

## 審査報告書

平成 30 年 10 月 19 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

### 記

[販 売 名] プラルエント皮下注 75 mg ペン、同皮下注 150 mg ペン  
[一 般 名] アリロクマブ（遺伝子組換え）  
[申 請 者] サノフィ株式会社  
[申請年月日] 平成 29 年 12 月 18 日  
[剤形・含量] 1 キット（1 mL）中にアリロクマブ（遺伝子組換え）75 又は 150 mg を含有する注射剤  
[申 請 区 分] 医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品

[特 記 事 項] なし

[審査担当部] 新薬審査第二部

### [審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の HMG-CoA 還元酵素阻害剤による治療が適さない家族性高コレステロール血症及び高コレステロール血症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

### [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

（下線部追加）

### [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 75 mg を 2 週に 1 回皮下投与する。効果不十分な場合には 150 mg 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 150 mg を 4 週に 1 回皮下投与する。効果不十分な場合には 150 mg を 2 週に 1 回投与に増量できる。

（下線部追加）

[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。

## 審査報告(1)

平成30年8月23日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

## 申請品目

- [販売名] プラルエント皮下注 75 mg ペン、同皮下注 150 mg ペン  
[一般名] アリロクマブ(遺伝子組換え)  
[申請者] サノフィ株式会社  
[申請年月日] 平成29年12月18日  
[剤形・含量] 1キット(1 mL)中にアリロクマブ(遺伝子組換え)75又は150 mgを含有する注射剤

## [申請時の効能・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、以下のいずれかの場合に限る。

HMG-CoA還元酵素阻害剤で効果不十分な場合

HMG-CoA還元酵素阻害剤による治療が適さない場合

(下線部追加)

## [申請時の用法・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75 mgを2週に1回皮下投与する。効果不十分な場合には150 mgを2週に1回投与に増量できる。

低用量のHMG-CoA還元酵素阻害剤で効果不十分な場合には、150 mgを4週に1回皮下投与から開始できる。

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150 mgを4週に1回皮下投与する。効果不十分な場合には150 mgを2週に1回投与に増量できる。

(下線部追加)

## [目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等 ..... 3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 ..... 3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略 ..... 3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略 ..... 3
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 ..... 3
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略 ..... 3
7. 臨床の有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略 ..... 6

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断 .....	21
9. 審査報告（1）作成時における総合評価 .....	21

[略語等一覧]

別記のとおり。

## 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

本薬は、米国 Regeneron 社により創製された、PCSK9 に特異的に結合する遺伝子組換えヒト型 IgG1mAb であり、2015 年に米国及び欧州で承認され、2018 年 7 月現在、高コレステロール血症に係る効能・効果で米国及び欧州を含む 60 以上の国又は地域で承認されている。本邦では 2016 年 7 月に、心血管イベントリスクが高く、スタチンで効果不十分な FH 及び HC に係る効能・効果で承認された。

HC 患者の中にはスタチン不耐容の患者が一部存在し (J Clin Lipidol 2012; 6: 208-15)、当該患者では既存の脂質低下療法では LDL-C が管理目標に達しない場合があることから、スタチン不耐容等、スタチンによる治療が適さない患者を対象とする本薬の開発が本邦では 2015 年より開始された。

今般、国内の臨床試験成績等に基づき、心血管イベントリスクが高く、スタチンによる治療が適さない FH 及び HC に係る効能・効果及び用法・用量を追加する医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請がなされた。

## 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

## 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みと判断できるため、新たな試験成績は提出されていない。

## 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時に評価済みと判断できるため、新たな試験成績は提出されていない。

## 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

## 6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

### 6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

「生物薬剤学試験及び関連する分析法に関する資料」について、新たな試験成績は提出されていない。なお、国内第Ⅲ相試験 (EFC14305 試験) では、本薬の本邦での市販製剤であるプラルエント皮下注 150 mg ペンが使用された。

### 6.2 臨床薬理試験

特に記載のない限り、PK パラメータは平均値又は平均値±標準偏差で示す。

#### 6.2.1 患者における検討

##### 6.2.1.1 日本人 HC 患者を対象とした第Ⅲ相試験 (EFC14305 試験、CTD 5.3.5.1-1a)

スタチン以外の脂質低下療法又はアトルバスタチン 5 mg により LDL-C をコントロールできない日本人 HC 患者に、本薬 150 mg を Q4W (54 例) 又は Q2W (53 例)、12 週間反復皮下投与したときの本薬の血清中トラフ濃度は、表 1 のとおりであった。

表 1：本薬を反復皮下投与したときの血清中トラフ濃度 (ng/mL)

投与群	投与 4 週時点	投与 8 週時点	投与 10 週時点	投与 12 週時点
本薬 150 mg Q4W 群	2751.2±2353.1 (52 例)	2847.2±2592.7 (47 例)	—	3480.3±2991.5 (52 例)
本薬 150 mg Q2W 群	16595.5±9120.1 (52 例)	21580.5±10876.7 (46 例)	23745.3±12601.9 (49 例)	25125.5±14277.4 (51 例)

血清中総 PCSK9 濃度は、初回評価時点である投与 4 週時点でベースラインから増加しており、その増加の程度は本薬 150 mg Q4W 群と比較して本薬 150 mg Q2W 群で大きかった。また、血清中遊離 PCSK9 濃度は、いずれの投与法においても投与 4 週時点でベースラインから減少し、本薬 150 mg Q2W 群における血清中遊離 PCSK9 濃度の減少は評価期間 (12 週間) を通して維持された。本薬 150 mg Q4W 群では、血清中遊離 PCSK9 濃度は投与間隔の間である投与 10 週時点 (平均値：12.09 ng/mL、以下同様) で最も低値を示した後、本薬投与直前の投与 12 週時点 (101.75 ng/mL) には投与 8 週時点 (107.61 ng/mL) と同程度まで増加したが、ベースライン (192.55 ng/mL) と比較して低値で推移した。

本薬投与期間中 (二重盲検期 12 週及び非盲検期 52 週) の ADA を測定した結果、プラセボ群 (二重盲検期の投与群、以下同様) では 1.9% (1/54 例)、本薬 150 mg Q4W 群では 14.8% (8/54 例)、本薬 150 mg Q2W 群では 13.2% (7/53 例) で ADA が検出され、中和抗体は本薬 150 mg Q2W 群の 1 例でのみ検出された。持続的な ADA 陽性反応が検出された症例は本薬 150 mg Q4W 群の 3.7% (2/54 例)、本薬 150 mg Q2W 群の 3.8% (2/53 例) であった。

## 6.2.2 母集団解析

### 6.2.2.1 POH0435 試験 (CTD 5.3.3.5-1)

健康成人を対象として実施された海外第 I 相試験 (CL-0902 試験及び PKD12910 試験) 及び国内第 I 相試験 (TDU12190 試験)、並びにスタチンを投与されている HC 患者を対象として実施された国内第 II 相試験 (DFI12361 試験) における被験者 201 例から得られた 2149 時点の血清中本薬濃度及び 2108 時点の血清中 LDL-C 値のデータを用いて、PPK/PD 解析が実施された。本 PPK/PD 解析では、初回承認時に提出された PPK/PD 解析において構築された PPK/PD モデル (初回承認時資料参照) をモデルの初期値として用い、PK 及び PD パラメータと各共変量の関係が検討された。本薬の PK は、中心コンパートメントからの線形及び非線形の消失を仮定した、吸収ラグタイムのある 1 次吸収過程を伴う 2-コンパートメントモデルで記述された。また、本薬の PK/PD モデルは間接反応モデルにより記述され、 $K_{out}$ 、 $E_{max}$ 、 $EC_{50}$  及び Hill 係数がモデルパラメータとされた。

本薬の PK パラメータ (CL 及び  $V_3$ ) に有意な影響を及ぼす共変量として、CL に対して体重及びアトルバスタチンの用量が、 $V_3$  に対して年齢が選択された。最終 PPK モデルの母集団平均パラメータは、CL が 0.00654 L/h、 $V_2$  が 2.74 L、 $K_a$  が 0.0129  $h^{-1}$ 、 $V_3$  が 1.78 L、Q が 0.0265 L/h、 $V_m$  が 0.158 mg/h、 $K_m$  が 10.3 mg/L、BA が 0.7、吸収ラグタイムが 1.89 時間であり、CL、 $V_2$ 、 $V_3$ 、 $K_m$  及び BA の個体間変動はそれぞれ 48.2、29.3、48.0、45.7 及び 65.5%であった。

