

累積使用被験者数

DIBD 以降、本 DSUR のデータロックポイントまでに、現在継続中の臨床試験および既に終了している国内第 I 相臨床試験へ 49 人の被験者が登録され、うち 37 人に DF が投与された。

販売承認の有無

欧州医薬品庁 (EMA) には 2011 年 5 月に承認申請が行われ、2013 年 10 月に VOD の治療についての製造販売承認を得ている。また、米国食品医薬品局 (FDA) には 2011 年 6 月に承認申請が行われたが、一部パッケージデータの不十分を指摘され、一度承認申請を取り下げた(再申請予定である)。

安全性総合評価の要約

当該調査対象期間中に得られた情報から新たに明らかになった安全性に関するリスクはなく、累積安全性データからも特定されたリスクはなかった。従って、本治験薬の有効性/ベネフィットーリスクのバランスに変化はない。

重要なリスクの要約

当該調査対象期間中に得られた情報から重要な特定されたリスクおよび潜在的リスクはない。

IB の重大な変更を含む、安全性上の理由で実施された措置

当該調査対象期間中に安全性上の理由で実施された重大な措置はない。

結論

当該調査対象期間中に得られた情報やこれまでの累積安全性データを総合的に評価した結果、本治験薬の有効性および安全性に特段の問題はなく、継続中の臨床試験への影響はないと判断した。

略語一覧

略語	英語	日本語
aGVHD	Acute Graft Versus Host Disease	急性移植片対宿主病
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
Bu	Busulfan	ブスルファン
CT	Computed Tomography	コンピューター断層撮影
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
Cy	Cyclophosphamide	シクロホスファミド
DF	Defibrotide	デフィブロタイド
DIBD	Development International Birth Date	開発国際誕生日
DSUR	Development Safety Update Report	治験安全性最新報告
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	臨床試験協力団体のひとつ
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
HCV	Hepatitis C virus	C型肝炎ウイルス
IND	Investigational New Drug	治験薬
Mel	Melphalan	メルファラン
PAI	Plasminogen Activator Inhibitor	プラスミノゲンアクチベーターインヒビター
PS	Performance Status	全身症状の指標
PT	Prothrombin Time	プロトロンビン時間
SOS	Sinusoidal Obstructive Syndrome	類洞静脈閉塞症候群
T-Bil	Total Bilirubin	総ビリルビン
TFPI	Tissue Factor Pathway Inhibitor	組織因子経路インヒビター
t - PA	Tissue Plasminogen Activator	組織プラスミノゲンアクチベーター
VOD	Veno Occlusive Disease	肝中心静脈閉塞症
vWF	Von Willebrand Factor	フォンビルブランド因子
γ -GTP	γ -glutamyltranspeptidase	γ -グルタミルトランスペプチダーゼ

目次

1	緒言	1
2	世界各国における販売承認状況	3
3	安全性上の理由で調査対象期間中に実施された措置	3
4	安全性参照情報の変更	3
5	調査対象期間中に継続又は終了した臨床試験の状況	4
6	推定累積使用者数	4
6.1	臨床開発計画中の累積使用被験者数	4
6.2	市販後の使用経験に基づく使用患者数	5
7	ラインリストおよびサマリーテーブルのデータ	5
7.1	参照情報	5
7.2	調査対象期間中の重篤な副作用のラインリスト	5
7.3	重篤な有害事象の累積サマリーテーブル	5
8	調査対象期間中に臨床試験で見られた重大な知見	5
8.1	終了した臨床試験	5
8.2	継続中の臨床試験	5
8.3	長期追跡結果	5
8.4	治験薬の臨床試験以外での治療的使用	6
8.5	複数成分が関わる治療法に関連する新たな安全性データ	6
9	非介入試験からの安全性知見	6
10	他の臨床試験からの安全性情報	6
11	市販後の使用経験に基づく安全性情報	6
12	非臨床データ	6
13	文献	6
14	他の DSUR	6
15	有効性の欠如	6
16	特定の地域で必要となる情報	7
17	データロックポイント後に入手した情報	7
18	安全性総合評価	7
18.1	リスク評価	7
18.2	ベネフィットーリスクの検討	7
19	重要なリスクの要約	7
20	結論	7
21	引用文献	8

