審議結果報告書

令 和 4 年 5 月 17 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

［販　売　名］　ダルビアス点滴静注用135mg
［一　般　名］　ダリナパルシン
［申 請 者 名］　ソレイジア・ファーマ株式会社
［申請年月日］　令和３年６月30日

［審 議 結 果］

令和４年５月 12 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は８年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

［承 認 条 件］

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。
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集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。

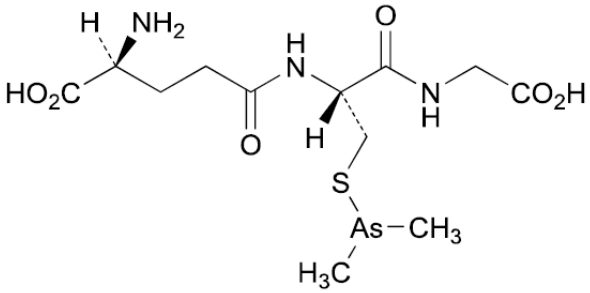
審査報告書

令和 4 年 4 月 14 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

［販　売　名］　ダルビアス点滴静注用 135 mg
［一　般　名］　ダリナパルシン
［申　請　者］　ソレイジア・ファーマ株式会社
［申請年月日］　令和 3 年 6 月 30 日
［剤形・含量］　1 バイアル中にダリナパルシン 150 mg を含有する用時溶解注射剤
［申請区分］　医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
［化学構造］



分子式：　$C_{12}H_{22}AsN_3O_6S$
分子量：　411.31
化学名：
（日本名）　L-γ-グルタミル-*S*-(ジメチルアルサニル)-L-システイニルグリシン
（英　　名）　L-γ-Glutamyl-*S*-(dimethylarsanyl)-L-cysteinylglycine

［特記事項］　なし
［審査担当部］　新薬審査第五部

［審査結果］
別紙のとおり、提出された資料から、本品目の再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫に対する一定の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。
以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、骨髄抑制、感

染症、精神障害（せん妄、錯乱等）、中枢神経障害、末梢神経障害及び QT 間隔延長について、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

［効能又は効果］

再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫

［用法及び用量］

通常、成人にはダリナパルシンとして 1 日 1 回 300 mg/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。

［承　認　条　件］

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。
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集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。

別　紙

審査報告（1）

令和 4 年 2 月 25 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

［販　売　名］	ダリナシア点滴静注用 135 mg
［一　般　名］	ダリナパルシン
［申　請　者］	ソレイジア・ファーマ株式会社
［申請年月日］	令和 3 年 6 月 30 日
［剤形・含量］	1 バイアル中にダリナパルシン 150 mg を含有する用時溶解注射剤
［申請時の効能・効果］	再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫
［申請時の用法・用量］	通常、成人にはダリナパルシンとして 1 回 300 mg/m^2（体表面積）を 1 日 1 回、約 1 時間かけて点滴静注する。5 日間連日投与し、その後 16 日間休薬する。これを 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。

［目　　次］

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等 2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略 5
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略 9
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 14
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略 19
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略 23
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断 47
9. 審査報告（1）作成時における総合評価 48

［略語等一覧］

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

1.1 申請品目の概要

本薬は、米国 The University of Texas M. D. Anderson Cancer Center 及び米国 Texas A&M University により創製された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。本薬は、生体内における無機ヒ素化合物の代謝過程で生じる中間代謝物の一つであり（Annu Rev Pharmacol Toxicol 2007; 47: 243-62）、腫瘍細胞の細胞膜表面に発現するシスチントランスポーターを介して細胞内に取り込まれた後に（Mol Pharmacol 2014; 85: 576-85）、ミトコンドリアの膜電位の低下等を引き起こし、細胞内 ROS の産生を促進させること等により、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る。

1.2 開発の経緯等

海外において、米国 ZIOPHARM Oncology 社（現米国 Alaunos Therapeutics 社）により、再発又は難治性の造血器悪性腫瘍患者を対象とした第 I 相試験（SGL1001 試験）が 2005 年 5 月から実施された。また、申請者により、再発又は難治性の PTCL 患者を対象とした国際共同第 II 相試験（02 試験）が 2016 年 3 月から実施された。

なお、2022 年 1 月時点において、本薬が承認されている国又は地域はない。

本邦においては、申請者により、再発又は難治性の PTCL 患者を対象とした第 I 相試験（01 試験）が 2012 年 2 月から実施された。また、上記の 02 試験への患者登録が 2016 年 3 月から開始された。

今般、02 試験を主要な試験成績として、本薬の承認申請が行われた。

なお、本薬は、「ダリナシア点滴静注用 135 mg」を販売名として申請されたものの、申請者の申し出により「ダルビアス点滴静注用 135 mg」へ変更することとされた。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 特性

原薬は白色～灰白色の結晶性の粉末であり、性状、pH、分配係数、溶解性、吸湿性、粉末 X 線回折、熱重量及び示差走査熱量について検討されている。

原薬の化学構造は、NMR（^{1}H-及び ^{13}C-NMR）、UV、IR、元素分析及び MS により確認されている。

2.1.2 製造方法

原薬は、[redacted]及び中間体である[redacted]から合成される。なお、[redacted]、[redacted] Co., Ltd.により MF 登録番号[redacted]として MF に登録されており、その製造方法は別添のとおりである。

中間体[redacted]以降の製造工程について、以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表 1）。

- CQA の特定。
- 品質リスクアセスメント及び実験計画法に基づく CPP の検討、並びに製造工程パラメータの PAR の検討。

表 1　原薬の管理戦略の概要

CQA	管理方法
含量	規格及び試験方法
性状（外観）	[redacted]、規格及び試験方法
確認試験	規格及び試験方法
元素不純物	[redacted]、規格及び試験方法
類縁物質	[redacted]、規格及び試験方法
残留溶媒	[redacted]、規格及び試験方法
水分	[redacted]、規格及び試験方法
エンドトキシン	規格及び試験方法
微生物限度	規格及び試験方法
[redacted]	規格及び試験方法

重要工程として、[redacted]と[redacted]との[redacted]反応を行う工程が設定され、工程管理項目及び工程管理値が設定されている。また、重要中間体として[redacted]が管理されている。

2.1.3　原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（^{1}H-NMR 及び HPLC）、純度試験（元素不純物（誘導結合プラズマ質量分析法）、類縁物質（HPLC）及び残留溶媒（GC 及び HPLC））、水分、エンドトキシン、微生物限度、[redacted]（誘導結合プラズマ質量分析法）及び定量法（HPLC）が設定されている。

2.1.4　原薬の安定性

原薬で実施された主な安定性試験は表 2 のとおりであり、結果は安定であった。また、光安定性試験の結果、原薬は光に不安定であった。

表 2　原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産スケール：3 ロット	[redacted]±[redacted]℃	二重の FEP 袋＋ファイバードラム	36 カ月

以上より、原薬のリテスト期間は、二重の FEP 袋に入れ、これをファイバードラムに入れて遮光して[redacted]℃以下で保存するとき、36 カ月と設定された。

2.2　製剤

2.2.1　製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 バイアル中に原薬 150 mg を含有する凍結乾燥注射剤である。製剤には、塩酸及び水酸化ナトリウムが添加剤として含まれる。なお、原薬は、注射用水 1.8 mL を用いて溶解した際に 135 mg を採取できるよう、表示量に対して過量に充てんされている。

2.2.2　製造方法

製剤は、薬液調製、無菌ろ過、充填、凍結乾燥、巻き締め、包装及び表示からなる工程により製造される。

以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表 3）。

- CQA の特定。
- 品質リスクアセスメントに基づく CPP の検討、並びに製造工程パラメータの PAR の検討。

表 3　製剤の管理戦略の概要

CQA	管理方法
含量	[redacted]、規格及び試験方法
性状	[redacted]、規格及び試験方法
確認試験	[redacted]、規格及び試験方法
pH	[redacted]、規格及び試験方法
溶状（濁度、色）	[redacted]、規格及び試験方法
類縁物質	[redacted]、規格及び試験方法
水分	[redacted]、規格及び試験方法
エンドトキシン	[redacted]、規格及び試験方法
製剤均一性	[redacted]、規格及び試験方法
不溶性異物	[redacted]、規格及び試験方法
不溶性微粒子	[redacted]、規格及び試験方法
無菌	[redacted]、規格及び試験方法
再溶解時間	[redacted]、規格及び試験方法

重要工程は[redacted]、[redacted]及び[redacted]工程とされ、[redacted]、[redacted]、[redacted]及び[redacted]工程において工程管理が設定されている。

2.2.3　製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（HPLC 及び HPLC-MS）、pH、純度試験（溶状、類縁物質（HPLC））、水分、エンドトキシン、製剤均一性（質量偏差試験）、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、再溶解時間及び定量法（HPLC）が設定されている。

2.2.4　製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表 4 のとおりであり、長期保存試験の結果は、[redacted] カ月時点を除き 36 カ月まで安定であった。[redacted] カ月時点で[redacted][1] が 1 ロットに認められたが、当該[redacted]は[redacted]由来のものであり保存による品質変化ではないと考える、と申請者は説明している。加速試験の結果は安定であった。光安定性試験の結果、製剤は光に不安定であった。

表 4　製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産スケール：3 ロット	5±3℃	－	ブチルゴム製ゴム栓＋ガラス製バイアル	36 カ月
加速試験	実生産スケール：3 ロット	25±2℃	60±5%RH		6 カ月

－：調整せず

以上より、製剤の有効期間は、ブチルゴム製ゴム栓及びガラス製バイアルに包装し、これを紙箱に入れて遮光し、2～8℃で保存するとき、36 カ月と設定された。

[1] 検出された[redacted]は、[redacted]に[redacted]から[redacted]であったことから、[redacted]に対してより厳しい管理基準を満たす[redacted]に変更する改善策が講じられた。なお、変更後の[redacted]を用いて製造された製剤のロット分析結果において、[redacted]は認められていない。

2.R　機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。なお、本品目においては、MF に係る資料が MF 登録者から別途提出されており、機構において MF に関する審査を行った結果は、別添のとおりである。

3.　非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

3.1　効力を裏付ける試験

3.1.1　ミトコンドリアに対する作用（CTD 4.2.1.1.2、4.2.1.1.5）

ヒト APL 由来 HL-60 細胞株を用いて、ミトコンドリア膜電位に対する本薬の作用が、生細胞由来のミトコンドリアへの塩基性蛍光色素の取込み量を指標として、フローサイトメトリー法により検討された。その結果、本薬によりミトコンドリア膜電位の低下が認められた。

ヒト T-ALL 由来 MOLT-4 細胞株から単離したミトコンドリアに本薬を処理した後の溶液の上清を用いて、ミトコンドリアからのシトクロム c の遊離に対する本薬の作用が、シトクロム c の発現量を指標として、ウエスタンブロット法により検討された。その結果、本薬によりシトクロム c の遊離増加が認められた。

MOLT-4 細胞株から単離したミトコンドリアを用いて、ミトコンドリアの膨化に対する本薬の作用が、540 nm の波長における吸光度を測定することにより検討された。その結果、本薬により当該波長における吸光度の減少（ミトコンドリアの膨化）が認められた。一方、mPTP 開口阻害剤であるシクロスポリン A の存在下では、本薬によるミトコンドリアの膨化は認められなかった。

3.1.2　細胞内 ROS の産生促進作用（CTD 4.2.1.1.2）

HL-60 細胞株を用いて、細胞内 ROS（スーパーオキシド、H_2O_2 等）の産生に対する本薬の作用が、ジヒドロエチジウム又は CM-H_2DCFDA の酸化を指標として、フローサイトメトリー法により検討された。その結果、本薬による細胞内 ROS の産生促進作用が認められた。

3.1.3　アポトーシス誘導作用（CTD 4.2.1.1.2）

HL-60 細胞株を用いて、本薬のアポトーシス誘導作用が、①アネキシン V 染色又はカスパーゼ 3 の活性を指標としたフローサイトメトリー法[2)]、及び②カスパーゼ 9 の活性等を指標としたウエスタンブロット法により、それぞれ検討された。その結果、いずれの場合においても、本薬によるアポトーシス誘導作用が認められた。

3.1.4　細胞周期停止作用（CTD 4.2.1.1.2）

ヒト APL 由来 NB4 及び HL-60 細胞株を用いて、本薬の細胞周期停止作用が、PI 染色を指標として、フローサイトメトリー法により検討された。その結果、いずれの細胞株においても本薬による G2/M 期での細胞周期停止作用が認められた。一方、HL-60 細胞株において、ROS 産生阻害作用を有するグルタチオンの前駆体である *N*-アセチルシステイン存在下では、本薬による G2/M 期での細胞周期停止作用は認められなかった。

---

2)　PI 染色によりネクローシス細胞を除去した。

3.1.5　造血器悪性腫瘍由来細胞株に対する増殖抑制作用

3.1.5.1　*in vitro*（CTD 4.2.1.1.1、4.2.1.1.2）

ヒト T-ALL 由来 Jurkat 細胞株並びにヒト CTCL 由来 HH 及び Hut78 細胞株に対する本薬の増殖抑制作用が、生細胞由来の還元酵素活性を指標に検討された。その結果、本薬の IC_{50} 値は、それぞれ 2.7、3.2 及び 6.7 μmoL/L であった。

各種ヒト造血器悪性腫瘍由来細胞株に対する本薬の増殖抑制作用が、生細胞由来の還元酵素活性を指標に検討された。その結果は、表 5 のとおりであった。

表 5　各種ヒト造血器悪性腫瘍由来細胞株に対する本薬の増殖抑制作用

細胞株	由来	IC_{50} 値（μmoL/L）
NB4	APL	2.3
HL-60		2.9
KBM5	CML	4.7
KBM7		1.9
Z-119	T-ALL	4.4

n＝3

3.1.5.2　*in vivo*（CTD 4.2.1.1.7）

MM 患者由来 LAGλ-1 腫瘍組織片を筋肉内移植した SCID マウス（5 例/群）を用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。移植日を第 0 日として、第 14 日目から第 35 日目まで①本薬 50 若しくは 100 mg/kg が BID で週 5 回静脈内投与、②本薬 100 若しくは 200 mg/kg が QD で週 1 回静脈内投与、又は③本薬 100 若しくは 200 mg/kg が QD で週 3 回静脈内投与され、腫瘍体積が算出された。その結果、対照（生理食塩液）群と比較して、上記②及び③の本薬 200 mg/kg 群で腫瘍増殖抑制作用を示す傾向が認められた。

3.2　安全性薬理試験

3.2.1　中枢神経系に及ぼす影響（CTD 4.2.1.3.1）

ラット（6 例/群）に本薬 50、75 及び 150 mg/kg が単回静脈内投与され、一般状態及び神経行動学的機能に対する本薬の影響が、Irwin 変法により検討された。その結果、本薬 75 及び 150 mg/kg 群で自発運動の低下、本薬 150 mg/kg 群で流涎が認められた。

上記の所見について、ラットにおける本薬 45 mg/kg 投与時の血漿中ヒ素の C_{max}（2,669 ng/mL）が臨床推奨用量における血漿中ヒ素の C_{max}（1,359 ng/mL）[3] を上回っていたこと等を考慮すると、本薬の臨床使用時に安全性上の問題が生じる可能性は低いものの、イヌを用いた反復投与毒性試験において中枢神経系への影響が認められていること（5.R.1 参照）及び臨床試験において神経系障害が認められていること（7.R.3.5 参照）から、中枢神経障害について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起を行う、と申請者は説明している。

3.2.2　心血管系に及ぼす影響

3.2.2.1　hERG カリウム電流に及ぼす影響（CTD 4.2.1.3.2）

hERG を導入したヒト胎児腎臓由来 HEK293 細胞株を用いて、hERG カリウム電流に対する本薬の影響が検討された。その結果、本薬 30、100、300 及び 1,000 μmoL/L による hERG カリウム電流の阻害率

[3] 国際共同第Ⅱ相試験（02 試験）において、本薬 300 mg/m² を第 1～5 日目に静脈内投与した際の第 5 日目（定常状態）における C_{max}（6.2.2.1 参照）。

（平均値±標準誤差、n＝3）は、それぞれ－0.1±0.3、11.1±1.6、13.2±1.7 及び 11.9±0.7%であり、対照（HEPES 緩衝生理食塩液[4]）群と比較して、本薬 100、300 及び 1,000 μmoL/L 群で統計学的に有意な阻害作用が認められた（いずれも p＜0.05、Dunnett の多重比較検定）。

3.2.2.2　心電図、心拍数及び血圧に及ぼす影響（CTD 4.2.1.3.4、4.2.1.3.5、4.2.1.3.6、4.2.1.3.7）

モルモットから摘出した心臓を用いて、心電図（RR 間隔、PQ 間隔、QRS 間隔、QT 間隔、QTc 間隔及び ST-T 間隔）及び左室圧増加率（dP/dt_{max} 及び dP/dt_{min}）に対する本薬 0.01、0.1、1、10 及び 100 μmoL/L の影響がランゲンドルフ灌流法により検討された。その結果、本薬 100 μmol/L 投与により RR 間隔、PQ 間隔、QRS 間隔、QT 間隔、QTc 間隔及び ST-T 間隔の延長、dP/dt_{max} の減少並びに dP/dt_{min} の増加が認められた。

イヌ（8 例）に本薬 2、4 及び 6 mg/kg が順次単回静脈内投与され、心電図（QRS 間隔、PR 間隔、QT 間隔及び QTc 間隔）、心拍数及び血圧（収縮期血圧、拡張期血圧、平均動脈圧及び脈圧）に対する本薬の影響が検討された。その結果、本薬投与による影響は認められなかった。

イヌ（8 例）に本薬 8、15 及び 30 mg/kg が順次単回静脈内投与され、心電図（RR 間隔、QRS 間隔、PR 間隔、QT 間隔、QTc 間隔、T_{P-E} 間隔、QRS 電位及び ST 電位）、心拍数及び血圧（収縮期血圧、拡張期血圧、平均動脈圧及び脈圧）に対する本薬の影響が検討された。その結果、本薬 30 mg/kg 投与により、RR 間隔及び PR 間隔の短縮、心拍数の増加並びに収縮期血圧、拡張期血圧及び平均動脈圧の上昇が認められた。

イヌ（4 例）に本薬 8、15 及び 30 mg/kg が順次単回静脈内投与され、心電図（QRS 間隔、PR 間隔、QT 間隔及び QTc 間隔）、心拍数及び血圧（収縮期血圧、拡張期血圧及び平均動脈圧）に対する本薬の影響が検討された。その結果、本薬 30 mg/kg 投与により、心拍数の増加並びに収縮期血圧、拡張期血圧及び平均動脈圧の上昇が認められた。

申請者は、上記の所見について、それぞれ以下のように説明している。

- 心電図異常について、イヌを用いた 18 週間反復投与毒性試験においても QTc 間隔延長が認められていること（5.2 参照）及び臨床試験において QT 間隔延長等が認められていること（7.R.3.6 参照）から、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起を行う。
- 血圧上昇及び心拍数の増加について、イヌにおける本薬 30 mg/kg 投与時の血漿中ヒ素の C_{max}（4,194 ng/mL）は臨床推奨用量における血漿中ヒ素の C_{max}（1,359 ng/mL）[3] を上回っていたこと等を考慮すると、本薬の臨床使用時に安全性上の問題が生じる可能性は低い。

3.2.3　呼吸系に及ぼす影響（CTD 4.2.1.3.6）

イヌ（8 例）に本薬 8、15 及び 30 mg/kg が順次単回静脈内投与され、呼吸数及び一回換気量に対する本薬の影響が検討された。その結果、本薬 30 mg/kg 投与により、呼吸数の増加が認められた。

