

エブキーザ[®]点滴静注液345mg

適正使用ガイド

生物由来製品、処方箋医薬品^{注)} 注)注意—医師等の処方箋により使用すること

薬価基準収載

ヒト化抗ANGPTL3モノクローナル抗体
エビナクマブ(遺伝子組換え)注射液



エブキーザ[®]点滴静注液345mg

Evkeeza[®] for Intravenous Infusion

新発売

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

適正使用に関するお願い	3
エブキーザの作用機序	4
投与患者の選択	5
(1) 効能又は効果	5
(2) 禁忌及び重要な基本的注意	8
(3) 特定の背景を有する患者に関する注意	8
(4) 患者又はその家族への説明	10
(5) 投与前チェックリスト	11
投与方法及び投与時の注意事項	12
(1) 用法及び用量	12
(2) 適用上の注意	13
注意を要する副作用とその対策	14
(1) Infusion reaction	14
(2) 免疫原性	16
主な臨床試験におけるエブキーザの副作用	17
(1) 国際共同第Ⅲ相試験 (R1500-CL-1629試験)	17
(2) 国際共同第Ⅲ相長期継続試験 (R1500-CL-1719試験)	18
(3) 海外第Ⅰb/Ⅲ相小児試験 (R1500-CL-17100試験)	19
安全性の検討事項	21
(1) 重要な特定されたリスク	21
(2) 重要な潜在的リスク	21
(3) 重要な不足情報	21
参考資料	22

適正使用に関するお願い

エブキーザ点滴静注液[エビナクマブ(遺伝子組換え)注射液、以下、本剤]は、ヒト化抗アンジオポエチン様タンパク質3 (ANGPTL3)モノクローナル抗体です。本剤は、ANGPTL3に特異的に結合して阻害することにより、低比重リポタンパク受容体(LDLR)非依存性に低比重リポタンパクコレステロール(LDL-C)値を低下させ、さらにリポタンパクリパーゼ(LPL)活性及び血管内皮リパーゼ(EL)活性を回復させることによりトリグリセリド(TG)値及び高比重リポタンパクコレステロール(HDL-C)値を低下させます。

ホモ接合体家族性高コレステロール血症(以下、HoFH)は、LDLR又は関連遺伝子の希少な変異を原因とする、常染色体顕性遺伝性疾患である家族性高コレステロール血症のうち、対立遺伝子双方にLDLR、アポリポタンパクB-100(アポB-100)、又は機能獲得型のプロタンパク質転換酵素サブチリシン/ケキシン9型(PCSK9)の異常を有するものと定義されています¹⁾。HoFHは、生下時から高LDL-C血症が持続し、若年時から冠動脈硬化症を認める、きわめて冠動脈疾患リスクが高い疾患であるため、早期に診断し、速やかにLDL-Cを低下させることが重要であり、積極的な脂質低下療法を開始することが求められています¹⁾。

本剤の臨床試験では、主に青年及び成人のHoFH患者を対象とした、国際共同第Ⅲ相試験(R1500-CL-1629試験)²⁾及び国際共同第Ⅲ相長期継続試験(R1500-CL-1719試験)³⁾、並びに小児のHoFH患者を対象とした海外第Ⅰb/Ⅲ相小児試験(R1500-CL-17100試験)⁴⁾を実施しました。その結果2024年1月に、「ホモ接合体家族性高コレステロール血症」の効能又は効果で承認され、成人、青年及び小児患者(5歳以上)がその治療対象とされていましたが、2024年5月に医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請が承認され、6ヵ月以上5歳未満の小児患者も治療対象となりました⁵⁾。

本ガイドでは、本剤による治療を適正に実施していただくために、投与患者の選択、投与方法、投与時の注意事項、注意を要する副作用とその対策等について解説しています。

本剤の使用に際しては、本ガイドと併せて最新の電子化された添付文書をご熟読いただきますようお願いいたします。

- 1)日本動脈硬化学会FH診療ガイドライン作成委員会：成人家族性高コレステロール血症診療ガイドライン2022
- 2)社内資料：R1500-CL-1629試験/国際共同第Ⅲ相試験(CTD 2.7.6.2.6) [承認時評価資料]
- 3)社内資料：R1500-CL-1719試験/国際共同第Ⅲ相試験(CTD 2.7.6.2.9) [承認時評価資料]
- 4)社内資料：R1500-CL-17100試験/海外第Ⅰb/Ⅲ相試験(CTD 2.7.6.2.10) [承認時評価資料]
- 5)社内資料：母集団PK/PDシミュレーション報告書

