

(別添様式 1-1)

未承認薬・適応外薬の要望（募集対象（1）（2））

1. 要望内容に関連する事項

| | | |
|-------------------------|---|---|
| 要望者 (該当するものにチェックする。) | <input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名； 日本造血細胞移植学会) <input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名；) <input type="checkbox"/> 個人 (氏名；) | |
| 要望する医薬品 | 成分名 (一般名) | Defibrotide |
| | 販売名 | Defitelio |
| | 会社名 | ジャズ・ファーマシューティカルズ |
| | 国内関連学会 | 日本小児血液・がん学会 (選定理由) 小児領域における造血細胞移植医療に関連があるため |
| | 未承認薬・適応外薬の分類 (必ずいずれかをチェックする。) | <input checked="" type="checkbox"/> 未承認薬 <input type="checkbox"/> 適応外薬 |
| 要望内容 | 効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。) | 類洞閉塞症候群（肝中心静脈閉塞症 veno-occlusive disease; VOD) |
| | 用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。) | 1回 6.25mg/kg を 1日 4回、生理食塩水に溶解して 2時間で静注。 |
| | 備考 | (特記事項等) 平成 22 年 第 4 回 本検討会議へ要望書 (要望番号:183) が提出されたが、海外未承認であり、国内開発企業がなかった。 <u>その後、平成 25 年 10 月 18 日、EMA 治療適応承認となり、平成 28 年 3 月 30 日、FDA 治療適応承認となった。</u> <input checked="" type="checkbox"/> 小児に関する要望 (該当する場合はチェックする。) |
| 希少疾病用医薬品の該当性 | 約 390 人 <推定方法> VOD 診断基準は国際的統一基準であるシアトル診断基準（移植後 20 | |

| | |
|--|---|
| <p>(推定対象患者数、推定方法についても記載する。)</p> | <p>日までに次の2項目以上を満たす。ビリルビン値 2mg/dl 以上、肝腫大または右上腹部痛、腹水±原因不明の 2%を超える体重増加)を用い、1999 年から 2010 年における日本造血細胞移植学会登録データを基に、登録されている 8319 件の同種造血細胞移植のうち、VOD 発症の記載のあった 1177 例を対象とし、該当施設へアンケートによる 2 次調査を施行し、診断基準に一致した症例を抽出した。その結果、回答があった移植 4290 例中 462 例が診断基準を満たし、頻度は 10.8%であった。本学会の年次報告である平成 27 年度全国調査報告書による 2012 年～2014 年の 3 年間の国内同種細胞移植数の平均は 3613 件/年であることから、推定年間 VOD 発症数は $3613 \times 0.108 = 390$ 例である。</p> |
| <p>国内の承認内容 (適応外薬のみ)</p> | <p>(効能・効果及び用法・用量を記載する)</p> |
| <p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する。複数の項目に該当する場合は、最も適切な 1 つにチェックする。)</p> | <p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)</p> <p><input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>肝中心静脈閉塞症は移植後の重篤な合併症であり、重症の場合は 80～100%の死亡率であり、ア「生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)」に該当すると考えた。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> イ 欧米等の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>デフィブロタイドは、欧米では 2003 年から 2007 年にかけて、肝中心静脈閉塞症に対して、唯一安全に使用できる薬剤として、予防/治療の両方でオーファン指定され、コンパッションエート使用されている標準薬である。2013 年 10 月には EMA で治療適応承認、2016 年 3 月には FDA においても治療適応承認となっている。また、他の治療法は効果が限定的であり、出血のリスクが高まり安全性に問題がある。このため、上記のア、イ、ウのいずれにも該当すると考えられるが、ウが最も適切と思われる。</p> |

| | |
|--------------------------------|---|
| 追加のエビデンス (使用実態調査を含む) 収集への協力 | <input checked="" type="checkbox"/> 可 <input type="checkbox"/> 不可 (必ずいずれかをチェックする。) |
| 備 考 | |

