

エルゾンリス点滴静注 1000 µg
に係る医薬品リスク管理計画書

日本新薬株式会社

エルゾンリス点滴静注 1000 µg に係る

医薬品リスク管理計画書(RMP)の概要

販売名	エルゾンリス点滴静注 1000 µg	有効成分	タグラキソフスブ(遺伝子組換え)
製造販売業者	日本新薬株式会社	薬効分類	874291
提出年月日		2025年12月23日	

1.1. 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】
毛細血管漏出症候群	虚血性心疾患・不整脈・心不全	小児患者における使用
Infusion reaction・過敏症	免疫原性	
肝機能障害	腎機能障害	
腫瘍崩壊症候群	感染症	
骨髓抑制	横紋筋融解症	
	視力障害・色覚異常	
	重度の皮膚障害	
1.2. 有効性に関する検討事項		
小児患者における有効性		

↓上記に基づく安全性監視のための活動		↓上記に基づくリスク最小化のための活動	
2. 医薬品安全性監視計画の概要		4. リスク最小化計画の概要	
通常の医薬品安全性監視活動		通常のリスク最小化活動	
追加の医薬品安全性監視活動		追加のリスク最小化活動	
市販直後調査		市販直後調査による情報提供	
特定使用成績調査(小児に関する調査)		医療従事者向け資材(適正使用ガイド)の作成及び提供	
製造販売後臨床試験		患者向け資材(エルゾンリス®で芽球性形質細胞様樹状細胞腫瘍(BPDCN)の治療を受けられる患者さんへの)の作成及び提供	
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要		小児患者における使用条件の設定	
特定使用成績調査(小児に関する調査)			

各項目の内容はRMPの本文でご確認下さい。

(別紙様式1)

医薬品リスク管理計画書

会社名：日本新薬株式会社

品目概要						
承認年月日	2025年12月22日	薬効分類	874291			
再審査期間	10年 (2035年12月21日まで)	承認番号	30700AMX00261000			
国際誕生日	2018年12月21日					
販売名	エルゾンリス点滴静注 1000 μg					
有効成分	タグラキソフスプ（遺伝子組換え）					
含量及び剤形	含量：1バイアル（1mL）中タグラキソフスプ（遺伝子組換え）1000 μg 剤形：水性注射剤（凍結溶液製剤）					
用法及び用量	通常、成人及び2歳以上の小児には、タグラキソフスプ（遺伝子組換え）として12 μg/kgを1日1回5日間15分かけて点滴静注し、16日間休薬する。この21日間を1サイクルとし、投与を繰り返す。					
効能又は効果	芽球性形質細胞様樹状細胞腫瘍					
承認条件	1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。 2. 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、小児患者については全症例を対象に使用成績調査を実施すること。 3. 小児患者に対しては、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、臨床試験と同程度の安全性確保の方策が実施可能な施設において、小児の造血器悪性腫瘍に関する十分な知識・経験を持つ医師のもとで、適切な対応がなされる体制下で本剤が投与されるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。					
備考						
変更の履歴						
前回提出日：2025年12月18日						
変更内容の概要： ① 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の変更（軽微な変更）						
変更理由： ① 誤記修正のため						

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
毛細血管漏出症候群	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由 :</p> <p>芽球性形質細胞様樹状細胞腫瘍（BPDCN）患者を対象とした国内臨床第I/II相試験（NS401-P1-02 試験、以下「P1-02 試験」）において、毛細血管漏出症候群関連※の副作用の発現割合は 81.8%（9/11 例）であった。そのうち重篤な副作用は毛細血管漏出症候群 36.4%（4/11 例）であり、死亡に至った副作用は認められなかった。</p> <p>BPDCN 患者及び急性骨髓性白血病患者を対象とした海外臨床第I/II相試験（STML-401-0114 試験、以下「0114 試験」）において、本剤 12 µg/kg が投与された BPDCN 患者における毛細血管漏出症候群関連※の副作用の発現割合は 53.5%（46/86 例）であった。そのうち重篤な副作用は毛細血管漏出症候群 11.6%（10/86 例）、死亡に至った副作用は毛細血管漏出症候群 2.3%（2/86 例）であった。</p> <p>臨床試験において死亡に至った毛細血管漏出症候群関連※の副作用が認められていることから、重要な特定されたリスクとした。</p> <p>※毛細血管漏出症候群関連：MedDRA/PT の「毛細血管漏出症候群」、「低アルブミン血症」、「血中アルブミン減少」及び「蛋白尿」</p> <p>0114 試験は MedDRA ver.19.0、P1-02 試験は MedDRA ver.26.1</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由 :</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">・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<ul style="list-style-type: none">1. 特定使用成績調査（小児に関する調査） <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後的小児患者における毛細血管漏出症候群の副作用発現状況を確認するため、特定使用成績調査を実施する。</p>

