目次

2.7.6 個々の試験のまとめ 2
2.7.6.1 国内第 I 相：健康成人における単回投与試験（FMU-DF-001） 4
2.7.6.2 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（DF VOD-2012-03-PKRen） 11
2.7.6.3 海外第 I 相：健康成人における QT/QTc 評価試験（R09-1425） 24
2.7.6.4 海外第 III 相：HSCT 後重症 VOD 患者を対象とした HC 対照オープンラベル試験（2005-01） 37
2.7.6.5 国内第 II 相：HSCT 後 VOD 患者を対象としたオープンラベル試験（FMU-DF-002） 75
2.7.6.6 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（99-118） 102
2.7.6.7 海外第 III 相：HSCT 後又は化学療法後の VOD 患者を対象とした拡大アクセス試験（2006-05） 136
2.7.6.8 海外：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） 194
2.7.6.9 海外臨床研究：CIBMTR データベースの HSCT 後重症 VOD 患者のデータを用いた NS-73 の評価（CIBMTR） 220
2.7.6.10 国内第 II 相予防試験：HSCT 後 VOD 発症リスクの高い患者に対する NS-73 の予防効果検討試験（FMU-DF-003） 230
2.7.6.11 海外第 III 相予防試験：HSCT 後 VOD 発症リスクの高い小児患者を対象とした予防効果検討試験（2004-000592-33） 252

2.7.6 個々の試験のまとめ

臨床試験一覧表

試験の種類 及び相 （資料取扱い）	試験番号 （実施国）	試験報告書 の添付場所	試験の目的	試験デザイン 及び 対照の種類	試験薬、投与方法 投与経路	被験者数 （ランダム化例数 又は投与例数）	被験者	投与期間	進行状況 報告書の 種類
PK/PD 第 I 相 （評価資料）	FMU-DF-001 （日本）	5.3.3.1-1 （2.7.6.1）	健康成人男性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	NS-73 3 mg/kg 又は 6.25 mg/kg を単回静脈内投与	3 mg/kg 群 8 例 6.25 mg/kg 群 8 例 プラセボ群 4 例	日本人健康成人男性	単回	完了 完全な 報告書
PK 第 I 相 （評価資料）	DF VOD-2012-03-PKRen （米国）	5.3.3.3-1 （2.7.6.2）	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	オープンラベル	非血液透析時（Day 1）及び血液透析時（Day 4）に NS-73 6.25 mg/kg を単回静脈内投与	6 例	外国人末期腎不全患者	単回×2	完了 完全な 報告書
			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	NS-73 25 mg/kg/日を 1 日 4 回にわけて静脈内投与	重度腎障害又は末期腎不全患者 6 例 健康成人 6 例	外国人重度腎障害又は末期腎不全患者 外国人健康成人	1 日	
PK/PD 第 I 相 （評価資料）	R09-1425 （米国）	5.3.4.1-1 （2.7.6.3）	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	NS-73 6.25 mg/kg、15 mg/kg、プラセボ又はモキシフロキサシン 400 mg を単回静脈内投与	52 例	外国人健康成人	単回×4	完了 完全な 報告書
有効性/安全性 第 III 相 （評価資料）	2005-01 （米国、カナダ、イスラエル）	5.3.5.1-1 （2.7.6.4）	重症 VOD 患者に対する有効性及び安全性	オープンラベル HC 対照	NS-73 25 mg/kg/日を 1 日 4 回にわけて静脈内投与 HC は NS-73 の投与なし	NS-73 群 102 例 HC 群 32 例	HSCT 後（MOF を伴う）重症 VOD 患者、成人及び小児	21 日間以上、退院するまで	完了 完全な 報告書
有効性/安全性 患者 PK 第 II 相 （評価資料）	FMU-DF-002 （日本）	5.3.5.2-1 （2.7.6.5）	VOD 患者に対する有効性及び安全性	オープンラベル	NS-73 25 mg/kg/日を 1 日 4 回にわけて静脈内投与	19 例	HSCT 後 VOD 患者、成人及び小児	21 日間以上又は VOD 寛解まで	完了 完全な 報告書

試験の種類及び相（資料取扱い）	試験番号（実施国）	試験報告書の添付場所	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	試験薬、投与方法投与経路	被験者数（ランダム化例数又は投与例数）	被験者	投与期間	進行状況報告書の種類
有効性/安全性 患者 PK/PD 第 II 相 （評価資料）	99-118 （米国）	5.3.5.2-2 （2.7.6.6）	重症 VOD 患者に対する有効性及び安全性 薬力学 用量設定	ランダム化 オープンラベル 用量比較	NS-73 を Day1 のみ 10 mg/kg/日、それ以降は、25 mg/kg/日又は 40 mg/kg/日、いずれも 1 日 4 回にわけて静脈内投与	149 例 25 mg/kg 群 75 例 40 mg/kg 群 74 例	HSCT 後（MOF を伴う）重症 VOD 患者、成人及び小児	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	完了 完全な報告書
有効性/安全性 （評価資料）	2006-05 （米国）	5.3.5.2-3 （2.7.6.7）	VOD 患者に対する有効性及び安全性	オープンラベル 拡大アクセス	NS-73 25 mg/kg/日を 1 日 4 回にわけて静脈内投与	1154 例	HSCT 後又は化学療法後 VOD 患者、成人及び小児	21 日間以上、忍容性があれば VOD の症状が回復するまで	完了 完全な報告書
有効性/安全性 （参考資料）	DF-CUP （欧州、米国、日本等）	5.3.5.4-1 （2.7.6.8）	VOD 患者に対する有効性及び安全性	オープンラベル コンパッショネートユースプログラム	NS-73 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、いずれも 1 日 4 回にわけて静脈内投与 2004 年以降[a]：25 mg/kg/日を 1 日 4 回にわけて静注	710 例 10 mg/kg 群 85 例 25 mg/kg 群 272 例 40 mg/kg 群 226 例 60 mg/kg 群 46 例 80 mg/kg 群 9 例 用量不明群 72 例	HSCT 後又は化学療法/放射線療法後 VOD 患者、成人及び小児	14 日間以上、VOD の症状回復又は退院まで	完了 完全な報告書
有効性/安全性 （参考資料）	CIBMTR （米国）	5.3.5.4-2 （2.7.6.9）	重症 VOD 患者に対する有効性及び安全性	CIBMTR データベースを用いた評価	規定なし	NS-73 投与群 41 例、 NS-73 非投与群 55 例	HSCT 後（MOF を伴う）重症 VOD 患者、成人及び小児	規定なし	完了 完全な報告書
安全性/PK （参考資料）	FMU-DF-003 （日本）	5.3.5.4-3 （2.7.6.10）	VOD 発症リスクの高い患者に対する VOD 予防効果及び安全性 薬物動態	オープンラベル 非投与群対照	NS-73 投与群：移植前処置開始 1 日前から 25 mg/kg/日を 1 日 4 回にわけて静脈内投与 NS-73 非投与群：予防投与なし。移植後標準治療のみ。	NS-73 投与群 33 例、 NS-73 非投与群 17 例	HSCT 後 VOD 発症リスクの高い成人及び小児患者	HSCT 後 30 日まで（VOD 発症患者では VOD 寛解まで）	完了 完全な報告書
安全性 （参考資料）	2004-000592-33 （欧州、スイス、イスラエル）	5.3.5.4-4 （2.7.6.11）	VOD 発症リスクの高い患者に対する VOD 予防効果及び安全性	オープンラベル Control 対照	NS-73 群：移植前処置開始日の処置前から 25 mg/kg/日を 1 日 4 回にわけて静脈内投与 Control 群：予防投与なし。移植後標準治療のみ。VOD 発症後は NS-73 を投与。	NS-73 群 180 例 Control 群 176 例	HSCT 後 VOD 発症リスクの高い小児患者	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）	完了 完全な報告書

a：99-118 試験終了後、HC：ヒストリカルコントロール、MOF：多臓器不全、CR：完全寛解

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

資料番号：5.3.3.1-1（評価資料）

2.7.6.1.1 試験方法

試験の方法の概要を表 2.7.6.1.1-1 に示す。

表 2.7.6.1.1-1 試験方法

試験の標題：健康成人に対するデフィブロタイド（DF）の安全性試験および薬物動態試験
試験番号：FMU-DF-001
試験実施施設：国立大学法人浜松医科大学医学部附属病院
試験期間： 2013 年 3 月 [redacted] 日（最初の被験者の同意取得日） 2013 年 5 月 [redacted] 日（最後の被験者の治験終了日）
開発のフェーズ：第 I 相
公表論文：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;5:548-551.[1)]
目的： 主目的 日本人健康成人における NS-73 の安全性を確認し、デフィブロチドの体内薬物動態を評価する。 副次目的 体内のデフィブロチドによる線溶・凝固系への影響について評価する。
試験デザイン： 単施設、プラセボ対照、単盲検 第 1 コホート（3 mg/kg）：NS-73 3 mg/kg 群 8 例、プラセボ群 2 例 第 2 コホート（6.25 mg/kg）：NS-73 6.25 mg/kg 群 8 例、プラセボ群 2 例 第 1 コホートで安全性が確認でき、効果安全性評価委員会の承認を得た後、第 2 コホートに移行した。なお、薬物動態検討用の採血、管理上の問題及び安全性にも配慮し、各コホートは 2 回以上に分けて実施し、1 回の投与で人数が 6 例以上とならないようにした。 治験薬投与前日から投与翌日までを入院期間、治験薬投与日から観察終了時検査日（投与後 7～10 日目）までを観察期間とした。
被験者数（計画時及び解析時）： 計画時目標例数、投与例数、FAS 及び PPS：20 例 NS-73 3 mg/kg 群 8 例、NS-73 6.25 mg/kg 群 8 例、プラセボ群 4 例 被験者数の設定根拠： 日本人に初めて NS-73 を投与するため、安全性評価に必要な被験者数として、また、薬物動態の検討において薬物動態パラメータを適切に評価するため、3 mg/kg 及び 6.25 mg/kg の各用量（コホート）で 8 例の被験者が必要と考えられた。さらに、薬力学的な検討として、健康成人における線溶・凝固系因子の変動を評価するため、これらの因子が採血条件による影響を受けやすいことや日内変動が予想されることを考慮し、これらの因子の変動を適切に評価するため、1 コホートにつき 2 例のプラセボ群を設定した。
診断及び主要な組み入れ基準： 年齢：20～45 歳、体重：50.0 kg 以上 96.0 kg 未満、BMI：18.5 kg/m^2 以上 25.0 kg/m^2 未満の日本人健康成人男性

治験薬：

治験薬	剤形	含量
NS-73	注射液	1 バイアル（2.5 mL）中にデフィブロチドナトリウム 200 mg（80 mg/mL）を含有
プラセボ	注射液	生理食塩水

用法・用量・治療期間：

NS-73 群：

NS-73 を適量の生理食塩水で 4～20 mg/mL の濃度に希釈し、3 mg/kg 又は 6.25 mg/kg を 2 時間かけて単回静脈内投与した。

プラセボ群：

プラセボ（生理食塩水）を 2 時間かけて単回静脈内投与した。

前治療及び併用療法：入院 14 日前から観察終了時検査（又は追跡検査）終了まで、有害事象に対する処置以外の目的での薬剤（サプリメントを含む）の使用及びその他の治療を禁止した。有害事象に対する処置に制限は設けなかったが、必要最低限の使用とした。なお、本治験薬はデオキシリボヌクレオチドの集合製剤のため、シトクロム P450 を阻害又は誘導するもの（グレープフルーツなど）の摂取に制限は設けなかったが、有害事象発現の可能性を考慮し、入院 2 日前から退院時までのカフェイン含有食品・飲料の摂取及び入院前日から観察終了時検査（又は追跡検査）終了までのアルコール摂取は禁止した。

評価項目：

(1) 主要評価項目

NS-73 の 2 用量（3 mg/kg 及び 6.25 mg/kg）における用量制限毒性の発現の有無

用量制限毒性の定義：

投与後から観察期間終了時（投与後 7～10 日目）までの期間で以下のいずれかに該当

・2 日以上続く Grade 2（CTCAE ver.4-JCOG [a]）以上の有害事象

・Grade 3、4（CTCAE ver.4-JCOG [a]）の有害事象

・原因を問わない死亡

a：日本臨床腫瘍研究グループ有害事象共通用語基準第 4 版

(2) 副次評価項目

1) 薬物動態

血漿中デフィブロチド濃度及び薬物動態パラメータ［C_{max}、t_{max}、$t_{1/2}$、$AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-3hr}、k_{el}（消失速度定数）、Vd（分布容積）、CL（全身クリアランス）］

2) 安全性

有害事象、臨床検査、バイタルサイン、体重、標準 12 誘導心電図、自他覚症状、PS（performance status）

3) 薬力学

線溶・凝固因子：

プラスミノーゲンアクチベーターインヒビター-1（PAI-1）（total PAI-1）、プロテイン C 抗原、血小板第 4 因子（PF-4）、トロンビン-アンチトロンビン III 複合体（TAT）、トロンボキサン B_2（Tx-B2）、6-ケトプロスタグランジン F（6-keto-PGF）、フィブリノーゲン、フィブリン分解産物（FDP）、D-ダイマー、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）、プラスミノーゲン活性、組織因子経路インヒビター（TFPI）

統計手法：

(1) 解析対象集団

Full analysis set（FAS）：治験薬が投与された被験者の集団（重大な GCP 違反があった被験者は除く）

Per protocol set（PPS）：重大な治験実施計画書違反があった、又は来院しないなどの理由により観察期間に十分な有害事象発現の観察ができなかった被験者をFASから除いた集団

FAS を対象に解析を実施し、参考までに PPS を対象とした解析を実施した。

(2) 主解析

用量制限毒性の発現の有無について投与群ごとに集計した。

(3) 副次的解析

1) 薬物動態

薬物動態パラメータを投与群ごとに記述統計量で要約した。

2) 安全性

有害事象、副作用及び自他覚症状（注入に伴う反応、注射部位反応、注入部位血管外漏出、皮膚硬結、蕁麻疹、喘鳴の有無、錯感覚、潮紅、頭痛、灼熱感、熱感、異常感覚、悪心、そう痒症、斑状丘疹状皮疹、振戦、嘔吐）は投与群ごとに発現率を算出した。臨床検査値、バイタルサイン及び体重は投与群ごとに記述統計量を用いて要約した。標準 12 誘導心電図は正常、異常、境界領域の被験者数について、PS は 0～4 のスコアの被験者数について投与群ごとに集計した。

3) 薬力学

投与前、投与開始後 2 時間（投与終了直後）及び 24 時間の線溶・凝固因子の測定値を投与群ごとに記述統計量で要約した。また、線溶・凝固因子のうち、FDP、D-ダイマー、PAI-1 及び TAT について、投与前、投与開始後 2 時間（投与終了直後）及び投与開始後 24 時間の正常・異常判定結果を投与群ごとに集計した。

(4) 中間解析

効果安全性評価委員会による第 1 コホートでの安全性の確認及び第 2 コホートへの移行可否の検討を行うため、第 1 コホート終了後に中間解析を実施した。

2.7.6.1.2 被験者の内訳

登録された被験者 24 例のうち、20 例（NS-73 3 mg/kg 群 8 例、NS-73 6.25 mg/kg 群 8 例、プラセボ群 4 例）の被験者が治験薬を投与され、試験を完了した。治験薬が投与された被験者 20 例を FAS 及び PPS とした。

2.7.6.1.3 人口統計学的特性

人口統計学的特性を表 2.7.6.1.3-1 に示す。

表 2.7.6.1.3-1 人口統計学的特性（FAS）

		3 mg/kg 群 N=8	6.25 mg/kg 群 N=8	プラセボ群 N=4	全体 N=20
性別	男性	8 (100.0%)	8 (100.0%)	4 (100.0%)	20 (100.0%)
	女性	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
年齢（歳）	Mean ± SD	26.4 ± 8.3	32.8 ± 7.1	25.3 ± 8.5	28.7 ± 8.2
	Median	22.5	31.0	21.5	28.5
	Min～Max	20～41	22～43	20～38	20～43
身長（cm）	Mean ± SD	168.53 ± 4.44	171.69 ± 7.42	172.78 ± 4.22	170.64 ± 5.80
	Median	167.60	170.75	173.70	170.50
	Min～Max	162.8～176.1	159.5～186.2	167.0～176.7	159.5～186.2
BMI（kg/m^2）	Mean ± SD	21.48 ± 1.10	21.30 ± 1.59	21.80 ± 1.46	21.47 ± 1.33
	Median	21.25	20.60	21.85	21.00
	Min～Max	20.1～23.4	19.4～23.9	20.3～23.2	19.4～23.9

［5.3.3.1-1 表 11.2-1 を改変］

2.7.6.1.4 薬物動態

健康成人男性に 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。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 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、$AUC_{0\text{-}3hr}$ が 37.09 ± 7.82 μg· hr/mL、$AUC_{0\text{-}\infty}$が 42.32 ± 6.95 μg· hr/mL、$t_{1/2}$ が 0.47 ± 0.10 hr、Vd が 7.31 ± 1.25 L、CL が 9.269 ± 1.175 L/hr であった（表 2.7.6.1.4-1）。また、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。

表 2.7.6.1.4-1 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

	6.25 mg/kg 群（N=8）
	Mean ± SD
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

a：Median (Min～Max)

［5.3.3.1-1 表 11.4-3 を引用］

2.7.6.1.5 薬力学

線溶・凝固因子のうち、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、TFPI、PF-4、Tx-B2 及び 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 2.7.6.1.5-1 に示す。また、FDP、D-ダイマー、PAI-1、TAT について、投与前、投与開始後 2 時間（投与終了直後）及び 24 時間の正常・異常判定結果を表 2.7.6.1.5-2 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、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。

表 2.7.6.1.5-1 線溶・凝固因子の測定値

		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］

表 2.7.6.1.5-2 線溶・凝固因子（FDP、D-ダイマー、PAI-1 及び TAT）の正常・異常判定結果

		3 mg/kg 群 N=8		6.25 mg/kg 群 N=8		プラセボ群 N=4	
		正常 n(%)	異常 n(%)	正常 n(%)	異常 n(%)	正常 n(%)	異常 n(%)
FDP (μg/mL)	投与前	7 (87.5)	1 (12.5)	6 (75.0)	2 (25.0)	3 (75.0)	1 (25.0)
	投与開始後 2 時間 [a]	7 (87.5)	1 (12.5)	5 (62.5)	3 (37.5)	4 (100.0)	0 (0.0)
	投与開始後 24 時間	7 (87.5)	1 (12.5)	5 (62.5)	3 (37.5)	4 (100.0)	0 (0.0)
D-ダイマー (μg/mL)	投与前	8 (100.0)	0 (0.0)	6 (75.0)	2 (25.0)	4 (100.0)	0 (0.0)
	投与開始後 2 時間 [a]	8 (100.0)	0 (0.0)	6 (75.0)	2 (25.0)	4 (100.0)	0 (0.0)
	投与開始後 24 時間	8 (100.0)	0 (0.0)	6 (75.0)	2 (25.0)	4 (100.0)	0 (0.0)
PAI-1 (ng/mL)	投与前	1 (12.5)	7 (87.5)	5 (62.5)	3 (37.5)	1 (25.0)	3 (75.0)
	投与開始後 2 時間 [a]	4 (50.0)	4 (50.0)	6 (75.0)	2 (25.0)	2 (50.0)	2 (50.0)
	投与開始後 24 時間	4 (50.0)	4 (50.0)	6 (75.0)	2 (25.0)	1 (25.0)	3 (75.0)
TAT (ng/mL)	投与前	5 (62.5)	3 (37.5)	0 (0.0)	8 (100.0)	0 (0.0)	4 (100.0)
	投与開始後 2 時間 [a]	8 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (100.0)	3 (75.0)	1 (25.0)
	投与開始後 24 時間	8 (100.0)	0 (0.0)	2 (25.0)	6 (75.0)	4 (100.0)	0 (0.0)

a：投与終了直後

［5.3.3.1-1 表 11.4-8 を引用］

2.7.6.1.6 安全性

2.7.6.1.6.1 被験薬の投与量及び投与期間

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。

2.7.6.1.6.2 有害事象

（1） 有害事象の簡潔な要約

NS-73 3 mg/kg 群の有害事象及び副作用の発現率は 12.5%（1/8 例）であり、NS-73 6.25 mg/kg 群及びプラセボ群では有害事象は発現しなかった。本試験で、用量制限毒性、死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象は発現しなかった。

（2） 有害事象の表示及び分析

NS-73 3 mg/kg 群 1 例に、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加（58 U/L）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加（46 U/L）が認められ、有害事象として報告された。本被験者では、同一検査日にアルブミン（5.0 g/dL）、総ビリルビン（1.5 mg/dL）及び尿比重（1.034）の基準範囲上限値からのわずかな逸脱、並びに尿蛋白（定性）及び尿ケトン体の疑陽性が認められた。ALT 増加及び AST 増加はいずれも軽度、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。

2.7.6.1.6.3 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

本試験で、死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象は発現しなかった。

2.7.6.1.6.4 用量制限毒性

本試験で、用量制限毒性は発現しなかった。

2.7.6.1.6.5 臨床検査値

NS-73 3 mg/kg 群の 1 例で、ALT 増加及び AST 増加が認められ、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。その他の臨床検査値で臨床的に意義のある変化はなかった。

2.7.6.1.6.6 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

（1） バイタルサイン及び体重

試験期間を通じて、バイタルサイン及び体重で臨床的に意義のある変化はなかった。

（2） 自他覚症状

試験期間を通じて、観察した自他覚症状における異常所見は認められなかった。

（3） 標準 12 誘導心電図

試験期間を通じて、標準 12 誘導心電図における異常所見は認められなかった。

（4） PS

試験期間を通じて、全ての被験者で PS は 0 であった。

2.7.6.1.7 結論

日本人健康成人男性に NS-73 3 mg/kg 及び 6.25 mg/kg を単回静脈内投与した際の忍容性は良好であった。

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 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。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は定量下限値未満であった。

2.7.6.2 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（DF VOD-2012-03-PKRen）

資料番号：5.3.3.3-1（評価資料）

2.7.6.2.1 試験方法

試験の方法の概要を表 2.7.6.2.1-1 に示す。

表 2.7.6.2.1-1 試験方法

試験の標題：Pharmacokinetic profile of defibrotide in renal-impaired patients Dialysis Study: A phase 1, open-label study to investigate the effect of hemodialysis on plasma defibrotide pharmacokinetics in end-stage renal disease patients Main Study: A phase 1, open-label study to investigate the pharmacokinetics of defibrotide administered to severe and end-stage renal disease patients not on dialysis compared to healthy matching subjects
試験番号：DF VOD-2012-03-PKRen
試験実施施設（実施国）：[redacted] 及び [redacted]（米国）
試験期間：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
開発のフェーズ：第 I 相
公表文献：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.[2)]
目的： 主目的 ＜Dialysis Study＞ 血液透析を受けている末期腎不全患者に NS-73 を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する。 ＜Main Study＞ 血液透析を受けていない重度腎障害又は末期腎不全患者に NS-73 を投与した際のデフィブロチドの薬物動態を健康成人と比較する。 副次目的 ＜Dialysis Study＞ 血液透析を受けている末期腎不全患者に NS-73 を投与した際の安全性及び忍容性を検討する。 ＜Main Study＞ 血液透析を受けていない重度腎障害又は末期腎不全患者に NS-73 を投与した際の安全性及び忍容性を健康成人と比較する。
試験デザイン： ＜Dialysis Study＞ 単施設、オープンラベル 試験デザインを図 2.7.6.2.1-1 に示す。 Day -21～Day -2 にスクリーニング検査を実施し、Day -1（初回投与前日）の血液透析後に入院とした。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（± 10 分）かけて静脈内投与し、血液透析は Day 2 及び Day 4 に 4 時間かけて実施した。なお、Day 4 の血液透析は、NS-73 投与開始後 1 時間から実施した。最終投与後 24 時間（Day 5）に退院とし、Day 10（± 3 日）に電話で安全性の追跡調査を実施した。 ＜Main Study＞ 多施設、オープンラベル 試験デザインを図 2.7.6.2.1-2 に示す。

スクリーニング検査実施前にレビューチーム（治験責任医師及び治験依頼者）が、Dialysis Study の最初の 3 例の安全性及び薬物動態のデータに問題ないことを確認した後、Main Study を開始した。
Day -21～Day -2 にスクリーニング検査を実施し、Day -1（初回投与前日）に入院とした。Day 1 の午後から、NS-73 6.25 mg/kg を 6 時間ごとに 4 回、2 時間（± 10 分）かけて静脈内投与した。最終投与後 24 時間（Day 3）に退院とし、Day 8（± 3 日）に安全性の追跡調査を電話で実施した。
重度腎障害又は末期腎不全患者（Cohort 1）で試験を実施後、健康成人（Cohort 2）で同様の試験を実施した。

被験者数（計画時及び解析時）：
計画時目標例数、投与例数、薬物動態及び安全性解析対象例数
＜Dialysis Study＞
6 例（血液透析を受けている末期腎不全患者 6 例）
＜Main Study＞
12 例（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 6 例、健康成人 6 例）

被験者数の設定根拠：
本試験では被験者数の正式な算定は行っていない。

診断及び主要な組み入れ基準：
＜Dialysis Study＞
血液透析を受けている末期腎不全患者：
年齢 18～80 歳、Modification of Diet in Renal Disease（MDRD）式で算出した推算糸球体濾過量（eGFR）< 15 mL/min/1.73 m^2 であり、現在血液透析を受けている者
＜Main Study＞
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（Cohort 1）：
年齢 18～80 歳、MDRD 式で算出した eGFR < 30 mL/min/1.73 m^2 であり、現在血液透析を受けていない又は試験期間中に受ける予定がない者
健康成人（Cohort 2）：
年齢 18～59 歳で MDRD 式で算出した eGFR≧90 mL/min/1.73 m^2 の者、又は年齢 60～80 歳で MDRD 式で算出した eGFR≧80 mL/min/1.73 m^2 の者
［Cohort 1 と年齢（± 10 歳）、BMI（± 20%）、性別及び人種を一致させた］

治験薬：
NS-73 注射液［1 バイアル 2.5 mL 中にデフィブロチドナトリウム 200 mg（80 mg/mL）を含有］

用法・用量・治療期間：
＜Dialysis Study＞
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（± 10 分）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（± 10 分）かけて静脈内投与

前治療及び併用療法：
治験薬の初回投与開始前 30 日から試験終了時まで、全身作用の抗凝固薬（Dialysis Study の血液透析で使用するヘパリンを除く）及び 100 mg/日を超えるアスピリンの使用、並びに血栓溶解療法の実施を禁止した。
また、健康成人に対しては、初回投与開始前 14 日又は 5 半減期のいずれか長い方から試験終了時まで、全ての薬剤の使用を禁止した。ただし、ホルモン剤による避妊法及びホルモン補充療法の実施、並びにアセトアミノフェン（初回投与開始前 7 日から試験終了時まで 2 g/日以下に制限して使用）及び有害事象の治療のための薬剤の使用は可能とした。

評価項目：
(1) 薬物動態

・ デフィブロチドの血漿中薬物動態パラメータ（Dialysis Study 及び Main Study）：
C_{max}、t_{max}、$t_{1/2}$、$AUC_{0-\infty}$、AUC_{τ}（1 投与間隔の AUC）、AUC_{0-t}（測定可能な最終時間までの AUC）、$\%AUC_{extrap}$（$AUC_{0-\infty}$における外挿比率）、t_{last}（測定可能な最終時間）、λ_z（一次消失速度定数）、V_{ss}（定常状態における分布容積）、CL（全身クリアランス）
・ デフィブロチドの透析液中薬物動態パラメータ（Dialysis Study）：
透析液中回収量、透析液中回収率、透析クリアランス
・ デフィブロチドの尿中排泄（Main Study）：
尿中排泄量、尿中排泄率、腎クリアランス
・ デフィブロチドのクリアランスと腎機能との相関性（Dialysis Study 及び Main Study）

(2) 安全性
有害事象、身体的所見、バイタルサイン（血圧、心拍数、呼吸数及び体温）、臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査及び血液凝固検査）、標準 12 誘導心電図

統計手法：

(1) 薬物動態
デフィブロチドの血漿中、透析液中及び尿中濃度並びに薬物動態パラメータについて、記述統計量で要約した。

1) 末期腎不全患者におけるデフィブロチドの薬物動態に対する血液透析の影響（Dialysis Study）
非血液透析時（Day 1）及び血液透析時（Day 4）におけるデフィブロチドの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$の対数変換値について、投与日を固定効果、被験者内の測定値を反復測定効果とした線形混合効果モデルを用いて検討した。対数スケールでの処置間差についての点推定値及び 90%信頼区間を指数変換し、線形スケールの最小二乗幾何平均比（血液透析時／非血液透析時）を推定した。また、被験者内変動係数は以下の式で推定した。

被験者内変動係数の推定式：

$$100 \times \sqrt{e^{MSE} - 1}$$

MSE：分散分析から推定した平均二乗誤差

2) 重度腎障害又は末期腎不全患者及び健康成人におけるデフィブロチドの薬物動態の比較（Main Study）
重度腎障害又は末期腎不全患者及び健康成人におけるデフィブロチドの C_{max}、$AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-t} 及び AUC_{τ} の対数変換値について、腎機能を固定効果、被験者内の測定値を変量効果とした線形混合効果モデルを用いて検討した。対数スケールでの処置間差についての点推定値及び 90%信頼区間を指数変換し、線形スケール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）を推定した。また、被験者内変動係数は上記の式で推定した。

3) デフィブロチドのクリアランスと腎機能との相関性（Dialysis Study 及び Main Study）
デフィブロチドの CL を eGFR に対してプロットし、視覚及び統計的推定［決定係数、傾き及び P 値（傾きが 0 ではないことの検定）］により、デフィブロチドの CL と eGFR との相関性を検討した。

(2) 安全性
連続変数は平均値、標準偏差、中央値、最小値及び最大値を用いて、カテゴリカル変数は頻度及び割合を用いて、それぞれ試験及び Cohort ごとに要約した。

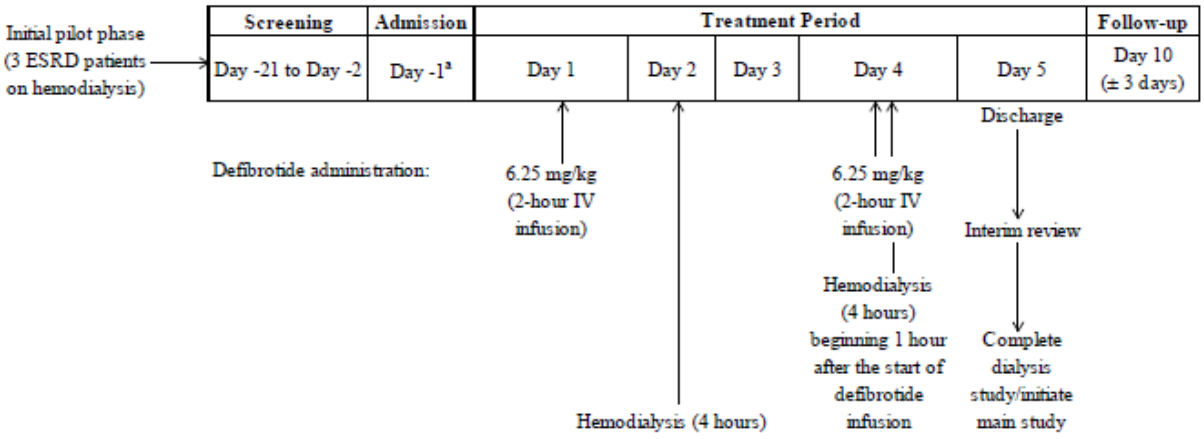


図 2.7.6.2.1-1 試験デザイン（Dialysis Study）

ESRD：末期腎不全患者、IV：静脈内投与
a：Day -1 の血液透析後に入院した。

［5.3.3.3-1 Figure 9-1 を引用］

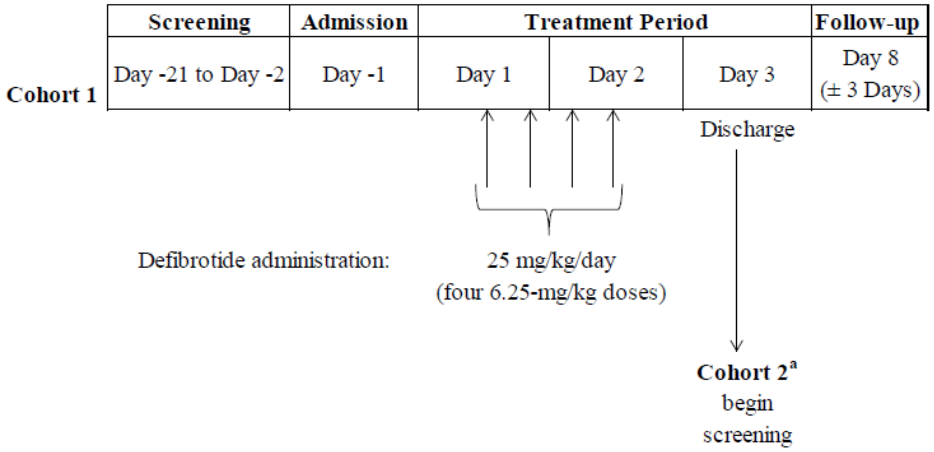


図 2.7.6.2.1-2 試験デザイン（Main Study）

Cohort 1：重度腎障害又は末期腎不全患者、Cohort 2：健康成人
a：重度腎障害又は末期腎不全患者で試験を実施後、健康成人で同様の試験を実施した。

［5.3.3.3-1 Figure 9-2 を引用］

2.7.6.2.2 被験者の内訳

Dialysis Study に血液透析を受けている末期腎不全患者 6 例、Main Study に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 6 例及び健康成人 6 例を組み入れた。全被験者が試験を完了し、薬物動態及び安全性の解析対象であった。

2.7.6.2.3 人口統計学的特性

人口統計学的特性を表 2.7.6.2.3-1 に示す。

表 2.7.6.2.3-1 人口統計学的特性

		Dialysis Study	Main Study		
		末期腎不全患者 N=6	重度腎障害又は末期腎不全患者 N=6	健康成人 N=6	全体 N=12
年齢（歳）	Mean ± SD	49.8 ± 8.06	65.7 ± 7.17	65.0 ± 6.60	65.3 ± 6.58
	Median	50.0	66.5	67.0	67.0
	Min～Max	38～63	54～76	52～71	52～76
身長（cm）	Mean ± SD	171.45 ± 10.190	171.13 ± 4.840	170.85 ± 4.374	170.99 ± 4.401
	Median	168.95	170.65	171.00	170.65
	Min～Max	158.0～186.3	166.5～179.5	165.0～176.0	165.0～179.5
体重（kg）	Mean ± SD	91.23 ± 22.349	95.40 ± 13.493	89.02 ± 14.129	92.21 ± 13.587
	Median	85.45	91.45	91.55	91.55
	Min～Max	63.8～125.6	81.9～117.0	71.2～108.0	71.2～117.0
BMI（kg/m^2）	Mean ± SD	31.00 ± 6.763	32.70 ± 5.399	30.50 ± 4.855	31.60 ± 5.028
	Median	29.55	32.20	30.30	31.25
	Min～Max	22.9～39.1	26.7～40.0	24.6～38.7	24.6～40.0
性別	男性	3 (50.0%)	5 (83.3%)	5 (83.3%)	10 (83.3%)
	女性	3 (50.0%)	1 (16.7%)	1 (16.7%)	2 (16.7%)
民族	ヒスパニック系／ラテン系	1 (16.7%)	3 (50.0%)	3 (50.0%)	6 (50.0%)
	非ヒスパニック系／ラテン系	5 (83.3%)	3 (50.0%)	3 (50.0%)	6 (50.0%)
人種	米国先住民／アラスカ先住民	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	黒人／アフリカ系米国人	5 (83.3%)	1 (16.7%)	1 (16.7%)	2 (16.7%)
	アジア人	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	ハワイ先住民／他の太平洋諸島系	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	白人	1 (16.7%)	5 (83.3%)	5 (83.3%)	10 (83.3%)

［5.3.3.3-1 Table 10-2 を改変］

2.7.6.2.4 薬物動態

2.7.6.2.4.1 デフィブロチドの薬物動態に対する血液透析の影響（Dialysis Study）

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 2 時間かけて静脈内投与した際の血漿中デフィブロチド濃度推移を図 2.7.6.2.4.1-1 に、薬物動態パラメータを表 2.7.6.2.4.1-1 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 2.7.6.2.4.1-2 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。

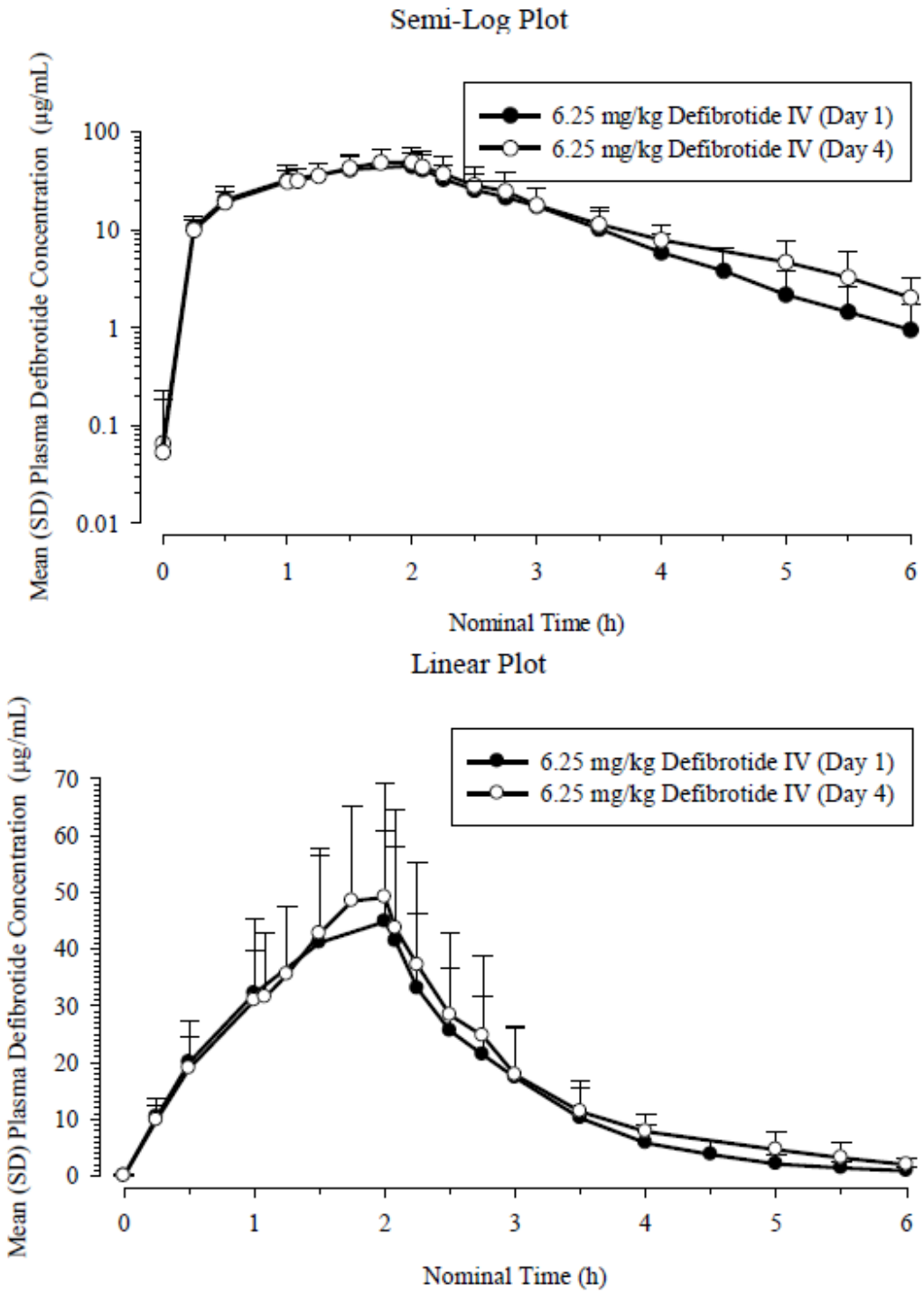


図 2.7.6.2.4.1-1 末期腎不全患者に NS-73 6.25 mg/kg を 2 時間かけて静脈内投与した際の非血液透析時（Day 1）及び血液透析時（Day 4）の血漿中デフィブロチド濃度推移

N=6

［5.3.3.3-1 Figure 11-1 を引用］

表 2.7.6.2.4.1-1 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

	非血液透析時（Day 1） N=6	血液透析時（Day 4） N=6
	Mean（CV%）	Mean（CV%）
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：Median（Min～Max）

［5.3.3.3-1 Table 11-1 を引用］

表 2.7.6.2.4.1-2 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

	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］

2.7.6.2.4.2 重度腎障害又は末期腎不全患者におけるデフィブロチドの薬物動態（Main Study）

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 6 時間ごとに 4 回、2 時間かけて静脈内投与した。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 2.7.6.2.4.2-1 に、薬物動態パラメータを表 2.7.6.2.4.2-1 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 2.7.6.2.4.2-2 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。

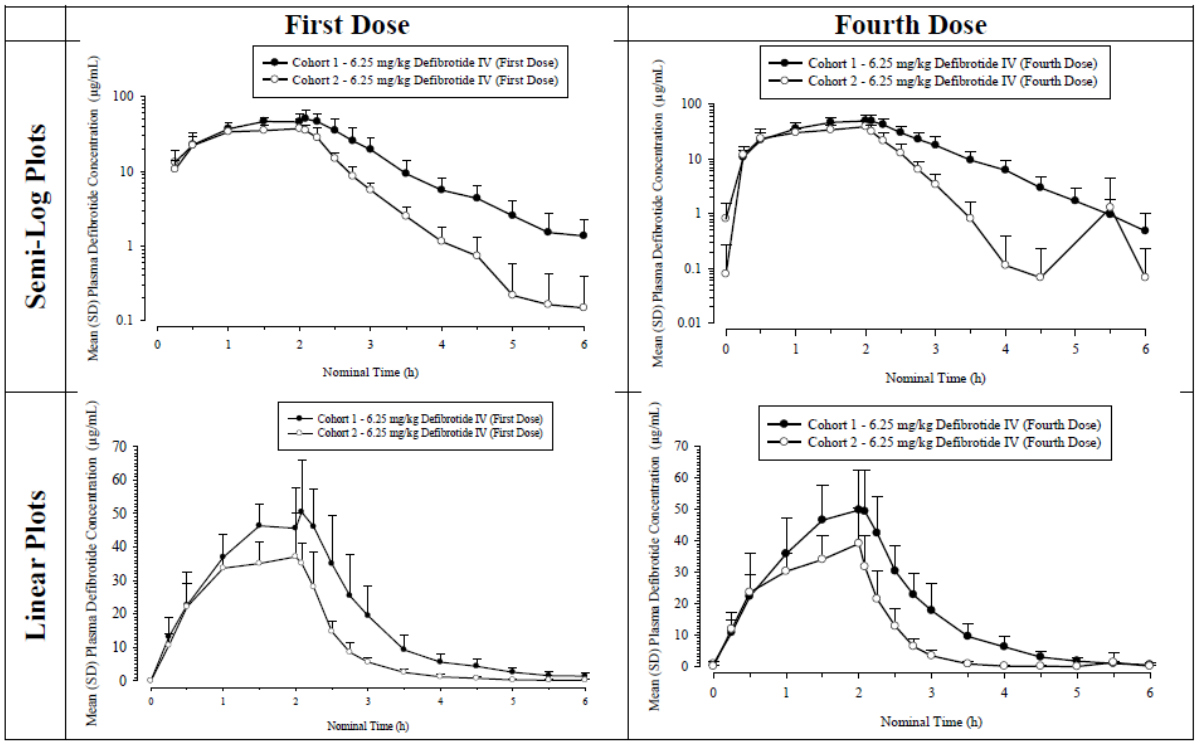


図 2.7.6.2.4.2-1 重度腎障害又は末期腎不全患者及び健康成人に NS-73 6.25 mg/kg を 6 時間ごとに 4 回、2 時間かけて静脈内投与した際の血漿中デフィブロチド濃度推移（初回投与及び投与 4 回目）

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 2.7.6.2.4.2-1 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 6 時間ごとに 4 回、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（初回投与及び投与 4 回目）

	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
	Mean（CV%）	Mean（CV%）	Mean（CV%）	Mean（CV%）
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：Median（Min～Max）
b：N=5

［5.3.3.3-1 Table 11-3 を引用］

表 2.7.6.2.4.2-2　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

		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-t}	113.4	74.5	152.18 (117.60, 196.94)	25.0
	$AUC_{0-\infty}$	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-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］

2.7.6.2.4.3　重度腎障害又は末期腎不全患者におけるデフィブロチドの尿中排泄（Main Study）

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 6 時間ごとに 4 回、2 時間かけて静脈内投与した。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 2.7.6.2.4.3-1 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 2.7.6.2.4.3-1　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 6 時間ごとに 2 時間かけて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）

	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
	Mean（CV%）	Mean（CV%）	Mean（CV%）	Mean（CV%）
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］

2.7.6.2.4.4　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、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 2.7.6.2.4.4-1）。

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 2.7.6.2.4.4-2）。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。

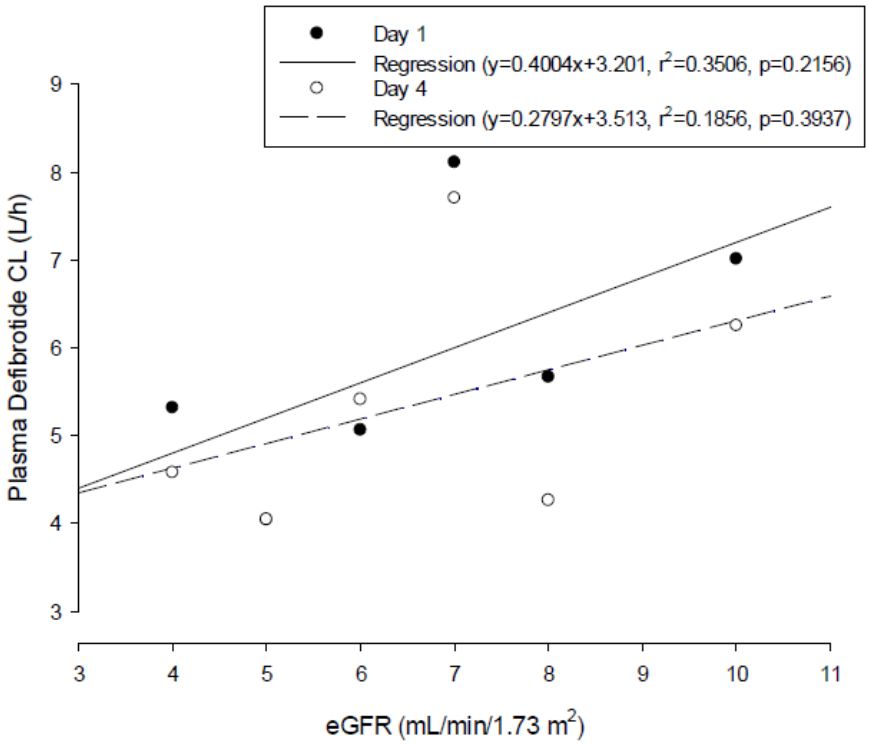


図 2.7.6.2.4.4-1 末期腎不全患者に NS-73 6.25 mg/kg を非血液透析時（Day 1）及び血液透析時（Day 4）に静脈内投与した際のデフィブロチドの CL と eGFR との関係

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］

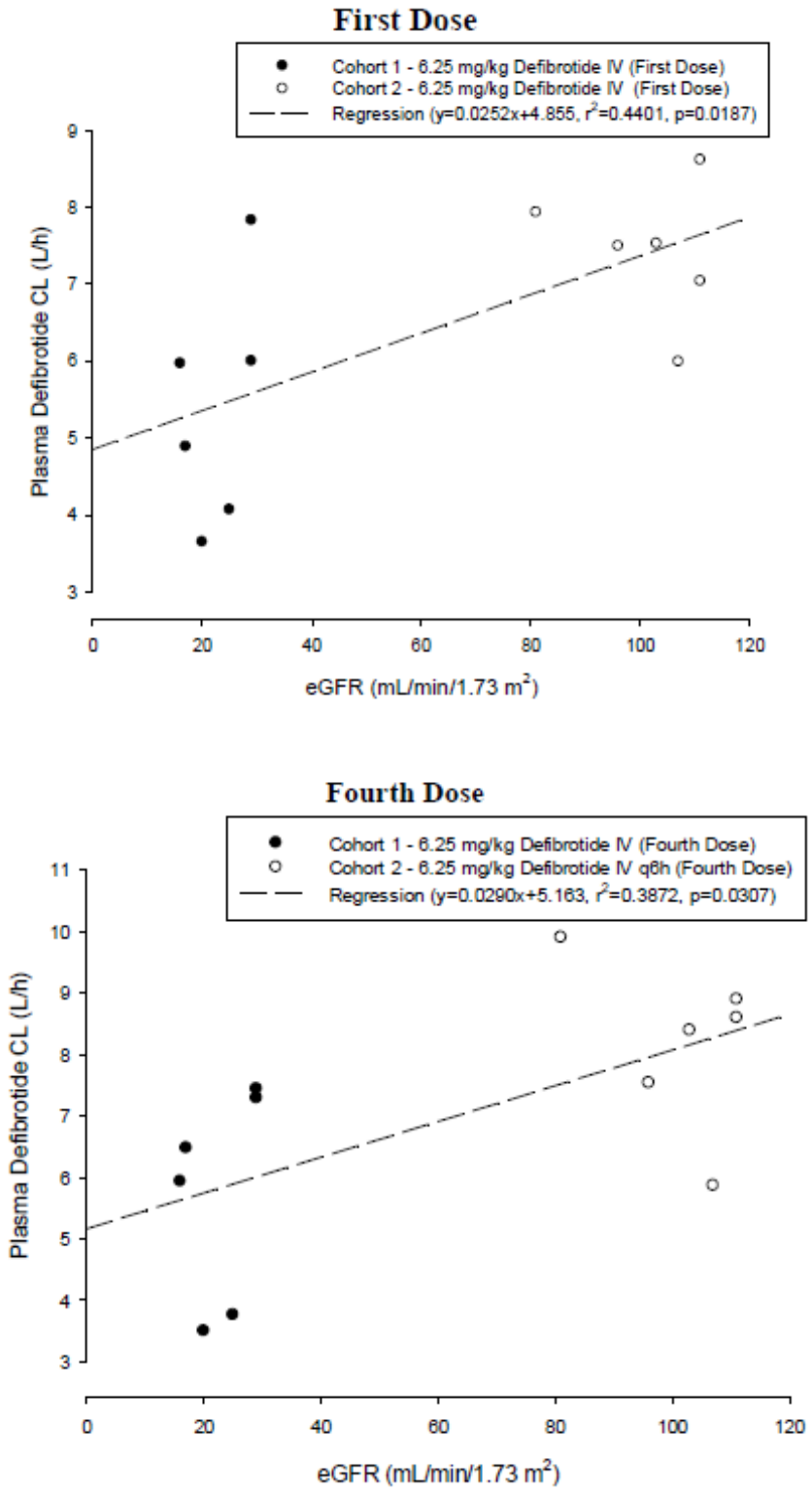


図 2.7.6.2.4.4-2 重度腎障害又は末期腎不全患者及び健康成人に NS-73 6.25 mg/kg を静脈内投与した際の初回投与及び投与 4 回目のデフィブロチドの CL と eGFR との関係

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］

2.7.6.2.5 安全性

2.7.6.2.5.1 被験薬の投与量及び投与期間

Dialysis Study では、末期腎不全患者 6 例に Day 1 及び Day 4 に NS-73 6.25 mg/kg を 2 時間かけて静脈内投与した。

Main Study では、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。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 NS-73 6.33 mg/kg を投与し、投与 4 回目に 6.25 mg/kg を投与した。

2.7.6.2.5.2 有害事象

（1） 有害事象の簡潔な要約

Dialysis Study では末期腎不全患者 6 例中 1 例（16.7%）に軽度の嘔吐が発現し、治験薬との因果関係は否定されなかった。Main Study では有害事象は発現しなかった。

本試験で、死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象は発現しなかった。

（2） 有害事象の表示及び分析

Dialysis Study で認められた軽度の嘔吐 1 例は、非血液透析時（Day 1）の静脈内投与開始後 53 分に発現し、2 分後に後遺症なしで回復した。

2.7.6.2.5.3 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

本試験で、死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象は発現しなかった。

2.7.6.2.5.4 臨床検査値

試験期間を通じて、臨床検査値で臨床的に意義のある変化はなかった。

2.7.6.2.5.5 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

（1） バイタルサイン

試験期間を通じて、バイタルサインで臨床的に意義のある変化はなかった。

（2） 身体的所見

試験期間を通じて、身体的所見で臨床的に意義のある変化はなかった。

（3） 標準 12 誘導心電図

試験期間を通じて、標準 12 誘導心電図で臨床的に意義のある変化はなかった。

2.7.6.2.6 結論

血液透析を必要とする末期腎不全患者において、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ことが示された。

NS-73 6.25 mg/kg の初回投与及び投与 4 回目において、血液透析を受けていない重度腎障害又は末期腎不全患者の C_{max} は健康成人と比較して約 35%～37%上昇、AUC は約 50%～60%増加、$t_{1/2}$ は 1.3～2.3 倍延長した。また、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。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は 5%以内の減少、健康成人では 8%以内の減少であり、血漿中濃度の上昇は認められなかった。

血液透析を受けている末期腎不全患者に NS-73 6.25 mg/kg を血液透析前及び血液透析中に静脈内投与した際の忍容性は良好であった。また、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 NS-73 6.25 mg/kg を 4 回静脈内投与した際の忍容性についても良好であった。

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

資料番号：5.3.4.1-1（評価資料）

2.7.6.3.1 試験方法

試験の方法の概要を表 2.7.6.3.1-1 に示す。

表 2.7.6.3.1-1 試験方法

試験の標題：A double-blind randomized crossover trial to define the ECG effects of defibrotide using a clinical and a supratherapeutic dose compared to placebo and moxifloxacin (a positive control) in healthy men and women:a thorough ECG trial
試験番号：R09-1425
試験実施施設（実施国）：[redacted]（米国）
試験期間：[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日
開発のフェーズ：第 I 相
公表文献：なし
目的： NS-73 6.25 mg/kg（治療用量）及び 15 mg/kg（治療用量を超える用量）を投与した際の QTc 間隔に対する影響を検討する。また、モキシフロキサシン 400 mg 及びプラセボを投与した際の QTc 間隔に対する影響を比較し、分析感度を確認する。
試験デザイン： 単施設、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 処置 A（治療用量の NS-73）： NS-73 6.25 mg/kg を 2 時間かけて単回静脈内投与 処置 B（治療用量を超える用量の NS-73）： NS-73 15 mg/kg を 2 時間かけて単回静脈内投与 処置 C（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 処置 D［モキシフロキサシン（陽性対照）］： モキシフロキサシン 400 mg を単回経口投与 Day -28～Day -2 にスクリーニング検査を実施し、投与前に 4 通りの処置順序（ABCD、BDAC、CADB、DCBA）に 1：1：1：1 の比でランダム化した。 第 1 期～第 4 期の各期において、Day 1 に処置 A～D の治験薬を単回投与し、Day -1～Day 2 を入院期間とした。各投与間に 3 日以上の休薬期間を設けた。最終採血後から 14 日以内に事後検査を実施した。
被験者数（計画時及び解析時）： 計画時目標例数、投与例数、薬力学、薬物動態及び安全性解析対象例数：52 例 被験者数の設定根拠： 時間を一致させた 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を主要評価項目と設定した過去の同様の試験に基づき、標準偏差を 8～9 ms と仮定すると、片側 95%信頼区間の上限が 10 ms を下回ることを検出力 80%で示すために必要な被験者数は 44 例であった。また、脱落率を加味し、被験者数を 52 例と設定した。
診断及び主要な組み入れ基準： 年齢：18～45 歳、体重：110～290 ポンド（約 50～132 kg）、BMI：19～28 kg/m^2 で、既往歴、身体的所見、12 誘導心電図及び臨床検査で健康と判断された非肥満及び非喫煙の者

治験薬：

治験薬	剤型	含量
NS-73	注射液	1 アンプル（2.5 mL）中にデフィブロチドナトリウム 200 mg（80 mg/mL）を含有
プラセボ	注射液	5%ブドウ糖を含有
モキシフロキサシン	錠剤	1 錠中にモキシフロキサシン 400 mg 含有

用法・用量：
処置 A（治療用量の NS-73）：
NS-73 6.25 mg/kg を 2 時間かけて単回静脈内投与
処置 B（治療用量を超える用量の NS-73）：
NS-73 15 mg/kg を 2 時間かけて単回静脈内投与
処置 C（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
処置 D［モキシフロキサシン（陽性対照）］：
モキシフロキサシン 400 mg を単回経口投与

治療期間：4 期単回投与（各投与間に 3 日以上の休薬期間）

前治療及び併用療法：治験薬投与開始前 14 日から試験終了時まで、避妊を目的としたホルモン剤及び治療上の理由による投与を除き、全ての薬剤の投与を禁止した。

評価項目：
(1) 薬力学
1) 主要評価項目
時間を一致させた QTcI 間隔のベースラインからの変化量
2) 副次評価項目
・Fridericia 補正 QTc（QTcF）間隔、Bazett 補正 QTc（QTcB）間隔
・心拍数、PR 間隔、QRS 間隔、QT 間隔
・心電図波形の変化
・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の関係
・モキシフロキサシン投与時とプラセボ投与時の QTcI 間隔のベースラインからの変化量の比較による分析感度
(2) 薬物動態
・ デフィブロチドの薬物動態パラメータ：
C_{max}、t_{max}、$t_{1/2}$、$AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-t}（測定可能な最終時間までの AUC）、$AUC_{0-t}/AUC_{0-\infty}$、k_{el}（見かけの一次消失速度定数）、Vd（分布容積）、CL（全身クリアランス）
・ 投与後 24 時間までのデフィブロチドの尿中排泄
(3) 安全性
有害事象、身体的所見、バイタルサイン（血圧、心拍数、呼吸数及び体温）、臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査）、12 誘導心電図

統計手法：
(1) 薬力学
1) 中心傾向解析
主要な解析として、時間を一致させた QTc（QTcI、QTcF 及び QTcB）間隔のベースラインからの変化量について、時点、処置、時点と処置の交互作用、性別及びベースラインを共変量とし、時期及び順序を固定効果（クロスオーバーデザイン）、被験者を変量効果とした混合効果モデルを用いて検討した。NS-73 投与時において、時間を一致させた 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両側 90%信頼上限が 10 ms を超えない場合、NS-73 は臨床的に有意な QTc 間隔の延長を認めないこととした。
また、モキシフロキサシン投与時において、時間を一致させた 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両側 90%信頼下限が、6 時点（投与後 1、2、2.5、3、3.5、

4 時間後）のうち少なくとも 1 時点で 5 ms 以上であった場合、本試験は分析感度を有することとした。

2) カテゴリカル解析

探索的な解析として、QTc 間隔、QT 間隔、心拍数、PR 間隔及び QRS 間隔について以下に定義した基準に該当する外れ値の発現例数及び割合を示した。

・QTc 間隔：投与後に> 450 ms、> 480 ms、> 500 ms、ベースラインからの変化量が 30～60 ms、> 60 ms
・QT 間隔：投与後に> 500 ms
・心拍数：投与後に> 100 bpm かつベースラインからの変化量が 25%以上増加（頻脈）、投与後に< 50 bpm かつベースラインからの変化量が 25%以上減少（徐脈）
・PR 間隔：投与後に> 200 ms かつベースラインからの変化量が 25%以上増加
・QRS 間隔：投与後に> 100 ms かつベースラインからの変化量が 25%以上増加

3) 心電図波形の形態的解析

投与後に発現した心電図異常（異常 U 波、ST 低下、ST 上昇、逆転 T 波、第 2 度／第 3 度房室ブロック、完全右脚／左脚ブロック及び心筋梗塞）について、発現例数及び割合を示した。

4) 薬物動態－薬力学解析

NS-73 投与後の平均 C_{max} における時間を一致させた 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について、片側 95%信頼上限を算出し、血漿中濃度との関係について混合効果モデルを用いて検討した。

(2) 薬物動態

デフィブロチドの血漿中濃度及び薬物動態パラメータについて、記述統計量で要約した。また、分散分析を用いて男性と女性の薬物動態パラメータを比較した。

(3) 安全性

有害事象は発現例数及び発現率について、処置ごとに要約した。バイタルサイン、臨床検査及び 12 誘導心電図について、記述統計量で要約した。

2.7.6.3.2 被験者の内訳

52 例の被験者を組み入れ、処置 A（NS-73 6.25 mg/kg）、処置 B（NS-73 15 mg/kg）、処置 C（プラセボ）、処置 D（モキシフロキサシン）の 4 通りの順序（ABCD、BDAC、CADB、DCBA）に、投与前に 1 : 1 : 1 : 1 の比でランダムに割り付けた。全被験者が試験を完了し、薬力学、薬物動態及び安全性の解析対象であった。

2.7.6.3.3 人口統計学的特性

人口統計学的特性を表 2.7.6.3.3-1 に示す。

表 2.7.6.3.3-1 人口統計学的特性

		全被験者（N=52）
年齢（歳）	Mean ± SD	24.1 ± 5.63
	Median	22.0
	Min～Max	19～41
身長（cm）	Mean ± SD	173.0 ± 8.98
	Median	171.8
	Min～Max	157～191
体重（kg）	Mean ± SD	71.8 ± 10.77
	Median	69.7
	Min～Max	56～97
BMI（kg/m^2）	Mean ± SD	23.9 ± 2.30
	Median	23.6
	Min～Max	20～28
性別	男性	36 (69.2%)
	女性	16 (30.8%)
民族	ヒスパニック系/ラテン系	3 (5.8%)
	非ヒスパニック系/ラテン系	49 (94.2%)
人種	米国先住民／アラスカ先住民	3 (5.8%)
	米国先住民／アラスカ先住民、白人	1 (1.9%)
	アジア人	5 (9.6%)
	アジア人、白人	1 (1.9%)
	黒人／アフリカ系米国人	4 (7.7%)
	白人	38 (73.1%)

［5.3.4.1-1 Table 14.1.2 及び Table 14.1.3 を改変］

2.7.6.3.4 薬力学

2.7.6.3.4.1 時間を一致させた QTcI 間隔のベースラインからの変化量

健康成人に NS-73 6.25 及び 15 mg/kg、モキシフロキサシン並びにプラセボを単回投与した際の 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及び両側 90%信頼区間の推移を図 2.7.6.3.4.1-1 及び表 2.7.6.3.4.1-1 に示す。

NS-73 6.25 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。

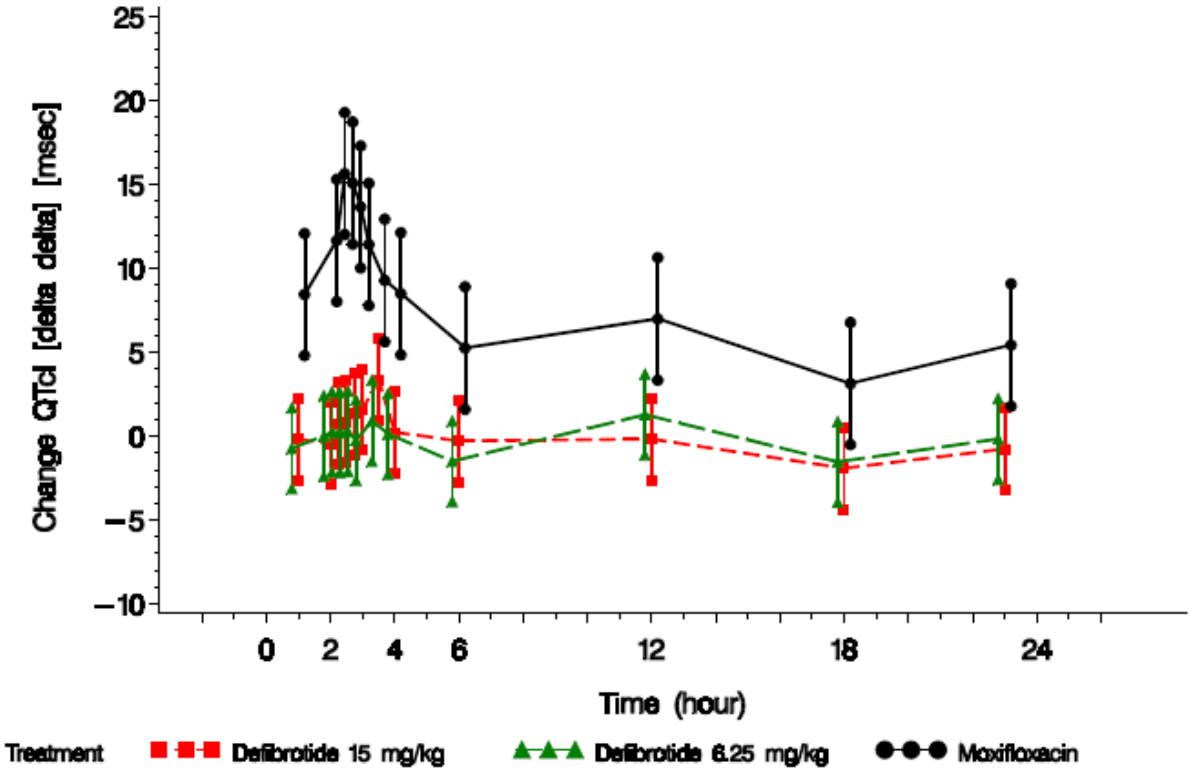


図 2.7.6.3.4.1-1 QTcI 間隔のベースラインからの変化量における
プラセボとの差及び両側 90%信頼区間の推移

N=52

［5.3.4.1-1 Figure 12.5.2.2-4 を引用］

表 2.7.6.3.4.1-1 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

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］

2.7.6.3.4.2 QTcI 間隔、QTcF 間隔、QTcB 間隔及び QT 間隔

QTcI 間隔、QTcF 間隔、QTcB 間隔及び QT 間隔の解析結果を表 2.7.6.3.4.2-1 に示す。

QTcI 間隔について、ベースラインからの平均変化量は、NS-73 6.25 mg/kg 投与時が-5.0 ms、NS-73 15 mg/kg 投与時が-4.6 ms、プラセボ投与時が-4.9 ms、モキシフロキサシン投与時が 4.6 ms であった。ベースラインから 30～60 ms 増加した被験者が、NS-73 15 mg/kg 及びプラセボ投与時で各 1 例認められたが、投与後に 480 ms を超えた被験者及びベースラインから 60 ms を超えて増加した被験者は認められなかった。

QTcF 間隔については、QTcI 間隔と同様の結果であった。

QTcB 間隔について、ベースラインからの平均変化量は、NS-73 6.25 mg/kg 投与時が-0.9 ms、NS-73 15 mg/kg 投与時が-0.9 ms、プラセボ投与時が-1.6 ms、モキシフロキサシン投与時が 9.0 ms であった。投与後に 480 ms を超えた被験者が、NS-73 6.25 mg/kg 及び 15 mg/kg 投与時で各 1 例認められたが、500 ms 超えた被験者は認められなかった。また、ベースラインから 30～60 ms 増加した被験者が、NS-73 6.25 mg/kg 投与時で 5 例、NS-73 15 mg/kg 投与時で 6 例、プラセボ投与時で 2 例、モキシフロキサシン投与時で 9 例認められたが、60 ms を超えて増加した被験者はプラセボ投与時の 1 例のみであった。

QT 間隔について、ベースラインからの平均変化量は、NS-73 6.25 mg/kg 投与時が-11.7 ms、NS-73 15 mg/kg 投与時が-11.2 ms、プラセボ投与時が-10.8 ms、モキシフロキサシン投与時が-4.1 ms であった。投与後に 500 ms を超えた被験者は認められなかった。

表 2.7.6.3.4.2-1 QTcI 間隔、QTcF 間隔、QTcB 間隔及び QT 間隔の解析結果

			NS-73 6.25 mg/kg	NS-73 15 mg/kg	プラセボ	モキシフロキサシン
N			52	52	51	52
QTcI 間隔	BL からの平均変化量	ms	-5.0	-4.6	-4.9	4.6
	投与後に> 500 ms	n (%)	0	0	0	0
	投与後に> 480 ms	n (%)	0	0	0	0
	BL から 30～60 ms 増加	n (%)	0	1 (2%)	1 (2%)	0
	BL から> 60 ms 増加	n (%)	0	0	0	0
QTcF 間隔	BL からの平均変化量	ms	-4.5	-4.4	-4.7	4.5
	投与後に> 500 ms	n (%)	0	0	0	0
	投与後に> 480 ms	n (%)	0	0	0	0
	BL から 30～60 ms 増加	n (%)	0	1 (2%)	0	0
	BL から> 60 ms 増加	n (%)	0	0	0	0
QTcB 間隔	BL からの平均変化量	ms	-0.9	-0.9	-1.6	9.0
	投与後に> 500 ms	n (%)	0	0	0	0
	投与後に> 480 ms	n (%)	1 (2%)	1 (2%)	0	0
	BL から 30～60 ms 増加	n (%)	5 (10%)	6 (12%)	2 (4%)	9 (17%)
	BL から> 60 ms 増加	n (%)	0	0	1 (2%)	0
QT 間隔	BL からの平均変化量	ms	-11.7	-11.2	-10.8	-4.1
	投与後に> 500 ms	n (%)	0	0	0	0

BL：ベースライン

［5.3.4.1-1 Table 12.5.2.1-1 を改変］

2.7.6.3.4.3 心拍数、PR 間隔、QRS 間隔及び心電図波形

心拍数、PR 間隔、QRS 間隔及び心電図波形の解析結果を表 2.7.6.3.4.3-1 に示す。

心拍数について、NS-73 6.25 及び 15 mg/kg 投与時のベースラインからの平均変化量は、プラセボ投与時と比較してそれぞれ 0.4 及び 0.3 bpm 増加した。頻脈及び徐脈の外れ値が NS-73 15 mg/kg 投与時に各 1 例認められた。

PR 間隔について、NS-73 6.25 及び 15 mg/kg 投与時のベースラインからの平均変化量は、プラセボ投与時と比較してそれぞれ 1.2 及び 0.8 ms 増加した。QRS 間隔について、NS-73 6.25 及び 15 mg/kg 投与時のベースラインからの平均変化量は、プラセボ投与時と比較してそれぞれ 0.2 及び 0.3 ms 増加した。PR 間隔及び QRS 間隔の外れ値は NS-73 投与時で認められなかった。

投与後に ST 低下が、NS-73 6.25 mg/kg 投与時で 3 例、NS-73 15 mg/kg 投与時及びプラセボ投与時で各 1 例認められた。また、逆転 T 波が、NS-73 6.25 及び 15 mg/kg 投与時で各 1 例、プラセボ投与時で 4 例、モキシフロキサシン投与時で 7 例認められた。異常 U 波、ST 上昇、第 2 度及び第 3 度房室ブロック、完全右脚及び左脚ブロック並びに心筋梗塞は認められなかった。

表 2.7.6.3.4.3-1 心拍数、PR 間隔、QRS 間隔及び心電図波形の解析結果

			NS-73 6.25 mg/kg	NS-73 15 mg/kg	プラセボ	モキシフロキサシン
N			52	52	51	52
心拍数	BL からの平均変化量	bpm	3.5	3.4	3.1	4.3
	投与後に> 100 bpm、BL から≧25%増加（頻脈）	n (%)	0	1 (2%)	0	1 (2%)
	投与後に< 50 bpm、BL から≧25%減少（徐脈）	n (%)	0	1 (2%)	0	0
PR 間隔	BL からの平均変化量	ms	-1.5	-1.9	-2.7	-3.0
	投与後に> 200 ms、BL から≧25%増加	n (%)	0	0	0	1 (2%)
QRS 間隔	BL からの平均変化量	ms	-0.3	-0.4	-0.1	-0.5
	投与後に> 100 ms、BL から≧25%増加	n (%)	0	0	0	0
心電図波形	投与後に異常 U 波	n (%)	0	0	0	0
	投与後に ST 低下	n (%)	3 (6%)	1 (2%)	1 (2%)	0
	投与後に ST 上昇	n (%)	0	0	0	0
	投与後に逆転 T 波	n (%)	1 (2%)	1 (2%)	4 (8%)	7 (13%)
	投与後に第 2 度／第 3 度房室ブロック、完全右脚／左脚ブロック、心筋梗塞	n (%)	0	0	0	0

BL：ベースライン

［5.3.4.1-1 Table 12.5.2.1-1 を改変］

2.7.6.3.4.4 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 2.7.6.3.4.4-1）。

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を線形混合効果モデルを用いて推定した結果を表 2.7.6.3.4.4-1 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。QTcF 間隔及び QTcB 間隔についても同様の結果であった。

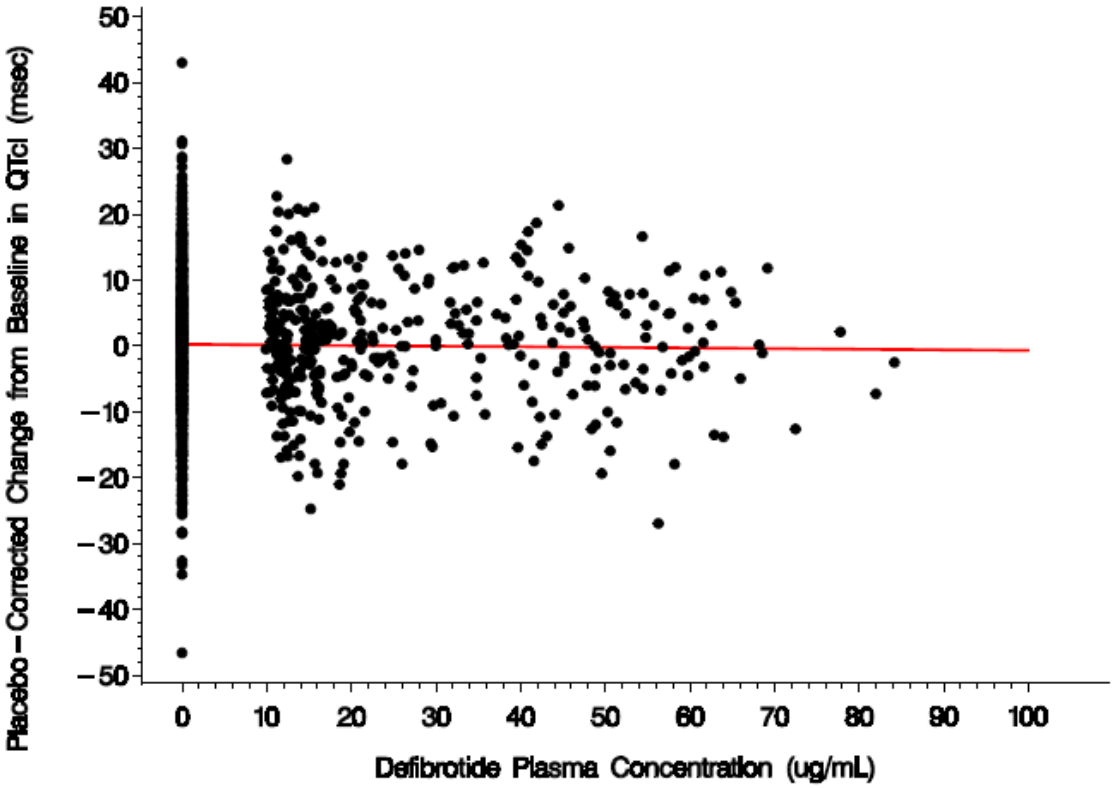


図 2.7.6.3.4.4-1 血漿中デフィブロチド濃度と QTcI 間隔のベースラインからの変化量に対するプラセボとの差の関係

［5.3.4.1-1 Figure 12.5.2.3-1 を引用］

表 2.7.6.3.4.4-1 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

	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 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］

2.7.6.3.5 薬物動態

2.7.6.3.5.1 血漿中薬物動態

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の血漿中デフィブロチド濃度推移を図 2.7.6.3.5.1-1 に、薬物動態パラメータを表 2.7.6.3.5.1-1 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。

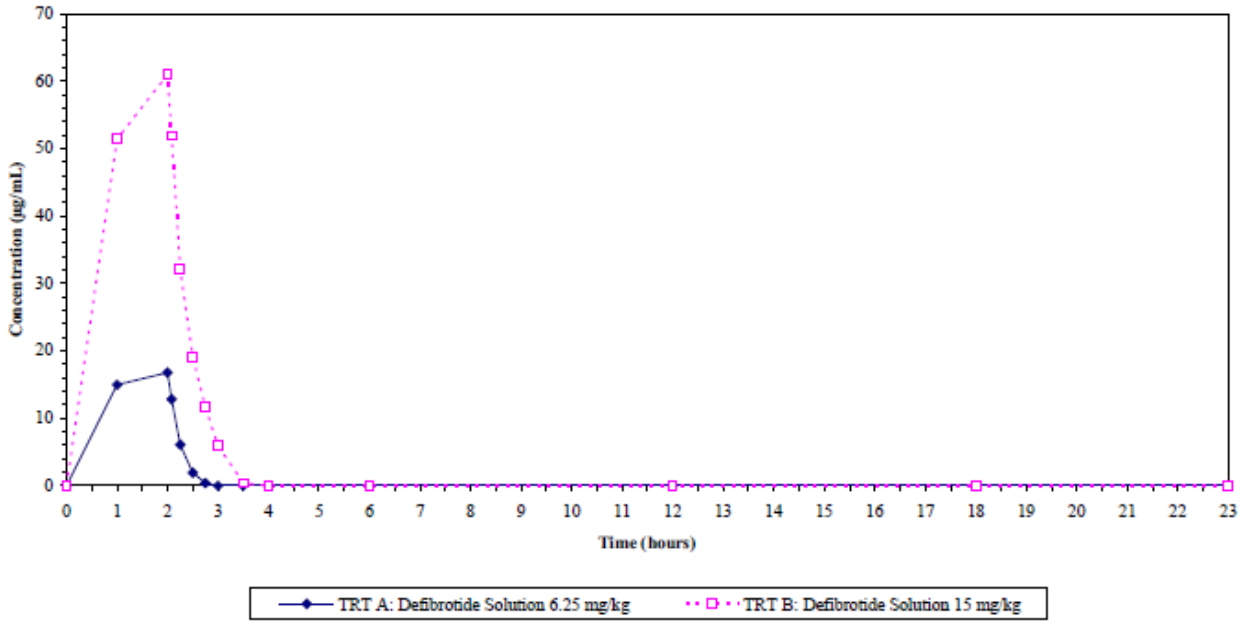


図 2.7.6.3.5.1-1 健康成人に NS-73 6.25 及び 15 mg/kg を 2 時間かけて単回静脈内投与した際の血漿中デフィブロチド濃度推移

平均値（N=52）

［5.3.4.1-1 Figure 11.4.7-1 を引用］

表 2.7.6.3.5.1-1 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のデフィブロチドの薬物動態パラメータ

	NS-73 6.25 mg/kg（N=52）		NS-73 15 mg/kg（N=52）	
	n	Mean ± SD	n	Mean ± SD
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：Median（Min～Max）

［5.3.4.1-1 Table 11.4.7-1 を引用］

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の性別でのデフィブロチドの血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.3.5.1-2 に、分散分析を用いて性別で比較した結果を表 2.7.6.3.5.1-3（6.25 mg/kg）及び表 2.7.6.3.5.1-4（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 2.7.6.3.5.1-2 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の性別のデフィブロチドの血漿中薬物動態パラメータ

	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	Mean ± SD	n	Mean ± SD	n	Mean ± SD	n	Mean ± SD
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：Median（Min～Max）

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

表 2.7.6.3.5.1-3 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薬物動態パラメータの性別での比較

	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 2.7.6.3.5.1-4 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血漿中薬物動態パラメータの性別での比較

	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］

2.7.6.3.5.2 尿中排泄

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、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 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。

2.7.6.3.6 安全性

2.7.6.3.6.1 被験薬の投与量及び投与期間

52 例の被験者に、NS-73 6.25 mg/kg、NS-73 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。

2.7.6.3.6.2 有害事象

（1） 有害事象の簡潔な要約

有害事象の発現率は 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。本試験で、死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象は発現しなかった。

（2） 有害事象の表示及び分析

有害事象発現率を表 2.7.6.3.6.2-1 に示す。

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%（2/52 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%（1/52 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%（1/52 例）であった。このうち、NS-73 6.25 mg/kg 投与時の頭痛 1 例、NS-73 15 mg/kg 投与時の嘔吐、頭痛の各 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

全ての有害事象が軽度であり、回復した。

表 2.7.6.3.6.2-1 有害事象一覧

	NS-73 6.25 mg/kg		NS-73 15 mg/kg		プラセボ		モキシフロキサシン 400 mg	
評価例数	52		52		52		52	
有害事象発現例数（%）	7 (13.5%)		1 (1.9%)		5 (9.6%)		6 (11.5%)	
SOC 及び PT	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
眼障害								
眼充血	1	1.9						
胃腸障害								
下痢							2	3.8
悪心							2	3.8
嘔吐			1	1.9				
全身障害および投与局所様態								
熱感							2	3.8
注入部位血管外漏出					2	3.8		
注入部位血腫	1	1.9			1	1.9		
注入部位出血	1	1.9						
静脈穿刺部位腫脹	1	1.9						
血管穿刺部位血腫	2	3.8			1	1.9		
血管穿刺部位疼痛	1	1.9						
感染症および寄生虫症								
下気道感染							1	1.9
筋骨格系および結合組織障害								
関節痛					1	1.9		
背部痛					1	1.9	2	3.8
神経系障害								
健忘							1	1.9
頭痛	2	3.8	1	1.9				
生殖系および乳房障害								
月経困難症							1	1.9
呼吸器、胸郭および縦隔障害								
鼻閉	1	1.9						
皮膚および皮下組織障害								
多汗症							1	1.9

事象名：MedDRA ver 13.0

［5.3.4.1-1 Table 14.3.1 を引用］

2.7.6.3.6.3 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

本試験で、死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象は発現しなかった。

2.7.6.3.6.4 臨床検査値

試験期間を通じて、臨床検査値で臨床的に意義のある変化はなかった。

2.7.6.3.6.5 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

（1） バイタルサイン

試験期間を通じて、バイタルサインで臨床的に意義のある変化はなかった。

（2） 身体的所見

試験期間を通じて、身体的所見で臨床的に意義のある変化はなかった

（3） 標準 12 誘導心電図

試験期間を通じて、標準 12 誘導心電図で臨床的に意義のある変化はなかった。

2.7.6.3.7 結論

NS-73 6.25 及び 15 mg/kg を単回静脈内投与した際の QT/QTc 間隔を評価した結果、プラセボと比較して、臨床的に意義のある影響は認められなかった。心拍数、PR 間隔、QRS 間隔及び心電図波形においても、臨床的に意義のある影響は認められなかった。また、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との間に関連性は認められなかった。モキシフロキサシン 400 mg 投与時の結果から本試験が十分な分析感度を有することが示された。

NS-73 6.25 mg/kg 投与時と比較して、15 mg/kg 投与時の C_{max} 及び AUC_{0-t} はそれぞれ 3.5 倍及び 3.9 倍の増加であり、用量比以上の増加を示した。

健康成人に NS-73 6.25 及び 15 mg/kg を単回静脈内投与した際の忍容性は良好であった。

2.7.6.4 海外第 III 相：HSCT 後重症 VOD 患者を対象とした HC 対照オープンラベル試験（2005-01）

資料番号：5.3.5.1-1（評価資料）

2.7.6.4.1 試験方法

試験の方法の概要を表 2.7.6.4.1-1 に示す。

表 2.7.6.4.1-1 試験方法

試験の標題：Defibrotide for the treatment of severe hepatic veno-occlusive disease in hematopoietic stem cell transplant patients: A historically-controlled, multi-center phase 3 study to determine safety and efficacy
試験番号：2005-01
試験実施施設（実施国）：35 施設（米国 29 施設、カナダ 4 施設、イスラエル 2 施設）
試験期間： 2006 年 7 月 [redacted] 日（最初の被験者の同意取得日） [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最終被験者の造血幹細胞移植（HSCT）後 180 日来院日） ［[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最終被験者の最終確認日）］
開発のフェーズ：第 III 相
公表論文：Richardson PG, Riches ML, Kernan NA, Brochstein JA, Mineishi S, et al. Phase 3 trial of defibrotide for the treatment of severe veno-occlusive disease and multi-organ failure. Blood. 2016;127:1656-65. [3)]
目的： 〈主目的〉 重症肝中心静脈閉塞症（VOD）患者［多臓器不全（MOF）を伴う VOD 患者］における NS-73 の有効性について HSCT 後 100 日生存を Historical control（HC）群と比較することで証明する。 〈副次目的〉 ・HSCT 後 100 日までの complete response（CR）率を HC 群と比較する。 ・HSCT 後 180 日生存を HC 群と比較する。 ・HSCT 後の全生存（最終連絡日における生存状態と定義）を HC 群と比較する。 ・選択した用量及び投与スケジュールの安全性を評価する。
試験デザイン：多施設共同、オープンラベル、ヒストリカルコントロール
被験者数（計画時及び解析時）： 計画時目標例数 160 例（NS-73 群 80 例以上、HC 群 80 例以上） 登録例数 134 例（NS-73 群 102 例、HC 群 32 例） 投与例数 134 例（NS-73 群 102 例、HC 群 32 例） ITT 解析対象例数 134 例（NS-73 群 102 例、HC 群 32 例） 安全性解析対象例数 134 例（NS-73 群 102 例、HC 群 32 例） 被験者数の設定根拠： 本試験の被験者数は、治験実施計画書初版（[redacted]）において、第 II 相用量試験などの結果より生存率が NS-73 群 40%、HC 群 20%であれば、1 群 80 例程度で十分と記載され、Amendment No.1（[redacted]）において、1 群 80 例であれば両群の生存率の差の 99%信頼区間が（2%～38%）となる、との根拠が追記された。しかしながら、HSCT を受けた患者 6867 例のうち、Medical review committee（MRC）により HC 群として選別されたのは 32 例のみであった。治験依頼者は HC 群患者のスクリーニングを継続することが可能かどうかを検討したが、その時点で NS-73 群の登録は終了していたため、既存の実施施設においてスクリーニングを継続することは困難であり、HC 群では 80 例を達成することができなかった。最終的に、Amendment No.5

（[redacted]）において、NS-73 群 102 例、HC 群 32 例とした場合、生存率を各 40%、20%と仮定すると検出力は有意水準 α=5%で 55%、α=1%で 28%となる、と追記された。

診断及び主要な組み入れ基準：

【対象及び選択基準】

Baltimore の VOD 診断基準に適合し、MOF を併発している重症 VOD の患者を対象とした。

〈Baltimore の VOD 診断基準〉

HSCT 後 Day+21 までの黄疸（ビリルビン≧2 mg/dL）と以下の臨床所見のうち 2 つ以上に該当する

1. 腹水
2. ベースライン[a]から 5%を超える体重増加
3. 肝腫大：もともと肝腫大を合併していた患者では、肝臓サイズがベースライン[b]より増大していることが検診又は画像検査によって証明されている

a：前処置 1 日目の体重（この値が入手できなかった場合、HSCT ユニットに入室した日の体重を使用可能）

b：HSCT ユニットに入室した時点

〈重症 VOD〉

MOF を伴う VOD（HSCT 後 Day+28 までに次のうち 1 つ以上に該当する）

1. 腎機能障害（以下のいずれかに該当）

・血清クレアチニン>3×前処置のために HSCT ユニットへ入室した日の値、又は 3×HSCT 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 GFR が HSCT ユニットへ入室した時点の 40%未満

・透析依存

2. 肺機能障害：酸素飽和度<90%（少なくとも 1 時間間隔で連続 2 回測定）

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/人工呼吸器依存で可とした。

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。

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除外基準を満たす被験者 32 例を選別した。

【除外基準】

(1)両群に共通する除外基準

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 Marrow Registry（IBMTR）の移植片対宿主病（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。

なお、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 CNS 出血）

注）臨床的に重要なコントロールされていない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。

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）。

注 1）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なければならない。
注 2）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。

(2) NS-73 群の除外基準

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。

(3)HC 群の除外基準

VOD に対して NS-73 による治療を受けた。

治験薬：
1 アンプル（2.5 mL）中にデフィブロチドナトリウムを 200 mg（80 mg/mL）含有

用法・用量：
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。1 日投与量は 25 mg/kg/日とし、1 回 6.25 mg/kg を 6 時間ごとに投与した。NS-73 は 5%ブドウ糖注射液で最高濃度 4 mg/mL に希釈し、4 分割して（Q6H）2 時間以上かけて静脈内投与した（成人には IV バッグ、小児には IV シリンジ）。
少なくとも 21 日間投与し、事情の許す限り、被験者が退院するまで治療を継続することとした。
治療後に退院して NS-73 の投与が中止され、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。
NS-73 の 1 日投与量（6.25 mg/kg Q6H）は、ベースライン（前処置の 1 日目）の体重に基づいて算出した。この値が入手できなかった場合は、HSCT ユニット入室日の体重を用いた。

治療期間：21 日間以上

前治療及び併用療法：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 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。
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、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 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。
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。

ワルファリン、NSAID、ヘパリン、又は全身組織プラスミノーゲンアクチベータ（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。
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。

評価項目：
(1) 有効性
1) 主要評価項目
HSCT 後 100 日生存
2) 副次評価項目
1. HSCT 後 100 日までの CR*
2. HSCT 後 180 日生存
3. 全生存
* : HSCT 後 100 日までの CR とみなすには、HSCT 後 100 日までに試験に組み入れられ、±14 日のアローワンス内に全ての CR の基準を満たす必要がある。また、MOF を伴う VOD と判断する基準が全て消失していることとした。

CR の基準を以下に示す。
・総ビリルビン< 2 mg/dL
・以下の臓器機能障害が全て消失
－腎
・血清クレアチニン< 1.5×ベースライン又は年齢調整した基準値上限（ULN）
・クレアチニンクリアランス／GFR >ベースラインの 80%
・透析非依存
－肺：
・酸素飽和度> 90%
・酸素吸入の必要なし
・人工呼吸器非依存

(2) 安全性
有害事象、臨床検査、バイタルサイン

統計手法：
(1) 解析対象集団
有効性及び安全性の主要解析集団は intention to treat（ITT）であり、登録された全ての NS-73 群 102 例及び HC 群 32 例が含まれている。

(2) 有効性
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。
NS-73 群と HC 群の HSCT 後 100 日における生存を比較した。
有効性の主要な解析、多くの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#。
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。

(3) 安全性
有害事象、臨床検査、バイタルサイン及び診察を通じて安全性を確認した。
試験組み入れ時、NS-73 投与中毎日、NS-73 中止時、HSCT 後 100 日、HSCT 後 180 日に、バイタルサイン、体重、腎及び肺機能不全の評価、臨床評価（腹水及び肝腫大／右上腹部痛の評価を含む）、performance status（ECOG 又は Lansky スケール、患者の年齢に従って適宜）、ビリルビン（総ビリルビンと直接ビリルビン）及び血清クレアチニンを評価した。
NS-73 投与中毎日、NS-73 中止時、NS-73 の最終投与後 30 日間（NS-73 群の患者に対して）、又は退院若しくは HSCT 後 100 日のいずれか早い時点まで、有害事象を評価した。全血球算定及び血小板、PT、PTT、フィブリノーゲン、BUN を含む臨床検査評価は、試験登録時、NS-73 投与中毎日、及び NS-73 中止時に評価した。試験終了後、入手可能であった場合、追加臨床検査パラメータ（電解質、肝機能検査、WBC 分類）のデータを収集した。
HC 群では、HSCT 日から退院後 30 日或いは HSCT 後 100 日のいずれか早い時点まで、カルテから AE（併存症）に関する情報を収集した。治験薬との因果関係、重症度、重篤度、治験薬の中止、及び治験薬の処置に関する情報は補足しなかった。

2.7.6.4.2 被験者の内訳

NS-73 群及び HC 群の被験者の内訳を示す（表 2.7.6.4.2-1）。

ITT 解析対象集団及び安全性対象集団は、NS-73 群 102 例及び HC 群 32 例であった。

表 2.7.6.4.2-1 被験者の内訳－ITT－

被験者の内訳 n (%)	NS-73群 (N=102)	HC群(N=32)
ITT 解析対象集団	102 (100.0)	32 (100.0)
安全性解析対象集団	102 (100.0)	32 (100.0)
VOD基準 [a]		
総ビリルビン増加	102 (100.0)	32 (100.0)
肝腫大	84 (82.4)	27 (84.4)
腹水	95 (93.1)	27 (84.4)
体重増加	98 (96.1)	29 (90.6)
HSCT後Day+28までのMOF		
Yes	101(99.0)	32 (100.0)
No	1(1.0)	0
中止理由		
死亡	31 (30.4)	
治験責任医師の判断	22 (21.6)	
退院	19 (18.6)	
NS-73関連毒性	11 (10.8)	Not applicable
因果関係が否定できる有害事象	9 (8.8)	
同意の撤回	3 (2.9)	
その他	7 (6.9)	
HSCT後100日		
生存分析	102 (100.0)	32 (100.0)
CR	102 (100.0)	32 (100.0)
HSCT後180日		
生存分析	102 (100.0)	32 (100.0)
HSCT後180日生存	33 (32.4)	8 (25.0)
Follow-up 生存（全生存データ） [b]	28 (84.8) [c]	8 (100.0)

a：複数カテゴリーへの重複あり。
b：最初の治験実施計画書では全生存データの収集は計画されていなかった（同意説明文書には HSCT 後 180 日以降のフォローアップは行わないと記載されていた）、一部の医療機関において全生存データの収集ができなかった。
c：HSCT 後 180 日に生存していた被験者数を母数とする。また、「追跡不能」と報告された 2 例を含む

［5.3.5.1-1 Table5 を引用］

2.7.6.4.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

ITT 解析対象集団（NS-73 群 102 例、HC 群 32 例）の人口統計学的特性を表 2.7.6.4.3-1 に示す。

登録時の GVHD 予防薬使用を除き、人口統計学的特性は両群で類似していた。GVHD 予防薬を使用していなかった被験者の割合は両群で同様であったが、シロリムス／タクロリムスを使用していた被験者の割合は NS-73 群の方が高く、他の GVHD 予防薬を使用していた被験者の割合は HC 群の方が高かった。

表 2.7.6.4.3-1 人口統計学的特性－ITT－

		NS-73群 (N=102)	HC群 (N=32)
性別 n(%)	男性	64 (62.7)	18 (56.3)
	女性	38 (37.3)	14 (43.8)
人種 n(%)	白人	77 (75.5)	23 (71.9)
	ラテン系	10 (9.8)	1 (3.1)
	アフリカ系米国人	6 (5.9)	2 (6.3)
	アジア人	4 (3.9)	2 (6.3)
	ハワイ先住民又は他の太平洋諸島先住民	1 (1.0)	0
	その他	4 (3.9)	4 (12.5)
HSCT 施行時の年齢（歳）	Mean (SD)	26.0 (21.37)	25.1 (20.23)
	Median	21.0	18.0
	Range (min, max)	(0, 72)	(1, 57)
体重（kg）	Mean (SD)	53.7 (33.73)	52.6 (30.55)
	Median	60.4	58.4
	Range (min, max)	(4, 135)	(6, 111)
BMI（kg/m^2）>16 歳のみ n(%)	Total	58 (56.9)	18 (56.3)
	<18.5	3 (5.2)	0
	18.5-24.9	20 (34.5)	9 (50.0)
	25.0-29.9	23 (39.7)	6 (33.3)
	≧30.0	12 (20.7)	3 (16.7)
入院日数（日）	Mean (SD)	51.8 (28.14)	48.0 (35.73)
	Median	46.5	39.5
	Range (min, max)	(6, 191)	(13, 148)
登録時の GVHD 予防薬使用	シロリムス/タクロリムス	50 (49.0)	5 (15.6)
	他の GVHD 予防薬	40 (39.2)	22 (68.8)
	使用なし	12 (11.8)	5 (15.6)
ベースラインの予後因子			
登録時の人工呼吸器/透析依存	Yes	34 (33.3)	7 (21.9)
	No	68 (66.7)	25 (78.1)
年齢分布	≦16 歳	44 (43.1)	14 (43.8)
	>16 歳	58 (56.9)	18 (56.3)
移植の種類	同種	90 (88.2)	27 (84.4)
	自家	12 (11.8)	5 (15.6)
HSCT 施行歴	Yes	13 (12.7)	3 (9.4)
	No	89 (87.3)	29 (90.6)

［5.3.5.1-1 Table8 を引用］

ITT における VOD 及び MOF 診断の要約を表 2.7.6.4.3-2 に示す。

HSCT 後 VOD 診断までの日数（中央値）は、NS-73 群で 13 日、HC 群で 11 日と両群間で同様であった。また、全ての被験者が 2.0 mg/dL 以上のビリルビンの適格性基準に適合し、他の VOD の診断基準（腹水、体重増加、肝腫大）に関しても明確な群間差は認められなかった。

