

薬生薬審発 1121 第 1 号
平成 30 年 11 月 21 日

各

都 道 府 県
保健所設置市
特 別 区

 衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
(公 印 省 略)

アリロクマブ（遺伝子組換え）製剤の最適使用推進ガイドラインの一部
改正について

経済財政運営と改革の基本方針 2016（平成 28 年 6 月 2 日閣議決定）において、革新的医薬品の使用の最適化推進を図ることが盛り込まれたことを受け、革新的医薬品を真に必要な患者に提供するために最適使用推進ガイドラインを作成しています。

このうち、アリロクマブ（遺伝子組換え）製剤を使用する際の留意事項については、「エボロクマブ（遺伝子組換え）製剤及びアリロクマブ（遺伝子組換え）製剤の最適使用推進ガイドラインについて」（平成 29 年 3 月 31 日付け薬生薬審発 0331 第 1 号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知）により示してきました。

今般、アリロクマブ（遺伝子組換え）製剤である「プラルエント皮下注 75 mg ペン」及び「プラルエント皮下注 150 mg ペン」の製造販売承認事項一部変更申請が承認されたことに伴い、アリロクマブ（遺伝子組換え）製剤の最適使用推進ガイドラインの一部を別紙の新旧対照表のとおり改正しましたので、貴管内の医療機関及び薬局に対する周知をお願いします。なお、改正後の最適使用推進ガイドラインの全文は、別添参考のとおりです。

アリロクマブ（遺伝子組換え）の最適使用推進ガイドラインの改正箇所（新旧対照表）

（下線部が改正箇所）

該当ページ	新	該当ページ	旧
2 , 3 ページ	<p>対象となる医薬品： プラルエント皮下注 75 mg ペン、プララルエント皮下注 150 mg ペン（一般名：アリロクマブ（遺伝子組換え））</p> <p>効能又は効果： 家族性高コレステロール血症、高コレステロール血症 <u>ただし、以下のいずれも満たす場合に限る。</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・<u>心血管イベントの発現リスクが高い</u> ・<u>HMG-CoA 還元酵素阻害剤で効果不十分、又は HMG-CoA 還元酵素阻害剤による治療が適さない</u> <p>用法及び用量： <u>〔HMG-CoA 還元酵素阻害剤で効果不十分な場合〕</u> 通常、成人にはアリロクマブ（遺伝子組換え）として 75 mg を 2 週に 1 回皮下投与する。効果不十分な場合には 1 回 150 mg を 2 週に 1 回投与に増量できる。</p> <p><u>〔HMG-CoA 還元酵素阻害剤による治療が適さない場合〕</u> 通常、成人にはアリロクマブ（遺伝子組換え）として 150mg を 4 週に 1 回皮下投与する。効果不十分な場合には 150mg を 2 週に 1 回投与に増量できる。</p> <p>対象となる医薬品：</p>	2 ページ	<p>対象となる医薬品： プラルエント皮下注 75 mg ペン、プララルエント皮下注 150 mg ペン <u>プララルエント皮下注 75 mg シリンジ、プララルエント皮下注 150 mg シリンジ（一般名：アリロクマブ（遺伝子組換え））</u></p> <p>効能又は効果： 家族性高コレステロール血症、高コレステロール血症 <u>ただし、心血管イベントの発現リスクが高く、HMG-CoA 還元酵素阻害剤で効果不十分な場合に限る。</u></p> <p>用法及び用量： 通常、成人にはアリロクマブ（遺伝子組換え）として 75 mg を 2 週に 1 回皮下投与する。効果不十分な場合には 1 回 150 mg に増量できる。</p> <p>製造販売業者：サノフィ株式会社</p>

