



\*2020年5月改訂（第1版）

日本標準商品分類番号
872189

貯 法：凍結を避け、2～8℃で保存  
有効期間：24箇月

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  
アリロクマブ（遺伝子組換え）製剤  
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

**プラルエント<sup>®</sup>皮下注75mgペン**  
**プラルエント<sup>®</sup>皮下注150mgペン**

**Praluent<sup>®</sup> S.C. Injection**

	プラルエント皮下注 75mgペン	プラルエント皮下注 150mgペン
承認番号	22800AMX00434	22800AMX00435
販売開始	2016年9月	2016年9月

D0388306

**Praluent<sup>®</sup>**  
**SANOFI  REGENERON**

## 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

- ・副作用の既往等によりHMG-CoA還元酵素阻害剤の使用が困難な患者
- ・HMG-CoA還元酵素阻害剤の使用が禁忌とされる患者

## 3. 組成・性状

### 3.1 組成

販売名	プラルエント 皮下注75mgペン	プラルエント 皮下注150mgペン
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） <sup>注1)</sup>	75mg / 150mg
添加剤	L-ヒスチジン、L-ヒスチジン塩酸塩水和物	1.241mg <sup>注2)</sup> / 0.931mg <sup>注2)</sup>
	精製白糖	100mg
	ポリソルベート20	0.1mg

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。

### 3.2 製剤の性状

販売名	プラルエント 皮下注75mgペン	プラルエント 皮下注150mgペン
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

## 4. 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、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

## 5. 効能又は効果に関連する注意

〈効能共通〉

- 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。[17.1.1、17.1.2参照]
- 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。[8.2参照]

〈HMG-CoA還元酵素阻害剤による治療が適さない場合〉

- 本剤は以下に示す患者に使用すること。

## 6. 用法及び用量

〈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1回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。

## 7. 用法及び用量に関連する注意

- HMG-CoA還元酵素阻害剤による治療が適さない場合を除き、HMG-CoA還元酵素阻害剤と併用すること。[8.3参照]
- 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。

## 8. 重要な基本的注意

- 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。
- 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。[5.3参照]
- HMG-CoA還元酵素阻害剤及び他の脂質異常症治療薬を併用する場合、併用する薬剤の添付文書における2.禁忌、8.重要な基本的注意、9.特定の背景を有する患者に関する注意及び11.1.重大な副作用の記載を確認すること。[7.1参照]
- 本剤の自己投与にあたっては、患者に投与方法及び安全な廃棄方法の指導を行うこと。
  - 自己投与にはプラルエント皮下注75mgペン又はプラルエント皮下注150mgペンを用いること。
  - 自己投与を実施するにあたっては、医師がその妥当性を慎重に検討した上で、患者に対して医師又は医療従事者が投与方法について十分な教育・訓練を実施すること。その後、患者自ら確実に投与できることを医師が確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。
  - 自己投与の実施後、本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な場合には、速やかに医療施設に連絡するよう指導し、直ちに自己投与を中止させるなど適切な処置を行うこと。
  - 本剤は1回使用の製剤である。使用後、再使用しないように患者に注意を促し、安全な廃棄方法について指導を徹底すること。
  - 添付されている取扱説明書を必ず読むよう指導すること。

## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

### 9.3 肝機能障害患者

#### 9.3.1 重度の肝機能障害患者 (Child-Pugh分類C)

これらの患者を対象とした臨床試験は実施していない。[16.6.2 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投与しないことが望ましい。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最大臨床曝露量(150mgを2週に1回投与)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。

HMG-CoA還元酵素阻害剤と併用する場合には、妊婦又は妊娠している可能性のある女性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。

### 9.6 授乳婦

授乳中の女性には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。アリロクマブのヒト乳汁中への移行は不明であるが、IgGはヒト乳汁中に移行することが知られている。

HMG-CoA還元酵素阻害剤と併用する場合には、授乳中の女性には投与しないこと。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。