適正使用に関するお願い

エブキーザの作用機序

投与患者の選択

投与方法及び投与時の注意事項

注意を要する副作用とその対策

主な臨床試験におけるエブキーザの副作用

安全性の検討事項

エブキーザの作用機序

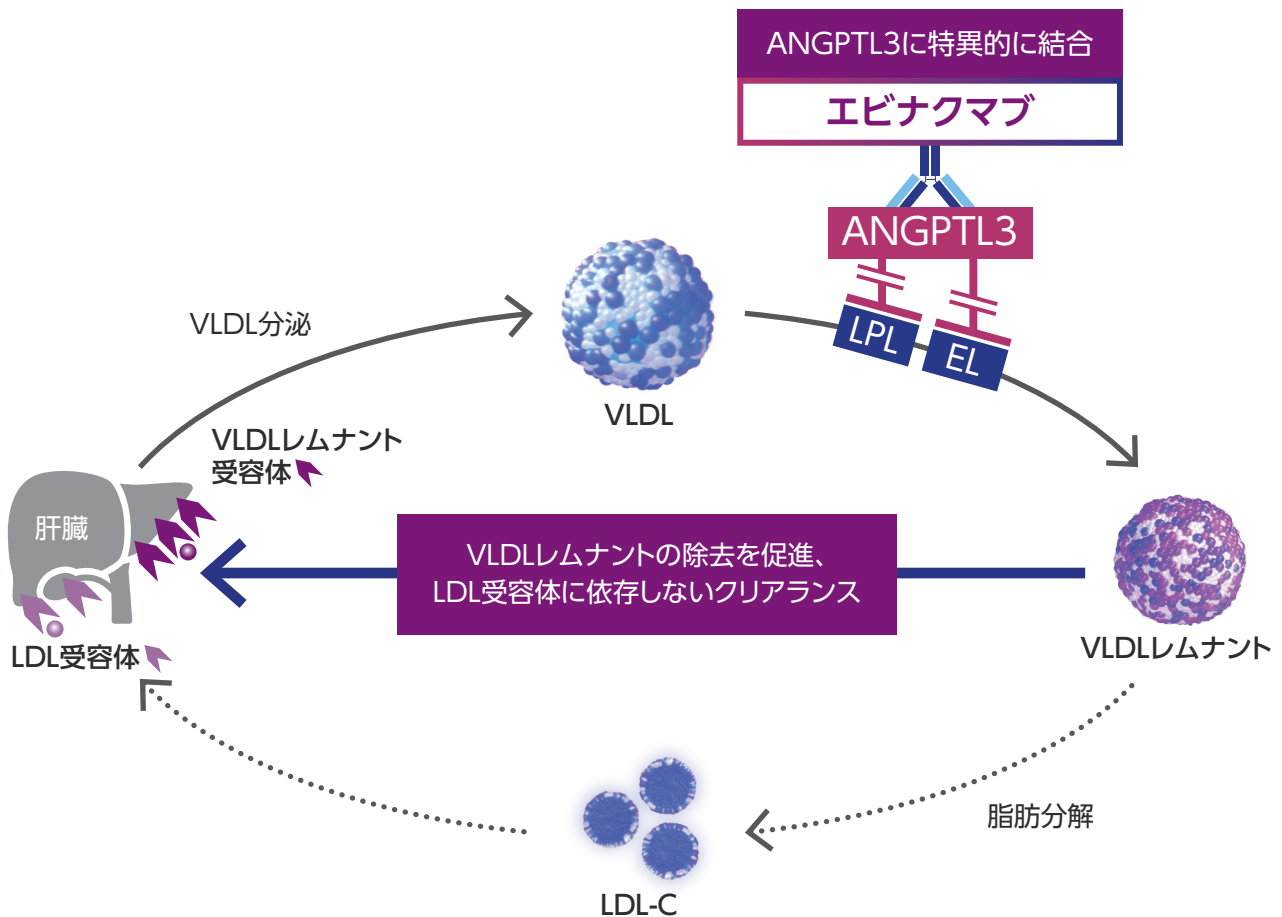
本剤は、ANGPTL3に特異的に結合して阻害する遺伝子組換えヒトモノクローナル抗体です。

ANGPTL3は主に肝臓に発現するアンジオポエチン様タンパク質ファミリーの1つであり、LPL及びELを阻害することにより脂質代謝の調節に重要な役割を果たしています。

ヒトを対象とした遺伝子研究において、ANGPTL3に機能喪失型変異のある者では、これらの変異がない者と比較して、LDL-C、HDL-C及びTGの値が低く、冠動脈疾患のリスクも低いことが示されています。本剤によるANGPTL3の阻害はLDL-C、HDL-C及びTGの値の低下につながり、このことは機能喪失型ANGPTL3のヒトでみられる脂質表現型を反映しています。

本剤は、LDL形成の上流工程である超低比重リポタンパク(VLDL)のプロセッシング及びクリアランスを促すことにより、LDLRの有無にかかわらずLDL-C値を低下させます。さらに本剤によるANGPTL3の阻害は、LPL活性を回復させることによりTG値を、また、EL活性を回復させることによりHDL-C値をそれぞれ低下させます。

エブキーザの作用機序(イメージ)



投与患者の選択

- 本剤の使用に際しては、「成人家族性高コレステロール血症診療ガイドライン2022」又は「小児家族性高コレステロール血症診療ガイドライン2022」等を参考に、HoFHと診断された患者に投与を検討してください。
- HoFHの診療経験を有する専門医にご相談の上、本剤の投与を考慮してください。

(1) 効能又は効果

■ 効能又は効果

ホモ接合体家族性高コレステロール血症

■ 効能又は効果に関連する注意

HMG-CoA還元酵素阻害剤で効果不十分又は忍容性が不良な場合に本剤投与の要否を検討すること。

参考 国内のガイドラインにおける家族性高コレステロール血症の診断基準

成人(15歳以上)家族性高コレステロール血症(FH)の診断基準¹⁾

1. 高LDL-C血症(未治療時のLDL-C値180mg/dL以上)
2. 腱黄色腫(手背、肘、膝等またはアキレス腱肥厚)あるいは皮膚結節性黄色腫
3. FHあるいは早発性冠動脈疾患の家族歴(第一度近親者)

- ・他の原発性・続発性脂質異常症を除外した上で診断する。
- ・すでに薬物治療中の場合、治療のきっかけとなった脂質値を参考にする。
- ・アキレス腱肥厚はX線撮影により男性8.0mm以上、女性7.5mm以上、あるいは超音波により男性6.0mm以上、女性5.5mm以上にて診断する。
- ・皮膚結節性黄色腫に眼瞼黄色腫は含まない。
- ・早発性冠動脈疾患は男性55歳未満、女性65歳未満で発症した冠動脈疾患と定義する。
- ・2項目以上を満たす場合にFHと診断する。
- ・2項目以上を満たさない場合でも、LDL-Cが250mg/dL以上の場合、あるいは2または3を満たしLDL-Cが160mg/dL以上の場合にはFHを強く疑う。
- ・FH病源性遺伝子変異がある場合はFHと診断する。
- ・FHホモ接合体が疑われる場合は遺伝学的検査による診断が望ましい。診断が難しいFHヘテロ接合体疑いも遺伝学的検査が有用である。
- ・この診断基準はFHホモ接合体にも当てはまる。
- ・FHと診断した場合、家族についても調べるのが強く推奨される。

1)日本動脈硬化学会FH診療ガイドライン作成委員会：成人家族性高コレステロール血症診療ガイドライン2022

参考 国内のガイドラインにおける家族性高コレステロール血症の診断基準

小児(15歳未満)家族性高コレステロール血症(FH)の診断基準

[小児家族性高コレステロール血症診療ガイドライン2022]⁶⁾

1. 高LDL-C血症(未治療時のLDL-C値140mg/dL以上、複数回確認)
2. FHの家族歴(親または同胞)
3. 親のLDL-Cが180mg/dL以上または早発性冠動脈疾患の家族歴(祖父母または親)

他の原発性・続発性高LDL-C血症を除外し、

項目1と2で、FHと診断する。

項目1と3で、FH疑いと診断する。本人のLDL-C180mg/dL以上の場合はFHと診断する。

項目1のみでも、250mg/dL以上はFH、180mg/dL以上はFH疑いと診断する。

- ・ LDL-Cが250mg/dL以上の場合や黄色腫が認められる場合、ホモ接合体を鑑別する。
- ・ 本人にFHの病源性遺伝子変異がある場合はFHと診断する。親または同胞にFH病源性遺伝子変異が判明すればFHの家族歴(項目2)に加える。
- ・ 早発性冠動脈疾患は、男性55歳未満、女性65歳未満で発症した冠動脈疾患と定義する。
- ・ FH疑い例は更なる精査や脂質低下療法が必要である。

