

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018(2019年更新版)に準拠して作成

## 抗悪性腫瘍剤/有機ヒ素製剤

薬価基準収載

劇薬・処方箋医薬品<sup>注)</sup>

ダリナパルシン注射剤

ダルビアス<sup>®</sup> 点滴静注用 135mgDARVIAS<sup>®</sup> Injection 135mg

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

剤形	注射剤(凍結乾燥注射剤)
製剤の規制区分	劇薬・処方箋医薬品 (注意-医師等の処方箋により使用すること)
規格・含量	1バイアル中にダリナパルシン150mgを含有する注射剤
一般名	和名:ダリナパルシン(JAN) 洋名:Darinaparsin(JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認年月日:2022年6月20日 薬価基準収載年月日:2022年8月18日 販売開始年月日:2022年8月22日
製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元(輸入):ソレイジア・ファーマ株式会社 販 売:日本化薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	日本化薬株式会社 医薬品情報センター TEL 0120-505-282 FAX 050-3730-9238 日本化薬 医療関係者向け情報サイト <a href="https://mink.nipponkayaku.co.jp/">https://mink.nipponkayaku.co.jp/</a>

本IFは2022年8月作成の電子添文の記載に基づき作成した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

# 医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

## —日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

### 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書(以下、添付文書)がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者(以下、MR)等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム(以下、IFと略す)が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬)学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構(以下、PMDA)の医療用医薬品情報検索のページ(<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

### 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

### 3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。製

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

#### 4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

# 目 次

<b>I. 概要に関する項目</b> .....	1	<b>V. 治療に関する項目</b> .....	9
1. 開発の経緯 .....	1	1. 効能又は効果 .....	9
2. 製品の治療学的特性 .....	2	2. 効能又は効果に関連する注意 .....	9
3. 製品の製剤学的特性 .....	3	3. 用法及び用量 .....	9
4. 適正使用に関して周知すべき特性 .....	3	4. 用法及び用量に関連する注意 .....	10
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 .....	3	5. 臨床成績 .....	11
6. RMPの概要 .....	3		
<b>II. 名称に関する項目</b> .....	4	<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b> .....	20
1. 販売名 .....	4	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 .....	20
2. 一般名 .....	4	2. 薬理作用 .....	20
3. 構造式又は示性式 .....	4		
4. 分子式及び分子量 .....	4	<b>VII. 薬物動態に関する項目</b> .....	25
5. 化学名(命名法)又は本質 .....	4	1. 血中濃度の推移 .....	25
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 .....	4	2. 薬物速度論的パラメータ .....	26
		3. 母集団(ポピュレーション)解析 .....	27
<b>III. 有効成分に関する項目</b> .....	5	4. 吸収 .....	27
1. 物理化学的性質 .....	5	5. 分布 .....	27
2. 有効成分の各種条件下における安定性 .....	5	6. 代謝 .....	27
3. 有効成分の確認試験法、定量法 .....	5	7. 排泄 .....	29
		8. トランスポーターに関する情報 .....	29
<b>IV. 製剤に関する項目</b> .....	6	9. 透析等による除去率 .....	29
1. 剤形 .....	6	10. 特定の背景を有する患者 .....	30
2. 製剤の組成 .....	6	11. その他 .....	30
3. 添付溶解液の組成及び容量 .....	6		
4. 力価 .....	6	<b>VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目</b> .....	31
5. 混入する可能性のある夾雑物 .....	6	1. 警告内容とその理由 .....	31
6. 製剤の各種条件下における安定性 .....	7	2. 禁忌内容とその理由 .....	31
7. 調製法及び溶解後の安定性 .....	7	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 .....	31
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化) .....	7	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 .....	31
9. 溶出性 .....	7	5. 重要な基本的注意とその理由 .....	31
10. 容器・包装 .....	8	6. 特定の背景を有する患者に関する注意 .....	32
11. 別途提供される資材類 .....	8	7. 相互作用 .....	34
12. その他 .....	8	8. 副作用 .....	35
		9. 臨床検査結果に及ぼす影響 .....	38
		10. 過量投与 .....	38
		11. 適用上の注意 .....	38
		12. その他の注意 .....	39

<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b> .....	40	<b>XI. 文献</b> .....	47
1. 薬理試験 .....	40	1. 引用文献 .....	47
2. 毒性試験 .....	41	2. その他の参考文献 .....	48
<b>X. 管理的事項に関する項目</b> .....	45	<b>XII. 参考資料</b> .....	49
1. 規制区分 .....	45	1. 主な外国での発売状況 .....	49
2. 有効期間 .....	45	2. 海外における臨床支援情報 .....	49
3. 包装状態での貯法 .....	45	<b>XIII. 備考</b> .....	50
4. 取扱い上の注意 .....	45	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに あたっての参考情報 .....	50
5. 患者向け資材 .....	45	2. その他の関連資料 .....	50
6. 同一成分・同効薬 .....	45		
7. 国際誕生年月日 .....	45		
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、 薬価基準収載年月日、販売開始年月日 .....	45		
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の 年月日及びその内容 .....	45		
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容 .....	45		
11. 再審査期間 .....	46		
12. 投薬期間制限に関する情報 .....	46		
13. 各種コード .....	46		
14. 保険給付上の注意 .....	46		

## 略語一覧

略語	用語	
AITL	angiimmunoblastic T-cell lymphoma	血管免疫芽球形T細胞リンパ腫
ALCL	anaplastic large cell lymphoma	未分化大細胞型リンパ腫
ALK	anaplastic lymphoma kinase	未分化リンパ腫キナーゼ
APL	acute promyelocytic leukemia	急性前骨髄球性白血病
AUC	area under the concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
BCRP	breast cancer resistance protein	乳がん耐性蛋白質
C <sub>max</sub>	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CR	complete response	完全奏効(効果判定基準)
DLT	dose-limiting toxicity	用量制限毒性
DOR	duration of response	奏効期間
ELISA	enzyme-linked immuno-sorbent assay	酵素結合免疫吸着測定法
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
hERG	human ether-à-go-go related gene	ヒト ether-à-go-go 関連遺伝子
hIgG	human immunoglobulin G	ヒト免疫グロブリンG
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	hydrogen peroxide	過酸化水素
IC <sub>50</sub>	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
MedDRA	medical dictionary for regulatory activities terminology	ICH国際医薬用語集
MTD	maximum tolerated dose	最大耐量
MTS	3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-5-(3-carboxymethoxyphenyl)-2-(4-sulfophenyl)-2H-tetrazolium	3-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-5-(3-カルボキシメトキシフェニル)-2-(4-スルホフェニル)-2H-テトラゾリウム
MTT	3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide	3-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2,5-ジフェニルテトラゾリウムブロミド
NOAEL	no observed adverse effect level	無毒性量
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
OS	overall survival	全生存期間
PD	progressive disease	進行(効果判定基準)
PFS	progression free survival	無増悪生存期間
P-gp	P-glycoprotein	P-糖蛋白質
PI	propidium iodide	ヨウ化プロピジウム
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PR	partial response	部分奏効(効果判定基準)
PTCL	peripheral T-cell lymphoma	末梢性T細胞リンパ腫
PTCL-NOS	peripheral T-cell lymphoma not otherwise specified	末梢性T細胞リンパ腫－非特定型

略語	用語	
PTPC	permeability transition pore complex	ミトコンドリア透過性遷移孔複合体
QTc	QT interval corrected for heart rate	補正QT間隔
ROS	reactive oxygen species	活性酸素種
SD	stable disease	安定(効果判定基準)
TCL	T-cell lymphoma	T細胞リンパ腫
TTR	time to response	奏効までの期間

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

ダルビアス<sup>®</sup>点滴静注用135mg (本剤) の有効成分であるダリナパルシンは、生体内における無機ヒ素化合物の代謝過程で生じる中間代謝物の一つであり、グルタチオン抱合体構造を有する有機ヒ素化合物である。本剤は、腫瘍細胞の細胞膜表面に発現するシスチントランスポーターを介する機序等により細胞内に取り込まれた後に、ミトコンドリアの機能障害(膜電位の低下等)、細胞内活性酸素種の産生促進等を引き起こすことにより、アポトーシス及び細胞周期停止を誘導し、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている。

再発又は難治性の末梢性T細胞リンパ腫 (PTCL) を予定効能又は効果として、2つの第 I 相試験 (SP-02L01 試験及びSP-02L03 試験) が日本及び韓国でそれぞれ2012年2月及び2012年10月から実施され、本剤の安全性及び忍容性が確認された。その後、再発又は難治性のPTCL患者を対象とした国際共同第 II 相試験 (SP-02L02 試験) が実施され、再発又は難治性のPTCLに対する一定の有効性及び許容可能な安全性が示された。これらの試験成績に基づき、2021年6月に日本での本剤の承認申請を行い、2022年6月に「再発又は難治性の末梢性T細胞リンパ腫」の適応で承認取得し、2022年8月に販売を開始した。



## 2. 製品の治療学的特性

1. 本剤の有効成分であるダリナパルシンは、生体内における無機ヒ素化合物の代謝過程で生じる中間代謝物の一つであり、グルタチオン抱合体構造を有する有機ヒ素化合物である。  
(「II. 3. 構造式又は示性式」の項参照)
2. 本剤は、腫瘍細胞の細胞膜表面に発現するシスチントランスポーターを介する機序等により細胞内に取り込まれた後に、ミトコンドリアの機能障害(膜電位の低下等)、細胞内活性酸素種の産生促進等を引き起こすことにより、アポトーシス及び細胞周期停止を誘導し、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている。  
(「VI. 2. (1)作用部位・作用機序」の項参照)
3. 再発又は難治性のPTCL患者を対象とした国際共同第II相試験(SP-02L02試験)において、奏効率(完全奏効又は部分奏効が認められた患者の割合)は19.3%(11/57例)、90%信頼区間は11.2~29.9%であり、本剤の有効性が示された。  
(「V. 5. (3)用量反応探索試験」の項参照)
4. 再発又は難治性のPTCL患者を対象とした国際共同第II相試験(SP-02L02試験)において、本剤が投与された安全性解析対象65例に認められた主な副作用は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加(16.9%)、発熱及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加(15.4%)、倦怠感(13.8%)、貧血(12.3%)、食欲減退及び血小板数減少(10.8%)等であった。(承認時)  
(「V. 5. (3)用量反応探索試験」の項参照)
5. 重大な副作用として、骨髄抑制、感染症、精神障害、中枢神経障害、QT間隔延長があらわれることがある。主な副作用(5%以上)として、味覚障害、末梢性感覚ニューロパチー、嘔吐、食欲減退、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、疲労(倦怠感)、発熱が認められている。  
(「VIII. 8. (1)重大な副作用と初期症状」、「VIII. 8. (2)その他の副作用」の項参照)  
詳細は、最新の電子添文の副作用及び臨床成績の安全性の結果を参照のこと。

# I. 概要に関する項目

## 3. 製品の製剤学的特性

バイアルにコップ型プロテクト包装(バイアルプロテクトパック<sup>®</sup> II)を施した。  
(「IV. 10. 容器・包装」の項参照)

## 4. 適正使用に関して 周知すべき特性

適正使用に関する資料、 最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	(「I.6. RMPの概要」の項参照)
追加のリスク最小化活動として 作成されている資料	有	・医療従事者向け資料(適正使用ガイド) の作成と配布
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

(2023年5月時点)

## 5. 承認条件及び流通・ 使用上の制限事項

### (1) 承認条件

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。(「I.6. RMPの概要」の項参照)
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

### (2) 流通・使用上の 制限事項

該当しない

## 6. RMPの概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
骨髄抑制	末梢神経障害	なし
感染症		
精神障害(せん妄、錯乱等)		
中枢神経障害		
QT間隔延長		
有効性に関する検討事項		
該当なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動 ・一般使用成績調査(全例調査)
有効性に関する調査・試験の計画の概要
なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動 ・医療従事者向け資料(適正使用ガイド)の作成と配布

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認すること。

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

ダルビアス<sup>®</sup>点滴静注用135mg

#### (2) 洋名

DARVIAS<sup>®</sup> Injection 135mg

#### (3) 名称の由来

一般名であるダリナパルシン (Darinaparsin) と、ダリナパルシンが有機ヒ素化合物であることから、ヒ素の元素記号である「As」を組み合わせて「Darvias (ダルビアス)」とした。

### 2. 一般名

#### (1) 和名(命名法)

ダリナパルシン (JAN)

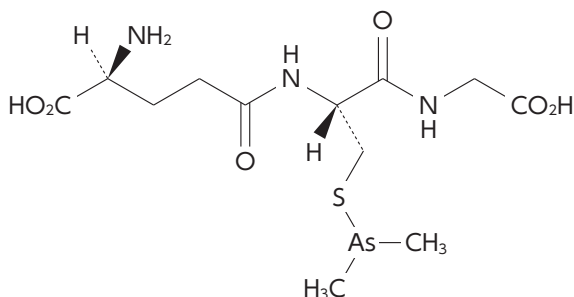
#### (2) 洋名(命名法)

Darinaparsin (JAN)  
darinaparsin (USAN, INN)

#### (3) ステム

不明

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式 : C<sub>12</sub>H<sub>22</sub>AsN<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S

分子量 : 411.31

### 5. 化学名(命名法)又は本質

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

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

SP-02、ZIO-101、FP0054、SGLU-1、SGLU、FP-274

# Ⅲ. 有効成分に関する項目

## 1. 物理化学的性質

### (1) 外観・性状

白色～灰白色の結晶性の粉末である。

### (2) 溶解性

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

### (3) 吸湿性

相対湿度0～95%で低吸湿性(0.8%質量増加)であることが示された。

### (4) 融点(分解点)、 沸点、凝固点

融点：約196℃(分解)

### (5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

### (6) 分配係数

Log D=0

### (7) その他の主な 示性値

該当資料なし

## 2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	-70±10℃	二重のテトラフルオロエチレン・ヘキサフルオロプロピレン共重合体 (FEP) 製の袋 (一次包装) / ファイバードラム (二次包装)	36ヵ月	規格内
苛酷試験	5±3℃	二重のテトラフルオロエチレン・ヘキサフルオロプロピレン共重合体 (FEP) 製の袋 (一次包装) / ファイバードラム (二次包装)	6ヵ月	類縁物質の増加、含量の低下を認め規格外となった
光安定性試験	総照度120万lx・hr及び総近紫外放射エネルギー200W・hr/m <sup>2</sup> 以上照射	ガラスバイアル	曝光後	類縁物質の増加、含量の低下を認め規格外となった