	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「1.警告」、「7.用法及び用量に関する注意」、「8.重要な基本的注意」及び「11.1 重大な副作用」の項並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資材及び患者向け資材の作成及び提供を行う。 <p>【選択理由】</p> <p>使用実態下における毛細血管漏出症候群関連の副作用の発現状況に関する情報を医療従事者及び患者に提供し、注意喚起するため。</p>
Infusion reaction・過敏症	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>P1-02 試験において、Infusion reaction 関連※1 の副作用の発現割合は 45.5% (5/11 例) であった。重篤な副作用は認められなかった。</p> <p>0114 試験において、本剤 12 µg/kg が投与された BPDCN 患者の Infusion reaction 関連※1 の副作用の発現割合は 10.5% (9/86 例) であった。そのうち重篤な副作用の発現割合は 1.2% (1/86 例) であった。死亡に至った副作用は認められなかった。</p> <p>P1-02 試験において、過敏症関連※2 の副作用の発現割合は 18.2% (2/11 例) であった。重篤な副作用は認められなかった。</p> <p>0114 試験において、本剤 12 µg/kg が投与された BPDCN 患者の過敏症関連※2 の副作用の発現割合は 18.6% (16/86 例) であった。そのうち重篤な副作用の発現割合は 2.3% (2/86 例) であった。死亡に至った副作用は認められなかった。</p> <p>臨床試験において重篤な Infusion reaction 関連※1 及び過敏症関連※2 の副作用が認められていることから、重要な特定されたリスクとした。</p> <p>※1 Infusion reaction 関連：MedDRA/SMQ 「アナフィラキシー反応（広域）」に該当する MedDRA/PT 及び MedDRA/PT の「発熱」、「悪寒」、「恶心」、「嘔吐」、「倦怠感」、「疲労」、「低酸素症」、「末梢性浮腫」、「限局性浮腫」、「注入に伴う反応」、「ほてり」のうち、投与後 24 時間以内に発現した事象</p> <p>0114 試験は MedDRA ver.19.0、P1-02 試験は MedDRA ver.26.1</p> <p>※2 過敏症関連：MedDRA/SMQ 「過敏症（広域）」に該当する MedDRA/PT</p> <p>0114 試験は MedDRA ver.19.0、P1-02 試験は MedDRA ver.26.1</p>

	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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 <ol style="list-style-type: none"> 1. 特定使用成績調査（小児に関する調査） <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後的小児患者における Infusion reaction 及び過敏症の副作用発現状況を確認するため、特定使用成績調査を実施する。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常のリスク最小化活動として、電子添文の「7.用法及び用量に関する注意」、「8.重要な基本的注意」及び「11.1 重大な副作用」の項並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 ・追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資材の作成及び提供を行う。 <p>【選択理由】</p> <p>使用実態下における Infusion reaction 及び過敏症関連の副作用の発現状況に関する情報を医療従事者及び患者に提供し、注意喚起するため。</p>
	<p>肝機能障害</p> <p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>P1-02 試験において、肝機能障害関連※の副作用の発現割合は 100% (11/11 例) であった。そのうち重篤な副作用は肝機能異常 9.1% (1/11 例) であった。死亡に至った副作用は認められなかった。</p> <p>0114 試験において、本剤 12 µg/kg が投与された BPDCN 患者の肝機能障害関連※の副作用の発現割合は 69.8% (60/86 例) であった。そのうち重篤な副作用の発現割合は 3.5% (3/86 例) であり、AST 増加が 2.3% (2/86 例) 、ALT 増加及びトランスアミナーゼ上昇が各 1.2% (1/86 例) であった。いずれも臨床検査値の異常であった。死亡に至った副作用は認められなかった。</p> <p>臨床試験において肝機能障害関連※の副作用が認められていることから、重要な特定されたリスクとした。</p> <p>※肝機能障害関連：MedDRA/SMQ 「薬剤に関連する肝障害－包括的検索（広域）」に該当する MedDRA/PT 0114 試験は MedDRA ver.19.0、P1-02 試験は MedDRA ver.26.1</p>

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・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
 - 1. 特定使用成績調査（小児に関する調査）

【選択理由】

製造販売後的小児患者における肝機能障害の副作用発現状況を確認するため、特定使用成績調査を実施する。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・通常のリスク最小化活動として、電子添文の「7.用法及び用量に関する注意」、「8.重要な基本的注意」及び「11.1 重大な副作用」の項並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。
- ・追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資材の作成及び提供を行う。

【選択理由】

使用実態下における肝機能障害関連の副作用の発現状況に関する情報を医療従事者及び患者に提供し、注意喚起するため。

腫瘍崩壊症候群

重要な特定されたリスクとした理由：

P1-02 試験において、腫瘍崩壊症候群関連※の副作用の発現割合は 18.2% (2/11 例) であった。そのうち重篤な副作用は腫瘍崩壊症候群 9.1% (1/11 例) であった。死亡に至った副作用は認められなかった。

0114 試験において、本剤 12 µg/kg が投与された BPDCN 患者の腫瘍崩壊症候群関連※の副作用の発現割合は 8.1% (7/86 例) であった。そのうち重篤な副作用は腫瘍崩壊症候群 1.2% (1/86 例) であった。死亡に至った副作用は認められなかった。

