

貯 法：凍結を避け、2～8℃に遮光して保存（【取扱い上の注意】の項参照）

使用期限：外箱に表示

生物由来製品、処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること

高コレステロール血症治療剤／完全ヒト型抗PCSK9モノクローナル抗体

プラルエント®皮下注75mgシリンジ

プラルエント®皮下注150mgシリンジ

Praluent®

アリロクマブ（遺伝子組換え）製剤

	プラルエント皮下注75mgシリンジ	プラルエント皮下注150mgシリンジ
承認番号	22800AMX00436	22800AMX00437
薬価収載	2016年8月	2016年8月
販売開始	2016年9月	2016年9月
国際誕生	2015年7月	2015年7月

0916-00603 D0389703

SANOFI  REGENERON

【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

【組成・性状】

販売名	プラルエント皮下注75mgシリンジ	プラルエント皮下注150mgシリンジ
成分	1製剤（1mL）中の分量	
有効成分	アリロクマブ（遺伝子組換え） ^{注1)}	150mg
添加物	L-ヒスチジン、L-ヒスチジン塩酸塩水和物	0.931mg ^{注2)}
	精製白糖	100mg
	ポリソルベート20	0.1mg
性状・剤形	無色～微黄色澄明の液（注射剤）	
pH	5.7～6.3	
浸透圧比（生理食塩液に対する比）	約1.3	約1.4

注1）本剤は遺伝子組換え技術によりチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

注2）総ヒスチジン量をL-ヒスチジンとして示す。

【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。

〈効能又は効果に関連する使用上の注意〉

- 適用の前に十分な診察及び検査を実施し、家族性高コレステロール血症又は高コレステロール血症であることを確認した上で本剤の適用を考慮すること。
- 家族性高コレステロール血症以外の患者では、冠動脈疾患、非心原性脳梗塞、末梢動脈疾患、糖尿病、慢性腎臓病等の罹患又は既往歴等から、心血管イベントの発現リスクが高いことを確認し、本剤投与の可否を判断すること。[【臨床成績】の項参照]
- 家族性高コレステロール血症のうちホモ接合体については有効性及び安全性が確立していないので、本剤による治療の適否を特に慎重に判断し、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。[【2. 重要な基本的注意】の項(2)参照]

【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75mgを2週に1回皮下投与する。効果不十分な場合には1回150mgに増量できる。

〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉

- HMG-CoA還元酵素阻害剤と併用すること。[日本人における本剤単独投与での有効性及び安全性は確立していない。]
- アフエレーシスと併用する場合には、アフエレーシス施行後に本剤を投与すること。

【使用上の注意】

- 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
重度の肝機能障害患者 [使用経験がない。【薬物動態】の項参照]
- 重要な基本的注意
(1)本剤投与にあたっては、あらかじめ高コレステロール血症治療の基本である食事療法を行い、更に運動療法、禁煙、他の虚血性心疾患のリスクファクター（糖尿病、高血圧症等）の軽減等も十分考慮すること。
(2)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。
(3)併用するHMG-CoA還元酵素阻害剤及び他の脂質異常症治療薬の添付文書における「使用上の注意」の禁忌、慎重投与、重要な基本的注意、重大な副作用等の記載を確認すること。
- 副作用

国内で実施された第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験において、本剤75mg又は150mgが投与された193例中33例（17.1%）に副作用が認められた。主な副作用は注射部位反応が22例（11.4%）であった。（承認時）

(1)重大な副作用

重篤なアレルギー反応（頻度不明^{注1)}）…過敏症、貨幣状湿疹、蕁麻疹、過敏性血管炎等のアレルギー反応が認められ、重篤な症例も報告されている。観察を十分に行い、このような反応が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。



(2)その他の副作用^{注2)}

	1%以上	1%未満	頻度不明 ^{注1)}
過敏症			そう痒症
消化器		胃腸炎、胃炎、過敏性腸症候群	
循環器		うっ血性心筋症	
呼吸器			上気道徴候及び症状（口腔咽頭痛、鼻漏、くしゃみ等）
代謝	糖尿病		
皮膚		爪囲炎	
肝臓		肝機能異常	
その他	注射部位反応（紅斑、発赤、腫脹、疼痛、圧痛、そう痒等）（11.4%）	前立腺炎、胸部不快感、末梢性浮腫、CK(CPK)上昇	

