AsahiKASEI

sobi

日本標準商品分類番号	873999

医薬品リスク管理計画対象製品

医薬品リスク管理計画（RMP）

エムパベリ®を適正にご使用いただくために

エムパベリ®適正使用ガイド

1. 警告

1.1 本剤は補体経路を阻害するため、髄膜炎菌、肺炎球菌、インフルエンザ菌等の莢膜形成細菌による重篤な感染症を発症することがあり、特に髄膜炎菌感染症は急激に重症化し、死亡に至るおそれもあるため、以下の点に十分注意すること。[5.2、11.1.1、11.1.2参照]

1.1.1 本剤の投与に際しては、髄膜炎菌等による感染症の初期徴候（発熱、頭痛、項部硬直等）に注意して観察を十分に行い、髄膜炎菌等の感染症が疑われた場合には、直ちに診察し、抗菌剤の投与等の適切な処置を行うこと。

1.1.2 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の接種歴を確認し、未接種又は追加接種が必要な場合は、原則、本剤投与前にワクチンを接種すること。必要に応じて、本剤投与中のワクチンの追加接種を考慮すること。

1.1.3 髄膜炎菌感染症は致命的な経過をたどることがあるので、緊急時に十分に措置できる医療施設及び医師のもとで、あるいは髄膜炎菌感染症の診断及び治療が可能な医療施設との連携下で投与すること。

1.1.4 髄膜炎菌等の感染症のリスクについて患者に説明し、感染症の初期徴候を確実に理解させ、感染症に関連する症状が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。

1.2 発作性夜間ヘモグロビン尿症に十分な知識を持つ医師のもとで、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、本剤投与開始に先立ち、本剤は疾病を完治させる薬剤ではないことを含め、本剤の有効性及び危険性を患者又はその家族に十分説明し、同意を得てから投与すること。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 髄膜炎菌感染症に罹患している患者［症状を悪化させるおそれがある。］［11.1.2参照］

2.2 肺炎球菌、インフルエンザ菌等の莢膜形成細菌による重篤な感染症に罹患している患者［症状を悪化させるおそれがある。］［11.1.1参照］

2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者［11.1.3参照］

補体（C3）阻害剤

薬価基準収載

エムパベリ®皮下注1080mg

ペグセタコプラン皮下注製剤

EMPAVELI® for Subcutaneous Injection 1080mg

劇薬、処方箋医薬品※

※注意－医師等の処方箋により使用すること

旭化成ファーマ株式会社　Swedish Orphan Biovitrum Japan株式会社

CONTENTS

1. はじめに …… 2

2. エムパベリについて …… 3

3. 安全性上検討すべき事項 …… 4

3.1 莢膜形成細菌による重篤な感染症のリスク …… 4

・エムパベリによる莢膜形成細菌による重篤な感染症のリスク …… 4

・莢膜形成細菌による感染症のリスク管理 …… 6

・髄膜炎菌感染症や重篤な細菌性感染症の対処方法 …… 7

3.2 ワクチン接種 …… 8

・エムパベリ投与前のワクチン接種の必要性 …… 8

・ワクチン接種の確認 …… 10

3.3 患者資材 …… 11

・エムパベリ®患者安全性カード …… 11

3.4 エムパベリの中止／中断後の溶血のリスク …… 12

・エムパベリの中止／中断後の溶血のリスク …… 12

3.5 過敏性のリスクについて …… 13

・アレルギー反応のリスクについて …… 13

・アレルギー反応が疑われる際の主な徴候及び症状 …… 13

4. エムパベリの投与対象及び投与方法（自己投与） …… 14

4.1 エムパベリの投与対象 …… 14

・APL2-302試験における選択基準・除外基準 …… 14

・効能又は効果、効能又は効果に関連する注意 …… 15

4.2 エムパベリの投与方法（自己投与） …… 16

・用法及び用量、用法及び用量に関連する注意 …… 16

・エムパベリの投与方法（自己投与） …… 17

・エムパベリ®自己投与マニュアル、エムパベリ®スターターキット、エムパベリ®治療記録冊子 …… 20

5. 安全性 …… 21

5.1 副作用発現状況 …… 21

・副作用 …… 21

・エムパベリによる莢膜形成細菌による感染症の発現状況 …… 21

・APL2-302試験における副作用 …… 22

5.2 注目すべき有害事象 …… 25

・APL2-302試験における注目すべき有害事象 …… 25

6. Q&A …… 33

7. 参考文献 …… 35

8. ドラッグインフォメーション …… 37

1. はじめに

エムパベリ（一般名：ペグセタコプラン）は、補体カスケードの上流を阻害することにより発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）の血管内溶血及び血管外溶血の両方を制御する補体（C3）阻害剤です。

PNHは慢性的な補体介在性溶血を特徴とし、主にホスファチジルイノシトールグリカンークラスA（PIGA）遺伝子の体細胞変異によって誘発されます。この遺伝子変異はグリコシルホスファチジルイノシトール（GPI）の生合成を阻害して成熟血液細胞表面のGPIアンカー型補体調節タンパク質を欠損させるため、細胞は補体による攻撃に曝されることになります[1)]。PNHは生命を脅かしうる慢性かつ後天性の希少な血液疾患であり、補体を介した消耗性の溶血性貧血、骨髄機能不全及び血栓症のリスクを高める特徴があります。制御されていない補体活性化は、補体（C5）依存的な膜侵襲複合体（MAC）を介する血管内溶血及び赤血球表面へのC3フラグメントの蓄積を介する血管外溶血を誘導します[2,3)]。

PNHによる疾病負荷は大きく、高頻度にみられる症状は疲労（80%）、呼吸困難（64%）及びヘモグロビン尿（62%）です。PNH患者の多くは、血栓塞栓症リスクの顕著な増加など、慢性的な溶血に起因する臨床的に重大な血液学的転帰をたどり、最終的には血栓症が生じた臓器の障害などにより死に至ることもあります[4)]。PNHは1年間に100万人あたり1～10人の割合で発生し、診断年齢の中央値は30代前半であり、患者の男女比に差はなく、明らかな民族的又は地理的な傾向は認められません[5)]。日本でのPNHの有病率は100万人あたり約3.6人と推定されています[6)]。

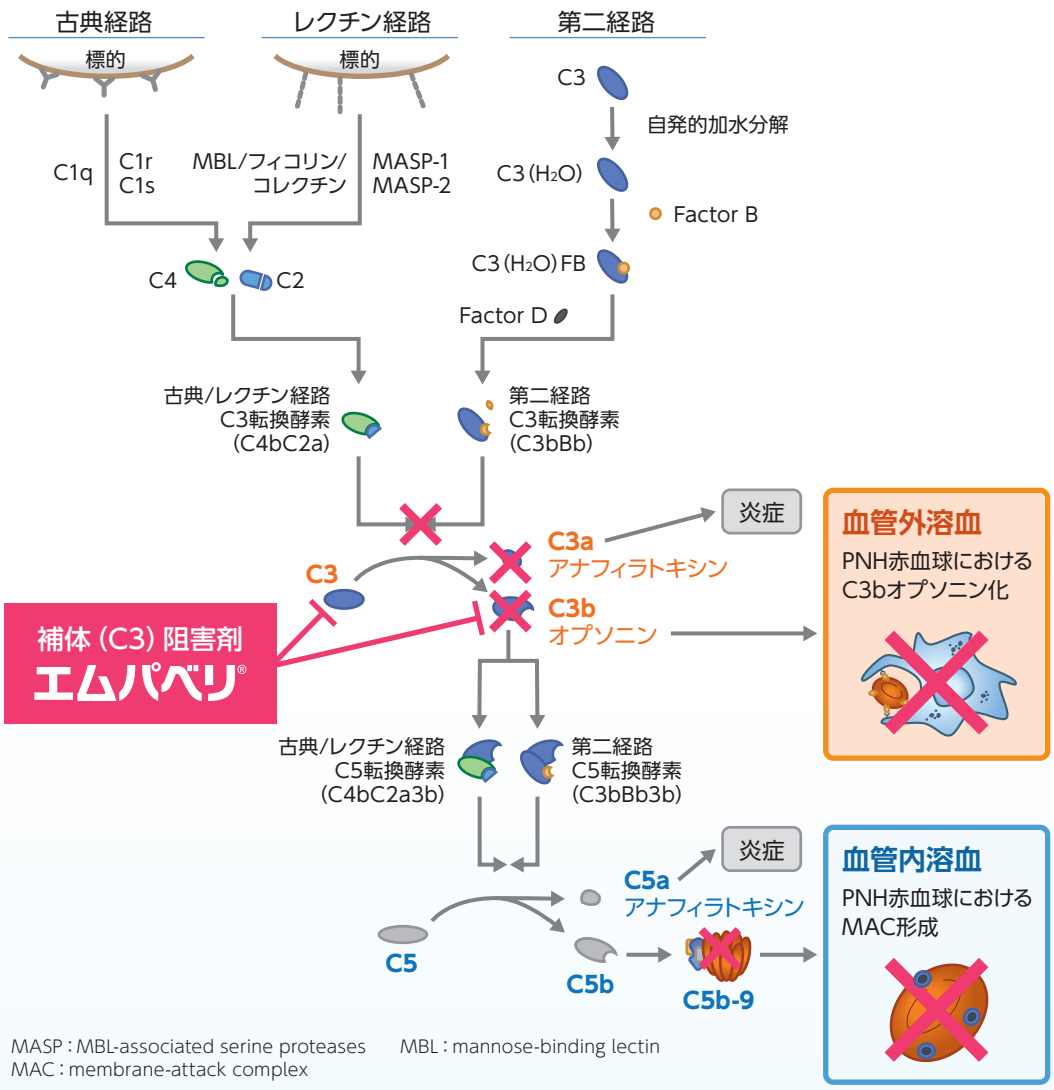
この度、日本人を含む国際共同第Ⅲ相試験（APL2-302試験）において、エクリズマブを投与してもヘモグロビン（Hb）値が10.5g/dL未満のPNH患者に対するエムパベリの有効性及び安全性が確認されたことから、2023年3月に「発作性夜間ヘモグロビン尿症」を効能又は効果として製造販売承認を取得しました。

本冊子は、エムパベリを適正に使用していただくために、対象患者の選択、エムパベリ投与時の注意事項、発現のおそれのある注意すべき有害事象などについて解説しています。最新の電子添文とあわせて本冊子をご熟読いただき、内容を十分にご理解の上エムパベリをご処方ください。

2. エムパベリについて

・エムパベリは、補体（C5）阻害剤（エクリズマブ又はラブリズマブ）による適切な治療を受けているにも関わらず、十分な効果が得られていない患者さんに投与される注射剤です。
・エムパベリはC3及びC3bを阻害することで、血管内溶血とともに血管外溶血も防ぐことが期待されています。エムパベリは、補体C3タンパク質及びその活性化フラグメントC3bに高親和性で結合することにより、C3の開裂と補体活性化の下流エフェクターの生成を調節します。
・PNHでは、血管外溶血はC3bによるオプソニン化により促進されますが、血管内溶血は下流のMACにより介在されます。
・エムパベリは、補体カスケードの上流で作用することで、C3b及びMAC形成の両方を抑制し補体カスケードを幅広く阻害します。その結果、血管外溶血及び血管内溶血を引き起こす機序を制御します[7]。
・エムパベリのこれらの機序はPNH患者において、補体を介した溶血作用を持続的に減少させると考えられます。

■ 補体カスケードとエムパベリの作用（イメージ図）



MASP：MBL-associated serine proteases　MBL：mannose-binding lectin
MAC：membrane-attack complex

Merle NS, et al.：Front Immunol 6：262, 2015
Dunkelberger JR, et al.：Cell Res 20：34, 2010
Berentsen S, et al.：Ther Adv Hematol 10：2040620719873321, 2019
Cho H.：Korean J Pediatr 58：239, 2015
Nesargikar PN, et al.：Eur J Microbiol Immunobiol (Bp) 2：103, 2012
Janeway CA, et al.：The Complement System and Innate Immunity. In Immunobiology：The Immune System in Health and Disease 2001. New York：Garland Science.
Risitano AM, et al.：Front Immunol 10：1157, 2019
Zwarthoff SA, et al.：Front Immunol 9：1691, 2018より作成