### 9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

### 9.8 高齢者

副作用の発現に注意すること。一般に高齢者では生理機能が低下している。

## 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 重篤なアレルギー反応 (頻度不明)

過敏症、貨幣状湿疹、蕁麻疹、過敏性血管炎、血管性浮腫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。

### 11.2 その他の副作用

	1%以上	1%未満	頻度不明
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)(7.3%)	前立腺炎、胸部不快感、末梢性浮腫、CK上昇	インフルエンザ様疾患

## 14. 適用上の注意

### 14.1 薬剤投与前の注意

14.1.1 遮光した状態で室温に戻してから投与すること。

14.1.2 激しく振とうしないこと。

14.1.3 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。

### 14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 皮下にのみ投与すること。

14.2.2 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。

14.2.3 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。

## 15. その他の注意

### 15.1 臨床使用に基づく情報

本剤75mg又は150mgを2週に1回投与した国内第3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。

本剤150mgを4週に1回又は2週に1回投与した国内第3相臨床試験では、本剤投与患者161例中16例(9.9%)に抗アリロクマブ抗体が認められ、そのうち1例(0.6%)に中和抗体が発現した。

本剤75mg又は150mgを2週に1回投与した海外第3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。

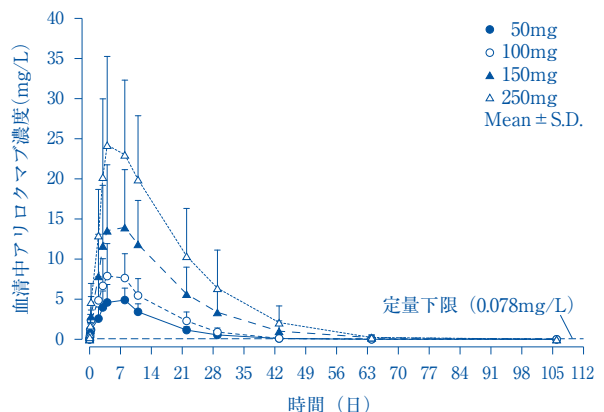
## 16. 薬物動態

### 16.1 血中濃度

#### 16.1.1 単回投与

健康成人に、アリロクマブ50mg、100mg、150mg及び250mgを単回皮下投与<sup>注1)</sup>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<sub>max</sub>及びAUCはほぼ用量に比例して増加した<sup>1)</sup>(外国人データ)。

注1) 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、又は150mgを4週に1回皮下投与である。



アリロクマブ50~250mgを単回皮下投与<sup>注1)</sup>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<sup>注1)</sup>したときの薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	C <sub>max</sub> (mg/L)	t <sub>max</sub> <sup>注2)</sup> (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., 注2) 中央値(最小値-最大値)

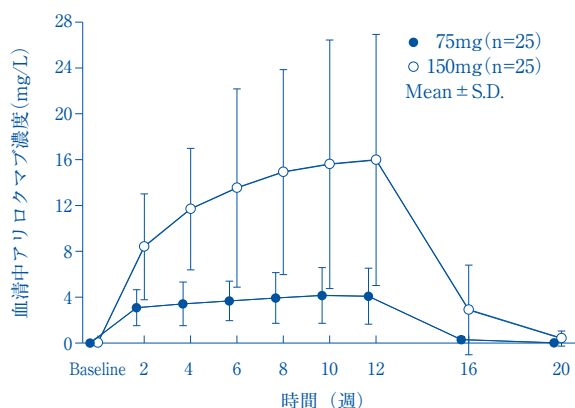
また、健康成人にアリロクマブ0.3~12mg/kgを単回静脈内投与<sup>注1)</sup>したとき、定常状態の分布容積は0.04~0.05L/kg、クリアランスは用量増加に伴い低下した(0.3mg/kg投与で6.20mL/day/kg、12mg/kg投与で3.17mL/day/kg)<sup>2)</sup>(外国人データ)。