注1) 海外臨床試験で認められている副作用のため頻度不明

注2) 国内第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験において本剤75mg又は150mgが投与された症例で認められた副作用について記載した。

4. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、副作用の発現に注意すること。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

本剤はHMG-CoA還元酵素阻害剤と併用するため、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び授乳中の婦人には投与しないこと。[HMG-CoA還元酵素阻害剤において、動物実験で出生児数の減少、生存・発育に対する影響、胎児の生存率の低下と発育抑制及び胎児の骨格奇形が報告され、ヒトでは胎児の先天性奇形があらわれたとの報告がある。また、HMG-CoA還元酵素阻害剤においてラットで乳汁中への移行が確認されている。なお、ラットにおいて本剤の胎盤通過が認められており、カニクイザルにおいて妊娠期間中に本剤臨床曝露量の57倍の曝露がみられた母動物の新生児でIgG二次応答の低下が認められている。]

6. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。[使用経験がない。]

7. 適用上の注意

(1)投与経路

皮下にのみ投与すること。

(2)投与时

- 1) 遮光した状態で室温に戻してから投与すること。
- 2) 激しく振とうしないこと。
- 3) 液の変色や明らかな粒子を認める場合には使用しないこと。

(3)投与部位

- 1) 皮下注射は、大腿部、腹部又は上腕部に行う。同一部位に繰り返し注射することは避けることが望ましい。
また本剤と他の注射剤を同じ注射部位で併用しないこと。
- 2) 皮膚に異常のある部位（傷、皮疹、炎症等）には注射しないこと。

8. その他の注意

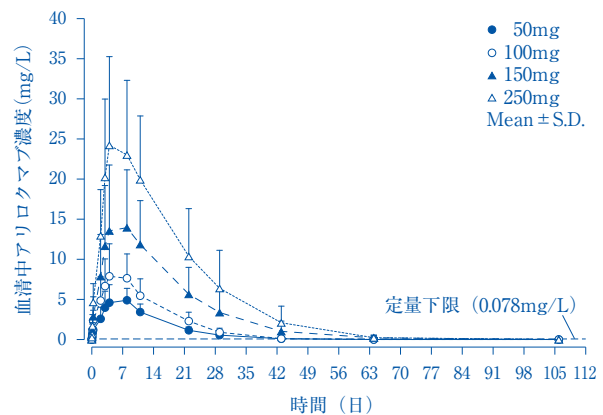
国内第Ⅲ相臨床試験では、本剤投与患者143例中4例（2.8%）に抗アリロクマブ抗体が認められたが、中和抗体が発現した患者はみられなかった。海外第Ⅲ相臨床試験では、本剤投与患者3,033例中147例（4.8%）に抗アリロクマブ抗体が認められ、そのうち36例（1.2%）に中和抗体が発現した。

【薬物動態】

1. 血清中濃度

(1)単回投与（外国人データ）

健康成人に、アリロクマブ50mg、100mg、150mg及び250mgを単回皮下投与^{注)}したときのアリロクマブの血清中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。C_{max}及びAUCはほぼ用量に比例して増加した¹⁾。



アリロクマブ50～250mgを単回皮下投与したときの血清中濃度推移

アリロクマブ50～250mgを単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	C _{max} (mg/L)	t _{max} ^a (day)	AUC (mg·day/L)
50	5.27 ± 1.80	5.0 (3.0-7.1)	78.0 ± 23.2
100	8.28 ± 3.69	7.0 (3.0-7.1)	135 ± 57.6
150	14.6 ± 7.95	7.0 (3.0-7.9)	293 ± 172
250	25.2 ± 10.4	5.0 (3.0-7.0)	517 ± 258

