.2.2.4.1 項参照）。

国内第 II 相の FMU-DF-002 試験において、日本人成人及び小児 VOD 患者に NS-73 6.25 mg/kg を 2 時間かけて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を表 2.7.2.3.2.3-1 に示す。成人（19 歳以上）16 例（平均値）及び小児 1 例（7 歳）の C_{max} は 26.5 及び 17.5 μg/mL、AUC_{0-3hr} は 42.6 及び 28.9 μg·hr/mL、$AUC_{0-\infty}$は 65.8 及び 69.3 μg·hr/mL であった（2.7.2.2.3.1 項参照）。

表 2.7.2.3.2.3-1 HSCT 後の日本人成人及び小児 VOD 患者に NS-73 6.25 mg/kg を 2 時間かけて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-002 試験）

	成人[a]（N=16）	小児[b]（N=1）
	平均値±標準偏差	
C_{max} (μg/mL)	26.531 ± 7.173	17.450
t_{max} (hr)[c]	2.017 (1.92～2.42)	1.967
$AUC_{0\text{-}3hr}$ (μg·hr/mL)	42.622 ± 11.451	28.897
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (μg·hr/mL)	65.792 ± 15.577[d]	69.296
$t_{1/2}$ (hr)	1.005 ± 0.477[d]	2.792
k_{el} (1/hr)	0.855 ± 0.414[d]	0.248
Vd (L)	11.655 ± 4.360[d]	7.199
CL (L/hr)	6.3047 ± 2.2944[d]	1.8039

a：19 歳以上、b：18 歳以下、c：中央値（最小値～最大値）、d：N=14

［5.3.5.2-1 表 11.4-6 を引用］

2.7.2.3.2.4 性別

海外第 I 相の R09-1425 試験において、NS-73 6.25 mg/kg 投与時では、女性と比べて男性の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}t}$ がそれぞれ 17.7%及び 23.1%高かったが、$AUC_{0\text{-}\infty}$は同程度であった。NS-73 15 mg/kg 投与時では、女性と比べて男性の C_{max}、$AUC_{0\text{-}t}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$がそれぞれ 14.8%、17.0%及び 14.5%高かった。女性と比べて男性の C_{max} 及び AUC は高い傾向が認められたが、臨床的に意義のある差ではないと考えられた（2.7.2.2.2.3（2）1）項参照）。

母集団薬物動態解析において、性別はデフィブロチドの薬物動態に有意な共変量ではなかった（2.7.2.2.4.1 項参照）。

2.7.2.3.2.5 体重

母集団薬物動態解析において、ベースライン時の ALT が 7 U/L（本解析の最小値）及び 96 U/L（本解析の最大値）のいずれの VOD 患者も、デフィブロチドの全身クリアランスの平均値は体重の増加に伴って増加することが予測された。NS-73 6.25 mg/kg 投与時の VOD 患者の全身クリアランスの平均値は、体重 52 kg（本解析の最小値）と比べて体重 125 kg（本解析の最大値）では 1.9 倍高いと予測されたが、体重が重い患者の方が軽い患者と比べて投与量は多くなるため、AUC_{ss} の平均値は 25%高いと予測された（2.7.2.2.4.1 項参照）。

2.7.2.3.3 外因性要因

2.7.2.3.3.1 薬物動態学的相互作用

デフィブロチドナトリウムは 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-gp 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（2.7.2.2.1.3 項参照）。

2.7.2.3.3.2 薬力学的相互作用

デフィブロチドの薬力学的相互作用については臨床試験を実施して検討していないが、以下のとおり文献で報告されている。

- マウスのトロンビン誘発血栓塞栓症モデルにデフィブロチドナトリウム 100 mg/kg を静脈内投与した際、未分画ヘパリン（10 U/kg 静脈内投与）又は遺伝子組み換え組織プラスミノーゲンアクチベーター（1 mg/kg 静脈内投与）の抗血栓作用が増強した[3)]。
- ラットのレーザー誘発血栓症モデルにデフィブロチドナトリウム 5 mg/kg を経口投与した際、未分画ヘパリン（20 U/kg 静脈内投与）の抗凝固作用が増強した。また、ラットの血漿を用いた *ex-vivo* 試験において、デフィブロチドナトリウム（5 mg/kg 経口投与）と未分画ヘパリン（20 U/kg 静脈内投与）の併用投与では、未分画ヘパリン単独投与と比べて APTT が延長した[4)]。
- ウサギにヘパリンナトリウム 175 μg/kg/hr を 2 時間静脈内投与後、デフィブロチドナトリウム 10 mg/kg 又は 50 mg/kg を静脈内投与した際、ヘパリン誘発のトロンビン時間は延長したが APTT は延長しなかった。また、ウサギにヘパリンカルシウム 250 IU を皮下投与後、デフィブロチドナトリウム 10 mg/kg を静脈内投与した際、ヘパリンの抗凝固作用が増強した。[5)]。
- 抗凝固薬が添加された（又は抗凝固薬が投与された患者から得られた）ヒト血液／血漿を用いた複数の *ex-vivo* 試験において、デフィブロチドは未分画ヘパリンの抗凝固作用を増強したが、ワルファリン、アピキサバン及びリバロキサンの抗凝固作用には影響を及ぼさなかった[6, 7, 8, 9, 10, 11)]。
- 外国人健康成人 5 例にデフィブロチドナトリウム 400 mg 及びヘパリンナトリウム 2500 IU を静脈内投与した際、ヘパリン単独投与と比較して APTT が有意に（約 2 倍）延長し、本作用は投与後 15 分以内に認められ、投与後 2 時間（最終測定時間）まで持続した[12)]。

2.7.2.3.4 薬力学特性

2.7.2.3.4.1 凝固線溶系への影響

国内第 I 相の FMU-DF-001 試験において、日本人健康成人に NS-73 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凝固線溶系への影響を検討した。

TFPI の平均値は、NS-73 群では投与開始後 2 時間に増加し、用量の増加に伴って増加の程度が大きくなる傾向がみられたが、いずれの投与群においても、投与開始後 24 時間には投与前に近似し回復していた。

PF-4 の平均値は、プラセボ群では投与前と比べて投与開始後 2 時間に減少したが、NS-73 群では増加し、投与開始後 24 時間には正常範囲内に回復していた。

その他の線溶・凝固因子及び血小板機能（フィブリノーゲン、PT、APTT、プロテイン C 抗原、α2-PI、PIC、プラスミノーゲン活性、Tx-B2 及び 6-keto-PGF）については、投与群間で平均値の推移に差は認められなかった。また、FDP、D-ダイマー、PAI-1 及び TAT についても、投与前、投与開始後 2 時間及び 24 時間での正常・異常別の頻度分布に一定の傾向は認められなかった（2.7.2.2.2.1（2）項参照）。

2.7.2.3.4.2 PAI-1 及び総ビリルビンへの影響

海外第 II 相の 99-118 試験において、HSCT 後の外国人重症 VOD 患者に、Day 1 に NS-73 2.5 mg/kg を 2 時間かけて 6 時間ごとに 4 回静脈内投与し、Day 2 以降に NS-73 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 日間以上静脈内投与した際の PAI-1 及び総ビリルビンに対する影響を検討した。

用量ごとの PAI-1 の平均値は、CR 例及び非 CR 例の間、100 日生存例及び 100 日死亡例の間で有意な差は認められなかった。CR 例及び 100 日生存例では、2 用量群とも同様に、PAI-1 の平均値がベースライン（投与前）より経時的に減少したが、ベースラインと比較して統計学的に有意な減少ではなかった。また、総ビリルビンは、CR 例及び 100 日生存例では、2 用量群とも同様に、経時的に一定又は減少し、非 CR 例及び 100 日死亡例ではベースラインより経時的に増加した（2.7.2.2.3.2（2）項参照）。

2.7.2.3.4.3 QT 間隔

海外第 I 相の QT/QTc 評価試験（R09-1425 試験）において、NS-73 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、QTcI 間隔のベースラインからの変化量に対するプラセボとの差の両側 90%信頼区間の上限は、全測定時点で 10 ms 未満であった。また、血漿中デフィブロチド濃度と QTcI 間隔のベースラインからの変化量との間に関連性は認められなかった（2.7.2.2.2.3（1）項参照）。

2.7.2.4 特別な試験

該当試験なし

2.7.2.5 付録

表 2.7.2.5-1 薬物動態及び薬力学を検討した臨床試験の概要（1/2）

相	試験番号 （実施国）	試験の目的	試験デザイン	対象被験者 薬物動態／薬力学解析対象例数（男/女） 年齢の範囲	剤形、用法、用量	試験報告書 添付場所 （m2.7.6） 評価／参考
I	FMU-DF-001 （日本）	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	プラセボ対照 単盲検	日本人健康成人 20 例（20/0） NS-73 3 mg/kg 群：8 例 NS-73 6.25 mg/kg 群：8 例 プラセボ群：4 例 20～43 歳	注射剤 NS-73 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	5.3.3.1-1 （2.7.6.1） 評価
I	DF VOD-2012-03-PKRen （米国）	＜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	オープンラベル	＜Dialysis study＞ 血液透析を受けている外国人末期腎不全患者 6 例（3/3） 38～63 歳 ＜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 6 例（5/1） 外国人健康成人 6 例（5/1） 52～76 歳	注射剤 ＜Dialysis study＞ Day 1（非血液透析時）及び Day4（血液透析時）に NS-73 6.25 mg/kg を 2 時間かけて静脈内投与 ＜Main study＞ NS-73 6.25 mg/kg を 6 時間ごとに 4 回、2 時間かけて静脈内投与	5.3.3.3-1 （2.7.6.2） 評価
I	R09-1425 （米国）	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	ランダム化 プラセボ対照 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	外国人健康成人 52 例（36/16） 19～41 歳	注射剤 NS-73 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	5.3.4.1-1 （2.7.6.3） 評価
I	IRI-151612 （イギリス）	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	オープンラベル	外国人健康成人 6 例（6/0） 静脈内投与：3 例 経口投与：3 例 35～52 歳	注射剤 ^{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	5.3.3.1-2 参考

表 2.7.2.5-1　薬物動態及び薬力学を検討した臨床試験の概要（2/2）

相	試験番号 （実施国）	試験の目的	試験デザイン	対象被験者 薬物動態／薬力学解析対象例数（男/女） 年齢の範囲	剤形、用法、用量	試験報告書 添付場所 （m2.7.6） 評価／参考
II	FMU-DF-002 （日本）	日本人 HSCT 後 VOD 患者における有効性、安全性及び薬物動態	オープンラベル	日本人 HSCT 後 VOD 患者 19 例（12/7） 2～68 歳	注射剤 NS-73 1 回 6.25 mg/kg を 2 時間かけて、6 時間ごとに 1 日 4 回、21 日間以上静脈内投与	5.3.5.2-1 （2.7.6.5） 評価
II	99-118 （米国）	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	オープンラベル ランダム化	外国人 HSCT 後重症 VOD 患者 11 例 （6/5） 18～58 歳	注射剤 Day 1 NS-73 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 NS-73 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 日間以上静脈内投与	5.3.5.2-2 （2.7.6.6） 評価

目次

2.7.3 臨床的有効性 4
2.7.3.1 背景及び概観 4
2.7.3.1.1 試験のデザインの概要 4
2.7.3.1.2 対象患者の選択 8
2.7.3.1.3 有効性評価項目 13
2.7.3.1.4 統計解析方法 17
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 20
2.7.3.2.1 海外第 III 相試験（試験番号 2005-01、資料番号 5.3.5.1-1、評価資料） 20
2.7.3.2.2 国内第 II 相試験（試験番号 FMU-DF-002、資料番号 5.3.5.2-1、評価資料） 21
2.7.3.2.3 海外第 II 相試験（試験番号 99-118、資料番号 5.3.5.2-2、評価資料） 26
2.7.3.2.4 海外第 III 相試験（試験番号 2006-05、資料番号 5.3.5.2-3、評価資料） 26
2.7.3.2.5 コンパッショネートユース試験（試験番号 DF-CUP、資料番号 5.3.5.4-1、参考資料） 27
2.7.3.2.6 レジストリデータ試験（試験番号 CIBMTR、資料番号 5.3.5.4-2、参考資料） 28
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 28
2.7.3.3.1 試験対象集団 28
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 37
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 40
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 41
2.7.3.4.1 推奨用法・用量 41
2.7.3.4.2 推奨用法・用量の設定根拠 41
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性 46
2.7.3.6 付録 47

略語一覧表

語句略語	語句略語内容
AUC	area under the plasma concentration-time curve：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
C_{max}	maximum plasma concentration：最高血漿中濃度
BCRP	breast cancer resistance protein：乳癌耐性タンパク
BL	base line：ベースライン
Ccr	creatinine clearance：クレアチニンクリアランス
CIBMTR	Center for international blood & 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
CR	complete response：完全寛解
Cr	creatinine：クレアチニン
CRO	contract research organization：開発業務受託機関
CVVH	continuous venovenous hemofiltration：持続的静脈血液濾過
CYP	cytochrome P450：シトクロム P450
DSMB	data safety monitoring board：データ安全性モニタリング委員会
FAS	full analysis set：最大の解析対象集団
GFR	glomerular filtration rate：糸球体濾過量
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
IBMTR	international bone marrow transplant registry：国際骨髄移植登録
INR	international normalized ratio：国際標準比
IRB	institutional review board：治験審査委員会
ITT	intention to treat：治療意図の原則による解析
MAP	mean arterial pressure：平均動脈圧
MATE	multidrug and toxin extrusion：多剤排出輸送体
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
NSAIDs	non-steroidal anti-inflammatory drugs：非ステロイド性消炎鎮痛薬
NPPV	non-invasive positive pressure ventilation：非侵襲的陽圧換気療法
OAT	organic anion transporter：有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporting polypeptide：有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	organic cation transporter：有機カチオントランスポーター
P-gp	P-glycoprotein：P 糖タンパク
PPS	per protocol set：治験実施計画書に適合した対象集団
RUQ	right upper quadrant：右上腹部
SOP	standard operating procedure：標準作業手順書

語句略語	語句略語内容
$t_{1/2}$	elimination half-life：消失半減期
T-Bil	total billirubin：総ビリルビン
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
WHVPG	wedged hepatic venous pressure gradient：肝静脈圧較差

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

NS-73 の肝中心静脈閉塞症（VOD）に対する有効性は、ピボタル試験である海外第 III 相比較試験（2005-01 試験）、国内第 II 相医師主導試験（FMU-DF-002 試験）、海外第 II 相用量設定試験（99-118 試験）及び拡大アクセス試験である海外第 III 相試験（2006-05 試験）を評価資料とし、コンパッショネートユース試験である DF-CUP 試験及びレジストリデータを用いた CIBMTR 試験を参考資料として評価した。これらの試験の概要を表 2.7.3.6-1 に示す。

2.7.3.1.1 試験のデザインの概要

2.7.3.1.1.1 海外第 III 相試験（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、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第 III 相試験である。対象は造血幹細胞移植（HSCT）後の MOF を伴う重症 VOD 患者であり、海外 3 ヵ国 35 施設で実施した。HC 群は、本剤群と類似した患者背景をもち、本剤の投与経験がなく既存治療のみが行われた HSCT 後の MOF を伴う重症 VOD 患者集団である。

NS-73 群の患者は、組み入れ基準に適合した日、又は可能な限り速やかに 1 回目の投与を開始した。投与方法は、25 mg/kg/日を 4 分割し、1 回あたり 2 時間以上かけて 6 時間ごとに静脈内投与とした。投与期間は最低 21 日間とし、事情の許す限り患者が退院するまで治療を継続した。退院して NS-73 の投与を終了し、その後 VOD が再発した場合は、患者を再入院させて前回と同様の用法・用量で治療を再開することとした。

【HC を対照群とした根拠及び選択方法】

対照群の設定に関して ICH E10 ガイダンスには、「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。重症 VOD は他に承認された治療法がないことに加え死亡率が高いことから、倫理面を考慮し、HC を本試験の対照群として選択した。

本試験計画時点で、本剤は米国の医療機関で約 10 年間使用されており、重症 VOD に対して有効であることを示すデータが発表された唯一の治療法であった。そこで治験依頼者は、本試験を計画するにあたり、米国の大規模な造血幹細胞移植施設 12 施設に対して、本試験を同時対照、盲検化、ランダム化で実施することの可否を調査した。その結果、12 施設全ての医師は、重症 VOD 患者は致死率が高く、またこれまでに重症 VOD 患者に対して本剤による有効性が認められていることから、この適応症においてそのようなデザインで試験を実施することは倫理的でないとの見解を示した。したがって、治験依頼者は、同時対照、盲検化、ランダム化試験の実施は無理と判断し、HC を対照とした試験を計画した。

HC 群選択の手順を図 2.7.3.1.1.1-1 に示し、以下に詳述する。

治験に参加した 35 の各施設において、NS-73 群の投与開始以前（1995 年 1 月～2007 年 11 月）に HSCT を受けた 6867 例の診療記録から MOF を伴う重症 VOD と思われる患者をスクリーニン

グした。この最初のスクリーニングは、開発業務受託機関（CRO）治験操作マニュアル（5.3.5.1-1 16.1.9 MDS Study Operations Manual v1.0）の規定に従い、CRO 担当者又は治験実施施設の担当者によりチェックリストを用いて実施された。HSCT 21 日後までに総ビリルビン（T-Bil）≧2 mg/dL が少なくとも 1 回観察され、腹水、肝腫大、ベースラインから 5%を超える体重増加のうち 2 つ以上が同じ日にみられた場合を VOD、さらに肺及び/又は腎機能不全が併存する場合を重症 VOD とし、これらの基準に適合する患者 193 例を選択した。除外された 6674 例のうち 6604 例は重症 VOD ではないため、70 例はデフィブロチドが緊急投与されていたために除外された。

さらに、選択基準に合致しなかった、又は除外基準に抵触した 70 例を除外し、123 例を選択した。

CRO 担当者等による最初のスクリーニングの後、選択された 123 例の診療記録等は適格性評価が可能な日で分割された。適格性評価可能日より前の診療記録等のみが、骨髄移植施設の血液専門医 2 名により構成された Medical review committee（MRC）に送付され、MRC レビューが実施された（2007 年 7 月 12 日～2008 年 2 月 19 日）。MRC は治験の実施に関与しない独立した委員会であり、適格性評価可能日で診療記録等を分割したことにより、MRC は患者の転帰情報を全く知ることなくレビューを実施した。MRC の作業手順の詳細は MRC の標準作業手順書（SOP）に規定されている（5.3.5.1-1 16.1.9 Medical Review Committee Standard Operating Procedures）。MRC レビューの結果、123 例中 37 例は選択基準に合致しなかったか除外基準に抵触したため除外された。

MRC レビューにより選択された 86 例が Data safety monitoring board（DSMB）会議（2008 年 5 月 8 日）にかけられた。その会議にて、DSMB は HC 群選択の正確性に懸念を示し、HC 群を選択するための基準及び実際の運用が、NS-73 群の基準及び運用と一致しているかを確認するよう治験依頼者に勧告した。

DSMB からの勧告に対応するため、治験依頼者は NS-73 群の治験責任医師に対し、治験実施計画書の組み入れ基準の解釈について調査した。この調査には、NS-73 群を実施している 35 施設中 21 施設の治験責任医師が回答した。その結果、適格性評価及び試験組み入れの正確な日付の解釈は難しく、NS-73 群の多くの治験責任医師は MOF を伴う重症 VOD の確定診断に至り NS-73 治療が適格と判断するまでに、患者が適格性基準に適合した日からさらに 1～2 日を要していたことが判明した。また、NS-73 群では、VOD の可能性があると診断されると、その 1～2 日後に積極的な利尿剤、抗菌薬又は昇圧剤の開始や腎毒性や肝毒性を有する薬剤の中止など、治療法が変更になることが多かった。さらに治験責任医師は、患者が治験実施計画書の適格性基準に適合したと結論づける前に、高ビリルビン血症、腹水、体重増加、肝腫大、肺及び腎機能不全に対して代替病因がないか調査していた。

前述したように、MRC は適格性評価日以降のデータは提供されていなかったため、両群の患者選択を同等に近づけるために MRC の SOP を改訂し、必要なデータに限定して適格性評価日以降のデータを追加で MRC に提供できることとした。なお、この際も MRC に転帰情報は開示されなかった。

これらの情報を基に、MRC は 2008 年 7 月に 123 例に関して盲検下にて再レビューを実施した。この最終レビューにおいて、VOD や MOF の代替原因がある患者、MOF を伴う重症 VOD と確定できない患者、プライバシーのため十分に診療記録を閲覧できなかった患者を除外した。その結

果、MOF を伴う重症 VOD と診断され、いずれの除外基準にも該当しなかった 32 例が HC 群として最終的に選択された。

HSCT 実施時期は、NS-73 群では 2006～2008 年、HC 群では 1995 年～2007 年であり、HC 群 32 例の大半（66%）は 2000～2006 年であった（5.3.5.1-1 Figure3）。近年、移植方法の多様化や移植後合併症への対応の進歩など HSCT 患者に対する治療は変化しているが、NS-73 群及び HC 群の HSCT 実施時期を通して、VOD に対する治療は依然として支持療法がメインであり、デフィブロチド以外の有効かつ根治的な新規療法はなかった [1, 2]。

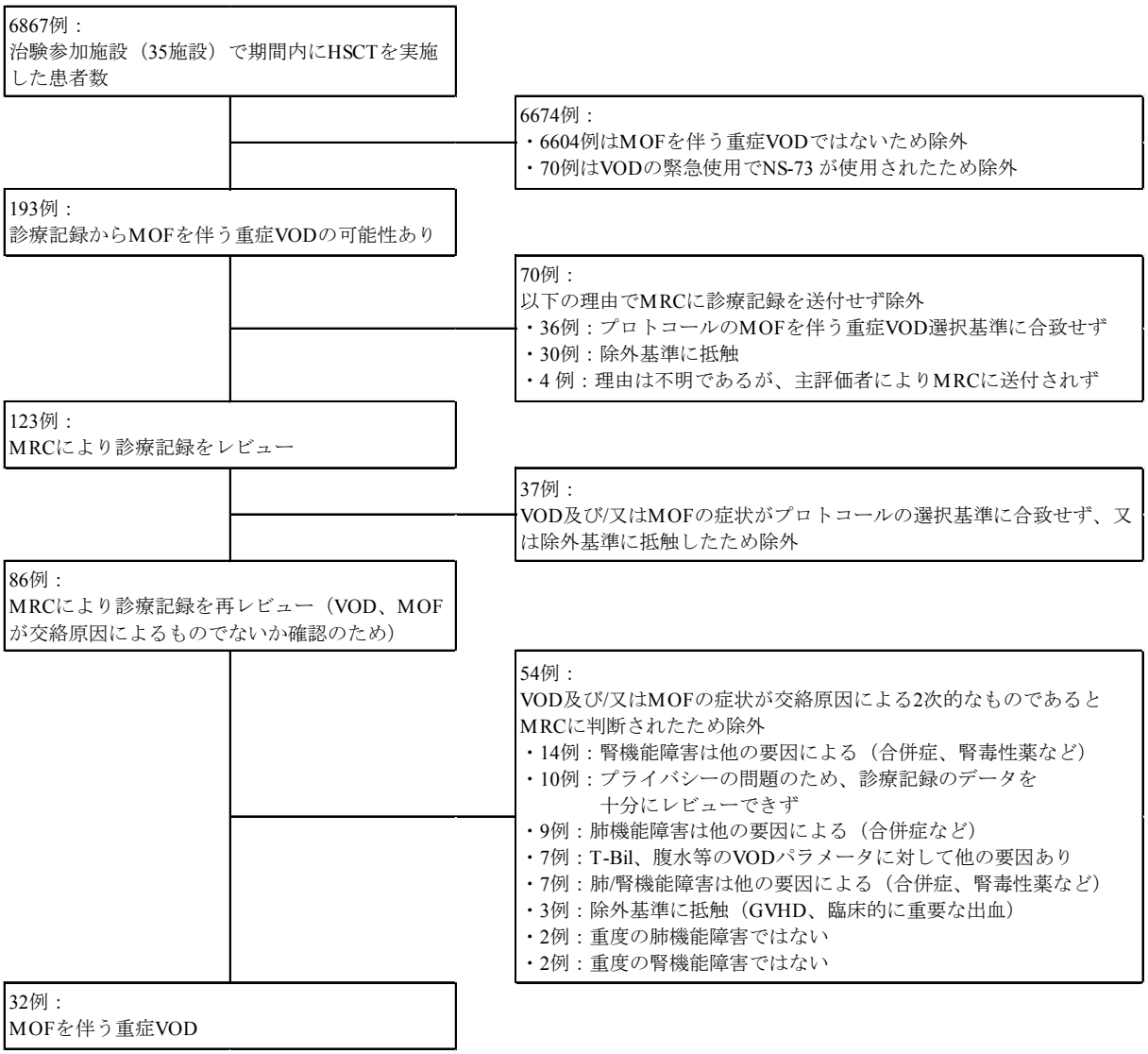


図 2.7.3.1.1.1-1　HC 群選択の手順

2.7.3.1.1.2 国内第 II 相試験（FMU-DF-002 試験）

FMU-DF-002 試験は、日本人の HSCT 後 VOD 患者に対する NS-73 の有効性、安全性及び薬物動態を評価することを目的として国内 9 施設で実施した、非対照オープンラベルの第 II 相医師主導治験である。

FMU-DF-002 試験を計画するにあたり、同時対照群を設定することを検討した。しかしながら、VOD は発症例数が少ない上、発症が予測できず、また、VOD が好発する移植後 30 日以内は造血抑制状態で無菌管理中であるため、発症後の治験実施施設への転院による症例集積も困難である。このため、小規模の造血幹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考えた。以上より、国内においては、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 相探索的試験を実施することとした。

用法・用量は、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 時間かけて静脈内投与することとした。投与期間は最低 21 日間、又は VOD 寛解までとし、最長でも移植後 100 日までとした。

2.7.3.1.1.3 海外第 II 相試験（99-118 試験）

99-118 試験は、HSCT 後の重症 VOD 患者を対象として、NS-73 25 mg/kg/日及び 40 mg/kg/日の 2 用量における有効性、安全性及び薬物動態を検討することを目的として米国 9 施設で実施した、ランダム化オープンラベルの第 II 相医師主導治験である。

いずれの用量群も投与開始日は 2.5 mg/kg を 6 時間ごとに 1 日 4 回（10 mg/kg/日）投与した。2 日目からは 6.25 mg/kg 又は 10 mg/kg を 6 時間ごとに 1 日 4 回、2 時間かけて静脈内投与した。投与期間は 14 日間以上、又は complete response（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。

2.7.3.1.1.4 海外第 III 相試験（2006-05 試験）

2006-05 試験は治験実施計画のもとで NS-73 を患者に提供することを主目的としたオープンラベルの拡大アクセス試験である。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、米国 101 施設で実施した。

用法・用量は、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 時間以上かけて静脈内投与することとした。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した。

2.7.3.1.1.5 コンパッショネートユース試験（DF-CUP 試験）

DF-CUP 試験は、NS-73 による治療を可能とするために日本を含む 34 ヵ国、311 施設で実施したオープンラベルの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、NS-73 の安全性を検討することを主目的とした。

用法・用量は、10 mg/kg/日（2.5 mg/kg を 1 日 4 回）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。投与方法

は、主に静脈内投与だが、初期は経口投与も可能としていた。2004 年（99-118 試験終了）以降は 25 mg/kg/日を 4 分割し、1 回あたり 2 時間かけて 6 時間ごとに静脈内投与することを推奨した。投与期間は最低 14 日間とし、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。

2.7.3.1.1.6 レジストリデータ試験（CIBMTR 試験）

CIBMTR（Center for International Blood and Marrow Transplant Research：国際血液骨髄移植研究センター）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、MOF を伴う重症 VOD を発症した患者のデータ（米国の移植センター54 施設のデータ）を抽出し、NS-73 が投与されていた集団（NS-73 投与群）と投与されていない集団（NS-73 非投与群）を比較することで NS-73 の評価を行った。なお、本試験では初回の HSCT 実施患者のみを対象とし、2005-01 試験のデータは含まれていない。

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。

2.7.3.1.2 対象患者の選択

各試験の対象患者を表 2.7.3.1.2-1、VOD 診断基準及び重症 VOD の基準を表 2.7.3.1.2-2、主な除外基準を表 2.7.3.1.2-3 に示す。

全ての試験で性別及び年齢の制限はなかった。2005-01、FMU-DF-002、99-118 及び CIBMTR 試験は HSCT 後の VOD 患者、2006-05 試験は HSCT 後又は化学療法後の VOD 患者、DF-CUP 試験は HSCT 後又は化学療法/放射線治療後の VOD 患者を対象とした。また、2005-01、99-118 及び CIBMTR 試験は重症 VOD 患者を対象とし、FMU-DF-002、2006-05 及び DF-CUP 試験は重症の有無は問わなかった。

いずれの試験も重症 VOD の定義は MOF を伴う VOD としており、DF-CUP 試験では MOF の基準を設けていなかったが、その他の試験では MOF は腎又は肺機能障害（不全）とした。MOF の基準は、2005-01、FMU-DF-002 及び 2006-05 試験で概ね同じであった。

除外基準として、CIBMTR 試験以外の 5 試験では出血リスクのある患者、血行動態が不安定な患者を除外していた。それに加え、2006-05 試験以外の 4 試験では移植片対宿主病（GVHD）患者、FMU-DF-002 及び 2005-01 試験ではウイルス性劇症肝炎の合併患者及び固形臓器移植歴を有する患者、2005-01 試験では肝硬変患者を除外していた。

試験ごとの詳細を以下に示す。

2005-01 試験は、Baltimore の VOD 診断基準に適合した患者、即ち、HSCT 21 日後までに、黄疸（T-Bil ≧2 mg/dL）かつ、腹水、肝腫大、ベースラインから 5%を超える体重増加のうち 2 つ以上の臨床所見に該当する患者を対象とした。HC 群については、35 施設で HSCT を受けた患者 6867 例から各施設におけるカルテスクリーニング及び MRC のレビューにより選択基準を満たし除外基準に抵触しない 32 例の患者を選別した。なお、HC 群の除外基準は、表 2.7.3.1.2-3 の 2005-01 試験の主な除外基準 1 から 7 及び VOD に対して NS-73 による治療を受けた患者とした。

FMU-DF-002 試験は Baltimore 基準により、99-118 試験は Baltimore 基準又は生検により HSCT 35 日後までに VOD 診断を行った。

2006-05 試験は拡大アクセス試験であり、Baltimore 基準、修正 Seattle 基準又は生検により VOD 診断を行った。

DF-CUP 試験はコンパッショネートユースプログラムであり、担当医師が患者の VOD 診断を実施し、治験依頼者に適格性確認書を提出した。適格性確認書では、除外基準を含む以下の項目を調査した。

- 年齢、性別、体重
- 同意書の有無
- 原疾患及び診断日
- （移植を実施した患者の場合）移植タイプ、ドナータイプ、移植日、前処置、GVHD 予防
- （移植をしていない患者の場合）化学療法又は放射線治療のレジメン及び開始日
- VOD 診断項目［T-Bil >2 mg/dL、体重増加>5%、腹水、肝腫大、右上腹部（RUQ）痛、生検　他］及び診断日、HSCT 後又は化学療法/放射線治療開始から VOD 発症までの日数
- MOF の有無（腎機能障害、肺機能障害、中枢機能障害、肝機能障害、その他）、（有りの場合）透析依存、人工呼吸器依存の有無
- B 型肝炎表面抗原陽性及び C 型肝炎抗体陽性の有無、アスパラギン酸トランスアミナーゼ値、アラニントランスアミナーゼ値
- VOD 予防/治療歴（t-PA、低分子ヘパリン、ヘパリン、ウルソジオール、プロスタグランジン E、その他）
- 肝機能障害、高ビリルビン血症、体重増加又は腹水の原因となりうる事象（敗血症関連の胆汁うっ滞、肝臓に関連する急性 GVHD、腫瘍又は真菌による肝浸潤、胆道閉塞、心不全、溶血、腹部内腫瘍）の有無

CIBMTR 試験は、CIBMTR 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 MOF を伴う重症 VOD を発症した患者のデータを抽出した。なお、本試験では初回の HSCT 実施患者のみを対象とし、2005-01 試験と重複する被験者は含まれていない。VOD 診断基準は、移植前処置の開始日から最終連絡日までに非感染性の肝毒性（GVHD を除く）を発現し、肝硬変及び他の肝疾患と診断されておらず、HSCT 後 100 日までの T-Bil 最高値が 2 mg/dL 以上の患者とした。本試験では除外基準は設定されておらず、抽出した重症 VOD 患者のうち、VOD 治療に NS-73 を用いた患者を NS-73 投与群、それ以外を NS-73 非投与群とした。

表 2.7.3.1.2-1　対象患者

試験番号	対象
2005-01	HSCT 後の重症 VOD 患者
FMU-DF-002	HSCT 後の VOD 患者
99-118	HSCT 後の重症 VOD 患者
2006-05	HSCT 後又は化学療法後の VOD 患者
DF-CUP	HSCT 後又は化学療法/放射線治療後の VOD 患者
CIBMTR	HSCT 後の重症 VOD 患者*

* HSCT 実施日が 2008/11/1～2011/12/31 に含まれる

表 2.7.3.1.2-2 VOD 診断基準及び重症 VOD の基準（1/2）

試験番号	VOD 診断基準	重症 VOD の基準
2005-01	Baltimore 基準により VOD と診断 HSCT 21 日後までに、黄疸（T-Bil ≧ 2 mg/dL）かつ、以下の 2 項目以上に該当 ・腹水 ・肝腫大 [a] ・BL より>5%の体重増加 [b] a もともと肝腫大を合併していた被験者では、肝臓サイズが BL より増大していることが検診又は画像検査にて証明されている。 b 原因の説明できないものに限る	VOD 患者で、HSCT 28 日後までに、以下の MOF 症状の 1 項目以上に該当 －腎機能障害（以下のいずれかに該当） ・血清 Cr>3 × 移植入室時の値、又は 3 × 移植前処置時の最低値（いずれか低い方） ・Ccr 又は GFR が移植入室時の 40%未満 ・透析依存 －肺機能障害*：酸素飽和度< 90% * 酸素飽和度は少なくとも 1 時間間隔で連続 2 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 回の測定値が ＜90%又は酸素吸入/人工呼吸器依存で可とした。また、肺機能障害は、体液過剰又は腹部膨満や肝腫大による機械的圧迫に起因し、感染（肺炎など）が原因ではないこととした。
FMU-DF-002	HSCT 35 日後までに、黄疸（T-Bil ≧ 2 mg/dL）かつ、以下の 2 項目以上に該当 ・腹水 [a] ・肝腫大 [a] ・BL より>5%の体重増加 [b] a 臨床症状や超音波検査にて評価し、BL 検査として腹部 CT を実施 b 原因の究明できないものに限る	VOD 患者で、以下の MOF 症状の 1 項目以上に該当 －腎不全 ・血清 Cr≧3×BL ・Ccr 又は GFR≦40% × BL ・透析依存 －呼吸不全 ・酸素飽和度≦90%（1 時間以上あけて 2 回連続） ・酸素吸入が必要又は人工呼吸器依存（肺炎など感染に起因する場合を除く）
99-118	HSCT 後 35 日以内に、黄疸（T-Bil≧ 2 mg/dL）かつ、以下の 2 項目以上に該当 ・腹水 ・肝腫大 ・BL より>5%の体重増加 ・RUQ 痛 * 黄疸及びドップラー検査による門脈血流の逆流が認められた患者では、腹水、肝腫大、体重増加又は RUQ 痛のうち 1 つを満たすこととした。 生検で VOD と診断され、重症の特徴を有する患者は、主要な組入れ基準（黄疸、腹水、体重増加、肝腫大、RUQ 痛）のうち 2 項目を満たすこととした。 肝機能障害を合併して交絡原因を有する患者では、生検による VOD 診断及び/又は肝静脈圧較差（WHVPG）≧10 mmHg を満たす必要がある。	Bearman モデルで重症 VOD の発症リスクが 30%以上とされる条件* に該当又は MOF を伴う VOD * HSCT 後 16 日以内に発症及びブスルファン/シクロホスファミド投与、シクロホスファミド/全身放射線照射、大量シクロホスファミド/2-クロロエチルニトロソウレア/エトポシドのいずれかによる移植前処置をうけている。 以下の MOF 症状の 1 項目以上に該当 －腎機能障害 ・Cr≧2×移植入院時の値、又は≧2×移植前処置時の最低値 ・Ccr 又は GFR≦入院時の 50% ・透析依存 －肺機能障害（他の原因なし） ・酸素飽和度≦90% ・人工呼吸器依存 －中枢神経系機能障害（他の原因なし） ・錯乱状態、嗜眠及び/又は譫妄

表 2.7.3.1.2-2 VOD 診断基準及び重症 VOD の基準（2/2）

試験番号	VOD 診断基準	重症 VOD の基準
2006-05	Baltimore 基準、修正 Seattle 基準又は生検により VOD と診断 Baltimore 基準：T-Bil≧2 mg/dL と以下の 2 項目以上に該当 ・腹水（放射線検査又は身体検査） ・肝腫大が BL より増大 ・BL 時より>5%の体重増加 修正 Seattle 基準（2012 年 8 月 Amendment 5 にて追加）：以下の 2 項目以上に該当 ・T-Bil≧2 mg/dL ・腹水（放射線検査又は身体検査）及び/又は BL 時より>5%の体重増加 ・肝腫大が BL より増大 生検：患者が Baltimore 又は修正 Seattle 基準を満たしていない場合は、生検で VOD を確認	VOD 患者で、以下の 1 項目以上に該当 －腎機能障害 ・血清 Cr≧3×移植入室時の値 ・Ccr 又は GFR≦40%×移植入室時の値 ・透析依存 －肺機能障害 ・酸素飽和度≦90% ・酸素吸入が必要 ・人工呼吸器依存
DF-CUP	VOD の診断項目として以下を調査した。 T-Bi l≧2 mg/dL、体重増加>5%、腹水、肝腫大、RUQ 痛、生検、他	MOF の基準は設定していない。適格性確認書にて、以下を調査した。 MOF の有無（腎機能障害、肺機能障害、中枢機能障害、肝機能障害、その他）、（有りの場合）透析依存、人工呼吸器依存の有無
CIBMTR	移植前処置の開始日から最終連絡日までに非感染性の肝毒性（GVHD を除く）を発現し、以下全てに該当 ・VOD と診断され、診断日が記載されている ・肝硬変及び他の肝疾患と診断されていない ・HSCT 後 100 日までの T-Bil 最高値が >2 mg/dL	VOD 患者で、前処置の開始日から最終連絡日までに、以下の 1 項目以上に該当 －腎障害：臨床的に問題となる臓器不全又は臓器障害を発現した患者のうち、透析を必要とする重症の腎不全を発現 －肺障害：非感染性の肺障害（間質性肺臓炎/特発性肺炎症候群/成人呼吸窮迫症候群を除く）を発現

BL：ベースライン、T-Bil：総ビリルビン、Cr：クレアチニン、Ccr：クレアチニンクリアランス、GFR：糸球体濾過量

表 2.7.3.1.2-3 主な除外基準（1/2）

試験番号	主な除外基準
2005-01	1. HSCT 施行時点で肝硬変と診断されている。 2. 重症 VOD 基準に適合した時点で、腹水、体重増加、黄疸の症状を示す疾患として劇症ウイルス性肝炎などの代替診断がついている。 3. International Bone Transplant Marrow Registry（IBMTR）の GVHD 重症度指数において、肝又は消化管で GVHD グレード B～D、又は皮膚では GVHD グレード C 以上と診断されている。 * 肝機能不全の交絡因子（胆管拡張や限局性組織欠損の所見又は感染性肝炎の確認など）の存在が臨床的に明らかである、又は超音波検査、他の X 線画像検査もしくは医療機関での診療上で明らかな患者については、除外基準 1～3 に抵触しないことを確認するために、必要に応じて生検（肝又は他の臓器）及び/又は肝静脈圧較差の測定を行うこととした。 4. 固形臓器移植歴がある。 5. HSCT 前及び/又は HSCT 施行時点で入院透析を実施している、又は HSCT 前処置中に酸素吸入を実施している（ただし、症状緩和のための一時的な酸素吸入は除外しなかった）。 6. 下記の臨床的に重要なコントロールされていない急性出血のいずれかに該当する。 ・失血を補充するために>15 cc/kg の濃厚赤血球を要する出血（例：体重 20 kg の小児患者が 24 時間に 300 cc を超える濃厚赤血球を要する、又は体重 70 kg の成人患者が 24 時間に 3 単位を超える濃厚赤血球を要する） ・HSCT 日から重症 VOD の診断日までのいずれかの時点において、失血量に関係なく治験責任医師が生命を脅かす可能性があると判断した部位からの出血（例：肺出血又は中枢神経系出血） * 臨床的に重要なコントロール不能の急性出血でなければ（透析目的又は血液希釈のためなど）、上記記載量の輸血は許容とした。

表 2.7.3.1.2-3 主な除外基準（2/2）

試験番号	主な除外基準
	7. 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（小児では、平均動脈圧を年齢で調節した水準の 1 標準偏差内に維持することができない）。 * 1 種類の昇圧剤を投与中の患者は、8 時間以上平均動脈圧が安定していること。 * Renal dose のドパミン（2～5 mcg/kg/分）単独を要する患者は、平均動脈圧の測定値がなくても適格とした。 8. 出血のリスクを増大させる薬剤を使用している。 12 時間以内にヘパリン又は他の抗凝固薬を使用している。ただし、ルーチンの中心静脈ライン管理、中心静脈ライン閉塞に対するフィブリン溶解剤の点滴、間欠的透析又は持続的静脈血液濾過（CVVH）の限外濾過のための使用は許容した。
FMU-DF-002	・出血リスクを増強する薬剤を使用している（アスピリンは治験薬投与開始 7 日前、ヘパリン、トロンボモジュリン、アンチトロンビン III などの抗凝固、血栓溶解、血小板凝集抑制作用を有する薬剤は治験薬投与開始 12 時間前までに中止できない。ただし、外用剤及び通常の中心静脈カテーテル管理、中心静脈ライン閉塞に対する溶解、間欠的または持続透析に使用される場合を除く）。 ・コントロールできない急性出血がある（出血による血液喪失を補充するために 24 時間で 15 mL/kg 以上の赤血球輸血を必要とする、あるいは、量に関係なく例えば肺や脳など生命に危険を及ぼす部位からの出血） ・複数の昇圧剤を必要とするような血行動態不安定、あるいは、平均動脈圧（MAP）の維持不能（昇圧剤を 1 剤使用している場合は少なくとも 8 時間 MAP が安定していること。腎のための 2-5 μg/kg/min のドパミン単独の使用は MAP 測定なしに登録可） ・ウイルス性劇症肝炎合併 ・造血幹細胞以外の臓器移植既往 ・Grade IV の GVHD 合併
99-118	・重度で制御不能な急性出血がある ・血行動態不安定 ・IBMTR 重症度分類で Grade B～D の GVHD ・内因性肺疾患により挿管している ・CTCAE で Grade 4 の神経系毒性（錯乱状態、譫妄以外）がある
2006-05	・出血のリスクを高める薬剤（NS-73 投与前 12 時間以内のヘパリン又は他の抗凝固薬）を投与している患者 ・臨床的に問題となる制御不能な急性出血を有している ・血行動態が不安定
DF-CUP	・血行動態が不安定 ・補充療法を必要とする重症の凝固障害がある ・Grade 3 又は 4 の GVHD ・VOD に関連しない理由により人工呼吸器を必要としている ・意識消失がある
CIBMTR	なし

CTCAE：有害事象共通用語規準

各試験の前治療及び併用療法に関する規定を表 2.7.3.1.2-4 に示す。

DF-CUP 及び CIBMTR 試験は、コンパッショネートユースプログラム及びデータベースからの抽出であるため、規定はなかった。

表 2.7.3.1.2-4 前治療及び併用療法に関する規定

試験番号	前治療及び併用療法に関する規定
2005-01	NS-73 群及び HC 群の薬物治療は、移植日から退院後 30 日まで、又は HSCT 後 100 日までのいずれか早い方まで記録した。HC 群では、禁忌薬（NS-73 と併用投与されない出血リスクのある薬剤）である組織プラスミノーゲン活性化因子（t-PA）、ヘパリン、その他の抗凝固薬の使用を記録し、その使用は治験実施計画書からの逸脱とはみなさなかった。 造血成長因子及び輸血：NS-73 治療中は、必要に応じて、血小板数>20,000/mm^3 及びヘマトクリット値>30%となるように輸血療法を、国際標準比（INR）<1.5 及びフィブリノーゲン>150 mg となるよう因子補充療法を実施することとした。第 VII 因子の欠損が疑われるか確認された場合、第 VII 因子濃縮製剤の使用を可能とした。アンチトロンビン III 又は低分子量ヘパリンの併用治療は禁止とした。 GVHD 予防：GVHD に対してシロリムスの併用は推奨せず、有効治療濃度のタクロリムスの併用を強く推奨した。 出血リスクを増加させる薬剤：ワルファリン、非ステロイド性消炎鎮痛薬（NSAIDs）、ヘパリン、又は全身性 t-PA のような出血リスクを増大させる薬剤を併用してはならなかった。中心静脈ライン閉塞に対するフィブリン溶解薬の点滴は許可された。 その他の併用薬：HSCT 施行時点での VOD 予防を目的としたウルソジオールとの併用療法は許容された。NS-73 治療開始後は、医学的に問題のある胆嚢内血球凝集が認められた場合に限り、ウルソジオールを開始することとした。 低用量ドパミンは腹腔内臓器血流を迂回させる可能性があるため、臨床的に容認できる早い時期に使用を打ち切ることが推奨された。
FMU-DF-002	治験期間を通じて、ヘパリン、トロンボモジュリン、アスピリン、アンチトロンビン III などの抗凝固、血栓溶解、血小板凝集抑制作用を有する薬剤の併用を禁止した（ただし、外用剤及び通常の中心静脈カテーテル管理、中心静脈ライン閉塞に対する溶解、間欠的または持続透析に使用される場合を除く）。これらの薬剤を使用した際は治験薬の投与を中止することとした。
99-118	造血成長因子及び輸血：NS-73 の投与期間中、必要に応じて輸血療法を実施して、血小板数≧ 20 ×10^9/L、ヘマトクリット値≧30%、プロトロンビン時間≦15 秒、フィブリノーゲン≧ 150 mg/dL に維持することを推奨した。アンチトロンビン III 及び低分子ヘパリンの使用は禁止した。 GVHD 予防：規定なし 出血リスクを増加させる薬剤：ワルファリン、非ステロイド性抗炎症薬、ヘパリン、全身性 t-PA、又は他の抗血栓薬との併用は禁止した。ただし、日常的な中心静脈カテーテル管理及び一時的な透析や限外ろ過の際にヘパリンの使用及び中心静脈ライン閉塞に対する血栓溶解剤の点滴は可能とした。 その他の併用薬：ウルソジオールとの併用は禁止した。
2006-05	造血成長因子及び輸血：NS-73 による治療中、必要に応じて血小板数>30,000/mm^3、ヘマトクリット値>30%を維持するための輸血療法、プロトロンビン時間の INR<1.5、及びフィブリノーゲン >150 mg/dL を維持するための因子補充療法を推奨した。第 VII 因子欠乏症が疑われるか確認された場合、第 VII 因子濃縮製剤を使用可能とした。アンチトロンビン III 及び低分子ヘパリンの使用は禁止した。 GVHD 予防：GVHD に対するシロリムスの併用は推奨せず、有効治療濃度のタクロリムスの併用を強く推奨した。 出血リスクを増加させる薬剤：ワルファリン、NSAIDs、ヘパリン、又は t-PA のような出血のリスクを増大させる薬剤の併用は禁止した。ただし、日常的な中心静脈カテーテル管理及び一時的な透析や限外ろ過の際のヘパリンの使用及び中心静脈ライン閉塞に対する血栓溶解剤の点滴は可能とした。 その他の併用薬：ウルソジオールとの併用療法は可能であった。 他の適切な支持療法は、治験責任医師又は治療医の判断で必要に応じて実施可能とした。
DF-CUP	なし
CIBMTR	なし

2.7.3.1.3 有効性評価項目

本申請の有効性評価に用いた各試験の評価項目を以下に記載し、表 2.7.3.1.3-1 にまとめた。

2005-01、FMU-DF-002、2006-05 及び CIBMTR 試験は、HSCT 後（又は化学療法/放射線開始後）100 日生存を主要評価項目とし、99-118 及び DF-CUP 試験においても副次評価項目等として 100 日生存を評価した。

DF-CUP 以外の 5 試験では、CR を評価した。2005-01、FMU-DF-002、2006-05 及び CIBMTR 試験は HSCT 後 100 日までの CR を評価し、99-118 試験は評価期間を限定しなかった。また、CIBMTR 試験は VOD 回復/未回復を医師が評価しており特に基準は設けていなかったが、それ以外の 4 試験では CR 達成の基準は概ね同じであり、T-Bil が 2 mg/dL より低い値であること、及び MOF 症状の回復とした（表 2.7.3.1.3-2）。

2005-01 及び FMU-DF-002 試験では HSCT 後 180 日生存、2005-01 及び 99-118 試験では全生存も評価した。

表 2.7.3.1.3-1 有効性評価項目

評価項目	2005-01	FMU-DF-002[d]	99-118	2006-05[e]	DF-CUP	CIBMTR[f]
100 日生存[a]	●	●	○	●	○	●
CR[b]	○	○	●	○		○
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：2005-01、FMU-DF-002、2006-05 及び CIBMTR は HSCT 後（又は化学療法開始後）100 日までを評価し、99-118 は評価期間を限定しなかった。なお、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 は医師が判断した VOD 回復/未回復を評価した。

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。

d：VOD 患者及び重症 VOD 患者について評価した。また、100 日生存及び生存期間については、VOD 発症後 2 日以内及び 3 日以降に NS-73 の治療を開始した場合の評価も行った。

e：VOD 患者及び重症 VOD 患者について評価した。また、VOD 診断から NS-73 初回投与までの期間と 100 日生存率との関係についても評価した。

f：副次評価項目として、死亡までの期間（HSCT の実施日からデータカットオフまでの最終連絡日までの期間、VOD 診断日からデータカットオフまでの最終連絡日までの期間）、VOD 後 100 日目の生存（生存/死亡）も評価した。

表 2.7.3.1.3-2 CR 達成の基準（1/2）

試験番号	CR 達成の基準
2005-01	T-Bil <2 mg/dL ・以下の MOF 症状が全て消失 －腎 ・Cr <1.5×ベースライン又は年齢調整した基準値上限（ULN） ・Ccr /GFR>ベースラインの 80% ・透析非依存 －肺 ・酸素飽和度>90%（1 時間以上あけて 2 回連続） ・酸素吸入不要 ・人工呼吸器非依存

表 2.7.3.1.3-2 CR 達成の基準（2/2）

試験番号	CR 達成の基準
FMU-DF-002	・T-Bil <2 mg/dL かつ以下の MOF 症状の消失 －腎機能障害の解消：以下のいずれか 1 つ以上を満たす ・HSCT 後 100 日までに Cr <1.5×ベースライン又は年齢の基準値上限（ULN） ・HSCT 後 100 日までに Ccr 及び/又は GFR>ベースラインの 80% ・透析を必要としていた患者の透析離脱 －呼吸障害の解消：以下のいずれか 1 つ以上を満たす ・酸素飽和度>90%（1 時間以上あけて 2 回連続） ・酸素吸入不要 ・人工呼吸器管理（NPPV を含む）を必要としていた患者の人工呼吸器離脱
99-118	3 日以上投与した患者において、投与開始後（投与中、投与後に関わらず）、ビリルビン値 < 2 mg/dL を満たすこととした［血管内溶血と記載された患者では、抱合型（直接）ビリルビン値が正常範囲内に低下すれば CR とみなした］。組入れ時に MOF（腎臓、肺、中枢神経系のいずれかの機能障害）により重症 VOD と診断された患者では、臨床症状の回復（それぞれ、Cr< 2×ベースライン値及び/又は透析非依存、酸素吸入不要、脳症の消失）を必要とした。
2006-05	・T-Bil＜2 mg/dL［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）の回復とする。］ ・エントリー時又は投与中に MOF 基準に該当した場合は、以下に該当 －腎機能不全（以下の全てに該当） ・Cr＜1.5×ベースライン又は年齢調整した基準値上限（ULN） ・Ccr/GFR >ベースラインの 80% ・透析依存からの離脱 －肺機能不全（以下の全てに該当） ・酸素飽和度> 90%（1 時間以上あけて 2 回連続） ・酸素吸入の必要なし/人工呼吸器依存からの離脱

