

プラルエント皮下注 75mg ペン
プラルエント皮下注 150mg ペン
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
に係る
医薬品リスク管理計画書

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任はサノフィ株式会社
にあります。

当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

サノフィ株式会社

プラルエント皮下注
75mg ペン、150mg ペン、75mg シリンジ、150mg シリンジに係る
医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

| | | | |
|---------------|--|-------------|----------------|
| 販売名 | ①プラルエント皮下注75mg ペン ②プラルエント皮下注150mg ペン ③プラルエント皮下注75mg シリンジ ④プラルエント皮下注150mg シリンジ | 有効成分 | アリロクマブ（遺伝子組換え） |
| 製造販売業者 | サノフィ株式会社 | 薬効分類 | 218 |
| 提出年月 | | 令和元年10月 | |

| 1.1. 安全性検討事項 | | | | | |
|----------------------------------|---|--------------------------|---|---|----|
| 【重要な特定されたリスク】 | 頁 | 【重要な潜在的リスク】 | 頁 | 【重要な不足情報】 | 頁 |
| 免疫原性 | 4 | 白内障 | 7 | 肝機能障害患者 | 10 |
| 全身性過敏症反応 | 6 | 神経認知学的事象 | 8 | 長期使用（LDL-C 低値（25mg/dL未満）の影響を含む） | 11 |
| | | | | 慢性C型肝炎ウイルスキャリア/肝炎の患者 | 12 |
| | | | | 高齢者（75歳以上） | 12 |
| | | | | 家族性高コレステロール血症ホモ接合体患者（小児を含む） | 13 |
| 1.2. 有効性に関する検討事項 | | | | | |
| 使用実態下での長期投与時の有効性 | | | | | 15 |

↓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 | | 頁 |
|--|--|----|
| 通常の医薬品安全性監視活動 | | 16 |
| 追加の医薬品安全性監視活動 | | |
| 特定使用成績調査 | | 16 |
| 神経認知機能に及ぼす影響を評価する製造販売後臨床試験 | | 18 |
| 3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要 | | 頁 |
| 特定使用成績調査 | | 19 |
| 製造販売後臨床試験 | | 19 |

↓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 | | 頁 |
|--|--|----|
| 通常のリスク最小化活動 | | 20 |
| 追加のリスク最小化活動 | | |
| 医療従事者向け資材（プラルエント®の適正使用について）の作成 | | 20 |

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

(別紙様式)

医薬品リスク管理計画書

令和元年 10月 31日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住所：東京都新宿区西新宿三丁目 20 番 2 号

氏名：サノフィ株式会社

代表取締役社長 ジャック・ナトン

標記について次のとおり提出します。

| 品目の概要 | | | |
|--------|--|------|--|
| 承認年月日 | 2016年7月4日 | 薬効分類 | 218 |
| 再審査期間 | 8年 | 承認番号 | ① 22800AMX00434000 ② 22800AMX00435000 ③ 22800AMX00436000 ④ 22800AMX00437000 |
| 国際誕生日 | 2015年7月24日 | | |
| 販売名 | ① プラルエント皮下注 75mg ペン ② プラルエント皮下注 150mg ペン ③ プラルエント皮下注 75mg シリンジ ④ プラルエント皮下注 150mg シリンジ | | |
| 有効成分 | アリロクマブ（遺伝子組換え） | | |
| 含量及び剤型 | ①③1 製剤（1mL）中アリロクマブ（遺伝子組換え）75 mg を含有する注射剤 ②④1 製剤（1mL）中アリロクマブ（遺伝子組換え）150 mg を含有する注射剤 | | |

| | |
|----------------------|---|
| <p>用法及び用量</p> | <p>①② ○HMG-CoA 還元酵素阻害剤で効果不十分な場合 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 150mg を 2 週に 1 回投与に増量できる。 ○HMG-CoA 還元酵素阻害剤による治療が適さない場合 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。 ③④ 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。</p> |
| <p>効能又は効果</p> | <p>家族性高コレステロール血症、高コレステロール血症 ①② ただし、以下のいずれも満たす場合に限る。 ・心血管イベントの発現リスクが高い ・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 ③④ 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>承認条件</p> | <p>医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。</p> |
| <p>備考</p> | <p>プラルエント皮下注 75 mg ペン、プラルエント皮下注 150mg ペンの適応追加及びプラルエント皮下注 75mg シリンジ、プラルエント皮下注 150mg シリンジの販売中止のため、効能・効果及び用法・用量を製品別に記載した。 ①② 効能・効果及び用法・用量の追加承認年月日：2018 年 11 月 21 日</p> |

| <p>変更の履歴</p> |
|--|
| <p>前回提出日： 2018 年 11 月 21 日</p> |
| <p>変更内容の概要：</p> <p>① 「2.医薬品安全性監視計画の概要」、「3.有効性に関する調査・試験の計画の概要」から急性冠症候群患者を対象とした冠動脈プラーク容積に与える影響を評価する製造販売後臨床試験を削除</p> <p>② 「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」内の実施状況等を更新</p> |

