平成30年11月9日
厚生労働省講堂（低層棟2階）
16時から

薬事・食品衛生審議会
医薬品第一部会
議事次第

1. 開会

2. 審議事項

議題１　医薬品セリンクロ錠10 mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の

議題２　医薬品プレセデックス静注液200 μg「ファイザー」、同静注液200 μg/50 mLシリンジ「ファイザー」、同静注液200 μg「マルイシ」及び同静注液200 μg/50 mLシリンジ「マルイシ」の製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期

議題３　シポニモド フマル酸を希少疾病用医薬品として指定することの可否について

3. 報告事項

議題１　医薬品プラルエント皮下注75 mgペン及び同皮下注150 mgペンの製造販売承認事項一部変更承認について

議題２　医療用医薬品の再審査結果について
（ジプレキサ錠25 mg、同錠5 mg、同錠10 mg、同細粒1 %、同ザイディス錠2.5 mg、同ザイディス錠5 mg、及び同ザイディス錠10 mg）
（レミッチカプセル2.5 μg及びノピコールカプセル2.5 μg）
（ルミガン点眼液0.03 %）
（イーフェンバッカル錠50 μg、同錠100 μg、同錠200 μg、同錠400 μg、同錠600 μg及び同錠800 μg）
（リフレックス錠15 mg、同錠30 mg、レメロン錠15 mg及び同錠30 mg）
（コムタン錠100 mg、スタレボ配合錠L50及び同配合錠L100）
（プラビックス錠25 mg及び同錠75 mg）

4. その他

議題１　最適使用推進ガイドラインについて

議題２　医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議において公知申請を行うことが適当と判断された適応外薬の事前評価について

5. 閉会

平成30年11月9日医薬品第一部会審議品目・報告品目一覧

No.	審議・報告	販売名（会社名）	会社名	製造・輸入・製販別	承認・一変別	成分名	効能・効果等	備考	再審査期間	毒・劇薬
1	審議	セリンクロ錠10 mg	大塚製薬㈱	製　販	承　認	ナルメフェン塩酸塩水和物	アルコール依存症患者における飲酒量の低減を効能・効果とする新有効成分含有医薬品	－	8年	原体：劇薬（指定予定） 製剤：劇薬（指定予定）
2	審議	①プレセデックス静注液200μg「ファイザー」 ②プレセデックス静注液200μg/50mL シリンジ「ファイザー」 ③プレセデックス静注液200μg「マルイシ」 ④プレセデックス静注液200μg/50mL シリンジ「マルイシ」	①② ファイザー㈱ ③④ 丸石製薬㈱	製　販 製　販 製　販 製　販	一　変 一　変 一　変 一　変	デクスメデトミジン塩酸塩	集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静を効能・効果とし、小児用量を追加する新用量医薬品	－	4年	原体：毒薬（指定済み） 製剤：劇薬（指定済み）
1	報告	プラルエント皮下注75 mgペン 同　皮下注150 mgペン	サノフィ㈱	製　販 製　販	一　変 一　変	アリロクマブ（遺伝子組換え）	家族性高コレステロール血症及び高コレステロール血症（ただし、心血管イベントの発現リスクが高く、HMG-CoA還元酵素阻害剤による治療が適さない場合に限る）の効能・効果を追加とする新効能・新用量医薬品	－	残余（平成36年7月3日まで）	原体：非該当 製剤：非該当

申請者	販売名	新規／一部変更
大塚製薬㈱	セリンクロ錠 10 mg	新規承認

一般名	ナルメフェン塩酸塩水和物
効能・効果	アルコール依存症患者における飲酒量の低減
用法・用量	通常、成人にはナルメフェン塩酸塩として 1 回 10 mg を飲酒の 1～2 時間前に経口投与する。ただし、1 日 1 回までとする。なお、症状により適宜増量することができるが、1 日量は 20 mg を超えないこと。
申請区分	1-（1）新有効成分含有医薬品
再審査期間	8 年
審査等経過	・承認申請（平成 29 年 10 月 17 日）
承認条件	・RMP、市販直後調査 ・本剤の安全性及び有効性を十分に理解し、アルコール依存症治療を適切に実施することができる医師によってのみ本剤が処方されるよう、適切な措置を講じること。
その他	特になし

概要

【対象疾患】

- アルコール依存症は、依存症候群の一種で、飲酒に関連した重大な社会的、対人的又は健康的問題を有するにも関わらず、飲酒行動の継続を示す認知的、行動的、生理的症状を特徴とする精神疾患である。主な症状として、強迫的な飲酒行動、アルコールに対する耐性の上昇、アルコールが体内から消失した際の離脱症状が認められる（DSM-IV-TR 精神疾患の診断・統計マニュアル 新訂版. 医学書院; 2004. p211-2）。
- 本邦において ICD-10 の診断基準を満たすアルコール依存症患者の割合は男性で 1.0%、女性で 0.1%、患者数は 57 万人と推定されている（Alcohol Alcohol 2016: 1-9）。
- 本邦におけるアルコール依存症の標準的治療法は、断酒の継続を目的とした心理社会的治療と薬物療法の併用であり、断酒状態で使用する薬剤が 3 剤承認されているが、飲酒量の低減を目的とした効能・効果を有する薬剤は存在しない。