3. 安全性上検討すべき事項

3.1 莢膜形成細菌による重篤な感染症のリスク

■ エムパベリによる莢膜形成細菌による重篤な感染症のリスク

●電子添文における記載内容

1. 警告
1.1 本剤は補体経路を阻害するため、髄膜炎菌、肺炎球菌、インフルエンザ菌等の莢膜形成細菌による重篤な感染症を発症することがあり、特に髄膜炎菌感染症は急激に重症化し、死亡に至るおそれもあるため、以下の点に十分注意すること。[5.2、11.1.1、11.1.2参照]
1.1.1 本剤の投与に際しては、髄膜炎菌等による感染症の初期徴候（発熱、頭痛、項部硬直等）に注意して観察を十分に行い、髄膜炎菌等の感染症が疑われた場合には、直ちに診察し、抗菌剤の投与等の適切な処置を行うこと。
1.1.2 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の接種歴を確認し、未接種又は追加接種が必要な場合は、原則、本剤投与前にワクチンを接種すること。必要に応じて、本剤投与中のワクチンの追加接種を考慮すること。
1.1.3 髄膜炎菌感染症は致命的な経過をたどることがあるので、緊急時に十分に措置できる医療施設及び医師のもとで、あるいは髄膜炎菌感染症の診断及び治療が可能な医療施設との連携下で投与すること。
1.1.4 髄膜炎菌等の感染症のリスクについて患者に説明し、感染症の初期徴候を確実に理解させ、感染症に関連する症状が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。
1.2 発作性夜間ヘモグロビン尿症に十分な知識を持つ医師のもとで、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、本剤投与開始に先立ち、本剤は疾病を完治させる薬剤ではないことを含め、本剤の有効性及び危険性を患者又はその家族に十分説明し、同意を得てから投与すること。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.1 髄膜炎菌感染症に罹患している患者［症状を悪化させるおそれがある。］［11.1.2参照］
2.2 肺炎球菌、インフルエンザ菌等の莢膜形成細菌による重篤な感染症に罹患している患者［症状を悪化させるおそれがある。］［11.1.1参照］

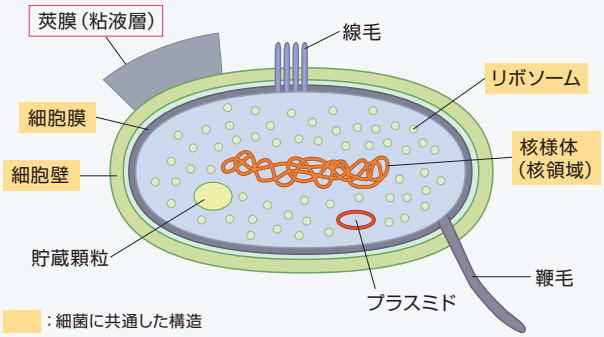
本剤のご使用にあたっては、電子添文をご熟読ください。

●エムパベリによる莢膜形成細菌による重篤な感染症のリスク

・他の補体治療と同様に、エムパベリでも莢膜形成細菌による重篤な感染症のリスクがあります。
・リスク軽減策として、エムパベリ投与を受ける患者は、髄膜炎菌A型、C型、W型及びY型ワクチン、肺炎球菌ワクチン、並びにインフルエンザ菌b型ワクチンを、原則としてエムパベリ初回投与の2週間以上前に接種している必要があります。
・なお、国際共同第Ⅲ相試験（APL2-302試験）では、日本は髄膜炎菌B型による感染症の流行地域ではないこと、及び髄膜炎菌B型による感染症の報告が減少傾向であること[8]から、日本では髄膜炎菌B型ワクチン接種は行いませんでした。
・APL2-302試験では、治験薬投与開始の2週間以上前に予防接種を受けなかった被験者は、予防接種後14日以上にわたり抗菌薬の予防的投与を受ける必要があるとされていました。

【莢膜形成細菌[9]】

莢膜は生体内で増殖した菌体の表面に顕著に形成され、通常、莢膜を有する細菌は持たない細菌よりも貪食細胞による食菌作用に抵抗するため、莢膜の存在は細菌の病原性と深い関係があります。髄膜炎菌、肺炎球菌、インフルエンザ菌などが莢膜を形成するとされています。



本剤のご使用にあたっては、電子添文をご熟読ください。

■ 莢膜形成細菌による感染症のリスク管理

●髄膜炎菌感染症や重篤な感染症の徴候及び症状

・エムパベリの投与により、髄膜炎や敗血症を含む、重篤あるいは致死的な感染症の発症リスクが高まる可能性があります。
・重篤な感染症は早期発見、早期に抗菌薬の投与などの適切な処置が行われない場合、急激に重症化し死に至ることもあります。
・重篤な感染症に関連する以下のような初期徴候や症状がみられた場合には、直ちに主治医に連絡するよう患者さん及び介護者にお伝えください。

- **発熱**
- **寒気**
- **頭痛**
- **吐き気、嘔吐**
- **発疹**
- **筋肉の痛み（インフルエンザのときのような）**
- **紫斑・点状出血**
- **息切れ**
- **脈が速い**
- **冷や汗**
- **首筋や背中のこわばり**
- **光に対する過敏な感覚**
- **錯乱**
- **激しい痛みや不快感**　　など

本剤のご使用にあたっては、電子添文をご熟読ください。

■ 髄膜炎菌感染症や重篤な細菌性感染症の対処方法

●髄膜炎菌感染症や重篤な細菌性感染症の対処方法

・髄膜炎菌感染症や重篤な細菌性感染症は早期発見、早期に抗菌薬の投与などの適切な処置が行われない場合、急激に重症化し死に至ることもあります。
・髄膜炎菌感染症や重篤な細菌性感染症が疑われる場合には、これらの感染症に精通した医師と連携の上、直ちに診察、抗菌剤の投与などの適切な処置を行ってください。
・「細菌性髄膜炎診療ガイドライン2014」では、髄膜炎菌に対して、感受性検査が判明するまでは第3世代セフェム系抗菌薬のセフトリアキソン又はセフォタキシムが標準治療薬とされています[10)]。

●侵襲性髄膜炎菌感染症（IMD）発症時の報告[11)]

・2013年4月に髄膜炎菌による髄膜炎及び敗血症は「侵襲性髄膜炎菌感染症」として全数把握の5類感染症（2015年5月21日以降、届出方法が診断後「7日以内」から「直ちに」、さらに2016年11月21日以降、血液、髄液以外に「その他無菌部位」から病原体が検出された症例も届出対象へ変更）となりました。
・IMDは、症状の進行の早さとその重篤度から患者が1例でも出た場合は「アウトブレイク」と捉え、「即対応」が原則となっています。
・届出の詳細につきましては「侵襲性髄膜炎菌感染症発生時対応ガイドライン〔第一版〕2022年3月31日」[11)]をご参照ください。

●侵襲性インフルエンザ菌・肺炎球菌感染症発症時の報告

・2013年4月に「侵襲性インフルエンザ菌感染症」及び「侵襲性肺炎球菌感染症」も5類の全数把握疾患に追加され、医師は診断後7日以内の届出が義務付けられています。
・届出につきましては、厚生労働省のウェブサイト、また「侵襲性インフルエンザ菌感染症」及び「侵襲性肺炎球菌感染症」の詳細な情報は国立感染症研究所のウェブサイトをご参照ください。

3.2 ワクチン接種

■ エムパベリ投与前のワクチン接種の必要性

●電子添文における記載内容

5. 効能又は効果に関連する注意

5.2 本剤は、補体C3及びC3bに結合し、補体経路を阻害するため、髄膜炎菌、肺炎球菌及びインフルエンザ菌をはじめとする莢膜形成細菌による感染症を発症しやすくなる可能性があることから、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤投与の是非を慎重に検討し、適切な対象患者に使用すること。また、本剤投与に際しては、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の接種歴を確認し、未接種又は追加接種が必要な場合は、原則、本剤投与開始の少なくとも2週間前までにそれらのワクチンを接種すること。[1.1、11.1.1、11.1.2、17.1.1参照]

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 髄膜炎菌感染症の既往のある患者

髄膜炎菌感染症に罹患しやすくなるおそれがある。

9.1.2 感染症の患者又は感染症が疑われる患者

特に莢膜形成細菌（髄膜炎菌、肺炎球菌、インフルエンザ菌等）による感染症に罹患しやすくなるおそれがある。

11. 副作用

11.1 重大な副作用

11.1.1 感染症（頻度不明）

肺炎球菌、インフルエンザ菌等の莢膜形成細菌による重篤な感染症があらわれることがある。[1.1、2.2、5.2参照]

11.1.2 髄膜炎菌感染症（頻度不明）

髄膜炎又は敗血症を発症し、急速に生命を脅かす、あるいは死亡に至るおそれがある。本剤の投与に際しては、当該感染症の初期徴候（発熱、頭痛、項部硬直、羞明、精神状態の変化、痙攣、悪心・嘔吐、紫斑、点状出血等）等の観察を十分に行うこと。髄膜炎菌感染症が疑われた場合には、直ちに診察し、抗菌剤の投与等の適切な処置を行うこと。[1.1、2.1、5.2参照]

本剤のご使用にあたっては、電子添文をご熟読ください。

●ワクチン接種の必要性

・「警告（☞p.4）」にも記載したとおり、髄膜炎菌、肺炎球菌及びインフルエンザ菌などの莢膜形成細菌に対する感染リスクを軽減するため、エムパベリ投与開始の少なくとも2週間前までに以下のワクチン接種が必要となります（ただし、本剤投与の治療遅延によるリスクが、感染症の発症リスクを上回る場合は除きます）。

● 髄膜炎菌ワクチン

髄膜炎菌ワクチンは、5年ごとを目安に追加接種することがガイドラインで推奨されています[12)]。また、「過去5年以内に髄膜炎菌ワクチンを接種していない場合で、無脾症、持続性補体欠損症、HIV感染などの疾患を有する者や脾臓摘出例では0.5mLを2回接種する（2回目は初回接種から8週以上の間隔をあけて接種する）」と記載されています[12)]。

● 肺炎球菌ワクチン

肺炎球菌ワクチン再接種問題検討委員会によると、23価肺炎球菌莢膜ポリサッカライドワクチン（PPSV23）の再接種による臨床的な有効性のエビデンスは明確になっていませんが、症例によっては追加接種を繰り返すことを考慮しても良いと考えられ、「初回接種から5年以上経過した者を対象とする（注釈　なお、無脾、脾機能不全の小児及び成人に対して初回接種から5年以上経過している場合接種対象者に含める）」と記載されています[13)]。

● インフルエンザ菌b型ワクチン

APL2-302試験では、上記ワクチンに加え、インフルエンザ菌b型に対するワクチンの接種歴又は治験薬投与開始14日後までの接種を必須としました。

・なお、臨床試験ではワクチン接種後2週間未満でエムパベリによる治療を開始する場合には、ワクチン接種後2週間までは感染症の発症抑制のために適切な抗菌薬による治療を行うこととしていました。

【ワクチン接種と重篤な感染症のリスク】

・ワクチン接種では、重篤な感染症の予防に十分でない可能性があります。

・エムパベリ治療中は、髄膜炎菌、肺炎球菌及びインフルエンザ菌などの莢膜形成細菌による感染症の初期徴候がないか観察し、感染が疑われた場合は直ちに診察し、必要に応じて適切な抗生物質で治療する必要があります。

・患者さん及び介護者には、髄膜炎菌感染症や重篤な感染症の徴候及び症状（☞p.6）を説明し、直ちに医療機関を受診するようお伝えください。

●ワクチン追加接種の必要性

・ワクチン追加接種に関しては、最新のガイドライン（「医療関係者のためのワクチンガイドライン」、「肺炎球菌ワクチン再接種のガイダンス」）を参照し、必要に応じてご検討ください[12,13)]。

