

## 審議結果報告書

平成 25 年 8 月 7 日  
医薬食品局審査管理課

[ 販売名 ]      ゾレア皮下注用 150 mg、ゾレア皮下注用 75 mg  
[ 一般名 ]      オマリズマブ（遺伝子組換え）  
[ 申請者名 ]    ノバルティスファーマ株式会社  
[ 申請年月日 ]      平成 24 年 10 月 17 日

### [ 審議結果 ]

平成 25 年 7 月 26 日に開催された医薬品第二部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、本品目の再審査期間は 4 年とすることとされた。

なお、審査報告書について、下記のとおり訂正を行う。この訂正による審査結果の変更はない。

### 記

頁	行	訂正後	訂正前
8	下 8	用法・用量は、投与前の血清中総 IgE 濃度別に設定されたグループ毎の投与量換算表（表 3～5）に基づき、グループ 1（投与前の血清中総 IgE 濃度：30～300 IU/mL）においては、本剤 225 mg、300 mg、375 mg 又はプラセボを 2 週間隔で 14 週間、若しくは本剤 150 mg、300 mg 又はプラセボを 4 週間隔で 12 週間、グループ 2（700～2000 IU/mL）では本剤 450 mg、525 mg、600 mg 又はプラセボを 2 週間隔で 14 週間皮下投与し、治験薬投与開始前日、投与後 8 週及び 16 週時に抗原吸入を実	用法・用量は、投与前の血清中総 IgE 濃度別に設定されたグループ毎の投与量換算表（表 3～5）に基づき、グループ 1（投与前の血清中総 IgE 濃度：30～300 IU/mL）及びグループ 2（700～2000 IU/mL）においては、本剤 225 mg、300 mg、375 mg 又はプラセボを 2 週間隔で 14 週間、若しくは本剤 150 mg、300 mg 又はプラセボを 4 週間隔で 12 週間、グループ 2 では本剤 450 mg、525 mg、600 mg 又はプラセボを 2 週間隔で 14 週間皮下投与し、治験薬投与開始前日、投与後 8 週及び 16 週時に

		施することと設定された。	抗原吸入を実施することと設定された。
--	--	--------------	--------------------

(下線部変更)

## 審査報告書

平成 25 年 7 月 17 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

### 記

[販 売 名]	ゾレア皮下注用 150 mg、ゾレア皮下注用 75 mg
[一 般 名]	オマリズマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者 名]	ノバルティス ファーマ株式会社
[申請年月日]	平成 24 年 10 月 17 日
[剤形・含量]	1 バイアル中にオマリズマブ（遺伝子組換え）を 202.5 又は 129.6 mg 含有する凍結乾燥注射剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品（6）新用量医薬品
[特 記 事 項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第四部

## 審査結果

平成 25 年 7 月 17 日

[販 売 名]                    ゾレア皮下注用 150 mg、ゾレア皮下注用 75 mg  
 [一 般 名]                    オマリズマブ（遺伝子組換え）  
 [申 請 者 名]                ノバルティス ファーマ株式会社  
 [申請年月日]                平成 24 年 10 月 17 日  
 [審 査 結 果]

提出された資料から、小児気管支喘息に対する本剤の有効性、並びに成人気管支喘息に対する本申請に伴い追加・変更される用法・用量における本剤の有効性は期待でき、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。なお、臨床試験における評価例数は限られていることから、小児における安全性及び有効性並びに追加・変更される用法・用量における安全性及び有効性については、製造販売後調査においてさらに検討する必要があると考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果]                気管支喘息（既存治療によっても喘息症状をコントロールできない難治の患者に限る）

（変更なし）

[用法・用量]                通常、成人にはオマリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 75～600 mg を 2 又は 4 週間毎に皮下に注射する。1 回あたりの投与量並びに投与間隔は、初回投与前の血清中総 IgE 濃度及び体重に基づき、下記の投与量換算表により設定する。