【開発の経緯】

- 本薬は選択的オピオイド受容体調整薬であり、μ及びδオピオイド受容体に対するアンタゴニスト作用、並びにκオピオイド受容体に対する部分アゴニスト作用を有する。
- 今般、本剤のアルコール依存症患者における飲酒量の低減に対する有効性及び安全性が確認されたとして、製造販売承認申請を行った。

【作用機序・特徴】

- 本薬は μ オピオイド受容体に対してアンタゴニスト作用を示すことから、アルコール摂取により放出される β-エンドルフィンによる μ オピオイド受容体の刺激に拮抗し、報酬系回路であるドパミン神経系を抑制することでアルコール依存症の症状を改善すると考えられている。

【類薬】〔製剤名（一般名）〕

断酒補助剤（効能・効果：アルコール依存症患者における断酒維持の補助）

レグテクト錠 333 mg（アカンプロサートカルシウム）

抗酒剤（効能・効果：それぞれ慢性アルコール中毒及び過飲酒者に対する抗酒療法、慢性アルコール中毒に対する抗酒療法）

シアナマイド内用液 1%「タナベ」（シアナミド）、ノックビン原末（ジスルフィラム）

【海外の開発状況】

- 本薬は、1995 年に米国でオピオイドによる作用（呼吸抑制を含む）への拮抗及びオピオイド過量投与時の治療の効能・効果で初めて承認された。
- アルコール依存症に関連する効能・効果では、2013 年 2 月に欧州で初めて承認されて以来、2017 年 8 月現在、42 の国又は地域で承認されている。

申請者	販売名	新規／一部変更
①③ ファイザー(株) ②④ 丸石製薬(株)	①プレセデックス静注液 200 μg「ファイザー」 ②同静注液 200 μg「マルイシ」 ③同静注液 200 μg/50 mL シリンジ「ファイザー」 ④同静注液 200 μg/50 mL シリンジ「マルイシ」	一部変更

一般名	デクスメデトミジン塩酸塩
効能・効果	集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静 局所麻酔下における非挿管での手術及び処置時の鎮静　（変更なし）
用法・用量	1. 集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静 通常、成人には、デクスメデトミジンを 6 μg/kg/時の投与速度で 10 分間静脈内へ持続注入し（初期負荷投与）、続いて患者の状態に合わせて、至適鎮静レベルが得られる様、維持量として 0.2～0.7 μg/kg/時の範囲で持続注入する（維持投与）。また、維持投与から開始することもできる。 通常、6 歳以上の小児には、デクスメデトミジンを 0.2 μg/kg/時の投与速度で静脈内へ持続注入し、患者の状態に合わせて、至適鎮静レベルが得られる様、0.2～1.0 μg/kg/時の範囲で持続注入する。 通常、修正在胎（在胎週数＋出生後週数）45 週以上 6 歳未満の小児には、デクスメデトミジンを 0.2 μg/kg/時の投与速度で静脈内へ持続注入し、患者の状態に合わせて、至適鎮静レベルが得られる様、0.2～1.4 μg/kg/時の範囲で持続注入する。 なお、患者の状態に合わせて、投与速度を適宜減速すること。 2. 局所麻酔下における非挿管での手術及び処置時の鎮静 通常、成人には、デクスメデトミジンを 6 μg/kg/時の投与速度で 10 分間静脈内へ持続注入し（初期負荷投与）、続いて患者の状態に合わせて、至適鎮静レベルが得られる様、維持量として 0.2～0.7 μg/kg/時の範囲で持続注入する（維持投与）。なお、患者の状態に合わせて、投与速度を適宜減速すること。 （下線部今回追加）
申請区分	1-(6) 新用量医薬品
再審査期間	4 年
審査等経過	• 承認申請（①②平成 29 年 12 月 20 日、③④平成 30 年 4 月 13 日）
承認条件	RMP、市販直後調査
その他	習慣性医薬品

概　要
【対象疾患】 ・ 集中治療における人工呼吸中及び離脱後の患者では、苦痛を軽減し安静を得るために鎮静薬・鎮痛薬の投与が必要となる。 ・ 国内の診療ガイドライン（麻酔薬及び麻酔関連薬使用ガイドライン第3版第4訂．日本麻酔科学会;2015等）では、小児での集中治療における鎮静について、ミダゾラム、デクスメデトミジン塩酸塩（以下、「本薬」）等の使用が推奨されている。
【開発の経緯】 ・ 本邦において、本剤は、2004年1月に「集中治療下で管理し、早期抜管が可能な患者での人工呼吸中及び抜管後における鎮静」の効能・効果で承認された。また、2010年8月に、24時間を超える使用の制限を削除した上で「集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静」の効能・効果で承認され、その後2013年6月に「局所麻酔下における非挿管時での手術及び処置時の鎮静」の効能・効果で承認されている。 ・ 本剤の小児患者に対する用法・用量を追加することを目的に、試験が開始された。
【作用機序・特徴】 ・ 本薬は、メデトミジンの活性右旋体（D体）であり、選択的な中枢性 α_2 アドレナリン受容体作動薬である。
【類薬】〔製剤名（一般名）〕 ・ ドルミカム注射液10 mg（ミダゾラム）（効能・効果は「集中治療における人工呼吸中の鎮静」であり、離脱後の鎮静に係る効能・効果は含まれない）
【海外の開発状況】 ・ 海外では、2018年7月時点で、本剤は集中治療における鎮静薬として米国及び欧州を含む46の国又は地域、局所麻酔下における非挿管での手術・処置時の鎮静薬として米国及び欧州を含む33の国又は地域で承認されている。 ・ 小児に対する用法・用量はいずれの国又は地域でも承認されていない。