変更理由：

①②急性冠症候群患者を対象とした冠動脈プラーク容積に与える影響を評価する製造販売後臨床試験が終了したため

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 | |
|-------------|---|
| 免疫原性 | <p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>生物学的製剤の免疫原性は体系的に検討されており、モノクローナル抗体薬での治療において一般的によく知られた作用である。また、生物学的製剤の免疫原性は過敏症反応の発現及び有効性に影響を及ぼす可能性がある。</p> <p>海外第Ⅲ相試験併合では、本剤投与群の 4.8%、対照群（プラセボ群及びエゼチミブ群）の 0.6%で抗アリロクマブ抗体（ADA）陽性が認められた。</p> <p>スタチン以外の脂質低下療法で治療を受けている患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（前述の海外第Ⅲ相併合には含まれない）の 24 週間投与時の TEAE 期間（24 週の治験薬投与期間及び 8 週間のフォローアップ期間）の解析では、本剤投与群の 9.1%（15/165 例）で ADA 陽性が認められ、プラセボ群では認められなかった。</p> <p>スタチン療法を受けている患者を対象とした国内第Ⅲ相試験の 52 週間投与時の TEAE 期間（52 週の治験薬投与期間及び 8 週間のフォローアップ期間）の解析では、本剤投与群の 2.8%（4 例）、プラセボ群の 1.4%（1 例）で ADA 陽性が認められた。</p> <p>スタチン以外の脂質低下療法又は低用量スタチン療法を受けている患者を対象とした国内第Ⅲ相試験の投与後 12 週までの二重盲検投与期間の解析では、本剤投与群の 12.1%（13/107 例）、プラセボ群の 1.8%（1/56 例）で ADA 陽性が認められた。12 週以降プラセボ群は本剤投与に切り替えており、投与後 64 週までの本剤投与期間中（本剤投与群では 0～64 週、プラセボ群では 12～64 週）の解析では、9.9%（16/161 例）で ADA 陽性が認められた。</p> <p>注射部位反応に関しては、海外第Ⅲ相試験併合では、ADA 陽性例における注射部位反応の発現率は 9.9/100 人年、陰性例における発現率は 5.4/100 人年であった。本剤を投与された患者におけるその他の安全性プロファイルは、ADA 陽性例と陰性例で変わりなかった。</p> <p>スタチン以外の脂質低下療法で治療を受けている患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（前述の海外第Ⅲ相併合には含まれない）の 24 週間投与時の TEAE 期間の解析では、注射部位反応が ADA 陽性例 15 例中 2 例、ADA 陰性例 150 例中 7 例で認められた。</p> <p>スタチン療法を受けている患者を対象とした国内第Ⅲ相試験の 52 週間投与時の TEAE 期間の解析では、注射部位反応が ADA 陽性例 4 例中 2 例、ADA 陰性例 139 例中 16 例で認められた。</p> |

| | |
|--|---|
| | <p>スタチン以外の脂質低下療法又は低用量スタチン療法を受けている患者を対象とした国内第Ⅲ相試験の 64 週までの本剤投与期間中の解析では、注射部位反応が ADA 陽性例 16 例中 1 例、ADA 陰性例 145 例中 3 例で認められた。ADA 陽性例に特異的な安全性の懸念事項は認められなかったが、ADA 陽性例が少なく結論を下すことはできない。また、スタチン療法を受けている患者を対象とした国内第Ⅲ相試験の 52 週間投与時の TEAE 期間の解析で、プラセボ群においても 72 例中 3 例で注射部位反応が認められたことも考慮すべきである。</p> <p>臨床試験において本剤投与群で ADA 陽性が認められており、過敏症反応を引き起こすおそれがある。発現した場合には重篤な転帰を辿る可能性があることから免疫原性を重要な特定されたリスクとした。</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> <p>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として、以下を実施する</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 特定使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>重篤な副作用等の情報を収集・分析し、必要な安全確保措置を講じるため。また、製造販売後における、免疫原性と関連する可能性のある副作用の発現率や重篤度、好発時期等についてより詳細に把握するため。</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> <p>通常のリスク最小化活動として、以下を実施する</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 添付文書の「その他の注意」の項に記載して情報提供する。 <p>追加のリスク最小化活動なし</p> <p>【選択理由】</p> <p>免疫原性に関する情報を医療関係者に対し確実に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p> |

