

エルレフィオ皮下注 44mg
エルレフィオ皮下注 76mg
に係る医薬品リスク管理計画書

ファイザー株式会社

エルレフィオ皮下注 44mg

エルレフィオ皮下注 76mg

に係る医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	エルレフィオ皮下注 44mg エルレフィオ皮下注 76mg	有効成分	エルラナタマブ (遺伝子組換え)
製造販売業者	ファイザー株式会社	薬効分類	874291
提出年月日		令和7年7月9日	

1.1. 安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
サイトカイン放出症候群 (CRS)	間質性肺疾患	なし
神経学的事象 (免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群 (ICANS) 含む)		
感染症		
血球減少		
低γグロブリン血症		
進行性多巣性白質脳症		
1.2. 有効性に関する検討事項		
なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
特定使用成績調査 (長期使用に関する調査)
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
なし

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
医療従事者向け資材 (適正使用ガイド) の作成と提供
患者向け資材 (エルレフィオを投与される方へ) の作成と提供
使用条件の設定

医薬品リスク管理計画書

会社名：ファイザー株式会社

品目の概要			
承認年月日	2024年3月26日	薬効分類	874291
再審査期間	10年	承認番号	① 30600AMX00121000 ② 30600AMX00122000
国際誕生日	2023年8月14日		
販売名	① エルレフィオ皮下注44mg ② エルレフィオ皮下注76mg		
有効成分	エルラナタマブ（遺伝子組換え）		
含量及び剤形	① 1 バイアル1.1mL 中エルラナタマブ（遺伝子組換え）44mg ② 1 バイアル1.9mL 中エルラナタマブ（遺伝子組換え）76mg		
用法及び用量	通常、成人にはエルラナタマブ（遺伝子組換え）として、1日目に12mg、4日目に32mgを1回皮下投与する。8日目以降は1回76mgを1週間間隔で皮下投与する。なお、24週間以上投与し、奏効が認められている場合は、投与間隔を2週間間隔とすること。2週間間隔で24週間以上投与した場合は、投与間隔を4週間間隔とすることができる。		
効能又は効果	再発又は難治性の多発性骨髄腫（標準的な治療が困難な場合に限る）		
承認条件	<ol style="list-style-type: none"> 1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。 2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。 3. 緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍に関する十分な知識・経験を持つ医師のもとで、サイトカイン放出症候群の管理等の適切な対応がなされる体制下で本剤が投与されるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。 		
備考	2025年6月24日に、4週間間隔投与の用法・用量についての承認事項一部変更承認を取得した。		

変更の履歴

前回提出日：
令和7年6月30日

変更内容の概要：

1. 特定使用成績調査の実施計画書、実施要綱及び調査票変更のため（添付資料）

変更理由：

1. 特定使用成績調査の実施計画書、実施要綱及び調査票の改訂版の提出のため

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1.1. 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
サイトカイン放出症候群（CRS）	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>T細胞に発現する表面抗原 CD3 を標的とする二重特異性抗体であるエルラナタマブはサイトカイン放出を促す。再発または難治性の多発性骨髄腫（RRMM）患者を対象とした C1071003 試験で、2段階プライミング投与レジメンにてエルラナタマブの投与を受けた治験参加者に重篤なサイトカイン放出症候群（CRS）が認められたことから、CRS をエルラナタマブの重要な特定されたリスクとした。</p> <p>C1071003 試験で、2段階プライミング投与レジメンにてエルラナタマブの投与を受けた 183 例での CRS の発現割合は 57.9%であった。CRS の多くは Grade 1（43.7%）または Grade 2（13.7%）であった。Grade 3 の CRS が 1 例（0.5%）に発現し、Grade 4 または Grade 5 の CRS の発現は認められなかった。重篤な CRS が治験参加者の 12.6%に発現した。</p> <p>データカットオフ日：2024年3月26日</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">・ 通常の医薬品安全性監視活動・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。<ul style="list-style-type: none">▶ 特定使用成績調査（長期使用に関する調査） <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none">・ 特定使用成績調査：本剤の使用実態下における本剤の副作用等の発現状況を把握するため。
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">・ 通常のリスク最小化活動として、電子化された添付文書（以下「電子添文」という。）の「警告」、「用法及び用量に関連する注意」、「重要な基本的注意」および「重大な副作用」の項に記載し注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドによる注意喚起を行う。・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。<ol style="list-style-type: none">1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供2. 患者向け資材（エルレフィオを投与される方へ）の作成と提供3. 使用条件の設定 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none">・ 医療従事者および患者に対し情報提供を行い、CRS の発現リスクに関する理解を促す。・ 臨床試験における CRS の発現状況および処置等を医療従事者に対し情報提供することで、適切な対応を促す。・ CRS の徴候や症状について患者に情報提供することで、早期発見を図る。