申請者	販売名	新規／一部変更
サノフィ（株）	プラルエント皮下注 75 mg ペン、同皮下注 150 mg ペン	一部変更

一般名	アリロクマブ（遺伝子組換え）
効能・効果	家族性高コレステロール血症、高コレステロール血症 ただし、以下のいずれも満たす場合に限る。 ・心血管イベントの発現リスクが高い ・HMG-CoA還元酵素阻害剤で効果不十分、又はHMG-CoA還元酵素阻害剤による治療が適さない。
用法・用量	HMG-CoA 還元酵素阻害剤で効果不十分な場合 通常、成人にはアリロクマブ（遺伝子組換え）として 75 mg を 2 週に 1 回皮下投与する。効果不十分な場合には 150 mg を 2 週に 1 回投与に増量できる。 HMG-CoA 還元酵素阻害剤による治療が適さない場合 通常、成人にはアリロクマブ（遺伝子組換え）として 150 mg を 4 週に 1 回皮下投与する。効果不十分な場合には 150 mg を 2 週に 1 回投与に増量できる。
申請区分	1-（4）新効能医薬品、1-（6）新用量医薬品
再審査期間	残余（2024 年 7 月 3 日まで）
審査等経過	・承認申請（平成 29 年 12 月 18 日）
承認条件	RMP
その他	最適使用推進 GL 作成対象医薬品

概要

【対象疾患】

- 家族性高コレステロール血症（低比重リポタンパク受容体（以下、「LDL 受容体」）又はその関連遺伝子の異常により発症する常染色体優性遺伝性疾患）、及び心血管イベントの発現リスクの高い高コレステロール血症
- 脂質異常症の国内患者数は 200 万人にのぼり、脂質異常症のうち LDL-C が高値を示す病態が高コレステロール血症である。家族性高コレステロール血症のうち、ヘテロ接合体は 200～500 人に 1 人以上（国内で 30 万人以上）、ホモ接合体は 100 万人に 1 人以上（平成 26 年度の特定疾患医療受給者証交付件数は 160 件程度）で認められている。

【開発の経緯】

2015 年に米国及び欧州で承認され、本邦では 2016 年 7 月に、心血管イベントリスクが高く、HMG-CoA 還元酵素阻害剤（以下、「スタチン」）で効果不十分な家族性高コレステロール血症及び高コレステロール血症に係る効能・効果で承認された。高コレステロール血症患者の中にはスタチンによる治療が適さない患者が一部存在し、当該患者では既存の脂質低下療法では LDL-C が管理目標に達しない場合があることから、本剤の開発が開始された。

【作用機序・特徴】

PCSK9 に特異的に結合する遺伝子組換えヒト型 IgG1mAb である。PCSK9 は LDL 受容体に直接結合し、LDL 受容体の分解を引き起こし、循環血中の LDL-C を上昇させるが、本剤はこれを阻害する。同機序の既存薬が他に 1 剤ある。

【類薬】〔製剤名（一般名）〕

抗 PCSK9 抗体

レパーサ皮下注（エボロクマブ（遺伝子組換え））

脂質異常症治療薬（機序は異なるが、同様の位置付けとなり競合することが想定される）

ゼチーア錠（エゼチミブ）、リピディル錠（フェノフィブラート）等のフィブラート系薬剤

【海外の開発状況】

2018 年 7 月現在、高コレステロール血症に係る効能・効果で米国及び欧州を含む 60 以上の国又は地域で承認されている。

希少疾病用医薬品の概要

名　　称	シポニモド　フマル酸
申　請　者	ノバルティスファーマ株式会社
予定される効能・効果	二次性進行型多発性硬化症の再発予防及び身体的障害の進行抑制
疾病の概要	多発性硬化症（MS）は遺伝的要因と環境的要因が複合的に関与し発症に至ると考えられている脱髄性疾患であり、臨床経過に基づき再発寛解型（RRMS）、二次性進行型（SPMS）、一次性進行型（PPMS）の3病型に分類される。SPMS は再発と寛解を繰り返す再発寛解型として、ある期間経過した後に、「再発の有無に関わらず障害が徐々に進行する」病型と定義される。 RRMS から SPMS に進行すると、徐々に歩行能力の低下、認知機能障害、延髄機能障害、視力障害など、日常生活に深刻な影響を及ぼす障害がみられるようになり、特に歩行障害が進むと歩行補助具を要し、最終的には歩行困難となり車いす生活を余儀なくされる。また、平均 30 歳前後で RRMS を発症した後、15～20 年で SPMS へ移行することから SPMS 患者は働き盛りな成人が多く、これらの障害は患者のみならず、患者家族の社会生活にも大きな影響を及ぼす。
○希少疾病用医薬品の指定条件 1．我が国における対象患者数が５万人未満であること。もしくは、対象疾患が指定難病であること。 2．医療上、特に必要性が高いこと。 3．開発の可能性が高いこと。	
対象患者数	・　二次性進行型多発性硬化症は指定難病に認定されている多発性硬化症に含まれる。 以上より、指定難病の要件を満たす。
医療上の必要性	・　現在、MS の身体的障害の進行抑制を適応として有する薬剤として、インターフェロンβ-1b、フィンゴリモド、ナタリズマブ及びフマル酸ジメチルが利用可能であるが、いずれの薬剤も RRMS を対象とした臨床試験データに基づき承認されたものであり、現時点では、SPMS 患者に対する十分な有効性のエビデンスを有する治療薬はない。SPMS の治療実態は明らかでないものの、SPMS 患者に対しては、上記薬剤が継続的に使用していることが推察される。 以上より、医療上の必要性は高いと考えられる。
開発の可能性	・　国際共同第Ⅲ相試験にて、有効性、安全性上特段の問題は見られなかった。 以上より、開発の可能性は高いと考えられる。