6)日本小児科学会・日本動脈硬化学会合同小児家族性高コレステロール血症診療ガイドライン作成ワーキンググループ：
小児家族性高コレステロール血症診療ガイドライン2022

参考 臨床試験における主な患者選択基準

本剤の主な臨床試験における、対象患者の主な選択基準は以下のとおりでした。

国際共同第Ⅲ相試験 (R1500-CL-1629試験)²⁾

- ・18歳以上のHoFH患者 (欧州の一部の国では、12歳以上)
- ・遺伝子基準又は臨床的基準に基づきHoFHと診断

遺伝子基準：

両LDLR対立遺伝子に機能的変異が1つ又は2つ以上ある

又は

APOB遺伝子又はPCSK9遺伝子にホモ接合体性変異又は複合ヘテロ接合体性変異がある

注) ダブルヘテロ接合体性 [すなわち、異なる遺伝子に変異がある (例：LDLR/PCSK9等)] 及びホモ接合体性LDLRAP1変異がある患者は適格

臨床的基準：

未治療でTC値が500mg/dL超、かつTG値が300mg/dL未満

かつ

両親のTC値が250mg/dL超、又は10歳までに皮膚黄色腫もしくは腱黄色腫を認める

- ・過去に忍容性の問題や、治療反応性をほとんど又は全く示さない等の理由がある場合を除き、最大耐用量でのスタチン、エゼチミブの連日投与やPCSK9阻害薬投与等が求められる
- ・脂質改善療法 (LMT) には、LDLアフェリシス等、その他の脂質低下療法も含む

国際共同第Ⅲ相長期継続試験 (R1500-CL-1719試験)³⁾

- ・12歳以上のHoFH患者
- ・遺伝子基準又は臨床的基準に基づきHoFHと診断 [遺伝子基準及び臨床的基準は国際共同第Ⅲ相試験 (R1500-CL-1629試験) を参照]

海外第Ib/Ⅲ相小児試験 (R1500-CL-17100試験)⁴⁾

- ・5～11歳のHoFH患者
- ・遺伝子基準又は臨床的基準に基づきHoFHと診断 [遺伝子基準及び臨床的基準は国際共同第Ⅲ相試験 (R1500-CL-1629試験) を参照]

2) 社内資料：R1500-CL-1629試験／国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 2.7.6.2.6) [承認時評価資料]

3) 社内資料：R1500-CL-1719試験／国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 2.7.6.2.9) [承認時評価資料]

4) 社内資料：R1500-CL-17100試験／海外第Ib/Ⅲ相試験 (CTD 2.7.6.2.10) [承認時評価資料]

(2) 禁忌及び重要な基本的注意

■ 禁忌(次の患者には投与しないでください)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

■ 重要な基本的注意

本剤の投与中は血中脂質値を定期的に検査し、本剤に対する反応が認められない場合には投与を中止してください。

(3) 特定の背景を有する患者に関する注意

■ 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後少なくとも5ヵ月間は、適切な避妊法を用いるように指導してください。

■ 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してください。ウサギを用いた生殖発生毒性試験において胎児の奇形が認められており、母動物の血中脂質濃度の減少に起因した影響と考えられています。なお、妊娠中のウサギでは本剤の薬理作用に対して感受性が高く、当該所見のヒトへの外挿性は低いと考えられます。ヒトIgGは胎盤を通過することが知られています。

参考 承認時までの臨床試験における妊婦への投与^{2,3)}

5件の妊娠(女性患者3例で4件、男性患者の女性パートナーで1件)が報告されましたが、合併症はなく、妊娠転帰はすべて正期産での健康児の出産であり、胚・胎児毒性又は胎児の異常は報告されませんでした。ただし、ヒト免疫グロブリンG(IgG)は胎盤を通過することが知られており、本剤は母体から胎児へ移行する可能性があります。妊娠期間中における本剤の使用は、患者に対する臨床的ベネフィットが胎児に対する潜在的なリスクを上回る場合に限る必要があります。

2) 社内資料：R1500-CL-1629試験／国際共同第Ⅲ相試験(CTD 2.7.6.2.6) [承認時評価資料]

3) 社内資料：R1500-CL-1719試験／国際共同第Ⅲ相試験(CTD 2.7.6.2.9) [承認時評価資料]

参考 生殖発生毒性試験(ウサギ)⁷⁾

妊娠ウサギに、妊娠7日目から妊娠19日目までの器官形成期間中に、エビナクマブ最大30mg/kgを3日ごとに皮下投与したところ、すべての用量で母動物の毒性(新生仔の早期死亡、流産及び／又は早産)を引き起こす発生毒性が認められ、5mg/kg以上の用量で軟組織及び骨格の奇形を含む胎仔の所見が認められました。妊娠期間中に測定したウサギの全身曝露量平均値は、ヒトの最高推奨用量である15mg/kgを4週に1回投与した場合の全身曝露量平均値を下回りました。

7) 社内資料：生殖発生毒性試験(CTD 2.6.6.6.2.3) [承認時評価資料]

■ 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してください。本剤のヒト乳汁中への移行は不明です。ヒトIgGは乳汁中に移行することが知られています。

参考 承認時までの臨床試験における授乳婦への投与^{2,3)}

5件の妊娠が報告されましたが、授乳期間中の本剤の使用経験はなく、本剤のヒト乳汁への移行の有無、母乳栄養児への影響及び母乳産生に対する影響に関する情報は得られていません。ただし、ヒトIgGは乳汁中に移行することが知られており、授乳は乳児のリスクとなる可能性があります。

2) 社内資料：R1500-CL-1629試験／国際共同第Ⅲ相試験(CTD 2.7.6.2.6) [承認時評価資料]

3) 社内資料：R1500-CL-1719試験／国際共同第Ⅲ相試験(CTD 2.7.6.2.9) [承認時評価資料]

