

プラルエント皮下注 75 mg シリンジ、
同皮下注 150 mg シリンジ、
プラルエント皮下注75 mgペン、
同皮下注150 mgペン
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、サノフィ株式会社に
帰属するものであり、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



サノフィ株式会社

アリロクマブ（遺伝子組換え）

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

目 次

略号と用語の定義	3
1 起原又は発見の経緯及び開発の経緯	4
1.1 疾患の概要及び治療法	4
1.2 開発の経緯	5
1.2.1 非臨床試験	5
1.2.1.1 薬理試験	5
1.2.1.2 薬物動態試験	5
1.2.1.3 毒性試験	6
1.2.2 臨床試験	6
1.2.2.1 国内臨床開発計画	6
1.2.2.2 有効性及び安全性の概略	7
1.2.3 申請効能・効果、用法・用量	9
1.2.4 開発の経緯図	9

図 目 次

図 1 - アリロクマブに係る開発の経緯図	10
-----------------------------	----

略号と用語の定義

BMI:	body mass index（体格指数）
HCV:	hepatitis C virus（C型肝炎ウイルス）
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（ヘテロ接合性家族性高コレステロール血症）
hoFH:	homozygous familial hypercholesterolemia（ホモ接合体家族性高コレステロール血症）
HMG-CoA:	3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-CoA（3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル-CoA）
JAS:	Japan Atherosclerosis Society（日本動脈硬化学会）
LDL-C:	low-density lipoprotein cholesterol（低比重リポタンパクコレステロール）
LDLR:	low-density lipoprotein receptors（低比重リポタンパク受容体）
non-FH:	non-familial hypercholesterolemia（非家族性高コレステロール血症）
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）
Q2W:	every 2 weeks（2週に1回）
Q4W:	every 4 weeks（4週に1回）
SAE:	serious adverse event（重篤な有害事象）
TEAE:	treatment-emergent adverse event（治験薬投与下で発現した有害事象）

1 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

アリロクマブ（SAR236553 又は REGN727）はプロタンパク質転換酵素サブチリシン／ケキシン 9 型（PCSK9）を阻害する完全ヒト型モノクローナル抗体（IgG1 アイソタイプ）であり、高い親和性で PCSK9 に特異的に結合する。アリロクマブは、完全なヒト免疫グロブリンのκ型軽鎖とジスルフィド結合にて共有結合したヒト免疫グロブリンの重鎖 2 本からなる共有結合ヘテロ 4 量体であり、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産生された。抗体中の重鎖及び軽鎖の可変領域が、アリロクマブの標的である PCSK9 結合部位の相補性決定領域を形成している。

アリロクマブの標的である PCSK9 は、合成後、自己触媒的に切断されると細胞から分泌され、肝細胞表面にある低比重リポタンパク受容体（LDLR）に結合する。LDLR はコレステロールを多く含む低比重リポタンパク（LDL）粒子を循環血中から除去する主要な経路であり、肝臓の LDL 取込みは循環血中の低比重リポタンパクコレステロール（LDL-C）値を決定する。細胞に取り込まれた LDLR に PCSK9 が結合していると LDLR の分解が促進されるため、肝細胞表面に戻り再利用される LDLR が減少する。アリロクマブは、PCSK9 の LDLR への結合を阻害することで、LDL 粒子を除去するための LDLR の数を増加させ、その結果 LDL-C 値を低下させる。

本剤は Sanofi 社及び Regeneron Pharmaceuticals, Inc.（Regeneron 社）が高コレステロール血症及び混合型脂質異常症の治療、並びに心血管イベントの発症抑制を目的として共同開発している。

本邦では、サノフィ株式会社が高コレステロール血症に対する治療薬として開発しており、既存の薬物治療で LDL-C が管理目標値に達していない高コレステロール血症患者又は家族性高コレステロール血症患者に対し、スタチンとの併用（他の脂質低下療法の有無は問わない）で皮下投与されることを目的としている。

1.1 疾患の概要及び治療法

アテローム性動脈硬化症は、欧米のみならず日本においても死亡及び障害の主要な原因であり、高コレステロール血症、特に LDL-C 値の増加は、アテローム性動脈硬化症及び冠動脈疾患の主な危険因子である。2013 年に実施された疫学調査によると、アテローム性動脈硬化症の一部である冠動脈疾患及び脳血管疾患は、日本人の死亡原因の第 2 位及び第 4 位を占めている。

LDL-C はコレステロール低下療法の主たる標的であり、冠動脈疾患リスクの有効なサロゲートエンドポイントとされている。多くの研究で、LDL-C 値と冠動脈疾患イベントの強固な直接的関連性が指摘されており、スタチンで HMG-CoA 還元酵素を阻害し LDL-C 値を低下させると、冠動脈疾患リスクは低下することが示されている。

高コレステロール血症を含む脂質異常症の管理として、日本動脈硬化学会（JAS）の「動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2012 年版」（JAS ガイドライン）では、患者のリスクに応じて治療法及び LDL-C の管理目標値を決定する。

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 SAR236553 - アリロクマブ (遺伝子組換え)

海外の脂質異常症管理のガイドラインは、これまでのスタチンによる試験から得られたエビデンスを踏まえ、患者の心血管リスクにより LDL-C の管理目標値を設定するよう推奨している。欧州及び米国のガイドラインではいずれも、心血管リスクの高い患者に対してスタチン強化療法を推奨している。

これらのガイドラインで推奨されているスタチンを使用しても、依然として LDL-C の管理目標値に達していないことが多く、更なる脂質低下療法が必要とされている。本邦においても、スタチンは LDL-C を強力に低下させる脂質低下薬として現在幅広く使用されているが、スタチン治療を受けている患者の約 3 割において、ガイドラインで設定されている LDL-C の管理目標値に達していないという報告がある。そのため、より確実に LDL-C 値を低下させる必要のある家族性高コレステロール血症患者やアテローム性動脈硬化症のリスクが高い患者では、更なる脂質低下療法の追加を必要としている。

このような医療状況を鑑み、アリロクマブは、スタチンによる既存治療（他の脂質低下療法の有無は問わない）で LDL-C のコントロールが不十分な高コレステロール血症患者及び家族性高コレステロール血症患者の新たな治療の選択肢として期待される。さらに、これらの患者での心血管イベント発症抑制の可能性も期待される。

1.2 開発の経緯

1.2.1 非臨床試験

1.2.1.1 薬理試験

アリロクマブの一連の非臨床薬理試験では、*in vitro* におけるアリロクマブのヒト及びヒト以外の動物種由来 PCSK9 への結合能、PCSK9 と LDLR との相互作用に対する阻害作用、並びに PCSK9 が媒介する LDL-C の細胞への取込みに対する抑制作用の特性を検討するとともに、ホモ接合体家族性高コレステロール血症 (hoFH) 患者由来線維芽細胞の LDLR 発現、並びにげっ歯類モデル及びカニクイザルの *in vivo* における循環血中 LDL-C 低下を評価した。

心血管系、呼吸系及び中枢神経系の評価は、ラット及びカニクイザルで実施した毒性試験に組み込んだ。また、公表論文で、大量の精製可溶性 PCSK9 を細胞培養上清に添加すると C 型肝炎ウイルス (HCV) 感染が抑制される可能性が示されていることから、一連の *in vitro* 及び *in vivo* 試験を実施し、PCSK9 と CD81 (HCV 侵入複合体の主成分) の関係性を評価した。

1.2.1.2 薬物動態試験

ラット及びサルを用いた非臨床薬物動態試験を実施し、アリロクマブを単回静脈内及び皮下投与したときの薬物動態 (PK) プロファイルの評価した。また、これらの動物種を用い、異なる細胞株で製造したアリロクマブの曝露プロファイルを比較した。さらに、皮下投与後のアリロクマブの PK プロファイルに対する投与容量の影響を評価した。アリロクマブの代謝及び排泄試験は実施しなかった。

- 国内第Ⅲ相試験 (EFC13672 試験) : ヘテロ接合性家族性高コレステロール血症 (heFH) 患者、冠動脈疾患の既往を有する非家族性高コレステロール血症 (non-FH) 患者又は JAS ガイドラインで一次予防カテゴリーⅢに該当する non-FH 患者を対象とした。基礎治療として一定用量のスタチン (他の脂質低下療法の有無は問わない) を投与されている患者に、アリロクマブ 75 mg を 2 週に 1 回 (75 mg Q2W) 皮下投与 [75 mg Q2W で LDL-C があらかじめ規定した値より高い場合は 150 mg を 2 週に 1 回 (150 mg Q2W) 投与へ増量] したときの有効性及び安全性をプラセボと比較して評価することとした。

目的とする適応症を支持するための臨床データパッケージは、日本人を対象とした上記の国内評価資料のみで充足されると考える。しかし、グローバル臨床開発計画には、様々な人種背景を有する高コレステロール血症患者及び混合型脂質異常症患者が種々の病型ごとに組み入れられており、アリロクマブの有効性及び安全性に関して更なる情報を提供することが可能となる。さらに、アリロクマブは新規作用機序を有する薬剤であることから、これらの広範な患者から得られた膨大な安全性データは、日本人患者の安全性プロファイルを理解し、潜在的な安全性のリスクを予想するためにも有用である。したがって、グローバルデータはアリロクマブの情報をより深く理解するための参考資料となりうると考え、海外臨床試験を国内臨床データパッケージに含めることとした。

1.2.2.2 有効性及び安全性の概略

国内第Ⅲ相試験 (EFC13672 試験) を中心に、これまでに得られたアリロクマブの有効性及び安全性の概略を以下に記述する。

1. 脂質低下作用

EFC13672 試験では、LDL-C 変化率を指標として、アリロクマブ 75 mg Q2W 及び増量用量として 150 mg Q2W のプラセボに対する優越性が検証された。ベースラインから投与後 24 週時及び投与後 52 週までの LDL-C 変化率 (調整平均) のプラセボとの群間差は -64.1% ($p < 0.0001$) 及び -58.9% ($p < 0.0001$) であり、アリロクマブはスタチンとの併用投与 (他の脂質低下療法の有無は問わない) で統計学的に有意で臨床的に意味のある LDL-C の低下を示した。アリロクマブによる LDL-C の低下作用は、heFH 及び non-FH、年齢、BMI、性別、ベースラインの LDL-C 値、糖尿病の有無にかかわらず、一貫して認められた。また、併用されたスタチンの種類にもかかわらず、一貫して LDL-C は低下した。さらに、アリロクマブの投与により、リポタンパク (a) 及び空腹時トリグリセリドは統計学的に有意に低下し (変化率の群間差はそれぞれ -42.0% 及び -22.0%)、高比重リポタンパクコレステロール (HDL-C) は統計学的に有意に上昇した (変化率の群間差は +5.8%)。

投与後 12 週時に 75 mg Q2W から 150 mg Q2W に増量された患者は 2/140 名 (いずれも heFH 患者で投与後 12 週以降に 1 回以上投与された患者のうちの 1.4%) であった。これらの増量した患者において、ベースラインからの LDL-C 変化率 (平均) は、75 mg Q2W を投与されていた投与後 12 週時では -41.9% であり、150 mg Q2W に増量された投与後 24 週時では -49.6% であったことから、増量により更

なる LDL-C 低下（-7.7%）が認められた。この増量による LDL-C の低下は、DFI12361 試験で認められた 75 mg Q2W 群と 150 mg Q2W 群で得られた LDL-C 変化率の差（約 9%）と同程度であった。

2. 安全性プロファイル

アリロクマブの日本人患者での安全性は、DFI12361 試験及び EFC13672 試験の結果に基づき評価した。これらの日本人患者での安全性情報に加えて、グローバル併合安全性データ[カットオフ時点(20 年 月 日)までに完了した全試験及び EFC13672 試験を除く一次解析が完了した継続中の試験を含む]も評価した。評価したすべての安全性データから、アリロクマブの良好な忍容性が示された。国内試験での治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）、重篤な有害事象（SAE）及び治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合からは、全般的に臨床的に問題となるアリロクマブの安全性プロファイルは確認されなかった。グローバル併合安全性データでは、TEAE、SAE 及び治験薬の投与中止に至った TEAE 患者の割合は投与群間で同程度であり、死亡例は対照群に比べてアリロクマブ群で少なかった。国内試験及びグローバル併合安全性データのいずれも、LDL-C 値が 2 回連続で 25 mg/dL 未満となった患者での明らかな安全性上の懸念は認められず、特に潜在的に低 LDL-C に関連している可能性のある神経学的事象又は他の副作用も認められなかった。年齢及びその他のサブグループで、アリロクマブの安全性について臨床的に問題となる違いは認められず、肝障害や骨格筋関連事象、スタチンに関連した一般的な安全性上の懸念とアリロクマブの関連性は示されなかった。さらに、神経学的事象及び神経認知学的事象に関する徴候も認められなかった。

日本人患者で、治験責任医師に治験薬との因果関係を否定されなかった TEAE は少なく、最も多く報告された TEAE は注射部位反応で、プラセボ群に比べてアリロクマブ群で発現割合が高かった。注射部位反応は、グローバル併合安全性データにおいても副作用（薬剤との関連性が否定できない）として同定された。しかし、注射部位反応のほとんどは、軽度で一過性であり、治験薬の投与中止を必要とするものではなかった。

3. 免疫原性

EFC13672 試験では、52 週間投与時の TEAE 期間において治験薬投与下で抗アリロクマブ抗体陽性を示した患者はアリロクマブ群で 2.8%（4/143 名）であり、すべての抗体陽性患者で中和抗体反応は認められなかった。抗アリロクマブ抗体陽性患者及び陰性患者で、アリロクマブの曝露量、有効性又は安全性に関して違いは認められなかった。海外第Ⅲ相試験全体〔抗体陽性患者はアリロクマブ群で 147/3033 名（4.8%）〕では、抗アリロクマブ抗体陽性患者で注射部位反応の発現割合が高かったものの、日本人患者で得られた結果と同様に、アリロクマブの曝露量、有効性又は安全性に関して違いは認められなかった。アリロクマブ群で中和抗体を認めた患者はわずかであり、これらの患者で、中和抗体の発現と LDL-C 低下作用又は安全性との相関関係を示唆するデータは認められなかった。国内及び海外の臨床試験で報告されたアレルギーに関連した有害事象は、概して重症度が軽度であった。過敏性反応は、早期のリスク因子の認識、適切なモニタリング及び迅速な介入により管理することが可能であると考えられる。

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 SAR236553 - アリロクマブ（遺伝子組換え）

以上のことから、アリロクマブは、他の脂質低下療法の有無にかかわらず、一定用量のスタチンとの併用投与により LDL-C を低下させ、他の脂質パラメータに関して有効であった。このベネフィットはアリロクマブ投与に関連したリスクを上回るものである。さらに、アリロクマブの推奨される用法用量は、スタチンとの併用投与で 75 mg Q2W から投与を開始し、十分な効果が得られない場合には 150 mg Q2W へ増量することができる、利便性の高いフレキシブルな投与方法である。

また、EFC13672 試験で投与後 24 週以降に自己投与を選択可能としたところ、アリロクマブは自己投与の有無によらず有効であり、自己投与による特定の安全性の懸念も認められなかった。したがって、十分な患者説明及びトレーニングを実施することにより、自己投与によってもアリロクマブ投与が可能である。

1.2.3 申請効能・効果、用法・用量

アリロクマブのベネフィット・リスクプロファイルは良好であり、既存の薬物治療で十分にコントロールされていない高コレステロール血症患者又は家族性高コレステロール血症患者に対し、アリロクマブは新たな治療の選択肢の一つとして期待できる。本申請に際して hoFH を対象とした臨床試験は実施していないが、医療上の必要性、臨床分類としての hoFH 及び heFH、本剤のベネフィット及びリスクを考慮し、家族性高コレステロール血症患者の新たな薬物治療の選択肢としてアリロクマブを提供することに医学的意義があると考えた。したがって、以下に示す申請効能・効果、申請用法・用量として、承認申請を行うこととした。

【効能又は効果】

高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症

ただし、以下の場合に限る。

- ・ HMG-CoA 還元酵素阻害剤による治療で十分な効果が得られない場合

【用法及び用量】

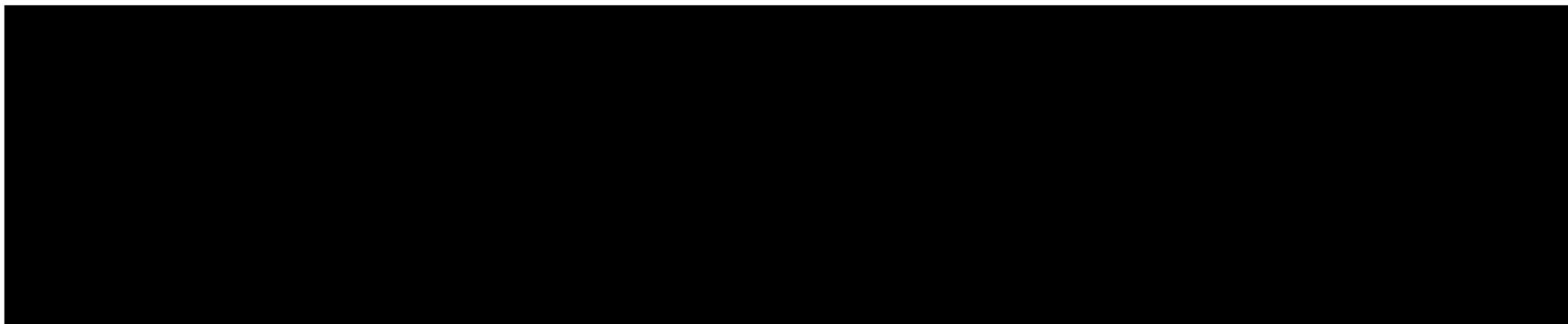
通常、成人には、アリロクマブ（遺伝子組換え）として 75mg を 2 週に 1 回皮下投与する。十分な効果が得られない場合には 150mg を 2 週に 1 回投与に増量できる。

1.2.4 開発の経緯図

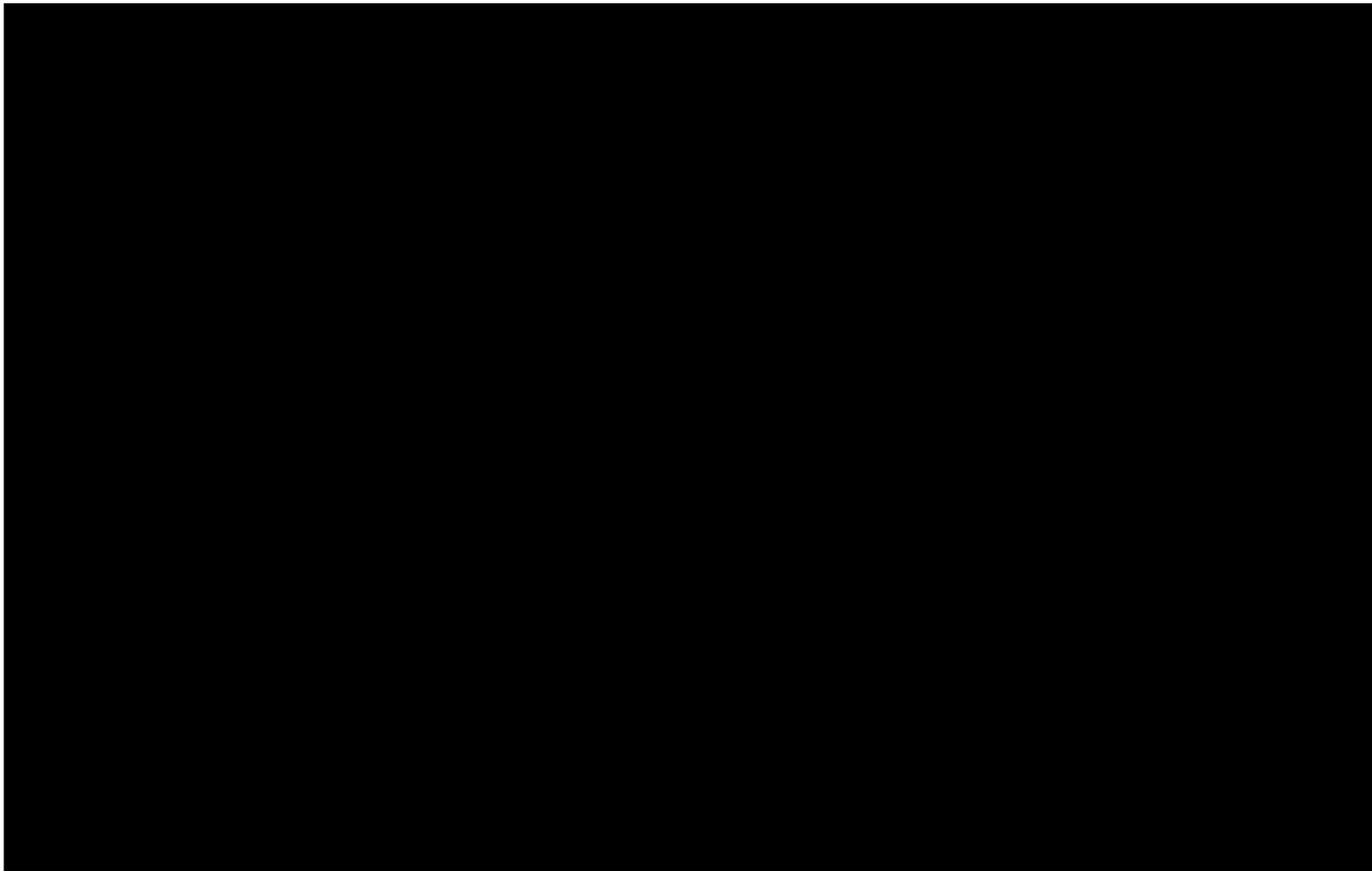
アリロクマブの開発の経緯図を [図 1](#) に示す。

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯
SAR236553 - アリロクマブ（遺伝子組換え）

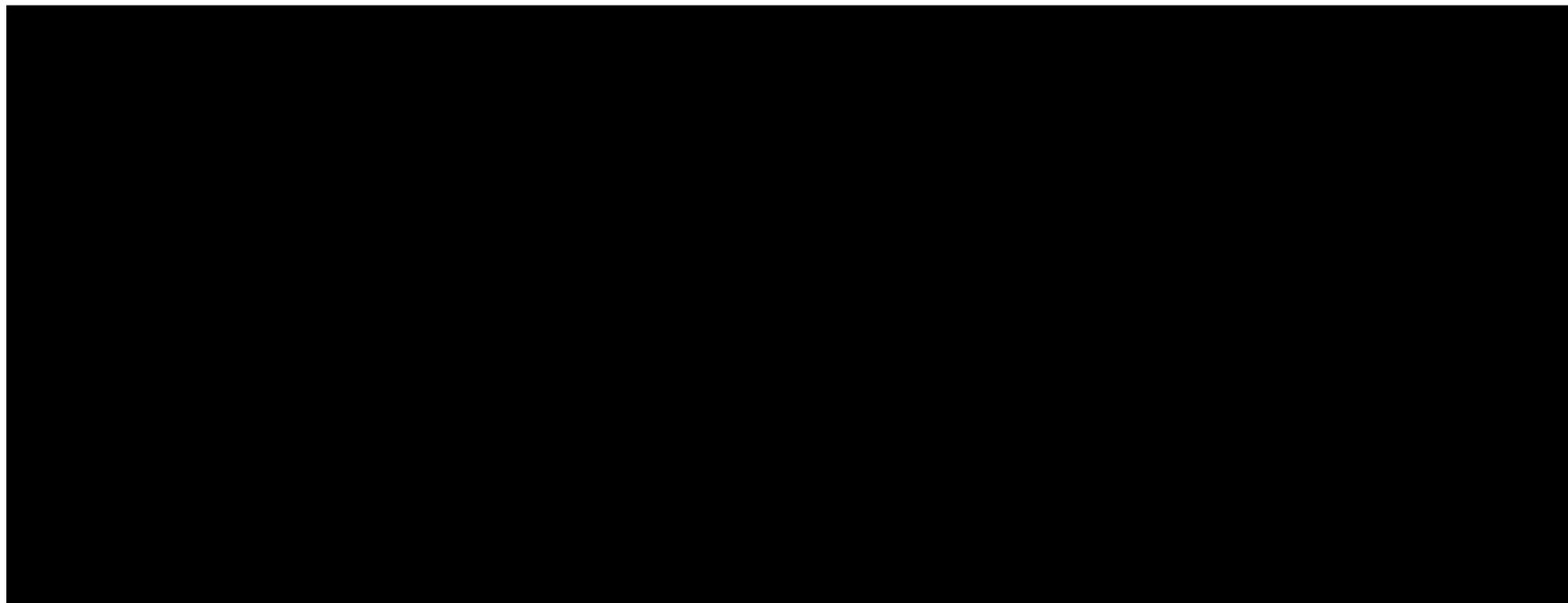
図 1 - アリロクマブに係る開発の経緯図



1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯
SAR236553 - アリロクマブ（遺伝子組換え）



1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯
SAR236553 - アリロクマブ（遺伝子組換え）





サノフィ株式会社

アリロクマブ（遺伝子組換え）

1.6 外国における使用状況等に関する資料

Total number of pages: 3

目 次

1	外国での承認及び使用状況	3
---	--------------------	---

1 外国での承認及び使用状況

アリロクマブは、2015年7月24日に米国、2015年9月■日に欧州で承認された（表1）。2016年1月末現在、米国及び欧州を含む33カ国／地域で承認されており、■カ国／地域で承認審査中である。

本剤の米国と欧州の添付文書、及び企業中核安全性情報（CCSI）を添付する。

表 1 - 米国及び欧州における承認状況

	米国	欧州（中央審査方式）
商品名	PRALUENT	PRALUENT
承認申請年月日	20■年■月■日	20■年■月■日
承認年月日	2015年7月24日	2015年9月■日
剤型・含量	・ 75 mg/mL プレフィルドペン ・ 150 mg/mL プレフィルドペン ・ 75 mg/mL プレフィルドシリンジ ・ 150 mg/mL プレフィルドシリンジ	・ 75 mg/mL プレフィルドペン ・ 150 mg/mL プレフィルドペン ・ 75 mg/mL プレフィルドシリンジ ・ 150 mg/mL プレフィルドシリンジ

[Redacted]

ALIROCUMAB

Solution for SC injection in pre-filled pen or pre-filled syringe

COMPANY CORE SAFETY INFORMATION

[Redacted]

以下、5~13頁を削除

ANNEX I
SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

▼ This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Praluent 75 mg solution for injection in pre-filled pen
Praluent 150 mg solution for injection in pre-filled pen
Praluent 75 mg solution for injection in pre-filled syringe
Praluent 150 mg solution for injection in pre-filled syringe

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

75 mg/ml solution for injection

Each single-use pre-filled pen contains 75 mg alirocumab in 1 ml solution.
Each single-use pre-filled syringe contains 75 mg alirocumab in 1 ml solution.

150 mg/ml solution for injection:

Each single-use pre-filled pen contains 150 mg alirocumab in 1 ml solution.
Each single-use pre-filled syringe contains 150 mg alirocumab in 1 ml solution.

Alirocumab is a human IgG1 monoclonal antibody produced in Chinese Hamster Ovary cells by recombinant DNA technology.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Solution for injection (injection)

Clear, colourless to pale yellow solution.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Praluent is indicated in adults with primary hypercholesterolaemia (heterozygous familial and non-familial) or mixed dyslipidaemia, as an adjunct to diet:

- in combination with a statin or statin with other lipid lowering therapies in patients unable to reach LDL-C goals with the maximum tolerated dose of a statin or,
- alone or in combination with other lipid-lowering therapies in patients who are statin-intolerant, or for whom a statin is contraindicated.

The effect of Praluent on cardiovascular morbidity and mortality has not yet been determined.

4.2 Posology and method of administration

Posology

Prior to initiating Praluent secondary causes of hyperlipidaemia or mixed dyslipidaemia (e.g., nephrotic syndrome, hypothyroidism) should be excluded.

The usual starting dose for Praluent is 75 mg administered subcutaneously once every 2 weeks. Patients requiring larger LDL-C reduction (>60%) may be started on 150 mg administered subcutaneously once every 2 weeks.

The dose of Praluent can be individualised based on patient characteristics such as baseline LDL-C level, goal of therapy, and response. Lipid levels can be assessed 4 weeks after treatment initiation or titration, when steady-state LDL-C is usually achieved, and dose adjusted accordingly (up-titration or down-titration). Patients should be treated with the lowest dose necessary to achieve the desired LDL-C reduction.

If a dose is missed, the patient should administer the injection as soon as possible and thereafter resume treatment two weeks from the day of the missed dose.

Special populations

Paediatric population

The safety and efficacy of Praluent in children and adolescents less than 18 years of age have not been established. No data are available.

Elderly

No dose adjustment is needed for elderly patients.

Hepatic impairment

No dose adjustment is needed for patients with mild or moderate hepatic impairment. No data are available in patients with severe hepatic impairment.

Renal impairment

No dose adjustment is needed for patients with mild or moderate renal impairment. Limited data are available in patients with severe renal impairment (see section 5.2).

Body weight

No dose adjustment is needed in patients based on weight.

Method of administration

Subcutaneous use.

Praluent is injected as a subcutaneous injection into the thigh, abdomen or upper arm.

It is recommended to rotate the injection site with each injection.

Praluent should not be injected into areas of active skin disease or injury such as sunburns, skin rashes, inflammation, or skin infections.

Praluent must not be co-administered with other injectable medicinal products at the same injection site.

The patient may either self-inject Praluent, or a caregiver may administer Praluent, after guidance has been provided by a healthcare professional on proper subcutaneous injection technique.

Precautions to be taken before handling

Praluent should be allowed to warm to room temperature prior to use. Praluent should be used as soon as possible after it has warmed up. (see section 6.6)

Each pre-filled pen or pre-filled syringe is for single use only.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

4.4 Special warnings and precautions for use

Allergic reactions

General allergic reactions, including pruritus, as well as rare and sometimes serious allergic reactions such as hypersensitivity, nummular eczema, urticaria, and hypersensitivity vasculitis have been reported in clinical studies (see section 4.8). If signs or symptoms of serious allergic reactions occur, treatment with Praluent must be discontinued and appropriate symptomatic treatment initiated (see section 4.3).

Renal impairment

In clinical studies, there was limited representation of patients with severe renal impairment (defined as eGFR < 30 mL/min/1.73 m²) (see section 5.2). Praluent should be used with caution in patients with severe renal impairment.

Hepatic impairment

Patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh C) have not been studied (see section 5.2). Praluent should be used with caution in patients with severe hepatic impairment.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Effects of alirocumab on other medicinal products

Since alirocumab is a biological medicinal product, no pharmacokinetic effects of alirocumab on other medicinal products and no effect on cytochrome P450 enzymes are anticipated.

Effects of other medicinal products on alirocumab

Statins and other lipid-modifying therapy are known to increase production of PCSK9, the protein targeted by alirocumab. This leads to the increased target-mediated clearance and reduced systemic exposure of alirocumab. Compared to alirocumab monotherapy, the exposure to alirocumab is about 40%, 15%, and 35% lower when used concomitantly with statins, ezetimibe, and fenofibrate, respectively. However, reduction of LDL-C is maintained during the dosing interval when alirocumab is administered every two weeks.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There are no data from the use of Praluent in pregnant women. Alirocumab is a recombinant IgG1 antibody, therefore it is expected to cross the placental barrier (see section 5.3). Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to maintenance of pregnancy or embryo-fetal development; maternal toxicity was noted in rats, but not in monkeys at doses in excess of the human dose, and a weaker secondary immune response to antigen challenge was observed in the offspring of monkeys (see section 5.3). The use of Praluent is not recommended during pregnancy unless the clinical condition of the woman requires treatment with alirocumab.

Breast-feeding

It is not known whether alirocumab is excreted in human milk. Human immunoglobulin G (IgG) is excreted in human milk, in particular in colostrum; the use of Praluent is not recommended in breast-feeding women during this period. For the remaining duration of breast-feeding, exposure is expected to be low. Since the effects of alirocumab on the breast-fed infant are unknown, a decision should be made whether to discontinue nursing or to discontinue Praluent during this period.

Fertility

In animal studies, there were no adverse effects on surrogate markers of fertility (see section 5.3). There are no data on adverse effects on fertility in humans.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Praluent has no or negligible influence on the ability to drive and use machines.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

Most common adverse reactions were local injection site reactions, upper respiratory tract signs and symptoms, and pruritus. Most common adverse reactions leading to treatment discontinuation in patients treated with Praluent were local injection site reactions.

No difference in the safety profile was observed between the two doses (75 mg and 150 mg) used in the phase 3 program.

Tabulated list of adverse reactions

Adverse reactions are presented by system organ class. Frequency categories are defined as: Very common ($\geq 1/10$); common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$); rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$); very rare ($< 1/10,000$) and not known (cannot be estimated from the available data).

The following adverse reactions were reported in patients treated with alirocumab in pooled controlled studies:

Table 1 – Adverse Reactions reported in patients treated with alirocumab in pooled controlled studies

System organ class	Common	Rare
Immune system disorders		Hypersensitivity, hypersensitivity vasculitis
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Upper respiratory tract signs and symptoms*	
Skin and subcutaneous tissue disorders	Pruritus	Urticaria, eczema nummular
General disorders and administration site conditions	Injection site reactions**	

* including mainly oropharyngeal pain, rhinorrhea, sneezing

** including erythema/redness, itching, swelling, pain/tenderness

Description of selected adverse reactions

Local injection site reactions

Local injection site reactions, including erythema/redness, itching, swelling, and pain/tenderness, were reported in 6.1% of patients treated with alirocumab versus 4.1% in the control group (receiving placebo injections). Most injection site reactions were transient and of mild intensity. The discontinuation rate due to local injection site reactions was comparable between the two groups (0.2% in the alirocumab group versus 0.3% in the control group).

General allergic reactions

General allergic reactions were reported more frequently in the alirocumab group (8.1% of patients) than in the control group (7.0% of patients), mainly due to a difference in the incidence of pruritus. The observed cases of pruritus were typically mild and transient. In addition, rare and sometimes serious allergic reactions such as hypersensitivity, nummular eczema, urticaria, and hypersensitivity vasculitis have been reported in controlled clinical studies. (See section 4.4)

Special populations

Elderly

Although no safety issues were observed in patients over 75 years of age, data are limited in this age group. In controlled studies, 1158 patients (34.7%) treated with Praluent were ≥ 65 years of age and 241 patients (7.2%) treated with Praluent were ≥ 75 years of age. There were no significant differences observed in safety and efficacy with increasing age.

LDL-C values < 25 mg/dL (< 0.65 mmol/L)

In pooled controlled studies, 796 of 3340 patients (23.8%) treated with Praluent had two consecutive values of LDL-C < 25 mg/dL (< 0.65 mmol/L), including 288 patients (8.6%) with two consecutive values < 15 mg/dL (< 0.39 mmol/L). These mostly occurred when patients were initiated and maintained on 150 mg Q2W of Praluent regardless of the baseline LDL-C value or the response to treatment. No adverse reaction was identified related to these LDL-C values.

Immunogenicity/ Anti-drug-antibodies (ADA)

In phase 3 studies, 4.8% of alirocumab-treated patients had a treatment-emergent ADA response as compared to 0.6% in the control group (placebo or ezetimibe). The majority of those patients exhibited transient low-titer ADA responses with no neutralising activity. Compared to patients who were ADA negative, patients with an ADA positive status did not exhibit any difference in alirocumab exposure, efficacy, or safety, except for a higher rate of injection site reactions. Only 1.2% of patients exhibited neutralising antibodies (NAb), all of them in the alirocumab group. Most of these patients had only one positive neutralising sample. Only 10 patients (0.3%) had two or more NAb positive samples. The data do not suggest a correlation between the presence of NAb and LDL-C lowering efficacy or safety. Immunogenicity data are highly dependent on the sensitivity and specificity of the ADA assay.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via [the national reporting system listed in Appendix V](#).

4.9 Overdose

In controlled clinical studies, no safety issues were identified with more frequent dosing than the recommended every 2 week dosing schedule. There is no specific treatment for Praluent overdose. In the event of an overdose, the patient should be treated symptomatically, and supportive measures instituted as required.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: [not yet assigned](#) ATC code: [not yet assigned](#)

Mechanism of action

Alirocumab is a fully human IgG1 monoclonal antibody that binds with high affinity and specificity to proprotein convertase subtilisin kexin type 9 (PCSK9). PCSK9 binds to the low-density lipoprotein receptors (LDLR) on the surface of hepatocytes to promote LDLR degradation within the liver. LDLR is the primary receptor that clears circulating LDL, therefore the decrease in LDLR levels by PCSK9 results in higher blood levels of LDL-C. By inhibiting the binding of PCSK9 to LDLR, alirocumab increases the number of LDLRs available to clear LDL, thereby lowering LDL-C levels.

The LDLR also binds triglyceride-rich VLDL remnant lipoproteins and intermediate-density lipoprotein (IDL). Therefore, alirocumab treatment can produce reductions in these remnant lipoproteins as evidenced by its reductions in apolipoprotein B (Apo B), non-high-density lipoprotein cholesterol (non-HDL-C) and triglycerides (TG). Alirocumab also results in reductions in lipoprotein (a) [Lp(a)], which is a form of LDL

that is bound to apolipoprotein (a). However, the LDLR has been shown to have a low affinity for Lp(a), therefore the exact mechanism by which alirocumab lowers Lp(a) is not fully understood.

In genetic studies in humans, PCSK9 variants with either loss-of-function or gain-of-function mutations have been identified. Individuals with single allele PCSK9 loss-of-function mutation have lower levels of LDL-C, which correlated with a significantly lower incidence of coronary heart disease. A few individuals have been reported, who carry PCSK9 loss-of-function mutations in two alleles and have profoundly low LDL-C levels, with HDL-C and TG levels in the normal range. Conversely, gain-of-function mutations in the PCSK9 gene have been identified in patients with increased LDL-C levels and a clinical diagnosis of familial hypercholesterolaemia.

In a multicenter, double-blind, placebo-controlled, 14 week study, 13 patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia (heFH) due to gain-of-function mutations in the PCSK9 gene were randomised to receive either alirocumab 150 mg Q2W or placebo. Mean baseline LDL-C was 151.5 mg/dL (3.90 mmol/L). At week 2, the mean reduction from baseline in LDL-C was 62.5% in the alirocumab-treated patients as compared to 8.8% in the placebo patients. At week 8, the mean reduction in LDL-C from baseline with all patients treated with alirocumab was 72.4%.

Pharmacodynamic effects

In *in vitro* assays, alirocumab did not induce Fc-mediated effector function activity (antibody-dependent cell-mediated toxicity and complement-dependent cytotoxicity) either in the presence or absence of PCSK9 and no soluble immune complexes capable of binding complement proteins were observed for alirocumab when bound to PCSK9.

Clinical efficacy and safety

Summary of the Phase 3 Clinical Trials Program

The efficacy of alirocumab was investigated in ten phase 3 trials (five placebo-controlled and five ezetimibe-controlled studies), involving 5296 randomised patients with hypercholesterolaemia (heterozygous familial and non-familial) or mixed dyslipidaemia, with 3188 patients randomised to alirocumab. In the phase 3 studies, 31% of patients had type 2 diabetes mellitus, and 64% of patients had a history of coronary heart disease. Three of the ten studies were conducted exclusively in patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia (heFH). The majority of patients in the phase 3 program were taking background lipid-modifying therapy consisting of a maximally tolerated dose of statin, with or without other lipid-modifying therapies, and were at high or very high cardiovascular (CV) risk. Two studies were conducted in patients who were not concomitantly treated with a statin, including one study in patients with documented statin intolerance.

Two studies (*LONG TERM* and *HIGH FH*), involving a total of 2416 patients, were performed with a 150 mg every 2 weeks (Q2W) dose only. Eight studies were performed with a dose of 75 mg Q2W, and criteria-based up-titration to 150 mg Q2W at week 12 in patients who did not achieve their pre-defined target LDL-C based on their level of CV risk at week 8.

The primary efficacy endpoint in all of the phase 3 studies was the mean percent reduction from baseline in LDL-C at week 24 as compared to placebo or ezetimibe. All of the studies met their primary endpoint. In general, administration of alirocumab also resulted in a statistically significant greater percent reduction in total cholesterol (Total-C), non-high-density lipoprotein cholesterol (non-HDL-C), apolipoprotein B (Apo B), and lipoprotein (a) [Lp(a)] as compared to placebo/ ezetimibe, whether or not patients were concomitantly being treated with a statin. Alirocumab also reduced triglycerides (TG), and increased high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) and apolipoprotein A-1 (Apo A-1) as compared to placebo. For detailed results see Table 4 below. Reduction in LDL-C was seen across age, gender, body mass index (BMI), race, baseline LDL-C levels, patients with heFH and non-heFH, patients with mixed dyslipidaemia, and diabetic patients. Although similar efficacy was observed in patients over 75 years, data are limited in this age group. LDL-C reduction was consistent regardless of concomitantly used statins and doses. A significantly higher proportion of patients achieved an LDL-C of <70 mg/dL (<1.81 mmol/L) in the alirocumab group as compared to placebo or ezetimibe at week 12 and week 24. In studies using the criteria-based up-titration regimen, a majority of patients achieved the pre-defined target LDL-C (based on their

level of CV risk) on the 75 mg Q2W dose, and a majority of patients maintained treatment on the 75 mg Q2W dose. The lipid-lowering effect of alirocumab was observed within 15 days after the first dose reaching maximum effect at approximately 4 weeks. With long-term treatment, efficacy was sustained over the duration of the studies (up to 78 weeks in the LONG TERM study). Following discontinuation of alirocumab, no rebound in LDL-C was observed, and LDL-C levels gradually returned to baseline levels.

In pre-specified analyses before possible up-titration at week 12 in the 8 studies in which patients started with the 75 mg every 2 weeks dosing regimen, mean reductions in LDL-C ranging from 44.5% to 49.2% were achieved. In the 2 studies in which patients were started and maintained on 150 mg every 2 weeks, the achieved mean reduction of LDL-C at week 12 was 62.6%. In analyses of pooled phase 3 studies that allowed up-titration, among the subgroup of patients up-titrated, an increase from 75 mg Q2W to 150 mg Q2W alirocumab at week 12 resulted in an additional 14% mean reduction in LDL-C in patients on a background statin. In patients not on a background statin, up-titration of alirocumab resulted in an additional 3% mean reduction in LDL-C, with the majority of the effect seen in approximately 25% of patients who achieved at least an additional 10% LDL-C lowering after up-titration. Patients up-titrated to 150 mg Q2W had a higher mean baseline LDL-C.

Evaluation of Cardiovascular (CV) events

A cardiovascular outcomes trial whose primary endpoint is adjudicated major adverse cardiovascular events (MACE, i.e. CHD death, myocardial infarction, ischemic stroke, and unstable angina requiring hospitalisation) is ongoing.

In pre-specified analyses of pooled phase 3 studies, treatment-emergent CV events confirmed by adjudication, consisting of coronary heart disease (CHD) death, myocardial infarction, ischemic stroke, unstable angina requiring hospitalisation, congestive heart failure hospitalisation, and revascularisation, were reported in 110 (3.5%) patients in the alirocumab group and 53 (3.0%) patients in the control group (placebo or active control) with HR=1.08 (95% CI, 0.78 to 1.50). MACE confirmed by adjudication were reported in 52 of 3182 (1.6%) patients in the alirocumab group and 33 of 1792 (1.8%) patients in the control group (placebo or active control); HR=0.81 (95% CI, 0.52 to 1.25).

In pre-specified final analyses of the LONG TERM study, treatment-emergent CV events confirmed by adjudication occurred in 72 of 1550 (4.6%) patients in the alirocumab group and in 40 of 788 (5.1%) patients in the placebo group; MACE confirmed by adjudication were reported in 27 of 1550 (1.7%) patients in the alirocumab group and 26 of 788 (3.3%) patients in the placebo group. Hazard ratios were calculated post-hoc; for all CV events, HR=0.91 (95% CI, 0.62 to 1.34); for MACE, HR=0.52 (95% CI, 0.31 to 0.90).

All-cause mortality

All-cause mortality in phase 3 studies was 0.6% (20 of 3182 patients) in the alirocumab group and 0.9% (17 of 1792 patients) in the control group. The primary cause of death in the majority of these patients was CV events.

Combination therapy with a statin

Placebo-controlled phase 3 studies (on background statin) in patients with primary hypercholesterolaemia or mixed dyslipidaemia

LONG TERM study

This multicenter, double-blind, placebo-controlled, 18-month study included 2310 patients with primary hypercholesterolaemia at high or very high CV risk and on a maximally tolerated dose of statin, with or without other lipid-modifying therapy. Patients received either alirocumab at a dose of 150 mg Q2W or placebo in addition to their existing lipid-modifying therapy. The LONG TERM study included 17.7% heFH patients, 34.6% with type 2 diabetes mellitus, and 68.6% with a history of coronary heart disease. At week 24, the mean treatment difference from placebo in LDL-C percent change from baseline was -61.9% (95% CI: -64.3%, -59.4%; p-value: <0.0001). For detailed results see Table 2. At week 12, 82.1% of patients in the alirocumab group reached an LDL-C <70 mg/dL (<1.81 mmol/L) compared to 7.2% of patients in the placebo group. Difference versus placebo was statistically significant at week 24 for all lipids/ lipoproteins.

COMBO I study

A multicenter, double-blind, placebo-controlled, 52 week study included 311 patients categorised as very high CV risk and not at their pre-defined target LDL-C on a maximally tolerated dose of statin, with or without other lipid-modifying therapy. Patients received either 75 mg alirocumab Q2W or placebo in addition to their existing lipid-modifying therapy. Dose up-titration of alirocumab to 150 mg Q2W occurred at week 12 in patients with LDL-C ≥ 70 mg/dL (≥ 1.81 mmol/L). At week 24, the mean treatment difference from placebo in LDL-C percent change from baseline was -45.9% (95% CI: -52.5%, -39.3%; p-value: < 0.0001). For detailed results see Table 2. At week 12 (before up-titration), 76.0% of patients in the alirocumab group reached an LDL-C of < 70 mg/dL (< 1.81 mmol/L) as compared to 11.3% in the placebo group. The dose was up-titrated to 150 mg Q2W in 32 (16.8%) patients treated beyond 12 weeks. Among the subgroup of patients up-titrated at week 12, an additional 22.8% mean reduction in LDL-C was achieved at week 24. The difference versus placebo was statistically significant at week 24 for all lipids/ lipoproteins except TG and Apo A-1.

Placebo-controlled phase 3 studies (on background statin) in patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia (heFH)

FH I and FH II studies

Two multicenter, placebo-controlled, double-blind 18-month studies included 732 patients with heFH receiving a maximally tolerated dose of statin, with or without other lipid-modifying therapy. Patients received either alirocumab 75 mg Q2W or placebo in addition to their existing lipid-modifying therapy. Dose up-titration of alirocumab to 150 mg Q2W occurred at week 12 in patients with LDL-C ≥ 70 mg/dL (≥ 1.81 mmol/L). At week 24, the mean treatment difference from placebo in LDL-C percent change from baseline was -55.8% (95% CI: -60.0%, -51.6%; p-value: < 0.0001). For detailed results see Table 2. At week 12 (before up-titration), 50.2% of patients reached an LDL-C of < 70 mg/dL (< 1.81 mmol/L) as compared to 0.6% in the placebo group. Among the subgroup of patients up-titrated at week 12, an additional 15.7% mean reduction in LDL-C was achieved at week 24. Difference versus placebo was statistically significant at week 24 for all lipids/ lipoproteins.

HIGH FH study

A third multicenter, double-blind, placebo-controlled 18-month study included 106 heFH patients on a maximally tolerated dose of statin, with or without other lipid-modifying therapies, and a baseline LDL-C ≥ 160 mg/dL (≥ 4.14 mmol/L). Patients received either alirocumab at a dose of 150 mg Q2W or placebo in addition to their existing lipid-modifying therapy. At week 24, the mean treatment difference from placebo in LDL-C percent change from baseline was -39.1% (95% CI: -51.1%, -27.1%; p-value: < 0.0001). For detailed results see Table 2. Mean changes for all other lipids/ lipoproteins were similar to the FH I and FH II studies, however statistical significance was not reached for TG, HDL-C and Apo A-1.

Ezetimibe-controlled phase 3 study (on background statin) in patients with primary hypercholesterolaemia or mixed dyslipidaemia

COMBO II study

A multicenter, double-blind, ezetimibe-controlled 2 year study included 707 patients categorised as very high CV risk and not at their pre-defined target LDL-C on a maximally tolerated dose of statin. Patients received either alirocumab 75 mg Q2W or ezetimibe 10 mg once daily in addition to their existing statin therapy. Dose up-titration of alirocumab to 150 mg Q2W occurred at week 12 in patients with LDL-C ≥ 70 mg/dL (≥ 1.81 mmol/L). At week 24, the mean treatment difference from ezetimibe in LDL-C percent change from baseline was -29.8% (95% CI: -34.4%, -25.3%; p-value: < 0.0001). For detailed results see Table 2. At week 12 (before up-titration), 77.2% of patients reached an LDL-C of < 70 mg/dL (< 1.81 mmol/L) as compared to 46.2% in the ezetimibe group. Among the subgroup of patients up-titrated at week 12, an additional 10.5% mean reduction in LDL-C was achieved at week 24. Difference versus ezetimibe was statistically significant at week 24 for all lipids/ lipoproteins except for TG, and Apo A-1.

Monotherapy or as add-on to non-statin lipid-modifying therapy

Ezetimibe-controlled phase 3 trials in patients with primary hypercholesterolaemia (without a background statin)

ALTERNATIVE study

A multicenter, double-blind, ezetimibe-controlled, 24 week study included 248 patients with documented statin intolerance due to skeletal muscle-related symptoms. Patients received either alirocumab 75 mg Q2W or ezetimibe 10 mg once daily, or atorvastatin 20 mg once daily (as a re-challenge arm). Dose up-titration of alirocumab to 150 mg Q2W occurred at week 12 in patients with LDL-C ≥ 70 mg/dL (≥ 1.81 mmol/L) or ≥ 100 mg/dL (≥ 2.59 mmol/L), depending on their level of CV risk. At week 24, the mean treatment difference from ezetimibe in LDL-C percent change from baseline was -30.4% (95% CI: -36.6%, -24.2%; p-value: <0.0001). For detailed results see Table 2. At week 12 (before up-titration), 34.9% of patients reached an LDL-C of <70 mg/dL (<1.81 mmol/L) as compared to 0% in the ezetimibe group. Among the subgroup of patients up-titrated at week 12, an additional 3.6% mean reduction in LDL-C was achieved at week 24. Difference versus ezetimibe was statistically significant at week 24 for LDL-C, Total-C, Non-HDL-C, Apo B, and Lp(a).

This trial evaluated patients who did not tolerate at least two statins (at least one at the lowest approved dose). In these patients, musculo-skeletal adverse events occurred at a lower rate in the alirocumab group (32.5%) as compared to the atorvastatin group (46.0%) (HR= 0.61 [95% CI, 0.38 to 0.99]), and a lower percentage of patients in the alirocumab group (15.9%) discontinued study treatment due to musculo-skeletal adverse events as compared to the atorvastatin group (22.2%). In the five placebo-controlled trials in patients on a maximally tolerated dose of statin (n=3752), the discontinuation rate due to musculo-skeletal adverse events was 0.4% in the alirocumab group and 0.5% in the placebo group.

MONO study

A multicenter, double-blind, ezetimibe-controlled, 24 week study included 103 patients with a moderate CV risk, not taking statins or other lipid-modifying therapies, and a baseline LDL-C between 100 mg/dL (2.59 mmol/L) to 190 mg/dL (4.91 mmol/L). Patients received either alirocumab 75 mg Q2W or ezetimibe 10 mg once daily. Dose up-titration of alirocumab to 150 mg Q2W occurred at week 12 in patients with LDL-C ≥ 70 mg/dL (≥ 1.81 mmol/L). At week 24, the mean treatment difference from ezetimibe in LDL-C percent change from baseline was -31.6% (95% CI: -40.2%, -23.0%; p-value: <0.0001). For detailed results see Table 2. At week 12 (before up-titration), 57.7% of patients reached an LDL-C of <70 mg/dL (<1.81 mmol/L) as compared to 0% in the ezetimibe group. The dose was up-titrated to 150 mg Q2W in 14 (30.4%) patients treated beyond 12 weeks. Among the subgroup of patients up-titrated at week 12, an additional 1.4 % mean reduction in LDL-C was achieved at week 24. The difference versus ezetimibe was statistically significant at week 24 for LDL-C, Total-C, Non-HDL-C and Apo B.