■ ワクチン接種の確認

・エムパベリは、流通管理が承認条件となっています。患者さんは原則、髄膜炎菌、肺炎球菌及びインフルエンザ菌b型のワクチン接種を受ける必要があります。
・ワクチン接種が確認された患者さんに対して、患者コード（エムパベリ交付番号）が付与されます。この患者コードは、エムパベリを発注する際に必要となります。また、この患者コードとワクチン接種日等の必要事項を「エムパベリ®患者安全性カード（☞p.11）」に記入をお願いします。
・患者さんはエムパベリを薬局で受け取る場合、この番号を提示する必要があります。
・詳細については、医薬情報担当者もしくはコールセンター［旭化成ファーマ株式会社　くすり相談窓口 フリーダイヤル 0120-114-936（9：00～17：45/土日祝、休業日を除く）］までお問い合わせください。

個人情報について
提供されるすべての情報は、Sobiのデータプライバシーポリシーに従って、また提供された目的に従って管理されます。Sobiでの個人データの保護方法に関するすべての情報については、https://www.sobi.com/en/policiesにある当社のポリシーを参照してください。これらの情報の使用に同意しない場合は、Webページに記載されている連絡先までご連絡ください。

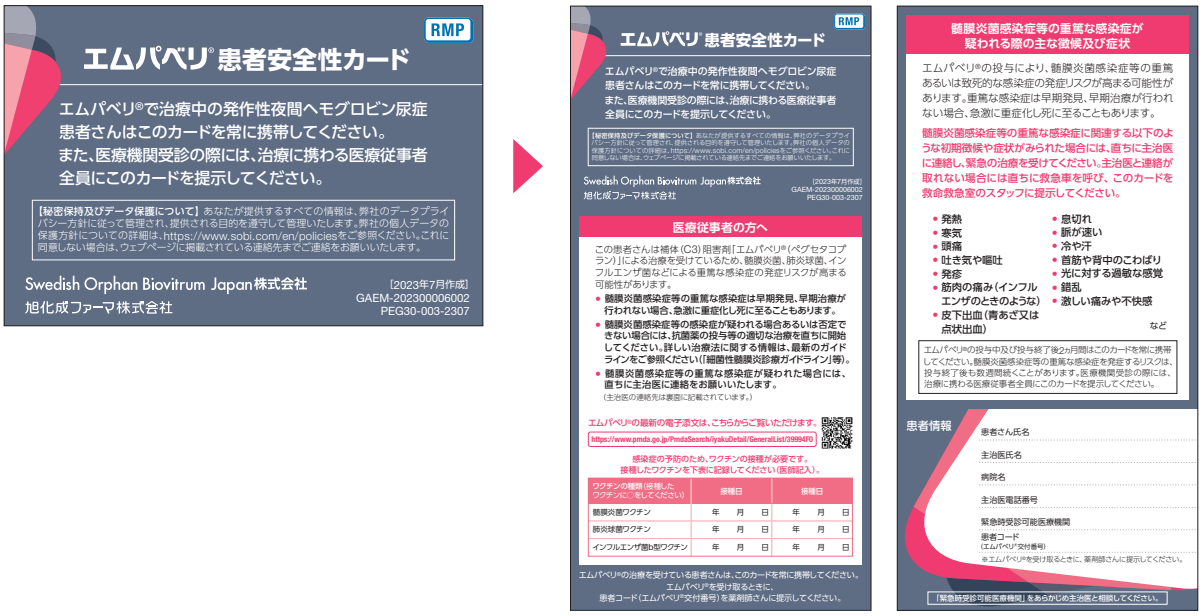
本剤のご使用にあたっては、電子添文をご熟読ください。

3.3 患者資材

■ エムパベリ®患者安全性カード

・「エムパベリ®患者安全性カード」は患者さんがエムパベリによる治療を受けていることを知らせるカードです（三つ折りカードサイズ）。
・カードに患者さん氏名、主治医氏名、病院名、主治医電話番号、緊急時受診可能医療機関などの必要事項を記入してもらい、患者さんには本カードを常に携帯するようお伝えください。
・また、医療機関受診の際には、受診先及び薬剤部／調剤薬局の医療関係者（医師、看護師、薬剤師など）にこのカードを提示するようお伝えください。

エムパベリ®患者安全性カード（三つ折り）



・その他にも「エムパベリ®患者冊子」、「エムパベリ®自己投与マニュアル（☞p.20）」、「エムパベリ®スターターキット（☞p.20）」、「エムパベリ®治療記録冊子（☞p.20）」をご用意しておりますので、ぜひご活用ください。

エムパベリ®患者冊子

エムパベリ®自己投与マニュアル

エムパベリ®スターターキット

エムパベリ®治療記録冊子

本剤のご使用にあたっては、電子添文をご熟読ください。

3.4 エムパベリの中止／中断後の溶血のリスク

■ エムパベリの中止／中断後の溶血のリスク

・エムパベリの投与を中止／中断する場合には、溶血のリスクがあるため、以下のような徴候及び症状を最低8週間、注意深く観察する必要があります。

- **PNHクローンサイズもしくはHb値の急激な低下を伴う乳酸脱水素酵素（LDH）値の上昇**
- **疲労感の再発・発現・悪化**
- **ヘモグロビン尿の再発・発現・悪化**
- **腹痛の再発・発現・悪化**
- **息切れ（呼吸困難）の再発・発現・悪化**
- **重大血管イベント（血栓症を含む）の再発・発現・悪化**
- **嚥下障害の再発・発現・悪化**
- **勃起不全の再発・発現・悪化**　　など

【PNHに対する治療中止のリスク】
・エムパベリの投与中止を要する場合でも、PNHは治療しないと生命を脅かすことから、代替療法を検討する必要があります。
・エムパベリの投与を中止する場合でも、投与中止後に重篤な溶血がないかを注意深く観察する必要があります。

●電子添文における記載内容

8. 重要な基本的注意
8.1 本剤を中止した場合に重篤な溶血があらわれるおそれがある。本剤の投与を中止した患者に対しては、最低8週間、溶血及びそれに付随する臨床症状の変化を注意深く観察し、必要に応じて適切な処置を行うこと。

3.5 過敏症のリスクについて

■ アレルギー反応のリスクについて

・エムパベリの投与により、アレルギー反応がみられる場合があります。
・アレルギー反応に関連する症状や初期徴候には以下のようなものがあります。
・あてはまる症状がみられた場合は、たとえ軽度であっても直ちに主治医に連絡するよう患者さん及び介護者にお伝えください。
・主治医と連絡がつかない場合は、直ちに救急車を呼び、救急室のスタッフに「エムパベリ®患者安全性カード」を提示するよう患者さん及び介護者にお伝えください。

■ アレルギー反応が疑われる際の主な徴候及び症状

- **呼吸困難**
- **胸の痛み・胸の締め付け**
- **めまい感・失神**
- **重度の皮膚そう痒・腫れ**
- **顔面、口唇、舌、喉の腫脹**　　など

4. エムパベリの投与対象及び投与方法（自己投与）

EMPAVELI®

4.1 エムパベリの投与対象

■ APL2-302試験における選択基準・除外基準

●APL2-302試験における主な選択基準・除外基準[14)]

選択基準	●18歳以上 ●高感度フローサイトメトリーでPNHの初期診断が確定 ●エクリズマブを投与中であり、エクリズマブの用量はスクリーニング来院前3ヵ月以上一定 ●スクリーニング時のHb値が10.5g/dL未満 ●スクリーニング時の網赤血球数が1.0×基準値上限（ULN）超 ●スクリーニング時の血小板数が50,000/mm^{3}超 ●スクリーニング時の好中球数が500/mm^{3}超 ●被験者がワクチンのノンレスポンダーであるという記録がある場合を除き、Day 1投与前2年以内に、肺炎連鎖球菌ワクチン、髄膜炎菌A型、C型、W型、Y型及びB型ワクチン、並びにインフルエンザ菌b型ワクチン接種歴がある、又はエムパベリの投与開始14日以内にワクチン接種を受けることに合意している ●BMIが35.0kg/m^{2}未満　　など
除外基準	●Day −28（エムパベリ初回投与）前1週間以内に、活動性細菌感染が消失していない ●スクリーニング前4週間以内に鉄、葉酸、ビタミンB_{12}、又はエリスロポエチン投与を受けた（用量が安定している場合は投与可能） ●遺伝性補体欠損症 ●骨髄移植歴　　など

【抗生剤の予防的使用について[14)]】
APL2-302試験では、潜在的な感染リスクを最小化するために、ワクチン接種に加えて、抗菌薬の予防的使用が考慮されていました。そのため、治験実施国における補体阻害薬による治療を受けているPNH患者に対する治療ガイドラインに基づき、治療責任医師の判断で抗菌薬の予防的使用が行われました。

■ 効能又は効果、効能又は効果に関連する注意

●電子添文における記載内容

4. 効能又は効果
発作性夜間ヘモグロビン尿症

5. 効能又は効果に関連する注意
5.1 補体（C5）阻害剤による適切な治療を行っても、十分な効果が得られない場合に投与すること。
5.2 本剤は、補体C3及びC3bに結合し、補体経路を阻害するため、髄膜炎菌、肺炎球菌及びインフルエンザ菌をはじめとする莢膜形成細菌による感染症を発症しやすくなる可能性があることから、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤投与の是非を慎重に検討し、適切な対象患者に使用すること。また、本剤投与に際しては、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の接種歴を確認し、未接種又は追加接種が必要な場合は、原則、本剤投与開始の少なくとも2週間前までにそれらのワクチンを接種すること。[1.1、11.1.1、11.1.2、17.1.1参照]

本剤のご使用にあたっては、電子添文をご熟読ください。

4.2 エムパベリの投与方法（自己投与）

■ 用法及び用量、用法及び用量に関連する注意

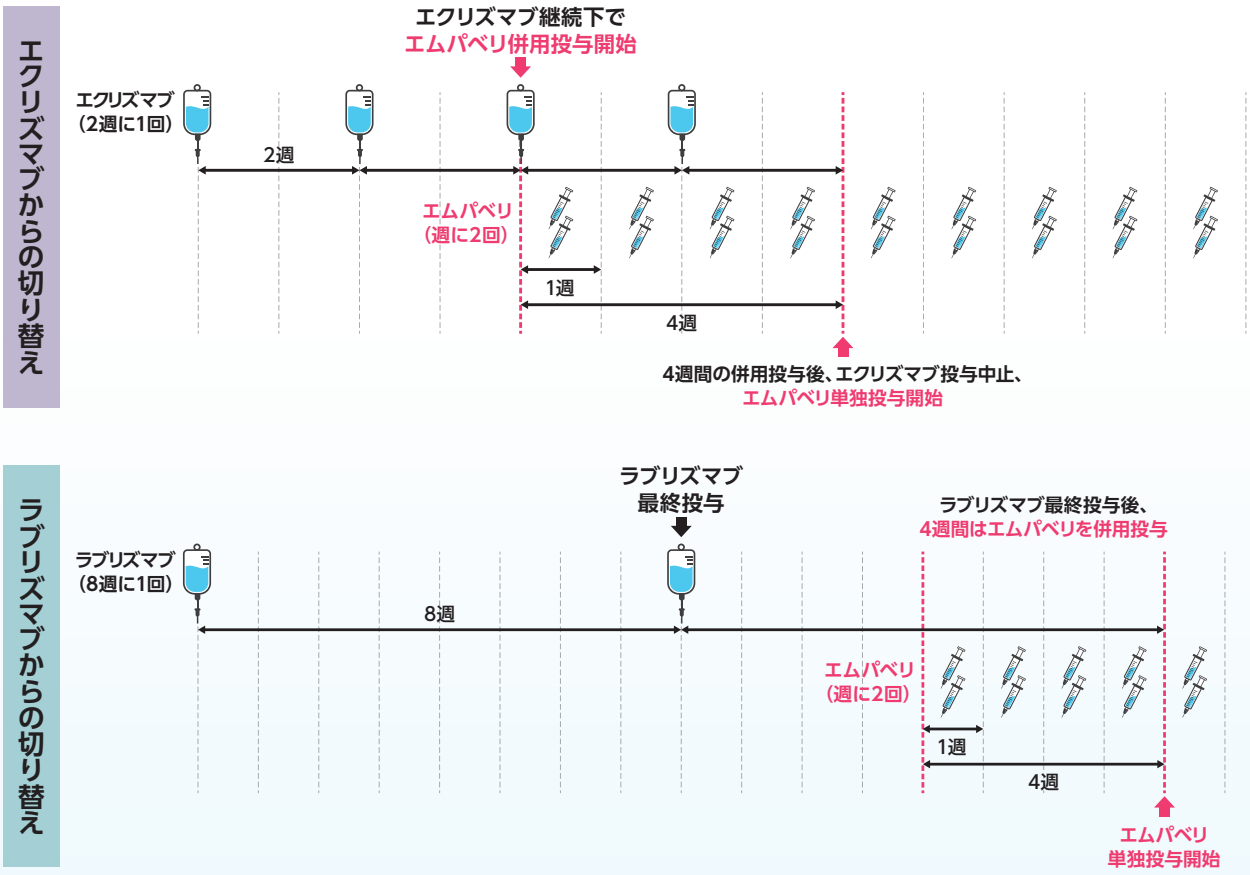
●電子添文における記載内容

6. 用法及び用量
通常、成人には、ペグセタコプランとして1回1080mg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1080mgを3日に1回の間隔で皮下投与することができる。