臨床試験において重篤な腫瘍崩壊症候群関連※の副作用が認められていることから、重要な特定されたリスクとした。

※腫瘍崩壊症候群関連：MedDRA/SMQ 「腫瘍崩壊症候群（狭域）」に該当する MedDRA/PT

0114 試験は MedDRA ver.19.0、P1-02 試験は MedDRA ver.26.1

	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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 <ol style="list-style-type: none"> 1. 特定使用成績調査（小児に関する調査） <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後的小児患者における腫瘍崩壊症候群の副作用発現状況を確認するため、特定使用成績調査を実施する。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常のリスク最小化活動として、電子添文の「8.重要な基本的注意」及び「11.1 重大な副作用」の項並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 ・追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資材の作成及び提供を行う。 <p>【選択理由】</p> <p>使用実態下における腫瘍崩壊症候群関連の副作用の発現状況に関する情報を医療従事者及び患者に提供し、注意喚起するため。</p>
	<p>骨髄抑制</p> <p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>P1-02 試験において、骨髄抑制関連※の副作用の発現割合は 72.7%（8/11 例）であった。重篤な副作用は認められなかった。</p> <p>0114 試験において、本剤 12 µg/kg が投与された BPDCN 患者の骨髄抑制関連※の副作用の発現割合は 41.9%（36/86 例）であった。そのうち重篤な副作用の発現割合は 2.3%（2/86 例）であった。死亡に至った副作用は認められなかった。</p> <p>臨床試験において重篤な骨髄抑制関連※の副作用が認められていることから、重要な特定されたリスクとした。</p> <p>※骨髄抑制関連：MedDRA/SMQ 「造血障害による血球減少症（広域）」のうち、MedDRA/PT 「好中球減少性敗血症」及び「好中球減少性感染」を除外した MedDRA/PT</p> <p>0114 試験は MedDRA ver.19.0、P1-02 試験は MedDRA ver.26.1</p>

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・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
 - 1. 特定使用成績調査（小児に関する調査）

【選択理由】

製造販売後的小児患者における骨髓抑制の副作用発現状況を確認するため、特定使用成績調査を実施する。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・通常のリスク最小化活動として、電子添文の「8.重要な基本的注意」及び「11.1 重大な副作用」の項並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。
- ・追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資材の作成及び提供を行う。

【選択理由】

使用実態下における骨髓抑制関連の副作用の発現状況に関する情報を医療従事者及び患者に提供し、注意喚起するため。

重要な潜在的リスク	
虚血性心疾患・不整脈・心不全	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>P1-02 試験において、虚血性心疾患、不整脈及び心不全関連※の有害事象は心房細動 18.2% (2/11 例) であり、いずれも因果関係は否定されなかった。重篤又は死亡に至った有害事象は認められなかった。</p> <p>0114 試験において、本剤 12 µg/kg が投与された BPDCN 患者の虚血性心疾患、不整脈及び心不全関連※の有害事象の発現割合は 39.5% (34/86 例) であった。そのうち重篤な有害事象の発現割合は 8.1% (7/86 例) であった。死亡に至った有害事象は心筋梗塞 2.3% (2/86 例) で、そのうち 1 例は因果関係が否定されなかった。</p> <p>臨床試験において虚血性心疾患、不整脈及び心不全関連※の有害事象が認められていることから、重要な潜在的リスクとした。</p> <p>※虚血性心疾患、不整脈及び心不全関連：MedDRA/SOC 「心臓障害」 及び MedDRA/SMQ 「トルサイド ド ポアント／QT 延長（広域）」 に該当する MedDRA/PT</p> <p>0114 試験は MedDRA ver.19.0、P1-02 試験は MedDRA ver.26.1</p>
医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：	
<p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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 <ol style="list-style-type: none"> 1. 特定使用成績調査（小児に関する調査） <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後的小児患者における虚血性心疾患、不整脈及び心不全の副作用発現状況を確認するため、特定使用成績調査を実施する。</p>	
リスク最小化活動の内容及びその選択理由：	
<p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常のリスク最小化活動として、電子添文の「11.2 その他の副作用」の項に記載して注意喚起する。 ・追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資材の作成及び提供を行う。 <p>【選択理由】</p> <p>使用実態下における虚血性心疾患、不整脈及び心不全関連の副作用の発現状況に関する情報を医療従事者及び患者に提供し、注意喚起するため。</p>	

免疫原性

重要な潜在的リスクとした理由：

P1-02 試験において、抗タグラキソフスプ抗体、抗タグラキソフスプ中和抗体、抗 IL-3 抗体及び抗 IL-3 中和抗体の発現状況は、以下の通りであった。ベースライン時の抗タグラキソフスプ抗体陽性は 72.7% (8/11 例) 、抗タグラキソフスプ中和抗体陽性、抗 IL-3 抗体陽性及び抗 IL-3 中和抗体陽性は認められなかった。本剤投与後は、全ての患者が抗タグラキソフスプ抗体陽性であり、90.9% (10/11 例) が抗タグラキソフスプ中和抗体陽性、81.8% (9/11 例) が抗 IL-3 抗体陽性、81.8% (9/11 例) が抗 IL-3 中和抗体陽性であった。