全身性過敏症反応

重要な特定されたリスクとした理由：

プラセボを対照とした海外第Ⅱ/Ⅲ相試験及び国内第Ⅱ相試験併合では、本剤投与群の0.7%、プラセボ群の0.3%で全身性過敏症反応が認められた。重篤な全身性過敏症反応の発現割合は、本剤投与群、プラセボ群ともに0.1%未満であった。

エゼチミブを対照とした海外第Ⅲ相試験併合では、本剤投与群の0.8%、エゼチミブ群の0.2%で全身性過敏症反応が認められた。重篤な全身性過敏症反応の発現割合は、本剤投与群で0.1%、エゼチミブ群で0.2%であった。

本剤投与群で認められた全身性過敏症反応の多くは軽度または中等度であったが、重篤または重度の症例も数例認められた。

スタチン以外の脂質低下療法で治療を受けている患者を対象とした海外第Ⅲ相試験(前述の海外第Ⅱ/Ⅲ相試験及び国内第Ⅱ相試験併合には含まれない)の24週間投与時のTEAE期間の解析では、全身性過敏症反応は認められなかった。

国内臨床試験(国内第Ⅱ相試験、スタチン療法を受けている患者を対象とした国内第Ⅲ相試験、スタチン以外の脂質低下療法又は低用量スタチン療法を受けている患者を対象とした国内第Ⅲ相試験)において全身性過敏症反応の症例は認められていない。

海外臨床試験において本剤投与群で全身性過敏症反応の発現が認められ、重篤または重度の症例も数例認められた。また、本剤は生物学的製剤であり、全身性過敏症反応は、本剤のベネフィット・リスクバランスに影響を及ぼしうると考えられることから重要な特定されたリスクとした。

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として、以下を実施する

- ・ 特定使用成績調査

【選択理由】

重篤な副作用等の情報を収集・分析し、必要な安全確保措置を講じるため。また、製造販売後における当該事象の発現率や重篤度、好発時期等についてより詳細に把握するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

通常のリスク最小化活動として、以下を実施する

- ・ 添付文書の「重大な副作用」の項に記載して注意喚起する。

追加のリスク最小化活動として、以下を実施する

- ・ 医療従事者向け資材(プラルエント®の適正使用について)の作成

【選択理由】

全身性過敏症反応の発現状況に関する情報を医療関係者に対し確実に提供し、適正使用に関する理解を促すため。

重要な潜在的リスク

白内障

重要な潜在的リスクとした理由：

海外第Ⅱ/Ⅲ相試験及び国内第Ⅱ相試験併合では、本剤投与群、対照（プラセボまたはエゼチミブ）群ともに約 1.0%で白内障状態が認められ、発現割合はほぼ同じであった。重篤な白内障状態の発現割合は、本剤投与群で 0.1%未満、対照群で 0.1%であった。いずれの群でも重度の白内障状態は認められていない。

一方、本剤投与群で LDL コレステロール（LDL-C）値が 2 時点連続して 25 mg/dL 未満となった症例のうち 2.0%の症例で白内障状態が認められたが、LDL-C 値が前述のレベルに達しなかった症例で白内障状態が認められたのは 0.6%であった。LDL-C 値が 2 時点連続して 25 mg/dL 未満となった症例で重篤または重度の白内障状態は認められなかった。また、白内障のために本剤を中止した症例はなかった。

スタチン以外の脂質低下療法で治療を受けている患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（前述の海外第Ⅱ/Ⅲ相試験及び国内第Ⅱ相試験併合には含まれない）の 24 週間投与時の TEAE 期間の解析では、白内障の症例は認められなかった。

スタチン療法を受けている患者を対象とした国内第Ⅲ相試験の 52 週間投与時の TEAE 期間で、白内障の症例が本剤投与群 143 例中 3 例で認められたが、LDL-C 値の 2 時点連続での 25 mg/dL 未満までの低下は認められなかった。

スタチン以外の脂質低下療法又は低用量スタチン療法を受けている患者を対象とした国内第Ⅲ相試験の 64 週までの本剤投与期間中の解析では、白内障の症例が 161 例中 2 例で認められたが、LDL-C 値の 2 時点連続での 25 mg/dL 未満までの低下は認められなかった。