表 2.7.6.4.3-2 VOD 及び MOF 診断の要約－ITT－

		NS-73群 (N=102)	HC群 (N=32)
HSCT 後 Day21 までの VOD 診断 n (%)	Yes	98 (96.1)	32 (100.0)
	No	4 (3.9)	0
HSCT 後から VOD 診断までの日数（日）	Mean (SD)	12.8 (5.69)	11.4 (4.53)
	25th percentile	9.0	8.0
	Median	13.0	11.0
	75th percentile	17.0	14.0
	Range (min, max)	(1, 25)	(4, 19)
VOD 診断 n (%)			
ビリルビン≧2.0 mg/dL ＋腹水、体重増加	All	91 (89.2)	24 (75.0)
	腎機能障害を伴う重症 VOD	83 (81.4)	21 (65.6)
	肺機能障害を伴う重症 VOD	75 (73.5)	23 (71.9)
ビリルビン≧2.0 mg/dL ＋腹水、肝腫大	All	77 (75.5)	22 (68.8)
	腎機能障害を伴う重症 VOD	72 (70.6)	20 (62.5)
	肺機能障害を伴う重症 VOD	63 (61.8)	21 (65.6)
ビリルビン≧2.0 mg/dL ＋体重増加、肝腫大	All	80 (78.4)	24 (75.0)
	腎機能障害を伴う重症 VOD	75 (73.5)	21 (65.6)
	肺機能障害を伴う重症 VOD	66 (64.7)	22 (68.8)
ビリルビン≧2.0 mg/dL ＋腹水、体重増加、肝腫大	All	73 (71.6)	19 (59.4)
	腎機能障害を伴う重症 VOD	68 (66.7)	17 (53.1)
	肺機能障害を伴う重症 VOD	60 (58.8)	18 (56.3)
重症 VOD 診断 n (%)	肺機能障害のみ	22 (21.6)	8 (25.0)
	腎機能障害のみ	15 (14.7)	1 (3.1)
	肺及び腎機能障害	65 (63.7)	23 (71.9)
HSCT 後 Day+28 までの重症 VOD 診断 n (%)	Yes	101 (99.0)	32 (100.0)
	No	1 (1.0)	0
HSCT 後から重症 VOD/MOF 診断までの日数（日）	Mean (SD)	13.8 (6.09)	12.8 (4.92)
	Median	13.0	12.5
	Range (min, max)	(1, 29)	(4, 23)

［5.3.5.1-1 Table9、Table10 を改変］

ITT における基礎疾患、前処置前の病状、前処置レジメン及び GVHD 予防の要約を表 2.7.6.4.3-3、表 2.7.6.4.3-4、表 2.7.6.4.3-5 に示す。

最も多かった基礎疾患は、両群共に急性骨髄性白血病であり（NS-75 群：28.4%、HC 群：25.0%）、基礎疾患に関して明確な群間差は認められなかった。

前処置前に、1 回目の完全寛解（又は安定）を達成していた患者の割合は NS-73 群の方が HC 群より高かった（NS-73 群：28.4%、HC 群：9.4%）が、2 回目又はそれ以降を達成していた患者の割合は HC 群の方が高かった（NS-73 群：13.7%、HC：25.0%）。再発又は急性転化がみられた患者の割合も HC 群の方が高かった（NS-73 群：13.7%、 HC 群：21.9%）。

移植入院時の平均 AST 及び ALT 濃度は、2 群間で同様であった。

登録時の GVHD 薬使用の有無には著明な群間差は認められなかった。

NS-73 群で多く（≧10%）使用された GVHD 予防薬は、タクロリムス（49.0%）、メトトレキサート（41.2%）、シクロスポリン（38.2%）、ミコフェノレートモフェチル（28.4%）及びシロリムス（14.7%）であり、HC 群では、シクロスポリン（71.9%）、メトトレキサート（62.5%）、メチルプレドニゾロン（28.1%）及びタクロリムス（15.6%）であった。

両群で前処置療法の日数は類似しており、その中央値はそれぞれ 6.0 日及び 7.0 日であった。また、いずれの患者群においても、大多数の患者が骨髄破壊的前処置レジメンを受けていた。

NS-73 群で多く（≧10%）使用された前処置療法薬は、シクロホスファミド（73.5%）、ブスルファン（44.1%）、フルダラビン（23.5%）、メルファラン（20.6%）、抗胸腺細胞免疫グロブリン（19.6%）及びエトポシド（14.7%）であった。HC 群では、シクロホスファミド（83.1%）、ブスルファン（43.8%）、エトポシド（21.9%）、抗胸腺細胞免疫グロブリン（18.8%）及びメルファラン（15.6%）であった。

表 2.7.6.4.3-3 基礎疾患の要約－ITT－

基礎疾患 n(%)	NS-73群 (N=102)	HC群 (N=32)
急性リンパ性白血病	17 (16.7)	7 (21.9)
急性骨髄性白血病	29 (28.4)	8 (25.0)
再生不良性貧血	1 (1.0)	1 (3.1)
慢性リンパ性白血病	1 (1.0)	0
慢性骨髄性白血病	4 (3.9)	1 (3.1)
ホジキンリンパ腫	1 (1.0)	2 (6.3)
免疫不全	1 (1.0)	0
多発性骨髄腫	3 (2.9)	1 (3.1)
骨髄異形性症候群	7 (6.9)	3 (9.4)
神経芽細胞腫	6 (5.9)	0
非ホジキンリンパ腫	5 (4.9)	2 (6.3)
非ホジキンリンパ腫：肝脾T細胞リンパ腫	0	1 (3.1)
非ホジキンリンパ腫：ワルデンストレームマクログロブリン血症	1 (1.0)	0
その他の白血病：急性未分化型白血病	1 (1.0)	0
その他の白血病：若年性骨髄単球性白血病	2 (2.0)	0
β サラセミア メジャー	1 (1.0)	1 (3.1)
慢性肉芽腫性疾患	1 (1.0)	0
先天性無巨核球性血小板減少症	0	1 (3.1)
ファンコニ貧血	1 (1.0)	0
血球貪食性リンパ組織球症	3 (2.9)	1 (3.1)
ハーラー症候群	2 (2.0)	0
クラッベ病	1 (1.0)	1 (3.1)
髄芽腫	2 (2.0)	1 (3.1)
骨髄線維症	4 (3.9)	0
骨髄増殖性腫瘍	0	1 (3.1)
オーメン症候群	1 (1.0)	0
大理石骨病	2 (2.0)	0
網膜芽細胞腫	1 (1.0)	0
重症複合免疫不全症候群	1 (1.0)	0
鎌状赤血球貧血	1 (1.0)	0
テイ-サックス病	1 (1.0)	0
サラセミア メジャー	1 (1.0)	0

［5.3.5.1-1 Table13 を引用］

表 2.7.6.4.3-4 前処置前の病状の要約－ITT－

前処置前の病状	NS-73群 (N=102)	HC群 (N=32)
病状 n (%)		
第一寛解（又は安定）	29 (28.4)	3 (9.4)
第二寛解以降	14 (13.7)	8 (25.0)
部分寛解（又は移行期）	10 (9.8)	1 (3.1)
再発（又は急性転化）	14 (13.7)	7 (21.9)
寛解導入不応	7 (6.9)	1 (3.1)
未治療（例：骨髄異形性症候群、再生不良性貧血、免疫不全）	19 (18.6)	8 (25.0)
その他	9 (8.8)	4 (12.5)
慢性期	1 (1.0)	0
移植不全	1 (1.0)	0
Hurler 症候群	1 (1.0)	0
Not applicable	1 (1.0)	0
進行性疾患	0	1 (3.1)
難治性疾患	0	2 (6.3)
部分寛解時にHSCT後AMLの再発	1 (1.0)	0
鎌状赤血球症	1 (1.0)	0
安定	1 (1.0)	0
Stage 3	0	1 (3.1)
輸血依存	1 (1.0)	0
未治療	1 (1.0)	0
移植入院時のAST (SGOT) (U/L)		
n	99	28
Mean (SD)	35.6 (26.48)	33.1 (29.16)
Range (min, max)	(7, 158)	(5, 130)
移植入院時のALT (SPGT) (U/L)		
n	99	22
Mean (SD)	40.2 (51.89)	34.8 (34.42)
Range (min, max)	(4, 471)	(4, 140)

［5.3.5.1-1 Table14 を引用］

表 2.7.6.4.3-5 前処置レジメン及び GVHD 予防の要約－ITT－（1/2）

前処置レジメン及びGVHD予防	NS-73群 (N=102)	HC群 (N=32)
GVHD予防 n (%)		
登録時のGVHD予防薬使用	90 (88.2)	27 (84.4)
シロリムス/タクロリムス	50 (49.0)	5 (15.6)
他のGVHD予防薬	40 (39.2)	22 (68.8)
GVHD予防薬未使用	12 (11.8)	5 (15.6)
GVHD予防薬 n (%)		
タクロリムス	50 (49.0)	5 (15.6)
メトトレキサート	42 (41.2)	20 (62.5)
シクロスポリン	39 (38.2)	23 (71.9)
ミコフェノール酸モフェチル	29 (28.4)	3 (9.4)
シロリムス	15 (14.7)	0
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)
エタネルセプト	2 (2.0)	0
抗胸腺細胞免疫グロブリン	1 (1.0)	0
免疫抑制剤	1 (1.0)	0
ウマ由来抗リンパ球免疫グロブリン	0	1 (3.1)
プレドニゾン	0	1 (3.1)

表 2.7.6.4.3-5 前処置レジメン及び GVHD 予防の要約－ITT－（2/2）

前処置療法の日数		
N	102	32
Mean (SD) （日）	6.8 (1.90)	7.1 (1.58)
25th percentile （日）	6.0	6.0
Median （日）	6.0	7.0
75th percentile （日）	8.0	8.0
Range (min, max) （日）	(2, 13)	(2, 9)
骨髄破壊的な前処置実施の有無 n (%)		
Yes	89 (87.3)	30 (93.8)
No	13 (12.7)	2 (6.3)
前処置レジメン n (%)		
シクロホスファミド	75 (73.5)	26 (83.1)
ブスルファン	45 (44.1)	14 (43.8)
フルダラビン	24 (23.5)	3 (9.4)
メルファラン	21 (20.6)	5 (15.6)
抗胸腺細胞免疫グロブリン	20 (19.6)	6 (18.8)
エトポシド	15 (14.7)	7 (21.9)
カルボプラチン	8 (7.8)	1 (3.1)
チオテパ	8 (7.8)	2 (6.3)
アレムツズマブ	2 (2.0)	0
カルムスチン	1 (1.0)	1 (3.1)
クロファラビン	1 (1.0)	0
デキサメタゾン	1 (1.0)	0
ゲムツズマブオゾガマイシン	1 (1.0)	0
メスナ	1 (1.0)	0
リツキシマブ	1 (1.0)	0
シタラビン	0	2 (6.3)
その他	41 (40.2)	14 (43.8)

［5.3.5.1-1 Table15 を引用］

2.7.6.4.4 有効性

2.7.6.4.4.1 主要評価項目：HSCT 後 100 日生存

HSCT 後 100 日の生存率は、NS-73 群で 38.2%、HC 群で 25.0%であった（表 2.7.6.4.4.1-1）。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%であった。HSCT 後 100 日の生存率の差の 95.1%信頼下限が 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。

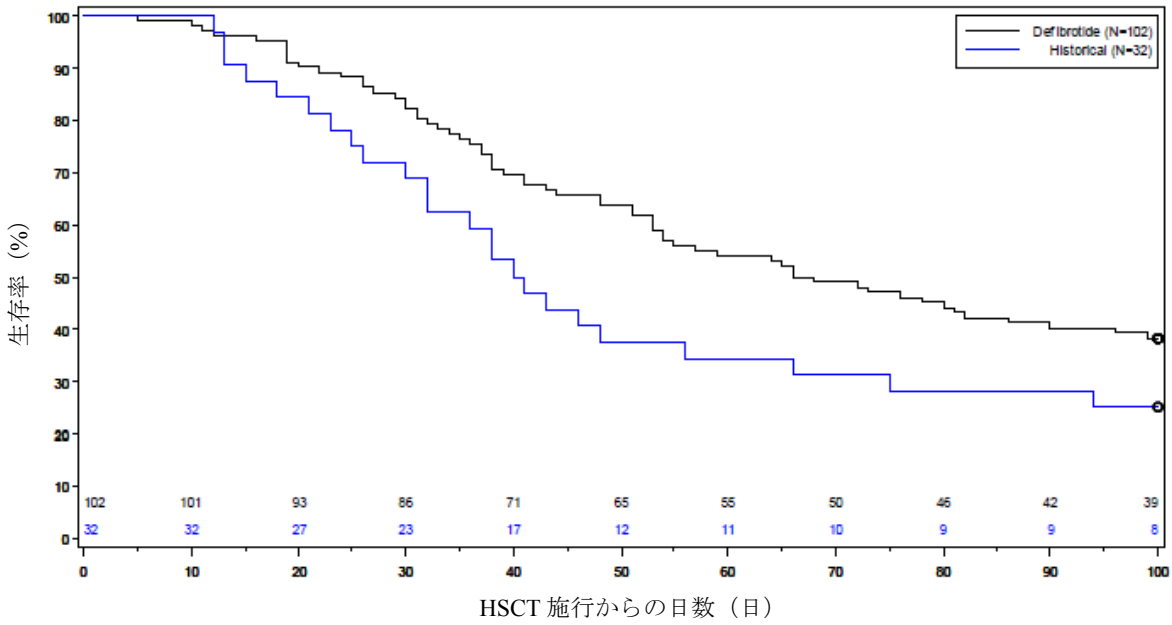
HSCT 後 100 日における生存の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.4.4.1-1 に示す。

表 2.7.6.4.4.1-1 HSCT 後 100 日生存－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 2.7.6.4.4.1-1 HSCT 後 100 日生存の Kaplan-Meier 曲線－ITT－

［5.3.5.1-1 Figure5 を引用］

2.7.6.4.4.2 副次評価項目

（1） HSCT 後 100 日までの CR

HSCT 後 100 日までの CR 率は NS-73 群で 25.5%、HC 群で 12.5%であった（表 2.7.6.4.4.2-1）。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%であった。HSCT 後 100 日までの CR 率の差の 95.1%信頼下限が 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 Day+100 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 到達した 26 例のうち、観察期間終了時点において 22 例は CR を持続していたが、4 例は敗血症又は白血病によって死亡した。一方 HC 群では、4 例中 1 例は最終観察時点でも 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（5.3.5.1-1 16.2.6.5.3、16.2.6.5.4 参照）。

表 2.7.6.4.4.2-1 HSCT 後 100 日までの CR 率－ITT－

	NS-73群 (N=102)	HC群 (N=32)
HSCT後100日までのCR率 n (%)	26 (25.5)	4 (12.5)
95.1%信頼区間 (%) [a]	17.0 – 34.0	1.0 – 24.0
CR率の差[b]	19.0%	
95.1%信頼区間(%) [c]	3.5 – 34.6	
P 値 [c]	0.0160	

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 Table31 を引用］

CR に到達するまでの時間の要約を表 2.7.6.4.4.2-2 及び図 2.7.6.4.4.2-1 に示す。

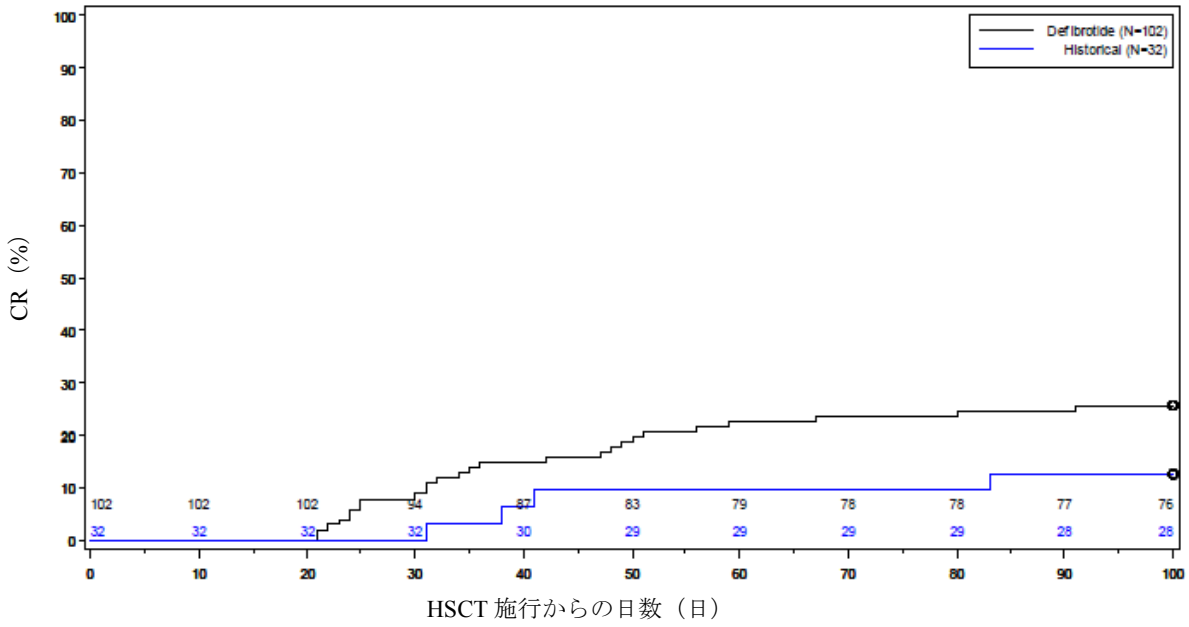
HSCT 後 100 日までに CR 到達した期間の中央値は NS-73 群で 34.5 日、HC 群で 39.5 日であり、両群とも HSCT 後 50 日までに大部分の被験者が CR 到達していた。また NS-73 群及び HC 群において、25%以上の被験者が CR 到達するまでの期間はそれぞれ 25.0 日及び 34.5 日、75%以上の被験者ではそれぞれ 50.0 日及び 62.0 日であった。

表 2.7.6.4.4.2-2 HSCT 後 100 日までの CR 到達期間の要約－ITT－

	NS-73群 (N=102)	HC群 (N=32)
HSCT後100日までのCR率 n (%)	26 (25.5)	4 (12.5)
CR到達までの期間（日）[a]		
25th percentile	25.0	34.5
95%信頼区間	18.5 – 35.2	-31.8 – 57.0
Median	34.5	39.5
95%信頼区間	33.0 – 48.1	10.8 – 85.7
75th percentile	50.0	62.0
95%信頼区間	45.8 – 62.6	39.5 – 128.3
HSCT後100日までのCR未到達率 n(%) [b]	76 (74.5)	28 (87.5)
治療効果[c]	P=0.294	

a：HSCT 後 100 日までに CR 到達した被験者における HSCT からの期間を算出
b：死亡又は HSCT 後 100 日までに中止して CR ならなかった被験者は、その時点で CR 未達とした。
c：log rank 検定による P 値

［5.3.5.1-1 Table33 を引用］



注：Number at risk は上段が NS-73 群下段が HC 群
NS-73 群：CR=26 例(25.5%)、CR 未達=76 例 (74.5%)
HC 群：CR =4 例 (12.5%)、CR 未達=28 例 (87.5%)

図 2.7.6.4.4.2-1 HSCT 後 100 日までの CR－ITT－

［5.3.5.1-1 Figure6 を引用］

（2） HSCT 後 180 日生存

HSCT 後 180 日の生存率は、NS-73 群で 32.4%、HC 群で 25.0%であった（表 2.7.6.4.4.2-3）。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。

表 2.7.6.4.4.2-3 HSCT 後 180 日生存－ITT－

	NS-73群 (N=102)	HC群 (N=32)
HSCT後180日生存率 n (%)	33 (32.4)	8 (25.0)
95.1%信頼区間 (%) [a]	23.2 – 41.5	9.9 – 40.1
生存率の差 [b]	16.4%	
95.1%信頼区間(%) [c]	-1.2 – 34.1	
P 値 [c]	0.0669	

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 Table35 を引用］

NS-73 群で HSCT 後 100 日から 180 日までに死亡した 6 例の被験者の死因は、悪性疾患（2 例）、感染（2 例）、慢性肝疾患及び移植片対宿主病（各 1 例）であった。6 例中 5 例は 20～61 歳の成人であり、1 例は 1 歳であった。6 例はいずれも AML と診断されており（3 例は 1 回目の完全寛解中、3 例は急性転化又は 2 回目以降の再発のいずれか）、5 例は同種 HSCT、1 例（慢性肝疾患）は自家 HSCT を施行した。

（3） 全生存

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 2.7.6.4.4.2-4）。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。

表 2.7.6.4.4.2-4 HSCT 後の全生存－ITT－

	NS-73群 (N=102)	HC群 (N=32)
HSCT後の全生存率 n (%)	22 (21.6)	7 (21.9)
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 Table38 を引用］

死亡までの期間中央値は、NS-73 群で 67.0 日、HC 群で 40.5 日と NS-73 群の方が長かった（5.3.5.1-1 Table39）。

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、HSCT の既知の晩期障害である悪性疾患の再発、GVHD 及び感染など HSCT に伴う遅発毒性の結果と考えられた。

2.7.6.4.4.3 サブグループ解析

年齢、移植の種類、移植歴、エントリー時の人工呼吸器／透析依存性の有無、NS-73 投与期間、性、人種について、HSCT 後 100 日の生存率及び CR 率のサブグループ解析を行った（表 2.7.6.4.4.3-1）。

表 2.7.6.4.4.3-1 HSCT 後 100 日の生存率及び CR 率のサブグループ解析

		HSCT後100日生存率		HSCT後100日までのCR率	
		NS-73群	HC群	NS-73群	HC群
年齢	≦16	22/44 (50.0)	5/14 (35.7)	16/44 (36.4)	1/14 (7.1)
	>16	17/58 (29.3)	3/18 (16.7)	10/58 (17.2)	3/18 (16.7)
	0-<2	4/17 (23.5)	2/5 (40.0)	2/17 (11.8)	1/5 (20.0)
	2-<12	12/17 (70.6)	1/7 (14.3)	10/17 (58.8)	0/7 (0)
	12-16	6/10 (60.0)	2/2 (100)	4/10 (40.0)	0
移植の種類	同種	29/90 (32.2)	7/27 (25.9)	18/90 (20.0)	3/27 (11.1)
	自家	10/12 (83.3)	1/5 (20.0)	8/12 (66.7)	1/5 (20.0)
移植歴	あり	4/13 (30.8)	0/3 (0)	4/13 (30.8)	0/3 (0)
	なし	35/89 (39.3)	8/29 (27.6)	22/89 (24.7)	4/29 (13.8)
エントリー時の人工呼吸器/透析依存性	あり	8/34 (23.5)	1/7 (14.3)	5/34 (14.7)	1/7 (14.3)
	なし	31/68 (45.6)	7/25 (28.0)	21/68 (30.9)	3/25 (12.0)
投与期間	>21 日	25/51 (49.0)	NA	17/51 (33.3)	NA
	≦21 日	14/51 (27.5)		9/51 (17.6)	
性	男	25/64 (39.1)	4/18 (22.2)	17/64 (26.6)	1/8 (5.6)
	女	14/38 (36.8)	4/14 (28.6)	9/38 (23.7)	3/14 (21.4)
人種	白人	33/77 (42.9)	6/23 (26.1)	24/77 (31.2)	3/23 (13.0)
	白人以外	6/25 (24.0)	2/9 (22.2)	2/25 (8.0)	1/9 (11.1)

n/N (%)

［5.3.5.1-1 Table40 を引用］

2.7.6.4.5 安全性

2.7.6.4.5.1 被験薬の投与量及び投与期間

NS-73 の投与は、組み入れ基準に適合した日、又は可能な限り早期に開始され、NS-73 25 mg/kg/日を 1 日 4 回（約 6 時間ごと）、少なくとも 21 日間継続投与した。その後、事情の許す限り、被験者が退院するまで治療を継続した。

NS-73 の投与量及び投与期間を表 2.7.6.4.5.1-1 に示す。

NS-73 の投与日数の中央値は 21.5 日（1 日～58 日）、治療期間の中央値は 22.0 日（1 日～60 日）であった。また、1 日あたりの投与回数の中央値は 3.90 回（0.8 回～6.0 回）、1 日投与量の中央値は 24.40 mg/kg/日（5.0～36.5 mg/kg/日）であった。

表 2.7.6.4.5.1-1 NS-73 投与量及び投与期間－安全性解析対象集団－

		NS-73群(N=102)
投与日数（日）[a]	Median	21.5
	Mean (SD)	22.7 (13.99)
	Range (min, max)	(1, 58)
	Days of treatment ≦21 days, n(%)	51 (50.0)
	Days of treatment >21 days, n (%)	51 (50.0)
治療期間（日）[b]	Median	22.0
	Mean (SD)	23.3 (14.37)
	Range (min, max)	(1, 60)
総投与回数（回）	Median	82.0
	Mean (SD)	87.4 (58.14)
	Range (min, max)	(2, 263)
1 日あたりの投与回数（回）[c]	Median	3.90
	Mean (SD)	3.73 (0.744)
	Range (min, max)	(0.8, 6.0)
1 日投与量（mg/kg/日）[d]	Median	24.40
	Mean (SD)	23.48 (4.792)
	Range (min, max)	(5.0, 36.5)

a：少なくとも1回投与された被験者の投与日数
b：最終投与日－投与開始日＋1
c：総投与回数を治療期間で除した値
d：総投与量を治療期間で除し、更にベースラインの体重で除した値

［5.3.5.1-1 Table41 を引用］

2.7.6.4.5.2 有害事象

NS-73 群は、試験組み入れ日から最終投与後 30 日までに発現した有害事象を記録し、これらを試験治療下で発現した有害事象とした。一方、HC 群には試験治療下で発現という概念は該当しないが、MOF を伴う VOD と診断された時から退院後 30 日又は HSCT 後 100 日のいずれか早い時点までに発現した事象を試験治療下で発現した有害事象とみなした。

また、HC 群では治験薬との因果関係、程度、重篤度、治験薬の中止については調査されなかった。

（1） 有害事象の簡潔な要約

安全性解析対象集団における、有害事象の要約を表 2.7.6.4.5.2-1 に示す。

有害事象の発現率は、NS-73 群で 97.1%、HC 群で 100.0%であり、NS-73 と因果関係が否定できない有害事象発現率は 45.1%であった。

死亡に至った有害事象は、NS-73 群で 63.7%、HC 群で 68.8%で発現した。

出血関連（NS-73 群 63.7%、HC 群 75.0%）及び低血圧関連（NS-73 群 39.2%、HC 群 50.0%）の有害事象発現率は、NS-73 群の方が HC 群よりも低かった。

表 2.7.6.4.5.2-1 有害事象の要約

投与群		NS-73 群	HC 群
安全性解析対象例数		102	32
有害事象発現例数（%）	有害事象	99 (97.1)	32 (100.0)
	副作用	46 (45.1)	NA
Grade3 有害事象発現例数（%）	有害事象	55 (53.9)	NA
	副作用	17 (16.7)	NA
Grade3/4 有害事象発現例数（%）	有害事象	64 (62.7)	NA
	副作用	22 (21.6)	NA
Grade5 有害事象発現例数（%）	有害事象	59 (57.8)	NA
	副作用	7 (6.9)	NA
死亡に至った有害事象発現例数（%）	全発現例数	65 (63.7)	22 (68.8)
	副作用	10 (9.8)	NA
重篤な有害事象発現例数（%）	全発現例数	80 (78.4)	NA
	副作用	21 (20.6)	NA
中止に至った有害事象の発現例数（%）	全発現例数	35 (34.3)	NA
	副作用	18 (17.6)	NA
休薬に至った有害事象の発現例数（%）	全発現例数	18 (17.6)	NA
	副作用	10 (9.8)	NA
出血関連の有害事象発現例数（%）		65 (63.7)	24 (75.0)
低血圧関連の有害事象発現例数（%）		40 (39.2)	16 (50.0)

NA：Not applicable
因果関係の判断基準：因果関係は、「関連なし」、「おそらく関連なし」、「関連あるかもしれない」、「おそらく関連あり」、「関連あり」の 5 段階で評価され、「関連あるかもしれない」、「おそらく関連あり」、「関連あり」と判定された場合に因果関係が否定できない有害事象（副作用）として集計した。

［5.3.5.1-1 Table44 を改変］

（2） 有害事象の表示及び分析

有害事象の発現状況を因果関係別に表 2.7.6.4.7-1 に示す。

NS-73 群で 10%以上発現した有害事象は、低血圧（NS-73：39.2%、HC：50.0%）、下痢（NS-73：23.5%、HC：37.5%）、嘔吐（NS-73：19.6%、HC：25.0%）、多臓器不全（NS-73：14.7%、HC：9.4%）、発熱（NS-73：13.7%、HC：28.1%）、鼻出血（NS-73：12.7%、HC：15.6%）、悪心（NS-73：12.7%、HC：31.3%）、末梢性浮腫（NS-73：12.7%、HC：12.5%）、肺胞出血（NS-73：11.8%、HC：15.6%）、呼吸不全（NS-73：11.8%、HC：12.5%）、激越（NS-73：10.8%、HC：28.1%）であった。これらのうち、多臓器不全は HC 群と比べて NS-73 群の方が 5%以上発現率が高く、低血圧、下痢、嘔吐、発熱、悪心及び激越は HC 群の方が 5%以上高かった。NS-73 群で 5%以上発現した治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、鼻出血、肺胞出血及び低血圧（各 6.9%）であった。

また、NS-73 群の程度別（Grade3/4 又は Grade5）有害事象発現率を表 2.7.6.4.7-2 に示す。

Grade3/4 の有害事象は 62.7%、副作用は 21.6%、Grade5 の有害事象は 57.8%、副作用は 6.9%で発現した。2%を超えて発現した Grade3/4 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（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（各 2.9%）であった。そのうち副作用は、低血圧（4.9%）、肺胞出血及び胃腸出血（各 2.9%）、カテーテル留置部位出血（2.0%）であった。

2%を超えて発現した Grade5 の有害事象は、多臓器不全（12.7%）、静脈閉塞性肝疾患及び呼吸不全（各 8.8%）、肺胞出血及び敗血症（各 4.9%）であり、Grade5 の副作用は、肺胞出血（3.9%）、脳出血、くも膜下出血及び出血（各 1.0%）であった。

2.7.6.4.5.3 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

（1） 死亡

NS-73 群では死亡に至った有害事象が 65 例（63.7%）に認められ、そのうち 10 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。HC 群では 22 例（68.8%）に認められた（表 2.7.6.4.7-3）。

NS-73 群で 5%以上発現した死亡に至った有害事象は、多臓器不全（NS-73 : 14.7%、HC : 9.4%）、静脈閉塞性肝疾患（NS-73：9.8%、HC：6.3%）、呼吸不全（NS-73：8.8%、HC：12.5%）、肺胞出血（NS-73：6.9%、HC：6.3%）、敗血症（NS-73：5.9%、HC：3.1）であった。NS-73 群で治験薬との因果関係が否定されなかった事象は、肺胞出血 5 例（4.9%）、脳出血 2 例（2.0%）、胃腸出血、くも膜下出血及び出血が各 1 例（1.0%）であり、いずれも出血関連の事象であった。

NS-73 群の死亡に至った有害事象の一覧を表 2.7.6.4.7-4 に、詳細を 5.3.5.1-1 Table 14.3.3 に示す。

（2） 重篤な有害事象

NS-73 群において、重篤な有害事象は 80 例（78.4%）で発現し、そのうち 21 例（20.6%）は治験薬との因果関係が否定されなかった（表 2.7.6.4.7-5）。

5%以上発現した重篤な有害事象は、多臓器不全 15 例（14.7%）、低血圧 14 例（13.7%）、呼吸不全 11 例（10.8%）、肺胞出血及び静脈閉塞性肝疾患が各 10 例（9.8%）、敗血症 6 例（5.9%）であった。2%以上発現した治験薬との因果関係が否定されなかった事象は、肺胞出血 6 例（5.9%）、胃腸出血、カテーテル留置部位出血、凝血異常、脳出血及び肺出血が各 2 例（2.0%）であった。

因果関係が否定されなかった重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.4.7-6 に、重篤な有害事象の一覧を 5.3.5.1-1 Table 14.3.2.2 に、詳細を 5.3.5.1-1 Table 14.3.3 に示す。

（3） 中止に至った有害事象

NS-73 群において、治験薬の投与中止に至った有害事象は 35 例（34.3%）で発現し、そのうち 18 例（17.6%）は治験薬との因果関係が否定されなかった（表 2.7.6.4.7-7）。

2%以上発現した治験薬との因果関係が否定されなかった事象は、カテーテル留置部位出血及び肺胞出血が各 3 例（2.9%）、脳出血及び肺出血が各 2 例（2.0%）であった。

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、詳細を 5.3.5.1-1 Table 14.3.3 に示す。

（4） 注目すべき有害事象

1） 出血関連

出血関連の有害事象は、NS-73 群で 63.7%（65/102 例）、HC 群で 75.0%（24/32 例）認められた（表 2.7.6.4.5.3-1）。NS-73 群で 5%以上認められた出血関連の有害事象は、鼻出血 12.7%、肺胞出血 11.8%、血尿 9.8%、カテーテル留置部位出血 8.8%、結膜出血及び胃腸出血が各 7.8%、処置後

出血 6.9%、点状出血及び肺出血が各 5.9%であった。これらのうち、カテーテル留置部位出血、処置後出血及び肺出血以外は HC 群の方が発現率が高かった。

NS-73 群において、出血関連の Grade3/4 の有害事象は 29.4%、重篤な有害事象は 30.4%、中止に至った事象は 20.6%、休薬に至った事象は 12.7%であった。

死亡に至った出血関連の事象は、NS-73 群で 14.7%、HC 群で 6.3%で認められた。

表 2.7.6.4.5.3-1 NS-73 群で 2 例以上発現した出血関連の有害事象

PT（MedDRA Ver.16.0）	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 Table58 を改変］

2） 低血圧

低血圧関連の有害事象は低血圧のみが認められ、NS-73 群で 39.2%（40/102 例）、HC 群で 50.0%（16/32 例）であった。NS-73 群において、Grade3/4 の事象は 25.5%、中止に至った事象は 2.9%、休薬に至った事象は 1.0%であった。NS-73 群で死亡に至った事象は認められなかった。

2.7.6.4.5.4 臨床検査値

ベースラインから試験終了（NS-73 群）又は退院（HC 群）までの臨床検査値（中央値）の変化を表 2.7.6.4.5.4-1 に示す。

総ビリルビン及び直接ビリルビンは、NS-73 群（0.8、0.3 mg/dL）より HC 群（7.2、6.8 mg/dL）の方が大きく増加した。AST 及び ALT は、NS-73 群（-5.0、-18.0 U/L）ではベースラインより減少したが、HC 群（12.0、4.5 U/L）では増加した。それ以外の肝機能に関連する検査値は両群で同程度の変化であった。

BUN 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。

血液学的検査値のベースラインからの変化には両群間に明らかな差は認められなかった。

表 2.7.6.4.5.4-1 肝機能、腎機能及び血液学的臨床検査値のベースラインからの変化

	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		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	
	n	Median	n	Median	n	Median	n	Median	n	Median	n	Median
肝機能												
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
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
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												
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
血液学的												
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
ANC (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
WBC (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

a：Day+1 以前の最終の値
b：NS-73 群では試験終了、HC 群では退院時

［5.3.5.1-1 Table73、Table91 を改変］

2.7.6.4.5.5 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

バイタルサイン（血圧、心拍数、呼吸数、体温）に関して、試験期間中に臨床的に意義のある値を認めた被験者の割合は NS-73 群と HC 群で同様であった（表 2.7.6.4.5.5-1）。

ベースラインから D+100 までのバイタルサインの変化については、収縮期血圧（変化量の中央値　NS-73 群：-6.0 mmHg、HC 群：-22 mmHg）以外は両群間で大きな差は認められなかった（5.3.5.1-1 12.5.1.1 章）。また、低血圧の有害事象を認めた被験者におけるベースラインから低血圧を認める直前の血圧の変化量の中央値は、収縮期血圧（NS-73 群：-4.0 mmHg、HC 群：-24 mmHg）、拡張期血圧（NS-73 群：-7.5 mmHg、HC 群：-13.0 mmHg）共に HC 群の方が大きかった（5.3.5.1-1 12.5.1.2 章）。

表 2.7.6.4.5.5-1　臨床的に意義のあるバイタルサイン値を認めた被験者の割合

	NS-73群	HC群
N	102	32
試験期間中1度でも臨床的に意義のあるバイタルサイン値を認めた被験者の割合　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)
エントリー時に臨床的に意義のあるバイタルサイン値を認めた被験者の割合　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)
Day +100に臨床的に意義のあるバイタルサイン値を認めた被験者の割合　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 Table94 を引用］

2.7.6.4.6　結論

ベースライン予後因子を含む人口統計学的特性や VOD 疾患特性に関して、登録時に投与されていた GVHD 予防薬の種類を除き、両群間に大きな差はなかった。

HSCT 後 100 日生存率は NS-73 群 38.2%、HC 群 25.0%であり、傾向スコアで層別し重み付けした推定値では NS-73 群が 23.0%高かった。また、HSCT 後 100 日までの CR 率でも NS-73 群 25.5%、HC 群 12.5%であり、傾向スコアで層別し重み付けした推定値では NS-73 群が 19.0%高く、HC 群と比較して生存率及び CR 率いずれも NS-73 群で統計学的に有意な改善を示した。

NS-73 群の全般的安全性プロファイルは HC 群と類似しており、主な有害事象は HSCT 後患者集団に典型的にみられるものであった。

2.7.6.4.7 付録

表 2.7.6.4.7-1 因果関係別の有害事象発現率（1/9）

SOC PT （MedDRA Ver.16.0）	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)
血液およびリンパ系障害	10 (9.8)	2 (2.0)	7 (21.9)
凝血異常	2 (2.0)	2 (2.0)	5 (15.6)
貧血	2 (2.0)	0	1 (3.1)
血栓性血小板減少性紫斑病	3 (2.9)	0	0
播種性血管内凝固	1 (1.0)	0	1 (3.1)
血小板減少症	1 (1.0)	0	1 (3.1)
骨髄機能不全	1 (1.0)	0	0
発熱性好中球減少症	1 (1.0)	0	0
出血性貧血	0	0	1 (3.1)
心臓障害	32 (31.4)	0	21 (65.6)
頻脈	10 (9.8)	0	14 (43.8)
徐脈	10 (9.8)	0	6 (18.8)
心停止	2 (2.0)	0	2 (6.3)
心房細動	2 (2.0)	0	1 (3.1)
うっ血性心不全	1 (1.0)	0	2 (6.3)
洞性頻脈	2 (2.0)	0	1 (3.1)
心房粗動	2 (2.0)	0	0
心肺停止	1 (1.0)	0	1 (3.1)
心室性頻脈	1 (1.0)	0	1 (3.1)
急性心筋梗塞	0	0	1 (3.1)
不整脈	1 (1.0)	0	0
心不全	0	0	1 (3.1)
心タンポナーデ	0	0	1 (3.1)
心肺不全	1 (1.0)	0	0
心室拡張	0	0	1 (3.1)
左室機能不全	1 (1.0)	0	0
心筋梗塞	1 (1.0)	0	0
心嚢液貯留	1 (1.0)	0	0
尿毒症性心膜炎	0	0	1 (3.1)
右室機能不全	1 (1.0)	0	0
洞性徐脈	1 (1.0)	0	0
線状出血	1 (1.0)	0	0
上室性頻脈	0	0	1 (3.1)
収縮機能障害	0	0	1 (3.1)
頻脈性不整脈	0	0	1 (3.1)
心室性不整脈	1 (1.0)	0	0
心室壁運動低下	0	0	1 (3.1)
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (1.0)	0	0
ティサックス病	1 (1.0)	0	0
耳および迷路障害	2 (2.0)	0	0
耳痛	1 (1.0)	0	0
鼓室内出血	1 (1.0)	0	0
内分泌障害	2 (2.0)	0	2 (6.3)
副腎機能不全	2 (2.0)	0	0
副腎出血	0	0	1 (3.1)
甲状腺機能正常症候群	0	0	1 (3.1)

表 2.7.6.4.7-1 因果関係別の有害事象発現率（2/9）

SOC PT （MedDRA Ver.16.0）	NS-73 群(N=102)		HC 群 (N=32)
	有害事象	副作用	有害事象
眼障害	17 (16.7)	2 (2.0)	10 (31.3)
結膜出血	8 (7.8)	2 (2.0)	3 (9.4)
黄疸眼	3 (2.9)	0	1 (3.1)
結膜炎	2 (2.0)	0	0
強膜出血	1 (1.0)	0	1 (3.1)
結膜充血	0	0	1 (3.1)
眼乾燥	0	0	1 (3.1)
眼脂	0	0	1 (3.1)
眼出血	0	0	1 (3.1)
眼刺激	0	0	1 (3.1)
眼球浮腫	1 (1.0)	0	0
眼瞼溝深化	0	0	1 (3.1)
散瞳	1 (1.0)	0	0
視神経乳頭障害	1 (1.0)	0	0
瞳孔不同	0	0	1 (3.1)
網膜出血	1 (1.0)	0	0
胃腸障害	49 (48.0)	18 (17.6)	27 (84.4)
下痢	24 (23.5)	4 (3.9)	12 (37.5)
嘔吐	20 (19.6)	2 (2.0)	8 (25.0)
悪心	13 (12.7)	2 (2.0)	10 (31.3)
腹痛	4 (3.9)	0	7 (21.9)
便秘	6 (5.9)	0	5 (15.6)
胃腸出血	8 (7.8)	5 (4.9)	3 (9.4)
吐血	3 (2.9)	1 (1.0)	3 (9.4)
口唇出血	2 (2.0)	0	4 (12.5)
口腔内出血	3 (2.9)	1 (1.0)	3 (9.4)
消化不良	3 (2.9)	0	1 (3.1)
血便排泄	1 (1.0)	1 (1.0)	3 (9.4)
口内乾燥	3 (2.9)	0	0
メレナ	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (6.3)
レッチング	2 (2.0)	0	1 (3.1)
腹部膨満	1 (1.0)	0	1 (3.1)
口唇のひび割れ	1 (1.0)	0	1 (3.1)
便失禁	2 (2.0)	0	0
消化管運動低下	0	0	2 (6.3)
胃腸音異常	1 (1.0)	0	1 (3.1)
イレウス	2 (2.0)	0	0
口唇乾燥	2 (2.0)	0	0
上部消化管出血	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (3.1)
腹部不快感	0	0	1 (3.1)
上腹部痛	1 (1.0)	0	0
腹部圧痛	0	0	1 (3.1)
異常便	1 (1.0)	0	0
裂肛	1 (1.0)	0	0
盲腸炎	1 (1.0)	0	0
大腸炎	1 (1.0)	0	0
十二指腸穿孔	0	0	1 (3.1)
十二指腸潰瘍	0	0	1 (3.1)
嚥下障害	0	0	1 (3.1)
心窩部不快感	0	0	1 (3.1)
変色便	1 (1.0)	0	0
鼓腸	1 (1.0)	0	0
胃出血	1 (1.0)	1 (1.0)	0
胃炎	0	0	1 (3.1)

表 2.7.6.4.7-1 因果関係別の有害事象発現率（3/9）

SOC PT （MedDRA Ver.16.0）	NS-73 群(N=102)		HC 群 (N=32)
	有害事象	副作用	有害事象
胃食道逆流性疾患	1 (1.0)	0	0
舌炎	1 (1.0)	0	0
口唇腫脹	0	0	1 (3.1)
下部消化管出血	0	0	1 (3.1)
食道炎	0	0	1 (3.1)
口腔障害	0	0	1 (3.1)
口腔粘膜紅斑	1 (1.0)	0	0
口腔内痛	1 (1.0)	0	0
膵炎	0	0	1 (3.1)
直腸出血	1 (1.0)	0	0
生歯	1 (1.0)	0	0
舌苔	1 (1.0)	0	0
舌出血	1 (1.0)	0	0
臍ヘルニア	0	0	1 (3.1)
腹壁静脈瘤	1 (1.0)	0	0
噴出性嘔吐	1 (1.0)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	60 (58.8)	4 (3.9)	27 (84.4)
発熱	14 (13.7)	0	9 (28.1)
多臓器不全	15 (14.7)	0	3 (9.4)
末梢性浮腫	13 (12.7)	0	4 (12.5)
全身性浮腫	8 (7.8)	0	8 (25.0)
低体温	5 (4.9)	0	5 (15.6)
浮腫	3 (2.9)	0	7 (21.9)
カテーテル留置部位出血	9 (8.8)	3 (2.9)	0
疼痛	5 (4.9)	0	3 (9.4)
胸痛	5 (4.9)	0	0
顔面浮腫	2 (2.0)	0	3 (9.4)
無力症	3 (2.9)	0	1 (3.1)
悪寒	2 (2.0)	0	2 (6.3)
カテーテル留置部位紅斑	2 (2.0)	0	1 (3.1)
胸部不快感	3 (2.9)	0	0
易刺激性	1 (1.0)	0	2 (6.3)
カテーテル留置部位腫脹	1 (1.0)	0	1 (3.1)
全身性炎症反応症候群	1 (1.0)	0	1 (3.1)
医療機器関連の血栓症	1 (1.0)	0	1 (3.1)
適用部位発疹	1 (1.0)	0	0
カテーテル留置部位分泌物	1 (1.0)	0	0
カテーテル留置部位そう痒感	1 (1.0)	0	0
カテーテル留置部位関連反応	0	0	1 (3.1)
溢出	0	0	1 (3.1)
疲労	1 (1.0)	0	0
冷感	1 (1.0)	0	0
熱感	1 (1.0)	1 (1.0)	0
歩行偏位	1 (1.0)	0	0
炎症	1 (1.0)	0	0
注射部位内出血	1 (1.0)	0	0
多発性漿膜炎	0	0	1 (3.1)
穿刺部位出血	1 (1.0)	1 (1.0)	0
肝胆道系障害	15 (14.7)	0	11 (34.4)
静脈閉塞性肝疾患	10 (9.8)	0	2 (6.3)
肝不全	3 (2.9)	0	3 (9.4)
黄疸	0	0	3 (9.4)
肝腎症候群	0	0	2 (6.3)
急性肝不全	0	0	1 (3.1)

表 2.7.6.4.7-1 因果関係別の有害事象発現率（4/9）

SOC PT （MedDRA Ver.16.0）	NS-73 群(N=102)		HC 群 (N=32)
	有害事象	副作用	有害事象
胆石症	0	0	1 (3.1)
胆嚢障害	0	0	1 (3.1)
肝腫大	0	0	1 (3.1)
肝腎不全	1 (1.0)	0	0
高ビリルビン血症	1 (1.0)	0	0
肝障害	1 (1.0)	0	0
門脈血栓症	0	0	1 (3.1)
免疫系障害	8 (7.8)	0	8 (25.0)
皮膚移植片対宿主病	5 (4.9)	0	5 (15.6)
移植片対宿主病	2 (2.0)	0	2 (6.3)
腸管移植片対宿主病	1 (1.0)	0	2 (6.3)
肝移植片対宿主病	0	0	3 (9.4)
急性皮膚移植片対宿主病	1 (1.0)	0	0
生着症候群	0	0	1 (3.1)
低ｙグロブリン血症	0	0	1 (3.1)
感染症および寄生虫症	37 (36.3)	0	16 (50.0)
敗血症	10 (9.8)	0	2 (6.3)
敗血症性ショック	3 (2.9)	0	2 (6.3)
菌血症	1 (1.0)	0	3 (9.4)
サイトメガロウイルス感染	3 (2.9)	0	1 (3.1)
肺炎	3 (2.9)	0	1 (3.1)
カンジダ性敗血症	2 (2.0)	0	1 (3.1)
カンジダ症	2 (2.0)	0	1 (3.1)
腸球菌感染	2 (2.0)	0	1 (3.1)
ＢＫウイルス感染	2 (2.0)	0	0
カテーテル留置部位感染	1 (1.0)	0	1 (3.1)
腸球菌性敗血症	1 (1.0)	0	1 (3.1)
感染	2 (2.0)	0	0
口腔カンジダ症	1 (1.0)	0	1 (3.1)
副鼻腔炎	0	0	2 (6.3)
ブドウ球菌性菌血症	1 (1.0)	0	1 (3.1)
アデノウイルス感染	1 (1.0)	0	0
バシラス感染	1 (1.0)	0	0
細菌感染	0	0	1 (3.1)
蜂巣炎	1 (1.0)	0	0
脳トキソプラズマ症	1 (1.0)	0	0
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0	0	1 (3.1)
膀胱炎	1 (1.0)	0	0
エンテロバクター性敗血症	1 (1.0)	0	0
腸球菌性菌血症	1 (1.0)	0	0
エプスタイン・バーウイルス血症	1 (1.0)	0	0
単純ヘルペス	0	0	1 (3.1)
帯状疱疹	1 (1.0)	0	0
ヒトヘルペスウイルス６感染	1 (1.0)	0	0
クレブシエラ性菌血症	1 (1.0)	0	0
鼻咽頭炎	0	0	1 (3.1)
慢性骨髄炎	0	0	1 (3.1)
爪囲炎	1 (1.0)	0	0
腹膜炎	1 (1.0)	0	0
真菌性肺炎	0	0	1 (3.1)
シュードモナス性敗血症	1 (1.0)	0	0
ライノウイルス感染	1 (1.0)	0	0
ブドウ球菌感染	1 (1.0)	0	0
レンサ球菌性菌血症	0	0	1 (3.1)

表 2.7.6.4.7-1 因果関係別の有害事象発現率（5/9）

SOC PT （MedDRA Ver.16.0）	NS-73 群(N=102)		HC 群 (N=32)
	有害事象	副作用	有害事象
腸球菌性尿路感染	0	0	1 (3.1)
腟感染	0	0	1 (3.1)
創傷感染	1 (1.0)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	19 (18.6)	5 (4.9)	13 (40.6)
処置後出血	7 (6.9)	5 (4.9)	1 (3.1)
挫傷	3 (2.9)	0	2 (6.3)
擦過傷	3 (2.9)	0	0
裂傷	2 (2.0)	0	1 (3.1)
眼窩周囲出血	1 (1.0)	0	2 (6.3)
各種物質毒性	1 (1.0)	0	2 (6.3)
眼窩周囲挫傷	1 (1.0)	0	1 (3.1)
硬膜下出血	2 (2.0)	0	0
角膜擦過傷	1 (1.0)	0	0
気管内挿管合併症	0	0	1 (3.1)
焼痂	0	0	1 (3.1)
眼挫傷	0	0	1 (3.1)
歯肉損傷	1 (1.0)	0	0
引っかき傷	0	0	1 (3.1)
気管出血	1 (1.0)	0	0
創傷出血	0	0	1 (3.1)
創部分泌	0	0	1 (3.1)
臨床検査	8 (7.8)	1 (1.0)	10 (31.3)
尿中血陽性	1 (1.0)	0	2 (6.3)
ヘマトクリット減少	0	0	2 (6.3)
心拍数増加	1 (1.0)	0	1 (3.1)
国際標準比増加	2 (2.0)	1 (1.0)	0
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	0	0	1 (3.1)
アンモニア増加	0	0	1 (3.1)
血中フィブリノゲン減少	1 (1.0)	0	0
血中尿素増加	0	0	1 (3.1)
尿中血	0	0	1 (3.1)
呼吸音異常	0	0	1 (3.1)
心雑音	0	0	1 (3.1)
ヘモグロビン減少	0	0	1 (3.1)
ヒトヘルペスウイルス 6 血清学的検査	1 (1.0)	0	0
便潜血陽性	0	0	1 (3.1)
酸素飽和度低下	1 (1.0)	0	0
プロトロンビン時間延長	0	0	1 (3.1)
脈拍異常	1 (1.0)	0	0
尿中赤血球陽性	1 (1.0)	0	0
トランスアミナーゼ上昇	0	0	1 (3.1)
尿量減少	0	0	1 (3.1)
キサントクロミー	1 (1.0)	0	0
代謝および栄養障害	14 (13.7)	0	18 (56.3)
高血糖	5 (4.9)	0	4 (12.5)
水分過負荷	0	0	5 (15.6)
低血糖症	5 (4.9)	0	0
代謝性アシドーシス	1 (1.0)	0	4 (12.5)
血液量減少症	1 (1.0)	0	2 (6.3)
アシドーシス	0	0	2 (6.3)
食欲減退	1 (1.0)	0	1 (3.1)
高カルシウム血症	1 (1.0)	0	1 (3.1)
高ナトリウム血症	1 (1.0)	0	1 (3.1)

表 2.7.6.4.7-1 因果関係別の有害事象発現率（6/9）

SOC PT （MedDRA Ver.16.0）	NS-73 群(N=102)		HC 群 (N=32)
	有害事象	副作用	有害事象
低マグネシウム血症	2 (2.0)	0	0
体液貯留	0	0	1 (3.1)
血液量増加症	0	0	1 (3.1)
低アルブミン血症	0	0	1 (3.1)
低カルシウム血症	1 (1.0)	0	0
乳酸アシドーシス	0	0	1 (3.1)
栄養障害	1 (1.0)	0	0
２型糖尿病	0	0	1 (3.1)
筋骨格系および結合組織障害	8 (7.8)	0	8 (25.0)
背部痛	3 (2.9)	0	3 (9.4)
筋骨格痛	3 (2.9)	0	0
筋萎縮	2 (2.0)	0	0
筋痙縮	1 (1.0)	0	1 (3.1)
筋力低下	2 (2.0)	0	0
筋骨格系胸痛	2 (2.0)	0	0
筋肉痛	1 (1.0)	0	1 (3.1)
鼡径部痛	0	0	1 (3.1)
四肢不快感	0	0	1 (3.1)
四肢痛	0	0	1 (3.1)
顎痛	0	0	1 (3.1)
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）	5 (4.9)	0	0
再発急性骨髄性白血病	2 (2.0)	0	0
再発急性リンパ性白血病	1 (1.0)	0	0
急性骨髄性白血病	1 (1.0)	0	0
白血病再発	1 (1.0)	0	0
神経系障害	29 (28.4)	6 (5.9)	11 (34.4)
痙攣	5 (4.9)	0	3 (9.4)
頭痛	6 (5.9)	2 (2.0)	0
振戦	2 (2.0)	0	4 (12.5)
脳出血	3 (2.9)	2 (2.0)	1 (3.1)
頭蓋内出血	4 (3.9)	0	0
傾眠	2 (2.0)	0	2 (6.3)
浮動性めまい	3 (2.9)	0	0
固定姿勢保持困難	1 (1.0)	0	1 (3.1)
嗜眠	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (3.1)
精神的機能障害	1 (1.0)	0	1 (3.1)
失神	2 (2.0)	0	0
脳浮腫	0	0	1 (3.1)
意識レベルの低下	1 (1.0)	0	0
脳症	1 (1.0)	0	0
泉門膨隆	1 (1.0)	0	0
大発作痙攣	1 (1.0)	0	0
味覚減退	1 (1.0)	0	0
頭蓋内圧上昇	0	0	1 (3.1)
記憶障害	1 (1.0)	0	0
ミオクローヌス	1 (1.0)	0	0
神経系障害	1 (1.0)	0	0
麻痺	0	0	1 (3.1)
末梢神経麻痺	0	0	1 (3.1)
ヘルペス後神経痛	1 (1.0)	0	0
下肢静止不能症候群	1 (1.0)	0	0
脊髄血腫	1 (1.0)	1 (1.0)	0

表 2.7.6.4.7-1 因果関係別の有害事象発現率（7/9）

SOC PT （MedDRA Ver.16.0）	NS-73 群(N=102)		HC 群 (N=32)
	有害事象	副作用	有害事象
くも膜下出血	1 (1.0)	1 (1.0)	0
硬膜下ヒグローマ	1 (1.0)	1 (1.0)	0
精神障害	25 (24.5)	0	15 (46.9)
激越	11 (10.8)	0	9 (28.1)
錯乱状態	4 (3.9)	0	5 (15.6)
不安	4 (3.9)	0	4 (12.5)
精神状態変化	7 (6.9)	0	1 (3.1)
不眠症	1 (1.0)	0	4 (12.5)
うつ病	3 (2.9)	0	1 (3.1)
失見当識	0	0	4 (12.5)
譫妄	2 (2.0)	0	0
幻覚	2 (2.0)	0	0
神経過敏	1 (1.0)	0	0
悪夢	1 (1.0)	0	0
妄想症	0	0	1 (3.1)
精神病性障害	1 (1.0)	0	0
落ち着きのなさ	1 (1.0)	0	0
腎および尿路障害	25 (24.5)	2 (2.0)	11 (34.4)
血尿	10 (9.8)	2 (2.0)	5 (15.6)
出血性膀胱炎	5 (4.9)	0	1 (3.1)
腎不全	5 (4.9)	0	1 (3.1)
膀胱痙縮	1 (1.0)	0	3 (9.4)
腎機能障害	3 (2.9)	0	0
失禁	0	0	2 (6.3)
尿失禁	2 (2.0)	0	0
無尿	0	0	1 (3.1)
高窒素血症	0	0	1 (3.1)
膀胱出口部閉塞	0	0	1 (3.1)
着色尿	0	0	1 (3.1)
排尿困難	1 (1.0)	0	0
乏尿	1 (1.0)	0	0
頻尿	0	0	1 (3.1)
腎腫瘤	1 (1.0)	0	0
尿閉	0	0	1 (3.1)
生殖系および乳房障害	7 (6.9)	1 (1.0)	5 (15.6)
陰嚢浮腫	2 (2.0)	0	2 (6.3)
性器浮腫	1 (1.0)	0	1 (3.1)
生殖器痛	1 (1.0)	0	0
月経過多	1 (1.0)	1 (1.0)	0
骨盤内出血	1 (1.0)	0	0
陰茎痛	1 (1.0)	0	0
会陰痛	0	0	1 (3.1)
会陰潰瘍	1 (1.0)	0	0
腟出血	0	0	1 (3.1)
女性外陰部潰瘍	1 (1.0)	0	0
外陰腟紅斑	0	0	1 (3.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	49 (48.0)	17 (16.7)	26 (81.3)
鼻出血	13 (12.7)	7 (6.9)	5 (15.6)
肺胞出血	12 (11.8)	7 (6.9)	5 (15.6)
呼吸不全	12 (11.8)	0	4 (12.5)
胸水	5 (4.9)	0	6 (18.8)
咳嗽	7 (6.9)	0	3 (9.4)
ラ音	1 (1.0)	0	6 (18.8)

表 2.7.6.4.7-1 因果関係別の有害事象発現率（8/9）

SOC PT （MedDRA Ver.16.0）	NS-73 群(N=102)		HC 群 (N=32)
	有害事象	副作用	有害事象
肺出血	6 (5.9)	2 (2.0)	0
呼吸困難	0	0	5 (15.6)
頻呼吸	3 (2.9)	0	2 (6.3)
無呼吸	2 (2.0)	0	1 (3.1)
無気肺	1 (1.0)	0	2 (6.3)
鼻腔開大	0	0	3 (9.4)
口腔咽頭痛	2 (2.0)	0	1 (3.1)
急性呼吸窮迫症候群	1 (1.0)	0	1 (3.1)
血胸	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (3.1)
低酸素症	2 (2.0)	0	0
肺障害	2 (2.0)	0	0
誤嚥性肺炎	0	0	2 (6.3)
肺水腫	2 (2.0)	0	0
呼吸窮迫	0	0	2 (6.3)
変色痰	1 (1.0)	0	1 (3.1)
喘鳴	1 (1.0)	0	1 (3.1)
急性呼吸不全	1 (1.0)	0	0
誤嚥	1 (1.0)	0	0
気管支出血	0	0	1 (3.1)
気管支分泌物貯留	0	0	1 (3.1)
労作性呼吸困難	1 (1.0)	0	0
喀血	0	0	1 (3.1)
過換気	0	0	1 (3.1)
特発性肺炎症候群	0	0	1 (3.1)
気管支分泌増加	1 (1.0)	0	0
間質性肺疾患	1 (1.0)	0	0
肺硬化	1 (1.0)	0	0
鼻閉	1 (1.0)	0	0
鼻粘膜障害	1 (1.0)	0	0
鼻閉塞	1 (1.0)	0	0
咽頭出血	1 (1.0)	0	0
気縦隔症	0	0	1 (3.1)
肺臓炎	0	0	1 (3.1)
気胸	1 (1.0)	0	0
湿性咳嗽	1 (1.0)	0	0
肺塞栓症	0	0	1 (3.1)
呼吸性アシドーシス	0	0	1 (3.1)
呼吸停止	1 (1.0)	0	0
呼吸障害	0	0	1 (3.1)
気道浮腫	0	0	1 (3.1)
鼻漏	1 (1.0)	0	0
胸部出血	1 (1.0)	1 (1.0)	0
上気道うっ血	0	0	1 (3.1)
呼吸補助筋の動員	0	0	1 (3.1)
皮膚および皮下組織障害	40 (39.2)	5 (4.9)	28 (87.5)
点状出血	6 (5.9)	2 (2.0)	9 (28.1)
発疹	8 (7.8)	2 (2.0)	7 (21.9)
水疱	6 (5.9)	0	8 (25.0)
褥瘡性潰瘍	10 (9.8)	0	1 (3.1)
紅斑	5 (4.9)	0	3 (9.4)
そう痒症	5 (4.9)	2 (2.0)	3 (9.4)
皮膚障害	3 (2.9)	0	5 (15.6)
脱毛症	2 (2.0)	0	5 (15.6)
紅斑性皮疹	3 (2.9)	0	2 (6.3)

表 2.7.6.4.7-1 因果関係別の有害事象発現率（9/9）

SOC PT （MedDRA Ver.16.0）	NS-73 群(N=102)		HC 群 (N=32)
	有害事象	副作用	有害事象
斑状出血	3 (2.9)	3 (2.9)	1 (3.1)
皮膚潰瘍	2 (2.0)	0	2 (6.3)
血性水疱	2 (2.0)	0	1 (3.1)
皮膚剥脱	1 (1.0)	0	2 (6.3)
水疱性皮膚炎	1 (1.0)	0	1 (3.1)
紫斑	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (3.1)
斑状皮疹	1 (1.0)	0	1 (3.1)
おむつ皮膚炎	1 (1.0)	0	0
皮膚乾燥	1 (1.0)	0	0
顔のやせ	1 (1.0)	0	0
全身紅斑	0	0	1 (3.1)
多汗症	0	0	1 (3.1)
手掌紅斑	1 (1.0)	0	0
全身性そう痒症	1 (1.0)	1 (1.0)	0
全身性皮疹	1 (1.0)	0	0
斑状丘疹状皮疹	0	0	1 (3.1)
丘疹性皮疹	1 (1.0)	0	0
レッドマン症候群	1 (1.0)	0	0
痂皮	1 (1.0)	0	0
皮膚変色	0	0	1 (3.1)
皮膚びらん	1 (1.0)	0	0
皮膚出血	1 (1.0)	1 (1.0)	0
皮膚色素過剰	1 (1.0)	0	0
皮膚色素減少	0	0	1 (3.1)
皮膚病変	1 (1.0)	0	0
皮膚壊死	0	0	1 (3.1)
皮下気腫	1 (1.0)	0	0
外科および内科処置	2 (2.0)	0	0
処置後ドレナージ	2 (2.0)	0	0
血管障害	47 (46.1)	8 (7.8)	18 (56.3)
低血圧	40 (39.2)	7 (6.9)	16 (50.0)
血性分泌物	3 (2.9)	0	0
毛細血管漏出症候群	1 (1.0)	0	2 (6.3)
血腫	3 (2.9)	1 (1.0)	0
四肢壊死	2 (2.0)	0	0
潮紅	2 (2.0)	1 (1.0)	0
血行動態不安定	2 (2.0)	0	0
虚血	1 (1.0)	0	1 (3.1)
蒼白	1 (1.0)	0	1 (3.1)
循環虚脱	0	0	1 (3.1)
出血	1 (1.0)	1 (1.0)	0
高血圧	0	0	1 (3.1)
血液量減少性ショック	0	0	1 (3.1)
頚静脈血栓症	1 (1.0)	0	0
末梢循環不良	1 (1.0)	0	0
ショック	0	0	1 (3.1)
血栓症	1 (1.0)	0	0

［5.3.5.1-1 Table14.3.1.2、Table14.3.1.11 を改変］

表 2.7.6.4.7-2 程度別（Grade3/4、Grade5）の有害事象発現率（NS-73 群：N=102）（1/3）

SOC PT （MedDRA Ver.16.0）	Grade 3/4		Grade 5	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
発現例数(%)	64 (62.7)	22 (21.6)	59 (57.8)	7 (6.9)
血液およびリンパ系障害	4 (3.9)	2 (2.0)	0	0
凝血異常	2 (2.0)	2 (2.0)	0	0
播種性血管内凝固	1 (1.0)	0	0	0
血栓性血小板減少性紫斑病	1 (1.0)	0	0	0
心臓障害	12 (11.8)	0	1 (1.0)	0
徐脈	2 (2.0)	0	0	0
心停止	2 (2.0)	0	0	0
不整脈	1 (1.0)	0	0	0
心房細動	1 (1.0)	0	0	0
心房粗動	1 (1.0)	0	0	0
うっ血性心不全	1 (1.0)	0	0	0
心肺停止	1 (1.0)	0	0	0
心肺不全	1 (1.0)	0	0	0
心嚢液貯留	1 (1.0)	0	0	0
頻脈	1 (1.0)	0	0	0
心筋梗塞	0	0	1 (1.0)	0
先天性、家族性および遺伝性障害	0	0	1 (1.0)	0
ティサックス病	0	0	1 (1.0)	0
眼障害	1 (1.0)	0	0	0
網膜出血	1 (1.0)	0	0	0
胃腸障害	14 (13.7)	6 (5.9)	0	0
下痢	5 (4.9)	0	0	0
胃腸出血	5 (4.9)	3 (2.9)	0	0
悪心	2 (2.0)	0	0	0
盲腸炎	1 (1.0)	0	0	0
大腸炎	1 (1.0)	0	0	0
血便排泄	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0
メレナ	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0
口腔内出血	1 (1.0)	0	0	0
口腔内痛	1 (1.0)	0	0	0
上部消化管出血	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	12 (11.8)	3 (2.9)	14 (13.7)	0
カテーテル留置部位出血	3 (2.9)	2 (2.0)	0	0
全身性浮腫	3 (2.9)	0	0	0
多臓器不全	2 (2.0)	0	13 (12.7)	0
発熱	2 (2.0)	0	0	0
無力症	1 (1.0)	0	0	0
末梢性浮腫	1 (1.0)	0	0	0
疼痛	1 (1.0)	0	0	0
穿刺部位出血	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0
全身性炎症反応症候群	0	0	1 (1.0)	0
肝胆道系障害	1 (1.0)	0	13 (12.7)	0
肝不全	1 (1.0)	0	2 (2.0)	0
静脈閉塞性肝疾患	1 (1.0)	0	9 (8.8)	0
肝腎不全	0	0	1 (1.0)	0
肝障害	0	0	1 (1.0)	0
免疫系障害	3 (2.9)	0	2 (2.0)	0
急性皮膚移植片対宿主病	1 (1.0)	0	0	0
移植片対宿主病	1 (1.0)	0	2 (2.0)	0
皮膚移植片対宿主病	1 (1.0)	0	0	0

表 2.7.6.4.7-2 程度別（Grade3/4、Grade5）の有害事象発現率（NS-73 群：N=102）（2/3）

SOC PT （MedDRA Ver.16.0）	Grade 3/4		Grade 5	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
感染症および寄生虫症	19 (18.6)	0	14 (13.7)	0
敗血症	4 (3.9)	0	5 (4.9)	0
腸球菌感染	2 (2.0)	0	0	0
肺炎	2 (2.0)	0	1 (1.0)	0
敗血症性ショック	2 (2.0)	0	1 (1.0)	0
アデノウイルス感染	1 (1.0)	0	0	0
菌血症	1 (1.0)	0	0	0
カテーテル留置部位感染	1 (1.0)	0	0	0
蜂巣炎	1 (1.0)	0	0	0
脳トキソプラズマ症	1 (1.0)	0	0	0
サイトメガロウイルス感染	1 (1.0)	0	0	0
エンテロバクター性敗血症	1 (1.0)	0	0	0
エプスタイン・バーウイルス血症	1 (1.0)	0	0	0
ヒトヘルペスウイルス６感染	1 (1.0)	0	0	0
感染	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0
クレブシエラ性菌血症	1 (1.0)	0	0	0
シュードモナス性敗血症	1 (1.0)	0	0	0
ライノウイルス感染	1 (1.0)	0	0	0
ブドウ球菌性菌血症	1 (1.0)	0	0	0
カンジダ性敗血症	0	0	2 (2.0)	0
腸球菌性菌血症	0	0	1 (1.0)	0
腸球菌性敗血症	0	0	1 (1.0)	0
腹膜炎	0	0	1 (1.0)	0
ブドウ球菌感染	0	0	1 (1.0)	0
傷害、中毒および処置合併症	2 (2.0)	1 (1.0)	0	0
処置後出血	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0
硬膜下出血	1 (1.0)	0	0	0
臨床検査	3 (2.9)	0	0	0
血中フィブリノゲン減少	1 (1.0)	0	0	0
国際標準比増加	1 (1.0)	0	0	0
酸素飽和度低下	1 (1.0)	0	0	0
代謝および栄養障害	7 (6.9)	0	0	0
高血糖	2 (2.0)	0	0	0
低血糖症	2 (2.0)	0	0	0
食欲減退	1 (1.0)	0	0	0
高カルシウム血症	1 (1.0)	0	0	0
高ナトリウム血症	1 (1.0)	0	0	0
栄養障害	1 (1.0)	0	0	0
代謝性アシドーシス	1 (1.0)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.0)	0	0	0
筋力低下	1 (1.0)	0	0	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）	1 (1.0)	0	4 (3.9)	0
再発急性リンパ性白血病	1 (1.0)	0	0	0
再発急性骨髄性白血病	0	0	2 (2.0)	0
急性骨髄性白血病	0	0	1 (1.0)	0
白血病再発	0	0	1 (1.0)	0
神経系障害	8 (7.8)	1 (1.0)	4 (3.9)	2 (2.0)
頭蓋内出血	3 (2.9)	0	1 (1.0)	0
脳出血	2 (2.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)
痙攣	1 (1.0)	0	0	0
脳症	1 (1.0)	0	0	0
大発作痙攣	1 (1.0)	0	0	0

表 2.7.6.4.7-2 程度別（Grade3/4、Grade5）の有害事象発現率（NS-73 群：N=102）（3/3）

SOC PT （MedDRA Ver.16.0）	Grade 3/4		Grade 5	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
精神的機能障害	1 (1.0)	0	0	0
失神	1 (1.0)	0	0	0
神経系障害	0	0	1 (1.0)	0
くも膜下出血	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)
精神障害	4 (3.9)	0	0	0
精神状態変化	2 (2.0)	0	0	0
激越	1 (1.0)	0	0	0
錯乱状態	1 (1.0)	0	0	0
うつ病	1 (1.0)	0	0	0
腎および尿路障害	8 (7.8)	0	2 (2.0)	0
出血性膀胱炎	2 (2.0)	0	0	0
腎不全	2 (2.0)	0	2 (2.0)	0
腎機能障害	2 (2.0)	0	0	0
膀胱痙縮	1 (1.0)	0	0	0
血尿	1 (1.0)	0	0	0
乏尿	1 (1.0)	0	0	0
生殖系および乳房障害	1 (1.0)	0	0	0
骨盤内出血	1 (1.0)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	22 (21.6)	6 (5.9)	15 (14.7)	4 (3.9)
肺胞出血	7 (6.9)	3 (2.9)	5 (4.9)	4 (3.9)
呼吸不全	3 (2.9)	0	9 (8.8)	0
肺障害	2 (2.0)	0	0	0
胸水	2 (2.0)	0	0	0
肺出血	2 (2.0)	1 (1.0)	2 (2.0)	0
肺水腫	2 (2.0)	0	0	0
急性呼吸窮迫症候群	1 (1.0)	0	0	0
無呼吸	1 (1.0)	0	0	0
鼻出血	1 (1.0)	0	0	0
血胸	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0
低酸素症	1 (1.0)	0	0	0
間質性肺疾患	1 (1.0)	0	0	0
口腔咽頭痛	1 (1.0)	0	0	0
気胸	1 (1.0)	0	0	0
呼吸停止	1 (1.0)	0	0	0
頻呼吸	1 (1.0)	0	0	0
胸部出血	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0
急性呼吸不全	0	0	1 (1.0)	0
皮膚および皮下組織障害	2 (2.0)	1 (1.0)	0	0
発疹	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0
皮下気腫	1 (1.0)	0	0	0
血管障害	29 (28.4)	5 (4.9)	2 (2.0)	1 (1.0)
低血圧	26 (25.5)	5 (4.9)	0	0
血行動態不安定	2 (2.0)	0	0	0
血性分泌物	1 (1.0)	0	0	0
四肢壊死	1 (1.0)	0	0	0
出血	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)
虚血	0	0	1 (1.0)	0

［5.3.5.1-1 Table14.3.1.5、Table14.3.1.6、Table14.3.1.14、Table14.3.1.15 を改変］

表 2.7.6.4.7-3 死亡に至った有害事象発現率

PT（MedDRA Ver.16.0）	NS-73 (N=102)		HC (N=32)
	有害事象	副作用	有害事象
発現例数(%)	65 (63.7)	10 (9.8)	22 (68.8)
多臓器不全	15 (14.7)	0	3 (9.4)
静脈閉塞性肝疾患	10 (9.8)	0	2 (6.3)
呼吸不全	9 (8.8)	0	4 (12.5)
肺胞出血	7 (6.9)	5 (4.9)	2 (6.3)
敗血症	6 (5.9)	0	1 (3.1)
肝不全	3 (2.9)	0	3 (9.4)
腎不全	3 (2.9)	0	1 (3.1)
カンジダ性敗血症	2 (2.0)	0	1 (3.1)
移植片対宿主病	2 (2.0)	0	1 (3.1)
脳出血	2 (2.0)	2 (2.0)	0
再発急性骨髄性白血病	2 (2.0)	0	0
肺障害	2 (2.0)	0	0
肺出血	2 (2.0)	0	0
腸球菌性敗血症	1 (1.0)	0	1 (3.1)
肺炎	1 (1.0)	0	1 (3.1)
敗血症性ショック	1 (1.0)	0	1 (3.1)
急性呼吸窮迫症候群	1 (1.0)	0	1 (3.1)
胃腸出血	1 (1.0)	1 (1.0)	0
くも膜下出血	1 (1.0)	1 (1.0)	0
出血	1 (1.0)	1 (1.0)	0
血栓性血小板減少性紫斑病	1 (1.0)	0	0
ティサックス病	1 (1.0)	0	0
全身性浮腫	1 (1.0)	0	0
全身性炎症反応症候群	1 (1.0)	0	0
肝腎不全	1 (1.0)	0	0
肝障害	1 (1.0)	0	0
アデノウイルス感染	1 (1.0)	0	0
腸球菌性菌血症	1 (1.0)	0	0
腸球菌感染	1 (1.0)	0	0
感染	1 (1.0)	0	0
腹膜炎	1 (1.0)	0	0
ブドウ球菌感染	1 (1.0)	0	0
再発急性リンパ性白血病	1 (1.0)	0	0
急性骨髄性白血病	1 (1.0)	0	0
白血病再発	1 (1.0)	0	0
頭蓋内出血	1 (1.0)	0	0
神経系障害	1 (1.0)	0	0
腎機能障害	1 (1.0)	0	0
急性呼吸不全	1 (1.0)	0	0
低酸素症	1 (1.0)	0	0
肺水腫	1 (1.0)	0	0
肝腎症候群	0	0	2 (6.3)
肝移植片対宿主病	0	0	2 (6.3)
菌血症	0	0	2 (6.3)
心不全	0	0	1 (3.1)
心タンポナーデ	0	0	1 (3.1)
心肺停止	0	0	1 (3.1)
急性肝不全	0	0	1 (3.1)
門脈血栓症	0	0	1 (3.1)
真菌性肺炎	0	0	1 (3.1)
ブドウ球菌性菌血症	0	0	1 (3.1)
特発性肺炎症候群	0	0	1 (3.1)
呼吸窮迫	0	0	1 (3.1)
循環虚脱	0	0	1 (3.1)

［5.3.5.1-1 Table14.3.1.7、Table14.3.1.16 を改変］

表 2.7.6.4.7-4 死亡に至った有害事象一覧（NS-73 群）（1/2）

被験者番号	性別/年齢	有害事象名（PT：ver.16.0）	投与開始から発現までの日数	投与開始から死亡までの日数	程度[a]	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
01D01	男/59	敗血症	23	32	5	継続	死亡	関連なし
01D02	男/45	多臓器不全	2	54	5	継続	死亡	関連なし
		静脈閉塞性肝疾患	2	54	5	継続	死亡	関連なし
01D03	女/34	肺障害	2	12	4	継続	死亡	関連なし
		腎機能障害	2	12	4	継続	死亡	関連なし
		敗血症	3	12	4	継続	死亡	関連なし
01D07	男/45	敗血症	1	18	5	継続	死亡	関連なし
		腎不全	5	18	5	継続	死亡	関連なし
		呼吸不全	6	18	5	継続	死亡	関連なし
01D12	女/19	呼吸不全	57	57	5	継続	死亡	関連なし
01D14	男/47	腸球菌性敗血症	36	37	5	中止	死亡	おそらく関連なし
04D03	男/6ヵ月	呼吸不全	36	47	5	継続	死亡	おそらく関連なし
04D04	男/13	多臓器不全	1	6	5	継続	死亡	おそらく関連なし
		敗血症	1	6	5	継続	死亡	おそらく関連なし
		くも膜下出血	6	6	5	継続	死亡	関連あるかもしれない
05D01	男/55	多臓器不全	42	42	5	継続	死亡	関連なし
		移植片対宿主病	42	42	5	継続	死亡	関連なし
05D02	女/32	肺炎	8	35	5	継続	死亡	関連なし
06D01	女/10	呼吸不全	41	41	5	継続	死亡	おそらく関連なし
07D01	女/1	神経系障害	23	59	5	継続	死亡	関連なし
		肺障害	23	59	4	継続	死亡	関連なし
		ティサックス病	23	59	5	継続	死亡	関連なし
		低酸素症	36	59	3	継続	死亡	関連なし
07D02	女/3ヵ月	アデノウイルス感染	34	45	4	継続	死亡	関連なし
		肝不全	45	45	3	継続	死亡	関連なし
		静脈閉塞性肝疾患	45	45	3	継続	死亡	関連なし
07D04	男/0ヵ月	肝腎不全	30	39	5	継続	死亡	関連なし
08D02	男/49	静脈閉塞性肝疾患	1	13	5	継続	死亡	関連なし
08D04	男/42	ブドウ球菌感染	1	11	5	継続	死亡	関連なし
08D07	男/39	静脈閉塞性肝疾患	3	3	5	継続	死亡	関連なし
08D08	男/23	静脈閉塞性肝疾患	12	12	5	継続	死亡	関連なし
09D01	男/18	多臓器不全	2	21	5	中止	死亡	おそらく関連なし
09D02	女/47	静脈閉塞性肝疾患	58	58	5	継続	死亡	関連なし
09D03	男/43	多臓器不全	1	7	5	継続	死亡	関連なし
10D01	男/44	肺胞出血	7	66	3	中止	死亡	おそらく関連なし
		感染	62	66	5	継続	死亡	おそらく関連なし
		呼吸不全	62	66	5	継続	死亡	おそらく関連なし
		腸球菌感染	62	66	3	継続	死亡	おそらく関連なし
10D03	女/61	白血病再発	133	133	5	継続	死亡	関連なし
10D04	女/36	急性呼吸窮迫症候群	2	3	4	中止	死亡	関連なし
		肺胞出血	2	3	5	中止	死亡	関連あるかもしれない
11D01	女/11ヵ月	肺出血	48	75	5	継続	死亡	おそらく関連なし
		呼吸不全	48	75	5	継続	死亡	おそらく関連なし
11D02	女/18	呼吸不全	2	11	5	継続	死亡	関連なし
11D03	男/7ヵ月	多臓器不全	52	96	5	継続	死亡	おそらく関連なし
11D04	女/23	カンジダ性敗血症	68	76	5	継続	死亡	関連なし
11D05	男/13	多臓器不全	158	169	5	継続	死亡	関連なし
		腹膜炎	158	169	5	継続	死亡	関連なし
11D06	女/1	肺胞出血	28	28	5	継続	死亡	おそらく関連なし
11D08	男/18	多臓器不全	15	42	5	継続	死亡	関連なし

表 2.7.6.4.7-4 死亡に至った有害事象一覧（NS-73 群）（2/2）

被験者番号	性別/年齢	有害事象名（PT：ver.16.0）	投与開始から発現までの日数	投与開始から死亡までの日数	程度[a]	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
11D09	男/6 ヵ月	肺胞出血	12	12	5	継続	死亡	関連あるかもしれない
12D01	男/14	多臓器不全	52	52	5	継続	死亡	関連なし
12D02	男/3	胃腸出血	6	31	3	中止	死亡	関連あるかもしれない
		全身性炎症反応症候群	23	31	5	継続	死亡	関連なし
12D03	男/12	敗血症性ショック	20	21	5	中止	死亡	関連なし
13D01	男/55	脳出血	19	21	4	中止	死亡	関連あるかもしれない
13D02	女/40	脳出血	2	2	5	中止	死亡	関連あるかもしれない
14D01	男/4	出血	4	4	5	中止	死亡	関連あるかもしれない
14D02	男/3 ヵ月	多臓器不全	6	7	5	中止	死亡	おそらく関連なし
16D03	男/38	多臓器不全	27	27	5	中止	死亡	おそらく関連なし
		静脈閉塞性肝疾患	27	27	5	中止	死亡	おそらく関連なし
16D04	女/39	カンジダ性敗血症	16	21	5	継続	死亡	関連なし
17D01	男/57	多臓器不全	1	19	4	継続	死亡	関連なし
		腸球菌性菌血症	10	19	5	継続	死亡	関連なし
17D02	男/11 ヵ月	肺胞出血	21	30	4	中止	死亡	関連あるかもしれない
19D01	女/27	全身性浮腫	2	22	3	継続	死亡	おそらく関連なし
		血栓性血小板減少性紫斑病	5	22	3	中止	死亡	おそらく関連なし
		肺水腫	6	22	3	継続	死亡	おそらく関連なし
		多臓器不全	7	22	3	継続	死亡	関連なし
22D01	女/56	静脈閉塞性肝疾患	9	9	5	継続	死亡	おそらく関連なし
22D02	女/60	静脈閉塞性肝疾患	29	29	5	継続	死亡	関連なし
22D03	男/72	急性骨髄性白血病	19	19	5	中止	死亡	関連なし
		敗血症	19	19	5	中止	死亡	関連なし
23D01	女/43	肝障害		97	5	継続	死亡	関連なし
24D01	女/54	再発急性骨髄性白血病	43	88	5	継続	死亡	関連なし
25D01	男/47	腎不全	57	59	5	継続	死亡	関連なし
28D01	男/57	敗血症	28	28	5	中止	死亡	関連なし
30D01	男/24	腎不全	23	27	4	継続	死亡	関連なし
		呼吸不全	27	27	5	継続	死亡	関連なし
30D02	女/42	呼吸不全	60	60	5	継続	死亡	関連なし
33D02	男/45	肝不全	1	25	5	継続	死亡	関連なし
33D04	女/9 ヵ月	多臓器不全	15	27	5	継続	死亡	おそらく関連なし
33D05	男/50	多臓器不全	1	10	5	継続	死亡	関連なし
34D01	男/8 ヵ月	頭蓋内出血	50	53	5	継続	死亡	関連なし
35D01	女/1	再発急性骨髄性白血病	45	87	5	継続	死亡	関連なし
35D02	女/20	移植片対宿主病	49	112	5	継続	死亡	関連なし
35D03	女/11	静脈閉塞性肝疾患	5	5	5	継続	死亡	おそらく関連なし
35D04	女/42	肝不全	28	28	5	継続	死亡	おそらく関連なし
35D06	男/6	肺胞出血	26	36	5	継続	死亡	関連あるかもしれない
38D01	男/15	肺胞出血	17	17	5	中止	死亡	関連あるかもしれない
39D01	女/29	再発急性リンパ性白血病	65	79	4	継続	死亡	関連なし
39D02	男/8 ヵ月	急性呼吸不全	5	5	5	中止	死亡	おそらく関連なし
		肺出血	5	5	5	中止	死亡	おそらく関連なし

a：1=Mild、2=Moderate、3=Severe、4=Life-threatening、5=Fatal、U=Unknown

［5.3.5.1-1 Table 14.3.2.1、Listing 16.2.4.1.1、Listing 16.2.7.1 を改変］

表 2.7.6.4.7-5 重篤な有害事象発現率（NS-73 群：N=102）（1/2）

PT（MedDRA Ver.16.0）	有害事象	副作用
発現例数(%)	80 (78.4)	21 (20.6)
多臓器不全	15 (14.7)	0
低血圧	14 (13.7)	1 (1.0)
呼吸不全	11 (10.8)	0
肺胞出血	10 (9.8)	6 (5.9)
静脈閉塞性肝疾患	10 (9.8)	0
敗血症	6 (5.9)	0
肺出血	5 (4.9)	2 (2.0)
胃腸出血	4 (3.9)	2 (2.0)
頭蓋内出血	4 (3.9)	0
腎不全	4 (3.9)	0
脳出血	3 (2.9)	2 (2.0)
敗血症性ショック	3 (2.9)	0
肝不全	3 (2.9)	0
血栓性血小板減少性紫斑病	3 (2.9)	0
カテーテル留置部位出血	2 (2.0)	2 (2.0)
凝血異常	2 (2.0)	2 (2.0)
肺障害	2 (2.0)	0
腎機能障害	2 (2.0)	0
痙攣	2 (2.0)	0
カンジダ性敗血症	2 (2.0)	0
腸球菌感染	2 (2.0)	0
再発急性骨髄性白血病	2 (2.0)	0
感染	2 (2.0)	0
肺炎	2 (2.0)	0
心停止	2 (2.0)	0
移植片対宿主病	2 (2.0)	0
血便排泄	1 (1.0)	1 (1.0)
メレナ	1 (1.0)	1 (1.0)
穿刺部位出血	1 (1.0)	1 (1.0)
処置後出血	1 (1.0)	1 (1.0)
くも膜下出血	1 (1.0)	1 (1.0)
鼻出血	1 (1.0)	1 (1.0)
血胸	1 (1.0)	1 (1.0)
胸部出血	1 (1.0)	1 (1.0)
出血	1 (1.0)	1 (1.0)
不整脈	1 (1.0)	0
徐脈	1 (1.0)	0
うっ血性心不全	1 (1.0)	0
心肺停止	1 (1.0)	0
心肺不全	1 (1.0)	0
心筋梗塞	1 (1.0)	0
心嚢液貯留	1 (1.0)	0
ティサックス病	1 (1.0)	0
大腸炎	1 (1.0)	0
下痢	1 (1.0)	0
発熱	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
高ビリルビン血症	1 (1.0)	0
肝障害	1 (1.0)	0
皮膚移植片対宿主病	1 (1.0)	0
アデノウイルス感染	1 (1.0)	0
蜂巣炎	1 (1.0)	0
エンテロバクター性敗血症	1 (1.0)	0
腸球菌性菌血症	1 (1.0)	0
腸球菌性敗血症	1 (1.0)	0
腹膜炎	1 (1.0)	0

表 2.7.6.4.7-5 重篤な有害事象発現率（NS-73 群：N=102）（2/2）

PT（MedDRA Ver.16.0）	有害事象	副作用
シュードモナス性敗血症	1 (1.0)	0
ブドウ球菌性菌血症	1 (1.0)	0
ブドウ球菌感染	1 (1.0)	0
硬膜下出血	1 (1.0)	0
ヒトヘルペスウイルス６血清学的検査	1 (1.0)	0
酸素飽和度低下	1 (1.0)	0
高カルシウム血症	1 (1.0)	0
代謝性アシドーシス	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
脳症	1 (1.0)	0
神経系障害	1 (1.0)	0
傾眠	1 (1.0)	0
失神	1 (1.0)	0
精神病性障害	1 (1.0)	0
出血性膀胱炎	1 (1.0)	0
骨盤内出血	1 (1.0)	0
急性呼吸窮迫症候群	1 (1.0)	0
急性呼吸不全	1 (1.0)	0
低酸素症	1 (1.0)	0
胸水	1 (1.0)	0
気胸	1 (1.0)	0
肺水腫	1 (1.0)	0
呼吸停止	1 (1.0)	0
虚血	1 (1.0)	0

［5.3.5.1-1 Table14.3.1.3、Table 14.3.1.12 を改変］

表 2.7.6.4.7-6 治験薬と関連のある重篤な有害事象一覧（死亡を除く）

被験者番号	性別/年齢	有害事象名（PT：ver.16.0）	投与開始から発現までの日数	投与開始から転帰までの日数	Y:重篤 N:非重篤/程度 [a]	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
01D07	男/45	肺胞出血	6	10	Y/3	休薬	回復	関連あるかもしれない
01D14	男/47	メレナ	11	13	Y/3	休薬	回復	関連あるかもしれない
04D04	男/13	低血圧	2	NA	Y/4	中止	未回復	関連あるかもしれない
06D01	女/10	血胸	5	6	Y/4	休薬	回復	関連あるかもしれない
08D01	男/9	肺出血	7	10	Y/2	中止	回復	関連あるかもしれない
08D05	男/4	凝血異常	1	65	Y/4	継続	回復	関連あるかもしれない
08D06	男/64	胃腸出血	3	13	Y/4	休薬	回復	おそらく関連あり
		処置後出血	18	19	Y/4	中止	回復	おそらく関連あり
10D03	女/61	カテーテル留置部位出血	18	22	Y/3	中止	回復したが後遺症あり	関連あるかもしれない
10D04	女/36	カテーテル留置部位出血	2	2	Y/3	中止	回復	関連あるかもしれない
11D03	男/7 ヵ月	肺出血	53	54	Y/3	中止	回復	おそらく関連あり
11D05	男/13	鼻出血	27	27	Y/2	中止	回復	おそらく関連あり
11D09	男/6 ヵ月	血便排泄	11	ongoing	Y/3	中止	未回復	関連あるかもしれない
		凝血異常	7	ongoing	Y/3	中止	未回復	関連あるかもしれない
12D01	男/14	穿刺部位出血	21	23	Y/3	休薬	回復	関連あるかもしれない
33D02	男/45	胸部出血	25	NA	Y/3	中止	未回復	関連あるかもしれない

因果関係の判断基準：因果関係は、「関連なし」、「おそらく関連なし」、「関連あるかもしれない」、「おそらく関連あり」、「関連あり」の５段階で評価され、「関連あるかもしれない」、「おそらく関連あり」、「関連あり」と判定された場合に因果関係が否定できない有害事象（副作用）として集計した。

a：1=Mild、2=Moderate、3=Severe、4=Life-threatening、5=Fatal、U=Unknown

［5.3.5.1-1 Table 14.3.2.2、Listing 16.2.4.1.1、Listing 16.2.7.1 を改変］

表 2.7.6.4.7-7 治験薬の投与中止に至った有害事象発現率（NS-73 群：N=102）

PT（MedDRA Ver.16.0）	有害事象	副作用
発現例数(%)	35 (34.3)	18 (17.6)
肺胞出血	5 (4.9)	3 (2.9)
カテーテル留置部位出血	3 (2.9)	3 (2.9)
肺出血	3 (2.9)	2 (2.0)
低血圧	3 (2.9)	1 (1.0)
多臓器不全	3 (2.9)	0
脳出血	2 (2.0)	2 (2.0)
敗血症	2 (2.0)	0
凝血異常	1 (1.0)	1 (1.0)
胃腸出血	1 (1.0)	1 (1.0)
血便排泄	1 (1.0)	1 (1.0)
上部消化管出血	1 (1.0)	1 (1.0)
処置後出血	1 (1.0)	1 (1.0)
頭痛	1 (1.0)	1 (1.0)
鼻出血	1 (1.0)	1 (1.0)
胸部出血	1 (1.0)	1 (1.0)
出血	1 (1.0)	1 (1.0)
血栓性血小板減少性紫斑病	1 (1.0)	0
心嚢液貯留	1 (1.0)	0
大腸炎	1 (1.0)	0
静脈閉塞性肝疾患	1 (1.0)	0
腸球菌性敗血症	1 (1.0)	0
敗血症性ショック	1 (1.0)	0
急性骨髄性白血病	1 (1.0)	0
頭蓋内出血	1 (1.0)	0
出血性膀胱炎	1 (1.0)	0
急性呼吸窮迫症候群	1 (1.0)	0
急性呼吸不全	1 (1.0)	0
胸水	1 (1.0)	0

［5.3.5.1-1 Table14.3.1.4、Table 14.3.1.13 を改変］

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

資料番号：5.3.5.2-1（評価資料）

2.7.6.5.1 試験方法

試験の方法の概要を表 2.7.6.5.1-1 に示す。

表 2.7.6.5.1-1 試験方法

試験の標題： 肝中心静脈閉塞症（VOD）の治療におけるデフィブロタイド（DF）の有効性及び安全性試験
試験番号：FMU-DF-002
試験実施施設：公立大学法人 福島県立医科大学附属病院 他 計 9 施設
試験期間： 2014 年 5 月 [redacted] 日（最初の被験者の同意取得日） [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最後の被験者の試験終了日）
開発のフェーズ：第 II 相
公表論文：なし
目的： 主目的 小児・成人での造血幹細胞移植（HSCT）後VODに対するNS-73の治療効果を評価する。 副次目的 NS-73 の HSCT 患者における安全性を評価する。 VOD 発症時の小児・成人でのデフィブロチドの薬物動態について評価する。
試験デザイン：多施設共同、オープンラベル、医師主導治験
被験者数： 計画時目標例数：最大 20 例（ただし、重症 VOD 症例が 10 例未満の場合は、登録期間内は登録を継続することとした） 投与例数：19 例（うち、重症 VOD 症例：13 例） FAS、安全性解析対象例数：19 例（うち、重症 VOD 症例：13 例） PPS：17 例（うち、重症 VOD 症例：12 例） 薬物動態解析対象例数：19 例（デフィブロチド濃度）、18 例（パラメータ算出） 被験者数の設定根拠： 本試験の主たる目的は、小児・成人での HSCT 後 VOD に対する本剤の治療効果の評価である。これまでの臨床薬理試験及び欧州での EMA 申請資料及び米国での FDA 申請予定資料にて得られている情報を最大限活用することとし、国内試験として実施する本試験は、少数例の患者を対象とした一定精度での安全性、有効性評価を目的とした第 II 相試験として実施することとした。主要評価項目である HSCT 後の VOD 患者における HSCT 後 100 日の生存について精度を評価するため、実施可能性も考慮した上で、症例数を 20 例とした場合に得られる両側 90%信頼区間（片側 95%信頼区間に等価）を求めると下表のようになり、90%信頼区間の片側区間幅が 20%程度の精度を保持できることから、本試験での症例数を最大 20 例とした。なお、打ち切りを考慮せずに二項分布に基づく正確な方法により求めた。

症例数が 20 例の場合に得られる移植後 100 日までの生存の両側 90%信頼区間

生存例数	点推定値	両側90%信頼区間
2例	10%	2%−28%
4例	20%	7%−40%
6例	30%	14%−51%
8例	40%	22%−61%
10例	50%	30%−70%
12例	60%	39%−78%
14例	70%	49%−86%

診断及び主要な組み入れ基準：
以下の選択基準を全て満たし、かつ除外基準のいずれにも該当しない者を対象とした。

［選択基準］
(1) HSCT 後 35 日までに黄疸（総ビリルビン≧2 mg/dL）かつ、以下のうち 2 項目以上を満たす VOD 患者
1）肝腫大 [a]
2）腹水 [a]
3）原因の説明できないベースライン [b] から 5%を超える体重増加
a：治験責任（分担）医師は臨床症状や超音波検査にて評価し、ベースライン検査として腹部 CT を実施
b：ベースラインの体重は前処置開始 14 日前から 2 日前までの最も前処置に近い日の値
(2) 本治験参加について、被験者本人又は代諾者から文書による同意が得られた者

［除外基準］
(1) 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 CV カテーテル管理、CV ライン閉塞に対する溶解、間欠的又は持続透析に使用される場合を除く）
(2) 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）
(3) 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 のドーパミン単独の使用は MAP 測定なしに登録可）
(4) ウイルス性劇症肝炎合併
(5) 造血幹細胞以外の臓器移植既往
(6) Grade IV [*] の GVHD 合併
*Glucksberg による分類法（一部改訂）
(7) 妊娠中、授乳中、妊娠している可能性のある女性患者、避妊に同意できない患者
(8) その他、治験責任（分担）医師が本治験参加に不適当と判断した者（来院又は投与の遵守が困難と予想される場合など）

治験薬：1 バイアル中にデフィブロチドナトリウム 200 mg/2.5 mL（80 mg/mL）を含有

用法・用量：
NS-73 は 1 回 6.25 mg/kg を 1 日 4 回､1 回あたり 2 時間かけて静脈内投与した(1 日量 25 mg/kg)。投与間隔は原則として 6 時間とし、次の投与との間隔は最低 2 時間、最長 8 時間とした。投与期間は少なくとも 21 日間、又は VOD 寛解までとし、最長投与期間は HSCT 後 100 日までとした。NS-73 は生理食塩水で希釈した。単独ルートで投与した。投与ラインは末梢又は CV ラインとした。薬物動態の採血を実施する初回の投与の際は採血ルートと投与ルートは別ルートとした。

