目次

1　製品開発の根拠 9
1.1　ダリナパルシン注射剤（SP-02L） 9
1.2　末梢性 T 細胞リンパ腫 10
1.2.1　末梢性 T 細胞リンパ腫の分類及び病態 10
1.2.2　末梢性 T 細胞リンパ腫の治療 12
1.3　本剤の臨床開発の経緯 16
1.3.1　外国での開発の経緯 17
1.3.2　国内開発の経緯 17
2　生物薬剤学に関する概括評価 22
3　臨床薬理に関する概括評価 23
3.1　臨床薬物動態 23
3.1.1　吸収 23
3.1.2　分布 23
3.1.3　代謝 24
3.1.4　排泄 24
3.2　内因性要因が薬物動態に及ぼす影響 24
3.2.1　日本人・韓国人・白人での人種差 24
3.2.2　共変量因子の検討（民族、肝機能、腎機能、性別の影響） 25
3.2.3　肝機能障害の影響 25
3.3　外因性要因が薬物動態に及ぼす影響 26
3.3.1　薬物相互作用 26
3.4　本剤による QT/QTc 間隔延長リスク 27
4　有効性の概括評価 28
4.1　有効性評価に用いた臨床試験の概略 28
4.1.1　試験デザイン 28
4.1.2　試験対象集団の人口統計学的及び他の基準値の特性 32

4.2　有効性の結果 34
4.2.1　抗腫瘍効果 35
4.2.2　腫瘍の縮小 35
4.2.3　生存時間解析 36
4.2.4　部分集団における結果の比較 37
4.3　用法・用量の設定 37
4.4　有効性の結論 39
5　安全性の概括評価 41
5.1　安全性評価に用いた臨床試験 41
5.2　安全性に関する非臨床データ 45
5.3　試験対象集団 45
5.4　全般的な曝露状況 45
5.5　安全性の評価結果 45
5.5.1　有害事象発現状況 45
5.5.2　比較的よくみられる有害事象 46
5.5.3　死亡 47
5.5.4　重篤な有害事象 49
5.5.5　その他の重要な有害事象 50
5.5.6　安全性と投与量／投与方法／投与期間との関連性 55
5.5.7　部分集団及び特別な状況下における安全性 55
5.5.8　薬物相互作用 58
5.5.9　妊婦及び授乳時の使用 59
5.5.10　過量投与 59
5.5.11　薬物乱用 59
5.5.12　離脱症状及び反跳現象 59
5.5.13　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 59
5.5.14　世界における市販後使用経験 60

6　ベネフィットとリスクに関する結論 61
6.1　治療の背景 61
6.1.1　疾患又は症状 61
6.1.2　現行の治療 61
6.2　ベネフィット 62
6.3　リスク 64
6.4　ベネフィット・リスク評価 66
6.5　補遺 68
7　参考文献 69

表目次

表 2.5.1 - 1　成熟 T 細胞及び NK 細胞腫瘍に分類される疾患　（WHO 分類第 4 版改訂、2017 年）　11

表 2.5.1 - 2　本剤の臨床試験　16

表 2.5.1 - 3　本申請における臨床データパッケージ　21

表 2.5.4 - 1　PET を加味した効果判定規準（SP-02L01 試験）　29

表 2.5.4 - 2　IWG 2007 判定基準（SP-02L02 試験）　31

表 2.5.4 - 3　国内外で近年使用可能となった PTCL 治療薬の有効性　40

表 2.5.5 - 1　安全性評価に含めた臨床試験一覧　42

表 2.5.5 - 2　有害事象発現状況（安全性併合解析：安全性解析対象集団）　46

表 2.5.5 - 3　血球減少症に関連する有害事象のグループ化　54

表 2.5.5 - 4　血球減少症に関連する有害事象及び副作用の発現状況　（安全性併合解析：安全性解析対象集団）　55

図目次

図 2.5.1 - 1　ダリナパルシンの構造式 9

図 2.5.1 - 2　生体内でのヒ素の解毒（代謝）過程..... 10

図 2.5.1 - 3　造血器腫瘍診療ガイドライン（2018 年版補訂版）での PTCL 治療に関する
アルゴリズム 14

図 2.5.4 - 1　最大腫瘍縮小率の Waterfall Plot（FAS：SP-02L02 試験） 36

図 2.5.4 - 2　最大腫瘍縮小率の Waterfall Plot （有効性解析対象集団：SP-02L01 試験及び
SP-02L03 試験の併合解析） 36

図 2.5.4 - 3　主治医判定による PFS（A）及び OS（B）の Kaplan-Meier 曲線（FAS：SP-
02L02 試験） 37

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
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ	Alanine aminotransferase
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ	Aspartate aminotransferase
ATO	三酸化ヒ素	Arsenic trioxide
AUC_{0-24}	0 時間から 24 時間までの濃度－時間曲線下面積	Area under the concentration-time curve from time 0 to 24 hrs
AUC_{0-inf}	0 時間から無限時間までの濃度－時間曲線下面積	Area under the concentration-time curve from time 0 to infinity
BCRP	-	Breast cancer resistance protein
CCR4	CC ケモカイン受容体	CC Chemokine Receptor 4
CHOP 療法	シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン、プレドニゾン併用療法	Combination chemotherapy regimen of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone
CHP 療法	シクロホスファミド、ドキソルビシン、プレドニゾン併用療法	Combination chemotherapy regimen of cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisolone
C_{max}	最高血漿中濃度	Maximum plasma concentration
CR	完全奏効（効果判定基準）	Complete response
CRu	不確定完全奏効	Complete response / unconfirmed
CT	コンピューター断層撮影	Computed tomography
CTCL	皮膚 T 細胞性リンパ腫	Cutaneous T-cell Lymphoma
CYP	シトクロム P450	Cytochromes P450
DCR	病勢コントロール率	Disease control rate
DHAP 療法	デキサメタゾン、シスプラチン、シタラビン併用療法	Combination chemotherapy regimen of dexamethasone, cytarabine, and cisplatin
DHAX 療法	キサメタゾン、シタラビン、オキサリプラチン併用療法	Combination chemotherapy regimen of dexamethasone, cytarabine, and oxaliplatin
DLT	用量制限毒性	Dose-limiting toxicity
DMA^{III}-Cysteine	ジメチルアルシン酸-システイン	Dimethyl arsenic acid cysteine
DMA^{v}	ジメチルアルシン酸	Dimethyl arsenic acid
$DMMTA^{v}$	ジメチルモノチオアルシン酸	Dimethyl monothiol-arsenic acid
$DMMTA^{V}GS$	ジメチルアルシノチオールグルタチオン	Dimethyl arsinothioyl glutathione
DOR	奏効期間	Duration of response
EBV	エプスタイン・バーウイルス	Epstein-Barr Virus
eCLCr	推算クレアチニンクリアランス	Estimated creatinine clearance

記号	日本語	英語
ECOG	米国東海岸癌臨床試験グループ	Eastern Cooperative Oncology Group
eGFR	推算糸球体濾過量	Estimated glemerular filtration rate
ESHAP 療法	エトポシド、メチルプレドニゾロン、シタラビン、シスプラチン併用療法	Combination chemotherapy regimen of etoposide, methylprednisolone, cytarabine, and cisplatin
ESMO	欧州臨床腫瘍学会	European Society for Medical Oncology
FAS	最大の解析対象集団	Full analysis set
FDA	食品医薬品局	Food and Drug Administration
FDG-PET	フルオロデオキシグルコースを用いたポジトロン断層撮影	Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography
FFS	治療成功生存率	Failure-free survival
GDP 療法	ゲムシタビン、デキサメタゾン、シスプラチン併用療法	Combination chemotherapy regimen of gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin
GemOx 療法	ゲムシタビン、オキサリプラチン併用療法	Combination chemotherapy regimen of gemcitabine, and oxaliplatin
GMR	幾何平均比	Geometric mean ratio
HDAC	ヒストン脱アセチル化酵素	Histone deacetylase
ICE 療法	イホスファミド、カルボプラチン、エトポシド併用療法	Combination chemotherapy regimen of ifosfamide, carboplatin, and etoposide
IND	臨床試験実施申請	Investigational New Drug Application
INN	国際一般的名称	International nonproprietary name
IPI	国際予後指標	International prognostic index
IWG	悪性リンパ腫の効果判定基準標準化国際ワーキンググループ	International Working Group
JAN	日本医薬品一般的名称	Japanese Accepted Names for Pharmaceutical
LLOQ	定量下限	Lower limit of quantification
MDS/MPD	骨髄異形成症候群／骨髄増殖性疾患	Myelodysplastic syndrome / Myeloproliferative disorder
MTD	最大耐量	Maximum tolerated dose
mRNA	メッセンジャーリボ核酸	Messenger ribonucleic acid
NCCN	米国国立総合がんネットワーク	National Comprehensive Cancer Network
NE	評価不能	Not evaluable
NK 細胞	ナチュラルキラー細胞	Natural killer cell
OAT	-	Organic anion transporter
OATP	-	Organic anion transporting polypeptide
OCT	-	Organic cation transporter
ORR	奏効率（評価資料とした試験の奏効率）	Overall response rate
OS	全生存期間	Overall survival
PD	進行（効果判定基準）	Progressive disease

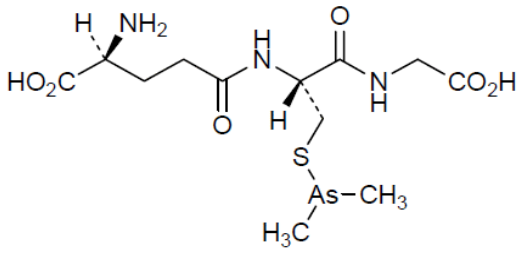
記号	日本語	英語
PFS	無増悪生存期間	Progression-free survival
PET	ポジトロン断層撮影	Positron emission tomography
P-gp	P-糖蛋白質	P-glycoprotein
PIT	PTCL の予後指標	Prognostic index for T-cell lymphoma
PK	薬物動態	Pharmacokinetics
PMDA	医薬品医療機器総合機構	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency
PNP	プリンヌクレオシドホスホリラーゼ	Purine nucleoside phosphorylase
PPS	治験実施計画書に適合した解析対象集団	Per-protocol set
PR	部分奏効（効果判定基準）	Partial response
PS	パフォーマンス ステータス	Performance Status
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
QT	QT 間隔	QT interval
QTc	補正 QT 間隔	QT interval corrected for heart rate
QTcF	Fridericia 補正法による補正 QT 間隔	Fridericia corrected QT interval
ΔQTcF	QTcF の time-matched baseline からの変化量	QTcF change from time-matched baseline
RD	再発（効果判定基準）	Relapsed disease
SD	安定（効果判定基準）	Stable disease
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
SPD	二方向積和	Sum of the products of greatest diameters
TTR	奏効までの期間	Time to response
DOR	奏効期間	Duration of response
WHO	世界保健機関	World Health Organization

1　製品開発の根拠

ダリナパルシン（JAN）／darinaparsin（INN）（治験成分記号：SP-02、構造式：図 2.5.1 - 1）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。

ダリナパルシンは、米国 The University of Texas M. D. Anderson Cancer Center 及び Texas A&M University 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各種臨床試験が計画・実施された。ソレイジア・ファーマ株式会社（以下、申請者）は、2011 年 3 月にダリナパルシンのアジア・太平洋諸国での開発及び商業化の権利を取得し、その後、2014 年 7 月に全世界での開発及び商業化の権利を取得した。申請者は、ダリナパルシンの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、今般、「再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫」を予定効能・効果として製造販売承認申請を行うものである。

図 2.5.1 - 1　　ダリナパルシンの構造式



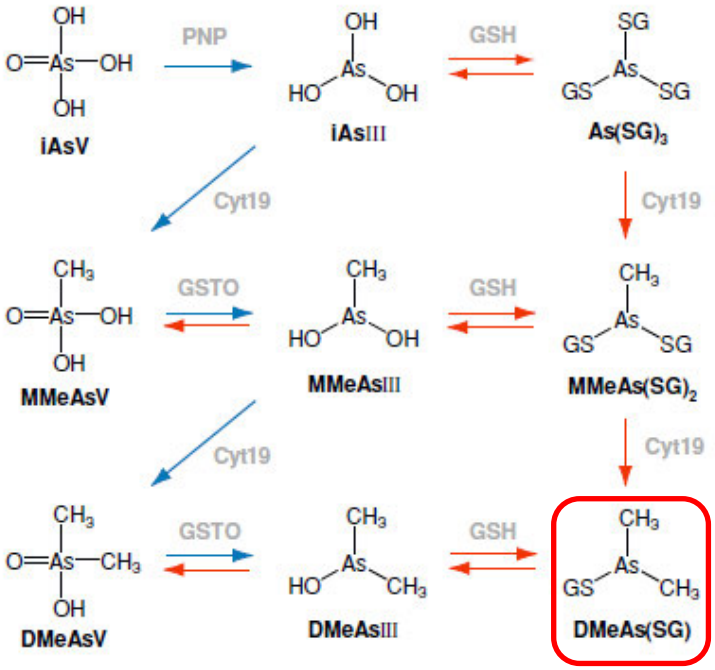
1.1　ダリナパルシン注射剤（SP-02L）

ダリナパルシンを有効成分とした静脈内投与用の製剤（治験薬コード名：SP-02L）は、無菌で白色～灰白色の凍結乾燥注射剤である。pH 調節剤である塩酸及び水酸化ナトリウムを除き添加剤は含まない。

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（Waxman and Anderson 2001）、無機ヒ素化合物である三酸化ヒ素（ATO）を製剤化した ATO 製剤は、2000 年 9 月に米国で医薬品（販売名：Trisenox® injection、適応症：再発又は難治性の急性前骨髄球性白血病）として承認されて以来、欧州諸国、日本、韓国で承認・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と抗腫瘍効果との関係により治療域が狭く（Hermine et al 2004、Hussein 2003、List et al 2003）、承認適応症を除き、抗がん剤としての開発は進められていない。

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（無機ヒ素化合物の生体内中間代謝物）であるため（図 2.5.1 - 2）、無機ヒ素化合物より毒性が低いこと、またそれによって治療域がより拡大することが期待される。

図 2.5.1 - 2　　生体内でのヒ素の解毒（代謝）過程



右下の赤枠［DMeAs(SG)］がダリナパルシンと同じ構造。
青矢印：従前より知られている経路、赤矢印：近年に提唱された経路
iAsV：ヒ酸、iAsIII：亜ヒ酸、MMeAsV：モノメチルアルソン酸、MMeAsIII：モノメチルアルソナス酸、DMeAsV：ジメチルアルシン酸、DMeAsIII：ジメチルアルソナス酸、As(SG)3：ヒ酸･トリグルタチオン抱合体、MMeAs(SG)2：モノメチルアルソン酸･ジグルタチオン抱合体、DMeAs(SG)：ジメチルアルシン酸･グルタチオン抱合体、PNP：プリンヌクレオシドホスホリラーゼ、Cyt19：メチルトランスフェラーゼ、GSTO：グルタチオン S-トランスフェラーゼ-オメガ、GSH：グルタチオン
Source: Kumagai and Sumi 2007

1.2　末梢性 T 細胞リンパ腫

1.2.1　　末梢性 T 細胞リンパ腫の分類及び病態

末梢性 T 細胞リンパ腫（PTCL）は、胸腺での分化成熟を経て末梢臓器に移動した T 細胞（成熟 T 細胞）に由来する非ホジキンリンパ腫の一種である。様々な臓器浸潤を呈し、リンパ節病変（節性病変）が主な臨床所見であるが、骨髄浸潤、脾臓や肝臓の腫大、皮膚病変などの節外性病変を伴う場合もある。また、随伴症状として、全身のリンパ節腫脹、発熱、体重減少、盗汗などの全身症状がみられる。

病理組織学的には、世界保健機関（WHO）分類第 4 版改訂（2017）（Swerdlow et al 2017）で成熟 T 細胞及び NK 細胞腫瘍に分類されている（表 2.5.1 - 1）。一般的に PTCL という場合、節性型（リンパ節を主な病変部位とする病型）に分類される末梢性 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。

表 2.5.1 - 1　　成熟 T 細胞及び NK 細胞腫瘍に分類される疾患
（WHO 分類第 4 版改訂、2017 年）

日本語	英語（略号）
T 細胞前リンパ球性白血病	T-cell prolymphocytic leukemia
T 細胞大型顆粒リンパ球性白血病	T-cell large granular lymphocytic leukemia
慢性 NK 細胞リンパ増殖異常症	Chronic lymphoproliferative disorder of NK-cells
急速進行性 NK 細胞白血病	Aggressive NK-cell leukemia
小児全身性 EBV 陽性 T 細胞リンパ腫	Systemic EBV positive T-cell lymphoma of childhood
種痘様水疱症様リンパ増殖異常症	Hydroa vacciniforme-like lymphoproliferative disorder
成人 T 細胞白血病/リンパ腫	Adult T-cell leukemia/lymphoma (ATL)
節外性 NK/T 細胞リンパ腫・鼻型	Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type
腸症関連 T 細胞リンパ腫	Enteropathy-associated T-cell lymphoma
単形性上皮向性腸管 T 細胞リンパ腫	Monomorphic epitheliotropic intestinal T-cell lymphoma
胃腸管緩徐進行性 T 細胞リンパ増殖異常症	Indolent T-cell lymphoproliferative disorder of the GI tract
肝脾 T 細胞リンパ腫	Hepatosplenic T-cell lymphoma
皮下脂肪組織炎様 T 細胞リンパ腫	Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma
菌状息肉症	Mycosis fungoides
セザリー症候群	Sézary syndrome
原発性皮膚 CD30 陽性 T 細胞リンパ増殖異常症	Primary cutaneous CD30 positive T-cell lymphoproliferative disorders
リンパ腫様丘疹症	Lymphomatoid papulosis
原発性皮膚未分化大細胞型リンパ腫	Primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma
原発性皮膚 γδT 細胞リンパ腫	Primary cutaneous gamma-delta T-cell lymphoma
原発性皮膚 CD8 陽性急速進行性表皮向性細胞傷害性 T 細胞リンパ腫	Primary cutaneous CD8 positive aggressive epidermotropic cytotoxic T-cell lymphoma
原発性皮膚先端型 CD8 陽性 T 細胞リンパ腫	Primary cutaneous acral CD8 positive T-cell lymphoma
原発性皮膚 CD4 陽性小型/中型 T 細胞リンパ増殖性症	Primary cutaneous CD4 positive small/medium T-cell lymphoproliferative disorder
末梢性 T 細胞リンパ腫・非特定型	Peripheral T-cell lymphoma, NOS
血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫	Angioimmunoblastic T-cell lymphoma
濾胞 T 細胞リンパ腫	Follicular T-cell lymphoma
濾胞ヘルパーT 細胞形質を伴う節性末梢性 T 細胞リンパ腫	Nodal peripheral T-cell lymphoma with TFH phenotype
未分化大細胞リンパ腫・ALK 陽性型	Anaplastic large cell lymphoma, ALK positive
未分化大細胞リンパ腫・ALK 陰性型	Anaplastic large cell lymphoma, ALK negative
乳房インプラント関連未分化大細胞リンパ腫	Breast implant-associated anaplastic large-cell lymphma

ALK：未分化リンパ腫キナーゼ（anaplastic lymphoma kinase）、CD：cluster of differentiation
Source: Swerdlow et al. 2017、造血器腫瘍診療ガイドライン 2018

また、リンパ腫の臨床分類として、無治療での予後により低悪性度（年単位で進行）、中悪性度（月単位で進行）及び高悪性度（週単位で進行）に分ける Working Formulation 分類が提唱されている。さらに、悪性度による分類に加えて疾患の活動性や侵攻性といった aggressiveness の程度を考慮し、低悪性度をインドレントリンパ腫、中悪性度をアグレッシブリンパ腫、高悪性度を

高度アグレッシブリンパ腫に分類した臨床分類が米国の National Cancer Institute より提唱され、この分類が臨床試験で広く用いられている（造血器腫瘍診療ガイドライン 2018）。PTCL-NOS、AITL、未分化大細胞リンパ腫（ALCL）は、いずれもアグレッシブリンパ腫に分類される。

International T-Cell Lymphoma Project（北米・欧州・日本を含むアジアの 3 地域から集められた T/NK 細胞リンパ腫約 1,300 例の病理検体を WHO 分類によって再診断する多国間共同後方視的研究）によると、PTCL のサブタイプ別の頻度は高い順に、PTCL-NOS（25.9%）、AITL（18.5%）、ALK 陽性 ALCL（6.6%）、ALK 陰性 ALCL（5.5%）であった（Vose et al 2008）。日本で 2001 年から 2006 年に全国 236 施設が参加して行われた 2,260 例の悪性リンパ腫の病理組織学的分類に関する調査では、悪性リンパ腫のうちの PTCL-NOS、AITL、ALK 陽性 ALCL 及び ALK 陰性 ALCL の頻度は各々4.51%、5.13%、0.40%及び 1.59%であり、4 つのサブタイプの合計の頻度は 11.63%であった（Aoki et al 2008）。日本における PTCL 患者数は、厚生労働省の平成 29 年患者調査では 2,000 例程度であり（平成 29 年患者調査 2017）、稀な疾患であるが、高齢者の増加に伴い、患者数が増加することが予想される。

International T-Cell Lymphoma Project による PTCL のサブタイプ別 5 年全生存率は、PTCL-NOS 及び AITL が共に 32%であり、ALK 陽性 ALCL で 70%、ALK 陰性 ALCL で 49%であった（Vose et al 2008）。ALK 陽性 ALCL は予後が良好であったが、40 歳以上の患者に限定した生存期間には ALK 陽性 ALCL と ALK 陰性 ALCL で差がなかったとの報告もある（Savage et al 2008）。また、PTCL は B 細胞リンパ腫に比べて予後が不良であり、カナダの単施設でのレトロスペクティブ研究では、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（DLBCL）患者に比べて PTCL 患者で有意に無増悪生存期間（PFS）が不良であった（Puig et al 2013）。Canadian Cancer Trials Group の検討でも、DLBCL 患者に比べて 2 年 Event-free Survival、2 年全生存期間（OS）ともに有意に PTCL 患者で不良であった（Skamene et al 2017）。さらに、カナダの調査報告では、1976～2010 年に PTCL と診断された患者 153 例における一次治療後の OS 及び PFS の中央値は、各々5.5 か月及び 3.1 か月であり、再発又は増悪後に二次治療として化学療法を受けた患者 89 例に限定した OS 及び PFS の中央値は、各々6.5 か月及び 3.7 か月と OS 及び PFS の延長がほとんどみられなかったと報告された（Mak et al 2013）。