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

| | | | |
|--|---|-----------------------------|--|
| 欧米等 6 か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。) | <input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州 | | |
| | 〔欧米等 6 か国での承認内容〕 | | |
| | | 欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線) | |
| | 米国 | 販売名 (企業名) | Defitelio (Defibrotide) (Jazz Pharmaceuticals) |
| | | 効能・効果 | <u>肝中心静脈閉塞症</u> |
| | | 用法・用量 | <u>25mg/kg/日、4 分割、2 時間で静注</u> |
| | | 備考 | |
| | 英国 | 販売名 (企業名) | Defitelio (Defibrotide) (Jazz Pharmaceuticals) |
| | | 効能・効果 | <u>肝中心静脈閉塞症</u> |
| | | 用法・用量 | <u>25mg/kg/日、4 分割、2 時間で静注</u> |
| | | 備考 | |
| | 独国 | 販売名 (企業名) | Defitelio (Defibrotide) (Jazz Pharmaceuticals) |
| | | 効能・効果 | <u>肝中心静脈閉塞症</u> |
| | | 用法・用量 | <u>25mg/kg/日、4 分割、2 時間で静注</u> |
| | | 備考 | |
| | 仏国 | 販売名 (企業名) | Defitelio (Defibrotide) (Jazz Pharmaceuticals) |
| | | 効能・効果 | <u>肝中心静脈閉塞症</u> |
| | | 用法・用量 | <u>25mg/kg/日、4 分割、2 時間で静注</u> |
| | | 備考 | |
| | 加国 | 販売名 (企業名) | 承認なし |
| | | 効能・効果 | |
| | | 用法・用量 | |
| | | 備考 | |
| 豪州 | 販売名 (企業名) | 承認なし | |
| | 効能・効果 | | |

| | | | | |
|---|---|---|--|--|
| | | 用法・用量 | | |
| | | 備考 | | |
| 欧米等6か国での標準的使用状況 (欧米等6か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についての み、該当国にチェックし、 該当国の標準的使用内容を記載する。) | <input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州 | | | |
| | [欧米等6か国での標準的使用内容] | | | |
| | | 欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所を下線) | | |
| | 米 国 | ガイド ライン 名 | | |
| | | 効能・ 効果 (または 効能・効 果に関連 のある記 載箇所) | | |
| | | 用法・ 用量 (または 用法・用 量に関連 のある記 載箇所) | | |
| | | ガイドラ インの根 拠論文 | | |
| | | 備考 | | |
| | 英 国 | ガイド ライン 名 | | |
| | | 効能・ 効果 (または 効能・効 果に関連 のある記 載箇所) | | |
| 用法・ 用量 (または 用法・用 量に関連 のある記 載箇所) | | | | |
| ガイドラ | | | | |

| | | | |
|--|--------|---|--|
| | | インの根 拠論文 | |
| | | 備考 | |
| | 独 国 | ガイド ライン 名 | |
| | | 効能・ 効果 (または 効能・効 果に関連 のある記 載箇所) | |
| | | 用法・ 用量 (または 用法・用 量に関連 のある記 載箇所) | |
| | | ガイドラ インの根 拠論文 | |
| | | 備考 | |
| | | 備考 | |
| | 仏 国 | ガイド ライン 名 | |
| | | 効能・ 効果 (または 効能・効 果に関連 のある記 載箇所) | |
| | | 用法・ 用量 (または 用法・用 量に関連 のある記 載箇所) | |
| | | ガイドラ インの根 拠論文 | |
| | | 備考 | |
| | 加 | ガイド | |

| | | | |
|--|----|-------------------------------|--|
| | 国 | ライン名 | |
| | | 効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所) | |
| | | 用法・用量 (または効能・効果に関連のある記載箇所) | |
| | | ガイドラインの根拠論文 | |
| | | 備考 | |
| | 豪州 | ガイドライン名 | |
| | | 効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所) | |
| | | 用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所) | |
| | | ガイドラインの根拠論文 | |
| | | 備考 | |