・ 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・経験を有する医師のもとで、本剤による治療が適切と判断される患者に投与されるようにする。

神経学的事象（免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群（ICANS）含む）

重要な特定されたリスクとした理由：

免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群（ICANS）は、内因性または注入した T 細胞または他の免疫エフェクター細胞を活性化または会合を促す免疫療法後に生じる中枢神経系が関与する病態を特徴とした障害と定義されている。RRMM 患者を対象とした C1071003 試験で、2 段階プライミング投与レジメンにてエルラナタマブの投与を受けた治験参加者に Grade 3 以上または重篤な神経学的事象が認められた。これらの事象には ICANS および末梢性ニューロパチーが含まれる。これらのことから、ICANS を含む神経学的事象をエルラナタマブの重要な特定されたリスクと判断した。

C1071003 試験で、2 段階プライミング投与レジメンにてエルラナタマブの投与を受けた 183 例の 10% 以上に認められた主な神経学的事象（ICANS 含む）（末梢性ニューロパチーの可能性のある事象*を除く MedDRA 器官別大分類の「神経系障害」および「精神障害」）を以下に示す。Grade 5 の神経学的事象（ICANS 含む）は認められなかった。重篤な神経学的事象（ICANS 含む）は、治験薬との関連を問わない事象として 13 例（7.1%）に認められ、治験薬と関連のある事象として 4 例（2.2%）に認められた。

*末梢性ニューロパチーの可能性のある事象：MedDRA 標準検索式（SMQ）（狭域および広域）の末梢性ニューロパチーおよび SMQ（狭域）のギラン・バレー症候群

	Pool 1 183例			
	関連問わず		関連あり	
	全Grade 例数 (%)	Grade 3以 上 例数 (%)	全Grade 例数 (%)	Grade 3以 上 例数 (%)
神経学的事象（ICANS含む） ^a	105 (57.4)	14 (7.7)	43 (23.5)	4 (2.2)
頭痛	36 (19.7)	0	17 (9.3)	0
不眠症	27 (14.8)	0	2 (1.1)	0

a：末梢性ニューロパチーの可能性のある事象を除く MedDRA 器官別大分類の「神経系障害」および「精神障害」。末梢性ニューロパチーの可能性のある事象は MedDRA 標準検索式（SMQ）（狭域および広域）の末梢性ニューロパチーおよび SMQ（狭域）のギラン・バレー症候群である。

C1071003 試験で、2 段階プライミング投与レジメンにてエルラナタマブの投与を受けた 183 例での ICANS の発現割合は 3.3% であった。ICANS を発現した 6 例のうち、Grade 1 の ICANS が 1 例（0.5%）、Grade 2 の ICANS が 3 例（1.6%）および Grade 3 の ICANS が 2 例（1.1%）に発現した。Grade 4 または Grade 5 の ICANS の発現は認められなかった。重篤な ICANS が 2 例（1.1%）に発現し、いずれも Grade 3 の ICANS であった。

ICANS 以外の神経毒性に末梢性ニューロパチーがある。C1071003 試験で、2 段階プライミング投与レジメンにてエルラナタマブの投与を受けた 183 例での治験薬との関連を問わない末

