

目次

1	添付文書（案）	3
2	効能・効果、用法・用量及び使用上の注意の案並びにその設定根拠	8
2.1	効能・効果（案）及びその設定根拠	8
2.1.1	効能・効果（案）	8
2.1.2	効能・効果の設定根拠	8
2.2	効能・効果に関連する注意（案）及びその設定根拠	9
2.2.1	効能・効果に関連する注意（案）	9
2.2.2	効能・効果に関連する注意の設定根拠	9
2.3	用法・用量（案）及びその設定根拠	9
2.3.1	用法・用量（案）	9
2.3.2	用法・用量の設定根拠	9
2.4	用法・用量に関連する注意（案）及びその設定根拠	11
2.4.1	用法・用量に関連する注意（案）	11
2.4.2	用法・用量に関連する注意の設定根拠	12
2.5	使用上の注意（案）及びその設定根拠	12

略号一覧

記号	日本語	英語
LLOQ	定量下限	Lower limit of quantification
MTD	最大耐量	Maximum tolerated dose
ORR	奏効率	Overall response rate
OS	全生存期間	Overall survival
PFS	無増悪生存期間	Progression-free survival
PK	薬物動態	Pharmacokinetics
PTCL	末梢性 T 細胞リンパ腫	Peripheral T-cell lymphoma

1 添付文書（案）

添付文書（案）を次頁以降に示す。

添付文書（案）は審査段階のものであり、最新の添付文書を参照すること。

貯法

冷所(2~8℃)

有効期間

36ヵ月

ダルビアス®点滴静注用135mg

DARVIAS® Injection 135 mg

承認番号

販売開始

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[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 ^{注)}
添加物	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/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

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、ペブリジル等 [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
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鹼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。

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。

15. その他の注意

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]

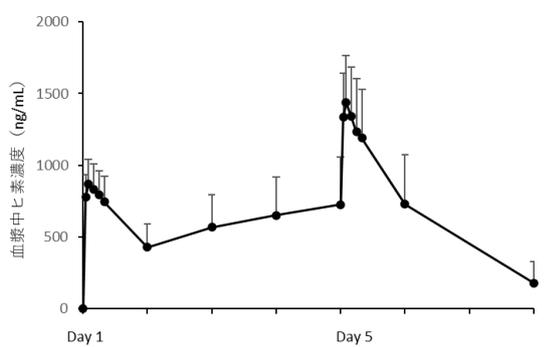
15.2.2 イヌを用いた反復投与毒性試験において、投与直後に過剰興奮、不快感、跳躍、転倒、異常運動、虚脱、嗜眠、嘔吐・嘔気、線維束性収縮等のヒ素曝露の急性症状に類似した一般状態の異常が認められた。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 反復投与

日本人の再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫患者 18 例に本剤 300mg/m² を約 1 時間かけて 5 日間静脈内投与したときの血漿中ヒ素濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった¹⁾。なお、血漿中ヒ素濃度は、本剤投与後のヒ素を含有する化合物の総濃度を表している。



血漿中ヒ素濃度推移（平均値±標準偏差、N=18）

5 日間静脈内投与したときの Day1 及び Day5 の血漿中ヒ素の薬物動態パラメータ

	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
Day 1 (N=18)	906.3 ± 167.0	2.0 (1-8)	15475.6 ± 3425.2	NC
Day 5 (N=18)	1450.6 ± 322.8	2.0 (1-4)	25559.8 ± 7987.4	22.64 ± 6.31

平均値±標準偏差。T_{max} は中央値（最小、最大）として示した。
NC：算出しなかった。

16.3 分布

ダリナパルシン（ヒ素濃度：0.5～10µg/mL）添加時のヒト血漿タンパク結合率は 78.3～82.9% であり、ダリナパルシン（ヒ素濃度：1～10µg/mL）添加時のヒト血液/血漿中濃度比は 5.53～7.00 であった。なお、ダリナパルシンは血漿中で不安定なため、複数のヒ素含有化合物が含まれた値である。ジメチルアルシン酸（ヒ素濃度：0.1～10µg/mL）はヒト血漿タンパクに結合しなかった (*in vitro*)^{2,3)}。

16.4 代謝

日本人を含む再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫患者に本剤 300mg/m² を 5 日間静脈内投与したとき、Day5 の投与 1～4 時間後の血漿中での主成分はジメチルアルシン酸であった（試料中総ヒ素に対する割合は 91.8%）¹⁾。ダリナパルシンからジメチルアルシン酸への変換は主に非酵素的な分解であることが示唆された (*in vitro*)。

16.5 排泄

日本人を含む再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫患者に本剤 300mg/m² を 5 日間静脈内投与したとき、Day5 の投与 24 時間後までの尿中ヒ素排泄率は 67.7% であり、尿中での主成分はジメチルアルシン酸であった（試料中総ヒ素に対する割合は 99% 超）¹⁾。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 その他

ジメチルアルシン酸は CYP2B6、CYP2C8 及び CYP3A4 を誘導した (*in vitro*)⁴⁾。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第 II 相試験（SP-02L02 試験）

再発又は難治性の PTCL 患者^{注 1)} 65 例（日本人 37 例を含む）を対象に、本剤 300mg/m² を 5 日間静脈内投与した後に 16 日間休薬する 21 日間を 1 サイクルとして投与を繰り返した。有効性評価対象 57 例における奏効率は、19.3%（11/57 例）（90%信頼区間：11.2～29.9%）であった。病理組織型別の奏効率は下表のとおりであった¹⁾。

注 1) 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 陽性型及び未分化大細胞リンパ腫・ALK 陰性型（ALK 陰性 ALCL）

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%）
合計	57	5	6	15	31	11 (19.3)
PTCL-NOS	37	2	4	12	19	6 (16.2)
AITL	17	3	2	3	9	5 (29.4)
ALK 陰性 ALCL	3	0	0	0	3	0

安全性評価対象 65 例中 45 例（69.2%）に副作用が認められた。主な副作用は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（16.9%）、発熱（15.4%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（15.4%）、倦怠感（13.8%）、貧血（12.3%）、食欲減退（10.8%）、血小板数減少（10.8%）、せん妄（9.2%）、好中球減少症（6.2%）、味覚不全（6.2%）、嘔吐（6.2%）、疲労（6.2%）、好中球数減少（6.2%）及び末梢性感覚ニューロパチー（6.2%）であった。[5.2 参照]

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ダリナパルシンは、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、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。ダリナパルシンは、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る^{5,6)}。

19. 有効成分に関する理化学的知見

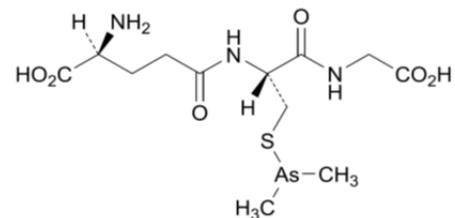
一般名：ダリナパルシン（JAN）（Darinaparsin）

化学名：L-γ-Glutamyl-S-(dimethylarsanyl)-L-cysteinylglycine

分子式：C₁₂H₂₂AsN₃O₆S

分子量：411.31

構造式：



性状：白色～灰白色の結晶性の粉末である。

溶解性：ジメチルスルホキシドに溶けやすく、水にやや溶けやすく、エタノール（99.5）にほとんど溶けない。

融点：約 196℃（分解）

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。

22. 包装

1 バイアル

23. 主要文献

- 1) 再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫を対象としたアジア共同第 2 相試験 (SP-02L02 試験) (2022 年 X 月 X 日承認、CTD2.7.6.7 及び 2.7.2.2.4)
- 2) ダリナパルシン及びジメチルアルシン酸のタンパク結合率 (175048B 及び 202905 試験) (2022 年 X 月 X 日承認、CTD2.6.4.4.2)
- 3) ダリナパルシンの血球移行性 (202908 試験) (2022 年 X 月 X 日承認、CTD2.6.4.4.3)
- 4) ダリナパルシン及びジメチルアルシン酸の CYP 誘導試験 (PBC473-003 試験) (2022 年 X 月 X 日承認、CTD2.6.4.7.2)
- 5) Garnier N et al. Mol Pharmacol. 2014; 85: 576-85
- 6) ダリナパルシンの作用機序 (SP02-PD-01、SP02-PD-06 及び RES-1002 試験) (2022 年 X 月 X 日承認、CTD2.6.2.2)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

日本化薬株式会社 医薬品情報センター
〒100-0005 東京都千代田区丸の内二丁目 1 番 1 号
TEL. 0120-505-282

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

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

26.2 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

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

2 効能・効果、用法・用量及び使用上の注意の案並びにその設定根拠

2.1 効能・効果（案）及びその設定根拠

2.1.1 効能・効果（案）

再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫

2.1.2 効能・効果の設定根拠

本剤の開発は ZIOPHARM 社によって開始され、造血器腫瘍及び固形がんを対象に各種臨床試験が実施された。その中の一つである、各種造血器腫瘍を対象とした第 2 相試験（SGL2003 試験）で、再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫（PTCL）に対する予備的な抗腫瘍効果が確認された。この結果を踏まえて申請者は、再発又は難治性の PTCL を本剤の目標適応症として臨床開発を進めた。まず、日本及び韓国で再発又は難治性 PTCL 患者を対象とした 2 つの第 1 相試験（SP-02L01 試験及び SP-02L03 試験）で本剤の忍容性、安全性、薬物動態（PK）及び予備的な有効性を検討した。その後、再発又は難治性の PTCL 患者を対象に日本、韓国、台湾及び香港で第 2 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。SP-02L02 試験では、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被験者割合 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。一方、SP-02L02 試験の安全性の検討では、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、それぞれは 98.5%（64/65 例）及び 69.2%（45/65 例）の被験者に発現し、Grade 3 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 Grade 5（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、治験薬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、肝機能異常及び血球減少など）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。

