

# エルゾンリス点滴静注 1000 $\mu$ g に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、  
日本新薬株式会社にあります。当該製品の適正使用以外の  
営利目的に本資料を利用することはできません。

日本新薬株式会社

## 1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

## 目次

1.5	起原又は発見の経緯及び開発の経緯.....	1
1.5.1	起原又は発見の経緯及び開発の経緯.....	2
1.5.2	申請効能・効果、用法・用量.....	4
1.5.3	申請剤形.....	4
1.5.4	申請効能以外での開発について.....	4



表 1.5.1-1 第 1 部 (5) に関する内容の第 2 部での記載箇所

第 1 部 (5) での記載を省略した内容	第 2 部での記載箇所
起原又は発見の経緯及び開発の経緯	2.5.1 製品開発の根拠
品質に関する概略	2.3 品質に関する概括資料
非臨床試験の概略	2.4 非臨床試験の概括評価
臨床試験の概略	2.5.4 有効性の概括評価 2.5.5 安全性の概括評価
有効性及び安全性に基づく特長及び有用性	2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

区分	試験
品質	原薬
	製剤
非臨床	薬効薬理試験
	安全性薬理試験 <sup>a</sup>
	薬物動態試験 <sup>b</sup>
	単回投与毒性試験 <sup>a</sup>
	反復投与毒性試験
	局所刺激性試験 <sup>a</sup>
臨床	海外第 I/II 相試験 (STML-401-0114)
	海外第 I/II 相試験 (STML-401-0214)
	海外第 I/II 相試験 (STML-401-0314)
	海外第 I/II 相試験 (STML-401-0414)
	国内第 I/II 相試験 (NS401-P1-02)

a : 反復投与毒性試験の一部として評価した

b : 反復投与毒性試験の中で実施した TK 試験を利用した

図 1.5.1-1 開発の経緯図

### 1.5.2 申請効能・効果、用法・用量

申請者は、本剤を以下の内容で医薬品製造販売承認申請を行うこととした。申請区分は「(1) 新有効成分含有医薬品」である。

一般名	タグラキソフスプ（遺伝子組換え）
販売名（案）	エルゾンリス点滴静注 1000 µg
申請効能・効果（案）	芽球性形質細胞様樹状細胞腫瘍
申請用法・用量（案）	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。

### 1.5.3 申請剤形

申請剤形は、有効成分タグラキソフスプ（遺伝子組換え）を1バイアルあたり1000 µg含有する静注剤形である。本剤は、Stemline Therapeutics社にて凍結溶液剤形として開発され、2018年12月に米国、2021年1月に欧州にて承認された。その後、欧米市場への剤形追加のため凍結乾燥剤形も開発されていたことから、国内第I/II相試験（NS401-P1-02試験）では凍結乾燥剤形を用いた。しかしながら、Stemline Therapeutics社の方針により凍結乾燥剤形の開発が断念されたため、日本も欧米市場と同じ凍結溶液剤形として製造販売承認申請を行うこととした。

### 1.5.4 申請効能以外での開発について



## 1.6 外国における使用状況等に関する資料

Elzonris は、米国では 2018 年 12 月に、欧州では 2021 年 1 月に承認された。2025 年 1 月時点で、欧米主要 5 カ国（米・英・独・仏・豪）を含む 40 カ国以上の国又は地域で承認されている。主要国の承認状況を表 1.6-1 に、欧州及び米国における詳細な効能・効果及び用法・用量を表 1.6-2 に示す。

参考として、本剤の欧州製品概要（summary of product characteristics ; SmPC）の原文及び和訳、米国における添付文書の原文及び和訳、並びに企業中核データシート（CCDS）を添付する。

表 1.6-1 主要国における承認状況

国名	販売名	効能・効果	承認日
米国	ELZONRIS	成人及び 2 歳以上の小児の BPDCN の治療	2018/12/21
英国	ELZONRIS	成人の BPDCN 患者に対する初回治療の単剤療法	2021/10/15
ドイツ	ELZONRIS	成人の BPDCN 患者に対する初回治療の単剤療法	2021/1/7
フランス	ELZONRIS	成人の BPDCN 患者に対する初回治療の単剤療法	2021/1/7
オーストラリア	ELZONRIS	成人及び 2 歳以上の小児の BPDCN に対する単剤療法	2023/5/2 <sup>※</sup>
カナダ	-	-	未申請

※Australian Register of Therapeutic Goods には未登録

表 1.6-2 欧州及び米国における効能・効果及び用法・用量

	欧州	米国
出典	欧州製品概要 (2023 年 12 月版)	米国添付文書 (2023 年 7 月版)
効能・効果	成人の芽球性形質細胞様樹状細胞腫瘍 (BPDCN) 患者に対する初回治療の単剤療法	成人及び 2 歳以上の小児患者における芽球性形質細胞様樹状細胞腫瘍 (BPDCN) の治療
用法・用量	<p>ELZONRIS 12 µg/kg を 15 分間かけて、1 日 1 回、21 日サイクルの 1~5 日目に、静脈内投与する。投与期間は、休薬する場合は投与サイクルの 10 日目まで延長することができる。疾患の進行又は許容できない毒性が生じるまで治療を継続する。</p> <p><i>第1 サイクル</i> ELZONRIS の第 1 サイクルは、入院下で投与すること。過敏症又は毛細血管漏出症候群の徴候及び症状がないか、最終投与から少なくとも 24 時間後まで患者をモニタリングすべきである。</p> <p><i>第2 サイクル以降</i> ELZONRIS は、入院下又は治療中の造血器悪性腫瘍の患者を集中的にモニタリングするための設備が整った適切な外来において投与することができる。</p> <p><i>前処置</i> 患者には、投与開始の約 60 分前に、ヒスタミン H1 受容体拮抗薬 (塩酸ジフェンヒドラミンなど)、ヒスタミン H2 受容体拮抗薬、コルチコステロイド (メチルプレドニゾン 50 mg 静注又は同等製剤など) 及びパラセタモールを投与すべきである。</p>	<p>・ELZONRIS 12 µg/kg を 21 日サイクルの 1~5 日目に 1 日 1 回 15 分間かけて静脈内投与する。投与期間は、休薬する場合は投与サイクルの 10 日目まで延長することができる。疾患進行又は許容できない毒性が発現するまで、ELZONRIS による治療を継続する。投与量は患者の実際の体重に基づいて計算する。</p> <p>・ELZONRIS の第 1 サイクルの初回投与前に、血清アルブミン値が 3.2 g/dL 以上であることを確認する。</p> <p>・各 ELZONRIS 投与の約 60 分前に、ヒスタミン H1 受容体拮抗薬 (塩酸ジフェンヒドラミンなど)、ヒスタミン H2 受容体拮抗薬 (ファモチジンなど)、コルチコステロイド (メチルプレドニゾン 50 mg 静注又は同等製剤など)、アセトアミノフェン (又はパラセタモール) を前投与する。</p> <p>・ELZONRIS の第 1 サイクルは入院下で投与し、最終投与から 24 時間以上経過観察すること。</p> <p>・第 2 サイクル以降は、入院下又は治療中の造血器悪性腫瘍患者に対して適切なモニタリングが実施可能な外来診療にて投与する。投与後、少なくとも 4 時間は患者を観察する。</p>

**ANNEX I**  
**SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS**

▼ This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

## 1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

ELZONRIS 1 mg/mL concentrate for solution for infusion

## 2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

1 mL of concentrate for solution for infusion contains 1 mg tagraxofusp. Each vial contains 1 mg of tagraxofusp.

Tagraxofusp is a diphtheria toxin-interleukin-3 (IL-3) fusion protein produced by recombinant DNA technology in *Escherichia coli*.

### Excipient with known effect

Each vial contains 50 mg of sorbitol (E420).

For the full list of excipients, see section 6.1.

## 3. PHARMACEUTICAL FORM

Concentrate for solution for infusion (sterile concentrate).

Clear, colourless liquid. A few white to translucent particles may be present.

## 4. CLINICAL PARTICULARS

### 4.1 Therapeutic indications

ELZONRIS is indicated as monotherapy for the first-line treatment of adult patients with blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm (BPDCN) (see section 5.1).

### 4.2 Posology and method of administration

ELZONRIS should be administered under the supervision of a physician experienced in the use of anti-cancer agents. Appropriate resuscitation equipment should be available.

#### Posology

The recommended dose is 12 mcg/kg tagraxofusp administered as an intravenous infusion over 15 minutes, once daily, on days 1-5 of a 21-day cycle. The dosing period may be extended for dose delays up to day 10 of the cycle. Treatment should be continued until disease progression or unacceptable toxicity (see section 4.4).

#### *First treatment cycle*

The first cycle of ELZONRIS should be administered in the in-patient setting. Patients should be monitored for signs and symptoms of hypersensitivity or capillary leak syndrome (see section 4.4) until at least 24 hours after the last infusion.

#### *Subsequent treatment cycles*

ELZONRIS can be administered in the in-patient setting or in a suitable out-patient ambulatory care setting that is equipped for intensive monitoring of patients with haematopoietic malignancies undergoing treatment.

#### *Pre-medication*

Patients should be pre-medicated with a H1-histamine antagonist (e.g. diphenhydramine hydrochloride), a H2-histamine antagonist, a corticosteroid (e.g. 50 mg intravenous methylprednisolone or equivalent) and paracetamol approximately 60 minutes prior to the start of infusion (see section 4.4).

#### Dose adjustments

Vital signs should be monitored and albumin, transaminases, and creatinine checked prior to preparing each dose of ELZONRIS. See Table 1 for recommended dose modifications and Table 2 for capillary leak syndrome (CLS) management guidelines.

Vital signs should be monitored frequently during dosing.

**Table 1: Recommended ELZONRIS dosing regimen modifications**

Parameter	Severity criteria	Dose modification
Serum albumin	Serum albumin < 3.5 g/dL or reduced $\geq 0.5$ g/dL from value measured prior to initiation of the current cycle	See CLS Management Guidelines (Table 2)
Body weight	Body weight increase $\geq 1.5$ kg over pre-treatment weight on prior treatment day	See CLS Management Guidelines (Table 2)
Aspartate aminotransferase (AST) or alanine aminotransferase (ALT)	ALT or AST increase > 5 times the upper limit of normal	Withhold treatment until transaminase elevations are $\leq 2.5$ times the upper limit of normal.
Serum creatinine	Serum creatinine > 1.8 mg/dL (159 micromol/L) or creatinine clearance < 60 mL/minute	Withhold treatment until serum creatinine resolves to $\leq 1.8$ mg/dL (159 micromol/L) or creatinine clearance $\geq 60$ mL/minute.
Systolic blood pressure	Systolic blood pressure $\geq 160$ mmHg or $\leq 80$ mmHg	Withhold treatment until systolic blood pressure is < 160 mmHg or > 80 mmHg.
Heart rate	Heart rate $\geq 130$ bpm or $\leq 40$ bpm	Withhold treatment until heart rate is < 130 bpm or > 40 bpm.
Body temperature	Body temperature $\geq 38$ °C	Withhold treatment until body temperature is < 38 °C.
Hypersensitivity reactions	Mild or moderate	Withhold treatment until resolution of any mild or moderate hypersensitivity reaction. Resume ELZONRIS at the same infusion rate.

**Table 2: CLS management guidelines**

Time of Presentation	CLS Sign/Symptom	Recommended Action	ELZONRIS Dosing Management
Prior to first dose of ELZONRIS in cycle 1	Serum albumin < 3.2 g/dL	Administer ELZONRIS when serum albumin $\geq 3.2$ g/dL	
During ELZONRIS dosing	Serum albumin < 3.5 g/dL	Administer 25 g intravenous albumin every 12 hours (or more frequently as practical) until serum albumin is $\geq 3.5$ g/dL AND not reduced by	Hold dosing until the relevant CLS sign/symptom

<b>Time of Presentation</b>	<b>CLS Sign/Symptom</b>	<b>Recommended Action</b>	<b>ELZONRIS Dosing Management</b>
	Serum albumin reduced by $\geq 0.5$ g/dL from the albumin value measured prior to ELZONRIS dosing initiation of the current cycle	$\geq 0.5$ g/dL from the value measured prior to dosing initiation of the current cycle	has resolved <sup>1</sup>
	A pre-dose body weight that is increased by $\geq 1.5$ kg over the previous day's pre-dose weight	Administer 25 g intravenous albumin (every 12 hours or more frequently as practical), and manage fluid status as indicated clinically (e.g., generally with intravenous fluids and vasopressors if hypotensive and with diuretics if normotensive or hypertensive), until body weight increase has resolved (i.e. the increase is no longer $\geq 1.5$ kg greater than the previous day's pre-dose weight).	
	Oedema, fluid overload and/or hypotension	Administer 25 g intravenous albumin (every 12 hours, or more frequently as practical) until serum albumin is $\geq 3.5$ g/dL.  Administer 1 mg/kg of methylprednisolone (or an equivalent) per day, until resolution of CLS sign/symptom or as indicated clinically.  Aggressive management of fluid status and hypotension if present, which could include intravenous fluids and/or diuretics or other blood pressure management, until resolution of CLS sign/symptom or as clinically indicated.	

<sup>1</sup> If ELZONRIS dose is held:

- ELZONRIS administration may resume in the same cycle if all CLS signs/symptoms have resolved and the patient did not require measures to treat haemodynamic instability.
- Administration should be held for the remainder of the cycle if CLS signs/symptoms have not resolved or the patient required measures to treat haemodynamic instability (e.g., required administration of intravenous fluids and/or vasopressors to treat hypotension) (even if resolved).
- Administration may only resume in the next cycle if all CLS signs/symptoms have resolved, and the patient is haemodynamically stable.

### Special populations

#### *Renal impairment*

No data are available for patients with renal impairment (see section 5.2).

#### *Hepatic impairment*

No data are available for patients with hepatic impairment (see section 5.2).

#### *Elderly*

No dose adjustment is required for patients over 65 years of age (see section 5.2). Generally, safety was similar between elderly patients ( $\geq 65$  years of age) and patients less than 65 years of age treated with ELZONRIS.

#### *Paediatric population*

The safety and efficacy of ELZONRIS in children and adolescents below 18 years have not been established (see section 5.1).

No data are available.

#### Method of administration

ELZONRIS is for intravenous use.

The prepared dose of diluted ELZONRIS should be administered via an infusion syringe pump over 15 minutes. The total infusion time should be controlled using an infusion syringe pump to deliver the entire dose and the sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injection within 15 minutes.

ELZONRIS must not be administered as an intravenous push or bolus. It should be administered through a dedicated intravenous line and it must not be mixed with other medicinal products (see section 6.2).

Prior to infusion, venous access should be established and maintained with sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injection.

For instructions on preparation and administration of the medicinal product, see section 6.6.

### **4.3 Contraindications**

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

### **4.4 Special warnings and precautions for use**

#### Traceability

In order to improve the traceability of biological medicinal products, the name and the batch number of the administered product should be clearly recorded.

#### Capillary leak syndrome

Capillary leak syndrome (CLS), including life-threatening and fatal cases have been reported with most events occurring during the first five days of the first cycle of treatment. The most frequent signs and symptoms of CLS included weight increased, hypoalbuminemia and hypotension. The incidence of weight increased, hypoalbuminemia, hypotension, and blood alkaline phosphatase increased are all higher among patients who experienced CLS compared to patients that did not experience CLS. Renal failure and acute kidney injury have been reported in two patients with BPDCN and in one patient with AML secondary to CLS (see section 4.8).

Before initiating therapy, ensure that the patient has adequate cardiac function and serum albumin  $\geq 3.2$  g/dL. During treatment, regularly monitor serum albumin levels prior to the initiation of each dose, or more often as clinically indicated. Additionally, assess patients for other signs/symptoms of CLS including weight gain, new onset or worsening oedema, including pulmonary oedema, and hypotension including haemodynamic instability (see Table 2).

Patients should be made aware of identifying CLS symptoms and when to seek immediate medical attention. Intravenous albumin supplementation and dosing interruptions may be required (see section 4.2).

#### Hypersensitivity reactions

Severe hypersensitivity reactions have been reported with ELZONRIS. Commonly reported reactions include rash (generalised / maculo-papular); wheezing; pruritus; angioedema; swelling face; and flushing (see section 4.8). Monitor patients for hypersensitivity reactions during treatment. Depending on the severity and the required interventions, temporarily withhold treatment and resume after symptoms have resolved (see section 4.2).

#### Haematological abnormalities

Thrombocytopenia and neutropenia have been reported in patients treated with ELZONRIS monotherapy (see section 4.8). The majority of events were reported in cycle 1 and cycle 2 of treatment, were not dose-limiting and did not recur in subsequent cycles. Patients should be routinely monitored and treated as clinically indicated.

#### Tumour lysis syndrome

ELZONRIS can cause tumour lysis syndrome (TLS), which may be fatal as a result of its rapid anti-tumour activity (see section 4.8).

Identify TLS based on clinical presentation and symptoms, including acute renal failure, hyperkalaemia, hypocalcaemia, hyperuricaemia, or hyperphosphataemia from tumour lysis. Patients considered at high risk for TLS due to high tumour burden should be managed as clinically indicated, including correction of electrolyte abnormalities, monitoring of renal function and fluid balance, and administration of supportive care.

#### Hepatotoxicity

Treatment with ELZONRIS has been associated with elevations in liver enzymes (see section 4.8). Acute hepatic failure and liver encephalopathy has been reported in a patient treated with ELZONRIS at a higher dose (16 mcg/kg). During treatment, regularly monitor ALT and AST levels prior to the initiation of each dose. Temporarily withhold treatment if transaminases rise to greater than 5 times the upper limit of normal and resume treatment when transaminase elevations are  $\leq 2.5$  times the upper limit of normal (see section 4.2).

#### Choroid plexus lesions

Choroid plexitis was identified during non-clinical studies (see section 5.3). While not observed in clinical studies, if clinical symptoms or signs suggestive of central nervous system (CNS) damage occur, full clinical and neuro-imaging examination, including fundoscopy and brain magnetic resonance imaging, is recommended.

#### CNS-involved BPDCN

The passage of tagraxofusp through the blood brain barrier is unknown. Other treatment alternatives should be considered if CNS disease is present.

#### Women of childbearing potential/contraception

In women of childbearing potential, a negative pregnancy test should be obtained within 7 days prior to initiation of therapy. Effective contraception should be used before the first dose is administered and for at least one week after the last dose.

#### Hereditary fructose intolerance

Patients with hereditary fructose intolerance (HFI) must not be given this medicinal product unless strictly necessary.

A detailed history with regard to HFI symptoms has to be taken of each patient prior to being given this medicinal product.

#### Sodium sensitivity

This medicinal product contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per mL, that is to say essentially 'sodium-free'.

### **4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction**

No interaction studies have been performed.

### **4.6 Fertility, pregnancy and lactation**

#### Women of childbearing potential/Contraception

In women of childbearing potential, a negative pregnancy test should be obtained within 7 days prior to initiation of therapy. Effective contraception should be used before the first dose is administered and for at least one week after the last dose.

#### Pregnancy

There are no data from the use of ELZONRIS in pregnant women.

Animal reproduction studies have not been conducted with tagraxofusp (see section 5.3).

ELZONRIS should not be used during pregnancy unless the clinical condition of the woman requires treatment with tagraxofusp.

#### Breast-feeding

It is unknown whether tagraxofusp/metabolites are excreted in human milk.

A risk to breast-feeding newborns/infants cannot be excluded.

Breast-feeding should be discontinued during treatment with ELZONRIS and for at least one week after the last dose.

#### Fertility

No fertility studies have been conducted with tagraxofusp (see section 5.3). There are no data on the effect of tagraxofusp on human fertility.

### **4.7 Effects on ability to drive and use machines**

ELZONRIS has no or negligible influence on the ability to drive or use machines.

### **4.8 Undesirable effects**

#### Summary of the safety profile

The most serious adverse reaction that may occur during ELZONRIS treatment is CLS (see sections 4.2 and 4.4) which was reported in 18% of patients with a median time to onset of CLS of 6 days.

Adverse reactions occurring in  $\geq 20\%$  of patients treated with ELZONRIS were hypoalbuminemia, increased transaminases, thrombocytopenia, nausea, fatigue and pyrexia.

Adverse reactions grade 3 and above according to the Common Terminology Criteria for Adverse events (CTCAE) and occurring in  $> 5\%$  of patients were increased transaminases, thrombocytopenia and anaemia.

#### Tabulated list of adverse reactions

The adverse reaction frequency is listed by MedDRA System Organ Class (SOC) at the preferred term level. Frequencies of occurrence of adverse reactions are defined as: very common ( $\geq 1/10$ ), common ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ ) and uncommon ( $\geq 1/1000$  to  $< 1/100$ ).

The adverse reactions described in this section were identified in clinical studies of patients with haematologic malignancies (N=176), including 89 patients with BPDCN. In these studies, ELZONRIS was administered as monotherapy at doses of 7 mcg/kg (12/176, 7%), 9 mcg/kg (9/176, 5%) and 12 mcg/kg (155/176, 88%). Incidence and severity of adverse reaction in patients with BPDCN were similar to those of the entire studied population.

**Table 3: Tabulated list of adverse reactions by MedDRA System Organ Class**

MedDRA System Organ Class	Frequency of all CTCAE grades	Frequency of CTCAE grade 3 and above
Infections and infestations	<b>Common</b> Cellulitis <b>Uncommon</b> Pneumonia Urinary tract infection Gingivitis	None
Blood and lymphatic system disorders	<b>Very Common</b> Thrombocytopenia Anaemia <b>Common</b> Febrile neutropenia Neutropenia Leukopenia Leukocytosis Lymphopenia	<b>Very Common</b> Thrombocytopenia <b>Common</b> Febrile neutropenia Anaemia Neutropenia Leukopenia Lymphopenia <b>Uncommon</b> Leukocytosis
Immune system disorders	<b>Common</b> Cytokine release syndrome	<b>Uncommon</b> Cytokine release syndrome
Metabolism and nutrition disorders	<b>Very Common</b> Hypoalbuminemia <b>Common</b> Decreased appetite Tumour lysis syndrome Hyperglycaemia Hyperuricaemia Hypocalcaemia Hypomagnesaemia Hyponatraemia Hypokalaemia Hyperkalaemia Hyperphosphataemia <b>Uncommon</b> Hypophosphataemia Lactic acidosis Acidosis	<b>Common</b> Tumour lysis syndrome Hyperglycaemia Hypoalbuminemia Hyponatraemia <b>Uncommon</b> Hyperuricaemia Hypocalcaemia Hypokalaemia Lactic acidosis Acidosis
Psychiatric disorders	<b>Common</b> Confusional state <b>Uncommon</b> Anxiety Depression Insomnia Mental status changes	None
Nervous system disorders	<b>Common</b> Syncope Headache Dizziness <b>Uncommon</b> Encephalopathy Metabolic encephalopathy Cerebrovascular accident Facial paralysis Dysgeusia Multiple sclerosis relapse Somnolence Paraesthesia Parosmia Peripheral motor neuropathy Peripheral sensory neuropathy	<b>Common</b> Syncope <b>Uncommon</b> Cerebrovascular accident Metabolic encephalopathy
Eye Disorders	<b>Common</b>	None

MedDRA System Organ Class	Frequency of all CTCAE grades	Frequency of CTCAE grade 3 and above
	Vision blurred <b>Uncommon</b> Conjunctival haemorrhage Ocular hyperaemia Vitreous floaters	
Cardiac Disorders	<b>Common</b> Pericardial effusion Tachycardia Sinus tachycardia <b>Uncommon</b> Ventricular fibrillation Supraventricular extrasystoles Atrial fibrillation Bradycardia Myocardial infarction	<b>Uncommon</b> Ventricular fibrillation Pericardial effusion Sinus tachycardia Myocardial infarction
Vascular disorders	<b>Very Common</b> Capillary leak syndrome Hypotension <sup>a</sup> <b>Common</b> Flushing <b>Uncommon</b> Hypertension Haematoma	<b>Common</b> Capillary leak syndrome Hypotension
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	<b>Common</b> Hypoxia Pulmonary oedema Dyspnoea Epistaxis Pleural effusion Cough <b>Uncommon</b> Respiratory failure Wheezing Oropharyngeal pain Tachypnoea	<b>Common</b> Hypoxia Pulmonary oedema <b>Uncommon</b> Respiratory failure Dyspnoea
Gastrointestinal Disorders	<b>Very Common</b> Nausea Vomiting <b>Common</b> Dysphagia Diarrhoea Stomatitis Dyspepsia Dry mouth Constipation <b>Uncommon</b> Abdominal distension Abdominal pain Gingival bleeding Tongue blistering Tongue haematoma	<b>Uncommon</b> Nausea
Hepatobiliary disorders	<b>Common</b> Hyperbilirubinemia	None
Skin and subcutaneous tissue disorders	<b>Common</b> Pruritus Rash <sup>b</sup> Hyperhidrosis Petechiae <b>Uncommon</b> Angioedema	<b>Uncommon</b> Angioedema Rash

MedDRA System Organ Class	Frequency of all CTCAE grades	Frequency of CTCAE grade 3 and above
	Swelling face Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome Urticaria Alopecia Pain of skin Stasis dermatitis Cold sweat Dry skin	
Musculoskeletal and connective tissue disorders	<b>Common</b> Back pain Bone pain Myalgia Arthralgia Pain in extremity Muscular weakness <b>Uncommon</b> Musculoskeletal pain Coccydynia Muscle spasms Rhabdomyolysis	<b>Uncommon</b> Back pain Arthralgia Rhabdomyolysis
Renal and urinary disorders	<b>Common</b> Acute kidney injury <b>Uncommon</b> Renal failure Urinary retention Urinary tract pain Pollakiuria Proteinuria	<b>Uncommon</b> Acute kidney injury
General disorders and administration site conditions	<b>Very Common</b> Pyrexia Chills Fatigue <sup>c</sup> Oedema peripheral <sup>d</sup> <b>Common</b> Influenza-like illness Chest pain Pain Malaise <b>Uncommon</b> Drug intolerance Hypothermia Systemic inflammatory response syndrome	<b>Common</b> Fatigue <b>Uncommon</b> Pyrexia Chills Oedema peripheral Drug intolerance
Investigations	<b>Very Common</b> Transaminases increased <sup>e</sup> Weight increased <b>Common</b> Electrocardiogram QT prolonged Blood alkaline phosphatase increased Blood creatinine increased Blood lactate dehydrogenase increased Blood creatine phosphokinase increased Activated partial thromboplastin time prolonged International normalised ratio increased <b>Uncommon</b> Blood fibrinogen decreased Bacterial test positive Weight decreased	<b>Very Common</b> Transaminases increased <b>Uncommon</b> Electrocardiogram QT prolonged Blood lactate dehydrogenase increased Bacterial test positive

MedDRA System Organ Class	Frequency of all CTCAE grades	Frequency of CTCAE grade 3 and above
Injury, poisoning and procedural complications	<b>Common</b> Infusion related reaction Contusion	<b>Uncommon</b> Infusion related reaction

<sup>a</sup> Includes procedural hypotension, orthostatic hypotension

<sup>b</sup> Includes rash pustular, rash maculo-papular, rash erythematous, rash generalised, rash macular

<sup>c</sup> Includes asthenia, lethargy

<sup>d</sup> Includes generalised oedema, oedema, peripheral swelling, fluid retention, fluid overload, periorbital oedema, hypervolaemia

<sup>e</sup> Includes ALT/AST increased, liver function test increased, hepatic enzyme increased

### Description of selected adverse reactions

#### *Capillary leak syndrome*

Capillary leak syndrome was reported in 18% (32/176), with 12% (21/176) Grade 2, 3% (6/176) Grade 3, 1% (2/176) Grade 4, and fatal in 1.7% (3/176). Of the 25 patients that resumed treatment after experiencing an event of CLS, only 1 patient experienced a recurrence of CLS. The median time to onset of CLS was short (6 days), with all but 2 patients experiencing the first onset of CLS in cycle 1. No patient experienced the first onset of CLS after cycle 2. The overall incidence of CLS was similar in patients with BPDCN (20%, 18/89), including 12% (11/89) Grade 2, 2% Grade 3 (2/89), 2% Grade 4 (2/89) and 3 fatal cases (3%). Patients are required to have adequate cardiac function prior to administration of ELZONRIS (see sections 4.2 and 4.4).

#### *Hepatotoxicity*

ALT and AST elevations were reported as adverse reactions in 47% (83/176) and 46% (81/176) of patients treated with ELZONRIS monotherapy, respectively.  $\geq$  Grade 3 ALT and AST increased were reported in 23% (40/176) and 23% (40/176), respectively. Elevated liver enzymes occurred in the majority of patients in cycle 1 and were reversible following dose interruptions (see section 4.4). Similar onset time and incidence were observed in patients with BPDCN, with 51% (45/89) of patients experiencing adverse events of ALT and AST elevations, with  $\geq$  Grade 3 ALT and AST increased reported in 28% (25/89) and 29% (26/89) respectively. Two patients with BPDCN met the laboratory criteria for Hy's Law; in both cases the laboratory abnormalities were noted during Cycle 1.

#### *Haematological abnormalities*

Thrombocytopenia was reported in 30% (53/176) of patients treated with ELZONRIS monotherapy and in 35% (31/89) of patients with BPDCN. Thrombocytopenia Grade  $\geq$  3 was reported in 23% (40/176) of patients treated with ELZONRIS monotherapy and in 26% (23/89) of patients with BPDCN. The majority of thrombocytopenia events were reported in cycle 1 and cycle 2 of treatment. Neutropenia was reported in 9% (15/176) of patients treated with ELZONRIS monotherapy and in 11% (10/89) of patients with BPDCN, with events  $\geq$  Grade 3-reported in 6% (11/176) and 8% (7/89), respectively.

#### *Hypersensitivity*

Reactions representative of hypersensitivity were reported in 19% (33/176) of patients treated with ELZONRIS monotherapy and in 17% (15/89) of patients with BPDCN, with events  $\geq$  Grade 3 reported in 3% (6/176) and 4% (4/89), respectively (see section 4.4).

#### *Immunogenicity*

Immune response was evaluated by assessment of serum binding reactivity against tagraxofusp (anti-drug antibodies; ADA) and neutralising antibodies by inhibition of functional activity. Immune response was assessed using two immunoassays. The first assay detected reactivity directed against tagraxofusp (ADA), and the second assay detected reactivity against the interleukin-3 (IL-3) portion of tagraxofusp. Two cell-based assays were used to investigate the presence of neutralising antibodies by inhibition of a cell-based functional activity.

In 190 patients treated with ELZONRIS in four clinical studies:

- 94% (176/187) of patients evaluable for the presence of pre-existing ADA at baseline before treatment were confirmed positive with 27% being positive for the presence of neutralising antibodies. The high prevalence of ADA at baseline was anticipated due to diphtheria immunisation.
- 100% (N=170) of patients evaluable for treatment-emergent ADA tested positive with most patients showing an increase in ADA titre by the end of Cycle 2 of ELZONRIS.
- 92% (155/169) of ADA-positive patients evaluable for the presence of neutralising antibodies post-treatment were neutralising antibody-positive.
- 75% (129/171) of patients evaluable for treatment-emergent anti-IL-3 antibodies tested positive with most patients testing positive by Cycle 3 of ELZONRIS.
- 74% (93/126) of patients who tested positive for anti-IL-3 antibodies and were evaluable for the presence of neutralising antibodies were neutralising antibody-positive

#### Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in [Appendix V](#).

#### **4.9 Overdose**

There have been no cases of overdose reported with ELZONRIS. In case of overdose, patients should be closely monitored for signs or symptoms of adverse reactions, and appropriate symptomatic treatment provided immediately.

### **5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES**

#### **5.1 Pharmacodynamic properties**

Pharmacotherapeutic group: Antineoplastic agents; other antineoplastic agents,  
ATC code: L01XX67

#### Mechanism of action

Tagraxofusp is a CD123-directed cytotoxin composed of recombinant human interleukin-3 (IL-3) and truncated diphtheria toxin (DT) fusion protein that targets CD123-expressing cells. Tagraxofusp irreversibly inhibits protein synthesis of target cells by inactivating elongation factor 2 (EF2), resulting in apoptosis (cell death).

#### Clinical efficacy and safety

Study STML-401-0114 was a multi-stage (stage 1 dose escalation, stage 2 expansion, stage 3 confirmatory, stage 4 continued access), non-randomised, open-label, multi-centre study of ELZONRIS. ELZONRIS was administered to 65 previously-untreated and 19 previously treated adult patients with BPDCN according to the WHO classification who received a 12 mcg/kg dose on days 1-5 of multiple 21-day cycles (Table 4). Patients who had known active or suspected CNS leukaemia were not included in the study. The primary endpoint was the rate of complete response (CR; complete resolution of the disease)/clinical complete response (CRc; CR with residual skin abnormality not indicative of active disease). Across all 65 previously untreated patients ELZONRIS resulted in a

CR/CRc rate of 56.9% (95% CI: 44.0, 69.2), this included 13 patients in the confirmatory efficacy cohort where the CR/CRc rate was 53.8% (95% CI: 25.1, 80.8). (Table 5).

Patient baseline characteristics are presented in Table 4 and key efficacy measures in Table 5.

