

適正使用ガイド

抗悪性腫瘍剤／有機ヒ素製剤

劇薬・処方箋医薬品[※]
ダリナパルシン注射剤

薬価基準収載

ダルビアス[®] 点滴静注用 135mg

DARVIAS[®] Injection 135mg

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される患者のみに行うこと。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。

2. 禁忌 (次の患者には投与しないこと)

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性

適正使用に関するお願い

ダルビアス[®]点滴静注用135mg(以下、本剤)は、グルタチオン抱合体構造を有する有機ヒ素化合物であるダリナパルシンを有効成分とした抗悪性腫瘍剤で、ミトコンドリアの機能障害(膜電位の低下等)、細胞内活性酸素種の産生促進等を引き起こすことにより、アポトーシス及び細胞周期停止を誘導し、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられています。ソレイジア・ファーマ株式会社は、再発又は難治性の末梢性T細胞リンパ腫(以下、PTCL)患者を対象に日本、韓国、台湾及び香港(中国)で国際共同第Ⅱ相試験(以下、SP-02L02試験)を実施し、本剤の有効性及び安全性を検討した結果に基づいて、「再発又は難治性の末梢性T細胞リンパ腫」を適応症として世界に先駆け最初に日本で製造販売承認されました。

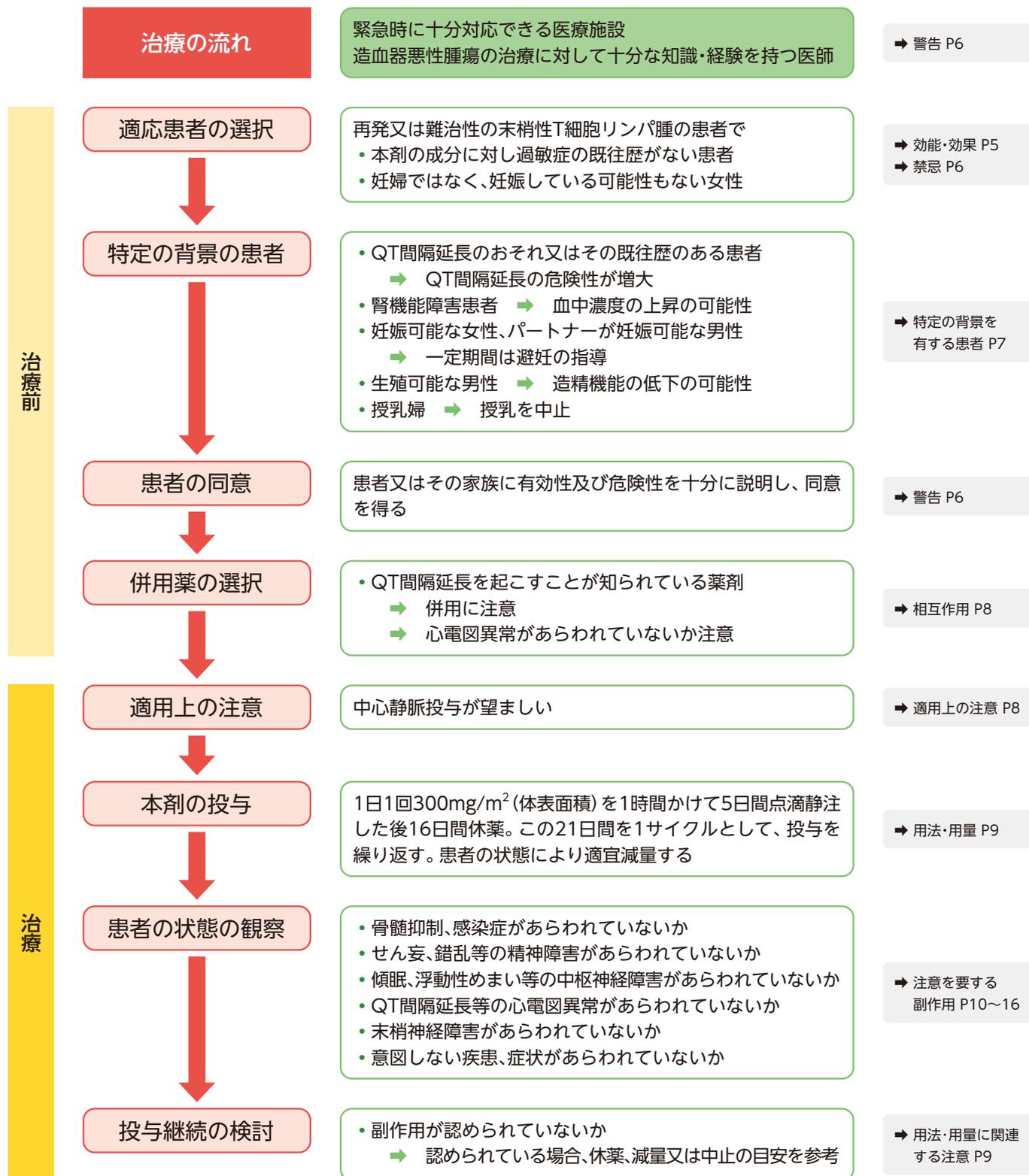
PTCLは、国内外において患者数が少ない希少疾病であることから、本剤の臨床試験においても使用経験が非常に限られていることに加えて、骨髄抑制、感染症、精神障害(せん妄、錯乱等)、中枢神経障害、QT間隔延長、末梢神経障害等の副作用の発現が報告されています。

そこで、本剤の適正使用推進と患者の安全確保のため、投与患者の選択、投与方法、注意を要する副作用とその対策について解説した「適正使用ガイド」を作成しました。本剤を投与いただく際は、最新の添付文書と併せて本適正使用ガイドをご熟読の上、適正使用をお願いいたします。

目次

1. 適正使用のためのフロー	4
2. 効能・効果	5
3. 投与に際しての注意	6
警告について	6
禁忌について	6
特定の背景を有する患者について	7
相互作用	8
適用上の注意	8
4. 用法・用量	9
5. 注意を要する副作用	10
別添1：副作用一覧	17
SP-02L2試験における副作用	17
SP-02L2試験において外国人集団と比較して日本人集団で発現頻度が 10%以上高かった有害事象	18
別添2：国際共同第Ⅱ相試験(SP-02L02試験)	19
Drug Information	20

1. 適正使用のためのフロー



2. 効能・効果

再発又は難治性の末梢性T細胞リンパ腫

5. 効能・効果に関連する注意

- 5.1 本剤投与の適応となる疾患の診断は、病理診断に十分な経験を持つ医師又は施設により行うこと。
- 5.2 臨床試験に組み入れられた患者の病理組織型等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

<参考> SP-02L02試験に組み入れられた患者の病理組織型

臨床試験の対象とされた病理組織型は、末梢性T細胞リンパ腫・非特定型 (PTCL-NOS)、血管免疫芽球形T細胞リンパ腫 (AITL)、未分化大細胞リンパ腫・ALK陽性型 (ALK陽性ALCL) 及び未分化大細胞リンパ腫・ALK陰性型 (ALK陰性ALCL) であり、病理中央診断で「末梢性T細胞リンパ腫」と診断された有効性解析対象集団57例中、PTCL-NOSが37例、AITLが17例、ALK陰性ALCLが3例でした。病理組織型別の有効性の結果については別添2を参照してください。

