

別添 2

最適使用推進ガイドライン

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、プラルエント皮下注 150 mg シリンジ）

平成 29 年 3 月

厚生労働省

目次

1. はじめに	P2
2. 本剤の特徴、作用機序	P3
3. 臨床成績	P4
4. 施設について	P8
5. 投与対象となる患者	P10
6. 投与に際して留意すべき事項	P12

1. はじめに

医薬品の有効性・安全性の確保のためには、添付文書等に基づいた適正な使用が求められる。さらに、近年の科学技術の進歩により、抗体医薬品などの革新的な新規作用機序医薬品が承認される中で、これらの医薬品を真に必要な患者に提供することが喫緊の課題となっており、経済財政運営と改革の基本方針 2016(平成 28 年 6 月 2 日閣議決定)においても、革新的医薬品等の使用の最適化推進を図ることとされている。

新規作用機序医薬品では、薬理作用や安全性プロファイルが既存の医薬品と明らかに異なることがある。このため、有効性及び安全性に関する情報が十分蓄積するまでの間、当該医薬品の恩恵を強く受けることが期待される患者に対して使用するとともに、副作用が発現した際に必要な対応をとることが可能な一定の要件を満たす医療機関で使用することが重要である。

したがって、本ガイドラインでは、開発段階やこれまでに得られている医学薬学的・科学的見地に基づき、以下の医薬品の最適な使用を推進する観点から必要な要件、考え方及び留意事項を示す。

なお、本ガイドラインは、独立行政法人医薬品医療機器総合機構、一般社団法人日本臨床内科医会、一般社団法人日本循環器学会、一般社団法人日本動脈硬化学会、一般社団法人日本アフェレンシス学会及び一般社団法人日本脳卒中学会の協力のもと作成した。

<p>対象となる医薬品： プラルエント皮下注 75 mg ペン、プララルエント皮下注 150 mg ペン プララルエント皮下注 75 mg シリンジ、プララルエント皮下注 150 mg シリンジ (一般名：アリロクマブ (遺伝子組換え))</p> <p>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。</p> <p>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 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>製造販売業者： サノフィ株式会社</p>
--

2. 本剤の特徴、作用機序

動脈硬化性疾患（特に、心筋梗塞を中心とした心疾患、脳梗塞・脳卒中を中心とした脳血管疾患）は、本邦での主な死亡の要因である¹⁾。動脈硬化の発症・進展は多様な危険因子の重なりによって引き起こされることが知られており、その主要な危険因子として高コレステロール血症がある。また、多くの研究結果から、低比重リポ蛋白コレステロール（LDL-C）値を低下させると心血管イベントリスクが低下することが明らかになっており、高コレステロール血症において、コレステロールの中でも、LDL-C 値を管理することが最も重要であるとされ、動脈硬化性疾患の予防を目的とした管理基準として採用されている²⁾。

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」²⁾（JAS ガイドライン 2012）において、複数の動脈硬化危険因子に基づいて層別した冠動脈疾患による死亡の絶対リスクに応じて LDL-C 値の管理目標値が設定されている。既存の運動療法、食事療法及び薬物治療を最大限受けているにも関わらず LDL-C 値の管理目標値を達成していない患者がおり、動脈硬化性疾患の発症予防の観点では重要な課題である。

このような医療状況に鑑み、既存の治療で LDL-C 値が管理目標値に達していない家族性高コレステロール血症（FH）及び非家族性高コレステロール血症（non-FH）患者を対象に、HMG-CoA 還元酵素阻害剤（スタチン）と併用する薬剤としてプララルエント皮下注（一般名：アリロクマブ（遺伝子組換え）、以下「本剤」という。）の開発が行われた。

本剤は、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完全ヒト型 IgG1 モノクローナル抗体であり、PCSK9 を直接阻害する新規作用機序の薬剤である。

血漿 LDL-C の肝細胞への取込みには、肝細胞表面の LDL 受容体（LDL-R）が必要である。PCSK9 と結合していない LDL-R は血漿 LDL-C の肝細胞への取込み後、肝細胞表面にリサイクルされるが、PCSK9 が LDL-R に結合すると、LDL、LDL-R 及び PCSK9 は共に肝細胞内に取り込まれた後、リソソームに輸送されて分解されるため、結果として、肝細胞表面の LDL-R の減少を引き起こし、血漿中 LDL-C が上昇する。