**Table 4: Baseline demographics of patients with treatment-naïve BPDCN treated with 12 mcg/kg of ELZONRIS**

<b>Parameter</b>	<b>Treatment-naïve BPDCN N=65</b>
Gender, N (%)	
Male	52 (80)
Female	13 (20)
Race, N (%)	
White	57 (88)
Other	8 (12)
Age (years)	
Median	68
Minimum, Maximum	22, 84
ECOG, N (%)	
0	31 (48)
1	31 (48)
2	2 (3)
BPDCN at Baseline, N (%)	
Skin	60 (92)
Bone Marrow	32 (49)
Peripheral Blood	17 (26)
Lymph Nodes	33 (51)
Visceral	10 (15)

**Table 5: Efficacy measures in patients with treatment-naïve BPDCN treated with 12 mcg/kg of ELZONRIS**

<b>Parameter</b>	<b>Confirmatory cohort N=13</b>	<b>Treatment-naïve BPDCN N=65</b>
<b>Response rate</b>		
CR/CRc* Rate, N (%)	7 (54)	37 (57)
(95% CI)	(25.1, 80.8)	(44.0, 62.9)
Duration of CR/CRc (months)**		
Median	NE	7.3
Minimum, Maximum	4.7, 28.5	0.7, 49.1
Overall response rate, N (%)	10 (77)	49 (75)
(95% CI)	(46.2, 95.0)	(63.1, 85.2)
<b>Bridge to stem cell transplant</b>		
Rate, N (%)	6 (46)	21 (32)
(95% CI)	(19.2, 74.9)	(21.2, 45.1)
<b>Overall survival</b>		
Median	18.9 (5.2, NE)	12.3 (9.3, 35.9)
Minimum, Maximum	0.2, 28.9	0.2, 49.7

Parameter	Confirmatory cohort N=13	Treatment-naïve BPDCN N=65
12-month survival, % (95% CI)	53.8 (24.8, 76.0)	52.2 (38.5, 64.2)
18-month survival, % (95% CI)	53.8 (24.8, 76.0)	48.2 (34.6, 60.5)
24-month survival, % (95% CI)	46.2 (19.2, 69.6)	40.9 (27.5, 53.9)

\* CRc is defined as complete response with residual skin abnormality not indicative of active disease.

\*\* Duration of CR/CRc includes patients bridged to stem cell transplantation.

### Paediatric population

The European Medicines Agency has waived the obligation to submit the results of studies with ELZONRIS in all subsets of the paediatric population in BPDCN (see section 4.2 for information on paediatric use).

This medicinal product has been authorised under ‘exceptional circumstances’. This means that due to the rarity of the disease it has not been possible to obtain complete information on this medicinal product. The European Medicines Agency will review any new information which may become available every year and this SmPC will be updated as necessary.

## **5.2 Pharmacokinetic properties**

The pharmacokinetics of tagraxofusp has been evaluated in 43 patients with BPDCN. Most patients (n=38) had pre-existing anti-drug antibodies (ADA) against the diphtheria toxin (DT) component, due to previous vaccination. Pre-existing ADAs resulted in higher clearance and lower tagraxofusp concentrations. During treatment, all patients developed high ADA titres, and substantially reduced free tagraxofusp levels (see below). All data referred to below are based on free tagraxofusp concentrations in BPDCN patients without pre-existing anti-drug antibodies (ADA, n=5) in the first treatment cycle. Descriptive information is included for BPDCN patients with pre-existing ADAs (n=38).

### Distribution

Following administration of ELZONRIS 12 mcg/kg via 15-minute infusion in patients with BPDCN without pre-existing anti-drug antibodies (ADA, N=5), the mean (SD) unbound area under the plasma drug concentration over time curve (AUC<sub>unbound</sub>) of free tagraxofusp on Day 1 of the first cycle of treatment (C1D1) was 230 (123) hr\*mcg/L and maximum unbound plasma concentration (C<sub>max</sub>) was 162 (58.1) mcg/L.

The mean (SD) volume of distribution of free tagraxofusp on C1D1 was 5.1 (1.9) L in 4 patients with BPDCN without pre-existing ADA.

### Elimination

Tagraxofusp is expected to be degraded into peptides and its constituent amino acids through proteolysis, with no involvement of CYP or transporters.

The mean (SD) clearance of free tagraxofusp at C1D1 was 7.1 (7.2) L/hr in 4 patients with BPDCN without pre-existing ADA, and the mean (SD) terminal half-life of tagraxofusp was 0.7 (0.3) hours.

### Anti- drug antibody formation affecting pharmacokinetics

Patients with pre-existing ADA had lower unbound tagraxofusp plasma concentrations (AUC and C<sub>max</sub>) at C1D1 than patients without pre-existing ADA. Due to the limitation of the bioanalytical method in the presence of ADA, quantitative pharmacokinetic parameters in these patients cannot be given.

### Pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship

Data collected during Cycle 3 showed increased titres of ADAs and substantially reduced free tagraxofusp concentrations. However, clinical efficacy has been demonstrated beyond Cycle 1 despite the reduced exposure. Due to the limitation of the bioanalytical method, the utility of free tagraxofusp concentrations as a predictor of response is limited.

### Pharmacokinetics in special populations

Due to the limitation of the bioanalytical method, the pharmacokinetics of tagraxofusp in patients with renal or hepatic impairment and the effect of body weight, age, and gender are considered unknown.

### *Paediatric population*

The pharmacokinetics of tagraxofusp have not been studied in the paediatric population.

## **5.3 Preclinical safety data**

Carcinogenicity or genotoxicity studies have not been performed with tagraxofusp. Tagraxofusp is a recombinant protein and is therefore not expected to interact directly with DNA.

At human equivalent doses greater than or equal to 1.6 times the recommended dose based on body surface area, severe kidney tubular degeneration/necrosis was observed in cynomolgus monkeys. At human equivalent doses equal to the recommended dose, degeneration/necrosis of the choroid plexus in the brain was observed in cynomolgus monkeys. These findings were generally noted after 5 days of daily dosing. The reversibility of this finding was not assessed at lower doses, but the finding was irreversible and became progressively more severe at a human equivalent dose 1.6 times the recommended dose, 3 weeks after dosing stopped. These findings in kidney and choroid plexus are considered likely relevant for the clinical situation.

No fertility studies have been conducted with tagraxofusp. A literature-based risk assessment suggests that exposure to exogenous IL-3 or blockade of IL-3 signaling may have embryotoxic effects on foetal haematopoiesis and embryo-foetal development. The effects of diphtheria toxin exposure on placental and embryo-foetal development are unknown.

## **6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS**

### **6.1 List of excipients**

Trometamol  
Sodium chloride  
Sorbitol (E420)  
Water for injections

### **6.2 Incompatibilities**

This medicinal product must not be mixed with other medicinal products except those mentioned in section 6.6.

### **6.3 Shelf life**

#### Unopened vial

3 years.

#### After opening

From a microbiological point of view, once opened, the medicinal product should be diluted and infused immediately.

#### After preparation of solution for infusion

Chemical and physical in-use stability has been demonstrated for 4 hours at 25 °C.

From a microbiological point of view, the product should be used immediately. If not used immediately, in-use storage times and conditions prior to use are the responsibility of the user.

#### 6.4 Special precautions for storage

Store and transport frozen (-20 °C ±5 °C).

Do not refreeze after thawing.

Keep the vial in the outer carton in order to protect from light.

For storage conditions after dilution of the medicinal product, see section 6.3.

#### 6.5 Nature and contents of container

Type I plus glass vial with a butyl rubber stopper and an aluminium/plastic flip-off seal, containing 1 mL concentrate.

Pack size of 1 vial.

#### 6.6 Special precautions for disposal and other handling

##### General precautions

Procedures for proper handling, including personal protective equipment (e.g. gloves), and disposal of anticancer medicines should be followed.

The solution for infusion should be prepared by a healthcare professional using proper aseptic technique throughout the handling of this medicinal product.

##### Preparation and administration

##### Preparing the infusion

Ensure the following components required for dose preparation and administration are available prior to thawing ELZONRIS:

- One infusion syringe pump
- One empty 10 mL sterile vial
- Sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injection
- Three 10 mL sterile syringes
- One 1 mL sterile syringe
- One mini-bifuse Y-connector
- Microbore tubing
- One 0.2 µm low protein binding polyethersulfone in-line filter

Use only if the solution is clear and colourless or with a few white to translucent particles.

Allow vials to thaw at 25 °C or below for up to 1 hour in the outer carton. Do not refreeze a vial once thawed.

##### Determining dosage amount

Calculation to determine the total ELZONRIS dose (mL) to be administered (see section 4.2):

$$\frac{\text{ELZONRIS dose (mcg/kg)} \times \text{patient's body weight (kg)}}{\text{Diluted vial concentration (100 mcg/ml)}} = \text{Total dose (mL) to be administered}$$

A 2-step process is required for preparation of the final ELZONRIS dose:

##### **Step 1 -prepare 10 mL of 100 mcg/mL ELZONRIS**

- Using a sterile 10 mL syringe, transfer 9 mL of sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injection to an empty sterile 10 mL vial.
- Gently swirl the ELZONRIS vial to mix the contents, remove the cap, and using a sterile 1 mL syringe, withdraw 1 mL of thawed ELZONRIS from the product vial.

- Transfer the 1 mL of ELZONRIS into the 10 mL vial containing the 9 mL of sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injection. Gently invert the vial at least 3 times to mix the contents. Do not shake vigorously.
- Following dilution the final concentration of ELZONRIS is 100 mcg/mL.

**Step 2 – Prepare the ELZONRIS infusion set.**

- Calculate the required volume of diluted ELZONRIS (100 mcg/mL) according to patient's weight.
- Draw up the required volume into a new syringe (if more than 10 mL of diluted ELZONRIS (100 mcg/mL) is required for the calculated patient dose, repeat step 1 with a second vial of ELZONRIS). Label the ELZONRIS syringe.
- Prepare a separate syringe with at least 3 mL of sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injection to be used to flush the administration set once the ELZONRIS dose is delivered.
- Label the sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injection flush syringe.
- Connect the sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injection flush syringe to one arm of the Y-connector and ensure the clamp is closed.
- Connect the product syringe to the other arm of the Y-connector and ensure the clamp is closed.
- Connect the terminal end of the Y-connector to the microbore tubing.
- Remove the cap from the supply side of the 0.2 µm filter and attach it to the terminal end of the microbore tubing.
- Unclamp the arm of the Y-connector connected to the sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injection flush syringe. Prime the Y-connector up to the intersection (do not prime the full infusion set with sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injection). Re-clamp the Y-connector line on the sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injection flush arm.
- Remove the cap on the terminal end of the 0.2 µm filter and set it aside. Unclamp the arm of the Y-connector connected to the product syringe, and prime the entire infusion set, including the filter. Recap the filter, and re-clamp the Y-connector line on the product side. The infusion set is now ready for delivery for dose administration.

The diluted solution should be used immediately once prepared.

Administration

1. Establish venous access and maintain with sterile sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injection.
2. Administer the prepared ELZONRIS dose via infusion with an infusion syringe pump over 15 minutes. The total infusion time will be controlled using an infusion syringe pump to deliver the entire dose and the sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injection flush over 15 minutes.
3. Insert the ELZONRIS syringe into the infusion syringe pump, open the clamp on the ELZONRIS side of the Y-connector and deliver the prepared ELZONRIS dose.
4. Once the ELZONRIS syringe has been emptied, remove it from the pump and place the sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injection flush syringe in the infusion syringe pump.
5. Open the clamp on the sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injection flush side of the Y-connector and resume infusion via the infusion syringe pump at the pre-specified flow to push the remaining ELZONRIS dose out of the infusion line to complete delivery.

Disposal

ELZONRIS is for single use only.

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

**7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Stemline Therapeutics B.V.  
Basisweg 10,  
1043 AP Amsterdam  
Netherlands

**8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)**

EU/1/20/1504/001

**9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION**

Date of first authorisation: 07 January 2021

**10. DATE OF REVISION OF THE TEXT**

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>

## 欧州製品概要

▼本医薬品は、追加のモニタリングの対象となる。これにより、新たな安全性情報を迅速に特定することができる。医療従事者には、疑わしい副作用があれば報告することが求められている。副作用の報告方法については、4.8項を参照。

### 1. 医薬品の名称

ELZONRIS 点滴用濃縮液 1 mg/mL

### 2. 定性的及び定量的組成

点滴用濃縮液 1 mL 中に tagraxofusp 1 mg を含有する。1 バイアル中に tagraxofusp 1 mg を含有する。

tagraxofusp は、大腸菌において組換え DNA 技術により産生されるジフテリア毒素-インターロイキン-3 (IL-3) 融合タンパク質である。

#### 既知の作用を有する添加剤

1 バイアル中に 50 mg のソルビトール (E420) を含有する。

添加剤の全リストについては、6.1 項を参照。

### 3. 剤形

点滴用濃縮液 (滅菌濃縮液)

無色澄明の液である。白色～半透明の粒子が少量存在することがある。

### 4. 臨床の詳細

#### 4.1 効能・効果

ELZONRIS は、成人の芽球性形質細胞様樹状細胞腫瘍 (BPDCN) 患者に対して、初回治療の単剤療法として適応される (5.1 項参照)。

#### 4.2 用法・用量

ELZONRIS の投与は、抗悪性腫瘍剤の使用について十分な知識・経験を持つ医師の監督下で行うこと。適切な蘇生器具を用意すること。

#### 用法・用量

ELZONRIS 12 µg/kg を 15 分間かけて、1 日 1 回、21 日サイクルの 1～5 日目に、静脈内投与する。投与期間は、休薬する場合は投与サイクルの 10 日目まで延長することができる。疾患の進行又は許容できない毒性が生じるまで治療を継続する (4.4 項参照)。

#### **第1サイクル**

ELZONRIS の第 1 サイクルは、入院下で投与すること。過敏症又は毛細血管漏出症候群 (4.4 項参照) の徴候及び症状がないか、最終投与から少なくとも 24 時間後まで患者をモニタリングすべきである。

#### **第2サイクル以降**

ELZONRIS は、入院下又は治療中の造血器悪性腫瘍の患者を集中的にモニタリングするための設備が整った適切な外来において投与することができる。

### 前処置

患者には、投与開始の約60分前に、ヒスタミンH1受容体拮抗薬（塩酸ジフェンヒドラミンなど）、ヒスタミンH2受容体拮抗薬、コルチコステロイド（メチルプレドニゾロン50 mg静注又は同等製剤など）及びパラセタモールを投与すべきである（4.4項参照）。

### 用量調節

ELZONRIS の投与に先立ち、バイタルサインをモニタリングし、アルブミン、トランスアミナーゼ、クレアチニンをチェックすべきである。推奨される用量の変更については表 1 を、毛細血管漏出症候群（CLS）管理ガイドラインについては表 2 を参照のこと。

投与中はバイタルサインを頻繁にモニタリングすること。

表1：推奨されるELZONRIS投与方法の変更

パラメータ	重症度基準	用量変更
血清アルブミン	血清アルブミン3.5 g/dL未満又は当該サイクル開始前の測定値より0.5 g/dL以上低下	CLS管理ガイドライン（表2）参照
体重	投与前の体重が治療前日より1.5 kg以上増加	CLS管理ガイドライン（表2）参照
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）又はアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）	ALT又はASTの上昇が正常値上限の5倍を超える	トランスアミナーゼ値が正常値上限の2.5倍以下になるまで投与を中断する
血清クレアチニン	血清クレアチニン1.8 mg/dL（159 µmol/L）を超える又はクレアチニンクリアランス60 mL/分未満	血清クレアチニン1.8 mg/dL（159 µmol/L）以下又はクレアチニンクリアランス60 mL/分以上になるまで投与を中断する
収縮期血圧	収縮期血圧160 mmHg以上又は80 mmHg以下	収縮期血圧が160 mmHg未満又は80 mmHgを超えるまで投与を中断する
心拍数	心拍数130 bpm以上又は40 bpm以下	心拍数が130 bpm未満又は40 bpmを超えるまで投与を中断する
体温	体温38°C以上	体温が38°C未満になるまで投与を中断する
過敏症反応	軽度又は中等度	軽度又は中等度の過敏反応が消失するまで投与を中断する。ELZONRISは同じ注入速度で再開する

表 2: CLS 管理ガイドライン

提示時期	CLS 徴候/症状	対策	投与管理
第1サイクルの初回投与前	血清アルブミン3.2 g/dL未満	血清アルブミンが3.2 g/dL以上の場合、ELZONRISを投与する	
投与中	血清アルブミン3.5 g/dL未満	血清アルブミンが3.5 g/dL以上になり、かつ当該サイクルの投与開始前に測定された値より0.5 g/dL以上減少しなくなるまで、25 gのアルブミンを12時間ごとに（又は臨床的に必要であれば、より頻回に）静脈内投与する	関連するCLSの徴候/症状がなくなるまで投与を中断する <sup>1</sup>
	血清アルブミンが当該サイクルの投与開始前のアルブミン値から0.5 g/dL以上減少		
	投与前の体重が前日より1.5 kg以上増加	体重増加が改善するまで（すなわち、前日の体重より1.5 kg以上増加しなくなるまで）、25 gのアルブミンを静脈内投与し（12時間ごと又は臨床的に必要であれば、より頻回に）、临床上必要に応じて、体液状態を管理する（一般に、低血圧の場合は静脈内輸液及び昇圧薬、正常血圧又は高血圧の場合は利尿薬）	
	浮腫、体液過剰及び/又は低血圧	血清アルブミン値が3.5 g/dL以上になるまで、25 gのアルブミンを静脈内投与する（12時間ごと、又は臨床的に必要であれば、より頻回に）  CLSの徴候/症状が消失するまで、又は临床上必要に応じて、メチルプレドニゾン（又は同等のもの）を1日1 mg/kg投与する  CLSの徴候/症状が消失するまで、又は临床上必要に応じて、輸液及び/又は利尿剤、その他の血圧管理を含む、体液状態及び低血圧の積極的な管理をする	

<sup>1</sup>ELZONRIS を休薬した場合：

- 全ての CLS の徴候/症状が消失し、血行動態不安定に対する処置を必要としなかった場合は、ELZONRIS の投与を当該サイクル内で再開してもよい。
- CLS の徴候/症状が消失していない場合、又は血行動態不安定に対する処置（例えば、低血圧を治療するための静脈内輸液及び/又は血管収縮薬の投与）が必要な場合には（消失した場合でも）、当該サイクルの残りの期間、投与を中断すべきである。
- すべての CLS の徴候/症状が消失し、血行動態が安定している場合にのみ、次のサイクルで投与を再開することができる。

## 特別な集団

### 腎機能障害

腎機能障害患者の利用可能なデータはない（5.2 項参照）。

### 肝機能障害

肝機能障害患者の利用可能なデータはない（5.2 項参照）。

### 高齢者集団

65歳以上の患者では、用量調節は必要ない（5.2項参照）。一般に、ELZONRISを投与した高齢者（65歳以上）と65歳未満の患者の安全性は同程度であった。

### **小児集団**

小児及び18歳未満の青年におけるELZONRISの安全性及び有効性は確立していない（5.1項参照）。

利用可能なデータはない。

### **投与方法**

ELZONRISは静脈内投与用である。

希釈したELZONRISは、シリンジポンプを介して15分かけて投与する。総投与時間は、全投与量と塩化ナトリウム注射液9 mg/mL（0.9%）をあわせて15分となるように、シリンジポンプを用いて調整する。

ELZONRISは、急速静注により投与してはならない。専用のラインを介して投与し、他の医薬品と混合してはならない（6.2項参照）。

静脈内投与に先立ち、塩化ナトリウム注射液9 mg/mL（0.9%）で静脈路を確保し、維持すること。

医薬品の調製及び投与に関する指示については、6.6項を参照のこと。

## **4.3 禁忌**

有効成分又は6.1項に記載された添加剤に対する過敏症のある患者。

## **4.4 特別な警告及び使用上の注意**

### **トレーサビリティ**

生物学的製剤のトレーサビリティを向上させるために、投与された製剤の名称及びロット番号を明確に記録すること。

### **毛細血管漏出症候群**

生命を脅かしたり致死的な症例を含む毛細血管漏出症候群（CLS）が報告されており、ほとんどの事象は治療の初回サイクルの最初の5日間に発生している。CLSの最も頻度の高かった徴候及び症状は、体重増加、低アルブミン血症及び低血圧であった。体重増加、低アルブミン血症、低血圧及び血中アルカリホスファターゼ増加の発現率は、CLSを経験しなかった患者よりもCLSを経験した患者の方が高い。BPDCN患者2例及びAML患者1例にて、CLSに続いて腎不全及び急性腎障害が発生したことが報告されている（4.8項参照）。

治療開始前に、十分な心機能が保たれ、血清アルブミンが3.2 g/dL以上あることを確認する。治療中は、各投与の開始前又は臨床的に必要であればより頻繁に、血清アルブミン値を定期的にモニタリングする。さらに、体重増加、肺水腫を含む浮腫の新規発症又は悪化、及び血行動態不安定を含む低血圧など、CLSの他の徴候/症状について患者を評価する（表2参照）。

患者には、CLS症状を確認し、直ちに医師の診察を受けるべき時期を認識させるべきである。アルブミンの静脈内補充及び投与中断が必要になることがある（4.2項参照）。

## 過敏症反応

ELZONRISでは重度の過敏症反応が報告されている。一般的に報告されている反応には、発疹（全身性/斑状丘疹）、喘鳴、そう痒症、血管性浮腫、顔面腫脹及び潮紅がある（4.8項参照）。治療中、過敏症反応がないか患者を観察する。重症度及び必要な処置に応じて、治療を一時的に中断し、症状が消失した後に再開する（4.2項参照）。

## 血液学的異常

ELZONRIS 単剤投与患者において、血小板減少症及び好中球減少症が報告されている（4.8項参照）。事象の大半は治療の第1サイクル及び第2サイクルで報告され、用量制限はされず、その後のサイクルでの再発はなかった。患者は日常的にモニタリングされ、臨床的に必要であれば治療されるべきである。

## 腫瘍崩壊症候群

ELZONRIS は腫瘍崩壊症候群（TLS）を引き起こすことがあり、その急速な抗腫瘍作用の結果として致死的となることがある（4.8項参照）。

腫瘍崩壊による急性腎不全、高カリウム血症、低カルシウム血症、高尿酸血症、高リン酸血症などの臨床症状及び徴候に基づいて TLS の診断をする。腫瘍量が多いため TLS のリスクが高いと考えられる患者は、電解質異常の是正、腎機能及び体液バランスのモニタリング、支持療法の実施など、臨床症状に応じた方法で管理すべきである。

## 肝毒性

ELZONRIS による治療は肝酵素の上昇と関連している（4.8項参照）。ELZONRIS を高用量（16 µg/kg）で投与した患者において、急性肝不全及び肝性脳症が報告されている。治療期間中は、各投与の開始前に ALT 及び AST の値を定期的にモニタリングする。トランスアミナーゼが正常値上限の5倍を超えて上昇した場合は治療を一時的に中断し、トランスアミナーゼ上昇が正常値上限の2.5倍以下の場合に治療を再開する（4.2項参照）。

## 脈絡叢病変

脈絡叢炎は非臨床試験にて確認された（5.3項参照）。臨床試験では確認されていないが、中枢神経系（CNS）損傷を示唆する臨床症状又は徴候が発現した場合は、眼底検査及び脳 MRI を含む臨床検査及び神経画像検査を十分に行うことが推奨される。

## 中枢神経系浸潤 BPDCN

tagraxofusp が血液脳関門を通過するかどうかは不明である。中枢神経系病変が認められる場合には、他の治療法を検討すべきである。

## 妊娠する可能性のある女性/避妊

妊娠する可能性のある女性では、治療開始前7日以内に妊娠検査を実施し、陰性であることを確認すること。初回投与前及び最終投与から少なくとも1週間は、有効な避妊法を使用すべきである。

## 遺伝性フルクトース不耐症

遺伝性フルクトース不耐症（HFI）の患者には、絶対に必要でない限り、本医薬品を投与してはならない。

本医薬品を投与する前に、各患者のHFIに関する詳細な病歴を聴取しなければならない。

### ナトリウム感受性

本医薬品は 1 mL 当たり 1 mmol (23 mg) 未満のナトリウムを含んでおり、実質的には「ナトリウムフリー」である。

## 4.5 他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用

相互作用試験は実施されていない。

## 4.6 受胎能・妊娠・授乳

### 妊娠する可能性のある女性/避妊

妊娠する可能性のある女性では、治療開始前 7 日以内に妊娠検査を実施し、陰性であることを確認すること。初回投与前及び最終投与から少なくとも 1 週間は、有効な避妊法を使用すべきである。

### 妊娠

妊婦への ELZONRIS の投与に関するデータはない。

tagraxofusp の動物を用いた生殖発生毒性試験は実施されていない（5.3 項参照）。

tagraxofusp による治療を必要とする臨床症状がある場合を除いて、妊娠中は ELZONRIS を投与してはならない。

### 授乳

tagraxofusp/代謝物がヒト乳汁中に排泄されるかどうかは不明である。授乳中の新生児/乳児に対するリスクは除外できない。

ELZONRIS 投与中及び最終投与後少なくとも 1 週間は授乳を中止すること。

### 受胎能

tagraxofusp の受胎能に関する試験は実施されていない（5.3 項参照）。tagraxofusp がヒトの受胎能に及ぼす影響に関するデータはない。

## 4.7 運転及び機械操作能力への影響

ELZONRIS は、運転や機械の使用に影響を与えない、あるいは無視できる程度である。

## 4.8 好ましくない影響

### 安全性プロファイルの概要

ELZONRIS 治療中に起こりうる最も重篤な副作用は CLS（4.2、4.4 項参照）であり、患者の 18% で報告され、CLS 発現までの期間の中央値は 6 日であった。

ELZONRIS を投与された患者の 20% 以上に発現した副作用は、低アルブミン血症、トランスアミナーゼ上昇、血小板減少症、悪心、疲労及び発熱であった。

有害事象共通用語基準（CTCAE）に基づくグレード 3 以上の副作用で、5% を超える患者に発現したものは、トランスアミナーゼ上昇、血小板減少症及び貧血であった。

## 副作用一覧表

副作用の発現頻度は、MedDRA 器官別大分類（SOC）別に基本語レベルで示した。副作用の発現頻度は、非常に高頻度（1/10以上）、高頻度（1/100以上～1/10未満）、低頻度（1/1000以上～1/100未満）と定義した。

本項に記載した副作用は、BPDCN患者89例を含む造血器腫瘍患者（N=176）を対象とした臨床試験で確認されたものである。これらの試験において、ELZONRISは単剤療法として7μg/kg（12/176例、7%）、9μg/kg（9/176例、5%）、12μg/kg（155/176例、88%）の用量で投与された。BPDCN患者における副作用の発現率及び重症度は、試験対象集団全体の発現率及び重症度と同程度であった。

表3：MedDRA器官別大分類別副作用一覧表

器官別大分類	全CTCAEグレードの頻度	CTCAEグレード3以上の頻度
感染症および寄生虫症	<u>高頻度</u> 蜂巣炎  <u>低頻度</u> 肺炎 尿路感染 歯肉炎	なし
血液およびリンパ系障害	<u>非常に高頻度</u> 血小板減少症 貧血  <u>高頻度</u> 発熱性好中球減少症 好中球減少症 白血球減少症 白血球増加症 リンパ球減少症	<u>非常に高頻度</u> 血小板減少症  <u>高頻度</u> 発熱性好中球減少症 貧血 好中球減少症 白血球減少症 リンパ球減少症  <u>低頻度</u> 白血球増加症
免疫系障害	<u>高頻度</u> サイトカイン放出症候群	<u>低頻度</u> サイトカイン放出症候群
代謝および栄養障害	<u>非常に高頻度</u> 低アルブミン血症  <u>高頻度</u> 食欲減退 腫瘍崩壊症候群 高血糖 高尿酸血症 低カルシウム血症 低マグネシウム血症 低ナトリウム血症 低カリウム血症 高カリウム血症 高リン酸塩血症  <u>低頻度</u> 低リン酸血症 乳酸アシドーシス アシドーシス	<u>高頻度</u> 腫瘍崩壊症候群 高血糖 低アルブミン血症 低ナトリウム血症  <u>低頻度</u> 高尿酸血症 低カルシウム血症 低カリウム血症 乳酸アシドーシス アシドーシス
精神障害	<u>高頻度</u> 錯乱状態	なし

器官別大分類	全CTCAEグレードの頻度	CTCAEグレード3以上の頻度
	<u>低頻度</u> 不安 うつ病 不眠症 精神状態変化	
神経系障害	<u>高頻度</u> 失神 頭痛 浮動性めまい  <u>低頻度</u> 脳症 代謝性脳症 脳血管発作 顔面麻痺 味覚異常 多発性硬化症再発 傾眠 錯感覚 嗅覚錯誤 末梢性運動ニューロパチー 末梢性感覚ニューロパチー	<u>高頻度</u> 失神  <u>低頻度</u> 脳血管発作 代謝性脳症
眼障害	<u>高頻度</u> 霧視  <u>低頻度</u> 結膜出血 眼充血 硝子体浮遊物	なし
心臓障害	<u>高頻度</u> 心嚢液貯留 頻脈 洞性頻脈  <u>低頻度</u> 心室細動 上室性期外収縮 心房細動 徐脈 心筋梗塞	<u>低頻度</u> 心室細動 心嚢液貯留 洞性頻脈 心筋梗塞
血管障害	非常に <u>高頻度</u> 毛細血管漏出症候群 低血圧 <sup>a</sup>  <u>高頻度</u> 潮紅  <u>低頻度</u> 高血圧 血腫	<u>高頻度</u> 毛細血管漏出症候群 低血圧
呼吸器、胸郭および縦隔疾患	<u>高頻度</u> 低酸素症 肺水腫 呼吸困難 鼻出血 胸水 咳嗽  <u>低頻度</u>	<u>高頻度</u> 低酸素症 肺水腫  <u>低頻度</u> 呼吸不全 呼吸困難

器官別大分類	全CTCAEグレードの頻度	CTCAEグレード3以上の頻度
	呼吸不全 喘鳴 口腔咽頭痛 頻呼吸	
胃腸障害	<u>非常に高頻度</u> 悪心 嘔吐  <u>高頻度</u> 嚥下障害 下痢 口内炎 消化不良 口内乾燥 便秘  <u>低頻度</u> 腹部膨満 腹痛 歯肉出血 舌水疱形成 舌血腫	<u>低頻度</u> 悪心
肝胆道系障害	<u>高頻度</u> 高ビリルビン血症	なし
皮膚および皮下組織障害	<u>高頻度</u> そう痒症 発疹 <sup>h</sup> 多汗症 点状出血  <u>低頻度</u> 血管浮腫 顔面腫脹 手掌・足底発赤知覚不全症候群 蕁麻疹 脱毛症 皮膚疼痛 うっ滞性皮膚炎 冷汗 皮膚乾燥	<u>低頻度</u> 血管浮腫 発疹
筋骨格系および結合組織障害	<u>高頻度</u> 背部痛 骨痛 筋肉痛 関節痛 四肢痛 筋力低下  <u>低頻度</u> 筋骨格痛 尾骨痛 筋痙攣 横紋筋融解症	<u>低頻度</u> 背部痛 関節痛 横紋筋融解症

器官別大分類	全CTCAEグレードの頻度	CTCAEグレード3以上の頻度
腎臓および尿路障害	<u>高頻度</u> 急性腎障害  <u>低頻度</u> 腎不全 尿閉 尿路痛 頻尿 蛋白尿	<u>低頻度</u> 急性腎障害
一般・全身障害および投与部位の状態	<u>非常に高頻度</u> 発熱 悪寒 疲労 <sup>c</sup> 末梢性浮腫 <sup>d</sup>  <u>高頻度</u> インフルエンザ様疾患 胸痛 疼痛 倦怠感  <u>低頻度</u> 薬物不耐性 低体温 全身性炎症反応症候群	<u>高頻度</u> 疲労  <u>低頻度</u> 発熱 悪寒 末梢性浮腫 薬物不耐性
臨床検査	<u>非常に高頻度</u> トランスアミナーゼ上昇 <sup>e</sup> 体重増加  <u>高頻度</u> 心電図QT延長 血中アルカリホスファターゼ増加 血中クレアチニン増加 血中乳酸脱水素酵素増加 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 活性化部分トロンボプラスチン時間延長 国際標準比上昇  <u>低頻度</u> 血中フィブリノゲン減少 細菌検査陽性 体重減少	<u>非常に高頻度</u> トランスアミナーゼ上昇  <u>低頻度</u> 心電図QT延長 血中乳酸脱水素酵素増加 細菌検査陽性
傷害、中毒および処置合併症	<u>高頻度</u> 注入に伴う反応 挫傷	<u>低頻度</u> 注入に伴う反応

a：処置による低血圧、起立性低血圧を含む。

b：膿疱性皮疹、斑状丘疹状皮疹、紅斑性皮疹、全身性皮疹、斑状皮疹を含む。

c：無力症、嗜眠を含む。

d：全身性浮腫、浮腫、末梢腫脹、体液貯留、水分過負荷、眼窩周囲浮腫、血液量増加症を含む。

e：ALT/AST増加、肝機能検査値上昇、肝酵素上昇を含む。

## 選択された副作用の内容

### 毛細血管漏出症候群

毛細血管漏出症候群は18% (32/176例) で報告され、グレード2は12% (21/176例)、グレード3は3% (6/176例)、グレード4は1% (2/176例)、死亡は1.7% (3/176例) であった。CLSのイベントを経験した後に治療を再開した25例のうち、CLSの再発を経験したのは1例のみであった。CLS発症までの期間の中央値は短く(6日)、2例を除く全例が、第1サイクル