3. 投与に際しての注意

警告について

1. 警告

本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される患者のみに行うこと。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。

禁忌について

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性

2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないでください。動物実験(ウサギ)において、胚致死及び生存胎児数減少が認められました。また、ヒトへのヒ素の過剰な長期摂取により、自然流産及び死産のリスク増加等の生殖発生に対する有害性を示す可能性が報告されています。

特定の背景を有する患者について

QT間隔延長のおそれ又はその既往歴のある患者

QT間隔延長が起こるおそれがあります。

腎機能障害患者

本剤は主に腎臓から排泄されるため、血中濃度が上昇する可能性があります。なお、腎機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していません。

生殖能を有する者

妊娠可能な女性、及びパートナーが妊娠する可能性のある男性に対しては、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導してください。また、生殖可能な男性に投与する場合には、造精機能の低下があらわれる可能性があることを考慮してください。

<参考：避妊期間について>

・妊娠する可能性のある女性患者

ウサギ胚・胎児発生試験で、母動物の死亡、胎児毒性が認められています。また、本剤の*in vitro*遺伝毒性試験の結果から遺伝毒性を有することが示唆されています。ヒトにおいては、原始卵胞が排卵するまでには少なくとも6ヵ月程度かかる^{1,2)}とされていることから、本剤投与中及び本剤最終投与後は少なくとも6ヵ月間は適切な方法で避妊をするよう指導をお願いします。

・パートナーが妊娠する可能性のある男性患者

細菌を用いた復帰突然変異試験、及び哺乳類細胞を用いた染色体異常試験の結果から遺伝毒性を有することが示唆されています。ヒトにおいては、精子形成期間と未射出精子の滞留期間を含めて3ヵ月³⁾を要することから、本剤投与中及び本剤最終投与後は少なくとも3ヵ月間は適切な方法で避妊をするよう指導をお願いします。

1) Gougeon A. Ann Endocrinol (Paris). 2010; 71 (3): 132-43

2) Silber SJ et al. J Assist Reprod Genet. 2018; 35 (12): 2205-13

3) Meistrich ML. Pediatr Blood Cancer. 2009; 53 (2): 261-6

授乳婦

本剤投与中及び投与終了後一定期間は授乳を避けさせてください。本剤のヒト乳汁中への移行は確認していませんが、無機ヒ素において乳汁への移行が報告されています。また、ヒ素化合物が混入したミルクを摂取した乳児において死亡例や皮膚症状の発生が報告されています。

<参考：授乳を避けさせる期間について>

本剤の半減期の平均値は22.6時間（範囲：11.4～39.8時間）であり、安全性を考慮して最も長い消失半減期を元にすると、最終投与2週間後には投与されたヒ素はほとんど体外に排泄されていると考えられます。更なる安全確保のために2週間を加え、最終投与終了後4週間は授乳を避けさせてください。

相互作用

本剤はQT間隔延長のおそれがあることから、QT間隔延長を起こすことが知られている薬剤（クラリスロマイシン、モキシフロキサシン、ベプリジル等）との併用にはご注意ください。

適用上の注意

1 薬剤調製時の注意

1. 調製時には、防護具（眼鏡、手袋、マスク等）を着用し、薬液が皮膚に付着した場合は直ちに石鹼及び流水で洗い流してください。また、粘膜に付着した場合は直ちに流水で洗い流してください。
2. 本剤1バイアルに注射用水1.8mLを注入後、澄明で均一になるまでバイアルを振り混ぜ、75mg/mLの溶解液を調製してください。
3. 溶解液調製後は速やかに希釈液を調製してください。なお、溶解後やむを得ず保存する場合は、室温では6時間以内、2～8℃では24時間以内に希釈してください。
4. 必要な投与量を含有する溶解液をバイアルから抜き取り、生理食塩液250mLに加えて混和し、希釈液を調製してください。
5. 希釈液調製後は速やかに投与してください。なお、希釈後やむを得ず保存する場合は、室温で保存し24時間以内に投与してください。
6. 他の注射剤と配合又は混注しないでください。

2 薬剤投与時の注意

1. 投与前に溶液を目視により確認し、異物又は変色を確認された場合は使用しないでください。
2. 中心静脈から投与することが推奨されます。末梢静脈から投与する場合には、血管外への薬液の漏出に注意し、慎重に投与してください。末梢静脈からの投与により投与部位の異常が発現することがあります。

<参考：過量投与時の対処について>

本剤は主に腎臓から排泄されるため、本剤の過量投与時は、中毒症状の出現など患者の状態により血液透析の実施を考慮してください。

一方、本剤に特有の解毒剤はありません。国内で承認されているヒ素中毒に対する効能・効果を有する医薬品には、「チオ硫酸ナトリウム水和物（販売名：デトキソール®静注液2g）」と「ジメルカプロール（販売名：バル®筋注100mg）」があります。しかし、本剤及び本剤の生体内代謝/分解物は無機ヒ素化合物の生体内解毒経路の中間代謝物であり、これらの解毒剤によるヒ素の解毒作用の下流で生成される化合物です。したがって、本剤に対する解毒作用は発揮されにくいと推察され、症状軽減の効果を示す可能性は不明です。詳細は各製品の添付文書をご確認ください。

4. 用法・用量

通常、成人にはダリナパルシンとして1日1回300mg/m² (体表面積) を1時間かけて5日間点滴静注した後、16日間休薬します。この21日間を1サイクルとして投与を繰り返します。なお、患者の状態により適宜減量してください。

①	300mg/m ² (体表面積) 5日間投与	16日間休薬
---	--------------------------------------	--------



患者の状態を確認し、次サイクルの継続・減量又は投与中止を検討する

②	300mg/m ² (体表面積) 5日間投与	16日間休薬
---	--------------------------------------	--------



同様に、患者の状態を確認し、次サイクルの継続・減量又は投与中止を検討する

<参考>SP-02L02試験に組み入れられた患者の投与サイクル

サイクル		人種/民族					
		全体 (N=65)	日本人 (n=37)	日本人以外 (n=28)	韓国人 (n=19)	台湾人 (n=8)	香港/中国人 (n=1)
1	n (%)	65 (100.0)	37 (100.0)	28 (100.0)	19 (100.0)	8 (100.0)	1 (100.0)
2	n (%)	43 (66.2)	25 (67.6)	18 (64.3)	14 (73.7)	3 (37.5)	1 (100.0)
3	n (%)	38 (58.5)	22 (59.5)	16 (57.1)	13 (68.4)	2 (25.0)	1 (100.0)
4	n (%)	25 (38.5)	18 (48.6)	7 (25.0)	6 (31.6)	1 (12.5)	0
5	n (%)	23 (35.4)	16 (43.2)	7 (25.0)	6 (31.6)	1 (12.5)	0
6	n (%)	18 (27.7)	11 (29.7)	7 (25.0)	6 (31.6)	1 (12.5)	0
≥7	n (%)	9 (13.8)	5 (13.5)	4 (14.3)	4 (21.1)	0	0