上記の所見について、イヌにおける本薬 30 mg/kg 投与時の血漿中ヒ素の C_{max}（4,194 ng/mL）は臨床推奨用量における血漿中ヒ素の C_{max}（1,359 ng/mL）[3] を上回っていたこと等を考慮すると、本薬の臨床使用時に安全性上の問題が生じる可能性は低い、と申請者は説明している。

---

[4] 137 mmol/L 塩化ナトリウム、4.0 mmol/L 塩化カリウム、1.8 mmol/L 塩化カルシウム、1.0 mmol/L 塩化マグネシウム、10 mmol/L HEPES 及び 10 mmol/L グルコース。

3.3　薬力学的薬物相互作用試験（CTD 4.2.1.4.2）

3 種類のヒト T-ALL 由来細胞株を用いて、本薬、フォロデシン、プララトレキサート又はロミデプシン単独及び本薬と当該薬剤との併用による増殖抑制作用が、生細胞由来の還元酵素活性を指標に検討された。その結果、各細胞株に対する本薬、フォロデシン、プララトレキサート及びロミデプシンの IC_{50} 値及びコンビネーションインデックス値[5] は、表 6 のとおりであった。

表 6　ヒト T-ALL 由来細胞株に対する本薬、フォロデシン、プララトレキサート及びロミデプシンの増殖抑制作用

併用薬	細胞株	IC_{50} 値（μmol/L）			コンビネーションインデックス値*2
		本薬単独	併用薬単独	本薬/併用薬*1	
フォロデシン	Jurkat	2±0.1	0.01±0.00	1.00±0.08	0.9
	CCRF-CEM	3±0.6	0.003±0.000	0.22±0.05	1
	MOLT-4	1.1±0.2	0.003±0.002	0.51±0.29	0.46
プララトレキサート	Jurkat	1.4±0.0	0.002±0.000	0.02±0.00	0.76
	CCRF-CEM	1.9±0.3	0.002±0.001	0.22±0.03	0.55
	MOLT-4	2±0.2	0.002±0.001	0.20±0.02	0.48
ロミデプシン	Jurkat	2.6±0.3	0.005±0.001	0.55±0.25	1.22
	CCRF-CEM	1.2±0.1	0.001±0.000	0.14±0.00	3.7
	MOLT-4	0.94±0.06	0.003±0.000	0.25±0.08	2.2

平均値±標準偏差、n＝3、*1：本薬と併用薬を 100：1 のモル濃度比で併用した際の本薬の IC_{50} 値、*2：コンビネーションインデックス値＜0.8 を「相乗作用あり」、0.8～1.2 を「相加作用あり」、＞1.2 を「拮抗作用あり」と定義した

3.R　機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の項に示す検討に基づき、本薬の非臨床薬理に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

3.R.1　本薬の作用機序及び有効性について

申請者は、本薬の作用機序及び PTCL に対する有効性について、以下のように説明している。

シスチントランスポーターは、細胞外のシスチンをグルタミン酸との交換により細胞内に取り込むアミノ酸トランスポーターの一種であり、シスチントランスポーターの構成因子である xCT は、腫瘍細胞において高発現し、シスチントランスポーターの安定化に寄与していることが報告されている（Am J Cancer Res 2020; 10: 3106-26 等）。

本薬は、生体内における無機ヒ素化合物の代謝過程で生じる中間代謝物の一つであり（Annu Rev Pharmacol Toxicol 2007; 47: 243-62）、細胞膜表面に発現する γ-GT により三価ヒ素化合物であるジメチルアルシン酸－システインに代謝され、シスチントランスポーターを介して細胞内に取り込まれることが報告されている（Mol Pharmacol 2014; 85: 576-85）。

また、解糖系で生成されたピルビン酸はミトコンドリアの電子伝達系を介して ATP の産生に利用されるが、三価ヒ素化合物は、ピルビン酸をアセチル CoA に変換するピルビン酸脱水素酵素複合体の活性を阻害することで、ミトコンドリアの機能障害を引き起こすと考えられている（Toxicol Lett 2002; 133: 1-16）。

以上より、本薬は、ジメチルアルシン酸－システインとして細胞内に取り込まれた後に、上記の機序等を介してミトコンドリアの機能障害（膜電位の低下等）を引き起こし（3.1.1 参照）、細胞内 ROS の産生を促進させること（3.1.2 参照）等により、アポトーシス及び細胞周期停止を誘導し（3.1.3 及び 3.1.4 参照）、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられる。

---

[5] Chou & Talalay の方法（Cancer Res 2010; 70: 440-6）に基づき算出した。

ヒト PTCL 由来細胞株に対する本薬の増殖抑制作用を検討した非臨床試験成績は得られていないものの、本薬の作用機序に加えて、本薬はヒト T 細胞性腫瘍由来細胞株を含む複数の造血器悪性腫瘍由来細胞株に対して増殖抑制作用を示したこと（3.1.5.1 参照）等を考慮すると、T 細胞性腫瘍の一つである PTCL に対しても有効性を示す可能性はあると考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

動物におけるヒ素[6] の PK は、ラット及びイヌにおいて検討された。また、本薬の血漿タンパク結合、薬物代謝酵素、トランスポーター等に関する検討は、ヒト又は動物由来の生体試料を用いて行われた。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与

雄性イヌに本薬 30 mg/kg を単回静脈内投与し、血漿及び血液中ヒ素濃度が検討された（表 7）。投与終了直前におけるヒ素の血液/血漿中濃度比は 3.4 であった。

表 7 ヒ素の PK パラメータ（雄性イヌ、単回静脈内投与）

測定試料	C_{max}（μg/mL）	AUC_{inf}（μg･h/mL）	$t_{1/2}$（h）	CL（mL/h/kg）	$V_{d,ss}$（mL/kg）
血漿	3.79±0.321	23.3±3.04	5.05±0.881	237±33.0	1,210±92.4
血液	10.2±3.29	26.9±3.45	6.62±1.15	205±26.6	1,230±225

平均値±標準偏差、n＝3

4.1.2 反復投与

雌雄ラットに、21 日間を 1 サイクルとし、本薬 5、15 及び 45 mg/kg を QD で各サイクルの第 1～5 日目に反復静脈内投与し、血漿中ヒ素濃度が検討された（表 8）。ヒ素の曝露量に明確な性差は認められなかった。また、検討された用量範囲におけるヒ素の曝露量は、第 1 日目では概ね用量に比例して増加した一方で、第 110 日目（第 5 サイクル第 5 日目）では用量比を下回って増加した。第 110 日目のヒ素の曝露量が用量比を下回って増加した理由について、投与回数及び用量の増加に伴い、本薬の代謝物であるジメチルアルシナス酸のヘモグロビンへの結合が飽和し、ヒ素の排泄が増加したことによるものと考える、と申請者は説明している。第 110 日目におけるヒ素の曝露量は、第 1 日目と比較して高値を示した。

表 8 ヒ素の PK パラメータ*（雌雄ラット、18 週間反復静脈内投与）

測定日（日）	投与量（mg/kg）	C_{max}（ng/mL）		AUC_{24h}（ng･h/mL）	
		雄	雌	雄	雌
1	5	159.7	175.0	1,369	1,284
	15	572.4	667.1	3,300	3,037
	45	3,024	2,314	10,122	7,559
110	5	3,392	1,850	46,658	21,760
	15	3,557	3,707	52,144	34,160
	45	11,093	14,422	50,267	54,179

*：PK パラメータは各測定時点の血漿中本薬濃度の平均値（n＝4）に基づき算出された

[6] 本薬は生体内における無機ヒ素化合物の代謝過程で生じる中間代謝物の一つであること等から、本薬投与後の PK はヒ素を指標として検討された。

4.2　分布

4.2.1　組織分布

雌雄アルビノラットに ^{76}As 標識体 30 μCi を単回静脈内投与し、放射能の組織分布が検討された。その結果、血液中放射能濃度は組織中放射能濃度と比較して高値を示し、組織中放射能濃度が特に高値を示した組織は脾臓及び肺であった（投与 0.5～48 時間後の血液、脾臓及び肺中放射能濃度は、それぞれ 4.87～5.34、0.99～1.20 及び 0.59～0.84%ID/g[7]）。投与 48 時間後における、検討されたすべての組織中放射能の合計は、投与放射能の 5.48%であった。

4.2.2　血漿タンパク結合

ラット、イヌ及びヒトの血漿と本薬（0.55～55.5 μg/mL[8]）を 37℃で 30 分間インキュベートし、限外ろ過法を用いてヒ素の血漿タンパク結合が検討された[9]。その結果、ラット、イヌ及びヒトにおけるヒ素の血漿タンパク結合率は、それぞれ 78.2～93.5、8.73～29.9 及び 78.3～82.9%であった。

また、ラット、イヌ及びヒトの血漿とジメチルアルシン酸（0.184～18.4 μg/mL）を 37℃で 30 分間インキュベートし､限外ろ過法を用いてジメチルアルシン酸の血漿タンパク結合が検討された｡その結果、ラット及びヒトの血漿にジメチルアルシン酸は結合せず、イヌにおけるジメチルアルシン酸（0.184 μg/mL[10]）の血漿タンパク結合率は 1.01%であった。

4.2.3　血球移行性

ラット、イヌ及びヒトの血液と本薬（0.55～55.5 μg/mL[11]）を 37℃で 30 分間インキュベートし、ヒ素の血球移行性が検討された。その結果、ラット、イヌ及びヒトにおけるヒ素の血液/血漿中濃度比は、それぞれ 1.53～6.41、8.60～10.8 及び 5.53～7.00 であった。以上より、本薬由来のヒ素化合物は血球に移行することが示された、と申請者は説明している。

4.2.4　胎盤通過性及び胎児移行性

本薬の胎盤通過性及び胎児移行性は検討されていない。無機ヒ素は胎盤を通過し、胎児に移行する旨が報告されていること（Acta Pharmacol Toxicol 1984; 54: 311-20 等）から、本薬投与後のヒ素化合物も胎盤を通過し、胎児に移行する可能性がある、と申請者は説明している。

4.3　代謝

4.3.1　*in vivo*

雄性イヌに本薬 30 mg/kg を単回静脈内投与し、血漿、尿及び糞中代謝物が検討された。その結果、投与 8 時間後の血漿中、投与 48 時間後までの尿中及び投与 24 時間後までの糞中には、いずれも主にジメチルアルシン酸が検出された（試料中総ヒ素に対する割合[12]は、それぞれ 99.4、99.9 及び 83.9%、以下、同様）。また、投与終了直前の血漿中には未変化体が検出された（0.0658%）が、投与 1、4 及び 8 時間

---

7) 投与放射能に対する血液又は組織中放射能の割合を血液又は組織重量で標準化した値。
8) ラット及びヒトにおけるヒ素の血漿タンパク結合率は、本薬 2.75～55.5 μg/mL のデータに基づき算出された。
9) ラット、イヌ及びヒト血漿と本薬（5.5 μg/mL）を 37℃で 0～60 分間インキュベートした後に本薬は検出されなかったことから、ヒ素の血漿タンパク結合が検討された。
10) その他の濃度（1.84 及び 18.4 μg/mL）では結合しなかった。
11) イヌ及びヒトにおけるヒ素の血液/血漿中濃度比は、本薬 5.5 及び 55.5 μg/mL のデータに基づき算出された。
12) 試料を LC で分離して得られたクロマトグラフにおける、ヒ素のピーク面積の合計に対する各代謝物のピーク面積の割合。

後の血漿中には未変化体は検出されなかった。以上の検討結果等から、本薬は生体内において不安定であることが示された、と申請者は説明している。

4.3.2 *in vitro*

以下の検討結果等に基づき、本薬からジメチルアルシン酸の生成に代謝酵素は関与しないことが示唆された、と申請者は説明している。

- ヒト肝細胞と本薬（10 µmol/L）を、グルタチオン存在下において 37℃で 4 時間インキュベートし、本薬の代謝物が検討された。その結果、主な代謝物としてジメチルアルシン酸、ジメチルモノチオアルシン酸及びジメチルアルシン酸－システインが検出された（試料中総ヒ素に対する割合[12]は、それぞれ 59.3、14.5 及び 2.54%、以下、同様）。なお、本薬添加直後においてもジメチルアルシン酸が検出された（44.2%）。
- Krebs Hensleit 緩衝液と本薬（10 µmol/L）を、グルタチオン存在下において 37℃で 4 時間インキュベートし、本薬の安定性が検討された。その結果、主にジメチルアルシン酸、未変化体及びジメチルアルシノチオールグルタチオンが検出された（68.5、28.9 及び 2.04%）。なお、本薬添加直後においてもジメチルアルシン酸及びジメチルアルシノチオールグルタチオンが検出された（29.9 及び 1.49%）。

4.4 排泄

4.4.1 尿及び糞中排泄

雄性イヌに本薬 30 mg/kg を単回静脈内投与し、ヒ素の尿及び糞中排泄率（投与されたヒ素量に対する割合）が検討された。その結果、投与 168 時間後までのヒ素の尿及び糞中排泄率は、それぞれ 92.9 及び 1.14%であった。以上より、本薬投与後のヒ素化合物は主に尿中に排泄される、と申請者は説明している。

4.4.2 乳汁中排泄

本薬の乳汁中排泄は検討されていない。ヒ素は乳汁に排泄される旨が報告されていること（Biomed Res Trace Elements 2002; 13: 149-57）から、本薬投与後のヒ素化合物も乳汁中に排泄される可能性がある、と申請者は説明している。

4.5 薬物動態学的相互作用

4.5.1 酵素阻害

以下の検討結果に加え、本薬を申請用法・用量で投与した後の血漿中に本薬は検出されなかったこと（6.2.2.1 参照）を考慮すると、臨床使用時において、本薬及びジメチルアルシン酸による CYP 分子種の阻害を介した薬物動態学的相互作用が発現する可能性は低い、と申請者は説明している。

- ヒト肝ミクロソームと本薬及びジメチルアルシン酸（いずれも 2～200 µmol/L）を CYP 分子種（1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A）の基質[13]及び NADPH 存在下でインキュベートし、各 CYP 分子種に対する本薬及びジメチルアルシン酸の阻害作用が検討された。その結果、本薬は CYP1A2、

[13] CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19 及び 2D6 の基質として、それぞれフェナセチン、ブプロピオン、パクリタキセル、ジクロフェナク、*S*-メフェニトイン及びブフラロールが用いられた。また、CYP3A の基質としてミダゾラム及びテストステロンが用いられた。

2C8 及び 3A の基質の代謝に対して阻害作用を示し、IC_{50} 値はそれぞれ 54.2、16.2 及び 72.5[14] μmol/L であった。一方、本薬は検討された他の CYP 分子種の基質の代謝に対して明確な阻害作用を示さなかった。また、ジメチルアルシン酸は検討されたいずれの CYP 分子種の基質の代謝に対しても明確な阻害作用を示さなかった。

- ヒト肝ミクロソームと本薬（2～400 μmol/L[15]）を NADPH 存在下でインキュベートした後に、CYP 分子種（2B6、2C9 及び 2C19）の基質[13]とインキュベートし、各 CYP 分子種に対する本薬の時間依存的阻害作用が検討された。その結果、本薬は①CYP2B6、②CYP2C9 及び③CYP2C19 の基質の代謝に対して時間依存的阻害作用を示し、$K_{I,\ app}$ 値及び k_{inact} 値はそれぞれ①32.3 μmol/L 及び 0.0390 min^{-1}、②403 μmol/L 及び 0.0985 min^{-1}、並びに③117 μmol/L 及び 0.0464 min^{-1} であった。

4.5.2 酵素誘導

ヒト肝細胞を本薬（0.2～2 μmol/L）及びジメチルアルシン酸（0.2～20 μmol/L[16]）存在下で 72 時間インキュベートし、CYP 分子種（1A2、2B6、2C8、2C9 及び 3A4）の mRNA 発現量が検討された。その結果、本薬（2 μmol/L）は CYP2B6、CYP2C9 及び CYP3A4 の mRNA 発現に対して、それぞれ溶媒対照[17]の 2.10～2.39、1.33～2.07 及び 1.28～5.09 倍の誘導作用を示した。一方、本薬は CYP1A2 及び 2C8 の mRNA 発現に対して明確な誘導作用を示さなかった。また、ジメチルアルシン酸（6[16]又は 20 μmol/L）は CYP2B6、CYP2C8 及び CYP3A4 の mRNA 発現に対して、それぞれ溶媒対照[17]の 2.01～3.07、1.78～2.71 及び 1.30～2.48 倍の誘導作用を示した。一方、ジメチルアルシン酸は CYP1A2 及び 2C9 の mRNA 発現に対して明確な誘導作用を示さなかった。以上の検討結果に加え、本薬を申請用法・用量で投与した後の血漿中に本薬は検出されなかったこと（6.2.2.1 参照）、及び本薬を申請用法・用量で投与した際に想定される、定常状態におけるジメチルアルシン酸の C_{max}（17.5 μmol/L[18]）を考慮すると、臨床使用時において、ジメチルアルシン酸による CYP2B6、2C8 及び 3A4 の誘導を介した薬物動態学的相互作用が発現する可能性がある、と申請者は説明している。

4.5.3 トランスポーター

以下の検討結果に基づき、本薬及びジメチルアルシン酸は P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3 及び OCT2 の基質ではないことが示された、と申請者は説明している。

- ヒト結腸癌由来 Caco-2 細胞株を用いて、P-gp 及び BCRP を介した本薬及びジメチルアルシン酸（いずれも 10 μmol/L）の輸送が検討された。その結果、本薬の efflux ratio は 2 未満であり、また、ジメチルアルシン酸の輸送は認められなかった。
- ヒト OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3 及び OCT2 を発現させたヒト胎児腎臓由来 HEK293 細胞株を用いて、各トランスポーターを介した本薬及びジメチルアルシン酸（いずれも 10 μmol/L）の輸送が検討された。その結果、各トランスポーター非発現細胞株に対する各トランスポーター発現細胞株における本薬の取込み速度の比は、いずれも 2 未満であった。一方、いずれのトランスポータ

---

14) CYP3A の基質としてミダゾラムを用いた際の IC_{50} 値。なお、テストステロンを用いた際の IC_{50} 値は 160 μmol/L であった。
15) CYP2B6、2C9 及び 2C19 の検討は、それぞれ 2～200、25～400 及び 2～100 μmol/L で行われた。
16) 一部のドナー由来の肝細胞を用いた検討は、0.2～6 μmol/L で行われた。
17) 溶媒対照として 0.1%DMSO が用いられた。
18) 国際共同第Ⅱ相試験（02 試験）において、日本人患者に本薬 300 mg/m^2 を第 1～5 日目に静脈内投与した際の第 5 日目における C_{max}（6.2.8 参照）及び血漿中総ヒ素に対するジメチルアルシン酸の割合（約 90%、6.2.2.1 参照）から算出した値。

一発現細胞株においても、ジメチルアルシン酸の取込みは認められなかった。

また、以下の検討結果に加え、本薬を申請用法・用量で投与した後の血漿中に本薬は検出されなかったこと（6.2.2.1 参照）を考慮すると、臨床使用時において、本薬及びジメチルアルシン酸による P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3 及び OCT2 の阻害を介した薬物動態学的相互作用が発現する可能性は低い、と申請者は説明している。