で CLS の初回発症を経験した。第 2 サイクル以降に CLS の初回発症を経験した患者はいなかった。CLS の全発現率は、BPDCN 患者における発現率 (20%、18/89 例) と類似しており、その内訳はグレード 2 が 12% (11/89 例)、グレード 3 が 2% (2/89 例)、グレード 4 が 2% (2/89 例)、死亡が 3 例 (3%) であった。ELZONRIS の投与前に、患者は十分な心機能を維持している必要がある (4.2、4.4 項参照)。

### 肝毒性

ALT 及び AST の増加の副作用は、それぞれ ELZONRIS 単独療法を受けた患者の 47% (83/176 例) 及び 46% (81/176 例) で報告された。グレード 3 以上の ALT 及び AST の増加は、それぞれ 23% (40/176 例) 及び 23% (40/176 例) で報告された。肝酵素の上昇は、第 1 サイクルの患者の大半で認められ、投与中断後に回復した (4.4 項参照)。

BPDCN 患者でも同様の発現時期及び発現率で認められ、ALT 及び AST の増加の有害事象は 51% (45/89 例) であり、グレード 3 以上の ALT 及び AST の増加はそれぞれ 28% (25/89 例) 及び 29% (26/89 例) であった。2 例の BPDCN 患者は Hy's Law の臨床検査基準を満たし、いずれも第 1 サイクル中での臨床検査値異常であった。

### 血液学的異常

血小板減少症は、ELZONRIS 単独療法を受けた患者の 30% (53/176 例)、BPDCN 患者の 35% (31/89 例) で報告された。グレード 3 以上の血小板減少症は、ELZONRIS 単独療法を受けた患者の 23% (40/176 例) 及び BPDCN 患者の 26% (23/89 例) で報告された。血小板減少症の大半は、治療の第 1 サイクル及び第 2 サイクルで報告された。

好中球減少症は、ELZONRIS 単独療法を受けた患者の 9% (15/176 例)、BPDCN 患者の 11% (10/89 例) で報告され、グレード 3 以上はそれぞれ 6% (11/176 例) 及び 8% (7/89 例) であった。

### 過敏症

ELZONRIS 単独療法を受けた患者の 19% (33/176 例)、BPDCN 患者の 17% (15/89 例) で過敏症の代表的な反応が報告され、グレード 3 以上はそれぞれ 3% (6/176 例) 及び 4% (4/89 例) であった (4.4 項参照)。

### 免疫原性

免疫応答の評価は、tagraxofusp に対する血清結合反応性 (抗薬物抗体; ADA) 及び機能的活性の阻害による中和抗体の評価によって行った。免疫応答は 2 種類のイムノアッセイを用いて評価した。1 つ目のアッセイは tagraxofusp に対する反応性 (ADA) を検出し、2 つ目のアッセイは tagraxofusp のインターロイキン-3 (IL-3) 部分に対する反応性を検出した。2 つの細胞ベースのアッセイを用いて、細胞ベースの機能的活性の阻害による中和抗体の有無を調べた。

4 件の臨床試験において ELZONRIS を投与された患者 190 例において：

- ・ 治療前のベースライン時に既存の ADA の有無について評価可能であった患者の 94% (176/187 例) が陽性であり、27%が中和抗体陽性であった。ベースライン時の ADA 発現率が高いのは、ジフテリア予防接種のためと予想された。
- ・ 治療下で発現した ADA について評価可能な患者の 100% (N=170) が陽性であり、ほとんどの患者で第 2 サイクル終了時まで ADA 抗体価の増加が認められた。
- ・ 治療後の中和抗体の有無について評価可能な ADA 陽性患者の 92% (155/169 例) で中和抗体が陽性であった。
- ・ 治療下で発現した抗 IL-3 抗体について評価可能な患者の 75% (129/171 例) が陽性であり、ほとんどの患者が第 3 サイクルまでに陽性となった。
- ・ 抗 IL-3 抗体陽性で中和抗体の有無について評価可能な患者の 74% (93/126 例) で中和抗体が

陽性であった。

## 疑われる副作用の報告

医薬品の承認後に疑われる副作用を報告することは重要である。それにより、医薬品のベネフィット/リスクバランスを継続的にモニタリングすることができる。医療従事者は、副作用の疑いがある場合には、付録 V に記載された国の報告制度を通じて報告することが求められる。

## 4.9 過量投与

ELZONRIS の過量投与は報告されていない。過量投与の場合には、副作用の徴候又は症状がないか患者の状態を十分に観察し、直ちに適切な対症療法を行うこと。

## 5. 薬理的性質

### 5.1 薬力学的特性

薬物療法群：抗腫瘍薬、他の抗腫瘍薬

ATC コード：L01XX67

### 作用機序

tagraxofusp は、組換えヒトインターロイキン-3 (IL-3) 及び切断型ジフテリア毒素 (DT) 融合タンパク質からなる、CD123 を標的とした細胞毒素であり、CD123 発現細胞を標的とする。tagraxofusp は、伸長因子 2 (EF2) を不活性化することにより標的細胞のタンパク質合成を不可逆的に阻害し、アポトーシス (細胞死) をもたらす。

### 臨床的有効性及び安全性

STML-401-0114 試験は、ELZONRIS の多段階 (ステージ 1 用量漸増、ステージ 2 拡大、ステージ 3 検証、ステージ 4 継続アクセス)、非ランダム化、非盲検、多施設共同試験であった。WHO 分類に基づき、未治療の成人 BPDCN 患者 65 例及び治療歴のある成人 BPDCN 患者 19 例に、21 日間の複数サイクルの 1~5 日目に ELZONRIS 12 µg/kg が投与された (表 4)。活動性の中枢神経系白血病又はその疑いのある患者は、本試験に組み入れなかった。主要評価項目は、完全寛解率 (CR ; 疾患の完全寛解) /臨床的完全寛解率 (CRc ; 活動性疾患を示さない、残存皮膚異常を伴う CR) とした。未治療患者 65 例全例において、ELZONRIS の CR/CRc 率は 56.9% (95%CI : 44.0, 69.2) であり、これには有効性検証コホートの患者 13 例 (CR/CRc 率 53.8% (95%CI : 25.1, 80.8) ) が含まれている (表 5)。

患者のベースライン特性を表 4 に、主要な有効性評価項目を表 5 に示す。

表4 : ELZONRIS 12 µg/kg投与を受けた  
未治療BPDCN患者のベースラインにおける患者背景

パラメータ	未治療BPDCN N=65
性別、N (%)	
男性	52 (80)
女性	13 (20)
人種、N (%)	
白人	57 (88)
その他	8 (12)
年齢 (歳)	
中央値	68

パラメータ	未治療BPDCN N=65
最小、最大	22、84
ECOG、N (%)	
0	31 (48)
1	31 (48)
2	2 (3)
ベースライン時のBPDCN、N (%)	
皮膚	60 (92)
骨髄	32 (49)
末梢血	17 (26)
リンパ節	33 (51)
内臓	10 (15)

表5：ELZONRIS 12μg/kg投与を受けた未治療BPDCN患者における有効性評価項目

パラメータ	検証コホート N=13	未治療BPDCN N=65
<b>奏効率</b>		
CR/CRc*率、N (%) (95%信頼区間)	7 (54) (25.1、80.8)	37 (57) (44.0、62.9)
CR/CRc期間 (月) **		
中央値	NE	7.3
最小、最大	4.7、28.5	0.7、49.1
全奏効率、N (%) (95%信頼区間)	10 (77) (46.2、95.0)	49 (75) (63.1、85.2)
<b>幹細胞移植への移行</b>		
割合、N (%) (95%信頼区間)	6 (46) (19.2、74.9)	21 (32) (21.2、45.1)
<b>全生存期間</b>		
中央値	18.9 (5.2、NE)	12.3 (9.3、35.9)
最小、最大	0.2、28.9	0.2、49.7
12ヵ月生存率 (%) (95%信頼区間)	53.8 (24.8、76.0)	52.2 (38.5、64.2)
18ヵ月生存率% (95% CI)	53.8 (24.8、76.0)	48.2 (34.6、60.5)
24ヵ月生存率% (95% CI)	46.2 (19.2、69.6)	40.9 (27.5、53.9)

\* CRc は、活動性疾患を示さない残存皮膚異常を伴う完全奏効と定義される。

\*\* CR/CRc 期間には、幹細胞移植に移行した患者も含まれる。

## 小児集団

欧州医薬品庁は、BPDCN のすべての小児集団にかかる ELZONRIS の試験結果の提出義務を免除した（小児への使用に関する情報については 4.2 項参照）。

本医薬品は「例外的な状況」の下で承認されている。このことは、疾患がまれであるために、本医薬品に関する完全な情報を得ることができなかったことを意味する。欧州医薬品庁は、毎年利用可能となる新しい情報を審査し、本 SmPC は必要に応じて更新される。

## 5.2 薬物動態学的特性

tagraxofusp の薬物動態は、BPDCN 患者 43 例において評価されている。ほとんどの患者 (n=38) は、過去のワクチン接種により、ジフテリア毒素 (DT) 成分に対する既存の抗薬物抗体 (ADA) を有していた。既存の ADA は高いクリアランスと低い tagraxofusp 濃度をもたらした。治療中、すべての患者において ADA 抗体価が増加し、遊離 tagraxofusp 濃度が大幅に低下した（後述参照）。以下に記載するデータはすべて、初回サイクルにおいて既存の抗薬物抗

体 (ADA) を有しない BPDCN 患者 (n=5) における遊離 tagraxofusp 濃度に基づくものである。既存の ADA を有する BPDCN 患者 (n=38) についての記載が含まれている。

## 分布

既存の抗薬物抗体 (ADA) を有しない BPDCN 患者 (N=5) に ELZONRIS 12 $\mu$ g/kg を 15 分間静脈内投与したとき、第 1 サイクルの 1 日目 (C1D1) における遊離 tagraxofusp の血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC<sub>unbound</sub>) の平均値 (標準偏差) は 230 (123) hr\* $\mu$ g/L であり、最高血漿中濃度 (C<sub>max</sub>) は 162 (58.1)  $\mu$ g/L であった。

既存の ADA を有しない BPDCN 患者 4 例において、C1D1 での遊離 tagraxofusp の分布容積の平均値 (標準偏差) は、5.1 (1.9) L であった。

## 消失

tagraxofusp の代謝には、CYP やトランスポーターは関与せず、タンパク質分解によりペプチドとその構成アミノ酸に分解されると予想される。

既存の ADA を有しない BPDCN 患者 4 例において、C1D1 での遊離 tagraxofusp のクリアランスの平均値 (標準偏差) は、7.1 (7.2) L/hr であり、tagraxofusp の終末半減期の平均値 (標準偏差) は、0.7 (0.3) 時間であった。

## 薬物動態に影響する抗薬物抗体の形成

既存の ADA を有する患者は、既存の ADA を有しない患者よりも C1D1 での遊離 tagraxofusp 血漿中濃度 (AUC 及び C<sub>max</sub>) が低かった。ADA 存在下では生物学的分析法に限界があるため、これらの患者における薬物動態パラメータを定量的に示すことはできない。

## 薬物動態/薬力学的関係

第 3 サイクルの間に収集されたデータは、ADA 抗体価の増加と遊離 tagraxofusp 濃度の大幅な減少を示した。しかし、曝露量が減少したにもかかわらず、臨床の有効性は第 1 サイクル以降も実証されている。生物学的分析法の限界により、反応性予測因子としての遊離 tagraxofusp 濃度を使用することに限界がある。

## 特殊集団における薬物動態

生物学的分析法の限界により、腎障害又は肝障害患者における tagraxofusp の薬物動態、体重、年齢及び性別の影響は不明と考えられる。

### 小児集団

tagraxofusp の薬物動態は、小児集団では検討されていない。

## 5.3 非臨床安全性データ

tagraxofusp の発がん性試験や遺伝毒性試験は実施されていないが、組換えタンパク質であるため、DNA と直接相互作用することはないと予想される。

体表面積に基づく推奨用量の 1.6 倍以上のヒト等価用量では、カニクイザルに重度の腎尿細管変性/壊死が観察された。推奨用量と同等のヒト等価用量では、カニクイザルにおいて脳脈絡叢の変性/壊死が観察された。これらの所見は、概して 5 日間の連日投与後に認められた。この所見の可逆性は低用量では評価されなかったが、推奨用量の 1.6 倍のヒト等価用量では、この所見は不可逆的であり、投与終了 3 週間で次第に重症化した。腎臓及び脳脈絡叢におけるこれらの所見は、臨床状況に関連している可能性が考えられる。

tagraxofusp の受胎能に関する試験は実施されていない。文献に基づくリスク評価では、外因性の IL-3 への曝露又は IL-3 シグナル伝達の遮断は、胎児の造血及び胚・胎児の発育に対して胚毒性を及ぼす可能性が示唆されている。胎盤及び胚・胎児の発育に対するジフテリア毒素曝露の影響は不明である。

## 6. 医薬品の詳細

### 6.1 添加剤一覧

トロメタモール  
塩化ナトリウム  
ソルビトール (E420)  
注射用水

### 6.2 配合禁忌

本医薬品は、6.6 項に記載されているものを除き、他の医薬品と混合してはならない。

### 6.3 有効期間

#### 未開封バイアル

3年

#### 開封後

微生物学的観点から、一度開封した医薬品は直ちに希釈し、投与すること。

#### 投与液調製後

25°Cで4時間、化学的及び物理的安定性が実証されている。

微生物学的観点から、本製品は直ちに使用されるべきである。直ちに使用しない場合、使用中の保管時間及び使用前の状態は、ユーザーの責任である。

### 6.4 保管に関する特別な注意事項

冷凍 (-20°C±5°C) で保管・輸送する。

解凍後は再凍結しない。

バイアルは遮光のため外箱に入れて保管する。

医薬品の希釈後の保存条件については、6.3 項を参照。

### 6.5 容器の性質及び内容物

タイプ I プラスガラス製バイアル、ブチルゴム栓、アルミニウム/プラスチック製フリップオフシール付き、1 mL 濃縮液入り。

1 バイアル入り。

### 6.6 廃棄及びその他の取扱い上の特別な注意事項

#### 一般的注意事項

個人用保護具 (手袋等) を含む適切な取扱い及び抗がん剤の廃棄の手順に従うこと。

本医薬品の取扱い中は、医療従事者が適切な無菌操作を用いて輸液を調製すること。

## 調製・投与

### 投与の準備

ELZONRISを解凍する前に、調製及び投与に必要な以下の器材が利用可能であることを確認する：

- 注入シリンジポンプ1台
- 10 mLの無菌バイアル1本
- 塩化ナトリウム注射液9 mg/mL (0.9%)
- 10 mL滅菌シリンジ3本
- 1 mL滅菌シリンジ1本
- ミニビヒューズYコネクタ1本
- マイクロボアチューブ
- 0.2 µm低蛋白結合ポリエーテルスルホンインラインフィルター1個

溶液が無色澄明であるか、又は白色～半透明の粒子が少量ある場合にのみ使用する。バイアルを25°C以下で最長1時間、外箱内で解凍する。解凍したバイアルは再凍結しないこと。

### 投与量の決定

投与するELZONRISの総投与量 (mL) を決定するための計算 (4.2項参照)：

$$\frac{\text{ELZONRISの投与量 (}\mu\text{g/kg)} \times \text{患者の体重 (kg)}}{\text{希釈バイアル濃度 (100}\mu\text{g/ml)}} = \text{投与する総投与量 (mL)}$$

ELZONRISの最終投与量の調製には2段階の手順が必要である：

#### 手順1 - 100 µg/mL ELZONRIS 10 mLの調製

- 滅菌した10 mLシリンジを用いて、塩化ナトリウム注射液9 mg/mL (0.9%) を9 mL、空の滅菌10 mLバイアルに移す。
- ELZONRISバイアルを穏やかに回転させ、内容物を混和する。キャップを外し、滅菌した1 mLシリンジを用いて、解凍したELZONRIS 1 mLを製品バイアルから抜き取る。
- ELZONRIS 1 mLを塩化ナトリウム注射液9 mg/mL (0.9%) 9mLの入った10 mLバイアルに移す。バイアルを少なくとも3回穏やかに反転させ、内容物を混合する。激しく振とうしないこと。
- 希釈後のELZONRISの最終濃度は100 µg/mLである。

#### 手順2 - ELZONRIS輸液セットの準備

- ELZONRIS希釈液 (100 µg/mL) の必要量を患者の体重に応じて算出する。
- 必要量を新しいシリンジに吸引する (ELZONRIS希釈液 (100 µg/mL) を10 mL以上必要とする場合は、ELZONRISの2本目のバイアルを用いて手順1を繰り返す)。ELZONRISシリンジにラベルを貼る。
- ELZONRIS投与後に投与セットをフラッシュするために、塩化ナトリウム注射液9 mg/mL (0.9%) を3 mL以上入れた別のシリンジを用意する。
- フラッシュ用塩化ナトリウム注射液9 mg/mL (0.9%) シリンジにラベルを貼る。
- フラッシュ用塩化ナトリウム注射液9 mg/mL (0.9%) をYコネクタの片方のアームに接続し、クランプが閉じていることを確認する。
- 製品シリンジをYコネクタのもう一方のアームに接続し、クランプが閉じていることを確認する。
- Yコネクタの末端をマイクロボアチューブに接続する。
- 0.2 µmフィルターの供給側からキャップを外し、マイクロボアチューブの末端に取り

- 付ける。
- フラッシュ用塩化ナトリウム注射液9 mg/mL (0.9%) に接続されているYコネクタのアームを開き、Yコネクタの分岐部分まで注入する（輸液セット全体に塩化ナトリウム注射液9 mg/mL (0.9%) を注入しないこと）。フラッシュ用塩化ナトリウム注射液9 mg/mL (0.9%) のYコネクタを再度クランプする。
  - 0.2 µmフィルターの末端のキャップを外し、横に置く。製品シリンジに接続されているYコネクタのアームを開き、フィルターを含む輸液セット全体に注入する。フィルターを再度キャップし、製品側のYコネクタを再度クランプする。以上で、輸液セットの投与準備は終了である。

調製後は直ちに希釈液を用いること。

## 投与

1. 静脈内投与ルートを確認し、滅菌塩化ナトリウム注射液 9 mg/mL (0.9%) で維持する。
2. シリンジポンプを用いて、調製した ELZONRIS を 15 分間かけて投与する。全投与量及びフラッシュ用塩化ナトリウム注射液 9 mg/mL (0.9%) を 15 分間かけて投与するよう、シリンジポンプを用いて総注入時間を管理する。
3. ELZONRIS シリンジをシリンジポンプに挿入し、Yコネクタの ELZONRIS 側のクランプを開き、調製した ELZONRIS を投与する。
4. ELZONRIS シリンジが空になったら、ポンプから取り出し、フラッシュ用塩化ナトリウム注射液 9 mg/mL (0.9%) をシリンジポンプに挿入する。
5. Yコネクタのフラッシュ用塩化ナトリウム注射液 9 mg/mL (0.9%) 側のクランプを開き、あらかじめ設定された流量でシリンジポンプを用いて注入を再開し、輸液ラインに残っている ELZONRIS を洗い流し、全ての投与量を完全に投与する。

## 廃棄

ELZONRISは1回のみ使用に限られる。

未使用の医薬品又は廃棄物は、地域の定めに従い処分すること。

## 7. 製造販売業者

Stemline Therapeutics B.V.  
Basisweg 10,  
1043 AP Amsterdam  
Netherlands

## 8. 製造販売承認番号

EU/1/20/1504/001

## 9. 初回承認日/改定日

初回承認日：2021年1月7日

## 10. テキストの改訂日

本医薬品に関する詳細は、欧州医薬品審査庁の <http://www.ema.europa.eu> のウェブサイトをご覧ください。

## HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use ELZONRIS® safely and effectively. See full prescribing information for ELZONRIS.

ELZONRIS (tagraxofusp-erzs) injection, for intravenous use  
Initial U.S. Approval: 2018

### WARNING: CAPILLARY LEAK SYNDROME

See full prescribing information for complete boxed warning.

Capillary Leak Syndrome (CLS), which may be life-threatening or fatal if not properly managed, can occur in patients receiving ELZONRIS. (5.1)

### RECENT MAJOR CHANGES

Dosage and Administration, Recommended Dosage (2.1) 7/2023  
Warnings and Precautions, Capillary Leak Syndrome (5.1) 10/2022  
Warnings and Precautions, Hepatotoxicity (5.3) 10/2022

### INDICATIONS AND USAGE

ELZONRIS is a CD123-directed cytotoxin indicated for the treatment of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm (BPDCN) in adults and in pediatric patients 2 years and older (1)

### DOSAGE AND ADMINISTRATION

- Premedicate with an H1-histamine antagonist, acetaminophen, corticosteroid and H2-histamine antagonist prior to each ELZONRIS infusion. (2.1)
- Administer ELZONRIS intravenously at 12 mcg/kg over 15 minutes once daily on days 1 to 5 of a 21-day cycle. (2.1)
- Administer the first cycle of ELZONRIS in the inpatient setting. Subsequent cycles may be administered in the inpatient or appropriate outpatient setting. (2.1)

- Additional important preparation and administration information is in full prescribing information. See full prescribing information for instructions on preparation and administration. (2.3, 2.4)

### DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

- Injection: 1,000 mcg in 1 mL in a single-dose vial (3)

### CONTRAINDICATIONS

- None (4)

### WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Hypersensitivity: Monitor patients for signs/symptoms and treat appropriately. (5.2)
- Hepatotoxicity: Monitor ALT and AST. Interrupt ELZONRIS if the transaminases rise to greater than 5 times the upper limit of normal. (5.3)

### ADVERSE REACTIONS

Most common adverse reactions (incidence  $\geq$  30%) are capillary leak syndrome, nausea, fatigue, pyrexia, peripheral edema, and weight increase. Most common laboratory abnormalities (incidence  $\geq$  50%) are decreases in albumin, platelets, hemoglobin, calcium, and sodium, and increases in glucose, ALT and AST. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Stemline Therapeutics, Inc. at 1-877-332-7961 or FDA at 1-800-FDA-1088 or [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch).

### USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- Lactation: Advise women not to breastfeed (8.2)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION

Revised: 7/2023

## FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS\*

### WARNING: CAPILLARY LEAK SYNDROME

#### 1 INDICATIONS AND USAGE

#### 2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

- 2.1 Recommended Dosage
- 2.2 Dosage Modifications
- 2.3 Preparation for Administration
- 2.4 Administration

#### 3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

#### 4 CONTRAINDICATIONS

#### 5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

- 5.1 Capillary Leak Syndrome
- 5.2 Hypersensitivity Reactions
- 5.3 Hepatotoxicity

#### 6 ADVERSE REACTIONS

- 6.1 Clinical Trials Experience

#### 8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- 8.1 Pregnancy
- 8.2 Lactation
- 8.3 Females and Males of Reproductive Potential

#### 8.4 Pediatric Use

#### 8.5 Geriatric Use

#### 11 DESCRIPTION

#### 12 CLINICAL PHARMACOLOGY

- 12.1 Mechanism of Action
- 12.2 Pharmacodynamics
- 12.3 Pharmacokinetics
- 12.6 Immunogenicity

#### 13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
- 13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

#### 14 CLINICAL STUDIES

- 14.1 First-Line Treatment of Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm (BPDCN)
- 14.2 Relapsed or Refractory Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm (BPDCN)

#### 16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

#### 17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

\*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

## FULL PRESCRIBING INFORMATION

### WARNING: CAPILLARY LEAK SYNDROME

Capillary Leak Syndrome (CLS) which may be life-threatening or fatal, can occur in patients receiving ELZONRIS. Monitor for signs and symptoms of CLS and take actions as recommended [see [Warnings and Precautions \(5.1\)](#)].

## 1 INDICATIONS AND USAGE

ELZONRIS is indicated for the treatment of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm (BPDCN) in adults and in pediatric patients 2 years and older.

## 2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

### 2.1 Recommended Dosage

- Administer ELZONRIS at 12 mcg/kg intravenously over 15 minutes once daily on days 1 to 5 of a 21-day cycle. The dosing period may be extended for dose delays up to day 10 of the cycle. Continue treatment with ELZONRIS until disease progression or unacceptable toxicity. The dose is calculated based on the patient's actual weight.
- Prior to the first dose of the first cycle, ensure serum albumin is greater than or equal to 3.2 g/dL before administering ELZONRIS.
- Premedicate patients with an H1-histamine antagonist (e.g., diphenhydramine hydrochloride), H2-histamine antagonist (e.g., famotidine), corticosteroid (e.g., 50 mg intravenous methylprednisolone or equivalent) and acetaminophen (or paracetamol) approximately 60 minutes prior to each ELZONRIS infusion.
- Administer Cycle 1 of ELZONRIS in the inpatient setting with patient observation through at least 24 hours after the last infusion.
- Administer subsequent cycles of ELZONRIS in the inpatient setting or in a suitable outpatient ambulatory care setting that is equipped with appropriate monitoring for patients with hematopoietic malignancies undergoing treatment. Observe patients for a minimum of 4 hours following each infusion.

### 2.2 Dosage Modifications

Monitor vital signs and check albumin, transaminases, and creatinine prior to preparing each dose of ELZONRIS. See [Table 1](#) for recommended dose modifications and [Table 2](#) for CLS management guidelines.

**Table 1. Recommended ELZONRIS Dosage Modifications**

Parameter	Severity Criteria	Dosage Modification
Serum albumin	Serum albumin < 3.5 g/dL or reduced $\geq 0.5$ g/dL from value measured prior to initiation of the current cycle	See CLS Management Guidelines ( <a href="#">Table 2</a> )
Body weight	Body weight increase $\geq 1.5$ kg over pretreatment weight on prior treatment day	See CLS Management Guidelines ( <a href="#">Table 2</a> )
Aspartate aminotransferase (AST) or alanine	ALT or AST increase > 5 times the upper limit of normal	Withhold ELZONRIS until transaminase elevations are $\leq 2.5$ times the upper limit of normal.

Parameter	Severity Criteria	Dosage Modification
aminotransferase (ALT)		
Serum creatinine	Serum creatinine > 1.8 mg/dL (159 micromol/L) or creatinine clearance < 60 mL/minute	Withhold ELZONRIS until serum creatinine resolves to ≤ 1.8 mg/dL (159 micromol/L) or creatinine clearance ≥ 60 mL/minute.
Systolic blood pressure	Systolic blood pressure ≥ 160 mmHg or ≤ 80 mmHg	Withhold ELZONRIS until systolic blood pressure is < 160 mmHg or > 80 mmHg.
Heart rate	Heart rate ≥ 130 bpm or ≤ 40 bpm	Withhold ELZONRIS until heart rate is < 130 bpm or > 40 bpm.
Body temperature	Body temperature ≥ 38°C	Withhold ELZONRIS until body temperature is < 38°C.
Hypersensitivity reactions	Mild or moderate	Withhold ELZONRIS until resolution of any mild or moderate hypersensitivity reaction. Resume ELZONRIS at the same infusion rate.
	Severe or life-threatening	Discontinue ELZONRIS permanently.

**Table 2. CLS Management Guidelines**

Time of Presentation	CLS Sign/Symptom	Recommended Action	ELZONRIS Dosing Management
Prior to first dose of ELZONRIS in cycle 1	Serum albumin < 3.2 g/dL	Administer ELZONRIS when serum albumin ≥ 3.2 g/dL.	
During ELZONRIS dosing	Serum albumin < 3.5 g/dL	Administer 25g intravenous albumin (q12h or more frequently as practical) until serum albumin is ≥ 3.5 g/dL AND not more than 0.5 g/dL lower than the value measured prior to dosing initiation of the current cycle.	Interrupt ELZONRIS dosing until the relevant CLS sign/symptom has resolved <sup>1</sup> .
	Serum albumin reduced by ≥ 0.5 g/dL from the albumin value measured prior to ELZONRIS dosing initiation of the current cycle		
	A predose body weight that is increased by ≥ 1.5 kg over the previous day's predose weight	Administer 25g intravenous albumin (q12h or more frequently as practical), and manage fluid status as indicated clinically (e.g., generally with intravenous fluids and vasopressors if hypotensive and with diuretics if normotensive or hypertensive), until body weight increase has resolved (i.e., the increase is no longer ≥ 1.5 kg greater than the previous day's predose weight).	
	Edema, fluid overload and/or hypotension	Administer 25g intravenous albumin (q12h, or more	

		<p>frequently as practical) until serum albumin is <math>\geq 3.5</math> g/dL.</p> <p>Administer 1 mg/kg of methylprednisolone (or an equivalent) per day, until resolution of CLS sign/symptom or as indicated clinically.</p> <p>Aggressive management of fluid status and hypotension if present, which could include intravenous fluids and/or diuretics or other blood pressure management, until resolution of CLS sign/symptom or as clinically indicated.</p>	
--	--	---	--

<sup>1</sup> If ELZONRIS dose is held:

- ELZONRIS administration may resume in the same cycle if all CLS signs/symptoms have resolved and the patient did not require measures to treat hemodynamic instability
- ELZONRIS administration should be held for the remainder of the cycle if CLS signs/symptoms have not resolved or the patient required measures to treat hemodynamic instability (e.g., required administration of intravenous fluids and/or vasopressors to treat hypotension) (even if resolved), and
- ELZONRIS administration may only resume in the next cycle if all CLS signs/symptoms have resolved, and the patient is hemodynamically stable.

### 2.3 Preparation for Administration

Assure the following components required for dose preparation and administration are available prior to thawing ELZONRIS:

- One infusion syringe pump
- One empty 10 mL sterile vial
- 0.9% Sodium Chloride Injection, USP
- Three 10 mL sterile syringes
- One 1 mL sterile syringe
- One mini-bifuse Y-connector
- Microbore tubing
- One 0.2 micron polyethersulfone in-line filter
- Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration, whenever solution and container permit. Thawed ELZONRIS appearance should be a clear, colorless liquid that may contain a few white to translucent particles.
- Prior to dose preparation thaw at room temperature, between 15°C and 25°C (59°F and 77°F), for 15 to 30 minutes in original carton, and verify thaw visually. Thawed vials may be held at room temperature for approximately 1 hour prior to dosage preparation. Do not force thaw. Do not refreeze vial once thawed.
- Use aseptic technique for preparation of the ELZONRIS dose.
- A 2-step process is required for preparation of the final ELZONRIS dose:
  - Step 1 - Prepare 10 mL of 100 mcg/mL ELZONRIS
    - Using a sterile 10 mL syringe, transfer 9 mL of 0.9% Sodium Chloride Injection, USP to an empty sterile 10 mL vial.
    - Gently swirl the ELZONRIS vial to mix the contents, remove the cap, and using a sterile 1 mL syringe, withdraw 1 mL of thawed ELZONRIS from the product vial.

- Transfer the 1 mL of ELZONRIS into the 10 mL vial containing the 0.9% Sodium Chloride Injection, USP. Gently invert the vial at least 3 times to mix the contents. Do not shake vigorously.
- Following dilution the final concentration of ELZONRIS is 100 mcg/mL.
- Step 2 – Prepare the ELZONRIS infusion set.
  - Calculate the required volume of diluted ELZONRIS (100 mcg/mL) according to patient's weight.
  - Draw up the required volume into a new syringe (if more than 10 mL of diluted ELZONRIS (100 mcg/mL) is required for the calculated patient dose, repeat step 1 with a second vial of ELZONRIS). Label the ELZONRIS syringe.
  - Prepare a separate syringe with at least 3 mL of 0.9% Sodium Chloride Injection, USP to be used to flush the administration set once the ELZONRIS dose is delivered.
  - Label the 0.9% Sodium Chloride Injection, USP flush syringe.
  - Connect the 0.9% Sodium Chloride Injection, USP flush syringe to one arm of the Y-connector and ensure the clamp is closed.
  - Connect the product syringe to the other arm of the Y-connector and ensure the clamp is closed.
  - Connect the terminal end of the Y-connector to the microbore tubing.
  - Remove the cap from the supply side of the 0.2 micron filter and attach it to the terminal end of the microbore tubing.
  - Unclamp the arm of the Y-connector connected to the 0.9% Sodium Chloride Injection, USP flush syringe. Prime the Y-connector up to the intersection (do not prime the full infusion set with 0.9% Sodium Chloride Injection, USP). Re-clamp the Y-connector line on the 0.9% Sodium Chloride Injection, USP flush arm.
  - Remove the cap on the terminal end of the 0.2 micron filter and set it aside. Unclamp the arm of the Y-connector connected to the product syringe, and prime the entire infusion set, including the filter. Recap the filter, and re-clamp the Y-connector line on the product side. The infusion set is now ready for delivery for dose administration.
- Administer ELZONRIS within 4 hours. During this 4-hour window, the prepared dose should remain at room temperature.
- Do not reuse excess ELZONRIS. Any excess material should be thrown away immediately following infusion.

## 2.4 Administration

- Establish venous access and maintain with sterile 0.9% Sodium Chloride Injection, USP.
- Administer the prepared ELZONRIS dose via infusion syringe pump over 15 minutes. The total infusion time will be controlled using a syringe pump to deliver the entire dose and the 0.9% Sodium Chloride Injection, USP flush over 15 minutes.
- Insert the ELZONRIS syringe into the syringe pump, open the clamp on the ELZONRIS side of the Y-connector and deliver the prepared ELZONRIS dose.
- Once the ELZONRIS syringe has been emptied, remove it from the pump and place the 0.9% Sodium Chloride Injection, USP flush syringe in the syringe pump.
- Open the clamp on the 0.9% Sodium Chloride Injection, USP flush side of the Y-connector and resume infusion via the syringe pump at the pre-specified flow to push remaining ELZONRIS dose out of the infusion line to complete delivery.