Table 2: Mean Percent Change from Baseline in LDL-C and Other Lipids/ Lipoproteins in Placebo-Controlled and Ezetimibe-Controlled Studies

Mean Percent Change from Baseline in Placebo-Controlled Studies on Background Statin								
	LONG TERM (N=2310)		FHI and FHII (N=732)		High FH (N=106)		COMBO I (N=311)	
	Placebo	Alirocumab	Placebo	Alirocumab	Placebo	Alirocumab	Placebo	Alirocumab
Number of patients	780	1530	244	488	35	71	106	205
Mean Baseline LDL-C in mg/dL (mmol/L)	122.0 (3.16)	122.8 (3.18)	140.9 (3.65)	141.3 (3.66)	201.0 (5.21)	196.3 (5.10)	104.6 (2.71)	100.3 (2.60)
Week 12								
LDL-C (ITT) ^a	1.5	-63.3	5.4	-43.6	-6.6	-46.9	1.1	-46.3
LDL-C (on treatment) ^b	1.4	-64.2	5.3	-44.0	-6.6	-46.9	1.7	-47.6
Week 24								
LDL-C (ITT) ^a	0.8	-61.0 ^c	7.1	-48.8 ^d	-6.6	-45.7 ^e	-2.3	-48.2 ^f
LDL-C (on treatment) ^b	0.7	-62.8	6.8	-49.3	-6.6	-45.5	-0.8	-50.7
Non-HDL-C	0.7	-51.6	7.4	-42.8	-6.2	-41.9	-1.6	-39.1
Apo B	1.2	-52.8	1.9	-41.7	-8.7	-39.0	-0.9	-36.7
Total-C	-0.3	-37.8	5.5	-31.2	-4.8	-33.2	-2.9	-27.9
Lp(a)	-3.7	-29.3	-8.5	-26.9	-8.7	-23.5	-5.9	-20.5
TG	1.8	-15.6	4.3	-9.8	-1.9	-10.5	-5.4	-6.0
HDL-C	-0.6	4.0	0.2	7.8	3.9	7.5	-3.8	3.5
Apo A-1	1.2	4.0	-0.4	4.2	2.0	5.6	-2.5	3.3
Mean Percent Change from Baseline in Ezetimibe-Controlled Studies								
	On Background Statin			Without Background Statin				
	COMBO II (N=707)		ALTERNATIVE (N=248)		MONO (N=103)			
	Ezetimibe	Alirocumab	Ezetimibe	Alirocumab	Ezetimibe	Alirocumab		
Number of patients	240	467	122	126	51	52		
Mean Baseline LDL-C in mg/dL (mmol/L)	104.5 (2.71)	108.3 (2.81)	194.2 (5.03)	191.1 (5.0)	138.3 (3.58)	141.1 (3.65)		
Week 12								
LDL-C (ITT) ^a	-21.8	-51.2	-15.6	-47.0	-19.6	-48.1		
LDL-C (on treatment) ^b	-22.7	-52.4	-18.0	-51.2	-20.4	-53.2		
Week 24								
LDL-C (ITT) ^a	-20.7	-50.6 ^g	-14.6	-45.0 ^h	-15.6	-47.2 ⁱ		
LDL-C (on treatment) ^b	-21.8	-52.4	-17.1	-52.2	-17.2	-54.1		
Non-HDL-C	-19.2	-42.1	-14.6	-40.2	-15.1	-40.6		
Apo B	-18.3	-40.7	-11.2	-36.3	-11.0	-36.7		
Total-C	-14.6	-29.3	-10.9	-31.8	-10.9	-29.6		
Lp(a)	-6.1	-27.8	-7.3	-25.9	-12.3	-16.7		
TG	-12.8	-13.0	-3.6	-9.3	-10.8	-11.9		
HDL-C	0.5	8.6	6.8	7.7	1.6	6.0		

Apo A-1	-1.3	5.0	2.9	4.8	-0.6	4.7
---------	------	-----	-----	-----	------	-----

^a ITT analysis – intent-to-treat population, includes all lipid data throughout the duration of the study irrespective of adherence to the study treatment.

^b On-treatment analysis – analysis restricted to the time period that patients actually received treatment.

The % LDL-C reduction at week 24 corresponds to a mean absolute change of:

^c -74.2 mg/dL (-1.92 mmol/L); ^d -71.1 mg/dL (-1.84 mmol/L); ^e -90.8 mg/dL (-2.35 mmol/L); ^f -50.3 mg/dL (-1.30 mmol/L); ^g -55.4 mg/dL (1.44 mmol/L); ^h -84.2 mg/dL (-2.18 mmol/L); ⁱ -66.9 mg/dL (-1.73 mmol/L)

Paediatric population

The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with Praluent in one or more subsets of the paediatric population in the treatment of elevated cholesterol (see section 4.2 for information on paediatric use).

The European Medicines Agency has waived the obligation to submit the results of studies with Praluent in all subsets of the paediatric population in the treatment of mixed dyslipidaemia (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

After subcutaneous administration of 50 mg to 300 mg alirocumab, median times to maximum serum concentration (t_{max}) were 3-7 days. The pharmacokinetics of alirocumab after single subcutaneous administration of 75 mg into the abdomen, upper arm or thigh were similar. The absolute bioavailability of alirocumab after subcutaneous administration was about 85% as determined by population pharmacokinetic analysis. Steady state was reached after 2 to 3 doses with an accumulation ratio of about 2-fold.

Distribution

Following intravenous administration, the volume of distribution was about 0.04 to 0.05 L/kg indicating that alirocumab is distributed primarily in the circulatory system.

Biotransformation

Specific metabolism studies were not conducted, because alirocumab is a protein. Alirocumab is expected to degrade to small peptides and individual amino acids.

Elimination

Two elimination phases were observed for alirocumab. At low concentrations, the elimination is predominately through saturable binding to target (PCSK9), while at higher concentrations the elimination of alirocumab is largely through a non-saturable proteolytic pathway.

Based on a population pharmacokinetic analysis, the median apparent half-life of alirocumab at steady state was 17 to 20 days in patients receiving alirocumab as monotherapy at subcutaneous doses of either 75 mg Q2W or 150 mg Q2W. When co-administered with a statin, the median apparent half-life of alirocumab was 12 days.

Linearity/non-linearity

A slightly greater than dose proportional increase was observed, with a 2.1- to 2.7-fold increase in total alirocumab concentrations for a 2-fold increase in dose from 75 mg to 150 mg Q2W.

Special populations

Elderly

Based on a population pharmacokinetic analysis, age was associated with a small difference in alirocumab exposure at steady state, with no impact on efficacy or safety.

Gender

Based on a population pharmacokinetic analysis, gender has no impact on alirocumab pharmacokinetics.

Race

Based on a population pharmacokinetic analysis, race had no impact on alirocumab pharmacokinetics. Following single-dose subcutaneous administration of 100 mg to 300 mg alirocumab, there was no meaningful difference in exposure between Japanese and Caucasian healthy subjects.

Body weight

Body weight was identified as one significant covariate in the final population PK model impacting alirocumab pharmacokinetics. Alirocumab exposure (AUC_{0-14d}) at steady state at both the 75 and 150 mg Q2W dosing regimen was decreased by 29% and 36% in patients weighing more than 100 kg as compared to patients weighing between 50 kg and 100 kg. This did not translate into a clinically meaningful difference in LDL-C lowering.

Hepatic impairment

In a phase 1 study, after administration of a single 75 mg subcutaneous dose, alirocumab pharmacokinetic profiles in subjects with mild and moderate hepatic impairment were similar as compared to subjects with normal hepatic function. No data are available in patients with severe hepatic impairment.

Renal impairment

Since monoclonal antibodies are not known to be eliminated via renal pathways, renal function is not expected to impact the pharmacokinetics of alirocumab. Population pharmacokinetic analyses showed that alirocumab exposure (AUC_{0-14d}) at steady state at both the 75 and 150 mg Q2W dosing regimen was increased by 22%-35%, and 49%-50% in patients with mild and moderate renal impairment, respectively, compared to patients with normal renal function. The distribution of body weight and age, two covariates impacting alirocumab exposure, were different among renal function categories and most likely explain the observed pharmacokinetic differences. Limited data are available in patients with severe renal impairment; in these patients the exposure to alirocumab was approximately 2-fold higher compared with subjects with normal renal function.

Pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship(s)

The pharmacodynamic effect of alirocumab in lowering LDL-C is indirect, and mediated through the binding to PCSK9. A concentration-dependent reduction in free PCSK9 and LDL-C is observed until target saturation is achieved. Upon saturation of PCSK9 binding, further increases in alirocumab concentrations do not result in a further LDL-C reduction, however an extended duration of the LDL-C lowering effect is observed.

5.3 Preclinical safety data

Non-clinical data reveal no special hazard for humans based on evaluations of safety pharmacology, and repeated dose toxicity.

Reproductive toxicology studies in rats and monkeys indicated that alirocumab, like other IgG antibodies, crosses the placental barrier.

There were no adverse effects on surrogate markers of fertility (e.g. estrous cyclicity, testicular volume, ejaculate volume, sperm motility, or total sperm count per ejaculate) in monkeys, and no alirocumab-related anatomic pathology or histopathology findings in reproductive tissues in any rat or monkey toxicology study.

There were no adverse effects on fetal growth or development in rats or monkeys. Maternal toxicity was not evident in pregnant monkeys at systemic exposures that were 81 times the human exposure at the 150 mg Q2W dose. However, maternal toxicity was noted in pregnant rats at systemic exposures estimated to be approximately 5.3 times greater than the human exposure at the 150 mg Q2W dose (based on exposure measured in non-pregnant rats during a 5-week toxicology study).

The offspring of monkeys that received high doses of alirocumab weekly throughout pregnancy had a weaker secondary immune response to antigen challenge than did the offspring of control animals. There was no other evidence of alirocumab-related immune dysfunction in the offspring.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Histidine
Sucrose
Polysorbate 20
Water for injections

6.2 Incompatibilities

In the absence of compatibility studies, this medicinal product must not be mixed with other medicinal products.

6.3 Shelf life

2 years

6.4 Special precautions for storage

Store in a refrigerator (2°C to 8°C). Do not freeze.
Time out of refrigeration should not exceed a maximum of 24 hours at temperatures below 25°C.
Keep the pen or syringe in the outer carton in order to protect from light.

6.5 Nature and contents of container

1 ml solution in a siliconised Type 1 clear glass syringe, equipped with a stainless steel staked needle, a styrene-butadiene rubber soft needle shield, and an ethylene tetrafluoroethylene -coated bromobutyl rubber plunger stopper.

Pre-filled pen 75 mg:

The syringe components are assembled into a single-use pre-filled pen with a blue cap and a light green activation button.

Pre-filled pen 150 mg:

The syringe components are assembled into a single-use pre-filled pen with a blue cap and a dark grey activation button.

Pre-filled syringe 75 mg:

The syringe is equipped with a light green polypropylene plunger rod.

Pre-filled syringe 150 mg:

The syringe is equipped with a dark grey polypropylene plunger rod.

Pack size:

1, 2, or 6 pre-filled pens.

1, 2, or 6 pre-filled syringes.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

The solution should be clear, colourless to pale yellow. If the solution is discoloured or contains visible particulate matter, the solution should not be used.

After use, place the pre-filled pen/ pre-filled syringe into a puncture resistant container and discard as required by local regulations. Do not recycle the container. Always keep the container out of the sight and reach of children. Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Marketing Authorisation Holder:
sanofi-aventis groupe
54, rue La Boétie
F – 75008 Paris
France

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/15/1031/001
EU/1/15/1031/002
EU/1/15/1031/003
EU/1/15/1031/004
EU/1/15/1031/005
EU/1/15/1031/006
EU/1/15/1031/007
EU/1/15/1031/008
EU/1/15/1031/009
EU/1/15/1031/010
EU/1/15/1031/011
EU/1/15/1031/012

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation:

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEX II

- A. MANUFACTURER OF THE BIOLOGICAL ACTIVE SUBSTANCE AND
MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE**
- B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE**
- C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING
AUTHORISATION**
- D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE
USE OF THE MEDICINAL PRODUCT**

A. MANUFACTURER OF THE BIOLOGICAL ACTIVE SUBSTANCE AND MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

Name and address of the manufacturer of the biological active substance

Regeneron Pharmaceuticals, Inc.
81 Columbia Turnpike
Rensselaer, NY 12144
United States

Name and address of the manufacturers responsible for batch release

For pre-filled syringes

Sanofi Winthrop Industrie
1051 Boulevard Industriel,
76580 Le Trait
France

For pre-filled pens

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Industriepark Hoechst
Brüningstraße 50
65926 Frankfurt am Main
Germany

The printed package leaflet of the medicinal product must state the name and address of the manufacturer responsible for the release of the concerned batch.

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

Medicinal product subject to medical prescription.

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

• **Periodic safety update reports**

The requirements for submission of periodic safety update reports for this medicinal product are set out in the list of Union reference dates (EURD list) provided for under Article 107c(7) of Directive 2001/83/EC and any subsequent updates published on the European medicines web-portal.

The marketing authorisation holder shall submit the first periodic safety update report for this product within 6 months following authorisation.

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

- **Risk Management Plan (RMP)**

The MAH shall perform the required pharmacovigilance activities and interventions detailed in the agreed RMP presented in Module 1.8.2 of the Marketing Authorisation and any agreed subsequent updates of the RMP.

An updated RMP should be submitted:

- At the request of the European Medicines Agency;
- Whenever the risk management system is modified, especially as the result of new information being received that may lead to a significant change to the benefit/risk profile or as the result of an important (pharmacovigilance or risk minimisation) milestone being reached.

ANNEX III
LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

OUTER CARTON – Pre-filled pen 75 mg

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Praluent 75 mg solution for injection in pre-filled pen
alirocumab

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each pre-filled pen contains 75 mg alirocumab in 1 ml solution (75 mg/ml).

3. LIST OF EXCIPIENTS

Excipients: histidine, sucrose, polysorbate 20, water for injections.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Solution for injection

1 pre-filled pen
2 pre-filled pens
6 pre-filled pens

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

For single use only
Read the package leaflet and the detailed instructions for use leaflet before use.
Subcutaneous use
Open here

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator. Do not freeze.

Time out of refrigeration should not exceed a maximum of 24 hours at temperatures below 25°C.

Keep the pen in the outer carton in order to protect from light.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE**11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

sanofi-aventis groupe
54, rue La Boétie
75008 Paris
France

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/15/1031/001 1 pre-filled pen
EU/1/15/1031/002 2 pre-filled pens
EU/1/15/1031/003 6 pre-filled pens

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY**15. INSTRUCTIONS ON USE****16. INFORMATION IN BRAILLE**

Praluent 75 mg

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS

PEN LABEL – 75 mg

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Praluent 75 mg injection
alirocumab
Subcutaneous use

2. METHOD OF ADMINISTRATION

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

75 mg/ml
1 ml

6. OTHER

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

OUTER CARTON – Pre-filled pen 150 mg

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Praluent 150 mg solution for injection in pre-filled pen
alirocumab

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each pre-filled pen contains 150 mg alirocumab in 1 ml solution (150 mg/ml).

3. LIST OF EXCIPIENTS

Excipients: histidine, sucrose, polysorbate 20, water for injections.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Solution for injection

1 pre-filled pen
2 pre-filled pens
6 pre-filled pens

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

For single use only
Read the package leaflet and the detailed instructions for use leaflet before use.
Subcutaneous use
Open here

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator. Do not freeze.

Time out of refrigeration should not exceed a maximum of 24 hours at temperatures below 25°C.

Keep the pen in the outer carton in order to protect from light.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE**11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

sanofi-aventis groupe
54, rue La Boétie
75008 Paris
France

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/15/1031/007 1 pre-filled pen

EU/1/15/1031/008 2 pre-filled pens

EU/1/15/1031/009 6 pre-filled pens

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY**15. INSTRUCTIONS ON USE****16. INFORMATION IN BRAILLE**

Praluent 150 mg

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS

PEN LABEL – 150 mg

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Praluent 150 mg injection
alirocumab
Subcutaneous use

2. METHOD OF ADMINISTRATION

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

150 mg/ml
1 ml

6. OTHER

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

OUTER CARTON – Pre-filled syringe 75 mg

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Praluent 75 mg solution for injection in pre-filled syringe
alirocumab

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each pre-filled syringe contains 75 mg alirocumab in 1 ml solution (75 mg/ml).

3. LIST OF EXCIPIENTS

Excipients: histidine, sucrose, polysorbate 20, water for injections.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Solution for injection in pre-filled syringe

1 pre-filled syringe
2 pre-filled syringes
6 pre-filled syringes

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

For single use only
Read the package leaflet and the detailed instructions for use leaflet before use.
Subcutaneous use

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator. Do not freeze.

Time out of refrigeration should not exceed a maximum of 24 hours at temperatures below 25°C.

Keep the syringe in the outer carton in order to protect from light.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE**11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

sanofi-aventis groupe
54, rue La Boétie
75008 Paris
France

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/15/1031/004 1 pre-filled syringe

EU/1/15/1031/005 2 pre-filled syringes

EU/1/15/1031/006 6 pre-filled syringes

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY**15. INSTRUCTIONS ON USE****16. INFORMATION IN BRAILLE**

Praluent 75 mg

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS

BLISTER – Pre-filled syringe 75 mg

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Praluent 75 mg solution for injection in pre-filled syringe
alirocumab

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

sanofi-aventis groupe

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. OTHER

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS

SYRINGE LABEL – 75 mg

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Praluent 75 mg injection
alirocumab
SC

2. METHOD OF ADMINISTRATION

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

1 ml

6. OTHER

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

OUTER CARTON – Pre-filled syringe 150 mg

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Praluent 150 mg solution for injection in pre-filled syringe
alirocumab

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each pre-filled syringe contains 150 mg alirocumab in 1 ml solution (150 mg/ml).

3. LIST OF EXCIPIENTS

Excipients: histidine, sucrose, polysorbate 20, water for injections.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Solution for injection

1 pre-filled syringe
2 pre-filled syringes
6 pre-filled syringes

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

For single use only
Read the package leaflet and the detailed instructions for use leaflet before use.
Subcutaneous use

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator. Do not freeze.

Time out of refrigeration should not exceed a maximum of 24 hours at temperatures below 25°C.

Keep the syringe in the outer carton in order to protect from light.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

sanofi-aventis groupe
54, rue La Boétie
75008 Paris
France

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/15/1031/010 1 pre-filled syringe
EU/1/15/1031/011 2 pre-filled syringes
EU/1/15/1031/012 6 pre-filled syringes

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Praluent 150 mg

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS

BLISTER – Pre-filled syringe 150 mg

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Praluent 150 mg solution for injection in pre-filled syringe
alirocumab

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

sanofi-aventis groupe

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. OTHER

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS

SYRINGE LABEL – 150 mg

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Praluent 150 mg injection
alirocumab
SC

2. METHOD OF ADMINISTRATION

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

1 ml

6. OTHER

B. PACKAGE LEAFLET

Package leaflet: Information for the user

Praluent 75 mg solution for injection in a pre-filled pen Praluent 150 mg solution for injection in a pre-filled pen

alirocumab

▼ This medicine is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. You can help by reporting any side effects you may get. See the end of section 4 for how to report side effects.

Read all of this leaflet carefully before you start using this medicine because it contains important information for you.

- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor, pharmacist or nurse.
- This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.
- If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

1. What Praluent is and what it is used for
2. What you need to know before you use Praluent
3. How to use Praluent
4. Possible side effects
5. How to store Praluent
6. Contents of the pack and other information

1. What Praluent is and what it is used for

What Praluent is

- Praluent contains the active substance alirocumab.
- Praluent is a monoclonal antibody (a type of specialised protein designed to attach to a target substance in the body). Monoclonal antibodies are proteins that recognise and bind to other unique proteins. Alirocumab binds to PCSK9.

How Praluent works

Praluent helps lower your levels of “bad” cholesterol (also called “LDL cholesterol”). Praluent blocks a protein called PCSK9.

- PCSK9 is a protein secreted by liver cells.
- “Bad” cholesterol is normally removed from your blood by binding to specific “receptors” (docking stations) in your liver.
- PCSK9 lowers the number of these receptors in the liver – this causes your “bad” cholesterol to be higher than it should.
- By blocking PCSK9, Praluent increases the number of receptors available to help remove the “bad” cholesterol – this lowers your “bad” cholesterol levels.

What Praluent is used for

- Adults with high cholesterol levels in their blood (hypercholesterolaemia [heterozygous familial and non-familial] or mixed dyslipidaemia). It is given:
 - together with a statin (a commonly used medicine that treats high cholesterol) or other cholesterol lowering medicines, if the maximum dose of a statin does not lower levels of cholesterol sufficiently or,

- alone or together with other cholesterol lowering medicines when statins are not tolerated or cannot be used.

- Continue to follow your cholesterol-lowering diet while taking this medicine.

2. What you need to know before you use Praluent

Do not use Praluent

- if you are allergic to alirocumab or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6).

Warnings and precautions

Talk to your doctor, pharmacist or nurse about all your medical conditions, including allergies, before using Praluent.

If you develop a serious allergic reaction, stop using Praluent, talk to your doctor right away. Sometimes serious allergic reactions such as hypersensitivity (difficulties breathing), nummular eczema (reddish skin spots sometimes with blisters), and hypersensitivity vasculitis (which is a specific form of a hypersensitivity reaction with symptoms such as diarrhoea, with a rash, or purple-coloured skin spots on the skin) have occurred in clinical studies. For allergic reactions that may occur while taking Praluent, see section 4.

Tell your doctor if you have kidney or liver disease before using this medicine, because Praluent has been studied in few patients with severe kidney disease and not in patients with severe liver disease.

Children and adolescents

Praluent is not recommended for children and adolescents under 18 years old. This is because there is no experience of using the medicine in these age groups.

Other medicines and Praluent

Tell your doctor, pharmacist or nurse if you are using, have recently used or might use any other medicines.

Pregnancy and breast-feeding

Praluent is not recommended during pregnancy or breast-feeding.

If you are pregnant or breast-feeding, think you may be pregnant or are planning to have a baby, ask your doctor or pharmacist for advice before using this medicine.

Driving and using machines

This medicine is not expected to have any effect on your ability to drive or use machines.

3. How to use Praluent

Always use this medicine exactly as your doctor, pharmacist or nurse has told you. Check with your doctor, pharmacist or nurse if you are not sure.

How much to inject

Your doctor will tell you which dose is right for you (75 mg or 150 mg). Your doctor will check your cholesterol levels and may adjust the dose (up or down) during treatment.

Always check the label of your pen to make sure you have the right medicine and the right strength.

When to inject

Inject Praluent once every 2 weeks.

Before you inject

Read the detailed instructions for use leaflet before you inject Praluent.

Where to inject

Read the detailed instructions for use leaflet on where to inject.

Learning how to use the pre-filled pen

Before you use the pen for the first time, your doctor, pharmacist or nurse will show you how to inject Praluent.

- Always read the "**Instructions for Use**" provided in the box.
- Always use the pen as described in the "**Instructions for Use**".

If you use more Praluent than you should

If you use more Praluent than you should, talk to your doctor, pharmacist or nurse.

If you forget to use Praluent

If you miss a dose of Praluent, inject your missed dose as soon as you can. Then take your next dose two weeks from the day you missed your dose. For example, if you normally inject every other Tuesday, keep injecting every other Tuesday. This will keep you on the original schedule. If you are not sure when to inject Praluent, call your doctor, pharmacist or nurse.

If you stop using Praluent

Do not stop using Praluent without talking with your doctor. If you stop using Praluent, your cholesterol levels can increase.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor, pharmacist or nurse.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.

If you develop a serious allergic reaction, stop using Praluent, talk to your doctor right away. Sometimes serious allergic reactions such as hypersensitivity (difficulties breathing), nummular eczema (reddish skin spots sometimes with blisters), and hypersensitivity vasculitis (which is a specific form of a hypersensitivity reaction with symptoms such as diarrhoea, with a rash, or purple-coloured skin spots on the skin) have occurred (may affect up to 1 in 1,000 people).

Other side effects are:

Common (may affect up to 1 in 10 people)

- redness, itching, swelling, pain/tenderness where the medicine was injected (local injection site reactions)
- upper respiratory tract signs or symptoms such as sore throat, running nose, sneezing
- itching (pruritus).

Rare (may affect up to 1 in 1,000 people)

- red and itchy raised bumps or hives (urticaria)

Reporting of side effects

If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via [the national reporting system listed in Appendix V](#). By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store Praluent

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the label and carton after EXP. The expiry date refers to the last day of that month.

Store in a refrigerator (2°C to 8°C). Do not freeze.

Do not keep Praluent out of the refrigerator for more than 24 hours at temperatures below 25°C (do not store above 25°C).

Keep the pen in the outer carton in order to protect from light.

Do not use this medicine if it looks discoloured or cloudy, or if it contains visible flakes or particles.

After use put the pen into a puncture-resistant container. Always keep the container out of the sight and reach of children. Ask your doctor, pharmacist or nurse how to throw away the container. Do not recycle the container.

Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What Praluent contains

- The active substance is alirocumab. Each single-use pen contains either 75 milligrams (75 milligrams per ml) or 150 milligrams (150 milligrams per ml) of alirocumab.
- The other ingredients are histidine, sucrose, polysorbate 20 and water for injection.

What Praluent looks like and contents of the pack

Praluent is a clear, colourless to pale yellow solution for injection that comes in a pre-filled pen.

Each pre-filled pen with green button contains 1 ml of solution, delivering one single dose of 75 milligrams. It is available in pack size of 1, 2 or 6 pre-filled pens.

Each pre-filled pen with grey button contains 1 ml of solution, delivering one single dose of 150 milligrams. It is available in pack size of 1, 2 or 6 pre-filled pens.

Not all pack sizes may be marketed.

Marketing Authorisation Holder

sanofi-aventis groupe
54, rue La Boétie
F – 75008 Paris
France

Manufacturer

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Industriepark Hoechst
Brüningstraße 50
65926 Frankfurt am Main
Germany

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Lietuva

UAB sanofi-aventis Lietuva
Tel: +370 5 2755224

България

sanofi-aventis Bulgaria EOOD
Тел.: +359 (0)2 970 53 00

Česká republika

sanofi-aventis, s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Danmark

sanofi-aventis Denmark A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel: +49 (0)180 2 222010

Eesti

sanofi-aventis Estonia OÜ
Tel: +372 627 34 88

Ελλάδα

sanofi-aventis AEBE
Τηλ: +30 210 900 16 00

España

sanofi-aventis, S.A
Tel: +34 93 485 94 00

France

sanofi-aventis France
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

sanofi-aventis Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 600 34 00

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.p.A.
Tel: +39.800.536389

Κύπρος

sanofi-aventis Cyprus Ltd.
Τηλ: +357 22 871600

Latvija

sanofi-aventis Latvia SIA
Tel: +371 67 33 24 51

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Magyarország

sanofi-aventis zrt., Magyarország
Tel.: +36 1 505 0050

Malta

Sanofi Malta Ltd.
Tel: +356 21493022

Nederland

sanofi-aventis Netherlands B.V.
Tel: +31 (0)182 557 755

Norge

sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska

sanofi-aventis Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

sanofi-aventis d.o.o.
Tel: +386 1 560 48 00

Slovenská republika

sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 33 100 100

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom

Sanofi
Tel: +44 (0) 845 372 7101

This leaflet was last revised in

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site:
<http://www.ema.europa.eu>.

Package leaflet: Information for the user

Praluent 75 mg solution for injection in a pre-filled syringe Praluent 150 mg solution for injection in a pre-filled syringe

alirocumab

▼ This medicine is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. You can help by reporting any side effects you may get. See the end of section 4 for how to report side effects.

Read all of this leaflet carefully before you start using this medicine because it contains important information for you.

- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor, pharmacist or nurse.
- This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.
- If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

1. What Praluent is and what it is used for
2. What you need to know before you use Praluent
3. How to use Praluent
4. Possible side effects
5. How to store Praluent
6. Contents of the pack and other information

1. What Praluent is and what it is used for

What Praluent is

- Praluent contains the active substance alirocumab.
- Praluent is a monoclonal antibody (a type of specialised protein designed to attach to a target substance in the body). Monoclonal antibodies are proteins that recognise and bind to other unique proteins. Alirocumab binds to PCSK9.

How Praluent works

Praluent helps lower your levels of “bad” cholesterol (also called “LDL cholesterol”). Praluent blocks a protein called PCSK9.

- PCSK9 is a protein secreted by liver cells.
- “Bad” cholesterol is normally removed from your blood by binding to specific “receptors” (docking stations) in your liver.
- PCSK9 lowers the number of these receptors in the liver – this causes your “bad” cholesterol to be higher than it should.
- By blocking PCSK9, Praluent increases the number of receptors available to help remove the “bad” cholesterol – this lowers your “bad” cholesterol levels.

What Praluent is used for

- Adults with high cholesterol levels in their blood (hypercholesterolaemia, heterozygous familial and non-familial, or mixed dyslipidaemia). It is given:
 - together with a statin (a commonly used medicine that treats high cholesterol) or other cholesterol lowering medicines, if the maximum dose of a statin does not lower levels of cholesterol sufficiently or,

- alone or together with other cholesterol lowering medicines when statins are not tolerated or cannot be used.

- Continue to follow your cholesterol-lowering diet while taking this medicine.

2. What you need to know before you use Praluent

Do not use Praluent

- if you are allergic to alirocumab or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6).

Warnings and precautions

Talk to your doctor, pharmacist or nurse about all your medical conditions, including allergies, before using Praluent.

If you develop a serious allergic reaction, stop using Praluent, talk to your doctor right away. Sometimes serious allergic reactions such as hypersensitivity (difficulties breathing), nummular eczema (reddish skin spots sometimes with blisters), and hypersensitivity vasculitis (which is a specific form of a hypersensitivity reaction with symptoms such as diarrhoea, with a rash, or purple-coloured skin spots on the skin) have occurred in clinical studies. For allergic reactions that may occur while taking Praluent, see section 4.

Tell your doctor if you have kidney or liver disease before using this medicine, because Praluent has been studied in few patients with severe kidney disease and not in patients with severe liver disease.

Children and adolescents

Praluent is not recommended for children and adolescents under 18 years old. This is because there is no experience of using the medicine in these age groups.

Other medicines and Praluent

Tell your doctor, pharmacist or nurse if you are using, have recently used or might use any other medicines.

Pregnancy and breast-feeding

Praluent is not recommended during pregnancy or breast-feeding.

If you are pregnant or breast-feeding, think you may be pregnant or are planning to have a baby, ask your doctor or pharmacist for advice before using this medicine.

Driving and using machines

This medicine is not expected to have any effect on your ability to drive or use machines.

3. How to use Praluent

Always use this medicine exactly as your doctor, pharmacist or nurse has told you. Check with your doctor, pharmacist or nurse if you are not sure.

How much to inject

Your doctor will tell you which dose is right for you (75 mg or 150 mg). Your doctor will check your cholesterol levels and may adjust the dose (up or down) during treatment.

Always check the label of your syringe to make sure you have the right medicine and the right strength.

When to inject

Inject Praluent once every 2 weeks.

Before you inject

Read the detailed instructions for use leaflet before you inject Praluent.

Where to inject

Read the detailed instructions for use leaflet on where to inject.

Learning how to use the pre-filled syringe

Before you use the syringe for the first time, your doctor, pharmacist or nurse will show you how to inject Praluent.

- Always read the "**Instructions for Use**" provided in the box.
- Always use the syringe as described in the "**Instructions for Use**".

If you use more Praluent than you should

If you use more Praluent than you should, talk to your doctor, pharmacist or nurse.

If you forget to use Praluent

If you miss a dose of Praluent, inject your missed dose as soon as you can. Then take your next dose two weeks from the day you missed your dose. For example, if you normally inject every other Tuesday, keep injecting every other Tuesday. This will keep you on the original schedule. If you are not sure when to inject Praluent, call your doctor, pharmacist or nurse.

If you stop using Praluent

Do not stop using Praluent without talking with your doctor. If you stop using Praluent, your cholesterol levels can increase.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor, pharmacist or nurse.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.

If you develop a serious allergic reaction, stop using Praluent, talk to your doctor right away. Sometimes serious allergic reactions such as hypersensitivity (difficulties breathing), nummular eczema (reddish skin spots sometimes with blisters), and hypersensitivity vasculitis (which is a specific form of a hypersensitivity reaction with symptoms such as diarrhoea, with a rash, or purple-coloured skin spots on the skin) have occurred (may affect up to 1 in 1,000 people).

Other side effects are:

Common (may affect up to 1 in 10 people)

- redness, itching, swelling, pain/tenderness where the medicine was injected (local injection site reactions)
- upper respiratory tract signs or symptoms such as sore throat, running nose, sneezing
- itching (pruritus).

Rare (may affect up to 1 in 1,000 people)

- red and itchy raised bumps or hives (urticaria)

Reporting of side effects

If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via [the national reporting system listed in Appendix V](#). By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store Praluent

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the label and carton after EXP. The expiry date refers to the last day of that month.

Store in a refrigerator (2°C to 8°C). Do not freeze.

Do not keep Praluent out of the refrigerator for more than 24 hours at temperatures below 25°C (do not store above 25°C).

Keep the syringe in the outer carton in order to protect from light.

Do not use this medicine if it looks discoloured or cloudy, or if it contains visible flakes or particles.

After use put the syringe into a puncture-resistant container. Always keep the container out of the sight and reach of children. Ask your doctor, pharmacist or nurse how to throw away the container. Do not recycle the container.

Do not throw away any medicines via wastewater or household waste.

Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What Praluent contains

- The active substance is alirocumab. Each single-use syringe contains either 75 milligrams (75 milligrams per ml) or 150 milligrams (150 milligrams per ml) of alirocumab.
- The other ingredients are histidine, sucrose, polysorbate 20 and water for injection.

What Praluent looks like and contents of the pack

Praluent is a clear, colourless to pale yellow solution for injection that comes in a pre-filled syringe.

Each pre-filled syringe with green plunger contains 1 ml of solution, delivering one single dose of 75 milligrams.

It is available in pack size of 1, 2 or 6 pre-filled syringes.

Each pre-filled syringe with grey plunger contains 1 ml of solution, delivering one single dose of 150 milligrams.

It is available in pack size of 1, 2 or 6 pre-filled syringes.

Not all pack sizes may be marketed.

Marketing Authorisation Holder

sanofi-aventis groupe
54, rue La Boétie
F – 75008 Paris
France

Manufacturer

Sanofi Winthrop Industrie
1051 Boulevard Industriel
76580 Le Trait
France

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Lietuva

UAB sanofi-aventis Lietuva
Tel: +370 5 2755224

България

sanofi-aventis Bulgaria EOOD
Тел.: +359 (0)2 970 53 00

Česká republika

sanofi-aventis, s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Danmark

sanofi-aventis Denmark A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel: +49 (0)180 2 222010

Eesti

sanofi-aventis Estonia OÜ
Tel: +372 627 34 88

Ελλάδα

sanofi-aventis AEBE
Τηλ: +30 210 900 16 00

España

sanofi-aventis, S.A
Tel: +34 93 485 94 00

France

sanofi-aventis France
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

sanofi-aventis Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 600 34 00

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.p.A.
Tel: +39.800.536389

Κύπρος

sanofi-aventis Cyprus Ltd.
Τηλ: +357 22 871600

Latvija

sanofi-aventis Latvia SIA
Tel: +371 67 33 24 51

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Magyarország

sanofi-aventis zrt., Magyarország
Tel.: +36 1 505 0050

Malta

Sanofi Malta Ltd.
Tel: +356 21493022

Nederland

sanofi-aventis Netherlands B.V.
Tel: +31 (0)182 557 755

Norge

sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska

sanofi-aventis Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

sanofi-aventis d.o.o.
Tel: +386 1 560 48 00

Slovenská republika

sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 33 100 100

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom

Sanofi
Tel: +44 (0) 845 372 7101

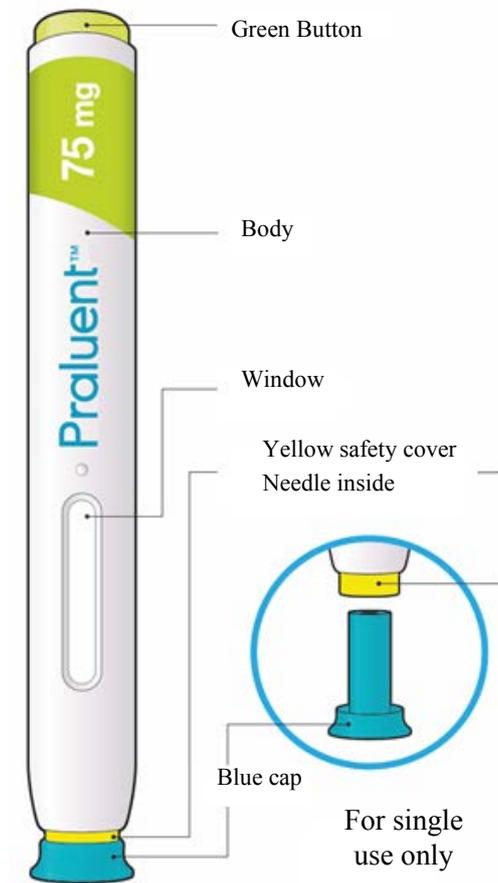
This leaflet was last revised in

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site:
<http://www.ema.europa.eu>.

Praluent 75 mg solution for injection in a pre-filled pen alirocumab

Instructions for use

The parts of the Praluent pen are shown in this picture.



Important information

- The device is a single use pre-filled pen. It contains 75 mg of Praluent (alirocumab) in 1 ml.
- The medicine is injected under your skin and can be given by yourself or someone else (caregiver).
- This pen can only be used for one single injection, and must be thrown away after use.

Do

- ✓ Keep the Praluent pen out of the sight and reach of children.
- ✓ Read all of the instructions carefully before using the Praluent pen.
- ✓ Follow these instructions every time you use a Praluent pen.
- ✓ Store unused pens in the refrigerator at 2°C to 8°C. For detailed storage conditions see separate package leaflet for Praluent.

Do not

- ✗ Do not touch the yellow safety cover.
- ✗ Do not use the pen if it has been dropped or damaged.
- ✗ Do not use the pen if the blue cap is missing or not securely attached.
- ✗ Do not re-use a pen.

- ✗ Do not shake the pen.
- ✗ Do not freeze the pen.
- ✗ Do not expose the pen to direct sunlight.

Keep this leaflet. If you have questions, ask your doctor, pharmacist or nurse or call the sanofi-aventis number on the package leaflet.

STEP A: Getting ready for an injection

Before you start you will need:

- the Praluent pen
- alcohol wipes
- cotton ball or gauze
- a puncture-resistant container (see Step B, 8).

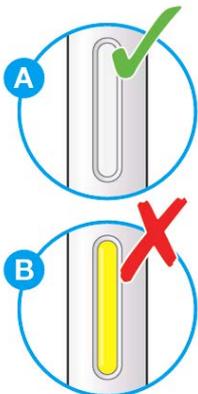
① Look at the label on the pen.

- Check that you have the correct product and the correct dose.
- Check the use by date: do not use if this date has passed.



② Look at the window.

- Check the liquid is clear, colourless to pale yellow and free from particles - if not, do not use (see picture A).
- You may see an air bubble. This is normal.
- Do not use if the window appears solid yellow (see picture B).

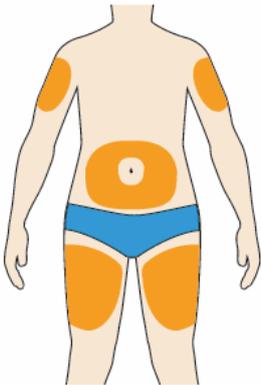


③ Let the pen warm up at room temperature for 30 to 40 minutes.

- Do not heat the pen, let it warm up on its own.
- Use the pen as soon as possible after it has warmed up.
- Do not put the pen back in the refrigerator.

④ Prepare the injection site.

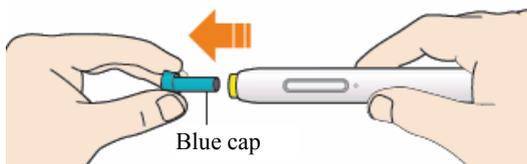
- Wash your hands with soap and water and dry with a towel.
- You can inject into your:
 - thigh
 - belly (except for the 5 cm area around your navel)
 - outer side of your upper arm
 (See picture).
- You can stand or sit to give yourself an injection.
- Clean skin in the injection area with an alcohol wipe.
- Do not use skin that is tender, hard, red or hot.
- Do not use any area near a visible vein.
- Use a different spot each time you inject.
- Do not inject Praluent with other injectable medicines at the same spot.



STEP B: How to inject

① After completing all steps in “Step A: Getting ready for an injection”, pull off the blue cap

- Do not pull off the cap until you are ready to inject.
- Do not put the blue cap back on.



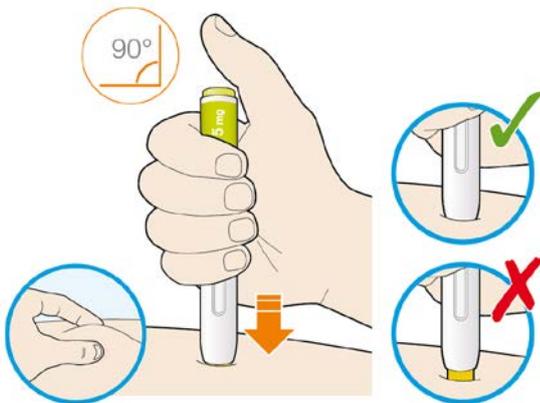
② Hold the Praluent pen like this.

- Do not touch the yellow safety cover.
- Make sure you can see the window.



③ Press the yellow safety cover on your skin at roughly a 90° angle.

- Press and firmly hold the pen against your body until the yellow safety cover is no longer visible. The pen will not work if the yellow safety cover is not depressed fully.
- If needed, pinch the skin to make sure the injection site is firm.



④ Push and immediately release the green button with your thumb.

- You will hear a click. Your injection has now started.
- The window will start to turn yellow.



⑤ Keep holding the pen against your skin after releasing the button

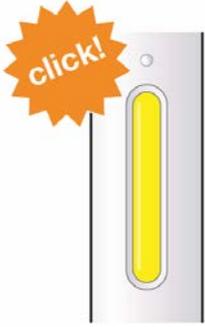
- The injection may take up to 20 seconds.



⑥ Check if the window has turned yellow, before removing the pen.

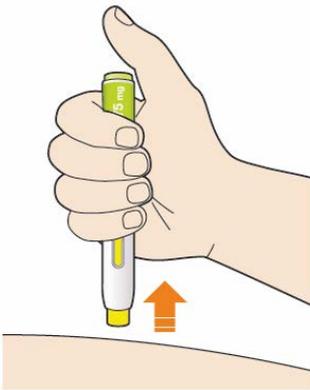
- Do not remove the pen until the entire window has turned yellow.
- Your injection is complete, when the window has turned completely yellow, you may hear a second click.

- If the window does not turn completely yellow, call sanofi-aventis for help. Do not give yourself a second dose without speaking to your doctor, pharmacist or nurse.



⑦ **Pull pen away from your skin.**

- Do not rub the skin after the injection.
- If you see any blood, press a cotton ball or gauze on the site until the bleeding stops.



⑧ **Throw away pen and cap**

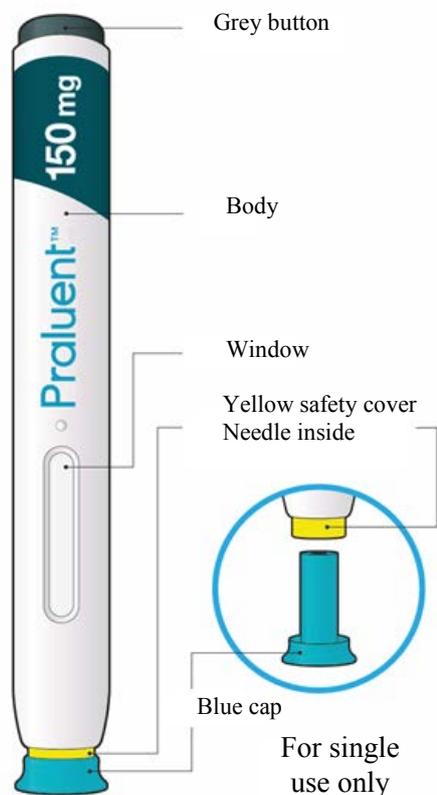
- Do not put the blue cap back on.
- Throw away pen and cap into a puncture-resistant container immediately after use.
- Ask your doctor, pharmacist or nurse how to throw away the container.
- Always keep the container out of the sight and reach of children.



Praluent 150 mg solution for injection in a pre-filled pen alirocumab

Instructions for use

The parts of the Praluent pen are shown in this picture.



Important information

- The device is a single use pre-filled pen. It contains 150 mg of Praluent (alirocumab) in 1 ml.
- The medicine is injected under your skin and can be given by yourself or someone else (caregiver).
- This pen can only be used for one single injection, and must be thrown away after use.

Do

- ✓ Keep the Praluent pen out of the sight and reach of children.
- ✓ Read all of the instructions carefully before using the Praluent pen.
- ✓ Follow these instructions every time you use a Praluent pen.
- ✓ Store unused pens in the refrigerator at 2°C to 8°C. For detailed storage conditions see separate package leaflet for Praluent.

Do not

- ✗ Do not touch the yellow safety cover.
- ✗ Do not use the pen if it has been dropped or damaged.
- ✗ Do not use the pen if the blue cap is missing or not securely attached.
- ✗ Do not re-use a pen.
- ✗ Do not shake the pen.
- ✗ Do not freeze the pen.
- ✗ Do not expose the pen to direct sunlight.

Keep this leaflet. If you have questions, ask your doctor, pharmacist or nurse or call the sanofi-aventis number on the package leaflet.

STEP A: Getting ready for an injection

Before you start you will need:

- the Praluent pen
- alcohol wipes
- cotton ball or gauze
- a puncture-resistant container (see Step B, 8).

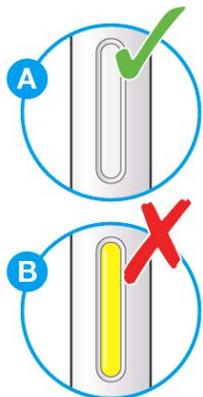
① Look at the label on the pen.

- Check that you have the correct product and the correct dose.
- Check the use by date: do not use if this date has passed.



② Look at the window.

- Check the liquid is clear, colourless to pale yellow and free from particles - if not, do not use (see picture A).
- You may see an air bubble. This is normal.
- Do not use if the window appears solid yellow (see picture B).



③ Let the pen warm up at room temperature for 30 to 40 minutes.

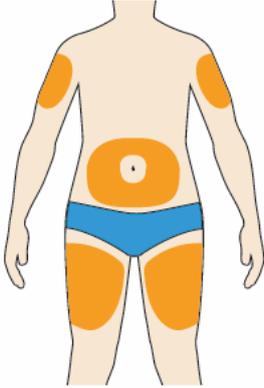
- Do not heat the pen, let it warm up on its own.
- Use the pen as soon as possible after it has warmed up.
- Do not put the pen back in the refrigerator.

④ Prepare the injection site.

- Wash your hands with soap and water and dry with a towel.
- You can inject into your:
 - thigh
 - belly (except for the 5 cm area around your navel)

- outer side of your upper arm
(See picture).

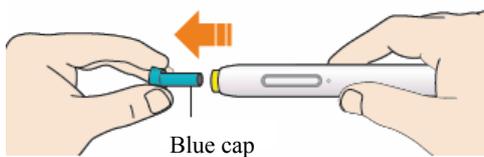
- You can stand or sit to give yourself an injection.
- Clean skin in the injection area with an alcohol wipe.
- Do not use skin that is tender, hard, red or hot.
- Do not use any area near a visible vein.
- Use a different spot each time you inject.
- Do not inject Praluent with other injectable medicines at the same spot.



STEP B: How to inject

① After completing all steps in “Step A: Getting ready for an injection”, pull off the blue cap

- Do not pull off the cap until you are ready to inject.
- Do not put the blue cap back on.



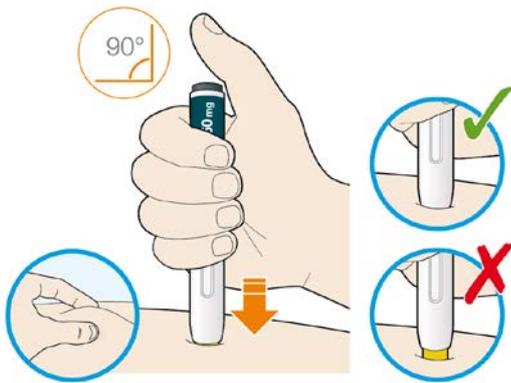
② Hold the Praluent pen like this.

- Do not touch the yellow safety cover.
- Make sure you can see the window.



③ Press the yellow safety cover on your skin at roughly a 90° angle.

- Press and firmly hold the pen against your body until the yellow safety cover is no longer visible. The pen will not work if the yellow safety cover is not depressed fully.
- If needed, pinch the skin to make sure the injection site is firm.



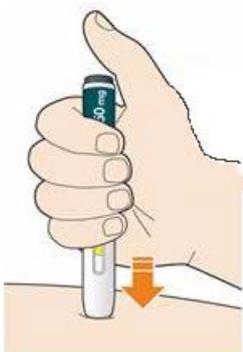
④ Push and immediately release the grey button with your thumb.

- You will hear a click. Your injection has now started.
- The window will start to turn yellow.



⑤ Keep holding the pen against your skin after releasing the button

- The injection may take up to 20 seconds.



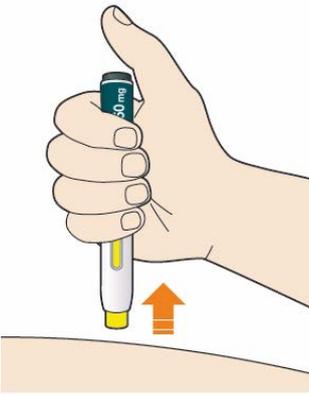
⑥ Check if the window has turned yellow, before removing the pen.

- Do not remove the pen until the entire window has turned yellow.
- Your injection is complete, when the window has turned completely yellow, you may hear a second click.
- If the window does not turn completely yellow, call sanofi-aventis for help. Do not give yourself a second dose without speaking to your doctor, pharmacist or nurse.



⑦ Pull pen away from your skin.

- Do not rub the skin after the injection.
- If you see any blood, press a cotton ball or gauze on the site until the bleeding stops.



⑧ Throw away pen and cap

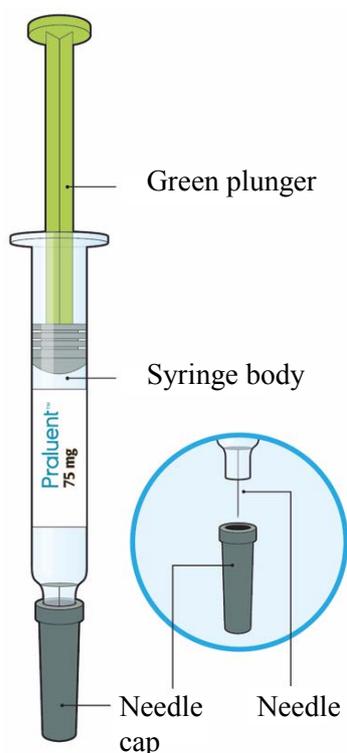
- Do not put the blue cap back on.
- Throw away pen and cap into a puncture-resistant container immediately after use.
- Ask your doctor, pharmacist or nurse how to throw away the container.
- Always keep the container out of the sight and reach of children.



Praluent 75 mg solution for injection in a pre-filled syringe alirocumab

Instructions for use

The parts of the Praluent syringe are shown in this picture.



Important information

- The device is a single use pre-filled syringe. It contains 75 mg of Praluent (alirocumab) in 1 ml.
- The medicine is injected under your skin and can be given by yourself or someone else (caregiver).
- This syringe can only be used for one single injection, and must be thrown away after use.

Do

- ✓ Keep the Praluent syringe out of the sight and reach of children.
- ✓ Read all of the instructions carefully before using the Praluent syringe.
- ✓ Follow these instructions every time you use a Praluent syringe.
- ✓ Store unused syringes in the refrigerator at 2°C to 8°C. For detailed storage conditions see separate package leaflet for Praluent.

Do not

- ✗ Do not touch the needle.
- ✗ Do not use the syringe if it has been dropped or damaged.
- ✗ Do not use the syringe if the grey needle cap is missing or not securely attached.
- ✗ Do not re-use a syringe.
- ✗ Do not shake the syringe.
- ✗ Do not freeze the syringe.
- ✗ Do not expose syringe to direct sunlight.

Keep this leaflet. If you have questions, ask your doctor, pharmacist or nurse or call the sanofi-aventis number on the package leaflet.

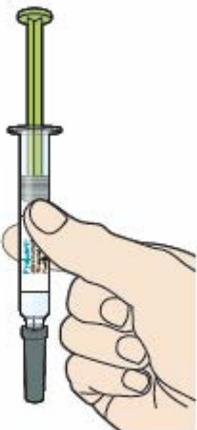
STEP A: Getting ready for an injection

Before you start you will need:

- the Praluent syringe
- alcohol wipes
- cotton ball or gauze
- a puncture-resistant container (see Step B, 6).

① Before you start.

- Take the syringe out of the packaging by holding the syringe body.



