

**エブキーザ点滴静注液 345mg
に係る医薬品リスク管理計画書**

Ultragenyx Japan 株式会社

エブキーザ点滴静注液 345mg に係る医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	エブキーザ点滴静注液 345mg	有効成分	エビナクマブ (遺伝子組換え)
製造販売業者	Ultragenyx Japan 株式会社	薬効分類	873959
提出年月		令和6年2月9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】
infusion reaction	胚・胎児毒性	長期使用時 (2年を超える投与等) の安全性
		15歳未満の幼児及び小児への投与
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
市販直後調査
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
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
市販直後調査に基づく情報提供

各項目の内容は、RMPの本文でご確認下さい。

医薬品リスク管理計画書

会社名：Ultragenyx Japan 株式会社

品目の概要			
承認年月日	令和6年1月18日	薬効分類	218
再審査期間	10年	承認番号	30600AMX00011000
国際誕生日	2021年2月11日		
販売名	エブキーザ点滴静注液 345mg		
有効成分	エビナクマブ（遺伝子組換え）		
含量及び剤形	1バイアル中にエビナクマブ（遺伝子組換え）345mgを含有する注射剤		
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。		
効能又は効果	ホモ接合体家族性高コレステロール血症		
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			

変更の履歴

前回提出日

該当せず

変更内容の概要：

該当せず

変更理由：

該当せず

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	
infusion reaction	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本剤投与により、注入部位そう痒感を含む infusion reaction があらわれることがある。臨床試験において、infusion reaction (注入部位そう痒感等) があらわれたとの報告があった。第3相試験である 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」が報告された。</p> <p>併合した試験において 1 例以上報告された infusion reaction は、注入部位そう痒感 (2 例 [2.4%]) のみであった。</p> <p>R1500-CL-1629 試験、及び R1500-CL-17100 試験とは別の試験において、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。</p> <p>以上のことから、infusion reaction を重要な特定されたリスクとして設定した。</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】</p> <ul style="list-style-type: none">- 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<ul style="list-style-type: none">- 一般使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>エビナクマブによる infusion reaction の発現状況については、臨床試験において一定の情報が得られているものの、症例数は極めて限られている。これらの医薬品安全性監視活動は、一般使用成績調査における infusion reaction の発現状況を把握し、必要に応じて安全対策を実施するために定められたものである。</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として、添付文書の「11.1 重大な副作用」に記載して注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドによる情報提供を行う。 <p>【選択理由】</p> <p>これらのリスク最小化活動は、医療従事者に対して、エビナクマブ投与により infusion reaction が発現する可能性がある旨を情報提供することにより、患者のモニタリングを促すために実施する。</p>

重要な潜在的リスク

胚・胎児毒性

重要な潜在的リスクとした理由：

妊娠ウサギを用いた生殖発生毒性試験において、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、エビナクマブ 5mg/kg 以上の用量では軟組織及び骨格の奇形を含む胎仔の所見が認められた。ラットでは同様の所見は認められなかった。ウサギの妊娠期間中に測定した全身曝露量平均値は、ヒトの最高推奨用量である 15mg/kg Q4W（4週に1回投与）での測定値を下回った。

ベースラインでのウサギの脂質値はヒトの脂質値と比べて大幅に低いため（Yin, 2012）¹⁾、生殖発生毒性試験におけるこれらの所見の臨床的関連性は不明であり、妊娠中に本剤の脂質低下効果に対して独自の感受性を示している可能性がある。

ヒト免疫グロブリン（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る。しかし、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ない。

2022年12月22日時点で、本剤について累計で6件の妊娠が報告されており、そのうち5件は臨床試験からの報告で、1件はコンパッションエートユース・プログラムからの報告であった。臨床試験における5件の内訳は、本剤 15mg/kg の投与を受けた3例の女性被験者の妊娠4件と男性被験者の女性パートナーの妊娠1件である。これら4件の妊娠の転帰は正期産で、胚・胎児毒性及び他の異常の報告はなかった。本剤への曝露は、5件すべての妊娠において妊娠初期のものであった。