- Caco-2 細胞株を用いて、P-gp 及び BCRP の基質[19] の輸送に対する本薬及びジメチルアルシン酸（いずれも 1～300 μmol/L）の阻害作用が検討された。その結果、本薬は P-gp の基質の輸送に対して阻害作用を示し、IC_{50} 値は 133 μmol/L であった。一方、本薬は BCRP の基質の輸送に対して明確な阻害作用を示さず、また、ジメチルアルシン酸は P-gp 及び BCRP の基質の輸送に対して明確な阻害作用を示さなかった。
- ヒト OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3 及び OCT2 を発現させた HEK293 細胞株を用いて、各トランスポーターの基質[20] の輸送に対する本薬及びジメチルアルシン酸（いずれも 1～300 μmol/L）の阻害作用が検討された。その結果、本薬及びジメチルアルシン酸はいずれのトランスポーターの基質の輸送に対しても明確な阻害作用を示さなかった。

4.R　機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の項に示す検討に基づき、本薬の非臨床薬物動態に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

4.R.1　薬物動態学的相互作用について

申請者は、代謝酵素（CYP2B6、2C8 及び 3A4）を介した薬物動態学的相互作用について、以下のように説明している。

in vitro 試験の結果から、ジメチルアルシン酸による CYP2B6、2C8 及び 3A4 の誘導を介した薬物動態学的相互作用が発現することが示唆された（4.5.2 参照）。しかしながら、国内第 I 相試験（01 試験）、国際共同第Ⅱ相試験（02 試験）及び海外第 I 相試験（03 試験）において、本薬と CYP2B6、2C8 及び 3A の基質との併用による安全性上の特段の懸念は認められなかったこと等から、当該基質との併用投与が本薬の臨床使用時に問題となる可能性は低いと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、CYP2B6、2C8 及び 3A を介したジメチルアルシン酸の薬物動態学的相互作用に関する情報は本薬の適正使用のために重要と考えることから、引き続き当該情報を収集し、有益な情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

---

19) P-gp 及び BCRP の基質として、それぞれ ^{3}H 標識したジゴキシン（1 μmol/L）及び ^{3}H 標識したエストロン-3-硫酸（1 μmol/L）が用いられた。

20) ①OATP1B1、②OATP1B3、③OAT1、④OAT3 及び⑤OCT2 の基質として、それぞれ①^{3}H 標識したエストロン-3-硫酸（0.005 μmol/L）、②^{3}H 標識したエストラジオール 17β-D-グルクロニド（1 μmol/L）、③^{3}H 標識した *p*-アミノ馬尿酸（3 μmol/L）、④^{3}H 標識したエストロン-3-硫酸（2 μmol/L）及び⑤^{3}H 標識したメトホルミン（120 μmol/L）が用いられた。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

5.1 単回投与毒性試験

本薬の単回投与毒性試験は実施されていないものの、ラット 4 週間反復静脈内投与毒性試験、マウス 5 日間反復静脈内投与試験及び小核試験、並びにイヌ 4 週間及び 18 週間反復静脈内投与試験により、急性毒性が評価された。ラットでは、50 mg/kg 以上の投与で死亡例が認められ、主な急性症状として頻呼吸、潮紅及び浮腫が認められた。マウスにおける主な急性症状として 5 日間反復静脈内投与試験（CTD 4.2.3.2.1）では自発運動の低下、単回静脈内投与された小核試験（5.3 参照）では半眼、口腔内分泌物及び運動失調が認められた。イヌでは死亡は認められず、急性症状のうち、中枢神経系への影響が疑われる所見として、過剰興奮、不快感、跳躍、転倒、異常運動、虚脱、嗜眠、嘔吐・嘔気、線維束性収縮等が認められた。以上より、本薬の静脈内投与における概略の致死量は、ラットで 50 mg/kg、イヌで 30 mg/kg 超である、と申請者は説明している。

5.2 反復投与毒性試験

ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験（4 及び 18 週間）が実施された（表 9）。主な毒性所見として、ラットでは一般状態悪化による死亡例及び精巣精子形成阻害、イヌではヒ素曝露の急性症状に類似した一般状態の異常、QTc 間隔延長及び精巣精子細胞の滞留が認められた。ラットに 18 週間反復投与した場合に認められた骨髄リンパ球系比率低値及び顆粒球系比率高値、イヌに 3 mg/kg を 18 週間反復投与した場合に認められた一般状態の異常所見について、関連する変化が認められない又は散発的な発現であることから毒性と判断していない、と申請者は説明している。

ラット及びイヌに 18 週間反復投与した場合における無毒性量時の血中ヒ素曝露量（AUC_{24h}）は、ラットでは 52,144 ng･h/mL（雄）及び 34,160 ng･h/mL（雌）、イヌでは 2,798 ng･h/mL（雄）及び 2,680 ng･h/mL（雌）であり、臨床推奨用量における血中ヒ素曝露量[21)] と比較して、ラットでは約 2.2 倍（雄）及び約 1.4 倍（雌）、イヌでは約 0.1 倍（雌雄）であった。

表 9　反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量（mg/kg/日）	主な所見	無毒性量（mg/kg/日）	添付資料 CTD
雌雄ラット（Sprague Dawley）	静脈内	4 週間 7 日間投与（QD）＋7 日間休薬 2 サイクル	0[*1]、30、50、75	死亡例[*2] 50：3/3 例（雌） 75：2/3 例（雄）、3/3 例（雌） 流涎、潮紅、頻・異常呼吸、呼吸困難・薄弱、被毛粗剛、軟便、肛門周囲汚れ、自発運動低下、鼻汁、鼻部・足首浮腫、虚脱、嗜眠、流涙、削痩、投与部位痂皮、肝臓辺縁部黒色化・黄色領域、膵臓蒼白化、消化管淡黄色ゼリー状物質貯留、胃拡張、胃・小腸壁菲薄化、副腎暗赤色化、胸腺・脾臓小型化 生存例 ≧30：流涎（雌雄）、体重増加量・摂餌量低値（雄） ≧50：頻呼吸、潮紅（雌雄）、摂餌量低値（雌） 30：投与部位創傷・痂疲、尾部切断、脾臓小型化（雄） 50：異常呼吸、鼻部・足首浮腫（雄）、体重・体重増加量低値（雌） 75：被毛粗剛（雄）	30 未満	4.2.3.2.3

21) 国際共同第Ⅱ相試験（02 試験）において、本薬 300 mg/m² を第 1～5 日目に静脈内投与した際の第 5 日目における血中ヒ素曝露量（AUC_{24h}）は 24,006 ng･h/mL であった（6.2.2.1 参照）。

試験系	投与経路	投与期間	用量（mg/kg/日）	主な所見	無毒性量（mg/kg/日）	添付資料 CTD
雌雄ラット（Sprague Dawley）	静脈内	18 週間 5 日間投与（QD） ＋16 日間休薬を 6 サイクル 回復 4 週間	0[*1]、5、15、45	死亡例[*2] 45：2/15[*3] 例（雌） 過剰興奮、旋回、嗜眠、円背位、流涎、流涙、眼脂、鼻汁、潮紅、軟便、肛門周囲汚れ、被毛粗剛、投与部位浮腫・痂皮・潰瘍・退色・炎症・壊死、尾部切断 生存例 ≧5:骨髄リンパ球系比率低値・顆粒球系比率高値[*4]（雄） 45：体重増加量・摂餌量低値、過剰興奮、旋回、流涙、流涎、軟便、尾部浮腫、潮紅、尾部潰瘍・痂皮、肛門周囲汚れ、被毛粗剛、尾欠損、網状赤血数高値（雌雄）、体重低値、尾部退色、落屑、精巣上体・精巣重量低値、精巣上体管腔内細胞残屑・精子減少、精巣精細管変性/萎縮・伸長精子細胞変性（雄）、円背位、被毛光沢消失、蒼白（雌） 回復性あり	15	4.2.3.2.5
雌雄イヌ（ビーグル）	静脈内	4 週間 7 日間投与（QD） ＋7 日間休薬を 2 サイクル	0[*1]、5、15、25	≧15：流涎、泡沫喀出、流涙、潮紅、結膜充血（雌雄）異常運動、過剰興奮又は不快感、掻痒（雄） 25：跳躍又は転倒（雌雄）、虚脱（雄）、過剰興奮又は不快感、異常運動、嘔気、嘔吐、線維束性収縮、軟便又は水様便（雌）	5	4.2.3.2.4
雌雄イヌ（ビーグル）	静脈内	18 週間 5 日間投与（QD） ＋16 日間休薬を 6 サイクル 回復 4 週間	0[*1]、3、10、30	≧3：過剰興奮、異常運動、眼瞼腫脹・赤色化[*5]、潮紅、結膜充血、流涎、投与部位浮腫、心拍数増加（雌雄）、軟便（雄）、掻痒（雌） ≧10：嗜眠、虚脱、流涙、眼脂[*6]、嘔吐（雌雄）、精巣精子細胞滞留（雄）、QTc 間隔延長（雌） 30：振戦/身震い、泡沫喀出（雌雄）、鼻汁、血便、掻痒（雄）、線維束性収縮、軟便（雌） 回復期間終了後[*7] 30：精巣精子細胞滞留	3	4.2.3.2.6

*1：生理食塩液、*2：本薬投与に関連した主な毒性所見のみを記載、*3：TK 群の死亡例は除く、*4：高値傾向含む、*5：3 mg/kg 群の雌除く、*6：30 mg/kg 群の雄除く、*7：回復性が認められない所見のみ記載

5.3　遺伝毒性試験

細菌を用いた復帰突然変異試験（Ames 試験）、哺乳類細胞を用いた染色体異常試験及びにマウスを用いた小核試験が実施され（表 10）、本薬は代謝活性化条件下で変異原性を有する、と申請者は説明している。

表 10　遺伝毒性試験

試験の種類		試験系	代謝活性化（処置）	濃度又は用量	試験成績	添付資料 CTD
in vitro	Ames 試験	ネズミチフス菌：TA98 、 TA100 、TA1535	S9－/＋	0*、6、13、25、50、100、250 μg/plate	陰性	4.2.3.3.1.1
		ネズミチフス菌：TA1537	S9－/＋	0*、6、13、25、50、100、250 μg/plate	陽性（S9＋）	
		大腸菌：WP2*uvrA*	S9－	0*、6、13、25、50、100、250 μg/plate	陰性	
			S9＋	0*、19、38、75、150、300、500 μg/plate	陽性	
	染色体異常試験	ヒト末梢血リンパ球	S9－（24 時間）	0*、6.00、8.58、12.3 μg/mL	陽性 構造異常	4.2.3.3.1.2
			S9＋（24 時間）	0*、12.3、17.5、25.0 μg/mL	陽性 構造異常	
in vivo	小核試験	雄マウス（CD-1）、単回、静脈内、骨髄		0*、40、80、160 mg/kg	陰性	4.2.3.3.2.1

*：生理食塩液

5.4　がん原性試験

本薬は進行がん患者の治療を目的とした抗悪性腫瘍剤であることから、がん原性試験は実施されていない。

5.5　生殖発生毒性試験

ラットを用いた反復投与毒性試験において、本薬投与により精子形成阻害に関連した変化が認められた（5.2 参照）。妊娠ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験が実施され、主な胚・胎児に対する毒性所見として、胚致死及び生存胎児数減少が認められた（表 11）。ウサギ胚・胎児に対する無毒性量（10 mg/kg）時の血中ヒ素曝露量（AUC_{24h}）は 9,393 ng･h/mL であり、臨床推奨用量における血中ヒ素曝露量[21]と比較して約 0.4 倍であった。

表 11　生殖発生毒性試験

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量（mg/kg/日）	主な所見	無毒性量（mg/kg/日）	添付資料 CTD
胚・胎児の発生に関する試験	雌ウサギ（New Zealand White）	静脈内	妊娠 6 日～18 日（QD）	0*、3、10、30	母動物 死亡例 10：1/24 例 30：5/24 例 縮瞳、流涙、流涎、過剰興奮、糞便減少・欠如、摂餌量低値 生存例 ≧10：過剰興奮、流涙、縮瞳、流涎、投与部位浮腫・変色・潮紅・痂皮・熱感・潰瘍・暗色化 30：嗜眠、糞便減少・無便、流産数高値、体重増加量・摂餌量低値、流産、子宮重量低値 胚・胎児 30：着床率低値、着床前・着床後胚死亡率高値、総胚吸収数・率高値、早期胚吸収数・率高値、胎児生存率・数低値	親動物：3 胚・胎児：10	4.2.3.5.2.2

*：生理食塩液

5.6　局所刺激性評価

ラット及びイヌ静脈内反復投与毒性試験（5.2 参照）における投与部位の一般状態観察、剖検及び病理組織学的検査から、本薬の局所刺激性が評価された。ラットへの静脈内投与では、投与部位に浮腫、創傷、痂皮・潰瘍形成、炎症、壊死等、イヌでは浮腫が認められ、本薬は局所刺激性を有すると判断された。以上の結果に加え、臨床試験において、末梢静脈からの投与により投与部位異常が発現したこと等から、本薬の投与経路について中心静脈から投与することが望ましいと考え、当該内容について添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する、と申請者は説明している（7.R.5.3 参照）。

5.7　その他の毒性試験

5.7.1　光安全性試験

マウス線維芽細胞を用いたニュートラルレッド取込み光毒性試験が実施され（表 12）、本薬は光毒性を有さない、と申請者は説明している。

表 12　光安全性試験

試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
マウス線維芽細胞 （Balb/c 3T3）	0*、1.125、2.25、4.5、9、18、36、72 及び 144 μg/mL UVA（5 J/cm^2）を 50 分間照射	PIF：2.185、MPE：0.032 光毒性なし	4.2.3.7.7.1

*：アール平衡塩類溶液

5.7.2　不純物の安全性評価

原薬及び製剤に含まれる不純物である　不純物A*、　不純物B*　又は　不純物C*　及び不純物D*について安全性が評価された。不純物A* を 1%含む原薬を用いたラット 15 週間反復投与毒性試験において一般毒性が評価され、不純物A*　に由来する毒性所見は認められなかった（表　13）。　不純物B*　及び　不純物C*　の最大曝露量は、本邦で既承認の[redacted]（[redacted][22]）の静脈内投与製剤の　1　日最大投与量を超えないことから、安全性上の懸念は低い、と申請者は説明している。また、不純物D*は、ヒト及び動物のいずれの試験においても本薬投与後に認められる分解/代謝物であり、原薬及び製剤中に含まれる不純物D*の曝露は、がん患者において忍容可能と考える、と申請者は説明している。

表 13　不純物の一般毒性試験

試験系	投与 経路	投与 期間	用量 （mg/kg/日）	主な所見	添付資料 CTD
雌雄ラット （Sprague Dawley）	静脈内	15 週間 5 日間投与（QD） ＋16 日間休薬を 5 サイクル 回復 4 週間	0*1、15*2	不純物に由来する毒性所見は認められなかった	4.2.3.7.6.1

*1：生理食塩液、*2：不純物A* を 1%含有

5.R　機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の項に示す検討に基づき、本薬の毒性に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

---

22) [redacted]ため、両物質の生体への影響は同程度と判断され、[redacted]の既承認製剤のヒトへの投与量を安全性評価に用いることは可能と判断された。

5.R.1　中枢神経系への影響について

申請者は、イヌを用いた反復投与毒性試験において認められた中枢神経系への影響が疑われる急性症状（5.1 及び 5.2 参照）の発生機序及びヒトへの忍容性について、以下のように説明している。

上記の所見について、その発生機序は不明ではあるが、類似する所見がヒ素化合物の急性症状として報告されていること（化学物質の初期リスク評価書）から、ヒ素曝露による影響が考えられる。以上に加え、臨床試験において本薬投与により神経系障害に関する有害事象が一定程度認められていること（7.R.3.5 参照）から、中枢神経障害について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する。

機構は、申請者の説明を了承した。

なお、ヒトにおける中枢神経系への影響については、「7.R.3.5　神経系障害」の項で議論する。

5.R.2　精子形成への影響について

申請者は、マウス、ラット及びイヌへの反復投与毒性試験において認められた精子形成障害と関連する雄性生殖器への毒性のヒトへの影響について、以下のように説明している。

反復投与毒性試験の成績から、雄性生殖器が本薬の毒性標的器官であることが示されており、本薬が雄性生殖能に対して影響を及ぼす可能性は否定できない。したがって、本薬の雄性生殖器への影響について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する。

機構は、申請者の説明を了承した。

5.R.3　妊婦又は妊娠している可能性のある女性、及び授乳婦に対する本薬の投与について

申請者は、本薬の胚・胎児発生に関する試験の成績（5.5 参照）及びヒ素が生殖発生等へ及ぼす影響に関する知見を踏まえ、妊婦又は妊娠している可能性のある女性、及び授乳婦に対する本薬の投与について、それぞれ以下のように説明している。

妊娠又は妊娠している可能性のある女性への投与について、本薬のウサギ胚・胎児発生に関する試験では催奇形性誘発能は示されていないが、流産及び生存胎児数の減少等が認められており、母体及び胎児毒性の可能性は否定できないことから、本薬投与は禁忌とすることが適切と考える。

授乳婦への投与について、本邦においてヒ素化合物のミルクへの混入により、乳児の死亡例や皮膚症状の発生が報告されている（化学物質の初期リスク評価書）。①ヒト母乳への本薬の移行は確認されていないものの、本薬投与後のヒ素化合物が乳汁中に排泄される可能性があること（4.4.2 参照）、及び②本薬の乳汁を介した乳児への過剰なヒ素曝露が及ぼす影響は明らかではなく、安全上の懸念を否定することは困難であることから、本薬投与中の授乳婦には授乳を避けさせる旨を、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬は生体内における無機ヒ素化合物の代謝過程で生じる中間代謝物の一つであること、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こと（Int. J. Environ. Health Res., 2004; 14: 99-108）等も考慮した上で、上記の申請者の説明は受け入れ可能と判断した。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

ヒト血漿及び尿中におけるヒ素の定量は誘導結合プラズマ質量分析法により行われ、定量下限値はそれぞれ 50 及び 500 ng/mL であった。

6.2 臨床薬理試験

がん患者におけるヒ素[6]の PK は、本薬単独投与時について検討された。

6.2.1 国内臨床試験

6.2.1.1 国内第Ⅰ相試験（CTD 5.3.3.2.1：01 試験＜2012 年 2 月～2015 年 4 月＞）

再発又は難治性の PTCL 患者 17 例（PK 解析対象は 17 例）を対象に、本薬投与後のヒ素の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、1 サイクルを 21 又は 28 日間[23]として、本薬 200 及び 300 mg/m^2 を第 1～5 日目に約 1 時間かけて静脈内投与することとされ、血漿中ヒ素濃度が検討された。

ヒ素の PK パラメータは表 14 のとおりであった。本薬 300 mg/m^2 投与時における、第 1 日目に対する第 5 日目の AUC_{24h} の比は 1.7 であった。また、第 15 日目における血漿中ヒ素濃度は、いずれの用量においても定量下限値未満であった。

表 14　ヒ素の PK パラメータ

用量（mg/m^2）	投与日（日）	n	C_{max}（ng/mL）	AUC_{24h}（ng･h/mL）	$t_{1/2}$*1（h）
200	1	3	688±116	8,728±1,893	15±2.6
	5	3	884±74	13,130±2,575	16±1.9
300*2	1	14	838±180	12,759±3,419	20±6.3
	5	14	1,314±333	21,236±6,004	21±5.8

平均値±標準偏差、*1：第 1 日目では投与 24 時間後まで、第 5 日目では投与 72 時間後までのデータに基づき算出された、*2：300 mg/m^2 投与時の PK パラメータは第 2 及び 3 コホートの併合結果

6.2.2 国際共同試験

6.2.2.1 国際共同第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.2.1：02 試験＜2016 年 3 月～2021 年 6 月＞）