② Look at the label on the syringe.

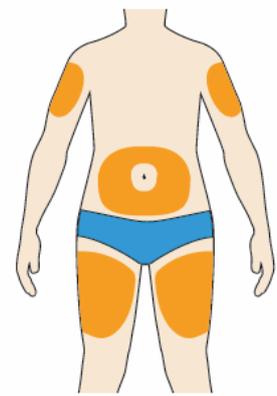
- Check that you have the correct product and the correct dose (green plunger for 75 mg/ml).
- Check the use by date and do not use if this date has passed.
- Check the liquid is clear, colourless to pale yellow and free from particles; if not, do not use.
- Check that the syringe is not open or damaged.

③ Let the syringe warm up at room temperature for 30 to 40 minutes.

- Do not heat the syringe, let it warm up on its own.
- Use the syringe as soon as possible after it has warmed up.
- Do not put the syringe back in the refrigerator.

④ Prepare the injection site.

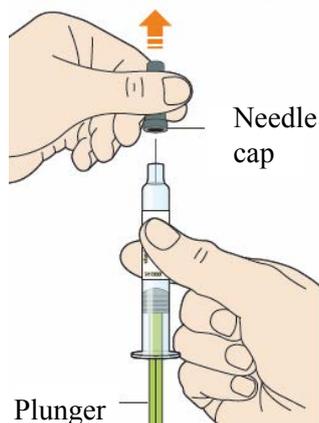
- Wash your hands with soap and water and dry with a towel.
- You can inject into your:
 - thigh
 - belly (except for the 5 cm area around your navel)
 - outer side of your upper arm(See picture).
- You can stand or sit to give yourself an injection.
- Clean skin in the injection area with an alcohol wipe.
- Do not use skin that is tender, hard, red or hot.
- Do not use any area near a visible vein.
- Use a different spot each time you inject.
- Do not inject Praluent with other injectable medicines at the same spot.



STEP B: How to inject

① After completing all steps in “Step A: Getting ready for an injection”, pull off the needle cap.

- Do not pull off the cap until you are ready to inject.
- Hold the syringe in the middle of the syringe body with the needle pointing away from you.
- Keep your hand away from the plunger.
- You may see an air bubble. This is normal. Do not get rid of any air bubbles in the syringe before the injection.
- Do not put the grey cap back on.



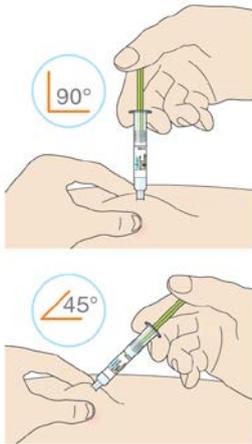
② If needed pinch the skin.

- Use your thumb and first finger to pinch a fold of skin at the injection site.
- Hold the skin like this for the whole injection.



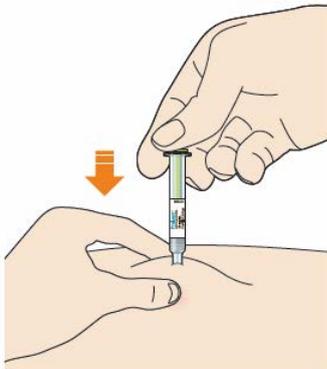
③ Insert the needle into the fold of skin with a quick dart-like motion.

- Use a 90° angle if you can pinch 5 cm of skin.
- Use a 45° angle if you can only pinch 2 cm of skin.



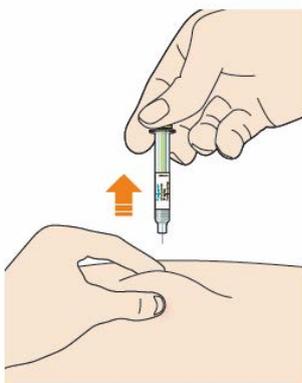
④ Push the plunger down.

- Inject all of the solution by slowly and steadily pushing down the plunger.



⑤ Before you remove the needle check the syringe is empty.

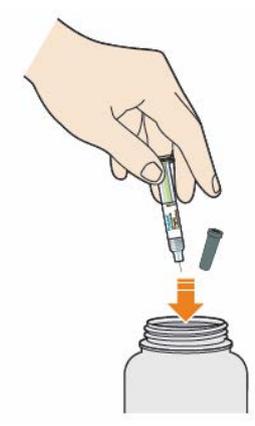
- Do not remove the syringe until it is completely empty.
- Pull the needle out of the skin at the same angle as it was inserted.
- Do not rub the skin after the injection.
- If you see any blood, press a cotton ball or gauze on the site until the bleeding stops.



⑥ Throw away syringe and cap

- Do not put the grey needle cap back on.
- Do not re-use the syringe.
- Throw away syringe and cap into a puncture-resistant container immediately after use.
- Ask your doctor, pharmacist or nurse how to throw away the container.

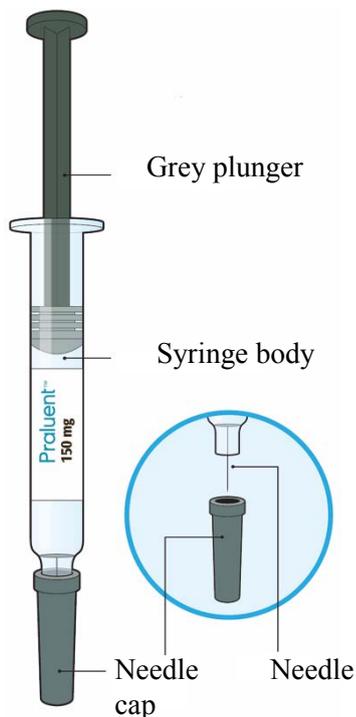
- Always keep the container out of the sight and reach of children.



Praluent 150 mg solution for injection in a pre-filled syringe alirocumab

Instructions for use

The parts of the Praluent syringe are shown in this picture.



Important information

- The device is a single use pre-filled syringe. It contains 150 mg of Praluent (alirocumab) in 1 ml.
- The medicine is injected under your skin and can be given by yourself or someone else (caregiver).
- This syringe can only be used for one single injection, and must be thrown away after use.

Do

- ✓ Keep the Praluent syringe out of the sight and reach of children.
- ✓ Read all of the instructions carefully before using the Praluent syringe.
- ✓ Follow these instructions every time you use a Praluent syringe.
- ✓ Store unused syringes in the refrigerator at 2°C to 8°C. For detailed storage conditions see separate package leaflet for Praluent.

Do not

- ✗ Do not touch the needle.
- ✗ Do not use the syringe if it has been dropped or damaged.
- ✗ Do not use the syringe if the grey needle cap is missing or not securely attached.
- ✗ Do not re-use a syringe.
- ✗ Do not shake the syringe.
- ✗ Do not freeze the syringe.
- ✗ Do not expose syringe to direct sunlight.

Keep this leaflet. If you have questions, ask your doctor, pharmacist or nurse or call the sanofi-aventis number on the package leaflet.

STEP A: Getting ready for an injection

Before you start you will need:

- the Praluent syringe
- alcohol wipes
- cotton ball or gauze
- a puncture-resistant container (see Step B, 6).

① Before you start.

- Take the syringe out of the packaging by holding the syringe body.



② Look at the label on the syringe.

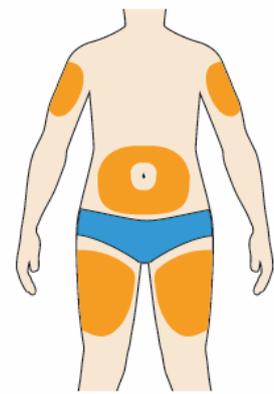
- Check that you have the correct product and the correct dose (grey plunger for 150 mg/ml).
- Check the use by date and do not use if this date has passed.
- Check the liquid is clear, colourless to pale yellow and free from particles; if not, do not use.
- Check that the syringe is not open or damaged.

③ Let the syringe warm up at room temperature for 30 to 40 minutes.

- Do not heat the syringe, let it warm up on its own.
- Use the syringe as soon as possible after it has warmed up.
- Do not put the syringe back in the refrigerator.

④ Prepare the injection site.

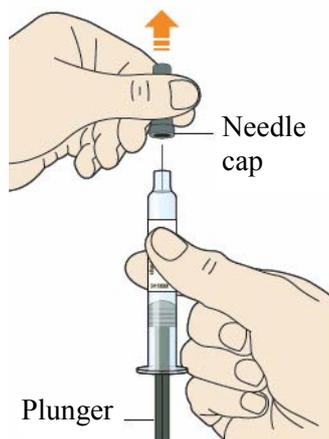
- Wash your hands with soap and water and dry with a towel.
- You can inject into your:
 - thigh
 - belly (except for the 5 cm area around your navel)
 - outer side of your upper arm(See picture).
- You can stand or sit to give yourself an injection.
- Clean skin in the injection area with an alcohol wipe.
- Do not use skin that is tender, hard, red or hot.
- Do not use any area near a visible vein.
- Use a different spot each time you inject.
- Do not inject Praluent with other injectable medicines at the same spot.



STEP B: How to inject

① After completing all steps in “Step A: Getting ready for an injection”, pull off the needle cap.

- Do not pull off the cap until you are ready to inject.
- Hold the syringe in the middle of the syringe body with the needle pointing away from you.
- Keep your hand away from the plunger.
- You may see an air bubble. This is normal. Do not get rid of any air bubbles in the syringe before the injection.
- Do not put the grey cap back on.



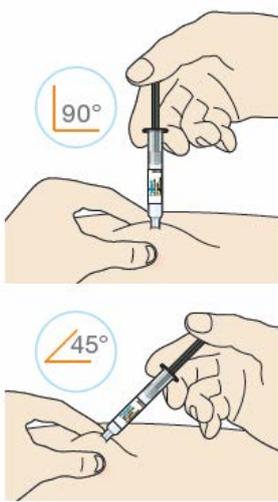
② If needed pinch the skin.

- Use your thumb and first finger to pinch a fold of skin at the injection site.
- Hold the skin like this for the whole injection.



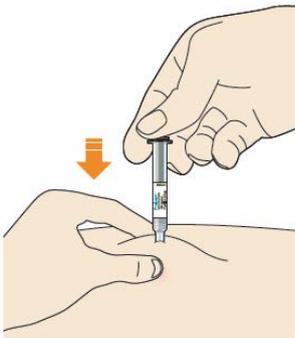
③ Insert the needle into the fold of skin with a quick dart-like motion.

- Use a 90° angle if you can pinch 5 cm of skin.
- Use a 45° angle if you can only pinch 2 cm of skin.



④ Push the plunger down.

- Inject all of the solution by slowly and steadily pushing down the plunger.



⑤ Before you remove the needle check the syringe is empty.

- Do not remove the syringe until it is completely empty.
- Pull the needle out of the skin at the same angle as it was inserted.
- Do not rub the skin after the injection.
- If you see any blood, press a cotton ball or gauze on the site until the bleeding stops.



⑥ Throw away syringe and cap

- Do not put the grey needle cap back on.
- Do not re-use the syringe.
- Throw away syringe and cap into a puncture-resistant container immediately after use.

- Ask your doctor, pharmacist or nurse how to throw away the container.
- Always keep the container out of the sight and reach of children.



▼ 本医薬品は追加モニタリングの対象である。このことにより、新たな安全性情報の迅速な特定が可能になる。医療専門家は、あらゆる副作用疑いを報告することが求められている。副作用の報告方法については、4.8項を参照のこと。

1 医薬品の名称

プレフィルドペン入り PRALUENT 75 mg 注射液
プレフィルドペン入り PRALUENT 150 mg 注射液
プレフィルドシリンジ入り PRALUENT 75 mg 注射液
プレフィルドシリンジ入り PRALUENT 150 mg 注射液

2 組成（成分及び含量）

75 mg/mL 注射液

1 mL 使い捨てプレフィルドペン 1 本中に alirocumab 75 mg を含有する。
1 mL 使い捨てプレフィルドシリンジ 1 本中に alirocumab 75 mg を含有する。

150 mg/mL 注射液

1 mL 使い捨てプレフィルドペン 1 本中に alirocumab 150 mg を含有する。
1 mL 使い捨てプレフィルドシリンジ 1 本中に alirocumab 150 mg を含有する。

alirocumab は、ヒト IgG1 モノクローナル抗体であり、チャイニーズハムスター卵巣細胞より遺伝子組換え DNA 技術によって製造される。

添加物の一覧については、6.1項を参照のこと。

3 剤型

注射液（注射剤）

透明で無色～微黄色の溶液

4 臨床的特徴

4.1 適応症

Praluent は原発性高コレステロール血症（ヘテロ接合体性家族性及び非家族性）又は混合型脂質異常症を有する成人患者に、食事療法の補助として以下のとおり適応される。

- ・最大耐用量のスタチンで LDL-C 管理目標値に達していない患者に、スタチン療法又はスタチン及び他の脂質低下療法との併用で使用する。
- ・スタチン不応の患者又はスタチンが禁忌の患者には、単剤又は他の脂質低下療法との併用で使用する。

心血管性疾患の罹患率及び死亡率に対する PRALUENT の影響はまだ確定していない。

4.2 投与量及び投与方法

投与量

Praluent を使用する前に、二次性の高脂血症や混合型脂質異常症（ネフローゼ症候群や甲状腺機能低下症等）は除くこと。

Praluent の通常開始用量は 75 mg の 2 週毎（Q2W）の皮下投与である。より大きな LDL-C 低下 (>60%) が必要な患者には、150 mg の Q2W 投与から開始してもよい。

Praluent の用量はベースラインの LDL-C 値、治療目標や反応性などの患者特性に応じ、適宜増減できる。脂質値は、通常 LDL-C が定常状態となる投与開始又は用量変更後 4 週時に評価でき、それに応じ用量調節される（増量又は減量）。

期待どおりの LDL-C 低下を達成するために必要な最小用量を投与すること。

投与を忘れた場合は、可能な限り早く投与し、以後は投与を忘れた日から 2 週後に投与を再開すること。

特定の集団

小児等

小児及び 18 歳未満の青年に対する PRALUENT の安全性及び有効性は確立していない。データが得られていない。

高齢者

高齢患者に対する用量調整は不要である。

肝機能障害

軽度又は中等度肝機能障害の患者に対する用量調整は不要である。重度肝機能障害の患者では、データが得られていない。

腎機能障害

軽度又は中等度腎機能障害の患者では用量を調整する必要はない。重度腎機能障害の患者では、データがほとんど得られていない（5.2 項を参照のこと）。

体重

患者の体重に応じた用量調整は不要である。

投与方法

皮下投与である。

PRALUENT は、大腿部、腹部、上腕部のいずれかに皮下注射する。

毎回の注射ごとに部位を順番に変えることが推奨される。

PRALUENT は、サンバーン、皮膚の発疹、炎症、もしくは皮膚感染などの活動性皮膚疾患又は損傷のある部位に注射してはならない。

PRALUENT と他の注射剤を同じ注射部位で同時投与してはならない。

患者が PRALUENT を自己注射したり、養育者が患者に PRALUENT を投与する前には、正しい皮下注射方法について医療専門家による指導を受けること。

本剤の取扱い前の注意

PRALUENT は、使用する前に室温に戻すこと。PRALUENT が室温に戻ったら、できる限り早く使用すること。（6.6 項を参照のこと）。

プレフィルドペン及びプレフィルドシリンジはそれぞれ単回使用のみである。

4.3 禁忌

本剤の有効成分又は 6.1 項に記載の添加物に対する過敏症。

4.4 特別な警告及び使用上の注意

アレルギー反応

臨床試験では、そう痒症や、過敏症、貨幣状湿疹、蕁麻疹、過敏性血管炎などの稀だが時として重篤なアレルギー反応を含む全身性アレルギー反応が報告されている（4.8 項を参照のこと）。重篤なアレルギー反応の兆候又は症状が認められた場合は、PRALUENT の投与を中止し、兆候・症状に対する適切な治療を開始しなければならない（4.3 項を参照のこと）。

腎障害

臨床試験では、重度の腎障害（eGFR < 30 mL/min/1.73m²）の患者データは限られていた（5.2 項を参照のこと）。重度の腎障害患者には注意して使用すること。

肝障害

重度の肝障害（Child-Pugh C）患者においては試験されていない（5.2 項を参照のこと）。重度の肝障害患者には注意して使用すること。

4.5 他の薬物との相互作用及びその他の相互作用

他の薬剤に対する alirocumab の影響

alirocumab は生物学的医薬品であるため、本剤が他の医薬品に及ぼす薬物動態的な影響及びシトクロム P450 酵素への影響は予想されていない。

他の薬剤が alirocumab に及ぼす影響

スタチン又は他の脂質修飾療法は、alirocumab が標的とする蛋白質 PCSK9 の産生を増加させることが知られている。これにより標的介在性のクリアランスは増加し alirocumab の全身曝露量は減少する。alirocumab 単独療法と比較し、スタチン、エゼチミブ、フェノフィブラートと併用した時、alirocumab の曝露量はそれぞれ約 40%、約 15%、約 35%減少する。ただし、alirocumab を 2 週毎に投与する場合は LDL-C 低下は投与間隔の間維持される。

4.6 受胎能、妊娠及び授乳

妊娠

妊婦に対する PRALUENT 投与のデータは得られていない。alirocumab は組換え IgG1 抗体であり、そのため胎盤関門を通過すると考えられる (5.3 項を参照のこと)。動物試験では、妊娠の維持又は胚胎児発生に対する直接又は間接の有害作用は認められていない。母体毒性はサルではみられなかったが、臨床用量を超過する用量でラットにおいて認められ、またサルの出生児では抗原惹起に対する二次抗体応答の低下がみられた (5.3 項を参照のこと)。女性の臨床条件により alirocumab 投与が必要でない限り妊娠中の PRALUENT の使用は推奨されない。

授乳

alirocumab がヒト母乳中に排出されるかどうかは不明である。ヒト免疫グロブリン G (IgG) はヒト母乳中に排出され、特に初乳に排出される；PRALUENT のこの期間中の授乳婦への使用は推奨されない。残りの授乳期間は、曝露は低いと考えられる。母乳で育てた乳児への影響は不明なため、授乳を中止するか、もしくは、PRALUENT を中止するかを判断すること。

受胎能

動物試験では、受胎能の代理マーカーへの悪影響は認められなかった (5.3 項を参照)。ヒトの受胎能への悪影響に関するデータはない。

4.7 運転及び機械操作能力への影響

本剤が運転及び機械操作能力に与える影響は全くないか、あっても無視できるものである。

4.8 副作用

安全性プロファイルの要約

最も頻度の高い副作用は、注射部位の局所反応、上気道徴候及び症状、そう痒症であった。PRALUENT を投与した患者において、投与中止に至った最も頻度の高い副作用は、注射部位の局所反応であった。

第 3 相プログラムで使用された 2 用量 (75 mg と 150 mg) 間の安全性プロファイルに差は認められなかった。

副作用一覧表

副作用を器官別大分類に示す。発現頻度の区分は以下のとおり：非常に多く認められた ($\geq 1/10$)、多く認められた ($\geq 1/100 \sim < 1/10$)、あまり認められなかった ($\geq 1/1,000 \sim < 1/100$)、まれな ($\geq 1/10,000 \sim 1/1,000$)、非常にまれな ($< 1/10,000$)、不明 (利用可能なデータから推定することが不可能)。

併合した比較対照試験における alirocumab 投与患者では、以下の副作用が報告された。

表 1 - 併合した比較対照試験における alirocumab 投与患者で報告された副作用

器官別大分類	多く認められた	まれな
免疫系障害		過敏症、過敏性血管炎
呼吸器、胸郭および縦隔障害	上気道徴候及び症状*	

皮膚および皮下組織障害	そう痒症	蕁麻疹、貨幣状湿疹
一般・全身障害および投与部位の状態	注射部位反応**	

* 主に口腔咽頭痛、鼻漏、くしゃみを含む

** 紅斑/発赤、そう痒、腫脹、疼痛/圧痛を含む

特定の副作用に関する説明

注射部位の局所反応

注射部位の局所反応（紅斑/発赤、そう痒、腫脹、疼痛/圧痛）が報告された患者は、alirocumab 群で 6.1%、対照（プラセボ注射）群で 4.1%であった。ほとんどの注射部位反応は、一過性で軽度であった。注射部位の局所反応による試験治療中止率は、2 群間で同等であった（alirocumab 群 0.2%、対照群 0.3%）。

全身性アレルギー反応

全身性アレルギー反応の報告頻度は、主にそう痒症の発現頻度の差によるものであり、alirocumab 群（患者の 8.1%）の方が対照群（患者の 7.0%）より高かった。観察されたそう痒症は、通常、軽度かつ一過性であった。また、比較対照試験では、過敏症、貨幣状湿疹、蕁麻疹、過敏性血管炎などの稀だが時として重篤なアレルギー反応が報告されている。（4.4 項参照）

特定の集団

高齢者

75 歳以上の患者では安全性の懸念は観察されなかったが、この年齢群でのデータは限られている。比較対照試験では、PRALUENT 投与患者 1158 例（34.7%）が 65 歳以上、PRALUENT 投与患者 241 例（7.2%）が 75 歳以上であった。加齢に伴う安全性と有効性の有意差は認められなかった。

LDL-C 値<25 mg/dL (<0.65 mmol/L)

併合した比較対照試験では、PRALUENT 投与患者 3340 例中 796 例（23.8%）の LDL-C 値が 2 回連続で 25 mg/dL (0.65 mmol/L) を下回り、うち 288 例（8.6%）では LDL-C 値が 2 回連続で 15 mg/dL (<0.39 mmol/L) を下回った。これらは、大抵、ベースラインの LDL-C 値又は治療に対する反応にかかわらず、PRALUENT 150 mg の Q2W 投与を開始、継続した場合にみられた。これらの LDL-C 値に関連した副作用は確認されなかった。

免疫原性/抗薬物抗体 (ADA)

第 3 相試験では、試験治療下で発現した ADA 反応が、対照群（プラセボ又はエゼチミブ）の 0.6%に比べて、alirocumab 投与患者の 4.8%でみられた。これらの患者の大半には、中和活性を伴わない一過性の低力価 ADA 反応がみられた。ADA 陰性の患者に比べて、ADA 陽性の患者では、注射部位反応の発現率が高かったことを除き、alirocumab の曝露量、有効性、安全性に差がみられなかった。中和抗体 (NAb) が発現した患者はわずか 1.2%で、いずれも alirocumab 群の患者であった。これらの患者のほとんどは、検体が 1 回だけ中和抗体陽性を示した。検体が NAb 陽性を 2 回以上示した患者は 10 例（0.3%）のみであった。このデータからは、NAb の存在と LDL-C 減少効果又は安全性との相関は示唆されない。

免疫原性のデータは、ADA 分析法の感度と特異度やその他の因子に高度に依存する。

副作用疑いの報告

医薬品承認後の副作用疑いの報告は重要である。このことにより、その医薬品のベネフィットとリスクのバランスのモニタリング継続が可能になる。医療専門家は、付属文書 V に記載の全国報告システム (national reporting system) を介して、あらゆる副作用疑いを報告することが求められている。

4.9 過量投与

比較対照試験では、推奨される Q2W の投与スケジュールより頻回の投与に伴う安全性の問題は確認されなかった。PRALUENT の過量投与に対する特定の治療はない。過量投与の事象に対しては、症候的に対症療法を適宜行うこと。

5 薬理学的特性

5.1 薬力学的特性

薬効分類名：未指定、ATC コード：未指定

作用機序

alirocumab は、高い親和性及び特異性で前駆タンパク質転換酵素サブチリシン/ケキシシン 9 型 (PCSK 9) と結合する完全ヒト IgG1 モノクローナル抗体である。PCSK9 は、肝細胞の表面で低比重リポ蛋白受容体 (以下「LDLR」) に結合し、肝臓内で LDLR の分解を促す。LDLR は、血中の LDL を除去する主な受容体であるため、PCSK9 によって LDLR 値が減少すると血中の LDL-C 値が増加する。alirocumab は、PCSK9 の LDLR への結合を阻害することによって、LDL の除去に利用できる LDLR 数を増やし、その結果、LDL-C 値が減少する。

また、LDLR は、トリグリセリド高含有 VLDL レムナントリポ蛋白と中間比重リポ蛋白 (IDL) を結合させる。したがって、Apo B、non-HDL-C 及び TG の減少からも明らかのように、alirocumab を投与すると、これらのレムナントリポ蛋白を減少させることができる。alirocumab は Lp(a) も減少させるが、これはアポリポ蛋白に結合する LDL の一種である。しかし、LDLR は Lp(a) に対する親和性が低いことが明らかになっているため、alirocumab が Lp(a) を減少させる正確なメカニズムは十分に解明されていない。

ヒトの遺伝学的研究では、機能喪失型又は機能獲得型変異のある PCSK9 変異体が同定されている。単一对立遺伝子 PCSK9 機能喪失型変異保因者の方が LDL-C 値は低く、冠動脈性心疾患の有意に低い発生率と相関した。2 個の対立遺伝子に PCSK9 機能喪失型変異があり、LDL-C 値が極めて低く、HDL-C 値と TG 値は正常範囲内にあると報告された人は少ない。逆に、PCSK9 遺伝子における機能獲得型変異は、LDL-C 値が高く、家族性高コレステロール血症の臨床診断を受けた患者で同定されている。

14 週間の多施設共同二重盲検プラセボ対照試験では、PCSK9 遺伝子の機能獲得型変異に起因する heFH 患者 13 例を、alirocumab 150 mg Q2W 又はプラセボに無作為に割付けた。ベースライン時 LDL-C の平均値は、151.5 mg/dL (3.90 nmol/L) であった。ベースラインと比べた 2 週時の平均 LDL-C 減少率は、プラセボ投与患者の 8.8% に比べて、alirocumab 投与患者では 62.5% であった。全 alicumab 投与患者の場合では、ベースラインに比べた 8 週時の平均 LDL-C 減少率は 72.4% であった。

薬力学効果

in vitro 試験では、alirocumab が、PCSK9 存在下又は非存在下で Fc 介在性エフェクター機能を活性化させることはなく (抗体依存性細胞媒介性毒性と補体依存性細胞傷害)、PCSK9 に結合した alicumab では、補体蛋白に結合する能力を持つ可溶性免疫複合体は観察されなかった。

臨床的有効性及び安全性

第3 相臨床試験プログラムの要約

alirocumab の有効性は、高コレステロール血症（ヘテロ接合性家族性及び非家族性）又は混合型脂質異常症患者 5296 例を無作為化の対象とし、3188 例を alicumab に割付けた第3 相試験 10 件（プラセボ対照試験 5 件、エゼチミブ対照試験 5 件）で検討された。第3 相試験では、31%の患者が2型糖尿病、64%の患者が冠動脈性心疾患の既往をもっていた。試験 10 件中 3 件は、ヘテロ接合性家族性高コレステロール血症（heFH）患者に限定して実施された。第3 相プログラムでは、患者の大半が、他の脂質修飾療法の併用の有無を問わず、最大耐用量のスタチンを投与する基礎脂質修飾療法を受けており、心血管（CV）リスクが高いか、非常に高かった。スタチン非併用患者を対象とした試験 2 件のうち、1 件ではスタチン不耐性が確認された患者を対象としていた。

患者計 2416 例を対象とした試験 2 件（LONG TERM 及び HIGH FH）は、150 mg Q2W の投与のみを実施した。8 件の試験では、75 mg Q2W の投与が行われ、CV リスクのレベルに応じて既定されていた LDL-C 目標値に 8 週時点で達していなかった患者では、12 週時に基準に基づいて 150 mg Q2W に増量された。

すべての第3 相試験における主要有効性評価項目は、プラセボ又はエゼチミブに比べた、ベースラインから 24 週時点の平均 LDL-C 減少率であった。いずれの試験でも、その主要評価項目が達成された。概して、alirocumab の投与は、スタチン併用投与の有無を問わず、プラセボ/エゼチミブに比べて統計学的に有意な Total-C、non-HDL-C、Apo B 及び Lp(a) の減少率をもたらした。また、alirocumab はトリグリセリドを減少させ、プラセボに比べて HDL-C と Apo A-1 を増加させた。詳しい結果は、表 4 を参照のこと。LDL-C の減少は、年齢、性別、ボディ・マス・インデックス（BMI）、人種、ベースライン時の LDL-C 値、heFH 及び非 heFH 患者、混合型脂質異常症患者、ならびに糖尿病患者を問わずみられた。75 歳以上の患者において類似した効果がみられたが、データは限定的である。LDL-C の減少は、併用投与されたスタチンや用量にかかわらず、一定であった。12 週時と 24 週時の LDL-C が 70 mg/dL (1.81 mmol/L) を下回っていた患者が占める割合は、alirocumab 群の方がプラセボ群又はエゼチミブ群に比べて有意に高かった。基準に基づく増量レジメンが使用された試験では、患者の大半で 75 mg Q2W 投与中に既定の LDL-C 値の目標（患者の CV リスクのレベルに応じた）が達成され、患者の大半で 75 mg Q2W の投与が継続された。alirocumab の脂質減少効果は、初回投与後 15 日以内に認められ、4 週前後に最大効果が得られた。長期投与において、有効性は、試験治療期間を通して保たれた（LONG TERM 試験では最長 78 週間）。alirocumab を中止した後に、LDL-C のリバウンドは認められず、LDL-C 値は徐々にベースライン値に戻った。

75 mg Q2W 投与で開始し 12 週に増量できる 8 試験の規定の解析では、LDL-C 減少の平均は 44.5%～49.2%であった。150 mg Q2W 投与で開始し維持する 2 試験では、12 週時の LDL-C 低下の平均は 62.6%であった。増量が可能であった第3 相試験を併合した解析では、増量した患者のサブグループにおいて、12 週時の 75 mg Q2W から 150 mg Q2W への alicumab 増量により、スタチン基礎療法下の患者の LDL-C がさらに平均 14%減少した。スタチン基礎療法下でない患者では、alirocumab の増量によって LDL-C がさらに平均 3 %減少し、その効果の大半は増量後に LDL-C がさらに 10%以上減少した患者の約 25%で認められた。150 mg Q2W まで増量した患者の方が、平均ベースライン LDL-C は高かった。

心血管（CV）イベントの評価

主要心血管有害事象（MACE、即ち CHD による死亡、心筋梗塞、虚血性脳卒中、入院を要する不安定狭心症）を主要評価項目として判定する心血管系転帰試験は現在進行中である。

併合した第3 相試験の既定の解析では、冠動脈性心疾患（CHD）による死亡、心筋梗塞、虚血性脳卒中、入院を要する不安定狭心症、うっ血性心不全による入院、ならびに血行再建といった、判定で確認された試験治療下で発現した CV イベントが、alirocumab 群の 110 例（3.5%）と対照群（プラセボ又は実対照薬）の 53 例（3.0%）で報告され、ハザード比（HR）は 1.08（95% CI、0.78～1.50）であった。

判定で確認された MACE が、alirocumab 群では 3182 例中 52 例 (1.6%) で、対照群 (プラセボ又は実対照薬) では 1792 例中 33 例 (1.8%) で発現し、HR は 0.81 (95% CI、0.52~1.25) であった。

LONG TERM 試験の規定の最終解析では、判定で確認された試験治療下で発現した CV イベントが、alirocumab 群では 1550 例中 72 例 (4.6%)、プラセボ群では 788 例中 40 例 (5.1%) で発現した。判定で確認された MACE は、alirocumab 群では 1550 例中 27 例 (1.7%)、プラセボ群では 788 例中 26 例 (3.3%) であった。ハザード比は事後に計算された。すべての CV イベントでは HR=0.91 (95% CI、0.62~1.34)、MACE では HR=0.52 (95% CI、0.31~0.90) であった。

全死因死亡率

第 3 相試験における全死因死亡率は、alirocumab 群で 0.6% (3182 例中 20 例)、対照群で 0.9% (1792 例中 17 例) であった。これらの患者の大半における主な死因は CV イベントであった。

スタチンとの併用療法

原発性高コレステロール血症又は混合型脂質異常症患者対象のプラセボ対照第 3 相試験 (スタチン基礎療法下)

LONG TERM 試験

この 18 ヶ月間の多施設共同二重盲検プラセボ対照試験は、他の脂質修飾療法の有無を問わず、CV リスクが高いか、非常に高く、最大耐用量のスタチンが投与されている原発性高コレステロール血症患者 2310 例を組入れた。既に行われていた脂質修飾療法に加えて、用量 150 mg Q2W の alirocumab 又はプラセボを投与した。LONG TERM 試験の対象は、heFH 患者が 17.7%、2 型糖尿病患者が 34.6%、及び冠動脈性心疾患の既往歴を有する患者が 68.6% であった。ベースラインから 24 週時までの LDL-C 変化率のプラセボに比した平均差は、-61.9% であった (95% CI : -64.3%、-59.4% ; p 値 : < 0.0001) 。詳細な結果については、表 2 を参照のこと。12 週時の LDL-C が 70 mg/dL (1.81 mmol/L) を下回っていた患者は、プラセボ群の 7.2% に比べて、alirocumab 群は 82.1% であった。24 週の時点で、すべての脂質/リポ蛋白において、プラセボとの統計学的な有意差があった。

COMBO I 試験

この 52 週間の多施設共同二重盲検プラセボ対照試験では、他の脂質修飾療法の有無を問わず、CV リスクが非常に高く、最大耐用量のスタチン投与で既定の LDL-C 目標値に達しなかった患者 311 例を組入れた。先行する脂質修飾療法に加えて、75 mg Q2W の alirocumab 又はプラセボを投与した。alirocumab の 150 mg Q2W への増量は、LDL-C が 70 mg/dL (1.81 mmol/L) 以上の患者で 12 週時に実施した。平均ベースライン LDL-C は、alirocumab 群で 100.2 mg/dL、プラセボ群で 106.0 mg/dL であった。ベースラインから 24 週時までの LDL-C 変化率のプラセボに比した平均差は、-45.9% であった (95% CI : -52.5%~ -39.3% ; p 値 : < 0.0001) 。詳細な結果については、表 2 を参照のこと。12 週時 (増量前) の LDL-C が 70 mg/dL (1.81 mmol/L) を下回っていた患者は、プラセボ群の 11.3% に比べて、alirocumab 群では 76.0% であった。12 週以降も試験治療を行った患者 32 例 (16.8%) では、用量を 150 mg Q2W に増量した。12 週時に増量を行った患者のサブグループでは、24 週時の LDL-C が平均でさらに 22.8% 減少した。24 週の時点で、TG 及び Apo A-1 を除くすべての脂質/リポ蛋白において、プラセボとの統計学的な有意差があった。

ヘテロ接合性家族性高コレステロール血症 (heFH) 患者対象のプラセボ対照第 3 相試験 (スタチン基礎療法下)

FH I 試験及び FH II 試験

18 ヶ月間の多施設共同二重盲検プラセボ対照試験 2 件では、他の脂質修飾療法の有無を問わず、最大耐用量のスタチンが投与されている heFH 患者 732 例を組入れた。脂質修飾療法に加えて、alirocumab

75 mg Q2W 又はプラセボを投与した。alirocumab の 150 mg Q2W への増量は、LDL-C が 70 mg/dL (1.81 mmol/L) 以上の患者で 12 週時に実施した。ベースラインから 24 週時までの LDL-C 変化率のプラセボに比べた平均差は、-55.8%であった (95% CI : -60.0%、-51.6% ; p 値 : <0.0001)。詳細な結果については、表 2 を参照のこと。12 週時 (増量前) の LDL-C が 70 mg/dL (1.81 mmol/L) を下回っていた患者は、プラセボ群の 0.6%に比べて、alirocumab 群では 50.2%であった。12 週時に増量を行った患者のサブグループでは、24 週時の LDL-C が平均でさらに 15.7%減少した。24 週の時点で、すべての脂質/リポ蛋白において、プラセボとの統計学的な有意差があった。

HIGH FH 試験

3 件目の 18 ヶ月間に及ぶ多施設共同二重盲検プラセボ対照試験では、他の脂質修飾療法の有無を問わず、最大耐用量のスタチンが投与されており、ベースライン LDL-C が 160 mg/dL (4.14 mmol/L)以上の heFH 患者 106 例を組入れた。既に行われていた脂質修飾療法に加えて、150 mg Q2W の alicumab 又はプラセボを投与した。ベースラインから 24 週時までの LDL-C 変化率のプラセボに比べた平均差は、-39.1%であった (95% CI : -51.1%、-27.1% ; p 値 : <0.0001)。詳細な結果については、表 2 を参照のこと。その他すべての脂質/リポ蛋白の平均変化は、FH I 試験及び FH II 試験と同様であったが、TG、HDL-C 及び Apo A-1 では統計学的有意に達しなかった。

原発性高コレステロール血症又は混合型脂質異常症患者対象のエゼチミブ対照第 3 相試験 (スタチン基礎療法下)

COMBO II 試験

2 年間の多施設共同二重盲検エゼチミブ対照試験では、CV リスクが非常に高く、最大耐用量のスタチン投与中に既定の LDL-C 目標値に達しなかった患者 707 例を組入れた。先行スタチン療法に加えて、alirocumab 75 mg Q2W 又はエゼチミブ 10 mg 1 日 1 回を投与した。alirocumab の 150 mg Q2W への増量は、LDL-C が 70 mg/dL (1.81 mmol/L) 以上の患者で 12 週時に実施した。ベースラインから 24 週時までの LDL-C 変化率のエゼチミブと比べた平均差は、-29.8%であった (95% CI : -34.4%、-25.3% ; p 値 : <0.0001)。詳細な結果については、表 2 を参照のこと。12 週時 (増量前) の LDL-C が 70 mg/dL (1.81 mmol/L) を下回っていた患者は、エゼチミブ群の 46.2%に比べて、alirocumab 群では 77.2%であった。12 週時に増量を行った患者のサブグループでは、24 週時の LDL-C が平均でさらに 10.5%減少した。24 週の時点で、TG 及び Apo A-1 を除くすべての脂質/リポ蛋白において、エゼチミブとの統計学的な有意差があった。

単独療法又は非スタチン脂質修飾療法への追加

原発性高コレステロール血症患者対象のエゼチミブ対照第 3 相試験 (スタチン基礎療法なし)

ALTERNATIVE 試験

24 週間の多施設共同二重盲検エゼチミブ比較試験では、筋骨格関連症状によるスタチン不耐性が確認された患者 248 例を組入れた。alirocumab 75 mg Q2W 又はエゼチミブ 10 mg 1 日 1 回、もしくはアトルバスタチン 20 mg 1 日 1 回 (再投与群として) で投与した。LDL-C が 70 mg/dL (1.81 mmol/L) 以上又は 100 mg/dL (2.59 mmol/L) 以上の患者では、その CV リスクのレベルに応じて、12 週時に alicumab を 150 mg Q2W へ増量した。ベースラインから 24 週時までの LDL-C 変化率におけるエゼチミブとの平均差は、-30.4%であった (95% CI : -36.6%、-24.2% ; p 値 : <0.0001)。詳細な結果については、表 2 を参照のこと。12 週時 (増量前) の LDL-C が 70 mg/dL (1.81 mmol/L) を下回っていた患者は、エゼチミブ群の 0%に比べて、alirocumab 群では 34.9%であった。12 週時に増量を行った患者のサブグループでは、24 週時の LDL-C が平均でさらに 3.6%減少した。エゼチミブと比べた 24 週時における差は、LDL-C、total-C、non-HDL-C、Apo B 及び Lp(a)で、統計学的に有意であった。

本試験では、2 種類以上のスタチンに (うち 1 種類以上は最低認可用量で) 不耐であった患者を評価した。筋骨格系有害事象発現率は、アトルバスタチン群 (46.0%) に比べ、alirocumab 群 (32.5%) の方が

低かった (HR= 0.61 [95%CI, 0.38~0.99])。また、筋骨格系有害事象のため試験治療を中止した患者の割合も、アトルバスタチン群 (22.2%) に比べて、alirocumab 群 (15.9%) の方が低かった。最大耐用量のスタチン投与中患者 (N=3752) を対象にした 5 件のプラセボ対照試験での筋骨格系有害事象による中止率は、alirocumab 群で 0.4%、プラセボ群で 0.5%であった。

MONO 試験

24 週間の多施設共同二重盲検エゼチミブ対照試験では、中等度の CV リスクがあり、スタチンの投与又は他の脂質修飾療法を受けておらず、ベースラインの LDL-C が 100 mg/dL~190 mg/dL (2.59 mmol/L~4.91 mmol/L) の患者 103 例を組入れた。alirocumab 75 mg Q2W 又はエゼチミブ 10 mg 1 日 1 回を投与した。alirocumab の 150 mg Q2W への増量は、LDL-C が 70 mg/dL (1.81 mmol/L) 以上の患者で 12 週時に実施した。ベースラインから 24 週時までの LDL-C 変化率のプラセボに比べた平均差は、-31.6%であった (95% CI : -40.2%、-23.0% ; p 値 : <0.0001)。詳細な結果については、表 2 を参照のこと。12 週時 (増量前) の LDL-C が 70 mg/dL (1.81 mmol/L) を下回っていた患者は、エゼチミブ群の 0%に比べて、alirocumab 群では 57.7%であった。12 週以降も試験治療を行った患者 14 例 (30.4%) では、用量を 150 mg Q2W まで増量した。12 週時に増量を行った患者のサブグループでは、24 週時の LDL-C が平均でさらに 1.4%減少した。エゼチミブと比べた 24 週時における差は、LDL-C、total-C、non-HDL-C 及び Apo B で統計学的に有意であった。

表 2 - プラセボ対照及びエゼチミブ対照試験におけるベースラインからの平均 LDL-C 変化率

プラセボ対照試験におけるベースラインからの平均変化率 (スタチン投与あり)								
	LONG TERM (N=2310)		FHI and FHII (N=732)		High FH (N=106)		COMBO I (N=311)	
	プラセボ	本剤	プラセボ	本剤	プラセボ	本剤	プラセボ	本剤
患者数	780	1530	244	488	35	71	106	205
投与前平均 LDL-C mg/dL (mmol/L)	122.0 (3.16)	122.8 (3.18)	140.9 (3.65)	141.3 (3.66)	201.0 (5.21)	196.3 (5.10)	104.6 (2.71)	100.3 (2.60)
12 週時								
LDL-C (ITT) ^a	1.5	-63.3	5.4	-43.6	-6.6	-46.9	1.1	-46.3
LDL-C (on treatment) ^b	1.4	-64.2	5.3	-44.0	-6.6	-46.9	1.7	-47.6
24 週時								
LDL-C (ITT) ^a	0.8	-61.0 ^c	7.1	-48.8 ^d	-6.6	-45.7 ^e	-2.3	-48.2 ^f
LDL-C (on treatment) ^b	0.7	-62.8	6.8	-49.3	-6.6	-45.5	-0.8	-50.7
Non-HDL-C	0.7	-51.6	7.4	-42.8	-6.2	-41.9	-1.6	-39.1
Apo B	1.2	-52.8	1.9	-41.7	-8.7	-39.0	-0.9	-36.7
Total-C	-0.3	-37.8	5.5	-31.2	-4.8	-33.2	-2.9	-27.9
Lp(a)	-3.7	-29.3	-8.5	-26.9	-8.7	-23.5	-5.9	-20.5
TG	1.8	-15.6	4.3	-9.8	-1.9	-10.5	-5.4	-6.0
HDL-C	-0.6	4.0	0.2	7.8	3.9	7.5	-3.8	3.5
Apo A-1	1.2	4.0	-0.4	4.2	2.0	5.6	-2.5	3.3
エゼチミブ対照試験におけるベースラインからの平均変化率								
	スタチン投与あり				スタチン投与なし			
	COMBO II (N=707)		ALTERNATIVE (N=248)		MONO (N=103)			

	エゼチミブ	本剤	エゼチミブ	本剤	エゼチミブ	本剤
患者数	240	467	122	126	51	52
投与前平均 LDL-C mg/dL (mmol/L)	104.5 (2.71)	108.3 (2.81)	194.2 (5.03)	191.1 (5.0)	138.3 (3.58)	141.1 (3.65)
12 週時						
LDL-C (ITT) ^a	-21.8	-51.2	-15.6	-47.0	-19.6	-48.1
LDL-C (on treatment) ^b	-22.7	-52.4	-18.0	-51.2	-20.4	-53.2
24 週時						
LDL-C (ITT) ^a	-20.7	-50.6 ^g	-14.6	-45.0 ^h	-15.6	-47.2 ⁱ
LDL-C (on treatment) ^b	-21.8	-52.4	-17.1	-52.2	-17.2	-54.1
Non-HDL-C	-19.2	-42.1	-14.6	-40.2	-15.1	-40.6
Apo B	-18.3	-40.7	-11.2	-36.3	-11.0	-36.7
Total-C	-14.6	-29.3	-10.9	-31.8	-10.9	-29.6
Lp(a)	-6.1	-27.8	-7.3	-25.9	-12.3	-16.7
TG	-12.8	-13.0	-3.6	-9.3	-10.8	-11.9
HDL-C	0.5	8.6	6.8	7.7	1.6	6.0
Apo A-1	-1.3	5.0	2.9	4.8	-0.6	4.7

^aITT 解析—intent-to-treat 集団、試験治療に対するアドヒアランスにかかわらず、試験期間を通じた全脂質データが含まれている。

^bon treatment 解析—患者が実際に治療を受けた期間に限定した解析。

24 週時の各 LDL-C 変化率は以下の平均絶対変化に相当した。

^c -74.2 mg/dL (-1.92 mmol/L); ^d -71.1 mg/dL (-1.84 mmol/mL); ^e -90.8 mg/dL (-2.35 mmol/L); ^f -50.3 mg/dL (-1.30 mmol/L); ^g -55.4 mg/dL (1.44 mmol/L); ^h -84.2 mg/dL (-2.18 mmol/L); ⁱ -66.9 mg/dL (-1.73 mmol/L)

小児等

欧州医薬品庁は、1 つ以上の小児集団サブセットを対象としたコレステロール上昇の治療に関する PRALUENT の試験結果を提出する義務を一時猶予するものとする（小児等への投与に関する情報については、4.2 項を参照のこと）。

欧州医薬品庁は、すべての小児集団サブセットを対象とした混合型脂質異常症の治療に関する PRALUENT の試験結果を提出する義務を免除する（小児等への投与に関する情報については、4.2 項を参照のこと）。

5.2 薬物動態学的特性

吸収

alirocumab 50 mg～300 mg の皮下投与後の最高血漿中濃度到達時間 (t_{max}) は、中央値で 3～7 日であった。腹部、上腕部、又は大腿部への 75 mg 単回皮下投与後の alirocumab の薬物動態は同様であった。母集団薬物動態解析にて測定した皮下投与後の alirocumab の絶対的バイオアベイラビリティは約 85% であった。2～3 回投与後には定常状態に達し、蓄積比は約 2 倍であった。

分布

静脈内投与後の alirocumab の分布容積は約 0.04～0.05 L/kg であり、alirocumab は主に循環系内で分布されることが示唆された。

生体内変換

alirocumab は蛋白質であるため、特定の代謝試験は実施されなかった。Alirocumab は、低分子ペプチドと個々のアミノ酸に分解されると考えられる。

排泄

alirocumab には、2 つの排泄相が認められた。低濃度では、alirocumab はほとんどが標的 (PCSK9) への飽和結合を通じて排泄されるのに対し、濃度が高くなると、主に非飽和蛋白質分解経路を通じて排泄される。

母集団薬物動態解析によると、単剤療法として alirocumab 75 mg Q2W 又は 150 mg Q2W の皮下投与した患者では、定常状態における alirocumab の見かけの半減値は中央値で 17～20 日であった。スタチン併用時では、alirocumab の見かけの半減期は中央値で 12 日であった。

直線性/非直線性

用量を 75 mg から 150 mg に倍増すると、総 alirocumab 濃度が 2.1～2.7 倍に増加し、用量に比例した増加をわずかに上回った。

特定の集団

高齢者

母集団薬物動態解析によると、年齢は定常状態での alirocumab 曝露のわずかな差に関連していたが、有効性又は安全性への影響は認められなかった。

性別

母集団薬物動態解析によると、性別は alirocumab の薬物動態に影響を与えない。

人種

母集団薬物動態解析によると、人種は alirocumab の薬物動態に影響を与えなかった。本剤 100 mg～300 mg 単回皮下投与後、日本人と白人の健康被験者の間で曝露量に有意差はなかった。

体重

最終の母集団 PK モデルにおいて、体重は有意な共変量であった。75 及び 150 mg 投与における定常状態での alirocumab 曝露量 (AUC_{0-14d}) は、50～100 kg の患者と比較し、100 kg 以上の患者でそれぞれ 29%、36%減少した。これは臨床的に意義のある LDL 低下の差にはならなかった。

肝機能障害

第 1 相試験では、軽度及び中等度肝機能障害患者に alirocumab 75 mg を単回皮下投与した時の薬物動態プロファイルは、肝機能が正常な被験者と同様であった。重度肝機能障害の患者では、データが得られていない。

腎機能障害

モノクローナル抗体が腎臓を経由して排泄されることはないと考えられているため、腎機能は alirocumab の薬物動態に影響を及ぼすとは考えられない。母集団薬物動態解析により、75 及び 150 mg 投与における定常状態での alirocumab 曝露量 (AUC_{0-14d}) は、正常腎機能患者に比べ、軽度及び中等度腎障害患者でそれぞれ 22~35%、49~50%増加した。alirocumab 曝露量に影響した 2 つの共変量である体重と年齢の分布は、腎機能カテゴリー間で異なっており、これにより観察された薬物動態の違いをほとんど説明できる。重度腎障害患者でのデータは限られているが、それらの患者での alirocumab 曝露量は正常腎機能患者に比べ、約 2 倍高かった。

薬物動態学/薬力学間の関連

LDL-C 低下という alirocumab の薬力学的効果は間接的であり、PCSK9 への結合を介して発揮される。遊離 PCSK9 及び LDL-C は、目標飽和度に達するまで濃度依存性に減少する。PCSK9 結合が飽和に達すると、alirocumab の濃度がさらに増加しても LDL-C がさらに減少することはないが、LDL-C の減少効果が現れる期間は延長する。

5.3 前臨床安全性データ

安全性薬理、反復投与毒性の評価に基づき、非臨床データではヒトに対する特別な危険は認められなかった。

ラット及びサルでの生殖毒性試験では、alirocumab が、他の IgG 抗体と同様、胎盤関門を通過することが示された。

サルでは、受胎能の代理マーカー（性周期、精巣容積、射精量、精子運動性、もしくは射精 1 回あたりの総精子数等）への有害な影響は認められず、ラット及びサルの毒性試験でも、alirocumab に関連した解剖病理学的又は組織病理学的所見は認められなかった。

ラット又はサルで、胎児の成長や発生への有害な影響は認められなかった。サルにおける母体毒性は、150 mg Q2W 投与のヒト曝露量の 81 倍に相当する全身曝露でも認められなかった。一方、ラットでは 150 mg Q2W 投与のヒト曝露量の約 5.3 倍に相当する全身曝露で母体毒性がみられた（5 週間投与反復毒性試験の非妊娠ラットで測定された曝露量に基づく）。

妊娠期間を通して毎週 alirocumab の高用量を投与された妊娠サルの出生児では、対照群と比較して抗原惹起に対する二次免疫応答の低下が確認された。その出生児における alirocumab に関連した免疫機能障害のその他のエビデンスは認められなかった。

6 製剤学的特徴

6.1 添加物一覧

ヒスチジン
ショ糖
ポリソルベート 20
注射用水

6.2 配合禁忌

適合性試験が実施されていない場合は、本剤を他の薬剤と混合してはならない。

6.3 有効期間

2年

6.4 保管上の注意

冷蔵庫で保管すること（2℃～8℃）。冷凍しないこと。
冷蔵庫外に放置する時間は、25℃以下の場合で最大24時間を超えないこと。
遮光のため、ペン又はシリンジを外箱から出さないこと。

6.5 容器の材質及び内容物

ステンレススチール製固定針、スチレン-ブタジエンゴム製軟性ニードルシールド、ブROMOブチルゴム製プランジャーストッパー付きの、シリコン加工が施された1型透明ガラスシリンジ入りの1 mL溶液。

75 mg プレフィルドペン

シリンジが、青色のキャップを冠した淡緑色の作動ボタン付きの単回用ペンに組み立てられている。

150 mg プレフィルドペン

シリンジが、青色のキャップを冠したダークグレーの作動ボタン付きの単回用ペンに組み立てられている。

75 mg プレフィルドシリンジ

淡緑色のポリプロピレン製プランジャーロッド付きシリンジである。

150 mg プレフィルドシリンジ

ダークグレーのポリプロピレン製プランジャーロッド付きシリンジである。

包装サイズ：

プレフィルドペン1本、2本、又は6本入り

プレフィルドシリンジ1本、2本、又は6本入り

すべての包装サイズが販売されていない場合がある。

6.6 廃棄及び他の取扱いに関する重要な注意

本溶液は透明で、無色～微黄色でなければならない。溶液の変色や溶液中に不溶性微粒子が認められた場合は、溶液を使用しないこと。

使用後は、ペン／シリンジを穿刺耐性容器に入れて、当該国（地域）の規則に従って廃棄すること。容器は再利用しないこと。容器は常に子供の目や手の届かないところに置くこと。あらゆる未使用の医薬品又は廃棄物は、当該国（地域）の要件に従って廃棄すること。

7 医薬品市販承認取得者

医薬品市販承認取得者：

sanofi-aventis groupe

54, rue La Boétie

F – 75008 Paris

France

8 市販承認番号

EU/1/15/1031/001
EU/1/15/1031/002
EU/1/15/1031/003
EU/1/15/1031/004
EU/1/15/1031/005
EU/1/15/1031/006
EU/1/15/1031/007
EU/1/15/1031/008
EU/1/15/1031/009
EU/1/15/1031/010
EU/1/15/1031/011
EU/1/15/1031/012

9 初回承認年月日/承認更新年月日

初回承認年月日：

10 本文改訂年月日

本医薬品に対する詳細情報は、欧州医薬品庁のウェブサイト <http://www.ema.europa.eu> から入手できる。

This is a representation of an electronic record that was signed electronically and this page is the manifestation of the electronic signature.

