

**エムパベリ皮下注 1080 mg/lに係る
医薬品リスク管理計画書**

Swedish Orphan Biovitrum Japan 株式会社

エムパベリ皮下注 1080 mg に係る
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	エムパベリ皮下注1080 mg	有効成分	ペグセタコプラシ
製造販売業者	Swedish Orphan Biovitrum Japan株式会社	薬効分類	873999
提出年月		2026年4月1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】
過敏症	髄膜炎菌感染症	該当なし
	感染症（髄膜炎菌を除く）	
	本剤投与中止による重篤な溶血	
1.2. 有効性に関する検討事項		
該当なし		

↓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
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
該当なし

↓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（医療従事者向け適正使用ガイド、患者安全性カード）の作成、提供
患者向け資材（エムパベリによる治療を始める発作性夜間ヘモグロビン尿症の患者さんとそのご家族の方へ、患者安全性カード）の作成、提供

各項目の内容は RMP の本文でご確認ください。

医薬品リスク管理計画書

会社名： Swedish Orphan Biovitrum Japan 株式会社

品目の概要			
承認年月日	2023年3月27日	薬効分類	873999
再審査期間	8年	承認番号	30500AMX00117000
国際誕生日	2021年5月14日		
販売名	エムパベリ皮下注 1080mg		
有効成分	ペグセタコبران		
含量及び剤形	1バイアル (20 mL) 中にペグセタコبران 1080 mg を含有する皮下注製剤		
用法及び用量	通常、成人には、ペグセタコبرانとして1回 1080 mg を週2回皮下投与する。なお、十分な効果が得られない場合には、1回 1080 mg を3日に1回の間隔で皮下投与することができる。		
効能又は効果	発作性夜間ヘモグロビン尿症		
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. 本剤の投与が、発作性夜間ヘモグロビン尿症の診断、治療に精通し、本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関のもとで、髄膜炎菌感染症の診断、治療に精通した医師との連携を取った上でのみ行われるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。 		
備考			

変更の履歴
前回提出日：2025年2月1日
変更内容の概要： <ul style="list-style-type: none">● 患者向け資材（エムパベリによる治療を始める発作性夜間ヘモグロビン尿症の患者さんとそのご家族の方へ）（軽微変更）● 患者安全性カード（軽微変更）
変更理由： 電子添文改訂に伴う変更（軽微変更）

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	
過敏症	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本剤の有効成分であるペグセタコプランは、40 kDa の直鎖型ポリエチレングリコール（PEG）分子の各末端に共有結合した2つの同一のペンタデカペプチドからなる対称分子である。本剤のペプチド部分は補体 C3 に結合し、補体カスケードを幅広く阻害する。40 kDa の PEG 部分は溶解性を改善し、薬剤投与した際に体内での滞留時間を延長させる。PEG は毒性が非常に低く、その単純な構造のために免疫原性は低いとも考えられている¹⁾。一方で、PEG に対する過敏症の既往歴がある患者は、本剤に対して過敏症を発症するリスクが高まると考えられる。</p> <p>国際共同第 III 相試験（APL2-302 試験）において、80 例中 5 例（6.3%）に本剤投与に関連する過敏症 [MedDRA 標準検索式（SMQ）] として、急性呼吸不全、紅斑、過敏性肺臓炎、機械性蕁麻疹及びそう痒症（各基本語で 1 件ずつ）が報告された。過敏症による死亡例はなかった。なお、過敏性肺臓炎は重篤であり、本剤の投与中止に至った。また、急性呼吸不全は医学的レビューにより、過敏症反応は認められなかったと評価された。アナフィラキシーやアナフィラキシー様反応などの重度の過敏症反応、及び重度の皮膚反応の発現例は報告されていない。</p> <p>過敏症のリスクは、本剤の作用機序及び PEG による免疫原性の可能性に関する報告に基づく、理論上の特定されたリスクと考える。 以上のことから、重要な特定されたリスクに設定した。</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】 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</p> <p>【選択理由】 製造販売後において、本剤投与における過敏症の発現状況を把握するため。</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 <ol style="list-style-type: none"> 1. 添付文書の「2. 禁忌」及び「11. 副作用」の項で注意喚起する。 2. 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 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材の作成、提供 2. 患者向け資材の作成、提供 <p>【選択理由】 医療従事者、患者に対し、本剤投与後に過敏症が発症するおそれがあることを情報提供し、理解を促すため。</p>
重要な潜在的リスク	
髄膜炎菌感染症	