このように、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。

1.2.2　末梢性 T 細胞リンパ腫の治療

PTCL の治療に関しては、日本の日本血液学会、米国の National Comprehensive Cancer Network（NCCN）及び欧州の European Society for Medical Oncology（ESMO）などによってガイドラインが発出されている（造血器腫瘍診療ガイドライン 2018、NCCN ガイドライン 2021、ESMO ガイドライン 2015）。造血器腫瘍診療ガイドラインのアルゴリズムを図 2.5.1 - 3 に示す。

これらのガイドラインでは、一次治療として、ALK 陽性 ALCL については、シクロホスファミド＋ドキソルビシン＋ビンクリスチン＋プレドニゾン併用（CHOP）療法又は CHOP 類似療法（限局期では involved-field radiation therapy を追加）が推奨されている。また、NCCN ガイドラ

インでは、よく用いられるレジメンとして、ブレンツキシマブ ベドチン（遺伝子組換え）（以下、ブレンツキシマブ ベドチン）＋シクロホスファミド＋ドキソルビシン＋プレドニゾン併用（ブレンツキシマブ ベドチン＋CHP）療法が挙げられている。

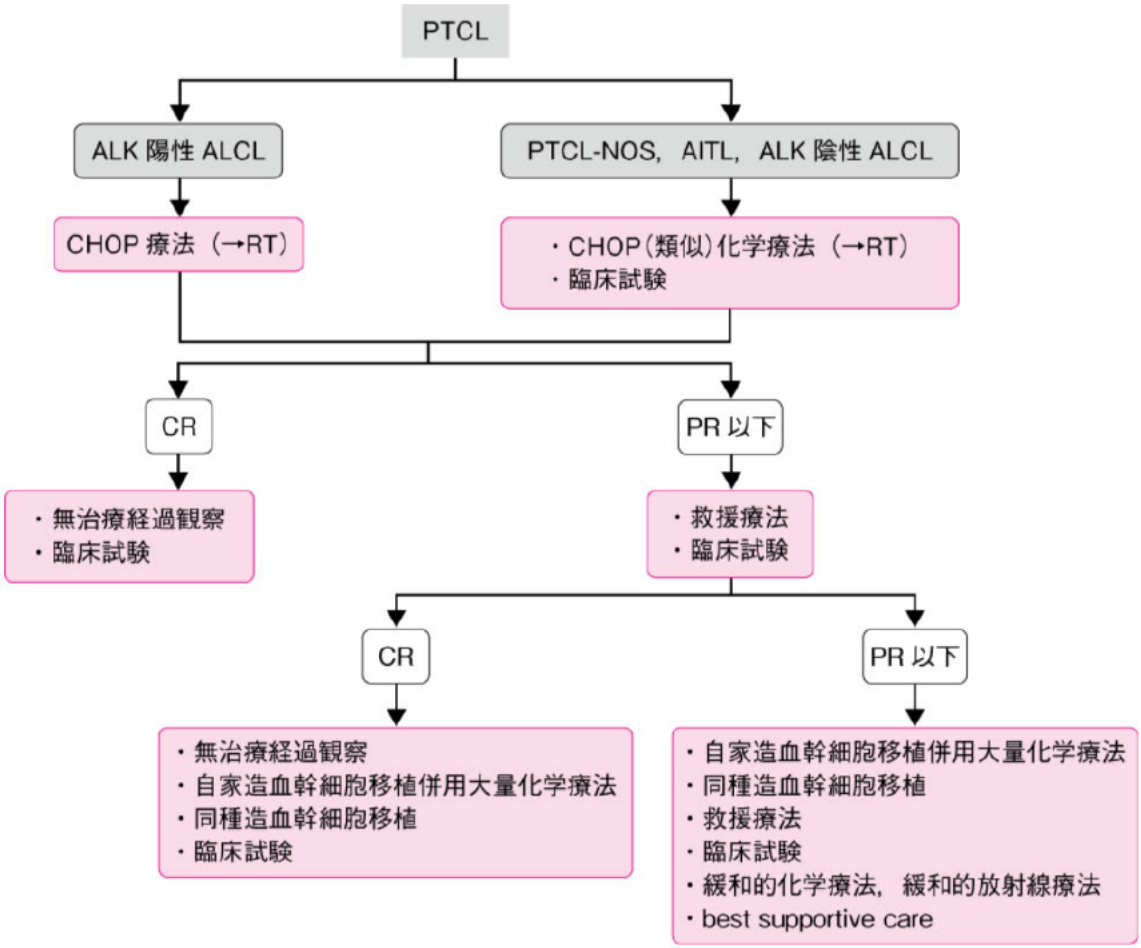
PTCL-NOS、AITL、ALK 陰性 ALCL の一次治療はいずれのガイドラインにおいても、「臨床試験への参加」が推奨されている。それ以外の治療選択肢としては、CHOP 療法又は CHOP 類似療法が推奨され、NCCN ガイドラインでは、これらに加えてブレンツキシマブ ベドチン＋CHP 療法（CD30 陽性患者のみ）がよく用いられるレジメンとして挙げられている。

二次治療以降について、造血器腫瘍診療ガイドラインでは、ALK 陽性 ALCL を含むいずれのサブタイプにおいても「臨床試験への参加」又は救援療法が推奨されている。救援療法としては、他のアグレッシブリンパ腫と同様に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 で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。NCCN ガイドラインでは、造血幹細胞移植を希望する患者と希望しない患者で二次治療以降の治療アルゴリズムが異なるが、いずれの患者でも「臨床試験への参加」が推奨されている。その他の治療選択肢として、ALCL ではブレンツキシマブ ベドチンがよく用いられるレジメンとして挙げられている。PTCL-NOS 及び AITL では単剤療法として belinostat（日本未承認）、ブレンツキシマブ ベドチン（CD30 陽性患者のみ）、プララトレキサート及びロミデプシンが、併用療法としては、デキサメタゾン＋シスプラチン＋シタラビン併用（DHAP）療法、デキサメタゾン＋シタラビン＋オキサリプラチン併用（DHAX）療法、エトポシド＋メチルプレドニゾロン＋シタラビン＋シスプラチン併用（ESHAP）療法、ゲムシタビン＋デキサメタゾン＋シスプラチン併用（GDP）療法、ゲムシタビン＋オキサリプラチン併用（GemOx）療法及びイホスファミド＋カルボプラチン＋エトポシド併用（ICE）療法が挙げられている。

しかしながら、2010～2014 年に組み入れられた再発又は難治性の PTCL 患者 57 例に関する米国の調査報告で、初回再発又は増悪後に多剤併用療法及び単剤による治療を受けた患者の OS の中央値は、各々17.1 か月及び 38.9 か月、ブレンツキシマブ ベドチンを除く単剤による治療を受けた患者の OS の中央値は 19.1 か月であった。PFS の中央値は、各々6.7 か月及び 11.2 か月、ブレンツキシマブ ベドチンを除く単剤による治療を受けた患者の PFS の中央値は 10.4 か月であった（Stuver et al 2019）。この結果から、既存の多剤併用療法が PTCL 患者の予後向上に必ずしも寄与するものではないことが示唆される。

再発又は難治性の PTCL に対して造血幹細胞移植が行われることもあるが、現時点でその意義は十分に確立していない。特に、PTCL は DLBCL などに比べて救援療法としての化学療法の奏効率が低く、自家移植が可能な患者が少ないことが問題とされている。また、同種移植は、自家移植に比べて実施可能性と有効性が示唆されているものの、移植関連死の割合が高いことから、積極的に選択すべきと判断する基準は現時点で確立していない（造血器腫瘍診療ガイドライン 2018）。

図 2.5.1 - 3　　造血器腫瘍診療ガイドライン（2018 年版補訂版）での PTCL 治療に関するアルゴリズム



AITL：血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫、ALCL：未分化大細胞リンパ腫、ALK：未分化リンパ腫キナーゼ、CHOP：シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン及びプレドニゾロンの 4 剤併用療法、CR：完全奏効、PR：部分奏効、PTCL：末梢性 T 細胞リンパ腫、PTCL-NOS：末梢性 T 細胞リンパ腫・非特定型末梢性 T 細胞リンパ腫、RT：放射線療法
Source: 造血器腫瘍診療ガイドライン 2018

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として、ブレンツキシマブ ベドチン（販売名：アドセトリス®点滴静注用）、モガムリズマブ（遺伝子組換え）（以下、モガムリズマブ）（販売名：ポテリジオ®点滴静注）、フォロデシン塩酸塩（販売名：ムンデシン®カプセル）、プララトレキサート（販売名：ジフォルタ®注射液）、ロミデプシン（販売名：イストダックス®点滴静注用）及びデニロイキン ジフチトクス（遺伝子組換え）（以下、デニロイキン ジフチトクス）（販売名：レミトロ®点滴静注用）が承認された。

ブレンツキシマブ ベドチンは、微小管阻害薬結合抗 CD30 モノクローナル抗体であり、日本を含む国際共同、無作為化、二重盲検試験（ECHELON-2 試験、被験療法群 N=226、CHOP 療法群 N=226）では、CD30 陽性 PTCL の一次治療としてブレンツキシマブ ベドチン＋CHP 療法群と CHOP 療法群を比較し、ブレンツキシマブ ベドチン＋CHP 療法群で統計学的に有意な PFS の延長が認められた（ハザード比：0.71、p=0.0110）（Horwitz et al 2019）。また、再発又は難治性

CD30 陽性 ALCL を対象に外国で実施された試験（N=58）の奏効率は 86%（Pro et al 2012）、再発又は難治性 CD30 陽性 ALCL を対象に日本で実施された第 1/2 相試験の第 2 相パート（N=5）の奏効率は 100%であった（Ogura et al 2014-1）。CD30 陽性 PTCL の効能・効果を有しているが、CD30 陽性 PTCL の大部分は ALCL である。

モガムリズマブは、ヒト化抗 CC Chemokine Receptor 4（CCR4）モノクローナル抗体であり、再発又は再燃（治療抵抗例を除く）CCR4 陽性 PTCL を対象に日本で実施された第 2 相試験（N=29）の奏効率は 34%であった（Ogura et al 2014-2）。CCR4 陽性の PTCL の効能・効果を有しているが、PTCL-NOS、AITL、ALK 陽性 ALCL 及び ALK 陰性 ALCL での CCR4 発現割合は、各々38%、35%、4%及び 67%と報告されており、その適応は限られる（Ishida et al 2004）。

フォロデシン塩酸塩は、プリンヌクレオシドホスホリラーゼ（PNP）阻害薬であり、再発又は再燃（治療抵抗例を除く）PTCL を対象に日本で実施した第 1/2 相試験の第 2 相パート（N=41）の奏効率は 22%であった（Maruyama et al 2019）。フォロデシン塩酸塩は、経口投与が可能で、毒性が軽いとされているものの、日本での第 1/2 相試験（N=48）でリンパ球減少が 97.9%にみられ、免疫低下に伴う感染症の発症や増悪のリスクが懸念される。また、リンパ球減少に伴う Epstein-Barr Virus（EBV）の再活性化による二次性の EBV 関連悪性リンパ腫（8.3%）の発症も懸念される（ムンデシン®インタビューフォーム、丸山 2018）。

プララトレキサートは、葉酸代謝拮抗薬であり、再発又は難治性の PTCL を対象に外国で実施されたピボタル試験（N=109）の奏効率は 29%（O'Connor et al 2011）、同様の患者を対象に日本で実施された第 1/2 相試験の第 2 相パート（N=20）の奏効率は 45%であった（Maruyama et al 2017-1）。主な副作用は、口内炎、血小板減少症、肝障害であり、特に口内炎は、日本での第 1/2 相試験（N=25）で 84%にみられ、歯科医と連携しながら予防と管理を積極的に行う必要がある（丸山 2018、ジフォルタ®インタビューフォーム）。

ロミデプシンは、ヒストン脱アセチル化酵素（HDAC）阻害薬であり、再発又は難治性の PTCL を対象に外国で実施されたピボタル試験（N=130）の奏効率は 25%（Coiffier et al 2012）、同様の患者を対象に日本で実施された第 1/2 相試験の第 2 相パート（N=40）の奏効率は 43%であった（Maruyama et al 2017-2）。主な副作用は骨髄抑制であるが、心電図 QT 延長も報告されているため QT 延長をきたす薬剤との併用には注意が必要となる（丸山 2018、イストダックス®インタビューフォーム）。

デニロイキン ジフチトクスは、ジフテリア毒素の一部のアミノ酸配列とヒトインターロイキン-2 の全アミノ酸配列を融合した遺伝子組換え融合タンパクであり、再発又は難治性の PTCL 及び皮膚 T 細胞リンパ腫（CTCL）を対象に日本で実施されたピボタル試験（N=37）の PTCL 17 例の奏効率は 41%であった（Kawai et al 2021）。デニロイキン ジフチトクスは、概して毒性が強く、主な副作用は、肝機能障害、低アルブミン血症、リンパ球減少症、発熱であるが、特に毛細血管漏出症候群及び失明を含む視力障害及び色覚異常については、重篤な副作用として注意が必要とされている（レミトロ®点滴静注用 300 μg 添付文書）。

以上のように、再発又は難治性の PTCL に確立された標準治療はない。近年、抗体技術を用いた医薬品や分子標的薬などが使用可能となっているが、そ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。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ため、これらの治療薬で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治療法が必要とされている。さらに、PTCL は、heterogeneous な疾患であり、加えて B 細胞性リンパ腫における CD20 のような明らかな標的分子が解明されていないため、ひとつでも多くの治療選択肢が増えることの医療ニーズは高い。

1.3　本剤の臨床開発の経緯

本剤の開発において国内外で実施した臨床試験と実施時期を表 2.5.1 - 2 に示す。

本剤の臨床開発は ZIOPHARM 社により 2005 年 3 月から外国で開始され、申請者による再発又は難治性の PTCL に対する臨床開発は 2011 年 7 月から開始された。

外国において ZIOPHARM 社により実施された 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）で安全性に関する重大な懸念は認められず、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 PTCL に対する予備的な抗腫瘍効果が確認されたことから、申請者は 2011 年[redacted]月に日本での第 1 相試験（SP-02L01 試験）の治験計画届を提出し、再発又は難治性の PTCL を目標適応症とした臨床開発を開始した。

表 2.5.1 - 2　　本剤の臨床試験

試験番号 添付場所	実施地域	試験の概要	実施時期*
SGL1001 5.3.3.2.3	米国	進行性の各種造血器腫瘍を対象とした非盲検・非無作為化・用量群増量・第 1 相試験	2005 年 5 月～ 2006 年 5 月
SGL1002 5.3.3.2.4	米国	進行性の各種固形がんを対象とした非盲検・非無作為化・用量群増量・第 1 相試験	2005 年 7 月～ 2007 年 7 月
SGL2001 5.3.3.2.5	米国ほか	進行性の多発性骨髄腫を対象とした非盲検・非無作為化・用量群増量・第 1/2 相試験	2006 年 1 月～ 2007 年 8 月
SGL2001b 5.3.5.4.1	米国ほか	進行性の多発性骨髄腫を対象とした単一群・非盲検・非無作為化・第 2 相試験	2007 年 2 月～ 2008 年 3 月
SGL2003 5.3.5.4.2	米国ほか	進行性の各種造血器腫瘍を対象とした単一群・非盲検・非無作為化・第 2 相試験	2006 年 12 月～ 2009 年 6 月
SGL2005 5.3.5.4.3	米国	進行性の肝細胞がんを対象とした単一群・非盲検・非無作為化・第 2 相試験	2007 年 5 月～ 2008 年 9 月
SP-02L01 5.3.3.2.1	日本	再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫を対象とした非盲検・非無作為化・用量群増量・第 1 相試験	2012 年 2 月～ 2015 年 4 月
SP-02L03 5.3.3.2.2	韓国	再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫を対象とした非盲検・非無作為化・第 1 相試験	2012 年 10 月～ 2014 年 1 月
SP-02L02 5.3.5.2.1	日本、韓国、台湾、香港	再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫を対象とした国際多施設共同・単一群・非盲検・非無作為化・第 2 相試験	2016 年 3 月～ 2021 年 6 月

*　最初の被験者の組み入れ～最後の被験者の治験終了

1.3.1　外国での開発の経緯

本剤の臨床開発は、ZIOPHARM 社により造血器腫瘍及び固形がんを対象に開始された。

ZIOPHARM 社は、2005 年 3 月に米国で Investigational New Drug（IND）申請を行い、同年 4 月に承認された（開発国際誕生日：2005 年 4 月 1 日）。その後、ZIOPHARM 社は、進行性の各種造血器腫瘍を対象とした第 1 相試験（SGL1001 試験）、進行性の各種固形がんを対象とした第 1 相試験（SGL1002 試験）、進行性の多発性骨髄腫を対象とした第 1/2 相試験（SGL2001 試験）及び第 2 相試験（SGL2001b 試験）、進行性の各種造血器腫瘍を対象とした第 2 相試験（SGL2003 試験）、並びに進行性の肝細胞がんを対象とした第 2 相試験（SGL2005 試験）の計 6 試験を実施した。

SGL2003 試験で再発又は難治性の PTCL に対して予備的な抗腫瘍効果が確認されたことから、米国で 2010 年 9 月、欧州で 2011 年 4 月に、それぞれ PTCL を適応症とした Orphan Drug／Orphan Medicinal Product の指定・承認を受けた。

なお、ZIOPHARM 社は、申請者が全世界での開発及び商業化の権利を取得した 2014 年 7 月以降、本剤を含むダリナパルシンの開発に一切関与していない。

申請者は、韓国で本剤の開発を開始するにあたり、20[redacted] 年 4 月に本剤の韓国での開発戦略（[redacted]）に関して Center for Drug Development Assistance of KFDA との相談を行った。その他に、本剤の臨床データパッケージ（臨床開発計画及び試験結果）に関して、これまでに外国の規制当局と協議・相談を行っていない。

1.3.2　国内開発の経緯

本剤の国内開発は、外国での SGL2003 試験で再発又は難治性の PTCL に対して予備的な抗腫瘍効果が確認されていたことを踏まえ、当初より「再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫」を予定効能・効果として開始された。申請者は、まず、外国の各種造血器腫瘍を対象とした SGL2003 試験で造血器腫瘍に対する推奨用量として選択された 300 mg/m^2 を 5 日間連日静脈内投与の安全性及び忍容性を検討するための 2 つの第 1 相試験（SP-02L01 試験及び SP-02L03 試験）を日本及び韓国で各々2012 年 2 月及び 2012 年 10 月より実施した。

SP-02L01 試験に 17 例の日本人の再発又は難治性の PTCL 患者を組み入れ、本剤 200 又は 300 mg/m^2 を 1 日 1 回 5 日間連日静脈内投与した。また、SP-02L03 試験に 6 例の韓国人の再発又は難治性の PTCL 患者を組み入れ、本剤 300 mg/m^2 を 1 日 1 回 5 日間連日静脈内投与した。これら第 1 相試験では、外国の臨床試験で用いられた 5 日間連日投与後に 23 日間休薬する 28 日間サイクル（4 週間サイクル）と休薬期間を 16 日間に短縮した 21 日間サイクル（3 週間サイクル）の 2 つの投与スケジュールを検討した。その結果、いずれの試験においても、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 日間サイクルの忍容性は良好で、安全性プロファイルは臨床的に許容可能であり、また、予備的な抗腫瘍効果が示唆された。

申請者は、これらの SP-02L01 及び SP-02L03 試験の成績を踏まえ、再発又は難治性の PTCL を対象に有効性及び安全性を検討する第 2 相試験（SP-02L02 試験）を計画した。

再発又は難治性の PTCL 患者数が限られていることから、「外国で実施された医薬品の臨床試験データの取扱いについて」（平成 10 年 8 月 11 日付医薬発第 739 号）及び「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 日付薬食審発第 0928010 号）を踏まえ、以下に示す理由に基づき、SP-02L02 試験を日本、韓国、台湾及び中国での国際共同試験として計画した。

- 実施国／地域間で治療体系などの外因性民族的要因に大きな国内外差はないと考えられる（1.13.2-1 項）
- 日本人、韓国人、白人の間で薬物動態（PK）に明らかな民族的差異は示されなかった（本項 3.2.1）
- PK 以外の内因性民族的要因についても、実施国／地域間では大きな差はないと考えられる（1.13.2-1 項）

また、「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」（平成 17 年 11 月 1 日付薬食審発 1101001 号）を踏まえ、SP-02L02 試験で臨床的有用性が確認できた場合には、SP-02L01 試験、SP-02L03 試験、SP-02L02 試験及び SGL2003 試験の 4 試験を評価資料とし、それ以外の全ての臨床試験を参考資料とする臨床データパッケージ（案）をもって本剤の製造販売承認申請を行うことを計画した。

申請者は、[redacted]及び[redacted]について、医薬品医療機器総合機構（PMDA）との[redacted]相談（オーファン以外）を20[redacted]年[redacted]月に実施し（受付番号：[redacted]）、以下の助言を受けた（1.13.2-1 項）。

[redacted]相談（[redacted]）における助言

1　[redacted]について

[redacted]と考える。

2　[redacted]について

[redacted]と考える。なお[redacted]である。

また、20[redacted]年[redacted]月の[redacted]相談（[redacted]）で提示した[redacted]及び[redacted]に関して、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までに書面による[redacted]相談（受付番号：[redacted]）を実施し、以下の助言を受けた（1.13.2-2 項）。

[redacted]相談（[redacted]）における助言

1　[redacted]について

[redacted]と考える。なお、[redacted]である

2　[redacted]について

[redacted]と考える。

[redacted]相談（[redacted]）の助言を踏まえて治験実施計画書を作成し、日本、韓国、台湾及び香港（中国）（以下、香港）を実施国／地域とした SP-02L02 試験を 2016 年 3 月～2021 年 6 月に実施した。

SP-02L02 試験では、65 例（日本人 37 例、韓国人 19 例、台湾人 8 例及び香港人 1 例）の被験者に本剤 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・用量で投与し、全例を安全性の評価対象とした。このうち 8 例を有効性評価から除外し、57 例（日本人 36 例、韓国人 16 例、台湾人 4 例及び香港人 1 例）を有効性解析対象集団である最大の解析対象集団（FAS）とした。