このように SP-02L02 試験では、本剤の有効性が確認され、安全性に関する懸念は、対象となる疾患を考慮すれば臨床的に許容可能であった。

以上のことから、本剤の効能・効果を「再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫」と設定して承認申請を行った。

2.2 効能・効果に関連する注意（案）及びその設定根拠

2.2.1 効能・効果に関連する注意（案）

- 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。

2.2.2 効能・効果に関連する注意の設定根拠

- 5.1 本剤の使用に際しては、適応となる疾患及びその病理組織型等を適切に診断する必要があることから設定した。
- 5.2 本剤の有効性及び安全性を十分に理解し、本剤投与が必要かつ適切と考えられる患者にのみ投与することで患者におけるベネフィットがリスクを上回ると考えられるため設定した。

2.3 用法・用量（案）及びその設定根拠

2.3.1 用法・用量（案）

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。

2.3.2 用法・用量の設定根拠

ZIOPHARM 社によって実施された最初の2つの第1相試験のうち SGL1001 試験及び SGL1002 試験では、それぞれ、各種造血器腫瘍患者及び各種固形がん患者を対象に、各々78～214 mg/m² 及び78～588 mg/m² の用量の忍容性が検討された。両試験の投与スケジュールは、1日1回5日間連日静脈内投与後23日間の休薬（1サイクル28日間）であった。SGL1001 試験では、用量制限毒性（DLT）は認められず、最大耐量（MTD）は特定されなかった。また、SGL1002 試験では、DLTは420、500及び588 mg/m² の用量で認められ、MTDは420 mg/m² と推定された。これらの試験結果を踏まえ、300 mg/m² を1日1回、5日間連日静脈内投与後23日間休薬（28日間サイクル）する投与スケジュールを用いて各種造血器腫瘍患者を対象に SGL2003 試験が実施され、PTCL に対する予備的な抗腫瘍効果と良好な忍容性が確認された。

再発又は難治性の日本人 PTCL 患者を対象に日本で最初に実施した SP-02L01 試験は、外国臨床試験で安全性に重大な問題を認めない最高用量である200 mg/m² を第1コホートの用量とし、1日1回、5日間連日静脈内投与後23日間休薬（28日間サイクル）する投与スケジュールで実施した。第2コホートでは用量を1回300 mg/m² に増量した。さらに、第1及び第2コホートで

DLT 発現がなく、投与 15 日後の血漿中ヒ素濃度が定量下限（LLOQ）未満であることが確認されたことから、1 回 300 mg/m²、1 日 1 回、5 日間連日静脈内投与後 16 日間の休薬（21 日間サイクル）する第 3 コホートを追加した。その結果、SP-02L01 試験で MTD は特定されず、本剤の良好な忍容性が確認された。また、第 2 コホート（28 日間サイクル）と第 3 コホート（21 日サイクル）で治験薬の投与状況及び有害事象の発現状況に明らかな違いはなかった。さらに SP-02L01 試験では、10 例中 3 例に部分奏効以上の抗腫瘍効果が認められ、これらはいずれも 1 回 300 mg/m² を投与した被験者であった。PK 解析では、5 日間連日投与によるわずかな蓄積が認められたが、Day 15 時点には全被験者で血漿中ヒ素濃度は LLOQ 未満に低下し、次サイクルへの蓄積はないと考えられた。

SP-02L03 試験では、再発又は難治性の韓国人 PTCL 患者を対象に、SP-02L01 試験の第 2 及び第 3 コホートに相当する用法・用量を検討した。SP-02L03 試験でも MTD は特定されず、本剤の良好な忍容性が確認され、第 1 及び第 2 コホート間に治験薬の投与状況及び有害事象の発現状況の明らかな違いはなく、4 例中 1 例に部分奏効以上の抗腫瘍効果が認められた。PK 解析の結果も、SP-02L01 試験と同様であった。また、SP-02L01 試験、SP-02L03 試験及び外国第 1 相試験（SGL1002 試験）のデータを用いて、日本人、韓国人及び白人の PK を比較したところ、検討した用量において PK に明らかな民族的差異は示されなかった（2.7.2.3.2.1 項）。

SP-02L02 試験は、成人の再発又は難治性の PTCL 患者を対象に東アジアの国／地域（日本、韓国、台湾及び香港）において第 2 相・国際多施設共同・単一群・非盲検・非無作為化試験として実施した。SP-02L02 試験の用法・用量には、SP-02L01 試験及び SP-02L03 試験の結果を踏まえて「ダリナパルシンとして 1 回 300 mg/m² を 1 日 1 回、5 日間連日静脈内投与し、その後 16 日間休薬」する 21 日間サイクルを用いた。

SP-02L02 試験では、65 例の被験者が上記の用法・用量で投与を受け、主要評価項目である中央判定による ORR は 19.3%（11/57 例、内訳は完全奏効：5 例、部分奏効：6 例）と、事前に設定した閾値奏効率（10%）を統計学的有意に上回った（二項検定：p=0.024）。また、抗腫瘍効果が安定以上と判定された被験者の割合である病勢コントロール率は 45.6%（26/57 例）と約半数の被験者において病勢のコントロールが可能であった。さらに、概ね半分の被験者で腫瘍縮小が認められ、生存時間解析では PFS の中央値は 99 日、OS の中央値は 529 日と、本剤の一貫した抗腫瘍効果が認められた。

SP-02L02 試験では、有害事象は 98.5%（64/65 例）、副作用は 69.2%（45/65 例）の被験者に発現し、このうち Grade 3 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）に認められた。重症度が Grade 5（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が各 1 例報告されたが、治験薬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。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）に発現した。また、副作用により次サイクルへの移行を中止したのは 65 例中 7 例であった。本剤投与で注意すべき有害事象とした、精神障害、肝機能異常及び血球減少などの有害事象も発現したが、いずれも Grade 3 以上の発現頻度は高くなく、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。

このように SP-02L02 試験では、「ダリナパルシンとして 1 回 300 mg/m² を 1 日 1 回 5 日間連日静脈内投与し、その後 16 日間休薬」する用法・用量の有効性が確認され、この用法・用量の忍容性は良好で、安全性に関する懸念は、対象となる疾患を考慮すれば臨床的に許容可能であった。また、SP-02L02 試験で得られた PK プロファイルはこれまでの臨床試験と一貫しており、5 日間連日投与によるわずかな蓄積がみられたが 16 日間の休薬により次サイクルに影響しないと考えられた。

以上のことから、本剤の予定される用法・用量を以下のとおり設定した。

「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。」

2.4 用法・用量に関連する注意（案）及びその設定根拠

2.4.1 用法・用量に関連する注意（案）

- 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

2.4.2 用法・用量に関連する注意の設定根拠

7.1 本剤を他の抗悪性腫瘍剤と併用した臨床試験は実施しておらず、併用した際の有効性及び安全性は確立していないため、適正使用の観点から設定した。

7.2 本剤の投与により副作用が発現した場合に目安となる休薬・減量・中止基準を設定することで、副作用の重症化、重篤化というリスクの最小化につながると考えられることから設定した。

2.5 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>1. 警告</p> <p>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。</p>	<p>本剤は、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識と経験を持つ医師により、造血器悪性腫瘍の治療における特有の有害事象発現に十分注意しながら適正に使用される必要があるため設定した。</p>
<p>2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）</p> <p>2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p>	<p>本剤の成分に過敏症の既往歴のある患者に対しては、本剤投与によるリスクがベネフィットを上回ると考えられるため設定した。</p>
<p>2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性</p>	<p>ウサギでの胚・胎児発生試験の結果、母動物毒性による胎児毒性が認められたことから設定した。</p>
<p>8. 重要な基本的注意</p> <p>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。</p>	<p>国内外の臨床試験で本剤との関連性が否定できない骨髄抑制が認められたことから、副作用の重症化を防ぐために設定した。</p>
<p>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。</p>	<p>国内外の臨床試験で譫妄及び錯乱等の精神障害が認められたことから、注意喚起のために設定した。</p>
<p>8.3 QT 間隔延長があらわれることがあるため、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。</p>	<p>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た。また、国内外の臨床試験で心電図 QT 延長が認められたことから、副作用の重症化を防ぐために設定した。</p>