## 3. 有効成分の 確認試験法、定量法

確認試験法：核磁気共鳴スペクトル測定法、液体クロマトグラフィー

定量法：液体クロマトグラフィー

# IV. 製剤に関する項目

## 1. 剤形

### (1) 剤形の区別

注射剤(凍結乾燥注射剤)

### (2) 製剤の外観及び性状

白色～灰白色の塊(凍結乾燥ケーキ)  
本剤を注射用水で溶解するとき、無色澄明の液となる。

### (3) 識別コード

該当しない

### (4) 製剤の物性

pH\* : 4.5～6.0  
比重\* : 1.03  
浸透圧比\* : 約1.4(生理食塩液に対する比)  
\* : 本剤1バイアルを注射用水1.8mLに溶解したとき

### (5) その他

バイアル内は窒素で充填されている。

## 2. 製剤の組成

### (1) 有効成分 (活性成分)の 含量及び添加剤

有効成分	1バイアル中 ダリナバルシン 150mg <sup>注)</sup>
添加剤	1バイアル中 pH調節剤

注)本剤は調製時の損失を考慮し、1バイアルから135mgを注射可能な量として確保するために過量充填されており、1.8mLで溶解したときに75mg/mLとなる。

### (2) 電解質等の濃度

該当しない

### (3) 熱量

該当しない

## 3. 添付溶解液の組成 及び容量

該当しない

## 4. 力価

該当しない

## 5. 混入する可能性の ある夾雑物

製剤特有の分解生成物は認められていない。

## IV. 製剤に関する項目

### 6. 製剤の各種条件下における安定性

	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	5±3℃	無色ガラスバイアル	36ヵ月	規格内であった
加速試験	25±2℃/60±5%	無色ガラスバイアル	6ヵ月	規格内であった
光安定性試験	総照度120万lx・hr以上及び総近紫外放射エネルギー200W・hr/m <sup>2</sup> 以上照射	無色ガラスバイアル	曝光後	類縁物質の増加、含量の低下を認め規格外となった

試験項目：含量、性状、pH、類縁物質、不溶性異物、不溶性微粒子、再溶解時間等

### 7. 調製法及び溶解後の安定性

本剤1バイアルに注射用水1.8mLを注入後、澄明で均一になるまでバイアルを振り混ぜ、75mg/mLの溶解液を調製する。溶解液調製後は速やかに希釈液を調製すること。なお、溶解後やむを得ず保存する場合は、室温では6時間以内、2～8℃では24時間以内に希釈すること。

必要な投与量を含む溶解液をバイアルから抜き取り、生理食塩液250mLに加えて混和し、希釈液を調製する。希釈液調製後は速やかに投与すること。なお、希釈後やむを得ず保存する場合は室温で保存し、24時間以内に投与すること。

#### 注射用水で溶解後の安定性

保存条件		溶解直後	6時間後	24時間後
2～8℃遮光	含量(%)	101.2%	—	100.4%
15～25℃散光	含量(%)	101.2%	100.6%	100.2%*

\*：分解物の増加が認められた

#### 生理食塩液(250mL)で希釈後の安定性

保存条件		配合直後	3時間後	6時間後	24時間後
15～25℃散光	含量(%)*	100.0%	99.9%	100.0%	99.6%

\*：希釈直後のダリナパルシン濃度を100.0%としたときの残存率

### 8. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

他の注射剤と配合又は混注しないこと。

### 9. 溶出性

該当しない

<p>10. 容器・包装</p> <p>(1) 注意が必要な 容器・包装、外観が 特殊な容器・包装 に関する情報</p>	<p>バイアル底部と側面全体を樹脂製コップで包み込むコップ型プロテクト包装 (バイアルプロテクトパック<sup>®</sup> II) を施した。</p>
<p>(2) 包装</p>	<p>1バイアル</p>
<p>(3) 予備容量</p>	<p>該当しない</p>
<p>(4) 容器の材質</p>	<p>バイアル：ホウケイ酸ガラス ゴム栓：ブチルゴム クrimpキャップ：プラスチック製フリップオフキャップ付きのアルミニウムシール</p>
<p>11. 別途提供される 資材類</p>	<p>該当しない</p>
<p>12. その他</p>	<p>該当しない</p>

# V. 治療に関する項目

## 1. 効能又は効果

再発又は難治性の末梢性T細胞リンパ腫

## 2. 効能又は効果に関連する注意

### 5. 効能・効果に関連する注意

5.1 本剤投与の適応となる疾患の診断は、病理診断に十分な経験を持つ医師又は施設により行うこと。

5.2 臨床試験に組み入れられた患者の病理組織型等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.1参照]

### (解説)

5.1 本剤の使用に際しては、適応となる疾患及びその病理組織型等を適切に診断する必要があることから設定した。

5.2 本剤の有効性及び安全性を十分に理解し、本剤投与が必要かつ適切と考えられる患者にのみ投与することで患者におけるベネフィットがリスクを上回ると考えられるため設定した。

## 3. 用法及び用量

### (1) 用法及び用量の解説

本剤1バイアルに注射用水1.8mLを注入後、澄明で均一になるまでバイアルを振り混ぜ、75mg/mLの溶解液を調製する。必要な投与量を含有する溶解液をバイアルから抜き取り、生理食塩液250mLに加えて混和し、希釈液を調製する。

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

### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

日本及び韓国で再発又は難治性のPTCL患者を対象とした第I相試験が実施された。国内第I相試験(SP-02L01試験)は3つのコホートで構成され、第1コホートは200mg/m<sup>2</sup>、第2コホートは300mg/m<sup>2</sup>をそれぞれ1日1回、5日間静脈内投与後23日間休薬(28日間サイクル)する投与スケジュールとした。第3コホートは、300mg/m<sup>2</sup>を1日1回、5日間静脈内投与後16日間休薬(21日間サイクル)する投与スケジュールとした。その結果、MTD(最大耐量)は特定されず、本剤の忍容性が確認された。また、第2コホートと第3コホートで治験薬の投与状況及び有害事象の発現状況に明らかな違いはなかった。

韓国で実施された第I相試験(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及び用量においてMTDは特定されず、本剤の忍容性が確認された。

日本及び韓国で実施された第I相試験(SP-02L01試験、SP-02L03試験)の結果を踏まえ、本剤300mg/m<sup>2</sup>を1日1回、5日間静脈内投与後16日間休薬(21日間サイクル)する投与スケジュールを用いて、日本を含む東アジアの国/地域の再発又は難治性のPTCL患者を対象とした国際共同第II相試験(SP-02L02試験)が実施され、有効性と安全性が検討された。その結果、本剤の有効性及び安全性が確認された。

以上の結果に基づき、本剤の用法及び用量を設定した。



4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法・用量に関連する注意

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

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

副作用発現時の休薬、減量又は中止の目安

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

\*：Grade1はNCI-CTCAE v4.0による

(解説)

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

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

## V. 治療に関する項目

### 5. 臨床成績

#### (1) 臨床データ パッケージ

試験の種類	試験番号	対象患者(投与例)数	資料区分	概要/投与方法
国内第I相	SP-02L01	再発又は難治性のPTCL 17例	評価	非盲検・非無作為化・用量群増量試験 本剤200若しくは300mg/m <sup>2</sup> を5日間静脈内投与後、23日間休薬(28日間サイクル)又は本剤300mg/m <sup>2</sup> を5日間静脈内投与後、16日間休薬(21日間サイクル)
外国第I相	SP-02L03	再発又は難治性のPTCL 6例	評価	非盲検・非無作為化試験 本剤300mg/m <sup>2</sup> を5日間静脈内投与後、23日間休薬(28日間サイクル)又は16日間休薬(21日間サイクル)
国際共同第II相	SP-02L02	再発又は難治性のPTCL 65例 (日本人37例)	評価	国際多施設共同・単一群・非盲検・非無作為化試験 本剤300mg/m <sup>2</sup> を5日間静脈内投与後、16日間休薬(21日間サイクル)
外国第I相	SGL1001	難治性の造血器腫瘍 11例	参考	非盲検・非無作為化・用量群増量試験 本剤78、109、153又は214mg/m <sup>2</sup> を5日間静脈内投与後、23日間休薬(28日間サイクル)
外国第I相	SGL1002	進行固形がん 40例	参考	非盲検・非無作為化・用量群増量試験 本剤78、109、153、214、300、420、500又は588mg/m <sup>2</sup> を5日間静脈内投与後、23日間休薬(28日間サイクル)
外国第I/II相	SGL2001	難治性の多発性骨髄腫 31例	参考	非盲検・非無作為化・用量群増量試験 本剤109、153、214、300又は420mg/m <sup>2</sup> を5日間静脈内投与後、23日間休薬(28日間サイクル)
外国第II相	SGL2001b	難治性の多発性骨髄腫 17例	参考	単一群・非盲検・非無作為化試験 本剤420mg/m <sup>2</sup> を週2回3週間静脈内投与後、1週間休薬
外国第II相	SGL2003	難治性の造血器腫瘍 50例	参考	単一群・非盲検・非無作為化試験 本剤300mg/m <sup>2</sup> を5日間静脈内投与後、23日間休薬(28日間サイクル)
外国第II相	SGL2005	進行肝細胞がん 15例	参考	単一群・非盲検・非無作為化試験 本剤420mg/m <sup>2</sup> を週2回3週間静脈内投与後、1週間休薬

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはダリナパルシンとして1日1回300mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を1時間かけて5日間点滴静注した後、16日間休薬する。この21日間を1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

#### (2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索  
試験

①国内第 I 相試験(SP-02L01試験)<sup>1)</sup>

試験デザイン	多施設共同、非盲検、非無作為化、用量群増量、第 I 相試験
対象	再発又は難治性の日本人PTCL患者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)
投与方法	第1コホート：ダリナパルシン200mg/m <sup>2</sup> を1日1回5日間投与後、23日間休薬 第2コホート：ダリナパルシン300mg/m <sup>2</sup> を1日1回5日間投与後、23日間休薬 第3コホート：ダリナパルシン300mg/m <sup>2</sup> を1日1回5日間投与後、16日間休薬 第1及び第2コホートでは28日間(4週間)、第3コホートでは21日間(3週間)を1サイクルとし、最長4サイクル投与した。第4サイクル終了時、患者が本剤の継続投与を希望し、かつ治験責任医師が本剤の継続投与を可能かつ必要と判断した場合、治験責任医師と治験依頼者が継続投与の適切性を協議の上、治験依頼者の判断で第5サイクル以降の投与継続を許容した。
結果	<ul style="list-style-type: none"> <li>・第3コホートの1例で、第1サイクルの本剤投与開始から15日目(本剤投与終了10日後)に用量制限毒性(DLT)としてGrade3の肝機能異常が認められた。</li> <li>・MTDは特定されなかった。</li> <li>・副作用は17例中16例(第1コホート：3例、第2コホート：6例、第3コホート：7例)に認められ、各コホートで2例以上に発現した副作用は以下の通りであった。</li> <li>第1コホート：傾眠(2例)、倦怠感(2例)、発熱(2例)</li> <li>第2コホート：便秘(3例)、食欲減退(2例)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加(2例)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加(2例)</li> <li>第3コホート：活性化部分トロンボプラスチン時間延長(3例)、悪心(2例)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加(2例)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加(2例)、好中球数減少(2例)、血小板数減少(2例)、白血球数減少(2例)</li> <li>・Grade3以上の副作用は4例(第2コホート：2例、第3コホート：2例)に認められた。各コホートで2例以上に発現したGrade3以上の副作用は、第3コホートで発現した好中球数減少(2例)及び血小板数減少(2例)であった。</li> <li>・重篤な副作用として、第1コホートで発熱(1例)、第2コホートでびまん性大細胞型B細胞性リンパ腫(1例)が発現した。</li> <li>・死亡例は認められなかった。</li> <li>・日本人PTCL患者におけるダリナパルシンのMTDは特定されず、本剤300mg/m<sup>2</sup>の忍容性ととも、主に米国で実施された多くの臨床試験の投与スケジュール(5日間投与後、23日間休薬：28日間サイクル)に対し、休薬期間を16日間に短縮したより治療強度の高い21日間サイクルの忍容性が確認された。</li> </ul>

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはダリナパルシンとして1日1回300mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を1時間かけて5日間点滴静注した後、16日間休薬する。この21日間を1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

## V. 治療に関する項目

### ②外国第 I 相試験(SP-02L03試験)<sup>2)</sup>

試験デザイン	単施設、非盲検、非無作為化、第 I 相試験
対象	再発又は難治性の韓国人PTCL患者6例 (第1コホート：3例、第2コホート：3例)
投与方法	第1コホート：ダリナバルシン300mg/m <sup>2</sup> を1日1回5日間投与後、23日間休薬 第2コホート：ダリナバルシン300mg/m <sup>2</sup> を1日1回5日間投与後、16日間休薬 第1コホートでは28日間(4週間)、第2コホートでは21日間(3週間)を1サイクルとし、最長4サイクル投与した。第4サイクル終了時、患者が本剤の継続投与を希望し、かつ治験担当医師が本剤の継続投与を可能かつ必要と判断した場合、治験責任医師と治験依頼者が継続投与の適切性を協議の上、治験依頼者の判断で第5サイクル以降の投与継続を許容した。
結果	<ul style="list-style-type: none"> <li>・DLTは認められなかった。</li> <li>・副作用は6例中2例(第1コホート：1例、第2コホート：1例)に認められ、内訳は第1コホートで食欲減退及び悪心、第2コホートで幻覚であった。</li> <li>・Grade3以上の副作用は認められなかった。</li> <li>・重篤な副作用は第2コホートの幻覚1例であった。</li> <li>・死亡例は認められなかった。</li> <li>・韓国人PTCL患者において、ダリナバルシン300mg/m<sup>2</sup>の忍容性ととともに、主に米国で実施された多くの臨床試験の投与スケジュール(5日間投与後、23日間休薬：28日間サイクル)に対し、休薬期間を16日間に短縮したより治療強度の高い21日間サイクルの忍容性が確認された。</li> </ul>

注)本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはダリナバルシンとして1日1回300mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を1時間かけて5日間点滴静注した後、16日間休薬する。この21日間を1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