### 16.1.2 反復投与

(1) 2週に1回投与

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<sup>3)</sup>。



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

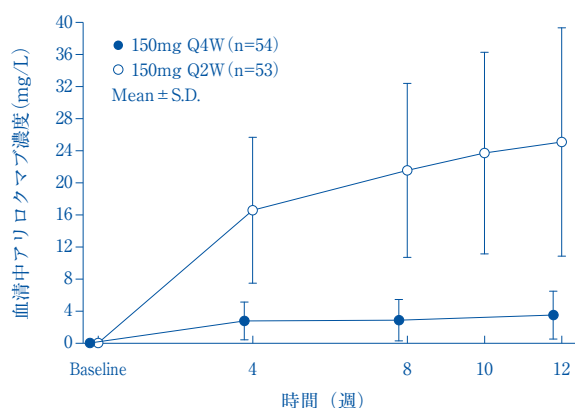
アリロクマブ75mg及び150mgを2週に1回反復皮下投与したときの薬物動態パラメータ

投与量・投与間隔	C <sub>max</sub> (mg/L)	AUC <sub>0-τ</sub> (mg·day/L)
75mg・Q2W	7.47±3.10	86.8±39.7
150mg・Q2W	23.9±12.5	296±167

投与10週後から12週後の血清中濃度推移から算出した。  
C<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-τ</sub>: 母集団薬物動態解析<sup>4)</sup>に基づく事後推定値 (Mean±S.D.)

## (2) 4週に1回投与

食事療法単独を含むHMG-CoA還元酵素阻害剤以外の脂質低下療法又は低用量のアトルバスタチン投与を受けている日本人高コレステロール血症患者を対象にアリロクマブ150mgを4週に1回 (Q4W) 及び2週に1回 (Q2W) 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3.48±2.99mg/L及び25.1±14.3mg/Lであった。また、血清中濃度はQ2W投与では4回投与後に、Q4W投与では2回投与後に定常状態に達した<sup>5)</sup>。



アリロクマブ150mgを4週に1回及び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

アリロクマブ150mgを4週に1回及び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・投与間隔	C <sub>max</sub> (mg/L)	AUC <sub>0-τ</sub> (mg·day/L)
150mg・Q4W <sup>注3)</sup>	15.2±4.65	268±110
150mg・Q2W <sup>注4)</sup>	34.5±14.4	429±197

注3) 投与8週後から12週後の血清中濃度推移から算出した。

注4) 投与10週後から12週後の血清中濃度推移から算出した。

C<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-τ</sub>: 母集団薬物動態解析<sup>6)</sup>に基づく事後推定値 (Mean±S.D.)

## 16.2 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<sup>4,7,8)</sup>。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<sup>9)</sup> (外国人データ)。

## 16.6 特定の背景を有する患者

### 16.6.1 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<sub>0-τ</sub>) 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<sup>10)</sup>。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<sup>10,11)</sup>。

### 16.6.2 肝機能障害患者

軽度 (Child-Pugh分類A) 及び中等度 (Child-Pugh分類B) 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<sup>12)</sup> (外国人データ)。[9.3.1 参照]

## 16.7 薬物相互作用

### 16.7.1 HMG-CoA還元阻害剤との併用

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<sup>13,14)</sup> (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<sub>max</sub>及びAUCはアリロクマブ単独投与に比較してそれぞれ25%及び39%低下した<sup>13)</sup>。

### 16.7.2 HMG-CoA還元阻害剤以外の脂質異常症治療薬との併用

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<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-τ</sub>はアリロクマブ単独投与に比較してそれぞれ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<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-τ</sub>はアリロクマブ単独投与に比較してそれぞれ8%及び15%とわずかに低下した<sup>15,16)</sup>。

## 17. 臨床成績

### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

(HMG-CoA還元酵素阻害剤で効果不十分な場合)

#### 17.1.1 国内第3相臨床試験

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<sup>注1)</sup>、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<sup>注2)</sup>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