/s/

MARY H PARKS
07/24/2015

添付文書概要

この概要には、PRALUENTの安全かつ有効な使用に必要な情報がすべて記載されているわけではない。PRALUENTの完全版添付文書を参照のこと。

PRALUENT™ (alirocumab) 注、皮下注射用
米国初承認年：2015年

効能・効果

PRALUENTは、PCSK9（前駆タンパク質転換酵素サブチリシン/ケキシシン9型）阻害抗体であり、LDLコレステロール（LDL-C）のさらなる低下が必要なヘテロ接合体性家族性高コレステロール血症又は臨床的アテローム動脈硬化性心血管疾患の成人患者に対し食事療法及び最大耐用量のスタチン療法の補助として適用される。（1.1）。

使用上の制約

- 心血管性疾患の罹患率及び死亡率に対するPRALUENTの影響は確定していない（1.2）。

用法・用量

PRALUENTの推奨開始用量は75 mgの2週毎の皮下投与であり、多くの患者はこの用量で十分なLDL-C低下が得られる。LDL-C反応性が不十分な場合には、最大量である150 mgの2週毎投与に増量してもよい。（2.1）。

必要に応じて、反応性の評価及び用量を調節するため、投与開始又は用量変更後4～8週以内にLDL-C値を測定すること。（2.1）。

剤型・含量

- 注射：75 mg/mL又は150 mg/mL注射液入りの単回投与用プレフィルドペン（3）
- 注射：75 mg/mL又は150 mg/mL注射液入りの単回投与用プレフィルドシリンジ（3）

禁忌

PRALUENTに対する重篤な過敏症反応の既往歴（4）。

警告及び使用上の注意

- アレルギー反応：PRALUENTの投与に関して、一部の重篤な事象（過敏性血管炎や入院を要する過敏症反応など）を含む過敏症反応（そう痒症、発疹、蕁麻疹など）が報告されている。重篤なアレルギー反応の徴候又は症状が認められた場合には、PRALUENTの投与を中止し、標準治療に従って治療し、徴候及び症状が消失するまで患者を観察すること（5.1）。

副作用

最も多く認められる副作用（プラセボ投与患者よりもPRALUENT投与患者に多く報告された発現率5%以上の副作用）は、鼻咽頭炎、注射部位反応及びインフルエンザである（6.1）。

副作用疑いについて報告する場合は、Sanofi（1-800-633-1610）もしくはFDA（1-800-FDA-1088又はwww.fda.gov/medwatch）に連絡すること。

患者カウンセリング情報及びFDA認可患者用添付文書については、17項を参照のこと。

改訂：2015年7月

完全版添付文書：目次*

1	効能・効果	8.5	高齢者への投与
1.1	原発性高脂血症	8.6	腎機能障害
1.2	使用上の制約	8.7	肝機能障害
2	用法・用量	11	組成・性状
2.1	投与情報	12	臨床薬理
2.2	投与に関する重要な指示	12.1	作用機序
3	剤型・含量	12.2	薬力学
4	禁忌	12.3	薬物動態
5	警告及び使用上の注意	13	非臨床毒性
5.1	アレルギー反応	13.1	発がん性、変異原性、受胎能障害
6	副作用	13.2	動物毒性及び／又は薬理学
6.1	治験における経験	14	臨床成績
6.2	免疫原性	16	包装／貯法及び取扱い上の注意
8	特定の集団への投与	17	患者カウンセリング情報
8.1	妊娠		
8.2	授乳		
8.4	小児等への投与		

*完全版添付文書で省略した項目及び小項目は記載していない。

1 効能・効果

1.1 原発性高脂血症

PRALUENTは、LDL コレステロール (LDL-C) のさらなる低下が必要なヘテロ接合体性家族性高コレステロール血症又は臨床的アテローム動脈硬化性心血管疾患の成人患者に対し食事療法及び最大耐用量のスタチン療法の補助として適用される。

1.2 使用上の制約

心血管性疾患の罹患率及び死亡率に対する PRALUENT の影響は確定していない。

2 用法・用量

2.1 投与情報

PRALUENT の推奨開始用量は 75 mg の 2 週毎の皮下投与であり、多くの患者はこの用量で十分な LDL-C 低下が得られる。LDL-C 反応性が不十分な場合には、最大量である 150 mg の 2 週毎投与に増量してもよい。

必要に応じて、反応性の評価及び用量を調節するため、投与開始又は用量変更後 4～8 週以内に LDL-C 値を測定すること。

投与を忘れた場合、投与し忘れた日から 7 日以内であれば投与し、その後は元の投与スケジュールで再開するよう患者に指導すること。7 日を超えていた場合は次回の投与予定日まで待つよう患者に指導すること。

2.2 投与に関する重要な指示

- 使用説明書に従って、使用する前に、患者及び／又は介護者に、PRALUENT の調製及び投与に関して適切な訓練を行うこと。患者及び／又は介護者には、PRALUENT を使用する際には必ず使用説明書を読み、記載内容に従うように指導すること。
- 使用する前に、PRALUENT を 30～40 分かけて室温に戻すこと。PRALUENT が室温に戻ったら、できる限り早く使用すること。PRALUENT を 24 時間以上、室温[77°F (25°C)] に置いていた場合には、これを使用しないこと。
- 非経口製剤については、投与前に不溶性微粒子や変色がないか溶液や容器を肉眼検査すること。溶液の変色や溶液中に不溶性微粒子が認められた場合は、溶液を使用しないこと。
- PRALUENT を投与する際には常に、無菌的な方法で注射すること。
- 単回投与用プレフィルドペン又は単回投与用プレフィルドシリンジを使用して、大腿部、腹部、上腕部のいずれかに PRALUENT を皮下注射すること。

- 毎回の注射ごとに部位を順番に変えること。
- サンバーン、皮膚の発疹、炎症、もしくは皮膚感染などの活動性皮膚疾患又は損傷のある部位に PRALUENT を注射してはならない。
- PRALUENT と他の注射剤を同じ注射部位で同時投与してはならない。

3 剤型・含量

PRALUENT は、無色～微黄色の透明な注射液であり、提供される剤型・含量は、下記のとおりである：

以下の含量の単回投与用注射液入りのプレフィルドペン

- 75 mg/mL
- 150 mg/mL

以下の含量の単回投与用注射液入りのプレフィルドシリンジ

- 75 mg/mL
- 150 mg/mL

4 禁忌

PRALUENT は、PRALUENT に対する重篤な過敏症反応の既往歴のある患者には禁忌である。過敏症反応には、過敏性血管炎及び入院を要する過敏症反応を含む〔警告及び使用上の注意 (5.1) を参照〕

5 警告及び使用上の注意

5.1 アレルギー反応

PRALUENT の投与に関して、一部の重篤な事象（過敏性血管炎及び入院を要する過敏症反応など）を含む過敏症反応（そう痒症、発疹、蕁麻疹など）が報告されている。重篤なアレルギー反応の徴候又は症状が認められた場合には、PRALUENT の投与を中止し、標準治療に従って治療し、徴候及び症状が消失するまで患者を観察すること〔禁忌 (4) を参照〕。

6 副作用

下記の副作用は、本添付文書の他の項でも述べられている：

- アレルギー反応〔警告及び使用上の注意 (5.1) を参照〕。

6.1 治験における経験

治験は大きく異なる条件下で実施されるため、ある薬の治験で認められた副作用発現率を、別の薬の治験で認められた副作用発現率と直接比較することはできず、実臨床で認められる発現率を反映しているとは限らない。

9件のプラセボ対照試験で、PRALUENT投与患者2476例についてPRALUENTの安全性が評価された。なお2135例が6ヵ月間の投与を受け、1999例が1年間を超えて投与を受けていた（投与期間中央値：65週間）。PRALUENT投与患者集団について、平均年齢は59歳であり、その内訳は女性が40%、白人が90%、黒人又はアフリカ系米国人が4%、アジア人が3%であった。ベースライン時に患者の37%がヘテロ接合性家族性高コレステロール血症と診断され、66%に臨床的アテローム動脈硬化性心血管疾患が認められていた。

プラセボ投与患者よりもPRALUENT投与患者に多く報告された発現率2%以上の副作用を表1に示す。

表1 プラセボ投与患者よりもPRALUENT投与患者に多く報告された発現率2%以上の副作用

副作用	プラセボ群 (N=1276)	PRALUENT群 ^a (N=2476)
鼻咽頭炎	11.1%	11.3%
注射部位反応 ^b	5.1%	7.2%
インフルエンザ	4.6%	5.7%
尿路感染	4.6%	4.8%
下痢	4.4%	4.7%
気管支炎	3.8%	4.3%
筋肉痛	3.4%	4.2%
筋痙縮	2.4%	3.1%
副鼻腔炎	2.7%	3.0%
咳嗽	2.3%	2.5%
挫傷	1.3%	2.1%
筋骨格痛	1.6%	2.1%

^a 75 mgの2週毎投与群と150 mgの2週毎投与群の合計

^b 紅斑/発赤、そう痒、腫脹、疼痛/圧痛を含む

PRALUENT投与患者の5.3%、プラセボ投与患者の5.1%に、投与中止に至った副作用が発現した。PRALUENT投与患者において投与中止に至った最も頻度の高い副作用は、アレルギー反応（PRALUENT群0.6%対プラセボ群0.2%）及び肝酵素増加（PRALUENT群0.3%対プラセボ群0.1%未満）であった。

注射部位の局所反応

注射部位の局所反応（紅斑/発赤、そう痒、腫脹及び疼痛/圧痛を含む）がPRALUENT投与患者で多く報告された（PRALUENT群7.2%対プラセボ群5.1%）。これらの反応により投与を中止した患者は少数であった（PRALUENT群0.2%対プラセボ群0.4%）が、プラセボ投与患者よりもPRALUENT投与患者において注射部位反応の発現回数は多く、関連症状の報告頻度は高く、反応の平均持続期間は長かった。

アレルギー反応

アレルギー反応は、PRALUENT投与患者においてプラセボ投与患者よりも多く報告された（8.6%対7.8%）。アレルギー反応により投与を中止した患者の割合は、PRALUENT投与患者全体においてプラセボ投与患者よりも高かった（0.6%対0.2%）。比較臨床試験では、PRALUENT投与患者で、過敏症、貨幣状湿疹及び過敏性血管炎などの重篤なアレルギー反応が報告された〔警告及び使用上の注意（5.1）を参照〕。

神経認知学的イベント

神経認知学的イベントが PRALUENT 投与患者の 0.8%、プラセボ投与患者の 0.7%で報告された。PRALUENT 投与患者による錯乱又は記憶障害の報告頻度（それぞれ 0.2%）は、プラセボ投与患者（それぞれ 0.1%未満）よりも高かった。

肝酵素異常

肝関連疾患（主に肝酵素の異常と関連する）が PRALUENT 投与患者の 2.5%、プラセボ投与患者の 1.8%で報告され、このうち、患者のそれぞれ 0.4%、0.2%で投与中止に至った。PRALUENT 投与患者の 1.7%及びプラセボ投与患者の 1.4%に、正常値上限の 3 倍を超える血清トランスアミナーゼ上昇が認められた。

LDL-C 低値

プラセボ対照試験と実薬対照試験の双方を併合して解析した結果、PRALUENT 投与患者 796 例で LDL-C 計算値が 2 回連続で 25 mg/dL を下回り、288 例で LDL-C 計算値が 2 回連続で 15 mg/dL を下回った。LDL-C 低値に応じて、脂質改善薬による基礎療法（最大耐用量のスタチン投与など）は変更せず、PRALUENT の用量を変更したり投与を中止することはなかった。これらの試験では、LDL-C 超低値という有害な結果は認められなかったが、PRALUENT により引き起こされる LDL-C 超低値が及ぼす長期にわたる影響については不明である。

6.2 免疫原性

あらゆる治療用蛋白質と同様、PRALUENT にも潜在的な免疫原性がある。計 10 件のプラセボ対照試験及び実薬対照試験を併合して解析した結果、プラセボ又は実薬対照薬投与患者の 0.6%に対し PRALUENT 投与患者の 4.8%で、投与開始後に新たに抗薬物抗体（ADA）が検出された。

ADA が発現した患者における注射部位反応の発現率は、ADA が発現しなかった患者よりも高かった（10.2%対 5.9%）。

全体で、PRALUENT 投与患者の 1.2%に少なくとも 1 回中和抗体（NAb）が発現したのに対し、プラセボ又は対照薬投与患者には発現しなかった。また、NAb 陽性を示した患者の 0.3%に、一過性又は持続性の有効性の消失が認められた。持続的に NAb が認められる場合の PRALUENT の継続的投与の長期的結果については不明である。

免疫原性のデータは、分析法の感度と特異度やその他の因子に高度に依存する。さらに、ある分析法において観察される抗体陽性率は、検体の取り扱い、検体採取の時期、併用薬、及び基礎疾患などの幾つかの因子に影響される可能性がある。これらの理由から、PRALUENT に対する抗体発現率を他の薬剤に対する抗体の発現率と比較すると誤解を招くおそれがある。

8 特定の集団への投与

8.1 妊娠

リスクの要約

妊婦への PRALUENT の使用に関して薬剤関連リスクを知らせるデータは得られていない。動物を用いた生殖試験では、ラットに、ヒトにおける最高臨床推奨用量（2週毎に 150 mg）投与時の最高 12 倍の曝露量に相当する用量で、器官形成期に alirocumab を皮下投与したときに胚・胎児発生に及ぼす影響は認められなかった。また、サルにヒトにおける最高臨床推奨用量（2週毎に 150 mg）投与時の 13 倍の曝露量に相当する用量で、器官形成期から分娩期まで alirocumab を皮下投与したとき、幼若サルに液性免疫反応の抑制が認められた。さらに、ヒトにおける最高臨床推奨用量（2週毎に 150 mg）投与時の最高 81 倍の曝露量に相当する用量で alirocumab を皮下投与したときに、妊娠又は新生児／乳児の発達に及ぼす影響は認められなかった。出生時の幼若サルに、母体血清中と同程度の測定可能な alirocumab 血清濃度が認められたことから、alirocumab が他の IgG 抗体同様、胎盤関門を通過することが示唆された。FDA が把握しているモノクローナル抗体の臨床経験からは、妊娠第 1 トリメスターにモノクローナル抗体が胎盤を通過する可能性は低いことが示唆される。しかし、投与量が増すと、妊娠第 2 及び第 3 トリメスターにモノクローナル抗体が胎盤を通過する可能性がある。妊婦に PRALUENT を処方する前に、PRALUENT のベネフィット及びリスクならびに胎児に対するリスクの可能性を検討すること。

米国では、妊娠に関して臨床的に認識されている背景リスクとして、主な先天異常及び流産はそれぞれ、一般集団の 2～4% 及び 15～20% にみられると推定されている。

データ

動物データ

妊娠 6 日目及び 12 日目に、ヒトにおける最高臨床推奨用量（2週毎に 150 mg）投与時の最高 12 倍の曝露量（血清中 AUC に基づく）に相当する最高 75 mg/kg/回の用量で、Sprague Dawley ラットに alirocumab を皮下投与したときに、胚・胎児発生に及ぼす影響は認められなかった。

器官形成期から分娩期まで、15 mg/kg/週及び 75 mg/kg/週の用量 [ヒトにおける最高臨床推奨用量（2週毎に 150 mg）投与時のそれぞれ 13 倍及び 81 倍の曝露量（血清中 AUC に基づく）に相当する用量] で、カニクイザルに alirocumab を皮下投与したときに、月齢 4～6 カ月の幼若カニクイザルに、キーホールリンペットヘモシアニン（KLH）抗原に対する液性免疫反応の抑制が認められた。カニクイザルを用いて検討した最低用量において（すでに）液性免疫反応の抑制が認められたため、ヒトでの曝露量でこのような影響がみられるかどうかは不明である。幼若サルの免疫系の検証を目的とする試験は実施されなかった。最高 75 mg/kg/週の用量 [ヒトにおける最高臨床推奨用量（2週毎に 150 mg）投与時の 81 倍の曝露量（血清中 AUC に基づく）に相当する用量] で、alirocumab を皮下投与したときに、幼若サルについて、胚・胎児へのさらなる影響、出生前又は出生後のさらなる影響は認められず、母体への影響も認められなかった。

8.2 授乳

リスクの要約

alirocumab のヒトの乳汁中への排泄の有無、母乳栄養児に及ぼす影響又は乳汁産生に及ぼす影響に関する情報は無い。母体への PRALUENT の臨床的必要性と PRALUENT 又は母体の基礎疾患が母乳栄養児に及ぼす潜在的に有害な影響を踏まえて、授乳の発育及び健康上のベネフィットについて検討すべきである。ヒト IgG はヒトの乳汁に存在するが、公表されているデータからは、母乳中の IgG 抗体は新生児及び乳幼児の循環血液中には大量に入らないことが示唆される。

8.4 小児等への投与

小児患者に対する安全性及び有効性は確立されていない。

8.5 高齢者への投与

比較対照試験では、PRALUENT 投与患者 1158 例が 65 歳以上、PRALUENT 投与患者 241 例が 75 歳以上であった。全体的にみて、これら的高齢被験者と若年被験者との間で PRALUENT の安全性又は有効性に差は認められず、報告されている他の臨床試験では、高齢患者と若年患者との間で PRALUENT による効果に差は確認されていない。しかし、高齢者のなかには感受性の高い者もいることを除外できない。

8.6 腎機能障害

軽度又は中等度腎機能障害を有する患者に対する用量調整は不要である。重度腎機能障害を有する患者では、データが得られていない [臨床薬理 (12.3) を参照]。

8.7 肝機能障害

軽度又は中等度肝機能障害を有する患者に対する用量調整は不要である。重度肝機能障害を有する患者では、データが得られていない [臨床薬理 (12.3) を参照]。

11 組成・性状

alirocumab は、前駆タンパク質転換酵素サブチリシン/ケキシシン 9 型 (PCSK 9) を標的とするヒトモノクローナル抗体 (IgG1 アイソタイプ) である。alirocumab は、チャイニーズハムスター卵巣細胞浮遊培養で遺伝子組換え DNA 技術によって製造される PCSK9 阻害剤である。alirocumab は、ジスルフィド結合したヒト重鎖 2 本で構成され、それぞれジスルフィド結合を介してヒト K 軽鎖に共有結合している。分子の Fc 定常領域の CH2 ドメイン内には重鎖ごとに、N 結合型糖鎖合成部位が一カ所ある。重鎖と軽鎖の可変領域は、結合して抗体内で PCSK9 結合部位を形成する。alirocumab の分子量は、約 146 kDa である。

PRALUENT は、無菌で、防腐剤無添加の、透明な、無色～微黄色の皮下注射液である。単回投与用プレフィルドペン又は単回投与用プレフィルドシリンジ入り皮下注射液

PRALUENT 75 mg/mL 又は 150 mg/mL は、シリコン加工が施された 1 mL 1 型透明ガラスシリンジに入っている。注射針シールドには、天然ゴムラテックス製ではない。

75 mg/mL プレフィルドペン又はプレフィルドシリンジ 1 本中にヒスチジン (8 mM) 、ポリソルベート 20 (0.1 mg) 、ショ糖 (100 mg) 及び注射用水 (USP) を含有し、pH は 6.0 である。

150 mg/mL プレフィルドペン又はプレフィルドシリンジ 1 本中にヒスチジン (6 mM) 、ポリソルベート 20 (0.1 mg) 、ショ糖 (100 mg) 及び注射用水 (USP) を含有し、pH は 6.0 である。

12 臨床薬理

12.1 作用機序

alirocumab は、前駆タンパク質転換酵素サブチリシン/ケキシシ 9 型 (PCSK 9) と結合するヒトモノクローナル抗体である。PCSK9 は、肝細胞の表面で低比重リポ蛋白受容体 (以下「LDLR」) に結合し、肝臓内で LDLR の分解を促す。LDLR は、血中の LDL を除去する主な受容体であるため、PCSK9 によって LDLR 値が低下すると血中の LDL-C 値が上昇する。Alirocumab は、PCSK9 の LDLR への結合を阻害することによって、LDL の除去に利用できる LDLR 数を増やし、その結果、LDL-C 値が低下する。

12.2 薬力学

alirocumab により、遊離 PCSK9 濃度は濃度依存的に低下した。alirocumab を 75 mg 又は 150 mg の単回皮下投与後 4~8 時間以内に遊離 PCSK9 の最大抑制が認められた。alirocumab 濃度が定量限界未満に低下すると、遊離 PCSK9 濃度はベースライン値に戻った。

12.3 薬物動態

吸収

alirocumab 75 mg~150 mg の皮下 (SC) 投与後の最高血清中濃度到達時間 (t_{max}) は、中央値で 3~7 日であった。腹部、上腕部、又は大腿部への 75 mg 単回皮下投与後の alirocumab の薬物動態は同様であった。母集団薬物動態解析にて測定した皮下投与後の alirocumab の絶対的バイオアベイラビリティは約 85% であった。用量を倍増すると、総 alirocumab 濃度が 2.1~2.7 倍に増加し、用量に比例した増加をわずかに上回った。2~3 回投与後には定常状態に達し、蓄積比は約 2 倍であった。

分布

静脈内投与後の alirocumab の分布容積は約 0.04~0.05 L/kg であったことから、alirocumab は主に循環系に分布することが示された。

代謝及び排泄

alirocumab は蛋白質であるため、特定の代謝試験は実施されなかった。alirocumab は、低分子ペプチドと個々のアミノ酸に分解されると考えられる。alirocumab をアトルバスタチン又はロスバスタチンと併用投与した臨床試験では、alirocumab の反復投与下でスタチン濃度に関連性のある変化は認められなかったことから、シトクロム P450 酵素 (主に CYP3A4 と CYP2C9) や、P-gp と OATP などの輸送蛋白が alirocumab に影響されなかったことが示唆さ

れた。

alirocumab には、2つの排泄相が認められた。低濃度では、alirocumab はほとんどが標的 (PCSK9) への飽和結合を通じて排泄されるのに対し、濃度が高くなると、本剤は主に非飽和蛋白質分解経路を通じて排泄される。

母集団薬物動態解析によると、75 mg Q2W 又は 150 mg Q2W の用量で alicumab を皮下投与した患者では、定常状態における alicumab の見かけの半減値は中央値で 17~20 日であった。

特定の集団への投与

被験者 2799 例のデータについて母集団薬物動態解析を実施した。その結果、年齢、体重、性別、人種及びクレアチニンクリアランスは、alirocumab の薬物動態に有意な影響を及ぼさないことが明らかになった。これらの人口統計学的特性の違いによる用量調整は推奨されない。

小児等への投与

これまでに小児患者を対象として PRALUENT は検討されていない [特定の集団への投与 (8.4) を参照]。

腎機能障害

モノクローナル抗体が腎臓を経由して排泄されることはないと考えられているため、腎機能は alicumab の薬物動態に影響を及ぼすとは考えられない。

重度腎機能障害を有する患者では、データが得られていない。

肝機能障害

軽度及び中等度肝機能障害を有する被験者に alicumab 75 mg を単回皮下投与した時の薬物動態プロファイルは、肝機能が正常な被験者と同様であった。

重度肝機能障害の患者では、データが得られていない。

薬物相互作用

スタチンと併用すると、alirocumab の見かけの半減期の中央値は 12 日に短縮する。しかし、この差は臨床的に意味のあるものではなく、推奨用法・用量に影響を及ぼすものではない。

13 非臨床毒性

13.1 発がん性、変異原性、受胎能障害

alirocumab のがん原性試験は実施されていない。alirocumab の変異原性の可能性は評価されていないが、モノクローナル抗体により DNA 又は染色体は変化しないと考えられる。

臨床用量 (2 週毎に 150 mg) 投与時の 103 倍の全身曝露量 (血清中 AUC に基づく) に相当する用量を最高用量として、5、15 及び 75 mg/kg/週の用量で、性的に成熟したサルに alicumab を皮下投与した 6 ヶ月間の慢性毒性試験では、受胎能の代理マーカー (性周期、精巣容積、射精量、精子運動性又は射精 1 回あたりの総精子数など) に及ぼす有害な影響は

認められなかった。さらに、臨床用量（2週毎に 150 mg）投与時の最高 11 倍及び 103 倍の全身曝露量（血清中 AUC に基づく）に相当する用量でラット又はサルに alirocumab を皮下投与した 6 ヶ月間の慢性毒性試験では、生殖組織における alirocumab に関連する解剖病理学的又は組織学的有害所見は認められなかった。

13.2 動物毒性及び／又は薬理学

成獣サルに alirocumab 75 mg/kg（週 1 回）とアトルバスタチン 40 mg/kg（1 日 1 回）を併用投与した 13 週間の毒性試験の期間中、ヒトにおける最高臨床推奨用量（2週毎に 150 mg）投与時の 100 倍を超える曝露量（AUC に基づく）で 1～2 ヶ月間曝露後に、キーホールリンペットヘモシアニン（KLH）に対する液性免疫反応に PRALUENT が及ぼす影響は認められなかった。

14 臨床成績

PRALUENT の有効性が計 3499 例が登録された二重盲検プラセボ対照試験 5 件で検討された。登録患者の内訳は、ヘテロ接合性家族性高コレステロール血症（HeFH）患者が 36%、臨床的アテローム動脈硬化性心血管疾患が認められていた非 FH 患者が 54%であった。試験 5 件中 3 件は、HeFH 患者に限定して実施された。すべての患者が、他の脂質修飾療法の併用の有無を問わず、最大耐用量のスタチンの投与を受けていた。HeFH 患者が登録された試験では、遺伝子型解析又は臨床基準（Simon Broome 基準又は WHO/Dutch Lipid Network の基準を用いて“definite FH”と診断された者）により HeFH の診断が実施された。すべての試験が 52 週間以上実施され、24 週の時点で、主要有効性評価項目（ベースラインからの LDL-C 値の平均変化率）が評価された。

3 件の試験では、初回用量を 75 mg 2 週毎（Q2W）とし、その後、事前に定めておいた LDL-C 目標値に 8 週の時点で達していなかった患者については、基準に基づき 12 週の時点で 150 mg Q2W に増量した。12 週間以上投与を受けた患者の大半（57%～83%）が増量を必要としなかった。2 件の試験では、150 mg Q2W の用量のみについて検討された。

試験 1 は、1553 例が PRALUENT 150 mg Q2W 群に、788 例がプラセボ群に無作為に割り付けられた多施設共同二重盲検プラセボ対照試験であった。すべての患者が、他の脂質修飾療法の併用の有無を問わず、最大耐用量のスタチンの投与を受けており、LDL-C 値のさらなる低下を必要としていた。平均年齢は 61 歳（範囲：18～89 歳）であり、その内訳は女性が 38%、白人が 93%、黒人が 3%、ヒスパニック系／ラテン系が 5%であった。全体として、被験者の内訳は、臨床的アテローム動脈硬化性心血管疾患が認められていた非 FH 患者が 69%、HeFH 患者が 18%であった。ベースライン時の LDL-C の平均値は 122 mg/dL であった。

評価項目を評価する 24 週時よりも前に治験薬の投与を早期に中止した患者の割合は、PRALUENT 投与者全体では 8%、プラセボ投与患者全体では 8%であった。

ベースラインから 24 週時までの LDL-C 値の平均変化率の PRALUENT 群とプラセボ群間の差は、-58%（95% CI：-61%、-56%；p 値<0.0001）であった。

結果の詳細については、表 2 及び図 1 を参照のこと。

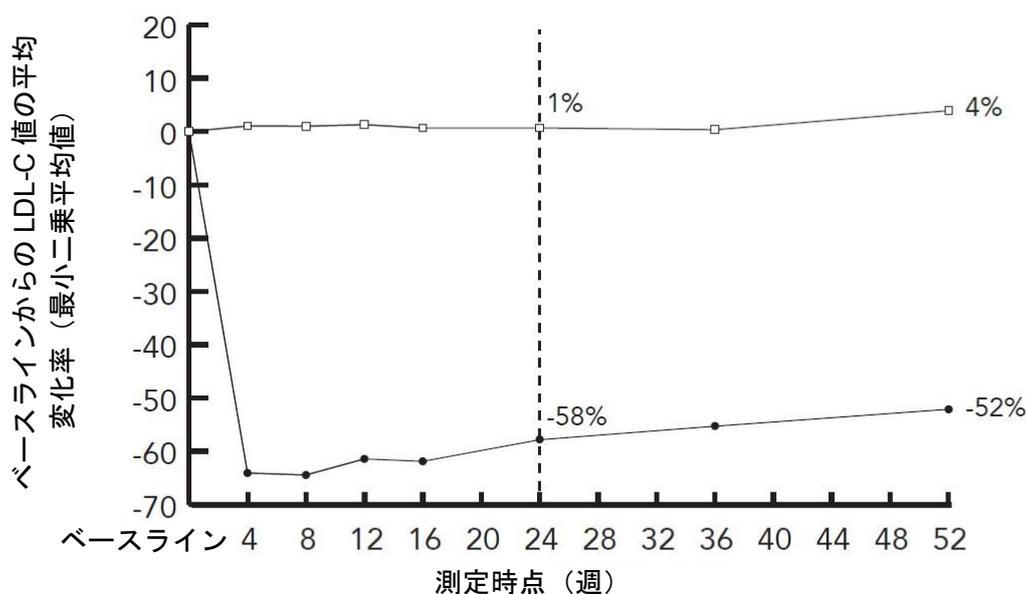
表2 ベースラインから24週時までの脂質パラメータの平均変化率及びプラセボ群との差^a
(試験1)^b

投与群	LDL-C	Total-C	Non-HDL-C	Apo B
ベースラインから24週時までの平均変化率				
プラセボ群	1	0	1	1
PRALUENT 群 (150 mg)	-58	-36	-49	-50
プラセボ群との差 (最 小二乗平均値) (95% CI)	-58 (-61, -56)	-36 (-37, -34)	-50 (-52, -47)	-51 (-53, -48)

^a 差は、「PRALUENT 群の値-プラセボ群の値」である。

^b パターン混合モデル法を用い、投与後の欠測値については、被験者のベースライン値に基づき多重補完法により補完し、投与中の欠測値については、投与中に得られた値を含めたモデルに基づき多重補完法により補完した。

図1 最大耐用量のスタチン投与中の PRALUENT 150 mg Q2W 群及びプラセボ Q2W 群の患者におけるベースラインから52週時までの LDL-C 値の平均変化率 (試験1)^a



プラセボ群 (N) ^b	788	708	676
PRALUENT 群 (N) ^b	1553	1386	1351

● PRALUENT 群 □ プラセボ群

^a 平均値は、無作為化したすべての患者の値に基づいて推定した (欠測値については、治療アドヒアランスを考慮して多重補完法により補完)。

^b 測定値が得られている患者数。

試験 2 は、209 例が PRALUENT 群に、107 例がプラセボ群に無作為に割り付けられた多施設共同二重盲検プラセボ対照試験であった。患者は、他の脂質修飾療法の併用の有無を問わず、最大耐用量のスタチンの投与を受けており、LDL-C 値のさらなる低下を必要としていた。

平均年齢は 63 歳（範囲：39～87 歳）であり、その内訳は女性が 34%、白人が 82%、黒人が 16%、ヒスパニック系／ラテン系が 11%であった。全体として患者の 84%に臨床的アテローム動脈硬化性心血管疾患が認められていた。ベースライン時の LDL-C の平均値は 102 mg/dL であった。

評価項目を評価する 24 週時よりも前に治験薬の投与を早期に中止した患者の割合は、PRALUENT 投与者全体では 11%、プラセボ投与患者全体では 12%であった。

ベースラインから 12 週時までの LDL-C 値の平均変化率は、PRALUENT 群では-45%であったのに対し、プラセボ群では 1%であり、ベースラインから 12 週時までの LDL-C 値の平均変化率の PRALUENT 75mg Q2W 群とプラセボ群間の差は、-46%（95% CI：-53%、-39%）であった。

12 週の時点で、事前に定めておいた LDL-C 値の基準に基づき、LDL-C 値のさらなる低下が必要であった場合には、残りの試験期間中、PRALUENT の用量を 150 mg Q2W に増量した。ベースラインから 24 週時までの LDL-C 値の平均変化率は、PRALUENT 群では-44%であったのに対し、プラセボ群では-2%であり、ベースラインから 24 週時までの LDL-C 値の平均変化率の PRALUENT 群とプラセボ群間の差は、-43%（95% CI：-50%、-35%；p 値<0.0001）であった。12 週間以上 PRALUENT の投与を受けた 191 例中 32 例（17%）について、150 mg Q2W に増量した。

試験 3 及び試験 4 は、計 490 例が PRALUENT 群に、計 245 例がプラセボ群に無作為に割り付けられた多施設共同二重盲検プラセボ対照試験を併合したものである。両試験では、試験デザインと適格基準の両方が類似していた。対象被験者はすべて HeFH 患者であり、他の脂質修飾療法の併用の有無を問わず、最大耐用量のスタチンの投与を受けており、LDL-C 値のさらなる低下を必要としていた。平均年齢は 52 歳（範囲：20～87 歳）であり、その内訳は女性が 45%、白人が 94%、黒人が 1%、ヒスパニック系／ラテン系が 3%であった。全体として、これらの HeFH 患者の 45%には、臨床的アテローム動脈硬化性心血管疾患も認められていた。ベースライン時の LDL-C の平均値は、141 mg/dL であった。

両試験において、評価項目を評価する 24 週時よりも前に治験薬の投与を早期に中止した患者の割合は、PRALUENT 投与患者全体では 6%、プラセボ投与患者全体では 4%であった。

ベースラインから 12 週時までの LDL-C 値の平均変化率の PRALUENT 75mg Q2W 群とプラセボ群間の差は、-48%（95% CI：-52%、-44%）であった。

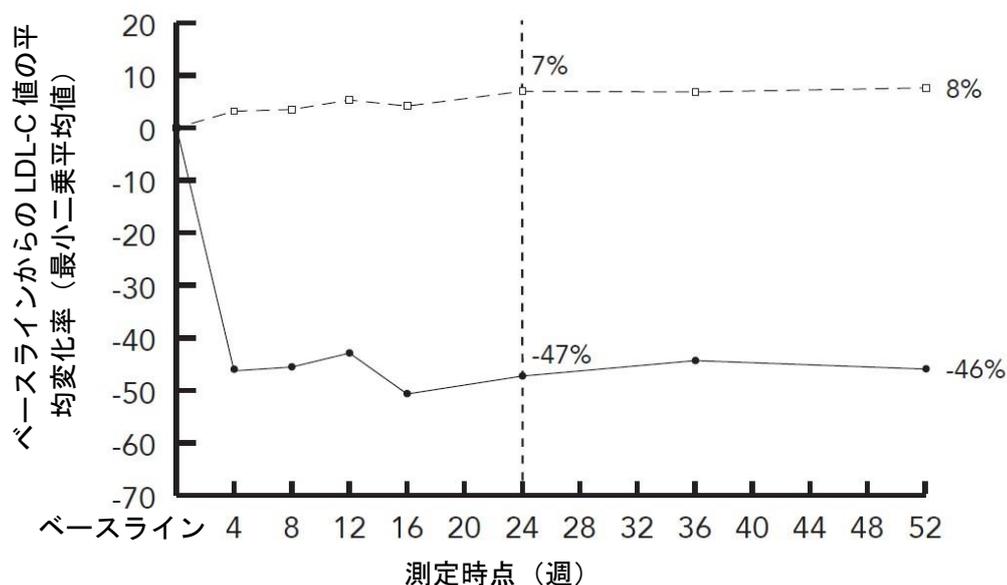
12 週の時点で、事前に定めておいた LDL-C 値の基準に基づき、LDL-C 値のさらなる低下が必要であった場合には、残りの試験期間中、PRALUENT の用量を 150 mg Q2W に増量した。ベースラインから 24 週時までの LDL-C 値の平均変化率の PRALUENT 群とプラセボ群間の差は、-54%（95% CI：-59%、-50%；p 値<0.0001）であった。12 週間以上 PRALUENT の投与を受けた 469 例中 196 例（42%）について、150 mg Q2W に増量した。PRALUENT による LDL-C 値の低下効果は、52 週時まで持続した。

結果の詳細については、表 3 及び図 2 を参照のこと。

表3 HeFH患者におけるベースラインから12週時及び24週時までの脂質パラメータの平均変化率及びプラセボ群との差^a (試験3及び試験4を併合)^b

投与群	LDL-C	Total-C	Non-HDL-C	Apo B
ベースラインから12週時までの平均変化率				
プラセボ	5	4	5	2
PRALUENT群 (75 mg)	-43	-27	-38	-34
プラセボ群との差 (最小二乗平均値) (95% CI)	-48 (-52, -44)	-31 (-34, -28)	-42 (-46, -39)	-36 (-39, -33)
ベースラインから24週時までの平均変化率				
プラセボ	7	5	7	2
PRALUENT群 (75/up150 mg ^c)	-47	-30	-42	-40
プラセボ群との差 (最小二乗平均値) (95% CI)	-54 (-59, -50)	-36 (-39, -33)	-49 (-53, -45)	-42 (-45, -39)
^a 差は、「PRALUENT群の値-プラセボ群の値」である。 ^b パターン混合モデル法を用い、投与後の欠測値については、被験者のベースライン値に基づき多重補完法により補完し、投与中の欠測値については、投与中に得られた値を含めたモデルに基づき多重補完法により補完した。 ^c 12週間以上投与を受けた196例(42%)に対し、150 mg Q2Wに増量した。				

図2 最大耐用量のスタチン投与中の PRALUENT 75/150 mg Q2W 群及びプラセボ Q2W 群の HeFH 患者におけるベースラインから 52 週時までの LDL-C 値の平均変化率（試験 3 及び試験 4 を併合）^a



プラセボ群 (N) ^b	245	228	227	224
PRALUENT 群 (N) ^b	490	456	447	435

—●— PRALUENT 群 - - □ - - - プラセボ群

^a 平均値は、無作為化したすべての患者の値に基づいて推定した（欠測値については、治療アドヒアランスを考慮して多重補完法により補完）。

^b 測定値が得られている患者数

試験 5 は、72 例が PRALUENT 150 mg Q2W 群に、35 例がプラセボ群に無作為に割り付けられた多施設共同二重盲検プラセボ対照試験であった。対象被験者は、他の脂質修飾療法の併用の有無を問わず、最大耐用量のスタチンを投与中でベースライン時の LDL-C 値が 160 mg/dL 以上を示した HeFH 患者であった。平均年齢は 51 歳（範囲：18～80 歳）であり、その内訳は女性が 47%、白人が 88%、黒人が 2%、ヒスパニック系/ラテン系が 6%であった。全体として、患者の 50%に臨床的アテローム動脈硬化性心血管疾患が認められていた。ベースライン時の LDL-C の平均値は、198 mg/dL であった。

評価項目を評価する 24 週時よりも前に治験薬の投与を早期に中止した患者の割合は、PRALUENT 投与患者全体では 10%、プラセボ投与患者全体では 0%であった。

ベースラインから 24 週時までの LDL-C 値の平均変化率は、PRALUENT 群では-43%、プラセボ群では-7%であり、ベースラインから 24 週時までの LDL-C 値の平均変化率の PRALUENT 群とプラセボ群間の差は、-36%（95% CI：-49%、-24%；p 値<0.0001）であった。

16 包装/貯法及び取扱い上の注意

PRALUENT は、無色～微黄色の透明な注射液であり、単回投与用プレフィルドペン又は単

回投与用プレフィルド・ガラス製シリンジとして提供される。PRALUENT プレフィルドペン又はプレフィルドシリンジ 1 本で、75 mg/mL 又は 150 mg/mL 溶液 1mL を送達させるようデザインされている。

PRALUENT は、プレフィルドペン 1 本又は 2 本入りの箱及びプレフィルドシリンジ 1 本又は 2 本入りの箱として市販されている。

包装サイズ	75 mg/mL プレフィルドペン	150 mg/mL プレフィルドペン
ペン 1 本入りパック	NDC 0024-5901-01	NDC 0024-5902-01
ペン 2 本入りパック	NDC 0024-5901-02	NDC 0024-5902-02

包装サイズ	75 mg/mL プレフィルドシリンジ	150 mg/mL プレフィルドシリンジ
シリンジ 1 本入りパック	NDC 0024-5903-01	NDC 0024-5904-01
シリンジ 2 本入りパック	NDC 0024-5903-02	NDC 0024-5904-02

遮光のため、外箱から出さずに 36°F~46°F (2°C~8°C) で冷蔵庫に保管すること。

冷凍しないこと。極度の高熱にさらさないこと。振とうしないこと。

17 患者カウンセリング情報

FDA 認可患者用添付文書（患者用情報及び使用説明書）を参照のこと。

アレルギー反応

- 患者には、何らかの重篤なアレルギー反応の徴候又は症状がみられた場合には PRALUENT の投与を中止し、ただちに医師の診察を受けるように助言すること。

投与に関する指示

- 患者及び介護者には、PRALUENT の使用を開始する前や、彼らが知る必要がある新たな情報がある場合は患者がリフィルを入手する際に必ず、**患者向け添付文書**及び使用説明書（IFU）をよく読むように指導すること。
- 患者及び介護者には、無菌操作を含む皮下注射の正しい方法や、プレフィルドペン又はプレフィルドシリンジの正しい使用方法について指導を行うこと（**使用説明書**のパフレットを参照のこと）。患者には、最大で 20 秒かけて PRALUENT を注射してもよいことを伝えること。
- プレフィルドペン又はプレフィルドシリンジは、使用する前に 30~40 分かけて室温に戻すこと。PRALUENT が室温に戻ったら、できる限り早く使用すること。冷蔵庫外に放置する時間は、77°F (25°C) の場合で 24 時間を超えないこと。
- 患者及び介護者には、プレフィルドペン又はプレフィルドシリンジを絶対に再利用しないよう注意を与え、穿刺耐性容器にペンとシリンジを廃棄する正しい方法を指導すること。容器は再利用しないこと。

REGENERON



製造元 :

Sanofi-aventis U.S. LLC

Bridgewater, NJ 08807,

A SANOFI COMPANY

米国免許番号 1752

市販元 :

Sanofi-aventis U.S. LLC, (Bridgewater, NJ 08807) 及び Regeneron
Pharmaceuticals, Inc. (Tarrytown, NY 10591)

PRALUENT は Sanofi の登録商標である。

©2015 Regeneron Pharmaceuticals, Inc. / sanofi-aventis U.S. LLC

発行日 : 2015 年 7 月



サノフィ株式会社

アリロクマブ（遺伝子組換え）

1.7 同種同効品一覧

最新の添付文書を参照してください。

1.7 同種同効品一覧

SAR236553 – アリロクマブ（遺伝子組換え）

同種同効品一覧表

一般名	アリロクマブ（遺伝子組換え）	エボロクマブ（遺伝子組換え）
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 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	レパーサ [®] 皮下注 140mg ペン レパーサ [®] 皮下注 140mg シリンジ
会社名	サノフィ株式会社	アステラス・アムジェン・バイオフーマ株式会社
承認年月日	—	2016年1月22日
再評価年月 再審査年月	—	—
規制区分	生物由来製品、処方箋医薬品	生物由来製品、処方箋医薬品
本質	アリロクマブは、ヒトプロタンパク質転換酵素サブチリシン/ケキシシ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 (γ1 鎖) 2 本及び 220 個のアミノ酸残基からなる L 鎖 (κ 鎖) 2 本で構成される糖タンパク質 (分子量: 約 149,000) である。	エボロクマブは、ヒトプロタンパク質転換酵素サブチリシン/ケキシシ9型(PCSK9)に対する遺伝子組換えヒト IgG2 モノクローナル抗体である。エボロクマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。エボロクマブは、441 個のアミノ酸残基からなる H 鎖 (γ2 鎖) 2 本及び 215 個のアミノ酸残基からなる L 鎖 (λ 鎖) 2 本で構成される糖タンパク質 (分子量: 約 144,000) である。
剤形・含量	注射剤・1 製剤 (1 mL) 中にアリロクマブ (遺伝子組換え) として 75 mg もしくは 150 mg を含む。	注射剤・1 製剤 (1 mL) 中にエボロクマブ (遺伝子組換え) として 140 mg を含む。
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。	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。

1.7 同種同効品一覧
SAR236553 – アリロクマブ（遺伝子組換え）

一般名	アリロクマブ（遺伝子組換え）	エボロクマブ（遺伝子組換え）
<p>効能又は効果に関連する使用上の注意</p>	<p>(1) 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。</p> <p>(2) 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、本剤投与の要否を判断すること。[【臨床成績】の項参照]</p> <p>(3) 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(2)」の項参照]</p>	<p>(1) 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。</p> <p>(2) 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、本剤投与の要否を判断すること。（「臨床成績」の項参照）</p>
<p>用法及び用量</p>	<p>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 1 回 150 mg に増量できる。</p>	<p>家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体及び高コレステロール血症： 通常、成人にはエボロクマブ（遺伝子組換え）として 140 mg を 2 週間に 1 回又は 420 mg を 4 週間に 1 回皮下投与する。</p> <p>家族性高コレステロール血症ホモ接合体： 通常、成人にはエボロクマブ（遺伝子組換え）として 420 mg を 4 週間に 1 回皮下投与する。効果不十分な場合には 420 mg を 2 週間に 1 回皮下投与できる。なお、LDL アフェレーシスの補助として本剤を使用する場合は、開始用量として 420 mg を 2 週間に 1 回皮下投与することができる。</p>
<p>用法及び用量に関連する使用上の注意</p>	<p>(1) 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。]</p> <p>(2) 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。</p>	<p>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。]</p>
<p>禁忌</p>	<p>本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p>	<p>本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p>

一般名	アリロクマブ（遺伝子組換え）	エボロクマブ（遺伝子組換え）
<p>使用上の注意</p>	<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>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〕</p>	<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>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）〕</p>
<p>使用上の注意</p>	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(4) 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。</p> <p>1) 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。なお、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。</p> <p>2) 本剤は 1 回使用の製剤である。使用后、再使用しないように患者に注意を促し、すべての器具の安全な廃棄方法について指導を徹底すること。</p> <p>3) 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。</p> <p>4) 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。</p>	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(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【使用上の注意】の禁忌、慎重投与、重要な基本的注意、重大な副作用の記載を必ず確認すること。</p>

一般名	アリロクマブ（遺伝子組換え）	エボロクマブ（遺伝子組換え）																																																							
<p>使用上の注意</p>	<p>3. 副作用</p> <p>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 75 mg 又は 150 mg 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）</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>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。</p>	<p>3. 副作用</p> <p>承認時までの高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体患者を対象とした国内臨床試験（12 週）及び国際共同長期投与試験（1 年）、及び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国際共同試験に参加した日本人患者 565 例中 56 例 (9.9%) に臨床検査値異常を含む副作用が認められた（曝露期間の中央値：約 11 ヶ月）。主な副作用は、糖尿病 8 例 (1.4%)、注射部位反応 4 例 (0.7%)、肝酵素異常 4 例 (0.7%)、CK（CPK）上昇 4 例 (0.7%)、頸動脈内膜中膜肥厚度増加 4 例 (0.7%)、筋肉痛 4 例 (0.7%) であった。（承認時：2016 年 1 月）</p>																																																							
	<p>(2) その他の副作用</p> <table border="1" data-bbox="405 927 900 1458"> <thead> <tr> <th></th> <th>1%以上</th> <th>1%未満</th> <th>頻度不明*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>過敏症</td> <td></td> <td></td> <td>そう痒症</td> </tr> <tr> <td>呼吸器</td> <td></td> <td></td> <td>上気道徴候及び症状（口腔咽頭痛、鼻漏、くしゃみ等）</td> </tr> <tr> <td>肝 臓</td> <td></td> <td>肝機能異常</td> <td></td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>注射部位反応（紅斑、発赤、腫脹、疼痛、圧痛、そう痒等） (11.4%)</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>※ 海外臨床試験で認められている副作用のため頻度不明</p>		1%以上	1%未満	頻度不明*	過敏症			そう痒症	呼吸器			上気道徴候及び症状（口腔咽頭痛、鼻漏、くしゃみ等）	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%)			<p>その他の副作用</p> <table border="1" data-bbox="932 927 1431 1861"> <thead> <tr> <th></th> <th>0.5%以上</th> <th>0.5%未満</th> <th>頻度不明^{注2)}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>血液及びリンパ系障害</td> <td></td> <td>貧血</td> <td></td> </tr> <tr> <td>心臓障害</td> <td></td> <td>心筋虚血、動悸</td> <td></td> </tr> <tr> <td>胃腸障害</td> <td></td> <td>下痢、放屁、胃粘膜病変、食道静脈瘤</td> <td>悪心</td> </tr> <tr> <td>一般・全身障害及び投与部位の状態</td> <td>注射部位反応</td> <td>無力症、倦怠感、末梢腫脹</td> <td>注射部位反応（疼痛、紅斑、内出血）</td> </tr> <tr> <td>肝胆道系障害</td> <td>肝酵素異常</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>臨床検査</td> <td>CK（CPK）上昇、頸動脈内膜中膜肥厚度増加</td> <td>低比重リポ蛋白減少、血小板凝集亢進、尿中蛋白陽性、尿中ビリルビン増加</td> <td></td> </tr> <tr> <td>代謝及び栄養障害</td> <td>糖尿病</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>筋骨格系及び結合組織障害</td> <td>筋肉痛、筋痙縮</td> <td>関節痛、背部痛、四肢不快感、四肢痛</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		0.5%以上	0.5%未満	頻度不明 ^{注2)}	血液及びリンパ系障害		貧血		心臓障害		心筋虚血、動悸		胃腸障害		下痢、放屁、胃粘膜病変、食道静脈瘤	悪心	一般・全身障害及び投与部位の状態	注射部位反応	無力症、倦怠感、末梢腫脹	注射部位反応（疼痛、紅斑、内出血）	肝胆道系障害	肝酵素異常			臨床検査	CK（CPK）上昇、頸動脈内膜中膜肥厚度増加	低比重リポ蛋白減少、血小板凝集亢進、尿中蛋白陽性、尿中ビリルビン増加		代謝及び栄養障害	糖尿病			筋骨格系及び結合組織障害	筋肉痛、筋痙縮	関節痛、背部痛、四肢不快感、四肢痛
	1%以上	1%未満	頻度不明*																																																						
過敏症			そう痒症																																																						
呼吸器			上気道徴候及び症状（口腔咽頭痛、鼻漏、くしゃみ等）																																																						
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%)																																																								
	0.5%以上	0.5%未満	頻度不明 ^{注2)}																																																						
血液及びリンパ系障害		貧血																																																							
心臓障害		心筋虚血、動悸																																																							
胃腸障害		下痢、放屁、胃粘膜病変、食道静脈瘤	悪心																																																						
一般・全身障害及び投与部位の状態	注射部位反応	無力症、倦怠感、末梢腫脹	注射部位反応（疼痛、紅斑、内出血）																																																						
肝胆道系障害	肝酵素異常																																																								
臨床検査	CK（CPK）上昇、頸動脈内膜中膜肥厚度増加	低比重リポ蛋白減少、血小板凝集亢進、尿中蛋白陽性、尿中ビリルビン増加																																																							
代謝及び栄養障害	糖尿病																																																								
筋骨格系及び結合組織障害	筋肉痛、筋痙縮	関節痛、背部痛、四肢不快感、四肢痛																																																							

1.7 同種同効品一覧
SAR236553 – アリロクマブ（遺伝子組換え）

一般名	アリロクマブ（遺伝子組換え）	エボロクマブ（遺伝子組換え）			
<p>使用上の注意</p>			0.5%以上	0.5%未満	頻度不明 ^{注2)}
		神経系障害		感覚鈍麻、頭痛	
		精神障害		不眠症	
		生殖系及び乳房障害		女性化乳房	
		呼吸器、胸郭及び縦隔障害		慢性気管支炎	鼻咽頭炎、上気道感染
		皮膚及び皮下組織障害		発疹、そう痒性皮炎、皮膚炎、皮膚しわ、蕁麻疹	
		血管障害		潮紅	
		感染症及び寄生虫症			インフルエンザ
<p>注2) 国内臨床試験では認められなかったものの、海外臨床試験で認められた副作用は頻度不明とした。</p>					
	<p>4. 高齢者への投与</p> <p>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。</p>	<p>4. 高齢者への投与</p> <p>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。</p>			
	<p>5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>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。]</p>	<p>5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>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。]</p>			