1 緒言

開発国際誕生日

デフィブロタイド (DF) の開発国際誕生日 (DIBD) は、当該治験薬を用いた第 I 相臨床試験の治験計画届書を独立行政法人医薬品医療機器総合機構へ初めて提出した 2012 年 11 月 20 日とする。

報告書の調査対象期間および連続番号

本報告書の調査対象期間は、現在継続中の「肝中心静脈閉塞症 (VOD) の治療におけるデフィブロタイド (DF) の有効性および安全性試験」(以下、FMU-DF-002 試験) および「肝中心静脈閉塞症 (VOD) の予防におけるデフィブロタイド (DF) の有効性および安全性試験」(以下、FMU-DF-003 試験) の治験計画届書を独立行政法人医薬品医療機器総合機構へ提出した 2014 年 2 月 21 日から DIBD に基づいたデータロックポイントである 2014 年 11 月 19 日までとし、本報告が第 1 回目の治験安全性最新報告 (DSUR) である。

治験薬

作用機序

作用機序は複雑であるが、vivo およびヒトでも確認されているのは線維素溶解促進、抗血栓、抗虚血、抗炎症、抗接着活性作用などで、これにより内皮保護作用を示すと考えられ、全身に抗凝固作用を惹起することなく (PT および aPTT に変化なし、vWF、VIII、Xa 因子への影響なし) これら作用を発揮する^{1,3)} ため VOD への治療薬として用いられるようになった。非臨床試験では DF が化学療法剤の抗腫瘍作用を損なうことなく、化学療法誘導性の細胞死および活性化から内皮細胞を保護することが示されている³⁾。また、非臨床および臨床試験からは、1) プラスミノーゲンをプラスミンに活性化することなくプラスミン活性を増強、2) t-PA および TFPI のアップレギュレーションを介して線維素溶解促進、3) PAI-1 の循環濃度を低下させる、4) aGVHD のリスクを増大させるヘパラーゼの遺伝子発現および蛋白濃度、活性をダウンレギュレートすることなどが確認されている。

薬効分類

血液凝固阻止剤

用量

6.25 mg/kg/回を 1 日 4 回 (1 日量 25mg/kg)、1 回あたり 2 時間かけて静脈内投与する。

投与経路

静脈内

剤型

黄～琥珀色液状で、溶媒 2.5mL 中デフィブロタイド 200 mg (80mg/mL) を含有するガラスバイアル製剤である。

試験対象となった適応症および被験者群について

適応症（肝中心静脈閉塞症）について

肝中心静脈閉塞症 Venous Occlusive Disease (VOD) は、重症なものではその 8 割以上が死亡転帰をとる致死性の高い病態である。造血幹細胞移植後の比較的早期に生じることから、中等症の場合であっても他の合併症と併発することで結果として集中治療を要することが少なくない⁴⁾。

VOD は肝臓の類洞静脈 (Sinusoid) の閉塞性疾患であることから Sinusoidal Obstructive Syndrome (SOS) とも呼ばれる。発症頻度は 10 数%と考えられている⁵⁾。原因は様々なものがあるが、大半は自家・同種骨髄移植時の骨髄破壊的化学療法（大量化学療法）、高用量の全身放射線照射、Gemtuzumab Ozogamycin の治療後の移植前処置（大量化学療法）であり、移植後 3～4 週間後に生じる。これらの抗腫瘍治療により、類洞の内皮が障害されて炎症が生じるとともに、線溶系の低下と凝固系の亢進を引き起こした結果、肝類洞静脈内の血栓形成とそれに続く閉塞機転が生じ、T-Bil の上昇、有痛性肝腫大、腹水、体重増加など特徴的な症状が生じる。重症例では腎不全や脳症・意識障害を伴い、最終的には多臓器不全を引き起こすもので⁴⁾、腎不全（±呼吸不全）の徴候がある重症 VOD では 80%以上の致死率とされる⁵⁾。