再発又は難治性の PTCL 患者 67 例（PK 解析対象は 44 例）を対象に、本薬投与後のヒ素の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、1 サイクルを 21 日間として、本薬 300 mg/m^2 を第 1～5 日目に約 1 時間かけて静脈内投与することとされ、血漿及び尿中ヒ素濃度が検討された。また、17 例において、第 5 日目の血漿及び尿中代謝物が検討された。

ヒ素の PK パラメータは表 15 のとおりであった。また、第 5 日目の投与 1～4 時間後の血漿中、及び投与 24 時間後までの尿中には、いずれも主にジメチルアルシン酸が検出され（試料中総ヒ素に対する割合[12]は、それぞれ 91.8%及び 99%超[24]）、未変化体は検出されなかった。

---

[23] 第 1 コホート（200 mg/m^2）及び第 2 コホート（300 mg/m^2）では 1 サイクルを 28 日間、第 3 コホート（300 mg/m^2）では 1 サイクルを 21 日間とされた。

[24] 血漿及び尿中総ヒ素に対する各代謝物の割合は、測定時点間で明確な差異は認められなかったことから、各測定時点（血漿：投与 1、2 及び 4 時間後、尿：投与 0～4 及び 4～24 時間後）の平均値を記載した。

表 15　ヒ素の PK パラメータ

投与日 （日）	n	C_{max} （ng/mL）	AUC_{24h} （ng･h/mL）	$t_{1/2}$ （h）	Fe[*1] （%）
1	43	852±204	13,976±3,235	－	40.8±15.3[*2]
5	41	1,359±368	24,006±9,064	25.1±9.3[*3]	67.7±18.6[*4]

平均値±標準偏差、*1：第 1 又は 5 日目の投与 24 時間後までの尿中ヒ素排泄率、*2：n＝44、*3：n＝40、*4：n＝39、－：算出せず

6.2.3　海外臨床試験

6.2.3.1　海外第Ⅰ相試験（CTD 5.3.3.2.4：SGL1002 試験＜2005 年 7 月～2007 年 7 月＞）

進行固形癌患者 41 例（PK 解析対象は 38 例）を対象に、本薬投与後のヒ素の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、1 サイクルを 28 日間として、本薬 78～588 mg/m^2 を第 0～4 日目に約 1 時間かけて静脈内投与することとされ、血漿中ヒ素濃度が検討された。

本薬初回投与時におけるヒ素の PK パラメータは表 16 のとおりであった。

表 16　ヒ素の PK パラメータ

用量 （mg/m^2）	n	C_{max} （ng/mL）	AUC_{24h} （ng･h/mL）	$t_{1/2}$ （h）
78	3	238±23	4,338±1,225	20.0±6.8
109	3	325±17	5,071±353	16.0±4.6
153	5	402±33	6,021±860	15.1±3.1
214	3	603±170	9,039±2,641	15.1±1.3
300	6	738±134	10,311±1,950	16.3±4.9
420	11	1,011±221	15,604±3,790	17.6±6.2
500	3	1,049±73	16,310±3,159	20.6±9.0
588	4	1,468±250	25,623±7,155	23.3±9.0

平均値±標準偏差

6.2.4　肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与

肝機能障害を有する患者を対象に、肝機能障害が本薬投与後のヒ素の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした臨床試験は実施されていない。

以下の点等を考慮すると、肝機能障害を有する患者に対する本薬の用量調節は不要である、と申請者は説明している。

- *in vitro* 試験及び国際共同第Ⅱ相試験（02 試験）の結果（4.3.2 及び 6.2.2.1 参照）から、本薬の消失における肝代謝の寄与は小さいと考えること。
- 国内第Ⅰ相試験（01 試験）、国際共同第Ⅱ相試験（02 試験）及び海外第Ⅰ相試験（03 試験）において、肝機能が正常な患者（78 例）、及び軽度の肝機能障害を有する患者[25)]（10 例）における①Grade 3 以上の有害事象及び②重篤な有害事象の発現率は、それぞれ①60.3 及び 70.0%、並びに②41.0 及び 60.0%であり、肝機能が正常な患者と軽度の肝機能障害を有する患者との間で明確な差異は認められなかったこと。

6.2.5　曝露量と QT/QTc 間隔の変動との関連

国内第Ⅰ相試験（01 試験）及び海外第Ⅰ相試験（03 試験）の結果に基づき、血漿中ヒ素濃度と ΔQTcF との関連について、単回帰モデルを用いて検討された。その結果、血漿中ヒ素濃度と ΔQTcF との間に明

25) NCI-ODWG 基準に基づき分類された。

確な関連は認められなかった。なお、臨床試験等における QT 間隔延長の発現状況、当該発現状況等に基づく QT 間隔延長の注意喚起に関する検討は、「7.R.3.6　心臓障害」の項に記載する。

6.2.6　PK に影響を及ぼす患者背景に関する検討

国内第Ⅰ相試験（01 試験）、国際共同第Ⅱ相試験（02 試験）及び海外第Ⅰ相試験（03 試験）で得られた、本薬 300 mg/m^2 投与時におけるヒ素の PK データに基づき、ヒ素の PK に影響を及ぼす患者背景について検討された。

本薬投与第 1 及び 5 日目におけるヒ素の C_{max} 及び AUC_{24h} と、腎機能（CrCL 及び eGFR）、肝機能（ビリルビン、アルブミン、ALT 及び AST）、年齢及び体重との関連が検討された。その結果、第 1 及び 5 日目におけるヒ素の C_{max} 及び AUC_{24h} と腎機能（CrCL 及び eGFR）との間に関連が認められた。また、腎機能（CrCL）に加え、人種、性別及び投与日を共変量として組み込んだ線形モデルを用いて、当該共変量がヒ素の C_{max} 及び AUC_{24h} に及ぼす影響について検討された。その結果、人種間及び男女間でヒ素の C_{max} 及び AUC_{24h} に明確な差異は認められなかったものの、腎機能障害の重症度に伴いヒ素の曝露量が増加する傾向が認められた（腎機能が正常な患者に対する①軽度及び②中等度の腎機能障害を有する患者[26]におけるヒ素の C_{max} 及び AUC_{24h} の幾何平均値の比［90%CI］は、それぞれ①1.10［1.00, 1.21］及び 1.24［1.12, 1.38］、並びに②1.27［1.16, 1.41］及び 1.60［1.44, 1.78］）。さらに、上記の臨床試験の日本人集団におけるヒ素の PK データに基づき、腎機能（eGFR）、性別及び投与日を線形モデルに組み込み検討した結果、全体集団と同様の傾向が認められた。

6.2.7　曝露量と有効性及び安全性との関連

国際共同第Ⅱ相試験（02 試験）の結果に基づき、ヒ素の曝露量と有効性及び安全性との関連が検討された。

6.2.7.1　曝露量と有効性との関連

ヒ素の曝露量（第 1 及び 5 日目における C_{max} 及び AUC_{24h}）と奏効[27]との関連について検討された。その結果、ヒ素の曝露量と奏効との間に明確な関連は認められなかった。

6.2.7.2　曝露量と安全性との関連

ヒ素の曝露量（第 1 及び 5 日目における C_{max} 及び AUC_{24h}）と貧血、食欲減退、倦怠感、発熱、ALT 増加、AST 増加及び血小板数減少の発現との関連について検討された。その結果、ヒ素の曝露量と上記の有害事象の発現との間に明確な関連は認められなかった。

6.2.8　PK の国内外差

国際共同第Ⅱ相試験（02 試験）において、本薬 300 mg/m^2 を静脈内投与した際のヒ素の PK パラメータは、日本人患者と外国人患者との間で明確な差異は認められなかったこと（表 17）等から、本薬投与後のヒ素の PK に明確な国内外差は認められていない、と申請者は説明している。

---

[26] CrCL（mL/分）が 90 以上では正常、60 以上 90 未満では軽度、30 以上 60 未満では中等度と分類された。
[27] CR 及び PR を奏効例、SD 及び PD を非奏効例として取り扱った。

表 17　ヒ素の PK パラメータ

対象患者	投与日（日）	n	C_{max}（ng/mL）	AUC_{24h}（ng･h/mL）	$t_{1/2}$（h）	Fe*1（%）
日本人患者	1	18	906±167	15,476±3,425	－	49.2±10.4
	5	18	1,451±323	25,560±7,987	22.6±6.3	73.5±14.4
外国人患者	1	25	812±222	12,897±2,665	－	34.9±15.6*3
	5	23	1,288±391	22,790±9,825	27.1±10.9*2	62.8±20.7*4

平均値±標準偏差、*1：第 1 又は 5 日目の投与 24 時間後までの尿中ヒ素排泄率、*2：n＝22、*3：n＝26、*4：n＝21、－：算出せず

6.R　機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の項に示す検討に基づき、本薬の臨床薬理等に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

6.R.1　腎機能障害を有する患者に対する本薬の投与について

腎機能障害を有する患者を対象に、腎機能障害が本薬投与後のヒ素の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした臨床試験は実施されていない。

申請者は、腎機能障害を有する患者に対する本薬の投与について、以下のように説明している。

①本薬投与後のヒ素は主に腎排泄により消失すること（6.2.2.1 参照）、及び②ヒ素の PK に影響を及ぼす患者背景に関する検討において、腎機能障害の重症度に伴いヒ素の曝露量が増加する傾向が認められたこと（6.2.6 参照）から、腎機能障害を有する患者に対して本薬を投与する場合には、必要に応じて本薬の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意する旨を添付文書で注意喚起する。なお、国内第Ⅰ相試験（01 試験）、国際共同第Ⅱ相試験（02 試験）及び海外第Ⅰ相試験（03 試験）において、腎機能が正常な患者（29 例）、並びに軽度（32 例）及び中等度（26 例）の腎機能障害を有する患者[28)] における（ⅰ）Grade 3 以上の有害事象及び（ⅱ）重篤な有害事象の発現率は、それぞれ（ⅰ）65.5、50.0 及び 69.2%、並びに（ⅱ）31.0、46.9 及び 50.0%であり、腎機能の重症度と有害事象の発現率との間に明確な関連は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

腎機能障害が本薬投与後のヒ素の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした臨床試験成績は得られていないこと等から、現時点において、腎機能障害を有する患者に対して本薬の減量を考慮する旨を注意喚起することの十分な根拠は得られていないと考える。しかしながら、本薬投与後のヒ素は主に腎排泄により消失すること等から、腎機能障害を有する患者に対して本薬を投与する際には注意が必要であり、当該内容を添付文書で注意喚起する必要があると判断した。なお、腎機能障害を有する患者におけるヒ素の PK に関する情報は、本薬の適正使用のために重要と考えることから、引き続き当該情報を収集し、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

28) CrCL（mL/分）又は eGFR（mL/分/1.73m²）が 90 以上では正常、60 以上 90 未満では軽度、30 以上 60 未満では中等度、15 以上 30 未満では重度と分類された。

7.　臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 18 に示す国内第Ⅰ相試験、国際共同第Ⅱ相試験及び海外第Ⅰ相試験各 1 試験の計 3 試験が提出された。また、参考資料として、表 18 に示す海外第Ⅰ相試験 2 試験、海外第Ⅰ/Ⅱ相試験 1 試験及び海外第Ⅱ相試験 3 試験の計 6 試験が提出された。

表 18　有効性及び安全性に関する臨床試験一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	01	Ⅰ	再発又は難治性の PTCL 患者	17 ①3 ②7 ③7	1 サイクルを①28、②28 又は③21 日間として、第 1～5 日目に、それぞれ本薬①200、②300 又は③300 mg/m^2 を静脈内投与(最大 4 サイクル)	安全性 PK
	国際共同	02	Ⅱ	再発又は難治性の PTCL 患者	65	1 サイクルを 21 日間として、第 1～5 日目に本薬 300 mg/m^2 を静脈内投与（最大 6 サイクル）	有効性 安全性 PK
	海外	03	Ⅰ	再発又は難治性の PTCL 患者	6 ①3 ②3	1 サイクルを①28 又は②21 日間として、第 1～5 日目に本薬 300 mg/m^2 を静脈内投与（最大 4 サイクル）	安全性 PK
参考	海外	SGL1001	Ⅰ	再発又は難治性の造血器悪性腫瘍患者	11	1 サイクルを 28 日間として、第 1～5 日目に本薬 78、109、153 又は 214 mg/m^2 を静脈内投与（最大 6 サイクル）	安全性 PK
		SGL1002	Ⅰ	進行固形癌患者	41	1 サイクルを 28 日間として、第 1～5 日目に本薬 78～588 mg/m^2 を静脈内投与（最大 6 サイクル）	安全性 PK
		SGL2001	Ⅰ/Ⅱ	難治性の MM 患者	31 ①17 ②14	①第Ⅰ相パート：1 サイクルを 28 日間として、第 1～5 日目に本薬 109～420 mg/m^2 を静脈内投与（最大 6 サイクル） ②第Ⅱ相パート：1 サイクルを 28 日間として、第 1～5 日目に本薬 300 mg/m^2 を静脈内投与（最大 6 サイクル）	有効性 安全性 PK
		SGL2001b	Ⅱ	難治性の MM 患者	17	1 サイクルを 28 日間として、本薬 420 mg/m^2 を週 2 回（72 時間以上あける）、3 週間静脈内投与した後、1 週間休薬する（最大 6 サイクル）	有効性 安全性
		SGL2003	Ⅱ	難治性の造血器悪性腫瘍患者	50	1 サイクルを 28 日間として、第 1～5 日目に本薬 300 mg/m^2 を静脈内投与（最大 6 サイクル）	有効性 安全性
		SGL2005	Ⅱ	進行肝細胞癌患者	15	1 サイクルを 28 日間として、本薬 420 mg/m^2 を週 2 回（72 時間以上あける）、3 週間静脈内投与した後、1 週間休薬する（最大 6 サイクル）	有効性 安全性

各試験の概略は以下のとおりであった。なお、各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「7.3　臨床試験において認められた有害事象等」の項に、また、PK に関する試験成績は、「6.2　臨床薬理試験」の項に記載した。

7.1　評価資料

7.1.1　国内臨床試験

7.1.1.1　国内第Ⅰ相試験（CTD 5.3.3.2.1：01 試験＜2012 年 2 月～2015 年 4 月＞）

再発又は難治性の PTCL 患者（目標症例数：15 例、第 1 コホート 3 例、第 2 コホート 6 例、第 3 コホート 6 例）を対象に、本薬の安全性、PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 4 施設で実施された。

用法・用量は、第 1 コホートでは、1 サイクルを 28 日間として本薬 200 mg/m^2 を第 1～5 日目に、第 2 コホートでは、1 サイクルを 28 日間として本薬 300 mg/m^2 を第 1～5 日目に、第 3 コホートでは、1 サイクルを 21 日間として本薬 300 mg/m^2 を第 1～5 日目に、約 1 時間かけて静脈内投与することとされ、疾患進行又は投与中止基準に該当しない限り、4 サイクル投与することとされた[29]。

本試験に登録された 17 例（第 1 コホート 3 例、第 2 コホート 7 例、第 3 コホート 7 例）全例に本薬が投与され、安全性の解析対象及び DLT の評価対象とされた。

DLT の評価期間とされた第 1 サイクル（第 1 及び 2 コホート：本薬投与開始後 28 日間、第 3 コホート：本薬投与開始後 21 日間）において、DLT は第 3 コホートで 1/7 例（Grade 3 の肝機能異常）に認められ、MTD は特定されなかった。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 28 日以内の死亡は認められなかった。

7.1.2　国際共同試験

7.1.2.1　国際共同第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.2.1：02 試験＜2016 年 3 月～2021 年 6 月＞）

再発又は難治性の PTCL 患者（目標症例数：65 例）を対象に、本薬の有効性、安全性及び PK を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、本邦を含む 4 の国又は地域、25 施設で実施された。

用法・用量は、1 サイクルを 21 日間として、本薬 300 mg/m^2 を第 1～5 日目に約 1 時間かけて静脈内投与をすることとされ、疾患進行又は投与中止基準に該当しない限り、6 サイクル投与することとされた[30]。

本試験に登録された 67 例のうち、65 例[31] に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた（うち、日本人患者は 37 例）。また、本薬が投与された患者のうち、選択基準を満たし、投与開始後に抗腫瘍効果の判定が 1 回以上実施された患者（57 例）が FAS[32] とされ、有効性の解析対象とされた（うち、日本人患者は 36 例）。

有効性について、全体集団及び日本人集団における、主要評価項目とされた Revised RC（J Clin Oncol 2007; 25: 579-86）に基づく中央判定による奏効率[33] の結果は、表 19 のとおりであった。

---

29) 患者が本薬の継続投与を希望し、治験責任医師が継続投与を可能かつ必要と判断した場合には、治験依頼者と協議の上、治験依頼者の判断により本薬の継続投与が許容された。

30) 患者が治験薬の継続投与を希望し、治験責任医師が継続投与を可能かつ必要と判断した場合には、本薬の投与が継続された。

31) 本薬が投与されなかった患者 2 例の内訳は、組入れ後に選択基準を満たしていないことが判明した患者 1 例、及び本薬投与開始前に死亡した患者 1 例であった。

32) 本薬が投与された 65 例から、中央判定で PTCL 以外の病理組織型と診断された 2 例、本薬投与開始後に抗腫瘍効果の判定が 1 回も実施されなかった 5 例、及び予想生存期間（3 カ月）に関する選択基準に不適格と判断された 1 例（当該患者はスクリーニング時から状態が非常に悪く、本薬を 2 回投与後、第 1 サイクルの第 3 日目に PD と判定され、第 10 日目に疾患進行により死亡した）の計 8 例が除外された。

33) 再発又は難治性の PTCL に対する既存治療の奏効率（J Clin Oncol 2014; 32: 1157-63 等）を考慮し、閾値奏効率は 10% と設定された。

表 19　最良総合効果及び奏効率（中央判定、FAS）

最良総合効果	例数（%）	
	全体集団 57 例	日本人集団 36 例
CR	5（8.8）	3（8.3）
PR	6（10.5）	5（13.9）
SD	15（26.3）	10（27.8）
PD	31（54.4）	18（50.0）
奏効（CR 又は PR） （奏効率［90%CI］（%）*）	11 （19.3［11.2, 29.9］）	8 （22.2［11.6, 36.5］）

*：Clopper-Pearson 法に基づく正確な信頼区間

なお、再発[34] の PTCL 患者における中央判定による奏効率［90%CI］（%）は 18.9［9.2, 32.6］（7/37 例）、難治性[35] の PTCL 患者における中央判定による奏効率［90%CI］（%）は 25.0［9.0, 48.4］（4/16 例）であった[36]。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 21 日以内の死亡は 6/65 例（9.2%）に認められた。疾患進行 2 例以外の死因は、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各 1 例であり、低体温 1 例[37] は本薬との因果関係が否定されなかった（日本人患者における死亡は疾患進行による死亡 1 例であった）。

7.1.3　海外臨床試験

7.1.3.1　海外第Ⅰ相試験（CTD 5.3.3.2.2：03 試験＜2012 年 10 月～2014 年 1 月＞）

再発又は難治性の PTCL 患者（目標症例数：6 例、第 1 コホート 3 例、第 2 コホート 3 例）を対象に、本薬の安全性、PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 1 施設で実施された。

用法・用量は、第 1 コホートでは、1 サイクルを 28 日間として本薬 300 mg/m^2 を第 1～5 日目に、第 2 コホートでは、1 サイクルを 21 日間として本薬 300 mg/m^2 を第 1～5 日目に、約 1 時間かけて静脈内投与することとされ、疾患進行又は投与中止基準に該当しない限り、4 サイクル投与することとされた[29]。

