

パドセブ点滴静注用 30mg に係る 医薬品リスク管理計画書

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアステラス製薬株式会社にあります。当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

アステラス製薬株式会社

パドセブ点滴静注用 30mg に係る
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	パドセブ点滴静注用 30mg	有効成分	エンホルツマブ ベドチン (遺伝子組換え)
製造販売業者	アステラス製薬株式会社	薬効分類	87429
	提出年月		令和3年11月

1.1. 安全性検討事項					
【重要な特定されたリスク】	頁	【重要な潜在的リスク】	頁	【重要な不足情報】	頁
重度の皮膚障害	3	Infusion reaction	11	該当なし	12
高血糖	4	肝機能障害	12		
末梢性ニューロパチー	6				
骨髄抑制	7				
感染症	8				
腎機能障害	9				
間質性肺疾患	10				
1.2. 有効性に関する検討事項					頁
該当なし					13

↓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	頁
通常の医薬品安全性監視活動	14
追加の医薬品安全性監視活動	
市販直後調査	14
一般使用成績調査	15
製造販売後臨床試験[EV-902]	16
製造販売後臨床試験[EV-201]	17
製造販売後臨床試験[EV-301]	18
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要	頁
該当なし	18

↓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	頁
通常のリスク最小化活動	19
追加のリスク最小化活動	
市販直後調査による情報提供	19
医療従事者向け資材 (パドセブを適正に処方いただくために) の作成と提供	19
患者向け資材 (パドセブによる治療を受ける患者さんにご家族へ) の作成と提供	19

各項目の内容は RMP の本文でご確認ください。

(別紙様式)

医薬品リスク管理計画書

令和3年11月15日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住 所 : 東京都中央区日本橋本町二丁目5番1号
氏 名 : アステラス製薬株式会社
代表取締役社長 安川 健司

標記について次のとおり提出します。

品目の概要			
承認年月日	2021年9月27日	薬効分類	87429
再審査期間	8年	承認番号	30300AMX00454000
国際誕生日	2019年12月18日		
販売名	パドセブ点滴静注用 30mg		
有効成分	エンホルツマブ ベドチン (遺伝子組換え)		
含量及び剤形	1バイアル中にエンホルツマブ ベドチン (遺伝子組換え) として 33.7 mg を含有する凍結乾燥製剤 (注射剤)		
用法及び用量	通常、成人にはエンホルツマブ ベドチン (遺伝子組換え) として 1回 1.25 mg/kg (体重) を 30分以上かけて点滴静注し、週1回投与を3週連続し、4週目は休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。ただし、1回量として 125 mg を超えないこと。なお、患者の状態により適宜減量する。		
効能又は効果	がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌		
承認条件	1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。 2. 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、本剤の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。		
備考			

変更の履歴

前回提出日

該当なし

変更内容の概要：

該当なし

変更理由：

該当なし

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	
重度の皮膚障害	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none">・白金系抗悪性腫瘍剤及び PD-1/PD-L1 阻害薬による治療歴のある局所進行性又は転移性尿路上皮癌患者を対象とした国際共同第 3 相試験 [EV-301] において、重度の皮膚障害の有害事象発現割合は、本剤群で 77/296 例 (26.0%)、化学療法群で 27/291 例 (9.3%) であった。そのうち Grade3 以上は、本剤群で 16/296 例 (5.4%)、化学療法群で 2/291 例 (0.7%) であった。・白金系抗悪性腫瘍剤及び PD-1/PD-L1 阻害薬による治療歴のある局所進行性又は転移性尿路上皮癌患者を対象とした国際共同第 2 相試験 [EV-201] コホート 1 において、重度の皮膚障害の有害事象発現割合は、33/125 例 (26.4%) であった。そのうち Grade3 以上は、3/125 例 (2.4%) であった。・本剤が投与された国内外の全ての臨床試験において、本剤投与との因果関係が否定できない重度の皮膚障害の重篤症例が致死的な転帰に至った 5 例を含む 21 例報告されている。そのうち、スティーヴンス・ジョンソン症候群 (SJS) は致死的な転帰に至った 2 例を含む 3 例、中毒性表皮壊死融解症 (TEN) は致死的な転帰に至った 1 例を含む 2 例であった (2021 年 4 月 30 日時点)。・米国での製造販売後において、致死的な転帰に至った 7 例を含む 15 例 20 件 (うち 16 件が重篤) の重度の皮膚障害の有害事象が報告された。そのうち SJS は 5 件、TEN は 1 件であった (2020 年 10 月 22 日時点)。・本剤の標的である Nectin-4 は皮膚の表皮に発現することが知られていることから、重度の皮膚障害は本剤の薬理作用に起因すると考えられる。・以上のように、臨床試験及び米国での製造販売後において重度の皮膚障害の症例が報告されており、死亡に至った例も報告されていることから、重要な特定されたリスクとして設定した。
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <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。<ol style="list-style-type: none">1. 一般使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後の使用実態下の当該副作用の発現状況を把握し、新たな追加の医薬品安全性監視活動等の可否を検討するため。</p>