平成30年11月９日医薬品第一部会報告品目（再審査結果）

番号	販売名	申請者名	一般名又は有効成分名	再審査に係る効能・効果	承認年月日	再審査期間	再審査結果	備考
1	① ジプレキサ錠2.5mg ② ジプレキサ錠5mg ③ ジプレキサ錠10mg ④ ジプレキサ細粒1% ⑤ ジプレキサザイディス錠2.5mg ⑥ ジプレキサザイディス錠5mg ⑦ ジプレキサザイディス錠10mg	日本イーライリリー株式会社	オランザピン	統合失調症 双極性障害における躁症状及びうつ症状の改善 抗悪性腫瘍剤（シスプラチン等）投与に伴う消化器症状（悪心、嘔吐） （下線部：今回対象となる効能・効果）	1. 平成12年12月22日：①②③において「統合失調症」対する効能・効果及び用法・量の承認取得 2. 平成13年11月29日：④の剤形追加 3. 平成17年3月22日：⑥⑦の剤形追加 4. 平成22年10月27日：①～④及び⑥⑦において「双極性障害における躁症状の改善」に対する効能・効果及び用法・用量の追加 5. 平成24年2月22日：①～④及び⑥⑦において「双極性障害におけるうつ症状の改善」に対する効能・効果及び用法・用量の追加 6. 平成27年9月18日：⑤の剤形追加 7. 平成29年12月25日：①～⑦において、「抗悪性腫瘍剤（シスプラチン等）投与に伴う消化器症状（悪心、嘔吐）」に対する用法・用量の追加 （下線部：今回対象となる承認年月日）	1. 6年：再審査結果通知（平成22年3月24日） 2. 1.の残余期間：再審査結果通知（平成22年3月24日） 3. 1.の残余期間：再審査結果通知（平成22年3月24日） 4. 4年：再審査結果通知（平成27年9月30日） 5. 4年 6. 5.の残余期間（平成27年9月18日～平成28年2月21日） （下線部：今回対象となる再審査期間）	カテゴリー1	—
2	① レミッチカプセル2.5μg ② ノピコールカプセル2.5μg	① 東レ株式会社 ② 東レ・メディカル株式会社	ナルフラフィン塩酸塩	次の患者におけるそう痒症の改善（既存治療で効果不十分な場合に限る） 血液透析患者、慢性肝疾患患者 （下線部：今回対象となる効能・効果）	① 血液透析患者：平成21年1月21日 慢性肝疾患患者：平成27年5月20日 ② 血液透析患者：平成27年3月11日 慢性肝疾患患者：平成26年12月26日	① 血液透析患者：8年 慢性肝疾患患者：②の「慢性肝疾患患者」の残余期間（平成27年5月20日～平成30年12月2日） ② 血液透析患者：①の「血液透析患者」の残余期間（平成27 年3月11日～平成29年1月20日） 慢性肝疾患患者：4年	カテゴリー1	—
3	ルミガン点眼液0.03%	千寿製薬株式会社	ビマトプロスト	緑内障、高眼圧症	平成21年7月7日	8年	カテゴリー1	—
4	① イーフェンバッカル錠50μg ② イーフェンバッカル錠100μg ③ イーフェンバッカル錠200μg ④ イーフェンバッカル錠400μg ⑤ イーフェンバッカル錠600μg ⑥ イーフェンバッカル錠800μg	帝國製薬株式会社	フェンタニルクエン酸塩	強オピオイド鎮痛剤を定時投与中の癌患者における突出痛の鎮痛	平成25年6月28日	4年	カテゴリー1	—
5	① リフレックス錠15mg ② リフレックス錠30mg ③ レメロン錠15mg ④ レメロン錠30mg	①② Meiji Seika ファルマ株式会社 ③④ MSD株式会社	ミルタザピン	うつ病・うつ状態	①③ 平成21年7月7日 ②④ 平成28年2月24日	①③ 8年 ②④ 残余期間（平成28年2月24日～平成29年7月6日）	カテゴリー1	—
6	① コムタン錠100 mg ② スタレボ配合錠L50 ③ スタレボ配合錠L100	ノバルティスファーマ株式会社	① エンタカポン ②③レボドパ／カルビドパ水和物／エンタカポン	① レボドパ・カルビドパ又はレボドパ・ベンセラジド塩酸塩との併用によるパーキンソン病における症状の日内変動（wearing-off 現象）の改善 ②③ パーキンソン病〔レボドパ・カルビドパ投与において症状の日内変動（wearing-off 現象）が認められる場合〕	① 平成19年1月26日 ②③ 平成26年7月4日	① 8年 ②③ ①の残余期間（平成26年7月4日～平成27年1月25日）	カテゴリー1	—
7	① プラビックス錠25 mg ② プラビックス錠75 mg	サノフィ株式会社	クロピドグレル硫酸塩	1. 虚血性脳血管障害（心原性脳塞栓症を除く）後の再発抑制 2. 経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用される下記の虚血性心疾患 急性冠症候群（不安定狭心症、非ST上昇心筋梗塞、ST上昇心筋梗塞）、安定狭心症、陳旧性心筋梗塞 3. 末梢動脈疾患における血栓・塞栓形成の抑制 （下線部：今回対象となる効能・効果）	1. 平成18年1月23日 2. 平成19年10月19日（不安定狭心症、非ST上昇心筋梗塞）、 平成23年12月22日（安定狭心症、陳旧性心筋梗塞）、 平成24年8月24日（ST上昇心筋梗塞） 3. 平成24年9月28日（効能・効果の追加） （下線部：今回対象となる承認年月日）	1. 8年 2. 1の残余期間（平成26年1月22日まで） 3. 4年 （下線部：今回対象となる再審査期間）	カテゴリー1	—

薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会における事前評価について

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議の報告書に基づき、下記医薬品についての事前評価を行う予定。

記

1. 販　　売　　名：　ブロプレス錠2、同錠4、同錠8及び同錠12

　　一　　般　　名：　カンデサルタン　シレキセチル

　　予定される適応：　高血圧症（変更なし）

※　予定される適応は、公知申請が可能と判断されたものである。

（新聞発表用）

1	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
2	一般名	アリロクマブ（遺伝子組換え）
3	申請者名	サノフィ株式会社
4	成分・含量	1 キット（1 mL）中にアリロクマブ（遺伝子組換え）75 mg 及び 150 mg を含有する注射剤
5	用法・用量	○HMG-CoA 還元酵素阻害剤で効果不十分な場合 通常、成人にはアリロクマブ（遺伝子組換え）として 75mg を 2 週に 1 回皮下投与する。効果不十分な場合には 150mg を 2 週に 1 回投与に増量できる。 ○HMG-CoA 還元酵素阻害剤による治療が適さない場合 通常、成人にはアリロクマブ（遺伝子組換え）として 150mg を 4 週に 1 回皮下投与する。効果不十分な場合には 150mg を 2 週に 1 回投与に増量できる。 （下線部は今回追加）
6	効能・効果	家族性高コレステロール血症、高コレステロール血症 ただし、以下のいずれも満たす場合に限る。 ・心血管イベントの発現リスクが高い ・HMG-CoA 還元酵素阻害剤で効果不十分、又は HMG-CoA 還元酵素阻害剤による治療が適さない （下線部は今回追加）
7	備考	添付文書（案）は別紙として添付 本剤は、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）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、今回、家族性高コレステロール血症及び高コレステロール血症のうち、HMG-CoA 還元酵素阻害剤による治療が適さない患者に係る効能・効果及び用法・用量の追加について申請した。

添付文書（案）

**201○年○月改訂（第○版）
*2017年9月改訂

貯　　法：凍結を避け、2～8℃に遮光して保存（【取扱い上の注意】の項参照）

使用期限：外箱に表示

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

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

プラルエント®皮下注75mgペン
プラルエント®皮下注150mgペン
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
872189

	プラルエント皮下注75mgペン	プラルエント皮下注150mgペン
承認番号	22800AMX00434	22800AMX00435
薬価収載	2016年8月	2016年8月
販売開始	2016年9月	2016年9月
** 効能追加	201○年○月	201○年○月
国際誕生	2015年7月	2015年7月

【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		プラルエント皮下注75mgペン	プラルエント皮下注150mgペン
成分		1製剤（1mL）中の分量	
有効成分	アリロクマブ（遺伝子組換え）注1)	75mg	150mg
添加物	L-ヒスチジン、L-ヒスチジン塩酸塩水和物	1.241mg 注2)	0.931mg 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（生理食塩液に対する比）		約1.3	約1.4

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、以下のいずれも満たす場合に限る。
・心血管イベントの発現リスクが高い
・HMG-CoA還元酵素阻害剤で効果不十分、又はHMG-CoA還元酵素阻害剤による治療が適さない

＜効能又は効果に関連する使用上の注意＞
** 〔共通〕
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**」の項(2)参照］

** 〔HMG-CoA還元酵素阻害剤による治療が適さない場合〕
本剤は以下に示す患者に使用すること。
1. 副作用の既往等により HMG-CoA 還元酵素阻害剤の使用が困難な患者
2. HMG-CoA還元酵素阻害剤の使用が禁忌とされる患者

【用法及び用量】
○HMG-CoA還元酵素阻害剤で効果不十分な場合
通常、成人にはアリロクマブ（遺伝子組換え）として75mgを2週に1回皮下投与する。効果不十分な場合には150mgを2週に1回投与に増量できる。
○HMG-CoA還元酵素阻害剤による治療が適さない場合
通常、成人にはアリロクマブ（遺伝子組換え）として150mgを4週に1回皮下投与する。効果不十分な場合には150mgを2週に1回投与に増量できる。

＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞
1. HMG-CoA 還元酵素阻害剤による治療が適さない場合を除き、HMG-CoA還元酵素阻害剤と併用すること。
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。