0114 試験において、本剤 12 µg/kg が投与された BPDCN 患者の抗タグラキソフスプ抗体、抗タグラキソフスプ中和抗体、抗 IL-3 抗体及び抗 IL-3 中和抗体の発現状況は、以下の通りであった。ベースライン時の抗タグラキソフスプ抗体陽性は 92.7% (76/82 例) 、抗タグラキソフスプ中和抗体陽性は 31.7% (26/82 例) 、抗 IL-3 抗体陽性は 2.4% (2/82 例) であり、抗 IL-3 中和抗体陽性は認められなかった。本剤投与後は、全ての患者が抗タグラキソフスプ抗体陽性であり、97.6% (80/82 例) が抗タグラキソフスプ中和抗体陽性、85.4% (70/82 例) が抗 IL-3 抗体陽性、64.6% (53/82 例) が抗 IL-3 中和抗体陽性であった。

ベースライン時に抗タグラキソフスプ抗体及び抗タグラキソフスプ中和抗体が陽性であった患者では、陰性であった患者と比較して本剤の曝露量が低下する傾向が認められた。

臨床試験において本剤投与後に抗タグラキソフスプ抗体、抗タグラキソフスプ中和抗体、抗 IL-3 抗体及び抗 IL-3 中和抗体の発現が認められていることから、重要な潜在的リスクとした。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・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
 - 1. 製造販売後臨床試験

【選択理由】

小児患者における免疫原性を検討するため、製造販売後臨床試験を実施する。

	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「15.1 臨床使用に基づく情報」の項に記載して注意喚起する。 追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資材の作成及び提供を行う。 <p>【選択理由】</p> <p>使用実態下における免疫原性関連の副作用の発現状況に関する情報を医療従事者及び患者に提供し、注意喚起するため。</p>
	<p>腎機能障害</p> <p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>P1-02 試験において、腎機能障害関連※の有害事象の発現割合は 27.3% (3/11 例) であった。そのうち重篤な有害事象は急性腎障害 9.1% (1/11 例) であり、因果関係は否定されなかった。死亡に至った有害事象は認められなかった。</p> <p>0114 試験において、本剤 12 µg/kg が投与された BPDCN 患者の腎機能障害関連※の有害事象の発現割合は 24.4% (21/86 例) であった。そのうち重篤な有害事象は急性腎障害 2.3% (2/86 例) であり、いずれも因果関係は否定された。死亡に至った腎機能障害関連※の有害事象は急性腎障害 1.2% (1/86 例) であり、因果関係は否定された。</p> <p>臨床試験において腎機能障害関連※の有害事象が認められていること、カニクイザルを用いた 5 日間反復投与毒性試験 (2231-002 試験) において、腎臓における主な異常所見として腎皮質尿細管変性・壊死、硝子滴増加等が認められたことから、重要な潜在的リスクとした。</p> <p>※腎機能障害関連：MedDRA/SMQ 「急性腎不全（広域）」に該当する MedDRA/PT 0114 試験は MedDRA ver.19.0、P1-02 試験は MedDRA ver.26.1</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> 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 <ul style="list-style-type: none"> 1. 特定使用成績調査（小児に関する調査） <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後的小児患者における腎機能障害の副作用発現状況を確認するため、特定使用成績調査を実施する。</p>

	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「11.2 その他の副作用」の項に記載して注意喚起する。 追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資材の作成及び提供を行う。 <p>【選択理由】</p> <p>使用実態下における腎機能障害関連の副作用の発現状況に関する情報を医療従事者及び患者に提供し、注意喚起するため。</p>
	<p>感染症</p> <p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>P1-02 試験において、感染症関連※の有害事象の発現割合は 18.2% (2/11 例) であり、いずれも重篤症例で、そのうち 1 例は因果関係が否定されなかった。死亡に至った有害事象は認められなかった。</p> <p>0114 試験において、本剤 12 µg/kg が投与された BPDCN 患者の感染症関連※の有害事象の発現割合は 38.4% (33/86 例) であった。そのうち重篤な有害事象の発現割合は 8.1% (7/86 例) であり、いずれも因果関係は否定された。死亡に至った有害事象は肺感染 1.2% (1/86 例) であり、因果関係は否定された。</p> <p>臨床試験において、感染症関連※の有害事象が認められていること、また、本剤と同様にジフテリア毒素の一部のタンパク質を含むデニロイキン ジフチトクスの電子添文において重大な副作用に設定されていることから、重要な潜在的リスクとした。</p> <p>※感染症関連：MedDRA/SOC 「感染症および寄生虫症」に該当する MedDRA/PT</p> <p>0114 試験は MedDRA ver.19.0、P1-02 試験は MedDRA ver.26.1</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> 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 <ul style="list-style-type: none"> 特定使用成績調査（小児に関する調査） <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後的小児患者における感染症の副作用発現状況を確認するため、特定使用成績調査を実施する。</p>