7. 用法・用量に関連する注意

7.1 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

7.2 本剤の投与により、副作用が発現した場合には、以下の基準を参考に、本剤を休薬、減量又は中止すること。

副作用発現時の休薬、減量又は中止の目安

副作用	処置
Grade1又は2*のせん妄、錯乱等の精神障害、中枢神経障害	症状が回復するまで休薬する。回復後は同量で投与を再開することができる。
Grade3*の副作用 (悪心・嘔吐、下痢及び臨床的意義のない無症候性の検査値異常を除く)	Grade1又は開始前のGradeに回復するまで休薬する。回復後は200mg/m ² に減量して投与を再開することができる。200mg/m ² に減量後に再発した場合には、投与を中止する。
Grade3*の悪心・嘔吐、下痢	対症療法で症状が改善しない場合には、回復するまで休薬する。回復後は200mg/m ² に減量して投与を再開することができる。200mg/m ² に減量後に再発した場合には、投与を中止する。
Grade4*の副作用 (臨床的意義のない無症候性の検査値異常を除く)	投与を中止する。

* : GradeはNCI-CTCAE v4.0による

5. 注意を要する副作用

1 骨髄抑制

SP-02L02試験で認められた骨髄抑制に関連する副作用の発現状況を以下の表に示します。また、貧血、好中球減少、リンパ球減少、血小板減少及び白血球減少については発現時期の分布も以下のグラフ（全Grade及びGrade3以上）に示します。骨髄抑制に関連する副作用の大半は第3サイクルまでに発現しました（貧血：7/8例、好中球減少：6/8例、リンパ球減少：2/3例、血小板減少：8/8例、白血球減少：3/3例）。

【対処方法】

本剤投与前及び投与中は定期的に血液検査を行う等（SP-02L02試験では各投与サイクルのDay1、5、8、15及び22に血液検査を実施しました）、注意して患者の状態を観察してください。

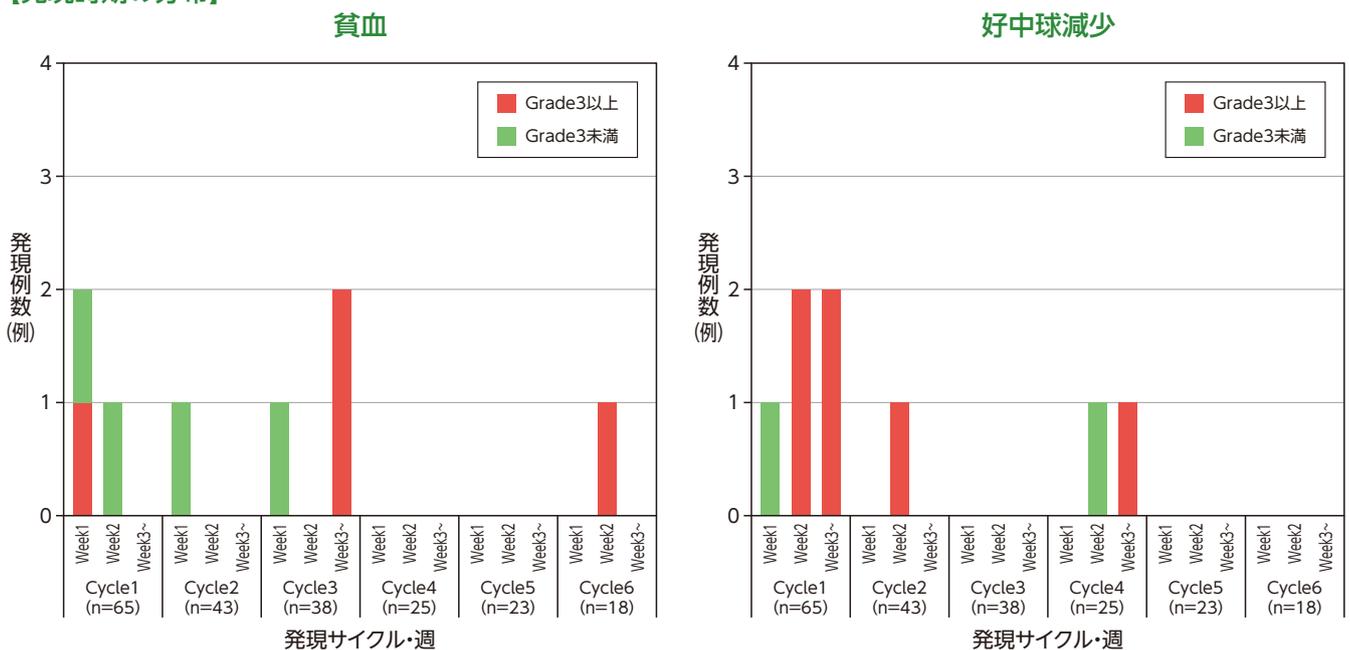
骨髄抑制が認められた場合には、添付文書の「用法・用量に関する注意」（本ガイド：4. 用法・用量）を参照し、必要に応じ本剤の休薬、減量、投与中止等、適切な処置を行ってください。

【発現状況（集計表）】

副作用	安全性解析対象集団 (65例)	
	全Grade n (%)	Grade3以上 n (%)
骨髄抑制に関連する副作用発現例	16 (24.6)	11 (16.9)
貧血	8 (12.3)	4 (6.2)
血小板数減少	7 (10.8)	3 (4.6)
好中球減少症	4 (6.2)	2 (3.1)
好中球数減少	4 (6.2)	4 (6.2)
白血球減少症	2 (3.1)	2 (3.1)
リンパ球減少症	2 (3.1)	2 (3.1)
血小板減少症	1 (1.5)	1 (1.5)
白血球数減少	1 (1.5)	1 (1.5)
発熱性好中球減少症	1 (1.5)	0
リンパ球数減少	1 (1.5)	0

MedDRA/J v23.0、GradeはNCI-CTCAE v4.0に準じた。

【発現時期の分布】

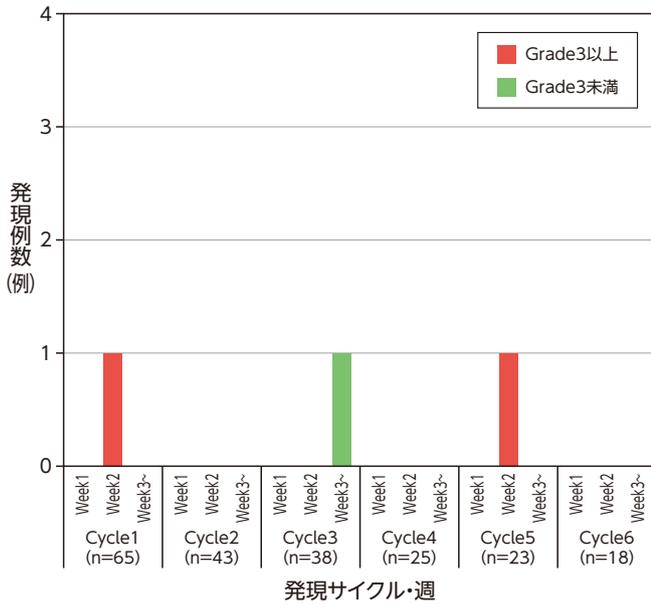


MedDRA基本語「貧血」を対象とした。

MedDRA基本語「好中球減少症及び好中球数減少」を対象とした。

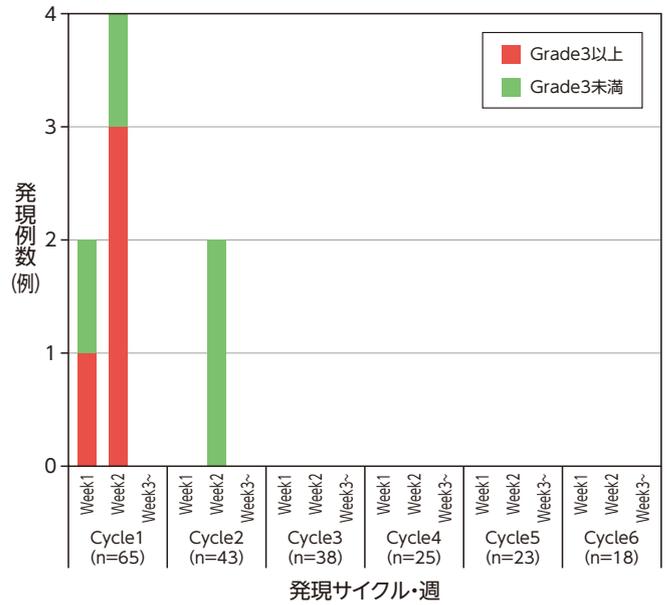
注：同一の副作用を複数回発現した患者については、発現時期は初発の時期を、Gradeは最悪値を示した。