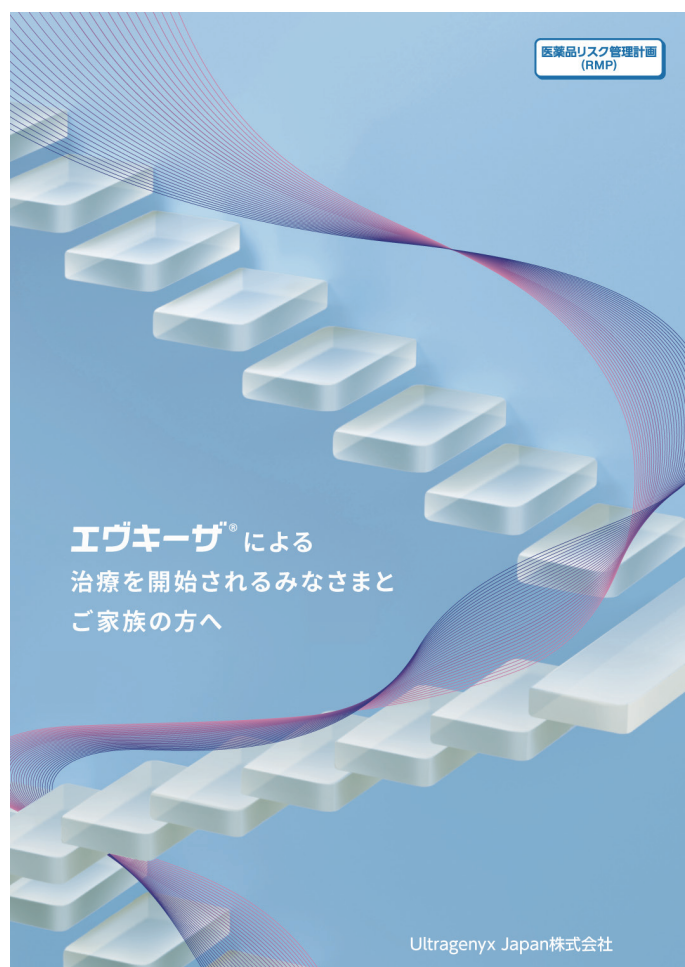
■ 小児等

新生児、乳児、5歳未満又は体重15kg未満の幼児を対象とした臨床試験は実施していません。

(4) 患者又はその家族への説明

- ・本剤の投与開始に際しては、患者又はその家族に、事前にHoFH及びその治療の重要性について、十分に説明を行ってください。
- ・遺伝学的検査を実施する場合は、「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン(日本医学会)」⁸⁾等を参考に、検査前の適切な時期にその意義や目的の説明を行い、患者又はその家族の同意の上で実施してください。
- ・HoFHは、生涯にわたり治療を継続する必要があります。既存治療の継続に加え、本剤による4週に1回の治療の必要性を指導してください。
- ・妊娠する可能性のある女性に対しては、本剤投与中及び最終投与後少なくとも5ヵ月間は、適切な避妊指導を行ってください。
- ・本剤の投与により、重大な副作用としてinfusion reaction(アナフィラキシー、注入部位そう痒感を含む)があらわれることがあります(→14ページ)。症状がみられた場合は、すぐに主治医に連絡するよう指導してください。
- ・本剤を適切かつ安全に使用していただくために、本剤の治療及び副作用等についてまとめた患者向け資料「エブキーザ[®]による治療を開始されるみなさまとご家族の方へ」を作成しています。患者又はその家族への説明にご活用ください。

8)日本医学会：医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン(2022年3月改定)



(5) 投与前チェックリスト

本剤の使用に際しては、以下の投与前チェックリストを用いて患者の状態を確認してください。

項目		チェック
診断	HoFHである	
治療	食事療法を行っている	
	HMG-CoA還元酵素阻害剤で効果不十分又は忍容性が不良である	
	アフレスイスの実施有無・タイミング(実施前後)は問わない	
患者背景	女性：妊娠していない ^{※1}	
	女性：授乳中ではない ^{※2}	
	女性：妊娠の可能性があるが、本剤投与中及び最終投与後少なくとも5ヵ月間は適切な避妊法を実施することに同意する ^{※1}	
禁忌	本剤の成分に対し過敏症の既往歴がない	
患者への説明	本剤の治療及び副作用等について、患者又はその家族へ説明した	

※1：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を検討すること(→8ページ)

※2：授乳婦への投与は、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すること(→9ページ)

本剤の承認された特定の背景を有する患者に関する注意[2024年5月改訂(第3版)の電子化された添付文書]

9.7 小児等

新生児、乳児、5歳未満又は体重15kg未満の幼児を対象とした臨床試験は実施していない。

投与方法及び投与時の注意事項

本剤の使用に際しては、食事療法や他の脂質低下療法が実施されているか確認し、投与前の血中脂質値を評価した上で、投与を検討してください。

HoFHでは、動脈硬化の進展が早いいため、定期的に動脈硬化性疾患(冠動脈疾患、弁膜症、大動脈瘤等)を評価してください。

HoFH治療における、食事・生活習慣の指導及び薬物療法については、「成人家族性高コレステロール血症診療ガイドライン2022」又は「小児家族性高コレステロール血症診療ガイドライン2022」等を参考に実施してください。

(1)用法及び用量

■ 用法及び用量

通常、エビナクマブ(遺伝子組換え)として15mg/kgを4週に1回、60分以上かけて点滴静注する。

■ 用法及び用量に関連する注意

HMG-CoA還元酵素阻害剤等による治療が適さない場合を除き、他の脂質低下療法と併用すること。

(2) 適用上の注意

薬剤の調製及び投与に際しては、以下に注意してください。

<薬剤調製時の注意>

- ・無菌操作により本剤のバイアルから必要量を抜き取り、生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液の点滴バッグ内に注入する。点滴バッグを静かに転倒混和し、希釈液の最終濃度を0.5～20mg/mLとする。点滴バッグは振とうしないこと。
- ・調製後は速やかに使用すること。希釈液を保存する場合、冷蔵(2～8℃)保存では調製から24時間以内、室温(最高25℃)保存では調製から6時間以内に投与を完了すること。希釈液を冷蔵(2～8℃)保存した場合は、室温(最高25℃)に戻してから投与すること。希釈液を凍結させないこと。
- ・本剤のバイアルは1回使い切りであり、保存剤を含まない。開封後は速やかに希釈し、残液は廃棄すること。

<薬剤投与時の注意>

- ・投与前に濁りや変色、不溶性微粒子がないことを目視により確認し、濁り、変色又は不溶性微粒子が認められる場合は使用しないこと。
- ・本剤は、無菌のインラインフィルター又はアドオン式の0.2～5ミクロンのフィルターを含む点滴ラインを使用して点滴静注するものとし、IVプッシュ法又は急速静注で投与しないこと。
- ・本剤と他の薬剤を混合しないこと。また、同じ点滴ラインを用いて他の薬剤と同時に投与しないこと。

注意を要する副作用とその対策

本剤の投与によって発現するおそれのある副作用については、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止する等適切な処置を行ってください。