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法(検索式や検索時期等)、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

薬物動態試験について

現製剤の健康成人に対しての薬物動態検討は、社内資料としての R09-1425 試験のみである。この結果を参照し、国内健康成人を対象に海外標準使用量である 6.25mg/kg と約半量の 3mg/kg の 2 用量レベルを設定したプラセボ対照非ランダム化第 I 相試験を実施した。1 コホート：DF 3 mg/kg 投与 8 名、プラセボ投与 2 名、第 2 コホート：DF 6.25 mg/kg 投与 8 名、プラセボ投与 2 名を安全性の解析対象とした。臨床検査値では、いずれの投与群でも平均値の推移で臨床的に有意な変化は認められなかったが、個々の被験者での測定値の推移では、DF 3 mg/kg 投与群の 1 名で観察終了時の検査で ALT (58 U/L) 及び AST (46 U/L) の軽度増加がみられ、有害事象として報告した。

DF 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。

また、本治験では DLT は発現しなかった。

また、健康成人薬物動態は 1 相性の消失を示し、海外 R09-1425 試験における 6.25mg/kg 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しており、安全性が確認された。

1) 梅村和夫ら、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集会。2014 年、愛媛（現在投稿中）。

2) Kimura T et al. Phase 1 study evaluating the pharmacokinetics and safety of Defibrotide for the treatment of veno-occlusive disease in healthy male volunteers in Japan, 41th Annual Meeting of EBMT, 2015, Mar 22-25, Istanbul.

<海外における臨床試験等>

PubMed にて、2016 年 2 月 19 日の時点で検索。

検索式:hepatic veno-occlusive disease /sinusoidal obstruction syndrome
× Defibrotide

91 件が該当し、このうち治療における臨床試験として行われ、且つ EMA 申請資料に用いられた 2 件を採用した。さらに同じく EMA 申請時に用いられた社内資料 1 件（結果のみ）と学会発表 1 件を掲載した。

治療試験

| 研究名 デザイン | 対象・症例数 (投与量) | 結果 | | 主要成果 |
|---|-----------------------------|--|------------------------------------|----------------------------------|
| | | 完全寛解 | 生存 | |
| 2005-01 ³⁾ 多施設共同オ ープンラベル | 腎不全・呼吸不 全を合併した重 症 VOD | DF:25.5%(24/102) HC: 12.9% (3/32) p=0.0160 | 100 日生存率: DF:38.2% HC: 25.0% | ・ DF は重症 VOD の移植後 100 日の生存 |

| | | | | |
|--|--|--|--|--|
| ヒストリカル コントロール を対照とした 第Ⅲ相試験 | DF:102 (25mg/kg/d, 4分割) HC:32 | | p=0.0109 | を改善する ・出血:有意差 なし DF:64% HC:69% |
| 99-118 ⁵⁾ 用量探索非盲 検ランダム化 第Ⅱ相 | 重症 VOD を発症 した成人・小児 全体: 149 Arm A: 75 (25mg/kg/d) Arm B: 74 (40mg/kg/d) | 全体 (n=141) 46% A: 49% (35/72) B: 43% (30/69) p=0.613 小児 (n=47) A: 70% (16/23) B: 46% (11/24) p=0.1 | 100 日生存率: 全体 (n=149) 42% A: 44% (33/75) B: 39% (29/74) p=0.619 小児 (n=47) A: 70% (16/23) B: 36% (9/25) p=0.02 | ・DF は VOD 治 療に有効 ・有害事象に差 なし |
| 2006-05 ⁶⁾ Treatment IND 非盲検非比較 | 臓器不全を合併 したボルチモア 基準を満たす重 症 VOD (200 例) と非重症 VOD (69 例) 計 269 (25mg/kg/d, 4分割) | 全体 32% (n=269) DF: 30% (40/134) HC: 9% (3/32) p=0.0006 重症 VOD: 28% 非重症 VOD: 42% 治療開始>2d: 23% <2d: 35% p=0.0339 | 全生存: 50% (n=269) DF: 46% HC: 25% P=0.006 重症 VOD: 44% 非重症 VOD: 62% 治療開始>2d: 37% <2d: 56% p=0.01 | ・DF 治療は生 存および CR を改善 ・CR と全生存 は強く関連 ・DF での早期 治療は予後を さらに改善 |
| DF-CUP ⁴⁾ 非盲検非比較 | 1129 (10-80mg/kg/d) | 47% (318/676) | 56% (379/676) | ・DF は VOD 治 療に有効 ・DF の早期介 入は CR と生存 をさらに改善 |