	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常のリスク最小化活動として、電子化された添付文書の「1. 警告」, 「8. 重要な基本的注意」及び「11.1 重大な副作用」の項, 並びに患者向医薬品ガイドに重度の皮膚障害に関して記載して注意喚起し, 休薬・減量・中止規定を電子化された添付文書の「7. 用法及び用量に関連する注意」に設定する。 ・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の作成と提供 2. 患者向け資材の作成と提供 <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験及び製造販売後における有害事象の発現状況及び処置状況を医療従事者及び患者に対し情報提供することで, 適正使用に関する理解を促すため。</p>
高血糖	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・国際共同第3相試験 [EV-301] において, 高血糖関連の有害事象発現割合は, 本剤群で 35/296 例 (11.8%), 化学療法群で 8/291 例 (2.7%) であった。そのうち Grade3 以上は, 本剤群で 21/296 例 (7.1%), 化学療法群で 3/291 例 (1.0%) であった。 ・国際共同第2相試験 [EV-201] コホート1において, 高血糖関連の有害事象発現割合は, 20/125 例 (16.0%) であった。そのうち Grade3 以上は, 10/125 例 (8.0%) であった。 ・本剤が投与された国内外の全ての臨床試験において, 本剤投与との因果関係が否定できない高血糖関連の重篤症例が 17 例報告され, うち 2 例が致死的な転帰に至っている (2021 年 4 月 30 日時点)。 ・臨床試験において本剤 1.25 mg/kg 投与を受けた固形癌患者を対象として検討した結果, 糖尿病の既往及び BMI 30 kg/m² 以上がリスク因子と考えられた。 ・米国での製造販売後において, 致死的な転帰に至った 4 例を含む重篤な高血糖関連の有害事象が 7 例 7 件報告された (2020 年 10 月 8 日時点)。 ・以上のように, 臨床試験及び米国での製造販売後において本剤と高血糖との関連性が認められたことから, 疾患の重篤性及び治療介入の必要性があることを考慮して, 重要な特定されたリスクとして設定した。
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <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。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 一般使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後の使用実態下の当該副作用の発現状況を把握し, 新たな追加の医薬品安全性監視活動等の可否を検討するため。</p>

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、電子化された添付文書の「8. 重要な基本的注意」及び「11.1 重大な副作用」の項，並びに患者向医薬品ガイドに高血糖に関して記載して注意喚起し，休薬・減量・中止規定を電子化された添付文書の「7. 用法及び用量に関連する注意」に，高血糖，糖尿病若しくはその既往歴のある患者又は糖尿病の危険因子（BMI（Body Mass Index）高値等）を有する患者を「9.1 合併症・既往歴等のある患者」にそれぞれ設定する。

・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の作成と提供
2. 患者向け資材の作成と提供

【選択理由】

臨床試験及び製造販売後における有害事象の発現状況及び処置状況を医療従事者及び患者に対し情報提供することで，適正使用に関する理解を促すため。

末梢性ニューロパチー

重要な特定されたリスクとした理由：

- ・国際共同第3相試験 [EV-301] において、末梢性ニューロパチーの有害事象発現割合は、本剤群で 149/296 例 (50.3%)、化学療法群で 100/291 例 (34.4%) であった。そのうち Grade3 以上は、本剤群で 15/296 例 (5.1%)、化学療法群で 8/291 例 (2.7%) であった。
- ・国際共同第2相試験 [EV-201] コホート1において、末梢性ニューロパチーの有害事象発現割合は、70/125 例 (56.0%) であった。そのうち Grade3 以上は、5/125 例 (4.0%) であった。
- ・本剤が投与された国内外の全ての臨床試験において、本剤投与との因果関係が否定できない末梢性ニューロパチーの重篤症例が 10 例報告されている (2021 年 4 月 30 日時点)。
- ・以上のように、臨床試験において本剤と末梢性ニューロパチーの関連性が認められたことから、疾患の重篤性及び治療介入の必要性があることを考慮して、重要な特定されたリスクとして設定した。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・通常の医薬品安全性監視活動
- ・追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
 1. 一般使用成績調査