NPPV：非侵襲的陽圧換気療法

各試験における評価項目の詳細を以下に示す。

（1） 2005-01 試験

【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

・HSCT 後 180 日生存

・全生存

2005-01 試験では、試験期間中に以下のとおり主要評価項目が変更された。

本試験の最初のプロトコール（5.3.5.1-1 16.1.1 Clinical Protocol dated 02 November 2005）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 からの要請に応じ、99-118 試験の成績を用いて協議した結果、CR は生存率の代替評価項目となりうると判断されたため、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（5.3.5.1-1 16.1.1 Clinical Protocol Amendment #4 dated 03 December 2007、5.3.5.1-1 16.1.9 SAP v1.0 – 11 June 2009）。

主要評価項目とする前の CR 基準は、「T-Bi l>2 mg/dl」「肝腫大の回復」「RUQ 痛の解消」及び「MOF 症状の消失（腎及び肺）」であった。CR を主要評価項目とするにあたり、「肝腫大の回復」及び「RUQ 痛の解消」は主観的な評価であり、腫瘍や GVHD の合併により解釈が困難とな

るため CR 基準から削除した。その結果、CR 基準は、客観的に判断可能な臨床検査値や依存の有無等を用いて設定された。

当時の治験依頼者である Gentium 社は、主要評価項目を「HSCT 後 100 日までの CR」として 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 2011 年 8 月に一旦申請を取り下げた。

その後、Gentium 社は FDA と再度協議し、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」は副次評価項目とした（5.3.5.1-1 16.1.1 Clinical Protocol Amendment #5 dated 06 June 2013、5.3.5.1-1 SAP v2.0 – 18 June 2013）。治験依頼者である Jazz Pharmaceutical 社は、この評価項目による成績を用いて、2015 年に FDA に申請し、2016 年 3 月に承認を得た。

（2） FMU-DF-002 試験

【主要評価項目】

VOD 患者における HSCT 後 100 日生存

【副次評価項目】

・VOD 患者における HSCT 後 100 日生存期間、HSCT 後 180 日生存及び生存期間
・重症 VOD 患者における HSCT 後 100 日、180 日の生存及び生存期間
・重症 VOD 及び VOD 患者における HSCT 後 100 日目までの VOD 寛解

本試験では、HSCT 後 100 日生存率が 30%を超えた場合、治療の有効性を判定できるとした。

当該閾値は、国内の HSCT 患者データベースを用いて行われた日本人 VOD 患者を対象とした予後調査（国内調査）[3)] の中間報告における、Baltimore 基準の VOD 患者での HSCT 後 100 日生存率（30%）を参考に設定した。

なお、本治験は、海外第 III 相臨床試験の成績、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た。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。

（3） 99-118 試験

【主要評価項目】

重症 VOD 患者における CR 率

【副次評価項目】

・HSCT 後 100 日生存
・試験終了時の生存

（4） 2006-05 試験

【主要評価項目】

HSCT 後又は化学療法開始後 100 日生存率

【その他の評価項目】

・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

・VOD 診断から NS-73 初回投与までの期間と 100 日生存率との関係

（5） DF-CUP 試験

【評価項目】

HSCT 後又は化学療法/放射線治療開始後 100 日目の生存状態

（6） CIBMTR 試験

【主要評価項目】

HSCT 後 100 日目の生存（生存/死亡）

【副次評価項目】

・死亡までの期間（生存期間）

ーデータカットオフ時点における HSCT 実施日から最終確認日までの期間

ーデータカットオフ時点における VOD 診断日から最終確認日までの期間

・VOD 後 100 日目の生存（生存/死亡）

・HSCT 後 100 日目までの VOD 回復

2.7.3.1.4 統計解析方法

2.7.3.1.4.1 2005-01 試験

有効性及び安全性の主要解析集団は intention to treat（ITT）である。

ITT 集団にて有効性の主要及び副次的評価項目の解析を行った。

（1） 主要評価項目の解析

NS-73 群と HC 群の HSCT 後 100 日における生存を比較した。各群の生存率は二項推定値と Wald 検定による漸近信頼区間を用いた。

有効性の主要な解析、支持解析及び感度分析は、傾向スコアを用いておこなった。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、傾向スコアは、ベースラインにおける生存の予後因子［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）］を調整する手段となる。治療群間での予後因子の不均衡の確認に加え、傾向スコアによる層別化によって、治療割り付けに対する予後因子の影響が取り除かれるかどうかも確認した。

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。なお、中間解析で 99.9%信頼区間（α 消費関数=0.1%）を設定したため、最終の信頼限界は 95.1%（α 消費関数=4.9%）とした。

（2） 副次評価項目の解析

1） HSCT 後 100 日までの CR

NS-73 群と HC 群における HSCT 後 100 日までに CR を達成した被験者の割合及びリスクの群間差（NS-73 群－HC 群）を算出した。HSCT 後 100 日生存と同様の方法により、CR 率の差に対する傾向スコアで層別した Koch 重み付き両側 95.1%信頼区間を用いて NS-73 群と HC 群を比較した。なお、HSCT 後 100 日までに VOD/MOF の進行により死亡した被験者は CR としなかった。

2） HSCT 後 180 日生存

HSCT 後 100 日生存の Kaplan-Meier 法と同様の方法で解析した。

3） 全生存

HSCT 後 100 日生存の Kaplan-Meier 法と同様の方法で解析した。プロトコールでは HSCT 後 180 日まで追跡するよう規定していたが、IRB の許可があれば、180 日以降のデータも入手できるよう改訂された。死亡日又は最終連絡日も提供するよう治験実施施設に求め、最終連絡日までに死亡しなかった被験者は、治験終了時又は最終フォローアップ時のいずれか早い時点を打ち切りとした。

2.7.3.1.4.2 FMU-DF-002 試験

有効性の主解析集団は full analysis set （FAS）とし、per protocol set（PPS）についても副次的に解析を行った。

治験薬投与後 21 日までプロトコール治療を実施した場合、プロトコール治療完了とした。

（1） 主解析

主要評価項目について、VOD 患者における HSCT 後 100 日生存率を Kaplan-Meier 法を用いて算出した。生存率の 95%信頼区間は Greenwood の式を用いて算出した。

生存率は解析集団における生存の割合とし、全ての死因による死亡をイベントとした。観察打ち切り症例については、最終生存確認日を打ち切り日とした。

また、HSCT 後 100 日までの生存日数について、生存期間中央値（日数）とその 95%信頼区間を算出した。

（2） 副次的解析

1） VOD 患者における HSCT 後 100 日生存期間、180 日の生存及び生存期間

VOD 患者を対象として、HSCT 後 100 日、180 日の生存率を Kaplan-Meier 法を用いて算出した。生存率の 95%信頼区間は Greenwood の式を用いて算出した。

2） 重症 VOD 患者における HSCT 後 100 日、180 日の生存及び生存期間

重症 VOD 患者を対象として、HSCT 後 100 日、180 日の生存率を Kaplan-Meier 法を用いて算出した。生存率の 95%信頼区間は Greenwood の式を用いて算出した。

なお、登録時に重症 VOD であった被験者に加えて、治験期間中に重症 VOD に転じた被験者も重症 VOD に含めた。

3） 重症 VOD 患者及び VOD 患者における HSCT 後 100 日までの寛解

重症 VOD 患者及び VOD 患者の HSCT 後 100 日時点での VOD 寛解率を求め、寛解率の 95%信頼区間を二項分布に基づく正確な方法を用いて算出した。また、重症 VOD 患者については、HSCT 後 100 日時点の MOF 消失についても算出した。寛解率について、累積分布図を作成した。

なお、治験薬投与後 1 週から移植後 100 日までに 1 度でも VOD 寛解の有無が「あり」の被験者の割合を VOD 寛解率とした。治験薬投与後 1 週から移植後 100 日までに、複数回 VOD 寛解した症例においては、初めに寛解した日を「寛解日」とした。MOF がない症例については、T-Bil< 2 mg/dL で「VOD 寛解」とした。また、VOD 寛解の評価は治験責任（分担）医師の評価を優先させた。

2.7.3.1.4.3 99-118 試験

ランダム化された全ての被験者のうち、NS-73 を 1 回でも投与した被験者集団を As treated population、NS-73 を 3 日以上連続して投与した被験者集団を Evaluable population とした。

Baseline と有効性のデータはランダム化された治療群に基づき両集団にて解析した。

二値変数である CR に対して、両群の点推定値並びに両側 95%信頼区間を報告した。更に、CR 率を治療群ごと及びサブグループごとに要約した。100 日時点で生存していた被験者の割合である 100 日生存率に対して、2 群の差の点推定値及び 95%信頼区間を提示した。Kaplan-Meier 曲線により、各群の 100 日時点まで及び全期間中の死亡までの時間の分布を表示、log-rank test により群間の生存分布を比較した。

2.7.3.1.4.4 2006-05 試験

試験母集団の概要及び試験施設による患者登録の要約は All Patients Population（登録された全ての患者）を用い、患者登録の要約は安全性解析対象集団（少なくとも 1 回 NS-73 を投与した患者）も用いた。有効性解析は NS-73 を投与した患者のうち、MOF を伴う重症 VOD を発症した患者集団（ITT 集団）及び MOF の有無を問わない VOD を発症した患者集団（VOD 集団）ごとに実施した。

また、2 つのサブグループ［HSCT 集団（HSCT 実施後に VOD を発症）及び化学療法集団（HSCT 非実施で化学療法実施後に VOD を発症）］についても解析した。

有効性の主要評価項目は HSCT 後又は化学療法開始後 100 日生存率であった。生存率（100 日目に生存/死亡）に対して、±7 日の許容範囲のもと 100 日時点で生存している割合（点推定値）及び 95%信頼区間を提示した。

2.7.3.1.4.5 DF-CUP 試験

100 日目の生存は、安全性解析対象集団（NS-73 を 1 回以上投与し、投与後の評価データのある患者）を対象とした。

HSCT 後又は化学療法/放射線治療開始後 100 日目に生存している割合（点推定値）及び 95%信頼区間を提示した。Kaplan-Meier 曲線は 100 日目までの死亡の分布を記述するために提示した。NS-73 の投与量別にサブグループ解析を行った。

2.7.3.1.4.6 CIBMTR 試験

本試験の有効性解析結果は重症 VOD 患者に対する本剤の治療効果を支持するための解析と位置づけた。全てのエンドポイントの解析方法は、P 値を用いた推論よりもむしろ、記述統計及び探索的評価に焦点を当てて実施した。信頼区間は潜在的な治療効果を推定するために算出しており、統計的な有意差を求めるためのものではない。

主要評価項目である HSCT 後 100 日目の生存（生存/死亡）について、生存割合及び Kaplan-Meier 推定量とその群間差の信頼区間を示した。

副次評価項目の VOD 発症後 100 日までの生存については Kaplan-Meier 曲線を用いて解析し、HSCT 後 100 日目までの VOD 回復については回復割合とその群間差の信頼区間を示した。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1 海外第 III 相試験（試験番号 2005-01、資料番号 5.3.5.1-1、評価資料）

HSCT 後の MOF を伴う重症 VOD 患者を対象に、NS-73 の有効性及び安全性を評価する目的で、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。

NS-73 群の被験者は、組み入れ基準に適合した日、又は可能な限り速やかに 1 回目の投与を開始した。投与方法は、25 mg/kg/日を 4 分割し、1 回あたり 2 時間以上かけて 6 時間ごとに静脈内投与とした（成人は IV バッグ、小児は IV シリンジ）。投与期間は最低 21 日間とし、事情の許す限り被験者が退院するまで治療を継続した。退院して NS-73 の投与を終了し、その後 VOD が再発した場合は、被験者を再入院させて前回と同様の用法・用量で治療を再開することとした。

ITT 及び安全性解析対象集団は、134 例（NS-73 群 102 例、HC 群 32 例）であった。

主要評価項目である HSCT 後 100 日の生存率は、NS-73 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（表 2.7.3.2.1-1）。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、NS-73 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。HSCT 後 100 日における生存の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.2.1-1 に示す。

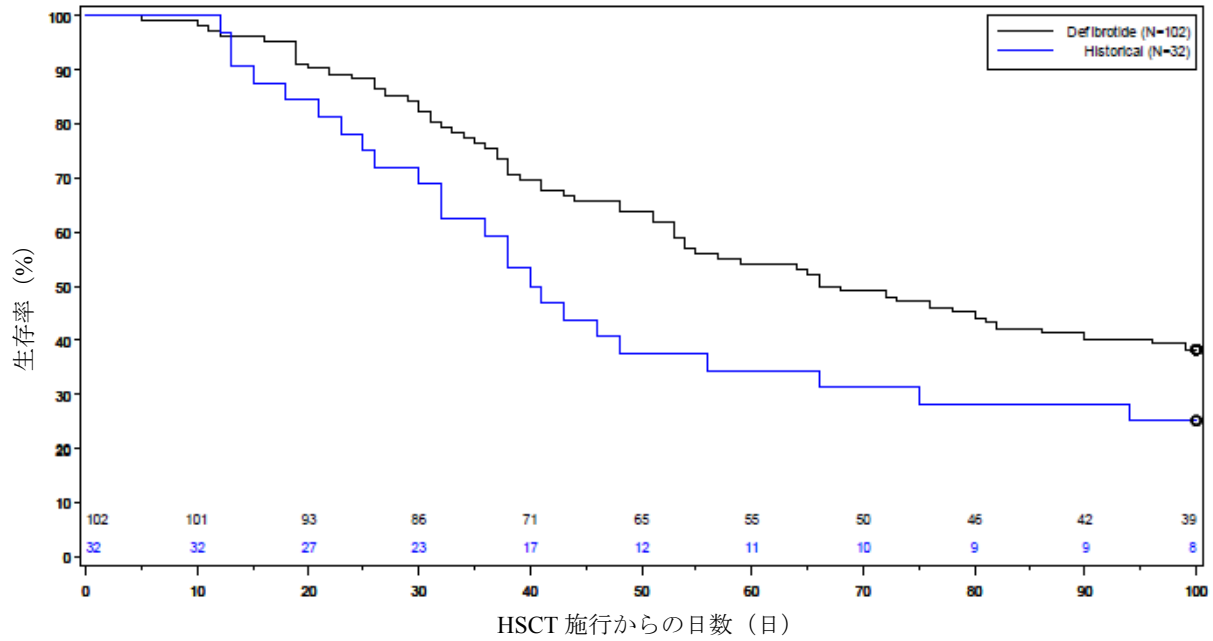
副次評価項目である HSCT 後 100 日までの CR 率は、NS-73 群 25.5%（26/102 例）、HC 群 12.5%（4/32 例）であり、傾向スコアで層別し重み付けした CR 率の群間差の推定値は 19.0%、Koch 法を用いた CR 率の差の 95.1%信頼区間は 3.5%～34.6%、P 値は 0.0160 であった。CR 率の差の 95.1%信頼区間の下限値が 0 を超えることから、重症 VOD 患者において、NS-73 治療は HC 患者より HSCT 後 100 日までの CR 率を改善することが示された。NS-73 群で HSCT 後 100 日までに CR に到達した 26 例のうち、敗血症又は白血病によって死亡した 4 例以外の 22 例は観察期間終了時点まで CR が持続した。一方 HC 群では、4 例中 1 例は最終観察時点まで CR が持続していたが、2 例は CR 持続期間が限られており（9 日及び 10 日）、残り 1 例は評価不能であった。

表 2.7.3.2.1-1 HSCT 後 100 日生存（2005-01 試験）－ITT－

	NS-73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：NS-73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 Table26 を引用］



注：Number at risk は上段が NS-73 群下段が HC 群
NS-73 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 2.7.3.2.1-1 HSCT 後 100 日生存の Kaplan-Meier 曲線（2005-01 試験）－ITT－

［5.3.5.1-1 Figure5 を引用］

2.7.3.2.2 国内第 II 相試験（試験番号 FMU-DF-002、資料番号 5.3.5.2-1、評価資料）

HSCT 後の VOD 患者を対象に、NS-73 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、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することとした。投与期間は最低 21 日間、又は VOD 寛解までとし、最長でも移植後 100 日までとした。

治験薬が投与された 19 例が主要な解析対象集団である FAS 及び安全性解析対象集団であり、19 例中 17 例が成人、2 例が小児患者であり、重症 VOD 患者は 13 例であった。

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 日生存率は 47.4%、Greenwood の式による 95%信頼区間は 24.4%～67.3%であった（図 2.7.3.2.2-1）。これは事前に設定した閾値 30%を上回ることから、本剤の治療効果は認められたと考える。

副次評価項目である VOD 患者における HSCT 後 100 日までの生存期間中央値は 79 日であった。VOD 患者における HSCT 後 180 日生存率（95%信頼区間）は、31.6%（12.9%～52.2%）、生存期間中央値は 79 日であった。

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%）、生存期間中央値は 72 日であった。また、重症 VOD 患者における HSCT 後 180 日生存率（95%信頼区間）は、23.1%（5.6%～47.5%）、生存期間中央値は 72 日であった。

HSCT 後 100 日時点の 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（表 2.7.3.2.2-1）。

なお、本試験では治験実施計画書で規定した CR 達成の基準（表 2.7.3.1.3-2）に基づいて CR 評価を行ったのち、最終的には治験責任（分担）医師が寛解判定を行うこととしていた。NS-73 の投与後に CR 達成の基準を満たした患者は 19 例中 6 例であり、そのうち 5 例が最終的に「寛解」と判定された。1 例（被験者 C-01：重症 VOD）は、腹水ドレナージによる処置を継続しており、腹水をドレナージすることで胸水も除去され、呼吸不全が改善していたことから寛解したとは判定できないとして、医師は「寛解なし」と判定した。

2005-01 試験と同様に CR 達成の基準のみで評価した場合、HSCT 後 100 日までの CR 率は、VOD 患者で 31.6%（6/19 例）、重症 VOD 患者で 23.1%（3/13 例）となる（表 2.7.3.2.2-1）。

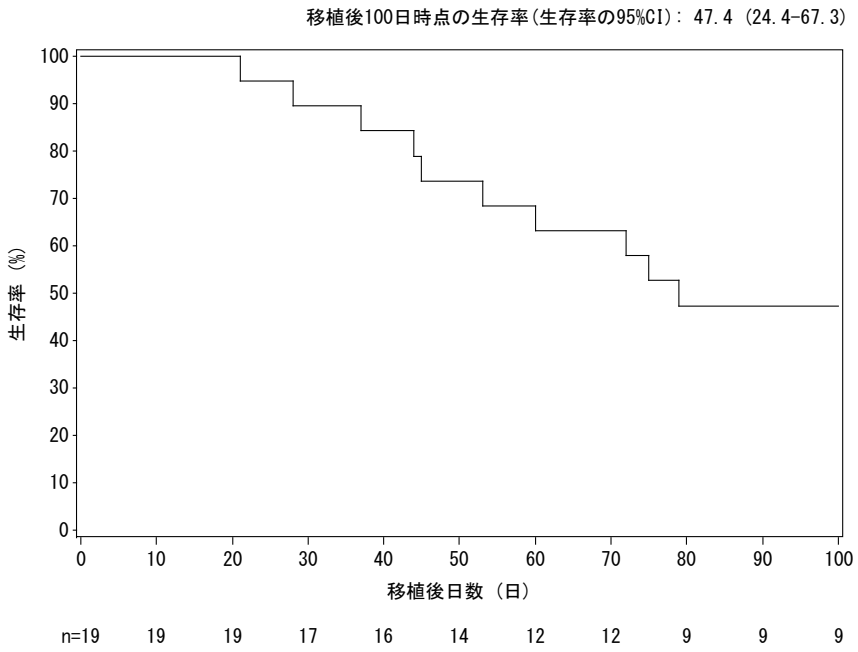


図 2.7.3.2.2-1　全 VOD 患者における HSCT 後 100 日までの生存曲線（FMU-DF-002 試験）
－FAS－

［5.3.5.2-1 図 11.4-1 を引用］

表 2.7.3.2.2-1 HSCT 後 100 日までの CR（FMU-DF-002 試験）

	試験成績		2005-01 試験にあわせた評価	
	VOD (N=19)	重症 VOD (N=13)	VOD (N=19)	重症 VOD (N=13)
100 日までの CR % (n/N)	26.3 (5/19)	15.4 (2/13)	31.6 (6/19)	23.1 (3/13)
95%信頼区間 [a] (%)	9.1 , 51.2	1.9 , 45.4	12.6 ,56.6	5.0 ,53.8

a：二項分布に基づく正確な方法により算出

［5.3.5.2-1 表 11.4-3、5.3.5.3-2 表 13 を改変］

＜国内調査[3)]との比較＞

前述したように（2.7.3.1.1.2 項）、VOD は発症例数が少なく国内で対象症例を確保することが困難であることから、FMU-DF-002 試験は同時対照群を設定せず非対照オープンラベル試験として実施した。そこで、国内調査と FMU-DF-002 試験の結果を比較することを検討した。

FMU-DF-002 試験及び国内調査の選択除外基準及び解析方法などを表 2.7.3.2.2-2 に示す。

FMU-DF-002 試験と国内調査では、VOD 及び MOF の診断基準に大きな違いはなく、HSCT 後 100 日生存率の解析方法も同様であった。FMU-DF-002 試験では重度の合併症や GVHD、出血リスクのある患者、臓器移植歴のある患者等は除外されていたが、国内調査では除外基準は規定されていなかった。

CR については、定義はいずれも VOD の回復及び MOF 症状の消失としており、評価基準も類似していた。しかしながら、FMU-DF-002 試験では HSCT 後 100 日までの CR 率を算出しているのに対し、国内調査では評価期間は設定していなかった。

FMU-DF-002 試験及び国内調査の患者背景を表 2.7.3.2.2-3 に示す。FMU-DF-002 試験と国内調査では、患者背景（性別、年齢、原疾患、移植関連特性）は類似していた。

以上より、国内調査には FMU-DF-002 試験の除外基準に該当する患者が含まれている可能性があることを除けば、FMU-DF-002 試験と国内調査の対象患者は概ね同じであったと考えられる。

なお、国内の VOD 治療に関して、国内ガイドライン（2017 年）[4)] に、現時点では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主体であり、推奨される治療薬は存在しないと記載されている。したがって、HSCT の実施時期は、国内調査では 1999 年～2010 年、FMU-DF-002 試験では 2014 年～2016 年と異なるが、この間で VOD に対する治療が大きく変化することはなかったと推察される。

FMU-DF-002 試験の Kaplan-Meier 法を用いて算出した HSCT 後 100 日生存率は、VOD 患者で 47.4%、重症 VOD 患者で 38.5%、非重症 VOD 患者で 66.7%であった。国内調査（Baltimore 基準を満たした患者のみの集計）では、VOD 患者で 15%、重症 VOD 患者で 5%、非重症 VOD 患者で 28%と報告されている（表 2.7.3.2.2-4）。

FMU-DF-002 試験の実施医療機関で調査した結果（5.3.5.4-5）、治験期間内に VOD を発症した患者のうち、除外基準に該当したため試験に登録されなかった患者は、脳出血、重症 GVHD 又は重症感染症を合併していた 3 例であり、試験の登録患者の 13.6%［3/（19+3）例］であった。

参考として、国内調査においても対象患者の 13.6%が除外基準に該当すると想定して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%［＝15%÷（1-0.136）］、重症 VOD 患者で 5.8%（＝5%÷0.864）、非重症 VOD 患者で 32.4%（＝28%÷0.864）となる。

また、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）、非重症 VOD 患者で 50.0%（3/6 例）であり、国内調査の CR 率は、VOD 患者で 23.4%（25/107 例）、重症 VOD 患者で 10.3%（6/58 例）、非重症 VOD 患者で 38.8%（19/49 例）であった（表 2.7.3.2.2-4）。生存率と同様に、13.6%が除外基準に該当したと想定して国内調査の CR 率を補正すると、VOD 患者で 27.1%（＝23.4%÷0.864）、重症 VOD 患者で 11.9%（＝10.3 %÷0.864）、非重症 VOD 患者で 44.9%（＝38.8%÷0.864）であった。なお、国内調査の CR 評価には HSCT 後 100 日以降に CR に到達した患者も含まれていることから、100 日までの CR 率よりも高い値になっていると想定される。

なお、国内調査について、患者背景（表 2.7.3.2.2-3）では Baltimore 基準を満たす患者のみの解析は実施されていないため、Seattle 基準（Baltimore 基準を含む）を満たす患者の結果を示したが、HSCT 後 100 日生存率及び CR 率（表 2.7.3.2.2-4）では FMU-DF-002 試験と合わせるため、Baltimore 基準を満たす患者のみで解析された結果を示した。

表 2.7.3.2.2-2 FMU-DF-002 及び国内調査の選択除外基準、解析方法等（1/2）

	FMU-DF-002 試験	国内調査
実施期間	HSCT 実施期間：2014～2016 年	HSCT 実施期間：1999～2010 年
患者の選択方法	国内の実施施設 9 施設に登録された、選択・除外基準を満たす 19 例を選別した。	国内の移植転帰登録データベース（TRUMP）に登録された 117 施設で同種 HSCT を施行した患者 4171 例のデータから VOD 発症患者を抽出し、アンケート調査を実施して診断基準に該当する 462 例（うち Baltimore 基準 107 例）を選別した。
VOD 診断基準	移植後 35 日までに黄疸（T-Bil≧ 2 mg/dL）かつ、以下の 2 項目以上に該当 ・肝腫大 ・腹水 ・原因の説明できない BL より>5%の体重増加	Seattle 基準又は Baltimore 基準 【Baltimore 基準】 移植後 21 日までに黄疸（ビリルビン≧ 2 mg/dL）かつ、以下の 2 項目以上を満たす ・肝腫大 ・腹水 ・BL より>5%の体重増加
MOF 診断基準	以下の 1 つ以上に該当	以下の 1 つ以上に該当
	血清 Cr≧3×BL	血清 Cr≧3×ULN
	Ccr 又は GFR≦40%×BL	
	透析依存	透析依存
	酸素飽和度≦90%	酸素飽和度<90%
	酸素吸入が必要又は人工呼吸器依存	酸素吸入が必要又は人工呼吸器依存
除外基準等	以下の患者は除外 ・ウイルス性劇症肝炎合併 ・出血リスクを増大させる薬剤を使用 ・コントロールできない急性出血合併 ・血行動態不安定 ・GradeIV の GVHD 合併 ・臓器移植歴既往 ・妊婦・授乳婦	除外基準はない 自家 HSCT 移植患者は含まれない

表 2.7.3.2.2-2 FMU-DF-002 及び国内調査の選択除外基準、解析方法等（2/2）

	FMU-DF-002 試験	国内調査
100 日生存率解析方法	HSCT 後 100 日生存率を Kaplan-Meier 法を用いて算出した。生存率の 95%信頼区間は Greenwood の式を用いて算出した。 全ての死因による死亡をイベントとした。観察打ち切り症例については、最終生存確認日を打ち切り日とした。	HSCT 後 100 日生存率を Kaplan-Meier 法を用いて算出した。
CR 基準	T-Bil＜2 mg/dL かつ MOF 症状の消失 腎機能障害の解消：以下のうち 1 つ以上を満たす ・HSCT 後 100 日までに Cr<1.5×BL 又は ULN ・HSCT 後 100 日までに Ccr 及び/又は GFR> 80%×BL ・透析非依存 呼吸障害の解消：以下のうち 1 つ以上を満たす ・酸素飽和度>90% ・酸素吸入不要 ・人工呼吸器非依存	すべての徴候及び VOD 診断基準症状の回復 ・VOD 診断基準から離脱：T-Bil<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臨床症状の消失） ・SOS 関連 MOF の消失：Cr<2×ULN or 透析からの離脱、酸素投与からの離脱、脳症の改善
CR 率解析方法	HSCT 後 100 日時点での寛解率を求め、95%信頼区間を二項分布に基づく正確な方法を用いて算出した。	寛解有無と寛解日を調査し、寛解ありの患者数割合を算出した。

表 2.7.3.2.2-3 FMU-DF-002 及び国内調査の患者背景の比較

		FMU-DF-002試験	国内調査
解析対象患者		Baltimore基準VOD（N=19）	Seattle基準（Baltimore含む）VOD[a]（N=462）
性別 n(%)	男性	12 (63.2%)	273 (59.1%)
	女性	7 (36.8%)	189 (40.9%)
年齢（歳）	Mean (SD)	45.6 (19.0)	NA
	Median	47.0	43
	Min, Max	2, 68	0, 72
年齢分布 n(%)[b]	＜16 歳（小児）	2 (10.5%)	73 (15.8%)
	≧16 歳（成人）	17 (89.5%)	389 (84.2%)
原疾患 n(%)	急性骨髄性白血病	6 (31.6%)	175 (37.9%)
	急性リンパ性白血病	3 (15.8%)	92 (19.9%)
	悪性リンパ腫	3 (15.8%)	54 (11.7%)
	骨髄異形成症候群	1 (5.3%)	50 (10.8%)
	慢性骨髄性白血病/骨髄増殖性腫瘍	1 (5.3%)	46 (10.0%)
	その他	5 (26.3%)	45 (9.7%)
前処置前の原疾患の状態 n(%)	非寛解	8 (42.1%)	NA
	寛解	10 (52.6%)	NA
	その他・評価不能	1 (5.3%)	NA
移植の種類 n(%)	同種	19 (100.0%)	462 (100.0%)
	自家	0	0
移植回数 n(%)	1 回目	12 (63.2%)	364 (78.8%)
	2 回目以降	7 (36.8%)	105 (22.7%)
前処置 n(%)	骨髄破壊的前処置	NA	346 (74.9%)
	TBI	10 (52.6%)	220 (47.6%)
	ブスルファン	9 (47.4%)	113 (24.5%)
	その他	9 (47.4%)	13 (2.8%)

a：Baltimore 基準を満たす患者のみの患者背景は解析されていない

［5.3.5.2-1 表 11.2-1 を改変］

表 2.7.3.2.2-4 FMU-DF-002 及び国内調査の HSCT 後 100 日生存率及び CR 率

	FMU-DF-002 試験			国内調査 [d]		
	VOD (N=19)	重症 VOD (N=13)	非重症 VOD (N=6)	VOD (N=107)	重症 VOD (N=58)	非重症 VOD (N=49)
HSCT 後 100 日推定生存率 [a](%)	47.4	38.5	66.7	15 【17.4】[e]	5 【5.8】[e]	28 【32.4】[e]
95%信頼区間(%)	24.4 ,67.3	14.1 ,62.8	19.5 ,90.4	—	—	—
CR 率 [b] % (n/N)	26.3 (5/19)	15.4 (2/13)	50.0 (3/6)	23.4 (25/107) 【27.1】[e]	10.3 (6/58) 【11.9】[e]	38.8 (19/49) 【44.9】[e]
95%信頼区間(%)	9.1 ,51.2 [c]	1.9 ,45.4 [c]	11.8 ,88.2 [c]	—	—	—

a：Kaplan-Meier 法を用いて算出した HSCT 後 100 日推定生存率
b：FMU-DF-002 試験；HSCT 後 100 日 CR 率、国内調査；評価時期を規定していない CR 率
c：二項分布に基づく正確な方法を用いて算出した 95%信頼区間
d：Baltimore 基準を満たした患者のみの集計
e：FMU-DF-002 試験の除外基準に該当する患者が 13.6%存在すると想定し、補正した値

［5.3.5.2-1 図 11.4-1、図 11.4-2、5.3.5.3-2 図 5、表 11 を改変］

2.7.3.2.3 海外第 II 相試験（試験番号 99-118、資料番号 5.3.5.2-2、評価資料）

HSCT 後の重症 VOD 患者を対象として、NS-73 25 mg/kg/日及び 40 mg/kg/日の 2 用量における有効性、安全性及び薬物動態を検討する目的で、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 2.5 mg/kg を 6 時間ごとに 1 日 4 回（10 mg/kg/日）投与した。2 日目からは 6.25 mg/kg 又は 10 mg/kg を 6 時間ごとに 1 日 4 回、2 時間かけて静脈内投与した。投与期間は 14 日間以上、又は 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。

ランダム化された 150 例中 149 例（25 mg/kg 群 75 例、40 mg/kg 群 74 例）に治験薬が投与され、主要な有効性解析対象集団（As treated population）とした。25 mg/kg 群にランダム化された被験者のうち 1 例は 40 mg/kg が投与されていたため、安全性解析対象集団は 149 例（25 mg/kg 群 74 例、40 mg/kg 群 75 例）とした。

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）。

副次評価項目である HSCT 後 100 日目までの生存率は、25 mg/kg 群 44.0%（33/75 例）、40 mg/kg 群 37.8%（28/74 例）、Kaplan-Meier 推定生存率はそれぞれ 44.0%、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）。

2.7.3.2.4 海外第 III 相試験（試験番号 2006-05、資料番号 5.3.5.2-3、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 NS-73 を提供すること及び 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。

NS-73 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 時間以上かけて静脈内投与した（成人は IV バッグ、小児患者は IV シリンジ）。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した。

安全性解析集団は投与された全例である 1154 例、MOF の有無を問わない VOD 患者の有効性解析対象集団（VOD 集団）は 1137 例、MOF を伴う VOD 患者の有効性解析対象集団（ITT 集団）は 571 例であった。

ITT 集団において、主要な有効性評価項目である HSCT 後又は化学療法後 100 日生存率は 49.9%（285/571 例）、Kaplan-Meier 推定生存率は 51.9%（95%信頼区間：47.6%～55.9%）であった（表 2.7.3.2.4-1）。また、HSCT 実施後に VOD を発症した患者における HSCT 後 100 日生存率は 48.2%（247/512 例）、Kaplan-Meier 推定生存率は 49.5%（95%信頼区間：45.0%～53.8%）、HSCT 非実施で化学療法実施後に VOD を発症した患者における化学療法始後 100 日生存率は 64.4（38/59 例）、Kaplan-Meier 推定生存率は 72.9%（95%信頼区間：59.6%～82.4%）であった。

VOD 集団では、HSCT 後又は化学療法開始後 100 日生存率は 57.8%（657/1137 例）、Kaplan-Meier 推定生存率は 61.1%（95%信頼区間：58.2%～63.9%）であった。また、HSCT 後 100 日生存率は 56.0%（560/1000 例）、Kaplan-Meier 推定生存率は 58.9%（95%信頼区間：55.7%～61.9%）、化学療法後 100 日生存率は 70.8%（97/137 例）、Kaplan-Meier 推定生存率は 77.8%（95%信頼区間：69.8%～83.9%）であった。

副次評価項目である CR 率は、ITT 集団の HSCT 後又は化学療法後で 41.5%（237/571 例、95%信頼区間 37.5%～45.5%）、HSCT 後で 39.3%（201/512 例、95%信頼区間 35.0%～43.5%）、化学療法後で 61.0%（36/59 例、95%信頼区間 48.6%～73.5%）であった。VOD 集団では HSCT 後又は化学療法後で 52.5%（597/1137 例、95%信頼区間 49.6%～55.4%）、HSCT 後で 50.6%（506/1000 例、95%信頼区間 47.5%～53.7%）、化学療法後で 66.4%（91/137 例、95%信頼区間 58.5%～74.3%）であった。

表 2.7.3.2.4-1　HSCT 後又は化学療法開始後 100 日生存率（2006-05 試験）

対象	ITT集団（重症VOD）			VOD集団（全VOD）		
VOD 発症前治療	HSCT/化学療法 (N=571)	HSCT (N=512)	化学療法 (N=59)	HSCT/化学療法 (N=1137)	HSCT (N=1000)	化学療法 (N=137)
100 日生存 [a] n (%)	285 (49.9)	247 (48.2)	38 (64.4)	657 (57.8)	560 (56.0)	97 (70.8)
95%信頼区間 [a] (%)	45.8 , 54.0	43.9 , 52.6	52.2 , 76.6	54.9 , 60.7	52.9 , 59.1	63.2 , 78.4
100 日推定生存率 [c] (%)	51.9	49.5	72.9	61.1	58.9	77.8
95%信頼区間 [c] (%)	47.6 , 55.9	45.0 , 53.8	59.6 , 82.4	58.2 , 63.9	55.7 , 61.9	69.8 , 83.9
100 日目までの死亡 n (%)	271 (47.5)	255 (49.8)	16 (27.1)	432 (38.0)	402 (40.2)	30 (21.9)
打ち切り n (%)	300 (52.5)	257 (50.2)	43 (72.9)	705 (62.0)	598 (59.8)	107 (78.1)

a：100 日目±7 日（Day 93～107）のデータを使用
b：二項分布に対する正規近似を用いて算出
c：Kaplan-Meier 方を用いて算出した推定生存率及び 95%信頼区間

［5.3.5.2-3 Table 10、Table 11、Table 13、Table 14、Table 17、Table 18、Table 20、Table 21、Table 23、Table 24、Table 27、Table 28 を改変］

2.7.3.2.5　コンパッショネートユース試験（試験番号 DF-CUP、資料番号 5.3.5.4-1、参考資料）

本試験は日本を含む 34 ヵ国 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（重症及び重症でない）を対象とし、自発報告の限界を考慮した上で、NS-73 の安全性を検討することを目的とした。

試験の初期は、10 mg/kg/日（2.5 mg/kg を 1 日 4 回）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 25 mg/kg/日を 4 分割し、1 回あたり 2 時間かけて 6 時間ごとに静脈内投与することを推奨した。投与期間は最低 14 日間とし、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。

解析対象例数は 710 例であり、そのうち日本人は 10 例であった。

生存時間解析に利用可能なデータは 701 例であり、有効性の評価項目である HSCT 後又は化学療法/放射線治療開始後 100 日の Kaplan-Meier 推定生存率（95%信頼区間）は 54.2%（50.2%～58.0%）であった。また、100 日目に生存していたのは 310 例（44.2%）、死亡例は 299 例（42.7%）であった。100 日目より前に中止し、生存状態が不明な 92 例（13.1%）は、生存が確認された最終日を打ち切り日として解析した。

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。

2.7.3.2.6 レジストリデータ試験（試験番号 CIBMTR、資料番号 5.3.5.4-2、参考資料）

CIBMTR リサーチデータベースから、HSCT 実施後に MOF を伴う重症 VOD を発症した患者のデータ（米国の移植センター54 施設のデータ）を抽出し、治療に NS-73 を投与した集団（NS-73 投与群）と投与していない集団（NS-73 非投与群）を比較することで NS-73 の評価を行った。

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。

解析対象集団は重症 VOD 患者 96 例（NS-73 投与群 : 41 例、NS-73 非投与群 : 55 例）であった。

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、NS-73 投与群で 39.0%（16/41 例）、非投与群で 30.9%（17/55 例）であり、NS-73 投与群の方が 8.1%（95%信頼区間 : - 11.2%～27.4%）高かった。

副次評価項目である HSCT 後 100 日までに VOD が回復した患者（医師により VOD 回復と判断された患者）の割合は、NS-73 投与群で 51.2%（21/41 例）、非投与群で 29.1%（16/55 例）であり、NS-73 投与群の方が 22.1%（95%信頼区間 : 2.6%～41.6%）高かった。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1 試験対象集団

2.7.3.3.1.1 人口統計学的及びベースライン時特性

各試験の人口統計学的特性及びベースライン時特性を表 2.7.3.3.1.1-1、ベースライン時の基礎疾患を表 2.7.3.3.1.1-2、前治療を表 2.7.3.3.1.1-3、VOD 発症前の治療、VOD 及び MOF 診断の要約を表 2.7.3.3.1.1-4 に示す。

人口統計学的特性及びベースライン時特性は、2005-01 試験の本剤群と HC 群では類似していた。試験間で比較すると、性別は、CIBMTR 試験の本剤群以外では男性が 6 割程度と女性より少し多い傾向がみられた。

全ての試験で小児患者（16 歳以下）が含まれていたが、その割合は試験間で異なり、2005-01 試験及び DF-CUP 試験では小児が約 4 割含まれていたのに対し、FMU-DF-002 試験では 1 割、99-118

試験では 3 割程度であった。また、2006-05 試験及び CIBMTR 試験の本剤群では、約 6 割が小児患者であった。

2005-01 試験及び FMU-DF-002 試験では、エントリー時に人工呼吸器及び透析依存の状態であった患者が 3 割程度含まれていた。

いずれ試験においても移植歴がない患者の割合が多く、CIBMTR 試験では全て移植歴のない患者であった（DF-CUP 試験は移植歴の集計なし）。移植歴のない患者の割合は、2005-01 試験の本剤群 87.3%及び HC 群 90.6%、FMU-DF-002 試験 63.2%、99-118 試験の 25 mg/kg 群 90.7%、40 mg/kg 群 79.7%、2006-05 試験 73.4%であった。

ベースライン時の基礎疾患は、いずれの試験においても急性骨髄性白血病が最も多く、次いで急性リンパ性白血病、悪性リンパ腫、骨髄異形成症候群等が多かった。また、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 試験の本剤群で 23.5%及び HC 群で 25.0%、FMU-DF-002 試験で 42.1%であった。

前処置薬を集計した 2005-01 試験、FMU-DF-002 試験、99-118 試験、2006-05 試験及び DF-CUP 試験において、高頻度に使用された薬剤は、シクロホスファミド、ブスルファン、フルダラビン及びメルファランであった。また、同種 HSCT を実施した患者においては、2005-01 試験、FMU-DF-002 試験及び 99-118 試験では全例で、2006-05 試験ではほぼ全例で GVHD 予防が実施されており、高頻度に使用された薬剤は、タクロリムス、メトトレキサート、シクロスポリン、ミコフェノール酸モフェチルであった。

VOD 発症前の治療は、2005-01 試験、FMU-DF-002 試験、99-118 試験及び CIBMTR 試験では全て HSCT であった。2006-05 試験では 12.0%が化学療法、DF-CUP 試験では 11.2%が化学療法又は放射線療法であり、それ以外は HSCT であった。HSCT の種類については、FMU-DF-002 試験では自家 HSCT 患者は含まれず、それ以外の試験においても、概ね同種 HSCT 患者（70.6～100.0%）であった。

HSCT 又は化学療法/放射線治療開始から VOD と診断されるまでの日数中央値は、11.0～18.0 日であった。MOF ありの診断は、2005-01 試験、99-118 試験及び CIBMTR 試験では全例、FMU-DF-002 試験は 52.6%、2006-05 試験は 50.2%、DF-CUP 試験は 41.1%であった。

表 2.7.3.3.1.1-1　人口統計学的特性及びベースライン時特性

試験番号	2005-01		FMU-DF-002	99-118		2006-05	DF-CUP	CIBMTR	
群　被験者数	NS-73 (N=102)	HC (N=32)	NS-73 (N=19)	25 mg/kg (N=75)	40 mg/kg (N=74)	NS-73 (N=1154)	NS-73 (N=710)	NS-73 投与 (N=41)	NS-73 非投与 (N=55)
性別 n(%)									
男性	64 (62.7)	18 (56.3)	12 (63.2)	41 (54.7)	44 (59.5)	651 (56.4)	433 (61.0)	19 (46.3)	40 (72.7)
女性	38 (37.3)	14 (43.8)	7 (36.8)	34 (45.3)	30 (40.5)	503 (43.6)	277 (39.0)	22 (53.7)	15 (27.3)
年齢（歳）[a]									
Mean (SD)	26.0 (21.37)	25.1 (20.23)	45.6 (19.0)	29.4 (18.25)	29.7 (20.06)	19.32 (20.004)	26.72 (19.814)	16.8 (17.99)	33.9 (20.96)
Median	21.0	18.0	47.0	32	34	12.00	25.00	11	31
Min, Max	0, 72	1, 57	2, 68	0.4, 61	0.6, 63	0.0, 77.0	0.2, 70.0	<1, 64	<1, 67
年齢分布 n(%)									
≦16 歳	44 (43.1)	14 (43.8)	2 (10.5)	22 (29.3)	23 (31.1)	691 (59.9)	287 (40.4)	25 (61.0)	11 (20.0)
>16 歳	58 (56.9)	18 (56.3)	17 (89.5)	53 (70.7)	51 (68.9)	463 (40.1)	423 (59.6)	16 (39.0)	44 (80.0)
人種 n(%)									
白人	77 (75.5)	23 (71.9)	0	61 (81.3)	57 (77.0)	726 (62.9)	—	33 (80.5)	45 (81.8)
ラテン系	10 (9.8)	1 (3.1)	0	4 (5.3)	3 (4.1)	426 (36.9) [b]		—	—
黒人/アフリカ系米国人	6 (5.9)	2 (6.3)	0	6 (8.0)	7 (9.5)			3 (7.3)	4 (7.3)
アジア人	4 (3.9)	2 (6.3)	19 (100)	2 (2.7)	4 (5.4)			3 (7.3)	3 (5.5)
その他/不明	5 (4.9)	4 (12.5)	0	2 (2.7)	3 (4.1)	2 (0.2)		2 (4.9)	3 (5.5)
体重（kg）									
Mean (SD)	53.7 (33.73)	52.6 (30.55)	58.13 (19.82)	61.95 (29.13)	59.04 (30.85)	45.39 (31.737)	54.15 (29.016)	—	—
Median	60.4	58.4	63.10	65.90	65.60	43.60	60.0		
Min, Max	4, 135	6, 111	11.2 , 87.5	6.9, 126.0	4.0, 111.0	3.0, 164.2	4.0, 134.0		
登録時の人工呼吸器/透析依存 n(%)									
なし	68 (66.7)	25 (78.1)	13 (68.4)	—	—	—	—	—	—
あり	34 (33.3)	7 (21.9)	6 (31.6)	—	—	—	—	—	—
移植歴 n(%) [c]									
なし	89 (87.3)	29 (90.6)	12 (63.2)	68 (90.7)	59 (79.7)	847 (73.4)	—	41(100.0)	55(100.0)
あり	13 (12.7)	3 (9.4)	7 (36.8)	5 (6.7)	13 (17.6)	167 (14.5)	—	—	—

2005-01：ITT、99-118：As treated population、2006-05、DF-CUP：安全性解析対象集団

a：2005-01 は HSCT 時、FMU-DF-002 は同意取得時、99-118 はランダム化時、2006-05 は HSCT 又は化学療法開始時、DF-CUP は HSCT/化学療法/放射線開始時の年齢

b：白人以外

c：99-118 では両群 2 例ずつ、2006-05 では 140 例が「不明、その他」であった。

［5.3.5.1-1 Table8、5.3.5.2-1 表 11.2-1、5.3.5.2-2 Table8, Table10、5.3.5.2-3 Table5、5.3.5.4-1 Table14.1.2、5.3.5.4-2 Table2 を改変］

表 2.7.3.3.1.1-2 ベースライン時の基礎疾患（1/2）

試験番号	2005-01		FMU-DF-002	99-118		2006-05	DF-CUP	CIBMTR	
群　被験者数	NS-73 (N=102)	HC (N=32)	NS-73 (N=19)	25 mg/kg (N=75)	40 mg/kg (N=74)	NS-73 (N=1154)	NS-73 (N=710)	NS-73 投与 (N=41)	NS-73 非投与 (N=55)
基礎疾患　n(%)									
急性骨髄性白血病	29 (28.4)	8 (25.0)	6 (31.6)	18 (24.0)	29 (39.2)	280 (24.3)	177 (25.8)	12 (29.3)	19 (34.6)
急性リンパ性白血病	17 (16.7)	7 (21.9)	3 (15.8)	11 (14.7)	4 (5.4)	279 (24.2)	120 (17.5)	6 (14.6)	11 (20.0)
悪性リンパ腫[a]	7 (6.9)	5 (15.6)	3 (15.8)	13 (17.3)	15 (20.3)	67 (5.8)	58 (8.2)	2 (4.9)	4 (7.3)
骨髄異形成症候群	7 (6.9)	3 (9.4)	1 (5.3)	10 (13.3)	4 (5.4)	53 (4.6)	46 (6.7)	5 (12.2)	10 (18.2)
神経芽細胞腫	6 (5.9)			2 (2.7)	3 (4.1)	111 (9.6)	32 (4.7)		
慢性骨髄性白血病	4 (3.9)	1 (3.1)		6 (8.0)	4 (5.4)	22 (1.9)	43 (6.3)	3 (7.3)	1 (4.8)
骨髄線維症	4 (3.9)		1 (5.3)						
多発性骨髄腫	3 (2.9)	1 (3.1)		1 (1.3)		10 (0.9)	13 (1.9)	1 (2.4)	
血球貪食性リンパ組織球症	3 (2.9)	1 (3.1)				1 (0.1)	8 (1.2)		
若年性骨髄単球性白血病	2 (2.0)		1 (5.3)						
髄芽腫	2 (2.0)	1 (3.1)					7 (1.0)		
ハーラー症候群	2 (2.0)								
大理石骨病	2 (2.0)						6 (0.9)		
サラセミア	2 (2.0)	1 (3.1)					22 (3.2)		
再生不良性貧血	1 (1.0)	1 (3.1)	1 (5.3)	1 (1.3)	1 (1.4)		7 (1.0)	2 (4.9)	1 (1.8)
クラッベ病	1 (1.0)	1 (3.1)							
重症複合免疫不全症候群	1 (1.0)						14 (2.0)	2 (2.4)[c]	2 (3.6)[c]
慢性リンパ性白血病	1 (1.0)					5 (0.4)	7 (1.0)		
免疫不全	1 (1.0)			3 (4.0)		33 (2.9)			1 (1.8)
ファンコニ貧血	1 (1.0)						7 (1.0)		
慢性肉芽腫性疾患	1 (1.0)								
オーメン症候群	1 (1.0)								
網膜芽細胞腫	1 (1.0)								
鎌状赤血球貧血	1 (1.0)								
テイ-サックス病	1 (1.0)								
急性未分化型白血病	1 (1.0)								
先天性無巨核球性血小板減少症		1 (3.1)							
骨髄増殖性腫瘍		1 (3.1)							
リンパ腫							8 (1.2)		
ユーイング肉腫							12 (1.8)		
横紋筋肉腫							6 (0.9)		

表 2.7.3.3.1.1-2　ベースライン時の基礎疾患（2/2）

試験番号	2005-01		FMU-DF-002	99-118		2006-05	DF-CUP	CIBMTR	
群　被験者数	NS-73 (N=102)	HC (N=32)	NS-73 (N=19)	25 mg/kg (N=75)	40 mg/kg (N=74)	NS-73 (N=1154)	NS-73 (N=710)	NS-73 投与 (N=41)	NS-73 非投与 (N=55)
ウィルムス腫瘍							6 (0.9)		
遺伝性の代謝障害								3 (7.3)	
組織球性の障害								2 (4.9)	4 (7.3)
遺伝性赤血球異常									1 (1.8)
成人 T 細胞性白血病			1 (5.3)						
その他の悪性腫瘍 [b]								2 (4.9)	1 (1.8)
その他の白血病			2 (10.5)	1 (1.3)		50 (4.3)		1 (2.4)	
その他/不明				9 (12.0)	14 (18.9)	243 (21.1)			
前処置前の基礎疾患状態　n (%)									
非寛解	24 (23.5)	8 (25.0)	8 (42.1)	—	—	—	—	—	—
寛解	43 (42.2)	11 (34.4)	10 (52.6)						
評価不能・不明	35 (34.3)	13 (40.6)	1 (5.3)						

2005-01：ITT、99-118：As treated population、2006-05、DF-CUP：安全性解析対象集団

DF-CUP　：5 例以上のみ表示

a：非ホジキンリンパ腫及びホジキンリンパ腫を含む

b：中枢神経系の腫瘍 1 例、神経芽腫 1 例、松果体芽腫 1 例

c：重症複合免疫不全及びその他の免疫系障害

［5.3.5.1-1 Table13, Table14、5.3.5.2-1 表 11.2-1、5.3.5.2-2 Table9、5.3.5.2-3 Table6、5.3.5.4-1 Table14.1.2、5.3.5.4-2 Table4 を改変］