【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］
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)HMG-CoA 還元酵素阻害剤及び他の脂質異常症治療薬を併用する場合、併用する薬剤の添付文書における「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)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。
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)本剤は1回使用の製剤である。使用後、再使用しないように患者に注意を促し、安全な廃棄方法について指導を徹底すること。
5)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。
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 354 例中 46 例（13.0%）に副作用が認められた。主な副作用は注射部位反応が 26 例（7.3%）であった。（効能又は効果追加承認時）

(1)重大な副作用

重篤なアレルギー反応（頻度不明注1)）…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)その他の副作用注2)

	1%以上	1%未満	頻度不明注1)
過敏症			そう痒症
消化器		胃腸炎、胃炎、過敏性腸症候群	
循環器		うっ血性心筋症	
呼吸器			上気道徴候及び症状（口腔咽頭痛、鼻漏、くしゃみ等）
** **代　謝**		糖尿病	
皮　膚		爪囲炎	
肝　臓		肝機能異常	
その他	注射部位反応（紅斑、発赤、腫脹、疼痛、圧痛、そう痒等）	前立腺炎、胸部不快感、末梢性浮腫、CK（CPK）上昇	インフルエンザ様疾患

注 1) 海外臨床試験又は海外の市販後において認められた副作用のため頻度不明

注 2) 国内第 II 相及び第 III 相臨床試験、又は海外の市販後において本剤 75mg 又は 150mg が投与された症例で認められた副作用について記載した。

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。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

**(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。［妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。ラットにおいて本剤の胎盤通過が認められており、カニクイザルにおいて妊娠期間中に本剤最大臨床曝露量（150mgを2週に1回投与）の57倍の曝露がみられた母動物の新生児でIgG二次応答の低下が認められている。］

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

**(2)授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。［アリロクマブのヒト乳汁中への移行は不明であるが、IgGはヒト乳汁中に移行することが知られている。］

HMG-CoA還元酵素阻害剤と併用する場合には、授乳中の婦人には投与しないこと。［HMG-CoA還元酵素阻害剤において、ラットで乳汁中への移行が確認されている。］

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)投与時

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**

本剤75mg又は150mgを2週に1回投与した国内第III相臨床試験では、本剤投与患者143例中4例（2.8%）に抗アリロクマブ抗体が認められたが、中和抗体が発現した患者はみられなかった。

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

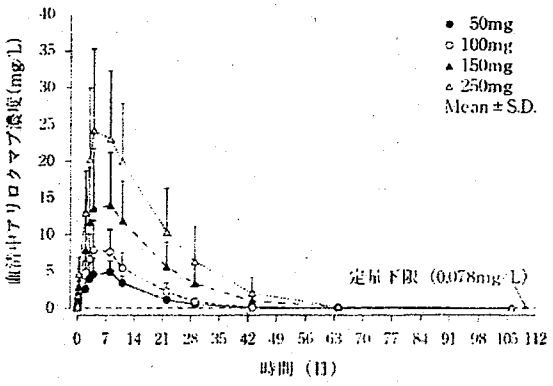
本剤75mg又は150mgを2週に1回投与した海外第III相臨床試験では、本剤投与患者3,033例中147例（4.8%）に抗アリロクマブ抗体が認められ、そのうち36例（1.2%）に中和抗体が発現した。

【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50mg、100mg、150mg及び250mgを単回皮下投与注) したときのアリロクマブの血清中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。
C_{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50～250mg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50～250mg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*: 中央値（最小値-最大値）

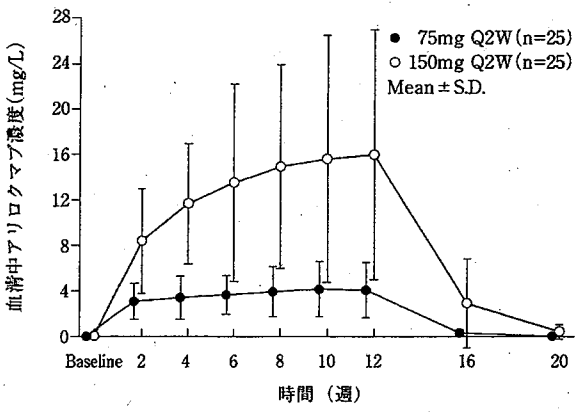
また、健康成人にアリロクマブ0.3～12mg/kgを単回静脈内投与注) したとき、定常状態の分布容積は0.04～0.05L/kg、

クリアランスは用量増加に伴い低下した（0.3mg/kg投与で6.20mL/day/kg、12mg/kg投与で3.17mL/day/kg）[2]。

**注）本剤の承認された用法及び用量は75mg又は150mgを2週に1回皮下投与、又は150mgを4週に1回皮下投与である。

(2)反復投与

1)一定用量のアトルバスタチン投与を受けている日本人原発性高コレステロール血症患者各25例を対象にアリロクマブ75mg及び150mgを2週に1回（Q2W）12週間皮下投与したときのアリロクマブの血清中トラフ濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。初回投与12週後のアリロクマブの血清中トラフ濃度（Mean±S.D.）はそれぞれ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[3]。