	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「11.2 その他の副作用」の項に記載して注意喚起する。 追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資材の作成及び提供を行う。 <p>【選択理由】</p> <p>使用実態下における感染症関連の副作用の発現状況に関する情報を医療従事者及び患者に提供し、注意喚起するため。</p>
	<p>横紋筋融解症</p> <p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>P1-02 試験において、横紋筋融解症関連※の有害事象は認められなかった。</p> <p>0114 試験において、本剤 12 µg/kg が投与された BPDCN 患者の横紋筋融解症関連※の有害事象の発現割合は 5.8% (5/86 例) であった。そのうち重篤な有害事象は横紋筋融解症 1.2% (1/86 例) であり、因果関係は否定されなかった。死亡に至った有害事象は認められなかった。</p> <p>臨床試験において、横紋筋融解症関連※の有害事象が認められていること、また、本剤と同様にジフテリア毒素の一部のタンパク質を含むデニロイキン ジフチトクスの電子添文において重大な副作用に設定されていることから、重要な潜在的リスクとした。</p> <p>※横紋筋融解症関連：MedDRA/SMQ 「横紋筋融解症／ミオパシー（狭域）」に該当する MedDRA/PT 及び MedDRA/PT の「血中クレアチンホスホキナーゼ異常」、「血中クレアチンホスホキナーゼ増加」、「血中クレアチンホスホキナーゼ MM 増加」及び「筋酵素上昇」</p> <p>0114 試験は MedDRA ver.19.0、P1-02 試験は MedDRA ver.26.1</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> 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 <ul style="list-style-type: none"> 特定使用成績調査（小児に関する調査） <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後的小児患者における横紋筋融解症の副作用発現状況を確認するため、特定使用成績調査を実施する。</p>

	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「11.2 その他の副作用」の項に記載して注意喚起する。 追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資材の作成及び提供を行う。 <p>【選択理由】</p> <p>使用実態下における横紋筋融解症関連の副作用の発現状況に関する情報を医療従事者及び患者に提供し、注意喚起するため。</p>
視力障害・色覚異常	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>P1-02 試験において、視力障害及び色覚異常関連※の有害事象は失明 9.1% (1/11 例) であった。本事象は重篤であり、因果関係は否定された。死亡に至った有害事象は認められなかった。</p> <p>0114 試験において、本剤 12 µg/kg が投与された BPDCN 患者の視力障害及び色覚異常関連※の有害事象の発現割合は 14.0% (12/86 例) であった。重篤又は死亡に至った有害事象は認められなかった。視力障害及び色覚異常関連※の副作用は霧視 3.5% (3/86 例) で、いずれも非重篤であった。</p> <p>臨床試験において、視力障害及び色覚異常関連※の有害事象が認められていること、また、本剤と同様にジフテリア毒素の一部のタンパク質を含むデニロイキン ジフチトクスの電子添文において重大な副作用に設定されていることから、重要な潜在的リスクとした。</p> <p>※視力障害及び色覚異常関連：MedDRA/HLGT 「視覚障害」に該当する MedDRA/PT 及び MedDRA/PT の「色覚異常」</p> <p>0114 試験は MedDRA ver.19.0、P1-02 試験は MedDRA ver.26.1</p>

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・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
 - 1. 特定使用成績調査（小児に関する調査）

【選択理由】

製造販売後的小児患者における視力障害及び色覚異常の副作用発現状況を確認するため、特定使用成績調査を実施する。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・通常のリスク最小化活動として、電子添文の「11.2 その他の副作用」の項に記載して注意喚起する。
- ・追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資材の作成及び提供を行う。

【選択理由】

使用実態下における視力障害及び色覚異常の副作用の発現状況に関する情報を医療従事者及び患者に提供し、注意喚起するため。

重度の皮膚障害

重要な潜在的リスクとした理由：

P1-02 試験において、重度の皮膚障害関連※の有害事象は認められなかった。

0114 試験において、本剤 12 µg/kg が投与された BPDCN 患者の重度の皮膚障害関連※の有害事象は血管浮腫 1.2%（1/86 例）であり、因果関係は否定されなかった。死亡に至った有害事象は認められなかった。

臨床試験において重度の皮膚障害関連※の有害事象が認められていること、また、本剤と同様にジフテリア毒素の一部のタンパク質を含むデニロイキン ジフチトクスの電子添文において重大な副作用に設定されていることから、重要な潜在的リスクとした。

※重度の皮膚障害関連：重篤かつ MedDRA/SOC 「皮膚および皮下組織障害」に該当する MedDRA/PT

0114 試験は MedDRA ver.19.0、P1-02 試験は MedDRA ver.26.1

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・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
 - 1. 特定使用成績調査（小児に関する調査）

【選択理由】

製造販売後的小児患者における重度の皮膚障害の副作用発現状況を確認するため、特定使用成績調査を実施する。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・通常のリスク最小化活動として、電子添文の「11.2 その他の副作用」の項に記載して注意喚起する。
- ・追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資材の作成及び提供を行う。