7. 用法及び用量に関連する注意
7.1 補体（C5）阻害剤から本剤に切り替える際は、補体（C5）阻害剤中止による溶血を抑えるため、本剤投与開始後4週間は補体（C5）阻害剤を併用すること。
7.2 投与を忘れた場合は、気づいた時点で速やかに本剤を投与し、その後はあらかじめ定めた投与日に投与すること。

●C5抗体製剤からエムパベリへの切り替え方法（例）

・補体（C5）阻害剤（エクリズマブ又はラブリズマブ）からエムパベリに切り替える際は、補体（C5）阻害剤中止による溶血を抑えるため、エムパベリ投与開始後4週間は補体（C5）阻害剤を併用します。



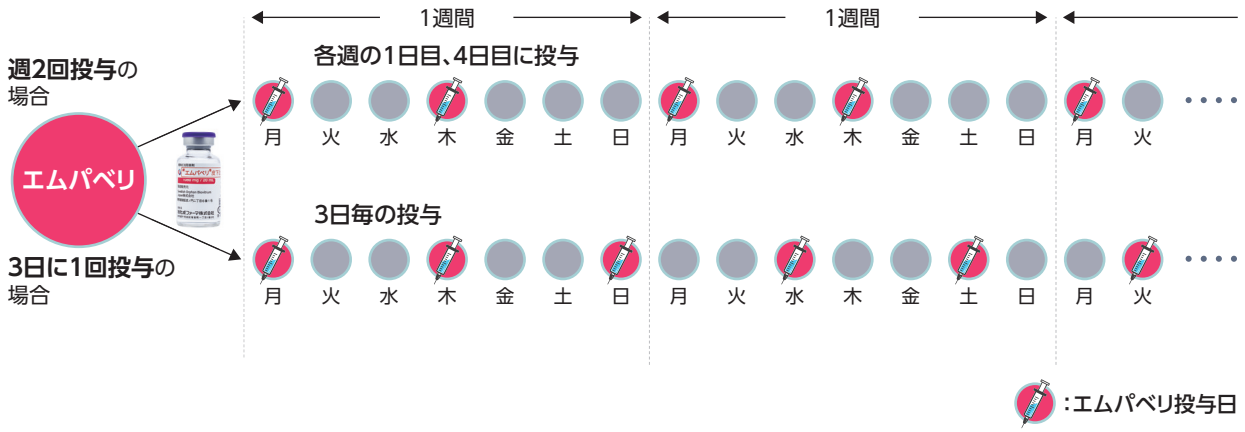
本剤のご使用にあたっては、電子添文をご熟読ください。

■ エムパベリの投与方法（自己投与）

・エムパベリの投与開始にあたっては、必ず医療施設において、PNHに十分な知識・経験を持つ医師が投与を行うか、医師の直接の監督のもとで投与を行います。
・エムパベリの投与開始後、医師により適用が妥当と判断された患者さんに対しては、自己投与も可能です。

●エムパベリの投与スケジュール（月曜日から投与開始する場合の例）

・エムパベリの投与間隔については、週2回の投与では各週の1日目、4日目の投与です。
・APL2-302試験では、LDH値がULNの2倍超の場合、1080mgを3日に1回の間隔（1日目、4日目、7日目、10日目、13日目など）での投与に増量可能としていました。



【エムパベリ増量後の注意点】
・エムパベリ増量後、溶血及びそれに付随する臨床症状の変化などを慎重に観察する必要があります。

●エムパベリの投与を忘れた場合の対応

・投与を忘れた場合、できるだけ早くエムパベリを投与します（2日連続投与までは可）。
・投与を忘れた分の投与後は、通常のスケジュールで投与を再開します。

●エムパベリの投与時間

・シリンジポンプを用いて、約15～30分（投与部位が2ヵ所の場合）又は約30～60分（投与部位が1ヵ所の場合）かけて投与します。
・シリンジに本剤を充填後、直ちに投与を開始します（薬剤の調製開始後2時間以内に投与を完了してください）。

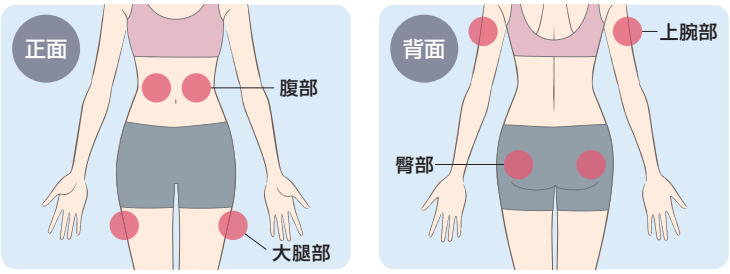
投与部位が2ヵ所の場合
約**15～30**分
（標準的な投与時間）

投与部位が1ヵ所の場合
約**30～60**分
（標準的な投与時間）

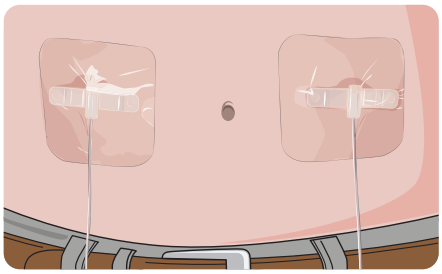
本剤のご使用にあたっては、電子添文をご熟読ください。

●エムパベリの投与部位

・投与部位（腹部、大腿部、臀部、上腕部）は、順次変更し、皮膚が敏感な部位、皮膚に異常のある部位（傷、発赤、硬結等）への注射は避けます。
・一度の投与部位が2ヵ所の場合は、投与部位の間隔を8cm以上あけます。



投与部位は、順次変更する。



投与部位の間隔を8cm以上あける。

●エムパベリの保存方法

・エムパベリは2～8℃で保存し、外箱開封後は遮光して保存してください。
・患者さんが家庭で保存する場合においては、箱のまま冷蔵庫内（2～8°C）で保存し、使用期限を超えない範囲で使用するようお伝えください。

●電子添文における記載内容

8. 重要な基本的注意

8.2 本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督の下で投与を行うこと。自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、投与方法等について十分な教育訓練を実施した後、本剤投与による危険性と対処法について患者が理解し、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導の下で実施すること。自己投与の適用後、感染症等の本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。また、本剤投与後に副作用の発現が疑われる場合は、医療施設へ連絡するよう患者に指導を行うこと。使用済みの注射器等を再使用しないように患者に注意を促し、すべての器具の安全な廃棄方法に関する指導を行うと同時に、使用済みの注射器等を廃棄する容器を提供すること。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 投与前に、微粒子、変色がないか目視にて確認し、異常が認められた場合は使用しないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 注入部位は、腹部、大腿部、臀部、上腕部とし、順次変更すること。皮膚が敏感な部位、皮膚に異常のある部位（傷、発赤、硬結等）には注射しないこと。

14.2.2 注入部位が2ヵ所の場合は、注入部位の間隔を8cm以上あけること。

14.2.3 シリンジポンプを用いて、約15～30分（注入部位が2ヵ所の場合）又は約30～60分（注入部位が1ヵ所の場合）かけて注入すること。シリンジに本剤を充填後、直ちに注入を開始すること。薬剤の調製開始後2時間以内に投与を完了すること。

14.3 薬剤交付時の注意

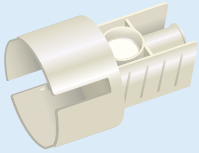
14.3.1 患者が家庭で保存する場合においては、冷蔵庫内（2～8°C）で保存し、使用期限を超えない範囲で使用するよう指導すること。

本剤のご使用にあたっては、電子添文をご熟読ください。

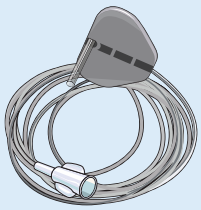
●エムパベリの自己投与

・エムパベリの投与開始後、主治医により適用が妥当と判断された患者さんに対しては、自己投与も可能です。
・エムパベリの自己投与に関しては、「エムパベリ®自己投与マニュアル（☞p.20）」を用いて患者さんとそのご家族にご説明ください。
・自己投与に必要なものは以下になります。

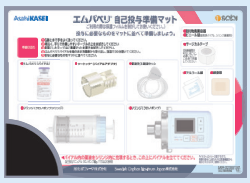
●エムパベリ（バイアル）



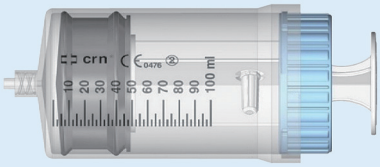
●ツートック®（バイアルアダプタ）



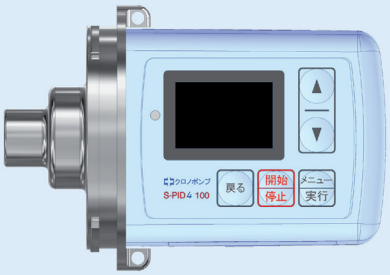
●薬液注入輸液セット



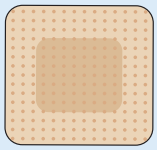
●投与準備マット



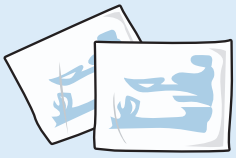
●シリンジ（クロノポンプシリンジ）



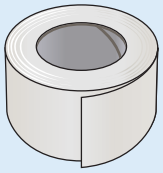
●シリンジポンプ（クロノポンプ）



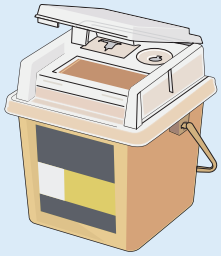
●絆創膏



●アルコール綿



●サージカルテープ



●廃棄用ビニール袋（シリンジ、使用済アルコール綿などの廃棄用）

●鋭利物廃棄容器

【エムパベリの薬剤調製時の注意点】
・エムパベリは無色～微黄色澄明な溶液であるため、溶液に濁りや粒子を認めたり、変色していた場合は使用しないでください。

本剤のご使用にあたっては、電子添文をご熟読ください。

■ エムパベリ®自己投与マニュアル、エムパベリ®スターターキット、エムパベリ®治療記録冊子

・患者さん又は介護者がエムパベリの自己投与を行えるようにするためには、自己投与の方法や手順などに関する十分な指導を行うことが大切です。
・下記のような「エムパベリ®自己投与マニュアル」、「エムパベリ®スターターキット」、「エムパベリ®治療記録冊子」をご用意しておりますので、ぜひご活用ください。