	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>補体 C3 を含む補体系成分の阻害は、莢膜形成細菌に対する自然免疫能を低下させる可能性がある。これにより、本剤で治療された患者では、髄膜炎菌感染症の発症リスクが高まるおそれがある。</p> <p>いくつかの研究において、先天性補体欠損症の重要な臨床的影響として、莢膜形成細菌により引き起こされる感染症に対する感受性の増加が報告されており、具体的には、C3 及びその調節因子（H 因子及びI 因子）の欠乏が、肺炎球菌、インフルエンザ菌、髄膜炎菌により引き起こされる重度の再発性細菌感染症と関連すると考えられている²⁾。また、抗補体（C5）抗体製剤を使用すると、髄膜炎菌感染症に対する感受性が高まることが示されており、C5 抗体製剤で治療された発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）患者において、重篤な髄膜炎菌感染症が認められたとの報告もある³⁾。</p> <p>しかしながら、髄膜炎菌、肺炎球菌及びインフルエンザ菌 b 型に対するワクチンを接種した PNH 患者に対する本剤の臨床試験において、髄膜炎菌感染症の報告はない。したがって、PNH 患者を対象とした臨床試験から入手可能な安全性データにおいては、本剤が C5 抗体製剤で認められている髄膜炎菌感染症のリスクと同様のリスクがあるかは不明である。</p> <p>以上のことから、重要な潜在的リスクに設定した。</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】 通常のみ薬品安全性監視活動 追加のみ薬品安全性監視活動 ・ 特定使用成績調査</p> <p>【選択理由】 製造販売後において、本剤投与における髄膜炎菌感染症の発現状況を把握するため。</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】 ・ 通常のみリスク最小化活動 1. 添付文書の「1. 警告」、「2. 禁忌」、「8. 重要な基本的注意」、「9.1 合併症・既往歴等のある患者」、及び「11.1 重大な副作用」の項で注意喚起する。 2. 患者向のみ薬品ガイドによる情報提供 ・ 追加のみリスク最小化活動 1. 医療従事者向け資材の作成、提供 2. 患者向け資材の作成、提供</p> <p>【選択理由】 医療従事者及び患者に対し、本剤投与により髄膜炎菌感染症の発症リスクが増加する可能性があること、ワクチン接種の必要性及び感染症が疑われる異常が認められた場合は、適切な治療を速やかに開始することを情報提供し、確実に適切な治療を行うよう理解を促すため。</p>
<p>感染症（髄膜炎菌を除く）</p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>補体 C3 を含む補体系成分の阻害は、莢膜形成細菌に対する自然免疫能を低下させる可能性があり、本剤で治療された患者では、特に莢膜形成細菌による重篤な感染症の発症リスクが高まるおそれがある。</p>

	<p>国際共同第 III 相試験（APL2-302 試験）では、ペグセタコプランが単独投与された 80 名のうち 48 名（60%）が敗血症以外の感染症（髄膜炎菌を除く）を発現した。これらの事象の大部分が軽度 [28 名（35.0%）] 又は中等度 [13 名（16.3%）] であった。7 名で重篤な感染症（胃腸炎 3 件、上気道感染、細菌感染、COVID-19 及び憩室炎各 1 件）が報告された。死亡は COVID-19（外国人）1 名で本剤との因果関係は医師により否定できると判断された。</p> <p>また、3 名で重篤な敗血症（髄膜炎菌を除く）（処置後敗血症、敗血症及び胆道性敗血症各 1 件）が報告された。</p> <p>現時点では、髄膜炎菌、肺炎球菌及びインフルエンザ菌 b 型に対するワクチンを接種した PNH 患者に対する本剤の他の臨床試験も含め、莢膜形成細菌による重篤な感染症や髄膜炎の有害事象の報告はなく、莢膜形成細菌による重篤な感染症の発症リスクを高めるという明確なエビデンスはない。しかしながら、本剤は作用機序から莢膜形成細菌による重篤な感染症の発症リスクを高める可能性がある。以上のことから、重要な潜在的リスクに設定した。</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】 通常のみ薬品安全性監視活動 追加のみ薬品安全性監視活動 ・ 特定使用成績調査</p> <p>【選択理由】 製造販売後において、本剤投与における感染症（髄膜炎菌を除く）の発現状況を把握するため。</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"> ・ 通常のみリスク最小化活動 <ol style="list-style-type: none"> 1. 添付文書の「1. 警告」、「2. 禁忌」、「8. 重要な基本的注意」、「9.1 合併症・既往歴等のある患者」、及び「11.1 重大な副作用」の項で注意喚起する。 2. 患者向み薬品ガイドによる情報提供 ・ 追加のみリスク最小化活動 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材の作成、提供 2. 患者向け資材の作成、提供 <p>【選択理由】 医療従事者、患者に対し、本剤投与により感染症（髄膜炎菌を除く）の発症リスクが増加する可能性があること、ワクチン接種の必要性及び感染症が疑われる異常が認められた場合は、適切な治療を速やかに開始することを情報提供し、確実に適切な治療を行うよう理解を促すため。</p>
<p>本剤投与中止による重篤な溶血</p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>補体 C3 の阻害は、変異幹細胞クローンによって産生された循環血中赤血球を溶血から保護する。PNH 患者で本剤の投与中止により、本剤投与で破壊されずに残存した赤血球が、急激に破壊される可能性があることから、急性溶血性クリーゼを引き起こすリスクがある⁴⁾。</p> <p>国際共同第 III 相試験（APL2-302 試験）において、本剤又はエクリズマブの投薬欠落あるいは投薬遅延により、溶血を引き起こした症例は報告されていない。しかし</p>