【選択理由】

製造販売後の使用実態下の当該副作用の発現状況を把握し、新たな追加の医薬品安全性監視活動等の要否を検討するため。

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、電子化された添付文書の「11.1 重大な副作用」の項、並びに患者向医薬品ガイドに末梢性ニューロパチーに関して記載して注意喚起し、休薬・減量・中止規定を電子化された添付文書の「7. 用法及び用量に関連する注意」に、末梢性ニューロパチーを合併している患者を「9.1 合併症・既往歴等のある患者」にそれぞれ設定する。
- ・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の作成と提供
 2. 患者向け資材の作成と提供

【選択理由】

臨床試験及び製造販売後における有害事象の発現状況及び処置状況を医療従事者及び患者に対し情報提供することで、適正使用に関する理解を促すため。

骨髄抑制	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・国際共同第3相試験 [EV-301] において、骨髄抑制の有害事象発現割合は、本剤群で 106/296 例 (35.8%)、化学療法群で 144/291 例 (49.5%) であった。そのうち Grade3 以上は、本剤群で 50/296 例 (16.9%)、化学療法群で 97/291 例 (33.3%) であった。 ・国際共同第2相試験 [EV-201] コホート1において、骨髄抑制の有害事象の発現割合は 62/125 例 (49.6%) であった。そのうち Grade3 以上は、32/125 例 (25.6%) であった。 ・本剤が投与された国内外の全ての臨床試験において、本剤投与との因果関係が否定できない骨髄抑制の重篤症例が 33 例報告されている (2021 年 4 月 30 日時点)。 ・以上のように、臨床試験において本剤と骨髄抑制の関連性が認められたことから、疾患の重篤性及び治療介入の必要性があることを考慮して、重要な特定されたリスクとして設定した。
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <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。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 一般使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後の使用実態下の当該副作用の発現状況を把握し、新たな追加の医薬品安全性監視活動等の要否を検討するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常のリスク最小化活動として、電子化された添付文書の「8. 重要な基本的注意」及び「11.1 重大な副作用」の項、並びに患者向医薬品ガイドに骨髄抑制に関して記載して注意喚起し、休薬・減量・中止規定を電子化された添付文書の「7. 用法及び用量に関連する注意」にそれぞれ設定する。 ・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の作成と提供 2. 患者向け資材の作成と提供 <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験及び製造販売後における有害事象の発現状況及び処置状況を医療従事者及び患者に対し情報提供することで、適正使用に関する理解を促すため。</p>

感染症	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・国際共同第3相試験 [EV-301] において，感染症の有害事象発現割合は，本剤群で 152/296 例（51.4%），化学療法群で 102/291 例（35.1%）であった。そのうち Grade3 以上は，本剤群で 52/296 例（17.6%），化学療法群で 32/291 例（11.0%）であった。本剤群における主な感染症の有害事象は，尿路感染が 26/296 例（8.8%），肺炎が 20/296 例（6.8%），結膜炎が 19/296 例（6.4%）であった。 ・国際共同第2相試験 [EV-201] コホート1において，感染症の有害事象発現割合は，66/125 例（52.8%）であった。そのうち Grade3 以上は，23/125 例（18.4%）であった。多く発現した有害事象は，尿路感染が 24/125 例（19.2%），肺炎が 8/125 例（6.4%），口腔カンジダ症が 7/125 例（5.6%），蜂巣炎が 7/125 例（5.6%）であった。 ・本剤が投与された国内外の全ての臨床試験において，本剤投与との因果関係が否定できない感染症の重篤症例が 42 例報告されている（2021年4月30日時点）。 ・以上のように，臨床試験において本剤と感染症の関連性が認められたことから，疾患の重篤性及び治療介入の必要性があることを考慮して，重要な特定されたリスクとして設定した。
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <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。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 一般使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後の使用実態下の当該副作用の発現状況を把握し，新たな追加の医薬品安全性監視活動等の要否を検討するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常のリスク最小化活動として，電子化された添付文書の「11.1 重大な副作用」の項，並びに患者向医薬品ガイドに感染症に関して記載して注意喚起する。 ・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の作成と提供 2. 患者向け資材の作成と提供 <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験及び製造販売後における有害事象の発現状況及び処置状況を医療従事者及び患者に対し情報提供することで，適正使用に関する理解を促すため。</p>

