

パドセブ点滴静注用 20mg、30mg
に係る
医薬品リスク管理計画書

アステラス製薬株式会社

(別紙様式2)

パドセブ点滴静注用 20mg、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 20mg 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
提出年月日		令和7年5月26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】
重度の皮膚障害	Infusion reaction	なし
高血糖	肝機能障害	
末梢性ニューロパシー		
骨髄抑制		
感染症		
腎機能障害		
間質性肺疾患		
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
一般使用成績調査
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

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 (パドセブを適正にご処方いただくために) の作成と提供
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

各項目の内容は RMP の本文でご確認ください。

(別紙様式 1)

医薬品リスク管理計画書

会社名：アステラス製薬株式会社

品目の概要			
承認年月日	① 2023 年 2 月 6 日 ② 2021 年 9 月 27 日	薬効分類	87429
再審査期間	8 年	承認番号	① 30500AMX00019000 ② 30300AMX00454000
国際誕生日	2019 年 12 月 18 日		
販売名	① パドセブ点滴静注用 20 mg ② パドセブ点滴静注用 30 mg		
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 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 24.0 mg を含有する凍結乾燥製剤（注射剤） ② 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。 ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は，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 2 週連続し，3 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	根治切除不能な尿路上皮癌		
承認条件	医薬品リスク管理計画を策定の上，適切に実施すること。 <がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌> 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	2023 年 2 月 6 日に，パドセブ点滴静注用 20 mg の剤形追加承認を取得。 2024 年 9 月 24 日に，「根治切除不能な尿路上皮癌」の効能又は効果，用法及び用量の変更に係る承認事項一部変更承認を取得。		

変更の履歴	
前回提出日	令和 6 年 09 月 24 日
変更内容の概要：	① 通常の医薬品安全性監視活動として「重度の皮膚障害に関する後向き症例レビューの実施」を追記。
変更理由：	① SJS/TEN と類似の臨床症状を呈する本剤特異的な皮膚障害が報告されていることから、製造販売承認後に重度の皮膚障害を発現した症例の病理組織学的特徴及びそれに基づいた治療の詳細や患者プロファイルを分析・評価する目的で、重度の皮膚障害に関する後向き症例レビューを実施するため。

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	
重度の皮膚障害	
	重要な特定されたリスクとした理由： ・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。 ・治療歴のない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-302] において、重度の皮膚障害の有害事象発現割合は、本剤とペムブロリズマブ（遺伝子組換え）の併用療法群で 119/440 例 (27.0%)、白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法群で 33/433 例 (7.6%) であった。そのうち Grade3 以上は、本剤とペムブロリズマブ（遺伝子組換え）の併用療法群で 13/440 例 (3.0%)、白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法群で 1/433 例 (0.2%) 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、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 7 例を含む 61 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 8 例、中毒性表皮壊死融解症（TEN）は致死的な転帰に至った 2 例を含む 5 例であった（2023 年 8 月 8 日時点）。 ・国内外の製造販売後において、致死的な転帰に至った 51 例を含む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関連の重篤症例が 235 例報告された。そのうち SJS は 65 例、TEN は 54 例であった（2023 年 8 月 8 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、臨床試験及び国内外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。 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として、以下を実施する。 1. <u>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</u> 2. <u>国内における本剤単独治療を受けた尿路上皮癌患者を対象に、製造販売承認後に重度の皮膚障害を発現した症例の病理組織学的特徴及びそれに基づいた治療の詳細や患者プロファイルを、Global Safety Database を用いて記述的に分析・評価することを目的とした、後向き症例レビューの実施</u> ・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。 <u>また、SJS/TEN と類似の臨床症状を呈する本剤特異的な皮膚障害が報告されていることから、製造販売承認後に重度の皮膚障害を発現した症例の病理組織学的特徴及びそれに基づいた治療の詳細や患者プロファイルを分析・評価するため。</u>
	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「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。 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。
高血糖	
	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、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。 ・ 国際共同第 3 相試験 [EV-302] において、高血糖関連の有害事象発現割合は、本剤とペムブロリズマブ（遺伝子組換え）の併用療法群で 85/440 例 (19.3%)、白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法群で 15/433 例 (3.5%) であった。そのうち Grade3 以上は、本剤とペムブロリズマブ（遺伝子組換え）の併用療法群で 38/440 例 (8.6%)、白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法群で 4/433 例 (0.9%) 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 41 例報告され、うち 9 例が致死的な転帰に至っている（2023 年 8 月 8 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。 ・ 国内外での製造販売後において、致死的な転帰に至った 26 例を含む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 119 例報告された（2023 年 8 月 8 日時点）。 ・ 以上のように、臨床試験及び国内外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。 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「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。 ・国際共同第3相試験〔EV-302〕において、末梢性ニューロパチーの有害事象発現割合は、本剤とペムブロリズマブ（遺伝子組換え）の併用療法群で293/440例（66.6%）、白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法群で60/433例（13.9%）であった。そのうちGrade3以上は、本剤とペムブロリズマブ（遺伝子組換え）の併用療法群で34/440例（7.7%）、白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法群では発現しなかった。 ・本剤が投与された国内外の全ての臨床試験において、致死的な転帰に至った2例を含む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30例報告されている（2023年8月8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。 - 医療従事者向け資材の作成と提供 - 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	
	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、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。 - 国際共同第3相試験〔EV-302〕において、骨髄抑制の有害事象発現割合は、本剤とペムブロリズマブ（遺伝子組換え）の併用療法群で155/440例（35.2%）、白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法群で365/433例（84.3%）であった。そのうちGrade3以上は、本剤とペムブロリズマブ（遺伝子組換え）の併用療法群で65/440例（14.8%）、白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法群で275/433例（63.5%）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、致死的な転帰に至った8例を含む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54例報告されている（2023年8月8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。 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。 - 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可否を検討するため。 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「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。 - 医療従事者向け資材の作成と提供 - 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。