## 3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Injection: 1,000 mcg in 1 mL clear colorless solution in a single-dose vial.

## 4 CONTRAINDICATIONS

None.

## 5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

### 5.1 Capillary Leak Syndrome

Capillary leak syndrome (CLS), including life-threatening and fatal cases, has been reported among patients treated with ELZONRIS. In patients receiving ELZONRIS in clinical trials, the overall incidence of CLS was 53% (65/122), including Grade 1 or 2 in 43% (52/122) of patients, Grade 3 in 7% (8/122) of patients, Grade 4 in 1% (1/122) of patients, and four fatalities (3%) [see [Adverse Reactions \(6.1\)](#)]. The median time to onset was 4 days (range -1 to 46 days), and all but 5 patients experienced an event in Cycle 1.

Before initiating therapy with ELZONRIS, ensure that the patient has adequate cardiac function and serum albumin is greater than or equal to 3.2 g/dL. During treatment with ELZONRIS, monitor serum albumin levels prior to the initiation of each dose of ELZONRIS and as indicated clinically thereafter, and assess patients for other signs or symptoms of CLS, including weight gain, new onset or worsening edema, including pulmonary edema, hypotension or hemodynamic instability [see [Dosage and Administration \(2.2\)](#)].

### 5.2 Hypersensitivity Reactions

ELZONRIS can cause severe hypersensitivity reactions. In patients receiving ELZONRIS in clinical trials, hypersensitivity reactions were reported in 43% (53/122) of patients treated with ELZONRIS and were Grade  $\geq 3$  in 7% (9/122) [see [Adverse Reactions \(6.1\)](#)]. Manifestations of hypersensitivity reported in  $\geq 5\%$  of patients include rash, pruritus, and stomatitis. Monitor patients for hypersensitivity reactions during treatment with ELZONRIS. Interrupt ELZONRIS infusion and provide supportive care as needed if a hypersensitivity reaction should occur [see [Dosage and Administration \(2.2\)](#)].

### 5.3 Hepatotoxicity

Treatment with ELZONRIS was associated with elevations in liver enzymes. In patients receiving ELZONRIS in clinical trials, elevations in ALT occurred in 79% (96/122) and elevations in AST occurred in 76% (93/122) [see [Adverse Reactions \(6.1\)](#)]. Grade 3 ALT elevations were reported in 26% (32/122) of patients. Grade 3 AST elevations were reported in 30% (36/122) and Grade 4 AST elevations were reported in 3% (4/122) of patients. Elevated liver enzymes occurred in the majority of patients in Cycle 1 and were reversible following dose interruption.

Monitor alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) prior to each infusion with ELZONRIS. Withhold ELZONRIS temporarily if the transaminases rise to greater than 5 times the upper limit of normal and resume treatment upon normalization or when resolved [see [Dosage and Administration \(2.2\)](#)].

## 6 ADVERSE REACTIONS

The following serious adverse drug reactions are described elsewhere in the labeling:

- Capillary Leak Syndrome [see [Warnings and Precautions \(5.1\)](#)]
- Hypersensitivity Reactions [see [Warnings and Precautions \(5.2\)](#)]
- Hepatotoxicity [see [Warnings and Precautions \(5.3\)](#)]

### 6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

Safety of ELZONRIS was assessed in a single-arm clinical trial that included 122 adults with newly diagnosed or relapsed/refractory myeloid malignancies, including 86 with BPDCN, treated with ELZONRIS 12 mcg/kg daily for 5 days of a 21-day cycle. The overall median number of cycles started was 2.5 (range, 1-76), and 4 in patients with BPDCN (range, 1-76).

Four (3%) patients (4/122) had fatal adverse reactions, all of which were related to capillary leak syndrome. Overall, 8% (10/122) of patients discontinued treatment with ELZONRIS due to an adverse reaction; the most common adverse reactions resulting in treatment discontinuation were hepatic toxicities, hypoalbuminemia and CLS (2% each).

Table 3 summarizes the common ( $\geq 10\%$ ) adverse reactions with ELZONRIS in patients with myeloid malignancies. The rate of any given adverse reaction or lab abnormality was derived from all the reported events of that type.

**Table 3. Adverse Reactions in  $\geq 10\%$  of Patients Receiving 12 mcg/kg of ELZONRIS**

	N=122	
	All Grades %	Grade $\geq 3$ %
<b>Vascular Disorders</b>		
Capillary leak syndrome <sup>1</sup>	53	11
Hypotension	25	7
Hypertension	14	6
<b>General disorders and administration site conditions</b>		
Fatigue	45	7
Pyrexia	43	0
Peripheral edema	39	1
Chills	26	1
<b>Gastrointestinal disorders</b>		
Nausea	45	0
Constipation	24	0
Diarrhea	21	0
Vomiting	19	0
<b>Investigations</b>		
Weight increase	31	0
<b>Nervous system disorders</b>		
Headache	28	0
Dizziness	21	0
<b>Metabolism and nutrition disorders</b>		
Decreased appetite	22	0
<b>Respiratory, thoracic and mediastinal disorders</b>		
Dyspnea	20	3
Epistaxis	12	1
Cough	12	0
<b>Blood and lymphatic system disorders</b>		
Febrile neutropenia	19	16
<b>Musculoskeletal and connective tissue disorders</b>		
Back pain	19	2

	N=122	
	All Grades %	Grade ≥ 3 %
Pain in extremity	10	2
<b>Cardiac disorders</b>		
Tachycardia	17	0
<b>Psychiatric disorders</b>		
Insomnia	16	0
Anxiety	15	0
<b>Skin and subcutaneous tissue disorders</b>		
Pruritus	10	0

<sup>1</sup> Capillary leak syndrome defined as any event reported as CLS during treatment with ELZONRIS or the occurrence of at least 2 of the following CLS manifestations within 7 days of each other: hypoalbuminemia (including albumin value less than 3.0 g/dL), edema (including weight increase of 5 kg or more), hypotension (including systolic blood pressure less than 90 mmHg).

Clinically relevant adverse reactions occurring in less than 10% of patients treated with ELZONRIS included tumor lysis syndrome.

Table 4 summarizes the clinically important laboratory abnormalities that occurred in ≥ 10% patients with myeloid malignancies treated with ELZONRIS.

**Table 4. Selected Laboratory Abnormalities in Patients Receiving 12 mcg/kg of ELZONRIS**

	Treatment-Emergent Laboratory Abnormalities	
	All Grades %	Grade ≥ 3 %
<b>Hematology</b>		
Platelets decrease	68	49
Hemoglobin decrease	61	30
Neutrophils decrease	38	29
<b>Chemistry</b>		
Glucose increase	89	21
ALT increase	79	26
AST increase	76	33
Albumin decrease	72	1
Calcium decrease	57	2
Sodium decrease	52	9
Potassium decrease	36	6
Phosphate decrease	32	10
Creatinine increase	26	0

	Treatment-Emergent Laboratory Abnormalities	
	All Grades %	Grade ≥ 3 %
Magnesium decrease	25	0
Alkaline phosphatase increase	22	1
Potassium increase	20	3
Magnesium increase	13	4
Bilirubin increase	11	0
Glucose decrease	10	0

## 8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

### 8.1 Pregnancy

#### Risk Summary

Based on its mechanism of action, ELZONRIS has the potential for adverse effects on embryo-fetal development [see *Clinical Pharmacology (12.1)*]. There are no available data on ELZONRIS use in pregnant women to inform a drug-associated risk of adverse developmental outcomes. Animal reproduction or developmental toxicity studies have not been conducted with tagraxofusp-erzs. Advise pregnant women of the potential risk to the fetus.

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the US general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4%, and 15% to 20%, respectively.

### 8.2 Lactation

#### Risk Summary

No data are available regarding the presence of ELZONRIS in human milk, the effects on the breastfed child, or the effects on milk production. Because of the potential for serious adverse reactions in breastfed children from ELZONRIS, breast feeding is not recommended during treatment and for 1 week after the last dose.

### 8.3 Females and Males of Reproductive Potential

Based on its mechanism of action, ELZONRIS may cause fetal harm when administered to a pregnant woman [see *Use in Specific Populations (8.1)*]

#### Pregnancy Testing:

Conduct pregnancy testing in females of reproductive potential within 7 days prior to initiating ELZONRIS treatment.

#### Contraception:

Advise females to use acceptable contraceptive methods during ELZONRIS treatment and for 1 week after the last dose of ELZONRIS.

## 8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness of ELZONRIS for treatment of BPDCN have been established in pediatric patients 2 years of age and older (no data for pediatric patients less than 2 years of age). Use of ELZONRIS in these age groups is supported by evidence from an adequate and well-controlled study of ELZONRIS in adults with BPDCN and additional safety data from three pediatric patients with BPDCN, including 1 child (2 years to < 12 years old) and 2 adolescents (12 years to < 17 years old), treated with ELZONRIS at the recommended dosage. The safety profile of ELZONRIS in the pediatric patients was similar to that seen in the adults. Efficacy for pediatric patients is extrapolated from the results of STML-401-0114 [see *Clinical Studies 14.1, 14.2*]. Safety and effectiveness have not been established in pediatric patients younger than 2 years of age.

## 8.5 Geriatric Use

Of the 86 patients who received ELZONRIS for BPDCN at the labeled dose in STML-401-0114, 63% were 65 years and older and 22% were 75 years and older. Patients 75 years or older experienced a higher incidence of altered mental status (including confusional state, delirium, mental status changes, dementia, and encephalopathy) than patients under 75 years of age.

## 11 DESCRIPTION

Tagraxofusp-erzs, a CD123-directed cytotoxin, is a fusion protein comprised of a recombinant human interleukin-3 (IL-3) and truncated diphtheria toxin (DT). Tagraxofusp-erzs has an approximate molecular weight of 57,695 Daltons. Tagraxofusp-erzs is constructed by recombinant DNA technology and produced in *Escherichia coli* cells.

ELZONRIS (tagraxofusp-erzs) injection is a preservative-free, sterile, clear, colorless solution that may contain a few white to translucent particles and requires dilution prior to intravenous infusion. ELZONRIS is supplied at a concentration of 1,000 mcg/mL in a single-dose vial. Each mL of ELZONRIS contains 1,000 mcg tagraxofusp-erzs, sodium chloride (4.38 mg), sorbitol (50 mg), tromethamine (2.42 mg) and Water for Injection, USP and pH is 7.5.

## 12 CLINICAL PHARMACOLOGY

### 12.1 Mechanism of Action

Tagraxofusp-erzs is a CD123-directed cytotoxin composed of recombinant human interleukin-3 (IL-3) and truncated diphtheria toxin (DT) fusion protein that inhibits protein synthesis and causes cell death in CD123-expressing cells.

### 12.2 Pharmacodynamics

The exposure-response relationships and the time course of pharmacodynamic response for ELZONRIS have not been fully characterized.

### 12.3 Pharmacokinetics

Following administration of tagraxofusp-erzs 12 mcg/kg via 15-minute infusion in patients with BPDCN, the mean (SD) area under the plasma drug concentration over time curve (AUC) was 231 (123) hr·mcg/L and maximum plasma concentration (C<sub>max</sub>) was 162 (58.1) mcg/L.

#### Distribution

Mean (SD) volume of distribution of tagraxofusp-erzs is 5.1 (1.9) L in patients with BPDCN.

#### Elimination

Mean (SD) clearance is 7.1 (7.2) L/hr in patients with BPDCN. Mean (SD) terminal half-life of tagraxofusp-erzs is 0.7 (0.3) hours.

#### Specific Population

No clinically significant differences in the pharmacokinetics of tagraxofusp-erzs were observed based on age (22 to 84 years), sex, mild to moderate renal impairment (eGFR 30 to 89 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, estimated by MDRD), mild (total bilirubin ≤ ULN and AST >ULN, or total bilirubin 1 to 1.5 times ULN and any AST) or moderate (total bilirubin >1.5 to 3 times ULN and any AST) hepatic impairment or body weight after adjusting dose by body weight. The effect of severe renal impairment (eGFR 15 to 29 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>), or severe hepatic impairment (total bilirubin >3 times ULN and any AST) on tagraxofusp-erzs pharmacokinetics is unknown.

#### Drug Interaction Studies

No drug-drug interaction studies have been conducted with ELZONRIS.

### **12.6 Immunogenicity**

The detection of antibody formation is highly dependent on the sensitivity and specificity of the assay. Additionally, the observed incidence of antibody (including neutralizing antibody) positivity in an assay may be influenced by several factors including assay methodology, sample handling, timing of sample collection, concomitant medications, and underlying disease. For these reasons, comparison of the incidence of antibodies to ELZONRIS with the incidences of antibodies to other products may be misleading. Immune response to ELZONRIS was evaluated by assessment of serum binding reactivity against ELZONRIS (anti-drug antibodies; ADA) and neutralizing antibodies by inhibition of functional activity. Immune response to ELZONRIS was assessed using two immunoassays. The first assay detected reactivity directed against ELZONRIS (ADA), and the second assay detected reactivity against the interleukin-3 (IL-3) portion of ELZONRIS. Two cell-based assays were used to investigate the presence of neutralizing antibodies by inhibition of a cell-based functional activity.

In 130 patients treated with ELZONRIS in 4 clinical trials:

- 96% (115/120) of patients evaluable for the presence of pre-existing ADA at baseline before treatment were confirmed positive with 21% being positive for the presence of neutralizing antibodies. The high prevalence of ADA at baseline was anticipated due to diphtheria immunization.
- 99% (107/108) of patients evaluable for treatment-emergent ADA tested positive with most patients showing an increase in ADA titer by the end of Cycle 2 of ELZONRIS.
- 85% (86/101) of ADA-positive patients evaluable for the presence of neutralizing antibodies were neutralizing antibody-positive.
- 68% (73/108) of patients evaluable for treatment-emergent anti-IL-3 antibodies tested positive with most patients testing positive by Cycle 3 of ELZONRIS.

#### Anti-Product Antibody Effects on Pharmacokinetics

The presence of ADA had a clinically significant effect on the pharmacokinetics of tagraxofusp-erzs. Pharmacokinetic data obtained following doses given in Cycle 3 showed increased titers of anti-drug antibodies and reduced free ELZONRIS concentration in most plasma samples. Following administration of tagraxofusp-erzs 12 mcg/kg via 15-minute infusion in patients with pre-existing anti-drug antibodies, the mean (SD) volume of distribution of tagraxofusp-erzs is 21.2 (25.4) L, clearance is 13.9 (19.4) L/hr, AUC is 151 (89.2) hr·mcg/L and C<sub>max</sub> is 80.0 (82.2) mcg/L.

## **13 NONCLINICAL TOXICOLOGY**

### **13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility**

No studies have been conducted to assess the carcinogenic or genotoxic potential of tagraxofusp. Animal fertility studies have not been conducted with tagraxofusp-erzs.

### 13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

At human equivalent doses greater than or equal to 1.6 times the recommended dose based on body surface area, severe kidney tubular degeneration/necrosis was observed in cynomolgus monkeys. At human equivalent doses equal to the recommended dose, degeneration/necrosis of the choroid plexus in the brain was observed in cynomolgus monkeys. The reversibility of this finding was not assessed at lower doses, but the finding was irreversible and became progressively more severe at a human equivalent dose 1.6 times the recommended dose, 3 weeks after dosing stopped.

## 14 CLINICAL STUDIES

### 14.1 First-Line Treatment of Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm (BPDCN)

STML-401-0114 (NCT 02113982; Study 0114) was a multicenter, open-label, single-arm, clinical trial that included a prospective cohort of 13 patients with treatment-naive BPDCN. Treatment consisted of ELZONRIS 12 mcg/kg intravenously over 15 minutes once daily on days 1 to 5 of a 21-day cycle. Patient baseline characteristics are presented in [Table 5](#).

**Table 5. Baseline Demographics of Patients with Treatment-Naive BPDCN**

Parameter	N=13
Gender, N (%)	
Male	11 (84.6)
Female	2 (15.4)
Age (years), N (%)	
Median	65.0
Minimum, Maximum	22, 84
ECOG, N (%)	
0	8 (61.5)
1	5 (38.5)
BPDCN at Baseline, N (%)	
Skin	13 (100.0)
Bone Marrow	7 (53.8)
Peripheral Blood	3 (23.1)
Lymph Nodes	6 (46.2)
Viscera	2 (15.4)

The efficacy of ELZONRIS in patients with treatment-naive BPDCN was based on the rate of complete response or clinical complete response (CR/CRc). Key efficacy measures are presented in [Table 6](#). The median time to CR/CRc was 57 days (range: 14 to 107).

**Table 6. Efficacy Measures in Patients with Treatment-Naive BPDCN**

Parameter	N=13
CR/CRc* Rate, N (%)	7 (53.8)
(95% CI)	(25.1, 80.8)
Duration of CR/CRc (months)	
Median	Not reached
Minimum, Maximum	3.9, 12.2
Duration of follow up (months)	
Median	11.5
Minimum, Maximum	0.2, 12.7

\* CRc is defined as complete response with residual skin abnormality not indicative of active disease.

## 14.2 Relapsed or Refractory Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm (BPDCN)

STML-401-0114 (NCT02113982; Study 0114) was a multicenter, open-label, single-arm, clinical trial that included 15 patients with relapsed or refractory BPDCN. Treatment consisted of ELZONRIS 12 mcg/kg on days 1 to 5 of each 21-day cycle. Patient baseline characteristics are presented in [Table 7](#).

**Table 7. Baseline Demographics of Patients with Relapsed or Refractory BPDCN**

Parameter	N=15
Gender, N (%)	
Male	13 (86.7)
Female	2 (13.3)
Age (years)	
Median	72
Minimum, Maximum	44, 80
ECOG, N (%)	
0	5 (33.3)
1	10 (66.7)
BPDCN at Baseline, N (%)	
Skin	13 (86.7)
Bone marrow	9 (60.0)
Lymph node	8 (53.3)
Visceral	4 (26.7)
Peripheral blood	1 (6.7)

In the 15 patients with relapsed/refractory BPDCN, one patient achieved CR (duration: 111 days) and one patient achieved a CRc (duration: 424 days).

## 16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

### How Supplied

ELZONRIS (tagraxofusp-erzs) injection is a preservative-free, sterile, clear, colorless, 1,000 mcg in 1 mL solution supplied in a single-dose glass vial. Each carton contains one vial (NDC 72187-0401-1).

### Storage and Handling

Store in freezer between -25°C and -15°C (-13°F and 5°F). Protect ELZONRIS from light by storing in the original package until time of use. Thaw vials at room temperature between 15°C and 25°C (59°F and 77°F) prior to preparation [see [Dosage and Administration \(2.3\)](#)]. Do not refreeze the vial once thawed. Do not use beyond expiration date on container.

## 17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

### Capillary Leak Syndrome

Advise patients of the risk of capillary leak syndrome (CLS), and to contact their health care professional for signs and symptoms associated with CLS including new or worsening edema, weight gain, shortness of breath, and/or hypotension after infusion. Advise patients to weigh themselves daily [see [Warnings and Precautions \(5.1\)](#)].

### Hypersensitivity

Advise patients of the risk of hypersensitivity reactions, and to contact their healthcare professional for signs and symptoms associated with hypersensitivity reactions including rash, flushing, wheezing and swelling of the face [see [Warnings and Precautions \(5.2\)](#)].

### Hepatotoxicity

Advise patients to report symptoms that may indicate elevated liver enzymes including fatigue, anorexia and/or right upper abdominal discomfort [see [Warnings and Precautions \(5.3\)](#)].

### Contraception

Advise females to avoid pregnancy and to use acceptable contraceptive methods during ELZONRIS treatment and for 1 week after the last dose of ELZONRIS [see [Use in Specific Populations \(8.3\)](#)].

### Lactation

Advise women not to breastfeed [see [Use in Specific Populations \(8.2\)](#)].

Manufactured by:  
Stemline Therapeutics, Inc.  
New York, NY 10022  
US License No. 2088



A Menarini Group Company

## 処方情報の重要点

これらの重要点には、ELZONRIS を安全かつ有効に使用するために必要なすべての情報が含まれているわけではない。ELZONRIS の全処方情報を参照のこと。

ELZONRIS® (tagraxofusp-erzs) 静注用  
米国における最初の承認：2018 年

### 警告：毛細血管漏出症候群

完全な枠付き警告については、全処方情報を参照のこと。

毛細血管漏出症候群 (CLS) は、適切に管理されない場合、生命を脅かすか致命的となることがあり、ELZONRIS を投与された患者に発生する可能性がある。(5.1)

## 直近の主な改訂

用法・用量、推奨用量 (2.1)	7/2023
警告及び使用上の注意、毛細血管漏出症候群 (5.1)	10/2022
警告及び使用上の注意、肝毒性 (5.3)	10/2022

## 効能・効果

ELZONRIS は、成人及び 2 歳以上の小児患者における芽球性形質細胞様樹状細胞腫瘍 (BPDCN) の治療に適応される、CD123 を標的とした細胞毒素である。(1)

## 用法・用量

- ELZONRIS の各投与前に、ヒスタミン H1 受容体拮抗薬、アセトアミノフェン、コルチコステロイド及びヒスタミン H2 受容体拮抗薬を前投与する。(2.1)
- 21 日サイクルの 1~5 日目に、ELZONRIS を 12 µg/kg で 15 分間かけて静脈内投与する。(2.1)
- ELZONRIS の第 1 サイクルは入院下で投与する。以降のサイクルは、入院下又は適切な外来で投与することができる。(2.1)
- その他の重要な調製及び投与に関する情報は、全処方情報に記載されている。調製及び投与に関する指示については、全処方情報を参照のこと。(2.3, 2.4)

## 剤形及び含量

- 注射剤：1,000 µg、1 mL、単回投与バイアル (3)

## 禁忌

- なし (4)

## 警告及び使用上の注意

- 過敏症：患者の徴候/症状をモニタリングし、適切な治療を行う。(5.2)
- 肝毒性：ALT 及び AST をモニタリングする。トランスアミナーゼが正常値上限の 5 倍を超えた場合は ELZONRIS を中断する。(5.3)

## 副作用

最も頻度の高い副作用 (頻度 30%以上) は、毛細血管漏出症候群、悪心、疲労、発熱、末梢性浮腫及び体重増加である。最も頻度の高い臨床検査値異常 (頻度 50%以上) は、アルブミン、血小板、ヘモグロビン、カルシウム及びナトリウムの減少と、グルコース、ALT 及び AST の増加である。(6.1)

疑われる副作用を報告するには、Stemline Therapeutics, Inc. (1-877-332-7961) 又は FDA (1-800-FDA-1088) 又は [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch) に連絡してください。

## 特定の集団における使用

・授乳：授乳をしないよう助言する。(8.2)

患者カウンセリング情報については17項を参照

2023年7月改訂

## 全処方情報

### 警告：毛細血管漏出症候群

毛細血管漏出症候群（CLS）は、ELZONRIS を投与された患者で発生する可能性があり、生命を脅かすか致命的となることがある。CLS の徴候及び症状を監視し、推奨される処置を行うこと。[警告及び使用上の注意（5.1）参照]

## 1 効能・効果

ELZONRIS は、成人及び 2 歳以上の小児患者における芽球性形質細胞様樹状細胞腫瘍（BPDCN）の治療に適応とされる。

## 2 用法・用量

### 2.1 推奨用量

- ELZONRIS 12 µg/kg を 21 日サイクルの 1～5 日目に 1 日 1 回 15 分間かけて静脈内投与する。投与期間は、休薬する場合は投与サイクルの 10 日目まで延長することができる。疾患進行又は許容できない毒性が発現するまで、ELZONRIS による治療を継続する。投与量は患者の実際の体重に基づいて計算する。
- ELZONRIS の第 1 サイクルの初回投与前に、血清アルブミン値が 3.2 g/dL 以上であることを確認する。
- 各 ELZONRIS 投与の約 60 分前に、ヒスタミン H1 受容体拮抗薬（塩酸ジフェンヒドラミンなど）、ヒスタミン H2 受容体拮抗薬（ファモチジンなど）、コルチコステロイド（メチルプレドニゾロン 50 mg 静注又は同等製剤など）、アセトアミノフェン（又はパラセタモール）を前投与する。
- ELZONRIS の第 1 サイクルは入院下で投与し、最終投与から 24 時間以上経過観察すること。
- 第 2 サイクル以降は、入院下又は治療中の造血器悪性腫瘍患者に対して適切なモニタリングが実施可能な外来診療にて投与する。投与後、少なくとも 4 時間は患者を観察する。

### 2.2 投与量の変更

ELZONRIS の投与量を調製する前に、バイタルサインをモニタリングし、アルブミン、トランスアミナーゼ及びクレアチニンを確認する。推奨される用量変更については表 1 を、CLS 管理ガイドラインについては表 2 を参照のこと。

表 1：推奨される ELZONRIS の用量変更

パラメータ	重症度基準	用量変更
血清アルブミン	血清アルブミン 3.5 g/dL 未満又は当該サイクル開始前の測定値より 0.5 g/dL 以上低下	CLS 管理ガイドライン（表 2）参照
体重	投与前の体重が治療前日より 1.5 kg 以上増加	CLS 管理ガイドライン（表 2）参照
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）又はアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）	ALT 又は AST の上昇が正常値上限の 5 倍を超える	トランスアミナーゼ値が正常値上限の 2.5 倍以下になるまで投与を中断する
血清クレアチニン	血清クレアチニン 1.8 mg/dL (159 µmol/L) を超える又はクレアチニンクリアランス 60 mL/分未満	血清クレアチニン 1.8 mg/dL (159 µmol/L) 以下又はクレアチニンクリアランス 60 mL/分以上になるまで投与を中断する

パラメータ	重症度基準	用量変更
収縮期血圧	収縮期血圧 160 mmHg 以上又は 80 mmHg 以下	収縮期血圧が 160 mmHg 未満又は 80 mmHg を超えるまで投与を中断する
心拍数	心拍数 130 bpm 以上又は 40 bpm 以下	心拍数が 130 bpm 未満又は 40 bpm を超えるまで投与を中断する
体温	体温 38℃以上	体温が 38℃ 未満になるまで投与を中断する
過敏症反応	軽度又は中等度	軽度又は中等度の過敏反応が消失するまで投与を中断する。 ELZONRIS は同じ注入速度で再開する
	重度又は生命を脅かす	ELZONRIS を永久に中止する

表 2 : CLS 管理ガイドライン

提示時期	CLS 徴候/症状	対策	投与管理
第 1 サイクルの初回投与前	血清アルブミン 3.2 g/dL 未満	血清アルブミンが 3.2 g/dL 以上の場合、ELZONRIS を投与する	
投与中	血清アルブミン 3.5 g/dL 未満	血清アルブミンが 3.5 g/dL 以上になり、かつ当該サイクルの投与開始前に測定された値より 0.5 g/dL 以上減少しなくなるまで、25 g のアルブミンを（12 時間ごと又は臨床的に必要であれば、より頻回に）静脈内投与する	関連する CLS の徴候/症状がなくなるまで投与を中断する <sup>1</sup>
	当サイクルの投与開始前のアルブミン値から血清アルブミンが 0.5 g/dL 以上減少		
	投与前の体重が前日より 1.5 kg 以上増加	体重増加が改善するまで（すなわち、前日の体重より 1.5 kg 以上増加しなくなるまで）、25 g のアルブミンを静脈内投与し（12 時間ごと又は臨床的に必要であれば、より頻回に）、临床上必要に応じて、体液状態を管理する（一般に、低血圧の場合は静脈内輸液及び昇圧薬、正常血圧又は高血圧の場合は利尿薬）	
	浮腫、体液過剰及び/又は低血圧	血清アルブミン値が 3.5 g/dL 以上となるまで、25 g のアルブミンを静脈内投与する（12 時間ごと又は臨床的に必要であれば、より頻回に）  CLS の徴候/症状が消失するまで又は临床上必要に応じて、メチルプレドニゾン（又は同等のもの）を 1 日 1 mg/kg 投与する  CLS の徴候/症状が消失するまで又は临床上必要に応じて、輸液及び/又は利尿剤、その他の血圧管理を含む、体液状態及び低血圧の積極的な管理をする	

<sup>1</sup>ELZONRIS を休薬した場合：

- 全ての CLS の徴候/症状が消失し、血行動態不安定に対する処置を必要としなかった場合は、ELZONRIS の投与を当該サイクル内で再開してもよい。
- CLS の徴候/症状が消失していない場合、又は血行動態不安定に対する処置（例えば、低血圧を治療するための静脈内輸液及び/又は血管収縮薬の投与）が必要な場合には（消失した場合でも）、当該サイクルの残りの期間、投与を中断すべきである。

- すべてのCLSの徴候/症状が消失し、血行動態が安定している場合にのみ、次のサイクルで投与を再開することができる。

## 2.3 投与準備

ELZONRIS を解凍する前に、投与液の調製及び投与に必要な以下の器材が利用できることを確認する：

- ・ 注入シリンジポンプ 1 台
  - ・ 10 mL の無菌バイアル 1 本
  - ・ 0.9%塩化ナトリウム注射液（米国薬局方）
  - ・ 10 mL の滅菌シリンジ 3 本
  - ・ 1 mL の滅菌シリンジ 1 本
  - ・ ミニビヒューズ Y コネクタ 1 本
  - ・ マイクロボアチューブ
  - ・ 0.2 ミクロンのポリエーテルスルホン製インラインフィルター 1 個
- 
- ・ 非経口製剤は、投与前に溶液及び容器に粒子状物質及び変色がないか可能な限り目視で点検すること。解凍した ELZONRIS の外観は、無色透明の液体で、白色～半透明の粒子がわずかに含まれることがある。
  - ・ 用量調製前に、15～25°C（59～77°F）の室温で 15～30 分間外箱内で解凍し、目視で解凍を確認する。解凍したバイアルは、投与調製前に室温で約 1 時間保持することができる。無理に解凍しないこと。解凍したバイアルは再凍結しないこと。
  - ・ ELZONRIS の調製には無菌操作を用いる。
  - ・ ELZONRIS の最終投与量の調製には 2 段階の手順が必要である：
    - 手順 1 - 100 µg/mL ELZONRIS 10 mL を調製する。
      - 滅菌した 10 mL シリンジを用いて、9 mL の 0.9%塩化ナトリウム注射液（米国薬局方）を空の滅菌済み 10 mL バイアルに移す。
      - ELZONRIS バイアルを穏やかに回転させ内容物を混合し、キャップを外し、滅菌した 1 mL シリンジを用いて、解凍した ELZONRIS 1 mL を製品バイアルから抜き取る。
      - ELZONRIS 1 mL を 0.9%塩化ナトリウム注射液（米国薬局方）の入った 10 mL バイアルに移す。バイアルを少なくとも 3 回穏やかに反転させ、内容物を混合する。激しく振とうしないこと。
      - 希釈後の ELZONRIS の最終濃度は 100 µg/mL である。
    - 手順 2 - ELZONRIS 輸液セットを準備する。
      - ELZONRIS 希釈液（100 µg/mL）の必要量を患者の体重に応じて算出する。
      - 必要量を新しいシリンジに吸引する（ELZONRIS 希釈液（100 µg/mL）を 10 mL 以上必要とする場合は、ELZONRIS の 2 本目のバイアルを用いて手順 1 を繰り返す）。ELZONRIS シリンジにラベルを貼る。
      - ELZONRIS 投与後に投与セットをフラッシュするために、0.9%塩化ナトリウム注射液

(米国薬局方) を 3 mL 以上入れた別のシリンジを用意する。

- 0.9%塩化ナトリウム注射液 (米国薬局方) フラッシュシリンジにラベルを貼る。
  - 0.9%塩化ナトリウム注射液 (米国薬局方) フラッシュシリンジを Y コネクタの片方のアームに接続し、クランプが閉じていることを確認する。
  - 製品シリンジを Y コネクタのもう一方のアームに接続し、クランプが閉じていることを確認する。
  - Y コネクタの末端をマイクロボアチューブに接続する。
  - 0.2 ミクロンフィルターの供給側からキャップを外し、マイクロボアチューブの末端に取り付ける。
  - 0.9%塩化ナトリウム注射液 (米国薬局方) フラッシュシリンジに接続されている Y コネクタのアームを開き、Y コネクタの分岐部分まで注入する (0.9%塩化ナトリウム注射液 (米国薬局方) を輸液セット全体に注入しないこと)。0.9%塩化ナトリウム注射液 (米国薬局方) 側の Y コネクタを再度クランプする。
  - 0.2 ミクロンフィルターの末端のキャップを外し、横に置く。製品シリンジに接続されている Y コネクタのアームを開き、フィルターを含む輸液セット全体に注入する。フィルターを再度キャップし、製品側の Y コネクタを再度クランプする。以上で、輸液セットの投与準備は終了である。
- ・ 4 時間以内に ELZONRIS を投与する。この 4 時間の間、調製された用量は室温で維持すること。
  - ・ 余った ELZONRIS は再使用しないこと。余剰分は、投与後直ちに廃棄する。

