目次

1　　緒言 3

略号一覧

記号	日本語	英語
AITL	血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫	Angioimmunoblastic T-cell lymphoma
ALK	未分化リンパ腫キナーゼ	Anaplastic lymphoma kinase
ALCL	未分化大細胞型リンパ腫	Anaplastic large cell lymphoma
ATO	三酸化ヒ素	Arsenic trioxide
PTCL	末梢性 T 細胞リンパ腫	Peripheral T-cell lymphoma
PTCL-NOS	末梢性 T 細胞リンパ腫・非特定型	Peripheral T-cell lymphoma-not otherwise specified
SP-02	ダリナパルシンの治験成分記号	Drug substance code of darinaparsin
SP-02L	ダリナパルシン注射剤の治験薬コード名	Product code of darinaparsin injection

1　緒言

ダリナパルシン（治験成分記号：SP-02）は、グルタチオン抱合体構造を有する有機ヒ素化合物であり、腫瘍細胞でのミトコンドリア機能の直接阻害、活性酸素種の産生増加、アポトーシスの誘導などを主な作用機序として抗腫瘍効果を示すと考えられている。ヒ素は医薬品として数世紀前から多くの国で用いられてきた歴史があり、現在、三酸化ヒ素（ATO）製剤が再発又は難治性の急性前骨髄球性白血病に対して日本を含む各国で承認・販売されている。しかし、ATO 製剤は、QT 延長や完全房室ブロックなどの不整脈に代表される全身毒性が知られている。ダリナパルシンは、有機ヒ素化合物から探索したリード化合物であり、ヒ素の解毒経路での中間体のひとつであるため、無機ヒ素化合物より毒性が低いことが期待される。

ダリナパルシンは、米国で創製され、米国 ZIOPHARM Oncology, Inc.（以下、ZIOPHARM 社）によって主に米国で造血器腫瘍及び固形がんを対象とした臨床開発が実施された。ソレイジア・ファーマ株式会社（以下、申請者）は、ダリナパルシンの開発及び商業化の権利を取得し、静脈内投与用の凍結乾燥注射剤（治験薬コード名：SP-02L、以下、本剤）の開発を進めており、今般、「再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫」を効能及び効果（案）として製造販売承認申請を行うものである。

末梢性 T 細胞リンパ腫（PTCL）は、病理組織学的に成熟 T 細胞及び NK 細胞腫瘍に分類される非ホジキンリンパ腫の一種で、様々な臓器浸潤を呈する。一般的に PTCL という場合、リンパ節を主な病変部位とする節性型の末梢性 T 細胞リンパ腫・非特定型（PTCL-NOS）、血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫（AITL）、未分化大細胞リンパ腫・ALK 陽性型（ALK 陽性 ALCL）及び未分化大細胞リンパ腫・ALK 陰性型（ALK 陰性 ALCL）の 4 つのサブタイプを指す。リンパ腫の臨床分類では、いずれのサブタイプも月単位で進行するアグレッシブリンパ腫に分類される。PTCL は、heterogeneous な疾患（臨床像が極めて多彩な上に稀な疾患の集合体）であり、また、アグレッシブな経過を辿る予後不良な疾患である。日本における患者数は 2,000 例程度である。

PTCL の治療ガイドラインによると、ALK 陽性 ALCL には一次治療として多剤併用化学療法が推奨されるが、PTCL-NOS、AITL 及び ALK 陰性 ALCL の一次治療には「臨床試験への参加」が推奨されている。再発又は難治性の PTCL に確立された標準治療はなく、いずれのサブタイプでも「臨床試験への参加」又は救援療法として多剤併用化学療法が推奨され、再発又は難治性の CD30 陽性 ALCL に対してはブレンツキシマブ ベドチンも治療選択肢とされている。

近年日本では、再発又は難治性の PTCL 治療に使用できる薬剤がいくつか承認された。しかしながら、抗体技術を用いた薬剤や分子標的薬の効果や適応はある特定の疾患群又は患者に限定されることがあり、また、単剤による治療選択肢は増えたものの効果は限定的であり、各々少なからず安全性上の懸念を有している。このため、これらの薬剤による治療後に再発若しくは再燃した場合や難治の場合、又は忍容不能な副作用が発現した場合に代替できる新しい治療法に対する医療ニーズは高い。

ZIOPHARM 社によって実施された 6 つの臨床試験（第 1 相：2 試験、第 1/2 相：1 試験、及び第 2 相：3 試験）のうち、進行性の各種造血器腫瘍を対象とした第 2 相試験で再発又は難治性の PTCL に対する予備的な抗腫瘍効果が確認された。このため、申請者は 2 つの第 1 相試験を日本

及び韓国で実施し、再発又は難治性の PTCL 患者に対する本剤の安全性、忍容性及び予備的な抗腫瘍効果を検討し、以降の臨床試験に用いる用法・用量を決定した。さらに、国際多施設共同・第 2 相試験を日本を含む東アジアの国／地域で実施し、本剤 300 mg/m^2 を 1 日 1 回 5 日間連日静脈内投与後に 16 日間休薬する 21 日間サイクルの用法・用量による本剤の再発又は難治性の PTCL 患者に対する治療効果を検証した。これらの臨床試験により、既存の抗悪性腫瘍薬と異なる作用機序を有する本剤が、再発又は難治性の PTCL 患者に対して有効で臨床的に意義のある治療選択肢のひとつとなり得ること、及び安全性上の懸念は臨床的に許容できる範囲であることを確認した。

以上より、「再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫」を効能又は効果（案）として、今般、製造販売承認申請をするに至った。