表 2.7.3.3.1.1-3　前治療

試験番号	2005-01		FMU-DF-002	99-118		2006-05	DF-CUP	CIBMTR[b]	
群　被験者数	NS-73 (N=102)	HC (N=32)	NS-73 (N=19)	25 mg/kg (N=75)	40 mg/kg (N=74)	NS-73 (N=1154)	NS-73 (N=710)	NS-73 投与 (N=41)	NS-73 非投与 (N=55)
前処置 n (%)									
骨髄破壊的前処置あり	89 (87.3)	30 (93.8)	—	—	—	—	—	36 (87.8)	41 (74.5)
前処置薬 [a]									
シクロホスファミド	75 (73.5)	26 (83.1)	4 (21.1%)	61 (81.3)	58 (78.4)	582 (50.4)	369 (52.0)	—	—
ブスルファン	45 (44.1)	14 (43.8)	9 (47.4%)	32 (42.7)	31 (41.9)	573 (49.7)	300 (42.3)		
全身放射線照射	41 (40.2)	14 (43.8)	10 (52.6%)	33 (44.0)	35 (47.3)	292 (25.3)	209 (29.4)		
フルダラビン	24 (23.5)	3 (9.4)	14 (73.7%)			349 (30.2)	124 (17.5)		
メルファラン	21 (20.6)	5 (15.6)	11 (57.9%)	8 (10.7)	15 (20.3)	264 (22.9)	134 (18.9)		
抗胸腺細胞免疫グロブリン	20 (19.6)	6 (18.8)	2 (10.5%)			311 (26.9)	141 (19.9)		
エトポシド	15 (14.7)	7 (21.9)	0	7 (9.3)	5 (6.8)	91 (7.9)			
シタラビン	0	2 (6.3)	3 (15.8%)			29 (2.5)			
チオテパ	8 (7.8)	2 (6.3)	0			138 (12.0)			
GVHD 予防 n(%)									
なし/不明	12 (11.8)	5 (15.6)	0	8 (10.7)	12 (16.2)	318 (27.6)	—	—	—
あり	90 (88.2)	27 (84.4)	19 (100.0)	67 (89.3)	62 (83.8)	NA	—	—	—
GVHD 予防薬 [a]									
タクロリムス	50 (49.0)	5 (15.6)	17 (89.5)			494 (42.8)	71 (10.0)	16 (41.0)	31 (58.5)
メトトレキサート	42 (41.2)	20 (62.5)	5 (26.3)	43 (57.3)	35 (47.3)	335 (29.0)	287 (40.4)	10 (25.6)	22 (41.5)
シクロスポリン	39 (38.2)	23 (71.9)	3 (15.8)	38 (50.7)	35 (47.3)	287 (24.9)	403 (56.8)	21 (53.8)	21 (39.6)
ミコフェノール酸モフェチル	29 (28.4)	3 (9.4)	5 (26.3)					17 (43.6)	25 (47.2)
シロリムス	15 (14.7)					91 (7.9)		6 (15.4)	5 (9.4)
メチルプレドニゾロン	4 (3.9)	9 (28.1)							
メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム	3 (2.9)	1 (3.1)	5 (26.3)						
抗胸腺細胞免疫グロブリン	1 (1.0)						105 (14.8)		
プレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム			2 (10.5)						

2005-01：ITT、99-118：As treated population、2006-05、DF-CUP：安全性解析対象集団

a：複数使用あり、いずれかの群で 10%以上使用の薬剤を記載

b：GVHD 予防薬の解析対象例数は NS-73 投与群 39 例、非投与群 53 例（同種移植を実施した患者）

［5.3.5.1-1 Table15、16.2.4.2.2、5.3.5.2-1 表 11.2-1、5.3.5.2-2 Table10、5.3.5.2-3 Table6、Table7、5.3.5.4-1 Table14.1.2、5.3.5.4-2 Table9 を改変］

表 2.7.3.3.1.1-4　VOD 発症前の治療、VOD 及び MOF 診断の要約

試験番号	2005-01		FMU-DF-002	99-118		2006-05	DF-CUP [a]	CIBMTR	
群　被験者数	NS-73 (N=102)	HC (N=32)	NS-73 (N=19)	25 mg/kg (N=75)	40 mg/kg (N=74)	NS-73 (N=1137)	NS-73 (N=710)	NS-73 投与 (N=41)	NS-73 非投与 (N=55)
VOD 発症前の治療 n(%)									
化学療法/放射線療法	—	—	—	—	—	137(12.0)	79 (11.2)	—	—
HSCT	102 (100.0)	32 (100.0)	19 (100.0)	75 (100.0)	74 (100.0)	1000(88.0)	628 (88.8)	41 (100.0)	55 (100.0)
同種 HSCT	90 (88.2)	27 (84.4)	19 (100.0)	67 (89.3)	62 (83.8)	843 (84.3)[b]	499 (70.6)	39 (95.1)	53 (96.4)
自家 HSCT	12 (11.8)	5 (15.6)	0	8 (10.7)	12 (16.2)	155 (15.5) [b]	112 (15.8)	2 (4.9)	2 (3.6)
不明、その他	0	0	0	0	0	2 (0.2) [b]	17(2.4)	0	0
HSCT 又は化学療法/放射線治療開始から VOD 診断までの日数（日）									
Mean (SD)	12.8 (5.69)	11.4 (4.53)	19.9 (8.6)	16.1 (7.37)	15.9 (7.48)	22.6 (52.60)	—	16.6 (8.18)	20.7 (17.67)
Median	13.0	11.0	18.0	16.0	15.0	15.0	13.0[c]	14	14
Min, Max	1, 25	4, 19	7 , 34	4, 35	-1, 34	-352, 1433	—	4, 37	2, 85
VOD 診断 n (%)									
ビリルビン>2 mg/dL（黄疸）	102 (100.0)	32 (100.0)	19 (100.0)	70 (93.3)	73 (98.6)	921 (81.0)	623 (87.7)	—	—
腹水	95 (93.1)	27 (84.4)	17 (89.5)	53 (70.7)	56 (75.7)	975 (85.8)	477 (67.2)		
肝腫大	84 (82.4)	27 (84.4)	16 (84.2)	56 (74.7)	49 (66.2)	863 (75.9)	548 (77.2)		
体重増加>5%	98 (96.1)	29 (90.6)	16 (84.2)	60 (80.0)	55 (74.3)	934 (82.1)[d]	584 (82.3)		
RUQ 痛	—	—	10 (52.6)	53 (70.7)	47 (63.5)	—	455 (64.1)		
肝生検	—	—	—	16 (21.3)	10 (13.5)	—	22 (3.1)		
MOF 診断 n (%)									
MOF なし	0	0	9 (47.4)	0	0	566 (49.8)	418 (58.9)	0	0
MOF あり	102 (100.0)	32 (100.0)	10 (52.6)[e]	75 (100.0)	74 (100.0)	571 (50.2)	292 (41.1)	41 (100.0)	55 (100.0)
肺機能障害のみ	22 (21.6)	8 (25.0)	4 (21.1)	—	—	420 (36.9)	162 (22.8)	12 (29.3)[f]	18 (32.7) [f]
腎機能障害のみ	15 (14.7)	1 (3.1)	5 (26.3)			337 (29.6)	229 (32.3)	19 (46.3) [f]	31 (56.4) [f]
肺及び腎機能障害	65 (63.7)	23 (71.9)	1 (5.3)			—	—	10 (24.4) [f]	6 (10.9) [f]

2005-01：ITT、99-118：As treated population、2006-05：VOD 集団、DF-CUP：安全性解析対象集団

a：VOD 発症前の治療の N=707（不明 3 例）。HSCT 又は化学療法/放射線治療のうち、VOD 発症より前で発症日に近い方の治療に分類した。

b：N=1000、c：N=695

d：体重増加≧5%

e：登録時に MOF ありと判断された患者。投与期間中に MOF ありに転じた患者を含めると 13 例であり、重症 VOD に関する有効性の解析は 13 例で行った。

f：移植前処置開始後の腎不全及び/又は肺障害

［5.3.5.1-1 Table8,Table9,Table10、5.3.5.2-1 表 11.2-1、5.3.5.2-2 Table10,Table11,Table12、5.3.5.2-3 Table6,Table9、5.3.5.4-1 Table14.1.2、5.3.5.4-2 Table3 を改変］

2.7.3.3.1.2 被験者の内訳

2005-01 試験、FMU-DF-002 試験、2006-05 試験及び DF-CUP 試験の被験者の内訳を表 2.7.3.3.1.2-1 に、99-118 試験の被験者の内訳を表 2.7.3.3.1.2-2 に示す。

2005-01 試験の NS-73 群には 102 例が登録され、全例に NS-73 が投与された。

FMU-DF-002 試験では、19 例が登録され、全例に NS-73 が投与された。HSCT 後 100 日まで試験を継続していたのは 8 例（42.1%）、HSCT 後 180 日まで試験を継続していたのは 5 例（26.3%）であった。HSCT 後 100 日又は 180 日の生存状態の確認は中止例も含め、全例で実施された。

2006-05 試験では、1206 例が登録され、1154 例（96%）に NS-73 が投与された。

DF-CUP 試験において、1998 年 12 月～2009 年 3 月までに VOD 治療のため NS-73 の提供を依頼されたのは 1129 例（適格性データの受理数）であった。そのうち、NS-73 を 1 回でも投与し評価データを入手した被験者は 710 例であり、全例を安全性解析対象集団とした。

99-118 試験では、登録された 150 例を 75 例ずつ 25 mg/kg 群及び 40 mg/kg 群にランダム化した。40 mg/kg 群にランダム化された 1 例は、NS-73 を 1 回も投与されなかった。

表 2.7.3.3.1.2-1 被験者の内訳

試験番号	2005-01	FMU-DF-002	2006-05	DF-CUP
登録被験者数	102	19	1206	1129[a]
投与被験者数	102	19	1154	710
終了/中止理由[b] n (%)				
退院/ CR/症状改善/回復	19 (18.6)	－	472 (40.9)	25 (3.5)
死亡	31 (30.4)	－	199 (17.2)	19 (2.7)
治験責任医師の判断	22 (21.6)	11 (57.9)	131 (11.4)	－
効果なし/疾患進行	－	－	－	19 (2.7)
有害事象	20 (19.6)	3 (15.8)	200 (17.3)	62 (8.7)
VOD の回復以外の理由で退院	－	－	63 (5.5)	－
同意の撤回	3 (2.9)	－	17 (1.5)	2 (0.3)
不適格判明/併用禁止療法の実施	－	1 (5.3)	1 (0.1)	－
その他	7 (6.9)	－	55 (4.8)	8 (1.1)
不明	－	－	16 (1.4)	62 (8.7)

a：適格性確認書受理数

b：2005-01 及び 2006-05 は終了/中止理由、FMU-DF-002 は中止した 14 例の中止理由（重複あり）、DF-CUP は中止した 197 例の中止理由

［5.3.5.1-1 Table 5、5.3.5.2-1 表 10.1-1、5.3.5.2-3 Table 3、5.3.5.4-1 Table 1 を改変］

表 2.7.3.3.1.2-2 被験者の内訳及び終了/中止理由別内訳（99-118 試験）

	25 mg/kg	40 mg/kg	Total
登録被験者数	75	75	150
投与被験者数[a]	75	74	149
VOD 症状の回復	25 (33.3)	22 (29.7)	47 (31.5)
VOD 症状の進行	11 (14.7)	14 (18.9)	25 (16.8)
死亡	10 (13.3)	12 (16.2)	22 (14.8)
許容できない有害事象	2 (2.7)	4 (5.4)	6 (4.0)
その他[b]	27 (36.0)	22 (29.7)	49 (32.9)
有害事象・VOD 症状の進行	2 (2.7)	5 (6.8)	7 (4.7)
有害事象・VOD 症状の回復	2 (2.7)	0	2 (1.3)
他の治療へ変更	4 (5.3)	2 (2.7)	6 (4.0)
退院・VOD 症状の回復	9 (12.0)	8 (10.8)	17 (11.4)
治療の中止	10 (13.3)	7 (9.5)	17 (11.4)

例数（投与被験者数に対する割合%）
a：1 回以上 NS-73 を投与した被験者数
b：治験担当医師による判断

［5.3.5.2-2 Table 5 を引用］

各試験の解析対象集団を表 2.7.3.3.1.2-3 に示す。

2005-01 試験の有効性解析対象集団は ITT であり、NS-73 群 102 例及び HC 群 32 例であった。

FMU-DF-002 試験では、登録された 19 例全例（重症：13 例、非重症：6 例）が有効性解析対象集団 FAS であった。

99-118 試験の有効性解析対象集団は As treated population であり、25 mg/kg 群 75 例、40 mg/kg 群 74 例であった。

2006-05 試験では、MOF の有無を問わない全 VOD 患者 1137 例を VOD 集団、MOF を伴う VOD 患者 571 例を ITT 集団とし、有効性解析対象とした。また、2006-05 試験は HSCT 後又は化学療法後の VOD を対象としており、HSCT 後 VOD 集団は 1000 例、HSCT 後 ITT 集団は 512 例であった。

DF-CUP 試験では、NS-73 を 1 回でも投与し評価データを入手した 710 例を安全性解析対象集団とした。710 例中 270 例に 25 mg/kg/日が投与された。また、DF-CUP 試験は HSCT 後又は化学療法/放射線療法後の VOD を対象としており、HSCT 後 VOD は 628 例、化学療法/放射線療法後 VOD は 79 例であった。

CIBMTR 試験では、2008 年 11 月 1 日～2011 年 12 月 31 日までに HSCT を受けた患者はデータベースに 8341 例含まれていた。そのうち、VOD の基準に該当したのは 275 例（3.3%）、さらに重症 VOD 基準に該当したのは 101 例（1.2%）であった。そのうち 5 例は記録の欠如のため除外し、96 例（NS-73 投与：41 例、NS-73 非投与：55 例）を解析の対象とした。

表 2.7.3.3.1.2-3　解析対象集団

試験番号	対象患者	解析対象集団	群	有効性解析対象例数		
				全 VOD	重症	非重症
2005-01	HSCT 後重症 VOD	ITT	NS-73	－	102	－
			HC	－	32	－
FMU-DF-002	HSCT 後 VOD	FAS		19	13[a]	6
99-118	HSCT 後重症 VOD	As treated population	25mg	－	75	－
			40mg	－	74	－
2006-05	HSCT/化学療法後 VOD	VOD		【VOD】	【ITT】	
		ITT	HSCT/化学療法後	1137	571	566
			HSCT 後	1000	512	488
			化学療法後	137	59	78
DF-CUP	HSCT/化学療法/放射線治療後 VOD	安全性解析対象集団	HSCT/化学療法/放射線治療後	710[b]	292	418
			HSCT 後	628	－	－
			化学療法/放射線治療後	79	－	－
CIBMTR	HSCT 後重症 VOD	－	NS-73	－	41	－
			非投与	－	55	－

a：試験期間を通じて重症と判断された患者
b：NS-73 25 mg/kg/日投与は 710 例中 270 例

［5.3.5.1-1 Table 5、5.3.5.2-1 図 11.1-1、5.3.5.2-2 Table 7、5.3.5.2-3 Table 4,Figure1、5.3.5.4-1 Table 14.1.1.1, Table 14.1.3、5.3.5.4-1 Figure1 を改変］

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

全有効性試験の結果の比較検討では、いずれの試験においても NS-73 群は、投与量 25 mg/kg/日の結果を示した（CIBMTR 試験は用量の調査が実施されていないが、集積期間から 25 mg/kg/日を投与している可能性が高いため 25 mg/kg/日投与時の結果として記載した）。

2.7.3.3.2.1 HSCT 後 100 日生存

重症 VOD 患者を対象とした 3 試験における HSCT 後 100 日生存を表 2.7.3.3.2.1-1 に、全 VOD 患者を対象とした 2 試験における重症度分類別の HSCT 後 100 日生存を表 2.7.3.3.2.1-2 に示す。

ピボタル試験である重症 VOD 患者を対象とした 2005-01 試験で HSCT 後 100 日生存率を NS-73 群と HC 群で比較したところ、HC 群で 25.0%であったのに対し、NS-73 群では 38.2%であった。傾向スコアで層別し重み付けした群間差は 23.0%であり、HC 群と比較して本剤投与により生存率の有意な改善が認められた（Koch 法を用いた 95.1%信頼区間及び P 値：5.2%～40.8%及び P＝0.0109）。

同じく重症 VOD 患者を対象とした 99-118 試験における HSCT 後 100 日生存率は 44.0%であり、2005-01 試験と同程度の生存率を示した。また、CIBMTR 試験において、NS-73 投与群 41 例及び非投与群 55 例の HSCT 後 100 日生存率を比較したところ、NS-73 群 39.0%及び非投与群 30.9%であり、2005-01 試験の結果が支持された。

FMU-DF-002 試験及び 2006-05 試験は、重症、非重症を問わない全 VOD 患者を対象としており、この 2 試験における重症 VOD 患者の HSCT 後 100 日生存率は、FMU-DF-002 試験 38.5%、2006-05 試験 48.2%と、2005-01 試験と同程度であった。また、非重症 VOD 患者の HSCT 後 100 日生存率は、FMU-DF-002 試験 66.7%及び 2006-05 試験 64.1%と試験間で同程度の生存率を示した。

表 2.7.3.3.2.1-1 重症 VOD 患者における HSCT 後 100 日生存
（2005-01 試験、99-118 試験、CIBMTR 試験）

試験番号	2005-01		99-118	CIBMTR	
群 (N)	NS-73 (N=102)	HC (N=32)	NS-73 (N=75)	NS-73 (N=41)	非投与 (N=55)
100 日生存　% (n/N)	38.2 (39/102)	25.0 (8/32)	44.0 (33/75)	39.0 (16/41)	30.9 (17/55)
信頼区間 [a](%)	28.8 , 47.7	9.9 , 40.1	32.8 , 55.2	24.2 , 55.5	19.1 , 44.9
群間差　(%)	23.0 [b]		—	8.1 [d]	
信頼区間(%)	5.2 , 40.8 [c]		—	-11.2 , 27.4 [d]	
P 値	0.0109 [c]		—	—	

NS-73 投与量はいずれも 25 mg/kg/日である。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。
2005-01：ITT、99-118：As treated population、CIBMTR：解析対象集団
a：2005-01；二項分布に対する正規近似を用いた 95.1%信頼区間、99-118；二項分布に対する正規近似を用いた 95%信頼区間、CIBMTR；割合の正確な 95%信頼区間
b：NS-73 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：群間差=NS-73 投与群－NS-73 非投与群、正規近似に基づく 95%信頼区間

［5.3.5.1-1 Table26、5.3.5.2-2 Table14、5.3.5.4-2 Table10 を改変］

表 2.7.3.3.2.1-2 重症度分類別 VOD 患者における HSCT 後 100 日生存
（FMU-DF-002 試験、2006-05 試験）

試験番号	全 VOD	重症 VOD	非重症 VOD
FMU-DF-002 % (n/N)	47.4 (9/19)	38.5 (5/13)	66.7 (4/6)
95%信頼区間(%)[a]	24.4 , 71.1	13.9 , 68.4	22.3 , 95.7
2006-05 % (n/N)	56.0 (560/1000)	48.2 (247/512)	64.1 (313/488)
95%信頼区間(%)[b]	52.9 , 59.1	43.9 , 52.6	59.9 , 68.4

NS-73 投与量はいずれも 25 mg/kg/日である。
FMU-DF-002：FAS、2006-05：VOD 集団（HSCT 後の VOD 患者のみ）
a：二項分布に基づく正確な 95%信頼区間
b：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］

2.7.3.3.2.2 HSCT 後 100 日までの CR

重症 VOD 患者を対象とした 2005-01 試験及び全 VOD 患者を対象とした FMU-DF-002 試験における HSCT 後 100 日までの CR を表 2.7.3.3.2.2-1 に示す。

CR 達成の基準は、表 2.7.3.1.3-2 に示したとおり概ね同じであったが、FMU-DF-002 試験では 2.7.3.2.2 項に記載したとおり、CR 達成の基準を満たした 6 例中 1 例の被験者については主治医の判断により寛解なしと評価された。

重症 VOD 患者を対象とした 2005-01 試験で HSCT 後 100 日までの CR 率を本剤群と HC 群で比較したところ、HC 群で 12.5%であったのに対し、NS-73 群では 25.5%であった。傾向スコアで層別し重み付けした群間差は 19.0%であり、HC 群と比較して本剤投与により CR 率の有意な改善が認められた（Koch 法を用いた 95.1%信頼区間及び P 値：3.5%～34.6%及び P＝0.0160）。

FMU-DF-002 試験における HSCT 後 100 日までの 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 試験と同様に CR 達成基準のみで評価し、上述の主治医判定により寛解なしとされた 1 例を寛解ありとすると、HSCT 後 100 日までの CR 率は VOD 患者で 31.6%（6/19 例）、重症 VOD 患者で 23.1%（3/13 例）となり、重症 VOD 患者における CR 率は 2005-01 試験と同程度であった。（表 2.7.3.2.2-1）。

表 2.7.3.3.2.2-1 HSCT 後 100 日までの CR（2005-01 試験、FMU-DF-002 試験）

試験番号	2005-01		FMU-DF-002	
対象患者	重症VOD		全VOD	重症VOD
群（N）	NS-73群 (N=102)	HC群 (N=32)	NS-73群 (N=19)	NS-73群 (N=13)
100日CR % (n/N)	25.5 (26/102)	12.5 (4/32)	26.3 (5/19)	15.4 (2/13)
信頼区間[a](%)	17.0 , 34.0	1.0 , 24.0	9.1 , 51.2	1.9 , 45.4
群間差 (%)	19.0[b]		—	
95.1%信頼区間 (%)	3.5,34.6[c]		—	
P値	0.0160[c]		—	

2005-01：ITT、FMU-DF-002：FAS
a：2005-01；二項分布に対する正規近似を用いた95.1%信頼区間、FMU-DF-002；二項分布に基づく正確な方法を用いて算出した95%信頼区間
b：NS-73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

［5.3.5.1-1 Table31、5.3.5.2-1 表 11.4-3 を改変］

2.7.3.3.2.3 HSCT 後 180 日生存

2005-01 試験及び FMU-DF-002 試験にて、HSCT 後 180 日生存を評価した（表 2.7.3.3.2.3-1）。

2005-01 試験において、HSCT 後 180 日の生存率は NS-73 群で 32.4%、HC 群で 25.0%であった。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 16.4%、Koch 法を用いた生存率の差の 95.1%信頼区間は-1.2%～34.1%であった。

FMU-DF-002 試験では、重症の有無を問わない VOD における HSCT 後 180 日の生存率は 31.6%、重症 VOD の生存率は 23.1%であった。

また、HSCT 後 180 日までに死亡した患者において、死亡までの期間中央値（95%信頼区間）は、2005-01 試験の NS-73 群で 67.0 日（53.0 日～90.0 日）、HC 群で 40.5 日（30.0 日～66.0 日）、FMU-DF-002 試験の VOD で 79 日（45 日～推定不能）、重症 VOD で 72 日（37 日～推定不能）であった（5.3.5.1-1 Table37、5.3.5.2-1　表 11.4-1）。

表 2.7.3.3.2.3-1　HSCT 後 180 日生存（2005-01 試験、FMU-DF-002 試験）

試験番号	2005-01		FMU-DF-002	
対象患者	重症VOD		全VOD	重症VOD
群（N）	NS-73群（N=102）	HC群（N=32）	NS-73群（N=19）	NS-73群（N=13）
HSCT後180日生存率 % (n/N)	32.4 (33/102)	25.0 (8/32)	31.6[d]	23.1[d]
信頼区間 (%)	23.2 , 41.5[a]	9.9 , 40.1[a]	12.9 , 52.2[d]	5.6 , 47.5[d]
生存率の差 (%)	16.4[b]		—	
95.1%信頼区間(%)	-1.2 , 34.1[c]		—	
P値	0.0669[c]		—	

2005-01：ITT、FMU-DF-002：FAS
a：二項分布に対する正規近似を用いた95.1%信頼区間
b：NS-73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95.1%信頼区間とP値
d：Kaplan-Meier法を用いて算出した推定生存率又は推定CR率及び95%信頼区間

［5.3.5.1-1 Table35、5.3.5.2-1 図 11.4-3、図 11.4-4 を改変］

2.7.3.3.2.4 全生存

2005-01 試験及び 99-118 試験にて、試験終了までの全生存率を評価した。

2005-01 試験における最終観察日の全生存率は、NS-73 群で 21.6%、HC 群で 21.9%であった（表 2.7.3.3.2.4-1）。傾向スコアで層別し、重み付けした全生存率の群間差の推定値は 7.4%、Koch 法を用いた生存率の差の 95.1%信頼区間は-8.6%～23.3%であった。

NS-73 群で HSCT 後 180 日から最終連絡までに死亡した 11 例の被験者の死因は、悪性疾患（5 例）、移植片対宿主病（3 例）、感染（2 例）、急性呼吸窮迫症候群（1 例）であった。HC 群の 1 例の死因は、肺浸潤及び原因不明の胸水であった。これら HSCT 後 180 日以降に死亡した被験者の死因は VOD に起因するものではなく、悪性疾患の再発、GVHD 及び感染など HSCT に伴う遅発毒性の結果と考えられた。

また、試験終了までに死亡した患者において、死亡までの期間中央値（95%信頼区間）は、NS-73 群で 67.0 日（53.0 日～90.0 日）、HC 群で 40.5 日（30.0 日～66.0 日）と NS-73 群の方が長かった（5.3.5.1-1 Table39）。なお、打ち切り率は 21.6%及び 21.9%であり、2 群間でほぼ同じであった。

表 2.7.3.3.2.4-1 HSCT 後の全生存（2005-01 試験）－ITT－

	NS-73群 (N=102)	HC群 (N=32)
HSCT後の全生存 % (n/N)	21.6 (22/102)	21.9 (7/32)
95.1%信頼区間 (%) [a]	13.6 , 29.6	7.5 , 36.3
生存率の差 [b]	7.4%	
95.1%信頼区間(%) [c]	-8.6 , 23.3	
P 値 [c]	0.3624	

a：二項分布に対する正規近似を用いた95.1%信頼区間
b：NS-73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95.1%信頼区間とP値

［5.3.5.1-1 Table38 を引用］

99-118 試験において最終評価時に生存していた被験者は、25 mg/kg 群 75 例中 27 例（36.0%）、40 mg/kg 群 74 例中 23 例（31.1%）であった（5.3.5.2-2 Table14.2.5、Table14.2.6）。Kaplan-Meier 推定生存率は、それぞれ 0.293、0.253 であり、群間で有意差は認められなかった（P=0.5635、log-rank test）。

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

各試験における年齢［小児（≦16 歳）、成人（>16 歳）］別の HSCT 後 100 日生存率を示す（表 2.7.3.3.3-1）。

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 NS-73 群 50.0%、成人 VOD 患者で HC 群 16.7%に対し本剤群 29.3%と、小児/成人のいずれにおいても HC 群よりも本剤群で生存率が高かった。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、これは国内試験を含めた他の臨床試験においても同様であった。

表 2.7.3.3.3-1 小児/成人別の HSCT 後 100 日生存率

試験番号	対象患者	投与群	小児（≦16歳）	成人（>16 歳）
2005-01	重症 VOD	NS-73	50.0%（22/44 例）	29.3%（17/58 例）
		HC	35.7%（5/14 例）	16.7%（3/18 例）
FMU-DF-002	全 VOD	NS-73	100.0%（2/2 例）	41.2%（7/17 例）
	重症 VOD	NS-73	100.0%（1/1 例）	33.3%（4/12 例）
99-118 [a]	重症 VOD	NS-73	68.2%（15/22 例）	34.0%（18/53 例）
2006-05 [b]	全 VOD	NS-73	68.8% （392/570 例）	47.9% （206/430 例）
	重症 VOD	NS-73	58.7% （165/281 例）	39.8% （92/231 例）

a：本剤 25 mg/kg/日投与群のみ
b：HSCT 後に発症した VOD 患者のみ

［5.3.5.1-1 Table40、5.3.5.3-2 表 10、5.3.5.2-2 Table14.2.3.1、5.3.5.3-3 Table1、Table2 を改変］

2005-01 試験及び FMU-DF-002 試験における性別、移植の種類、移植歴、エントリー時の人工呼吸器/透析依存の有無について HSCT 後 100 日生存率のサブグループ解析を行った（表 2.7.3.3.3-2）。

2005-01 試験では、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。

表 2.7.3.3.3-2 患者背景ごとの HSCT 後 100 日生存率（2005-01 試験、FMU-DF-002 試験）

試験番号		2005-01		FMU-DF-002
対象患者		重症VOD	重症VOD	全VOD
投与群		NS-73	HC	NS-73
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）
移植の種類	同種	32.2%（29/90 例）	25.9%（7/27 例）	47.4%（9/19 例）
	自家	83.3%（10/12 例）	20.0%（1/5 例）	—
移植歴	あり	30.8%（4/13 例）	0%（0/3 例）	28.6%（2/7 例）
	なし	39.3%（35/89 例）	27.6%（8/29 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	23.5%（8/34 例）	14.3%（1/7 例）	66.7%（4/6 例）
	依存なし	45.6%（31/68 例）	28.0%（7/25 例）	38.5%（5/13 例）

［5.3.5.1-1 Table40、5.3.5.3-2 表 10 を改変］

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

2.7.3.4.1 推奨用法・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。

2.7.3.4.2 推奨用法・用量の設定根拠

（1） 臨床薬理及び薬物相互作用の概要

本剤の薬物動態は、FMU-DF-001、R09-1425、DFVOD-2012-03-PKRen 及び 99-118 の 4 試験で主に確認した。

NS-73 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る（2.7.2.3.1.1 項参照）。本剤の C_{max} 及び AUC は概ね用量依存性が認められ（2.7.2.3.1.4 項参照）、半減期は 2 時間未満と短く、蓄積性は認められなかった（2.7.2.3.1.2、2.7.2.3.1.3 項参照）。

さらに、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かった。また、デフィブ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ることから、腎障害を有する VOD 患者に NS-73 の用量調節は不要と考えた（2.7.2.3.2.1 項参照）。

本剤は、CYP1A2、CYP2B6、CYP3A4/5 及び UGT1A1 に対して誘導作用を示さず、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-gp 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） 海外臨床成績に基づく用法・用量の設定

臨床における VOD 患者に対する本剤投与の効果は、1998 年に Richardson らによって初めて報告された [5]。HSCT 後の重症 VOD 患者 19 例に対して、本剤 10 mg/kg/日から投与を開始し、個々の忍容性と反応性に基づき最大 60 mg/kg/日まで増量された。用法は、1 日 4 回、1 回あたり 2 時間かけて、14 日以上、VOD の症状が改善するまで静脈内投与であった。この用量・用法による投

与の結果、有害事象による中止及び本剤に関連する重度の出血事象は認められず、42%（8/19 例）で重症 VOD が改善し、32%（6/19 例）で 100 日生存が認められた。

その後、さらに 69 例の重症 VOD 患者に上記と同様の用法・用量にて本剤が投与された。これら 88 例には、本剤 10～60 mg/kg/日が投与され、有効性が認められた患者の大半は 20～40 mg/kg/日の患者であった [6]。

上記の成績に基づき、25 及び 40 mg/kg/日の 2 用量を用いた用量設定試験（99-118 試験）が 2000 年より開始された。この試験の用法は、1 日 4 回、1 回あたり 2 時間かけて 14 日以上、又は CR、VOD 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静脈内投与するものであった。

99-118 試験の結果、有効性は 25 及び 40 mg/kg 群で同程度であり、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 が選択された。

また、99-118 試験では 14 日以上の投与が推奨された結果、治療期間の中央値は 25 及び 40 mg/kg 群でそれぞれ 19.5 日及び 21.0 日であった（5.3.5.2-2 Table17）。

これらの 99-118 試験の結果から、2005-01 試験及び 2006-05 試験の用法・用量は、「本剤 25 mg/kg/日を、6 時間ごとに 1 回あたり 2 時間かけて、21 日以上 VOD が改善するまで静脈内投与する」と設定された。

2005-01 試験及び 2006-05 試験の結果、上記用法・用量において本剤の治療効果が認められた（2.7.3.3.2 項参照）。また、使用された本剤の治療期間の中央値（最小値～最大値）は、2005-01 試験で 22.0 日（1～60 日）、2006-05 試験で 21.0 日（1～110 日）であった（2.7.4.1.4 項参照）。

一方、1998 年からは、コンパッショネートユースプログラム（DF-CUP 試験）が開始された。本試験の用法・用量は、88 例に投与された Richardson らの報告 [5]によるものと同じであったが、99-118 試験終了後は、用量が「25 mg/kg/日投与を推奨」に変更された。

DF-CUP 試験の結果、有効性は 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、安全性では用量に比例した傾向は認められなかった。

用量設定の根拠となった 99-118 試験及び DF-CUP 試験の用量別成績について、以下に詳細を示す。

【99-118 試験】

用量設定試験である 99-118 試験では、本剤 25 mg/kg/日及び 40 mg/kg/日の 2 用量について非盲検試験を実施し、有効性及び安全性を群間で比較した。CR 率及び HSCT 後 100 日生存率を表 2.7.3.4.2-1 に示す。

有効性に関して、CR 率は 25 mg/kg 群 46.7%、40 mg/kg 群 40.5%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、HSCT 後 100 日までの 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）。

安全性に関して有害事象は、群間で同程度の発現率（25 mg/kg 群 : 94.6%、40 mg/kg 群 : 97.3%）であったが、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 群の方が高かった（2.7.4.5.2.1 項参照）。

表 2.7.3.4.2-1 CR 率及び HSCT 後 100 日の生存（99-118 試験）－As treated population－

群（N）	25 mg/kg 群（N=75）	40 mg/kg 群（N=74）	P 値
CR 率 % (n/N)	46.7 (35/75)	40.5 (30/74)	
95%信頼区間 (%) [a]	35.1, 58.6	29.3, 52.6	
CR 率の差	6.1%		0.4257 [c]
95%信頼区間 (%)[b]	-0.10, 0.22		
HSCT 後 100 日 生存 n (%)	33 (44.0)	28 (37.8)	
95%信頼区間(%)[d]	32.8, 55.2	26.8, 48.9	
HSCT 後 100 日の Kaplan-Meier 推定生存率	0.440	0.378	0.4313 [e]
95%信頼区間(%)	0.326, 0.548	0.269, 0.487	

a：正確な方法を用いた 95%信頼区間
b：（25 mg/kg 群を基準とした）正規近似による 95%信頼区間
c：Cochran Mantel Haenszel Test
d：カテゴリカルデータ（生存/死亡）に対する二項分布の正規近似による 95%信頼区間
e：log-rank test

［5.3.5.2-2 Table13、Table14 を改変］

【DF-CUP 試験】

コンパッショネートユースプログラムで実施された DF-CUP 試験では、HSCT 後又は化学療法/放射線治療後 VOD 患者を対象に、本剤を 10 mg/kg/日から投与開始し、患者の忍容性及び反応性に応じて 60 mg/kg/日（医師の判断で 80 mg/kg/日投与も可能）まで増量した。なお、99-118 試験が終了した 2004 年以降は、6.25 mg/kg を 6 時間ごと（25 mg/kg/日）に 2 時間かけて投与することを推奨した。

用量別の HSCT 後又は化学療法/放射線治療開始後 100 日の推定生存率を表 2.7.3.4.2-2 に、Kaplan-Meier 生存曲線を図 2.7.3.4.2-1 に示す。

25 及び 40 mg/kg 群の 100 日目の Kaplan-Meier 推定生存率は 57.6%及び 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。

10、25、40 及び 60/80 mg/kg 群の有害事象発現率は 69.4%、47.4%、54.9%及び 49.1%、死亡に至った有害事象発現率は 65.9%、44.1%、50.0%及び 43.6%、重篤な有害事象発現率は 68.2%、45.2%、52.7%及び 47.3%であった。いずれも 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（2.7.4.5.2.1 項参照）。

表 2.7.3.4.2-2 用量別の HSCT 後又は化学療法/放射線治療開始後 100 日目の生存（DF-CUP 試験）－安全性解析対象集団－

	10 mg/kg (N=83)[a]	25 mg/kg (N=270)[a]	40 mg/kg (N=221)[a]	60/80 mg/kg (N=55)	用量不明 (N=72)
100 日目の Kaplan-Meier 推定生存率 (%)					
推定値	43.4	57.6	53.9	60.5	50.5
95%信頼区間	32.2, 54.0	51.1, 63.5	46.7, 60.5	45.6, 72.5	38.1, 61.6
HSCT 後又は化学療法/放射線治療開始後 100 日目の生存状態 n(%)					
100 日目に生存	31 (37.3)	122 (45.2)	97 (43.9)	27 (49.1)	33 (45.8)
100 日目までに死亡	45 (54.2)	105 (38.9)	95 (43.0)	20 (36.4)	34 (47.2)
100 日目の生存状態欠測（中止時には生存）	7 (8.4)	43 (15.9)	29 (13.1)	8 (14.5)	5 (6.9)

a：9 例（10 mg/kg：2 例、25 mg/kg：2 例、40 mg/kg：5 例）は HSCT 又は化学療法/放射線治療開始の日付が不明なため除外した。

［5.3.5.4-1 Table6 を引用］

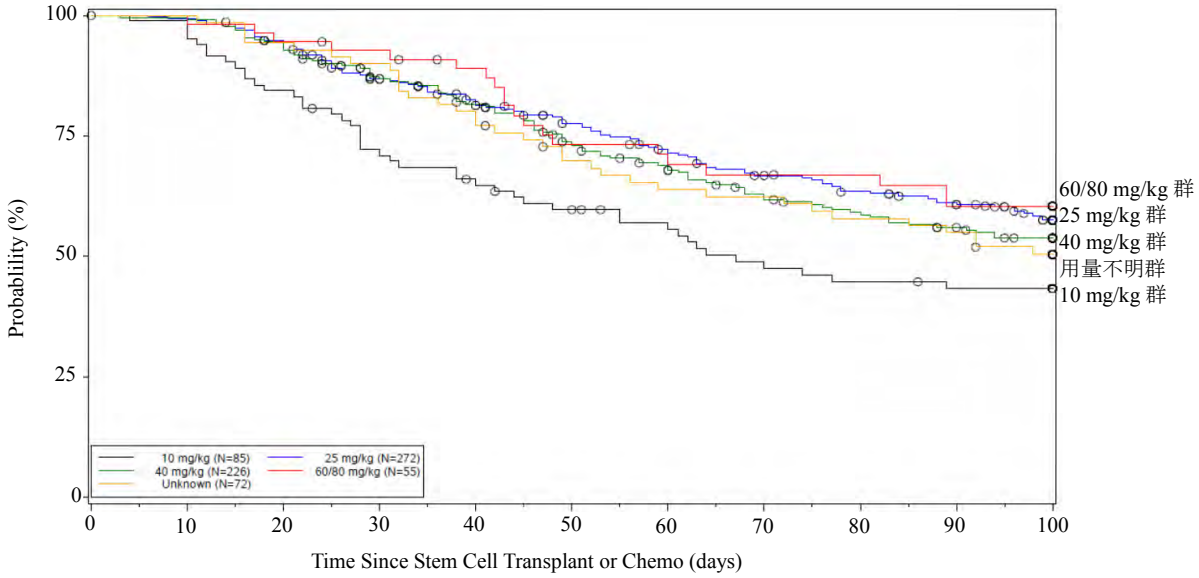


図 2.7.3.4.2-1 用量別の HSCT 後又は化学療法/放射線治療開始後 100 日目までの Kaplan-Meier 生存曲線（DF-CUP 試験）－安全性解析対象集団－

N=701（9 例は HSCT 又は化学療法/放射線治療開始の日付が不明なため除外）

［5.3.5.4-1 Figure 3 を引用］

（3） 内因性民族的要因及び国内臨床試験

NS-73 は主にエキソヌクレアーゼにより代謝され、CYP に対して誘導及び阻害作用を示さず、トランスポーターの基質及び阻害剤でもない（2.7.2.3.1.1、2.7.2.3.3.1 項参照）。そのため、人種差や薬物代謝の遺伝多型により影響をうける可能性は低いと考えられる。

日本人健康成人（FMU-DF-001 試験）及び外国人健康成人（R09-1425 試験）に、NS-73 6.25 mg/kg を 2 時間かけて単回静脈内投与した際の薬物動態パラメータを比較した結果、日本人健康成人及び外国人健康成人の C_{max}（平均値±標準偏差）はそれぞれ 20.59±4.11 μg/mL 及び 17.27±3.83 μg/mL、$AUC_{0-\infty}$（平均値±標準偏差）は 42.32±6.95 μg･hr/mL 及び 48.14±6.49 μg･hr/mL であり、日本人

と外国人の間で差は認められなかった。その他の薬物動態パラメータである t_{max}、$t_{1/2}$、Vd 及び CL においても、日本人と外国人の間で差は認められなかった（2.7.2.3.2.2 項参照）。

さらに、海外第 I 相試験（DF VOD-2012-03-PKRen 試験、R09-1425 試験）及び海外第 II 相試験（99-118 試験）のデータを用いた母集団薬物動態解析において、人種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。

以上より、本剤の薬物動態において人種差の影響はないと考えた。

国内においては、人種の違いによる影響がないこと、並びに FMU-DF-001 試験の結果から日本人健康成人に NS-73 6.25 mg/kg を 2 時間かけて単回静脈内投与した際の忍容性が確認されたことから、2005-01 試験と同様の用法・用量を用いて FMU-DF-002 試験を実施した。その結果、2005-01 試験等、海外試験と同様の有効性・安全性が示された（2.7.3.3.2、2.7.4.5.1.4 項参照）。

（4） 小児

各試験において小児患者（16 歳以下）は、2005-01 試験で 44/102 例、FMU-DF-002 試験で 2/19 例、99-118 試験の 25 mg/kg 群で 22/75 例、2006-05 試験で 570/1000 例含まれていた。いずれの試験においても小児と成人の用法・用量は同じであった。

2005-01 試験における HSCT 後 100 日生存率は、小児及び成人共に HC 群より NS-73 群の方が高かった。また、小児の方が成人よりも HSCT 後 100 日生存率が高く、これは国内試験を含めた他の臨床試験においても同様であった（2.7.3.3.3 項参照）。

また、有害事象発現率については、いずれの試験においても小児患者で成人患者よりも発現率が高まる傾向は認められなかった（2.7.4.5.1.1 項参照）

以上より、小児と成人患者で用法・用量の設定を変更する必要はないと考えた。

（5） VOD 発症から投与開始までの期間

VOD 発症から NS-73 投与開始までの期間と予後の関係について、FMU-DF-002 試験及び 2006-05 試験にて検討した。

FMU-DF-002 試験において、VOD 発症後 2 日以内に投与を開始した患者（14 例）の HSCT 後 100 日生存率及び 180 日生存率（95%信頼区間）は、57.1%（28.4%～78.0%）及び 35.7%（13.0%～59.4%）であるのに対し、VOD 発症後 3 日以降に投与を開始した患者（5 例）では、いずれも 20.0%（0.8%～58.2%）と低い生存率を示した（5.3.5.2-1　図 14-2-19）。また、HSCT 後 180 日での生存期間中央値は、VOD 発症後 2 日以内に投与を開始した患者で 121 日、VOD 発症後 3 日以降に投与を開始した患者で 45 日であった（5.3.5.2-1　表 11.4-2）。

さらに、2006-05 試験の HSCT 後 VOD 患者及び重症 VOD 患者において、診断から投与開始までの日数別に、HSCT 後 100 日生存率を算出した（表 2.7.3.4.2-3）。その結果、VOD 患者及び重症 VOD 患者のいずれにおいても、診断後 2 日以内に投与を開始した患者で HSCT 後 100 日生存率が高かった。また、診断から投与開始までの期間が長い方が有意に HSCT 後 100 日生存率が低下した（$P<0.001$、Cochran-Armitage test）。

以上より、本剤の投与を VOD 診断後早期に開始した方が VOD 患者に対して治療効果が得られやすいことが示唆された。

表 2.7.3.4.2-3 VOD 又は重症 VOD 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 MOF あり VOD の診断日から NS-73 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 Table16、Table26 を改変］

以上より、本剤の用法・用量（案）を「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。」と設定することとした。

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

NS-73 は、臨床成績を参考に、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ており、最低 21 日間の投与を推奨している。臨床試験では、本剤投与日数の中央値（最小値～最大値）は FMU-DF-002 試験で 31.0 日（3.0～59.0 日）、2005-01 試験で 21.5 日（1～58 日）であり、長期投与は想定していない。また、臨床試験における最長投与期間は、DF-CUP 試験の 119 日間であったが、この期間内で効果の消失、耐薬性を示す報告は認められていない。

2.7.3.6 付録

表 2.7.3.6-1 臨床的有効性試験の要約

試験番号 フェーズ ［資料番号］	施設数 （実施国） 実施年月	デザイン	対象	目的	被験者数	投与期間	用法・用量	主要評価項目	資料の取扱い 進行状況
2005-01 海外第 III 相 ［5.3.5.1-1］	35 施設 （米、カナダ、イスラエル） 2006/7-[redacted]	オープンラベル、HC 対照	HSCT 後の MOF を伴う重症 VOD、成人及び小児	有効性、安全性	NS-73：102 HC：32	21日間以上、退院するまで	NS-73：25 mg/kg/日を1日4回に分けて静注 HC：NS-73投与なし	100 日生存	評価 完了
FMU-DF-002 国内第 II 相 ［5.3.5.2-1］	9 施設 （日本） 2014/[redacted]	オープンラベル、医師主導	HSCT 後 VOD、成人及び小児	有効性、安全性、PK	19	21日間以上又は VOD寛解まで	25 mg/kg/日を1日4回に分けて静注	100 日生存	評価 完了
99-118 海外第 II 相 ［5.3.5.2-2］	9 施設 （米） 2000/4-[redacted]	オープンラベル、ランダム化、用量比較、医師主導	HSCT 後の MOF を伴う重症 VOD、成人及び小児	有効性、安全性、PK、PD 用量設定	149 25 mg/kg：75 40 mg/kg：74	14日間以上もしくはCR、VOD 進行、許容できない有害事象又は治療を妨げる合併症発現まで	Day1：10 mg/kg/日 それ以降：25 mg/kg/日又は 40 mg/kg/日 いずれも1日4回に分けて静注	CR 率	評価 完了
2006-05 海外第 III 相 ［5.3.5.2-3］	101 施設 （米） 2007/12-2016/[redacted]	オープンラベル、拡大アクセス	HSCT 又は化学療法後 VOD、成人及び小児	有効性、安全性	1154	21日間以上、忍容性があれば VODの症状が回復するまで	25 mg/kg/日を1日4回に分けて静注	100 日生存	評価 完了
DF-CUP ［5.3.5.4-1］	311 施設 （仏、英、米、日本等　計 34 ヵ国） 1998/12-2009/[redacted]	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 又は化学療法/放射線療法後 VOD、成人及び小児	有効性、安全性	710 例 10 mg/kg：85 25 mg/kg：272 40 mg/kg：226 60 mg/kg：46 80 mg/kg：9 用量不明：72	14日間以上、VODの症状回復又は退院まで	試験初期：10 mg/kg/日から開始し、忍容性及び反応性に応じて 24～28 時間ごとに 10 mg/kg/日ずつ、最大 60 mg/kg/日まで増量、いずれも 1 日 4 回に分けて静注 2004 年以降[a]：25 mg/kg/日を 1 日 4 回にわけて静注	100 日生存	参考 完了
CIBMTER ［5.3.5.4-2］	54 施設 （米） 2008/11-2011/12	CIBMTR データベースを用いた評価	HSCT 後の MOF を伴う重症 VOD、成人及び小児	有効性、安全性	NS-73：41 非投与：55	規定なし	NS-73：規定なし 非投与：NS-73 投与なし	100 日生存	参考 完了

a：99-118 試験終了後

目次

2.7.4 臨床的安全性 4
2.7.4.1 医薬品への曝露 4
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 4
2.7.4.1.1.1 安全性評価に用いた臨床試験の概要 4
2.7.4.1.2 安全性評価方法 9
2.7.4.1.2.1 安全性解析対象集団 9
2.7.4.1.2.2 有害事象 9
2.7.4.1.3 被験者の内訳 11
2.7.4.1.4 全般的な曝露状況 12
2.7.4.1.5 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 15
2.7.4.1.5.1 人口統計学的特性及びベースライン時特性 15
2.7.4.1.5.2 前治療 17
2.7.4.1.5.3 VOD 及び MOF の診断 19
2.7.4.2 有害事象 21
2.7.4.2.1 有害事象の解析 21
2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象 21
2.7.4.2.1.2 死亡 30
2.7.4.2.1.3 重篤な有害事象 36
2.7.4.2.1.4 重要な有害事象 41
2.7.4.2.1.5 注目すべき有害事象 43
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 52
2.7.4.3 臨床検査値の評価 52
2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 58
2.7.4.4.1 バイタルサイン 58
2.7.4.4.2 心電図 60
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 60
2.7.4.5.1 内因性要因 60
2.7.4.5.1.1 年齢 60
2.7.4.5.1.2 性別 63
2.7.4.5.1.3 体重 64
2.7.4.5.1.4 人種 65
2.7.4.5.1.5 VOD 重症度別 66
2.7.4.5.2 外因性要因 67
2.7.4.5.2.1 投与量 67
2.7.4.5.2.2 投与期間 68
2.7.4.5.2.3 透析依存 69
2.7.4.5.2.4 人工呼吸器依存 70
2.7.4.5.2.5 HSCT 後及び化学療法後 VOD 71
2.7.4.5.3 薬物相互作用 71
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 72
2.7.4.5.5 過量投与 72
2.7.4.5.6 薬物乱用 72
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 72
2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 73
2.7.4.5.9 過敏症及びアナフィラキシー 73
2.7.4.6 市販後データ 74
2.7.4.7 付録 76

略語一覧表

語句略語	語句略語内容
ALL	acute lymphoblastic leukemia：急性リンパ性白血病
ALP	alkaline Phosphatase：アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase：アラニンアミノトランスフェラーゼ
AML	acute myelogenous leukemia：急性骨髄性白血病
AST	aspartate aminotransferase：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BCRP	breast cancer resistance protein：乳癌耐性タンパク
BMI	body mass index：ボディマス指数
BUN	blood urea nitrogen：血液尿素窒素
CARD	caspase recruitment domain family
CIBMTR	Center for International Blood and Marrow Transplant Research：国際血液骨髄移植研究センター
CR	complete response：完全寛解
Ccr	creatinine clearance：クレアチニンクリアランス
CTCAE	common terminology criteria for adverse events：有害事象共通用語規準
CYP	cytochrome P450：シトクロム P450
GFR	glomerular filtration rate：糸球体濾過量
γ-GTP	gamma-glutamyl transferase：γ-グルタミルトランスフェラーゼ
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 transplant：造血幹細胞移植
JCOG	Japan clinical oncology group：日本臨床腫瘍研究グループ
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	multi-organ failure：多臓器不全
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	plasminogen activator inhibitor：プラスミノーゲン活性化抑制因子
PBRER	periodic benefit risk evaluation report：定期的ベネフィット・リスク評価報告
P-gp	P-glycoprotein：P 糖タンパク
PSUR	periodic safety update reportt：定期的安全性最新報告
PT	preferred term：基本語
PT-INR	prothrombin timeinternational normalized ratio：プロトロンビン時間国際標準比
QTcI	QT interval corrected using the individualized formula：被験者ごとに補正した QT
SOC	system organ class：器官別大分類
SpO_2	percutaneous oxygen saturation：酸素飽和度
t-PA	tissue plasminogen activator：組織プラスミノーゲン活性化因子

語句略語	語句略語内容
UGT	uridine diphosphate glucuronosyltransferase：ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素
VOD	hepatic veno-occlusive disease：肝中心静脈閉塞症

2.7.4 臨床的安全性

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1 安全性評価に用いた臨床試験の概要

ヒストリカルコントロール（HC）対照海外第 III 相オープンラベル試験（2005-01）、国内第 II 相医師主導オープンラベル試験（FMU-DF-002）、海外第 II 相医師主導用量設定試験（99-118）及び海外第 III 相拡大アクセス試験（2006-05）を主な試験として安全性評価に用いた。2005-01 試験及び 99-118 試験は造血幹細胞移植（HSCT）後の多臓器不全（MOF）を伴う重症肝中心静脈閉塞症（VOD）患者、FMU-DF-002 試験は HSCT 後の VOD 患者、2006-05 試験は HSCT 後又は化学療法後の VOD 患者を対象とした。

また、HSCT 後又は化学療法/放射線治療後の VOD 患者を対象としたコンパッショネートユースプログラム試験（DF-CUP）、Center for International Blood and Marrow Transplant Research（CIBMTR：国際血液骨髄移植研究センター）のリサーチデータベースから HSCT 後の重症 VOD 患者のデータを抽出して評価した試験（CIBMTR）、及び臨床薬理試験（国内及び海外第 I 相試験：FMU-DF-001、DF VOD-2012-03-PKRen 及び R09-1425）も安全性評価に用いた。なお、CIBMTR 試験では、安全性データが限定的であり、HSCT 後 100 日目までに死亡した患者の死因についてのみ示した。さらに、HSCT 後 VOD 発症リスクの高い患者を対象に NS-73 の予防効果を検討した国内第 II 相医師主導試験（FMU-DF-003）及び海外第 III 相試験（2004-000592-33）も安全性評価に用いた。

VOD 患者又は VOD 発症リスクの高い患者を対象とした臨床試験の概要を表 2.7.4.1.1.1-1 に、臨床薬理試験の概要を表 2.7.2.5-1 に示す。