LDL-C 値が 25 mg/dL 未満（0.65 mmol/L 未満）の患者と白内障の発現との関連性を示す明確なエビデンスは得られていないが、海外臨床試験において本剤投与群と対照群で白内障状態の発現割合に差は無かったものの、LDL-C 低値の症例で白内障状態の発現割合がその他の症例より高かったこと、白内障は視力に影響し、手術を要する可能性もあることから重要な潜在的リスクとした。

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として、以下を実施する

- ・ 特定使用成績調査

【選択理由】

海外臨床試験において本剤投与群と対照群で白内障状態の発現割合に差は無かったものの、LDL-C 低値の症例で白内障状態の発現割合がその他の症例より高かったこと、白内障は視力に影響し、手術を要する可能性もあることから、副作用等の情報を収集・分析し、必要な安全確保措置を講じるため。また、製造販売後における当該事象の発現率や重篤度、好発時期等についてより詳細に把握するため。

| | |
|--|---|
| | <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】 通常のリスク最小化活動なし 追加のリスク最小化活動なし</p> <p>【選択理由】 現在、特記すべき注意喚起内容は無く、新たな情報が得られた後に検討することが適切と考えられたため。</p> |
|--|---|

神経認知学的事象

| | |
|--|--|
| | <p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>プラセボを対照とした海外第Ⅱ/Ⅲ相試験及び国内第Ⅱ相試験併合では、本剤投与群の0.8%、プラセボ群の0.7%で神経認知学的事象が認められた。重篤な神経認知学的事象の発現割合は、本剤投与群で0.1%、プラセボ群で0.2%であった。</p> <p>エゼチミブを対照とした海外第Ⅲ相試験併合では、本剤投与群の0.9%、エゼチミブ群の1.0%で神経認知学的事象が認められた。重篤な神経認知学的事象は、本剤投与群1例、エゼチミブ群1例で認められた。本剤投与群で認められた神経認知学的事象は軽度または中等度であった。また、神経認知学的事象のために本剤を中止した症例はなかった。</p> <p>スタチン以外の脂質低下療法で治療を受けている患者を対象とした海外第Ⅲ相試験(前述の海外第Ⅱ/Ⅲ相試験及び国内第Ⅱ相試験併合には含まれない)の24週間投与時のTEAE期間の解析では、本剤投与群の1.2% (2/173例)で神経認知学的事象が認められ、プラセボ群では認められなかった。重篤な神経認知学的事象は認められなかった。</p> <p>国内臨床試験(国内第Ⅱ相試験、スタチン療法を受けている患者を対象とした国内第Ⅲ相試験、スタチン以外の脂質低下療法又は低用量スタチン療法を受けている患者を対象とした国内第Ⅲ相試験)において神経認知学的事象の症例は認められていない。</p> <p>海外臨床試験において本剤投与群と対照群で神経認知学的事象の発現割合に有意な差は無かった。また、海外第Ⅱ/Ⅲ相試験及び国内第Ⅱ相試験併合(プラセボ群及びエゼチミブ群を含む)で、LDL-C値が25 mg/dL未満(0.65 mmol/L未満)又はビタミンE値が正常下限未満の患者での集積データを見直した結果、神経認知学的事象を本剤の安全性シグナルと同定するには至らなかった。さらに、関連する重篤な治験薬投与下有害事象について総括的な解析を行ったところ、神経認知学的事象が報告された症例は、多様な因子を有しており、本剤又はLDL-C低値などの単一因子が影響している可能性は低いと考えられた。</p> <p>一方、HMG-CoA還元酵素阻害剤により認知機能障害(記憶喪失、錯乱などで、通常は非重篤で可逆性)が副作用として発現する可能性がある。また他のプロタンパク質転換酵素サブチリシン/ケキシシ9型(PCSK9)阻害薬において潜在的な有害事象の不均衡が認められ、2014年に米FDA(U. S. Food and Drug Administration)が本剤のグローバル開発プログラムにおける潜在的な神経認知学的有害事象の評価を要請した。よって、発現に注意が必要な事象であることから重要な潜在的リスクとした。</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】 通常 医薬品安全性監視活動 追加 医薬品安全性監視活動として、以下を実施する</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 特定使用成績調査 ・ 神経認知機能に及ぼす影響を評価する製造販売後臨床試験 <p>【選択理由】 重篤な副作用等の情報を収集・分析し、必要な安全確保措置を講じるため。また、製造販売後における当該事象の発現率や重篤度、好発時期等についてより詳細に把握するため。</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】 通常 リスク最小化活動なし 追加 リスク最小化活動なし</p> <p>【選択理由】 現在、特記すべき注意喚起内容は無く、新たな情報が得られた後に検討することが適切と考えられたため。</p> |