(1) Infusion reaction

- ・本剤の投与により、アナフィラキシー、注入部位そう痒感を含むinfusion reactionがあらわれることがあるので、異常が認められた場合には、注入速度の減速、投与の中断又は中止し、適切な処置を行ってください。
- ・HoFH患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(R1500-CL-1629試験)及び小児を対象とした海外第Ib/Ⅲ相試験(R1500-CL-17100試験)を併合^{※1}した結果、注入部位そう痒感が84例中2例(2.4%)、無力症、疲労、注入部位の血管外漏出、発熱がそれぞれ84例中1例(1.2%)に認められ、infusion reactionが84例中4例(4.8%)で報告されました。
- ・アナフィラキシー反応及び注入に伴う反応を含む全身性過敏症反応は、早期に特定され、投与中止及び適切なタイミングでの治療的介入により管理されなければ、生命を脅かす可能性があります。
- ・重篤な過敏症反応の症状の発現が認められた場合には、本剤の投与を中止して標準治療に従って治療し、徴候や症状が消失するまで十分な観察を行ってください。

※1：国際共同第Ⅲ相試験(R1500-CL-1629試験)の二重盲検期間に本剤15mg/kgを4週に1回、24週間、静脈内投与された44例及び非盲検期間に本剤15mg/kgを4週に1回、24週間、静脈内投与された20例、海外第Ib/Ⅲ相試験(R1500-CL-17100試験)に登録された20例(パートA：本剤15mg/kgを単回静脈内投与、パートB：本剤15mg/kgを4週に1回24週間静脈内投与、パートC：パートA及びパートB完了後、本剤15mg/kgを4週に1回、48週間静脈内投与)のデータを統合した。

● 発現状況

日本人での発現状況は、国際共同第Ⅲ相試験(R1500-CL-1629試験)の日本人患者6例中1例(16.7%)に注入に伴う反応が発現しました(発熱、筋力低下及び血管痛が各1件)²⁾。

本剤の承認された用法及び用量[2024年5月改訂(第3版)の電子化された添付文書]
通常、エビナクマブ(遺伝子組換え)として15mg/kgを4週に1回、60分以上かけて点滴静注する。

<安全性統合解析における重篤なアナフィラキシー反応の発現例の経過⁹⁾>

53歳、女性。失神、動悸、喘息、肥満及び季節性アレルギーの既往あり。

本剤15mg/kgの2回目の投与中 (Day 28) に、非致死的で重篤なアナフィラキシー反応が発現しました。患者は注入開始後5分以内にめまいと動悸を感じ、その後、胸部圧迫感やそう痒、明らかな顔面の潮紅等がみられ、注入は中止されました。中止後、数分以内に状態は改善しましたが、そう痒感が持続したため、ジフェンヒドラミン塩酸塩が経口投与されました。本事象は同日に消失しました。本事象は中等度で、本剤と関連ありと判定されました。

<安全性統合解析における注入に伴う反応の発現例数(%)⁹⁾>

	本剤投与全体群 ^{※1} (N=117)	本剤15mg/kg投与群 (N=81)
全重症度	9(7.7)	6(7.4)
軽度	5(4.3)	3(3.7)
中等度	4(3.4)	3(3.7)
重度	0	0
眼障害	1(0.9)	0
視力障害	1(0.9)	0
胃腸障害	1(0.9)	1(1.2)
悪心	1(0.9)	1(1.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	4(3.4)	3(3.7)
注入部位そう痒感	2(1.7)	2(2.5)
疲労	1(0.9)	0
発熱	1(0.9)	1(1.2)
免疫系障害	1(0.9)	1(1.2)
アナフィラキシー反応	1(0.9)	1(1.2)
筋骨格系および結合組織障害	1(0.9)	1(1.2)
筋力低下	1(0.9)	1(1.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1(0.9)	1(1.2)
鼻閉	1(0.9)	1(1.2)
皮膚および皮下組織障害	1(0.9)	0
発疹	1(0.9)	0
血管障害	1(0.9)	1(1.2)
血管痛	1(0.9)	1(1.2)

MedDRA (Version 22.0)

※1：本剤投与と全体群には、15mg/kg及び5mg/kg投与例が含まれる。

2) 社内資料：R1500-CL-1629試験／国際共同第Ⅲ相試験(CTD 2.7.6.2.6) [承認時評価資料]

9) 社内資料：安全性統合解析(プール2) (CTD2.7.4)

<海外第Ⅰb/Ⅲ相小児試験(R1500-CL-17100試験)における発現状況⁴⁾>

承認時までには、アナフィラキシー反応及び注入に伴う反応の報告はありませんでした。

4) 社内資料：R1500-CL-17100試験／海外第Ⅰb/Ⅲ相試験(CTD 2.7.6.2.10) [承認時評価資料]

(2) 免疫原性

- ・本剤はヒト化抗ANGPTL3モノクローナル抗体であることから、すべてのタンパク質製剤と同様に、抗薬物抗体を発現する可能性があります。
- ・承認時までの臨床試験において、抗エビナクマブ抗体の発現が報告されています。
- ・抗エビナクマブ抗体又は中和抗体が検出された患者において、本剤の安全性、有効性又は血中濃度に明らかな影響は認められませんでした。

● 発現状況

<国際共同第Ⅲ相試験(R1500-CL-1629試験)²⁾>

試験治療下で抗エビナクマブ抗体の発現は認められませんでした。

<国際共同第Ⅲ相長期継続試験(R1500-CL-1719試験)³⁾>

承認時までに、HoFH患者116例中2例(1.7%)において、試験治療下で低抗体価の抗エビナクマブ抗体が発現しました。また、中和抗体検査結果は4例(3.4%)が陽性でした。

<海外第Ib/Ⅲ相小児試験(R1500-CL-17100試験)⁴⁾>

承認時までに、小児HoFH患者20例中1例(5.0%)において、試験治療下で低抗体価の抗エビナクマブ抗体が発現しました。この患者の中和抗体検査結果は陰性でした。

2) 社内資料：R1500-CL-1629試験／国際共同第Ⅲ相試験(CTD 2.7.6.2.6) [承認時評価資料]

3) 社内資料：R1500-CL-1719試験／国際共同第Ⅲ相試験(CTD 2.7.6.2.9) [承認時評価資料]

4) 社内資料：R1500-CL-17100試験／海外第Ib/Ⅲ相試験(CTD 2.7.6.2.10) [承認時評価資料]

主な臨床試験におけるエブキーザの副作用

承認時までの臨床試験における本剤の副作用は以下のとおりです。

(1) 国際共同第Ⅲ相試験 (R1500-CL-1629試験)²⁾

<二重盲検投与期間>最大の重症度別の副作用の発現例数(%) (安全性解析対象集団)