前治療及び併用療法：
次に示す薬剤・療法は試験期間を通じて併用を禁止した。(2)の薬剤投与時は、NS-73 の投与を中止することとした。
(1) 他の治験薬

(2) 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（ただし、外用剤及び通常の CV カテーテル管理、CV ライン閉塞に対する溶解、間欠的又は持続透析に使用される場合を除く）

評価項目：

(1) 有効性

［主要評価項目］

全 VOD 患者における HSCT 後 100 日の生存

（HSCT 後 100 日での生存率が 30%を超えた場合は、全 VOD に対する本剤の治療効果が認められたと判定できると設定した。）

［副次評価項目］

- 重症 VOD 患者における HSCT 後 100 日、180 日の生存及び生存期間
- 全 VOD 患者における HSCT 後 100 日、180 日の生存及び生存期間
- 全 VOD 患者及び重症 VOD 患者における HSCT 後 100 日までの VOD 寛解
- VOD 発症後 2 日以内及び 3 日以降に治療開始の全 VOD 患者における HSCT 後 100 日の生存及び生存期間

［重症 VOD の定義］

以下の多臓器不全（MOF）症状のうち 1 つ以上を満たす VOD 患者

1) 腎不全：
   a) 血清クレアチニンがベースライン[注 1)] の 3 倍以上
   b) クレアチニンクリアランス又は GFR がベースライン[注 2)] の 40%以下
   c) 透析を必要とする
2) 呼吸不全：
   a) ルームエアーで $SpO_2 \leqq 90\%$（1 時間以上あけて 2 回連続）
   b) 酸素投与あるいは人工呼吸器を必要とする（ただし、肺炎などの感染に起因する場合を除く）

［VOD 寛解の定義］

総ビリルビンが ＜2 mg/dL かつ以下の MOF 症状の消失

1) 腎機能障害の解消：以下の a) - c) のいずれか 1 つ以上を満たす
   a) HSCT 後 100 日までにクレアチニンがベースライン[注 1)] の 1.5 倍未満又は年齢の ULN（基準値上限）
   b) HSCT 後 100 日までにクレアチニンクリアランス及び/又は GFR がベースライン[注 2)] の 80%超
   c) 透析を必要としていた患者の透析離脱
2) 呼吸障害の解消：以下の a) - c) のいずれか 1 つ以上を満たす
   a) ルームエアーで $SpO_2 > 90\%$（1 時間以上あけて 2 回連続）
   b) 酸素を必要としない（少なくとも完全寛解を示す 24 時間前から安定して酸素を必要としない）
   c) 人工呼吸管理［NPPV（非侵襲的陽圧換気療法）を含む］を必要としていた患者の人工呼吸器離脱

注 1)：ベースラインは前処置開始 14 日前から 2 日前までの最低値
注 2)：ベースラインは前処置開始 14 日前から 2 日前までの最高値

(2) 安全性

- 出血発現割合
- 有害事象プロファイル
- 重篤な有害事象
- 毒性による投与中止

(3) 薬物動態

- デフィブロチドの薬物動態パラメータ

統計手法：
(1) 解析対象集団
FAS：本試験に登録された被験者のうち、重大な GCP 逸脱のある被験者、治験薬が 1 回も投与されなかった被験者、有効性に関する評価が全くない被験者を除いた集団
PPS：FAS から選択基準に該当しない又は除外基準に該当する被験者を除いた集団
安全性解析対象集団：治験薬が 1 回でも投与された集団
(2) 有効性
本試験の主要評価項目について、FAS を対象として、全 VOD 患者における HSCT 後 100 日生存率を Kaplan-Meier 法を用いて求め、生存曲線をプロットした。生存率の 95%信頼区間は Greenwood の式を用いて算出した。参考として PPS を対象とした解析も行った。
生存率は解析対象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、FAS を対象として、以下の解析を行った。参考として PPS を対象とした解析も行った。
1) HSCT 後 100 日、180 日の生存及び生存期間
全 VOD 患者、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。登録時に重症 VOD であった被験者に加えて、試験期間中に重症 VOD に転じた被験者も重症 VOD に含めた。また、HSCT 後 100 日、180 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) HSCT 後 100 日までの寛解
FAS のうち、全 VOD 患者及び重症 VOD 患者の HSCT 後 100 日までの 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 日までの 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。
<VOD 寛解率の定義>
・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 が<2 mg/dL で「VOD 寛解」とした。
・VOD 寛解の評価は治験責任（分担）医師の評価を優先させた。
(3) 安全性
安全性解析対象集団を対象として、出血発現割合、有害事象プロファイル、重篤な有害事象、毒性による投与中止について頻度及び割合を用いて適切に要約した。
(4) 薬物動態
薬物動態パラメータを記述統計量で要約した。
(5) その他
1) 総ビリルビンの推移図
FAS を対象として、被験者ごとの HSCT 後 100 日までの総ビリルビンの経時的推移図を作成した。
2) 各種一覧表の作成
臨床所見、予後調査結果及び中央画像評価委員による画像評価結果について、被験者ごとの一覧表を作成した。
(6) サブグループ解析
主たる解析の結果の解釈を補う目的で、以下のサブグループについてサブグループ解析を行った。
・小児症例（18 歳以下）/成人症例（19 歳以上）
・VOD 発症後 2 日以内に投与を開始した症例/ VOD 発症後 3 日以降に投与を開始した症例

2.7.6.5.2 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.5.2-1 に示す。

登録された 19 例の全例に NS-73 が投与された。19 例の VOD 患者のうち、重症 VOD 患者は 13 例であった（前観察期に重症 VOD が発症していたのは 10 例で、残りの 3 例は試験期間中に MOF

を発症し、重症 VOD と診断された）。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。試験を中止した 14 例（73.7%）の試験中止理由（複数選択あり）は、有害事象の発現 3 例、不適格判明 1 例、その他の治験責任（分担）医師の判断 11 例であった。

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。

登録例	
全 VOD	19
成人	17
小児	2
重症 VOD	13
成人	12
小児	1

NS-73 未投与例 1)	
全 VOD	0 (0.0)

NS-73 投与例/解析対象集団 1)	
全 VOD	19 (100.0)
成人	17
小児	2
重症 VOD	13 (100.0)
成人	12
小児	1

HSCT 後 100 日前　治験中止例 2)	
全 VOD	11 (57.9)
成人	10
小児	1
重症 VOD	8 (61.5)
成人	8
小児	0

HSCT 後 100 日　観察完了例 2)	
全 VOD	8 (42.1)
成人	7
小児	1
重症 VOD	5 (38.5)
成人	4
小児	1

HSCT 後 180 日前　治験中止例 2)	
全 VOD	3 (15.8)
成人	3
小児	0
重症 VOD	2 (15.4)
成人	2
小児	0

HSCT 後 180 日　観察完了例 2)	
全 VOD	5 (26.3)
成人	4
小児	1
重症 VOD	3 (23.1)
成人	2
小児	1

成人：19 歳以上、小児：18 歳以下
1)　割合の分母は「登録例」
2)　割合の分母は「治験薬投与例」

図 2.7.6.5.2-1　被験者の内訳

［5.3.5.2-1 図 10.1-1 を引用］

プロトコル治療状況の内訳を図 2.7.6.5.2-2 に示す。

治験実施計画書で規定されたプロトコル治療（治験薬投与 21 日）を完了したのは 12 例（63.2%）であり、7 例（36.8%）がプロトコル治療を中止した。投与中止理由（複数選択あり）は、重篤な出血、死亡、治験責任（分担）医師の判断及びその他が各 2 例であった。

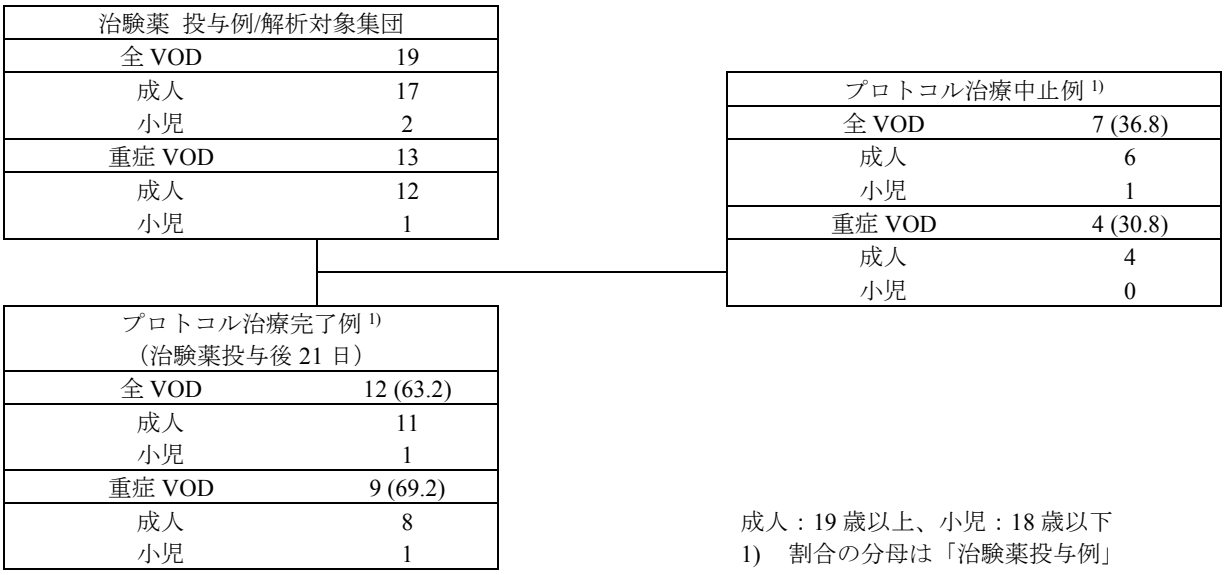


図 2.7.6.5.2-2 プロトコル治療状況の内訳

［5.3.5.2-1 図 10.1-2 を引用］

解析対象集団の内訳及び除外理由を表 2.7.6.5.2-1 に示す。

19 例全例を FAS 及び安全性解析対象集団とした。PPS は 17 例で、治験薬投与終了後に使用した薬剤により正確な有効性評価が行えない 1 例（被験者番号：C-02）と登録時に併用禁止薬を使用し除外基準に抵触していた 1 例（被験者番号：C-11）が PPS から除外された。薬物動態解析対象集団（デフィブロチド濃度）は 19 例としたが、薬物動態解析対象集団（パラメータ算出）は、治験薬初回投与前の測定値が明らかに異常値であった 1 例（被験者番号：C-19）を除外した 18 例とした。

表 2.7.6.5.2-1 解析対象集団の内訳及び除外理由

	全 VOD (N=19)	成人 (N=17)	小児 (N=2)
FAS 対象集団	19 (100.0)	17 (100.0)	2 (100.0)
FAS 除外集団	0	0	0
PPS 対象集団	17 (89.5)	16 (94.1)	1 (50.0)
PPS 除外集団	2 (10.5)	1 (5.9)	1 (50.0)
除外理由			
治験薬投与終了後に使用した薬剤により正確な有効性評価が行えないため	1	0	1
登録時に併用禁止薬を使用しており、除外基準に抵触しているため	1	1	0
安全性解析対象集団	19 (100.0)	17 (100.0)	2 (100.0)
安全性解析除外集団	0	0	0
薬物動態解析対象集団（デフィブロチド濃度）	19 (100.0)	17 (100.0)	2 (100.0)
薬物動態解析除外集団（デフィブロチド濃度）	0	0	0
薬物動態解析対象集団（パラメータ算出）	18 (94.7)	16 (94.1)	2 (100.0)
薬物動態解析除外集団（パラメータ算出）	1 (5.3)	1 (5.9)	0
除外理由			
初回投与前の測定結果が明らかに異常値のため	1	1	0

［5.3.5.2-1 表 11.1-1 を引用］

2.7.6.5.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的及び他の基準値の特性等を表 2.7.6.5.3-1～4 に示す。

男性 63.2%、女性 36.8%で、平均年齢は 45.6 歳、19 例中成人（19 歳以上）が 17 例、小児（18 歳以下）が 2 例であった。HSCT 後 VOD が発症するまでの期間（中央値）は 18 日であった（表 2.7.6.5.3-1）。

表 2.7.6.5.3-1 人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）

		全 VOD 患者 (N=19)	成人 (N=17)	小児 (N=2)
性別	男性	12 (63.2)	10 (58.8)	2 (100.0)
	女性	7 (36.8)	7 (41.2)	0
同意取得時の年齢（歳）	Mean ± SD	45.6（19.0）	50.5（13.0）	4.5（3.5）
	Median (Min-Max)	47.0（2 - 68）	50.0（29 - 68）	4.5（2 - 7）
	Q1, Q3	36.0、63.0	42.0、63.0	2.0、7.0
前観察期の身長[a]（cm）	Mean ± SD	156.12（27.09）	165.19（11.83）	97.15（23.83）
	Median (Min-Max)	164.00（80.3 - 182.8）	165.60（138.5 - 182.8）	97.15（80.3 - 114.0）
	Q1, Q3	152.70、173.40	158.00、173.40	80.30、114.00
前観察期の体重（kg）	Mean ± SD	58.13（19.82）	63.15（13.62）	15.50（6.08）
	Median (Min-Max)	63.10（11.2 - 87.5）	64.20（43.0 - 87.5）	15.50（11.2 - 19.8）
	Q1, Q3	45.50、68.10	54.40、68.10	11.20、19.80
前観察期の BMI[a]（kg/m^2）	Mean ± SD	21.35（4.03）	22.13（3.73）	16.30（1.51）
	Median (Min-Max)	20.89（15.2 - 29.5）	21.53（17.4 - 29.5）	16.30（15.2 - 17.4）
	Q1, Q3	17.89、23.78	19.93、23.78	15.24、17.37
HSCT 後から VOD 発症までの日数（日）	Mean ± SD	19.9（8.6）	20.3（8.3）	16.5（13.4）
	Median (Min-Max)	18.0（7 - 34）	18.0（8 - 34）	16.5（7 - 26）
	Q1, Q3	14.0、26.0	14.0、26.0	7.0、26.0

a：身長、BMI の解析対象は 15 例（成人 13 例、小児 2 例）

［5.3.5.2-1 表 11.2-1 を引用］

主な原疾患は、急性骨髄性白血病 31.6%、急性リンパ性白血病、悪性リンパ腫が各 15.8%であった。移植時の原疾患の寛解状態は、寛解 52.6%、非寛解 42.1%であった（表 2.7.6.5.3-2）。

表 2.7.6.5.3-2 他の基準値の特性（FAS）（1/2）

		全 VOD 患者 (N=19)	成人 (N=17)	小児 (N=2)
原疾患 n(%)	急性骨髄性白血病	6 (31.6)	6 (35.3)	0
	急性リンパ性白血病	3 (15.8)	3 (17.6)	0
	悪性リンパ腫	3 (15.8)	3 (17.6)	0
	慢性骨髄単球性白血病	2 (10.5)	2 (11.8)	0
	骨髄異形成症候群	1 (5.3)	1 (5.9)	0
	成人 T 細胞性白血病	1 (5.3)	1 (5.9)	0
	骨髄線維症	1 (5.3)	1 (5.9)	0
	若年性骨髄単球性白血病	1 (5.3)	0	1 (50.0)
	神経芽腫による二次性再生不良性貧血	1 (5.3)	0	1 (50.0)
治療歴 n(%)[a]	移植	19 (100.0)	17 (100.0)	2 (100.0)
	1 回	12 (63.2)	12 (70.6)	0
	2 回	6 (31.6)	4 (23.5)	2 (100.0)
	3 回	1 (5.3)	1 (5.9)	0
	化学療法	19 (100.0)	17 (100.0)	2 (100.0)
	手術	3 (15.8)	2 (11.8)	1 (50.0)
	放射線療法	11 (57.9)	10 (58.8)	1 (50.0)
	その他（DLI）	1 (5.3)	1 (5.9)	0

表 2.7.6.5.3-2 他の基準値の特性（FAS）（2/2）

		全 VOD 患者 (N=19)	成人 (N=17)	小児 (N=2)
ドナーの種類	MS（HLA 一致同胞）	0	0	0
	RD（MS 以外の血縁者）	6 (31.6)	4 (23.5)	2 (100.0)
	URD（非血縁者）	13 (68.4)	13 (76.5)	0
	自家移植	0	0	0
生着の有無 n(%)	なし	8 (42.1)	7 (41.2)	1 (50.0)
	あり	11 (57.9)	10 (58.8)	1 (50.0)
原疾患の寛解 n(%)[b]	寛解	10 (52.6)	9 (52.9)	1 (50.0)
	非寛解	8 (42.1)	7 (41.2)	1 (50.0)
	評価不能（生着不全のため）	1 (5.3)	1 (5.9)	0

DLI：ドナーリンパ球輸注
a：複数選択あり
b：VOD 発症時

［5.3.5.2-1 表 11.2-1 を改変］

移植前処置に、ブスルファンレジメンを実施した被験者は 31.6%であった。全例が GVHD 予防を実施しており、主にタクロリムス水和物が使用されていた。19 例中 18 例が VOD の前治療を実施しており、17 例（89.5%）がウルソデオキシコール酸を使用していた（表 2.7.6.5.3-3）。

表 2.7.6.5.3-3 移植前処置、GVHD 予防及び VOD 前治療（FAS）

		全 VOD 患者 (N=19)	成人 (N=17)	小児 (N=2)
移植前処置 n(%)	TBI レジメン	4 (21.1)	3 (17.6)	1 (50.0)
	ブスルファンレジメン	6 (31.6)	6 (35.3)	0
	その他のレジメン	9 (47.4)	8 (47.1)	1 (50.0)
GVHD 予防有無 n(%)	なし	0	0	0
	あり	19 (100.0)	17 (100.0)	2 (100.0)
GVHD 予防薬 n(%)[a]	タクロリムス水和物	17 (89.5)	16 (94.1)	1 (50.0)
	メトトレキサート	5 (26.3)	4 (23.5)	1 (50.0)
	ミコフェノール酸　モフェチル	5 (26.3)	5 (29.4)	0
	メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム	5 (26.3)	5 (29.4)	0
	シクロスポリン	3 (15.8)	2 (11.8)	1 (50.0)
	プレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム	2 (10.5)	1 (5.9)	1 (50.0)
	ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム	1 (5.3)	1 (5.9)	0
	ベクロメタゾンジプロピオン酸エステル	1 (5.3)	1 (5.9)	0
	抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン	1 (5.3)	0	1 (50.0)
VOD 前治療 n(%)[b]	なし	1 (5.3)	1 (5.9)	0
	あり	18 (94.7)	16 (94.1)	2 (100.0)
VOD 前治療薬 n(%)[a b]	ウルソデオキシコール酸	17 (89.5)	15 (88.2)	2 (100.0)
	グリチルリチン・グリシン・Ｌ－システイン	4 (21.1)	4 (23.5)	0
	メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム	3 (15.8)	3 (17.6)	0
	トロンボモデュリン アルファ（遺伝子組換え）	2 (10.5)	2 (11.8)	0
	新鮮凍結人血漿	2 (10.5)	1 (5.9)	1 (50.0)
	カルペリチド（遺伝子組換え）	1 (5.3)	1 (5.9)	0
	アルプロスタジル　アルファデクス	1 (5.3)	0	1 (50.0)
	ヘパリンナトリウム	1 (5.3)	0	1 (50.0)
	乾燥濃縮人アンチトロンビン III	1 (5.3)	1 (5.9)	0

TBI：全身放射線照射
a：複数選択あり
b：VOD に対する前治療（予防も含む）

［5.3.5.2-1 表 11.2-1 を改変］

VOD 発症時に 10 例（52.6%）が腎不全及び/又は呼吸不全の MOF を伴っていた。投与期間中にさらに成人 3 例が MOF を発現し、計 13 例(68.4%)を重症 VOD 患者として取り扱った(表 2.7.6.5.3-4）。

表 2.7.6.5.3-4　VOD 発症時の MOF（FAS）

		全 VOD 患者 (N=19)	成人 (N=17)	小児 (N=2)
重症 VOD の有無 n(%)	なし	9 (47.4)	8 (47.1)	1 (50.0)
	あり	10 (52.6)	9 (52.9)	1 (50.0)
MOF 症状 [a]	腎不全			
	血清クレアチニンがベースラインの 3 倍以上	6 (31.6)	6 (35.3)	0
	クレアチニンクリアランス又は GFR がベースラインの 40%以下	2 (10.5)	2 (11.8)	0
	透析を必要とする	1 (5.3)	1 (5.9)	0
	呼吸不全			
	ルームエアーで SpO_2≦90%	2 (10.5)	2 (11.8)	0
	酸素投与あるいは人工呼吸器を必要とする	6 (31.6)	5 (29.4)	1 (50.0)

a：複数選択あり

[5.3.5.2-1 表 11.2-1 を引用]

2.7.6.5.4　有効性

（1）　主要評価項目；全 VOD 患者における HSCT 後 100 日生存

Kaplan-Meier 法を用いて算出した全 VOD 患者における HSCT 後 100 日生存率（95%信頼区間）は 47.4%（24.4%～67.3%）であった（図 2.7.6.5.4-1）。

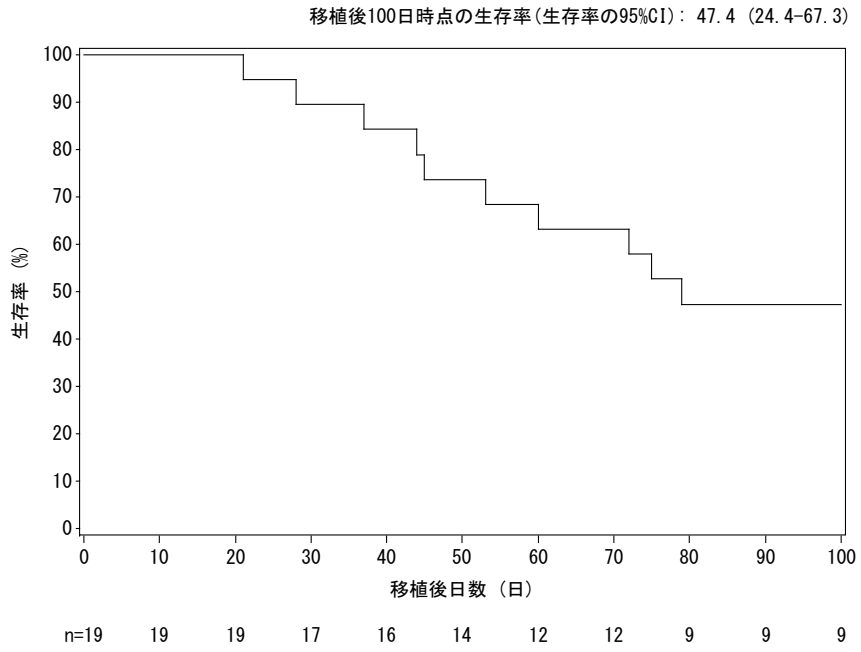


図 2.7.6.5.4-1　全 VOD 患者における HSCT 後 100 日までの生存曲線（FAS）

[5.3.5.2-1 図 11.4-1 を引用]

（2） 副次評価項目

1） 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 患者における HSCT 後 100 日生存率（95%信頼区間）は、38.5%（14.1%～62.8%）であり（図 2.7.6.5.4-2）、HSCT 後 180 日生存率（95%信頼区間）は、23.1%（5.6%～47.5%）であった（図 2.7.6.5.4-3）。生存期間中央値（95%信頼区間）は HSCT 後 100 日までで 72 日（37 日～推定不能）、HSCT 後 180 日までで 72 日（37～134 日）であった（5.3.5.2-1　表 11.4-1、表 11.4-2）。

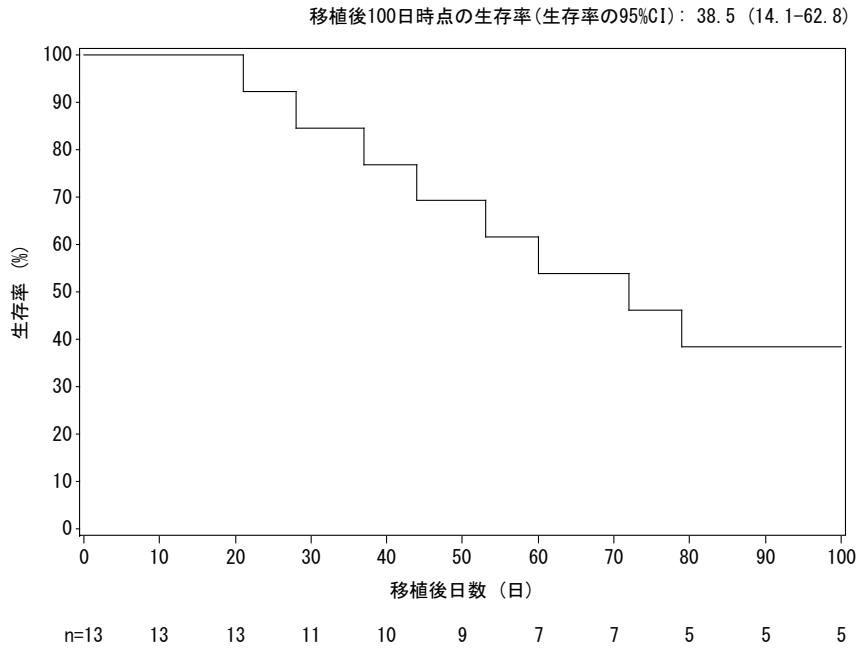


図 2.7.6.5.4-2　重症 VOD 患者における HSCT 後 100 日までの生存曲線（FAS）

[5.3.5.2-1 図 11.4-2 を引用]

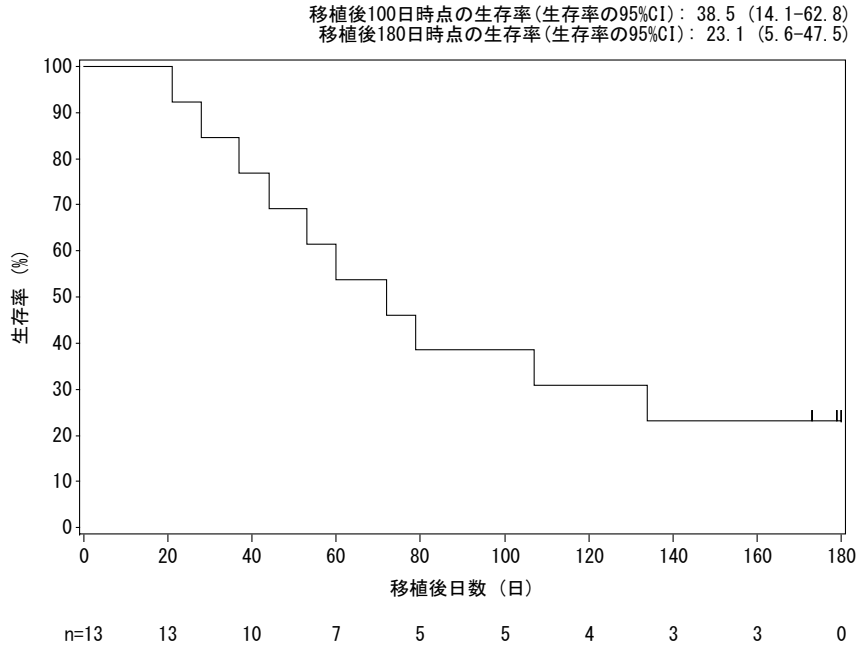


図 2.7.6.5.4-3　重症 VOD 患者における HSCT 後 100 日及び 180 日までの生存曲線（FAS）

[5.3.5.2-1 図 11.4-3 を引用]

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

全 VOD 患者における HSCT 後 100 日生存率（95%信頼区間）は、主要評価項目に記載した。全 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%）であった（図 2.7.6.5.4-4）。生存期間中央値（95%信頼区間）は HSCT 後 100 日、180 日までのいずれも 79 日（45 日～推定不能）であった（5.3.5.2-1　表 11.4-1、表 11.4-2）。

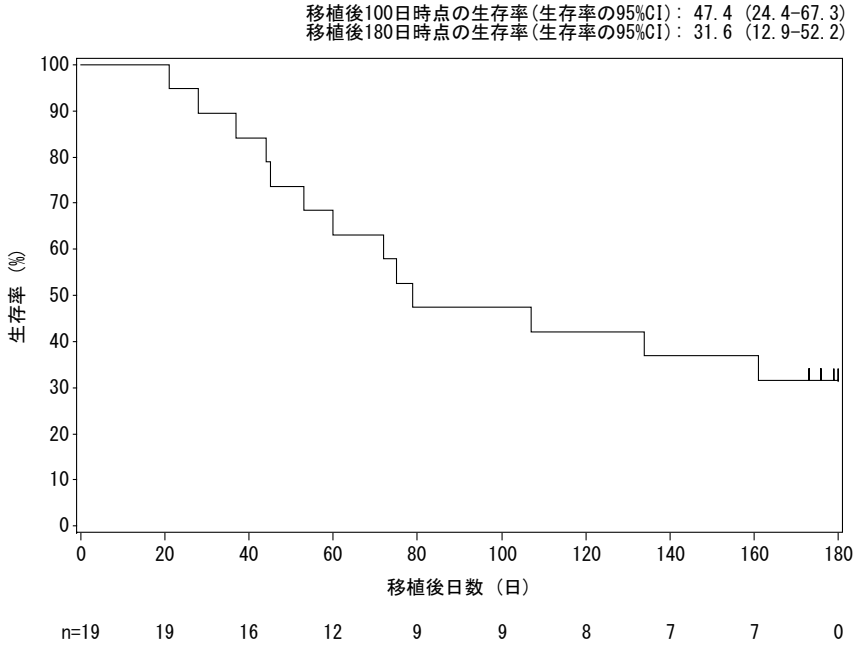


図 2.7.6.5.4-4　全 VOD 患者における HSCT 後 100 日及び 180 日までの生存曲線（FAS）

［5.3.5.2-1 図 11.4-4 を引用］

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

HSCT 後 100 日までの VOD 寛解率（95%信頼区間）は、全 VOD 患者 19 例中 5 例で 26.3%（9.1%～51.2%）、重症 VOD 患者 13 例中 2 例で 15.4%（1.9%～45.4%）であった（表 2.7.6.5.4-1）。また、死亡を打ち切りとして扱った HSCT 後 100 日までの累積 VOD 寛解率（95%信頼区間）は、全 VOD 患者で 36.2%（16.3%～68.0%）、重症 VOD 患者で 28.6%（8.0%～74.2%）であった（図 2.7.6.5.4-5 及び図 2.7.6.5.4-6）。

表 2.7.6.5.4-1　全 VOD 及び重症 VOD 患者における HSCT 後 100 日の VOD 寛解率（FAS）

項目			解析対象例数	寛解例数	寛解率（95%信頼区間）(%)[a]
全 VOD	VOD 寛解	合計	19	5	26.3 (9.1 - 51.2)
		成人	17	5	29.4 (10.3 - 56.0)
		小児	2	0	0.0 (0.0 - 77.6)
重症 VOD	VOD 寛解	合計	13	2	15.4 (1.9 - 45.4)
		成人	12	2	16.7 (2.1 - 48.4)
		小児	1	0	0.0 (0.0 - 95.0)
	MOF の消失	合計	13	6	46.2 (19.2 - 74.9)
		成人	12	5	41.7 (15.2 - 72.3)
		小児	1	1	100.0 (5.0 - 100.0)

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 を改変］

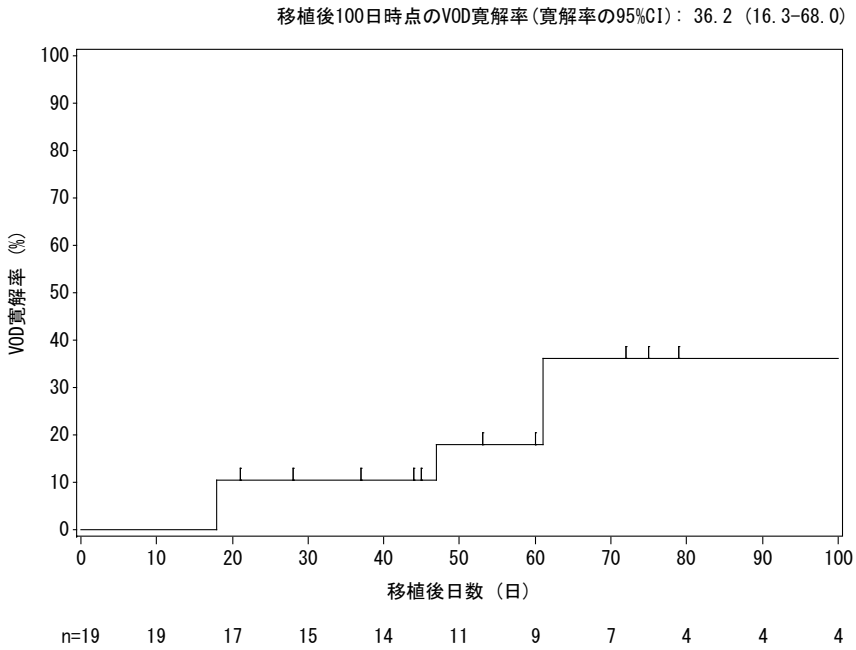


図 2.7.6.5.4-5　全 VOD 患者における HSCT 後 100 日までの累積 VOD 寛解率（FAS）

［5.3.5.2-1 図 11.4-7 を引用］

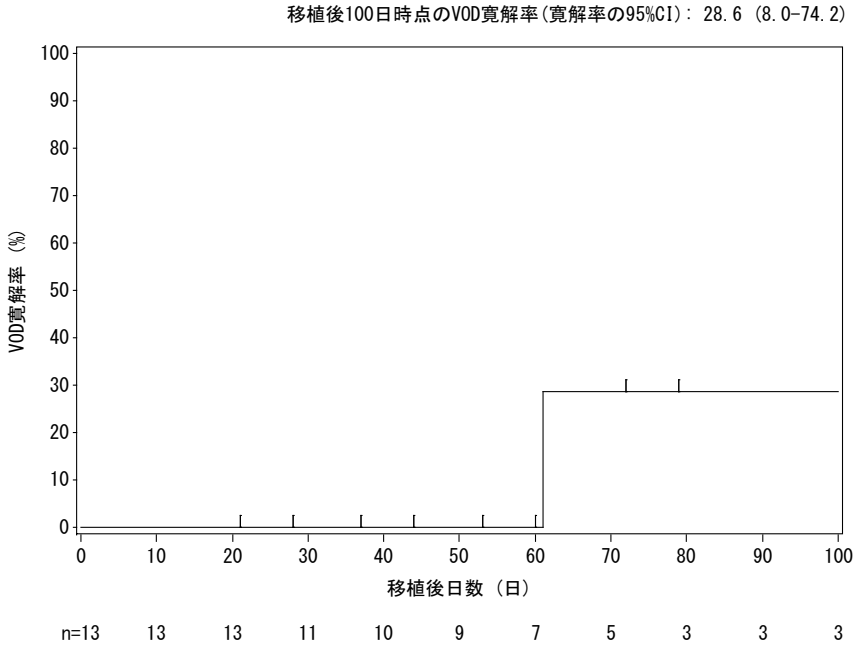


図 2.7.6.5.4-6　重症 VOD 患者における HSCT 後 100 日までの累積 VOD 寛解率（FAS）

［5.3.5.2-1 図 11.4-6 を引用］

4）　サブグループ解析

全 VOD 患者における年齢別 HSCT 後 100 日生存率（95%信頼区間）は、成人（17 例）で 41.2%（18.6%～62.6%）、小児（2 例）で 100%であった（図 2.7.6.5.4-7）。また、HSCT 後 100 日までの VOD 寛解率は、成人 17 例中 5 例で 29.4%（10.3%～56.0%）、小児 2 例中 0 例であった（表 2.7.6.5.4-1）。

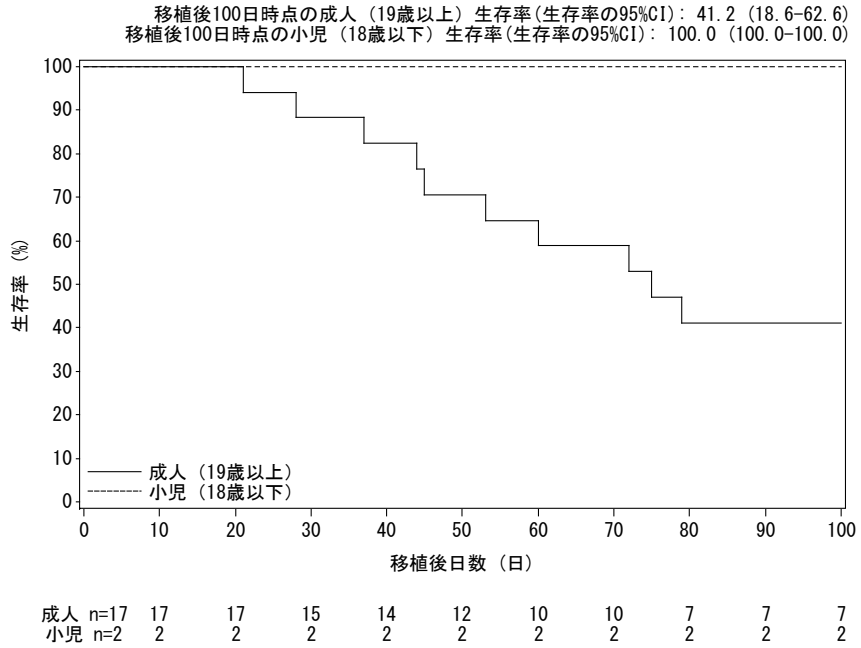


図 2.7.6.5.4-7　全 VOD 患者における HSCT 後 100 日までの年齢別生存曲線（FAS）

［5.3.5.2-1 図 11.4-10 を引用］

HSCT 後 100 日生存率（95%信頼区間）は、VOD 発症後 2 日以内に治療を開始した VOD 患者（14 例）では 57.1%（28.4%～78.0%）であった。一方、VOD 発症後 3 日以降に投与を開始した VOD 患者（5 例）では、20.0%（0.8%～58.2%）であった（図 2.7.6.5.4-8）。

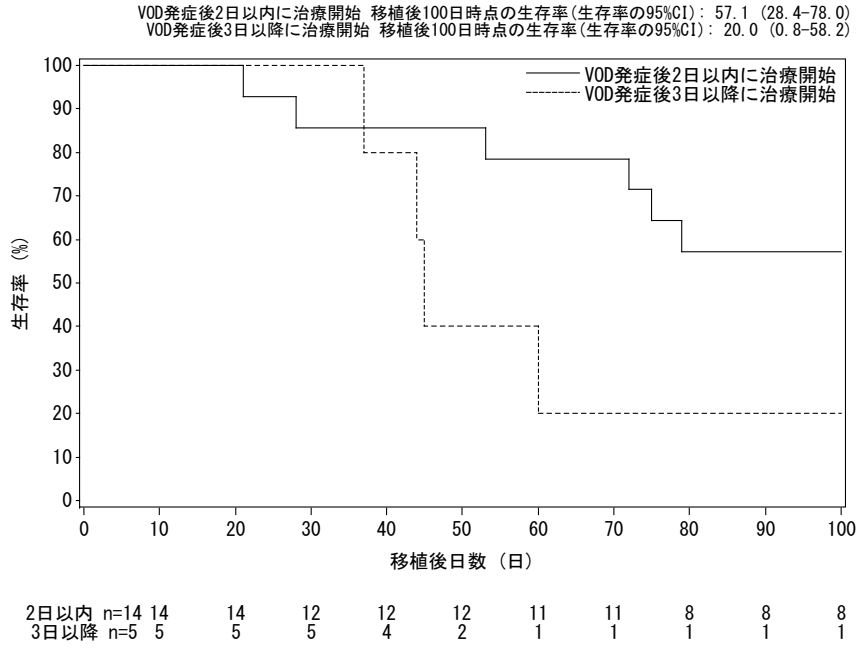


図 2.7.6.5.4-8　全 VOD 患者における HSCT 後 100 日までの治療開始日別生存曲線（FAS）

［5.3.5.2-1 図 11.4-11 を引用］

（3） その他の評価項目

治験薬投与開始後の全 VOD 患者の総ビリルビン値は、中止例及び死亡例では上昇傾向のまま低下することなく推移し、VOD 寛解例では総ビリルビンの上昇の程度は低く、その後正常化する傾向が認められた（図 2.7.6.5.4-9）。

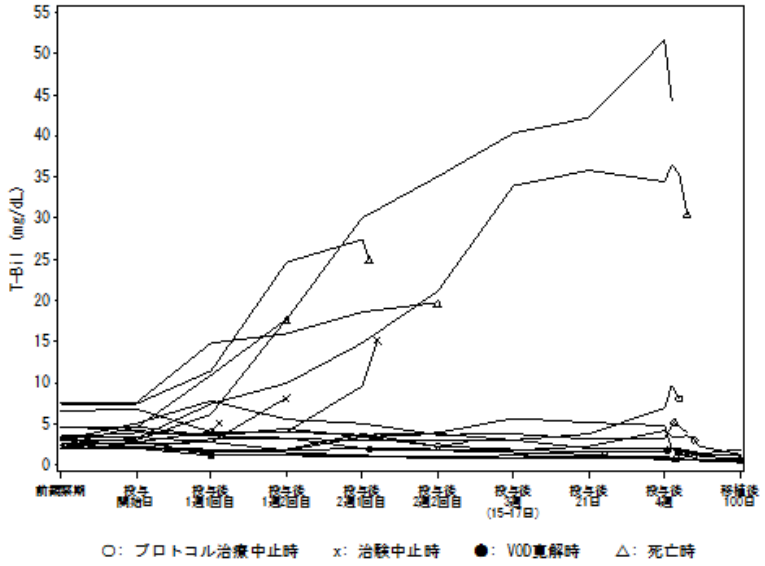


図 2.7.6.5.4-9 総ビリルビンの被験者別の経時推移図（全 VOD 患者）（FAS）

T-Bil：総ビリルビン値

［5.3.5.2-1 図 11.4-9 を引用］

（4） 被験者ごとの一覧

HSCT 後 100 日の生存例及び死亡例ごとに、被験者ごとの一覧を表 2.7.6.5.4-2 に示す。また、被験者ごとの詳細情報を 5.3.5.3-2 表 19 に示す。

表 2.7.6.5.4-2 症例一覧

被験者番号	年齢	原疾患（原疾患の状態）	HSCT 後 VOD 発症までの日数	VOD 発症後、投与開始までの日数	投与期間（日）[a]	MOF 有無	VOD 寛解有無（寛解日）[b]	HSCT 後 180 日確認（死亡日）[c]	死亡理由
HSCT 後 100 日に生存									
C-01	7	神経芽腫による二次性再生不良性貧血（寛解あり）	26	5	69	あり	なし	生存	-
C-02	2	JMML（非寛解）	7	2	4	なし	なし	生存	-
C-06	55	悪性リンパ腫（寛解あり）	34	1	22	なし	あり（Day47）	死亡（Day161）	不明（移植治療関連死）
C-08	34	慢性骨髄単球性白血病（寛解あり）	33	2	52	あり	あり（Day61）	死亡（Day107）	肺うっ血、多臓器機能不全症候群
C-10	58	悪性リンパ腫（非寛解）	14	2	50	あり	なし	死亡（Day134）	不明（移植治療関連死）
C-12	65	AML（寛解あり）	15	1	85	あり	あり（Day61）	生存	-
C-14	63	ATL（寛解あり）	22	1	78	あり	なし	生存	-
C-15	42	骨髄線維症（非寛解）	14	1	36	なし	あり（Day18）	生存	-
C-17	42	MDS（非寛解）	14	1	81	なし	あり（Day18）	生存	-
HSCT 後 100 日までに死亡									
C-03	67	慢性骨髄単球性白血病（評価不能）	15	3	43	あり[d]	なし	死亡（Day60）	多臓器機能不全症候群
C-04	67	AML（非寛解）	28	6	11	あり	なし	死亡（Day44）	肝静脈閉塞
C-05	36	ALL（寛解あり）	34	1	38	あり	なし	死亡（Day72）	呼吸不全、肺感染、敗血症、急性腎障害
C-07	50	AML（非寛解）	8	1	31	あり[d]	なし	死亡（Day79）	急性腎障害、呼吸不全、肺出血
C-09	43	ALL（寛解あり）	16	0	6	あり	なし	死亡（Day21）	静脈閉塞性肝疾患
C-11	29	AML（非寛解）	19	0	10	あり[d]	なし	死亡（Day28）	呼吸不全
C-13	36	ALL（寛解あり）	18	8	3	あり	なし	死亡（Day37）	多臓器機能不全症候群
C-16	68	悪性リンパ腫（寛解あり）	26	1	12	なし	なし	死亡（Day75）	急性呼吸不全
C-18	47	AML（寛解あり）	25	4	5	なし	なし	死亡（Day45）	血胸
C-19	56	AML（非寛解）	10	2	41	あり	なし	死亡（Day53）	血栓性微小血管症

JMML：若年性骨髄単球性白血病、AML：急性骨髄性白血病、ATL：成人 T 細胞白血病、MDS：骨髄異形成症候群、ALL：急性リンパ性白血病
a：投与終了（中止）日－投与開始日＋1
b：寛解有無（医師評価）及び HSCT 実施日を起点とした VOD 寛解日
c：HSCT 後 180 日時点での生存状態（HSCT 実施日を起点とした死亡日）
d：VOD 発症時は MOF なしだったが、試験期間中に MOF を発症

［5.3.5.2-1 付録 16.2.4、16.2.6、16.2.8 より改変］

2.7.6.5.5 薬物動態

投与開始日の初回投与において、6.25 mg/kg を 2 時間かけて静脈内投与した際のデフィブロチドの血漿中濃度推移を図 2.7.6.5.5-1 に、薬物動態パラメータを表 2.7.6.5.5-1 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）で最高値に達した後、低下した。全 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 例では C_{max} 26.531 ± 7.173 μg/mL、$AUC_{0-\infty}$ 65.792 ± 15.577 μg· hr/mL、$t_{1/2}$ 1.005 ± 0.477 hr、t_{max} 2.017（1.92～2.42）hr であり、小児 1 例では C_{max} 17.450 μg/mL、$AUC_{0-\infty}$ 69.296 μg· hr/mL、$t_{1/2}$ 2.792 hr、t_{max} 1.967 hr であった。

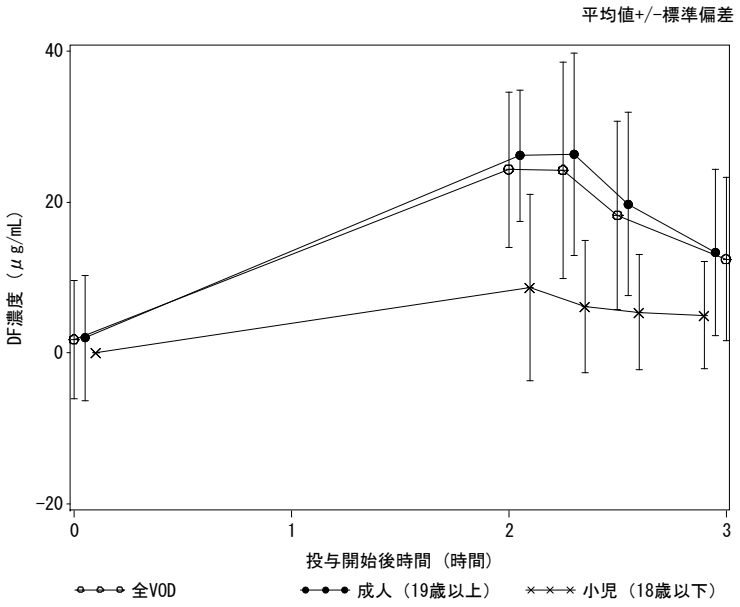


図 2.7.6.5.5-1 6.25 mg/kg を 2 時間かけて静脈内投与した際のデフィブロチドの血漿中濃度推移（投与開始日の初回投与）－薬物動態解析対象集団（デフィブロチド濃度）－

全 VOD 患者：N=19、成人：N=17、小児：N=2

［5.3.5.2-1 図 11.4-12 を引用］

表 2.7.6.5.5-1 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）－薬物動態解析対象集団（パラメータ算出）[a]－

	全 VOD 患者 N=17	成人		小児
		全 VOD 患者 N=16	重症 VOD 患者 N=11	重症 VOD 患者 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) [b]	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 [c]	65.792 ± 15.577 [d]	69.015 ± 16.692 [e]	69.296
$t_{1/2}$ (hr)	1.124 ± 0.652 [c]	1.005 ± 0.477 [d]	1.182 ± 0.446 [e]	2.792
k_{el} (1/hr)	0.815 ± 0.429 [c]	0.855 ± 0.414 [d]	0.673 ± 0.278 [e]	0.248
Vd (L)	11.358 ± 4.356 [c]	11.655 ± 4.360 [d]	12.623 ± 4.776 [e]	7.199
CL (L/hr)	6.0047 ± 2.4977 [c]	6.3047 ± 2.2944 [d]	6.1299 ± 2.4918 [e]	1.8039

a：投与後血漿中濃度が定量限界以下でパラメータ算出ができなかった小児 1 例を除く
b：中央値（最小値～最大値）
c：N=15、d：N=14、e：N=10

［5.3.5.2-1 表 11.4-6 を引用］

2.7.6.5.6 安全性

2.7.6.5.6.1 被験薬の投与量及び投与期間

被験者ごとの投与状況を表 2.7.6.5.6.1-1 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。投与日数は 3～59 日で、21 日以降に投与を継続した患者は 19 例中 11 例であった。また、投与開始日から最終投与日までの投与期間（休薬期間も含む）は、3～85 日間であった。

表 2.7.6.5.6.1-1 被験者ごとの投与状況

被験者番号	年齢	1 回投与量 (mg/回)	投与後 21 日目までの投与日数	投与後 21 日目以降の投与日数	投与日数合計	投与期間 [a] (日)
C-01	7	125	21	27	48	69
C-02	2	69	4	0	4	4
C-03	67	400	21	22	43	43
C-04	67	419	11	0	11	11
C-05	36	288	21	17	38	38
C-06	55	356	21	1	22	22
C-07	50	269	21	10	31	31
C-08	34	550	12	31	43	52
C-09	43	538	6	0	6	6
C-10	58	425	20	16	36	50
C-11	29	419	7	0	7	10
C-12	65	494	21	29	50	85
C-13	36	300	3	0	3	3
C-14	63	269	21	38	59	78
C-15	42	450	21	0	21	36
C-16	68	338	5	0	5	12
C-17	42	388	21	14	35	81
C-18	47	419	5	0	5	5
C-19	56	400	21	20	41	41

a：投与終了（中止）日－投与開始日＋1

［5.3.5.2-1 付録 16.2.5、16.2.6 より改変］

2.7.6.5.6.2 有害事象

（1） 有害事象の簡潔な要約

投与期間中（追跡期間を含む）に発現した有害事象の要約を表 2.7.6.5.6.2-1 に示す。

安全性解析対象集団 19 例中 19 例（100.0%）で有害事象が認められた。そのうち、治験薬に関連のある有害事象（副作用）発現率は 52.6%（10/19 例）で、10%以上に発現した副作用は、肺出血 26.3%、鼻出血、呼吸不全が各 15.8%、血尿 10.5%であった。死亡に至った有害事象発現率は 57.9%（11/19 例）で、10%以上に発現した事象は、多臓器機能不全症候群、呼吸不全が各 15.8%、急性腎障害 10.5%であった。重篤な有害事象発現率は 73.7%（14/19 例）、中止に至った有害事象発現率は 31.6%（6/19 例）であり、いずれも VOD 関連の事象か出血に関連する事象であった。重要な有害事象である出血関連の有害事象発現率は 73.7%（14/19 例）で、そのうち治験薬に関連したのは 52.6%（10/19 例）であり、肺出血 5 例、鼻出血 3 例、血尿 2 例、処置後出血、血胸、縦隔出血が各 1 例であった。

表 2.7.6.5.6.2-1　有害事象の要約（安全性解析対象集団）

		全体 （N=19）	成人 （N=17）	小児 （N=2）
全有害事象	有害事象	19 (100.0%)	17 (100.0%)	2 (100.0%)
	副作用	10 (52.6%)	10 (58.8%)	0
死亡に至った有害事象	有害事象	11 (57.9%)	11 (64.7%)	0
	副作用	3 (15.8%)	3 (17.6%)	0
重篤な有害事象	有害事象	14 (73.7%)	14 (82.4%)	0
	副作用	7 (36.8%)	7 (41.2%)	0
中止に至った有害事象	有害事象	6 (31.6%)	6 (35.3%)	0
	副作用	4 (21.1%)	4 (23.5%)	0
重要な有害事象 （出血関連の有害事象）	有害事象	14 (73.7%)	13 (76.5%)	1 (50.0%)
	副作用	10 (52.6%)	10 (58.8%)	0

因果関係の判断基準：因果関係は、関連あり（副作用）と関連なしで判定された。

［5.3.5.2-1 表 12.2-1、表 12.2-2、付録 16.2.8 より改変］

（2）　有害事象の表示及び分析

因果関係別の有害事象発現率を表 2.7.6.5.8-1 に、CTCAE 程度別で Grade 3 以上の有害事象発現率を表 2.7.6.5.8-2 に示す。

有害事象の発現は 19 例（100.0%）で認められ、発現率 20%以上の事象は、高血圧 42.1%、肺出血、低カリウム血症、血尿が各 26.3%、便秘、白血球数減少、鼻出血、呼吸不全、皮膚剥脱が各 21.1%であった。治験薬に関連のある有害事象は 10 例（52.6%）で認められ、発現率 10%以上の事象は肺出血 26.3%、鼻出血、呼吸不全が各 15.8%、血尿 10.5%であった。

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。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。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。

2.7.6.5.6.3　死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

（1）　死亡

死亡に至った有害事象一覧を表 2.7.6.5.6.3-1 に、被験者ごとの叙述を 5.3.5.2-1　12.3.2.1.1 項に示す。

投与期間中又は投与後 30 日までに発現した死亡に至った有害事象は、11 例（57.9%）17 件認められた。多臓器機能不全症候群、呼吸不全が各 3 例（15.8%）、急性腎障害 2 例（10.5%）、肝静脈閉塞、肺感染、敗血症、肺出血、肺うっ血、静脈閉塞性肝疾患、急性呼吸不全、血胸、血栓性微小血管症が各 1 例（5.3%）認められ、そのうち治験薬との因果関係ありと判断されたのは、呼吸不全 2 例、肺出血、血胸が各 1 例であった。

表 2.7.6.5.6.3-1 死亡に至った有害事象一覧

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-03	67/男	多臓器機能不全症候群	18	Grade 4	重篤（2）	継続	25	死亡	なし
C-04	67/男	肝静脈閉塞	10	Grade 4	重篤（2）	継続	1	死亡	なし
C-05	36/女	呼吸不全	9	Grade 4	重篤（2）	継続	29	死亡	なし
		肺感染	24	Grade 4	重篤（6）	継続	14	死亡	なし
		敗血症	30	Grade 4	重篤（2）	継続	8	死亡	なし
		急性腎障害	30	Grade 4	重篤（2）	継続	8	死亡	なし
C-07	50/女	急性腎障害	20	Grade 4	重篤（6）	継続	51	死亡	なし
		呼吸不全	28	Grade 4	重篤（6）	中止	43	死亡	あり
		肺出血	30	Grade 4	重篤（6）	中止	41	死亡	あり
C-08	34/男	肺うっ血	52	Grade 4	重篤（6）	中止	21	死亡	なし
		多臓器機能不全症候群	73	Grade 4	重篤（1）	-	0	死亡	なし
C-09	43/女	静脈閉塞性肝疾患	3	Grade 4	重篤（1）	継続	3	死亡	なし
C-11	29/男	呼吸不全	4	Grade 4	重篤（2）	用法・用量の変更	6	死亡	あり
C-13	36/女	多臓器機能不全症候群	3	Grade 4	重篤（2）	中止	9	死亡	なし
C-16	68/女	急性呼吸不全	4	Grade 4	重篤（2）	継続	45	死亡	なし
C-18	47/男	血胸	5	Grade 4	重篤（2）	中止	12	死亡	あり
C-19	56/男	血栓性微小血管症	11	Grade 5	重篤（123）	中止	31	死亡	なし

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（死亡日）までの日数

［5.3.5.2-1 12.3.2.1 項、付録 16.2.4 より改変］

（2） 重篤な有害事象

重篤な有害事象発現率を表 2.7.6.5.8-3 に、死亡転帰以外の重篤な有害事象一覧を表 2.7.6.5.6.3-2 に、被験者ごとの叙述を 5.3.5.2-1 12.3.2.1.2 項に示す。

重篤な有害事象は 14 例（73.7%）26 件に認められ、そのうち治験薬に関連がある重篤な有害事象は 7 例（36.8%）9 件であった。転帰が死亡以外の重篤な有害事象は、肺出血 3 例、呼吸不全、処置後出血、急性腎障害、血胸、意識レベルの低下、胃腸障害が各 1 例であった。

表 2.7.6.5.6.3-2 重篤な有害事象一覧（死亡を除く）

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-08	34/男	肺出血	4	Grade 4	重篤（2）	用法・用量の変更	12	回復	あり
		呼吸不全	7	Grade 4	重篤（2）	用法・用量の変更	9	回復	あり
C-10	58/男	処置後出血	16	Grade 3	重篤（3）	用法・用量の変更	10	回復	あり
		急性腎障害	37	Grade 4	重篤（3）	継続	82	軽快	なし
		血胸	42	Grade 4	重篤（2）	用法・用量の変更	77	軽快	なし
C-12	65/男	意識レベルの低下	76	Grade 3	重篤（3）	-	9	回復	なし
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	胃腸障害	5	Grade 3	重篤（3）	継続	12	回復	なし
C-16	68/女	肺出血	5	Grade 4	重篤（2）	中止	16	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 12.3.2.1 項、付録 16.2.4 より改変］

（3） 中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象一覧を表 2.7.6.5.6.3-3 に示す。

投与中止に至った有害事象は 6 例（31.6%）10 件に認められた。そのうち、治験薬に関連する中止に至った有害事象は、4 例（21.1%）6 件で、肺出血 3 例、呼吸不全、血胸、縦隔出血が各 1 例であった。

表 2.7.6.5.6.3-3 投与中止に至った有害事象一覧

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-07	50/女	呼吸不全	28	Grade 4	重篤（6）	中止	43	死亡	あり
		肺出血	30	Grade 4	重篤（6）	中止	41	死亡	あり
C-08	34/男	肺うっ血	52	Grade 4	重篤（6）	中止	21	死亡	なし
C-13	36/女	肺出血	3	Grade 4	重篤（2）	中止	9	未回復	あり
		多臓器機能不全症候群	3	Grade 4	重篤（2）	中止	9	死亡	なし
C-16	68/女	肺出血	5	Grade 4	重篤（2）	中止	16	回復	あり
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
		低血圧	5	Grade 3	非重篤	中止	12	未回復	なし
C-19	56/男	血栓性微小血管症	11	Grade 5	重篤（123）	中止	31	死亡	なし

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 12.3.2.3 項、付録 16.2.4 より改変］

（4） 重要な有害事象（出血関連の有害事象）

重要な有害事象である出血関連の有害事象一覧を表 2.7.6.5.6.3-4 に示す。

出血関連の有害事象は 14 例（73.7%）30 件認められた。そのうち、治験薬に関連する出血関連の有害事象は 10 例（52.6%）13 件であり、肺出血 5 例、鼻出血 3 例、血尿 2 例、処置後出血、血胸、縦隔出血が各 1 例であった。

表 2.7.6.5.6.3-4 重要な有害事象（出血関連の有害事象）一覧

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、付録 16.2.4 より改変］

2.7.6.5.6.4 臨床検査値

臨床検査値関連の有害事象として、2 例以上に報告された Grade 3 及び Grade 4 の有害事象は、白血球数減少、低カリウム血症、血中ビリルビン増加、好中球数減少、高ナトリウム血症であったが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

高血圧及び低血圧の有害事象発現率は 42.1%及び 15.8%であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

2.7.6.5.7 結論

有効性の主要評価項目である全 VOD 患者における HSCT 後 100 日生存率は、47.4%（95%信頼区間：24.4%～67.3%）であり、本剤の治療効果の有無に関する基準として事前に設定した HSCT 後 100 日での生存率 30%を超えたことから、本試験において、全 VOD に対する本剤の治療効果が認められたものと考えられた。また、本剤は HSCT 後の全 VOD 及び重症 VOD に対して海外の報告と同程度の治療効果を示した。安全性に関しては、出血性事象に対する注意が必要ではあるものの、本剤の忍容性は概ね良好であると考えられた。

2.7.6.5.8 付録

表 2.7.6.5.8-1 因果関係別の有害事象発現率（1/3）

MedDRA/J ver.19.1	安全性解析対象集団（N=19）			
SOC	有害事象		副作用	
PT	発現例数	(%)	発現例数	(%)
有害事象発現例数	19	100.0	10	52.6
心臓障害	1	5.3	0	
心房細動	1	5.3	0	
血液およびリンパ系障害	4	21.1	0	
血栓性微小血管症	2	10.5	0	
貧血	1	5.3	0	
播種性血管内凝固	1	5.3	0	
胃腸障害	9	47.4	0	
便秘	4	21.1	0	
悪心	3	15.8	0	
嘔吐	2	10.5	0	
痔瘻	1	5.3	0	
下痢	1	5.3	0	
口内乾燥	1	5.3	0	
胃腸障害	1	5.3	0	
血便排泄	1	5.3	0	
肛門周囲痛	1	5.3	0	
口内炎	1	5.3	0	
一般・全身障害および投与部位の状態	6	31.6	0	
多臓器機能不全症候群	3	15.8	0	
発熱	2	10.5	0	
倦怠感	1	5.3	0	
肝胆道系障害	3	15.8	0	
肝機能異常	1	5.3	0	
静脈閉塞性肝疾患	1	5.3	0	
肝静脈閉塞	1	5.3	0	
免疫系障害	2	10.5	0	
過敏症	2	10.5	0	
生着症候群	1	5.3	0	
感染症および寄生虫症	7	36.8	0	
敗血症	2	10.5	0	
肺感染	2	10.5	0	
膀胱炎	1	5.3	0	
サイトメガロウイルス感染	1	5.3	0	
感染	1	5.3	0	
皮膚感染	1	5.3	0	
上気道感染	1	5.3	0	
医療機器関連感染	1	5.3	0	
傷害、中毒および処置合併症	1	5.3	1	5.3
処置後出血	1	5.3	1	5.3
臨床検査	8	42.1	0	
白血球数減少	4	21.1	0	
好中球数減少	3	15.8	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	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	5.3	0	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	5.3	0	

表 2.7.6.5.8-1 因果関係別の有害事象発現率（2/3）

MedDRA/J ver 19.1	安全性解析対象集団（N=19）			
SOC	有害事象		副作用	
PT	発現例数	(%)	発現例数	(%)
血中フィブリノゲン減少	1	5.3	0	
国際標準比増加	1	5.3	0	
リンパ球数減少	1	5.3	0	
サイトメガロウイルス検査陽性	1	5.3	0	
血中β－Ｄ－グルカン増加	1	5.3	0	
血中アルカリホスファターゼ増加	1	5.3	0	
代謝および栄養障害	10	52.6	0	
低カリウム血症	5	26.3	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	
アシドーシス	1	5.3	0	
脱水	1	5.3	0	
高カリウム血症	1	5.3	0	
高トリグリセリド血症	1	5.3	0	
低アルブミン血症	1	5.3	0	
低マグネシウム血症	1	5.3	0	
低ナトリウム血症	1	5.3	0	
筋骨格系および結合組織障害	1	5.3	0	
筋力低下	1	5.3	0	
神経系障害	1	5.3	0	
意識レベルの低下	1	5.3	0	
精神障害	4	21.1	0	
不眠症	2	10.5	0	
不安	1	5.3	0	
譫妄	1	5.3	0	
睡眠障害	1	5.3	0	
腎および尿路障害	10	52.6	2	10.5
血尿	5	26.3	2	10.5
急性腎障害	3	15.8	0	
出血性膀胱炎	2	10.5	0	
腎機能障害	2	10.5	0	
生殖系および乳房障害	1	5.3	0	
会陰痛	1	5.3	0	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	12	63.2	8	42.1
肺出血	5	26.3	5	26.3
鼻出血	4	21.1	3	15.8
呼吸不全	4	21.1	3	15.8
血胸	2	10.5	1	5.3
口腔咽頭痛	2	10.5	0	
縦隔出血	1	5.3	1	5.3
急性呼吸不全	1	5.3	0	
呼吸困難	1	5.3	0	
低酸素症	1	5.3	0	
咽頭出血	1	5.3	0	
胸水	1	5.3	0	
肺臓炎	1	5.3	0	
肺うっ血	1	5.3	0	
喘鳴	1	5.3	0	

表 2.7.6.5.8-1 因果関係別の有害事象発現率（3/3）

MedDRA/J ver 19.1 SOC PT	安全性解析対象集団（N=19） 有害事象 発現例数	(%)	副作用 発現例数	(%)
皮膚および皮下組織障害	9	47.4	0	
皮膚剥脱	4	21.1	0	
皮膚乾燥	2	10.5	0	
水疱	1	5.3	0	
褥瘡性潰瘍	1	5.3	0	
皮膚疼痛	1	5.3	0	
そう痒症	1	5.3	0	
皮膚障害	1	5.3	0	
蕁麻疹	1	5.3	0	
血管障害	10	52.6	0	
高血圧	8	42.1	0	
低血圧	3	15.8	0	
塞栓症	1	5.3	0	

［5.3.5.2-1 表 12.2-1、表 14.4-1 を改変］

表 2.7.6.5.8-2 Grade 3 以上の有害事象発現率（1/2）

MedDRA/J ver 19.1	安全性解析対象集団（N=19）					
SOC	Grade 3		Grade 4		Grade 5	
PT	発現例数	(%)	発現例数	(%)	発現例数	(%)
血液およびリンパ系障害	3	15.8	0		1	5.3
血栓性微小血管症	1	5.3	0		1	5.3
貧血	1	5.3	0		0	
播種性血管内凝固	1	5.3	0		0	
胃腸障害	3	15.8	0		0	
胃腸障害	1	5.3	0		0	
悪心	1	5.3	0		0	
口内炎	1	5.3	0		0	
一般・全身障害および投与部位の状態	0		3	15.8	0	
多臓器機能不全症候群	0		3	15.8	0	
肝胆道系障害	0		2	10.5	0	
静脈閉塞性肝疾患	0		1	5.3	0	
肝静脈閉塞	0		1	5.3	0	
感染症および寄生虫症	2	10.5	2	10.5	0	
敗血症	0		2	10.5	0	
肺感染	1	5.3	1	5.3	0	
皮膚感染	1	5.3	0		0	
医療機器関連感染	1	5.3	0		0	
傷害、中毒および処置合併症	1	5.3	0		0	
処置後出血	1	5.3	0		0	
臨床検査	1	5.3	6	31.6	0	
白血球数減少	1	5.3	3	15.8	0	
血中ビリルビン増加	0		2	10.5	0	
好中球数減少	0		2	10.5	0	
リンパ球数減少	0		1	5.3	0	
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1	5.3	0		0	
血中クレアチニン増加	1	5.3	0		0	
血中 β－Ｄ－グルカン増加	1	5.3	0		0	
代謝および栄養障害	4	21.1	4	21.1	0	
低カリウム血症	2	10.5	2	10.5	0	
高ナトリウム血症	1	5.3	1	5.3	0	
高トリグリセリド血症	0		1	5.3	0	
アシドーシス	1	5.3	0		0	
脱水	1	5.3	0		0	
高尿酸血症	1	5.3	0		0	
低アルブミン血症	1	5.3	0		0	
筋骨格系および結合組織障害	1	5.3	0		0	
筋力低下	1	5.3	0		0	
神経系障害	1	5.3	0		0	
意識レベルの低下	1	5.3	0		0	
腎および尿路障害	0		3	15.8	0	
急性腎障害	0		3	15.8	0	
出血性膀胱炎	1	5.3	0		0	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	5.3	8	42.1	0	
肺出血	0		5	26.3	0	
呼吸不全	0		4	21.1	0	
血胸	0		2	10.5	0	
急性呼吸不全	0		1	5.3	0	
肺うっ血	0		1	5.3	0	
鼻出血	1	5.3	0		0	

表 2.7.6.5.8-2 Grade 3 以上の有害事象発現率（2/2）

MedDRA/J ver 19.1 SOC PT	安全性解析対象集団（N=19）					
	Grade 3		Grade 4		Grade 5	
	発現例数	(%)	発現例数	(%)	発現例数	(%)
低酸素症	1	5.3	0		0	
胸水	1	5.3	0		0	
喘鳴	1	5.3	0		0	
縦隔出血	1	5.3	0		0	
口腔咽頭痛	1	5.3	0		0	
血管障害	9	47.4	0		0	
高血圧	7	36.8	0		0	
低血圧	3	15.8	0		0	

同一カテゴリーで同一被験者に複数の該当症例がある場合、例数は一番重い Grade として集計した。

［5.3.5.2-1 表 14.4-3 より引用］

表 2.7.6.5.8-3 重篤な有害事象発現率

MedDRA/J ver.19.1 SOC PT	有害事象（N=19）		副作用（N=19）	
	発現例数	(%)	発現例数	(%)
重篤な有害事象発現例数	14	73.7	7	36.8
血液およびリンパ系障害	1	5.3	0	
血栓性微小血管症	1	5.3	0	
胃腸障害	1	5.3	0	
胃腸障害	1	5.3	0	
一般・全身障害および投与部位の状態	3	15.8	0	
多臓器機能不全症候群	3	15.8	0	
肝胆道系障害	2	10.5	0	
静脈閉塞性肝疾患	1	5.3	0	
肝静脈閉塞	1	5.3	0	
感染症および寄生虫症	1	5.3	0	
敗血症	1	5.3	0	
肺感染	1	5.3	0	
傷害、中毒および処置合併症	1	5.3	1	5.3
処置後出血	1	5.3	1	5.3
神経系障害	1	5.3	0	
意識レベルの低下	1	5.3	0	
腎および尿路障害	3	15.8	0	
急性腎障害	3	15.8	0	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8	42.1	6	31.6
肺出血	4	21.1	4	21.1
呼吸不全	4	21.1	3	15.8
血胸	2	10.5	1	5.3
急性呼吸不全	1	5.3	0	
肺うっ血	1	5.3	0	

［5.3.5.2-1 表 12.2-1、表 14.4-10、12.3.2.1 項を改変］

2.7.6.6 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（99-118）

資料番号：5.3.5.2-2（評価資料）

2.7.6.6.1 試験方法

試験の方法の概要を表 2.7.6.6.1-1 に示す。

表 2.7.6.6.1-1 試験方法

試験の標題：Defibrotide for hematopoietic stem cell transplant (SCT) patients with severe hepatic veno-occlusive disease (VOD): A randomized phase II study to determine the effective dose.
試験番号：99-118
試験実施施設（実施国）：9 施設（米国）
試験期間：2000 年 4 月～[redacted] 年 [redacted] 月
開発のフェーズ：第 II 相
公表文献： 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.[4)]
目的： 主目的： 重症の肝中心静脈閉塞症（VOD）患者を対象に、NS-73 の 2 用量による治療効果を complete response（CR）率を用いて検討する。 副次目的： ・ 本試験で設定した用法用量において発現する有害事象を収集する。 ・ NS-73 のプラスミノーゲン活性化抑制因子-1（PAI-1）に対する影響を明らかにする。 ・ PAI-1 レベルに対する NS-73 の用量反応性と造血幹細胞移植（HSCT）後 100 日の生存との関係を検討する。 ・ 重症 VOD 患者の HSCT 後 100 日生存率において、より高い治療効果が見込まれる 1 用量を決定する。 ・ 一部の重症 VOD 患者において 2 用量群の薬物動態解析の実施可能性を明らかにし、重症 VOD 患者におけるデフィブロチドの薬物動態を明らかにする。
試験デザイン：オープンラベル、ランダム化、用量検討、多施設、医師主導治験
被験者数（計画時及び解析時）： 計画時目標例数 ：約 140 例 登録例数 ：150 例 投与例数 ：149 例（25 mg/kg 群 75 例、40 mg/kg 群 74 例） 有効性解析対象例数 ：149 例（25 mg/kg 群 75 例、40 mg/kg 群 74 例） 安全性解析対象例数 ：149 例（25 mg/kg 群 74 例、40 mg/kg 群 75 例） 薬物動態解析対象例数 ：11 例（25 mg/kg 群 5 例、40 mg/kg 群 6 例） 被験者数の設定根拠： 主要評価項目の CR 率（CR 有無）に基づいて被験者数を推定した。実施計画の最終時点で、例数設定のために推定した両群併合の CR 率は約 50%であった。各群 70 例で真の奏効率を 30%と仮定すると、CR 率の 95%信頼区間は 18%～48%となり、ヒストリカルデータに基づく未治療患者の期待 CR 率よりも有意な治療効果を示すのに十分である。更に、両群を併合した場合（140 例）の CR 率の 95%信頼区間は 22%～38%となる。
診断及び主要な組み入れ基準： HSCT 後の重症 VOD 患者を対象とした。

1. 黄疸（ビリルビン≧2 mg/dL）かつ、以下のうち 2 項目以上を満たす患者を VOD と定義した。
   - 腹水
   - 体重増加［ベースライン時（移植入院時）の体重より>5%増加］
   - 肝腫大
   - 右上腹部痛（RUQ 痛）

   なお、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、体重増加、肝腫大又は RUQ 痛のうち 1 つを満たすこととした。また、もともと肝腫大を合併していた患者では、入院時のベースライン値より肝臓サイズが増加したことを示す身体検査又は画像による記録を必要とした。

   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/又は肝臓静脈圧較差（WHVPG）≧10 mmHg を満たす必要がある。

2. 重症 VOD とは、Bearman モデルで重症 VOD の発症リスクが 30%以上とされる条件**に該当することとした［**：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（BU/CY）、シクロホスファミド／全身放射線照射（CY/TBI）、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（CBV）のいずれかによる移植前処置をうけている］。また、HSCT 後 16 日以内に発症せず及び/又は BU/CY、CY/TBI、CBV のいずれの移植前処置も行わなかった患者では、MOF を伴う VOD を重症 VOD とした。MOF は以下のうち 1 項目以上を満たすこととした。
   - 腎機能障害［クレアチニン≧2×移植入院時の値、又は≧2×移植前処置時の最低値、クレアチニンクリアランス又は糸球体濾過量（GFR）≦入院時の 50%、透析依存］
   - 肺機能障害（酸素飽和度が室内気で≦90%、陽圧人工呼吸器依存）、他の原因がないこと。
   - 中枢神経系機能障害（錯乱状態、嗜眠及び／又は譫妄）、他の原因がないこと。

3. 投与前 12 時間以内にヘパリンを投与していないこと
4. VOD 診断は HSCT 後 35 日以内に実施されていること

主な除外基準
・重度で制御不能な急性出血のある患者
・血行動態不安定の患者
・IBMTR 重症度分類で Grade B～D の移植片対宿主病（GVHD）患者
・内因性肺疾患により挿管している患者
・CTCAE 基準で Grade 4 の神経系毒性（錯乱状態、譫妄以外）がある患者
・別の治験薬を投与されている患者

治験薬：1 アンプル中デフィブロチドナトリウム 200 mg/2.5 mL（80 mg/mL）含有

用法・用量：
忍容性を高めるために、いずれの用量群も Day 1 に 2.5 mg/kg を 6 時間ごとに 1 日 4 回（10 mg/kg/日）投与した。Day 2 からは、25 mg/kg 群では 6.25 mg/kg を 6 時間ごとに 1 日 4 回投与、40 mg/kg 群では 10 mg/kg を 6 時間ごとに 1 日 4 回投与した。いずれも 5%ブドウ糖注射液又は生理食塩水を用いて NS-73 4 mg/mL 濃度となるよう調製し、2 時間かけて静脈内投与した。NS-73 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（治験薬と関連のある再発性の Grade 3 又は 4 の有害事象と定義）、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。

前治療及び併用療法：
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 $\times 10^9$/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（CVL）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 CVL 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。

評価項目：
(1) 有効性
1）主要評価項目：
・重症 VOD 患者に NS-73 を投与したときの CR 率
CR の定義は、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、クレアチニン<2×ベースライン値及び/又は透析依存の消失、酸素吸入の消失、脳症の消失）を必要とした。
2）副次評価項目：
・HSCT 後 100 日の生存
・試験終了時の生存
(2) 薬物動態
・Day 1、Day 2 及び Day 7 の血漿中薬物動態パラメータ：
C_{max}、t_{max}、AUC_{0-t}（測定可能な最終時間までの AUC）、$t_{1/2}$、k_{el}（終末相消失速度定数）、Vd（見かけの分布容積）、CL（血漿クリアランス）
(3) 薬力学
・VOD の血清及び内皮細胞マーカーを同定するために、Baseline、Day 7、Day 14 及び治療終了時の血液検体（PAI-1 を含む）を測定
(4) 安全性
・有害事象、臨床検査［血小板数、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（APTT）、フィブリノーゲン、BUN、血清クレアチニン、総ビリルビン、直接ビリルビン］、バイタルサイン

統計手法：
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、安全性の解析は、実際に投与された治療群に基づき As treated population にて解析した。サブグループ解析は、年齢、性別、BMI、移植前処置、原疾患、臓器不全のタイプ及び NS-73 の曝露量（投与期間）について実施した。
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。サブグループごとの 100 日生存率も解析した。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。
投与期間は As treated population について治療群ごとに集計した。
有害事象は MedDRA ver.16.0 にて読替え、治療群（あるいは被験者）ごとに SOC 及び PT にて要約した。臨床検査値は治療群ごとに Baseline、Day 7、Day 14 及び投与終了時に記述統計量を算出した。また、Baseline から Day 7 及び Day 14 までの変化量についても記述統計量を算出し、正常・異常に関してシフトテーブルを作成した。なお、組入れ時に肝及び腎機能に障害がある患者では、異常値の基準を異常変動の大きさを考慮して調整した。
Day 1、Day 2 及び Day 7 の血漿中薬物動態パラメータを記述統計量で要約した。

2.7.6.6.2 被験者の内訳

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。投与された被験者 149 例の投与終了の理由は、VOD 症状の回復（25 mg/kg 群 33.3%及び 40 mg/kg 群 29.7%）が最も多く、次いで VOD 症状の進行（14.7%及び 18.9%）、死亡（13.3%及び 16.2%）であった。

表 2.7.6.6.2-1 被験者の内訳及び投与終了理由別内訳

	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 [b]	2 (2.7)	4 (5.4)	6 (4.0)
その他 [c]	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：治験薬と関連のある再発性の Grade 3 又は 4 の有害事象と定義
c：治験担当医師による判断

［5.3.5.2-2 Table 5 を引用］

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、安全性解析では 40 mg/kg 群に含めた。そのため、有効性解析の As treated population は 25 mg/kg 群 75 例、40 mg/kg 群 74 例、安全性解析対象集団は 25 mg/kg 群 74 例、40 mg/kg 群 75 例であった。Evaluable population は投与日数が 3 日未満の被験者及び VOD の代替診断の被験者を除外した 25 mg/kg 群 72 例、40 mg/kg 群 69 例であった。

表 2.7.6.6.2-2 解析対象集団

	25 mg/kg 群	40 mg/kg 群	Total
登録被験者数	75	75	150
投与被験者数 [a]	75	74	149
As treated population[b]	75 (100.0)	74 (98.7)	149 (99.3)
Evaluable population[c]	72 (96.0)	69 (93.2)	141 (94.6)
Evaluable population 除外例	3 (4.0)	5 (6.8)	8 (5.4)
NS-73 投与が 3 日未満	3 (4.0)	4 (5.4)	7 (4.7)
VOD の代替診断	0	1 (1.4)	1 (0.7)
安全性解析対象集団 [d]	74	75	149

a：1 回以上 NS-73 を投与した被験者数
b：1 回以上 NS-73 を投与した被験者数(%)、(%)は登録被験者数に対する割合
c：3 日以上 NS-73 を投与した被験者数(%)、(%)は投与被験者数に対する割合
d：25 mg/kg 群にランダム化された被験者 1 例（Patient 007-90082）は 40 mg/kg/日を投与したため、40 mg/kg 群に含めた。

［5.3.5.2-2 Table 7 を改変］

2.7.6.6.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

As treated population における人口統計学的及び他の基準値の特性に群間で問題となる不均衡は認められず、平均年齢は 29.5 歳、23 ヵ月齢以下が 14 例（9.4%）、2～11 歳が 23 例（15.4%）、12～16 歳が 8 例（5.4%）、16 歳超が 104 例（69.8%）であった。男性が 85 例（57.0%）、女性が 64 例（43.0%）であり、患者の多くは白人（79.2%）であった。最も多かった原疾患は急性骨髄性白血病（31.5%）であった。

表 2.7.6.6.3-1 人口統計学的及び他の基準値の特性－As treated population－

		25 mg/kg 群 (N=75)	40 mg/kg 群 (N=74)	Total (N=149)
性別 n(%)	男性	41 (54.7)	44 (59.5)	85 (57.0)
	女性	34 (45.3)	30 (40.5)	64 (43.0)
人種 n(%)	白人	61 (81.3)	57 (77.0)	118 (79.2)
	黒人/アフリカ系米国人	6 (8.0)	7 (9.5)	13 (8.7)
	ラテン系米国人	4 (5.3)	3 (4.1)	7 (4.7)
	アジア人	2 (2.7)	4 (5.4)	6 (4.0)
	米国先住民/アラスカ先住民	1 (1.3)	0	1 (0.7)
	その他	1 (1.3)	3 (4.1)	4 (2.7)
ランダム化時の年齢（歳）	Mean (SD)	29.4 (18.25)	29.7 (20.06)	29.5 (19.11)
	Median	32	34	34
	min, max	0.4, 61	0.6, 63	0.4, 63
HSCT 時の年齢分布 n(%)	≦16 歳	22 (29.3)	23 (31.1)	45 (30.2)
	0～23 ヵ月齢	5 (6.7)	9 (12.2)	14 (9.4)
	2～11 歳	13 (17.3)	10 (13.5)	23 (15.4)
	12～16 歳	4 (5.3)	4 (5.4)	8 (5.4)
	>16 歳	53 (70.7)	51 (68.9)	104 (69.8)
Baseline 時の体重（kg）	Mean (SD)	61.95 (29.13)	59.04 (30.85)	60.50 (29.93)
	Median	65.90	65.60	65.80
	min, max	6.9, 126.0	4.0, 111.0	4.0, 126.0
Baseline 時の原疾患 n(%)	急性骨髄性白血病（AML）	18 (24.0)	29 (39.2)	47 (31.5)
	その他（白血病以外）	9 (12.0)	14 (18.9)	23 (15.4)
	非ホジキンリンパ腫	10 (13.3)	9 (12.2)	19 (12.8)
	急性リンパ性白血病（ALL）	11 (14.7)	4 (5.4)	15 (10.1)
	骨髄異形成症候群（MDS）	10 (13.3)	4 (5.4)	14 (9.4)
	慢性骨髄性白血病（CML）	6 (8.0)	4 (5.4)	10 (6.7)
	ホジキンリンパ腫	3 (4.0)	6 (8.1)	9 (6.0)
	神経芽腫	2 (2.7)	3 (4.1)	5 (3.4)
	免疫不全症	3 (4.0)	0	3 (2.0)
	再生不良性貧血	1 (1.3)	1 (1.4)	2 (1.3)
	多発性骨髄腫	1 (1.3)	0	1 (0.7)
	その他の白血病	1 (1.3)	0	1 (0.7)

［5.3.5.2-2 Table 8、Table 9 を改変］

As treated population における移植タイプ、移植前処置、GVHD 予防に群間で問題となる不均衡は認められなかった。大部分の患者は同種 HSCT を施行しており、移植回数が 2 回の患者割合は、25 mg/kg 群 6.7%と比較して、40 mg/kg 群 17.6%で高かった。移植前処置薬として最も用いられた薬剤はシクロホスファミドであり、25 mg/kg 群 81.3%、40 mg/kg 群 78.4%であった。同種 HSCT を受けた患者は全て GVHD 予防処置が行われていた（表 2.7.6.6.3-2）。

表 2.7.6.6.3-2 HSCT に関する特性－As treated population－

		25 mg/kg 群 (N=75)	40 mg/kg 群 (N=74)	Total (N=149)
移植タイプ n(%)	同種 HSCT	67 (89.3)	62 (83.8)	129 (86.6)
	自家 HSCT	8 (10.7)	12 (16.2)	20 (13.4)
移植回数 n(%)	1 回	68 (90.7)	59 (79.7)	127 (85.2)
	2 回	5 (6.7)	13 (17.6)	18 (12.1)
	その他	2 (2.7)	2 (2.7)	4 (2.7)
移植前処置 n(%)	シクロホスファミド	61 (81.3)	58 (78.4)	119 (79.9)
	放射線全身照射	33 (44.0)	35 (47.3)	68 (45.6)
	ブスルファン	32 (42.7)	31 (41.9)	63 (42.3)
	メルファラン	8 (10.7)	15 (20.3)	23 (15.4)
	エトポシド	7 (9.3)	5 (6.8)	12 (8.1)
	2-クロロエチル-ニトロソウレア	0	4 (5.4)	4 (2.7)
	その他	27 (36.0)	26 (35.1)	53 (35.6)
GVHD 予防 n(%)	あり	67 (89.3)	62 (83.8)	129 (86.6)
	該当なし	6 (8.0)	9 (12.2)	15 (10.1)
	不明	2 (2.7)	3 (4.1)	5 (3.4)
GVHD 予防の種類 [a] n(%)	メトトレキサート	43 (57.3)	35 (47.3)	78 (52.3)
	シクロスポリン	38 (50.7)	35 (47.3)	73 (49.0)
	その他	45 (60.0)	39 (52.7)	84 (56.4)

a：複数の GVHD 予防をうけていた被験者も含まれる。

［5.3.5.2-2 Table 10 を引用］

HSCT 後、VOD と診断されるまでの期間（平均値）は、25 mg/kg 群 16.1 日、40 mg/kg 群 15.9 日と両群で同様であった。また、VOD 診断の指標（黄疸、腹水、体重増加、肝腫大、RUQ 痛）の分布率は両群で同様であった。

表 2.7.6.6.3-3 VOD の診断－As treated population－

		25 mg/kg 群 (N=75)	40 mg/kg 群 (N=74)	Total (N=149)
HSCT 後、総ビリルビン値≧2 mg/dL となるまでの期間（日）	n [a]	73	72	145
	Mean (SD)	12.0 (8.40)	12.0 (7.51)	12.0 (7.94)
	Median	10.0	12.5	11.0
	min, max	-6, 36	-4, 30	-6, 36
HSCT 後、VOD 診断までの期間（日）	n	75	74	149
	Mean (SD)	16.1 (7.37)	15.9 (7.48)	16.0 (7.40)
	Median	16.0	15.0	16.0
	min, max	4, 35	-1, 34	-1, 35
VOD 診断の指標 n(%)	黄疸	70 (93.3)	73 (98.6)	143 (96.0)
	腹水	53 (70.7)	56 (75.7)	109 (73.2)
	>5%体重増加	60 (80.0)	55 (74.3)	115 (77.2)
	肝腫大	56 (74.7)	49 (66.2)	105 (70.5)
	右上腹部痛（RUQ 痛）	53 (70.7)	47 (63.5)	100 (67.1)
肝生検 n(%)		16 (21.3)	10 (13.5)	26 (17.4)
肝臓静脈圧較差 WHVPG（mmHg）	n	7	5	12
	Mean (SD)	23.0 (10.83)	22.2 (10.62)	22.7 (10.25)
	Median	23.0	25.0	24.0
	min, max	10, 43	11, 36	10, 43

a：不明の患者 2 例ずつを除外

［5.3.5.2-2 Table 11 を引用］

HSCT 後、重症の VOD と診断されるまでの期間（平均値）は 25 mg/kg 群で 17.5 日、40 mg/kg 群で 17.3 日と両群で同様であった。

表 2.7.6.6.3-4 重症 VOD（MOF）の診断－As treated population－

		25 mg/kg 群 (N=75)	40 mg/kg 群 (N=74)	Total (N=149)
HSCT 後、重症 VOD 診断までの期間（日）	Mean (SD)	17.5 (7.20)	17.3 (8.62)	17.4 (7.91)
	Median	17.0	16.5	17.0
	min, max	5, 35	-1, 59	-1, 59
臓器不全（腎臓、肺、中枢神経系、肝臓）の数 n (%)	1	1 (1.3)	2 (2.7)	3 (2.0)
	2	37 (49.3)	39 (52.7)	76 (51.0)
	3	34 (45.3)	30 (40.5)	64 (43.0)
	4	3 (4.0)	3 (4.1)	6 (4.0)
肺機能障害	酸素飽和度≦90% n/n[a] (%)	20/62 (32.3)	24/54 (44.4)	44/116 (37.9)
	登録時に人工呼吸器依存 n (%)	6 (8.0)	4 (5.4)	10 (6.7)
腎機能障害	クレアチニン≧2×移植前処置時の最低値[b] n/n[a] (%)	62/74 (83.8)	56/74 (75.7)	118/148 (79.7)
	登録時に透析依存 n (%)	3 (4.0)	4 (5.4)	7 (4.7)

a：分母は測定結果のある患者数
b：移植前処置の開始時又は試験登録時の最低値を使用

［5.3.5.2-2 Table 12 を引用］

2.7.6.6.4 有効性

2.7.6.6.4.1 主要評価項目：CR 率

As treated population において、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）。

表 2.7.6.6.4.1-1 CR 率－As treated population－

	N	CR 率		95%信頼区間
25 mg/kg 群	75	35 例	46.7%	[35.1, 58.6][a]
40 mg/kg 群	74	30 例	40.5%	[29.3, 52.6][a]
CR 率の差		6.1%		[-0.10, 0.22][b]
P 値[c]				0.4257

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

［5.3.5.2-2 Table 13 を引用］

2.7.6.6.4.2 副次評価項目：HSCT 後 100 日の生存

Kaplan-Meier 法を用いて、HSCT 後 100 日までの生存率を群間で比較した（表 2.7.6.6.4.2-1、図 2.7.6.6.4.2-1）。この解析では、HSCT 後 100 日時点で死亡が報告されなかった被験者は生存しているとみなされ、最終生存確認日又は追跡期間最終日を打ち切り日としている。

HSCT 後 100 日に、25 mg/kg 群 75 例中 33 例（44.0%）、40 mg/kg 群 74 例中 28 例（37.8%）が生存した。Kaplan-Meier 推定生存率はそれぞれ 0.440、0.378 であり、群間で有意差は認められなかった（P=0.4313、log-rank test）。

表 2.7.6.6.4.2-1 HSCT 後 100 日の生存－As treated population－

	25 mg/kg 群 (N=75)	40 mg/kg 群 (N=74)	Total (N=149)	P 値 [b]
HSCT 後 100 日の生存				
生存 n (%)	33 (44.0)	28 (37.8)	61 (40.9)	
95%信頼区間 [a]	[32.8, 55.2]	[26.8, 48.9]	[33.0, 48.8]	
死亡 n (%)	42 (56.0)	46 (62.2)	88 (59.1)	
95%信頼区間 [a]	[44.8, 67.2]	[51.1, 73.2]	[51.2, 67.0]	
HSCT 後 100 日の Kaplan-Meier 推定生存率	0.440	0.378	0.409	0.4313
95%信頼区間	[0.326, 0.548]	[0.269, 0.487]	[0.330, 0.487]	

a：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
b：log-rank test

［5.3.5.2-2 Table 14 を引用］

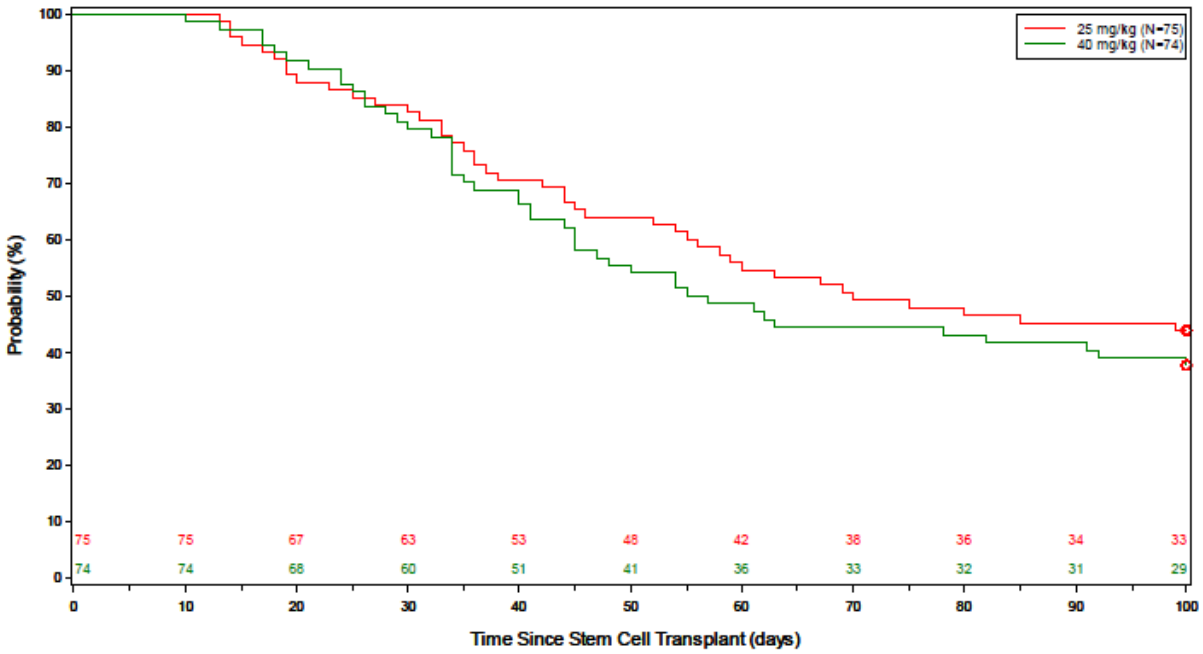


図 2.7.6.6.4.2-1 HSCT 後 100 日の生存：Kaplan-Meier 曲線

25 mg/kg 群：死亡 42、打ち切り 33、40 mg/kg 群：死亡 46、打ち切り 28
曲線及び at risk number は上が 25 mg/kg 群、下が 40 mg/kg 群、○は観察打ち切りを示す。

［5.3.5.2-2 Figure 1 を引用］

2.7.6.6.4.3 副次評価項目：試験終了時の生存

試験の最終評価時に、25 mg/kg 群 75 例中 27 例（36.0%）、40 mg/kg 群 74 例中 23 例（31.1%）が生存した。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）。

2.7.6.6.4.4 サブグループ解析

CR 率のサブグループ解析において、いずれのサブグループ集団においても群間で有意差は認められなかった（P=0.0581～0.9888、Cochran Mantel Haenszel Test、表 2.7.6.6.4.4-1）。

表 2.7.6.6.4.4-1 CR 率のサブグループ解析－As treated population－

		CR 率		CR 率の差	P 値 [c]
		25 mg/kg 群	40 mg/kg 群		
年齢≦16 歳	n	22	23	-	
	CR 率 n (%)	15 (68.2)	10 (43.5)	24.7	0.1024
	95%信頼区間 [ab](%)	45.1, 86.1	23.2, 65.5	-0.03, 0.53	
年齢＞16 歳	n	53	51	-	
	CR 率 n (%)	20 (37.7)	20 (39.2)	-1.5	0.8033
	95%信頼区間 [ab](%)	24.8, 52.1	25.8, 53.9	-0.20, 0.17	
移植前処置にシクロホスファミドを含む	n	61	58	-	
	CR 率 n (%)	27 (44.3)	26 (44.8)	-0.6	0.9888
	95%信頼区間 [ab](%)	31.5, 57.6	31.7, 58.5	-0.18, 0.17	
移植前処置にシクロホスファミドを含まない	n	14	16	-	
	CR 率 n (%)	8 (57.1)	4 (25.0)	32.1	0.0581
	95%信頼区間 [ab](%)	28.9, 82.3	7.3, 52.4	-0.01, 0.66	

a：CR 率では正確な方法を用いた 95%信頼区間
b：CR 率の差では（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

［5.3.5.2-2 Table 15 を引用］

2.7.6.6.5 薬物動態

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デフィブロチドの薬物動態パラメータを表 2.7.6.6.5-1～表 2.7.6.6.5-3 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。なお、本試験の薬物動態解析に用いた血液検体は-70℃ で 3～10 年保存していた。

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 2.7.6.6.5-1）。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-t} は用量比を下回って増加した（表 2.7.6.6.5-2）。

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 2.7.6.6.5-3）。AUC_{0-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-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 2.7.6.6.5-1 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）

	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	
	Mean	CV (%)	Mean	CV (%)	Mean	CV (%)
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 2.7.6.6.5-2 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）

	Day 1 (2.5 mg/kg) N=5		Day 2 (6.25 mg/kg) N=5		Day 7 (6.25 mg/kg) N=5	
	Mean	CV (%)	Mean	CV (%)	Mean	CV (%)
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 2.7.6.6.5-3 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）