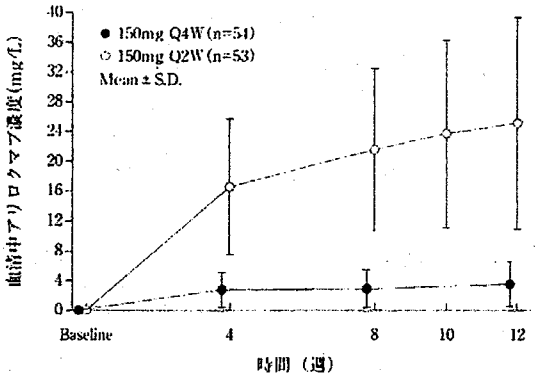
アリロクマブ75mg及び150mgを2週に1回反復皮下投与したときの血清中トラフ濃度推移及びフォローアップ時の血清中濃度推移

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

投与量・投与間隔	C_{max} (mg/L)	$AUC_{0-\tau}$ (mg·day/L)
75mg・Q2W	7.47±3.10	86.8±39.7
150 mg・Q2W	23.9±12.5	296±167

投与10週後から12週後の血清中濃度推移から算出した。
C_{max}及び$AUC_{0-\tau}$：母集団薬物動態解析[4]に基づく事後推定値
(Mean±S.D.)

**2)食事療法単独を含むHMG-CoA還元酵素阻害剤以外の脂質低下療法又は低用量のアトルバスタチン投与を受けている日本人高コレステロール血症患者を対象にアリロクマブ150mgを4週に1回(Q4W)及び2週に1回(Q2W)12週間皮下投与したときのアリロクマブの血清中トラフ濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。初回投与12週後のアリロクマブの血清中トラフ濃度（Mean±S.D.）はそれぞれ3.48±2.99mg/L及び25.1±14.3mg/Lであった。また、血清中濃度はQ2W投与では4回投与後に、Q4W投与では2回投与後に定常状態に達した[5]。



アリロクマブ150mgを4週に1回及び2週に1回反復皮下投与したときの血清中トラフ濃度推移

アリロクマブ150mgを4週に1回及び2週に1回反復皮下投与したときの薬物動態パラメータ

投与量・投与間隔	C_{max} (mg/L)	$AUC_{0-\tau}$ (mg·day/L)
150mg・Q4W[a]	15.2±4.65	268±110
150mg・Q2W[b]	34.5±14.4	429±197

a：投与8週後から12週後の血清中濃度推移から算出した。
b：投与10週後から12週後の血清中濃度推移から算出した。
C_{max}及び$AUC_{0-\tau}$：母集団薬物動態解析[6]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、母集団薬物動態解析により53～86%と算出された[4,7]。

外国人健康成人各20例を対象にアリロクマブ75mgを大腿部、腹部又は上腕部に単回皮下投与したときの薬物動態は同様であった[8]。

3. 肝機能障害患者（外国人データ）[9]

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。

4. 腎機能障害患者

母集団薬物動態解析により、軽度及び中等度の日本人腎機能障害患者にアリロクマブ75mgを2週に1回皮下投与したとき、腎機能が正常な患者に比べて、定常状態におけるアリロクマブの曝露量（$AUC_{0-\tau}$）がそれぞれ約1.5倍及び2倍に増加することが示された[4]。なお、腎機能はアリロクマブのPKに影響する共変量として特定されなかった[4,7]。

5. 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アリロクマブとアトルバスタチン又はロスバスタチンを併用投与したとき、アリロクマブの反復投与下でアトルバスタチン及びロスバスタチンの血中濃度に大きな影響は認められなかった[10,11]。

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に比較してそれぞれ25%及び39%低下した[10]。

健康被験者を対象にアリロクマブ150mgを4週間に1回反復投与したとき、フェノフィブラートとの併用により、アリロクマブのC_{max}及び$AUC_{0-\tau}$はアリロクマブ単独投与に比較してそれぞれ29%及び36%低下し、エゼチミブとの併用により、アリロクマブのC_{max}及び$AUC_{0-\tau}$はアリロクマブ単独投与に比較してそれぞれ8%及び15%とわずかに低下した[12]。

【臨床成績】

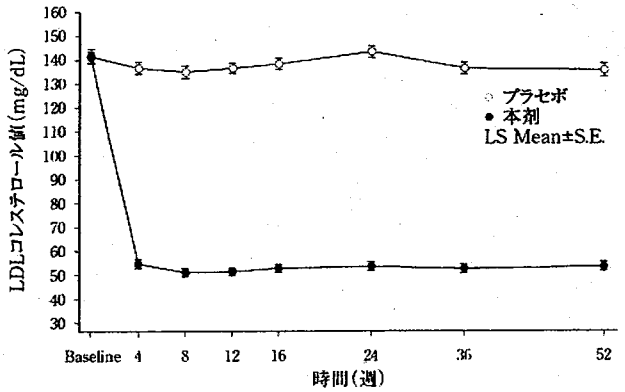
(1)国内第 III 相臨床試験（EFC13672 試験）[13)]

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（家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体の患者 41 例を含む。）に、本剤又はプラセボを 2 週に 1 回 52 週間投与した。本剤は 75mg から投与開始し、投与後 8 週時に LDL コレステロール値が治療目標値まで低下していない場合、12 週以降は 150mg へ増量した。投与開始前の LDL コレステロール値（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（最小二乗平均値±標準誤差）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。

国内第 III 相臨床試験（EFC13672 試験）の成績

投与群	プラセボ (n=72)	アリロクマブ 75mg/150mg Q2W (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

(2)国内第 III 相臨床試験（EFC14305 試験）[5)]