【選択理由】

使用実態下における重度の皮膚障害関連の副作用の発現状況に関する情報を医療従事者及び患者に提供し、注意喚起するため。

重要な不足情報	
小児患者における使用	
	<p>重要な不足情報とした理由：</p> <p>BPDCN 患者を対象とした国内外の臨床試験において、18 歳未満の患者は除外されていたが、外国人小児 BPDCN 患者 9 例に対する本剤の使用経験が報告されている。</p> <p>米国では、医師主導の Single patient Investigational New Drug Application (IND) において、小児患者 3 例に本剤を投与したところ、新たな安全性所見が確認されなかつたことを根拠として 2 歳以上の小児 BPDCN 患者も含めた適応で承認を取得している。</p> <p>国内における小児の BPDCN 患者は極めて希少であり、国内の小児 BPDCN 患者への本剤の承認前における使用実績はない。</p> <p>しかしながら、製造販売後は小児患者に使用される可能性があるため、重要な不足情報とした。</p>
医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：	
	<p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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 <ul style="list-style-type: none"> 1. 特定使用成績調査（小児に関する調査） 2. 製造販売後臨床試験 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後の使用実態下における小児患者における安全性を検討するため、特定使用成績調査を実施する。また、小児患者における薬物動態、免疫原性及び安全性を検討するため、製造販売後臨床試験を実施する。</p>
リスク最小化活動の内容及びその選択理由：	
	<p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常のリスク最小化活動として、電子添文の「9.7 小児等」の項に記載して注意喚起する。 ・追加のリスク最小化活動として、小児患者における使用条件を設定する。 <p>【選択理由】</p> <p>小児患者に対する安全性は確立されていないことを医療従事者に対して情報提供し、注意喚起するため。</p>

1.2

有効性に関する検討事項

小児患者における有効性	
	有効性に関する検討事項とした理由： 承認時、国内の小児 BPDCN 患者への本剤の使用実績がないことから、使用実態下における当該患者の有効性に関する検討を行うことが重要と考えられるため。
	有効性に関する調査・試験の名称： 特定使用成績調査（小児に関する調査）
	調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 「2. 医薬品安全性監視計画の概要」の項を参照

2. 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	
通常の医薬品安全性監視活動の概要 :	
自発報告、文献・学会情報、外国措置報告、臨床試験及び製造販売後調査より報告される有害事象症例の評価及び当局への報告、並びに安全性定期報告の提出	
追加の医薬品安全性監視活動	
市販直後調査	
	実施期間 : 販売開始から 6 カ月間 評価、報告の予定時期 : 調査終了から 2 カ月以内
特定使用成績調査（小児に関する調査）	
【安全性検討事項】 毛細血管漏出症候群、Infusion reaction・過敏症、骨髄抑制、肝機能障害、腫瘍崩壊症候群、腎機能障害、感染症、虚血性心疾患・不整脈・心不全、横紋筋融解症、視力障害・色覚異常、重度の皮膚障害、小児患者における使用	
【有効性に関する検討事項】 小児患者における有効性	
【目的】 本剤を投与された全ての小児患者を対象とし、使用実態下における安全性及び有効性を検討する。	
【実施計画】 調査予定期間 : 販売開始日から 9 年間 全観察予定期間 : 販売開始日から 8 年間 症例登録予定期間 : 販売開始日から 7 年間	
目標症例数 : 症例登録期間中に投与された全ての症例 ただし、BPDCN に対して本剤を投与した症例を有効性解析対象症例とし、有効性解析対象症例の目標症例数を 13 例とする。	
調査対象 : 本剤を投与された全ての小児患者（投与開始時年齢 18 歳未満）	
観察期間 : 本剤投与開始から最長 8 年間。 ただし、有害事象の観察期間は本剤投与終了から 30 日までとする。本剤投与開始から 8 年より前に投与を終了した症例については、「本剤投与開始から 2 年」又は「本剤投与終了から 1 年」のいずれか遅い方までの患者転帰、	

造血幹細胞移植実施状況及びBPDCNの再発状況の情報を収集する。本剤投与開始から26週後、X年後（1年後、2年後、…8年後）又はフォローアップ期間（本剤投与終了～「本剤投与開始から2年」又は「本剤投与終了から1年」のいずれか遅い方まで）に調査票分冊を発行する（1症例あたり最大10分冊）。

実施方法：中央登録方式による小児患者（18歳未満）を対象とした全例調査

【実施計画の根拠】

- ・目標症例数：調査対象となる小児患者が非常に限られていることから安全性解析対象症例としての目標症例数を設定せず、症例登録期間に本剤を投与された全ての症例を調査の対象とする。また、有効性解析対象症例の設定根拠は次の通りである。
0114 試験及びP1-02 試験における寛解率から、本調査における小児BPDCN患者全体の期待寛解率を40%と仮定し、閾値寛解率を10%とした場合、片側有意水準5%、検出力80%で、真の寛解率が閾値寛解率よりも有意に高いことを検出するために必要な症例数は13例である。
- ・観察期間：0114 試験及びP1-02 試験における観察期間より、有害事象等の安全性情報の観察期間を本剤投与終了から30日まで（ただし、本調査の全観察期間終了日までを上限）とした。生存期間評価、造血幹細胞移植の実施率、BPDCNの再発までの期間については、本剤の投与が継続されている間は26週票及びX年票（1年票、2年票、…8年票）の各調査票の観察期間内での情報収集を行い、本剤の投与終了後は、「本剤投与開始から2年」又は「本剤投与終了から1年」のいずれか遅い方まで（ただし、本調査の全観察期間終了日までを上限とする）のフォローアップ期間で観察を行う。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