また、PD パラメータ ( $E_{max}$ 、 $EC_{50}$  及び  $K_{out}$ ) に有意な影響を及ぼす共変量として、 $K_{out}$  に対してアトルバスタチンの用量が、 $E_{max}$  に対してアトルバスタチンの併用条件 (併用なし、5 mg 又は 5 mg 超)、性別及びベースライン時の遊離 PCSK9 濃度が、 $EC_{50}$  に対してベースライン時の総 PCSK9 濃度が選択された。最終 PPK/PD モデルの母集団平均パラメータは、 $K_{out}$  が 0.00293  $h^{-1}$ 、 $EC_{50}$  が 1.63 mg/L、 $E_{max}$  が 1.48、Hill 係数が 2.33 であり、 $K_{out}$ 、 $EC_{50}$ 、 $E_{max}$  及び Hill 係数の個体間変動はそれぞれ 45.8、25.1、46.6 及び 40.4%であった。

### 6.2.2.2 POH0536 試験 (CTD 5.3.3.5-2)

健康成人を対象として実施された海外第 I 相試験 (CL-0902 試験及び CL-0904 試験) 及び国内第 I 相試験 (TDU12190 試験)、スタチンを投与されている HC 患者を対象として実施された国内第 II 相試験 (DFI12361 試験) 及び国内第 III 相試験 (EFC13672 試験) 並びにスタチン以外の脂質低下療法又はアトルバスタチン 5 mg で効果不十分な HC 患者を対象として実施された国内第 III 相試験 (EFC14305 試験) における被験者 403 例から得られた 3397 時点の血清中本薬濃度のデータを用いて、PPK 解析が実施された。本 PPK 解析では、初回承認時に提出された PPK 解析において構築された PPK モデル (初回承認時資料参照) をモデルの初期値として用い、PK パラメータと各共変量の関係が検討された。本薬の PK は、中心コンパートメントからの線形及び非線形の消失を仮定した、吸収ラグタイムのある 1 次吸収過程を伴う 2-コンパートメントモデルで記述された。

PK パラメータ (CL、V<sub>2</sub>、V<sub>3</sub>、Q、BA、K<sub>a</sub> 及び吸収ラグタイム) の共変量の候補は、体重、BMI、年齢、性別、人種、血清アルブミン値、ベースライン時の総 PCSK9 濃度、ベースライン時の遊離 PCSK9 濃度、試験期間中の総 PCSK9 濃度、試験期間中の遊離 PCSK9 濃度、スタチン併用の有無、フィブラート系薬剤併用の有無、エゼチミブ併用の有無、疾患状態 (HeFH、non-FH 又は健康被験者)、ADA 発現の有無、投与部位、Cockcroft-Gault 式に基づくクレアチニンクリアランス、MDRD 式に基づく推定糸球体ろ過速度、製剤形態 (バイアル製剤又はプレフィルドペン製剤) とされた。

有意な影響を及ぼす共変量として、CL に対して体重、試験期間中の遊離 PCSK9 濃度及び投与部位 (腹部) が、BA に対して製剤形態及びフィブラート系薬剤併用の有無が選択されたが、K<sub>a</sub>、Q、V<sub>2</sub>、V<sub>3</sub> 及び吸収ラグタイムに対してはいずれの因子も共変量として選択されなかった。最終 PPK モデルの母集団平均パラメータは、CL が 0.00664 L/h、V<sub>2</sub> が 2.66 L、V<sub>3</sub> が 1.52 L、Q が 0.0246 L/h、V<sub>m</sub> が 0.180 mg/h、K<sub>m</sub> が 16.1 mg/L、BA が 0.537、K<sub>a</sub> が 0.00971 h<sup>-1</sup>、吸収ラグタイムが 1.29 時間であり、CL、V<sub>2</sub>、V<sub>3</sub>、Q、BA、K<sub>a</sub> 及び吸収ラグタイムの個体間変動はそれぞれ 31.1、36.2、44.7、79.6、68.5、33.6 及び 46.8%であった。

最終 PPK モデルを用いて、EFC14305 試験の患者における本薬の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-τ</sub> を推定した結果、本薬 150 mg を Q4W 投与したときの定常状態における本薬の C<sub>max</sub> は 14.6 mg/L、本薬の AUC<sub>0-672</sub> は 6150 mg·h/L であり、本薬 150 mg を Q2W 投与したときの定常状態における本薬の C<sub>max</sub> は 32.5 mg/L、AUC<sub>0-336</sub> は 9610 mg·h/L であった。

## 6.R 機構における審査の概略

### 6.R.1 国内第 III 相試験 (EFC14305 試験) における用法・用量の設定経緯について

申請者は、国内第 III 相試験 (EFC14305 試験) における本薬の用法・用量として 150 mg Q4W を設定した根拠について、以下のように説明した。スタチンで効果不十分な HC 患者に対してスタチンと併用投与する場合、本薬の既承認の通常用法・用量は 75 mg Q2W である。スタチンの投与により PCSK9 の産生が増加し、PCSK9 への本薬の結合を介した消失が亢進することで、本薬の作用持続時間が短くなる可能性が示唆されているが (N Engl J Med 2012; 366: 1108-18)、通常用量のスタチンと比較して、低用量のスタチンは PCSK9 の産生に及ぼす影響が小さいと考え、低用量のスタチンと本薬を併用する場合には本薬の通常用法・用量より 1 回投与量を増やし、投与間隔を長くした本薬 150 mg Q4W の用法・用量により十分な LDL-C 低下作用を維持することが可能と考えた。また、フィブラート系薬剤及びエゼチミブについても、通常用量のスタチンと比較して PCSK9 の産生に及ぼす影響が小さいことが報告されて

いることから (PLoS One 2013; 8: e60095)、これらのスタチン以外の脂質低下療法と本薬を併用する場合にも、本薬 150 mg Q4W の用法・用量により十分な LDL-C 低下作用を維持することが可能と考えた。

以上を踏まえ、スタチン以外の脂質低下療法又は低用量スタチン療法で効果不十分な HC 患者に対する本薬の用法・用量を検討するために、健康成人及び HC 患者を対象とした国内外の臨床試験の結果に基づき構築された PPK/PD モデル (「6.2.2.1 POH0435 試験」の項参照) を用いて、日本人 HC 患者に対して、アトルバスタチン (5 mg 又は 5 mg 超) 併用又は非併用下で、本薬 75 mg を Q4W 又は本薬 150 mg を Q4W 投与したときの LDL-C 低下作用を推定した。投与 12 週時点におけるベースラインからの LDL-C の変化率の推定値は表 2 のとおりであり、本薬 150 mg Q4W を単独投与した患者及びアトルバスタチン 5 mg と併用投与した患者のいずれにおいても、投与 12 週時点の LDL-C はベースラインから約 50% 低下することが推定された。また、本薬 150 mg Q4W を単独投与した場合の投与 12 週時点におけるベースラインからの LDL-C の変化率の推定値は、健康成人に本薬を同一の用法・用量で単独投与した海外第 I 相試験 (PKD12910 試験) の結果 (-47.6%) と同様であった。一方、本薬 75 mg Q4W を投与した場合には、アトルバスタチンの併用の有無やアトルバスタチンの用量にかかわらず、投与 12 週時点で十分な LDL-C の低下を達成することは困難であると推定された。

以上の検討結果より、スタチン以外の脂質低下療法又はアトルバスタチン 5 mg で効果不十分な HC 患者を対象とした EFC14305 試験における本薬の通常用法・用量として本薬 150 mg Q4W を設定することは妥当と考えた。なお、EFC14305 試験の本薬 150 mg Q4W 群における投与 12 週時点のベースラインからの LDL-C 変化率 (平均値±標準偏差) は -43.2±20.6% であり、上記のシミュレーション結果と同様の結果が得られた。

表 2 : 投与 12 週時点におけるベースラインからの LDL-C の変化率の推定値

本薬の用法・用量	アトルバスタチンの用量	例数	投与 12 週時点のベースラインからの変化率 (%) <sup>a</sup>
本薬 75 mg Q4W	0	24	-26.0±10.1
	5 mg	48	-29.5±15.0
	5 mg 超	27	-22.0±13.6
本薬 150 mg Q4W	0	24	-45.7±10.7
	5 mg	48	-50.3±17.1
	5 mg 超	27	-42.3±16.2

a : 平均値±標準偏差

機構は、以下のように考える。提出された PPK/PD 解析結果を踏まえると、EFC14305 試験の検討用量の一つとして既承認の用法・用量とは異なる本薬 150 mg Q4W を設定したことは妥当と判断できる。なお、スタチン以外の脂質低下療法で効果不十分な日本人 HC 患者における本薬の申請用法・用量の妥当性については、EFC14305 試験における有効性及び安全性の成績も踏まえて、引き続き検討する必要がある (「7.R.5 用法・用量について」の項参照)。