1.7 同種同効品一覧
SAR236553 – アリロクマブ（遺伝子組換え）

一般名	アリロクマブ（遺伝子組換え）	エボロクマブ（遺伝子組換え）
	<p>6. 小児等への投与</p> <p>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。]</p>	<p>6. 小児等への投与</p> <p>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。[家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体、高コレステロール血症：使用経験がない。家族性高コレステロール血症ホモ接合体：国内での使用経験はない。海外において12歳未満の小児等に対する使用経験はない。]</p>
<p>使用上の注意</p>	<p>7. 適用上の注意</p> <p>(1) 投与経路： 皮下にのみ投与すること。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p>	<p>7. 適用上の注意</p> <p>(1) 投与経路 皮下にのみ投与すること。</p> <p>(2) 投与前 1) 投与前30分程度、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) 内容物を目視により確認し、変色、にごり、浮遊物が認められる場合は使用しないこと。</p> <p>(3) 投与时 1) 注射部位は上腕部、腹部又は大腿部とし、同一部位への反復投与は行わないこと。皮膚が敏感なところ、挫傷、発赤又は硬結している部位への注射は避けること。 2) 本剤のシリンジ注射針カバーは、アレルギー反応を起こす可能性がある天然ゴム（ラテックス）が含有されている。</p>
	<p>8. その他の注意</p> <p>国内第III相臨床試験では、本剤投与患者143例中4例（2.8%）で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3033例中147例（4.8%）で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。</p>	<p>8. その他の注意</p> <p>高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体患者に対する国内で実施した臨床試験において、抗エボロクマブ抗体の検査を実施し、555例中2例（0.4%）に本剤に対する抗エボロクマブ抗体が認められた。家族性高コレステロール血症ホモ接合体患者に対する臨床試験99例（日本人7例を含む）において、抗エボロクマブ抗体は認められなかった。中和抗体の産生はいずれの試験においても認められなかった。</p>

1.7 同種同効品一覧

SAR236553 – アリロクマブ（遺伝子組換え）

一般名	アリロクマブ（遺伝子組換え）	エボロクマブ（遺伝子組換え）
添付文書の 作成年月	—	2016年1月作成（第1版）
備考	—	—



サノフィ株式会社

アリロクマブ（遺伝子組換え）

1.8 添付文書案

最新の添付文書を参照してください。

1. 添付文書（案）

2010年〇月作成（第1版）

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

貯法：凍結を避け、2～8℃に遮光して保存（【取扱上の注意】の項参照）
使用期限：外箱に表示
規制区分：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

プラレント®皮下注 75mg ペン
プラレント®皮下注 150mg ペン
プラレント®皮下注 75mg シリンジ
プラレント®皮下注 150mg シリンジ

Praluent®

アリロクマブ（遺伝子組換え）製剤

日本標準商品分類番号
承認番号
薬価収載
販売開始
国際誕生

【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		プラレント皮下注 75mg ペン	プラレント皮下注 75mg シリンジ
成分 (1製剤 (1mL)中)	有効成分	アリロクマブ（遺伝子組換え） ^{注1)} 75mg	
	添加物	L-ヒスチジン、L-ヒスチジン塩酸塩水和物 1.241mg（L-ヒスチジンとして） ^{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		約 1.3（生理食塩液に対する比）	

販売名		プラレント皮下注 150mg ペン	プラレント皮下注 150mg シリンジ
成分 (1製剤 (1mL)中)	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（L-ヒスチジンとして） ^{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		約 1.4（生理食塩液に対する比）	

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、本剤投与の要否を判断すること。【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(2)】の項参照]

【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。

【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
 - 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。
 - 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。
 - 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。なお、自己投与にはプラレント皮下注 75mg ペン又はプラレント皮下注 150mg ペンを用いること。
 - 本剤は 1 回使用の製剤である。使用后、再使用しないように患者に注意を促し、すべての器具の安全な廃棄方法について指導を徹底すること。
 - 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。
 - 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。
- 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)}）…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

	1%以上	1%未満	頻度不明 ^{注)}
過敏症			そう痒症
呼吸器			上気道徴候及び症状（口腔咽頭痛、鼻漏、くしゃみ等）
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%）		

注) 海外臨床試験で認められている副作用のため頻度不明

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、カン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%）で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3033例中147例（4.8%）で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。

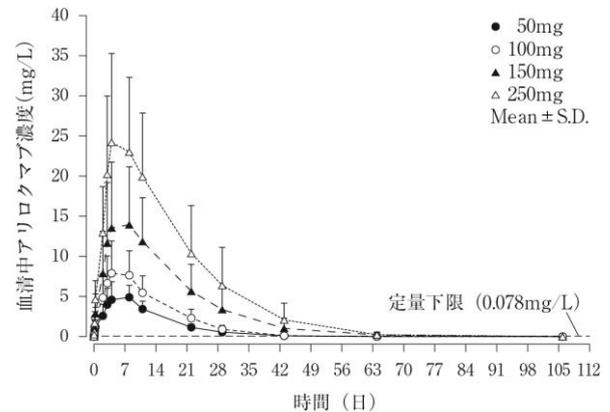
【薬物動態】

1. 血清中濃度

(1) 単回投与（外国人データ）

健康成人に、アリロクマブとして50mg、100mg、150mg及び250mgを単回皮下投与^{注1)}したときの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50mg～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50mg～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: Median (minimum - maximum)

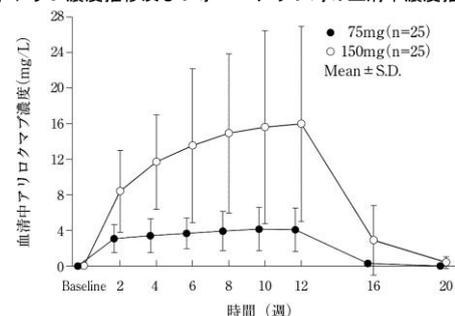
また、健康成人にアリロクマブとして0.3mg/kg～12mg/kgを単回静脈投与^{注1)}したとき、定常状態の分布容積は0.04L/kg～0.05L/kg、クリアランスは6.20mL/day/kgから3.17mL/day/kgに低下した²⁾。

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として75mg及び150mgを2週間に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週間に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週間に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、日本人データ及び海外データを用いた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として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^{5,6)}。

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。重度肝機能障害の患者では、データが得られていない。

4. 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本剤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、本剤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2)}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2) 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(ヘテロ接合体性家族性高コレステロール血症患者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。

- ヘテロ接合体性家族性高コレステロール血症
- 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-C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]	

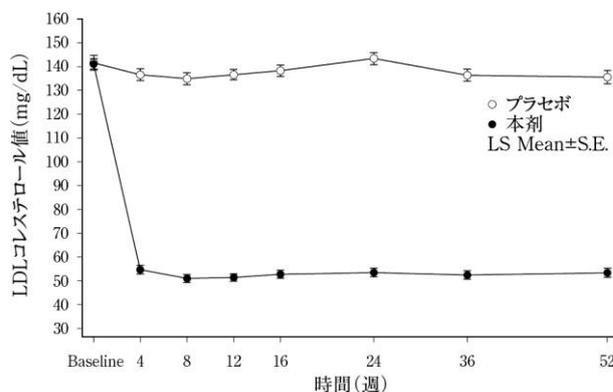
投与群、時点、ランダム化因子、投与群と時点の交互作用、ランダム化因子と時点の交互作用、ベースラインのLDLコレステロール値、ベースラインのLDLコレステロール値と時点の交互作用を固定効果としたmixed-effect model with repeated measures (MMRM)による解析。

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/ケキシシ 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 (pH 7.4) 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/ケキシシ 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。

【包 装】

プララルエント皮下注 75mg ペン : 75mg/1mL×1 本
プララルエント皮下注 150mg ペン : 150mg/1mL×1 本
プララルエント皮下注 75mg シリンジ : 75mg/1mL×1 本
プララルエント皮下注 150mg シリンジ : 150mg/1mL×1 本

【主要文献】

- 1) 社内資料：海外第 I 相臨床試験 (R727-CL-0904)
- 2) 社内資料：海外第 I 相臨床試験 (R727-CL-0902)
- 3) 社内資料：国内第 II 相臨床試験
- 4) 社内資料：母集団薬物動態解析 (POH0443)
- 5) 社内資料：母集団薬物動態解析 (POH0377)
- 6) 社内資料：海外第 I 相臨床試験 (BDR13362)
- 7) 社内資料：海外第 I 相臨床試験 (POP12671)
- 8) 社内資料：海外第 I 相臨床試験 (R727-CL-1001)
- 9) 社内資料：海外第 II 相臨床試験 (R727-CL-1003)
- 10) 社内資料：海外第 I 相臨床試験 (PKD12910)
- 11) 社内資料：国内第 III 相臨床試験
- 12) 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
- 13) 社内資料：カニクイザルを用いた単回静脈内及び皮下投与薬物動態試験

【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

2. 添付文書（案）の「効能又は効果」、「用法及び用量」の設定根拠

2.1 「効能又は効果」（案）

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。

[設定根拠]

アリロクマブは、プロタンパク質転換酵素サブチリシン／ケキシシ 9 型（PCSK9）に親和性が高く特異的に結合する完全ヒト型モノクローナル抗体である。PCSK9 は、合成後、自己触媒的に切断されると細胞から分泌され、肝細胞表面にある低比重リポタンパク受容体（LDLR）に結合する。LDLR はコレステロールを多く含む低比重リポタンパク粒子を循環血中から除去する主要な経路であり、肝臓の LDL 取込みは循環血中の低比重リポタンパクコレステロール（LDL-C）値を決定する。細胞に取り込まれた LDLR に PCSK9 が結合していると LDLR の分解が促進されるため、肝細胞表面に戻り再利用される LDLR が減少する。アリロクマブは、PCSK9 の LDLR への結合を阻害することで、LDL 粒子を除去するための LDLR の数を増加させ、その結果 LDL-C 値を低下させる。

本剤の「効能又は効果」は、一定用量の HMG-CoA 還元酵素阻害剤（スタチン）による治療で LDL-C が管理目標値に達しておらず、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患者又は家族性高コレステロール血症（FH）患者を対象とした、国内第Ⅲ相試験（EFC13672 試験）成績に基づき設定した。

国内第Ⅲ相試験は、ヘテロ接合性家族性高コレステロール血症（heFH）患者、冠動脈疾患の既往がある二次予防が必要な非家族性高コレステロール血症（non-FH）患者、及び日本動脈硬化学会（JAS）の「動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2012 年版」（JAS ガイドライン）で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 患者を対象とし、一定用量のスタチンに本剤を 52 週間併用投与（他の脂質低下療法の有無は問わない）したときの有効性及び安全性を検討した。主要有効性評価項目であるベースラインから投与後 24 週時までの LDL-C 変化率において、スタチンとの併用投与により、本剤のプラセボに対する優越性が検証された。さらに、主要有効性評価項目に対するサブグループ解析により、heFH 集団及び non-FH 集団のいずれの集団も、本剤投与により統計学的に有意で臨床的に意味のある LDL-C の低下が認められた。

安全性に関しては、国内第Ⅱ相試験（DFI12361 試験）及び第Ⅲ相試験（EFC13672 試験）の結果から、日本人高コレステロール血症患者（heFH 患者及び non-FH 患者）における本剤の良好な忍容性が示された。

1.8 添付文書（案）

SAR236553 – アリロクマブ（遺伝子組換え）

一方、FHは、高LDL-C血症、腱・皮膚黄色腫及び早発性冠動脈疾患を主徴とする遺伝性疾患で、LDLR及びアポリポタンパクB（Apo B）、PCSK9等の遺伝子の異常により発症する遺伝性疾患である(1)。本邦でFHは、臨床症状・所見の重症度及び遺伝的背景等に基づき、ホモ接合体FH（hoFH）又はヘテロ接合体FH（heFH）に分類されているが、タイプの異なる複数の遺伝子変異が複雑に関与しているため様々な表現型が混在している。実際にhoFHと臨床診断された患者の遺伝子解析で、単一遺伝子の1つのホモ接合型変異のみではなく、異なる複数のアミノ酸残基に変異を有する複合ヘテロ接合型変異や、異なる遺伝子のそれぞれに変異（例えばLDLR遺伝子とPCSK9遺伝子のそれぞれにヘテロ接合型変異）を有するダブルヘテロ接合型変異なども報告されている(2)。また、変異した遺伝子及び変異部位によりFHとしての臨床表現型も大きく異なる。例えば、LDLRの遺伝子異常は、一般的にApo B機能喪失型変異やPCSK9機能獲得型変異に比べて、より重症度の高いFH表現型を呈する(2)(3)。特にLDLR遺伝子にホモ接合型変異あるいは複合ヘテロ接合型変異を有するFHの場合は、脂質低下薬に対する反応性が非常に悪いことが知られている。一方、heFHであっても重症例の場合はhoFHに匹敵する臨床表現型を呈することがある(2)。

hoFH又は重症heFHは心血管リスクが極めて高いので強力な脂質低下療法が必要である。しかしながら、LDLR活性の低い欠損（defective）型変異又はLDLR活性のないヌル型変異に対してスタチンなどのLDLRを介する脂質低下薬の反応性は非常に悪い(4)。したがって、多くの場合はLDL-Cアフレシス治療が必要であり、ときには肝移植も考慮される。そのため、侵襲性の低い治療法が求められている。

上述のとおり、本剤はLDLRの分解を促進するPCSK9に特異的に結合し、PCSK9のLDLRへの結合を阻害することによって、LDL粒子を除去するためのLDLRの肝細胞表面への再生を促し、その結果血漿LDL-C値を低下させる。したがって、PCSK9機能獲得型変異やApo B機能喪失型変異によるFHだけではなく、LDL活性の残存する欠損型LDLR変異によるFHでも、本剤によるLDLRのアップレギュレーションは理論的に可能である。本剤の海外第Ⅱ相試験（R727-CL-1018試験）では、PCSK9機能獲得型変異やApo B機能喪失型変異を有する常染色体優性高コレステロール血症患者において、アリロクマブの有意なLDL-C低下作用が認められている（表1、表2、[Module 2.7.6.2.11]）。また、LDLR変異を有するhoFH患者から単離したヒト皮膚線維芽細胞（HDF）において、細胞表面LDLRのPCSK9を介したダウンレギュレーションに対するアリロクマブの抑制作用を評価したところ、アリロクマブは欠損型LDLR変異を有するHDFのPCSK9によるLDLR発現の抑制を濃度依存的に阻害した。一方、ヌル型LDLR変異を有するHDFの細胞表面LDLR発現については、PCSK9及びアリロクマブによる有意な変化は認められなかった。これらのデータから、アリロクマブは欠損型LDLR変異を有するhoFH患者において、PCSK9が媒介するLDLRのダウンレギュレーションを抑制することが示唆された（[Module 2.6.2.2.1.4]）。

表 1 -PCSK9 機能獲得型変異（PCSK9 GOFm）を有する高コレステロール血症患者における
ベースラインから投与後 15 日までの LDL-C の変化率：ANCOVA – FAS（R727-CL-1018 試験）

	PCSK9 GOFm	
	Alirocumab (N=6)	placebo(N=7)
Day 15 Percent change from baseline		
Number	6	7
Mean (SD)	-61.90 (23.881)	-9.26 (12.813)
Median	-73.13	-2.78
Min: Max	-84.6 :-23.7	-30.9 : 3.0
LS Mean (SE)	-62.48 (8.217)	-8.77 (7.575)
LS Mean Difference (SE)	-53.72 (11.486)	
95% CI	(-79.31 to -28.12)	
p-value	0.0009	

Note: LS means (standard error [SE]), mean difference, 95% CI, and p-values were derived from ANCOVA with treatment group as factor and baseline as covariate.

表 2 - PCSK9 機能獲得型変異又は Apo B 機能喪失型変異（PCSK9 GOFm 又は Apo B LOFm）を有する
高コレステロール血症患者におけるベースラインから投与後 15 日までの LDL-C の変化率：ANCOVA
– FAS（R727-CL-1018 試験）

	PCSK9 GOFm or Apo B LOFm	
	Alirocumab (N=5)	placebo (N=5)
Day 15 Percent change from baseline		
Number	5	5
Mean (SD)	-49.12 (8.344)	-4.01 (21.744)
Median	-48.84	-7.78
Min: Max	-60.4 :-40.2	-32.6 : 27.6
LS Mean (SE)	-48.21 (7.660)	-4.93 (7.660)
LS Mean Difference (SE)	- 43.28 (10.965)	
95% CI	(-69.21 to -17.35)	
p-value	0.0056	

Note: LS means (standard error [SE]), mean difference, 95% CI, and p-values were derived from ANCOVA with treatment group as factor and baseline as covariate.

hoFH の患者割合は 1/100 万人と推定されており (2)、hoFH 患者を対象に本剤の有効性を検証する試験の実施は困難と考えられた。したがって、本申請にあたって hoFH 患者を対象とした臨床試験は実施していない。しかしながら、本邦において FH は臨床症状・所見の重症度及び遺伝的背景等により臨床的に hoFH と heFH に区分されており、必ずしも LDLR 残存活性とは関連していない。そのため、

1.8 添付文書（案）

SAR236553 – アリロクマブ（遺伝子組換え）

国内第Ⅲ相試験で認められた heFH 患者における本剤の有効性は、LDLR 活性のないヌル型 LDLR 変異以外の hoFH 患者（Apo B 機能喪失型変異、PCSK9 機能獲得型変異及び LDLR 活性が残存する欠損型 LDLR 変異等）にも外挿できるものとする。

したがって、医療上の必要性、臨床分類としての hoFH 及び heFH、本剤のリスク及びベネフィットを考慮し、FH 患者の新たな薬物治療の選択肢として本剤を提供することに医学的意義があると考え、hoFH を含めた家族性コレステロール血症を「効能又は効果」に設定することは妥当と判断した。

以上のことから、本剤の「効能又は効果」を「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。」と設定した。

2.2 「用法及び用量」（案）

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。

[設定根拠]

本剤の用法及び用量は、国内用量設定試験（DFI12361 試験）の結果に基づき、開始用量として 75 mg を 2 週に 1 回投与（Q2W）を選択した。また、本剤開始用量の 75 mg Q2W で LDL-C の目標値に達しなかった患者では 150 mg Q2W へ増量可能とした。これらの用量を選択した根拠を以下に示す。

本剤の用量選択のための臨床データは、主に国内用量設定試験（DFI12361 試験）の有効性及び安全性結果に基づき評価した。さらに追加情報として、グローバル臨床開発計画で実施し、DFI12361 試験の参考として用いた用法用量設定試験（non-FH 患者対象 DFI11565 試験及び heFH 患者対象 R727-CL-1003 試験）の結果も以下に示す。

第Ⅱ相試験全体として、本剤の用量と投与期間中の treatment-emergent adverse event（TEAE）の発現について、特定の傾向や安全性上の懸念は認められなかった。特に、骨格筋関連の異常は認められなかった。したがって、用法及び用量の選択は主に有効性データに基づいた。

2.2.1 開始用量（75 mg）の選択

DFI12361 試験では、本剤 50 mg Q2W、75 mg Q2W 及び 150 mg Q2W を 12 週間投与したときの LDL-C 変化率を指標として、日本人高コレステロール血症患者における一定用量のアトルバスタチン併用下での本剤の至適用量を検討した。ベースラインから投与後 12 週時までの LDL-C の変化率（調整平均）のプラセボに対する群間差は、本剤 50 mg Q2W 群で-52.16%、75 mg Q2W 群で-59.57%、150 mg Q2W 群で-69.05%であった。LDL-C は本剤の用量に依存して低下し、本剤のいずれの用量もプラセボに比べ大きく統計学的に有意に低下した（表 3）。さらに、LDL-C の低下は投与後 2 週時から認められ、試験期間中すべての時点で維持されていた。また、これらの用量範囲において本剤の忍容性は良好であった [TEAE の発現割合は本剤 50 mg Q2W 群 52.0%（13/25 名）、75 mg Q2W 群 48.0%（12/25 名）、150 mg Q2W 群 64.0%（16/25 名）]。

JAS ガイドラインでは、FH 患者で LDL-C が管理目標値である 100 mg/dL 未満に達していない場合、治療前値の 50%未満を目指すことを推奨していることから、開始用量は LDL-C 値を少なくとも 50% 低下させることが必要であると考えられた。DFI12361 試験で、ベースラインから投与後 12 週時までに LDL-C が 50%以上低下した患者の割合は、本剤 50 mg Q2W 群では 60.0%（15/25 名）、75 mg Q2W 群で 80.0%（20/25 名）であった。また、LDL-C 変化率の 95%CI の上限値は、50 mg Q2W 群では-48.69%、75 mg Q2W 群では-56.11%であり、75 mg Q2W 群は LDL-C の管理目標値である治療前値からの 50%以上の低下も満たす結果となった（表 4）。これらの結果から、多くの患者がそれぞれの LDL-C の管理

1.8 添付文書（案）
SAR236553 – アリロクマブ（遺伝子組換え）

目標値に到達するための本剤の用量は 75 mg Q2W で十分であると考えた。したがって EFC13672 試験では、75 mg Q2W を開始用量として選択した（[Module 2.7.2.3.3.2]）。

表 3 - ベースラインから投与後 12 週時までのプラセボに対する LDL-C 変化率- mITT 集団 (DFI12361 試験)

Dose	Mean percent change ^a	95% confidence interval
50 mg Q2W	-52.16%	-60.75 to -43.58
75 mg Q2W	-59.57%	-68.16 to -50.99
150 mg Q2W	-69.05%	-77.64 to -60.47

a LS mean difference versus placebo

表 4 - ベースラインから投与後 12 週時までの LDL-C 変化率 - mITT 集団 (DFI12361 試験)

%Change from baseline in LDL-C at Week 12 (LOCF)	Placebo (N=25)	Alirocumab		
		50 mg Q2W (N=25)	75 mg Q2W (N=25)	150 mg Q2W (N=25)
LS Mean (SE)	-2.67 (3.09)	-54.83 (3.09)	-62.25 (3.09)	-71.72 (3.09)
95% CI	(-8.81 to 3.46)	(-60.97 to -48.69)	(-68.38 to -56.11)	(-77.86 to -65.59)

Note: LOCF: Last Observation Carried Forward

Least-squares (LS) means come from analysis of covariance (ANCOVA) with treatment group and randomization strata of atorvastatin dose (<10 mg, ≥10 mg) as fixed effects and baseline as covariate

PGM=PRODOPS/SAR236553/OVERALL/QREG_JP_2016_01/REPORT/PGM/eff_ancova_locf_hier_i_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_ancova_locf_hier_i_t_ldlcmgdl_pchg_i.rtf (09MAR2016 - 8:39)

2.2.2 増量用量（150 mg）の選択

重症の高コレステロール血症患者、特に重症 heFH 患者では、強力なスタチン療法や複数の薬剤との併用療法でも LDL-C の管理目標値である 100 mg/dL 未満や 50%低下を達成できないことも多い。これらの患者では、LDL-C を必要なレベルまで低下させるため、煩雑で高コストの LDL-C アフェレンシスを受ける必要がある。また、肝臓や骨格筋への作用から、中用量や低用量のスタチンであっても忍容性のない患者が多く存在することが知られている。さらに、複数のリスク因子を有する患者の場合は、心血管リスクを最小限とするためにガイドラインの管理目標値よりも厳格に LDL-C を低下させることがある。このような心血管リスクの高い患者では、本剤 75 mg Q2W で投与を開始しても十分な効果が得られない可能性があることを考慮すると、本剤の用量を増量可能とすることに医学的意義があると考えられる。

日本人高コレステロール血症患者（LDL-C 値 100 mg/dL 以上）を対象とした DFI12361 試験の結果から、本剤の用量（50 mg、75 mg 及び 150 mg Q2W）に依存した LDL-C の低下が示され、ベースライ

1.8 添付文書（案）

SAR236553 – アリロクマブ（遺伝子組換え）

ンから投与後 12 週時までの LDL-C 変化率のプラセボに対する群間差は、150 mg Q2W 群で 75 mg Q2W 群に比べて大きかった（表 3）。また、本剤の効果は、150 mg Q2W 投与で最大に達していた。

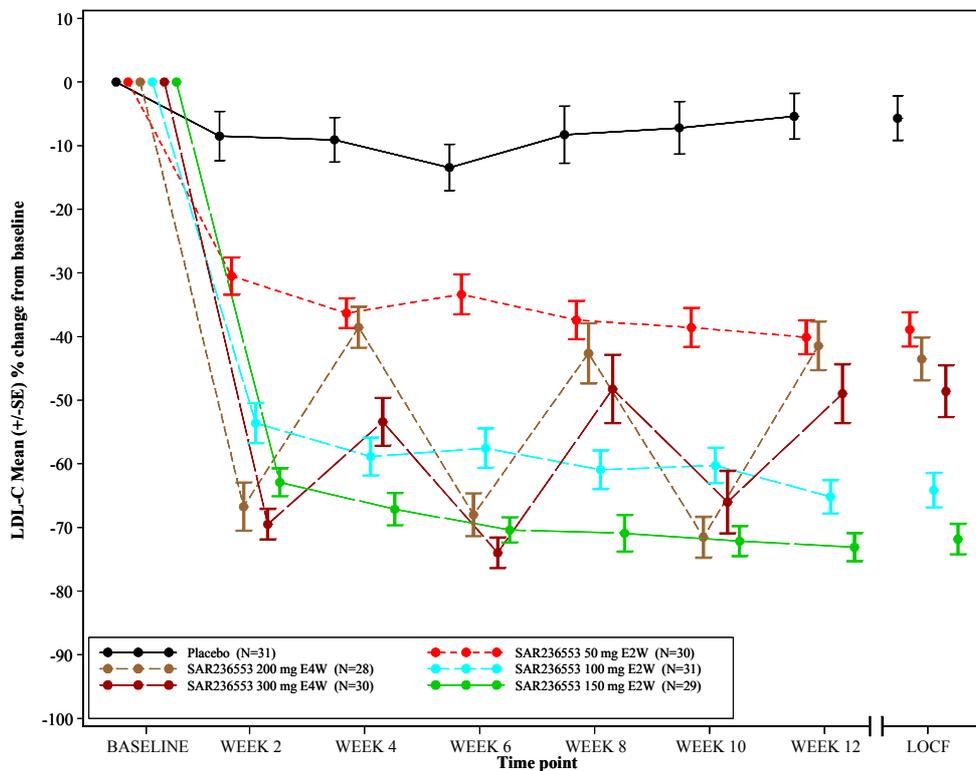
さらに、第Ⅲ相試験（EFC13672 試験）の対象患者及び臨床現場で実際に本剤による治療を受ける患者（heFH 患者及び心血管リスクの高い non-FH 患者）は、DFI12361 試験で評価された患者よりも心血管リスクの高い患者であると考えられる。DFI12361 試験で本剤 150 mg Q2W は忍容性が良好であったこと及び 75 mg Q2W に比べて LDL-C の低下が大きかったことから、これらの心血管リスクの高い患者において本剤 75 mg Q2W で LDL-C の管理目標値に到達しなかった場合に、150 mg Q2W への増量法を用いることで更なる LDL-C の低下をもたらすことができると予想された。したがって、日本人患者を対象とした EFC13672 試験では、本剤 75 mg Q2W を開始用量とし、十分な効果が得られず LDL-C が管理目標値に到達しない場合に、本剤 150 mg Q2W へ増量する投与方法（75/150 mg Q2W）を設定した（[Module 2.7.3.4.1.2]）。

2.2.3 投与間隔

海外用量設定試験 2 試験（DFI11565 試験及び R727-CL-1003 試験）の結果から、本剤を Q2W の投与とした場合、基礎治療や用量を問わず、評価した最低用量（50 mg Q2W）においても投与間隔とした 2 週間にわたり一定の LDL-C の低下作用を維持した。一方、一定用量のスタチンを投与されている患者に本剤を 4 週に 1 回投与した場合でも、ベースラインから投与後 12 週時までに LDL-C の大きな低下が認められたが、その効果は投与間隔とした 4 週間にわたり十分に維持されていなかった（図 1 及び図 2）。したがって、海外第Ⅲ相試験及び国内臨床開発のための用量設定試験である DFI12361 試験での評価に最適な投与間隔として Q2W を選択した（[Module 2.7.3.4.1.3]）。

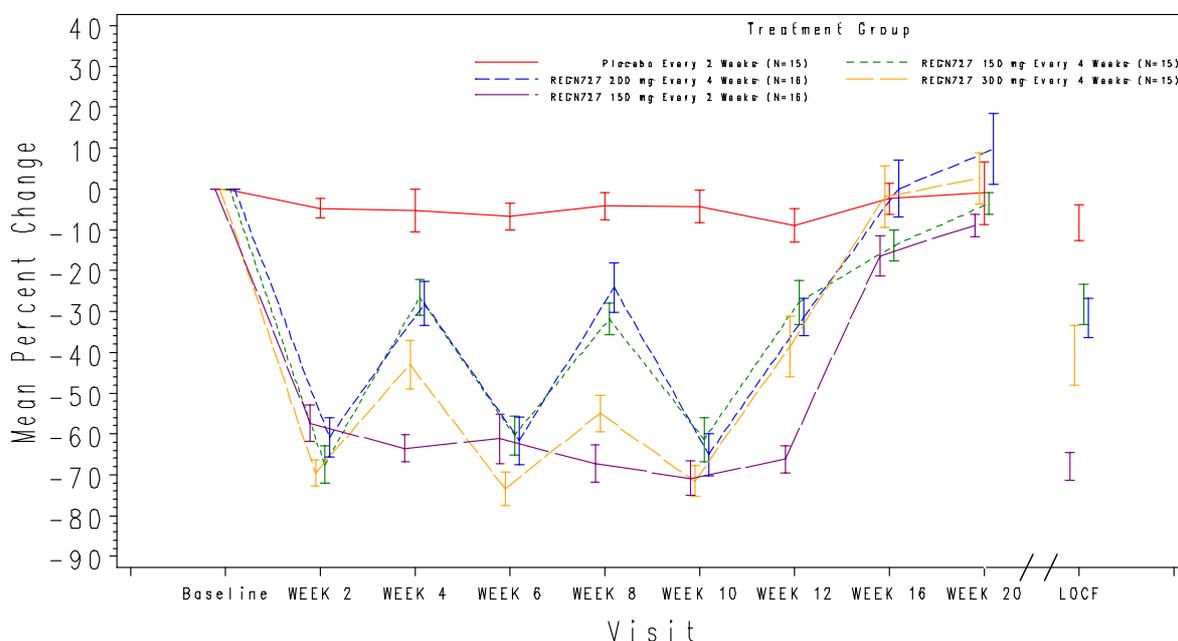
1.8 添付文書（案）
 SAR236553 – アリロクマブ（遺伝子組換え）

図 1 - ベースラインからの LDL-C 変化率の推移 - mITT 集団（DFI11565 試験）



Source: DFI11565, CSR No 5.3.5.1-3, PGM=PRODOPS/SAR236553/DFI11565/CSR/REPORT/PGM/eff_desc_allvisit_i_g.sas
 OUT=REPORT/OUTPUT/eff_desc_allvisit_i_g_ldlc_5_i.rtf (07FEB2012 - 18:17)

図 2 - ベースラインからの LDL-C 変化率の推移 - mITT 集団（R727-CL-1003 試験）



Source: R727-CL-1003, CSR No 5.3.5.1-4

2.2.4 推奨用法及び用量

国内第Ⅲ相試験（EFC13672 試験）では、heFH 患者及び心血管リスクの高い non-FH 患者を対象に、本剤の有効性を一定用量のスタチンとの併用投与（他の脂質低下療法の有無は問わない）で検討した。本剤に割り付けられた患者は 75 mg Q2W で投与を開始し、投与後 8 週時の LDL-C 値があらかじめ規定した目標値に到達しなかった場合に、投与後 12 週以降 150 mg Q2W へ増量することとした。

合計 143 名の患者が開始用量として本剤 75 mg を投与され、2 名は投与後 12 週時に本剤 150 mg へ増量した。24 週間の本剤 75/150 mg Q2W 投与により LDL-C は有意に低下した（ベースラインからの LDL-C 変化率の群間差は -64.1%）（表 5）。本剤の有効性は投与後 4 週時から認められ、24 週間の一次解析の最終評価時点まで維持された。さらに、heFH 集団又は non-FH 集団における主要有効性評価項目に対するサブグループ解析の結果、いずれの集団でもプラセボ群に比べて本剤群で一貫したベースラインからの LDL-C の低下が認められた。

表 5 - ベースラインから投与後 24 週時までの LDL-C 変化率：ITT 解析 - ITT 集団（EFC13672 試験）

Calculated LDL Cholesterol	Placebo (N=72)	Alirocumab 75 Q2W/ Up150 Q2W (N=143)
Baseline (mg/dL)		
Number	72	143
Mean (SD)	141.6 (26.7)	141.1 (26.8)
Median	137.0	138.0
Min : Max	93 : 216	94 : 246
Week 24 percent change from baseline (%)		
LS Mean (SE)	1.6 (1.8)	-62.5 (1.3)
LS mean difference (SE) vs placebo		-64.1 (2.2)
95% CI		(-68.5 to -59.8)
p-value vs placebo		<0.0001*

Note: Least-squares (LS) means, standard errors (SE) and p-value taken from MMRM (mixed-effect model with repeated measures) analysis. The model includes the fixed categorical effects of treatment group, randomization strata as per IWRS, time point, treatment-by-time point and strata-by-time point interaction, as well as the continuous fixed covariates of baseline calculated LDL-C value and baseline calculated LDL-C value-by-time point interaction

MMRM model and baseline description run on patients with a baseline value and a post-baseline value in at least one of the analysis windows used in the model.

The p-value is followed by a '*' if statistically significant according to the fixed hierarchical approach used to ensure a strong control of the overall type-I error rate at the 0.05 level

Source: EFC13672, CSR No 5.3.5.1-5, Extract from PGM=PRODOPS/SAR236553/EFC13672/CIR/REPORT/PGM/eff_mmrmsas
OUT=REPORT/OUTPUT/J2_eff_mmrms_ldlw24_i_t_i.rtf (10MAR2015 - 6:02)

ほとんどの患者（138/140名）は本剤 75 mg Q2W 投与によりあらかじめ規定した LDL-C の目標値に到達し、投与後 12 週以降も 75 mg Q2W を維持された。一方、75 mg Q2W で LDL-C の目標値に到達せず投与後 12 週時に盲検下で 150 mg Q2W へ増量した患者は 2 名であった（いずれも heFH 患者）。これらの患者のベースラインの LDL-C 値（平均）は 233.5 mg/dL で、増量しなかった患者の 140.0 mg/dL に比べて高かった。増量した 2 名の患者でのベースラインからの LDL-C の変化率（平均）は、増量前の投与後 12 週時で -41.9%、増量後の 24 週時で -49.6% であり、本剤を 150 mg Q2W に増量することで更に -7.7% の LDL-C 低下が認められた。この増量による LDL-C の低下は、DFI12361 試験で認められた 75 mg Q2W 群と 150 mg Q2W 群で得られた LDL-C 変化率の差（約 9%）と同程度であった。

EFC13672 試験の結果から、本剤 75/150 mg Q2W は日本人患者において良好な忍容性を示し、増量した患者及び増量しなかった患者で安全性プロファイルに違いは認められなかった。さらに、DFI12361 試験でも本剤は 75 mg Q2W 及び 150 mg Q2W のいずれの用量も忍容性は良好で、用量による違いは認められなかった。なお、75/150 mg Q2W を検討した海外第Ⅲ相試験の併合データによる増量の有無別

に実施した安全性のサブグループ解析からも、増量による特定の安全性上の懸念は認められていない（[Module 2.7.4.2.1]）。

以上のことから、本剤 75/150 mg Q2W の用法及び用量は、プラセボと比較して LDL-C を有意に低下させ、安全性プロファイルは良好であることが確認された。さらに、本剤による LDL-C 低下作用は、heFH 患者又は non-FH 患者、年齢、性別、BMI、人種、ベースラインの LDL-C 値、糖尿病の有無、併用したスタチンの種類、他の脂質低下療法の有無にかかわらず、一貫して認められた（[Module 2.7.3.4.2]）。

本剤の用法及び用量は、投与対象となった患者の多くが治療目標値に達し、かつ投与期間中安定した LDL-C の推移を示した 75 mg Q2W で投与を開始し、治療目標値に到達しない患者に対して 150 mg Q2W へ増量することが妥当であると考ええる。

参考文献

1. Mabuchi H, Nohara A, Noguchi T, Kobayashi J, Kawashiri M et al. Molecular genetic epidemiology of homozygous familial hypercholesterolemia in the Hokuriku district of Japan. *Atherosclerosis* 214 (2011) 404–407
2. Mabuchi H, Nohara A, Noguchi T, Kobayashi J, Kawashiri M et al. Genotypic and phenotypic features in homozygous familial hypercholesterolemia caused by proprotein convertase subtilisin/ kexin type 9 (PCSK9) gain-of-function mutation. *Atherosclerosis* 236 (2014) 54-61
3. Soutar AK, Naoumova RP. Mechanisms of disease: genetic causes of familial hypercholesterolemia. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2007;4(4):214-25
4. Yamamoto A, Harada-Shiba M, Kawaguchi A, Oi K, Kubo H et al. The effect of atorvastatin on serum lipids and lipoproteins in patients with homozygous familial hypercholesterolemia undergoing LDL-apheresis therapy. *Atherosclerosis* 153 (2000) 89–98

3. 添付文書（案）の「使用上の注意」（案）の設定根拠

【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

[設定根拠]

本剤の CCSI（Company Core Safety Information：企業中核安全性情報）に基づき設定した。

<効能又は効果に関連する使用上の注意>

- (1) 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。
- (2) 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、本剤投与の要否を判断すること。 [【臨床成績】の項参照]
- (3) 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(2)」の項参照]

[設定根拠]

- (1) 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適用前に確認する必要があることから、類薬の注意事項を参考に設定した。
- (2) 本剤は心血管イベントの発現リスクが高い患者に投与する薬剤であることから、家族性高コレステロール血症以外の患者において心血管イベントの発現リスクが高いことを確認するための具体的な情報として設定した。なお参考として、国内第 III 相臨床試験の患者選択基準を臨床成績の項に記載したため、臨床成績の項を参照することとした。
- (3) ホモ接合体性家族性高コレステロール血症の患者集団を対象とした本剤の臨床試験は実施されておらず、有効性及び安全性が確立していないことから設定した。

<用法及び用量に関連する使用上の注意>

- (1) 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。]
- (2) 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。

[設定根拠]

- (1) 高コレステロール血症患者に対しては国内外のガイドラインにおいてHMG-CoA還元酵素阻害剤（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こと、及び、国内第III相臨床試験ではスタチンによる治療で十分な効果が得られない患者に対して、スタチンを含む既存療法と併用して投与した場合の本剤の有効性及び安全性を検証したことを踏まえ、設定した。
- (2) 本剤とアフェレーシスの併用については、国際共同試験（ODYSSEY ESCAPE試験）において毎週又は隔週のLDLアフェレーシス療法が必要なヘテロ接合体性家族性高コレステロール血症患者を対象に評価した。その結果、アリロクマブにはプラセボと比較してアフェレーシス実施頻度の有意な減少（表1）が検証されるとともに、アリロクマブによるアフェレーシス離脱効果（表2）及びアフェレーシス施行周期中の持続的LDL-C低下効果（図1）が認められた。当該試験においては、アフェレーシス完了直後にアリロクマブが2週に1回投与されているが、アフェレーシスの毎週施行がLDL-C値に及ぼす影響は認められなかった。しかしながら、アリロクマブの薬物濃度を維持するためには、アフェレーシス施行後にアリロクマブの投与予定を組むことが適切と考えられたので、設定した。

表 1 - 投与後 7～18 週におけるアフェレーシス施行割合：Rank Based ANCOVA - ITT 集団

	Placebo (N=21)	Alirocumab (N=41)
Standardized rate of apheresis treatments from Week 7 to Week 18		
Number	21	41
Mean (SD)	0.806 (0.191)	0.128 (0.242)
Median	0.833	0.000
Q1 : Q3	0.667 : 1.000	0.000 : 0.167
Min : Max	0.42 : 1.00	0.00 : 1.00
Hodges-Lehmann estimate of median treatment difference (95% CI)		0.750 (0.667 to 0.833)
p-value vs. placebo		<.0001

Only legitimate apheresis treatment skipping per point-of-care LDL-C value is counted as "apheresis not occurred". Missing apheresis treatment information (any reason) from week 7 to week 18 is imputed an outcome of the apheresis treatment "occurred" at the visit. CI is Moses distribution free CI.

p-value is derived from the rank-based ANCOVA model. The model includes the baseline LDL-C value and stratification factors per IVRS.

Source:

G:/DATA/Production/Cardiovascular/PCSK9_REGN727/R727_CL_1216/Analysis_CSR/Programs/TFL/Generated/t_6001_Apheresis_Rate.sas (xiangjun.xue SAS Win 9.2)

表 2 - 投与後 7～18 週におけるアフェレーシス施行割合別の患者数 - ITT 集団

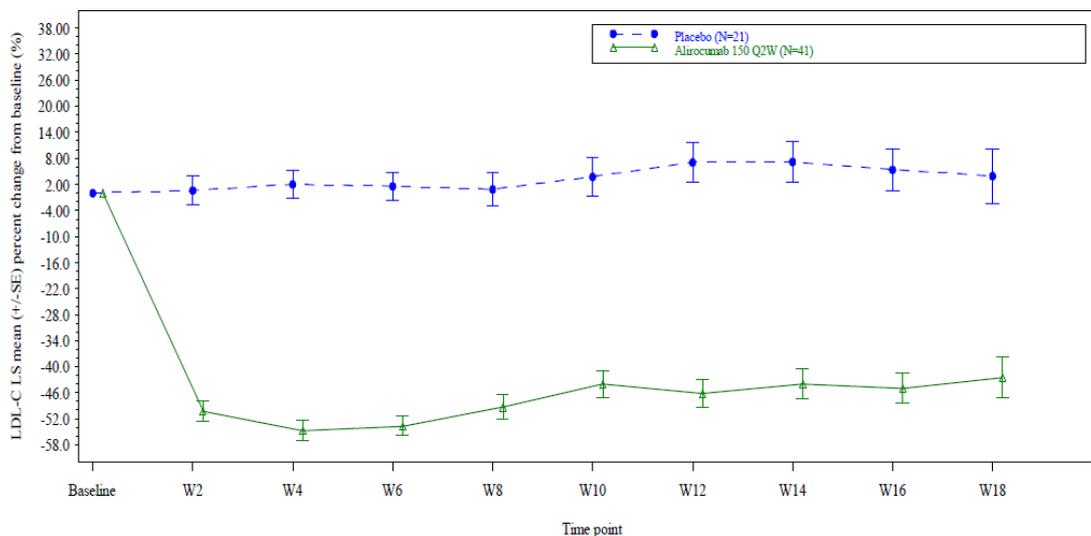
	Placebo (N=21)	Alirocumab (N=41)
Standardized Apheresis Rate		
0	0	26 (63.4%)
> 0 and ≤ 0.25	0	7 (17.1%)
> 0.25 and ≤ 0.5	3 (14.3%)	5 (12.2%)
> 0.5 and ≤ 0.75	5 (23.8%)	1 (2.4%)
> 0.75 and < 1	7 (33.3%)	1 (2.4%)
1	6 (28.6%)	1 (2.4%)

Only legitimate apheresis treatment skipping per point-of-care LDL-C value is counted as "apheresis not occurred". Missing apheresis treatment information (for any reason) from week 7 to week 18 is imputed an outcome of the apheresis treatment "occurred" at the visit.

Source:

G:/DATA/Production/Cardiovascular/PCSK9_REGN727/R727_CL_1216/Analysis_CSR/Programs/TFL/Generated/t_6008_Aperesis_Category.sas (xiangjun.xue SAS Win 9.2)

図 1 - ベースラインからの LDL-C 変化率の推移 - ITT 集団



Note: Least-squares (LS) means and standard errors (SE) taken from MMRM (mixed-effect model with repeated measures) analysis. The model includes the fixed categorical effects of treatment group, randomization strata as per IVRS, time point, treatment-by-time point interaction, strata-by-time point interaction, as well as the continuous fixed covariates of baseline calculated LDL-C value and baseline value by time-point interaction. Time points in the model include bi-weekly timepoints from week 2 (pre-apheresis) to week 18 (pre-apheresis).

G:/DATA/Production/Cardiovascular/PCSK9_REGN727/R727_CL_1216/Analysis_CSR/Programs/TFL/IFL_200_E_F_PCHG.sas (xiangjun.xue 25FEB2016 21:05 SAS Win 9.2)

【使用上の注意】

1. 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]

[設定根拠]

重度の肝機能障害患者における使用経験はないため設定した。

2. 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。
- (4) 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。
 - 1) 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。なお、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。
 - 2) 本剤は1回使用の製剤である。使用后、再使用しないように患者に注意を促し、すべての器具の安全な廃棄方法について指導を徹底すること。
 - 3) 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。
 - 4) 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。

[設定根拠]

- (1) 高コレステロール血症の治療にあたってはまず生活習慣の改善が基本である。食事療法や運動療法等を行い、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した上で、それだけでは脂質管理が不十分な場合に薬物療法を検討することが重要であるため設定した。
- (2) 高コレステロール血症の治療は通常長期に亘るため、高コレステロール血症治療剤に共通の注意事項として、漫然と投与されないように投与中は血中脂質値を定期的にモニタリングする必要がある。

1.8 添付文書（案）
SAR236553 – アリロクマブ（遺伝子組換え）

ある。また、本剤に対する反応性が十分ではない場合には増量の必要性を判断する必要があるとともに、本剤による反応が認められない場合には投与を中止することも必要なので、定期的に血中脂質値を検査するように注意喚起した。

- (3) 本剤はHMG-CoA還元酵素阻害剤と併用されること及び他の脂質異常症治療薬との併用も考えられることから設定した。
- (4) 自己投与に関する一般的な注意事項として設定した。なお、臨床試験ではペン製剤が自己投与に用いられたため、自己投与にはペン製剤を用いることとした。

3. 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）

[設定根拠]

国内で実施した臨床試験の結果に基づいて記載した。

(1) 重大な副作用

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。

[設定根拠]

国内で実施した臨床試験では認められなかったが、海外臨床試験で認められたアレルギー反応には重篤な事象も認められ、本剤として注意すべき事象と考えることから、本剤の CCSI に基づき設定した。

(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
呼吸器			上気道徴候及び症状 (口腔咽頭痛、鼻漏、くしゃみ等)
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%）		

※海外臨床試験で認められている副作用のため頻度不明

[設定根拠]

国内で実施した臨床試験の結果及び本剤の CCSI に基づいて記載した。

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。

[設定根拠]

一般に高齢者では、腎機能障害や肝機能障害等を有する可能性を含め生理機能が低下していると考えられ、また、現時点で高齢者に対する本剤の投与経験が限定的であることから設定した。

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。]

[設定根拠]

本剤は HMG-CoA 還元酵素阻害剤と併用して使用するようく用法及び用量に関連する使用上の注意を>を設定しており、HMG-CoA 還元酵素阻害剤では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は禁忌となっているため、設定した。また、本剤の動物試験でラットにおいては本剤の胎盤通過、カニクイザルにおいては胎児期に本剤の曝露があった新生児で IgG 二次応答の低下が認められているため、記載した。

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。]

[設定根拠]

小児における使用経験がないことから設定した。

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。

[設定根拠]

(1) (2) (3) 本剤の CCSI に基づき、既存の皮下注ペン及びシリンジ製剤の記載を参考に設定した。

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%）で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 3033 例中 147 例（4.8%）で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。

[設定根拠]

国内外で実施した第 III 相臨床試験の結果に基づき記載した。



サノフィ株式会社

アリロクマブ（遺伝子組換え）

1.9 一般的名称に係る文書

Total number of pages: 4

1 JAN

平成■年■月■日付で JAN 届出を提出し、平成 27 年 8 月 6 日付薬食審査発 0806 第 1 号により通知された。

JAN : (日本名) アリロクマブ (遺伝子組換え)
(英名) Alirocumab (Genetical Recombination)

本質記載 :

(日本名)

アリロクマブは、ヒトプロタンパク質転換酵素サブチリシン/ケキシシ 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 本で構成される糖タンパク質 (分子量 : 約 149,000) である。

(英名)

Alirocumab is a recombinant human IgG1 monoclonal antibody against human proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9). Alirocumab is produced in Chinese hamster ovary cells. Alirocumab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 149,000) composed of 2 H-chains (γ 1-chains) consisting of 448 amino acid residues each and 2 L-chains (κ -chains) consisting of 220 amino acid residues each.