副作用	本剤群 (N=44)		
	全重症度	中等度	重度
副作用	5(11.4)	2(4.5)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	3(6.8)	1(2.3)	0
注入部位そう痒感	2(4.5)	1(2.3)	0
発熱	1(2.3)	0	0
顔面浮腫	0	0	0
注入部位知覚低下	0	0	0
感染症および寄生虫症	2(4.5)	1(2.3)	0
上咽頭炎	2(4.5)	0	0
胃腸炎	1(2.3)	1(2.3)	0
筋骨格系および結合組織障害	1(2.3)	0	0
筋力低下	1(2.3)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2(4.5)	0	0
鼻出血	1(2.3)	0	0
上気道の炎症	1(2.3)	0	0
血管障害	1(2.3)	0	0
血管痛	1(2.3)	0	0

MedDRA (Version 22.0)

<非盲検投与期間>最大の重症度別の副作用の発現例数(%) (安全性解析対象集団)

副作用	全本剤群 ^{*1} (N=64)		
	全重症度	中等度	重度
副作用	4(6.3)	2(3.1)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1(1.6)	0	0
無力症	1(1.6)	0	0
免疫系障害	1(1.6)	1(1.6)	0
薬物過敏症	1(1.6)	1(1.6)	0
傷害、中毒および処置合併症	1(1.6)	0	0
注入に伴う反応	1(1.6)	0	0
代謝および栄養障害	1(1.6)	0	0
2型糖尿病	1(1.6)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1(1.6)	0	0
筋痙縮	1(1.6)	0	0
皮膚および皮下組織障害	1(1.6)	1(1.6)	0
全身性そう痒症	1(1.6)	1(1.6)	0

MedDRA (Version 22.0)

^{*1}: 二重盲検投与期間の継続投与群44例及びプラセボからの本剤切替投与群20例の結果を示した

2) 社内資料: R1500-CL-1629試験/国際共同第Ⅲ相試験(CTD 2.7.6.2.6) [承認時評価資料]

適正使用に関するお願い

エブキーザの作用機序

投与患者の選択

投与方法及び投与時の注意事項

注意を要する副作用とその対策

主な臨床試験におけるエブキーザの副作用

安全性の検討事項

(2) 国際共同第Ⅲ相長期継続試験 (R1500-CL-1719試験)³⁾

最大の重症度別の副作用の発現例数 (%) (安全性解析対象集団)

	全本剤群 ^{*1} (N=116)		
	全重症度	中等度	重度
副作用	10(8.6)	3(2.6)	1(0.9)
胃腸障害	1(0.9)	0	0
口腔内色素沈着	1(0.9)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	4(3.4)	1(0.9)	1(0.9)
無力症	2(1.7)	1(0.9)	1(0.9)
熱感	1(0.9)	0	0
注入部位紅斑	1(0.9)	0	0
肝胆道系障害	1(0.9)	1(0.9)	0
肝機能異常	1(0.9)	1(0.9)	0
感染症および寄生虫症	1(0.9)	0	0
上気道感染	1(0.9)	0	0
臨床検査	2(1.7)	0	0
血中ブドウ糖減少	1(0.9)	0	0
トランスアミナーゼ上昇	1(0.9)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1(0.9)	1(0.9)	0
筋痙縮	1(0.9)	1(0.9)	0
神経系障害	3(2.6)	1(0.9)	0
頭痛	2(1.7)	0	0
感覚鈍麻	1(0.9)	1(0.9)	0
錯感覚	1(0.9)	0	0
皮膚および皮下組織障害	2(1.7)	0	0
ざ瘡	1(0.9)	0	0
そう痒症	1(0.9)	0	0
顔面腫脹	1(0.9)	0	0

MedDRA (Version 22.0)

※1：海外第Ⅱ相試験 (R1500-CL-1331試験) 及び国際共同第Ⅲ相試験 (R1500-CL-1629試験) からの継続投与群70例及び新規投与群46例の結果を示した。

3) 社内資料：R1500-CL-1719試験／国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 2.7.6.2.9) [承認時評価資料]

(3) 海外第Ib/Ⅲ相小児試験(R1500-CL-17100試験)⁴⁾

<パートA>最大の重症度別の副作用の発現例数(%) (安全性解析対象集団)

	本剤群(N=6)		
	全重症度	中等度	重度
副作用	1(16.7)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1(16.7)	0	0
注入部位血管外漏出	1(16.7)	0	0

MedDRA (Version 24.0)

<パートBとパートCの併合集団^{*1}>最大の重症度別の副作用の発現例数(%) (安全性解析対象集団)

	全本剤群(N=20)		
	全重症度	中等度	重度
副作用	3(15.0)	0	0
胃腸障害	1(5.0)	0	0
腹痛	1(5.0)	0	0
悪心	1(5.0)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1(5.0)	0	0
疲労	1(5.0)	0	0
皮膚および皮下組織障害	1(5.0)	0	0
発疹	1(5.0)	0	0
接触皮膚炎	1(5.0)	0	0

MedDRA (Version 24.0)

※1：パートAから移行した本剤継続投与群はパートC参加時の結果のみ、パートBから移行した本剤継続投与群はパートB及びパートC参加時の結果を示した

4) 社内資料：R1500-CL-17100試験／海外第Ib/Ⅲ相試験(CTD 2.7.6.2.10) [承認時評価資料]

参考 主な臨床試験における重症度の定義

	軽度	中等度	重度
有害事象	通常の機能に重大な影響がない。煩わしさがある。通常、処方薬を必要としなが、患者の求めに応じて処方される場合がある。	多少の機能障害はあるが健康に害はない。不快感や困惑がある。症状に対する治療を要する場合もある。	重大な機能障害又は機能喪失があり、患者の健康を明らかに害する。症状に対する治療及び／又は入院を要する。
臨床検査値	重症度は、臨床検査値が示す生理的障害の程度に基づく		