## 7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する主な臨床試験として、表 3 に示す 1 試験が提出された。

表 3：主な臨床試験の概略

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	EFC14305	Ⅲ	スタチン以外の脂質低下療法又はアトルバスタチン 5 mg により適切にコントロールできない HC 患者	163 例	プラセボを Q2W、本薬 150 mg を Q4W 又は Q2W、皮下投与	有効性 安全性

### 7.1 国内第Ⅲ相試験 (EFC14305 試験、CTD 5.3.5.1-1 及び CTD 5.3.5.1-1a、実施期間 2015 年 11 月～2018 年 1 月)

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 をコントロールできない HC 患者に対する本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、無作為化二重盲検比較期 (二重盲検期) 及び非盲検非対照期 (非盲検期) からなる臨床試験が国内 30 施設で実施された (目標症例数：各群 53 例、合計 159 例)。

12 週間の二重盲検期ではプラセボ Q2W、本薬 150 mg Q4W 又は本薬 150 mg Q2W が皮下投与された。被験者は、スタチン療法の有無により層別割付され、スタチン療法なしの場合は、フィブラート系薬剤又はエゼチミブの投与の有無により層別割付された。二重盲検期終了後は非盲検期 (52 週間) とされ、本薬 150 mg Q4W が皮下投与された。また、非盲検期では非盲検期 8 週時点の LDL-C 値が管理目標値<sup>1)</sup> に到達していない場合、12 週時点で本薬 150 mg Q2W へ増量された。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単独) 又はアトルバスタチン 5 mg はスクリーニングの 4 週間以上前から非盲検期終了まで、変更しないこととされたが、治験責任医師又は治験分担医師が必要と判断した場合は、変更が可能とされた。

主な選択基準は、以下に該当する 20 歳以上の患者とされた。

- 以下のいずれかに該当する患者
  - ✓ HeFH
  - ✓ CHD<sup>2)</sup> の既往を有する non-FH 患者
  - ✓ JAS ガイドライン 2012 (日本動脈硬化学会; 2012.) の一次予防カテゴリーⅢに分類された疾患<sup>3)</sup> の既往又は危険因子<sup>4)</sup> を有する non-FH 患者
- 以下のいずれかの因子を一つ以上有し、スタチン療法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と判断された患者
  - ✓ スタチンとの関連が考えられる副作用 (過敏症、ALT、AST、γGT、ALP 又は LDH 値の上昇、スタチンによっ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等) 又はフィブラート系薬剤の併用\*

1) HeFH 患者又は CHD の既往を有する non-FH 患者では 100 mg/dL 以下、JAS ガイドライン 2012 の一次予防カテゴリーⅢに分類された疾患の既往又は危険因子を有する non-FH 患者では 120 mg/dL 以下

2) 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 CHD

3) 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)、末梢動脈疾患、糖尿病、慢性腎臓病

4) (1) NIPPON DATA80 による 10 年間の CHD による死亡確率が 2%以上、又は (2) NIPPON DATA80 による 10 年間の CHD による死亡確率が 0.5%以上 2%未満で、①低 HDL-C 血症 (血清中 HDL-C 40 mg/dL 未満)、②早発性 CHD 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)、③耐糖能異常 (空腹時血糖値 126 mg/dL 未満、糖負荷 2 時間値が 140~199 mg/dL) のうち一つ以上を満たす

\* 情報公開時に訂正 (訂正前：CYP3A4 阻害剤 (フィブラート系薬剤、免疫抑制薬、アゾール系抗真菌薬又はエリスロマイシン等) の併用)

- ✓ 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 110～125 mg/dL）
  - ✓ 糖尿病性腎症
  - ✓ BMI が 18.5 kg/m<sup>2</sup> 未満の高齢者
  - ✓ 上記因子以外に、スタチン療法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又は治験分担医師が医学的に判断した要因
- 血清中 LDL-C が 100 mg/dL 以上（HeFH 患者又は CHD の既往を有する non-FH 患者）又は血清中 LDL-C が 120 mg/dL 以上（一次予防カテゴリーⅢの患者）
  - 血清中 TG が 400 mg/dL 以下

#### ①二重盲検期

無作為化された 163 例（プラセボ群 56 例、本薬 150 mg Q4W 群 54 例、本薬 150 mg Q2W 群 53 例、以下同順）全例に治験薬が投与され、安全性解析対象集団及び ITT とされた。ITT が有効性の主要な解析対象集団とされた。二重盲検期における中止例は 3 例（1 例、0 例、2 例）であり、中止理由は、プラセボ群の同意撤回 1 例、並びに本薬 150 mg Q2W 群の有害事象及びその他各 1 例であった。HeFH 患者は 38 例（14 例、11 例、13 例）組み入れられた。

有効性について、主要評価項目とされた投与 12 週時点における LDL-C のベースラインからの変化率は表 4 のとおりであり、プラセボ群と本薬 150 mg Q4W 群及び本薬 150 mg Q2W 群との間には、いずれも有意差が認められた（いずれも  $p < 0.0001$ 、MMRM、有意水準は両側 2.5%）。

表 4：投与 12 週時点における LDL-C（算出法）のベースラインからの変化率（ITT）

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

a：投与群、時点（投与 4、8、10 及び 12 週時点）、スタチン療法の有無、投与群と時点の交互作用、スタチン療法の有無と時点の交互作用を固定効果とし、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共変量とした MMRM

Bonferroni 法により検定の多重性を調整し、有意水準を両側 2.5%としたため両側 97.5%CI を算出

また、有効性の副次評価項目について、TC、HDL-C、non-HDL-C 及び TG の投与 12 週時点におけるベースラインからの変化率は表 5 のとおりであった。

表 5：投与 12 週時点における脂質パラメータのベースラインからの変化率 (ITT)

		プラセボ群	本薬 150 mg Q4W 群	本薬 150 mg Q2W 群
TC	ベースライン値 (mg/dL)			
	例数	56 例	54 例	53 例
	平均値±標準偏差	234.4±37.1	240.2±61.2	236.0±35.3
	投与 12 週時点の値(mg/dL)			
	例数	55 例	54 例	51 例
	平均値±標準偏差	225.6±40.4	179.7±68.0	132.0±31.0
HDL-C	ベースライン値 (mg/dL)			
	例数	56 例	54 例	53 例
	平均値±標準偏差	54.3±10.1	55.2±11.7	54.2±11.6
	投与 12 週時点の値(mg/dL)			
	例数	55 例	54 例	51 例
	平均値±標準偏差	55.1±11.3	59.0±13.4	60.0±12.8
Non-HDL-C	ベースライン値 (mg/dL)			
	例数	56 例	54 例	53 例
	平均値±標準偏差	180.1±32.4	184.9±63.8	181.8±32.3
	投与 12 週時点の値(mg/dL)			
	例数	55 例	54 例	51 例
	平均値±標準偏差	170.5±37.7	120.8±68.7	72.1±26.2
TG	ベースライン値 (mg/dL)			
	例数	56 例	54 例	53 例
	平均値±標準偏差	154.2±56.6	160.1±98.4	163.1±70.0
	投与 12 週時点の値(mg/dL)			
	例数	55 例	54 例	51 例
	平均値±標準偏差	145.0±53.1	153.4±91.9	127.5±63.0
変化率 (%)	投与 12 週時点の変化率(%)			
	例数	55 例	54 例	51 例
	平均値±標準偏差	-3.2±10.9	-25.7±14.0	-44.6±8.7
	投与 12 週時点の変化率(%)			
	例数	55 例	54 例	51 例
	平均値±標準偏差	2.2±12.1	7.6±15.5	10.2±11.8
変化率 (%)	投与 12 週時点の変化率(%)			
	例数	55 例	54 例	51 例
	平均値±標準偏差	-4.8±13.3	-36.2±19.3	-61.1±10.4
	投与 12 週時点の変化率(%)			
	例数	55 例	54 例	51 例
	平均値±標準偏差	-2.8±29.5	3.3±37.8	-17.8±26.3

安全性について、有害事象の発現割合は、プラセボ群 46.4% (26/56 例)、本薬 150 mg Q4W 群 51.9% (28/54 例)、本薬 150 mg Q2W 群 47.2% (25/53 例) であり、主な事象は表 6 のとおりであった。

表 6：主な有害事象（安全性解析対象集団）

	プラセボ群 (56例)	本薬 150 mg Q4W 群 (54例)	本薬 150 mg Q2W 群 (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)