	Day 1 (2.5 mg/kg) N=5		Day 2 (10 mg/kg) N=5		Day 7 (10 mg/kg) N=4	
	Mean	CV (%)	Mean	CV (%)	Mean	CV (%)
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］

2.7.6.6.6 薬力学

NS-73 投与による PAI-1 及び総ビリルビン値レベルに対する影響を検討した。

用量ごとの PAI-1 レベルの平均値は、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 レベルの平均値が投与前のベースライン値より経時的に減少したが、ベースライン値と比較して統計学的に有意な減少ではなかった。また、ビリルビン値は、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値より経時的に増加した。

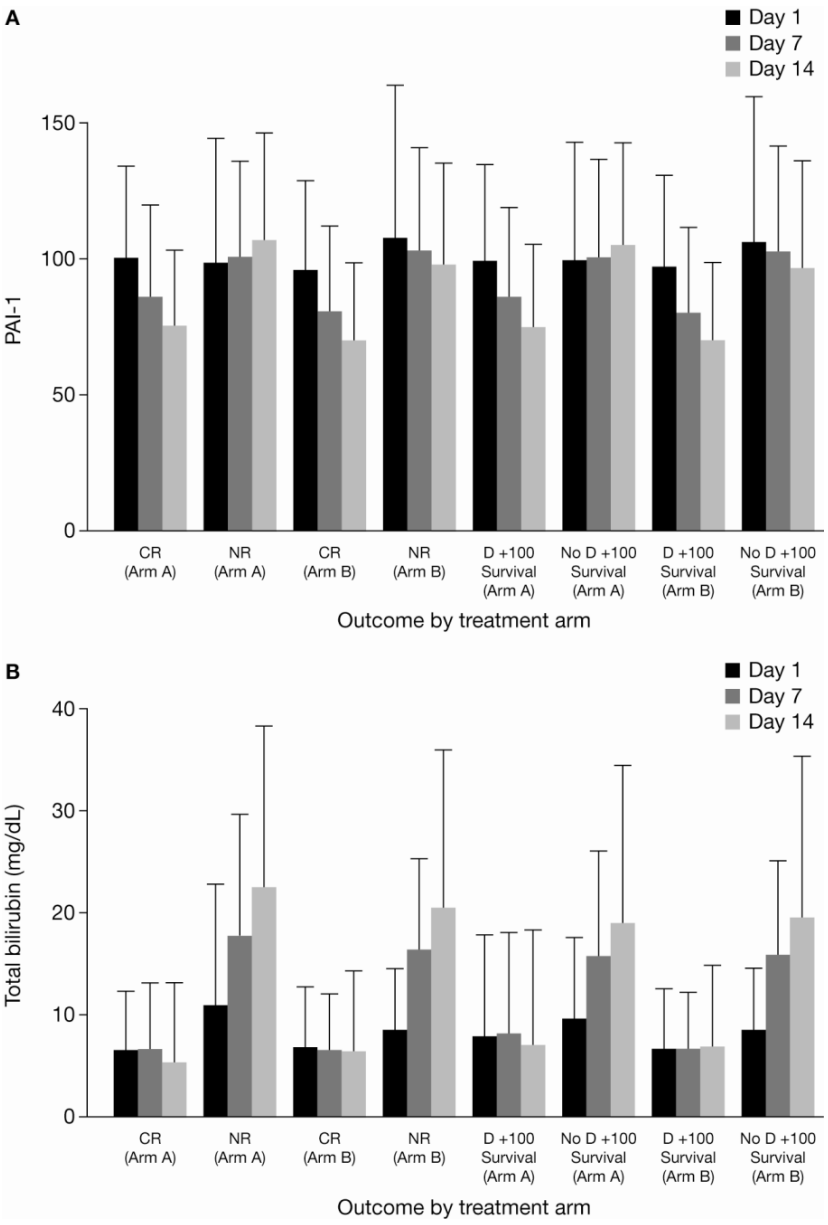


図 2.7.6.6.6-1 （A）PAI-1 及び（B）総ビリルビン値の平均値（標準偏差）

PAI-1：プラスミノーゲン活性化抑制因子-1（ng/mL）、
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］

2.7.6.6.7 安全性

2.7.6.6.7.1 被験薬の投与量及び投与期間

治療期間（平均値）は 25 mg/kg 群で 23.9 日、40 mg/kg 群で 21.1 日と同程度であった。

表 2.7.6.6.7.1-1 被験薬の投与量及び投与期間－安全性解析対象集団－

		25 mg/kg 群 (N=74)	40 mg/kg 群 (N=75)	Total (N=149)
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
治療期間（日）[a]	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
投与日数（日）[b]	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
1 日平均投与量[c]（mg/kg/日）	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：最終投与日－初回投与日+1
b：1 回でも投与した日数
c：累積投与量（mg）／投与日数／ベースライン時の体重（kg）

［5.3.5.2-2 Table 17 を引用］

2.7.6.6.7.2 有害事象

（1） 有害事象の簡潔な要約

安全性解析対象集団における、有害事象の要約を表 2.7.6.6.7.2-1 に示す。

有害事象の発現率は、全有害事象（25 mg/kg 群 94.6%及び 40 mg/kg 群 97.3%）、Grade 3 以上の有害事象（90.5%及び 94.7%）、重篤な有害事象（67.6%及び 70.7%）と、両群で同程度であった。死亡に至った有害事象は 25 mg/kg 群 55.4%（41/74 例）、40 mg/kg 群 60.0%（45/75 例）に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

治験薬と関連のある有害事象（副作用）では、全有害事象（16.2%及び 26.7%）、Grade 3 以上の有害事象（12.2%及び 18.7%）及び重篤な有害事象（9.5%及び 18.7%）と、25 mg/kg 群よりも 40 mg/kg 群の方が高い発現率を示した。

表 2.7.6.6.7.2-1 有害事象発現率の要約－安全性解析対象集団－

投与群		25 mg/kg 群 (N=74)	40 mg/kg 群 (N=75)	Total (N=149)
全有害事象	有害事象	70 (94.6)	73 (97.3)	143 (96.0)
	副作用	12 (16.2)	20 (26.7)	32 (21.5)
Grade 3 以上の有害事象	有害事象	67 (90.5)	71 (94.7)	138 (92.6)
	副作用	9 (12.2)	14 (18.7)	23 (15.4)
死亡に至った有害事象	有害事象	41 (55.4)	45 (60.0)	86 (57.7)
	副作用	0	0	0
重篤な有害事象	有害事象	50 (67.6)	53 (70.7)	103 (69.1)
	副作用	7 (9.5)	14 (18.7)	21 (14.1)
中止に至った有害事象	有害事象	2 (2.7)	4 (5.3)	6 (4.0)
	副作用	2 (2.7)	4 (5.3)	6 (4.0)
出血関連の有害事象	有害事象	36 (48.6)	43 (57.3)	79 (53.0)
低血圧関連の有害事象	有害事象	25 (33.8)	30 (40.0)	55 (36.9)

発現例数（%）
因果関係の判断基準：因果関係は、「not related」、「unlikely related」、「possible related」、「probably related」、「definitely related」の 5 段階で評価され、「probably related」、「definitely related」に判定された場合に治験薬と関連のある有害事象（副作用）として集計した。
有害事象の程度は CTCAE ver.2.0 の Grade 基準（1：軽度、2：中等度、3：高度、4：生命を脅かす、5：死亡）の 5 段階で評価された。

［5.3.5.2-2 Table 18、Table 14.3.1.9～Table 14.3.1.11 を改変］

（2） 有害事象の表示及び分析

因果関係別の有害事象発現率を表 2.7.6.6.9-1 に、CTCAE 基準で Grade 3 以上の有害事象発現率を表 2.7.6.6.9-2 に示す。

有害事象の発現率は 25 mg/kg 群 94.6%（70/74 例）及び 40 mg/kg 群 97.3%（73/75 例）であり、いずれかの群で 30%以上発現した事象は、低血圧（33.8%及び 40.0%）、腎不全（32.4%及び 40.0%）、静脈閉塞性肝疾患（29.7%及び 36.0%）、低酸素症（20.3%及び 33.3%）、多臓器不全（31.1%及び 28.0%）であった。治験薬と関連のある有害事象の発現率は、25 mg/kg 群 16.2%（12/74 例）及び 40 mg/kg 群 26.7%（20/75 例）であり、いずれかの群で 3%以上発現した事象は、胃腸出血（2.7%及び 9.3%）、低血圧（4.1%及び 6.7%）、肺胞出血（4.1%及び 2.7%）、肺出血（0%及び 4.0%）であった。

また、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）であり、いずれかの群で 30%以上発現した事象は、腎不全（32.4%及び 40.0%）、静脈閉塞性肝疾患（29.7%及び 36.0%）、低血圧（28.4%及び 33.3%）、多臓器不全（31.1%及び 28.0%）、低酸素症（18.9%及び 30.7%）であった。治験薬と関連のある Grade 3 以上の有害事象の発現率は、25 mg/kg 群 12.2%（9/74 例）及び 40 mg/kg 群 18.7%（14/75 例）であり、いずれかの群で 3%以上発現した事象は、胃腸出血（2.7%及び 8.0%）、低血圧（4.1%及び 4.0%）、肺胞出血（4.1%及び 2.7%）、肺出血（0%及び 4.0%）であった。

2.7.6.6.7.3 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

死亡、重篤な有害事象、中止に至った有害事象及び注目すべき有害事象（出血関連）の発現症例の詳細は 5.3.5.2-2 14.3.3 に示す。

（1） 死亡に至った有害事象

死亡に至った有害事象の発現率を表 2.7.6.6.9-3 に、一覧表を表 2.7.6.6.9-4 に示す。

死亡に至った有害事象の発現率は 25 mg/kg 群 55.4%（41/74 例）及び 40 mg/kg 群 60.0%（45/75 例）であり、多臓器不全（31.1%及び 28.0%）、静脈閉塞性肝疾患（29.7%及び 34.7%）が主な死因であった。その他、いずれかの群で 5%以上発現したのは、移植片対宿主症（5.4%及び 8.0%）、敗血症（1.4%及び 9.3%）、肺炎（4.1%及び 5.3%）、呼吸不全（5.4%及び 2.7%）であった。死亡に至った有害事象はいずれも重篤で、程度は Grade 5 であり、治験薬との因果関係は否定された。

（2） 重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現率を表 2.7.6.6.9-5 に、治験薬と関連のある重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.6.9-6 に示す。重篤な有害事象の発現率は、25 mg/kg 群 67.6%（50/74 例）及び 40 mg/kg 群

70.7%（53/75 例）であった。そのうち、治験薬と関連のある重篤な有害事象の発現率は、25 mg/kg 群 9.5%（7/74 例）及び 40 mg/kg 群 18.7%（14/75 例）であり、いずれかの群で 3%以上発現したのは、胃腸出血（2.7%及び 5.3%）、肺胞出血（4.1%、2.7%）、肺出血（0%及び 4.0%）、低血圧（1.4%及び 4.0%）であった。

（3） 中止に至った有害事象

治験薬と関連のある中止に至った有害事象の発現率は、表 2.7.6.6.9-7 に示すように、25 mg/kg 群 2.7%（2/74 例）及び 40 mg/kg 群 5.3%（4/75 例）であった。2 例以上に発現した治験薬と関連のある中止に至った有害事象は認められなかった。

（4） 注目すべき有害事象

出血関連の有害事象の発現率は、25 mg/kg 群 48.6%（36/74 例）及び 40 mg/kg 群 57.3%（43/75 例）と 40 mg/kg 群の方が発現率が高かった。最も高頻度に発現したのは、胃腸出血（25 mg/kg 群 9.5%及び 40 mg/kg 群 24.0%）、鼻出血（14.9%及び 12.0%）であり、そのうち治験薬と関連があるのは、胃腸出血［2 例（2.7%）及び 7 例（9.3%）］、鼻出血［1 例（1.4%）及び 2 例（2.7%）］であった。

死亡に至った出血関連の有害事象は、25 mg/kg 群で頭蓋内出血の 1 例のみであり、治験薬との因果関係は否定された。

表 2.7.6.6.7.3-1 2 例以上発現した出血関連の有害事象

MedDRA/PT Ver.16.0	有害事象			重篤な有害事象		
	25 mg/kg 群 (N=74)	40 mg/kg 群 (N=75)	Total (N=149)	25 mg/kg 群 (N=74)	40 mg/kg 群 (N=75)	Total (N=149)
出血関連の有害事象	36 (48.6)	43 (57.3)	79 (53.0)	NA	NA	NA
胃腸出血	7 (9.5)	18 (24.0)	25 (16.8)	3 (4.1)	5 (6.7)	8 (5.4)
鼻出血	11 (14.9)	9 (12.0)	20 (13.4)	0	2 (2.7)	2 (1.3)
出血	5 (6.8)	11 (14.7)	16 (10.7)	0	2 (2.7)	2 (1.3)
吐血	6 (8.1)	4 (5.3)	10 (6.7)	1 (1.4)	1 (1.3)	2 (1.3)
血尿	5 (6.8)	3 (4.0)	8 (5.4)	0	0	0
処置後出血	3 (4.1)	3 (4.0)	6 (4.0)	1 (1.4)	0	1 (0.7)
肺胞出血	3 (4.1)	2 (2.7)	5 (3.4)	3 (4.1)	2 (2.7)	5 (3.4)
結膜出血	3 (4.1)	2 (2.7)	5 (3.4)	0	0	0
点状出血	3 (4.1)	2 (2.7)	5 (3.4)	0	0	0
腟出血	2 (2.7)	3 (4.0)	5 (3.4)	0	0	0
肺出血	1 (1.4)	3 (4.0)	4 (2.7)	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)	0	0	0
中枢神経系出血	3 (4.1)	0	3 (2.0)	3 (4.1)	0	3 (2.0)
上部消化管出血	0	2 (2.7)	2 (1.3)	0	2 (2.7)	2 (1.3)
喀血	1 (1.4)	1 (1.3)	2 (1.3)	0	0	0
眼出血	1 (1.4)	1 (1.3)	2 (1.3)	0	1 (1.3)	1 (0.7)

NA：解析なし
出血関連の有害事象：治験依頼者により設定された出血に関連のある MedDRA/PT

［5.3.5.2-2 Table 14.3.1.12、Table 14.3.1.3 を改変］

低血圧関連の有害事象は、低血圧が 25 mg/kg 群で 33.8%（25/74 例）及び 40 mg/kg 群で 40.0%（30/75 例）認められた。重篤な低血圧の発現率は、それぞれ 8.1%（6/74 例）及び 17.3%（13/75 例）であり、治験薬と関連のある重篤な低血圧はそれぞれ 1.4%（1/74 例）及び 4.0%（3/75 例）であった。各群 1 例ずつに死亡に至った低血圧が発現したが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

（5） サブグループ解析

各サブグループ（性別、年齢、小児カテゴリ、BMI、原疾患、投与期間、登録時の透析依存性、登録時の人工呼吸器依存性）別の有害事象発現率を比較した結果、両群とも全有害事象の発現率に違いは認められなかった。治験薬と関連のある有害事象（副作用）の発現率では、両群とも女性よりも男性の方が発現率が高かった。重篤な有害事象の発現率は、対象例数が少ないカテゴリもあるが、25 mg/kg 群では成人（＞16 歳）の方が小児（≦16 歳）より、また 12-16 歳の方が 0-23 ヵ月齢や 2-11 歳より発現率が高かった。小児（≦16 歳）サブグループにおける重篤な有害事象の発現率は、25 mg/kg 群よりも 40 mg/kg 群の方が高かった。

表 2.7.6.6.7.3-2 サブグループ別有害事象発現率の要約

		25 mg/kg 群				40 mg/kg 群			
サブグループ		N	全有害事象	副作用	重篤な有害事象	N	全有害事象	副作用	重篤な有害事象
性別	男性	41	38 (92.7)	8 (19.5)	29 (70.7)	44	43 (97.7)	16 (36.4)	34 (77.3)
	女性	33	32 (97.0)	4 (12.1)	21 (63.6)	31	30 (96.8)	4 (12.9)	19 (61.3)
年齢	成人（＞16 歳）	53	51 (96.2)	6 (11.3)	39 (73.6)	51	49 (96.1)	13 (25.5)	36 (70.6)
	小児（≦16 歳）	21	19 (90.5)	6 (28.6)	11 (52.4)	24	24 (100.0)	7 (29.2)	17 (70.8)
小児カテゴリ	0-23 ヵ月齢	5	5 (100.0)	1 (20.0)	2 (40.0)	9	9 (100.0)	3 (33.3)	8 (88.9)
	2-11 歳	12	10 (83.3)	2 (16.7)	6 (50.0)	11	11 (100.0)	3 (27.3)	5 (45.5)
	12-16 歳	4	4 (100.0)	3 (75.0)	3 (75.0)	4	4 (100.0)	1 (25.0)	4 (100.0)
BMI (kg/m^2)	＜25.0	23	23 (100.0)	2 (8.7)	19 (82.6)	24	23 (95.8)	4 (16.7)	18 (75.0)
	≧25.0	30	28 (93.3)	4 (13.3)	20 (66.7)	26	25 (96.2)	9 (34.6)	17 (65.4)
原疾患	急性白血病	28	28 (100.0)	5 (17.9)	20 (71.4)	34	32 (94.1)	8 (23.5)	28 (82.4)
	急性白血病以外	46	42 (91.3)	7 (15.2)	30 (65.2)	41	41 (100.0)	12 (29.3)	25 (61.0)
投与期間	≦21 日	41	38 (92.7)	9 (22.0)	30 (73.2)	41	40 (97.6)	10 (24.4)	31 (75.6)
	＞21 日	33	32 (97.0)	3 (9.1)	20 (60.6)	34	33 (97.1)	10 (29.4)	22 (64.7)
透析依存	あり	3	3 (100.0)	2 (66.7)	3 (100.0)	4	4 (100.0)	1 (25.0)	2 (50.0)
	なし	71	67 (94.4)	10 (14.1)	47 (66.2)	71	69 (97.2)	19 (26.8)	51 (71.8)
人工呼吸器依存	あり	6	6 (100.0)	1 (16.7)	5 (83.3)	4	4 (100.0)	2 (50.0)	4 (100.0)
	なし	68	64 (94.1)	11 (16.2)	45 (66.2)	71	69 (97.2)	18 (25.4)	49 (69.0)

[5.3.5.2-2 Table 14.3.1.1.1～Table 14.3.1.1.9 を改変]

2.7.6.6.7.4 臨床検査値

ヘモグロビン、白血球数、血小板数、プロトロンビン時間及び APTT のベースライン時からの変化量は期間を通して小さく、両群で同様であった。フィブリノーゲンは両群でベースライン値が高く、経時的に減少した（ベースラインから 14 日までの変化量：25 mg/kg 群 -220.8 mg/mL、40 mg/kg 群 -112.2 mg/mL）。

2.7.6.6.7.5 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

低血圧の発現率は 25 mg/kg 群 33.8%及び 40 mg/kg 群 40.0%、高血圧の発現率はそれぞれ 23.0%及び 12.0%であった。洞性頻脈及び洞性徐脈の発現率は、25 mg/kg 群で 10.8%及び 9.5%、40 mg/kg 群で 8.0%及び 4.0%であった。

2.7.6.6.8 結論

NS-73 25 mg/kg 群及び 40 mg/kg 群の CR 率はそれぞれ 46.7%（35/75 例）及び 40.5%（30/74 例）、HSCT 後 100 日生存率はそれぞれ 44.0%（33/75 例）及び 37.8%（28/74 例）であり、いずれも群間で有意差は認められなかった。

全有害事象の発現率は群間で差はなかったが、治験薬と関連のある有害事象、治験薬と関連のある重篤な有害事象及び出血関連の有害事象等で、25 mg/kg 群よりも 40 mg/kg 群の方が高い発現率を示した。

以上より、NS-73 の 25 mg/kg 群での良好なリスクベネフィットが示され、今後の試験での推奨用量は 25 mg/kg/日と考えられた。

薬物動態解析においては、NS-73 6.25 mg/kg 及び 10 mg/kg 投与時では、2.5 mg/kg 投与時と比較して 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。また、NS-73 6.25 mg/kg 及び 10 mg/kg の 1 日 4 回 7 日間反復投与において、蓄積性は認められなかった。

2.7.6.6.9 付録

表 2.7.6.6.9-1 有害事象一覧（因果関係別）（1/6）

MedDRA ver16.0	有害事象			副作用		
SOC PT	25 mg/kg 群 （N=74）	40 mg/kg 群 （N=75）	Total （N=149）	25 mg/kg 群 （N=74）	40 mg/kg 群 （N=75）	Total （N=149）
有害事象発現例数(%)	70 (94.6)	73 (97.3)	143 (96.0)	12 (16.2)	20 (26.7)	32 (21.5)
血液およびリンパ系障害	19 (25.7)	24 (32.0)	43 (28.9)	0	2 (2.7)	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)
発熱性好中球減少症	6 (8.1)	8 (10.7)	14 (9.4)	0	0	0
好中球減少症	2 (2.7)	2 (2.7)	4 (2.7)	0	0	0
溶血	0	3 (4.0)	3 (2.0)	0	0	0
血栓性微小血管症	1 (1.4)	2 (2.7)	3 (2.0)	0	0	0
播種性血管内凝固	2 (2.7)	0	2 (1.3)	0	0	0
貧血	1 (1.4)	0	1 (0.7)	0	0	0
白血球増加症	1 (1.4)	0	1 (0.7)	0	0	0
脾臓出血	0	1 (1.3)	1 (0.7)	0	0	0
血栓性血小板減少性紫斑病	1 (1.4)	0	1 (0.7)	0	0	0
白血球障害	0	1 (1.3)	1 (0.7)	0	0	0
心臓障害	22 (29.7)	21 (28.0)	43 (28.9)	0	0	0
洞性頻脈	9 (12.2)	6 (8.0)	15 (10.1)	0	0	0
洞性徐脈	7 (9.5)	3 (4.0)	10 (6.7)	0	0	0
上室性不整脈	2 (2.7)	5 (6.7)	7 (4.7)	0	0	0
心嚢液貯留	1 (1.4)	1 (1.3)	2 (1.3)	0	0	0
心膜摩擦音	1 (1.4)	1 (1.3)	2 (1.3)	0	0	0
心室性不整脈	1 (1.4)	1 (1.3)	2 (1.3)	0	0	0
心室機能不全	1 (1.4)	1 (1.3)	2 (1.3)	0	0	0
不整脈	0	1 (1.3)	1 (0.7)	0	0	0
心房粗動	0	1 (1.3)	1 (0.7)	0	0	0
心房頻脈	0	1 (1.3)	1 (0.7)	0	0	0
心停止	1 (1.4)	0	1 (0.7)	0	0	0
うっ血性心不全	1 (1.4)	0	1 (0.7)	0	0	0
心肺停止	0	1 (1.3)	1 (0.7)	0	0	0
心拡大	0	1 (1.3)	1 (0.7)	0	0	0
心筋梗塞	1 (1.4)	0	1 (0.7)	0	0	0
心筋虚血	0	1 (1.3)	1 (0.7)	0	0	0
結節性不整脈	0	1 (1.3)	1 (0.7)	0	0	0
心膜炎	0	1 (1.3)	1 (0.7)	0	0	0
上室性頻脈	0	1 (1.3)	1 (0.7)	0	0	0
耳および迷路障害	0	1 (1.3)	1 (0.7)	0	0	0
内耳障害	0	1 (1.3)	1 (0.7)	0	0	0
内分泌障害	1 (1.4)	0	1 (0.7)	0	0	0
視床下部－下垂体障害	1 (1.4)	0	1 (0.7)	0	0	0
眼障害	4 (5.4)	5 (6.7)	9 (6.0)	0	0	0
結膜出血	3 (4.1)	2 (2.7)	5 (3.4)	0	0	0
眼出血	1 (1.4)	1 (1.3)	2 (1.3)	0	0	0
角膜炎	0	1 (1.3)	1 (0.7)	0	0	0
瞳孔不同	0	1 (1.3)	1 (0.7)	0	0	0
強膜出血	1 (1.4)	0	1 (0.7)	0	0	0
胃腸障害	34 (45.9)	45 (60.0)	79 (53.0)	3 (4.1)	11 (14.7)	14 (9.4)
下痢	19 (25.7)	15 (20.0)	34 (22.8)	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)
嘔吐	11 (14.9)	8 (10.7)	19 (12.8)	1 (1.4)	1 (1.3)	2 (1.3)
腹痛	7 (9.5)	11 (14.7)	18 (12.1)	0	1 (1.3)	1 (0.7)

表 2.7.6.6.9-1 有害事象一覧（因果関係別）（2/6）

MedDRA ver16.0	有害事象			副作用		
SOC	25 mg/kg 群	40 mg/kg 群	Total	25 mg/kg 群	40 mg/kg 群	Total
PT	(N=74)	(N=75)	(N=149)	(N=74)	(N=75)	(N=149)
吐血	6 (8.1)	4 (5.3)	10 (6.7)	0	1 (1.3)	1 (0.7)
口内炎	4 (5.4)	6 (8.0)	10 (6.7)	0	0	0
イレウス	3 (4.1)	0	3 (2.0)	0	0	0
腹部膨満	2 (2.7)	0	2 (1.3)	0	0	0
便秘	2 (2.7)	0	2 (1.3)	0	0	0
口内乾燥	2 (2.7)	0	2 (1.3)	0	0	0
胃腸障害	1 (1.4)	1 (1.3)	2 (1.3)	0	0	0
食道炎	2 (2.7)	0	2 (1.3)	0	0	0
上部消化管出血	0	2 (2.7)	2 (1.3)	0	1 (1.3)	1 (0.7)
腹水	0	1 (1.3)	1 (0.7)	0	0	0
消化不良	1 (1.4)	0	1 (0.7)	0	0	0
嚥下障害	1 (1.4)	0	1 (0.7)	0	0	0
胃前庭部毛細血管拡張症	0	1 (1.3)	1 (0.7)	0	0	0
痔出血	0	1 (1.3)	1 (0.7)	0	0	0
口腔内出血	1 (1.4)	0	1 (0.7)	0	0	0
嚥下痛	1 (1.4)	0	1 (0.7)	0	0	0
口腔粘膜萎縮	1 (1.4)	0	1 (0.7)	0	0	0
直腸出血	1 (1.4)	0	1 (0.7)	0	0	0
小腸閉塞	1 (1.4)	0	1 (0.7)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	29 (39.2)	33 (44.0)	62 (41.6)	1 (1.4)	0	1 (0.7)
多臓器不全	23 (31.1)	21 (28.0)	44 (29.5)	0	0	0
浮腫	7 (9.5)	7 (9.3)	14 (9.4)	0	0	0
悪寒	5 (6.8)	2 (2.7)	7 (4.7)	1 (1.4)	0	1 (0.7)
発熱	3 (4.1)	4 (5.3)	7 (4.7)	0	0	0
カテーテル留置部位出血	1 (1.4)	3 (4.0)	4 (2.7)	0	0	0
疲労	2 (2.7)	2 (2.7)	4 (2.7)	0	0	0
疼痛	1 (1.4)	2 (2.7)	3 (2.0)	0	0	0
捻髪音	1 (1.4)	1 (1.3)	2 (1.3)	0	0	0
不快感	1 (1.4)	1 (1.3)	2 (1.3)	0	0	0
胸痛	0	1 (1.3)	1 (0.7)	0	0	0
低体温	0	1 (1.3)	1 (0.7)	0	0	0
非心臓性胸痛	1 (1.4)	0	1 (0.7)	0	0	0
肝胆道系障害	25 (33.8)	28 (37.3)	53 (35.6)	0	0	0
静脈閉塞性肝疾患	22 (29.7)	27 (36.0)	49 (32.9)	0	0	0
胆管炎	1 (1.4)	0	1 (0.7)	0	0	0
胆嚢炎	1 (1.4)	0	1 (0.7)	0	0	0
胆汁うっ滞	1 (1.4)	0	1 (0.7)	0	0	0
肝硬変	1 (1.4)	0	1 (0.7)	0	0	0
肝機能異常	0	1 (1.3)	1 (0.7)	0	0	0
免疫系障害	11 (14.9)	11 (14.7)	22 (14.8)	0	0	0
移植片対宿主病	9 (12.2)	10 (13.3)	19 (12.8)	0	0	0
皮膚移植片対宿主病	2 (2.7)	0	2 (1.3)	0	0	0
過敏症	1 (1.4)	1 (1.3)	2 (1.3)	0	0	0
感染症および寄生虫症	24 (32.4)	31 (41.3)	55 (36.9)	0	0	0
肺炎	6 (8.1)	5 (6.7)	11 (7.4)	0	0	0
敗血症	2 (2.7)	7 (9.3)	9 (6.0)	0	0	0
医療機器関連感染	3 (4.1)	4 (5.3)	7 (4.7)	0	0	0
感染	4 (5.4)	3 (4.0)	7 (4.7)	0	0	0
サイトメガロウイルス感染	2 (2.7)	3 (4.0)	5 (3.4)	0	0	0
ＢＫウイルス感染	3 (4.1)	0	3 (2.0)	0	0	0
菌血症	3 (4.1)	0	3 (2.0)	0	0	0

表 2.7.6.6.9-1 有害事象一覧（因果関係別）（3/6）

MedDRA ver16.0	有害事象			副作用		
SOC	25 mg/kg 群	40 mg/kg 群	Total	25 mg/kg 群	40 mg/kg 群	Total
PT	（N=74）	（N=75）	（N=149）	（N=74）	（N=75）	（N=149）
細菌感染	2 (2.7)	1 (1.3)	3 (2.0)	0	0	0
真菌感染	3 (4.1)	0	3 (2.0)	0	0	0
気管支肺アスペルギルス症	1 (1.4)	1 (1.3)	2 (1.3)	0	0	0
敗血症症候群	0	2 (2.7)	2 (1.3)	0	0	0
副鼻腔炎	1 (1.4)	1 (1.3)	2 (1.3)	0	0	0
ブドウ球菌感染	1 (1.4)	1 (1.3)	2 (1.3)	0	0	0
創傷感染	1 (1.4)	1 (1.3)	2 (1.3)	0	0	0
アデノウイルス感染	1 (1.4)	0	1 (0.7)	0	0	0
カンジダ症	0	1 (1.3)	1 (0.7)	0	0	0
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0	1 (1.3)	1 (0.7)	0	0	0
クロストリジウム・ディフィシレ感染	1 (1.4)	0	1 (0.7)	0	0	0
クレブシエラ膀胱炎	1 (1.4)	0	1 (0.7)	0	0	0
サイトメガロウイルス血症	1 (1.4)	0	1 (0.7)	0	0	0
腸球菌感染	1 (1.4)	0	1 (0.7)	0	0	0
エプスタイン・バーウイルス感染	0	1 (1.3)	1 (0.7)	0	0	0
真菌血症	0	1 (1.3)	1 (0.7)	0	0	0
単純ヘルペス	0	1 (1.3)	1 (0.7)	0	0	0
帯状疱疹	1 (1.4)	0	1 (0.7)	0	0	0
ヒトヘルペスウイルス６感染	0	1 (1.3)	1 (0.7)	0	0	0
喉頭炎	1 (1.4)	0	1 (0.7)	0	0	0
大葉性肺炎	1 (1.4)	0	1 (0.7)	0	0	0
肺感染	0	1 (1.3)	1 (0.7)	0	0	0
ウイルス性髄膜炎	1 (1.4)	0	1 (0.7)	0	0	0
細菌性腹膜炎	1 (1.4)	0	1 (0.7)	0	0	0
細菌性肺炎	1 (1.4)	0	1 (0.7)	0	0	0
敗血症性ショック	0	1 (1.3)	1 (0.7)	0	0	0
ブドウ球菌性菌血症	0	1 (1.3)	1 (0.7)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	6 (8.1)	8 (10.7)	14 (9.4)	0	0	0
処置後出血	3 (4.1)	3 (4.0)	6 (4.0)	0	0	0
放射線性粘膜炎	1 (1.4)	2 (2.7)	3 (2.0)	0	0	0
肛門損傷	1 (1.4)	0	1 (0.7)	0	0	0
擦過傷	0	1 (1.3)	1 (0.7)	0	0	0
裂傷	0	1 (1.3)	1 (0.7)	0	0	0
過量投与	0	1 (1.3)	1 (0.7)	0	0	0
処置による出血	0	1 (1.3)	1 (0.7)	0	0	0
各種物質毒性	1 (1.4)	0	1 (0.7)	0	0	0
輸血反応	0	1 (1.3)	1 (0.7)	0	0	0
創傷	0	1 (1.3)	1 (0.7)	0	0	0
臨床検査	8 (10.8)	8 (10.7)	16 (10.7)	0	0	0
血中クレアチニン異常	3 (4.1)	4 (5.3)	7 (4.7)	0	0	0
心雑音	1 (1.4)	1 (1.3)	2 (1.3)	0	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ異常	0	1 (1.3)	1 (0.7)	0	0	0
血中アルカリホスファターゼ異常	0	1 (1.3)	1 (0.7)	0	0	0
心筋酵素増加	1 (1.4)	0	1 (0.7)	0	0	0
心電図異常	1 (1.4)	0	1 (0.7)	0	0	0
心拍数減少	0	1 (1.3)	1 (0.7)	0	0	0

表 2.7.6.6.9-1 有害事象一覧（因果関係別）（4/6）

MedDRA ver16.0	有害事象			副作用		
SOC	25 mg/kg 群	40 mg/kg 群	Total	25 mg/kg 群	40 mg/kg 群	Total
PT	(N=74)	(N=75)	(N=149)	(N=74)	(N=75)	(N=149)
心音異常	1 (1.4)	0	1 (0.7)	0	0	0
Ｂ型肝炎ＤＮＡ測定値陽性	1 (1.4)	0	1 (0.7)	0	0	0
酸素飽和度低下	0	1 (1.3)	1 (0.7)	0	0	0
末梢脈拍数減少	1 (1.4)	0	1 (0.7)	0	0	0
代謝および栄養障害	16 (21.6)	16 (21.3)	32 (21.5)	0	0	0
食欲減退	5 (6.8)	2 (2.7)	7 (4.7)	0	0	0
高尿酸血症	4 (5.4)	2 (2.7)	6 (4.0)	0	0	0
アシドーシス	2 (2.7)	3 (4.0)	5 (3.4)	0	0	0
高血糖	2 (2.7)	3 (4.0)	5 (3.4)	0	0	0
低ナトリウム血症	2 (2.7)	2 (2.7)	4 (2.7)	0	0	0
脱水	2 (2.7)	1 (1.3)	3 (2.0)	0	0	0
高カリウム血症	1 (1.4)	1 (1.3)	2 (1.3)	0	0	0
高ナトリウム血症	1 (1.4)	1 (1.3)	2 (1.3)	0	0	0
低カリウム血症	0	2 (2.7)	2 (1.3)	0	0	0
高リン酸塩血症	1 (1.4)	0	1 (0.7)	0	0	0
低マグネシウム血症	0	1 (1.3)	1 (0.7)	0	0	0
低リン酸血症	0	1 (1.3)	1 (0.7)	0	0	0
ビタミンＤ欠乏	1 (1.4)	0	1 (0.7)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	7 (9.5)	4 (5.3)	11 (7.4)	0	0	0
背部痛	3 (4.1)	1 (1.3)	4 (2.7)	0	0	0
四肢不快感	0	2 (2.7)	2 (1.3)	0	0	0
筋肉痛	1 (1.4)	1 (1.3)	2 (1.3)	0	0	0
四肢痛	2 (2.7)	0	2 (1.3)	0	0	0
関節痛	1 (1.4)	0	1 (0.7)	0	0	0
側腹部痛	1 (1.4)	0	1 (0.7)	0	0	0
筋萎縮	0	1 (1.3)	1 (0.7)	0	0	0
筋力低下	1 (1.4)	0	1 (0.7)	0	0	0
筋骨格痛	1 (1.4)	0	1 (0.7)	0	0	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）	0	3 (4.0)	3 (2.0)	0	0	0
白血病	0	1 (1.3)	1 (0.7)	0	0	0
リンパ増殖性障害	0	1 (1.3)	1 (0.7)	0	0	0
精巣胚細胞性癌	0	1 (1.3)	1 (0.7)	0	0	0
腫瘍フレア	0	1 (1.3)	1 (0.7)	0	0	0
神経系障害	22 (29.7)	12 (16.0)	34 (22.8)	2 (2.7)	0	2 (1.3)
意識レベルの低下	6 (8.1)	5 (6.7)	11 (7.4)	0	0	0
痙攣	2 (2.7)	2 (2.7)	4 (2.7)	0	0	0
中枢神経系出血	3 (4.1)	0	3 (2.0)	2 (2.7)	0	2 (1.3)
浮動性めまい	3 (4.1)	0	3 (2.0)	0	0	0
頭痛	1 (1.4)	1 (1.3)	2 (1.3)	0	0	0
白質脳症	2 (2.7)	0	2 (1.3)	0	0	0
代謝性脳症	1 (1.4)	1 (1.3)	2 (1.3)	0	0	0
振戦	2 (2.7)	0	2 (1.3)	0	0	0
固定姿勢保持困難	1 (1.4)	0	1 (0.7)	0	0	0
中枢神経系病変	1 (1.4)	0	1 (0.7)	0	0	0
味覚異常	1 (1.4)	0	1 (0.7)	0	0	0
脳炎	0	1 (1.3)	1 (0.7)	0	0	0
脳症	1 (1.4)	0	1 (0.7)	0	0	0
錐体外路障害	0	1 (1.3)	1 (0.7)	0	0	0
頭蓋内出血	1 (1.4)	0	1 (0.7)	0	0	0
嗜眠	0	1 (1.3)	1 (0.7)	0	0	0

表 2.7.6.6.9-1 有害事象一覧（因果関係別）（5/6）

MedDRA ver16.0	有害事象			副作用		
SOC	25 mg/kg 群	40 mg/kg 群	Total	25 mg/kg 群	40 mg/kg 群	Total
PT	(N=74)	(N=75)	(N=149)	(N=74)	(N=75)	(N=149)
神経学的代償不全	1 (1.4)	0	1 (0.7)	0	0	0
ニューロミオパチー	1 (1.4)	0	1 (0.7)	0	0	0
末梢性運動ニューロパチー	1 (1.4)	0	1 (0.7)	0	0	0
失神寸前の状態	1 (1.4)	0	1 (0.7)	0	0	0
中毒性脳症	1 (1.4)	0	1 (0.7)	0	0	0
刺激無反応	0	1 (1.3)	1 (0.7)	0	0	0
精神障害	17 (23.0)	13 (17.3)	30 (20.1)	0	1 (1.3)	1 (0.7)
錯乱状態	9 (12.2)	4 (5.3)	13 (8.7)	0	0	0
激越	4 (5.4)	5 (6.7)	9 (6.0)	0	1 (1.3)	1 (0.7)
不安	4 (5.4)	5 (6.7)	9 (6.0)	0	1 (1.3)	1 (0.7)
うつ病	5 (6.8)	0	5 (3.4)	0	0	0
幻覚	3 (4.1)	2 (2.7)	5 (3.4)	0	0	0
不眠症	2 (2.7)	2 (2.7)	4 (2.7)	0	0	0
精神状態変化	2 (2.7)	0	2 (1.3)	0	0	0
異常行動	1 (1.4)	0	1 (0.7)	0	0	0
妄想	0	1 (1.3)	1 (0.7)	0	0	0
腎および尿路障害	35 (47.3)	34 (45.3)	69 (46.3)	0	0	0
腎不全	24 (32.4)	30 (40.0)	54 (36.2)	0	0	0
血尿	5 (6.8)	3 (4.0)	8 (5.4)	0	0	0
尿閉	3 (4.1)	0	3 (2.0)	0	0	0
無尿	0	2 (2.7)	2 (1.3)	0	0	0
膀胱痙縮	2 (2.7)	0	2 (1.3)	0	0	0
排尿困難	1 (1.4)	1 (1.3)	2 (1.3)	0	0	0
失禁	0	1 (1.3)	1 (0.7)	0	0	0
尿意切迫	0	1 (1.3)	1 (0.7)	0	0	0
腎結石症	1 (1.4)	0	1 (0.7)	0	0	0
乏尿	1 (1.4)	0	1 (0.7)	0	0	0
多尿	1 (1.4)	0	1 (0.7)	0	0	0
急性腎不全	1 (1.4)	0	1 (0.7)	0	0	0
腎機能障害	1 (1.4)	0	1 (0.7)	0	0	0
尿失禁	1 (1.4)	0	1 (0.7)	0	0	0
生殖系および乳房障害	5 (6.8)	5 (6.7)	10 (6.7)	0	0	0
腟出血	2 (2.7)	3 (4.0)	5 (3.4)	0	0	0
陰嚢浮腫	1 (1.4)	2 (2.7)	3 (2.0)	0	0	0
月経困難症	1 (1.4)	0	1 (0.7)	0	0	0
性器浮腫	1 (1.4)	0	1 (0.7)	0	0	0
陰嚢障害	1 (1.4)	0	1 (0.7)	0	0	0
腟分泌物	1 (1.4)	0	1 (0.7)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	42 (56.8)	51 (68.0)	93 (62.4)	4 (5.4)	6 (8.0)	10 (6.7)
低酸素症	15 (20.3)	25 (33.3)	40 (26.8)	0	0	0
鼻出血	11 (14.9)	9 (12.0)	20 (13.4)	1 (1.4)	2 (2.7)	3 (2.0)
肺浸潤	10 (13.5)	9 (12.0)	19 (12.8)	0	0	0
胸水	7 (9.5)	11 (14.7)	18 (12.1)	0	0	0
呼吸不全	8 (10.8)	8 (10.7)	16 (10.7)	0	0	0
呼吸困難	4 (5.4)	10 (13.3)	14 (9.4)	0	0	0
肺水腫	4 (5.4)	6 (8.0)	10 (6.7)	0	0	0
頻呼吸	3 (4.1)	4 (5.3)	7 (4.7)	0	0	0
肺臓炎	3 (4.1)	2 (2.7)	5 (3.4)	0	0	0
肺胞出血	3 (4.1)	2 (2.7)	5 (3.4)	3 (4.1)	2 (2.7)	5 (3.4)
肺出血	1 (1.4)	3 (4.0)	4 (2.7)	0	3 (4.0)	3 (2.0)
急性呼吸窮迫症候群	2 (2.7)	1 (1.3)	3 (2.0)	0	0	0
無呼吸	0	3 (4.0)	3 (2.0)	0	0	0

表 2.7.6.6.9-1 有害事象一覧（因果関係別）（6/6）

MedDRA ver16.0	有害事象			副作用		
SOC PT	25 mg/kg 群 （N=74）	40 mg/kg 群 （N=75）	Total （N=149）	25 mg/kg 群 （N=74）	40 mg/kg 群 （N=75）	Total （N=149）
咳嗽	3 (4.1)	0	3 (2.0)	0	0	0
胸膜痛	2 (2.7)	1 (1.3)	3 (2.0)	0	0	0
気胸	3 (4.1)	0	3 (2.0)	0	0	0
呼吸窮迫	3 (4.1)	0	3 (2.0)	0	0	0
無気肺	0	2 (2.7)	2 (1.3)	0	0	0
喀血	1 (1.4)	1 (1.3)	2 (1.3)	0	1 (1.3)	1 (0.7)
特発性肺炎症候群	0	2 (2.7)	2 (1.3)	0	0	0
肺障害	0	2 (2.7)	2 (1.3)	0	0	0
口腔咽頭痛	2 (2.7)	0	2 (1.3)	0	0	0
誤嚥性肺炎	1 (1.4)	1 (1.3)	2 (1.3)	0	0	0
発声障害	1 (1.4)	0	1 (0.7)	0	0	0
過換気	0	1 (1.3)	1 (0.7)	0	0	0
胸膜摩擦音	0	1 (1.3)	1 (0.7)	0	0	0
肺線維症	1 (1.4)	0	1 (0.7)	0	0	0
呼吸停止	0	1 (1.3)	1 (0.7)	0	0	0
気道出血	1 (1.4)	0	1 (0.7)	0	0	0
喘鳴	1 (1.4)	0	1 (0.7)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	19 (25.7)	23 (30.7)	42 (28.2)	1 (1.4)	1 (1.3)	2 (1.3)
剥脱性発疹	13 (17.6)	20 (26.7)	33 (22.1)	0	1 (1.3)	1 (0.7)
点状出血	3 (4.1)	2 (2.7)	5 (3.4)	0	0	0
そう痒症	1 (1.4)	3 (4.0)	4 (2.7)	0	0	0
尋常性白斑	2 (2.7)	2 (2.7)	4 (2.7)	0	0	0
水疱	1 (1.4)	1 (1.3)	2 (1.3)	0	0	0
皮膚乾燥	2 (2.7)	0	2 (1.3)	1 (1.4)	0	1 (0.7)
褥瘡性潰瘍	1 (1.4)	0	1 (0.7)	0	0	0
紅斑	1 (1.4)	0	1 (0.7)	0	0	0
爪床出血	0	1 (1.3)	1 (0.7)	0	0	0
紫斑	1 (1.4)	0	1 (0.7)	0	0	0
皮膚出血	1 (1.4)	0	1 (0.7)	0	0	0
くも状母斑	1 (1.4)	0	1 (0.7)	0	0	0
外科および内科処置	1 (1.4)	1 (1.3)	2 (1.3)	0	0	0
気管内挿管	1 (1.4)	1 (1.3)	2 (1.3)	0	0	0
血管障害	38 (51.4)	40 (53.3)	78 (52.3)	3 (4.1)	6 (8.0)	9 (6.0)
低血圧	25 (33.8)	30 (40.0)	55 (36.9)	3 (4.1)	5 (6.7)	8 (5.4)
高血圧	17 (23.0)	9 (12.0)	26 (17.4)	0	0	0
出血	5 (6.8)	11 (14.7)	16 (10.7)	0	1 (1.3)	1 (0.7)
毛細血管漏出症候群	2 (2.7)	2 (2.7)	4 (2.7)	0	0	0
塞栓症	0	2 (2.7)	2 (1.3)	0	0	0
潮紅	0	1 (1.3)	1 (0.7)	0	1 (1.3)	1 (0.7)
梗塞	0	1 (1.3)	1 (0.7)	0	0	0
末梢循環不良	1 (1.4)	0	1 (0.7)	0	0	0

因果関係の判断基準：因果関係は、「not related」、「unlikely」、「possible」、「probably」、「definite」の 5 段階で評価され、「probably」、「definite」に判定された場合に治験薬と関連のある有害事象（副作用）として集計した。

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

表 2.7.6.6.9-2 Grade 3 以上の有害事象（1/4）

MedDRA ver16.0	有害事象			副作用		
SOC PT	25 mg/kg 群 （N=74）	40 mg/kg 群 （N=75）	Total （N=149）	25 mg/kg 群 （N=74）	40 mg/kg 群 （N=75）	Total （N=149）
有害事象発現例数(%)	67 (90.5)	71 (94.7)	138 (92.6)	9 (12.2)	14 (18.7)	23 (15.4)
血液およびリンパ系障害	14 (18.9)	17 (22.7)	31 (20.8)	0	2 (2.7)	2 (1.3)
血小板減少症	5 (6.8)	10 (13.3)	15 (10.1)	0	2 (2.7)	2 (1.3)
発熱性好中球減少症	4 (5.4)	4 (5.3)	8 (5.4)	0	0	0
好中球減少症	2 (2.7)	2 (2.7)	4 (2.7)	0	0	0
血栓性微小血管症	1 (1.4)	2 (2.7)	3 (2.0)	0	0	0
播種性血管内凝固	2 (2.7)	0	2 (1.3)	0	0	0
溶血	0	1 (1.3)	1 (0.7)	0	0	0
脾臓出血	0	1 (1.3)	1 (0.7)	0	0	0
血栓性血小板減少性紫斑病	1 (1.4)	0	1 (0.7)	0	0	0
心臓障害	11 (14.9)	16 (21.3)	27 (18.1)	0	0	0
上室性不整脈	2 (2.7)	4 (5.3)	6 (4.0)	0	0	0
洞性頻脈	4 (5.4)	2 (2.7)	6 (4.0)	0	0	0
洞性徐脈	2 (2.7)	2 (2.7)	4 (2.7)	0	0	0
心室機能不全	1 (1.4)	1 (1.3)	2 (1.3)	0	0	0
不整脈	0	1 (1.3)	1 (0.7)	0	0	0
心房粗動	0	1 (1.3)	1 (0.7)	0	0	0
心房頻脈	0	1 (1.3)	1 (0.7)	0	0	0
心停止	1 (1.4)	0	1 (0.7)	0	0	0
うっ血性心不全	1 (1.4)	0	1 (0.7)	0	0	0
心肺停止	0	1 (1.3)	1 (0.7)	0	0	0
心筋虚血	0	1 (1.3)	1 (0.7)	0	0	0
心嚢液貯留	0	1 (1.3)	1 (0.7)	0	0	0
心膜炎	0	1 (1.3)	1 (0.7)	0	0	0
上室性頻脈	0	1 (1.3)	1 (0.7)	0	0	0
眼障害	0	2 (2.7)	2 (1.3)	0	0	0
眼出血	0	1 (1.3)	1 (0.7)	0	0	0
角膜炎	0	1 (1.3)	1 (0.7)	0	0	0
胃腸障害	18 (24.3)	25 (33.3)	43 (28.9)	2 (2.7)	8 (10.7)	10 (6.7)
胃腸出血	5 (6.8)	15 (20.0)	20 (13.4)	2 (2.7)	6 (8.0)	8 (5.4)
下痢	6 (8.1)	3 (4.0)	9 (6.0)	0	0	0
悪心	6 (8.1)	2 (2.7)	8 (5.4)	0	1 (1.3)	1 (0.7)
吐血	4 (5.4)	3 (4.0)	7 (4.7)	0	1 (1.3)	1 (0.7)
口内炎	2 (2.7)	3 (4.0)	5 (3.4)	0	0	0
腹痛	1 (1.4)	3 (4.0)	4 (2.7)	0	0	0
上部消化管出血	0	2 (2.7)	2 (1.3)	0	1 (1.3)	1 (0.7)
嘔吐	1 (1.4)	1 (1.3)	2 (1.3)	0	0	0
腹水	0	1 (1.3)	1 (0.7)	0	0	0
嚥下障害	1 (1.4)	0	1 (0.7)	0	0	0
胃前庭部毛細血管拡張症	0	1 (1.3)	1 (0.7)	0	0	0
イレウス	1 (1.4)	0	1 (0.7)	0	0	0
嚥下痛	1 (1.4)	0	1 (0.7)	0	0	0
食道炎	1 (1.4)	0	1 (0.7)	0	0	0
小腸閉塞	1 (1.4)	0	1 (0.7)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	23 (31.1)	26 (34.7)	49 (32.9)	0	0	0
多臓器不全	23 (31.1)	21 (28.0)	44 (29.5)	0	0	0
浮腫	0	4 (5.3)	4 (2.7)	0	0	0
カテーテル留置部位出血	1 (1.4)	2 (2.7)	3 (2.0)	0	0	0
不快感	1 (1.4)	1 (1.3)	2 (1.3)	0	0	0
疼痛	0	2 (2.7)	2 (1.3)	0	0	0
悪寒	0	1 (1.3)	1 (0.7)	0	0	0

表 2.7.6.6.9-2 Grade 3 以上の有害事象（2/4）

MedDRA ver16.0	有害事象			副作用		
SOC PT	25 mg/kg 群 （N=74）	40 mg/kg 群 （N=75）	Total （N=149）	25 mg/kg 群 （N=74）	40 mg/kg 群 （N=75）	Total （N=149）
疲労	1 (1.4)	0	1 (0.7)	0	0	0
肝胆道系障害	24 (32.4)	28 (37.3)	52 (34.9)	0	0	0
静脈閉塞性肝疾患	22 (29.7)	27 (36.0)	49 (32.9)	0	0	0
胆嚢炎	1 (1.4)	0	1 (0.7)	0	0	0
胆汁うっ滞	1 (1.4)	0	1 (0.7)	0	0	0
肝硬変	1 (1.4)	0	1 (0.7)	0	0	0
肝機能異常	0	1 (1.3)	1 (0.7)	0	0	0
免疫系障害	5 (6.8)	7 (9.3)	12 (8.1)	0	0	0
移植片対宿主病	5 (6.8)	7 (9.3)	12 (8.1)	0	0	0
感染症および寄生虫症	18 (24.3)	27 (36.0)	45 (30.2)	0	0	0
肺炎	5 (6.8)	5 (6.7)	10 (6.7)	0	0	0
敗血症	2 (2.7)	7 (9.3)	9 (6.0)	0	0	0
サイトメガロウイルス感染	2 (2.7)	3 (4.0)	5 (3.4)	0	0	0
医療機器関連感染	3 (4.1)	2 (2.7)	5 (3.4)	0	0	0
感染	2 (2.7)	3 (4.0)	5 (3.4)	0	0	0
真菌感染	3 (4.1)	0	3 (2.0)	0	0	0
菌血症	2 (2.7)	0	2 (1.3)	0	0	0
気管支肺アスペルギルス症	1 (1.4)	1 (1.3)	2 (1.3)	0	0	0
敗血症症候群	0	2 (2.7)	2 (1.3)	0	0	0
創傷感染	1 (1.4)	1 (1.3)	2 (1.3)	0	0	0
アデノウイルス感染	1 (1.4)	0	1 (0.7)	0	0	0
ＢＫウイルス感染	1 (1.4)	0	1 (0.7)	0	0	0
細菌感染	0	1 (1.3)	1 (0.7)	0	0	0
カンジダ症	0	1 (1.3)	1 (0.7)	0	0	0
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0	1 (1.3)	1 (0.7)	0	0	0
腸球菌感染	1 (1.4)	0	1 (0.7)	0	0	0
エプスタイン・バーウイルス感染	0	1 (1.3)	1 (0.7)	0	0	0
真菌血症	0	1 (1.3)	1 (0.7)	0	0	0
単純ヘルペス	0	1 (1.3)	1 (0.7)	0	0	0
帯状疱疹	1 (1.4)	0	1 (0.7)	0	0	0
喉頭炎	1 (1.4)	0	1 (0.7)	0	0	0
大葉性肺炎	1 (1.4)	0	1 (0.7)	0	0	0
肺感染	0	1 (1.3)	1 (0.7)	0	0	0
ウイルス性髄膜炎	1 (1.4)	0	1 (0.7)	0	0	0
細菌性肺炎	1 (1.4)	0	1 (0.7)	0	0	0
敗血症性ショック	0	1 (1.3)	1 (0.7)	0	0	0
副鼻腔炎	1 (1.4)	0	1 (0.7)	0	0	0
ブドウ球菌性菌血症	0	1 (1.3)	1 (0.7)	0	0	0
ブドウ球菌感染	0	1 (1.3)	1 (0.7)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	3 (4.1)	4 (5.3)	7 (4.7)	0	0	0
処置後出血	2 (2.7)	1 (1.3)	3 (2.0)	0	0	0
放射線性粘膜炎	0	2 (2.7)	2 (1.3)	0	0	0
過量投与	0	1 (1.3)	1 (0.7)	0	0	0
各種物質毒性	1 (1.4)	0	1 (0.7)	0	0	0
臨床検査	2 (2.7)	3 (4.0)	5 (3.4)	0	0	0
血中クレアチニン異常	1 (1.4)	1 (1.3)	2 (1.3)	0	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ異常	0	1 (1.3)	1 (0.7)	0	0	0
心拍数減少	0	1 (1.3)	1 (0.7)	0	0	0
末梢脈拍数減少	1 (1.4)	0	1 (0.7)	0	0	0

表 2.7.6.6.9-2 Grade 3 以上の有害事象（3/4）

MedDRA ver16.0	有害事象			副作用		
SOC PT	25 mg/kg 群 （N=74）	40 mg/kg 群 （N=75）	Total （N=149）	25 mg/kg 群 （N=74）	40 mg/kg 群 （N=75）	Total （N=149）
代謝および栄養障害	8 (10.8)	7 (9.3)	15 (10.1)	0	0	0
高尿酸血症	4 (5.4)	2 (2.7)	6 (4.0)	0	0	0
アシドーシス	1 (1.4)	3 (4.0)	4 (2.7)	0	0	0
食欲減退	3 (4.1)	0	3 (2.0)	0	0	0
脱水	1 (1.4)	1 (1.3)	2 (1.3)	0	0	0
低カリウム血症	0	1 (1.3)	1 (0.7)	0	0	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）	0	3 (4.0)	3 (2.0)	0	0	0
白血病	0	1 (1.3)	1 (0.7)	0	0	0
リンパ増殖性障害	0	1 (1.3)	1 (0.7)	0	0	0
精巣胚細胞性癌	0	1 (1.3)	1 (0.7)	0	0	0
神経系障害	14 (18.9)	6 (8.0)	20 (13.4)	2 (2.7)	0	2 (1.3)
意識レベルの低下	3 (4.1)	2 (2.7)	5 (3.4)	0	0	0
中枢神経系出血	3 (4.1)	0	3 (2.0)	2 (2.7)	0	2 (1.3)
痙攣	2 (2.7)	1 (1.3)	3 (2.0)	0	0	0
代謝性脳症	1 (1.4)	1 (1.3)	2 (1.3)	0	0	0
中枢神経系病変	1 (1.4)	0	1 (0.7)	0	0	0
脳炎	0	1 (1.3)	1 (0.7)	0	0	0
脳症	1 (1.4)	0	1 (0.7)	0	0	0
頭蓋内出血	1 (1.4)	0	1 (0.7)	0	0	0
神経学的代償不全	1 (1.4)	0	1 (0.7)	0	0	0
ニューロミオパチー	1 (1.4)	0	1 (0.7)	0	0	0
失神寸前の状態	1 (1.4)	0	1 (0.7)	0	0	0
中毒性脳症	1 (1.4)	0	1 (0.7)	0	0	0
刺激無反応	0	1 (1.3)	1 (0.7)	0	0	0
精神障害	6 (8.1)	6 (8.0)	12 (8.1)	0	0	0
錯乱状態	4 (5.4)	3 (4.0)	7 (4.7)	0	0	0
幻覚	1 (1.4)	2 (2.7)	3 (2.0)	0	0	0
うつ病	2 (2.7)	0	2 (1.3)	0	0	0
精神状態変化	2 (2.7)	0	2 (1.3)	0	0	0
妄想	0	1 (1.3)	1 (0.7)	0	0	0
腎および尿路障害	28 (37.8)	32 (42.7)	60 (40.3)	0	0	0
腎不全	24 (32.4)	30 (40.0)	54 (36.2)	0	0	0
血尿	3 (4.1)	1 (1.3)	4 (2.7)	0	0	0
無尿	0	1 (1.3)	1 (0.7)	0	0	0
膀胱痙縮	1 (1.4)	0	1 (0.7)	0	0	0
失禁	0	1 (1.3)	1 (0.7)	0	0	0
急性腎不全	1 (1.4)	0	1 (0.7)	0	0	0
腎機能障害	1 (1.4)	0	1 (0.7)	0	0	0
尿閉	1 (1.4)	0	1 (0.7)	0	0	0
生殖系および乳房障害	2 (2.7)	2 (2.7)	4 (2.7)	0	0	0
陰嚢浮腫	1 (1.4)	2 (2.7)	3 (2.0)	0	0	0
性器浮腫	1 (1.4)	0	1 (0.7)	0	0	0
陰嚢障害	1 (1.4)	0	1 (0.7)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	33 (44.6)	41 (54.7)	74 (49.7)	4 (5.4)	6 (8.0)	10 (6.7)
低酸素症	14 (18.9)	23 (30.7)	37 (24.8)	0	0	0
呼吸不全	8 (10.8)	8 (10.7)	16 (10.7)	0	0	0
肺浸潤	7 (9.5)	6 (8.0)	13 (8.7)	0	0	0
胸水	4 (5.4)	7 (9.3)	11 (7.4)	0	0	0
肺水腫	4 (5.4)	6 (8.0)	10 (6.7)	0	0	0
呼吸困難	2 (2.7)	7 (9.3)	9 (6.0)	0	0	0

表 2.7.6.6.9-2 Grade 3 以上の有害事象（4/4）

MedDRA ver16.0	有害事象			副作用		
SOC PT	25 mg/kg 群 （N=74）	40 mg/kg 群 （N=75）	Total （N=149）	25 mg/kg 群 （N=74）	40 mg/kg 群 （N=75）	Total （N=149）
鼻出血	5 (6.8)	3 (4.0)	8 (5.4)	1 (1.4)	2 (2.7)	3 (2.0)
肺胞出血	3 (4.1)	2 (2.7)	5 (3.4)	3 (4.1)	2 (2.7)	5 (3.4)
肺臓炎	2 (2.7)	2 (2.7)	4 (2.7)	0	0	0
肺出血	1 (1.4)	3 (4.0)	4 (2.7)	0	3 (4.0)	3 (2.0)
急性呼吸窮迫症候群	2 (2.7)	1 (1.3)	3 (2.0)	0	0	0
無呼吸	0	3 (4.0)	3 (2.0)	0	0	0
呼吸窮迫	3 (4.1)	0	3 (2.0)	0	0	0
頻呼吸	1 (1.4)	2 (2.7)	3 (2.0)	0	0	0
喀血	1 (1.4)	1 (1.3)	2 (1.3)	0	1 (1.3)	1 (0.7)
特発性肺炎症候群	0	2 (2.7)	2 (1.3)	0	0	0
肺障害	0	2 (2.7)	2 (1.3)	0	0	0
気胸	2 (2.7)	0	2 (1.3)	0	0	0
咳嗽	1 (1.4)	0	1 (0.7)	0	0	0
発声障害	1 (1.4)	0	1 (0.7)	0	0	0
過換気	0	1 (1.3)	1 (0.7)	0	0	0
誤嚥性肺炎	1 (1.4)	0	1 (0.7)	0	0	0
肺線維症	1 (1.4)	0	1 (0.7)	0	0	0
呼吸停止	0	1 (1.3)	1 (0.7)	0	0	0
気道出血	1 (1.4)	0	1 (0.7)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	4 (5.4)	8 (10.7)	12 (8.1)	0	0	0
剥脱性発疹	3 (4.1)	6 (8.0)	9 (6.0)	0	0	0
そう痒症	0	2 (2.7)	2 (1.3)	0	0	0
紫斑	1 (1.4)	0	1 (0.7)	0	0	0
皮膚出血	1 (1.4)	0	1 (0.7)	0	0	0
外科および内科処置	1 (1.4)	1 (1.3)	2 (1.3)	0	0	0
気管内挿管	1 (1.4)	1 (1.3)	2 (1.3)	0	0	0
血管障害	33 (44.6)	30 (40.0)	63 (42.3)	3 (4.1)	3 (4.0)	6 (4.0)
低血圧	21 (28.4)	25 (33.3)	46 (30.9)	3 (4.1)	3 (4.0)	6 (4.0)
高血圧	15 (20.3)	4 (5.3)	19 (12.8)	0	0	0
出血	3 (4.1)	8 (10.7)	11 (7.4)	0	0	0
毛細血管漏出症候群	2 (2.7)	2 (2.7)	4 (2.7)	0	0	0
塞栓症	0	1 (1.3)	1 (0.7)	0	0	0
梗塞	0	1 (1.3)	1 (0.7)	0	0	0
末梢循環不良	1 (1.4)	0	1 (0.7)	0	0	0

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）の 5 段階で評価され、3 以上を集計した。

［5.3.5.2-2 Table 14.3.1.4、Table 14.3.1.9 を改変］

表 2.7.6.6.9-3 死亡に至った有害事象発現率

	25 mg/kg 群 (N=74)	40 mg/kg 群 (N=75)	Total (N=149)
死亡に至った有害事象発現例数	41 (55.4)	45 (60.0)	86 (57.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	23 (31.1)	21 (28.0)	44 (29.5)
多臓器不全	23 (31.1)	21 (28.0)	44 (29.5)
肝胆道系障害	22 (29.7)	27 (36.0)	49 (32.9)
静脈閉塞性肝疾患	22 (29.7)	26 (34.7)	48 (32.2)
肝硬変	1 (1.4)	0	1 (0.7)
肝機能異常	0	1 (1.3)	1 (0.7)
免疫系障害	4 (5.4)	6 (8.0)	10 (6.7)
移植片対宿主病	4 (5.4)	6 (8.0)	10 (6.7)
感染症および寄生虫症	5 (6.8)	16 (21.3)	21 (14.1)
敗血症	1 (1.4)	7 (9.3)	8 (5.4)
肺炎	3 (4.1)	4 (5.3)	7 (4.7)
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)
真菌感染	1 (1.4)	0	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)
傷害、中毒および処置合併症	1 (1.4)	0	1 (0.7)
各種物質毒性	1 (1.4)	0	1 (0.7)
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）	0	3 (4.0)	3 (2.0)
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)
神経系障害	1 (1.4)	0	1 (0.7)
頭蓋内出血	1 (1.4)	0	1 (0.7)
腎および尿路障害	3 (4.1)	3 (4.0)	6 (4.0)
腎不全	3 (4.1)	3 (4.0)	6 (4.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (8.1)	4 (5.3)	10 (6.7)
呼吸不全	4 (5.4)	2 (2.7)	6 (4.0)
低酸素症	2 (2.7)	1 (1.3)	3 (2.0)
特発性肺炎症候群	0	1 (1.3)	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)
血管障害	1 (1.4)	1 (1.3)	2 (1.3)
低血圧	1 (1.4)	1 (1.3)	2 (1.3)

いずれの有害事象も治験薬との因果関係は否定された。

［5.3.5. 2-2 Table 14.3.1.6 を引用］

表 2.7.6.6.9-4 死亡に至った有害事象一覧（1/4）

投与群	被験者番号	年齢（年）/性別	有害事象名（MedDRA/PT：ver.16.0）	発現日 [a]	死亡日 [b]	Y;重篤/Grade [c]	投与中止 [d]	転帰	治験薬との因果関係 [e]
25 mg/kg	001-90020	44/女	低血圧	3	6	Y/5	-	死亡	関連なし
	001-90022	45/男	静脈閉塞性肝疾患	9	9	Y/5	-	死亡	関連なし
	001-90038	47/男	多臓器不全	55	55	Y/5	-	死亡	関連なし
			肝硬変	55	55	Y/5	-	死亡	関連なし
			静脈閉塞性肝疾患	55	55	Y/5	-	死亡	関連なし
	001-90072	53/女	静脈閉塞性肝疾患	15	15	Y/5	-	死亡	関連なし
	001-90095	51/女	多臓器不全	52	52	Y/5	-	死亡	関連なし
	001-90097	36/女	静脈閉塞性肝疾患	47	47	Y/5	-	死亡	関連なし

表 2.7.6.6.9-4 死亡に至った有害事象一覧（2/4）

投与群	被験者番号	年齢（年）/性別	有害事象名（MedDRA/PT：ver.16.0）	発現日[a]	死亡日[b]	Y;重篤/Grade[c]	投与中止[d]	転帰	治験薬との因果関係[e]
25 mg/kg	001-90106	61/男	移植片対宿主病	31	31	Y/5	-	死亡	関連なし
			多臓器不全	31	31	Y/5	-	死亡	関連なし
	001-90109	38/女	多臓器不全	6	6	Y/5	-	死亡	関連なし
			静脈閉塞性肝疾患	6	6	Y/5	-	死亡	関連なし
	001-90116	39/男	多臓器不全	17	17	Y/5	-	死亡	関連なし
			静脈閉塞性肝疾患	17	17	Y/5	-	死亡	関連なし
	001-90131	56/女	多臓器不全	28	28	Y/5	-	死亡	関連なし
			静脈閉塞性肝疾患	28	28	Y/5	-	死亡	関連なし
	002-90015	46/男	腎不全	4	6	Y/5	-	死亡	関連なし
	003-90129	59/男	多臓器不全	21	21	Y/5	-	死亡	関連なし
			静脈閉塞性肝疾患	21	21	Y/5	-	死亡	関連なし
			敗血症	21	21	Y/5	-	死亡	関連なし
			呼吸不全	21	21	Y/5	-	死亡	関連なし
	004-90006	0.6/男	肺線維症	39	39	Y/5	-	死亡	関連なし
			呼吸不全	39	39	Y/5	-	死亡	関連なし
	004-90011	11/男	肺浸潤	42	51	Y/5	-	死亡	関連なし
			肺臓炎	42	51	Y/5	-	死亡	関連なし
			呼吸不全	42	51	Y/5	-	死亡	関連なし
	004-90014	22/男	肺炎	19	22	Y/5	-	死亡	関連なし
	005-90041	31/女	低酸素症	8	8	Y/5	-	死亡	関連なし
			多臓器不全	8	8	Y/5	-	死亡	関連なし
			静脈閉塞性肝疾患	8	8	Y/5	-	死亡	関連なし
	005-90044	49/女	多臓器不全	52	52	Y/5	-	死亡	関連なし
			静脈閉塞性肝疾患	52	52	Y/5	-	死亡	関連なし
	005-90046	0.4/男	多臓器不全	29	29	Y/5	中止	死亡	関連なし
			静脈閉塞性肝疾患	29	29	Y/5	中止	死亡	関連なし
	005-90064	48/女	真菌感染	48	48	Y/5	-	死亡	関連なし
	005-90067	31/女	静脈閉塞性肝疾患	19	19	Y/5	-	死亡	関連なし
	005-90075	52/男	多臓器不全	9	9	Y/5	-	死亡	関連なし
			静脈閉塞性肝疾患	9	9	Y/5	-	死亡	関連なし
	005-90079	41/女	多臓器不全	4	4	Y/5	-	死亡	関連なし
			静脈閉塞性肝疾患	4	4	Y/5	-	死亡	関連なし
	005-90088	44/女	多臓器不全	23	23	Y/5	-	死亡	関連なし
			静脈閉塞性肝疾患	23	23	Y/5	-	死亡	関連なし
	005-90110	16/女	静脈閉塞性肝疾患	32	32	Y/5	-	死亡	関連なし
			移植片対宿主病	32	32	Y/5	-	死亡	関連なし
			腎不全	32	32	Y/5	-	死亡	関連なし
	005-90128	45/女	低酸素症	5	7	Y/5	-	死亡	関連なし
			多臓器不全	7	7	Y/5	-	死亡	関連なし
	005-90134	22/男	多臓器不全	41	41	Y/5	-	死亡	関連なし
	005-90137	27/男	多臓器不全	5	5	Y/5	-	死亡	関連なし
			静脈閉塞性肝疾患	5	5	Y/5	-	死亡	関連なし
	006-90049	18/女	移植片対宿主病	46	79	Y/5	-	死亡	関連なし
	006-90107	16/男	多臓器不全	59	59	Y/5	-	死亡	関連なし
	006-90138	2/男	静脈閉塞性肝疾患	18	18	Y/5	-	死亡	関連なし
	007-90023	2/男	腎不全	14	18	Y/5	-	死亡	関連なし
			呼吸不全	18	18	Y/5	-	死亡	関連なし
	007-90125	55/女	頭蓋内出血	24	24	Y/5	-	死亡	関連なし
	007-90140	5/女	多臓器不全	4	4	Y/5	-	死亡	関連なし
	008-90073	26/男	肺炎	20	21	Y/5	-	死亡	関連なし

表 2.7.6.6.9-4 死亡に至った有害事象一覧（3/4）

投与群	被験者番号	年齢（年）/性別	有害事象名（MedDRA/PT：ver.16.0）	発現日[a]	死亡日[b]	Y;重篤/Grade[c]	投与中止[d]	転帰	治験薬との因果関係[e]
25 mg/kg	008-90091	21/女	多臓器不全	51	51	Y/5	-	死亡	関連なし
			静脈閉塞性肝疾患	51	51	Y/5	-	死亡	関連なし
	008-90104	38/男	多臓器不全	20	20	Y/5	-	死亡	関連なし
			静脈閉塞性肝疾患	20	20	Y/5	-	死亡	関連なし
	009-90068	41/女	肺炎	11	11	Y/5	-	死亡	関連なし
	009-90101	39/女	各種物質毒性	47	47	Y/5	中止	死亡	関連なし
	009-90118	23/男	多臓器不全	42	42	Y/5	-	死亡	関連なし
			移植片対宿主病	42	42	Y/5	-	死亡	関連なし
	009-90146	42/男	多臓器不全	7	7	Y/5	-	死亡	関連なし
			静脈閉塞性肝疾患	7	7	Y/5	-	死亡	関連なし
	009-90149	54/男	多臓器不全	5	5	Y/5	-	死亡	関連なし
			静脈閉塞性肝疾患	5	5	Y/5	-	死亡	関連なし
40 mg/kg	001-90005	29/男	腎不全	2	70	Y/5	-	死亡	関連なし
			呼吸不全	70	70	Y/5	-	死亡	関連なし
	001-90008	47/男	真菌血症	1	4	Y/5	-	死亡	関連なし
	001-90012	37/男	医療機器関連感染	11	21	Y/5	-	死亡	関連なし
			肺炎	13	21	Y/5	-	死亡	関連なし
	001-90016	56/男	肺炎	28	54	Y/5	-	死亡	関連なし
			腎不全	30	54	Y/5	-	死亡	関連なし
	001-90025	48/男	敗血症症候群	9	12	Y/5	-	死亡	関連なし
	001-90027	47/女	静脈閉塞性肝疾患	1	11	Y/5	-	死亡	関連なし
	001-90029	43/男	静脈閉塞性肝疾患	1	9	Y/5	-	死亡	関連なし
	001-90031	42/女	肺炎	5	7	Y/5	-	死亡	関連なし
	001-90055	47/男	静脈閉塞性肝疾患	7	7	Y/5	-	死亡	関連なし
	001-90065	59/女	敗血症	3	5	Y/5	-	死亡	関連なし
			静脈閉塞性肝疾患	5	5	Y/5	-	死亡	関連なし
	001-90071	36/男	腎不全	19	19	Y/5	-	死亡	関連なし
	001-90103	63/女	多臓器不全	32	32	Y/5	-	死亡	関連なし
			敗血症	32	32	Y/5	-	死亡	関連なし
	001-90105	51/男	移植片対宿主病	20	20	Y/5	-	死亡	関連なし
			多臓器不全	20	20	Y/5	-	死亡	関連なし
			静脈閉塞性肝疾患	20	20	Y/5	-	死亡	関連なし
	001-90112	46/女	多臓器不全	5	5	Y/5	-	死亡	関連なし
			静脈閉塞性肝疾患	5	5	Y/5	-	死亡	関連なし
			敗血症	5	5	Y/5	-	死亡	関連なし
	001-90151	24/男	肺炎	23	25	Y/5	-	死亡	関連なし
	002-90092	47/男	多臓器不全	13	13	Y/5	-	死亡	関連なし
			静脈閉塞性肝疾患	13	13	Y/5	-	死亡	関連なし
	003-90141	40/女	多臓器不全	20	20	Y/5	-	死亡	関連なし
			静脈閉塞性肝疾患	20	20	Y/5	-	死亡	関連なし
			敗血症性ショック	20	20	Y/5	-	死亡	関連なし
	004-90009	5/男	敗血症	24	24	Y/5	-	死亡	関連なし
	004-90058	1/男	敗血症	42	42	Y/5	-	死亡	関連なし
	004-90066	1/男	静脈閉塞性肝疾患	26	26	Y/5	-	死亡	関連なし
	004-90077	18/男	静脈閉塞性肝疾患	28	28	Y/5	-	死亡	関連なし
	005-90037	48/男	静脈閉塞性肝疾患	28	28	Y/5	中止	死亡	関連なし
	005-90045	2/男	移植片対宿主病	51	51	Y/5	-	死亡	関連なし
			白血病	51	51	Y/5	-	死亡	関連なし
	005-90052	43/男	多臓器不全	38	40	Y/5	-	死亡	関連なし
			静脈閉塞性肝疾患	38	40	Y/5	-	死亡	関連なし
			移植片対宿主病	38	40	Y/5	-	死亡	関連なし

表 2.7.6.6.9-4 死亡に至った有害事象一覧（4/4）

投与群	被験者番号	年齢（年）/性別	有害事象名（MedDRA/PT：ver.16.0）	発現日 [a]	死亡日 [b]	Y;重篤/Grade [c]	投与中止 [d]	転帰	治験薬との因果関係 [e]
40 mg/kg	005-90056	4/女	静脈閉塞性肝疾患	14	14	Y/5	中止	死亡	関連なし
	005-90083	17/男	特発性肺炎症候群	32	32	Y/5	-	死亡	関連なし
			精巣胚細胞性癌	32	32	Y/5	-	死亡	関連なし
	005-90087	49/男	多臓器不全	9	9	Y/5	-	死亡	関連なし
			静脈閉塞性肝疾患	9	9	Y/5	-	死亡	関連なし
			敗血症	9	9	Y/5	-	死亡	関連なし
	005-90113	13/女	多臓器不全	9	9	Y/5	-	死亡	関連なし
			静脈閉塞性肝疾患	9	9	Y/5	-	死亡	関連なし
	005-90117	31/女	多臓器不全	90	90	Y/5	-	死亡	関連なし
			静脈閉塞性肝疾患	90	90	Y/5	-	死亡	関連なし
			移植片対宿主病	90	90	Y/5	-	死亡	関連なし
	005-90120	56/女	多臓器不全	35	35	Y/5	-	死亡	関連なし
	005-90132	59/女	多臓器不全	5	5	Y/5	-	死亡	関連なし
			静脈閉塞性肝疾患	5	5	Y/5	-	死亡	関連なし
	006-90063	0.5/女	呼吸不全	27	27	Y/5	-	死亡	関連なし
	006-90119	0.8/男	多臓器不全	25	25	Y/5	-	死亡	関連なし
			静脈閉塞性肝疾患	25	25	Y/5	-	死亡	関連なし
	006-90139	48/男	多臓器不全	26	26	Y/5	中止	死亡	関連なし
			静脈閉塞性肝疾患	26	26	Y/5	中止	死亡	関連なし
	006-90150	16/女	多臓器不全	13	13	Y/5	中止	死亡	関連なし
			静脈閉塞性肝疾患	13	13	Y/5	中止	死亡	関連なし
			感染	13	13	Y/5	中止	死亡	関連なし
	007-90021	0.8/男	低血圧	15	15	Y/5	-	死亡	関連なし
			低酸素症	15	15	Y/5	-	死亡	関連なし
	007-90084	13/女	エプスタイン・バーウイルス感染	19	19	Y/5	-	死亡	関連なし
			リンパ増殖性障害	19	19	Y/5	-	死亡	関連なし
	007-90111	34/男	多臓器不全	2	2	Y/5	-	死亡	関連なし
			静脈閉塞性肝疾患	2	2	Y/5	-	死亡	関連なし
	007-90127	15/男	多臓器不全	21	21	Y/5	-	死亡	関連なし
			肝機能異常	21	21	Y/5	-	死亡	関連なし
			移植片対宿主病	21	21	Y/5	-	死亡	関連なし
	007-90135	3/女	多臓器不全	67	67	Y/5	-	死亡	関連なし
			静脈閉塞性肝疾患	67	67	Y/5	-	死亡	関連なし
	008-90098	38/男	多臓器不全	16	16	Y/5	-	死亡	関連なし
			静脈閉塞性肝疾患	16	16	Y/5	-	死亡	関連なし
			移植片対宿主病	16	16	Y/5	-	死亡	関連なし
	008-90122	22/男	敗血症	33	33	Y/5	-	死亡	関連なし
	008-90126	0.5/男	多臓器不全	19	19	Y/5	-	死亡	関連なし
			静脈閉塞性肝疾患	19	19	Y/5	-	死亡	関連なし
	009-90076	53/男	多臓器不全	10	10	Y/5	-	死亡	関連なし
			静脈閉塞性肝疾患	10	10	Y/5	-	死亡	関連なし
	009-90143	46/男	多臓器不全	21	21	Y/5	-	死亡	関連なし
			静脈閉塞性肝疾患	21	21	Y/5	-	死亡	関連なし

a：投与開始から発現までの日数
b：投与開始から死亡までの日数
c：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：中止に至った有害事象に該当する事象にのみ「中止」と記載
e：治験責任医師により「probably related」及び「definitely related」と判定された場合及び不明の場合を関連ありとした。

［5.3.5.2-2 Table 14.3.2.1、Table 14.3.2.3、Listing 16.2.7.1 を改変］

表 2.7.6.6.9-5 重篤な有害事象発現率（1/3）

MedDRA ver16.0	有害事象			副作用		
SOC PT	25 mg/kg 群 （N=74）	40 mg/kg 群 （N=75）	Total （N=149）	25 mg/kg 群 （N=74）	40 mg/kg 群 （N=75）	Total （N=149）
有害事象発現例数(%)	50 (67.6)	53 (70.7)	103 (69.1)	7 (9.5)	14 (18.7)	21 (14.1)
血液およびリンパ系障害	2 (2.7)	5 (6.7)	7 (4.7)	0	2 (2.7)	2 (1.3)
血小板減少症	0	3 (4.0)	3 (2.0)	0	2 (2.7)	2 (1.3)
播種性血管内凝固	1 (1.4)	0	1 (0.7)	0	0	0
好中球減少症	0	1 (1.3)	1 (0.7)	0	0	0
脾臓出血	0	1 (1.3)	1 (0.7)	0	0	0
血栓性血小板減少性紫斑病	1 (1.4)	0	1 (0.7)	0	0	0
心臓障害	2 (2.7)	6 (8.0)	8 (5.4)	0	0	0
上室性不整脈	1 (1.4)	3 (4.0)	4 (2.7)	0	0	0
心房粗動	0	1 (1.3)	1 (0.7)	0	0	0
心房頻脈	0	1 (1.3)	1 (0.7)	0	0	0
心停止	1 (1.4)	0	1 (0.7)	0	0	0
心肺停止	0	1 (1.3)	1 (0.7)	0	0	0
心嚢液貯留	0	1 (1.3)	1 (0.7)	0	0	0
眼障害	0	1 (1.3)	1 (0.7)	0	0	0
眼出血	0	1 (1.3)	1 (0.7)	0	0	0
胃腸障害	4 (5.4)	10 (13.3)	14 (9.4)	2 (2.7)	6 (8.0)	8 (5.4)
胃腸出血	3 (4.1)	5 (6.7)	8 (5.4)	2 (2.7)	4 (5.3)	6 (4.0)
吐血	1 (1.4)	1 (1.3)	2 (1.3)	0	1 (1.3)	1 (0.7)
口内炎	0	2 (2.7)	2 (1.3)	0	0	0
上部消化管出血	0	2 (2.7)	2 (1.3)	0	1 (1.3)	1 (0.7)
小腸閉塞	1 (1.4)	0	1 (0.7)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	23 (31.1)	22 (29.3)	45 (30.2)	0	0	0
多臓器不全	23 (31.1)	21 (28.0)	44 (29.5)	0	0	0
発熱	0	1 (1.3)	1 (0.7)	0	0	0
肝胆道系障害	23 (31.1)	28 (37.3)	51 (34.2)	0	0	0
静脈閉塞性肝疾患	22 (29.7)	27 (36.0)	49 (32.9)	0	0	0
胆嚢炎	1 (1.4)	0	1 (0.7)	0	0	0
肝硬変	1 (1.4)	0	1 (0.7)	0	0	0
肝機能異常	0	1 (1.3)	1 (0.7)	0	0	0
免疫系障害	5 (6.8)	6 (8.0)	11 (7.4)	0	0	0
移植片対宿主病	5 (6.8)	6 (8.0)	11 (7.4)	0	0	0
感染症および寄生虫症	9 (12.2)	19 (25.3)	28 (18.8)	0	0	0
肺炎	4 (5.4)	5 (6.7)	9 (6.0)	0	0	0
敗血症	2 (2.7)	7 (9.3)	9 (6.0)	0	0	0
医療機器関連感染	0	2 (2.7)	2 (1.3)	0	0	0
感染	1 (1.4)	1 (1.3)	2 (1.3)	0	0	0
敗血症症候群	0	2 (2.7)	2 (1.3)	0	0	0
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0	1 (1.3)	1 (0.7)	0	0	0
サイトメガロウイルス感染	0	1 (1.3)	1 (0.7)	0	0	0
エプスタイン・バーウイルス感染	0	1 (1.3)	1 (0.7)	0	0	0
真菌血症	0	1 (1.3)	1 (0.7)	0	0	0
真菌感染	1 (1.4)	0	1 (0.7)	0	0	0
帯状疱疹	1 (1.4)	0	1 (0.7)	0	0	0
大葉性肺炎	1 (1.4)	0	1 (0.7)	0	0	0
ウイルス性髄膜炎	1 (1.4)	0	1 (0.7)	0	0	0
敗血症性ショック	0	1 (1.3)	1 (0.7)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	2 (2.7)	1 (1.3)	3 (2.0)	0	0	0
過量投与	0	1 (1.3)	1 (0.7)	0	0	0
処置後出血	1 (1.4)	0	1 (0.7)	0	0	0

表 2.7.6.6.9-5 重篤な有害事象発現率（2/3）

MedDRA ver16.0	有害事象			副作用		
SOC PT	25 mg/kg 群 （N=74）	40 mg/kg 群 （N=75）	Total （N=149）	25 mg/kg 群 （N=74）	40 mg/kg 群 （N=75）	Total （N=149）
各種物質毒性	1 (1.4)	0	1 (0.7)	0	0	0
臨床検査	1 (1.4)	0	1 (0.7)	0	0	0
末梢脈拍数減少	1 (1.4)	0	1 (0.7)	0	0	0
代謝および栄養障害	6 (8.1)	2 (2.7)	8 (5.4)	0	0	0
高尿酸血症	4 (5.4)	1 (1.3)	5 (3.4)	0	0	0
食欲減退	2 (2.7)	0	2 (1.3)	0	0	0
アシドーシス	0	1 (1.3)	1 (0.7)	0	0	0
脱水	1 (1.4)	0	1 (0.7)	0	0	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）	0	3 (4.0)	3 (2.0)	0	0	0
白血病	0	1 (1.3)	1 (0.7)	0	0	0
リンパ増殖性障害	0	1 (1.3)	1 (0.7)	0	0	0
精巣胚細胞性癌	0	1 (1.3)	1 (0.7)	0	0	0
神経系障害	8 (10.8)	4 (5.3)	12 (8.1)	2 (2.7)	0	2 (1.3)
中枢神経系出血	3 (4.1)	0	3 (2.0)	2 (2.7)	0	2 (1.3)
痙攣	1 (1.4)	1 (1.3)	2 (1.3)	0	0	0
代謝性脳症	1 (1.4)	1 (1.3)	2 (1.3)	0	0	0
脳炎	0	1 (1.3)	1 (0.7)	0	0	0
脳症	1 (1.4)	0	1 (0.7)	0	0	0
頭蓋内出血	1 (1.4)	0	1 (0.7)	0	0	0
嗜眠	0	1 (1.3)	1 (0.7)	0	0	0
失神寸前の状態	1 (1.4)	0	1 (0.7)	0	0	0
中毒性脳症	1 (1.4)	0	1 (0.7)	0	0	0
精神障害	2 (2.7)	0	2 (1.3)	0	0	0
精神状態変化	2 (2.7)	0	2 (1.3)	0	0	0
錯乱状態	1 (1.4)	0	1 (0.7)	0	0	0
腎および尿路障害	15 (20.3)	21 (28.0)	36 (24.2)	0	0	0
腎不全	13 (17.6)	21 (28.0)	34 (22.8)	0	0	0
急性腎不全	1 (1.4)	0	1 (0.7)	0	0	0
腎機能障害	1 (1.4)	0	1 (0.7)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	19 (25.7)	28 (37.3)	47 (31.5)	3 (4.1)	6 (8.0)	9 (6.0)
呼吸不全	7 (9.5)	7 (9.3)	14 (9.4)	0	0	0
低酸素症	6 (8.1)	7 (9.3)	13 (8.7)	0	0	0
肺水腫	2 (2.7)	6 (8.0)	8 (5.4)	0	0	0
肺胞出血	3 (4.1)	2 (2.7)	5 (3.4)	3 (4.1)	2 (2.7)	5 (3.4)
肺出血	1 (1.4)	3 (4.0)	4 (2.7)	0	3 (4.0)	3 (2.0)
呼吸困難	0	3 (4.0)	3 (2.0)	0	0	0
肺浸潤	3 (4.1)	0	3 (2.0)	0	0	0
急性呼吸窮迫症候群	2 (2.7)	0	2 (1.3)	0	0	0
鼻出血	0	2 (2.7)	2 (1.3)	0	2 (2.7)	2 (1.3)
肺障害	0	2 (2.7)	2 (1.3)	0	0	0
呼吸窮迫	2 (2.7)	0	2 (1.3)	0	0	0
無呼吸	0	1 (1.3)	1 (0.7)	0	0	0
過換気	0	1 (1.3)	1 (0.7)	0	0	0
特発性肺炎症候群	0	1 (1.3)	1 (0.7)	0	0	0
胸水	0	1 (1.3)	1 (0.7)	0	0	0
誤嚥性肺炎	1 (1.4)	0	1 (0.7)	0	0	0
肺臓炎	1 (1.4)	0	1 (0.7)	0	0	0
気胸	1 (1.4)	0	1 (0.7)	0	0	0
肺線維症	1 (1.4)	0	1 (0.7)	0	0	0
呼吸停止	0	1 (1.3)	1 (0.7)	0	0	0

表 2.7.6.6.9-5 重篤な有害事象発現率（3/3）

MedDRA ver16.0 SOC PT	有害事象 25 mg/kg 群 （N=74）	有害事象 40 mg/kg 群 （N=75）	有害事象 Total （N=149）	副作用 25 mg/kg 群 （N=74）	副作用 40 mg/kg 群 （N=75）	副作用 Total （N=149）
皮膚および皮下組織障害	0	1 (1.3)	1 (0.7)	0	1 (1.3)	1 (0.7)
剥脱性発疹	0	1 (1.3)	1 (0.7)	0	1 (1.3)	1 (0.7)
外科および内科処置	1 (1.4)	1 (1.3)	2 (1.3)	0	0	0
気管内挿管	1 (1.4)	1 (1.3)	2 (1.3)	0	0	0
血管障害	9 (12.2)	16 (21.3)	25 (16.8)	1 (1.4)	4 (5.3)	5 (3.4)
低血圧	6 (8.1)	13 (17.3)	19 (12.8)	1 (1.4)	3 (4.0)	4 (2.7)
毛細血管漏出症候群	2 (2.7)	2 (2.7)	4 (2.7)	0	0	0
出血	0	2 (2.7)	2 (1.3)	0	1 (1.3)	1 (0.7)
塞栓症	0	1 (1.3)	1 (0.7)	0	0	0
末梢循環不良	1 (1.4)	0	1 (0.7)	0	0	0

［5.3.5.2-2 Table 14.3.1.3、Table 14.3.1.8 を改変］

表 2.7.6.6.9-6 治験薬と関連のある重篤な有害事象一覧

投与群	被験者番号	年齢/性別	有害事象名（MedDRA/PT：ver.16.0）	投与開始から発現までの日数	投与期間	Y;重篤/Grade[a]	投与中止[b]	治験薬との因果関係[c]
25 mg/kg	001-90019	18/女	中枢神経系出血	3	3	Y/3	-	関連あり
	001-90072	53/女	肺胞出血	3	14	Y/4	-	関連あり
	004-90096	5/男	胃腸出血	2	13	Y/3	-	関連あり
			中枢神経系出血	17		Y/4	-	関連あり
	005-90110	16/女	低血圧	5	28	Y/3	-	関連あり
	006-90107	16/男	胃腸出血	39	48	Y/3	-	関連あり
			胃腸出血	48		Y/4	-	関連あり
	006-90138	2/男	肺胞出血	4	17	Y/4	-	関連あり
	009-90101	39/女	肺胞出血	3	3	Y/4	中止	関連あり
40 mg/kg	001-90012	37/男	低血圧	20	21	Y/4	-	関連あり
			胃腸出血	21		Y/4	-	関連あり
	001-90025	48/男	血小板減少症	10	11	Y/3	-	関連あり
			上部消化管出血	10		Y/3	-	関連あり
	001-90047	43/男	出血	30	24	Y/2	-	関連あり
	001-90094	27/男	胃腸出血	14	39	Y/3	-	関連あり
	001-90151	24/男	鼻出血	8	23	Y/3	-	関連あり
	004-90058	1/男	肺胞出血	-	42	Y/3	-	関連あり
	004-90066	1/男	低血圧	19	25	Y/4	-	関連あり
			胃腸出血	19		Y/3	-	関連あり
	004-90077	18/男	鼻出血	13	27	Y/3	-	関連あり
			吐血	27		Y/3	-	関連あり
	005-90056	4/女	低血圧	12	12	Y/4	中止	関連あり
	006-90119	0.8/男	肺出血	20	20	Y/4	-	関連あり
	006-90139	48/男	胃腸出血	9	9	Y/3	中止	関連あり
	006-90150	16/女	血小板減少症	12	13	Y/3	中止	関連あり
			肺出血	12		Y/3	中止	関連あり
	007-90135	3/女	肺胞出血	13	40	Y/4	-	関連あり
			肺出血	40		Y/4	-	関連あり
	009-90076	53/男	剥脱性発疹	3	9	Y/2	-	関連あり

a：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）
b：中止に至った有害事象に該当する事象にのみ「中止」と記載
c：治験責任医師により「probably related」及び「definitely related」と判定された場合及び不明の場合を関連ありとした。

［5.3.5.2-2 Table 14.3.2.2、Table14.3.2.3、Listing 16.2.5.2、Listing 16.2.7.1 を改変］

表 2.7.6.6.9-7 治験薬の投与中止に至った有害事象

MedDRA ver16.0	有害事象			副作用		
SOC PT	25 mg/kg 群 （N=74）	40 mg/kg 群 （N=75）	Total （N=149）	25 mg/kg 群 （N=74）	40 mg/kg 群 （N=75）	Total （N=149）
有害事象発現例数(%)	2 (2.7)	4 (5.3)	6 (4.0)	2 (2.7)	4 (5.3)	6 (4.0)
血液およびリンパ系障害	0	2 (2.7)	2 (1.3)	0	1 (1.3)	1 (0.7)
発熱性好中球減少症	0	1 (1.3)	1 (0.7)	0	0	0
血小板減少症	0	1 (1.3)	1 (0.7)	0	1 (1.3)	1 (0.7)
眼障害	0	1 (1.3)	1 (0.7)	0	0	0
瞳孔不同	0	1 (1.3)	1 (0.7)	0	0	0
胃腸障害	0	3 (4.0)	3 (2.0)	0	2 (2.7)	2 (1.3)
下痢	0	2 (2.7)	2 (1.3)	0	0	0
胃腸出血	0	2 (2.7)	2 (1.3)	0	1 (1.3)	1 (0.7)
腹痛	0	1 (1.3)	1 (0.7)	0	1 (1.3)	1 (0.7)
吐血	0	1 (1.3)	1 (0.7)	0	0	0
悪心	0	1 (1.3)	1 (0.7)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.4)	3 (4.0)	4 (2.7)	0	0	0
多臓器不全	1 (1.4)	2 (2.7)	3 (2.0)	0	0	0
浮腫	0	1 (1.3)	1 (0.7)	0	0	0
肝胆道系障害	1 (1.4)	4 (5.3)	5 (3.4)	0	0	0
静脈閉塞性肝疾患	1 (1.4)	4 (5.3)	5 (3.4)	0	0	0
感染症および寄生虫症	1 (1.4)	1 (1.3)	2 (1.3)	0	0	0
サイトメガロウイルス血症	1 (1.4)	0	1 (0.7)	0	0	0
感染	0	1 (1.3)	1 (0.7)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (1.4)	0	1 (0.7)	0	0	0
各種物質毒性	1 (1.4)	0	1 (0.7)	0	0	0
臨床検査	1 (1.4)	0	1 (0.7)	0	0	0
血中クレアチニン異常	1 (1.4)	0	1 (0.7)	0	0	0
代謝および栄養障害	1 (1.4)	3 (4.0)	4 (2.7)	0	0	0
アシドーシス	1 (1.4)	1 (1.3)	2 (1.3)	0	0	0
高血糖	0	1 (1.3)	1 (0.7)	0	0	0
高ナトリウム血症	0	1 (1.3)	1 (0.7)	0	0	0
低ナトリウム血症	0	1 (1.3)	1 (0.7)	0	0	0
神経系障害	0	1 (1.3)	1 (0.7)	0	0	0
意識レベルの低下	0	1 (1.3)	1 (0.7)	0	0	0
精神障害	0	2 (2.7)	2 (1.3)	0	1 (1.3)	1 (0.7)
激越	0	1 (1.3)	1 (0.7)	0	1 (1.3)	1 (0.7)
不安	0	1 (1.3)	1 (0.7)	0	1 (1.3)	1 (0.7)
幻覚	0	1 (1.3)	1 (0.7)	0	0	0
腎および尿路障害	1 (1.4)	1 (1.3)	2 (1.3)	0	0	0
腎不全	1 (1.4)	1 (1.3)	2 (1.3)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.4)	3 (4.0)	4 (2.7)	1 (1.4)	1 (1.3)	2 (1.3)
肺浸潤	1 (1.4)	3 (4.0)	4 (2.7)	0	0	0
低酸素症	1 (1.4)	2 (2.7)	3 (2.0)	0	0	0
肺臓炎	0	1 (1.3)	1 (0.7)	0	0	0
肺胞出血	1 (1.4)	0	1 (0.7)	1 (1.4)	0	1 (0.7)
肺出血	0	1 (1.3)	1 (0.7)	0	1 (1.3)	1 (0.7)
皮膚および皮下組織障害	1 (1.4)	2 (2.7)	3 (2.0)	0	0	0
剥脱性発疹	1 (1.4)	1 (1.3)	2 (1.3)	0	0	0
爪床出血	0	1 (1.3)	1 (0.7)	0	0	0
血管障害	1 (1.4)	3 (4.0)	4 (2.7)	1 (1.4)	1 (1.3)	2 (1.3)
低血圧	1 (1.4)	2 (2.7)	3 (2.0)	1 (1.4)	1 (1.3)	2 (1.3)
塞栓症	0	1 (1.3)	1 (0.7)	0	0	0
高血圧	0	1 (1.3)	1 (0.7)	0	0	0