	<p>梢性ニューロパチーの可能性のある有害事象 [MedDRA 標準検索式 (SMQ) (狭域および広域) の末梢性ニューロパチーおよび SMQ (狭域) のギラン・バレー症候群] の発現割合は 23.0%であった。末梢性ニューロパチーの可能性のある有害事象の多くは Grade 1 (10.9%) または Grade 2 (10.4%) であり, Grade 3 は 3 例 (1.6%) に発現した。Grade 4 または Grade 5 の末梢性ニューロパチーの可能性のある有害事象の発現は認められなかった。</p> <p>データカットオフ日: 2024 年 3 月 26 日</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由:</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として, 以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> ➢ 特定使用成績調査 (長期使用に関する調査) <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 特定使用成績調査: 本剤の使用実態下における本剤の副作用等の発現状況を把握するため。
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由:</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として, 電子添文の「警告」, 「用法及び用量に関連する注意」, 「重要な基本的注意」および「重大な副作用」の項に記載し注意喚起する。また, 患者向医薬品ガイドによる注意喚起を行う。 ・ 追加のリスク最小化活動として, 以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材 (適正使用ガイド) の作成と提供 2. 患者向け資材 (エルレフィオを投与される方へ) の作成と提供 3. 使用条件の設定 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 医療従事者および患者に対し情報提供を行い, 神経学的事象 (ICANS 含む) の発現リスクに関する理解を促す。 ・ 臨床試験における神経学的事象 (ICANS 含む) の発現状況および処置等を医療従事者に対し情報提供することで, 適切な対応を促す。 ・ 神経学的事象 (ICANS 含む) の徴候や症状について患者に情報提供することで, 早期発見を図る。 ・ 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・経験を有する医師のもとで, 本剤による治療が適切と判断される患者に投与されるようにする。

感染症

重要な特定されたリスクとした理由：

RRMM 患者は免疫抑制または低下状態にあることから、感染症が比較的良好にみられる。エルラナタマブは形質細胞の枯渇を引き起こし、また、低 γ グロブリン血症および好中球減少症（いずれも RRMM 患者で比較的良好にみられる）の悪化に関与する可能性があり、エルラナタマブの投与は感染症のリスクを増加させる。RRMM 患者を対象とした C1071003 試験で、2 段階プライミング投与レジメンにてエルラナタマブの投与を受けた治験参加者に重篤な感染症が認められたことから、感染症を重要な特定されたリスクとした。

C1071003 試験で、2 段階プライミング投与レジメンにてエルラナタマブの投与を受けた 183 例での治験薬との関連を問わない感染症（MedDRA 器官別大分類の「感染症および寄生虫症」）の発現割合は 71.6%であった。感染症を発現したこれら 131 例のうち、Grade 3 の感染症が 60 例（32.8%）および Grade 4 の感染症が 11 例（6.0%）に認められた。Grade 5 の感染症が 14 例（7.7%）に認められた。治験薬との関連を問わない重篤な感染症が 88 例（48.1%）に認められた。治験薬と関連のある感染症の発現割合は 36.6%であった。治験薬と関連のある感染症を発現したこれら 67 例のうち、Grade 3 の感染症が 27 例（14.8%）および Grade 4 の感染症が 3 例（1.6%）に認められた。Grade 5 の感染症は 4 例（2.2%）に認められた。治験薬と関連のある重篤な感染症が 37 例（20.2%）に認められた。

データカットオフ日：2024 年 3 月 26 日

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動
- ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
 - 特定使用成績調査（長期使用に関する調査）

【選択理由】

- ・ 特定使用成績調査：本剤の使用実態下における本剤長期投与時の副作用等の発現状況を把握するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「重要な基本的注意」、「合併症・既往歴等のある患者」および「重大な副作用」の項に記載し注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドによる注意喚起を行う。
- ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供
 2. 患者向け資材（エルレフィオを投与される方へ）の作成と提供

【選択理由】

- ・ 医療従事者および患者に対し情報提供を行い、感染症の発現リスクに関する理解を促す。
- ・ 臨床試験における感染症の発現状況および処置等を医療従事者に対し情報提供することで、適切な対応を促す。