死亡は、本薬 150 mg Q2W 群 1 例（非小細胞肺癌）に認められ、治験薬との因果関係は否定されなかった。重篤な有害事象は、プラセボ群 1 例（不安定狭心症）、本薬 150 mg Q4W 群 1 例（間質性肺疾患）、本薬 150 mg Q2W 群 2 例（貧血・非小細胞肺癌・意識消失・胃転移、体位性めまい）に認められ、本薬 150 mg Q2W 群の貧血、非小細胞肺癌、胃転移は治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、150 mg Q2W 群 1 例（貧血・非小細胞肺癌・意識消失・転倒・脊椎圧迫骨折・尿失禁・胃転移）に認められた。

## ②非盲検期

二重盲検期を完了した 160 例（二重盲検期における投与群、以下同様：プラセボ群 55 例、本薬 150 mg Q4W 群 54 例、本薬 150 mg Q2W 群 51 例、以下同順）が非盲検期に移行し、同意撤回（本薬 150 mg Q2W 群 1 例）又は有害事象（プラセボ群 1 例）により治験薬が投与されなかった 2 例を除く 158 例（54 例、54 例、50 例）に治験薬が投与され、非盲検期の安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団とされた。中止は 12 例（7 例、2 例、3 例）に認められ、中止理由は、有害事象 7 例（3 例、2 例、2 例）、同意撤回 4 例（4 例、0 例、0 例）、医師の判断 1 例（0 例、0 例、1 例）であった。

有効性について、投与 64 週（二重盲検期 12 週及び非盲検期 52 週）時点における LDL-C（算出法）のベースラインからの変化率は、表 7 のとおりであった。

表 7：投与 64 週時点における LDL-C（算出法）のベースラインからの変化率（有効性解析対象集団）

	二重盲検期における投与群 <sup>a</sup>		
	プラセボ群	本薬 150 mg Q4W 群	本薬 150 mg Q2W 群
ベースライン値 (mg/dL)			
例数	54 例	54 例	50 例
平均値±標準偏差	148.3±32.4	154.2±59.5	150.7±31.4
投与 64 週時点の値 (mg/dL)			
例数	47 例	51 例	48 例
平均値±標準偏差	61.3±28.8	83.7±57.4	67.9±29.4
投与 64 週時点の変化量 (mg/dL)			
例数	47 例	51 例	48 例
平均値±標準偏差	-87.4±37.1	-66.0±36.9	-82.5±29.0
投与 64 週時点の変化率 (%)			
例数	47 例	51 例	48 例
平均値±標準偏差	-58.1±19.6	-44.3±22.8	-55.2±17.5

a：非盲検期は全ての群で本薬 150 mg Q4W を投与（非盲検期 12 週時点に、本薬 150 mg Q2W へ増量可）

また、TC、HDL-C、non-HDL-C 及び TG の投与 64 週時点におけるベースラインからの変化率は表 8 のとおりであった。

表 8：投与 64 週時点における脂質パラメータのベースラインからの変化率（有効性解析対象集団）

		二重盲検期における投与群 <sup>a</sup>		
		プラセボ群	本薬 150 mg Q4W 群	本薬 150 mg Q2W 群
TC	ベースライン値 (mg/dL)			
	例数	54 例	54 例	50 例
	平均値±標準偏差	233.8±37.3	240.2±61.2	238.0±35.0
	投与 64 週時点の値 (mg/dL)			
	例数	47 例	52 例	48 例
	平均値±標準偏差	148.4±30.7	172.2±60.1	154.9±33.5
HDL-C	ベースライン値 (mg/dL)			
	例数	54 例	54 例	50 例
	平均値±標準偏差	54.3±10.2	55.2±11.7	54.6±11.6
	投与 64 週時点の値 (mg/dL)			
	例数	47 例	52 例	48 例
	平均値±標準偏差	56.1±11.9	58.2±13.6	58.5±12.8
Non-HDL-C	ベースライン値 (mg/dL)			
	例数	54 例	54 例	50 例
	平均値±標準偏差	179.4±32.6	184.9±63.8	183.4±32.5
	投与 64 週時点の値 (mg/dL)			
	例数	47 例	52 例	48 例
	平均値±標準偏差	92.3±30.6	113.9±62.1	96.3±32.2
TG	ベースライン値 (mg/dL)			
	例数	54 例	54 例	50 例
	平均値±標準偏差	156.0±56.7	160.1±98.4	163.6±70.6
	投与 64 週時点の値 (mg/dL)			
	例数	47 例	51 例	47 例
	平均値±標準偏差	155.2±59.7	148.2±74.8	142.7±58.9
変化率 (%)	投与 64 週時点の値 (mg/dL)			
	例数	47 例	52 例	48 例
	平均値±標準偏差	-36.5±12.0	-26.9±15.4	-34.9±11.2
変化率 (%)	投与 64 週時点の値 (mg/dL)			
	例数	47 例	52 例	48 例
	平均値±標準偏差	2.8±12.1	5.6±16.0	8.1±13.4
変化率 (%)	投与 64 週時点の値 (mg/dL)			
	例数	47 例	52 例	48 例
	平均値±標準偏差	-48.6±16.1	-37.1±21.1	-47.5±15.7
変化率 (%)	投与 64 週時点の値 (mg/dL)			
	例数	47 例	51 例	47 例
	平均値±標準偏差	-0.3±30.7	7.6±53.4	-7.8±32.7

a：非盲検期は全ての群で本薬 150 mg Q4W を投与（非盲検期 12 週時点に、本薬 150 mg Q2W へ増量可）

安全性について、非盲検期の有害事象の発現割合はプラセボ群 66.7%（36/54 例）、本薬 150 mg Q4W 群 68.5%（37/54 例）、本薬 150 mg Q2W 群 72.0%（36/50 例）であり、主な事象は表 9 のとおりであった。

表 9：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 <sup>a</sup>		
	プラセボ群 (54 例)	本薬 150 mg Q4W 群 (54 例)	本薬 150 mg Q2W 群 (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)
非心臓性胸痛	1.9 (1)	0 (0)	4.0 (2)
冠動脈狭窄	0 (0)	0 (0)	4.0 (2)
結膜炎	3.7 (2)	0 (0)	2.0 (1)
心室性期外収縮	3.7 (2)	0 (0)	0 (0)

% (例数)

a：非盲検期は全ての群で本薬 150 mg Q4W を投与（非盲検期 12 週時点に、本薬 150 mg Q2W へ増量可）

死亡は認められなかった。重篤な有害事象はプラセボ群 2 例（下垂体の良性腫瘍、変形性関節症）、本薬 150 mg Q4W 群 2 例（咯血、多発骨折）、本薬 150 mg Q2W 群 8 例（冠動脈狭窄 2 例、基底細胞癌、コントロール不良の糖尿病、統合失調症、顔面痙攣、急性心筋梗塞、硬膜下血腫各 1 例）に認められ、いずれの有害事象も治験薬との因果関係は否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象はプラセボ群 3 例（下垂体の良性腫瘍、肝機能異常、注射部位紅斑）、本薬 150 mg Q4W 群 2 例（多発骨折、錯感覚・倦怠感・頸部痛・喉頭不快感・筋肉痛・浮動性めまい）、本薬 150 mg Q2W 群 2 例（椎間板突出、急性心筋梗塞）に認められた。

## 7.R 機構における審査の概略

### 7.R.1 臨床的位置付けについて

本剤の臨床的位置付け及び他の脂質低下薬との使い分けについて、申請者は以下のように説明した。HC（特に LDL-C 値の増加）は、アテローム性動脈硬化症及び CHD の主な危険因子であり、JAS ガイドライン 2017（日本動脈硬化学会; 2017.）では、患者のリスクに応じて LDL-C の管理目標値が決められている。HC に対する薬物療法としては、スタチンが第一選択薬として推奨されているが、スタチン療法に

不穏な患者も一部に認められており、スタチンの主な中止理由はスタチンによる副作用とされている（J Clin Lipidol 2012; 6: 208-15）。スタチンによる治療が適さない場合、本邦においてはエゼチミブ、フィブラート系薬剤、陰イオン交換樹脂、多価不飽和脂肪酸、ニコチン酸誘導体等が薬物療法の選択肢として残る。PCSK9 阻害剤である本剤の用法・用量はこれまでのところスタチンとの併用が前提とされており、FH 患者や心血管リスクが高い HC 患者であっても、スタチンが投与されていないならば本剤で治療することはできない。したがって、本邦では、スタチンによる治療が適さない HC 患者では、十分な LDL-C の低下を達成できない可能性がある。スタチン療法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を有する HC 患者を対象とした EFC14305 試験において、併用した脂質低下療法（低用量スタチン、スタチン以外の脂質低下療法、食事療法のみ）によらず一貫した本剤の LDL-C の低下効果が認められた（「7.R.3 有効性について」の項参照）。以上より、スタチンによる治療が適さない HC 患者において、スタチン以外の脂質低下療法が行われたにもかかわらず LDL-C が管理目標値に達しない場合に、本剤は追加投与又は単独投与する薬剤になると考える。