3) Richardson PG, et al. Phase 3 trial of defibrotide for the treatment of severe veno-occlusive disease and multi-organ failure. Blood, 2016, 127:1656-65.

4) Safety and Effectiveness of Defibrotide in the Treatment of Hepatic Venous Occlusive Disease (VOD): An Analysis of Prospectively Collected Data from a Compassionate Use Program. 2011, Gentium SpA, Villa Guardia (CO), Italy.

5) Richardson, P. G, 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.

- 6) Richardson PG, Smith A, Grupp S, Kernan N, Arai S. et al. Defibrotide (DF) in the Treatment of Hepatic Veno-Occlusive Disease (VOD) in Stem Cell Transplant (SCT) and Non-SCT Patients (Pts): Early Intervention Improves Outcome - Updated Results of a Treatment IND Expanded Access Protocol. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts), 2011(Abstract 487).

<日本における臨床試験等*>

- 7) 薬師神公和, et al, 造血細胞移植後の類洞閉塞症候群に対するデフィブロタイドの有効性の検討. 臨床血液, 2009, 50:3-8.

移植後 VOD を発症した成人 8 例に対する後方視的解析で、デフィブロタイド 800mg~3200mg/日を投与し、3 例で寛解となったが、呼吸不全を合併した 5 例は全例死亡した。臓器不全に進行する前の早期の治療開始が勧められる。

- 8) 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 FMU-DF-001 (ICH-GCP 準拠). Clinical Pharmacology in Drug Development. (in press)

日本人健康成人男性 20 例を対象として、2 用量レベル設定プラセボ対照非ランダム化第 I 相試験を設定し、臨床用量である 6.25mg/kg と約半量の 3mg/kg を使用した。用量制限毒性は認められず、3mg/kg 投与群において軽度の肝機能障害が認められ、薬力学的な検討では TFPI の上昇が見られたが、他の因子への影響は見られなかった。血中濃度は速やかに上昇し、投与終了後に速やかに消失し、6.25mg/kg 投与群の Cmax は 20.59 ± 4.11 µg/ml、AUC_{0-∞} は 42.32 ± 9.95 µg·hr/ml であった。薬物動態学的パラメータは、海外の結果とほぼ同程度であり、安全性に問題はなかった。

- 9) 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 FMU-DF-002 (ICH-GCP 準拠). 継続中
(現在解析中であり、治験の概要のみを記載します)

移植後 VOD 発症例に対する defibrotide の治療効果を評価する。

- ・対象：造血細胞移植後の VOD 発症例（年齢を問わず）。
- ・試験デザイン：標準量単群の非比較オープン第 II 相試験 + 薬物動態試験。
- ・主要評価項目：VOD 発症例の移植後 100 日生存。
- ・副次的評価項目：重症 VOD の移植後 100 日生存、重症および全 VOD の 180 日生存、VOD 寛解、有害事象薬物動態パラメータ。
- ・投与方法：6.25mg/kg/2時間/回を 1 日 4 回（1 日量 25mg/kg）を 21 日間または VOD 寛解まで投与。
- ・観察期間：投与開始から最大 100 日。
- ・予定症例数：10 例（治験参加した全 VOD 症例を評価、重症例を含む最大 20