上記に加えて、コンパッションエートユース・プログラムの患者について1件の妊娠報告書を受領した。この妊娠の転帰は2022年12月22日時点で未確定である。

妊娠期間中の本剤の使用についての包括的なデータがないため、妊娠又は胎児の発生に影響する可能性は不明である。

1) Yin W, Carballo-Jane E, McLaren DG, Mendoza VH, Gagen K, Geoghagen NS, et al. Plasma lipid profiling across species for the identification of optimal animal models of human dyslipidemia. *J Lipid Res* 2012, 53(1): 51-65.

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
 - 一般使用成績調査

【選択理由】

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、重症度及び性質は確立されていない。以下の活動を計画している：

一般使用成績調査：ホモ接合体家族性高コレステロール血症（HoFH）患者を対象として本剤投与時の長期効果を評価し、生殖年齢の女性患者を対象とした妊娠の頻度及び転帰を評価する目的を含む5年間の非介入研究

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、添付文書の「9.5 妊婦」及び「15.2 非臨床試験に基づく情報」に注意事項を記載する。また、患者向医薬品ガイドによる情報提供を行う。

【選択理由】

上記のリスク最小化活動を通じて、本剤の投与が胚・胎児毒性を引き起こす可能性があるという情報を医療従事者に提供し、患者へのモニタリングを促すため。

重要な不足情報

長期使用時（2年を超える投与等）の安全性

重要な不足情報とした理由：

本医薬品リスク管理計画の作成時点では、76例（曝露された患者の34.1%）で曝露期間が2年を超えている（108週以上）。

エビナクマブの開発プログラム全体で観察された安全性データに加え、*ANGPTL3* 機能喪失型変異を有する者を対象としたヒト遺伝子学的研究で *ANGPTL3* 阻害の安全性を示唆する情報も得られている。これらの集団では肝疾患、2型糖尿病、神経学的疾患及び有害な心血管アウトカムのリスクは上昇せず、がんのリスク、全死亡率、親の死亡時の年齢、及び他の疾患アウトカムと関連はみられなかった。このことから、本剤投与によりこれらの事象のいずれかのリスクが上昇する可能性は低いことが示唆される。

投与期間が2年以上の患者に対する新たな安全性の懸念は特定されなかったが、この不足情報を調査する上で、実臨床下での評価が必要である。

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
 - 一般使用成績調査

【選択理由】

臨床試験で得られた情報は限定的であるため、一般使用成績調査を通じて長期的な投与経験に関する安全性情報を収集し、必要に応じて安全対策を実施するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 該当なし

【選択理由】

現時点で、特記すべき注意喚起内容はない。新たな情報が得られた際に検討し、適切な対策を実施する。

15歳未満の幼児及び小児への投与

重要な不足情報とした理由：

これまでに得られている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る。しかし、15歳未満の日本人小児HoFH患者の臨床成績（有効性、安全性、及びPK）はこれまでに得られていない。

以上のことから、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
 - 一般使用成績調査

【選択理由】

現在、15歳未満の幼児及び小児における本剤の使用経験は限られている。一般使用成績調査を通じて15歳未満の幼児及び小児への使用に関する情報安全性情報を収集し、必要に応じて安全対策を実施するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- なし