投与量換算表（1 回投与量）  
4 週間毎投与

投与前の血清中総 IgE 濃度 (IU/mL)	体重 (kg)									
	≥20～ 25	>25～ 30	>30～ 40	>40～ 50	>50～ 60	>60～ 70	>70～ 80	>80～ 90	>90～ 125	>125～ 150
≥ 30～100	75 mg	75 mg	75 mg	150 mg	150 mg	150 mg	150 mg	150 mg	300 mg	300 mg
>100～200	150 mg	150 mg	150 mg	300 mg	450 mg	600 mg				
>200～300	150 mg	150 mg	225 mg	300 mg	300 mg	450 mg	450 mg	450 mg	600 mg	
>300～400	225 mg	225 mg	300 mg	450 mg	450 mg	450 mg	600 mg	600 mg		
>400～500	225 mg	300 mg	450 mg	450 mg	600 mg	600 mg				
>500～600	300 mg	300 mg	450 mg	600 mg	600 mg					
>600～700	300 mg		450 mg	600 mg						
≥700～800										
≥800～900										
>900～1,000										
>1,000～1,100										
>1,100～1,200										
>1,200～1,300										
>1,300～1,500										

4 週間毎投与の表に該当しない場合には  
2 週間毎投与の表に従い投与すること

2 週間毎投与

投与前の血清 中総 IgE 濃度 (IU/mL)	体重 (kg)											
	≥20~ <u>25</u>	≥25~ <u>30</u>	>30~ 40	>40~ 50	>50~ 60	>60~ 70	>70~ 80	>80~ 90	>90~ 125	>125~ 150		
≥ 30~100	2 週間毎投与の表に該当しない場合には 4 週間毎投与の表に従い投与すること											
>100~200												
>200~300											375 mg	
>300~400											450 mg	525 mg
>400~500											375 mg	375 mg
>500~600					375 mg	450 mg	450 mg	600 mg				
>600~700		225 mg			375 mg	450 mg	450 mg	525 mg				
>700~800	225 mg	225 mg	300 mg	375 mg	450 mg	450 mg	525 mg	600 mg				
>800~900	225 mg	225 mg	300 mg	375 mg	450 mg	525 mg	600 mg					
>900~1,000	225 mg	300 mg	375 mg	450 mg	525 mg	600 mg						
>1,000~1,100	225 mg	300 mg	375 mg	450 mg	600 mg							
>1,100~1,200	300 mg	300 mg	450 mg	525 mg	600 mg					投与不可		
>1,200~1,300	300 mg	375 mg	450 mg	525 mg								
>1,300~1,500	300 mg	375 mg	525 mg	600 mg								

投与量換算表では、本剤の臨床推奨用量である 0.008 mg/kg/ [IU/mL] 以上（2 週間間隔皮下投与時）又は 0.016 mg/kg/ [IU/mL] 以上（4 週間間隔皮下投与時）となるよう投与量が設定されている。

（取消線部削除、下線部追加、点線部変更）

審査報告 (1)

平成 25 年 6 月 25 日

I. 申請品目

- [販 売 名]                    ゾレア皮下注用 150 mg、ゾレア皮下注用 75 mg
- [一 般 名]                   オマリズマブ (遺伝子組換え)
- [申 請 者 名]                ノバルティス ファーマ株式会社
- [申請年月日]                平成 24 年 10 月 17 日
- [剤形・含量]                1 バイアル中にオマリズマブ (遺伝子組換え) 129.6 又は 202.5 mg を含有する凍結乾燥注射剤
- [申請時効能・効果]        気管支喘息 (既存治療によっても喘息症状をコントロールできない難治の患者に限る)
- [申請時用法・用量]        通常、成人にはオマリズマブ (遺伝子組換え) として 1 回 75~600 mg を 2 又は 4 週間毎に皮下に注射する。1 回あたりの投与量並びに投与間隔は、初回投与前の血清中総 IgE 濃度及び体重に基づき、下記の投与量換算表により設定する。

投与量換算表 (1 回投与量)  
4 週間毎投与

投与前の血清中総 IgE 濃度 (IU/mL)	体重 (kg)									
	≥20~ 25	≥25~ 30	>30~ 40	>40~ 50	>50~ 60	>60~ 70	>70~ 80	>80~ 90	>90~ 125	>125~ 150
≥ 30~100	75 mg	75 mg	75 mg	150 mg	150 mg	150 mg	150 mg	150 mg	300 mg	300 mg
>100~200	150 mg	150 mg	150 mg	300 mg	450 mg	600 mg				
>200~300	150 mg	150 mg	225 mg	300 mg	300 mg	450 mg	450 mg	450 mg	600 mg	
>300~400	225 mg	225 mg	300 mg	450 mg	450 mg	450 mg	600 mg	600 mg		
>400~500	225 mg	300 mg	450 mg	450 mg	600 mg	600 mg				
>500~600	300 mg	300 mg	450 mg	600 mg	600 mg					
>600~700	300 mg		450 mg	600 mg						
>700~800										
>800~900										
>900~1,000										
≥1,000~1,100										
≥1,100~1,200										
≥1,200~1,300										
≥1,300~1,500										