［5.3.5.2-2 Table 14.3.1.5、Table 14.3.1.10 を改変］

2.7.6.7 海外第 III 相：HSCT 後又は化学療法後の VOD 患者を対象とした拡大アクセス試験（2006-05）

資料番号：5.3.5.2-3（評価資料）

2.7.6.7.1 試験方法

試験の方法の概要を表 2.7.6.7.1-1 に示す。

表 2.7.6.7.1-1 試験方法

試験の標題： Defibrotide for patients with hepatic veno-occlusive disease (VOD): A treatment IND Study
試験番号：2006-05
試験実施施設（実施国）：101 施設（米国）
試験期間： 2007 年 12 月 [redacted] 日（最初の被験者登録日） 2016 年 [redacted] 月 [redacted] 日（被験者の最終来院日）
開発のフェーズ：第 III 相（治療 IND）
公表論文： 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.[5)] 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.[6)]
目的： 主目的：拡大アクセス試験の治験実施計画のもとで NS-73 を患者に提供すること。 造血幹細胞移植（HSCT）又は化学療法を実施後の肝中心静脈閉塞症（VOD）患者［多臓器不全（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を収集する。
試験デザイン：多施設共同、オープンラベル、拡大アクセス
被験者数（計画時及び解析時）： 計画時目標例数 約 1000 例 登録例数 1206 例 投与例数 1154 例 有効性解析対象例数 1137 例（VOD 集団；全 VOD 患者） 有効性解析対象例数 571 例（ITT 集団；MOF あり VOD 患者） 安全性解析対象例数 1154 例（安全性解析対象集団） 被験者数の設定根拠： 試験の性質上、被験者数の算出は行っていない。
診断及び主要な組み入れ基準： 選択基準は、Baltimore 基準、修正 Seattle 基準又は生検により VOD と診断された患者であることとした。 Baltimore 基準：ビリルビン≧2 mg/dL かつ、以下のうち 2 項目以上を満たす ・ 腹水（放射線検査又は身体検査） ・ ベースライン[a]から 5%を超える体重増加 ・ 肝腫大がベースラインより増大 修正 Seattle 基準（2012 年 8 月 Amendment 5 にて追加）：以下のうち 2 項目以上を満たす ・ ビリルビン≧2 mg/dL ・ 腹水（放射線検査又は身体検査）及び/又はベースライン[a]から 5%を超える体重増加

・ 肝腫大がベースラインより増大

a：前処置 1 日目の体重（移植入院時の体重も使用可能）

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 を確認しておく必要がある。

主な除外基準：

・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患者
・血行動態が不安定な患者
・妊娠している患者

MOF は次のうち 1 項目以上に該当とした。

腎機能障害
・血清クレアチニン≧3×移植入院時の値
・クレアチニンクリアランス又は糸球体濾過量（GFR）≦40%×移植入院時の値
・透析依存

肺機能障害
・酸素飽和度が室内気で≦90%
・酸素補充が必要
・人工呼吸器依存

治験薬：
1 アンプル又はバイアル中にデフィブロチドナトリウムを 200 mg/2.5 mL（80 mg/mL）含有する

用法・用量：
NS-73 6.25 mg/kg を 6 時間ごとに 1 日 4 回（25 mg/kg/日）投与した。NS-73 は 5%ブドウ糖注射液で 4 mg/mL 濃度となるよう調製し、4 分割して 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 シリンジにて）。患者がトウモロコシに対するアレルギーを有する場合、5%ブドウ糖注射液のかわりに生理食塩水を使用した。
NS-73 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。同意撤回、プロトコールの逸脱、継続不能な有害事象の発現や治療法の変更を医師が判断した場合には NS-73 投与の早期中止も可能であった。

前治療及び併用療法：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国際標準比（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。
移植片対宿主病（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。
ウルソジオールとの併用療法は可能であった。
ワルファリン、NSAIDs、ヘパリン、又は組織プラスミノーゲンアクチベータ（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（CVL）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 CVL 閉塞に対する血栓溶解剤の点滴は可能とした。
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。

評価項目：

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 Complete response（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

CR の基準を以下に示す。

・総ビリルビン< 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）
・血清クレアチニン< 1.5×ベースライン又は年齢調整した基準値上限（ULN）
・クレアチニンクリアランス／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
・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
安全性評価
・有害事象、重篤な有害事象、注目すべき有害事象の評価

統計手法：
・解析対象集団
All patients population；登録された全ての患者
－ITT 集団（有効性）；MOF を伴う重症 VOD を発症した患者
NS-73 投与の記録がない患者は除外
－VOD 集団（有効性）；MOF の有無を問わない VOD を発症した患者
NS-73 投与の記録がない患者は除外
－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
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 を用い、患者登録の要約は安全性解析対象集団も用いた。有効性解析は ITT 集団及び VOD 集団で実施し、結果は 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）で提示した。安全性解析は安全性解析対象集団並びに 2 つのサブグループ（HSCT 集団及び化学療法集団）、内因性要因（性別及び HSCT を受けた年齢）で提示した。
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で 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。

2.7.6.7.2 被験者の内訳

登録患者 1206 例のうち、1154 例（96%）に NS-73 が投与された。投与中止理由で最も多いのは、VOD の CR で 40.9%、次いで死亡 17.2%であった。

表 2.7.6.7.2-1 投与中止の理由（安全性解析対象集団）

中止理由	NS-73 (N=1154)
VODのCR	472 (40.9%)
死亡	199 (17.2%)
治験責任医師の判断	131 (11.4%)
NS-73 に関連した有害事象	103 (8.9%)
NS-73に関連していない有害事象	97 (8.4%)
VOD の回復以外の理由で退院	63 (5.5%)
その他	55 (4.8%)
同意の撤回	17 (1.5%)
併用禁止療法の実施	1 (0.1%)

16 例 (1.4%) の患者の中止理由は不明

［5.3.5.2-3 Table 3 を引用］

MOF を伴う VOD 患者 571 例を有効性解析に用いる ITT 集団、MOF の有無を問わない VOD 患者 1137 例を有効性解析に用いる VOD 集団とした。NS-73 を投与した 1154 例全例を安全性解析対象集団とした（表 2.7.6.7.2-2）。

表 2.7.6.7.2-2 解析対象例数の要約

	NS-73 投与患者（N=1154）[a]			
	VOD 患者（有効性解析対象 N=1137）[b]			VOD 患者（安全性解析対象）
	MOF を伴う VOD（ITT 集団）	MOF を伴わない VOD	MOF の有無を問わない VOD（VOD 集団）	
全体	571	566	1137	1154
HSCT 後 VOD	512	488	1000	1017
化学療法後 VOD	59	78	137	137

a：登録患者 1206 例から NS-73 が投与されなかった 52 例を除く
b：NS-73 投与患者 1154 例から VOD 診断に関するデータが不完全な患者 17 例を除く

［5.3.5.2-3 Table 4、Figure 1 を改変］

2.7.6.7.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

ITT 集団と安全性解析対象集団において、人口統計学的及びベースライン時の疾患特性に大きな違いは認められなかった。安全性解析対象集団の平均年齢（範囲）は 19.3 歳（0～77 歳）で、16 歳以下の小児の割合は 59.9%であった。

表 2.7.6.7.3-1 人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性（1/2）

		ITT 集団（N=571）	安全性解析対象集団（N=1154）
性別 n(%)	男性	312 (54.6)	651 (56.4)
	女性	259 (45.4)	503 (43.6)
人種 n(%)	白人	381 (66.7)	726 (62.9)
	白人以外	188 (32.9)	426 (36.9)
	不明	2 (0.4)	2 (0.2)
HSCT/化学療法実施時の年齢[a]（歳）	Mean (SD)	20.02 (19.587)	19.32 (20.004)
	Median	13.00	12.00
	Range (min, max)	0.0, 69.0	0.0, 77.0
年齢 n(%)[a]	＞16 歳	243 (42.6)	463 (40.1)
	≦16 歳	328 (57.4)	691 (59.9)
小児カテゴリ n(%)	0－23 ヵ月齢	82 (25.0)	182 (26.3)
	2－11 歳	187 (57.0)	384 (55.6)
	12－16 歳	59 (18.0)	125 (18.1)
ベースライン時の体重[b]（kg）	Mean (SD)	47.96 (32.255)	45.39 (31.737)
	Median	49.40	43.60
	Range (min, max)	3.9, 134.5	3.0, 164.2
原疾患[c] n(%)	急性骨髄性白血病	150 (26.3)	279 (24.2)
	急性リンパ性白血病	139 (24.3)	279 (24.2)
	その他	120 (21.0)	237 (20.5)
	神経芽腫	45 (7.9)	111 (9.6)
	骨髄異形成症候群	27 (4.7)	53 (4.6)
	その他の白血病	21 (3.7)	50 (4.3)
	非ホジキンリンパ腫	20 (3.5)	50 (4.3)
	免疫不全症	17 (3.0)	33 (2.9)
	慢性骨髄性白血病	13 (2.3)	22 (1.9)
	ホジキンリンパ腫	8 (1.4)	17 (1.5)
	多発性骨髄腫	4 (0.7)	10 (0.9)

表 2.7.6.7.3-1 人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性（2/2）

		ITT 集団 （N=571）	安全性解析対象集団 （N=1154）
原疾患 [c] （続き）	慢性リンパ性白血病	2 (0.4)	5 (0.4)
	急性骨髄性白血病：先天性好中球減少症	1 (0.2)	1 (0.1)
	免疫不全症：血球貪食性リンパ組織球症	1 (0.2)	1 (0.1)
GVHD 予防 n(%)	タクロリムス	250 (43.8)	494 (42.8)
	シクロスポリン	160 (28.0)	287 (24.9)
	メトトレキサート	168 (29.4)	335 (29.0)
	シロリムス	59 (10.3)	91 (7.9)
	その他 [d]	186 (32.6)	353 (30.6)
	使用なし	131 (22.9)	318 (27.6)

a：ITT 集団の 1 例、安全性解析対象集団の 4 例は HSCT/化学療法実施時が不明のため同意取得時の年齢を用いた。
b：移植前処置の初日又は化学療法初回投与前の体重
c：ITT 集団の 3 例、安全性解析対象集団の 6 例は原疾患が不明
d：CRF に予め指定されていない薬剤を含む

［5.3.5.2-3 Table 5、Table 6 を改変］

HSCT 後又は化学療法開始後から VOD 発症までの期間は、ITT 集団で 20.5 日及び VOD 集団・安全性解析対象集団で 22.6 日であった。Baltimore 基準を満たす患者の割合は、それぞれ 73.7%及び 63.6%、MOF を伴う重症 VOD 患者の割合は、それぞれ 100%及び 50.2%であった。

表 2.7.6.7.3-2 VOD 診断及び MOF 診断の要約

		ITT 集団 （N=571）	VOD 集団・ 安全性解析対象集団 [a] （N=1137）
VOD 発症 n(%)	HSCT 後に VOD 発症	512 (89.7)	1000 (88.0)
	化学療法後に VOD 発症	59 (10.3)	137 (12.0)
HSCT 後又は化学療法開始から VOD 発症までの期間（日）	Mean (SD)	20.5 (26.90)	22.6 (52.60)
	Median	15.0	15.0
	Range (min, max)	-6, 384	-352, 1433
VOD 診断基準 n(%)	ビリルビン≧2 mg/mL	503 (88.1)	921 (81.0)
	腹水	494 (86.5)	975 (85.8)
	肝腫大	411 (72.0)	863 (75.9)
	体重増加≧5%	495 (86.7)	934 (82.1)
VOD 診断 n(%)	Baltimore 基準に該当	421 (73.7)	723 (63.6)
	修正 Seattle 基準に該当	127 (22.2)	379 (33.3)
	生検	23 (4.0)	35 (3.1)
MOF 診断基準 n(%)	MOF の基準に該当	571 (100.0)	571 (50.2)
	腎機能不全	334 (58.5)	337 (29.6)
	クレアチニン≧3×移植入院時の値	301 (52.7)	303 (26.6)
	CCr 又は GFR≦40%	130 (22.8)	131 (11.5)
	透析依存	158 (27.7)	159 (14.0)
	肺機能不全	418 (73.2)	420 (36.9)
	酸素濃度<90%	146 (25.6)	147 (12.9)
	酸素補給	451 (79.0)	453 (39.8)
	人工呼吸器依存	208 (36.4)	210 (18.5)

CCr：クレアチニンクリアランス
a：安全性解析対象集団 1154 例のうち、VOD に関するデータが不完全な 17 例を除く

［5.3.5.2-3 Table 9 を改変］

HSCT 実施後に VOD を発症した患者の多くは同種 HSCT を実施していた（ITT 集団 87.9%、安全性解析対象集団 84.3%）。また、化学療法後に VOD を発症した患者で使用されていた化学療法剤は、ビンクリスチン、シクロホスファミド、シタラビン等であった。

表 2.7.6.7.3-3 HSCT 及び化学療法の要約

		ITT 集団 (N=571)	安全性解析対象集団 (N=1154)
HSCT の種類 n(%)[a]	HSCT サブグループ集団 N	512	1000
	同種 HSCT	450 (87.9)	843 (84.3)
	自家 HSCT	61 (11.9)	155 (15.5)
	不明	1 (0.2)	2 (0.2)
移植回数 n(%)	0 回	430 (75.3)	847 (73.4)
	1 回	73 (12.8)	148 (12.8)
	2 回	8 (1.4)	17 (1.5)
	3 回	1 (0.2)	2 (0.2)
	不明	2 (0.4)	4 (0.3)
	欠測	57 (10.0)	136 (11.8)
化学療法の種類 n(%)[b]	化学療法サブグループ集団 N	59	137
	ビンクリスチン	35 (59.3)	83 (60.6)
	シクロホスファミド	36 (61.0)	76 (55.5)
	シタラビン	25 (42.4)	70 (51.1)
	PEG-L-アスパラギナーゼ	20 (33.9)	53 (38.7)
	メトトレキサート	21 (35.6)	52 (38.0)
	チオグアニン	14 (23.7)	45 (32.8)
	ドキソルビシン	17 (28.8)	43 (31.4)
	デキサメタゾン	12 (20.3)	32 (23.4)
	エトポシド	11 (18.6)	23 (16.8)
	ダウノルビシン	8 (13.6)	21 (15.3)
	プレドニゾン	7 (11.9)	17 (12.4)
	6-メルカプトプリン	6 (10.2)	15 (10.9)
	ロイコボリン	5 (8.5)	8 (5.8)
	フルダラビン	4 (6.8)	7 (5.1)
	プレドニゾロン	3 (5.1)	6 (4.4)
	クロファラビン	2 (3.4)	5 (3.6)
	ミトキサントロン	2 (3.4)	4 (2.9)
	イダルビシン	1 (1.7)	3 (2.2)
	5-アザシチジン	0	2 (1.5)
	ゲムツズマブ	0	2 (1.5)
	ネララビン	1 (1.7)	1 (0.7)
	ビンブラスチン	0	2 (1.5)
	その他[c]	25 (42.4)	59 (43.1)

a：HSCT サブグループ集団に対する割合
b：化学療法サブグループ集団に対する割合
c：CRF に予め指定されていない薬剤を含む

［5.3.5.2-3 Table 6、Table 14.1.2、Table 8 を改変］

2.7.6.7.4 有効性

2.7.6.7.4.1 HSCT 後又は化学療法開始後 100 日生存率

（1） MOF を伴う VOD 患者

MOF を伴う VOD 患者の HSCT 後又は化学療法開始後 100 日生存率は 49.9%（285/571 例、95%信頼区間 45.8%～54.0%）で、Kaplan-Meier 推定生存率は 51.9%（95%信頼区間 47.6%～55.9%）であった（表 2.7.6.7.4.1-1、表 2.7.6.7.4.1-2）。HSCT 後 VOD 患者よりも化学療法後 VOD 患者の方が生存率は高かった（48.2% vs 64.4%）。

表 2.7.6.7.4.1-1 MOF を伴う VOD 患者における HSCT 後又は化学療法開始後 100 日生存率（ITT 集団）

	HSCT/化学療法後 MOFを伴うVOD（N=571）	HSCT後 MOFを伴うVOD（N=512）	化学療法後 MOFを伴うVOD（N=59）
100 日目 [a]の生存; n (%)	285 (49.9)	247 (48.2)	38 (64.4)
95%信頼区間(%)	45.8 - 54.0	43.9 - 52.6	52.2 - 76.6
100 日目 [a]の死亡; n (%)	271 (47.5)	255 (49.8)	16 (27.1)
95%信頼区間(%)	43.4 - 51.6	45.5 - 54.1	15.8 - 38.5
100 日目の状態が不明; n (%)[b]	15 (2.6)	10 (2.0)	5 (8.5)

信頼区間は二項分布に対する正規近似を用いて算出した。
a：100 日目±7 日（Day 93～107）のデータを使用
b：これらの患者は十分な追跡調査を受けていなかった。

［5.3.5.2-3 Table 10、Table 13、Table 17 を改変］

表 2.7.6.7.4.1-2 MOF を伴う VOD 患者における HSCT 後又は化学療法開始後 100 日までの生存時間解析（ITT 集団）

	HSCT/化学療法後 MOFを伴うVOD（N=571）	HSCT後 MOFを伴うVOD（N=512）	化学療法後 MOFを伴うVOD（N=59）
100 日目までの死亡; n (%)	271 (47.5)	255 (49.8)	16 (27.1)
打ち切り; n (%)	300 (52.5)	257 (50.2)	43 (72.9)
100 日目の Kaplan-Meier 推定生存率(%)	51.9	49.5	72.9
95%信頼区間(%)	47.6 - 55.9	45.0 - 53.8	59.6 - 82.4

信頼区間は Kaplan-Meier 推定量を用いて算出した。

［5.3.5.2-3 Table 11、Table 14、Table 18 を改変］

（2） VOD 患者

MOF の有無を問わない VOD 患者の HSCT 後又は化学療法開始後 100 日生存率は 57.8%（657/1137 例、95%信頼区間 54.9%～60.7%）で、Kaplan-Meier 推定生存率は 61.1%（95%信頼区間 58.2%～63.9%）であった（表 2.7.6.7.4.1-3、表 2.7.6.7.4.1-4）。HSCT 後 VOD 患者よりも化学療法後 VOD 患者の方が生存率は高かった（56.0% vs 70.8%）。

表 2.7.6.7.4.1-3 MOF の有無を問わない VOD 患者における HSCT 後又は化学療法開始後 100 日生存率（VOD 集団）

	HSCT/化学療法後 VOD （N=1137）	HSCT後 VOD （N=1000）	化学療法後 VOD （N=137）
100 日目 [a]の生存; n (%)	657 (57.8)	560 (56.0)	97 (70.8)
95%信頼区間(%)	54.9 - 60.7	52.9 - 59.1	63.2 - 78.4
100 日目 [a]の死亡; n (%)	432 (38.0)	402 (40.2)	30 (21.9)
95%信頼区間(%)	35.2 - 40.8	37.2 - 43.2	15.0 - 28.8
100 日目の状態が不明; n (%)[b]	48 (4.2)	38 (3.8)	10 (7.3)

信頼区間は二項分布に対する正規近似を用いて算出した。
a：100 日目±7 日（Day 93～107）のデータを使用
b：これらの患者は十分な追跡調査を受けていなかった。

［5.3.5.2-3 Table 20、Table 23、Table 27 を改変］

表 2.7.6.7.4.1-4 MOF の有無を問わない VOD 患者における HSCT 後又は化学療法開始後 100 日までの生存時間解析（VOD 集団）

	HSCT/化学療法後 VOD （N=1137）	HSCT後 VOD （N=1000）	化学療法後 VOD （N=137）
100 日目までの死亡; n (%)	432 (38.0)	402 (40.2)	30 (21.9)
打ち切り; n (%)	705 (62.0)	598 (59.8)	107 (78.1)
100 日目の Kaplan-Meier 推定生存率(%)	61.1	58.9	77.8
95%信頼区間(%)	58.2 - 63.9	55.7 - 61.9	69.8 - 83.9

信頼区間は Kaplan-Meier 推定量を用いて算出した。

［5.3.5.2-3 Table 21、Table 24、Table 28 を改変］

2.7.6.7.4.2 Complete Response（CR）

（1） MOF を伴う VOD 患者

HSCT 後又は化学療法後に発症した MOF を伴う VOD 患者 571 例のうち 237 例（41.5%）が治験責任医師により CR と報告され、そのうち 2 例(0.4%)が再発した。VOD の改善は 103 例(18.0%)に認められ、改善なしは 207 例（36.3%）であった。HSCT 後 VOD 患者よりも化学療法後 VOD 患者の方が CR 率は高かった（39.3% vs 61.0%）。

表 2.7.6.7.4.2-1 MOF を伴う VOD 患者における治験責任医師により報告された CR （ITT 集団）

	HSCT/化学療法後 MOFを伴うVOD （N=571）	HSCT後 MOFを伴うVOD （N=512）	化学療法後 MOFを伴うVOD （N=59）
VOD の CR	237 (41.5)	201 (39.3)	36 (61.0)
95%信頼区間	37.5 - 45.5	35.0 - 43.5	48.6 - 73.5
VOD の CR、再発なし	235 (41.2)	199 (38.9)	36 (61.0)
95%信頼区間	37.1 - 45.2	34.6 - 43.1	48.6 - 73.5
VOD の CR、再発あり	2 (0.4)	2 (0.4)	0
95%信頼区間	0.0 - 0.8	0.0 - 0.9	0.0 - 0.0
VOD 改善	103 (18.0)	97 (18.9)	6 (10.2)
95%信頼区間	14.9 - 21.2	15.6 - 22.3	2.5 - 17.9
VOD 改善なし	207 (36.3)	192 (37.5)	15 (25.4)
95%信頼区間	32.3 - 40.2	33.3 - 41.7	14.3 - 36.5
その他	19 (3.3)	17 (3.3)	2 (3.4)
評価不能	5 (0.9)	5 (1.0)	0

信頼区間は二項分布に対する正規近似を用いて算出した。

［5.3.5.2-3 Table 12、Table 15、Table 19 を改変］

（2） VOD 患者

HSCT 後又は化学療法後に発症した MOF の有無を問わない VOD 患者 1137 例のうち 597 例（52.5%）が治験責任医師により CR と報告され、そのうち 6 例（0.5%）が再発した。VOD の改善は 170 例（15.0%）に認められ、改善なしは 320 例（28.1%）であった。HSCT 後 VOD 患者よりも化学療法後 VOD 患者の方が CR 率は高かった（50.6% vs 66.4%）。

表 2.7.6.7.4.2-2 MOF の有無を問わない VOD 患者における治験責任医師により報告された CR（VOD 集団）

	HSCT/化学療法後 VOD （N=1137）	HSCT後 VOD （N=1000）	化学療法後 VOD （N=137）
VOD の CR	597 (52.5)	506 (50.6)	91 (66.4)
95%信頼区間	49.6 - 55.4	47.5 - 53.7	58.5 - 74.3
VOD の CR、再発なし	591 (52.0)	500 (50.0)	91 (66.4)
95%信頼区間	49.1 - 54.9	46.9 - 53.1	58.5 - 74.3
VOD の CR、再発あり	6 (0.5)	6 (0.6)	0
95%信頼区間	0.1 - 0.9	0.1 - 1.1	0.0 - 0.0
VOD 改善	170 (15.0)	156 (15.6)	14 (10.2)
95%信頼区間	12.9 - 17.0	13.4 - 17.8	5.1 - 15.3
VOD 改善なし	320 (28.1)	294 (29.4)	26 (19.0)
95%信頼区間	25.5 - 30.8	26.6 - 32.2	12.4 - 25.5
その他	38 (3.3)	33 (3.3)	5 (3.6)
評価不能	12 (1.1)	11 (1.1)	1 (0.7)

信頼区間は二項分布に対する正規近似を用いて算出した。

［5.3.5.2-3 Table 22、Table 25、Table 29 を改変］

2.7.6.7.4.3 初回開始までの期間別の HSCT 後 100 日生存率

（1） MOF を伴う VOD 患者

HSCT 後に発症した MOF を伴う VOD 患者において、VOD 又は MOF の診断から投与開始までの日数ごとに、HSCT 後 100 日生存率を算出した。その結果、初回投与までの期間が長い方が生存率が低下し、統計学的有意差が認められた（P<0.001、Cochran-Armitage test）。

表 2.7.6.7.4.3-1 MOF を伴う VOD 患者における初回投与までの日数別 HSCT 後 100 日生存率（ITT 集団）

初回投与までの日数 [a]	ITT集団（N=512）[cd]			
	生存	死亡	不明	合計 [b]
0	81 (51.9)	72 (46.2)	3 (1.9)	156 (30.5)
1	75 (55.6)	55 (40.7)	5 (3.7)	135 (26.4)
2	42 (61.8)	26 (38.2)	0	68 (13.3)
3	14 (35.9)	24 (61.5)	1 (2.6)	39 (7.6)
4	12 (36.4)	21 (63.6)	0	33 (6.4)
5	7 (41.2)	10 (58.8)	0	17 (3.3)
6	4 (44.4)	5 (55.6)	0	9 (1.8)
7	3 (25.0)	9 (75.0)	0	12 (2.3)
8-14	5 (17.2)	24 (82.8)	0	29 (5.7)
≧15	4 (28.6)	9 (64.3)	1 (7.1)	14 (2.7)
P 値 [e]	<0.001			

a：MOF あり VOD の診断から NS-73 投与開始までの日数
b：生存＋死亡＋不明
c：MOF の診断日も考慮し、VOD 診断日と MOF 診断日の遅い方を診断日として使用した。
d：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。

e：Cochran-Armitage test

［5.3.5.2-3 Table 16 を引用］

（2） VOD 患者

HSCT 後に発症した MOF の有無を問わない VOD 患者において、VOD の診断から投与開始までの日数ごとに、HSCT 後 100 日生存率を算出した。その結果、初回投与までの期間が長い方が生存率が低下し、統計学的有意差が認められた（P<0.001、Cochran-Armitage test）。

表 2.7.6.7.4.3-2 MOF の有無を問わない VOD 患者における初回投与までの日数別 HSCT 後 100 日生存率（VOD 集団）

初回投与までの日数 [a]	VOD集団（N=1000）[c]			
	生存	死亡	不明	合計 [b]
0	187 (60.3)	113 (36.5)	10 (3.2)	310 (31.0)
1	168 (58.7)	100 (35.0)	18 (6.3)	286 (28.6)
2	83 (66.4)	39 (31.2)	3 (2.4)	125 (12.5)
3	36 (46.8)	38 (49.4)	3 (3.9)	77 (7.7)
4	30 (49.2)	31 (50.8)	0	61 (6.1)
5	18 (50.0)	15 (41.7)	3 (8.3)	36 (3.6)
6	8 (53.3)	7 (46.7)	0	15 (1.5)
7	6 (31.6)	13 (68.4)	0	19 (1.9)
8-14	14 (31.1)	31 (68.9)	0	45 (4.5)
≧15	10 (38.5)	15 (57.7)	1 (3.8)	26 (2.6)
P 値 [d]		<0.001		

a：VOD の診断から NS-73 投与開始までの日数
b：生存＋死亡＋不明
c：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。
d：Cochran-Armitage test

［5.3.5.2-3 Table 26 を引用］

2.7.6.7.5 安全性

2.7.6.7.5.1 被験薬の投与量及び投与期間

1154 例に 25 mg/kg/日を投与した。治療期間の平均値は 21.5 日、中央値は 21.0 日であった。

表 2.7.6.7.5.1-1 治療期間

		安全性解析対象集団（N=1154）
治療期間（日）	N	1149
	Mean (SD)	21.5 (13.51)
	Median	21.0
	min, max	1, 110
治療期間分布 n (%)	≦21日	583 (50.5)
	＞21 日	566 (49.0)
	不明	5 (0.4)

5 例は最終投与日及び投与期間が不明

［5.3.5.2-3 Table 30 を引用］

2.7.6.7.5.2 有害事象

（1） 有害事象の簡潔な要約

安全性解析対象集団における、有害事象の要約を表 2.7.6.7.5.2-1 に示す。

試験全体の有害事象の発現率は 70.2%（810/1154 例）であり、Grade 3 以上の事象は 57.6%（665/1154 例）であった。治験薬に関連のある有害事象（副作用）の発現率は 21.5%（248/1154 例）であり、主に出血に関連する有害事象及び低血圧であった。重篤な有害事象の発現率は 51.8%（598/1154 例）であり、そのうち、死亡に至った有害事象の発現率は 34.2%（395/1154 例）であった。治験薬に関連のある死亡に至った有害事象は 2.7%（31/1154 例）で、主に出血関連の事象及び多臓器不全に関連する事象であった。中止に至った有害事象の発現率は、28.4%（328/1154 例）であった。

表 2.7.6.7.5.2-1 有害事象の要約（安全性解析対象集団）

		HSCT/化学療法後 VOD （N=1154）
全有害事象	有害事象	810 (70.2)
	副作用	248 (21.5)
Grade 3 以上の有害事象	有害事象	665 (57.6)
	副作用	150 (13.0)
死亡に至った有害事象	有害事象	395 (34.2)
	副作用	31 (2.7)
重篤な有害事象	有害事象	598 (51.8)
	副作用	133 (11.5)
中止に至った有害事象	有害事象	328 (28.4)
	副作用	138 (12.0)
出血関連の有害事象	有害事象	339 (29.4)
Grade 3 以上の出血関連の有害事象	有害事象	201 (17.4)
	副作用	129 (11.2)
Grade 5 の出血関連の有害事象	有害事象	38 (3.3)
重篤な出血関連の有害事象	有害事象	173 (15.0)
低血圧関連の有害事象	有害事象	133 (11.5)

発現例数（%）
因果関係の判断基準：因果関係は、「definitely related：関連あり」「probably related：おそらく関連あり」「possibly related：関連あるらしい」に判定された場合に治験薬と関連のある有害事象（副作用）として集計した。「missing」の場合は「possibly related」として集計した。
有害事象の程度は Grade（1：軽度、2：中等度、3：高度、4：生命を脅かす、5：死亡）の 5 段階で評価された。

［5.3.5.2-3 Table 14.3.1.1～Table 14.3.1.1.2、Table 14.3.1.8～Table14.3.1.11、Table 14.3.1.12.6～Table 14.3.1.12.20 を改変］

（2） 有害事象の表示及び分析

因果関係別の有害事象発現率を表 2.7.6.7.7-1 に、Grade 3 以上の有害事象発現率を表 2.7.6.7.7-2 に示す。

有害事象の発現率は 70.2%（810/1154 例）であり、5%以上発現した事象は、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%、発熱 5.8%、腎不全 5.8%、嘔吐 5.5%であった。治験薬と関連のある有害事象の発現率は 21.5%（248/1154 例）であり、2%以上発現した事象は、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。

また、Grade 3 以上の有害事象発現率は、57.6%（665/1154 例）であり、5%以上発現した事象は、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。治験薬と関連のある Grade 3 以上の有害事象の発現率は、13.0%（150/1154 例）であり、2%以上発現した事象は、肺出血 3.6%及び胃腸出血 2.3%であった。

2.7.6.7.5.3 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

死亡、重篤な有害事象、中止に至った有害事象、注目すべき有害事象（出血関連、低血圧関連）を発現した症例ごとの叙述は 5.3.5.2-3　14.3.3 に示す。

（1） 死亡

死亡に至った有害事象の発現率を表 2.7.6.7.7-3 に、治験薬と関連のある死亡に至った有害事象の一覧を表 2.7.6.7.7-4 に示す。

死亡に至った有害事象の発現率は 34.2%（395/1154 例）であり、多臓器不全 11.7%、静脈閉塞性肝疾患 7.4%が主な死因であった。その他、1%以上発現したのは、呼吸不全 3.5%、敗血症 2.3%、腎不全、肺出血が各 1.6%、肝不全 1.5%、急性呼吸窮迫症候群 1.0%、低酸素症 1.0%であった。治験薬に関連のある死亡に至った有害事象は、2.7%（31/1154 例）認められ、2 例以上発現したのは、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。

（2） 重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現率を表 2.7.6.7.7-5 に、治験薬と関連のある重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.7.7-6 に示す。

重篤な有害事象の発現率は 51.8%（598/1154 例）であり、2%以上発現したのは、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。治験薬に関連のある重篤な有害事象は、11.5%（133/1154 例）認められ、1%以上発現したのは、肺出血 3.6%、胃腸出血 2.1%であった。

（3） 中止に至った有害事象

中止に至った有害事象の発現率を表 2.7.6.7.7-7 に示す。

中止に至った有害事象の発現率は 28.4%（328/1154 例）であり、2%以上発現したのは、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%であった。治験薬に関連のある中止に至った有害事象は、12.0%（138/1154 例）認められ、1%以上発現したのは、肺出血 3.6%、胃腸出血 1.9%であった。

（4） 注目すべき有害事象

出血関連の有害事象発現率は 29.4%（339/1154 例）であり、肺出血 6.3%、胃腸出血 4.8%及び鼻出血 4.1%の発現率が高かった。肺出血及び胃腸出血の多くは Grade 3 以上の重篤な事象であった（表 2.7.6.7.5.3-1）。

表 2.7.6.7.5.3-1 1%以上発現した出血関連の有害事象発現率

MedDRA Ver.16.0 PT	HSCT/化学療法後 VOD（N=1154）				
	有害事象	Grade 3以上の有害事象	Grade 3以上の副作用	重篤な有害事象	Grade 5の有害事象
出血関連の有害事象発現例数（%）	339 (29.4)	201 (17.4)	129 (11.2)	173 (15.0)	38 (3.3)
肺出血	73 (6.3)	59 (5.1)	41 (3.6)	57 (4.9)	16 (1.4)
胃腸出血	55 (4.8)	39 (3.4)	26 (2.3)	33 (2.9)	2 (0.2)
鼻出血	47 (4.1)	13 (1.1)	8 (0.7)	7 (0.6)	0
血尿	22 (1.9)	5 (0.4)	2 (0.2)	1 (0.1)	0
出血性膀胱炎	16 (1.4)	12 (1.0)	4 (0.3)	6 (0.5)	0
口腔内出血	14 (1.2)	8 (0.7)	4 (0.3)	3 (0.3)	0
肺胞出血	13 (1.1)	13 (1.1)	7 (0.6)	13 (1.1)	5 (0.4)
吐血	13 (1.1)	5 (0.4)	3 (0.3)	2 (0.2)	0
下部消化管出血	13 (1.1)	11 (1.0)	6 (0.5)	4 (0.3)	1 (0.1)
点状出血	12 (1.0)	0	0	0	0
胃出血	11 (1.0)	6 (0.5)	5 (0.4)	8 (0.7)	0

［5.3.5.2-3 Table 14.3.1.12、Table 14.3.1.12.6、Table 14.3.1.12.8、Table14.3.1.12.13、Table 14.3.1.12.18 を改変］

低血圧関連の有害事象は、11.5%（133/1154 例）認められた。内訳は、低血圧 11.4%（132 例）、起立性低血圧 0.1%（1 例）であった。Grade 3 以上の低血圧は 7.8%（90 例）、重篤な低血圧は 4.0%（46 例）、死亡に至った低血圧は 0.9%（10 例）であった。

（5） サブグループ解析

1） HSCT 後 VOD・化学療法後 VOD

HSCT 後 VOD 患者及び化学療法後 VOD 患者の有害事象発現率は、HSCT 後 VOD 患者の方が化学療法後 VOD 患者より、Grade 3 以上の有害事象、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、中止に至った有害事象において 10%以上高かった。

表 2.7.6.7.5.3-2 サブグループ別有害事象発現率の要約

	HSCT/化学療法後 VOD （N=1154）	HSCT後 VOD （N=1017）	化学療法後 VOD （N=137）
全有害事象	810 (70.2)	720 (70.8)	90 (65.7)
副作用	248 (21.5)	213 (20.9)	35 (25.5)
Grade 3 以上の有害事象	665 (57.6)	601 (59.1)	64 (46.7)
死亡に至った有害事象	395 (34.2)	361 (35.5)	34 (24.8)
重篤な有害事象	598 (51.8)	543 (53.4)	55 (40.1)
中止に至った有害事象	328 (28.4)	305 (30.0)	23 (16.8)
出血関連の有害事象	339 (29.4)	307 (30.2)	32 (23.4)
低血圧関連の有害事象	133 (11.5)	120 (11.8)	13 (9.5)

［5.3.5.2-3 Table 14.3.1.1、Table 14.3.1.1.1、Table 14.3.1.1.2 を改変］

事象ごとに比較すると、HSCT 後 VOD 患者で化学療法後 VOD 患者より発現率が 3%以上高かった事象は、静脈閉塞性肝疾患、多臓器不全及び腎不全で、化学療法後 VOD 患者で HSCT 後 VOD 患者より発現率が 3%以上高かったのは、発熱性好中球減少症及び低カリウム血症であった（表 2.7.6.7.5.3-3）。

表 2.7.6.7.5.3-3 いずれかの群で 5%以上発現したサブグループ別有害事象

MedDRA ver.16.0 SOC 及び PT	HSCT/化学療法後 VOD （N=1154）	HSCT後 VOD （N=1017）	化学療法後 VOD （N=137）
有害事象発現例数（%）	810 (70.2)	720 (70.8)	90 (65.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	370 (32.1)	333 (32.7)	37 (27.0)
呼吸不全	96 (8.3)	88 (8.7)	8 (5.8)
肺出血	73 (6.3)	65 (6.4)	8 (5.8)
胃腸障害	297 (25.7)	262 (25.8)	35 (25.5)
下痢	78 (6.8)	70 (6.9)	8 (5.8)
嘔吐	64 (5.5)	57 (5.6)	7 (5.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	268 (23.2)	240 (23.6)	28 (20.4)
多臓器不全	141 (12.2)	128 (12.6)	13 (9.5)
発熱	67 (5.8)	60 (5.9)	7 (5.1)
血管障害	189 (16.4)	170 (16.7)	19 (13.9)
低血圧	132 (11.4)	119 (11.7)	13 (9.5)
腎および尿路障害	165 (14.3)	153 (15.0)	12 (8.8)
腎不全	67 (5.8)	63 (6.2)	4 (2.9)
肝胆道系障害	138 (12.0)	126 (12.4)	12 (8.8)
静脈閉塞性肝疾患	90 (7.8)	85 (8.4)	5 (3.6)
血液およびリンパ系障害	59 (5.1)	49 (4.8)	10 (7.3)
発熱性好中球減少症	13 (1.1)	6 (0.6)	7 (5.1)
代謝および栄養障害	114 (9.9)	101 (9.9)	13 (9.5)
低カリウム血症	22 (1.9)	15 (1.5)	7 (5.1)

［5.3.5.2-3 Table 14.3.1.2～Table 14.3.1.2.2 を改変］

2） 性別及び年齢別

性別の有害事象発現率は群間で同様であったが、年齢別では全有害事象、Grade 3 以上の有害事象、死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象において、≦16 歳に比べて＞16 歳の方が 10%以上発現率が高かった。

表 2.7.6.7.5.3-4 性別及び年齢別有害事象発現率の要約

	安全性解析対象集団（N=1154）			
	性別		年齢別	
	男性 （N=651）	女性 （N=503）	≦16 歳 （N=691）	＞16 歳 （N=463）
全有害事象	458 (70.4)	352 (70.0)	446 (64.5)	364 (78.6)
副作用	140 (21.5)	108 (21.5)	146 (21.1)	102 (22.0)
Grade3 以上の有害事象	376 (57.8)	289 (57.5)	367 (53.1)	298 (64.4)
死亡に至った有害事象	222 (34.1)	173 (34.4)	180 (26.0)	215 (46.4)
重篤な有害事象	332 (51.0)	266 (52.9)	322 (46.6)	276 (59.6)
中止に至った有害事象	191 (29.3)	137 (27.2)	176 (25.5)	152 (32.8)
出血関連の有害事象	199 (30.6)	140 (27.8)	189 (27.4)	150 (32.4)
低血圧関連の有害事象	74 (11.4)	59 (11.7)	60 (8.7)	73 (15.8)

［5.3.5.2-3 Table 45、Table 46 を改変］

2.7.6.7.5.4 臨床検査値、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

本試験では評価していない。

2.7.6.7.6 結論

米国各地の 101 施設の医療機関において、1206 例の小児及び成人の VOD 患者に対し NS-73 25 mg/kg/日を投与した結果、第 II 相臨床試験（99-118 試験）及び第 III 相臨床試験（2005-01 試験）と同様の安全性プロファイルを示すことが明らかとなった。さらに、MOF の有無を問わず、HSCT 未実施で化学療法後に VOD を発症した患者を含む多様な VOD 患者に対する安全性が示された。

HSCT 後の MOF を伴う VOD 患者の HSCT 後 100 日生存率（95%信頼区間）は 48.2%（43.9%～52.6%）であった。また、MOF の有無を問わない HSCT 又は化学療法後 VOD 患者に対しては、HSCT 又は化学療法開始後 100 日生存率（95%信頼区間）は 57.8%（54.9%～60.7%）［HSCT 後の VOD 患者 56.0%（52.9%～59.1%）及び化学療法後の VOD 患者 70.8%（63.2%～78.4%）］であった。

また、VOD と診断されてから NS-73 の投与を開始するまでの日数が短い方が、100 日生存率が高いことから、NS-73 の早期治療介入の必要性が示唆された。

以上より、本剤が VOD の治療薬として良好な忍容性及び有効性を示すことが示唆された。

2.7.6.7.7 付録

表 2.7.6.7.7-1 因果関係別の有害事象発現率（1/14）

MedDRA Ver.16.0 SOC 及び PT	HSCT/化学療法後 VOD （N=1154）	
	有害事象	副作用
有害事象発現例数（%）	810 (70.2)	248 (21.5)
血液およびリンパ系障害	59 (5.1)	3 (0.3)
発熱性好中球減少症	13 (1.1)	0
凝血異常	12 (1.0)	2 (0.2)
貧血	9 (0.8)	0
播種性血管内凝固	8 (0.7)	1 (0.1)
血栓性微小血管症	8 (0.7)	0
血小板減少症	4 (0.3)	0
貪食細胞性組織球症	2 (0.2)	0
白血球増加症	2 (0.2)	0
好中球減少症	2 (0.2)	0
汎血球減少症	2 (0.2)	0
溶血	1 (0.1)	0
溶血性貧血	1 (0.1)	0
白血球減少症	1 (0.1)	0
大赤血球症	1 (0.1)	0
脾腫	1 (0.1)	0
血栓性血小板減少性紫斑病	1 (0.1)	0
心臓障害	129 (11.2)	12 (1.0)
頻脈	41 (3.6)	2 (0.2)
心房細動	15 (1.3)	1 (0.1)
心停止	15 (1.3)	0
心嚢液貯留	13 (1.1)	2 (0.2)
徐脈	12 (1.0)	0
心房粗動	10 (0.9)	2 (0.2)
心肺停止	9 (0.8)	0
洞性徐脈	8 (0.7)	2 (0.2)
洞性頻脈	7 (0.6)	0
不整脈	4 (0.3)	0
心不全	4 (0.3)	1 (0.1)
心筋症	4 (0.3)	1 (0.1)
左室機能不全	4 (0.3)	0
心肺不全	3 (0.3)	0
心室性頻脈	3 (0.3)	1 (0.1)
上室性不整脈	2 (0.2)	0
うっ血性心不全	2 (0.2)	1 (0.1)
心タンポナーデ	2 (0.2)	0
右室不全	2 (0.2)	0
洞性不整脈	2 (0.2)	0
上室性期外収縮	2 (0.2)	0
上室性頻脈	2 (0.2)	0
急性心筋梗塞	1 (0.1)	0
狭心症	1 (0.1)	0
心房血栓症	1 (0.1)	0
完全房室ブロック	1 (0.1)	0
心拡大	1 (0.1)	0
左室肥大	1 (0.1)	0
心筋梗塞	1 (0.1)	0
心筋炎	1 (0.1)	0
トルサード　ド　ポアント	1 (0.1)	0
心室機能不全	1 (0.1)	0

表 2.7.6.7.7-1 因果関係別の有害事象発現率（2/14）

MedDRA Ver.16.0 SOC 及び PT	HSCT/化学療法後 VOD (N=1154)	
	有害事象	副作用
心室同期不全	1 (0.1)	0
心室性期外収縮	1 (0.1)	0
心室細動	1 (0.1)	0
耳および迷路障害	5 (0.4)	1 (0.1)
耳痛	2 (0.2)	0
難聴	1 (0.1)	0
耳閉	1 (0.1)	1 (0.1)
耳鳴	1 (0.1)	0
鼓膜充血	1 (0.1)	1 (0.1)
内分泌障害	6 (0.5)	0
副腎機能不全	2 (0.2)	0
副腎腫瘤	1 (0.1)	0
クッシング様	1 (0.1)	0
甲状腺機能亢進症	1 (0.1)	0
甲状腺機能低下症	1 (0.1)	0
眼障害	38 (3.3)	5 (0.4)
霧視	7 (0.6)	2 (0.2)
眼窩周囲浮腫	4 (0.3)	0
結膜出血	3 (0.3)	0
黄疸眼	3 (0.3)	0
網膜出血	3 (0.3)	0
強膜出血	3 (0.3)	1 (0.1)
複視	2 (0.2)	1 (0.1)
眼乾燥	2 (0.2)	0
角膜症	2 (0.2)	0
瞳孔不同	2 (0.2)	0
硝子体出血	2 (0.2)	2 (0.2)
結膜炎	1 (0.1)	0
角膜病変	1 (0.1)	0
角膜浮腫	1 (0.1)	0
眼の障害	1 (0.1)	0
眼出血	1 (0.1)	0
注視麻痺	1 (0.1)	0
虹彩毛様体炎	1 (0.1)	0
眼充血	1 (0.1)	0
視神経乳頭浮腫	1 (0.1)	0
羞明	1 (0.1)	0
強膜障害	1 (0.1)	0
胃腸障害	297 (25.7)	94 (8.1)
下痢	78 (6.8)	7 (0.6)
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)
便秘	37 (3.2)	0
腹痛	33 (2.9)	1 (0.1)
口腔内出血	14 (1.2)	8 (0.7)
吐血	13 (1.1)	5 (0.4)
下部消化管出血	13 (1.1)	8 (0.7)
腹水	12 (1.0)	0
胃出血	11 (1.0)	8 (0.7)
大腸炎	10 (0.9)	0
血便排泄	10 (0.9)	4 (0.3)
イレウス	10 (0.9)	0

表 2.7.6.7.7-1 因果関係別の有害事象発現率（3/14）

MedDRA Ver.16.0 SOC 及び PT	HSCT/化学療法後 VOD （N=1154）	
	有害事象	副作用
上腹部痛	9 (0.8)	0
口内乾燥	8 (0.7)	1 (0.1)
上部消化管出血	8 (0.7)	6 (0.5)
消化不良	7 (0.6)	0
膵炎	7 (0.6)	0
直腸出血	7 (0.6)	3 (0.3)
腹部膨満	6 (0.5)	0
腹膜出血	6 (0.5)	3 (0.3)
嚥下障害	5 (0.4)	0
鼓腸	5 (0.4)	0
メレナ	4 (0.3)	1 (0.1)
腸壁気腫症	4 (0.3)	0
腹部コンパートメント症候群	3 (0.3)	0
盲腸炎	3 (0.3)	0
胃腸音異常	3 (0.3)	0
腹腔内出血	3 (0.3)	2 (0.2)
食道炎	3 (0.3)	0
口腔障害	3 (0.3)	1 (0.1)
肛門周囲痛	3 (0.3)	0
口内炎	3 (0.3)	0
腹部不快感	2 (0.2)	1 (0.1)
血性下痢	2 (0.2)	2 (0.2)
歯肉出血	2 (0.2)	0
麻痺性イレウス	2 (0.2)	0
腸出血	2 (0.2)	1 (0.1)
肛門出血	1 (0.1)	0
腸炎	1 (0.1)	0
便失禁	1 (0.1)	0
胃粘膜肥厚	1 (0.1)	0
胃潰瘍	1 (0.1)	0
胃炎	1 (0.1)	0
胃食道逆流性疾患	1 (0.1)	0
歯肉痛	1 (0.1)	0
痔出血	1 (0.1)	1 (0.1)
痔核	1 (0.1)	0
回腸狭窄	1 (0.1)	0
腸管虚血	1 (0.1)	0
腸閉塞	1 (0.1)	0
腸管ポリープ	1 (0.1)	0
口唇障害	1 (0.1)	0
吸収不良	1 (0.1)	0
嚥下痛	1 (0.1)	0
食道潰瘍出血	1 (0.1)	0
食道静脈瘤出血	1 (0.1)	0
出血性食道炎	1 (0.1)	1 (0.1)
口腔内痛	1 (0.1)	0
壊死性膵炎	1 (0.1)	0
門脈圧亢進性胃障害	1 (0.1)	0
レッチング	1 (0.1)	0
後腹膜出血	1 (0.1)	1 (0.1)
小腸出血	1 (0.1)	1 (0.1)
小腸穿孔	1 (0.1)	0
舌乾燥	1 (0.1)	0
食道静脈瘤	1 (0.1)	0

表 2.7.6.7.7-1 因果関係別の有害事象発現率（4/14）

MedDRA Ver.16.0 SOC 及び PT	HSCT/化学療法後 VOD （N=1154）	
	有害事象	副作用
噴出性嘔吐	1 (0.1)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	268 (23.2)	18 (1.6)
多臓器不全	141 (12.2)	4 (0.3)
発熱	67 (5.8)	0
疲労	21 (1.8)	0
末梢性浮腫	21 (1.8)	2 (0.2)
全身性浮腫	20 (1.7)	1 (0.1)
低体温	16 (1.4)	0
疼痛	16 (1.4)	1 (0.1)
悪寒	13 (1.1)	0
胸痛	10 (0.9)	1 (0.1)
浮腫	10 (0.9)	0
カテーテル留置部位出血	9 (0.8)	8 (0.7)
粘膜の炎症	8 (0.7)	1 (0.1)
顔面浮腫	4 (0.3)	0
易刺激性	4 (0.3)	0
無力症	3 (0.3)	0
カテーテル留置部位分泌物	3 (0.3)	1 (0.1)
カテーテル留置部位疼痛	2 (0.2)	1 (0.1)
疾患進行	2 (0.2)	0
早期満腹	2 (0.2)	0
限局性浮腫	2 (0.2)	0
医療機器合併症	2 (0.2)	1 (0.1)
恥骨上痛	2 (0.2)	0
適用部位刺激感	1 (0.1)	0
カテーテル留置部位血腫	1 (0.1)	0
カテーテル留置部位そう痒感	1 (0.1)	0
胸部不快感	1 (0.1)	0
疾患再発	1 (0.1)	0
薬剤離脱症候群	1 (0.1)	0
倦怠感	1 (0.1)	0
腫瘤	1 (0.1)	0
粘膜出血	1 (0.1)	0
多臓器障害	1 (0.1)	0
気腫	1 (0.1)	0
分泌物分泌	1 (0.1)	0
潰瘍	1 (0.1)	0
肝胆道系障害	138 (12.0)	3 (0.3)
静脈閉塞性肝疾患	90 (7.8)	2 (0.2)
肝不全	21 (1.8)	1 (0.1)
黄疸	8 (0.7)	0
胆嚢炎	7 (0.6)	0
肝腎症候群	4 (0.3)	0
高ビリルビン血症	3 (0.3)	0
肝硬変	2 (0.2)	0
肝機能異常	2 (0.2)	0
門脈圧亢進症	2 (0.2)	0
門脈血栓症	2 (0.2)	0
急性肝不全	1 (0.1)	0
胆管閉塞	1 (0.1)	0
胆管炎	1 (0.1)	0
急性胆嚢炎	1 (0.1)	0
胆汁うっ滞	1 (0.1)	0

表 2.7.6.7.7-1 因果関係別の有害事象発現率（5/14）

MedDRA Ver.16.0 SOC 及び PT	HSCT/化学療法後 VOD （N=1154）	
	有害事象	副作用
血性胆汁	1 (0.1)	0
肝腫大	1 (0.1)	0
肝腎不全	1 (0.1)	0
虚血性肝炎	1 (0.1)	0
肝障害	1 (0.1)	0
免疫系障害	75 (6.5)	2 (0.2)
移植片対宿主病	22 (1.9)	0
腸管移植片対宿主病	13 (1.1)	0
皮膚移植片対宿主病	10 (0.9)	0
急性移植片対宿主病	8 (0.7)	0
肝移植片対宿主病	8 (0.7)	0
急性腸管移植片対宿主病	6 (0.5)	0
急性肝移植片対宿主病	6 (0.5)	0
急性皮膚移植片対宿主病	5 (0.4)	0
生着症候群	4 (0.3)	0
薬物過敏症	2 (0.2)	1 (0.1)
サイトカイン放出症候群	1 (0.1)	0
過敏症	1 (0.1)	1 (0.1)
感染症および寄生虫症	234 (20.3)	1 (0.1)
敗血症	43 (3.7)	0
肺炎	23 (2.0)	0
感染	19 (1.6)	0
ＢＫウイルス感染	13 (1.1)	0
サイトメガロウイルス感染	11 (1.0)	0
アデノウイルス感染	10 (0.9)	0
敗血症性ショック	10 (0.9)	0
尿路感染	10 (0.9)	0
菌血症	9 (0.8)	0
ブドウ球菌性菌血症	9 (0.8)	0
カンジダ症	8 (0.7)	0
サイトメガロウイルス血症	8 (0.7)	0
肺感染	8 (0.7)	1 (0.1)
医療機器関連感染	7 (0.6)	0
クロストリジウム・ディフィシレ感染	6 (0.5)	0
サイトメガロウイルス性肺炎	6 (0.5)	0
副鼻腔炎	6 (0.5)	0
腸球菌性菌血症	5 (0.4)	0
細菌感染	4 (0.3)	0
エプスタイン・バーウイルス感染	4 (0.3)	0
真菌感染	4 (0.3)	0
ヒトヘルペスウイルス６感染	4 (0.3)	0
アスペルギルス症	3 (0.3)	0
細菌性敗血症	3 (0.3)	0
食道カンジダ症	3 (0.3)	0
口腔カンジダ症	3 (0.3)	0
腹膜炎	3 (0.3)	0
シュードモナス性菌血症	3 (0.3)	0
敗血症症候群	3 (0.3)	0
ブドウ球菌感染	3 (0.3)	0
上気道感染	3 (0.3)	0
細菌性尿路感染	3 (0.3)	0
ウイルス血症	3 (0.3)	0
抗酸性桿菌感染	2 (0.2)	0

表 2.7.6.7.7-1 因果関係別の有害事象発現率（6/14）

MedDRA Ver.16.0 SOC 及び PT	HSCT/化学療法後 VOD （N=1154）	
	有害事象	副作用
蜂巣炎	2 (0.2)	0
コロナウイルス感染	2 (0.2)	0
膀胱炎	2 (0.2)	0
エンテロバクター感染	2 (0.2)	0
腸球菌感染	2 (0.2)	0
腸球菌性敗血症	2 (0.2)	0
エプスタイン・バーウイルス血症	2 (0.2)	0
毛包炎	2 (0.2)	0
真菌性敗血症	2 (0.2)	0
クレブシエラ性菌血症	2 (0.2)	0
口腔ヘルペス	2 (0.2)	0
緑膿菌性肺炎	2 (0.2)	0
シュードモナス感染	2 (0.2)	0
ステノトロフォモナス性敗血症	2 (0.2)	0
全身性カンジダ	2 (0.2)	0
気管炎	2 (0.2)	0
腹部膿瘍	1 (0.1)	0
膿瘍	1 (0.1)	0
急性副鼻腔炎	1 (0.1)	0
虫垂炎	1 (0.1)	0
感染性水疱	1 (0.1)	0
気管支炎	1 (0.1)	0
バークホルデリア・セパシア菌群感染	1 (0.1)	0
カンジダ性敗血症	1 (0.1)	0
脳真菌感染	1 (0.1)	0
感染性胆嚢炎	1 (0.1)	0
シトロバクター性敗血症	1 (0.1)	0
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1 (0.1)	0
クリプトスポリジウム感染	1 (0.1)	0
ウイルス性膀胱炎	1 (0.1)	0
感染性腸炎	1 (0.1)	0
エンテロバクター性菌血症	1 (0.1)	0
感染性小腸結腸炎	1 (0.1)	0
エンテロウイルス感染	1 (0.1)	0
熱性感染症	1 (0.1)	0
陰部ヘルペス	1 (0.1)	0
ウイルス性肝炎	1 (0.1)	0
単純ヘルペス	1 (0.1)	0
帯状疱疹	1 (0.1)	0
インフルエンザ	1 (0.1)	0
大葉性肺炎	1 (0.1)	0
限局性感染	1 (0.1)	0
ライム病	1 (0.1)	0
乳様突起炎	1 (0.1)	0
粘膜感染	1 (0.1)	0
好中球減少性感染	1 (0.1)	0
外耳炎	1 (0.1)	0
中耳炎	1 (0.1)	0
細菌性腹膜炎	1 (0.1)	0
胸膜感染	1 (0.1)	0
ニューモシスティスジロヴェシ肺炎	1 (0.1)	0
パラインフルエンザウイルス性肺炎	1 (0.1)	0
ＲＳウイルス肺炎	1 (0.1)	0

表 2.7.6.7.7-1 因果関係別の有害事象発現率（7/14）

MedDRA Ver.16.0 SOC 及び PT	HSCT/化学療法後 VOD （N=1154）	
	有害事象	副作用
シュードモナス性敗血症	1 (0.1)	0
腎盂腎炎	1 (0.1)	0
ＲＳウイルス感染	1 (0.1)	0
ライノウイルス感染	1 (0.1)	0
敗血症性塞栓	1 (0.1)	0
皮膚感染	1 (0.1)	0
ステノトロフォモナス感染	1 (0.1)	0
トキソプラズマ症	1 (0.1)	0
腸球菌性尿路感染	1 (0.1)	0
ウイルス性尿路感染	1 (0.1)	0
水痘	1 (0.1)	0
ウイルス性敗血症	1 (0.1)	0
接合真菌症	1 (0.1)	0
傷害、中毒および処置合併症	62 (5.4)	9 (0.8)
挫傷	9 (0.8)	2 (0.2)
裂傷	7 (0.6)	0
移植不全	5 (0.4)	0
血液幹細胞移植生着不全	4 (0.3)	0
生着遅延	3 (0.3)	0
擦過傷	3 (0.3)	0
処置後出血	3 (0.3)	0
処置による出血	3 (0.3)	1 (0.1)
硬膜下血腫	3 (0.3)	3 (0.3)
脳ヘルニア	2 (0.2)	0
足骨折	2 (0.2)	0
頭部損傷	2 (0.2)	0
過量投与	2 (0.2)	0
硬膜下出血	2 (0.2)	0
気管出血	2 (0.2)	0
肛門損傷	1 (0.1)	0
気管内挿管合併症	1 (0.1)	0
転倒	1 (0.1)	0
栄養補給管合併症	1 (0.1)	1 (0.1)
肝血腫	1 (0.1)	1 (0.1)
切開部位痛	1 (0.1)	0
注入に伴う反応	1 (0.1)	0
眼窩周囲血腫	1 (0.1)	0
眼窩周囲出血	1 (0.1)	1 (0.1)
術後胸部処置合併症	1 (0.1)	0
処置合併症	1 (0.1)	0
放射線皮膚損傷	1 (0.1)	0
各種物質毒性	1 (0.1)	0
輸血反応	1 (0.1)	0
輸血関連急性肺障害	1 (0.1)	0
血管確保合併症	1 (0.1)	0
静脈損傷	1 (0.1)	0
創傷	1 (0.1)	0
臨床検査	89 (7.7)	10 (0.9)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	23 (2.0)	3 (0.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	16 (1.4)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	14 (1.2)	0
国際標準比増加	11 (1.0)	1 (0.1)
尿量減少	7 (0.6)	0

表 2.7.6.7.7-1 因果関係別の有害事象発現率（8/14）

MedDRA Ver.16.0 SOC 及び PT	HSCT/化学療法後 VOD （N=1154）	
	有害事象	副作用
血中フィブリノゲン減少	6 (0.5)	0
血小板数減少	6 (0.5)	1 (0.1)
トランスアミナーゼ上昇	6 (0.5)	0
血中ビリルビン増加	5 (0.4)	0
血中クレアチニン増加	5 (0.4)	0
心雑音	5 (0.4)	0
心電図ＱＴ延長	5 (0.4)	0
酸素飽和度低下	3 (0.3)	0
体重減少	3 (0.3)	0
体重増加	3 (0.3)	0
アミラーゼ増加	2 (0.2)	0
呼吸音異常	2 (0.2)	1 (0.1)
ヘモグロビン減少	2 (0.2)	0
リパーゼ増加	2 (0.2)	0
肝機能検査異常	2 (0.2)	0
便潜血陽性	2 (0.2)	1 (0.1)
活性化部分トロンボプラスチン時間短縮	1 (0.1)	1 (0.1)
アンモニア増加	1 (0.1)	0
抗生剤濃度治療量以上	1 (0.1)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.1)	0
血中 β－Ｄ－グルカン増加	1 (0.1)	0
血中ビリルビン	1 (0.1)	1 (0.1)
血中カリウム減少	1 (0.1)	0
血中尿素増加	1 (0.1)	0
尿中血陽性	1 (0.1)	0
駆出率異常	1 (0.1)	0
エンテロコッカス検査陽性	1 (0.1)	0
好酸球数増加	1 (0.1)	0
真菌検査陽性	1 (0.1)	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.1)	0
心拍数増加	1 (0.1)	0
肝酵素上昇	1 (0.1)	0
ヒトヘルペスウイルス６血清学的検査陽性	1 (0.1)	0
リンパ球数減少	1 (0.1)	0
プロトロンビン時間延長	1 (0.1)	1 (0.1)
脈拍欠損	1 (0.1)	0
シンプレックスウイルス検査陽性	1 (0.1)	0
喀痰培養陽性	1 (0.1)	0
ウイルス検査陽性	1 (0.1)	0
ウエスト周囲径増加	1 (0.1)	0
白血球数減少	1 (0.1)	0
代謝および栄養障害	114 (9.9)	2 (0.2)
高血糖	31 (2.7)	0
低カリウム血症	22 (1.9)	0
低リン酸血症	14 (1.2)	0
食欲減退	11 (1.0)	0
低ナトリウム血症	11 (1.0)	0
高ナトリウム血症	10 (0.9)	0
アシドーシス	9 (0.8)	1 (0.1)
低アルブミン血症	9 (0.8)	0
水分過負荷	6 (0.5)	0
高カリウム血症	6 (0.5)	0
低血糖症	6 (0.5)	0
代謝性アシドーシス	5 (0.4)	0

表 2.7.6.7.7-1 因果関係別の有害事象発現率（9/14）

MedDRA Ver.16.0 SOC 及び PT	HSCT/化学療法後 VOD （N=1154）	
	有害事象	副作用
アルカローシス	4 (0.3)	0
脱水	4 (0.3)	0
低マグネシウム血症	4 (0.3)	0
高アンモニア血症	3 (0.3)	0
栄養障害	3 (0.3)	0
代謝性アルカローシス	3 (0.3)	0
高カルシウム血症	2 (0.2)	0
高トリグリセリド血症	2 (0.2)	0
低カルシウム血症	2 (0.2)	0
食欲障害	1 (0.1)	0
悪液質	1 (0.1)	0
糖尿病	1 (0.1)	0
栄養補給障害	1 (0.1)	0
体液貯留	1 (0.1)	1 (0.1)
耐糖能障害	1 (0.1)	0
痛風	1 (0.1)	0
ヘモクロマトーシス	1 (0.1)	0
高マグネシウム血症	1 (0.1)	0
高リン酸塩血症	1 (0.1)	0
高尿酸血症	1 (0.1)	0
低クロール血症	1 (0.1)	0
乳酸アシドーシス	1 (0.1)	0
筋骨格系および結合組織障害	55 (4.8)	2 (0.2)
背部痛	25 (2.2)	0
四肢痛	15 (1.3)	1 (0.1)
筋力低下	8 (0.7)	0
筋骨格痛	4 (0.3)	0
骨痛	3 (0.3)	0
関節痛	2 (0.2)	0
側腹部痛	2 (0.2)	0
胤径部痛	2 (0.2)	0
筋骨格系胸痛	2 (0.2)	0
頚部痛	2 (0.2)	0
胤径部腫瘤	1 (0.1)	0
関節可動域低下	1 (0.1)	0
運動性低下	1 (0.1)	0
筋痙縮	1 (0.1)	1 (0.1)
筋肉痛	1 (0.1)	0
ミオパチー	1 (0.1)	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）	19 (1.6)	0
再発急性骨髄性白血病	4 (0.3)	0
移植後リンパ増殖性障害	2 (0.2)	0
急性リンパ性白血病	1 (0.1)	0
再発急性リンパ性白血病	1 (0.1)	0
急性骨髄性白血病	1 (0.1)	0
バーキットリンパ腫	1 (0.1)	0
再発バーキットリンパ腫	1 (0.1)	0
白血病再発	1 (0.1)	0
マントル細胞リンパ腫	1 (0.1)	0
骨髄性白血病	1 (0.1)	0
再発神経芽腫	1 (0.1)	0
再発癌	1 (0.1)	0

表 2.7.6.7.7-1 因果関係別の有害事象発現率（10/14）

MedDRA Ver.16.0 SOC 及び PT	HSCT/化学療法後 VOD （N=1154）	
	有害事象	副作用
横紋筋肉腫	1 (0.1)	0
肉腫	1 (0.1)	0
再発Ｔ細胞性リンパ腫	1 (0.1)	0
神経系障害	135 (11.7)	20 (1.7)
脳症	23 (2.0)	2 (0.2)
頭痛	15 (1.3)	1 (0.1)
傾眠	15 (1.3)	0
痙攣	14 (1.2)	1 (0.1)
振戦	13 (1.1)	0
肝性脳症	11 (1.0)	1 (0.1)
嗜眠	8 (0.7)	0
頭蓋内出血	7 (0.6)	6 (0.5)
浮動性めまい	5 (0.4)	2 (0.2)
錯感覚	5 (0.4)	0
固定姿勢保持困難	4 (0.3)	0
くも膜下出血	4 (0.3)	3 (0.3)
脳虚血	3 (0.3)	0
味覚異常	3 (0.3)	0
水頭症	3 (0.3)	0
可逆性後白質脳症症候群	3 (0.3)	1 (0.1)
失神	3 (0.3)	0
灼熱感	2 (0.2)	0
中枢神経系出血	2 (0.2)	2 (0.2)
小脳血腫	2 (0.2)	1 (0.1)
脳出血	2 (0.2)	1 (0.1)
意識レベルの低下	2 (0.2)	0
ジスキネジー	2 (0.2)	0
末梢性ニューロパチー	2 (0.2)	0
味覚消失	1 (0.1)	0
自律神経ニューロパチー	1 (0.1)	0
平衡障害	1 (0.1)	1 (0.1)
良性頭蓋内圧亢進	1 (0.1)	0
脳低酸素症	1 (0.1)	0
脳損傷	1 (0.1)	0
脳浮腫	1 (0.1)	0
脳梗塞	1 (0.1)	0
脳血管発作	1 (0.1)	0
認知障害	1 (0.1)	0
協調運動異常	1 (0.1)	1 (0.1)
構語障害	1 (0.1)	0
顔面神経障害	1 (0.1)	0
筋緊張亢進	1 (0.1)	0
脳室内出血	1 (0.1)	1 (0.1)
新生児脳室内出血	1 (0.1)	0
意識消失	1 (0.1)	0
記憶障害	1 (0.1)	0
代謝性脳症	1 (0.1)	0
末梢性感覚ニューロパチー	1 (0.1)	0
失神寸前の状態	1 (0.1)	0
下肢静止不能症候群	1 (0.1)	0
強直性間代性運動	1 (0.1)	0
精神障害	110 (9.5)	1 (0.1)
錯乱状態	34 (2.9)	0

表 2.7.6.7.7-1 因果関係別の有害事象発現率（11/14）

MedDRA Ver.16.0 SOC 及び PT	HSCT/化学療法後 VOD (N=1154)	
	有害事象	副作用
激越	27 (2.3)	0
不安	24 (2.1)	1 (0.1)
精神状態変化	22 (1.9)	0
不眠症	21 (1.8)	1 (0.1)
譫妄	17 (1.5)	0
うつ病	11 (1.0)	0
幻覚	5 (0.4)	0
抑うつ気分	3 (0.3)	0
落ち着きのなさ	3 (0.3)	0
異常行動	1 (0.1)	0
適応障害	1 (0.1)	0
コミュニケーション障害	1 (0.1)	0
幻視	1 (0.1)	0
パニック発作	1 (0.1)	0
精神病性障害	1 (0.1)	0
睡眠障害	1 (0.1)	0
物質誘発性精神病性障害	1 (0.1)	0
腎および尿路障害	165 (14.3)	19 (1.6)
腎不全	67 (5.8)	1 (0.1)
急性腎不全	40 (3.5)	1 (0.1)
血尿	22 (1.9)	10 (0.9)
出血性膀胱炎	16 (1.4)	5 (0.4)
膀胱痙縮	15 (1.3)	0
排尿困難	7 (0.6)	0
乏尿	6 (0.5)	0
無尿	3 (0.3)	0
蛋白尿	3 (0.3)	0
腎機能障害	3 (0.3)	0
高窒素血症	2 (0.2)	0
失禁	2 (0.2)	0
尿意切迫	2 (0.2)	0
尿失禁	2 (0.2)	0
尿閉	2 (0.2)	0
尿生殖器出血	2 (0.2)	1 (0.1)
着色尿	1 (0.1)	0
尿路出血	1 (0.1)	1 (0.1)
頻尿	1 (0.1)	0
多尿	1 (0.1)	0
生殖系および乳房障害	14 (1.2)	1 (0.1)
陰嚢浮腫	3 (0.3)	0
陰嚢腫脹	3 (0.3)	0
性器浮腫	2 (0.2)	0
萎縮性外陰腟炎	1 (0.1)	0
性器腫脹	1 (0.1)	0
月経障害	1 (0.1)	0
陰茎痛	1 (0.1)	0
陰嚢紅斑	1 (0.1)	0
陰嚢潰瘍	1 (0.1)	0
精巣浮腫	1 (0.1)	0
腟出血	1 (0.1)	1 (0.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	370 (32.1)	90 (7.8)
呼吸不全	96 (8.3)	5 (0.4)
肺出血	73 (6.3)	50 (4.3)

表 2.7.6.7.7-1 因果関係別の有害事象発現率（12/14）

MedDRA Ver.16.0 SOC 及び PT	HSCT/化学療法後 VOD （N=1154）	
	有害事象	副作用
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
呼吸困難	33 (2.9)	0
咳嗽	30 (2.6)	2 (0.2)
呼吸窮迫	26 (2.3)	1 (0.1)
急性呼吸窮迫症候群	21 (1.8)	1 (0.1)
無気肺	20 (1.7)	0
頻呼吸	18 (1.6)	0
肺水腫	14 (1.2)	0
肺胞出血	13 (1.1)	7 (0.6)
喘鳴	9 (0.8)	0
気胸	8 (0.7)	0
喀血	7 (0.6)	3 (0.3)
特発性肺炎症候群	7 (0.6)	0
急性呼吸不全	6 (0.5)	0
肺高血圧症	6 (0.5)	0
口腔咽頭痛	5 (0.4)	0
無呼吸	4 (0.3)	0
肺浸潤	4 (0.3)	0
鼻閉	4 (0.3)	1 (0.1)
肺臓炎	4 (0.3)	0
湿性咳嗽	4 (0.3)	0
鼻漏	4 (0.3)	1 (0.1)
びまん性肺胞障害	3 (0.3)	0
しゃっくり	3 (0.3)	0
誤嚥	2 (0.2)	0
労作性呼吸困難	2 (0.2)	0
血胸	2 (0.2)	2 (0.2)
高炭酸ガス血症	2 (0.2)	0
間質性肺疾患	2 (0.2)	0
肺障害	2 (0.2)	0
誤嚥性肺炎	2 (0.2)	0
呼吸性アルカローシス	2 (0.2)	0
呼吸障害	2 (0.2)	0
気道出血	2 (0.2)	1 (0.1)
上気道性喘鳴	2 (0.2)	0
肺胞蛋白症	1 (0.1)	0
無酸素症	1 (0.1)	0
徐呼吸	1 (0.1)	0
気管支出血	1 (0.1)	0
咽喉乾燥	1 (0.1)	0
低炭酸症	1 (0.1)	0
喉頭出血	1 (0.1)	0
喉頭狭窄	1 (0.1)	0
鼻乾燥	1 (0.1)	0
起坐呼吸	1 (0.1)	0
咽頭血腫	1 (0.1)	1 (0.1)
咽頭出血	1 (0.1)	0
咽頭潰瘍	1 (0.1)	0
胸腔内出血	1 (0.1)	1 (0.1)
肺塞栓症	1 (0.1)	0
肺線維症	1 (0.1)	0
肺腫瘤	1 (0.1)	0

表 2.7.6.7.7-1 因果関係別の有害事象発現率（13/14）

MedDRA Ver.16.0 SOC 及び PT	HSCT/化学療法後 VOD （N=1154）	
	有害事象	副作用
肺静脈閉塞性疾患	1 (0.1)	0
ラ音	1 (0.1)	0
呼吸性アシドーシス	1 (0.1)	0
呼吸停止	1 (0.1)	0
気道うっ血	1 (0.1)	0
低音性連続性ラ音	1 (0.1)	0
睡眠時無呼吸症候群	1 (0.1)	0
痰貯留	1 (0.1)	0
上気道咳症候群	1 (0.1)	0
皮膚および皮下組織障害	104 (9.0)	8 (0.7)
発疹	27 (2.3)	2 (0.2)
斑状丘疹状皮疹	20 (1.7)	0
そう痒症	14 (1.2)	2 (0.2)
点状出血	12 (1.0)	0
水疱	11 (1.0)	2 (0.2)
皮膚障害	8 (0.7)	0
皮膚剥脱	8 (0.7)	0
褥瘡性潰瘍	6 (0.5)	0
皮膚乾燥	6 (0.5)	1 (0.1)
斑状出血	6 (0.5)	2 (0.2)
紅斑	6 (0.5)	0
剥脱性発疹	4 (0.3)	0
皮膚病変	4 (0.3)	0
皮膚潰瘍	4 (0.3)	0
皮膚炎	3 (0.3)	0
紅斑性皮疹	3 (0.3)	1 (0.1)
脱毛症	2 (0.2)	0
水疱性皮膚炎	2 (0.2)	0
多汗症	2 (0.2)	0
全身性そう痒症	2 (0.2)	0
紫斑	2 (0.2)	0
全身性皮疹	2 (0.2)	0
ざ瘡様皮膚炎	1 (0.1)	0
アレルギー性皮膚炎	1 (0.1)	0
顔のやせ	1 (0.1)	0
皮下出血	1 (0.1)	1 (0.1)
寝汗	1 (0.1)	0
皮膚疼痛	1 (0.1)	0
手掌紅斑	1 (0.1)	0
色素沈着障害	1 (0.1)	0
毛孔性皮疹	1 (0.1)	0
斑状皮疹	1 (0.1)	1 (0.1)
丘疹性皮疹	1 (0.1)	0
そう痒性皮疹	1 (0.1)	0
小水疱性皮疹	1 (0.1)	0
皮膚変色	1 (0.1)	0
皮膚びらん	1 (0.1)	0
皮膚出血	1 (0.1)	0
皮膚軟化	1 (0.1)	0
皮下気腫	1 (0.1)	0
蕁麻疹	1 (0.1)	0
外科および内科処置	1 (0.1)	0
抜歯	1 (0.1)	0

表 2.7.6.7.7-1 因果関係別の有害事象発現率（14/14）

MedDRA Ver.16.0 SOC 及び PT	HSCT/化学療法後 VOD （N=1154）	
	有害事象	副作用
血管障害	189 (16.4)	38 (3.3)
低血圧	132 (11.4)	24 (2.1)
高血圧	28 (2.4)	0
出血	9 (0.8)	7 (0.6)
静脈閉塞性疾患	9 (0.8)	1 (0.1)
血腫	8 (0.7)	2 (0.2)
カテーテル留置部位出血	3 (0.3)	2 (0.2)
毛細血管漏出症候群	2 (0.2)	0
循環虚脱	2 (0.2)	0
血液量減少性ショック	2 (0.2)	0
血栓症	2 (0.2)	0
深部静脈血栓症	1 (0.1)	0
血液分布異常性ショック	1 (0.1)	0
塞栓症	1 (0.1)	0
潮紅	1 (0.1)	1 (0.1)
出血性梗塞	1 (0.1)	1 (0.1)
高血圧クリーゼ	1 (0.1)	0
虚血	1 (0.1)	0
微小血管症	1 (0.1)	0
起立性低血圧	1 (0.1)	0
蒼白	1 (0.1)	0
処置による出血	1 (0.1)	0
ショック	1 (0.1)	0
血栓性静脈炎	1 (0.1)	0
表在性血栓性静脈炎	1 (0.1)	0
静脈血栓症	1 (0.1)	0

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

表 2.7.6.7.7-2 Grade 3 以上の有害事象一覧（1/9）

MedDRA Ver.16.0 SOC 及び PT	HSCT/化学療法後 VOD （N=1154）	
	有害事象	副作用
Grade 3 以上の有害事象発現例数（%）	665 (57.6)	150 (13.0)
血液およびリンパ系障害	45 (3.9)	2 (0.2)
発熱性好中球減少症	13 (1.1)	0
凝血異常	8 (0.7)	1 (0.1)
貧血	6 (0.5)	0
血栓性微小血管症	6 (0.5)	0
播種性血管内凝固	5 (0.4)	1 (0.1)
血小板減少症	4 (0.3)	0
貪食細胞性組織球症	2 (0.2)	0
好中球減少症	2 (0.2)	0
溶血	1 (0.1)	0
溶血性貧血	1 (0.1)	0
汎血球減少症	1 (0.1)	0
血栓性血小板減少性紫斑病	1 (0.1)	0
心臓障害	73 (6.3)	7 (0.6)
心停止	13 (1.1)	0
心房細動	11 (1.0)	0
心嚢液貯留	10 (0.9)	2 (0.2)
心肺停止	9 (0.8)	0
徐脈	6 (0.5)	0
心房粗動	5 (0.4)	1 (0.1)
頻脈	5 (0.4)	0
心不全	4 (0.3)	1 (0.1)
心筋症	4 (0.3)	1 (0.1)
心肺不全	3 (0.3)	0
左室機能不全	3 (0.3)	0
洞性徐脈	3 (0.3)	1 (0.1)
うっ血性心不全	2 (0.2)	1 (0.1)
心タンポナーデ	2 (0.2)	0
急性心筋梗塞	1 (0.1)	0
心房血栓症	1 (0.1)	0
完全房室ブロック	1 (0.1)	0
左室肥大	1 (0.1)	0
心筋梗塞	1 (0.1)	0
右室不全	1 (0.1)	0
トルサード　ド　ポアント	1 (0.1)	0
心室同期不全	1 (0.1)	0
心室細動	1 (0.1)	0
眼障害	2 (0.2)	0
黄疸眼	1 (0.1)	0
眼窩周囲浮腫	1 (0.1)	0
胃腸障害	138 (12.0)	57 (4.9)
胃腸出血	39 (3.4)	26 (2.3)
下痢	17 (1.5)	2 (0.2)
下部消化管出血	11 (1.0)	6 (0.5)
腹痛	10 (0.9)	0
腹水	10 (0.9)	0
口腔内出血	8 (0.7)	4 (0.3)
胃出血	6 (0.5)	5 (0.4)
腹膜出血	6 (0.5)	3 (0.3)
大腸炎	5 (0.4)	0
吐血	5 (0.4)	3 (0.3)
上部消化管出血	5 (0.4)	4 (0.3)

表 2.7.6.7.7-2 Grade 3 以上の有害事象一覧（2/9）

MedDRA Ver.16.0 SOC 及び PT	HSCT/化学療法後 VOD （N=1154）	
	有害事象	副作用
嘔吐	5 (0.4)	0
イレウス	4 (0.3)	0
悪心	4 (0.3)	0
直腸出血	4 (0.3)	3 (0.3)
腹部膨満	3 (0.3)	0
腹腔内出血	3 (0.3)	2 (0.2)
膵炎	3 (0.3)	0
腸壁気腫症	3 (0.3)	0
腹部コンパートメント症候群	2 (0.2)	0
血便排泄	2 (0.2)	0
腸出血	2 (0.2)	1 (0.1)
食道炎	2 (0.2)	0
口内炎	2 (0.2)	0
盲腸炎	1 (0.1)	0
血性下痢	1 (0.1)	1 (0.1)
腸炎	1 (0.1)	0
回腸狭窄	1 (0.1)	0
腸管虚血	1 (0.1)	0
腸管ポリープ	1 (0.1)	0
吸収不良	1 (0.1)	0
メレナ	1 (0.1)	0
食道静脈瘤出血	1 (0.1)	0
出血性食道炎	1 (0.1)	1 (0.1)
門脈圧亢進性胃障害	1 (0.1)	0
後腹膜出血	1 (0.1)	1 (0.1)
小腸出血	1 (0.1)	1 (0.1)
小腸穿孔	1 (0.1)	0
食道静脈瘤	1 (0.1)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	164 (14.2)	7 (0.6)
多臓器不全	141 (12.2)	4 (0.3)
全身性浮腫	6 (0.5)	1 (0.1)
疼痛	5 (0.4)	0
発熱	4 (0.3)	0
粘膜の炎症	3 (0.3)	0
カテーテル留置部位出血	2 (0.2)	2 (0.2)
疾患進行	2 (0.2)	0
疲労	2 (0.2)	0
浮腫	2 (0.2)	0
末梢性浮腫	2 (0.2)	1 (0.1)
無力症	1 (0.1)	0
疾患再発	1 (0.1)	0
早期満腹	1 (0.1)	0
低体温	1 (0.1)	0
限局性浮腫	1 (0.1)	0
粘膜出血	1 (0.1)	0
多臓器障害	1 (0.1)	0
気腫	1 (0.1)	0
肝胆道系障害	128 (11.1)	2 (0.2)
静脈閉塞性肝疾患	89 (7.7)	1 (0.1)
肝不全	21 (1.8)	1 (0.1)
胆嚢炎	5 (0.4)	0
肝腎症候群	4 (0.3)	0
高ビリルビン血症	3 (0.3)	0

表 2.7.6.7.7-2 Grade 3 以上の有害事象一覧（3/9）

MedDRA Ver.16.0 SOC 及び PT	HSCT/化学療法後 VOD （N=1154）	
	有害事象	副作用
肝機能異常	2 (0.2)	0
黄疸	2 (0.2)	0
急性肝不全	1 (0.1)	0
胆管閉塞	1 (0.1)	0
胆管炎	1 (0.1)	0
急性胆嚢炎	1 (0.1)	0
肝硬変	1 (0.1)	0
肝腎不全	1 (0.1)	0
虚血性肝炎	1 (0.1)	0
肝障害	1 (0.1)	0
門脈圧亢進症	1 (0.1)	0
門脈血栓症	1 (0.1)	0
免疫系障害	45 (3.9)	0
移植片対宿主病	17 (1.5)	0
腸管移植片対宿主病	7 (0.6)	0
急性移植片対宿主病	6 (0.5)	0
肝移植片対宿主病	5 (0.4)	0
急性肝移植片対宿主病	4 (0.3)	0
急性皮膚移植片対宿主病	3 (0.3)	0
皮膚移植片対宿主病	3 (0.3)	0
急性腸管移植片対宿主病	2 (0.2)	0
サイトカイン放出症候群	1 (0.1)	0
生着症候群	1 (0.1)	0
感染症および寄生虫症	183 (15.9)	1 (0.1)
敗血症	42 (3.6)	0
肺炎	21 (1.8)	0
感染	18 (1.6)	0
敗血症性ショック	10 (0.9)	0
ＢＫウイルス感染	9 (0.8)	0
ブドウ球菌性菌血症	9 (0.8)	0
アデノウイルス感染	8 (0.7)	0
肺感染	8 (0.7)	1 (0.1)
医療機器関連感染	6 (0.5)	0
菌血症	5 (0.4)	0
サイトメガロウイルス血症	5 (0.4)	0
サイトメガロウイルス性肺炎	5 (0.4)	0
サイトメガロウイルス感染	4 (0.3)	0
腸球菌性菌血症	4 (0.3)	0
細菌性敗血症	3 (0.3)	0
カンジダ症	3 (0.3)	0
クロストリジウム・ディフィシレ感染	3 (0.3)	0
真菌感染	3 (0.3)	0
腹膜炎	3 (0.3)	0
シュードモナス性菌血症	3 (0.3)	0
敗血症症候群	3 (0.3)	0
ウイルス血症	3 (0.3)	0
抗酸性桿菌感染	2 (0.2)	0
膀胱炎	2 (0.2)	0
腸球菌感染	2 (0.2)	0
腸球菌性敗血症	2 (0.2)	0
真菌性敗血症	2 (0.2)	0
ヒトヘルペスウイルス６感染	2 (0.2)	0
クレブシエラ性菌血症	2 (0.2)	0

表 2.7.6.7.7-2 Grade 3 以上の有害事象一覧（4/9）

MedDRA Ver.16.0 SOC 及び PT	HSCT/化学療法後 VOD （N=1154）	
	有害事象	副作用
食道カンジダ症	2 (0.2)	0
緑膿菌性肺炎	2 (0.2)	0
シュードモナス感染	2 (0.2)	0
ブドウ球菌感染	2 (0.2)	0
ステノトロフォモナス性敗血症	2 (0.2)	0
全身性カンジダ	2 (0.2)	0
気管炎	2 (0.2)	0
尿路感染	2 (0.2)	0
細菌性尿路感染	2 (0.2)	0
膿瘍	1 (0.1)	0
虫垂炎	1 (0.1)	0
アスペルギルス症	1 (0.1)	0
細菌感染	1 (0.1)	0
バークホルデリア・セパシア菌群感染	1 (0.1)	0
カンジダ性敗血症	1 (0.1)	0
脳真菌感染	1 (0.1)	0
感染性胆嚢炎	1 (0.1)	0
シトロバクター性敗血症	1 (0.1)	0
コロナウイルス感染	1 (0.1)	0
クリプトスポリジウム感染	1 (0.1)	0
ウイルス性膀胱炎	1 (0.1)	0
エンテロバクター感染	1 (0.1)	0
感染性小腸結腸炎	1 (0.1)	0
エプスタイン・バーウイルス血症	1 (0.1)	0
熱性感染症	1 (0.1)	0
ウイルス性肝炎	1 (0.1)	0
帯状疱疹	1 (0.1)	0
大葉性肺炎	1 (0.1)	0
限局性感染	1 (0.1)	0
乳様突起炎	1 (0.1)	0
好中球減少性感染	1 (0.1)	0
口腔ヘルペス	1 (0.1)	0
中耳炎	1 (0.1)	0
細菌性腹膜炎	1 (0.1)	0
胸膜感染	1 (0.1)	0
ニューモシスティスジロヴェシ肺炎	1 (0.1)	0
パラインフルエンザウイルス性肺炎	1 (0.1)	0
ＲＳウイルス肺炎	1 (0.1)	0
シュードモナス性敗血症	1 (0.1)	0
腎盂腎炎	1 (0.1)	0
ＲＳウイルス感染	1 (0.1)	0
敗血症性塞栓	1 (0.1)	0
副鼻腔炎	1 (0.1)	0
ステノトロフォモナス感染	1 (0.1)	0
トキソプラズマ症	1 (0.1)	0
ウイルス性尿路感染	1 (0.1)	0
水痘	1 (0.1)	0
ウイルス性敗血症	1 (0.1)	0
接合真菌症	1 (0.1)	0
傷害、中毒および処置合併症	29 (2.5)	5 (0.4)
移植不全	5 (0.4)	0
血液幹細胞移植生着不全	4 (0.3)	0
処置による出血	3 (0.3)	1 (0.1)

表 2.7.6.7.7-2 Grade 3 以上の有害事象一覧（5/9）

MedDRA Ver.16.0 SOC 及び PT	HSCT/化学療法後 VOD （N=1154）	
	有害事象	副作用
脳ヘルニア	2 (0.2)	0
生着遅延	2 (0.2)	0
裂傷	2 (0.2)	0
硬膜下血腫	2 (0.2)	2 (0.2)
気管内挿管合併症	1 (0.1)	0
栄養補給管合併症	1 (0.1)	1 (0.1)
肝血腫	1 (0.1)	1 (0.1)
注入に伴う反応	1 (0.1)	0
過量投与	1 (0.1)	0
処置後出血	1 (0.1)	0
術後胸部処置合併症	1 (0.1)	0
処置合併症	1 (0.1)	0
硬膜下出血	1 (0.1)	0
輸血関連急性肺障害	1 (0.1)	0
静脈損傷	1 (0.1)	0
臨床検査	49 (4.2)	3 (0.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	15 (1.3)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	12 (1.0)	0
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	9 (0.8)	2 (0.2)
血中ビリルビン増加	5 (0.4)	0
心電図ＱＴ延長	4 (0.3)	0
血小板数減少	4 (0.3)	0
トランスアミナーゼ上昇	3 (0.3)	0
尿量減少	3 (0.3)	0
アミラーゼ増加	2 (0.2)	0
血中クレアチニン増加	2 (0.2)	0
リパーゼ増加	2 (0.2)	0
酸素飽和度低下	2 (0.2)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.1)	0
血中ビリルビン	1 (0.1)	1 (0.1)
血中フィブリノゲン減少	1 (0.1)	0
血中カリウム減少	1 (0.1)	0
真菌検査陽性	1 (0.1)	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.1)	0
ヘモグロビン減少	1 (0.1)	0
肝酵素上昇	1 (0.1)	0
ヒトヘルペスウイルス６血清学的検査陽性	1 (0.1)	0
国際標準比増加	1 (0.1)	0
肝機能検査異常	1 (0.1)	0
リンパ球数減少	1 (0.1)	0
脈拍欠損	1 (0.1)	0
喀痰培養陽性	1 (0.1)	0
ウイルス検査陽性	1 (0.1)	0
体重減少	1 (0.1)	0
体重増加	1 (0.1)	0
白血球数減少	1 (0.1)	0
代謝および栄養障害	79 (6.8)	1 (0.1)
高血糖	20 (1.7)	0
低カリウム血症	18 (1.6)	0
高ナトリウム血症	8 (0.7)	0
低ナトリウム血症	8 (0.7)	0
低リン酸血症	7 (0.6)	0
アシドーシス	5 (0.4)	1 (0.1)

表 2.7.6.7.7-2 Grade 3 以上の有害事象一覧（6/9）

MedDRA Ver.16.0 SOC 及び PT	HSCT/化学療法後 VOD （N=1154）	
	有害事象	副作用
食欲減退	5 (0.4)	0
高カリウム血症	5 (0.4)	0
水分過負荷	4 (0.3)	0
低アルブミン血症	4 (0.3)	0
低血糖症	3 (0.3)	0
栄養障害	3 (0.3)	0
代謝性アシドーシス	3 (0.3)	0
アルカローシス	2 (0.2)	0
高アンモニア血症	2 (0.2)	0
代謝性アルカローシス	2 (0.2)	0
悪液質	1 (0.1)	0
脱水	1 (0.1)	0
糖尿病	1 (0.1)	0
耐糖能障害	1 (0.1)	0
痛風	1 (0.1)	0
ヘモクロマトーシス	1 (0.1)	0
高カルシウム血症	1 (0.1)	0
高トリグリセリド血症	1 (0.1)	0
低カルシウム血症	1 (0.1)	0
乳酸アシドーシス	1 (0.1)	0
筋骨格系および結合組織障害	7 (0.6)	0
筋力低下	4 (0.3)	0
背部痛	2 (0.2)	0
骨痛	1 (0.1)	0
ミオパチー	1 (0.1)	0
四肢痛	1 (0.1)	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）	19 (1.6)	0
再発急性骨髄性白血病	4 (0.3)	0
移植後リンパ増殖性障害	2 (0.2)	0
急性リンパ性白血病	1 (0.1)	0
再発急性リンパ性白血病	1 (0.1)	0
急性骨髄性白血病	1 (0.1)	0
バーキットリンパ腫	1 (0.1)	0
再発バーキットリンパ腫	1 (0.1)	0
白血病再発	1 (0.1)	0
マントル細胞リンパ腫	1 (0.1)	0
骨髄性白血病	1 (0.1)	0
再発神経芽腫	1 (0.1)	0
再発癌	1 (0.1)	0
横紋筋肉腫	1 (0.1)	0
肉腫	1 (0.1)	0
再発Ｔ細胞性リンパ腫	1 (0.1)	0
神経系障害	69 (6.0)	12 (1.0)
脳症	17 (1.5)	1 (0.1)
肝性脳症	9 (0.8)	1 (0.1)
痙攣	5 (0.4)	0
頭蓋内出血	5 (0.4)	4 (0.3)
脳虚血	3 (0.3)	0
水頭症	3 (0.3)	0
傾眠	3 (0.3)	0
失神	3 (0.3)	0

表 2.7.6.7.7-2 Grade 3 以上の有害事象一覧（7/9）

MedDRA Ver.16.0 SOC 及び PT	HSCT/化学療法後 VOD （N=1154）	
	有害事象	副作用
中枢神経系出血	2 (0.2)	2 (0.2)
意識レベルの低下	2 (0.2)	0
可逆性後白質脳症症候群	2 (0.2)	1 (0.1)
自律神経ニューロパチー	1 (0.1)	0
良性頭蓋内圧亢進	1 (0.1)	0
脳低酸素症	1 (0.1)	0
脳損傷	1 (0.1)	0
脳浮腫	1 (0.1)	0
小脳血腫	1 (0.1)	0
脳出血	1 (0.1)	1 (0.1)
脳梗塞	1 (0.1)	0
脳血管発作	1 (0.1)	0
ジスキネジー	1 (0.1)	0
頭痛	1 (0.1)	0
脳室内出血	1 (0.1)	1 (0.1)
嗜眠	1 (0.1)	0
代謝性脳症	1 (0.1)	0
末梢性ニューロパチー	1 (0.1)	0
失神寸前の状態	1 (0.1)	0
くも膜下出血	1 (0.1)	1 (0.1)
振戦	1 (0.1)	0
精神障害	24 (2.1)	0
錯乱状態	7 (0.6)	0
譫妄	6 (0.5)	0
精神状態変化	6 (0.5)	0
激越	4 (0.3)	0
不安	1 (0.1)	0
コミュニケーション障害	1 (0.1)	0
幻覚	1 (0.1)	0
不眠症	1 (0.1)	0
パニック発作	1 (0.1)	0
精神病性障害	1 (0.1)	0
落ち着きのなさ	1 (0.1)	0
物質誘発性精神病性障害	1 (0.1)	0
腎および尿路障害	113 (9.8)	8 (0.7)
腎不全	62 (5.4)	1 (0.1)
急性腎不全	33 (2.9)	1 (0.1)
出血性膀胱炎	12 (1.0)	4 (0.3)
血尿	5 (0.4)	2 (0.2)
腎機能障害	2 (0.2)	0
無尿	1 (0.1)	0
高窒素血症	1 (0.1)	0
乏尿	1 (0.1)	0
多尿	1 (0.1)	0
蛋白尿	1 (0.1)	0
生殖系および乳房障害	2 (0.2)	0
性器浮腫	1 (0.1)	0
精巣浮腫	1 (0.1)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	275 (23.8)	61 (5.3)
呼吸不全	95 (8.2)	5 (0.4)
肺出血	59 (5.1)	41 (3.6)
低酸素症	47 (4.1)	1 (0.1)
呼吸窮迫	24 (2.1)	1 (0.1)