腎機能障害	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・国際共同第3相試験 [EV-301] において、腎機能障害関連の有害事象発現割合は、本剤群で 50/296 例 (16.9%)、化学療法群で 13/291 例 (4.5%) であった。そのうち Grade3 以上は、本剤群で 10/296 例 (3.4%)、化学療法群で 3/291 例 (1.0%) であった。本剤群における主な腎機能障害関連の有害事象は、血中クレアチニン増加が 26/296 例 (8.8%)、急性腎障害が 19/296 例 (6.4%) であった。 ・国際共同第2相試験 [EV-201] コホート1において、腎機能障害関連の有害事象発現割合は、20/125 例 (16.0%) であった。そのうち Grade3 以上は、5/125 例 (4.0%) であった。多く発現した有害事象は、血中クレアチニン増加が 10/125 例 (8.0%)、急性腎障害が 8/125 例 (6.4%) であった。 ・本剤が投与された国内外の全ての臨床試験において、本剤投与との因果関係が否定できない腎機能障害関連の重篤症例が 28 例報告されている (2021年4月30日時点)。 ・以上のように、臨床試験において本剤と腎機能障害の関連性が認められたことから、疾患の重篤性及び治療介入の必要性があることを考慮して、重要な特定されたリスクとして設定した。
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <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。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 一般使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後の使用実態下の当該副作用の発現状況を把握し、新たな追加の医薬品安全性監視活動等の要否を検討するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常のリスク最小化活動として、電子化された添付文書の「8. 重要な基本的注意」及び「11.1 重大な副作用」の項、並びに患者向医薬品ガイドに腎機能障害に関して記載して注意喚起する。 ・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の作成と提供 2. 患者向け資材の作成と提供 <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験及び製造販売後における有害事象の発現状況及び処置状況を医療従事者及び患者に対し情報提供することで、適正使用に関する理解を促すため。</p>

間質性肺疾患	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・国際共同第3相試験 [EV-301] において、間質性肺疾患の有害事象発現割合は、本剤群で 9/296 例 (3.0%)、化学療法群で 6/291 例 (2.1%) であった。そのうち Grade3 以上は、本剤群で 3/296 例 (1.0%)、化学療法群で 3/291 例 (1.0%) であった。 ・国際共同第2相試験 [EV-201] コホート1において、間質性肺疾患の有害事象発現割合は、3/125 例 (2.4%) であった。そのうち Grade3 以上は、1/125 例 (0.8%) であった。 ・本剤が投与された国内外の全ての臨床試験において、本剤投与との因果関係が否定できない間質性肺疾患の重篤症例が 6 例報告され、うち 3 例が致死的な転帰に至っている (2021 年 4 月 30 日時点)。 ・以上のように、臨床試験において本剤と間質性肺疾患の関連性が認められたことから、疾患の重篤性及び治療介入の必要性があることを考慮して、重要な特定されたリスクとして設定した。
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <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。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 一般使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後の使用実態下の当該副作用の発現状況を把握し、新たな追加の医薬品安全性監視活動等の要否を検討するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常のリスク最小化活動として、電子化された添付文書の「8. 重要な基本的注意」及び「11.1 重大な副作用」の項、並びに患者向医薬品ガイドに間質性肺疾患に関して記載して注意喚起し、休薬・減量・中止規定を電子化された添付文書の「7. 用法及び用量に関連する注意」に、間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者を「9.1 合併症・既往歴等のある患者」にそれぞれ設定する。 ・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の作成と提供 2. 患者向け資材の作成と提供 <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験及び製造販売後における有害事象の発現状況及び処置状況を医療従事者及び患者に対し情報提供することで、適正使用に関する理解を促すため。</p>