本剤は高い親和性で PCSK9 と特異的に直接結合して、循環血液中の PCSK9 の肝細胞表面上の LDL-R への結合を阻害する。そして、LDL-R の分解を阻害しリサイクルを促進することによって肝細胞表面上の LDL-R 数を増やし、最終的に血漿中 LDL-C 値を低下させる。以上のように、アリロクマブは、細胞内コレステロールの合成を阻害することにより肝細胞表面上の LDL-R を増加させるスタチンと異なる作用機序で、肝細胞表面上の LDL-R を増加させることによって血漿中 LDL-C 値を低下させる。

3. 臨床成績

製造販売承認時に評価を行った主な臨床試験の成績を示す。

国内第Ⅲ相試験 (EFC13672 試験)

【試験の概要】

スタチン投与によっても LDL-C 値が JAS ガイドライン 2012 の管理目標値まで低下しない家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体 (HeFH) 患者及び心血管イベントの発現リスクが高い non-FH 患者を対象に、本剤の LDL-C 低下作用を検証するための無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験が国内 31 施設で実施された。

4 週間以上スタチン (プラバスタチン、シンバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチン、ピタバスタチン、ロスバスタチン) を安定した用量で経口投与されている患者に対し、スタチンの投与を継続したまま、本剤 75 mg を 2 週に 1 回 (投与後 8 週時点で JAS ガイドライン 2012 の管理目標値に到達していない場合、12 週以降は 150 mg へ増量)、52 週間皮下投与した。主要評価項目は、投与後 24 週時点までの LDL-C 値のベースラインからの変化率とした。

対象となる患者は、20 歳以上の HeFH 及び non-FH 患者で、スクリーニング時に以下の基準を満たすこととされた。

(主な選択基準)

- ・ HeFH 患者 (診断は、遺伝子解析又は JAS ガイドライン 2012 に基づく臨床診断基準を用いた。臨床診断基準に適合しないが治験責任医師により HeFH が強く疑われる場合は、スクリーニング期間に遺伝子解析を行うこととされた。)
- ・ 心筋梗塞、不安定狭心症、冠血行再建術 (経皮的冠動脈形成術、冠動脈バイパス術等)、侵襲的又は非侵襲的な検査により診断された臨床的に重要な冠動脈疾患の既往を有する non-FH 患者
- ・ JAS ガイドライン 2012 の一次予防カテゴリーⅢに分類された疾患 (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) の既往又は危険因子 ((1)NIPPON DATA80 による 10 年間の冠動脈疾患による死亡確率が 2.0%以上、(2) 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。①低高比重リポタンパクコレステロール (HDL-C) 血症 (血清中 HDL-C 40 mg/dL 未満)、②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)、③耐糖能異常 (空腹時血糖値 126 mg/dL 未満、75 グラム糖負荷 2 時間値が 140 mg/dL 以上、200 mg/dL 未満)) を有する non-FH 患者
- ・ 血清 LDL-C 値が 100 mg/dL 以上 (HeFH 患者又は冠動脈疾患の既往を有する non-FH 患者) 又は血清 LDL-C 値が 120 mg/dL 以上の患者 (JAS ガイドライン 2012 の一次予防カテゴリーⅢに分類された non-FH 患者)

- ・ 血清トリグリセリドが 400 mg/dL 以下の患者

【結果】

有効性及び安全性の主要な解析対象集団は、プラセボ群 72 例、本剤群 143 例の計 215 例であった。そのうち、HeFH 患者は 41 例 (19.1%、プラセボ群 14 例、本剤群 27 例) であった。

(有効性)

主要評価項目である、投与 24 週時点までの LDL-C 値 (算出法) のベースラインからの変化率は、下表のとおりであり、本剤はプラセボと比較して有意に LDL-C 値を低下させることが示された。

投与 24 週時点までの LDL-C 値のベースラインからの変化率 (ITT)		
	プラセボ群	本剤群
ベースライン値 (mg/dL)		
例数	72	143
平均値±標準偏差	141.6±26.7	141.1±26.8
24 週時点の値 (mg/dL)		
例数	70	138
平均値±標準偏差	144.0±31.3	52.8±25.0
24 週時点の変化量 (mg/dL)		
例数	70	138
平均値±標準偏差	2.2±18.1	-88.3±25.3
24 週時点の変化率 (%)		
例数	70	138
平均値±標準偏差	1.9±14.1	-62.9±15.4
最小二乗平均値±標準誤差 ^a	1.6±1.8	-62.5±1.3
プラセボとの差 ^a		
最小二乗平均値	-	-64.1
[95%CI]		[-68.5, -59.8]
p 値		p<0.0001

a: 投与群、時点 (投与後 4 週時、8 週時、12 週時、16 週時、24 週時)、投与群と時点の交互作用、HeFH 集団の有無、HeFH 集団の有無と時点の交互作用を固定効果とし、ベースラインの LDL-C 値、ベースラインの LDL-C 値と時点の交互作用を共変量とした MMRM (共分散構造は無構造)