1.8 添付文書（案）

ダリナパルシン

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</p> <p>9.1 合併症・既往歴等のある患者</p> <p>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。</p>	<p>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た。また、臨床試験で心電図 QT 延長が認められていることから設定した。</p>
<p>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。</p>	<p>血漿中ヒ素濃度に基づく本剤の薬物動態の共変量因子解析の結果から、腎機能障害患者では本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため設定した。</p>
<p>9.4 生殖能を有する者</p> <p>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。</p>	<p>非臨床試験の結果に基づき設定した。</p>
<p>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。</p>	<p>非臨床試験の結果に基づき設定した。</p>
<p>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。</p>	<p>非臨床試験の結果に基づき設定した。</p>
<p>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。</p>	<p>非臨床試験の結果に基づき設定した。</p>
<p>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。</p>	<p>本剤の乳汁中への移行は確認しておらず、安全性の懸念を否定することは困難であることから設定した。</p>
<p>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。</p>	<p>本剤の小児等への使用経験はなく、安全性が確立していないことから設定した。</p>

使用上の注意（案）			設定根拠																																				
<p>10. 相互作用</p> <p>10.2 併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>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</td> <td>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。</td> <td>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。</td> </tr> </tbody> </table>			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	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。	<p>本剤は QT 間隔延長のおそれがあることから設定した。</p>																														
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	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。																																					
<p>11. 副作用</p> <p>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。</p> <p>11.1 重大な副作用</p> <p>11.1.1 骨髄抑制</p> <p>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。</p> <p>11.1.2 感染症</p> <p>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。</p> <p>11.1.3 精神障害</p> <p>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。</p> <p>11.1.4 中枢神経障害</p> <p>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。</p> <p>11.1.5 QT 間隔延長（3.1%）</p> <p>11.2 その他の副作用</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>5%以上</th> <th>5%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>神経系障害</td> <td>味覚障害、末梢性感覚ニューロパチー</td> <td>感覚鈍麻、末梢性ニューロパチー、頭痛</td> </tr> <tr> <td>心臓</td> <td></td> <td>心筋炎、心電図 PR 延長</td> </tr> <tr> <td>血管系</td> <td></td> <td>血管痛</td> </tr> <tr> <td>耳</td> <td></td> <td>聴力低下</td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td>嘔吐</td> <td>便秘、悪心、下痢、口内炎、腹痛、消化不良、口腔障害</td> </tr> <tr> <td>皮膚</td> <td></td> <td>発疹、脱毛症、ざ瘡様皮膚炎、斑状丘疹状皮膚疹、爪線状隆起</td> </tr> <tr> <td>泌尿器</td> <td></td> <td>血中クレアチニン増加</td> </tr> <tr> <td>代謝</td> <td>食欲減退</td> <td>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</td> </tr> <tr> <td>肝臓</td> <td>AST 増加、ALT 増加</td> <td>肝障害、γ-GTP 増加</td> </tr> <tr> <td>全身</td> <td>疲労（倦怠感）、発熱</td> <td>異常感、歩行障害、低体温、末梢性浮腫</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td></td> <td>注入に伴う反応、血中 ALP 増加、LDH 増加、CRP 増加</td> </tr> </tbody> </table>				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	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	<p>アジア共同第 2 相試験（SP-02L02 試験）で認められた副作用に基づき設定した。発現率についても同試験に基づき記載した。</p>
	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																																					
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																																					

1.8 添付文書（案）

ダリナパルシン

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>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鹼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。</p>	<p>本剤は細胞毒性を有することから設定した。</p>
<p>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。</p>	<p>溶解液の調製法は再溶解条件検討試験により設定した。</p>
<p>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。</p>	<p>溶解液の安定性試験の結果に基づき設定した。</p>
<p>14.1.4 必要な投与量を含む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。</p>	<p>希釈液の調製法は治験薬の実績により設定した。</p>
<p>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。</p>	<p>希釈液の安定性試験の結果に基づき設定した。</p>
<p>14.1.6 他の注射剤と配合又は混注しないこと。</p>	<p>他の注射剤配合時の安定性に関しては検討していないため設定した。</p>
<p>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。異物又は変色を確認された場合は使用しないこと。</p>	<p>注射剤の一般的な留意事項として設定した。</p>
<p>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。</p>	<p>末梢静脈からの投与を許容して実施した海外臨床試験で投与部位異常が高頻度で発現することが確認されたことから、投与部位異常の発現を避けるため設定した。</p>
<p>15. その他の注意 15.2 非臨床試験に基づく情報</p>	
<p>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。</p>	<p>非臨床試験の結果に基づき記載した。</p>
<p>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。</p>	<p>非臨床試験の結果に基づき記載した。</p>

1.9 一般的名称に係る文書

(1) JAN

平成 28 年 3 月 7 日付薬生審査発第 0307 第 3 号により以下のとおり通知された。

(日本名) ダリナパルシン

(英 名) Darinaparsin

(2) INN

International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN), WHO Drug Information, Vol. 22, No. 3, 2008 (Recommended INN list 60) に以下の名称で掲載された。

INN: darinaparsin

薬生審査発 0307 第 3 号
平成 28 年 3 月 7 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局審査管理課長
（ 公 印 省 略 ）

医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年 3 月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところであるが、今般、我が国における医薬品一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願いたい。

（参照）

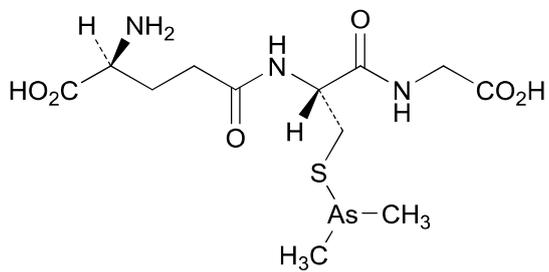
日本医薬品一般名称データベース：URL <http://jpdbs.nihs.go.jp/jan/Default.aspx>

（別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。）

登録番号 27-2-B3

JAN (日本名) : ダリナパルシン

JAN (英名) : Darinaparsin



$C_{12}H_{22}AsN_3O_6S$

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

L-γ-Glutamyl-S-(dimethylarsanyl)-L-cysteinylglycine

International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)

RECOMMENDED International Nonproprietary Names: List 60

Notice is hereby given that, in accordance with paragraph 7 of the Procedure for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances [*Off. Rec. Wld Health Org.*, 1955, **60**, 3 (Resolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolution EB43.R9); Resolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)], the following names are selected as Recommended International Nonproprietary Names. The inclusion of a name in the lists of Recommended International Nonproprietary Names does not imply any recommendation of the use of the substance in medicine or pharmacy.

Lists of Proposed (1–96) and Recommended (1–57) International Nonproprietary Names can be found in *Cumulative List No. 12, 2007* (available in CD-ROM only).

Dénominations communes internationales des Substances pharmaceutiques (DCI)

Dénominations communes internationales RECOMMANDÉES: Liste 60

Il est notifié que, conformément aux dispositions du paragraphe 7 de la Procédure à suivre en vue du choix de Dénominations communes internationales recommandées pour les Substances pharmaceutiques [*Actes off. Org. mond. Santé*, 1955, **60**, 3 (résolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (résolution EB43.R9); Résolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)] les dénominations ci-dessous sont choisies par l'Organisation mondiale de la Santé en tant que dénominations communes internationales recommandées. L'inclusion d'une dénomination dans les listes de DCI recommandées n'implique aucune recommandation en vue de l'utilisation de la substance correspondante en médecine ou en pharmacie.

On trouvera d'autres listes de Dénominations communes internationales proposées (1–96) et recommandées (1–57) dans la *Liste récapitulative No. 12, 2007* (disponible sur CD-ROM seulement).

Denominaciones Comunes Internacionales para las Sustancias Farmacéuticas (DCI)

Denominaciones Comunes Internacionales RECOMENDADAS: Lista 60

De conformidad con lo que dispone el párrafo 7 del Procedimiento de Selección de Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas para las Sustancias Farmacéuticas [*Act. Of. Mund. Salud*, 1955, **60**, 3 (Resolución EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolución EB43.R9); Resolución EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)], se comunica por el presente anuncio que las denominaciones que a continuación se expresan han sido seleccionadas como Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas. La inclusión de una denominación en las listas de las Denominaciones Comunes Recomendadas no supone recomendación alguna en favor del empleo de la sustancia respectiva en medicina o en farmacia.