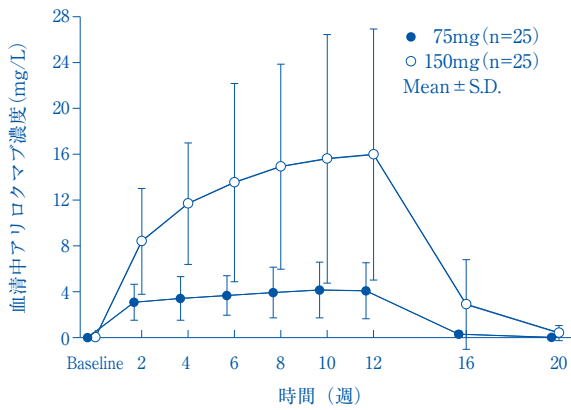
n=6 (150mgのみ n=5), Mean ± S.D., a: 中央値 (最小値-最大値)

また、健康成人にアリロクマブ0.3～12mg/kgを単回静脈内投与^{注)}したとき、定常状態の分布容積は0.04～0.05L/kg、クリアランスは用量増加に伴い低下した(0.3mg/kg投与で6.20mL/day/kg、12mg/kg投与で3.17mL/day/kg)²⁾。

注) 本剤の承認された用法及び用量は75mg又は150mgを2週間に1回皮下投与である。

(2)反復投与³⁾

一定用量のアトルバスタチン投与を受けている日本人原発性高コレステロール血症患者各25例を対象にアリロクマブ75mg及び150mgを2週に1回12週間皮下投与したときのアリロクマブの血清中トラフ濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。初回投与12週後のアリロクマブの血清中トラフ濃度 (Mean ± S.D.) はそれぞれ4.07 ± 2.45mg/L及び16.0 ± 11.0mg/Lであった。また、血清中濃度は2～3回投与後に定常状態に達した。



アリロクマブ75mg及び150mgを2週に1回反復皮下投与したときの血清中トラフ濃度推移及びフォローアップ時の血清中濃度推移

アリロクマブ75mg及び150mgを2週に1回反復皮下投与したときの薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	C _{max} (mg/L)	AUC _{0-τ} (mg·day/L)
75	7.47 ± 3.10	86.8 ± 39.7
150	23.9 ± 12.5	296 ± 167

C_{max}及びAUC_{0-τ}：母集団薬物動態解析⁴⁾に基づく事後推定値 (Mean ± S.D.)

2. 吸収

アリロクマブを皮下投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは、母集団薬物動態解析により53～86%と算出された^{4,5)}。

外国健康成人各20例を対象にアリロクマブ75mgを大腿部、腹部又は上腕部に単回皮下投与したときの薬物動態は同様であった⁶⁾。

3. 肝機能障害患者 (外国人データ)⁷⁾

軽度及び中等度肝機能障害患者ならびに肝機能正常被験者各8例にアリロクマブ75mgを単回皮下投与したとき、軽度及び中等度肝機能障害患者のPKプロファイルは肝機能正常被験者と比較してほぼ同様であった。

4. 腎機能障害患者

母集団薬物動態解析により、軽度及び中等度の日本人腎機能障害患者にアリロクマブ75mgを2週に1回皮下投与したとき、腎機能が正常な患者に比べて、定常状態におけるアリロクマブの曝露量 (AUC_{0-τ}) がそれぞれ約1.5倍及び2倍に増加することが示された⁴⁾。なお、腎機能はアリロクマブのPKに影響する共変量として特定されなかった^{4,5)}。

5. 薬物相互作用 (外国人データ)

高コレステロール血症患者を対象にアリロクマブとアトルバスタチン又はロスバスタチンを併用投与したとき、アリロクマブの反復投与下でアトルバスタチン及びロスバスタチンの血中濃度に大きな影響は認められなかった^{8,9)}。

高コレステロール血症患者を対象にアリロクマブ150mgを皮下投与したとき、アトルバスタチンとの併用により、アリロクマブのC_{max}及びAUCはアリロクマブ単独投与と比較してそれぞれ25%及び39%低下した⁸⁾。健康被験者を対象にアリロクマブ150mgを4週間に1回反復投与^{注)}したとき、フェノフィブラートとの併用により、アリロクマブのC_{max}及びAUC_{0-τ}はアリロクマブ

ブ単独投与と比較してそれぞれ29%及び36%低下し、エゼチミブとの併用により、アリロクマブのC_{max}及びAUC_{0-τ}はアリロクマブ単独投与と比較してそれぞれ8%及び15%とわずかに低下した¹⁰⁾。