	<p>ながら、補体阻害剤による治療を受けている PNH 患者で、補体阻害剤中止時に効果的な代替療法で治療されない場合は、本剤投与中止による重篤な溶血のリスクが高まるおそれがある。</p> <p>以上のことから、重要な潜在的リスクに設定した。</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】 通常 医薬品安全性監視活動 追加 医薬品安全性監視活動 ・ 特定使用成績調査</p> <p>【選択理由】 製造販売後において、PNH 患者における本剤投与中止による重篤な溶血の発現状況を把握するため。</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 リスク最小化活動 <ol style="list-style-type: none"> 1. 添付文書の「8. 重要な基本的注意」の項で注意喚起する。 2. 患者向医薬品ガイドによる情報提供 ・ 追加 リスク最小化活動 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材の作成、提供 2. 患者向け資材の作成、提供 <p>【選択理由】 医療従事者及び患者に対し、本剤投与中止による重篤な溶血が認められるおそれがあることを情報提供し、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															
<p>通常の医薬品安全性監視活動の概要： 自発報告、文献／学会情報、外国措置報告等の収集、確認及び分析に基づく安全対策の検討及び実行。</p>															
追加の医薬品安全性監視活動															
特定使用成績調査															
<p>[安全性検討事項] 過敏症、髄膜炎菌感染症、感染症（髄膜炎菌を除く）、本剤投与中止による重篤な溶血</p> <p>[目的] 本剤が投与されたPNH患者を対象として、使用実態下における本剤の安全性及び有効性に関する情報を収集する。</p> <p>[実施計画案] 調査対象患者：本剤が投与されたPNH患者 調査予定症例数：本剤が投与されたすべてのPNH患者〔目標症例数（安全性解析対象として）：100例〕 登録予定期間：5年 調査予定期間：6年 実施方法：全例調査 観察期間：最長1年まで。ただし投与を中止した場合には、最終投与日から8週間の観察を行う。</p> <p>[実施計画の根拠] 調査予定症例数： 国内の中等症以上のPNH患者数は、2015年度から2020年度の特定医療費受給者証所持者数において、2020年度は927名と報告されている（下表参照）。</p> <p style="text-align: center;">表 特定医療費（指定難病）受給者証所持者数</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th style="width: 15%;">発作性夜間ヘモグロビン尿症</th> <th>2015年度</th> <th>2016年度</th> <th>2017年度</th> <th>2018年度</th> <th>2019年度</th> <th>2020年度</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td>342名</td> <td>441名</td> <td>622名</td> <td>764名</td> <td>844名</td> <td>927名</td> </tr> </tbody> </table> <p>引用先：難病情報センター、2015～2020年度の特定医療費受給者証所持者数より https://www.nanbyou.or.jp/entry/5354</p> <p>一方、レトロスペクティブな研究によると、エクリズマブのみを投与されている患者の約72%で、ヘモグロビン（Hb）濃度が12g/dL未満の貧血が認められる⁵⁾。また、大半の患者（53%）は乳酸脱水素酵素濃度の改善及び輸血回数の減少を認めるpartial responderに分類され、患者の33%は症状が持続し輸血回数に変化がないpoor responderに分類されると報告されている⁶⁾。</p> <p>これらに基づき、症状を発現して本剤が投与される推定使用患者数を以下のとおり算出した。 現在、PNHの診断技術及び診断フローは確立していることから、今後、中等症以上のPNH患者は毎年10%程度増加していくと仮定し、2023年には約1200名が診断されていると想定される。この1200名の中等症以上のPNH患者のうち、80%程度が</p>		発作性夜間ヘモグロビン尿症	2015年度	2016年度	2017年度	2018年度	2019年度	2020年度		342名	441名	622名	764名	844名	927名
発作性夜間ヘモグロビン尿症	2015年度	2016年度	2017年度	2018年度	2019年度	2020年度									
	342名	441名	622名	764名	844名	927名									

C5 阻害剤による治療に進むと仮定すると、約 960 名となる。このうち、C5 抗体製剤で十分な効果が得られない PNH 患者の割合を 33% とすると、本剤が投与される可能性のある患者数は約 300 名となるが、新たな投与方法及び競合製品が使用可能となる状況を踏まえると、1/3 程度の約 100 名（安全性解析対象症例として）が本剤の推定患者になると想定した。