重要な不足情報

肝機能障害患者

重要な不足情報とした理由：

軽度及び中等度の肝機能障害患者ならびに健康肝機能被験者を比較した海外第Ⅰ相試験では、軽度及び中等度の肝機能障害患者においても健康被験者と同様に十分な有効性が得られており、安全性にも明らかな懸念は認められていない。また、国内外の第Ⅲ相試験の包括的評価では、アリロクマブの有効性は肝機能障害の有無によらず同様であり、安全性にも明らかな懸念は認められていない。なお、重度の肝機能障害患者は臨床試験から除外されていることから、有効性・安全性に関するデータは得られていない。

このように、肝機能障害患者での本剤の使用に特定のリスクは想定されていないが、肝臓はコレステロールの生成及び代謝、並びにPCSK9の生成、分布及び代謝に参与すること、さらに重度の肝機能障害患者について情報が得られていないことから重要な不足情報とした。

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として、以下を実施する

- ・ 特定使用成績調査

【選択理由】

肝機能障害患者における重篤な副作用等の情報を収集・分析し、必要な安全確保措置を講じるため。

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

- ・ 添付文書の「慎重投与」の項に記載して情報提供する。

追加のリスク最小化活動として、以下を実施する

- ・ 医療従事者向け資材（プラルエント[®]の適正使用について）の作成

【選択理由】

肝機能障害患者における副作用の発現状況等に関する情報を医療関係者に対し確実に提供し、適正使用に関する理解を促すため。

長期使用（LDL-C 低値（25mg/dL 未満）の影響を含む）

重要な不足情報とした理由：

スタチン療法を受けている患者を対象とした国内第Ⅲ相試験において 52 週及びスタチン以外の脂質低下療法又は低用量スタチン療法を受けている患者を対象とした国内第Ⅲ相試験において 64 週までの安全性を評価しているが、長期にわたる LDL-C 低値の臨床的影響に関する国内臨床試験データは得られていない。海外臨床試験においては 2 年までの臨床的影響に関するデータが得られている。

また、コレステロールは性腺ステロイドホルモンの生成に利用されており、LDL-C 低値が性腺ホルモン及び副腎でのホルモン生成に対して影響を及ぼす可能性が理論的に考えられる。

プラセボを対照とした海外第Ⅲ相試験で、男性における性腺ホルモンへの影響について評価した。その結果、総テストステロン、黄体形成ホルモン（LH）又は性ホルモン結合グロブリンのベースラインからの平均変化量に問題となる変化は認められなかった。一方、卵胞刺激ホルモン（FSH）はアリロクマブ群でプラセボ群と比較して大きく減少し、アリロクマブ群及びプラセボ群におけるベースラインからの平均変化量は、それぞれ投与後 12 週時 -0.48 IU/L 及び 0.04 IU/L、投与後 24 週時 -0.49 IU/L 及び 0.03 IU/L、及び投与後 52 週時 -0.60 及び -0.16 IU/L であった。性腺ホルモン異常が認められた患者の割合は、アリロクマブ群とプラセボ群の間で同程度であった。LDL-C と総テストステロン、LH 及び FSH の間に明らかな相関は認められなかった。海外第Ⅲ相試験での限られたデータでは、男性における性腺ホルモンへの影響について、安全性に関する懸念は認められなかったが、女性でのデータは得られていないことから重要な不足情報とした。

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として、以下を実施する
 - ・ 特定使用成績調査

【選択理由】

重篤な副作用等の情報を継続的に収集・分析し、長期使用患者における LDL-C 低値の影響及び性腺ステロイドホルモン、黄体形成ホルモン（LH）及び卵胞刺激ホルモン（FSH）に対する本剤の影響について、必要な安全確保措置を適切な時期に講じるため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