表 2.7.6.7.7-2 Grade 3 以上の有害事象一覧（8/9）

MedDRA Ver.16.0 SOC 及び PT	HSCT/化学療法後 VOD （N=1154）	
	有害事象	副作用
急性呼吸窮迫症候群	20 (1.7)	1 (0.1)
胸水	15 (1.3)	0
鼻出血	13 (1.1)	8 (0.7)
肺胞出血	13 (1.1)	7 (0.6)
呼吸困難	10 (0.9)	0
肺水腫	10 (0.9)	0
急性呼吸不全	6 (0.5)	0
無気肺	6 (0.5)	0
特発性肺炎症候群	6 (0.5)	0
頻呼吸	6 (0.5)	0
無呼吸	4 (0.3)	0
肺臓炎	4 (0.3)	0
肺高血圧症	4 (0.3)	0
びまん性肺胞障害	3 (0.3)	0
喀血	3 (0.3)	1 (0.1)
肺浸潤	3 (0.3)	0
血胸	2 (0.2)	2 (0.2)
間質性肺疾患	2 (0.2)	0
誤嚥性肺炎	2 (0.2)	0
気胸	2 (0.2)	0
呼吸性アルカローシス	2 (0.2)	0
上気道性喘鳴	2 (0.2)	0
肺胞蛋白症	1 (0.1)	0
無酸素症	1 (0.1)	0
徐呼吸	1 (0.1)	0
気管支出血	1 (0.1)	0
高炭酸ガス血症	1 (0.1)	0
喉頭出血	1 (0.1)	0
喉頭狭窄	1 (0.1)	0
肺障害	1 (0.1)	0
口腔咽頭痛	1 (0.1)	0
咽頭出血	1 (0.1)	0
胸腔内出血	1 (0.1)	1 (0.1)
肺塞栓症	1 (0.1)	0
肺線維症	1 (0.1)	0
肺腫瘤	1 (0.1)	0
肺静脈閉塞性疾患	1 (0.1)	0
呼吸性アシドーシス	1 (0.1)	0
呼吸停止	1 (0.1)	0
呼吸障害	1 (0.1)	0
低音性連続性ラ音	1 (0.1)	0
睡眠時無呼吸症候群	1 (0.1)	0
皮膚および皮下組織障害	21 (1.8)	0
斑状丘疹状皮疹	13 (1.1)	0
発疹	2 (0.2)	0
水疱	1 (0.1)	0
剥脱性発疹	1 (0.1)	0
皮膚疼痛	1 (0.1)	0
紫斑	1 (0.1)	0
皮膚障害	1 (0.1)	0
皮膚出血	1 (0.1)	0
皮膚病変	1 (0.1)	0
皮下気腫	1 (0.1)	0

表 2.7.6.7.7-2 Grade 3 以上の有害事象一覧（9/9）

MedDRA Ver.16.0 SOC 及び PT	HSCT/化学療法後 VOD （N=1154）	
	有害事象	副作用
血管障害	127 (11.0)	21 (1.8)
低血圧	90 (7.8)	12 (1.0)
高血圧	10 (0.9)	0
静脈閉塞性疾患	9 (0.8)	1 (0.1)
出血	6 (0.5)	5 (0.4)
血腫	4 (0.3)	2 (0.2)
循環虚脱	2 (0.2)	0
血液量減少性ショック	2 (0.2)	0
毛細血管漏出症候群	1 (0.1)	0
血液分布異常性ショック	1 (0.1)	0
塞栓症	1 (0.1)	0
出血性梗塞	1 (0.1)	1 (0.1)
高血圧クリーゼ	1 (0.1)	0
虚血	1 (0.1)	0
処置による出血	1 (0.1)	0
ショック	1 (0.1)	0
血栓症	1 (0.1)	0
静脈血栓症	1 (0.1)	0

［5.3.5.2-3 Table 14.3.1.4、Table 14.3.1.9 を改変］

表 2.7.6.7.7-3 死亡に至った有害事象発現率（1/4）

MedDRA ver.16.0 SOC PT	HSCT/化学療法後 VOD （N=1154）	
	有害事象	副作用
死亡に至った有害事象発現例数(%)	395 (34.2)	31 (2.7)
血液およびリンパ系障害	9 (0.8)	1 (0.1)
凝血異常	3 (0.3)	1 (0.1)
播種性血管内凝固	2 (0.2)	0
溶血性貧血	1 (0.1)	0
貪食細胞性組織球症	1 (0.1)	0
汎血球減少症	1 (0.1)	0
血栓性血小板減少性紫斑病	1 (0.1)	0
心臓障害	21 (1.8)	1 (0.1)
心停止	5 (0.4)	0
徐脈	3 (0.3)	0
心不全	3 (0.3)	1 (0.1)
心肺停止	3 (0.3)	0
心肺不全	3 (0.3)	0
心房粗動	2 (0.2)	0
急性心筋梗塞	1 (0.1)	0
心房細動	1 (0.1)	0
完全房室ブロック	1 (0.1)	0
頻脈	1 (0.1)	0
心室同期不全	1 (0.1)	0
胃腸障害	8 (0.7)	4 (0.3)
腹痛	2 (0.2)	0
胃腸出血	2 (0.2)	1 (0.1)
大腸炎	1 (0.1)	0
腸出血	1 (0.1)	1 (0.1)
下部消化管出血	1 (0.1)	1 (0.1)
直腸出血	1 (0.1)	1 (0.1)
小腸出血	1 (0.1)	1 (0.1)
上部消化管出血	1 (0.1)	1 (0.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	140 (12.1)	4 (0.3)
多臓器不全	135 (11.7)	4 (0.3)
疾患進行	2 (0.2)	0
腫瘤	1 (0.1)	0
多臓器障害	1 (0.1)	0
浮腫	1 (0.1)	0
末梢性浮腫	1 (0.1)	0
肝胆道系障害	108 (9.4)	1 (0.1)
静脈閉塞性肝疾患	85 (7.4)	1 (0.1)
肝不全	17 (1.5)	0
肝機能異常	2 (0.2)	0
急性肝不全	1 (0.1)	0
急性胆嚢炎	1 (0.1)	0
肝硬変	1 (0.1)	0
肝腎不全	1 (0.1)	0
肝腎症候群	1 (0.1)	0
高ビリルビン血症	1 (0.1)	0
黄疸	1 (0.1)	0
肝障害	1 (0.1)	0
門脈血栓症	1 (0.1)	0
免疫系障害	20 (1.7)	0
移植片対宿主病	10 (0.9)	0
急性移植片対宿主病	5 (0.4)	0

表 2.7.6.7.7-3 死亡に至った有害事象発現率（2/4）

MedDRA ver.16.0 SOC PT	HSCT/化学療法後 VOD （N=1154）	
	有害事象	副作用
肝移植片対宿主病	3 (0.3)	0
急性腸管移植片対宿主病	1 (0.1)	0
急性肝移植片対宿主病	1 (0.1)	0
急性皮膚移植片対宿主病	1 (0.1)	0
腸管移植片対宿主病	1 (0.1)	0
感染症および寄生虫症	79 (6.8)	1 (0.1)
敗血症	26 (2.3)	0
肺炎	9 (0.8)	0
感染	8 (0.7)	0
敗血症性ショック	8 (0.7)	0
細菌性敗血症	3 (0.3)	0
肺感染	3 (0.3)	1 (0.1)
サイトメガロウイルス性肺炎	3 (0.3)	0
アスペルギルス症	2 (0.2)	0
シュードモナス性菌血症	2 (0.2)	0
敗血症症候群	2 (0.2)	0
ＢＫウイルス感染	1 (0.1)	0
カンジダ性敗血症	1 (0.1)	0
脳真菌感染	1 (0.1)	0
サイトメガロウイルス感染	1 (0.1)	0
腸球菌性敗血症	1 (0.1)	0
真菌性敗血症	1 (0.1)	0
ウイルス性肝炎	1 (0.1)	0
パラインフルエンザウイルス性肺炎	1 (0.1)	0
ＲＳウイルス肺炎	1 (0.1)	0
シュードモナス性敗血症	1 (0.1)	0
ＲＳウイルス感染	1 (0.1)	0
敗血症性塞栓	1 (0.1)	0
ステノトロフォモナス性敗血症	1 (0.1)	0
全身性カンジダ	1 (0.1)	0
トキソプラズマ症	1 (0.1)	0
水痘	1 (0.1)	0
接合真菌症	1 (0.1)	0
傷害、中毒および処置合併症	9 (0.8)	1 (0.1)
移植不全	3 (0.3)	0
脳ヘルニア	2 (0.2)	0
血液幹細胞移植生着不全	2 (0.2)	0
処置による出血	2 (0.2)	1 (0.1)
臨床検査	3 (0.3)	0
血中ビリルビン増加	2 (0.2)	0
ヒトヘルペスウイルス６血清学的検査陽性	1 (0.1)	0
体重増加	1 (0.1)	0
代謝および栄養障害	7 (0.6)	1 (0.1)
代謝性アシドーシス	2 (0.2)	0
アシドーシス	1 (0.1)	1 (0.1)
アルカローシス	1 (0.1)	0
食欲減退	1 (0.1)	0
水分過負荷	1 (0.1)	0
高血糖	1 (0.1)	0
低血糖症	1 (0.1)	0

表 2.7.6.7.7-3 死亡に至った有害事象発現率（3/4）

MedDRA ver.16.0 SOC PT	HSCT/化学療法後 VOD （N=1154）	
	有害事象	副作用
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）	17 (1.5)	0
再発急性骨髄性白血病	4 (0.3)	0
移植後リンパ増殖性障害	2 (0.2)	0
急性リンパ性白血病	1 (0.1)	0
再発急性リンパ性白血病	1 (0.1)	0
急性骨髄性白血病	1 (0.1)	0
バーキットリンパ腫	1 (0.1)	0
再発バーキットリンパ腫	1 (0.1)	0
マントル細胞リンパ腫	1 (0.1)	0
骨髄性白血病	1 (0.1)	0
再発神経芽腫	1 (0.1)	0
再発癌	1 (0.1)	0
横紋筋肉腫	1 (0.1)	0
再発Ｔ細胞性リンパ腫	1 (0.1)	0
神経系障害	14 (1.2)	4 (0.3)
頭蓋内出血	4 (0.3)	3 (0.3)
脳症	3 (0.3)	0
脳浮腫	1 (0.1)	0
小脳血腫	1 (0.1)	0
脳出血	1 (0.1)	1 (0.1)
脳梗塞	1 (0.1)	0
脳虚血	1 (0.1)	0
脳血管発作	1 (0.1)	0
肝性脳症	1 (0.1)	0
精神障害	1 (0.1)	0
不安	1 (0.1)	0
錯乱状態	1 (0.1)	0
腎および尿路障害	25 (2.2)	2 (0.2)
腎不全	19 (1.6)	1 (0.1)
急性腎不全	3 (0.3)	0
膀胱痙縮	1 (0.1)	0
出血性膀胱炎	1 (0.1)	0
血尿	1 (0.1)	1 (0.1)
腎機能障害	1 (0.1)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	95 (8.2)	16 (1.4)
呼吸不全	40 (3.5)	3 (0.3)
肺出血	18 (1.6)	11 (1.0)
急性呼吸窮迫症候群	12 (1.0)	0
低酸素症	12 (1.0)	1 (0.1)
肺胞出血	6 (0.5)	2 (0.2)
肺浸潤	3 (0.3)	0
特発性肺炎症候群	2 (0.2)	0
胸水	2 (0.2)	0
呼吸窮迫	2 (0.2)	0
急性呼吸不全	1 (0.1)	0
肺胞蛋白症	1 (0.1)	0
無気肺	1 (0.1)	0
気管支出血	1 (0.1)	0
びまん性肺胞障害	1 (0.1)	0
呼吸困難	1 (0.1)	0
間質性肺疾患	1 (0.1)	0

表 2.7.6.7.7-3 死亡に至った有害事象発現率（4/4）

MedDRA ver.16.0 SOC PT	HSCT/化学療法後 VOD （N=1154）	
	有害事象	副作用
口腔咽頭痛	1 (0.1)	0
胸腔内出血	1 (0.1)	1 (0.1)
誤嚥性肺炎	1 (0.1)	0
肺高血圧症	1 (0.1)	0
肺静脈閉塞性疾患	1 (0.1)	0
呼吸停止	1 (0.1)	0
皮膚および皮下組織障害	1 (0.1)	0
点状出血	1 (0.1)	0
血管障害	23 (2.0)	5 (0.4)
低血圧	10 (0.9)	2 (0.2)
静脈閉塞性疾患	6 (0.5)	0
循環虚脱	2 (0.2)	0
出血	2 (0.2)	2 (0.2)
出血性梗塞	1 (0.1)	1 (0.1)
血液量減少性ショック	1 (0.1)	0
ショック	1 (0.1)	0

［5.3.5.2-3 Table 14.3.1.6、Table 14.3.1.11 を改変］

表 2.7.6.7.7-4 治験薬と関連のある死亡に至った有害事象一覧（1/3）

被験者番号	年齢／性別	分類 [a]	有害事象名（MedDRA/PT：ver.16.0）	投与開始から発現までの日数	投与開始から死亡までの日数	Y:重篤 N:非重篤 /Grade	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
0008-44	20/男	H	アシドーシス	28	28	Y/5	中止	死亡	関連あるかもしれない
0009-17	51/男	H	呼吸不全	4	20	Y/5	継続	死亡	関連あるかもしれない
0016-45	0/男	H	肺出血	11	20	Y/4	休薬	死亡	関連あるかもしれない
0017-01	30/女	H	出血	1	2	Y/5	中止	死亡	おそらく関連あり
0038-01	0/男	H	肺感染	10	13	Y/5	継続	死亡	関連あるかもしれない
0038-04	9/男	H	頭蓋内出血	24	25	Y/5	継続	死亡	おそらく関連あり
			多臓器不全	25	25	Y/5	継続	死亡	おそらく関連あり
0041-03	9/男	H	肺出血	6	39	Y/5	中止	死亡	関連あるかもしれない
0041-20	2/女	C	胸腔内出血	24	24	Y/5	継続	死亡	関連あるかもしれない
0044-17	7/女	C	肺出血	14	14	Y/5	継続	死亡	関連あるかもしれない
			低血圧	14	14	Y/5	継続	死亡	関連あるかもしれない
0045-05	18/女	H	出血性梗塞	27	28	Y/5	継続	死亡	関連あるかもしれない
0045-07	12/男	H	肺出血	51	52	Y/5	継続	死亡	関連あるかもしれない
0051-04	14/女	H	脳出血	17	17	Y/5	中止	死亡	関連あるかもしれない
0051-06	3/男	H	肺出血	5	5	Y/5	中止	死亡	関連あり

表 2.7.6.7.7-4 治験薬と関連のある死亡に至った有害事象一覧（2/3）

被験者番号	年齢／性別	分類[a]	有害事象名（MedDRA/PT：ver.16.0）	投与開始から発現までの日数	投与開始から死亡までの日数	Y:重篤 N:非重篤 /Grade	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
0052-04	1/男	H	多臓器不全	53	53	Y/5	継続	死亡	関連あるかもしれない
			静脈閉塞性肝疾患	53	53	Y/5	継続	死亡	関連あるかもしれない
0054-05	0/男	H	肺出血	29	29	Y/5	継続	死亡	関連あるかもしれない
0055-09	15/男	H	胃腸出血	22	29	Y/5	継続	死亡	関連あるかもしれない
0056-07	1/男	H	肺出血	23	23	Y/5	中止	死亡	関連あるかもしれない
0060-01	53/女	H	頭蓋内出血	4	8	Y/5	中止	死亡	関連あり
			腸出血	4	8	Y/5	中止	死亡	関連あり
			直腸出血	4	8	Y/5	中止	死亡	関連あり
			低血圧	8	8	Y/5	中止	死亡	関連あるかもしれない
0061-08	8/女	H	処置による出血	5	26	Y/5	休薬	死亡	関連あるかもしれない
			凝血異常	12	26	Y/5	休薬	死亡	関連あるかもしれない
			出血	12	26	Y/5	休薬	死亡	関連あるかもしれない
			肺出血	18	26	Y/5	休薬	死亡	関連あるかもしれない
0062-09	0/男	H	腎不全	27	43	N/3	継続	死亡	関連あるかもしれない
			多臓器不全	34	43	N/3	継続	死亡	関連あるかもしれない
0070-31	7/男	H	心不全	3	4	Y/5	中止	死亡	関連あるかもしれない
0072-12	18/男	H	肺胞出血	14	47	Y/4	中止	死亡	関連あるかもしれない
			血尿	14	47	Y/4	中止	死亡	関連あるかもしれない
0077-02	5/男	H	頭蓋内出血	17	31	Y/5	中止	死亡	関連あるかもしれない
0078-01	0/男	H	肺出血	21	22	Y/5	中止	死亡	おそらく関連あり
0078-02	1/男	H	呼吸不全	7	31	Y/5	休薬	死亡	おそらく関連あり
0078-07	3/男	H	肺出血	9	44	Y/4	休薬	死亡	関連あるかもしれない
0083-03	48/女	H	肺胞出血	9	10	Y/5	継続	死亡	関連あるかもしれない
0105-01	11/女	H	下部消化管出血	2	7	Y/5	中止	死亡	おそらく関連あり
			上部消化管出血	2	7	Y/5	中止	死亡	おそらく関連あり
0108-04	63/男	H	小腸出血	5	6	Y/5	中止	死亡	関連あるかもしれない
0112-02	20/女	C	多臓器不全	1	8	Y/5	中止	死亡	関連あるかもしれない

表 2.7.6.7.7-4　治験薬と関連のある死亡に至った有害事象一覧（3/3）

被験者番号	年齢／性別	分類 [a]	有害事象名（MedDRA/PT：ver.16.0）	投与開始から発現までの日数	投与開始から死亡までの日数	Y:重篤 N:非重篤 /Grade	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
			低酸素症	4	5	Y/4	休薬	死亡	関連あるかもしれない
0118-02	15/男	H	肺出血	4	5	Y/5	中止	死亡	関連あるかもしれない
			呼吸不全	5	5	Y/5	中止	死亡	関連あるかもしれない

a： H：HSCT 後に VOD を発症、C：化学療法後に VOD を発症

［5.3.5.2-3 Table 14.3.2.1、Listing 16.2.4.3.1、Listing 16.2.7.1 を改変］

表 2.7.6.7.7-5 重篤な有害事象発現率（1/6）

MedDRA Ver.16.0 SOC 及び PT	HSCT/化学療法後 VOD （N=1154）	
	有害事象	副作用
重篤な有害事象発現例（%）	598 (51.8)	133 (11.5)
血液およびリンパ系障害	24 (2.1)	2 (0.2)
発熱性好中球減少症	6 (0.5)	0
凝血異常	5 (0.4)	1 (0.1)
播種性血管内凝固	5 (0.4)	1 (0.1)
貧血	2 (0.2)	0
血小板減少症	2 (0.2)	0
溶血	1 (0.1)	0
溶血性貧血	1 (0.1)	0
貪食細胞性組織球症	1 (0.1)	0
汎血球減少症	1 (0.1)	0
血栓性血小板減少性紫斑病	1 (0.1)	0
心臓障害	57 (4.9)	7 (0.6)
心停止	13 (1.1)	0
心肺停止	9 (0.8)	0
心房粗動	8 (0.7)	2 (0.2)
心嚢液貯留	8 (0.7)	2 (0.2)
徐脈	6 (0.5)	0
心房細動	5 (0.4)	0
心不全	4 (0.3)	1 (0.1)
心肺不全	3 (0.3)	0
洞性徐脈	3 (0.3)	1 (0.1)
心タンポナーデ	2 (0.2)	0
心筋症	2 (0.2)	1 (0.1)
急性心筋梗塞	1 (0.1)	0
心房血栓症	1 (0.1)	0
完全房室ブロック	1 (0.1)	0
うっ血性心不全	1 (0.1)	1 (0.1)
右室不全	1 (0.1)	0
トルサード　ド　ポアント	1 (0.1)	0
心室細動	1 (0.1)	0
眼障害	1 (0.1)	0
網膜出血	1 (0.1)	0
胃腸障害	90 (7.8)	47 (4.1)
胃腸出血	33 (2.9)	24 (2.1)
下痢	9 (0.8)	0
胃出血	8 (0.7)	6 (0.5)
腹水	7 (0.6)	0
腹膜出血	5 (0.4)	3 (0.3)
腹痛	4 (0.3)	0
下部消化管出血	4 (0.3)	3 (0.3)
上部消化管出血	4 (0.3)	4 (0.3)
腹腔内出血	3 (0.3)	2 (0.2)
口腔内出血	3 (0.3)	2 (0.2)
腸壁気腫症	3 (0.3)	0
直腸出血	3 (0.3)	2 (0.2)
大腸炎	2 (0.2)	0
吐血	2 (0.2)	1 (0.1)
腹部コンパートメント症候群	1 (0.1)	0
腹部膨満	1 (0.1)	0
血性下痢	1 (0.1)	1 (0.1)
腸炎	1 (0.1)	0
血便排泄	1 (0.1)	0

表 2.7.6.7.7-5 重篤な有害事象発現率（2/6）

MedDRA Ver.16.0 SOC 及び PT	HSCT/化学療法後 VOD （N=1154）	
	有害事象	副作用
腸出血	1 (0.1)	1 (0.1)
吸収不良	1 (0.1)	0
悪心	1 (0.1)	0
食道潰瘍出血	1 (0.1)	0
膵炎	1 (0.1)	0
後腹膜出血	1 (0.1)	1 (0.1)
小腸出血	1 (0.1)	1 (0.1)
嘔吐	1 (0.1)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	158 (13.7)	4 (0.3)
多臓器不全	139 (12.0)	3 (0.3)
発熱	11 (1.0)	0
疾患進行	2 (0.2)	0
無力症	1 (0.1)	0
カテーテル留置部位出血	1 (0.1)	1 (0.1)
粘膜出血	1 (0.1)	0
多臓器障害	1 (0.1)	0
浮腫	1 (0.1)	0
末梢性浮腫	1 (0.1)	0
気腫	1 (0.1)	0
肝胆道系障害	117 (10.1)	1 (0.1)
静脈閉塞性肝疾患	87 (7.5)	1 (0.1)
肝不全	19 (1.6)	0
胆嚢炎	4 (0.3)	0
肝腎症候群	3 (0.3)	0
肝機能異常	2 (0.2)	0
急性肝不全	1 (0.1)	0
胆管閉塞	1 (0.1)	0
急性胆嚢炎	1 (0.1)	0
肝硬変	1 (0.1)	0
肝腎不全	1 (0.1)	0
高ビリルビン血症	1 (0.1)	0
肝障害	1 (0.1)	0
門脈血栓症	1 (0.1)	0
免疫系障害	35 (3.0)	0
移植片対宿主病	15 (1.3)	0
急性移植片対宿主病	6 (0.5)	0
腸管移植片対宿主病	6 (0.5)	0
肝移植片対宿主病	5 (0.4)	0
皮膚移植片対宿主病	3 (0.3)	0
急性腸管移植片対宿主病	1 (0.1)	0
急性肝移植片対宿主病	1 (0.1)	0
急性皮膚移植片対宿主病	1 (0.1)	0
生着症候群	1 (0.1)	0
感染症および寄生虫症	131 (11.4)	1 (0.1)
敗血症	32 (2.8)	0
感染	17 (1.5)	0
肺炎	14 (1.2)	0
敗血症性ショック	8 (0.7)	0
肺感染	7 (0.6)	1 (0.1)
サイトメガロウイルス感染	5 (0.4)	0
菌血症	4 (0.3)	0
サイトメガロウイルス性肺炎	4 (0.3)	0
ＢＫウイルス感染	3 (0.3)	0

表 2.7.6.7.7-5 重篤な有害事象発現率（3/6）

MedDRA Ver.16.0 SOC 及び PT	HSCT/化学療法後 VOD （N=1154）	
	有害事象	副作用
細菌性敗血症	3 (0.3)	0
医療機器関連感染	3 (0.3)	0
シュードモナス性菌血症	3 (0.3)	0
敗血症症候群	2 (0.2)	0
ブドウ球菌性菌血症	2 (0.2)	0
ブドウ球菌感染	2 (0.2)	0
尿路感染	2 (0.2)	0
腹部膿瘍	1 (0.1)	0
膿瘍	1 (0.1)	0
抗酸性桿菌感染	1 (0.1)	0
アデノウイルス感染	1 (0.1)	0
虫垂炎	1 (0.1)	0
アスペルギルス症	1 (0.1)	0
バークホルデリア・セパシア菌群感染	1 (0.1)	0
カンジダ性敗血症	1 (0.1)	0
脳真菌感染	1 (0.1)	0
シトロバクター性敗血症	1 (0.1)	0
クロストリジウム・ディフィシレ感染	1 (0.1)	0
コロナウイルス感染	1 (0.1)	0
エンテロバクター性菌血症	1 (0.1)	0
エンテロバクター感染	1 (0.1)	0
腸球菌性菌血症	1 (0.1)	0
腸球菌感染	1 (0.1)	0
腸球菌性敗血症	1 (0.1)	0
感染性小腸結腸炎	1 (0.1)	0
真菌感染	1 (0.1)	0
真菌性敗血症	1 (0.1)	0
ウイルス性肝炎	1 (0.1)	0
ヒトヘルペスウイルス６感染	1 (0.1)	0
大葉性肺炎	1 (0.1)	0
好中球減少性感染	1 (0.1)	0
ニューモシスティスジロヴェシ肺炎	1 (0.1)	0
パラインフルエンザウイルス性肺炎	1 (0.1)	0
ＲＳウイルス肺炎	1 (0.1)	0
シュードモナス性敗血症	1 (0.1)	0
シュードモナス感染	1 (0.1)	0
ＲＳウイルス感染	1 (0.1)	0
敗血症性塞栓	1 (0.1)	0
ステノトロフォモナス性敗血症	1 (0.1)	0
全身性カンジダ	1 (0.1)	0
トキソプラズマ症	1 (0.1)	0
水痘	1 (0.1)	0
接合真菌症	1 (0.1)	0
傷害、中毒および処置合併症	23 (2.0)	5 (0.4)
移植不全	5 (0.4)	0
処置による出血	3 (0.3)	1 (0.1)
脳ヘルニア	2 (0.2)	0
血液幹細胞移植生着不全	2 (0.2)	0
硬膜下血腫	2 (0.2)	2 (0.2)
気管内挿管合併症	1 (0.1)	0
栄養補給管合併症	1 (0.1)	1 (0.1)
肝血腫	1 (0.1)	1 (0.1)
過量投与	1 (0.1)	0

表 2.7.6.7.7-5 重篤な有害事象発現率（4/6）

MedDRA Ver.16.0 SOC 及び PT	HSCT/化学療法後 VOD （N=1154）	
	有害事象	副作用
処置後出血	1 (0.1)	0
術後胸部処置合併症	1 (0.1)	0
処置合併症	1 (0.1)	0
硬膜下出血	1 (0.1)	0
気管出血	1 (0.1)	0
輸血関連急性肺障害	1 (0.1)	0
臨床検査	13 (1.1)	0
尿量減少	3 (0.3)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.2)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.2)	0
血中ビリルビン増加	2 (0.2)	0
トランスアミナーゼ上昇	2 (0.2)	0
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1 (0.1)	0
血中クレアチニン増加	1 (0.1)	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.1)	0
ヒトヘルペスウイルス６血清学的検査陽性	1 (0.1)	0
国際標準比増加	1 (0.1)	0
酸素飽和度低下	1 (0.1)	0
脈拍欠損	1 (0.1)	0
体重増加	1 (0.1)	0
代謝および栄養障害	25 (2.2)	1 (0.1)
低カリウム血症	6 (0.5)	0
高ナトリウム血症	5 (0.4)	0
アシドーシス	3 (0.3)	1 (0.1)
水分過負荷	3 (0.3)	0
高カリウム血症	3 (0.3)	0
高アンモニア血症	2 (0.2)	0
高血糖	2 (0.2)	0
代謝性アシドーシス	2 (0.2)	0
アルカローシス	1 (0.1)	0
低カルシウム血症	1 (0.1)	0
低ナトリウム血症	1 (0.1)	0
筋骨格系および結合組織障害	2 (0.2)	0
筋力低下	2 (0.2)	0
ミオパチー	1 (0.1)	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）	19 (1.6)	0
再発急性骨髄性白血病	4 (0.3)	0
移植後リンパ増殖性障害	2 (0.2)	0
急性リンパ性白血病	1 (0.1)	0
再発急性リンパ性白血病	1 (0.1)	0
急性骨髄性白血病	1 (0.1)	0
バーキットリンパ腫	1 (0.1)	0
再発バーキットリンパ腫	1 (0.1)	0
白血病再発	1 (0.1)	0
マントル細胞リンパ腫	1 (0.1)	0
骨髄性白血病	1 (0.1)	0
再発神経芽腫	1 (0.1)	0
再発癌	1 (0.1)	0
横紋筋肉腫	1 (0.1)	0
肉腫	1 (0.1)	0
再発Ｔ細胞性リンパ腫	1 (0.1)	0

表 2.7.6.7.7-5 重篤な有害事象発現率（5/6）

MedDRA Ver.16.0 SOC 及び PT	HSCT/化学療法後 VOD (N=1154)	
	有害事象	副作用
神経系障害	51 (4.4)	15 (1.3)
脳症	9 (0.8)	1 (0.1)
頭蓋内出血	6 (0.5)	5 (0.4)
痙攣	5 (0.4)	0
脳虚血	3 (0.3)	0
肝性脳症	3 (0.3)	1 (0.1)
水頭症	3 (0.3)	0
くも膜下出血	3 (0.3)	3 (0.3)
中枢神経系出血	2 (0.2)	2 (0.2)
脳出血	2 (0.2)	1 (0.1)
可逆性後白質脳症症候群	2 (0.2)	1 (0.1)
自律神経ニューロパチー	1 (0.1)	0
脳低酸素症	1 (0.1)	0
脳損傷	1 (0.1)	0
脳浮腫	1 (0.1)	0
小脳血腫	1 (0.1)	0
脳梗塞	1 (0.1)	0
脳血管発作	1 (0.1)	0
意識レベルの低下	1 (0.1)	0
顔面神経障害	1 (0.1)	0
筋緊張亢進	1 (0.1)	0
脳室内出血	1 (0.1)	1 (0.1)
末梢性ニューロパチー	1 (0.1)	0
失神	1 (0.1)	0
精神障害	3 (0.3)	0
錯乱状態	1 (0.1)	0
精神状態変化	1 (0.1)	0
精神病性障害	1 (0.1)	0
腎および尿路障害	77 (6.7)	4 (0.3)
腎不全	45 (3.9)	0
急性腎不全	22 (1.9)	1 (0.1)
出血性膀胱炎	6 (0.5)	2 (0.2)
腎機能障害	2 (0.2)	0
高窒素血症	1 (0.1)	0
血尿	1 (0.1)	1 (0.1)
尿閉	1 (0.1)	0
尿生殖器出血	1 (0.1)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	224 (19.4)	56 (4.9)
呼吸不全	80 (6.9)	4 (0.3)
肺出血	57 (4.9)	41 (3.6)
低酸素症	31 (2.7)	1 (0.1)
呼吸窮迫	22 (1.9)	1 (0.1)
急性呼吸窮迫症候群	16 (1.4)	0
肺胞出血	13 (1.1)	7 (0.6)
鼻出血	7 (0.6)	4 (0.3)
特発性肺炎症候群	6 (0.5)	0
肺水腫	6 (0.5)	0
急性呼吸不全	5 (0.4)	0
胸水	5 (0.4)	0
呼吸困難	4 (0.3)	0
肺臓炎	4 (0.3)	0
無呼吸	3 (0.3)	0
肺浸潤	3 (0.3)	0

表 2.7.6.7.7-5 重篤な有害事象発現率（6/6）

MedDRA Ver.16.0 SOC 及び PT	HSCT/化学療法後 VOD （N=1154）	
	有害事象	副作用
無気肺	2 (0.2)	0
びまん性肺胞障害	2 (0.2)	0
血胸	2 (0.2)	2 (0.2)
肺高血圧症	2 (0.2)	0
頻呼吸	2 (0.2)	0
肺胞蛋白症	1 (0.1)	0
気管支出血	1 (0.1)	0
喀血	1 (0.1)	1 (0.1)
間質性肺疾患	1 (0.1)	0
喉頭狭窄	1 (0.1)	0
胸腔内出血	1 (0.1)	1 (0.1)
誤嚥性肺炎	1 (0.1)	0
気胸	1 (0.1)	0
肺塞栓症	1 (0.1)	0
肺線維症	1 (0.1)	0
肺静脈閉塞性疾患	1 (0.1)	0
呼吸停止	1 (0.1)	0
皮膚および皮下組織障害	2 (0.2)	1 (0.1)
皮下出血	1 (0.1)	1 (0.1)
斑状丘疹状皮疹	1 (0.1)	0
血管障害	76 (6.6)	17 (1.5)
低血圧	46 (4.0)	7 (0.6)
静脈閉塞性疾患	9 (0.8)	1 (0.1)
出血	7 (0.6)	5 (0.4)
高血圧	4 (0.3)	0
循環虚脱	2 (0.2)	0
血腫	2 (0.2)	2 (0.2)
血液量減少性ショック	2 (0.2)	0
毛細血管漏出症候群	1 (0.1)	0
カテーテル留置部位出血	1 (0.1)	1 (0.1)
塞栓症	1 (0.1)	0
出血性梗塞	1 (0.1)	1 (0.1)
高血圧クリーゼ	1 (0.1)	0
微小血管症	1 (0.1)	0
ショック	1 (0.1)	0

［5.3.5.2-3 Table 14.3.1.3、Table 14.3.1.8 を改変］

表 2.7.6.7.7-6 治験薬と関連のある重篤な有害事象症例一覧（死亡を除く）（1/6）

被験者番号	年齢/性別	分類[a]	有害事象名（MedDRA/PT：ver.16.0）	投与開始から発現までの日数	投与開始から転帰までの日数	Y:重篤 N:非重篤 /Grade	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
0001-01	49/女	H	胃腸出血	9	9	Y/3	継続	未回復	関連あるかもしれない
0001-04	51/女	C	肺胞出血	8	11	Y/4	休薬	回復	関連あるかもしれない
0001-05	32/女	H	肺胞出血	30	33	Y/3	中止	回復	関連あるかもしれない
0001-38	28/男	H	胃腸出血	10	-	Y/3	中止	未回復	関連あるかもしれない
0001-49	56/男	H	くも膜下出血	9	-	Y/2	休薬	未回復	関連あるかもしれない

表 2.7.6.7.7-6 治験薬と関連のある重篤な有害事象症例一覧（死亡を除く）（2/6）

被験者番号	年齢/性別	分類[a]	有害事象名（MedDRA/PT：ver.16.0）	投与開始から発現までの日数	投与開始から転帰までの日数	Y:重篤 N:非重篤/Grade	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
0003-03	56/男	H	くも膜下出血	24	63	Y/2	中止	回復	関連あるかもしれない
0004-06	0/男	H	低血圧	4	11	Y/3	中止	未回復	関連あるかもしれない
0006-11	7/男	C	肺出血	4	12	Y/4	休薬	回復	関連あるかもしれない
0006-12	15/男	H	上部消化管出血	31	-	Y/3	中止	未回復	関連あるかもしれない
0006-19	21/男	H	低血圧	2	6	Y/4	休薬	回復	おそらく関連あり
			胃腸出血	14	47	Y/4	中止	後遺症ありで回復	関連あるかもしれない
0008-08	12/女	H	肺出血	8	9	Y/4	休薬	回復	関連あるかもしれない
0008-15	50/男	H	中枢神経系出血	2	17	Y/4	中止	回復	関連あるかもしれない
0008-18	48/女	H	肺出血	20	20	Y/4	休薬	回復	関連あるかもしれない
0008-20	21/女	H	胃腸出血	53	54	Y/4	中止	回復	関連あるかもしれない
0008-22	7/男	H	血胸	21	91	Y/4	中止	回復	関連あるかもしれない
0008-23	65/女	H	出血	6	8	Y/3	継続	回復	関連あるかもしれない
0008-25	17/女	H	出血	16	22	Y/3	継続	回復	関連あるかもしれない
0008-44	20/男	H	上部消化管出血	5	28	Y/4	休薬	未回復	関連あるかもしれない
0009-06	18/女	H	鼻出血	28	-	Y/3	中止	未回復	おそらく関連あり
0009-07	49/男	H	鼻出血	3	-	Y/3	中止	未回復	おそらく関連あり
0009-17	51/男	H	肺出血	4	5	Y/3	中止	回復	おそらく関連あり
0011-08	1/男	H	肺出血	13	14	Y/2	中止	後遺症ありで回復	関連あるかもしれない
0011-12	18/女	H	肺出血	37	38	Y/4	中止	回復	関連あるかもしれない
0011-17	1/男	H	硬膜下血腫	18	34	Y/4	中止	後遺症ありで回復	関連あるかもしれない
0012-07	16/女	H	直腸出血	9	10	Y/3	中止	回復	おそらく関連あり
			肺出血	10	13	Y/3	中止	回復	おそらく関連あり
0012-13	57/男	H	胃腸出血	12	-	Y/3	休薬	未回復	関連あるかもしれない
0012-40	0/男	H	血胸	3	-	Y/4	中止	未回復	おそらく関連あり
0014-09	15/女	C	胃腸出血	14	15	Y/3	中止	後遺症ありで回復	関連あり
0016-23	2/男	C	胃腸出血	8	8	Y/3	中止	回復	おそらく関連あり
0033-02	13/男	H	中枢神経系出血	9	10	Y/4	中止	回復	関連あるかもしれない

表 2.7.6.7.7-6 治験薬と関連のある重篤な有害事象症例一覧（死亡を除く）（3/6）

被験者番号	年齢/性別	分類[a]	有害事象名（MedDRA/PT：ver.16.0）	投与開始から発現までの日数	投与開始から転帰までの日数	Y:重篤 N:非重篤 /Grade	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
0033-10	14/男	H	肺出血	32	33	Y/4	中止	回復	関連あるかもしれない
0033-11	48/女	H	肺出血	5	7	Y/3	中止	回復	関連あるかもしれない
0035-02	10/女	H	血腫	32	-	Y/3	休薬	未回復	関連あるかもしれない
0035-14	12/女	H	胃腸出血	4	-	Y/3	中止	未回復	関連あるかもしれない
0038-09	1/女	H	頭蓋内出血	5	19	Y/4	中止	回復	関連あり
0041-03	9/男	H	胃腸出血	6	39	Y/4	中止	後遺症ありで回復	関連あるかもしれない
0041-05	0/男	H	肺出血	10	18	Y/2	中止	回復	関連あるかもしれない
0041-10	1/女	H	胃出血	22	22	Y/3	休薬	回復	関連あるかもしれない
			肺出血	78	78	Y/4	中止	回復	おそらく関連あり
0042-05	14/女	H	栄養補給管合併症	27	48	Y/3	中止	回復	関連あるかもしれない
			口腔内出血	27	48	Y/3	中止	回復	関連あるかもしれない
			腹膜出血	27	48	Y/3	中止	回復	関連あるかもしれない
0042-16	60/女	H	くも膜下出血	6	13	Y/4	中止	回復	関連あるかもしれない
0044-05	8/女	H	低血圧	9	9	Y/4	中止	回復	関連あるかもしれない
			肺出血	9	10	Y/4	中止	回復	関連あるかもしれない
0044-14	12/男	H	低血圧	4	-	Y/3	継続	未回復	関連あるかもしれない
0044-20	0/女	H	肺出血	17	33	Y/3	中止	回復	関連あるかもしれない
0045-01	2/女	C	低血圧	6	-	Y/3	中止	未回復	おそらく関連あり
0045-11	10/男	H	出血性膀胱炎	75	-	Y/4	継続	未回復	関連あるかもしれない
0045-12	8/女	H	鼻出血	6	7	Y/3	継続	回復	関連あるかもしれない
0045-17	2/男	H	出血	10	13	Y/3	中止	回復	関連あるかもしれない
0045-23	12/女	H	胃腸出血	17	17	Y/3	休薬	回復	関連あるかもしれない
0046-07	6/女	H	肺胞出血	6	8	Y/4	休薬	後遺症ありで回復	おそらく関連あり
			肺胞出血	27	27	Y/4	中止	回復	おそらく関連あり
0047-08	1/女	H	胃出血	27	29	Y/3	休薬	未回復	関連あるかもしれない
0048-08	16/男	C	胃腸出血	35	37	Y/4	中止	後遺症ありで回復	関連あるかもしれない
0050-03	7/男	H	肺胞出血	10	-	Y/4	中止	未回復	関連あるかもしれない

表 2.7.6.7.7-6 治験薬と関連のある重篤な有害事象症例一覧（死亡を除く）（4/6）

被験者番号	年齢/性別	分類[a]	有害事象名（MedDRA/PT：ver.16.0）	投与開始から発現までの日数	投与開始から転帰までの日数	Y:重篤 N:非重篤 /Grade	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
0050-13	0/女	H	肺出血	2	43	Y/4	休薬	回復	関連あるかもしれない
0051-03	12/男	H	肺出血	8	9	Y/3	中止	回復	関連あるかもしれない
0052-02	6/女	H	肺出血	10	19	Y/2	中止	後遺症ありで回復	おそらく関連あり
0052-04	1/男	H	胃腸出血	44	47	Y/3	休薬	後遺症ありで回復	関連あるかもしれない
			血腫	50	53	Y/3	中止	未回復	関連あるかもしれない
0052-06	0/男	H	肺出血	3	5	Y/4	中止	後遺症ありで回復	関連あるかもしれない
0052-15	8/男	H	静脈閉塞性疾患	10	-	Y/3	継続	未回復	関連あるかもしれない
0055-11	19/男	H	胃腸出血	29	31	Y/1	中止	回復	関連あるかもしれない
0055-17	21/女	H	腹膜出血	7	28	Y/4	中止	回復	関連あるかもしれない
0055-20	1/男	H	心嚢液貯留	22	27	Y/3	継続	回復	関連あるかもしれない
0056-06	0/男	H	胃腸出血	15	16	Y/4	休薬	回復	関連あるかもしれない
0056-07	1/男	H	肺出血	2	3	Y/4	休薬	回復	関連あるかもしれない
			肺出血	17	18	Y/4	継続	回復	関連あるかもしれない
0056-11	3/男	H	呼吸不全	7	-	Y/4	継続	未回復	関連あるかもしれない
			肺胞出血	13	13	Y/4	中止	回復	おそらく関連あり
			腹膜出血	13	23	Y/4	中止	回復	おそらく関連あり
			腹腔内出血	23	67	Y/4	継続	回復	関連あるかもしれない
			肝血腫	27	-	Y/3	継続	未回復	関連あるかもしれない
			急性腎不全	27	74	Y/4	継続	後遺症ありで回復	関連あるかもしれない
0057-02	41/女	H	肺出血	9	22	Y/4	中止	後遺症ありで回復	おそらく関連あり
0059-02	16/男	H	心房粗動	3	3	Y/3	継続	回復	関連あるかもしれない
0059-06	13/女	C	脳室内出血	14	14	Y/3	中止	-	関連あるかもしれない
0060-04	38/男	H	心嚢液貯留	20	21	Y/3	中止	回復	関連あるかもしれない
0062-02	24/女	H	肺出血	2	3	Y/4	中止	回復	関連あるかもしれない
0063-08	24/男	H	下部消化管出血	17	-	Y/4	中止	未回復	関連あるかもしれない
0067-01	6/女	H	胃腸出血	11	-	Y/4	中止	未回復	関連あるかもしれない
0067-05	1/男	H	肺出血	17	-	Y/2	中止	未回復	関連あるかもしれない

表 2.7.6.7.7-6 治験薬と関連のある重篤な有害事象症例一覧（死亡を除く）（5/6）

被験者番号	年齢/性別	分類[a]	有害事象名（MedDRA/PT：ver.16.0）	投与開始から発現までの日数	投与開始から転帰までの日数	Y:重篤 N:非重篤 /Grade	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
0068-08	2/男	H	下部消化管出血	7	11	Y/3	中止	回復	関連あるかもしれない
0069-02	0/男	H	肺出血	15	19	Y/4	休薬	未回復	関連あるかもしれない
			呼吸窮迫	15	19	Y/4	休薬	未回復	関連あるかもしれない
0070-05	18/女	C	口腔内出血	11	-	Y/3	中止	未回復	関連あるかもしれない
			鼻出血	11	-	Y/3	中止	未回復	関連あるかもしれない
0070-25	16/男	H	胃腸出血	30	30	Y/3	休薬	回復	関連あるかもしれない
0070-37	17/男	H	肺出血	4	-	Y/4	中止	未回復	関連あるかもしれない
0071-05	17/女	C	上部消化管出血	319	319	Y/4	休薬	後遺症ありで回復	おそらく関連あり
0071-06	17/女	C	脳症	3	7	Y/4	継続	未回復	関連あるかもしれない
0072-01	1/女	H	肺出血	10	10	Y/3	中止	回復	関連あるかもしれない
0072-05	9/女	H	胃腸出血	5	6	Y/4	休薬	回復	おそらく関連あり
			肺出血	19	21	Y/4	中止	後遺症ありで回復	おそらく関連あり
0075-03	62/男	H	胃腸出血	10	12	Y/4	休薬	回復	関連あるかもしれない
0076-05	4/女	H	胃腸出血	8	12	Y/2	休薬	回復	関連あるかもしれない
			皮下出血	8	12	Y/2	休薬	回復	関連あるかもしれない
			胃腸出血	20	22	Y/2	中止	回復	関連あるかもしれない
0077-03	2/男	H	カテーテル留置部位出血	28	29	Y/1	中止	後遺症ありで回復	おそらく関連あり
0078-02	1/男	H	肺出血	7	7	Y/3	休薬	後遺症ありで回復	おそらく関連あり
			肺出血	20	21	Y/3	中止	後遺症ありで回復	おそらく関連あり
0078-11	1/男	H	肺出血	4	7	Y/4	休薬	回復	おそらく関連あり
0079-01	1/男	C	胃出血	10	13	Y/4	休薬	回復	関連あり
0081-07	14/女	H	肺出血	3	21	Y/3	中止	回復	おそらく関連あり
0081-09	23/女	H	うっ血性心不全	2	-	Y/4	中止	未回復	関連あるかもしれない
			心房粗動	2	4	Y/2	継続	未回復	関連あるかもしれない
0081-16	59/男	H	硬膜下血腫	18	-	Y/3	中止	未回復	関連あり
0083-04	53/男	H	胃腸出血	3	26	Y/3	中止	未回復	関連あるかもしれない
0083-17	74/男	H	後腹膜出血	11	-	Y/4	中止	未回復	関連あるかもしれない

表 2.7.6.7.7-6 治験薬と関連のある重篤な有害事象症例一覧（死亡を除く）（6/6）

被験者番号	年齢/性別	分類[a]	有害事象名（MedDRA/PT：ver.16.0）	投与開始から発現までの日数	投与開始から転帰までの日数	Y:重篤 N:非重篤 /Grade	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
0083-22	43/女	H	胃腸出血	4	5	Y/3	継続	回復	関連あるかもしれない
			胃腸出血	14	18	Y/4	休薬	回復	関連あるかもしれない
0084-02	16/男	H	頭蓋内出血	22	-	Y/2	中止	未回復	おそらく関連あり
0084-03	1/男	H	胃腸出血	32	41	Y/4	中止	回復	おそらく関連あり
0084-05	15/女	H	血性下痢	67	70	Y/3	中止	回復	おそらく関連あり
0091-01	1/女	H	肺出血	16	37	Y/4	中止	回復	おそらく関連あり
0093-14	25/女	C	肺出血	33	33	Y/4	中止	回復	関連あるかもしれない
0097-09	2/女	H	胃腸出血	10	32	Y/3	中止	回復	関連あるかもしれない
0107-02	12/女	H	出血性膀胱炎	9	-	Y/3	中止	未回復	関連あるかもしれない
			吐血	9	10	Y/3	中止	回復	関連あるかもしれない
			喀血	9	10	Y/3	中止	回復	関連あるかもしれない
0107-03	17/男	H	カテーテル留置部位出血	19	19	Y/3	中止	回復	関連あるかもしれない
0107-06	0/女	H	洞性徐脈	14	15	Y/3	休薬	回復	おそらく関連あり
0107-07	3/男	H	胃出血	9	18	Y/1	継続	未回復	関連あるかもしれない
0107-08	23/男	H	播種性血管内凝固	8	8	Y/3	継続	回復	関連あるかもしれない
			腹腔内出血	19	20	Y/3	中止	未回復	関連あるかもしれない
0108-07	12/女	H	可逆性後白質脳症症候群	5	15	Y/3	中止	回復	関連あるかもしれない
0110-02	41/女	H	胃出血	2	-	Y/4	中止	未回復	関連あるかもしれない
0110-04	7/女	H	胃出血	12	-	Y/4	中止	未回復	関連あるかもしれない
0112-02	20/女	C	肺出血	8	8	Y/4	中止	未回復	関連あるかもしれない
0113-08	2/男	H	肝性脳症	6	51	Y/3	継続	後遺症ありで回復	おそらく関連あり
0117-01	1/男	H	心筋症	2	13	Y/4	中止	回復	関連あるかもしれない

a： H：HSCT 後に VOD を発症、C：化学療法後に VOD を発症

［5.3.5.2-3 Table 14.3.2.2、Listing 16.2.4.3.1、Listing 16.2.7.1 を改変］

表 2.7.6.7.7-7 治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率（1/3）

MedDRA Ver.16.0	HSCT/化学療法後 VOD（N=1154）	
SOC 及び PT	有害事象	副作用
中止に至った有害事象の発現例数（%）	328 (28.4)	138 (12.0)
血液およびリンパ系障害	6 (0.5)	0
播種性血管内凝固	3 (0.3)	0
凝血異常	2 (0.2)	0
好中球減少症	1 (0.1)	0
心臓障害	13 (1.1)	4 (0.3)
心不全	3 (0.3)	1 (0.1)
心停止	2 (0.2)	0
心嚢液貯留	2 (0.2)	1 (0.1)
心房粗動	1 (0.1)	0
心房血栓症	1 (0.1)	0
うっ血性心不全	1 (0.1)	1 (0.1)
心肺停止	1 (0.1)	0
心筋症	1 (0.1)	1 (0.1)
心肺不全	1 (0.1)	0
眼障害	3 (0.3)	0
網膜出血	2 (0.2)	0
眼出血	1 (0.1)	0
強膜出血	1 (0.1)	0
胃腸障害	75 (6.5)	51 (4.4)
胃腸出血	29 (2.5)	22 (1.9)
下部消化管出血	9 (0.8)	6 (0.5)
胃出血	5 (0.4)	4 (0.3)
吐血	5 (0.4)	3 (0.3)
口腔内出血	5 (0.4)	3 (0.3)
腹膜出血	5 (0.4)	3 (0.3)
上部消化管出血	5 (0.4)	4 (0.3)
腹腔内出血	2 (0.2)	1 (0.1)
直腸出血	2 (0.2)	2 (0.2)
腹部コンパートメント症候群	1 (0.1)	0
腹痛	1 (0.1)	0
大腸炎	1 (0.1)	0
下痢	1 (0.1)	1 (0.1)
血性下痢	1 (0.1)	1 (0.1)
血便排泄	1 (0.1)	0
腸出血	1 (0.1)	1 (0.1)
メレナ	1 (0.1)	0
悪心	1 (0.1)	0
食道潰瘍出血	1 (0.1)	0
出血性食道炎	1 (0.1)	1 (0.1)
後腹膜出血	1 (0.1)	1 (0.1)
小腸出血	1 (0.1)	1 (0.1)
嘔吐	1 (0.1)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	58 (5.0)	6 (0.5)
多臓器不全	50 (4.3)	1 (0.1)
カテーテル留置部位出血	5 (0.4)	4 (0.3)
カテーテル留置部位分泌物	1 (0.1)	1 (0.1)
疾患進行	1 (0.1)	0
粘膜出血	1 (0.1)	0
肝胆道系障害	43 (3.7)	0
静脈閉塞性肝疾患	35 (3.0)	0
肝不全	4 (0.3)	0
胆嚢炎	1 (0.1)	0
急性胆嚢炎	1 (0.1)	0

表 2.7.6.7.7-7 治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率（2/3）

MedDRA Ver.16.0	HSCT/化学療法後 VOD（N=1154）	
SOC 及び PT	有害事象	副作用
胆汁うっ滞	1 (0.1)	0
肝機能異常	1 (0.1)	0
肝腎不全	1 (0.1)	0
免疫系障害	3 (0.3)	0
移植片対宿主病	2 (0.2)	0
肝移植片対宿主病	1 (0.1)	0
感染症および寄生虫症	34 (2.9)	0
敗血症	12 (1.0)	0
敗血症性ショック	5 (0.4)	0
感染	3 (0.3)	0
肺炎	3 (0.3)	0
細菌性敗血症	2 (0.2)	0
虫垂炎	1 (0.1)	0
カンジダ性敗血症	1 (0.1)	0
脳真菌感染	1 (0.1)	0
サイトメガロウイルス感染	1 (0.1)	0
腸球菌性敗血症	1 (0.1)	0
ウイルス性肝炎	1 (0.1)	0
サイトメガロウイルス性肺炎	1 (0.1)	0
ＲＳウイルス肺炎	1 (0.1)	0
シュードモナス性敗血症	1 (0.1)	0
ＲＳウイルス感染	1 (0.1)	0
敗血症症候群	1 (0.1)	0
傷害、中毒および処置合併症	11 (1.0)	5 (0.4)
硬膜下血腫	3 (0.3)	3 (0.3)
挫傷	1 (0.1)	0
栄養補給管合併症	1 (0.1)	1 (0.1)
眼窩周囲血腫	1 (0.1)	0
眼窩周囲出血	1 (0.1)	1 (0.1)
処置後出血	1 (0.1)	0
処置による出血	1 (0.1)	0
硬膜下出血	1 (0.1)	0
気管出血	1 (0.1)	0
臨床検査	4 (0.3)	0
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1 (0.1)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.1)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.1)	0
ヒトヘルペスウイルス６血清学的検査陽性	1 (0.1)	0
血小板数減少	1 (0.1)	0
代謝および栄養障害	4 (0.3)	1 (0.1)
アシドーシス	1 (0.1)	1 (0.1)
高血糖	1 (0.1)	0
高カリウム血症	1 (0.1)	0
低カリウム血症	1 (0.1)	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）	7 (0.6)	0
急性骨髄性白血病	1 (0.1)	0
再発急性骨髄性白血病	1 (0.1)	0
バーキットリンパ腫	1 (0.1)	0
再発神経芽腫	1 (0.1)	0
移植後リンパ増殖性障害	1 (0.1)	0
再発癌	1 (0.1)	0
再発Ｔ細胞性リンパ腫	1 (0.1)	0

表 2.7.6.7.7-7 治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率（3/3）

MedDRA Ver.16.0	HSCT/化学療法後 VOD（N=1154）	
SOC 及び PT	有害事象	副作用
神経系障害	20 (1.7)	12 (1.0)
頭蓋内出血	5 (0.4)	5 (0.4)
中枢神経系出血	2 (0.2)	2 (0.2)
脳出血	2 (0.2)	1 (0.1)
くも膜下出血	2 (0.2)	2 (0.2)
脳浮腫	1 (0.1)	0
小脳血腫	1 (0.1)	0
脳虚血	1 (0.1)	0
脳血管発作	1 (0.1)	0
痙攣	1 (0.1)	0
脳症	1 (0.1)	0
脳室内出血	1 (0.1)	1 (0.1)
可逆性後白質脳症症候群	1 (0.1)	1 (0.1)
傾眠	1 (0.1)	0
精神障害	4 (0.3)	0
激越	2 (0.2)	0
錯乱状態	1 (0.1)	0
うつ病	1 (0.1)	0
精神病性障害	1 (0.1)	0
腎および尿路障害	16 (1.4)	6 (0.5)
出血性膀胱炎	6 (0.5)	3 (0.3)
血尿	4 (0.3)	2 (0.2)
腎不全	4 (0.3)	0
尿路出血	1 (0.1)	1 (0.1)
急性腎不全	1 (0.1)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	102 (8.8)	57 (4.9)
肺出血	52 (4.5)	42 (3.6)
呼吸不全	18 (1.6)	2 (0.2)
肺胞出血	10 (0.9)	6 (0.5)
鼻出血	9 (0.8)	7 (0.6)
低酸素症	6 (0.5)	1 (0.1)
急性呼吸窮迫症候群	5 (0.4)	0
血胸	2 (0.2)	2 (0.2)
頻呼吸	2 (0.2)	0
喀血	1 (0.1)	1 (0.1)
特発性肺炎症候群	1 (0.1)	0
誤嚥性肺炎	1 (0.1)	0
肺塞栓症	1 (0.1)	0
肺線維症	1 (0.1)	0
呼吸停止	1 (0.1)	0
呼吸窮迫	1 (0.1)	1 (0.1)
皮膚および皮下組織障害	1 (0.1)	1 (0.1)
皮下出血	1 (0.1)	1 (0.1)
血管障害	32 (2.8)	11 (1.0)
低血圧	16 (1.4)	5 (0.4)
出血	5 (0.4)	3 (0.3)
静脈閉塞性疾患	4 (0.3)	0
血腫	3 (0.3)	2 (0.2)
カテーテル留置部位出血	1 (0.1)	1 (0.1)
循環虚脱	1 (0.1)	0
高血圧	1 (0.1)	0
ショック	1 (0.1)	0

［5.3.5.2-3 Table 14.3.1.5、Table 14.3.1.10 を改変］

2.7.6.8 海外：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）

資料番号：5.3.5.4-1（参考資料）

2.7.6.8.1 試験方法

試験の方法の概要を表 2.7.6.8.1-1 に示す。

表 2.7.6.8.1-1 試験方法

試験の標題： Safety of defibrotide in the treatment of hepatic veno-occlusive disease (VOD): An analysis of prospectively collected data from a compassionate use program
試験番号：DF-CUP
試験実施施設（実施国）：311 施設（仏国、英国、米国、日本等　計 34 ヵ国）
試験期間：1998 年 12 月～2009 年 [redacted] 月
開発のフェーズ：コンパッショネートユースプログラム
公表論文： 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.[7)]
目的： VOD 患者に NS-73 による治療を可能とするために、担当医師の要望に応じて、各地域の法規制適用下でコンパッショネートユースプログラムを実施する。解析の主目的として、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。
試験デザイン：多施設共同、オープンラベル、コンパッショネートユースプログラム
被験者数： 適格性確認書受理数：1129 例 安全性解析対象例数：710 例
診断及び主要な組み入れ基準： 対象：HSCT 後又は化学療法/放射線治療開始後に発症した（重症及び重症でない）VOD 患者 コンパッショネートユースプログラムを受けるために、医師は患者の VOD 診断を実施し、治験依頼者に適格性確認書を提出した。治験依頼者が患者の適格性を審査・承認後、NS-73 を出荷又は病院既存の未使用アンプルの使用許可を与えた。 適格性確認書には除外基準を含む以下の項目が含まれる。 ・ 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（ビリルビン>2 mg/dL、体重増加＞5%、腹水、肝腫大、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 除外基準：医師は患者が以下に該当しないことを確認した。 ・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。 ・他の治験薬を投与している。
治験薬：1 アンプル中にデフィブロチドナトリウム 200 mg/2.5 mL（80 mg/mL）含有
用法・用量： 試験の初期は、2.5 mg/kg を 1 日 4 回（10 mg/kg/日）から開始し、忍容性及び治療反応性に応じて 24～48 時間ごとに 10 mg/kg/日ずつ、最大 60 mg/kg/日まで増量することを推奨した。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 6.25 mg/kg を 6 時間ごと（25 mg/kg/日）2 時間かけて静脈内投与することを推奨した。 少なくとも 14 日間投与し、VOD の症状が回復するまで、又は退院するまで、投与を継続することを推奨した。
評価項目： 有効性評価：HSCT 後又は化学療法/放射線治療開始後 100 日目の生存状態 安全性評価：有害事象（自発報告）
統計手法： 100 日目の生存及び安全性評価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。 安全性評価は、有害事象、重篤な有害事象、中止に至った有害事象並びに注目すべき有害事象（出血及び低血圧）について行った。年齢、性別及び NS-73 の投与量別にサブグループ解析を実施した。

2.7.6.8.2 被験者の内訳

NS-73 提供依頼（適格性確認書受理数）は、1999～2006 年に年間 42～106 例、2007～2008 年に年間 250 例以上あり、2009 年の試験終了までに計 1129 例あった。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、全例を安全性解析対象集団とした。710 例のうち、197 例（27.7%）が投与を中止した。主な中止理由は、有害事象の発現 8.7%、症状改善/回復 3.5%、効果なし/疾患進行 2.7%、死亡 2.7%であった（表 2.7.6.8.2-1）。

表 2.7.6.8.2-1 被験者内訳（安全性解析対象集団）

	N=710
投与中止	197 (27.7%)
有害事象の発現	62 (8.7%)
症状改善/回復	25 (3.5%)
効果なし/疾患進行	19 (2.7%)
死亡	19 (2.7%)
同意の撤回	2 (0.3%)
その他：外科手術が必要	4 (0.6%)
その他：原疾患の再発	2 (0.3%)
その他：VOD の代替診断（肝 GVHD）あり	2 (0.3%)
理由の報告なし	62 (8.7%)

［5.3.5.4-1 Table 1 を引用］

2.7.6.8.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

安全性解析対象のうち 61%が男性であり、平均年齢は 26.72 歳（0.2～70 歳）、16 歳以下が 40.4%であった。主な原疾患は、急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病であった（表 2.7.6.8.3-1）。

表 2.7.6.8.3-1 人口統計学的特性（安全性解析対象集団）

		N=710
性別 n (%)	男性	433 (61.0)
	女性	277 (39.0)
HSCT/化学療法/放射線治療時の年齢（歳）	Mean (SD)	26.72 (19.814)
	Median	25.00
	min, max	0.2, 70.0
年齢分布 n (%)	≦16 歳	287 (40.4)
	>16 歳	423 (59.6)
体重（kg）[a]	Mean (SD)	54.15 (29.016)
	Median	60.0
	min, max	4.0, 134.0
原疾患[b] n (%)	急性骨髄性白血病	177 (25.8)
	急性リンパ性白血病	120 (17.5)
	骨髄異形成症候群	46 (6.7)
	慢性骨髄性白血病	43 (6.3)
	非ホジキンリンパ腫	43 (6.3)
	神経芽腫	32 (4.7)
	サラセミア	22 (3.2)
	ホジキンリンパ腫	15 (2.2)
	重度の複合型免疫不全	14 (2.0)
	多発性骨髄腫	13 (1.9)
	ユーイング肉腫	12 (1.8)
	血球貪食性リンパ組織球症	8 (1.2)
	リンパ腫	8 (1.2)
	慢性リンパ性白血病	7 (1.0)
	再生不良性貧血	7 (1.0)
	ファンコニ貧血	7 (1.0)
	髄芽腫	7 (1.0)
	横紋筋肉腫	6 (0.9)
	大理石骨病	6 (0.9)
	ウィルムス腫瘍	6 (0.9)

a：N=694 例
b：5 例以上のみ表示

［5.3.5.4-1 Table 14.1.2 を引用］

VOD の発症前に実施された治療は、HSCT 88.8%（同種 70.6%、自家 15.8%）、化学療法/放射線治療 11.2%であった。移植前処置にはシクロホスファミド、ブスルファンが、GVHD 予防にはシクロスポリン、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）。

表 2.7.6.8.3-2 HSCT 及び化学療法/放射線療法関連の特性（安全性解析対象集団）

		N=710
VOD 発症前の治療 [a]（HSCT 又は化学療法/放射線療法）	HSCT 実施	628 (88.8)
	同種 HSCT	499 (70.6)
	自家 HSCT	112 (15.8)
	その他	17 (2.4)
	化学療法/放射線療法実施	79 (11.2)
移植前処置 [b]	シクロホスファミド	369 (52.0)
	ブスルファン	300 (42.3)
	全身放射線照射	209 (29.4)
	抗胸腺細胞グロブリン	141 (19.9)
	メルファラン	134 (18.9)
	フルダラビン	124 (17.5)
GVHD 予防 [b]	シクロスポリン	403 (56.8)
	メトトレキサート	287 (40.4)
	抗胸腺細胞グロブリン	105 (14.8)
	タクロリムス	71 (10.0)
化学療法/放射線治療で使用された化学療法剤 [b]	ビンクリスチン	23 (3.2)
	シタラビン	21 (3.0)
	ゲムツズマブオゾガマイシン	16 (2.3)
	シクロホスファミド	15 (2.1)
	アクチノマイシン-B	11 (1.5)
	エトポシド	9 (1.3)
	チオグアニン	9 (1.3)

a：N=707（不明 3 例）、HSCT 及び化学療法/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ている。
b：移植前処置及び GVHD は 10%以上、化学療法剤は 1%以上使用のみ表示。いずれも複数使用あり。

［5.3.5.4-1 Table 14.1.2、Table 14.1.4、Table 14.1.5 より改変］

HSCT 後又は化学療法/放射線治療開始後から VOD 発症までの日数（中央値）は 13.0 日であった。VOD を発症した患者の 87.7%はビリルビン値が >2 mg/dL であり、41.1%は MOF を伴っていた（表 2.7.6.8.3-3）。

表 2.7.6.8.3-3 VOD 及び MOF 診断（安全性解析対象集団）

		N=710
HSCT 後又は化学療法/放射線治療開始後から VOD 発症までの日数（Median） [a]		13.0
VOD 診断 n (%)	ビリルビン>2 mg/dL	623 (87.7)
	腹水	477 (67.2)
	肝腫大	548 (77.2)
	体重増加＞5%	584 (82.3)
	RUQ 痛	455 (64.1)
	肝生検	22 (3.1)
MOF 診断 n (%)	MOF あり	292 (41.1)
	MOF なし	418 (58.9)
	腎機能障害	229 (32.3)
	透析依存	41 (5.8)
	肺機能障害	162 (22.8)
	人工呼吸器依存	37 (5.2)
	中枢機能障害	37 (5.2)
	肝機能障害	107 (15.1)
	その他（酸素吸入、間欠的酸素補充　等）	4 (0.6)

a：N=695

［5.3.5.4-1 Table 14.1.3 を引用］

2.7.6.8.4 有効性

HSCT 後又は化学療法/放射線治療開始後 100 日目の生存解析の概要を表 2.7.6.8.4-1 に、Kaplan-Meier 生存曲線を図 2.7.6.8.4-1 に示す。

生存時間解析に利用可能なデータを有する 701 例における HSCT 後又は化学療法/放射線治療開始後 100 日目の Kaplan-Meier 推定生存率（95%信頼区間）は 54.2%（50.2%～58.0%）であった。100 日目に生存していたのは 310 例（44.2%）、死亡していたのは 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。

表 2.7.6.8.4-1 HSCT 後又は化学療法/放射線治療開始後 100 日目の生存（安全性解析対象集団）

		N=701[a]
Kaplan-Meier 推定生存率　推定値(%)［95%信頼区間］		54.2% [50.2, 58.0]
生存状態	n(%)	95%信頼区間
100 日目に生存	310 (44.2)	[40.5, 47.9]
100 日目までに死亡	299 (42.7)	[39.0, 46.3]
100 日目の生存状態欠測（中止時には生存）	92 (13.1)	[10.6, 15.6]

a：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した。

［5.3.5.4-1 Table 5 を改変］

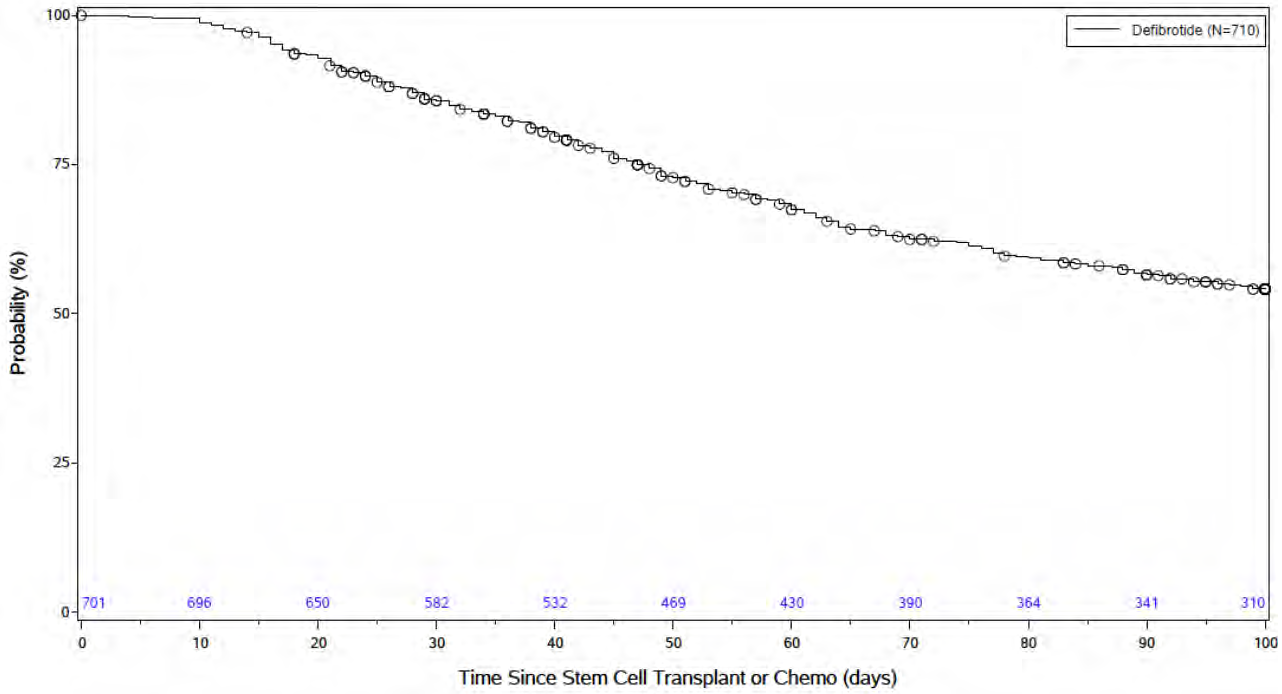


図 2.7.6.8.4-1 HSCT 後又は化学療法/放射線治療開始後 100 日目までの Kaplan-Meier 生存曲線（安全性解析対象集団）

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 2 を引用］

HSCT 後又は化学療法/放射線治療開始後 100 日目の用量別生存解析結果を表 2.7.6.8.4-2 及び図 2.7.6.8.4-2 に示す。

25 mg/kg 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。

表 2.7.6.8.4-2 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（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 Table 6 を改変］

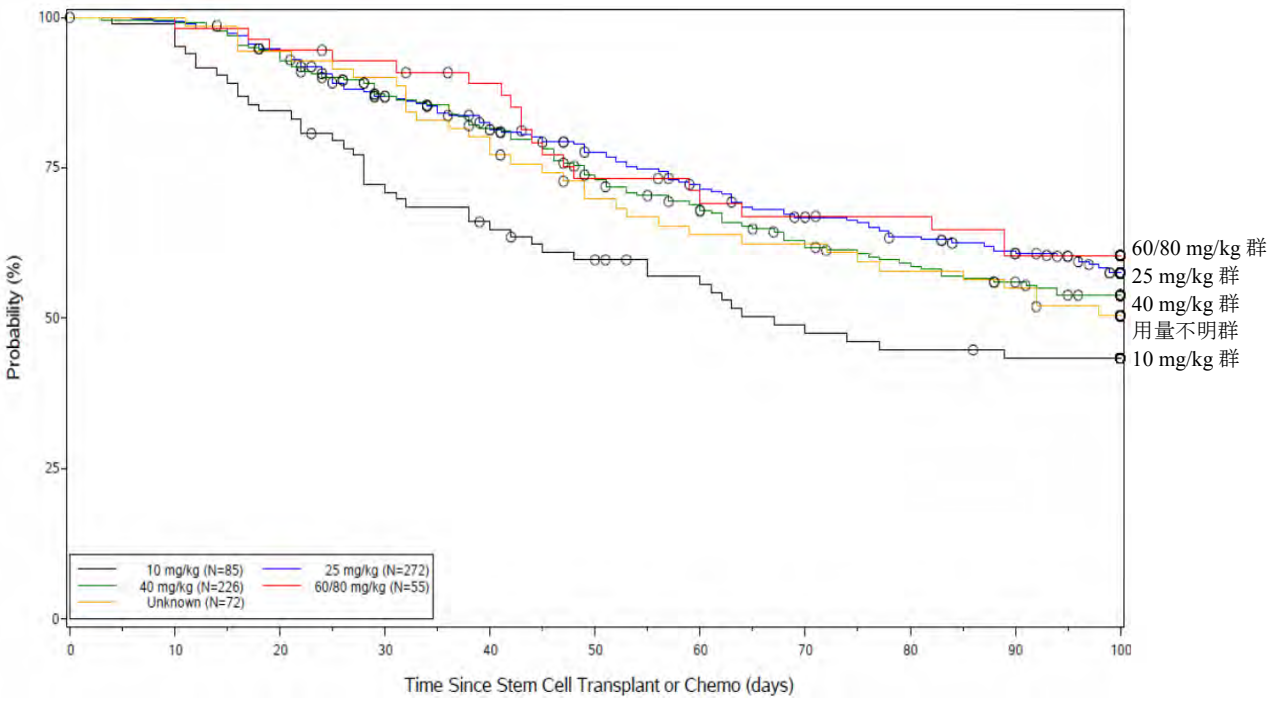


図 2.7.6.8.4-2 用量別の HSCT 後又は化学療法/放射線治療開始後 100 日目までの Kaplan-Meier 生存曲線（安全性解析対象集団）

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］

2.7.6.8.5 安全性

2.7.6.8.5.1 被験薬の投与量及び投与期間

1 日平均投与量は 31.6 mg/kg/日であった。25 mg/kg 群が 272 例（42.6%）と最も多く、ついで 40 mg/kg 群 226 例（35.4%）であった。担当医師の責任において 80 mg/kg を投与された患者も 9 例（1.4%）含まれた。投与期間は平均 17.7 日、中央値で 15.0 日であった。経口投与された 8 例以外は静脈内投与であった。

表 2.7.6.8.5.1-1 投与量及び投与期間（安全性解析対象集団）

		N=710
1 日投与量 (mg/kg/日)	N	638
	Mean (SD)	31.6 (14.04)
	Median	25.0
	min, max	10, 80
投与量カテゴリ別被験者数 [a] 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
投与期間（日）	N	696
	Mean (SD)	17.7 (13.60)
	Median	15.0
	min, max	1, 119

a：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］

2.7.6.8.5.2 有害事象

（1） 有害事象の簡潔な要約

安全性解析対象集団における、有害事象の要約を表 2.7.6.8.5.2-1 に示す。

本試験では、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ことに注意が必要である。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。

全体の有害事象の発現率は 53.2%（378/710 例）、そのうち、治験薬と関連のある有害事象（副作用）の発現率は、9.7%（69/710 例）であった。用量別の有害事象発現率は、10、25、40、60/80 mg/kg 群及び用量不明群でそれぞれ 69.4%（59/85 例）、47.4%（129/272 例）、54.9%（124/226 例）、49.1%（27/55 例）及び 54.2%（39/72 例）であった。重篤な有害事象の全体の発現率は 51.3%（364/710 例）で、ほとんどが死亡に至った有害事象であった。中止に至った有害事象は 8.9%（63/710 例）であった。

表 2.7.6.8.5.2-1 有害事象の要約

	安全性解析対象集団 N=710					
	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)	合計 (N=710)
有害事象	59 (69.4)	129 (47.4)	124 (54.9)	27 (49.1)	39 (54.2)	378 (53.2)
副作用	8 (9.4)	23 (8.5)	26 (11.5)	6 (10.9)	6 (8.3)	69 (9.7)
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)	350 (49.3)
重篤な有害事象	58 (68.2)	123 (45.2)	119 (52.7)	26 (47.3)	38 (52.8)	364 (51.3)
中止に至った有害事象	7 (8.2)	23 (8.5)	25 (11.1)	4 (7.3)	4 (5.6)	63 (8.9)
出血関連の有害事象	9 (10.6)	31 (11.4)	31 (13.7)	8 (14.5)	6 (8.3)	85 (12.0)
低血圧関連の有害事象	1 (1.2)	1 (0.4)	0	0	0	2 (0.3)

発現例数（%）
因果関係の判断基準：因果関係は、「certain related：関連あり」「likely related：おそらく関連あり」「possible related：関連あるかもしれない」「unlikely related：おそらく関連なし」「insufficient evidence：エビデンス不十分」で判定し「certain related」「likely related」「possible related」に判定された場合に治験薬に関連のある有害事象（副作用）として集計した。

［5.3.5.4-1 Table 8、Table 14.3.1.1.4 より改変］

（2） 有害事象の表示及び分析

因果関係別の有害事象発現率を表 2.7.6.8.8-1 に、用量別の有害事象発現率を表 2.7.6.8.8-2 に示す。

有害事象の発現率は 53.2%（378/710 例）であり、発現率 2%以上の事象は、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。治験薬と関連のある有害事象の発現率は 9.7%（69/710 例）であり、発現率 1%以上の事象は胃腸出血 1.7%、出血 1.4%、肺出血 1.1%であった。

用量別の全体の有害事象発現率は、47.4%～69.4%で用量に比例した傾向は認められなかった。60/80 mg/kg 群で 2 例以上発現した有害事象のうち、他の用量群よりも発現率が高かった事象は、肺出血、再発癌が各 5.5%、胃腸出血、鼻出血が各 3.6%であった。

2.7.6.8.5.3 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

死亡、重篤な有害事象、中止に至った有害事象及び注目すべき有害事象（出血関連）を発現した被験者ごとの背景情報等を 5.3.5.4-1　14.3.3 に示す。

（1） 死亡

死亡に至った有害事象の発現率を表 2.7.6.8.8-3 に、治験薬と関連のある死亡に至った有害事象一覧を表 2.7.6.8.8-4 に示す。

死亡に至った有害事象の発現率は全体で 49.3%（350/710 例）であり、10、25、40、60/80 mg/kg 群及び用量不明群でそれぞれ 65.9%、44.1%、50.0%、43.6%及び 51.4%であった。全体発現率 5%以上の事象は、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。治験薬と関連のある死亡に至った有害事象は 25 例（3.5%）26 件であり、2 例以上発現したのは、出血 6 例、肺出血 5 例、胃腸出血 3 例、脳出血 2 例であり、主に出血に関連する有害事象であった。

（2） 重篤な有害事象

重篤な有害事象（死亡に至った有害事象を含む）の発現率を表 2.7.6.8.8-5 に、死亡以外の治験薬に関連のある重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.8.8-6 に示す。重篤な有害事象の発現率は 51.3%（364/710 例）であり、ほとんどが死亡に至った。死亡以外の治験薬に関連のある重篤な有害事象は、19 例（2.7%）24 件であり、2 例以上発現したのは、胃腸出血、肺出血、肺胞出血　各 3 例、鼻出血、メレナ　各 2 例であった。

（3） 中止に至った有害事象

中止に至った有害事象の発現率を表 2.7.6.8.8-7 に示す。全体の発現率は 8.9%（63/710 例）であり、全体発現率 1%以上の有害事象は胃腸出血 1.7%、出血 1.3%であった。

（4） 注目すべき有害事象

出血関連の有害事象の発現率を表 2.7.6.8.5.3-1 に示す。全体の発現率は 12.0%（85/710 例）であり、用量別の発現率は 8.3%～14.5%であった。重篤な出血関連の有害事象は 7.7%（55/710 例）、死亡に至ったのは 5.2%（37/710 例）であった。

表 2.7.6.8.5.3-1 出血関連の有害事象発現率

MedDRA/PT Ver.16.0	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)
出血関連の有害事象	9 (10.6)	31 (11.4)	31 (13.7)	8 (14.5)	6 (8.3)	85 (12.0)
胃腸出血	2 (2.4)	7 (2.6)	6 (2.7)	2 (3.6)	2 (2.8)	19 (2.7)
肺出血	1 (1.2)	4 (1.5)	3 (1.3)	3 (5.5)	3 (4.2)	14 (2.0)
出血	0	7 (2.6)	6 (2.7)	1 (1.8)	0	14 (2.0)
脳出血	0	3 (1.1)	4 (1.8)	0	1 (1.4)	8 (1.1)
肺胞出血	2 (2.4)	1 (0.4)	3 (1.3)	0	0	6 (0.8)
鼻出血	1 (1.2)	0	1 (0.4)	2 (3.6)	0	4 (0.6)
腸出血	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (1.8)	0	3 (0.4)
メレナ	0	1 (0.4)	2 (0.9)	0	0	3 (0.4)
カテーテル留置部位出血	1 (1.2)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	3 (0.4)
粘膜出血	1 (1.2)	2 (0.7)	0	0	0	3 (0.4)
吐血	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	2 (0.3)
口腔内出血	0	2 (0.7)	0	0	0	2 (0.3)
腹膜出血	1 (1.2)	0	1 (0.4)	0	0	2 (0.3)
頭蓋内出血	0	2 (0.7)	0	0	0	2 (0.3)
血尿	1 (1.2)	1 (0.4)	0	0	0	2 (0.3)
出血性障害	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
結膜出血	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
血性下痢	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
出血性腸炎	1 (1.2)	0	0	0	0	1 (0.1)
食道静脈瘤出血	0	0	0	0	1 (1.4)	1 (0.1)
直腸出血	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
硬膜下出血	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (0.1)
膀胱出血	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
腟出血	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (0.1)
出血性ショック	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)

発現例数（%）

［5.3.5.4-1 Table 14.3.1.7、Table 14.3.1.7.4 より改変］

低血圧関連の有害事象は、低血圧 2 例（0.3%）が発現し、いずれも重篤な有害事象で、うち 1 例は死亡に至った。

（5） サブグループ解析

年齢別、性別の有害事象発現率を表 2.7.6.8.5.3-2 に示す。

いずれのサブグループにおいても、発現率に問題となる違いはなかった。

表 2.7.6.8.5.3-2 サブグループ別有害事象発現率

	安全性解析対象（N=710）			
	性別		年齢別	
	男性 (N=433)	女性 (N=277)	年齢≦16 歳 (N=287)	年齢>16 歳 (N=423)
有害事象	233 (53.8)	145 (52.3)	118 (41.1)	260 (61.5)
副作用	36 (8.3)	33 (11.9)	31 (10.8)	38 (9.0)
死亡に至った有害事象	219 (50.6)	131 (47.3)	103 (35.9)	247 (58.4)
重篤な有害事象	223 (51.5)	141 (50.9)	111 (38.7)	253 (59.8)
中止に至った有害事象	37 (8.5)	26 (9.4)	24 (8.4)	39 (9.2)
出血関連の有害事象	49 (11.3)	36 (13.0)	36 (12.5)	49 (11.6)
低血圧関連の有害事象	1 (0.2)	1 (0.4)	2 (0.7)	0

発現例数（%）

［5.3.5.4-1 Table 14.3.1.1.1、Table 14.3.1.1.2 より改変］

2.7.6.8.5.4 臨床検査値、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

本試験では評価していない。

2.7.6.8.6 日本人 VOD 患者における成績

本試験には日本の 14 施設 17 例の患者が参加登録した。そのうち NS-73 を投与した患者は 10 例であり、年齢は 0.2～60 歳、全例が HSCT 実施後の VOD 発症患者であった。NS-73 の投与量は 10～60 mg/kg/日（6 例は不明）であった。HSCT 後 100 日目に 10 例中 4 例が生存、6 例が死亡した。死亡患者の死因は、多臓器不全 3 例、肺炎、敗血症、肺炎・激越・ほてりが各 1 例であった（表 2.7.6.8.6-1）。

表 2.7.6.8.6-1 NS-73 を投与した日本人 VOD 患者の患者背景及び結果

被験者番号	年齢/性別	原疾患	HSCT/化学療法の実施	HSCT 後 VOD 発症までの期間	MOF 有無	NS-73 投与量/投与期間	HSCT100 日目の生存	死因
120-0007	11/男	急性骨髄性白血病	同種 HSCT	26 日	あり	不明/51 日	生存	－
120-0061	14/男	リンパ腫	同種 HSCT	50 日	あり	10 mg/kg/日/9 日	死亡	肺炎・激越・ほてり
121-0895	40/男	骨髄異形成症候群	同種 HSCT	11 日	あり	不明/23 日	死亡	多臓器不全
122-1050	60/女	T 細胞白血病	同種 HSCT	18 日	あり	25 mg/kg/日/4 日	死亡	敗血症
127-0901	0.2/男	大理石骨病	HSCT	16 日	なし	60 mg/kg/日/40 日	生存	－
128-0953	22/女	骨髄異形成症候群	同種 HSCT	8 日	なし	不明/－	生存	－
129-0927	44/男	急性リンパ性白血病	同種 HSCT	17 日	なし	不明/21 日	生存	－
129-1038	36/男	急性骨髄性白血病	同種 HSCT	22 日	なし	25 mg/kg/日/13 日	死亡	多臓器不全
130-1037	38/男	慢性骨髄性白血病	同種 HSCT	16 日	あり	不明/9 日	死亡	多臓器不全
131-0925	7/男	急性リンパ性白血病	同種 HSCT	10 日	あり	不明/18 日	死亡	肺炎

［5.3.5.4-1 Listing 16.2.1.2、Listing 16.2.4～16.2.4.3、Listing 16.2.5.1、Listing 16.2.6.1、Listing 16.2.7.1 より改変］

2.7.6.8.7 結論

このコンパッショネートユースプログラムにおいて、HSCT 後又は化学療法/放射線治療開始後に VOD を発症した患者 710 例に NS-73 が投与された。対象患者の 41%は、MOF を伴う重症 VOD 患者であった。HSCT 後又は化学療法/放射線治療開始後 100 日目の Kaplan-Meier 推定生存率は 54.2%であった。概して、発現した重篤な有害事象及び死亡に至った有害事象は、VOD 患者及び本剤の VOD 治療時に認められる既知の事象と一致していた。

2.7.6.8.8 付録

表 2.7.6.8.8-1 因果関係別有害事象発現率（1/3）

MedDRA/ Ver.16.0	N=710	
SOC PT	有害事象	副作用
有害事象発現例数（%）	378 (53.2)	69 (9.7)
血液およびリンパ系障害	9 (1.3)	5 (0.7)
凝血異常	3 (0.4)	2 (0.3)
血栓性血小板減少性紫斑病	2 (0.3)	0
貧血	1 (0.1)	0
播種性血管内凝固	1 (0.1)	1 (0.1)
出血性障害	1 (0.1)	1 (0.1)
血小板減少症	1 (0.1)	1 (0.1)
心臓障害	9 (1.3)	0
心房細動	1 (0.1)	0
心停止	1 (0.1)	0
心障害	1 (0.1)	0
心不全	1 (0.1)	0
心肺停止	1 (0.1)	0
左室不全	1 (0.1)	0
心嚢液貯留	1 (0.1)	0
心膜炎	1 (0.1)	0
心室性頻脈	1 (0.1)	0
眼障害	1 (0.1)	1 (0.1)
結膜出血	1 (0.1)	1 (0.1)
胃腸障害	41 (5.8)	25 (3.5)
胃腸出血	19 (2.7)	12 (1.7)
腸出血	3 (0.4)	3 (0.4)
メレナ	3 (0.4)	3 (0.4)
嘔吐	3 (0.4)	2 (0.3)
消化管壊死	2 (0.3)	0
吐血	2 (0.3)	2 (0.3)
口腔内出血	2 (0.3)	2 (0.3)
悪心	2 (0.3)	2 (0.3)
腹膜出血	2 (0.3)	1 (0.1)
腹痛	1 (0.1)	1 (0.1)
上腹部痛	1 (0.1)	0
下痢	1 (0.1)	0
血性下痢	1 (0.1)	0
腸炎	1 (0.1)	0
出血性腸炎	1 (0.1)	1 (0.1)
イレウス	1 (0.1)	0
食道静脈瘤出血	1 (0.1)	0
膵炎	1 (0.1)	0
直腸出血	1 (0.1)	1 (0.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	148 (20.8)	8 (1.1)
多臓器不全	144 (20.3)	0
カテーテル留置部位出血	3 (0.4)	3 (0.4)
粘膜出血	3 (0.4)	2 (0.3)
発熱	2 (0.3)	2 (0.3)
適用部位出血	1 (0.1)	1 (0.1)
カテーテル留置部位分泌物	1 (0.1)	1 (0.1)

表 2.7.6.8.8-1 因果関係別有害事象発現率（2/3）

MedDRA/ Ver.16.0	N=710	
SOC PT	有害事象	副作用
肝胆道系障害	89 (12.5)	0
静脈閉塞性肝疾患	79 (11.1)	0
肝不全	7 (1.0)	0
急性肝不全	1 (0.1)	0
急性胆嚢炎	1 (0.1)	0
肝腎不全	1 (0.1)	0
免疫系障害	36 (5.1)	0
移植片対宿主病	28 (3.9)	0
急性移植片対宿主病	4 (0.6)	0
慢性移植片対宿主病	3 (0.4)	0
肝移植片対宿主病	1 (0.1)	0
皮膚移植片対宿主病	1 (0.1)	0
感染症および寄生虫症	92 (13.0)	0
敗血症	49 (6.9)	0
肺炎	12 (1.7)	0
敗血症性ショック	11 (1.5)	0
アデノウイルス感染	4 (0.6)	0
サイトメガロウイルス感染	3 (0.4)	0
気管支肺アスペルギルス症	2 (0.3)	0
サイトメガロウイルス性肺炎	2 (0.3)	0
アデノウイルス性肝炎	1 (0.1)	0
アスペルギルス症	1 (0.1)	0
細菌性敗血症	1 (0.1)	0
気管支肺炎	1 (0.1)	0
カンジダ性敗血症	1 (0.1)	0
サイトメガロウイルス性大腸炎	1 (0.1)	0
エプスタイン・バーウイルス感染	1 (0.1)	0
播種性帯状疱疹	1 (0.1)	0
感染	1 (0.1)	0
真菌性下気道感染	1 (0.1)	0
パラインフルエンザウイルス感染	1 (0.1)	0
シュードモナス性敗血症	1 (0.1)	0
全身性真菌症	1 (0.1)	0
トキソプラズマ症	1 (0.1)	0
傷害、中毒および処置合併症	9 (1.3)	1 (0.1)
移植不全	6 (0.8)	0
骨髄移植合併症	1 (0.1)	0
硬膜下出血	1 (0.1)	1 (0.1)
各種物質毒性	1 (0.1)	0
代謝および栄養障害	2 (0.3)	0
水分過負荷	1 (0.1)	0
尿毒症性アシドーシス	1 (0.1)	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）	34 (4.8)	0
再発癌	15 (2.1)	0
再発急性骨髄性白血病	12 (1.7)	0
再発急性リンパ性白血病	2 (0.3)	0
乳癌	2 (0.3)	0
白血病再発	2 (0.3)	0

表 2.7.6.8.8-1 因果関係別有害事象発現率（3/3）

MedDRA/ Ver.16.0	N=710	
SOC PT	有害事象	副作用
組織球症	1 (0.1)	0
神経系障害	16 (2.3)	4 (0.6)
脳出血	8 (1.1)	3 (0.4)
脳症	3 (0.4)	0
頭蓋内出血	2 (0.3)	1 (0.1)
昏睡	1 (0.1)	0
脳炎	1 (0.1)	0
代謝性脳症	1 (0.1)	0
精神障害	1 (0.1)	1 (0.1)
激越	1 (0.1)	1 (0.1)
腎および尿路障害	6 (0.8)	3 (0.4)
腎不全	3 (0.4)	0
血尿	2 (0.3)	2 (0.3)
膀胱出血	1 (0.1)	1 (0.1)
生殖系および乳房障害	1 (0.1)	1 (0.1)
腟出血	1 (0.1)	1 (0.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	43 (6.1)	16 (2.3)
肺出血	14 (2.0)	8 (1.1)
急性呼吸窮迫症候群	9 (1.3)	0
肺胞出血	6 (0.8)	5 (0.7)
呼吸不全	6 (0.8)	0
鼻出血	4 (0.6)	3 (0.4)
急性肺水腫	1 (0.1)	0
急性呼吸不全	1 (0.1)	0
間質性肺疾患	1 (0.1)	0
肺臓炎	1 (0.1)	0
肺高血圧症	1 (0.1)	0
肺静脈閉塞性疾患	1 (0.1)	0
皮膚および皮下組織障害	1 (0.1)	1 (0.1)
発疹	1 (0.1)	1 (0.1)
血管障害	20 (2.8)	13 (1.8)
出血	14 (2.0)	10 (1.4)
低血圧	2 (0.3)	2 (0.3)
毛細血管漏出症候群	1 (0.1)	0
血行動態不安定	1 (0.1)	0
ほてり	1 (0.1)	1 (0.1)
出血性ショック	1 (0.1)	0

[5.3.5.4-1 Table 14.3.1.2、Table 14.3.1.6 より改変]

表 2.7.6.8.8-2 用量別有害事象発現率（1/3）

MedDRA/ Ver.16.0 SOC PT	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)
有害事象発現例数（%）	59 (69.4)	129 (47.4)	124 (54.9)	27 (49.1)	39 (54.2)
血液およびリンパ系障害	0	5(1.8)	1(0.4)	0	3(4.2)
凝血異常	0	1(0.4)	1(0.4)	0	1(1.4)
血栓性血小板減少性紫斑病	0	1(0.4)	0	0	1(1.4)
貧血	0	1(0.4)	0	0	0
播種性血管内凝固	0	1(0.4)	0	0	0
出血性障害	0	1(0.4)	0	0	0
血小板減少症	0	0	0	0	1(1.4)
心臓障害	2(2.4)	4(1.5)	3(1.3)	0	0
心房細動	0	1(0.4)	0	0	0
心停止	1(1.2)	0	0	0	0
心障害	0	1(0.4)	0	0	0
心不全	0	0	1(0.4)	0	0
心肺停止	0	1(0.4)	0	0	0
左室不全	1(1.2)	0	0	0	0
心嚢液貯留	0	1(0.4)	0	0	0
心膜炎	0	0	1(0.4)	0	0
心室性頻脈	0	0	1(0.4)	0	0
眼障害	0	1(0.4)	0	0	0
結膜出血	0	1(0.4)	0	0	0
胃腸障害	5(5.9)	13(4.8)	15(6.6)	3(5.5)	5(6.9)
胃腸出血	2(2.4)	7(2.6)	6(2.7)	2(3.6)	2(2.8)
腸出血	0	1(0.4)	1(0.4)	1(1.8)	0
メレナ	0	1(0.4)	2(0.9)	0	0
嘔吐	0	0	1(0.4)	0	2(2.8)
消化管壊死	0	1(0.4)	0	0	1(1.4)
吐血	0	1(0.4)	1(0.4)	0	0
口腔内出血	0	2(0.7)	0	0	0
悪心	0	0	1(0.4)	0	1(1.4)
腹膜出血	1(1.2)	0	1(0.4)	0	0
腹痛	0	0	0	0	1(1.4)
上腹部痛	0	1(0.4)	0	0	0
下痢	0	0	0	0	1(1.4)
血性下痢	0	0	1(0.4)	0	0
腸炎	1(1.2)	0	0	0	0
出血性腸炎	1(1.2)	0	0	0	0
イレウス	0	1(0.4)	0	0	0
食道静脈瘤出血	0	0	0	0	1(1.4)
膵炎	0	0	1(0.4)	0	0
直腸出血	0	0	1(0.4)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	24(28.2)	51(18.8)	41(18.1)	12(21.8)	20(27.8)
多臓器不全	22(25.9)	49(18.0)	41(18.1)	12(21.8)	20(27.8)
カテーテル留置部位出血	1(1.2)	1(0.4)	1(0.4)	0	0
粘膜出血	1(1.2)	2(0.7)	0	0	0
発熱	0	2(0.7)	0	0	0
適用部位出血	0	0	1(0.4)	0	0
カテーテル留置部位分泌物	0	1(0.4)	0	0	0
肝胆道系障害	11(12.9)	33(12.1)	33(14.6)	5(9.1)	7(9.7)
静脈閉塞性肝疾患	11(12.9)	27(9.9)	29(12.8)	5(9.1)	7(9.7)
肝不全	0	5(1.8)	2(0.9)	0	0
急性肝不全	0	0	1(0.4)	0	0
急性胆嚢炎	0	0	1(0.4)	0	0
肝腎不全	0	1(0.4)	0	0	0

表 2.7.6.8.8-2 用量別有害事象発現率（2/3）

MedDRA/ Ver.16.0 SOC PT	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)
免疫系障害	5(5.9)	15(5.5)	14(6.2)	1(1.8)	1(1.4)
移植片対宿主病	4(4.7)	13(4.8)	9(4.0)	1(1.8)	1(1.4)
急性移植片対宿主病	0	1(0.4)	3(1.3)	0	0
慢性移植片対宿主病	1(1.2)	1(0.4)	1(0.4)	0	0
肝移植片対宿主病	0	0	1(0.4)	0	0
皮膚移植片対宿主病	0	0	1(0.4)	0	0
感染症および寄生虫症	20(23.5)	29(10.7)	29(12.8)	5(9.1)	9(12.5)
敗血症	8(9.4)	18(6.6)	18(8.0)	3(5.5)	2(2.8)
肺炎	3(3.5)	3(1.1)	4(1.8)	0	2(2.8)
敗血症性ショック	4(4.7)	2(0.7)	4(1.8)	0	1(1.4)
アデノウイルス感染	1(1.2)	1(0.4)	1(0.4)	0	1(1.4)
サイトメガロウイルス感染	2(2.4)	1(0.4)	0	0	0
気管支肺アスペルギルス症	1(1.2)	1(0.4)	0	0	0
サイトメガロウイルス性肺炎	0	2(0.7)	0	0	0
アデノウイルス性肝炎	0	1(0.4)	0	0	0
アスペルギルス症	0	0	1(0.4)	0	0
細菌性敗血症	0	0	0	0	1(1.4)
気管支肺炎	1(1.2)	0	0	0	0
カンジダ性敗血症	0	0	0	0	1(1.4)
サイトメガロウイルス性大腸炎	0	0	1(0.4)	0	0
エプスタイン・バーウイルス感染	1(1.2)	0	0	0	0
播種性帯状疱疹	0	0	1(0.4)	0	0
感染	0	0	0	0	1(1.4)
真菌性下気道感染	0	1(0.4)	0	0	0
パラインフルエンザウイルス感染	0	0	0	1(1.8)	0
シュードモナス性敗血症	0	1(0.4)	0	0	0
全身性真菌症	0	0	0	1(1.8)	0
トキソプラズマ症	0	0	1(0.4)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	6(2.2)	1(0.4)	2(3.6)	0
移植不全	0	4(1.5)	1(0.4)	1(1.8)	0
骨髄移植合併症	0	1(0.4)	0	0	0
硬膜下出血	0	0	0	1(1.8)	0
各種物質毒性	0	1(0.4)	0	0	0
代謝および栄養障害	1(1.2)	1(0.4)	0	0	0
水分過負荷	0	1(0.4)	0	0	0
尿毒症性アシドーシス	1(1.2)	0	0	0	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）	7(8.2)	14(5.1)	7(3.1)	3(5.5)	3(4.2)
再発癌	2(2.4)	6(2.2)	2(0.9)	3(5.5)	2(2.8)
再発急性骨髄性白血病	3(3.5)	5(1.8)	3(1.3)	0	1(1.4)
再発急性リンパ性白血病	0	2(0.7)	0	0	0
乳癌	1(1.2)	1(0.4)	0	0	0
白血病再発	1(1.2)	0	1(0.4)	0	0
組織球症	0	0	1(0.4)	0	0
神経系障害	1(1.2)	6(2.2)	8(3.5)	0	1(1.4)
脳出血	0	3(1.1)	4(1.8)	0	1(1.4)
脳症	1(1.2)	1(0.4)	1(0.4)	0	0
頭蓋内出血	0	2(0.7)	0	0	0
昏睡	0	0	1(0.4)	0	0
脳炎	0	0	1(0.4)	0	0
代謝性脳症	0	0	1(0.4)	0	0
精神障害	1(1.2)	0	0	0	0
激越	1(1.2)	0	0	0	0