本試験に登録された 6 例（第 1 及び 2 コホート各 3 例）全例に本薬が投与され、安全性の解析対象及び DLT の評価対象とされた。

DLT の評価期間とされた第 1 サイクル（第 1 コホート：本薬投与開始後 28 日間、第 2 コホート：本薬投与開始後 21 日間）において、DLT は認められなかった。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 28 日以内の死亡は認められなかった。

---

34) 直近の治療に対して CR、CRu 又は PR であった患者。

35) 直近の治療に対して SD 又は PD であった患者。

36) 直近の治療に対する反応性が評価不能又は不明であった患者は 4 例認められ、奏効が得られた患者は認められなかった。

37) 6[redacted] 歳、男性、PTCL-NOS の患者。第 1 サイクルの第 4 日目に見当識の変動を伴う昏迷状態となった。第 5 日目に敗血症性ショックとなり、昇圧剤開始。埋め込み型皮下注入ポート部の血液培養でカンジダが検出された。第 7 日目より埋め込み型皮下注入ポート抜去、ミカファンギンナトリウム投与の開始、昇圧剤の減量を行った。本薬投与開始前より体温は 35～36.5℃と低体温状態が持続しており、第 15 日目に徐脈となり心停止した。治験担当医師は低体温と心停止により死亡したと判断した。本薬と敗血症性ショックとの関連は否定できず、低体温は本薬との関連ありと判断された。

7.2　参考資料

7.2.1　海外臨床試験

7.2.1.1　海外第Ⅰ相試験（CTD 5.3.3.2.3：SGL1001 試験＜2005 年 5 月～2006 年 5 月＞）

再発又は難治性の造血器悪性腫瘍患者（目標症例数：最大 20 例）を対象に、本薬の安全性及び PK を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 1 施設で実施された。

本試験に登録された 11 例全例（78 mg/m^2 コホート 4 例、109 mg/m^2 コホート 3 例、153 mg/m^2 コホート 3 例、214 mg/m^2 コホート 1 例）に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は認められなかった。

7.2.1.2　海外第Ⅰ相試験（CTD 5.3.3.2.4：SGL1002 試験＜2005 年 7 月～2007 年 7 月＞）

進行固形癌患者（目標症例数：40 例）を対象に、本薬の安全性及び PK を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 1 施設で実施された。

本試験に登録された 41 例のうち、40 例[38]（78 mg/m^2 コホート 4 例、109 mg/m^2 コホート 3 例、153 mg/m^2 コホート 5 例、214 mg/m^2 コホート 3 例、300 mg/m^2 コホート 6 例、420 mg/m^2 群 11 例、500 mg/m^2 コホート 4 例、588 mg/m^2 コホート 4 例）に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、420 mg/m^2 コホート 1/11 例（9.1%、肺炎）、500 mg/m^2 コホート 1/4 例（25.0%、全身性炎症反応症候群）に認められ、いずれも本薬との因果関係は否定された。

7.2.1.3　海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（CTD 5.3.3.2.5：SGL2001 試験＜2006 年 1 月～2007 年 8 月＞）

難治性の MM 患者（目標症例数：48 例、第Ⅰ相パート 21 例、第Ⅱ相パート 27 例）を対象に、本薬の安全性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 8 施設で実施された。

本試験に登録された 32 例のうち、31 例[39]（第Ⅰ相パート：109 mg/m^2 コホート 3 例、153 mg/m^2 コホート 3 例、214 mg/m^2 コホート 4 例、300 mg/m^2 コホート 3 例、420 mg/m^2 コホート 4 例、第Ⅱ相パート：300 mg/m^2 コホート 14 例）に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、第Ⅰ相パートの 214 mg/m^2 コホート 1/4 例（25.0%、損傷/硬膜下血腫）、第Ⅱ相パートの 300 mg/m^2 コホート 1/14 例（7.1%、感染）に認められ、いずれも本薬との因果関係は否定された。

7.2.1.4　海外第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.4.1：SGL2001b 試験＜2007 年 2 月～2008 年 3 月＞）

難治性の MM 患者（目標症例数：40 例、第 1 ステージ 26 例、第 2 ステージ 14 例）を対象に、本薬の安全性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 10 施設で実施された。

本試験に登録された 17 例[40] 全例に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。

---

38) 腫瘤病変の生検で悪性所見がなかった 1 例は、本薬が投与されなかった。

39) 本薬の初回投与日の投与前の心電図検査で異常がみられ、選択基準に合致しないことが判明した 1 例は、本薬が投与されなかった。

40) 本試験は、2 つのステージから構成されており、第 1 ステージで 1 例以上の患者に SD 又はそれ以上の有効性が認められた場合には第 2 ステージが実施される予定であったが、当該条件が満たされなかったため、第 1 ステージで終了となった。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は 6/17 例（35.3%）に認められた。疾患進行（4 例）以外の死因は、好中球減少性敗血症及び急性腎障害各 1 例であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

7.2.1.5　海外第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.4.2：SGL2003 試験＜2006 年 12 月～2009 年 6 月＞）

難治性の造血器悪性腫瘍患者（目標症例数：70 例）を対象に、本薬の安全性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 11 施設で実施された。

本試験に登録された 50 例全例に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 28 日以内の死亡は、23/50 例（46.0%）に認められた。疾患進行（12 例）以外の死因は、臓器不全、低血圧/血胸、無力症、呼吸不全/疾患進行、シュードモナス性敗血症/大葉性肺炎、呼吸困難/腹部膨満/低血圧/大腸菌性敗血症、脳出血、白血球増加症/血小板減少症/凝固検査異常、腹膜腔出血、呼吸不全及び貧血/食欲減退/疾患進行各 1 例であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

7.2.1.6　海外第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.4.3：SGL2005 試験＜2007 年 5 月～2008 年 9 月＞）

進行肝細胞癌患者（目標症例数：約 40 例、第 1 ステージ 14 例、第 2 ステージ最大 37 例（第 1 ステージの症例を含む））を対象に、本薬の安全性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 10 施設で実施された。

本試験に登録された 15 例[41] 全例に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は 3/15 例（20.0%）に認められた。疾患進行（2 例）以外の死因は胃腸出血 1 例であり、本薬との因果関係は否定された。

7.R　機構における審査の概略

7.R.1　審査方針について

機構は、提出された評価資料のうち、本薬の有効性及び安全性を評価する上で重要な試験は、再発又は難治性の PTCL 患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験（02 試験）であると判断し、当該試験を中心に評価する方針とした。

なお、日本人患者における有効性については、「国際共同治験に関する基本的考え方について」（平成 19 年 9 月 28 日付け薬食審査発第 0928010 号）、「「国際共同治験に関する基本的考え方（参考事例）」について」（平成 24 年 9 月 5 日付け事務連絡）、「国際共同治験の計画及びデザインに関する一般原則に関するガイドラインについて」（平成 30 年 6 月 12 日付け薬生薬審発 0612 第 1 号）等を踏まえ、02 試験等に基づき体系的に検討する方針とした。

7.R.2　有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、再発又は難治性の PTCL 患者に対して、本薬の一定の有効性は示されたと判断した。

---

[41] 本試験は、2 つのステージから構成されており、第 1 ステージで本薬投与後に反応が認められた場合には、37 例まで症例を追加することとされたが、反応が認められなかったことから、第 1 ステージで終了とされた。

7.R.2.1　有効性の評価項目及び評価結果について

02 試験において、主要評価項目とされた Revised RC に基づく中央判定による奏効率の 90%CI の下限値は、事前に設定された閾値奏効率（10%）を上回った（7.1.2.1 参照）[42]。なお、01 試験の第 3 コホートの有効性解析集団[43]（4 例）における奏効率は 50%（2/4 例、PR 2 例）であった。

02 試験において、ベースライン時に評価病変がある症例における節性/節外性標的病変の総腫瘍サイズ（二方向積和）の最大変化率は図 1 のとおりであった。また、副次評価項目とされた治験担当医師判定[44] による奏効期間の中央値［90%CI］（カ月）は、5.2［2.70, 12.60］であった[45]。

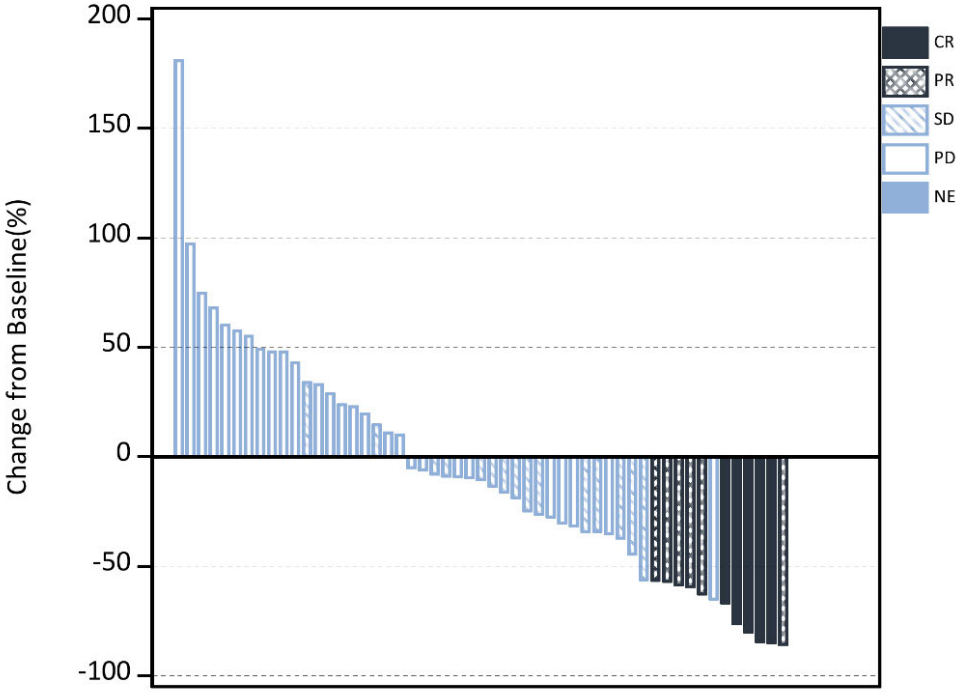


図 1　節性/節外性標的病変の総腫瘍サイズ（二方向積和）の最大変化率
（Revised RC、02 試験、FAS、中央判定）

02 試験の日本人集団での、Revised RC に基づく中央判定による奏効率［90%CI］（%）は 22.2［11.6, 36.5］であり、全体集団の結果と比較して明確な差異は認められなかった（7.1.2.1 参照）。

申請者は、02 試験において主要評価項目とされた Revised RC に基づく奏効率について、以下のように説明している。

再発又は難治性の PTCL 患者の予後は不良であり、OS の延長を示した標準的な治療は確立されていないこと等を考慮すると、当該患者において奏効が得られることには臨床的意義があると考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

---

42) FAS から除外された患者 8 例のうち、中央判定で PTCL 以外の病理組織型と診断された 2 例を除く 6 例を有効性の解析対象に含めた上で、当該症例を評価不能例（非奏効例）として取り扱った場合の中央判定による奏効率［90%CI］（%）は 17.5［10.1, 27.2］（11/63 例）であった。

43) 本薬が 2 サイクル以上投与され、1 回以上の抗腫瘍効果の判定が行われた患者。

44) 中央判定は第 6 サイクルまでの実施であったため、奏効期間は治験担当医師判定での評価とされた。

45) 奏効期間の範囲は、0～40.5 カ月であった。

有効性の評価項目に関する申請者の説明は理解可能であり、上記の結果等から、再発又は難治性のPTCL 患者に対する本薬の一定の有効性は示されたと判断した。

7.R.3　安全性について（有害事象については、「7.3　臨床試験において認められた有害事象等」の項参照）

機構は、以下に示す検討の結果、本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、骨髄抑制、感染症、精神障害（せん妄、錯乱等）、中枢神経障害及び QT 間隔延長であり、本薬の使用にあたっては、これらの有害事象の発現に注意すべきと判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意すべきであるが、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の休薬・減量・投与中止等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。ただし、日本人患者における本薬の投与経験は極めて限られていることから、製造販売後に更なる安全性情報の収集が必要であると判断した（7.R.6 参照）。

7.R.3.1　本薬の安全性プロファイルについて

申請者は、本薬の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

02 試験における安全性の概要は、表 20 のとおりであった。

表 20　安全性の概要（02 試験）

	例数（%）		
	全体集団 65 例	日本人集団 37 例	外国人集団 28 例
全有害事象	64（98.5）	37（100）	27（96.4）
うち、本薬との因果関係が否定できない事象	45（69.2）	27（73.0）	18（64.3）
Grade 3 以上の有害事象	41（63.1）	26（70.3）	15（53.6）
死亡に至った有害事象	6（9.2）	1（2.7）	5（17.9）
重篤な有害事象	30（46.2）	18（48.6）	12（42.9）
投与中止に至った有害事象	10（15.4）	7（18.9）	3（10.7）
休薬に至った有害事象	14（21.5）	9（24.3）	5（17.9）
減量に至った有害事象	4（6.2）	4（10.8）	0

02 試験において、日本人集団又は外国人集団のいずれかで発現率が 15%以上の全 Grade の有害事象は、表 21 のとおりであった。

表 21　日本人集団又は外国人集団のいずれかで発現率が 15%以上の有害事象（02 試験）

SOC PT （MedDRA/J ver.23.0）	例数（%）					
	全体集団 65 例		日本人集団 37 例		外国人集団 28 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	64（98.5）	41（63.1）	37（100）	26（70.3）	27（96.4）	15（53.6）
血液およびリンパ系障害						
貧血	16（24.6）	10（15.4）	12（32.4）	8（21.6）	4（14.3）	2（7.1）
代謝および栄養障害						
食欲減退	13（20.0）	1（1.5）	7（18.9）	0	6（21.4）	1（3.6）
胃腸障害						
便秘	12（18.5）	0	6（16.2）	0	6（21.4）	0
皮膚および皮下組織障害						
発疹	10（15.4）	2（3.1）	6（16.2）	1（2.7）	4（14.3）	1（3.6）
一般・全身障害および投与部位の状態						
発熱	27（41.5）	2（3.1）	17（45.9）	2（5.4）	10（35.7）	0
倦怠感	9（13.8）	0	9（24.3）	0	0	0
疾患進行	8（12.3）	6（9.2）	7（18.9）	5（13.5）	1（3.6）	1（3.6）
疲労	7（10.8）	2（3.1）	0	0	7（25.0）	2（7.1）
臨床検査						
AST 増加	12（18.5）	2（3.1）	9（24.3）	1（2.7）	3（10.7）	1（3.6）
血小板数減少	11（16.9）	6（9.2）	6（16.2）	3（8.1）	5（17.9）	3（10.7）
ALT 増加	10（15.4）	0	6（16.2）	0	4（14.3）	0

02 試験において、死亡に至った有害事象は、疾患進行 2 例（3.1%）、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各 1 例（1.5%）であり、うち、低体温 1 例は本薬との因果関係が否定されなかった。重篤な有害事象は、疾患進行 7 例（10.8%）、発熱 5 例（7.7%）、腹痛 2 例（3.1%）、菌血症、喉頭蓋炎、帯状疱疹、咽頭炎、肺炎、敗血症性ショック、副鼻腔炎、尿路感染、エンテロバクター感染、気道感染、医療機器関連敗血症、腫瘍熱、播種性血管内凝固、リンパ節炎、アナフィラキシーショック、血球貪食性リンパ組織球症、脱水、腫瘍崩壊症候群、食欲減退、錯乱状態、脳梗塞、回転性めまい、末梢性虚血、深部静脈血栓症、誤嚥性肺炎、肺塞栓症、気管狭窄、嚥下障害、胆管瘻、急性腎障害、疲労、低体温、多臓器機能不全症候群及び脊椎圧迫骨折各 1 例（1.5%）であり、うち、発熱 2 例、腹痛、帯状疱疹、肺炎、敗血症性ショック、副鼻腔炎、エンテロバクター感染、脱水、錯乱状態、脳梗塞、回転性めまい、疲労及び低体温各 1 例は本薬との因果関係が否定されなかった。発現率が 5%以上の本薬の投与中止に至った有害事象、休薬に至った有害事象及び減量に至った有害事象は、認められなかった。

02試験において、外国人集団と比較して日本人集団で、発現が10%以上高かった全Gradeの有害事象は、発熱（日本人集団：17例（45.9%）、外国人集団：10例（35.7%）、以下、同順）、貧血（12例（32.4%）、4例（14.3%））、倦怠感（9例（24.3%）、0例）、AST増加（9例（24.3%）、3例（10.7%））、疾患進行（7例（18.9%）、1例（3.6%））、リンパ球減少症（4例（10.8%）、0例）、好中球減少症（4例（10.8%）、0例）及び白血球数減少（4例（10.8%）、0例）であった。同様に、発現率が10%以上高かったGrade 3以上の有害事象は、貧血（8例（21.6%）、2例（7.1%））及びリンパ球減少症（4例（10.8%）、0例）であった。同様に、発現率が5%以上高かった重篤な有害事象は、疾患進行（6例（16.2%）、1例（3.6%））及び発熱（4例（10.8%）、1例（3.6%））であった。同様に、発現率が5%以上高かった死亡に至った有害事象、並びに発現率が10%以上高かった本薬の投与中止に至った有害事象、休薬に至った有害事象及び減量に至った有害事象は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

02 試験において認められた重篤な有害事象、Grade 3 以上の有害事象及び外国人集団と比較して日本人集団で発現率が高かった有害事象については、本薬投与時には特に注意が必要であり、当該事象の発現状況について、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

機構は、以下の項では、主に 02 試験における安全性の結果を基に、本薬との因果関係が否定されなかった重篤な有害事象、Grade 3 以上の有害事象等に着目して検討を行うとともに、01 試験及び 03 試験における重篤な有害事象、Grade 3 以上の有害事象の発現状況等についても確認することとした。また、本薬の投与経験は極めて限られていることから、発現頻度が少ない事象に関しては、他の提出された臨床試験成績についても確認することとした。

7.R.3.2　血液毒性

申請者は、本薬投与による血液毒性の発現状況について、以下のように説明している。

血液毒性に関連する有害事象として、MedDRA SOC の「血液およびリンパ系障害」及び MedDRA HLGT の「血液学的検査（血液型検査を含む）」に該当する PT を集計した。

02 試験における血液毒性の発現状況は、表 22 のとおりであった。

表 22　複数例に認められた血液毒性の発現状況（02 試験）

PT （MedDRA/J ver.23.0）	例数（%） 65 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
血液毒性	27（41.5）	22（33.8）
貧血	16（24.6）	10（15.4）
血小板数減少	11（16.9）	6（9.2）
好中球数減少	7（10.8）	6（9.2）
リンパ球減少症	4（6.2）	4（6.2）
好中球減少症	4（6.2）	2（3.1）
白血球数減少	4（6.2）	3（4.6）
白血球減少症	3（4.6）	3（4.6）
血小板減少症	3（4.6）	3（4.6）
リンパ球数減少	3（4.6）	2（3.1）
播種性血管内凝固	2（3.1）	1（1.5）
APTT 延長	2（3.1）	1（1.5）

02 試験において、重篤な血液毒性は 2 例（3.1%：播種性血管内凝固及びリンパ節炎各 1 例）に認められ、いずれも本薬との因果関係は否定された。本薬の投与中止に至った血液毒性は 1 例（1.5%）、本薬の休薬に至った血液毒性は 1 例（1.5%）、減量に至った血液毒性は 1 例（1.5%）に認められた。死亡に至った血液毒性は認められなかった。