機構は、以下のように考える。高 LDL-C 血症は、動脈硬化性疾患の主要な危険因子の一つであり、JAS ガイドライン 2017 において、患者背景に応じた LDL-C の管理目標値が定められている。また、FH 患者では、CHD のリスクが高く、より厳格な LDL-C の管理目標値が推奨されている。現在、HC 治療においては、国内外のガイドラインで、スタチンが薬物療法の第一選択薬に位置付けられているが、心血管リスクが高いにもかかわらずスタチンによる治療が適さないため LDL-C の管理が困難な患者が一定数存在すると考えられる。EFC14305 試験の成績から、本剤はスタチンによる治療が適さない HC 患者において一定の有効性が期待でき、安全性は許容可能と判断されることから（「7.R.3 本剤の有効性について」及び「7.R.4 安全性について」の項参照）、本剤を、当該患者に対して、スタチン以外の脂質低下療法による治療可能性を十分考慮した上で、他の薬物療法との併用又は単独で投与する薬剤と位置付けることが適切と判断する。

## 7.R.2 効能・効果及び本剤の投与対象について

申請者は、EFC14305 試験の選択基準の一つである「スタチン療法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を有する患者」の定義の各因子の設定根拠について、それぞれ以下のように説明した。

### ① 「スタチンとの関連が考えられる副作用発現の既往」

スタチンの重大な副作用（横紋筋融解症、CK 値異常等の骨格筋関連、劇症肝炎、肝機能障害、黄疸等の肝機能異常、過敏症等）を代表する臨床所見として設定した。

② 「CYP3A4 阻害剤又はフィブラート系薬剤の併用\*」、「肝機能障害又は肝機能異常」、「腎機能障害又は腎機能異常」、「甲状腺機能低下症」、「耐糖能異常又は空腹時高血糖」又は「糖尿病性腎症」各種スタチンの添付文書における注意喚起等を踏まえ、スタチンの使用に際して注意を要すると考えられる患者の因子として設定した。

### ③ 「BMI が 18.5 kg/m<sup>2</sup> 未満の高齢者」

一般に高齢者では腎機能、肝機能等の生理機能が低下していることが多く、高齢者はスタチンの種類を問わず添付文書の使用上の注意では慎重投与となっていること、及び痩身患者の場合はスタチンの血中濃度が高くなるおそれがあると考え、設定した。

\* 情報公開時に訂正（訂正前：CYP3A4 阻害剤の併用）

④「上記因子以外に、スタチン療法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又は分担医師が医学的に判断した要因」

治験責任医師又は治験分担医師が上述する特定の疾患既往歴、併用薬等をすべて正確に把握することは困難であると予想されたため、厳密には上述の基準のいずれにも相当しない要因で「スタチン療法が相応しくない又は低用量スタチンから増量できない」と医学的に判断される患者についても組入れが可能となるよう規定し、患者の病歴についてさらなる詳細を収集することができる設定とした。

機構は、HC に対する治療に関連する各種ガイドライン及び本邦でのスタチンの処方実態を踏まえ、本邦の医療現場において上記①～④の各因子を少なくとも一つ有する患者に対してスタチンを一度も投与せずに、スタチンによる治療が適さないと判断し、本剤を投与することが妥当といえるか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。糖尿病診療ガイドライン（日本糖尿病学会, 2016）では、スタチンの投与により、糖尿病の新規発症リスクを増加させることが報告されているが、スタチンによる心血管イベント抑制と生命予後改善のエビデンスが明確であることから、糖尿病患者の HC に対しては、スタチンの投与が第一選択とされている。CKD 診療ガイドライン（日本腎臓学会, 2018）では、脂質異常症を有する CKD に対するスタチンによる脂質低下療法が、心血管イベントの発症及び再発、尿蛋白増加並びに腎機能悪化を抑制する可能性があるとされている（推奨レベル 2<sup>5)</sup>）。JAS ガイドライン 2017 では、CHD の既往に加え、喫煙、高血圧、糖尿病、CKD 等の動脈硬化性疾患のリスク因子を有する HC 患者が薬物治療の対象とされ、LDL-C 値が高い HC に対してはスタチンの投与が第一選択とされている。以上のとおり、各種ガイドラインでは、スタチン投与による利益が不利益を上回るとの考えから、添付文書上では慎重投与とされている患者でもスタチンの使用が推奨されている場合がある。また、医療現場においてスタチン不妊容と一般的に判断される状態を評価するため、処方実態調査（調査対象：直近 1 カ月で一定以上の HC 患者を診療した 341 名の医師、調査方法：インターネット調査、調査期間：2017 年 8 月～9 月）を実施した結果、医師がスタチン不妊容と考える理由として、最も多かったのは「副作用の発現」（57.8%）であった。EFC14305 試験では、上記①～④のように考えて選択基準を設定したが、各種ガイドラインの記載及び本邦の医療実態等を踏まえると、本来スタチンによる治療が適さないと一般的に判断されるのは、スタチンの禁忌に該当する患者、副作用の既往によりスタチンが投与できない患者、又はスタチンと併用禁忌の薬剤を投与中の患者であると考えられる。したがって、スタチンの禁忌に該当する患者及びスタチンと併用禁忌の薬剤を投与中の患者を除けば、スタチンを一度も投与することなくスタチンによる治療が適さないと判断し、本剤の投与を考慮することは妥当ではないと考える。

以上より、本剤の投与対象を適切に情報提供するため、添付文書の「効能・効果に関連する使用上の注意」の項において以下のように注意喚起を行う。

[申請者修正案]（下線部は申請時からの追加箇所）

<効能・効果に関連する使用上の注意>

[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。

- HMG-CoA 還元酵素阻害剤の使用が禁忌とされる患者
- 治療の有益性を考慮し、HMG-CoA 還元酵素阻害剤の併用を禁忌とする薬剤の投与が必要な患者

<sup>5)</sup> 弱く推奨する・提案する

- 副作用の既往により HMG-CoA 還元酵素阻害剤の使用が困難な患者
- 患者の状態により副作用発現時の影響を考慮し、HMG-CoA 還元酵素阻害剤の使用が困難と判断される患者

機構は、以下のように考える。本申請で追加される投与対象は、スタチンの投与を考慮したが使用が困難と判断された HC 患者と考える。EFC14305 試験には低用量スタチンからの増量が困難な患者としてアトルバスタチン 5 mg を投与している患者も組み入れられていたが、当該患者は既承認の投与対象に含まれている（当該患者への推奨用法・用量については「7.R.5 用法・用量について」の項参照）。EFC14305 試験の結果（「7.R.3 本剤の有効性について」及び「7.R.4 安全性について」の項）及び国内の関連ガイドラインにおける記載内容を踏まえると、本剤の投与対象を申請者の修正案のとおり、副作用の既往によりスタチンが投与できない患者又はスタチンと併用禁忌の薬剤を投与中の患者も含めたスタチンの禁忌に該当する患者とすることは妥当と考えるが、「患者の状態により副作用発現時の影響を考慮し、HMG-CoA 還元酵素阻害剤の使用が困難と判断される患者」については、具体的な患者の定義が不明確であることから、本剤の投与対象として明記することは適切ではないと考える。以上より、添付文書の「効能・効果」及び「効能・効果に関連する使用上の注意」の項は、以下のとおり整備することが適切と考えるが、専門協議での議論も踏まえて最終的に判断したい。

[機構案]（下線部は申請者案からの変更箇所、取り消し線部は申請者案からの削除箇所）

<効能・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

<効能・効果に関連する使用上の注意>

[共通]

(省略)

[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。

- 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
- ~~治療の有益性を考慮し、HMG-CoA 還元酵素阻害剤の併用を禁忌とする薬剤の投与が必要な患者~~
- ~~患者の状態により副作用発現時の影響を考慮し、HMG-CoA 還元酵素阻害剤の使用が困難と判断される患者~~

### 7.R.3 本剤の有効性について

申請者は、HeFH を含む HC 患者を対象とした EFC14305 試験で認められた本剤による LDL-C 低下の臨床的意義について、以下のように説明した。EFC14305 試験における、ベースラインからの LDL-C 変化量及び変化率は、表 4 のとおりであり、プラセボと比較していずれの本薬群でも大きな LDL-C の低下を示した。また、投与 12 週時点で LDL-C があらかじめ規定した管理目標値<sup>1)</sup>（「7.1 国内第Ⅲ相試験」の項参照）に到達した患者の割合はプラセボ群（14.3%）に比べて本薬 150 mg Q4W 群（85.2%）及び本