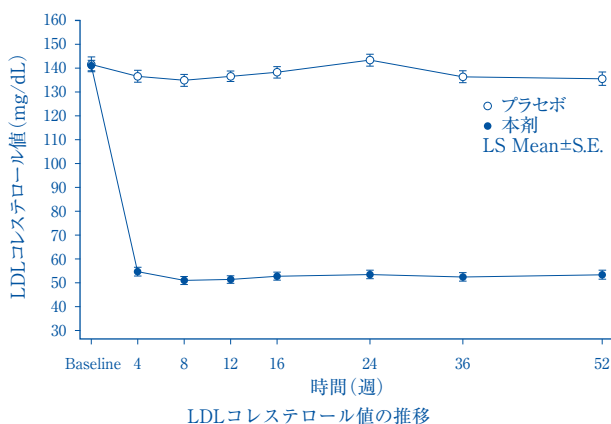
143.4±2.5mg/dLと推移した。投与開始からのLDLコレステロール変化率のプラセボに対する群間差は、投与後12週時で-61.5%、投与後24週時で-64.1%であり、本剤の24週間投与によりLDLコレステロール値は統計学的に有意に低下した（主要有効性評価項目、p<0.0001）。また、投与後52週時のLDLコレステロール値はアリロクマブ群53.4±1.9mg/dL及びプラセボ群135.6±2.8mg/dL、LDLコレステロール変化率の群間差は-58.9%で、本剤投与によるLDLコレステロール値低下は52週間の投与終了時まで維持されていた<sup>17)</sup>。

52週間投与時の副作用の発現率は、アリロクマブ群20.3% (29/143例) 及びプラセボ群11.1% (8/72例) であった。アリロクマブ群で発現率が高かった副作用は、注射部位反応が12.6% (18/143例) であり、他に2例以上発現した副作用はなかった<sup>18)</sup>。[5.2 参照]

国内第3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 (%) <sup>注3)</sup>	-64.1 <sup>注4)</sup> [-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。



### 〈HMG-CoA還元酵素阻害剤による治療が適さない場合〉

#### 17.1.2 国内第3相臨床試験

HMG-CoA還元酵素阻害剤による治療が適さない、あるいは低用量より増量できず、他の脂質低下療法でLDLコレステロール値が管理目標値まで低下しない<sup>注5)</sup>、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<sup>注2)</sup>患者163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38例を含む。）に、本剤150mg 4週に1回 (Q4W)、本剤150mg 2週に1回 (Q2W) 又はプラセボを12週間投与した。12週以降はすべての患者で本剤150mgを4週に1回52週間投与した。投与後20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、24週以降は150mg 2週に1回投与に増量した。投与開始前のLDLコレステロール値 (平均値±標準誤差) はQ4W群154.2±8.1mg/dL、Q2W群149.2±4.3mg/dL、プラセボ群149.4±4.4mg/dLであったが、投与12週時のLDLコレステロール値 (最小二乗平均値±標準誤差) はQ4W群87.6±3.5mg/dL、Q2W群47.4±3.5mg/dL、プラセボ群143.6±3.4mg/dLであった。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、Q4W群で-39.5%、

Q2W群で-65.8%であり、本剤の12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、いずれもp<0.0001）。

さらに、本剤投与によるLDLコレステロール値の低下は、64週間の投与終了時まで維持されていた。

投与後12週までの副作用は、本剤150mg Q4W群5.6% (3/54例)、本剤150mg Q2W群3.8% (2/53例) 及びプラセボ群7.1% (4/56例) であった。副作用は、本剤150mg Q4W群で関節痛、疲労及び注射部位反応が各1例、本剤150mg Q2W群でヘルペスウイルス感染、胃転移、非小細胞肺癌、貧血、熱感、倦怠感及び白血球数増加が各1例 (1.9%) みられた<sup>5)</sup>。[5.2 参照]

国内第3相臨床試験の成績

投与群	プラセボ (n=56)	アリロクマブ 150mg Q4W (n=54)	アリロクマブ 150mg Q2W (n=53)
投与後12週時			
ベースラインからの変化率 (%)	-4.3 (2.2)	-43.8 (2.2)	-70.1 (2.3)
プラセボ群と本剤群の差 (%)	-	-39.5 <sup>注4)</sup> [-46.5~-32.4]	-65.8 <sup>注4)</sup> [-72.9~-58.7]

