

2024年4月改訂（第2版）

2024年1月作成（第1版）

貯 法：冷蔵（2～8℃）で保存

有効期間：36ヵ月

日本標準商品分類番号

872189

承認番号 30600AMX00011000

販売開始 2024年4月

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

生物由来製品、処方箋医薬品^注

エブキーザ[®] 点滴静注液345mg

EVKEEZA[®] for Intravenous Infusion

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

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

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

5.1 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。

5.2 5歳未満又は体重15kg未満の患者における有効性、安全性は確立していない。

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。

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/Ⅲ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、胎児の生存率低下・胎児の外表及び軟組織の奇形等の胎児の所見は最低用量（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を投与した曝露量の平均は、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 2.0×10^3 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¹⁾。[9.4、9.5 参照]

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

TG高値（150mg/dL以上450mg/dL以下）及び/又はLDL-C高値（100mg/dL以上）の成人に本剤5～20mg/kg^{注1)}を単回静脈内投与（投与時間は60分）したときの薬物動態パラメータ及び血中濃度推移は下表及び下図のとおりであった（外国人データ）。また、母集団薬物動態解析により、成人HoFH患者に本剤15mg/kgを単回静脈内投与（投与時間は60分）したときの C_{max} の推定値は453±96.7mg/L（平均値±標準偏差）であった²⁾。

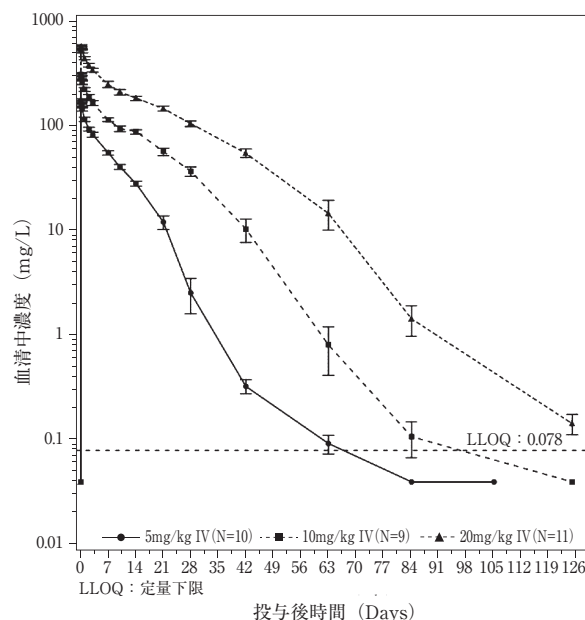
注）本剤の承認用量は15mg/kgである。

表1 本剤を単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	例数	C_{max} (mg/L)	AUC _{0-last} (mg·day/L)	CL _{tot} (L/day/kg)
5	10	177±23.0	1093±170	0.00466±0.000620
10	9	313±43.0	3261±775	0.00320±0.000774
20	11	591±71.9	7706±1512	0.00259±0.000448 ^{a)}

平均値±標準偏差

a：10例



16.1.2 反復投与

母集団薬物動態解析により、成人HoFH患者に本剤15mg/kgを4週間に1回反復静脈内投与（投与時間は60分）したときの薬物動態パラメータは下表のとおりであった。定常状態には4回の投与後に到達し、定常状態における C_{max} は初回投与時の約2倍であった³⁾。

表2 本剤を反復静脈内投与したときの定常状態における薬物動態パラメータの推定値

投与量 (mg/kg)	例数	C_{min} (mg/L)	C_{max} (mg/L)	C_{avg} (mg/L)	AUC _{tau} (mg·day/L)
15	84	266±120	718±183	401±139	11222±3887

平均値±標準偏差

16.3 分布

母集団薬物動態解析により推定した定常状態の分布容積は成人患者で約4.7Lであり、本剤は主に血管系に分布すると考えられる。

16.4 代謝

本剤はヒトIgG4モノクローナル抗体であり、内因性IgGと同様に、異化経路を介してペプチド及びアミノ酸に分解されると考えられる。

16.5 排泄

本剤は線形及び非線形経路の双方により消失する。高濃度では、本剤は主に非飽和性の異化経路を介して消失し、低濃度では主に標的（ANGPTL3）との非線形の飽和性結合を介して消失する。母集団薬物動態解析により、本剤15mg/kgを4週に1回反復静脈内投与し、定常状態に到達した後、最終投与時から本剤の濃度が検出下限（78ng/mL）未満に低下するまでの平均期間は約21週間と推測された。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害