	<ul style="list-style-type: none"> ・ 感染症の症状について患者に情報提供することで、早期発見を図る。
血球減少	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： RRMM 患者を対象とした C1071003 試験で、2 段階プライミング投与レジメンにてエルラナタマブの投与を受けた治験参加者に Grade 3 以上または重篤な血球減少が認められたことから、血球減少を重要な特定されたリスクとした。</p> <p>C1071003 試験で、2 段階プライミング投与レジメンにてエルラナタマブの投与を受けた 183 例において、治験薬との関連を問わない血球減少 [MedDRA SMQ 造血障害による血球減少症 (広域)] が 151 例 (82.5%)、治験薬と関連のある血球減少が 114 例 (62.3%) に認められた。主な事象 (発現割合 10%以上) は以下であった。</p> <p>治験薬との関連を問わない血球減少：貧血 99 例 (54.1%)、好中球減少症 84 例 (45.9%)、血小板減少症 66 例 (36.1%)、リンパ球減少症 55 例 (30.1%)、白血球減少症 34 例 (18.6%)</p> <p>治験薬と関連のある血球減少：好中球減少症 67 例 (36.6%)、貧血 49 例 (26.8%)、リンパ球減少症 44 例 (24.0%)、血小板減少症 36 例 (19.7%)、白血球減少症 24 例 (13.1%)</p> <p>治験薬との関連を問わない Grade 3 以上の血球減少が 144 例 (78.7%)、治験薬と関連のある Grade 3 以上の血球減少が 108 例 (59.0%) に認められた。Grade 5 の血球減少は認められなかった。治験薬との関連を問わない重篤な血球減少が 17 例 (9.3%)、治験薬と関連のある重篤な血球減少が 12 例 (6.6%) に認められた。</p> <p>データカットオフ日：2024 年 3 月 26 日</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> ➢ 特定使用成績調査 (長期使用に関する調査) <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 特定使用成績調査：本剤の使用実態下における本剤長期投与時の副作用等の発現状況を把握するため。
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「重要な基本的注意」および「重大な副作用」の項に記載し注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドによる注意喚起を行う。 ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材 (適正使用ガイド) の作成と提供 2. 患者向け資材 (エルレフィオを投与される方へ) の作成と提供

	<p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 医療従事者および患者に対し情報提供を行い、血球減少の発現リスクに関する理解を促す。 ・ 臨床試験における血球減少の発現状況および処置等を医療従事者に対し情報提供することで、適切な対応を促す。 ・ 血球減少の症状について患者に情報提供することで、早期発見を図る。
低γグロブリン血症	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>エルラナタマブは形質細胞の枯渇を引き起こし、また、低γグロブリン血症（RRMM 患者で比較的良好にみられる）の悪化に関与する可能性がある。RRMM 患者を対象とした C1071003 試験で、2 段階プライミング投与レジメンにてエルラナタマブの投与を受けた治験参加者に Grade 3 または重篤な低γグロブリン血症が認められたことから、低γグロブリン血症をエルラナタマブの重要な特定されたリスクとした。</p> <p>C1071003 試験で、2 段階プライミング投与レジメンにてエルラナタマブの投与を受けた 183 例中 30 例（16.4%）に治験薬との関連を問わない低γグロブリン血症（MedDRA 基本語：低γグロブリン血症、血中免疫グロブリン G 減少および免疫グロブリン減少）が認められた。治験薬と関連のある低γグロブリン血症は 22 例（12.0%）に認められた。Grade 3 の低γグロブリン血症が 5 例（2.7%）に認められ、4 例（2.2%）では治験薬と関連ありと報告された。Grade 4 または Grade 5 の低γグロブリン血症は認められなかった。重篤な低γグロブリン血症が 1 例（0.5%）に認められ、治験薬と関連ありと報告された。</p> <p>データカットオフ日：2024 年 3 月 26 日</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> ➢ 特定使用成績調査（長期使用に関する調査） <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 特定使用成績調査：本剤の使用実態下における本剤長期投与時の副作用等の発現状況を把握するため。
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「重要な基本的注意」および「重大な副作用」の項に記載し注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドによる注意喚起を行う。 ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供 2. 患者向け資材（エルレフィオを投与される方へ）の作成と提供 <p>【選択理由】</p>