Las listas de Denominaciones Comunes Internacionales Propuestas (1–96) y Recomendadas (1–57) se encuentran reunidas en *Cumulative List No. 12, 2007* (disponible sólo en CD-ROM).

darinaparsinum

darinaparsin

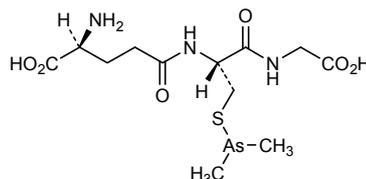
L-γ-glutamyl-S-(dimethylarsanyl)-L-cysteinylglycine

darinaparsine

L-γ-glutamyl-S-(diméthylarsanyl)-L-cystéinylglycine

darinaparsina

L-γ-glutamyl-S-(dimetilarsanil)-L-cisteinilglicina

C₁₂H₂₂AsN₃O₆S**dexneбиволolum**

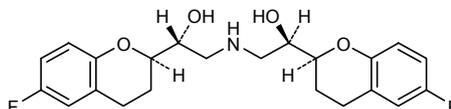
dexneбиволol

(1*R*)-2-((2*R*)-2-[(2*S*)-6-fluoro-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl]-2-hydroxyethyl)amino)-1-[(2*R*)-6-fluoro-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl]ethanol

dexnébivolol

(1*R*,1'*R*)-1,1'-[(2*R*,2'*S*)-bis(6-fluoro-3,4-dihydro-2*H*-1-benzopyran-2-yl)]-2,2'-azanediyl-diéthanol

dexneбиволol

(1*R*)-2-((2*R*)-2-[(2*S*)-6-fluoro-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl]-2-hydroxyethyl)amino)-1-[(2*R*)-6-fluoro-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl]ethanolC₂₂H₂₅F₂NO₄**emricasanum**

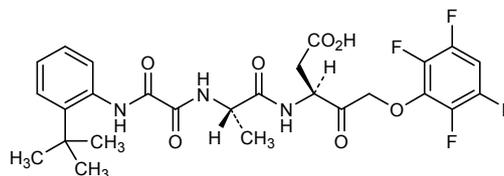
emricasan

(3*S*)-3-((2*S*)-2-[*N*-(2-*tert*-butylphenyl)oxamoylamino]propanamido)-4-oxo-5-(2,3,5,6-tetrafluorophenoxy)pentanoic acid

emricasan

acide (3*S*)-3-((2*S*)-2-[[2-(1,1-diméthyléthyl)phényl]amino]=oxoacétyl)amino]propanoyl)amino)-4-oxo-5-(2,3,5,6-tétrafluorophénoxy)pentanoïque

emricasán

ácido (3*S*)-3-((2*S*)-2-[*N*-(2-*tert*-butilfenil)oxamoilamino]=propanamido)-4-oxo-5-(2,3,5,6-tetrafluorofenoxi)pentanoicoC₂₆H₂₇F₄N₃O₇

1 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

平成10年3月18日医薬審第268号医薬安全局審査管理課長通知「新医薬品の毒薬及び劇薬の指定に関する資料の提出について」に従い、作成した。

表 1.10-1 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	L- γ -Glutamyl-S-(dimethylarsanyl)-L-cysteinylglycine (別名：ダリナパルシン)												
構造式													
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。												
劇薬等の指定													
市販名及び有効成分・分量	原体：ダリナパルシン 製剤：ダルピアス [®] 点滴静注用 135mg 1バイアル中ダリナパルシン 150 mg 含有 (本剤は調製時の損失を考慮し、1バイアルから 135 mg 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、1.8 mL で溶解したときに 75 mg/mL となる。)												
毒性	<p>急性</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>動物種</th> <th>投与経路</th> <th>概略の致死量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>マウス</td> <td>静脈内</td> <td>250 mg/kg¹⁾</td> </tr> <tr> <td>ラット</td> <td>静脈内</td> <td>50 mg/kg²⁾</td> </tr> <tr> <td>イヌ</td> <td>静脈内</td> <td>30 mg/kg 超³⁾</td> </tr> </tbody> </table> <p>¹⁾ 5日間反復投与試験及び <i>in vivo</i> 小核用量設定試験の結果に基づく ²⁾ 4週間反復投与試験 (1日1回7日間連日投与後7日間休薬するサイクルを2サイクル) の結果に基づく (50 mg/kg/日投与において Day 9 に死亡) ³⁾ 18週間反復投与試験 (1日1回5日間連日投与後16日間休薬するサイクルを6サイクル) の結果に基づく</p>	動物種	投与経路	概略の致死量	マウス	静脈内	250 mg/kg ¹⁾	ラット	静脈内	50 mg/kg ²⁾	イヌ	静脈内	30 mg/kg 超 ³⁾
動物種	投与経路	概略の致死量											
マウス	静脈内	250 mg/kg ¹⁾											
ラット	静脈内	50 mg/kg ²⁾											
イヌ	静脈内	30 mg/kg 超 ³⁾											

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ
ダリナパルシン

毒性 (続き)	亜急性／慢性					
	動物種	投与 期間	投与 経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
	ラット	4 週間 ¹⁾	静 脈 内	0、30、 50、75	30 未満	死亡、流涎、投与部位の創傷・痂皮形成、異常呼吸、頻呼吸、潮紅、浮腫（尾、鼻又は足首）、自発運動低下、削瘦、被毛粗剛、虚脱、嗜眠、鼻汁、軟便、肛門周囲の汚れ、体重低値・増加抑制、摂餌量低下、脾臓：小型化
	イヌ	4 週間 ¹⁾	静 脈 内	0、5、 15、25	5	過剰興奮、不快感、異常運動、流涎、潮紅、結膜充血、流涎、泡沫の喀出、虚脱、掻痒、跳躍や転倒、嘔気、嘔吐、線維束性収縮、水様便
	ラット	18 週間 ²⁾	静 脈 内	0、5、 15、45	15	死亡、過剰興奮、旋回、嗜眠、流涎、流涙、潮紅、円背位、被毛粗剛、落屑、蒼白、被毛の光沢の消失、軟便、肛門周囲の汚れ、投与部位（尾）の浮腫・退色化・潰瘍形成・痂皮形成・切断、眼脂、鼻汁、体重低値・増加抑制、摂餌量低下、網状赤血球数増加、骨髓リンパ球系比率減少／顆粒球系比率上昇、尾：炎症・壊死、精巣：重量減少・伸長精子細胞変性・精細管変性／萎縮、精巣上体：重量減少・管腔内細胞残屑・精子減少
	イヌ	18 週間 ²⁾	静 脈 内	0、3、 10、30	3	過剰興奮、異常運動、眼瞼腫脹／潮紅、流涎、掻痒、嗜眠、虚脱、流涙、眼脂、嘔吐、振戦／身震い、線維束性収縮、鼻汁、泡沫の喀出、結膜充血、軟便、投与部位の浮腫、潮紅、血便、QTc 間隔延長、精巣：重量減少・精子細胞滞留

¹⁾ 1日1回7日間連日投与後7日間休薬するサイクルを2サイクル
²⁾ 1日1回5日間連日投与後16日間休薬するサイクルを6サイクル

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

ダリナパルシン

副作用	国際共同第2相臨床試験（日本人患者 37 例を含む）		
	副作用（臨床検査値異常含む）発現率 45/65 例＝69.2%		
	副作用の種類	例数	(%)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	11	(16.9)
	発熱	10	(15.4)
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	10	(15.4)
	倦怠感	9	(13.8)
	貧血	8	(12.3)
	食欲減退	7	(10.8)
	血小板数減少	7	(10.8)
譫妄	6	(9.2)	等
MedDRA/J version 23.0			
会社	ソレイジア・ファーマ株式会社	製剤：輸入	

目次

第3部（モジュール3）：品質に関する文書 添付資料一覧	2
第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧	7
第5部（モジュール5）：臨床試験報告書 添付資料一覧	15

第3部（モジュール3）：品質に関する文書 添付資料一覧

添付資料 番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価/ 参考
3	第3部（モジュール3）：品質に関する文書				
3.2	データ又は報告書				
3.2.S	原薬（ダリナパルシン、 XXXXXXXXXX ）				
3.2.S.1	一般情報（ダリナパルシン、 XXXXXXXXXX ）				
3.2.S.1.1	3.2.S.1.1 Nomenclature (Darinaparsin, XXXXXXXXXX)	-	-	-	評価
3.2.S.1.2	3.2.S.1.2 Structure (Darinaparsin, XXXXXXXXXX)	-	-	-	評価
3.2.S.1.3	3.2.S.1.3 General Properties (Darinaparsin, XXXXXXXXXX)	-	-	-	評価
3.2.S.2	製造（ダリナパルシン、 XXXXXXXXXX ）				
3.2.S.2.1	3.2.S.2.1 Manufacturer(s) (Darinaparsin, XXXXXXXXXX)	-	-	-	評価
3.2.S.2.2	3.2.S.2.2 Description of Manufacturing Process and Process Controls (Darinaparsin, XXXXXXXXXX)	-	-	-	評価
3.2.S.2.3	3.2.S.2.3 Control of Materials (Darinaparsin, XXXXXXXXXX)	-	-	-	評価
3.2.S.2.4	3.2.S.2.4 Controls of Critical Steps and Intermediates (Darinaparsin, XXXXXXXXXX)	-	-	-	評価
3.2.S.2.5	3.2.S.2.5 Process Validation and/or Evaluation (Darinaparsin, XXXXXXXXXX)	-	-	-	評価
3.2.S.2.6	3.2.S.2.6 Manufacturing Process Development (Darinaparsin, XXXXXXXXXX)	-	-	-	評価
3.2.S.3	特性（ダリナパルシン、 XXXXXXXXXX ）				
3.2.S.3.1	3.2.S.3.1 Elucidation of Structure and other Characteristics (Darinaparsin, XXXXXXXXXX)	-	-	-	評価
3.2.S.3.2	3.2.S.3.2 Impurities (Darinaparsin, XXXXXXXXXX)	-	-	-	評価
3.2.S.4	原薬の管理（ダリナパルシン、 XXXXXXXXXX ）				
3.2.S.4.1	3.2.S.4.1 Specification (Darinaparsin, XXXXXXXXXX)	-	-	-	評価
3.2.S.4.2	3.2.S.4.2 Analytical Procedures (Darinaparsin, XXXXXXXXXX)	-	-	-	評価
3.2.S.4.2.1	3.2.S.4.2.1 Analytical Procedure for Visual Inspection	-	-	-	評価
3.2.S.4.2.2	3.2.S.4.2.2 Analytical Procedure for Elemental Impurities	-	-	-	評価