リンパ球減少



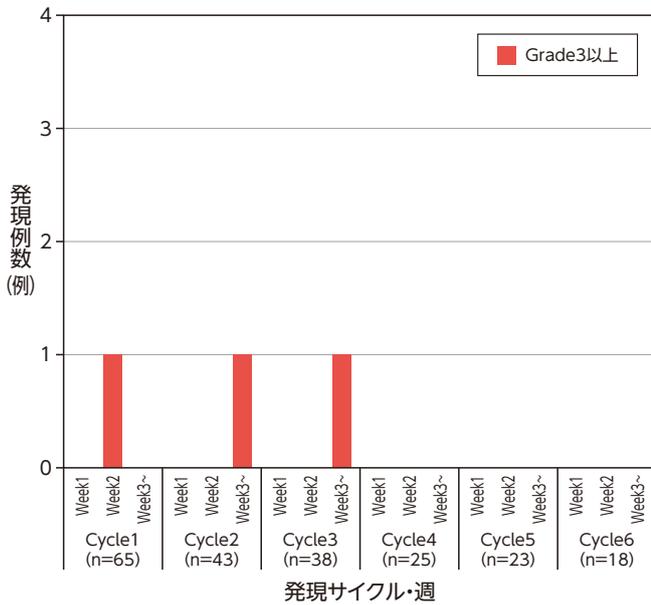
MedDRA基本語「リンパ球減少症及びリンパ球数減少」を対象とした。

血小板減少



MedDRA基本語「血小板減少症及び血小板数減少」を対象とした。

白血球減少



MedDRA基本語「白血球減少症及び白血球数減少」を対象とした。

注：同一の副作用を複数回発現した患者については、発現時期は初発の時期を、Gradeは最悪値を示した。

2 感染症

SP-02L02試験で認められた感染症(副作用)の発現状況を以下の表に示します。また、発現時期の分布を以下のグラフに示します。感染症(副作用)の大半(7/8例)は第3サイクルまでに発現しました。

【対処方法】

観察を十分に行い、異常が認められた場合には、添付文書の「用法・用量に関連する注意」(本ガイド:4. 用法・用量)を参照し、必要に応じ本剤の休薬、減量、投与中止等、適切な処置を行ってください。

なお、SP-02L02試験では、抗菌薬・抗真菌薬・抗ウイルス薬等の全身投与による治療を要する感染症を合併した患者やスクリーニング時にHBs抗原陽性の患者、抗HBs抗体陽性又は抗HBc抗体陽性でHBV-DNA量が陽性の患者は除外されました。抗HBs抗体及び抗HBc抗体が陽性(HBV-DNA定量検査は検出感度未満)であった1例で、エンテカビルの予防投与が行われました。また、治験中は日和見感染症に対する抗菌薬・抗ウイルス薬・抗真菌薬の予防投与を可能とし、必要に応じて予防投与が行われました*。

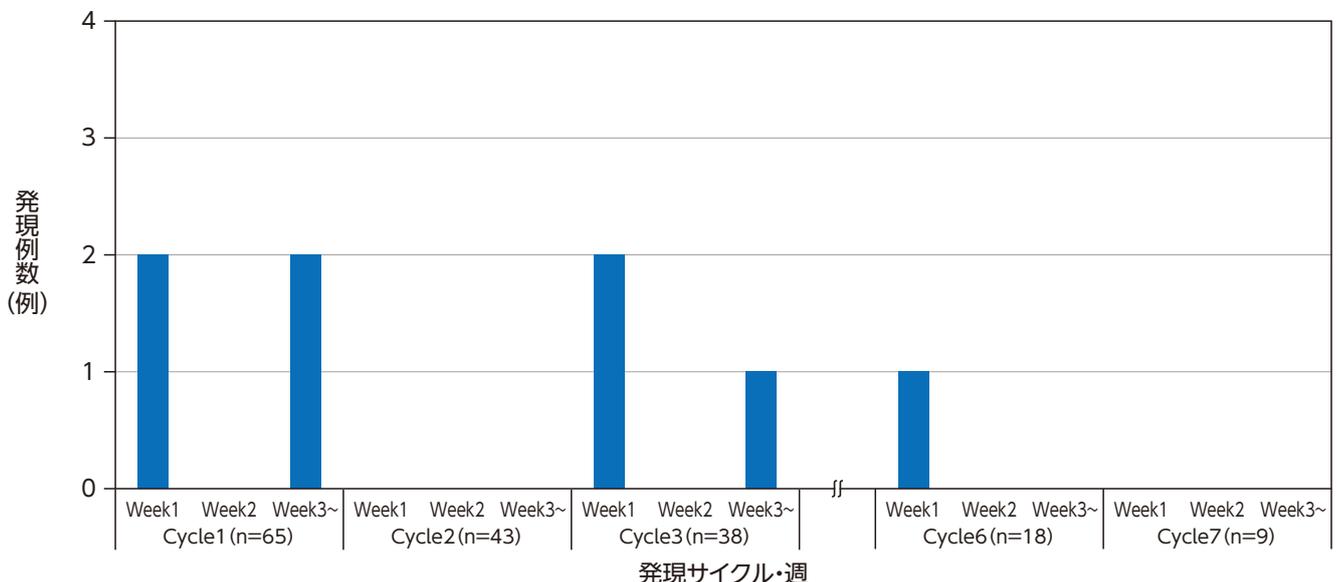
*: 当該試験で実施された予防投与は、前述のB型肝炎ウイルス感染症に対するエンテカビルのほか、本剤の投与を受けた65例中38例にニューモシスチス・イロペチイによる感染症に対する抗菌薬(スルファメトキサゾール/トリメトプリム、ペンタミジンイセチオン酸塩)が、65例中14例に水痘・帯状疱疹ウイルス感染症に対する抗ウイルス薬(アシクロビル、バラシクロビル)が投与されました。

【発現状況(集計表)】

副作用	安全性解析対象集団(65例)	
	全Grade n(%)	Grade3以上 n(%)
感染症(副作用)発現例	8 (12.3)	3 (4.6)
副鼻腔炎	2 (3.1)	2 (3.1)
上気道感染	2 (3.1)	0
真菌感染	1 (1.5)	1 (1.5)
咽頭炎	1 (1.5)	1 (1.5)
肺炎	1 (1.5)	1 (1.5)
敗血症性ショック	1 (1.5)	1 (1.5)
結膜炎	1 (1.5)	0
帯状疱疹	1 (1.5)	0
口腔カンジダ症	1 (1.5)	0
エンテロバクター感染	1 (1.5)	0