また、投与 24 週時点でのベースラインからの LDL-C 値の変化について、対象患者の JAS ガイドライン 2012 のカテゴリーで層別化して解析した結果においても、各カテゴリー間の本剤の LDL-C 値低下効果には一貫性が認められた。

JAS ガイドライン 2012 のカテゴリ別のベースラインから
投与後 24 週時までの LDL-C 変化率 (ITT)

	HeFH 患者	冠動脈疾患の 既往のある non-FH 患者	一次予防 カテゴリ III の non-FH 患者
例数	27	14	102
ベースラインの値 (mg/dL) ^a	150.9±40.0	120.7±20.4	141.3±21.4
24 週時点の変化量 (mg/dL) ^{b,c}	-82.7±7.1	-80.9±8.9	-93.8±3.8
24 週時点の変化率 (%) ^{b,c}	-54.8±5.0	-63.4±6.2	-67.1±2.7

a: 平均値±標準偏差

b: 最小二乗平均値±標準誤差

c: 投与群、時点、投与群と時点の交互作用、JAS ガイドライン 2012 のカテゴリ、JAS ガイドライン 2012 のカテゴリと時点の交互作用、投与群と時点の交互作用、投与群と JAS ガイドライン 2012 のカテゴリと時点の交互作用を固定効果とし、ベースラインの LDL-C 値、ベースラインの LDL-C 値と時点の交互作用を共変量とした MMRM

(安全性)

投与 52 週時点までの有害事象は、プラセボ群 83.3% (60/72 例)、本剤群 90.9% (130/143 例) に認められた。いずれかの群で 3%以上に認められた有害事象は下表のとおりであった。

いずれかの群で 3%以上に認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

	プラセボ群	本剤群
例数	72	143
鼻咽頭炎	26 (36.1)	65 (45.5)
背部痛	4 (5.6)	18 (12.6)
注射部位反応	3 (4.2)	18 (12.6)
糖尿病	4 (5.6)	12 (8.4)
転倒	5 (6.9)	11 (7.7)
高血圧	5 (6.9)	9 (6.3)
咽頭炎	4 (5.6)	9 (6.3)
齲歯	1 (1.4)	9 (6.3)
挫傷	3 (4.2)	8 (5.6)
歯周炎	1 (1.4)	7 (4.9)
2 型糖尿病	1 (1.4)	7 (4.9)
靭帯捻挫	0 (0)	6 (4.2)
胃腸炎	3 (4.2)	5 (3.5)
頭痛	2 (2.8)	5 (3.5)
頸部痛	2 (2.8)	5 (3.5)
下痢	1 (1.4)	5 (3.5)
浮動性めまい	0 (0)	5 (3.5)
変形性脊椎症	0 (0)	5 (3.5)
血中 CK 増加	0 (0)	5 (3.5)
関節痛	6 (8.3)	4 (2.8)
上腹部痛	4 (5.6)	4 (2.8)
筋肉痛	3 (4.2)	2 (1.4)
インフルエンザ	6 (8.3)	1 (0.7)
季節性アレルギー	5 (6.9)	1 (0.7)
筋骨格硬直	4 (5.6)	1 (0.7)
腹部不快感	3 (4.2)	1 (0.7)
例数 (%)		

投与 52 週時点までの治験薬の因果関係が否定できない有害事象は、プラセボ群 11.1% (8/72 例)、本剤群 20.3% (29/143 例) に認められた。いずれかの群で 3%以上に認められた治験薬の因果関係が否定できない有害事象は注射部位反応 (プラセボ群 4.2% (3/72 例)、本剤群 12.6% (18/143 例)) であった。

4. 施設について

本剤が適応となる患者の選択及び本剤の投与を開始する判断は、適切に行われることが求められる。また、本剤が適応となる患者の多くは、長期的な使用が必要となる可能性が高いため、本剤使用の継続にあたっては、医療機関へのアクセスの利便性は確保される必要がある。

1) 投与の開始にあたって

① 施設について

- 本剤の使用にあたっての十分な知識を有し、動脈硬化性疾患の包括的リスク評価を行うとともに、リスク因子としての脂質異常症、糖尿病、高血圧症、慢性腎臓病などの病態を十分に理解し、動脈硬化性疾患の発症予防・治療のための診療を担当している、一定の能力^(注1)を有する医師が所属する施設であること。