	<ul style="list-style-type: none"> ・ 医療従事者および患者に対し情報提供を行い、低γグロブリン血症の発現リスクに関する理解を促す。 ・ 臨床試験における低γグロブリン血症の発現状況および処置等を医療従事者に対し情報提供することで、適切な対応を促す。
<p>進行性多巣性白質脳症</p>	
<p>重要な特定されたリスクとした理由： 進行性多巣性白質脳症（PML）はJC ウイルスの中枢神経への日和見感染によって引き起こされ、多くは死に至ると言われている。RRMM 患者は免疫抑制または低下状態にあることから、感染症が比較的良好にみられる。エルラナタマブは形質細胞の枯渇を引き起こし、また、低γグロブリン血症および好中球減少症（いずれも RRMM 患者で比較的良好にみられる）の悪化に関与する可能性があり、エルラナタマブの投与は感染症のリスクを増加させる。現在実施している臨床試験および製造販売後での投与から死亡に至った PML が報告されていることから PML を重要な特定されたリスクとした。</p> <p>C1071003 試験では、187 例*中 2 例**（1.1%）に重篤な有害事象として 1 例の死亡を含む PML が報告された。エルラナタマブの単剤投与の検討を含む臨床試験では、この他に 329 例中 4 例（1.2%）に PML が報告されている。また、2025 年 1 月 3 日時点で、コンパッションネートユースプログラムおよび製造販売後での投与でそれぞれ 1 件（計 2 件）が報告されており、いずれも PML での死亡例であった。</p> <p>* 44 mg のプライミング投与を受けた 4 例および 2 段階プライミング投与レジメンにてエルラナタマブの投与を受けた 183 例 ** 1 件はエルラナタマブの投与を中止し、次治療を開始した後の報告</p> <p>C1071003 試験データスナップショット日：2024 年 10 月 2 日</p>	
<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> ➢ 特定使用成績調査（長期使用に関する調査） <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 特定使用成績調査：本剤の使用実態下における本剤長期投与時の副作用等の発現状況を把握するため。 	
<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「重大な副作用」の項に記載し注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドによる注意喚起を行う。 ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供 	

	<p>2. 患者向け資材（エルレフィオを投与される方へ）の作成と提供</p> <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none">・ 医療従事者および患者に対し情報提供を行い，PMLの発現リスクに関する理解を促す。・ PMLの発現状況および処置等について医療従事者に対し情報提供することで，適切な対応を促す。
--	--

重要な潜在的リスク

間質性肺疾患

重要な潜在的リスクとした理由：

RRMM 患者を対象とした C1071003 試験で、2 段階プライミング投与レジメンにてエルラナタマブの投与を受けた治験参加者に Grade 3 の重篤な間質性肺疾患が認められたことから、間質性肺疾患を重要な潜在的リスクとした。

C1071003 試験で、2 段階プライミング投与レジメンにてエルラナタマブの投与を受けた 183 例中 3 例（1.6%）に間質性肺疾患（MedDRA SMQ 狭域）が認められ、いずれも治験薬と関連ありと報告された。Grade 3 の間質性肺疾患が 1 例（0.5%）に認められ、治験薬と関連のある重篤な有害事象として報告された。Grade 4 または Grade 5 の間質性肺疾患は認められなかった。

データカットオフ日：2024 年 3 月 26 日

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動
- ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
 - 特定使用成績調査（長期使用に関する調査）

【選択理由】

- ・ 特定使用成績調査：本剤の使用実態下における本剤長期投与時の副作用等の発現状況を把握するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「重大な副作用」の項に記載し注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドによる注意喚起を行う。
- ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供
 2. 患者向け資材（エルレフィオを投与される方へ）の作成と提供

【選択理由】

- ・ 医療従事者および患者に対し情報提供を行い、間質性肺疾患の発現リスクに関する理解を促す。
- ・ 臨床試験における間質性肺疾患の発現状況および処置等を医療従事者に対し情報提供することで、適切な対応を促す。
- ・ 間質性肺疾患の症状について患者に情報提供することで、早期発見を図る。