表 2.7.4.1.1.1-1　VOD 患者又は VOD 発症リスクの高い患者を対象とした臨床試験の概要（1/2）

試験番号 相 実施国	目的	被験者	デザイン	安全性解析 対象例数	投与量、投与方法、投与経路	投与期間	評価/参考 進行状況 資料番号
2005-01 第 III 相 米国、カナダ、イスラエル	有効性 安全性	HSCT 後に（MOF を伴う）重症 VOD を発症した成人及び小児患者	オープンラベル HC 対照	NS-73：102 HC：32	NS-73：25 mg/kg/日、1 日 4 回、2 時間静脈内投与 HC：VOD 既存治療（NS-73 投与なし）	21 日間以上、退院するまで	評価 完了 5.3.5.1-1
FMU-DF-002 第 II 相 日本	有効性 安全性 薬物動態	HSCT 後に VOD を発症した成人及び小児患者	オープンラベル 医師主導	19	25 mg/kg/日、1 日 4 回、2 時間静脈内投与	21 日間以上又は VOD 寛解（最長、移植後 100 日）まで	評価 完了 5.3.5.2-1
99-118 第 II 相 米国	用量設定 有効性 安全性 薬物動態 薬力学	HSCT 後に（MOF を伴う）重症 VOD を発症した成人及び小児患者	ランダム化 オープンラベル 用量比較 医師主導	149 25 mg/kg：74 40 mg/kg：75	Day 1：10 mg/kg/日 Day 2 以降：25 mg/kg/日又は 40 mg/kg/日 1 日 4 回、2 時間静脈内投与	14 日間以上もしくは CR、VOD 進行、許容できない有害事象又は治療を妨げる合併症発現まで	評価 完了 5.3.5.2-2
2006-05 第 III 相 米国	有効性 安全性	HSCT 後又は化学療法後に VOD を発症した成人及び小児患者	オープンラベル 拡大アクセス	1154	25 mg/kg/日、1 日 4 回、2 時間静脈内投与	21 日間以上、忍容性があれば VOD の症状が回復するまで	評価 完了 5.3.5.2-3
DF-CUP フランス、イギリス、米国、日本等、計 34 ヵ国	有効性 安全性	HSCT 後又は化学療法/放射線治療後に VOD を発症した成人及び小児患者	オープンラベル コンパッショネートユースプログラム	710 10 mg/kg：85 25 mg/kg：272 40 mg/kg：226 60 mg/kg：46 80 mg/kg：9 用量不明：72	試験初期：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 2004 年（99-118 試験終了）以降：25 mg/kg/日 1 日 4 回、2 時間静脈内投与 [a]	14 日間以上、VOD の症状回復又は退院まで	参考 完了 5.3.5.4-1
CIBMTR 米国	有効性 安全性	HSCT 後に（MOF を伴う）重症 VOD を発症した成人及び小児患者	CIBMTR リサーチデータベースを用いた評価	NS-73：41 非投与：55	NS-73：規定なし [b] 非投与：NS-73 投与なし	規定なし [b]	参考 完了 5.3.5.4-2
FMU-DF-003 第 II 相 日本	有効性 安全性 薬物動態	HSCT 後に VOD 発症リスクの高い成人及び小児患者	ランダム化 オープンラベル 非投与対照 医師主導	NS-73：33 対照：17	NS-73：25 mg/kg/日、1 日 4 回、2 時間静脈内投与 対照：移植後標準治療（NS-73 予防投与なし）	移植前処置開始 1 日前から HSCT 後 30 日まで（VOD 発症患者では VOD 寛解まで）	参考 完了 5.3.5.4-3

表 2.7.4.1.1.1-1　VOD 患者又は VOD 発症リスクの高い患者を対象とした臨床試験の概要（2/2）

試験番号 相 実施国	目的	被験者	デザイン	安全性解析 対象例数	投与量、投与方法、投与経路	投与期間	評価/参考 進行状況 資料番号
2004-000592-33 第 III 相 欧州、スイス、イスラエル	有効性 安全性	HSCT 後に VOD 発症リスクの高い小児患者	ランダム化 オープンラベル 非投与対照	NS-73：177 対照：176	NS-73：25 mg/kg/日、1 日 4 回、2 時間静脈内投与 対照：移植後標準治療（NS-73 予防投与なし）	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（VOD 発症患者では VOD 症状が回復するまで[c]）	参考 完了 5.3.5.4-4

CR：完全寛解

a：8 例のみ経口投与

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

c：対照群も VOD 発症後は NS-73 群と同様に、NS-73 25 mg/kg/日、1 日 4 回、2 時間静脈内投与（VOD 症状が回復するまで）

2005-01 試験、FMU-DF-002 試験、99-118 試験及び 2006-05 試験の VOD 診断基準を表 2.7.4.1.1.1-2 に、重症 VOD（MOF）診断基準を表 2.7.4.1.1.1-3 に示す。なお、DF-CUP 試験では、VOD の診断時に総ビリルビン> 2 mg/dL、腹水、体重増加> 5%、肝腫大、右上腹部痛及び肝生検所見等を確認し、重症 VOD の診断時に腎及び呼吸器等の機能障害並びに透析及び人工呼吸器の依存を確認した。また、CIBMTR 試験では、移植片対宿主病（GVHD）、肝硬変及び他の肝疾患を除いた非感染性の肝毒性発現及び総ビリルビン> 2 mg/dL 等を満たし、透析を必要とする重症の腎不全及び/又は非感染性の肺障害（間質性肺炎/特発性肺炎症候群/成人呼吸窮迫症候群を除く）を発現した重症 VOD 患者（初回 HSCT 実施患者のみ）をリサーチデータベースから選択した。

NS-73 の予防効果を検討した 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及び大理石骨病等）を 1 つ以上有する HSCT 実施患者（FMU-DF-003 試験では同種 HSCT 実施患者のみ）を対象とした。

表 2.7.4.1.1.1-2 VOD 診断基準

（2005-01 試験、FMU-DF-002 試験、99-118 試験及び 2006-05 試験）

試験番号	VOD 診断基準
2005-01	HSCT 後 21 日までに黄疸（総ビリルビン≧2 mg/dL）、かつ以下のうち 2 項目以上該当 ・ 腹水 ・ 体重がベースライン[a]から> 5%増加 ・ 肝腫大[b]
FMU-DF-002	HSCT 後 35 日までに黄疸（総ビリルビン≧2mg/dL）、かつ以下のうち 2 項目以上該当 ・ 腹水 ・ 体重がベースライン[c]から>5%増加 ・ 肝腫大
99-118	黄疸（総ビリルビン≧2 mg/dL）、かつ以下のうち 2 項目以上該当[d] ・ 腹水 ・ 体重がベースライン[e]から>5%増加 ・ 肝腫大[b] ・ 右上腹部痛 肝機能障害を合併して交絡原因を有する患者では、肝生検による VOD 診断及び/又は肝臓静脈圧較差≧10 mmHg
2006-05	以下の Baltimore 基準、修正 Seattle 基準又は肝生検で診断 Baltimore 基準：総ビリルビン≧2 mg/dL、かつ以下のうち 2 項目以上該当 ・ 腹水 ・ 体重がベースライン[a]から>5%増加 ・ 肝腫大がベースラインから増大 修正 Seattle 基準：以下のうち 2 項目以上該当 ・ 総ビリルビン≧2 mg/dL ・ 腹水及び/又は体重がベースライン[a]から>5%増加 ・ 肝腫大がベースラインから増大

a：移植前処置 1 日目又は移植病室入室日

b：肝腫大を既に合併していた患者では、肝臓サイズがベースライン（移植病室入室日）から増大していることを身体又は画像検査で確認

c：移植前処置開始 14 日前～2 日前の移植前処置に最も近い日

d：黄疸及びドップラー検査による門脈血流の逆流が認められた患者では 1 項目以上該当、生検で VOD と診断され重症の特徴を有する患者は 2 項目該当

e：移植病室入室日

表 2.7.4.1.1.1-3 重症 VOD（MOF）診断基準

（2005-01 試験、FMU-DF-002 試験、99-118 試験及び 2006-05 試験）

試験番号	重症 VOD（MOF）診断基準
2005-01	以下の MOF 症状のうち HSCT 後 28 日までに 1 項目以上該当 腎機能障害： ・ 血清クレアチニン> 3×移植病室入室日の値、又は 3×移植前処置期間の最低値（いずれか低い方） ・ クレアチニンクリアランス又は糸球体濾過量（GFR）< 移植病室入室日の値の 40% ・ 透析依存 肺機能障害 [a]： ・ 室内気で酸素飽和度（SpO_2）<90% [b]
FMU-DF-002	以下の MOF 症状のうち 1 項目以上該当 腎不全： ・ 血清クレアチニン≧3×移植前処置開始 14 日前～2 日前までの最低値 ・ クレアチニンクリアランス又は GFR≦移植前処置開始 14 日前～2 日前までの最高値の 40% ・ 透析依存 呼吸不全 [a]： ・ 室内気で SpO_2≦90% ・ 酸素吸入又は人工呼吸器依存
99-118	Bearman モデルで重症 VOD の発症リスクが 30%以上の以下の条件に該当 ・ HSCT 後 16 日以内に発症 ・ ブスルファン/シクロホスファミド、シクロホスファミド/全身放射線照射、大量シクロホスファミド/2-クロロエチルニトロソウレア/エトポシドのいずれかによる移植前処置を受けている HSCT 後 16 日以内に発症せず及び/又は上記のいずれの移植前処置も受けなかった患者では、以下の MOF 症状のうち 1 項目以上該当 腎機能障害： ・ 血清クレアチニン≧2×移植病室入室日の値、又は 2×移植前処置期間の最低値 ・ クレアチニンクリアランス又は GFR≦移植病室入室日の値の 50% ・ 透析依存 肺機能障害 [a] ・ 室内気で SpO_2≦90% ・ 陽圧人工呼吸器依存 中枢神経系機能障害 [a] ・ 錯乱状態、嗜眠及び/又は譫妄
2006-05	以下の MOF 症状のうち 1 項目以上該当 腎機能障害： ・ 血清クレアチニン≧3×移植病室入室日の値 ・ クレアチニンクリアランス又は GFR≦移植病室入室日の値の 40% ・ 透析依存 肺機能障害 [a]： ・ 室内気で SpO_2≦90% ・ 酸素吸入又は人工呼吸器依存

a：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
b：2 回目の酸素飽和度の測定値が得られなかった場合、1 回の測定値が< 90%又は酸素吸入/人工呼吸器依存

2.7.4.1.2 安全性評価方法

2.7.4.1.2.1 安全性解析対象集団

安全性解析対象集団は NS-73 を 1 回以上投与された被験者とした。また、2005-01 試験では HC 群として登録された被験者、FMU-DF-003 試験及び 2004-000592-33 試験では対照群にランダム化された被験者も安全性解析対象集団に含めた。

2005-01 試験の HC 群は、NS-73 群と患者背景が類似した HSCT 後の MOF を伴う重症 VOD 患者群であり、NS-73 は投与されず VOD の既存治療が実施された。HC 群の選択方法等の詳細については 2.7.3.1.1.1 項に示す。FMU-DF-003 試験及び 2004-000592-33 試験（予防投与期）の対照群では、NS-73 の予防投与はされず移植後標準治療が実施された。なお、2004-000592-33 試験の治療投与期（VOD 発症後）では NS-73 群と同様に対照群にも NS-73 が投与された。

2.7.4.1.2.2 有害事象

（1） 有害事象の定義

有害事象とは、治験薬投与後に生じたあらゆる好ましくない又は意図しない徴候（臨床検査値及びバイタルサインの異常を含む）、症状又は病気のことであり、治験薬との因果関係は問わないこととした。治験薬投与前の合併症については、投与後に悪化した場合に有害事象として取り扱った。

ただし、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。

（2） 有害事象の収集

有害事象収集期間を表 2.7.4.1.2.2-1 に示す。

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、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。

99-118 試験では、予め特定の有害事象（アレルギー反応/過敏症、低血圧、潮紅、そう痒症、発疹/落屑、悪心、嘔吐、人工肛門の既往がない下痢、Grade 3/4 の血小板減少症を有する又は有さない出血、中枢神経系の出血、鼻出血、吐血、膣からの出血がない血尿、喀血、手術に関連する出血、メレナ/胃腸出血、発熱性好中球減少症、浮動性めまい/頭のふらつき、腹痛、頭痛）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、これら以外の有害事象についても調査した。

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、入手した安全性情報は主に死亡に関する詳細であり、ほとんどの有害事象が死亡に至った有害事象を示している。また、有害事象（特に軽度から中等度の中止に至らなかった有害事象）は過少

報告されていることが想定され、多くの有害事象において詳細な情報（治験薬との因果関係、重症度、重篤度を含む）が入手できなかった。

表 2.7.4.1.2.2-1 有害事象収集期間

試験番号	有害事象収集期間
2005-01	NS-73 群：投与開始日から投与中止日、最終投与後 30 日又は退院日若しくは HSCT 後 100 日のいずれか早い時点 HC 群：HSCT 日から退院後 30 日又は HSCT 後 100 日のいずれか早い時点
FMU-DF-002 FMU-DF-003	投与開始日から投与終了日（死亡に至った有害事象は最終投与後 30 日まで）
99-118	投与開始日から最終投与後 30 日まで
2006-05	投与開始日から最終投与後 30 日まで
DF-CUP	投与開始日から投与終了日
2004-000592-33	入院日から退院日、移植後 30 日、100 日、180 日

（3） 有害事象の重症度

FMU-DF-002 試験及び FMU-DF-003 試験では、有害事象共通用語規準（CTCAE）v4.0- JCOG を用いて有害事象の重症度を Grade 1～5 で判定した。なお、CTCAE v4.0- JCOG で定義されていない有害事象も、Grade 1～5（1：日常生活に支障なく耐えうる程度、2：日常生活に支障を生じる程度、3：日常生活を不可能にする程度、4：死亡につながる恐れがあると考えられる程度、5：有害事象による死亡）で判定した。

2005-01 試験では CTCAE ver.3.0、99-118 試験では CTCAE ver.2.0、2006-05 試験では CTCAE ver.4.0 を用いて有害事象の重症度を Grade 1～5 で判定し、CTCAE で定義されていない有害事象も Grade 1～5 で判定した。

DF-CUP 試験及び 2004-000592-33 試験では、有害事象の重症度を軽度、中等度、高度の 3 段階で判定した。

（4） 治験薬との因果関係

治験薬との因果関係判定及び治験薬と関連のある有害事象（副作用）の定義を表 2.7.4.1.2.2-2 に示す。

表 2.7.4.1.2.2-2 治験薬との因果関係判定及び治験薬と関連のある有害事象（副作用）の定義

試験番号	治験薬との因果関係判定	治験薬と関連のある有害事象（副作用）の定義
2005-01 2006-05	「関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」、「おそらく関連なし」、「関連なし」	治験薬との因果関係が「関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」と判定された有害事象
FMU-DF-002 FMU-DF-003	「関連あり」、「関連なし」	治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された有害事象
99-118	「関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」、「おそらく関連なし」、「関連なし」	治験薬との因果関係が「関連あり」、「おそらく関連あり」、「関係あるかもしれない[a]」と判定された有害事象
DF-CUP 2004-000592-33	「関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」、「おそらく関連なし」、「エビデンス不十分」	治験薬との因果関係が「関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」と判定された有害事象

a：治験責任医師が治験薬との因果関係あり（副作用）と判定した場合のみ

（5） 有害事象の重篤度

重篤な有害事象は以下に該当する有害事象と定義した。

1) 死亡
2) 死亡につながるおそれのあるもの
3) 治療のために入院又は入院期間の延長が必要とされるもの
4) 障害
5) 障害につながるおそれのあるもの
6) 1)～5)に準じる重篤なもの
7) 後世代における先天性の疾病又は異常

（6） 有害事象の解析

有害事象名は試験実施時の最新のバージョンの国際医薬規制用語集（MedDRA）を用いて基本語（PT）に読み替え、器官別大分類（SOC）に従って分類した。MedDRA のバージョンは、16.0（2005-01 試験、99-118 試験、2006-05 試験、DF-CUP 試験及び 2004-000592-33 試験）及び 19.1（FMU-DF-002 試験及び FMU-DF-003 試験）を用いた。

FMU-DF-002 試験及び 2006-05 試験では追加解析（5.3.5.3-2）を実施し、その結果についても示した。

2004-000592-33 試験では、予防投与期（VOD 発症患者ではランダム化から VOD 治療のための NS-73 投与開始まで、VOD を発症しなかった患者ではランダム化から HSCT 後 180 日目まで）及び治療投与期（VOD 治療のための NS-73 投与開始日から HSCT180 日目まで）の各期間で有害事象の解析を行った。

2.7.4.1.3 被験者の内訳

2005-01 試験、FMU-DF-002 試験、99-118 試験、2006-05 試験及び DF-CUP 試験の被験者の内訳を 2.7.3.3.1.2 項に示す。また、FMU-DF-003 試験及び 2004-000592-33 試験の被験者の内訳を 2.7.6.10.2 項及び 2.7.6.11.2 項に示す。

安全性解析対象例数を表 2.7.4.1.3-1 に示す。

表 2.7.4.1.3-1 安全性解析対象例数

試験番号	対象患者	群	安全性解析対象例数
2005-01	HSCT 後重症 VOD 患者	NS-73 群 HC 群	102 32
FMU-DF-002	HSCT 後 VOD 患者		19
99-118	HSCT 後重症 VOD 患者	25 mg/kg 群 40 mg/kg 群	74 75
2006-05	HSCT 後又は化学療法後 VOD 患者		1154
DF-CUP	HSCT 後又は化学療法/放射線治療後 VOD 患者		710
CIBMTR	HSCT 後重症 VOD 患者	NS-73 群 NS-73 非投与群	41 55
FMU-DF-003	HSCT 後 VOD 発症リスクの高い患者	NS-73 予防投与群 対照群	33 17
2004-000592-33	HSCT 後 VOD 発症リスクの高い小児患者	NS-73 予防投与群 対照群	177 176

2.7.4.1.4 全般的な曝露状況

（1） 2005-01 試験

2005-01 試験（HSCT 後重症 VOD 患者）における NS-73 の曝露状況を表 2.7.4.1.4-1 に示す。

規定された投与量は 6.25 mg/kg を 1 日 4 回（25 mg/kg/日）であり、個々の体重に応じた投与量が投与された。投与日数の中央値（最小値～最大値）は 21.5 日（1～58 日）、投与期間の中央値（最小値～最大値）は 22.0 日（1～60 日）であった。

表 2.7.4.1.4-1 NS-73 の曝露状況（2005-01 試験）

		HSCT後重症VOD患者 NS-73群（N=102）
投与日数[a]（日）	Median	21.5
	Mean (SD)	22.7 (13.99)
	Min, Max	1, 58
	≦21日, n (%)	51 (50.0)
	>21 日, n (%)	51 (50.0)
投与期間[b]（日）	Median	22.0
	Mean (SD)	23.3 (14.37)
	Min, Max	1, 60
総投与回数（回）	Median	82.0
	Mean (SD)	87.4 (58.14)
	Min, Max	2, 263
1 日あたりの投与回数[c]（回）	Median	3.90
	Mean (SD)	3.73 (0.744)
	Min, Max	0.8, 6.0
平均 1 日投与量[d]（mg/kg）	Median	24.40
	Mean (SD)	23.48 (4.792)
	Min, Max	5.0, 36.5

a：1回以上投与した日の総数
b：最終投与日－投与開始日＋1
c：総投与回数を投与期間で除した値
d：総投与量/投与期間/ベースラインの体重

［5.3.5.1-1 Table 41 を引用］

（2） FMU-DF-002 試験

FMU-DF-002 試験（HSCT 後 VOD 患者）における NS-73 の曝露状況を表 2.7.4.1.4-2 に示す。

規定された投与量は 6.25 mg/kg を 1 日 4 回（25 mg/kg/日）であり、個々の体重に応じた投与量が投与された。投与日数の中央値（最小値～最大値）は 31.0 日（3～59 日）、投与期間の中央値（最小値～最大値）は 36.0 日（3～85 日）であった。

表 2.7.4.1.4-2 NS-73 の曝露状況（FMU-DF-002 試験）

		HSCT後VOD患者（N=19）
投与日数[a]（日）	Median	31.0
	Mean (SD)	26.7 (18.6)
	Min, Max	3.0, 59.0
投与期間[b]（日）	Median	36.0
	Mean (SD)	35.6 (27.8)
	Min, Max	3.0, 85.0

a：1回以上投与した日の総数
b：最終投与日－投与開始日＋1

［5.3.5.3-2 表 7 及び表 8 を改変］

（3） 99-118 試験

99-118 試験（HSCT 後重症 VOD 患者）における NS-73 の曝露状況を表 2.7.4.1.4-3 に示す。

規定された投与量は、Day 1 に 2.5 mg/kg を 1 日 4 回（10 mg/kg/日）、Day 2 以降に 6.25 又は 10 mg/kg を 1 日 4 回（25 又は 40 mg/kg/日）であり、個々の体重に応じた投与量が投与された。投与日数の中央値（最小値～最大値）は 25 mg/kg 群で 19.5 日（3～83 日）、40 mg/kg 群で 20.0 日（2～62 日）であり、投与期間の中央値（最小値～最大値）は 25 mg/kg 群で 19.5 日（3～93 日）、40 mg/kg 群で 21.0 日（2～70 日）であった。

表 2.7.4.1.4-3 NS-73 の曝露状況（99-118 試験）

		HSCT 後重症 VOD 患者		
		25 mg/kg 群 (N=74)	40 mg/kg 群 (N=75)	全体 (N=149)
投与日数[a]（日）	Mean (SD)	22.9 (15.85)	20.0 (10.77)	21.4 (13.56)
	Median	19.5	20.0	20.0
	Min, Max	3, 83	2, 62	2, 83
投与期間[b]（日）	Mean (SD)	23.9 (17.93)	21.1 (12.62)	22.5 (15.50)
	Median	19.5	21.0	20.0
	Min, Max	3, 93	2, 70	2, 93
投与回数	Mean (SD)	85.6 (62.17)	73.2 (42.07)	79.4 (53.20)
	Median	74.5	71.0	74.0
	Min, Max	6, 325	5, 239	5, 325
平均 1 日投与量[c]（mg/kg）	Mean (SD)	21.28 (3.29)	33.16 (5.16)	27.26 (7.36)
	Median	22.35	34.30	24.40
	Min, Max	7.5, 25.8	9.9, 41.4	7.5, 41.4

a：1 回以上投与した日の総数
b：最終投与日－初回投与日+1
c：総投与量/投与日数/ベースライン時の体重

［5.3.5.2-2 Table 17 を引用］

（4） 2006-05 試験

2006-05 試験（HSCT 後又は化学療法後 VOD 患者）における NS-73 の曝露状況を表 2.7.4.1.4-4 に示す。

規定された投与量は 6.25 mg/kg を 1 日 4 回（25 mg/kg/日）であり、個々の体重に応じた投与量が投与された。投与期間の中央値（最小値～最大値）は 21.0 日（1～110 日）であった。

表 2.7.4.1.4-4 NS-73 の曝露状況（2006-05 試験）

		HSCT後又は化学療法後VOD患者（N=1154）
投与期間[a]（日）	N	1149
	Mean (SD)	21.5 (13.51)
	Median	21.0
	Min, Max	1, 110
	≦21日, n (%)	583 (50.5)
	>21 日, n (%)	566 (49.0)
	不明, n (%)	5 (0.4)

a：最終投与日－初回投与日+1

［5.3.5.2-3 Table 30 を引用］

（5） DF-CUP 試験

DF-CUP 試験（HSCT 後又は化学療法/放射線治療後 VOD 患者）における NS-73 の曝露状況を表 2.7.4.1.4-5 に示す。

患者数が最も多い用量群は 25 mg/kg 群の 272 例（42.6%）で、次いで 40 mg/kg 群の 226 例（35.4%）、10 mg/kg 群の 85 例（13.3%）、60 mg/kg 群の 46 例（7.2%）、80 mg/kg 群の 9 例（1.4%）であった。投与期間の中央値（最小値～最大値）は 15.0 日（1～119 日）であった。なお、大半の患者が静脈内投与であったが、経口投与の患者が 8 例含まれていた。

表 2.7.4.1.4-5 NS-73 の曝露状況（DF-CUP 試験）

		HSCT後又は化学療法/放射線治療後VOD患者（N=710）[a]
投与期間[b]（日）	N	696
	Mean (SD)	17.7 (13.60)
	Median	15.0
	Min, Max	1, 119
投与量カテゴリ別患者数[c] n (%)	10 mg/kg	85 (13.3)
	25 mg/kg	272 (42.6)
	40 mg/kg	226 (35.4)
	60 mg/kg	46 (7.2)
	80 mg/kg	9 (1.4)
	用量不明	72
1 日投与量（mg/kg）	N	638
	Mean (SD)	31.6 (14.04)
	Median	25.0
	Min, Max	10, 80

a：経口投与の 8 例以外は静脈内投与

b：最終投与日－初回投与日+1

c：カテゴリごとの 1 日投与量は 10 mg/kg 群（1～14 mg/kg/日）、25 mg/kg 群（15～32 mg/kg/日）、40 mg/kg 群（33～45 mg/kg/日）、60 mg/kg 群（46～66 mg/kg/日）、80 mg/kg 群（≧67 mg/kg/日）、用量不明群（用量不明/報告なし）とした。

［5.3.5.4-1 Table 7 を引用］

（6） FMU-DF-003 試験

FMU-DF-003 試験（HSCT 後 VOD 発症リスクの高い患者）では、規定された投与量は 6.25 mg/kg を 1 日 4 回（25 mg/kg/日）であり、個々の体重に応じた投与量が 33 例に投与された。前処置開始 1 日前から HSCT 後 30 日までの投与率が 100%であった被験者は 33 例中 27 例で、投与日数は 37～43 日であった。残りの 6 例の投与率は 41.4%～99.3%で、投与日数は 18～40 日であった。HSCT 後 19 日目に VOD を発症した NS-73 予防投与群の 1 例では、HSCT 後 31 日以降も 26 日間継続投与され、全投与日数は 67 日であった。

（7） 2004-000592-33 試験

2004-000592-33 試験（HSCT 後 VOD 発症リスクの高い小児患者）の NS-73 群では、25 mg/kg/日を 177 例に予防投与し、24 例に治療投与した。投与期間の中央値（最小値～最大値）は予防投与期が 36.0 日（4～71 日）、治療投与期が 27.0 日（9～98 日）であった。

対照群では VOD を発症した 36 例に 25 mg/kg/日を治療投与し、投与期間の中央値（最小値～最大値）は 22.0 日（8～79 日）であった。

（8） 臨床薬理試験

FMU-DF-001 試験（健康成人）では、NS-73 3 mg/kg 及び 6.25 mg/kg をそれぞれ 8 例に、プラセボ（生理食塩水）を 4 例に、2 時間かけて単回静脈内投与した。

DF VOD-2012-03-PKRen 試験では、末期腎不全患者 6 例に Day 1（非血液透析時）及び Day 4（血液透析時）に NS-73 6.25 mg/kg を 2 時間かけて単回静脈内投与した。また、重度腎障害又は末期腎不全患者 5 例及び健康成人 6 例に、NS-73 6.25 mg/kg を 6 時間ごとに 4 回、2 時間かけて静脈内投与した。なお、重度腎障害又は末期腎不全患者の 1 例には、投与 1～3 回目まで 6.33 mg/kg を投与し、投与 4 回目に 6.25 mg/kg を投与した。

R09-1425 試験では、健康成人 52 例に、NS-73 6.25 mg/kg 及び 15 mg/kg、プラセボ（5%ブドウ糖注射液）をそれぞれ 2 時間かけて単回静脈内投与し、モキシフロキサシン 400 mg を単回経口投与した。

2.7.4.1.5 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.4.1.5.1 人口統計学的特性及びベースライン時特性

安全性評価に用いた主な臨床試験（2005-01 試験、FMU-DF-002 試験、99-118 試験及び 2006-05 試験）における人口統計学的特性及びベースライン時特性を表 2.7.4.1.5.1-1 に示す。

いずれの試験においても男性が女性より若干多かった。年齢の中央値（最小値～最大値）は、2005-01 試験では NS-73 群 21 歳（0～72 歳）、HC 群 18 歳（1～57 歳）、FMU-DF-002 試験では 47 歳（2～68 歳）、99-118 試験では 25 mg/kg 群 32 歳（0.4～61 歳）、40 mg/kg 群 34 歳（0.6～63 歳）、2006-05 試験では 12 歳（0～77 歳）であった。2005-01 試験、99-118 試験及び 2006-05 試験では白人が最も多く、FMU-DF-002 試験ではアジア人（日本人）のみであった。原疾患は、いずれの試験においても急性骨髄性白血病が最も多く、次いで急性リンパ性白血病及び悪性リンパ腫等が多かった。

2005-01 試験及び FMU-DF-002 試験では、試験登録時に透析依存又は人工呼吸器依存の状態であった患者が約 30%含まれていた。また、両試験共に移植歴ありに比べて移植歴なしが多かったが、移植歴ありの患者の割合は 2005-01 試験の NS-73 群では 12.7%、FMU-DF-002 試験では 36.8%であった。

表 2.7.4.1.5.1-1　人口統計学的特性及びベースライン時特性

（2005-01 試験、FMU-DF-002 試験、99-118 試験及び 2006-05 試験）

	2005-01		FMU-DF-002	99-118		2006-05
	HSCT後重症VOD		HSCT後VOD	HSCT後重症VOD		HSCT後又は化学療法後VOD
	NS-73群 N=102	HC群 N=32	N=19	25 mg/kg 群 N=75	40 mg/kg 群 N=74	N=1154
性別 n (%)						
男性	64 (62.7)	18 (56.3)	12 (63.2)	41 (54.7)	44 (59.5)	651 (56.4)
女性	38 (37.3)	14 (43.8)	7 (36.8)	34 (45.3)	30 (40.5)	503 (43.6)
年齢（歳）						
Mean (SD)	26.0 (21.37)	25.1 (20.23)	45.6 (19.0)	29.4 (18.25)	29.7 (20.06)	19.32 (20.004)
Median	21.0	18.0	47.0	32	34	12.00
Min, Max	0, 72	1, 57	2, 68	0.4, 61	0.6, 63	0, 77.0
人種 n (%)						
白人	77 (75.5)	23 (71.9)	0	61 (81.3)	57 (77.0)	726 (62.9)
ラテン系	10 (9.8)	1 (3.1)	0	4 (5.3)	3 (4.1)	426 (36.9) [a]
黒人/アフリカ系米国人	6 (5.9)	2 (6.3)	0	6 (8.0)	7 (9.5)	
アジア人	4 (3.9)	2 (6.3)	19 (100.0)	2 (2.7)	4 (5.4)	
その他/不明	5 (4.9)	4 (12.5)	0	2 (2.7)	3 (4.1)	2 (0.2)
体重（kg）						
Mean (SD)	53.7 (33.73)	52.6 (30.55)	58.13 (19.82)	61.95 (29.13)	59.04 (30.85)	45.39 (31.737)
Median	60.4	58.4	63.10	65.90	65.60	43.60
Min, Max	4, 135	6, 111	11.2, 87.5	6.9, 126.0	4.0, 111.0	3.0, 164.2
原疾患 n (%)						
急性骨髄性白血病	29 (28.4)	8 (25.0)	6 (31.6)	18 (24.0)	29 (39.2)	279 (24.2)
急性リンパ性白血病	17 (16.7)	7 (21.9)	3 (15.8)	11 (14.7)	4 (5.4)	279 (24.2)
悪性リンパ腫 [b]	7 (6.9)	5 (15.6)	3 (15.8)	13 (17.3)	15 (20.3)	67 (5.8)
骨髄異形成症候群	7 (6.9)	3 (9.4)	1 (5.3)	10 (13.3)	4 (5.4)	53 (4.6)
慢性骨髄性白血病	4 (3.9)	1 (3.1)	0	6 (8.0)	4 (5.4)	22 (1.9)
その他/不明	38 (37.3)	8 (25.0)	6 (31.6)	17 (22.7)	18 (24.3)	454 (39.3)
試験登録時の透析依存/人工呼吸器依存 n (%)						
なし	68 (66.7)	25 (78.1)	13 (68.4)	—	—	—
あり	34 (33.3)	7 (21.9)	6 (31.6)	—	—	—
移植歴 n (%) [c]						
なし	89 (87.3)	29 (90.6)	12 (63.2)	68 (90.7)	59 (79.7)	847 (73.4)
あり	13 (12.7)	3 (9.4)	7 (36.8)	5 (6.7)	13 (17.6)	167 (14.5)

99-118 試験は As treated population、99-118 試験以外は安全性解析対象集団

a：白人以外

b：非ホジキンリンパ腫及びホジキンリンパ腫を含む

c：99-118 試験では両群で各 2 例（2.7%）、2006-05 試験では 140 例（12.1%）がその他/不明

［5.3.5.1-1 Table 8、Table 13、5.3.5.2-1 表 11.2-1、5.3.5.2-2 Table 8～Table 10、5.3.5.2-3 Table 5、Table 6、5.3.5.3-2 表 5 を改変］

DF-CUP 試験（HSCT 後又は化学療法/放射線治療後 VOD 患者）では、男性が 61%、年齢の中央値（最小値～最大値）が 25 歳（0.2～70 歳）であり、主な原疾患は急性骨髄性白血病及び急性リンパ性白血病であった（表 2.7.6.8.3-1 参照）。

CIBMTR 試験（HSCT 後重症 VOD 患者）では、男性が NS-73 群 46.3%、NS-73 非投与群 72.7%、年齢の中央値（最小値～最大値）が NS-73 群 11 歳（1 歳未満～64 歳）、NS-73 非投与群 31 歳（1 歳未満～67 歳）であり、両群共に主な原疾患は急性骨髄性白血病、急性リンパ芽球性白血病及び骨髄異形成/骨髄増殖性腫瘍であった（表 2.7.6.9.3-1 及び表 2.7.6.9.3-2 参照）。

FMU-DF-003 試験（HSCT 後 VOD 発症リスクの高い患者）では、男性が NS-73 予防投与群 75.8%、対照群 70.6%、年齢の中央値（最小値～最大値）が NS-73 予防投与群 33 歳（4～49 歳）、対照群 36 歳（1～49 歳）であった。また、両群共に主な原疾患は急性骨髄性白血病、悪性リンパ腫及び急性リンパ性白血病であり、主な VOD のリスク因子は非寛解時移植、2 回目以降の骨髄破壊的移植、ブスルファン及びメルファラン又はシクロホスファミドを用いた移植前処置であった（表 2.7.6.10.3-1 及び表 2.7.6.10.3-2 参照）。

2004-000592-33 試験（HSCT 後 VOD 発症リスクの高い小児患者）では、男性が NS-73 群 61.1%、対照群 57.4%、年齢の中央値（最小値～最大値）が NS-73 群 5 歳（0.2～17 歳）、対照群 4 歳（0.1～18 歳）であった。また、両群共に主な原疾患は神経芽腫、急性骨髄性白血病及び急性リンパ芽球性白血病であり、主な VOD のリスク因子はブスルファン及びメルファランを用いた移植前処置、肝疾患の合併、2 回目の骨髄破壊的移植であった（表 2.7.6.11.3-1 及び表 2.7.6.11.3-3 参照）。

臨床薬理試験における人口統計学的特性は「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。

2.7.4.1.5.2 前治療

安全性評価に用いた主な臨床試験（2005-01 試験、FMU-DF-002 試験、99-118 試験及び 2006-05 試験）における VOD 発症前の前治療を表 2.7.4.1.5.2-1 に示す。

2005-01 試験、FMU-DF-002 試験及び 99-118 試験では HSCT 後に発症した VOD のみであったが、2006-05 試験では HSCT 後に発症した VOD が 88.0%、化学療法後に発症した VOD が 12.0%であった。いずれの試験においても大半の HSCT が同種 HSCT であり、自家 HSCT は少なかった。

移植前処置については、2005-01 試験、99-118 試験及び 2006-05 試験ではシクロホスファミドが最も多く、次いでブスルファン、全身放射線照射、フルダラビン及びメルファラン等が多かったが、FMU-DF-002 試験ではフルダラビンが最も多く、次いでメルファラン、全身放射線照射及びブスルファンが多かった。また、同種 HSCT を実施した患者においては、2005-01 試験、FMU-DF-002 試験及び 99-118 試験では全例で、2006-05 試験ではほぼ全例で GVHD 予防が実施されており、タクロリムス、メトトレキサート、シクロスポリン等が多く使用されていた。

表 2.7.4.1.5.2-1 VOD 発症前の前治療

（2005-01 試験、FMU-DF-002 試験、99-118 試験及び 2006-05 試験）

	2005-01		FMU-DF-002	99-118		2006-05
	HSCT後重症VOD		HSCT後VOD	HSCT後重症VOD		HSCT後又は化学療法後VOD
	NS-73群 N=102	HC群 N=32	N=19	25 mg/kg 群 N=75	40 mg/kg 群 N=74	N=1154
VOD 発症 [a] n (%)						
HSCT 後	102 (100.0)	32 (100.0)	19 (100.0)	75 (100.0)	74 (100.0)	1000 (88.0)
化学療法後	0	0	0	0	0	137 (12.0)
HSCT [b] n (%)						
同種 HSCT	90 (88.2)	27 (84.4)	19 (100.0)	67 (89.3)	62 (83.8)	843 (84.3)
自家 HSCT	12 (11.8)	5 (15.6)	0	8 (10.7)	12 (16.2)	155 (15.5)
その他/不明	0	0	0	0	0	2 (0.2)
移植前処置 [c] n (%)						
シクロホスファミド	75 (73.5)	26 (83.1)	5 (26.3)	61 (81.3)	58 (78.4)	582 (50.4)
ブスルファン	45 (44.1)	14 (43.8)	9 (47.4)	32 (42.7)	31 (41.9)	573 (49.7)
全身放射線照射	41 (40.2)	14 (43.8)	10 (52.6)	33 (44.0)	35 (47.3)	292 (25.3)
フルダラビン	24 (23.5)	3 (9.4)	14 (73.7)	—	—	349 (30.2)
メルファラン	21 (20.6)	5 (15.6)	11 (57.9)	8 (10.7)	15 (20.3)	264 (22.9)
抗胸腺細胞免疫グロブリン	20 (19.6)	6 (18.8)	2 (10.5)	—	—	311 (26.9)
エトポシド	15 (14.7)	7 (21.9)	0	7 (9.3)	5 (6.8)	91 (7.9)
シタラビン	0	2 (6.3)	4 (21.1)	—	—	29 (2.5)
チオテパ	8 (7.8)	2 (6.3)	0	—	—	138 (12.0)
GVHD 予防 n (%)						
あり	90 (88.2)	27 (84.4)	19 (100.0)	67 (89.3)	62 (83.8)	—
なし/不明	12 (11.8)	5 (15.6)	0	8 (10.7)	12 (16.2)	318 (27.6)
GVHD 予防薬 [c] n (%)						
タクロリムス	50 (49.0)	5 (15.6)	17 (89.5)	—	—	494 (42.8)
メトトレキサート	42 (41.2)	20 (62.5)	5 (26.3)	43 (57.3)	35 (47.3)	335 (29.0)
シクロスポリン	39 (38.2)	23 (71.9)	3 (15.8)	38 (50.7)	35 (47.3)	287 (24.9)
ミコフェノール酸モフェチル	29 (28.4)	3 (9.4)	5 (26.3)	—	—	—
シロリムス	15 (14.7)	0	—	—	—	91 (7.9)
メチルプレドニゾロン	4 (3.9)	9 (28.1)	—	—	—	—
メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム	3 (2.9)	1 (3.1)	5 (26.3)	—	—	—
抗胸腺細胞免疫グロブリン	1 (1.0)	0	1 (5.3)	—	—	—
プレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム	—	—	2 (10.5)	—	—	—

99-118 試験は As treated population、99-118 試験以外は安全性解析対象集団

a：安全性解析対象例数 1154 例のうち、対象例数は VOD 診断日不明の 17 例を除いた 1137 例

b：安全性解析対象例数 1154 例のうち、対象例数は化学療法後 VOD 患者を除いた HSCT 後 VOD 患者 1000 例

c：複数使用

［5.3.5.1-1 Table 8、Table 15、5.3.5.2-1 表 11.2-1、5.3.5.2-2 Table 10、5.3.5.2-3 Table 14.1.2、Table 14.1.3、Table 14.1.4、5.3.5.3-2 表 6 を改変］

DF-CUP 試験（HSCT 後又は化学療法/放射線治療後 VOD 患者）では、HSCT 後に発症した VOD 患者が 88.8%（同種 70.6%、自家 15.8%）、化学療法/放射線治療後に発症した VOD 患者が 11.2%であった。移植前処置にはシクロホスファミド及びブスルファンが、GVHD の予防処置にはシクロスポリン及びメトトレキサートが多く使用されていた。化学療法後に VOD を発症した患者で最も多く使用された化学療法はビンクリスチンであった（表 2.7.6.8.3-2 参照）。

CIBMTR 試験（HSCT 後重症 VOD 患者）では、初回の HSCT 実施患者のみを対象とし、大半の患者が同種非血縁者間移植を受けていた（NS-73 投与群：87.8%、NS-73 非投与群：81.8%）。移植前処置として骨髄破壊的前処置を実施した患者は NS-73 投与群（87.8%）の方が NS-73 非投与群（74.5%）より多かった。GVHD の予防処置は同種 HSCT 実施患者で実施されており、NS-73 投与群ではシクロスポリンが、NS-73 非投与群ではタクロリムスが最も多く使用されていた（表 2.7.6.9.3-3 参照）。

FMU-DF-003 試験（HSCT 後 VOD 発症リスクの高い患者）では、NS-73 予防投与群及び対照群共に移植前処置はブスルファンレジメンが多かった（表 2.7.6.10.3-2 参照）。

2004-000592-33 試験（HSCT 後 VOD 発症リスクの高い小児患者）では、NS-73 群及び対照群共に骨髄移植及び末梢血幹細胞移植が多く、移植前処置はブスルファン、メルファラン及びシクロホスファミドが多く、GVHD 予防にはシクロスポリンが最も多く使用されていた（表 2.7.6.11.3-2 参照）。

2.7.4.1.5.3 VOD 及び MOF の診断

安全性評価に用いた主な臨床試験（2005-01 試験、FMU-DF-002 試験、99-118 試験及び 2006-05 試験）における VOD 及び MOF の診断を表 2.7.4.1.5.3-1 に示す。

HSCT 又は化学療法開始から VOD と診断されるまでの日数の中央値は、11.0～18.0 日であった。2005-01 試験及び 99-118 試験では全例が MOF を伴い、FMU-DF-002 試験では 52.6%、2006-05 試験では 50.2%が MOF を伴っていた。

表 2.7.4.1.5.3-1 VOD 及び MOF の診断

（2005-01 試験、FMU-DF-002 試験、99-118 試験及び 2006-05 試験）

	2005-01		FMU-DF-002	99-118		2006-05
	HSCT 後重症 VOD		HSCT 後 VOD	HSCT 後重症 VOD		HSCT 後又は化学療法後 VOD
	NS-73群 N=102	HC群 N=32	N=19	25 mg/kg 群 N=75	40 mg/kg 群 N=74	N=1154 [a]
HSCT 又は化学療法開始から VOD 診断までの日数（日）						
Mean (SD)	12.8 (5.69)	11.4 (4.53)	19.9 (8.6)	16.1 (7.37)	15.9 (7.48)	22.6 (52.60)
Median	13.0	11.0	18.0	16.0	15.0	15.0
Min, Max	1, 25	4, 19	7, 34	4, 35	-1, 34	-352, 1433
VOD 診断 n (%)						
総ビリルビン≧2 mg/dL（黄疸）	102 (100.0)	32 (100.0)	19 (100.0)	70 (93.3)	73 (98.6)	921 (81.0)
腹水	95 (93.1)	27 (84.4)	17 (89.5)	53 (70.7)	56 (75.7)	975 (85.8)
肝腫大	84 (82.4)	27 (84.4)	16 (84.2)	56 (74.7)	49 (66.2)	863 (75.9)
体重増加>5%	98 (96.1)	29 (90.6)	16 (84.2)	60 (80.0)	55 (74.3)	934 (82.1) [b]
右上腹部痛	—	—	10 (52.6)	53 (70.7)	47 (63.5)	—
肝生検	—	—	—	16 (21.3)	10 (13.5)	—
MOF 診断 n (%)						
MOF なし	0	0	9 (47.4)	0	0	566 (49.8)
MOF あり	102 (100.0)	32 (100.0)	10 (52.6) [c]	75 (100.0)	74 (100.0)	571 (50.2)
肺機能障害のみ	22 (21.6)	8 (25.0)	4 (21.1)			420 (36.9)
腎機能障害のみ	15 (14.7)	1 (3.1)	5 (26.3)	—	—	337 (29.6)
肺及び腎機能障害	65 (63.7)	23 (71.9)	1 (5.3)			—

99-118 試験は As treated population、99-118 試験以外は安全性解析対象集団

a：安全性解析対象例数 1154 例のうち、対象例数は VOD 診断日不明の 17 例を除いた 1137 例

b：体重増加≧5%

c：試験登録時に MOF ありと判断された患者。投与期間中に MOF ありに転じた患者を含めると 13 例であり、重症 VOD に関する安全性の解析は 13 例で行った。

［5.3.5.1-1 Table 14.1.1、Table 14.1.5、Table 14.1.7、5.3.5.2-1 表 11.2-1、表 16.2.6.2、5.3.5.2-2 Table 11、5.3.5.2-3 Table 9、5.3.5.3-2 表 4 を改変］

DF-CUP 試験（HSCT 後又は化学療法/放射線治療後 VOD 患者）では、HSCT 後又は化学療法/放射線治療開始から VOD 発症までの日数（中央値）は 13.0 日であった。また、VOD を発症した患者の 87.7%は総ビリルビンが>2 mg/dL であり、41.1%は MOF を伴っていた（表 2.7.6.8.3-3 参照）。

CIBMTR 試験（HSCT 後重症 VOD 患者）では、HSCT 実施から VOD 診断確定までの期間（中央値）は、NS-73 投与群及び非投与群共に 14 日であった。また、移植前処置開始後に腎不全のみ伴っていた患者は NS-73 投与群 46.3%、NS-73 非投与群 56.4%、肺障害のみを伴っていた患者は NS-73 投与群 29.3%、NS-73 非投与群 32.7%、腎不全及び肺障害の両方を伴っていた患者は NS-73 投与群 24.4%、NS-73 非投与群 10.9%であった（表 2.7.6.9.3-4 参照）。

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象

（1） 主な有害事象

1） 2005-01 試験

2005-01 試験（HSCT 後重症 VOD 患者）の NS-73 群で発現率 10%以上の有害事象を表 2.7.4.2.1.1-1 に、全ての有害事象及び副作用を表 2.7.6.4.7-1 に示す。

有害事象発現率は NS-73 群 97.1%（99/102 例）、HC 群 100.0%（32/32 例）であり、両群で同程度であった。NS-73 群で発現率 10%以上の有害事象は、低血圧（NS-73 群：39.2%、HC 群：50.0%）、下痢（23.5%、37.5%）、嘔吐（19.6%、25.0%）、多臓器不全（14.7%、9.4%）、発熱（13.7%、28.1%）、悪心（12.7%、31.3%）、鼻出血（12.7%、15.6%）、末梢性浮腫（12.7%、12.5%）、肺胞出血（11.8%、15.6%）、呼吸不全（11.8%、12.5%）、激越（10.8%、28.1%）であった。これらのうち、HC 群と比べて NS-73 群で発現率が 5%以上高かった有害事象は多臓器不全であった。この要因として、NS-73 群では最終投与後 30 日以内に重篤な有害事象が発現した場合、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収集した結果、多くの多臓器不全が重篤な有害事象として報告されたが、HC 群では有害事象をカルテの情報から収集しており、NS-73 群と HC 群の収集方法の差異が考えられた。また、NS-73 群の発現率 10%以上の有害事象のうち、NS-73 群と比べて HC 群で発現率が 5%以上高かった有害事象は低血圧、下痢、嘔吐、発熱、悪心及び激越であった。

副作用発現率は NS-73 群 45.1%（46/102 例）であり、発現率 5%以上の副作用は鼻出血、肺胞出血、低血圧（各 6.9%）であった。

表 2.7.4.2.1.1-1 NS-73 群で発現率 10%以上の有害事象（2005-01 試験）

MedDRA ver.16.0 PT	HSCT 後重症 VOD 患者		
	NS-73 群（N=102）		HC 群（N=32）
	有害事象	副作用	有害事象
発現例数（%）	99 (97.1)	46 (45.1)	32 (100.0)
低血圧	40 (39.2)	7 (6.9)	16 (50.0)
下痢	24 (23.5)	4 (3.9)	12 (37.5)
嘔吐	20 (19.6)	2 (2.0)	8 (25.0)
多臓器不全	15 (14.7)	0	3 (9.4)
発熱	14 (13.7)	0	9 (28.1)
鼻出血	13 (12.7)	7 (6.9)	5 (15.6)
悪心	13 (12.7)	2 (2.0)	10 (31.3)
末梢性浮腫	13 (12.7)	0	4 (12.5)
肺胞出血	12 (11.8)	7 (6.9)	5 (15.6)
呼吸不全	12 (11.8)	0	4 (12.5)
激越	11 (10.8)	0	9 (28.1)

［5.3.5.1-1 Table 14.3.1.2 及び Table 14.3.1.11 を改変］

2） FMU-DF-002 試験

FMU-DF-002 試験（HSCT 後 VOD 患者）で発現率 10%以上の有害事象を表 2.7.4.2.1.1-2 に、全ての有害事象及び副作用を表 2.7.6.5.8-1 に示す。

有害事象発現率は 100.0%（19/19 例）であり、発現率 20%以上の有害事象は高血圧 42.1%、肺出血、血尿、低カリウム血症が各 26.3%、鼻出血、呼吸不全、便秘、白血球数減少、皮膚剥脱が各 21.1%であった。

副作用発現率は 52.6%（10/19 例）であり、発現率 10%以上の副作用は肺出血 26.3%、鼻出血、呼吸不全が各 15.8%、血尿 10.5%であった。

表 2.7.4.2.1.1-2　発現率 10%以上の有害事象（FMU-DF-002 試験）

MedDRA/J ver.19.1	HSCT 後 VOD 患者（N=19）	
PT	有害事象	副作用
発現例数（%）	19 (100.0)	10 (52.6)
高血圧	8 (42.1)	0
肺出血	5 (26.3)	5 (26.3)
血尿	5 (26.3)	2 (10.5)
低カリウム血症	5 (26.3)	0
鼻出血	4 (21.1)	3 (15.8)
呼吸不全	4 (21.1)	3 (15.8)
便秘	4 (21.1)	0
白血球数減少	4 (21.1)	0
皮膚剥脱	4 (21.1)	0
悪心	3 (15.8)	0
多臓器機能不全症候群	3 (15.8)	0
好中球数減少	3 (15.8)	0
急性腎障害	3 (15.8)	0
低血圧	3 (15.8)	0
血胸	2 (10.5)	1 (5.3)
血栓性微小血管症	2 (10.5)	0
嘔吐	2 (10.5)	0
発熱	2 (10.5)	0
過敏症	2 (10.5)	0
敗血症	2 (10.5)	0
肺感染	2 (10.5)	0
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	2 (10.5)	0
血中ビリルビン増加	2 (10.5)	0
血中クレアチニン増加	2 (10.5)	0
高ナトリウム血症	2 (10.5)	0
高尿酸血症	2 (10.5)	0
低カルシウム血症	2 (10.5)	0
低血糖	2 (10.5)	0
不眠症	2 (10.5)	0
出血性膀胱炎	2 (10.5)	0
腎機能障害	2 (10.5)	0
口腔咽頭痛	2 (10.5)	0
皮膚乾燥	2 (10.5)	0

［5.3.5.3-2 表 15 及び表 16 を改変］

3）　99-118 試験

99-118 試験（HSCT 後重症 VOD 患者）のいずれかの群で発現率 10%以上の有害事象を表 2.7.4.2.1.1-3 に、全ての有害事象及び副作用を表 2.7.6.6.9-1 に示す。

有害事象発現率は 25 mg/kg 群 94.6%（70/74 例）、40 mg/kg 群 97.3%（73/75 例）であり、両群で同程度であった。発現率 30%以上の有害事象は、25 mg/kg 群では低血圧 33.8%、腎不全 32.4%、多臓器不全 31.1%であり、40 mg/kg 群では低血圧、腎不全が各 40.0%、静脈閉塞性肝疾患 36.0%、低酸素症 33.3%であった。