## 2.4 投与

- ・ 静脈内投与ルートを確認し、滅菌 0.9%塩化ナトリウム注射液 (米国薬局方) で維持する。
- ・ 注入シリンジポンプを用いて、調製した ELZONRIS を 15 分間かけて投与する。全投与量と 0.9%塩化ナトリウム注射液 (米国薬局方) を 15 分かけて投与するよう、シリンジポンプを用いて総注入時間を管理する。
- ・ ELZONRIS シリンジをシリンジポンプに挿入し、Y コネクタの ELZONRIS 側のクランプを開き、調製した ELZONRIS を投与する。
- ・ ELZONRIS シリンジが空になったら、ポンプから取り出し、0.9%塩化ナトリウム注射液 (米国薬局方) フラッシュシリンジをシリンジポンプに挿入する。
- ・ Y コネクタの 0.9%塩化ナトリウム注射液 (米国薬局方) 側のクランプを開き、あらかじめ設定された流量でシリンジポンプを用いて注入を再開し、輸液ラインに残っている ELZONRIS を洗い流し、全ての投与量を完全に投与する。

## 3 剤形・含有量

注射剤：単回投与バイアルは無色透明溶液であり、1 mL に 1000 µg を含有する。

## 4 禁忌

なし

## 5 警告及び使用上の注意

### 5.1 毛細血管漏出症候群

ELZONRIS を投与した患者では、生命を脅かしたり致死的な症例を含む毛細血管漏出症候群 (CLS) が報告されている。ELZONRIS の臨床試験における CLS の総発現率は 53% (65/122 例) であり、その内訳はグレード 1 又は 2 が 43% (52/122 例)、グレード 3 が 7% (8/122 例)、グレード 4 が 1% (1/122 例)、死亡が 4 例 (3%) であった [副作用 (6.1) 参照]。発現までの期間の中央値は 4 日 (1~46 日の範囲) であり、5 例を除く全例が第 1 サイクルで発現した。

ELZONRIS による治療を開始する前に、十分な心機能を有し、血清アルブミンが 3.2g/dL 以上であることを確認すること。ELZONRIS の投与期間中は、ELZONRIS の各投与開始前及び投与後に臨床上の必要に応じて血清アルブミン濃度をモニタリングし、体重増加、浮腫の新規発現又は悪化 (肺水腫、低血圧、血行動態不安定を含む) など CLS の他の徴候又は症状について評価すること [用法・用量 (2.2) 参照]。

### 5.2 過敏症反応

ELZONRIS は重度の過敏症反応を引き起こすことがある。臨床試験において、ELZONRIS の投与を受けた患者の 43% (53/122 例) で過敏症反応が報告され、グレード 3 以上は 7% (9/122 例) であった [副作用 (6.1) 参照]。患者の 5%以上で報告された過敏症の症状には、発疹、そう痒症、口内炎がある。ELZONRIS 投与中は過敏症反応の有無を観察すること。過敏性反応が発現した場合、ELZONRIS の投与を中断し、必要に応じて支持療法を行う [用法・用量 (2.2) 参照]。

### 5.3 肝毒性

ELZONRIS による治療は肝酵素の上昇と関連していた。臨床試験で ELZONRIS の投与を受けた患者では、ALT 上昇は 79% (96/122 例)、AST 上昇は 76% (93/122 例) で発現した [副作用 (6.1) 参照]。グレード 3 の ALT 上昇は患者の 26% (32/122 例) で報告された。グレード 3 の AST 上昇は 30% (36/122 例)、グレード 4 の AST 上昇は 3% (4/122 例) の患者で報告された。肝酵素の上昇は、大多数の患者で第 1 サイクルに発現し、投与中断後に回復した。

ELZONRIS の各投与前に、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) をモニタリングすること。トランスアミナーゼが正常値上限の 5 倍を超えた場合には、一時的に ELZONRIS を中断し、正常化又は回復した場合には治療を再開する [用法・用量 (2.2) 参照]。

## 6 副作用

以下の重篤な副作用は、添付文書の他の箇所に記載されている：

- ・毛細血管漏出症候群 [警告及び使用上の注意 (5.1) 参照]
- ・過敏症反応 [警告及び使用上の注意 (5.2) 参照]
- ・肝毒性 [警告及び使用上の注意 (5.3) 参照]

### 6.1 臨床試験の使用経験

臨床試験は様々な条件下で実施されるため、ある医薬品の臨床試験で観察された副作用発現率は、他の医薬品の臨床試験で観察された発現率と直接比較することはできず、実際に観察された発現率を反映していない可能性もある。

ELZONRISの安全性は、初発又は再発/難治性の骨髄性悪性腫瘍の成人患者122例（うちBPDCN患者86例）を対象とした単群臨床試験で評価され、21日サイクルのうち5日間、ELZONRIS 12 µg/kgを1日1回投与した。全体のサイクル数の中央値は2.5サイクル（範囲1～76）であり、BPDCN患者では4サイクル（範囲1～76）であった。

4例（3%）（4/122例）に致死的な副作用が認められたが、いずれも毛細血管漏出症候群に関連したものであった。副作用による中止例は全体で8%（10/122例）であり、投与中止に至った主な副作用は、肝毒性、低アルブミン血症、CLS（各2%）であった。

表3に、骨髄性悪性腫瘍患者におけるELZONRISの主な（10%以上）副作用をまとめた。特定の副作用又は臨床検査値異常の発現率は、報告されたすべての有害事象から算出した。

表3：ELZONRIS 12 µg/kgを投与した患者で10%以上に発現した副作用

	N=122	
	全Grade %	グレード3以上 %
<b>血管障害</b>		
毛細血管漏出症候群 <sup>1</sup>	53	11
低血圧	25	7
高血圧	14	6
<b>一般・全身障害および投与部位の状態</b>		
疲労	45	7
発熱	43	0
末梢性浮腫	39	1
悪寒	26	1
<b>胃腸障害</b>		
悪心	45	0
便秘	24	0
下痢	21	0
嘔吐	19	0
<b>臨床検査</b>		
体重増加	31	0
<b>神経系障害</b>		
頭痛	28	0
浮動性めまい	21	0
<b>代謝および栄養障害</b>		
食欲減退	22	0
<b>呼吸器、胸郭および縦隔障害</b>		
呼吸困難	20	3
鼻出血	12	1
咳嗽	12	0
<b>血液およびリンパ系障害</b>		
発熱性好中球減少症	19	16
<b>筋骨格系および結合組織障害</b>		
背部痛	19	2
四肢痛	10	2
<b>心臓障害</b>		

	N=122	
	全Grade %	グレード3以上 %
頻脈	17	0
<b>精神障害</b>		
不眠症	16	0
不安	15	0
<b>皮膚および皮下組織障害</b>		
そう痒症	10	0

<sup>1</sup> 毛細血管漏出症候群とは、ELZONRISによる治療中にCLSとして報告された事象又は7日以内に次のCLS症状のうち少なくとも2つが発現した事象と定義される：低アルブミン血症（アルブミン値 3.0 g/dL 未満を含む）、浮腫（5 kg 以上の体重増加を含む）、低血圧（収縮期血圧 90 mmHg 未満を含む）

ELZONRIS の治療を受けた患者の 10%未満に発現した副作用には、腫瘍崩壊症候群が含まれていた。

表 4 は、ELZONRIS の治療を受けた骨髄性悪性腫瘍患者の 10%以上で発現した、臨床的に重要な臨床検査値異常をまとめたものである。

表 4 : ELZONRIS 12 µg/kg を投与した患者における特定の臨床検査値異常

	試験治療下で発現した臨床検査異常	
	全Grade %	グレード3以上 %
<b>血液学的検査</b>		
血小板減少	68	49
ヘモグロビン減少	61	30
好中球減少	38	29
<b>生化学検査</b>		
ブドウ糖増加	89	21
ALT増加	79	26
AST増加	76	33
アルブミン減少	72	1
カルシウム減少	57	2
ナトリウム減少	52	9
カリウム減少	36	6
リン酸塩減少	32	10
クレアチニン増加	26	0
マグネシウム減少	25	0
アルカリホスファターゼ増加	22	1
カリウム増加	20	3
マグネシウム増加	13	4
ビリルビン増加	11	0
ブドウ糖減少	10	0

## 8 特定の集団における使用

### 8.1 妊娠

#### リスクの概要

ELZONRIS はその作用機序に基づき、胚・胎児発生に有害な作用を及ぼす可能性がある [臨床薬理試験 (12.1) 参照]。妊婦における ELZONRIS の使用については、薬剤による有害な発達上の転帰のリスクを明らかにするデータは得られていない。動物を用いた生殖発生毒性試験は tagraxofusp-erzs では実施されていない。妊婦に対して、胎児への潜在的なリスクについて助言すること。

対象集団における重大な先天異常及び流産のバックグラウンドリスクの推定値は不明である。すべての妊娠には、先天異常、流産、その他の有害な転帰のリスクがある。米国の一般集団では、臨床的に認められた妊娠における重大な先天異常及び流産のバックグラウンドリスクの推定値は、それぞれ 2%~4%及び 15%~20%である。

### 8.2 授乳

#### リスクの概要

ELZONRIS のヒト乳汁への移行、授乳中の乳児への影響、乳汁産生への影響に関するデータは得られていない。授乳中の乳児には重篤な副作用が発現する可能性があるため、投与期間中及び最終投与後 1 週間は授乳を行わないことが望ましい。

### 8.3 生殖可能な女性、男性

本剤の作用機序から、ELZONRIS は妊婦に投与した場合、胎児に害を及ぼすおそれがある [特定の集団における使用 (8.1) 参照]。

#### 妊娠検査

生殖可能な女性には、ELZONRIS 治療開始前 7 日以内に妊娠検査を実施すること。

#### 避妊

女性には、ELZONRIS 治療中及び最終投与後 1 週間は、受け入れ可能な避妊法を用いるよう助言すること。

### 8.4 小児等への投与

BPDCN 治療における ELZONRIS の安全性及び有効性は、2 歳以上の小児患者で確立されている (2 歳未満の小児患者についてはデータなし)。これらの年齢層における ELZONRIS の使用は、成人 BPDCN 患者を対象とした ELZONRIS の適切かつ十分に管理された試験から得られたエビデンス、及び推奨用量の ELZONRIS で治療された小児 1 例 (2 歳以上 12 歳未満) と青年 2 例 (12 歳以上 17 歳未満) を含む小児 BPDCN 患者 3 例の追加の安全性データにより裏付けられている。小児患者における ELZONRIS の安全性プロファイルは、成人と同様であった。小児患者に対する有効性は、STML-401-0114 試験 [臨床試験 14.1、14.2 参照] の結果から外挿される。2 歳未満の小児患者における安全性及び有効性は確立されていない。

### 8.5 高齢者への投与

STML-401-0114 試験では、添付文書記載の用量で ELZONRIS を投与された BPDCN 患者 86 例の

うち、63%が65歳以上であり、22%が75歳以上であった。75歳以上の患者は、75歳未満の患者よりも精神状態の変化（錯乱状態、せん妄、精神状態の変化、認知症及び脳症を含む）の発現率が高かった。

## 11 性状

tagraxofusp-erzsはCD123を標的とした細胞毒素で、組換えヒトインターロイキン-3 (IL-3) 及び切断型ジフテリア毒素 (DT) からなる融合蛋白質である。tagraxofusp-erzsの分子量は約57,695ダルトンである。tagraxofusp-erzsは組換えDNA技術によって構築され、大腸菌細胞で産生される。

ELZONRIS (tagraxofusp-erzs) 注射液は、保存剤を含まない無菌の無色透明の溶液で、白色から半透明の粒子をわずかに含むことがあり、静脈内注入の前に希釈する必要がある。ELZONRISは、1,000 µg/mLの濃度で1回用バイアルに充填されている。本剤は、1 mL中にtagraxofusp-erzs 1,000 µg、塩化ナトリウム (4.38 mg)、ソルビトール (50 mg)、トロメタミン (2.42 mg)、注射用水 (米国薬局方) を含有し、pHは7.5である。

## 12 臨床薬理

### 12.1 作用機序

tagraxofusp-erzsはCD123を標的とした細胞毒素で、組換えヒトインターロイキン-3 (IL-3) と切断型ジフテリア毒素 (DT) からなる融合蛋白質であり、CD123発現細胞のタンパク質合成を阻害し、細胞死を引き起こす。

### 12.2 薬力学

ELZONRISの曝露-反応関係及び薬力学的反応の経時変化については、十分には解明されていない。

### 12.3 薬物動態

BPDCN患者にtagraxofusp-erzs 12 µg/kgを15分間注入した後の血中濃度時間曲線下面積 (AUC) の平均値 (標準偏差) は231 (123) hr・µg/L、最高血漿中濃度 (C<sub>max</sub>) は162 (58.1) µg/Lであった。

### 分布

BPDCN患者におけるtagraxofusp-erzsの分布容積の平均値 (標準偏差) は5.1 (1.9) Lである。

### 消失

BPDCN患者のクリアランスの平均値 (標準偏差) は7.1 (7.2) L/hrである。tagraxofusp-erzsの終末相の半減期の平均値 (標準偏差) は0.7 (0.3) 時間である。

### 特定の集団

体重により投与量を調整した後、年齢 (22~84歳)、性別、軽度から中等度の腎機能障害 (eGFR 30~89 mL/min/1.73m<sup>2</sup>、MDRDによる推定値)、軽度 (総ビリルビンが基準値上限以下かつASTが基準値上限を超える、又は総ビリルビンが基準値上限の1~1.5倍かつあらゆるAST値) 又は中等度 (総ビリルビンが基準値上限の1.5~3倍を超え、かつあらゆるAST値) の肝機能障害、又は体重によって、tagraxofusp-erzsの薬物動態に臨床的な有意差は認められなかった。重度の腎機

能障害 (eGFR 15~29 mL/min/1.73m<sup>2</sup>)、又は重度の肝機能障害 (総ビリルビンが基準値上限の3倍を超え、かつあらゆる AST 値) が tagraxofusp-erzs の薬物動態に及ぼす影響は不明である。

## 薬物相互作用試験

ELZONRIS を用いた薬物相互作用試験は実施されていない。

### 12.6 免疫原性

抗体の検出は、アッセイの感度と特異度に大きく依存する。さらに、アッセイで観察される抗体 (中和抗体を含む) 陽性の発現率は、アッセイ方法、検体の取り扱い、検体採取のタイミング、併用薬、基礎疾患などのいくつかの要因によって影響を受ける可能性がある。これらの理由から、ELZONRIS に対する抗体の発現率を他の製品に対する抗体の発現率と比較することは誤解を招く可能性がある。ELZONRIS に対する免疫応答は、ELZONRIS に対する血清中の結合反応性 (抗薬物抗体; ADA) 及び機能的活性の阻害による中和抗体により評価した。ELZONRIS に対する免疫応答は、2種類の免疫測定法を用いて評価した。1つ目のアッセイは ELZONRIS (ADA) に対する反応性を検出し、2つ目のアッセイは ELZONRIS のインターロイキン-3 (IL-3) 部分に対する反応性を検出した。2つの細胞ベースのアッセイを用いて、細胞ベースの機能的活性の阻害による中和抗体の有無を調べた。

4件の臨床試験において ELZONRIS を投与された患者 130例において:

- ・治療前のベースライン時に既存の ADA の有無について評価可能であった患者の 96% (115/120例) が陽性であり、そのうち 21%が中和抗体陽性であった。ベースライン時の ADA 発現率が高いのは、ジフテリア予防接種のためと予想された。
- ・治療下で発現した ADA について評価可能な患者の 99% (107/108例) が陽性であり、ほとんどの患者で第2サイクル終了時まで ADA 抗体価の増加が認められた。
- ・中和抗体の有無について評価可能な ADA 陽性患者の 85% (86/101例) で中和抗体が陽性であった。
- ・治療下で発現した抗 IL-3 抗体について評価可能な患者の 68% (73/108例) が陽性であり、ほとんどの患者が第3サイクルまでに陽性となった。

## 薬物動態に対する抗産物抗体の作用

ADA の検出は tagraxofusp-erzs の薬物動態に臨床的に有意な影響を及ぼした。第3サイクル投与後に得られた薬物動態データでは、ほとんどの血漿サンプルにおいて抗薬物抗体の抗体価の増加と遊離 ELZONRIS 濃度の減少を示した。抗薬物抗体を既に有する患者に tagraxofusp-erzs 12 µg/kg を 15分間点滴静注したところ、tagraxofusp-erzs の分布容積の平均値 (標準偏差) は 21.2 (25.4) L、クリアランスは 13.9 (19.4) L/hr、AUC は 151 (89.2) hr・µg/L、C<sub>max</sub> は 80.0 (82.2) µg/Lであった。

### 13 非臨床毒性

#### 13.1 がん原性、変異原性、受胎能障害

tagraxofusp のがん原性又は遺伝毒性試験は実施されていない。tagraxofusp-erzs を用いた動物受胎能に関する試験は実施されていない。

## 13.2 動物毒性及び/又は薬理学

体表面積に基づく推奨用量の 1.6 倍のヒト等価用量では、カニクイザルに重度の腎尿細管変性/壊死が観察された。推奨用量と同等のヒト等価用量では、カニクイザルにおいて脳脈絡叢の変性/壊死が観察された。この所見の可逆性は、低用量では評価されなかったが、推奨用量の 1.6 倍のヒト等価用量では不可逆的であり、投与終了 3 週間後で次第に重症化した。

## 14 臨床試験

### 14.1 芽球性形質細胞様樹状細胞腫瘍 (BPDCN) の一次治療

STML-401-0114 試験 (NCT 02113982 ; 0114 試験) は、未治療 BPDCN 患者 13 例の前向きコホートを含む多施設非盲検単群臨床試験であった。ELZONRIS 12 µg/kg を 21 日サイクルの 1~5 日目に 1 日 1 回 15 分間かけて静脈内投与した。患者のベースライン特性を表 5 に示す。

表 5 : 未治療 BPDCN 患者のベースラインにおける患者背景

パラメータ	N=13
性別、N (%)	
男性	11 (84.6)
女性	2 (15.4)
年齢 (歳)	
中央値	65.0
最小、最大	22、84
ECOG、N (%)	
0	8 (61.5)
1	5 (38.5)
ベースライン時の BPDCN、N (%)	
皮膚	13 (100.0)
骨髄	7 (53.8)
末梢血	3 (23.1)
リンパ節	6 (46.2)
内臓	2 (15.4)

未治療 BPDCN 患者における ELZONRIS の有効性は、完全寛解又は臨床的完全寛解 (CR/CRc) の割合に基づいている。主要な有効性評価項目を表 6 に示す。CR/CRc までの期間の中央値は 57 日 (範囲 : 14~107 日) であった。

表 6 : 未治療 BPDCN 患者における有効性評価項目

パラメータ	N=13
CR/CRc*率、N (%)	7 (53.8)
(95%信頼区間)	(25.1, 80.8)
CR/CRc 期間 (月)	
中央値	未到達
最小、最大	3.9, 12.2
追跡期間 (月)	
中央値	11.5
最小、最大	0.2, 12.7

\* CRc は、活動性疾患を示さない残存皮膚異常を伴う完全奏効と定義される。

### 14.2 再発又は難治性の芽球性形質細胞様樹状細胞腫瘍 (BPDCN)

STML-401-0114 試験 (NCT02113982 ; 0114 試験) は、再発又は難治性 BPDCN 患者 15 例を対象

とした多施設非盲検単群臨床試験であった。ELZONRIS 12 µg/kg を各 21 日サイクルの 1～5 日目に投与した。患者のベースライン特性を表 7 に示す。

表 7：再発又は難治性 BPDCN 患者のベースラインにおける患者背景

パラメータ	N=15
性別、N (%)	
男性	13 (86.7)
女性	2 (13.3)
年齢 (歳)	
中央値	72
最小、最大	44、80
ECOG、N (%)	
0	5 (33.3)
1	10 (66.7)
ベースライン時の BPDCN、N (%)	
皮膚	13 (86.7)
骨髄	9 (60.0)
リンパ節	8 (53.3)
内臓	4 (26.7)
末梢血	1 (6.7)

再発/難治性 BPDCN 患者 15 例では、1 例で CR (持続期間：111 日)、1 例で CRc (持続期間：424 日) に到達した。

## 16 包装／貯法及び取扱い

### 包装

ELZONRIS (tagraxofusp-erzs) 注射液は、保存剤を含まず、無菌、透明、無色であり、1 mL 中 1,000 µg を含む溶液で、1 回用ガラス製バイアルに充填されている。1 箱中 1 バイアル (NDC 72187-0401-1)。

### 保管及び取扱い

-25°C～-15°C (-13°F～5°F) で冷凍庫に保管する。ELZONRIS は使用時まで元のパッケージに保存し、光から保護すること。調製前に、15～25°C (59～77°F) の室温でバイアルを解凍する [用法・用量 (2.3) 参照]。解凍したバイアルを再凍結しないこと。容器に記載されている使用期限を超えて使用しないこと。

## 17 患者カウンセリング情報

### 毛細血管漏出症候群

毛細血管漏出症候群 (CLS) のリスクについて患者に説明し、投与後、浮腫の新規発現又は悪化、体重増加、息切れ及び/又は低血圧など CLS に関連する徴候及び症状について、医療従事者に連絡するよう助言する。毎日体重を測定するよう患者に助言する [警告及び使用上の注意 (5.1) 参照]。

### 過敏症

過敏反応のリスクについて患者に説明し、発疹、潮紅、喘鳴、顔面腫脹などの過敏反応に関連する徴候及び症状がある場合は、医療従事者に連絡するよう助言する [警告及び使用上の注意 (5.2) 参照]。

### 肝毒性

疲労、食欲不振及び/又は右上腹部不快感など、肝酵素の上昇を示す可能性のある症状を報告するよう患者に助言する [警告及び使用上の注意 (5.3) 参照]。

### 避妊

女性には、ELZONRIS の治療中及び ELZONRIS の最終投与後 1 週間は妊娠を避け、許容可能な避妊法を用いるよう助言する [特定の集団における使用 (8.3) 参照]。

### 授乳

女性には、授乳をしないよう助言する [特定の集団における使用 (8.2) 参照]。

製造元：

Stemline Therapeutics, Inc.  
New York, NY 10022  
US License No. 2088



メナリーニグループ会社

COMPANY CORE DATA SHEET

Generic Name: tagraxofusp  
Trade name(s): ELZONRIS®

Date: [REDACTED] 20[REDACTED]  
Version No.: [REDACTED]  
Supersedes Version No.: [REDACTED]

VERSION	REASONS FOR UPDATE	EFFECTIVE DATE	ELC ENDORSEMENT
[REDACTED]	Creation of Elzonris CCDS	[REDACTED] 20[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	Editorial changes not requiring ELC review	[REDACTED] 20[REDACTED]	[REDACTED]

## 1.7 同種同効品一覧表

2025年1月時点で、国内で「芽球性形質細胞様樹状細胞腫瘍」を効能・効果として承認されている同種同効品は存在しない。

## 1.8 添付文書（案）

## 目次

1.8 添付文書（案） .....	1
1.8.1 効能又は効果（案）及びその設定根拠 .....	2
1.8.1.1 効能又は効果（案） .....	2
1.8.1.2 効能又は効果（案）の設定根拠 .....	2
1.8.2 用法及び用量（案）及びその設定根拠 .....	5
1.8.2.1 用法及び用量（案）並びに用法及び用量に関連する注意（案） .....	5
1.8.2.2 用法及び用量（案）並びに用法及び用量に関連する注意（案）の設定根拠 .....	5
1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠 .....	8
別添 1 添付文書（案） .....	12

## 1.8.1 効能又は効果（案）及びその設定根拠

### 1.8.1.1 効能又は効果（案）

#### <4. 効能又は効果（案）>

芽球性形質細胞様樹状細胞腫瘍

### 1.8.1.2 効能又は効果（案）の設定根拠

芽球性形質細胞様樹状細胞腫瘍（BPDCN）は予後不良な希少造血器腫瘍である。主な lineage marker が陰性で CD56 陽性であることから、かつては Natural killer（NK）細胞由来と考えられ blastic NK-cell lymphoma と呼ばれていたが、現在は形質細胞様樹状細胞が正常対照とされており、WHO 分類第 4 版（2008 年）以降は BPDCN という名称に統一されている。また、WHO 分類改訂第 4 版（2017 年）以降、急性骨髄性白血病（AML）関連腫瘍から独立したカテゴリーとなっている。

BPDCN は過去に悪性リンパ腫や AML に分類されていた疾患であるため、強力寛解導入療法が実施可能な患者では、悪性リンパ腫や急性白血病に対する化学療法が経験的に使用されている。これらの治療は一時的に奏効はするものの早期に再発しやすく、成人患者の全生存期間（OS）中央値は 7～13 ヶ月と予後不良である（2.5.1.2.3 項参照）。小児では成人患者よりも治療反応性が良好であることが報告されているが、成人、小児ともに国内では BPDCN の適応を取得している薬剤はなく、現時点で標準的な治療は存在しないことから、有効性が期待できる新たな治療剤の開発が求められている。

本剤は、ジフテリア毒素とヒトインターロイキン-3（hIL-3）の遺伝子組換え融合タンパク質であり、IL-3 受容体  $\alpha$  サブユニットである CD123 を発現する腫瘍細胞に特異的に取り込まれる特性を持つ。本剤は、CD123 を発現する腫瘍細胞内で伸長因子-2 を不活性化することで標的細胞のタンパク質合成を阻害し、アポトーシスを誘導する。CD123 は正常細胞と比較して様々な造血器腫瘍細胞で過剰に発現していることから、本剤により正常細胞への有害作用を抑えながら腫瘍細胞を標的とした治療が期待できる。

BPDCN を含む造血器腫瘍患者を対象とした海外医師主導試験（50047 試験）において、BPDCN 患者 11 例（評価可能例 9 例）を対象に本剤 12.5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$  を投与したところ、奏効〔完全寛解（CR）＋部分寛解（PR）〕率は 77.8%（7/9 例）であり、そのうち 5 例は CR であった。本成績より BPDCN に対して本剤の有効性が期待できると判断されたことから、海外第 I/II 相試験（STML-401-0114 試験）が実施され、本剤の有効性及び安全性が確認された。その後、日本人 BPDCN 患者を対象とした NS401-P1-02 試験においても、STML-401-0114 試験と同等の成績が確認された。

現在までに小児 BPDCN 患者を対象とした臨床試験結果は得られていないが、2～21 歳の外国人小児 BPDCN 患者 11 例における本剤の使用経験が報告されており、一定の有効性及び安全性が確認された。また、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ること、曝露-反応（ER）解析により曝露量と寛解率の間に正の相関があることが示された。BPDCN では成人、小児によらず腫瘍細胞に CD123 が発現しており、年齢による病態、診断及び治療法に明らかな差異はないことも踏まえると、2 歳以上の日本人小児 BPDCN 患者においても本剤の有効性は期待できると考える。

以上より、本剤は日本人 BPDCN 患者においても有効性が期待できることから、本承認申請の効能又は効果 (案) を「芽球性形質細胞様樹状細胞腫瘍」とした。

成人 BPDCN 患者を対象とした臨床試験 (STML-401-0114 試験及び NS401-P1-02 試験) 及び小児 BPDCN 患者に対する本剤の使用経験の概要と主な結果を以下に示す。

#### 1) STML-401-0114 試験

STML-401-0114 試験は、18 歳以上の未治療及び再発又は難治性 BPDCN 又は AML 患者を対象に、本剤の薬物動態 (PK)、免疫原性、安全性及び有効性を評価した第 I/II 相、非対照のオープンラベル試験である。

用法・用量は、本剤を規定の用量で 1 日 1 回 5 日間 15 分かけて静脈内投与後 16 日間休薬する 21 日間を 1 サイクルとし、治療中止までサイクルを繰り返した。本試験は 4 つのステージから構成され、ステージ 1 では未治療及び再発又は難治性 BPDCN 又は AML 患者に本剤 [7、9、12、16  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$  (16  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$  は AML のみで計画)] を 3+3 デザインに従って 7  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$  から投与を開始し、本剤の最大耐用量 (MTD) 又は複数例で用量制限毒性 (DLT) が認められない最大試験用量 (MTeD) を決定した。ステージ 2 以降ではステージ 1 で決定した 12  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$  を投与した。拡大期であるステージ 2 では、未治療及び再発又は難治性 BPDCN 又は AML 患者に対する有効性及び安全性を確認した。ピボタル期であるステージ 3 では、未治療 BPDCN 患者に対して MTeD において、有効性の主要評価項目である寛解 [CR+微小残存皮膚異常を伴う CR (CRc)] 率及び安全性を評価した。継続アクセス期であるステージ 4 ではステージ 2 終了後に登録された再発又は難治性 BPDCN 患者及びステージ 3 終了後に登録された未治療 BPDCN 患者における更なる有効性及び安全性を評価した。

主要評価項目であるステージ 3 における寛解 (CR+CRc) 率は 53.8% (7/13 例) であり、95%信頼区間 (25.1~80.8%) の下限は事前に設定した閾値寛解率の 10%を上まわり、成功基準を達成した。未治療 BPDCN 患者全体での寛解 (CR+CRc) 率は 56.9% (37/65 例) であり、37 例中 17 例は寛解後に疾患進行 (PD) 又は死亡したが、残りの 20 例は再発せず打ち切りとなった。寛解持続期間の中央値は 24.9 ヶ月であり、6 ヶ月 (180 日) を超えた被験者は 37 例中 19 例、12 ヶ月 (360 日) を超えた被験者は 16 例であった。再発又は難治性 BPDCN 患者での寛解 (CR+CRc) 率は 21.1% (4/19 例) であり、寛解持続期間の中央値は 3.3 ヶ月、寛解となった 4 例の寛解期間は 92、109、111 及び 424 超日であった。

未治療 BPDCN 患者での OS 中央値は 15.8 ヶ月であり、41 例が死亡し 24 例が打ち切りとなった。再発又は難治性 BPDCN 患者での OS 中央値は 8.2 ヶ月であり、17 例が死亡し 2 例が打ち切りとなった。

安全性については、毛細血管漏出症候群や肝機能障害の有害事象発現率が高かったが、本剤の休薬や対症療法等の適切な処置を行うことで管理可能であり、本剤による治療の継続が可能であった。

#### 2) NS401-P1-02 試験

NS401-P1-02 試験は、18 歳以上の未治療及び再発又は難治性 BPDCN を対象に、第 I 相パートでは本剤の薬物動態、忍容性、安全性、免疫原性及び有効性を、第 II 相パートでは第 I 相パートで

忍容性が確認された用法・用量での本剤の有効性、安全性及び免疫原性を評価した第 I/II 相、非対照のオープンラベル試験である。

用法・用量は、本剤を規定の用量で 1 日 1 回 5 日間 15 分かけて静脈内投与後 16 日間休薬する 21 日間を 1 サイクルとし、治療中止までサイクルを繰り返した。本試験は 2 つのパートで構成され、第 I 相パートでは、3+3 デザインに従って開始用量である 12  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$  を投与し、DLT 発現状況を基に本剤の忍容性を確認した。第 II 相パートでは、第 I 相パートで忍容性が確認された 12  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$  を投与した。

主要評価項目である未治療 BPDCN 患者における寛解 (CR+CRc) 率は 57.1% (4/7 例) であり、90%信頼区間 (22.5~87.1%) の下限は事前に設定した閾値寛解率の 10%を上まわり、成功基準を達成した。寛解持続期間の中央値 (IRC 評価) は、データカットオフ時点でイベント [PR、病勢安定 (SD) 又は再発] が発生した被験者はいなかったため推定できなかった。再発又は難治性 BPDCN 患者では、被験者数が 4 例と少なかったこともあり、寛解 (CR 又は CRc) に到達した被験者はいなかった。

未治療 BPDCN 患者での OS 中央値は、データカットオフ時点で死亡した被験者が 7 例中 1 例であったため推定できなかった。再発又は難治性 BPDCN 患者の OS 中央値は、6.67 ヶ月であり、2 例が死亡し 2 例が打ち切りとなった。

安全性については、STML-401-0114 試験で認められた安全性プロファイルと類似しており、新たな安全性上の問題は認められなかった。

### 3) 米国における小児 BPDCN 患者 3 例の使用経験

医師主導の Single-patient IND により、単施設において 10~15 歳の小児患者 3 例 (未治療 BPDCN 患者 1 例、再発又は難治性 BPDCN 患者 2 例) に本剤が投与された。STML-401-0114 試験の有効性及び安全性を基に、3 例全例に成人同様、本剤 12  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$  を 5 日間 15 分かけて 2~3 週間ごとに静脈内投与し、3 例中 2 例の患者で本剤による一定の効果 (未治療 BPDCN 患者 1 例: サイクル 2 で病変縮小、再発又は難治性 BPDCN 患者 1 例: サイクル 1 で部分的奏効後、サイクル 2 で形態学的寛解) が認められた。複数の患者に認められた有害事象は体重増加が 3 例、低リン血症、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び食欲不振が各 2 例であった。

### 4) 米国及び欧州における小児 BPDCN 患者 8 例の使用経験

2~21 歳の小児患者 8 例 (未治療 BPDCN 患者 5 例、再発又は難治性 BPDCN 患者 3 例) に本剤 12  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$  が投与された。最良総合効果は、未治療 BPDCN 患者では CR が 3 例 (そのうち 2 例はそれぞれアザシチジン及びベネトクラクス併用、髄腔内化学療法併用あり)、PR、SD が各 1 例、再発又は難治性 BPDCN 患者では最小奏効、SD、疾患進行が各 1 例であり、8 例中 7 例が本剤投与後に造血幹細胞移植を実施した。最終フォローアップ時点で 5 例の患者が生存 (6 ヶ月超~36 ヶ月超) していた。本剤を投与した 8 例中 6 例に有害事象が認められ、複数の患者に認められた有害事象は高トランスアミナーゼ血症が 3 例、低アルブミン血症、毛細血管漏出症候群及び頭痛が各 2 例であった。