- 通常のリスク最小化活動なし
- 追加のリスク最小化活動なし

【選択理由】

現時点では長期使用に関してリスクを示すような情報はないので、特段の対応は不要と判断した。

| 慢性C型肝炎ウイルスキャリア/肝炎の患者 | |
|-----------------------------|---|
| | <p>重要な不足情報とした理由：</p> <p>PCSK9がHCVの細胞内侵入に関与するCD81の発現に影響を及ぼす可能性があること、また国内外の第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験ではC型肝炎ウイルスキャリア/肝炎の患者が除外されていることから重要な不足情報とした。</p> <p>なお、本剤を用いた <i>in vitro</i> 及び <i>in vivo</i> 試験では、PCSK9阻害によるHCV感染への影響は認められていない。</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> <p>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として、以下を実施する</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 特定使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>慢性C型肝炎ウイルスキャリア/肝炎の患者における重篤な副作用等の情報を継続的に収集・分析し、必要な安全確保措置を適切な時期に講じるため。</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> <p>通常のリスク最小化活動なし 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 医療従事者向け資材（プラルエント[®]の適正使用について）の作成 <p>【選択理由】</p> <p>慢性C型肝炎ウイルスキャリア/肝炎の患者における副作用の発現状況等に関する情報を医療関係者に対し確実に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p> |
| 高齢者（75歳以上） | |
| | <p>重要な不足情報とした理由：</p> <p>国内外の臨床試験の包括的評価では、アリロクマブの有効性は年齢（65歳以上又は65歳未満）によらず一貫して十分なLDLコレステロール低下作用が認められ、安全性にも明らかな懸念は認められていない。なお、スタチン療法を受けている患者を対象とした国内第Ⅲ相試験において75歳以上の患者は、本剤を投与された143名中8名（5.6%）及び海外第Ⅱ/Ⅲ相試験及び国内第Ⅱ相試験併合では本剤を投与された3,340名中241名（7.2%）であった。また、スタチン以外の脂質低下療法又は低用量スタチン療法を受けている患者を対象とした国内第Ⅲ相試験において、75歳以上の患者は、本剤を投与された161名中23名（14.3%）、スタチン以外の脂質低下療法で治療を受けている患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（前述の海外第Ⅱ/Ⅲ相試験及び国内第Ⅱ相試験併合には含まれない）では本剤を投与された173名中22名（12.7%）であった。</p> <p>このように、高齢者での使用について特定のリスクは想定されていないが、一般的に高齢者では腎機能障害及び肝機能障害等の生理機能が低下していると考えられ、現時点で得られている本剤の臨床成績が限定的であることから、75歳以上の高齢者での使用経験を重要な不足情報とした。</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】 通常 医薬品安全性監視活動 追加 医薬品安全性監視活動として、以下を実施する</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 特定使用成績調査 <p>【選択理由】 75歳以上の患者における重篤な副作用等の情報を収集・分析し、必要な安全確保措置を講じるため。</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】 通常 リスク最小化活動として、以下を実施する</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 添付文書の「高齢者への投与」の項に記載して注意喚起する。 <p>追加 リスク最小化活動として、以下を実施する</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 医療従事者向け資材（プラルエント[®]の適正使用について）の作成 <p>【選択理由】 75歳以上の患者での使用経験が限られているという情報を医療関係者に対し確実に提供し、適正使用に関する理解を促すため。製造販売後において新たな情報が蓄積された場合は、更なる注意喚起の要否を検討する。</p> <p>なお、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よう本剤の添付文書に記載している。</p> |
| <p>家族性高コレステロール血症ホモ接合体患者（小児を含む）</p> | |
| | <p>重要な不足情報とした理由：</p> <p>家族性高コレステロール血症ホモ接合体患者を対象とした本剤の臨床試験成績は得られていない。しかしながら、家族性高コレステロール血症ホモ接合体患者にも、本剤は治療の選択肢になり得る可能性がある。</p> <p>小児を含む家族性高コレステロール血症ホモ接合体患者での使用について特定のリスクは想定されていないが、現時点で得られている本剤の臨床成績が限定的であることから重要な不足情報とした。</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】 通常 医薬品安全性監視活動 追加 医薬品安全性監視活動として、以下を実施する</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 特定使用成績調査 <p>【選択理由】 家族性高コレステロール血症ホモ接合体患者（小児を含む）における重篤な副作用等の情報を収集・分析し、必要な安全確保措置を講じるため。</p> |

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、以下を実施する
- ・ 添付文書の「効能又は効果に関連する使用上の注意」の項に記載して注意喚起する。
- 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する
- ・ 医療従事者向け資材（プラルエント®の適正使用について）の作成

【選択理由】

家族性高コレステロール血症ホモ接合体患者（小児を含む）での使用経験が限られているという情報を医療関係者に対し確実に提供し、適正使用に関する理解を促すため。製造販売後において新たな情報が蓄積された場合は、更なる注意喚起の可否を検討する。

1.2 有効性に関する検討事項

| 使用実態下での長期投与時の有効性 | |
|-------------------------|--|
| | 有効性に関する検討事項とした理由： 長期にわたる LDL-C 低値の臨床的影響に関する国内臨床試験データは得られていないため、製造販売後の使用実態下における有効性を確認する。 |
| | 有効性に関する調査・試験の名称： 特定使用成績調査 |
| | 調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 製造販売後の使用実態下における本剤の安全性及び有効性に関する情報を収集する。 |