被験者群について

DIBD 以降、本 DUSR のデータロックポイントまでに、以下の被験者を対象とした臨床試験が行われた（継続中の臨床試験を含む）。

《国内第 I 相臨床試験（以下、FMU-DF-001 試験）》

- ・ 20 歳以上 45 歳以下の健康成人男性

《FMU-DF-002 試験》

- ・ 造血細胞移植後の小児・成人の VOD 発症症例（年齢を問わず）。なお、VOD の定義は、移植後 35 日までに黄疸 (T-Bil \geq 2mg/dL) かつ、以下のうち少なくとも 2 項目以上を満たす症例とする。

- 1) 肝腫大*
- 2) 腹水*
- 3) 原因の説明できないベースライン**から 5%を超える体重増加

* 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 を実施する。

** 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とする。

《FMU-DF-003 試験》

- ・ VOD 発症率 20%程度と推定される VOD リスクを 1 つ以上もつ骨髄破壊的前処置を受ける小児・成人（同意取得時の年齢が 50 歳未満）の同種造血細胞移植患者で、以下の基準を満たす者。

- 1) 原病が以下のいずれかであること
 - ・ 非寛解の悪性腫瘍

- ・ 寛解の悪性腫瘍
 - ・ 大理石骨病
 - ・ 大理石骨病以外の非悪性腫瘍
- 2) 以下の VOD リスクを 1 つ以上持つ骨髄破壊的前処置を受ける同種造血細胞移植患者
- ・ 2 回目の骨髄破壊的移植
 - ・ 非寛解期移植
 - ・ 全身状態が PS (ECOG) 2 以上
 - ・ Bu/Mel 又は Bu/Cy を含む前処置での移植
 - ・ 移植前に肝障害 (T-Bil、ALT、AST、 γ -GTP が Grade2 (CTCAE v4.0-JCOG) 以上) を有する
 - ・ HCV 抗体陽性
 - ・ 移植前 100 日以内の Gemtuzumab Ozogamycin 投与既往
 - ・ 大理石骨病

報告書の対象になる臨床試験の範囲

本報告書の対象になる臨床試験は、継続中の第 II 相臨床試験である FMU-DF-002 試験および FMU-DF-003 試験であるが、累積安全性データには既に終了した FMU-DF-001 試験 (国内第 I 相臨床試験「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」) からのデータも含まれている。

また、本報告書中の「10 他の臨床試験からの安全性情報」には、外国で実施中の 2006-05 試験 (米国／非盲検の治療 IND 試験)、DF-2012-01 試験 (イタリア／治療的使用 (予防) 試験) および Named Patient Program (英国・フランス) からの重篤な有害事象に関する症例報告の情報が含まれている。

本 DSUR に含まれていない情報

本 DSUR には治験薬提供者から情報提供されていない「市販後の使用経験に基づく使用患者数」、「非介入試験からの安全性知見」および「非臨床データ」は含まれていない。

2 世界各国における販売承認状況

欧州医薬品庁 (EMA) には 2011 年 5 月に承認申請が行われ、2013 年 10 月に VOD の治療についての製造販売承認を得ている。また、米国食品医薬品局 (FDA) には 2011 年 6 月に承認申請が行われたが、一部パッケージデータの不十分を指摘され、一度承認申請を取り下げた (再申請予定である)。

3 安全性上の理由で調査対象期間中に実施された措置

当該調査対象期間中に安全性上の理由で実施された重大な措置はない。

4 安全性参照情報の変更

当該調査対象期間中に安全性参照情報の重要な変更は行われなかったが、治験薬概要書（版番号：1.0、作成日：2014年1月10日）中の「2. 治験薬概要書（発行者：Gentium S.p.A）」については、2014年9月10日付で定期改訂（版番号：01-2014）を行った。

5 調査対象期間中に継続又は終了した臨床試験の状況

当該調査対象期間中に以下の2試験を継続している。各試験の詳細を添付資料1表1に示す。

- 1) FMU-DF-002 試験：小児・成人での造血細胞移植後 VOD に対する DF の治療効果、およびこれらの患者における DF の安全性、並びに DF の小児・成人での薬物動態を評価するための探索的試験。
- 2) FMU-DF-003 試験：小児・成人同種造血細胞移植患者における VOD に対する DF の予防効果、およびこれらの患者における DF の安全性、並びに DF の小児・成人での薬物動態を評価するための探索的試験。