表 2.7.6.8.8-2 用量別有害事象発現率（3/3）

MedDRA/ Ver.16.0 SOC PT	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)
腎および尿路障害	2(2.4)	2(0.7)	2(0.9)	0	0
腎不全	1(1.2)	0	2(0.9)	0	0
血尿	1(1.2)	1(0.4)	0	0	0
膀胱出血	0	1(0.4)	0	0	0
生殖系および乳房障害	0	0	0	1(1.8)	0
腟出血	0	0	0	1(1.8)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6(7.1)	14(5.1)	12(5.3)	6(10.9)	5(6.9)
肺出血	1(1.2)	4(1.5)	3(1.3)	3(5.5)	3(4.2)
急性呼吸窮迫症候群	1(1.2)	4(1.5)	3(1.3)	0	1(1.4)
肺胞出血	2(2.4)	1(0.4)	3(1.3)	0	0
呼吸不全	1(1.2)	4(1.5)	1(0.4)	0	0
鼻出血	1(1.2)	0	1(0.4)	2(3.6)	0
急性肺水腫	0	0	0	1(1.8)	0
急性呼吸不全	0	1(0.4)	0	0	0
間質性肺疾患	0	0	1(0.4)	0	0
肺臓炎	0	1(0.4)	0	0	0
肺高血圧症	0	0	0	0	1(1.4)
肺静脈閉塞性疾患	0	1(0.4)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	1(0.4)	0	0	0
発疹	0	1(0.4)	0	0	0
血管障害	2(2.4)	9(3.3)	7(3.1)	1(1.8)	1(1.4)
出血	0	7(2.6)	6(2.7)	1(1.8)	0
低血圧	1(1.2)	1(0.4)	0	0	0
毛細血管漏出症候群	0	0	0	0	1(1.4)
血行動態不安定	0	1(0.4)	0	0	0
ほてり	1(1.2)	0	0	0	0
出血性ショック	0	0	1(0.4)	0	0

［5.3.5.4-1 Table 14.3.1.2.4 を引用］

表 2.7.6.8.8-3 死亡に至った有害事象発現率（1/2）

MedDRA/ Ver.16.0 SOC PT	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)
死亡に至った有害事象発現例数（%）	56 (65.9)	120 (44.1)	113 (50.0)	24 (43.6)	37 (51.4)	350 (49.3)
血液およびリンパ系障害	0	5 (1.8)	0	0	1 (1.4)	6 (0.8)
血栓性血小板減少性紫斑病	0	1 (0.4)	0	0	1 (1.4)	2 (0.3)
貧血	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
凝血異常	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
播種性血管内凝固	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
出血性障害	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
心臓障害	2 (2.4)	3 (1.1)	3 (1.3)	0	0	8 (1.1)
心房細動	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
心停止	1 (1.2)	0	0	0	0	1 (0.1)
心障害	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
心不全	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
心肺停止	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
左室不全	1 (1.2)	0	0	0	0	1 (0.1)
心膜炎	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
心室性頻脈	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
胃腸障害	2 (2.4)	7 (2.6)	3 (1.3)	0	1 (1.4)	13 (1.8)
胃腸出血	1 (1.2)	4 (1.5)	2 (0.9)	0	0	7 (1.0)
消化管壊死	0	1 (0.4)	0	0	1 (1.4)	2 (0.3)
腸炎	1 (1.2)	0	0	0	0	1 (0.1)
腸出血	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
口腔内出血	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
膵炎	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	22 (25.9)	50 (18.4)	41 (18.1)	12 (21.8)	20 (27.8)	145 (20.4)
多臓器不全	22 (25.9)	49 (18.0)	41 (18.1)	12 (21.8)	20 (27.8)	144 (20.3)
粘膜出血	0	2 (0.7)	0	0	0	2 (0.3)
肝胆道系障害	11 (12.9)	32 (11.8)	33 (14.6)	5 (9.1)	7 (9.7)	88 (12.4)
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)
肝不全	0	5 (1.8)	2 (0.9)	0	0	7 (1.0)
急性肝不全	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
急性胆嚢炎	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
肝腎不全	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
免疫系障害	5 (5.9)	15 (5.5)	14 (6.2)	1 (1.8)	1 (1.4)	36 (5.1)
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)
急性移植片対宿主病	0	1 (0.4)	3 (1.3)	0	0	4 (0.6)
慢性移植片対宿主病	1 (1.2)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	3 (0.4)
肝移植片対宿主病	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
感染症および寄生虫症	20 (23.5)	28 (10.3)	27 (11.9)	5 (9.1)	8 (11.1)	88 (12.4)
敗血症	8 (9.4)	17 (6.3)	18 (8.0)	3 (5.5)	2 (2.8)	48 (6.8)
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)
アデノウイルス感染	1 (1.2)	0	1 (0.4)	0	1 (1.4)	3 (0.4)
サイトメガロウイルス感染	2 (2.4)	1 (0.4)	0	0	0	3 (0.4)
気管支肺アスペルギルス症	1 (1.2)	1 (0.4)	0	0	0	2 (0.3)
サイトメガロウイルス性肺炎	0	2 (0.7)	0	0	0	2 (0.3)
アデノウイルス性肝炎	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
アスペルギルス症	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
気管支肺炎	1 (1.2)	0	0	0	0	1 (0.1)
カンジダ性敗血症	0	0	0	0	1 (1.4)	1 (0.1)
エプスタイン・バーウイルス感染	1 (1.2)	0	0	0	0	1 (0.1)

表 2.7.6.8.8-3 死亡に至った有害事象発現率（2/2）

MedDRA/ Ver.16.0 SOC PT	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)
播種性帯状疱疹	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
感染	0	0	0	0	1 (1.4)	1 (0.1)
真菌性下気道感染	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
パラインフルエンザウイルス感染	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (0.1)
シュードモナス性敗血症	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
全身性真菌症	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (0.1)
トキソプラズマ症	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
傷害、中毒および処置合併症	0	6 (2.2)	1 (0.4)	1 (1.8)	0	8 (1.1)
移植不全	0	4 (1.5)	1 (0.4)	1 (1.8)	0	6 (0.8)
骨髄移植合併症	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
各種物質毒性	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
代謝および栄養障害	1 (1.2)	0	0	0	0	1 (0.1)
尿毒症性アシドーシス	1 (1.2)	0	0	0	0	1 (0.1)
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）	7 (8.2)	14 (5.1)	7 (3.1)	3 (5.5)	3 (4.2)	34 (4.8)
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)
再発急性リンパ性白血病	0	2 (0.7)	0	0	0	2 (0.3)
乳癌	1 (1.2)	1 (0.4)	0	0	0	2 (0.3)
白血病再発	1 (1.2)	0	1 (0.4)	0	0	2 (0.3)
組織球症	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
神経系障害	1 (1.2)	5 (1.8)	6 (2.7)	0	1 (1.4)	13 (1.8)
脳出血	0	2 (0.7)	2 (0.9)	0	1 (1.4)	5 (0.7)
脳症	1 (1.2)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	3 (0.4)
頭蓋内出血	0	2 (0.7)	0	0	0	2 (0.3)
昏睡	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
脳炎	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
代謝性脳症	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
精神障害	1 (1.2)	0	0	0	0	1 (0.1)
激越	1 (1.2)	0	0	0	0	1 (0.1)
腎および尿路障害	1 (1.2)	0	2 (0.9)	0	0	3 (0.4)
腎不全	1 (1.2)	0	2 (0.9)	0	0	3 (0.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (4.7)	11 (4.0)	8 (3.5)	3 (5.5)	4 (5.6)	30 (4.2)
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)
呼吸不全	1 (1.2)	4 (1.5)	1 (0.4)	0	0	6 (0.8)
肺胞出血	1 (1.2)	0	1 (0.4)	0	0	2 (0.3)
急性肺水腫	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (0.1)
急性呼吸不全	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
間質性肺疾患	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
肺臓炎	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
肺高血圧症	0	0	0	0	1 (1.4)	1 (0.1)
血管障害	1 (1.2)	5 (1.8)	4 (1.8)	1 (1.8)	1 (1.4)	12 (1.7)
出血	0	3 (1.1)	3 (1.3)	1 (1.8)	0	7 (1.0)
毛細血管漏出症候群	0	0	0	0	1 (1.4)	1 (0.1)
血行動態不安定	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
ほてり	1 (1.2)	0	0	0	0	1 (0.1)
低血圧	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
出血性ショック	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)

［5.3.5.4-1 Table 14.3.1.5、Table 14.3.1.5.4 より改変］

表 2.7.6.8.8-4 治験薬と関連のある死亡に至った有害事象一覧

被験者番号	年齢/性別	投与量[a]	有害事象名（MedDRA/PT ver.16.0）	発現日[b]	死亡日[c]	Y:重篤 N:非重篤/程度	治験薬の処置[d]	転帰	治験薬との因果関係
014-0014	45/男	10	肺胞出血	3	12	Y/高度	中止	死亡	関連あるかもしれない
017-0131	17/男	40	肺出血	-	6	Y/高度	-	死亡	関連あるかもしれない
018-0010	32/男	25	口腔内出血	3	32	Y/中等度	-	死亡	関連あるかもしれない
043-0049	0.4/女	60	出血	10	10	Y/高度	-	死亡	関連あるかもしれない
043-0613	16/女	25	腸出血	47	59	Y/高度	-	死亡	関連あるかもしれない
044-0013	34/女	25	粘膜出血	16	-	Y/高度	中止	死亡	おそらく関連あり
044-0399	63/男	25	出血性障害	3	4	Y/高度	中止	死亡	おそらく関連あり
048-0341	44/女	40	出血	-	63	Y/高度	-	死亡	関連あるかもしれない
055-0196	50/男	40	脳出血	13	15	Y/高度	中止	死亡	関連あるかもしれない
064-0213	7/女	40	出血	-	18	Y/高度	中止	死亡	関連あるかもしれない
067-0289	16/男	40	出血	-3	8	Y/高度	中止	死亡	関連あるかもしれない
108-0183	29/女	25	脳出血	-	14	Y/高度	-	死亡	関連あるかもしれない
120-0061	14/男	10	激越	7	10	Y/中等度	中止	死亡	関連あるかもしれない
			ほてり	7	10	Y/中等度	中止	死亡	関連あるかもしれない
147-0232	8/男	40	胃腸出血	7	8	Y/中等度	-	死亡	関連あるかもしれない
151-0539	40/女	25	出血	-	26	Y/高度	-	死亡	関連あるかもしれない
170-0899	39/女	40	肺出血	11	25	Y/高度ではない	中止	死亡	おそらく関連あり
183-0202	37/男	25	胃腸出血	-	-	Y/高度	中止	死亡	関連あるかもしれない
198-0573	12/男	25	低血圧	4	7	Y/中等度	中止	死亡	関連あるかもしれない
228-0210	0.6/男	60	肺出血	-	27	Y/高度	中止	死亡	関連あるかもしれない
230-0174	55/男	40	胃腸出血	-	18	Y/高度	中止	死亡	関連あるかもしれない
242-0298	9/男	60	肺出血	8	9	Y/高度	-	死亡	関連あるかもしれない
254-0816	19/女	不明	肺出血	-85	4	Y/高度	-	死亡	関連あるかもしれない
257-0553	14/男	25	出血	2	2	Y/高度	中止	死亡	関連あるかもしれない
267-0720	3/女	25	頭蓋内出血	33	35	Y/高度	中止	死亡	関連あるかもしれない
282-0532	5/女	25	播種性血管内凝固	5	5	Y/高度	中止	死亡	関連あるかもしれない

a：NS-73 1日投与量（mg/kg/日）

b：投与開始から発現までの日数（日）
c：投与開始から死亡までの日数（日）
d：治験薬の処置に関する記載がないため、中止に至った有害事象にのみ中止と示す。

［5.3.5.4-1 Table 14.3.2.1、Listing 16.2.7.1 より改変］

表 2.7.6.8.8-5 重篤な有害事象発現率（1/3）

MedDRA/ Ver.16.0 SOC PT	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)
重篤な有害事象発現例数(%)	58 (68.2)	123 (45.2)	119 (52.7)	26 (47.3)	38 (52.8)	364 (51.3)
血液およびリンパ系障害	0	5 (1.8)	0	0	1 (1.4)	6 (0.8)
血栓性血小板減少性紫斑病	0	1 (0.4)	0	0	1 (1.4)	2 (0.3)
貧血	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
凝血異常	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
播種性血管内凝固	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
出血性障害	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
心臓障害	2 (2.4)	4 (1.5)	3 (1.3)	0	0	9 (1.3)
心房細動	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
心停止	1 (1.2)	0	0	0	0	1 (0.1)
心障害	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
心不全	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
心肺停止	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
左室不全	1 (1.2)	0	0	0	0	1 (0.1)
心嚢液貯留	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
心膜炎	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
心室性頻脈	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
胃腸障害	3 (3.5)	10 (3.7)	6 (2.7)	1 (1.8)	3 (4.2)	23 (3.2)
胃腸出血	1 (1.2)	6 (2.2)	2 (0.9)	1 (1.8)	0	10 (1.4)
消化管壊死	0	1 (0.4)	0	0	1 (1.4)	2 (0.3)
メレナ	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	2 (0.3)
口腔内出血	0	2 (0.7)	0	0	0	2 (0.3)
腹膜出血	1 (1.2)	0	1 (0.4)	0	0	2 (0.3)
嘔吐	0	0	1 (0.4)	0	1 (1.4)	2 (0.3)
下痢	0	0	0	0	1 (1.4)	1 (0.1)
腸炎	1 (1.2)	0	0	0	0	1 (0.1)
吐血	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
腸出血	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
悪心	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
食道静脈瘤出血	0	0	0	0	1 (1.4)	1 (0.1)
膵炎	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	22 (25.9)	50 (18.4)	41 (18.1)	12 (21.8)	20 (27.8)	145 (20.4)
多臓器不全	22 (25.9)	49 (18.0)	41 (18.1)	12 (21.8)	20 (27.8)	144 (20.3)
適用部位出血	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
カテーテル留置部位出血	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
粘膜出血	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
肝胆道系障害	11 (12.9)	32 (11.8)	33 (14.6)	5 (9.1)	7 (9.7)	88 (12.4)
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)
肝不全	0	5 (1.8)	2 (0.9)	0	0	7 (1.0)
急性肝不全	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
急性胆嚢炎	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
肝腎不全	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
免疫系障害	5 (5.9)	15 (5.5)	14 (6.2)	1 (1.8)	1 (1.4)	36 (5.1)
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)
急性移植片対宿主病	0	1 (0.4)	3 (1.3)	0	0	4 (0.6)
慢性移植片対宿主病	1 (1.2)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	3 (0.4)
肝移植片対宿主病	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
感染症および寄生虫症	20 (23.5)	28 (10.3)	28 (12.4)	5 (9.1)	9 (12.5)	90 (12.7)
敗血症	8 (9.4)	17 (6.3)	18 (8.0)	3 (5.5)	2 (2.8)	48 (6.8)
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)	4 (1.8)	0	1 (1.4)	11 (1.5)
アデノウイルス感染	1 (1.2)	0	1 (0.4)	0	1 (1.4)	3 (0.4)
サイトメガロウイルス感染	2 (2.4)	1 (0.4)	0	0	0	3 (0.4)

表 2.7.6.8.8-5 重篤な有害事象発現率（2/3）

MedDRA/ Ver.16.0 SOC PT	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)
気管支肺アスペルギルス症	1 (1.2)	1 (0.4)	0	0	0	2 (0.3)
サイトメガロウイルス性肺炎	0	2 (0.7)	0	0	0	2 (0.3)
アデノウイルス性肝炎	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
アスペルギルス症	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
細菌性敗血症	0	0	0	0	1 (1.4)	1 (0.1)
気管支肺炎	1 (1.2)	0	0	0	0	1 (0.1)
カンジダ性敗血症	0	0	0	0	1 (1.4)	1 (0.1)
エプスタイン・バーウイルス感染	1 (1.2)	0	0	0	0	1 (0.1)
播種性帯状疱疹	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
感染	0	0	0	0	1 (1.4)	1 (0.1)
真菌性下気道感染	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
パラインフルエンザウイルス感染	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (0.1)
シュードモナス性敗血症	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
全身性真菌症	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (0.1)
トキソプラズマ症	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
傷害、中毒および処置合併症	0	6 (2.2)	1 (0.4)	2 (3.6)	0	9 (1.3)
移植不全	0	4 (1.5)	1 (0.4)	1 (1.8)	0	6 (0.8)
骨髄移植合併症	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
硬膜下出血	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (0.1)
各種物質毒性	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
代謝および栄養障害	1 (1.2)	0	0	0	0	1 (0.1)
尿毒症性アシドーシス	1 (1.2)	0	0	0	0	1 (0.1)
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）	7 (8.2)	14 (5.1)	7 (3.1)	3 (5.5)	3 (4.2)	34 (4.8)
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)
再発急性リンパ性白血病	0	2 (0.7)	0	0	0	2 (0.3)
乳癌	1 (1.2)	1 (0.4)	0	0	0	2 (0.3)
白血病再発	1 (1.2)	0	1 (0.4)	0	0	2 (0.3)
組織球症	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
神経系障害	1 (1.2)	5 (1.8)	6 (2.7)	0	1 (1.4)	13 (1.8)
脳出血	0	2 (0.7)	2 (0.9)	0	1 (1.4)	5 (0.7)
脳症	1 (1.2)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	3 (0.4)
頭蓋内出血	0	2 (0.7)	0	0	0	2 (0.3)
昏睡	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
脳炎	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
代謝性脳症	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
精神障害	1 (1.2)	0	0	0	0	1 (0.1)
激越	1 (1.2)	0	0	0	0	1 (0.1)
腎および尿路障害	1 (1.2)	1 (0.4)	2 (0.9)	0	0	4 (0.6)
腎不全	1 (1.2)	0	2 (0.9)	0	0	3 (0.4)
血尿	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (7.1)	12 (4.4)	11 (4.9)	3 (5.5)	5 (6.9)	37 (5.2)
肺出血	1 (1.2)	3 (1.1)	3 (1.3)	2 (3.6)	3 (4.2)	12 (1.7)
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)
呼吸不全	1 (1.2)	4 (1.5)	1 (0.4)	0	0	6 (0.8)
肺胞出血	2 (2.4)	1 (0.4)	2 (0.9)	0	0	5 (0.7)
鼻出血	1 (1.2)	0	1 (0.4)	0	0	2 (0.3)
急性肺水腫	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (0.1)
急性呼吸不全	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)

表 2.7.6.8.8-5 重篤な有害事象発現率（3/3）

MedDRA/ Ver.16.0 SOC PT	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)
間質性肺疾患	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
肺臓炎	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
肺高血圧症	0	0	0	0	1 (1.4)	1 (0.1)
血管障害	2 (2.4)	6 (2.2)	4 (1.8)	1 (1.8)	1 (1.4)	14 (2.0)
出血	0	4 (1.5)	3 (1.3)	1 (1.8)	0	8 (1.1)
低血圧	1 (1.2)	1 (0.4)	0	0	0	2 (0.3)
毛細血管漏出症候群	0	0	0	0	1 (1.4)	1 (0.1)
血行動態不安定	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
ほてり	1 (1.2)	0	0	0	0	1 (0.1)
出血性ショック	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)

［5.3.5.4-1 Table 14.3.1.3、Table 14.3.1.3.4 より改変］

表 2.7.6.8.8-6 治験薬と関連のある重篤な有害事象一覧（死亡以外）（1/2）

被験者番号	年齢／性別	投与量 [a]	有害事象名（MedDRA/PT ver.16.0）	発現日 [b]	転帰日 [c]	Y:重篤 N:非重篤 /程度	治験薬の処置 [d]	転帰	治験薬との因果関係
017-0332	0.2/男	40	肺出血	12	12	Y/高度	中止	回復	関連あるかもしれない
017-0382	0.9/女	60	硬膜下出血	10	-	Y/高度	中止	後遺症ありで回復	関連あるかもしれない
018-0044	56/女	25	肺胞出血	3	-	Y/高度	中止	後遺症ありで回復	関連あるかもしれない
039-0454	1/女	10	肺胞出血	6	10	Y/高度	-	-	関連あるかもしれない
055-0360	45/男	25	血尿	5	15	Y/中等度	-	回復	関連あるかもしれない
057-0111	50/男	40	メレナ	4	10	Y/中等度	中止	回復	関連あるかもしれない
059-0703	7/女	40	肺胞出血	5	-	Y/高度	中止	-	関連あるかもしれない
067-0331	8/男	60	胃腸出血	36	41	Y/中等度	-	回復	関連あり
108-0499	44/女	40	腹膜出血	377	-	Y/中等度	中止	回復	関連あるかもしれない
114-0066	25/女	25	胃腸出血	7	7	Y/高度	中止	回復	おそらく関連あり
141-0719	6/女	10	鼻出血	4	4	Y/中等度	中止	回復	関連あるかもしれない
148-0309	14/男	40	カテーテル留置部位出血	9	15	Y/高度	中止	回復	おそらく関連あり
			適用部位出血	9	15	Y/高度	中止	回復	おそらく関連あり
150-0216	39/女	40	悪心	1	16	Y/軽度	-	回復	関連あり
			嘔吐	1	16	Y/軽度	-	回復	関連あり
160-0648	35/女	25	口腔内出血	11	15	Y/高度	中止	回復	関連あるかもしれない
			肺出血	11	15	Y/高度	中止	回復	関連あるかもしれない
173-0163	3/男	25	出血	-	-	Y/高度	中止	-	関連あるかもしれない
232-0274	5/女	40	鼻出血	6	6	Y/高度	-	回復	関連あるかもしれない
251-0669	6/女	不明	肺出血	10	10	Y/中等度	中止	回復	関連あるかもしれない

表 2.7.6.8.8-6 治験薬と関連のある重篤な有害事象一覧（死亡以外）（2/2）

被験者番号	年齢／性別	投与量[a]	有害事象名（MedDRA/PT ver.16.0）	発現日[b]	転帰日[c]	Y:重篤 N:非重篤 /程度	治験薬の処置[d]	転帰	治験薬との因果関係
			胃腸出血	3	-	Y/中等度	中止	未回復	関連あるかもしれない
253-0570	48/女	25	吐血	3	-	Y/中等度	中止	未回復	関連あるかもしれない
			メレナ	3	-	Y/中等度	中止	未回復	関連あるかもしれない
308-0589	0.6/女	10	低血圧	2	2	Y/中等度	中止	回復	関連あり

a：NS-73　1 日投与量（mg/kg/日）
b：投与開始から発現までの日数（日）
c：投与開始から転帰までの日数（日）
d：治験薬の処置に関する記載がないため、中止に至った有害事象にのみ中止と示す。

［5.3.5.4-1 Table 14.3.2.2、Listing 16.2.7.1 より改変］

表 2.7.6.8.8-7 中止に至った有害事象発現率

MedDRA/ Ver.16.0 PT	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)
中止に至った有害事象発現例数（%）	7 (8.2)	23 (8.5)	25 (11.1)	4 (7.3)	4 (5.6)	63 (8.9)
胃腸出血	1 (1.2)	6 (2.2)	4 (1.8)	0	1 (1.4)	12 (1.7)
出血	0	4 (1.5)	5 (2.2)	0	0	9 (1.3)
肺出血	0	1 (0.4)	2 (0.9)	2 (3.6)	1 (1.4)	6 (0.8)
脳出血	0	1 (0.4)	3 (1.3)	0	0	4 (0.6)
肺胞出血	1 (1.2)	1 (0.4)	2 (0.9)	0	0	4 (0.6)
粘膜出血	1 (1.2)	2 (0.7)	0	0	0	3 (0.4)
凝血異常	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	2 (0.3)
吐血	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	2 (0.3)
腸出血	0	0	1 (0.4)	1 (1.8)	0	2 (0.3)
メレナ	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	2 (0.3)
カテーテル留置部位出血	1 (1.2)	0	1 (0.4)	0	0	2 (0.3)
敗血症性ショック	0	0	1 (0.4)	0	1 (1.4)	2 (0.3)
低血圧	1 (1.2)	1 (0.4)	0	0	0	2 (0.3)
播種性血管内凝固	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
出血性障害	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
血小板減少症	0	0	0	0	1 (1.4)	1 (0.1)
上腹部痛	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
血性下痢	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
出血性腸炎	1 (1.2)	0	0	0	0	1 (0.1)
口腔内出血	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
腹膜出血	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
直腸出血	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
適用部位出血	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
多臓器不全	0	0	0	0	1 (1.4)	1 (0.1)
肝不全	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
アデノウイルス性肝炎	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
サイトメガロウイルス性大腸炎	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
敗血症	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
硬膜下出血	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (0.1)
移植不全	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
昏睡	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
脳症	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
頭蓋内出血	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
激越	1 (1.2)	0	0	0	0	1 (0.1)
血尿	1 (1.2)	0	0	0	0	1 (0.1)
鼻出血	1 (1.2)	0	0	0	0	1 (0.1)
ほてり	1 (1.2)	0	0	0	0	1 (0.1)

［5.3.5.4-1 Table 14.3.1.4、Table 14.3.1.4.4 より改変］

2.7.6.9 海外臨床研究：CIBMTR データベースの HSCT 後重症 VOD 患者のデータを用いた NS-73 の評価（CIBMTR）

資料番号：5.3.5.4-2（参考資料）

2.7.6.9.1 試験方法

試験の方法の概要を表 2.7.6.9.1-1 に示す。

表 2.7.6.9.1-1 試験方法

試験の標題： Defibrotide for the treatment of hematopoietic stem cell transplant (HSCT) patients with severe hepatic veno-occlusive disease (VOD): Data from the center for international blood and marrow transplant research (CIBMTR) database
試験番号：なし
評価に用いたデータ： 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日に造血幹細胞移植（HSCT）を実施した患者のうち重症VODを発症した患者のデータ（米国の移植センター54施設のデータ）を抽出した（この期間に2005-01試験のデータは含まれていない）。
開発のフェーズ：なし
公表論文： 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.[8)]
目的： ・CIBMTR リサーチデータベースから、HSCT 後に発症した MOF を伴う重症 VOD 患者のデータを抽出し、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 の評価を行う。 ・有効性エンドポイントとして以下を用いる。 －HSCT 後 100 日目の生存（生存/死亡） －HSCT 後 100 日までの生存期間 －VOD 発症後 100 日目の生存（生存/死亡） －VOD 発症後 100 日までの生存期間 －HSCT 後 100 日目までの VOD 回復 ・移植患者で問題となる生着不全、生着遅延及び急性 GVHD について評価する。 ・HSCT 後 100 日目までに死亡した患者の死因を調査する。
被験者数（計画時及び解析時）： 被験者数の算定は実施しておらず、目標被験者数は設定していない。 解析に用いた最終の患者集団は重症 VOD 患者 96 例であり、41 例が NS-73 投与群、55 例が NS-73 非投与群であった。
診断及び主要な組み入れ基準： CIBMTR のスタッフが、予め作成された標準化作業プロセス及び規定に従って CIBMTR リサーチデータベースから評価のための患者を以下の基準を用いて選択した。なお、本試験では初回の HSCT 実施患者のみを対象とした。 重症 VOD 患者は、以下の 2 に該当し、かつ 3、4 について 1 つ以上満たす患者とした。 1. カットオフ日： CRF に記載された HSCT 実施日が 2008/11/1～2011/12/31 に含まれること。 2. VOD 診断：移植前処置の開始日から最終確認日までに非感染性の肝毒性（GVHD を除く）を発現した患者のうち、以下の a～c のすべてに該当すること

a. VOD と診断され、その診断日が記載されている患者
b. 肝硬変及び他の肝疾患と診断されていない患者
c. 最初の 100 日までのビリルビン最高値が＞2 mg/dL の患者

3. 腎障害の診断：
移植前処置の開始日から最終確認日までに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した患者

4. 肺障害の診断：
移植前処置の開始日から最終確認日までに非感染性の肺障害（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）を発現した患者

以上の基準により選択した患者のうち、VOD 治療に NS-73（Defibrotide）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。

治験薬：情報なし

用法・用量：規定なし（集積期間から 25 mg/kg/日を投与している可能性が高い）

治療期間：規定なし

前治療及び併用療法：規定なし

評価項目：
有効性評価項目
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）
－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
－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
安全性評価項目
・HSCT 後 100 日目の好中球及び血小板の生着、二次性生着不全及び急性 GVHD の発現
・HSCT 後 100 日目までに死亡した患者の死因

統計手法：
有効性：
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。生存割合について、サブグループ［年齢（＜16 歳、≧16 歳）、性別、HSCT のタイプ（同種、自家）、肺障害の有無、腎不全の有無］においても同様の解析を行った。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。
安全性：
死亡の競合リスクを説明するために、HSCT 後 100 日目の生着や急性 GVHD のエンドポイントは累積推定発現率及びその信頼区間を用いて評価した。二次性生着不全及び HSCT 後 100 日までに死亡した患者の死因は発現率を用いて評価した。

2.7.6.9.2 被験者の内訳

CIBMTR リサーチデータベースには 2008 年 11 月 1 日～2011 年 12 月 31 日の間に HSCT 施行患者が 8341 例含まれていた。このうち、VOD 発症患者は 275 例（3.3%）、さらに選択基準を満たす重症 VOD 発症患者は 101 例（1.2%）であった。101 例のうち 5 例は治療に関する記録が欠如していたため解析から除外し、96 例（NS-73 投与あり 41 例、NS-73 投与なし 55 例）を解析の対象とした。

2.7.6.9.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的特性を表 2.7.6.9.3-1 に示す。

NS-73 投与群では男性 46.3%、女性 53.7%であったのに対し、NS-73 非投与群では男性 72.7%、女性 27.3%と性別の構成において群間で差異が認められた。年齢（中央値）は、NS-73 投与群 11 歳、NS-73 非投与群 31 歳であり、また、小児（16 歳未満）の分布率は、NS-73 投与群 61.0%、NS-73 非投与群 20.0%と群間で差異が認められた。年齢はそれぞれ 1 歳未満～64 歳と 1 歳未満～67 歳であり、群間で類似していた。

表 2.7.6.9.3-1 人口統計学的特性

		NS-73 投与群 (N=41)	NS-73 非投与群 (N=55)
性別 n(%)	男性	19 (46.3)	40 (72.7)
	女性	22 (53.7)	15 (27.3)
民族 n(%)	ヒスパニック系/ラテン系	11 (26.8)	9 (16.4)
	ヒスパニック系/ラテン系　以外	30 (73.2)	46 (83.6)
人種 n(%)	白人	33 (80.5)	45 (81.8)
	黒人	3 (7.3)	4 (7.3)
	アジア人	3 (7.3)	3 (5.5)
	米国先住民	2 (4.9)	1 (1.8)
	太平洋諸島系先住民	0	1 (1.8)
	回答拒否	0	1 (1.8)
HSCT 時の年齢（歳）[a]	Mean (SD)	16.8 (17.99)	33.9 (20.96)
	Median	11	31
	Min, Max	<1-64	<1-67
年齢分布 n(%)	＜16 歳	25 (61.0)	11 (20.0)
	≧16 歳	16 (39.0)	44 (80.0)

a：HSCT 実施日－誕生日／365.25

［5.3.5.4-2 Table 2 より引用］

患者背景として、HSCT 実施に至った原疾患及び HSCT 実施時の疾患状態を表 2.7.6.9.3-2 に示す。

患者の主な原疾患（10%以上）は、両群とも急性骨髄性白血病、急性リンパ芽球性白血病及び骨髄異形成/骨髄増殖性疾患であり、群間で臨床的に問題となる差異は認められなかった。また、HSCT 実施時の疾患状態が両群とも 10%以上だったのは、非悪性疾患（疾患状態不明）、急性骨髄性白血病の寛解期及び急性リンパ芽球性白血病の寛解期であり、群間で臨床的に問題となる差異は認められなかった。

表 2.7.6.9.3-2 原疾患及び移植時の疾患状態

		NS-73 投与群（N=41）	NS-73 非投与群（N=55）
原疾患 n(%)	急性骨髄性白血病	12 (29.3)	19 (34.6)
	急性リンパ芽球性白血病	6 (14.6)	11 (20.0)
	骨髄異形成/骨髄増殖性疾患	5 (12.2)	10 (18.2)
	慢性骨髄性白血病	3 (7.3)	1 (4.8)
	遺伝性の代謝障害	3 (7.3)	0
	組織球性の障害	2 (4.9)	4 (7.3)
	非ホジキンリンパ腫	2 (4.9)	3 (5.5)
	その他の悪性腫瘍 [a]	2 (4.9)	1 (1.8)
	重症の再生不良性貧血	2 (4.9)	1 (1.8)
	重症複合免疫不全及びその他の免疫系障害	2 (4.9)	2 (3.6)
	その他の急性白血病	1 (2.4)	0
	形質細胞障害/多発性骨髄腫	1 (2.4)	0
	ホジキンリンパ腫	0	1 (1.8)
	遺伝性赤血球異常	0	1 (1.8)
	自己免疫障害	0	1 (1.8)
移植時の原疾患状態 n(%)	非悪性疾患、疾患状態不明	9 (22.0)	9 (16.4)
	急性骨髄性白血病、寛解期	7 (17.1)	14 (25.5)
	急性リンパ芽球性白血病、寛解期	6 (14.6)	9 (16.4)
	急性骨髄性白血病、非寛解期	5 (12.2)	5 (9.1)
	骨髄異形成疾患、進行期	3 (7.3)	7 (12.7)
	慢性骨髄性白血病、第 1 慢性期	2 (4.9)	0
	骨髄増殖性疾患、疾患状態不明	2 (4.9)	2 (3.6)
	慢性骨髄性白血病、第 2 慢性期又は急性移行期	1 (2.4)	1 (1.8)
	その他の急性白血病、寛解期	1 (2.4)	0
	非ホジキンリンパ腫、化学療法感受性	1 (2.4)	2 (3.6)
	非ホジキンリンパ腫、化学療法耐性	1 (2.4)	1 (1.8)
	形質細胞障害/多発性骨髄腫、化学療法感受性	1 (2.4)	0
	その他の悪性腫瘍、非寛解期 [b]	1 (2.4)	1 (1.8)
	松果体芽腫、寛解期	1 (2.4)	0
	急性リンパ芽球性白血病、非寛解期	0	2 (3.6)
	骨髄異形成疾患、初期	0	1 (1.8)
	ホジキンリンパ腫、化学療法耐性	0	1 (1.8)

a：中枢神経系の腫瘍 1 例、神経芽腫 1 例、松果体芽腫 1 例
b：中枢神経系の腫瘍 1 例、神経芽腫 1 例

［5.3.5.4-2 Table 4、Table 5 より改変］

患者背景として、HSCT、移植前処置及び GVHD 予防に関する情報を表 2.7.6.9.3-3 に示す。

本試験では初回の HSCT 実施患者のみを対象としている。両群とも、ほとんど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%）より多く、群間で差異が認められた。

GVHD の予防は同種 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 HSCT、移植前処置及び GVHD 予防に関する患者背景

		NS-73 投与群（N=41）	NS-73 非投与群（N=55）
移植実施年 n (%)	2008	5 (12.2)	5 (9.1)
	2009	16 (39.0)	29 (52.7)
	2010	14 (34.1)	12 (21.8)
	2011	6 (14.6)	9 (16.4)
移植の種類 n (%)	同種（HLA適合同胞間）	2 (4.9)	7 (12.7)
	同種（双生児間）	0	1 (1.8)
	同種（上記以外の血縁者間）	1 (2.4)	0
	同種（非血縁者間）	36 (87.8)	45 (81.8)
	自家	2 (4.9)	2 (3.6)
移植の分類 n (%)	骨髄移植	5 (12.2)	10 (18.2)
	末梢血移植	14 (34.1)	22 (40.0)
	臍帯血移植	22 (53.7)	23 (41.8)
移植回数	1 回目	41 (100.0)	55 (100.0)
移植前処置 n (%)	骨髄破壊的レジメン	36 (87.8)	41 (74.5)
	BU＋CY ± 他	13 (31.7)	12 (21.8)
	BU＋MEL	2 (4.9)	3 (5.5)
	BU＋他 [a]	5 (12.2)	4 (7.3)
	TBI＋CY ± 他 [b]	14 (34.1)	17 (30.9)
	TBI＋他	1 (2.4)	4 (7.3)
	TBI/TLI＋BU ± 他 [a]	1 (2.4)	1 (1.8)
	骨髄非破壊的レジメン	3 (7.3)	12 (21.8)
	BU＋FLU ± 他 [c]	0	1 (1.8)
	MEL＋他 [d]	1 (2.4)	2 (3.6)
	CY ± 他	1 (2.4)	1 (1.8)
	TBI＋CY ± FLU [e]	1 (2.4)	3 (5.5)
	TBI＋他 [e]	0	5 (9.1)
	その他のレジメン（自家移植）	2 (4.9)	2 (3.6)
	BU＋MEL± 他	0	1 (1.8)
	MEL＋他（BU 以外）	0	1 (1.8)
	CBDCA＋他（MEL 以外）	2 (4.9)	0
GVHD 予防薬 n (%) [f]	シクロスポリン	21 (53.8)	21 (39.6)
	タクロリムス	16 (41.0)	31 (58.5)
	シロリムス	6 (15.4)	5 (9.4)
	ミコフェノール酸モフェチル	17 (43.6)	25 (47.2)
	メトトレキサート	10 (25.6)	22 (41.5)

BU：ブスルファン、CY：シクロホスファミド、MEL：メルファラン、TBI：全身照射、TLI：全リンパ節照射、FLU：フルダラビン、CBDCA：カルボプラチン

a：ブスルファンの用量は≧9 mg/kg（経口投与）又は≧7.2mg/kg（IV 投与）

b：全身照射量は≧500 cGy（単回照射）又は≧800 cGy（分割照射）

c：ブスルファンの用量は＜9 mg/kg（経口投与）又は＜7.2mg/kg（IV 投与）

d：メルファランの用量は＜150 mg/m^2

e：全身照射量は＜500 cGy（単回照射）又は＜800 cGy（分割照射）

f：解析対象例数 NS-73 投与群 39 例、NS-73 非投与群 53 例（同種移植を実施した患者）、重複あり

［5.3.5.4-2 Table 3、Table 7、Table 9 より改変］

VOD 及び MOF の特性を表 2.7.6.9.3-4 に示す。

HSCT 実施後から VOD 診断確定までの期間（中央値）は、両群とも 14 日であった。

移植前処置開始後に腎不全のみ、肺障害のみを伴っていた患者の割合は両群で同程度であったが、腎不全及び肺障害の両方を伴っていた患者の割合は群間で 10%以上の差異が認められた（NS-73 投与群 24.4%、NS-73 非投与群 10.9%）。

表 2.7.6.9.3-4 VOD 及び MOF 特性

		NS-73 投与群（N=41）	NS-73 非投与群（N=55）
HSCT 後 VOD 診断までの日数（日）	Mean (SD)	16.6 (8.18)	20.7 (17.67)
	Median	14	14
	Min, Max	4, 37	2, 85
移植前処置開始後の腎不全及び/又は肺障害 n (%) [a]	腎不全のみ	19 (46.3)	31 (56.4)
	肺障害のみ	12 (29.3)	18 (32.7)
	腎不全及び肺障害	10 (24.4)	6 (10.9)

a：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（びまん性肺胞出血、閉塞性細気管支炎、器質化肺炎を伴う閉塞性細気管支炎、特発性器質化肺炎を含むが、これらに限定されない）

［5.3.5.4-2 Table 3 を引用］

2.7.6.9.4 有効性

（1） 主要評価項目：HSCT 後 100 日目の生存（生存／死亡）

HSCT 後 100 日目の生存（生存／死亡）及び Kaplan-Meier 推定生存率を表 2.7.6.9.4-1 及び表 2.7.6.9.4-2 に示す。また、HSCT 後 100 日目までの Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.9.4-1 に示す。

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）、NS-73 非投与群で 30.9%（17/55 例）であり、群間差（95%信頼区間）は 8.1%（-11.2%～27.4%）であった。

表 2.7.6.9.4-1 HSCT 後 100 日目の生存（生存／死亡）

	NS-73 投与群（N=41）	NS-73 非投与群（N=55）
生存患者の割合 n(%)	16 (39.0)	17 (30.9)
95%信頼区間(%)[a]	24.2 – 55.5	19.1 – 44.9
群間差（95%信頼区間）(%)[b]	8.1 (-11.2 – 27.4)	

a：割合の正確な信頼区間

b：群間差=NS-73 投与群－NS-73 非投与群、正規近似に基づく信頼区間

［5.3.5.4-2 Table 10 を改変］

表 2.7.6.9.4-2 HSCT 後 100 日目の Kaplan-Meier 推定生存率

	NS-73 投与群（N=41）	NS-73 非投与群（N=55）
推定生存率（95%信頼区間）(%)[a]	39.0 (24.8 – 54.3)	30.9 (19.5 – 43.6)
群間差（95%信頼区間）(%)[b]	8.1 (-11.2 – 27.4)	

a：逆正弦平方根変換を用いた信頼区間

b：群間差=NS-73 投与群－NS-73 非投与群、Kaplan-Meier 推定生存率の差と Greenwood の公式に基づく標準誤差を用いた信頼区間

［5.3.5.4-2 Table 11 を引用］

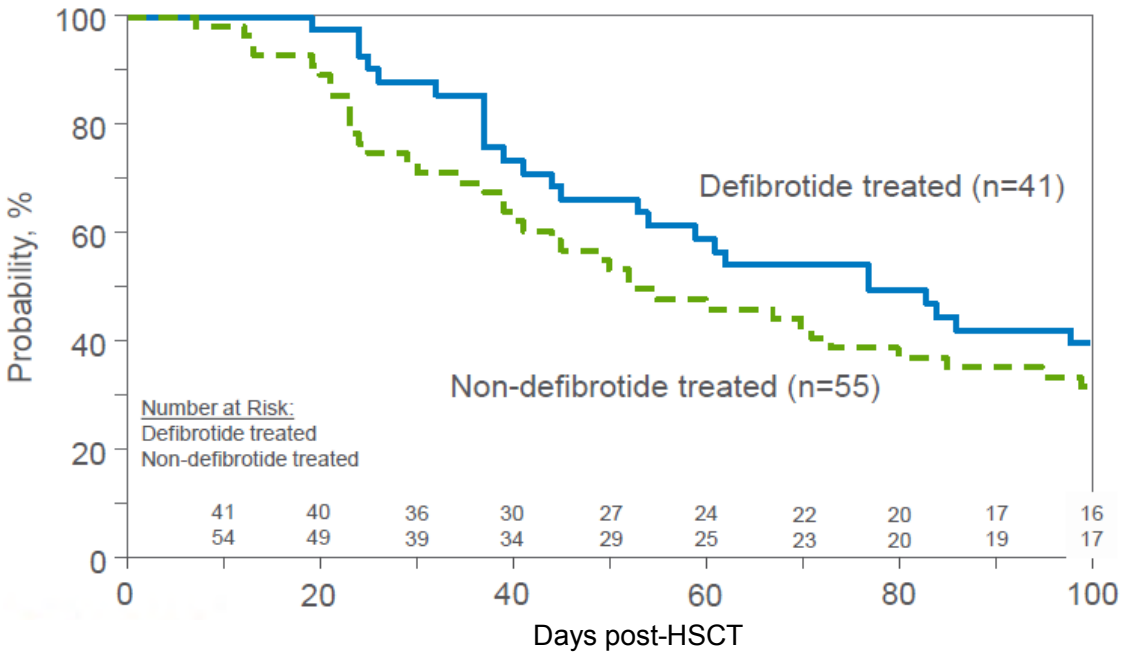


図 2.7.6.9.4-1　HSCT 後 100 日目までの Kaplan-Meier 曲線

［5.3.5.4-2 Figure 2 を引用］

（2）　副次評価項目：VOD 発症後 100 日目の生存（生存／死亡）

VOD 発症後 100 日目の Kaplan-Meier 推定生存率は、NS-73 投与群で 36.6%、NS-73 非投与群で 27.3%であり、群間差（95%信頼区間）は 9.3%（-9.6%～28.1%）であった（5.3.5.4-2 Table 14.2.2）。VOD 発症後 100 日目までの Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.9.4-2 に示す。

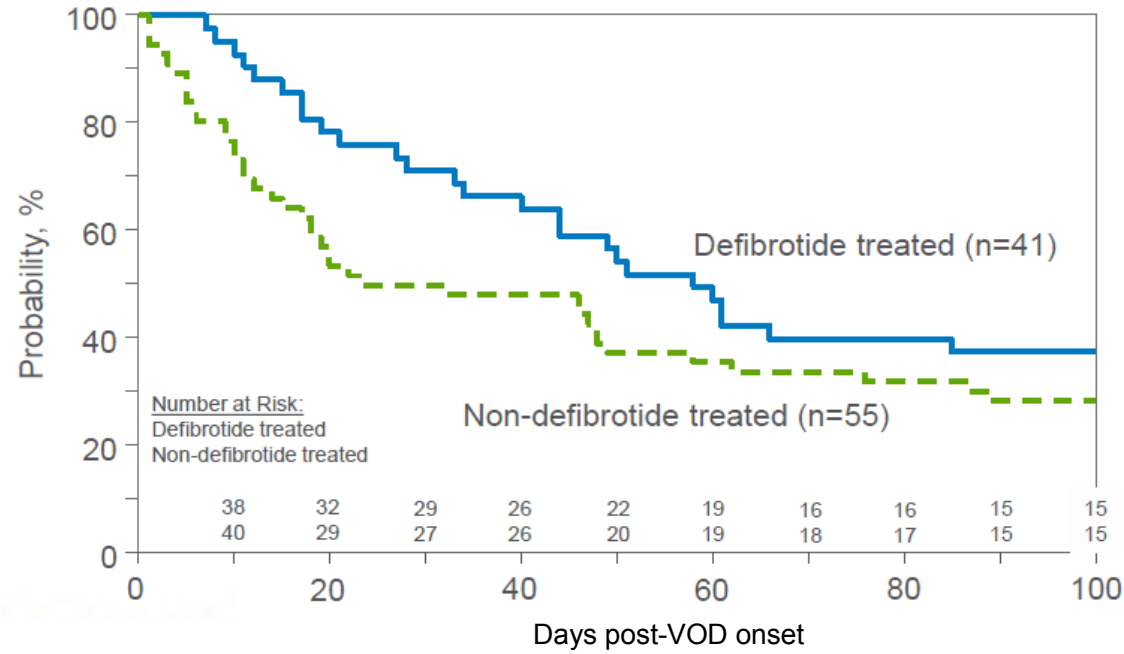


図 2.7.6.9.4-2　VOD 発症後 100 日目までの Kaplan-Meier 曲線

［5.3.5.4-2 Figure 14.2.5 を引用］

（3） 副次評価項目：HSCT 後 100 日目までの VOD 回復

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）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、群間差（95%信頼区間）は 22.1%（2.6%～41.6%）であった（表 2.7.6.9.4-3）。

表 2.7.6.9.4-3 HSCT 後 100 日目までの VOD 回復

	NS-73 投与群（N=41）	NS-73 非投与群（N=55）
VOD 回復患者の割合 n(%)	21 (51.2)	16 (29.1)
95%信頼区間(%)[a]	35.1 – 67.2	17.6 – 42.9
群間差（95%信頼区間）(%)[b]	22.1 (2.6 – 41.6)	

a：割合の正確な信頼区間
b：群間差=NS-73 投与群－NS-73 非投与群、正規近似に基づく信頼区間

［5.3.5.4-2 Table12 を改変］

（4） サブグループ解析：HSCT 後 100 日目の生存（生存／死亡）

年齢、性別、移植タイプ、腎不全の有無、肺障害の有無別の HSCT 後 100 日目の生存（生存／死亡）を表 2.7.6.9.4-4 に示す。

表 2.7.6.9.4-4 HSCT 後 100 日目の生存（生存／死亡）のサブグループ解析

			NS-73 投与群（N=41）	NS-73 非投与群（N=55）
年齢	<16 歳	n	25	11
		生存患者の割合（95%信頼区間）(%)[a]	40.0 (21.1 – 61.4)	45.5 (16.7 – 76.7)
		群間差（95%信頼区間）(%)[b]	-5.5 (-40.7 – 29.7)	
	≧16 歳	n	16	44
		生存患者の割合（95%信頼区間）(%)[a]	37.5 (15.2 – 64.6)	27.3 (14.9 – 42.8)
		群間差（95%信頼区間）(%)[b]	10.2 (-17.0 – 37.4)	
性別	男性	n	19	40
		生存患者の割合（95%信頼区間）(%)[a]	42.1 (20.2 – 66.5)	27.5 (14.6 – 43.9)
		群間差（95%信頼区間）(%)[b]	14.6 (-11.6 – 40.8)	
	女性	n	22	15
		生存患者の割合（95%信頼区間）(%)[a]	36.4 (17.2 – 59.4)	40.0 (16.3 – 67.8)
		群間差（95%信頼区間）(%)[b]	-3.6 (-35.6 – 28.4)	
移植タイプ	同種	n	39	53
		生存患者の割合（95%信頼区間）(%)[a]	35.9 (21.2 – 52.9)	30.1 (18.3 – 44.4)
		群間差（95%信頼区間）(%)[b]	5.8 (-13.7 – 25.3)	
	自家	n	2	2
		生存患者の割合（95%信頼区間）(%)[a]	100 (NE[c])	50.0 (NE[c])
		群間差（95%信頼区間）(%)[a]	50.0 (NE[c])	
腎不全	腎不全あり	n	29	37
		生存患者の割合（95%信頼区間）(%)[a]	27.6 (12.7 – 44.3)	24.3 (11.7 – 41.2)
		群間差（95%信頼区間）(%)[b]	3.3 (-18.1 – 24.7)	
	腎不全なし	n	12	18
		生存患者の割合（95%信頼区間）(%)[a]	66.7 (34.8 – 90.1)	44.4 (21.5 – 69.3)
		群間差（95%信頼区間）(%)[b]	22.3 (-12.9 – 57.5)	
肺障害	肺障害あり	n	22	24
		生存患者の割合（95%信頼区間）(%)[a]	59.1 (36.3 – 79.3)	37.5 (18.8 – 59.5)
		群間差（95%信頼区間）(%)[b]	21.6 (-6.7 – 49.9)	
	肺障害なし	n	19	31
		生存患者の割合（95%信頼区間）(%)[a]	15.8 (3.3 – 39.6)	25.8 (11.8 – 44.7)
		群間差（95%信頼区間）(%)[b]	-10.0 (-32.5 – 12.5)	

a：割合の正確な信頼区間
b：群間差=NS-73 投与群－NS-73 非投与群、正規近似に基づく信頼区間
c：10 人未満のサブグループでは信頼区間を算出しなかった

［5.3.5.4-2 Table 14.2.1 より改変］

2.7.6.9.5 安全性

（1） 被験薬の投与量及び投与期間

投与量及び投与期間は不明である。

（2） HSCT 後 100 日目の累積生着率

HSCT 後 100 日目の累積生着率（好中球及び血小板数の回復）を表 2.7.6.9.5-1 に示す。

HSCT 後 100 日目における好中球数及び血小板数が回復した患者の割合は、NS-73 投与群及び NS-73 非投与群で同程度であり、群間差（95%信頼区間）は、好中球数の回復で 4.1%（-12.0%～20.2%）、血小板数の回復で 7.1%（-10.4%～24.6%）であった。

また、好中球数の生着が認められた患者の大部分［NS-73 投与群 88.2%（30/34 例）、NS-73 非投与群 92.9%（39/42 例）］で二次性生着不全は認められなかった（5.3.5.4-2 Table 29）。

表 2.7.6.9.5-1 HSCT 後 100 日目の生着（好中球及び血小板数の回復）の累積発現率

		NS-73 投与群 (N=41)	NS-73 非投与群 (N=55)
好中球数の回復 [a]	N	41	55
	回復患者の割合（95%信頼区間）(%)[c]	80.5 (67.3 – 90.9)	76.4 (64.9 – 86.2)
	群間差（95%信頼区間）(%)[d]	4.1 (-12.0 – 20.2)	
血小板数の回復 [b]	N	40	54
	回復患者の割合（95%信頼区間）(%)[c]	27.5 (14.9 – 42.2)	20.4 (10.8 – 32.0)
	群間差（95%信頼区間）(%)[d]	7.1 (-10.4 – 24.6)	

a：3 回連続で好中球数≧500 mm^3 を維持
b：血小板数≧20×10^9/L；3 回連続で好中球数≧500 mm^3 を維持が 3 日以上＜500 mm^3 に低下（両群とも 1 例ずつ血小板数の回復日が不明のため除外）
c：逆正弦平方根変換に基づく信頼区間
d：群間差=NS-73 投与群－NS-73 非投与群、正規近似に基づく信頼区間

［5.3.5.4-2 Table 28 を引用］

（3） HSCT 後 100 日目の急性 GVHD 累積発現率

HSCT 後 100 日目の急性 GVHD の累積発現率を表 2.7.6.9.5-2 に示す。

HSCT 後 100 日目の急性 GVHD の累積発現率の群間差（95%信頼区間）は、Stage 2～4 で -14.6%（-33.1%～3.9%）、Stage 3～4 で -17.7%（-33.6%～-2.0%）であった。

表 2.7.6.9.5-2 HSCT 後 100 日目の急性 GVHD の累積発現率

		NS-73 投与群 (N=39) [c]	NS-73 非投与群 (N=53) [c]
Stage 2-4 急性 GVHD	発現患者の割合（95%信頼区間）(%)[a]	23.1 (11.4 – 37.4)	37.7 (25.3 – 51.0)
	群間差（95%信頼区間）(%)[b]	-14.6 (-33.1 – 3.9)	
Stage 3-4 急性 GVHD	発現患者の割合（95%信頼区間）(%)[a]	10.9 (3.0 – 22.8)	28.6 (17.3 – 41.4)
	群間差（95%信頼区間）(%)[b]	-17.7 (-33.6 – -2.0)	

a：逆正弦平方根変換に基づく信頼区間
b：群間差=NS-73 投与群－NS-73 非投与群、正規近似に基づく信頼区間
c：同種移植施行患者を対象とする

［5.3.5.4-2 Table 30 を引用］

（4） HSCT 後 100 日目までに死亡した患者の死因

HSCT 後 100 日までに死亡した患者の死因を表 2.7.6.9.5-3 に示す。

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 2.7.6.9.5-3 HSCT 後 100 日目までに死亡した患者の死因

	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］

2.7.6.9.6 結論

人口統計学的及び他の基準値の特性において NS-73 投与群と非投与群との間に差異が散見されたが、本試験はサンプルサイズが小さいこともあり特に臨床的に問題となるものはないと判断された。

重症 VOD 患者における HSCT 後 100 日目の生存割合は、NS-73 非投与群の 30.9%に対し、N-73 投与群では 39.0%を示し、群間差は 8.1%であった。この結果は、第 III 相臨床試験（2005-01 試験）の結果（NS-73 群 38.2%、ヒストリカルコントロール群 25.0%、群間差 13.2%）と同程度であり、2005-01 試験の結果を支持するものであった。また、安全性の解析においては、群間で問題となる差異は認められなかった。

2.7.6.10 国内第 II 相予防試験：HSCT 後 VOD 発症リスクの高い患者に対する NS-73 の予防効果検討試験（FMU-DF-003）

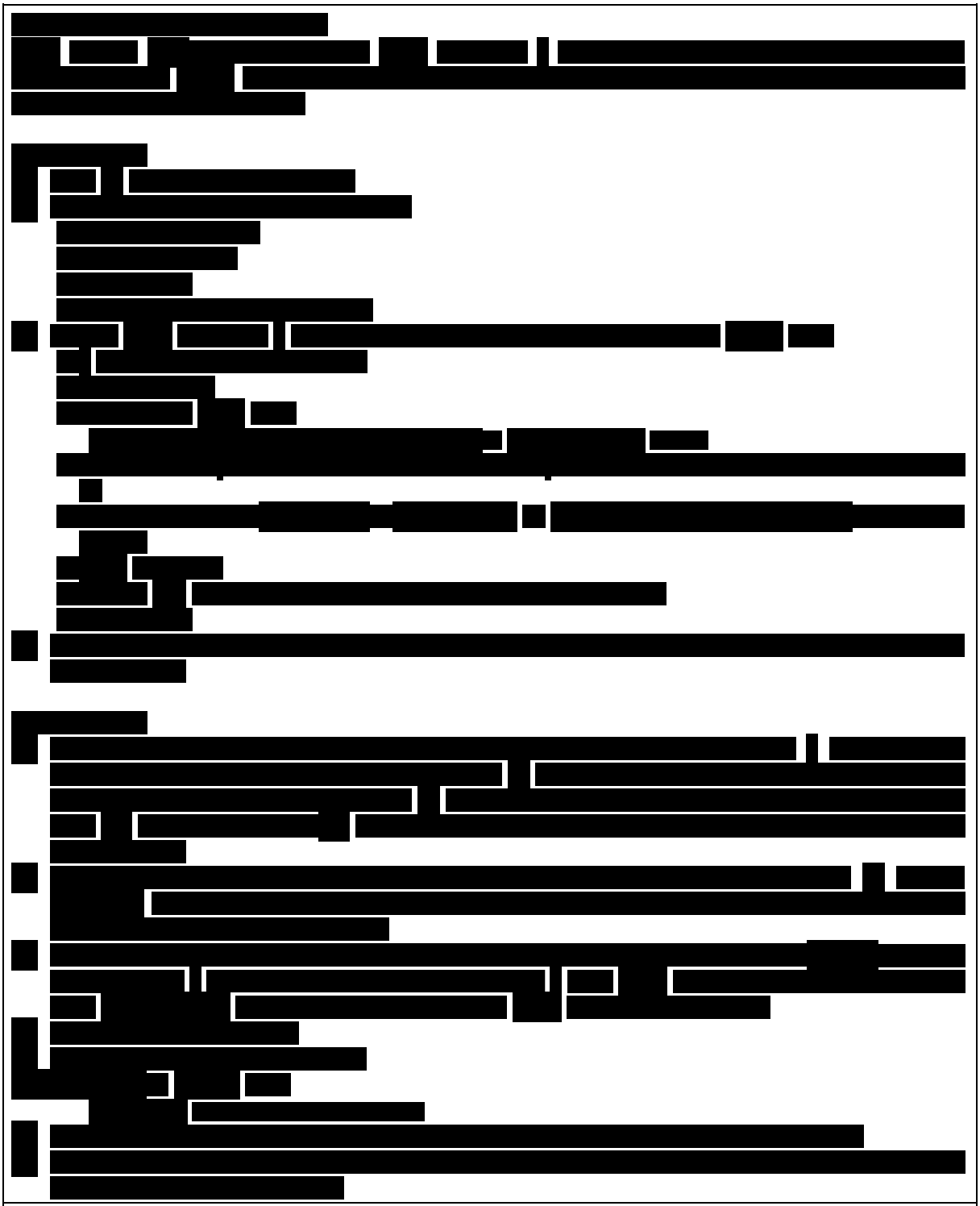
資料番号：5.3.5.4-3（参考資料）

2.7.6.10.1 試験方法

試験の方法の概要を表 2.7.6.10.1-1 に示す。

表 2.7.6.10.1-1 試験方法

試験の標題： 肝中心静脈閉塞症（VOD）の予防におけるデフィブロタイド（DF）の有効性及び安全性試験
試験番号：FMU-DF-003
試験実施施設：公立大学法人 福島県立医科大学附属病院　他　計 9 施設
試験期間： 2014 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最初の被験者の同意取得日） [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最後の被験者の試験終了日）
開発のフェーズ：第 II 相
公表論文：なし
目的： 主要目的 小児・成人同種造血幹細胞移植（HSCT）患者におけるVODに対するNS-73の予防効果を評価する。 副次目的 NS-73の安全性を評価する。 小児・成人でのデフィブロチドの薬物動態を評価する。
試験デザイン：多施設共同、非盲検、ランダム化、医師主導治験 [redacted]
被験者数： 計画時目標例数：75 例［NS-73 予防投与群：50 例、対照群：25 例］ 投与例数：50 例［NS-73 予防投与群：33 例、対照群：17 例］ [redacted]安全性解析対象例数：50 例［NS-73 予防投与群：33 例、対照群：17 例］ [redacted] 被験者数の設定根拠： [redacted]



治験薬：1 アンプル中にデフィブロチドナトリウム 200 mg/2.5 mL（80 mg/mL）含有

用法・用量：
NS-73 予防投与群には、1 回 6.25 mg/kg の NS-73 を 1 日 4 回、1 回あたり 2 時間かけて静脈内投与した（1 日量 25 mg/kg）。投与間隔は原則として 6 時間とし、次の投与との間隔は最低 2 時間、最長 8 時間とした。前処置開始 1 日前から HSCT 後 30 日まで連日投与した。ただし、VOD 発症例では VOD 寛解まで治験薬投与を継続可能とした（最長、HSCT 後 100 日まで）。対照群には、NS-73 の投与は行わなかった。

前治療及び併用療法：
これまで VOD の発症予防及び治療として用いられ、報告されている薬剤、及び同種同効薬の併用を禁止した。

治験期間を通じて以下の併用を禁止した。ただし、VOD 発症後は(1)を除き、併用薬及び併用療法の制限は行わなかった。NS-73 予防投与群では、(2)の薬剤投与時は、NS-73 投与を中止することとした。(1) 他の治験薬
(2) 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（ただし、外用剤及び通常の CV カテーテル管理、CV ライン閉塞に対する溶解、間欠的又は持続透析に使用される場合を除く）

評価項目：
主要評価項目

主な副次評価項目

・有害事象及び薬剤関連有害事象発生割合と重症度

統計手法：
(1) 解析対象集団

安全性解析対象集団：治験薬が 1 回でも投与された集団
(2)

(3) 安全性
安全性解析対象集団を対象として、出血発現割合、有害事象プロファイル、重篤な有害事象、毒性による投与中止について頻度及び割合を用いて適切に要約した。
(4)

2.7.6.10.2 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.10.2-1 に示す。

登録された 50 例は、NS-73 予防投与群 33 例、対照群 17 例に割り付けられた。[redacted]

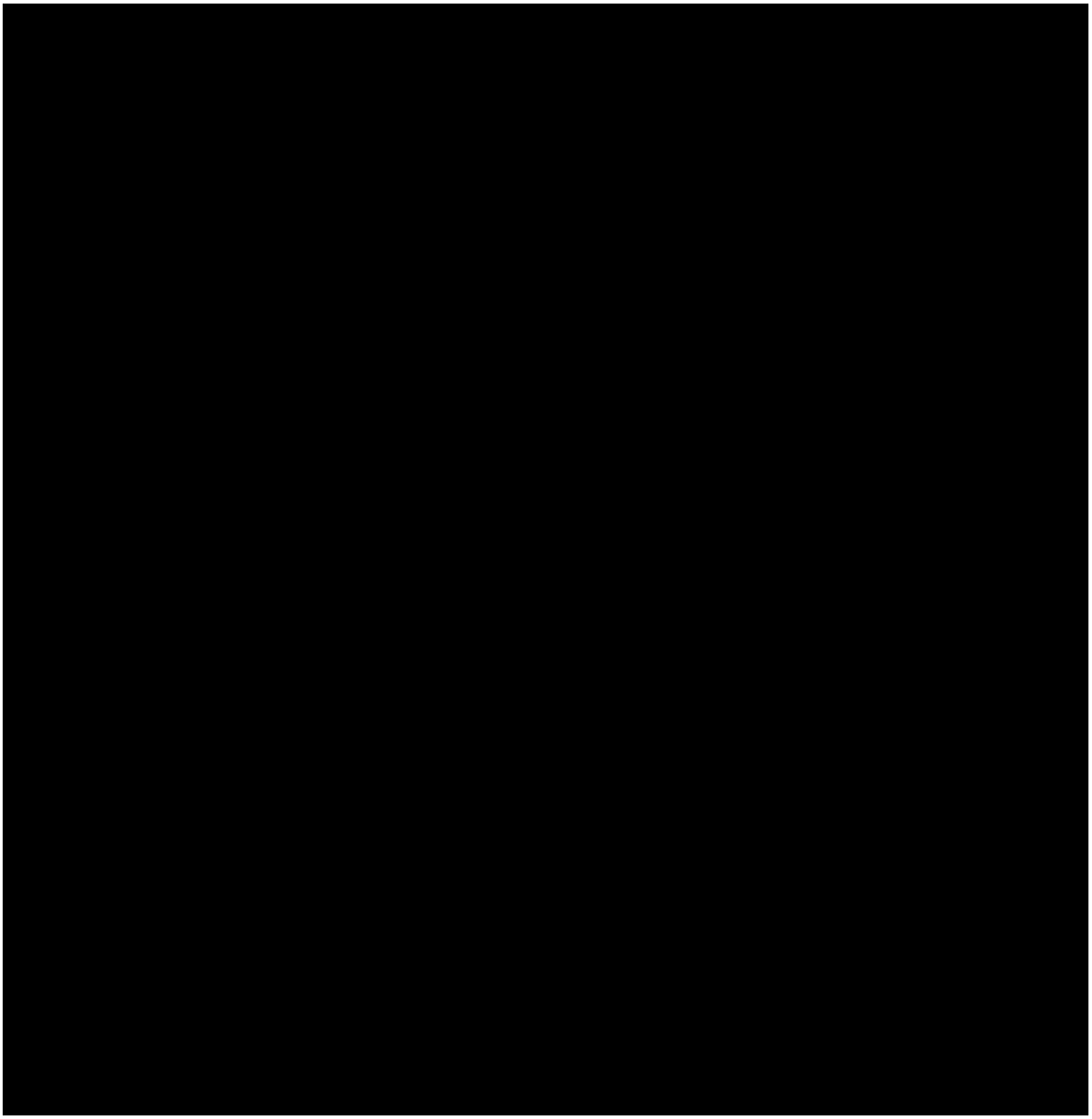


図 2.7.6.10.2-1 被験者の内訳

［5.3.5.4-3 図 10.1-1 を引用］

プロトコル治療状況の内訳を図 2.7.6.10.2-2 に示す。



図 2.7.6.10.2-2　プロトコル治療状況の内訳

［5.3.5.4-3 図 10.1-2 を引用］

解析対象集団の内訳及び除外理由を表 2.7.6.10.2-1 に示す。

50 例（NS-73 予防投与群 33 例、対照群 17 例）全例を 安全性解析対象集団とした。

表 2.7.6.10.2-1 解析対象集団の内訳と除外理由

	NS-73 予防投与群（N=33）	対照群（N=17）
[redacted]		
安全性解析対象集団	33 (100.0)	17 (100.0)
安全性解析除外集団	0	0

［5.3.5.4-3 表 11.1-1 を引用］

2.7.6.10.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.10.3-1 及び表 2.7.6.10.3-2 に示す。

表 2.7.6.10.3-1 人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）

		NS-73 予防投与群（N=33）	対照群（N=17）
性別 n(%)	男性	25 (75.8)	12 (70.6)
	女性	8 (24.2)	5 (29.4)
同意取得時の年齢（歳）	Mean ± SD	30.8 (13.9)	31.1 (16.0)
	Median (Min-Max)	33.0 (4 - 49)	36.0 (1 - 49)
	Q1, Q3	19.0、42.0	27.0、44.0
年齢分布 n(%)	成人（19 歳以上）	25 (75.8)	13 (76.5)
	小児（18 歳以下）	8 (24.2)	4 (23.5)
前観察期の身長（cm）	Mean ± SD	162.40 (19.16)	155.91 (32.72)
	Median (Min-Max)	169.00 (96.4 - 180.0)	169.20 (73.3 - 181.1)
	Q1, Q3	159.80、172.20	156.80、174.00
前観察期の体重（kg）	Mean ± SD	55.81 (18.55)	54.15 (23.11)
	Median (Min-Max)	55.90 (14.5 - 93.2)	57.80 (7.9 - 99.0)
	Q1, Q3	42.80、69.00	44.80、67.20
前観察期の BMI（kg/m^2）	Mean ± SD	20.51 (4.40)	20.55 (4.28)
	Median (Min-Max)	19.34 (14.9 - 30.7)	20.21 (13.4 - 31.0)
	Q1, Q3	16.70、23.42	17.08、23.54

［5.3.5.4-3 表 11.2-1 を引用］

表 2.7.6.10.3-2 他の基準値の特性（FAS）

		NS-73 予防投与群（N=33）	対照群（N=17）
原疾患	急性骨髄性白血病	17 (51.5)	6 (35.3)
n(%)	悪性リンパ腫	5 (15.2)	5 (29.4)
	急性リンパ性白血病	5 (15.2)	2 (11.8)
	骨髄異形成症候群	3 (9.1)	2 (11.8)
	混合表現型急性白血病（MPAL）	3 (9.1)	0
	急性混合性白血病	0	1 (5.9)
	骨髄性 NK 前駆細胞白血病	0	1 (5.9)
治療歴	移植	17 (51.5)	8 (47.1)
n(%)[a]	1 回	14 (42.4)	8 (47.1)
	2 回	1 (3.0)	0
	3 回	2 (6.1)	0
	化学療法	31 (93.9)	16 (94.1)
	手術	1 (3.0)	1 (5.9)
	放射線療法	7 (21.2)	4 (23.5)
	その他	0	2 (11.8)
ドナー情報	MS（HLA 一致同胞）	4 (12.1)	4 (23.5)
n(%)	RD（MS 以外の血縁者）	9 (27.3)	6 (35.3)
	URD（非血縁）	20 (60.6)	7 (41.2)
HLA（GVHD	0	15 (45.5)	8 (47.1)
方向不一致）	1 抗原	5 (15.2)	2 (11.8)
n(%)	2 抗原以上	13 (39.4)	7 (41.2)
[redacted]			
前処置	TBI レジメン [b]	8 (24.2)	2 (11.8)
n(%)[a]	ブスルファンレジメン [c]	18 (54.5)	13 (76.5)
	その他のレジメン	33 (100.0)	17 (100.0)

Bu：ブスルファン、Mel:メルファラン、Cy：シクロホスファミド、TBI：全身放射線照射
a：複数選択可
b：TBI＞5 Gy（一回照射）又は＞8 Gy（分割照射）が含まれるレジメン
c：Bu＞9 mg/kg（経口）あるいは静注相当量*が含まれるレジメン
*Bu の静注相当量とは、成人は経口投与量×0.8、小児は経口投与量×0.8～1.2（体重による）を目安とする。

［5.3.5.4-3 表 11.2-1、付録 16.2.4 より改変］

2.7.6.10.4 有効性

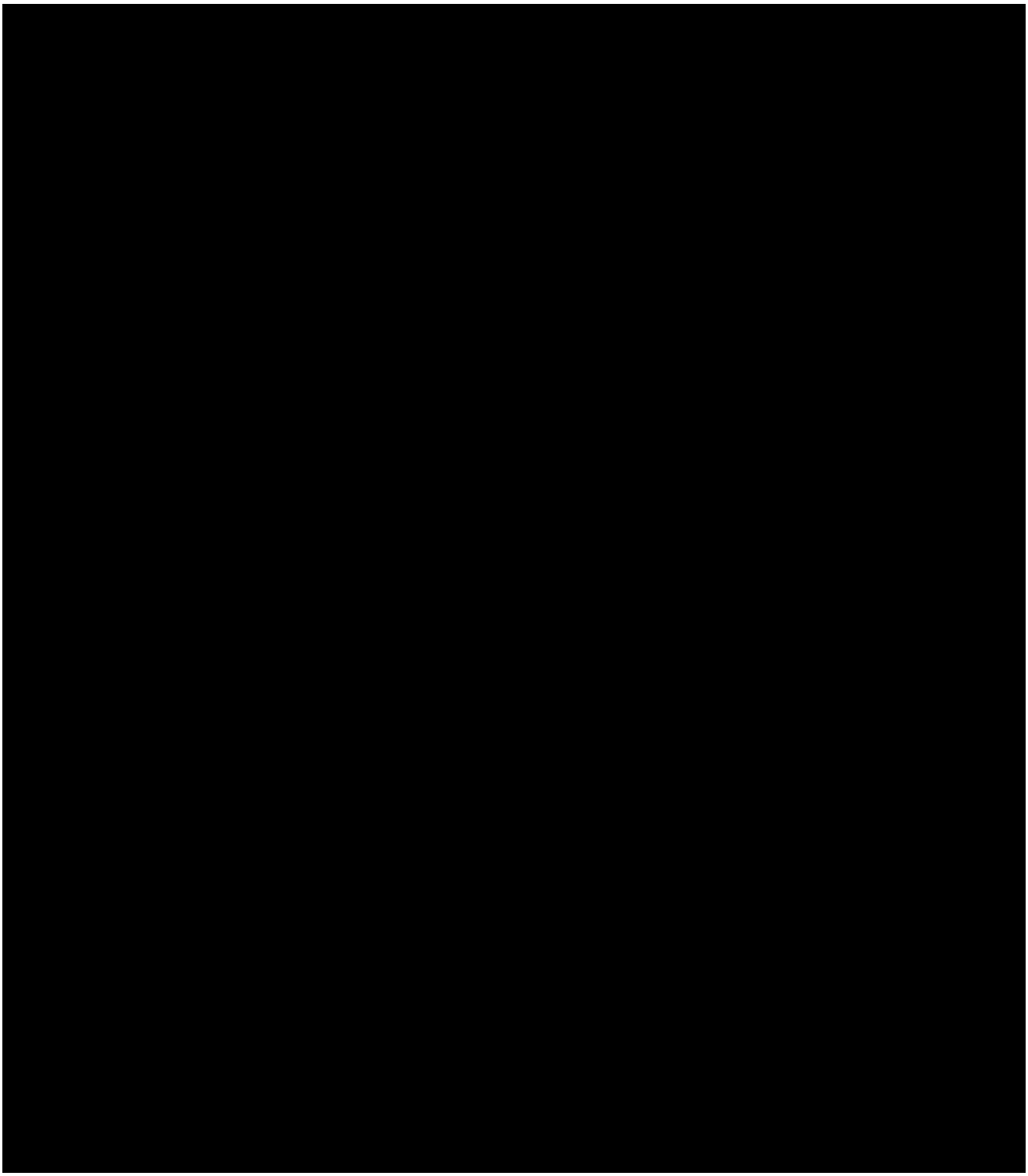
（1） 主要評価項目；[redacted]



（2） 主な副次評価項目

2.7.6.10.5 薬物動態

[redacted]



2.7.6.10.6 安全性

2.7.6.10.6.1 被験薬の投与量及び投与期間

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%であったのは 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。[redacted]

2.7.6.10.6.2 有害事象

（1） 有害事象の簡潔な要約

前処置 1 日前から HSCT 後 30 日まで（VOD 発症例では投与終了日まで）に発現した有害事象の要約を表 2.7.6.10.6.2-1 に示す。

NS-73 予防投与群で 33 例中 33 例（100.0%）、対照群で 17 例中 17 例（100.0%）に有害事象が認められた。高頻度（発現率 40%以上）に認められた有害事象は、下痢（NS-73 予防投与群 81.8% vs 対照群 82.4%）、悪心（69.7% vs 58.8%）、発熱（54.5% vs 58.8%）、口内炎（54.5% vs 47.1%）、低アルブミン血症（39.4% vs 52.9%）、嘔吐（36.4% vs 47.1%）、発熱性好中球減少症（27.3% vs 47.1%）であった。治験薬に関連のある有害事象（副作用）発現率は 27.3%（9/33 例）で、発現率 5%以上の事象は、活性化部分トロンボプラスチン時間延長、睡眠障害、鼻出血　各 6.1%であった。

死亡に至った有害事象発現率は、NS-73 予防投与群 6.1%（2/33 例）、対照群 5.9%（1/17 例）で、治験薬との因果関係が否定されなかったのは、下部消化管出血 1 例のみであった。NS-73 予防投与群及び対照群の重篤な有害事象発現率は 24.2%（8/33 例）及び 11.8%（2/17 例）、中止に至った有害事象発現率は 9.1%（3/33 例）及び 0%（0/17 例）であった。重要な有害事象である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）及び対照群 52.9%（9/17 例）であった。このうち、治験薬に関連のある出血関連の有害事象は 6 例（18.2%）で、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。

表 2.7.6.10.6.2-1 有害事象の要約（安全性解析対象集団）

		NS-73 予防投与群 (N=33)	対照群 (N=17)
全有害事象	有害事象	33 (100.0%)	17 (100.0%)
	副作用	9 (27.3%)	－
死亡に至った有害事象	有害事象	2 (6.1%)	1 (5.9%)
	副作用	1 (3.0%)	－
重篤な有害事象	有害事象	8 (24.2%)	2 (11.8%)
	副作用	3 (9.1%)	－
中止に至った有害事象	有害事象	3 (9.1%)	0
	副作用	1 (3.0%)	－
重要な有害事象（出血関連の有害事象）	有害事象	13 (39.4%)	9 (52.9%)
	副作用	6 (18.2%)	－

因果関係の判断基準：因果関係は、関連あり（副作用）と関連なしで判定された。

［5.3.5.4-3 表 12.2-1、表 12.2-2、付録 16.2.8 より改変］

（2） 有害事象の表示及び分析

因果関係別の有害事象発現率を表 2.7.6.10.8-1 に、CTCAE 程度別で Grade 3 以上の有害事象発現率を表 2.7.6.10.8-2 に示す。

有害事象の発現は NS-73 予防投与群 33 例（100.0%）、対照群 17 例（100.0%）に認められた。高頻度（発現率 40%以上）に認められた有害事象は、下痢（NS-73 予防投与群 81.8% vs 対照群 82.4%）、悪心（69.7% vs 58.8%）、発熱（54.5% vs 58.8%）、口内炎（54.5% vs 47.1%）、低アルブミン血症（39.4% vs 52.9%）、嘔吐（36.4% vs 47.1%）、発熱性好中球減少症（27.3% vs 47.1%）であった。治験薬に関連のある有害事象は 9 例（27.3%）16 件認められ、発現率 5%以上の事象は活性化部分トロンボプラスチン時間延長、睡眠障害、鼻出血が各 6.1%であった。

また、高頻度（発現率 20%以上）に認められた Grade 4 の有害事象は、敗血症（NS-73 予防投与群 24.2% vs 対照群 23.5%）、Grade 3 の有害事象は、発熱性好中球減少症（27.3% vs 47.1%）、食欲減退（30.3% vs 17.6%）、悪心（21.2% vs 29.4%）、口内炎（27.3% vs 29.4%）、下痢（24.2% vs 23.5%）、口腔咽頭痛（12.1% vs 23.5%）であった。

2.7.6.10.6.3 死亡、重篤な有害事象及び重要な有害事象

（1） 死亡

死亡に至った有害事象一覧を表 2.7.6.10.6.3-1 に、被験者ごとの叙述を 5.3.5.4-3 12.3.2.1 項に示す。

死亡に至った有害事象は、NS-73 予防投与群で 2 例（6.1%）4 件認められ、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。このうち、下部消化管出血は治験薬との因果関係ありと判断された。対照群では 1 例（5.9%）1 件、肺感染が認められた。

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。

表 2.7.6.10.6.3-1 死亡に至った有害事象一覧

群	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
NS-73 予防投与群	Y-23	36/男	下部消化管出血	1	Grade 4	重篤（1）	継続	6	死亡	あり
			急性腎障害	−2	Grade 4	重篤（1）	継続	9	死亡	なし
			呼吸不全	6	Grade 4	重篤（1）	継続	1	死亡	なし
	Y-41	29/女	特発性肺炎症候群	15	Grade 4	重篤（1）	中止	28	死亡	なし
対照群	Y-26	36/男	肺感染	29	Grade 4	重篤（1）	-	4	死亡	なし

a：HSCT 実施日を 0 日としたときの発現日（日）
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（死亡日）までの日数

［5.3.5.4-3 12.3.2.1 項、付録 16.2.4 より改変］

（2） 重篤な有害事象

重篤な有害事象発現率を表 2.7.6.10.8-3 に、転帰が死亡以外の重篤な有害事象一覧を表 2.7.6.10.6.3-2 に、被験者ごとの叙述を 5.3.5.4-3 12.3.2.2 項に示す。

重篤な有害事象は NS-73 予防投与群で 8 例（24.2%）12 件、対照群で 2 例（11.8%）2 件に認められた。治験薬に関連のある重篤な有害事象は 3 例（9.1%）5 件で、死亡に至った下部消化管出血 1 例のほか、γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加・アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加・アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、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。

表 2.7.6.10.6.3-2 重篤な有害事象一覧（死亡以外）

群	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
NS-73 予防投与群	Y-04	7/男	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	25	Grade 3	重篤（6）	継続	60	回復	あり
			アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	25	Grade 3	重篤（6）	継続	64	回復	あり
			アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	25	Grade 3	重篤（6）	継続	140	回復	あり
	Y-13	13/男	呼吸不全	6	Grade 4	重篤（6）	継続	13	回復	なし
	Y-14	19/男	肺出血	34	Grade 3	重篤（6）	継続	43	回復	あり
	Y-19	49/男	脳症	23	Grade 3	重篤（6）	継続	32	回復	なし
	Y-30	37/男	急性腎障害	10	Grade 4	重篤（6）	継続	90	軽快	なし
	Y-48	33/男	ヘルペス性髄膜脳炎	20	Grade 3	重篤（234）	継続	28	軽快	なし
対照群	Y-37	40/男	アナフィラキシー反応	24	Grade 3	重篤（3）	-	1	回復	なし

a：HSCT 実施日を 0 日としたときの発現日（日）
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

［5.3.5.4-3 12.3.2.2 項、付録 16.2.4 より改変］

（3） 中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象一覧を表 2.7.6.10.6.3-3 に示す。

投与中止に至った有害事象は、NS-73 予防投与群で 3 例（9.1%）3 件認められ、対照群では認められなかった。治験薬に関連のある中止に至った有害事象は、睡眠障害の 1 例であった。

表 2.7.6.10.6.3-3 投与中止に至った有害事象一覧

群	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
NS-73 予防投与群	Y-20	36/男	睡眠障害	－8	Grade 2	非重篤	中止	18	未回復	あり
	Y-36	23/男	肺感染	23	Grade 3	非重篤	中止	26	回復	なし
	Y-41	29/女	特発性肺炎症候群	15	Grade 4	重篤（1）	中止	28	死亡	なし

a：HSCT 実施日を 0 日としたときの発現日（日）
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

［5.3.5.4-3　12.3.2.5 項、付録 16.2.4 より改変］

（4） 重要な有害事象（出血関連の有害事象）

重要な有害事象として、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は、NS-73 予防投与群で 13 例（39.4%）23 件、対照群で 9 例（52.9%）19 件認められた。NS-73 予防投与群では、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 例が認められた。このうち、治験薬に関連のある出血関連の有害事象は 6 例（18.2%）9 件で、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。それぞれの転帰は、下部消化管出血は死亡、口腔内出血は未回復であったが、それ以外の事象は回復又は軽快に至った。

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 例認められた。

表 2.7.6.10.6.3-4　重要な有害事象（出血関連の有害事象）一覧（1/2）

群	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
NS-73 予防投与群	Y-04	7/男	鼻出血	8	Grade 3	非重篤	継続	3	回復	なし
	Y-06	42/男	国際標準比増加	−3	Grade 1	非重篤	継続	20	回復	あり
			活性化部分トロンボプラスチン時間延長	−3	Grade 3	非重篤	継続	31	軽快	あり
	Y-08	39/男	血中フィブリノゲン減少	−1	Grade 1	非重篤	継続	1	回復	なし
	Y-09	43/男	血中フィブリノゲン減少	−5	Grade 2	非重篤	継続	3	回復	なし
			活性化部分トロンボプラスチン時間延長	0	Grade 2	非重篤	継続	30	軽快	あり
	Y-13	13/男	尿中血陽性	−3	Grade 1	非重篤	継続	1	回復	なし
			フィブリンDダイマー増加	8	Grade 2	非重篤	継続	48	回復	なし
	Y-14	19/男	結膜出血	28	Grade 1	非重篤	用法・用量の変更	2	回復	あり
			肺出血	34	Grade 3	重篤（6）	継続	43	回復	あり
	Y-17	33/女	口腔内出血	15	Grade 2	非重篤	継続	2	回復	なし
	Y-23	36/男	口腔内出血	0	Grade 2	非重篤	継続	7	未回復	あり
			下部消化管出血	1	Grade 4	重篤（1）	継続	6	死亡	あり
			播種性血管内凝固	3	Grade 3	非重篤	継続	4	未回復	なし
			活性化部分トロンボプラスチン時間延長	5	Grade 3	非重篤	継続	2	未回復	なし
	Y-28	41/男	鼻出血	10	Grade 2	非重篤	継続	3	回復	あり
	Y-30	37/男	鼻出血	11	Grade 1	非重篤	継続	13	回復	あり
	Y-40	17/男	国際標準比増加	9	Grade 1	非重篤	継続	21	回復	なし
			活性化部分トロンボプラスチン時間延長	9	Grade 1	非重篤	継続	21	回復	なし

表 2.7.6.10.6.3-4　重要な有害事象（出血関連の有害事象）一覧（2/2）

群	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]	重症度 [c]	治験薬の処置	持続期間 [d]	転帰	治験薬との因果関係
NS-73予防投与群	Y-42	4/男	血小板数減少	12	Grade 4	非重篤	継続	81	軽快	なし
			紫斑	15	Grade 2	非重篤	継続	36	回復	なし
	Y-49	13/女	鼻出血	19	Grade 1	非重篤	継続	0	回復	なし
			鼻出血	22	Grade 1	非重篤	継続	1	回復	なし
対照群	Y-10	10/男	出血性膀胱炎	27	Grade 2	非重篤	-	11	軽快	なし
	Y-18	27/男	咽頭出血	6	Grade 2	非重篤	-	8	回復	なし
			播種性血管内凝固	7	Grade 2	非重篤	-	7	軽快	なし
			活性化部分トロンボプラスチン時間延長	7	Grade 2	非重篤	-	7	軽快	なし
	Y-22	46/男	血中フィブリノゲン減少	−2	Grade 1	非重篤	-	3	回復	なし
			血中フィブリノゲン減少	39	Grade 3	非重篤	-	70	回復	なし
	Y-26	36/男	活性化部分トロンボプラスチン時間延長	−5	Grade 2	非重篤	-	38	未回復	なし
			播種性血管内凝固	−5	Grade 3	非重篤	-	38	未回復	なし
			血便排泄	3	Grade 1	非重篤	-	0	回復	なし
			国際標準比増加	24	Grade 1	非重篤	-	9	未回復	なし
	Y-27	47/女	結膜出血	19	Grade 1	非重篤	-	11	回復	なし
	Y-29	48/男	播種性血管内凝固	5	Grade 2	非重篤	-	16	回復	なし
			国際標準比増加	12	Grade 1	非重篤	-	9	回復	なし
			活性化部分トロンボプラスチン時間延長	12	Grade 1	非重篤	-	14	回復	なし
	Y-34	38/女	播種性血管内凝固	12	Grade 2	非重篤	-	6	回復	なし
	Y-37	40/男	フィブリンDダイマー増加	−9	Grade 1	非重篤	-	39	未回復	なし
			出血性膀胱炎	7	Grade 2	非重篤	-	51	回復	なし
			活性化部分トロンボプラスチン時間延長	10	Grade 2	非重篤	-	6	回復	なし
	Y-38	28/男	播種性血管内凝固	−7	Grade 2	非重篤	-	8	回復	なし

a：HSCT 実施日を 0 日としたときの発現日（日）

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

［5.3.5.4-3　12.3.2.3 項、付録 16.2.4 より改変］

（5） サブグループ解析

成人/小児別の有害事象発現率を表 2.7.6.10.6.3-5 に示す。

表 2.7.6.10.6.3-5 サブグループ別有害事象発現率

		成人（19 歳以上）		小児（18 歳以下）	
		NS-73 予防投与群 (N=25)	対照群 (N=13)	NS-73 予防投与群 (N=8)	対照群 (N=4)
全有害事象	有害事象	25 (100.0%)	13 (100.0%)	8 (100.0%)	4 (100.0%)
	副作用	8 (32.0%)	－	1 (12.5%)	－
死亡に至った有害事象	有害事象	2 (8.0%)	1 (7.7%)	0	0
	副作用	1 (4.0%)	－	0	－
重篤な有害事象	有害事象	6 (24.0%)	2 (15.4%)	2 (25.0%)	0
	副作用	2 (8.0%)	－	1 (12.5%)	－
中止に至った有害事象	有害事象	3 (12.0%)	0	0	0
	副作用	1 (4.0%)	－	0	－
重要な有害事象（出血関連の有害事象）	有害事象	8 (32.0%)	8 (61.5%)	5 (62.5%)	1 (25.0%)
	副作用	6 (24.0%)	－	0	－

［5.3.5.4-3 表 12.2-1、表 12.2-2、付録 16.2.8 より改変］

2.7.6.10.6.4 臨床検査値

NS-73 予防投与群で高頻度（30%以上）に発現した臨床検査値関連の有害事象は、低アルブミン血症 39.4%、γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加、食欲減退が各 36.4%、低カルシウム血症、低カリウム血症が各 30.3%であった。このうち、治験薬との因果関係が否定されなかったのはγ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 1 例（3.0%）のみであった。対照群で高頻度に発現した臨床検査値関連の有害事象は、低アルブミン血症 52.9%、発熱性好中球減少症 47.1%、食欲減退 35.3%であった。

また、NS-73 予防投与群及び対照群における高血圧の発現率は 39.4%及び 29.4%、低血圧の発現率は 3.0%及び 5.9%であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

2.7.6.10.7 結論

[redacted]

安全性に関しては、出血性事象に対する注意が必要ではあるものの、本剤の忍容性は概ね良好であると考えられた。

2.7.6.10.8 付録

表 2.7.6.10.8-1 因果関係別の有害事象発現率（1/4）

MedDRA/J Ver.19.1	NS-73 予防投与群（N=33）				対照群（N=17）	
SOC	有害事象		副作用		有害事象	
PT	n	%	n	%	n	%
有害事象発現例数	33	100.0	9	27.3	17	100.0
血液およびリンパ系障害	11	33.3	0		10	58.8
発熱性好中球減少症	9	27.3	0		8	47.1
播種性血管内凝固	1	3.0	0		5	29.4
低グロブリン血症	1	3.0	0		0	
心臓障害	1	3.0	1	3.0	1	5.9
狭心症	1	3.0	1	3.0	0	
心室性不整脈	0		0		1	5.9
耳および迷路障害	1	3.0	0		0	
耳痛	1	3.0	0		0	
眼障害	5	15.2	1	3.0	1	5.9
眼乾燥	2	6.1	0		0	
結膜出血	1	3.0	1	3.0	1	5.9
角膜炎	1	3.0	0		0	
結膜障害	1	3.0	0		0	
胃腸障害	32	97.0	1	3.0	16	94.1
下痢	27	81.8	0		14	82.4
悪心	23	69.7	0		10	58.8
口内炎	18	54.5	0		8	47.1
嘔吐	12	36.4	0		8	47.1
腹痛	6	18.2	0		2	11.8
肛門周囲痛	4	12.1	0		6	35.3
口腔内痛	4	12.1	0		2	11.8
便秘	3	9.1	0		3	17.6
上腹部痛	3	9.1	0		1	5.9
口腔内出血	2	6.1	1	3.0	0	
胃炎	2	6.1	0		1	5.9
胃腸粘膜障害	2	6.1	0		0	
下部消化管出血	1	3.0	1	3.0	0	
痔核	1	3.0	0		2	11.8
腹水	1	3.0	0		0	
腸炎	1	3.0	0		0	
胃腸障害	1	3.0	0		0	
消化器痛	1	3.0	0		0	
歯肉痛	1	3.0	0		0	
食道痛	1	3.0	0		0	
耳下腺腫大	1	3.0	0		0	
唾液腺炎	1	3.0	0		0	
舌苔	1	3.0	0		0	
歯痛	1	3.0	0		0	
口腔知覚不全	1	3.0	0		0	
血便排泄	0		0		1	5.9
食道炎	0		0		1	5.9
口腔障害	0		0		1	5.9
一般・全身障害および投与部位の状態	23	69.7	0		14	82.4
発熱	18	54.5	0		10	58.8
倦怠感	10	30.3	0		5	29.4
疼痛	4	12.1	0		4	23.5
末梢性浮腫	2	6.1	0		0	

表 2.7.6.10.8-1 因果関係別の有害事象発現率（2/4）

MedDRA/J Ver.19.1	NS-73 予防投与群（N=33）				対照群（N=17）	
SOC	有害事象		副作用		有害事象	
PT	n	%	n	%	n	%
限局性浮腫	1	3.0	0		3	17.6
顔面浮腫	1	3.0	0		2	11.8
浮腫	1	3.0	0		1	5.9
胸部不快感	1	3.0	0		0	
悪寒	1	3.0	0		0	
全身性浮腫	1	3.0	0		0	
腎疾患による浮腫	0		0		1	5.9
カテーテル留置部位疼痛	0		0		1	5.9
非心臓性胸痛	0		0		1	5.9
肝胆道系障害	3	9.1	0		1	5.9
肝機能異常	2	6.1	0		0	
肝腫大	1	3.0	0		0	
高ビリルビン血症	0		0		1	5.9
免疫系障害	5	15.2	0		4	23.5
過敏症	3	9.1	0		2	11.8
生着症候群	2	6.1	0		1	5.9
アナフィラキシー反応	0		0		2	11.8
感染症および寄生虫症	17	51.5	0		6	35.3
敗血症	8	24.2	0		4	23.5
肺感染	4	12.1	0		1	5.9
医療機器関連感染	4	12.1	0		0	
サイトメガロウイルス血症	3	9.1	0		1	5.9
膀胱炎	2	6.1	0		1	5.9
菌血症	2	6.1	0		0	
咽頭炎	1	3.0	0		1	5.9
気管支炎	1	3.0	0		0	
真菌感染	1	3.0	0		0	
肝膿瘍	1	3.0	0		0	
外耳炎	1	3.0	0		0	
感染性小腸結腸炎	1	3.0	0		0	
軟部組織感染	1	3.0	0		0	
口腔ヘルペス	1	3.0	0		0	
耳下腺炎	0		0		1	5.9
皮膚感染	0		0		1	5.9
ウイルス血症	0		0		1	5.9
臨床検査	21	63.6	3	9.1	11	64.7
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
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
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
体重増加	5	15.2	0		3	17.6
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
体重減少	4	12.1	0		5	29.4
血中ビリルビン増加	4	12.1	0		2	11.8
血中アルカリホスファターゼ増加	4	12.1	0		1	5.9
血中乳酸脱水素酵素増加	3	9.1	1	3.0	0	
血中クレアチニン増加	2	6.1	0		4	23.5
国際標準比増加	2	6.1	1	3.0	2	11.8
血中フィブリノゲン減少	2	6.1	0		1	5.9
血中尿素増加	1	3.0	0		1	5.9