重要な潜在的リスク

Infusion reaction

重要な潜在的リスクとした理由：

- ・国際共同第3相試験 [EV-301] において、infusion reaction の有害事象発現割合は、本剤群で 24/296 例 (8.1%)、化学療法群で 12/291 例 (4.1%) であった。そのうち Grade3 以上は、本剤群で 4/296 例 (1.4%)、化学療法群では発現しなかった。本剤群における主な infusion reaction の有害事象は、薬疹が 17/296 例 (5.7%) であった。
- ・国際共同第2相試験 [EV-201] コホート1において、infusion reaction の有害事象発現割合は、4/125 例 (3.2%) であった。Grade3 以上は発現しなかった。多く発現した有害事象は、注入に伴う反応が 4/125 例 (3.2%) であった。
- ・本剤が投与された国内外の全ての臨床試験において、infusion reaction の重篤症例が 5 例報告されているが、本剤投与との因果関係が否定できない症例は認められなかった (2021 年 4 月 30 日時点)。
- ・以上のように、臨床試験において本剤との関連性は明確でないものの重篤な infusion reaction の事象が認められていること、モノクローナル抗体製剤に特徴的な事象であること等を考慮し、重要な潜在的リスクとして設定した。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・通常の医薬品安全性監視活動
- ・追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
 1. 一般使用成績調査

【選択理由】

製造販売後の使用実態下の当該副作用の発現状況を把握し、新たな追加の医薬品安全性監視活動等の要否を検討するため。

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：なし
- ・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の作成と提供

【選択理由】

臨床試験及び製造販売後における有害事象の発現状況及び処置状況を医療従事者に対し情報提供することで、適正使用に関する理解を促すため。

肝機能障害	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・国際共同第3相試験 [EV-301] において、肝機能障害の有害事象発現割合は、本剤群で 55/296 例 (18.6%)、化学療法群で 18/291 例 (6.2%) であった。そのうち Grade3 以上は、本剤群で 10/296 例 (3.4%)、化学療法群で 4/291 例 (1.4%) であった。本剤群における主な肝機能障害の有害事象は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が 36/296 例 (12.2%)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が 27/296 例 (9.1%) であった。 ・国際共同第2相試験 [EV-201] コホート1において、肝機能障害の有害事象発現割合は、25/125 例 (20.0%) であった。そのうち Grade3 以上は、6/125 例 (4.8%) であった。多く発現した有害事象は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が 19/125 例 (15.2%)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が 15/125 例 (12.0%) であった。 ・本剤が投与された国内外の全ての臨床試験において、本剤投与との因果関係が否定できない肝機能障害の重篤症例が 14 例報告されているものの、検査値異常が主であった (2021 年 4 月 30 日時点)。 ・本剤の臨床試験において、Hy's law (Guidance for industry. Drug-Induced Liver Injury: premarketing Clinical Evaluation. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. July 2009 に基づき定義) の臨床検査値の基準に該当する肝機能障害は認められなかった。 ・以上のように、臨床試験において本剤との関連性は明らかでないものの重篤な肝機能障害が認められていることから、重要な潜在的リスクとして設定した。
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <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。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 一般使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後の使用実態下の当該副作用の発現状況を把握し、新たな追加の医薬品安全性監視活動等の要否を検討するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常のリスク最小化活動として、電子化された添付文書の「11.2 その他の副作用」の項に肝機能障害に関連する事象として AST 増加、ALT 増加を記載して注意喚起する。 ・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の作成と提供 <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験及び製造販売後における有害事象の発現状況及び処置状況を医療従事者に対し情報提供することで、適正使用に関する理解を促すため。</p>
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・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討及び実行	
追加の医薬品安全性監視活動	
市販直後調査	
	実施期間：販売開始から6カ月間 評価，報告の予定時期：調査終了から2カ月以内

一般使用成績調査

【安全性検討事項】

重度の皮膚障害，高血糖，末梢性ニューロパチー，骨髄抑制，感染症，腎機能障害，間質性肺疾患，infusion reaction，肝機能障害

【目的】

承認条件に基づき，がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌患者における本剤の使用実態下での副作用について，その発現状況や発現時期，処置及び転帰を把握する。