	<p>プラルエント皮下注 75 mg シリンジ、プラルエント皮下注 150 mg シリンジ（一般名：アリロクマブ（遺伝子組換え））</p> <p>効能又は効果： 家族性高コレステロール血症、高コレステロール血症 ただし、心血管イベントの発現リスクが高く、HMG-CoA 還元酵素阻害剤で効果不十分な場合に限る。</p> <p>用法及び用量： 通常、成人にはアリロクマブ（遺伝子組換え）として 75 mg を 2 週に 1 回皮下投与する。効果不十分な場合には 1 回 150 mg に増量できる。</p> <p>製造販売業者： サノフィ株式会社</p>		
4 ページ	<p>このような医療状況に鑑み、既存の治療で LDL-C 値が管理目標値に達していない家族性高コレステロール血症 (FH) 及び非家族性高コレステロール血症 (non-FH) 患者を対象に、HMG-CoA 還元酵素阻害剤 (スタチン) と併用する薬剤としてプラルエント皮下注（一般名：アリロクマブ（遺伝子組換え）、以下「本剤」という。）の開発が行われた。<u>さらに、その後、スタチンに対する忍容性が低い等の理由からスタチンによる治療が適さない患者を対象に、本剤の開発が行われた。</u></p>	3 ページ	<p>このような医療状況に鑑み、既存の治療で LDL-C 値が管理目標値に達していない家族性高コレステロール血症 (FH) 及び非家族性高コレステロール血症 (non-FH) 患者を対象に、HMG-CoA 還元酵素阻害剤 (スタチン) と併用する薬剤としてプラルエント皮下注（一般名：アリロクマブ（遺伝子組換え）、以下「本剤」という。）の開発が行われた。</p>
5 ページ	<p><u>(1) 国内第Ⅲ相試験 (EFC13672 試験)</u></p>	4 ページ	<p>国内第Ⅲ相試験 (EFC13672 試験)</p>
8 ～ 12 ページ	<p><u>(2) 国内第Ⅲ相試験 (EFC14305 試験)</u></p> <p>【試験の概要】 <u>スタチン以外の脂質低下療法又は低用量スタチン療法 (アトルバスタチン 5 mg) により LDL-C 値が JAS ガイドライン 2012 の管理目標値まで低下しない HeFH 患者及び心血管イベントの発</u></p>	7 ページ	<p>(新設)</p>

現リスクが高い non-FH 患者を対象に、国内 30 施設において、本剤の LDL-C 低下作用を検証するための無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験が実施された。

4 週間以上一定のスタチン以外の脂質低下療法（フィブラート系薬剤、エゼチミブ又は食事療法）又はアトルバスタチン 5 mg で治療を受けている患者に対し、治療を継続したまま、本剤 150 mg を 4 週に 1 回（Q4W）、本剤 150 mg を 2 週に 1 回（Q2W）又はプラセボを 12 週間皮下投与した。12 週以降は全ての患者に非盲検下で本剤 150 mg Q4W（非盲検期 8 週時点で JAS ガイドライン 2012 の管理目標値に到達していない場合、12 週時点で 150 mg Q2W へ増量）を 52 週間皮下投与した。主要評価項目は、投与後 12 週時点までの LDL-C 値のベースラインからの変化率とした。

対象となる患者の選択に当たっては、20 歳以上の HeFH 及び non-FH 患者で、スクリーニング時に以下の基準を満たすことが条件とされた。

（主な選択基準）

- HeFH 患者（診断は、遺伝子解析又は JAS ガイドライン 2012 に基づく臨床診断基準を用いた。臨床診断基準に適合しないが治験責任医師により HeFH が強く疑われる場合は、スクリーニング期間に遺伝子解析を行うこととされた。）
- 心筋梗塞、不安定狭心症、冠血行再建術（経皮的冠動脈形成術、冠動脈バイパス術等）、侵襲的又は非侵襲的な検査により診断された臨床的に重要な冠動脈疾患の既往を有する non-FH 患者
- JAS ガイドライン 2012 の一次予防カテゴリーⅢに分類された疾患（虚血性脳卒中（心原性脳梗塞及び一過性脳虚血発作

を除く)、末梢^{しょう}動脈疾患、糖尿病、慢性腎臓病)の既往又は危険因子(① NIPPON DATA80による10年間の冠動脈疾患による死亡確率が2.0%以上、② NIPPON DATA80による10年間の冠動脈疾患による死亡確率が0.5%以上2%未満であつて、次の基準のうち1つ以上を満たす。①低HDL-C血症(血清中HDL-C 40 mg/dL未満)、②早発性冠動脈疾患家族歴(第1度近親者であつて、55歳未満の男性又は65歳未満の女性)、③耐糖能異常(空腹時血糖値126 mg/dL未満、75グラム糖負荷2時間値が140~199 mg/dL))を有するnon-FH患者