例)。

1 0) 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 FMU-DF-003 (ICH-GCP 準拠). 登録終了

(現在報告書作成中であり、治験の概要のみを記載します)

VOD発症リスクが20%程度と考えられるリスクを持つ患者集団を対象とし、DF予防投与によりVOD発症が40%減少することを期待。

- ・対象：VOD リスクを1つ以上もつ骨髄破壊的前処置を受ける50歳未満の造血細胞移植患者。
- ・試験デザイン：標準量単群での同時対照をおいた非盲検ランダム化試験＋薬物動態試験。
- ・主要評価項目：予防投与群における移植後30日までのVOD発症率。
- ・副次的評価項目：30日までのVOD発症割合、100日までのaGVDH発症割合、有害事象、薬剤関連有害事象、180日の生存割合、VOD発症例の生存割合、defibrotideによる有害事象線溶系・凝固系因子の投与前後での測定。
- ・治療計画：予防投与は6.25mg/kg/2時間/回を1日4回(1日量25mg/kg)を移植前処置開始前日から移植後30日まで静脈投与。VOD発症後は回復後まで同量を静脈内投与。
- ・薬物動態解析：成人、小児の各8例実施を目標とする。
- ・観察期間：defibrotide投与開始日から30日。
- ・予定登録数：割り付け比はDF投与群2に対して同時対照群1とする。DF投与群50例、同時対照群25例の計75例。

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

1 1) Carreras E. How I manage sinusoidal obstruction syndrome after haematopoietic cell transplantation. Br J Haematol, 2015, 168:481-91.

臓器不全を伴う SOS は 80%以上の死亡率であり、移植期間中は厳重な体重管理と水分管理が重要であるが、一旦、重症 SOS が発症した場合は可及的速やかにデフィブロタイドを使用すべきである。SOS 治療に関する確立したエビデンスはないが、SOS のリスク因子、予防、検査データ、診断および治療法について概説した。

1 2) Keating GM. Defibrotide: a review of its use in severe hepatic veno-occlusive disease following haematopoietic stem cell transplantation. Clin Drug Investig, 2014, 34:895-904.

デフィブロタイドは、肝 VOD に対して承認されている唯一の薬剤であり、本薬剤の薬力学、作用機序、薬物動態、治療効果、用量設定試験、第Ⅲ相臨床試験、米国コンパッショネート使用プログラムの結果および安全性について概説

した。

13) Corbacioglu S, Kernan N, Lehmann L, Brochstein J, Revta C, Grupp S, Martin P, Richardson PG. Defibrotide for the treatment of hepatic veno-occlusive disease in children after hematopoietic stem cell transplantation. *Expert Rev Hematol*, 2012, 5:291-302.

小児の肝VODについて、多くの予防と治療法が研究されているが、デフィブロタイドは最も有効性が高く出血リスクの少ない治療薬である。小児VODに対するデフィブロタイドを用いた多数の予防と治療の臨床試験について解説した。

14) Pescador R, Capuzzi L, Mantovani M, Fulgenzi A, Ferrero ME. Defibrotide: properties and clinical use of an old/new drug. *Vascul Pharmacol*, 2013, 59:1-10.

デフィブロタイドは、長年研究されてきた薬剤で有り、抗トロンビン作用、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があり、これにより内皮保護作用を示すと考えられている。ここではデフィブロタイドの基礎的研究と臨床的研究について概説した。

15) Richardson PG, Ho VT, Giralt S, Arai S, Mineishi S, Cutler C, Antin JH, Stavitzski N, Niederwieser D, Holler E, Carreras E, Soiffer R. Safety and efficacy of defibrotide for the treatment of severe hepatic veno-occlusive disease. *Ther Adv Hematol*, 2012, 3:253-65.

デフィブロタイドは、肝VODの予防と治療に有効な薬剤で有り、ここではVODの正しい理解のための情報と近年のVODに対するデフィブロタイドの臨床試験の結果について概説した。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

16) Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation 5th Edition, 1145.