なお、当該調査対象期間中に終了した臨床試験はなかった。

6 推定累積使用者数

6.1 臨床開発計画中の累積使用被験者数

既に終了している国内第 I 相臨床試験および継続中の臨床試験における累積被験者数を表 2 に示す。継続中の臨床試験については、本 DSUR のデータロックポイントである 2014 年 11 月 19 日時点の割り付けデータに基づいて記載した。

表 2 累積被験者数

治療群	被験者数（人）
治験薬投与群	37
対照（非投与）群	8
プラセボ群	4

また、これまでに治験薬を投与した 37 人について年齢別、性別に分類した結果を表 3 に示す。

表 3 治験薬投与群における年齢別、性別被験者数

年齢層	男性（人）	女性（人）
0~9	3	1
10~19	3	0
20~29	8	1
30~39	8	2
40~49	8	0
50~59	1	0
60~	2	0

6.2 市販後の使用経験に基づく使用患者数

治験薬提供者より情報を提供されていない。

7 ラインリストおよびサマリーテーブルのデータ

7.1 参照情報

有害事象名のコード化は行っておらず、自ら治験を実施した者による臨床試験で発現した有害事象については、報告者の記載事象名をそのまま用いた。また、治験薬提供者より入手した外国症例情報については、英語の記載事象名の日本語訳を有害事象名とした。

なお、当該調査対象期間の開始時点で使用していた治験薬概要書の版番号は 1.0 で、作成日は 2014 年 1 月 10 日であった。また、当該治験薬概要書中の「2. 治験薬概要書（発行者：Gentium S.p.A）」の版番号は 01-2013 で、作成日は 2013 年 3 月 12 日であった。

7.2 調査対象期間中の重篤な副作用のラインリスト

当該調査対象期間中に、FMU-DF-003 試験において治験薬との因果関係が否定できない重篤な副作用が 2 症例に各 1 件（ γ -GTP 上昇、肺胞出血）認められた。これら 2 症例の詳細を添付資料 2 表 4 に示す。

7.3 重篤な有害事象の累積サマリーテーブル

DIBD 以降、本 DSUR のデータロックポイントまでに、自ら治験を実施した者による臨床試験（FMU-DF-001、FMU-DF-002 および FMU-DF-003）で報告された重篤な有害事象を治験薬投与群、対照（非投与）群、プラセボ群に分けて添付資料 3 表 5 にまとめた。

治験薬投与群では、多臓器不全（1 件）、敗血症性ショック（1 件）、肝中心静脈閉塞症の悪化（1 件）、呼吸不全（2 件）、肺胞出血（1 件）、腎不全（1 件）および γ -GTP 上昇（1 件）が認められたが、対照（非投与）群およびプラセボ群では重篤な有害事象は認められなかった。

なお、既に終了している FMU-DF-001 試験では重篤な有害事象は認められておらず、表 5 に記載されている重篤な有害事象は全て FMU-DF-002 試験および FMU-DF-003 試験で発現したものである。

8 調査対象期間中に臨床試験で見られた重大な知見

8.1 終了した臨床試験

当該調査対象期間中に終了した臨床試験はないため、該当せず。

8.2 継続中の臨床試験

継続中の臨床試験において重大な知見は認められなかった。

8.3 長期追跡結果

これまでに重大な知見が認められていないため、長期追跡は行っていない。

8.4 治験薬の臨床試験以外での治療的使用

自ら治験を実施した者による臨床試験以外での治験薬の治療的使用はない。

8.5 複数成分が関わる治療法に関連する新たな安全性データ

該当せず。

9 非介入試験からの安全性知見

治験薬提供者より情報を提供されていない。

10 他の臨床試験からの安全性情報

当該調査対象期間中の他の臨床試験からの安全性情報としては、治験薬提供者より提供された外国での臨床試験（2006-05 試験、DF-2012-01 試験および Named Patient Program）からの重篤な有害事象に関する症例報告がある。当該調査対象期間中に 25 症例 37 件の重篤な有害事象に関する症例報告を入手した。このうち、治験薬との因果関係が否定できない重篤な副作用は 25 症例 35 件で、治験薬概要書から予測できない副作用は 8 症例 10 件（腹膜出血、頭蓋内出血、多臓器不全、静脈閉塞性肝疾患、アシドーシス、急性呼吸不全、アルペルギルス感染、心筋症、心嚢液貯留、呼吸不全）であった。