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 | |
|--|--|
| 通常の医薬品安全性監視活動の概要： 自発報告、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・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 | |
| 特定使用成績調査 | |
| | <p>【安全性検討事項】 免疫原性、全身性過敏症反応、白内障、神経認知学的事象、肝機能障害患者、慢性 C 型肝炎ウイルスキャリア/肝炎の患者、高齢者（75 歳以上）、家族性高コレステロール血症ホモ接合体患者（小児を含む）及び長期使用（LDL-C 低値（25 mg/dL 未満）の影響を含む）</p> <p>【目的】 本調査の目的は、家族性高コレステロール血症または高コレステロール血症患者を対象として、アリロクマブ（遺伝子組換え）（以下、本剤）の使用実態下での安全性及び有効性に関する情報を収集し、以下の事項について把握することである。 1) 医薬品の使用実態下における副作用の発現状況の把握 2) 安全性または有効性等に影響を及ぼすと考えられる要因 3) 未知の副作用</p> <p>【実施計画案】 調査期間：6 年間 登録期間：4 年間（ただし、登録期間終了前に目標登録症例数 3,300 例に達した場合は登録期間を早期に終了する） 観察期間：2 年間 調査項目：患者背景、前治療薬、本剤の投与状況、併用薬、LDL アフェレーシス療法、臨床経過、有害事象、臨床検査</p> <p>【実施計画の根拠】 調査予定症例数：3,000 例（安全性解析対象症例数）、3,300 例（登録例数） なお、安全性解析対象症例数 3,000 例のうち、肝機能障害患者及び高齢者（75 歳以上）を 300 例以上収集する。 プラセボ対照試験併合（プラセボを対照とした海外第 II/III 相試験及び国内第 II 相試験の併合）、並びにエゼチミブ対照試験併合（エゼチミブを対照とした海外第 III 相試験併合）において、全身性過敏症反応がそれぞれ 0.7% 及び 0.8% に認められた。国内臨床試験においては全身性過敏症反応の症例は認められていないが、使用実態下においても海外臨床試験と同程度に 0.7% で発現すると仮定すると、少なくとも 1 例発現する確率を 95% 以上とするためには 427 例の症例数が必要である。使用実態下における安全性情報を十分に収集するため、また、肝機能障害患者及び高齢者（75 歳以上）も有効性及び安全性の評価が十分可能な症例数が収集可能となるように安全性解析対象症例として 3,000 例、登録例数として 3,300 例を目標症例数として設定した。本調査で 3,000 例収集した場合、本事象の発現割合の両側 95% 信頼区間は 0.40%～1.00% となる。また、LDL-C 低値を背景とした白内障、及び神経認知学的事象についても国内臨床試験では認められていないが、海外臨床試験と同程度に 1.0% 及び 0.8% で発現すると想定すると、同じ症例数のもとでそれらの両側 95% 信頼区間はそれぞれ 0.64%～1.36%、0.48%～1.12% となる。</p> |

【節目となる予定の時期及びその根拠】

- ・ 安全性定期報告提出時。安全性情報について包括的な検討を行うため。
- ・ 全症例のデータ固定後、最終報告書を作成・提出する。

【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（RMP）の見直しを行う。

- ・ 安全性検討事項について、好発時期やリスク要因が明確になった場合には、添付文書、医療従事者向け資材及び患者向け資材の改訂要否を検討する。
- ・ 新たな安全性検討事項の有無も含めて、本調査の計画内容の変更要否について検討を行う。
- ・ 新たな安全性検討事項に対するリスク最小化策の策定要否について検討を行う。

神経認知機能に及ぼす影響を評価する製造販売後臨床試験

【試験課題名】

家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体患者もしくは心血管リスクが高い又は極めて高い非家族性高コレステロール血症患者を対象にアリロクマブが神経認知機能に及ぼす影響を評価するランダム化、二重盲検、プラセボ対照比較試験

【目的】

主要目的は本剤を 96 週間投与した後の神経認知機能についてプラセボと比較評価することである。

副次的目的は次のとおりとした：

- ・ アリロクマブがリポ蛋白に及ぼす影響をプラセボと比較すること。
- ・ アリロクマブの安全性と忍容性を評価すること。

【実施計画案】

実施期間：2017年6月～2020年8月

目標症例数：約 2,170 例（アリロクマブ群 1,085 例、プラセボ群 1,085 例）、うち日本人予定症例数 75 例

実施方法：ランダム化、国際共同、多施設共同、二重盲検、プラセボ対照比較試験

主要評価項目：Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB) 認知領域の空間作業記憶 (SWM) ストラテジースコアのベースラインから Week96 までの変化