4 週間毎投与の表に該当しない場合には  
2 週間毎投与の表に従い投与すること

2 週間毎投与

投与前の血清中総 IgE 濃度 (IU/mL)	体重 (kg)									
	≥20~ 25	≥25~ 30	>30~ 40	>40~ 50	>50~ 60	>60~ 70	>70~ 80	>80~ 90	>90~ 125	>125~ 150
≥ 30~100										
>100~200										
>200~300										375 mg
>300~400									450 mg	525 mg
>400~500							375 mg	375 mg	525 mg	600 mg
>500~600						375 mg	450 mg	450 mg	600 mg	
>600~700		225 mg			375 mg	450 mg	450 mg	525 mg		
>700~800	225 mg	225 mg	300 mg	375 mg	450 mg	450 mg	525 mg	600 mg		
>800~900	225 mg	225 mg	300 mg	375 mg	450 mg	525 mg	600 mg			
>900~1,000	225 mg	300 mg	375 mg	450 mg	525 mg	600 mg				
>1,000~1,100	225 mg	300 mg	375 mg	450 mg	600 mg					
>1,100~1,200	300 mg	300 mg	450 mg	525 mg	600 mg					
>1,200~1,300	300 mg	375 mg	450 mg	525 mg						
>1,300~1,500	300 mg	375 mg	525 mg	600 mg						

2 週間毎投与の表に該当しない場合には  
4 週間毎投与の表に従い投与すること

投与不可

投与量換算表では、本剤の臨床推奨用量である 0.008 mg/kg/ [IU/mL] 以上 (2 週間間隔皮下投与時) 又は 0.016 mg/kg/ [IU/mL] 以上 (4 週間間隔皮下投与時) となるよう投与量が設定されている。

(取消線部削除、下線部追加、点線部変更)

(参考) 既承認の投与量換算表 (1 回投与量)

4 週間毎投与

投与前の血清 中総 IgE 濃度 (IU/mL)	体重 (kg)								
	>30~ 40	>40~ 50	>50~ 60	>60~ 70	>70~ 80	>80~ 90	>90~ 125	>125~ 150	
≥ 30~100	75 mg	150 mg	150 mg	150 mg	150 mg	150 mg	300 mg	300 mg	
>100~200	150 mg	300 mg	4 週間毎投与の表に該当しない場合には 2 週間毎投与の表に従い投与すること						
>200~300	225 mg	300 mg	300 mg						
>300~400	300 mg								
>400~500									
>500~600									
>600~700									

2 週間毎投与

投与前の血清 中総 IgE 濃度 (IU/mL)	体重 (kg)								
	>30~ 40	>40~ 50	>50~ 60	>60~ 70	>70~ 80	>80~ 90	>90~ 125	>125~ 150	
≥ 30~100	2 週間毎投与の表に該当しない場合には								
>100~200	4 週間毎投与の表に従い投与すること						225 mg	300 mg	
>200~300				225 mg	225 mg	225 mg	300 mg	375 mg	
>300~400	225 mg		225 mg	225 mg	300 mg	300 mg	投与不可		
>400~500	225 mg	225 mg	300 mg	300 mg	375 mg	375 mg			
>500~600	225 mg	300 mg	300 mg	375 mg					
>600~700	225 mg	300 mg	375 mg						

投与量換算表では、本剤の臨床推奨用量である 0.008 mg/kg/[IU/mL]以上 (2 週間間隔皮下投与時) 又は 0.016 mg/kg/[IU/mL]以上 (4 週間間隔皮下投与時) となるよう投与量が設定されている。

## II. 提出された資料の概略及び審査の概略

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

なお、本申請は新用量に係るものであり、本剤の 1 日最大投与量が増量されることに伴う添加物の安全性の評価を除き、新たな「品質に関する資料」、及び「非臨床に関する資料」は提出されていない。