安全性定期報告時、中間報告時（第6回安全性定期報告時）、再審査申請時：安全性及び有効性について包括的な検討を行うため。

【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】

- ・小児患者において本剤投与による新たな安全上の問題が明らかになった場合には、使用上の注意改訂等、リスク最小化策の変更要否を検討する。
- ・得られた結果を踏まえ、更なる検討を必要と判断する場合には、新たな安全性監視活動実施の要否を検討する。

製造販売後臨床試験

【安全性検討事項】

- ・免疫原性、小児患者における使用

【目的】

日本人小児 BPDCN 患者を対象に本剤を投与した時の薬物動態、免疫原性及び安全性を確認する。

【実施計画】

試験期間：2026年3月～2028年6月（登録期間：2026年3月～2028年2月）

試験デザイン：多施設共同オープン試験

対象疾患：2～17歳のBPDCN患者

投与期間：最大3サイクル [12 μg/kg/日を5日間15分かけて静脈内投与した後、16日間休薬し（21日間を1サイクル）、サイクルを繰り返す。]

評価項目：薬物動態：血漿中遊離型NS-401濃度 [サイクル1 Day1（投与前30分以内、投与終了後5分以内）における血漿中濃度]

免疫原性：抗薬物抗体及び中和抗体（抗体価）

安全性：有害事象、臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査）、バイタルサイン（血圧、脈拍数、体温、動脈血酸素飽和度）、標準12誘導心電図

目標被験者数：2例以上

【実施計画の根拠】

- ・投与期間：本剤の薬物動態、免疫原性及び安全性の評価が可能な期間として設定した。なお、本剤の大部分の有害事象はサイクル1及び2で発現し、その後減少する傾向にあることから、本試験の投与サイクル数は最大3サイクルとした。

- ・目標被験者数：直近3年間の日本血液学会の血液疾患症例登録によると、20歳未満のBPDCN患者の診断例数は2022年が4例（0～14歳：2例、15～19歳：2例）、2021年が2例（0～14歳：2例、15～19歳：0例）、2020年が2例（0～14歳：2例、15～19歳：0例）と極めて少数である。現在、国立成育医療研究センターでは、日本小児がん研究グループが実施している小児がん臨床研究の中央分子診断として血液腫瘍の細胞マーカー診断を行っており、大部分の小児BPDCN患者（年齢1、2例）は本施設で診断されている。したがって、中央分子診断でBPDCNと診断された際に、本試験への参加を打診することで登録につながる可能性がある。一方で、近隣に本試験の実施施設がない可

	<p>能性、試験参加の同意が得られない可能性、登録基準を満たさない可能性、小児 BPDCN 患者に治療反応性が高いことが知られている急性リンパ芽球性白血病型の治療法が選択される可能性等も考えられることから、小児 BPDCN 患者が見つかっても確実に登録に至るかは不透明である。以上より、年間の登録可能例数は 0~1 例程度と推察され、フィージビリティの面から 2 例が限界と考える。</p> <p>母集団薬物動態 (popPK) 解析を用いたシミュレーションにより、成人の用量と同一の 12 µg/kg/日を投与した場合の本剤の血漿中薬物濃度推移を推定した結果、仮想日本人小児（2~17 歳）と仮想日本人成人で同程度の曝露量が得られており、2 例であっても、本 popPK モデルのシミュレーションもしくは成人データの分布の範囲内に収まることを示すことで、小児における用法用量の適切性について補足的な評価が可能と考える。</p> <p>なお、本剤に対する抗薬物抗体を有し、抗体価が高い患者においては、本剤の血漿中薬物濃度が定量下限未満 (BLQ) となる可能性があるが、本剤の初回投与直後の時点で BLQ であったのは 143 例中 1 例のみ (0114 試験 : 1/136 例、P1-02 試験 : 0/7 例) であり、既存試験から得られた最高血中濃度到達時間 (T_{max}) 付近の血漿中濃度を用いて補足的な評価が可能と考える。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <ul style="list-style-type: none">最終報告書作成時：安全性情報について包括的な検討を行うため。 <p>【当該臨床試験の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】</p> <p>試験終了時に、以下の内容を含めた RMP の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none">得られた試験結果に基づいて電子添文や資材の改訂要否を検討する。
--	---

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

特定使用成績調査（小児に関する調査）	
	「2. 医薬品安全性監視計画の概要」の項を参照

4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動		
通常のリスク最小化活動の概要 :		
電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供		
追加のリスク最小化活動		
市販直後調査による情報提供		
実施期間 : 販売開始から 6 カ月間 評価、報告の予定時期 : 調査終了から 2 カ月以内		
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供		
【安全性検討事項】 毛細血管漏出症候群、Infusion reaction・過敏症、骨髓抑制、肝機能障害、腫瘍崩壊症候群、免疫原性、腎機能障害、感染症、虚血性心疾患・不整脈・心不全、横紋筋融解症、視力障害・色覚異常、重度の皮膚障害 【目的】 安全性検討事項の発現状況並びに安全性情報等を収集・医療従事者に情報提供し、安全性に配慮しながら本剤を適正使用するように、理解と注意を促す。 【具体的な方法】 <ul style="list-style-type: none">・納入時に MR が提供、説明し、資材の活用を依頼する。・企業ホームページに掲載する。 【結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】 収集された安全性情報の検討結果から、リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合、又は新たな安全性検討事項や現在の安全性検討事項において新たに注意すべき内容が認められた場合には資材の改訂、配布方法等の実施方法の改訂、追加の資材作成等を検討する。 【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 報告の予定時期 : 安全性定期報告時 採択される可能性がある更なる措置 : 収集された安全性情報の検討結果から、リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合、又は新たな安全性検討事項や現在の安全性検討事項において新たに注意すべき内容が認められた場合には資材の改訂、配布方法等の実施方法の改訂、追加の資材作成等を検討する。		