副次的評価項目：各被験者の CANTAB 領域における神経認知機能をさらに評価するための探索的神経認知評価項目

観察期間：96 週間

【実施計画の根拠】

HMG-CoA 還元酵素阻害剤により認知機能障害が副作用として発現する可能性がある。また他の PCSK9 阻害薬において潜在的な有害事象の不均衡が認められ、FDA より本剤のグローバル開発プログラムにおける潜在的な神経認知学的有害事象の評価の要請があり、アリロクマブが神経認知機能に及ぼす影響を評価するために実施する。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

- ・ 登録された全症例のデータ固定が終了した段階で最終報告書を作成する。
- ・ 試験終了時。安全性情報について包括的な検討を行うため。

【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 RMP の見直しの必要性を検討する。

- ・ 新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化策の策定要否について検討する。

3 有効性に関する調査・試験の計画の概要

| | |
|------------------|---|
| 特定使用成績調査 | |
| | 2. 医薬品安全性監視計画の概要の項の特定使用成績調査を参照。 |
| 製造販売後臨床試験 | |
| | 2. 医薬品安全性監視計画の概要の項の「神経認知機能に及ぼす影響を評価する製造販売後臨床試験」を参照。 |

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： 添付文書に記載して注意喚起・情報提供する。 | |
| 追加のリスク最小化活動 | |
| 医療従事者向け資材（プラレント [®] の適正使用について）の作成 | |
| | <p>【安全性検討事項】 全身性過敏症反応、肝機能障害患者、慢性C型肝炎ウイルスキャリア/肝炎の患者、高齢者（75歳以上）、家族性高コレステロール血症ホモ接合体患者（小児を含む）</p> <p>【目的】 本剤の投与にあたり適格な患者を選択するために検討すべき心血管イベントリスクの説明や国内第Ⅲ相試験における主要な選択/除外基準等に関する情報を提供する。また、本剤の重大な副作用に関する情報を提供し、適正使用を推進する。</p> <p>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none">・ MRが提供、説明し、資材の活用を依頼する。・ 企業のホームページに掲載する。 <p>【節目となる時期及び措置】 適応外使用の状況等を確認し、本結果からリスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合、また新たな安全性検討事項が認められた場合には資材の改訂、配布方法等の実施方法の改訂、追加の資材作成等を検討する。 節目となる予定時期：安全性定期報告書提出時</p> |

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 | | | | |
|---|--|---------------------|------|--------------------------|
| 自発報告、文献・学会情報、外国措置報告、臨床試験及び製造販売後調査より報告される有害事象症例の評価 | | | | |
| 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（スタチン併用） | 該当せず | ・販売開始から 6ヵ月後 | 終了 | 作成済み （2017年4 月提出） |
| 特定使用成績調査 | 3,000例／3,000例 | ・安全性定期報告時 ・調査終了時 | 実施中 | 調査終了時 |
| 急性冠症候群患者を対象とした冠動脈プラーク容積に与える影響を評価する製造販売後臨床試験 | 200例/200例（アリロクマブ群100例、標準治療群100例） | ・試験終了時 | 終了 | 作成済み （2019年10 月提出） |
| 神経認知機能に及ぼす影響を評価する製造販売後臨床試験 | 約2,170例（アリロクマブ群1,085例、プラセボ群1,085例）、うち日本人予定症例数75例 | ・試験終了時 | 実施中 | 試験終了時 |

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 |
|---|----------------------------------|---------------------|------|--------------------------|
| 特定使用成績調査 | 3,000例／3,000例 | ・安全性定期報告時 ・調査終了時 | 実施中 | 調査終了時 |
| 急性冠症候群患者を対象とした冠動脈プラーク容積に与える影響を評価する製造販売後臨床試験 | 200例/200例（アリロクマブ群100例、標準治療群100例） | ・試験終了時 | 終了 | 作成済み （2019年10 月提出） |

| | | | | |
|----------------------------|--|---------|-----|-------|
| 神経認知機能に及ぼす影響を評価する製造販売後臨床試験 | 約 2,170 例（アリロクマブ群 1,085 例、プラセボ群 1,085 例）、うち日本人予定症例数 75 例 | ・ 試験終了時 | 実施中 | 試験終了時 |
|----------------------------|--|---------|-----|-------|

5.3 リスク最小化計画の一覧

| 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： 添付文書に記載して注意喚起・情報提供する。 | | |

| 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（スタチン併用） による情報提供 | 発売開始から6ヵ月間 | 終了 |
| 医療従事者向け資材の作成 ・プラルエント®の適正使用に ついて | 安全性定期報告提出時 | 実施中 |