### ③国際共同第 II 相試験(SP-02L02試験)<sup>3)</sup>

主要目的	再発又は難治性のPTCL患者に対するダリナバルシン単独投与時の有効性、安全性及び薬物動態(PK)を検討する。
試験デザイン	国際多施設共同、単一群、非盲検、非無作為化、第 II 相試験
対象	再発又は難治性のPTCL患者65例 (日本37例、韓国19例、台湾8例、香港1例)
主な選択基準	<ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 同意取得日の年齢が20歳以上の患者</li> <li>(2) 病理組織学的にPTCL-NOS(末梢性T細胞リンパ腫—非特定型)、AITL(血管免疫芽球形T細胞リンパ腫)又はALK(未分化リンパ腫キナーゼ)陽性/陰性のALCL(未分化大細胞型リンパ腫)と確定診断されている患者</li> <li>(3) 上記の疾患に対して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患者</li> <li>(4) CT断面像において、測定可能なリンパ腫病変(腫大リンパ節又は節外性腫瘤病変)を有する患者</li> <li>(5) 米国東海岸癌臨床試験グループ(ECOG)パフォーマンスステータス(PS)Scaleによる一般活動状態が0、1、2の患者</li> <li>(6) 治験責任医師又は分担医師の判断において、生存期間が3ヵ月以上と予想される患者</li> </ol>
投与方法	<p>[投与量及び投与方法] ダリナバルシン300mg/m<sup>2</sup>を5日間静脈内投与した後に16日間休薬した。</p> <p>[投与期間] 21日間(3週間)を1サイクルとして、休薬・減量・投与終了基準に従って6サイクル投与した。患者が本剤の継続投与を希望し、かつ治験責任医師が継続投与を可能かつ必要と判断した場合、第7サイクル以降の投与継続を許容した。</p>

V. 治療に関する項目

<p>評価項目</p>	<p>&lt;有効性&gt;                  主要評価項目：抗腫瘍効果* [中央判定]                  なお、抗腫瘍効果はベースライン、第3及び第6サイクルに判定した。第3及び第6サイクル以外で投与を終了する場合は最終サイクルに抗腫瘍効果を判定した。</p> <p>副次評価項目：抗腫瘍効果* [主治医判定]、奏効までの期間 (TTR) [主治医判定]、奏効期間 (DOR) [主治医判定]、無増悪生存期間 (PFS) [主治医判定]、全生存期間 (OS)</p> <p>&lt;安全性&gt;                  有害事象、血液学的検査、血液生化学的検査、出血凝固検査、バイタルサイン、身体所見、動脈血酸素飽和度検査、12誘導心電図</p> <p>&lt;薬物動態&gt;                  血漿中薬物濃度推移、PKパラメータ、尿中排泄率</p> <p>*：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 (IWG2007判定基準<sup>4)</sup>) に基づく抗腫瘍効果とした。</p>
<p>解析対象集団</p>	<p>有効性：最大の解析対象集団 (FAS) (選択基準を満たし、かつ本剤投与後に抗腫瘍効果の判定が1回でも行われている患者集団) 57例*</p> <p>安全性：本剤が1回でも投与された患者65例</p> <p>薬物動態：本剤が1回でも投与され、かつ血漿中又は尿中薬物濃度データが1ポイントでもある患者44例</p> <p>*：本剤投与後に抗腫瘍効果の判定が1回も実施されなかった5例、病理中央診断でPTCL以外と診断された2例、予想生存期間に関する選択基準に不適格と判断された1例 (第1サイクルのDay3にPDと判定され、Day10に疾患進行により死亡した症例) の計8例がFASから除外された。</p>
<p>解析方法</p>	<p>効果安全性評価委員会による抗腫瘍効果の中央判定に基づき、第6サイクルまでの最良効果を集計し、奏効率 [CR (完全奏効) + PR (部分奏功)] 及び病勢コントロール率 [CR + PR + SD (安定)] を算出した。また、主治医判定に基づく最良効果を集計し、奏効率及び病勢コントロール率を算出した。各奏効率と病勢コントロール率の90%信頼区間をClopper-Pearson exact法により算出し、真の奏効率が閾値奏効率 (10%) 以下であることを帰無仮説として二項検定を実施した。さらに、病理組織型、民族的背景、Ann Arbor分類による臨床病期、国際予後指標 (IPI) リスクグループ、PTCLの予後指標 (PIT) リスクグループ、年齢 (65歳未満/65歳以上) 等を層別因子としてサブグループ解析を行った。</p> <p>腫瘍縮小率のWaterfall Plotを作図した。</p> <p>TTR、DOR、PFS及びOSをKaplan-Meier法によって推定した。</p> <p>有害事象の発現例数を、ICH国際医薬用語集 (MedDRA) に従って器官別大分類別及び基本語別に集計した。また、民族的背景別、重症度別の集計も行った。副作用、重篤な有害事象、重篤な副作用の発現例数も同様に集計した。</p> <p>PKの解析では、全体及び民族的背景別に血漿中濃度を要約し、平均値の推移図を作成した。ノンコンパートメントモデルを用いて、PKパラメータを患者ごとに推定し、全体及び民族的背景別に要約した。尿中排泄率を算出し、全体及び民族的背景別に要約した。</p>

## V. 治療に関する項目

### 結果

#### <有効性>

主要評価項目：抗腫瘍効果[中央判定]

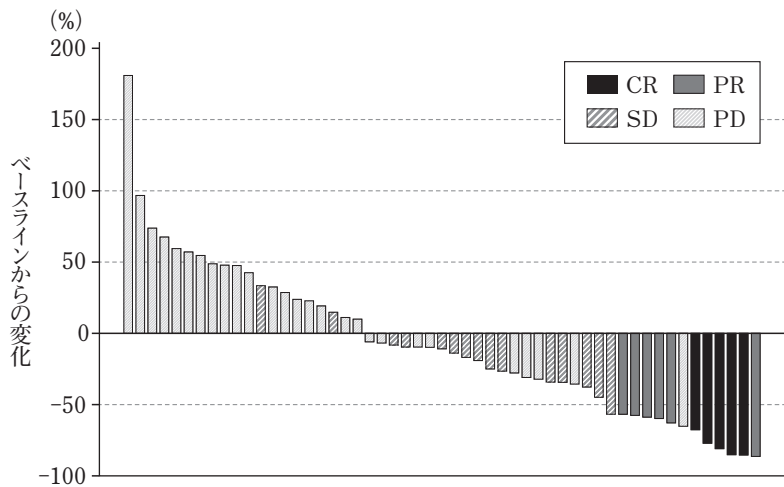
中央判定による奏効率（完全奏効又は部分奏効が認められた患者の割合）は19.3%（11/57例）、病勢コントロール率は45.6%（26/57例）であり、その内訳は、CR8.8%（5例）、PR10.5%（6例）、SD26.3%（15例）であった。奏効率（19.3%）の90%信頼区間は11.2～29.9%であり、二項検定により本剤の真の奏効率が閾値奏効率である10%を統計学的に有意に上回ることが示された（ $p=0.024$ ）。

#### 奏効率・病勢コントロール率

	FAS (N=57)	
	n (%)	90% CI
奏効率 (CR+PR)	11 (19.3)	(11.2～29.9)
病勢コントロール率 (CR+PR+SD)	26 (45.6)	(34.3～57.3)
CR	5 (8.8)	(3.5～17.6)
PR	6 (10.5)	(4.7～19.7)
SD	15 (26.3)	(17.0～37.6)
PD	31 (54.4)	(42.7～65.7)

FAS：最大の解析対象集団、CR：完全奏効、PR：部分奏効、SD：安定、PD：進行  
中央判定に基づく標的病変の最大腫瘍縮小率のWaterfall Plotを以下に示す。

#### 最大腫瘍縮小率 (FAS)



腫瘍縮小率が算出可能であった53例を対象とした解析  
CR：完全奏効、PR：部分奏効、SD：安定、PD：進行

サブグループ解析：抗腫瘍効果[中央判定] (PTCL病理組織型別)

PTCLの病理組織型別奏効率は、PTCL-NOSが16.2% (6/37例)、AITLが29.4% (5/17例)で、ALK陰性ALCLの奏効例はなかった。ALK陽性ALCLは組み入れがなかった。

PTCL病理組織型別の奏効率・病勢コントロール率

	FAS (N=57)					
	PTCL-NOS (n=37)		AITL (n=17)		ALK陰性ALCL (n=3)	
	n (%)	90% CI	n (%)	90% CI	n	90% CI
奏効率 (CR+PR)	6 (16.2)	(7.3~ 29.5)	5 (29.4)	(12.4~ 52.2)	0	-
病勢コントロール率 (CR+PR+SD)	18 (48.6)	(34.3~ 63.2)	8 (47.1)	(26.0~ 68.9)	0	-
CR	2 (5.4)	(1.0~ 16.1)	3 (17.6)	(5.0~ 39.6)	0	-
PR	4 (10.8)	(3.8~ 23.1)	2 (11.8)	(2.1~ 32.6)	0	-
SD	12 (32.4)	(19.9~ 47.2)	3 (17.6)	(5.0~ 39.6)	0	-
PD	19 (51.4)	(36.8~ 65.7)	9 (52.9)	(31.1~ 74.0)	3	-

FAS：最大の解析対象集団、PTCL-NOS：末梢性T細胞リンパ腫－非特定型、AITL：血管免疫芽球性T細胞リンパ腫、ALK：未分化リンパ腫キナーゼ、ALCL：未分化大細胞型リンパ腫、CR：完全奏効、PR：部分奏効、SD：安定、PD：進行

副次評価項目：抗腫瘍効果[主治医判定]

主治医判定による奏効率は26.3% (15/57例)、病勢コントロール率は54.4% (31/57例)であった。

主治医判定による奏効率・病勢コントロール率

	FAS (N=57)	
	n (%)	90% CI
奏効率 (CR+PR)	15 (26.3)	(17.0~37.6)
病勢コントロール率 (CR+PR+SD)	31 (54.4)	(42.7~65.7)
CR	4 (7.0)	(2.4~15.3)
PR	11 (19.3)	(11.2~29.9)
SD	16 (28.1)	(18.5~39.5)
PD	22 (38.6)	(27.8~50.3)
評価不能	1 (1.8)	(0.1~8.1)

FAS：最大の解析対象集団、CR：完全奏効、PR：部分奏効、SD：安定、PD：進行

副次評価項目：奏効までの期間 (TTR) [主治医判定]

主治医判定で奏効が認められた15例におけるTTRの中央値 (90%信頼区間) は61日 (59.0~67.0日)であった。そのうち、12例は第3サイクルまでに奏効と判定された。

副次評価項目：奏効期間 (DOR) [主治医判定]

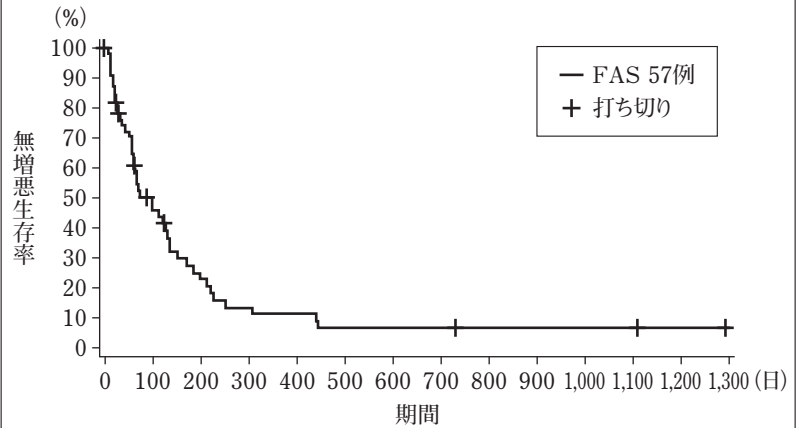
主治医判定で奏効が認められた15例におけるDORの中央値 (90%信頼区間) は158日 (83.0~385.0日)であった。

## V. 治療に関する項目

副次評価項目：無増悪生存期間 (PFS) [主治医判定]

主治医判定によるPFSの中央値 (90%信頼区間) は99日 (59.0~129.0日) であった。

### 無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線 (FAS)

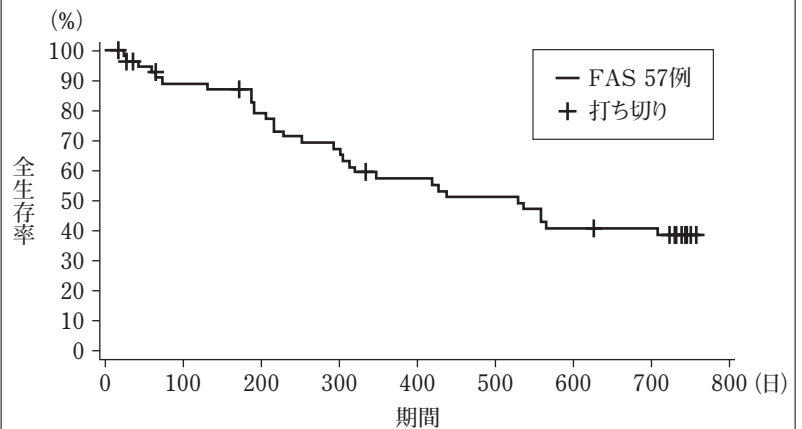


FAS：最大の解析対象集団

副次評価項目：全生存期間 (OS)

OSの中央値 (90%信頼区間) は529日 (313.0~708.0日) であった。

### 全生存期間のKaplan-Meier曲線 (FAS)



FAS：最大の解析対象集団

### <投与状況>

3サイクル以上の投与を受けた患者は58.5% (38/65例)、6サイクル以上の投与を受けた患者は27.7% (18/65例)、6サイクルを超えて本剤の投与を継続した患者は13.8% (9/65例) であった。投与サイクル数の中央値 (範囲) は3サイクル (1~39サイクル) であり、投与回数の中央値 (範囲) は15回 (2~195回) であった。

### <安全性>

安全性解析対象集団65例のうち、有害事象は64例 (98.5%)、副作用は45例 (69.2%) に認められた。Grade3以上の有害事象は41例 (63.1%)、Grade3以上の副作用は19例 (29.2%) であった。重篤な有害事象は30例 (46.2%)、重篤な副作用は7例 (10.8%) であった。有害事象による投与中止は10例 (15.4%)、副作用による投与中止は7例 (10.8%) であった。



有害事象の発現状況

安全性解析対象例数、N	65
有害事象発現例数、n (%)	64 (98.5)
副作用*発現例数、n (%)	45 (69.2)
Grade3以上の有害事象発現例数、n (%)	41 (63.1)
Grade3以上の副作用発現例数、n (%)	19 (29.2)
重篤な有害事象発現例数、n (%)	30 (46.2)
重篤な副作用発現例数、n (%)	7 (10.8)
投与中止に至った有害事象発現例数、n (%)	10 (15.4)
投与中止に至った副作用、n (%)	7 (10.8)