「There are no satisfactory therapies for SOS; the best current results (46% complete response rate, defined as total serum bilirubin < 2mg/dL and resolution of multiorgan failure) are with intravenous defibrotide (25mg/kg/day)」

類洞閉塞症候群に対する満足すべき治療法はない。最も良い結果はデフィブロタイド (25mg/kg/日) の静脈内投与である (血清ビリルビン値が 2mg/dl 未満で、且つ多臓器不全が改善した完全効果が 46%であった)。

17) Principles and Practice of Pediatric Oncology 7th Edition, 974.

Chapter 16 Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Pediatric Oncology

「defibrotide has shown encouraging results in patients with severe SOS, with several studies reporting 30% to 60% complete remission rate even among patients with multiorgan failure」

デフィブロタイドは重症類洞閉塞症候群に対して優れた結果を示しており、複数の報告で多臓器不全を伴う症例に対しても 30%～60%の完全寛解率が報告されている。

<日本における教科書等>

18) みんなに役立つ 造血幹細胞移植の基礎と臨床 改訂版

(編集 神田 喜伸 2012年9月5日改訂版 第2刷 医薬ジャーナル社), 480-483.

「5. 治療

Defibrotide は、VOD/SOS に対して 36～50%程度の奏効率および予後改善が報告されている。局所の抗トロンビン作用、フィブリン溶解作用を有し、局所に作用するため重篤な副作用なく効果を発揮する。しかし、我が国では defibrotide が未発売であるため、体液貯留に対する支持療法（塩分・水分制限、利尿剤、赤血球・新鮮凍結血漿・アルブミン製剤による血管内浸透圧維持）と、肝腎不全に対する血液透析が中心となる。」

19) 小児血液・腫瘍学 (編集 日本小児血液・がん学会 2015年 診断と治療社), 200.

「3. VOD

現在、確立された治療法はない。重症例では 80%以上の死亡率とも報告されて予後不良である。組織プラスミノゲンアクチベーター製剤の有効性を示唆する報告も認められるが、出血の副作用から特に重症例では使用が推奨されていない。Defibrotide は抗炎症作用や血栓溶解作用をもつ我が国未承認薬である。寛解率は 46%との報告もあり、近年では 25mg/kg/日にて、我が国での臨床試験が実施されている。」

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

・米国でのガイドライン

20) Childhood Hematopoietic Cell Transplantation-Health Professional Version(PDQ), Complication After HCT;SOS/VOD(NIH, National Cancer Institute)

“Defibrotide has been shown to decrease mortality in the treatment of severe VOD[23-26] [Level of evidence: 1iiA]Defibrotide is not FDA approved but is routinely used by U.S. centers through a pre-approval protocol.”

デフィブロタイドは重症 VOD の死亡率を低下させることが示されている（文献 23-26、エビデンスレベル：1iiiA）。デフィブロタイドは FDA 承認はないが米国の移植センターでは承認前プロトコールで通常に使用されている。

・英国でのガイドライン

2 1) EBMT UK NAP, Promoting quality care in stem cell transplantation; Late Effects: BCSH/BSBMT Guidelines for VOD. (英国骨髓移植学会)

“Defibrotide is recommended in the treatment of VOD (SOS) in adults and children (1B). ”

デフィブロタイドは成人と小児における VOD 治療に推奨されている (1B)。

・欧州でのガイドライン

2 2) Chapter 11 Early complications after HSCT; THE EBMT HANDBOOK 6th Edition 2012, Haematopoietic Stem cell Transplantation. (欧州造血細胞移植学会)

“VOD treatment, First line therapy, Specific ; DF: 6.25mg/kg IV in 2h infusion q 6h IV x 14 d → 50-55% CR in severe VOD with MOF and 47-60% of survival at day +100 with no secondary effects.”