MedDRA/J v23.0、GradeはNCI-CTCAE v4.0に準じた。

【発現時期の分布】



注: 感染症を複数回発現した患者については、発現時期は初発の時期を示した。

3 精神障害

SP-02L02試験で認められた精神障害(副作用)の発現状況(集計表)及び発現時期(一覧表)を以下の表に示します。精神障害(副作用)を発現した10例中9例が第3サイクルまでにいずれかの事象を発現しました。認められた精神障害(副作用)の大半(11/14件)は第3サイクルまでに発現しました。

また、国内外の臨床試験において重篤な精神障害が認められています。

【対処方法】

患者又は必要に応じてその家族等に精神症状の発現の可能性について十分説明を行い、異常が認められた場合には医師等に連絡するように指導してください。

なお、精神障害(錯乱状態、譫妄、幻覚)に加え、本剤の影響によると考えられる中枢神経障害(傾眠、回転性めまい、浮動性めまい)の発現も認められることから、自動車の運転等の機械操作については、注意していただくよう適切に指導してください(「5. 4 中枢神経障害」の項参照)。

精神障害が認められた場合には、添付文書の「用法・用量に関連する注意」(本ガイド：4. 用法・用量)を参照し、必要に応じ本剤の休薬、減量、投与中止等、適切な処置を行ってください。

【発現状況(集計表)】

副作用	安全性解析対象集団(65例)	
	全Grade n(%)	Grade3以上 n(%)
精神障害(副作用)発現例	10 (15.4)	4 (6.2)
譫妄	6 (9.2)	2 (3.1)
錯乱状態	2 (3.1)	1 (1.5)
幻覚	2 (3.1)	1 (1.5)
不眠症	2 (3.1)	0
失見当識	1 (1.5)	1 (1.5)
不安	1 (1.5)	0

MedDRA/J v23.0、GradeはNCI-CTCAE v4.0に準じた。

【発現時期(一覧表)】

年齢	性別	副作用	Grade	重篤性	発現時期		持続期間(日)	転帰
					Cycle	Day ^{*1}		
70歳代	男性	不眠症	1	非重篤	1	2	—	軽快
		譫妄	2	非重篤	1	3	7	回復
70歳代	男性	譫妄	2	非重篤	1	3	5	回復
		譫妄	2	非重篤	2	4	—	軽快
60歳代	男性	譫妄	3	非重篤	1	3	—	持続
70歳代	男性	譫妄	1	非重篤	1	4	2	回復
60歳代	男性	譫妄	3	非重篤	1	4	3	回復
		幻覚	3	非重篤	1	4	12	回復
50歳代	男性	不眠症	1	非重篤	1	4	50	回復
80歳代	女性	錯乱状態	3	重篤	1	4	2	回復
		錯乱状態	1	非重篤	1	7	2	回復
		不安	2	非重篤	7	19	—	持続
50歳代	男性	錯乱状態	2	非重篤	1	5	—	持続
70歳代	女性	幻覚	1	非重篤	2	7	—	軽快
		失見当識	3	非重篤	5	4	12	回復
70歳代	男性	譫妄	2	非重篤	5	6	13	回復

*1：各Cycleの投与開始日をDay1とした。

MedDRA/J v23.0、GradeはNCI-CTCAE v4.0に準じた。

4 中枢神経障害

SP-02L02試験で認められた中枢神経障害に関連する副作用の発現状況(集計表)及び発現時期(一覧表)を以下の表に示します。中枢神経障害に関連する副作用を発現した6例中5例が第3サイクルまでにいずれかの事象を発現しました。認められた中枢神経障害に関連する副作用の大半(5/7件)は第3サイクルまでに発現しました。また、国内外の臨床試験において重篤な中枢神経障害が認められています。

【対処方法】

観察を十分に行い、異常が認められた場合には、添付文書の「用法・用量に関連する注意」(本ガイド:4. 用法・用量)を参照し、必要に応じ本剤の休薬、減量、投与中止等、適切な処置を行ってください。

【発現状況(集計表)】

副作用	安全性解析対象集団(65例)	
	全Grade n(%)	Grade3以上 n(%)
中枢神経障害に関連する副作用発現例	6 (9.2)	2 (3.1)
浮動性めまい	2 (3.1)	0
傾眠	2 (3.1)	0
認知障害	1 (1.5)	1 (1.5)
回転性めまい	1 (1.5)	1 (1.5)
脳梗塞	1 (1.5)	0

MedDRA/J v23.0、GradeはNCI-CTCAE v4.0に準じた。

【発現時期(一覧表)】

年齢	性別	副作用	Grade	重篤性	発現時期		持続期間(日)	転帰
					Cycle	Day ^{*1}		
60歳代	男性	浮動性めまい	1	非重篤	1	1	6	回復
		浮動性めまい	1	非重篤	2	1	5	回復
		浮動性めまい	1	非重篤	3	1	8	回復
		浮動性めまい	1	非重篤	4	1	4	回復
		浮動性めまい	1	非重篤	5	1	5	回復
		浮動性めまい	1	非重篤	6	1	7	回復
80歳代	男性	傾眠	2	非重篤	1	5	25	回復
70歳代	男性	脳梗塞	2	重篤	1	21	—	軽快
70歳代	男性	浮動性めまい	1	非重篤	2	5	—	軽快
70歳代	女性	傾眠	1	非重篤	3	15	1	回復
		認知障害	3	非重篤	5	6	10	回復
50歳代	男性	回転性めまい	3	重篤	5	14	—	軽快

*1: 各Cycleの投与開始日をDay1とした。

MedDRA/J v23.0、GradeはNCI-CTCAE v4.0に準じた。

5 QT間隔延長

SP-02L02試験で認められたQT間隔延長(副作用)の発現状況(集計表)及び発現時期を以下に示します。また、非臨床試験においてQT間隔の延長と濃度依存的なhERGカリウム電流の阻害が認められました。

【対処方法】

本剤投与開始前及び本剤投与中は定期的に心電図検査及び電解質検査(カリウム、マグネシウム等)を行う等(SP-02L02試験では各投与サイクルのDay1、5、8及び22に心電図検査を実施しました)、注意して患者の状態を観察してください。

QT間隔延長が認められた場合には、必要に応じ電解質の補正、本剤の休薬、減量、投与中止等、適切な処置を行ってください[添付文書の「用法・用量に関連する注意」(本ガイド：4. 用法・用量)を参照]。

【発現状況(集計表)】

副作用	安全性解析対象集団(65例)	
	全Grade n(%)	Grade3以上 n(%)
心電図QT延長	2 (3.1)	1 (1.5)

MedDRA/J v23.0、GradeはNCI-CTCAE v4.0に準じた。

【発現時期】

1例は、Cycle1のDay5にGrade1の心電図QT延長が認められ、4日後に回復しました。別の1例はCycle8のDay2にGrade3の心電図QT延長が認められ、21日後に回復しました。

6 末梢神経障害

SP-02L02試験で認められた末梢神経障害に関連する副作用の発現状況を以下の表に示します。また、発現時期の分布を以下のグラフに示します。末梢神経障害に関連する副作用の大半(5/7例)は第4サイクルまでに発現しました。