01 試験において、Grade 3 以上の血液毒性は、200 mg/m^2 コホートで 1 例（33.3%：貧血）、300 mg/m^2 コホート（4 週間隔投与）で 3 例（42.9%：白血球数減少 3 例、リンパ球数減少及び好中球数減少各 2 例、貧血、リンパ球減少症及び好中球減少症各 1 例（重複あり））、300 mg/m^2 コホート（3 週間隔投与）で 3 例（42.9%：好中球数減少及び血小板数減少各 2 例、貧血、発熱性好中球減少症、リンパ球減少症、APTT 延長、リンパ球数減少及び白血球数減少各 1 例（重複あり））に認められた。死亡に至った血液毒性及び重篤な血液毒性は認められなかった。

03 試験において、Grade 3 以上の血液毒性は、300 mg/m^2 コホート（3 週間隔投与）で 1 例（33.3%：血

小板減少症）に認められた。死亡に至った血液毒性及び重篤な血液毒性は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

国内外の臨床試験において、本薬投与により高頻度で Grade 3 以上の骨髄抑制が発現したことを考慮すると、本薬投与時には骨髄抑制の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における骨髄抑制の発現状況を医療現場に情報提供するとともに、本薬投与時には定期的に血液学的検査を実施し、異常が認められた際には本薬の休薬、減量、投与中止等の処置が可能となるよう、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.3　感染症

申請者は、本薬投与による感染症の発現状況について、以下のように説明している。

感染症に関連する有害事象として、MedDRA SOC の「感染症および寄生虫症」に該当する PT を集計した。

02 試験における感染症の発現状況は、表 23 のとおりであった。

表 23　複数例に認められた感染症の発現状況（02 試験）

PT （MedDRA/J ver.23.0）	例数（%） 65 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
感染症	27（41.5）	10（15.4）
上咽頭炎	6（9.2）	0
上気道感染	6（9.2）	0
咽頭炎	4（6.2）	2（3.1）
口腔カンジダ症	3（4.6）	0
扁桃炎	3（4.6）	0
結膜炎	2（3.1）	0
歯肉炎	2（3.1）	1（1.5）
副鼻腔炎	2（3.1）	2（3.1）

02 試験において、重篤な感染症は 8 例（12.3%：菌血症、喉頭蓋炎、帯状疱疹、咽頭炎、肺炎、敗血症性ショック、副鼻腔炎、尿路感染、エンテロバクター感染、気道感染及び医療機器関連敗血症各 1 例（重複あり））に認められ、うち、帯状疱疹、肺炎、敗血症性ショック、副鼻腔炎及びエンテロバクター感染は本薬との因果関係が否定されなかった。本薬の休薬に至った感染症は 7 例（10.8%）に認められた。死亡に至った感染症、本薬の投与中止に至った感染症及び減量に至った感染症は認められなかった。

01 試験において、Grade 3 以上の感染症は 300 mg/m^2 コホート（3 週間隔投与）で 1 例（14.3%：菌血症）に認められた。死亡に至った感染症及び重篤な感染症は認められなかった。

03 試験において、Grade 3 以上の感染症は、300 mg/m^2 コホート（4 週間隔投与）1 例（33.3%：肺炎）、300 mg/m^2 コホート（3 週間隔投与）1 例（33.3%：敗血症）に認められた。重篤な感染症は、300 mg/m^2 コホート（4 週間隔投与）1 例（33.3%：肺炎）、300 mg/m^2 コホート（3 週間隔投与）（33.3%：敗血症）に認められ、いずれも本薬との因果関係は否定された。死亡に至った感染症は認められなかった。

機構は、02 試験における①日和見感染症（ウイルスの再活性化を含む）及び HBV 感染症に対するスクリーニング及びモニタリングの実施状況、並びに②日和見感染症及び HBV 感染症の発現状況及び予防投与の実施状況について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

上記①について、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 HBc 抗体陽性で HBV-DNA 量が陽性の患者は除外された。

上記②について、日和見感染症及び HBV 感染症に対する予防投与に関する規定はなかったものの、下記のように治験担当医師の判断で予防投与が実施された。

- CMV による感染症[46]について、予防投与は実施されなかった。CMV による感染症は 1/65 例（1.5%）に認められた。
- 結核菌による感染症[47]について、予防投与は実施されなかった。結核菌による感染症は認められなかった。
- ニューモシスチス・イロベチイによる感染症[48]について、38/65 例（58.5%）で予防投与が実施された。ニューモシスチス・イロベチイによる感染症は、予防の有無によらず認められなかった。
- VZV による感染症[49]について、14/65 例（21.5%）で予防投与が実施された。VZV による感染症は、予防投与を受けなかった 1/51 例（2.0%）に認められた。
- HBV による感染症[50]について、1/65 例（1.5%）で予防投与が実施された。HBV による感染症は、予防の有無によらず認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

国内外の臨床試験における検討例数は限られているものの、本薬との因果関係が否定されていない重篤な感染症（日和見感染症を含む）が複数例に認められていること等を考慮すると、本薬投与時には感染症の発現に注意が必要であり、臨床試験における日和見感染症を含む感染症の発現状況について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。また、02 試験で実施された感染症に対する予防投与等の安全対策の内容については、資材等を用いて医療現場に情報提供することが適切であると判断した。

7.R.3.4　精神障害

申請者は、本薬投与による精神障害の発現状況について、以下のように説明している。

精神障害に関連する有害事象として、MedDRA SOC の「精神障害」に該当する PT を集計した。

02 試験における精神障害の発現状況は、表 24 のとおりであった。

---

46) MedDRA HLT の「サイトメガロウイルス感染」に該当する PT 及び MedDRA PT「サイトメガロウイルス検査陽性」を集計した。

47) MedDRA HLT の「結核感染」に該当する PT 及び MedDRA PT「BCG 関連膀胱炎」を集計した。

48) MedDRA HLT の「ニューモシスチス感染」に該当する PT 及び MedDRA PT「ニューモシスチス検査陽性」を集計した。

49) 「水痘」を含む MedDRA PT（ただし、「水痘ウイルス検査陰性」及び「ワクチン接種後の水痘」を除く）及び「帯状疱疹」を含む MedDRA PT を集計した。

50) MedDRA PT の「慢性 B 型肝炎」、「B 型肝炎」、「先天性 B 型肝炎」、「B 型肝炎再活性化」、「急性 B 型肝炎」、「肝炎ウイルス関連腎症」、「HBV-DNA ポリメラーゼ増加」及び「周産期 HBV 感染」を集計した。

表 24　精神障害の発現状況（02 試験）

PT （MedDRA/J ver.23.0）	例数（%） 65 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
精神障害	14（21.5）	4（6.2）
譫妄	8（12.3）	2（3.1）
不眠症	4（6.2）	0
錯乱状態	3（4.6）	1（1.5）
不安	2（3.1）	0
幻覚	2（3.1）	1（1.5）
失見当識	1（1.5）	1（1.5）
熱性譫妄	1（1.5）	0

02 試験において、重篤な精神障害は 1 例（1.5%：錯乱状態）に認められ、本薬との因果関係が否定されなかった。休薬に至った精神障害は 3 例（4.6%）、減量に至った精神障害は 1 例（1.5%）に認められた。死亡に至った精神障害及び本薬の投与中止に至った精神障害は認められなかった。

01 試験において、Grade 3 以上の精神障害、死亡に至った精神障害及び重篤な精神障害は認められなかった。

03 試験において、重篤な精神障害は 300 mg/m^2 コホート（3 週間隔投与）で 1 例（33.3%：幻覚）に認められ、本薬との因果関係が否定されなかった。Grade 3 以上の精神障害及び死亡に至った精神障害は認められなかった。

また、海外の臨床試験（SGL1001 試験、SGL1002 試験、SGL2001 試験及び SGL2003 試験）における精神障害の発現状況[51] は、以下のとおりであった。

- SGL2001 試験において、Grade 3 以上の精神障害は 300 mg/m^2 コホート 3 例（17.6%：錯乱状態 3 例）に認められた。重篤な精神障害は 300 mg/m^2 コホート 2 例（11.8%：錯乱状態 2 例）に認められ、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。死亡に至った精神障害は認められなかった。
- SGL2003 試験において、Grade 3 以上の精神障害は 2 例（4.0%：激越及び錯乱状態各 1 例）に認められた。重篤な精神障害は 1 例（2.0%：錯乱状態）に認められ、本薬との因果関係は否定された。死亡に至った精神障害は認められなかった。
- SGL1001 試験及び SGL1002 試験において、Grade 3 以上の精神障害、死亡に至った精神障害及び重篤な精神障害は認められなかった。

上記の精神障害で、本薬との因果関係が否定されなかった事象のうち、02 試験の錯乱状態（Grade 2）、不安（Grade 2）及び譫妄（Grade 3）以外は回復が認められた。なお、回復が認められなかった 3 例について、対処療法等により本薬投与は継続可能であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

国内外の臨床試験において、本薬との因果関係が否定されていない重篤な精神障害が認められていること、Grade 3 以上の精神障害が複数例に認められていること等を考慮すると、本薬投与時には精神障害（せん妄、錯乱等）の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における精神障害の発現状況を医療現場に情報提供するとともに、本薬投与時には患者の状態を注意深く観察し、せん妄、錯乱等の精

[51] 申請用法・用量以下の用量で認められている有害事象について検討した。なお、SGL2001b 試験及び SGL2005 試験では本薬 420 mg/m^2 が投与されていることから、検討対象には含めていない。

神障害が認められた際には本薬の休薬、減量、投与中止等の処置が可能となるよう、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.5　神経系障害

申請者は、本薬投与による神経系障害の発現状況について、以下のように説明している。

神経系障害に関連する有害事象として、MedDRA SOC の「神経系障害」に該当する PT を集計した。

02 試験における神経系障害の発現状況は、表 25 のとおりであった。

表 25　神経系障害の発現状況（02 試験）

PT （MedDRA/J ver.23.0）	例数（%） 65 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
神経系障害	26（40.0）	3（4.6）
浮動性めまい	5（7.7）	0
頭痛	5（7.7）	0
末梢性感覚ニューロパチー	5（7.7）	0
味覚不全	4（6.2）	0
感覚鈍麻	3（4.6）	0
傾眠	3（4.6）	0
末梢性ニューロパチー	2（3.1）	1（1.5）
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
失神	1（1.5）	0
レヴィ小体型認知症	1（1.5）	0
味覚障害	1（1.5）	0

02 試験において、重篤な神経系障害は 2 例（3.0%：脳梗塞及び回転性めまい各 1 例）に認められ、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。本薬の投与中止に至った神経系障害は 3 例（4.6%）、休薬に至った神経系障害は 2 例（3.1%）、減量に至った神経系障害は 1 例（1.5%）に認められた。死亡に至った神経系障害は認められなかった。

01 試験及び 03 試験において、Grade 3 以上の神経系障害、死亡に至った神経系障害及び重篤な神経系障害は認められなかった。

また、海外の臨床試験（SGL1001 試験、SGL1002 試験、SGL2001 試験及び SGL2003 試験）における神経系障害の発現状況 [51] は、以下のとおりであった。

- SGL1001 試験において、Grade 3 以上の神経系障害は 153 mg/m^2 コホート 1 例（33.3%：痙攣発作及び傾眠（重複あり））に認められた。重篤な神経系障害は 153 mg/m^2 コホート 1 例（33.3%：痙攣発作）に認められ、本薬との因果関係は否定された。死亡に至った神経系障害は認められなかった。
- SGL1002 試験において、Grade 3 以上の神経系障害は 214 mg/m^2 コホート 1 例（33.3%：運動失調及びラクナ梗塞（重複あり））に認められた。重篤な神経系障害は、78 mg/m^2 コホート 1 例（25.0%：会話障害）、214 mg/m^2 コホート 1 例（33.3%：ラクナ梗塞）に認められ、いずれも本薬との因果関係は否定された。死亡に至った神経系障害は認められなかった。
- SGL2001 試験において、Grade 3 以上の神経系障害は、109 mg/m^2 コホート 1 例（33.3%：頭痛）、214 mg/m^2 コホート 1 例（25.0%：回転性めまい）に認められた。死亡に至った神経系障害及び重篤な神経系障害は認められなかった。
- SGL2003 試験において、Grade 3 以上の神経系障害は 4 例（8.0%：運動失調、脳出血、昏睡、痙攣発

作及び運動機能障害各 1 例（重複あり））に認められた。死亡に至った神経系障害は 1 例（2.0%：脳出血）に認められ、本薬との因果関係は否定された。重篤な神経系障害は 1 例（2.0%：脳出血及び昏睡（重複あり））に認められ、いずれも本薬との因果関係は否定された。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

①国内外の臨床試験において、本薬との因果関係が否定されていない重篤な中枢神経障害が認められていること、②Grade 3 以上の中枢神経障害が複数例に認められていること、③本薬の非臨床毒性試験において中枢神経系への影響が認められていること（5.R.1 参照）等を考慮すると、本薬投与時には中枢神経障害の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における中枢神経障害の発現状況を医療現場に情報提供するとともに、本薬投与時には患者の状態を注意深く観察し、異常が認められた際には本薬の休薬、減量、投与中止等の処置が可能となるよう、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。また、末梢神経障害について、本薬との因果関係が否定されていない Grade 3 以上及び重篤な末梢神経障害は限られているものの、ヒ素化合物である三酸化二ヒ素においても末梢神経障害が認められていること等から、本薬の製造販売後において、引き続き情報収集する必要があると判断した。

7.R.3.6　心臓障害

申請者は、本薬投与による心臓障害の発現状況について、以下のように説明している。

心臓障害に関連する有害事象として、MedDRA SOC の「心臓障害」及び MedDRA HLGT の「心血管系検査（酵素検査を除く）」に該当する PT を集計した。

02 試験において、全 Grade の心臓障害は 6 例（9.2%：心電図 QT 延長 2 例、心電図 PR 延長、心房細動、心筋炎及び頻脈各 1 例）に認められた。Grade 3 以上の心臓障害は 1 例（1.5%：心電図 QT 延長）に認められた。本薬の投与中止に至った心臓障害は 1 例（1.5%）、本薬の休薬に至った心臓障害は 1 例（1.5%）及び本薬の減量に至った心臓障害は 1 例（1.5%）に認められた。死亡に至った心臓障害及び重篤な心臓障害は認められなかった。

01 試験及び 03 試験において、Grade 3 以上の心臓障害、死亡に至った心臓障害並びに重篤な心臓障害は認められなかった。

また、海外の臨床試験（SGL1001 試験、SGL1002 試験、SGL2001 試験及び SGL2003 試験）における心臓障害の発現状況[51)]は、以下のとおりであった。

- SGL1001 試験において、Grade 3 以上の心臓障害は 153 mg/m^2 コホート 1 例（33.3%：うっ血性心不全）に認められた。死亡に至った心臓障害及び重篤な心臓障害は認められなかった。
- SGL2001 試験において、重篤な心臓障害は 109 mg/m^2 コホート 1 例（33.3%：うっ血性心不全）に認められ、本薬との因果関係は否定された。Grade 3 以上の心臓障害及び死亡に至った心臓障害は認められなかった。
- SGL2003 試験において、Grade 3 以上の心臓障害は 4 例（8.0%：心電図 QT 延長 2 例、心肺停止及び洞性頻脈各 1 例）に認められた。死亡に至った心臓障害は 1 例（2.0%：心肺停止）に認められ、本薬との因果関係は否定された。重篤な心臓障害は 4 例（8.0%：心房細動、うっ血性心不全、心肺停止及び心電図 QT 延長各 1 例）に認められ、いずれも本薬との因果関係は否定された。
- SGL1002 試験において、Grade 3 以上の心臓障害、死亡に至った心臓障害及び重篤な心臓障害は認められなかった。

また、申請者は、本薬投与時における QT 間隔延長について、以下のように説明している。

02 試験、01 試験及び 03 試験では、定期的に十二誘導心電図検査が実施され、QTcF 値の変化は表 26 のとおりであった。

表 26　QTcF 値が測定された患者における QTcF 値の変化（02 試験、01 試験及び 03 試験）

	例数（%）		
	02 試験 65 例	01 試験* 6 例	03 試験* 3 例
最大値			
450 ms 以下	44（67.7）	4（66.7）	2（66.7）
450 ms 超 480 ms 以下	18（27.7）	2（33.3）	1（33.3）
480 ms 超 500 ms 以下	2（3.1）	0	0
500 ms 超	1（1.5）	0	0
ベースラインからの増加（最大値）			
0 ms 未満	3（4.6）	0	1（33.3）
0 ms 以上 30 ms 以下	41（63.1）	6（100）	1（33.3）
30 ms 超 60 ms 以下	17（26.2）	0	1（33.3）
60 ms 超	4（6.2）	0	0

*：01 試験及び 03 試験は、申請用法・用量で投与されたコホート（01 試験は第 3 コホート、03 試験は第 2 コホート）のみを対象とした。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

国内外の臨床試験において、QTcF 値が高値を示した患者が一部認められたこと（表 26）、本薬と同じヒ素化合物である三酸化二ヒ素において QT 間隔延長等の発現に注意が必要である旨が注意喚起されていること等を考慮すると、本薬投与時には QT 間隔延長の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における QT 間隔延長の発現状況を医療現場に情報提供するとともに、必要に応じて心電図検査等を実施し、異常が認められた際には本薬の休薬・減量・投与中止等の適切な対応が行われるよう、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.4　臨床的位置付け及び効能・効果について

本薬の申請効能・効果は、「再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫」と設定されていた。また、効能・効果に関連する注意の項については、以下のように設定されていた。

- 本薬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。
- 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、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬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。

機構は、「7.R.2　有効性について」及び「7.R.3　安全性について」の項、並びに下記の項に示す検討の結果、効能・効果及び効能・効果に関連する注意を、申請どおり上記のように設定することが適切であると判断した。

7.R.4.1　本薬の臨床的位置付けについて

国内外の診療ガイドライン[52] 及び血液学の代表的な教科書[53] における、再発又は難治性の PTCL に対

[52] NCCN ガイドライン（v.1.2021）及び造血器腫瘍診療ガイドライン 2018 年版補訂版（日本血液学会編）

[53] Wintrobe's Clinical Hematology, 14th Edition（Lippincott Williams & Wilkins, 2018, USA）、Williams Hematology, 10th Edition（The McGraw-Hill Company, Inc, 2021, USA）

する本薬の記載はなかった。

申請者は、再発又は難治性の PTCL に対する本薬の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

再発又は難治性の PTCL は極めて希少な疾患であり、当該 PTCL 患者の予後は不良である。本邦において再発又は難治性の PTCL に対して承認されている抗悪性腫瘍剤（モガムリズマブ（遺伝子組換え）、フォロデシン、プララトレキサート、ロミデプシン、ブレンツキシマブ　ベドチン（遺伝子組換え）及びデニロイキン　ジフチトクス（遺伝子組換え））は、いずれも検証的な試験成績は得られておらず、標準的な治療は確立されていない。以上のような状況において、非対照試験である 02 試験において、本薬の臨床的有用性が認められたこと（7.R.2 及び 7.R.3 参照）等を考慮すると、本薬は当該患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。

なお、本薬と上記の抗悪性腫瘍剤との使い分けについて、既承認の抗悪性腫瘍剤と本薬との臨床的有用性を比較した臨床試験成績は得られていないことから、本薬と上記の抗悪性腫瘍剤との使い分けについて明確に結論付けることは困難であるものの、各薬剤の有効性及び安全性、個々の患者の状態等を考慮した上で、医療現場において適切に判断されるものと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.4.2　本薬の投与対象及び効能・効果について

申請者は、本薬の投与対象となる患者の病理組織型について、以下のように説明している。

02 試験の対象とされた病理組織型別の Revised RC に基づく中央判定による最良総合効果及び奏効率は表 27 のとおりであり、PTCL のうち、PTCL-NOS 及び AITL については、本薬投与により奏効が認められていることから、当該病理組織型に対して本薬の臨床的有用性は期待できると考える。