調査予定期間：

国際共同第 III 相試験（APL-302 試験及び継続投与試験である APL-307 試験）の試験期間を考慮し、本調査で実施可能な期間を設定した。観察期間は国際共同第 III 相試験（APL2-302 試験）における観察期間を考慮して設定した。

〔節目となる予定の時期及びその根拠〕

- 安全性定期報告書提出時
- 中間報告書作成時
- 最終報告書作成時

〔当該医薬品安全性監視活動の結果に基づき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〕

安全性定期報告、中間報告及び最終報告の結果を踏まえ、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。

- 新たな安全性検討事項に対する追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を設定する必要があるかについての評価
- 現行の安全性検討事項に対する追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を変更する必要があるかについての評価

参考文献：

- 1) Schellekens H, Hennink WE, Brinks V. The immunogenicity of polyethylene glycol: facts and fiction. *Pharm Res.* 2013;30(7):1729-34.
- 2) Lewis LA, Ram S. Meningococcal disease and the complement system. *Virulence.* 2014;5(1):98-126.
- 3) ソリリス点滴静注 300mg 医薬品インタビューフォーム. 2020;12(16):66.
- 4) Risitano AM, Marotta S, Ricci P, et al. Anti-complement treatment for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: time for proximal complement inhibition? A position paper from the SAAWP of the EBMT. *Front Immunol.* 2019;10:1157.
- 5) McKinley CE, Richards SJ, Munir T, et al. Extravascular hemolysis due to C3-loading in patients with PNH treated with eculizumab: defining the clinical syndrome. *Blood.* 2017;130(suppl 1):3471.
- 6) DeZern, A., et al. Predictors of hemoglobin response to eculizumab therapy in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Eur J Haematol.* 2013;90(1):16-24.

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： 添付文書及び患者向医薬品ガイドを通じて、本剤投与のリスクに関する情報を提供する。	
追加のリスク最小化活動	
医療従事者向け資材（医療従事者向け適正使用ガイド、患者安全性カード）の作成、提供	
	<p>[安全性検討事項] 過敏症、髄膜炎菌感染症、感染症（髄膜炎菌を除く）、本剤投与中止による重篤な溶血</p> <p>[目的] 本剤の安全性情報、副作用の早期検出と適切な診断・治療のための情報を医療従事者に提供し、適正使用及び安全性に関する理解と注意を促す。</p> <p>[具体的な方法]</p> <ul style="list-style-type: none"> - 納入時に医薬情報担当者（MR）等が提供・説明し、当該資材の活用を依頼する。 - 企業のウェブサイトに掲載する。 <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] 安全性定期報告時及び再審査申請時に、安全性検討事項に該当する項目を確認する。新たなリスク最小化活動の実施が必要な場合又は新たな安全性検討事項が追加された場合は、資材の改訂又は追加資材の作成を検討する。</p>
患者向け資材（エムパベリによる治療を始める発作性夜間ヘモグロビン尿症の患者さんとそのご家族の方へ、患者安全性カード）の作成、提供	
	<p>[安全性検討事項] 過敏症、髄膜炎菌感染症、感染症（髄膜炎菌を除く）、本剤投与中止による重篤な溶血</p> <p>[目的] 本剤による副作用の早期発見につながる自覚症状について、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 MR 等が患者向け資材を提供・説明し、資材の活用（患者に対する説明と提供）を依頼する。 - 企業のウェブサイトに掲載する。 <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] 安全性定期報告時及び再審査申請時に、安全性検討事項に該当する項目を確認する。新たなリスク最小化活動の実施が必要な場合又は新たな安全性検討事項が追加された場合は、資材の改訂又は追加資材の作成を検討する。</p>

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

5. 1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
自発報告、文献／学会情報、外国措置報告等の収集、確認及び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	販売開始後 6 ヶ月	終了	作成済み (2024 年 4 月提出済み)
特定使用成績調査	100 例	- 安全性定期報告書提出時 - 中間報告書作成時 - 最終報告書作成時	実施中	- 中間報告書作成時 - 最終報告書作成時

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
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		
添付文書及び患者向医薬品ガイドを通じて、本剤投与のリスクに関する情報を提供する。		
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	販売開始後 6 ヶ月	終了
医療従事者向け資材（医療従事者向け適正使用ガイド、患者安全性カード）の作成、提供	- 安全性定期報告書提出時 - 再審査申請時	実施中
患者向け資材（エムパベリによる治療を始める発作性夜間ヘモグロビン尿症の患者さんとそのご家族の方へ、患者安全性カード）の作成、提供	- 安全性定期報告書提出時 - 再審査申請時	実施中