- 血清LDL-C値が100 mg/dL以上(HeFH患者又は冠動脈疾患の既往を有するnon-FH患者)又は血清LDL-C値が120 mg/dL以上の患者(JASガイドライン2012の一次予防カテゴリーIIIに分類されたnon-FH患者)
- 血清トリグリセリドが400 mg/dL以下の患者
- スタチン治療が相応しくない又は低用量スタチンから増量ができない理由となる以下の因子を1つ以上有する患者
 - スタチンとの関連が考えられる副作用(過敏症、ALT、AST、 γ GT、ALP又はLDH値の上昇、スタチンによつて誘発された肝機能障害、CK値の異常、骨格筋関連の症状等)発現の既往
 - CYP3A4阻害剤(免疫抑制薬、アゾール系抗真菌薬又はエリスロマイシン)又はフィブラート系薬剤を投与
 - 肝機能障害又は肝機能異常(脂肪肝、確定診断された他の肝疾患、他の原因に関連した肝機能障害の既往)

往を除く)

- 腎機能障害又は腎機能異常 (原因が判明している腎機能障害の既往を除く)
- 甲状腺機能低下症
- 耐糖能異常、又は空腹時高血糖 (空腹時血糖値が 110 ~125 mg/dL)
- 糖尿病性腎症
- BMI が 18.5 kg/m² 未満の高齢者
- 上記因子を含まない、スタチン治療が相応しくない又は低用量スタチンから増量できない理由として治験責任医師／分担医師が医学的に判断した要因

【結果】

有効性及び安全性の主要な解析対象集団は、プラセボ群 56 例、本剤 150 mg Q4W 群 54 例、本剤 150 mg Q2W 群 53 例の計 163 例であった。そのうち、HeFH 患者は 38 例 (23.3%、プラセボ群 14 例、本剤 150 mg Q4W 群 11 例、本剤 150 mg Q2W 群 13 例) であった。無作為化時点での脂質低下療法は、低用量スタチンが 56 例 (34.4%)、スタチン以外の脂質低下薬が 79 例 (48.5%) [エゼチミブ 32 例 (19.6%)、フィブラート系薬剤 47 例 (28.8%)]、食事療法のみが 28 例 (17.2%) であった。

(有効性)

主要評価項目である、投与 12 週時点までの LDL-C 値 (算出法) のベースラインからの変化率は、下表のとおりであり、本剤はプラセボと比較して有意に LDL-C 値を低下させることが示され

た。

投与 12 週時点までの LDL-C 値のベースラインからの変化率 (ITT)

	<u>プラセボ 群</u>	<u>本剤 150 mg Q4W 群</u>	<u>本剤 150 mg Q2W 群</u>
<u>ベースライン値 (mg/dL)</u>			
例数	<u>56</u>	<u>54</u>	<u>53</u>
平均値±標準偏差	<u>149.4±32.6</u>	<u>154.2±59.5</u>	<u>149.2 ±31.1</u>
<u>12 週時点の値 (mg/dL)</u>			
例数	<u>55</u>	<u>53</u>	<u>51</u>
平均値±標準偏差	<u>141.5±36.6</u>	<u>91.3±64.1</u>	<u>46.6±25.8</u>
<u>12 週時点の変化量 (mg/dL)</u>			
例数	<u>55</u>	<u>53</u>	<u>51</u>
平均値±標準偏差	<u>-7.0±23.4</u>	<u>-63.6±30.9</u>	<u>-103.6±23.0</u>
<u>12 週時点の変化率 (%)</u>			
例数	<u>55</u>	<u>53</u>	<u>51</u>
平均値±標準偏差	<u>-4.3±15.6</u>	<u>-43.2±20.6</u>	<u>-70.0±13.3</u>
最小二乗平均値±標準誤差 ^a	<u>-4.3±2.2</u>	<u>-43.8±2.2</u>	<u>-70.1±2.3</u>
<u>プラセボとの差^a</u>			
最小二乗平均値	<u>—</u>	<u>-39.5</u>	<u>-65.8</u>
[97.5%CI]		<u>[-46.5,</u>	<u>[-72.9,</u>
p 値		<u>-32.4]</u>	<u>-58.7]</u>
		<u>p<0.0001</u>	<u>p<0.0001</u>

a: 投与群、時点 (投与後 4 週時、8 週時、10 週時、12 週時)、スタチン投与の有無、投与群と時点の交互作用、スタチン投与の有無と時点の交互作用、ベースラインの LDL-C 値、ベースラインの LDL-C 値と時点の交互作用を固定効果とした MMRM