11 市販後の使用経験に基づく安全性情報

当該調査対象期間中の市販後の使用経験に基づく安全性情報としては、治験薬提供者より提供された外国からの重篤な有害事象に関する自発報告がある。当該調査対象期間中に 4 症例 4 件の重篤な有害事象に関する症例報告を入手した。このうち、治験薬との因果関係が否定できない重篤な副作用は 2 症例 2 件で、いずれも治験薬概要書から予測できる副作用であった。

12 非臨床データ

治験薬提供者より情報を提供されていない。

13 文献

当該調査対象期間中に、治験薬の新しい重大な安全性情報に関する文献は入手していない。

14 他の DSUR

他の DSUR はない。

15 有効性の欠如

当該調査対象期間中に、有効性の欠如又は他の既存の治療法と比較した有効性の欠如を示唆するデータは入手していない。

16 特定の地域で必要となる情報

該当せず。

17 データロックポイント後に入手した情報

本 DSUR のデータロックポイント後に、重要な安全性の知見となり得る情報は入手していない。

18 安全性総合評価

18.1 リスク評価

当該調査対象期間中に得られた情報から新たに明らかになった安全性に関するリスクはない。

18.2 ベネフィットーリスクの検討

累積安全性データから特定されたリスクはなく、本治験薬の有効性/ベネフィットーリスクのバランスに変化はない。

19 重要なリスクの要約

当該調査対象期間中に得られた情報から重要な特定されたリスクおよび潜在的リスクはない。

20 結論

当該調査対象期間中に得られた情報やこれまでの累積安全性データを総合的に評価した結果、本治験薬の有効性および安全性に特段の問題はなく、継続中の臨床試験への影響はないと判断した。

21 引用文献

- 1) Palmer KJ, Goa KL. Defibrotide. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in vascular disorders. *Drugs*. 1993;45(2):259-94.
- 2) Falanga A, Vignoli A, Marchetti M, Barbui T. Defibrotide reduces procoagulant activity and increases fibrinolytic properties of endothelial cells. *Leukemia*. 2003;17(8):1636-42.
- 3) Eissner G, Multhoff G, Gerbitz A, Kirchner S, Bauer S, Haffner S, et al. Fludarabine induces apoptosis, activation, and allogenicity in human endothelial and epithelial cells: protective effect of defibrotide. *Blood*. 2002;100(1):334-40.
- 4) McDonald, G.B., et al., Venocclusive disease of the liver after bone marrow transplantation: diagnosis, incidence, and predisposing factors. *Hepatology*, 1984.4(1):p.116-22.
- 5) Coppel, J.A., et al., Hepatic veno-occlusive disease following stem cell transplantation: incidence, clinical course, and outcome. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2010.16(2):p.157-68.

添付資料

1. 表 1：継続中の臨床試験の状況
2. 表 4：調査対象期間中の重篤な副作用のラインリスト
3. 表 5：重篤な有害事象の累積サマリーテーブル

表 1：継続中の臨床試験の状況

治験実施 計画書番号	試験相	国	試験名	試験 デザイン	用法・用量	対象被験者	臨床試験 開始日 [†]	登録予定 被験者数	使用 被験者数 [‡]
FMU-DF-002	第Ⅱ相	日本	肝中心静脈閉塞症（VOD） の治療におけるデフィブ ロタイド（DF）の有効性 および安全性試験	単群の非比較 オープン試験	6.25 mg /kg/回を 1 日 4 回 （1 日量 25mg/kg）、1 回 あたり 2 時間かけて静脈 内投与する。	造血細胞移植後の小児・ 成人の VOD 発症症例	2014 年 5 月 8 日	20 例	6 例
FMU-DF-003	第Ⅱ相	日本	肝中心静脈閉塞症（VOD） の予防におけるデフィブ ロタイド（DF）の有効性 および安全性試験	標準量単用量 での同時対照 をおいた非盲 検ランダム化 試験	6.25 mg /kg/回を 1 日 4 回 （1 日量 25mg/kg）、1 回 あたり 2 時間かけて静脈 内投与する。	VOD 発症率 20%程度と 推定される VOD リスク を 1 つ以上もつ骨髄破壊 的前処置を受ける小児・ 成人の同種造血細胞移植 患者	2014 年 5 月 1 日	75 例	15 例