表 27　病理組織型別の最良総合効果及び奏効率（02 試験、中央判定、FAS）

病理組織型	例数（%）	最良総合効果				奏効（CR 又は PR）（奏効率（%））
		CR	PR	SD	PD	
PTCL-NOS	37（64.9）	2	4	12	19	6（16.2）
AITL	17（29.8）	3	2	3	9	5（29.4）
ALK 陰性 ALCL	3（5.3）	0	0	0	3	0
ALK 陽性 ALCL*	0	－	－	－	－	－

*：組入れ基準には設定されたものの、組み入れられなかった。

PTCL は、WHO 分類（2008）では成熟 T/NK 細胞腫瘍に分類される組織型である。成熟 T/NK 細胞腫瘍は、主な病変部位に基づき「節性」、「節外性」、「白血病型」、「皮膚型」の 4 つに分類される。このうち、「節外性」に分類される組織型[54] については、「節性」に分類される組織型[55] と疾患特性が異なること、「白血病型」に分類される組織型[56] 及び「皮膚型」に分類される組織型[57] については、「節

54) 節外性 NK/T 細胞リンパ腫鼻型、腸管症関連 T 細胞リンパ腫、肝脾 T 細胞リンパ腫、皮下脂肪組織炎様 T 細胞リンパ腫、小児全身性 EBV 陽性 T 細胞性リンパ増殖症及び種痘様水疱症様リンパ腫。

55) 02 試験の対象とされた病理組織型。

56) T 細胞性前リンパ球白血病、T 細胞大顆粒リンパ球白血病、アグレッシブ NK 細胞白血病及び成人 T 細胞白血病リンパ腫。

57) 菌状息肉症、セザリー症候群、皮膚原発 CD30 陽性 T 細胞リンパ増殖異常症等。

性」及び「節外性」に分類される組織型と病態、予後及び治療体系が異なること等から、02 試験の組入れ対象から除外した。

しかしながら、下記の点等を考慮すると、①02 試験の組入れ対象であったものの奏効が認められなかった病理組織型（ALK 陰性 ALCL）、②02 試験に組み入れられなかった病理組織型（ALK 陽性 ALCL）及び③02 試験の組入れ対象とされなかったものの、治療体系等が 02 試験の組入れ対象と同様である「節外性」に分類される病理組織型に対しても、本薬の投与は許容されると考える。

- 本薬は、ミトコンドリアの機能障害を引き起こし、細胞内 ROS の産生を促進させること等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おり（3.R.1 参照）、特定の抗原や分子を標的としたものではないことから、上記①～③の PTCL に対しても腫瘍増殖抑制作用を示すと考えること。
- PTCL-NOS 及び AITL に対する本薬の一定の有効性が示されていること等を考慮すると、上記①及び②の PTCL に対しても、本薬の有効性は期待できると考えること。

以上より、添付文書の臨床成績の項に、02 試験の組入れ対象とされた病理組織型、並びに実際に組み入れられた病理組織型及び病理組織型別の有効性の結果を記載し、効能・効果に関連する注意の項において、下記の旨を注意喚起することを前提として、本薬の効能・効果を再発又は難治性の PTCL と設定することは可能と考える。なお、本薬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おいて行うことが適切と考えることから、当該内容に関する注意喚起も設定する。

- 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、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬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。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬の投与対象となる患者の病理組織型に関する上記の申請者の説明に加え、下記の点等を考慮すると、効能・効果に関連する注意の項において、上記の内容を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫」と設定することは可能と判断した。

- 再発又は難治性の PTCL 患者に対して OS の延長が期待できる標準的治療はなく（7.R.4.1 参照）、病理組織型に応じた標準的治療も確立されていないこと。
- 再発又は難治性の PTCL の患者数は極めて限られており、病理組織型ごとに臨床試験を実施して本薬の有効性等を検討することは困難であると考えられること。
- 本薬は造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師により使用される薬剤であること。

7.R.5　用法・用量について

本薬の申請用法・用量は「通常、成人にはダリナパルシンとして 1 回 300 mg/m^2（体表面積）を 1 日 1 回、約 1 時間かけて点滴静注する。5 日間連日投与し、その後 16 日間休薬する。これを 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。」と設定されていた。また、用法・用量に関連する注意の項は、以下のように設定されていた。

- 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。
- 副作用発現時の用量調節の目安について。

機構は、「7.R.2　有効性について」及び「7.R.3　安全性について」の項、並びに以下に示す検討の結果、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を、下記のように設定することが適切であると判断した。

＜用法・用量＞

通常、成人にはダリナパルシンとして 1 日 1 回 300 mg/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。

＜用法・用量に関連する注意＞

- 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。
- 本薬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、本薬を休薬、減量又は中止すること。

副作用発現時の休薬、減量、中止の目安

副作用	処置
Grade 1 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。
Grade 3*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）	Grade 1 又は開始前の Grade に回復するまで休薬する。回復後は 200 mg/m^2 に減量して投与を再開することができる。200 mg/m^2 に減量後に再発した場合には、投与を中止する。
Grade 3*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 200 mg/m^2 に減量して投与を再開することができる。200 mg/m^2 に減量後に再発した場合には、投与を中止する。
Grade 4*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

7.R.5.1　本薬の用法・用量について

申請者は、本薬の用法・用量について、以下のように説明している。

国内第 I 相試験（01 試験）において、本薬 300 mg/m^2 までの忍容性が示された。また、1 サイクルを 28 日間として、本薬 300 mg/m^2 を QD で 5 日間点滴静注した後、23 日間休薬する用法・用量では、初回投与 15 日後の血漿中ヒ素濃度が定量下限未満（6.2.1.1 参照）となったことから、休薬期間を 16 日間に短縮した用法・用量を追加し検討した。その結果、当該用法・用量の忍容性が示され、かついずれの用法・用量でも本薬の投与状況及び有害事象の発現状況に明確な差異は認められなかった。当該結果等に基づき、本薬の用法・用量を、1 サイクルを 21 日間として、300 mg/m^2 を QD で 5 日間点滴静注した後、16 日間休薬すると設定し、国際共同第 II 相試験（02 試験）を実施した結果、再発又は難治性の PTCL 患者に対する本薬の臨床的有用性が認められたことから、当該試験での設定に基づき、本薬の申請用法・用量を設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.5.2　本薬の用量調節について

申請者は、本薬の用量調節基準の設定根拠について、以下のように説明している。

02 試験において、本薬の休薬、減量及び中止の基準を設定し、当該基準に従うことにより本薬は忍容可能であったこと等から、用法・用量に関連する注意の項において、下記の変更を加えた上で、国際共同第Ⅱ相試験（02 試験）の設定に準じた本薬の用量調節基準[58] を設定した。

- 02 試験において Grade 3 の事象が認められた場合、基本的には 200 mg/m^2 へ減量することとされていたが[59]、当該発現事象に対する支持療法への反応性を考慮して、治験責任医師の判断により減量せずに 300 mg/m^2 で投与継続することも可能な設定とされていた。しかしながら、本薬 300 mg/m^2 での投与を漫然と継続することは適切ではないことから、当該設定は不要と判断し、200 mg/m^2 へ減量する旨のみを設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬の用量調節基準に関する上記の申請者の説明は概ね受入れ可能である。ただし、用法・用量に関連する注意の項で設定されていた、精神障害及び神経系障害に係る副作用発現時に休薬、減量又は中止を検討する旨の記載については、①「精神障害」及び「神経系障害」のうち、特に用量調節の検討の必要性が高いと考えられる事象は、精神障害（せん妄、錯乱等）及び中枢神経障害であると考えること（7.R.3.4 及び 7.R.3.5 参照）、②02 試験では、「精神障害」及び「神経系障害」にかかる具体的な用量調節は規定されていなかったものの [58]、軽症であっても上記の症状が認められた場合には、休薬し、患者の状態を観察する等の処置を行うことが適切であると考えること等から、下記のように対応することが適切であると判断した。

- Grade 1 又は 2 のせん妄、錯乱等の精神障害及び中枢神経障害が認められた場合には、症状が回復するまでは休薬し、回復後は同量で再開することができる。
- Grade 3 以上のせん妄、錯乱等の精神障害及び中枢神経障害が認められた場合には、他の副作用と同様に用量調節する。

7.R.5.3　本薬の投与経路について

申請者は、本薬の投与経路について、以下のように説明している。

海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（SGL2001 試験）の開始時点において、本薬の投与経路に関する規定は設定されていなかった（末梢又は中心静脈のいずれも可能）ものの、末梢静脈からの投与により投与部位の異常が発現[60] したことが要因となり、試験途中で投与経路に関する規定が変更され、中心静脈からの投与に限定することとされた。当該変更の経緯を踏まえ、国内外の臨床試験（01、02 及び 03 試験）では、本薬は中心静脈からの投与が望ましい旨が規定された。

また、01 試験及び 02 試験における末梢静脈からの投与時の投与部位の異常に関する有害事象の発現状況[61] は、以下のとおりであった。

---

[58] 精神障害及び神経系障害は、02 試験の設定に準じて、用量調節基準として「Grade に関わらず休薬、減量又は中止を検討する」旨が設定された。

[59] Grade 3 の悪心・嘔吐、下痢については、当該発現事象への対症療法の反応性を考慮して、治験責任医師の判断により 300 mg/m^2 で投与を継続することができる旨が設定されていた。

[60] 本薬 420 mg/m^2 投与例において、本薬との因果関係が否定されていない表在性静脈炎（Grade 2、重篤な有害事象）が認められた。

[61] 03 試験は全例が中心静脈からの投与であり、投与部位の異常に関する有害事象は認められなかった。

- 01 試験では、試験途中において、投与経路が中心静脈から末梢静脈に変更された患者が 3/17 例（17.6%）認められ、うち、2 例で注射部位疼痛及び血管炎（いずれも Grade 2）が発現した。当該患者は、いずれも中心静脈からの投与に再度変更された。
- 02 試験では、本薬が末梢静脈から投与された患者が 4/65 例（6.2%）認められ、うち、2 例（3.1%）で本薬との因果関係が否定されない投与部位の異常に関連する事象（Grade 1 の血管痛 2 例）が発現した。当該患者はいずれも中心静脈からの投与に変更された。なお、当該患者はいずれも回復し、中心静脈への変更後には血管痛は発現せず、投与が継続可能であった。

以上より、本薬の投与経路は、末梢静脈よりも中心静脈とすることが望ましいと考えることから、添付文書において当該内容を注意喚起する。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.5.4　他の抗悪性腫瘍剤との併用投与について

申請者は、再発又は難治性の PTCL 患者に対する本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与について、以下のように説明している。

現時点において、再発又は難治性の PTCL 患者を対象に、本薬と他の抗悪性腫瘍剤を併用投与した際の臨床的有用性を検討した臨床試験成績は得られていないことから、当該患者に対して、本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与は推奨されないと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.6　製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後調査の計画について、以下のように説明している。

製造販売後の使用実態下における本薬の安全性及び有効性を検討することを目的として、本薬が投与された全例を対象とした製造販売後調査の実施を計画している。

本調査の安全性検討事項については、02 試験における発現状況等を踏まえ、精神障害、神経系障害及び心臓障害（QT 間隔延長等）、並びに腎機能障害患者における安全性及び肝機能障害患者での使用と設定した。

調査予定症例数については、本調査の安全性検討事項に設定する事象の 02 試験における発現率等を考慮し、70 例と設定した。

観察期間については、本調査の安全性検討事項に設定する事象の 02 試験における発現時期等を考慮し、本薬投与開始後 6 サイクル（18 週間）と設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

日本人患者に対して本薬を投与した際の安全性情報は限られていること等から、製造販売後の一定期間は本薬が投与された全例を対象とした製造販売後調査を実施し、迅速かつ偏りなく情報を収集するとともに、得られた安全性及び有効性に係る情報を速やかに医療現場に提供する必要があると判断した。

本調査の安全性検討事項については、「7.R.3　安全性について」の項における検討等を踏まえ、骨髄抑制、感染症、精神障害（せん妄、錯乱等）、中枢神経障害、末梢神経障害及び QT 間隔延長を設定することが適切であると判断した。

本調査の調査予定症例数については、本調査の安全性検討事項に設定すべきと考える上記の事象の発現状況等を考慮した上で再検討する必要があると判断した。観察期間については、臨床試験において 6 サイクルを超えて本薬が投与された症例は限定的（9/65 例）であり、かつ 7 サイクル以降に初めて発現した有害事象が認められていること等を考慮すると、6 サイクル（18 週間）より長く設定する必要があると判断した。

7.3　臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「7.1　評価資料」及び「7.2　参考資料」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

7.3.1　国内第 I 相試験（01 試験）

有害事象は、第 1 コホートで 3/3 例（100%）、第 2 コホートで 7/7 例（100%）、第 3 コホートで 7/7 例（100%）に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、第 1 コホートで 3/3 例（100%）、第 2 コホートで 6/7 例（85.7%）、第 3 コホートで 7/7 例（100%）に認められた。いずれかのコホートで複数例に発現した有害事象は表 28 のとおりであった。

表 28　いずれかのコホートで複数例に認められた有害事象

SOC PT （MedDRA/J ver.23.1）	例数（%）					
	第 1 コホート 3 例		第 2 コホート 7 例		第 3 コホート 7 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	3（100）	3（100）	7（100）	4（57.1）	7（100）	4（57.1）
血液およびリンパ系障害						
貧血	1（33.3）	1（33.3）	1（14.3）	1（14.3）	2（28.6）	1（14.3）
リンパ球減少症	2（66.7）	0	1（14.3）	1（14.3）	1（14.3）	1（14.3）
代謝および栄養障害						
食欲減退	0	0	3（42.9）	0	0	0
精神障害						
不眠症	0	0	2（28.6）	0	1（14.3）	0
神経系障害						
傾眠	2（66.7）	0	1（14.3）	0	0	0
胃腸障害						
便秘	0	0	3（42.9）	0	2（28.6）	0
悪心	0	0	2（28.6）	0	2（28.6）	1（14.3）
一般･全身障害および投与部位の状態						
倦怠感	2（66.7）	0	1（14.3）	0	1（14.3）	0
発熱	2（66.7）	0	2（28.6）	1（14.3）	1（14.3）	0
疾患進行	3（100）	1（33.3）	3（42.9）	1（14.3）	3（42.9）	2（28.6）
臨床検査						

SOC PT （MedDRA/J ver.23.1）	例数（%）					
	第 1 コホート 3 例		第 2 コホート 7 例		第 3 コホート 7 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
APTT 延長	0	0	1（14.3）	0	3（42.9）	1（14.3）
ALT 増加	0	0	3（42.9）	0	2（28.6）	0
AST 増加	0	0	2（28.6）	0	2（28.6）	0
C－反応性蛋白増加	2（66.7）	0	2（28.6）	0	0	0
リンパ球数減少	0	0	2（28.6）	2（28.6）	1（14.3）	1（14.3）
好中球数減少	0	0	2（28.6）	2（28.6）	2（28.6）	2（28.6）
血小板数減少	1（33.3）	0	2（28.6）	0	2（28.6）	2（28.6）
白血球数減少	1（33.3）	0	3（42.9）	3（42.9）	2（28.6）	1（14.3）
血中 ALP 増加	1（33.3）	0	2（28.6）	0	1（14.3）	0

重篤な有害事象は、第 1 コホートで 2/3 例（66.7%）、第 2 コホートで 3/7 例（42.9%）に認められ、第 3 コホートでは認められなかった。認められた重篤な有害事象は、第 1 コホートで大腸狭窄、発熱及び疾患進行各 1 例（33.3%）、第 2 コホートでびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫、扁桃肥大、発熱及び疾患進行各 1 例（14.3%）であった。このうち、第 1 コホートの発熱 1 例、第 2 コホートのびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.3.2　国際共同第Ⅱ相試験（02 試験）

有害事象は、64/65 例（98.5%）に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、45/65 例（69.2%）に認められた。発現率が 10%以上の有害事象は表 29 のとおりであった。

表 29　発現率が 10%以上の有害事象

SOC PT （MedDRA/J ver.23.0）	例数（%） 65 例	
	全 Grade	Grade3 以上
全有害事象	64（98.5）	41（63.1）
血液およびリンパ系障害		
貧血	16（24.6）	10（15.4）
代謝および栄養障害		
低カリウム血症	7（10.8）	3（4.6）
食欲減退	13（20.0）	1（1.5）
精神障害		
譫妄	8（12.3）	2（3.1）
胃腸障害		
便秘	12（18.5）	0
嘔吐	7（10.8）	0
皮膚および皮下組織障害		
そう痒症	7（10.8）	1（1.5）
発疹	10（15.4）	2（3.1）
一般・全身障害および投与部位の状態		
疲労	7（10.8）	2（3.1）
倦怠感	9（13.8）	0
発熱	27（41.5）	2（3.1）
疾患進行	8（12.3）	6（9.2）
臨床検査		
ALT 増加	10（15.4）	0
AST 増加	12（18.5）	2（3.1）
好中球数減少	7（10.8）	6（9.2）
血小板数減少	11（16.9）	6（9.2）

重篤な有害事象は 30/65 例（46.2%）に認められた。複数例に認められた重篤な有害事象は、疾患進行 7 例（10.8%）、発熱 5 例（7.7%）、腹痛 2 例（3.1%）であった。このうち、発熱 2 例、腹痛 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、10/65 例（15.4%）に認められた。複数例に認められた本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.3.3　海外第 I 相試験（03 試験）

有害事象は、第 1 コホートで 3/3 例（100%）、第 2 コホートで 3/3 例（100%）に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、第 1 コホートで 1/3 例（33.3%）、第 2 コホートで 1/3 例（33.3%）に認められた。各コホートで複数例に発現した有害事象は第 1 コホートで食欲減退及び不眠症各 2 例（66.7%）、第 2 コホートで咳嗽及び発疹各 2 例（66.7%）であった。

重篤な有害事象は、第 1 コホートで 1/3 例（33.3%）第 2 コホートで 3/3 例（100%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、第 1 コホートで肺炎 1 例（33.3%）、第 2 コホートで敗血症、腫瘍熱及び幻覚各 1 例（33.3%）であった。このうち、第 2 コホートの幻覚 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.3.4　海外第 I 相試験（SGL1001 試験）

有害事象は、①78 mg/m^2 コホートで 4/4 例（100%）、②109 mg/m^2 コホートで 3/3 例（100%）、③153 mg/m^2 コホートで 3/3 例（100%）、④214 mg/m^2 コホートで 1/1 例（100%）に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、①で 3/4 例（75.0%）、②で 3/3 例（100%）、③で 3/3 例（100%）、④で 1/1 例（100%）に認められた。発現率が 40%以上の有害事象は、①で肺炎、発熱性好中球減少症、リンパ球減少症、高血糖、低カルシウム血症、低カリウム血症、便秘、下痢、悪寒及びヘモグロビン減少各 2 例（50.0%）、②で肺炎、貧血、発熱性好中球減少症、高血糖、低アルブミン血症、低カルシウム血症、低カリウム血症、呼吸困難、悪心、APTT 延長、ALT 増加、ヘモグロビン減少、好中球数減少、血小板数減少及びプロトロンビン量増加各 2 例（66.7%）、③で高血糖、低カリウム血症及び心電図 QT 延長各 3 例（100%）、肺炎、発熱性好中球減少症、好中球減少症、低アルブミン血症、低ナトリウム血症、低リン酸血症、不眠症、胸水、下痢、悪心及び血中 ALP 増加各 2 例（66.7%）、④で好中球減少症、低マグネシウム血症、頭痛、脳神経障害、悪心及びカテーテル留置部位出血各 1 例（100%）であった。