(安全性)

二重盲検期 (投与 12 週まで) に認められた有害事象の発現割合は、プラセボ群 46.4% (26/56 例)、本剤 150 mg Q4W 群 51.9%

(28/54 例)、本剤 150 mg Q2W 群 47.2% (25/53 例) であり、主な事象は以下のとおりであった。

二重盲検期 (投与 12 週まで) に認められた主な有害事象 (安全性解析対象集団)

	プラセボ群	本剤 150 mg Q4W 群	本剤 150 mg Q2W 群
例数	56 例	54 例	53 例
ウイルス性上気道感染	16.1 (9)	14.8 (8)	15.1 (8)
咽頭炎	0 (0)	5.6 (3)	0 (0)
頭痛	1.8 (1)	3.7 (2)	1.9 (1)
白内障	0 (0)	3.7 (2)	0 (0)
軟便	0 (0)	3.7 (2)	0 (0)
非心臓性胸痛	1.8 (1)	0 (0)	7.5 (4)
倦怠感	0 (0)	0 (0)	3.8 (2)
熱傷	0 (0)	0 (0)	3.8 (2)
転倒	5.4 (3)	0 (0)	1.9 (1)
浮動性めまい	5.4 (3)	0 (0)	0 (0)
関節周囲炎	3.6 (2)	0 (0)	0 (0)
末梢性浮腫	3.6 (2)	0 (0)	0 (0)
挫傷	3.6 (2)	0 (0)	0 (0)

% (例数)

治験薬との因果関係が否定できないと判断された有害事象は、プラセボ群 7.1% (4/56 例)、本剤 150 mg Q4W 群 5.6% (3/54 例)、本剤 150 mg Q2W 群 3.8% (2/53 例) に認められた。このうち、2 例以上に発現した事象はなく、特定の臨床的傾向は認められなかった。

非盲検期 (投与 12 週から 64 週までの 52 週間) には全ての患者にアリロクマブが投与された。この期間に認められた有害事象について二重盲検期の群ごとの発現割合は、プラセボ群 66.7% (36/54 例)、本剤 150 mg Q4W 群 68.5% (37/54 例)、本剤 150 mg Q2W

群 72.0% (36/50 例) であり、主な事象は以下のとおりであった。

非盲検期 (投与 12 週から 64 週まで) に認められた主な有害事象 (安全性解析対象集団)

	二重盲検期における投与群 ^a		
	プラセボ群	本剤 150 mg Q4W 群	本剤 150 mg Q2W 群
例数	54 例	54 例	50 例
ウイルス性上気道感染	29.6 (16)	37.0 (20)	36.0 (18)
背部痛	0 (0)	9.3 (5)	6.0 (3)
齲歯	1.9 (1)	7.4 (4)	4.0 (2)
気管支炎	5.6 (3)	5.6 (3)	2.0 (1)
咽頭炎	3.7 (2)	5.6 (3)	0 (0)
転倒	7.4 (4)	3.7 (2)	10.0 (5)
筋肉痛	1.9 (1)	3.7 (2)	6.0 (3)
糖尿病	1.9 (1)	3.7 (2)	2.0 (1)
血中 CK 増加	3.7 (2)	3.7 (2)	0 (0)
注射部位反応	1.9 (1)	3.7 (2)	0 (0)
脂肪肝	1.9 (1)	3.7 (2)	0 (0)
食欲減退	0 (0)	3.7 (2)	0 (0)
大腸ポリープ	0 (0)	3.7 (2)	0 (0)
インフルエンザ	1.9 (1)	1.9 (1)	8.0 (4)
便秘	0 (0)	1.9 (1)	8.0 (4)
外耳炎	0 (0)	1.9 (1)	6.0 (3)
湿疹	3.7 (2)	1.9 (1)	4.0 (2)
脂漏性皮膚炎	0 (0)	1.9 (1)	4.0 (2)
不眠症	3.7 (2)	1.9 (1)	4.0 (2)
下痢	0 (0)	1.9 (1)	4.0 (2)
腎嚢胞	0 (0)	1.9 (1)	4.0 (2)
咳嗽	3.7 (2)	1.9 (1)	0 (0)
挫傷	5.6 (3)	0 (0)	6.0 (3)
発疹	3.7 (2)	0 (0)	6.0 (3)
胃炎	1.9 (1)	0 (0)	6.0 (3)
痔核	0 (0)	0 (0)	6.0 (3)