【実施計画】

実施期間：販売開始日から全例調査の承認条件解除まで

（目標症例 300 例の実施期間：販売開始日から 2 年 6 カ月（予定））

登録期間：販売開始日から全例調査の承認条件解除まで

（目標症例 300 例の登録期間：販売開始日から 1 年間（予定））

観察期間：48 週間

目標症例数：がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌患者 300 例

登録症例数が目標症例数である 300 例に到達する見込みが立った時点で，医薬品医療機器総合機構（以下，PMDA）に相談した上で，調査票の作成・回収を伴わない症例登録へ移行する。なお，全例調査に係る承認条件の見直しが通知されるまでの間は，患者の登録は継続し，必要に応じ調査票を回収して適切な情報を入手できる体制を維持する。

実施方法：全例調査方式にて実施する。

【実施計画の根拠】

目標症例数：がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌患者 300 例

国際共同第 3 相試験 [EV-301] 及び国際共同第 2 相試験 [EV-201] コホート 1 における，本調査の安全性検討事項の発現状況を検討した。各事象の EV-301 及び EV-201 コホート 1 における有害事象発現割合は，それぞれ，重度の皮膚障害 26.0% (77/296 例)，26.4% (33/125 例)，高血糖 11.8% (35/296 例)，16.0% (20/125 例)，末梢性ニューロパチー 50.3% (149/296 例)，56.0% (70/125 例)，骨髄抑制 35.8% (106/296 例)，49.6% (62/125 例)，感染症 51.4% (152/296 例)，52.8% (66/125 例)，腎機能障害 16.9% (50/296 例)，16.0% (20/125 例)，間質性肺疾患 3.0% (9/296 例)，2.4% (3/125 例)，infusion reaction 8.1% (24/296 例)，3.2% (4/125 例) 及び肝機能障害 18.6% (55/296 例)，20.0% (25/125 例) であった。製造販売後での発現割合が同様であると仮定すると，安全性検討事項のうち最も発現割合の低い間質性肺疾患に着目し，2.4%以上の頻度で発現する有害事象を 95%の信頼度で少なくとも 3 例検出可能な症例数として 300 例を設定すれば，全ての安全性検討事項について発現状況を確認可能であると考え，設定した。

観察期間：48 週間

国際共同第 3 相試験 [EV-301] 及び国際共同第 2 相試験 [EV-201] コホート 1 において，安全性検討事項のうち，48 週を超えて初めて発現した有害事象とその症例数は，EV-301 では末梢性ニューロパチー 1 例，感染症 1 例，肝機能障害 1 例，EV-201 のコホート 1 では重度の皮膚障害 1 例，骨髄抑制 1 例，感染症 2 例，腎機能障害 1 例であった。以上より，臨床試験において，安全性検討事項の大部分が 48 週以内に発現しており，48 週を超えた期間で明らかに発現が多くなる事象を認めなかったことから，観察期間を 48 週間と設定した。