軽度（eGFR60mL/分/1.73m²以上～90mL/分/1.73m²未満）及び中等度（eGFR30mL/分/1.73m²以上～60mL/分/1.73m²未満）の腎機能障害患者と腎機能が正常な被験者との間で、本剤15mg/kgを4週に1回反復静脈内投与したときの定常状態におけるトラフ濃度は同等であった⁴⁾（外国人データ）。

16.6.2 小児

母集団薬物動態解析及び母集団薬物動態/薬力学解析の結果、12歳以上17歳以下のHoFH患者（14例）に本剤15mg/kgを4週に1回反復静脈内投与したときの定常状態におけるトラフ濃度及びベースラインからのLDL-Cの低下の程度は成人HoFH患者と大きく異ならないと推定された。また、5歳以上11歳以下のHoFH患者（20例）

に本剤15mg/kgを4週に1回反復静脈内投与したときの定常状態におけるトラフ濃度は成人HoFH患者よりも低いと推定されたが、ベースラインからのLDL-Cの低下の程度は成人HoFH患者よりも大きいと推定された⁵⁾。[9.7参照]

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験 (R1500-CL-1629試験)

最大耐用量^{注1)}の脂質低下療法を受けている12歳以上のHoFH患者^{注2)}65例(日本人10例を含む)を対象に、無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施した。本試験は、24週間の二重盲検投与期間と24週間の非盲検投与期間で構成された。二重盲検投与期間では、本剤15mg/kg又はプラセボを4週に1回静脈内投与した。有効性について、主要評価項目とされた投与24週後のLDL-Cのベースラインからの変化率は下表のとおりであった⁶⁾。

注1) 忍容性が認められ、継続投与可能最大用量。

注2) 以下を満たす患者。

- ・スクリーニング時のLDL-Cが70mg/dL以上
- ・最大耐用量^{注1)}の脂質低下療法(LDLアフェレシスを含む)を受けている
- ・スクリーニングの3ヵ月以上前からLDLアフェレシスを受けていて、8週間以上前からLDLアフェレシス(血漿交換は除く)の実施頻度が安定している、又は48週間後まで安定して実施できることが予想できる

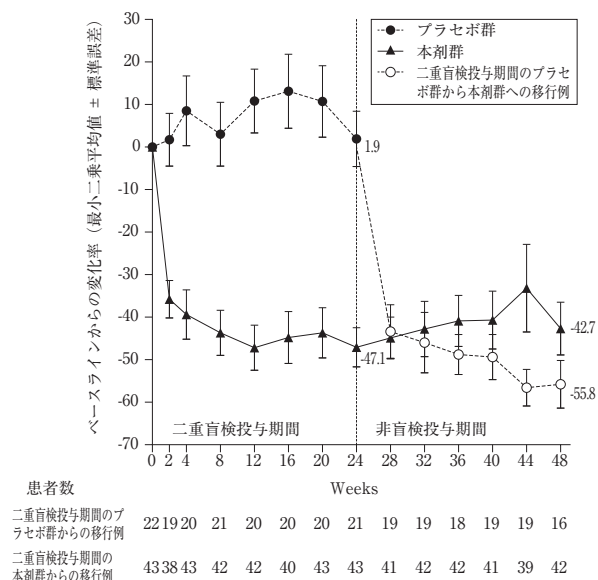
表3 投与24週後のLDL-Cのベースラインからの変化率(ITT集団)