### 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

本剤の有効成分であるオマリズマブ (遺伝子組換え) (以下「本薬」) は、Genentech, Inc. (米国) により作製されたヒト化マウス抗ヒト IgE モノクローナル抗体である。本薬は、血中遊離 IgE の Cε3 部位に結合し、炎症細胞 (肥満細胞、好塩基球等) に対する IgE の結合を阻害することにより、炎症細胞の活性化を抑制し、アレルギー反応を抑制すると考えられている。

本邦において、本剤は、成人に対し「気管支喘息 (既存治療によっても喘息症状をコントロールできない難治の患者に限る)」を効能・効果として、150 mg 製剤が 2009 年 1 月に、75 mg 製剤が 2012 年 9 月に承認されている。また、本剤の承認用法・用量は 1 回 75~375 mg の 2 又は 4 週間隔皮下注射であり、投与量換算表に従い、初回投与前の血清中総 IgE 濃度及び体重に基づき、患者毎に 1 回当たりの投与量及び投与間隔を設定することとされている。

本申請は、本剤の適用対象に小児を含めるとともに、既承認の投与量換算表では対応できない血清中総 IgE 濃度が 700 IU/mL を超える患者に対しても本剤の投与が可能となるよう、1 回当たりの最大投与量を 600 mg まで増量し、さらに、患者の通院負担の軽減等を目的として、既承認の投与量換算表で 2 週間

隔投与とされている一部の範囲について、1回当たりの投与量を2倍とし、投与間隔を4週に変更するものである。本邦において、本申請に係る臨床開発は2012年12月より開始され、今般、国内外臨床試験成績等に基づき、製造販売承認事項一部変更承認申請がなされた。

なお、本剤は2012年12月現在、気管支喘息に係る効能・効果で90カ国以上で承認されており、小児への適応及び1回当たり600mgまでの用量追加については、2013年4月現在、それぞれ35カ国以上で承認されている。また、投与間隔の変更については、2012年5月にEUで承認されている。

## 2. 品質に関する資料

### (1) 新添加剤について

本申請において、製造工程等に変更はないが、用量追加により本薬の1回当たりの最大投与量が600mgまで増量されることに伴い、精製白糖、L-ヒスチジン塩酸塩水和物及びポリソルベート20については1日最大使用量が使用前例を超えるため、新添加剤に該当する。

### 1) 安全性について

機構は、精製白糖、L-ヒスチジン塩酸塩水和物及びポリソルベート20それぞれの一日最大使用量について、静脈内投与による使用前例に基づき、全身毒性及び遺伝毒性に関する安全性に問題はないと判断しており、局所刺激性についての懸念も認められないことから、本申請での使用量において安全性上の特段の問題はないと判断した。

## 3. 臨床に関する資料

### (i) 生物薬剤学試験、臨床薬理試験並びに有効性及び安全性試験成績の概要

#### <提出された資料の概略>

高用量の追加に関連する評価資料として、外国人アレルギー性喘息患者を対象とした臨床試験2試験（CIGE025A2208試験<5.3.4.2-1>、CIGE025A2210試験<5.3.4.2-2>）、小児に関連する評価資料として、日本人アレルギー性喘息患児を対象とした臨床試験（CIGE025B1301試験<5.3.5.2-1>）、外国人アレルギー性喘息患児を対象とした臨床試験（IGE025A IA05試験<5.3.5.1-1>、010C試験<5.3.5.1-3>、010E試験<5.3.5.2-2>、010E1試験<5.3.5.2-3>）の成績が提出された。また、評価資料として、母集団薬物動態解析（5.3.3.5-1～4）等、参考資料として、海外コホート研究（Q2948g試験<5.3.6-2、5.3.6-5>）の成績等が提出された。

なお、本剤は抗IgE抗体であり、本剤投与により血清中遊離IgE濃度を肥満細胞、好塩基球等の炎症細胞が活性化を起こさない濃度（目標値は25ng/mL以下）まで低下させることで臨床効果が示されること、血清中遊離IgE濃度を目標値である25ng/mL以下まで低下させるための本剤の用法・用量は0.008mg/kg/[IU/mL]の2週間隔皮下投与、又は0.016mg/kg/[IU/mL]の4週間隔皮下投与であることが明らかになっている（初回申請時の審査報告書参照）。この臨床推奨用量に基づき投与量を算出するには、投与前血清中総IgE濃度及び体重により計算する必要があり煩雑であるため、投与量換算表が作成され、臨床試験においても当該換算表に基づき被験者毎に投与量が設定されている。