	<p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・安全性定期報告時：安全性情報について定期的に検討を行い、安全性定期報告として報告を行うため。 ・報告書作成時：全症例のデータ固定が終わった段階で最終報告書を作成・提出する。 <p>【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基準】</p> <p>節目となる時期に、得られた調査結果を踏まえ、更なる注意喚起や検討が必要と判断する場合には、電子化された添付文書の改訂要否及び新たなリスク最小化策の作成要否や新たな安全性監視活動の実施要否を含めた医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。</p>
<p>製造販売後臨床試験 [EV-902]</p>	
	<p>製造販売承認日以降は、製造販売後臨床試験に切り替えて継続する。</p> <p>【目的】</p> <p>同等又は代替の治療法がないプラチナ製剤を含む化学療法歴及び PD-1/PD-L1 阻害薬による治療歴のある局所進行性又は転移性尿路上皮癌患者において、エンホルツマブ ベドチン（遺伝子組換え）の拡大アクセスを提供する。</p> <p>【実施計画】</p> <p>実施期間：製造販売承認日～薬価収載後、市場において本剤の使用が可能となるまで 試験デザイン：多施設共同非盲検拡大治験。国際共同試験として実施中の EV-902 試験を製造販売承認日以降は製造販売後臨床試験として継続実施する。 対象：本剤の投与歴、本剤を投与される可能性のある臨床試験への参加経験、実施中である本剤の他の臨床試験への適格性、及び他の代替治療選択肢のいずれも有さない、プラチナ製剤を含む化学療法歴及び PD-1/PD-L1 阻害薬による治療歴のある局所進行性又は転移性尿路上皮癌患者 投与期間：被験者に病勢進行が認められたと治験担当医師が判断するまで、被験者に許容できない毒性が認められるまで、市場において本剤の使用が可能となるまで、中止が被験者の最善の利益であると治験担当医師が判断するまで、又は中止基準のいずれかに該当するまでのうち、いずれか早い時点まで本剤を投与する。 主要評価項目：安全性 目標症例数：約 20 例（日本人症例数）</p> <p>【実施計画の根拠】</p> <p>同等又は代替の治療法がないプラチナ製剤を含む化学療法歴及び PD-1/PD-L1 阻害薬による治療歴のある局所進行性又は転移性尿路上皮癌患者に対して本剤の拡大アクセスを提供する国際共同試験について、製造販売承認取得後は製造販売後臨床試験として継続する。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・安全性定期報告時：安全性情報について定期的に検討を行い、安全性定期報告として報告を行うため。 ・報告書作成時：試験終了時に最終報告書を作成・提出する。 <p>【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基準】</p> <p>節目となる時期に、得られた試験結果を踏まえ、更なる注意喚起や検討が必要と判断する場合には、電子化された添付文書の改訂要否及び新たなリスク最小化策の作成要否や新たな安全性監視活動の実施要否を含めた医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。</p>

製造販売後臨床試験 [EV-201]

製造販売承認日以降は、製造販売後臨床試験に切り替えて継続する。

【目的】

Cohort 1 ではプラチナ製剤を含む化学療法歴及び PD-1/PD-L1 阻害薬による治療歴のある局所進行性又は転移性尿路上皮癌患者，Cohort 2 では PD-1/PD-L1 阻害薬による治療歴のあるシスプラチン不適応及びプラチナ製剤投与歴のない局所進行性又は転移性尿路上皮癌患者において，エンホルツマブ ベドチン（遺伝子組換え）の安全性及び客観的奏効率（ORR）等の有効性を検討する。

【実施計画】

実施期間：製造販売承認日～試験終了日

試験デザイン：多施設共同非盲検試験。国際共同第 2 相試験として実施中の EV-201 試験を製造販売承認日以降は製造販売後臨床試験として継続実施する。

投与期間：被験者に病勢進行が認められたと治験担当医師が判断するまで，被験者に許容できない毒性が認められるまで，中止が被験者の最善の利益であると治験担当医師が判断するまで，又は中止基準のいずれかに該当するまでのうち，いずれか早い時点まで本剤を投与する。

主要評価項目：独立画像評価機関判定による ORR

本試験に組み入れられ本剤投与を受けた症例数：13 例（日本人症例数）

【実施計画の根拠】

PD-1/PD-L1 阻害薬による治療歴のある局所進行性又は転移性尿路上皮癌患者において，エンホルツマブ ベドチン（遺伝子組換え）の安全性及び有効性を検討する国際共同第 2 相試験について，製造販売承認取得後は製造販売後臨床試験として継続する。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

・安全性定期報告時：安全性情報について定期的に検討を行い，安全性定期報告として報告を行うため。

・報告書作成時：試験終了時に最終報告書を作成・提出する。

【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基準】

節目となる時期に，得られた調査結果を踏まえ，更なる注意喚起や検討が必要と判断する場合には，電子化された添付文書の改訂要否及び新たなリスク最小化策の作成要否や新たな安全性監視活動の実施要否を含めた医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。

製造販売後臨床試験 [EV-301]

製造販売承認日以降は、製造販売後臨床試験に切り替えて継続する。

【目的】

プラチナ製剤を含む化学療法歴及び PD-1/PD-L1 阻害薬による治療歴のある局所進行性又は転移性尿路上皮癌患者に対し、エンホルツマブ ベドチン（遺伝子組換え）の安全性及び全生存期間（OS）等の有効性について化学療法を対照として評価する。