主要評価項目とした「悪性リンパ腫の効果判定基準標準化国際ワーキンググループによる 2007 年改訂版の効果判定基準（以下、IWG 2007 基準）」（Cheson et al 2007）に基づく中央判定による奏効率は 19.3%（90%信頼区間：11.2%～29.9%）であり、90%信頼区間の下限が事前に設定した閾値奏効率（10%）を有意に上回ることが示され、本剤の効果が検証された。日本人被験者における IWG 基準に基づく中央判定による奏効率は 22.2%（8/36 例）（90%信頼区間：11.6%～36.5%）であった。

有害事象は、被験者の 98.5%（64/65 例）に発現し、頻度の高かった有害事象（20.0%以上）は、発熱（41.5%）、貧血（24.6%）、食欲減退（20.0%）であった。本剤との関連性が否定できない有害事象（以下、副作用）は、被験者の 69.2%（45/65 例）に発現し、頻度の高かった副作用（5.0%以上）は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（16.9%）、発熱及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（各 15.4%）、倦怠感（13.8%）、貧血（12.3%）、食欲減退及び血小板数減少（各 10.8%）、譫妄（9.2%）並びに好中球減少症、味覚不全、末梢性感覚ニューロパチー、嘔吐、疲労及び好中球数減少（各 6.2%）であった。重篤な有害事象は 46.2%（30/65 例）に発現し、重篤な副作用は 10.8%（7/65 例）に発現した。試験期間中の死亡は 9.2%（6/65 例）に認められ、死因は疾患進行（2 例）、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）であった。このうち、低体温は本剤との関連性ありと判定された。臨床検査値、バイタルサイ及び心電図所見に本剤投与に伴う明らかな変動はみられなかった。

なお、SP-02L02 試験の結果に日本人集団と全体集団に一貫性がみられることから、全体集団を一つの集団としてみなして評価することに問題はないと考えた。

以上の通り、SP-02L02 試験において本剤の再発又は難治性の PTCL に対する有効性が確認された。また、本剤 300 mg/m^2 を 1 日 1 回 5 日間連日静脈内投与後に 16 日間休薬する用法・用量の忍容性は良好で、安全性上の懸念は臨床的に許容できる範囲であり、コントロール可能であることが示された。確立された標準治療がなく予後が不良であり、かつ近年使用可能となった治療薬の効果も限定的である現状において、既存の抗悪性腫瘍薬と異なる作用機序を有する本剤は、再発又は難治性の PTCL の新たな治療選択枝となる可能性が期待できると考えた。

申請者は、SP-02L02 試験の結果を踏まえ、前回の[redacted]相談（[redacted]）で合意された[redacted]について 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に[redacted]相談（オーファン以外）を実施し（受付番号：[redacted]）、以下の助言を得た（1.13.2-3 項）。

[redacted]相談（[redacted]）における助言

3　[redacted]について

[redacted]と考える。ただし、[redacted]

[redacted]がある。

以上より、申請者は「再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫」を予定効能・効果としてダリナパルシン注射剤の承認申請を行うこととした。

1.3.2.1　本申請における臨床データパッケージ

本申請における臨床データパッケージを表 2.5.1 - 3 に示した。

申請者が日本及び韓国で実施した 2 つの第 1 相試験（SP-02L01 試験及び SP-02L03 試験）及びピボタル試験である SP-02L02 試験の 3 試験を評価資料とした。本剤の臨床試験の被験者数が限られていることから、ZIOPHARM 社が外国で実施した 6 試験（SGL1001 試験、SGL1002 試験、SGL2001 試験、SGL2001b 試験、SGL2003 試験及び SGL2005 試験）を安全性に関する参考資料とした。また、再発又は難治性の PTCL に対して予備的な抗腫瘍効果が確認され、申請者が本剤の再発又は難治性の PTCL に対する臨床開発を開始する根拠となった SGL2003 試験を有効性に関する参考資料とした。さらに、広範な用量で本剤の PK が検討された SGL1002 試験を PK に関する参考資料とした。なお、臨床データパッケージに含まれる全ての臨床試験は GCP を遵守して実施された。

表 2.5.1 - 3　　本申請における臨床データパッケージ

試験番号 実施地域 添付場所	試験の相 デザイン （目的）	対象 被験者数 （投与例）	治験薬 用法・用量 投与経路	臨床薬理	有効性	安全性
SP-02L01 日本 5.3.3.2.1	1 相 非盲検・非無作為化・用量群増量試験（安全性、有効性、PK）	再発又は難治性の PTCL 17 例	• 200 又は 300 mg/m^2 を 5 日間連日 IV 投与後に 23 日間休薬（28 日間サイクル） • 300 mg/m^2 を 5 日間連日 IV 投与後、16 日間休薬（21 日間サイクル）	◎	◎	◎
SP-02L03 韓国 5.3.3.2.2	1 相 非盲検・非無作為化試験（安全性、有効性、PK）	再発又は難治性の PTCL 6 例	• 300 mg/m^2 を 5 日間連日 IV 投与後に 23 日間休薬（28 日間サイクル） • 300 mg/m^2 を 5 日間連日 IV 投与後に 16 日間休薬（21 日間サイクル）	◎	◎	◎
SP-02L02 日本、韓国、台湾、香港（中国） 5.3.5.2.1	2 相 単一群・非盲検・非無作為化試験（有効性、安全性、PK）	再発又は難治性の PTCL 65 例	300 mg/m^2 を 5 日間連日 IV 投与後に 16 日間休薬（21 日間サイクル）	◎	◎	◎
SGL1001 米国 5.3.3.2.3	1 相 非盲検、非無作為化・用量群増量試験（安全性、有効性、PK）	進行性の各種造血器腫瘍 11 例	78、109、153 又は 214 mg/m^2 を 5 日間連日 IV 投与後に 23 日間休薬（28 日間サイクル）	—	—	○
SGL1002 米国 5.3.3.2.4	1 相非盲検・非無作為化・用量群増量試験（安全性、有効性、PK）	進行性の各種固形がん 40 例	78、109、153、214、300、420、500 又は 588 mg/m^2 を 5 日間連日 IV 投与後に 23 日間休薬（28 日間サイクル）	○	—	○
SGL2001 米国ほか 5.3.3.2.5	1/2 相非盲検・非無作為化・用量群増量試験（安全性、有効性、PK）	進行性の多発性骨髄腫 31 例	109、153、214、300 又は 420 mg/m^2 を 5 日間連日 IV 投与後に 23 日間休薬（28 日間サイクル）	—	—	○
SGL2001b 米国ほか 5.3.5.4.1	2 相単一群・非盲検・非無作為化試験（有効性、安全性、PK）	進行性の多発性骨髄腫 17 例	420 mg/m^2 を週 2 回 3 週間 IV 投与後に 1 週間休薬	—	—	○
SGL2003 米国ほか 5.3.5. 4.2	2 相 単一群・非盲検・非無作為化試験（有効性、安全性、PK）	進行性の各種造血器腫瘍 50 例	300 mg/m^2 を 5 日間連日 IV 投与後に 23 日間休薬（28 日間サイクル）	—	○	○
SGL2005 米国ほか 5.3.5.4.3	2 相 単一群・非盲検・非無作為化試験（有効性、安全性、PK）	進行性の肝細胞がん 15 例	420 mg/m^2 を週 2 回 3 週間 IV 投与後に 1 週間休薬	—	—	○

◎：評価資料、○：参考資料
IV：静脈内投与、PTCL：末梢性 T 細胞リンパ腫

2　生物薬剤学に関する概括評価

本剤の臨床開発の過程において、市販予定製剤の製造施設への移管、原薬製造施設の変更及び不純物プロファイルを改善するための工程変更によって、計 3 種類の製造方法（プロセス A、プロセス B 及びプロセス C）が開発された。ただし、本剤の処方はプロセス A、B、C を通して変更されていない。各プロセスで製造された製剤の品質の同等性／同質性がロット分析及び安定性試験の結果の比較により確認されているため（3.2.P.2.3 項）、これまでの製剤開発の過程において生じた変更は、本剤の臨床評価に影響を及ぼすものではないと考えられた（2.7.1.1.1 項）。

本剤は静脈内投与の注射剤として開発されたため、食事の影響、バイオアベイラビリティ又は生物学的同等性を評価する試験は実施しなかった。

3　臨床薬理に関する概括評価

ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験では、タンパク結合率（2.7.2.2.1.1 項）、血球移行性（2.7.2.2.1.2 項）、ヒト肝細胞での代謝（2.7.2.2.1.3 項）、シトクロム P450（CYP）に対する阻害／誘導作用（各々2.7.2.2.1.4 項及び 2.7.2.2.1.5 項）及びトランスポーターに対する基質性／阻害作用（各々2.7.2.2.1.6 項及び 2.7.2.2.1.7 項）を評価した。

本剤のヒトにおける PK は以下に示す臨床試験 4 試験で評価された。日本及び韓国での PTCL 患者を対象とした第 1 相試験 2 試験（各々SP-02L01 試験及び SP-02L03 試験）では、本剤 200 又は 300 mg/m^2 を 1 日 1 回 5 日間連日静脈内投与したときの PK を検討した（各々2.7.2.2.2.2 項及び 2.7.2.2.2.3 項）。米国での各種固形がん患者を対象とした第 1 相試験（SGL1002 試験）では、本剤を 78～588 mg/m^2 の 8 用量で 1 日 1 回 5 日間連日静脈内投与したときの PK を検討した（2.7.2.2.2.1 項）。日本・韓国・台湾・香港での PTCL 患者を対象としたアジア共同第 2 相試験（SP-02L02 試験）では、本剤 300 mg/m^2 を 1 日 1 回 5 日間連日静脈内投与したときの PK を検討し、尿中排泄率並びに血漿中及び尿中代謝物プロファイルについても評価した（2.7.2.2.2.4 項）。

本剤の臨床開発においてダリナパルシンの分析法は確立されていない。ダリナパルシンはヒ素化合物であることから、開発当時に利用可能であった誘導結合プラズマ質量分析法を用いて血漿中又は尿中ヒ素濃度を測定するための分析法が開発及びバリデートされた（2.7.1.1.2 項）。

3.1　臨床薬物動態

3.1.1　　吸収

日本人 PTCL 患者に本剤 300 mg/m^2 を約 1 時間かけて 1 日 1 回 5 日間連日静脈内投与したときの血漿中ヒ素濃度は、投与開始 1～2 時間後に最高血漿中濃度（C_{max}）に達した後、約 20 時間の半減期で消失した。また、トラフ濃度からほぼ Day 4 までに定常状態となることが示唆された。Day 5 における C_{max} 及び 0 時間から 24 時間までの濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}24}$）は、Day 1 と比較して若干高値であり、5 日間連日投与によるわずかな蓄積が示唆された。しかし、Day 15 時点で大部分の被験者で血漿中ヒ素濃度が定量下限（LLOQ）未満に低下していたことから、次サイクルへの蓄積はないと考えられた（2.7.2.2.2.2 項及び 2.7.2.2.4.2 項）。また、SGL1002 試験では、検討された用量範囲（78～588 mg/m^2）において、C_{max} 及び 0 時間から無限時間までの濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}inf}$）ともに用量に依存して増加した（2.7.2.2.1.2 項）。

3.1.2　　分布

ダリナパルシンは血漿中で不安定なため、ダリナパルシン由来ヒ素含有化合物としてのヒト血漿中タンパク結合率として検討した結果、78.3%～82.9%であり、濃度依存性はみられなかった。また、血漿中の主な成分であるジメチルアルシン酸（DMA^V）はヒト血漿中タンパクに結合しないことが示された（2.7.2.2.1.1 項）。ダリナパルシンをヒト血液に添加後の *in vitro* ヒト血液－血漿中濃度比は 5.53～7.00 であり、血球への移行性が高かった（2.7.2.2.1.2 項）。イヌでは *in vitro*

試験結果と *in vivo* 試験結果の乖離が示されており（2.6.4.9 項）、ヒトでの *in vivo* 血液－血漿中濃度比についても *in vitro* 試験結果とは異なる可能性がある。

3.1.3　代謝

ダリナパルシンのヒトプール肝細胞における代謝及び緩衝液中の安定性を検討した。ダリナパルシンは、緩衝液及び肝細胞中で速やかに消失した。緩衝液中では主にダリナパルシンと DMA^{V} が検出され、他にはジメチルアルシノチオールグルタチオン（$DMMTA^{V}GS$）が検出された。緩衝液中での主成分である DMA^{V} は分解により生成することが示唆された。肝細胞中では、ダリナパルシン、DMA^{V}、ジメチルモノチオアルシン酸（$DMMTA^{V}$）、$DMMTA^{V}GS$ 及びジメチルアルシン酸-システイン（DMA^{III}-Cysteine）が検出された。$DMMTA^{V}$ 及び DMA^{III}-Cysteine のピーク面積は緩衝液中での検出値よりも高く、経時的に増加したことから、肝細胞中での代謝の可能性が示唆された（2.7.2.2.1.3 項）。

SP-02L02 試験において、日本・韓国・台湾・香港人 PTCL 患者に本剤 300 mg/m^2 を静脈内投与後の血漿中及び尿中代謝物プロファイルを分析した。いずれの民族においても血漿中及び尿中ともに主として DMA^{V} が検出され、全ピーク面積の約 90%及び 99%を占めた。血漿中及び尿中ともにダリナパルシンは検出されなかったため、ダリナパルシは投与後速やかに DMA^{V} に変換されると考えられる（2.7.2.2.2.4.2 項）。

ヒ素化合物の緩衝液中の安定性に関しては、グルタチオン抱合体が pH 及び温度の上昇に伴い分解しやすい傾向があるとの報告がある（Raab et al 2004、Yehiayan et al 2009）。静脈内投与されたダリナパルシンの DMA^{V} への変換に寄与する酵素は不明であるが、ダリナパルシンの血漿中での不安定性及び緩衝液中においても DMA^{V} に変換することを考慮するとダリナパルシンから DMA^{V} への変換は主に非酵素的な分解であると考えられる。

3.1.4　排泄

SP-02L02 試験において、日本・韓国・台湾・香港人 PTCL 患者に本剤 300 mg/m^2 を静脈内投与開始後 0～24 時間での尿中ヒ素排泄率は、定常状態と考えられる Day 5 では 67.7%であった（2.7.2.2.2.4.2 項）。したがって、ダリナパルシンを静脈内投与後のヒ素の主排泄経路は尿中であると考えられる。

3.2　内因性要因が薬物動態に及ぼす影響

3.2.1　日本人・韓国人・白人での人種差

再発又は難治性の PTCL 患者を対象としたアジア共同第 2 相試験（SP-02L02 試験）を計画するにあたり、日本及び韓国での第 1 相試験（SP-02L01 試験及び SP-02L03 試験）並びに米国での

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（2.7.2.3.2.1 項）。

日本人、韓国人及び白人に本剤を 300 mg/m^2 で投与したときの PK を比較したところ、Day 1 の血漿中ヒ素濃度推移は重なり合っており、C_{max} 及び濃度－時間曲線下面積も類似していた。Day 4～5 の平均トラフヒ素濃度は白人及び韓国人に比べて日本人で高く推移したが、各被験者間でのばらつきの中で重なっており，さらに統計学的な差は認められなかった（$p > 0.05$）。以上より、日本人、韓国人、白人の間で PK に明らかな人種差は示されなかった。

3.2.2　共変量因子の検討（民族、肝機能、腎機能、性別の影響）

日本及び韓国での第 1 相試験（SP-02L01 試験及び SP-02L03 試験）並びにアジア共同第 2 相試験（SP-02L02 試験）の結果を用いて、各被験者背景因子が C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ に及ぼす影響について検討した（5.3.5.3.3 項 薬物動態共変量検討解析報告書）。

共変量因子の候補としては、性別、民族、年齢、体重、腎機能パラメータとして、Cockcroft-Gault 式によって算出された推算クレアチニンクリアランス（eCLCr）及び日本人を対象とした推算式により算出された推算糸球体濾過量（eGFR）、肝機能パラメータとして、ビリルビン、アルブミン、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）を選択した。日本人、韓国人、台湾人の共通の適切な腎機能の推定式がないため、全体集団を対象とした検討での腎機能パラメータには Cockcroft-Gault 式を用い、日本人のみを対象とした検討では日本人用の eGFR 推算式を用いた。

各被験者背景因子について、本剤 300 mg/m^2 を 1 日 1 回 5 日間連日静脈内投与したときの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ との相関性を投与日（Day 1 及び Day 5）ごとに検討した結果、共変量候補として、民族、性別、eCLCr 及び eGFR が選択された。年齢、体重及び肝機能に関わる背景因子（ビリルビン、アルブミン、ALT、AST）は共変量候補から除外された。

腎機能については重症度に基づいてカテゴリー化して、これら共変量候補を線形モデルに組み込み、各変数が C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ に及ぼす影響を検討した結果、民族及び性別は C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ に影響しないことが示された。一方で、腎機能障害の程度は C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ に影響を及ぼした。eCLCr に基づく腎機能カテゴリーに関して、正常被験者に対する軽度腎機能障害被験者及び中等度腎機能障害被験者の C_{max} の幾何平均比（GMR）は各々1.10（90%信頼区間：1.00～1.21）及び 1.27（90%信頼区間：1.16～1.41）、$AUC_{0\text{-}24}$ の GMR は各々1.24（90%信頼区間：1.12～1.38）及び 1.60（90%信頼区間：1.44～1.78）であり、腎機能の低下に伴い曝露量は増大することが示された。日本人を対象とした eGFR に基づく腎機能カテゴリーに関しても同様であり、腎機能の低下に伴い曝露量は増大した（2.7.2.3.2.2 項）。

3.2.3　肝機能障害の影響

肝機能障害を有する患者での本剤の臨床試験は実施していないが、進行性の肝細胞がん患者を対象とした SGL2005 試験において、肝硬変の状態が Child-Pugh 分類グレード A 又は B の患者が

組み入れられていることから（2.7.4.1.1.1.2.6 項）、SGL2005 試験結果を用いて肝機能障害の本剤の PK に及ぼす影響を検討した。

SGL2005 試験の本剤投与開始から採血までの実際の時間として 2～3 時間後の血漿中ヒ素濃度（7 例）との比較に、SGL2005 試験の用量と同じ SGL1002 試験での本剤 420 mg/m^2 投与例の投与開始 2 及び 4 時間後の血漿中ヒ素濃度（11 例）を用いた。その結果、SGL2005 試験の投与開始 2～3 時間後の血漿中ヒ素濃度と SGL1002 試験の投与開始 2 及び 4 時間後の血漿中ヒ素濃度は、ほぼ同程度であった。投与後の初期の血漿中濃度のみの比較ではあるが、Child-Pugh 分類グレード A 又は B の肝機能障害患者で曝露量が増大することはなかった（2.7.2.3.2.3 項）。

3.3　外因性要因が薬物動態に及ぼす影響

3.3.1　　薬物相互作用

ダリナパルシンは投与後速やかに DMA^V に変換され、主に尿中に排泄されると考えられる。血漿中の主成分は DMA^V であり、ダリナパルシンの濃度は非常に低いことが示唆されている（2.7.2.2.2.4.2 項）。

ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験の結果、ダリナパルシンは CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP3A に対して阻害作用、CYP2B6、CYP2C9 及び CYP3A4 に対して誘導作用を示したが、血漿中のダリナパルシン濃度は非常に低いため、臨床上問題となる可能性はないと考えられる。DMA^V はいずれの CYP に対しても阻害作用を示さなかったが、CYP2B6、CYP2C8 及び CYP3A4 に対して誘導作用を有すると考えられた。DMA^V によるメッセンジャーリボ核酸（mRNA）の誘導は、CYP2C8 及び CYP3A4 では一部のドナーに対してのみであり、また mRNA 誘導率は CYP2B6、CYP2C8 及び CYP3A4 のいずれの CYP に対しても 2～3 倍程度と小さいこと、本剤の臨床での投与レジメンが 5 日間連日投与後に 16 日間休薬するサイクル（21 日間サイクル）であることを踏まえると、臨床における DMA^V の誘導作用は限定的と考えられる。

トランスポーターに関しての *in vitro* 試験の結果、ダリナパルシン及び DMA^V は各種トランスポーター［P-糖蛋白質（P-gp）、breast cancer resistance protein（BCRP）、organic anion transporting polypeptide（OATP）1B1、OATP1B3、organic anion transporter（OAT）1、OAT3 及び organic cation transporter（OCT）2］の基質ではなかった。また、ダリナパルシンは P-gp に対する阻害作用［50%阻害濃度は 133 µmol/L］が認められたが、他のトランスポーターに対して阻害作用は非常に弱いか又はみられなかった（50%阻害濃度は 300 µmol/L 以上）。ダリナパルシンは静脈内投与される薬剤であり，P-gp に起因する消化管での相互作用の可能性はなく、また、ダリナパルシンの血漿中濃度は非常に低いため他の組織での相互作用の可能性もないと考えられる。DMA^V はいずれのトランスポーターに対しても阻害作用を有していなかった。したがって、本剤を投与後のトランスポーターによる相互作用の懸念はないと考えられる。

3.4　本剤による QT/QTc 間隔延長リスク

SP-02L01 試験及び SP-02L03 試験では、詳細な心電図検査を行い、時刻を一致させたベースラインとの比較を行った。日本人 17 例（200 mg/m^2：3 例、300 mg/m^2：14 例）及び韓国人 6 例（いずれも 300 mg/m^2）の合計 23 例から収集した心電図データを用いて併合解析を行った結果、治験期間を通じて Fridericia 補正法による補正 QT 間隔（QTcF）が 500 msec を超えるものは認められなかった。また、200 mg/m^2 を投与した 1 例及び 300 mg/m^2 を投与した 3 例で QTcF の time-matched baseline からの変化量（ΔQTcF）に Δ30 msec を超える変動が認められたが、Δ60 msec を超える変動は認められなかった。また、ΔQTcF と血漿中ヒ素濃度に相関性はなかった（r = 0.003）。SP-02L02 試験で 65 例に心電図検査を行った結果、QTcF 及びベースラインからの変化量に本剤投与に伴う明らかな変動は認められなかった。これら臨床試験 3 試験では、関連する有害事象として心電図 QT 延長が計 3 例報告され、いずれも本剤との関連性は「あり」と判定された。しかしながら、心電図 QT 延長を発現した 3 例の内 2 例は処置なく回復し、1 例は本剤の休薬及び減量後に回復した（2.7.2.3.4 項）。