表 2.7.6.10.8-1 因果関係別の有害事象発現率（3/4）

MedDRA/J Ver.19.1	NS-73 予防投与群（N=33）				対照群（N=17）	
SOC	有害事象		副作用		有害事象	
PT	n	%	n	%	n	%
フィブリンDダイマー増加	1	3.0	0		1	5.9
プラスミノーゲン活性化因子インヒビター増加	1	3.0	0		1	5.9
アミラーゼ増加	1	3.0	0		0	
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	3.0	0		0	
血中フィブリノゲン増加	1	3.0	0		0	
血圧低下	1	3.0	0		0	
尿中血陽性	1	3.0	0		0	
血小板数減少	1	3.0	0		0	
グロブリン減少	1	3.0	0		0	
アスペルギルス検査陽性	0		0		1	5.9
代謝および栄養障害	23	69.7	0		12	70.6
低アルブミン血症	13	39.4	0		9	52.9
食欲減退	12	36.4	0		6	35.3
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
低ナトリウム血症	8	24.2	0		1	5.9
高カリウム血症	4	12.1	0		3	17.6
低蛋白血症	4	12.1	0		0	
高血糖	2	6.1	0		0	
高尿酸血症	1	3.0	0		1	5.9
低マグネシウム血症	1	3.0	0		1	5.9
高ナトリウム血症	1	3.0	0		0	
低血糖	1	3.0	0		0	
腫瘍崩壊症候群	0		0		1	5.9
筋骨格系および結合組織障害	8	24.2	0		3	17.6
関節痛	3	9.1	0		1	5.9
背部痛	3	9.1	0		1	5.9
骨痛	3	9.1	0		1	5.9
筋炎	1	3.0	0		0	
頚部痛	1	3.0	0		0	
神経系障害	13	39.4	0		5	29.4
頭痛	8	24.2	0		4	23.5
浮動性めまい	3	9.1	0		0	
感覚鈍麻	3	9.1	0		0	
味覚異常	1	3.0	0		2	11.8
脳症	1	3.0	0		0	
ヘルペス性髄膜脳炎	1	3.0	0		0	
神経痛	1	3.0	0		0	
精神障害	10	30.3	2	6.1	5	29.4
不眠症	6	18.2	0		4	23.5
睡眠障害	2	6.1	2	6.1	0	
不安	1	3.0	0		1	5.9
うつ病	1	3.0	0		0	
腎および尿路障害	4	12.1	0		3	17.6
急性腎障害	3	9.1	0		1	5.9
腎機能障害	1	3.0	0		0	
出血性膀胱炎	0		0		2	11.8
尿路痛	0		0		1	5.9

表 2.7.6.10.8-1 因果関係別の有害事象発現率（4/4）

MedDRA/J Ver.19.1	NS-73 予防投与群（N=33）				対照群（N=17）	
SOC	有害事象		副作用		有害事象	
PT	n	%	n	%	n	%
生殖系および乳房障害	2	6.1	0		2	11.8
女性外陰部潰瘍	1	3.0	0		0	
会陰痛	1	3.0	0		0	
陰嚢潰瘍	0		0		1	5.9
陰嚢の炎症	0		0		1	5.9
呼吸器、胸郭および縦隔障害	21	63.6	3	9.1	8	47.1
口腔咽頭痛	8	24.2	0		5	29.4
胸水	5	15.2	0		1	5.9
鼻出血	4	12.1	2	6.1	0	
低酸素症	4	12.1	0		1	5.9
しゃっくり	2	6.1	0		1	5.9
呼吸困難	2	6.1	0		0	
呼吸不全	2	6.1	0		0	
肺出血	1	3.0	1	3.0	0	
咳嗽	1	3.0	0		1	5.9
喉頭痛	1	3.0	0		0	
肺臓炎	1	3.0	0		0	
肺水腫	1	3.0	0		0	
特発性肺炎症候群	1	3.0	0		0	
気道浮腫	1	3.0	0		0	
喉頭浮腫	0		0		1	5.9
咽頭出血	0		0		1	5.9
皮膚および皮下組織障害	23	69.7	0		14	82.4
発疹	8	24.2	0		5	29.4
そう痒症	7	21.2	0		4	23.5
皮膚乾燥	4	12.1	0		2	11.8
蕁麻疹	4	12.1	0		1	5.9
紅斑	3	9.1	0		3	17.6
斑状丘疹状皮疹	3	9.1	0		1	5.9
褥瘡性潰瘍	3	9.1	0		0	
皮膚剥脱	3	9.1	0		0	
皮膚障害	2	6.1	0		2	11.8
ざ瘡様皮膚炎	1	3.0	0		0	
多形紅斑	1	3.0	0		0	
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1	3.0	0		0	
紫斑	1	3.0	0		0	
紅斑性皮疹	1	3.0	0		0	
肛門周囲紅斑	1	3.0	0		0	
皮膚炎	0		0		1	5.9
皮膚疼痛	0		0		1	5.9
血管障害	15	45.5	0		6	35.3
高血圧	13	39.4	0		5	29.4
血管痛	2	6.1	0		0	
低血圧	1	3.0	0		1	5.9

［5.3.5.4-3 表 14.4-1 より改変］

表 2.7.6.10.8-2 Grade 3 以上の有害事象発現率（1/2）

MedDRA/J Ver.19.1	NS-73 予防投与群（N=33）				対照群（N=17）			
SOC	Grade 3		Grade 4		Grade 3		Grade 4	
PT	n	%	n	%	n	%	n	%
血液およびリンパ系障害	10	30.3	0		8	47.1	0	
発熱性好中球減少症	9	27.3	0		8	47.1	0	
播種性血管内凝固	1	3.0	0		1	5.9	0	
胃腸障害	20	60.6	1	3.0	10	58.8	0	
下部消化管出血	0		1	3.0	0		0	
口内炎	9	27.3	0		5	29.4	0	
下痢	8	24.2	0		4	23.5	0	
悪心	7	21.2	0		5	29.4	0	
口腔内痛	2	6.1	0		0		0	
胃腸粘膜障害	2	6.1	0		0		0	
腹痛	1	3.0	0		1	5.9	0	
肛門周囲痛	1	3.0	0		1	5.9	0	
嘔吐	1	3.0	0		1	5.9	0	
痔核	0		0		1	5.9	0	
食道炎	0		0		1	5.9	0	
口腔障害	0		0		1	5.9	0	
一般・全身障害および投与部位の状態	5	15.2	0		3	17.6	0	
発熱	2	6.1	0		2	11.8	0	
疼痛	2	6.1	0		1	5.9	0	
全身性浮腫	1	3.0	0		0		0	
肝胆道系障害	1	3.0	0		0		0	
肝腫大	1	3.0	0		0		0	
免疫系障害	2	6.1	0		3	17.6	0	
生着症候群	2	6.1	0		1	5.9	0	
アナフィラキシー反応	0		0		2	11.8	0	
感染症および寄生虫症	6	18.2	8	24.2	1	5.9	4	23.5
敗血症	0		8	24.2	0		4	23.5
肺感染	4	12.1	0		0		1	5.9
医療機器関連感染	4	12.1	0		0		0	
菌血症	2	6.1	0		0		0	
膀胱炎	1	3.0	0		1	5.9	0	
真菌感染	1	3.0	0		0		0	
肝膿瘍	1	3.0	0		0		0	
咽頭炎	1	3.0	0		0		0	
サイトメガロウイルス血症	1	3.0	0		0		0	
軟部組織感染	1	3.0	0		0		0	
皮膚感染	0		0		1	5.9	0	
臨床検査	5	15.2	2	6.1	2	11.8	1	5.9
アミラーゼ増加	0		1	3.0	0		0	
血圧低下	0		1	3.0	0		0	
血小板数減少	0		1	3.0	0		0	
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	4	12.1	0		1	5.9	0	
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	2	6.1	0		0		0	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2	6.1	0		0		0	
血中ビリルビン増加	1	3.0	0		0		1	5.9
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	3.0	0		0		0	
血中クレアチニン増加	0		0		1	5.9	0	
血中フィブリノゲン減少	0		0		1	5.9	0	

表 2.7.6.10.8-2 Grade 3 以上の有害事象発現率（2/2）

MedDRA/J Ver.19.1	NS-73 予防投与群（N=33）				対照群（N=17）			
SOC	Grade 3		Grade 4		Grade 3		Grade 4	
PT	n	%	n	%	n	%	n	%
代謝および栄養障害	13	39.4	3	9.1	6	35.3	0	
低カリウム血症	3	9.1	1	3.0	2	11.8	0	
低カルシウム血症	1	3.0	1	3.0	0		0	
低血糖	0		1	3.0	0		0	
食欲減退	10	30.3	0		3	17.6	0	
低アルブミン血症	1	3.0	0		2	11.8	0	
高カリウム血症	1	3.0	0		1	5.9	0	
高血糖	1	3.0	0		0		0	
低ナトリウム血症	1	3.0	0		0		0	
低蛋白血症	1	3.0	0		0		0	
腫瘍崩壊症候群	0		0		1	5.9	0	
筋骨格系および結合組織障害	1	3.0	0		1	5.9	0	
筋炎	1	3.0	0		0		0	
関節痛	0		0		1	5.9	0	
神経系障害	5	15.2	0		0		0	
頭痛	2	6.1	0		0		0	
脳症	1	3.0	0		0		0	
感覚鈍麻	1	3.0	0		0		0	
ヘルペス性髄膜脳炎	1	3.0	0		0		0	
精神障害	0		0		1	5.9	0	
不安	0		0		1	5.9	0	
腎および尿路障害	0		2	6.1	1	5.9	0	
急性腎障害	0		2	6.1	1	5.9	0	
尿路痛	0		0		1	5.9	0	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7	21.2	3	9.1	5	29.4	0	
呼吸不全	0		2	6.1	0		0	
特発性肺炎症候群	0		1	3.0	0		0	
口腔咽頭痛	4	12.1	0		4	23.5	0	
低酸素症	2	6.1	0		0		0	
胸水	1	3.0	0		1	5.9	0	
鼻出血	1	3.0	0		0		0	
喉頭痛	1	3.0	0		0		0	
肺臓炎	1	3.0	0		0		0	
肺出血	1	3.0	0		0		0	
気道浮腫	1	3.0	0		0		0	
皮膚および皮下組織障害	4	12.1	0		4	23.5	0	
斑状丘疹状皮疹	2	6.1	0		0		0	
褥瘡性潰瘍	1	3.0	0		0		0	
蕁麻疹	1	3.0	0		1	5.9	0	
皮膚乾燥	0		0		1	5.9	0	
皮膚疼痛	0		0		1	5.9	0	
そう痒症	0		0		1	5.9	0	
発疹	0		0		1	5.9	0	
皮膚障害	0		0		1	5.9	0	
血管障害	6	18.2	0		4	23.5	0	
高血圧	5	15.2	0		3	17.6	0	
低血圧	1	3.0	0		1	5.9	0	

同一カテゴリーで同一被験者に複数の該当症例がある場合、例数は一番重い Grade として集計した。

［5.3.5.4-3 表 14.4-4 を引用］

表 2.7.6.10.8-3 重篤な有害事象発現率

MedDRA/J 19.1 SOC PT	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	
	n	%	n	%	n	%
重篤な有害事象発現例数	8	24.2	3	9.1	2	11.8
胃腸障害	1	3.0	1	3.0	0	
下部消化管出血	1	3.0	1	3.0	0	
免疫系障害	0		0		1	5.9
アナフィラキシー反応	0		0		1	5.9
感染症および寄生虫症	0		0		1	5.9
肺感染	0		0		1	5.9
臨床検査	1	3.0	1	3.0	0	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	3.0	1	3.0	0	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	3.0	1	3.0	0	
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	3.0	1	3.0	0	
神経系障害	2	6.1	0		0	
脳症	1	3.0	0		0	
ヘルペス性髄膜脳炎	1	3.0	0		0	
腎および尿路障害	2	6.1	0		0	
急性腎障害	2	6.1	0		0	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4	12.1	1	3.0	0	
呼吸不全	2	6.1	0		0	
肺出血	1	3.0	1	3.0	0	
特発性肺炎症候群	1	3.0	0		0	

［5.3.5.4-3 表 14.4-10、12.3.2.1 項、12.3.2.2 項より改変］

2.7.6.11 海外第 III 相予防試験：HSCT 後 VOD 発症リスクの高い小児患者を対象とした予防効果検討試験（2004-000592-33）

資料番号：5.3.5.4-4（参考資料）

2.7.6.11.1 試験方法

試験の方法の概要を表 2.7.6.11.1-1 に示す。

表 2.7.6.11.1-1 試験方法

試験の標題： Prospective study of the incidence and outcome of veno-occlusive disease (VOD) with the prophylactic use of defibrotide (DF, Gentium, Italy) in pediatric stem cell transplantation
試験番号：2004-000592-33
試験実施施設（実施国）：28 施設（欧州 26、スイス、イスラエル各 1 施設）
試験期間：2006 年 1 月～2009 年 [redacted] 月
開発のフェーズ： 第III相
公表論文： 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. [9)]
目的： 主目的： 肝中心静脈閉塞症（VOD）発症リスクが高い小児患者の造血幹細胞移植（HSCT）後 30 日までの VOD 発症率に対する NS-73 予防投与の効果を検討する。 副次目的： HSCT 後 100 日までの VOD に関連した多臓器不全（MOF）発症や生存を考慮した複合スコアに対する NS-73 予防投与の効果を検討する。 探索的目的： ・移植片対宿主病（GVHD）の発症率及び重症度に対する NS-73 予防投与の影響を評価する。 ・移植関連微小血管症［TAM；血栓性血小板紫斑病（TTP）とも呼ばれる］の発症率に対する NS-73 予防投与の影響を評価する。 ・HSCT 後 100 日までの MOF 発症率、HSCT 後 100 日及び 180 日生存率に対する NS-73 予防投与の効果を評価する。 安全性解析では、小児移植患者における有害事象の発現に対する NS-73 予防投与の影響を評価する。
試験デザイン：オープンラベル、多施設共同、ランダム化（施設及び大理石骨病の有無により層別化）、Control（予防投与なし）対照
被験者数： 登録例数：364 例 ランダム化例数：356 例（NS-73 群 180 例、control 群 176 例） 有効性解析対象例数（ITT 集団）：356 例（NS-73 群 180 例、control 群 176 例） 安全性解析対象例数：353 例（NS-73 群 177 例、control 群 176 例） 被験者数の設定根拠： 試験の開始時には、エフェクトサイズ（HSCT 後 30 日目における NS-73 群と control 群間の VOD 発症率の差）が不明であったため、正確な目標被験者数を算出することができなかった。そこで、VOD 発症率を control 群 30%、NS-73 群 15%と仮定して、有意水準を片側 0.025（両側 0.05）、検出力を 80%とすると、群当たり 121 例の解析対象例数が必要であると推定された。30 日目までに 10%の患者が脱落するとして各群 135 例の患者を試験に登録した。

目標被験者数が妥当かどうかを評価するため、各群の 120 例の患者において主要評価項目である HSCT 後 30 日までの VOD 発症の評価が終了した時点で、試験終了時までに統計学的な差を検出できる条件付き検出力を評価するためのアダプティブな中間解析を実施した。その結果、データ安全性監視委員会（DSMB）は、NS-73 の投与による安全性の重大な懸念はなく、臨床的に無益性は確認されなかったと結論づけた。そして、control 群に対し NS-73 群で統計学的に有意な効果を検出するための条件付き検出力を 80%として（中止率は 10%）、目標被験者数を各群 180 例とした。

診断及び主要な組み入れ基準：
選択基準
年齢が 18 歳未満で、骨髄破壊的前処置による同種又は自家 HSCT を施行し、以下の VOD のリスク因子のうち 1 つ以上を有している患者：
・肝疾患がある
　・HSCT 前に肝疾患の合併がある
　・HSCT 前にトランスアミナーゼの非特異的上昇（正常値上限の 2 倍以上）が認められる
　・ドップラー超音波において病理学的なフローパターンを示す
　・腹部への放射線照射歴がある
・2 回目の骨髄破壊的前処置による移植
・ゲムツズマブオゾガマイシン投与歴がある
・3 回目以降の再発白血病に対する同種 HSCT
・大理石骨病
・ブスルファン及びメルファランによる移植前処置
・マクロファージ活性化症候群（家族性血球貪食性リンパ組織球症、グリシェリ症候群、チェディアック・東症候群など）
・副腎白質ジストロフィー
除外基準
・妊娠している患者
・HSCT 施行患者で選択基準のいずれも満たさない患者

治験薬：1 アンプル 2.5 mL 中にデフィブロチドナトリウム 200 mg 含有（80 mg/mL）

用法・用量：
NS-73 群は、移植前処置開始日の処置前から、NS-73 25 mg/kg/日（6.25 mg/kg を約 6 時間ごと）の予防投与を開始した。NS-73 は 5%ブドウ糖注射液（トウモロコシアレルギー患者では生理食塩水）にて最高濃度 20 mg/mL に調製し、1 日量を 4 分割して 1 回あたり 2 時間かけて（最短 30 分間まで短縮可）静脈内投与した。NS-73 群で VOD を発症しなかった場合は HSCT 後 30 日又は退院するまで、少なくとも 14 日間の投与継続を推奨した。
Control 群は、予防投与は行わず、各医療施設の移植後標準治療のみを施行した。
NS-73 群及び control 群において HSCT 後に VOD（修正 Seattle 基準）を発症した場合は、VOD 診断日から NS-73 25 mg/kg/日を VOD 症状が回復*するまで投与した。VOD 回復と診断された患者では NS-73 10 mg/kg/日を 3～4 日間投与してから投与を終了したが、VOD の徴候及び症状が再発した場合は、25 mg/kg/日投与を再開することを可能とした。
*VOD 回復 ; 腹水の完全な消失、肝血流の正常化（異常の場合のみ）、総ビリルビン値及び直接ビリルビン値の正常化（肝 GVHD のような他の肝障害がない場合のみ）

前治療及び併用療法：
担当医師が必要と判断した支持療法の実施は可能とした。また、ウルソジオールの併用療法は可能とした。
以下の薬剤の併用療法は禁止した。
・アンチトロンビン III（VOD 治療用量での使用）又は低分子ヘパリンの同時投与
・ワルファリン、治療用量のヘパリン、全身性 t-PA 又はその他の抗血栓薬
ただし、ヘパリンの日常的な静脈ラインの管理及び間欠的透析又は限外ろ過のための使用、アンチトロンビン III 欠損に対するアンチトロンビン III 補充療法は可能とした。

評価項目：
有効性
主要評価項目：HSCT 後 30 日までの VOD 発症率
HSCT 後 30 日までの VOD 発症（有無）の判定は、独立評価委員会（IRC：3 名の血液疾患専門医によって構成される）が、修正 Seattle 基準を用いて実施した。
修正 Seattle 基準は以下の 2 項目以上を満たすこととした。
・ビリルビン＞2 mg/dL
・肝腫大（右上腹部痛を伴う場合がある）
・腹水又は他の理由を説明できない体重増加（ベースライン時*より＞5%）*ランダム化時
副次評価項目：HSCT 後 100 日までの MOF 発症及び生存から成る複合スコア
VOD を発症した患者は、以下の VOD に関連する MOF の発症ごとに 1 ポイントを加算した。HSCT 後 100 日までに死亡した患者は死因に関わらず 5 ポイントとした。
・呼吸機能障害：室内気で酸素飽和度＜90%及び/又は人工呼吸器依存（肺に関連又は腹水のような二次的な障害による）
・腎機能障害：クレアチニン値がベースラインの 2 倍及び/又は透析依存
・脳症
主なその他の評価項目：
・HSCT 後 30 日及び 100 日までの急性 GVHD、180 日までの慢性 GVHD の発症率及び重症度*（*IBMTR/EBMTR 基準を用いて重症度評価）
・HSCT 後 180 日までの TAM の発症率
・HSCT 後 100 日までの MOF 発症率、HSCT 後 100 日及び 180 日までの生存率
安全性
・予防投与期及び治療投与期ごとの有害事象
・臨床検査

統計手法：
解析対象集団
有効性の解析には ITT 集団を用い、安全性の解析には安全性解析集団を用いた。
・ITT 集団：ランダム化された全ての被験者
・安全性解析集団：NS-73 群のうち NS-73 を 1 回以上投与した被験者及び control 群に割り付けられた全ての被験者
有効性
主要評価項目は HSCT 後 30 日までの VOD 発症（発症有無は IRC が判定）とした。その主解析は IRC による VOD 判定に基づく競合リスクモデルを用いた累積発症率の解析であった。VOD に関連しない死亡、有害事象発現による中止、初回移植の失敗による 2 回目の移植は全て競合リスクと定義した。
副次評価項目は、この試験のために開発された、HSCT 後 100 日までの MOF 発症及び生存から成る複合スコアとした。欠測データの補完は行わず、利用可能なデータのみを用いて評価した。スコアが低いほど改善された状態を示す。30 日までに VOD を発症した被験者についてスコアを算出し、VOD を発症しなかった患者はスコアを 0 ポイントとした。100 日までに死亡した患者は死因に関わらず 5 ポイントとした。
その他の評価項目の解析として、HSCT 後 30 日及び 100 日までの急性 GVHD 及び 180 日までの慢性 GVHD の発症率及び重症度、HSCT 後 180 日までの TAM の発症率、HSCT 後 100 日までの MOF 発症率、HSCT 後 100 日及び 180 日生存率について、多重性を調整せずに有意水準を両側 5%として群間で比較した。
安全性
全ての有害事象は、MedDRA の SOC 及び PT を用いて要約した。なお、本試験では、原疾患及び重症 VOD の診断に用いる症状（高ビリルビン血症、腹水、肝腫大、腎不全、呼吸不全等）は有害事象として定期的に収集しなかった。
有害事象は、予防投与期及び治療投与期にわけて解析した。

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
治療投与期：VOD 治療のための NS-73 投与開始日から HSCT 後 180 日目まで

2.7.6.11.2 被験者の内訳

被験者 356 例がランダム化され（NS-73 群 180 例、control 群 176 例）、そのうち、NS-73 群 54 例（30.0%）及び control 群 50 例（28.4%）が試験期間中（HSCT 後 180 日まで）に中止した。主な中止理由は死亡（NS-73 群 8.3%及び control 群 7.4%）、追跡不能（5.0%及び 2.8%）、有害事象の発現（3.3%及び 5.1%）であった（表 2.7.6.11.2-1）。

ランダム化された NS-73 群 180 例、control 群 176 例を ITT 集団とし、そのうち予防投与期に NS-73 の投与を受けていない 3 例を除いた NS-73 群 177 例及び control 群 176 例を予防投与期の安全性解析集団、VOD を発症した患者（NS-73 群 24 例、control 群 39 例）のうち、治療のために NS-73 を投与した NS-73 群 24 例、control 群 36 例を治療投与期の安全性解析集団とした。

表 2.7.6.11.2-1 被験者内訳

	NS-73 (N=180)	Control (N=176)
ランダム化された被験者	180 [a]	176 [a]
（予防投与期）NS-73 の投与あり被験者数	177 [b]	-
（予防投与期）NS-73 の投与なし被験者数	3	176 [b]
VODを発症した被験者数	24	39
（治療投与期）NS-73 の投与あり被験者数	24 [c]	36 [c]
（治療投与期）NS-73 の投与なし被験者数	0	3
VOD を発症しなかった被験者数	153	137
（治療投与期）NS-73 の投与あり被験者数	1 [d]	1 [d]
（治療投与期）NS-73 の投与なし被験者数	152	136
HSCT 後 180 日までに試験を完了した被験者数	126 (70.0%)	126 (71.6%)
HSCT 後 180 日までに試験を中止した被験者数	54 (30.0%)	50 (28.4%)
中止理由		
死亡	15 (8.3%)	13 (7.4%)
追跡不能	9 (5.0%)	5 (2.8%)
有害事象の発現	6 (3.3%)	9 (5.1%)
同意撤回	1 (0.6%)	2 (1.1%)
他治療薬の投与	0	1 (0.6%)
その他	23 (12.8%)	20 (11.4%)

a：ITT 集団
b：安全性解析集団（予防投与期）
c：安全性解析集団（治療投与期）
d：血栓性血小板紫斑病の治療のために NS-73 を投与

［5.3.5.4-4 Figure 2 を改変］

2.7.6.11.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的及び原疾患の特性は群間で類似していた。いずれの群においても、約 60%が男性であり、HSCT 時の平均年齢は約 6 歳であった（表 2.7.6.11.3-1）。

表 2.7.6.11.3-1 人口統計学的及び原疾患の特性（ITT 集団）

		NS-73 (N=180)	Control (N=176)
性別 n (%)	男性	110 (61.1)	101 (57.4)
	女性	70 (38.9)	75 (42.6)
HSCT 時の年齢（歳）	Mean (SD)	6.12 (5.109)	6.28 (5.324)
	Median	5.00	4.00
	Min, Max	(0.2, 17.0)	(0.1, 18.0)
年齢分布 n (%) [a]	0～23 ヵ月齢	46 (25.6)	41 (23.4)
	2～11 歳	91 (50.6)	95 (54.3)
	12～18 歳未満	43 (23.9)	39 (22.3)
体重（kg）	Mean (SD)	26.16 (19.692)	25.84 (20.436)
	Median	18.00	18.20
	Min, Max	(5.0, 98.0)	(3.6, 118.0)
原疾患 n (%)	急性骨髄性白血病	31 (17.2)	42 (23.9)
	神経芽腫	34 (18.9)	33 (18.8)
	急性リンパ芽球性白血病	26 (14.4)	22 (12.5)
	骨髄異形成症候群	20 (11.1)	11 (6.3)
	家族性血球貪食性リンパ組織球症	6 (3.3)	12 (6.8)
	軟部組織肉腫	9 (5.0)	8 (4.5)
	その他の白血病	8 (4.4)	5 (2.8)
	大理石骨病	7 (3.9)	6 (3.4)
	その他のマクロファージ活性化症候群	1 (0.6)	2 (1.1)
	副腎白質ジストロフィー	1 (0.6)	1 (0.6)
	グリシェリ症候群	1 (0.6)	1 (0.6)
	その他（白血病以外）	36 (20.0)	33 (18.8)
原疾患の診断日からの期間（日）	Mean (SD)	512.2 (748.95)	509.0 (784.64)
	Median	203.0	204.5
	Min, Max	(0, 3844)	(2, 6237)

a：解析対象（NS-73 群：180 例、control 群：175 例）

［5.3.5.4-4 Table 14.1.4 を改変］

移植前処置、ドナータイプ、移植の種類及び GVHD 予防薬の特性は群間で類似していた（表 2.7.6.11.3-2）。各投与群（NS-73 群 vs control 群）で GVHD 予防のために使用された主な免疫抑制剤は、シクロスポリン A（55.0% vs 59.1%）、抗胸腺細胞グロブリン（ウサギ）（36.1% vs 45.5%）及びメトトレキサート（31.1% vs 36.9%）であった（表 2.7.6.11.3-2）。

表 2.7.6.11.3-2 移植前処置、ドナータイプ、移植の種類、GVHD 予防薬の特性（ITT 集団）

		NS-73 (N=180)	Control (N=176)
移植前処置 n(%)	ブスルファン	126 (70.0)	125 (71.0)
	静脈内投与	80 (63.5)	81 (64.8)
	経口投与	46 (36.5)	44 (35.2)
	メルファラン	126 (70.0)	114 (64.8)
	シクロホスファミド	84 (46.7)	80 (45.5)
	フルダラビン	34 (18.9)	40 (22.7)
	エトポシド	22 (12.2)	25 (14.2)
	全身放射線照射	17 (9.4)	18 (10.2)
	トレオスルファン	13 (7.2)	13 (7.4)
	その他	34 (18.9)	31 (17.6)
ドナータイプ n(%)	HLA 適合非血縁ドナー	55 (31.4)	61 (35.5)
	自家	53 (30.3)	55 (32.0)
	HLA 適合血縁ドナー	35 (20.0)	25 (14.5)
	HLA 不適合非血縁ドナー	18 (10.3)	21 (12.2)
	HLA 不適合血縁ドナー	14 (8.0)	10 (5.8)
	移植なし	5	4
移植の種類 n(%)	骨髄移植	79 (45.1)	81 (47.1)
	末梢血幹細胞移植	74 (42.3)	77 (44.8)
	臍帯血移植	16 (9.1)	10 (5.8)
	T 細胞除去幹細胞移植	6 (3.4)	4 (2.3)
	移植なし	5	4
GVHD 予防薬 n(%)	シクロスポリン A	99 (55.0)	104 (59.1)
	抗胸腺細胞グロブリン（ウサギ）	65 (36.1)	80 (45.5)
	メトトレキサート	56 (31.1)	65 (36.9)
	OKT-3（抗 CD3 抗体）	11 (6.1)	7 (4.0)
	アレムツズマブ	9 (5.0)	5 (2.8)
	抗胸腺細胞グロブリン（ウマ）	2 (1.1)	2 (1.1)
	その他	32 (17.8)	28 (15.9)

［5.3.5.4-4 Table 12 を引用］

ベースライン時の VOD の高リスク因子は群間で類似していた。各投与群（NS-73 群 vs control 群）で認められた主な高リスク因子はブスルファン及びメルファランによる移植前処置（58.9% vs 56.3%）、肝疾患の合併（22.8% vs 30.7%）、2 回目の骨髄破壊的前処置による移植（13.9% vs 13.1%）であった（表 2.7.6.11.3-3）。

表 2.7.6.11.3-3 ベースライン時の VOD 高リスク因子（ITT 集団）

		NS-73 (N=180)	Control (N=176)
リスク因子 n(%)	ブスルファン及びメルファランによる移植前処置 [a]	106 (58.9)	99 (56.3)
	肝疾患の合併	41 (22.8)	54 (30.7)
	2 回目の骨髄破壊的前処置による移植	25 (13.9)	23 (13.1)
	3 回目以降の再発白血病に対する同種 HSCT	17 (9.4)	11 (6.3)
	家族性血球貪食性リンパ組織球症	10 (5.6)	15 (8.5)
	腹部放射線照射歴	9 (5.0)	8 (4.5)
	ゲムツズマブオゾガマイシン投与歴	11 (6.1)	5 (2.8)
	大理石骨病	7 (3.9)	6 (3.4)
	副腎白質ジストロフィー	1 (0.6)	1 (0.6)

a：NS-73 群の 1 例、control 群の 2 例は、ブスルファン及びメルファランによる移植前処置を予定していたが、前処置及び HSCT の実施のないまま試験を中止した。

［5.3.5.4-4 Table 13 を引用］

2.7.6.11.4 有効性

2.7.6.11.4.1 主要評価項目：HSCT 後 30 日までの VOD 発症率

ITT 集団での HSCT 後 30 日の VOD 発症率は、NS-73 群で 12.2%（22/180 例）、control 群で 19.9%（35/176 例）であり、競合リスクモデルを用いた解析により、NS-73 群の VOD 発症率は control 群と比較して有意に低かった[redacted]（表 2.7.6.11.4.1-1）。

表 2.7.6.11.4.1 -1 HSCT 後 30 日までの VOD 発症率（ITT 集団）

	NS-73 (N=180)	Control (N=176)
HSCT 後 30 日までに VOD 発症 n(%)	22 (12.2)	35 (19.9)
[redacted]		

［5.3.5.4-4 Table 17 を引用］

両群とも HSCT 後 30 日までに VOD を発症した患者の約 70%は同種 HSCT を受けており、大部分の患者は 3 つ以上の VOD 診断項目を満たしていた。HSCT 後から VOD 発症までの期間（中央値）は、NS-73 群で 17.5 日、control 群で 14.0 日であった（表 2.7.6.11.4.1-2）。

表 2.7.6.11.4.1 -2 HSCT 後 30 日までに VOD を発症した患者の特性

		NS-73 (N=22)	Control (N=35)
移植タイプ n(%)	同種 HSCT	15 (68.2)	25 (71.4)
	自家 HSCT	7 (31.8)	10 (28.6)
VOD 診断 n(%)[a]	ビリルビン> 2 mg/dL	13 (59.1)	21 (60.0)
	体重増加>5%	19 (86.4)	28 (80.0)
	腹水	17 (77.3)	24 (68.6)
	肝腫大	19 (86.4)	27 (77.1)
	右上腹部痛	15 (68.2)	24 (68.6)
HSCT 後から VOD 診断までの期間（日）	Mean (SD)	15.5 (8.92)	14.6 (6.84)
	Median	17.5	14.0
	Min, Max	0, 30	4, 29

a：重複有り

［5.3.5.4-4 Table 14.2.1 を引用］

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

2.7.6.11.5 安全性

2.7.6.11.5.1 被験薬の投与量及び投与期間

NS-73 の投与期間を表 2.7.6.11.5.1-1 に示す。

NS-73 25 mg/kg/日を NS-73 群の 177 例に予防投与し 24 例に治療投与した。投与期間（中央値）は、予防投与期で 36.0 日、治療投与期で 27.0 日であった。control 群では VOD を発症した 36 例に NS-73 25 mg/kg/日を 22.0 日（中央値）投与した。

表 2.7.6.11.5.1-1　投与期間－安全性解析対象集団－

VOD 予防投与期		NS-73 （N=177）	Control （N=176）
NS-73 投与期間（日）	Mean (SD)	32.8 (9.68)	
	Median	36.0	
	Min, Max	4, 71	
VOD 治療投与期		NS-73 （N=24）[a]	Control （N=36）[a]
NS-73 投与期間（日）	Mean (SD)	34.7 (24.18)	23.0 (12.98)
	Median	27.0	22.0
	Min, Max	9, 98	8, 79
全体		NS-73 （N=177）[a]	Control （N=36）[a]
NS-73 投与期間（日）	Mean (SD)	36.3 (12.34)	21.8 (12.73)
	Median	37.5	17.0
	Min, Max	4, 112	7, 79

a：各群1例は治療投与期の投与期間が不明のため、解析から除外した。

［5.3.5.4-4 Table 21 を引用］

2.7.6.11.5.2　有害事象

（1）　有害事象の簡潔な要約

安全性解析対象集団における投与期別の有害事象の要約を表 2.7.6.11.5.2-1 に示す。

予防投与期

NS-73 群と control 群との比較では、全有害事象（79.7% vs 80.1%）、死亡に至った有害事象（14.1% vs 10.2%）、重度の有害事象（32.2% vs 27.8%）、投与中止に至った有害事象（7.3% vs 6.3%）、出血関連の有害事象（17.5% vs 13.6%）、低血圧関連の有害事象（1.1% vs 2.3%）の発現率はいずれも群間で同程度であった。重篤な有害事象の発現率は、NS-73 群 53.1%、control 群 45.5%であり、NS-73 群でわずかに高かった。

予防投与期に高頻度（5%以上）に発現した有害事象は、HSCT 後 VOD 発症リスクの高い小児患者集団で典型的に認められるものであり、認められた事象は、発熱、移植片対宿主病（複数の用語で報告）、出血性膀胱炎、サイトメガロウイルス感染、疾患進行（原疾患の進行）及び呼吸不全であった。治験薬と関連のある有害事象（副作用）の発現率は 5.1%であり、2 例以上で報告された事象は、胃腸出血及び鼻出血であった（各 2 例 1.1%）。治験薬と関連のある死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象は胃腸出血 1 例のみであった。

治療投与期

VOD を発症し NS-73 による治療を受けた患者（NS-73 群 24 例、control 群 36 例）での治療投与期での有害事象の発現率は、NS-73 群 95.8%、control（NS-73 投与）群 88.9%であったが、大部分が VOD（MedDRA/静脈閉塞性肝疾患、91.7% 及び 83.3%）であった。治験薬と関連のある有害事象の発現率は、NS-73 群 4.2%、control（NS-73 投与）群 19.4%であり、2 例以上で報告された事象は、control（NS-73 投与）群の胃腸出血 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%）のみであった。死亡に至った有害事象の発現率は NS-73 群 20.8%、control（NS-73 投与）群 27.8%で、重篤な有害事象の発現率はそれぞれ 70.8%、72.2%であった。治験薬と関連のある死亡に至った有害事象は認められず、治験薬と関連のある重篤な有害事象は主に出血関連の事象であった。

表 2.7.6.11.5.2-1 有害事象の要約

		予防投与期[a]		VODに対する治療投与期		全体
		NS-73[b] (N=177)	Control (N=176)	NS-73 (N=24)	Control ／NS-73投与 (N=36)	NS-73 患者全体[c] (N=213)
全有害事象	有害事象	141 (79.7)	141 (80.1)	23 (95.8)	32 (88.9)	186 (87.3)
	副作用	9 (5.1)	0	1 (4.2)	7 (19.4)	17 (8.0)
重度の有害事象	有害事象	57 (32.2)	49 (27.8)	13 (54.2)	22 (61.1)	88 (41.3)
	副作用	3 (1.7)	0	1 (4.2)	6 (16.7)	10 (4.7)
死亡に至った有害事象	有害事象	25 (14.1)	18 (10.2)	5 (20.8)	10 (27.8)	40 (18.8)
	副作用	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)
重篤な有害事象	有害事象	94 (53.1)	80 (45.5)	17 (70.8)	26 (72.2)	134 (62.9)
	副作用	1 (0.6)	0	1 (4.2)	6 (16.7)	8 (3.8)
投与中止に至った有害事象	有害事象	13 (7.3)	11 (6.3)	2 (8.3)	6 (16.7)	21 (9.9)
	副作用	1 (0.6)	0	0	2 (5.6)	3 (1.4)
出血関連の有害事象	有害事象	31 (17.5)	24 (13.6)	5 (20.8)	11 (30.6)	46 (21.6)
低血圧関連の有害事象	有害事象	2 (1.1)	4 (2.3)	0	1 (2.8)	3 (1.4)

発現例数（%）
治験薬と関連のある有害事象（副作用）は、治験薬の因果関係が、「certain：関連あり」、「likely：おそらく関連あり」又は「possible：関連あるかもしれない」と判断された有害事象とした。また、治験薬の投与との関連性のデータが不明の有害事象は、関連ありの事象として解析した。
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、あるいは、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の投与を受けた患者

［5.3.5.4-4 Table 22 より引用］

（2） 有害事象の表示及び分析

投与期別の有害事象を表 2.7.6.11.7-1 に、治験薬と関連のある有害事象を表 2.7.6.11.7-2 に示す。

予防投与期の有害事象の発現率は NS-73 群 79.7%（141/177 例）、control 群 80.1%（141/176 例）であり、NS-73 群で 5%以上発現した有害事象は、発熱（NS-73 群 9.6% vs Control 群 11.4%）、出血性膀胱炎（9.6% vs 8.0%）、急性移植片対宿主病（7.9% vs 9.1%）、皮膚移植片対宿主病（7.3% vs 10.2%）、呼吸不全（6.8% vs 1.1%）、急性皮膚移植片対宿主病（6.2% vs. 14.2%）、サイトメガロウイルス感染（5.6% vs 5.7%）、移植片対宿主病（5.6% vs 6.8%）、腸管移植片対宿主病（5.1% vs 1.7%）、疾患進行（5.1% vs 6.3%）であった。治験薬と関連のある有害事象の発現率は 5.1%（9/177 例）であり、2 例以上発現した事象は胃腸出血及び鼻出血　各 1.1%（2/177 例）であった。

また、治療投与期での有害事象の発現率は、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）、治療期で初めて NS-73 を投与した control（NS-73 投与）群で 88.9%（32/36 例）であった。静脈閉塞性肝疾患（91.7%、83.3%）以外で 10%以上発現した有害事象は、NS-73 群では急性移植片対宿主病 12.5%、control（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　各 11.1%であった。治験薬と関連のある有害事象の発現率は NS-73 群で 4.2%（1/24 例）、control（NS-73 投与）群 19.4%（7/36 例）であり、2 例以上発現した有害事象は、NS-73 群には認められず、control（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。

2.7.6.11.5.3 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

死亡、重篤な有害事象、中止に至った有害事象及び注目すべき有害事象（出血関連）を発現した被験者ごとの叙述を 5.3.5.4-4　14.3.3 に示す。

（1） 死亡

死亡に至った有害事象の発現率を表 2.7.6.11.7-3 に、治験薬と関連のある死亡に至った有害事象一覧を表 2.7.6.11.7-4 に示す。

予防投与期における死亡に至った有害事象の発現率は、NS-73 群 14.1%、control 群 10.2%であり、最も発現率が高かった事象は、疾患進行（原疾患の悪化）で NS-73 群 4.5%、control 群 2.8%であった。治験薬と関連のある死亡に至った有害事象は胃腸出血 1 例（0.6%）のみであった。

また、治療投与期における死亡に至った有害事象の発現率は、NS-73 群 20.8%、control（NS-73 投与）群 27.8%であった。治験薬と関連のある事象は認められなかった。

（2） 重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現率を表 2.7.6.11.7-5 に、治験薬と関連のある重篤な有害事象一覧を表 2.7.6.11.7-6 に示す。

予防投与期における重篤な有害事象の発現率は、NS-73 群 53.1%、control 群 45.5%であり、5%以上発現した事象は、呼吸不全（6.2% vs 0.6%）、疾患進行（両群 5.1%）、発熱（4.0% vs 6.8%）であった。治験薬と関連のある重篤な有害事象は胃腸出血 1 例（0.6%）のみであった。

また、治療投与期における重篤な有害事象の発現率は、NS-73 群 70.8%、control（NS-73 投与）群 72.2%であり、10%以上発現した事象は、静脈閉塞性肝疾患（41.7% vs 33.3%）、呼吸不全（4.2% vs 19.4%）であった。治験薬と関連のある重篤な有害事象は、NS-73 群で胸腔内出血 1 例（4.2%）、control（NS-73 投与）群では 6 例（16.7%：上部消化管出血、急性呼吸不全・胸部出血、鼻出血、胃腸出血・出血、肺出血・呼吸不全、凝血異常・胃腸出血が各 1 例）であった。

（3） 中止に至った有害事象

中止に至った有害事象の発現率を表 2.7.6.11.7-7 に示す。

予防投与期における中止に至った有害事象の発現率は、NS-73 群 7.3%、control 群 6.3%であり、このうち治験薬と関連のある事象はプロトロンビン時間延長 1 例（0.6%）のみであった。

治療投与期における中止に至った有害事象の発現率は、NS-73 群 8.3%、control（NS-73 投与）群 16.7%であった。このうち治験薬と関連のある事象は、control（NS-73 投与）群の鼻出血、出血各 1 例（2.8%）のみであった（5.3.5.4-4 Table 14.3.1.9）。

（4） 注目すべき有害事象

出血関連の有害事象の発現率を表 2.7.6.11.5.3-1 に、出血関連の重篤な有害事象の発現率を表 2.7.6.11.5.3-2 に示す。

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%、control 群 13.6%であり、5%以上発現した事象は、出血性膀胱炎（9.6% vs. 8.0%）であった。また、重篤な有害事象発現率は

NS-73 群 4.0%、control 群 5.7%であり、死亡に至った有害事象は両群とも胃腸出血 1 例（0.6%）であった。

また、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%、control（NS-73 投与）群 30.6%であった。治療投与期に出血関連事象により死亡に至った症例は認められなかった。

表 2.7.6.11.5.3-1 NS-73 投与時に発現した出血関連の有害事象

	予防投与期		VODに対する治療投与期		全体
MedDRA ver 16.0 PT	NS-73 (N=177)	Control (N=176)	NS-73 (N=24)	Control ／NS-73投与 (N=36)	NS-73 患者全体 (N=213)
出血関連の有害事象	31 (17.5)	24 (13.6)	5 (20.8)	11 (30.6)	46 (21.6)
出血性膀胱炎	17 (9.6)	14 (8.0)	0	2 (5.6)	19 (8.9)
鼻出血	4 (2.3)	2 (1.1)	0	1 (2.8)	5 (2.3)
胃腸出血	2 (1.1)	4 (2.3)	0	3 (8.3)	5 (2.3)
出血	2 (1.1)	0	1 (4.2)	1 (2.8)	4 (1.9)
出血性胃炎	1 (0.6)	0	0	2 (5.6)	3 (1.4)
血尿	1 (0.6)	2 (1.1)	0	1 (2.8)	2 (0.9)
肺出血	1 (0.6)	0	0	1 (2.8)	2 (0.9)
気管出血	0	0	2 (8.3)	0	2 (0.9)
脳出血	0	0	0	1 (2.8)	1 (0.5)
血性下痢	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
歯肉出血	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)
吐血	0	0	1 (4.2)	0	1 (0.5)
出血性障害	0	0	1 (4.2)	0	1 (0.5)
腹腔内出血	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)
口腔内出血	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)
点状出血	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)
胸腔内出血	0	0	1 (4.2)	0	1 (0.5)
肺胞出血	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
直腸出血	0	0	1 (4.2)	0	1 (0.5)
胸郭内出血	0	0	0	1 (2.8)	1 (0.5)
上部消化管出血	0	0	0	1 (2.8)	1 (0.5)

［5.3.5.4-4 Table 28 より引用］

表 2.7.6.11.5.3-2 NS-73 投与時に発現した出血関連の重篤な有害事象

	予防投与期		VODに対する治療投与期		全体
MedDRA ver 16.0 PT	NS-73 (N=177)	Control (N=176)	NS-73 (N=24)	Control ／NS-73投与 (N=36)	NS-73 患者全体 (N=213)
重篤な出血関連の有害事象	7 (4.0)	10 (5.7)	2 (8.3)	8 (22.2)	17 (8.0)
胃腸出血	1 (0.6)	3 (1.7)	0	2 (5.6)	3 (1.4)
出血性膀胱炎	2 (1.1)	5 (2.8)	0	0	2 (0.9)
出血性胃炎	1 (0.6)	0	0	1 (2.8)	2 (0.9)
肺出血	1 (0.6)	0	0	1 (2.8)	2 (0.9)
肺胞出血	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
腹腔内出血	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)
気管出血	0	0	1 (4.2)	0	1 (0.5)
胸腔内出血	0	0	1 (4.2)	0	1 (0.5)
上部消化管出血	0	0	0	1 (2.8)	1 (0.5)
脳出血	0	0	0	1 (2.8)	1 (0.5)
鼻出血	0	0	0	1 (2.8)	1 (0.5)
胸郭内出血	0	0	0	1 (2.8)	1 (0.5)
出血	0	0	0	1 (2.8)	1 (0.5)

［5.3.5.4-4 Table 14.3.1.12.4 より引用］

低血圧関連の有害事象発現率は、予防投与時で NS-73 群 1.1%、control 群 2.3%、治療投与時で NS-73 群 0%、control（NS-73 投与）群 2.8%であった。重篤な低血圧は予防投与時の control 群でのみ認められた。

2.7.6.11.5.4 臨床検査値、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

臨床検査値の変動は、原疾患や VOD による変動であり、それ以外に問題となる変動は認められなかった。

2.7.6.11.6 結論

HSCT 後 VOD 発症リスクの高い小児患者において、標準治療のみを実施した control 群と比較して、 NS-73 25 mg/kg/日の予防投与により移植後 30 日までの VOD 発症率が有意に低下することが示された。また、control 群と比較して、NS-73 の予防投与により HSCT 後 30 日及び 100 日までの急性 GVHD の発症率及び重症度が有意に低下することが示された。

予防投与時に発現した有害事象の全発現率は、NS-73 群と control 群で同程度であり、主な有害事象は対象患者集団で典型的に認められるものであった。

2.7.6.11.7 付録

表 2.7.6.11.7-1 投与期別の有害事象発現率（1/8）

MedDRA ver 16.0 SOC PT	予防投与期[a]		VODに対する治療投与期		全体
	NS-73[b] (N=177)	Control (N=176)	NS-73 (N=24)	Control ／NS-73投与 (N=36)	NS-73 患者全体[c] (N=213)
全有害事象	141 (79.7)	141 (80.1)	23 (95.8)	32 (88.9)	186 (87.3)
血液およびリンパ系障害	17 (9.6)	22 (12.5)	1 (4.2)	6 (16.7)	24 (11.3)
血小板減少症	5 (2.8)	2 (1.1)	0	0	5 (2.3)
血栓性血小板減少性紫斑病	4 (2.3)	5 (2.8)	0	1 (2.8)	5 (2.3)
凝血異常	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (2.8)	2 (0.9)
貪食細胞性組織球症	1 (0.6)	3 (1.7)	0	1 (2.8)	2 (0.9)
白血球減少症	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (2.8)	2 (0.9)
骨髄機能不全	1 (0.6)	2 (1.1)	0	0	1 (0.5)
有熱性骨髄無形成	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)
溶血	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)
出血性障害	0	0	1 (4.2)	0	1 (0.5)
白血球増加症	0	0	0	1 (2.8)	1 (0.5)
リンパ節炎	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)
好中球減少症	1 (0.6)	2 (1.1)	0	0	1 (0.5)
汎血球減少症	0	2 (1.1)	0	1 (2.8)	1 (0.5)
脾腫	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)
血栓性微小血管症	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)
貧血	0	1 (0.6)	0	0	0
好酸球増加症	0	1 (0.6)	0	0	0
発熱性好中球減少症	0	3 (1.7)	0	0	0
溶血性貧血	0	1 (0.6)	0	0	0
赤血球破砕症候群	0	1 (0.6)	0	0	0
心臓障害	11 (6.2)	8 (4.5)	2 (8.3)	1 (2.8)	14 (6.6)
頻脈	4 (2.3)	2 (1.1)	0	0	4 (1.9)
心不全	3 (1.7)	3 (1.7)	0	0	3 (1.4)
心停止	0	0	2 (8.3)	0	2 (0.9)
心嚢液貯留	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (2.8)	2 (0.9)
心肺不全	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)
心血管障害	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)
無脈性電気活動	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)
心筋症	0	2 (1.1)	0	0	0
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (4.2)	0	2 (0.9)
キメリズム	1 (0.6)	0	1 (4.2)	0	2 (0.9)
ファンコニー症候群	0	1 (0.6)	0	0	0
内分泌障害	0	2 (1.1)	0	0	0
クッシング症候群	0	1 (0.6)	0	0	0
甲状腺機能低下症	0	1 (0.6)	0	0	0
眼障害	4 (2.3)	4 (2.3)	1 (4.2)	0	5 (2.3)
結膜炎	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)
眼瞼浮腫	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
眼球クローヌスミオクローヌス	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)
視神経乳頭浮腫	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)
網膜出血	0	0	1 (4.2)	0	1 (0.5)
複視	0	1 (0.6)	0	0	0
眼瞼出血	0	1 (0.6)	0	0	0
視力低下	0	1 (0.6)	0	0	0
視力障害	0	1 (0.6)	0	0	0
胃腸障害	27 (15.3)	29 (16.5)	4 (16.7)	12 (33.3)	42 (19.7)
下痢	5 (2.8)	4 (2.3)	2 (8.3)	5 (13.9)	12 (5.6)
嘔吐	7 (4.0)	10 (5.7)	1 (4.2)	2 (5.6)	10 (4.7)
胃腸出血	2 (1.1)	4 (2.3)	0	3 (8.3)	5 (2.3)

表 2.7.6.11.7-1 投与期別の有害事象発現率（2/8）

MedDRA ver 16.0 SOC PT	予防投与期[a]		VODに対する治療投与期		全体
	NS-73[b] (N=177)	Control (N=176)	NS-73 (N=24)	Control ／NS-73投与 (N=36)	NS-73 患者全体[c] (N=213)
悪心	4 (2.3)	4 (2.3)	0	0	4 (1.9)
便秘	3 (1.7)	0	0	0	3 (1.4)
出血性胃炎	1 (0.6)	0	0	2 (5.6)	3 (1.4)
腹痛	1 (0.6)	2 (1.1)	0	1 (2.8)	2 (0.9)
腹水	1 (0.6)	0	0	1 (2.8)	2 (0.9)
限局性腹腔内液貯留	1 (0.6)	0	1 (4.2)	0	2 (0.9)
膵炎	1 (0.6)	0	0	1 (2.8)	2 (0.9)
上腹部痛	1 (0.6)	2 (1.1)	0	0	1 (0.5)
痔瘻	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)
血性下痢	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
小腸炎	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
胃炎	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)
歯肉出血	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)
吐血	0	0	1 (4.2)	0	1 (0.5)
麻痺性イレウス	0	1 (0.6)	0	1 (2.8)	1 (0.5)
腹腔内出血	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)
吸収不良	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)
口腔内出血	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)
急性膵炎	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)
蛋白漏出性胃腸症	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)
上部消化管出血	0	0	0	1 (2.8)	1 (0.5)
食道静脈瘤	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)
盲腸炎	0	1 (0.6)	0	0	0
嚥下障害	0	1 (0.6)	0	0	0
胃腸毒性	0	1 (0.6)	0	0	0
イレウス	0	1 (0.6)	0	0	0
膵機能不全	0	1 (0.6)	0	0	0
後腹膜出血	0	1 (0.6)	0	0	0
口内炎	0	1 (0.6)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	39 (22.0)	41 (23.3)	4 (16.7)	9 (25.0)	50 (23.5)
発熱	17 (9.6)	20 (11.4)	0	4 (11.1)	21 (9.9)
疾患進行	9 (5.1)	11 (6.3)	1 (4.2)	2 (5.6)	12 (5.6)
多臓器不全	2 (1.1)	2 (1.1)	2 (8.3)	1 (2.8)	5 (2.3)
末梢性浮腫	4 (2.3)	0	1 (4.2)	0	5 (2.3)
粘膜の炎症	3 (1.7)	3 (1.7)	0	0	3 (1.4)
全身性炎症反応症候群	3 (1.7)	1 (0.6)	0	0	3 (1.4)
多臓器障害	1 (0.6)	0	0	1 (2.8)	2 (0.9)
浮腫	2 (1.1)	4 (2.3)	0	0	2 (0.9)
医療機器不具合	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)
顔面浮腫	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)
疲労	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)
倦怠感	0	0	0	1 (2.8)	1 (0.5)
気腫	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)
状態悪化	0	1 (0.6)	0	0	0
歩行障害	0	1 (0.6)	0	0	0
全身性浮腫	0	2 (1.1)	0	0	0
注入部位肉芽腫	0	1 (0.6)	0	0	0
医療機器関連の血栓症	0	1 (0.6)	0	0	0
肝胆道系障害	15 (8.5)	14 (8.0)	22 (91.7)	31 (86.1)	67 (31.5)
静脈閉塞性肝疾患	5 (2.8)	4 (2.3)	22 (91.7)	30 (83.3)	57 (26.8)
胆汁うっ滞	2 (1.1)	2 (1.1)	0	0	2 (0.9)

表 2.7.6.11.7-1 投与期別の有害事象発現率（3/8）

MedDRA ver 16.0 SOC PT	予防投与期[a]		VODに対する治療投与期		全体
	NS-73[b] (N=177)	Control (N=176)	NS-73 (N=24)	Control ／NS-73投与 (N=36)	NS-73 患者全体[c] (N=213)
肝腎症候群	0	0	0	2 (5.6)	2 (0.9)
肝障害	2 (1.1)	1 (0.6)	0	0	2 (0.9)
胆道仙痛	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)
バッドキアリ症候群	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)
硬化性胆管炎	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
胆石症	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)
胆嚢浮腫	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)
肝不全	0	1 (0.6)	0	1 (2.8)	1 (0.5)
肝腫大	1 (0.6)	2 (1.1)	0	0	1 (0.5)
高ビリルビン血症	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)
肝細胞損傷	0	2 (1.1)	0	0	0
黄疸	0	1 (0.6)	0	0	0
免疫系障害	57 (32.2)	74 (42.0)	8 (33.3)	12 (33.3)	76 (35.7)
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)
移植片対宿主病	10 (5.6)	12 (6.8)	1 (4.2)	1 (2.8)	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)
肝移植片対宿主病	5 (2.8)	7 (4.0)	1 (4.2)	0	6 (2.8)
急性腸管移植片対宿主病	5 (2.8)	7 (4.0)	0	0	5 (2.3)
慢性移植片対宿主病	5 (2.8)	6 (3.4)	0	0	5 (2.3)
肺移植片対宿主病	3 (1.7)	0	0	1 (2.8)	4 (1.9)
慢性皮膚移植片対宿主病	2 (1.1)	3 (1.7)	0	1 (2.8)	3 (1.4)
移植拒絶反応	2 (1.1)	1 (0.6)	1 (4.2)	0	3 (1.4)
慢性腸管移植片対宿主病	2 (1.1)	1 (0.6)	0	0	2 (0.9)
生着症候群	2 (1.1)	1 (0.6)	0	0	2 (0.9)
過敏症	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)
急性肝移植片対宿主病	0	2 (1.1)	0	0	0
慢性肝移植片対宿主病	0	1 (0.6)	0	0	0
薬物過敏症	0	1 (0.6)	0	0	0
感染症および寄生虫症	60 (33.9)	64 (36.4)	4 (16.7)	16 (44.4)	80 (37.6)
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)
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)
帯状疱疹	5 (2.8)	3 (1.7)	0	0	5 (2.3)
アデノウイルス感染	3 (1.7)	4 (2.3)	0	1 (2.8)	4 (1.9)
胃腸炎	2 (1.1)	1 (0.6)	1 (4.2)	1 (2.8)	4 (1.9)
肺炎	1 (0.6)	3 (1.7)	1 (4.2)	1 (2.8)	3 (1.4)
鼻炎	3 (1.7)	1 (0.6)	0	0	3 (1.4)
ウイルス性出血性膀胱炎	3 (1.7)	4 (2.3)	0	0	3 (1.4)
気管支炎	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (4.2)	0	2 (0.9)
カンジダ性敗血症	2 (1.1)	0	0	0	2 (0.9)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (2.8)	2 (0.9)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	2 (1.1)	0	0	0	2 (0.9)
鼻咽頭炎	0	0	1 (4.2)	1 (2.8)	2 (0.9)
シュードモナス性敗血症	2 (1.1)	0	0	0	2 (0.9)
副鼻腔炎	2 (1.1)	1 (0.6)	0	0	2 (0.9)

表 2.7.6.11.7-1 投与期別の有害事象発現率（4/8）

MedDRA ver 16.0 SOC PT	予防投与期[a]		VODに対する治療投与期		全体
	NS-73[b] (N=177)	Control (N=176)	NS-73 (N=24)	Control ／NS-73投与 (N=36)	NS-73 患者全体[c] (N=213)
シュードモナス性尿路感染	2 (1.1)	0	0	0	2 (0.9)
ウイルス感染	2 (1.1)	0	0	0	2 (0.9)
アデノウイルス性出血性膀胱炎	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)
異型肺炎	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)
ＢＫウイルス感染	1 (0.6)	2 (1.1)	0	0	1 (0.5)
細菌性敗血症	1 (0.6)	3 (1.7)	0	0	1 (0.5)
気管支肺アスペルギルス症	1 (0.6)	2 (1.1)	0	0	1 (0.5)
中枢神経系膿瘍	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)
クロストリジウム性菌血症	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)
ウイルス性膀胱炎	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)
医療機器関連敗血症	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)
真菌感染	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)
アデノウイルス性胃腸炎	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
ウイルス性消化管感染	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)
ヘルペスウイルス感染	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)
ヒトヘルペスウイルス６感染	0	1 (0.6)	1 (4.2)	0	1 (0.5)
感染再燃	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)
喉頭炎	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)
髄膜炎	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)
口腔カンジダ症	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)
口腔ヘルペス	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
細菌性中耳炎	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)
パルボウイルス感染	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)
ニューモシスティスジロヴェシ肺炎	0	0	0	1 (2.8)	1 (0.5)
アデノウイルス性肺炎	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)
サイトメガロウイルス性肺炎	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)
肺真菌症	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)
肺敗血症	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)
気道感染	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)
脾臓膿瘍	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)
ブドウ球菌性敗血症	1 (0.6)	2 (1.1)	0	0	1 (0.5)
上気道感染	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)
尿路感染	0	1 (0.6)	0	1 (2.8)	1 (0.5)
水痘	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
細菌性関節炎	0	1 (0.6)	0	0	0
菌血症	0	1 (0.6)	0	0	0
細気管支炎	0	1 (0.6)	0	0	0
カテーテル留置部位膿瘍	0	1 (0.6)	0	0	0
眼窩蜂巣炎	0	1 (0.6)	0	0	0
膀胱炎	0	2 (1.1)	0	0	0
サイトメガロウイルス血症	0	1 (0.6)	0	0	0
ウイルス性脳炎	0	1 (0.6)	0	0	0
大腸菌性敗血症	0	1 (0.6)	0	0	0
大腸菌性尿路感染	0	1 (0.6)	0	0	0
毛包炎	0	1 (0.6)	0	0	0
カリシウイルス性胃腸炎	0	1 (0.6)	0	0	0
ノロウイルス性胃腸炎	0	1 (0.6)	0	0	0
ロタウイルス胃腸炎	0	4 (2.3)	0	0	0
Ｂ型肝炎	0	1 (0.6)	0	0	0
単純ヘルペス	0	1 (0.6)	0	0	0
伝染性単核症	0	1 (0.6)	0	0	0

表 2.7.6.11.7-1 投与期別の有害事象発現率（5/8）

MedDRA ver 16.0 SOC PT	予防投与期[a]		VODに対する治療投与期		全体
	NS-73[b] (N=177)	Control (N=176)	NS-73 (N=24)	Control ／NS-73投与 (N=36)	NS-73 患者全体[c] (N=213)
インフルエンザ	0	1 (0.6)	0	0	0
肺感染	0	1 (0.6)	0	0	0
急性中耳炎	0	1 (0.6)	0	0	0
ポリオーマウイルス関連腎症	0	1 (0.6)	0	0	0
敗血症性ショック	0	1 (0.6)	0	0	0
レンサ球菌性菌血症	0	1 (0.6)	0	0	0
気管炎	0	1 (0.6)	0	0	0
細菌性尿路感染	0	1 (0.6)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	16 (9.0)	11 (6.3)	4 (16.7)	4 (11.1)	24 (11.3)
各種物質毒性	4 (2.3)	2 (1.1)	1 (4.2)	0	5 (2.3)
移植不全	2 (1.1)	3 (1.7)	0	2 (5.6)	4 (1.9)
アレルギー性輸血反応	2 (1.1)	0	0	1 (2.8)	3 (1.4)
血液幹細胞移植生着不全	2 (1.1)	0	0	0	2 (0.9)
血小板輸血不応状態	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (2.8)	2 (0.9)
気管出血	0	0	2 (8.3)	0	2 (0.9)
麻酔による呼吸器合併症	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)
生着遅延	0	2 (1.1)	1 (4.2)	0	1 (0.5)
靭帯捻挫	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)
輸血反応	1 (0.6)	2 (1.1)	0	0	1 (0.5)
輸血関連合併症	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)
輸血関連呼吸困難	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)
上肢骨折	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)
節足動物咬傷	0	1 (0.6)	0	0	0
転倒	0	1 (0.6)	0	0	0
裂傷	0	1 (0.6)	0	0	0
腰椎穿刺後症候群	0	1 (0.6)	0	0	0
処置後出血	0	1 (0.6)	0	0	0
臨床検査	19 (10.7)	25 (14.2)	3 (12.5)	8 (22.2)	28 (13.1)
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)
プロトロンビン時間延長	2 (1.1)	2 (1.1)	0	3 (8.3)	5 (2.3)
血中ビリルビン増加	4 (2.3)	6 (3.4)	0	0	4 (1.9)
血中クレアチニン増加	2 (1.1)	0	0	0	2 (0.9)
血中フィブリノゲン増加	1 (0.6)	2 (1.1)	0	1 (2.8)	2 (0.9)
凝固時間短縮	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (2.8)	2 (0.9)
サイトメガロウイルス検査陽性	2 (1.1)	2 (1.1)	0	0	2 (0.9)
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.6)	2 (1.1)	1 (4.2)	0	2 (0.9)
ウイルス検査陽性	2 (1.1)	2 (1.1)	0	0	2 (0.9)
体重減少	1 (0.6)	2 (1.1)	1 (4.2)	0	2 (0.9)
アデノウイルス検査陽性	0	2 (1.1)	0	1 (2.8)	1 (0.5)
血中フィブリノゲン減少	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)
カテーテル培養陽性	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
凝固第ＶＩＩＩ因子量増加	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)
凝固時間延長	0	1 (0.6)	0	1 (2.8)	1 (0.5)
咽頭培養陽性	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)
尿培養陽性	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
肝酵素上昇	0	0	0	1 (2.8)	1 (0.5)
酸素飽和度低下	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)
体重増加	1 (0.6)	2 (1.1)	0	0	1 (0.5)

表 2.7.6.11.7-1 投与期別の有害事象発現率（6/8）

MedDRA ver 16.0 SOC PT	予防投与期[a]		VODに対する治療投与期		全体
	NS-73[b] (N=177)	Control (N=176)	NS-73 (N=24)	Control ／NS-73投与 (N=36)	NS-73 患者全体[c] (N=213)
骨髄穿刺異常	0	1 (0.6)	0	0	0
クロストリジウム検査陽性	0	1 (0.6)	0	0	0
エンテロコッカス検査陽性	0	1 (0.6)	0	0	0
ヘリコバクター検査陽性	0	1 (0.6)	0	0	0
ＪＣウイルス検査陽性	0	1 (0.6)	0	0	0
血小板数減少	0	1 (0.6)	0	0	0
プロトロンビン時間短縮	0	1 (0.6)	0	0	0
代謝および栄養障害	9 (5.1)	4 (2.3)	3 (12.5)	0	11 (5.2)
食欲減退	2 (1.1)	1 (0.6)	1 (4.2)	0	3 (1.4)
水分過負荷	1 (0.6)	0	1 (4.2)	0	2 (0.9)
糖尿病	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
体液貯留	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)
高アンモニア血症	0	0	1 (4.2)	0	1 (0.5)
高カルシウム血症	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
高血糖	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)
高カリウム血症	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)
代謝性アシドーシス	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)
過小食	0	1 (0.6)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	4 (2.3)	1 (0.6)	0	0	4 (1.9)
四肢痛	2 (1.1)	0	0	0	2 (0.9)
骨痛	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
筋骨格痛	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)
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）	6 (3.4)	5 (2.8)	0	0	6 (2.8)
再発神経芽腫	2 (1.1)	1 (0.6)	0	0	2 (0.9)
緑色腫	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)
再発ユーイング肉腫	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)
白血病再発	1 (0.6)	2 (1.1)	0	0	1 (0.5)
前駆Ｔリンパ芽球性リンパ腫・白血病	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)
再発急性骨髄性白血病	0	2 (1.1)	0	0	0
神経系障害	13 (7.3)	6 (3.4)	2 (8.3)	5 (13.9)	19 (8.9)
痙攣	7 (4.0)	2 (1.1)	1 (4.2)	1 (2.8)	9 (4.2)
頭痛	3 (1.7)	1 (0.6)	0	0	3 (1.4)
脳症	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (2.8)	2 (0.9)
部分発作	1 (0.6)	0	0	1 (2.8)	2 (0.9)
脳出血	0	0	0	1 (2.8)	1 (0.5)
意識レベルの低下	0	0	0	1 (2.8)	1 (0.5)
錐体外路障害	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)
肝性脳症	0	0	0	1 (2.8)	1 (0.5)
多発ニューロパチー	0	0	0	1 (2.8)	1 (0.5)
昏迷	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)
硬膜下ヒグローマ	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)
失神	0	0	1 (4.2)	0	1 (0.5)
中枢神経系病変	0	1 (0.6)	0	0	0
浮動性めまい	0	1 (0.6)	0	0	0
ギラン・バレー症候群	0	1 (0.6)	0	0	0
水頭症	0	1 (0.6)	0	0	0
頭蓋内圧上昇	0	1 (0.6)	0	0	0
錯感覚	0	1 (0.6)	0	0	0

表 2.7.6.11.7-1 投与期別の有害事象発現率（7/8）

MedDRA ver 16.0 SOC PT	予防投与期[a]		VODに対する治療投与期		全体
	NS-73[b] (N=177)	Control (N=176)	NS-73 (N=24)	Control ／NS-73投与 (N=36)	NS-73 患者全体[c] (N=213)
精神障害	0	2 (1.1)	0	2 (5.6)	2 (0.9)
異常行動	0	1 (0.6)	0	1 (2.8)	1 (0.5)
身体疾患による不安障害	0	0	0	1 (2.8)	1 (0.5)
精神障害	0	1 (0.6)	0	0	0
腎および尿路障害	24 (13.6)	27 (15.3)	0	6 (16.7)	30 (14.1)
出血性膀胱炎	17 (9.6)	14 (8.0)	0	2 (5.6)	19 (8.9)
腎不全	2 (1.1)	6 (3.4)	0	3 (8.3)	5 (2.3)
腎機能障害	2 (1.1)	1 (0.6)	0	1 (2.8)	3 (1.4)
血尿	1 (0.6)	2 (1.1)	0	1 (2.8)	2 (0.9)
腎尿細管障害	2 (1.1)	2 (1.1)	0	0	2 (0.9)
排尿困難	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
乏尿	0	0	0	1 (2.8)	1 (0.5)
膀胱機能障害	0	1 (0.6)	0	0	0
ヘモグロビン尿	0	1 (0.6)	0	0	0
腎石灰沈着症	0	1 (0.6)	0	0	0
生殖系および乳房障害	0	1 (0.6)	0	0	0
陰部そう痒症	0	1 (0.6)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	32 (18.1)	17 (9.7)	7 (29.2)	11 (30.6)	48 (22.5)
呼吸不全	12 (6.8)	2 (1.1)	1 (4.2)	7 (19.4)	20 (9.4)
咳嗽	5 (2.8)	1 (0.6)	0	0	5 (2.3)
鼻出血	4 (2.3)	2 (1.1)	0	1 (2.8)	5 (2.3)
肺臓炎	3 (1.7)	0	1 (4.2)	0	4 (1.9)
特発性肺炎症候群	0	1 (0.6)	2 (8.3)	1 (2.8)	3 (1.4)
呼吸窮迫	1 (0.6)	0	0	2 (5.6)	3 (1.4)
急性呼吸窮迫症候群	2 (1.1)	2 (1.1)	0	0	2 (0.9)
無呼吸	1 (0.6)	0	1 (4.2)	0	2 (0.9)
胸水	0	1 (0.6)	1 (4.2)	1 (2.8)	2 (0.9)
気胸	2 (1.1)	0	0	0	2 (0.9)
肺出血	1 (0.6)	0	0	1 (2.8)	2 (0.9)
急性呼吸不全	0	0	0	1 (2.8)	1 (0.5)
胞隔炎	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)
気管支痙攣	0	1 (0.6)	1 (4.2)	0	1 (0.5)
低酸素症	0	0	1 (4.2)	0	1 (0.5)
間質性肺疾患	1 (0.6)	2 (1.1)	0	0	1 (0.5)
肺硬化	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)
肺障害	0	2 (1.1)	0	1 (2.8)	1 (0.5)
器質化肺炎	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
胸腔内出血	0	0	1 (4.2)	0	1 (0.5)
肺胞出血	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
肺動脈性肺高血圧症	0	0	0	1 (2.8)	1 (0.5)
肺高血圧症	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)
肺水腫	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)
呼吸障害	0	0	0	1 (2.8)	1 (0.5)
頻呼吸	0	1 (0.6)	0	1 (2.8)	1 (0.5)
胸部出血	0	0	0	1 (2.8)	1 (0.5)
上気道閉塞	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)
無気肺	0	1 (0.6)	0	0	0
気管支肺症	0	1 (0.6)	0	0	0
肺腫瘤	0	1 (0.6)	0	0	0

表 2.7.6.11.7-1 投与期別の有害事象発現率（8/8）

MedDRA ver 16.0 SOC PT	予防投与期[a]		VODに対する治療投与期		全体
	NS-73[b] (N=177)	Control (N=176)	NS-73 (N=24)	Control ／NS-73投与 (N=36)	NS-73 患者全体[c] (N=213)
皮膚および皮下組織障害	20 (11.3)	10 (5.7)	1 (4.2)	2 (5.6)	22 (10.3)
発疹	5 (2.8)	3 (1.7)	1 (4.2)	1 (2.8)	6 (2.8)
アレルギー性皮膚炎	2 (1.1)	0	0	0	2 (0.9)
斑状丘疹状皮疹	2 (1.1)	1 (0.6)	0	0	2 (0.9)
皮膚剥脱	1 (0.6)	0	0	1 (2.8)	2 (0.9)
脱毛症	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)
水疱	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)
皮膚炎	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
紅斑	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
剥脱性発疹	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)
神経皮膚炎	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)
点状出血	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)
レッドマン症候群	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)
皮膚毒性	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)
中毒性皮疹	1 (0.6)	2 (1.1)	0	0	1 (0.5)
蕁麻疹	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)
そう痒症	0	4 (2.3)	0	0	0
社会環境	0	1 (0.6)	0	0	0
血液製剤輸血必需者	0	1 (0.6)	0	0	0
外科および内科処置	3 (1.7)	5 (2.8)	1 (4.2)	1 (2.8)	5 (2.3)
機械的換気	0	0	1 (4.2)	1 (2.8)	2 (0.9)
酸素補充	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)
血小板輸血	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)
腫瘍切除	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
放射線療法	0	1 (0.6)	0	0	0
腎病変部切除	0	1 (0.6)	0	0	0
外科手術	0	1 (0.6)	0	0	0
移植	0	1 (0.6)	0	0	0
血管障害	13 (7.3)	13 (7.4)	1 (4.2)	3 (8.3)	17 (8.0)
毛細血管漏出症候群	6 (3.4)	7 (4.0)	0	1 (2.8)	7 (3.3)
出血	2 (1.1)	0	1 (4.2)	1 (2.8)	4 (1.9)
低血圧	2 (1.1)	4 (2.3)	0	1 (2.8)	3 (1.4)
血管障害	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)
高血圧	1 (0.6)	4 (2.3)	0	0	1 (0.5)
血液量減少性ショック	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)
微小血管症	0	0	0	1 (2.8)	1 (0.5)
血管炎	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)

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、あるいは、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の投与を受けた患者

［5.3.5.4-4 Table 14.3.1.2 より引用］

表 2.7.6.11.7-2 投与期別の治験薬と関連のある有害事象（副作用）

MedDRA ver 16.0 SOC PT	予防投与期		VODに対する治療投与期		全体
	NS-73 (N=177)	Control (N=176)	NS-73 (N=24)	Control ／NS-73投与 (N=36)	NS-73 患者全体 (N=213)
治験薬に関連する有害事象	9 (5.1)	0	1 (4.2)	7 (19.4)	17 (8.0)
血液およびリンパ系障害	0	0	0	1 (2.8)	1 (0.5)
凝血異常	0	0	0	1 (2.8)	1 (0.5)
胃腸障害	5 (2.8)	0	1 (4.2)	4 (11.1)	10 (4.7)
胃腸出血	2 (1.1)	0	0	3 (8.3)	5 (2.3)
腹痛	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)
血性下痢	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)
吐血	0	0	1 (4.2)	0	1 (0.5)
口腔内出血	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)
悪心	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)
上部消化管出血	0	0	0	1 (2.8)	1 (0.5)
嘔吐	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)
臨床検査	1 (0.6)	0	0	2 (5.6)	3 (1.4)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	0	0	0	2 (5.6)	2 (0.9)
プロトロンビン時間延長	1 (0.6)	0	0	1 (2.8)	2 (0.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (1.1)	0	1 (4.2)	3 (8.3)	6 (2.8)
鼻出血	2 (1.1)	0	0	1 (2.8)	3 (1.4)
急性呼吸不全	0	0	0	1 (2.8)	1 (0.5)
胸腔内出血	0	0	1 (4.2)	0	1 (0.5)
肺出血	0	0	0	1 (2.8)	1 (0.5)
呼吸不全	0	0	0	1 (2.8)	1 (0.5)
胸部出血	0	0	0	1 (2.8)	1 (0.5)
血管障害	1 (0.6)	0	0	1 (2.8)	2 (0.9)
出血	1 (0.6)	0	0	1 (2.8)	2 (0.9)
微小血管症	0	0	0	1 (2.8)	1 (0.5)

［5.3.5.4-4 Table 14.3.1.7 より引用］

表 2.7.6.11.7-3 死亡に至った有害事象発現率（1/2）

MedDRA ver 16.0 SOC PT	予防投与期		VODに対する治療投与期		全体
	NS-73 (N=177)	Control (N=176)	NS-73 (N=24)	Control ／NS-73投与 (N=36)	NS-73 患者全体 (N=213)
死亡に至った有害事象	25 (14.1)	18 (10.2)	5 (20.8)	10 (27.8)	40 (18.8)
血液およびリンパ系障害	2 (1.1)	1 (0.6)	0	0	2 (0.9)
血栓性微小血管症	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)
血栓性血小板減少性紫斑病	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)
発熱性好中球減少症	0	1 (0.6)	0	0	0
心臓障害	1 (0.6)	0	1 (4.2)	0	2 (0.9)
心停止	0	0	1 (4.2)	0	1 (0.5)
無脈性電気活動	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)
胃腸障害	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
胃腸出血	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	10 (5.6)	8 (4.5)	3 (12.5)	3 (8.3)	16 (7.5)
疾患進行	8 (4.5)	5 (2.8)	1 (4.2)	2 (5.6)	11 (5.2)
多臓器不全	1 (0.6)	2 (1.1)	2 (8.3)	0	3 (1.4)
多臓器障害	0	0	0	1 (2.8)	1 (0.5)
全身性炎症反応症候群	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)
状態悪化	0	1 (0.6)	0	0	0
肝胆道系障害	1 (0.6)	1 (0.6)	0	4 (11.1)	5 (2.3)
静脈閉塞性肝疾患	0	0	0	2 (5.6)	2 (0.9)
胆汁うっ滞	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)
肝不全	0	1 (0.6)	0	1 (2.8)	1 (0.5)
肝腎症候群	0	0	0	1 (2.8)	1 (0.5)
免疫系障害	2 (1.1)	1 (0.6)	0	0	2 (0.9)
腸管移植片対宿主病	2 (1.1)	0	0	0	2 (0.9)
肝移植片対宿主病	2 (1.1)	0	0	0	2 (0.9)
皮膚移植片対宿主病	2 (1.1)	0	0	0	2 (0.9)
移植片対宿主病	0	1 (0.6)	0	0	0
感染症および寄生虫症	4 (2.3)	6 (3.4)	0	4 (11.1)	8 (3.8)
敗血症	0	4 (2.3)	0	3 (8.3)	3 (1.4)
細菌性敗血症	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)
気管支肺アスペルギルス症	1 (0.6)	2 (1.1)	0	0	1 (0.5)
カンジダ性敗血症	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)
感染	0	0	0	1 (2.8)	1 (0.5)
アデノウイルス性肺炎	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.6)	0	0	1 (2.8)	2 (0.9)
血液幹細胞移植生着不全	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)
移植不全	0	0	0	1 (2.8)	1 (0.5)
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）	3 (1.7)	2 (1.1)	0	0	3 (1.4)
緑色腫	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)
再発ユーイング肉腫	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)
前駆Tリンパ芽球性リンパ腫・白血病	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)
白血病再発	0	1 (0.6)	0	0	0
再発神経芽腫	0	1 (0.6)	0	0	0

表 2.7.6.11.7-3 死亡に至った有害事象発現率（2/2）

MedDRA ver 16.0 SOC PT	予防投与期		VODに対する治療投与期		全体
	NS-73 (N=177)	Control (N=176)	NS-73 (N=24)	Control ／NS-73投与 (N=36)	NS-73 患者全体 (N=213)
腎および尿路障害	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (2.8)	2 (0.9)
腎不全	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (2.8)	2 (0.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (3.4)	3 (1.7)	2 (8.3)	2 (5.6)	10 (4.7)
呼吸不全	3 (1.7)	1 (0.6)	0	2 (5.6)	5 (2.3)
急性呼吸窮迫症候群	2 (1.1)	2 (1.1)	0	0	2 (0.9)
無呼吸	0	0	1 (4.2)	0	1 (0.5)
特発性肺炎症候群	0	0	1 (4.2)	0	1 (0.5)
間質性肺疾患	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
肺臓炎	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)
血管障害	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)
毛細血管漏出症候群	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)

［5.3.5.4-4 Table 14.3.1.6 より引用］

表 2.7.6.11.7-4 治験薬と関連のある死亡に至った有害事象一覧

被験者番号	年齢／性別	群	投与期	有害事象名（MedDRA/PT：ver.16.0）	投与開始から発現までの日数	持続期間（日）	重篤/非重篤	程度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
285-025	2/女	NS-73	予防	胃腸出血	26	25	重篤	高度	継続	死亡	関連あるかもしれない

［5.3.5.4-4 Table 14.3.2.1、Listing 16.2.7.1.1 より改変］

表 2.7.6.11.7-5 重篤な有害事象発現率（1/4）

MedDRA ver 16.0 SOC PT	予防投与期		VODに対する治療投与期		全体
	NS-73 (N=177)	Control (N=176)	NS-73 (N=24)	Control ／NS-73投与 (N=36)	NS-73 患者全体 (N=213)
重篤な有害事象	94 (53.1)	80 (45.5)	17 (70.8)	26 (72.2)	134 (62.9)
血液およびリンパ系障害	6 (3.4)	7 (4.0)	0	2 (5.6)	8 (3.8)
白血球減少症	1 (0.6)	0	0	1 (2.8)	2 (0.9)
骨髄機能不全	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
凝血異常	0	0	0	1 (2.8)	1 (0.5)
有熱性骨髄無形成	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)
貪食細胞性組織球症	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
血栓性微小血管症	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)
血栓性血小板減少性紫斑病	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
貧血	0	1 (0.6)	0	0	0
発熱性好中球減少症	0	2 (1.1)	0	0	0
汎血球減少症	0	1 (0.6)	0	0	0
心臓障害	3 (1.7)	4 (2.3)	2 (8.3)	1 (2.8)	6 (2.8)
心停止	0	0	2 (8.3)	0	2 (0.9)
心不全	1 (0.6)	2 (1.1)	0	0	1 (0.5)
心肺不全	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)
心嚢液貯留	0	0	0	1 (2.8)	1 (0.5)
無脈性電気活動	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)
心筋症	0	1 (0.6)	0	0	0
頻脈	0	1 (0.6)	0	0	0
胃腸障害	8 (4.5)	12 (6.8)	0	7 (19.4)	15 (7.0)
下痢	2 (1.1)	2 (1.1)	0	2 (5.6)	4 (1.9)
胃腸出血	1 (0.6)	3 (1.7)	0	2 (5.6)	3 (1.4)
出血性胃炎	1 (0.6)	0	0	1 (2.8)	2 (0.9)
嘔吐	1 (0.6)	2 (1.1)	0	1 (2.8)	2 (0.9)
小腸炎	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
胃炎	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)
麻痺性イレウス	0	1 (0.6)	0	1 (2.8)	1 (0.5)
腹腔内出血	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)
蛋白漏出性胃腸症	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)
上部消化管出血	0	0	0	1 (2.8)	1 (0.5)
盲腸炎	0	1 (0.6)	0	0	0
胃腸毒性	0	1 (0.6)	0	0	0
イレウス	0	1 (0.6)	0	0	0
膵機能不全	0	1 (0.6)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	20 (11.3)	24 (13.6)	3 (12.5)	6 (16.7)	29 (13.6)
疾患進行	9 (5.1)	9 (5.1)	1 (4.2)	2 (5.6)	12 (5.6)
発熱	7 (4.0)	12 (6.8)	0	2 (5.6)	9 (4.2)
多臓器不全	2 (1.1)	2 (1.1)	2 (8.3)	0	4 (1.9)
全身性炎症反応症候群	2 (1.1)	1 (0.6)	0	0	2 (0.9)
倦怠感	0	0	0	1 (2.8)	1 (0.5)
粘膜の炎症	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)
多臓器障害	0	0	0	1 (2.8)	1 (0.5)
状態悪化	0	1 (0.6)	0	0	0
肝胆道系障害	4 (2.3)	5 (2.8)	10 (41.7)	15 (41.7)	29 (13.6)
静脈閉塞性肝疾患	2 (1.1)	4 (2.3)	10 (41.7)	12 (33.3)	24 (11.3)
肝腎症候群	0	0	0	2 (5.6)	2 (0.9)
胆道仙痛	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)
胆汁うっ滞	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)
肝不全	0	1 (0.6)	0	1 (2.8)	1 (0.5)

表 2.7.6.11.7-5 重篤な有害事象発現率（2/4）

MedDRA ver 16.0 SOC PT	予防投与期		VODに対する治療投与期		全体
	NS-73 (N=177)	Control (N=176)	NS-73 (N=24)	Control ／NS-73投与 (N=36)	NS-73 患者全体 (N=213)
免疫系障害	18 (10.2)	15 (8.5)	2 (8.3)	2 (5.6)	22 (10.3)
腸管移植片対宿主病	7 (4.0)	1 (0.6)	0	0	7 (3.3)
急性移植片対宿主病	4 (2.3)	3 (1.7)	1 (4.2)	1 (2.8)	6 (2.8)
急性皮膚移植片対宿主病	3 (1.7)	3 (1.7)	0	0	3 (1.4)
皮膚移植片対宿主病	3 (1.7)	2 (1.1)	0	0	3 (1.4)
肝移植片対宿主病	2 (1.1)	2 (1.1)	0	0	2 (0.9)
肺移植片対宿主病	1 (0.6)	0	0	1 (2.8)	2 (0.9)
移植拒絶反応	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (4.2)	0	2 (0.9)
急性腸管移植片対宿主病	1 (0.6)	3 (1.7)	0	0	1 (0.5)
慢性移植片対宿主病	1 (0.6)	2 (1.1)	0	0	1 (0.5)
移植片対宿主病	1 (0.6)	3 (1.7)	0	0	1 (0.5)
急性肝移植片対宿主病	0	1 (0.6)	0	0	0
慢性肝移植片対宿主病	0	1 (0.6)	0	0	0
慢性皮膚移植片対宿主病	0	2 (1.1)	0	0	0
感染症および寄生虫症	40 (22.6)	38 (21.6)	1 (4.2)	8 (22.2)	49 (23.0)
サイトメガロウイルス感染	7 (4.0)	7 (4.0)	0	0	7 (3.3)
医療機器関連感染	2 (1.1)	3 (1.7)	0	2 (5.6)	4 (1.9)
エプスタイン・バーウイルス感染	4 (2.3)	5 (2.8)	0	0	4 (1.9)
帯状疱疹	4 (2.3)	2 (1.1)	0	0	4 (1.9)
感染	3 (1.7)	2 (1.1)	0	1 (2.8)	4 (1.9)
敗血症	1 (0.6)	5 (2.8)	0	3 (8.3)	4 (1.9)
アデノウイルス感染	2 (1.1)	3 (1.7)	0	1 (2.8)	3 (1.4)
気管支炎	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (4.2)	0	2 (0.9)
副鼻腔炎	2 (1.1)	1 (0.6)	0	0	2 (0.9)
ウイルス感染	2 (1.1)	0	0	0	2 (0.9)
アデノウイルス性出血性膀胱炎	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)
細菌性敗血症	1 (0.6)	2 (1.1)	0	0	1 (0.5)
気管支肺アスペルギルス症	1 (0.6)	2 (1.1)	0	0	1 (0.5)
カンジダ性敗血症	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)
ウイルス性膀胱炎	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)
胃腸炎	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)
アデノウイルス性胃腸炎	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
ヘルペスウイルス感染	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)
感染再燃	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)
髄膜炎	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)
口腔ヘルペス	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)
パルボウイルス感染	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)
ニューモシスティスジロヴェシ肺炎	0	0	0	1 (2.8)	1 (0.5)
肺炎	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
アデノウイルス性肺炎	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)
サイトメガロウイルス性肺炎	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)
シュードモナス性敗血症	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)
肺真菌症	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)
肺敗血症	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)
気道感染	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)
水痘	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
ウイルス性出血性膀胱炎	1 (0.6)	2 (1.1)	0	0	1 (0.5)

表 2.7.6.11.7-5 重篤な有害事象発現率（3/4）

MedDRA ver 16.0 SOC PT	予防投与期		VODに対する治療投与期		全体
	NS-73 (N=177)	Control (N=176)	NS-73 (N=24)	Control ／NS-73投与 (N=36)	NS-73 患者全体 (N=213)
ＢＫウイルス感染	0	1 (0.6)	0	0	0
膀胱炎	0	1 (0.6)	0	0	0
ウイルス性脳炎	0	1 (0.6)	0	0	0
大腸菌性敗血症	0	1 (0.6)	0	0	0
ノロウイルス性胃腸炎	0	1 (0.6)	0	0	0
ロタウイルス胃腸炎	0	3 (1.7)	0	0	0
Ｂ型肝炎	0	1 (0.6)	0	0	0
単純ヘルペス	0	1 (0.6)	0	0	0
伝染性単核症	0	1 (0.6)	0	0	0
インフルエンザ	0	1 (0.6)	0	0	0
肺感染	0	1 (0.6)	0	0	0
急性中耳炎	0	1 (0.6)	0	0	0
敗血症性ショック	0	1 (0.6)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	7 (4.0)	6 (3.4)	2 (8.3)	1 (2.8)	10 (4.7)
移植不全	2 (1.1)	3 (1.7)	0	1 (2.8)	3 (1.4)
血液幹細胞移植生着不全	2 (1.1)	0	0	0	2 (0.9)
各種物質毒性	1 (0.6)	0	1 (4.2)	0	2 (0.9)
アレルギー性輸血反応	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)
気管出血	0	0	1 (4.2)	0	1 (0.5)
上肢骨折	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)
節足動物咬傷	0	1 (0.6)	0	0	0
生着遅延	0	1 (0.6)	0	0	0
腰椎穿刺後症候群	0	1 (0.6)	0	0	0
処置後出血	0	1 (0.6)	0	0	0
輸血反応	0	1 (0.6)	0	0	0
臨床検査	4 (2.3)	5 (2.8)	0	0	4 (1.9)
血中ビリルビン増加	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)
サイトメガロウイルス検査陽性	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)
酸素飽和度低下	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)
ウイルス検査陽性	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)
アデノウイルス検査陽性	0	1 (0.6)	0	0	0
骨髄穿刺異常	0	1 (0.6)	0	0	0
クロストリジウム検査陽性	0	1 (0.6)	0	0	0
血小板数減少	0	1 (0.6)	0	0	0
トランスアミナーゼ上昇	0	1 (0.6)	0	0	0
体重減少	0	2 (1.1)	0	0	0
代謝および栄養障害	2 (1.1)	2 (1.1)	1 (4.2)	0	3 (1.4)
水分過負荷	1 (0.6)	0	1 (4.2)	0	2 (0.9)
高カリウム血症	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)
高カルシウム血症	0	1 (0.6)	0	0	0
過小食	0	1 (0.6)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)
四肢痛	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)
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）	6 (3.4)	5 (2.8)	0	0	6 (2.8)
再発神経芽腫	2 (1.1)	1 (0.6)	0	0	2 (0.9)
緑色腫	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)
再発ユーイング肉腫	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)
白血病再発	1 (0.6)	2 (1.1)	0	0	1 (0.5)

表 2.7.6.11.7-5 重篤な有害事象発現率（4/4）

MedDRA ver 16.0 SOC PT	予防投与期		VODに対する治療投与期		全体
	NS-73 (N=177)	Control (N=176)	NS-73 (N=24)	Control ／NS-73投与 (N=36)	NS-73 患者全体 (N=213)
前駆Tリンパ芽球性リンパ腫・白血病	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)
再発急性骨髄性白血病	0	2 (1.1)	0	0	0
神経系障害	5 (2.8)	0	0	2 (5.6)	7 (3.3)
痙攣	2 (1.1)	0	0	0	2 (0.9)
脳出血	0	0	0	1 (2.8)	1 (0.5)
脳症	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)
肝性脳症	0	0	0	1 (2.8)	1 (0.5)
部分発作	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)
硬膜下ヒグローマ	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)
精神障害	0	0	0	1 (2.8)	1 (0.5)
異常行動	0	0	0	1 (2.8)	1 (0.5)
腎および尿路障害	3 (1.7)	8 (4.5)	0	2 (5.6)	5 (2.3)
腎不全	1 (0.6)	1 (0.6)	0	2 (5.6)	3 (1.4)
出血性膀胱炎	2 (1.1)	5 (2.8)	0	0	2 (0.9)
排尿困難	0	1 (0.6)	0	0	0
腎石灰沈着症	0	1 (0.6)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	18 (10.2)	10 (5.7)	4 (16.7)	8 (22.2)	28 (13.1)
呼吸不全	11 (6.2)	1 (0.6)	1 (4.2)	7 (19.4)	19 (8.9)
急性呼吸窮迫症候群	2 (1.1)	2 (1.1)	0	0	2 (0.9)
無呼吸	1 (0.6)	0	1 (4.2)	0	2 (0.9)
肺出血	1 (0.6)	0	0	1 (2.8)	2 (0.9)
急性呼吸不全	0	0	0	1 (2.8)	1 (0.5)
胞隔炎	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)
鼻出血	0	0	0	1 (2.8)	1 (0.5)
特発性肺炎症候群	0	1 (0.6)	1 (4.2)	0	1 (0.5)
間質性肺疾患	1 (0.6)	2 (1.1)	0	0	1 (0.5)
肺障害	0	0	0	1 (2.8)	1 (0.5)
胸腔内出血	0	0	1 (4.2)	0	1 (0.5)
肺臓炎	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)
肺胞出血	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
呼吸障害	0	0	0	1 (2.8)	1 (0.5)
呼吸窮迫	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)
胸部出血	0	0	0	1 (2.8)	1 (0.5)
気管支肺症	0	1 (0.6)	0	0	0
気管支痙攣	0	1 (0.6)	0	0	0
器質化肺炎	0	1 (0.6)	0	0	0
胸水	0	1 (0.6)	0	0	0
肺腫瘤	0	1 (0.6)	0	0	0
外科および内科処置	0	3 (1.7)	1 (4.2)	1 (2.8)	2 (0.9)
機械的換気	0	0	1 (4.2)	1 (2.8)	2 (0.9)
放射線療法	0	1 (0.6)	0	0	0
外科手術	0	1 (0.6)	0	0	0
移植	0	1 (0.6)	0	0	0
血管障害	5 (2.8)	2 (1.1)	0	1 (2.8)	6 (2.8)
毛細血管漏出症候群	3 (1.7)	0	0	0	3 (1.4)
血管障害	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)
出血	0	0	0	1 (2.8)	1 (0.5)
血液量減少性ショック	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)
血管炎	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)
低血圧	0	2 (1.1)	0	0	0

［5.3.5.4-4 Table 14.3.1.3 より引用］

表 2.7.6.11.7-6 治験薬と関連のある重篤な有害事象一覧

被験者番号	年齢／性別	群	投与期	有害事象名（MedDRA/PT：ver.16.0）	投与開始から発現までの日数	持続期間（日）	重篤/非重篤	程度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
285-025	2/女	NS-73	予防	胃腸出血	26	25	重篤	高度	中止	死亡	関連あるかもしれない
295-011	7/男	NS-73	治療	胸腔内出血	19	7	重篤	高度	中止	回復	おそらく関連あり
204-011	12/女	Control	治療	上部消化管出血	11	5	重篤	高度	-	回復	関連あるかもしれない
239-008	0.1/女	Control	治療	急性呼吸不全	19	10	重篤	高度	中止	回復	関連あるかもしれない
				胸部出血	19	10	重篤	高度	中止	回復	関連あるかもしれない
521-004	15/女	Control	治療	鼻出血	30	2	重篤	高度	中止	回復	関連あるかもしれない
521-019	0.4/男	Control	治療	胃腸出血	11	3	重篤	高度	中止	後遺症ありで回復	関連あるかもしれない
				出血	22	36	重篤	高度	中止	後遺症ありで回復	関連あるかもしれない
614-001	10/男	Control	治療	肺出血	54	-	重篤	高度	-	未回復	関連あるかもしれない
				呼吸不全	54	-	重篤	高度	-	未回復	関連あるかもしれない
750-009	14/男	Control	治療	凝血異常	5	-	重篤	高度	中止	未回復	関連あるかもしれない
				胃腸出血	5	-	重篤	高度	-	未回復	関連あるかもしれない

［5.3.5.4-4 Table 14.3.2.2、Listing 16.2.7.1.1、Listing 16.2.7.1.2 より改変］

表 2.7.6.11.7-7 中止に至った有害事象発現率

MedDRA ver 16.0 SOC PT	予防投与期		VODに対する治療投与期		全体
	NS-73 (N=177)	Control (N=176)	NS-73 (N=24)	Control ／NS-73投与 (N=36)	NS-73 患者全体 (N=213)
中止に至った有害事象	13 (7.3)	11 (6.3)	2 (8.3)	6 (16.7)	21 (9.9)
血液およびリンパ系障害	3 (1.7)	5 (2.8)	0	1 (2.8)	4 (1.9)
血栓性血小板減少性紫斑病	3 (1.7)	5 (2.8)	0	1 (2.8)	4 (1.9)
心臓障害	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)
心不全	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (1.7)	4 (2.3)	1 (4.2)	2 (5.6)	6 (2.8)
疾患進行	3 (1.7)	3 (1.7)	1 (4.2)	1 (2.8)	5 (2.3)
多臓器障害	0	0	0	1 (2.8)	1 (0.5)
状態悪化	0	1 (0.6)	0	0	0
肝胆道系障害	0	0	1 (4.2)	1 (2.8)	2 (0.9)
静脈閉塞性肝疾患	0	0	1 (4.2)	1 (2.8)	2 (0.9)
免疫系障害	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)
移植拒絶反応	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)
感染症および寄生虫症	0	0	0	1 (2.8)	1 (0.5)
敗血症	0	0	0	1 (2.8)	1 (0.5)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.6)	0	0	1 (2.8)	2 (0.9)
移植不全	1 (0.6)	0	0	1 (2.8)	2 (0.9)
臨床検査	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)
プロトロンビン時間延長	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)
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）	1 (0.6)	2 (1.1)	0	0	1 (0.5)
再発神経芽腫	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
白血病再発	0	1 (0.6)	0	0	0
神経系障害	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)
痙攣	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (1.1)	0	0	1 (2.8)	3 (1.4)
急性呼吸窮迫症候群	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)
鼻出血	0	0	0	1 (2.8)	1 (0.5)
肺臓炎	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)
肺出血	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)
呼吸不全	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)
血管障害	1 (0.6)	0	0	1 (2.8)	2 (0.9)
毛細血管漏出症候群	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)
出血	0	0	0	1 (2.8)	1 (0.5)

［5.3.5.4-4 Table 14.3.1.4 より引用］