## 1.8.2 用法及び用量（案）及びその設定根拠

## 1.8.2.1 用法及び用量（案）並びに用法及び用量に関連する注意（案）

## &lt;6. 用法及び用量（案）&gt;

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。

## &lt;7. 用法及び用量に関連する注意（案）&gt;

7.1 1 サイクル目の投与開始前に血清アルブミン値が3.2 g/dL未満の場合には、本剤の投与を開始しないこと。

7.2 本剤の投与にあたっては、以下の基準を参考に、本剤の休薬等を考慮すること。また、各サイクルの投与は10日目までに終了し、5日間の投与ができない場合であっても、11日目以降は投与しないこと。[1.2、8.1、11.1.1 参照]

基準 <sup>注1)</sup>	処置
投与開始後に血清アルブミン値が3.5 g/dL未満又は血清アルブミン値が当該サイクルの投与開始前の値から0.5 g/dL以上減少	回復するまで休薬する <sup>注2)</sup> 。
体重が前回投与した日の投与開始前から1.5 kg以上増加	
浮腫、水分過負荷、低血圧	基準値上限の2.5倍以下に回復するまで休薬する。
ALT又はASTが基準値上限の5倍超	
過敏症	グレード1又は2の場合、回復するまで休薬する。グレード3以上の場合、中止する。
血清クレアチニン値が1.8 mg/dL超又はクレアチニンクリアランスが60 mL/分未満	回復するまで休薬する。
収縮期血圧が160 mmHg以上	
心拍数が130 bpm以上又は40 bpm以下	
体温が38°C以上	

注1) 小児については、本基準を参考に、患者の年齢や状態に応じて、休薬等の必要性を検討すること。

注2) 当該サイクルにおいて治療を要する血行動態の不安定化が認められた場合は、基準に定める症状が回復しても、当該サイクルでの投与を再開しないこと。

7.3 本剤投与による過敏症又はInfusion reactionを軽減させるために、本剤投与1時間前に抗ヒスタミン剤、H<sub>2</sub>受容体拮抗剤、解熱鎮痛剤及び副腎皮質ホルモン剤の前投与を行うこと。[8.2、11.1.2 参照]

7.4 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。

## 1.8.2.2 用法及び用量（案）並びに用法及び用量に関連する注意（案）の設定根拠

## (1) 用法及び用量（案）の設定根拠

## 1) 成人における用法及び用量（案）の設定根拠

STML-401-0114 試験に先だって実施されたBPDCNを含む造血器腫瘍患者を対象とした海外医師主導試験（50047 試験）では、2種類の投与方法が評価された。レジメンAでは、隔日で最大6

回 5 用量（4.00、5.32、7.07、9.40 及び 12.50  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ ）を 15 分かけて静脈内投与したが DLT に達しなかった。患者のコンプライアンス等を改善するため変更したレジメン B では、1 日 1 回最大 5 回 5 用量（7.07、9.40、12.50、16.60 及び 22.12  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ ）を 15 分間静脈内投与したところ、DLT は 22.12  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 、MTD は 16.60  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$  であり、リスクベネフィットを勘案して第 II 相推奨用量は 12  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$  とした。

STML-401-0114 試験では、ステージ 1 において本剤 7、9 又は 12  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$  を 1 日 1 回 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）、サイクルを繰り返した。この開始用量は、上記の医師主導試験から得られた安全性の結果に裏付けられた。ステージ 1 の結果、ステージ 2 以降は MTeD である 12  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$  が選択された。この用法・用量で本剤を投与した結果、忍容性は良好であり、有効性及び安全性が確認された。

そこで、NS401-P1-02 試験においても STML-401-0114 試験の MTeD である 12  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$  を開始用量とし、STML-401-0114 試験と同様の適格性基準及び用法・用量にて忍容性を検討した。その結果、日本人の BPDCN 患者においても、12  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$  の用量で忍容性が認められ、STML-401-0114 試験と同様の有効性と安全性が確認された。

また、日本人（NS401-P1-02 試験）と外国人（STML-401-0114 試験）BPDCN 患者における PK パラメータを比較した結果、抗薬物抗体（ADA）抗体価ごとの  $C_{\text{max}}$ 、 $\text{AUC}_{0-\text{last}}$  及び  $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$  は日本人と外国人を比較して大きな差異は認められず、日本人患者に対しても外国人患者と同程度の曝露が得られると考えた。

以上より、STML-401-0114 試験及び NS401-P1-02 試験で設定した BPDCN 患者の用法・用量を申請用法・用量とすることは妥当と考えた。

## 2) 小児における用法及び用量（案）の設定根拠

BPDCN の診断は成人及び小児ともに、皮膚、リンパ節、骨髄及び末梢血の病理学的生検に基づき行われ、特異的マーカーの共発現の有無は免疫組織化学又はフローサイトメトリーにより確認される。小児 BPDCN 患者においても、成人と同様に腫瘍細胞に CD123 が発現しており、本剤の曝露により抗腫瘍効果が期待される。

2～21 歳の外国人小児 BPDCN 患者 11 例に STML-401-0114 試験及び NS401-P1-02 試験と同様の用法・用量で本剤を投与した結果、小児 BPDCN 患者に対しても一定の有効性が確認され、安全性プロファイルは成人患者と概ね同様であった。また、市販後安全性報告による小児データにおいても小児患者に特有の有害事象は認められなかった。

本剤を小児に投与した際の PK に関する情報は外国人も含め得られていないため、popPK 解析を用いたシミュレーションにより、STML-401-0114 試験及び NS401-P1-02 試験の用法・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た。また、0114 試験の BPDCN 患者データを用いた ER 解析において寛解率と曝露量の関係を検討したところ、サイクル 1/Day 1 の AUC<sub>0-24hr</sub> と寛解率の間に正の相関が認められた。小児の曝露量は成人と同程度と推定されることから、ER 解析の結果を併せて考えると、2 歳以上の小児患者においても成人と同様の有効性が期待できることを支持する。

2 歳未満の BPDCN 患者への投与経験はなく、有効性及び安全性が確立していないこと、2 歳以上の小児患者で成人と同程度の曝露と有効性が期待できることを踏まえ、2 歳以上の小児患者における用法・用量を成人患者と同じ用法・用量に設定することは妥当と考えた。

## (2) 用法及び用量に関連する注意（案）の設定根拠

### 1) 7.1 項

国内外の臨床試験で毛細血管漏出症候群が認められており、海外臨床試験では死亡例も報告されていることから、毛細血管漏出症候群の発現リスクを軽減させるために CCDS 及び海外の添付文書に基づき設定した。

### 2) 7.2 項

患者の安全性を確保するため、CCDS 及び海外の添付文書に基づき休薬基準及び投与日に関する規定を設定した。

### 3) 7.3 項

本剤の使用により、過敏症又は Infusion reaction が認められていることから、当該事象の発現を軽減させるための薬剤の前投与を促すために、CCDS 及び海外の添付文書に基づき設定した。

### 4) 7.4 項

他の抗悪性腫瘍剤との併用における有効性及び安全性は確立していないことから、併用時の注意喚起のために設定した。

## 1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

表 1.8.3-1 使用上の注意（案）及び設定根拠

添付文書（案）	設定根拠
<p>1. 警告</p> <p>1.1 本剤は、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症例についてのみ投与すること。また、本剤による治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。</p>	<p>患者の安全確保及び適正使用の観点から、がん化学療法における一般的な注意喚起として設定した。</p>
<p>1.2 毛細血管漏出症候群があらわれ、死亡に至った症例が報告されている。特に治療初期は入院管理下で本剤の投与を行うこと。また、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に血清アルブミン値、血圧、脈拍数、体重の測定、心機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。低血圧、浮腫、低アルブミン血症、体重増加、肺水腫、胸水、腹水、血液濃縮等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。[7.2、8.1、11.1.1 参照]</p>	<p>国内外の臨床試験で毛細血管漏出症候群の発現が報告されており、海外臨床試験では死亡例も報告されていることから、十分な観察及び適切な処置を促すため設定した。</p>
<p>2. 禁忌（次の患者には投与しないこと） 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者</p>	<p>本剤の投与により、重篤な症状を発現する可能性があることから設定した。</p>
<p>8. 重要な基本的注意</p>	<p>国内外臨床試験で認められた重篤な副作用、又は発現した場合に重大な転帰をたどるおそれがある副作用について、十分な観察や定期的な検査等の実施により防止又は早期の適切な診断が可能となることから、CCDS 及び海外添付文書に基づき設定した。</p>
<p>8.1 毛細血管漏出症候群があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては以下の事項に注意すること。[1.2、7.2、11.1.1 参照]</p>	
<p>8.1.1 毛細血管漏出症候群は投与初期に多く認められることから、少なくとも 1 サイクル目の初回投与から最終投与後 24 時間は必ず入院管理とし、2 サイクル目以降についても患者の状態に応じて入院管理を検討すること。</p>	
<p>8.1.2 本剤の投与開始前及び投与期間中は、定期的に血清アルブミン値、血圧、脈拍数、体重の測定、心機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。</p>	
<p>8.1.3 毛細血管漏出症候群が疑われる症状があらわれた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。</p>	
<p>8.2 過敏症又は <b>Infusion reaction</b> があらわれることがあるので、本剤投与期間中は定期的にバイタルサイン（血圧、脈拍数）のモニタリングを行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[7.3、11.1.2 参照]</p>	
<p>8.3 肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与期間中は定期的に肝機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.3 参照]</p>	
<p>8.4 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度測定及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.4 参照]</p>	
<p>8.5 骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与期間中は定期的に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.5 参照]</p>	

表 1.8.3-1 使用上の注意（案）及び設定根拠（続き）

添付文書（案）	設定根拠
<p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</p> <p>9.1 合併症・既往歴等のある患者</p> <p>9.1.1 遺伝性果糖不耐症の患者</p> <p>本剤の添加剤 D-ソルビトールが体内で代謝されて生成した果糖が正常に代謝されず、低血糖、肝不全、腎不全等が誘発されるおそれがある。</p>	<p>本剤は添加剤としてソルビトールを含むため、海外添付文書及び「添加剤としてソルビトール又は果糖を含有する静注製剤の「使用上の注意」の改訂について」（平成 31 年 3 月 19 日付 薬生安発 0319 第 2 号）に基づき設定した。</p>
<p>9.4 生殖能を有する者</p> <p>妊娠する可能性のある女性には、本剤投与期間中及び最終投与後 1 週間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[9.5 参照]</p>	<p>遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験は実施していないが、本剤が胎盤を通過し、胎児に移行する可能性があることから設定した。</p>
<p>9.5 妊婦</p> <p>妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施されていないが、本剤投与により産生された抗インターロイキン（IL）-3 抗体及び抗 IL-3 中和抗体が胎盤を通過し胎児に移行した場合、胎児の造血に悪影響を及ぼす可能性がある。[9.4 参照]</p>	
<p>9.6 授乳婦</p> <p>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。ヒトでの乳汁移行に関するデータはないが、本剤の構成成分である IL-3 は乳汁への移行が報告されている。</p>	<p>本剤のヒト乳汁移行について非臨床試験等のデータがなく、ヒトで哺乳中の児における影響が不明であることから設定した。</p>
<p>9.7 小児等</p> <p>小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。</p>	<p>小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とする臨床試験は実施しておらず、安全性が確立されていないため設定した。</p>
<p>11. 副作用</p> <p>次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p>	<p>頻度があるものは、国内臨床試験（NS401-P1-02 試験）11 例及び海外臨床試験（STML-401-0114 試験）のうち BPDCN 患者を対象に 12 µg/kg/日を投与した 86 例で副作用として認められたものを記載した。また、国内外臨床試験で副作用として認められなかったもので、CCDS において注意喚起されている副作用を頻度不明として記載した。</p>
<p>11.1 重大な副作用</p> <p>11.1.1 毛細血管漏出症候群（24.7%）</p> <p>低血圧、浮腫、低アルブミン血症、体重増加、肺水腫、胸水、腹水、血液濃縮等の毛細血管漏出症候群の徴候、又は関連する症状が認められた場合には、本剤の休薬又は投与中止、人血清アルブミンや副腎皮質ホルモンの投与等の適切な処置を行うこと。 [1.2、7.2、8.1 参照]</p>	<p>国内外臨床試験及び本剤と同様にジフテリア毒素を有する薬剤で認められている重篤な副作用、又は発現した場合に重大な転帰をたどるおそれがある副作用について、十分な観察及び適切な処置等を促すために設定した。</p>

表 1.8.3-1 使用上の注意（案）及び設定根拠（続き）

添付文書（案）	設定根拠
11.1.2 過敏症（頻度不明）、Infusion reaction（4.1%）発熱、悪寒、低血圧、呼吸困難等があらわれることがある。[7.3、8.2 参照]	国内外臨床試験で認められている重篤な副作用、又は発現した場合に重大な転帰をたどるおそれがある副作用について、十分な観察及び適切な処置等を促すために設定した。
11.1.3 肝機能障害 ALT 増加（54.6%）、AST 増加（52.6%）、ALP 増加（6.2%）、高トランスアミナーゼ血症（5.2%）、肝機能検査値上昇（4.1%）、高ビリルビン血症（3.1%）、肝機能異常（1.0%）、 $\gamma$ -GTP 増加（1.0%）、肝酵素上昇（1.0%）等があらわれることがある。[8.3 参照]	
11.1.4 腫瘍崩壊症候群（9.3%） 異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置（生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等）を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。[8.4 参照]	
11.1.5 骨髄抑制 血小板減少症（37.1%）、貧血（18.6%）、好中球減少症（16.5%）、白血球減少症（9.3%）、リンパ球減少症（5.2%）、発熱性好中球減少症（3.1%）等があらわれることがある。[8.5 参照]	
11.2 その他の副作用 【その他の副作用の表は別添 1 参照】	国内外臨床試験で認められた副作用を記載した。また、国内外臨床試験で副作用として認められなかったもので、CCDS において注意喚起されている副作用を頻度不明として記載した。
14. 適用上の注意	
14.1 薬剤調製時の注意	
14.1.1 本剤は、無菌的に調製を行うこと。	CCDS に基づき設定した。
14.1.2 取扱い時にはゴム手袋、防護メガネ等の着用が望ましい。眼や皮膚に薬液が付着した場合は直ちに多量の水で十分に洗浄し、医師の診断を受けるなど、適切な処置を行うこと。	本剤は細胞毒性を有することから、一般的な注意事項として設定した。
14.1.3 本剤のバイアルは 1 回使い切りである。残液をその後の投与に使用しないこと。	CCDS に基づき設定した。
14.1.4 解凍方法	
(1) 外箱に入れたまま室温（15～25℃）で 15～30 分かけて解凍すること。急速に解凍しないこと。また、解凍後に再凍結しないこと。	
(2) 解凍後の本剤は、室温で約 1 時間保存することができる。	

表 1.8.3-1 使用上の注意（案）及び設定根拠（続き）

添付文書（案）	設定根拠
<p>14.1.5 希釈方法</p> <p>(1) 解凍した本剤のバイアルをゆっくりと渦をまくように回しながら混和した後、本剤 1 mL を抜き取り、生理食塩液 9 mL で希釈して、タグラキソフスブ（遺伝子組換え）として 100 µg/mL の溶液とする。希釈時は容器を少なくとも 3 回ゆっくりと上下反転させ、内容物を混合する。激しく振とうしないこと。</p> <p>(2) 希釈後速やかに投与を開始すること。やむを得ず保存する場合は、室温で保存し、4 時間以内に投与を終了すること。</p>	CCDS に基づき設定した。
<p>14.2 薬剤投与時の注意</p> <p>14.2.1 本剤及びフラッシュ用生理食塩液の投与は、シリンジポンプを使用すること。また、本剤投与後は、ラインを本剤と同じ投与速度の生理食塩液にてフラッシュすること。</p> <p>14.2.2 本剤は、他の注射剤、生理食塩液以外の輸液と混合しないこと。</p> <p>14.2.3 0.2 µm のポリエーテルスルホン製インラインフィルターを使用して投与すること。</p>	CCDS に基づき設定した。
<p>15. その他の注意</p> <p>15.1 臨床使用に基づく情報</p> <p>海外第 I/II 相試験（STML-401-0114）及び国内第 I/II 相試験（NS401-P1-02）で本剤 12 µg/kg を静脈内投与した芽球性形質細胞様樹状細胞腫瘍（BPDCN）患者において、ベースライン時に本剤に対する抗薬物抗体が陽性であった患者は 90%（84/93 例）、中和抗体が陽性であった患者は 28%（26/93 例）であった。本剤投与後は、全ての患者が本剤に対する抗薬物抗体陽性であり、97%（90/93 例）が中和抗体陽性であった。また、ベースライン時に IL-3 に対する抗体が陽性であった患者は 2%（2/93 例）であり、中和抗体が陽性であった患者は認められなかった。本剤投与後は、85%（79/93 例）が IL-3 に対する抗体陽性であり、67%（62/93 例）が中和抗体陽性であった。</p> <p>ベースライン時に本剤に対する抗薬物抗体及び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。</p>	国内外臨床試験にて、本剤の投与により本剤及び IL-3 に対する抗体の産生が報告されていることから設定した。
<p>15.2 非臨床試験に基づく情報</p> <p>カニクイザルを用いた反復投与毒性試験において 30 µg/kg/日以上の用量で、脈絡叢（炎症、変性、壊死等）及び腎臓（尿細管の変性、壊死等）への影響が認められ、脈絡叢の傷害性変化は 3 週間の休薬で回復性が認められなかった。</p>	非臨床試験の結果に基づき設定した。

20XX年X月作成（第1版）

日本標準商品分類番号

874291

貯法：-20±5℃  
有効期間：3年

承認番号

販売開始

抗悪性腫瘍剤  
劇薬、処方箋医薬品<sup>注1)</sup>  
タグラキソフスブ（遺伝子組換え）製剤  
**エルゾンリス®点滴静注 1000 μg**  
ELZONRIS® I.V. Injection

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

- 1.1 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血管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症例についてのみ投与すること。また、本剤による治療開始に先立ち、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。
- 1.2 毛細血管漏出症候群があらわれ、死亡に至った症例が報告されている。特に治療初期は入院管理下で本剤の投与を行うこと。また、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に血清アルブミン値、血圧、脈拍数、体重の測定、心機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。低血圧、浮腫、低アルブミン血症、体重増加、肺水腫、胸水、腹水、血液濃縮等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。[7.2、8.1、11.1.1 参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	エルゾンリス点滴静注 1000 μg
有効成分	1 バイアル（1mL）中 タグラキソフスブ（遺伝子組換え） 注1) 1000 μg 注2)
添加剤	D-ソルビトール 50.0mg、トロメタモール 2.422mg、塩化ナトリウム、pH 調整剤

注1) 本剤は遺伝子組換え技術により、大腸菌を用いて製造される。

注2) バイアルからの採取容量を考慮して過量充てんされている。

3.2 製剤の性状

性状	無色澄明～わずかに乳白色を呈する液で、半透明～白色の微粒子をわずかに認めることがある。
pH	7.30～7.70
浸透圧比	約2（生理食塩液に対する比）

4. 効能又は効果

芽球形形質細胞様樹状細胞腫瘍

6. 用法及び用量

通常、成人及び2歳以上の小児には、タグラキソフスブ（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。

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 1 サイクル目の投与開始前に血清アルブミン値が3.2g/dL未満の場合には、本剤の投与を開始しないこと。
- 7.2 本剤の投与にあたっては、以下の基準を参考に、本剤の休薬等を考慮すること。また、各サイクルの投与は10日目までに終了し、5日間の投与ができない場合であっても、11日目以降は投与しないこと。[1.2、8.1、11.1.1 参照]

基準 <sup>注1)</sup>	処置
投与開始後に血清アルブミン値が3.5g/dL未満又は血清アルブミン値が当該サイクルの投与開始前の値から0.5g/dL以上減少	回復するまで休薬する <sup>注2)</sup> 。
体重が前回投与した日の投与開始前から1.5kg以上増加	
浮腫、水分過負荷、低血圧	
ALT又はASTが基準値上限の5倍超	基準値上限の2.5倍以下に回復するまで休薬する。
過敏症	グレード1又は2の場合、回復するまで休薬する。 グレード3以上の場合、中止する。
血清クレアチニン値が1.8mg/dL超又はクレアチニンクリアランスが60mL/分未満	回復するまで休薬する。
収縮期血圧が160mmHg以上	

心拍数が 130bpm 以上又は 40bpm 以下	
体温が 38℃以上	

注 1) 小児については、本基準を参考に、患者の年齢や状態に応じて、休薬等の必要性を検討すること。

注 2) 当該サイクルにおいて治療を要する血行動態の不安定化が認められた場合は、基準に定める症状が回復しても、当該サイクルでの投与を再開しないこと。

7.3 本剤投与による過敏症又は Infusion reaction を軽減させるために、本剤投与 1 時間前に抗ヒスタミン剤、H<sub>2</sub>受容体拮抗剤、解熱鎮痛剤及び副腎皮質ホルモン剤の前投与を行うこと。[8.2、11.1.2 参照]

7.4 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。

## 8.重要な基本的注意

8.1 毛細血管漏出症候群があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては以下の事項に注意すること。[1.2、7.2、11.1.1 参照]

8.1.1 毛細血管漏出症候群は投与初期に多く認められることから、少なくとも 1 サイクル目の初回投与から最終投与後 24 時間は必ず入院管理とし、2 サイクル目以降についても患者の状態に応じて入院管理を検討すること。

8.1.2 本剤の投与開始前及び投与期間中は、定期的に血清アルブミン値、血圧、脈拍数、体重の測定、心機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。

8.1.3 毛細血管漏出症候群が疑われる症状があらわれた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。

8.2 過敏症又は Infusion reaction があらわれることがあるので、本剤投与期間中は定期的にバイタルサイン（血圧、脈拍数）のモニタリングを行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[7.3、11.1.2 参照]

8.3 肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与期間中は定期的に肝機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.3 参照]

8.4 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度測定及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.4 参照]

8.5 骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与期間中は定期的に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.5 参照]

## 9.特定の背景を有する患者に関する注意

### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

#### 9.1.1 遺伝性果糖不耐症の患者

本剤の添加剤 D-ソルビトールが体内で代謝されて生成した果糖が正常に代謝されず、低血糖、肝不全、腎不全等が誘発されるおそれがある。

### 9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与期間中及び最終投与後 1 週間において避妊する必要性及び適切な避妊法に

ついて説明すること。[9.5 参照]

### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施されていないが、本剤投与により産生された抗インターロイキン (IL) -3 抗体及び抗 IL-3 中和抗体が胎盤を通過し胎児に移行した場合、胎児の造血に悪影響を及ぼす可能性がある。[9.4 参照]

### 9.6 授乳婦

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。ヒトでの乳汁移行に関するデータはないが、本剤の構成成分である IL-3 は乳汁への移行が報告されている。

### 9.7 小児等

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

## 11.副作用

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

### 11.1 重大な副作用

#### 11.1.1 毛細血管漏出症候群 (24.7%)

低血圧、浮腫、低アルブミン血症、体重増加、肺水腫、胸水、腹水、血液濃縮等の毛細血管漏出症候群の徴候、又は関連する症状が認められた場合には、本剤の休薬又は投与中止、人血清アルブミンや副腎皮質ホルモンの投与等の適切な処置を行うこと。[1.2、7.2、8.1 参照]

#### 11.1.2 過敏症（頻度不明）、Infusion reaction (4.1%)

発熱、悪寒、低血圧、呼吸困難等があらわれることがある。[7.3、8.2 参照]

#### 11.1.3 肝機能障害

ALT 増加 (54.6%)、AST 増加 (52.6%)、ALP 増加 (6.2%)、高トランスアミナーゼ血症 (5.2%)、肝機能検査値上昇 (4.1%)、高ビリルビン血症 (3.1%)、肝機能異常 (1.0%)、 $\gamma$ -GTP 増加 (1.0%)、肝酵素上昇 (1.0%) 等があらわれることがある。[8.3 参照]

#### 11.1.4 腫瘍崩壊症候群 (9.3%)

異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置（生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等）を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。[8.4 参照]

#### 11.1.5 骨髄抑制

血小板減少症 (37.1%)、貧血 (18.6%)、好中球減少症 (16.5%)、白血球減少症 (9.3%)、リンパ球減少症 (5.2%)、発熱性好中球減少症 (3.1%) 等があらわれることがある。[8.5 参照]

### 11.2 その他の副作用

	10%以上	5～10%未満	5%未満	頻度不明
血液			白血球増加症	ヘモグロビン減少
血液凝固系			INR 増加、播種性血管内凝固	

	10%以上	5～10%未満	5%未満	頻度不明
			(DIC)、APTT延長、血中フィブリノゲン減少、フィブリンDダイマー増加、FDP増加	
循環器	低血圧	頻脈	潮紅、心房細動、徐脈、心筋梗塞、洞性頻脈、上室性期外収縮、心室細動、心電図QT延長	高血圧、心嚢液貯留、血腫
眼			霧視、眼充血、硝子体浮遊物	結膜出血、眼窩周囲浮腫
消化器	悪心(23.7%)、嘔吐	消化不良	下痢、便秘、腹部膨満、口内乾燥、嚥下障害、直腸炎、レッチング、舌血腫	口内炎、腹痛、歯肉出血、舌水疱形成
肝臓			LDH増加	
感染症			蜂巣炎、尿路感染、歯肉炎、細菌検査陽性	肺炎
代謝異常	低アルブミン血症(47.4%)、低カリウム血症、食欲減退	高尿酸血症、低ナトリウム血症、高血糖、血液量増加症、低カルシウム血症、低マグネシウム血症	高カリウム血症、高リン血症、アシドーシス、体液貯留、低リン血症、乳酸アシドーシス	マグネシウム増加、ブドウ糖減少
筋骨格系		背部痛	骨痛、関節痛、筋肉痛、尾骨痛、筋痙攣、四肢痛、横紋筋融解症、仙骨痛	筋力低下
精神神経系		浮動性めまい	頭痛、失神寸前の状態、錯乱状態、ベル麻痺、脳症、嗜眠、錯感覚、嗅覚錯誤、末梢性運動ニューロパチー、末梢性感覚ニューロパチー、多発性硬化症再発、代謝性脳症、不安、精神状態変化	不眠症、うつ病、失神、脳卒中、顔面麻痺、味覚不全、傾眠
腎臓および尿路系		血中クレアチニン増加、急性腎障害	蛋白尿、腎不全、尿閉	尿路痛、頻尿

	10%以上	5～10%未満	5%未満	頻度不明
呼吸器			呼吸困難、胸水、肺水腫、気管支拡張症、咳嗽、鼻出血、しゃっくり、低酸素症、湿性咳嗽、呼吸不全、頻呼吸、喘鳴、口腔咽頭痛	
皮膚		発疹	そう痒症、斑状丘疹状皮疹、血管性浮腫、冷汗、皮膚乾燥、多汗症、皮膚痒痛、点状出血	手掌・足底発赤知覚不全症候群、蕁麻疹、脱毛症、うつ滞性皮膚炎、膿疱性皮疹、紅斑性皮疹、斑状皮疹
その他	発熱(27.8%)、体重増加(23.7%)、悪寒、疲労、末梢性浮腫		CPK増加、倦怠感、インフルエンザ様疾患、疼痛、サイトカイン放出症候群、無力症、胸部不快感、低体温、顔面腫脹、末梢腫脹、全身性炎症反応症候群、注入部位溢出	胸痛、薬物不耐性、挫傷、体重減少、浮腫、全身性浮腫

## 14.適用上の注意

## 14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤は、無菌的に調製を行うこと。

14.1.2 取扱い時にはゴム手袋、防護メガネ等の着用が望ましい。  
眼や皮膚に薬液が付着した場合は直ちに多量の水で十分に洗浄し、医師の診断を受けるなど、適切な処置を行うこと。

14.1.3 本剤のバイアルは1回使い切りである。残液をその後の投与に使用しないこと。

## 14.1.4 解凍方法

(1) 外箱に入れたまま室温(15～25℃)で15～30分かけて解凍すること。急速に解凍しないこと。また、解凍後に再凍結しないこと。

(2) 解凍後の本剤は、室温で約1時間保存することができる。

## 14.1.5 希釈方法

(1) 解凍した本剤のバイアルをゆっくりと渦をまくように回しながら混和した後、本剤1mLを抜き取り、生理食塩液9mLで希釈して、タグラキソフスブ(遺伝子組換え)として100μg/mLの溶液とする。希釈時は容器を少なくとも3回ゆっくりと上下反転させ、内容物を混合する。激しく振とうしないこと。

(2) 希釈後速やかに投与を開始すること。やむを得ず保存する場合は、室温で保存し、4時間以内に投与を終了すること。

## 14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤及びフラッシュ用生理食塩液の投与は、シリンジポンプを使用すること。また、本剤投与後は、ラインを本剤と同じ投与速度の生理食塩液にてフラッシュすること。

14.2.2 本剤は、他の注射剤、生理食塩液以外の輸液と混合しないこと。

14.2.3 0.2  $\mu\text{m}$  のポリエーテルスルホン製インラインフィルターを使用して投与すること。

## 15. その他の注意

### 15.1 臨床使用に基づく情報

海外第 I / II 相試験 (STML-401-0114) 及び国内第 I / II 相試験 (NS401-P1-02) で本剤 12  $\mu\text{g}/\text{kg}$  を静脈内投与した芽球形質細胞様樹状細胞腫瘍 (BPDCN) 患者において、ベースライン時に本剤に対する抗薬物抗体が陽性であった患者は 90% (84/93 例)、中和抗体が陽性であった患者は 28% (26/93 例) であった。本剤投与後は、全ての患者が本剤に対する抗薬物抗体陽性であり、97% (90/93 例) が中和抗体陽性であった。また、ベースライン時に IL-3 に対する抗体が陽性であった患者は 2% (2/93 例) であり、中和抗体が陽性であった患者は認められなかった。本剤投与後は、85% (79/93 例) が IL-3 に対する抗体陽性であり、67% (62/93 例) が中和抗体陽性であった。

ベースライン時に本剤に対する抗薬物抗体及び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。

### 15.2 非臨床試験に基づく情報

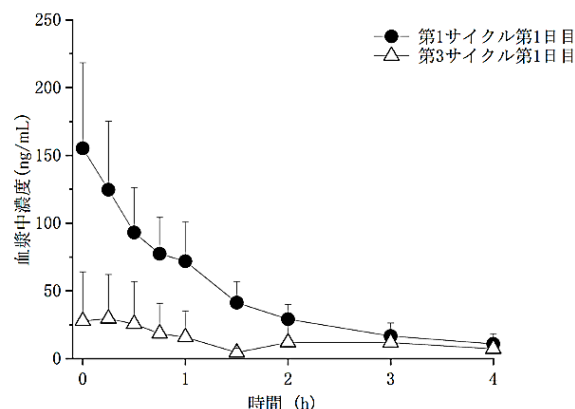
カニクイザルを用いた反復投与毒性試験において 30  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$  以上の用量で、脈絡叢 (炎症、変性、壊死等) 及び腎臓 (尿細管の変性、壊死等) への影響が認められ、脈絡叢の傷害性変化は 3 週間の休薬で回復性が認められなかった<sup>1)</sup>。

## 16. 薬物動態

### 16.1 血中濃度

#### 16.1.1 反復投与

日本人の芽球形質細胞様樹状細胞腫瘍 (BPDCN) 患者 7 例 (未治療: 5 例、再発又は難治性: 2 例) に 1 サイクルを 21 日間として、本剤 12  $\mu\text{g}/\text{kg}$  を各サイクル 1 日 1 回 5 日間 15 分かけて静脈内投与したときの、第 1 及び 3 サイクル第 1 日目のタグラキソフスプの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータを示す。タグラキソフスプの  $C_{\text{max}}$  及び  $\text{AUC}_{0-\text{last}}$  は、1 サイクル目と比較して 3 サイクル目で減少した<sup>2)</sup>。



日本人 BPDCN 患者に本剤 12  $\mu\text{g}/\text{kg}$  を静脈内投与したときのタグラキソフスプの血漿中濃度推移 (第 1 サイクル (n=7) 及び第 3 サイクル (n=5~6) の第 1 日目、平均値 + 標準偏差)

日本人 BPDCN 患者に本剤 12  $\mu\text{g}/\text{kg}$  を静脈内投与したときのタグラキソフスプの薬物動態パラメータ

	第 1 サイクル第 1 日目 (n=7)	第 3 サイクル第 1 日目 (n=5)
$C_{\text{max}}$ (ng/mL)	155 ± 63.0	28.4 ± 35.8
$\text{AUC}_{0-\text{last}}$ (ng · h/mL)	177 ± 52.3	35.2 ± 50.7
$t_{1/2}$ (h)	1.36 ± 1.37	1.02 ± 0.434 <sup>注)</sup>
CL (mL/h/kg)	63.0 ± 19.6	585 ± 456 <sup>注)</sup>
$V_z$ (mL/kg)	106 ± 77.7	674 ± 453 <sup>注)</sup>

平均値 ± 標準偏差

注) n=4

## 17. 臨床成績

### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

#### 17.1.1 国内第 I / II 相試験 (NS401-P1-02)

18 歳以上の日本人芽球形質細胞様樹状細胞腫瘍 (BPDCN) 患者 11 例 (未治療: 7 例、再発又は難治性: 4 例) を対象に本剤の薬物動態、安全性及び有効性を確認する非盲検非対照試験を実施した。1 サイクルを 21 日間として、本剤 12  $\mu\text{g}/\text{kg}$  を 1 日 1 回 5 日間 15 分かけて静脈内投与することとされ、疾患進行又は投与中止基準に該当するまで、投与を継続することとされた。