	プラセボ群	本剤群
ベースライン測定値(mg/dL) ^a	22例 246.5±153.71	43例 259.5±172.40
投与24週後測定値(mg/dL) ^a 変化率(%) ^b	21例 227.9±150.95 1.9±6.5	43例 122.6±79.65 -47.1±4.6
変化率(%)のプラセボ群との差 ^b [95%CI]	-	-49.0 [-65.0, -33.1]
p値	-	p<0.0001

a: 平均値±標準偏差、-: 該当せず

b: 最小二乗平均値±標準偏差(投与群、無作為化時の層別因子(LDLアフェレシスの実施の有無、及び地域(日本/日本以外))、評価時点、投与群と評価時点の交互作用、無作為化時の層別因子と評価時点の交互作用を固定効果、ベースラインのLDL-C、ベースラインのLDL-Cと評価時点の交互作用を共変量としたMMRM。被験者内効果の分散共分散行列にはUnstructuredを用いた。)

二重盲検投与期間終了後、非盲検投与期間に移行した64例に、本剤15mg/kgを4週に1回、静脈内投与した。二重盲検投与期間の投与48週後までのベースラインからのLDL-Cの変化率の推移は下図のとおりであった。



LDL-Cの遺伝子型が本剤の有効性に及ぼす影響を検討した結果は、下表のとおりであった。

表4 LDLR遺伝子変異型別の投与24週後のLDL-Cのベースラインからの変化率(ITT集団)

	ヌル/ヌル型変異 ^a 又はネガティブ/ネガティブ型変異 ^b		いずれも有さない	
	プラセボ群(9例)	本剤群(17例)	プラセボ群(13例)	本剤群(26例)
ベースライン値(mg/dL)	289.0±167.18	317.0±153.93	217.2±142.9	221.9±176.2
投与24週後(mg/dL) 変化率(%) ^c	291.7±169.30 15.4±10.2	159.2±84.75 -42.8±7.5	180.1±121.51 -7.8±8.6	98.7±67.50 -50.1±6.0
変化率(%)のプラセボ群との差 ^c [95%CI]	-	-58.2 [-82.8, -33.6]	-	-42.2 [-63.0, -21.5]

平均値±標準偏差、-: 該当せず

- a: LDLR又はLDLRAP遺伝子の変異の結果、LDLR活性が最低限(15%以下)であるもの
- b: 未成熟終止コドン、フレームシフト、スプライス部位の変化、大小の挿入/欠失、及びコピー数異常(CNV)等のLDLR又はLDLRAP1遺伝子の変異の結果、LDLR対立遺伝子双方の機能欠損(LOF)に至ると予測されるもの
- c: 最小二乗平均値±標準偏差(投与群、無作為化時の層別因子(LDLアフェレシスの実施の有無、及び地域(日本/日本以外))、LDLR遺伝子変異型(いずれかを有する/いずれも有さない)、評価時点、投与群と評価時点の交互作用、無作為化時の層別因子と評価時点の交互作用、LDLR遺伝子変異型と評価時点の交互作用、投与群とLDLR遺伝子変異型の交互作用を固定効果、ベースラインのLDL-C、ベースラインのLDL-Cと評価時点の交互作用を共変量としたMMRM。)

二重盲検投与期間における有害事象の発現割合は、本剤群で65.9%(29/44例)、プラセボ群で81.0%(17/21例)であった。本剤群の5%以上に報告され、プラセボ群と比較して高い頻度で発現した有害事象は、インフルエンザ様疾患11.4%(5/44例)、鼻漏6.8%(3/44例)であった。非盲検投与期間における有害事象の発現割合は、全体で73.4%(47/64例)、二重盲検投与期間の本剤群からの移行例で79.5%(35/44例)、二重盲検投与期間のプラセボ群からの移行例で60.0%(12/20例)であった。主な有害事象の発現割合は、上咽頭炎及び頭痛でそれぞれ9.4%(6/64例)、二重盲検投与期間の本剤群からの移行例でそれぞれ11.4%(5/44例)、二重盲検投与期間のプラセボ群からの移行例でそれぞれ5.0%(1/20例)であった。

17.1.2 海外第I b/Ⅲ相試験 (R1500-CL-17100試験)