副作用発現率は 25 mg/kg 群 16.2%（12/74 例）、40 mg/kg 群 26.7%（20/75 例）であり、40 mg/kg 群で高かった。発現率 3%以上の副作用は、25 mg/kg 群では低血圧、肺胞出血が各 4.1%、40 mg/kg 群では胃腸出血 9.3%、低血圧 6.7%、肺出血 4.0%であった。

表 2.7.4.2.1.1-3 いずれかの群で発現率 10%以上の有害事象（99-118 試験）

MedDRA ver.16.0 PT	HSCT 後重症 VOD 患者					
	有害事象			副作用		
	25 mg/kg 群 (N=74)	40 mg/kg 群 (N=75)	全体 (N=149)	25 mg/kg 群 (N=74)	40 mg/kg 群 (N=75)	全体 (N=149)
発現例数（%）	70 (94.6)	73 (97.3)	143 (96.0)	12 (16.2)	20 (26.7)	32 (21.5)
低血圧	25 (33.8)	30 (40.0)	55 (36.9)	3 (4.1)	5 (6.7)	8 (5.4)
腎不全	24 (32.4)	30 (40.0)	54 (36.2)	0	0	0
静脈閉塞性肝疾患	22 (29.7)	27 (36.0)	49 (32.9)	0	0	0
多臓器不全	23 (31.1)	21 (28.0)	44 (29.5)	0	0	0
低酸素症	15 (20.3)	25 (33.3)	40 (26.8)	0	0	0
下痢	19 (25.7)	15 (20.0)	34 (22.8)	0	0	0
剥脱性発疹	13 (17.6)	20 (26.7)	33 (22.1)	0	1 (1.3)	1 (0.7)
高血圧	17 (23.0)	9 (12.0)	26 (17.4)	0	0	0
胃腸出血	7 (9.5)	18 (24.0)	25 (16.8)	2 (2.7)	7 (9.3)	9 (6.0)
悪心	15 (20.3)	8 (10.7)	23 (15.4)	1 (1.4)	1 (1.3)	2 (1.3)
鼻出血	11 (14.9)	9 (12.0)	20 (13.4)	1 (1.4)	2 (2.7)	3 (2.0)
嘔吐	11 (14.9)	8 (10.7)	19 (12.8)	1 (1.4)	1 (1.3)	2 (1.3)
血小板減少症	7 (9.5)	12 (16.0)	19 (12.8)	0	2 (2.7)	2 (1.3)
肺浸潤	10 (13.5)	9 (12.0)	19 (12.8)	0	0	0
移植片対宿主病	9 (12.2)	10 (13.3)	19 (12.8)	0	0	0
腹痛	7 (9.5)	11 (14.7)	18 (12.1)	0	1 (1.3)	1 (0.7)
胸水	7 (9.5)	11 (14.7)	18 (12.1)	0	0	0
出血	5 (6.8)	11 (14.7)	16 (10.7)	0	1 (1.3)	1 (0.7)
呼吸不全	8 (10.8)	8 (10.7)	16 (10.7)	0	0	0
洞性頻脈	9 (12.2)	6 (8.0)	15 (10.1)	0	0	0
発熱性好中球減少症	6 (8.1)	8 (10.7)	14 (9.4)	0	0	0
呼吸困難	4 (5.4)	10 (13.3)	14 (9.4)	0	0	0
錯乱状態	9 (12.2)	4 (5.3)	13 (8.7)	0	0	0

［5.3.5.2-2 Table 14.3.1.2 及び Table 14.3.1.7 を改変］

4） 2006-05 試験

2006-05 試験（HSCT 後又は化学療法後 VOD 患者）で発現率 2%以上の有害事象を表 2.7.4.2.1.1-4 に、全ての有害事象及び副作用を表 2.7.6.7.7-1 に示す。

有害事象発現率は 70.2%（810/1154 例）であり、発現率 5%以上の有害事象は多臓器不全 12.2%、低血圧 11.4%、呼吸不全 8.3%、静脈閉塞性肝疾患 7.8%、下痢 6.8%、肺出血 6.3%、腎不全、発熱が各 5.8%、嘔吐 5.5%であった。

副作用発現率は 21.5%（248/1154 例）であり、発現率 2%以上の副作用は肺出血 4.3%、胃腸出血 3.0%、鼻出血 2.3%、低血圧 2.1%であった。

表 2.7.4.2.1.1-4 発現率 2%以上の有害事象（2006-05 試験）

MedDRA ver.16.0 PT	HSCT 後又は化学療法後 VOD 患者（N=1154）	
	有害事象	副作用
発現例数（%）	810 (70.2)	248 (21.5)
多臓器不全	141 (12.2)	4 (0.3)
低血圧	132 (11.4)	24 (2.1)
呼吸不全	96 (8.3)	5 (0.4)
静脈閉塞性肝疾患	90 (7.8)	2 (0.2)
下痢	78 (6.8)	7 (0.6)
肺出血	73 (6.3)	50 (4.3)
腎不全	67 (5.8)	1 (0.1)
発熱	67 (5.8)	0
嘔吐	64 (5.5)	7 (0.6)
胃腸出血	55 (4.8)	35 (3.0)
悪心	54 (4.7)	7 (0.6)
低酸素症	52 (4.5)	2 (0.2)
鼻出血	47 (4.1)	26 (2.3)
胸水	44 (3.8)	0
敗血症	43 (3.7)	0
頻脈	41 (3.6)	2 (0.2)
急性腎不全	40 (3.5)	1 (0.1)
便秘	37 (3.2)	0
錯乱状態	34 (2.9)	0
腹痛	33 (2.9)	1 (0.1)
呼吸困難	33 (2.9)	0
高血糖	31 (2.7)	0
咳嗽	30 (2.6)	2 (0.2)
高血圧	28 (2.4)	0
発疹	27 (2.3)	2 (0.2)
激越	27 (2.3)	0
呼吸窮迫	26 (2.3)	1 (0.1)
背部痛	25 (2.2)	0
不安	24 (2.1)	1 (0.1)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	23 (2.0)	3 (0.3)
脳症	23 (2.0)	2 (0.2)
肺炎	23 (2.0)	0

［5.3.5.2-3 Table 14.3.1.2 及び Table 14.3.1.7 を改変］

5） DF-CUP 試験

DF-CUP 試験（HSCT 後又は化学療法/放射線治療後 VOD 患者）のいずれかの用量群で 2 例以上発現した有害事象を表 2.7.4.2.1.1-5 に、全ての有害事象及び副作用を表 2.7.6.8.8-1（全体）及び表 2.7.6.8.8-2（用量別）に示す。

全体の有害事象発現率は 53.2%（378/710 例）であり、発現率 2%以上の有害事象は多臓器不全 20.3%、静脈閉塞性肝疾患 11.1%、敗血症 6.9%、移植片対宿主病 3.9%、胃腸出血 2.7%、再発癌 2.1%、肺出血、出血が各 2.0%であった。

用量別の 10、25、40 及び 60/80 mg/kg 群の有害事象発現率はそれぞれ 69.4%（59/85 例）、47.4%（129/272 例）、54.9%（124/226 例）及び 49.1%（27/55 例）であった。いずれの用量群も、最も発現率が高かった有害事象は多臓器不全であり、次いで静脈閉塞性肝疾患の発現率が高かった。

全体の副作用発現率は 9.7%（69/710 例）であり、発現率 1%以上の副作用は胃腸出血 1.7%、出血 1.4%、肺出血 1.1%であった。

表 2.7.4.2.1.1-5　いずれかの用量群で 2 例以上発現した有害事象（DF-CUP 試験）

MedDRA ver.16.0 PT	HSCT 後又は化学療法/放射線治療後 VOD 患者						
	有害事象						副作用
	10 mg/kg (N=85)	25 mg/kg (N=272)	40 mg/kg (N=226)	60/80 mg/kg (N=55)	用量不明 (N=72)	全体 (N=710)	全体 (N=710)
発現例数（%）	59 (69.4)	129 (47.4)	124 (54.9)	27 (49.1)	39 (54.2)	378 (53.2)	69 (9.7)
多臓器不全	22 (25.9)	49 (18.0)	41 (18.1)	12 (21.8)	20 (27.8)	144 (20.3)	0
静脈閉塞性肝疾患	11 (12.9)	27 (9.9)	29 (12.8)	5 (9.1)	7 (9.7)	79 (11.1)	0
敗血症	8 (9.4)	18 (6.6)	18 (8.0)	3 (5.5)	2 (2.8)	49 (6.9)	0
移植片対宿主病	4 (4.7)	13 (4.8)	9 (4.0)	1 (1.8)	1 (1.4)	28 (3.9)	0
胃腸出血	2 (2.4)	7 (2.6)	6 (2.7)	2 (3.6)	2 (2.8)	19 (2.7)	12 (1.7)
再発癌	2 (2.4)	6 (2.2)	2 (0.9)	3 (5.5)	2 (2.8)	15 (2.1)	0
出血	0	7 (2.6)	6 (2.7)	1 (1.8)	0	14 (2.0)	10 (1.4)
肺出血	1 (1.2)	4 (1.5)	3 (1.3)	3 (5.5)	3 (4.2)	14 (2.0)	8 (1.1)
再発急性骨髄性白血病	3 (3.5)	5 (1.8)	3 (1.3)	0	1 (1.4)	12 (1.7)	0
肺炎	3 (3.5)	3 (1.1)	4 (1.8)	0	2 (2.8)	12 (1.7)	0
敗血症性ショック	4 (4.7)	2 (0.7)	4 (1.8)	0	1 (1.4)	11 (1.5)	0
急性呼吸窮迫症候群	1 (1.2)	4 (1.5)	3 (1.3)	0	1 (1.4)	9 (1.3)	0
脳出血	0	3 (1.1)	4 (1.8)	0	1 (1.4)	8 (1.1)	3 (0.4)
肝不全	0	5 (1.8)	2 (0.9)	0	0	7 (1.0)	0
肺胞出血	2 (2.4)	1 (0.4)	3 (1.3)	0	0	6 (0.8)	5 (0.7)
移植不全	0	4 (1.5)	1 (0.4)	1 (1.8)	0	6 (0.8)	0
呼吸不全	1 (1.2)	4 (1.5)	1 (0.4)	0	0	6 (0.8)	0
鼻出血	1 (1.2)	0	1 (0.4)	2 (3.6)	0	4 (0.6)	3 (0.4)
急性移植片対宿主病	0	1 (0.4)	3 (1.3)	0	0	4 (0.6)	0
サイトメガロウイルス感染	2 (2.4)	1 (0.4)	0	0	0	3 (0.4)	0
粘膜出血	1 (1.2)	2 (0.7)	0	0	0	3 (0.4)	2 (0.3)
腎不全	1 (1.2)	0	2 (0.9)	0	0	3 (0.4)	0
メレナ	0	1 (0.4)	2 (0.9)	0	0	3 (0.4)	3 (0.4)
口腔内出血	0	2 (0.7)	0	0	0	2 (0.3)	2 (0.3)
発熱	0	2 (0.7)	0	0	0	2 (0.3)	2 (0.3)
頭蓋内出血	0	2 (0.7)	0	0	0	2 (0.3)	1 (0.1)
再発急性リンパ性白血病	0	2 (0.7)	0	0	0	2 (0.3)	0
サイトメガロウイルス性肺炎	0	2(0.7)	0	0	0	2 (0.3)	0

［5.3.5.4-1 Table 14.3.1.2、Table 14.3.1.2.4、Table 14.3.1.6 を改変］

6）　FMU-DF-003 試験

FMU-DF-003 試験（HSCT 後 VOD 発症リスクの高い患者）の NS-73 予防投与群で発現率 10%以上の有害事象を表 2.7.4.2.1.1-6 に、全ての有害事象及び副作用を表 2.7.6.10.8-1 に示す。

有害事象発現率は NS-73 予防投与群 100.0%（33/33 例）、対照群 100.0%（17/17 例）であり、両群で同程度であった。NS-73 予防投与群で発現率 30%以上の有害事象は、下痢 81.8%、悪心 69.7%、発熱、口内炎が各 54.5%、低アルブミン血症、高血圧が各 39.4%、嘔吐、食欲減退、γ-グルタミルトランスフェラーゼ（GTP）増加が各 36.4%、倦怠感、低カルシウム血症、低カリウム血症が各 30.3%であった。対照群に比べて NS-73 予防投与群で発現率が 10%以上高かった有害事象は、悪心（NS-73 予防投与群：69.7%、対照群：58.8%）、高血圧（39.4%、29.4%）、γ-GTP 増加（36.4%、11.8%）、低カルシウム血症、低カリウム血症（各 30.3%、各 11.8%）、アラニンアミノトランス

フェラーゼ（ALT）増加（24.2%、11.8%）、低ナトリウム血症（24.2%、5.9%）、医療機器関連感染、低蛋白血症、鼻出血（各 12.1%、各 0%）であった。

副作用発現率は NS-73 予防投与群 27.3%（9/33 例）であり、発現率 5%以上の副作用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%（2 例）であった。

表 2.7.4.2.1.1-6　NS-73 予防投与群で発現率 10%以上の有害事象（FMU-DF-003 試験）

MedDRA/J ver.19.1 PT	HSCT 後 VOD 発症リスクの高い患者		
	NS-73 予防投与群（N=33）		対照群（N=17）
	有害事象	副作用	有害事象
発現例数（%）	33 (100.0)	9 (27.3)	17 (100.0)
下痢	27 (81.8)	0	14 (82.4)
悪心	23 (69.7)	0	10 (58.8)
発熱	18 (54.5)	0	10 (58.8)
口内炎	18 (54.5)	0	8 (47.1)
低アルブミン血症	13 (39.4)	0	9 (52.9)
高血圧	13 (39.4)	0	5 (29.4)
嘔吐	12 (36.4)	0	8 (47.1)
食欲減退	12 (36.4)	0	6 (35.3)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	12 (36.4)	1 (3.0)	2 (11.8)
倦怠感	10 (30.3)	0	5 (29.4)
低カルシウム血症	10 (30.3)	0	2 (11.8)
低カリウム血症	10 (30.3)	0	2 (11.8)
発熱性好中球減少症	9 (27.3)	0	8 (47.1)
口腔咽頭痛	8 (24.2)	0	5 (29.4)
発疹	8 (24.2)	0	5 (29.4)
敗血症	8 (24.2)	0	4 (23.5)
頭痛	8 (24.2)	0	4 (23.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	8 (24.2)	1 (3.0)	2 (11.8)
低ナトリウム血症	8 (24.2)	0	1 (5.9)
そう痒症	7 (21.2)	0	4 (23.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	7 (21.2)	1 (3.0)	2 (11.8)
不眠症	6 (18.2)	0	4 (23.5)
腹痛	6 (18.2)	0	2 (11.8)
体重増加	5 (15.2)	0	3 (17.6)
胸水	5 (15.2)	0	1 (5.9)
肛門周囲痛	4 (12.1)	0	6 (35.3)
体重減少	4 (12.1)	0	5 (29.4)
疼痛	4 (12.1)	0	4 (23.5)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	4 (12.1)	2 (6.1)	4 (23.5)
高カリウム血症	4 (12.1)	0	3 (17.6)
口腔内痛	4 (12.1)	0	2 (11.8)
血中ビリルビン増加	4 (12.1)	0	2 (11.8)
皮膚乾燥	4 (12.1)	0	2 (11.8)
肺感染	4 (12.1)	0	1 (5.9)
血中アルカリホスファターゼ増加	4 (12.1)	0	1 (5.9)
低酸素症	4 (12.1)	0	1 (5.9)
蕁麻疹	4 (12.1)	0	1 (5.9)
医療機器関連感染	4 (12.1)	0	0
低蛋白血症	4 (12.1)	0	0
鼻出血	4 (12.1)	2 (6.1)	0

［5.3.5.4-3 表 14.4-1 を改変］

7） 2004-000592-33 試験

2004-000592-33 試験（HSCT 後 VOD 発症リスクの高い小児患者）のいずれかの群で発現率 5%以上の有害事象を表 2.7.4.2.1.1-7 に、全ての有害事象及び副作用をそれぞれ表 2.7.6.11.7-1 及び表 2.7.6.11.7-2 に示す。

予防投与期の有害事象発現率は NS-73 群 79.7%（141/177 例）、対照群 80.1%（141/176 例）であり、両群で同程度であった。NS-73 群で発現率 5%以上の有害事象は、発熱（NS-73 群：9.6%、対照群：11.4%）、出血性膀胱炎（9.6%、8.0%）、急性移植片対宿主病（7.9%、9.1%）、皮膚移植片対宿主病（7.3%、10.2%）、呼吸不全（6.8%、1.1%）、急性皮膚移植片対宿主病（6.2%、14.2%）、サイトメガロウイルス感染（5.6%、5.7%）、移植片対宿主病（5.6%、6.8%）、腸管移植片対宿主病（5.1%、1.7%）、疾患進行（原疾患の悪化）（5.1%、6.3%）であり、これらのうち対照群に比べて NS-73 群で発現率が 5%以上高かった有害事象は呼吸不全のみであった。

予防投与期の副作用発現率は NS-73 群 5.1%（9/177 例）であり、NS-73 群で発現した副作用は胃腸出血、鼻出血が各 1.1%（2 例）、腹痛、血性下痢、口腔内出血、悪心、嘔吐、プロトロンビン時間延長、出血が各 0.6%（1 例）であった。

治療投与期の有害事象発現率は、予防投与期から NS-73 を継続投与している NS-73 群で 95.8%（23/24 例）、治療投与期で初めて NS-73 を投与した対照（NS-73 投与）群で 88.9%（32/36 例）であった。静脈閉塞性肝疾患［NS-73 群：91.7%、対照（NS-73 投与）群 83.3%］以外で発現率 10%以上の有害事象は、NS-73 群では急性移植片対宿主病 12.5%、対照（NS-73 投与）群では呼吸不全 19.4%、下痢 13.9%、発熱、皮膚移植片対宿主病及び活性化部分トロンボプラスチン時間延長が各 11.1%であった。

治療投与期の副作用発現率は NS-73 群で 4.2%（1/24 例）、対照（NS-73 投与）群 19.4%（7/36 例）であり、2 例以上発現した副作用は NS-73 群では認められず、対照（NS-73 投与）群では胃腸出血 3 例（8.3%）、活性化部分トロンボプラスチン時間延長 2 例（5.6%）であった。

表 2.7.4.2.1.1-7　いずれかの群で発現率 5%以上の有害事象（2004-000592-33 試験）

MedDRA ver 16.0 PT	HSCT後VOD発症リスクの高い小児患者				
	予防投与期 [a]		VODに対する治療投与期		全体
	NS-73群 [b] (N=177)	対照群 (N=176)	NS-73群 (N=24)	対照（NS-73投与）群 (N=36)	NS-73投与全体 [c] (N=213)
発現例数（%）	141 (79.7)	141 (80.1)	23 (95.8)	32 (88.9)	186 (87.3)
静脈閉塞性肝疾患	5 (2.8)	4 (2.3)	22 (91.7)	30 (83.3)	57 (26.8)
発熱	17 (9.6)	20 (11.4)	0	4 (11.1)	21 (9.9)
呼吸不全	12 (6.8)	2 (1.1)	1 (4.2)	7 (19.4)	20 (9.4)
出血性膀胱炎	17 (9.6)	14 (8.0)	0	2 (5.6)	19 (8.9)
急性移植片対宿主病	14 (7.9)	16 (9.1)	3 (12.5)	2 (5.6)	19 (8.9)
皮膚移植片対宿主病	13 (7.3)	18 (10.2)	2 (8.3)	4 (11.1)	19 (8.9)
急性皮膚移植片対宿主病	11 (6.2)	25 (14.2)	0	3 (8.3)	14 (6.6)
サイトメガロウイルス感染	10 (5.6)	10 (5.7)	0	3 (8.3)	13 (6.1)
移植片対宿主病	10 (5.6)	12 (6.8)	1 (4.2)	1 (2.8)	12 (5.6)
疾患進行	9 (5.1)	11 (6.3)	1 (4.2)	2 (5.6)	12 (5.6)
下痢	5 (2.8)	4 (2.3)	2 (8.3)	5 (13.9)	12 (5.6)
腸管移植片対宿主病	9 (5.1)	3 (1.7)	1 (4.2)	1 (2.8)	11 (5.2)
嘔吐	7 (4.0)	10 (5.7)	1 (4.2)	2 (5.6)	10 (4.7)
エプスタイン・バーウイルス感染	6 (3.4)	8 (4.5)	0	2 (5.6)	8 (3.8)
敗血症	4 (2.3)	5 (2.8)	0	3 (8.3)	7 (3.3)
感染	4 (2.3)	3 (1.7)	0	2 (5.6)	6 (2.8)
医療機器関連感染	3 (1.7)	5 (2.8)	0	2 (5.6)	5 (2.3)
腎不全	2 (1.1)	6 (3.4)	0	3 (8.3)	5 (2.3)
胃腸出血	2 (1.1)	4 (2.3)	0	3 (8.3)	5 (2.3)
多臓器不全	2 (1.1)	2 (1.1)	2 (8.3)	1 (2.8)	5 (2.3)
プロトロンビン時間延長	2 (1.1)	2 (1.1)	0	3 (8.3)	5 (2.3)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	0	3 (1.7)	1 (4.2)	4 (11.1)	5 (2.3)
移植不全	2 (1.1)	3 (1.7)	0	2 (5.6)	4 (1.9)
出血性胃炎	1 (0.6)	0	0	2 (5.6)	3 (1.4)
呼吸窮迫	1 (0.6)	0	0	2 (5.6)	3 (1.4)
特発性肺炎症候群	0	1 (0.6)	2 (8.3)	1 (2.8)	3 (1.4)
心停止	0	0	2 (8.3)	0	2 (0.9)
気管出血	0	0	2 (8.3)	0	2 (0.9)
肝腎症候群	0	0	0	2 (5.6)	2 (0.9)

a：安全性解析集団で発現した有害事象のうち、NS-73の治療投与開始日よりも前に発現した有害事象又はNS-73の治療投与なしの患者において試験中の任意の時点に発現した有害事象

b：VOD疑い（後で確定診断されず）に対するNS-73の治療投与が継続された患者（ID：295-003、503-007、535-027及び452-010）は、予防投与期についてのみ集計した（予防投与期と治療投与期を区別するための境界となる日付は存在しなかった）

c：予防投与期又はVODに対する治療投与期のいずれかにおいてNS-73が投与された患者

［5.3.5.4-4 Table 14.3.1.2 を改変］

8）　臨床薬理試験

FMU-DF-001 試験では、健康成人に NS-73 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とき、3 mg/kg 群 8 例中 1 例に、ALT 増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加が発現した。いずれも軽度、処置なしで回復し、治験薬との因果関係は否定されなかった。NS-73 6.25 mg/kg 群 8 例及びプラセボ群 4 例には有害事象は認められなかった。

DF VOD-2012-03-PKRen 試験では、末期腎不全患者 6 例に Day 1（非血液透析時）及び Day 4（血液透析時）に NS-73 6.25 mg/kg を 2 時間かけて静脈内投与したとき、Day 1（非血液透析時）に嘔

吐 1 例が発現した。軽度で、2 分後に後遺症なしで回復し、治験薬との因果関係は否定されなかった。また、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、NS-73 6.25 mg/kg を 6 時間ごとに 4 回、2 時間かけて静脈内投与したとき、有害事象は認められなかった。

R09-1425 試験では、健康成人 52 例に、NS-73 6.25 mg/kg、NS-73 15 mg/kg、プラセボをそれぞれ 2 時間かけて単回静脈内投与し、モキシフロキサシン 400 mg を単回経口投与した。有害事象発現率は NS-73 6.25 mg/kg 投与時 13.5%（7/52 例）、NS-73 15 mg/kg 投与時 1.9%（1/52 例）、プラセボ投与時 9.6%（5/52 例）、モキシフロキサシン投与時 11.5%（6/52 例）であった。NS-73 6.25 mg/kg 投与時に発現した有害事象は、血管穿刺部位血腫、頭痛が各 3.8%（2 例）、眼充血、注入部位血腫、注入部位出血、静脈穿刺部位腫脹、血管穿刺部位疼痛、鼻閉が各 1.9%（1 例）であった。NS-73 15 mg/kg 投与時に発現した有害事象は、嘔吐、頭痛の各 1.9%（1 例）であった。これらのうち、副作用は NS-73 6.25 mg/kg 投与時の頭痛 1 例、NS-73 15 mg/kg 群の嘔吐、頭痛の各 1 例であった。全ての有害事象が軽度であり、回復した。

（2） Grade 3 以上の有害事象

1） 2005-01 試験

2005-01 試験（HSCT 後重症 VOD 患者）で発現した NS-73 群の Grade 3 以上の有害事象及び副作用を表 2.7.6.4.7-2 に示す。

Grade 3/4 の有害事象発現率は 62.7%（64/102 例）、副作用発現率は 21.6%（22/102 例）であった。発現率 2%を超えた Grade 3/4 の有害事象は低血圧 25.5%、肺胞出血 6.9%、下痢及び胃腸出血が各 4.9%、敗血症 3.9%、カテーテル留置部位出血、全身性浮腫、頭蓋内出血及び呼吸不全が各 2.9%であった。これらのうち、副作用は低血圧 4.9%、肺胞出血及び胃腸出血が各 2.9%、カテーテル留置部位出血 2.0%であった。

Grade 5 の有害事象発現率は 57.8%（59/102 例）であり、発現率 2%を超えた有害事象は多臓器不全 12.7%、静脈閉塞性肝疾患及び呼吸不全が各 8.8%、肺胞出血及び敗血症が各 4.9%であった。Grade 5 の副作用発現率は 6.9%（7/102 例）であり、肺胞出血 3.9%、脳出血、くも膜下出血及び出血が各 1.0%であった。

2） FMU-DF-002 試験

FMU-DF-002 試験（HSCT 後 VOD 患者）で発現した Grade 3 以上の有害事象を表 2.7.6.5.8-2 に示す。

発現率 10%以上の Grade 3 の有害事象は、高血圧 36.8%、低血圧 15.8%、低カリウム血症 10.5%であった。発現率 10%以上の Grade 4 の有害事象は、肺出血 26.3%、呼吸不全 21.1%、多臓器機能不全症候群、白血球数減少、急性腎障害が各 15.8%、敗血症、血中ビリルビン増加、好中球数減少、低カリウム血症、血胸が各 10.5%であった。Grade 5 の有害事象は血栓性微小血管症 1 例（5.3%）のみ認められた。

3） 99-118 試験

99-118 試験（HSCT 後重症 VOD 患者）で発現した Grade 3 以上の有害事象及び副作用を表 2.7.6.6.9-2 に示す。

Grade 3 以上の有害事象発現率は、25 mg/kg 群 90.5%（67/74 例）及び 40 mg/kg 群 94.7%（71/75 例）であった。いずれかの群で発現率 30%以上の Grade 3 以上の有害事象は、腎不全（25 mg/kg 群：32.4%、40 mg/kg 群：40.0%）、多臓器不全（31.1%、28.0%）、静脈閉塞性肝疾患（29.7%、36.0%）、低血圧（28.4%、33.3%）、低酸素症（18.9%、30.7%）であった。

Grade 3 以上の副作用発現率は、25 mg/kg 群 12.2%（9/74 例）及び 40 mg/kg 群 18.7%（14/75 例）であった。いずれかの群で発現率 3%以上の Grade 3 以上の副作用は、低血圧（25 mg/kg 群：4.1%、40 mg/kg 群：4.0%）、肺胞出血（4.1%、2.7%）、胃腸出血（2.7%、8.0%）、肺出血（0%、4.0%）であった。

4） 2006-05 試験

2006-05 試験（HSCT 後又は化学療法後 VOD 患者）で発現した Grade 3 以上の有害事象及び副作用を表 2.7.6.7.7-2 に示す。

Grade 3 以上の有害事象発現率は 57.6%（665/1154 例）であり、発現率 5%以上の Grade 3 以上の有害事象は多臓器不全 12.2%、呼吸不全 8.2%、低血圧 7.8%、静脈閉塞性肝疾患 7.7%、腎不全 5.4%、肺出血 5.1%であった。Grade 3 以上の副作用発現率は 13.0%（150/1154 例）であり、発現率 2%以上の Grade 3 以上の副作用は肺出血 3.6%、胃腸出血 2.3%であった。

5） FMU-DF-003 試験

FMU-DF-003 試験（HSCT 後 VOD 発症リスクの高い患者）で発現した Grade 3 以上の有害事象を表 2.7.6.10.8-2 に示す。

いずれかの群で発現率 20%以上の Grade 3 の有害事象は、発熱性好中球減少症（NS-73 予防投与群：27.3%、対照群：47.1%）、食欲減退（30.3%、17.6%）、悪心（21.2%、29.4%）、口内炎（27.3%、29.4%）、下痢（24.2%、23.5%）、口腔咽頭痛（12.1%、23.5%）であり、Grade 4 の有害事象は敗血症（24.2%、23.5%）であった。

2.7.4.2.1.2 死亡

（1） 2005-01 試験

2005-01 試験（HSCT 後重症 VOD 患者）の NS-73 群で 1 例以上発現した死亡に至った有害事象を表 2.7.4.2.1.2-1 に、全ての死亡に至った有害事象及び副作用を表 2.7.6.4.7-3 に示す。また、死亡に至った有害事象の一覧を表 2.7.6.4.7-4（NS-73 群のみ）及び 5.3.5.1-1 Table 14.3.2.1 に、叙述を 5.3.5.1-1 14.3.3 項に示す。

死亡に至った有害事象発現率は、NS-73 群 63.7%（65/102 例）、HC 群 68.8%（22/32 例）であり、両群で同程度であった。NS-73 群で発現率 5%以上の死亡に至った有害事象は、多臓器不全（NS-73 群：14.7%、HC 群：9.4%）、静脈閉塞性肝疾患（9.8%、6.3%）、呼吸不全（8.8%、12.5%）、肺胞出血（6.9%、6.3%）、敗血症（5.9%、3.1%）であった。多臓器不全及び静脈閉塞性肝疾患が

HC 群に比べて NS-73 群で発現率が高かった要因として、NS-73 群では最終投与後 30 日以内に死亡に至った有害事象が発現した場合、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収集した結果、多くの多臓器不全及び静脈閉塞性肝疾患が死亡に至った有害事象として報告されたが、HC 群では有害事象をカルテの情報から収集しており、NS-73 群と HC 群の収集方法の差異が考えられた。

死亡に至った副作用発現率は NS-73 群 9.8%（10/102 例）であり、肺胞出血 4.9%（5 例）、脳出血 2.0%（2 例）、胃腸出血、くも膜下出血、出血が各 1.0%（1 例）であった。

表 2.7.4.2.1.2-1　NS-73 群で 1 例以上発現した死亡に至った有害事象（2005-01 試験）

MedDRA ver.16.0	HSCT 後重症 VOD 患者	
PT	NS-73 群（N=102）	HC 群（N=32）
発現例数（%）	65 (63.7)	22 (68.8)
多臓器不全	15 (14.7)	3 (9.4)
静脈閉塞性肝疾患	10 (9.8)	2 (6.3)
呼吸不全	9 (8.8)	4 (12.5)
肺胞出血	7 (6.9)	2 (6.3)
敗血症	6 (5.9)	1 (3.1)
肝不全	3 (2.9)	3 (9.4)
腎不全	3 (2.9)	1 (3.1)
カンジダ性敗血症	2 (2.0)	1 (3.1)
移植片対宿主病	2 (2.0)	1 (3.1)
脳出血	2 (2.0)	0
再発急性骨髄性白血病	2 (2.0)	0
肺障害	2 (2.0)	0
肺出血	2 (2.0)	0
腸球菌性敗血症	1 (1.0)	1 (3.1)
肺炎	1 (1.0)	1 (3.1)
敗血症性ショック	1 (1.0)	1 (3.1)
急性呼吸窮迫症候群	1 (1.0)	1 (3.1)
胃腸出血	1 (1.0)	0
くも膜下出血	1 (1.0)	0
出血	1 (1.0)	0
血栓性血小板減少性紫斑病	1 (1.0)	0
ティサックス病	1 (1.0)	0
全身性浮腫	1 (1.0)	0
全身性炎症反応症候群	1 (1.0)	0
肝腎不全	1 (1.0)	0
肝障害	1 (1.0)	0
アデノウイルス感染	1 (1.0)	0
腸球菌性菌血症	1 (1.0)	0
腸球菌感染	1 (1.0)	0
感染	1 (1.0)	0
腹膜炎	1 (1.0)	0
ブドウ球菌感染	1 (1.0)	0
再発急性リンパ性白血病	1 (1.0)	0
急性骨髄性白血病	1 (1.0)	0
白血病再発	1 (1.0)	0
頭蓋内出血	1 (1.0)	0
神経系障害	1 (1.0)	0
腎機能障害	1 (1.0)	0
急性呼吸不全	1 (1.0)	0
低酸素症	1 (1.0)	0
肺水腫	1 (1.0)	0

［5.3.5.1-1 Table 14.3.1.7 を改変］

（2） FMU-DF-002 試験

FMU-DF-002 試験（HSCT 後 VOD 患者）で発現した死亡に至った有害事象を表 2.7.4.2.1.2-2 に、副作用を 5.3.5.3-2 表 16 に示す。また、死亡に至った有害事象の一覧を表 2.7.6.5.6.3-1 に、叙述を 5.3.5.2-1 12.3.2.1 項に示す。

死亡に至った有害事象発現率は 57.9%（11/19 例）であり、多臓器機能不全症候群、呼吸不全が各 15.8%（3 例）、急性腎障害 10.5%（2 例）、肺出血、血胸、肝静脈閉塞、肺感染、敗血症、肺うっ血、静脈閉塞性肝疾患、急性呼吸不全、血栓性微小血管症が各 5.3%（1 例）であった。

死亡に至った副作用発現率は 15.8%（3/19 例）であり、呼吸不全 10.5%（2 例）、肺出血、血胸が各 5.3%（1 例）であった。

表 2.7.4.2.1.2-2 死亡に至った有害事象（FMU-DF-002 試験）

MedDRA/J ver.19.1 PT	HSCT 後 VOD 患者 （N=19）
発現例数（%）	11 (57.9)
多臓器機能不全症候群	3 (15.8)
呼吸不全	3 (15.8)
急性腎障害	2 (10.5)
肺出血	1 (5.3)
血胸	1 (5.3)
肝静脈閉塞	1 (5.3)
肺感染	1 (5.3)
敗血症	1 (5.3)
肺うっ血	1 (5.3)
静脈閉塞性肝疾患	1 (5.3)
急性呼吸不全	1 (5.3)
血栓性微小血管症	1 (5.3)

［5.3.5.3-2 表 15 及び表 16 を改変］

（3） 99-118 試験

99-118 試験（HSCT 後重症 VOD 患者）で発現した死亡に至った有害事象を表 2.7.4.2.1.2-3 に示す。また、死亡に至った有害事象の一覧を表 2.7.6.6.9-4 に、叙述を 5.3.5.2-2 14.3.3 項に示す。

死亡に至った有害事象発現率は、25 mg/kg 群 55.4%（41/74 例）、40 mg/kg 群 60.0%（45/75 例）であり、両群で同程度であった。いずれかの群で発現率 5%以上の死亡に至った有害事象は、多臓器不全（25 mg/kg 群：31.1%、40 mg/kg 群：28.0%）、静脈閉塞性肝疾患（29.7%、34.7%）、移植片対宿主症（5.4%、8.0%）、呼吸不全（5.4%、2.7%）、肺炎（4.1%、5.3%）、敗血症（1.4%、9.3%）であった。

死亡に至った副作用は認められなかった。

表 2.7.4.2.1.2-3　死亡に至った有害事象（99-118 試験）

MedDRA ver.16.0	HSCT 後重症 VOD 患者		
PT	25 mg/kg 群（N=74）	40 mg/kg 群（N=75）	全体（N=149）
発現例数（%）	41 (55.4)	45 (60.0)	86 (57.7)
静脈閉塞性肝疾患	22 (29.7)	26 (34.7)	48 (32.2)
多臓器不全	23 (31.1)	21 (28.0)	44 (29.5)
移植片対宿主病	4 (5.4)	6 (8.0)	10 (6.7)
敗血症	1 (1.4)	7 (9.3)	8 (5.4)
肺炎	3 (4.1)	4 (5.3)	7 (4.7)
呼吸不全	4 (5.4)	2 (2.7)	6 (4.0)
腎不全	3 (4.1)	3 (4.0)	6 (4.0)
低酸素症	2 (2.7)	1 (1.3)	3 (2.0)
低血圧	1 (1.4)	1 (1.3)	2 (1.3)
肝硬変	1 (1.4)	0	1 (0.7)
真菌感染	1 (1.4)	0	1 (0.7)
各種物質毒性	1 (1.4)	0	1 (0.7)
頭蓋内出血	1 (1.4)	0	1 (0.7)
肺浸潤	1 (1.4)	0	1 (0.7)
肺臓炎	1 (1.4)	0	1 (0.7)
肺線維症	1 (1.4)	0	1 (0.7)
肝機能異常	0	1 (1.3)	1 (0.7)
医療機器関連感染	0	1 (1.3)	1 (0.7)
エプスタイン・バーウイルス感染	0	1 (1.3)	1 (0.7)
真菌血症	0	1 (1.3)	1 (0.7)
感染	0	1 (1.3)	1 (0.7)
敗血症症候群	0	1 (1.3)	1 (0.7)
敗血症性ショック	0	1 (1.3)	1 (0.7)
白血病	0	1 (1.3)	1 (0.7)
リンパ増殖性障害	0	1 (1.3)	1 (0.7)
精巣胚細胞性癌	0	1 (1.3)	1 (0.7)
特発性肺炎症候群	0	1 (1.3)	1 (0.7)

［5.3.5.2-2 Table 14.3.1.6 を改変］

（4）　2006-05 試験

2006-05 試験（HSCT 後又は化学療法後 VOD 患者）で発現率 1%以上の死亡に至った有害事象を表 2.7.4.2.1.2-4 に、全ての死亡に至った有害事象及び副作用をそれぞれ表 2.7.6.7.7-3 及び 5.3.5.2-3 Table 14.3.1.11 に示す。また、死亡に至った有害事象の一覧を表 2.7.6.7.7-4（副作用のみ）及び 5.3.5.2-3 Table 14.3.2.1 に、叙述を 5.3.5.2-3 14.3.3 項に示す。

死亡に至った有害事象発現率は 34.2%（395/1154 例）であった。発現率 1%以上の死亡に至った有害事象は、多臓器不全 11.7%、静脈閉塞性肝疾患 7.4%、呼吸不全 3.5%、敗血症 2.3%、肺出血、腎不全が各 1.6%、肝不全 1.5%、低酸素症、急性呼吸窮迫症候群が各 1.0%であった。

死亡に至った副作用発現率は 2.7%（31/1154 例）であり、2 例以上発現した死亡に至った副作用は、肺出血 11 例（1.0%）、多臓器不全 4 例（0.3%）、頭蓋内出血、呼吸不全が各 3 例（0.3%）、肺胞出血、低血圧、出血が各 2 例（0.2%）であった。

表 2.7.4.2.1.2-4 発現率 1%以上の死亡に至った有害事象（2006-05 試験）

MedDRA ver.16.0 PT	HSCT 後又は化学療法後 VOD 患者 （N=1154）
発現例数（%）	395 (34.2)
多臓器不全	135 (11.7)
静脈閉塞性肝疾患	85 (7.4)
呼吸不全	40 (3.5)
敗血症	26 (2.3)
肺出血	18 (1.6)
腎不全	19 (1.6)
肝不全	17 (1.5)
低酸素症	12 (1.0)
急性呼吸窮迫症候群	12 (1.0)

［5.3.5.2-3 Table 14.3.1.6 を改変］

（5） DF-CUP 試験

DF-CUP 試験（HSCT 後又は化学療法/放射線治療後 VOD 患者）で発現率 1%以上の死亡に至った有害事象を表 2.7.4.2.1.2-5 に、全ての死亡に至った有害事象を表 2.7.6.8.8-3 に示す。また、死亡に至った有害事象の一覧を表 2.7.6.8.8-4（副作用のみ）及び 5.3.5.4-1 Table 14.3.2.1 に、叙述を 5.3.5.4-1 14.3.3 項に示す。

全体の死亡に至った有害事象発現率は 49.3%（350/710 例）であり、発現率 5%以上の有害事象は多臓器不全 20.3%、静脈閉塞性肝疾患 11.0%、敗血症 6.8%であった。各用量群の死亡に至った有害事象発現率は、10、25、40 及び 60/80 mg/kg 群がそれぞれ 65.9%、44.1%、50.0%及び 43.6%であり、10 mg/kg 群で高かった。いずれの用量群も、最も発現率が高かった死亡に至った有害事象は多臓器不全であり、次いで静脈閉塞性肝疾患の発現率が高かった。

死亡に至った副作用発現率は 3.5%（25/710 例）であり、2 例以上発現した死亡に至った副作用は、出血 6 例（0.8%）、肺出血 5 例（0.7%）、胃腸出血 3 例（0.4%）、脳出血 2 例（0.3%）であった。

表 2.7.4.2.1.2-5 発現率 1%以上の死亡に至った有害事象（DF-CUP 試験）

MedDRA ver.16.0 PT	HSCT 後又は化学療法/放射線治療後 VOD 患者					
	10 mg/kg 群 （N=85）	25 mg/kg 群 （N=272）	40 mg/kg 群 （N=226）	60/80 mg/kg 群 （N=55）	用量不明 （N=72）	全体 （N=710）
発現例数（%）	56 (65.9)	120 (44.1)	113 (50.0)	24 (43.6)	37 (51.4)	350 (49.3)
多臓器不全	22 (25.9)	49 (18.0)	41 (18.1)	12 (21.8)	20 (27.8)	144 (20.3)
静脈閉塞性肝疾患	11 (12.9)	26 (9.6)	29 (12.8)	5 (9.1)	7 (9.7)	78 (11.0)
敗血症	8 (9.4)	17 (6.3)	18 (8.0)	3 (5.5)	2 (2.8)	48 (6.8)
移植片対宿主病	4 (4.7)	13 (4.8)	9 (4.0)	1 (1.8)	1 (1.4)	28 (3.9)
再発癌	2 (2.4)	6 (2.2)	2 (0.9)	3 (5.5)	2 (2.8)	15 (2.1)
再発急性骨髄性白血病	3 (3.5)	5 (1.8)	3 (1.3)	0	1 (1.4)	12 (1.7)
肺炎	3 (3.5)	3 (1.1)	4 (1.8)	0	2 (2.8)	12 (1.7)
敗血症性ショック	4 (4.7)	2 (0.7)	3 (1.3)	0	1 (1.4)	10 (1.4)
急性呼吸窮迫症候群	1 (1.2)	4 (1.5)	3 (1.3)	0	1 (1.4)	9 (1.3)
肺出血	1 (1.2)	2 (0.7)	2 (0.9)	2 (3.6)	2 (2.8)	9 (1.3)
胃腸出血	1 (1.2)	4 (1.5)	2 (0.9)	0	0	7 (1.0)
肝不全	0	5 (1.8)	2 (0.9)	0	0	7 (1.0)
出血	0	3 (1.1)	3 (1.3)	1 (1.8)	0	7 (1.0)

［5.3.5.4-1 Table 14.3.1.5 及び Table 14.3.1.5.4 を改変］

（6） CIBMTR 試験

CIBMTR 試験（HSCT 後重症 VOD 患者）における HSCT 後 100 日までに死亡した患者の死因を表 2.7.4.2.1.2-6 に示す。NS-73 投与群及び非投与群の両群で多かった死因は生着不全及び感染であった。また、NS-73 投与群では NS-73 非投与群より原疾患の再発による死亡が多く、NS-73 非投与群では NS-73 投与群より急性移植片対宿主病による死亡が多かった。

表 2.7.4.2.1.2-6 HSCT 後 100 日目までに死亡した患者の死因

	HSCT 後重症 VOD 患者	
	NS-73 投与群（N=25）	NS-73 非投与群（N=38）
生着不全	8	13
感染	8	13
原疾患の再発	4	1
急性移植片対宿主病	4	11
静脈閉塞性肝疾患	1	0

発現例数

［5.3.5.4-2 Table 31 を引用］

（7） FMU-DF-003 試験

FMU-DF-003 試験（HSCT 後 VOD 発症リスクの高い患者）で発現した死亡に至った有害事象の一覧を表 2.7.6.10.6.3-1 に、叙述を 5.3.5.4-3 12.3.2.1 項に示す。

死亡に至った有害事象発現率は NS-73 予防投与群で 6.1%（2/33 例）であり、下部消化管出血・急性腎障害・呼吸不全、特発性肺炎症候群が各 1 例であった。これらのうち、副作用は下部消化管出血であった。対照群では 5.9%（1/17 例）であり、肺感染 1 例が認められた。

また、この他に NS-73 予防投与群で 1 例 2 件（原病の悪化、肺出血）、対照群で 2 例 2 件（呼吸不全、敗血症）が、重篤な有害事象報告書にて重篤性が死亡の有害事象として報告された。NS-73 予防投与群で報告された有害事象は、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

（8） 2004-000592-33 試験

2004-000592-33 試験（HSCT 後 VOD 発症リスクの高い小児患者）で発現した死亡に至った有害事象を表 2.7.6.11.7-3 に示す。また、死亡に至った有害事象の一覧を表 2.7.6.11.7-4（副作用のみ）及び 5.3.5.4-4 Table 14.3.2.1 に、叙述を 5.3.5.4-4 14.3.3 項に示す。

予防投与期の死亡に至った有害事象発現率は、NS-73 群 14.1%（25/177 例）、対照群 10.2%（18/176 例）であり、両群で同程度であった。NS-73 群で 2 例以上発現した死亡に至った有害事象は、疾患進行（原疾患の悪化）（NS-73 群：4.5%、対照群：2.8%）、呼吸不全（1.7%、0.6%）、急性呼吸窮迫症候群（1.1%、1.1%）、腸管移植片対宿主病、肝移植片対宿主病、皮膚移植片対宿主病（各 1.1%、各 0%）であった。予防投与期の NS-73 群で死亡に至った副作用は胃腸出血 1 例（0.6%）のみであった。

治療投与期の死亡に至った有害事象発現率は、NS-73 群 20.8%（5/24 例）、対照（NS-73 投与）群 27.8%（10/36 例）であり、死亡に至った副作用は認められなかった。

（9） 臨床薬理試験

全ての臨床薬理試験で死亡に至った有害事象は認められなかった。

2.7.4.2.1.3 重篤な有害事象

（1） 2005-01 試験

2005-01 試験（HSCT 後重症 VOD 患者）の NS-73 群で発現率 2%以上の重篤な有害事象（致死的転帰を含む）を表 2.7.4.2.1.3-1 に、NS-73 群で発現した全ての重篤な有害事象及び副作用を表 2.7.6.4.7-5 に示す。また、重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.4.7-6（死亡を除いた重篤な副作用のみ）及び 5.3.5.1-1 Table 14.3.2.2 に、叙述を 5.3.5.1-1 14.3.3 項に示す。

重篤な有害事象発現率は NS-73 群 78.4%（80/102 例）であった。発現率 5%以上の重篤な有害事象は、多臓器不全 14.7%、低血圧 13.7%、呼吸不全 10.8%、肺胞出血、静脈閉塞性肝疾患が各 9.8%、敗血症 5.9%であった。

重篤な副作用発現率は NS-73 群 20.6%（21/102 例）であり、発現率 2%以上の重篤な副作用は、肺胞出血 5.9%（6 例）、胃腸出血、カテーテル留置部位出血、凝血異常、脳出血、肺出血が各 2.0%（2 例）であった。

表 2.7.4.2.1.3-1 NS-73 群で発現率 2%以上の重篤な有害事象（2005-01 試験）

MedDRA ver.16.0 PT	HSCT 後重症 VOD 患者 NS-73 群（N=102）
発現例数（%）	80 (78.4)
多臓器不全	15 (14.7)
低血圧	14 (13.7)
呼吸不全	11 (10.8)
肺胞出血	10 (9.8)
静脈閉塞性肝疾患	10 (9.8)
敗血症	6 (5.9)
肺出血	5 (4.9)
胃腸出血	4 (3.9)
頭蓋内出血	4 (3.9)
腎不全	4 (3.9)
脳出血	3 (2.9)
敗血症性ショック	3 (2.9)
肝不全	3 (2.9)
血栓性血小板減少性紫斑病	3 (2.9)
カテーテル留置部位出血	2 (2.0)
凝血異常	2 (2.0)
肺障害	2 (2.0)
腎機能障害	2 (2.0)
痙攣	2 (2.0)
カンジダ性敗血症	2 (2.0)
腸球菌感染	2 (2.0)
再発急性骨髄性白血病	2 (2.0)
感染	2 (2.0)
肺炎	2 (2.0)
心停止	2 (2.0)
移植片対宿主病	2 (2.0)

［5.3.5.1-1 Table 14.3.1.3 を改変］

（2） FMU-DF-002 試験

FMU-DF-002 試験（HSCT 後 VOD 患者）で発現した重篤な有害事象（致死的転帰を含む）を表 2.7.4.2.1.3-2 に、重篤な副作用を 5.3.5.3-2 表 16 に示す。また、重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.5.6.3-2（死亡を除く）及び 5.3.5.2-1 16.2.9 項に、叙述を 5.3.5.2-1 12.3.2.1 項に示す。

重篤な有害事象発現率は 73.7%（14/19 例）であり、2 例以上発現した重篤な有害事象は肺出血、呼吸不全が各 4 例（21.1%）、多臓器機能不全症候群、急性腎障害が各 3 例（15.8%）、血胸 2 例（10.5%）であった。

重篤な副作用発現率は 36.8%（7/19 例）であり、肺出血 21.1%（4 例）、呼吸不全 15.8%（3 例）、処置後出血、血胸が各 5.3%（1 例）であった。

表 2.7.4.2.1.3-2 重篤な有害事象（FMU-DF-002 試験）

MedDRA/J ver.19.1 PT	HSCT 後 VOD 患者 N=19
発現例数（%）	14 (73.7)
肺出血	4 (21.1)
呼吸不全	4 (21.1)
多臓器機能不全症候群	3 (15.8)
急性腎障害	3 (15.8)
血胸	2 (10.5)
処置後出血	1 (5.3)
血栓性微小血管症	1 (5.3)
胃腸障害	1 (5.3)
静脈閉塞性肝疾患	1 (5.3)
肝静脈閉塞	1 (5.3)
敗血症	1 (5.3)
肺感染	1 (5.3)
意識レベルの低下	1 (5.3)
急性呼吸不全	1 (5.3)
肺うっ血	1 (5.3)

［5.3.5.3-2 表 15 及び表 16 を改変］

（3） 99-118 試験

99-118 試験（HSCT 後重症 VOD 患者）のいずれかの群で発現率 2%以上の重篤な有害事象（致死的転帰を含む）を表 2.7.4.2.1.3-3 に、全ての重篤な有害事象及び副作用を表 2.7.6.6.9-5 に示す。また、重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.6.9-6（副作用のみ）及び 5.3.5.2-2 Table 14.3.2.2 に、叙述を 5.3.5.2-2 14.3.3 項に示す。

重篤な有害事象発現率は 25 mg/kg 群 67.6%（50/74 例）、40 mg/kg 群 70.7%（53/75 例）であり、両群で同程度であった。いずれかの群で発現率 10%以上の重篤な有害事象は、多臓器不全（25 mg/kg 群 : 31.1%、40 mg/kg 群 : 28.0%）、静脈閉塞性肝疾患（29.7%、36.0%）、腎不全（17.6%、28.0%）、低血圧（8.1%、17.3%）であった。

重篤な副作用発現率は 25 mg/kg 群 9.5%（7/74 例）、40 mg/kg 群 18.7%（14/75 例）であり、40 mg/kg 群で若干高かった。いずれかの群で発現率 2%以上の重篤な副作用は、肺胞出血（25 mg/kg 群 : 4.1%、40 mg/kg 群 : 2.7%）、胃腸出血（2.7%、5.3%）、中枢神経系出血（2.7%、0%）、低血