主要評価項目である未治療 BPDCN 患者 7 例における完全寛解 (CR) 又は微小残存皮膚異常を伴う臨床的完全寛解 (CRc) 率<sup>注 1)</sup> (90%信頼区間) は 57.1% (22.5, 87.1) (4/7 例) であった。

副作用発現頻度は 100% (11/11 例) であった。主な副作用は、ALT 増加 81.8% (9/11 例)、AST 増加 72.7% (8/11 例)、毛細血管漏出症候群、低アルブミン血症、低カリウム血症が各 54.5% (6/11 例)、貧血、好中球数減少が各 45.5% (5/11 例)、悪心、血小板数減少、高尿酸血症が各 36.4% (4/11 例) であった<sup>2)</sup>。

#### 17.1.2 海外第 I / II 相試験 (STML-401-0114)

18 歳以上の BPDCN 患者 89 例 (未治療: 69 例、再発又は難

治性：20例）を対象に、本剤の薬物動態、安全性及び有効性を確認する非盲検非対照試験を実施した。1サイクルを21日間として、本剤12 $\mu$ g/kgを、1日1回5日間15分かけて静脈内投与することとされ、疾患進行又は投与中止基準に該当するまで、投与を継続することとされた。

主要評価項目であるステージ3<sup>注2)</sup>の未治療BPDCN患者13例におけるCR又はCRc率<sup>注1)</sup>(95%信頼区間)は53.8%(25.1, 80.8)(7/13例)であった。

BPDCN患者に本剤12 $\mu$ g/kgを投与したときの副作用発現頻度は89.5%(77/86例)であった。主な副作用は、ALT増加51.2%(44/86例)、AST増加50.0%(43/86例)、低アルブミン血症46.5%(40/86例)、血小板減少症34.9%(30/86例)、発熱27.9%(24/86例)、体重増加26.7%(23/86例)、悪心22.1%(19/86例)、毛細血管漏出症候群20.9%(18/86例)であった<sup>3)</sup>。

注1) 有効性に関する評価基準は下表のとおりであった。

評価	基準	
CR	骨髄	芽球 <sup>a</sup> 5%以下
	末梢血	好中球数1,000/ $\mu$ L以上、血小板数100,000/ $\mu$ L以上、芽球の消失
	皮膚	ベースラインからのすべての皮膚病変 <sup>b</sup> が100%消失(ベースラインで病変が認められない患者では新規病変を認めない)
	リンパ節腫脹	CTにより正常サイズまで縮小
	脾臓、肝臓	触知不能、結節消失
CRc	骨髄	芽球 <sup>a</sup> 5%以下
	末梢血	好中球数1,000/ $\mu$ L以上、血小板数100,000/ $\mu$ L以上、芽球の消失
	皮膚	ベースラインからのすべての皮膚病変 <sup>b</sup> の著明な消失、生検で同定されたBPDCNによる色素沈着過剰又は異常の残存(生検を実施しない場合もあり)
	リンパ節腫脹	CTにより正常サイズまで縮小
	脾臓、肝臓	触知不能、結節消失

a: フローサイトメトリー等で骨髄の芽球比率に変化が認められるものの、形態学的芽球比率の同程度の変化が認められない場合には、形態学的芽球比率を用いて判定した。

b: 皮膚疾患の消失又は増加の割合は、修正重症度評価ツール(mSWAT)を用いて算出した。

注2) 本試験は4つのステージで構成され、ステージ2~4の本剤の用法・用量は同一であった。

## 18. 薬効薬理

### 18.1 作用機序

タグラキソフスプは、ジフテリア毒素(DT)の一部のアミノ酸配列とヒトIL-3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る。タグラキソフスプは、腫瘍細胞

の細胞膜上に発現するIL-3受容体 $\alpha$ サブユニット(IL-3R $\alpha$ )に結合し、細胞内に取り込まれた後にDTが切断され、遊離したDT(酵素活性部位)がタンパク合成を阻害すること等により、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている<sup>4)-6)</sup>。

### 18.2 抗腫瘍作用

#### 18.2.1 *in vitro*

タグラキソフスプは、BPDCN由来細胞株(CAL-1)に対して、増殖抑制作用を示した<sup>7)</sup>。

#### 18.2.2 *in vivo*

タグラキソフスプは、BPDCN由来細胞を移植したIL-2受容体 $\gamma$ 鎖が完全欠損した非肥満型糖尿病/重症複合型免疫不全マウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した<sup>8)</sup>。

## 19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：タグラキソフスプ(遺伝子組換え)

Tagraxofusp (Genetical Recombination)

分子式：C<sub>2553</sub>H<sub>4022</sub>N<sub>692</sub>O<sub>798</sub>S<sub>16</sub>

分子量：57,690.45

本質：タグラキソフスプは、N末端がメチオニル化された遺伝子組換え融合タンパク質であり、2~389番目、390~391番目及び392~524番目は、それぞれジフテリア毒素の33~420番目のアミノ酸残基、リンカー及びヒトインターロイキン-3に相当する。タグラキソフスプは、*Escherichia coli*により産生される。タグラキソフスプは、524個のアミノ酸残基からなるタンパク質である。

## 20. 取扱い上の注意

外箱開封後は、遮光して保存すること。

## 22. 包装

1バイアル

## 23. 主要文献

- 1) カニクイザルを用いた反復投与毒性試験(承認年月日：●年●月●日、CTD2.6.6.3)
- 2) 国内第I/II相試験(承認年月日：●年●月●日、CTD2.7.6.2)
- 3) 海外第I/II相試験(承認年月日：●年●月●日、CTD2.7.6.1)
- 4) 受容体への結合能(承認年月日：●年●月●日、CTD2.6.2.2.1)
- 5) ADPリボシル化活性(承認年月日：●年●月●日、CTD2.6.2.2.2)
- 6) Alkharabsheh O, *et al.*: Biomedicines. 2019;7(1):6-14
- 7) 腫瘍細胞に対する作用(承認年月日：●年●月●日、CTD2.6.2.2.3)
- 8) マウスモデルにおける作用(承認年月日：●年●月●日、CTD2.6.2.2.4)

## 24. 文献請求先及び問い合わせ先

日本新薬株式会社 製品情報担当  
〒601-8550 京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14  
フリーダイヤル 0120-321-372  
TEL 075-321-9064  
FAX 075-321-9061

## 26.製造販売業者等

### 26.1 製造販売元

日本新薬株式会社  
京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14

エルゾンリス®/ELZONRIS®は Menarini Group の Stemline Therapeutics, Inc.の登録商標であり、日本新薬は Stemline Therapeutics, Inc.から本製品のライセンスを受けています。

## 1.9 一般的名称に係る文書

## 1.9.1 JAN

令和6年9月30日付 医薬薬審発 0930 第4号「医薬品の一般的名称について」による。

JAN :

(日本名) タグラキソフスプ (遺伝子組換え)

(英名) Tagraxofusp (Genetical Recombination)

本質記載 :

(日本名) タグラキソフスプは、N 末端がメチオニル化された遺伝子組換え融合タンパク質であり、2～389 番目、390～391 番目及び 392～524 番目は、それぞれジフテリア毒素の 33～420 番目のアミノ酸残基、リンカー及びヒトインターロイキン-3 に相当する。タグラキソフスプは、*Escherichia coli* により産生される。タグラキソフスプは、524 個のアミノ酸残基からなるタンパク質である。

(英名) Tagraxofusp is a recombinant N-terminal methionylated fusion protein, whose amino acid residues at positions 2–389, 390–391, and 392–524 correspond to amino acid residues at positions 33–420 of diphtheria toxin, a linker, and human interleukin-3, respectively. Tagraxofusp is produced in *Escherichia coli*. Tagraxofusp is a protein consisting of 524 amino acid residues.

アミノ酸配列及びジスルフィド結合 :

MGADDVVDSS	KSFVMENFSS	YHGTKPGYVD	SIQKGIQKPK	SGTQGNYYYY	50
WKGFYSTDNK	YDAAGYSVDN	ENPLSGKAGG	VVKVTYPGLT	KVLALKVDNA	100
ETIKKELGLS	LTEPLMEQVG	TEEFIKRFGD	GASRVVLSLP	FAEGSSSVEY	150
INNWEQAKAL	SVELEINFET	RGKRGQDAMY	EYMAQACAGN	FVRRSVGSSL	200
SCINLDWDVI	RDKTKTKIES	LKEHGPIKNK	MSESPNKTVS	EEKAKQYLEE	250
FHQTALEHPE	LSELKTVTGT	NPVFAGANYA	AWAVNVAQVI	DSETADNLEK	300
TTAALSILPG	IGSVMGIADG	AVHHNTEEIV	AQSIALSSLM	VAQAIPLVGE	350
LVDIGFAAYN	FVESIINLFQ	VVHNSYNRPA	YSPGHKTRPH	MAPMTQTTSL	400
KTSWNCNSM	IDEIITHLKQ	PPLPLDFNN	LNGEDQDILM	ENNLRRPNLE	450
AFNRAVKSLQ	NASAIESILK	NLLPCLPLAT	AAPTRHPIHI	KDGDWNEFRR	500
KLTFYLKTL	NAQAQQTLS	LAIF			524

分子式 : C<sub>2553</sub>H<sub>4022</sub>N<sub>692</sub>O<sub>798</sub>S<sub>16</sub>

### 1.9.2 INN

国際一般名（INN）については、Recommended INN: List 80, WHO Drug Information, 2018 Vol.32, No.3 に記載されている。

INN : tagraxofusp

化学名 : methionyl (1)-*Corynebacterium diphtheriae* toxin fragment (catalytic and transmembrane domains) (2-389, Q388R variant)-His390-Met391-human interleukin 3 (392-524, natural P399S variant) fusion protein, produced in *Escherichia coli*

## 1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	タグラキソフスプは、N末端がメチオニル化された遺伝子組換え融合タンパク質であり、2～389番目、390～391番目及び392～524番目は、それぞれジフテリア毒素の33～420番目のアミノ酸残基、リンカー及びヒトインターロイキン-3に相当する。タグラキソフスプは、 <i>Escherichia coli</i> により産生される。タグラキソフスプは、524個のアミノ酸残基からなるタンパク質である。					
構造式	別紙のとおり					
効能・効果	芽球性形質細胞様樹状細胞腫瘍					
用法・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。					
劇薬等の指定						
市販名及び有効成分・分量	原体：タグラキソフスプ（遺伝子組換え） 製剤：エルゾンリス点滴静注 1000 µg [1バイアル（1mL）中タグラキソフスプ（遺伝子組換え）1000 µg含有]					
毒性	単回投与毒性		動物種			
			サル（雌雄）			
			概略の致死量：>60 µg/kg/日			
	反復投与毒性					
	動物種	投与期間	投与経路	投与量（µg/kg/日）	無毒性量（µg/kg/日）	主な所見
	サル（雌雄）	5日間	静脈内	0, 30, 60	< 30	60 µg/kg/日： 死亡、尿素窒素及びクレアチニン増加、肝細胞壊死/空胞化 ≥30 µg/kg/日： 食欲不振、体重減少、網状赤血球数及び白血球数減少、脳脈絡叢の変性/壊死/炎症、腎皮質尿細管変性/壊死、胸腺リンパ球減少
サル（雌雄）	3ヵ月 <sup>a</sup>	静脈内	0, 35, 45	< 35	45 µg/kg/日： 死亡、血小板数減少 ≥35 µg/kg/日： 食欲不振、振戦、円背位、皮膚の菲薄化及び乾燥、活動性低下、体重減少、赤血球系パラメータ（赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値及び網状赤血球数）の減少、脳脈絡叢の変性/壊死、単核細胞浸潤、線維化、胸腺リンパ球減少	
副作用	【臨床試験成績】					
	国内臨床試験			海外臨床試験		
	副作用発現率（臨床検査値異常を含む） 11/11例=100.0%			副作用発現率（臨床検査値異常を含む） <sup>b</sup> 77/86例=89.5%		
	副作用の種類			副作用の種類		
	発現率			発現率		
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	81.8%（9/11例）		アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	51.2%（44/86例）	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	72.7%（8/11例）		アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	50.0%（43/86例）		
低アルブミン血症	54.5%（6/11例）		低アルブミン血症	46.5%（40/86例）		
低カリウム血症	54.5%（6/11例）		血小板減少症	34.9%（30/86例）		
毛細血管漏出症候群	54.5%（6/11例）		発熱	27.9%（24/86例）		
	等			等		
会社	日本新薬株式会社					

a：5日間投与+21～22日間休薬を1サイクルとし、3サイクル投与

b：12 µg/kg/日が投与されたBPDCN患者における副作用発現率を示した

## 別紙

アミノ酸配列及びジスルフィド結合：

MGADDVVDSS	KSFVMENFSS	YHGTKPGYVD	SIQKGIQKPK	SGTQGNYYYY	50
WKGFYSTDNK	YDAAGYSVDN	ENPLSGKAGG	VVKVTYPGLT	KVLALKVDNA	100
ETIKKELGLS	LTEPLMEQVG	TEEFIKRFGD	GASRVVLSLP	FAEGSSSVEY	150
INNWEQAKAL	SVELEINFET	RGKRGQDAMY	EYMAQACAGN	RVRRSVGSSL	200
SCINLDWDVI	RDKTTKTKIES	LKEHGPIKNK	MSESPNKTVS	EEKAKQYLEE	250
FHQTALEHPE	LSELKTVTGT	NPVFAGANYA	AWAVNVAQVI	DSETADNLEK	300
TTAALSILPG	IGSVMGIADG	AVHHNTEEIV	AQSIALSSIM	VAQAIPLVGE	350
LVDIGFAAYN	FVESIINLFQ	VVHNSYNRPA	YSPGHKTRPH	MAPMTQTTSL	400
KTSWNCSNM	IDEIITHLKQ	PPLPLLDENN	LNGEDQDILM	ENNLRRPNLE	450
AFNRAVKSQ	NASAIESILK	NLLPCLPLAT	AAPTRHPIHI	KDGDWNEFRR	500
KLTFYLKTLE	NAQAQQTLS	LALF			524

## 1.12 添付資料一覧

## 第3部（モジュール3）：品質に関する文書

## 3.2 データ又は報告書

## 3.2.S 原薬

添付資料番号	タイトル	報種類	評価/参考
<b>3.2.S.1 一般情報</b>			
3.2.S.1.1	名称	国内	評価
3.2.S.1.2	構造	国内	評価
3.2.S.1.3	一般特性	国内	評価
<b>3.2.S.2 製造</b>			
3.2.S.2.1	製造業者	国内	評価
3.2.S.2.2	製造方法及びプロセス・コントロール	国内	評価
3.2.S.2.3	原材料の管理	国内	評価
3.2.S.2.4	重要工程及び重要中間体の管理	国内	評価
3.2.S.2.5	プロセス・バリデーション/プロセス評価	国内	評価
3.2.S.2.6	製造工程の開発の経緯	国内	評価
<b>3.2.S.3 特性</b>			
3.2.S.3.1	構造その他の特性の解明	国内	評価
3.2.S.3.2	不純物	国内	評価
<b>3.2.S.4 原薬の管理</b>			
3.2.S.4.1	規格及び試験方法	国内	評価
3.2.S.4.2	試験方法（分析方法）	国内	評価
3.2.S.4.3	試験方法（分析方法）のバリデーション	国内	評価
3.2.S.4.4	ロット分析	国内	評価
3.2.S.4.5	規格及び試験方法の妥当性	国内	評価
<b>3.2.S.5 標準品又は標準物質</b>			
3.2.S.5	標準品又は標準物質	国内	評価
<b>3.2.S.6 容器及び施栓系</b>			
3.2.S.6	容器及び施栓系	国内	評価
<b>3.2.S.7 安定性</b>			
3.2.S.7.1	安定性のまとめ及び結論	国内	評価
3.2.S.7.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	国内	評価
3.2.S.7.3	安定性データ	国内	評価

## 3.2.P 製剤

添付資料番号	タイトル	報種類	評価/参考
<b>3.2.P.1 製剤及び処方</b>			
3.2.P.1	製剤及び処方	国内	評価
<b>3.2.P.2 製剤開発の経緯</b>			
3.2.P.2	製剤開発の経緯	国内	評価
<b>3.2.P.3 製造</b>			
3.2.P.3.1	製造者	国内	評価
3.2.P.3.2	製造処方	国内	評価
3.2.P.3.3	製造工程及びプロセス・コントロール	国内	評価
3.2.P.3.4	重要工程及び重要中間体の管理	国内	評価
3.2.P.3.5	プロセス・バリデーション/プロセス評価	国内	評価
<b>3.2.P.4 添加剤の管理</b>			
3.2.P.4.1	規格及び試験方法	国内	評価
3.2.P.4.2	試験方法（分析方法）	国内	評価
3.2.P.4.3	試験方法（分析方法）のバリデーション	国内	評価
3.2.P.4.4	規格及び試験方法の妥当性	国内	評価
3.2.P.4.5	ヒト又は動物起源の添加剤	国内	評価
3.2.P.4.6	新規添加剤	該当資料無し	
<b>3.2.P.5 製剤の管理</b>			
3.2.P.5.1	規格及び試験方法	国内	評価
3.2.P.5.2	試験方法（分析方法）	国内	評価
3.2.P.5.3	試験方法（分析方法）のバリデーション	国内	評価
3.2.P.5.4	ロット分析	国内	評価
3.2.P.5.5	不純物の特性	国内	評価
3.2.P.5.6	規格及び試験方法の妥当性	国内	評価
<b>3.2.P.6 標準品又は標準物質</b>			
3.2.P.6	標準品又は標準物質	国内	評価
<b>3.2.P.7 容器及び施栓系</b>			
3.2.P.7	容器及び施栓系	国内	評価
<b>3.2.P.8 安定性</b>			
3.2.P.8.1	安定性のまとめ及び結論	国内	評価
3.2.P.8.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	国内	評価
3.2.P.8.3	安定性データ	国内	評価

**3.2.A その他**

<b>3.2.A.1 製造施設及び設備</b>			
3.2.A.1	製造施設及び設備	国内	評価
<b>3.2.A.2 外来性感染性物質の安全性評価</b>			
3.2.A.2	外来性感染性物質の安全性評価	国内	評価
<b>3.2.A.3 添加剤</b>			
該当資料なし			

**3.2.R 各極の要求資料**

該当資料なし			
--------	--	--	--

## 3.3 参考文献

添付資料番号	著者、タイトル、掲載誌等
3.3-1	Kreitman RJ, Pastan I. Recombinant toxins containing human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and either pseudomonas exotoxin or diphtheria toxin kill gastrointestinal cancer and leukemia cells. <i>Blood</i> . 1997; 90:252-9.
3.3-2	Frankel AE, Ramage J, Kiser M, Alexander R, Kucera G, Miller MS. Characterization of diphtheria fusion proteins targeted to the human interleukin-3 receptor. <i>Protein Eng</i> . 2000; 13: 575-81.
3.3-3	Chaudhary VK, FitzGerald DJ, Pastan I. A proper amino terminus of diphtheria toxin is important for cytotoxicity. <i>Biochem Biophys Res Commun</i> . 1991; 180: 545-51.
3.3-4	Dillon PJ, Rosen CA. A rapid method for the construction of synthetic genes using the polymerase chain reaction. <i>Biotechniques</i> . 1990; 9: 298, 300.
3.3-5	Govindarajan S, Kulikov NV, Minshall JS, Ness JE, inventors; DNA 2.0 Inc., assignee. Design, synthesis and assembly of synthetic nucleic acids. US patent 2009/0317873. December 24, 2009.
3.3-6	Stemmer WPC, Cramer A, Ha KD, Brennan TM, Heyneker HL. Single-step assembly of a gene and entire plasmid from large numbers of oligodeoxyribonucleotides. <i>Gene</i> . 1995; 164: 49-53.
3.3-7	Bennett MJ, Eisenberg D. Refined structure of monomeric diphtheria toxin at 2.3 Å resolution. <i>Protein Sci</i> . 1994; 3: 1464-75.
3.3-8	Klein BK, Feng Y, McWherter CA, Hood WF, Paik K, McKearn JP. The receptor binding site of human interleukin-3 defined by mutagenesis and molecular modeling. <i>J Biol Chem</i> . 1997; 272: 22630-41.
3.3-9	Clark-Lewis I, Hood LE, Kent SB. Role of disulfide bridges in determining the biological activity of interleukin 3. <i>Proc Natl Acad Sci U S A</i> . 1988; 85: 7897-901.
3.3-10	Naglich JG, Metherall JE, Russell DW, Eidels L. Expression cloning of a diphtheria toxin receptor: identity with a heparin-binding EGF-like growth factor precursor. <i>Cell</i> . 1992; 69: 1051-61.
3.3-11	Gordon VM, Klimpel KR, Arora N, Henderson MA, Leppla SH. Proteolytic activation of bacterial toxins by eukaryotic cells is performed by furin and by additional cellular proteases. <i>Infect Immun</i> . 1995; 63: 82-7.
3.3-12	Kochi SK, Collier RJ. DNA fragmentation and cytolysis in U937 cells treated with diphtheria toxin or other inhibitors of protein synthesis. <i>Exp Cell Res</i> . 1993; 208: 296-302.
3.3-13	Thomas JW, Baum CM, Hood WF, Klein B, Monahan JB, Paik K, et al. Potent interleukin 3 receptor agonist with selectively enhanced hematopoietic activity relative to recombinant human interleukin 3. <i>Proc Natl Acad Sci U S A</i> . 1995; 92: 3779-83.
3.3-14	Aon JC, Caimi RJ, Taylor AH, Lu Q, Oluboyede F, Dally J, et al. Suppressing posttranslational gluconoylation of heterologous proteins by metabolic engineering of <i>Escherichia coli</i> . <i>Appl Environ Microbiol</i> . 2008; 74: 950-8.
3.3-15	Mironova R, Niwa T, Dimitrova R, Boyanova M, Ivanov I. Glycation and post-translational processing of human interferon-γ expressed in <i>Escherichia coli</i> . <i>J Biol Chem</i> . 2003; 278: 51068-74.
3.3-16	Zhang M, Xu JY, Hu H, Ye BC, Tan M. Systematic proteomic analysis of protein methylation in prokaryotes and eukaryotes revealed distinct substrate specificity. <i>Proteomics</i> . In press. 2018; 18: doi 10.1002/pmic.201700300. Epub 2017.
3.3-17	Paskiet D, Jenke D, Ball D, Houston C, Norwood DL, Markovic I. The Product Quality Research Institute (PQRI) leachables and extractables working group initiatives for Parenteral and Ophthalmic Drug Product (PODP). <i>PDA J Pharm Sci Technol</i> . 2013; 67: 430-47.
3.3-18	ECHA (European Chemicals Agency). Information on Registered Substances Brussels. <i>N,N</i> -Dibutylformamide. CAS Number 761-65-9; EC Number 212-090-0. Toxicological information. Available from: <a href="https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/24019/7/3/2">https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/24019/7/3/2</a> . (アクセス日：2024年11月12日)

3.3-19	IPCS (International Programme on Chemical Safety). Concise International Chemical Assessment Document 31. <i>N,N</i> -Dimethylformamide. Geneva, Switzerland: World Health Organization. 2001. Available from: <a href="https://www.inchem.org/documents/cicads/cicads/cicad31.htm">https://www.inchem.org/documents/cicads/cicads/cicad31.htm</a> (アクセス日:2024年11月12日)
3.3-20	NIOSH (National Institute for Occupational Safety and Health), Centers for Disease Control, US Department of Health and Human Services. International Chemical Safety Card for tert-butanol (ICSC #0114). Validated 2008 Apr. Available from: <a href="https://chemicalsafety.iilo.org/dyn/icsc/showcard.display?p_lang=en&amp;p_card_id=0114">https://chemicalsafety.iilo.org/dyn/icsc/showcard.display?p_lang=en&amp;p_card_id=0114</a> . (アクセス日 : 2024年11月12日)
3.3-21	NTP (National Toxicology Program), National Institutes of Health, US Department of Health and Human Services. NTP Technical Report on the toxicology and carcinogenesis studies of <i>t</i> -butyl alcohol (CAS No. 75-65-0) in F344/N rats and B6C3F <sub>1</sub> mice (drinking water studies). NTP TR 436; NIH Publication No. 95-3167. Research Triangle Park, NC; 1995 May.
3.3-22	McGregor D. Tertiary-Butanol: a toxicological review. <i>Crit Rev Toxicol.</i> 2010; 40: 697-727.
3.3-23	NTP (National Toxicology Program), National Institutes of Health, US Department of Health and Human Services. NTP Technical Report on the toxicology and carcinogenesis studies of isobutene (CAS No. 115-11-7) in F344/N rats and B6C3F <sub>1</sub> mice (inhalation studies). NTP TR 487; NIH Publication No. 99-3977. Research Triangle Park, NC; 1998 Dec.
3.3-24	HERA (Human and environmental risk assessment on ingredients of European household cleaning products). Fatty acid salts human health risk assessment. Draft for public comment. 2002 June.
3.3-25	HSDB (Hazardous Substances Data Bank). Bethesda, MD: National Library of Medicine (US); Nonanoic acid (CAS RN 112-05-0); Hazardous Substances Data Bank Number: 5554. Available from: <a href="https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Nonanoic-Acid">https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Nonanoic-Acid</a> . (アクセス日 : 2024年11月12日)
3.3-26	FDA (United States Food and Drug Administration). Guidance for industry: A food labeling guide (14. Appendix F: Calculate the Percent Daily Value for the appropriate nutrients). 2013 Jan.
3.3-27	Safety of aluminium from dietary intake: Scientific opinion of the panel on food additives, flavourings, processing aids and food contact materials (AFC) (Question Numbers EFSA-Q-2006-168 and EFSA-Q-2008-254). [adopted 2008 May 22]. <i>EFSA Journal</i> 2008;754, 1-34.
3.3-28	OSHA (Occupational Safety and Health Administration), US Department of Labor. Chemical sampling information: silica, crystalline quartz (respirable fraction). Available from: <a href="https://www.osha.gov/chemicaldata/278">https://www.osha.gov/chemicaldata/278</a> (アクセス日 : 2024年11月12日)
3.3-29	HSDB (Hazardous Substances Data Bank). Bethesda, MD: National Library of Medicine (US); Amorphous silica; Hazardous Substances Data Bank Number: 682. Available from: <a href="https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/silica">https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/silica</a> . (アクセス日 : 2024年11月12日)
3.3-30	WHO (World Health Organization). Guideline: Potassium intake for adults and children. 2012.
3.3-31	IOM (Institute of Medicine of the National Academies). Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium, Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes: Calcium, Vitamin D. Ross C, Taylor CL, Yaktine AL, et al. (eds.) Washington, DC: National Academies Press; 2011.
3.3-32	Ufelle AC, Barchowsky A. Toxic effects of metals. In: Klaassen CD (ed.) Casarett and Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons, 9th ed. New York:McGraw-Hill, 2019:1107-61.
3.3-33	ODS (Office of Dietary Supplements), US National Institutes of Health. Dietary Fact Sheet Supplement: Zinc. Available from: <a href="https://ods.od.nih.gov/factsheets/zinc-healthprofessional/">https://ods.od.nih.gov/factsheets/zinc-healthprofessional/</a> . (アクセス日 : 2024年11月12日)
3.3-34	Hamilton EI, Minski MJ. Abundance of the chemical elements in man's diet and possible relations with environmental factors. <i>Sci Total Environ.</i> 1973;1:375-94.
3.3-35	ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry), Public Health Service, US Department of Health and Human Services. Toxicological profile for strontium. 2004 April.

3.3-36	Carcinogenic Potency Database Project. <i>tert</i> -Butyl alcohol (CAS 75-65-0). Available from: <a href="https://cpdb.thomas-slone.org/chempages/tert-BUTYL%20ALCOHOL.html">https://cpdb.thomas-slone.org/chempages/tert-BUTYL%20ALCOHOL.html</a> . (アクセス日 : 2024年11月15日)
3.3-37	Rosenberg AS. Effects of protein aggregates: an immunologic perspective. <i>AAPS J.</i> 2006; 8:E501-7.

## 第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書

## 4.2 試験報告書

## 4.2.1 薬理試験

## 4.2.1.1 効力を裏付ける試験

添付資料番号	タイトル【試験番号】	報種類	評価/参考
4.2.1.1-1	SL-401: Characterization of in vitro binding with human and mouse IL3RA【Stemline 2018-01】	海外	参考
4.2.1.1-2	ヒト形質細胞様樹状細胞株におけるNS-401の細胞傷害作用の検討【PH-401-001】	国内	評価

## 4.2.1.2 副次的薬理試験

添付資料番号	タイトル【試験番号】	報種類	評価/参考
4.2.1.2-1	Characterization of fixed choroid plexus samples from primate study [REDACTED]-2231-007 by immunohistochemistry with DT, CD123, IL-3, and IgG【20255431】	海外	参考

## 4.2.1.3 安全性薬理試験

添付資料番号	タイトル【試験番号】	報種類	評価/参考
4.2.3.2-3参照	SL-401: A 5-day intravenous toxicity study in cynomolgus monkeys with a 3-week recovery period【2231-002】	海外	評価
4.2.3.2-4参照	SL-401: A 3-month intravenous toxicity study in monkeys【2231-007】	海外	評価

## 4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験

該当資料なし
--------

## 4.2.2 薬物動態試験

## 4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書

添付資料番号	タイトル【試験番号】	報種類	評価/参考
4.2.2.1-1	An immunoassay (ECL-IA) for the quantitative determination of SL-401 in cynomolgus monkey K <sub>2</sub> EDTA plasma 【11-144】	海外	評価
4.2.2.1-2	Validation of a bridging Immunoassay (ECL-IA) for the detection of anti-SL-401 antibodies in cynomolgus monkey serum 【12-129】	海外	評価

## 4.2.2.2 吸収

添付資料番号	タイトル【試験番号】	報種類	評価/参考
4.2.3.2-1参照	SL-401: An intravenous dose range finding study in cynomolgus monkeys 【2231-001】	海外	参考
4.2.3.2-3参照	SL-401: A 5-day intravenous toxicity study in cynomolgus monkeys with a 3-week recovery period 【2231-002】	海外	評価
4.2.3.2-4参照	SL-401: A 3-month intravenous toxicity study in monkeys 【2231-007】	海外	評価

## 4.2.2.3 分布

該当資料なし
--------

## 4.2.2.4 代謝

該当資料なし
--------

## 4.2.2.5 排泄

該当資料なし
--------

## 4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）

該当資料なし
--------

## 4.2.2.7 その他の薬物動態試験

添付資料番号	タイトル【試験番号】	報種類	評価/参考
4.2.2.7-1	Biocomparability study of SL-401 following intravenous infusion administration in cynomolgus monkeys 【2231-006】	海外	参考

## 4.2.3 毒性試験

## 4.2.3.1 単回投与毒性試験

添付資料番号	タイトル【試験番号】	報種類	評価/参考
4.2.3.2-3参照	SL-401: A 5-day intravenous toxicity study in cynomolgus monkeys with a 3-week recovery period【2231-002】	海外	評価

## 4.2.3.2 反復投与毒性試験

添付資料番号	タイトル【試験番号】	報種類	評価/参考
4.2.3.2-1	SL-401: An intravenous dose range finding study in cynomolgus monkeys【2231-001】	海外	参考
4.2.3.2-2	SL-401: An intravenous pilot dose confirmation study in cynomolgus monkeys【2231-004】	海外	参考
4.2.3.2-3	SL-401: A 5-day intravenous toxicity study in cynomolgus monkeys with a 3-week recovery period【2231-002】	海外	評価
4.2.3.2-4	SL-401: A 3-month intravenous toxicity study in monkeys【2231-007】	海外	評価

## 4.2.3.3 遺伝毒性試験

4.2.3.3.1 *In Vitro* 試験

該当資料なし

4.2.3.3.2 *In Vivo* 試験

該当資料なし

## 4.2.3.4 がん原性試験

## 4.2.3.4.1 長期がん原性試験

該当資料なし

## 4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験

該当資料なし

## 4.2.3.4.3 その他の試験

該当資料なし

## 4.2.3.5 生殖発生毒性試験

## 4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

該当資料なし

## 4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験

該当資料なし

## 4.2.3.5.3 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

該当資料なし
--------

## 4.2.3.5.4 新生児を用いた試験

該当資料なし
--------

## 4.2.3.6 局所刺激性試験

添付資料番号	タイトル【試験番号】	報種類	評価/参考
4.2.3.2-3参照	SL-401: A 5-day intravenous toxicity study in cynomolgus monkeys with a 3-week recovery period【2231-002】	海外	評価
4.2.3.2-4参照	SL-401: A 3-month intravenous toxicity study in monkeys【2231-007】	海外	評価

## 4.2.3.7 その他の毒性試験

## 4.2.3.7.1 抗原性試験

該当資料なし
--------

## 4.2.3.7.2 免疫毒性試験

該当資料なし
--------

## 4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験

該当資料なし
--------

## 4.2.3.7.4 依存性試験

該当資料なし
--------

## 4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験

該当資料なし
--------

## 4.2.3.7.6 不純物の毒性試験

該当資料なし
--------

## 4.2.3.7.7 その他の試験

該当資料なし
--------

## 4.3 参考文献

添付資料番号	著者、タイトル、掲載誌等
4.3-1	Urieto JO, Liu T, Black JH, Cohen KA, Hall PD, Willingham MC, et al. Expression and purification of the recombinant diphtheria fusion toxin DT388IL3 for phase I clinical trials. <i>Protein Expr Purif.</i> 2004; 33: 123-33.
4.3-2	Testa U, Riccioni R, Biffoni M, Diverio D, Lo-Coco F, Foà R, et al. Diphtheria toxin fused to variant human interleukin-3 induces cytotoxicity of blasts from patients with acute myeloid leukemia according to the level of interleukin-3 receptor expression. <i>Blood.</i> 2005; 106: 2527-9.
4.3-3	Angelot-Delettre F, Roggy A, Frankel AE, Lamarthee B, Seilles E, Biichle S, et al. <i>In vivo</i> and <i>in vitro</i> sensitivity of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm to SL-401, an interleukin-3 receptor targeted biologic agent. <i>Haematologica.</i> 2015; 100: 223-30.
4.3-4	Togami K, Pastika T, Stephansky J, Ghandi M, Christie AL, Jones K, et al. DNA methyltransferase inhibition overcomes diphthamide pathway deficiencies underlying CD123-targeted treatment resistance. <i>J Clin Invest.</i> 2019; 129: 5005-19.
4.3-5	Mani R, Goswami S, Gopalakrishnan B, Ramaswamy R, Wasmuth R, Tran M, et al. The interleukin-3 receptor CD123 targeted SL-401 mediates potent cytotoxic activity against CD34 <sup>+</sup> CD123 <sup>+</sup> cells from acute myeloid leukemia/myelodysplastic syndrome patients and healthy donors. <i>Haematologica.</i> 2018; 103: 1288-97.
4.3-6	Robin C, Durand C. The roles of BMP and IL-3 signaling pathways in the control of hematopoietic stem cells in the mouse embryo. <i>Int J Dev Biol.</i> 2010; 54: 1189-200.
4.3-7	Kitamura T, Sato N, Arai K, Miyajima A. Expression cloning of the human IL-3 receptor cDNA reveals a shared $\beta$ subunit for the human IL-3 and GM-CSF receptors. <i>Cell.</i> 1991; 66: 1165-74.
4.3-8	Hercus TR, Dhagat U, Kan WL, Broughton SE, Nero TL, Perugini M, et al. Signalling by the $\beta c$ family of cytokines. <i>Cytokine Growth Factor Rev.</i> 2013; 24: 189-201.
4.3-9	Broughton SE, Hercus TR, Hardy MP, McClure BJ, Nero TL, Dottore M, et al. Dual mechanism of interleukin-3 receptor blockade by an anti-cancer antibody. <i>Cell Rep.</i> 2014; 8: 410-9.
4.3-10	de Groot RP, Coffey PJ, Koenderman L. Regulation of proliferation, differentiation and survival by the IL-3/IL-5/GM-CSF receptor family. <i>Cell Signal.</i> 1998; 10: 619-28.
4.3-11	Guthridge MA, Stomski FC, Thomas D, Woodcock JM, Bagley CJ, Berndt MC, et al. Mechanism of activation of the GM-CSF, IL-3, and IL-5 family of receptors. <i>Stem Cells.</i> 1998; 16: 301-13.
4.3-12	Bras AE, de Haas V, van Stigt A, Jongen-Lavrencic M, Beverloo HB, Te Marvelde JG, et al. CD123 expression levels in 846 acute leukemia patients based on standardized immunophenotyping. <i>Cytometry B Clin Cytom.</i> 2019; 96B: 134-42.
4.3-13	Huang S, Chen Z, Yu JF, Young D, Bashey A, Ho AD, et al. Correlation between IL-3 receptor expression and growth potential of human CD34 <sup>+</sup> hematopoietic cells from different tissues. <i>Stem Cells.</i> 1999; 17: 265-72.
4.3-14	Testa U, Fossati C, Samoggia P, Masciulli R, Mariani G, Hassan HJ, et al. Expression of growth factor receptors in unilineage differentiation culture of purified hematopoietic progenitors. <i>Blood.</i> 1996; 88: 3391-406.
4.3-15	Chaperot L, Bendriss N, Manches O, Gressin R, Maynadie M, Trimoreau F, et al. Identification of a leukemic counterpart of the plasmacytoid dendritic cells. <i>Blood.</i> 2001; 97: 3210-7.
4.3-16	Sapienza MR, Fuligni F, Agostinelli C, Tripodo C, Righi S, Laginestra MA, et al. Molecular profiling of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm reveals a unique pattern and suggests selective sensitivity to NF- $\kappa$ B pathway inhibition. <i>Leukemia.</i> 2014; 28: 1606-16.
4.3-17	Tsagarakis NJ, Kentrou NA, Papadimitriou KA, Pagoni M, Kokkini G, Papadaki H, et al. Acute lymphoplasmacytoid dendritic cell (DC2) leukemia: results from the Hellenic Dendritic Cell Leukemia Study Group. <i>Leuk Res.</i> 2010; 34: 438-46.