投与群、時点、HMG-CoA還元酵素阻害剤投与の有無、投与群と時点の交互作用、HMG-CoA還元酵素阻害剤投与の有無と時点の交互作用、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 [97.5%信頼区間] を示した。

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 $\geq 100$ mg/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 $\geq 120$ mg/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（EFC14305試験では一過性脳虚血発作も除く））  
 ○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 $\geq 126$ mg/dL未満、糖負荷2時間値が $\geq 140$ mg/dL以上、200mg/dL未満 [OGTT]）

注3) 主要有効性評価項目

注4) p<0.0001

注5) スクリーニング検査前4週間以上にわたって一定用量でHMG-CoA還元酵素阻害剤以外の脂質低下療法又はアトルバスタチン5mg/日の投与、又は食事療法を受けており、かつ血清中LDLコレステロール値が $\geq 100$ mg/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 $\geq 120$ mg/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）

## 18. 薬効薬理

### 18.1 作用機序

アリロクマブは高い親和性及び特異性でプロタンチン転換酵素サブチリシン/ケキシニン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。

### 18.2 PCSK9に対する結合親和性

*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)<sup>19)</sup>。

### 18.3 血中LDLコレステロール低下作用

*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<sup>20)</sup>。

## 19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：アリロクマブ（遺伝子組換え）

Alirocumab (Genetical Recombination)

本質：アリロクマブは、ヒトプロテイン転換酵素サブチリシン/ケキシシン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 ( $\gamma$ 鎖) 2本及び220個のアミノ酸残基からなるL鎖 ( $\kappa$ 鎖) 2本で構成される糖蛋白質（分子量：約149,000）である。

## 20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

## 21. 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。

## 22. 包装

〈プララエント皮下注75mgペン〉

1 mL×1本

〈プララエント皮下注150mgペン〉

1 mL×1本

## 23. 主要文献

- 1) 社内資料：海外第1相臨床試験 (CL-0904) (2016年7月4日承認、CTD2.7.2.3)
- 2) 社内資料：海外第1相臨床試験 (CL-0902) (2016年7月4日承認、CTD2.7.2.3)
- 3) 社内資料：国内第2相臨床試験 (DFI12361)
- 4) 社内資料：母集団薬物動態解析 (POH0443)
- 5) 社内資料：国内第3相臨床試験 (EFC14305)
- 6) 社内資料：母集団薬物動態解析 (POH0536)
- 7) 社内資料：母集団薬物動態解析 (POH0377)
- 8) 社内資料：吸収 (バイオアベイラビリティ) (2016年7月4日承認、CTD2.7.2.3)
- 9) Lunven, C., et al. : Cardiovasc. Ther. 2014 ; 32 (6) : 297-301 [PRL0001]
- 10) 社内資料：腎機能障害 (POH0443) (2016年7月4日承認、CTD2.7.2.3)
- 11) 社内資料：腎機能障害 (POH0377) (2016年7月4日承認、CTD2.7.2.2)
- 12) 社内資料：海外第1相臨床試験 (POP12671) (2016年7月4日承認、CTD2.7.6.2)
- 13) 社内資料：海外第1相臨床試験 (CL-1001) (2016年7月4日承認、CTD2.7.2.2)
- 14) 社内資料：海外第2相臨床試験 (CL-1003) (2016年7月4日承認、CTD2.7.2.2)
- 15) 社内資料：海外第1相臨床試験 (PKD12910) (2016年7月4日承認、CTD2.7.6.2)
- 16) Rey, J., et al. : J. Am. Heart Assoc. 2016 ; 5 (6) : 1-13 [PRL0540]
- 17) Teramoto, T., et al. : Circ. J. 2016 ; 80 (9) : 1980-1987 [PRL0222]

18) 社内資料：国内第3相臨床試験 (EFC13672) (2016年7月4日承認、CTD2.7.4.2)

19) 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 (2016年7月4日承認、CTD2.6.2.2)

20) 社内資料：血中LDLコレステロール低下作用 (サル) (2016年7月4日承認、CTD2.6.2.2)

## 24. 文献請求先及び問い合わせ先

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

## 26. 製造販売業者等

### 26.1 製造販売元

**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