VOD 治療の第一は、デフィブロタイド 6.25mg/kg を 2 時間かけて 6 時間毎に 14 日間、静脈内注射することある。多臓器不全を伴う重症 VOD で 50-55% の寛解率であり、100 日生存率は 47-60% である。

2 3) Sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease: current situation and perspectives—a position statement from the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT 2015). (欧州造血細胞移植学会)

“Besides these symptomatic measures for SOS/VOD, the only proven curative treatment so far is DF.”

VOD の症状が観察された時点で、唯一の確立した治療はデフィブロタイドのみである。

・カナダのガイドライン

2 4) Alberta Health Services, BMT Standard Practice Manual; Hepatic Complications and Viral Hepatitis, Summary of recommendations, SOS:

“When SOS is severe or associated with organ dysfunction the use of defibrotide 25mg/kg/day should be considered.”

類洞閉塞症候群が重症化するかまたは、臓器障害を伴う場合はデフィブロタイド 25mg/kg/日を使用を考慮すべきである。

＜日本におけるガイドライン等＞

25) 造血細胞移植ガイドライン GVHD. 日本造血細胞移植学. 2008年7月, 25-26.

2.3.1 肝 VOD

「defibrotide は線溶も強くかつ重篤な出血を来す頻度は少ないため、治療のみならず予防的にも使用され、その有効性が欧米から報告されているが国内には導入されていない。」

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態（上記（1）以外）について

1) これまで国内で VOD 治療の目的で使用された defibrotide の成績

Yakusijin K, et al. Nationwide Survey of Defibrotide and Recombinant Human Soluble Thrombomodulin for the Treatment of Sinusoidal Obstruction Syndrome after Allogeneic Haematopoietic Stem Cell Transplantation. 42nd EBMT 2016.

結果：Defibrotide は SOS 24 例に使用され、100 日生存 50%、出血のリスクが少ない。

(6) 上記の（1）から（5）を踏まえた要望の妥当性について

＜要望効能・効果について＞

1) 肝中心静脈閉塞症（類洞閉塞症候群）の治療

欧州及び米国では、肝中心静脈閉塞症の治療として保険承認がされており、予防に関しては、欧米ともオーファン指定を受けコンパッショネート使用が認められている。

アジア地域でも使用されており、移植先進国のなかで使用できないのは日本のみであり、肝中心静脈閉塞症の治療についての要望は妥当であると考えます。

＜要望用法・用量について＞

1) デフィブロタイド 1 回 6.25mg/kg を 1 日 4 回、生理食塩水に溶解して 2 時間で静注。投与期間は 21 日とし、必要に応じ投与期間を延長できる。

この用法用量は、臨床用量設定試験に基づいて有効性と安全性が確認されたものであり、EMA および FDA 承認の用法用量とも同様であることから、妥当なものと考えます。

＜臨床的位置づけについて＞

1) 肝中心静脈閉塞症（VOD）は肝の類洞内皮細胞障害による静脈閉塞性肝疾患で、重症の場合、約 8 割が死亡転帰をとる致死性の高い造血細胞移植合併症である。現在の国内の治療法は有効性が限定的なだけでなく、副作用としての出血リスクが高い。安全に使用できる唯一の治療/予防薬とされる defibrotide

は欧米オーファン指定薬で、コンパッションネートユース使用される標準薬で、日本でも 2010 年には『医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議』に学会から要望が挙がり、喫緊の国内導入が強く望まれている。現時点において有効性と安全性のエビデンスが蓄積された最も有効な治療薬である（＜海外における臨床試験等＞の参考文献 1) ~4) 参照のこと）。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 国内における治験は医師主導治験として現在進行中で有り、この結果を踏まえて承認申請を行う予定である。

5. 備考

＜その他＞

1)