1.9 一般的名称に係る文書
SAR236553 - アリロクマブ (遺伝子組換え)

アミノ酸配列：

L鎖

```

DIVMTQSPDS LAVSLGERAT INCKSSQSVL YRSNNRNFLG WYQQKPGQPP
          |-----|
NLLIYWASTR ESGVPDRFSG SGSGTDFTLT ISSLQAEDVA VVYCQQYYTT
          |-----|
PYTFGQGTKL EIKRTVAAPS VFIFPPSDEQ LKSGTASVVC LLNMFYPREA
          |-----|
KVQWKVDNAL QSGNSQESVT EQDSKDSTYS LSSTLTLSKA DYEKHKVYAC
          |-----|
EVTHQGLSSP VTKSFNRGEC
    
```

H鎖

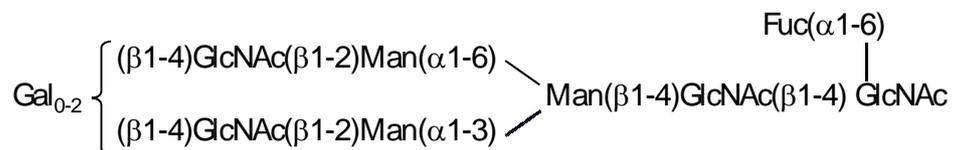
```

EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFN NYAMNWRQA PGKGLDWVST
          |-----|
ISGSGGTTNY ADSVKGRII SRDSSKHTLY LQMNSLRAED TAVYYCAKDS
          |-----|
NWGNFDLWGR GTLVTVSSAS TKGPSVFPLA PSSKSTSGGT AALGCLVKDY
          |-----|
FPEPVTVSWN SGALTSGVHT FPAVLQSSGL YSLSSVVTVP SSSLGTQTYI
          |-----|
CNVNHKPSNT KVDKKVEPKS CDKTHTCPPC PAPELLGGPS VFLFPPKPKD
          |-----|
TLMISRTPEV TCVVVDVSHE DPEVKFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQYNST
          |-----|
YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKALP APIEKTISKA KGQPREPQVY
          |-----|
TLPPSRDELT KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTTPVLD
          |-----|
SDGSFFLYSK LTVDKSRWQQ GNVFSCSVMH EALHNHYTQK SLSLSPGK
    
```

H鎖 N298：糖鎖結合；H鎖 K448：部分的プロセッシング

L鎖 C220-H鎖 C221，H鎖 C227-H鎖 C227，H鎖 C230-H鎖 C230：ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造：



1.9 一般的名称に係る文書
SAR236553 - アリロクマブ（遺伝子組換え）

2 INN

International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN), WHO Drug Information, Vol. 27, No. 1, 2013 (r-INN list 69) に以下の名称で掲載された。

INN: alirocumab

薬食審査発 0806 第 1 号
平成 27 年 8 月 6 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長
（ 公 印 省 略 ）

医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年 3 月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところであるが、今般、我が国における医薬品一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願いたい。

（参照）

日本医薬品一般名称データベース：URL <http://jpdb.nihs.go.jp/jan/Default.aspx>

（別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。）

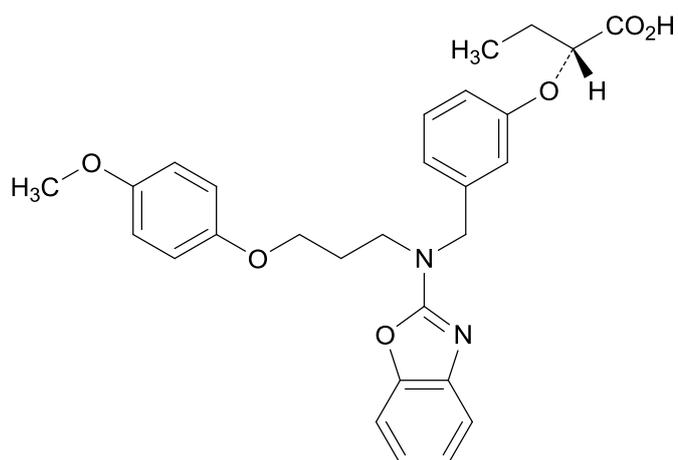
(別表1) INN との整合性が図られる可能性のあるもの

(平成18年3月31日薬食審査発第0331001号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表1)

登録番号 26-2-A2

JAN (日本名) : ペマフィブラート

JAN (英名) : Pemafibrate



$C_{28}H_{30}N_2O_6$

(2*R*)-2-[3-({1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル[3-(4-メトキシフェノキシ)プロピル]アミノ}メチル)フェノキシ]ブタン酸

(2*R*)-2-[3-({1,3-Benzoxazol-2-yl[3-(4-methoxyphenoxy)propyl]amino}methyl)phenoxy]butanoic acid

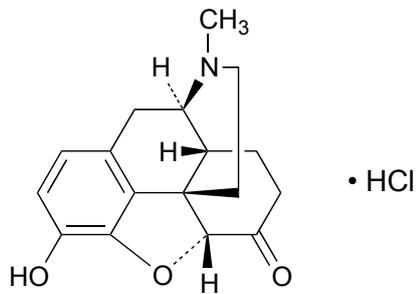
(別表2) INNに収載された品目の我が国における医薬品一般的名称

(平成18年3月31日薬食審査発第0331001号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表2)

登録番号 26-1-B8

JAN (日本名) : ヒドロモルフォン塩酸塩

JAN (英名) : Hydromorphone Hydrochloride



$C_{17}H_{19}NO_3 \cdot HCl$

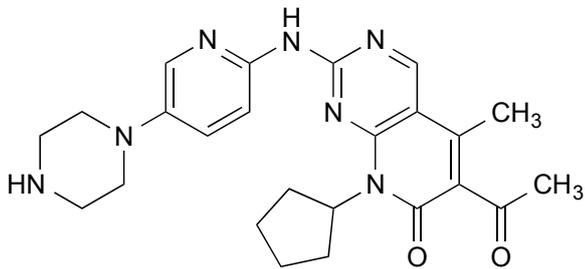
(5*R*)-4,5-エポキシ-3-ヒドロキシ-17-メチルモルヒナン-6-オン 一塩酸塩

(5*R*)-4,5-Epoxy-3-hydroxy-17-methylmorphinan-6-one monohydrochloride

登録番号 26-1-B9

JAN (日本名) : パルボシクリブ

JAN (英名) : Palbociclib



$C_{24}H_{29}N_7O_2$

6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-2-[[5-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル]アミノ}ピリド[2,3-*d*]ピリミジン-7(8*H*)-オン

6-Acetyl-8-cyclopentyl-5-methyl-2-[[5-(piperazin-1-yl)pyridin-2-yl]amino}pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-one

登録番号 26-1-B12

JAN (日本名) : アリロクマブ (遺伝子組換え)

JAN (英名) : Alirocumab (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

L鎖

DIVMTQSPDS LAVSLGERAT INCKSSQSVL YRSNNRNLFLG WYQQKPGQPP
NLLIYWASTR ESGVPDRFSG SGSGLDFTLT ISSLQAEDVA VYYCQQYYTT
PYTFGQGTKL EIKRTVAAPS VFIFPPSDEQ LKSGTASVVC LLNMFYPREA
KVQWKVDNAL QSGNSQESVT EQDSKDSTYS LSSTLTLKA DYEKHKVYAC
EVTHQGLSSP VTKSFNRGEC

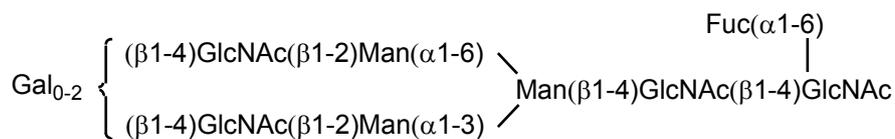
H鎖

EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFN NYAMNWRQA PGKGLDWVST
ISGSGGTTNY ADSVKGRFII SRDSSKHTLY LQMNSLRAED TAVYYCAKDS
NWGNFDLWGR GTLVTVSSAS TKGPSVFPLA PSSKSTSGGT AALGCLVKDY
FPEPVTVSWN SGALTSGVHT FPAVLQSSGL YSLSSVVTVP SSSLGTQTYI
CNVNHKPSNT KVDKKVEPKS CDKTHTCPPC PAPELLGGPS VFLFPPKPKD
TLMISRTPEV TCVVVDVSHE DPEVKFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQYNST
YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKALP APIEKTISKA KGQPREPQVY
TLPPSRDELT KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTTPVLD
SDGSFFLYSK LTVDKSRWQQ GNVFSCSVMH EALHNHYTQK SLSLSPGK

H鎖 N298 : 糖鎖結合 ; H鎖 K448 : 部分的プロセッシング

L鎖 C220 – H鎖 C221, H鎖 C227 – H鎖 C227, H鎖 C230 – H鎖 C230 : ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造 :



C₆₄₈₄H₁₀₀₂₀N₁₇₄₀O₂₀₃₄S₄₂ (タンパク質部分, 4本鎖)

H鎖 C₂₁₇₀H₃₃₆₂N₅₈₂O₆₆₉S₁₅

L鎖 C₁₀₇₂H₁₆₅₂N₂₈₈O₃₄₈S₆

アリロクマブは、ヒトプロタンパク質転換酵素サブチリシン／ケキシシ 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 本で構成される糖タンパク質 (分子量 : 約 149,000) である。

Alirocumab is a recombinant human IgG1 monoclonal antibody against human proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9). Alirocumab is produced in Chinese hamster ovary cells. Alirocumab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 149,000) composed of 2 H-chains (γ 1-chains) consisting of 448 amino acid residues each and 2 L-chains (κ -chains) consisting of 220 amino acid residues each.

登録番号 26-1-B14

JAN (日本名) : ビマグルマブ (遺伝子組換え)

JAN (英名) : Bimagrumab (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

L鎖

```
QSALTQPASV SGSPGQSITI SCTGTSSDVG SYNYVNWYQQ HPGKAPKLMI
                |
                |-----|
                |
YGVSKRPSGV SNRFSGSKSG NTASLTISGL QAEDEADYYC GTFAGGSYYG

VFGGGTKLTV LGQPKAAPSV TLFPPSSEEL QANKATLVCL ISDFYPGA VT
                |
                |-----|
                |
VAWKADSSPV KAGVETTTTPS KQSNNKYAAS SYLSLTPEQW KSHRSYSCQV

THEGSTVEKT VAPTECS
```

H鎖

```
QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT SSYINWVRQA PGQGLEWMGT
                |
                |-----|
                |
INPVSGSTSY AQKFQGRVTM TRDTSISTAY MELSR LRSDD TAVYYCARGG

WFDYWGQGTL VTVSSASTKG PSVFPLAPSS KSTSGGTAAL GCLVKDYFPE
                |
                |-----|
                |
PVTVSWNSGA LTSGVHTFPA VLQSSGLYSL SSVVTVPSST LGTQTYICNV

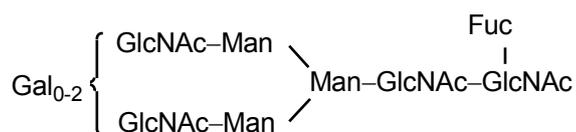
NHKPSNTKVD KRVEPKSCDK THTCPPCPAP EAAGGPSVFL FPPKPKDTLM

ISRTPEVTCV VVDVSHEDPE VKFNWYVDGV EVHNAKTKPR EEQYNSTYRV
                |
                |-----|
                |
VSVLTVLHQD WLNGKEYKCK VSNKALPAPI EKTISKAKGQ PREPQVYTLF

PSREEMTKNQ VSLTCLVKGF YPSDIAVEWE SNGQPENNYK TTPPVLDSDG
                |
                |-----|
                |
SFFLYSKLTV DKSRWQQGNV FSCSVMHEAL HNHYTQKSLS LSPGK
```

L鎖 Q1, H鎖 Q1 : ピログルタミン酸 ; H鎖 N295 : 糖鎖結合 ; H鎖 K445 : プロセシング
L鎖 C216 - H鎖 C218, H鎖 C224 - H鎖 C224, H鎖 C227 - H鎖 C227 : ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造



C₆₃₁₈H₉₇₆₂N₁₆₉₀O₁₉₉₂S₄₆ (タンパク質部分, 4本鎖)

H鎖: C₂₁₆₁H₃₃₄₇N₅₇₉O₆₆₆S₁₇

L鎖: C₉₉₈H₁₅₃₈N₂₆₆O₃₃₀S₆

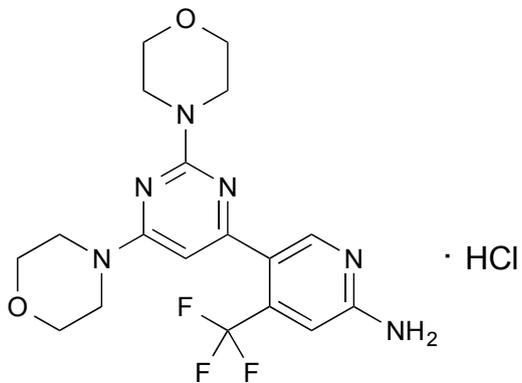
ビマグルマブは、ヒトアクチビン受容体 IIB 型及び IIA 型に対する遺伝子組換えヒト IgG1 モノクローナル抗体である。ビマグルマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。ビマグルマブは、445 個のアミノ酸残基からなる H 鎖 (γ1 鎖) 2 本及び 217 個のアミノ酸残基からなる L 鎖 (λ 鎖) 2 本で構成される糖タンパク質 (分子量: 約 145,000) である。

Bimagrumab is a recombinant human IgG1 monoclonal antibody against human activin receptor type IIB and IIA. Bimagrumab is produced in Chinese hamster ovary cell. Bimagrumab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 145,000) composed of 2 H-chains (γ1-chains) consisting of 445 amino acid residues each and 2 L-chains (λ-chains) consisting of 217 amino acid residues each.

登録番号 26-1-B17

JAN (日本名) : ブパルリシブ塩酸塩

JAN (英名) : Buparlisib Hydrochloride



$C_{18}H_{21}F_3N_6O_2 \cdot HCl$

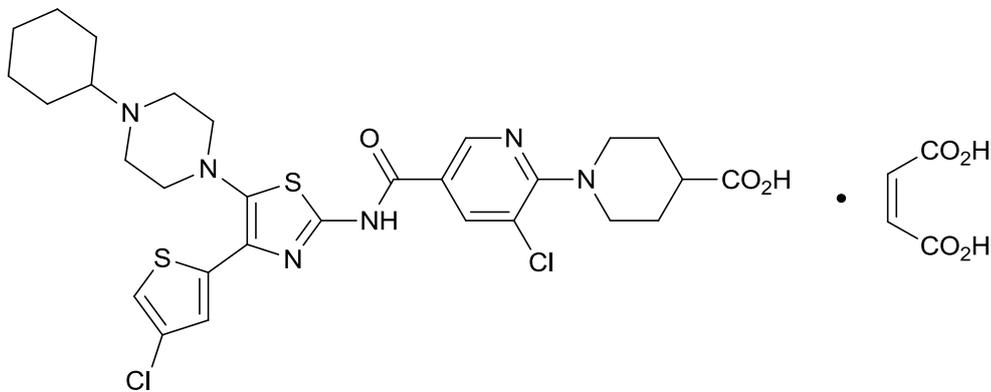
5-[2,6-ビス(モルホリン-4-イル)ピリミジン-4-イル]-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-アミン 一塩酸塩

5-[2,6-Bis(morpholin-4-yl)pyrimidin-4-yl]-4-(trifluoromethyl)pyridin-2-amine monohydrochloride

登録番号 26-2-B2

JAN (日本名) : アバトロンボパグマレイン酸塩

JAN (英名) : Avatrombopag Maleate



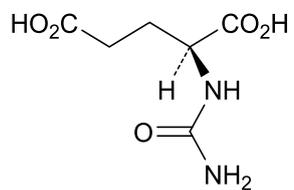
1-(3-クロロ-5-{{4-(4-クロロチオフェン-2-イル)-5-(4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル)-1,3-チアゾール-2-イル}カルバモイル}ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボン酸 一マレイン酸塩

1-(3-Chloro-5-{{4-(4-chlorothiophen-2-yl)-5-(4-cyclohexylpiperazin-1-yl)-1,3-thiazol-2-yl}carbonyl}pyridin-2-yl)piperidine-4-carboxylic acid monomaleate

登録番号 26-4-B11

JAN (日本名) : カルグルミン酸

JAN (英名) : Carglumic Acid



$C_6H_{10}N_2O_5$

(2*S*)-2-(カルバモイルアミノ)ペンタン二酸

(2*S*)-2-(Carbamoylamino)pentanedioic acid

登録番号 26-4-B12

JAN (日本名) : イダルシズマブ (遺伝子組換え)

JAN (英名) : Idarucizumab (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

L鎖

DVVMTQSPLS LPVTLGQPAS ISCKSSQSLL YTDGKTYLYW FLQRPGQSPR
RLIYLVSKLD SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDVGV YYCLQSTHFP
HTFGGGTKVE IKRTVAAPSV FIFPPSDEQL KSGTASVVCL LNNFYBREAK
VQWKVDNALQ SGNSQESVTE QDSKDSTYSL SSTLTLSKAD YEKHKVYACE
VTHQGLSSPV TKSFNRGEC

H鎖断片

QVQLQESGPG LVKPSSETLSL TCTVSGFSLT SYIVDWIRQP PGKGLEWIGV
IWAGGSTGYN SALRSRVSIT KDTSKNQFSL KLSSVTAADT AVYYCASAAY
YSYNYDGF A YWGQGLVTV SSASTKGPSV FPLAPSSKST SGGTAALGCL
VKDYFPEPVT VSWNSGALTS GVHTFPAVLQ SSGLYSLSSV VTPSSSLGT
QTYICNVN HK PSNTKVDK KV EPKSC

L鎖 C219 – H鎖断片 C225 : ジスルフィド結合

C₂₁₃₁H₃₂₉₉N₅₅₅O₆₇₁S₁₁ (2本鎖)

H鎖断片 C₁₀₆₅H₁₆₄₁N₂₇₁O₃₃₄S₅

L鎖 C₁₀₆₆H₁₆₆₀N₂₈₄O₃₃₇S₆

イダルシズマブは、遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体の Fab 断片であり、マウス抗ダビガトラン抗体の相補性決定部、並びにヒト IgG1 のフレームワーク部及び定常部からなる。イダルシズマブは、225 個のアミノ酸残基からなる H 鎖 (γ1 鎖) 断片及び 219 個のアミノ酸残基からなる L 鎖 (κ 鎖) から構成されるタンパク質である。

Idarucizumab is a recombinant humanized monoclonal antibody Fab fragment composed of complementarity-determining regions derived from mouse anti-dabigatran monoclonal antibody and framework regions and constant regions derived from human IgG1. Idarucizumab is a protein composed of an H-chain (γ1-chain) fragment consisting of 225 amino acid residues and an L-chain (κ-chain) consisting of 219 amino acid residues.

※ JAN 以外の情報は、参考として掲載しました。

International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)

RECOMMENDED International Nonproprietary Names: List 69

Notice is hereby given that, in accordance with paragraph 7 of the Procedure for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances [*Off. Rec. Wild Health Org.*, 1955, **60**, 3 (Resolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolution EB43.R9); Resolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)], the following names are selected as Recommended International Nonproprietary Names. The inclusion of a name in the lists of Recommended International Nonproprietary Names does not imply any recommendation of the use of the substance in medicine or pharmacy.

Lists of Proposed (1–105) and Recommended (1–66) International Nonproprietary Names can be found in *Cumulative List No. 14, 2011* (available in CD-ROM only).

Dénominations communes internationales des Substances pharmaceutiques (DCI)

Dénominations communes internationales RECOMMANDÉES: Liste 69

Il est notifié que, conformément aux dispositions du paragraphe 7 de la Procédure à suivre en vue du choix de Dénominations communes internationales recommandées pour les Substances pharmaceutiques [*Actes off. Org. mond. Santé*, 1955, **60**, 3 (résolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (résolution EB43.R9); résolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)] les dénominations ci-dessous sont choisies par l'Organisation mondiale de la Santé en tant que dénominations communes internationales recommandées. L'inclusion d'une dénomination dans les listes de DCI recommandées n'implique aucune recommandation en vue de l'utilisation de la substance correspondante en médecine ou en pharmacie.

On trouvera d'autres listes de Dénominations communes internationales proposées (1–105) et recommandées (1–66) dans la *Liste récapitulative No. 14, 2011* (disponible sur CD-ROM seulement).

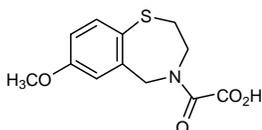
Denominaciones Comunes Internacionales para las Sustancias Farmacéuticas (DCI)

Denominaciones Comunes Internacionales RECOMENDADAS: Lista 69

De conformidad con lo que dispone el párrafo 7 del Procedimiento de Selección de Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas para las Sustancias Farmacéuticas [*Act. Of. Mund. Salud*, 1955, **60**, 3 (Resolución EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolución EB43.R9); Resolución EB115.R4 (EB115/2005/REC/1) EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)], se comunica por el presente anuncio que las denominaciones que a continuación se expresan han sido seleccionadas como Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas. La inclusión de una denominación en las listas de las Denominaciones Comunes Recomendadas no supone recomendación alguna en favor del empleo de la sustancia respectiva en medicina o en farmacia.

Las listas de Denominaciones Comunes Internacionales Propuestas (1–105) y Recomendadas (1–66) se encuentran reunidas en *Cumulative List No. 14, 2011* (disponible sólo en CD-ROM).

aladorianum	
aladorian	(7-methoxy-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5 <i>H</i>)-yl)oxoacetic acid
aladorian	acide (7-méthoxy-2,3-dihydro-1,4-benzothiazépin-4(5 <i>H</i>)-yl)oxoacétique
aladorián	ácido (7- metoxi-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5 <i>H</i>)-il)oxoacético
	C ₁₂ H ₁₃ NO ₄ S



alirocumabum #	
alirocumab	immunoglobulin G1-kappa, anti-[<i>Homo sapiens</i> PCSK9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9)], <i>Homo sapiens</i> monoclonal ant body; gamma1 heavy chain (1-447) [<i>Homo sapiens</i> VH (IGHV3-23*04 (89.80%) -(IGHD)-IGHJ2*01 [8.8.11] (1-118) -IGHG1*01 CHS K2>del (119-447)), (221-220')-disulfide with kappa light chain (1'-220') [<i>Homo sapiens</i> V-KAPPA (IGKV4-1*01 (94.10%) -IGKJ2*01 [12.3.9] (1'-113') -IGKC*01 (114'-220'))]; (227-227'':230-230'')-bisdisulfide dimer
alirocumab	immunoglobuline G1-kappa, anti-[<i>Homo sapiens</i> PCSK9 (proprotéine convertase subtilisine/kexine type 9)], <i>Homo sapiens</i> anticorps monoclonal; chaîne lourde gamma1 (1-447) [<i>Homo sapiens</i> VH (IGHV3-23*04 (89.80%) -(IGHD)-IGHJ2*01 [8.8.11] (1-118) -IGHG1*01 CHS K2>del (119-447)), (221-220')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-220') [<i>Homo sapiens</i> V-KAPPA (IGKV4-1*01 (94.10%) -IGKJ2*01 [12.3.9] (1'-113') -IGKC*01 (114'-220'))]; dimère (227-227'':230-230'')-bisdisulfure
alirocumab	immunoglobulina G1-kappa, anti-[PCSK9 de <i>Homo sapiens</i> (proteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9)], anticuerpo monoclonal de <i>Homo sapiens</i> ; cadena pesada gamma1 (1-447) [<i>Homo sapiens</i> VH (IGHV3-23*04 (89.80%) -(IGHD)-IGHJ2*01 [8.8.11] (1-118) -IGHG1*01 CHS K2>del (119-447)), (221-220')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-220') [<i>Homo sapiens</i> V-KAPPA (IGKV4-1*01 (94.10%) -IGKJ2*01 [12.3.9] (1'-113') -IGKC*01 (114'-220'))]; dímero (227-227'':230-230'')-bisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada
 EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFN NYAMNWRQA PGKGLDWVST 50
 ISGSGGTTNY ADSVKGRFII SRDSSKFTLY LQMNSLRAED TAVYYCAKDS 100
 NWGNFDLWGR GTLVTSSAS TKGPSVFPLA PSSKSTSGGT AALGCLVKDY 150
 FPEFVTSWN SGALTSVHT FPAVLQSSGL YSLSSVTVF SSSLGTQTYI 200
 CNVNHKPSNT KVDKKEPKS CDKTHTCPPC PAPELLGGPS VFLFPPKPKD 250
 TLMISRTPEV TCVVVDVSHS DPEVKFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQYNST 300
 YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKALP APIEKTISKA KGQPREPQVY 350
 TLPSPRDELK KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTTPVLD 400
 SDGSFFLYSK LTVDKSRWQQ GNVFSCSVMH EALHNHYTQK SLSLSPG 447

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera
 DIVMTQSPDS LAVSLGERAT INCKSSQSVL YRSNNRNLFLG WYQQKPGQPP 50
 NLLIYWASTR ESGVPRFSG SGSGTDFTLT ISSLQAEDVA VYYCQYYT 100
 PYTFGQGTKL EIKRTVAAPS VFIFPPSDEQ LKSGTASVVC LLNNFYPREA 150
 KVQWKVDNAL QSGNSQESVT EQDSKSTYS LSSTLTLSKA DYKHKVYAC 200
 EVTHQGLSSP VTKSFNRGEC 220

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
 Intra-H 22-96 145-201 262-322 368-426
 22"-96" 145"-201" 262"-322" 368"-426"
 Intra-L 23'-94' 140'-200'
 23"-94" 140"-200"
 Inter-H-L 221-220' 221"-220"
 Inter-H-H 227-227" 230-230"

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación
 H CH2 N84 4:
 298, 298"

antithrombin gamma #

antithrombin gamma

afucosylated antithrombin; human antithrombin-III (ATIII, serpin C1) expressed in fucosyl transferase-negative Chinese Hamster Ovary (CHO) cells (glycoform gamma)

antithrombine gamma

antithrombine afucosylée; antithrombine-III humaine (ATIII, serpine C1) obtenue à partir de culture de cellules ovariennes d'hamster chinois (CHO) n'exprimant pas la fucosyl transférase (glycoforme gamma)

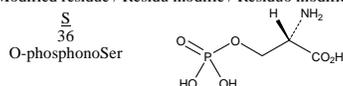
antitrombina gamma

antitrombina afucosilada; antitrombina-III humana (ATIII, serpina C1) obtenida a partir de cultivo de células ováricas de hamster chino (CHO) que no expresan la fucosil transferasa (glicoforma gamma)

HGSPVDICTA KPRDIPMNPV CIYRSPEKKA TEDEGSEQKI PEATNRRVWE 50
 LSKANSRFPAT TFYQHLADSK NDNDNIFLSP LSISTAFAMT KLGACNDTLQ 100
 QLMFVFKFDT ISEKTSQIHF FFFAKLNCRL YRKANKSSKL VSANRFLPGDK 150
 SLTFNETYQD ISELVYGAKL QPLDFKENAE QSRAAINKWV SNKTEGRITD 200
 VIPSEAINEL TVLVLVNTIY FKGLWKSFKS PENTRKELFY KADGESCSAS 250
 MMYQEGKFRY RRVAGTQVL ELFPKGGDIT MVLILPKPEK SLAKVEKELT 300
 PEVLQEWLDE LEEMMLVVHM PRFRIEDGFS LKEQLQDMGL VDLFSPEKSK 350
 LPGIVAEGRD DLYVSDAFHK AFLEVNEEGS EAAASTAVVI AGRSLNPNRV 400
 TPKANRPFV FIREVPLNTI IFMGRVANPC VK 432

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
 8-128 21-95 247-430

Modified residue / Résidu modifié / Residuo modificado



Glycosylation sites (N) / Sites de glycosylation (N) / Posiciones de glicosilación (N)
 Asn-96 Asn-135 Asn-155 Asn-192

α -Sia→3-β-Gal→3-β-Gl-N→2-α-Man→6-β-Man→4-β-Gl-N→4-β-Gl-N→N
 α -Sia→3-β-Gal→3-β-Gl-N→2-α-Man→3-β-Man→4-β-Gl-N→4-β-Gl-N→N



サノフィ株式会社

アリロクマブ（遺伝子組換え）

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

Total number of pages: 4

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	アリロクマブは、ヒトプロタンパク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本で構成される糖タンパク質（分子量：約149,000）である。 （別名：アリロクマブ（遺伝子組換え））
構造式	別紙のとおり
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、HMG-CoA還元酵素阻害剤で効果不十分な場合に限る。
用法・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。
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	プラルエント®皮下注75mgペン、プラルエント®皮下注75mgシリンジ： 1製剤（1mL）中にアリロクマブ（遺伝子組換え）75mg含有 プラルエント®皮下注150mgペン、プラルエント®皮下注150mgシリンジ： 1製剤（1mL）中にアリロクマブ（遺伝子組換え）150mg含有

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ
SAR236553 - アリロクマブ（遺伝子組換え）

毒性	急性（反復投与試験の初回投与時の成績を参考にした）：					
	動物種	投与経路（評価に用いた試験）			概略の致死量 (mg/kg)	
	ラット	皮下（5週間反復投与試験）			>75	
		静脈内（13週間反復投与試験）			>75	
	サル	皮下（26週間反復投与試験）			>75	
		静脈内（13週間反復投与試験）			>75	
	亜急性：					
	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/週)	無毒性量 (mg/kg/週)	主な所見
	ラット	5週間	皮下	0, 0.5, 5, 15, 75	75	アリロクマブに関連した毒性変化は認められなかった。
	ラット	13週間	皮下、静脈内	皮下：50 静脈内：0, 5, 15, 75	皮下：50 静脈内：75	アリロクマブに関連した毒性変化は認められなかった。
サル	13週間	静脈内	0, 0.5, 5, 15, 75	75	アリロクマブに関連した毒性変化は認められなかった。	
慢性：						
動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/週)	無毒性量 (mg/kg/週)	主な所見	
ラット	26週間	皮下、静脈内	皮下：0, 5, 15, 50 静脈内：30	皮下：50 静脈内：30	アリロクマブに関連した毒性変化は認められなかった。	
サル	26週間	皮下、静脈内	皮下：0, 5, 15, 75 静脈内：50	皮下：75 静脈内：50	アリロクマブに関連した毒性変化は認められなかった。	
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）					
会社	サノフィ株式会社					

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ
SAR236553 - アリロクマブ（遺伝子組換え）

別紙

L鎖

```

DIVMTQSPDS LAVSLGERAT INCKSSQSVL YRSNNRNLFLG WYQQKPGQPP
                |-----|
NLLIYWASTR ESGVPDRFSG SSGTDFTLT ISSLQAEDVA VYYCQQYYTT
                |-----|
PYTFGQGTKL EIKRTVAAPS VFIFPPSDEQ LKSGTASVVC LLNNFYPREA
                |-----|
KVQWKVDNAL QSGNSQESVT EQDSKDSTYS LSSTLTLSKA DYEKHKVYAC
                |-----|
EVTHQGLSSP VTKSFNRGEC
    
```

H鎖

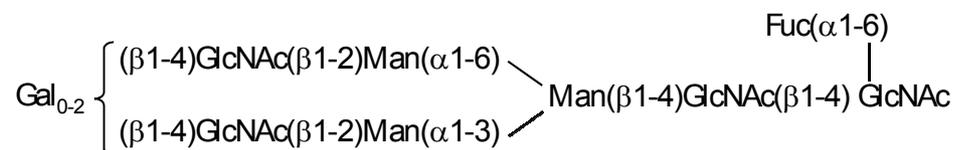
```

EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFN NYAMNWVRQA PGKGLDWVST
                |-----|
ISGSGGTTNY ADSVKGRFII SRDSSKHTLY LQMNSLRAED TAVYYCAKDS
                |-----|
NWGNFDLWGR GTLVTVSSAS TKGPSVFPLA PSSKSTSGGT AALGCLVKDY
                |-----|
FPEPVTVSWN SGALTSGVHT FPAVLQSSGL YSLSSVVTVP SSSLGTQTYI
                |-----|
CNVNHKPSNT KVDKKVEPKS CDKTHTCPPC PAPELLGGPS VFLFPPKPKD
                |-----|
TLMISRTPEV TCVVVDVSHE DPEVKFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQYNST
                |-----|
YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKALP APIEKTISKA KGQPREPQVY
                |-----|
TLPPSRDELT KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTTPVLD
                |-----|
SDGSFFLYSK LTVDKSRWQQ GNVFSCSVMH EALHNHYTQK SLSLSPGK
    
```

H鎖 N298：糖鎖結合；H鎖 K448：部分的プロセッシング

L鎖 C220—H鎖 C221，H鎖 C227—H鎖 C227，H鎖 C230—H鎖 C230：ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造：



別紙様式1

生物由来製品又は特定生物由来製品の指定資料のまとめ（案）

一般名：	アリロクマブ（遺伝子組換え）
販売名：	プラルエント皮下注 75 mg ペン プラルエント皮下注 150 mg ペン プラルエント皮下注 75 mg シリンジ プラルエント 150 mg シリンジ
申請者：	サノフィ株式会社
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、HMG-CoA 還元酵素阻害剤で効果不十分な場合に限る。
用法・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。
生物由来原料等の使用の有無	<input checked="" type="checkbox"/> 使用 <input type="checkbox"/> 不使用
使用した生物由来原料等	<input type="checkbox"/> ヒト由来細胞・組織、 <input type="checkbox"/> ヒト由来成分（血液、尿、その 他）、 <input checked="" type="checkbox"/> 動物由来細胞・組織、 <input type="checkbox"/> 動物由来成分（血液、そ の他） 原材料名；チャイニーズハムスター卵巣細胞
生物由来原料等の使用目的	<input checked="" type="checkbox"/> 宿主細胞、 <input type="checkbox"/> 培地添加物、 <input type="checkbox"/> その他の製造原材料、 <input type="checkbox"/> 製 剤添加剤、 <input type="checkbox"/> その他（ ）
使用した生物由来原料等	<input type="checkbox"/> ヒト由来細胞・組織、 <input type="checkbox"/> ヒト由来成分（血液、尿、その 他）、 <input type="checkbox"/> 動物由来細胞・組織、 <input checked="" type="checkbox"/> 動物由来成分（血液、そ の他） 原材料名；N-Z-アミン（ウシ乳及びブタ膵臓）
生物由来原料等の使用目的	<input type="checkbox"/> 宿主細胞、 <input type="checkbox"/> 培地添加物、 <input type="checkbox"/> その他の製造原材料、 <input type="checkbox"/> 製 剤添加剤、 <input checked="" type="checkbox"/> その他（別紙様式 2（N-Z-アミン）参照）
原材料の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容：	合致する基準の告示・通知等があれば引用（生物由来原料 基準）
生物由来原料等に対する不活化処理等の内容：	別紙様式 2 のとおり
ウイルスクリアランス試験結果の概要	別紙 1 のとおり
製造工程の概要（フローチャート）： （不活化処理には下線を付し、処理条件を具体的に記載）	別紙 2 のとおり

別紙様式2

使用した生物由来原料又は材料の名称	CHO 細胞株 ██████████ (チャイニーズハムスター卵巣細胞)
使用した生物由来原料又は材料の分類	<input type="checkbox"/> 人血液由来成分、 <input type="checkbox"/> 人細胞組織、 <input type="checkbox"/> 人尿由来成分、 <input type="checkbox"/> 人由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、 <input type="checkbox"/> 反芻動物由来成分、 <input checked="" type="checkbox"/> 動物細胞組織、 <input type="checkbox"/> 動物由来成分、 <input type="checkbox"/> その他（ ）
生物由来原料又は材料の使用目的	<input type="checkbox"/> 製剤有効成分、 <input checked="" type="checkbox"/> 宿主細胞、 <input type="checkbox"/> 培地添加物、 <input type="checkbox"/> その他の製造原料又は材料（ ）、 <input type="checkbox"/> 製剤添加物、 <input type="checkbox"/> その他（ ）
生物由来原料又は材料の由来となる人・動物のスクリーニング・管理の内容	別紙3のとおり
生物由来原料又は材料のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容	ウイルス等の不活化及び除去処理等の処理は行っていない。ただし別紙3に示すとおり、マスターセルバンク、ワーキングセルバンク、██████████細胞及び <i>in vitro</i> 細胞齢の上限レベルを超えて培養した ██████████ ██████████において、感染性物質の存在は否定されている。
製造工程の概要（フローチャート） （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	別紙2のとおり
ウイルスクリアランス試験結果の概要	別紙1のとおり

別紙様式2

使用した生物由来原料又は材料の名称	N-Z-アミン (ウシ乳及びブタ膵臓)
使用した生物由来原料又は材料の分類	<input type="checkbox"/> 人血液由来成分、 <input type="checkbox"/> 人細胞組織、 <input type="checkbox"/> 人尿由来成分、 <input type="checkbox"/> 人由来成分(血液、細胞組織又は尿を除くもの)、 <input checked="" type="checkbox"/> 反芻動物由来成分、 <input type="checkbox"/> 動物細胞組織、 <input checked="" type="checkbox"/> 動物由来成分、 <input type="checkbox"/> その他()
生物由来原料又は材料の使用目的	<input type="checkbox"/> 製剤有効成分、 <input type="checkbox"/> 宿主細胞、 <input type="checkbox"/> 培地添加物、 <input type="checkbox"/> その他の製造原料又は材料()、 <input type="checkbox"/> 製剤添加物、 <input checked="" type="checkbox"/> その他(下記参照)
生物由来原料又は材料の由来となる人・動物のスクリーニング・管理の内容	原料の採取元のウシ及びブタは屠殺前及び屠殺後に原産国政府管轄の施設により検査を受けている。
生物由来原料又は材料のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容	マスターセルバンク及びワーキングセルバンクを調製する際に哺乳類の動物細胞選択用試薬として用いたピューロマイシンの製造に、N-Z-アミンが使用されている。当該N-Z-アミンはピューロマイシン製造用のバクテリア培養法で使用される培地成分である。N-Z-アミンはウシの乳由来のカゼインを酵素によって加水分解することにより製造されており、その酵素としてブタの膵臓抽出物を用いている。 ウシ乳及びブタ膵臓は健康な動物に由来し、各原料は■■°Cで■■分間加熱した後、■■■°Cで■■秒加熱され、セルバンク調製におけるウイルス及び細菌等の感染性物質混入のリスクを低減している。実際に当該ピューロマイシンを用いて調製されたマスター及びワーキングセルバンクの特性解析結果より、各セルバンクへの感染性物質の混入が無いことが確認されている(別紙3参照)。
製造工程の概要(フローチャート) (不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載)	別紙2のとおり
ウイルスクリアランス試験結果の概要	別紙1のとおり

ウイルスクリアランス

1. ウイルス除去及び不活化工程

原薬の製造工程のうち、[]クロマトグラフィー工程 []、 []クロマトグラフィー工程 [] 及びウイルス除去工程 [] はウイルスの除去に寄与し、低 pH 工程 [] は、ウイルスの不活化に貢献していると見なされる。

これらの工程につき、原薬の製造方法を踏まえて以下の3項目について検討し、本製造法のウイルスクリアランス能を評価した。

- (1) クロマトグラフィー工程（ []クロマトグラフィー及び []クロマトグラフィー）のウイルス除去効果： [] 及び []
- (2) 低 pH 処理によるウイルス不活化効果： []
- (3) ウイルス除去工程におけるウイルス除去効果： []

なお、 []クロマトグラフィー工程及び []クロマトグラフィー工程で用いられているカラム樹脂は、繰り返して使用するため、使用回数の限度が設定されている。よって、使用開始時及び使用限度時（寿命）のカラム樹脂についても、ウイルスクリアランス評価を行った。また、ウイルス除去工程のフィルターは、 []を用いている。よって、 []を用い、それぞれ独立した試験を []回繰り返してウイルスクリアランスの評価を行った。ウイルス除去工程及び pH 不活化工程の評価は、製造条件のワーストケースを想定して実施した。

2. ウイルスの選択

表 1 に、ウイルスクリアランス試験のモデルウイルスとして選択した5種のウイルスを示す。CHO 細胞株は、内在性の非感染性レトロウイルス様粒子（ERVLP）を含んでいることから、ウイルスクリアランス試験には、タイプ A 粒子及びタイプ C 粒子のレトロウイルスのモデルウイルスとして知られている X-MuLV を選択した。MMV はパルボウイルスのモデルウイルスであり、細胞培養における混入が知られていることから選択した。Reo 3 及び EMCV は、物理化学的処理に対し中程度の抵抗性を示すことから選択した。PRV は、外被を有し、サイズの大きい DNA ウイルスであることから選択した。

表 1 - ウイルスクリアランス試験で用いたウイルス

ウイルス	科	ゲノム	外被	サイズ (nm)	抵抗性 ^a
X-MuLV	レトロウイルス	RNA	有り	80~110	低
MMV	パルボウイルス	DNA	無し	18~24	高
PRV	ヘルペスウイルス	DNA	有り	120~200	中
EMCV	ピコルナウイルス	RNA	無し	25~30	中
Reo 3	レオウイルス	RNA	無し	60~80	中

a 物理的・化学的処理に対する抵抗性

3. ウイルス添加液

製造工程の中間体に各ウイルスを添加して、ウイルス添加液とした。表 2 に、ウイルス添加液のウイルス量を示す。ウイルスの凝集を除くため、試験実施前にウイルスをろ過して使用した。MMV 及び EMCV では孔径 \blacksquare μm 、X-MuLV 及び Reo 3 では孔径 \blacksquare μm 、及び PRV では孔径 \blacksquare μm のフィルターを用いた。ウイルスを添加する製造工程の中間体は、 \blacksquare L スケールの \blacksquare バッチより採取して試験に用いた。

表 2 - ウイルス添加液のウイルス量 (v/v%)

ウイルススクリアランス試験 実施工程	ウイルス				
	X-MuLV	MMV	RPV	EMCV	Reo 3
\blacksquare クロマトグラフィー	\blacksquare	\blacksquare	\blacksquare	\blacksquare	\blacksquare
低 pH	\blacksquare	\blacksquare	\blacksquare	\blacksquare	\blacksquare
\blacksquare クロマトグラ フィー	\blacksquare	\blacksquare	\blacksquare	\blacksquare	\blacksquare
ウイルスろ過	\blacksquare	\blacksquare	\blacksquare	\blacksquare	\blacksquare
洗浄液	\blacksquare	\blacksquare	\blacksquare	\blacksquare	\blacksquare

4. ウイルス力価試験

各検体中のウイルス力価は、 \blacksquare クロマトグラフィー工程の検体では \blacksquare \blacksquare 法により、その他の工程の検体では \blacksquare 法 (\blacksquare 又は \blacksquare) により測定した。

5. ウイルスクリアランス試験方法及び結果

5.1 総ウイルスクリアランス指数

1～4項に示した内容に従い、ウイルスクリアランス試験を実施した。結果のまとめを表3に示す。X-MuLV、MMV、PRV、EMCV及びReo 3における総ウイルスクリアランス指数 (log₁₀) は、それぞれ>16.9、>13.1、>17.2、>10.3及び>13.1であった。試験は■又は■回行い、値が低い方の結果を用いて総ウイルスクリアランス指数を算出した。■クロマトグラフィー及び陰■クロマトグラフィーでは、カラム使用開始時及びカラム寿命時のカラムを用いて試験を行った。これらの結果の比較により、カラムの再使用におけるウイルスクリアランス能は減少していないことが確認された。検討した試験内容について、5.2項に示す。

表3 - ウイルスクリアランス試験結果 (まとめ)

工程	■ ■	ウイルスクリアランス指数 (Log ₁₀)				
		X-MuLV	MMV	PRV	EMCV	Reo 3
■ ■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■
低 pH ^b ■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■
■ ■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■
ウイルスろ過 ■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■
総ウイルスクリアランス指数 ^f		>16.9	>13.1	>17.2	>10.3	>13.1

f 総ウイルスクリアランス指数は、繰り返し試験のうち、ウイルスクリアランス指数の低い方を用いて算出した。

表 5 - [Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

表 6 - [Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
		[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

表 7 - [REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
		[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]

5.4 ウイルスろ過工程におけるウイルス除去効果 : [REDACTED]

[REDACTED]

表 8 - [REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

表 9 - [REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

6. レトロウイルスリスク評価

[REDACTED]

表 10 - [REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

表 11 - [REDACTED]

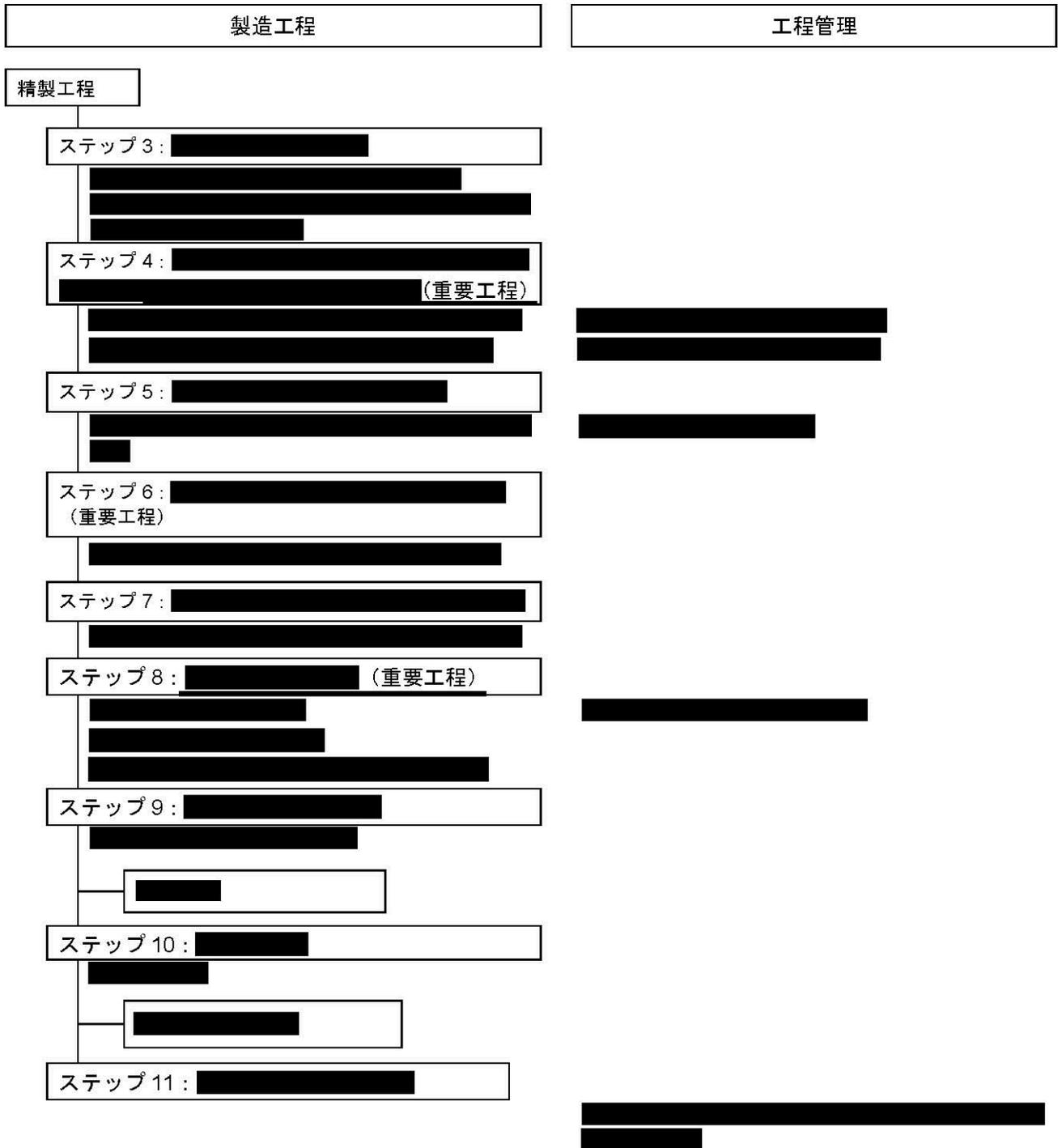
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

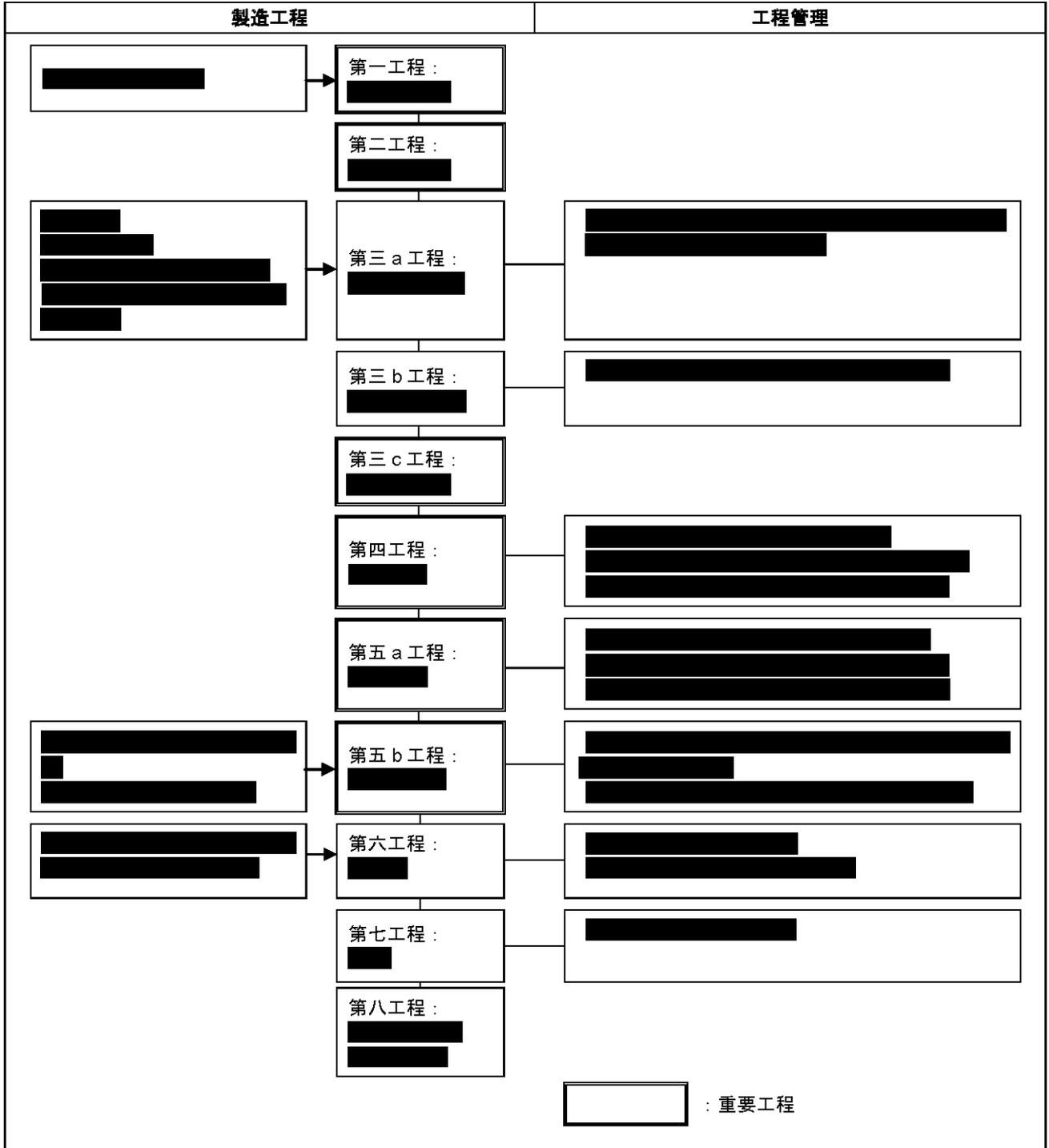
プラルエント皮下注 75mg ペン

アリロクマブ FDS 製造工程フロー図 (続き)
(精製工程)



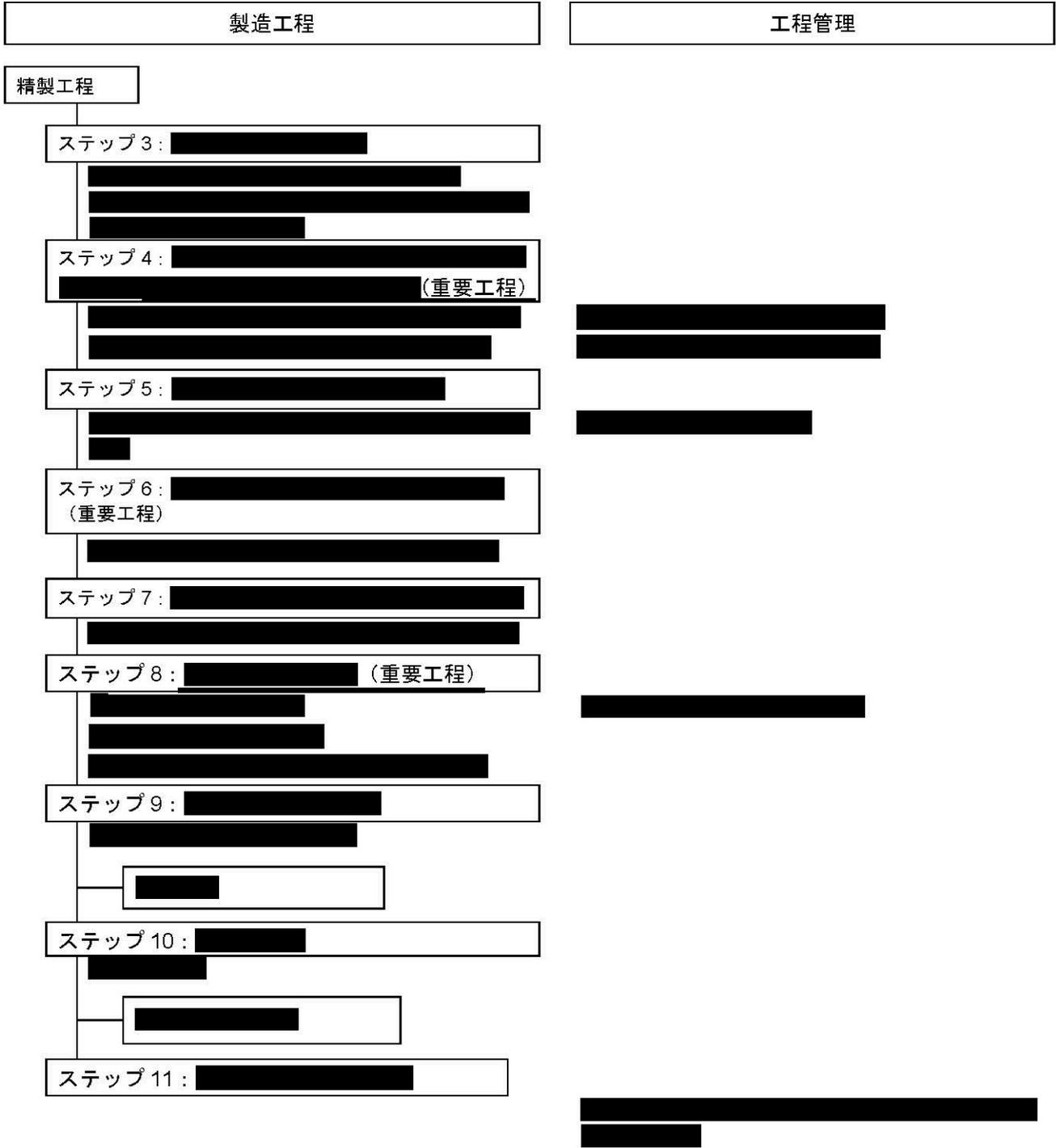
プラルエント皮下注 75mg ペン

プラルエント皮下注 75mg ペンの製造工程



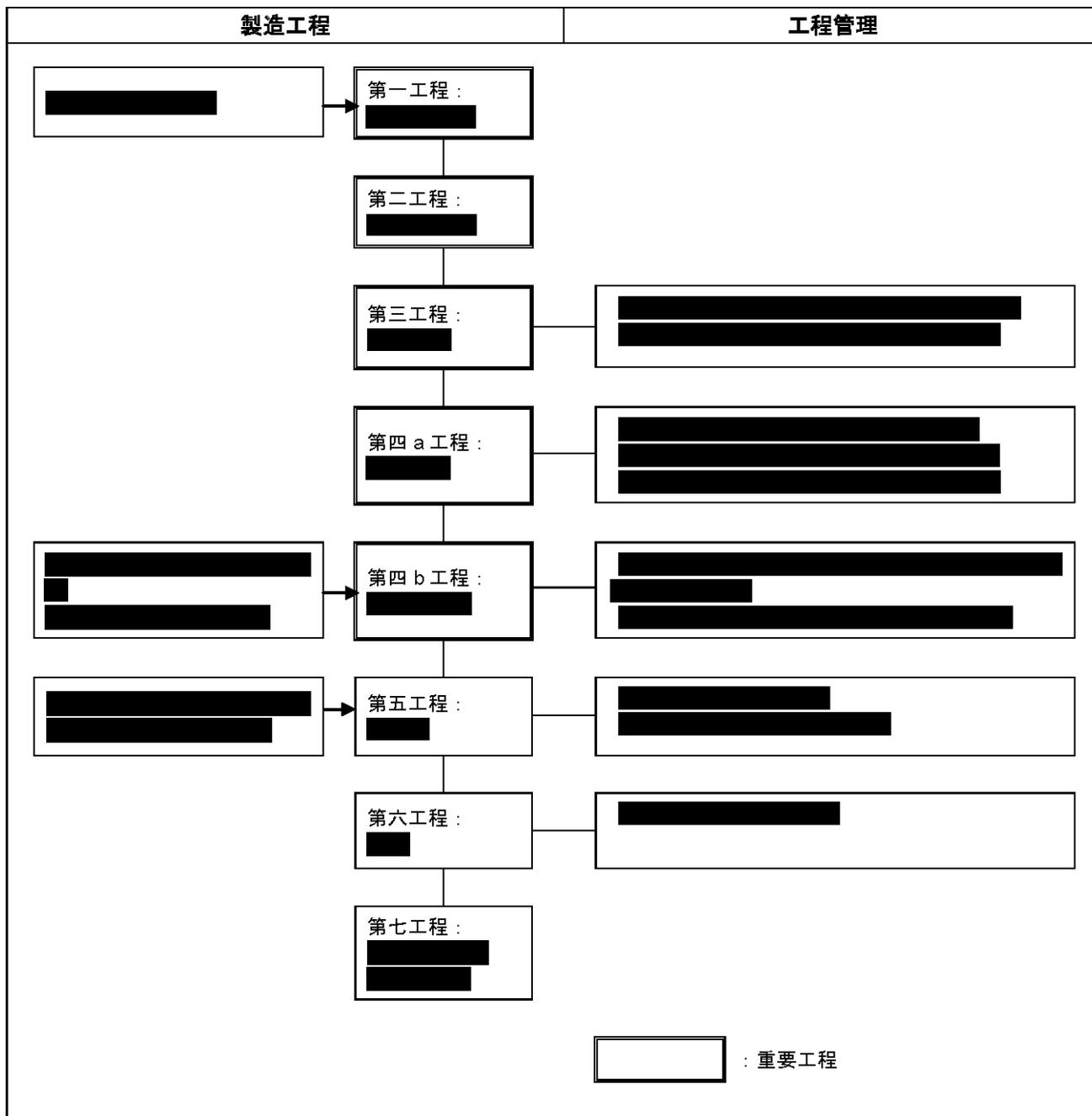
プラルエント皮下注 150mg ペン

アリロクマブ FDS 製造工程フロー図 (続き)
(精製工程)