圧（1.4%、4.0%）、肺出血（0%、4.0%）、血小板減少症（0%、2.7%）、鼻出血（0%、2.7%）であった。

表 2.7.4.2.1.3-3　いずれかの群で発現率 2%以上の重篤な有害事象（99-118 試験）

MedDRA ver.16.0	HSCT 後重症 VOD 患者		
PT	25 mg/kg 群（N=74）	40 mg/kg 群（N=75）	全体（N=149）
発現例数（%）	50 (67.6)	53 (70.7)	103 (69.1)
静脈閉塞性肝疾患	22 (29.7)	27 (36.0)	49 (32.9)
多臓器不全	23 (31.1)	21 (28.0)	44 (29.5)
腎不全	13 (17.6)	21 (28.0)	34 (22.8)
低血圧	6 (8.1)	13 (17.3)	19 (12.8)
呼吸不全	7 (9.5)	7 (9.3)	14 (9.4)
低酸素症	6 (8.1)	7 (9.3)	13 (8.7)
移植片対宿主病	5 (6.8)	6 (8.0)	11 (7.4)
肺炎	4 (5.4)	5 (6.7)	9 (6.0)
敗血症	2 (2.7)	7 (9.3)	9 (6.0)
胃腸出血	3 (4.1)	5 (6.7)	8 (5.4)
肺水腫	2 (2.7)	6 (8.0)	8 (5.4)
肺胞出血	3 (4.1)	2 (2.7)	5 (3.4)
高尿酸血症	4 (5.4)	1 (1.3)	5 (3.4)
毛細血管漏出症候群	2 (2.7)	2 (2.7)	4 (2.7)
肺出血	1 (1.4)	3 (4.0)	4 (2.7)
上室性不整脈	1 (1.4)	3 (4.0)	4 (2.7)
中枢神経系出血	3 (4.1)	0	3 (2.0)
肺浸潤	3 (4.1)	0	3 (2.0)
血小板減少症	0	3 (4.0)	3 (2.0)
呼吸困難	0	3 (4.0)	3 (2.0)
食欲減退	2 (2.7)	0	2 (1.3)
精神状態変化	2 (2.7)	0	2 (1.3)
急性呼吸窮迫症候群	2 (2.7)	0	2 (1.3)
呼吸窮迫	2 (2.7)	0	2 (1.3)
鼻出血	0	2 (2.7)	2 (1.3)
上部消化管出血	0	2 (2.7)	2 (1.3)
出血	0	2 (2.7)	2 (1.3)
口内炎	0	2 (2.7)	2 (1.3)
医療機器関連感染	0	2 (2.7)	2 (1.3)
敗血症症候群	0	2 (2.7)	2 (1.3)
肺障害	0	2 (2.7)	2 (1.3)

［5.3.5.2-2 Table 14.3.1.3 を改変］

（4） 2006-05 試験

2006-05 試験（HSCT 後又は化学療法後 VOD 患者）で発現率 1%以上の重篤な有害事象（致死的転帰を含む）を表 2.7.4.2.1.3-4 に、全ての重篤な有害事象及び副作用を表 2.7.6.7.7-5 に示す。また、重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.7.7-6（死亡を除いた重篤な副作用のみ）及び 5.3.5.2-3 Table 14.3.2.2 に、叙述を 5.3.5.2-3 14.3.3 項に示す。

2006-05 試験における重篤な有害事象発現率は 51.8%（598/1154 例）であった。発現率 2%以上の重篤な有害事象は、多臓器不全 12.0%、静脈閉塞性肝疾患 7.5%、呼吸不全 6.9%、肺出血 4.9%、低血圧 4.0%、腎不全 3.9%、胃腸出血 2.9%、敗血症 2.8%、低酸素症 2.7%であった。重篤な副作用発現率は 11.5%（133/1154 例）であり、発現率 1%以上の重篤な副作用は、肺出血 3.6%、胃腸出血 2.1%であった。

表 2.7.4.2.1.3-4　発現率 1%以上の重篤な有害事象（2006-05 試験）

MedDRA ver.16.0 PT	HSCT 後又は化学療法後 VOD 患者 （N=1154）
発現例数（%）	598 (51.8)
多臓器不全	139 (12.0)
静脈閉塞性肝疾患	87 (7.5)
呼吸不全	80 (6.9)
肺出血	57 (4.9)
低血圧	46 (4.0)
腎不全	45 (3.9)
胃腸出血	33 (2.9)
敗血症	32 (2.8)
低酸素症	31 (2.7)
急性腎不全	22 (1.9)
呼吸窮迫	22 (1.9)
肝不全	19 (1.6)
感染	17 (1.5)
急性呼吸窮迫症候群	16 (1.4)
移植片対宿主病	15 (1.3)
肺炎	14 (1.2)
肺胞出血	13 (1.1)
心停止	13 (1.1)
発熱	11 (1.0)

［5.3.5.2-3 Table 14.3.1.3 を改変］

（5）　DF-CUP 試験

DF-CUP 試験（HSCT 後又は化学療法/放射線治療後 VOD 患者）で発現率 1%以上の重篤な有害事象（致死的転帰を含む）を表 2.7.4.2.1.3-5 に示す。また、重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.8.8-6（死亡を除いた重篤な副作用のみ）及び 5.3.5.4-1 Table 14.3.2.2 に、叙述を 5.3.5.4-1 14.3.3 項に示す。

重篤な有害事象発現率は 51.3%（364/710 例）であり、大半が死亡に至った。死亡以外の重篤な副作用発現率は 2.7%（19/710 例）であり、2 例以上発現した死亡以外の重篤な副作用は、胃腸出血、肺出血、肺胞出血が各 3 例（0.4%）、鼻出血、メレナが各 2 例（0.3%）であった。

各用量群の重篤な有害事象発現率は、10、25、40 及び 60/80 mg/kg 群がそれぞれ 68.2%、45.2%、52.7%及び 47.3%であり、10 mg/kg 群で高かった。

表 2.7.4.2.1.3-5 発現率 1%以上の重篤な有害事象（DF-CUP 試験）

MedDRA ver.16.0 PT	HSCT 後又は化学療法/放射線治療後 VOD 患者					
	10 mg/kg 群 (N=85)	25 mg/kg 群 (N=272)	40 mg/kg 群 (N=226)	60/80 mg/kg 群 (N=55)	用量不明 (N=72)	全体 (N=710)
発現例数（%）	58 (68.2)	123 (45.2)	119 (52.7)	26 (47.3)	38 (52.8)	364 (51.3)
多臓器不全	22 (25.9)	49 (18.0)	41 (18.1)	12 (21.8)	20 (27.8)	144 (20.3)
静脈閉塞性肝疾患	11 (12.9)	26 (9.6)	29 (12.8)	5 (9.1)	7 (9.7)	78 (11.0)
敗血症	8 (9.4)	17 (6.3)	18 (8.0)	3 (5.5)	2 (2.8)	48 (6.8)
移植片対宿主病	4 (4.7)	13 (4.8)	9 (4.0)	1 (1.8)	1 (1.4)	28 (3.9)
再発癌	2 (2.4)	6 (2.2)	2 (0.9)	3 (5.5)	2 (2.8)	15 (2.1)
再発急性骨髄性白血病	3 (3.5)	5 (1.8)	3 (1.3)	0	1 (1.4)	12 (1.7)
肺炎	3 (3.5)	3 (1.1)	4 (1.8)	0	2 (2.8)	12 (1.7)
肺出血	1 (1.2)	3 (1.1)	3 (1.3)	2 (3.6)	3 (4.2)	12 (1.7)
敗血症性ショック	4 (4.7)	2 (0.7)	4 (1.8)	0	1 (1.4)	11 (1.5)
胃腸出血	1 (1.2)	6 (2.2)	2 (0.9)	1 (1.8)	0	10 (1.4)
急性呼吸窮迫症候群	1 (1.2)	4 (1.5)	3 (1.3)	0	1 (1.4)	9 (1.3)
出血	0	4 (1.5)	3 (1.3)	1 (1.8)	0	8 (1.1)
肝不全	0	5 (1.8)	2 (0.9)	0	0	7 (1.0)

［5.3.5.4-1 Table 14.3.1.3 及び Table 14.3.1.3.4 を改変］

（6） FMU-DF-003 試験

FMU-DF-003 試験（HSCT 後 VOD 発症リスクの高い患者）で発現した重篤な有害事象及び副作用（致死的転帰を含む）を表 2.7.6.10.8-3 に示す。また、重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.10.6.3-2（死亡を除く）及び 5.3.5.4-3 16.2.9 項に、叙述を 5.3.5.4-3 12.3.2 項に示す。

重篤な有害事象発現率は NS-73 予防投与群 24.2%（8/33 例）、対照群 11.8%（2/17 例）であり、NS-73 予防投与群で高かった。重篤な副作用発現率は NS-73 予防投与群 9.1%（3/33 例）であり、死亡に至った下部消化管出血 1 例のほか、γ-GTP 増加・AST 増加・ALT 増加、肺出血が各 1 例であった。対照群では、死亡に至った肺感染の他に、アナフィラキシー反応が 1 例認められた。

（7） 2004-000592-33 試験

2004-000592-33 試験（HSCT 後 VOD 発症リスクの高い小児患者）で発現した重篤な有害事象（致死的転帰を含む）を表 2.7.6.11.7-5 に、重篤な副作用を 5.3.5.4-4 Table 14.3.1.8 に示す。また、重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.11.7-6（副作用のみ）及び 5.3.5.4-4 Table 14.3.2.2 に、叙述を 5.3.5.4-4 14.3.3 項に示す。

予防投与期の重篤な有害事象発現率は、NS-73 群 53.1%（94/177 例）、対照群 45.5%（80/176 例）であった。NS-73 群で発現率 5%以上の重篤な有害事象は、呼吸不全（NS-73 群：6.2%、対照群：0.6%）、疾患進行（原疾患の悪化）（5.1%、5.1%）であった。予防投与期の NS-73 群の重篤な副作用は胃腸出血 1 例（0.6%）のみであった。

治療投与期の重篤な有害事象発現率は、NS-73 群 70.8%（17/24 例）、対照（NS-73 投与）群 72.2%（26/36 例）であり、いずれかの群で発現率 10%以上の重篤な有害事象は、静脈閉塞性肝疾患［NS-73 群：41.7%、対照（NS-73 投与）群 33.3%］、呼吸不全（4.2%、19.4%）であった。重篤な副作用発現率は NS-73 群 4.2%（1/24 例）、対照（NS-73 投与）群 16.7%（6/36 例）であり、NS-73 群で胸腔内出血 1 例（4.2%）、対照（NS-73 投与）群で胃腸出血 2 例（5.6%）、上部消化管出血、

急性呼吸不全、胸部出血、鼻出血、出血、肺出血、呼吸不全、凝血異常が各 1 例（2.8%）であった。

（8） 臨床薬理試験

全ての臨床薬理試験で重篤な有害事象は認められなかった。

2.7.4.2.1.4 重要な有害事象

本項では重要な有害事象として、投与中止に至った有害事象について示す。出血及び低血圧に関連する有害事象については 2.7.4.2.1.5 項に示す。

（1） 投与中止に至った有害事象

1） 2005-01 試験

2005-01 試験（HSCT 後重症 VOD 患者）の NS-73 群で発現した投与中止に至った有害事象及び副作用を表 2.7.6.4.7-7 に、投与中止に至った有害事象の一覧を 5.3.5.1-1 Table 14.3.2.3A に示す。

投与中止に至った有害事象発現率は NS-73 群 34.3%（35/102 例）であった。発現率 2%以上の投与中止に至った有害事象は肺胞出血 4.9%、カテーテル留置部位出血、肺出血、低血圧、多臓器不全が各 2.9%、脳出血、敗血症が各 2.0%であった。

投与中止に至った副作用発現率は NS-73 群 17.6%（18/102 例）であり、発現率 2%以上の投与中止に至った副作用は肺胞出血、カテーテル留置部位出血が各 2.9%、脳出血、肺出血が各 2.0%であった。

2） FMU-DF-002 試験

FMU-DF-002 試験（HSCT 後 VOD 患者）で発現した投与中止に至った有害事象の一覧を表 2.7.6.5.6.3-3 に示す。

投与中止に至った有害事象発現率は 31.6%（6/19 例）であり、肺出血 3 例（15.8%）、呼吸不全、肺うっ血、多臓器機能不全症候群、血胸、縦隔出血、低血圧、血栓性微小血管症が各 1 例（5.3%）であった。

投与中止に至った副作用発現率は 21.1%（4/19 例）であり、肺出血 3 例（15.8%）、呼吸不全、血胸、縦隔出血が各 1 例（5.3%）であった。

3） 99-118 試験

99-118 試験（HSCT 後重症 VOD 患者）で発現した投与中止に至った有害事象及び副作用を表 2.7.6.6.9-7 に、投与中止に至った有害事象の一覧を 5.3.5.2-2 Table 14.3.2.3 に示す。

投与中止に至った有害事象発現率は、25 mg/kg 群 2.7%（2/74 例）、40 mg/kg 群 5.3%（4/75 例）であった。いずれかの群で発現率 2%以上の投与中止に至った有害事象発現率は、静脈閉塞性肝疾患（25 mg/kg 群：1.4%、40 mg/kg 群：5.3%）、肺浸潤（1.4%、4.0%）、低血圧（1.4%、2.7%）、多臓器不全（1.4%、2.7%）、低酸素症（1.4%、2.7%）、胃腸出血（0%、2.7%）、下痢（0%、2.7%）であった。

投与中止に至った副作用発現率は 25 mg/kg 群 2.7%（2/74 例）、40 mg/kg 群 5.3%（4/75 例）であり、両群共に 2 例以上発現した投与中止に至った副作用は認められなかった。

4） 2006-05 試験

2006-05 試験（HSCT 後又は化学療法後 VOD 患者）で発現した投与中止に至った有害事象及び副作用を表 2.7.6.7.7-7 に、投与中止に至った有害事象の一覧を 5.3.5.2-3 Table 14.3.2.3 に示す。

投与中止に至った有害事象発現率は 28.4%（328/1154 例）であった。発現率 1%以上の投与中止に至った有害事象は、肺出血 4.5%、多臓器不全 4.3%、静脈閉塞性肝疾患 3.0%、胃腸出血 2.5%、呼吸不全 1.6%、低血圧 1.4%、敗血症 1.0%であった。

投与中止に至った副作用発現率は 12.0%（138/1154 例）であり、発現率 1%以上の投与中止に至った副作用は、肺出血 3.6%、胃腸出血 1.9%であった。

5） DF-CUP 試験

DF-CUP 試験（HSCT 後又は化学療法/放射線治療後 VOD 患者）で発現した投与中止に至った有害事象を表 2.7.6.8.8-7 に、投与中止に至った有害事象の一覧を 5.3.5.4-1 Table 14.3.2.3 に示す。

投与中止に至った有害事象発現率は 8.9%（63/710 例）であり、発現率 1%以上の投与中止に至った有害事象は胃腸出血 1.7%、出血 1.3%であった。各用量群の投与中止に至った有害事象発現率は、10、25、40 及び 60/80 mg/kg 群がそれぞれ 8.2%、8.5%、11.1%及び 7.3%であった。

6） FMU-DF-003 試験

FMU-DF-003 試験（HSCT 後 VOD 発症リスクの高い患者）で発現した投与中止に至った有害事象の一覧を表 2.7.6.10.6.3-3 に示す。

投与中止に至った有害事象発現率は NS-73 予防投与群 9.1%（3/33 例）、対照群 0%（0/17 例）であり、NS-73 予防投与群の投与中止に至った有害事象は睡眠障害、肺感染、特発性肺炎症候群が各 1 例（3.0%）であった。投与中止に至った副作用は NS-73 予防投与群の睡眠障害 1 例（3.0%）であった。

7） 2004-000592-33 試験

2004-000592-33 試験（HSCT 後 VOD 発症リスクの高い小児患者）で発現した投与中止に至った有害事象を表 2.7.6.11.7-7 に、投与中止に至った副作用を 5.3.5.4-4 Table 14.3.1.9 に、投与中止に至った有害事象の一覧を 5.3.5.4-4 Table 14.3.2.3 に示す。

予防投与期の投与中止に至った有害事象発現率は、NS-73 群 7.3%（13/177 例）、対照群 6.3%（11/176 例）であった。NS-73 群で 1%以上発現した投与中止に至った有害事象は、血栓性血小板減少性紫斑病（NS-73 群：1.7%、対照群：2.8%）、疾患進行（原疾患の悪化）（1.7%、1.7%）であった。投与中止に至った副作用は NS-73 群のプロトロンビン時間延長 1 例（0.6%）であった。

治療投与期における投与中止に至った有害事象発現率は、NS-73 群 8.3%（2/24 例）、対照（NS-73 投与）群 16.7%（6/36 例）であり、投与中止に至った副作用は対照（NS-73 投与）群の鼻出血、出血が各 1 例（2.8%）であった。

8） 臨床薬理試験

全ての臨床薬理試験で投与中止に至った有害事象は認められなかった。

2.7.4.2.1.5 注目すべき有害事象

本項では注目すべき有害事象として、出血及び低血圧に関連する有害事象について示す。

（1） 出血

NS-73 は凝固・線溶系の各種因子に影響すると考えられ、NS-73 の投与により出血のリスクが増加する可能性があるため、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、組織プラスミノーゲン活性化因子（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、肝類洞内皮細胞の障害を受けた VOD 患者では多臓器不全を伴うことも多く、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。

国内臨床試験（FMU-DF-002 及び FMU-DF-003）では症例検討会で治験調整医師が有害事象名（症例報告書記載名）から出血関連の有害事象と判断した事象を評価し、海外臨床試験（2005-01、99-118、2006-05、DF-CUP 及び 2004-000592-33）では治験依頼者が有害事象名（MedDRA/PT）から出血関連の有害事象と判断した事象を評価した。

1） 2005-01 試験

2005-01 試験の NS-73 群では出血リスクを増加させる薬剤（ワルファリン、t-PA 又は他の抗血栓薬等）の併用を禁止していたが、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）。

2005-01 試験（HSCT 後重症 VOD 患者）の NS-73 群で 2 例以上発現した出血関連の有害事象を表 2.7.4.2.1.5-1 に示す。出血関連の有害事象発現率は NS-73 群 63.7%（65/102 例）、HC 群 75.0%（24/32 例）であり、HC 群で高かった。NS-73 群で発現率 10%以上の出血関連の有害事象は、鼻出血 12.7%（13/102 例）及び肺胞出血 11.8%（12/102 例）であったが、これらの発現率は HC 群（各 15.6%）と大きな差はなかった。HC 群と比べて NS-73 群の発現率が 5%以上高かった出血関連の有害事象は、カテーテル留置部位出血（NS-73 群：8.8%、HC 群：0%）、肺出血（5.9%、0%）であった。NS-73 群で発現率 5%以上の出血関連の副作用は、鼻出血、肺胞出血が各 6.9%であった。

表 2.7.4.2.1.5-1 NS-73 群で 2 例以上発現した出血関連の有害事象（2005-01 試験）

MedDRA ver.16.0	HSCT後重症VOD患者	
PT	NS-73群（N=102）	HC群（N=32）
発現例数（%）	65 (63.7)	24 (75.0)
鼻出血	13 (12.7)	5 (15.6)
肺胞出血	12 (11.8)	5 (15.6)
血尿	10 (9.8)	5 (15.6)
カテーテル留置部位出血	9 (8.8)	0
結膜出血	8 (7.8)	3 (9.4)
胃腸出血	8 (7.8)	3 (9.4)
処置後出血	7 (6.9)	1 (3.1)
点状出血	6 (5.9)	9 (28.1)
肺出血	6 (5.9)	0
出血性膀胱炎	5 (4.9)	1 (3.1)
頭蓋内出血	4 (3.9)	0
吐血	3 (2.9)	3 (9.4)
口腔内出血	3 (2.9)	3 (9.4)
血性分泌物	3 (2.9)	0
血腫	3 (2.9)	0
脳出血	3 (2.9)	1 (3.1)
斑状出血	3 (2.9)	1 (3.1)
口唇出血	2 (2.0)	4 (12.5)
硬膜下出血	2 (2.0)	0

［5.3.5.1-1 Table 58 を改変］

死亡に至った出血関連の有害事象発現率は、NS-73 群 14.7%（15/102 例）、HC 群 6.3%（2/32 例）であった（5.3.5.1-1 Table 14.3.1.20.2 参照）。NS-73 群で最も発現率が高かった肺胞出血は HC 群と発現率が同程度であった（NS-73 群：6.9%、HC 群：6.3%）。肺胞出血以外の NS-73 群で発現した死亡に至った出血関連の有害事象は、脳出血、肺出血が各 2 例（2.0%）、胃腸出血、頭蓋内出血、くも膜下出血、出血が各 1 例（1.0%）であり、全て 2 例以下であった。これらのうち、副作用は肺胞出血 5 例（4.9%）、脳出血 2 例（2.0%）、胃腸出血、くも膜下出血、出血の各 1 例（1.0%）であった。

死亡に至った出血関連の有害事象を発現した患者一覧を表 2.7.4.7-1 に示す。NS-73 群の死亡に至った出血関連の有害事象を発現した 15 例のうち、小児が 11 例（73.3%）、同種移植が 13 例（86.7%）、透析又は/及び人工呼吸器依存あり（試験登録時）が 8 例（53.3%）であった。また、併発した有害事象に、死亡に至った出血関連の有害事象以外の死因が 7 例（46.7%）、出血に関連する交絡因子（敗血症、GVHD 等）が 10 例（66.7%）で認められた。HSCT 後又は NS-73 投与後から死亡に至った出血関連の有害事象発現までの日数に一定の傾向は認められなかった。

重篤な出血関連の有害事象発現率は、NS-73 群 30.4%（31/102 例）であった（5.3.5.1-1 Table 14.3.1.20.1 参照）。NS-73 群で 2 例以上発現した出血関連の重篤な有害事象は、肺胞出血 10 例（9.8%）、肺出血 5 例（4.9%）、胃腸出血、頭蓋内出血が各 4 例（3.9%）、脳出血 3 例（2.9%）、カテーテル留置部位出血 2 例（2.0%）であった。これらのうち、副作用は肺胞出血 6 例（5.9%）、胃腸出血、肺出血、脳出血、カテーテル留置部位出血の各 2 例（2.0%）であった。

投与中止に至った出血関連の有害事象発現率は、NS-73 群 20.6%（21/102 例）であった（5.3.5.1-1 Table 14.3.1.20.6 参照）。NS-73 群で 2 例以上発現した出血関連の投与中止に至った有害事象は、

肺胞出血 5 例（4.9%）、肺出血、カテーテル留置部位出血が各 3 例（2.9%）、脳出血 2 例（2.0%）であった。

出血関連の有害事象のサブグループ解析を表 2.7.4.7-2 に示す。NS-73 群及び HC 群共に、男性、人工呼吸器依存あり、透析依存ありで出血関連の有害事象発現率が高かった。NS-73 群及び HC 群共に、成人（> 16 歳）と小児（≦16 歳）で発現率は同程度であったが、小児サブグループにおいては、NS-73 群では 0～< 2 歳で発現率が高く、HC 群では 12～16 歳で発現率が高かった。NS-73 の投与期間においては、> 21 日に比べて≦21 日での発現率が高かった。体重においては、NS-73 群では<75.4 kg と≧75.4 kg で発現率が同程度であった。

2） FMU-DF-002 試験

FMU-DF-002 試験（HSCT 後 VOD 患者）の出血関連の有害事象の一覧を表 2.7.4.2.1.5-2 に示す。

出血関連の有害事象発現率は 73.7%（14/19 例）であり、2 例以上発現した出血関連の有害事象は血尿、肺出血が各 5 例（26.3%）、鼻出血 4 例（21.1%）、活性化部分トロンボプラスチン時間延長、出血性膀胱炎、血胸が各 2 例（10.5%）であった。出血関連の副作用発現率は 52.6%（10/19 例）であり、肺出血 5 例（26.3%）、鼻出血 3 例（15.8%）、血尿 2 例（10.5%）、処置後出血、血胸、縦隔出血が各 1 例（5.3%）であった。

転帰は回復又は軽快が大半であり、肺出血 2 例、活性化部分トロンボプラスチン時間延長、血尿、鼻出血、播種性血管内凝固、出血性膀胱炎、縦隔出血の各 1 例が未回復であった。

死亡に至った出血関連の有害事象は肺出血、血胸が各 1 例であり、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。

重篤な出血関連の有害事象は、肺出血 4 例、血胸 2 例、処置後出血 1 例であり、これらのうち、血胸 1 例以外は治験薬との因果関係は否定されなかった。

投与中止に至った出血関連の有害事象は肺出血 3 例、血胸、縦隔出血が各 1 例であり、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。用法・用量の変更に至った出血関連の有害事象は、肺出血 2 例、処置後出血、血胸、血尿の各 1 例であり、血胸以外は治験薬との因果関係は否定されなかった。

表 2.7.4.2.1.5-2 出血関連の有害事象一覧（FMU-DF-002 試験）

被験者番号	年齢/性別	有害事象名（MedDRA/J PT ver.19.1）	発現日 [a]	程度別 [b]	重篤度 [c]	治験薬の処置	持続期間 [d]	転帰	治験薬との因果関係
C-01	7/男	鼻出血	11	Grade 2	非重篤	継続	1	回復	なし
		血尿	8	Grade 1	非重篤	継続	64	回復	なし
		鼻出血	37	Grade 2	非重篤	継続	1	回復	なし
		血尿	45	Grade 1	非重篤	継続	2	回復	なし
C-03	67/男	国際標準比増加	13	Grade 2	非重篤	継続	29	軽快	なし
		活性化部分トロンボプラスチン時間延長	4	Grade 3	非重篤	継続	38	未回復	なし
		血中フィブリノゲン減少	32	Grade 1	非重篤	継続	3	回復	なし
C-05	36/女	血尿	1	Grade 2	非重篤	継続	37	未回復	あり
		鼻出血	8	Grade 3	非重篤	継続	30	未回復	あり
C-06	55/男	血尿	3	Grade 2	非重篤	継続	66	回復	なし
		鼻出血	21	Grade 2	非重篤	継続	4	回復	あり
		活性化部分トロンボプラスチン時間延長	8	Grade 2	非重篤	継続	7	回復	なし
C-07	50/女	血便排泄	25	Grade 2	非重篤	継続	8	回復	なし
		咽頭出血	26	Grade 2	非重篤	継続	1	回復	なし
		肺出血	30	Grade 4	重篤（6）	中止	41	死亡	あり
C-08	34/男	鼻出血	4	Grade 2	非重篤	継続	1	回復	あり
		肺出血	4	Grade 4	重篤（2）	用法・用量の変更	12	回復	あり
		播種性血管内凝固	50	Grade 3	非重篤	継続	23	未回復	なし
C-10	58/男	皮膚剥脱	2	Grade 2	非重篤	継続	59	回復	なし
		処置後出血	16	Grade 3	重篤（3）	用法・用量の変更	10	回復	あり
		出血性膀胱炎	16	Grade 3	非重篤	継続	103	未回復	なし
		血胸	42	Grade 4	重篤（2）	用法・用量の変更	77	軽快	なし
C-11	29/男	肺出血	2	Grade 4	非重篤	用法・用量の変更	8	未回復	あり
C-12	65/男	血尿	35	Grade 2	非重篤	用法・用量の変更	25	回復	あり
C-13	36/女	肺出血	3	Grade 4	重篤（2）	中止	9	未回復	あり
C-14	63/女	血尿	7	Grade 1	非重篤	継続	10	回復	なし
C-16	68/女	肺出血	5	Grade 4	重篤（2）	中止	16	回復	あり
C-17	42/女	出血性膀胱炎	14	Grade 2	非重篤	継続	42	回復	なし
C-18	47/男	血胸	5	Grade 4	重篤（2）	中止	12	死亡	あり
		縦隔出血	5	Grade 3	非重篤	中止	12	未回復	あり

a：治験薬投与開始日から発現日までの日数
b：CTCAE(ver.4.0)による重症度分類
c：重篤度分類：1. 死亡、2. 死亡につながるおそれのあるもの、3. 治療のため病院又は診療所への入院、又は入院期間の延長が必要とされるもの、4. 障害、5. 障害につながるおそれのあるもの、6. 上記 1-5 に掲げる症例に準じて重篤であるもの（Grade 3 以上の未知の副作用等）、7. 後世代における先天性の疾病又は異常
d：発現日から転帰日までの日数

［5.3.5.2-1 12.3.2.2 項及び付録 16.2.4 を改変］

出血関連の有害事象のサブグループ解析を表 2.7.4.7-3 に示す。出血関連の有害事象発現率は、女性、投与期間 > 21 日、透析及び/又は人工呼吸器依存ありで高く、移植歴では 1 回と 2 回以上で大きな差はなかった。成人（17 例）と小児（2 例）では小児の例数が少ないため、比較が困難であった。

3） 99-118 試験

99-118 試験（HSCT 後重症 VOD 患者）で 2 例以上発現した出血関連の有害事象を表 2.7.4.2.1.5-3 に示す。出血関連の有害事象発現率は 25 mg/kg 群 48.6%（36/74 例）、40 mg/kg 群 57.3%（43/75 例）であり、40 mg/kg 群で高かった。いずれかの群で発現率 10%以上の出血関連の有害事象は、鼻出血（25 mg/kg 群：14.9%、40 mg/kg 群：12.0%）、胃腸出血（9.5%、24.0%）、出血（6.8%、14.7%）であった。これらのうち副作用は、鼻出血（25 mg/kg 群：1.4%、40 mg/kg 群：2.7%）、胃腸出血（2.7%、9.3%）、出血（0%、1.3%）であった。25 mg/kg 群と比べて 40 mg/kg 群で発現率が 5%以上高かった出血関連の有害事象は、胃腸出血（25 mg/kg 群：9.5%、40 mg/kg 群：24.0%）、出血（6.8%、14.7%）であった。

表 2.7.4.2.1.5-3 2 例以上発現した出血関連の有害事象（99-118 試験）

MedDRA ver.16.0	HSCT 後重症 VOD 患者		
PT	25 mg/kg 群（N=74）	40 mg/kg 群（N=75）	全体（N=149）
発現例数（%）	36 (48.6)	43 (57.3)	79 (53.0)
胃腸出血	7 (9.5)	18 (24.0)	25 (16.8)
鼻出血	11 (14.9)	9 (12.0)	20 (13.4)
出血	5 (6.8)	11 (14.7)	16 (10.7)
吐血	6 (8.1)	4 (5.3)	10 (6.7)
血尿	5 (6.8)	3 (4.0)	8 (5.4)
処置後出血	3 (4.1)	3 (4.0)	6 (4.0)
肺胞出血	3 (4.1)	2 (2.7)	5 (3.4)
結膜出血	3 (4.1)	2 (2.7)	5 (3.4)
点状出血	3 (4.1)	2 (2.7)	5 (3.4)
腟出血	2 (2.7)	3 (4.0)	5 (3.4)
肺出血	1 (1.4)	3 (4.0)	4 (2.7)
カテーテル留置部位出血	1 (1.4)	3 (4.0)	4 (2.7)
中枢神経系出血	3 (4.1)	0	3 (2.0)
上部消化管出血	0	2 (2.7)	2 (1.3)
喀血	1 (1.4)	1 (1.3)	2 (1.3)
眼出血	1 (1.4)	1 (1.3)	2 (1.3)

［5.3.5.2-2 Table 14.3.1.12 を改変］

死亡に至った出血関連の有害事象は、25 mg/kg 群の頭蓋内出血 1 例のみであり、治験薬との因果関係は否定された。いずれかの群で 2 例以上発現した出血関連の重篤な有害事象は、胃腸出血（25 mg/kg 群：4.1%、40 mg/kg 群：6.7%）、肺胞出血（4.1%、2.7%）、中枢神経系出血（4.1%、0%）、肺出血（1.4%、4.0%）、鼻出血、出血、上部消化管出血（各 0%、2.7%）であった。いずれかの群で 2 例以上発現した重篤な出血関連の副作用は、肺胞出血（25 mg/kg 群：4.1%、40 mg/kg 群：2.7%）、胃腸出血（2.7%、5.3%）、肺出血（0%、4.0%）、中枢神経系出血（2.7%、0%）、鼻出血（0%、2.7%）であった。

出血関連の有害事象のサブグループ解析を表 2.7.4.7-4 に示す。性別については、25 mg/kg 群では女性で発現率が高かったが、40 mg/kg 群では男性と女性で発現率は同程度であった。BMI については、両群共に< 25.0 kg/m^2 と≧25.0 kg/m^2 で発現率は同程度であった。成人（>16 歳）と小児（≦16 歳）については、25 mg/kg 群では発現率が同程度であったが、40 mg/kg 群では小児で発現率が高かった。小児サブグループでは、両群共に 12～16 歳の発現率が高かった。原疾患については、25 mg/kg 群では急性白血病で発現率が高かったが、40 mg/kg 群では急性白血病以外/不明で発

現率が高かった。両群共に人工呼吸器については依存なしで発現率が高かったが、透析については依存ありで発現率が高かった。NS-73 投与期間については、両群共に> 21 日で発現率が高かった。

4） 2006-05 試験

2006-05 試験（HSCT 後又は化学療法後 VOD 患者）で発現率 1%以上の出血関連の有害事象を表 2.7.4.2.1.5-4 に示す。出血関連の有害事象発現率は 29.4%（339/1154 例）であり、発現率 2%以上の出血関連の有害事象は肺出血 6.3%、胃腸出血 4.8%、鼻出血 4.1%であった。これらのうち副作用は、肺出血 4.3%、胃腸出血 3.0%、鼻出血 2.3%であった。

表 2.7.4.2.1.5-4 発現率 1%以上の出血関連の有害事象（2006-05 試験）

MedDRA ver.16.0 PT	HSCT 後又は化学療法後 VOD 患者 （N=1154）
発現例数（%）	339 (29.4)
肺出血	73 (6.3)
胃腸出血	55 (4.8)
鼻出血	47 (4.1)
血尿	22 (1.9)
出血性膀胱炎	16 (1.4)
口腔内出血	14 (1.2)
肺胞出血	13 (1.1)
吐血	13 (1.1)
下部消化管出血	13 (1.1)
点状出血	12 (1.0)
胃出血	11 (1.0)

[5.3.5.2-3 Table 14.3.1.12 を改変]

Grade 5 の出血関連の有害事象発現率は 3.3%（38/1154 例）であり、肺出血 1.4%（16/1154 例）の発現率が最も高かった（5.3.5.2-3 Table 14.3.1.12.13 参照）。

Grade 5 の出血関連の有害事象を発現した患者一覧を表 2.7.4.7-5 に示す。Grade 5 の出血関連の有害事象を発現した 38 例のうち、小児が 28 例（73.7%）、同種移植が 34 例（89.5%）、MOF あり（スクリーニング時）が 24 例（63.2%）、透析又は/及び人工呼吸器依存あり（試験期間中）が 18 例（47.4%）であった。また、併発した有害事象に、Grade 5 の出血関連の有害事象以外の死因が 14 例（36.8%）、出血に関連する交絡因子（感染、GVHD 等）が 11 例（28.9%）で認められた。HSCT 後又は NS-73 投与後から死亡に至った出血関連の有害事象発現までの日数に一定の傾向は認められなかった。

重篤な出血関連の有害事象発現率は 15.0%（173/1154 例）であり、発現率 1%以上の重篤な出血関連の有害事象は、肺出血 4.9%、胃腸出血 2.9%、肺胞出血 1.1%であった（5.3.5.2-3 Table 14.3.1.12.6 参照）。

出血関連の有害事象のサブグループ解析を表 2.7.4.7-6 に示す。出血関連の有害事象発現率は、非重症 VOD 患者に比べて重症 VOD 患者で高かったが、HSCT 後 VOD 患者と化学療法後 VOD 患者、男性と女性、成人（>16 歳）と小児（≦16 歳）では大きな差はなかった。

5） DF-CUP 試験

DF-CUP 試験（HSCT 後又は化学療法/放射線治療後 VOD 患者）で発現した出血関連の有害事象発現率は 12.0%（85/710 例）であった（表 2.7.6.8.5.3-1 参照）。用量別では、10 mg/kg 群 10.6%（9/85 例）、25 mg/kg 群 11.4%（31/272 例）、40 mg/kg 群 13.7%（31/226 例）、60/80 mg/kg 群 14.5%（8/55 例）であり、用量間で大きな差は認められなかった。

死亡に至った出血関連の有害事象発現率は 5.2%（37/710 例）であり、重篤な出血関連の有害事象発現率は 7.7%（55/710 例）であった。

6） FMU-DF-003 試験

FMU-DF-003（HSCT 後 VOD 発症リスクの高い患者）で発現した出血関連の有害事象一覧を表 2.7.6.10.6.3-4 に示す。

出血関連の有害事象発現率は、NS-73 予防投与群 39.4%（13/33 例）、対照群 52.9%（9/17 例）であり、対照群で高かった。NS-73 予防投与群の出血関連の有害事象は、活性化部分トロンボプラスチン時間延長、鼻出血が各 4 例、口腔内出血、血中フィブリノゲン減少、国際標準比増加が各 2 例、尿中血陽性、フィブリン D ダイマー増加、肺出血、結膜出血、播種性血管内凝固、下部消化管出血、血小板数減少、紫斑が各 1 例であった。NS-73 予防投与群の出血関連の副作用発現率は 18.2%（6/33 例）であり、活性化部分トロンボプラスチン時間延長、鼻出血が各 2 例、結膜出血、口腔内出血、下部消化管出血、国際標準比増加、肺出血が各 1 例であった。下部消化管出血は死亡、口腔内出血は未回復であったが、これら以外の転帰は回復又は軽快であった。

対照群で発現した出血関連の有害事象は、播種性血管内凝固が 5 例、活性化部分トロンボプラスチン時間延長 4 例、出血性膀胱炎、国際標準比増加が各 2 例、血中フィブリノゲン減少、咽頭出血、血便排泄、結膜出血、フィブリン D ダイマー増加が各 1 例であった。

7） 2004-000592-33 試験

2004-000592-33 試験（HSCT 後 VOD 発症リスクの高い小児患者）の予防投与期における出血関連の有害事象発現率は NS-73 群 17.5%（31/177 例）、対照群 13.6%（24/176 例）であり、両群で同程度であった（表 2.7.6.11.5.3-1 参照）。両群共に発現率 5%以上の出血関連の有害事象は、出血性膀胱炎（NS-73 群：9.6%、対照群：8.0%）であった。

死亡に至った出血関連の有害事象は両群共に胃腸出血 1 例（0.6%）であった。重篤な出血関連の有害事象発現率は NS-73 群 4.0%（7/177 例）、対照群 5.7%（10/176 例）であり、両群で発現率は同程度であった（表 2.7.6.11.5.3-2 参照）。NS-73 群で 2 例以上発現した重篤な出血関連の有害事象は、出血性膀胱炎（NS-73 群：1.1%、対照群：2.8%）であった。

治療投与期における出血関連の有害事象発現率は、NS-73 群 20.8%（5/24 例）、対照（NS-73 投与）群 30.6%（11/36 例）であった。

8） 臨床薬理試験

R09-1425 試験（健康成人）では、NS-73 6.25 mg/kg 単回投与時に血管穿刺部位血腫 3.8%（2/52 例）、注入部位血腫、注入部位出血が各 1.9%（1/52 例）認められたが、いずれも治験薬との因果

関係は否定され、軽度で回復した。NS-73 15 mg/kg 単回投与時では出血関連の有害事象は認められなかった。

FMU-DF-001 試験及び DF VOD-2012-03-PKRen 試験では、出血関連の有害事象は認められなかった。

9） 結論

2005-01 試験では HC 群と比べて NS-73 群の出血関連の有害事象発現率は低く、FMU-DF-003 試験及び 2004-000592-33 試験においても対照群と比べて NS-73 予防投与群の出血関連の有害事象発現率が高まることはなかったことから、NS-73 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 NS-73 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。

（2） 低血圧

1995～1997 年に実施したコンパッショネートユースにおいて、HSCT 後の重症 VOD 患者 19 例に NS-73 を投与した際に Grade 3～4 の低血圧 2 例が発現した報告[1)]があり、これ以降の NS-73 の臨床試験では、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。なお、腎障害に対する低用量ドパミン（2～5 μg/kg/分）単独を要する患者は、平均動脈圧の測定値がない場合でも除外しなかった。また、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。

国内及び海外臨床試験共に、低血圧関連の有害事象として MedDRA/PT が「低血圧」、「起立性低血圧」及び「拡張期低血圧」の有害事象を評価した。なお、いずれの試験も「拡張期低血圧」の有害事象は認められなかった。

1） 2005-01 試験

2005-01 試験（HSCT 後重症 VOD 患者）では、低血圧関連の有害事象は低血圧のみが認められ、低血圧の有害事象発現率は NS-73 群 39.2%（40/102 例）、HC 群 50.0%（16/32 例）であり、HC 群で高かった。低血圧の副作用発現率は NS-73 群 6.9%（7/102 例）であった。

NS-73 群で発現した重篤な低血圧の有害事象発現率は 13.7%（14/102 例）であり、副作用発現率は 1.0%（1/102 例）であった。投与中止に至った低血圧の有害事象発現率は 2.9%（3/102 例）、副作用発現率は 1.0%（1/102 例）であった。死亡に至った低血圧は認められなかった。

2） FMU-DF-002 試験

FMU-DF-002 試験（HSCT 後 VOD 患者）では、低血圧関連の有害事象は低血圧のみが認められ、低血圧の有害事象発現率は 15.8%（3/19 例）であり、副作用は認められなかった。死亡に至った低血圧及び重篤な低血圧は認められず、投与中止に至った低血圧が 1 例（5.3%）認められた。

3） 99-118 試験

99-118 試験（HSCT 後重症 VOD 患者）では、低血圧関連の有害事象は低血圧のみが認められ、低血圧の有害事象発現率は 25 mg/kg 群 33.8%（25/74 例）、40 mg/kg 群 40.0%（30/75 例）であった。副作用発現率は 25 mg/kg 群 4.1%（3/74 例）、40 mg/kg 群 6.7%（5/75 例）であった。

死亡に至った低血圧が各群で 1 例発現したが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。重篤な低血圧の有害事象発現率は 25 mg/kg 群 8.1%（6/74 例）、40 mg/kg 群 17.3%（13/75 例）であり、副作用発現率は 25 mg/kg 群 1.4%（1/74 例）、40 mg/kg 群 4.0%（3/75 例）であった。投与中止に至った低血圧の有害事象発現率は 25 mg/kg 群 1.4%（1/74 例）、40 mg/kg 群 2.7%（2/75 例）であり、副作用発現率は 25 mg/kg 群 1.4%（1/74 例）、40 mg/kg 群 1.3%（1/75 例）であった。

4） 2006-05 試験

2006-05 試験（HSCT 後又は化学療法後 VOD 患者）では、低血圧関連の有害事象発現率は低血圧 11.4%（132/1154 例）、起立性低血圧 0.1%（1/1154 例）であり、副作用発現率は低血圧 2.1%（24/1154 例）、起立性低血圧 0%（0/1154 例）であった。

死亡に至った低血圧の有害事象発現率は 0.9%（10/1154 例）、副作用発現率は 0.2%（2/1154 例）であった。重篤な低血圧の有害事象発現率は 4.0%（46/1154 例）、副作用発現率は 0.6%（7/1154 例）であった。投与中止に至った低血圧の有害事象発現率は 1.4%（16/1154 例）、副作用発現率は 0.4%（5/1154 例）であった。死亡に至った起立性低血圧、重篤な起立性低血圧及び投与中止に至った起立性低血圧は認められなかった。

5） DF-CUP 試験

DF-CUP 試験（HSCT 後又は化学療法/放射線治療後 VOD 患者）では、低血圧関連の有害事象は低血圧のみが認められた。低血圧の有害事象発現率は 0.3%（2/710 例）であり、10 及び 25 mg/kg 群で各 1 例認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。また、いずれも重篤で投与中止に至っており、1 例（25 mg/kg 群）は死亡に至った。

6） FMU-DF-003 試験

FMU-DF-003 試験（HSCT 後 VOD 発症リスクの高い患者）では、低血圧関連の有害事象は低血圧のみが認められ、低血圧の有害事象発現率は NS-73 予防投与群 3.0%（1/33 例）及び対照群 5.9%（1/17 例）であり、両群共に低かった。NS-73 予防投与群で発現した低血圧は治験薬との因果関係が否定された。また、死亡に至った低血圧、重篤な低血圧及び投与中止に至った低血圧は認められなかった。

7） 2004-000592-33 試験

2004-000592-33 試験（HSCT 後 VOD 発症リスクの高い小児患者）では、低血圧関連の有害事象は低血圧のみが認められ、予防投与期における低血圧の有害事象発現率は NS-73 群 1.1%（2/177 例）、対照群 2.3%（4/176 例）であり、両群共に低かった。治療投与期における低血圧の有害事象発現率は NS-73 群 0%（0/24 例）、対照（NS-73 投与）群 2.8（1/36）%であった。いずれの低血圧

も治験薬との因果関係は否定された。死亡に至った低血圧及び投与中止に至った低血圧は認められず、重篤な低血圧が予防投与期の対照群 1.1%（2/176 例）でのみ認められた。

8） 臨床薬理試験

全ての臨床薬理試験で低血圧関連の有害事象は認められなかった。

9） 結論

2005-01 試験では HC 群と比べて NS-73 群の低血圧関連の有害事象発現率は低く、FMU-DF-003 試験及び 2004-000592-33 試験においても、対照群と同様に NS-73 予防投与群の低血圧関連の有害事象発現率は低かったことから、NS-73 の投与と低血圧との明確な関連性は示唆されなかった。

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象の叙述は各試験の報告書に示した。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

（1） 2005-01 試験

2005-01 試験（HSCT 後重症 VOD 患者）における試験終了（NS-73 群）又は退院（HC 群）時の臨床検査値（血液学的検査、肝機能検査及び腎機能検査）のベースラインからの変化量を表 2.7.4.3-1 に示す。なお、NS-73 の投与期間中、必要に応じて、血小板数> 20,000/mm^3 及びヘマトクリット値> 30%を維持するよう輸血療法を実施し、また、プロトロンビン時間国際標準比（PT-INR）<1.5 及びフィブリノーゲン>150 mg を維持するよう因子補充療法を実施した。

血液学的検査については、ベースラインからの変化量（中央値）は両群間で明らかな差は認められなかった。

肝機能検査については、総ビリルビン及び直接ビリルビンのベースラインからの変化量（中央値）は、NS-73 群（0.8 mg/dL、0.3 mg/dL）と比べて HC 群（7.2 mg/dL、6.8 mg/dL）で大きく増加した。AST 及び ALT のベースラインからの変化量（中央値）は、NS-73 群（-5.0 U/L、-18.0 U/L）では減少したが、HC 群（12.0 U/L、4.5 U/L）では増加した。これら以外の肝機能検査については、ベースラインからの変化量（中央値）は両群間で明らかな差は認められなかった。

腎機能検査では、血液尿素窒素（BUN）のベースラインからの変化量（中央値）は、NS-73 群（-6.5 mg/dL）では減少したが、HC 群（6.0 mg/dL）では増加した。BUN 以外の腎機能検査値については、ベースラインからの変化量（中央値）は両群間で明らかな差は認められなかった。

表 2.7.4.3-1 臨床検査値（血液学的検査、肝機能検査及び腎機能検査）の
ベースラインからの変化量（2005-01 試験）

	HSCT後重症VOD患者											
	NS-73群（N=102）						HC群（N=32）					
	ベースライン[a]		試験終了/退院[b]		ベースラインからの変化量		ベースライン[a]		試験終了/退院[b]		ベースラインからの変化量	
	n	Median	n	Median	n	Median	n	Median	n	Median	n	Median
血液学的検査												
ヘマトクリット (%)	102	26.5	102	28.0	102	0.8	31	25.3	31	29.7	31	3.7
ヘモグロビン (g/dL)	99	9.1	102	9.8	99	0.3	32	8.9	32	10.3	32	1.4
好中球絶対数 (10^9/L)	67	1.56	95	3.74	67	2.47	17	0.15	28	3.32	16	0.6
リンパ球 (10^9/L)	66	0.2	95	0.47	66	0.07	15	0.15	26	0.27	14	0.06
単球 (10^9/L)	64	0.39	95	0.46	64	0.04	12	0.21	27	0.28	11	0
白血球 (10^9/L)	100	0.75	102	5.45	100	2.50	32	0.30	32	3.19	32	1.55
血小板 (10^9/L)	102	27.0	102	41.0	102	10.5	32	22.5	32	43.5	32	13.0
肝機能検査												
総ビリルビン (mg/dL)	102	4.9	102	5.9	102	0.8	32	4.9	32	14.5	32	7.2
直接ビリルビン (mg/dL)	88	3.7	99	3.7	88	0.3	22	3.7	28	11.9	22	6.8
AST (U/L)	101	90.0	100	59.0	100	-5.0	30	38.0	31	76.0	29	12.0
ALT (U/L)	100	62.0	100	47.0	99	-18.0	26	33.0	28	57.5	24	4.5
ALP (U/L)	86	123.5	100	167.5	86	35.5	25	109.0	31	207.0	24	63.5
アルブミン (g/dL)	81	2.9	100	3.0	81	0.2	27	2.7	31	2.9	26	0.1
タンパク (g/dL)	73	5.5	92	5.5	73	0.1	17	5.6	23	6.1	17	0
PT-INR	77	1.7	91	1.3	74	-0.3	6	1.6	21	1.4	6	-0.1
腎機能検査												
Na (mEq/L)	101	140.0	101	138.0	100	-2.0	32	137.5	32	137.5	32	1.0
K (mEq/L)	96	3.8	100	4.1	96	0.1	31	4.1	32	4.0	31	-0.1
Cl (mEq/L)	94	103.0	97	102.0	94	-1.5	30	101.0	32	102.5	30	-0.4
血清重炭酸塩 (mEq/L)	93	26.0	98	24.0	92	-1.8	30	24.5	32	24.0	30	0.5
BUN (mg/dL)	102	54.0	102	40.0	102	-6.5	31	46.0	32	64.5	31	6.0
クレアチニン (mg/dL)	102	0.5	102	1.1	102	0.6	32	0.6	32	1.2	32	0.8
Ccr (mL/min)	102	155.1	102	77.5	102	-75.8	32	160.8	32	66.8	32	-89.6

ALP：アルカリホスファターゼ、Ccr：クレアチニンクリアランス
a：HSCT 後 1 日より前の最終値
b：NS-73 群では試験終了時、HC 群では退院時

［5.3.5.1-1 Table 73 及び Table 91 を改変］

（2） 99-118 試験

99-118 試験（HSCT 後重症 VOD 患者）における 25 及び 40 mg/kg 群の投与 7 日目、14 日目及び投与終了時における臨床検査値（血液学的検査、血液凝固検査及び血液生化学的検査）のベースラインからの変化量を表 2.7.4.3-2 に示す。なお、NS-73 の投与期間中、必要に応じて輸血療法を実施して、血小板数≧20×10^9/L、ヘマトクリット値≧30%、プロトロンビン時間≦15 秒、フィブリノーゲン≧150 mg/dL に維持することを推奨した。

ヘモグロビン及び白血球のベースラインからの変化量（平均値）は期間を通して小さく、両群で同様であった。血小板は両群共にベースラインが低く、経時的に増加した［投与 14 日目のベースラインからの変化量（平均値）：25 mg/kg 群 8.7 × 10^3 /μL、40 mg/kg 群 10.5 × 10^3 /μL）］。

プロトロンビン時間及び活性化部分トロンボプラスチン時間延長のベースラインからの変化量は期間（平均値）を通して小さく、両群で同様であった。フィブリノーゲンは両群共にベースラ

インが高く、経時的に減少した［投与 14 日目のベースラインからの変化量（平均値）：25 mg/kg 群 -220.8 mg/mL、40 mg/kg 群 -112.2 mg/mL）］。

総ビリルビンは両群共にベースラインが高く、投与 7 日目及び 14 日目ではベースラインから増加した［投与 14 日目のベースラインからの変化量（平均値）：25 mg/kg 群 3.17 mg/mL、40 mg/kg 群 5.16 mg/mL］。BUN と直接ビリルビンも同様の結果であった（5.3.5.2-2 Table 14.3.4.2 参照）。血清クレアチニン及びナトリウムのベースラインからの変化量（平均値）は両群で期間を通して小さかった。