1.12 添付資料一覧
ダリナパルシン

添付資料 番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価/ 参考
3.2.S.4.2.3	3.2.S.4.2.3 Analytical Procedure for Related Substances 1	-	-	-	評価
3.2.S.4.2.4	3.2.S.4.2.4 Analytical Procedure for Assay, Related Substances 2 and Identification	-	-	-	評価
3.2.S.4.2.5	3.2.S.4.2.5 Analytical Procedure for ██████████	-	-	-	評価
3.2.S.4.2.6	3.2.S.4.2.6 Analytical Procedure for ████████ and ██████████	-	-	-	評価
3.2.S.4.2.7	3.2.S.4.2.7 Analytical Procedure for ██████████	-	-	-	評価
3.2.S.4.2.8	3.2.S.4.2.8 Analytical Procedure for ██████████	-	-	-	評価
3.2.S.4.2.9	3.2.S.4.2.9 Analytical Procedure for Water Content	-	-	-	評価
3.2.S.4.2.10	3.2.S.4.2.10 Analytical Procedure for Bacterial Endotoxins	-	-	-	評価
3.2.S.4.2.11	3.2.S.4.2.11 Analytical Procedure for Microbial Limits	-	-	-	評価
3.2.S.4.2.12	3.2.S.4.2.12 Analytical Procedure for ██████████	-	-	-	評価
3.2.S.4.3	3.2.S.4.3 Validation of Analytical Procedures (Darinaparsin, ██████████)	-	-	-	評価
3.2.S.4.3.1	3.2.S.4.3.1 Validation of Analytical Procedure for ¹ H NMR Identification	-	-	-	評価
3.2.S.4.3.2	3.2.S.4.3.2 Validation of Analytical Procedure for Elemental Impurities	-	-	-	評価
3.2.S.4.3.3	3.2.S.4.3.3 Validation of Analytical Procedure for Related Substances 1	-	-	-	評価
3.2.S.4.3.4	3.2.S.4.3.4 Validation of Analytical Procedure for Assay, Related Substances 2 and Identification	-	-	-	評価
3.2.S.4.3.5	3.2.S.4.3.5 Validation of Analytical Procedure for ██████████	-	-	-	評価
3.2.S.4.3.6	3.2.S.4.3.6 Validation of Analytical Procedure for ████████ and ██████████	-	-	-	評価
3.2.S.4.3.7	3.2.S.4.3.7 Validation of Analytical Procedure for ██████████	-	-	-	評価
3.2.S.4.3.8	3.2.S.4.3.8 Validation of Analytical Procedure for ██████████	-	-	-	評価
3.2.S.4.3.9	3.2.S.4.3.9 Validation of Analytical Procedure for Water Content	-	-	-	評価
3.2.S.4.3.10	3.2.S.4.3.10 Validation of Analytical Procedure for Bacterial Endotoxins	-	-	-	評価
3.2.S.4.3.11	3.2.S.4.3.11 Validation of Analytical Procedure for Microbial Limits	-	-	-	評価
3.2.S.4.3.12	3.2.S.4.3.12 Validation of Analytical Procedure for ██████████	-	-	-	評価
3.2.S.4.4	3.2.S.4.4 Batch Analyses (Darinaparsin, ██████████)	-	-	-	評価

1.12 添付資料一覧
ダリナパルシン

添付資料 番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価/ 参考
3.2.S.4.5	3.2.S.4.5 Justification of Specification (Darinaparsin, █████)	-	-	-	評価
3.2.S.5	標準品又は標準物質 (ダリナパルシン、████)				
3.2.S.5	3.2.S.5 Reference Standards or Materials (Darinaparsin, █████)	-	-	-	評価
3.2.S.6	容器及び施栓系 (ダリナパルシン、████)				
3.2.S.6	3.2.S.6 Container Closure System (Darinaparsin, █████)	-	-	-	評価
3.2.S.7	安定性 (ダリナパルシン、████)				
3.2.S.7.1	3.2.S.7.1 Stability Summary and Conclusions (Darinaparsin, █████)	-	-	-	評価
3.2.S.7.2	3.2.S.7.2 Post-Approval Stability Protocol and Stability Commitment (Darinaparsin, █████)	-	-	-	評価
3.2.S.7.3	3.2.S.7.3 Stability Data (Darinaparsin, █████)	-	-	-	評価
3.2.P	製剤 (ダルビアス®点滴静注用 135mg、注射剤)				
3.2.P1	製剤及び処方 (ダルビアス®点滴静注用 135mg、注射剤)				
3.2.P1	3.2.P1 Description and Composition of the Drug Product	-	-	-	評価
3.2.P2	製剤開発の経緯 (ダルビアス®点滴静注用 135mg、注射剤)				
3.2.P2.1	3.2.P2.1 Components of the Drug Product	-	-	-	評価
3.2.P2.2	3.2.P2.2 Drug Product	-	-	-	評価
3.2.P2.3	3.2.P2.3 Manufacturing Process Development	-	-	-	評価
3.2.P2.4	3.2.P2.4 Container Closure System	-	-	-	評価
3.2.P2.5	3.2.P2.5 Microbiological Attributes	-	-	-	評価
3.2.P2.6	3.2.P2.6 Compatibility	-	-	-	評価
3.2.P2.6.1	3.2.P2.6.1 PCA11293 治験薬 SP-02L の輸液容器・輸液セットへの吸着試験	-	-	-	評価
3.2.P3	製造 (ダルビアス®点滴静注用 135mg、注射剤)				
3.2.P3.1	3.2.P3.1 Manufacturer(s)	-	-	-	評価
3.2.P3.2	3.2.P3.2 Batch Formula	-	-	-	評価
3.2.P3.3	3.2.P3.3 Description of Manufacturing Process and Process Controls	-	-	-	評価

1.12 添付資料一覧
ダリナパルシン

添付資料 番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価/ 参考
3.2.P3.4	3.2.P3.4 Controls of Critical Steps and Intermediates	-	-	-	評価
3.2.P3.5	3.2.P3.5 Process Validation and/or Evaluation	-	-	-	評価
3.2.P3.5.1	Process Performance Qualification Report - ██████████	-	-	-	評価
3.2.P4	添加剤の管理（ダルビアス®点滴静注用 135mg、注射剤）				
3.2.P4.1	3.2.P4.1 Specifications	-	-	-	評価
3.2.P4.2	3.2.P4.2 Analytical Procedures	-	-	-	評価
3.2.P4.3	3.2.P4.3 Validation of Analytical Procedures	-	-	-	評価
3.2.P4.4	3.2.P4.4 Justification of Specifications	-	-	-	評価
3.2.P4.5	3.2.P4.5 Excipients of Human or Animal Origin	-	-	-	評価
3.2.P4.6	3.2.P4.6 Novel Excipients	-	-	-	評価
3.2.P5	製剤の管理（ダルビアス®点滴静注用 135mg、注射剤）				
3.2.P5.1	3.2.P5.1 Specifications	-	-	-	評価
3.2.P5.2	3.2.P5.2 Analytical Procedures	-	-	-	評価
3.2.P5.2.1	3.2.P5.2.1 Analytical Procedures	-	-	-	評価
3.2.P5.3	3.2.P5.3 Validation of Analytical Procedures	-	-	-	評価
3.2.P5.3.1	3.2.P5.3.1 Validation of Analytical Procedure for Assay, Related Substances 1 and Identification (1) (Method I)	-	-	-	評価
3.2.P5.3.2	3.2.P5.3.2 Validation of Analytical Procedure for Related Substances 2 (Method II)	-	-	-	評価
3.2.P5.3.3	3.2.P5.3.3 Validation of Analytical Procedure for Identification (2) and ██████████ (Method III) - Specificity	-	-	-	評価
3.2.P5.3.4	3.2.P5.3.4 Validation of Analytical Procedure for Identification (2) and ██████████ (Method III)	-	-	-	評価
3.2.P5.3.5	3.2.P5.3.5 Validation of Analytical Procedure for Water Content	-	-	-	評価
3.2.P5.3.6	3.2.P5.3.6 Validation of Analytical Procedure for Bacterial Endotoxins	-	-	-	評価
3.2.P5.3.7	3.2.P5.3.7 Validation of Analytical Procedure for Sterility	-	-	-	評価
3.2.P5.4	3.2.P5.4 Batch Analyses	-	-	-	評価