以上より、予定している用法・用量では本剤の QT／補正 QT（QT/QTc）間隔延長作用は臨床上大きな問題とはならないと考える。しかしながら、複数の非臨床試験においてダリナパルシンによる QT 間隔延長作用が認められている（2.6.2.4.2.1 項及び 2.6.6.3.6 項）。また、本剤と同じヒ素化合物である三酸化二ヒ素製剤の添付文書（トリセノックス®注 10mg 添付文書）に「QT 延長、完全房室ブロック等の不整脈を起こすことがある」との警告があり、心電図 QT 延長が高頻度（46.1%）に認められている。これらの知見を踏まえ、本剤においても投与中は定期的に心電図検査を行い、患者の状態を十分に観察する必要があると考える。

4　有効性の概括評価

再発又は難治性の PTCL 患者における本剤の有効性は、アジア共同第 2 相試験である SP-02L02 試験により評価した。また、2 つの第 1 相試験（SP-02L01 試験及び SP-02L03 試験）でも副次的な評価として有効性の検討を行った。さらに、ZIOPHARM 社が実施した SGL2003 試験の有効性の成績も参考とした。

4.1　有効性評価に用いた臨床試験の概略

4.1.1　試験デザイン

本剤の有効性の評価資料とした 3 試験（SP-02L01 試験、SP-02L03 試験及び SP-02L02 試験）はいずれも、非盲検・非無作為化試験で実施した。SP-02L01 試験及び SP-02L03 試験は、第 1 相試験であり、有効性は副次的に評価した。

SP-02L02 試験は、有効性の評価を主目的とした第 2 相試験であり、本剤の有効性を評価したピボタル試験である。SP-02L02 試験は、可能な限り多くの臨床データを収集するために東アジアの国／地域（日本、韓国、台湾及び香港）での国際共同試験として実施した。

4.1.1.1　国内第 1 相試験（SP-02L01 試験）の試験デザイン（評価資料）5.3.3.2.1 項

SP-02L01 試験は、再発又は難治性の日本人 PTCL 患者を対象に、本剤の安全性及び忍容性の検討を主目的とし、有効性及び PK の検討を副次目的とした第 1 相・多施設共同・非盲検・非無作為化・用量群増量試験である。第 1～3 コホートを設定し、以下に示す用法・用量で本剤を投与した。

- 第 1 コホート：200 mg/m^2 を 1 日 1 回 5 日間連日静脈内投与後に 23 日間休薬する 28 日間サイクル
- 第 2 コホート：300 mg/m^2 を 1 日 1 回 5 日間連日静脈内投与後に 23 日間休薬する 28 日間サイクル
- 第 3 コホート：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

病理組織学的に PTCL-NOS、AITL、ALK 陽性 ALCL 又は ALK 陰性 ALCL と診断された 20 歳以上の日本人患者で、全身化学療法を少なくとも 1 種類以上行い、再発又は治療抵抗性であった患者を対象とした。また、評価可能病変を有し、Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）の Performance Status（PS）による一般活動状態が 0、1、2 である患者を組み入れた。

有効性の評価（抗腫瘍効果）のために、造影コンピューター断層撮影（造影 CT）、フルオロデオキシグルコースを用いたポジトロン断層撮影（FDG-PET）、肝腫大・脾腫大・腎腫大の評価、及び骨髄穿刺又は生検による骨髄浸潤の評価などを行った。スクリーニング期間にベースライン評価を行い、第 2 及び第 4 サイクル又は最終サイクルに抗腫瘍効果を判定した。第 5 サイクル以降も継続投与した被験者では、少なくとも 3 サイクルごとに抗腫瘍効果を判定した。抗腫瘍効果

は、「PET を加味した効果判定規準（改訂版悪性リンパ腫の効果判定規準、出典：造血器腫瘍取扱い規約 第 1 版 2010 年 3 月）」（表 2.5.4 - 1）を用いて、治験責任医師又は分担医師が判定した。

表 2.5.4 - 1　　PET を加味した効果判定規準（SP-02L01 試験）

総合効果	標的病変の二方向積和		非標的病変		骨髄浸潤	PET	新病変
	節性	節外性	節性	節外性			
CR	二方向積和の変化は問わない（未検は不可）				陰性	陰性	なし
PR	二方向積和の変化は問わない（未検は不可）				陽性	陰性	なし
	50%以上縮小		正常 or 非増大	消失 or 非増大	問わない（未検可）	陽性	なし
SD	50%未満の縮小かつ 50%未満の増大		正常 or 非増大	消失 or 非増大	問わない（未検可）	陽性	なし
PD	50%以上増大		増大	増大	陽性化	陽性	あり
RD	再腫大	再出現	再腫大	再出現			

CR：完全奏効（Complete Response）、PR：部分奏効（Partial Response）、SD：安定（Stable Disease）、PD：進行（Progressive Disease）、RD：再発（Relapsed Disease）、PET：ポジトロン断層撮影
出典：造血器腫瘍取扱い規約 第 1 版
Source: 5.3.3.2.1 SP-02L01 CSR 表 9.5 7

有効性の解析は、本剤が 2 サイクル以上投与され、かつ抗腫瘍効果が 1 回でも判定されている集団を対象にした。有効性評価は SP-02L01 試験の副次評価項目であったため、各症例のサイクルごとの総合効果、最良総合効果及び奏効期間の一覧表の作成、並びに腫瘍縮小率（最良値）の Waterfall Plot の作図のみを行った。

4.1.1.2　　韓国第 1 相試験（SP-02L03 試験）の試験デザイン（評価資料）5.3.3.2.2 項

SP-02L03 試験は、再発又は難治性の韓国人 PTCL 患者を対象に、本剤の安全性及び忍容性の検討を主目的とし、有効性及び PK の検討を副次目的とした第 1 相・単施設・非盲検・非無作為化試験である。第 1 及び第 2 コホートを設定し、以下に示す用法・用量で本剤を投与した。

- 第 1 コホート：300 mg/m^2 を 1 日 1 回 5 日間連日静脈内投与後に 23 日間休薬する 28 日間サイクル
- 第 2 コホート：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

SP-02L03 試験では、韓国人患者を対象としたことを除き、SP-02L01 試験と同一の選択／除外基準を用いた。また、有効性の評価項目（抗腫瘍効果）、評価時期及び抗腫瘍効果判定のための検査、画像診断及び評価も SP-02L01 試験と同一の方法で実施した。抗腫瘍効判定は、SP-02L01 試験と同じ「PET を加味した効果判定規準（改訂版悪性リンパ腫の効果判定規準、出典：造血器

腫瘍取扱い規約 第 1 版 2010 年 3 月)」（表 2.5.4 - 1）を用いて、治験責任医師又は分担医師が判定した。

有効性の解析は、SP-02L01 試験と同様、本剤が 2 サイクル以上投与され、かつ抗腫瘍効果が 1 回でも判定されている集団を対象にした。有効性評価は SP-02L03 試験の副次評価項目であったため、各症例のサイクルごとの総合効果、最良総合効果及び奏効期間の一覧表の作成、並びに腫瘍縮小率（最良値）の Waterfall Plot の作図のみを行った。

4.1.1.3　　アジア共同第 2 相試験（SP-02L02 試験）の試験デザイン（評価資料）5.3.5.2.1 項

SP-02L02 試験は、再発又は難治性の PTCL 患者に対する本剤の有効性の検討を主目的とし、安全性及び PK の検討を副次目的とした第 2 相・国際多施設共同・単一群・非盲検・非無作為化試験であり、日本、韓国、台湾及び香港で実施した。なお、PTCL は患者数が少ないことから、より臨床データの収集のために SP-02L02 試験を国際共同試験として実施することを企画し、内因性民族的要因（本項 3.2、2.7.2.3.2.1 項）及び外因性民族的要因（本項 3.3、1.13.2-1 項）を検討の上、SP-02L02 試験の実施に先立ち、[redacted]相談（オーファン以外）を行った（第[redacted]号）。

SP-02L02 試験では、SP-02L01 試験及び SP-02L03 試験結果に基づき、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 日間サイクルを用法・用量に選択した。

病理組織学的に PTCL-NOS、AITL、ALK 陽性 ALCL 又は ALK 陰性 ALCL と診断された 20 歳以上の患者で、抗悪性腫瘍薬による少なくとも 1 レジメン以上の治療歴がある再発又は難治性の患者を対象とした。また、測定可能なリンパ腫病変を有し、ECOG の PS による一般活動状態が 0、1、2 の患者を組み入れた。なお、病理組織学的診断については、病理判定委員会が WHO 分類第 4 版（2008 年）に基づき中央診断（以下、病理中央診断」）を行い、各実施医療機関での診断と病理中央診断が異なる場合は病理中央診断を優先した。

目標被験者数は、期待奏効率を 25%、閾値奏効率を 10%とし、Fisher の正確検定を用いて、有意水準を片側 5%、検出力を 90%とした場合に必要な被験者数である 55 例に中央診断に伴う解析除外などを考慮して 65 例とした。

主要評価項目である抗腫瘍効果（最良効果）の評価のために、造影 CT、FDG-PET、肝腫大・脾腫大の評価、骨髄穿刺又は生検による骨髄浸潤の評価などを行った。試験開始に先立ち、使用する画像診断装置を特定し、試験期間を通じて（少なくとも個々の被験者での試験実施期間を通じて）同一の装置を使用した。また、試験開始時及び装置の変更時、使用する各実施医療機関の画像診断装置を調査した上で、標準化が適切に実施されていた一部の施設を除く全施設でファントム試験を行い、The Radiological Society of North America（RSNA）の The Quantitative Imaging Biomarkers Alliance（QIBA）に準拠した PET/CT 装置の標準化を実施した（Bae et al 2018）。スクリーニング期間にベースライン評価を行い、第 3 及び第 6 サイクル又は最終サイクルに抗腫瘍効果を判定した。第 7 サイクル以降も継続投与した被験者では、少なくとも 3 サイクルごとに抗腫瘍効果を判定した。

IWG 2007 判定基準（表 2.5.4 - 2）を用いた中央判定の第 6 サイクルまで最良効果を主要評価項目とした。

表 2.5.4 - 2　　IWG 2007 判定基準（SP-02L02 試験）

Response	Definition	Nodal Masses	Spleen, Liver	Bone Marrow
CR	Disappearance of all evidence of disease	(a) FDG-avid or PET positive prior to therapy; mass of any size permitted if PET negative (b) Variably FDG-avid or PET negative; regression to normal size on CT	Not palpable, nodules disappeared	Infiltrate cleared on repeat biopsy; if indeterminate by morphology, immunohistochemistry should be negative
PR	Regression of measurable disease and no new sites	≥ 50% decrease in SPD of up to 6 largest dominant masses; no increase in size of other nodes (a) FDG-avid or PET positive prior to therapy; one or more PET positive at previously involved site (b) Variably FDG-avid or PET negative; regression on CT	≥ 50% decrease in SPD of nodules (for single nodule in greatest transverse diameter); no increase in size of liver or spleen	Irrelevant if positive prior to therapy; cell type should be specified
SD	Failure to attain CR/PR or PD	(a) FDG-avid or PET positive prior to therapy; PET positive at prior sites of disease and no new sites on CT or PET (b) Variably FDG-avid or PET negative; no change in size of previous lesions on CT		
RD or PD	Any new lesion or increase by ≥ 50% of previously involved sites from nadir	Appearance of a new lesion(s) > 1.5 cm in any axis, ≥ 50% increase in SPD of more than one node, or ≥ 50% increase in longest diameter of a previously identified node > 1 cm in short axis Lesions PET positive if FDG-avid lymphoma or PET positive prior to therapy	> 50% increase from nadir in the SPD of any previous lesions	New or recurrent involvement

Source: M5.3.5.2.1 SP-02L02 CSR Table 9.5-5

副次評価項目は、各実施医療機関による抗腫瘍効果の判定（以下、主治医判定）、PFS、奏効までの期間（TTR）、奏効期間（DOR）及び OS であった。なお、最良効果が「完全奏効（CR）」又は「部分奏効（PR）」を「奏効」と定義した。後観察終了日までに「進行」、「再発」又は「死亡」が確認されていない場合、生存、増悪又は再発イベントが確認されるまで 3 か月以内の間隔で抗腫瘍効果を追跡調査した。「進行」又は「再発」の判定には、治験責任医師又は分担医師による臨床的な「原疾患悪化（Symptomatic Progression）」の判断も含めた。生存調査の期間は初回投与日から最長 2 年間とした。

選択基準を満たし、かつ本剤投与後に抗腫瘍効果判定が 1 回でも行われた集団を FAS、FAS のうち治験実施計画書の重大な逸脱が認められなかった集団を治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）とし、FAS を主要解析、PPS を副次的解析として有効性の解析を行った。

中央判定に基づく第 6 サイクルまでの最良効果による奏効率（最良効果が CR 又は PR であった被験者の割合）及び病勢コントロール率（最良効果が「安定（SD）」以上で病勢がコントロールできた被験者の割合）並びにそれらの 90%信頼区間を算出した。主治医判定による奏効率とその 90%信頼区間を算出した。また、腫瘍縮小率（最良値）の Waterfall Plot 及びベースラインからの腫瘍変化率の Spider Plot を作図した。さらに、PTCL のサブタイプ、Ann Arbor 分類による臨床病期、国際予後指標（IPI）による予後リスクグループ、PTCL の予後指標（PIT）による予後リスクグループ、民族的背景、性別、年齢（65 歳未満／65 歳以上）及び直近の前治療の効果（あり／なし／不明／判定不能）を層別因子として、奏効率の層別解析を行った。PFS、TTR、

DOR 及び OS は、Kaplan-Meier 法によって解析し、全体及びサブタイプ別に集計し、また、図示した。

4.1.1.4　各種造血器腫瘍を対象とした第 2 相試験（SGL2003 試験）の試験デザイン（参考資料）5.3.5.4.2 項

SGL2003 試験は、進行性の各種造血器腫瘍患者に対する本剤の有効性、安全性及び PK の検討を目的とした第 2 相・多施設共同・単一群・非盲検・非無作為化試験であり、米国及びインドで実施された。本剤の 300 mg/m^2 を 1 日 1 回 5 日間連日静脈内投与後に 23 日間休薬する 28 日間サイクルの用法・用量で、最長 6 サイクル投与した。

少なくとも 1 回の前治療歴を有し、現在も治療を要する進行性の造血器腫瘍［白血病、リンパ腫、骨髄異形成症候群／骨髄増殖性疾患（MDS/MPD）］と診断された 18 歳以上の患者で、ECOG の PS が 2 以下の患者を対象とした。

疾患に応じた NCCN ガイドライン（v.1.2008）に記載の効果判定基準を用いて有効性の評価が行われた。非ホジキンリンパ腫では、主に「悪性リンパ腫の効果判定基準標準化国際ワークショップによる 1999 年版の非ホジキンリンパ腫の効果判定基準（Cheson et al 1999）」が用いられた。

有効性の解析は、本剤が 2 サイクル以上投与され、かつ抗腫瘍効果が 1 回でも判定されている集団を対象に、奏効率（「CR」、「不確定完全奏効（CRu）」又は「PR」と判定された被験者の割合）及び有効率（overall activity response：「進行」又は「再発」以外と判定された被験者の割合）を算出した。

4.1.2　試験対象集団の人口統計学的及び他の基準値の特性

有効性の評価資料とした SP-02L02 試験及び 2 つの第 1 相試験（SP-02L01 試験及び SP-02L03 試験）の有効性解析対象集団における人口統計学的及びその他のベースライン特性は、民族を除き、よく類似した。

SP-02L02 試験の FAS における中央病理診断による PTCL のサブタイプは、PTCL-NOS が 64.9%（37/57 例）、AITL が 29.8%（17/57 例）、ALK 陰性 ALCL が 5.3%（3/57 例）で ALK 陽性 ALCL は 0 例であった。International T-Cell Lymphoma Project において、アジアでの成熟 T/NK 細胞腫瘍のうち PTCL-NOS、AITL、ALK 陽性 ALCL 及び ALK 陰性 ALCL の割合は各々22.4%、17.9%、3.2%及び 2.6%であった（Vose et al 2008）。この結果を 4 つのサブタイプのなかでの頻度に換算すると、各々48.6%、38.8%、6.9%及び 5.6%となる。SP-02L02 試験では、International T-Cell Lymphoma Project の割合よりも PTCL-NOS の割合が多く、AITL の割合がやや少なく、ALK 陽性 ALCL の割合が少なかった。ALK 陽性 ALCL は、多剤併用療法やブレンツキシマブ ベドチンによる治療で良好な奏効が得られるため、再発又は難治例を対象とした SP-02L02 試験への組み入れがなかったと推察される。また、SP-02L02 試験の FAS における男女比（男性 68.4%）、年齢（中央値 69.0 歳）、臨床病期（Ann Arbor 分類で III 以上が 89.5%）は、International T-Cell

Lymphoma Project（Vose et al 2008）における PTCL-NOS、AITL 及び ALK 陰性 ALCL の対象患者の背景とほぼ同様であった（男性 56%～66%、年齢の中央値が 58～65 歳、Ann Arbor 分類で III 以上 58%～89%）。

これらのことから、本剤の有効性の評価資料とした臨床試験に組み入れられた被験者は、予定効能・効果を「再発又は難治性の末梢性 T 細胞性リンパ腫」とする本剤が、市販後に使用が予測される患者集団を概ね表しているものと考える。

以下に各試験の試験対象集団の人口統計学的及び他の基準値の特性を示す。

4.1.2.1　国内第 I 相試験（SP-02L01 試験）の対象集団の特性（評価資料）5.3.3.2.1 項

17 例（第 1 コホート［200 mg/m^2 4-weekly］: 3 例、第 2 コホート［300 mg/m^2 4-weekly］: 7 例、第 3 コホート［300 mg/m^2 3-weekly］: 7 例）に本剤が投与され、有効性解析対象集団は 10 例（第 1 コホート : 1 例、第 2 コホート : 5 例、第 3 コホート : 4 例）であった。

有効性解析対象集団（10 例）は全例が日本人であり、男性が 60.0%（6/10 例）、女性が 40.0%（4/10 例）で、年齢の中央値（範囲）は 67.0 歳（28～83 歳）であった。全例が ECOG PS 0～1 であり（PS 0 : 8 例、PS 1 : 2 例）、PTCL のサブタイプは PTCL-NOS が 80.0%（8/10 例）、AITL が 20.0%（2/10 例）で、ALK 陽性又は ALK 陰性 ALCL は 0 例であった。Ann Arbor 分類による臨床病期は、ステージ II が 30.0%（3/10 例）、ステージ III が 40.0%（4/10 例）、ステージ IV が 30.0%（3/10 例）であった。前治療のレジメン数の中央値（範囲）は、2 レジメン（1～4 レジメン）であった。標的病変の二方向積和（SPD）の平均値±標準偏差は 12.87 ± 13.87 cm^2 であった。

4.1.2.2　韓国第 I 相試験（SP-02L03 試験）の対象集団の特性（評価資料）5.3.3.2.2 項

SP-02L03 試験では、6 例（第 1 コホート［300 mg/m^2 4-weekly］: 3 例、第 2 コホート［300 mg/m^2 3-weekly］: 3 例）に本剤が投与され、有効性解析対象集団は 4 例（第 1 コホート : 3 例、第 2 コホート : 1 例）であった。

有効性解析対象集団（4 例）は全例が韓国人であり、3 例が男性、1 例が女性で、年齢の中央値（範囲）は 60.5 歳（22～78 歳）であった。全例が ECOG PS 0～1 であり（PS 0 : 3 例、PS 1 : 1 例）、PTCL のサブタイプは PTCL-NOS が 2 例、AITL が 1 例、ALK 陰性 ALCL が 1 例で、ALK 陽性 ALCL は 0 例であった。Ann Arbor 分類による臨床病期は、ステージ II 及び III が各 1 例、ステージ IV が 2 例であった。前治療のレジメン数の中央値（範囲）は、1.5 レジメン（1～3 レジメン）であった。標的病変の SPD の平均値±標準偏差は 9.65 ± 6.24 cm^2 であった。

4.1.2.3　アジア共同第 2 相試験（SP-02L02 試験）の対象集団の特性（評価資料）5.3.5.2.1 項

SP-02L02 試験では、65 例に本剤が投与され、病理中央診断で PTCL 以外と診断された 2 例、抗腫瘍効果判定が行われなかった 5 例及び選択基準に不適格と判断された 1 例を除く 57 例を有効性の解析対象である FAS とした。これらの被験者に治験実施計画書からの重大な逸脱はなく、有効性の副次的な解析対象である PPS は FAS と同一であった。

SP-02L02 試験の被験者の 63.2%（36/57 例）が日本人、28.1%（16/57 例）が韓国人、7.0%（4/57 例）が台湾人及び 1.8%（1/57 例）が香港人であった。男性が 68.4%（39/57 例）、女性が 31.6%（18/57 例）であり、年齢の中央値（範囲）は 69.0 歳（38～85 歳）であった。全体の 94.7%（54/57 例）が ECOG の PS は 0～1 であった。PTCL のサブタイプは、PTCL-NOS が 64.9%（37/57 例）、AITL が 29.8%（17/57 例）、ALK 陰性 ALCL が 5.3%（3/57 例）であり、ALK 陽性 ALCL は 0 例であった。Ann Arbor 分類による臨床病期は、ステージ I が 1.8%（1/57 例）、ステージ II が 8.8%（5/57 例）、ステージ III が 49.1%（28/57 例）、ステージ IV が 40.4%（23/57 例）であった。前治療のレジメン数の中央値（範囲）は、2 レジメン（1～11 レジメン）で、28.1%（16/57 例）の被験者が直近の治療に反応を示していなかった。標的病変の SPD の平均値±標準偏差は 17.076 ± 14.154 cm^2 であった。

SP-02L02 試験の人口統計学的及び基準値の特性には、国／地域間で有効性の結果に影響することが懸念される明らかな差異は認められなかった。

4.1.2.4　各種造血器腫瘍を対象とした第 2 相試験（SGL2003 試験）の対象集団の特性（参考資料）5.3.5.4.2 項

SGL2003 試験では、50 例の被験者に本剤が投与された。疾患の内訳は、リンパ腫が 29 例（非ホジキンリンパ腫 22 例、ホジキンリンパ腫 7 例）、白血病が 15 例及び MDS/MPD が 6 例であった。リンパ腫 22 例のうち 7 例が PTCL であった。本剤を投与した 50 例中、有効性評価可能例は 31 例で、このうちリンパ腫は 18 例で PTCL は 5 例であった。