●エムパベリ®自己投与マニュアル

・エムパベリの使用手順についてご紹介しています。

●エムパベリ®スターターキット

・エムパベリの自己投与に必要なものがまとめられています。

●エムパベリ®治療記録冊子

・「エムパベリ®治療記録冊子」をご用意しておりますので、投与日ごとに必要事項を記入してください。

本剤のご使用にあたっては、電子添文をご熟読ください。

5. 安全性

5.1 副作用発現状況

■ 副作用

●電子添文における記載内容

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.1 髄膜炎菌感染症に罹患している患者［症状を悪化させるおそれがある。］［11.1.2参照］
2.2 肺炎球菌、インフルエンザ菌等の莢膜形成細菌による重篤な感染症に罹患している患者［症状を悪化させるおそれがある。］［11.1.1参照］
2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者［11.1.3参照］

11. 副作用
11.1 重大な副作用
11.1.1 感染症（頻度不明）
肺炎球菌、インフルエンザ菌等の莢膜形成細菌による重篤な感染症があらわれることがある。［1.1、2.2、5.2参照］
11.1.2 髄膜炎菌感染症（頻度不明）
髄膜炎又は敗血症を発症し、急速に生命を脅かす、あるいは死亡に至るおそれがある。本剤の投与に際しては、当該感染症の初期徴候（発熱、頭痛、項部硬直、羞明、精神状態の変化、痙攣、悪心・嘔吐、紫斑、点状出血等）等の観察を十分に行うこと。髄膜炎菌感染症が疑われた場合には、直ちに診察し、抗菌剤の投与等の適切な処置を行うこと。［1.1、2.1、5.2参照］
11.1.3 過敏症（2.5%）
アナフィラキシー等の重度の過敏症があらわれることがある。［2.3参照］
11.2 その他の副作用

器官別大分類	10%以上	5-10%	5%未満
胃腸障害			下痢
一般・全身障害および投与部位の状態	注射部位紅斑	注射部位硬結、注射部位そう痒感、注射部位腫脹、注射部位反応	注射部位疼痛、注射部位内出血
免疫系障害			過敏症注)

注）紅斑、蕁麻疹、そう痒症

■ エムパベリによる莢膜形成細菌による感染症の発現状況

●APL2-302試験における莢膜形成細菌による重篤な感染症[14)]

・APL2-302試験において、エムパベリに起因する莢膜形成細菌による重度又は重篤な感染症は報告されませんでした。

本剤のご使用にあたっては、電子添文をご熟読ください。

■ APL2-302試験における副作用

●APL2-302試験における副作用［無作為化投与期間（16週間）］[14] 全集団

・無作為化投与期間の副作用はエムパベリ群39.0%（16/41例）、エクリズマブ群17.9%（7/39例）に認められ、その内訳は下表のとおりでした。

安全性解析対象集団

	エムパベリ群 (n=41)	エクリズマブ群 (n=39)
副作用※	16(39.0)	7(17.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	12(29.3)	2(5.1)
注射部位紅斑	6(14.6)	0(0)
注射部位反応	4(9.8)	0(0)
注射部位硬結	3(7.3)	0(0)
注射部位腫脹	3(7.3)	0(0)
無力症	1(2.4)	0(0)
注入部位腫脹	1(2.4)	0(0)
注射部位疼痛	1(2.4)	0(0)
注射部位そう痒感	1(2.4)	0(0)
圧痛	1(2.4)	0(0)
疲労	0(0)	1(2.6)
発熱	0(0)	1(2.6)
血液およびリンパ系障害	2(4.9)	4(10.3)
溶血	2(4.9)	3(7.7)
貧血	0(0)	1(2.6)
神経系障害	2(4.9)	2(5.1)
顔面麻痺	1(2.4)	0(0)
頭痛	1(2.4)	2(5.1)
皮膚および皮下組織障害	2(4.9)	0(0)
紅斑	1(2.4)	0(0)
色素沈着障害	1(2.4)	0(0)
胃腸障害	1(2.4)	1(2.6)
下痢	1(2.4)	0(0)
腹痛	0(0)	1(2.6)
感染症および寄生虫症	1(2.4)	1(2.6)
ウイルス性上気道感染	1(2.4)	0(0)
副鼻腔炎	0(0)	1(2.6)
臨床検査	1(2.4)	0(0)
抱合ビリルビン増加	1(2.4)	0(0)
代謝および栄養障害	1(2.4)	0(0)
高カルシウム血症	1(2.4)	0(0)
筋骨格系および結合組織障害	1(2.4)	2(5.1)
頚部痛	1(2.4)	0(0)
背部痛	0(0)	2(5.1)
精神障害	1(2.4)	0(0)
落ち着きのなさ	1(2.4)	0(0)
血管障害	1(2.4)	0(0)
高血圧	1(2.4)	0(0)
肝胆道系障害	0(0)	1(2.6)
高ビリルビン血症	0(0)	1(2.6)

例数（%）　　MedDRA Version 20.0
※：割り付け後の初回投与後の副作用

本剤のご使用にあたっては、電子添文をご熟読ください。

●APL2-302試験における副作用［非盲検投与期間（17～48週）］[14] 全集団

・非盲検投与期間のエムパベリ継続群+エクリズマブ/エムパベリ群の副作用は44.2%（34/77例）に認められ、その内訳は下表のとおりでした。

安全性解析対象集団

	エムパベリ継続群+エクリズマブ/エムパベリ群 (n=77)
副作用※	34(44.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	20(26.0)
注射部位紅斑	9(11.7)
注射部位硬結	5(6.5)
注射部位そう痒感	4(5.2)
注射部位疼痛	3(3.9)
発熱	3(3.9)
注射部位反応	2(2.6)
注射部位腫脹	1(1.3)
注入部位紅斑	1(1.3)
注射部位内出血	1(1.3)
注射部位血腫	1(1.3)
注射部位出血	1(1.3)
倦怠感	1(1.3)
浮腫	1(1.3)
感染症および寄生虫症	5(6.5)
尿路感染	2(2.6)
上咽頭炎	1(1.3)
胆道性敗血症	1(1.3)
子宮頚管炎	1(1.3)
口腔感染	1(1.3)
肺炎	1(1.3)
血液およびリンパ系障害	6(7.8)
血小板減少症	2(2.6)
溶血	1(1.3)
溶血性貧血	1(1.3)
リンパ球減少症	1(1.3)
好中球減少症	1(1.3)
胃腸障害	7(9.1)
下痢	2(2.6)
腹部膨満	1(1.3)
腹痛	1(1.3)
便秘	1(1.3)
鼓腸	1(1.3)
胃食道逆流性疾患	1(1.3)
腸管虚血	1(1.3)
膵炎	1(1.3)
嘔吐	1(1.3)

	エムパベリ継続群+エクリズマブ/エムパベリ群 (n=77)
神経系障害	5(6.5)
頭痛	4(5.2)
末梢性感覚ニューロパチー	1(1.3)
臨床検査	4(5.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2(2.6)
血中リン減少	1(1.3)
血小板数減少	1(1.3)
血清フェリチン増加	1(1.3)
筋骨格系および結合組織障害	3(3.9)
関節障害	1(1.3)
筋肉痛	1(1.3)
四肢痛	1(1.3)
皮膚および皮下組織障害	2(2.6)
機械性蕁麻疹	1(1.3)
そう痒症	1(1.3)
肝胆道系障害	3(3.9)
高ビリルビン血症	3(3.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3(3.9)
急性呼吸不全	1(1.3)
しゃっくり	1(1.3)
過敏性肺臓炎	1(1.3)
肺腫瘤	1(1.3)
血管障害	1(1.3)
高血圧	1(1.3)
耳および迷路障害	1(1.3)
耳不快感	1(1.3)
回転性めまい	1(1.3)
傷害、中毒および処置合併症	1(1.3)
挫傷	1(1.3)
代謝および栄養障害	1(1.3)
高カルシウム血症	1(1.3)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1(1.3)
皮膚乳頭腫	1(1.3)

MedDRA Version 20.0

例数（%）
※：割り付け後の初回投与後の副作用

本剤のご使用にあたっては、電子添文をご熟読ください。

●APL2-302試験における副作用［無作為化投与期間（16週間）］[14] 日本人集団

・日本人集団における無作為化投与期間の副作用はエムパベリ群80.0%（4/5例）、エクリズマブ群20.0%（1/5例）に認められ、その内訳は下表のとおりでした。

安全性解析対象集団

	エムパベリ群 (n=5)	エクリズマブ群 (n=5)
副作用※	4(80.0)	1(20.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	4(80.0)	0(0)
注射部位紅斑	4(80.0)	0(0)
注射部位硬結	3(60.0)	0(0)
注射部位腫脹	4(80.0)	0(0)
注射部位疼痛	1(20.0)	0(0)
胃腸障害	0(0)	1(20.0)
腹痛	0(0)	1(20.0)

例数（%）　MedDRA Version 20.0
※：割り付け後の初回投与後の副作用

●APL2-302試験における副作用［非盲検投与期間（17～48週）］[14] 日本人集団

・日本人集団における非盲検投与期間のエムパベリ継続群+エクリズマブ/エムパベリ群の副作用は70.0%（7/10例）に認められ、その内訳は下表のとおりでした。

安全性解析対象集団

	エムパベリ継続群+エクリズマブ/エムパベリ群 (n=10)
副作用※	7(70.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	6(60.0)
注射部位硬結	5(50.0)
注射部位紅斑	4(40.0)
注射部位疼痛	2(20.0)
注射部位そう痒感	2(20.0)
注射部位腫脹	1(10.0)
注射部位出血	1(10.0)
倦怠感	1(10.0)

	エムパベリ継続群+エクリズマブ/エムパベリ群 (n=10)
胃腸障害	1(10.0)
下痢	1(10.0)
神経系障害	1(10.0)
頭痛	1(10.0)
皮膚および皮下組織障害	1(10.0)
機械性蕁麻疹	1(10.0)
血管障害	1(10.0)
高血圧	1(10.0)

MedDRA Version 20.0

例数（%）
※：割り付け後の初回投与後の副作用

本剤のご使用にあたっては、電子添文をご熟読ください。

5.2 注目すべき有害事象

■ APL2-302試験における注目すべき有害事象

・エムパベリの作用機序、投与経路及びPNHとの関連性を考慮し、注目すべき有害事象として、「注射部位反応」、「感染症（敗血症を含む）」、「溶血性障害」、「血栓症」及び「過敏症」の5つが設定されました。

【注目すべき有害事象の定義[14)]】

- **注射部位反応：**臨床的に意味があると治験担当医師が判断した注射部位の有害事象又はポンプ使用に関連した有害事象をすべて注射部位反応として記録した。注射部位反応は症例報告書から収集し、基本語（PT）のコード化にはMedDRA Version 23.0を用いた。日本語訳にはMedDRA/J Version 24.1を用いた。
- **感染症：**MedDRA器官別大分類（SOC）「感染症および寄生虫症」に含まれる有害事象
- **溶血性障害：**MedDRA標準検索式（SMQ）「溶血性障害」に含まれる有害事象
- **血栓症：**MedDRA高位語「塞栓症および血栓症」に含まれる有害事象
- **過敏症：**SMQ「過敏症」に含まれる有害事象

●APL2-302試験における注目すべき有害事象一覧[14)]

安全性解析対象集団

有害事象※	無作為化投与期間		非盲検投与期間
	エムパベリ群 (n=41)	エクリズマブ群 (n=39)	エムパベリ継続群+エクリズマブ/エムパベリ群 (n=77)
注射部位反応	15(36.6)	1(2.6)	20(26.0)
感染症	12(29.3)	11(28.2)	43(55.8)
敗血症	0(0)	0(0)	3(3.9)
溶血性障害	5(12.2)	14(35.9)	18(23.4)
血栓症	0(0)	0(0)	2(2.6)
過敏症	5(12.2)	2(5.1)	14(18.2)