\*：当該有害事象が本剤によるものと判定しうる合理的な可能性があるとして判定された有害事象

患者の5%以上で発現した副作用は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が11例 (16.9%)、発熱及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が各10例 (15.4%)、倦怠感が9例 (13.8%)、貧血が8例 (12.3%)、食欲減退及び血小板数減少が各7例 (10.8%)、せん妄が6例 (9.2%)、好中球減少症、末梢性感覚ニューロパチー、味覚不全、嘔吐、疲労及び好中球数減少が各4例 (6.2%) であった。

患者の5%以上で発現したGrade3以上の副作用は、貧血及び好中球数減少が各4例 (6.2%) であった。

患者の5%以上で発現した副作用

	安全性解析対象集団 (N=65)	
	全Grade n (%)	Grade3以上 n (%)
副作用発現例数	45 (69.2)	19 (29.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	11 (16.9)	2 (3.1)
発熱	10 (15.4)	1 (1.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	10 (15.4)	0
倦怠感	9 (13.8)	0
貧血	8 (12.3)	4 (6.2)
食欲減退	7 (10.8)	0
血小板数減少	7 (10.8)	3 (4.6)
せん妄	6 (9.2)	2 (3.1)
好中球減少症	4 (6.2)	2 (3.1)
末梢性感覚ニューロパチー	4 (6.2)	0
味覚不全	4 (6.2)	0
嘔吐	4 (6.2)	0
疲労	4 (6.2)	1 (1.5)
好中球数減少	4 (6.2)	4 (6.2)

MedDRA/Ver.23.0, NCI-CTCAE/Ver.4.0

重篤な副作用は、発熱が2例 (3.1%)、带状疱疹、肺炎、敗血症性ショック、副鼻腔炎、エンテロバクター感染、脱水、錯乱状態、脳梗塞、回転性めまい、腹痛、疲労及び低体温が各1例 (1.5%) であった。

副作用による投与中止は7例 (10.8%) で、試験中止基準に基づく中止が5例、治験責任医師判断による中止が2例であった。投与中止に至った副作用は、末梢性ニューロパチー (Grade2)、脳梗塞 (Grade2)、白血球数減少 (Grade3)、回転性めまい (Grade3)、発疹 (Grade3)、発熱 (Grade3) 及び心筋炎 (Grade1) が各1例 (1.5%) であった。

試験期間中の死亡は6例 (9.2%) に認められ、疾患進行による死亡が2例 (3.1%)、血球貪食性リンパ組織球症、腫瘍崩壊症候群、低体温及び多臓器機能不全症候群による死亡が各1例 (1.5%) であった。このうち、死亡に至った副作用は、低体温1例 (1.5%) であった。

## V. 治療に関する項目

---

(4) 検証的試験	1) 有効性検証試験 該当資料なし
	2) 安全性試験 該当資料なし
(5) 患者・病態別試験	該当資料なし
(6) 治療的使用	1) 使用成績調査(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容 該当資料なし
	2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要 該当資料なし
(7) その他	該当資料なし

# VI. 薬効薬理に関する項目

## 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

該当しない

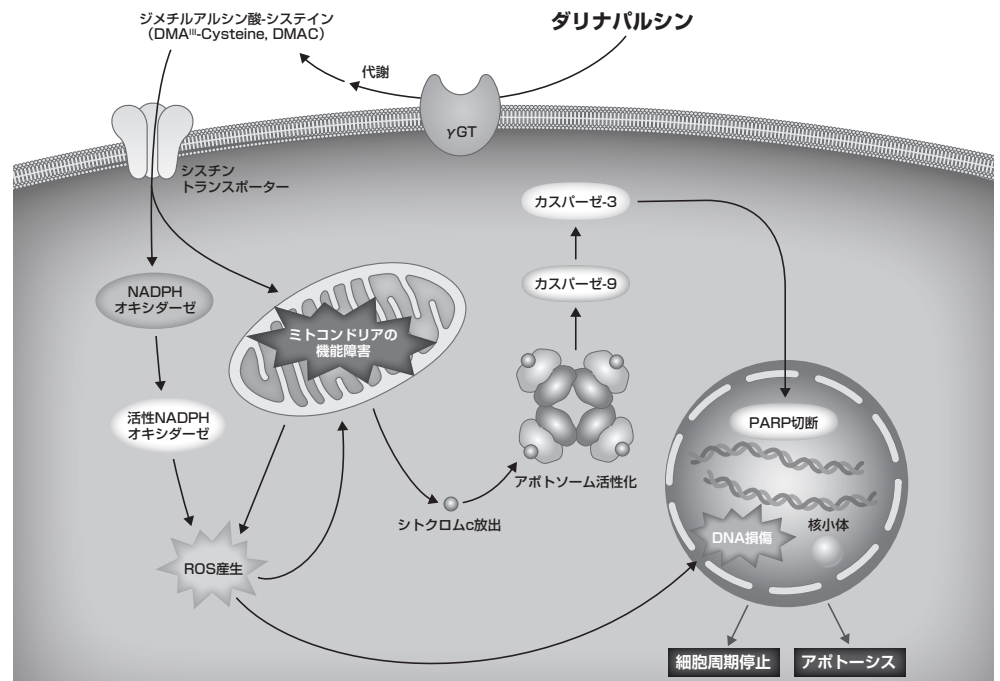
## 2. 薬理作用

### (1) 作用部位・作用機序

#### 1) ダリナパルシンの作用機序<sup>5,8)</sup>

ダリナパルシンは、生体内における無機ヒ素化合物の代謝過程で生じる中間代謝物の一つであり、グルタチオン抱合体構造を有する有機ヒ素化合物である。ダリナパルシンは、腫瘍細胞の細胞膜表面に発現するシスチントランスポーターを介する機序等により細胞内に取り込まれた後に、ミトコンドリアの機能障害（膜電位の低下等）、細胞内活性酸素種の産生促進等を引き起こすことにより、アポトーシス及び細胞周期停止を誘導し、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている。

#### ダリナパルシンの推定作用機序<sup>5,9)</sup>



$\gamma$ GT:  $\gamma$ -グルタミルトランスぺプチダーゼ、NADPH: ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸、ROS: 活性酸素種、PARP: ポリ(アデノシン二リン酸-リボース)ポリメラーゼ

5) Garnier N et al. Mol Pharmacol. 2014; 85(4): 576-85、

9) Mann KK et al. Expert Opin Investig Drugs. 2009; 18(11): 1727-34を参考に作図

#### 2) アポトーシス誘導作用(*in vitro*)<sup>6)</sup>

HL60細胞\*をダリナパルシン(2又は4  $\mu$ mol/L)で処理し、細胞膜外側に分布するフォスファチジルセリン(PS)、カスパーゼ-3の活性化、ミトコンドリア膜電位低下をそれぞれAnnexin V、PhiPhiLux G1D2、CMXRos/MTGreenを用いたフローサイトメトリー法で検出した結果、いずれも濃度及び時間依存的にシグナルを増加させ、アポトーシス誘導の初期現象であるミトコンドリア膜電位低下作用が確認された。

## VI. 薬効薬理に関する項目

NB4\*及びHL60細胞を各濃度のダリナパルシンで処理し、Annexin V/PIを用いたフローサイトメトリー法によりアポトーシス及びネクローシス誘導作用を検討した結果、NB4細胞では、ダリナパルシン0.3、1又は2  $\mu$  mol/Lで濃度依存的なアポトーシスとネクローシス誘導作用を示し、HL60細胞では2、3又は5  $\mu$  mol/Lで濃度依存的なアポトーシス誘導作用を示した。

\*：急性前骨髄球性白血病(APL)細胞

### 3) G2/M期での細胞周期停止の誘導(*in vitro*)<sup>7)</sup>

・HL60及びNB4細胞をダリナパルシン (1又は2  $\mu$  mol/L) で12時間処理し、ヨウ化プロピジウム (PI) 染色法を用いて細胞周期解析を実施した結果、G2/M期の割合が増加した。

・HL60細胞をダリナパルシン (2又は4  $\mu$  mol/L) で24時間処理し、ブロモデオキシウリジン (BrdU) 及びPI染色法による細胞周期解析の結果、G2/M期での細胞周期停止の誘導が確認された。

以上の結果から、ダリナパルシンがG2/M期での細胞周期停止誘導作用を有することが示唆された。

### 4) アポトーシス経路に対する作用

#### ①活性酸素種(ROS)産生促進作用(*in vitro*)<sup>8)</sup>

・HL60細胞を溶媒、ダリナパルシン (5  $\mu$  mol/L) 又は過酸化水素(H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>:陽性対照)で処理し、フローサイトメトリー法を用いて細胞内スーパーオキシド濃度を測定した結果、ダリナパルシンは処理時間(30秒、2、4、6及び8時間)に応じてスーパーオキシド産生を促進させた。

・HL60細胞をROS検出蛍光試薬で処理後、ダリナパルシン (5  $\mu$  mol/L) を添加し、フローサイトメトリー法を用いて細胞内H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>濃度を測定した結果、ダリナパルシン添加2時間後には対照群(未処理)と比較して3倍以上に増加した。この増加は一過性で、時間の経過と共に低下し、8時間後には対照群濃度まで低下した。以上の結果から、ダリナパルシン処理後、H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>産生が一過性に増加し、その後、スーパーオキシドが持続的に産生されることが示唆された。

#### ②ミトコンドリアに対する直接作用(*in vitro*)<sup>8)</sup>

・ヒト白血病細胞(Molt-4細胞)より単離したミトコンドリアをダリナパルシン (100又は500  $\mu$  mol/L) で処理し、特異的抗体を用いてシトクロムcをウェスタンブロット法により検出した結果、対照群と比較してシトクロムcの遊離増加が認められた。

・Molt-4細胞から単離したミトコンドリアをダリナパルシン (200又は500  $\mu$  mol/L) で処理し、540nmでの吸光度減少を指標としてミトコンドリア膨化を評価した結果、濃度依存的な吸光度の減少が確認された。また、ダリナパルシンによるミトコンドリア膨化作用は、ミトコンドリア透過性遷移孔複合体(PTPC)開口阻害剤であるシクロスポリンAの添加により抑制された。

以上の結果から、ダリナパルシンはミトコンドリアに直接障害を与えてシトク

(2) 薬効を裏付ける  
試験成績

ロムcを遊離させることが明らかとなった。また、ダリナパルシンのミトコンドリアにおける作用部位はPTPCであることが示唆された。

③カスパーゼ-9活性化 (*in vitro*)<sup>8)</sup>

・HL60細胞を溶媒又はダリナパルシン (0.5、1、5又は10  $\mu\text{mol/L}$ ) で処理後、全細胞溶解物を用いてカスパーゼ-8及びカスパーゼ-9をウェスタンブロット法により検出した結果、カスパーゼ-9 (断片型の発現) 及びカスパーゼ-8 (全長型の減少) の活性化が濃度依存的に認められた。カスパーゼ-9活性化はカスパーゼ-8活性化よりも低い濃度で認められた。

以上の結果より、ダリナパルシンにより誘導されるアポトーシスには、カスパーゼ-9による内因性アポトーシス経路活性化が関与していることが示唆された。

<In vitro試験>

1) ヒトT細胞リンパ腫(TCL)細胞に対する増殖抑制作用<sup>10)</sup>

ヒトTCL細胞 (Jurkat、HH及びHut78) をダリナパルシン (1~5  $\mu\text{mol/L}$ ) 存在下で培養後、MTT法により総細胞数に示す生細胞の割合 (生存率) を評価した。ダリナパルシンはJurkat、HH及びHut78細胞に対していずれも濃度依存的に生存率を低下させ、50%阻害濃度 (IC<sub>50</sub>) 値はそれぞれ2.7、3.2及び6.7  $\mu\text{mol/L}$ であった。

2) 各種ヒト造血器腫瘍細胞に対する増殖抑制作用<sup>11)</sup>

各種ヒト造血器腫瘍細胞 [APL (NB4、HL60)、AML-M4 (KBM3)、AML (AML-2、AML-3)、CML (KBM5、KBM7)、TCL (Jurkat)、BCL (Raji)、MM (CAG)、ALL (Z-119)] をダリナパルシン存在下で培養後、MTS法又はMTT法により生細胞数を測定し、対照群 (未処理) に対する細胞増殖率のIC<sub>50</sub>値を算出した。また、各細胞をダリナパルシンで処理後、トリパンブルー染色法により生細胞数を測定し、対照群に対する生存率のIC<sub>50</sub>値を算出した。

MTS法において、各細胞はダリナパルシンの72時間処理により濃度依存的に増殖が抑制され、そのIC<sub>50</sub>値は1.9~4.7  $\mu\text{mol/L}$ であった。同様の結果がMTT法でも認められた。また、トリパンブルー染色法で得られたIC<sub>50</sub>値は、MTS法及びMTT法のIC<sub>50</sub>値と同様であった。

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 各種ヒト造血器腫瘍細胞に対するダリナパルシンのIC<sub>50</sub>値(μmol/L)

腫瘍の種類	細胞株	試験方法		
		MTS法	MTT法	トリパンブルー染色法
APL	NB4	2.3	<2	<2
	HL60	2.9	<4	<4
AML-M4	KBM3	-	-	2
AML	AML-2	-	<2	-
	AML-3	-	<2	-
CML	KBM5	4.7	<6	-
	KBM7	1.9	<2	-
TCL	Jurkat	-	<4	<5
BCL	Raji	-	<4	-
MM	CAG	-	<5	<2
ALL	Z-119	4.4	-	<4

APL：急性前骨髄球性白血病、AML-M4：急性骨髄単球性白血病、AML：急性骨髄性白血病、CML：慢性骨髄性白血病、TCL：T細胞リンパ腫、BCL：B細胞リンパ腫、MM：多発性骨髄腫、ALL：急性リンパ芽球性白血病、MTS：3-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-5-(3-カルボキシメトキシフェニル)-2-(4-スルホフェニル)-2H-テトラゾリウム、MTT：3-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2,5-ジフェニルテトラゾリウムプロミド

### 3) 各種ヒト腫瘍細胞に対する増殖抑制作用<sup>9,12)</sup>

白血病、多発性骨髄腫及び各種固形がん由来細胞を含むヒト腫瘍細胞パネルを用いてダリナパルシンの増殖抑制作用を検討した。各種腫瘍細胞をダリナパルシン存在下で培養後、スルホローダミンBを用いた吸光光度法により細胞数を測定し、対照群(未処理)に対する細胞増殖率のIC<sub>50</sub>値を算出した。ダリナパルシンは各種腫瘍由来細胞に対して広範囲な濃度で増殖抑制作用を示し、特に白血病細胞に対して最も強い作用を示した。