リンパ腫 29 例は、男性が 55%（16/29 例）、女性が 45%（13/29 例）で、白人が 72%（21 /29 例）、アジア人が 21%（6 /29 例）、アフリカ人及びその他の人種が各 3%（1/29 例）であった。年齢の中央値（範囲）は 61.0 歳（28～89 歳）であった。

4.2　有効性の結果

本剤の抗腫瘍効果、腫瘍の縮小及び生存時間解析について、本剤の有効性を評価したピボタル試験である SP-02L02 試験の成績を中心に、2 つの第 1 相試験（SP-02L01 試験及び SP-02L03 試験）の結果並びに必要に応じて参考資料とした SGL2003 試験の知見を交えて以下に示す。

4.2.1　抗腫瘍効果

SP-02L02 試験での中央判定による奏効率は 19.3%（11/57 例、90%信頼区間：11.2%～29.9%）であり、二項検定により本剤の真の奏効率があらかじめ規定した閾値奏効率である 10%を有意に上回ることが示され（p=0.024）、本剤の効果が検証された。また、主治医判定による奏効率は 26.3%（15/57 例、90%信頼区間：17.0%～37.6%）であり、閾値奏効率を有意に上回った（二項検定：p<0.001）。

SP-02L02 試験の中央判定による最良効果は、CR が 8.8%（5/57 例）、PR が 10.5%（6/57 例）、SD が 26.3%（15/57 例）、「進行（PD）」が 54.4%（31/57 例）であった。SP-02L02 試験の中央判定による病勢コントロール率は、45.6%（26/57 例、90%信頼区間：34.3%～57.3%）であった。

SP-02L01 試験及び SP-02L03 試験の統合解析での有効性解析対象集団 14 例における抗腫瘍効果（最良総合効果）は、CR が 1 例、PR が 3 例、SD が 6 例、PD が 4 例であった。全体として 14 例中 4 例の被験者で最良効果が PR 以上であり、10 例の被験者で最良効果が SD 以上であった。SGL2003 試験の評価可能な PTCL 症例 5 例の最良効果は、2 例が CR であった。

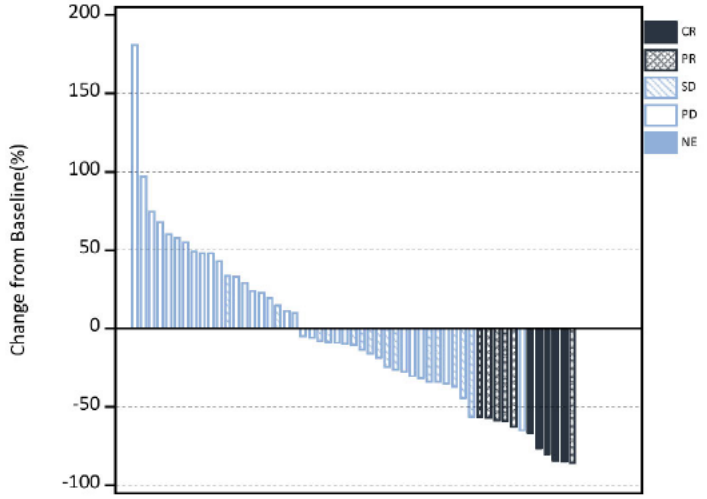
このように、SP-02L02 試験の奏効率は 19.3%（90%信頼区間：11.2%～29.9%）であり、90%信頼区間の下限が事前に設定した閾値奏効率（10%）を有意に上回ることが示され、再発又は難治性の PTCL に対する本剤の効果が検証された。SP-02L01 試験及び SP-02L03 試験の統合解析でも PR 以上と判定された被験者は 14 例中 4 例と、概ね SP-02L02 試験の奏効率の 90%信頼区間の範囲と整合していた。また、病勢コントロール率はいずれの試験でも約 50%又はそれを超える結果であり、約半数の被験者で病勢の進行が抑えられたと考えられた。なお、参考資料とした SGL2003 試験においても、PTCL の評価可能例 5 例中 2 例が PR 以上であった。

4.2.2　腫瘍の縮小

SP-02L02 試験の中央判定による最大腫瘍縮小率を示した Waterfall Plot（図 2.5.4 - 1）に含まれる 53 例中 33 例（62.3%）に腫瘍の縮小が認められ、このうち 13 例（22.8%）に 50%を超える腫瘍の縮小が認められた。最も腫瘍縮小率の大きかった症例で 85.8%の縮小が認められた。

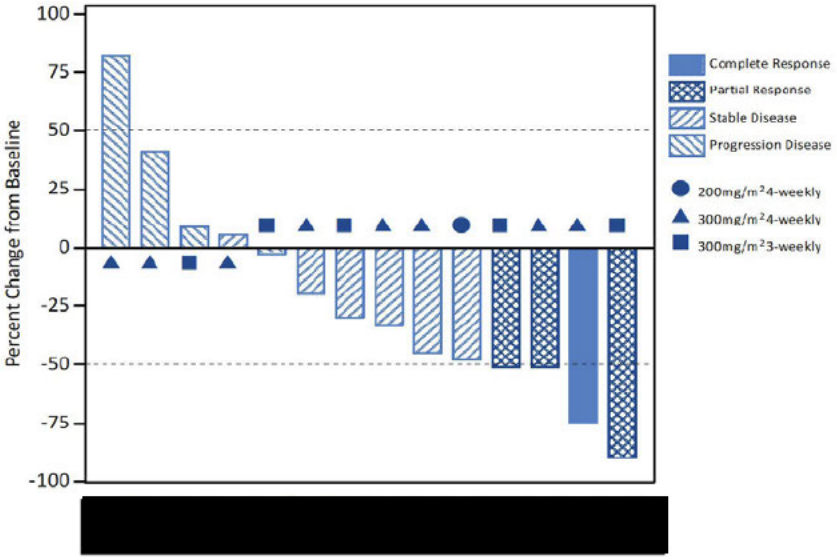
SP-02L01 試験及び SP-02L03 試験の統合解析では、14 例中 10 例（71.4%）に腫瘍の縮小が認められ、SD と判定された 6 例中 5 例でも腫瘍の縮小が認められた（図 2.5.4 - 2）。最も腫瘍縮小率の大きかった症例で 89.5%の縮小が認められた。

図 2.5.4 - 1　　最大腫瘍縮小率の Waterfall Plot（FAS：SP-02L02 試験）



腫瘍縮小率が算出可能であった 53 例を対象とした解析
Source: M5.3.5.2.1 SP-02L02 CSR Figure 11.4.1-1

図 2.5.4 - 2　　最大腫瘍縮小率の Waterfall Plot
（有効性解析対象集団：SP-02L01 試験及び SP-02L03 試験の併合解析）



Source: M5.3.5.3.1 SP-02L01 試験及び SP-02L03 試験統合解析結果報告書 Figure 11.1

以上のように、SP-02L02 試験では半数以上（62.3%）の被験者で腫瘍の縮小が認められ、SP-02L01 試験及び SP-02L03 試験でも同様の腫瘍縮小が認められた。本剤の投与による腫瘍縮小効果が一貫して示された。

4.2.3　生存時間解析

Time to event の解析（PFS、TTR、DOR 及び OS）は、SP-02L02 試験でのみ、主治医判定に基づいて評価した。

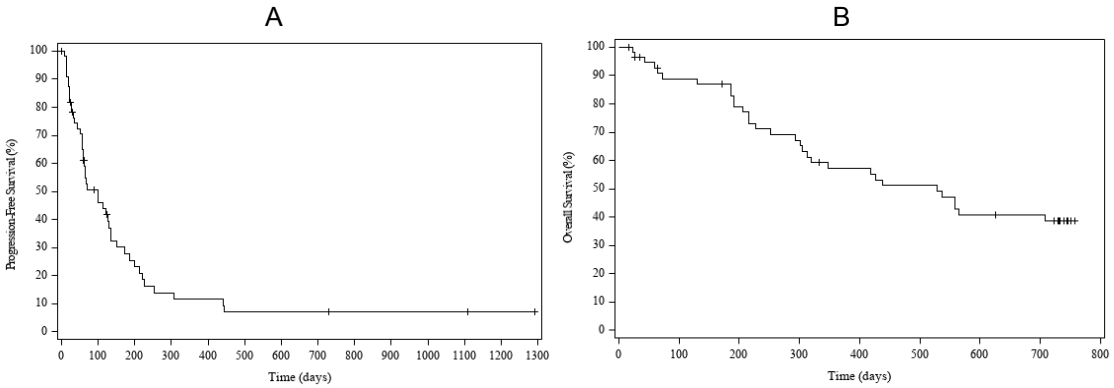
PFS の中央値（90%信頼区間）は 99 日（59.0～129.0 日）であった（図 2.5.4 - 3 の A）。

TTR の中央値（90%信頼区間）は 61 日（59.0～67.0 日）であり、奏効（CR 又は PR）と判定された 15 例のうち、12 例は第 3 サイクルまでに奏効と判定された。

DOR の中央値（90%信頼区間）は 158 日（83.0～385.0 日）であった。

OS の中央値（90%信頼区間）は 529 日（313.0～708.0 日）であった（図 2.5.4 - 3 の B）。

図 2.5.4 - 3　　主治医判定による PFS（A）及び OS（B）の Kaplan-Meier 曲線（FAS：SP-02L02 試験）



Source: M5.3.5.2.1 SP-02L02 CSR Figure 11.4.3-1、Figure 11.4.4-1

4.2.4　　部分集団における結果の比較

有効性の部分集団における結果の比較は、SP-02L02 試験結果を用いて行った。

民族別の奏効率は日本人及び日本人以外で各々22.2%（8/36 例）及び 14.3%（3/21 例）であり、日本人以外でやや低かった。これは、台湾人及び香港人の奏効率が 0%（0/5 例）であったことによると考えられたが、これらの国／地域の被験者数は限られており原因の特定はできなかった。性別では、男性及び女性が各々17.9%（7/39 例）及び 22.2%（4/18 例）、年齢別では 65 歳未満及び 65 歳以上が各々16.7%（3/18 例）及び 20.5%（8/39 例）であり、性別及び年齢別の奏効率に明らかな相違はみられなかった。PTCL のサブタイプ別では、PTCL-NOS が 16.2%（6/37 例）、AITL が 29.4%（5/17 例）、ALK 陰性 ALCL で奏効例はなく、AITL で他のサブタイプより奏効率が高かった。Ann Arbor 分類による病期別では、ステージ I が 0%（0/1 例）、ステージ II が 40.0%（2/5 例）、ステージ III が 17.9%（5/28 例）、ステージ IV が 17.4%（4/23 例）であり、予後指標別（IPI 及び PIT）の奏効率に明らかな傾向はみられなかった。直近の前治療の効果別では、効果あり（CR、CRu 又は PR）が 18.9%（7/37 例）、効果なし（SD 又は PD）が 25.0%（4/16 例）で大きな違いはなく、前治療で効果がみられなかった被験者でも奏効が得られた。

4.3　用法・用量の設定

ZIOPHARM 社によって実施された最初の臨床試験である SGL1001 試験及び SGL1002 試験の開始用量は、マウスの 10%に重篤な毒性が発現する投与量（Severely toxic dose in 10% of the

animals）の 1/10 に対するヒト等価用量（Human equivalent dose）である 78 mg/m^2 であり、用法は 1 日 1 回 5 日間連日静脈内投与後に 23 日間休薬する 28 日間サイクルであった。SGL1001 試験で最大耐量（MTD）は特定されず、SGL1002 試験での MTD は 420 mg/m^2 と推定された。SGL2003 試験では、300 mg/m^2 を 1 日 1 回 5 日間連日静脈内投与後に 23 日間休薬する 28 日間サイクルの用法・用量が用いられ、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 PTCL 患者を対象に日本で最初に実施した SP-02L01 試験は、ZIOPHARM 社によって実施された外国臨床試験で安全性に重大な問題を認めていない最高用量である 200 mg/m^2 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に 23 日間休薬する 28 日間サイクルの投与スケジュールで実施した。第 2 コホートでは用量を 300 mg/m^2 に増量した。さらに、第 1 及び第 2 コホートで用量制限毒性（DLT）の発現がなく、投与 15 日後の血漿中ヒ素濃度が LLOQ 未満であることが確認されたことから、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 日サイクル）と第 3 コホート（21 日サイクル）で本剤の投与状況及び有害事象の発現状況に明らかな違いは認められなかった。SP-02L01 試験では、10 例中 3 例に PR 以上の抗腫瘍効果が認められ、いずれも 1 回 300 mg/m^2 を投与した被験者であった。PK 解析の結果、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 時点には全ての被験者で血漿中ヒ素濃度が 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、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 DLT の発現はなく、本剤の良好な忍容性が確認された。また、第 1 及び第 2 コホート間に本剤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かった。有効性解析対象とした 4 例中 1 例に PR 以上の抗腫瘍効果が認められた。PK 解析の結果、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 時点には血漿中ヒ素濃度が測定された 5 例全例で 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。

また、SP-02L01 試験、SP-02L03 試験及び外国第 1 相試験（SGL1002 試験）の PK 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、SP-02L01 及び SP-02L03 試験の結果を踏まえて、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 日間サイクルを用法・用量に選択し、再発又は難治性の PTCL 患者を対象とした東アジアの国／地域（日本、韓国、台湾及び香港）における国際多施設共同・単一群・非盲検・非無作為化試験として実施した。

SP-02L02 試験では、65 例の被験者が上記の用法・用量で投与を受け、中央判定による奏効率は 19.3%（90%信頼区間：11.2%～29.9%）であり、90%信頼区間の下限が事前に設定した閾値奏効率（10%）を有意に上回り本剤の効果が検証された。

有害事象は 98.5%（64/65 例）に発現した。副作用は 69.2%（45/65 例）の被験者に認められ、このうち Grade 3 以上の副作用は 29.2%（19/65 例）であった。試験期間中に重症度が 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

例で、低体温は本剤との関連ありと判定された。重篤な有害事象及び重篤な副作用は各々46.2%（30/65 例）及び 10.8%（7/65 例）に発現した。また、副作用による投与中止例は 65 例中 7 例であった。本剤投与で注意すべき有害事象である精神障害、肝機能異常及び血球減少などの有害事象は、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ール可能であった（詳細は 2.7.4.2.1 項に示した）。

このように SP-02L02 試験で、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・用量の有効性が確認され、忍容性は良好で、安全性に関する懸念は臨床的に許容できる範囲であり、コントロール可能なものであった。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、本剤の申請用法・用量を「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。」と設定した。

4.4　有効性の結論

再発又は難治性の PTCL 患者を対象とした SP-02L02 試験において、IWG 2007 判定基準により中央判定した抗腫瘍効果に基づく奏効率は 19.3%（90%信頼区間：11.2%～29.9%）であり、事前に設定した閾値奏効率（10%）を有意に上回ることが示され、本剤の効果が検証された。有効性を副次評価項目として検討した SP-02L01 試験及び SP-02L03 試験では合計で 14 例中 4 例に抗腫瘍効果（CR 又は PR と判定）が認められ、その割合は SP-02L02 試験と同程度であった。SP-02L02 試験の中央判定による病勢コントロール率は、45.6%（26/57 例）（90%信頼区間：34.3%～57.3%）であり、約半数の被験者で病勢がコントロールできた。

SP-02L02 試験では、53 例中 33 例（62.3%）に腫瘍の縮小が認められ、このうち 13 例（22.8%）に 50%を超える腫瘍の縮小が認められた。SP-02L01 試験及び SP-02L03 試験でも同様の腫瘍縮小が認められた。

SP-02L02 試験の PFS 及び OS の中央値（90%信頼区間）は 99 日（59.0～129.0 日）及び 529 日（313.0～708.0 日）であった。TTR の中央値（90%信頼区間）は 61 日（59.0～67.0 日）であり、主治医判定で奏効（CR 又は PR）と判定された 15 例中 12 例は第 3 サイクルまでに奏効と判定された。DOR の中央値（90%信頼区間）は 158 日（83.0～385.0 日）であり、本剤の治療効果は、奏効が得られた被験者で一定期間持続することが示唆された。

SP-02L02 試験の部分集団に関する有効性の検討では、日本人（22.2%）に比べて日本人以外（14.3%）で奏効率が低かったが、奏効例がみられなかった台湾人及び香港人被験者数が限られており原因の特定はできなかった。PTCL のサブタイプ別の奏効率は AITL で最も高く（29.4%）、次いで PTCL-NOS（16.2%）の順で、ALK 陰性 ALCL では奏効例はなかった。また、直近の前治療の効果別では、効果あり及び効果なしの奏効率は各々18.9%及び 25.0%と同程度であった。その他の検討した部分集団に奏効率の明らかな相違は認められなかった。

以上のように、再発又は難治性の PTCL に対する本剤の有効性が確認された。

近年、国内外で使用可能となった再発又は難治性の PTCL 治療薬のうち、適応に制限がある抗体医薬品を除く薬剤の単剤治療による臨床試験の結果を表 2.5.4 - 3 に示す。SP-02L02 試験ではこれらの薬剤を上回るような奏効率は得られなかったものの、PFS 及び OS の中央値はほぼ同じくらいであった。日本人での奏効率、PFS 及び OS の中央値は、各々22.2%（8/36 例）、114 日及び 432 日であり、他の PTCL 治療薬のピボタル試験の結果に近い有効性が認められた。

表 2.5.4 - 3　　国内外で近年使用可能となった PTCL 治療薬の有効性

	Darinaparsin	**Forodesine [a]**	**Pralatrexate [b]**	**Romidepsin[c]**	**Belinostat [d]**
N	57	41 *[1]	109	130	120
ORR	19.3% *[2]	22% *[2]	29% *[3]	25% *[3]	25.8% *[2]
Median PFS	3.3 months	1.9 months	3.5 months	4 months	1.6 months
Median OS	17.4 months	15.6 months	14.5 months	NA	7.9 months

ORR, Overall Response Rate; PFS, Progression-Free Survival; OS, Overall Survival;
NA, Not Applicable
*[1]: Only in relapsed patients; *[2]: According to IWG 2007 Criteria; *[3]: According to IWG 1999 Criteria
a: Maruyama et al 2019, b: O'Connor et al 2011, c: Coiffier et al 2012, d: O'Connor et al 2015

なお、SP-02L02 試験に組み入れられた被験者は、予定効能・効果を「再発又は難治性の末梢性 T 細胞性リンパ腫」として本剤が市販後に使用が予測される患者集団を概ね表しているものと考えられた。

以上のことから、確立された標準治療がなく予後が不良であり、かつ近年使用可能となった治療薬の効果も限定的である現状において、既存の抗悪性腫瘍薬と異なる作用機序を有する本剤は「再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫」患者に対し有効な治療選択肢のひとつとなり得ることが示された。

5　安全性の概括評価

5.1　安全性評価に用いた臨床試験

本申請での安全性の評価資料は、再発又は難治性の PTCL を対象に実施した 3 試験（SP-02L01 試験、SP-02L03 試験及び SP-02L02 試験）とした。

進行性の各種造血器腫瘍、各種固形がん、肝細胞がん及び多発性骨髄腫を対象に ZIOPHARM 社が実施した 6 試験（SGL1001 試験、SGL1002 試験、SGL2001 試験、SGL2001b 試験、SGL2005 試験及び SGL2003 試験）については、参考資料とした。

評価資料及び参考資料に含めた全ての臨床試験で報告された有害事象について安全性併合解析を実施した。精神障害を除き、個々の臨床試験でみられた用量制限毒性に用量依存的な発現頻度の増加は認められなかった。精神障害は、副作用の頻度が 420 mg/m^2 以上の用量で明らかな増加を示していることから、300 mg/m^2 の 5 日間連日投与では重大な安全性上の懸念とはならないと考えられた。

PTCL の患者数は少なく、個々の臨床試験の規模が大きくないことから、本剤の特定された潜在的なリスクについては安全性併合解析結果を用いて検討した。本安全性の概括評価では主に安全性併合解析結果について述べる。各試験の結果については、2.7.4 項及び 2.7.6 項に示す。

本安全性の概括評価に含めた臨床試験の要約を表 2.5.5 - 1 に示す。全試験で本剤の投与を受けた被験者数は計 252 例であった。

表 2.5.5 - 1　　安全性評価に含めた臨床試験一覧

試験番号 試験の相 実施国	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	治験薬 投与方法 投与経路	健康被験者又は被験者の診断名	安全性解析対象例数	投与期間	試験進行状況 報告書の種類 （臨床試験報告書の項番号）	資料区分
SP-02L01 試験 第 1 相 日本	安全性 有効性 薬物動態	非盲検 非無作為化 用量群増量	第 1 コホート：ダリナパルシン 200 mg/m^2 を 1 日 1 回 5 日間連日（Day 1～5）静脈内投与後に 23 日間休薬する 28 日間（4 週間）を 1 サイクルとした。 第 2 コホート：ダリナパルシン 300 mg/m^2 を 1 日 1 回 5 日間連日（Day 1～5）静脈内投与後に 23 日間休薬する 28 日間（4 週間）を 1 サイクルとした。 第 3 コホート：ダリナパルシン 300 mg/m^2 を 1 日 1 回 5 日間連日（Day 1～5）静脈内投与後に 16 日間休薬する 21 日間（3 週間）を 1 サイクルとした。	再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫	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	第 1 コホート最長 3 サイクル：12 週間で 14 日間の投与期間 第 2 コホート最長 7 サイクル：28 週間で 35 日間の投与期間 第 3 コホート最長 9 サイクル：27 週間で 45 日間の投与期間	完了 完全な報告書 （5.3.3.2.1 項）	評価資料
SP-02L03 試験 第 1 相 韓国	安全性 有効性 薬物動態	非盲検 非無作為化	第 1 コホート：ダリナパルシン 300 mg/m^2 を 1 日 1 回 5 日間連日（Day 1～5）静脈内投与後に 23 日間休薬する 28 日間（4 週間）を 1 サイクルとした。 第 2 コホート：ダリナパルシン 300 mg/m^2 を 1 日 1 回 5 日間連日（Day 1～5）投与後に 16 日間休薬する 21 日間（3 週間）を 1 サイクルとした。	再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫	6 例 第 1 コホート：3 例、 第 2 コホート：3 例	第 1 コホート最長 5 サイクル：20 週間で 25 日間の投与期間 第 2 コホート最長 2 サイクル：6 週間で 10 日間の投与期間	完了 完全な報告書 （5.3.3.2.2 項）	評価資料
SP-02L02 試験 第 2 相 日本、韓国、台湾、香港（中国）	有効性 安全性 薬物動態	非盲検 非無作為化	ダリナパルシン 300 mg/m^2 を 1 日 1 回 5 日間連日（Day 1～5）静脈内投与後に 16 日間休薬する 21 日間（3 週間）を 1 サイクルとした。	再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫	65 例 （日本：37 例、韓国：19 例、台湾：8 例、香港：1 例）	最長 39 サイクル 117 週間で 195 日間の投与期間	完了 完全な報告書 （5.3.5.2.1 項）	評価資料