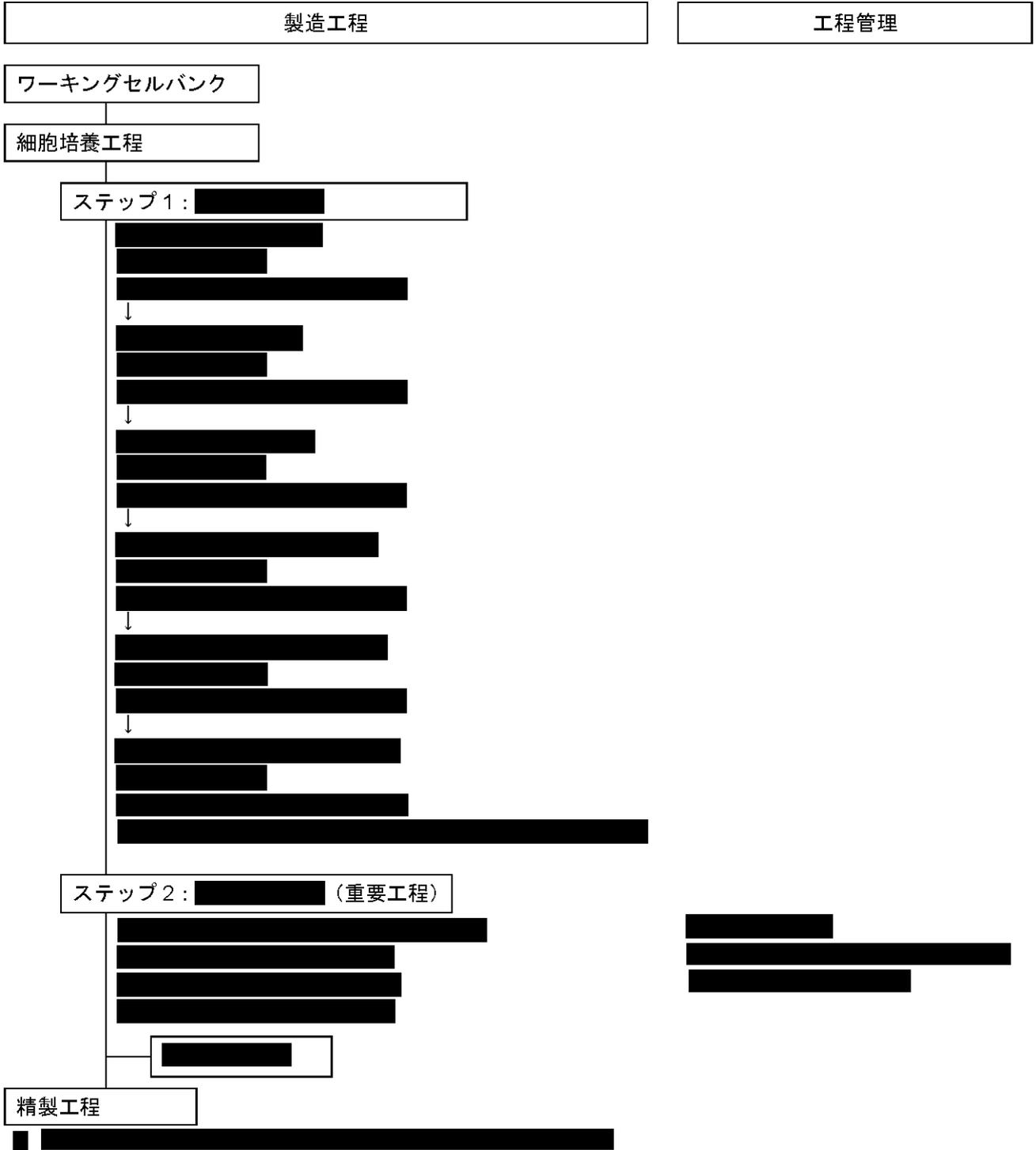
プラルエント皮下注 150mg ペン

プラルエント皮下注 150mg ペンの製造工程



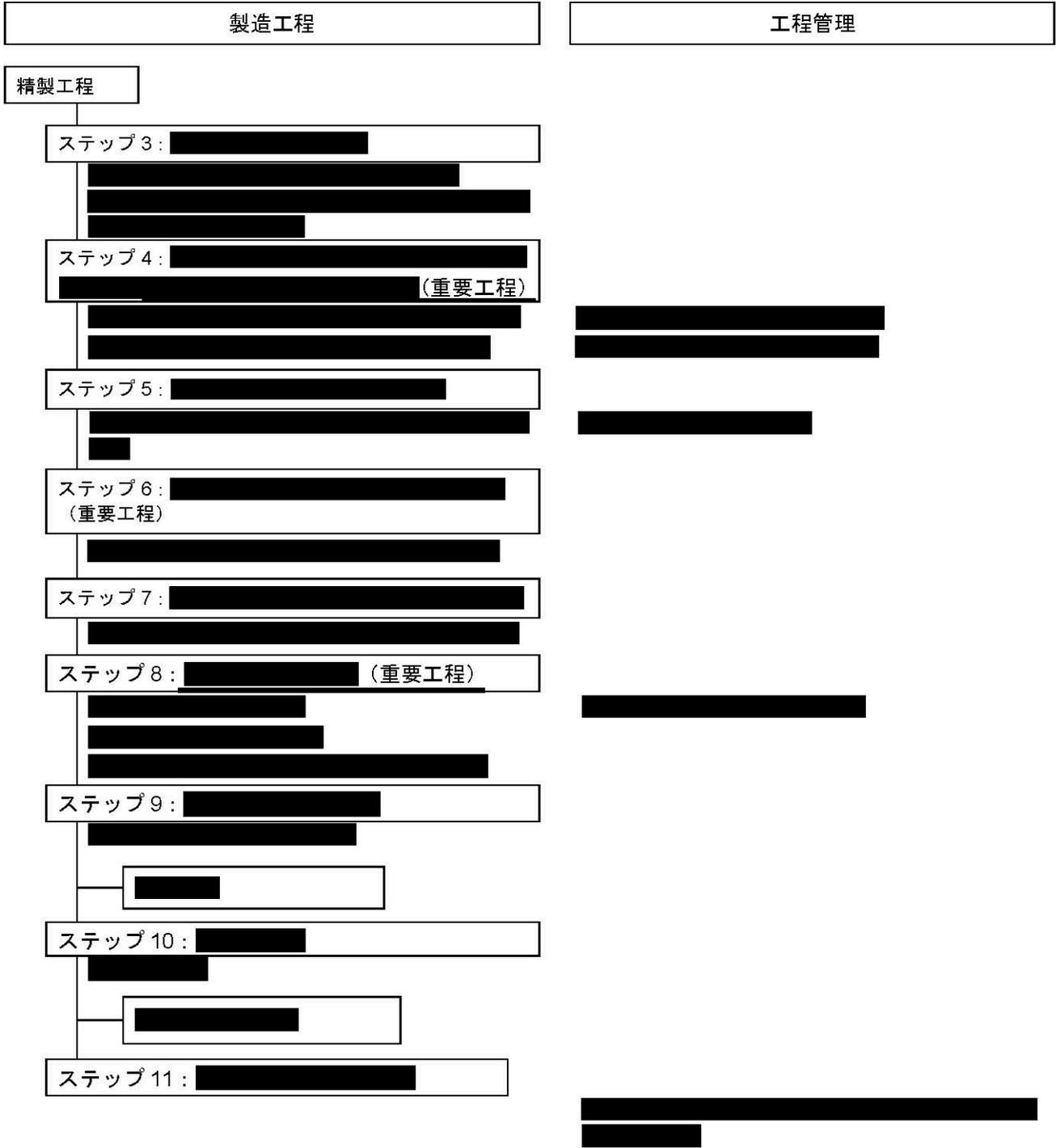
プララエント皮下注 75mg シリンジ

アリロクマブ FDS 製造工程フロー図
(細胞培養工程)



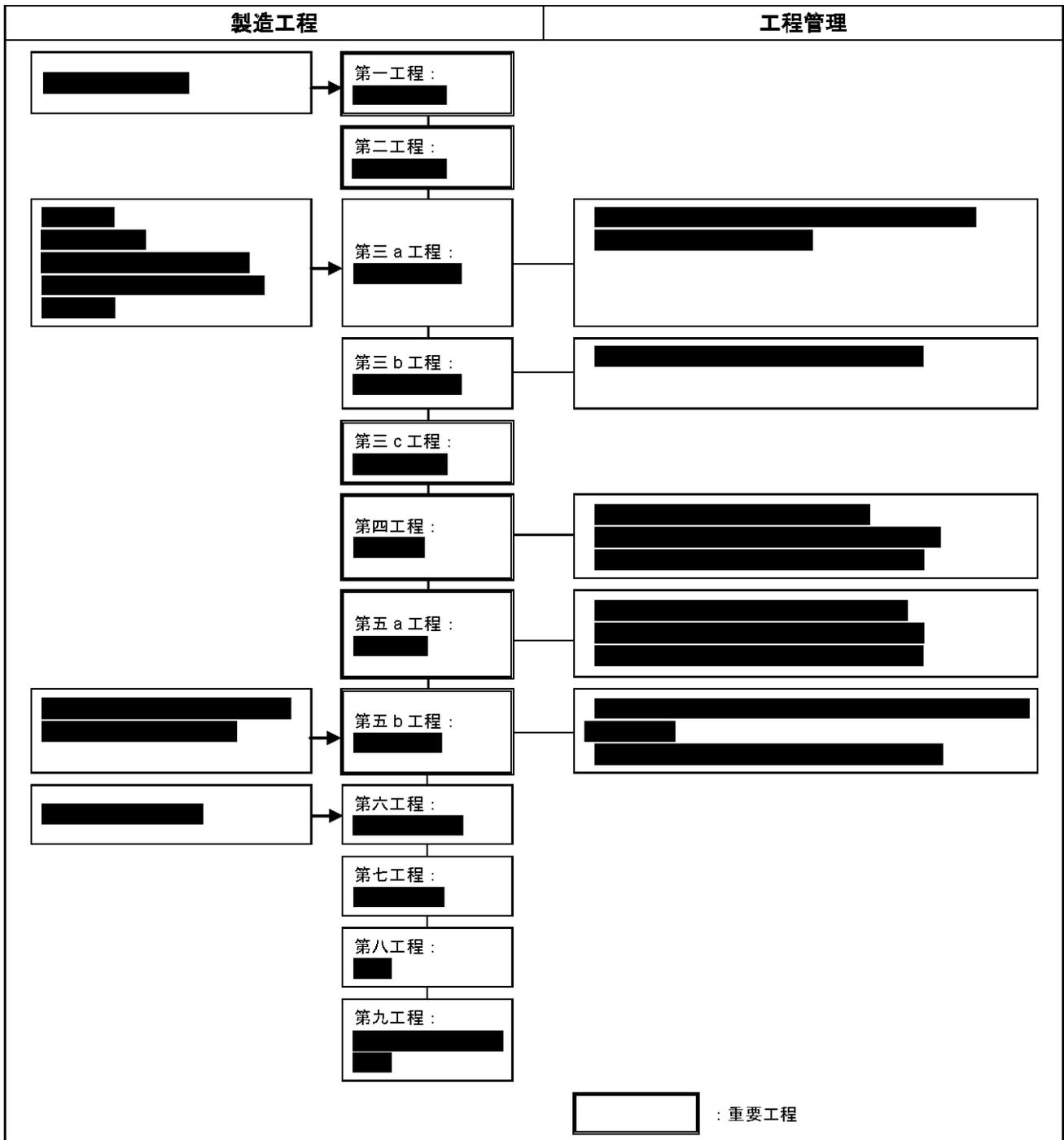
プララエント皮下注 75mg シリンジ

アリロクマブ FDS 製造工程フロー図 (続き)
(精製工程)



プララエント皮下注 75mg シリンジ

プララエント皮下注 75mg シリンジの製造工程



プララエント皮下注 150mg シリンジ

アリロクマブ FDS 製造工程フロー図 (続き)
(精製工程)

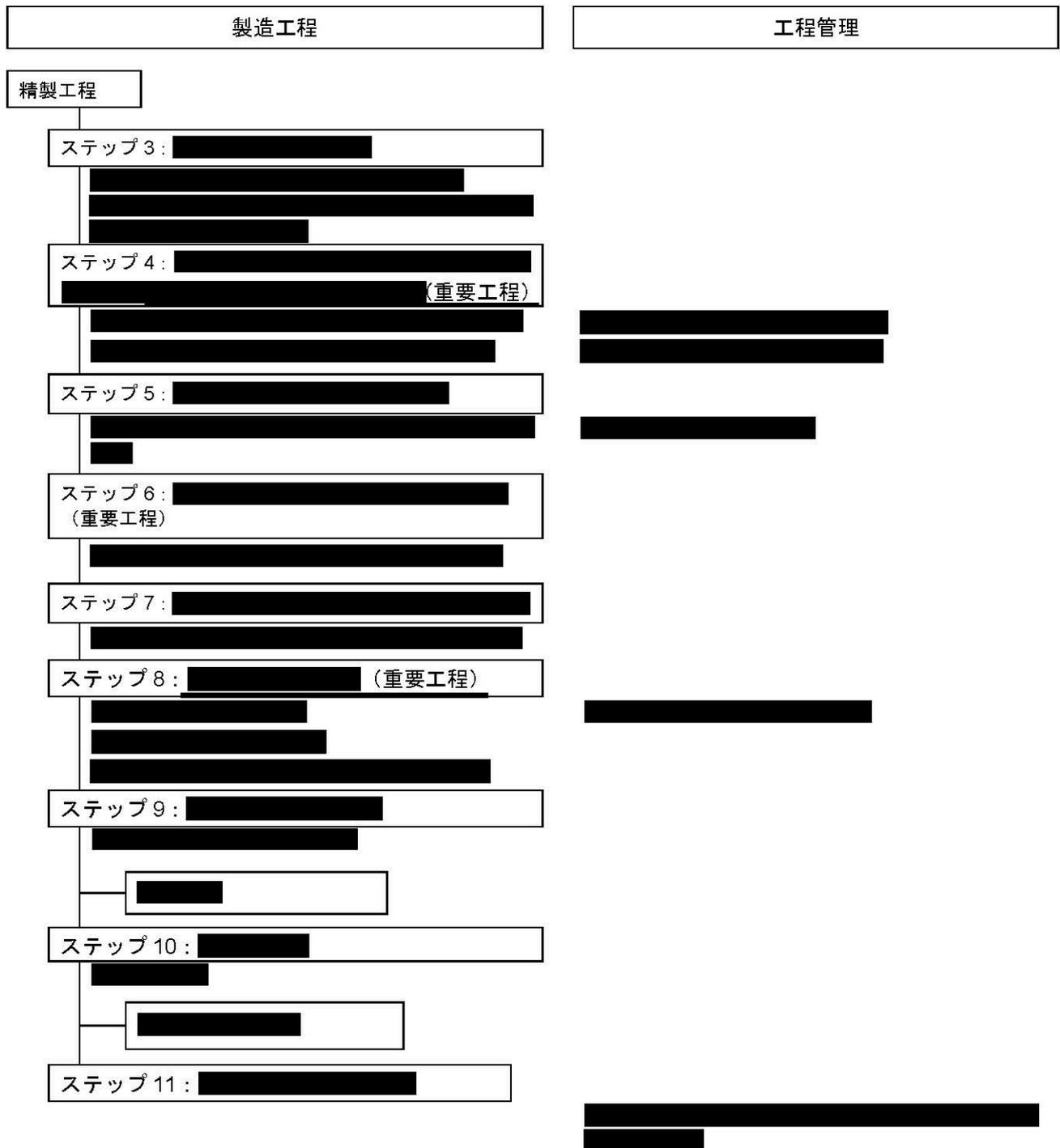


表3 - 生産培養終了時の細胞における外来性感染性物質試験の結果

試験項目		規格	バッチ [REDACTED]	バッチ [REDACTED]
細胞株確認 試験	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
非ウイルス性 感染性物質	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
ウイルス性感 染性物質	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

表 4 - *in vitro* 細胞齢の上限レベルまで培養した [REDACTED] の [REDACTED] (バッチ: [REDACTED]) における外来性感染性物質試験の結果

項目	試験	規格	結果
微生物混入	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
確認試験	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
レトロウイルス	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
ウイルス混入試験	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

1.12 添付資料一覧
<SAR236553-アリロクマブ（遺伝子組換え）>



サノフィ株式会社

アリロクマブ（遺伝子組換え）

1.12 添付資料一覧

第3部の添付資料

3.2 データ又は報告書

3.2.S 原薬

3.2.S.1 一般情報

3.2.S.1.1 名称

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S-1	Nomenclature	■■■■	—	—	社内資料	評価資料

3.2.S.1.2 構造

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S-2	Structure	■■■■	—	—	社内資料	評価資料

3.2.S.1.3 一般特性

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S-3	General properties	■■■■	—	—	社内資料	評価資料

3.2.S.2 製造

3.2.S.2.1 製造業者

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S-4	Manufacturer(s)	■■■■	—	—	社内資料	評価資料

3.2.S.2.2 製造方法及びプロセス・コントロール

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S-5	Description of manufacturing process and process controls	■■■■	—	—	社内資料	評価資料
3.2.S-6	Description of manufacturing process and process controls [Attachment]	■■■■	—	—	社内資料	評価資料

3.2.S.2.3 原材料の管理

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S-7	Raw materials	■■■■	—	—	社内資料	評価資料
3.2.S-8	Cell line development	■■■■	—	—	社内資料	評価資料
3.2.S-9	Cell substrate stability	■■■■	—	—	社内資料	評価資料
3.2.S-10	Alirocumab plasmid sequence_MX-13152-SR-01V1	■■■■	—	—	社内資料	評価資料
3.2.S-11	Master Cell Bank	■■■■	—	—	社内資料	評価資料
3.2.S-12	Working Cell Bank	■■■■	—	—	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧

<SAR236553-アリロクマブ（遺伝子組換え）>

3.2.S.2.4 重要工程及び重要中間体の管理

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S-13	Controls of critical steps and intermediates	■■■■	—	—	社内資料	評価資料

3.2.S.2.5 プロセス・バリデーション／プロセス評価

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S-14	Process validation and/or evaluation	■■■■	—	—	社内資料	評価資料

3.2.S.2.6 製造工程の開発の経緯

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S-15	Manufacturing process development	■■■■	—	—	社内資料	評価資料
3.2.S-16	C1P1-C1P2 comparability_REGN727-MX-10022	■■■■	—	—	社内資料	評価資料
3.2.S-17	C1P1-C1P2 comparability_REGN727-MX-10080	■■■■	—	—	社内資料	評価資料

3.2.S.3 特性

3.2.S.3.1 構造その他の特性の解明

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S-18	Elucidation of structure and other characteristics	■■■■	—	—	社内資料	評価資料

3.2.S.3.2 不純物

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S-19	Impurities	■■■■	—	—	社内資料	評価資料

3.2.S.4 原薬の管理

3.2.S.4.1 規格及び試験方法

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S-20	Specification	■■■■	—	—	社内資料	評価資料

3.2.S.4.2 試験方法（分析方法）

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S-21	Analytical procedures	■■■■	—	—	社内資料	評価資料
3.2.S-22	CTP762 Appearance of solution	■■■■	—	—	社内資料	評価資料
3.2.S-23	CTP3453 Identity by peptide mapping	■■■■	—	—	社内資料	評価資料
3.2.S-24	QC604 Osmolality	■■■■	—	—	社内資料	評価資料
3.2.S-25	CTP668 pH measurement	■■■■	—	—	社内資料	評価資料
3.2.S-26	CTP550 Conductivity	■■■■	—	—	社内資料	評価資料
3.2.S-27	CTP2893 Purity by SE-HPLC	■■■■	—	—	社内資料	評価資料
3.2.S-28	CTP2517 Purity by CE-SDS	■■■■	—	—	社内資料	評価資料
3.2.S-29	CTP3566 ID and charge variant by iCIEF	■■■■	—	—	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧

<SAR236553-アリロクマブ（遺伝子組換え）>

3.2.S-30	MI2608 Endotoxin	■■■■	—	—	社内資料	評価資料
3.2.S-31	MI1004 Bioburden	■■■■	—	—	社内資料	評価資料
3.2.S-32	CTP3469 Polysorbate 20	■■■■	—	—	社内資料	評価資料
3.2.S-33	CTP2696 Potency by cell-based bioassay	■■■■	—	—	社内資料	評価資料
3.2.S-34	CTP2499 Total protein content	■■■■	—	—	社内資料	評価資料
3.2.S-63	CTP3491 CHO Protein	■■■■	—	—	社内資料	評価資料
3.2.S-64	CTP3492 CHO residual DNA content	■■■■	—	—	社内資料	評価資料

3.2.S.4.3 試験方法（分析方法）のバリデーション

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S-35	Validation of analytical procedures	■■■■	—	—	社内資料	評価資料
3.2.S-36	ID by peptide mapping validation_AVR-REGN727-CTP2575-1-0_supplement 1	■■■■	—	—	社内資料	評価資料
3.2.S-37	SE-HPLC single injection report_AVR-CTP2504-REGN727-1.0 supplement 1	■■■■	—	—	社内資料	評価資料
3.2.S-38	SE-HPLC validation_AVR-CTP2504-REGN727-1-0 supplement 2	■■■■	—	—	社内資料	評価資料
3.2.S-39	CE-SDS validation addendum_AVR-QC-CTP2517-REGN727-1-1 addendum 1	■■■■	—	—	社内資料	評価資料
3.2.S-40	CE-SDS validation_AVR-QC-CTP2517-REGN727-1.1 supplement 2	■■■■	—	—	社内資料	評価資料
3.2.S-41	iCIEF validation_AVR-REGN727-CTP2689-1.0 supplement 1	■■■■	—	—	社内資料	評価資料
3.2.S-42	Endotoxin validation_EQR-QC-MI2608-80650-1.0	■■■■	—	—	社内資料	評価資料
3.2.S-43	Bioburden suitability_MQR-QC-MI2595-80650-1.0	■■■■	—	—	社内資料	評価資料
3.2.S-44	Polysorbate 20 validation_VAL-AR-13-0179	■■■■	—	—	社内資料	評価資料
3.2.S-45	Bioassay validation_AV-SR-2042	■■■■	—	—	社内資料	評価資料
3.2.S-46	Bioassay ■■■■ report_REGN 150.10.235	■■■■	—	—	社内資料	評価資料
3.2.S-47	Total protein platform validation_AVR-REGN727-CTP2190-1.0_supplement 1	■■■■	—	—	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧

<SAR236553-アリロクマブ（遺伝子組換え）>

3.2.S-48	Total protein specific Validation_AVR-PAS-CTP2499-REGN727-1.0 supplement 1	■■■■	—	—	社内資料	評価資料
3.2.S-65	CHO_Protein_Validation_Report_AVR-QC-CTP3066-REGN727-1.0_Supplement_2	■■■■	—	—	社内資料	評価資料
3.2.S-66	CHO_DNA_Validation_Report_AVR-REGN727-CTP2335-1.0_Supplement_2	■■■■	—	—	社内資料	評価資料

3.2.S.4.4 ロット分析

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S-49	Batch analyses	■■■■	—	—	社内資料	評価資料

3.2.S.4.5 規格及び試験方法の妥当性

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S-50	Justification of specification	■■■■	—	—	社内資料	評価資料

3.2.S.5 標準品又は標準物質

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S-51	Reference standards or materials	■■■■	—	—	社内資料	評価資料
3.2.S-52	Reference Standards - Test Method Description and Qualification	■■■■	—	—	社内資料	評価資料
3.2.S-53	Assay Qual Tryptic Mapping, nonreduced_AQR-PC-PC3110-REGN727-1.0	■■■■	—	—	社内資料	評価資料
3.2.S-54	Assay Qual Tryptic Mapping, reduced and alkylated_AQR-PC-3114-REGN727-1.0	■■■■	—	—	社内資料	評価資料
3.2.S-55	REGN727 Reference Standard Program_SOP-QC3108	■■■■	—	—	社内資料	評価資料
3.2.S-56	RSMAB727-4 qualification REGN150.10.236	■■■■	—	—	社内資料	評価資料

3.2.S.6 容器及び施栓系

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S-57	Container closure systems	■■■■	—	—	社内資料	評価資料

3.2.S.7 安定性

3.2.S.7.1 安定性のまとめ及び結論

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S-58	Stability summary and conclusions	■■■■	—	—	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧

<SAR236553-アリロクマブ（遺伝子組換え）>

3.2.S.7.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S-59	Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment	■■■■	—	—	社内資料	評価資料

3.2.S.7.3 安定性データ

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S-60	Stability data	■■■■	20■■年■月 ～■■■■	■■■■ USA	社内資料	評価資料
3.2.S-61	Forced Degradation Report	■■■■	～20■■年■月	■■■■ USA	社内資料	評価資料
3.2.S-62	Photostability data	■■■■	20■■年■月	■■■■ USA	社内資料	評価資料

3.2.P 製剤（PFS）

3.2.P.1 製剤及び処方

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-1	Description and composition of the drug product	■■■■	—	—	社内資料	評価資料

3.2.P.2 製剤開発の経緯

3.2.P.2.1 製剤成分

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-2	Components of the drug product	■■■■	—	—	社内資料	評価資料

3.2.P.2.2 製剤

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-3	Drug product	■■■■	—	—	社内資料	評価資料

3.2.P.2.3 製造工程の開発の経緯

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-4	Bulk PFS - Manufacturing process development	■■■■	—	—	社内資料	評価資料
3.2.P-5	PFS Assembly - Manufacturing process development	■■■■	—	—	社内資料	評価資料

3.2.P.2.4 容器及び施栓系

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-6	Bulk PFS - Container closure system	■■■■	—	—	社内資料	評価資料
3.2.P-7	PFS - Container closure system	■■■■	—	—	社内資料	評価資料
3.2.P-8	PFS - Human Factor Study	■■■■	—	—	社内資料	評価資料

3.2.P.2.5 微生物学的観点からみた特徴

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-9	Microbiological attributes	■■■■	—	—	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧

<SAR236553-アリロクマブ（遺伝子組換え）>

3.2.P.2.6 溶解液や使用時の容器／用具との適合性

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-10	Compatibility	■■■■	—	—	社内資料	評価資料

3.2.P.3 製造

3.2.P.3.1 製造者

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-11	Manufacturer(s)	■■■■	—	—	社内資料	評価資料

3.2.P.3.2 製造処方

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-12	Bulk PFS - batch formula	■■■■	—	—	社内資料	評価資料

3.2.P.3.3 製造工程及びプロセス・コントロール

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-13	Bulk PFS - Description of manufacturing process and process controls	■■■■	—	—	社内資料	評価資料
3.2.P-14	PFS assembly - description of manufacturing process and process controls	■■■■	—	—	社内資料	評価資料

3.2.P.3.4 重要工程及び重要中間体の管理

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-15	Bulk PFS - Controls of critical steps and intermediates	■■■■	—	—	社内資料	評価資料
3.2.P-16	Bulk PFS- specifications	■■■■	—	—	社内資料	評価資料

3.2.P.3.5 プロセス・バリデーション／プロセス評価

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-17	Bulk PFS - process validation and/or evaluation	■■■■	—	—	社内資料	評価資料
3.2.P-18	Bulk PFS - aseptic process validation	■■■■	—	—	社内資料	評価資料
3.2.P-19	PFS - Assembly process validation and/or evaluation	■■■■	—	—	社内資料	評価資料

3.2.P.4 添加剤の管理

3.2.P.4.1 規格及び試験方法

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-20	Specifications	■■■■	—	—	社内資料	評価資料

3.2.P.4.2 試験方法（分析方法）

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-21	Analytical procedures	■■■■	—	—	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧

<SAR236553-アリロクマブ（遺伝子組換え）>

3.2.P.4.3 試験方法（分析方法）のバリデーション

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-22	Validation of analytical procedures	■■■■	—	—	社内資料	評価資料

3.2.P.4.4 規格及び試験方法の妥当性

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-23	Justification of specifications	■■■■	—	—	社内資料	評価資料
3.2.P-24	Attachment A: Certificate of analysis	■■■■	—	—	社内資料	評価資料

3.2.P.4.5 ヒト又は動物起源の添加剤

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-25	Excipients of human or animal origin	■■■■	—	—	社内資料	評価資料

3.2.P.4.6 新規添加剤

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-26	Novel Excipients	■■■■	—	—	社内資料	評価資料

3.2.P.5 製剤の管理

3.2.P.5.1 規格及び試験方法

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-27	PFS - Specification	■■■■	—	—	社内資料	評価資料

3.2.P.5.2 試験方法（分析方法）

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-28	Bulk PFS - Analytical procedures - Introduction	■■■■	—	—	社内資料	評価資料
3.2.P-29	PFS - Analytical procedures - Introduction	■■■■	—	—	社内資料	評価資料
3.2.P-30	Bulk PFS - PFS - sanofi - Identity by PCSK9-specific ELISA	■■■■	—	—	社内資料	評価資料
3.2.P-31	Identity by PCSK9-specific ELISA - SOP CTP2505_Bulk PFS - PFS - Regeneron	■■■■	—	—	社内資料	評価資料
3.2.P-32	Bulk PFS - PFS - sanofi - Purity by SE HPLC	■■■■	—	—	社内資料	評価資料
3.2.P-33	Bulk PFS - PFS - sanofi - Purity by CE-SDS	■■■■	—	—	社内資料	評価資料
3.2.P-34	Bulk PFS - PFS - sanofi - Charge variant analysis by iCIEF	■■■■	—	—	社内資料	評価資料
3.2.P-35	Bulk PFS - PFS - sanofi - Bacterial endotoxins	■■■■	—	—	社内資料	評価資料
3.2.P-36	Bulk PFS - PFS - sanofi - Expellable volume	■■■■	—	—	社内資料	評価資料
3.2.P-37	Bulk PFS - PFS - sanofi - Sterility	■■■■	—	—	社内資料	評価資料
3.2.P-38	Bulk PFS - PFS - sanofi - Potency by bioassay	■■■■	—	—	社内資料	評価資料
3.2.P-39	Bulk PFS - PFS - sanofi - Total protein content	■■■■	—	—	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧

<SAR236553-アリロクマブ（遺伝子組換え）>

3.2.P-40	Bulk PFS - PFS - sanofi- [REDACTED]	[REDACTED]	—	—	社内資料	評価資料
3.2.P-41	Bulk PFS - PFS - sanofi- Container Closure Integrity	[REDACTED]	—	—	社内資料	評価資料

3.2.P.5.3 試験方法（分析方法）のバリデーション

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-42	ID by ELISA AVR-REG727 CTP2505-1-0	[REDACTED]	—	—	社内資料	評価資料

3.2.P.5.4 ロット分析

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-43	Introduction to batch analyses	[REDACTED]	—	—	社内資料	評価資料
3.2.P-44	Batch analyses- bulk PFS	[REDACTED]	—	—	社内資料	評価資料
3.2.P-45	Batch analyses- PFS	[REDACTED]	—	—	社内資料	評価資料
3.2.P-46	Batch analyses- Historical lots	[REDACTED]	—	—	社内資料	評価資料

3.2.P.5.5 不純物の特性

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-47	Characterization of impurities	[REDACTED]	—	—	社内資料	評価資料

3.2.P.5.6 規格及び試験方法の妥当性

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-48	Justification of specifications Bulk PFS	[REDACTED]	—	—	社内資料	評価資料
3.2.P-49	Justification of specifications PFS	[REDACTED]	—	—	社内資料	評価資料

3.2.P.6 標準品又は標準物質

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-50	Reference standards or materials	[REDACTED]	—	—	社内資料	評価資料

3.2.P.7 容器及び施栓系

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-51	Bulk PFS - description of container closure system	[REDACTED]	—	—	社内資料	評価資料
3.2.P-52	PFS - description of container closure system	[REDACTED]	—	—	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧

<SAR236553-アリロクマブ（遺伝子組換え）>

3.2.P.8 安定性

3.2.P.8.1 安定性のまとめ及び結論

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-53	Stability summary and conclusions- Bulk PFS	■■■■	—	—	社内資料	評価資料
3.2.P-54	Stability summary and conclusions- PFS	■■■■	—	—	社内資料	評価資料

3.2.P.8.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-55	Post-approval stability protocol and stability commitment - PFS	■■■■	—	—	社内資料	評価資料

3.2.P.8.3 安定性データ

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-56	Bulk PFS Primary Stability Data	■■■■	20■■年■月 ～■■■■	■■■■ USA	社内資料	評価資料
3.2.P-57	Bulk PFS Supporting Stability Data	■■■■	20■■年■月 ～20■■年■月	■■■■ USA	社内資料	評価資料
3.2.P-58	PFS Stability Data	■■■■	20■■年■月 ～■■■■	■■■■ USA	社内資料	評価資料
3.2.P-59	PFS Photostability Data	■■■■	20■■年■月	■■■■ USA	社内資料	評価資料

3.2.P 製剤（PFP）

3.2.P.1 製剤及び処方

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-60	Description and composition of the drug product	■■■■	—	—	社内資料	評価資料

3.2.P.2 製剤開発の経緯

3.2.P.2.1 製剤成分

PFS参照

3.2.P.2.2 製剤

PFS参照

3.2.P.2.3 製造工程の開発の経緯

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-61	PFP assembly - Manufacturing process development	■■■■	—	—	社内資料	評価資料

3.2.P.2.4 容器及び施栓系

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-62	Container closure system - pre-filled pen	■■■■	—	—	社内資料	評価資料
3.2.P-63	Autoinjector - conformity to ISO ■■■■	■■■■	—	—	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧

<SAR236553-アリロクマブ（遺伝子組換え）>

3.2.P-64	Autoinjector - biocompatibility according to ISO	■■■■■ ■■■■■	—	—	社内資料	評価資料
3.2.P-65	Autoinjector - Human Factor Study	■■■■■ ■■■■■	—	—	社内資料	評価資料

3.2.P.2.5 微生物学的観点からみた特徴

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-66	Microbiological attributes	■■■■■ ■■■■■	—	—	社内資料	評価資料

3.2.P.2.6 溶解液や使用時の容器／用具との適合性
PFS参照

3.2.P.3 製造

3.2.P.3.1 製造者

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-67	Manufacturer(s)	■■■■■ ■■■■■	—	—	社内資料	評価資料

3.2.P.3.2 製造処方
PFS参照

3.2.P.3.3 製造工程及びプロセス・コントロール

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-68	Prefilled pen - description of assembly process and process controls	■■■■■ ■■■■■	—	—	社内資料	評価資料

3.2.P.3.4 重要工程及び重要中間体の管理

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-69	■■■■■ of Bulk PFS for Pre-filled Pen	■■■■■ ■■■■■	—	—	社内資料	評価資料

3.2.P.3.5 プロセス・バリデーション／プロセス評価

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-70	Prefilled pen - assembly process validation and/or evaluation	■■■■■ ■■■■■	—	—	社内資料	評価資料

3.2.P.4 添加剤の管理

3.2.P.4.1 規格及び試験方法
PFS参照

3.2.P.4.2 試験方法（分析方法）
PFS参照

3.2.P.4.3 試験方法（分析方法）のバリデーション
PFS参照

3.2.P.4.4 規格及び試験方法の妥当性
PFS参照

3.2.P.4.5 ヒト又は動物起源の添加剤
PFS参照

3.2.P.4.6 新規添加剤
PFS参照

3.2.P.5 製剤の管理

1.12 添付資料一覧

<SAR236553-アリロクマブ（遺伝子組換え）>

3.2.P.5.1 規格及び試験方法

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-71	Specification Prefilled Pen	■■■■	—	—	社内資料	評価資料

3.2.P.5.2 試験方法（分析方法）

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-72	Prefilled Pen Analytical procedures - Introduction	■■■■	—	—	社内資料	評価資料
3.2.P-73	Pre-filled pen - sanofi - appearance of pre-filled pen	■■■■	—	—	社内資料	評価資料
3.2.P-74	Pre-filled pen -sanofi - ■■■■	■■■■	—	—	社内資料	評価資料
3.2.P-75	Pre-filled pen - sanofi - ■■■■	■■■■	—	—	社内資料	評価資料
3.2.P-76	Pre-filled pen -sanofi - ■■■■	■■■■	—	—	社内資料	評価資料
3.2.P-77	Pre-filled pen - sanofi - ■■■■	■■■■	—	—	社内資料	評価資料
3.2.P-78	Pre-filled pen - sanofi - ■■■■	■■■■	—	—	社内資料	評価資料
3.2.P-79	Pre-filled pen -sanofi - ■■■■	■■■■	—	—	社内資料	評価資料
3.2.P-80	Pre-filled pen - sanofi - ■■■■	■■■■	—	—	社内資料	評価資料
3.2.P-81	Pre-filled pen - sanofi - container closure integrity (CCI)	■■■■	—	—	社内資料	評価資料

3.2.P.5.3 試験方法（分析方法）のバリデーション
PFS参照

3.2.P.5.4 ロット分析

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-82	Prefilled Pen Batch Analysis	■■■■	—	—	社内資料	評価資料

3.2.P.5.5 不純物の特性

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-83	Prefilled pen - Characterization of impurities	■■■■	—	—	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧

<SAR236553-アリロクマブ（遺伝子組換え）>

3.2.P.5.6 規格及び試験方法の妥当性

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-84	Prefilled Pen Justification of specification(s)	■■■■	—	—	社内資料	評価資料

3.2.P.6 標準品又は標準物質
PFS参照

3.2.P.7 容器及び施栓系

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-85	Prefilled pen - description of container closure system	■■■■	—	—	社内資料	評価資料

3.2.P.8 安定性

3.2.P.8.1 安定性のまとめ及び結論

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-86	Stability summary and conclusions - Pre-filled pen	■■■■	—	—	社内資料	評価資料

3.2.P.8.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-87	Post-approval stability protocol and stability commitment -Prefilled Pen	■■■■	—	—	社内資料	評価資料

3.2.P.8.3 安定性データ

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-88	Primary stability data - Prefilled pen	■■■■	20■■年■月 ～■■年■月	■■■■ USA	社内資料	評価資料
3.2.P-89	Supporting stability data - Prefilled pen	■■■■	20■■年■月 ～■■年■月	■■■■ USA	社内資料	評価資料
3.2.P-90	Stability data AI ■■■■ supporting studies- Prefilled pen	■■■■	20■■年■月 ～■■年■月	■■■■ USA	社内資料	評価資料
3.2.P-91	Photostability - Prefilled pen	■■■■	20■■年■月	■■■■ USA	社内資料	評価資料
3.2.P-92	Short Term Temperature Excursion Study	■■■■	20■■年■月 ～20■■年■月	■■■■ USA	社内資料	評価資料

3.2.A その他

3.2.A.1 製造施設及び設備

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.A-1	Facilities and Equipment - ■■■■	■■■■	—	—	社内資料	評価資料
3.2.A-2	Facilities and Equipment - ■■■■	■■■■	—	—	社内資料	評価資料
3.2.A-3	Facilities and Equipment - ■■■■	■■■■	—	—	社内資料	評価資料
3.2.A-4	Facilities and Equipment - ■■■■	■■■■	—	—	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧

<SAR236553-アリロクマブ（遺伝子組換え）>

3.2.A.2 外来性感染性物質の安全性評価

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.A-5	Adventitious Agents Safety Evaluation		—	—	社内資料	評価資料
3.2.A-6	- Certificate of Suitability		—	—	社内資料	評価資料
3.2.A-7	- CoA		—	—	社内資料	評価資料
3.2.A-8	- BSE TSE		—	—	社内資料	評価資料
3.2.A-9	- Supplier AARAP		—	—	社内資料	評価資料
3.2.A-10	- CoA		—	—	社内資料	評価資料
3.2.A-11	- Certificate of Irradiation		—	—	社内資料	評価資料
3.2.A-12	- Supplier AARAP		—	—	社内資料	評価資料
3.2.A-13	- Supplier AARAP		—	—	社内資料	評価資料
3.2.A-14	and - TSE-BSE		—	—	社内資料	評価資料
3.2.A-15	and Component CoO		—	—	社内資料	評価資料
3.2.A-16	Transit Supplier AARAP		—	—	社内資料	評価資料
3.2.A-17	Transit Certificate of Origin		—	—	社内資料	評価資料
3.2.A-18	- Supplier AARAP		—	—	社内資料	評価資料
3.2.A-19	- CoO		—	—	社内資料	評価資料
3.2.A-20	Risk Statement		—	—	社内資料	評価資料
3.2.A-21	- Supplier AARAP		—	—	社内資料	評価資料
3.2.A-22	- Processing Conditions		—	—	社内資料	評価資料
3.2.A-23	Certificate		—	—	社内資料	評価資料
3.2.A-24	- TSE-BSE		—	—	社内資料	評価資料
3.2.A-25	- Risk Assessment and CoO		—	—	社内資料	評価資料

3.2.A.3 添加剤

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.A-26	Novel Excipients		—	—	社内資料	評価資料

3.2.R 各極の要求資料
該当資料なし

3.3 参考文献
該当資料なし

第4部の添付資料

4.2 試験報告書

4.2.1 薬理試験

4.2.1.1 効力を裏付ける試験

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
4.2.1.1-1	REGN727-MX-045: Determination of the equilibrium binding constants for the interaction of REGN727 with PCSK9 from human and non-human species		, 20 (Report date)		—	評価資料
4.2.1.1-2	REGN727-MX-044: In vitro functional characterization of REGN727		, 20 (Report date)		—	評価資料
4.2.1.1-3	REGN727-MX-153: Normalization of low-density lipoprotein receptor expression in homozygous familial hypercholesterolemia by inhibition of PCSK9 with the fully human antibody alirocumab (REGN727/SAR236553)		, 20 (Report date)	France	—	評価資料
4.2.1.1-5	REGN727-MX-032: Effects of exogenous human proprotein convertase subtilisin-like kexin type 9 (hPCSK9) on mouse serum cholesterol		, 20 (Report date)		—	評価資料
4.2.1.1-6	REGN727-MX-035: Characterization of PCSK9 and REGN727 on LDLR levels and gene expression profile in rodents		, 20 (Report date)		—	評価資料
4.2.1.1-7	REGN727-MX-036: Characterization of the effects of REGN727 on circulating lipids in various rodent models		, 20 (Report date)		—	評価資料

1.12 添付資料一覧

<SAR236553-アリロクマブ（遺伝子組換え）>

4.2.1.1-8	REGN727-MX-056: Characterization of administration of REGN727 to Pcsk9 (hum/hum) Ldlr (+/-) mice		20 (Report date)		—	評価資料
4.2.1.1-10	REGN727-MX-038: Effect of REGN727 on normolipemic and hyperlipemic Syrian hamsters		20 (Report date)	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH R&D TD Metabolism FFM Industriepark Hoechst D-65926 Frankfurt am Main	—	評価資料
4.2.1.1-11	REGN727-728-PK-003: A Pilot PK/Toxicity Study of REGN727 and REGN728 (two different Anti-PCSK9 Monoclonal Antibodies) Each Administered via Bolus Intravenous Injection in Cynomolgus Monkeys (Non-GLP)		20 (Report date)		—	評価資料

4.2.1.2 副次的薬理試験

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
4.2.1.2-1	REGN727-MX-046: Evaluation of Fc Effector Functions for REGN727		20 (Report date)		—	評価資料

4.2.1.3 安全性薬理試験

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
4.2.1.3-1	REGN727-MX-103: Role of anti-PCSK9 on CD81 levels and HCV entry into hepatocytes		20 (Report date)		—	評価資料

1.12 添付資料一覧

<SAR236553-アリロクマブ（遺伝子組換え）>

4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
4.2.1.4-1	DIVV0038: To evaluate the effects of SAR236553 alone and in combination with atorvastatin on atherosclerosis development in APOE*3Leiden.CETP transgenic mice	■■■■■ ■■■■■	20■■■■ (Report date)	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ The Netherlands	—	評価資料

4.2.2 薬物動態試験

4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
4.2.2.1-1	Validation of a bioanalytical method for the quantitative measurement of total REGN727 in rat serum	■■■■■ ■■■■■	20■■■■-■■■■ 20■■■■-■■■■	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ USA	—	評価資料
4.2.2.1-2	Validation of a bioanalytical method for the quantitative measurement of total REGN727 in monkey serum	■■■■■ ■■■■■	20■■■■-■■■■ 20■■■■-■■■■	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ USA	—	評価資料
4.2.2.1-3	Validation of a bioanalytical method for detection of anti-REGN727 antibodies in acid treated rat serum using electrochemiluminescence	■■■■■ ■■■■■	20■■■■-■■■■ 20■■■■-■■■■	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ USA	—	評価資料
4.2.2.1-4	Validation of a bioanalytical method for detection of anti-REGN727 antibodies in acid treated monkey serum using electrochemiluminescence	■■■■■ ■■■■■	20■■■■-■■■■ 20■■■■-■■■■	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ USA	—	評価資料
4.2.2.1-5	Validation of an LC-MS/MS procedure for the quantification of atorvastatin, O-hydroxyatorvastatin, and p-hydroxyatorvastatin in sodium heparin cynomolgus monkey plasma	■■■■■ ■■■■■	20■■■■-■■■■ 20■■■■-■■■■	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ USA	—	評価資料

1.12 添付資料一覧

<SAR236553-アリロクマブ（遺伝子組換え）>

4.2.3.2 反復投与毒性試験

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
4.2.3.2-1	REGN727-TX-014: 2-Week (16-Day) Intermittent Intravenous Infusion Toxicity and Toxicokinetic Study with REGN727 in CrI:CD(SD) Rats with a 4-Week Recovery Period		20- - 20- -	USA	-	評価資料
4.2.3.2-2	REGN727-TX-016: 5-Week Subcutaneous Injection Toxicity and Toxicokinetic Study with REGN727 in Rats with a 76 Day Recovery Phase		20- - 20- -	USA	-	評価資料
4.2.3.2-3	REGN727-TX-107: A 13-Week 30-Minute Intravenous Infusion Toxicity and Toxicokinetic Study of REGN727 with a 16-Week Recovery Period in Sprague Dawley Rats		20- - 20- -	USA	-	評価資料
4.2.3.2-4	REGN727-TX-027: A 26-Week Subcutaneous and Intravenous Infusion Toxicity and Toxicokinetic Study of REGN727 with A 16-Week Recovery Period in Sprague Dawley Rats		20- - 20- -	USA	-	評価資料
4.2.3.2-5	REGN727-TX-013: 2-Week (16-Day) Intravenous Injection Toxicity and Toxicokinetic Study with REGN727 in Cynomolgus Monkeys with a 4-Week Recovery Phase		20- - 20- -	USA	-	評価資料
4.2.3.2-6	REGN727-TX-012: An Exploratory 5-Week Intravenous, Subcutaneous Toxicity Study with REGN727 and in Cynomolgus Monkeys		20- - 20- -	USA	-	参考資料
4.2.3.2-7	REGN727-TX-015: 5-Week Subcutaneous Injection Toxicity and Toxicokinetic Study with REGN727 in Cynomolgus Monkeys With a 8-Week Recovery Phase		20- - 20- -	USA	-	評価資料

1.12 添付資料一覧

<SAR236553-アリロクマブ（遺伝子組換え）>

4.2.3.2-8	REGN727-TX-026: A 13-Week (Once Weekly) Intravenous Infusion Toxicity and Toxicokinetic Study of REGN727 with a 13-Week Recovery Period in Cynomolgus Monkeys		20-20	USA	—	評価資料
4.2.3.2-9	REGN727-TX-110: A 26-Week Intravenous and Subcutaneous Toxicity Study Including Reproductive Function Assessment with REGN727 in Mature Cynomolgus Monkeys Followed by a 13-Week Recovery Period		20-20	USA	—	評価資料
4.2.3.2-10	REGN727-TX-066: A 5-Week (Once Weekly) Intravenous Infusion Toxicity Study of REGN727 in Combination with Daily Administration of Lipitor in Cynomolgus Monkeys Followed by an 8-Week Recovery Period		20-20	USA	—	評価資料
4.2.3.2-11	REGN727-TX-109: A 13-Week (Once Weekly) Intravenous Infusion Toxicity Study of REGN727 in Combination with Daily Administration of Lipitor in Cynomolgus Monkeys Followed by an 8-Week Recovery Period		20-20	USA	—	評価資料
4.2.3.2-12	TXC1464: SAR236553 - 13-week intravenous infusion (once weekly) toxicity study of SAR236553 (REGN727) in combination with daily oral administration of atorvastatin calcium to cynomolgus monkeys, followed by a 16-week recovery period		20-20	sanofi-aventis recherche & développement Montpellier, France	—	評価資料

4.2.3.3 遺伝毒性試験
該当資料なし

4.2.3.4 がん原性試験
該当資料なし

4.2.3.5 生殖発生毒性試験
4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験
該当資料なし

1.12 添付資料一覧

<SAR236553-アリロクマブ（遺伝子組換え）>

4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
4.2.3.5.2-1	TER0630: SAR236553 (REGN727) - Subcutaneous embryo-fetal toxicity study in rats	■■■■ ■■■■	20■■/■■/■■- 20■■/■■/■■	sanofi-aventis U.S. Inc. Bridgewater, NJ, USA	—	評価資料

4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
4.2.3.5.3-1	REGN727-TX-■■■■111: A Study for the Effect of REGN727 Following Weekly Subcutaneous Injection on Pre and Post-Natal Embryo-Fetal and Infant Development in Cynomolgus Monkeys	■■■■ ■■■■	20■■/■■/■■- 20■■/■■/■■	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ USA	—	評価資料

4.2.3.5.4 新生児を用いた試験

該当資料なし

4.2.3.6 局所刺激性試験

該当資料なし

4.2.3.7 その他の毒性試験

4.2.3.7.1 抗原性試験

該当資料なし

4.2.3.7.2 免疫毒性試験

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
4.2.3.7.2-1	DIV1640: SAR236553 - NK cell identification following in vitro treatment of human and macaque blood with SAR236553	■■■■ ■■■■	20■■/■■/■■- 20■■/■■/■■	sanofi-aventis recherche & développement Montpellier, France	—	参考資料

4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験

該当資料なし

4.2.3.7.4 依存性試験

該当資料なし

4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験

該当資料なし

4.2.3.7.6 不純物の毒性試験

該当資料なし

1.12 添付資料一覧

<SAR236553-アリロクマブ（遺伝子組換え）>

4.2.3.7.7 その他の試験

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料/参考資料
4.2.3.7.7-1	REGN727-TX-017: Cross-Reactivity Study of Biotin-REGN727 with Normal Human, Cynomolgus Monkey, and Sprague Dawley Rat Tissues		20██/██/██-20██/██/██	██████████ ██████████ ██████████ USA	-	評価資料

4.3 参考文献

資料番号	第四部参考文献
4.3-1	Abifadel M, Varret M, Rabès JP, Allard D, Ouguerram K, Devillers M, Cruaud C, Benjannet S, Wickham L, Erlich D, Derré A, Villéger L, Farnier M, Beucler I, Bruckert E, Chambaz J, Chanu B, Lecerf JM, Luc G, Moulin P, Weissenbach J, Prat A, Krempf M, Junien C, Seidah NG, Boileau C. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. <i>Nat Genet.</i> 2003;34:154-6.
4.3-2	Akram ON, Bernier A, Petrides F, Wong G, Lambert G. Beyond LDL Cholesterol, a New Role for PCSK9. <i>Arterioscler Thromb Vasc Biol.</i> 2010;30:1279-81.
4.3-3	Albecka A, Belouzard S, Op de Beeck A, Descamps V, Goueslain L, Bertrand-Michel J, Tercé F, Duverlie G, Rouillé Y, Dubuisson J. Role of low-density lipoprotein receptor in the hepatitis C virus life cycle. <i>Hepatology.</i> 2012;55:998-1007.
4.3-4	Baldrick P. Carcinogenicity Evaluation: Comparison of Tumor Data from Dual Control Groups in the Sprague-Dawley Rat. <i>Toxicol Pathol.</i> 2005;33:283-91.
4.3-5	Bartels Á, Egan N, Broadhurst DI, Khashan AS, Joyce C, Stapleton M, O'Mullane J, O'Donoghue K. Maternal serum cholesterol levels are elevated from the 1st trimester of pregnancy: a cross-sectional study. <i>J Obstet Gynaecol.</i> 2012;32:747-52.
4.3-6	Berge KE, Ose L, Leren TP. Missense mutations in the PCSK9 gene are associated with hypocholesterolemia and possibly increased response to statin therapy. <i>Arterioscler Thromb Vasc Biol.</i> 2006;26:1094-100.
4.3-7	Careskey HE, Davis RA, Alborn WE, Trout JS, Cao G, Konrad RJ. Atorvastatin increases human serum levels of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9. <i>J Lipid Res.</i> 2008;49:394-8.
4.3-8	Chan JC, Piper DE, Cao Q, Liu D, King C, Wang W, Tang J, Liu Q, Higbee J, Xia Z, Di Y, Shetterly S, Arimura Z, Salomonis H, Romanow WG, Thibault ST, Zhang R, Cao P, Yang XP, Yu T, Lu M, Retter MW, Kwon G, Henne K, Pan O, Tsai MM, Fuchslocher B, Yang E, Zhou L, Lee KJ, Daris M, Sheng J, Wang Y, Shen WD, Yeh WC, Emery M, Walker NP, Shan B, Schwarz M, Jackson SM. A proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 neutralizing antibody reduces serum cholesterol in mice and nonhuman primates. <i>Proc Natl Acad Sci USA.</i> 2009;106:9820-5.
4.3-9	Chang K-S, Jiang J, Cai Z. and Luo, G. Human apolipoprotein e is required for infectivity and production of hepatitis C virus in cell culture. <i>J Virol.</i> 2007;81:13783-93.
4.3-10	Chanut F, Kimbrough C, Hailey R, Berridge B, Hughes-Earle A, Davies R, Roland K, Stokes A, Casartelli A, York M, Jordan H, Crivellente F, Cristofori P, Thomas H, Klapwijk J, Adler R. Spontaneous cardiomyopathy in young Sprague-Dawley rats: evaluation of biological and environmental variability. <i>Toxicol Pathol.</i> 2013;41:1126-36.
4.3-11	Cohen J, Pertsemlidis A, Kotowski IK, Graham R, Garcia CK, Hobbs HH. Low LDL cholesterol in individuals of African descent resulting from frequent nonsense mutations in PCSK9. <i>Nat Genet.</i> 2005;37:161-5.
4.3-12	Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH Jr, Hobbs HH. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. <i>N Engl J Med.</i> 2006;354:1264-72.