6. 参考文献一覧

1) 文献・学会発表等

1. 梅村和夫ら、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集会。2014 年、愛媛。
2. Kimura T et al. Phase 1 study evaluating the pharmacokinetics and safety of Defibrotide for the treatment of veno-occlusive disease in healthy male volunteers in Japan, 41th Annual Meeting of EBMT, 2015, Mar 22-25, Istanbul.
3. Richardson PG, et al. Phase 3 trial of defibrotide for the treatment of severe veno-occlusive disease and multi-organ failure. Blood, 2016, 127:1656-65.
4. Safety and Effectiveness of Defibrotide in the Treatment of Hepatic Venous Occlusive Disease (VOD): An Analysis of Prospectively Collected Data from a Compassionate Use Program. 2011, Gentium SpA, Villa Guardia (CO), Italy. (社内資料、文献なし)
5. Richardson, PG, 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.
6. Richardson PG, Smith A, Grupp S, Kernan N, Arai S. et al. Defibrotide (DF) in the Treatment of Hepatic Venous Occlusive Disease (VOD) in Stem Cell Transplant (SCT) and Non-SCT Patients (Pts): Early Intervention Improves Outcome - Updated Results of a Treatment IND Expanded Access Protocol. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts), 2011(Abstract 487).

7. 薬師神公和, et al. 造血細胞移植後の類洞閉塞症候群に対するデフィブロタイドの有効性の検討. 臨床血液, 2009, 50:3-8.
8. 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 FMU-DF-001 (ICH-GCP 準拠). Clinical Pharmacology in Drug Development. (in press)
9. 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 FMU-DF-002 (ICH-GCP 準拠). 継続中
10. 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 FMU-DF-003 (ICH-GCP 準拠). 登録終了

2) 総説、メタ・アナリシス等

11. Carreras E. How I manage sinusoidal obstruction syndrome after haematopoietic cell transplantation. Br J Haematol, 2015, 168:481-91.
12. Keating GM. Defibrotide: a review of its use in severe hepatic veno-occlusive disease following haematopoietic stem cell transplantation. Clin Drug Investig, 2014, 34:895-904.
13. Corbacioglu S, Kernan N, Lehmann L, Brochstein J, Revta C, Grupp S, Martin P, Richardson PG. Defibrotide for the treatment of hepatic veno-occlusive disease in children after hematopoietic stem cell transplantation. Expert Rev Hematol, 2012, 5:291-302.
14. Pescador R, Capuzzi L, Mantovani M, Fulgenzi A, Ferrero ME. Defibrotide: properties and clinical use of an old/new drug. Vascul Pharmacol, 2013, 59:1-10.
15. Richardson PG, Ho VT, Giralt S, Arai S, Mineishi S, Cutler C, Antin JH, Stavitzski N, Niederwieser D, Holler E, Carreras E, Soiffer R. Safety and efficacy of defibrotide for the treatment of severe hepatic veno-occlusive disease. Ther Adv Hematol, 2012, 3:253-65.

3) 教科書等

16. Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation 5th Edition, 1145.
17. Principles and Practice of Pediatric Oncology 7th Edition, 974.
18. みんなに役立つ 造血幹細胞移植の基礎と臨床 改訂版 (編集 神田 喜伸 2012年9月5日改訂版 第2刷 医薬ジャーナル社), 480-483.
19. 小児血液・腫瘍学 (編集 日本小児血液・がん学会 2015年 診断と治療社), 200.

4) 海外のガイドライン等

20. Childhood Hematopoietic Cell Transplantation-Health Professional Version(PDQ), Complication After HCT;SOS/VOD(NIH, National Cancer

Institute)

21. EBMT UK NAP, Promoting quality care in stem cell transplantation; Late Effects: BCSH/BSBMT Guidelines for VOD.
22. Chapter 11 Early complications after HSCT; THE EBMT HANDBOOK 6th Edition 2012, Haematopoietic Stem cell Transplantation.
23. Sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease: current situation and perspectives—a position statement from the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT 2015).
24. Alberta Health Services, BMT Standard Practice Manual; Hepatic Complications and Viral Hepatitis.

5) 日本のガイドライン等

25. 造血細胞移植ガイドライン GVHD. 日本造血細胞移植学. 2008年7月, 25-26.