【対処方法】

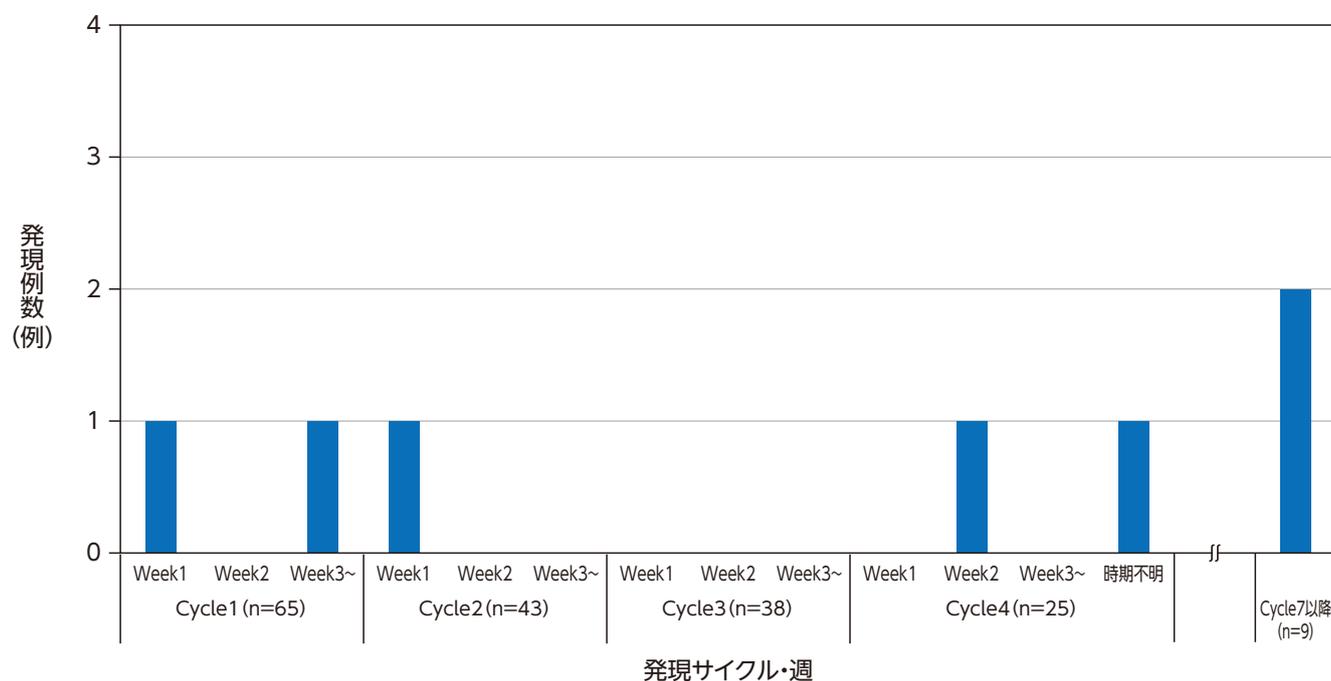
末梢神経障害が認められた場合には、添付文書の「用法・用量に関する注意」(本ガイド:4. 用法・用量)を参照し、必要に応じ本剤の休薬、減量、投与中止等、適切な処置を行ってください。

【発現状況(集計表)】

副作用	安全性解析対象集団(65例)	
	全Grade n(%)	Grade3以上 n(%)
末梢神経障害に関連する副作用発現例	7 (10.8)	1 (1.5)
末梢性感覚ニューロパチー	4 (6.2)	0
末梢性ニューロパチー	2 (3.1)	1 (1.5)
感覚鈍麻	2 (3.1)	0

MedDRA/J v23.0、GradeはNCI-CTCAE v4.0に準じた。

【発現時期の分布】



注：末梢神経障害を複数回発現した患者については、発現時期は初発の時期を示した。

別添1：副作用一覧

●SP-02L2試験における副作用

N=65	
副作用発現症例数(発現頻度%)	45 (69.2)
器官別大分類(SOC)	
基本語(PT)	
一般・全身障害および投与部位の状態	22 (33.8)
発熱	10 (15.4)
倦怠感	9 (13.8)
疲労	4 (6.2)
異常感	1 (1.5)
歩行障害	1 (1.5)
低体温	1 (1.5)
末梢性浮腫	1 (1.5)
臨床検査	22 (33.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	11 (16.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	10 (15.4)
血小板数減少	7 (10.8)
好中球数減少	4 (6.2)
血中アルカリホスファターゼ増加	3 (4.6)
血中クレアチニン増加	2 (3.1)
心電図QT延長	2 (3.1)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (1.5)
C-反応性蛋白増加	1 (1.5)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (1.5)
リンパ球数減少	1 (1.5)
白血球数減少	1 (1.5)
心電図PR延長	1 (1.5)
神経系障害	16 (24.6)
味覚不全	4 (6.2)
末梢性感覚ニューロパチー	4 (6.2)
浮動性めまい	2 (3.1)
感覚鈍麻	2 (3.1)
末梢性ニューロパチー	2 (3.1)
傾眠	2 (3.1)
脳梗塞	1 (1.5)
頭痛	1 (1.5)
認知障害	1 (1.5)

味覚障害	1 (1.5)
胃腸障害	13 (20.0)
嘔吐	4 (6.2)
便秘	3 (4.6)
下痢	3 (4.6)
悪心	3 (4.6)
腹痛	1 (1.5)
消化不良	1 (1.5)
口内炎	1 (1.5)
口腔障害	1 (1.5)
代謝および栄養障害	12 (18.5)
食欲減退	7 (10.8)
高カリウム血症	2 (3.1)
低カリウム血症	2 (3.1)
脱水	1 (1.5)
低マグネシウム血症	1 (1.5)
低ナトリウム血症	1 (1.5)
血液およびリンパ系障害	10 (15.4)
貧血	8 (12.3)
好中球減少症	4 (6.2)
白血球減少症	2 (3.1)
リンパ球減少症	2 (3.1)
発熱性好中球減少症	1 (1.5)
血小板減少症	1 (1.5)
精神障害	10 (15.4)
譫妄	6 (9.2)
錯乱状態	2 (3.1)
幻覚	2 (3.1)
不眠症	2 (3.1)
不安	1 (1.5)
失見当識	1 (1.5)
感染症および寄生虫症	8 (12.3)
副鼻腔炎	2 (3.1)
上気道感染	2 (3.1)
結膜炎	1 (1.5)
真菌感染	1 (1.5)
带状疱疹	1 (1.5)

口腔カンジダ症	1 (1.5)
咽頭炎	1 (1.5)
肺炎	1 (1.5)
敗血症性ショック	1 (1.5)
エンテロバクター感染	1 (1.5)
皮膚および皮下組織障害	7 (10.8)
発疹	3 (4.6)
脱毛症	1 (1.5)
ざ瘡様皮膚炎	1 (1.5)
斑状丘疹状皮膚疹	1 (1.5)
爪線状隆起	1 (1.5)

耳および迷路障害	2 (3.1)
回転性めまい	1 (1.5)
聴力低下	1 (1.5)
血管障害	2 (3.1)
血管痛	2 (3.1)
心臓障害	1 (1.5)
心筋炎	1 (1.5)
肝胆道系障害	1 (1.5)
肝障害	1 (1.5)
傷害、中毒および処置合併症	1 (1.5)
注入に伴う反応	1 (1.5)