試験番号 試験の相 実施国	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	治験薬 投与方法 投与経路	健康被験者又は被験者の診断名	安全性解析対象例数	投与期間	試験進行状況 報告書の種類 （臨床試験報告書の項番号）	資料区分
SGL1001 試験 第 1 相 米国	安全性 有効性 薬物動態	非盲検 非無作為化 用量群増量	ダリナパルシンを 1 日 1 回 5 日間連日（Day 1～5）静脈内投与後に 23 日間休薬する 28 日間（4 週間）を 1 サイクルとした。 ダリナパルシンの用量： 78 mg/m^2 から開始し、DLT の発現状況に基づいて 109、153、214、300 及び 420 mg/m^2 の順に次コホートの用量に増量することとした。治験責任医師と治験依頼者の判断により、300 及び 420 mg/m^2 の検討は行われなかった。	進行性の各種造血器腫瘍	11 例 78 mg/m^2：4 例 109 mg/m^2：3 例 153 mg/m^2：3 例 214 mg/m^2：1 例	最長 5 サイクル 20 週間で 25 日間の投与期間	完了 完全な報告書 （5.3.3.2.3 項）	参考資料
SGL1002 試験 第 1 相 米国	安全性 有効性 薬物動態	非盲検 非無作為化 用量群増量	ダリナパルシンを 1 日 1 回 5 日間連日（Day 1～5）静脈内投与後に 23 日間休薬する 28 日間（4 週間）を 1 サイクルとした。 ダリナパルシンの用量： 78 mg/m^2 から開始し、DLT の発現状況に基づいて 109、153、214、300 及び 420 mg/m^2 の順に次コホートの用量に増量することとした。420 mg/m^2 までの用量コホートで DLT がみられなかったことから、588 mg/m^2 の高用量を追加し、当該用量で DLT が発現したため、500 mg/m^2 を更に追加した。	進行性の各種固形がん	40 例 78 mg/m^2：4 例 109 mg/m^2：3 例 153 mg/m^2：5 例 214 mg/m^2：3 例 300 mg/m^2：6 例 420 mg/m^2：11 例 500 mg/m^2：4 例 588 mg/m^2：4 例	最長 11.2 サイクル 48 週間で 56 日間の投与期間	完了 完全な報告書 （5.3.3.2.4 項）	参考資料

試験番号 試験の相 実施国	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	治験薬 投与方法 投与経路	健康被験者又は被験者の診断名	安全性解析対象例数	投与期間	試験進行状況 報告書の種類 （臨床試験報告書の項番号）	資料区分
SGL2001 試験 第 1/2 相 米国ほか	安全性 有効性 薬物動態	非盲検 非無作為化 用量群増量	ダリナパルシンを 1 日 1 回 5 日間連日（Day 1～5）静脈内投与後に 23 日間休薬する 28 日間（4 週間）を 1 サイクルとした。 ダリナパルシンの用量：第 1 相パートでは、109 mg/m^2 から開始し、DLT の発現状況に基づいて 153、214、300、420、588 及び 823 mg/m^2 の順に次コホートの用量に増量することとした。第 1 相パートで 420 mg/m^2 までの検討が行われ、DLT は認められなかったが、第 2 相パートでの検討用量として 300 mg/m^2 が選択された。	進行性の多発性骨髄腫	31 例 109 mg/m^2：3 例 153 mg/m^2：3 例 214 mg/m^2：4 例 300 mg/m^2：17 例 （第 1 相パート：3 例、 第 2 相パート：14 例） 420 mg/m^2：4 例	最長 6 サイクル 24 週間で 30 日間の投与期間	完了 簡易報告書 （5.3.3.2.5 項）	参考資料
SGL2001b 試験 第 2 相 米国ほか	有効性 安全性	非盲検 非無作為化	ダリナパルシン 420 mg/m^2 を週 2 回 3 週間静脈内投与後に 1 週間休薬する 4 週間を 1 サイクルとした。	進行性の多発性骨髄腫	17 例	最長 4 サイクル 107 日間で 24 日間の投与期間	完了 簡易報告書 （5.3.5.4.1 項）	参考資料
SGL2003 試験 第 2 相 米国ほか	有効性 安全性 薬物動態	非盲検 非無作為化	ダリナパルシン 300 mg/m^2 を 1 日 1 回 5 日間連日（Day 1～5）静脈内投与後に 23 日間休薬する 28 日間（4 週間）を 1 サイクルとした。	進行性の各種造血器腫瘍	50 例	最長 8 サイクル 32 週間で 40 日間の投与期間	完了 完全な報告書 （5.3.5.4.2 項）	参考資料
SGL2005 試験 第 2 相 米国ほか	有効性 安全性 薬物動態	非盲検 非無作為化	ダリナパルシン 420 mg/m^2 を週 2 回 3 週間静脈内投与後に 1 週間休薬する 4 週間を 1 サイクルとした。	進行性の肝細胞がん	15 例	最長 8 サイクル 222 日間で 47 日間の投与期間	完了 簡易報告書 （5.3.5.4.3 項）	参考資料

5.2　安全性に関する非臨床データ

非臨床反復投与毒性試験では、流涎、嘔吐や軟便をはじめとする消化器症状、過剰興奮、嗜眠、自発運動低下、頻呼吸、結膜充血などの一般症状が観察された。これらの一般症状はヒ素化合物に共通して認められる所見と考えられた（2.4.5 項）。

5.3　試験対象集団

評価資料に含めた 3 試験の対象は再発又は難治性の PTCL 患者であり、本剤の投与を受けた被験者数は、SP-02L01 試験が 17 例、SP-02L03 試験が 6 例、SP-02L02 試験が 65 例であった。

参考資料に含めた 6 試験の対象は、進行性の各種造血器腫瘍（SGL1001 試験）、進行性の各種固形がん（SGL1002 試験）、進行性の多発性骨髄腫（SGL2001 試験）、進行性の多発性骨髄腫（SGL2001b 試験）、進行性の各種造血器腫瘍（SGL2003 試験）、進行性の肝細胞がん（SGL2005 試験）であった。各試験で本剤の投与を受けた被験者数は、SGL1001 試験 11 例、SGL1002 試験 40 例、SGL2001 試験 31 例、SGL2001b 試験 17 例、SGL2003 試験 50 例、SGL2005 試験 15 例であった。

5.4　全般的な曝露状況

安全性併合解析対象集団 252 例において、投与サイクル数の平均値は、全体で 2.7 サイクル（最長 25 サイクル）、日本人集団では、200 mg/m^2 の 5 日間連日投与群で 1.7 サイクル（最長 3 サイクル）、300 mg/m^2 の 5 日間連日投与群で 4.3 サイクル（最長 25 サイクル）であった。日本人以外の集団では、214 mg/m^2 以下を連日間投与した群で 2.5 サイクル（最長 11 サイクル）、300 mg/m^2 の 5 日間連日投与群で 2.6 サイクル（最長 9 サイクル）、420 mg/m^2 の 2 回／週投与群で 1.7 サイクル（最長 8 サイクル）、420 mg/m^2 以上を 5 日間連日投与した群で 2.0 サイクル（最長 6 サイクル）であった。

本剤の平均投与回数は、全体で 13.7 回、日本人集団では、200 mg/m^2 の 5 日間連日投与例で 8.0 回、300 mg/m^2 の 5 日間連日投与例で 20.9 回であった。日本人以外の集団では、214 mg/m^2 以下を 5 日間連日投与例で 12.4 回、300 mg/m^2 の 5 日間連日投与例で 12.8 回、420 mg/m^2 の週 2 回投与例で 10.1 回、420 mg/m^2 以上を 5 日間連日投与例で 10.2 回であった。

5.5　安全性の評価結果

5.5.1　　有害事象発現状況

安全性併合解析対象集団 252 例での有害事象発現状況を表 2.5.5 - 2 に示す。

247 例（98.0%）に 1 件以上の有害事象が認められた。副作用は 164 例（65.1%）に認められた。

Grade 3 以上の有害事象及び副作用を発現した被験者は各々154 例（61.1%）及び 60 例（23.8%）であった。

重篤な有害事象は 114 例（45.2%）の被験者に認められた。重篤な副作用は 25 例（9.9%）に認められた。

表 2.5.5 - 2　　有害事象発現状況（安全性併合解析：安全性解析対象集団）

			Ethnic Group/Race	
		Overall	Japanese	Non-Japanese
	Statistic	(N=252)	(N=54)	(N=198)
At least 1 adverse event	N (%)	247 (98.0)	54 (100.0)	193 (97.5)
At least 1 adverse drug reaction	N (%)	164 (65.1)	43 (79.6)	121 (61.1)
At least 1 serious adverse event	N (%)	114 (45.2)	22 (40.7)	92 (46.5)
At least 1 serious adverse drug reaction	N (%)	25 (9.9)	5 (9.3)	20 (10.1)
At least 1 adverse event Grade ≥ 3	N (%)	154 (61.1)	36 (66.7)	118 (59.6)
At least 1 adverse drug reaction Grade ≥ 3	N (%)	60 (23.8)	16 (29.6)	44 (22.2)
At least 1 serious adverse event Grade ≥ 3	N (%)	99 (39.3)	19 (35.2)	80 (40.4)
At least 1 serious adverse drug reaction Grade ≥ 3	N (%)	18 (7.1)	3 (5.6)	15 (7.6)

Source: M5.3.5.3.2 全臨床試験の安全性及び薬物動態の統合解析結果報告書 Table 2.1

5.5.2　比較的よくみられる有害事象

安全性併合解析対象集団全体での結果

被験者の 10%以上で認められた有害事象は、疲労［76 例（30.2%）］、発熱及び悪心［各 72 例（28.6%）］、貧血［68 例（27.0%）］、食欲減退［64 例（25.4%）］、便秘［56 例（22.2%）］、嘔吐［52 例（20.6%）］、下痢［45 例（17.9%）］、疾患進行［42 例（16.7%）］、呼吸困難［40 例（15.9%）］、浮動性めまい［31 例（12.3%）］、咳嗽及び不眠症［各 30 例（11.9%）］、低カリウム血症、頭痛及び背部痛［各 29 例（11.5%）］、並びにアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加［26 例（10.3%）］であった。

被験者の 10%以上で認められた副作用は、悪心［39 例（15.5%）］及び疲労［32 例（12.7%）］であった。

被験者の 5%以上で認められた Grade 3 以上の有害事象は、貧血［37 例（14.7%）］、疾患進行［32 例（12.7%）］、血小板減少症［20 例（7.9%）］、疲労［19 例（7.5%）］及び低カリウム血症［14 例（5.6%）］であった。このうち、本剤の副作用と判断されたものは、貧血［8 例（3.2%）］、疲労［7 例（2.8%）］、血小板減少症及び低カリウム血症［各 3 例（1.2%）］であった。

評価資料に含めた 3 試験の安全性併合解析結果

被験者の 10%以上で認められた有害事象は、発熱［32 例（36.4%）］、貧血［21 例（23.9%）］、便秘及び食欲減退［各 18 例（20.5%）］、疾患進行［17 例（19.3%）］、血小板数減少［16 例（18.2%）］、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加［各 15 例（17.0%）］、倦怠感［12 例（13.6%）］、好中球数減少及び発疹［各 11 例（12.5%）］、白血球数減少及び悪心［各 10 例（11.4%）］並びに嘔吐、譫妄及び不眠症［各 9 例（10.2%）］であった。

被験者の 5%以上で認められた副作用は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 15 例（17.0%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び発熱［各 14 例（15.9%）］、倦怠感［12 例（13.6%）］、血小板数減少及び食欲減退［各 10 例（11.4%）］、貧血［9 例（10.2%）］、便秘、悪心及び譫妄［各 7 例（8.0%）］、好中球数減少［6 例（6.8%）］並びに血中アルカリホスファターゼ増加、嘔吐及び傾眠［各 5 例（5.7%）］であった。

本剤 300 mg/m^2 を 5 日間連日投与例での結果

本剤の投与レジメンにより有害事象及び副作用の発現状況が大きく異なることはなく、以下に示すとおり、本剤の申請用量である 300 mg/m^2 を 5 日間連日投与した被験者での結果は全体の結果と同様であった。

被験者の 10%以上で認められた有害事象は、発熱［54 例（34.2%）］、貧血［45 例（28.5%）］、食欲減退［37 例（23.4%）］、疲労［33 例（20.9%）］、疾患進行［32 例（20.3%）］、悪心［30 例（19%）］、便秘及び下痢［各 29 例（18.4%）］、嘔吐［26 例（16.5%）］、低カリウム血症及び呼吸困難［各 20 例（12.7%）］、咳嗽［19 例（12%）］、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び不眠症［各 18 例（11.4%）］、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び浮動性めまい［各 17 例（10.8%）］並びに血小板数減少及び血小板減少症［各 16 例（10.1%）］であった。

被験者の 5%以上で認められた副作用は、悪心［17 例（10.8%）］、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加［16 例（10.1%）］、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加［15 例（9.5%）］、発熱及び貧血［各 14 例（8.9%）］、疲労及び食欲減退［各 12 例（7.6%）］、血小板数減少［11 例（7.0%）］、倦怠感［10 例（6.3%）］、嘔吐［9 例（5.7%）］並びに便秘［8 例（5.1%）］であった。

被験者の 5%以上で認められた Grade 3 以上の有害事象は、疾患進行［24 例（15.2%）］、貧血［23 例（14.6%）］、血小板減少症［14 例（8.9%）］、好中球数減少［10 例（6.3%）］、血小板数減少［9 例（5.7%）］及び低カリウム血症［8 例（5.1%）］であった。

被験者の 5%以上で認められた Grade 3 以上の副作用は認められなかった。

5.5.3　死亡

試験期間中又は追跡期間中の死亡例は 42/252 例（16.7%）であった。本剤との関連性が否定されなかった死亡例は 1/252 例（0.40%）であった。死亡の内訳については試験別に記載する。

5.5.3.1　評価資料に含めた試験

5.5.3.1.1　SP-02L01 試験

本試験において死亡例は認められなかった。

5.5.3.1.2　SP-02L03 試験

本試験において死亡例は認められなかった。

5.5.3.1.3　SP-02L02 試験

本試験期間中の死亡は 6/65 例（9.2%）に認められ、疾患進行による死亡例［2/65 例（3.1%）］を除く被験者の死因は、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 1/65 例（1.5%）であった。このうち、1 例（1.5%）に発現した低体温は本剤との関連性は関連ありと判定された。

5.5.3.2　参考資料に含めた試験

5.5.3.2.1　SGL1001 試験

本試験では、投与期間中又は追跡期間中（本剤最終投与後 30 日以内）に死亡した被験者はいなかった。

5.5.3.2.2　SGL1002 試験

投与期間中又は追跡期間中（本剤最終投与後 30 日以内）の死亡は 2 例（5%）に認められた（420 mg/m^2 群 1 例、500 mg/m^2 群 1 例）。死因は、420 mg/m^2 群の 1 例が肺炎、500 mg/m^2 群の 1 例が全身性炎症反応症候群であった。いずれも本剤との関連性は関連なし（Unrelated）と判定された。その他 78 mg/m^2 群の 1 例が本剤最終投与後約 6.5 週間に疾患進行により死亡した。本剤との関連性は関連なし（Unlikely）と判定された。

5.5.3.2.3　SGL2001 試験

試験期間中の死亡は 2 例（6%）に認められた（214 mg/m^2 群 1 例、300 mg/m^2 群 1 例）。死因は 214 mg/m^2 群の 1 例が損傷／硬膜下血腫、300 mg/m^2 群の 1 例が感染であった。いずれも本剤との

関連性は関連なし（Unrelated）と判定された。その他、本剤投与を実施しなかった 1 例が死亡した。

5.5.3.2.4　　SGL2001b 試験

本試験で有害事象により死亡した被験者は 6 例（35.3%）であった。疾患進行（4 例）以外の死因は、急性腎不全 1 例及び好中球減少性敗血症 1 例であった。いずれも本剤との関連性は関連なし（Not related）と判定された。

5.5.3.2.5　　SGL2003 試験

投与期間中又は追跡期間中（本剤最終投与後 30 日以内）の死亡は 23 例（46%）に認められた。悪性新生物進行又は疾患進行（12 例）以外の死因は、呼吸不全、呼吸不全／疾患進行、無力症、シュードモナス性敗血症／大葉性肺炎、脳出血、臓器不全、低血圧／血胸、貧血／食欲不振／疾患進行、白血球増加症／血小板減少症／凝固検査異常、呼吸困難／腹部膨満／低血圧／大腸菌性敗血症、腹膜出血が各 1 例であった。いずれも本剤との関連性は関連なし（Not related）と判定された。

5.5.3.2.6　　SGL2005 試験

試験期間中の死亡は 3 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 例であった。胃腸出血による死亡の本剤との関連性は関連なし（Probably unrelated）であった。

5.5.4　重篤な有害事象

安全性併合解析対象集団全体での結果

重篤な有害事象は 114/252 例（45.2%）に認められた。複数の被験者で認められた重篤な有害事象は、疾患進行［28 例（11.1%）］、発熱［14 例（5.6%）］、肺炎［11 例（4.4%）］、呼吸困難［10 例（4.0%）］、錯乱状態［9 例（3.6%）］、発熱性好中球減少症［7 例（2.8%）］、嘔吐［6 例（2.4%）］、脱水、腹痛、悪心、低血圧及び急性腎障害［各 5 例（2.0%）］、敗血症［4 例（1.6%）］、疼痛、菌血症、低酸素症、高カルシウム血症、食欲減退、貧血、転倒及びうっ血性心不全［各 3 例（1.2%）］、並びに無力症、胸痛、多臓器機能不全症候群、尿路感染、気道感染、胸水、肺塞栓症、呼吸不全、腫瘍崩壊症候群、下痢、白血球増加症、精神状態変化、運動失調、深部静脈血栓症、背部痛及び腫瘍熱［2 例（0.8%）］であった。

重篤な副作用は 25 例（9.9%）に認められた。その内訳は、錯乱状態［5 例（2.0%）］、発熱性好中球減少症及び発熱［各 3 例（1.2%）］、精神状態変化、脱水及び運動失調［各 2 例（0.8%）］、並びに幻覚、貧血、高カリウム血症、低リン酸血症、疲労、低体温、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、脳梗塞、構語障害、腹痛、マロリー・ワイス症候

群、悪心、嘔吐、びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫、回転性めまい、静脈炎、低酸素症及び転倒［各 1 例（0.4%）］であった。

本剤 300 mg/m^2 を 5 日間連日投与例での結果

重篤な有害事象は 72/158 例（45.6%）に認められた。複数の被験者で認められた重篤な有害事象は、疾患進行［21 例（13.3%）］、発熱［11 例（7.0%）］、肺炎［7 例（4.4%）］、呼吸困難［6 例（3.8%）］、錯乱状態及び急性腎障害［各 4 例（2.5%）］、敗血症、菌血症、腹痛及び低血圧［各 3 例（1.9%）］、並びに多臓器機能不全症候群、気道感染、低酸素症、胸水、呼吸不全、脱水、高カルシウム血症、食欲減退、腫瘍崩壊症候群、白血球増加症、転倒及び腫瘍熱［各 2 例（1.3%）］であった。

重篤な副作用は 15 例（9.5%）に認められた。その内訳は、錯乱状態［3 例（1.9%）］、発熱［2 例（1.3%）］、並びに幻覚、発熱性好中球減少症、脱水、高カリウム血症、低リン酸血症、疲労、低体温、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、脳梗塞、腹痛、びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫、回転性めまい、低酸素症及び転倒［各 1 例（0.6%）］であった。

5.5.5　その他の重要な有害事象

その他の重要な有害事象は、投与中止に至った有害事象、精神障害に該当する有害事象、神経系障害に該当する有害事象、心電図、投与部位異常、肝機能に関連する有害事象及び血球減少症に関連する有害事象について検討した。

5.5.5.1　投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象については、第 2 相臨床試験 4 試験（評価資料：SP-02L02 試験、参考資料：SGL2001b 試験、SGL2005 試験及び SGL2003 試験）で検討した。

5.5.5.1.1　評価資料に含めた試験

SP-02L02 試験

65 例中 7 例（10.8%）が副作用により次サイクルへの移行を中止し、試験終了に至った。

このうち 5 例の被験者は、試験中止基準に基づき、副作用が Grade 1 以下又は試験開始前の状態まで軽快／回復しなかったために次サイクルの本剤投与を中止した。その他 2 例は副作用のため治験担当医が本剤の投与継続を実施しない判断を下した。

試験中止に至った副作用は、末梢性ニューロパチー（Grade 2）（1 例）、脳梗塞（Grade 2）（1 例）、白血球数減少（Grade 3）（1 例）、回転性めまい（Grade 3）（1 例）、発疹（Grade 3）（1 例）、発熱（Grade 3）及び心筋炎（Grade 1）（1 例）であった。

5.5.5.1.2　　参考資料に含めた試験

SGL2001b 試験

投与中止に至った有害事象は 5 例（29.4%）に認められた。その内訳は、疾患進行、疼痛、活動状態低下、過敏症、高カルシウム血症及び急性腎不全であり、各事象とも 1 例（5.9%）に認められた。

SGL2003 試験

投与中止に至った有害事象は 12 例（24.0%）に認められた。その内訳は、悪性新生物進行［7 例（14.0%)］、疾患進行及び低血圧［各 2 例（4.0%)］、歩行障害、胸水、頻呼吸、発熱性好中球減少症、肺炎及び血胸［各 1 例（2.0%)］であった。

SGL2005 試験

投与中止に至った有害事象は 3 例（20.0%）に認められた。その内訳は、胃腸出血、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び脱水であり、各事象とも 1 例（6.7%）に認められた。

5.5.5.2　　精神障害に該当する有害事象

安全性併合解析対象集団全体での結果

器官別大分類「精神障害」に含まれる有害事象で、発現頻度が最も高かった事象は、不眠症 30 例（11.9%）であった。次いで高かった事象は、錯乱状態 20 例（7.9%)、不安 13 例（5.2%）であった。