例数（%）　　MedDRA Version 20.0

※：割り付け後の初回投与後の有害事象

本剤のご使用にあたっては、電子添文をご熟読ください。

●APL2-302試験における注射部位反応の有害事象[14)]

【無作為化投与期間】

・注射部位反応の有害事象は、エムパベリ群36.6%（15/41例）、エクリズマブ群2.6%（1/39例）に認められ、その内訳は以下のとおりでした。
・重症度は、エムパベリ群では軽度14例、中等度1例、エクリズマブ群では軽度1例でした。
・いずれの群も注射部位反応における重篤な有害事象は認められませんでした。

【非盲検投与期間】

・エムパベリ継続群+エクリズマブ/エムパベリ群における注射部位反応の有害事象は26.0%（20/77例）に認められ、その内訳は以下のとおりでした。
・重症度は、軽度18例、中等度2例でした。
・注射部位反応における重篤な有害事象は認められませんでした。

安全性解析対象集団

有害事象※	無作為化投与期間		非盲検投与期間
	エムパベリ群（n=41）	エクリズマブ群（n=39）	エムパベリ継続群+エクリズマブ/エムパベリ群（n=77）
注射部位反応	15(36.6)	1(2.6)	20(26.0)
注入部位紅斑	0(0)	0(0)	1(1.3)
注入部位腫脹	1(2.4)	0(0)	1(1.3)
注入部位蕁麻疹	1(2.4)	0(0)	0(0)
注射部位血腫	0(0)	0(0)	1(1.3)
注射部位内出血	2(4.9)	0(0)	3(3.9)
注射部位紅斑	7(17.1)	0(0)	9(11.7)
注射部位出血	0(0)	0(0)	3(3.9)
注射部位硬結	3(7.3)	0(0)	5(6.5)
注射部位腫瘤	0(0)	0(0)	0(0)
注射部位疼痛	1(2.4)	0(0)	4(5.2)
注射部位そう痒感	1(2.4)	0(0)	5(6.5)
注射部位反応	4(9.8)	0(0)	2(2.6)
注射部位腫脹	4(9.8)	0(0)	1(1.3)
ワクチン接種部位疼痛	0(0)	1(2.6)	0(0)
重症度分類			
軽度	14(34.1)	1(2.6)	18(23.4)
中等度	1(2.4)	0(0)	2(2.6)
重度	0(0)	0(0)	0(0)

例数（%）　MedDRA Version 20.0
※：割り付け後の初回投与後の有害事象

本剤のご使用にあたっては、電子添文をご熟読ください。

●APL2-302試験における感染症の有害事象[14)]

【無作為化投与期間】

・感染症の有害事象は、エムパベリ群29.3%（12/41例）、エクリズマブ群28.2%（11/39例）に認められ、その内訳は以下のとおりでした。
・重症度は、エムパベリ群では軽度9例、中等度2例、重度1例（胃腸炎）、エクリズマブ群では軽度5例、中等度6例でした。
・エムパベリ群において、感染症における重篤な有害事象は2例（胃腸炎、細菌感染各1例）認められました。治験担当医師によりエムパベリと関連ありと判断された感染症は1例（上咽頭炎）でした。
・エクリズマブ群において、治験担当医師によりエクリズマブと関連ありと判断された感染症は1例（副鼻腔炎）でした。
・いずれの群も感染症による投与中止、敗血症は認められませんでした。

【非盲検投与期間】

・エムパベリ継続群+エクリズマブ/エムパベリ群における感染症の有害事象は55.8%（43/77例）に認められ、その内訳は以下のとおりでした。
・重症度は、軽度25例、中等度13例、重度5例（胃腸炎2例、上気道感染、COVID-19、憩室炎各1例）でした。
・治験担当医師によりエムパベリと関連ありと判断された感染症は1例（上咽頭炎）でした。
・死亡が1例（COVID-19）認められ、死亡時にエムパベリ継続中でした。
・敗血症は3例（処置後敗血症1例、エムパベリの投与中止に至った敗血症1例、治験担当医師によりエムパベリと関連ありと判断された胆道性敗血症1例）認められ、すべて重度かつ重篤な有害事象でした。

安全性解析対象集団

有害事象※	無作為化投与期間		非盲検投与期間
	エムパベリ群 (n=41)	エクリズマブ群 (n=39)	エムパベリ継続群+エクリズマブ/エムパベリ群 (n=77)
感染症	12(29.3)	11(28.2)	43(55.8)
細菌感染	1(2.4)	0(0)	0(0)
細菌尿	0(0)	0(0)	1(1.3)
胆道性敗血症	0(0)	0(0)	1(1.3)
気管支炎	0(0)	1(2.6)	0(0)
カンジダ感染	0(0)	0(0)	1(1.3)
蜂巣炎	0(0)	0(0)	1(1.3)
子宮頚管炎	0(0)	0(0)	1(1.3)
慢性副鼻腔炎	0(0)	0(0)	1(1.3)
COVID-19	0(0)	0(0)	1(1.3)
膀胱炎	0(0)	0(0)	1(1.3)
憩室炎	0(0)	0(0)	1(1.3)
耳感染	0(0)	1(2.6)	0(0)
腸球菌感染	0(0)	0(0)	1(1.3)
熱性感染症	0(0)	0(0)	2(2.6)
真菌感染	1(2.4)	0(0)	0(0)
せつ	0(0)	0(0)	0(0)

本剤のご使用にあたっては、電子添文をご熟読ください。

安全性解析対象集団

有害事象※	無作為化投与期間		非盲検投与期間
	エムパベリ群 (n=41)	エクリズマブ群 (n=39)	エムパベリ継続群+エクリズマブ/エムパベリ群 (n=77)
胃腸炎	1(2.4)	1(2.6)	3(3.9)
ウイルス性胃腸炎	0(0)	0(0)	1(1.3)
消化管感染	2(4.9)	0(0)	0(0)
鼡径部感染	0(0)	0(0)	1(1.3)
感染	0(0)	0(0)	1(1.3)
喉頭炎	0(0)	0(0)	1(1.3)
上咽頭炎	3(7.3)	2(5.1)	12(15.6)
口腔ヘルペス	2(4.9)	0(0)	6(7.8)
口腔感染	0(0)	0(0)	1(1.3)
外耳炎	0(0)	0(0)	1(1.3)
歯周炎	1(2.4)	0(0)	0(0)
咽頭炎	0(0)	0(0)	1(1.3)
毛巣嚢胞	0(0)	0(0)	1(1.3)
肺炎	0(0)	0(0)	1(1.3)
処置後敗血症	0(0)	0(0)	1(1.3)
歯髄炎	1(2.4)	0(0)	1(1.3)
気道感染	0(0)	1(2.6)	2(2.6)
ウイルス性気道感染	0(0)	0(0)	1(1.3)
鼻炎	1(2.4)	0(0)	2(2.6)
ライノウイルス感染	0(0)	1(2.6)	0(0)
敗血症	0(0)	0(0)	1(1.3)
副鼻腔炎	1(2.4)	2(5.1)	3(3.9)
白癬感染	0(0)	0(0)	1(1.3)
足部白癬	0(0)	0(0)	1(1.3)
扁桃炎	1(2.4)	0(0)	0(0)
細菌性扁桃炎	1(2.4)	0(0)	0(0)
歯感染	0(0)	1(2.6)	1(1.3)
上気道感染	1(2.4)	1(2.6)	8(10.4)
尿路感染	0(0)	2(5.1)	7(9.1)
外陰腟真菌感染	1(2.4)	0(0)	1(1.3)
重症度分類			
軽度	9(22.0)	5(12.8)	25(32.5)
中等度	2(4.9)	6(15.4)	13(16.9)
重度	1(2.4)	0(0)	5(6.5)

例数(%)
※：割り付け後の初回投与後の有害事象

MedDRA Version 20.0

本剤のご使用にあたっては、電子添文をご熟読ください。

●APL2-302試験における溶血性障害の有害事象[14)]

【無作為化投与期間】

・溶血性障害の有害事象は、エムパベリ群12.2%（5/41例）、エクリズマブ群35.9%（14/39例）に認められ、その内訳は以下のとおりでした。
・重症度は、エムパベリ群では中等度3例、重度2例（いずれも溶血）、エクリズマブ群では軽度4例、中等度7例、重度3例でした。
・エムパベリ群において、2例は重篤な有害事象であり、治験担当医師によりエムパベリと関連ありと判断されました。溶血の結果、2例はエムパベリの投与レジメンを3日毎の投与に増量し、3例はエムパベリ投与を中止しました。

【非盲検投与期間】

・エムパベリ継続群+エクリズマブ/エムパベリ群における溶血性障害の有害事象は23.4%（18/77例）に認められ、その内訳は以下のとおりでした。
・重症度は、軽度1例、中等度7例、重度10例でした。
・溶血は15例認められ、1例は治験担当医師によりエムパベリと関連ありと判断され、5例は重篤な有害事象でした。溶血の結果、9例はエムパベリを増量し、2例はエムパベリ投与を中止しました。
・溶血性貧血は2例認められ、1例は治験担当医師によりエムパベリと関連ありと判断され、1例は重篤な有害事象でした。

安全性解析対象集団

有害事象※	無作為化投与期間		非盲検投与期間
	エムパベリ群 (n=41)	エクリズマブ群 (n=39)	エムパベリ継続群+エクリズマブ/エムパベリ群 (n=77)
溶血性障害	5(12.2)	14(35.9)	18(23.4)
血管外溶血	0(0)	1(2.6)	0(0)
ヘモグロビン血症	0(0)	0(0)	1(1.3)
ヘモグロビン尿	0(0)	2(5.1)	1(1.3)
溶血	5(12.2)	10(25.6)	15(19.5)
溶血性貧血	0(0)	1(2.6)	2(2.6)
血管内溶血	0(0)	0(0)	1(1.3)
重症度分類			
軽度	0(0)	4(10.3)	1(1.3)
中等度	3(7.3)	7(17.9)	7(9.1)
重度	2(4.9)	3(7.7)	10(13.0)

例数（%）
※：割り付け後の初回投与後の有害事象

MedDRA Version 20.0

本剤のご使用にあたっては、電子添文をご熟読ください。

●APL2-302試験における血栓症の有害事象[14)]

【無作為化投与期間】

・血栓症の有害事象はいずれの群も認められませんでした。

【非盲検投与期間】

・エムパベリ継続群+エクリズマブ/エムパベリ群における血栓症の有害事象は2.6%（2/77例）に認められ、その内訳は深部静脈血栓症、頚静脈血栓症各1例でした。
・深部静脈血栓症（重度、重篤）は、びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫、敗血症及び溶血発作（ブレイクスルー溶血）の発現下で認められましたが、その後回復し、本事象は消失しました。なお、治験担当医師によりエムパベリと関連なしと判断されました。
・頚静脈血栓症（中等度）は、肺炎及び腎不全の発現下で認められ、腸管虚血により治験薬投与及び試験を中止しました。その後回復し、本事象は消失しました。なお、治験担当医師によりエムパベリと関連なしと判断されました。

安全性解析対象集団

有害事象※	無作為化投与期間		非盲検投与期間
	エムパベリ群（n=41）	エクリズマブ群（n=39）	エムパベリ継続群+エクリズマブ/エムパベリ群（n=77）
血栓症	0(0)	0(0)	2(2.6)
深部静脈血栓症	0(0)	0(0)	1(1.3)
頚静脈血栓症	0(0)	0(0)	1(1.3)
重症度分類			
軽度	0(0)	0(0)	0(0)
中等度	0(0)	0(0)	1(1.3)
重度	0(0)	0(0)	1(1.3)

例数（%）　MedDRA Version 20.0
※：割り付け後の初回投与後の有害事象

本剤のご使用にあたっては、電子添文をご熟読ください。

●APL2-302試験における過敏症の有害事象[14)]