重要な不足情報

該当なし

1.2. 有効性に関する検討事項

該当なし

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常の医薬品安全性監視活動	
通常の医薬品安全性監視活動の概要： 副作用，文献・学会情報および外国措置報告等の収集，評価，分析に基づく安全対策の検討（および実行）	
追加の医薬品安全性監視活動	
特定使用成績調査（長期使用に関する調査）	
	<p>【安全性検討事項】 サイトカイン放出症候群（CRS），神経学的事象（免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群（ICANS）含む），感染症，血球減少，低γグロブリン血症，進行性多巣性白質脳症，間質性肺疾患</p> <p>【目的】 本剤を投与された再発又は難治性の多発性骨髄腫患者（RRMM）における使用実態下の安全性および有効性を把握する。 ・主目的：CRS および ICANS の副作用の発現頻度，グレード，発現時期が臨床試験と同程度か，副作用の処置が適切に行われているかを確認する。 ・副次目的：本剤を長期投与した場合のすべての副作用（未知の副作用を含む）の発現状況および有効性（奏効率等）を確認し，リスク・ベネフィットの観点から評価する。</p> <p>【実施計画案】 実施期間：3.5 年 登録期間：2.5 年 目標症例数：375 例（安全性解析対象症例として） 観察期間：本剤投与開始から 1 年間（52 週） 調査方式：全例調査（承認条件に基づく），中央登録方式</p> <p>【実施計画の根拠】 本剤は希少疾患医薬品であること，新有効成分含有医薬品であること，本剤の臨床試験における国内臨床データが限られていること，本剤の臨床試験において承認時までに長期使用データは得られていないこと，および海外においても本剤の市販後の使用経験がないこと等を踏まえ，本剤承認後に本剤が投与された患者の長期使用時の安全性および有効性を早期に確認する必要があるため，特定使用成績調査（全例調査）を計画した。</p> <p>【観察期間の設定根拠】 CRS，神経学的事象（ICANS 含む），感染症，血球減少，低γグロブリン血症および間質性肺疾患については，C1071003 試験（Pool 1）において，いずれの事象も概ね本剤投与から 12 ヶ月以内に発現しており，本剤の投与継続に伴い発現割合が増加する傾向は認められなかった。以上を踏まえ，本剤の安全性を十分に把握・評価でき，有効性の観察が可能な期間として 1 年間と設定した。</p>

【目標症例数の設定根拠】

目標症例数とした 375 例は、臨床試験等の結果から特に注目すべき副作用である CRS の副作用発現割合の推定値の信頼区間の幅（信頼区間の上限値－信頼区間の下限値）を 10%以下の精度で推定することができる例数である。また、安全性検討事項のうち、1003 試験における副作用発現割合が最も低い間質性肺疾患においても、375 例を収集することで少なくとも 1 件確認できる確率は 99.8%である。以上のことから、各安全性検討事項の発現割合を精度よく推定できると考えられ、本剤の各安全性検討事項における製造販売後の副作用発現状況を把握することが可能な症例数であると考ええる。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

安全性定期報告提出時，登録完了時，調査終了時期に結果の報告を行う。

最終報告書および再審査申請資料作成時に安全性の検討ならびに全体の調査結果とその考察についても報告を行う。

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

節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書（RMP）の見直しを行う。

- 新たな安全性検討事項の有無を含む本調査の計画変更の要否検討
- 新たな安全性検討事項に対してリスク最小化計画を策定する必要性についての検討

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

該当なし

4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要： 電子添文および患者向医薬品ガイドによる情報提供	
追加のリスク最小化活動	
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供	
<p>【安全性検討事項】 サイトカイン放出症候群（CRS），神経学的事象（免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群（ICANS）含む），感染症，血球減少，低γグロブリン血症，進行性多巣性白質脳症，間質性肺疾患</p> <p>【目的】 医療関係者に対して，本剤の投与患者の選択，投与方法，投与開始時および投与期間中に注意すべき事項や，発現する可能性のある副作用とその対策等について情報提供し，適正使用に関する理解を促し，安全性の確保を図る。</p> <p>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 納入時に資材について説明・提供し，活用を依頼する。 ・ 企業ホームページおよびPMDA ホームページに掲載する。 <p>【節目となる予定の時期，実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 安全性定期報告時に，副作用の発現傾向，当該資材の配布状況等を確認し，リスク最小化策の強化が必要と判断された場合には，当該資材の改訂，資材配布方法の検討，または新たな対策資材の作成を検討する。</p> <p>報告の予定時期：安全性定期報告時</p>	
患者向け資材（エルレフィオを投与される方へ）の作成と提供	
<p>【安全性検討事項】 サイトカイン放出症候群（CRS），神経学的事象（免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群（ICANS）含む），感染症，血球減少，低γグロブリン血症，進行性多巣性白質脳症，間質性肺疾患</p> <p>【目的】 本剤による副作用の早期発見につながる徴候や症状について，患者の確実な理解を促すため。</p> <p>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 納入時に医療従事者に対して説明・提供し，資材の活用を依頼する。 ・ 企業ホームページおよびPMDA ホームページに掲載する。 <p>【節目となる予定の時期，実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 安全性定期報告時に，副作用の発現傾向，当該資材の配布状況等を確認し，リスク最小化策の強化が必要と判断された場合には，当該資材の改訂，資材配布方法の検討，または新たな対策資材の作成を検討する。</p> <p>報告の予定時期：安全性定期報告時</p>	