患者向け資材（エルゾンリス®で芽球性形質細胞様樹状細胞腫瘍（BPDCN）の治療を受けられる患者さんへ）の作成及び提供

【安全性検討事項】

毛細血管漏出症候群

【目的】

安全性検討事項の発現状況並びに安全性情報等を収集・医療従事者に情報提供し、安全性に配慮しながら本剤を適正使用するように、理解と注意を促す。

【具体的な方法】

- ・納入時に MR が提供、説明し、資材の活用を依頼する。
- ・企業ホームページに掲載する。

【結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】

収集された安全性情報の検討結果から、リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合、又は新たな安全性検討事項や現在の安全性検討事項において新たに注意すべき内容が認められた場合には資材の改訂、配布方法等の実施方法の改訂、追加の資材作成等を検討する。

【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】

報告の予定時期：安全性定期報告時

採択される可能性がある更なる措置：収集された安全性情報の検討結果から、リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合、又は新たな安全性検討事項や現在の安全性検討事項において新たに注意すべき内容が認められた場合には資材の改訂、配布方法等の実施方法の改訂、追加の資材作成等を検討する。

小児患者における使用条件の設定

【安全性検討事項】

小児患者における使用

【目的】

国内外で小児に関する PK データがほぼ皆無であり、製造販売後における小児安全性を確保するため、適切な施設要件及び医師要件を設定し、必要な情報提供を行う。

【具体的な方法】

(1) 施設要件

本剤納入前に以下の要件を確認し、協力依頼を文書にて行う。

	<ul style="list-style-type: none"> ・小児がん拠点病院、臨床研究中核病院及び小児がん連携病院 1-A のいずれかに該当する施設 <p>(2) 医師要件</p> <p>本剤納入前に以下の要件を確認し、協力依頼を文書にて行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・小児がん患者の薬物療法に関する十分な知識と経験があり、かつ使用予定の造血器悪性腫瘍の診断及び治療に十分な知識を有する医師 ・製造販売業者の担当者が定期的に連絡を取ることが可能な医師 ・製造販売業者が依頼する本剤の安全対策に協力が可能な医師 <p>(3) 医療従事者への事前説明</p> <p>製造販売業者の担当者は、初回の納品前に、医師、薬剤師等の医療従事者を対象とした製品説明及び安全対策の説明を実施し、必要な資料を提供する。</p> <p>また、製造販売業者の担当者は、医療従事者に、本剤の治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明することを依頼する。</p> <p>【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】</p> <p>報告の予定時期：安全性定期報告時</p> <p>採択される可能性がある更なる措置：収集された安全性情報の検討結果から、リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合、又は新たな安全性検討事項や現在の安全性検討事項において新たに注意すべき内容が認められた場合には資材の改訂、配布方法等の実施方法の改訂、追加の資材作成等を検討する。</p>
--	--

5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
自発報告、文献・学会情報、外国措置報告、臨床試験及び製造販売後調査より報告される有害事象症例の評価及び当局への報告、並びに安全性定期報告の提出				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
市販直後調査	該当なし	販売開始から 6 カ月後	販売開始時より実施予定	調査終了から 2 カ月以内
特定使用成績調査 (小児に関する調査)	設定なし (有効性解析対象症例として 13 例)	・安全性定期報告時 ・中間報告時（第 6 回安全性定期報告時） ・再審査申請時	販売開始後に実施予定	・安全性定期報告時 ・中間報告時（第 6 回安全性定期報告時） ・再審査申請時
製造販売後臨床試験	2 例以上	最終報告書作成時	2026 年 3 月開始予定	試験終了から 6 カ月以内

5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
特定使用成績調査 (小児に関する調査)	設定なし (有効性解析対象症例として 13 例)	・安全性定期報告時 ・中間報告時（第 6 回安全性定期報告時） ・再審査申請時	販売開始後に実施予定	・安全性定期報告時 ・中間報告時（第 6 回安全性定期報告時） ・再審査申請時

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる予定の時期	実施状況
市販直後調査による情報提供	販売開始から 6 カ月後	販売開始時より実施予定
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供	安全性定期報告時	販売開始時より実施予定
患者向け資材（エルゾンリス®で芽球性形質細胞様樹状細胞腫瘍（BPDCN）の治療を受けられる患者さんへ）の作成及び提供	安全性定期報告時	販売開始時より実施予定
小児患者における使用条件の設定	安全性定期報告時	販売開始時より実施予定