5歳以上11歳以下のHoFH患者を対象に、非盲検非対照試験を実施した。本試験はパートA~Cで構成され、パートA又はBを完了した患者はパートCに移行することが可能とされた。パートA(6例)は本剤15mg/kgを単回静脈内投与、パートB(14例)は本剤15mg/kgを4週に1回24週間静脈内投与、パートC(20例:パートAからの移行例6例、パートBからの移行例14例)は本剤15mg/kgを4週に1回48週間静脈内投与した。

有効性について、パートBの主要評価項目とされた投与24週後のLDL-Cのベースラインからの変化率は、下表のとおりであった⁷⁾。

表5 投与24週後のLDL-Cのベースラインからの変化率(ITT集団)

	パートB(14例)
ベースライン値(mg/dL)	263.7±90.97
投与24週後(mg/dL)	131.8±109.83
変化率[95%CI] ^a	-48.3 [-68.8~-27.8]

平均値±標準偏差

a: LDL-Cの欠測値は、治療期間中の被験者の欠測にはMARを仮定、治療を中止した被験者の欠測にはLDL-Cのベースラインを仮定した多重代入法(pattern-mixture model)により補完することとされた。補完後の100個のデータセットに対して、投与24週後のLDL-Cのベースラインからの変化率の平均値を算出して、得られた結果をRubinの方法により併合した。なお、投与24週後のLDL-C値に欠測は認められなかった。

安全性について、パートB及びCの併合解析における有害事象の発現割合は、95.0% (19/20例) であった。主な有害事象は、COVID-19 75.0% (15/20例)、発熱25.0% (5/20例) であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

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、リポタンパクリパーゼ及び内皮リパーゼ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す。ヒトを対象とした遺伝子研究において、ANGPTL3に機能喪失変異のある者は、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が低いことが報告されている⁸⁾。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あり、ANGPTL3の阻害によりリポタンパクリパーゼ及び内皮リパーゼを活性化し、LDL形成の上流に位置する超低比重リポタンパクのクリアランスを促進することにより⁹⁾、LDL受容体の有無と関係なくLDL-C値を低下させる。

18.2 血中脂質低下作用

*In vitro*試験において、エビナクマブは、組換え型ヒトANGPTL3に選択的に結合し(平衡解離定数(Kd値)は0.3~1.3n mol/L)、ANGPTL3により阻害されたりポタンパクリパーゼ及び内皮リパーゼの酵素活性を上昇させた。*Ldlr*-/-マウスにおいて、エビナクマブの単回投与による血清中LDL-C濃度の低下が認められた。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：エビナクマブ(遺伝子組換え)(JAN)
Evinacumab (genetical recombination)

本質：エビナクマブは、ヒトアンジオポエチン様タンパク質3 (ANGPTL3) に対する遺伝子組換えヒトIgG4モノクローナル抗体であり、H鎖234番目のアミノ酸残基がProに置換されている。エビナクマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。エビナクマブは、453個のアミノ酸残基からなるH鎖(γ 鎖) 2本及び214個のアミノ酸残基からなるL鎖(κ 鎖) 2本で構成される糖タンパク質(分子量：約149,000)である。

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

〈エヴキーザ®点滴静注液345mg〉
2.3mL×1バイアル

23. 主要文献

- 1) 社内資料：生殖発生毒性試験 (CTD 2.6.6.6.2.3)
- 2) 社内資料：母集団PK試験報告書 (CTD 2.7.2.2.4.2)
- 3) 社内資料：母集団PK試験報告書 (CTD 2.7.2.2.4.1)

- 4) 社内資料：母集団PK試験報告書 (CTD 2.7.2.3.1.6.6)
- 5) 社内資料：母集団PK試験報告書 (CTD 2.7.2.2.4.2)
- 6) 社内資料：R1500-CL-1629試験/国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 2.7.6.2.6)
- 7) 社内資料：R1500-CL-17100試験/海外第Ⅰb/Ⅲ相試験 (CTD 2.7.6.2.10)
- 8) 社内資料：Cardiovascular Risk and Other Clinical Phenotypes in People with Loss-of-Function Genetic Variants in ANGPTL3
- 9) 社内資料：LDL-C低下作用の評価 (CTD 2.6.2.3.2.3)

24. 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)

26. 製造販売業者等

26.1 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