【選択理由】

現時点で、特記すべき注意喚起内容はない。新たな情報が得られた際に検討し、適切な対策を実施する。

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：</p> <p>副作用の自発報告、文献・学会情報及び外国における安全性措置情報等の収集・確認・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	
市販直後調査	
	<p>実施期間：販売開始から 6 ヶ月間</p> <p>評価・報告の予定時期：市販直後調査終了から 2 ヶ月以内</p>
一般使用成績調査	
	<p>【安全性検討事項】</p> <p>infusion reaction、胚・胎児毒性、長期使用時（2 年を超える投与等）の安全性、15 歳未満の幼児及び小児への投与</p> <p>【目的】</p> <p>本剤の長期投与時の安全性及び有効性、心血管系イベントの発現状況、15 歳未満の HoFH 患者における安全性及び有効性を検討するため。</p> <p>【実施計画】</p> <p>目標患者数： 63 例</p> <p>実施方法： 全例調査、中央登録方式</p> <p>登録期間： 市販後 3 年間</p> <p>観察期間： 市販後 2～5 年間</p> <p>調査期間： 市販後 5 年間（最後の患者が 2 年間の観察期間を終えるまで）</p> <p>【実施計画の根拠】</p> <p>本剤の HoFH 患者を対象とした治験では日本人の安全性情報は限られていることから、日常診療における使用実態下での本剤の長期使用時の安全性及び有効性を検討するために本調査を計画した。</p> <p>第 3 相試験である R1500-CL-1629 試験及び R1500-CL-17100 試験を併合した結果から、重要な特定されたリスクであり、添付文書の重大な副作用である infusion reaction の発現率は、4.8%であった。安全性解析において副作用の発現を 95%の確率で検出するために最低限必要な例数は、統計学的に二項分布における Rule of Three を用いて算出できる。</p>

臨床試験で観察された infusion reaction の発現率 4.8% (約 21 例中 1 例に相当) に基づき Rule of Three を適用させると、63 例が infusion reaction の少なくとも 1 例の発生を 95% の確率で検出するのに十分な例数となる。

本調査は、臨床試験で観察された infusion reaction の発現率 4.8% に基づき、infusion reaction の少なくとも 1 例の発生を検出するように計画されていることから、予想外に高い発現率を検出可能である。

本邦における HoFH の患者数は、120 人程度と報告されていたが、近年、この病気に関わる遺伝子解析が急速に進歩しており、専門医からの意見聴取も参考にすると、400 例程度と推測される (難病情報センター <https://www.nanbyou.or.jp/entry/65>)。近年の遺伝子解析の進歩は目覚ましいが、依然、このように家族性高コレステロール血症ホモ接合体の患者数は極めて少なく、また本剤の投与対象と成り得る症例は更に限られると推定される。製造販売後 3 年間に本剤が用いられる症例数を、現在推定されている全症例数の約 15% と推定し、全例が使用成績調査対象になり得ると考えた結果、目標予定症例数を 63 例とした。

販売開始 3 年後には、本剤が用いられる可能性のある医療機関に対する本剤の採用活動が完了するものと見込んでおり、販売開始 3 年後までには本剤の処方対象となりうる患者に対して各医療機関で処方検討され、63 例の予定症例数が登録されると予想される。よって、患者登録期間を 3 年とした。

以上のことから、登録期間 3 年間、総調査期間 5 年間 (各患者 2 年以上) の全例調査方式による一般使用成績調査 (目標患者数 63 例) を実施予定である。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

- 時期：安全性定期報告時及び最終報告書作成時
- 根拠：安全性情報の包括的な評価を行うため

【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決定基準】

節目となる時期に、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。

- 安全性検討事項の追加の要否及び本使用成績調査の実施計画変更の要否
- 新たな安全性検討事項が特定された場合、追加のリスク最小化活動の要否
- 既存の安全性検討事項に対するリスク最小化活動の変更の要否

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による情報提供	
追加のリスク最小化活動	
市販直後調査に基づく情報提供	
	実施期間：販売開始から6ヵ月間 評価・報告の予定時期：市販直後調査終了から2ヵ月以内

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				
副作用の自発報告、文献・学会情報及び外国における安全性措置等の収集・確認・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	実施予定	販売開始後 8 ヶ月以内
一般使用成績調査	5 年間の観察研究	- 安全性定期報告時 - 最終報告書作成時	実施予定	- 安全性定期報告時 - 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
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		
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	販売開始から6ヵ月後	販売開始より実施予定