【無作為化投与期間】

・過敏症の有害事象は、エムパベリ群12.2%（5/41例）、エクリズマブ群5.1%（2/39例）に認められ、その内訳は以下のとおりでした。
・重症度は、エムパベリ群では軽度4例、中等度1例、エクリズマブ群では軽度1例、中等度1例でした。
・エムパベリ群において、紅斑1例が治験担当医師によりエムパベリと関連ありと判断されました。
・いずれの群も過敏症における重篤な有害事象は認められませんでした。

【非盲検投与期間】

・エムパベリ継続群+エクリズマブ/エムパベリ群における過敏症の有害事象は18.2%（14/77例）に認められ、その内訳は以下のとおりでした。
・重症度は、軽度6例、中等度5例、重度3例（急性呼吸不全2例、循環虚脱、過敏性肺臓炎各1例）でした。
・過敏症における重篤な有害事象は2例（試験中止に至った重度の過敏性肺臓炎、中等度の免疫グロブリン療法アレルギー各1例）認められました。
・急性呼吸不全、過敏性肺臓炎、機械性蕁麻疹、そう痒症各1例が治験担当医師によりエムパベリと関連ありと判断され、過敏性肺臓炎の1例はエムパベリ投与を中止しました。

安全性解析対象集団

有害事象※	無作為化投与期間		非盲検投与期間
	エムパベリ群 (n=41)	エクリズマブ群 (n=39)	エムパベリ継続群+エクリズマブ/エムパベリ群 (n=77)
過敏症	5(12.2)	2(5.1)	14(18.2)
急性呼吸不全	0(0)	0(0)	2(2.6)
免疫グロブリン療法アレルギー	0(0)	0(0)	1(1.3)
息詰まり感	0(0)	0(0)	1(1.3)
循環虚脱	0(0)	0(0)	1(1.3)
ざ瘡様皮膚炎	0(0)	0(0)	1(1.3)
湿疹	0(0)	0(0)	1(1.3)
好酸球増加症	1(2.4)	0(0)	0(0)
紅斑	2(4.9)	0(0)	3(3.9)
眼部腫脹	1(2.4)	0(0)	0(0)
過敏性肺臓炎	0(0)	1(2.6)	1(1.3)
免疫性血小板減少症	0(0)	0(0)	1(1.3)
注入に伴う反応	1(2.4)	0(0)	0(0)
注入部位蕁麻疹	1(2.4)	0(0)	0(0)
口唇腫脹	0(0)	0(0)	1(1.3)
機械性蕁麻疹	0(0)	0(0)	1(1.3)
そう痒症	0(0)	1(2.6)	1(1.3)
アレルギー性鼻炎	0(0)	0(0)	2(2.6)
季節性アレルギー	0(0)	0(0)	1(1.3)
顔面腫脹	0(0)	0(0)	1(1.3)
舌腫脹	1(2.4)	0(0)	0(0)
蕁麻疹	0(0)	0(0)	1(1.3)
重症度分類			
軽度	4(9.8)	1(2.6)	6(7.8)
中等度	1(2.4)	1(2.6)	5(6.5)
重度	0(0)	0(0)	3(3.9)

例数（%）
※：割り付け後の初回投与後の有害事象

MedDRA Version 20.0

本剤のご使用にあたっては、電子添文をご熟読ください。

国際共同第Ⅲ相試験（PEGASUS試験/APL2-302試験）：検証的試験[14)]

エクリズマブ治療にも関わらずHb値が10.5g/dL未満のPNH患者を対象とした
エムパベリとエクリズマブの比較試験

◆試験概要

目　　的　エクリズマブ治療にも関わらずHb値が10.5g/dL未満であるPNH患者に対して、エムパベリを投与したときの有効性及び安全性を、エクリズマブ継続投与と比較する。

対　　象　高感度フローサイトメトリーを用いてPNHと診断された18歳以上の男女で、スクリーニング来院前3ヵ月間にわたる一定用量のエクリズマブ治療にも関わらずHb値が10.5g/dL未満であった患者80例（日本人10例を含む）

試験デザイン　前向き、無作為化、多施設共同、非盲検、実薬対照比較試験

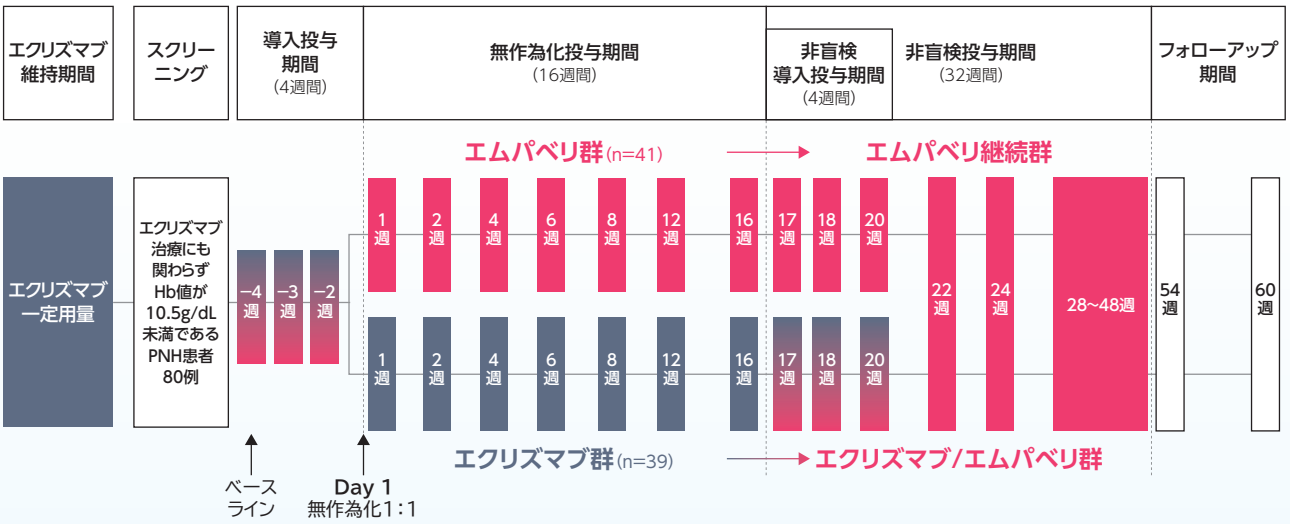
方　　法　本試験の投与期間は、導入投与期間[4週間：−4週〜Day 1（無作為化）]、無作為化投与期間（16週間：Day 1〜16週）及び非盲検投与期間（32週間）とした。

- 導入投与期間には、本試験組入れ前の用法及び用量のエクリズマブ投与に加え、エムパベリ1,080mgが週2回自己皮下投与された。
- 無作為化投与期間では、被験者をエムパベリ単独投与群（エムパベリ群）又はエクリズマブ単独投与群（エクリズマブ群）のいずれかの群に無作為に1：1で割り付けた。なお、層別無作為化には以下の層別因子を用いた。
  ①Day −28前12ヵ月以内の濃厚赤血球輸血回数（濃厚赤血球輸血単位を問わない）：4回未満/4回以上
  ②スクリーニング時の血小板数：100,000/mm³未満/100,000/mm³以上
- 非盲検投与期間では、無作為化投与期間のエムパベリ群はエムパベリを継続して投与し（エムパベリ継続群）、無作為化投与期間のエクリズマブ群はエムパベリ投与に切り替えた（エクリズマブ/エムパベリ群）。なお、エクリズマブ/エムパベリ群では、4週間の非盲検導入投与期間（17〜20週）にエクリズマブ及びエムパベリを併用した後に、エムパベリ単独投与に切り替えた。

有効性評価項目　〔主要評価項目〕
無作為化投与期間の16週時点のHb値のベースラインからの変化量（検証的解析項目）

安全性評価項目　治験薬投与下で発現した有害事象の発現割合　　など

解析計画　<u>安全性の解析</u>
安全性の解析は、安全性解析対象集団を対象に実施した。安全性解析対象集団は、無作為化され、治験薬投与を1回以上受けたすべての被験者を含む集団とした。全集団に加え、日本人集団についてのサブグループ解析も行った。



層別因子：
①Day −28前12ヵ月以内の濃厚赤血球輸血回数（濃厚赤血球輸血単位を問わない）：4回未満/4回以上
②スクリーニング時の血小板数：100,000/mm³未満/100,000/mm³以上

エクリズマブ+エムパベリ併用投与　　エムパベリ単独投与　　エクリズマブ単独投与

本剤のご使用にあたっては、電子添文をご熟読ください。

6. Q&A

Q エムパベリの保存方法は?

A
- エムパベリは2～8℃で保存し、外箱開封後は遮光して保存してください。
- 患者さんが家庭で保存する場合においては、箱のまま冷蔵庫内（2～8℃）で保存し、使用期限を超えない範囲で使用するようお伝えください。

Q エムパベリの投与方法は?

A
- エムパベリは1回1080mgを週2回皮下投与します。APL2-302試験では、LDH値がULNの2倍超の場合、1080mgを3日に1回の間隔での投与に増量可能としていました。
- ただし、増量後は溶血及びそれに付随する臨床症状の変化などを慎重に観察する必要があります。

Q エムパベリの投与を忘れた場合の対応は?

A
- 投与を忘れた場合、できるだけ早くエムパベリを投与します（2日連続投与までは可）。
- 投与を忘れた分の投与後は、通常のスケジュールで投与を再開します。

Q エムパベリ調製時の注意点は?

A
- エムパベリ投与前に、微粒子、変色がないか目視にて確認し、異常が認められた場合は使用しないでください。

Q エムパベリ投与時の注意点は?

A
- 投与部位（腹部、大腿部、臀部、上腕部）は、順次変更し、皮膚が敏感な部位、皮膚に異常のある部位（傷、発赤、硬結等）への注射は避けます。
- 一度の投与部位が2ヵ所の場合は、投与部位の間隔を8cm以上あけます。
- シリンジポンプを用いて、約15～30分（投与部位が2ヵ所の場合）又は約30～60分（投与部位が1ヵ所の場合）かけて投与します。シリンジに本剤を充填後、直ちに投与を開始します（薬剤の調製開始後2時間以内に投与を完了してください）。

Q ラブリズマブから切り替える場合の注意点は?

A
- エムパベリは投与開始後4週間で血中濃度が定常状態に達します。そのためエムパベリ投与開始後4週間は補体（C5）阻害剤を併用する必要があります。エムパベリの投与開始がラブリズマブ最終投与から4週間以降となって、併用期間が4週間に満たない場合は、溶血のリスクを回避するため、もう一度、通常どおり（前回投与から8週間後）ラブリズマブを投与してください。

6. 用法及び用量
通常、成人には、ペグセタコプランとして1回1080mg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1080mgを3日に1回の間隔で皮下投与することができる。

Q エムパベリの腎機能障害患者への投与は?

A

- 重度の腎機能障害患者8例(クレアチニンクリアランスが30mL/分未満)にエムパベリ270mgを単回皮下投与したときのペグセタコプランのC_{max}及び$AUC_{0\text{-}inf}$は対照被験者(クレアチニンクリアランスが60mL/分以上等)と概ね同様でした[15](外国人データ)。

Q エムパベリの肝機能障害患者への投与は?

A

- 肝機能障害患者におけるペグセタコプランの薬物動態に関する検討は行っていません。ペグセタコプランは主に異化経路を介して消失することから、肝機能障害がペグセタコプランのクリアランスに影響しないと考えられます。

Q 妊婦や授乳中の女性患者への投与について指導することは?