感染症	
	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、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。 ・国際共同第3相試験〔EV-302〕において、感染症の有害事象発現割合は、本剤とペムブロリズマブ（遺伝子組換え）の併用療法群で265/440例（60.2%）、白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法群で160/433例（37.0%）であった。そのうちGrade3以上は、本剤とペムブロリズマブ（遺伝子組換え）の併用療法群で77/440例（17.5%）、白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法群で75/433例（17.3%）であった。本剤とペムブロリズマブ（遺伝子組換え）の併用療法群における主な感染症の有害事象は、尿路感染が91/440例（20.7%）、COVID-19が63/440例（14.3%）、肺炎が27/440例（6.1%）、結膜炎が27/440例（6.1%）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、致死的な転帰に至った15例を含む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78例報告されている（2023年8月8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。
	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。 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。

腎機能障害	
	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、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。 ・国際共同第3相試験〔EV-302〕において、腎機能障害関連の有害事象発現割合は、本剤とペムブロリズマブ（遺伝子組換え）の併用療法群で 87/440 例（19.8%）、白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法群で 104/433 例（24.0%）であった。そのうち Grade3 以上は、本剤とペムブロリズマブ（遺伝子組換え）の併用療法群で 30/440 例（6.8%）、白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法群で 17/433 例（3.9%）であった。本剤とペムブロリズマブ（遺伝子組換え）の併用療法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 39/440 例（8.9%）、急性腎障害が 27/440 例（6.1%）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、致死的な転帰に至った8例を含む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42例報告されている（2023年8月8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。
	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「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。 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。
間質性肺疾患	
	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、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。 ・国際共同第3相試験〔EV-302〕において、間質性肺疾患の有害事象発現割合は、本剤とペムブロリズマブ（遺伝子組換え）の併用療法群で45/440例（10.2%）、白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法群で2/433例（0.5%）であった。そのうちGrade3以上は、本剤とペムブロリズマブ（遺伝子組換え）の併用療法群で17/440例（3.9%）、白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法群で2/433例（0.5%）であった。 ・間質性肺疾患の有害事象は、EV + Pembro Combo ISS 集団^aでEV Mono ISS 集団^bよりも発現割合が高かった（10.3%対3.3%）。 ・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22例報告され、うち5例が致死的な転帰に至っている（2023年8月8日時点）。 ・国内外での製造販売後において、致死的な転帰に至った21例を含む本剤投与との因果関係が否定できない間質性肺疾患関連の重篤症例が160例報告された（2023年8月8日時点）。 ・以上のように、臨床試験及び国内外での製造販売後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。	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「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。 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。
--	---

^a EV-103 試験（SGN22E-002）の用量漸増コホート、コホート A 及びコホート K、並びに EV-302 試験（SGN22E-003）の国際共同パートと日本固有の Safety run-in で、開始用量として 1.25 mg/kg のエンホルツマブ ベドチンとペムブロリズマブの併用療法を受けた全ての被験者。