1.12 添付資料一覧

<SAR236553-アリロクマブ（遺伝子組換え）>

4.3-13	Cunningham D, Danley DE, Geoghegan KF, Griffor MC, Hawkins JL, Subashi TA, Varghese AH, Ammirati MJ, Culp JS, Hoth LR, Mansour MN, McGrath KM, Seddon AP, Shenolikar S, Stutzman-Engwall KJ, Warren LC, Xia D, Qiu X. . Structural and biophysical studies of PCSK9 and its mutants linked to familial hypercholesterolemia. <i>Nat Struct Mol Biol.</i> 2007;14:413-9.
4.3-14	de Haan W, van der Hoogt CC, Westerterp M, Hoekstra M, Dallinga-Thie GM, Princen HM, Romijn JA, Jukema JW, Havekes LM, Rensen PC. Atorvastatin increases HDL cholesterol by reducing CETP expression in cholesterol-fed APOE*3-Leiden.CETP mice. <i>Atherosclerosis.</i> 2008;197:57-63.
4.3-15	de Haan W, de Vries-van der Weij J, Mol IM, Hoekstra M, Romijn JA, Jukema JW, Havekes LM, Princen HM, Rensen PC. PXR agonism decreases plasma HDL levels in ApoE*3-Leiden.CETP mice. <i>Biochimica et Biophysica Acta.</i> 2009;1791:191-7.
4.3-16	Delsing DJ, Offerman EH, van Duyvenvoorde W, van Der Boom H, de Wit EC, Gijbels MJ, van Der Laarse A, Jukema JW, Havekes LM, Princen HM. Acyl-CoA:cholesterol acyltransferase inhibitor avasimibe reduces atherosclerosis in addition to its cholesterol-lowering effect in ApoE*3-Leiden mice. <i>Circulation.</i> 2001;103:1778-86.
4.3-17	Dubuc G, Chamberland A, Wassef H, Davignon J, Seidah NG, Bernier L, Prat A. Statins upregulate PCSK9, the gene encoding the proprotein convertase neural apoptosis-regulated convertase-1 implicated in familial hypercholesterolemia, <i>Arterioscler Thromb Vasc Biol.</i> 2004;24:1454-9.
4.3-18	Emerging Risk Factors Collaboration, Di Angelantonio E, Sarwar N, Perry P, Kaptoge S, Ray KK, Thompson A, Wood AM, Lewington S, Sattar N, Packard CJ, Collins R, Thompson SG, Danesh J. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. <i>JAMA.</i> 2009;302:1993-2000.
4.3-19	Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. <i>Circulation.</i> 1995;92:657-71.
4.3-20	Farnier M. The role of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 in hyperlipidemia: focus on therapeutic implications. <i>Am J Cardiovasc Drugs.</i> 2011;11:145-52.
4.3-21	Flieger D, Renoth S, Beier I, Sauerbruch T, Schmidt-Wolf I. Mechanism of cytotoxicity induced by chimeric mouse human monoclonal antibody IDEC-C2B8 in CD20 expressing lymphoma cell lines. <i>Cell Immunol.</i> 2000;204:55-63.
4.3-22	Gazzano-Santoro H, Ralph P, Ryskamp TC, Chen AB, Mukku, VR. A non-radioactive complement-dependent cytotoxicity assay for anti-CD20 monoclonal antibody. <i>J Immunol Methods.</i> 1997;202:163-71.
4.3-23	Gelzleichter TR, Halpern W, Erwin R, Baruch A, Leabman M, Forrest AS, Satterwhite CM, Peng K, Chilton J, Stevens D. Combined administration of RG7652, a recombinant human monoclonal antibody against PCSK9, and atorvastatin does not result in reduction of immune function. <i>Toxicol Sci.</i> 2014;1-11.
4.3-24	Greeve J, Altkemper I, Dieterich JH, Greten H, and Windler E. Apolipoprotein B mRNA editing in 12 different mammalian species: hepatic expression is reflected in low concentrations of apoB-containing plasma lipoproteins. <i>J Lipid Res.</i> 1993;34:1367-83.
4.3-25	Ha YC, Calvert GD, McIntosh GH, Barter PJ. A physiologic role for the esterified cholesterol transfer protein—in vivo studies in rabbits and pigs. <i>Metabolism-Clin Exp.</i> 1981;30:380-3.
4.3-26	Hobbs HH, Russell DW, Brown MS, Goldstein JL. The LDL receptor locus in familial hypercholesterolemia: mutational analysis of a membrane protein. <i>Annu Rev Genet.</i> 1990;24:133-70.

1.12 添付資料一覧

<SAR236553-アリロクマブ（遺伝子組換え）>

4.3-27	Horton JD, Shah NA, Warrington JA, Anderson NN, Park SW, Brown MS, Goldstein JL. Combined analysis of oligonucleotide microarray data from transgenic and knockout mice identifies direct SREBP target genes. <i>Proc Natl Acad Sci USA</i> . 2003;100:12027-32.
4.3-28	Horton JD, Cohen JC, Hobbs HH. Molecular biology of PCSK9: its role in LDL metabolism. <i>Trends Biochem Sci</i> . 2007;32:71-7.
4.3-29	Imaizumi K. Diet and atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. <i>Biosci Biotechnol Biochem</i> . 2011;75:1023-35.
4.3-30	Janeway, CA Jr, Travers P, Walport M, Shlomchik MJ. <i>Immunobiology: The immune system in health and disease</i> . Chapter 9. 5th ed. New York: Garland Science; 2001.
4.3-31	Kamal-Bahl SJ, Burke T, Watson D, Wentworth C. Discontinuation of lipid modifying drugs among commercially insured United States patients in recent clinical practice. <i>Am J Cardiol</i> . 2007;99:530-4.
4.3-32	Konrad RJ, Troutt JS, Cao G. Effects of currently prescribed LDL-C-lowering drugs on PCSK9 and implications for the next generation of LDL-C-lowering agents. <i>Lipids Health Dis</i> . 2011;10:38.
4.3-33	Koritnik DR, Wood LL, Shandilya LN, Rudel LL. Lipids, lipoproteins, and endocrine profiles during pregnancy in the African green monkey (<i>Cercopithecus aethiops</i>). <i>Metabolism: Clinical and Experimental</i> . 1984;33:840-4.
4.3-34	Kühnast S, van der Hoorn JW, van den Hoek AM, Havekes LM, Liao G, Jukema JW, Princen HM. Aliskiren inhibits atherosclerosis development and improves plaque stability in APOE*3Leiden.CETP transgenic mice with or without treatment with atorvastatin. Aliskiren inhibits atherosclerosis development and improves plaque stability in APOE*3Leiden.CETP transgenic mice with or without treatment with atorvastatin. <i>J Hypertens</i> . 2012;30:107-16.
4.3-35	Kühnast S, Louwe MC, Heemskerk MM, Pieterman EJ, van Klinken JB, van den Berg SA, Smit JW, Havekes LM, Rensen PC, van der Hoorn JW, Princen HM, Jukema JW. Niacin Reduces Atherosclerosis Development in APOE*3Leiden.CETP Mice Mainly by Reducing NonHDL-Cholesterol. <i>PLoS One</i> . 2013;8:e66467.
4.3-36	Kwon HJ, Lagace TA, McNutt MC, Horton JD, Deisenhofer J. Molecular basis for LDL receptor recognition by PCSK9. <i>Proc Natl Acad Sci USA</i> . 2008;105:1820-5.
4.3-37	Labonté P, Begley S, Guévin C, Asselin MC, Nassoury N, Mayer G, Prat A, Seidah NG. PCSK9 impedes hepatitis C virus infection in vitro and modulates liver CD81 expression. <i>Hepatology</i> . 2009;50:17-24.
4.3-38	Lagace TA, Curtis DE, Garuti R, McNutt MC, Park SW, Prather HB, Anderson NN, Ho YK, Hammer RE, Horton JD. Secreted PCSK9 decreases the number of LDL receptors in hepatocytes and in livers of parabiotic mice. <i>J Clin Invest</i> . 2006;116:2995-3005.
4.3-39	Libby P, Geng YJ, Aikawa M, Schoenbeck U, Mach F, Clinton SK, Sukhova GK, Lee RT. Macrophages and atherosclerotic plaque stability. <i>Curr Opin Lipidol</i> . 1996;7:330-5.
4.3-40	Martin DE, Wolf RC, Meyer RK. The effects of pregnancy on biliary lipids in rhesus monkeys. <i>Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine</i> . 1972;139:115-7.
4.3-41	Maxwell KN, Soccio RE, Duncan EM, Sehayek E, Breslow JL. Novel putative SREBP and LXR target genes identified by microarray analysis in liver of cholesterol-fed mice. <i>J Lipid Res</i> . 2003;44:2109-19.
4.3-42	Milazzo L, Antinori S. Effect of a monoclonal antibody to PCSK9 on LDL cholesterol. <i>N Engl J Med</i> . 2012; 366:2425;author reply 2426.

1.12 添付資料一覧

<SAR236553-アリロクマブ（遺伝子組換え）>

4.3-43	Nassoury N, Blasiolo DA, Tebon Oler A, Benjannet S, Hamelin J, Poupon V, McPherson PS, Attie AD, Prat A, Seidah NG. The cellular trafficking of the secretory proprotein convertase PCSK9 and its dependence on the LDLR. <i>Traffic</i> . 2007;8:718-32.
4.3-44	Oneda S, Lalayeva N, Watson R, Makori N, Franklin P, Beck T, Fukuzaki K, Nagata R. Humoral immunity in infant cynomolgus monkeys: control background data [poster]. SNBL USA Ltd and Shin Nippon Biomedical Laboratories, Ltd., Tokyo, Japan. Presented at the 52nd Annual Society of Toxicology Meeting; San Antonio, TX. 13 Mar 2013. <i>The Toxicologist</i> . 447.
4.3-45	Pietschmann T, Kaul A, Koutsoudakis G, Shavinskaya A, Kallis S, Steinmann E, Abid K, Negro F, Dreux M, Cosset FL, Bartenschlager R.. Construction and characterization of infectious intragenotypic and intergenotypic hepatitis C virus chimeras. <i>Proc Natl Acad Sci USA</i> . 2006;103:7408-13.
4.3-46	Prospective Studies Collaboration, Lewington S, Whitlock G, Clarke R, Sherliker P, Emberson J, Halsey J, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. <i>Lancet</i> . 2007;370:1829-39.
4.3-47	Rashid S, Curtis DE, Garuti R, Anderson NN, Bashmakov Y, Ho YK, Hammer RE, Moon YA, Horton JD. Decreased plasma cholesterol and hypersensitivity to statins in mice lacking Pcsk9 <i>Proc Natl Acad Sci USA</i> . 2005;102:5374-9.
4.3-48	Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W Jr, Rosenfeld ME, Schwartz CJ, Wagner WD, Wissler RW. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. <i>Arterioscler Thromb Vasc Biol</i> . 1995;15:1512-31.
4.3-49	Syed GH, Amako Y, Siddiqui A. Hepatitis C virus hijacks host lipid metabolism. <i>Trends Endocrinol. Metab</i> . 2010;21:33-40.
4.3-50	Syed GH, Tang H, Khan M, Hassanein T, Liu J, Siddiqui A. Hepatitis C virus stimulates low-density lipoprotein receptor expression to facilitate viral propagation. <i>J Virol</i> . 2014;88:2519-29.
4.3-51	Timms KM, Wagner S, Samuels ME, Forbey K, Goldfine H, Jammulapati S, Skolnick MH, Hopkins PN, Hunt SC, Shattuck DM. A mutation in PCSK9 causing autosomal-dominant hypercholesterolemia in a Utah pedigree. <i>Hum Genet</i> . 2004;114:349-53.
4.3-52	van der Hoorn JWA, Jukema JW, Havekes LM, Lundholm E, Camejo G, Rensen PC, Princen HMG. The dual PPAR α/γ agonist tesaglitazar blocks progression of pre-existing atherosclerosis in APOE*3Leiden.CETP transgenic mice. <i>Br J Pharmacol</i> . 2009;156:1067-75.
4.3-53	van Vlijmen BJM, van den Maagdenberg AMJM, Gijbels MJJ, van der Boom H, Hogenesch H, Frants RR, Hofker MH, Havekes LM. Diet-induced hyperlipoproteinemia and atherosclerosis in apolipoprotein E3 Leiden transgenic mice. <i>J Clin Invest</i> . 1994;93:1403-10.
4.3-54	van Vlijmen BJ, van Dijk KW, van't Hof HB, van Gorp PJ, van der Zee A, van der Boom H, Breuer ML, Hofker MH, Havekes LM. In the absence of endogenous mouse apolipoprotein E, apolipoprotein E*2(Arg-158->Cys) transgenic mice develop more severe hyperlipoproteinemia than apolipoprotein E*3-Leiden transgenic mice. <i>J Biol Chem</i> . 1996;271:30595-602.
4.3-55	Westerterp M, van der Hoogt CC, de Haan W, Offerman EH, Dallinga-Thie GM, Jukema JW, Havekes LM, Rensen PC. Cholesteryl ester transfer protein decreases high-density lipoprotein and severely aggravates atherosclerosis in APOE*3-Leiden mice. <i>Arterioscler Thromb Vasc Biol</i> . 2006;26:2552-9.

1.12 添付資料一覧

<SAR236553-アリロクマブ（遺伝子組換え）>

4.3-56	Zhang Z, Wang H, Jiao R, Peng C, Wong YM, Yeung VS, Huang Y, Chen ZY. Choosing hamsters but not rats as a model for studying plasma cholesterol-lowering activity of functional foods. <i>Mol Nutr Food Res</i> . 2009;53:921-30.
4.3-57	Sleeman MW, Martin JH, Huang TT, MacDonald D. High affinity human antibodies to PCSK9. U.S. Patent 20100166768. 2010-07-01.
4.3-58	Cuthbert JA, Lipsky PE. Promotion of human T lymphocyte activation and proliferation by fatty acids in low density and high density lipoproteins. <i>J Biol Chem</i> . 1986;261:3620-7.
4.3-59	Muldoon MF, Marsland A, Flory JD, Rabin BS, Whiteside TL, Manuck SB. Immune system differences in men with hypo- or hypercholesterolemia. <i>Clin Immunol Immunopathol</i> . 1997;84:145-9.
4.3-60	Norata GD, Pirillo A, Ammirati E, Catapano AL. Emerging role of high density lipoproteins as a player in the immune system. <i>Atherosclerosis</i> . 2012;220:11-21.
4.3-61	Roy K, Ghosh M, Pal TK, Chakrabarti S, Roy S. Cholesterol lowering drug may influence cellular immune response by altering MHC II function. <i>J Lipid Res</i> . 2013;54:3106-15.
4.3-62	Bernstein H, Bernstein C, Payne CM, Dvorakova K, Garewal H. Bile acids as carcinogens in human gastrointestinal cancers. <i>Mutat Res</i> . 2005;589:47-65.
4.3-63	Costarelli V. Bile acids as possible human carcinogens: new tricks from an old dog. <i>Int J Food Sci Nutr</i> . 2009;60 Suppl 6:116-25.

第5部の添付資料

5.2 臨床試験一覧表

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
5.2	臨床試験一覧表	—	—	—	社内資料	—

5.3 試験報告書及び関連情報

5.3.1 生物薬剤学試験報告書

5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書 該当資料なし

5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
5.3.1.2-1	A randomized study of the relative bioavailability, pharmacodynamics, safety of SAR236553 (REGN727) after single subcutaneous administration at 3 different injection sites in healthy subjects	■■■■■ ■■■■■	■■■ 20■■■ ■■■ 20■■■	イギリス、1施設	社内資料	参考資料
5.3.1.2-2	A randomized, double-blind, single subcutaneous dose, parallel design study of the tolerability, safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of two different SAR236553 formulations in healthy subjects (PKD12010試験)	■■■■■ ■■■■■	■■■ 20■■■ ■■■ 20■■■	米国、1施設	社内資料	参考資料
5.3.1.2-3	A randomized, double-blind, single subcutaneous dose and parallel design study of the tolerability, safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of SAR236553 from two different cell lines in healthy male and female subjects (PKD12011試験)	■■■■■ ■■■■■	■■■ 20■■■ ■■■ 20■■■	米国、1施設	社内資料	参考資料
5.3.1.2-4	A randomized study to evaluate the tolerability, safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics after different single-dose subcutaneous treatments of SAR236553 in healthy subjects (PKD12275試験)	■■■■■ ■■■■■	■■■ 20■■■ ■■■ 20■■■	米国、1施設	社内資料	参考資料

5.3.1.3 In Vitro-In Vivo の関連を検討した試験報告書 該当資料なし

1.12 添付資料一覧

<SAR236553-アリロクマブ（遺伝子組換え）>

5.3.1.4-9	Verification of the Performance of SOP PCL2988 using the Automated System LOR13577	[REDACTED]	20 [REDACTED] - 20 [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] USA	—	評価資料
5.3.1.4-10	Verification of the performance of the confirmation assay from SOP PCL2988 using the automated system LORI3577	[REDACTED]	20 [REDACTED] - 20 [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] USA	—	評価資料
5.3.1.4-11	Screen, Confirmation and Titer Cut Point Determination for SOP PCL2988 Using Hypercholesterolemia Patient Serum Samples	[REDACTED]	20 [REDACTED] - 20 [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] USA	—	評価資料
5.3.1.4-12	Comparability of Assays PCL2935 and PCL2764 for Generating Total PCSK9 Results in Human Serum	[REDACTED]	20 [REDACTED] - 20 [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] USA	—	評価資料

1.12 添付資料一覧

<SAR236553-アリロクマブ（遺伝子組換え）>

5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書

5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書

該当資料なし

5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書

該当資料なし

5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書

該当資料なし

5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書

5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
5.3.3.1-1	A randomized, double-blind, placebo-controlled, ascending single-dose study of the safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneously administered SAR236553 in Japanese healthy male subjects (TDU12190試験)	■■■■■	20■■■■-2012/1/■■	日本、1施設	社内資料	評価資料
5.3.3.1-2	A randomized, double-blind, placebo-controlled, ascending single-dose study of the safety, tolerability and bioeffect of Intravenously administered REGN727 in healthy volunteers (R727-CL-0902試験)	■■■■■ ■■■■■	20■■■■-20■■■■/■■/■■	米国、1施設	社内資料 (■■■■■)	参考資料
5.3.3.1-3	A randomized, double-blind, placebo-controlled, ascending single-dose study of the safety, tolerability and bioeffect of subcutaneously administered REGN727 in healthy volunteers (R727-CL-0904試験)	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	20■■■■-20■■■■/■■/■■	米国、2施設	社内資料 (■■■■■)	参考資料

1.12 添付資料一覧

<SAR236553-アリロクマブ（遺伝子組換え）>

5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
5.3.3.2-1	A randomized, double-blind, placebo-controlled, ascending single-to-multi-dose study of the safety, tolerability, and bioeffect of subcutaneously administered REGN727 in patients with and without concomitant atorvastatin (R727-CL-1001試験)	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	20■■/■■/■■- 20■■/■■/■■	米国、2施設	社内資料 (■■■■■)	参考資料

5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
5.3.3.3-1	An open-label, pharmacokinetic and tolerability study of SAR236553/REGN727 given as a single subcutaneous dose in subjects with mild and moderate hepatic impairment, and in matched subjects with normal hepatic function (POP12671試験)	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	20■■/■■/■■- 20■■/■■/■■	モルドバ共和国 及びフランス、2施設	社内資料	参考資料

5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
5.3.3.4-1	A randomized, partial blind, 3 parallel groups study of the pharmacodynamic profile of SAR236553 (REGN727) administered as multiple subcutaneous doses, either alone or on top of ezetimibe or fenofibrate administered as multiple oral doses in healthy subjects (PKD12910試験)	■■ ■■■■■ ■■■■■	20■■/■■/■■- 20■■/■■/■■	フランス、2施設	社内資料	参考資料

1.12 添付資料一覧

<SAR236553-アリロクマブ（遺伝子組換え）>

5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
5.3.3.5-1	Population Pharmacokinetic Analysis of Alirocumab using pooled data from Phase I (CL-0902, CL-0904, and TDU12190) Phase II (DFI12361) and Phase III (EFC13672) clinical studies	■■■■■	20■■■■ 20■■■■	sanofi 55 Corporate Drive Bridgewater, NJ 08807, USA	—	評価資料
5.3.3.5-2	Population Pharmacokinetics of SAR236553 using pooled data from Phase I (CL-0902, CL-0904, CL-1001, TDU12190 and PKD12910), Phase II (DFI11566, DFI11565, DFI12361 and CL-1003) and Phase III (EFC11569, EFC11716, EFC12492 and LTS11717) clinical studies	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	20■■■■ 20■■■■	sanofi-aventis 371 rue du Pr. J. Blayac 34184 Montpellier Cedex 04, France	—	評価資料
5.3.3.5-3	Pharmacokinetic Pharmacodynamic Analysis of Alirocumab (SAR236553) using data from Phase I (CL-0902, CL-0904, CL-1001, TDU12190 and PKD12910), Phase II (DFI11565, DFI11566, DFI12361 and CL-1003) and Phase III (EFC11569, EFC11716, EFC12492 and LTS11717)	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	20■■■■ 20■■■■	sanofi-aventis 371 rue du Pr. J. Blayac 34184 Montpellier Cedex 04, France	—	評価資料
5.3.3.5-4	Target-Mediated Drug Disposition Population Pharmacokinetics Model of alirocumab Using Pooled Data from Phase I (CL-0902, CL-0904, CL-1001, TDU12190 and PKD12910), Phase II (DFI11565, DFI11566 and CL-1003) and Phase III (EFC11716) clinical studies	■■■■■ ■■■■■	20■■■■ 20■■■■	sanofi-aventis 371 rue du Pr. J. Blayac 34184 Montpellier Cedex 04, France	—	評価資料

5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書

5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

該当資料なし

1.12 添付資料一覧

<SAR236553-アリロクマブ（遺伝子組換え）>

5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
5.3.4.2-1	A phase 2 pilot study with a randomized double-blind treatment phase to evaluate the pharmacodynamics and safety of alirocumab in patients with autosomal dominant hypercholesterolemia and gain-of-function mutations in 1 or both alleles of the PCSK9 gene or loss-of-function mutations in 1 or more alleles of the apolipoprotein B gene (R727-CL-1018試験)	■■■■ ■■■■	20■■/■■/■■- 20■■/■■/■■	フランス及び米国、4施設	社内資料 (■■■■)	参考資料

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
5.3.5.1-1	A multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study evaluating the efficacy and safety of three doses of alirocumab (SAR236553/REGN727) over 12 weeks in patients with primary hypercholesterolemia and LDL-cholesterol ≥ 100 mg/dL (≥ 2.59 mmol/L) on ongoing stable atorvastatin therapy (DFI12361試験)	■■■■	2013/3/■■- 2014/1/■■	日本、4施設	社内資料	評価資料
5.3.5.1-2	A randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, fixed dose/dose regimen, multicenter study evaluating the efficacy and safety of SAR236553 when co-administered with 80 mg of atorvastatin over 8 weeks in patients with primary hypercholesterolemia and LDL-cholesterol ≥ 100 mg/dL (≥ 2.59 mmol/L) on atorvastatin 10 mg (DFI11566試験)	■■■■ ■■■■	2011/1/11- 2011/9/21	米国、20施設	N Engl J Med. 2012 Nov 15;367(20):1891-900.	参考資料

1.12 添付資料一覧

<SAR236553-アリロクマブ（遺伝子組換え）>

5.3.5.1-3	A randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, multicenter study evaluating the efficacy and safety of five doses and two dose regimens of SAR236553 over 12 weeks in patients with primary hypercholesterolemia and LDL-cholesterol \geq 100mg/dL (\geq 2.59 mmol/L) on ongoing stable atorvastatin therapy (DFI11565試験)	■■■■ ■■■■	2011/1/■■- 20■■/■■/■■	米国、38施設	J Am Coll Cardiol. 2012 Jun 19; 59(25):2344-53.	参考資料
5.3.5.1-4	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 12-Week Study of the Safety and Efficacy of REGN727 in Patients with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia (R727-CL-1003試験)	■■■■■ ■■■■■	2011/1/19- 2011/11/7	米国及びカナダ、16施設	Lancet. 2012 Jul 7;380(9836):29-36. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60771-5. Epub 2012 May 26.	参考資料
5.3.5.1-5	A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group, multicenter study to evaluate the efficacy and safety of alirocumab in heterozygous familial hypercholesterolemia or high cardiovascular risk patients with hypercholesterolemia not adequately controlled with their lipid modifying therapy (EFC13672試験: 24週)	■■■■■ ■■■	2014/3/■■- 2015/1/■■	日本、31施設	社内資料	評価資料
5.3.5.1-5a	A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group, multicenter study to evaluate the efficacy and safety of alirocumab in heterozygous familial hypercholesterolemia or high cardiovascular risk patients with hypercholesterolemia not adequately controlled with their lipid modifying therapy (EFC13672試験: 52週)	■■■■■ ■■■	2014/3/■■- 2015/9/■■	日本、31施設	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧

<SAR236553-アリロクマブ（遺伝子組換え）>

5.3.5.1-6	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of SAR236553/REGN727 in High Cardiovascular Risk Patients With Hypercholesterolemia Not Adequately Controlled With Their Lipid-Modifying Therapy (EFC11568試験)	■■■■ ■■■■	2012/7/■- 2014/4/■	米国、80施設	社内資料	参考資料
5.3.5.1-7	A Randomized, Double-Blind, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of SAR236553/REGN727 Versus Ezetimibe in High Cardiovascular Risk Patients With Hypercholesterolemia Not Adequately Controlled With Their Statin Therapy (EFC11569試験)	■■■■	2012/8/■- 20■■/■/■	カナダ、デンマーク、フランス、ハンガリー、イスラエル、ロシア、南アフリカ、韓国、米国及びウクライナの10カ国、126施設	社内資料	参考資料
5.3.5.1-8	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of SAR236553/REGN727* in Patients With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Not Adequately Controlled With Their Lipid-Modifying Therapy (EFC12492試験)	■■ ■■■■	20■■/■/■- 20■■/■/■	オーストリア、カナダ、チェコ共和国、デンマーク、フランス、イスラエル、オランダ、ノルウェー、ロシア、南アフリカ、スペイン、スウェーデン、英国及び米国の14カ国、89施設	社内資料	参考資料
5.3.5.1-9	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of SAR236553/REGN727 in Patients With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia and LDL-C higher or equal to 160 mg/dL With Their Lipid-Modifying Therapy (EFC12732試験)	■■■■ ■■■■	20■■/■/■- 2■■/■/■	カナダ、オランダ、ロシア、南アフリカ及び米国の5カ国、33施設	社内資料	参考資料

1.12 添付資料一覧

<SAR236553-アリロクマブ（遺伝子組換え）>

5.3.5.1-10	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Alirocumab in Patients with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Not Adequately Controlled with Their Lipid Modifying Therapy (R727-CL-1112試験)	■■■■ ■■■■	20■■/■■/■■ 20■■/■■/■■	チェコ共和国、オランダ、ノルウェー及び英国の4カ国、26施設	社内資料 (■■■■)	参考資料
5.3.5.1-11	Long-term safety and tolerability of REGN727/SAR236553 in high cardiovascular risk patients with hypercholesterolemia not adequately controlled with their lipid modifying therapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study (LTS11717試験)	■■■■	20■■/■■/■■ 20■■/■■/■■	アルゼンチン、ベルギー、ブルガリア、カナダ、チリ、コロンビア、チェコ共和国、デンマーク、フィンランド、フランス、ドイツ、ハンガリー、イスラエル、イタリア、メキシコ、オランダ、ノルウェー、ポーランド、ポルトガル、ルーマニア、ロシア、南アフリカ、スペイン、スウェーデン、ウクライナ、英国及び米国の27カ国、320施設	社内資料	参考資料
5.3.5.1-12	A Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of SAR236553/REGN727 over 24 weeks in Patients with Hypercholesterolemia (EFC11716試験)	■■■■	2012/7/■■ 2013/7/■■	米国、ベルギー、フィンランド、オランダの4カ国、8施設	社内資料	参考資料
5.3.5.1-13	A Randomized, Double-Blind Study of the Efficacy and Safety of Alirocumab Added on to Atorvastatin Versus Ezetimibe Added on to Atorvastatin Versus Atorvastatin Dose Increase Versus Switch to Rosuvastatin in Patients Who Are Not Controlled on Atorvastatin (R727-CL-1110試験)	■■■■ ■■■■	2012/10/■■ 2014/5/■■	オーストラリア、カナダ、フランス、ドイツ、イタリア、メキシコ、スペイン、英国及び米国の9カ国、85施設	社内資料 (■■■■)	参考資料

1.12 添付資料一覧

<SAR236553-アリロクマブ（遺伝子組換え）>

5.3.5.1-14	A Randomized, Double-Blind Study of the Efficacy and Safety of REGN727 Added-on to Rosuvastatin versus Ezetimibe Added-on to Rosuvastatin versus Rosuvastatin Dose Increase in patients Who are Not Controlled on Rosuvastatin (R727-CL-1118試験)	■■■■■ ■■■■■ ■	20■■/■■/■■ 20■■/■■/■■	オーストラリア、カナダ、ドイツ、イタリア、メキシコ、スペイン、英国及び米国の8カ国、79施設	社内資料 ■■■■■	参考資料
5.3.5.1-15	A Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Active-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of REGN727/SAR236553 in Patients with Primary Hypercholesterolemia Who Are Intolerant to Statins (R727-CL-1119試験)	■■■■■ ■■■■■ ■	20■■/■■/■■ 20■■/■■/■■	オーストリア、カナダ、フランス、イスラエル、イタリア、ノルウェー、英国及び米国の8カ国、67施設	社内資料 ■■■■■	参考資料

5.3.5.2 非対照試験報告書

該当資料なし

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
5.3.5.3-1	Clinical pharmacology – Tables, Listings, and Graphs	—	—	—	社内資料	—
5.3.5.3-2	Integrated summary of efficacy / Amended statistical analysis plan - Phase 2 and 3 program	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	—	—	社内資料	—
5.3.5.3-3	Integrated summary of efficacy / Clinical summary of efficacy	—	—	—	社内資料	—
5.3.5.3-4	Integrated summary of efficacy / Appendices - Pool of phase 3 studies	■■■■■ ■■■■■	—	—	社内資料	—
5.3.5.3-5	Integrated summary of safety / Amended safety statistical analysis plan - Phase 2 and 3 program	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	—	—	社内資料	—
5.3.5.3-6	Listing of patients with SAE, TEAE leading to death	■■■■■ ■■■■■	—	—	社内資料	—
5.3.5.3-7	Integrated summary of safety	—	—	—	社内資料	—
5.3.5.3-8	Integrated summary of safety / Appendices	—	—	—	社内資料	—
5.3.5.3-9	Integrated summary of safety / Erratum	—	—	—	社内資料	—

1.12 添付資料一覧

<SAR236553-アリロクマブ（遺伝子組換え）>

5.3.5.3-10	Integrated summary of safety / Addendum	—	—	—	社内資料	—
------------	---	---	---	---	------	---

5.3.5.4 その他の臨床試験報告書

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
5.3.5.4-1	Development safety update Report ■	—	20■■/■■/■■ 20■■/■■/■■	—	社内資料	—

5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書
該当資料なし

1.12 添付資料一覧

<SAR236553-アリロクマブ（遺伝子組換え）>

5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録

資料番号	症例一覧表
5.3.7-1	試験症例一覧表
5.3.7-1	副作用症例一覧表
5.3.7-1	重篤な有害事象発現症例一覧表
5.3.7-1	臨床検査値異常変動発現症例一覧表
5.3.7-1	付録

5.4 参考文献

資料番号	第五部参考文献
5.4-1	Abifadel M, Rabe JM, Devillers M, Munnich A, Erlich D, Junien C, et al. Mutations and polymorphisms in the proprotein convertase subtilisin kexin 9 (PCSK9) gene in cholesterol metabolism and disease. Hum Mutat. 2009;30(4):520-9.
5.4-2	Alberts MJ, Bhatt DL, Mas JL, Ohman EM, Hirsch AT, Röther 1 J, et al.; REduction of Atherothrombosis for Continued Health Registry Investigators. Three-year follow-up and event rates in the international REduction of Atherothrombosis for Continued Health Registry. Eur Heart J. 2009 Oct;30(19):2318-26. doi: 10.1093/eurheartj/ehp355. Epub 2009 Aug 31.
5.4-3	Alsheikh-Ali AA, Trikalinos TA, Kent DM, Karas RH. Statins, low-density lipoprotein cholesterol, and risk of cancer. J Am Coll Cardiol. 2008 Sep 30;52(14):1141-7.
5.4-4	馬場隆男ら、北多摩北部医療圏における脂質異常症治療の現状調査 - 薬物療法の現状とその問題点- Kitama-Hokubu Lipid Assessment Program (K-LAP): 東京都医師会雑誌第62 巻第4 号P. 421-430, 2009
5.4-5	Cariou B, Ouguerram K, Zaïr Y, Guerois R, Langhi C, Kourimate S et al. PCSK9 dominant negative mutant results in increased LDL catabolic rate and familial hypobetalipoproteinemia. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2009 Dec;29(12):2191-7.
5.4-6	Catapano A L, Papadopoulos N. The safety of therapeutic monoclonal antibodies: Implications for cardiovascular disease and targeting the PCSK9 pathway. Atherosclerosis. 2013;228: 18-28
5.4-7	Chong PH, Boskovich A, Stevkovic N, Bartt RE. Statin-associated peripheral neuropathy: review of the literature. Pharmacotherapy. 2004;24(9):1194-203.
5.4-8	Cicognani C, Malavolti M, Morselli-Labate AM, Zamboni L, Sama C, Barbara L. Serum lipid and lipoprotein patterns in patients with liver cirrhosis and chronic active hepatitis. Arch Intern Med. 1997 Apr 14;157(7):792-6.
5.4-9	Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH Jr, Hobbs HH. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. N Engl J Med. 2006 Mar;354(12):1264-72.
5.4-10	Colquhoun DM, Jackson R, Walters M, Hicks BJ, Goldsmith J, Young Y, et al. Effects of simvastatin on blood lipids, vitamin E, coenzyme Q10 levels and left ventricular function in human. Eur J Clin Invest. 2005;35:251-8.
5.4-11	Crowea BJ, Xiab HA, Berlinc JA, Watson DJ, Shi H, Lin S, et al. Recommendations for safety planning, data collection, evaluation and reporting during drug, biologic and vaccine development: a report of the safety planning, evaluation, and reporting team. Clinical Trials. 2009;6:430-40.
5.4-12	Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. Lancet. 2010 Nov 13;376(9753):1670-81.
5.4-13	Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Lancet. 2005 Oct 8;366(9493):1267-78.
5.4-14	Dubuc G, Chamberland A, Wassef H, Davignon J, Seidah NG, Bernier L, et al. Statins upregulate PCSK9, the gene encoding the proprotein convertase neural apoptosis-regulated convertase-1 implicated in familial hypercholesterolemia. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2004 Aug;24(8):1454-9.

1.12 添付資料一覧

<SAR236553-アリロクマブ（遺伝子組換え）>

5.4-15	Eber B, Lautsch D, Fauer C, Drexel H, Pfeiffer KP, Traindl O, et al. Can LDL-cholesterol targets be achieved in a population at high risk? Results of the non-interventional study ACT II. <i>Curr Med Res Opin.</i> 2012 Sep;28(9):1447-54.
5.4-16	European Medicines Agency. Committee for proprietary medicinal products. Guideline on lipid lowering agents (EMA/CPMP/3020/2003). EMA. London, UK. 2010 Nov 18. 12 p.
5.4-17	European Medicines Agency. Committee for proprietary medicinal products. Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the treatment of lipid disorders (CPMP/EWP/3020/03). EMEA. London, UK. 2004 Jul 29. 7 p.
5.4-18	The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. <i>Eur Heart J.</i> 2011;32:1769-818.
5.4-19	U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Division of Metabolic and Endocrine Drug Products. Guidelines for the clinical evaluation of lipid-altering agents in adults and children. FDA. Rockville, MD. 1990 Sept.
5.4-20	U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Guidance for Industry Assay Development for Immunogenicity Testing of Therapeutic Proteins. 2009, December.
5.4-21	Ference BA, Yoo W, Alesh I, Mahajan N, Mirowska KK, Mewada A, et Al. Effect of long-term exposure to lower low-density lipoprotein cholesterol beginning early in life on the risk of coronary heart disease. A Mendelian randomization analysis. <i>J Am Coll Cardiol.</i> 2012;60(25):2631-9.
5.4-22	Galli F, Iuliano L. Do statins cause myopathy by lowering vitamin E levels? <i>Med Hypotheses.</i> 2010 Apr;74(4):707-9.
5.4-23	Ghadir MR, Riahin AA, Havaspour A, Nooranipour M, Habibinejad AA. The relationship between lipid profile and severity of liver damage in cirrhotic patients. <i>Hepat Mon.</i> 2010 Fall;10(4):285-8.
5.4-24	Gordon DJ. Cholesterol lowering reduces mortality: the statins. In: Grundy SM, ed. <i>Cholesterol-lowering therapy: evaluation of clinical trial evidence.</i> New York: Marcel Dekker Inc. 1999:299-311.
5.4-25	Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, et al. National Heart, Lung, and Blood Institute; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. <i>Circulation.</i> 2004 Jul 13;110(2):227-39.
5.4-26	Hansel TT, Kropshofer H, Singer T, Mitchell JA, George AJ. The safety and side effects of monoclonal antibodies. <i>Nat Rev Drug Discov</i> 2010;9:325-38.
5.4-27	Hata M, Takayama T, Sezai A, Yoshitake I, Hirayama A and Minami K. Efficacy of Aggressive Lipid Controlling Therapy for Preventing Saphenous Vein Graft Disease. <i>Ann Thorac Surg</i> 2009;88:1440-4. doi:10.1016/j.athoracsur.2009.06.009
5.4-28	日本動脈硬化学会(編). 動脈硬化性疾患予防ガイドライン2012年版. 日本動脈硬化学会; 2012.
5.4-29	Kanat M, Sipahioglu M, Arinc H, Serin E, Yildiz O, Tunckale A, et al. Is lipid lowering treatment aiming for very low LDL levels safe in terms of the synthesis of steroid hormones? <i>Med Hypotheses.</i> 2007;69(1):104-12.
5.4-30	Kanat M, Serin E, Tunckale A, Yildiz O, Sahin S, Bolayirli M, et al. A multi-center, open label, crossover designed prospective study evaluating the effects of lipid lowering treatment on steroid synthesis in patients with Type 2 diabetes (MODEST Study). <i>J Endocrinol Invest.</i> 2009 Nov;32(10):852-6.

1.12 添付資料一覧

<SAR236553-アリロクマブ（遺伝子組換え）>

5.4-31	Khoo KL, Tan H, Liew YM, Deslypere JP, Janus E. Lipids and coronary heart disease in Asia. <i>Atherosclerosis</i> . 2003 Jul;169(1):1-10.
5.4-32	Labonte P, Begley S, Guevin C, Asselin MC, Nassoury N, Mayer G, et al. PCSK9 impedes hepatitis C virus infection in vitro and modulates liver CD81 expression. <i>Hepatology</i> . 2009 Jul;50(1):17-24.
5.4-33	Lakoski SG, Lagace TA, Cohen JC, Horton JD, Hobbs HH. Genetic and metabolic determinants of plasma PCSK9 levels. <i>J Clin Endocrinol Metab</i> . 2009 Jul;94(7):2537-43.
5.4-34	Mabuchi H, Koizumi J, Shimizu M, Kajinami K, Miyamoto S, Ueda K et al. Long-Term Efficacy of Low-Density Lipoprotein Apheresis on Coronary Heart Disease in Familial Hypercholesterolemia. <i>The American Journal of Cardiology</i> . 1998;82:1489-95.
5.4-35	Mabuchi H, Kita T, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Nakaya N, Oikawa S, et al. Large scale cohort study of the relationship between serum cholesterol concentration and coronary events with low-dose simvastatin therapy in Japanese patients with hypercholesterolemia - secondary prevention cohort study of the Japan Lipid Intervention Trial (J-LIT). <i>Circ J</i> . 2002 Dec;66(12):1096-100.
5.4-36	Mabuchi H. 我が国における大規模臨床試験J-LAP (Japan Lipid Assessment Program). <i>日本臨床</i> . 2008;66(8):606-10.
5.4-37	Maggi E, Vultaggio A, Matucci A. Acute infusion reactions induced by monoclonal antibody therapy. <i>Expert Rev Clin Immunol</i> 2011;7:55-63
5.4-38	Martin SS, Blaha MJ, Elshazly MB, Brinton EA, Toth PP, McEvoy JW, et al. Friedewald-estimated versus directly measured low-density lipoprotein cholesterol and treatment implications. <i>J Am Coll Cardiol</i> . 2013;62(8):732-9.
5.4-39	Matsushima S, Huang Y, Suzuki H, Nishino J, Lloyd P. Ethnic sensitivity assessment – pharmacokinetic comparability between Japanese and non-Japanese healthy subjects on selected mAbs. <i>Expert Opin Drug Metab Toxicol</i> . 2015;11(2):179-91
5.4-40	Mehrotra DV, Li X, Liu J, Lu K. Analysis of longitudinal clinical trials with missing data using multiple imputation in conjunction with robust regression. <i>Biometrics</i> . 2012;68(4):1250-9.
5.4-41	厚生労働省大臣官房統計情報部人口動態・保健社会統計課. 平成25年簡易生命表の概況. Available from: http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/life/life13/index.html
5.4-42	Mould DR, Green B. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of monoclonal antibodies: concepts and lessons for drug development. <i>BioDrugs</i> . 2010 Feb 1;24(1):23-39.
5.4-43	Muller DP. Vitamin E and neurological function. <i>Mol Nutr Food Res</i> . 2010 May;54(5):710-8.
5.4-44	Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Rayner M (British Heart Foundation Health Promotion Research Group, Department of Public Health, University of Oxford), Luengo-Fernandez R, Leal J, Gray A (Health Economics Research Centre, Department of Public Health, University of Oxford). <i>European Cardiovascular Disease Statistics</i> . 2012 ed. Logstrup, S (European Heart Network), O’Kelly, S (European Society of Cardiology), editors. European Heart Network AISBL, Brussels (BE). 2012 Sep. [cited 2014 Oct 20] 125 p. Joint publication of the European Society of Cardiology, Sophia Antipolis (FR). Available from: http://www.escardio.org/about/Documents/EU-cardiovascular-disease-statistics-2012.pdf
5.4-45	Nishimura S, Sekiguchi M, Kano T, Ishiwata S, Nagasaki F, Nishide T, et al. Effects of intensive lipid lowering by low-density lipoprotein apheresis on regression of coronary atherosclerosis in patients with familial hypercholesterolemia: Japan Low-density Lipoprotein Apheresis Coronary Atherosclerosis Prospective Study (L-CAPS). <i>Atherosclerosis</i> . 1999;144:409-17.

1.12 添付資料一覧

<SAR236553-アリロクマブ（遺伝子組換え）>

5.4-46	Okazaki S, Yokoyama T, Miyauchi K, Shimada K, Kurata T, Sato H, et al. Early Statin Treatment in Patients With Acute Coronary Syndrome: Demonstration of the Beneficial Effect on Atherosclerotic Lesions by Serial Volumetric Intravascular Ultrasound Analysis During Half a Year After Coronary Event: The ESTABLISH Study. <i>Circulation</i> . 2004;110:1061-8.
5.4-47	Oranje WA, Sels JP, Rondas-Colbers GJ, Lemmens P, Wolffenbuttel B. Effect of atorvastatin on LDL oxidation and antioxidants in normocholesterolemic Type 2 diabetic patients. <i>Clinica Chimica Acta</i> . 2001;311: 91-4.
5.4-48	Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren WM, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). <i>Eur Heart J</i> . 2012 Jul;33(13):1635-701.
5.4-49	Pijlman AH, Huijgen R, Verhagen SN, Imholz BP, Liem AH, Kastelein JJ, et al. Evaluation of cholesterol lowering treatment of patients with familial hypercholesterolemia: a large cross-sectional study in The Netherlands. <i>Atherosclerosis</i> . 2010 Mar;209(1):189-94.
5.4-50	Pileri P, Uematsu Y, Campagnoli S, Galli G, Falugi F, Petracca R, et al. Binding of hepatitis C virus to CD81. <i>Science</i> . 1998 Oct 30;282(5390):938-41.
5.4-51	Raal F, Panz V, Immelman A, Pilcher G. Elevated PCSK9 levels in untreated patients with heterozygous or homozygous familial hypercholesterolemia and the response to high-dose statin therapy. <i>J Am Heart Assoc</i> . 2013 Apr 24;2(2):e000028. 7 p.
5.4-52	Rasnake CM, Trumbo PR, Heinonen TM. Surrogate endpoints and emerging surrogate endpoints for risk reduction of cardiovascular disease. <i>Nutr Rev</i> . 2008 Feb;66(2):76-81.
5.4-53	Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). <i>Eur Heart J</i> . 2011 Jul;32(14):1769-818.
5.4-54	Rosamond W, Flegal K, Furie K, Go A, Greenlund K, Haase N, et al. Heart disease and stroke statistics - 2008 Update: A report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. <i>Circulation</i> . 2008 Jan 29;117(4):e25-146.
5.4-55	Sailstad JM, Amaravadi L, Clements-Egan A, Gorovits B, Myler HA, Pillutla RC, et al. A White Paper-Consensus and Recommendations of a Global Harmonization Team on Assessing the Impact of Immunogenicity on Pharmacokinetic Measurements. <i>The AAPS Journal</i> , 2014 May; Vol. 16, No. 3.
5.4-56	Sezer K, Emral R, Corapcioglu D, Gen R, Akbay E. Effect of very low LDL-cholesterol on cortisol synthesis. <i>J Endocrinol Invest</i> . 2008 Dec;31(12):1075-8.
5.4-57	Sharrett AR, Ballantyne CM, Coady SA, Heiss G, Sorlie PD, Catellier D, et al. Coronary heart disease prediction from lipoprotein cholesterol levels, triglycerides, lipoprotein(a), apolipoproteins A-I and B, and HDL density subfractions. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. <i>Circulation</i> . 2001 Sep 4;104(10):1108-13.
5.4-58	Stein EA, Raal FJ. Targeting LDL: is lower better and is it safe? <i>Best Pract Res Clin Endocrinol Metab</i> . 2014 Jun;28(3):309-24.
5.4-59	Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, Goldberg AC, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. <i>J Am Coll Cardiol</i> . 2014 Jul 1;63(25 Pt B):2889-934.
5.4-60	Varghese JS, Krishnaprasad K, Upadhuyay R, Revathy MS, Jayanthi V. Lipoprotein profile in cirrhosis of liver. <i>Eur J Gastroenterol Hepatol</i> . 2007 Jun;19(6):521-2.

1.12 添付資料一覧

<SAR236553-アリロクマブ（遺伝子組換え）>

5.4-61	Welder G, Zineh I, Pacanowski M, Troutt J, Cao G, Konrad R. High-dose atorvastatin causes a rapid sustained increase in human serum PCSK9 and disrupts its correlation with LDL cholesterol. J Lipid Res. 2010 Sep;51(9):2714-21.
5.4-62	Yang WY, Xiao JZ, Yang Z, Ji L, Jia W, Weng J, et al. Serum lipids and lipoproteins in Chinese men and women. Circulation. 2012 May 8;125(18):2212-21.
5.4-63	Zamel R, Khan R, Pollex RL, Hegele RA. Abetalipoproteinemia: two case reports and literature review. Orphanet J Rare Dis. 2008 Jul 8;3:19. 8 p.
5.4-64	Zhou H, Tsukamoto Y, Davis HM. Should clinical pharmacokinetic bridging studies between Caucasian and Asian populations be required for approval of monoclonal antibodies? J Clin Pharmacol. 2012;52:1273-76

添付すべき資料がない項目リスト

第3部 品質に関する文書

CTD番号・項目名
3.2.R 各極の要求資料
3.3 参考文献

第4部 非臨床試験報告書

CTD番号・項目名
4.2.2.3 分布
4.2.2.4 代謝
4.2.2.5 排泄
4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）
4.2.3.1 単回投与毒性試験
4.2.3.3 遺伝毒性試験
4.2.3.4 がん原性試験
4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験
4.2.3.5.4 新生児を用いた試験
4.2.3.6 局所刺激性試験
4.2.3.7.1 抗原性試験
4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験
4.2.3.7.4 依存性試験
4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験
4.2.3.7.6 不純物の毒性試験

第5部 臨床試験報告書

CTD番号・項目名
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ(BA)試験報告書
5.3.1.3 In Vitro-In Vivo の関連を検討した試験報告書
5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書
5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書
5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書
5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書
5.3.5.2 非対照試験報告書
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書