A

- 妊娠可能な女性には、エムパベリ投与中及び投与終了後8週間は適切な避妊を行うよう指導してください。
- 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にのみ投与してください。妊娠カニクイザルにエムパベリ28mg/kg/日(ヒトの定常状態におけるC_{max}の2.5倍)を皮下投与したとき、流産及び死産が増加しました。また、サルで胎児への移行が認められています[16]。
- 授乳婦には、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してください。なお、サルで乳汁移行が認められています[16]。

7. 参考文献

1) Schrezenmeier H, et al. : Ann Hematol 99 : 1505, 2020
2) Risitano AM, et al. : Blood 113 : 4094, 2009
3) Risitano AM, et al. : Front Immunol 10 : 1157, 2019
4) Schrezenmeier H, et al. : Haematologica 99 : 922, 2014
5) Stern RM, et al. : Ther Adv Hematol 10 : 1, 2019
6) 大野良之 : 特定疾患治療研究事業未対象疾患の疫学像を把握するための調査研究班, 平成11年度研究業績集―最終報告書―2000年3月発行, https://mhlw-grants.niph.go.jp/project/3542 (閲覧 : 2024年12月)
7) Mastellos DC, et al. : Semin Hematol 55 : 167, 2018
8) 国立感染症研究所厚生労働省健康局結核感染症課、侵襲性髄膜炎菌感染症 2013年4月～2017年10月, In : 病原微生物検出情報, 2018年1月発行, Vol. 39 No. 1 (No. 455) , p1-9
9) 小熊佳司など編 : シンプル微生物学改訂第6版, p17-19, 2022, 南江堂
10) 「細菌性髄膜炎診療ガイドライン」作成委員会編 : 細菌性髄膜炎診療ガイドライン2014, https://www.neurology-jp.org/guidelinem/zuimaku_2014.html (閲覧 : 2024年12月)
11) 国立感染症研究所実地疫学研究センター 国立感染症研究所感染症疫学センター 国立感染症研究所細菌第一部 : 侵襲性髄膜炎菌感染症発生時対応ガイドライン〔第一版〕2022年3月31日
12) 一般社団法人 日本環境感染学会 ワクチン委員会編 : 医療関係者のためのワクチンガイドライン第4版, http://www.kankyokansen.org/uploads/uploads/files/jsipc/vaccine-guideline_04-2.pdf (閲覧 : 2024年12月)
13) 一般社団法人日本感染症学会 肺炎球菌ワクチン再接種問題検討委員会編 : 肺炎球菌ワクチン再接種のガイダンス (改訂版), https://www.kansensho.or.jp/uploads/files/guidelines/pneumococcus_vaccine_re_1707.pdf (閲覧 : 2024年12月)
14) 社内資料 : 外国人及び日本人PNH患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (APL2-302試験)【承認時評価資料】
15) 社内資料 : 外国人高度腎機能障害を有する被験者を対象とした海外第Ⅰ相試験 (APL2-CP-PV-205試験)
16) 社内資料 : カニクイザルを用いた生殖発生毒性試験 (18CATX-001試験)

補体(C3)阻害剤

薬価基準収載

エムパベリ®皮下注1080mg

ペグセタコプラン皮下注製剤

EMPAVELI® for Subcutaneous Injection 1080mg

劇薬、処方箋医薬品※

※注意−医師等の処方箋により使用すること

日本標準商品分類番号	873999
承認番号	30500AMX00117000
薬価基準収載年月	2023年8月
販売開始年月	2023年9月

貯法：2～8℃で保存　**有効期間**：30ヵ月

1. 警告

1.1 本剤は補体経路を阻害するため、髄膜炎菌、肺炎球菌、インフルエンザ菌等の莢膜形成細菌による重篤な感染症を発症することがあり、特に髄膜炎菌感染症は急激に重症化し、死亡に至るおそれもあるため、以下の点に十分注意すること。[5.2、11.1.1、11.1.2参照]

1.1.1 本剤の投与に際しては、髄膜炎菌等による感染症の初期徴候（発熱、頭痛、項部硬直等）に注意して観察を十分に行い、髄膜炎菌等の感染症が疑われた場合には、直ちに診察し、抗菌剤の投与等の適切な処置を行うこと。

1.1.2 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の接種歴を確認し、未接種又は追加接種が必要な場合は、原則、本剤投与前にワクチンを接種すること。必要に応じて、本剤投与中のワクチンの追加接種を考慮すること。

1.1.3 髄膜炎菌感染症は致命的な経過をたどることがあるので、緊急時に十分に措置できる医療施設及び医師のもとで、あるいは髄膜炎菌感染症の診断及び治療が可能な医療施設との連携下で投与すること。

1.1.4 髄膜炎菌等の感染症のリスクについて患者に説明し、感染症の初期徴候を確実に理解させ、感染症に関連する症状が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。

1.2 発作性夜間ヘモグロビン尿症に十分な知識を持つ医師のもとで、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、本剤投与開始に先立ち、本剤は疾病を完治させる薬剤ではないことを含め、本剤の有効性及び危険性を患者又はその家族に十分説明し、同意を得てから投与すること。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 髄膜炎菌感染症に罹患している患者［症状を悪化させるおそれがある。］[11.1.2参照]

2.2 肺炎球菌、インフルエンザ菌等の莢膜形成細菌による重篤な感染症に罹患している患者［症状を悪化させるおそれがある。］[11.1.1参照]

2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者［11.1.3参照］

3. 組成・性状

3.1 組成

1バイアル（20mL）中

販売名	エムパベリ皮下注1080mg	
有効成分	ペグセタコプラン	1080mg
添加剤	ソルビトール	820mg
	氷酢酸	7.7mg
	酢酸ナトリウム三水和物	9.8mg
	注射用水	適量

3.2 製剤の性状

販売名	エムパベリ皮下注1080mg
剤形	注射剤（バイアル）
外観	無色～微黄色澄明な液
pH	約5.0
浸透圧比（日局生理食塩液に対する比）	約1

4. 効能又は効果

発作性夜間ヘモグロビン尿症

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 補体（C5）阻害剤による適切な治療を行っても、十分な効果が得られない場合に投与すること。

5.2 本剤は、補体C3及びC3bに結合し、補体経路を阻害するため、髄膜炎菌、肺炎球菌及びインフルエンザ菌をはじめとする莢膜形成細菌による感染症を発症しやすくなる可能性があることから、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤投与の是非を慎重に検討し、適切な対象患者に使用すること。また、本剤投与に際しては、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の接種歴を確認し、未接種又は追加接種が必要な場合は、原則、本剤投与開始の少なくとも2週間前までにそれらのワクチンを接種すること。[1.1、11.1.1、11.1.2、17.1.1参照]

6. 用法及び用量

通常、成人には、ペグセタコプランとして1回1080mg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1080mgを3日に1回の間隔で皮下投与することができる。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 補体（C5）阻害剤から本剤に切り替える際は、補体（C5）阻害剤中止による溶血を抑えるため、本剤投与開始後4週間は補体（C5）阻害剤を併用すること。

7.2 投与を忘れた場合は、気づいた時点で速やかに本剤を投与し、その後はあらかじめ定めた投与日に投与すること。

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤を中止した場合に重篤な溶血があらわれるおそれがある。本剤の投与を中止した患者に対しては、最低8週間、溶血及びそれに付随する臨床症状の変化を注意深く観察し、必要に応じて適切な処置を行うこと。

8.2 本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督の下で投与を行うこと。自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、投与方法等について十分な教育訓練を実施した後、本剤投与による危険性と対処法について患者が理解し、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導の下で実施すること。自己投与の適用後、感染症等の本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。また、本剤投与後に副作用の発現が疑われる場合は、医療施設へ連絡するよう患者に指導を行うこと。使用済みの注射器等を再使用しないように患者に注意を促し、すべての器具の安全な廃棄方法に関する指導を行うと同時に、使用済みの注射器等を廃棄する容器を提供すること。

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 髄膜炎菌感染症の既往のある患者

髄膜炎菌感染症に罹患しやすくなるおそれがある。

9.1.2 感染症の患者又は感染症が疑われる患者

特に莢膜形成細菌（髄膜炎菌、肺炎球菌、インフルエンザ菌等）による感染症に罹患しやすくなるおそれがある。

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[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にのみ投与すること。妊娠カニクイザルに本剤28mg/kg/日（ヒトの定常状態におけるC_{max}の2.5倍）を皮下投与したとき、流産及び死産が増加した。サルで胎児への移行が認められている。[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。サルで乳汁移行が認められている。

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 感染症（頻度不明）

肺炎球菌、インフルエンザ菌等の莢膜形成細菌による重篤な感染症があらわれることがある。[1.1、2.2、5.2参照]

11.1.2 髄膜炎菌感染症（頻度不明）

髄膜炎又は敗血症を発症し、急速に生命を脅かす、あるいは死亡に至るおそれがある。本剤の投与に際しては、当該感染症の初期徴候（発熱、頭痛、項部硬直、羞明、精神状態の変化、痙攣、悪心・嘔吐、紫斑、点状出血等）等の観察を十分に行うこと。髄膜炎菌感染症が疑われた場合には、直ちに診察し、抗菌剤の投与等の適切な処置を行うこと。[1.1、2.1、5.2参照]

11.1.3 過敏症（2.5%）

アナフィラキシー等の重度の過敏症があらわれることがある。[2.3参照]

＊11.2 その他の副作用

器官別大分類	10%以上	5-10%	5%未満
胃腸障害			下痢
一般・全身障害および投与部位の状態	注射部位紅斑	注射部位硬結、注射部位そう痒感、注射部位腫脹、注射部位反応	注射部位疼痛、注射部位内出血
免疫系障害			過敏症注)

注）紅斑、蕁麻疹、そう痒症

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

凝固検査パネルにシリカ試薬を使用すると、本剤との間に干渉作用が生じ、見かけ上、活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）が延長するおそれがある。凝固検査パネルにはシリカ試薬を使用しないこと。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 投与前に、微粒子、変色がないか目視にて確認し、異常が認められた場合は使用しないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 注入部位は、腹部、大腿部、臀部、上腕部とし、順次変更すること。皮膚が敏感な部位、皮膚に異常のある部位（傷、発赤、硬結等）には注射しないこと。

14.2.2 注入部位が2ヵ所の場合は、注入部位の間隔を8cm以上あけること。

14.2.3 シリンジポンプを用いて、約15～30分（注入部位が2ヵ所の場合）又は約30～60分（注入部位が1ヵ所の場合）かけて注入すること。シリンジに本剤を充填後、直ちに注入を開始すること。薬剤の調製開始後2時間以内に投与を完了すること。

14.3 薬剤交付時の注意

14.3.1 患者が家庭で保存する場合においては、冷蔵庫内（2～8℃）で保存し、使用期限を超えない範囲で使用するよう指導すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

国際共同第Ⅲ相試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている。[17.3.1参照]

15.2 非臨床試験に基づく情報

ウサギ及びカニクイザルを用いた反復投与毒性試験において、本剤の臨床最大用量投与時の0.06倍及び1.27倍の曝露量で、全身の器官・組織のマクロファージの空胞化、脳脈絡叢及び滑膜の上皮細胞の空胞化、並びに腎臓の尿細管変性が認められた。これらの空胞化形成は、長鎖ポリエチレングリコール（PEG）の蓄積に関連した変化と考えられ、回復性があり機能障害は認められなかった。また、腎臓の尿細管変性について、腎機能障害の徴候は認められず、臨床的意義及び機能的影響は不明である。

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

21.2 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。

21.3 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。

22. 包装

エムパベリ皮下注1080mg 20mL［1バイアル］

■詳細は電子添文をご参照ください。また、電子添文の改訂にご留意ください。

＊2025年2月改訂（第5版）

発売元（文献請求先及び問い合わせ先）
旭化成ファーマ株式会社
東京都千代田区有楽町一丁目1番2号
くすり相談窓口 フリーダイヤル 0120-114-936
（9：00～17：45/土日祝、休業日を除く）

＊製造販売元
Swedish Orphan Biovitrum Japan株式会社
〒105-5516 東京都港区虎ノ門二丁目6番1号

発売元（文献請求先及び問い合わせ先）
旭化成ファーマ株式会社
〒100-0006 東京都千代田区有楽町一丁目1番2号

製造販売元
Swedish Orphan Biovitrum Japan株式会社
〒105-5516 東京都港区虎ノ門二丁目6番1号

［2025年2月作成］
GAEM-202300008006
PEG30-001-2502_4