^b EV-101 試験（ASG-22CE-13-2）、EV-102 試験（7465-CL-0101）、EV-103 試験（SGN22E-002）コホート K の EV 単剤療法群、EV-201 試験（SGN22E-001）、EV-203 試験（7465-CL-1104）、及び EV-301 試験（7465-CL-0301）で、開始用量として 1.25 mg/kg のエンホルツマブ ベドチン単剤療法を受けた全ての被験者。

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。 ・国際共同第3相試験〔EV-302〕において、infusion reactionの有害事象発現割合は、本剤とペムブロリズマブ（遺伝子組換え）の併用療法群で5/440例（1.1%）、白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法群で8/433例（1.8%）であった。Grade3以上は、両群で発現しなかった。本剤とペムブロリズマブ（遺伝子組換え）の併用療法群における主なinfusion reactionの有害事象は、注入に伴う反応が3/440例（0.7%）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infusion reactionの重篤症例が2例報告されている（2023年8月8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	
	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、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。 ・国際共同第 3 相試験 [EV-302] において、肝機能障害の有害事象発現割合は、本剤とペムブロリズマブ（遺伝子組換え）の併用療法群で 135/440 例（30.7%）、白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法群で 58/433 例（13.4%）であった。そのうち Grade3 以上は、本剤とペムブロリズマブ（遺伝子組換え）の併用療法群で 28/440 例（6.4%）、白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法群で 12/433 例（2.8%）であった。本剤とペムブロリズマブ（遺伝子組換え）の併用療法群における主な肝機能障害の有害事象は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が 76/440 例（17.3%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が 69/440 例（15.7%）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、致死的な転帰に至った 2 例を含む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 40 例報告されているものの、主に報告された事象は検査値異常に関するものであった（2023 年 8 月 8 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、重要な潜在的风险として設定した。
	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「11.2 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。 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。

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 of 医薬品安全性監視活動	
通常 of 医薬品安全性監視活動 of 概要： 副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等 of 収集・確認・分析に基づく安全対策 of 検討及び実行 国内における本剤単独治療を受けた尿路上皮癌患者を対象に、製造販売承認後に重度 of 皮膚障害を発現した症例 of 病理組織学的特徴及びそれに基づいた治療 of 詳細や患者プロフィールを、 Global Safety Database を用いて記述的に分析・評価することを目的とした、後向き症例レビュー of 実施^c	
追加 of 医薬品安全性監視活動	
一般使用成績調査	
	【安全性検討事項】 重度 of 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 of 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 of 承認条件解除まで 登録期間：販売開始日から登録終了 of 施設案内完了まで 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 2022 年 3 月 31 日までに本剤 of 投与が開始された患者を調査票 of 作成・回収対象とし、2022 年 4 月 1 日以降に本剤 of 投与が開始される患者を調査票 of 新規作成・回収を伴わない症例登録 of みの対象とする。ただし、調査票 of 新規作成・回収を伴わない症例登録は、令和 5 年 8 月 10 日付け厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課事務連絡「「医療用医薬品 of 全例調査方式による使用成績調査に関する Q & A について」の一部改正について」 of 適用により不要とする。 実施方法：全例調査方式にて実施する。 【実施計画 of 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 of 安全性検討事項 of 発現状況を検討した。各事象 of 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 of 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 of 発現割合

^c 調査対象症例：2025 年 1 月 31 日までに入手した累積症例

	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。 【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：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。 【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	
医療従事者向け資材（パドセブを適正にご処方いただくために）の作成と提供	
	【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】 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。 【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。 【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。
患者向け資材（パドセブによる治療を受ける患者さんとお家族へ）の作成と提供	
	【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 【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。 【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。 【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。

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 国内における本剤単独治療を受けた尿路上皮癌患者を対象に、製造販売承認後に重度の皮膚障害を 発現した症例の病理組織学的特徴及びそれに基づいた治療の詳細や患者プロフィールを、Global Safety Database を用いて記述的に分析・評価することを目的とした、後向き症例レビューの実施 ^c				
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	終了	作成済み（2022 年 7 月提出）
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	実施中	2025 年 6 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	終了
医療従事者向け資材（パドセブを適正に ご処方いただくために）の作成と提供	安全性定期報告時	実施中
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	実施中