薬 150 mg Q2W 群 (96.2%) で高かった。以上より、EFC14305 試験で認められた本剤による LDL-C の低下は、臨床的に意義のある低下であると考えられる。

また、併用された脂質低下療法別及びスタチンの副作用の既往の有無別の投与 12 週時点におけるベースラインからの LDL-C 変化率は表 10 及び 11 のとおりであり、集団間で大きな違いは認められなかった。

表 10：併用された脂質低下療法別の投与 12 週時点におけるベースラインからの LDL-C 変化率 (%) (ITT)

	プラセボ群	本薬 150 mg Q4W 群	本薬 150 mg Q2W 群
エゼチミブ	11 例 2.5±4.8	7 例 -49.1±6.0	14 例 -68.8±4.3
フィブラート系薬剤	16 例 -9.4±4.0	19 例 -34.8±3.7	12 例 -68.5±4.7
食事療法単独	10 例 4.5±5.2	9 例 -50.1±5.9	9 例 -63.5±5.4
低用量スタチン <sup>a</sup>	19 例 -8.4±3.7	19 例 -48.2±3.8	18 例 -75.2±3.8

最小二乗平均値±標準誤差

投与群、時点（投与 4、8、10 及び 12 週時点）、併用療法（エゼチミブ、フィブラート系薬剤、食事療法単独、低用量スタチン）、投与群と時点の交互作用、併用療法と時点の交互作用、投与群と併用療法の交互作用、投与群と併用療法と時点の交互作用を固定効果とし、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共変量とした MMRM

a：アトルバスタチン 2.5 mg が投与されたプラセボ群及び本薬 150 mg Q4W 群の各 1 例を除き、アトルバスタチン 5 mg が投与された

表 11：スタチンの副作用の既往の有無別の投与 12 週時点におけるベースラインからの LDL-C 変化率 (%) (ITT)

	プラセボ群	本薬 150 mg Q4W 群	本薬 150 mg Q2W 群
スタチンの副作用の既往あり	27 例 -0.1±3.1	18 例 -49.4±4.0	21 例 -70.1±3.6
スタチンの副作用の既往なし	29 例 -8.2±3.0	36 例 -41.0±2.7	32 例 -70.0±2.9

最小二乗平均値±標準誤差

投与群、時点（投与 4、8、10 及び 12 週時点）、スタチン療法の有無、スタチンの副作用の既往の有無、投与群と時点の交互作用、スタチン療法の有無と時点の交互作用、スタチンの副作用の既往の有無と時点の交互作用、投与群とスタチンの副作用の既往の有無の交互作用、投与群とスタチンの副作用の既往の有無と時点の交互作用を固定効果とし、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共変量とした MMRM

機構は、以下のように考える。EFC14305 試験では、主要評価項目である投与 12 週時点における LDL-C のベースラインからの変化率について、本薬 150 mg Q4W 群及び本薬 150 mg Q2W 群のいずれもプラセボ群と比較して有意な改善が認められ、本薬群の大多数の患者の LDL-C は投与 12 週時点で管理目標値に到達していたことから、臨床的に意義のある有効性が示されたと判断する。また、表 10 及び 11 の結果から、併用される脂質低下療法やスタチンの副作用の既往の有無によらず、LDL-C の低下が期待できる結果が示されている。以上より、スタチンによる治療が適さない患者に対する本剤の LDL-C 低下作用は示されていると判断する。

## 7.R.4 安全性について

機構は、EFC14305 試験での有害事象発現状況を踏まえると、7.R.4.1 及び 4.2 において詳細な検討を行った項目を含め、スタチンによる治療が適さない患者に対して本剤を投与することによる新たな注意喚起を行う必要はないと考える。

### 7.R.4.1 EFC14305 試験における安全性について

申請者は、本申請に係る本剤の安全性プロファイルについて、以下のように説明した。これまでに国内で実施された本剤の第Ⅲ相試験における、本剤投与により懸念される有害事象の発現状況は、表 12 のとおりであり、また、本剤の認知機能への影響及び眼への影響を示唆する有害事象は EFC14305 試験において認められなかったこと、本剤の既承認効能・効果での製造販売後に得られた国内外の安全性情報を検討した結果、さらなる安全確保措置を講じる必要はないと考えられたことから、スタチンによる治療が適さない患者に対する本薬 150 mg Q4W 又は 150 mg Q2W 投与に関して新たに注意すべき安全性の懸念は認められていないと考える。

表 12：本剤投与により懸念される有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	EFC13672 試験（52 週）		EFC14305 試験（64 週）	
	本薬群 <sup>a</sup>		本薬群 <sup>b</sup>	
			二重盲検期	非盲検期
LDL-C の過度の低下 <sup>c</sup>	12.1（17/140 例）	5.7（6/105 例）	2.6（4/154 例）	
注射部位反応 <sup>d</sup>	12.6（18/143 例）	0.9（1/107 例）	1.9（3/158 例）	
全身性アレルギー性事象 <sup>e</sup>	7.7（11/143 例）	5.6（6/107 例）	13.3（21/158 例）	
CK 増加 <sup>f</sup>	3.5（5/143 例）	0（0/106 例）	2.6（4/156 例）	
骨格筋系有害事象 <sup>g</sup>	18.2（26/143 例）	3.7（4/107 例）	8.9（14/158 例）	
抗体産生	2.8（4/143 例）	9.9（16/161 例）		
肝機能障害 <sup>h</sup>	5.6（8/143 例）	0.9（1/107 例）	3.2（5/158 例）	

%（例数）

a：52 週間の二重盲検期で本薬 75 mg Q2W（投与 12 週時に 150 mg Q2W に増量可）が投与された

b：12 週間の二重盲検期でプラセボ、本薬 150 mg Q4W 又は本薬 150 mg Q2W が投与され、二重盲検期終了後の非盲検期で本薬 150 mg Q4W（非盲検期 12 週時に本薬 150 mg Q2W に増量可）が投与された

c：LDL-C 値が 2 回連続で 25 mg/dL 未満となった患者の割合

d：局所注射部位反応の関連症状（疼痛、発赤、そう痒等）として治験責任医師により報告された事象

e：MedDRA SMQ「過敏症」に該当する PT から局所注射部位反応に関連する PT を除外した有害事象

f：CK が ULN の 3 倍超～10 倍以下

g：MedDRA PT「筋肉痛、筋痙縮、筋攣縮、筋緊張、筋膜攣縮、四肢不快感、筋骨格不快感、筋骨格痛、四肢痛、背部痛、筋力低下、筋骨格硬直、筋拘縮、筋肉疲労、不随意性筋収縮」

h：MedDRA SMQ「肝障害」に該当

機構は、スタチンの副作用の既往を有する患者集団における安全性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。EFC14305 試験では、スタチンの副作用の既往を有する 66 例の患者が無作為化された。これらの患者はスタチンの副作用として、主に骨格筋症状、CK の異常、肝酵素上昇及び過敏症の既往を有しており、これらは一般的にスタチンの副作用として報告される安全性情報と一致していた。EFC14305 試験の二重盲検期において、当該患者では有害事象がプラセボ群 51.9%（14/27 例）、本薬 150 mg Q4W 群 66.7%（12/18 例）、本薬 150 mg Q2W 群 61.9%（13/21 例）に認められ、重篤な有害事象、死亡及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。骨格筋系有害事象の発現率は、プラセボ群 3.7%（1/27 例）、本薬 150 mg Q4W 群 11.1%（2/18 例）、本薬 150 mg Q2W 群 0%（0/21 例）であった。発現した骨格筋系有害事象はすべて軽症であり、全体集団の発現状況と異なる

傾向は認められなかった。また、全身性アレルギー性事象の発現率は、プラセボ群 3.7% (1/27 例)、本薬 150 mg Q4W 群 11.1% (2/18 例)、本薬 150 mg Q2W 群 4.8% (1/21 例) であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。臨床検査値において、臨床的に意義のある CK 上昇及び肝酵素上昇は認められなかった。以上の結果から、スタチンの副作用の既往を有する患者に対する本剤投与に関して、リスクが増加する明確な傾向は認められず、本薬 150 mg Q4W 及び 150 mg Q2W の安全性プロファイルは、スタチンの副作用の既往の有無にかかわらず良好と考えられる。