MedDRA/J v23.0
SP-02L02試験の副作用発現状況より算出した。

●SP-02L2試験において外国人集団と比較して日本人集団で発現頻度が10%以上高かった有害事象

	日本人集団	外国人集団
	37例 n (%)	28例 n (%)
器官別大分類 (SOC)		
基本語 (PT)		
血液およびリンパ系障害		
貧血	12 (32.4)	4 (14.3)
リンパ球減少症	4 (10.8)	0
好中球減少症	4 (10.8)	0
一般・全身障害および投与部位の状態		
発熱	17 (45.9)	10 (35.7)
倦怠感*	9 (24.3)	0
疾患進行	7 (18.9)	1 (3.6)
臨床検査		
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	9 (24.3)	3 (10.7)
白血球数減少	4 (10.8)	0

MedDRA/J v23.0
*：疲労 (MedDRA基本語) の発現状況は外国人集団7例 (25.0%)、日本人集団0例であった。

別添2：国際共同第Ⅱ相試験(SP-02L02試験)

試験概要

再発又は難治性のPTCL患者を対象に日本、韓国、台湾及び香港(中国)で第Ⅱ相・国際多施設共同・単一群・非盲検・非無作為化試験(SP-02L02試験)を実施し、本剤の有効性及び安全性を検討した。

WHO分類第4版に基づき下記の病理組織型を対象とした。

- ・末梢性T細胞リンパ腫・非特定型(PTCL-NOS)
- ・血管免疫芽球性T細胞リンパ腫(AITL)
- ・未分化大細胞リンパ腫・ALK陽性型(ALK陽性ALCL)
- ・未分化大細胞リンパ腫・ALK陰性型(ALK陰性ALCL)

有効性

主要評価項目の中央判定による奏効率(ORR)は19.3%(90%信頼区間:11.2~29.9%)と、事前に設定した閾値奏効率(10%)を統計学的有意($p=0.024$)に上回り本剤の効果が検証された。また、主治医判定によるORR(26.3%、90%信頼区間:17.0~37.6%)、腫瘍縮小が認められた患者割合(62.3%、33/53例)、並びに無増悪生存期間(PFS:中央値99日、90%信頼区間:59.0~129.0日)及び全生存期間(OS:中央値529日、90%信頼区間:313.0~708.0日)でも、本剤の一貫した抗腫瘍効果が認められた。

●病理組織型別奏効率

病理組織型	例数	完全奏効	部分奏効	安定	病勢進行	奏効(奏効率(%))	[90%信頼区間]
合計	57	5	6	15	31	11(19.3)	[11.2~29.9]
PTCL-NOS	37	2	4	12	19	6(16.2)	[7.3~29.5]
AITL	17	3	2	3	9	5(29.4)	[12.4~52.2]
ALK陰性ALCL	3	0	0	0	3	0	—

安全性

有害事象及び本剤との関連性が否定できない有害事象(副作用)は、98.5%(64/65例)及び69.2%(45/65例)の患者に発現し、Grade3以上の有害事象及び副作用は63.1%(41/65例)及び29.2%(19/65例)に発現した。

重篤な有害事象及び重篤な副作用は、それぞれ46.2%(30/65例)及び10.8%(7/65例)に発現し、重症度がGrade5(死亡)又は転帰が死亡であった有害事象は6例に発現し、疾患進行による死亡(2例)以外では、血球貪食性リンパ組織球症、腫瘍崩壊症候群、低体温及び多臓器機能不全症候群が各1例報告されたが、本剤と関連ありと判定された事象は低体温の1例のみであった。本剤投与によって注意すべき有害事象(精神障害、骨髄抑制など)は、本剤の休薬や減量や必要に応じた対症療法でコントロール可能であった。

ダルビアス® 点滴静注用 135mg

DARVIAS® Injection 135mg

(注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

Drug Information

商品名	和名	ダルビアス®点滴静注用 135mg	製造販売元	ソレイジア・ファーマ株式会社	承認番号	30400AMX00208000
	英名	DARVIAS® Injection 135 mg				薬価収載
一般名	和名	ダリナパルシン	日本標準商品分類番号	874291	*販売開始	2022年8月
	英名	Darinaparsin				貯法
					有効期間	36ヵ月

1. 警告

本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血管悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される患者のみに行うこと。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.5参照]

3. 組成・性状	3.1 組成	
	有効成分	1バイアル中 ダリナパルシン 150mg [※]
	添加剤	1バイアル中 pH調節剤
	注)本剤は調製時の損失を考慮し、1バイアルから135mgを注射可能な量として確保するために過量充填されており、1.8mLで溶解したときに75mg/mLとなる。	
	3.2 製剤の性状	
	性状	白色～灰白色の塊(凍結乾燥ケーキ) 本剤を注射用水で溶解するとき、無色透明の液となる。
	pH*	4.5~6.0
	浸透圧比*	約1.4(生理食塩液に対する比)
	*:本剤1バイアルを注射用水1.8mLに溶解したとき	

4. 効能・効果	再発又は難治性の末梢性T細胞リンパ腫
----------	--------------------

5. 効能・効果に関連する注意	5.1 本剤投与の適応となる疾患の診断は、病理診断に十分な経験を持つ医師又は施設により行うこと。
	5.2 臨床試験に組み入れられた患者の病理組織型等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.1参照]

6. 用法・用量	通常、成人にはダリナパルシンとして1日1回300mg/m ² (体表面積)を1時間かけて5日間点滴静注した後、16日間休薬する。この21日間を1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。
----------	--

7. 用法・用量に関連する注意	7.1 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。	
	7.2 本剤の投与により、副作用が発現した場合には、以下の基準を参考に、本剤を休薬、減量又は中止すること。	
	副作用発現時の休薬、減量又は中止の目安	
	副作用	処置
	Grade1又は2*のせん妄、錯乱等の精神障害、中枢神経障害	症状が回復するまで休薬する。回復後は同量で投与を再開することができる。
	Grade3*の副作用(悪心・嘔吐、下痢及び臨床的意義のない無症候性の検査値異常を除く)	Grade1又は開始前のGrade1に回復するまで休薬する。回復後は200mg/m ² に減量して投与を再開することができる。200mg/m ² に減量後に再発した場合には、投与を中止する。
Grade3*の悪心・嘔吐、下痢	対症療法で症状が改善しない場合には、回復するまで休薬する。回復後は200mg/m ² に減量して投与を再開することができる。200mg/m ² に減量後に再発した場合には、投与を中止する。	
Grade4*の副作用(臨床的意義のない無症候性の検査値異常を除く)	投与を中止する。	
*:GradeはNCI-CTCAE v4.0による		

8. 重要な基本的注意

- 8.1 骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤投与前及び投与中は定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.1参照]
- 8.2 せん妄、錯乱等の精神障害があらわれることがあるので、症状について患者等に説明をし、異常が認められた場合には医師等に連絡するように指導すること。[11.1.3参照]
- 8.3 QT間隔延長があらわれることがあるため、本剤投与前及び本剤投与中は定期的に心電図検査及び電解質検査(カリウム、マグネシウム等)を行い、患者の状態を十分に観察すること。また、必要に応じて電解質補正を行うこと。[9.1.1、10.2、11.1.5参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