重篤な有害事象は、①で 2/4 例（50.0%）、②で 3/3 例（100%）、③で 2/3 例（66.7%）に認められた（④は該当なし）。複数例に認められた重篤な有害事象は、①で発熱性好中球減少症 2 例（50.0%）、②で発熱性好中球減少症 2 例（66.7%）、③で発熱性好中球減少症 2 例（66.7%）であった。このうち、①の発熱性好中球減少症 1 例、③の発熱性好中球減少症 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、①で 1/4 例（25.0%）に認められた（②～④は該当なし）。複数例に認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、認められなかった。

7.3.5　海外第 I 相試験（SGL1002 試験）

有害事象は、①78 mg/m^2 コホートで 4/4 例（100%）、②109 mg/m^2 コホートで 3/3 例（100%）、③153 mg/m^2 コホートで 5/5 例（100%）、④214 mg/m^2 コホートで 3/3 例（100%）、⑤300 mg/m^2 コホートで 6/6 例（100%）、⑥420 mg/m^2 コホートで 11/11 例（100%）、⑦500 mg/m^2 コホートで 4/4 例（100%）、⑧

588 mg/m^2 コホートで 4/4 例（100%）に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、①で 1/4 例（25.0%）、②で 2/3 例（66.7%）、③で 2/5 例（40.0%）、④で 2/3 例（66.7%）、⑤で 2/6 例（33.3%）、⑥で 5/11 例（45.5%）、⑦で 3/4 例（75.0%）、⑧で 3/4 例（75.0%）に認められた。発現率が 40%以上の有害事象は、①で呼吸困難 3 例（75.0%）、咳嗽、筋肉痛及び疲労各 2 例（50.0%）、②で頭痛、呼吸困難、便秘、悪心及び疲労各 2 例（66.7%）、③で疲労 5 例（100%）、呼吸困難及び悪心各 3 例（60.0%）、感染、食欲減退、腹部圧痛、便秘、嘔吐及び末梢性浮腫各 2 例（40.0%）、④で疲労 3 例（100%）、腹痛、悪心及び嘔吐各 2 例（66.7%）、⑤で疲労 4 例（66.7%）、悪心 3 例（50.0%）、⑥で疲労 8 例（72.7%）、食欲減退及び悪心各 5 例（45.5%）、⑦で悪心及び嘔吐各 3 例（75.0%）、食欲減退、錯乱状態、浮動性めまい、会話障害、低血圧及び疲労各 2 例（50.0%）、⑧で便秘 3 例（75.0%）、精神状態変化、運動失調、下痢、悪心及び発熱各 2 例（50.0%）であった。

重篤な有害事象は、①で 3/4 例（75.0%）、②で 1/3 例（33.3%）、③で 1/5 例（20.0%）、④で 2/3 例（66.7%）、⑤で 2/6 例（33.3%）、⑥で 2/11 例（18.2%）、⑦で 4/4 例（100%）、⑧で 2/4 例（50.0%）に認められた。複数例に認められた重篤な有害事象は、①で呼吸困難 2 例（50.0%）、⑥で肺炎 2 例（18.2%）、⑦で錯乱状態 2 例（50.0%）、⑧で精神状態変化及び運動失調各 2 例（50.0%）であった（②～⑤は該当なし）。このうち、⑦の錯乱状態 1 例、⑧の精神状態変化及び運動失調各 2 例は、本薬との因果関係が否定されなかった（①及び⑥は該当なし）。

本薬の投与中止に至った有害事象は、⑦で 2/4 例（50.0%）、⑧で 2/4 例（50.0%）に認められた（①～⑥は該当なし）。複数例に認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、⑧で精神状態変化及び運動失調各 2 例（50.0%）であり、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった（⑦は該当なし）。

7.3.6　海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（SGL2001 試験）

有害事象は、①109 mg/m^2 コホートで 3/3 例（100%）、②153 mg/m^2 コホートで 3/3 例（100%）、③214 mg/m^2 コホートで 4/4 例（100%）、④300 mg/m^2 コホートで 16/17 例（94.1%）、⑤420 mg/m^2 コホートで 4/4 例（100%）に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、①3/3 例（100%）、②3/3 例（100%）、③4/4 例（100%）、④12/17 例（70.6%）、⑤4/4 例（100%）に認められた。発現率が 40%以上の有害事象は、①疲労 3 例（100%）、尿路感染、頭痛、注入部位疼痛及び体重増加各 2 例（66.7%）、②筋肉痛及び注入部位疼痛各 2 例（66.7%）、③悪心 4 例（100%）、嘔吐及び注入部位疼痛各 3 例（75.0%）、食欲減退、便秘、そう痒症、背部痛、悪寒、疲労及び発熱各 2 例（50.0%）、④疲労 8 例（47.1%）、⑤疲労 3 例（75.0%）、錯乱状態、浮動性めまい、頭痛及び鼻出血各 2 例（50.0%）であった。

重篤な有害事象は、①1/3 例（33.3%）、③3/4 例（75.0%）、④6/17 例（35.3%）、⑤2/4 例（50.0%）に認められた（②は該当なし）。複数例に認められた重篤な有害事象は、④錯乱状態 2 例（11.8%）であり、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった（①、③及び⑤は該当なし）。

本薬の投与中止に至った有害事象は、①1/3 例（33.3%）、④6/17 例（35.3%）、⑤1/4 例（25.0%）に認められた（②及び③は該当なし）。複数例に認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、④疾患進行 4 例（23.5%）であり、いずれも本薬との因果関係は否定された（①及び⑤は該当なし）。

7.3.7　海外第Ⅱ相試験（SGL2001b 試験）

有害事象は 17/17 例（100%）に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は 11/17 例（64.7%）に認められた。発現率が 20%以上の有害事象は、貧血 12 例（70.6%）、悪心 8 例（47.1%）、疲労 6 例

（35.3%）、血小板減少症 5 例（29.4%）、高カルシウム血症、浮動性めまい、便秘及び疾患進行各 4 例（23.5%）であった。

重篤な有害事象は 8/17 例（47.1%）に認められた。複数例に認められた重篤な有害事象は、疾患進行 4 例（23.5%）、疼痛 2 例（11.8%）であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

本薬の投与中止に至った有害事象は 5/17 例（29.4%）に認められた。複数例に認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、認められなかった。

7.3.8　海外第Ⅱ相試験（SGL2003 試験）

有害事象は50/50例（100%）に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は25/50例（50.0%）に認められた。発現率が 20%以上の有害事象は、発熱及び貧血各 20 例（40.0%）、下痢 17 例（34.0%）、呼吸困難及び食欲減退各 15%（30.0%）、悪心及び疾患進行各 14 例（28.0%）、嘔吐及び疲労各 13 例（26.0%）、血小板減少症 11 例（22.0%）であった。

重篤な有害事象は 28/50 例（56.0%）に認められた。複数例に認められた重篤な有害事象は、疾患進行 13 例（26.0%）、呼吸困難 6 例（12.0%）、肺炎 5 例（10.0%）、発熱 4 例（8.0%）、急性腎障害及び低血圧各 3 例（6.0%）、敗血症、呼吸不全、高カルシウム血症、白血球増加症及び転倒各 2 例（4.0%）であった。このうち、転倒 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は 12/50 例（24.0%）に認められた。複数例に認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、疾患進行 9 例（18.0%）、低血圧 2 例（4.0%）であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

7.3.9　海外第Ⅱ相試験（SGL2005 試験）

有害事象は 13/15 例（86.7%）に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は 10/15 例（66.7%）に認められた。発現率が 20%以上の有害事象は、食欲減退及び嘔吐各 7 例（46.7%）、悪心及び疲労各 6 例（40.0%）、貧血、不眠症、腹部膨満、腹痛、腹水、便秘、下痢、口内乾燥、発熱、AST 増加、体重増加及び転倒各 3 例（20.0%）であった。

重篤な有害事象は 5/15 例（33.3%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、疾患進行 2 例、脱水、食欲減退、錯乱状態、傾眠、下痢、胃腸出血、悪心及び嘔吐各 1 例（6.7%）であった。いずれも本薬との因果関係は否定された。

本薬の投与中止に至った有害事象は、3/15 例（20.0%）に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、脱水、胃腸出血及び AST 増加各 1 例（6.7%）であった。このうち、AST 増加 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

8.　機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1　適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2　GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.2.1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9.　審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の再発又は難治性の PTCL に対する一定の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本薬は、ミトコンドリアの膜電位の低下等を引き起こし、細胞内 ROS の産生を促進させること等により、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る新有効成分含有医薬品であり、再発又は難治性の PTCL に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考える。また、機構は、有効性、安全性、臨床的位置付け等については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告（2）

令和 4 年 4 月 12 日

申請品目

［販　売　名］　ダルビアス点滴静注用 135 mg
［一　般　名］　ダリナパルシン
［申　請　者］　ソレイジア・ファーマ株式会社
［申請年月日］　令和 3 年 6 月 30 日

［略語等一覧］
別記のとおり。

1.　審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け　20 達第 8 号）の規定により、指名した。

1.1　有効性について

機構は、審査報告（1）の「7.R.2　有効性について」の項における検討の結果、再発又は難治性の PTCL 患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験（02 試験）において、主要評価項目とされた Revised RC に基づく中央判定による奏効率［90%CI］（%）は 19.3［11.2, 29.9］（11/57 例）であり、事前に設定された閾値奏効率（10%）を上回ったこと等から、再発又は難治性の PTCL 患者に対する本薬の一定の有効性は示されたと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.2　安全性について

機構は、審査報告（1）の「7.R.3　安全性について」の項における検討の結果、本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、骨髄抑制、感染症、精神障害（せん妄、錯乱等）、中枢神経障害及び QT 間隔延長であると判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意すべきであるが、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の休薬・減量・投与中止等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.3　臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告（1）の「7.R.4　臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、添付文書の臨床成績の項に、02試験の組入れ対象とされた病理組織型、並びに実際に組み入れられた病

理組織型及び病理組織型別の有効性の結果を記載し、効能・効果に関連する注意の項において、以下の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を申請どおり「再発又は難治性の末梢性T細胞リンパ腫」と設定することが適切であると判断した。

＜効能・効果に関連する注意＞

- 本薬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。
- 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、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬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。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.4　用法・用量について

機構は、審査報告（1）の「7.R.5　用法・用量について」の項における検討の結果、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を、それぞれ以下のように設定することが適切であると判断した。

＜用法・用量＞

通常、成人にはダリナパルシンとして 1 日 1 回 300 mg/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。

＜用法・用量に関連する注意＞

- 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。
- 副作用が発現した際の、本薬の休薬等の目安について

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.5　医薬品リスク管理計画（案）について

申請者は、製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的として、本薬が投与された全例を対象に、安全性検討事項を精神障害、神経系障害、心臓障害（QT 間隔延長等）、腎機能障害患者における安全性及び肝機能障害患者での使用、調査予定症例数を 70 例、観察期間を 6 サイクル（18 週間）とする製造販売後調査の実施を計画している。

機構は、審査報告（1）の「7.R.6　製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、製造販売後の一定期間は本薬が投与された全例を対象とする調査を実施し、迅速かつ偏りなく安全性情報を収集するとともに、得られた安全性情報を速やかに医療現場に提供する必要があると判断した。

また、本調査の実施計画について、以下のように判断した。

- 本調査の安全性検討事項については、骨髄抑制、感染症、精神障害（せん妄、錯乱等）、中枢神経障害、末梢神経障害及び QT 間隔延長を設定することが適切である。
- 本調査の調査予定症例数については、本調査の安全性検討事項に設定する事象の臨床試験における発現状況等を考慮した上で再検討する必要がある。
- 観察期間については、6 サイクル（18 週間）より長く設定する必要がある。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、上記の検討を踏まえ、本調査の実施計画を再検討するよう申請者に指示し、申請者は以下のように回答した。

- 本調査の安全性検討事項については、骨髄抑制、感染症、精神障害（せん妄、錯乱等）、中枢神経障害、QT 間隔延長及び末梢神経障害を設定する。
- 本調査の調査予定症例数及び観察期間については、本調査の安全性検討事項に設定する事象の臨床試験における発現状況等を考慮した上で再検討し、それぞれ 80 例及び 9 サイクル（27 週間）と設定する。

機構は、申請者の回答を了承した。

また、機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における医薬品リスク管理計画（案）について、表 30 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 31 及び表 32 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 30　医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
• 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	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 31　医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
• 市販直後調査 • 使用成績調査（全例調査）	該当なし	• 市販直後調査による情報提供 • 医療従事者向け資材の作成及び提供

表 32　使用成績調査計画の骨子（案）

目　　的	製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討すること
調査方法	全例調査方式
対象患者	本薬が投与された全例
観察期間	9 サイクル（27 週間）
調査予定症例数	80 例
主な調査項目	安全性検討事項：骨髄抑制、感染症、精神障害（せん妄、錯乱等）、中枢神経障害、末梢神経障害及び QT 間隔延長 上記以外の主な調査項目：患者背景（年齢、体重、性別、病理組織型、既往歴、合併症、前治療歴、腎機能障害の有無等）、本薬の投与状況、有害事象、併用薬等

2.　総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、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適正使用が遵守されるのであれば、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本品目は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は 8 年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

［効能・効果］

再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫

［用法・用量］

通常、成人にはダリナパルシンとして 1 日 1 回 300 mg/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。

［承 認 条 件］

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。
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集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。

［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］

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2. 妊婦又は妊娠している可能性のある女性

［効能・効果に関連する注意］

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。
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、「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。

［用法・用量に関連する注意］

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。
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、中止の目安

副作用	処置
Grade 1 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。
Grade 3*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）	Grade 1 又は開始前の Grade に回復するまで休薬する。回復後は 200 mg/m^2 に減量して投与を再開することができる。200 mg/m^2 に減量後に再発した場合には、投与を中止する。
Grade 3*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 200 mg/m^2 に減量して投与を再開することができる。200 mg/m^2 に減量後に再発した場合には、投与を中止する。
Grade 4*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

以上

［略語等一覧］

略語	英語	日本語
AITL	angioimmunoblastic T-cell lymphoma	血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫
ALCL	anaplastic large cell lymphoma	未分化大細胞型リンパ腫
ALK	anaplastic lymphoma kinase	未分化リンパ腫キナーゼ
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
APL	acute promyelocytic leukemia	急性前骨髄球性白血病
APTT	activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
^{76}As 標識体		^{76}As 標識した本薬
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATP	adenosine triphosphate	アデノシン三リン酸
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク
BID	bis in die	1 日 2 回
CI	confidence interval	信頼区間
CM-H_2DCFDA	5,6-carboxy-2',7'-dichlorofluorescein-diacetate	5,6-カルボキシ-2',7'-ジクロロフルオレセイン-ジアセテート
CML	chronic myeloid leukemia	慢性骨髄性白血病
CMV	cytomegalovirus	サイトメガロウイルス
CPP	critical process parameter	重要工程パラメータ
CQA	critical quality attribute	重要品質特性
CR	complete response	完全奏効
CrCL	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CRu	complete response unconfirmed	不確定完全奏効
CTCL	cutaneous T-cell lymphoma	皮膚 T 細胞リンパ腫
CYP	cytochrome P450	シトクロム P450
DLT	dose limiting toxicity	用量制限毒性
DMSO	dimethyl sulfoxide	ジメチルスルホキシド
dP/dt_{max}	maximum rate of rise of left ventricular pressure	最大左室圧増加率
dP/dt_{min}	minimum rate of rise of left ventricular pressure	最小左室圧増加率
EBV	Epstein-Barr virus	エプスタイン・バーウイルス
efflux ratio		吸収方向の透過係数に対する分泌方向の透過係数の比
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推定糸球体ろ過量
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FEP	fluorinated ethylene propylene copolymer	テトラフルオロエチレン・ヘキサフルオロプロピレン共重合体
FGFb	fibroblast growth factor beta	線維芽細胞増殖因子β
GC	gas chromatography	ガスクロマトグラフィー
γ-GT	γ-glutamyl transpeptidase	γ-グルタミルトランスペプチダーゼ
HBc 抗体	anti-hepatitis B core antigen	
HBs 抗原	hepatitis B surface antigen	
HBs 抗体	anti-hepatitis B surface antigen	
HBV	hepatitis B virus	B 型肝炎ウイルス

略語	英語	日本語
HEPES	4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazine ethanesulfonic acid	4-（2-ヒドロキシエチル）-1-ピペラジンエタンスルホン酸
hERG	human *ether-a-go-go* related gene	ヒト *ether-a-go-go* 関連遺伝子
HLGT	high level group term	高位グループ語
HLT	high level term	高位語
HPLC	high performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
HPLC-MS	high performance liquid chromatography- mass spectrum	高速液体クロマトグラフィー・質量スペクトル
IC_{50}	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements of Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
IR	infrared absorption spectrum	赤外吸収スペクトル
$K_{I, app}$	apparent inhibitor concentration at 50% of maximum inhibition rate	最大不活性化速度の 50%の速度をもたらす見かけの阻害剤の濃度
k_{inact}	maximum inactivation rate constant	最大不活性化速度定数
LC	liquid chromatography	液体クロマトグラフィー
LC-MS/MS	liquid chromatography/tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
MF	master file	原薬等登録原簿
MM	multiple myeloma	多発性骨髄腫
MPE	mean photo effect	
mPTP	mitochondrial permeability transition pore	ミトコンドリア膜透過性遷移孔
mRNA	messenger ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸
MS	mass spectrum	質量スペクトル
MTD	maximum tolerated dose	最大耐量
NADPH	nicotinamide adenine dinucleotide phosphate hydrogen	還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology in T-cell Lymphomas	
NCI-CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events	
NCI-ODWG	National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group	
NHL	non-hodgkin lymphoma	非ホジキンリンパ腫
NMR	nuclear magnetic resonance spectrum	核磁気共鳴スペクトル
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
OS	overall survival	全生存期間
PAR	proven acceptable range	立証された許容範囲
PD	progressive disease	病勢進行

略語	英語	日本語
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク
PI	propidium iodide	ヨウ化プロピジウム
PIF	photo irritation factor	
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PR	partial response	部分奏効
PT	preferred term	基本語
PTCL	peripheral T-cell lymphoma	末梢性 T 細胞リンパ腫
PTCL-NOS	peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified	末梢性 T 細胞リンパ腫、非特定型
QD	quaque die	1 日 1 回
ΔQTcF		Fridericia 法により補正した QT 間隔のベースラインからの変化量
Revised RC	Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma	改訂版非ホジキンリンパ腫の効果判定基準の標準化国際ワークショップレポート
ROS	reactive oxygen species	活性酸素種
SCID マウス	severe combined immunodeficiency mouse	重症複合型免疫不全マウス
SD	stable disease	安定
SOC	system organ class	器官別大分類
T-ALL	acute T-lymphoblastic leukemia	急性 T 細胞性白血病
TK	toxicokinetics	トキシコキネティクス
T_{P-E} 間隔		T 波頂点から T 波終末点までの間隔
UV	ultraviolet spectrum	紫外吸収スペクトル
UVA	ultraviolet A	紫外線 A
VZV	varicella zoster virus	水痘帯状疱疹ウイルス
WHO	World Health Organization	世界保健機関
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
01 試験		SP-02L01 試験
02 試験		SP-02L02 試験
03 試験		SP-02L03 試験
申請		製造販売承認申請
フォロデシン		フォロデシン塩酸塩
本薬		ダリナパルシン
化学物質の初期リスク評価書		独立行政法人　製品評価技術基盤機構及び財団法人　化学物質評価研究機構、化学物質の初期リスク評価書ver.1.0　No.130 砒素及びその無機化合物、2008 年