### ヒト腫瘍細胞パネルに対するダリナパルシンの増殖抑制作用

腫瘍の種類	腫瘍ごとの細胞株数	IC <sub>50</sub> 値(μmol/L) 平均値(範囲)
白血病	5	0.04 (0.02-0.2)
非小細胞肺癌	9	0.4 (0.09-2.0)
大腸	7	0.2 (0.09-0.4)
中枢神経系	6	0.6 (0.1-4.0)
悪性黒色腫	8	0.3 (0.1-0.6)
卵巣	6	0.3 (0.04-8.0)
腎臓がん	8	0.2 (0.05-0.5)
前立腺	2	0.2 (0.09-0.3)
乳腺	8	0.1 (0.03-0.09)
肝細胞がん	1	4 (4)

データは3つの実験の平均値を示す。

IC<sub>50</sub>：50%阻害濃度

9) Mann KK et al. Expert Opin Investig Drugs. 2009; 18(11): 1727-34

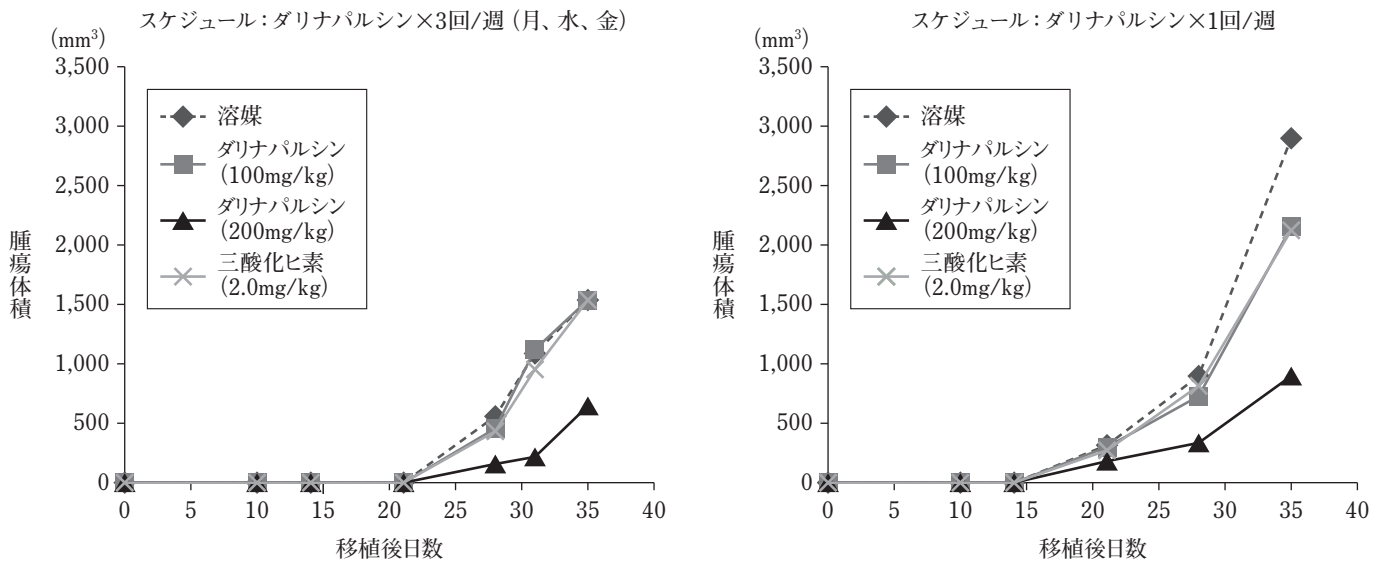
### <In vivo試験>

#### 抗腫瘍作用(マウス)<sup>13)</sup>

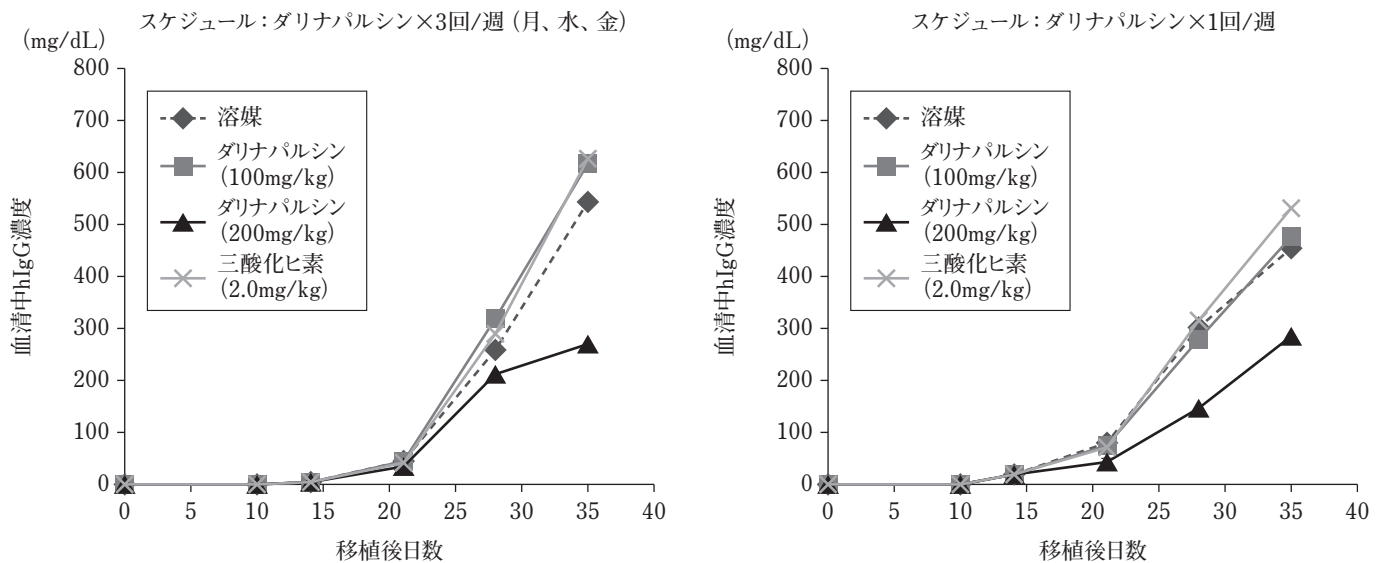
重症複合免疫不全症(SCID)マウス(6~8週齢、雄)の後肢筋肉内にヒトMM細胞異種移植片LAG λ-1(2.0~4.0mm<sup>3</sup>)を移植してマウス異種移植モデルを作製した。移植14日後、眼窩静脈叢から採血して酵素結合免疫吸着測定法(ELISA)により血清中ヒ

ト免疫グロブリンG (hIgG) 濃度を測定し、その値を基準に群分けした (5匹/群)。ダリナパルシンは、50又は100mg/kgの1日2回週5回、100又は200mg/kgの1日1回週3回又は、100又は200mg/kgの1日1回週1回の3つの異なる投与スケジュールで静脈内投与した。腫瘍体積の算出とELISAによる血清中hIgG濃度測定 (週1回) の結果、ダリナパルシン200mg/kgの1日1回週3回及び週1回投与において、溶媒投与群と比較して腫瘍増殖抑制作用を示す傾向が認められた。一方、ダリナパルシン100mgの1日1回週3回及び週1回投与群の腫瘍体積及び血清中hIgGレベルは溶媒投与群と同様であった。また、ダリナパルシン50又は100mg/kgの1日2回週5回投与後の腫瘍体積及び血清中hIgGレベルは溶媒投与群と同様であり、抗腫瘍効果は認められなかった。

LAGλ-1移植マウスの腫瘍体積に対するダリナパルシンの作用 (n=5)



LAGλ-1移植マウスの血清中hIgG濃度に対するダリナパルシンの作用 (n=5)



(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

# VII. 薬物動態に関する項目

## 1. 血中濃度の推移

### (1) 治療上有効な 血中濃度

該当資料なし

### (2) 臨床試験で確認 された血中濃度

#### <単回投与時の薬物動態>

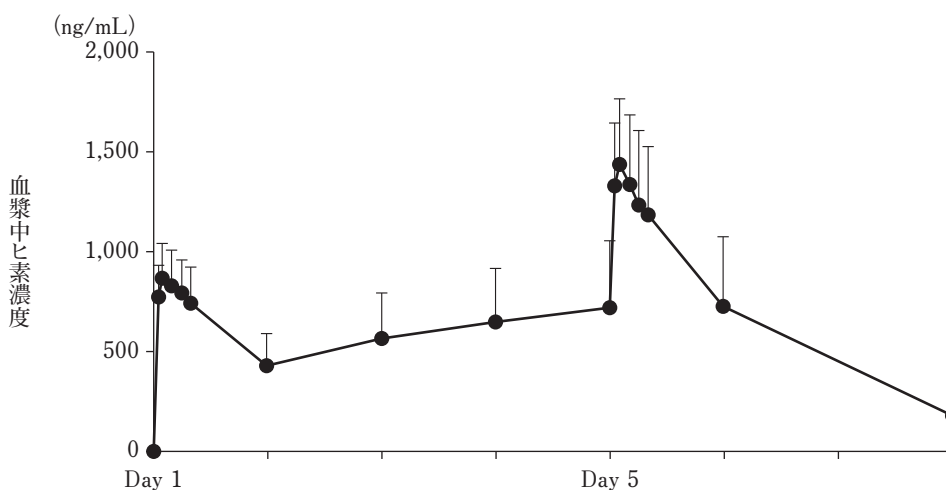
該当資料なし

#### <反復投与時の薬物動態>

##### 成人PTCL患者<sup>3)</sup>

国際共同第Ⅱ相試験 (SP-02L02試験) において、日本人の再発又は難治性のPTCL患者18例に本剤300mg/m<sup>2</sup>を約1時間かけて5日間静脈内投与したときの血漿中ヒ素濃度推移及び薬物動態パラメータは以下の通りであった。なお、血漿中ヒ素濃度は、本剤投与後のヒ素を含有する化合物の総濃度を表している。

#### 血漿中ヒ素濃度推移(平均値±標準偏差、n=18)



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

	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (h)	AUC <sub>0-24</sub> (ng·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)
Day 1 (n=18)	906.3±167.0	2.0 (1-8)	15,475.6±3,425.2	NC
Day 5 (n=18)	1,450.6±322.8	2.0 (1-4)	25,559.8±7,987.4	22.64±6.31

平均値±標準偏差。T<sub>max</sub>は中央値(範囲)として示した。

C<sub>max</sub>: 最高血漿中濃度、T<sub>max</sub>: 最高血漿中濃度到達時間、AUC: 血漿中濃度-時間曲線下面積、t<sub>1/2</sub>: 半減期、NC: 算出しなかった

### (3) 中毒域

該当資料なし



(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響  
該当資料なし

2) 薬物間相互作用(*in vitro*)<sup>14,15)</sup>

ヒト凍結肝細胞(3ドナー)を用いた*in vitro*試験において、本剤をヒトに投与した際の血漿中の主成分であるジメチルアルシン酸はCYP2B6、CYP2C8及びCYP3A4を誘導した。最高評価濃度(20又は6  $\mu\text{mol/L}$ )でmRNAレベルの誘導率が2倍以上となったのはCYP2B6(3ドナー)、CYP2C8(1ドナー)及びCYP3A4(2ドナー)であった。誘導パラメータ[最大効果の50%の効果をもたらす濃度( $\text{EC}_{50}$ )及び最大誘導作用( $\text{E}_{\text{max}}$ )値]は、CYP2B6でそれぞれ1.42~4.65  $\mu\text{mol/L}$ 及び2.23~3.50倍、CYP2C8でそれぞれ1.61  $\mu\text{mol/L}$ 及び3.05倍、CYP3A4でそれぞれ1.26  $\mu\text{mol/L}$ 及び2.74倍であった。ジメチルアルシン酸はいずれのCYPも阻害しなかった。

ダリナパルシンはCYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19及びCYP3Aを阻害、CYP2B6、CYP2C9及びCYP3A4を誘導したが、ダリナパルシンの血漿中濃度は非常に低いため(「VII. 6. (1) 代謝部位及び代謝経路」の項参照)、臨床上問題となる可能性は低いと考えられる。

トランスポーターに関する相互作用は、「VII. 8. トランスポーターに関する情報」の項参照。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

薬物動態パラメータはノンコンパートメントモデル解析により算出した。なお、解析に用いた血漿中ヒ素濃度は、本剤投与後のヒ素を含有する化合物の総濃度を表している。

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

再発又は難治性のPTCL患者を対象に実施した国際共同第II相試験(SP-02L02試験)において、ダリナパルシン300mg/m<sup>2</sup>を日本人18例に5日間静脈内投与したときのDay5におけるクリアランスの平均値は2.31L/h/m<sup>2</sup>であった。

(5) 分布容積

再発又は難治性のPTCL患者を対象に実施した国際共同第II相試験(SP-02L02試験)において、ダリナパルシン300mg/m<sup>2</sup>を日本人18例に5日間静脈内投与したときのDay5における分布容積の平均値は72.2L/m<sup>2</sup>であった。

(6) その他

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

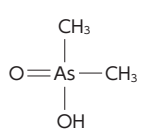
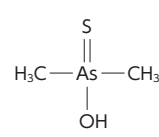
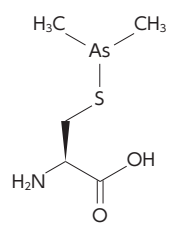
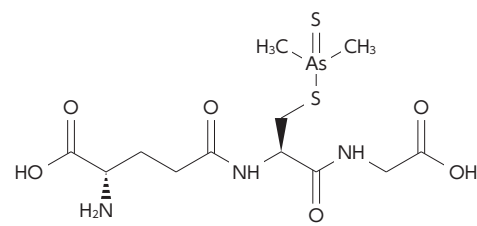
3. 母集団(ポピュレーション)解析	
(1) 解析方法	該当資料なし
(2) パラメータ変動要因	該当資料なし
4. 吸収	該当資料なし
5. 分布	
(1) 血液-脳関門通過性	該当資料なし
(2) 血液-胎盤関門通過性	該当資料なし
(3) 乳汁への移行性	該当資料なし
(4) 髄液への移行性	該当資料なし
(5) その他の組織への移行性( <i>in vitro</i> ) <sup>16)</sup>	ダリナパルシン(ヒ素濃度: 1~10 µg/mL)添加時のヒト血液/血漿中濃度比は5.53~7.00であった。なお、ダリナパルシンは血漿中で不安定なため、複数のヒ素含有化合物が含まれた値である。
(6) 血漿蛋白結合率( <i>in vitro</i> ) <sup>17)</sup>	ダリナパルシン(ヒ素濃度: 0.5~10 µg/mL)添加時のヒト血漿タンパク結合率は78.3~82.9%であった(限外ろ過法)。なお、ダリナパルシンは血漿中で不安定なため、複数のヒ素含有化合物が含まれた値である。本剤をヒトに投与した際の血漿中の主成分であるジメチルアルシン酸(ヒ素濃度: 0.1~10 µg/mL)はヒト血漿タンパクに結合しなかった(限外ろ過法)。
6. 代謝	
(1) 代謝部位及び代謝経路	1) <i>In vitro</i> <sup>18)</sup> ダリナパルシンは緩衝液及びヒト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ジメチルアルシン酸、肝細胞中ではダリナパルシン、ジメチルアルシン酸、ジメチルモノチオアルシン酸、ジメチルアルシノチオールグルタチオン及びジメチルアルシン酸-システインが検出された。ヒト血漿中での主成分であるジメチルアルシン酸は主として分解により、ジメチルモノチオアルシン酸及びジメチルアルシン酸-システインは代謝により生成していることが示唆された。

