

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		平成29年4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	3	白内障	6	肝機能障害患者	9
全身性過敏症反応	4	神経認知学的事象	7	長期使用（LDL-C 低値（25mg/dL 未満）の影響を含む）	10
				慢性C型肝炎ウイルスキャリア/肝炎の患者	11
				高齢者（75歳以上）	11
				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）	12
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					14頁

↓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	15
追加の医薬品安全性監視活動	
市販直後調査	15
特定使用成績調査	16
製造販売後臨床試験	17
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	
市販直後調査	20
医療従事者向け資材の作成	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

平成 29 年 4 月 5 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 シリンジ（1.0mL）中アリロクマブ（遺伝子組換え）75 mg を含有する注射剤 ②④1 シリンジ（1.0mL）中アリロクマブ（遺伝子組換え）150 mg を含有する注射剤		

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。
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。
承認条件	
備考	

変更の履歴
前回提出日： <u>2016年10月5日</u>
変更内容の概要： <u>「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</u>
変更理由： <u>本変更届提出日時点での情報に更新したため</u>

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>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>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>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。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、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">・ 市販直後調査・ 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迅速に収集・分析し、必要な安全確保措置を早期に講じるため。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】 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として、以下を実施する</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 市販直後調査 <p>【選択理由】 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	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</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0.7%、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。</p> <p>また、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。</p> <p>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。</p> <p>国内臨床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。</p> <p>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。</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"> ・ 市販直後調査 ・ 特定使用成績調査 <p>【選択理由】 重篤な副作用等の情報を迅速に収集・分析し、必要な安全確保措置を早期に講じるため。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：

【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

- ・ 市販直後調査
- ・ 医療従事者向け資材の作成、配布

【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。

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 回連続での 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

- ・ 市販直後調査
- ・ 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、副作用等の情報を迅速に収集・分析し、必要な安全確保措置を早期に講じるため。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なし

追加のリスク最小化活動として、以下を実施する

- ・ 市販直後調査

【選択理由】

白内障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。

神経認知的事象

重要な潜在的リスクとした理由：

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0.8%、プラセボ群の0.7%で神経認知的事象が認められた。重篤な神経認知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。

また、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0.9%、エゼチミブ群の1.0%で神経認知的事象が認められた。重篤な神経認知的事象は、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的事象は軽度または中等度であった。また、神経認知的事象のために本剤を中止した症例はなかった。

国内臨床試験において神経認知的事象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と対照群で神経認知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。

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PCSK9（プロタンパク質転換酵素サブチリシン/ケキシン9型）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経緯がある。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。

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

- ・ 市販直後調査
- ・ 特定使用成績調査

【選択理由】

重篤な副作用等の情報を迅速に収集・分析し、必要な安全確保措置を早期に講じるため。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なし

追加のリスク最小化活動として、以下を実施する

- ・ 市販直後調査

【選択理由】

神経認知学的事象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

- ・ 市販直後調査
- ・ 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迅速に収集・分析し、必要な安全確保措置を早期に講じるため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【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

- ・ 市販直後調査
- ・ 医療従事者向け資材の作成、配布

【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：

国内第Ⅲ相試験において12ヵ月の安全性を評価しているが、1年を超える長期にわたる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"> ・ 市販直後調査 ・ 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"> ・ 市販直後調査 ・ 医療従事者向け資材の作成、配布 <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、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。</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"> ・ 市販直後調査 ・ 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迅速に収集・分析し、必要な安全確保措置を早期に講じるため。</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】 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"> ・ 市販直後調査 ・ 医療従事者向け資材の作成、配布 <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は実施していない。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"> ・ 市販直後調査 ・ 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迅速に収集・分析し、必要な安全確保措置を早期に講じるため。</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
- ・ 市販直後調査
 - ・ 医療従事者向け資材の作成、配布

【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、更なる注意喚起の要否を検討する。

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： 1年を超える長期にわたる 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	
市販直後調査	
	販売開始直後の6ヵ月間において市販直後調査を実施し、医療機関に対し医薬品の適正な使用を促すとともに、重篤な副作用等の情報を迅速に収集し、早期に必要な安全確保措置を講じる。

特定使用成績調査

【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）

【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）75 mg 及び増量用量として 150 mg（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

【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

【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。

【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、医療従事者向け資料及び患者向け資料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。

製造販売後臨床試験

【試験課題名】

急性冠症候群患者を対象に、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

【目的】

急性冠症候群で入院した患者において、スタチンでコントロール不十分な高コレステロール血症の患者を対象に、冠動脈プラーク容積に与えるアリロクマブの影響を標準治療群と比較検討する。

【実施計画案】

実施期間：2016年11月～2018年9月

目標症例数：200例（アリロクマブ群 100例、標準治療群 100例）

実施方法：ランダム化、均等割り付け、多施設共同、盲検下血管内超音波画像解析、非盲検、並行群間比較試験

主要評価項目：血管内超音波にて測定する冠動脈内プラーク量の変化率

主な副次評価項目：安全性及び忍容性

光干渉断層法（OCT）検査を用いたアテローム性動脈硬化プラークの構成成分及び特性を調査（副試験として実施）

観察期間：9ヵ月

【実施計画の根拠】

急性冠症候群は、冠動脈内の動脈硬化性プラークの破綻とそれに引き続く血栓形成による心筋虚血により発症し、心臓突然死などの虚血性イベントへ移行するリスク、また再発するリスクも高い病態である。高コレステロール血症を含む脂質異常症は冠動脈内プラーク成長の危険因子であることから、虚血の治療（抗血小板療法）に加えて LDL-C の低下を中心とした脂質管理による二次予防が必要とされている。

いくつかの大規模臨床試験において、急性冠症候群患者における LDL-C 低下療法が心血管イベントのリスクを減少させることが検証されている。また、血管内超音波検査によって LDL-C 低下療法が冠動脈内プラークの成長を抑制することも明らかとなっている。しかしながら、本剤の LDL-C 低下療法による冠動脈内プラークの成長に与える影響は評価していない。そこで、本試験では、冠動脈内プラークに対するアリロクマブの影響を血管内超音波検査を用いて検討する。

また、本剤のプラークの構成成分及び特性（薄い線維性被膜を持つ破れやすいプラーク、高脂質プラーク、血管新生及び石灰化）への影響も検証されていないことから、特定の施設のみで実施する副試験として、OCT 検査を用いたアテローム性動脈硬化プラークの構成成分及び特性の調査を実施する。

製造販売後臨床試験

【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の有無も含めて、本試験の計画内容の変更要否について検討する。
- ・ 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	
市販直後調査	
	実施期間：販売開始後 6 ヶ月間 評価、報告の予定時期：調査終了から 2 ヶ月以内
医療従事者向け資材の作成	
	<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	該当せず	・販売開始から 6ヵ月後	実施中	発売から8ヵ 月後
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
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	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
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	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
市販直後調査による情報提供	発売開始から6ヵ月間	実施中
医療従事者向け資材の作成、 配布	安全性定期報告提出時	実施中