表 2.7.4.3-2 臨床検査値（血液学的検査、血液凝固検査及び血液生化学的検査）のベースラインからの変化量（99-118 試験）

		HSCT 後重症 VOD 患者							
		25 mg/kg 群（N=74）				40 mg/kg 群（N=75）			
		実測値		ベースラインからの変化量		実測値		ベースラインからの変化量	
		n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
血液学的検査									
ヘモグロビン (g/dL)	ベースライン[a]	69	10.44 (1.765)			74	10.22 (1.582)		
	投与 7 日目	61	10.89 (1.407)	58	0.57 (1.893)	69	10.81 (1.657)	68	0.60 (1.834)
	投与 14 日目	54	10.94 (1.672)	51	0.55 (2.040)	54	10.75 (1.420)	53	0.54 (1.781)
	投与終了時	54	10.82 (1.770)	51	0.14 (2.017)	54	10.17 (1.330)	53	-0.08 (1.562)
白血球 (μ/L)	ベースライン[a]	70	6.35 (7.968)			74	4.56 (6.303)		
	投与 7 日目	60	6.90 (6.822)	58	0.79 (6.309)	69	5.60 (6.925)	68	0.79 (5.983)
	投与 14 日目	54	6.65 (5.948)	51	0.58 (7.399)	54	7.70 (8.866)	53	2.56 (7.828)
	投与終了時	54	7.06 (7.034)	52	0.61 (8.837)	54	5.46 (5.099)	53	1.22 (7.045)
血小板 (10^3/μL)	ベースライン[a]	71	34.6 (21.74)			74	34.4 (28.29)		
	投与 7 日目	61	39.5 (27.24)	59	4.4 (24.68)	69	42.2 (31.15)	68	6.8 (28.79)
	投与 14 日目	54	46.0 (39.39)	52	8.7 (31.56)	54	49.0 (32.59)	53	10.5 (37.84)
	投与終了時	54	53.6 (41.15)	52	16.2 (39.51)	56	56.0 (94.07)	55	22.3 (96.00)
血液凝固検査									
プロトロンビン時間 (sec)	ベースライン[a]	68	17.35 (3.771)			69	16.78 (3.705)		
	投与 7 日目	59	16.31 (4.653)	54	-0.56 (4.827)	67	16.50 (3.529)	62	0.23 (2.987)
	投与 14 日目	54	14.86 (2.599)	50	-1.97 (2.964)	51	15.28 (2.578)	49	-0.75 (2.681)
	投与終了時	53	15.03 (3.394)	49	-1.64 (2.522)	53	15.86 (4.180)	47	-0.66 (3.190)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長 (sec)	ベースライン[a]	68	41.03 (16.451)			69	41.23 (13.543)		
	投与 7 日目	59	40.95 (13.495)	54	2.57 (12.021)	66	43.85 (12.688)	62	3.27 (16.851)
	投与 14 日目	54	36.77 (7.588)	50	-3.84 (19.770)	51	39.74 (8.997)	49	-1.92 (16.383)
	投与終了時	53	38.99 (18.215)	49	-1.26 (25.539)	53	40.71 (13.241)	47	-1.00 (18.791)
フィブリノーゲン (mg/dL)	ベースライン[a]	60	536.4 (721.75)			66	495.5 (213.02)		
	投与 7 日目	56	394.8 (295.06)	46	-155.3 (544.41)	64	433.2 (505.12)	56	-85.3 (120.34)
	投与 14 日目	47	374.8 (184.08)	39	-220.8 (785.52)	51	450.4 (616.47)	46	-112.2 (159.86)
	投与終了時	48	391.9 (300.73)	42	-170.5 (588.93)	48	492.2 (583.83)	40	-87.5 (231.59)
血液生化学的検査									
血清クレアチニン (mg/dL)	ベースライン[a]	72	1.71 (1.073)			74	1.63 (1.060)		
	投与 7 日目	61	1.89 (1.392)	60	0.26 (1.131)	69	1.83 (1.329)	68	0.23 (1.024)
	投与 14 日目	54	1.71 (1.136)	53	0.11 (0.940)	54	1.72 (1.266)	53	0.09 (1.047)
	投与終了時	54	1.74 (1.373)	53	0.04 (1.363)	56	1.43 (0.940)	55	-0.15 (1.042)
総ビリルビン (mg/dL)	ベースライン[a]	72	8.86 (8.571)			74	7.71 (5.965)		
	投与 7 日目	61	11.59 (10.597)	60	3.14 (7.866)	69	11.51 (8.463)	68	4.49 (7.417)
	投与 14 日目	54	11.72 (12.995)	53	3.17 (11.009)	54	12.08 (13.208)	53	5.16 (11.803)
	投与終了時	54	13.60 (16.487)	53	4.82 (15.562)	55	14.35 (14.685)	54	7.42 (13.774)
Na (mmol/L)	ベースライン[a]	72	137.9 (6.10)			74	136.5 (5.52)		
	投与 7 日目	59	137.8 (6.32)	58	-0.9 (6.40)	69	137.1 (5.94)	68	0.4 (5.99)
	投与 14 日目	52	136.1 (5.16)	51	-2.8 (7.33)	54	135.8 (4.84)	53	-0.9 (5.41)
	投与終了時	54	135.3 (14.28)	53	-3.3 (14.26)	57	136.4 (4.51)	56	-0.1 (6.02)

a：投与開始前又は初回来院日（投与開始日と同日の場合）の測定結果

［5.3.5.2-2 Table 31、Table 32、Table 33 を改変］

また、NS-73 のプラスミノーゲン活性化抑制因子（PAI）-1 及び総ビリルビンに対する影響を検討した結果、用量（25 及び 40 mg/kg）ごとの PAI-1 の平均値は、CR 例及び非 CR 例の間、100 日生存例及び 100 日死亡例の間で有意な差は認められなかった。CR 例及び 100 日生存例では、2 用

量群とも同様に、PAI-1 の平均値がベースライン（投与前）より経時的に減少したが、ベースラインと比較して統計学的に有意な減少ではなかった。また、総ビリルビンは、CR 例及び 100 日生存例では、2 用量群とも同様に、経時的に一定又は減少し、非 CR 例及び 100 日死亡例ではベースラインより経時的に増加した（2.7.2.2.3.2（2）項参照）。

（3） 2004-000592-33 試験

2004-000592-33 試験（HSCT 後 VOD 発症リスクの高い小児患者）における NS-73 群及び対照群の移植後 5 週時における臨床検査値（血液学的検査、血液凝固検査及び血液生化学的検査）のベースラインからの変化量を表 2.7.4.3-3 に示す。

予防投与期において、血小板数は、ベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）が、NS-73 群 -64.2（134.32）$\times 10^9$/L、対照群 -100.9（143.71）$\times 10^9$/L であり、NS-73 群に比べて対照群で減少の程度が大きかった。プロトロンビン時間は、ベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）が、NS-73 群 -11.41（38.724）sec、対照群 0.74（4.616）sec であり、対照群に比べて NS-73 群では短縮した。AST は、ベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）が、NS-73 群 -10.29（71.410）U/L、対照群 32.87（68.503）U/L であり、NS-73 群では減少したが対照群では増加した。ALT は、ベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）が、NS-73 群 5.41（95.904）U/L、対照群 59.20（108.622）U/L であり、NS-73 群に比べて対照群で増加の程度が大きかった。

予防投与期において、白血球数、活性化部分トロンボプラスチン時間延長、総ビリルビン及びクレアチニンでは、ベースラインからの変化量（平均値）に両群間で明らかな差は認められなかった。

表 2.7.4.3-3 臨床検査値（血液学的検査、血液凝固検査及び血液生化学的検査）のベースラインからの変化量（2004-000592-33 試験）

		HSCT後VOD発症リスクの高い小児患者							
		予防投与期[a]				VODに対する治療投与期[b]			
		NS-73群（N=177）		対照群（N=176）		NS-73群（N=24）		対照（NS-73投与）群（N=36）	
		n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
血液学的検査									
白血球 ($\times 10^9$/L)	ベースライン[c]	173	4.385 (7.3337)	166	3.649 (4.0280)	24	6.120 (14.3401)	36	3.110 (3.1876)
	移植後5週時のベースラインからの変化量	123	0.569 (6.9565)	108	1.426 (5.9588)	19	-3.209 (14.9295)	26	1.145 (5.0680)
血小板 ($\times 10^9$/L)	ベースライン[c]	173	153.1 (134.62)	166	180.2 (136.11)	24	133.7 (115.86)	36	184.9 (142.58)
	移植後5週時のベースラインからの変化量	122	-64.2 (134.32)	107	-100.9 (143.71)	19	-107.5 (120.04)	26	-141.5 (126.79)
血液凝固検査									
プロトロンビン時間 (sec)	ベースライン[c]	84	17.44 (22.374)	84	14.10 (4.436)	14	13.79 (1.809)	25	14.97 (5.436)
	移植後5週時のベースラインからの変化量	22	-11.41 (38.724)	14	0.74 (4.616)	10	0.74 (1.448)	17	1.54 (10.237)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長 (sec)	ベースライン[c]	151	37.12 (18.813)	148	35.51 (12.963)	21	38.00 (16.471)	33	40.72 (23.119)
	移植後5週時のベースラインからの変化量	59	-3.38 (23.736)	48	1.56 (10.293)	16	2.31 (26.207)	21	-7.02 (28.100)
血液生化学的検査									
総ビリルビン (mg/dL)	ベースライン[c]	176	0.502 (0.7675)	174	0.503 (0.4465)	24	0.809 (1.9188)	35	0.551 (0.4671)
	移植後5週時のベースラインからの変化量	126	0.719 (2.4523)	109	0.352 (1.0188)	20	1.747 (1.4839)	25	4.791 (10.5688)
AST (U/L)	ベースライン[c]	162	49.80 (53.137)	166	54.70 (85.456)	18	51.37 (38.132)	34	54.61 (39.882)
	移植後5週時のベースラインからの変化量	64	-10.29 (71.410)	36	32.87 (68.503)	12	-11.85 (41.016)	20	-10.13 (49.525)
ALT (U/L)	ベースライン[c]	177	51.75 (63.093)	176	54.23 (72.033)	24	51.60 (47.704)	36	44.85 (34.829)
	移植後5週時のベースラインからの変化量	67	5.41 (95.904)	36	59.20 (108.622)	16	3.55 (71.529)	23	19.05 (99.146)
クレアチニン (mg/dL)	ベースライン[c]	168	0.40 (0.187)	167	0.39 (0.175)	24	0.33 (0.189)	35	0.37 (0.190)
	移植後5週時のベースラインからの変化量	67	0.10 (0.268)	37	0.07 (0.189)	17	0.05 (0.104)	22	0.18 (0.472)

a：VOD に対する治療投与前
b：VOD 診断後
c：HSCT 前の最終値

［5.3.5.4-4 Table 29 及び Table 30 を改変］

（4） 臨床薬理試験

国内第 I 相の FMU-DF-001 試験において、健康成人に NS-73 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凝固線溶系への影響を検討した。

組織因子経路インヒビターの平均値は、NS-73 群では投与開始後 2 時間に増加し、用量の増加に伴って増加の程度が大きくなる傾向がみられたが、いずれの投与群においても、投与開始後 24 時間には投与前に近似し回復していた。

血小板第 4 因子の平均値は、プラセボ群では投与前と比べて投与開始後 2 時間に減少したが、NS-73 群では増加し、投与開始後 24 時間には正常範囲内に回復していた。

その他の線溶・凝固因子及び血小板機能（フィブリノーゲン、プロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間延長、プロテイン C 抗原、α2-プラスミンインヒビター、プラスミン-α2 プラスミンインヒビター複合体、プラスミノーゲン活性、トロンボキサン B_2 及び 6-ケトプロスタグランジン F）については、投与群間で平均値の推移に差は認められなかった。また、フィブリン分解産物、D-ダイマー、PAI-1 及びトロンビン-アンチトロンビン III 複合体についても、投与前、投与開始後 2 時間及び 24 時間での正常・異常別の頻度分布に一定の傾向は認められなかった（2.7.2.2.2.1（2）項参照）。

2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1 バイタルサイン

2005-01 試験（HSCT 後重症 VOD 患者）において、試験期間中に臨床的に意義のあるバイタルサイン値（血圧、心拍数、呼吸数、体温）を認めた患者の割合は NS-73 群 95.1%、HC 群 96.9%であり、両群で同程度であった（表 2.7.4.4.1-1）。

HSCT 後 100 日の収縮期及び拡張期血圧のベースラインからの変化量については、収縮期血圧（変化量の中央値　NS-73 群：-6.0 mmHg、HC 群：-22.0 mmHg）以外は両群間で大きな差は認められなかった（表 2.7.4.4.1-2）。

低血圧の有害事象を発現した患者における低血圧発現直前のベースラインからの変化量の中央値は、収縮期血圧（NS-73 群：-4.0 mmHg、HC 群：-24.0 mmHg）及び拡張期血圧（NS-73 群：-7.5 mmHg、HC 群：-13.0 mmHg）共に、NS-73 群に比べて HC 群で低下した（表 2.7.4.4.1-3）。

表 2.7.4.4.1-1 臨床的に意義のあるバイタルサイン値を認めた患者の割合（2005-01 試験）

	HSCT後重症VOD患者	
	NS-73群（N=102）	HC群（N=32）
試験期間中に1回以上臨床的に意義のあるバイタルサイン値を認めた患者の割合 n(%)	97 (95.1)	31 (96.9)
収縮期血圧		
＜60 mmHg	5 (4.9)	1 (3.1)
＞160 mmHg	16 (15.7)	6 (18.8)
拡張期血圧		
＜50 mmHg	71 (69.6)	22 (68.8)
＞100 mmHg	6 (5.9)	6 (18.8)
心拍数		
＜40 beats/minute	2 (2.0)	1 (3.1)
＞120 beats/minute	75 (73.5)	26 (81.3)
呼吸数		
＜10 breaths/minute	7 (6.9)	4 (12.5)
＞40 breaths/minute	38 (37.3)	10 (31.3)
体温		
＜36°C	18 (17.6)	14 (43.8)
＞39°C	29 (28.4)	14 (43.8)
試験登録時に臨床的に意義のあるバイタルサイン値を認めた患者の割合 n(%)	61 (59.8)	22 (68.8)
収縮期血圧		
＜60 mmHg	0	0
＞160 mmHg	1 (1.0)	1 (3.1)
拡張期血圧		
＜50 mmHg	15 (14.7)	5 (15.6)
＞100 mmHg	0	1 (3.1)
HSCT後100日に臨床的に意義のあるバイタルサイン値を認めた患者の割合 n(%)	38 (37.3)	14 (43.8)
収縮期血圧		
＜60 mmHg	3 (2.9)	1 (3.1)
＞160 mmHg	1 (1.0)	0
拡張期血圧		
＜50 mmHg	16 (15.7)	9 (28.1)
＞100 mmHg	0	0

［5.3.5.1-1 Table 94 を引用］

表 2.7.4.4.1-2 HSCT 後 100 日の収縮期及び拡張期血圧の
ベースラインからの変化量（2005-01 試験）

	HSCT 後重症 VOD 患者			
	NS-73 群		HC 群	
	ベースライン（N=102）	HSCT 後 100 日のベースラインからの変化量（N=76）	ベースライン（N=32）	HSCT 後 100 日のベースラインからの変化量（N=23）
	Median (Min, Max)	Median (Min, Max)	Median (Min, Max)	Median (Min, Max)
収縮期血圧（mmHg）	111.5 (72, 166)	-6.0 (-127, 71)	119.0 (85, 166)	-22.0 (-76, 33)
拡張期血圧（mmHg）	61.0 (20, 97)	0.0 (-74, 35)	68.5 (36, 104)	-8.0 (-55, 26)

ベースライン：HSCT 後 1 日より前の最終値

［5.3.5.1-1 Table 95 を引用］

表 2.7.4.4.1-3 低血圧の有害事象を発現した患者における収縮期及び拡張期血圧の低血圧発現直前のベースラインからの変化量（2005-01 試験）

	HSCT 後重症 VOD 患者					
	NS-73 群（N=102）			HC 群（N=32）		
低血圧を 1 回以上発現した患者の割合 n(%)	40 (39.2)			16 (50.0)		
	ベースライン（N=36）	低血圧発現直前（N=36）	ベースラインからの変化量（N=36）	ベースライン（N=13）	低血圧発現直前（N=13）	ベースラインからの変化量（N=13）
	Median (Min, Max)	Median (Min, Max)	Median (Min, Max)	Median (Min, Max)	Median (Min, Max)	Median (Min, Max)
収縮期血圧	107.0 (84, 160)	100.5 (63, 179)	-4.0 (-71, 44)	116.0 (85, 166)	89.0 (69, 142)	-24.0 (-47, 16)
拡張期血圧	60.0 (40, 92)	54.5 (31, 102)	-7.5 (-34, 28)	69.0 (36, 104)	50.0 (33, 88)	-13.0 (-38, 5)

ベースライン：HSCT 後 1 日より前の最終値

［5.3.5.1-1 Table 96 を引用］

2.7.4.4.2 心電図

QT/QTc 評価試験（R09-1425）において、健康成人に NS-73 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、被験者ごとに補正した QT（QTcI）間隔のベースラインからの変化量に対するプラセボとの差の両側 90%信頼区間の上限は、全測定時点で 10 ms 未満であった。また、血漿中デフィブロチド濃度と QTcI 間隔のベースラインからの変化量との間に関連性は認められなかった（2.7.2.2.2.3（1）項参照）。

他の臨床薬理試験（FMU-DF-001 試験及び DF VOD-2012-03-PKRen 試験）においても、標準 12 誘導心電図で臨床的に意義のある変化は認められなかった。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

2.7.4.5.1.1 年齢

成人（>16 歳）及び小児（≦16 歳）、並びに小児サブグループ［新生児/乳児（0～23 ヵ月）、幼児（2～11 歳）及び小児（12～16 歳）］の有害事象について評価した。なお、高齢者（65 歳以上）の患者が非高齢者（65 歳未満）に対して少なかったため、高齢者及び非高齢者の有害事象については評価していない（65 歳以上の高齢者：2005-01 試験の NS-73 群 1/102 例、FMU-DF-002 試験 4/19 例、99-118 試験の 25 mg/kg 群 0/74 例、2006-05 試験 26/1154 例）。

（1） 成人及び小児

成人（>16 歳）及び小児（≦16 歳）の有害事象発現率は、2005-01 試験の NS-73 群では 98.3%及び 95.5%、HC 群では各 100.0%、FMU-DF-002 試験では各 100.0%、99-118 試験の 25 mg/kg 群では 96.2%及び 90.5%、2006-05 試験では 78.6%及び 64.5%であった（表 2.7.4.5.1.1-1）。2006-05 試験では成人で発現率が高かったが、2005-01 試験及び 99-118 試験では成人と小児で発現率に大きな差はなかった。FMU-DF-002 試験では小児が 2 例であるため、比較は困難であった。

成人及び小児の死亡に至った有害事象発現率は、2005-01 試験の NS-73 群では 70.7%及び 54.5%、HC 群では 77.8%及び 57.1%、FMU-DF-002 試験では 64.7%及び 0%、99-118 試験では 62.3%及び 38.1%、2006-05 試験では 46.4%及び 26.0%であった。

成人及び小児の重篤な有害事象発現率は、2005-01 試験の NS-73 群では 81.0%及び 75.0%、FMU-DF-002 試験では 82.4%及び 0%、99-118 試験の 25 mg/kg 群では 73.6%及び 52.4%、2006-05 試験では 59.6%及び 46.6%であった。いずれの試験及び群においても、死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象の発現率は成人で高かった。

表 2.7.4.5.1.1-1 成人及び小児の有害事象発現率

（2005-01 試験、FMU-DF-002 試験、99-118 試験及び 2006-05 試験）

	2005-01 試験				FMU-DF-002 試験		99-118 試験 25 mg/kg 群		2006-05 試験	
	NS-73 群		HC 群							
	成人 [a] (N=58)	小児 [b] (N=44)	成人 [a] (N=18)	小児 [b] (N=14)	成人 [a] (N=17)	小児 [b] (N=2)	成人 [a] (N=53)	小児 [b] (N=21)	成人 [a] (N=463)	小児 [b] (N=691)
有害事象	57 (98.3)	42 (95.5)	18 (100.0)	14 (100.0)	17 (100.0)	2 (100.0)	51 (96.2)	19 (90.5)	364 (78.6)	446 (64.5)
死亡に至った有害事象	41 (70.7)	24 (54.5)	14 (77.8)	8 (57.1)	11 (64.7)	0	33 (62.3)	8 (38.1)	215 (46.4)	180 (26.0)
重篤な有害事象	47 (81.0)	33 (75.0)	—	—	14 (82.4)	0	39 (73.6)	11 (52.4)	276 (59.6)	322 (46.6)

発現例数（%）

a：>16 歳、b：≦16 歳

［5.3.5.1-1 Table 14.3.1.2.4、Table 14.3.1.3.4、Table 14.3.1.7.4、5.3.5.2-2 Table 14.3.1.1.3、5.3.5.2-3 Table 14.3.1.1.4、5.3.5.3-2 表 17 を改変］

2005-01 試験の成人及び小児の有害事象を 5.3.5.1-1 Table 14.3.1.2.4 に示す。NS-73 群では小児に比べて成人で 10%以上発現率が高かった有害事象は末梢性浮腫（成人：20.7%、小児：2.3%）、敗血症（15.5%、2.3%）、褥瘡性潰瘍（15.5%、2.3%）であったが、HC 群では末梢性浮腫（11.1%、14.3%）は成人と小児で発現率は同程度であり、敗血症（0%、14.3%）及び褥瘡性潰瘍（0%、7.1%）は小児で発現率が高かった。NS-73 群で成人に比べて小児で 10%以上発現率が高かった有害事象は肺胞出血（成人：5.2%、小児：20.5%）であり、HC 群でも肺胞出血（11.1%、21.4%）は小児で発現率が高かった。

FMU-DF-002 試験の成人及び小児の有害事象を 5.3.5.3-2 表 18 に示す。成人で発現率 20%以上の有害事象は高血圧 47.1%（8 例）、肺出血 29.4%（5 例）、便秘、白血球数減少、低カリウム血症、血尿、呼吸不全、皮膚剥脱が各 23.5%（4 例）であった。小児 2 例共に発現した有害事象は認められなかった。

99-118 試験の成人及び小児の有害事象を 5.3.5.2-2 Table 14.3.1.2.3 に示す。25 mg/kg 群では小児に比べて成人で 10%以上発現率が高かった有害事象は腎不全（成人：39.6%、小児：14.3%）、低血圧（37.7%、23.8%）、多臓器不全（37.7%、14.3%）、静脈閉塞性肝疾患（35.8%、14.3%）、錯乱状態（17.0%、0%）、腹痛（13.2%、0%）であり、成人に比べて小児で 10%以上発現率が高かった有害事象は高血圧（成人：15.1%、小児：42.9%）、嘔吐（11.3%、23.8%）、呼吸不全（7.5%、

19.0%）、吐血（3.8%、19.0%）、血尿（3.8%、14.3%）、激越（1.9%、14.3%）、不安（1.9%、14.3%）、肺臓炎（0%、14.3%）であった。

2006-05 試験の成人及び小児の有害事象を 5.3.5.2-3 Table 14.3.1.2.4 に示す。小児に比べて成人で 5%以上発現率が高かった有害事象は多臓器不全（成人：16.8%、小児：9.1%）、低血圧（15.6%、8.7%）、静脈閉塞性肝疾患（13.2%、4.2%）、下痢（10.2%、4.5%）、悪心（9.1%、1.7%）、錯乱状態（6.0%、0.9%）であり、成人に比べて小児で 5%以上発現率が高かった有害事象は肺出血（成人：2.8%、小児：8.7%）であった。

（2） 小児サブグループ

新生児/乳児（0～23 ヵ月）、幼児（2～11 歳）及び小児（12～16 歳）の有害事象発現率は、2005-01 試験の NS-73 群では 94.1%、94.1%及び 100.0%、HC 群では各 100.0%、99-118 試験の 25 mg/kg 群では 100.0%、83.3%及び 100.0%であった（表 2.7.4.5.1.1-2）。

新生児/乳児、幼児及び小児の死亡に至った有害事象発現率は、2005-01 試験の NS-73 群では 82.4%、29.4%及び 50.0%、HC 群では 40.0%、85.7%及び 0%、99-118 試験の 25 mg/kg 群では 40.0%、33.3%及び 50.0%であった。

新生児/乳児、幼児及び小児の重篤な有害事象発現率は、2005-01 試験の NS-73 群では 88.2%、64.7%及び 70.0%、99-118 試験の 25 mg/kg 群では 40.0%、50.0%及び 75.0%であった。

表 2.7.4.5.1.1-2 小児サブグループ別有害事象発現率（2005-01 試験及び 99-118 試験）

	2005-01 試験						99-118 試験		
	NS-73 群			HC 群			25 mg/kg 群		
	新生児/乳児 [a] (N=17)	幼児 [b] (N=17)	小児 [c] (N=10)	新生児/乳児 [a] (N=5)	幼児 [b] (N=7)	小児 [c] (N=2)	新生児/乳児 [a] (N=5)	幼児 [b] (N=12)	小児 [c] (N=4)
有害事象	16 (94.1)	16 (94.1)	10 (100.0)	5 (100.0)	7 (100.0)	2 (100.0)	5 (100.0)	10 (83.3)	4 (100.0)
死亡に至った有害事象	14 (82.4)	5 (29.4)	5 (50.0)	2 (40.0)	6 (85.7)	0	2 (40.0)	4 (33.3)	2 (50.0)
重篤な有害事象	15 (88.2)	11 (64.7)	7 (70.0)	—	—	—	2 (40.0)	6 (50.0)	3 (75.0)

発現例数（%）
a：0～23 ヵ月、b：2～11 歳、c：12～16 歳

［5.3.5.1-1 Table 14.3.1.2.5、Table 14.3.1.3.5、Table 14.3.1.7.5、5.3.5.2-2 Table 14.3.1.1.5 を改変］

2005-01 試験の小児サブグループ別有害事象を 5.3.5.1-1 Table 14.3.1.2.5 に示す。NS-73 群で 5 例以上発現した有害事象は、新生児/乳児では低血圧 8 例、肺胞出血 6 例、下痢 5 例、小児では低血圧 5 例であり、幼児では認められなかった。HC 群では、低血圧は新生児/乳児及び幼児で各 2 例認められ、肺胞出血は新生児/乳児で 1 例及び幼児で 2 例認められ、下痢は新生児/乳児及び小児で各 1 例認められた。

99-118 試験の小児サブグループ別有害事象を 5.3.5.2-2 Table 14.3.1.2.5 に示す。NS-73 25 mg/kg 群で 3 例以上発現した有害事象は、新生児/乳児では高血圧 4 例、幼児では呼吸不全、高血圧が各 3 例、小児では鼻出血 3 例であった。

2.7.4.5.1.2 性別

男性及び女性の有害事象発現率は、2005-01 試験の NS-73 群では 98.4%及び 94.7%、HC 群では各 100.0%、FMU-DF-002 試験では各 100.0%、99-118 試験の 25 mg/kg 群では 92.7%及び 97.0%、2006-05 試験では 70.4%及び 70.0%であり、いずれの試験及び群でも男性と女性で発現率に大きな差はなかった（表 2.7.4.5.1.2-1）。

男性及び女性の死亡に至った有害事象発現率は、2005-01 試験の NS-73 群では 59.4%及び 71.1%、HC 群では 72.2%及び 64.3%、FMU-DF-002 試験では 50.0%及び 71.4%、99-118 試験の 25 mg/kg 群では 53.7%及び 57.6%、2006-05 試験では 34.1%及び 34.4%であった。2005-01 試験の NS-73 群及び FMU-DF-002 試験では女性で発現率が高かったが、2005-01 試験の HC 群では男性で発現率が高かった。99-118 試験の 25 mg/kg 群及び 2006-05 試験では男性と女性の発現率に大きな差はなかった。

男性及び女性の重篤な有害事象発現率は、2005-01 試験の NS-73 群では 76.6%及び 81.6%、FMU-DF-002 試験では 66.7%及び 85.7%、99-118 試験の 25 mg/kg 群では 70.7%及び 63.6%、2006-05 試験では 51.0%及び 52.9%であった。

表 2.7.4.5.1.2-1 性別有害事象発現率

（2005-01 試験、FMU-DF-002 試験、99-118 試験及び 2006-05 試験）

	2005-01 試験				FMU-DF-002 試験		99-118 試験 25 mg/kg 群		2006-05 試験	
	NS-73 群		HC 群							
	男性 (N=64)	女性 (N=38)	男性 (N=18)	女性 (N=14)	男性 (N=12)	女性 (N=7)	男性 (N=41)	女性 (N=33)	男性 (N=651)	女性 (N=503)
有害事象	63 (98.4)	36 (94.7)	18 (100.0)	14 (100.0)	12 (100.0)	7 (100.0)	38 (92.7)	32 (97.0)	458 (70.4)	352 (70.0)
死亡に至った有害事象	38 (59.4)	27 (71.1)	13 (72.2)	9 (64.3)	6 (50.0)	5 (71.4)	22 (53.7)	19 (57.6)	222 (34.1)	173 (34.4)
重篤な有害事象	49 (76.6)	31 (81.6)	—	—	8 (66.7)	6 (85.7)	29 (70.7)	21 (63.6)	332 (51.0)	266 (52.9)

発現例数（%）

［5.3.5.1-1 Table 14.3.1.2.1、Table 14.3.1.3.1、Table 14.3.1.7.1、5.3.5.2-2 Table 14.3.1.1.1、5.3.5.2-3 Table 14.3.1.1.3、5.3.5.3-2 表 17 を改変］

2005-01 試験の性別有害事象を 5.3.5.1-1 Table 14.3.1.2.1 に示す。NS-73 群では女性と比べて男性で 10%以上発現率が高かった有害事象は、低血圧（男性：43.8%、女性：31.6%）、多臓器不全（20.3%、5.3%）、頻脈（14.1%、2.6%）であり、HC 群でも多臓器不全（16.7%、0%）は男性で発現率が高かったが、低血圧（男性：50.0%、女性：50.0%）は男性と女性で発現率は同程度であり、頻脈（33.3%、57.1%）は女性で高かった。NS-73 群で男性と比べて女性で 10%以上発現率が高かった有害事象は認められなかった。

FMU-DF-002 試験の性別有害事象を 5.3.5.3-2 表 18 に示す。男性と女性で発現率に大きな差がある有害事象は認められなかった。

99-118 試験の性別有害事象を 5.3.5.2-2 Table 14.3.1.2.1 に示す。NS-73 25 mg/kg 群では女性と比べて男性で 10%以上発現率が高かった有害事象は、腎不全（男性：41.5%、女性：21.2%）、鼻出血（22.0%、6.1%）、呼吸不全（17.1%、3.0%）、血小板減少症（14.6%、3.0%）、洞性徐脈（14.6%、3.0%）であった。男性と比べて女性で 10%以上発現率が高かった有害事象は、下痢（男性：19.5%、

女性：33.3%）、洞性頻脈（7.3%、18.2%）、移植片対宿主病（7.3%、18.2%）、腹痛（2.4%、18.2%）であった。

2006-05 試験の性別有害事象を 5.3.5.2-3 Table 14.3.1.2.3 に示す。男性と女性で発現率に大きな差がある有害事象は認められなかった。

2.7.4.5.1.3 体重

2005-01 試験［成人（> 16 歳）のみ］における体重< 75.40 kg 及び≧75.40 kg の有害事象発現率は、NS-73 群では 100.0%及び 96.7%、HC 群では各 100.0%であり、両群共に< 75.40 kg と≧75.40 kg で発現率に大きな差はなかった（表 2.7.4.5.1.3-1）。

体重< 75.40 kg 及び≧75.40 kg の死亡に至った有害事象発現率は、NS-73 群では 75.0%及び 66.7%、HC 群では 66.7%及び 88.9%であり、重篤な有害事象発現率は NS-73 群では 85.7%及び 76.7%であった。NS-73 群では死亡に至った有害事象発現率及び重篤な有害事象発現率が< 75.40 kg で高かったが、HC 群では死亡に至った有害事象発現率が≧75.40 kg で高かった。

表 2.7.4.5.1.3-1 体重別有害事象発現率（2005-01 試験）

	NS-73 群		HC 群	
	< 75.40 kg (N=28)	≧75.40 kg (N=30)	< 75.40 kg (N=9)	≧75.40 kg (N=9)
有害事象	28 (100.0)	29 (96.7)	9 (100.0)	9 (100.0)
死亡に至った有害事象	21 (75.0)	20 (66.7)	6 (66.7)	8 (88.9)
重篤な有害事象	24 (85.7)	23 (76.7)	—	—

成人（> 16 歳）のみ
発現例数（%）

［5.3.5.1-1 Table 14.3.1.2.2、Table 14.3.1.3.2、Table 14.3.1.7.2 を改変］

2005-01 試験の体重別有害事象［成人（> 16 歳）のみ］を 5.3.5.1-1 Table 14.3.1.2.2 に示す。

NS-73 群では≧75.40 kg と比べて< 75.40 kg で 10%以上発現率が高かった有害事象は、結膜出血（< 75.40 kg：17.9%、≧75.40 kg：0%）、胸痛（14.3%、3.3%）、精神状態変化（14.3%、3.3%）、点状出血（14.3%、3.3%）、うつ病（10.7%、0%）、頻呼吸（10.7%、0%）であった。HC 群では NS-73 群と同様に、結膜出血（22.2%、11.1%）、精神状態変化（11.1%、0%）及び頻呼吸（11.1%、0%）は< 75.40 kg で発現率が高かったが、胸痛（0%、0%）及びうつ病（0%、0%）は同程度であり、点状出血（11.1%、55.6%）は≧75.40 kg で高かった。

NS-73 群では< 75.40 kg と比べて≧75.40 kg で 10%以上発現率が高かった有害事象は、低血圧（< 75.40 kg：32.1%、≧75.40 kg：46.7%）、頻脈（3.6%、16.7%）、処置後出血（0%、13.3%）、低血糖症（0%、10.0%）、痙攣（0%、10.0%）であった。HC 群では、低血圧（66.7%、66.7%）及び低血糖症（0%、0%）は同程度であり、頻脈（55.6%、33.3%）、処置後出血（11.1%、0%）、痙攣（11.1%、0%）は< 75.40 kg で発現率が高かった。

2.7.4.5.1.4 人種

（1） 日本人及び外国人

日本人（FMU-DF-002 試験）及び外国人（2005-01 試験の NS-73 群）の有害事象発現率を表 2.7.4.5.1.4-1 に示す。日本人及び外国人の有害事象発現率は 100.0%及び 97.1%、死亡に至った有害事象発現率は 57.9%及び 63.7%、重篤な有害事象発現率は 73.7%及び 78.4%であり、日本人と外国人の発現率に大きな差はなかった。

日本人及び外国人共に高頻度（日本人：3 例以上、外国人：10%以上）に発現した有害事象は、低血圧、多臓器機能不全症候群/多臓器不全、悪心、鼻出血、呼吸不全であり、これらの事象は HC 群においても高頻度に認められた。FMU-DF-002 試験でのみ高頻度に認められた事象は、高血圧 42.1%（8 例）、低カリウム血症、血尿、肺出血が各 26.3%（5 例）、便秘、白血球数減少、皮膚剥脱が各 21.1%（4 例）、急性腎障害、好中球数減少が各 15.8%（3 例）であり、2005-01 試験でのみ高頻度に認められた事象は、下痢 23.5%（24 例）、嘔吐 19.6%（20 例）、発熱 13.7%（14 例）、末梢性浮腫 12.7%（13 例）、肺胞出血 11.8%（12 例）、激越 10.8%（11 例）であった。

表 2.7.4.5.1.4-1 日本人（FMU-DF-002 試験）及び外国人（2005-01 試験の NS-73 群）の有害事象発現率

	日本人（FMU-DF-002 試験）（N=19）	外国人（2005-01 試験の NS-73 群）（N=102）
有害事象	19 (100.0)	99 (97.1)
死亡に至った有害事象	11 (57.9)	65 (63.7)
重篤な有害事象	14 (73.7)	80 (78.4)

発現例数（%）

［5.3.5.1-1 Table 44 及び 5.3.5.3-2 表 15 を改変］

（2） 白人及び白人以外

2005-01 試験の白人及び白人以外の有害事象を表 2.7.4.5.1.4-2 に示す。白人及び白人以外の有害事象発現率は NS-73 群では 98.7%及び 92.0%、HC 群では各 100.0%であり、両群共に白人と白人以外で大きな差はなかった。

白人及び白人以外の死亡に至った有害事象発現率は、NS-73 群では 61.0%及び 72.0%、HC 群では 65.2%及び 77.8%であり、両群共に白人以外で高かった。

白人及び白人以外の重篤な有害事象発現率は NS-73 群で 79.2%及び 76.0%であった。

表 2.7.4.5.1.4-2 白人及び白人以外の有害事象発現率（2005-01 試験）

	NS-73 群		HC 群	
	白人（N=77）	白人以外（N=25）	白人（N=23）	白人以外（N=9）
有害事象	76 (98.7)	23 (92.0)	23 (100.0)	9 (100.0)
死亡に至った有害事象	47 (61.0)	18 (72.0)	15 (65.2)	7 (77.8)
重篤な有害事象	61 (79.2)	19 (76.0)	—	—

発現例数（%）

［5.3.5.1-1 Table 14.3.1.2.6、Table 14.3.1.3.6、Table 14.3.1.7.6 を改変］

2005-01 試験の白人及び白人以外の有害事象を 5.3.5.1-1 Table 14.3.1.2.6 に示す。NS-73 群では白人以外と比べて白人で 10%以上発現率が高かった有害事象は、下痢（白人：29.9%、白人以外：4.0%）、嘔吐（22.1%、12.0%）、発熱（16.9%、4.0%）、末梢性浮腫（16.9%、0%）、鼻出血（16.9%、0%）、悪心（15.6%、4.0%）、褥瘡性潰瘍（13.0%、0%）であった。HC 群では、発熱（34.8%、11.1%）は白人で発現率が高かったが、下痢（39.1%、33.3%）及び末梢性浮腫（13.0%、11.1%）は同程度であり、悪心（26.1%、44.4%）、嘔吐（21.7%、33.3%）、鼻出血（8.7%、33.3%）、褥瘡性潰瘍（0%、11.1%）は白人以外で高かった。

NS-73 群では白人と比べて白人以外で 10%以上発現率が高かった有害事象は、多臓器不全（白人：10.4%、白人以外：28.0%）、全身性浮腫（5.2%、16.0%）、咳嗽（3.9%、16.0%）であった。HC 群では、全身性浮腫（21.7%、33.3%）は白人以外で発現率が高かったが、多臓器不全（13.0%、0%）及び咳嗽（13.0%、0%）は白人で高かった。

2.7.4.5.1.5 VOD 重症度別

VOD の重症度として、MOF を伴う患者を重症、MOF を伴わない患者を非重症とした。

FMU-DF-002 試験において、重症 VOD 及び非重症 VOD 患者の有害事象発現率は各 100.0%、死亡に至った有害事象発現率は 69.2%及び 33.3%、重篤な有害事象発現率は 92.3%及び 33.3%であった（表 2.7.4.5.1.5-1）。有害事象発現率は同程度であったが、死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象発現率は重症 VOD 患者で高かった。

重症 VOD 患者で 4 例以上発現した有害事象は、高血圧 5 例（38.5%）、血尿、肺出血、呼吸不全、皮膚剥脱が各 4 例（30.8%）であった。非重症 VOD 患者で 2 例以上発現した有害事象は、高血圧 3 例（50.0%）、過敏症、低カリウム血症が各 2 例（33.3%）であった（5.3.5.3-2 表 16 参照）。

表 2.7.4.5.1.5-1 VOD 重症度別有害事象発現率（FMU-DF-002 試験）

	重症 VOD 患者（N=13）	非重症 VOD 患者（N=6）
有害事象	13 (100.0)	6 (100.0)
死亡に至った有害事象	9 (69.2)	2 (33.3)
重篤な有害事象	12 (92.3)	2 (33.3)

発現例数（%）

［5.3.5.3-2 表 15 を改変］

2006-05 試験において、HSCT 後又は化学療法後 VOD 患者では、重症 VOD 及び非重症 VOD 患者の有害事象発現率は 75.5%及び 65.0%、死亡に至った有害事象発現率は 42.2%及び 26.5%、重篤な有害事象発現率は 60.1%及び 44.0%であった（表 2.7.4.5.1.5-2）。また、HSCT 後 VOD 患者では、重症 VOD 及び非重症 VOD 患者の有害事象発現率は 75.2%及び 66.4%、死亡に至った有害事象発現率は 43.2%及び 27.9%、重篤な有害事象発現率は 60.5%及び 46.5%であった。いずれにおいても重症 VOD 患者と比べて非重症 VOD 患者で発現率が低かった。

HSCT 後又は化学療法後 VOD 患者において、重症 VOD 患者で発現率 5%以上発現率の有害事象は、多臓器不全 16.5%、低血圧 14.7%、静脈閉塞性肝疾患 11.7%、肺出血 8.8%、呼吸不全 7.9%、腎不全 7.0%、下痢 6.8%、嘔吐 6.7%、胃腸出血 5.4%、低酸素症 5.3%、発熱 5.1%であった（5.3.5.3-

2 表 25 参照）。非重症 VOD 患者で発現率 5%以上発現率の有害事象は、呼吸不全 8.8%、低血圧 8.5%、多臓器不全 8.1%、下痢 6.9%、発熱 6.5%であった（5.3.5.3-2 表 27 参照）。

表 2.7.4.5.1.5-2 VOD 重症度別有害事象発現率（2006-05 試験）

	HSCT 後又は化学療法後 VOD 患者（N=1137）		HSCT 後 VOD 患者（N=1000）	
	重症 VOD 患者（N=571）	非重症 VOD 患者（N=566）	重症 VOD 患者（N=512）	非重症 VOD 患者（N=488）
有害事象	431 (75.5)	368 (65.0)	385 (75.2)	324 (66.4)
死亡に至った有害事象	241 (42.2)	150 (26.5)	221 (43.2)	136 (27.9)
重篤な有害事象	343 (60.1)	249 (44.0)	310 (60.5)	227 (46.5)

発現例数（%）

［5.3.5.3-2 表 22 を改変］

2.7.4.5.2 外因性要因

2.7.4.5.2.1 投与量

（1） 99-118 試験

99-118 試験における 25 及び 40 mg/kg 群の有害事象発現率は 94.6%及び 97.3%、死亡に至った有害事象発現率は 55.4%及び 60.0%、重篤な有害事象発現率は 67.6%及び 70.7%であり、いずれも 25 mg/kg 群と 40 mg/kg 群で発現率に大きな差はなかった（表 2.7.4.5.2.1-1）。

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。

表 2.7.4.5.2.1-1 投与量別有害事象発現率（99-118 試験）

	25 mg/kg 群（N=74）	40 mg/kg 群（N=75）
有害事象	70 (94.6)	73 (97.3)
死亡に至った有害事象	41 (55.4)	45 (60.0)
重篤な有害事象	50 (67.6)	53 (70.7)

発現例数（%）

［5.3.5.2-2 Table 18 を引用］

99-118 試験の投与量別有害事象を 5.3.5.2-2 Table 14.3.1.2 に示す。40 mg/kg 群と比べて 25 mg/kg 群で 10%以上発現率が高かった有害事象は、高血圧（25 mg/kg 群：23.0%、40 mg/kg 群：12.0%）であり、25 mg/kg 群と比べて 40 mg/kg 群で 10%以上発現率が高かった有害事象は、低酸素症（25 mg/kg 群：20.3%、40 mg/kg 群：33.3%）、胃腸出血（9.5%、24.0%）であった。

（2） DF-CUP 試験

DF-CUP 試験における 10、25、40 及び 60/80 mg/kg 群の有害事象発現率は 69.4%、47.4%、54.9%及び 49.1%、死亡に至った有害事象発現率は 65.9%、44.1%、50.0%及び 43.6%、重篤な有害事象発現率は 68.2%、45.2%、52.7%及び 47.3%であった（表 2.7.4.5.2.1-2）。いずれも 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。

表 2.7.4.5.2.1-2 投与量別有害事象発現率（DF-CUP 試験）

	10 mg/kg 群 (N=85)	25 mg/kg 群 (N=272)	40 mg/kg 群 (N=226)	60/80 mg/kg 群 (N=55)	用量不明 (N=72)
有害事象	59 (69.4)	129 (47.4)	124 (54.9)	27 (49.1)	39 (54.2)
死亡に至った有害事象	56 (65.9)	120 (44.1)	113 (50.0)	24 (43.6)	37 (51.4)
重篤な有害事象	58 (68.2)	123 (45.2)	119 (52.7)	26 (47.3)	38 (52.8)

発現例数（%）

［5.3.5.4-1 Table 14.3.1.1.4 を引用］

DF-CUP 試験のいずれかの用量群で 2 例以上発現した有害事象を表 2.7.4.2.1.1-5 に、発現率 1%以上の死亡に至った有害事象を表 2.7.4.2.1.2-5 に、発現率 1%以上の重篤な有害事象を表 2.7.4.2.1.3-5 に示す。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が高かった 10 mg/kg 群では、多臓器不全及び静脈閉塞性肝疾患の発現率が高かった。

2.7.4.5.2.2 投与期間

投与期間≦21 日及び>21 日の有害事象発現率は、2005-01 試験の NS-73 群では 98.0%及び 96.1%、FMU-DF-002 試験では各 100.0%、99-118 試験の 25 mg/kg 群では 92.7%及び 97.0%であり、いずれの試験も≦21 日と>21 日で発現率に大きな差はなかった。

投与期間≦21 日及び>21 日の死亡に至った有害事象発現率は、2005-01 試験の NS-73 群では 72.5%及び 54.9%、FMU-DF-002 試験では 75.0%及び 45.5%、99-118 試験の 25 mg/kg 群では 61.0%及び 48.5%であり、いずれの試験も死亡に至った有害事象発現率は≦21 日で高かった。

投与期間≦21 日及び>21 日の重篤な有害事象発現率は、2005-01 試験の NS-73 群では 86.3%及び 70.6%、FMU-DF-002 試験では 75.0%及び 72.7%、99-118 試験の 25 mg/kg 群では 73.2%及び 60.6%であり、2005-01 試験及び 99-118 試験では≦21 日で高かったが、FMU-DF-002 試験では≦21 日と>21 日で発現率に大きな差はなかった。

表 2.7.4.5.2.2-1 投与期間別有害事象発現率
（2005-01 試験、FMU-DF-002 試験及び 99-118 試験）

	2005-01 試験 NS-73 群		FMU-DF-002 試験		99-118 試験 25 mg/kg 群	
	≦21 日 (N=51)	>21 日 (N=51)	≦21 日 (N=8)	>21 日 (N=11)	≦21 日 (N=41)	>21 日 (N=33)
有害事象	50 (98.0)	49 (96.1)	8 (100.0)	11 (100.0)	38 (92.7)	32 (97.0)
死亡に至った有害事象	37 (72.5)	28 (54.9)	6 (75.0)	5 (45.5)	25 (61.0)	16 (48.5)
重篤な有害事象	44 (86.3)	36 (70.6)	6 (75.0)	8 (72.7)	30 (73.2)	20 (60.6)

発現例数（%）
投与期間：2005-01 試験及び FMU-DF-002 試験は 1 回以上投与した日の総数、99-118 試験は最終投与日－初回投与日+1

［5.3.5.1-1 Table 14.3.1.2.8、Table 14.3.1.3.8、Table 14.3.1.7.8、5.3.5.2-2 Table 14.3.1.1.9、5.3.5.3-2 表 17 を改変］

2005-01 試験の投与期間別有害事象を 5.3.5.1-1 Table 14.3.1.2.8 に示す。≦21 日と比べて>21 日で 10%以上発現率が高かった有害事象は、低血圧（≦21 日：27.5%、>21 日：51.0%）、下痢（9.8%、

37.3%）、嘔吐（11.8%、27.5%）、激越（3.9%、17.6%）、頻脈（2.0%、17.6%）、血尿（3.9%、15.7%）、発疹（2.0%、13.7%）であった。>21 日と比べて≦21 日で 10%以上発現率が高かった有害事象は認められなかった。

FMU-DF-002 試験の投与期間別有害事象を 5.3.5.3-2 表 18 に示す。≦21 日で 2 例以上発現した有害事象は肺出血 3 例（37.5%）、低カリウム血症、腎機能障害が各 2 例（25.0%）であった。>21 日で 4 例以上発現した有害事象は、高血圧 7 例（63.6%）、血尿 5 例（45.5%）、白血球数減少、鼻出血、皮膚剥脱が各 4 例（36.4%）であった。

99-118 試験の投与期間別有害事象を 5.3.5.2-2 Table 14.3.1.2.9 に示す。>21 日と比べて≦21 日で 10%以上発現率が高かった有害事象は、静脈閉塞性肝疾患（≦21 日：36.6%、>21 日：21.2%）であった。≦21 日と比べて>21 日で 10%以上発現率が高かった有害事象は、低血圧（≦21 日:26.8%、>21 日：42.4%）、下痢（17.1%、36.4%）、悪心（14.6%、27.3%）、移植片対宿主病（2.4%、24.2%）、嘔吐（9.8%、21.2%）、鼻出血（9.8%、21.2%）、錯乱状態（7.3%、18.2%）、洞性徐脈（2.4%、18.2%）、胃腸出血（2.4%、18.2%）、腹痛（4.9%、15.2%）、発熱性好中球減少症（2.4%、15.2%）、血尿（0%、15.2%）であった。

2.7.4.5.2.3 透析依存

透析依存あり及び依存なしの有害事象発現率は、2005-01 試験の NS-73 群では 90.0%及び 98.8%、HC 群では各 100.0%、99-118 試験の 25 mg/kg 群では 100.0%及び 94.4%であった（表 2.7.4.5.2.3-1）。2005-01 試験の NS-73 群では、透析依存ありと依存なしで発現率に大きな差はなかった。2005-01 試験の HC 群の透析依存ありは 2 例、99-118 試験の 25 mg/kg 群の透析依存ありは 3 例であり、これらの群では例数が少ないため比較は困難であった。

透析依存あり及び依存なしの死亡に至った有害事象発現率は、2005-01 試験の NS-73 群では 75.0%及び 61.0%、HC 群では 100.0%及び 66.7%、99-118 試験の 25 mg/kg 群では 100.0%及び 53.5%であった。重篤な有害事象発現率は 2005-01 試験の NS-73 群では 90.0%及び 75.6%、99-118 試験の 25 mg/kg 群では 100.0%及び 66.2%であった。2005-01 試験の NS-73 群では、死亡に至った有害事象発現率及び重篤な有害事象発現率のいずれも透析依存ありで発現率が高かった。

表 2.7.4.5.2.3-1 透析依存有無別有害事象発現率（2005-01 試験及び 99-118 試験）

	2005-01 試験				99-118 試験 25 mg/kg 群	
	NS-73 群		HC 群			
	依存あり (N=20)	依存なし (N=82)	依存あり (N=2)	依存なし (N=30)	依存あり (N=3)	依存なし (N=71)
有害事象	18 (90.0)	81 (98.8)	2 (100.0)	30 (100.0)	3 (100.0)	67 (94.4)
死亡に至った有害事象	15 (75.0)	50 (61.0)	2 (100.0)	20 (66.7)	3 (100.0)	38 (53.5)
重篤な有害事象	18 (90.0)	62 (75.6)	—	—	3 (100.0)	47 (66.2)

発現例数（%）

[5.3.5.1-1 Table 14.3.1.2.7.2、Table 14.3.1.3.7.2、Table 14.3.1.7.7.2、5.3.5.2-2 Table 14.3.1.1.7 を改変]

2005-01 試験の透析依存有無別有害事象を 5.3.5.1-1 Table 14.3.1.2.7.2 に示す。NS-73 群では透析依存ありで依存なしと比べて 10%以上発現率が高かった有害事象は、下痢（依存あり：35.0%、依存なし：20.7%）、呼吸不全（25.0%、8.5%）、血尿（25.0%、6.1%）、褥瘡性潰瘍（25.0%、6.1%）、

カテーテル留置部位出血（25.0%、4.9%）、肺胞出血（20.0%、9.8%）、胸痛（20.0%、1.2%）、処置後出血（15.0%、4.9%）、精神状態変化（15.0%、4.9%）、点状出血（15.0%、3.7%）、痙攣（15.0%、2.4%）、不安（15.0%、1.2%）、腸球菌感染（10.0%、0%）、感染（10.0%、0%）、口腔咽頭痛（10.0%、0%）であった。

99-118 試験の透析依存有無別有害事象を 5.3.5.2-2 Table 14.3.1.2.7 に示す。25 mg/kg 群では、透析依存あり 3 例のうち 2 例以上に発現した有害事象は、低血圧 3 例、低酸素症、鼻出血が各 2 例であった。

2.7.4.5.2.4 人工呼吸器依存

人工呼吸器依存あり及び依存なしの有害事象発現率は、2005-01 試験の NS-73 群では 96.2%及び 97.4%、HC 群では各 100.0%、99-118 試験の 25 mg/kg 群では 100.0%及び 94.1%であり、いずれの試験及び群においても人工呼吸器依存ありと依存なしで発現率に大きな差はなかった（表 2.7.4.5.2.4-1）。