2) 成人PTCL患者<sup>3)</sup>

日本人を含む再発又は難治性のPTCL患者に本剤300mg/m<sup>2</sup>を5日間静脈内投与したとき、Day5の投与1～4時間後の血漿中での主成分はジメチルアルシン酸であった(試料中総ヒ素に対する割合は91.8%)。なお、血漿中にダリナパルシンは検出されなかった。

ダリナパルシンの主な代謝物/分解物の構造式を以下に示す。

ダリナパルシンの主な代謝物/分解物の構造式

	
ジメチルアルシン酸	ジメチルモノチオアルシン酸
	
ジメチルアルシン酸-システイン	ジメチルアルシノチオールグルタチオン

(2) 代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率

「Ⅶ.6.(1)代謝部位及び代謝経路」の項参照

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

### 7. 排泄

#### 成人PTCL患者<sup>3)</sup>

国際共同第Ⅱ相試験 (SP-02L02試験) において、日本人を含む再発又は難治性のPTCL患者に本剤300mg/m<sup>2</sup>を5日間静脈内投与したとき、Day5の投与24時間後までの尿中ヒ素排泄率は67.7%であり、尿中での主成分はジメチルアルシン酸であった (試料中総ヒ素に対する割合は99%超)。

### 8. トランスポーターに関する情報

#### 1) トランスポーターの基質認識性<sup>19)</sup>

Caco-2細胞及び各種トランスポーター発現細胞を用いて、ダリナパルシン及びジメチルアルシン酸がP-糖蛋白質 (P-gp)、乳がん耐性蛋白質 (BCRP)、有機アニオン輸送ポリペプチド (OATP) 1B1、OATP1B3、有機アニオントランスポーター (OAT) 1、OAT3及び有機カチオントランスポーター (OCT) 2の基質になる可能性を検討した。その結果、ダリナパルシン及びジメチルアルシン酸は検討したいずれのトランスポーターについても基質とはならなかった。

#### 2) トランスポーター阻害<sup>15,20)</sup>

Caco-2細胞及び各種トランスポーター発現細胞を用いて、P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3及びOCT2に対するダリナパルシン及びジメチルアルシン酸の阻害作用を検討した。その結果、ダリナパルシンのP-gpに対する阻害作用 (IC<sub>50</sub>値: 133 μmol/L) が認められたが、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3及びOCT2に対する阻害作用は非常に弱いか又はみられなかった (IC<sub>50</sub>値: 300 μmol/L以上)。ジメチルアルシン酸はいずれのトランスポーターに対しても阻害作用を示さなかった。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 (「VII. 6. (1) 代謝部位及び代謝経路」の項参照)、他の組織での相互作用の可能性も低いと考えられた。

### 9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を  
有する患者

(1) 腎機能障害患者<sup>21)</sup>

国内第Ⅰ相試験 (SP-02L01試験) 及び国際共同第Ⅱ相試験 (SP-02L02試験) において本剤300mg/m<sup>2</sup>を投与した日本人の再発又は難治性のPTCL患者32例の血漿中ヒ素濃度データを用いて、腎機能\*が本剤の血漿中ヒ素濃度に及ぼす影響を検討した。腎機能が正常な患者 (8例) に対して軽度 (16例) 及び中等度 (8例) の腎機能障害がある患者のC<sub>max</sub>の幾何平均比 (90%信頼区間) はそれぞれ1.18 (1.04~1.33) 及び1.44 (1.25~1.66)、AUC<sub>0-24</sub>の幾何平均比 (90%信頼区間) はそれぞれ1.34 (1.18~1.53) 及び1.82 (1.57~2.12) であり、腎機能の低下に伴い曝露量は増大した。

なお、腎機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。

\*：推算糸球体濾過量 (eGFR) が90以上を正常、60以上90未満を軽度腎機能障害、30以上60未満を中等度腎機能障害と分類した。

(2) 肝機能障害患者  
(外国人データ)<sup>22)</sup>

外国人の進行肝細胞がん患者15例 (Child-Pugh分類 Grade A：11例、Grade B：4例) を対象とした第Ⅱ相試験 (SGL2005試験) における7例の血漿中ヒ素濃度データを用いて、肝機能が本剤の血漿中ヒ素濃度に及ぼす影響を検討した。本剤420mg/m<sup>2</sup>投与開始2~3時間後の血漿中ヒ素濃度を、進行固形がん患者を対象とした外国第Ⅰ相試験 (SGL1002試験) での本剤420mg/m<sup>2</sup>投与例 (11例) の投与開始2及び4時間後のデータと比較した。その結果、両試験における血漿中ヒ素濃度はほぼ同程度であった。以上の結果から、Child-Pugh分類 Grade A又はGrade 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。

なお、肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。

注) 本剤の承認された効能又は効果は、「再発又は難治性の末梢性T細胞リンパ腫」である。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはダリナバルシンとして1日1回300mg/m<sup>2</sup> (体表面積) を1時間かけて5日間点滴静注した後、16日間休薬する。この21日間を1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

11. その他

該当資料なし

# VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

## 1. 警告内容とその理由

### 1. 警告

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

#### (解説)

本剤は、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識と経験を持つ医師により、造血器悪性腫瘍の治療における特有の有害事象発現に十分注意しながら適正に使用される必要があるため設定した。

## 2. 禁忌内容とその理由

### 2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

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

#### (解説)

- 2.1 本剤の成分に過敏症の既往歴のある患者に対しては、本剤投与によるリスクがベネフィットを上回ると考えられるため設定した。
- 2.2 動物実験(ウサギ)において、胚致死及び生存胎児数減少が認められたことから設定した。また、ヒトへのヒ素の過剰な長期摂取により、自然流産及び死産のリスク増加等の生殖発生に対する有害性を示す可能性が報告されている。

## 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

[V. 2. 効能又は効果に関連する注意]を参照すること。

## 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

[V. 4. 用法及び用量に関連する注意]を参照すること。

## 5. 重要な基本的注意とその理由

### 8. 重要な基本的注意

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

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

(解説)

- 8.1 国内外の臨床試験で本剤との関連性が否定できない骨髄抑制が認められたことから、副作用の重症化を防ぐために設定した。
- 8.2 国内外の臨床試験でせん妄及び錯乱等の精神障害が認められたことから、注意喚起のために設定した。
- 8.3 非臨床試験において、QT間隔の延長と濃度依存的なhERGカリウム電流の阻害が認められた。また、国内外の臨床試験で心電図QT延長が認められたことから、副作用の重症化を防ぐために設定した。

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 QT間隔延長のおそれ又はその既往歴のある患者

QT間隔延長が起こるおそれがある。[8.3、11.1.5参照]

(解説)

- 9.1.1 非臨床試験において、QT間隔の延長と濃度依存的なhERGカリウム電流の阻害が認められた。また、臨床試験で心電図QT延長が認められていることから設定した。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

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

(解説)

本剤は主に腎臓から排泄されることから、腎機能障害患者では本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため設定した。

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

## Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### (4) 生殖能を有する者

#### 9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠可能な女性に対しては、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5参照]

9.4.2 パートナーが妊娠する可能性のある男性に対しては、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[15.2.1参照]

9.4.3 生殖可能な男性に投与する場合には、造精機能の低下があらわれる可能性があることを考慮すること。動物実験(マウス、ラット、イヌ)において、精巣精細管の変性・萎縮、伸長精子細胞の変性、精巣上体中の精子数減少等が報告されている。

#### (解説)

9.4.1 ウサギ胚・胎児発生試験で母動物の死亡、胎児毒性が認められた。また、本剤の *in vitro* 遺伝毒性試験の結果から遺伝毒性を有することが示唆されているため設定した。ヒトにおいては、原始卵胞が排卵するまでには少なくとも6ヵ月程度かかる<sup>23,24)</sup>とされていることから、本剤投与中及び本剤最終投与後は少なくとも6ヵ月間は適切な方法で避妊をするよう指導する。

9.4.2 細菌を用いた復帰突然変異試験、及び哺乳類細胞を用いた染色体異常試験の結果から遺伝毒性を有することが示唆されているため設定した。ヒトにおいては、精子形成期間と未射出精子の滞留期間を含めて3ヵ月<sup>25)</sup>を要することから、本剤投与中及び本剤最終投与後は少なくとも3ヵ月間は適切な方法で避妊をするよう指導する。

9.4.3 マウス、イヌ、ラットにダリナパルシンを連日静脈内投与した毒性試験結果において、精巣精細管の変性・萎縮、伸長精子細胞の変性、精巣上体中の精子数減少等が報告されていることから、ヒトへの影響は否定できず、造精機能の低下が現れる可能性があるため記載した。

### (5) 妊婦

#### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験(ウサギ)において、胚致死及び生存胎児数減少が認められた。また、ヒトへのヒ素の過剰な長期摂取により、自然流産及び死産のリスク増加等の生殖発生に対する有害性を示す可能性が報告されている。[2.2、9.4.1参照]

#### (解説)

ダリナパルシンは進行がん患者の治療を目的としているため、受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験を実施していない。ウサギ胚・胎児発生試験で母動物の死亡、胎児毒性が認められたことから設定した。



## Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### (6) 授乳婦

#### 9.6 授乳婦

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

#### (解説)

本剤の乳汁中への移行は確認しておらず、安全性の懸念を否定することは困難であることから設定した。本剤の半減期の平均値は22.6時間（範囲：11.4～39.8時間）であり、安全性を考慮して最も長い消失半減期を元にとすると、最終投与2週間後には投与されたヒ素はほとんど体外に排泄されていると考えられる。更なる安全確保のために2週間を加え、最終投与終了後4週間は授乳を避けさせる。

### (7) 小児等

#### 9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

#### (解説)

本剤の小児等への使用経験はなく、安全性が確立していないことから設定した。

### (8) 高齢者

設定されていない

## 7. 相互作用

### (1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

### (2) 併用注意とその理由

#### 10.2 併用注意(併用に注意すること)

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

#### (解説)

本剤はQT間隔延長のおそれがあることから、QT間隔延長を起こすことが知られている薬剤との併用により、QT間隔延長作用が増強するおそれがあるため設定した。

## Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 8. 副作用

#### 11. 副作用

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

#### (解説)

国際共同第Ⅱ相試験 (SP-02L02試験) で認められた副作用に基づき設定した。発現率についても同試験に基づき記載した。

#### (1) 重大な副作用と 初期症状

##### 11.1 重大な副作用

###### 11.1.1 骨髄抑制

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

###### 11.1.2 感染症

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

###### 11.1.3 精神障害

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

###### 11.1.4 中枢神経障害

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

###### 11.1.5 QT間隔延長 (3.1%)

[8.3、9.1.1、10.2参照]

#### (2) その他の副作用

##### 11.2 その他の副作用

	5%以上	5%未満
神経系障害	味覚障害、末梢性感覚ニューロパチー	感覚鈍麻、末梢性ニューロパチー、頭痛
心臓		心筋炎、心電図PR延長
血管系		血管痛
耳		聴力低下
消化器	嘔吐	便秘、悪心、下痢、口内炎、腹痛、消化不良、口腔障害
皮膚		発疹、脱毛症、ざ瘡様皮膚炎、斑状丘疹状皮疹、爪線状隆起
泌尿器		血中クレアチニン増加
代謝	食欲減退	高カリウム血症、低カリウム血症、脱水、低マグネシウム血症、低ナトリウム血症
肝臓	AST増加、ALT増加	肝障害、 $\gamma$ -GTP増加
全身	疲労 (倦怠感)、発熱	異常感、歩行障害、低体温、末梢性浮腫
その他		注入に伴う反応、血中ALP増加、LDH増加、CRP増加

## Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### ◆ 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

国際共同第Ⅱ相試験(SP-O2L02試験)<sup>3)</sup>における副作用(安全性解析対象集団：N=65)