小児を対象とした国内CIGE025B1301試験及び海外IGE025A IA05試験における用法・用量については、①喘息の病態生理は小児と成人と同様であること、②成人アレルギー性喘息患者における本剤の用法・用量は投与前血清中総IgE濃度及び体重に基づき決定されていること、並びに③本薬の代謝経路、本薬

-IgE 複合体の代謝経路、遊離 IgE の代謝経路及び遊離 IgE の生理活性について、年齢による違いは考えにくいことを踏まえ、成人における投与量換算表を基本とした上で、体重が軽く、IgE 濃度が高いという喘息患児の特徴に対応するため、体重 20～30 kg、投与前血清中総 IgE 濃度 700～1300 IU/mL を追加した投与量換算表（表 7）が用いられた。

また、血清中本薬濃度（遊離本薬及び本薬-IgE 複合体の両者を含む）は ELISA 法（定量下限：16 ng/mL）により測定され、血清中総 IgE 濃度及び血清中遊離 IgE 濃度は、それぞれマイクロビーズ酵素免疫法（定量下限：9.6 ng/mL）及び ELISA 法（定量下限：0.78 ng/mL）により測定された。特に記載のない限り薬物動態パラメータは平均値又は平均値±標準偏差で示している。

### (1) 高用量の追加に関連する試験

#### 1) 外国人アレルギー性喘息患者を対象とした試験（5.3.4.2-1：CIGE025A2208 試験＜2007年7月～2008年8月＞）

軽症又は中等症の成人アレルギー性喘息患者<sup>1</sup>（目標症例数 33 例）を対象に、本剤の安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、投与量換算表（表 1）に基づき、本剤 450 mg、525 mg 又は 600 mg を 2 週間隔で 2 回皮下投与することと設定された。

表 1 A2208 試験で使用された投与量換算表（mg/回）

投与前の血清中総 IgE 濃度 (IU/mL)	体重 (kg)						
	>40～50	>50～60	>60～70	>70～80	>80～90	>90～125	>125～150
>300～400						450	525
>400～500						525	600
>500～600				450	450	600	600
>600～700			450	450	525	600	600
>700～800		450	450	525	600	600	600
>800～900		450	525	600	600	600	600
>900～1000	450	525	600	600	600	600	600
>1000～1100	450	600	600	600	600	600	600
>1100～1300	525	600	600	600	600	600	600
>1300～2000	600	600	600	600	600	600	600

総投与症例 32 例（450 mg 投与例 12 例、525 mg 投与例 8 例、600 mg 投与例 12 例）全例が安全性解析対象集団、PD 解析対象集団とされ、総投与量が 1100 mg であった 600 mg 投与例の 1 例及び追跡不能の 600 mg 投与例の 1 例の計 2 例を除く 30 例が薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態パラメータは表 2 のとおりであり、血清中本薬濃度は 2 回目投与後 3～6 日（中央値）で  $C_{max}$  に達し、消失半減期 ( $T_{1/2}$ ) は 17.6～21.6 日であった。450 mg 投与例及び 600 mg 投与例における  $C_{max}$  及び AUC は用量の増加に伴い増加したが、525 mg 投与例においては用量比を上回る傾向が認められた。 $T_{1/2}$  及びクリアランス (CL/F) は投与量によらずほぼ一定であった。

申請者は、525 mg 群における暴露量が 600 mg 投与例よりも高値を示した要因について、600 mg 投与例では 10 例中 7 例で体重及び投与前の血清中総 IgE 濃度に基づく推奨投与量 (0.008 mg/kg/[IU/mL]) を

<sup>1</sup> スクリーニング時の 1 年以上前にアレルギー性喘息と診断され、Global Initiative for Asthma (GINA) のステップ 2 又は 3 の治療（軽症又は中等症の喘息）を受けたことのある患者。

わずかに下回っていたのに対し、525 mg 群ではすべての被験者に対して推奨投与量を上回る用量で投与されたことから、525 mg 投与例における  $C_{max}$  及び AUC が高値を示した可能性がある旨を説明している。