機構は、以下のように考える。EFC14305 試験において発現した有害事象はいずれも既承認時に認められたものであり、それぞれの発現頻度を考慮しても、新たな注意喚起が必要となるような有害事象は認められていない。また、既承認効能・効果での製造販売後において、新たな注意喚起が必要となるような事象は認められていない。本申請により追加される投与対象のうち、主な患者集団と考えられるスタチンの副作用の既往を有する患者について、EFC14305 試験では、全体集団と比較して全般的に有害事象の発現割合がやや高い傾向が認められているが、発現数自体は少数であり本薬群とプラセボ群で発現割合に顕著な差は認められず、重篤な有害事象の発現も認められていないことから、スタチンの副作用の既往を有する患者の安全性に関しても、さらに注意すべき懸念は示唆されていない。以上より、安全性については許容可能であり、現時点では現行の添付文書の記載で対応可能と判断する。

#### 7.R.4.2 LDL-C 以外の脂質パラメータへの影響について

申請者は、本剤投与時の LDL-C 以外の脂質パラメータへの影響について、以下のように説明した。EFC14305 試験では、副次評価項目として投与 12 週時点における Apo B、non-HDL-C、TC、Lp(a)、HDL-C、空腹時 TG 及び Apo A-1 のベースラインからの変化率を検討した。プラセボ群と比較して、本薬 150 mg Q4W 群及び本薬 150 mg Q2W 群は、Apo B、non-HDL-C、TC、Lp(a)については低下が、HDL-C については、上昇が認められた。Apo A-1 については、本薬 150 mg Q2W 群はプラセボ群と比較し上昇が認められた。空腹時 TG については、本薬 150 mg Q4W 群及び本薬 150 mg Q2W 群はプラセボ群と比較し低下が認められなかった。これらの脂質パラメータの変動は本薬の投与により空腹時 TG 以外の脂質パラメータに対し好ましい影響を示したと考える。

機構は、以下のように考える。HC 患者における本剤の有効性を評価するにあたっては、LDL-C の低下を重視すべきであるが、他の脂質パラメータに関しても、悪影響がないか確認する必要がある。EFC14305 試験において、本薬群では、Apo B、non-HDL-C、TC、Lp(a)はいずれも低下しており、HDL-C 及び Apo A-1 は上昇していた。また、本薬群の TG 変化率は、プラセボ群と比較して明確な差は認められておらず、少なくとも本剤が空腹時 TG に悪影響を及ぼすことは示唆されていないと考えられる。以上より、これらの脂質パラメータに関して、安全性上の懸念が示唆されるような影響は認められていないものと判断する。

#### 7.R.5 用法・用量について

申請者は、EFC14305 試験の用法・用量の妥当性について、以下のように説明した。スタチンの投与時の PCSK9 の増加の程度を考慮し、スタチンを非併用又は低用量で併用する EFC14305 試験では、検討用法・用量の一つとして、既承認の用法・用量と異なる本薬 150 mg Q4W を設定した（「6.R.1 国内第Ⅲ相試験 (EFC14305 試験) における用法・用量の設定根拠について」の項参照）。また、本薬 150 mg Q4W

で効果不十分な場合も想定し、増量効果を検討するため既承認の増量時の用法・用量と同様の本薬 150 mg Q2W も設定した。EFC14305 試験の投与 12 週時点におけるベースラインからの LDL-C 変化率では、本薬 150 mg Q4W 群及び本薬 150 mg Q2W 群のいずれにおいてもプラセボ群に対し統計学的に有意な差が認められた。本薬 150 mg Q4W 群の投与 12 週時点の LDL-C 変化率の平均値はベースラインの 50%未満に到達しなかったが、PPK/PD モデルによるシミュレーションで想定された値（表 2）に近く、ほとんどの患者ではあらかじめ規定した LDL-C の管理目標値に到達した。本薬 150 mg Q2W 群の本薬 150 mg Q4W 群に対する投与 12 週時の LDL-C 変化率の群間差（最小二乗平均値）は-26.3%であり増量効果が確認された。非盲検期には 154 例中 35 例で本薬 150 mg Q2W への増量が必要と判断され、増量された患者の LDL-C 値のベースラインからの変化率は、投与 24 週時点と比較して投与 36 週時点でさらなる低下が認められ、低下効果は投与 64 週時点まで維持された。安全性に関しては、本試験の投与 64 週時点までの結果から、日本人 HC 患者における本剤の良好な忍容性が示された（「7.R.4 安全性について」の項参照）。以上より、スタチン療法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を有する HC 患者において、検討用法・用量は本薬 150 mg Q4W と設定し、LDL-C の管理目標値に到達しなかった患者に対しさらなる LDL-C の低下を期待できる用量として、本薬 150 mg Q2W を設定することは妥当であると考えられる。

機構は、低用量スタチンを投与中の患者では、既承認の用法・用量である本薬 75 mg Q2W と申請用法・用量である本薬 150 mg Q4W のいずれも推奨できると判断した根拠、及び低用量スタチンを投与中の患者における 2 種類の用法・用量の使い分けの基準を、「低用量スタチン」の定義も含め説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。EFC14305 試験計画時には、「低用量スタチン」は最小承認規格用量（適宜増減による減量を考慮した推奨用量のうち最も少ない用量）以下のスタチン<sup>6)</sup>と定義した。EFC14305 試験では、低用量スタチンを投与している患者層を代表する集団としてアトルバスタチン 5 mg を服用中の患者を組み入れ、本薬 150 mg Q4W 及び本薬 150 mg Q2W の有効性及び安全性を評価した。当該患者集団での有効性及び安全性は全体集団と一貫しており、低用量スタチンを投与中の患者に対する新たな用法・用量となる可能性を示した。しかしながら、本剤の初回承認時に実施した、スタチンの種類及び用量を問わず併用している日本人 HC 患者 216 例を対象とした EFC13672 試験（「平成 28 年 4 月 26 日付け審査報告書 プラルエント皮下注 75 mg シリンジ他」参照）の結果から、最小承認規格用量以下のスタチンを服用した患者での遊離型 PCSK9 濃度（ベースライン値）を改めて評価したところ、211.19~341.93 ng/mL（平均値）とばらつきが認められ、また、通常用量のスタチンを投与中の患者の遊離型 PCSK9 濃度（223.71~331.54 ng/mL（平均値））と重なる値でもあったことから、一律に本薬 150 mg Q4W 投与が推奨できるスタチンの用量を定義することは困難であると考えた。したがって、本申請の範囲から低用量スタチンを投与中の患者への用法・用量の追加を除外することとし、用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意を以下のとおりとする。

[申請者修正案]（取り消し線部は申請時からの削除箇所）

<用法・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 75 mg を 2 週に 1 回皮下投与する。効果不十分

<sup>6)</sup> アトルバスタチン 5 mg/日、シンバスタチン 5 mg/日、ロスバスタチン 2.5 mg/日、プラバスタチン 5 mg/日、フルバスタチン 10 mg/日以下

な場合には 150 mg を 2 週に 1 回投与に増量できる。

~~低用量の HMG-CoA 還元酵素阻害剤で効果不十分な場合には、150 mg を 4 週に 1 回皮下投与から開始できる。~~

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 150 mg を 4 週に 1 回皮下投与する。効果不十分な場合には 150 mg を 2 週に 1 回投与に増量できる。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

1. HMG-CoA 還元酵素阻害剤の投与が可能である場合には、HMG-CoA 還元酵素阻害剤と併用すること。
- ~~2. HMG-CoA 還元酵素阻害剤の低用量を投与しているが副作用や併用薬、患者の状態等により増量できない場合に、75 mg を 2 週に 1 回投与から開始するか、150 mg を 4 週に 1 回投与から開始するかを判断すること。~~
23. アフェレーシスと併用する場合には、アフェレーシス施行後に本剤を投与すること。

機構は、以下のように考える。EFC14305 試験では、本薬 150 mg Q4W 及び本薬 150 mg Q2W が投与群として設定され、投与 12 週時点における LDL-C 値のベースラインからの変化率について、いずれの本薬投与群でもプラセボ群との比較において統計学的な有意差が認められている。LDL-C 値の管理目標値に到達した患者の割合等も踏まえると、臨床的に意義のある本薬の有効性が示されている。また、有害事象の発現状況等から許容可能な安全性が示されたと判断する。さらに、本薬 150 mg Q4W と比較して、本薬 150 mg Q2W の投与 12 週時点の LDL-C 変化率は大きく、本薬 150 mg Q2W 群に特有の有害事象や、顕著に発現率が増加する有害事象は認められていないことから、本薬 150 mg Q4W で効果不十分な場合に本薬 150 mg Q2W への増量を治療の選択肢として提供することは可能である。低用量スタチンを投与中の患者への用法・用量の追加については、以下の点を考慮すると、本申請の範囲から除外するとの申請者の判断は妥当と判断する。