器官別大分類 基本語 (MedDRA/ Ver.23.0)	全Grade	Grade3以上	器官別大分類 基本語 (MedDRA/ Ver.23.0)	全Grade	Grade3以上
	n (%)	n (%)		n (%)	n (%)
副作用発現例数	45 (69.2)	19 (29.2)	頭痛	1 (1.5)	0
感染症および寄生虫症	8 (12.3)	3 (4.6)	感覚鈍麻	2 (3.1)	0
結膜炎	1 (1.5)	0	末梢性ニューロパチー	2 (3.1)	1 (1.5)
真菌感染	1 (1.5)	1 (1.5)	末梢性感覚ニューロパチー	4 (6.2)	0
带状疱疹	1 (1.5)	0	傾眠	2 (3.1)	0
口腔カンジダ症	1 (1.5)	0	認知障害	1 (1.5)	1 (1.5)
咽頭炎	1 (1.5)	1 (1.5)	味覚障害	1 (1.5)	0
肺炎	1 (1.5)	1 (1.5)	耳および迷路障害	2 (3.1)	1 (1.5)
敗血症性ショック	1 (1.5)	1 (1.5)	回転性めまい	1 (1.5)	1 (1.5)
副鼻腔炎	2 (3.1)	2 (3.1)	聴力低下	1 (1.5)	0
上気道感染	2 (3.1)	0	心臓障害	1 (1.5)	0
エンテロバクター感染	1 (1.5)	0	心筋炎	1 (1.5)	0
血液およびリンパ系障害	10 (15.4)	6 (9.2)	血管障害	2 (3.1)	0
貧血	8 (12.3)	4 (6.2)	血管痛	2 (3.1)	0
発熱性好中球減少症	1 (1.5)	0	胃腸障害	13 (20.0)	0
白血球減少症	2 (3.1)	2 (3.1)	腹痛	1 (1.5)	0
リンパ球減少症	2 (3.1)	2 (3.1)	便秘	3 (4.6)	0
好中球減少症	4 (6.2)	2 (3.1)	下痢	3 (4.6)	0
血小板減少症	1 (1.5)	1 (1.5)	消化不良	1 (1.5)	0
代謝および栄養障害	12 (18.5)	2 (3.1)	悪心	3 (4.6)	0
脱水	1 (1.5)	1 (1.5)	口内炎	1 (1.5)	0
高カルウム血症	2 (3.1)	0	嘔吐	4 (6.2)	0
低カルウム血症	2 (3.1)	1 (1.5)	口腔障害	1 (1.5)	0
低マグネシウム血症	1 (1.5)	0	肝胆道系障害	1 (1.5)	0
低ナトリウム血症	1 (1.5)	0	肝障害	1 (1.5)	0
食欲減退	7 (10.8)	0	皮膚および皮下組織障害	7 (10.8)	1 (1.5)
精神障害	10 (15.4)	4 (6.2)	脱毛症	1 (1.5)	0
不安	1 (1.5)	0	ざ瘡様皮膚炎	1 (1.5)	0
錯乱状態	2 (3.1)	1 (1.5)	発疹	3 (4.6)	1 (1.5)
譫妄	6 (9.2)	2 (3.1)	斑状丘疹状皮疹	1 (1.5)	0
失見当識	1 (1.5)	1 (1.5)	爪線状隆起	1 (1.5)	0
幻覚	2 (3.1)	1 (1.5)	一般・全身障害および投与部位の状態	22 (33.8)	3 (4.6)
不眠症	2 (3.1)	0	疲労	4 (6.2)	1 (1.5)
神経系障害	16 (24.6)	2 (3.1)	異常感	1 (1.5)	0
脳梗塞	1 (1.5)	0	歩行障害	1 (1.5)	0
浮動性めまい	2 (3.1)	0	低体温	1 (1.5)	1 (1.5)
味覚不全	4 (6.2)	0	倦怠感	9 (13.8)	0

## Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

器官別大分類 基本語 (MedDRA/ Ver.23.0)	全Grade	Grade3以上
	n (%)	n (%)
末梢性浮腫	1 (1.5)	0
発熱	10 (15.4)	1 (1.5)
臨床検査	22 (33.8)	10 (15.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	10 (15.4)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	11 (16.9)	2 (3.1)
血中クレアチニン増加	2 (3.1)	0
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (1.5)	0
C-反応性蛋白増加	1 (1.5)	0
心電図QT延長	2 (3.1)	1 (1.5)

器官別大分類 基本語 (MedDRA/ Ver.23.0)	全Grade	Grade3以上
	n (%)	n (%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (1.5)	0
リンパ球数減少	1 (1.5)	0
好中球数減少	4 (6.2)	4 (6.2)
血小板数減少	7 (10.8)	3 (4.6)
白血球数減少	1 (1.5)	1 (1.5)
心電図PR延長	1 (1.5)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	3 (4.6)	1 (1.5)
傷害、中毒および処置合併症	1 (1.5)	0
注入に伴う反応	1 (1.5)	0

MedDRA : ICH国際医薬用語集  
NCI-CTCAE/Ver.4.0

## Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

### 10. 過量投与

設定されていない

#### <参考：過量投与時の対処について>

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

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

### 11. 適用上の注意

#### 14. 適用上の注意

##### 14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 調製時には、防護具（眼鏡、手袋、マスク等）を着用すること。薬液が皮膚に付着した場合は直ちに石鹼及び流水で洗い流すこと。また、粘膜に付着した場合は直ちに流水で洗い流すこと。

14.1.2 本剤1バイアルに注射用水1.8mLを注入後、澄明で均一になるまでバイアルを振り混ぜ、75mg/mLの溶解液を調製する。

14.1.3 溶解液調製後は速やかに希釈液を調製すること。なお、溶解後やむを得ず保存する場合は、室温では6時間以内、2～8℃では24時間以内に希釈すること。

14.1.4 必要な投与量を含む溶解液をバイアルから抜き取り、生理食塩液250mLに加えて混和し、希釈液を調製する。

14.1.5 希釈液調製後は速やかに投与すること。なお、希釈後やむを得ず保存する場合は室温で保存し、24時間以内に投与すること。

14.1.6 他の注射剤と配合又は混注しないこと。

##### 14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 投与前に溶液を目視により確認すること。異物又は変色が確認された場合は使用しないこと。

14.2.2 中心静脈から投与することが望ましい。末梢静脈から投与する場合には、血管外への薬液の漏出に注意して慎重に投与すること。末梢静脈からの投与により投与部位の異常が発現することがある。

## Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 12. その他の注意

#### (1) 臨床使用に基づく情報

#### (2) 非臨床試験に基づく情報

##### (解説)

- 14.1.1 本剤は細胞毒性を有することから設定した。
- 14.1.2～5 溶解液の調製法は再溶解条件検討試験及び溶解液の安定性試験により、希釈液の調製法は治験薬の実績及び希釈液の安定性試験により設定した。
- 14.1.6 他の注射剤との配合又は混注時の安定性に関して検討していないため設定した。
- 14.2.1 注射剤の一般的な留意事項として設定した。
- 14.2.2 末梢静脈から投与した時に投与部位異常が高頻度で発現することが確認されたことから、投与部位異常の発現を避けるため設定した。

設定されていない

- 15.2.1 遺伝毒性試験において、細菌を用いた復帰突然変異試験の結果で変異原性が認められた。[9.4.2参照]
- 15.2.2 イヌを用いた反復投与毒性試験において、投与直後に過剰興奮、不快感、跳躍、転倒、異常運動、虚脱、嗜眠、嘔吐・嘔気、線維束性収縮等のヒ素曝露の急性症状に類似した一般状態の異常が認められた。

##### (解説)

- 15.2.1 細菌を用いる復帰突然変異試験の結果、WP2uvrA株でS9mix存在下で濃度依存的な復帰突然変異体数の増加が認められ、同条件で実施した確認試験においてTA1537株、WP2uvrA株で復帰突然変異体数の増加が認められた。*In vivo*小核試験の結果は陰性であったことから、その他の注意として記載した。
- 15.2.2 イヌ4週間反復静脈内投与試験で過剰興奮又は不快感、異常運動、跳躍、転倒、嘔気、嘔吐、線維束性収縮及び虚脱が認められた。イヌ18週間反復静脈内投与試験で過剰興奮、異常運動、嗜眠、虚脱、嘔吐及び線維束性収縮が認められた。本剤によるこれらの毒性徴候の発現機序は明らかではないものの、類似する所見がヒ素化合物の急性毒性症状として観察されていることから、ヒ素による急性症状であると考えられるため、その他の注意として記載した。

# IX. 非臨床試験に関する項目

## 1. 薬理試験

### (1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

### (2) 安全性薬理試験<sup>26)</sup>

生命維持に重要な影響を及ぼす器官系である中枢神経系、心血管系及び呼吸器系に対するダリナパルシンの影響を検討することを目的とした安全性薬理試験を実施した。

評価系	動物種	投与方法	ダリナパルシン投与量*1	性別・数	試験結果
中枢神経系	ラット	静脈内	0(溶媒)、50、75、150mg/kg	雄：n=6	Irwin変法による評価において、75mg/kg以上で自発運動の低下、浅徐呼吸、150mg/kgで流涎が投与5分後に一過性に認められた。
心血管系	HEK293細胞	<i>In vitro</i> (33~35℃)	0(溶媒)、30、100、300、1,000μmol/L	n=3	100、300、1,000μmol/Lでは、溶媒対照と比較してhERGカリウム電流を有意に阻害した (p<0.05、Dunnnett's test)。
心血管系	HEK293細胞	<i>In vitro</i> (室温)	0(溶媒)、0.1、1、10、30、100μmol/L	n=3	濃度依存的にhERGカリウム電流を阻害し、IC <sub>50</sub> 値は14.19μmol/Lであった。
心血管系	モルモットランゲンドルフ灌流心	<i>In vitro</i>	ダリナパルシン：0(溶媒)、0.01、0.1、1、10、100μmol/L *2	ダリナパルシン：n=4 溶媒：n=1	100μmol/Lで、RR間隔、PQ間隔、QRS間隔、QT間隔、QTc間隔及びST-T間隔の延長、dP/dt <sub>max</sub> の減少並びにdP/dt <sub>min</sub> の増加がみられ、ダリナパルシンによる陰性変時作用、陰性変伝導作用、QT/QTc間隔の延長、陰性変力作用及び陰性変弛緩作用が認められた。
心血管系	イヌ	静脈内	0(溶媒)、2、4、6mg/kg	雄：n=8 ラテン方格法	6mg/kgまでの投与において、投与前から投与48時間後までのECGパラメータ (QRS間隔、PR間隔、QT間隔及びQTc間隔)、心拍数、血圧(収縮期、拡張期及び平均動脈圧並びに脈圧)、体温に影響は認められなかった。
心血管系及び呼吸器系	イヌ	静脈内	0(溶媒)、8、15、30mg/kg	雄：n=4 雌：n=4 ラテン方格法	投与日において、興奮、ふらつき、結膜充血、流涙、潮紅、流涎、泡沫の喀出、嘔吐等が認められた。30mg/kgでは、投与3時間後に心拍数の増加(35.17%)及びRR間隔の短縮(24.38%)が認められた (p<0.05、Dunnnett's test)。また、PR間隔の短縮傾向(5.40~9.37%)が投与0.5~8時間後に認められ、収縮期血圧(3.40~17.61%)、拡張期血圧(2.85~14.34%)及び平均動脈圧(3.05~15.74%)の上昇傾向が投与0.5~5時間後まで認められた。呼吸数の増加(13.62~75.45%)が一過性に投与0.5~8時間後まで認められた(投与3時間後：p<0.05、Dunnnett's test)。

## IX. 非臨床試験に関する項目

心血管系	イヌ	静脈内	0(溶媒)、8、15、30mg/kg	雄：n=4 ラテン 方格法	15又は30mg/kgで、各1匹の動物に投与終了1分前～1分後の間に嘔吐が観察された。30mg/kgでは投与終了0.5時間後に全匹、投与終了1時間後に2匹で、収縮期血圧(最大約57%)、拡張期血圧(最大約105%)及び平均動脈圧(最大約76%)の上昇が認められ、用量別平均値に統計学的有意差が認められた(p<0.05又は0.01、Dunnett's test)。投与終了0.5時間後に1匹で、心拍数の増加が認められた(約118%)。
------	----	-----	--------------------	---------------------	--

HEK：ヒト胎児腎細胞、hERG：ヒト ether-à-go-go 関連遺伝子、IC<sub>50</sub>：50%阻害濃度、QTc：補正QT間隔、dP/dt<sub>max</sub>：左室圧一次微分最大値、dP/dt<sub>min</sub>：左室圧一次微分最小値

\*1：特に指定のない限り単回投与

\*2：薬剤の用量を段階的に増やしながらか心臓を灌流した。

### (3) その他の薬理試験

該当資料なし

## 2. 毒性試験

### (1) 単回投与毒性試験

ダリナパルシンの単回投与毒性試験は実施していない。

### (2) 反復投与毒性試験<sup>27)</sup>

マウス、イヌ、ラットに、ダリナパルシンを連日静脈内投与する毒性試験を実施し、結果は以下の通りであった。

動物種	投与方法	投与期間	投与量 (mg/kg/日)	動物数/群		NOAEL (mg/kg/日)	試験結果
				雄	雌		
マウス	静脈内 (生理食塩液)	5日間	0(溶媒)、 50、100、 150、200、 250、300、 350	5	5	100	300mg/kg/日以上を投与した雄、 250mg/kg/日以上を投与した雌に死亡がみられた。 150mg/kg/日以上：体重増加抑制傾向(雄)、注射部位反応(尾部の腫脹及び/又は壊死)、精巣(精細管)変性(雄)、血管炎/血栓/出血を伴う尾部の急性壊死(雄)、尾部の潰瘍性皮膚炎(雄) 200mg/kg/日以上：肝細胞肥大(雌)、血管炎/血栓/出血を伴う尾部の急性壊死(雌)、尾部の潰瘍性皮膚炎(雌) 250mg/kg/日以上：肝細胞肥大(雄) 300mg/kg/日以上：肺の血管炎(雌) 350mg/kg/日：肺の線維性血栓、胸腺リンパ球のアポトーシス増加 STD <sub>10</sub> ：250mg/kg/日
イヌ		5日間	0(溶媒)、 4.2、8.4、 16.8	2	2	雄：4.2 雌：8.4	試験期間中、死亡はみられなかった。 8.4mg/kg/日以上：精細管変性/萎縮(雄) 16.8mg/kg/日：卵巣の卵胞変性/萎縮(雌)