主な臨床試験におけるエブキーザの副作用

参考 主な臨床試験の試験概要

試験名	国際共同第Ⅲ相試験 (R1500-CL-1629試験) ²⁾	国際共同第Ⅲ相長期継続試験 (R1500-CL-1719試験) ³⁾	海外第Ib/Ⅲ相小児試験 (R1500-CL-17100試験) ⁴⁾
試験デザイン	多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間比較試験(二重盲検投与期間終了後、非盲検投与期間へ移行)	多施設共同、単群、非盲検試験 [海外第Ⅱ相試験(R1500-CL-1331試験)及びR1500-CL-1629試験からの移行に、未治療患者を含む]	多施設共同、3パート、単群、非盲検試験(パートA：第Ib相、単群、単回投与試験、パートB：第Ⅲ相、単群、非盲検試験、パートC：第Ⅲ相、パートA及びパートBからの継続試験)
地域	欧州、アジア(日本を含む)、北米及びオーストラリアの11カ国	欧州、北米、オーストラリア、日本及び南アフリカの12カ国	オーストリア、オーストラリア、オランダ、台湾及び米国
対象	12歳以上のHoFH患者	12歳以上のHoFH患者	小児HoFH患者(5～11歳)
安全性解析対象集団	<二重盲検投与期間> 65例(日本人10例) ・本剤群：44例(日本人6例) ・プラセボ群：21例(日本人4例) <非盲検投与期間> 64例(日本人10例) ・本剤継続投与群：44例(日本人6例) ・プラセボからの本剤切替投与群：20例(日本人4例)	116例(日本人11例) ・本剤新規投与群46例(日本人2例) ・本剤継続投与群70例(日本人9例)	<パートA> 6例 <パートB> 14例 <パートC> 20例 ・パートAからの本剤継続投与群：6例 ・パートBからの本剤継続投与群：14例
用法及び用量、投与期間	<二重盲検投与期間> ・本剤15mg/kgを4週に1回、静脈内投与、24週間 ・プラセボを4週に1回、静脈内投与、24週間 <非盲検投与期間> ・本剤15mg/kgを4週に1回、静脈内投与、24週間	・本剤15mg/kgを4週に1回、静脈内投与、本剤の臨床開発の中止等が発生するまで、投与を継続	<パートA> ・本剤15mg/kgを1回、静脈内投与、16週間 <パートB> ・本剤15mg/kgを4週に1回、静脈内投与、24週間 <パートC> ・本剤15mg/kgを4週に1回、静脈内投与、48週間
進行状況	完了	進行中(データカットオフ日：2022年4月25日)	進行中(データカットオフ日：2022年6月2日)

2) 社内資料：R1500-CL-1629試験／国際共同第Ⅲ相試験(CTD 2.7.6.2.6) [承認時評価資料]

3) 社内資料：R1500-CL-1719試験／国際共同第Ⅲ相試験(CTD 2.7.6.2.9) [承認時評価資料]

4) 社内資料：R1500-CL-17100試験／海外第Ib/Ⅲ相試験(CTD 2.7.6.2.10) [承認時評価資料]

安全性の検討事項

(1) 重要な特定されたリスク※1

本剤の重要な特定されたリスクである、以下の発現について注意してください。

■ Infusion reaction

本剤投与により、アナフィラキシー、注入部位そう痒感を含むinfusion reactionが認められています(14ページ)。

R1500-CL-1629試験及びR1500-CL-17100試験を併合した結果から、4例(4.8%)に「infusion reaction(注入部位そう痒感等)」が報告されています。1例のアナフィラキシー反応がinfusion reactionとして報告されたことから、infusion reactionにはアナフィラキシー反応が含まれるものと考えられるため重要な特定されたリスクとして設定しました。

※1：医薬品との関連性が十分な根拠に基づいて示されている有害な事象のうち重要なもの

(2) 重要な潜在的リスク※1

本剤の重要な潜在的リスクである、以下の発現について注意してください。

■ 胚・胎児毒性

妊娠ウサギを用いた生殖発生毒性試験において、本剤による発生毒性が認められています(8ページ)。また、ヒトIgG抗体は胎盤を通過することが知られているため、本剤は母体から発育中の胎児に移行する可能性があり、妊婦に投与すると胎児への害を引き起こすことがあります。

本剤の承認時までの臨床試験では、妊婦への投与を対象として適切又は十分な対照を設定した試験が実施されていないため、胚・胎児毒性の発現頻度、重症度及び特性は確立されていません。

※1：医薬品との関連性が疑われる要因はあるが、臨床データ等からの確認が十分でない有害な事象のうち重要なもの

(3) 重要な不足情報※1

以下については、臨床試験における情報が不足しているため、医薬品安全性監視活動として、一般使用成績調査及び妊婦・授乳婦に対する記述的後ろ向き観察研究を実施します。

■ 長期使用時(2年を超える投与等)の安全性

医薬品リスク管理計画の作成時点までの臨床試験において、本剤の曝露期間が2年を超える患者は76例(曝露された患者の34.1%)でした。投与期間が2年以上の患者の安全性に新たな懸念は特定されませんでした。情報が限定的です。

■ 15歳未満の幼児および小児への投与

臨床成績において日本人及び外国人の青年/成人患者との間で、安全性、有効性及びPKに有意な差は認められなかったことから、15歳未満の日本人及び外国人患者を比較した場合でも本剤による治療は同じ有効性及び安全性プロファイルを有することが予想されます。しかし、15歳未満の日本人小児HoFH患者の臨床成績(安全性、有効性及びPK)はこれまでに得られていないことから、15歳未満の幼児及び小児への投与を重要な不足情報として設定しました。

※1：医薬品リスク管理計画を策定した時点では十分な情報が得られておらず、製造販売後の当該医薬品の安全性を予測する上で不足している情報のうち重要なもの

参考資料

- 1) 日本動脈硬化学会FH診療ガイドライン作成委員会：成人家族性高コレステロール血症診療ガイドライン2022
- 2) 社内資料：R1500-CL-1629試験／国際共同第Ⅲ相試験(CTD 2.7.6.2.6) [承認時評価資料]
- 3) 社内資料：R1500-CL-1719試験／国際共同第Ⅲ相試験(CTD 2.7.6.2.9) [承認時評価資料]
- 4) 社内資料：R1500-CL-17100試験／海外第Ⅰb/Ⅲ相試験(CTD 2.7.6.2.10) [承認時評価資料]
- 5) 社内資料：母集団PK/PDシミュレーション報告書
- 6) 日本小児科学会・日本動脈硬化学会合同小児家族性高コレステロール血症診療ガイドライン作成ワーキンググループ：小児家族性高コレステロール血症診療ガイドライン2022
- 7) 社内資料：生殖発生毒性試験(CTD 2.6.6.6.2.3) [承認時評価資料]
- 8) 日本医学会：医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン(2022年3月改定)
- 9) 社内資料：安全性統合解析(プール2) (CTD2.7.4)

「禁忌を含む注意事項等情報」等の改訂に十分ご留意ください。

生物由来製品、処方箋医薬品^注 注)注意—医師等の処方箋により使用すること

薬価基準収載



ヒト化抗ANGPTL3モノクローナル抗体
エビナクマブ(遺伝子組換え)注射液

エブキーザ[®]点滴静注液345mg
Evkeeza[®] for Intravenous Infusion

日本標準商品分類番号	872189
承認番号	30600AMX00011000
薬価基準収載年月	2024年4月
販売開始年月	2024年4月
貯法	冷蔵(2~8℃)で保存
有効期間	36ヵ月