(注1) 医師免許取得後、満6年以上の臨床研修歴を有すること。また、6年のうち3年以上は循環器診療又は動脈硬化学に関する臨床研修歴を有すること。

- 動脈硬化性疾患の包括的リスク評価の一つの基準として JAS ガイドライン 2012 の内容を熟知し、動脈硬化性疾患のハイリスクを抽出し、適切な治療を行うことができる医師が所属する施設であること。
- FH への適応については、当該疾患の患者の診療経験を十分に有する医師が所属する施設であること。
- 医薬品リスク管理計画 (RMP) の中で、本剤の製造販売後の安全性と有効性を評価するための製造販売後調査等が課せられていることから、当該調査を適切に実施できる施設であること。

② 院内の医薬品情報管理の体制について

- RMP の安全性検討事項に記載された副作用に対して、当該施設又は近隣医療機関の専門性を有する医師と連携し、副作用の診断や対応に関して指導及び支援を受け、直ちに適切な処置ができる体制が整っていること。
- 製薬企業等からの有効性・安全性等の薬学的情報の管理を行うこと及び自施設で有害事象が発生した場合に適切な対応と報告業務等を速やかに行うこと等の医薬品情報管理、活用の体制が整っていること。

2) 投与の継続にあたって

「1) 投与の開始にあたって」に記載された要件を満たす施設であること、又は1) の要件を満たす施設と連携をとることができ、以下の要件を満たす施設であること。

① 施設について

- 高コレステロール血症患者の診療経験が十分にある医師が所属すること。
- 本剤の効果判定を定期的に行った上で、投与継続の是非についての判断を適切に行うことができる医師が所属する施設であること。

② 院内の医薬品情報管理の体制について

- RMP の安全性検討事項に記載された副作用に対して、当該施設又は近隣医療機関の専門性を有する医師と連携し、副作用の診断や対応に関して指導及び支援を受け、適切な処置ができる体制が整っていること。
- 製薬企業等からの有効性・安全性等の薬学的情報の管理を行うこと及び自施設で有害事象が発生した場合に適切な対応と報告業務等を速やかに行うこと等の医薬品情報管理、活用の体制が整っていること。

5. 投与対象となる患者

【患者選択について】

本剤は、心血管イベントの発現リスクが高く、スタチンの最大耐用量^(注2)を一定期間服用しているにもかかわらず、JAS ガイドライン 2012 の脂質管理目標値（次頁の参考を参照）に到達していない高コレステロール血症患者に対して使用することが重要である。

本剤の最適な投与対象は、主として脂質管理目標値に達していない FH 患者、冠動脈疾患の既往のある患者が想定される。上記に該当しない心血管イベントの発現リスクが高いと考えられる non-FH 患者に対する使用にあたっては、スタチンのアドヒアランスや動脈硬化性疾患に関する他のリスクファクターの管理の状況を慎重に評価すること。

(注2) 最大耐用量とは、増量による副作用発現のリスクや患者背景（年齢、腎機能障害等）などを考慮し、医師がその患者にとってこれ以上増量することが不適切であると判断した用量を指す。

本剤の投与の可否の判断にあたっては、以下の要件を確認する必要がある。

- 1) non-FH 患者では、心血管イベントの発現リスクが高いこと。リスク評価にあたっては、以下のリスク因子を1つ以上有することを目安とする。
 - ① 冠動脈疾患（安定狭心症に対する冠動脈形成術を含む）の既往歴
 - ② 非心原性脳梗塞の既往歴
 - ③ 糖尿病
 - ④ 慢性腎臓病
 - ⑤ 末梢動脈疾患
- 2) 最大耐用量^(注2)のスタチンを一定期間（FH 患者、上記の①又は②に該当する患者の使用については、担当医師が臨床上十分な観察期間と判断する期間。それ以外の患者の使用については、原則として3ヶ月以上）投与しても、脂質管理目標値に到達していないこと。また、本剤投与前には、スタチンに加えて、エゼチミブを併用することも考慮すること。
- 3) 高コレステロール血症治療の基本である食事療法、運動療法、禁煙及び他の動脈硬化性疾患のリスクファクター（糖尿病、高血圧症）の軽減を含めた内科的治療が十分に行われていること。

※なお、最大耐用量のスタチンを服用しているにもかかわらず脂質管理が不良な高コレステロール血症患者では、FH を疑うことが重要である²⁾。FH 患者の診療経験を十分に有する医師と相談することも検討すること。

(参考) 冠動脈疾患による死亡の絶対リスクに基づく脂質管理目標値 (JAS ガイドライン 2012 を改変)