このうち副作用は、錯乱状態 12 例（4.8%)、不眠症 7 例（2.8%)、不安 2 例（0.8%）であった。

被験者の 2%以上で認められた Grade 3 以上の有害事象は、錯乱状態 8 例（3.2%）であった。このうち副作用は 5 例（2.0%）であった。

重篤な副作用は、錯乱状態 5 例（2.0%)、精神状態変化 2 例（0.8%）及び幻覚 1 例（0.4%）であった。

評価資料に含めた 3 試験の安全性併合解析結果

器官別大分類「精神障害」に含まれる有害事象で被験者の 5%以上で認められた事象は、譫妄 9 例（10.2%）及び不眠症 9 例（10.2%）であった。

器官別大分類「精神障害」に含まれる有害事象で被験者の 5%以上で認められた副作用は、譫妄 7 例（8.0%）であった。

本剤 300 mg/m^2 を 5 日間連日投与例での結果

器官別大分類「精神障害」に含まれる有害事象で、発現頻度が最も高かった事象は、不眠症 18 例（11.4%）であった。次いで高かった事象は、錯乱状態 9 例（5.7%)、譫妄 9 例（5.7%）であった。

このうち副作用は、譫妄 7 例（4.4%）、錯乱状態 6 例（3.8%）、不眠症 5 例（3.2%）であった。

被験者の 2%以上で認められた Grade 3 以上の有害事象は、錯乱状態 5 例（3.2%）であった。このうち副作用は 3 例（1.9%）であった。

器官別大分類「精神障害」に含まれる有害事象は、海外第 1 相試験（SGL1002 試験）でみられた DLT であり、国内外の臨床試験において、「精神障害」に含まれる重篤な副作用が認められていることから、精神障害を重要な特定されたリスクと考えた。

5.5.5.3　神経系障害に該当する有害事象

安全性併合解析対象集団全体での結果

器官別大分類「神経系障害」に含まれる有害事象で、発現頻度が最も高かった事象は、浮動性めまい 31 例（12.3%）であった。次いで高かった事象は、頭痛 29 例（11.5%）であった。

このうち副作用は、浮動性めまい 15 例（6.0%）、頭痛 14 例（5.6%）であった。

被験者の 2%以上で認められた Grade 3 以上の有害事象は、運動失調 5 例（2.0%）であった。このうち副作用は 3 例（1.2%）であった。

重篤な副作用は、運動失調 2 例（0.8%）、脳梗塞 1 例（0.4%）、構語障害 1 例（0.4%）であった。

評価資料に含めた 3 試験の安全性併合解析結果

器官別大分類「神経系障害」に含まれる有害事象で、被験者の 5%以上で認められた事象は浮動性めまい及び傾眠［各 6 例（6.8%）］、並びに頭痛 5 例（5.7%）であった。

器官別大分類「神経系障害」に含まれる有害事象で、被験者の 5%以上で認められた副作用は、傾眠 5 例（5.7%）であった。

本剤 300 mg/m^2 を 5 日間連日投与例での結果

器官別大分類「神経系障害」に含まれる有害事象で、発現頻度が最も高かった事象は浮動性めまい 17 例（10.8%）であった。次いで高かった事象は、頭痛 12 例（7.6%）であった。

このうち副作用は、浮動性めまい 7 例（4.4%）、頭痛 5 例（3.2%）であった。

器官別大分類「神経系障害」に含まれる有害事象で被験者の 2%以上で認められた Grade 3 の有害事象はなかった。

重篤な副作用は、脳梗塞 1 例（0.6%）であった。

器官別大分類「神経系障害」に含まれる有害事象は海外第 1 相試験（SGL1002 試験）でみられた DLT であり、国内外の臨床試験において、「神経系障害」に含まれる重篤な副作用が認められていることから、神経系障害を重要な特定されたリスクと考えた。

5.5.5.4　　心電図

本剤と同じヒ素化合物である ATO 製剤の「トリセノックス®注 10mg」で心電図 QT 延長が高頻度に認められているため（トリセノックス注®10mg 添付文書）、評価資料に含めた全ての試験で心電図検査を実施した。

SP-02L01 試験及び SP-02L03 試験の被験者 23 例を対象に時刻を一致させたベースライン（time-matched baseline）との比較による詳細な心電図検査を実施した結果、本剤の QT/QTc 間隔延長作用は、予定している用法・用量では臨床上大きな問題とはならないと考えられた（3.4 項）。

しかしながら、複数の非臨床試験においてダリナパルシンによる QT 間隔延長作用が認められている（2.6.2.4.2.1 項及び 2.6.6.3.6 項）。また、安全性併合解析対象集団全体において、心電図所見に関連した副作用が認められていること（2.7.4.4.2 項）も考慮し、心臓障害（QT 間隔延長など）については、重要な特定されたリスクと考えた。

5.5.5.5　　投与部位異常

進行性の多発性骨髄腫患者を対象に米国及びカナダで実施した第 1/2 相試験（SGL2001 試験）では、当初は末梢静脈からの投与を許容していたが、注入部位の異常が高頻度で発現することが確認されたため、投与経路を中心静脈に限定するよう試験途中で治験実施計画書が変更された。

このことを受け、PTCL を対象に日本で実施した第 1 相試験（SP-02L01 試験）では、中心静脈からの投与が望ましい旨を治験実施計画書に記載して実施した。本剤を投与した被験者 17 例のうち 3 例で、試験途中に投与経路を中心静脈から末梢静脈に切り換えたが、3 例中 2 例は、各々注射部位疼痛及び血管炎が発現したため、中心静脈からの投与に再変更した。

SP-02L01 試験以降の試験（SP-02L03 試験及び SP-02L02 試験）においても、中心静脈からの投与が望ましい旨を治験実施計画書に記載して実施した。

SP-02L03 試験では、投与部位の異常に関連する有害事象の発現は認められなかった。

SP-02L02 試験では、4 例の被験者が本剤を末梢静脈から投与された（被験者番号[redacted]：サイクル 1 の Day 1～5、被験者番号[redacted]：サイクル 1 の Day 1～2、被験者番号[redacted]：サイクル 1 の Day 5、被験者番号[redacted]：サイクル 9 の Day 5）。

投与部位の異常に関連する副作用が 3 例（4.6%）の被験者で認められた。その内訳は、血管痛 2 例（3.1%）及び注入に伴う反応 1 例（1.5%）であったが、いずれも Grade 1 又は 2 の事象であり、投与中止に至ることなく回復した。このうち血管痛を発現した 2 例は本剤を末梢静脈から投与された被験者であり、血管痛発現後に中心静脈からの投与に切り替えた後は、血管痛は発現しなかった。注入に伴う反応を発現した 1 例は本剤を 5 サイクル投与したが、全て中心静脈からの投与であった。当該事象はサイクル 2 の Day 2 に発現し、本剤の投与を一時中断した後に同日中に回復し、Day 3 からの投与を継続した。

以上より、本剤は中心静脈から投与（例：皮下埋込型ポート、中心静脈用カテーテル、末梢静脈挿入式中心静脈用カテーテルによる投与）することが望ましいと考える。

5.5.5.6　　肝機能に関連する有害事象

肝機能に関連する有害事象について安全性併合解析では、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加を「肝機能検査異常」としてグループ化し、評価した。

「肝機能検査値異常」が認められた被験者は 33 例（13.1%）であった。このうち本剤との関連性が否定されなかった「肝機能検査値異常」が認められた被験者は 23 例（9.1%）であった。

5.5.5.7　　血球減少症に関連する有害事象

血球減少症に関連する有害事象について安全性併合解析では、表 2.5.5 - 3 に示したとおり、貧血、血小板減少症、好中球減少症、リンパ球数減少症及び白血球数減少症をグループ化事象として検討した。

表 2.5.5 - 3　　血球減少症に関連する有害事象のグループ化

再区分した事象名	グループに含まれる事象名（MedDRA/J version 23.1 の基本語）
貧血	貧血、ヘモグロビン減少
血小板減少症	血小板減少症、血小板数減少
好中球減少症	好中球減少症、好中球数減少
リンパ球数減少症	リンパ球減少症、リンパ球数減少
白血球数減少症	白血球減少症、白血球数減少

各グループ化事象の発現頻度は、貧血［75/252 例（29.8%）］、血小板減少症［41/252 例（16.3%）］、好中球減少症［30/252 例（11.9%）］、白血球数減少症［19/252 例（7.5%）］、リンパ球数減少症［16/252 例（6.3%）］であった。このうち、副作用は、貧血［23/252 例（9.1%）］、好中球減少症［15/252 例（6.0%）］、血小板減少症［14/252 例（5.6%）］、リンパ球数減少症［6/252 例（2.4%）］、白血球数減少症［6/252 例（2.4%）］であった（表 2.5.5 - 4）。

表 2.5.5 - 4　　血球減少症に関連する有害事象及び副作用の発現状況
（安全性併合解析：安全性解析対象集団）

	Statistic	Overall (N=252)			
		AE		ADR	
有害事象発現例	N (%)	201	(79.8)	116	(46.0)
貧血	N (%)	75	(29.8)	23	(9.1)
血小板減少症	N (%)	41	(16.3)	14	(5.6)
好中球減少症	N (%)	30	(11.9)	15	(6.0)
白血球数減少症	N (%)	19	(7.5)	6	(2.4)
リンパ球数減少症	N (%)	16	(6.3)	6	(2.4)

MedDRA Ver.23.1
Source: M5.3.5.3.2 全臨床試験の安全性及び薬物動態の統合解析結果報告書 Table 2.3.1.1、Table 2.5.1.1 改変

5.5.6　安全性と投与量／投与方法／投与期間との関連性

DLT については、第 1 相臨床試験 5 試験（評価資料：SP-02L01 試験、SP-02L03 試験、参考資料：SGL1001 試験、SGL1002 試験、SGL2001 試験）で検討した。

DLT が認められたのは、SP-02L01 試験の 1 例［Grade 3 の肝機能異常：1 例（1 サイクル 21 日間・300 mg/m^2 5 日間連日投与）］、SGL1002 試験の 4 例［Grade 3 の協調運動異常／精神状態変化：1 例（1 サイクル 28 日間・588 mg/m^2 5 日間連日投与）、Grade 2 及び 3 の協調運動異常／Grade 3 の精神状態変化：1 例（1 サイクル 28 日間・588 mg/m^2 5 日間連日投与）、Grade 4 の錯乱状態：1 例（1 サイクル 28 日間・500 mg/m^2 5 日間連日投与）、Grade 1 の浮動性めまい／錯乱状態／協調運動異常：1 例（1 サイクル 28 日間・420 mg/m^2 5 日間連日投与）］で認められた。SGL1002 試験において、5 日間連日で 4 週ごとに本剤を静脈内投与した時の MTD は 420 mg/m^2 と決定された。

DLT 以外の有害事象の発現状況については、安全性併合解析において、本剤の申請用量である 300 mg/m^2 を 5 日間連日投与した被験者での結果は他の投与レジメンを含む全体の結果と同様であった（2.7.4.2.1.1.3.3 項）。

5.5.7　部分集団及び特別な状況下における安全性

5.5.7.1　年齢

評価資料に含めた試験 3 試験（SP-02L01 試験、SP-02L03 試験及び SP-02L02 試験）の安全性解析対象集団 88 例にて年齢（65 歳未満：39 例／65 歳以上：49 例）別に有害事象及び副作用の発現状況を集計した（有害事象：5.3.5.3.2 項 全臨床試験の安全性及び薬物動態の統合解析結果報告書 Table 2.6.3.1、副作用：同、Table 2.6.5.1）。

有害事象は、65 歳未満では 37/39 例（94.9%）、65 歳以上では 49 例全例で認められた。全体での発現頻度が 10%以上の有害事象のうち、年齢層間で発現頻度に 2 倍以上の差が認められた有害事象は、便秘［65 歳未満：10.3%（4/39 例）／65 歳以上：28.6%（14/49 例）、以下同順］、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加［10.3%（4/39 例）／22.4%（11/49 例）］、悪心［20.5%（8/39 例）／4.1%（2/49 例）］及び譫妄［5.1%（2/39 例）／14.3%（7/49 例）］であった。

副作用は、65 歳未満では 27/39 例（69.2%）、65 歳以上では 35/49 例（71.4%）で認められた。全体での発現頻度が 10%以上の副作用のうち、年齢層間で発現頻度に 2 倍以上の差が認められたものは、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加［10.3%（4/39 例）／22.4%（11/49 例）］のみであった。

以上のように、いくつかの事象では年齢層間で発現頻度に 2 倍以上の差が認められたが、全体的に有害事象及び副作用の発現頻度はいずれも年齢層間で同程度であった。

5.5.7.2　　性別

評価資料に含めた試験 3 試験（SP-02L01 試験、SP-02L03 試験及び SP-02L02 試験）の安全性解析対象集団 88 例にて性別（男性：59 例／女性：29 例）に有害事象及び副作用の発現状況を集計した（有害事象：5.3.5.3.2 項 全臨床試験の安全性及び薬物動態の統合解析結果報告書 Table 2.6.3.1、副作用：同、Table 2.6.5.1）。

有害事象は、男性では 57/59 例（96.6%）、女性では 29 例全例で認められた。全体での発現頻度が 10%以上の有害事象のうち、男女間で発現頻度に 2 倍以上の差が認められた有害事象は、倦怠感［男性：10.2%（6/59 例）／女性：20.7%（6/29 例）、以下同順］、悪心［6.8%（4/59 例）／20.7%（6/29 例）］、嘔吐［5.1%（3/59 例）／20.7%（6/29 例）］、譫妄［13.6%（8/59 例）／3.4%（1/29 例）］及び不眠症［13.6%（8/59 例）／3.4%（1/29 例）］であった。

副作用は、男性では 40/59 例（67.8%）、女性では 22/29 例（75.9%）で認められた。全体での発現頻度が 10%以上の副作用のうち、男女間で発現頻度に 2 倍以上の差が認められたものは、倦怠感［10.2%（6/59 例）／20.7%（6/29 例）］のみであった。

以上のように、いくつかの事象では男女間で発現頻度に 2 倍以上の差が認められたが、全体的に有害事象及び副作用の発現頻度はいずれも男女間で同程度であった。

5.5.7.3　　人種

安全性併合解析において、全体集団（全有害事象：表 2.7.4 - 64、副作用：表 2.7.4 - 65）と日本人集団（有害事象：表 2.7.4 - 74、副作用：表 2.7.4 - 75）を比較した。

有害事象は、日本人集団では 54 例全例、全体集団では 247/252 例（98.0%）で認められ、副作用は、日本人集団では 43/54 例（79.6%）、全体集団では 164/252 例（65.1%）で認められた。

日本人集団での発現頻度が全体集団での発現頻度と比較して 10%以上高かった副作用は、倦怠感［日本人集団：12/54 例（22.2%）、全体集団：13/252 例（5.2%）］、アスパラギン酸アミノトラ

ンスフェラーゼ増加［日本人集団：12/54 例（22.2%）、全体集団：18/252 例（7.1%）］、発熱［日本人集団：11/54 例（20.4%）、全体集団：19/252 例（7.5%）］、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加［日本人集団：10/54 例（18.5%）、全体集団：18/252 例（7.1%）］であった。

全体集団での発現頻度が日本人集団での発現頻度と比較して 10%以上高かった副作用は、疲労［日本人集団：0/54 例（0.0%）、全体集団：32/252 例（12.7%）］であった。

2.7.4.1.1.4 項で記載したとおり、類似した事象であっても報告用語により実施国／地域間で異なる基本語に読み替えられることがあるため、類似した有害事象をグループ化した集計についても実施したところ、グループ化した副作用で全体集団と日本人集団とで発現頻度が 10%以上異なったものは、肝機能検査異常［日本人集団：15/54 例（27.8%）、全体集団：23/252 例（9.1%）］以外は認められなかった。

5.5.7.4　　腎機能障害

PTCL 患者の数が限られていることから、腎機能障害を有する患者での本剤の臨床試験は実施していない。

評価資料に含めた試験 3 試験（SP-02L01 試験、SP-02L03 試験及び SP-02L02 試験）の安全性解析対象集団 88 例にて Estimated Creatinine Clearance（eCrCl）による腎機能区分（Normal：29 例、Mild：32 例、Moderate：26 例、Severe：1 例）別に有害事象及び副作用の発現状況を集計した（有害事象：5.3.5.3.2 項 全臨床試験の安全性及び薬物動態の統合解析結果報告書 Table 2.6.2.1、副作用：同、Table 2.6.4.1）。

有害事象は、Normal では 28/29 例（96.6%）、Mild では 31/32 例（96.9%）、Moderate 及び Severe では全例（各 26 例及び 1 例）で認められた。全体での発現頻度が 10%以上の有害事象のうち、Normal に対して Mild 又は Moderate で発現頻度が 10%以上増加した有害事象は、発熱［Normal：10/29 例（34.5%）、Mild：10/32 例（31.3%）、Moderate：12/26 例（46.2%）、Severe：0/1 例（0%）、以下同順］、便秘［1/29 例（3.4%）、8/32 例（25.0%）、9/26 例（34.6%）、0/1 例（0%）］及び譫妄［0/29 例（0%）、4/32 例（12.5%）、4/26 例（15.4%）、1/1 例（100%）］であった。このうち、Normal＜Mild＜Moderate の順に発現頻度の増加がみられたのは、便秘及び譫妄であった。

副作用は Normal では 21/29 例（72.4%）、Mild では 20/32 例（62.5%）、Moderate では 20/26 例（76.9%）及び Severe では全例（1 例）で認められた。

全体での発現頻度が 10%以上の副作用のうち、Normal に対して Mild 又は Moderate で発現頻度が 10%以上増加したものはなかった。

以上のように、いくつかの事象では eCrCl による腎機能区分間の Mild 又は Moderate で Normal と比較して発現頻度が 10%以上増加した有害事象が散見されたが、全体的に有害事象及び副作用の発現頻度はいずれも腎機能区分間で同程度であった。

5.5.7.5　　肝機能障害

肝機能障害を有する患者を対象とした本剤の試験は実施していないが、進行性の肝細胞がん患者を対象とした SGL2005 試験において、組織学的に肝細胞がんと診断された患者、又は肝細胞がんを裏付ける臨床的な証拠がある肝硬変、慢性 HBV 又は HCV 感染の患者を対象とし、肝硬変の状態が Child-Pugh 分類グレード A 又は B の患者が組み入れられた（2.7.4.1.1.1.2.6 項）。SGL2005 試験は、肝機能障害を有する患者での安全性を評価することを目的とした試験ではないものの、Child-Pugh 分類グレード A 又は B の肝機能障害のある患者に本剤が投与されていることから、SGL2005 試験結果を用いて肝機能障害を有する患者での安全性を検討した。

SGL2005 試験では、420 mg/m^2 を週 2 回 3 週間投与後に 1 週間休薬するサイクルで本剤が投与され、安全性解析対象集団は 15 例であった。

SGL2005 試験で有害事象は 86.7%（13/15 例）に認められ、副作用は 66.7%（10/15 例）に認められた。Grade 3 以上の有害事象は 53.3%（8/15 例）、Grade 3 以上の副作用は 33.3%（5/15 例）に認められた（2.7.4.2.1.1.2.6 項）。全臨床試験を対象とした安全性併合解析においては、有害事象は 98.0%（247/252 例）、副作用は 65.1%（164/252 例）、Grade 3 以上の有害事象は 61.1%（154/252 例）、Grade 3 以上の副作用は 23.8%（60/252 例）に認められており（2.7.4.2.1.1.3.1 項）、SGL2005 試験と安全性併合解析の全体集団で有害事象及び副作用の全体的な発現頻度は同程度であった。また、SGL2005 試験で比較的よくみられた副作用は、器官別大分類「血液およびリンパ系障害」、「全身障害および投与局所様態」、「代謝および栄養障害」及び「神経系障害」に分類される事象であり（2.7.4.2.1.1.2.6 項）、SGL2005 試験と安全性併合解析の全体集団の有害事象の発現状況に明らかな相違は認められなかった。

5.5.8　　薬物相互作用

他の薬剤との薬物相互作用を検討する臨床試験は実施していない。

薬物相互作用については、ダリナパルシン及び血漿中の主成分である DMA^V を対象にヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験で検討した。

ダリナパルシンは CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP3A に対して阻害作用、CYP2B6、CYP2C9 及び CYP3A4 に対して誘導作用、P-gp に対する阻害作用が認められたが、本剤を静脈内投与した時の血漿中濃度は非常に低いため、臨床上問題とはならないと考えられる。

DMA^V はいずれの CYP に対しても阻害作用を示さなかったが、CYP2B6、CYP2C8 及び CYP3A4 に対して誘導作用を有すると考えられた。mRNA 誘導率はいずれの CYP に対しても 2～3 倍程度と小さいこと、本剤の臨床での投与レジメンが 5 日間連日投与後に 16 日間休薬するサイクル（21 日間サイクル）であることを踏まえると、臨床における DMA^V による誘導作用は限定的と考えられる。DMA^V は，各種トランスポーター（P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3 及び OCT2）の基質ではなく、いずれのトランスポーターに対しても阻害作用を有していなかった。

以上のことより，本剤を投与後の臨床的な相互作用の懸念は低いと考えられた。（本項3.3.1）。

5.5.9　妊婦及び授乳時の使用

妊婦又は授乳婦を対象とした本剤の臨床試験は実施していない。ダリナパルシンの乳汁中への移行は確認していない。

ウサギを用いた胚・胎児発生に関する生殖発生毒性試験の結果（2.6.6.6.2.2 項）から、胚・胎児毒性を有することが示唆された。また、細菌を用いた復帰突然変異試験及び培養ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験の結果（2.6.6.4.1.1 項及び 2.6.6.4.1.2 項）から、ダリナパルシンは変異原性を有することが示唆された。以上のことから、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とする。また、治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討することとする。

5.5.10　過量投与

本剤の過量投与に関する情報は得られていない。

海外で実施された第 1 相試験（SGL1002 試験）では、申請用量である 300 mg/m^2 よりも高い 420 mg/m^2 以上の用量で神経系障害及び精神障害の DLT が発現した。

著しい過量投与が認められた場合には、本剤の投与を中止し、患者の症状や所見に応じ、急性ヒ素中毒への対処方法に準じた処置を講ずるよう注意喚起する。

5.5.11　薬物乱用

本剤の臨床試験では、薬物乱用の報告はなかった。

5.5.12　離脱症状及び反跳現象

これまでに、本剤の離脱症状又は反跳現象を検討した試験はない。また、本剤の離脱症状又は反跳現象に関する安全上の問題は報告されていない。

5.5.13　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

精神障害に含まれる副作用として、錯乱状態、譫妄、幻覚、神経障害に含まれる副作用として浮動性めまい、傾眠が認められていることから、本剤投与により自動車運転及び機械操作に影響を及ぼすことが考えられる。このことから、本剤投与期間中に患者が自動車の運転等危険を伴う機械操作に従事させないよう注意喚起する。