1.12 添付資料一覧
ダリナパルシン

添付資料 番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価/ 参考
4.2.1.2	副次的薬理試験				
-	該当なし	-	-	-	-
4.2.1.3	安全性薬理試験				
4.2.1.3.1	Central Nervous System Safety Pharmacology Evaluation of Darinaparsin following Intravenous Injection Administration to Male Rats	20 年 月 日～ 20 年 月 日	, US	海外	評価
4.2.1.3.2	Effect of Darinaparsin on Cloned hERG Potassium Channels Expressed in Human Embryonic Kidney Cells	20 年 月 日～ 20 年 月 日	, US	海外	評価
4.2.1.3.3	Effect of Darinaparsin on the hERG currents	20 年 月 日～ 20 年 月 日	, China	海外	参考
4.2.1.3.4	SGLU-1: EFFECTS OF ESCALATING Concentrations ON: RR, QRS, QT, QTc, PQ, ST-T, dP/dt _{max} and dP/dt _{min} IN THE GUINEA PIG LANGENDORFF PREPARATION	20 年 月 日～ 20 年 月 日	, US	海外	参考
4.2.1.3.5	Cardiovascular Safety Pharmacology Evaluation of Darinaparsin Administered by Intravenous Infusion to Male Telemetry-Instrumented Conscious Dogs	20 年 月 日～ 20 年 月 日	, US	海外	評価
4.2.1.3.6	EFFECTS OF DARINAPARSIN ON CARDIOVASCULAR AND RESPIRATORY FUNCTIONS IN CONSCIOUS BEAGLE DOGS FOLLOWING INTRAVENOUS INJECTION	20 年 月 日～ 20 年 月 日	, China	海外	評価
4.2.1.3.7	Safety Pharmacology Study of Darinaparsin on the Cardiovascular System in Beagle Dogs	20 年 月 日～ 20 年 月 日	, Japan	国内	評価
4.2.1.4	薬力学的薬物相互作用試験				
4.2.1.4.1	In Vitro and In Vivo Effects of ZIO-101 in Combination with Bortezomib, Melphalan, Doxil, and Lenalidomide	-	, US	海外	参考
4.2.1.4.2	抗腫瘍薬 Darinaparsin と他の抗腫瘍薬の併用による至適投与法の基礎的検討	20 年 月 日～ 20 年 月 日	、日本	国内	参考
4.2.1.5	その他の薬理試験				
-	該当なし	-	-	-	-
4.2.2	薬物動態試験				

1.12 添付資料一覧
ダリナパルシン

添付資料 番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価/ 参考
4.2.2.1	分析法及びバリデーション報告書				
4.2.2.1.1	ICP-MS によるイヌ糞, 尿及び血中ヒ素濃度測定法簡易バリデーション	20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	、日本	国内	評価
4.2.2.2	吸収				
-	該当なし	-	-	-	-
4.2.2.3	分布				
4.2.2.3.1	CPDC Study Report: Biodistribution of [⁷⁶ As]-Darinaparsin (Zio-101) in Sprague Dawley Rats.	20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	, Canada	海外	参考
4.2.2.3.2	<i>In Vitro</i> Determination of Darinaparsin Protein Binding in Plasma from Mouse, Rat, Rabbit, Dog, Monkey and Human	20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	, UK	海外	評価
4.2.2.3.3	<i>In Vitro</i> Determination of Dimethyl arsenic acid (DMA) Protein Binding in Plasma from Rat, Dog and Human	20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	, UK	海外	評価
4.2.2.3.4	<i>In Vitro</i> Determination of Blood/Plasma Distribution of Darinaparsin in Rat, Dog and Human	20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	, UK	海外	評価
4.2.2.4	代謝				
4.2.2.4.1	Metabolism of Darinaparsin following administration in Dogs	20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	, UK	海外	評価
4.2.2.4.2	Metabolism of Darinaparsin following intravenous administration in the monkey	20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	, UK	海外	評価
4.2.2.4.3	<i>In vitro</i> Metabolism of Darinaparsin in Human Hepatocytes to generate samples for LC-ICP/MS method development	20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	, UK	海外	評価
4.2.2.5	排泄				
4.2.2.5.1	SP-02L を雌性イヌに単回静脈内投与したときの血中ヒ素濃度及び尿並びに糞中ヒ素排泄率	20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	、日本	国内	評価
4.2.2.6	薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）				
4.2.2.6.1	ダリナパルシン及びジメチルアルシン酸 (DMAv) のヒト肝ミクロソームを用いた CYP 阻害試験	20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	、日本	国内	評価

1.12 添付資料一覧

ダリナパルシン

添付資料 番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価/ 参考
4.2.2.6.2	ダリナパルシン及びジメチルアルシン酸 (DMAv) のヒト凍結肝細胞を用いた CYP 酵素誘導試験	20 年 月 日～ 20 年 月 日	、日本	国内	評価
4.2.2.6.3	ダリナパルシン及びジメチルアルシン酸 (DMAv) のトランスポーター基質認識性試験	20 年 月 日～ 20 年 月 日	、日本	国内	評価
4.2.2.6.4	ダリナパルシン及びジメチルアルシン酸 (DMAv) のトランスポーター阻害試験 (IC ₅₀ 算出まで)	20 年 月 日～ 20 年 月 日	、日本	国内	評価
4.2.2.7	その他の薬物動態試験				
-	該当なし	-	-	-	-
4.2.3	毒性試験				
4.2.3.1	単回投与毒性試験				
-	該当なし	-	-	-	-
4.2.3.2	反復投与毒性試験				
4.2.3.2.1	A MULTIPLE DOSE I.V. TOXICITY STUDY OF SGLU IN MICE	20 年 月 日～ 20 年 月 日	、US	海外	参考
4.2.3.2.2	Intravenous Safety Study with Pharmacokinetics in Beagle Dogs	20 年 月 日～ 20 年 月 日	、US	海外	参考
4.2.3.2.3	A 4-WEEK INTRAVENOUS TOXICITY STUDY OF DARINAPARSIN IN SPRAGUE-DAWLEY RATS	20 年 月 日～ 20 年 月 日	、China	海外	評価
4.2.3.2.4	A 4-WEEK INTRAVENOUS TOXICITY STUDY OF DARINAPARSIN IN BEAGLE DOGS	20 年 月 日～ 20 年 月 日	、China	海外	評価
4.2.3.2.5	AN 18-WEEK INTRAVENOUS TOXICITY STUDY OF DARINAPARSIN WITH A 4-WEEK RECOVERY PERIOD IN SPRAGUE-DAWLEY RATS	20 年 月 日～ 20 年 月 日	、China	海外	評価
4.2.3.2.6	AN 18-WEEK INTRAVENOUS TOXICITY STUDY OF DARINAPARSIN WITH A 4-WEEK RECOVERY PERIOD IN BEAGLE DOGS	20 年 月 日～ 20 年 月 日	、China	海外	評価
4.2.3.3	遺伝毒性試験				

1.12 添付資料一覧
ダリナパルシン

添付資料 番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価/ 参考
4.3	参考文献				
4.3.1	Bahlis NJ, McCafferty-Grad J, Jordan-McMurry I, Neil J, Reis I, Kharfan-Dabaja M, et al. Feasibility and correlates of arsenic trioxide combined with ascorbic acid-mediated depletion of intracellular glutathione for the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma. Clin Cancer Res. 2002;8(12):3658-68.				
4.3.2	Chen GQ, Zhu J, Shi XG, Ni JH, Zhong HJ, Si GY, et al. In vitro studies on cellular and molecular mechanisms of arsenic trioxide (As ₂ O ₃) in the treatment of acute promyelocytic leukemia: As ₂ O ₃ induces NB4 cell apoptosis with downregulation of Bcl-2 expression and modulation of PML-RAR α /PML proteins. Blood. 1996;88(3):1052-61.				
4.3.3	Dai J, Weinberg RS, Waxman S, Jing Y. Malignant cells can be sensitized to undergo growth inhibition and apoptosis by arsenic trioxide through modulation of the glutathione redox system. Blood. 1999;93(1):268-77.				
4.3.4	Davison K, Côte S, Mader S, Miller WH. Glutathione depletion overcomes resistance to arsenic trioxide in arsenic-resistant cell lines. Leukemia. 2003;17(5):931-40.				
4.3.5	Diaz Z, Mann KK, Marcoux S, Kourelis M, Colombo M, Komarnitsky PB, et al. A novel arsenical has antitumor activity toward As ₂ O ₃ -resistant and MRP1/ABCC1-overexpressing cell lines. Leukemia. 2008;22(10):1853-63.				
4.3.6	Grad JM, Bahlis NJ, Reis I, Oshiro MM, Dalton WS, Boise LH. Ascorbic acid enhances arsenic trioxide-induced cytotoxicity in multiple myeloma cells. Blood. 2001;98(3):805-13.				
4.3.7	Hermine O, Dombret H, Poupon J, Arnulf B, Lefrère F, Rousselot P, et al. Phase II trial of arsenic trioxide and alpha interferon in patients with relapsed/refractory adult T-cell leukemia/lymphoma. Hematol J. 2004;5(2):130-4.				
4.3.8	Hussein MA. Trials of arsenic trioxide in multiple myeloma. Cancer Control. 2003;10(5):370-4.				
4.3.9	Aposhian HV. Enzymatic methylation of arsenic species and other new approaches to arsenic toxicity. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 1997;37:397-419.				
4.3.10	Buchet JP, Lauwerys R. Study of inorganic arsenic methylation by rat liver in vitro: relevance for the interpretation of observations in man. Arch Toxicol. 1985;57(2):125-9.				
4.3.11	List A, Beran M, DiPersio J, Slack J, Vey N, Rosenfeld CS, et al. Opportunities for Trisenox [®] (arsenic trioxide) in the treatment of myelodysplastic syndromes. Leukemia. 2003;17(8):1499-507.				
4.3.12	Maeda H, Hori S, Ohizumi H, Segawa T, Kakehi Y, Ogawa O, et al. Effective treatment of advanced solid tumors by the combination of arsenic trioxide and L-buthionine-sulfoximine. Cell Death Differ. 2004;11(7):737-46.				
4.3.13	Miller WH, Jr. Molecular targets of arsenic trioxide in malignant cells. Oncologist. 2002;7 Suppl 1:14-9.				
4.3.14	Miller WH, Jr., Schipper HM, Lee JS, Singer J, Waxman S. Mechanisms of action of arsenic trioxide. Cancer Res. 2002;62(14):3893-903.				
4.3.15	Soignet SL, Frankel SR, Douer D, Tallman MS, Kantarjian H, Calleja E, et al. United States multicenter study of arsenic trioxide in relapsed acute promyelocytic leukemia. J Clin Oncol. 2001;19(18):3852-60.				
4.3.16	Kumagai Y, Sumi D. Arsenic: signal transduction, transcription factor, and biotransformation involved in cellular response and toxicity. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2007;47:243-62.				
4.3.17	Yang CH, Kuo ML, Chen JC, Chen YC. Arsenic trioxide sensitivity is associated with low level of glutathione in cancer cells. Br J Cancer. 1999;81(5):796-9.				