- 1) HoFH 患者^(注3): LDL-C 100 mg/dL 未満又は治療前値の 50%未満^(注4)
- 2) HeFH 患者^(注5): LDL-C 100 mg/dL 未満又は治療前値の 50%未満
- 3) 冠動脈疾患の既往歴のある non-FH 患者: LDL-C 100 mg/dL 未満
- 4) 一次予防の冠動脈疾患絶対リスクのカテゴリーⅢに該当する患者 (糖尿病、慢性腎臓病、非心原性脳梗塞、末梢動脈疾患のいずれかの既往がある患者。又は、性別、年齢、現在喫煙の有無、収縮期血圧及び血清コレステロール値等に基づく冠動脈疾患死亡の絶対リスク評価チャートの 10 年間の冠動脈疾患の死亡率 2%以上に該当する患者 (JAS ガイドライン 2012、p14 及び p16 を参照))
: LDL-C 120 mg/dL 未満

(注3) HoFH 患者の診断基準: 血清総コレステロール値が 600 mg/dL 以上、小児期から認められる黄色腫と動脈硬化性疾患、両親が家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体との診断歴を有すること等から臨床診断を行う。なお、LDL 代謝経路に関わる遺伝子の遺伝子解析、あるいは LDL 受容体活性の測定により確定診断が可能である。

(注4) JAS ガイドライン 2012 では HoFH 患者の脂質管理目標値の記載はないが、目安として HeFH 患者の脂質管理目標値を準用する。

(注5) HeFH 患者 (15 歳以上) の診断基準: 以下の 3 項目から 2 項目が当てはまる場合に診断する。FH 疑いの際には遺伝子検査による診断を行うことが望ましい。ただし、続発性高コレステロール血症を除く。

- ① 高 LDL-C 血症 (未治療時の血清 LDL-C 値が 180 mg/dL 以上)
- ② 腱黄色腫 [手背、肘、膝などの腱黄色腫あるいはアキレス腱肥厚 (軟線撮影により 9 mm 以上で診断とする)] あるいは皮膚結節性黄色腫 (眼瞼黄色腫は含まない)
- ③ FH あるいは早発性冠動脈疾患 (男性 55 歳未満、女性 65 歳未満) の家族歴 (2 親等以内の血族)

6. 投与に際して留意すべき事項

① 患者選択について

- HoFH^(注3)患者における本剤の有効性及び安全性は検討されていない。しかしながら、本剤の作用機序から、臨床的にHoFHと診断された患者であってもLDL-Rの存在が示唆される患者では、本剤の有効性が期待できると考えられる。ただし、一部のHoFH患者（例えば機能完全欠損型LDL-R）では、現段階では本剤の有効性は期待出来ない。投与中は血中脂質値を定期的に検査し、本剤のLDL-Cの低下作用が認められない患者では、漫然と投与せずに中止すべきである。
- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者については本剤の投与が禁忌であるため、投与しないこと。
- 重度の肝機能障害患者については使用経験がないことから慎重に投与すること。
- 本剤投与による心血管イベントリスクの低減効果については示されていない。引き続き、現在行われている臨床試験の結果を注視する必要がある。
- 動脈硬化性疾患発症のハイリスク患者の同定の詳細と対策は、関連学会の最新版のガイドラインを参照すること。

② 投与方法について

- 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ため、スタチンを併用すること。
- LDLアフェレーシス療法施行中の患者においても、本剤の有効性は期待できる。LDLアフェレーシスと併用する場合には、LDLアフェレーシス施行後に本剤を投与すること。
- 添付文書に加え、製造販売業者が提供する資料等に基づき本剤の特性及び適正使用のために必要な情報を十分に理解してから使用すること。
- 本剤のRMPを熟読し、安全性検討事項を確認すること。
- 自己投与については、製造販売承認時に評価を行った臨床試験で安全性が確認されている。自己投与は患者の利便性を向上すると考えられる。自己投与を実施するにあたっては、実施の妥当性を慎重に検討し、患者に対して適切な教育、訓練及び指導をすること。（本剤の自己投与の保険適用については、使用時に確認すること。）
- 本剤の投与によりLDL-Cが大幅に低下する可能性がある。LDL-Cの極端な低値が長期間持続することが、重篤な心機能低下を有する患者に対する使用等、臨床的にどのような影響を与えるかは明確ではないため、注意して観察すること。

参考文献)

- 1) 厚生労働省：平成27年(2015)人口動態統計
- 2) 日本動脈硬化学会：動脈硬化性疾患予防ガイドライン2012年版