	<table border="1"> <tr> <td>非心臓性胸痛</td> <td><u>1.9 (1)</u></td> <td><u>0 (0)</u></td> <td><u>4.0 (2)</u></td> </tr> <tr> <td>冠動脈狭窄</td> <td><u>0 (0)</u></td> <td><u>0 (0)</u></td> <td><u>4.0 (2)</u></td> </tr> <tr> <td>結膜炎</td> <td><u>3.7 (2)</u></td> <td><u>0 (0)</u></td> <td><u>2.0 (1)</u></td> </tr> <tr> <td>心室性期外収縮</td> <td><u>3.7 (2)</u></td> <td><u>0 (0)</u></td> <td><u>0 (0)</u></td> </tr> </table> <p><u>% (例数)</u> <u>a: 非盲検期は全ての群で本剤 150 mg Q4W を投与 (非盲検期 12 週時点に、本剤 150 mg Q2W へ増量可)</u></p> <p><u>非盲検期における治験薬との因果関係が否定できないと判断された有害事象は、プラセボ群 5.6% (3/54 例)、本剤 150 mg Q4W 群 5.6% (3/54 例)、本剤 150 mg Q2W 群 4.0% (2/50 例) の患者に認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた治験薬の因果関係が否定できない有害事象は、注射部位反応 (プラセボ群 1.9% (1/54 例)、本剤 150 mg Q4W 群 3.7% (2/54 例)、本剤 150 mg Q2W 群 0% (0/50 例)) であった。</u></p>	非心臓性胸痛	<u>1.9 (1)</u>	<u>0 (0)</u>	<u>4.0 (2)</u>	冠動脈狭窄	<u>0 (0)</u>	<u>0 (0)</u>	<u>4.0 (2)</u>	結膜炎	<u>3.7 (2)</u>	<u>0 (0)</u>	<u>2.0 (1)</u>	心室性期外収縮	<u>3.7 (2)</u>	<u>0 (0)</u>	<u>0 (0)</u>		
非心臓性胸痛	<u>1.9 (1)</u>	<u>0 (0)</u>	<u>4.0 (2)</u>																
冠動脈狭窄	<u>0 (0)</u>	<u>0 (0)</u>	<u>4.0 (2)</u>																
結膜炎	<u>3.7 (2)</u>	<u>0 (0)</u>	<u>2.0 (1)</u>																
心室性期外収縮	<u>3.7 (2)</u>	<u>0 (0)</u>	<u>0 (0)</u>																
15 ページ	<p><u>本剤は、心血管イベントの発現リスクが高く、(1) スタチンの最大耐用量^(注2)を一定期間服用している又は (2) スタチンによる治療が適切ではない、JAS ガイドライン 2012 の脂質管理目標値 (次頁の参考を参照) に到達していない高コレステロール血症患者に対して使用することが重要である。</u></p> <p><u>3) スタチンによる治療が適さない患者については、以下のいずれかに該当すること。なお、特定のスタチンの使用のみが困難な場合又は特定のスタチンの禁忌にのみ該当する場合には、他のスタチンの投与可能性も十分に検討すること。</u></p> <p><u>① 副作用の既往等によりスタチンの使用が困難であること。</u></p> <p><u>② スタチンの使用が禁忌とされていること。</u></p> <p><u>4) 高コレステロール血症治療の基本である食事療法、運動療法、禁煙及び他の動脈硬化性疾患のリスクファクター (糖尿病、</u></p>	10 ページ	<p><u>本剤は、心血管イベントの発現リスクが高く、スタチンの最大耐用量^(注2)を一定期間服用しているにもかかわらず、JAS ガイドライン 2012 の脂質管理目標値 (次頁の参考を参照) に到達していない高コレステロール血症患者に対して使用することが重要である。</u></p> <p><u>(新設)</u></p> <p><u>3) 高コレステロール血症治療の基本である食事療法、運動療法、禁煙及び他の動脈硬化性疾患のリスクファクター (糖尿病、</u></p>																