注) 本剤の承認された用法及び用量は75mg又は150mgを2週間に1回皮下投与である。

【臨床成績】

国内第Ⅲ相臨床試験¹¹⁾

HMG-CoA還元酵素阻害剤によってLDLコレステロール値が管理目標値まで低下しない^{注1)}、心血管イベントの発現リスクが高い高コレステロール血症^{注2)}患者216例を対象(家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体の患者41例を含む)に、本剤又はプラセボを2週に1回52週間投与した。本剤は75mgから投与開始し、投与後8週時にLDLコレステロール値が治療目標値まで低下していない場合、12週以降は150mgへ増量した。投与開始前のLDLコレステロール値(最小二乗平均値±標準誤差)はアリロクマブ群141.1±2.2mg/dL及びプラセボ群141.6±3.1mg/dLであったが、投与12週時のLDLコレステロール値はアリロクマブ群51.4±1.6mg/dL及びプラセボ群136.6±2.2mg/dL、投与24週時にはアリロクマブ群53.5±1.8mg/dL及びプラセボ群143.4±2.5mg/dLと推移した。投与開始からのLDLコレステロール変化率のプラセボに対する群間差は、投与後12週時で-61.5%、投与後24週時で-64.1%であり、本剤の24週間投与によりLDLコレステロール値は統計学的に有意に低下した(主要有効性評価項目、p<0.0001)。また、投与後52週時のLDLコレステロール値はアリロクマブ群53.4±1.9mg/dL及びプラセボ群135.6±2.8mg/dL、LDLコレステロール変化率の群間差は-58.9%で、本剤投与によるLDLコレステロール値低下は52週間の投与終了時まで維持されていた。

注1) スクリーニング検査前4週間以上にわたって一定用量のHMG-CoA還元酵素阻害剤が投与されており、かつ血清中LDLコレステロール値が100mg/dL以上(家族性高コレステロール血症患者又は冠動脈疾患の既往を有する高コレステロール血症患者)又は血清中LDLコレステロール値が120mg/dL以上(動脈硬化性疾患予防ガイドライン2012年版 一次予防カテゴリーⅢの患者)

注2) 以下のいずれかに該当する患者。

- 家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体
- 冠動脈疾患の既往
- 虚血性脳卒中(心原性脳梗塞を除く)
- 末梢動脈疾患
- 糖尿病
- 慢性腎臓病
- 一次予防カテゴリーⅢに分類される以下の危険因子を有する患者
 - ・NIPPON DATA80による10年間の冠動脈疾患による死亡確率が2%以上(動脈硬化性疾患予防ガイドライン2012年版)。
 - ・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、次の基準のうち1つ以上を満たす場合(動脈硬化性疾患予防ガイドライン2012年版)
 - 低HDLコレステロール血症(40mg/dL未満)
 - 早発性冠動脈疾患家族歴(第1度近親者、かつ55歳未満の男性又は65歳未満の女性)
 - 耐糖能異常(空腹時血糖が126mg/dL未満、糖負荷2時間値が140mg/dL以上、200mg/dL未満 [OGTT])

国内第Ⅲ相臨床試験の成績

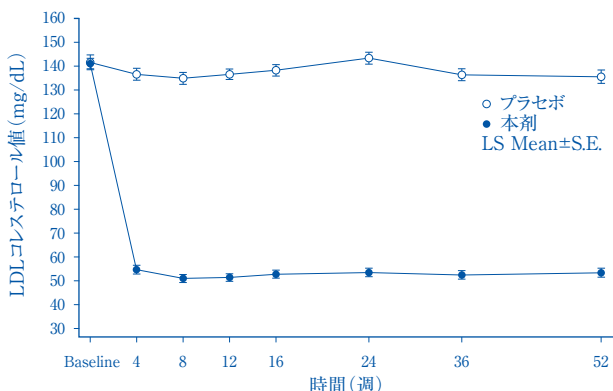
投与群	プラセボ (n=72)	アリロクマブ (n=143)
投与後12週時		
ベースラインからの変化率(%)	-2.7 (1.6)	-64.2 (1.1)
プラセボ群と本剤群の差(%)	-61.5 [-65.3~-57.7]	
投与後24週時		
ベースラインからの変化率(%)	1.6 (1.8)	-62.5 (1.3)
プラセボ群と本剤群の差(%)	-64.1* [-68.5~-59.8]	
投与後52週時		
ベースラインからの変化率(%)	-3.6 (1.9)	-62.5 (1.4)
プラセボ群と本剤群の差(%)	-58.9 [-63.5~-54.3]	