1.12 添付資料一覧
ダリナパルシン

添付資料 番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価/ 参考
4.3.18	製品評価技術基盤機構. 化学物質の初期リスク評価書 砒素及びその無機化合物. 2008.				
4.3.19	Chou TC. Drug combination studies and their synergy quantification using the Chou-Talalay method. <i>Cancer Res.</i> 2010;70(2):440-6.				
4.3.20	Raab A, Meharg AA, Jaspars M, Genney DR, Feldmann J. Arsenic-glutathione complexes-their stability in solution and during separation by different HPLC modes. <i>J Anal At Spectrom.</i> 2004;19(1):183-90.				
4.3.21	Yehiayan L, Pattabiraman M, Kavallieratos K, Wang X, Boise LH, Cai Y. Speciation, formation, stability and analytical challenges of human arsenic metabolites. <i>J Anal At Spectrom.</i> 2009;24(10):1397-405.				
4.3.22	有吉 敏彦、池田 高士. ヒ素化合物投与ラット、家兎におけるヒ素の体内分布、排泄について. <i>衛生科学.</i> 1974;20(5):290-5.				
4.3.23	藏澄 美仁、堀越 哲美、土川 忠浩、松原 斎樹. 日本人の体表面積に関する研究. <i>日生気誌.</i> 1994;31(1):5-29.				
4.3.24	[REDACTED]				

1.12 添付資料一覧
ダリナパルシン

添付資料 番号	タイトル (試験番号)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価/ 参考	電子 データ 提出
5.3.3	臨床薬物動態 (PK) 試験報告書					
5.3.3.1	健康被験者における PK 及び初期忍容性試験報告書					
-	該当なし	-	-	-	-	-
5.3.3.2	患者における PK 及び初期忍容性試験報告書					
5.3.3.2.1	再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫に対する SP-02L (darinaparsin 注射剤) 第 1 相試験 (SP-02L01 試験)	2012 年 2 月～2015 年 4 月	日本	国内	評価	有
5.3.3.2.2	A phase 1 study of SP-02L (darinaparsin for injection) in relapsed or refractory patients with peripheral T-cell lymphoma (PTCL) in Korea (SP-02L03 試験)	2012 年 10 月～2014 年 1 月	韓国	海外	評価	有
5.3.3.2.3	A Phase 1 Trial of ZIO-101 in Hematologic Cancers (Study SGL1001)	2005 年 5 月～2006 年 5 月	米国	海外	参考	無
5.3.3.2.4	A Phase 1 Trial of ZIO-101 in Solid Tumors (Study SGL1002)	2005 年 7 月～2007 年 7 月	米国	海外	参考	無
5.3.3.2.5	A Phase I/II Trial of ZIO-101 in Advanced Multiple Myeloma (Study SGL2001)	2006 年 1 月～2007 年 8 月	米国ほか	海外	参考	無
5.3.3.3	内因性要因を検討した PK 試験報告書					
-	該当なし	-	-	-	-	-
5.3.3.4	外因性要因を検討した PK 試験報告書					
-	該当なし	-	-	-	-	-
5.3.3.5	ポピュレーション PK 試験報告書					
-	該当なし	-	-	-	-	-
5.3.4	臨床薬力学 (PD) 試験報告書					
5.3.4.1	健康被験者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書					
-	該当なし	-	-	-	-	-
5.3.4.2	患者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書					
-	該当なし	-	-	-	-	-
5.3.5	有効性及び安全性試験報告書					

1.12 添付資料一覧
ダリナパルシン

添付資料 番号	タイトル（試験番号）	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価/ 参考	電子 データ 提出
5.3.5.1	申請する適応症に関する比較対照試験報告書					
-	該当なし	-	-	-	-	-
5.3.5.2	非対照試験報告書					
5.3.5.2.1	Asian Multinational Phase 2 Study of SP-02L (darinaparsin for injection) in Patients with Relapsed or Refractory Peripheral T-cell Lymphoma (SP-02L02 試験)	2016年3月～2021年6月	日本、韓国、台湾、香港（中国）	海外	評価	有
5.3.5.3	複数の試験成績を併せて解析した報告書					
5.3.5.3.1	日本及び韓国で実施した再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫に対する SP-02L (darinaparsin 注射剤) 第 1 相試験の統合解析	-	-	国内	-	有
5.3.5.3.2	SP-02L (darinaparsin 注射剤, ZIO-101) 全臨床試験の安全性及び薬物動態の統合解析	-	-	国内	-	有
5.3.5.3.3	SP-02L 薬物動態共変量検討解析報告書	-	-	国内	-	有
5.3.5.4	その他の試験報告書					
5.3.5.4.1	A phase II trial of ZIO-101 in advanced multiple myeloma (Study SGL2001b)	2007年2月～2008年3月	米国ほか	海外	参考	無
5.3.5.4.2	PHASE II STUDY OF ZIO-101/DARINAPARSIN IN ADVANCED BLOOD AND BONE MARROW CANCERS (Study SGL2003)	2006年12月～2009年6月	米国ほか	海外	参考	無
5.3.5.4.3	A phase II trial of ZIO-101 in advanced hepatocellular carcinoma (Study SGL2005)	2007年5月～2008年9月	米国	海外	参考	無
5.3.6	市販後の使用経験に関する報告書					
-	該当なし	-	-	-	-	-
5.3.7	患者データ一覧表及び症例記録					
5.3.7.1	該当なし	-	-	-	-	-
5.3.7.2	実施された全ての臨床試験において副作用が観察された症例の一覧表	-	-	-	-	-

1.12 添付資料一覧
ダリナパルシン

添付資料 番号	タイトル (試験番号)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価/ 参考	電子 データ 提出
5.3.7.3	実施された全ての臨床試験において重篤な有害事象が観察された症例の一覧表	-	-	-	-	-
5.3.7.4	実施された全ての臨床試験において臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表	-	-	-	-	-
5.3.7.5	該当なし	-	-	-	-	-
5.4	参考文献					
5.4.1	Aoki R, Karube K, Sugita Y, Nomura Y, Shimizu K, Kimura Y, et al. Distribution of malignant lymphoma in Japan: analysis of 2260 cases, 2001-2006. <i>Pathol Int.</i> 2008;58(3):174-82.					
5.4.2	Bae H, Tsuchiya J, Okamoto T, Ito I, Sonehara Y, Nagahama F, et al. Standardization of [F-18]FDG PET/CT for response evaluation by the Radiologic Society of North America-Quantitative Imaging Biomarker Alliance (RSNA-QIBA) profile: preliminary results from the Japan-QIBA (J-QIBA) activities for Asian international multicenter phase II trial. <i>Jpn J Radiol.</i> 2018;36(11):686-90.					
5.4.3	Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, Shipp MA, Fisher RI, Connors JM, et al. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Working Group. <i>J Clin Oncol.</i> 1999;17(4):1244-53.					
5.4.4	Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. <i>J Clin Oncol.</i> 2007;25(5):579-86.					
5.4.5	Chihara D, Fanale MA, Miranda RN, Noorani M, Westin JR, Nastoupil LJ, et al. The survival outcome of patients with relapsed/refractory peripheral T-cell lymphoma-not otherwise specified and angioimmunoblastic T-cell lymphoma. <i>Br J Haematol.</i> 2017;176(5):750-8.					
5.4.6	Coiffier B, Pro B, Prince HM, Foss F, Sokol L, Greenwood M, et al. Results from a pivotal, open-label, phase II study of romidepsin in relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma after prior systemic therapy. <i>J Clin Oncol.</i> 2012;30(6):631-6.					
5.4.7	d'Amore F, Gaulard P, Trümper L, Corradini P, Kim WS, Specht L, et al. Peripheral T-cell lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. <i>Ann Oncol.</i> 2015;26 Suppl 5:v108-15.					
5.4.8	Hermine O, Dombret H, Poupon J, Arnulf B, Lefrère F, Rousselot P, et al. Phase II trial of arsenic trioxide and alpha interferon in patients with relapsed/refractory adult T-cell leukemia/lymphoma. <i>Hematol J.</i> 2004;5(2):130-4.					
5.4.9	Horwitz S, O'Connor OA, Pro B, Illidge T, Fanale M, Advani R, et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma (ECHELON-2): a global, double-blind, randomised, phase 3 trial. <i>The Lancet.</i> 2019;393(10168):229-40.					
5.4.10	Hussein MA. Trials of arsenic trioxide in multiple myeloma. <i>Cancer Control.</i> 2003;10(5):370-4.					
5.4.11	Ishida T, Inagaki H, Utsunomiya A, Takatsuka Y, Komatsu H, Iida S, et al. CXC chemokine receptor 3 and CC chemokine receptor 4 expression in T-cell and NK-cell lymphomas with special reference to clinicopathological significance for peripheral T-cell lymphoma, unspecified. <i>Clin Cancer Res.</i> 2004;10(16):5494-500.					
5.4.12	Juweid ME, Stroobants S, Hoekstra OS, Mottaghy FM, Dietlein M, Guermazi A, et al. Use of positron emission tomography for response assessment of lymphoma: consensus of the Imaging Subcommittee of International Harmonization Project in Lymphoma. <i>J Clin Oncol.</i> 2007;25(5):571-8.					