HMG-CoA 還元酵素阻害剤による治療が適さない、あるいは低用量より増量できず、他の脂質低下療法で LDL コレステロール値が管理目標値まで低下しない[注3)]、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 163 例を対象（家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体の患者 38 例を含む。）に、本剤 150mg 4 週に 1 回（Q4W）、本剤 150mg 2 週に 1 回（Q2W）又はプラセボを 12 週間投与した。12 週以降はすべての患者で本剤 150mg を 4 週に 1 回 52 週間投与した。投与後 20 週時に LDL コレステロール値が治療目標値まで低下していない場合、24 週以降は 150mg 2 週に 1 回投与に増量した。投与開始前の LDL コレステロール値（平均値±標準誤差）は Q4W 群 154.2±8.1mg/dL、Q2W 群 149.2±4.3mg/dL、プラセボ群 149.4±4.4mg/dL であったが、投与 12 週時の LDL コレステロール値（最小二乗平均値±標準誤差）は Q4W 群 87.6±3.5mg/dL、Q2W 群 47.4±3.5mg/dL、プラセボ群 143.6±3.4mg/dL であった。投与開始からの LDL コレステロール変化率のプラセボに対する群間差は、Q4W 群で−39.5%、Q2W 群で−65.8%であり、本剤の 12 週間投与により LDL コレステロール値は統計学的に有意に低下した（主要有効性評価項目、いずれも p<0.0001）。
さらに、本剤投与による LDL コレステロール値の低下は、64 週間の投与終了時まで維持されていた。

国内第 III 相臨床試験（EFC14305 試験）の成績

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

投与群、時点、HMG-CoA 還元酵素阻害剤投与の有無、投与群と時点の交互作用、HMG-CoA 還元酵素阻害剤投与の有無と時点の交互作用、ベースラインの LDL コレステロール値、ベースラインの LDL コレステロール値と時点の交互作用を固定効果とした mixed-effect model with repeated measures （MMRM）による解析。
ベースラインからの変化率は最小二乗平均値（標準誤差）、プラセボ群と本剤群の差については最小二乗平均値［97.5%信頼区間］を示した。
*: p<0.0001

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。
- ○家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体
- ○冠動脈疾患の既往
- ○虚血性脳卒中（心原性脳梗塞を除く（EFC14305 試験では一過性脳虚血発作も除く））
- ○末梢動脈疾患
- ○糖尿病
- ○慢性腎臓病
- ○一次予防カテゴリーIII に分類される以下の危険因子を有する患者
  - ・NIPPON DATA80 による 10 年間の冠動脈疾患による死亡確率が 2%以上（動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2012 年版）。
  - ・NIPPON DATA80 による 10 年間の冠動脈疾患による死亡確率が 0.5%以上 2%未満で、次の基準のうち 1 つ以上を満たす場合（動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2012 年版）
    - 低 HDL コレステロール血症（40mg/dL 未満）
    - 早発性冠動脈疾患家族歴（第 1 度近親者、かつ 55 歳未満の男性又は 65 歳未満の女性）
    - 耐糖能異常（空腹時血糖が 126mg/dL 未満、糖負荷 2 時間値が 140mg/dL 以上、200mg/dL 未満［OGTT］）

注 3) スクリーニング検査前 4 週間以上にわたって一定用量で HMG-CoA 還元酵素阻害剤以外の脂質低下療法又はアトルバスタチン 5mg/日

の投与、又は食事療法を受けており、かつ血清中LDLコレステロール値が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）

【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/ケキシン9型（PCSK9）と結合し、PCSK9のLDL受容体（LDLR）への結合を阻害することによってLDLコレステロールの除去に利用できるLDLR数を増やし、その結果、LDLコレステロール値が低下する。

2. PCSK9に対する結合親和性[14)]

In vitro 試験において、本剤は中性（pH7.4）条件下でヒト、カニクイザル、ラット、マウス及びハムスター由来の遺伝子組換えPCSK9に高い親和性で結合することが示された（K_Dの範囲0.52～14.5nmol/L）。

3. 血中LDLコレステロール低下作用[15)]

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（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。

【承認条件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

【包　　装】

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

【主要文献】

1）社内資料：海外第I相臨床試験（CL-0904）　[PRL－22]
2）社内資料：海外第I相臨床試験（CL-0902）　[PRL－23]
3）社内資料：国内第II相臨床試験（DFI12361）　[PRL－04]
4）社内資料：母集団薬物動態解析（POH0443）　[PRL－26]
**5）社内資料：国内第III相臨床試験（EFC14305）　[PRL－XX]
**6）社内資料：母集団薬物動態解析（POH0536）　[PRL－XX]
7）社内資料：母集団薬物動態解析（POH0377）　[PRL－27]
8）Lunven. C., et al.：Cardiovasc. Ther., **32** (6), 297, 2014　[PRL0001]
9）社内資料：海外第I相臨床試験（POP12671）　[PRL－25]
10）社内資料：海外第I相臨床試験（CL-1001）　[PRL－03]
11）社内資料：海外第II相臨床試験（CL-1003）　[PRL－28]
12）Rey. J., et al.：J. Am. Heart Assoc., **5** (6), 1, 2016 [PRL0540]
13）Teramoto. T., et al.：Circ. J., **80** (9), 1980, 2016 [PRL0222]
14）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　[PRL－11]
15）社内資料：血中LDLコレステロール低下作用（サル）　[PRL－20]

【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