【実施計画】

実施期間：製造販売承認日～試験終了日

試験デザイン：多施設共同非盲検ランダム化試験。国際共同第3相試験として実施中の EV-301 試験を製造販売承認日以降は製造販売後臨床試験として継続実施する。

投与期間：被験者に病勢進行が認められたと治験担当医師が判断するまで、被験者に許容できない毒性が認められるまで、中止が被験者の最善の利益であると治験担当医師が判断するまで、又は中止基準のいずれかに該当するまでのうち、いずれか早い時点まで本剤を投与する。

主要評価項目：OS

本試験に組み入れられ本剤投与を受けた症例数：36例（日本人症例数）

【実施計画の根拠】

プラチナ製剤を含む化学療法歴及び PD-1/PD-L1 阻害薬による治療歴のある局所進行性又は転移性尿路上皮癌患者において、エンホルツマブ ベドチン（遺伝子組換え）の安全性及び有効性を検討する国際共同第3相試験について、製造販売承認取得後は製造販売後臨床試験として継続する。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

- ・安全性定期報告時：安全性情報について定期的に検討を行い、安全性定期報告として報告を行うため。
- ・報告書作成時：試験終了時に最終報告書を作成・提出する。

【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基準】

節目となる時期に、得られた調査結果を踏まえ、更なる注意喚起や検討が必要と判断する場合には、電子化された添付文書の改訂要否及び新たなリスク最小化策の作成要否や新たな安全性監視活動の実施要否を含めた医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。

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： 電子化された添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供	
追加のリスク最小化活動	
市販直後調査による情報提供	
	実施時期：販売開始から6カ月間 評価、報告の予定時期：調査終了から2カ月以内
医療従事者向け資材（パドセブを適正に処方いただくために）の作成と提供	
	<p>【安全性検討事項】 重度の皮膚障害、高血糖、末梢性ニューロパチー、骨髄抑制、感染症、腎機能障害、間質性肺疾患、infusion reaction、肝機能障害</p> <p>【目的】 本剤による副作用について、医療従事者の確実な理解及び患者への適切な指導を促すため。</p> <p>【具体的な方法】 医療従事者へ資材を配布し、資材の活用を依頼する。また、PMDA ホームページに掲載する。</p> <p>【節目となる予定時期、実施した結果に基づき採択される可能性のある更なる措置】 安全性定期報告時に副作用の発現状況を確認し、リスク最小化策のさらなる強化が必要と判断される場合には、資材の改訂や提供方法等を確認する。</p>
患者向け資材（パドセブによる治療を受ける患者さんとご家族へ）の作成と提供	
	<p>【安全性検討事項】 重度の皮膚障害、高血糖、末梢性ニューロパチー、骨髄抑制、感染症、腎機能障害、間質性肺疾患</p> <p>【目的】 本剤による副作用の可能性、及び早期発見につながる症状について、患者の確実な理解を促すため。</p> <p>【具体的な方法】 医療従事者へ資材を配布し、資材の活用を依頼する。また、PMDA ホームページに掲載する。</p> <p>【節目となる予定時期、実施した結果に基づき採択される可能性のある更なる措置】 安全性定期報告時に副作用の発現状況を確認し、リスク最小化策のさらなる強化が必要と判断される場合には、資材の改訂や提供方法等を確認する。</p>

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

5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討及び実行				
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	該当せず	販売開始から6カ月	販売開始日から実施予定	調査終了から2カ月以内
一般使用成績調査	300例／300例	・安全性定期報告時 ・報告書作成時	販売開始日から実施予定	2025年6月予定
製造販売後臨床試験 [EV-902]	約20例	・安全性定期報告時 ・報告書作成時	製造販売承認日から実施予定	2022年12月予定
製造販売後臨床試験 [EV-201]	13例	・安全性定期報告時 ・報告書作成時	製造販売承認日から実施予定	2025年6月予定
製造販売後臨床試験 [EV-301]	36例	・安全性定期報告時 ・報告書作成時	製造販売承認日から実施予定	2024年8月予定

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		
電子化された添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる予定の時期	実施状況
市販直後調査による情報提供	販売開始から6カ月間	販売開始日から実施予定
医療従事者向け資材（パドセブを適正に処方いただくために）の作成と提供	安全性定期報告時	販売開始時から実施予定
患者向け資材（パドセブによる治療を受ける患者さんご家族へ）の作成と提供	安全性定期報告時	販売開始時から実施予定