人工呼吸器依存あり及び依存なしの死亡に至った有害事象発現率は、2005-01 試験の NS-73 群では 80.8%及び 57.9%、HC 群では 83.3%及び 65.4%、99-118 試験の 25 mg/kg 群では 83.3%及び 52.9%であった。重篤な有害事象発現率は 2005-01 試験の NS-73 群では 92.3%及び 73.7%、99-118 試験の 25 mg/kg 群では 83.3%及び 66.2%であった。いずれの試験及び群においても、死亡に至った有害事象発現率及び重篤な有害事象発現率は人工呼吸器依存ありで高かった。

表 2.7.4.5.2.4-1 人工呼吸器依存有無別有害事象（2005-01 試験及び 99-118 試験）

	2005-01 試験				99-118 試験	
	NS-73 群		HC 群		25 mg/kg 群	
	依存あり (N=26)	依存なし (N=76)	依存あり (N=6)	依存なし (N=26)	依存あり (N=6)	依存なし (N=68)
有害事象	25 (96.2)	74 (97.4)	6 (100.0)	26 (100.0)	6 (100.0)	64 (94.1)
死亡に至った有害事象	21 (80.8)	44 (57.9)	5 (83.3)	17 (65.4)	5 (83.3)	36 (52.9)
重篤な有害事象	24 (92.3)	56 (73.7)	－	－	5 (83.3)	45 (66.2)

発現例数（%）

［5.3.5.1-1 Table 14.3.1.2.7.1、Table 14.3.1.3.7.1、Table 14.3.1.7.7.1、5.3.5.2-2 Table 14.3.1.1.8 を改変］

2005-01 試験の人工呼吸器依存有無別有害事象を 5.3.5.1-1 Table 14.3.1.2.7.1 に示す。NS-73 群では人工呼吸器依存なしと比べて依存ありで 10%以上発現率が高かった有害事象は、低血圧（依存あり：57.7%、依存なし：32.9%）、肺胞出血（23.1%、7.9%）、激越（19.2%、7.9%）、結膜出血（15.4%、5.3%）、処置後出血（15.4%、3.9%）、精神状態変化（15.4%、3.9%）、点状出血（15.4%、2.6%）、低体温（15.4%、1.3%）、腹痛（11.5%、1.3%）、挫傷（11.5%、0%）であった。HC 群では、人工呼吸器依存あり 6 例のうち 3 例以上に発現した有害事象は、下痢 4 例（66.7%）、激越 3 例（50.0%）であった。

99-118 試験の人工呼吸器依存有無別有害事象を 5.3.5.2-2 Table 14.3.1.2.8 に示す。25 mg/kg 群では、人工呼吸器依存あり 6 例のうち 3 例以上に発現した有害事象は、低血圧 4 例、多臓器不全、腎不全が各 3 例であった。

2.7.4.5.2.5 HSCT 後及び化学療法後 VOD

2006-05 試験における HSCT 後及び化学療法後 VOD 患者の有害事象発現率は 70.8%及び 65.7%、死亡に至った有害事象発現率は 35.5%及び 24.8%、重篤な有害事象発現率は 53.4%及び 40.1%であり、いずれも HSCT 後 VOD 患者で発現率が高かった（表 2.7.4.5.2.5-1）。

表 2.7.4.5.2.5-1 HSCT 後及び化学療法後 VOD 患者別有害事象発現率（2006-05 試験）

	HSCT 後 VOD 患者（N=1017）	化学療法後 VOD 患者（N=137）
有害事象	720 (70.8)	90 (65.7)
死亡に至った有害事象	361 (35.5)	34 (24.8)
重篤な有害事象	543 (53.4)	55 (40.1)

発現例数（%）

［5.3.5.2-3 Table 14.3.1.1.1 及び Table 14.3.1.1.2 を改変］

2006-05 試験の HSCT 後及び化学療法後 VOD 患者で発現した有害事象をそれぞれ 5.3.5.2-3 Table 14.3.1.2.1 及び Table 14.3.1.2.2 に示す。化学療法後 VOD 患者と比べて HSCT 後 VOD 患者で 3%以上発現率が高かった有害事象は、多臓器不全（HSCT 後：12.6%、化学療法後：9.5%）、静脈閉塞性肝疾患（8.4%、3.6%）、腎不全（6.2%、2.9%）であり、HSCT 後 VOD 患者と比べて化学療法後 VOD 患者で 3%以上発現率が高かった有害事象は、低カリウム血症（HSCT 後：1.5%、化学療法後：5.1%）、発熱性好中球減少症（0.6%、5.1%）であった。

2.7.4.5.3 薬物相互作用

薬物相互作用を検討した臨床試験は実施していないが、デフィブロチドナトリウムの薬物相互作用に関して以下の知見が得られている。

In vitro 試験で、デフィブロチドナトリウムはシトクロム P450（CYP）1A2、CYP2B6、CYP3A4/5 及びウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素（UGT）1A1 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、有機アニオントランスポーター（OAT）1、OAT3、有機カチオントランスポーター（OCT）1、OCT2、有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP）1B1、OATP1B3、P 糖タンパク（P-gp）及び乳癌耐性タンパク（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。多剤排出輸送体（MATE1）及び MATE2-K に対しても阻害作用を示さなかった（2.7.2.2.1.3 項参照）。

動物を用いた *in-vivo* 試験、ヒト血液/血漿を用いた *ex-vivo* 試験及び外国人健康成人における臨床研究で、デフィブロチドナトリウムはヘパリンの抗凝固作用を増強することが報告されている。また、動物を用いた *in-vivo* 試験で、デフィブロチドナトリウムは遺伝子組み換え t-PA の抗血栓作用を増強することが報告されている。一方、ヒト血漿/血液を用いた *ex-vivo* 試験で、デフィブロチドナトリウムはワルファリン、アピキサバン及びリバロキサバンの抗凝固作用には影響を及ぼさないことが報告されている（2.7.2.3.3.2 項参照）。

臨床研究において、小児の VOD 患者 14 例に NS-73 60 mg/kg/日（1 回 15 mg/kg を 2 時間かけて 1 日 4 回投与）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、胸水のド

レナージ後の出血 1 例の発現が報告されている。これらは血小板及び赤血球の輸血で管理が良好であり、NS-73 の投与終了後に消失した [2)]。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

国内及び海外臨床試験では妊婦又は授乳中の患者は含まれておらず、投与例は報告されていない。また、ヒト乳汁中への移行は不明である。

生殖発生毒性試験（胚・胎児発生に関する試験）において、妊娠ラットにデフィブロチドナトリウムを 1 日 4 回、2 時間かけて静脈内投与したとき、60 mg/kg/日以上の全投与群で切迫流産、母動物毒性及び吸収胚数の増加が認められた。妊娠ウサギにデフィブロチドナトリウムを 1 日 4 回、2 時間かけて静脈内投与したとき、80 mg/kg/日群で子宮重量の低下、黄体数及び着床数の減少が認められたが、着床前死亡率に変化は認められなかった。また、80 mg/kg/日群で黄体数の減少に伴う生存胎児数の減少、雄の胎児比率の減少及び着床後死亡率の増加が認められた。一方、催奇形性を示す所見は認められなかった。母動物の一般毒性及び生殖能に対する無毒性量は 80 mg/kg/日、胚・胎児発生に対する無毒性量は 80 mg/kg/日未満であり、デフィブロチドナトリウムは母動物及び胚･胎児毒性を有することが示された（2.6.6.6.2 項参照）。

2.7.4.5.5 過量投与

2006-05 試験で過量投与が 1 例（8 ヵ月女児）報告されており、NS-73 50 mg/回を 4 回、24 時間持続して静脈内投与されたが、血液凝固検査は正常値であり、過量投与による有害事象は報告されなかった。

DF-CUP 試験（HSCT 後又は化学療法/放射線治療後 VOD 患者）において、NS-73 60 mg/kg/日が 46 例に、80 mg/kg/日が 9 例に投与された。他の用量群（10、25 及び 40 mg/kg/日群）と比べて、60 及び 80 mg/kg/日群の有害事象発現率、死亡に至った有害事象発現率及び重篤な有害事象発現率が高い傾向は認められなかった（2.7.4.5.2.1（2）項参照）。また、他の用量群と比べて、60 及び 80 mg/kg/日群で発現率が高かった有害事象は、再発癌、肺出血が各 5.5%（3 例）、胃腸出血、鼻出血が各 3.6%（2 例）、腸出血、パラインフルエンザウイルス感染、全身性真菌症、移植不全、硬膜下出血、膣出血、急性肺水腫が各 1.8%（1 例）であった（表 2.7.6.8.8-2 参照）。

市販後において、過量投与が 1 例（51 歳女性）報告されており、NS-73 が 24 時間以内に 5 回静脈内投与されたが、過量投与による有害事象は報告されなかった（5.3.6-9 参照）。

2.7.4.5.6 薬物乱用

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

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

離脱症状及び反跳現象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及び反跳現象に関連する事象は報告されていない。

2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害を評価する試験は実施していないが、これまでに自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害を示唆する結果は得られていない。また、NS-73 を投与する VOD 患者が自動車の運転等危険を伴う機械の操作に関わる可能性は低い。

2.7.4.5.9 過敏症及びアナフィラキシー

抗原性試験及び免疫毒性試験において、デフィブロチドナトリウムは抗原性及び免疫毒性を示さなかった（2.6.6.8.1 項及び 2.6.6.8.2 項参照）。

臨床試験においては、FMU-DF-002 試験で過敏症が 10.5%（2/19 例）、99-118 試験で過敏症が 25 mg/kg 群 1.4%（1/74 例）及び 40 mg/kg 群 1.3%（1/75 例）、2006-05 試験で薬物過敏症が 0.2%（2/1154 例）、過敏症が 0.1%（1/1154 例）、FMU-DF-003 試験の NS-73 予防投与群で過敏症が 9.1%（3/33 例）、2004-000592-33 試験の予防投与期の NS-73 群で過敏症が 0.6%（1/177 例）発現した（表 2.7.4.5.9-1）。これらのうち、副作用は 2006-05 試験の薬物過敏症、過敏症が各 0.1%（1/1154 例）であった。全て Grade 1～2 又は中等度であり、非重篤であった。また、治験薬の処置及び転帰のデータがない 99-118 試験を除き、全て治験薬の投与は継続し、転帰は回復であった。なお、アナフィラキシーについては、FMU-DF-003 試験の対照群 2 例のみでアナフィラキシー反応が認められた。

市販後において、アナフィラキシーショックが 4 件報告されている。1 件（年齢不明、女性）は NS-73 の初回投与の 4 分の 3 を投与後にアナフィラキシーショックが発現し、NS-73 との因果関係について、報告者は不明、企業の医師は関連ありと判定している。他の 1 件（5 歳男児）は NS-73 の最終投与後約 2 ヵ月にジヌツキシマブによるアナフィラキシーショックが発現し、報告者及び企業の医師共に NS-73 との因果関係は関連なしと判定している（5.3.6-9 参照）。他の 2 件の詳細は不明であるが、企業は NS-73 との関連が疑われると判定している（5.3.6-6 参照）。

また、文献において、アナフィラキシーショックが 1 件報告されている [3)]。慢性静脈不全症の患者（66 歳女性）にデフィブロチドナトリウム 200 mg を静脈内投与後 15 分以内にアナフィラキシーショックが発現し、抗ショック療法を実施し 24 時間後に回復した。患者は 8 ヵ月前にデフィブロチドナトリウムを経口で服薬していた。デフィブロチドナトリウムの皮膚テストは陽性であった。

表 2.7.4.5.9-1 臨床試験で発現した過敏症

試験番号	年齢/性別	投与量	有害事象名[a]	発現日[b]	程度別[c]	重篤度	治験薬の処置	持続期間[d]	転帰	治験薬との因果関係
FMU-DF-002	42 歳/男	25 mg/kg	過敏症	8	Grade 2	非重篤	継続	1	回復	関連なし
	42 歳/女	25 mg/kg	過敏症	62	Grade 2	非重篤	継続	1	回復	関連なし
99-118	18 歳/女	25 mg/kg	過敏症	23	Grade 2	非重篤	―	―	―	関連なし
	17 歳/女	40 mg/kg	過敏症	2	Grade 1	非重篤	―	―	―	関連なし
2006-05	28 歳/女	25 mg/kg	薬物過敏症	24	Grade 1	非重篤	継続	1	回復	おそらく関連なし
	3 歳/男	25 mg/kg	薬物過敏症	12	Grade 1	非重篤	継続	0	回復	関連なし
		25 mg/kg	薬物過敏症	13	Grade 2	非重篤	継続	0	回復	関連あり
	1 歳/男	25 mg/kg	過敏症	2	Grade 2	非重篤	継続	1	回復	おそらく関連あり
FMU-DF-003	39 歳/男	25 mg/kg	過敏症	- 2	Grade 1	非重篤	継続	1	回復	関連なし
	48 歳/男	25 mg/kg	過敏症	29	Grade 2	非重篤	継続	1	回復	関連なし
	33 歳/男	25 mg/kg	過敏症	11	Grade 2	非重篤	継続	0	回復	関連なし
2004-000592-33	9 歳/女	25 mg/kg	過敏症	9	中等度	非重篤	継続	1	回復	おそらく関連なし

a：FMU-DF-002 及び FMU-DF-003 試験は MedDRA/J PT ver.19.1、99-118、2006-05 及び 2004-000592-33 試験は MedDRA PT ver.16.0
b：FMU-DF-003 試験以外は治験薬投与開始から発現までの日数、FMU-DF-003 試験は HSCT 実施日を 0 日としたときの発現日（日）
c：2004-000592-33 試験以外は CTCAE の Grade 基準（1：軽度、2：中等度、3：高度、4：生命を脅かす、5：死亡）
d：発現から転帰までの日数

［5.3.5.2-1 表 16.2.4.1、表 16.2.8、5.3.5.2-2 16.2.7.1、5.3.5.2-3 16.2.7.1、5.3.5.4-3 表 16.2.4.1、表 16.2.8、5.3.5.4-4 16.2.7.1.1、16.2.7.1.2 を改変］

2.7.4.6 市販後データ

NS-73 は HSCT 後の MOF を伴う重症 VOD の治療を適応として、2013 年 10 月に EU、2015 年 5 月にイスラエル、2016 年 2 月に韓国、2016 年 3 月に米国及び 2017 年 7 月にカナダで承認され販売されている。

最新（調査期間：2017 年 10 月 19 日～2018 年 4 月 18 日）の Periodic Benefit Risk Evaluation Report（PBRER）（5.3.6-9 参照）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（市販における使用及び指定患者における使用を含む）は [redacted] 人である。PBRER 及び Periodic Safety Update Report（PSUR）は 5.3.6-1～5.3.6-9 に添付した。

2018 年 4 月 18 日までの市販後に報告された副作用の累積件数を表 2.7.4.7-7 に示す。MedDRA のバージョンは 21.0 を用いた。自発報告（各国規制当局からの情報及び文献情報含む）からは重篤な副作用が 334 件、非重篤な副作用が 329 件、非介入の製造販売後臨床試験及びその他の非自発的な情報源からは重篤な副作用が 800 件報告された。自発報告で 5 件以上報告された重篤な副作用は、死亡 38 件、多臓器機能不全症候群 31 件、出血 28 件、敗血症 19 件、肺出血、胃腸出血、状態悪化が各 9 件、静脈閉塞性疾患 8 件、疾患進行、肝不全が各 6 件、脳出血、腎不全、肺

水腫、呼吸不全が各 5 件であった。非介入の製造販売後臨床試験及びその他の非自発的な情報源で 10 件以上報告された重篤な副作用は、多臓器機能不全症候群 150 件、死亡 69 件、敗血症 60 件、静脈閉塞性肝疾患 50 件、静脈閉塞性疾患 34 件、移植片対宿主病 31 件、白血病再発 23 件、肺出血 18 件、肺炎 15 件、胃腸出血、出血が各 14 件、急性呼吸窮迫症候群 12 件、脳出血 11 件であった。

2.7.4.7　付録

表 2.7.4.7-1　死亡に至った出血関連の有害事象を発現した患者一覧（2005-01 試験）（1/2）

試験番号 被験者番号 投与群	年齢 性別	移植	移植前の 原疾患	移植歴	透析依存 又は/及び 人工呼吸器 依存 [a]	死亡に至った出血関連の有害事象				
						PT [b]	移植後/投与後 からの日数		治験薬との 因果関係	併発した有害事象 [b]	
							発現	死亡		他の死因 [c]	潜在的交絡因子
2005-01 04D04 NS-73	13 歳 男	同種	非ホジキンリンパ腫	なし	あり	くも膜下出血	22/6	22/6	関連あるかもしれない	多臓器不全、敗血症	敗血症
2005-01 10D01 NS-73	44 歳 男	同種	多発性骨髄腫	あり	あり	肺胞出血	27/7	86/66	おそらく関連なし	感染、腸球菌感染、呼吸不全	血栓性血小板減少性紫斑病、感染、腸球菌感染
2005-01 10D04 NS-73	36 歳 女	同種	ALL	なし	なし	肺胞出血	30/2	31/3	関連あるかもしれない	急性呼吸窮迫症候群	急性呼吸窮迫症候群
2005-01 11D01 NS-73	11 ヵ月 女	同種	血球貪食性リンパ組織球症	なし	あり	肺出血	53/48	80/75	おそらく関連なし	呼吸不全	敗血症、GVHD
2005-01 11D06 NS-73	1 歳 女	同種	AML	なし	あり	肺胞出血	38/28	38/28	おそらく関連なし	なし	なし
2005-01 11D09 NS-73	6 ヵ月 男	同種	大理石骨病	なし	あり	肺胞出血	19/12	19/12	関連あるかもしれない	なし	凝血異常
2005-01 12D02 NS-73	3 歳 男	自家	神経芽腫	なし	なし	胃腸出血	12/6	37/31	関連あるかもしれない	全身性炎症反応症候群	全身性炎症反応症候群
2005-01 13D01 NS-73	55 歳 男	同種	骨髄異形成症候群	なし	なし	脳出血	41/19	43/21	関連あるかもしれない	腹水、静脈閉塞性肝疾患	なし

表 2.7.4.7-1　死亡に至った出血関連の有害事象を発現した患者一覧（2005-01 試験）（2/2）

試験番号 被験者番号 投与群	年齢 性別	移植	移植前の 原疾患	移植歴	透析依存 又は/及び 人工呼吸器 依存 [a]	死亡に至った出血関連の有害事象				
						PT [b]	移植後/投与後 からの日数		治験薬との 因果関係	併発した有害事象 [b]	
							発現	死亡		他の死因 [c]	潜在的交絡因子
2005-01 13D02 NS-73	40 歳 女	同種	AML	あり	あり	脳出血	16/2	16/2	関連あるか もしれない	なし	感染
2005-01 14D01 NS-73	4 歳 男	自家	髄芽腫	なし	なし	出血	10/4	10/4	関連あるか もしれない	なし	なし
2005-01 17D02 NS-73	11 ヵ 月 男	同種	重症複合免疫不 全症	なし	なし	肺胞出血	32/21	41/30	関連あるか もしれない	なし	播種性血管内凝固、クレ ブシエラ性菌血症
2005-01 34D01 NS-73	8 ヵ月 男	同種	大理石骨病	なし	あり	頭蓋内出血	61/50	64/53	関連なし	なし	なし
2005-01 35D06 NS-73	6 歳 男	同種	慢性肉芽腫性疾 患	なし	あり	肺胞出血	41/26	51/36	関連あるか もしれない	なし	ヒトヘルペスウイルス 6 感染
2005-01 38D01 NS-73	15 歳 男	同種	ALL	あり	なし	肺胞出血	29/17	29/17	関連あるか もしれない	なし	なし
2005-01 39D02 NS-73	8 ヵ月 男	同種	ハーラー症候群	なし	なし	肺出血	19/5	19/5	おそらく 関連なし	急性呼吸窮迫症候群、肺 炎	急性呼吸窮迫症候群、肺 炎
2005-01 14H07 HC	9 ヵ月 女	同種	血球貪食性リン パ組織球症	なし	なし	肺胞出血	28/18	36/26	－	門脈血栓症、敗血症	GVHD、敗血症
2005-01 18H03 HC	37 歳 男	同種	肝脾 T 細胞リン パ腫	なし	なし	肺胞出血	16/4	23/11	－	腸球菌性敗血症、特発性 肺炎症候群	腸球菌性敗血症、GVHD、 特発性肺炎症候群

ALL：急性リンパ性白血病、AML：急性骨髄性白血病

a：試験登録時、b：MedDRA ver.16.0、c：死亡に至った出血関連の有害事象以外の転帰が死亡の併発した有害事象

［5.3.5.1-1 Table 14.3.2.4、16.2.3.2.1、16.2.4.1.1、16.2.4.2.1、16.2.7.1 を改変］

表 2.7.4.7-2 出血関連の有害事象のサブグループ解析（2005-01 試験）

		NS-73 群 (N=102)		HC 群 (N=32)	
発現例数（%）		n	65 (63.7)	n	24 (75.0)
性別	男性	64	43 (67.2)	18	16 (88.9)
	女性	38	22 (57.9)	14	8 (57.1)
体重 [a]	< 75.4 kg	28	18 (64.3)	9	6 (66.7)
	≧75.4 kg	30	19 (63.3)	9	7 (77.8)
BMI [a]	< 18.5 kg/m^2	3	3 (100.0)	0	0
	18.5～< 25.0 kg/m^2	20	13 (65.0)	9	8 (88.9)
	25.0～< 30.0 kg/m^2	23	13 (56.5)	6	3 (50.0)
	≧30.0 kg/m^2	12	8 (66.7)	3	2 (66.7)
年齢	≦16 歳	44	28 (63.6)	14	11 (78.6)
	> 16 歳	58	37 (63.8)	18	13 (72.2)
小児サブグループ	0～< 2 歳	17	12 (70.6)	5	3 (60.0)
	2～< 12 歳	17	10 (58.8)	7	6 (85.7)
	12～16 歳	10	6 (60.0)	2	2 (100.0)
人種	白人	77	48 (62.3)	23	16 (69.6)
	白人以外	25	17 (68.0)	9	8 (88.9)
透析依存	あり	20	14 (70.0)	2	2 (100.0)
	なし	82	51 (62.2)	30	22 (73.3)
人工呼吸器依存	あり	26	19 (73.1)	6	5 (83.3)
	なし	76	46 (60.5)	26	19 (73.1)
投与期間 [b]	≦21 日	51	37 (72.5)		—
	> 21 日	51	28 (54.9)		—

a：成人（> 16歳）のみ
b：1回以上投与した日の総数

［5.3.5.1-1 Table 14.3.1.19、Table 14.3.1.19.1～Table 14.3.1.19.6、Table 14.3.1.19.7.1～Table 14.3.1.19.7.2、Table 14.3.1.19.8 を改変］

表 2.7.4.7-3 出血関連の有害事象のサブグループ解析（FMU-DF-002 試験）

		HSCT 後 VOD 患者（N=19）	
発現例数（%）		n	14 (73.7)
性別	男性	12	8 (66.7)
	女性	7	6 (85.7)
年齢	≦16 歳	2	1 (50.0)
	>16 歳	17	13 (76.5)
投与期間 [a]	≦21 日	8	4 (50.0)
	>21 日	11	10 (90.9)
移植歴	1 回	12	9 (75.0)
	2 回以上	7	5 (71.4)
透析及び/又は呼吸器依存	依存あり	6	6 (100.0)
	依存なし	13	8 (61.5)

a：1回以上投与した日の総数

［5.3.5.3-2 表 17 を改変］

表 2.7.4.7-4　出血関連の有害事象のサブグループ解析（99-118 試験）

		25 mg/kg 群 (N=74)		40 mg/kg 群 (N=75)		全体 (N=149)	
発現例数（%）		n	36 (48.6)	n	43 (57.3)	n	79 (53.0)
性別	男性	41	18 (43.9)	44	25 (56.8)	85	43 (50.6)
	女性	33	18 (54.5)	31	18 (58.1)	64	36 (56.3)
BMI [a]	< 25.0 kg/m^2	23	11 (47.8)	24	13 (54.2)	47	24 (51.1)
	≧25.0 kg/m^2	30	15 (50.0)	26	14 (53.8)	56	29 (51.8)
年齢	≦16 歳	21	10 (47.6)	24	16 (66.7)	45	26 (57.8)
	>16 歳	53	26 (49.1)	51	27 (52.9)	104	53 (51.0)
小児サブグループ	0～23 ヵ月	5	1 (20.0)	9	6 (66.7)	14	7 (50.0)
	2～11 歳	12	5 (41.7)	11	6 (54.5)	23	11 (47.8)
	12～16 歳	4	4 (100.0)	4	4 (100.0)	8	8 (100.0)
原疾患	急性白血病	28	16 (57.1)	34	16 (47.1)	62	32 (51.6)
	急性白血病以外/不明	46	20 (43.5)	41	27 (65.9)	87	47 (54.0)
透析依存	あり	3	2 (66.7)	4	4 (100.0)	7	6 (85.7)
	なし	71	34 (47.9)	71	39 (54.9)	142	73 (51.4)
人工呼吸器依存	あり	6	2 (33.3)	4	2 (50.0)	10	4 (40.0)
	なし	68	34 (50.0)	71	41 (57.7)	139	75 (54.0)
投与期間 [b]	≦21 日	41	14 (34.1)	41	17 (41.5)	82	31 (37.8)
	>21 日	33	22 (66.7)	34	26 (76.5)	67	48 (71.6)

a：成人（> 16歳）のみ

b：最終投与日－投与開始日＋1

［5.3.5.2-2 Table 14.3.1.12、Table 14.3.1.12.1～Table 14.3.1.12.3、Table 14.3.1.12.5～Table 14.3.1.12.9 を改変］

表 2.7.4.7-5　Grade 5 の出血関連の有害事象を発現した患者一覧（2006-05 試験）（1/3）

被験者番号	年齢 性別	投与前処置	処置前の原疾患	MOF[a]	透析依存又は/及び人工呼吸器依存[b]	死亡に至った出血関連の有害事象				
						PT[c]	移植後/投与後からの日数		治験薬との因果関係	併発した有害事象[c]	
							発現	死亡		他の死因[d]	潜在的交絡因子
0004-06	0.3 歳 男	同種 移植	免疫不全症	あり	あり	気管支出血	30/11	30/11	関連なし	無気肺、心停止、低血圧、低酸素症	なし
0007-14	44 歳 男	同種 移植	AML	なし	なし	頭蓋内出血	54/35	57/38	関連なし	呼吸不全	バークホルデリア・セパシア菌群感染、腸球菌性菌血症、ヒトヘルペスウイルス 6 感染
0007-19	16 歳 男	同種 移植	AML	あり	なし	肺出血	5/6	5/6	おそらく 関連なし	なし	なし
0007-22	0.6 歳 男	同種 移植	ALL	あり	あり	肺胞出血	57/51	64/58	関連なし	なし	なし
0007-24	12 歳 男	同種 移植	CARD9 欠損症	なし	なし	肺胞出血	26/14	29/17	おそらく 関連なし	なし	なし
0007-30	0.1 歳 男	同種 移植	クラッベ病	あり	なし	肺出血	48/27	48/27	おそらく 関連なし	なし	なし
0011-02	31 歳 男	同種 移植	ALL	あり	あり	肺出血	57/44	58/45	関連なし	多臓器不全、敗血症、静脈閉塞性肝疾患	敗血症
0011-03	0.1 歳 女	同種 移植	ウォルマン病	あり	なし	胃腸出血	134/131	135/132	関連なし	多臓器不全	なし
0011-33	3 歳 男	同種 移植	ALL	なし	あり	肺出血	37/8	37/8	おそらく 関連なし	なし	なし
0016-10	23 歳 女	同種 移植	ALL	あり	なし	肺胞出血	125/111	126/112	関連なし	なし	GVHD
0016-28	56 歳 男	同種 移植	骨髄線維症	なし	なし	肺胞出血	12/6	33/27	おそらく 関連なし	なし	急性 GVHD
0017-01	30 歳 女	同種 移植	AML	あり	あり	出血	31/1	32/2	おそらく 関連あり	なし	なし
0038-02	10 歳 女	同種 移植	AML	あり	なし	肺出血	85/46	—	おそらく 関連なし	なし	なし
0038-04	9 歳 男	同種 移植	バーキットリンパ腫	なし	なし	頭蓋内出血	150/24	151/25	おそらく 関連あり	肝不全、多臓器不全	BK ウイルス感染、エプスタイン・バーウイルス感染

表 2.7.4.7-5　Grade 5 の出血関連の有害事象を発現した患者一覧（2006-05 試験）（2/3）

被験者番号	年齢 性別	投与前処置	処置前の原疾患	MOF[a]	透析依存又は/及び人工呼吸器依存[b]	死亡に至った出血関連の有害事象				
						PT[c]	移植後/投与後からの日数		治験薬との因果関係	併発した有害事象[c]	
							発現	死亡		他の死因[d]	潜在的交絡因子
0041-03	9 歳 男	同種移植	ナチュラルキラー細胞白血病	あり	あり	肺出血	33/6	66/39	関連あるかもしれない	なし	感染
0041-20	2 歳 女	化学療法	ALL	なし	なし	胸腔内出血	78/24	78/24	関連あるかもしれない	なし	なし
0044-10	6 歳 男	自家移植	神経芽腫	あり	あり	播種性血管内凝固	28/16	29/17	おそらく関連なし	多臓器不全、静脈閉塞性肝疾患	なし
0044-17	7 歳 女	化学療法	ALL	あり	あり	肺出血	31/14	31/14	関連あるかもしれない	低血圧	なし
0045-05	18 歳 女	同種移植	AML	なし	あり	出血性梗塞	60/27	61/28	関連あるかもしれない	敗血症性ショック、移植不全、出血性膀胱炎	敗血症性ショック
0045-07	12 歳 男	同種移植	ALL	あり	なし	肺出血	83/51	84/52	関連あるかもしれない	なし	なし
0051-04	14 歳 女	同種移植	ALL	あり	あり	脳出血	31/17	31/17	関連あるかもしれない	なし	なし
0051-06	3 歳 男	同種移植	免疫不全症	あり	あり	肺出血	17/5	17/5	関連あり	なし	なし
0054-05	0.3 歳/男	同種移植	免疫不全症	あり	あり	肺出血	35/29	35/29	関連あるかもしれない	なし	なし
0055-09	15 歳/男	同種移植	非ホジキンリンパ腫	なし	なし	胃腸出血	33/22	40/29	関連あるかもしれない	多臓器不全、呼吸不全、心肺不全	なし
0055-15	7 歳/男	同種移植	骨髄異形成症候群	なし	なし	血栓性血小板減少性紫斑病	16/5	—	おそらく関連なし	呼吸不全	真菌性敗血症
0056-07	1 歳/男	同種移植	急性混合性白血病	なし	なし	肺出血	43/23	43/23	関連あるかもしれない	なし	なし
0060-01	53 歳/女	同種移植	AML	あり	あり	頭蓋内出血	88/4	92/8	関連あり	凝血異常、肝障害、徐脈、低血圧	腸球菌性菌血症
						腸出血	88/4	92/8	関連あり		
						直腸出血	88/4	92/8	関連あり		

表 2.7.4.7-5　Grade 5 の出血関連の有害事象を発現した患者一覧（2006-05 試験）（3/3）

被験者番号	年齢 性別	投与前処置	処置前の原疾患	MOF[a]	透析依存又は/及び人工呼吸器依存[b]	死亡に至った出血関連の有害事象				
						PT[c]	移植後/投与後からの日数		治験薬との因果関係	併発した有害事象[c]	
							発現	死亡		他の死因[d]	潜在的交絡因子
0061-08	8 歳/女	同種移植	前駆 B 細胞 ALL	あり	あり	処置による出血	23/5	44/26	関連あるかもしれない	急性呼吸窮迫症候群、アスペルギルス症、凝血異常、BK ウイルス感染	急性呼吸窮迫症候群、アスペルギルス症、BK ウイルス感染
						出血	30/12	44/26	関連あるかもしれない		
						肺出血	36/18	44/26	関連あるかもしれない		
0070-21	1 歳/男	同種移植	ALL	あり	あり	播種性血管内凝固	54/47	55/48	関連なし	なし	ブドウ球菌性菌血症、急性 GVHD
						肺出血	54/47	55/48	関連なし		
0074-04	11 歳/男	化学療法	ALL	あり	なし	肺出血	17/2	17/2	おそらく関連なし	肝不全、静脈閉塞性肝疾患、心不全	なし
0076-03	39 歳/女	同種移植	AML	なし	なし	小脳出血	48/8	50/10	関連なし	なし	なし
0077-02	5 歳/男	同種移植	若年性骨髄単球性白血病	なし	なし	頭蓋内出血	26/17	40/31	関連あるかもしれない	なし	なし
0078-01	0.3 歳/男	同種移植	免疫不全症	あり	あり	肺出血	48/21	49/22	おそらく関連あり	なし	なし
0081-10	9 歳/男	同種移植	AML	あり	あり	処置による出血	23/8	24/9	関連なし	なし	なし
0083-03	48 歳/女	同種移植	AML	あり	あり	肺胞出血	23/9	24/10	関連あるかもしれない	なし	なし
0105-01	11 歳/女	同種移植	ファンコニー症候群	あり	なし	下部消化管出血	81/2	86/7	おそらく関連あり	なし	なし
						上部消化管出血	81/2	86/7	おそらく関連あり		
0108-04	63 歳/男	同種移植	AML	なし	なし	小腸出血	318/5	319/6	関連あるかもしれない	なし	なし
0118-02	15 歳/男	同種移植	ALL	なし	なし	肺出血	24/4	25/5	関連あるかもしれない	低酸素症、呼吸不全	なし

a：スクリーニング時、b：試験期間中、c：MedDRA ver.16.0、d：死亡に至った出血関連の有害事象以外の転帰が死亡の併発した有害事象

［5.3.5.2-3 Table 14.3.2.4、16.2.4.1、16.2.4.2、16.2.4.3.2、16.2.4.3.3、16.2.7.1 を改変］

表 2.7.4.7-6　出血関連の有害事象のサブグループ解析（2006-05 試験）

		HSCT 後又は化学療法後 VOD 患者（N=1154）	
発現例数（%）		n	339 (29.4)
VOD 発症前処置	HSCT 後	1017	307 (30.2)
	化学療法後	137	32 (23.4)
性別	男性	651	199 (30.6)
	女性	503	140 (27.8)
年齢	≦16 歳	691	189 (27.4)
	>16 歳	463	150 (32.4)
VOD 重症度	重症 VOD	571	192 (33.6)
	非重症 VOD	566	142 (25.1)

［5.3.5.2-3 Table 14.3.1.12、Table 14.3.1.12.1～Table 14.3.1.12.4、5.3.5.3-2 表 22 を改変］

表 2.7.4.7-7 市販後に報告された副作用の累積件数（1/6）

MedDRA ver.21.0 SOC 及び PT	自発報告（各国規制当局からの情報及び文献情報含む）			非介入の製造販売後臨床試験及びその他の非自発的な情報源
	重篤	非重篤	合計	重篤
発現件数	334	329	663	800
血液およびリンパ系障害	11	14	25	10
赤芽球癆	0	0	0	1
自己免疫性溶血性貧血	0	0	0	1
凝血異常	4	14	18	3
播種性血管内凝固	1	0	1	0
出血性障害	0	0	0	1
貪食細胞性組織球症	0	0	0	1
好中球減少症	1	0	1	0
汎血球減少症	0	0	0	1
血小板減少症	2	0	2	0
血栓性微小血管症	3	0	3	0
血栓性血小板減少性紫斑病	0	0	0	2
心臓障害	5	1	6	20
心房細動	0	0	0	1
心停止	1	0	1	4
心障害	1	0	1	1
心不全	0	0	0	2
急性心不全	1	0	1	0
心タンポナーデ	0	0	0	1
心肺停止	0	0	0	1
心毒性	0	0	0	3
心筋炎	0	0	0	2
心嚢液貯留	1	0	1	2
心膜炎	0	0	0	2
頻脈	1	1	2	0
心室性頻脈	0	0	0	1
先天性、家族性および遺伝性障害	0	0	0	1
形成不全	0	0	0	1
眼障害	1	0	1	0
結膜出血	1	0	1	0
胃腸障害	25	21	46	44
腹痛	0	3	3	0
腹水	3	0	3	0
下痢	1	1	2	4
嚥下障害	1	0	1	0
腸炎	0	0	0	1
胃出血	1	0	1	0
胃腸出血	9	2	11	14
消化管壊死	0	0	0	2
歯肉出血	1	1	2	0
吐血	3	0	3	1
血便排泄	1	0	1	1
麻痺性イレウス	0	0	0	1
腸出血	1	0	1	2
腸管虚血	0	0	0	1
口唇腫脹	1	0	1	0
メレナ	0	0	0	4
口腔内出血	0	1	1	2
悪心	0	6	6	2
口腔浮腫	0	1	1	0
食道静脈瘤出血	0	0	0	1
膵炎	0	0	0	1

表 2.7.4.7-7 市販後に報告された副作用の累積件数（2/6）

MedDRA ver.21.0 SOC 及び PT	自発報告（各国規制当局からの情報及び文献情報含む）			非介入の製造販売後臨床試験及びその他の非自発的な情報源
	重篤	非重篤	合計	重篤
腹膜出血	0	0	0	1
直腸出血	1	0	1	2
口内炎	0	1	1	0
舌腫脹	1	0	1	0
舌変色	0	1	1	0
上部消化管出血	1	0	1	0
嘔吐	0	4	4	4
一般・全身障害および投与部位の状態	98	66	164	236
適用部位出血	0	0	0	1
無力症	1	0	1	0
状態悪化	9	1	10	0
泣き	1	0	1	0
死亡	38	0	38	69
疾患進行	6	0	6	5
疾患再発	1	0	1	0
薬効欠如	2	4	6	3
未承認適応に対する薬効欠如	0	2	2	0
溢出	0	1	1	0
異常感	1	0	1	0
全身健康状態低下	2	0	2	1
注射部位出血	1	0	1	1
注射部位疼痛	0	1	1	0
粘膜出血	0	1	1	1
粘膜の炎症	0	0	0	2
多臓器機能不全症候群	31	0	31	150
有害事象なし	0	49	49	0
浮腫	1	0	1	0
末梢性浮腫	1	0	1	0
発熱	2	6	8	0
分泌物分泌	1	0	1	0
治療効果減弱	0	1	1	0
治療不成功	0	0	0	2
潰瘍性出血	0	0	0	1
肝胆道系障害	13	0	13	63
細胆管炎	0	0	0	1
急性胆嚢炎	0	0	0	1
肝不全	6	0	6	7
肝腫瘤	0	0	0	1
肝壊死	0	0	0	1
劇症肝炎	0	0	0	1
肝腎不全	0	0	0	1
肝毒性	2	0	2	0
肝障害	1	0	1	0
静脈閉塞性肝疾患	4	0	4	50
免疫系障害	8	1	9	40
急性移植片対宿主病	0	0	0	4
アナフィラキシー反応	2	0	2	0
アナフィラキシーショック	3	0	3	0
慢性移植片対宿主病	0	0	0	3
移植片対宿主病	2	0	2	31
消化管移植片対宿主病	1	0	1	0
肝移植片対宿主病	0	0	0	1
皮膚移植片対宿主病	0	0	0	1

表 2.7.4.7-7 市販後に報告された副作用の累積件数（3/6）

MedDRA ver.21.0 SOC 及び PT	自発報告（各国規制当局からの情報及び文献情報含む）			非介入の製造販売後臨床試験及びその他の非自発的な情報源
	重篤	非重篤	合計	重篤
過敏症	0	1	1	0
感染症および寄生虫症	34	1	35	139
アデノウイルス感染	1	0	1	4
アスペルギルス感染	1	0	1	1
菌血症	0	0	0	1
細菌性敗血症	0	0	0	2
BK ウイルス感染	0	0	0	2
気管支肺アスペルギルス症	0	0	0	3
カンジダ性敗血症	0	0	0	1
シトロバクター感染	0	0	0	1
クロストリジウム・ディフィシレ感染	0	0	0	3
クレブシエラ膀胱炎	0	0	0	1
ウイルス性膀胱炎	0	0	0	2
サイトメガロウイルス性腸炎	0	0	0	1
サイトメガロウイルス感染	3	0	3	4
脳炎	0	0	0	1
エンテロバクター感染	0	0	0	1
エンテロバクター性肺炎	0	0	0	1
エンテロバクター性敗血症	0	0	0	1
エプスタイン・バーウイルス血症	0	0	0	1
エプスタイン・バーウイルス感染	0	1	1	1
真菌血症	1	0	1	0
単純ヘルペス	1	0	1	0
播種性帯状疱疹	0	0	0	1
感染	0	0	0	3
感染性大腸炎	1	0	1	0
インフルエンザ	1	0	1	0
クレブシエラ感染	0	0	0	1
クレブシエラ性敗血症	1	0	1	2
真菌性下気道感染	0	0	0	1
肺感染	1	0	1	3
ムコール症	1	0	1	0
パラインフルエンザウイルス感染	0	0	0	1
肺炎	0	0	0	15
サイトメガロウイルス性肺炎	0	0	0	2
ヘルペスウイルス肺炎	0	0	0	1
ブドウ球菌性肺炎	0	0	0	1
シュードモナス性敗血症	0	0	0	1
シュードモナス感染	0	0	0	1
腎盂腎炎	0	0	0	1
敗血症	19	0	19	60
敗血症性ショック	2	0	2	3
ブドウ球菌性菌血症	0	0	0	1
ブドウ球菌感染	0	0	0	3
ブドウ球菌性敗血症	0	0	0	1
全身性カンジダ	0	0	0	1
全身性真菌症	0	0	0	1
トキソプラズマ症	0	0	0	2
細菌性尿路感染	0	0	0	1
ウイルス性尿路感染	1	0	1	0
傷害、中毒および処置合併症	8	183	191	13
脳ヘルニア	1	0	1	0
禁忌製品使用	0	11	11	0

表 2.7.4.7-7 市販後に報告された副作用の累積件数（4/6）

MedDRA ver.21.0 SOC 及び PT	自発報告（各国規制当局からの情報及び文献情報含む）			非介入の製造販売後臨床試験及びその他の非自発的な情報源
	重篤	非重篤	合計	重篤
頭蓋脳損傷	1	0	1	0
薬剤誤投与	0	1	1	0
血液幹細胞移植生着不全	1	0	1	0
期限切れの製品使用	0	1	1	0
不適切な薬剤投与計画	0	2	2	0
誤った投与期間	0	1	1	0
投薬過誤	0	3	3	0
適応外使用	1	130	131	0
眼窩周囲血腫	1	0	1	0
処方に基づく過量投与	0	11	11	0
処置合併症	0	0	0	1
製品調製過誤	0	1	1	0
未承認の適応に対する製品使用	0	20	20	0
製品使用の問題	0	1	1	0
くも膜下出血	1	0	1	1
硬膜下血腫	0	0	0	2
硬膜下出血	0	0	0	1
移植不全	1	0	1	7
移植合併症	1	0	1	0
過少量投与	0	1	1	0
血管処置合併症	0	0	0	1
臨床検査	6	10	16	4
血中 β－D－グルカン増加	0	1	1	0
血中ビリルビン増加	1	2	3	1
血中クレアチニン増加	0	1	1	1
血中ナトリウム増加	0	0	0	1
心機能検査異常	1	0	1	0
凝固因子減少	2	0	2	0
エンテロバクター検査陽性	0	0	0	1
国際標準比増加	0	2	2	0
好中球数異常	1	0	1	0
プロトロンビン時間延長	0	1	1	0
プロトロンビン時間短縮	0	1	1	0
トランスアミナーゼ上昇	0	1	1	0
体重減少	1	0	1	0
体重増加	0	1	1	0
代謝および栄養障害	0	1	1	6
食欲減退	0	0	0	1
脱水	0	0	0	2
水分過負荷	0	1	1	1
低カリウム血症	0	0	0	1
乳酸アシドーシス	0	0	0	1
筋骨格系および結合組織障害	2	2	4	0
成長促進	0	1	1	0
筋肉内出血	2	0	2	0
筋固縮	0	1	1	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	4	0	4	44
急性リンパ性白血病	0	0	0	1
再発急性リンパ性白血病	0	0	0	5
急性骨髄性白血病	0	0	0	2
再発急性骨髄性白血病	3	0	3	2
乳癌	0	0	0	2

表 2.7.4.7-7 市販後に報告された副作用の累積件数（5/6）

MedDRA ver.21.0 SOC 及び PT	自発報告（各国規制当局からの情報及び文献情報含む）			非介入の製造販売後臨床試験及びその他の非自発的な情報源
	重篤	非重篤	合計	重篤
エプスタイン・バーウイルス関連リンパ増殖性障害	1	0	1	0
再発ユーイング肉腫	0	0	0	2
白血病再発	0	0	0	23
再発髄芽腫	0	0	0	1
腹膜転移	0	0	0	1
骨髄異形成症候群	0	0	0	1
再発神経芽腫	0	0	0	3
再発非ホジキンリンパ腫	0	0	0	1
神経系障害	18	2	20	26
意識変容状態	0	0	0	1
脳浮腫	2	0	2	0
脳幹出血	1	0	1	0
脳出血	5	0	5	11
昏睡	0	0	0	2
浮動性めまい	0	1	1	0
脳症	1	0	1	5
てんかん	1	0	1	0
顔面麻痺	0	1	1	0
全身性強直性間代性発作	0	0	0	1
頭蓋内出血	2	0	2	0
頭痛	1	0	1	0
肝性脳症	1	0	1	0
辺縁系脳炎	0	0	0	1
代謝性脳症	0	0	0	1
神経学的代償不全	1	0	1	1
可逆性後白質脳症症候群	1	0	1	2
痙攣発作	1	0	1	0
傾眠	1	0	1	1
精神障害	3	0	3	2
不安	0	0	0	1
うつ病	0	0	0	1
欲求不満耐性低下	1	0	1	0
易刺激性	1	0	1	0
睡眠障害	1	0	1	0
腎および尿路障害	11	3	14	28
急性腎障害	1	0	1	3
慢性腎臓病	0	0	0	1
出血性膀胱炎	2	0	2	5
血尿	1	0	1	4
尿路出血	1	0	1	1
腎症	1	0	1	0
中毒性ネフロパシー	0	0	0	6
腎不全	5	0	5	7
腎虚血	0	0	0	1
膀胱出血	0	3	3	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	33	4	37	64
急性肺水腫	0	0	0	1
急性呼吸窮迫症候群	0	0	0	12
胞隔炎	1	0	1	0
気管支痙攣	1	0	1	0
呼吸困難	1	0	1	0
鼻出血	2	2	4	3

表 2.7.4.7-7 市販後に報告された副作用の累積件数（6/6）

MedDRA ver.21.0 SOC 及び PT	自発報告（各国規制当局からの情報及び文献情報含む）			非介入の製造販売後臨床試験及びその他の非自発的な情報源
	重篤	非重篤	合計	重篤
喀血	0	0	0	2
間質性肺疾患	1	0	1	1
肺障害	0	1	1	1
器質化肺炎	0	0	0	1
胸水	2	0	2	0
肺臓炎	1	0	1	1
肺胞出血	1	0	1	5
肺出血	9	1	10	18
肺高血圧症	0	0	0	1
肺水腫	5	0	5	1
肺毒性	0	0	0	3
肺静脈閉塞性疾患	1	0	1	0
呼吸異常	0	0	0	1
呼吸停止	0	0	0	1
呼吸障害	1	0	1	0
呼吸窮迫	0	0	0	3
呼吸不全	5	0	5	9
頻呼吸	1	0	1	0
咽喉絞扼感	1	0	1	0
皮膚および皮下組織障害	9	9	18	3
血管浮腫	1	0	1	0
水疱	0	0	0	1
皮膚炎	1	0	1	0
毛髪成長異常	0	1	1	0
多汗症	0	1	1	0
点状出血	1	0	1	0
そう痒症	1	0	1	0
全身性そう痒症	0	1	1	0
発疹	1	2	3	0
斑状丘疹状皮疹	1	0	1	0
そう痒性皮疹	0	1	1	0
猩紅熱様発疹	1	0	1	0
皮膚出血	0	1	1	1
皮膚反応	0	1	1	0
中毒性表皮壊死融解症	1	0	1	1
蕁麻疹	1	1	2	0
外科および内科処置	1	0	1	0
移植	1	0	1	0
血管障害	44	11	55	57
毛細血管漏出症候群	0	0	0	2
循環虚脱	2	0	2	0
塞栓症	0	0	0	2
潮紅	0	2	2	1
血腫	1	0	1	0
血行動態不安定	0	0	0	1
出血	28	0	28	14
高血圧	1	0	1	0
低血圧	4	5	9	3
微小血管症	0	1	1	0
血栓性静脈炎	0	3	3	0
静脈閉塞性疾患	8	0	8	34

［5.3.6-9 APPENDIX 3 を改変］

2.7.5 参考文献

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法で引用した文献

該当なし

2.7.2 臨床薬理試験で引用した文献

1. Eder PS, DeVine RJ, Dagle JM, Walder JA. Substrate specificity and kinetics of degradation of antisense oligonucleotides by a 3' exonuclease in plasma. Antisense Res Dev. 1991;1:141-51. ＜資料番号 5.4-39＞
2. 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. Mol Pharmacol. 1994;45:932-43. ＜資料番号 5.4-40＞
3. 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. Br J Pharmacol. 1993;110:1565-71. ＜資料番号 5.4-41＞
4. Giedrojc J, Breddin HK. Anticoagulant and antithrombotic effects of combinations of defibrotide with heparins and other antithrombotic agents in an animal thrombosis model. Thromb Res. 1991;63:99-110. ＜資料番号 5.4-42＞
5. Porta R, Pescador R, Mantovani M, Prino G. Defibrotide affects the anticoagulant and lipase-releasing activities of heparin. Haemostasis. 1990;20:347-56. ＜資料番号 5.4-43＞
6. 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]. J Thromb Haemost. 2009;7(Suppl 2):988-9.＜資料番号 5.4-44＞
7. Fareed J, Moorman MJ III, Jeske W, Hoppensteadt D. Defibrotide interaction with newer oral anticoagulant and antiplatelet drugs. [Abstract]. Blood. 2013;122:4804. ＜資料番号 5.4-45＞
8. 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]. J Thromb Haemost. 2013;11(Suppl 2):957-8. ＜資料番号 5.4-46＞
9. 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]. J Thromb Haemost. 2013;11(Suppl 2):1117. ＜資料番号 5.4-47＞
10. Hoppensteadt D, Fareed J, Cunanan J, Zhu H, Echart C, Iacobelli M. Defibrotide interactions with heparin and low molecular weight heparins. [Abstract P16-15]. Hamostaseologie. 2010; 30.1:A107. ＜資料番号 5.4-48＞
11. Hoppensteadt D, Fareed J, Cunanan J, Zhu H, Echart C, Iacobelli M. Defibrotide interactions with heparin and low molecular weight heparins. [Abstract P08-3]. Hamostaseologie. 2011;31.1:A57. ＜資料番号 5.4-49＞
12. Pogliani EM, Salvatore M, Fowst C, Girardello R, Marelli C. Effects of a defibrotide-heparin combination on some measures of haemostasis in healthy volunteers. J Int Med Res. 1989;17:36-40. ＜資料番号 5.4-50＞

2.7.3 臨床的有効性で引用した文献

1. 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＞
2. 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＞
3. 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＞
4. 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＞
5. 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＞
6. 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＞

2.7.4 臨床的安全性で引用した文献

1. 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＞
2. Haussmann 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. Haematologica. 2006;91:795-800. ＜資料番号 5.4-51＞
3. Artesani MC. Anaphylactic shock to defibrotide. Allergy. 2006;61:1022. ＜資料番号 5.4-52＞

2.7.6 個々の試験のまとめで引用した文献

1. Umemura K, Iwaki T, Kimura T, Ogawa C, Fukuda T, Taniguchi S, et al. Pharmacokinetics and Safety of Defibrotide in Healthy Japanese Subjects. Clin Pharmacol Drug Dev. 2016;5:548-51. ＜資料番号 5.4-53＞
2. Tocchetti P, Tudone E, Marier JF, Marbury TC, Zomorodi K, Eller M. Pharmacokinetic profile of defibrotide in patients with renal impairment. Drug Des Devel Ther. 2016;10:2631-41. ＜資料番号 5.4-54＞
3. 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. Blood. 2016;127:1656-65. ＜資料番号 5.4-55＞
4. 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. Biol Blood Marrow Transplant. 2010;16:1005-17. ＜資料番号 5.4-56＞

5. 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. Br J Haematol. 2018;181:816-27. ＜資料番号 5.4-57＞

6. 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. Br J Haematol. 2017;178:112-8. ＜資料番号 5.4-58＞

7. 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＞

8. 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. Biol Blood Marrow Transplant. 2016;22:1306-12. ＜資料番号 5.4-59＞

9. 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. Lancet. 2012;379:1301-9. ＜資料番号 5.4-60＞