[†]最初の被験者の同意取得日

[‡]2014 年 11 月 19 日時点の割り付けデータに基づく

表4：調査対象期間中の重篤な副作用のラインリスト

治験実施 計画書番号	症例番号	国 性別/年齢	重篤な副作用	転帰	発現日 発現までの時間	被疑薬	1日量	投与日 投与期間
FMU-DF-003	Y-04	日本 男性/7歳	γ -GTP 上昇	回復	2014/8/18 投与開始 35 日目に発現	DF	476mg	2014/7/15～2014/8/23 40 日間
FMU-DF-003	Y-14	日本 男性/20歳	肺胞出血	未回復	2014/11/12 最終投与から 4 日後に発現	DF	1724mg	2014/9/30～2014/11/8 40 日間

表 5：重篤な有害事象の累積サマリーテーブル

器官別大分類 医師記載事象名	DIBD から 2011 年 11 月 19 日までの総数		
	[治験薬投与群] 件数	[対照 (非投与) 群] 件数	[プラセボ群] 件数
<u>一般・全身障害および投与部位の状態</u>	1	0	0
多臓器不全	1	0	0
<u>感染症および寄生虫症</u>	1	0	0
敗血症性ショック	1	0	0
<u>肝胆道系障害</u>	1	0	0
肝中心静脈閉塞症の悪化	1	0	0
<u>呼吸器、胸郭および縦隔障害</u>	3	0	0
呼吸不全	2	0	0
肺胞出血	1	0	0
<u>腎および尿路障害</u>	1	0	0
腎不全	1	0	0
<u>臨床検査</u>	1	0	0
γ-GTP 上昇	1	0	0

II. 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）

分担研究報告書

造血細胞移植における肝中心静脈閉塞症（VOD）に対する本邦未承認薬 defibrotide の

国内導入のための研究：第 I 相および第 II 相試験（医師主導治験）

分担研究課題 「第 I 相解析」

研究分担者 梅村 和夫

国立大学法人浜松医科大学医学部附属病院 臨床研究管理センター センター長

研究要旨

日本人健康成人男性を対象とした defibrotide の臨床第 I 相試験の結果を第 35 回日本臨床薬理学会学術総会で発表した。

A. 研究目的

2013 年 3 月から 5 月に当該施設で実施された日本人健康成人を対象にした臨床第 I 相試験の結果を 2014 年 12 月に開催された第 35 回日本臨床薬理学会学術総会で発表することを目的とした。

B. 研究方法

臨床第 I 相試験は、日本人健康成人男性を対象として、中央適格性確認による単施設プラセボ対照非ランダム化第 I 相試験および薬物動態試験を実施した。

Defibrotide (DF) 3mg/Kg および 6.25mg/kg について、実薬 8 人+プラセボ 2 人のコホートを設定した。DF は 2 時間をかけて、静脈内に投与した。

なお、PK 採血や管理上の問題および安全性にも配慮して、コホートで投与機会を 2 回以上に分けて実施し、1 回の投与人数が 6 人以上

とならないようにした。また、第 1 回目の投与は実薬 1 人+プラセボ 1 人（計 2 人）、2 回目投与は実薬 2 人+プラセボ 1 人（計 3 人）、3 回目、4 回目は実薬のみ各々 2 人、3 人とした。

また、2 回目の実薬投与は第 1 回の 1 人目の投与終了約 48 時間後に、安全性を確認後、次の被験者に投与を開始した。2 回目の投与間隔は 30 分間隔で、1 人目と 3 人目に実薬を入れることとし、したがって 2 回目の実薬の投与間隔は 1 時間であった。3 回目、4 回目は実薬のみの投与で、30 分間隔とした。プラセボとしては生理食塩水を使用した。