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

11.1 重大な副作用

11.1.1 Infusion reaction (4.8%)

アナフィラキシー、注入部位そう痒感を含むinfusion reactionがあらわれることがあるので、異常が認められた場合には、注入速度の減速、投与の中断又は中止し、適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

	1~10%未満	頻度不明
感染症および寄生虫症	上咽頭炎	
神経系障害		浮動性めまい
呼吸器、胸郭および縦隔障害		鼻漏
胃腸障害		悪心、腹痛、便秘
筋骨格系および結合組織障害		背部痛
一般・全身障害および投与部位の状態		インフルエンザ様疾患

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 無菌操作により本剤のバイアルから必要量を抜き取り、生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液の点滴バッグ内に注入する。点滴バッグを静かに転倒混和し、希釈液の最終濃度を0.5~20mg/mLとする。点滴バッグは振とうしないこと。

14.1.2 調製後は速やかに使用すること。希釈液を保存する場合、冷蔵(2~8℃)保存では調製から24時間以内、室温(最高25℃)保存では調製から6時間以内に投与を完了すること。希釈液を冷蔵(2~8℃)保存した場合は、室温(最高25℃)に戻してから投与すること。希釈液を凍結させないこと。

14.1.3 本剤のバイアルは1回使い切りであり、保存剤を含まない。開封後は速やかに希釈し、残液は廃棄すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 投与前に濁りや変色、不溶性微粒子がないことを目視により確認し、濁り、変色又は不溶性微粒子が認められる場合は使用しないこと。

14.2.2 本剤は、無菌のインラインフィルター又はアドオン式の0.2~5ミクロンのフィルターを含む点滴ラインを使用して点滴静注するものとし、IVプッシュ法又は急速静注で投与しないこと。

14.2.3 本剤と他の薬剤を混合しないこと。また、同じ点滴ラインを用いて他の薬剤と同時に投与しないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

12歳以上のホモ接合体家族性高コレステロール血症(以下、[HoFH])患者を対象とした国際共同第Ⅲ相長期投与試験において、1.7%(2/116例)に本剤に対する抗薬物抗体が認められた。5歳以上11歳以下のHoFH患者を対象とした海外第Ⅰb/Ⅱ相試験において、5%(1/20例)に本剤に対する抗薬物抗体が認められた。

15.2 非臨床試験に基づく情報

妊娠ウサギに妊娠7日目から19日目まで本剤を1、5、10、30mg/kgの用量で3日に1回皮下投与した。すべての用量で流産・血中脂質濃度の減少等の母動物毒性が認められ、胚胎児の生存率低下・胎児の外表及び軟組織の奇形等の胎仔の所見は最低用量(1mg/kg)を除くすべての用量で認められた。ウサギに本剤1mg/kgを投与した露量量の平均は、ヒトでの最高推奨用量である本剤15mg/kgを4週に1回投与した場合の 2.0×10^{-5} 倍であった。脂質プロファイルはウサギとヒトで大幅に異なる(特に妊娠期間中)ため、これらの結果の臨床的関連性は不明である。[9.4、9.5参照]

20. 取扱い上の注意

20.1 凍結を避け、2~8℃で保存すること。

20.2 外箱開封後は遮光して保存すること。

20.3 激しく振とうしないこと。

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。

22. 包装

〈エブキーザ[®]点滴静注液345mg〉

2.3mL×1バイアル

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	エブキーザ [®] 点滴静注液345mg
有効成分	1バイアル(2.3mL)中 エビナクマブ(遺伝子組換え)* 345mg
添加剤	1バイアル(2.3mL)中 L-ヒスチジン 1.7mg L-ヒスチジン塩酸塩水和物 2.5mg ポリソルベート80 2.3mg L-プロリン 69mg L-アルギニン塩酸塩 34mg

*エビナクマブはチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

販売名	エブキーザ [®] 点滴静注液345mg
剤形	注射剤(バイアル)
性状	無色~微黄色の澄明~乳白光を呈する液
pH	5.7~6.3
浸透圧比	1.7~2.1

4. 効能又は効果

ホモ接合体家族性高コレステロール血症

* 5. 効能又は効果に関連する注意

HMG-CoA還元酵素阻害剤で効果不十分又は忍容性が不良な場合に本剤投与の要否を検討すること。

6. 用法及び用量

通常、エビナクマブ(遺伝子組換え)として15mg/kgを4週に1回、60分以上かけて点滴静注する。

7. 用法及び用量に関連する注意

HMG-CoA還元酵素阻害剤等による治療が適さない場合を除き、他の脂質低下療法と併用すること。

8. 重要な基本的注意

投与中は血中脂質値を定期的に検査し、本剤に対する反応が認められない場合には投与を中止すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後少なくとも5ヵ月間は、適切な避妊法を用いるように指導すること。[9.5、15.2参照]

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。ウサギを用いた生殖発生毒性試験において胎児の奇形が認められており、母動物の血中脂質濃度の減少に起因した影響と考えられている。なお、妊娠中のウサギでは本剤の薬理作用に対して感受性が高く、当該所見のヒトへの外挿性は低いと考えられる。ヒトIgGは胎盤を通過することが知られている。[9.4、15.2参照]

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。本剤のヒト乳汁中への移行は不明である。ヒトIgGは乳汁中に移行することが知られている。

9.7 小児等

新生児、乳児、5歳未満又は体重15kg未満の幼児を対象とした臨床試験は実施していない。[16.6.2参照]

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。

その他の詳細につきましては、電子化された添付文書をご参照ください。

電子化された添付文書の改訂にご留意ください。

*2024年5月改訂(第3版)

2024年4月改訂(第2版)

【製造販売元】

Ultragenyx Japan株式会社

〒135-0063 東京都江東区有明三丁目7番26号

有明フロンティアビルB棟9階

【文献請求先及び問い合わせ先】

Ultragenyx Japan株式会社 おくすり相談窓口

〒135-0063 東京都江東区有明三丁目7番26号 有明フロンティアビルB棟9階

フリーダイヤル: 0120-635-111 受付時間: 9:00~17:00(土・日・祝日及び会社休日を除く)

製造販売元:

Ultragenyx Japan株式会社

〒135-0063 東京都江東区有明三丁目7番26号

有明フロンティアビルB棟9階

文献請求先及び問い合わせ先:

Ultragenyx Japan株式会社

おくすり相談窓口 フリーダイヤル:0120-635-111

ultragenyx

2024年5月作成
MRCP-UX858-00461