5.5.14　世界における市販後使用経験

いずれの国においても本剤は市販されていないことから、該当しない。

6　ベネフィットとリスクに関する結論

6.1　治療の背景

6.1.1　　疾患又は症状

再発又は難治性の PTCL の疾患、分類及び病態については本項 1.2.1 に示した。

PTCL は、非ホジキンリンパ腫に含まれる成熟 T 細胞及び NK 細胞腫瘍に分類される。一般的に PTCL という場合、節性型に分類される PTCL-NOS、AITL、ALK 陽性 ALCL 及び ALK 陰性 ALCL の 4 つのサブタイプを指す。臨床分類では、月単位で疾患が進行するアグレッシブリンパ腫に分類される。様々な臓器浸潤を呈し、節性病変が主な臨床所見であるが、骨髄浸潤、脾臓や肝臓の腫大、皮膚病変などの節外性病変を伴う場合もある。また、随伴症状として、全身のリンパ節腫脹、発熱、体重減少、盗汗などの全身症状がみられる。主な臨床所見は、節性病変のほか、骨髄浸潤、脾臓や肝臓の腫大、皮膚病変などの節外性病変であり、全身のリンパ節腫脹、発熱、体重減少、盗汗などの随伴症状がみられる。DLBCL に比べて PTCL の予後は不良であり、特に、再発又は難治例で OS 及び PFS を延長させることができる治療法が未だ確立されていない。

6.1.2　　現行の治療

PTCL に対する現行の治療については本項 1.2.2 に示したとおり、日本の日本血液学会、米国の NCCN 及び欧州の ESMO などからガイドラインが発出されている。

再発又は難治性の PTCL に対して行われる二次治療以降は、造血器腫瘍診療ガイドラインでは、いずれのサブタイプにおいても「臨床試験への参加」又は救援療法が推奨されている。救援療法としては、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 で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。PTCL では、救援療法としての化学療法の奏効率が低く、自家移植が可能な患者が少ない。また、同種移植は、自家移植に比べて実施可能性と有効性が示唆されているものの、移植関連死の割合が高いことから、積極的に選択すべきと判断する基準は現時点で確立していない。

近年、再発又は難治性の PTCL 治療に使用可能な薬剤として、ブレンツキシマブ ベドチン、モガムリズマブ、フォロデシン塩酸塩、プララトレキサート、ロミデプシン及びデニロイキンジフチトクスが承認された。抗体技術を用いた医薬品や分子標的薬などが使用可能となっているが、そ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。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ため、これらの治療薬で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治療法が必要とされている。さらに、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、加えて B 細胞性リンパ腫における CD20 のような明らかな標的分子が解明されていないため、ひとつでも多くの治療選択肢が増えることの医療ニーズは高い。

6.2　ベネフィット

再発又は難治性の PTCL 患者における本剤のベネフィットは、主に、アジア共同第 2 相試験である SP-02L02 試験により評価した。SP-02L02 試験の成績から得られた本剤のベネフィットは以下のとおりである。

- **再発又は難治性の PTCL 患者に対する本剤の有効性が確認された。**

中央判定による奏効率は 19.3%（11/57 例、90%信頼区間：11.2%～29.9%）であり、事前に設定した閾値奏効率（10%）を有意に上回ることが示され（二項検定：p=0.024）、再発又は難治性の PTCL 患者に対する本剤の効果が検証された。主治医判定による奏効率は 26.3%（15/57 例、90%信頼区間：17.0～37.6%）であった。奏効率は、腫瘍量が減少した被験者の割合を示し、薬物による直接的な抗腫瘍効果を表す指標とされている。また、判定に用いた IWG 2007 判定基準は FDG-PET を用いた抗腫瘍効果を加味した基準で、リンパ節病変に加えて骨髄浸潤や肝臓・脾臓などの節外病変の評価も含んでいるため、多様な臨床症状を呈する PTCL に対する効果を包括的に評価することが可能であり、CT のみで行う評価よりも予後との相関が良いとされている（Juweid et al 2007）。このため、IWG 2007 判定基準によって奏効が得られることは、リンパ腫病変の正常化若しくは消失又は縮小を示し、種々の臨床症状の改善に繋がり、ひいては患者の Quality of Life 向上に寄与すると予想される。

再発又は難治性の PTCL に対して近年承認された単剤治療を上回るような奏効率は SP-02L02 試験で得られなかったものの（表 2.5.4 - 3）、PFS 及び OS は同程度であり、また、本剤投与によって半数以上の被験者で腫瘍の縮小がみられ、また約半数の被験者で病勢の改善又は安定がみられたことから、本剤の有効性はこれらの薬剤と遜色はないと考えられた。

以上のように、再発又は難治性の PTCL に確立された標準治療がなく予後不良である現状を考慮すると、本剤が再発又は難治性の PTCL に対する新たな治療選択肢のひとつとなり得ると考える。

有効性の結果は、エビデンスレベルが高いとされる二重盲検比較試験に基づくものではない。しかし、SP-02L02 試験の主要評価項目で用いた IWG 2007 判定基準は、CT 及び FDG-PET による画像評価、骨髄浸潤や肝臓及び脾臓の腫大といった客観的な指標を用いた効果判定基準であり、また、第三者機関である中央画像評価機関で画像評価を行い、その評価結果に基づいて効果安全性評価委員会で総合効果の中央判定を行った。また、PTCL は、疾患の悪性度や活動性・侵攻性の観点からアグレッシブリンパ腫に分類されており、自然治癒はなく月単位で進行する疾患であり、治療効果の有無が病態に大きく影響する。以上のことから、SP-02L02 試験で適切に薬効評価が行えていると考える。

また、PTCL 自体が稀な疾患であるため全てのサブタイプでベネフィットを評価することは困難であり、本剤のベネフィットは再発又は難治性の PTCL のうち、PTCL-NOS、AITL 及び ALK 陰性 ALCL 患者における評価に基づいている。しかし、本剤の作用機序が特定の分子や抗原を標的とするものではなく、また、SP-02L02 試験の結果から本剤が抗腫瘍効果を有することは明ら

かであることから、治験に組み入れられなかったサブタイプの PTCL に対しても本剤の効果が期待できる。再発又は難治性の PTCL には確立された標準治療がなく予後不良であるため、治験に組み入れられなかったサブタイプの PTCL に対しても本剤による治療機会を設け、治療選択肢を増やすことには臨床的な意義があると考える。

- **前治療で効果が認められなかった難治の PTCL 患者でも効果が期待できる。**

本剤は既存の抗悪性腫瘍薬と異なる作用機序を有するため、既存の治療薬による前治療の後に再発若しくは再燃した場合や難治の場合でも効果を示すことが推察される。SP-02L02 試験では、直近の前治療で効果がみられなかった（直近の前治療の効果が SD 又は PD）被験者でも 25.0%（4/16 例）の奏効例が認められた。なお、SP-02L02 試験には、再発又は難治性の PTCL に対して近年承認された単剤治療後の患者も組み入れられており、本剤の奏効例にはこれらの治療による再発例も 2 例含まれている。また、SP-02L02 試験での奏効例における前治療のレジメン数は、最大で 8 レジメンであった。

- **適用できる再発又は難治性の PTCL 患者に制限が少ない。**

本剤は、抗体技術を用いた医薬品や分子標的薬などのように、効果や適応がある特定の疾患群又は患者に限定されることがない。また、民族別、性別、年齢別（65 歳未満・65 歳以上）、PTCL のサブタイプ別、臨床病期別（Ann Arbor 分類）、予後リスクグループ別（IPI 及び PIT）及び直近の前治療の効果別の集計を行った結果、日本人の奏効率が日本人以外よりやや高く、また、他のサブタイプに比べて AITL で奏効率が高かったが、その他の部分集団の奏効率に明らかな相違はみられなかった。SP-02L02 試験の被験者数が限られているため、正確な評価は困難であるものの、患者背景に関わらず、概ね一定の効果が得られると考えられる。

- **本剤の投与が奏効した患者で効果の持続が認められる。**

主治医判定により奏効と判定された 15 例中 12 例はサイクル 3 までに奏効と判定された。奏効とされた 15 例の DOR の中央値は 158 日であり、本剤の治療効果は一定期間持続することが示された。

主治医判定による PFS 及び OS の中央値は各々99 日（3.3 か月）及び 529 日（17.4 か月）であり、再発又は難治性の PTCL に対して近年承認された単剤治療と比べて遜色はないものであった（表 2.5.4 - 3）。さらに、米国の調査報告で、1999～2015 年に PTCL-NOS と診断された患者 135 例の初回、2 回目及び 3 回目の再発又は増悪後の治療成功生存率（Failure-free survival：疾患の進行や再発がみられず、他の治療が開始されず生存している期間、FFS）の中央値は、各々3.1 か月、2.5 か月及び 2.1 か月、AITL と診断された患者 105 例の初回、2 回目及び 3 回目の再発又は増悪後の FFS の中央値は、各々5.5 か月、2.9 か月及び 2.3 か月であり、PTCL-NOS 及び AITL のいずれにおいても FFS の延長はみられていない。なお、プララトレキサート及びロミデプシンによる治療を受けた患者の FFS の中央値は 3.0 か月及び 2.5 か月であった（Chihara et al 2017）。これらのことを考慮すると、本剤の PFS 及び OS は概ね良好であり、再発又は難治性の PTCL 患者の予後の改善が期待できると考えられた。

なお、4 例で 10 サイクルを超える本剤の投与が行われ、最も長期に本剤を投与した被験者では、主治医判定で奏効を持続したまま約 41 か月にわたって本剤が 39 サイクル投与された。

6.3　リスク

これまでに実施された臨床試験成績から得られた本剤のリスクは以下のとおりである。

副作用

安全性併合解析対象集団 252 例において 5%以上の被験者で認められた副作用は、悪心［39 例（15.5%）］、疲労［32 例（12.7%）］、貧血［22 例（8.7%）］、食欲減退［20 例（7.9%）］、発熱［19 例（7.5%）］、嘔吐、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加［各 18 例（7.1%）］、浮動性めまい［15 例（6%）］、便秘及び頭痛［各 14 例（5.6%）］、並びに倦怠感［13 例（5.2%）］であった。

死亡例

評価資料に含めた臨床試験のうち、試験期間中の死亡は SP-02L02 試験で 6/65 例（9.2%）に認められ、疾患進行による死亡例［2/65 例（3.1%）］を除く被験者の死因は、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 1/65 例（1.5%）であった。このうち、1 例（1.5%）に発現した低体温は本剤との関連性は関連ありと判定された。

参考資料に含めた臨床試験で認められた試験期間中の死亡は、36 例であったが、全ての死因が本剤との関連性が否定された。

重篤な副作用

安全性併合解析対象集団 252 例において重篤な副作用は 25 例（9.9%）に認められた。その内訳は、錯乱状態［5 例（2.0%）］、発熱性好中球減少症及び発熱［各 3 例（1.2%）］、精神状態変化、脱水及び運動失調［各 2 例（0.8%）］、並びに幻覚、貧血、高カリウム血症、低リン酸血症、疲労、低体温、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、脳梗塞、構語障害、腹痛、マロリー・ワイス症候群、悪心、嘔吐、びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫、回転性めまい、静脈炎、低酸素症及び転倒［各 1 例（0.4%）］であった。

投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象については、第 2 相臨床試験 4 試験（評価資料：SP-02L02 試験、参考資料：SGL2001b 試験、SGL2005 試験及び SGL2003 試験）で検討した。

SP-02L02 試験では、7 例（10.8%）が副作用により次サイクルへの移行を中止し、試験終了に至った。このうち 5 例の被験者は、試験中止基準に基づき、副作用が Grade 1 以下又は試験開始前の状態まで軽快／回復しなかったために次サイクルの本剤投与を中止した。その他 2 例は副作用のため治験担当医が本剤の投与継続を実施しない判断を下した。試験中止に至った副作用は、末梢性ニューロパチー（Grade 2）（1 例）、脳梗塞（Grade 2）（1 例）、白血球数減少（Grade 3）（1

例)、回転性めまい（Grade 3）（1 例)、発疹（Grade 3）（1 例)、発熱（Grade 3）（1 例）及び心筋炎 Grade 1（1 例）であった。

SGL2001b 試験において投与中止に至った有害事象は 5 例（29.4%）に認められた。その内訳は、疾患進行、疼痛、活動状態低下、過敏症、高カルシウム血症及び急性腎不全であり、各事象とも 1 例（5.9%）に認められた。

SGL2003 試験において投与中止に至った有害事象は 12 例（24.0%）に認められた。その内訳は、悪性新生物進行［7 例（14.0%)］、疾患進行及び低血圧［各 2 例（4.0%)］、歩行障害、胸水、頻呼吸、発熱性好中球減少症、肺炎及び血胸［各 1 例（2.0%)］であった。

SGL2005 試験において投与中止に至った有害事象は 3 例（20.0%）に認められた。その内訳は、胃腸出血、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び脱水であり、各事象とも 1 例（6.7%）に認められた。

精神障害に該当する副作用

評価資料に含めた 3 試験の安全性併合解析において器官別大分類「精神障害」に含まれる副作用は 12 例（13.6%）に認められた。2 例以上の被験者で認められた精神障害に該当する副作用は、譫妄 7 例（8.0%)、幻覚 4 例（4.5%)、不眠症 3 例（3.4%）及び錯乱状態 2 例（2.3%）であった。

神経系障害に該当する副作用

評価資料に含めた 3 試験の安全性併合解析において器官別大分類「神経系障害」に含まれる副作用は 18 例（20.5%）に認められた。2 例以上の被験者で認められた神経系障害に該当する副作用は、傾眠 5 例（5.7%)、味覚不全 4 例（4.5%)、末梢性感覚ニューロパチー3 例（3.4%)、並びに浮動性めまい及び感覚鈍麻各 2 例（2.3%）であった。

肝機能に関連する副作用

安全性併合解析対象集団において肝機能に関連する副作用［グループ化事象の「肝機能検査値異常」）は 23 例（9.1%）に認められた。

血球減少症に関連する副作用

安全性併合解析対象集団において認められた血球減少症に関連する副作用は、貧血［23/252 例（9.1%)］、好中球減少症［15/252 例（6.0%)］、血小板減少症［14/252 例（5.6%)］、リンパ球数減少症［6/252 例（2.4%)］、白血球数減少症［6/252 例（2.4%)］であった。

心電図 QT/QTc 間隔延長

再発又は難治性の PTCL 患者を対象に SP-02L01 試験及び SP-02L03 試験では詳細な心電図検査を実施し、QT/QTc 間隔延長のリスクについて評価したが、QTcF の time-matched baseline からの変化量と血漿中ヒ素濃度に相関性は認められず（r=0.003)、本剤の投与量及び投与期間に依存した明らかな QTcF の変動は認められなかった。

安全性併合解析において認められた心電図所見に関連した有害事象は、心電図 QT 延長［12/252 例（4.8%)］、心電図異常 T 波、心電図 ST-T 部分異常、心電図 PR 延長［各 1/252 例（0.4%)］であった。心電図所見に関連した副作用は、心電図 QT 延長［10/252 例（4.0%)］、心

電図 PR 延長［1/252 例（0.4%）］であった。このうち、本剤の投与レジメンが 300 mg/m^2 5 日間連日投与であった被験者は心電図 QT 延長［5/158 例（3.2%）］、心電図 PR 延長［1/158 例（0.6%）］であった。

本剤の安全性については、対照群をおいて評価されたものではない。また、SP-02L02 試験の一部の被験者で投与が継続されていたため、本承認申請資料中の安全性併合解析には、20■ 年 2 月 26 日時点で本剤を継続投与中であった 2 例の第 7 サイクル以降の安全性データが含まれていない。加えて、再発又は難治性の PTCL は治療が奏効してもいずれ増悪する進行性の予後不良な疾患であり、本剤治療中に病勢の進行や再発が認められた場合、又は許容できない副作用が認められた場合は他の治療に切り替えられる。このため、SP-02L02 試験の 4 例で 10 サイクルを超える本剤の投与が行われ、最も長期に本剤を投与した被験者で約 41 か月にわたって本剤が 39 サイクル投与されてはいるものの、本剤を長期間使用した際の安全性のデータは限られている。

6.4　ベネフィット・リスク評価

本剤は、再発又は難治性の PTCL 患者を対象とした SP-02L02 試験において、本剤を 1 回 300 mg/m^2、1 日 1 回、5 日間連日静脈内投与後 16 日間休薬する 21 日間サイクルの用法・用量を用い、主要評価項目とした中央判定による奏効率（19.3%、90%信頼区間：11.2%～29.9%）が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（p=0.024）ことにより効果が検証された。また、半数以上の被験者で腫瘍の縮小が認められた。直近の前治療で効果が認められなかった（直近の前治療の効果が SD 又は PD であった）難治例でも 25.0%の奏効例が認められた。奏効が得られた患者では、リンパ腫病変の正常化若しくは消失又は縮小が示され、種々の臨床症状の改善に繋がり、ひいては患者の Quality of Life 向上に寄与すると予想される。

さらに、SP-02L02 試験での本剤の PFS 及び OS の中央値は各々99 日及び 529 日と概ね良好であり、再発又は難治性の PTCL 患者の予後の改善が期待できると考えられた。

これまで実施した臨床試験での副作用の発現頻度は 65.1%（164/252 例）であったが、Grade 3 以上の発現頻度は高くなく、特に血球減少症に関連する副作用は他の PTCL 治療薬より発現頻度及び重症度が低く、いずれの試験においても忍容性は良好であった。十分な観察を行った上で適切な処置を行うことでリスクは管理可能なものであった。このことは、SP-02L02 試験において許容できない有害事象により次サイクルへの移行を中止し、試験終了に至った被験者は 65 例中 7 例（10.8%）のみであったことからも裏付けられている。

なお、本剤の投与時間は 1 時間であり、また、安全性プロファイルが良好であるため、外来で治療可能であることから、持続点滴などによる長時間の身体的拘束や入院が不要であり、患者の身体的・精神的・経済的な負担が軽減されることが予想される。

再発又は難治性の PTCL は、確立された標準治療がなく予後が不良な疾患である。近年、抗体技術を用いた医薬品や分子標的薬などが使用可能となっているが、そ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。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ため、忍容不能な副作用が発現した場合、又は

これらの治療薬で再発若しくは再燃した場合や難治の場合に代替できる治療法が必要とされている。さらに、PTCL は、heterogeneous な疾患であり、加えて B 細胞性リンパ腫における CD20 のような明らかな標的分子が解明されていないため、ひとつでも多くの、かつ既存の抗悪性腫瘍薬と異なる作用機序を有する治療選択肢が増えることの医療ニーズは高い。よって、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投与によるリスクの発現を注意深く観察しながら本剤による治療を実施することは意義があるものと考える。加えて、本剤は、安全性プロファイルが良好であり、特に血球減少症に関連する副作用が他の PTCL 治療薬より発現頻度及び重症度が低いことから、他の PTCL 治療薬と組み合わせた併用療法の検討も可能であるため、将来的には、難治性の PTCL に対する治療効果をより増強させる併用療法の開発に寄与することも期待できる（2.6.2.5.2 項）。

以上より、「再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫」を有する患者に対し、本剤を 1 回 300 mg/m^2、1 日 1 回、5 日間連日静脈内投与後 16 日間休薬する 21 日間サイクルを反復する治療のベネフィットはリスクを上回ると考える。

6.5　補遺

該当しない。

7　参考文献

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. Pathol Int. 2008;58(3):174-82.（5.4.1）

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. Jpn J Radiol. 2018;36(11):686-90.（5.4.2）

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. J Clin Oncol. 1999;17(4):1244-53.（5.4.3）

Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. J Clin Oncol. 2007;25(5):579-86.（5.4.4）

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. Br J Haematol. 2017;176(5):750-8.（5.4.5）

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. J Clin Oncol. 2012;30(6):631-6.（5.4.6）

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. Ann Oncol. 2015;26 Suppl 5:v108-15.（5.4.7）

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.（5.4.8）

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. The Lancet. 2019;393(10168):229-40.（5.4.9）

Hussein MA. Trials of arsenic trioxide in multiple myeloma. Cancer Control. 2003;10(5):370-4.（5.4.10）

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. Clin Cancer Res. 2004;10(16):5494-500.（5.4.11）

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. J Clin Oncol. 2007;25(5):571-8.（5.4.12）

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;112(6):2426-35.（5.4.43）

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.（5.4.13）

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.（5.4.14）

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. J Clin Oncol. 2013;31(16):1970-6.（5.4.15）

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. Cancer Sci. 2017;108(10):2061-8.（5.4.16）

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. Int J Hematol. 2017;106(5):655-65.（5.4.17）

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. Ann Hematol. 2019;98(1):131-42.（5.4.18）

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - T-Cell Lymphomas Version 1. 2021. http://www.nccn.org（5.4.19）

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. J Clin Oncol. 2011;29(9):1182-9.（5.4.20）

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. J Clin Oncol. 2015;33(23):2492-9.（5.4.21）

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. Cancer Sci. 2014;105(7):840-6.（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. J Clin Oncol. 2014;32(11):1157-63.（5.4.23）

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. J Clin Oncol. 2012;30(18):2190-6.（5.4.24）

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. Leuk Lymphoma. 2013;54(3):507-13.（5.4.25）

Raab A, Meharg AA, Jaspars M, Genney DR, Feldmann J. Arsenic–glutathione complexes—their stability in solution and during separation by different HPLC modes. J Anal At Spectrom. 2004;19(1):183-90.（5.4.26）

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. Blood. 2008;111(12):5496-504.（5.4.27）

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(). Leuk Lymphoma. 2017;58(10):2319-27.（5.4.28）

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.（5.4.29）

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.（5.4.30）

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.（5.4.31）

Waxman S, Anderson KC. History of the development of arsenic derivatives in cancer therapy. Oncologist. 2001;6 Suppl 2:3-10.（5.4.32）

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.（5.4.34）

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）.（5.4.35）

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）.（5.4.36）

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）.（5.4.37）

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）.（5.4.38）

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）.（5.4.39）

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.（5.4.40）

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（5.4.41）

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（5.4.42）