投与群、時点、ランダム化因子、投与群と時点の交互作用、ランダム化因子と時点の交互作用、ベースラインのLDLコレステロール値、ベースラインのLDLコレステロール値と時点の交互作用を固定効果としたmixed-effect model with repeated measures (MMRM)による解析。

ベースラインからの変化率は最小二乗平均値(標準誤差)、プラセボ群と本剤群の差については最小二乗平均値[95%信頼区間]を示した。

太字：主要有効性評価項目

*：p<0.0001



LDLコレステロール値の推移

【薬効薬理】

1. 作用機序

アリロクマブは高い親和性及び特異性でプロ蛋白質転換酵素サブチリシン/ケキシン9型(PCSK9)と結合し、PCSK9のLDL受容体(LDLR)への結合を阻害することによってLDLコレステロールの除去に利用できるLDLR数を増やし、その結果、LDLコレステロール値が低下する。

2. PCSK9に対する結合親和性¹²⁾

In vitro試験において、本剤は中性(pH7.4)条件下でヒト、カニクイザル、ラット、マウス及びハムスター由来の遺伝子組換えPCSK9に高い親和性で結合することが示された(K_D の範囲0.52~14.5nmol/L)。

3. 血中LDLコレステロール低下作用¹³⁾

In vivo試験において、カニクイザルに本剤を単回静脈内又は皮下投与したところ、血清中LDLコレステロール及び総コレステロールが用量依存的に低下し、最高用量の15mg/kgでは平均LDLコレステロールが最大でベースラインから約80%低下した。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：アリロクマブ(遺伝子組換え)

Alirocumab (Genetical Recombination)

本質：アリロクマブは、ヒトプロ蛋白質転換酵素サブチリシン/ケキシン9型(PCSK9)に対する遺伝子組換えヒトIgG1モノクローナル抗体である。アリロクマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞で産生される。アリロクマブは、448個のアミノ酸残基からなるH鎖(γ 1鎖)2本及び220個のアミノ酸残基からなるL鎖(κ 鎖)2本で構成される糖蛋白質(分子量：約149,000)である。

【取扱い上の注意】

遮光のため、本剤は外箱に入れて保存すること。

【承認条件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

【包装】

プララレント皮下注 75mgシリンジ：
75mg/1 mL×1 シリンジ
プララレント皮下注150mgシリンジ：
150mg/1 mL×1 シリンジ

【主要文献】

- 社内資料：海外第Ⅰ相臨床試験 (CL-0904) [PRL-22]
- 社内資料：海外第Ⅰ相臨床試験 (CL-0902) [PRL-23]
- 社内資料：国内第Ⅱ相臨床試験 (DFI12361) [PRL-04]
- 社内資料：母集団薬物動態解析 (POH0443) [PRL-26]
- 社内資料：母集団薬物動態解析 (POH0377) [PRL-27]
- Lunven, C., et al. : Cardiovasc. Ther., **32**(6), 297, 2014 [PRL0001]
- 社内資料：海外第Ⅰ相臨床試験 (POP12671) [PRL-25]
- 社内資料：海外第Ⅰ相臨床試験 (CL-1001) [PRL-03]
- 社内資料：海外第Ⅱ相臨床試験 (CL-1003) [PRL-28]
- 社内資料：海外第Ⅰ相臨床試験 (PKD12910) [PRL-29]
- Teramoto, T., et al. : Circ. J., **80**(9), 1980, 2016 [PRL0222]
- 社内資料：ヒト及び非ヒト動物種由来PCSK9との相互作用に関する平衡結合定数 [PRL-11]
- 社内資料：血中LDLコレステロール低下作用(サル) [PRL-20]

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。
サノフィ株式会社
コールセンター くすり相談室
〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号
フリーダイヤル 0120-109-905 FAX (03)6301-3010

製造販売：

サノフィ株式会社

〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号