1.12 添付資料一覧
ダリナパルシン

添付資料 番号	タイトル (試験番号)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価/ 参考	電子 データ 提出
5.4.13	Kumagai Y, Sumi D. Arsenic: signal transduction, transcription factor, and biotransformation involved in cellular response and toxicity. <i>Annu Rev Pharmacol Toxicol.</i> 2007;47:243-62.					
5.4.14	List A, Beran M, DiPersio J, Slack J, Vey N, Rosenfeld CS, et al. Opportunities for Trisenox (arsenic trioxide) in the treatment of myelodysplastic syndromes. <i>Leukemia.</i> 2003;17(8):1499-507.					
5.4.15	Mak V, Hamm J, Chhanabhai M, Shenkier T, Klasa R, Sehn LH, et al. Survival of patients with peripheral T-cell lymphoma after first relapse or progression: spectrum of disease and rare long-term survivors. <i>J Clin Oncol.</i> 2013;31(16):1970-6.					
5.4.16	Maruyama D, Nagai H, Maeda Y, Nakane T, Shimoyama T, Nakazato T, et al. Phase I/II study of pralatrexate in Japanese patients with relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma. <i>Cancer Sci.</i> 2017;108(10):2061-8.					
5.4.17	Maruyama D, Tobinai K, Ogura M, Uchida T, Hatake K, Taniwaki M, et al. Romidepsin in Japanese patients with relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma: a phase I/II and pharmacokinetics study. <i>Int J Hematol.</i> 2017;106(5):655-65.					
5.4.18	Maruyama D, Tsukasaki K, Uchida T, Maeda Y, Shibayama H, Nagai H, et al. Multicenter phase 1/2 study of forodesine in patients with relapsed peripheral T cell lymphoma. <i>Ann Hematol.</i> 2019;98(1):131-42.					
5.4.19	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - T-Cell Lymphomas Version 1. 2021. http://www.nccn.org					
5.4.20	O'Connor OA, Pro B, Pinter-Brown L, Bartlett N, Popplewell L, Coiffier B, et al. Pralatrexate in patients with relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma: results from the pivotal PROPEL study. <i>J Clin Oncol.</i> 2011;29(9):1182-9.					
5.4.21	O'Connor OA, Horwitz S, Masszi T, Van Hoof A, Brown P, Doorduijn J, et al. Belinostat in Patients With Relapsed or Refractory Peripheral T-Cell Lymphoma: Results of the Pivotal Phase II BELIEF (CLN-19) Study. <i>J Clin Oncol.</i> 2015;33(23):2492-9.					
5.4.22	Ogura M, Ishida T, Hatake K, Taniwaki M, Ando K, Tobinai K, et al. Multicenter phase II study of mogamulizumab (KW-0761), a defucosylated anti-cc chemokine receptor 4 antibody, in patients with relapsed peripheral T-cell lymphoma and cutaneous T-cell lymphoma. <i>J Clin Oncol.</i> 2014;32(11):1157-63.					
5.4.23	Ogura M, Tobinai K, Hatake K, Ishizawa K, Uike N, Uchida T, et al. Phase I / II study of brentuximab vedotin in Japanese patients with relapsed or refractory CD30-positive Hodgkin's lymphoma or systemic anaplastic large-cell lymphoma. <i>Cancer Sci.</i> 2014;105(7):840-6.					
5.4.24	Pro B, Advani R, Brice P, Bartlett NL, Rosenblatt JD, Illidge T, et al. Brentuximab vedotin (SGN-35) in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large-cell lymphoma: results of a phase II study. <i>J Clin Oncol.</i> 2012;30(18):2190-6.					
5.4.25	Puig N, Wang L, Seshadri T, al-Farsi K, Keating A, Crump M, et al. Treatment response and overall outcome of patients with relapsed and refractory peripheral T-cell lymphoma compared to diffuse large B-cell lymphoma. <i>Leuk Lymphoma.</i> 2013;54(3):507-13.					
5.4.26	Raab A, Meharg AA, Jaspars M, Genney DR, Feldmann J. Arsenic–glutathione complexes—their stability in solution and during separation by different HPLC modes. <i>J Anal At Spectrom.</i> 2004;19(1):183-90.					
5.4.27	Savage KJ, Harris NL, Vose JM, Ullrich F, Jaffe ES, Connors JM, et al. ALK- anaplastic large-cell lymphoma is clinically and immunophenotypically different from both ALK+ ALCL and peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified: report from the International Peripheral T-Cell Lymphoma Project. <i>Blood.</i> 2008;111(12):5496-504.					
5.4.28	Skamene T, Crump M, Savage KJ, Reiman T, Kuruvilla J, Good D, et al. Salvage chemotherapy and autologous stem cell transplantation for peripheral T-cell lymphoma: a subset analysis of the Canadian Cancer Trials Group LY.12 randomized phase 3 study(). <i>Leuk Lymphoma.</i> 2017;58(10):2319-27.					

1.12 添付資料一覧
ダリナパルシン

添付資料 番号	タイトル（試験番号）	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価/ 参考	電子 データ 提出
5.4.29	Stuver RN, Khan N, Schwartz M, Acosta M, Federico M, Gisselbrecht C, et al. Single agents vs combination chemotherapy in relapsed and refractory peripheral T-cell lymphoma: Results from the comprehensive oncology measures for peripheral T-cell lymphoma treatment (COMPLETE) registry. Am J Hematol. 2019;94(6):641-9.					
5.4.30	Swerdlow S, Campo E, Harris NL, Jaffe E, Pileri S, Stein H, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues (Revised 4th edition). IARC: Lyon. 2017:345-422.					
5.4.31	Vose J, Armitage J, Weisenburger D, International TCLP. International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma study: pathology findings and clinical outcomes. J Clin Oncol. 2008;26(25):4124-30.					
5.4.32	Waxman S, Anderson KC. History of the development of arsenic derivatives in cancer therapy. Oncologist. 2001;6 Suppl 2:3-10.					
5.4.33	Wu J, Henderson C, Feun L, Van Veldhuizen P, Gold P, Zheng H, et al. Phase II study of darinaparsin in patients with advanced hepatocellular carcinoma. Invest New Drugs. 2010;28(5):670-6.					
5.4.34	Yehiayan L, Pattabiraman M, Kavallieratos K, Wang X, Boise LH, Cai Y. Speciation, formation, stability and analytical challenges of human arsenic metabolites. J Anal At Spectrom. 2009;24(10):1397-405.					
5.4.35	セルジーン株式会社. イストダックス®点滴静注用 10 mg インタビューフォーム. 2019 年 10 月改訂（第 3 版）.					
5.4.36	ムンディファーマ株式会社. ジフォルタ®注射液 20 mg インタビューフォーム. 2019 年 10 月作成（第 3 版）.					
5.4.37	日本新薬株式会社. トリセノックス®注 10mg 添付文書. 2020 年 2 月改訂（第 6 版）.					
5.4.38	ムンディファーマ株式会社. ムンデシン®カプセル 100 mg インタビューフォーム. 2020 年 9 月改訂（第 4 版）.					
5.4.39	エーザイ株式会社. レミトロ®点滴静注用 300 μg 添付文書. 2021 年 3 月作成（第 1 版）.					
5.4.40	丸山大. 再発難治性末梢性 T 細胞リンパ腫（PTCL）の新規承認 3 剤の使いわけ. 日本医事新報. 2018(4899):53.					
5.4.41	一般社団法人日本血液学会（編集）. 造血器腫瘍診療ガイドライン 2018 年版増補版 第 II 章 リンパ腫 7. 末梢性 T 細胞リンパ腫. 金原出版. 2018 http://www.jshem.or.jp/gui-hemali/2_7.html#soron					
5.4.42	厚生労働省. 平成 29 年患者調査 第 95 表 総患者数、傷病基本分類別. 2017. https://www.e-stat.go.jp/dbview?sid=0003315902					
5.4.43	Kawai H, Ando K, Maruyama D, Yamamoto K, Kiyohara E, Terui Y, et al. Phase II study of E7777 in Japanese patients with relapsed/refractory peripheral and cutaneous T-cell lymphoma. Cancer Sci. 2021.					