4.3-18	Hashikawa K, Niino D, Yasumoto S, Nakama T, Kiyasu J, Sato K, et al. Clinicopathological features and prognostic significance of CXCL12 in blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. <i>J Am Acad Dermatol.</i> 2012; 66: 278-91.
4.3-19	An HJ, Yoon DH, Kim S, Shin SJ, Huh J, Lee KH, et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: a single-center experience. <i>Ann Hematol.</i> 2013; 92: 351-6.
4.3-20	Garnache-Ottou F, Feuillard J, Ferrand C, Biichle S, Trimoreau F, Seilles E, et al. Extended diagnostic criteria for plasmacytoid dendritic cell leukaemia. <i>Br J Haematol.</i> 2009; 145: 624-36.
4.3-21	Julia F, Dalle S, Duru G, Balme B, Vergier B, Ortonne N, et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasms: clinico-immunohistochemical correlations in a series of 91 patients. <i>Am J Surg Pathol.</i> 2014; 38: 673-80.
4.3-22	Nguyen CM, Stuart L, Skupsky H, Lee YS, Tsuchiya A, Cassarino DS. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm in the pediatric population: a case series and review of the literature. <i>Am J Dermatopathol.</i> 2015; 37: 924-8.
4.3-23	Angelot-Delettre F, Biichle S, Ferrand C, Seilles E, Gaugler B, Harrivel V, et al. Intracytoplasmic detection of TCL1-but not ILT7-by flow cytometry is useful for blastic plasmacytoid dendritic cell leukemia diagnosis. <i>Cytometry A.</i> 2012; 81: 718-24.
4.3-24	Florian S, Sonneck K, Hauswirth AW, Krauth MT, Scherthaner GH, Sperr WR, et al. Detection of molecular targets on the surface of CD34+/CD38- stem cells in various myeloid malignancies. <i>Leuk Lymphoma.</i> 2006; 47: 207-22.
4.3-25	Kandeel EZ, Madney Y, Eldin DN, Shafik NF. Overexpression of CD200 and CD123 is a major influential factor in the clinical course of pediatric acute myeloid leukemia. <i>Exp Mol Pathol.</i> 2021; 118: 104597.
4.3-26	Arai N, Homma M, Abe M, Baba Y, Murai S, Watanuki M, et al. Impact of CD123 expression, analyzed by immunohistochemistry, on clinical outcomes in patients with acute myeloid leukemia. <i>Int J Hematol.</i> 2019; 109: 539-44.
4.3-27	Safaei A, Monabati A, Mokhtari M, Safavi M, Solhjoo F. Evaluation of the CD123 expression and FLT3 gene mutations in patients with acute myeloid leukemia. <i>Iran J Pathol.</i> 2018; 13: 438-46.
4.3-28	Testa U, Riccioni R, Militi S, Coccia E, Stellacci E, Samoggia P, et al. Elevated expression of IL-3R $\alpha$ in acute myelogenous leukemia is associated with enhanced blast proliferation, increased cellularity, and poor prognosis. <i>Blood.</i> 2002; 100: 2980-8.
4.3-29	Jordan CT, Upchurch D, Szilvassy SJ, Guzman ML, Howard DS, Pettigrew AL, et al. The interleukin-3 receptor alpha chain is a unique marker for human acute myelogenous leukemia stem cells. <i>Leukemia.</i> 2000; 14: 1777-84.
4.3-30	Zeijlemaker W, Kelder A, Oussoren-Brockhoff YJ, Scholten WJ, Snel AN, Veldhuizen D, et al. A simple one-tube assay for immunophenotypical quantification of leukemic stem cells in acute myeloid leukemia. <i>Leukemia.</i> 2016; 30: 439-46.
4.3-31	Ehninger A, Kramer M, Röllig C, Thiede C, Bornhäuser M, von Bonin M, et al. Distribution and levels of cell surface expression of CD33 and CD123 in acute myeloid leukemia. <i>Blood Cancer Journal.</i> 2014; 4: e218.
4.3-32	Nievergall E, Ramshaw HS, Yong AS, Biondo M, Busfield SJ, Vairo G, et al. Monoclonal antibody targeting of IL-3 receptor $\alpha$ with CSL362 effectively depletes CML progenitor and stem cells. <i>Blood.</i> 2014; 123: 1218-28.
4.3-33	Frolova O, Benito J, Brooks C, Wang RY, Korchin B, Rowinsky EK, et al. SL-401 and SL-501, targeted therapeutics directed at the interleukin-3 receptor, inhibit the growth of leukaemic cells and stem cells in advanced phase chronic myeloid leukaemia. <i>Br J Haematol.</i> 2014; 166: 862-74.
4.3-34	Bénet C, Gomez A, Aguilar C, Delattre C, Vergier B, Beylot-Barry M, et al. Histologic and immunohistologic characterization of skin localization of myeloid disorders: a study of 173 cases. <i>Am J Clin Pathol.</i> 2011; 135: 278-90.

4.3-35	Li LJ, Tao JL, Fu R, Wang HQ, Jiang HJ, Yue LZ, et al. Increased CD34 <sup>+</sup> CD38 <sup>+</sup> CD123 <sup>+</sup> cells in myelodysplastic syndrome displaying malignant features similar to those in AML. <i>Int J Hematol.</i> 2014; 100: 60-9.
4.3-36	Babcook MA, Lozanski G, Wall SA. CD123 as a therapeutic target in accelerated and blast phase myeloproliferative neoplasms (MPNs). <i>Transplant Cell Ther.</i> 2024; 30 (Supplement): S100-1.
4.3-37	Pardanani A, Reichard KK, Zblewski D, Abdelrahman RA, Wassie EA, Morice Ii WG, et al. CD123 immunostaining patterns in systemic mastocytosis: differential expression in disease subgroups and potential prognostic value. <i>Leukemia.</i> 2016; 30: 914-8.
4.3-38	Angelova E, Audette C, Kovtun Y, Daver N, Wang SA, Pierce S, et al. CD123 expression patterns and selective targeting with a CD123-targeted antibody-drug conjugate (IMGN632) in acute lymphoblastic leukemia. <i>Haematologica.</i> 2019; 104: 749-55.
4.3-39	Djokic M, Björklund E, Blennow E, Mazur J, Söderhäll S, Porwit A. Overexpression of CD123 correlates with the hyperdiploid genotype in acute lymphoblastic leukemia. <i>Haematologica.</i> 2009; 94: 1016-9.
4.3-40	Venkataraman G, Aguhar C, Kreitman RJ, Yuan CM, Stetler-Stevenson M. Characteristic CD103 and CD123 expression pattern defines hairy cell leukemia: usefulness of CD123 and CD103 in the diagnosis of mature B-cell lymphoproliferative disorders. <i>Am J Clin Pathol.</i> 2011; 136: 625-30.
4.3-41	Fromm JR. Flow cytometric analysis of CD123 is useful for immunophenotyping classical Hodgkin lymphoma. <i>Cytometry B Clin Cytom.</i> 2011; 80: 91-9.
4.3-42	Muñoz L, Nomdedéu JF, López O, Carnicer MJ, Bellido M, Aventín A, et al. Interleukin-3 receptor $\alpha$ chain (CD123) is widely expressed in hematologic malignancies. <i>Haematologica.</i> 2001; 86: 1261-9.
4.3-43	Aldinucci D, Poletto D, Gloghini A, Nanni P, Degan M, Perin T, et al. Expression of functional interleukin-3 receptors on Hodgkin and Reed-Sternberg cells. <i>Am J Pathol.</i> 2002; 160: 585-96.
4.3-44	Uckun FM. Dual Targeting of multiple myeloma stem cells and myeloid-derived suppressor cells for treatment of chemotherapy-resistant multiple myeloma. <i>Front Oncol.</i> 2021; 11: 760382.
4.3-45	Ray A, Das DS, Song Y, Macri V, Richardson P, Brooks CL, et al. A novel agent SL-401 induces anti-myeloma activity by targeting plasmacytoid dendritic cells, osteoclastogenesis and cancer stem-like cells. <i>Leukemia.</i> 2017; 31: 2652-60.
4.3-46	Choe S, Bennett MJ, Fujii G, Curmi PM, Kantardjieff KA, Collier RJ, et al. The crystal structure of diphtheria toxin. <i>Nature.</i> 1992; 357: 216-22.
4.3-47	Murphy JR. Mechanism of diphtheria toxin catalytic domain delivery to the eukaryotic cell cytosol and the cellular factors that directly participate in the process. <i>Toxins.</i> 2011; 3: 294-308.
4.3-48	Tsuneoka M, Nakayama K, Hatsuzawa K, Komada M, Kitamura N, Mekada E. Evidence for involvement of furin in cleavage and activation of diphtheria toxin. <i>J Biol Chem.</i> 1993; 268: 26461-5.
4.3-49	Drazin R, Kandel J, Collier RJ. Structure and activity of diphtheria toxin: II. Attack by trypsin at a specific site within the intact toxin molecule. <i>J Biol Chem.</i> 1971; 246: 1504-10.
4.3-50	Ladokhin AS. pH-triggered conformational switching along the membrane insertion pathway of the diphtheria toxin T-domain. <i>Toxins.</i> 2013; 5: 1362-80.
4.3-51	Ren J, Kachel K, Kim H, Malenbaum SE, Collier RJ, London E. Interaction of diphtheria toxin T domain with molten globule-like proteins and its implications for translocation. <i>Science.</i> 1999; 284: 955-7.
4.3-52	Collier RJ, Kandel J. Structure and activity of diphtheria toxin: I. Thiol-dependent dissociation of a fraction of toxin into enzymically active and inactive fragments. <i>J Biol Chem.</i> 1971; 246: 1496-503.
4.3-53	Iwamoto R, Higashiyama S, Mitamura T, Taniguchi N, Klagsbrun M, Mekada E. Heparin-binding EGF-like growth factor, which acts as the diphtheria toxin receptor, forms a complex with membrane protein DRAP27/CD9, which up-regulates functional receptors and diphtheria toxin sensitivity. <i>EMBO J.</i> 1994; 13: 2322-30.
4.3-54	Yamaizumi M, Mekada E, Uchida T, Okada Y. One molecule of diphtheria toxin fragment A introduced into a cell can kill the cell. <i>Cell.</i> 1978; 15: 245-50.

4.3-55	Alkharabsheh O, Frankel AE. Clinical activity and tolerability of SL-401 (Tagraxofusp): recombinant diphtheria toxin and interleukin-3 in hematologic malignancies. <i>Biomedicines</i> . 2019 ; 7: 6.
4.3-56	Maeda T, Murata K, Fukushima T, Sugahara K, Tsuruda K, Anami M, et al. A novel plasmacytoid dendritic cell line, CAL-1, established from a patient with blastic natural killer cell lymphoma. <i>Int J Hematol</i> . 2005; 81: 148-54.
4.3-57	Jin X, Xie D, Sun R, Lu W, Xiao X, Yu Y, et al. CAR-T cells dual-target CD123 and NKG2DLs to eradicate AML cells and selectively target immunosuppressive cells. <i>Oncoimmunology</i> . 2023; 12: 2248826.
4.3-58	Honjo T, Nishizuka Y, Hayaishi O, Kato I. Diphtheria toxin-dependent adenosine diphosphate ribosylation of aminoacyl transferase II and inhibition of protein synthesis. <i>J Biol Chem</i> . 1968; 243: 3553-5.
4.3-59	EMBOSS Stretcherによる相同性解析 (IL-3、IL-3R $\alpha$ ) . Available from: <a href="https://www.ebi.ac.uk/jdispatcher/psa/emboss_stretcher">https://www.ebi.ac.uk/jdispatcher/psa/emboss_stretcher</a> . (解析日 : 2024年10月22日)
4.3-60	Hashimoto H, Takemoto O, Nishimoto K, Moriguchi G, Nakamura M, Chiba Y. Normal growth curve of choroid plexus in children: implications for assessing hydrocephalus due to choroid plexus hyperplasia. <i>J Neurosurg Pediatr</i> . 2023; 32: 627-37.

## 第5部（モジュール5）：臨床試験報告書

## 5.2 全臨床試験一覧表

添付資料番号	タイトル	報種類	評価/参考	電子データ提出
5.2	全臨床試験一覧表	-	-	-

## 5.3 試験報告書及び関連情報

## 5.3.1 生物薬剤学試験報告書

## 5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書

該当資料なし
--------

## 5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書

該当資料なし
--------

5.3.1.3 *In Vitro-In Vivo*の関連を検討した試験報告書

該当資料なし
--------

## 5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書

添付資料番号	タイトル【試験番号又は報告書番号】	報種類	評価/参考	電子データ提出
5.3.1.4-1	Validation report: ■■■-318: An immunoassay (ECL-IA) for the quantitative determination of “free” SL-401 in human K <sub>2</sub> EDTA plasma 【13-099】	海外	評価	無
5.3.1.4-2	Validation report addendum 1-long-term stability: ■■■-318: An immunoassay (ECL-IA) for the quantitative determination of “free” SL-401 in human K <sub>2</sub> EDTA plasma 【13-099-addendum】	海外	評価	無
5.3.1.4-3	Method validation report amended report: Validation of an electrochemiluminescence immunoassay (ECLIA) for the quantitation of free SL-401 in human plasma 【■■■-16-106-VR02】	海外	評価	無
5.3.1.4-4	Validation report: ■■■-319: Validation of a bridging immunoassay (IA-ECL) to detect antibodies to SL-401 in human serum 【11-145】	海外	評価	無
5.3.1.4-5	Method validation report amended report: Validation of an electrochemiluminescence (ECL) assay for the detection, confirmation and titration of anti-SL-401 antibodies in human serum 【■■■-17-084-VR02】	海外	評価	無
5.3.1.4-6	Validation report: ■■■-315: Validation of a cell proliferation assay for the detection of neutralizing antibodies to SL-401 in human serum 【13-060】	海外	評価	無
5.3.1.4-7	Method validation report: Validation of a cell based assay for the detection of anti-SL-401 neutralizing antibodies in human serum 【■■■-17-088-VR01】	海外	評価	無
5.3.1.4-8	Bioanalytical method validation report: Validation of a cell-based assay for the detection of anti-SL-401 (tagraxofusp) neutralizing antibodies in human serum in TF-1-HRAS cells 【■■■-23-371-VR01】	国内	評価	無
5.3.1.4-9	Validation report: ■■■-321: Validation of an ELISA for the detection of antibodies to human IL-3 in human serum 【13-100】	海外	評価	無
5.3.1.4-10	Method validation report amended report: Validation of an ELISA assay for the detection, confirmation and titration of anti-IL-3 antibodies in human serum 【■■■-17-086-VR02】	海外	評価	無

5.3.1.4-11	Method validation report: Validation of a cell based assay for the detection of anti-interleukin-3 (IL-3) neutralizing antibodies in human serum 【 <span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> -17-056-VR01】	海外	評価	無
5.3.1.4-12	Method validation report: Cross-validation for transfer of an electrochemiluminescence immunoassay (ECLIA) for the quantitation of free SL-401 in human K <sub>2</sub> EDTA plasma 【 <span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> -16-107-VR01】	海外	評価	無

### 5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書

該当資料なし

### 5.3.3 臨床薬物動態 (PK) 試験報告書

#### 5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

該当資料なし

#### 5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

添付資料番号	タイトル【試験番号】	報種類	評価/参考	電子データ提出
5.3.5.2-1参照	SL-401 in patients with acute myeloid leukemia or blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm 【STML-401-0114】	海外	評価	有
5.3.5.2-2参照	芽球形形質細胞様樹状細胞腫瘍 (BPDCN) 患者を対象としたNS-401 (タグラキソフスプ) の臨床第 I/II相試験 【NS401-P1-02】	国内	評価	有

#### 5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書

該当資料なし

#### 5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書

該当資料なし

#### 5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書

添付資料番号	タイトル【試験番号又は報告書番号】	報種類	評価/参考	電子データ提出
5.3.3.5-1	Population pharmacokinetic analysis of tagraxofusp (NS-401) in patients with hematological cancers 【TAG-PK-02】	国内	評価	有
5.3.3.5-2	Population pharmacokinetic analysis of free SL-401 in patients with hematological cancers: update for the September 2017 dataset 【STM0106F】	海外	参考	無
5.3.3.5-3	Population pharmacokinetic (PK) model update for tagraxofusp-crzs 【STM0113F】	海外	参考	無

### 5.3.4 臨床薬力学 (PD) 試験報告書

#### 5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

該当資料なし

## 5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

添付資料番号	タイトル【試験番号又は報告書番号】	報種類	評価/参考	電子データ提出
5.3.4.2-1	Exposure-response relationships for SL-401 in patients with blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm and other hematologic malignancies【STM0108F】	海外	参考	無

## 5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

## 5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

該当資料なし
--------

## 5.3.5.2 非対照試験報告書

添付資料番号	タイトル【試験番号】	報種類	評価/参考	電子データ提出
5.3.5.2-1	SL-401 in patients with acute myeloid leukemia or blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm【STML-401-0114】	海外	評価	有
5.3.5.2-2	芽球性形質細胞様樹状細胞腫瘍（BPDCN）患者を対象としたNS-401（タグラキソフスプ）の臨床第I/II相試験【NS401-P1-02】	国内	評価	有

## 5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書

添付資料番号	タイトル	報種類	評価/参考	電子データ提出
5.3.5.3-1	Integrated summary of immunogenicity	海外	参考	無
5.3.5.3-2	申請用追加解析	国内	評価	有

## 5.3.5.4 その他の臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル【試験番号】	報種類	評価/参考	電子データ提出
5.3.5.4-1	A phase 1/2 study of SL-401 as consolidation therapy for patients with adverse risk acute myeloid leukemia in first CR, and/or evidence of minimal residual disease in first CR【STML-401-0214】	海外	参考	無
5.3.5.4-2	Tagraxofusp (SL-401) in patients with chronic myelomonocytic leukemia (CMML) and myelofibrosis (MF)【STML-401-0314】	海外	参考	無
5.3.5.4-3	A phase 1/2 open label study of SL-401 in combination with pomalidomide and dexamethasone in relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma【STML-401-0414】	海外	参考	無
5.3.5.4-4	Sun W, Liu H, Kim Y, Karras N, Pawlowska A, Toomey D, et al. First pediatric experience of SL 401, a CD123 targeted therapy, in patients with blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: report of three cases. J Hematol Oncol. 2018; 11: 61.	海外	参考	無
5.3.5.4-5	Single patient INDに基づく小児3例に対する使用経験_報告書	海外	参考	無
5.3.5.4-6	Pemmaraju N, Cuglievan B, Lasky J, Kheradpour A, Hijiya N, Stein AS, et al. Efficacy and manageable safety of tagraxofusp in blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: a case series of pediatric and adolescent/young adult patients. EJHaem. 2024; 5: 61-9.	海外	参考	無

## 5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書

添付資料番号	タイトル	報種類	評価/参考	電子データ提出
5.3.6-1	Periodic safety update report for active substance(s):tagraxofusp ver.1	海外	参考	無
5.3.6-2	Periodic safety update report for active substance(s):tagraxofusp ver.2	海外	参考	無
5.3.6-3	Periodic safety update report for active substance(s):tagraxofusp ver.3	海外	参考	無
5.3.6-4	Periodic safety update report for active substance(s):tagraxofusp ver.4	海外	参考	無
5.3.6-5	Periodic safety update report for active substance(s):tagraxofusp ver.5	海外	参考	無
5.3.6-6	CIOMS form	海外	参考	無

## 5.3.7 患者データ表及び症例記録

添付資料番号	タイトル	報種類	評価/参考	電子データ提出
5.3.7.1	用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効性の検証試験の症例一覧表	-	-	-
5.3.7.2	実施された全ての臨床試験において副作用が観察された症例の一覧表	-	-	-
5.3.7.3	実施された全ての臨床試験において重篤な有害事象が観察された症例の一覧表	-	-	-
5.3.7.4	実施された全ての臨床試験において臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表	-	-	-
5.3.7.5	実施された全ての臨床試験において観察された臨床検査値の変動を適切に示した図	-	-	-

## 5.4 参考文献

添付資料番号	著者、タイトル、掲載誌等
5.4-1	坂本佳奈, 竹内賢吾. 芽球性形質細胞様樹状細胞腫瘍. 血液内科. 2020; 80: 718-23.
5.4-2	Facchetti F, Petrella T, Pileri SA. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Revised 4th edition. IARC; 2017. p. 174-7.
5.4-3	Pagano L, Zinzani PL, Pileri S, Quaglino P, Cuglievan B, Berti E, et al. Unmet clinical needs and management recommendations for blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: A consensus-based position paper from an ad hoc international expert panel. Hemasphere. 2023; 7: e841.
5.4-4	久保田翔. 芽球性形質細胞様樹状細胞腫瘍におけるエンハンサーハイジャック. 臨床血液. 2020; 61: 47-51.
5.4-5	Fujii K, Hamada T, Shimauchi T, Asai J, Fujisawa Y, Ihn H, et al. Cutaneous lymphoma in Japan, 2012-2017: A nationwide study. J Dermatol Sci. 2020; 97: 187-93.
5.4-6	2022年血液疾患症例登録 集計解析結果 [database on the Internet]. 日本血液学会 統計調査委員会. Available from: <a href="http://www.jshem.or.jp/uploads/files/JSRegistrydata2022.pdf">http://www.jshem.or.jp/uploads/files/JSRegistrydata2022.pdf</a>
5.4-7	皮膚がん予後統計報告 [database on the Internet]. 日本皮膚悪性腫瘍学会. Available from: <a href="http://www.skincancer.jp/report-skincancer_prognosis.html">http://www.skincancer.jp/report-skincancer_prognosis.html</a>
5.4-8	Sakamoto K, Katayama R, Asaka R, Sakata S, Baba S, Nakasone H, et al. Recurrent 8q24 rearrangement in blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: association with immunoblastoid cytomorphology, MYC expression, and drug response. Leukemia. 2018; 32: 2590-603.
5.4-9	National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines) Acute myeloid leukemia. ver.3. 2024. Available from: <a href="https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx">https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx</a>
5.4-10	Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland. Richtlijn AML. 2021: 0-90.
5.4-11	Onkopedia [homepage on the Internet]. Blastische plasmazytoide dendritische Zellneoplasie (BPDCN). 2022. Available from: <a href="https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/blastische-plasmazytoide-dendritische-zellneoplasie-bpdcn/@@guideline/html/index.html">https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/blastische-plasmazytoide-dendritische-zellneoplasie-bpdcn/@@guideline/html/index.html</a>
5.4-12	日本皮膚科学会, 日本皮膚悪性腫瘍学会; 科学的根拠に基づく皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン (第2版) 第2部 皮膚リンパ腫 III. 各治療法の推奨度と解説; Available from: <a href="http://jscocpg.jp/guideline/21-2.html">http://jscocpg.jp/guideline/21-2.html</a>
5.4-13	Laribi K, Baugier de Materre A, Sobh M, Cerroni L, Valentini CG, Aoki T, et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasms: results of an international survey on 398 adult patients. Blood Adv. 2020; 4: 4838-48.
5.4-14	Dalle S, Beylot-Barry M, Bagot M, Lipsker D, Machet L, Joly P, et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: is transplantation the treatment of choice?. Br J Dermatol. 2010; 162: 74-9.
5.4-15	Julia F, Petrella T, Beylot-Barry M, Bagot M, Lipsker D, Machet L, et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: clinical features in 90 patients. Br J Dermatol. 2013; 169: 579-86.
5.4-16	Lucioni M, Novara F, Fiandrino G, Riboni R, Fanoni D, Arra M, et al. Twenty-one cases of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: focus on biallelic locus 9p21.3 deletion. Blood. 2011; 118: 4591-4.
5.4-17	Martín-Martín L, López A, Vidriales B, Caballero MD, Rodrigues AS, Ferreira SI, et al. Classification and clinical behavior of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasms according to their maturation-associated immunophenotypic profile. Oncotarget. 2015; 6: 19204-16.
5.4-18	Pagano L, Valentini CG, Pulsoni A, Fisogni S, Carluccio P, Mannelli F, et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm with leukemic presentation: an Italian multicenter study. Haematologica. 2013; 98: 239-46.
5.4-19	Kim MJ, Nasr A, Kabir B, Nanassy J, Tang K, Menzies-Toman D, et al. Pediatric blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: A systematic literature review. J Pediatr Hematol Oncol. 2017; 39: 528-37.
5.4-20	Cuglievan B, Connors J, He J, Khazal S, Yedururi S, Dai J, et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: a comprehensive review in pediatrics, adolescents, and young adults (AYA) and an update of novel therapies. Leukemia. 2023; 37: 1767-78.

5.4-21	Jegalian AG, Buxbaum NP, Facchetti F, Raffeld M, Pittaluga S, Wayne AS, et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm in children: diagnostic features and clinical implications. <i>Haematologica</i> . 2010; 95: 1873-9.
5.4-22	Frankel AE, Woo JH, Ahn C, Pemmaraju N, Medeiros BC, Carraway HE, et al. Activity of SL-401, a targeted therapy directed to interleukin-3 receptor, in blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm patients. <i>Blood</i> . 2014; 124: 385-92.
5.4-23	Taylor J, Haddadin M, Upadhyay VA, Grussie E, Mehta-Shah N, Brunner AM, et al. Multicenter analysis of outcomes in blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm offers a pretargeted therapy benchmark. <i>Blood</i> . 2019; 134: 678-87.
5.4-24	Cheson BD, Bennett JM, Kopecky KJ, Büchner T, Willman CL, Estey EH, et al. Revised recommendations of the International Working Group for diagnosis, standardization of response criteria, treatment outcomes, and reporting standards for therapeutic trials in acute myeloid leukemia. <i>J Clin Oncol</i> . 2003; 21: 4642-9.
5.4-25	Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. <i>J Clin Oncol</i> . 2007; 25: 579-86.
5.4-26	Olsen EA, Whittaker S, Kim YH, Duvic M, Prince HM, Lessin SR, et al. Clinical end points and response criteria in mycosis fungoides and sézary syndrome: a consensus statement of the International Society for Cutaneous Lymphomas, the United States Cutaneous Lymphoma Consortium, and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer. <i>J Clin Oncol</i> . 2011; 29: 2598-607.
5.4-27	Roos-Weil D, Dietrich S, Boumendil A, Polge E, Bron D, Carreras E, et al. Stem cell transplantation can provide durable disease control in blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: a retrospective study from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. <i>Blood</i> . 2013; 121: 440-6.
5.4-28	Aoki T, Suzuki R, Kuwatsuka Y, Kako S, Fujimoto K, Taguchi J, et al. Long-term survival following autologous and allogeneic stem cell transplantation for blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. <i>Blood</i> . 2015; 125: 3559-62.
5.4-29	レミトロ点滴静注用300 µg添付文書（2023年7月改訂版）
5.4-30	Garnache-Ottou F, Vidal C, Biichlé S, Renosi F, Poret E, Pagadoy M, et al. How should we diagnose and treat blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm patients?. <i>Blood Adv</i> . 2019; 3: 4238-51.
5.4-31	Pemmaraju N, Kantarjian H, Sweet K, Wang E, Senapati J, Wilson NR, et al. North American Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm Consortium: position on standards of care and areas of need. <i>Blood</i> . 2023; 141: 567-78.
5.4-32	Khoury JD. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. <i>Curr Hematol Malig Rep</i> . 2018; 13: 477-83.
5.4-33	Wang W, Khoury JD, Miranda RN, Jorgensen JL, Xu J, Loghavi S, et al. Immunophenotypic characterization of reactive and neoplastic plasmacytoid dendritic cells permits establishment of a 10-color flow cytometric panel for initial workup and residual disease evaluation of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. <i>Haematologica</i> . 2021; 106: 1047-55.
5.4-34	Guru Murthy GS, Pemmaraju N, Atallah E. Epidemiology and survival of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. <i>Leuk Res</i> . 2018; 73: 21-3.
5.4-35	Pemmaraju N, Lane AA, Sweet KL, Stein AS, Vasu S, Blum W, et al. Tagraxofusp in blastic plasmacytoid dendritic-cell neoplasm. <i>N Engl J Med</i> . 2019;380:1628-37.
5.4-36	Pemmaraju N, Sweet KL, Stein AS, Wang ES, Rizzieri DA, Vasu S, et al. Long-term benefits of tagraxofusp for patients with blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. <i>J Clin Oncol</i> . 2022;40:3032-6.
5.4-37	Richardson P, Htut M, Scott E, Prada CP, Gupta I. Tagraxofusp in combination with pomalidomide and dexamethasone in relapsed and/or refractory multiple myeloma shows encouraging preliminary efficacy with a manageable safety profile. <i>Haematologica</i> . 2024; doi: 10.3324/haematol.2024.285380.