- ・ スタチンの種類及び用量によらず、十分な効果が得られる本薬 75 mg Q2W という用法・用量が既に承認されている状況にあること
- ・ EFC14305 試験で併用されたスタチンはアトルバスタチン 5 mg のみであり、提示された EFC13672 試験の検討結果を踏まえるとアトルバスタチン 5 mg に相当する（遊離型 PCSK9 濃度に及ぼす影響がアトルバスタチン 5 mg と同程度である）スタチンの種類及びスタチンの用量を特定することは困難と考えられること
- ・ 申請者が示した「低用量スタチン」の定義（各スタチンの最小承認規格用量以下のスタチン）について、医療現場でコンセンサスが得られたものであるとは判断できず、また、各スタチンの最小承認規格用量が、通常用量であるスタチンもあれば、通常用量未満であるスタチンもあり、スタチンによって最小承認規格用量の意味や臨床的位置付けが異なると考えられること
- ・ 上記の状況で、アトルバスタチン 5 mg 以外の「低用量スタチン」併用時に本薬 150 mg Q4W が投与された場合、EFC14305 試験成績と同様の有効性及び安全性が得られるか不明であること

以上より、スタチンによる治療が適さない患者での用法・用量は申請時用法・用量とすることが適切であり、アトルバスタチン 5 mg も含めて、用量にかかわらずスタチンを使用した上で本剤が必要とされた患者に対しては、既承認効能・効果に含まれるものとして本薬 75 mg Q2W からの投与が推奨されると判断するが、専門協議の議論も踏まえて、最終的に判断したい。

### 7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後の検討事項について、以下のように説明した。現在、スタチンで効果不十分なFH及びHC患者を対象に、本剤長期投与時の、使用実態下での安全性及び有効性の検討を目的とした特定使用成績調査（観察期間：2年間、安全性解析対象症例数：3000例）を実施している。本申請における対象患者も現在実施中の特定使用成績調査に含めることとし、実施計画書を変更する。

機構は、以下のように考える。申請者が計画する製造販売後の調査計画は概ね妥当であるが、製造販売後調査等の詳細については、専門協議での議論も踏まえ、最終的に判断したい。

## 8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

### 8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

### 8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-1）に対してGCP実地調査を実施した。その結果、全体としては治験がGCPに従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、治験依頼者において以下の事項が認められたため、治験依頼者に改善すべき事項として通知した。

〈改善すべき事項〉

治験依頼者

- ・ 治験責任医師及び実施医療機関の長に対する安全性情報に係る年次報告の遅延

## 9. 審査報告(1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目のスタチンによる治療が適さないHC（FHを含む）に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目はスタチンの投与が困難な患者の高コレステロール血症における新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考えられる。また機構は、効能・効果、用法・用量については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

## 審査報告 (2)

平成 30 年 10 月 19 日

### 申請品目

[販 売 名] プラルエント皮下注 75 mg ペン、同皮下注 150 mg ペン  
[一 般 名] アリロクマブ (遺伝子組換え)  
[申 請 者] サノフィ株式会社  
[申請年月日] 平成 29 年 12 月 18 日

[略語等一覧]  
別記のとおり。

### 1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号)の規定により、指名した。

#### 1.1 効能・効果及び本剤の投与対象について

本剤の投与対象は、副作用の既往によりスタチンが投与できない患者又はスタチンと併用禁忌の薬剤を投与中の患者も含めたスタチンの禁忌に該当する患者であり、それら対象となる患者を添付文書に明記することが適切とした機構の判断は、専門委員に支持された。

以上を踏まえ、機構は、「効能・効果」及び「効能・効果に関連する使用上の注意」は以下のとおりとすることが適切と判断した。

##### <効能・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

##### <効能・効果に関連する使用上の注意>

[共通]

(省略)

[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。

- 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

## 1.2 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 13 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、並びに表 14 及び 15 に示す追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 13：医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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
<ul style="list-style-type: none"> <li>免疫原性</li> <li>全身性過敏症反応</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>白内障</li> <li>神経認知的事象</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>HoFH（小児を含む）</li> <li>肝機能障害患者</li> <li>長期使用（LDL-C 低値（25 mg/dL 未満）の影響を含む）</li> <li>慢性 C 型肝炎ウイルスキャリア/肝炎の患者</li> <li>高齢者（75 歳以上）</li> </ul>
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> <li>使用実態下での長期投与時の有効性</li> </ul>		

今般の医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請において変更なし

表 14：医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
・特定使用成績調査（長期使用）	・特定使用成績調査（長期使用）	・医療従事者向け資料の作成

下線：今般追加する効能・効果及び用法・用量に対して実施予定の活動

表 15：特定使用成績調査計画の骨子（案）

目的	使用実態下での安全性及び有効性の検討
調査方法	中央登録方式
対象患者	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又は <u>HMG-CoA 還元酵素阻害剤による治療が適さない</u> 家族性高コレステロール血症及び高コレステロール血症患者
観察期間	2 年間
予定症例数	安全性解析対象症例数として 3000 例
主な調査項目	全身性過敏症反応、免疫原性に関する有害事象等

下線部追加

## 2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。なお、再審査期間は残余期間（平成 36 年 7 月 3 日まで）とする。

[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

[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 75 mg を 2 週に 1 回皮下投与する。効果不十分な場合には 150 mg 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 150 mg を 4 週に 1 回皮下投与する。効果不十分な場合には 150 mg を 2 週に 1 回投与に増量できる。

[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。

## [略語等一覧]

略語	英語	日本語
ADA	Anti-drug antibody	抗薬物抗体
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
Apo A-1	Apolipoprotein A-1	アポリポタンパク A-1
Apo B	Apolipoprotein B	アポリポタンパク B
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the concentration-time curve	血清中濃度-時間曲線下面積
AUC <sub>0-t</sub>	Area under the concentration-time curve of the analyte	投与 0 時間後から時間 t までの AUC
BA	Bioavailability	生物学的利用率
BMI	Body mass index	体格指数
CHD	Coronary heart disease	冠動脈疾患
CI	Confidence interval	信頼区間
CK	Creatine phosphokinase	クレアチンホスホキナーゼ
CKD	Chronic kidney disease	慢性腎臓病
CL	Linear elimination clearance	線形クリアランス
C <sub>max</sub>	Maximum concentration of analyte in serum	最高血清中濃度
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
EC <sub>50</sub>	Half maximal effective concentration	50%有効濃度
E <sub>max</sub>	Maximum effect	最大効果
FH	Familial hypercholesterolemia	家族性高コレステロール血症
γGT	γ-glutamyl transpeptidase	γ グルタミルトランスペプチダーゼ
HC	Hypercholesterolemia	高コレステロール血症
HDL-C	High-density lipoprotein-cholesterol	高比重リポタンパクコレステロール
HeFH	Heterozygous familial hypercholesterolemia	家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体
HMG-CoA	3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A	3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル補酵素 A
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
ITT	Intent-To-Treat	—
JAS ガイドライン	—	動脈硬化性疾患予防ガイドライン
K <sub>a</sub>	—	一次吸収速度定数
K <sub>m</sub>	—	V <sub>m</sub> の 1/2 の速度を与える基質濃度
K <sub>out</sub>	—	反応消失に関する一次速度定数
LDH	Lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LDL-C	Low-density lipoprotein-cholesterol	低比重リポタンパクコレステロール
Lp(a)	Lipoprotein (a)	リポタンパク (a)
mAb	Monoclonal antibody	モノクローナル抗体
MDRD 式	Modification of diet in renal disease	—
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MMRM	Mixed-effect Model with Repeated Measures	—

non-FH	—	家族性高コレステロール血症以外の高コレステロール血症
non-HDL-C	—	HDL-C 以外のコレステロール
PCSK9	Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9	プロタンパク質転換酵素サブチリシン/ケキシン9型
PD	Pharmacodynamic	薬力学
PK	Pharmacokinetic	薬物動態
PPK	Population pharmacokinetic	母集団薬物動態
PT	Preferred term	基本語
Q	—	コンパートメント間クリアランス
Q2W	Every 2 weeks	2週に1回
Q4W	Every 4 weeks	4週に1回
SMQ	Standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
TC	Total cholesterol	総コレステロール
TG	Triglycerides	トリグリセリド
ULN	Upper limit normal	基準値上限
V <sub>m</sub>	Maximum rate of Michaelis-Menten elimination	Michaelis-Menten 型消失過程の最大速度
V2	—	中央コンパートメントの分布容積
V3	—	末梢コンパートメントの分布容積
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
スタチン	—	HMG-CoA 還元酵素阻害剤
本剤	—	プラルエント皮下注 75 mg ペン及び同皮下注 150 mg ペン
本薬	—	アリロクマブ (遺伝子組換え)