## IX. 非臨床試験に関する項目

ラット	静脈内 (生理食塩液)	4週間 (7日間投与後に7日間休薬するサイクルを2サイクル)	0(溶媒)、 30、50、75	3	3	<30	75mg/kg/日を投与した雄、50mg/kg/日以上を投与した雌に死亡がみられた。 30mg/kg/日以上：流涎、投与部位の創傷又は痂皮形成(雄)、体重増加抑制(雄)、摂餌量低下(雄) 50mg/kg/日以上：頻呼吸又は異常呼吸、潮紅、足首又は鼻の浮腫、投与部位の創傷又は痂皮形成(雌)、自発運動低下、消瘦、被毛粗剛、体重増加抑制及び体重低値(雌)、摂餌量低下(雌) 75mg/kg/日：軟便、鼻汁、肛門周囲の汚れ、虚脱、嗜眠、尾の浮腫 HNSTD：雄50mg/kg/日、雌30mg/kg/日
イヌ		4週間 (7日間投与後に7日間休薬するサイクルを2サイクル)	0(溶媒)、 5、15、25	1	1	5	試験期間中、死亡はみられなかった。 15mg/kg/日以上：過剰興奮又は不快感、異常運動、流涎、潮紅、結膜充血、流涎、泡沫の咯出、そう痒 25mg/kg/日：跳躍、転倒、嘔気、嘔吐、線維束性収縮、虚脱、水様便(雌)
ラット		18週間 (5日間投与後に16日間休薬するサイクルを6サイクル)	0(溶媒)、 5、15、45	15	15	15	45mg/kg/日を投与した雌に死亡がみられた。 5mg/kg/日以上：リンパ球系比率の減少(雄)*、顆粒球系比率の上昇(雄)* 45mg/kg/日：過剰興奮、旋回、嗜眠、円背位、流涎、流涙、眼脂、鼻汁、潮紅、軟便、肛門周囲の汚れ、被毛粗剛、落屑、蒼白、被毛の光沢の消失、体重の低値(雄)、摂餌量低下又は低下傾向、網状赤血球数増加、投与部位(尾)の浮腫/退色化/暗赤色化(雌)/潰瘍形成/痂皮形成/切断/炎症(雌)/壊死(雌)、精巣上体及び精巣の絶対重量及び対脳重量比の低値(雄)、伸長精子細胞の軽微から軽度の変性(雄) NOAELにおけるDay110でのヒ素濃度としての全身曝露量[0時間から24時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積(AUC <sub>0-24</sub> )]：雄52,144ng·h/mL、雌34,160ng·h/mL
イヌ		18週間 (5日間投与後に16日間休薬するサイクルを6サイクル)	0(溶媒)、 3、10、30	6	6	3	試験期間中、死亡はみられなかった。 10mg/kg/日以上：過剰興奮、異常運動、虚脱、嗜眠、流涎、眼脂、眼瞼腫脹/潮紅、結膜充血、流涎、潮紅、投与部位の浮腫、嘔吐、QTc間隔の延長(雌)、精子細胞の滞留(軽微又は軽度)(雄) 30mg/kg/日：振戦/身震い、線維束性収縮、鼻汁、泡沫の咯出、軟便、血便、そう痒、精巣の対体重重量比の減少(雄) NOAELにおけるDay110でのヒ素濃度としての全身曝露量(AUC <sub>0-24</sub> )：雄2,798ng·h/mL、雌2,680ng·h/mL

NOAEL：無毒性量、STD<sub>10</sub>：供試動物の10%に重篤な毒性が発現する投与量、HNSTD：重篤な毒性が発現しない最大投与量、AUC：血漿中濃度-時間曲線下面積、QTc：補正QT間隔

\*：病理組織学的所見は認められず毒性学的意義は限定的であると判断された。

## IX. 非臨床試験に関する項目

### (3) 遺伝毒性試験

#### 細菌を用いる復帰突然変異試験(*in vitro*)<sup>28)</sup>

*Salmonella typhimurium*株 (TA98、TA100、TA1535及びTA1537)、*Escherichia coli*株 (WP2*uvrA*)を用いてプレート法により、ラット由来Aroclor 1254誘導肝ホモジネートS9画分及び補酵素の混合液(S9mix)存在下又は非存在下で、細菌を用いた復帰突然変異試験を実施した。WP2*uvrA*株ではS9mix存在下で濃度依存的な復帰突然変異体数の増加が認められ、同条件で実施した確認試験において、TA1537株、WP2*uvrA*株で復帰突然変異体数の増加が認められた。

#### 哺乳類細胞を用いる染色体異常試験(*in vitro*)<sup>29)</sup>

ヒト末梢血リンパ球をラット由来S9mix存在下又は非存在下でダリナパルシンと3時間処理し、*in vitro*染色体異常試験を実施した。S9mix存在下及び非存在下のいずれについても、ダリナパルシンは染色体の構造異常を誘発したが、数的異常は観察されなかった。

#### *In vivo*小核試験(マウス)<sup>30)</sup>

CD-1系マウスにダリナパルシンを単回静脈内投与し、*in vivo*小核試験を実施した。0(溶媒：生理食塩液)、40、80及び160mg/kgのダリナパルシンを雄マウス(5匹/群)に単回静脈内投与し、投与24時間後及び48時間後(溶媒対照群及び160mg/kg群のみ)に骨髓標本を作製した。ダリナパルシンは、全投薬群のいずれの時点でも小核を有する多染性赤血球(MNPCE)の発現率に有意な増加を示さなかった(Dunnet's test)。また、骨髓細胞毒性は認められなかった。

### (4) がん原性試験

ダリナパルシンは進行がん患者の治療を目的としているため、がん原性試験は実施しなかった。

### (5) 生殖発生毒性試験

ダリナパルシンは進行がん患者の治療を目的としているため、受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験は実施しなかった。

#### 胚・胎児発生試験(ウサギ)<sup>31)</sup>

妊娠New Zealand Whiteウサギ(24匹/群)に0(溶媒：生理食塩液)、3、10及び30mg/kg/日のダリナパルシンを妊娠6～18日まで1日1回静脈内投与した。10mg/kg/日群の1匹が妊娠19日に死亡し、30mg/kg/日群の5匹がそれぞれ妊娠13、14、17(2匹)及び20日に死亡した。また、30mg/kg/日群の3匹がそれぞれ妊娠17、18及び23日に流産した。10mg/kg/日以上群で母動物に一般状態観察における異常所見が認められ、30mg/kg/日群で投与期間中の体重増加抑制及び摂餌量低下、妊娠子宮重量減少並びに平均生存胎児数の減少が観察された。胎児検査(胎児の外表、内臓及び骨格の評価)に投薬に関連した所見は認められず、胎児毒性は母動物毒性によるものと考えられた。

NOAELは母動物毒性については3mg/kg/日(36mg/m<sup>2</sup>/日)、胚・胎児発生毒性につい

ては10mg/kg/日 (120mg/m<sup>2</sup>/日)と判断した。3及び10mg/kg/日における妊娠18日の母動物のヒ素濃度としての全身曝露量 (AUC<sub>0-24</sub>) は、3,937及び9,393ng・h/mLであった。催奇形性は認められなかった。

(6) 局所刺激性試験<sup>32)</sup>

局所刺激性試験は実施していないが、ラット及びイヌ静脈内反復投与毒性試験<sup>27)</sup>における投与部位の一般状態観察、剖検及び病理組織学的検査から、本剤の局所刺激性を評価したところ、ラットでは投与部位に浮腫、創傷、痂皮・潰瘍形成、炎症、壊死等、イヌでは投与部位に浮腫が認められた。

(7) その他の特殊毒性

光毒性試験 (*in vitro*)<sup>33)</sup>

Balb/c 3T3細胞を用いた光毒性試験を実施した。紫外線A波 (UVA) 照射及び非照射の条件下におけるIC<sub>50</sub>値はそれぞれ3.129及び6.73 µg/mL、PIF (Photo Irritation Factor) は2.185、MPE (Mean Photo Effect) は0.032であり、MPE<0.1であるため本試験条件下では光毒性は示されなかった。

# X. 管理的事項に関する項目

## 1. 規制区分

製剤：ダルビアス<sup>®</sup>点滴静注用135mg  
劇薬・処方箋医薬品  
(注意－医師等の処方箋により使用すること)  
有効成分：ダリナパルシン  
劇薬

## 2. 有効期間

有効期間：36ヵ月

## 3. 包装状態での貯法

貯法：冷所(2～8℃)保存

## 4. 取扱い上の注意

### 20. 取扱い上の注意

20.1 外箱開封後は遮光して保存すること。

20.2 使用後の残液及び薬液に触れた器具等は適用法令等に従って廃棄すること。

## 5. 患者向け資料

患者向医薬品ガイド：あり  
くすりのしおり：あり  
その他の患者向け資料：あり

## 6. 同一成分・同効薬

該当しない

## 7. 国際誕生年月日

2022年6月20日(日本)

## 8. 製造販売承認年月日 及び承認番号、 薬価基準収載年月日、 販売開始年月日

販売名	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始 年月日
ダルビアス <sup>®</sup> 点滴静注用135mg	2022年6月20日	30400AMX00208000	2022年8月18日	2022年8月22日

## 9. 効能又は効果追加、 用法及び用量変更 追加等の年月日 及びその内容

該当しない

## 10. 再審査結果、再評価 結果公表年月日及び その内容

該当しない

## X. 管理的事項に関する項目

### 11. 再審査期間

2022年6月20日～2030年6月19日(8年間)

### 12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投与期間に関する制限は定められていない。

### 13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT(13桁) 番号	レセプト 電算コード
ダルビアス® 点滴静注用135mg	4291462D1022	4291462D1022	1291995010101	622919901

### 14. 保険給付上の注意

該当しない

# XI. 文献

## 1. 引用文献

- 1) 社内資料：国内第 I 相試験 (SP-02L01試験) (2022年6月20日承認、CTD 2.7.6.2)
- 2) 社内資料：外国第 I 相試験 (SP-02L03試験) (2022年6月20日承認、CTD 2.7.6.3)
- 3) 社内資料：国際共同第 II 相試験 (SP-02L02試験) (2022年6月20日承認、CTD 2.7.6.7及び2.7.2.2.2.4)
- 4) Cheson BD et al. J Clin Oncol. 2007; 25 (5): 579-86 (PMID 17242396)
- 5) Garnier N et al. Mol Pharmacol. 2014; 85 (4): 576-85 (PMID 24431147)
- 6) 社内資料：ダリナパルシンの作用機序に関する検討 (アポトーシス誘導作用) (2022年6月20日承認、CTD 2.6.2.2.2.1)
- 7) 社内資料：ダリナパルシンの作用機序に関する検討 (G2/M期での細胞周期停止の誘導) (2022年6月20日承認、CTD 2.6.2.2.2.2)
- 8) 社内資料：ダリナパルシンの作用機序に関する検討 (アポトーシス経路に対する作用) (2022年6月20日承認、CTD 2.6.2.2.2.3)
- 9) Mann KK et al. Expert Opin Investig Drugs. 2009; 18 (11) : 1727-34 (PMID 19780704)
- 10) 社内資料：ダリナパルシンのヒトTCL細胞に対する増殖抑制作用 (2022年6月20日承認、CTD 2.6.2.2.1.1)
- 11) 社内資料：ダリナパルシンの各種ヒト造血器腫瘍細胞に対する増殖抑制作用 (2022年6月20日承認、CTD 2.6.2.2.1.2)
- 12) 社内資料：ダリナパルシンの各種ヒト腫瘍細胞に対する増殖抑制作用 (2022年6月20日承認、CTD 2.6.2.2.1.4)
- 13) 社内資料：ダリナパルシンのヒトMM細胞異種移植マウスに対する作用 (2022年6月20日承認、CTD 2.6.2.2.4.1)
- 14) 社内資料：ダリナパルシン及びジメチルアルシン酸のCYP誘導試験 (2022年6月20日承認、CTD 2.6.4.7.2)
- 15) 社内資料：ダリナパルシンの薬物相互作用 (2022年6月20日承認、CTD 2.7.2.3.3.1)
- 16) 社内資料：ダリナパルシンの血球移行性 (2022年6月20日承認、CTD 2.6.4.4.3)
- 17) 社内資料：ダリナパルシン及びジメチルアルシン酸のタンパク結合率 (2022年6月20日承認、CTD 2.6.4.4.2)
- 18) 社内資料：ダリナパルシンの代謝、推定された代謝物及び分解物 (2022年6月20日承認、CTD 2.7.2.3.1.3及び2.6.4.5.3)
- 19) 社内資料：トランスポーターの基質認識性 (2022年6月20日承認、CTD 2.6.4.7.3)
- 20) 社内資料：トランスポーター阻害 (2022年6月20日承認、CTD 2.6.4.7.4)
- 21) 社内資料：共変量因子の検討 (民族、肝機能、腎機能、性別の影響) (2022年6月20日承認、CTD 2.7.2.3.2.2)
- 22) 社内資料：肝機能障害の影響 (2022年6月20日承認、CTD 2.7.2.3.2.3)
- 23) Gougeon A. Ann Endocrinol (Paris). 2010; 71 (3): 132-43 (PMID 20362973)

- 24) Silber SJ et al. J Assist Reprod Genet. 2018; 35 (12) : 2205-13 (PMID 30255455)
- 25) Meistrich ML. Pediatr Blood Cancer. 2009; 53(2): 261-6 (PMID 19326418)
- 26) 社内資料：ダリナパルシンの安全性薬理試験 (2022年6月20日承認、CTD 2.6.2.4、2.6.3.4)
- 27) 社内資料：ダリナパルシンの反復投与毒性試験 (2022年6月20日承認、CTD 2.6.6.3)
- 28) 社内資料：ダリナパルシンの細菌を用いる復帰突然変異試験 (2022年6月20日承認、CTD 2.6.6.4.1.1)
- 29) 社内資料：ダリナパルシンの哺乳類細胞を用いる染色体異常試験 (2022年6月20日承認、CTD 2.6.6.4.1.2)
- 30) 社内資料：ダリナパルシンの*in vivo*マウス小核試験 (2022年6月20日承認、CTD 2.6.6.4.2.1)
- 31) 社内資料：ダリナパルシンのウサギ胚・胎児発生試験 (2022年6月20日承認、CTD 2.6.6.6.2.2)
- 32) 社内資料：ダリナパルシンの局所刺激性試験 (2022年6月20日承認、CTD 2.6.6.7)
- 33) 社内資料：ダリナパルシンの*in vitro* 3T3 NRU光毒性試験 (2022年6月20日承認、CTD 2.6.6.8.2)

## 2. その他の参考文献

該当資料なし

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での 発売状況

本剤は日本以外のいずれの国においても、承認取得及び販売されていない(2023年5月時点)。

### 2. 海外における 臨床支援情報

該当資料なし



## XIII. 備考

### 1. 調剤・服薬支援に際して 臨床判断を行うに あたっての参考情報

#### (1) 粉碎

該当しない

#### (2) 崩壊・懸濁性及び 経管投与チューブ の通過性

該当しない

### 2. その他の関連資料

最新の製品情報は以下のウェブサイトを参照。

日本化薬 医療関係者向け情報サイト

<https://mink.nipponkayaku.co.jp/>

最新の電子添文等は以下のいずれかの方法よりご覧ください。

- 下記のページにて検索していただき、ご覧ください。

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 医療用医薬品 情報検索

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

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



(01)14987170020874

「添文ナビ」の使い方は下記のページをご参照ください。

[https://www.gs1.jp.org/standard/healthcare/tenbunnavi/pdf/tenbunnavi\\_HowToUse.pdf](https://www.gs1.jp.org/standard/healthcare/tenbunnavi/pdf/tenbunnavi_HowToUse.pdf)

Solasia

製造販売元(輸入)

ソレイジア・ファーマ株式会社

東京都港区芝公園二丁目11番1号

販売



日本化薬株式会社

東京都千代田区丸の内二丁目1番1号

文献請求No. DAR-10-D

2023年5月作成

日本化薬 医療関係者向け情報サイト

<https://mink.nipponkayaku.co.jp/>