主要評価項目は、DF についての用量制限毒性の出現の有無とした。

副次的評価項目は、1) DF による有害事象プロファイル、2) DF の体内薬物動態、3) 体内線溶・凝固系因子とした。

結果として、DF3mg/kg 投与および 6.25mg/kg

投与において、用量制限毒性は認められなかった。線溶・凝固系においては、TFPIの上昇が見られたが、他の因子はDFによる影響は見られなかった。薬物動態においては、3mg/kg投与では、検出限界以下であったが、6mg/kg投与では、 C_{max} : $20.59 \pm 4.11 \mu\text{g}/\text{ml}$ 、 $AUC_{0-\infty}$: $42.32 \pm 9.95 \mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$ (平均 \pm 標準偏差) であり、海外の結果とほぼ同程度であった。

結論として、DF3mg/kg および6mg/kg 投与にて安全性が確認できた。

上記試験の結果をポスターにまとめて、発表をした。

(倫理面への配慮)

該当せず。

C. 研究結果

ポスターにて発表し、質疑やコメントを受けた。

D. 考察

DFの安全性や薬物動態について、十分説明し、聴衆から理解を得た。

E. 結論

研究結果を発表ならびに質疑応答し、研究結果について、理解を得た。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) 梅村 和夫, 岩城 孝行, 菊田 敦, 小川 千登世, 福田 隆浩, 谷口 修一,

堀部 敬三, 後藤 裕明, 吉村 健一, 渡邊 協孝, 木村 利美, 仁谷 千賀, 医師主導治験における日本人健康成人男性を対象とした defibrotide の安全性、薬物動態学的並びに薬力学的検討. 第35回日本臨床薬理学会学術総会, 2014年12月. 愛媛.

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）

分担研究報告書

造血細胞移植における肝中心静脈閉塞症（VOD）に対する本邦未承認薬 defibrotide の
国内導入のための研究：第 I 相および第 II 相試験（医師主導治験）

分担研究課題 「VOD の治療/予防における DF の有効性及び安全性試験 FMU-DF-002, 003
における薬物動態の検討に関する報告」

研究分担者 木村 利美

東京女子医科大学病院 薬剤部 薬剤部長

研究要旨

デフィブロタイド(DF)の健康成人薬物動態は FMU-DF-001 試験において 1 相性の消失を示し、海外 R09-1425 における 6.25mg/kg (2 時間投与) の薬物動態解析結果と相同性が認められ、DF の薬物動態に人種差はなく、また、DF が生体内で速やかな代謝を受け投与終了後 60 分には測定限界以下となること、小児と成人の薬物動態が近似することが確認された。

VOD 発症小児・成人における DF の薬物動態試験 FMU-DF-002, 003 における DF の薬物動態は、25mg/kg/day (分 4) で連日投与される。6 時間投与間隔において蓄積はなく、消失は小児・成人ともに 1 相性と考えられることから、FMU-DF-002, 003 における採血は点滴開始直前、投与開始後 2 時間(終了直前)、投与終了後 15 分、30 分、60 分(計 5 ポイント)で実施することで、最高血中濃度 (Cmax)、およびその到達時間 (Tmax)、血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC)、半減期 ($T_{1/2}$)、全身クリアランス(CL)、分布容積(Vd)を算出することが可能である。

ヒト血漿中 DF の冷凍における 9 ヶ月 (283 日) 長期保存安定性が確認された。

A. 研究目的

造血幹細胞移植では骨髄破壊的化学療法(大量化学療法)などにより移植後 3~4 週間後に、肝臓の類洞静脈(Sinusoid)の閉塞性疾患である肝中心静脈閉塞症 Venous Occlusive Disease (VOD) の合併症を 10 数%の発症頻度で引き起こすことがある。類洞閉塞症候群(Sinusoidal obstruction syndrome: SOS)と

も呼ばれ、肝類洞静脈内の血栓形成と閉塞によりビリルビン上昇、黄疸、右季肋部痛を伴う肝腫大、腹水、体重増加などを特徴とし、重症例では腎不全や脳症・意識障害を伴う多臓器不全となり、80%以上の致死率とされる。

デフィブロタイド(DF)はブタの腸管組織の DNA の脱重合によって得られたポリデオキシリボヌクレオチドの混合物であり、全身性の