- 9.1 合併症・既往歴等のある患者
 - 9.1.1 QT間隔延長のおそれ又はその既往歴のある患者
QT間隔延長が起こるおそれがある。[8.3、11.1.5参照]
- 9.2 腎機能障害患者
本剤は主に腎臓から排泄されるため、血中濃度が上昇する可能性がある。なお、腎機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。
- 9.4 生殖能を有する者
 - 9.4.1 妊娠可能な女性に対しては、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5参照]
 - 9.4.2 パートナーが妊娠する可能性のある男性に対しては、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[15.2.1参照]
 - 9.4.3 生殖可能な男性に投与する場合には、造精機能の低下があらわれる可能性があることを考慮すること。動物実験(マウス、ラット、イヌ)において、精巣精細管の変性・萎縮、伸長精子細胞の変性、精巣上体中の精子数減少等が報告されている。
- 9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験(ウサギ)において、胚致死及び生存胎児数減少が認められた。また、ヒトへのヒ素の過剰な長期摂取により、自然流産及び死産のリスク増加等の生殖発生に対する有害性を示す可能性が報告されている。[2.2、9.4.1参照]
- 9.6 授乳婦
本剤投与中及び投与終了後一定期間は授乳を避けさせること。本剤のヒト乳汁中への移行は確認していないが、無機ヒ素において乳汁への移行が報告されている。また、ヒ素化合物が混入したミルクを摂取した乳児において死亡例や皮膚症状の発生が報告されている。
- 9.7 小児等
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

10.2 併用注意(併用に注意すること)		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
QT間隔延長を起こすことが知られている薬剤 クラリスロマイシン、モキシフロキサシン、ペプリジル等 [8.3、11.1.5参照]	QT間隔延長を増強するおそれがあるため、患者の状態を十分に観察すること。	本剤及びこれらの薬剤はいずれもQT間隔を延長させるおそれがあり、併用によりQT間隔延長作用が増強するおそれがある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 骨髄抑制
貧血(12.3%)、好中球減少(12.3%)、血小板減少(12.3%)、白血球減少(4.6%)、リンパ球減少(4.6%)、発熱性好中球減少症(1.5%)等があらわれることがある。[8.1参照]

11.1.2 感染症
肺炎(1.5%)、敗血症性ショック(1.5%)、帯状疱疹(1.5%)等があらわれることがある。

11.1.3 精神障害
せん妄(9.2%)、錯乱(3.1%)、幻覚(3.1%)、不眠症(3.1%)、不安(1.5%)、失見当識(1.5%)等があらわれることがある。[8.2参照]

11.1.4 中枢神経障害
傾眠(3.1%)、浮動性めまい(3.1%)、脳梗塞(1.5%)、回転性めまい(1.5%)、認知障害(1.5%)等があらわれることがある。

11.1.5 QT間隔延長(3.1%) [8.3、9.1.1、10.2参照]

11.2 その他の副作用

	5%以上	5%未満
神経系障害	味覚障害、末梢性感覚ニューロパチー	感覚鈍麻、末梢性ニューロパチー、頭痛

11. 副作用		5%以上	5%未満	14. 適用上の 注意	14.1.4 必要な投与量を含有する溶解液をバイアルから抜き取り、生理食塩液250mLに加えて混和し、希釈液を調製する。 14.1.5 希釈液調製後は速やかに投与すること。なお、希釈後やむを得ず保存する場合は室温で保存し、24時間以内に投与すること。 14.1.6 他の注射剤と配合又は混注しないこと。 14.2 薬剤投与時の注意 14.2.1 投与前に溶液を目視により確認すること。異物又は変色が確認された場合は使用しないこと。 14.2.2 中心静脈から投与することが望ましい。末梢静脈から投与する場合には、血管外への薬液の漏出に注意して慎重に投与すること。末梢静脈からの投与により投与部位の異常が発現することがある。
	心臓		心筋炎、心電図PR延長		
	血管系		血管痛		
	耳		聴力低下		
	消化器	嘔吐	便秘、悪心、下痢、口内炎、腹痛、消化不良、口腔障害		
	皮膚		発疹、脱毛症、ざ瘡様皮膚炎、斑状丘疹状皮膚疹、爪線状隆起		
	泌尿器		血中クレアチニン増加		
	代謝	食欲減退	高カリウム血症、低カリウム血症、脱水、低マグネシウム血症、低ナトリウム血症		
	肝臓	AST増加、ALT増加	肝障害、γ-GTP増加		
	全身	疲労(倦怠感)、発熱	異常感、歩行障害、低体温、末梢性浮腫		
	その他	注入に伴う反応、血中ALP増加、LDH増加、CRP増加			
14. 適用上の 注意	14.1 薬剤調製時の注意 14.1.1 調製時には、防護具(眼鏡、手袋、マスク等)を着用すること。薬液が皮膚に付着した場合は直ちに石鹸及び流水で洗い流すこと。また、粘膜に付着した場合は直ちに流水で洗い流すこと。 14.1.2 本剤1バイアルに注射用水1.8mLを注入後、澄明で均一になるまでバイアルを振り混ぜ、75mg/mLの溶解液を調製する。 14.1.3 溶解液調製後は速やかに希釈液を調製すること。なお、溶解後やむを得ず保存する場合は、室温では6時間以内、2~8℃では24時間以内に希釈すること。				
	15.2 非臨床試験に基づく情報 15.2.1 遺伝毒性試験において、細菌を用いた復帰突然変異試験の結果で変異原性が認められた。[9.4.2参照] 15.2.2 イヌを用いた反復投与毒性試験において、投与直後に過剰興奮、不快感、跳躍、転倒、異常運動、虚脱、嗜眠、嘔吐、嘔気、線維束性収縮等のヒ素曝露の急性症状に類似した一般状態の異常が認められた。				
	20. 取扱い上の注意 20.1 外箱開封後は遮光して保存すること。 20.2 使用後の残液及び薬液に触れた器具等は適用法令等に従って廃棄すること。				
21. 承認条件 21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。 21.2 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが累積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。					
22. 包装 1バイアル					

詳細は電子添文をご参照ください。
電子添文の改訂にご留意ください。

本剤の最新電子添文等は専用アプリ「添文ナビ」より
GS1コードを読み取りの上、ご参照ください。



*2022年8月改訂(第2版)

日本化薬 医薬品情報センター
0120-505-282
日本化薬 医療関係者向け情報サイト
<https://mink.nipponkayaku.co.jp/>

Solasia

製造販売元(輸入)
ソレイジア・ファーマ 株式会社
東京都港区芝公園二丁目11番1号

販売元

日本化薬株式会社
東京都千代田区丸の内二丁目1番1号

最新の電子添文等は以下のいずれかの方法よりご覧ください。

- 下記のページにて検索していただき、ご覧ください。

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 医療用医薬品 情報検索

<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>

- 専用アプリ「添文ナビ」にて下記のGS1バーコードを読み取り、ご覧ください。



(01)14987170020874

「添文ナビ」の使い方は下記のページをご参照ください。

https://www.gs1.jp.org/standard/healthcare/tenbunnavi/pdf/tenbunnavi_HowToUse.pdf

Solasia

製造販売元(輸入)

ソレイジア・ファーマ 株式会社

東京都港区芝公園二丁目11番1号

販売



日本化薬株式会社

東京都千代田区丸の内二丁目1番1号