使用条件の設定

【安全性検討事項】

サイトカイン放出症候群（CRS）、神経学的事象（免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群（ICANS）含む）

【目的】

製造販売後における安全性を確保するため、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、本剤による治療が適切と判断される症例についてのみ投与されるよう設定する。

【具体的な方法】

(1) 施設要件

本剤納入前に以下の要件を確認し、協力依頼を文書にて行う。

- ・ 医師要件を満たす医師が常勤する施設
- ・ CRS等が発生した際に緊急性のある状況に対応可能であり、自施設または連携施設において入院管理が可能^{*1}、かつ副作用の鑑別に必要な検査の結果が直ちに得られる体制が整っている施設
- ・ 製造販売業者が依頼する本剤の安全対策に協力が可能な施設

*1: バイタルサインの24時間モニタリング設備、高流量の酸素投与が可能な呼吸管理設備および脳波測定設備を有する

(2) 医師要件

本剤納入前に以下の要件を確認し、協力依頼を文書にて行う。

- ・ がん患者の薬物療法に関する十分な知識と経験があり、かつ使用予定の造血器悪性腫瘍の診断および治療に十分な知識と経験を有する医師
- ・ 製造販売業者の担当者が定期的に連絡を取ることが可能な医師
- ・ 製造販売業者が依頼する本剤の安全対策に協力が可能な医師

(3) 医療従事者への事前説明

製造販売業者の担当者は、初回の納品前に、医師、薬剤師、看護師等の医療従事者を対象とした製品説明および安全対策の説明を実施し、必要な資料（電子ファイルを含む）を提供する。

提供資料：

- ・ 電子添文
- ・ 医療従事者向け資料（CRSおよびICANSの管理ガイダンスを含む）
- ・ 患者向け資料（エルレフィオを投与される方へ）

また、製造販売業者の担当者は、以下のことを医療従事者に依頼する。

- ・ 本剤の治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性および危険性を十分説明すること
- ・ 患者又はその家族が本剤による治療中に何らかの異常を感じた場合は、速やかに担当医師に連絡できるよう、患者向け資料（エルレフィオを投与される方へ）内の患者カードに担当医師の緊急連絡先等を記載して案内すること
- ・ 2回目の本剤投与時以降も、患者が患者カードを所持しているかおよび緊急連絡先を把握しているか確認すること

(4) 流通管理

製造販売業者は、製品および安全対策の事前説明が完了し、施設要件および医師要件を満たしている施設への納品を可能とする。なお、2回目以降の納品は制限しない。

【節目となる予定の時期，実施した結果に基づき採択される可能性があるさらなる措置】
収集された安全性情報の検討結果等から、現行の措置内容の終了・変更の要否および追加の措置の要否について検討する。

節目となる予定の時期：安全性定期報告時

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

5.1. 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
副作用，文献・学会情報および外国措置報告等の収集，評価，分析に基づく安全対策の検討（および実行）				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
市販直後調査	なし	販売開始から6ヵ月後	終了	作成済（2025年1月提出）
特定使用成績調査	375例	安全性定期報告時 登録完了時 最終報告書作成時	実施中	安全性定期報告時および調査終了時

5.2. 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
該当なし				

5.3. リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
電子添文および患者向医薬品ガイドによる情報提供		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる 予定の時期	実施状況
市販直後調査による情報提供	販売開始から6ヵ月後	終了
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供	報告の予定時期：安全性定期報告提出時	実施中
患者向け資材（エルレフィオを投与される方へ）の作成と提供	報告の予定時期：安全性定期報告提出時	実施中
使用条件の設定	報告の予定時期：安全性定期報告提出時	実施中