表 2 外国人アレルギー性喘息患者に本剤を反復皮下投与したときの薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	例数	$C_{max}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	$T_{max}$ (day)	$AUC_{last}$ (day $\cdot\mu\text{g/mL}$ )	$T_{1/2}$ (day)	CL/F (mL/h)	Vz/F (mL)
450	12	121.9 $\pm$ 53.2	20.0 [15.0, 24.1]	4347 $\pm$ 843	19.9 $\pm$ 2.7	8.49 $\pm$ 1.84	5750 $\pm$ 904
525	8	161.2 $\pm$ 30.4	19.0 [15.0, 24.0]	6228 $\pm$ 1535	21.6 $\pm$ 2.9	6.90 $\pm$ 1.64	5176 $\pm$ 1538
600	10	148.1 $\pm$ 38.0	17.0 [15.0, 21.0]	5692 $\pm$ 1744	17.6 $\pm$ 3.8	9.18 $\pm$ 2.77	5372 $\pm$ 1314

平均値 $\pm$ 標準偏差、 $T_{max}$ は中央値 [範囲]。

血清中遊離 IgE 濃度はいずれの用量においても投与後速やかに低下し、2 回目投与後の遊離 IgE の最低血清中濃度 ( $C_{min}$ 、平均値 $\pm$ 標準偏差) は、450 mg、525 mg 及び 600 mg 投与例でそれぞれ 12.09 $\pm$ 2.30、12.18 $\pm$ 2.65 及び 16.26 $\pm$ 5.09 ng/mL であった。また、いずれの投与例においても遊離 IgE 濃度は 2 回目投与後 2~4 週間は 25 ng/mL 以下に維持された。血清中総 IgE 濃度は緩やかに上昇し、2 回目投与後 20~27 日で  $C_{max}$  に達し、2 回目投与後の総 IgE の  $C_{max}$  は、450 mg、525 mg 及び 600 mg 投与例でそれぞれ 4511 $\pm$ 1378、5243 $\pm$ 1621 及び 6058 $\pm$ 1368 ng/mL であった。

有害事象は 450 mg 投与例 91.7% (11/12 例)、525 mg 投与例 87.5% (7/8 例)、600 mg 投与例 66.7% (8/12 例) に認められ、主な事象は、頭痛 11 例 (450 mg 投与例 5 例、525 mg 投与例 3 例、600 mg 投与例 3 例)、鼻咽頭炎 7 例 (450 mg 投与例 1 例、525 mg 投与例 2 例、600 mg 投与例 4 例)、気管支炎 3 例 (450 mg 投与例 2 例、600 mg 投与例 1 例) 等であった。死亡、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は認められなかった。

副作用は 450 mg 投与例 2 例 (頭痛、外傷性血腫各 1 例)、525 mg 投与例 2 例 (下痢/悪心/嘔吐/頭痛、そう痒症各 1 例)、600 mg 投与例 2 例 (頭痛/腹痛、咽頭痛各 1 例) に認められた。

## 2) 外国人アレルギー性喘息患者を対象とした試験 (5.3.4.2-2 : CIGE025A2210 試験<2008 年 2 月~2009 年 1 月>)

成人アレルギー性喘息患者<sup>2</sup> (目標症例数 58 例<グループ 1 及びグループ 2 はそれぞれ本剤群 16 例、プラセボ群 8 例、グループ 3 は本剤群 10 例>) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、投与前の血清中総 IgE 濃度別に設定されたグループ毎の投与量換算表 (表 3~5) に基づき、グループ 1 (投与前の血清中総 IgE 濃度 : 30~300 IU/mL) 及びグループ 2 (700~2000 IU/mL) においては、本剤 225 mg、300 mg、375 mg 又はプラセボを 2 週間隔で 14 週間、若しくは本剤 150 mg、300 mg 又はプラセボを 4 週間隔で 12 週間、グループ 2 では本剤 450 mg、525 mg、600 mg 又はプラセボを 2 週間隔で 14 週間皮下投与し、治験薬投与開始前日、投与後 8 週及び 16 週時に抗原吸入を実施することと設定された。グループ 3 (300~700 IU/mL) においては、本剤 225 mg、300 mg 又は 375 mg を 2 週間隔で 6 週間皮下投与し、治験薬投与開始前日、投与後 1、2、4 及び 8 週に抗原吸入を実施することと設定された。

<sup>2</sup> 気管支拡張薬投与前の 1 秒量 ( $FEV_1$ ) の正常予測値に対する割合が 65% 以上で、喘息増悪がなかった期間が 4 週間以上であり、スクリーニング時の抗原吸入気管支誘発試験で 16 mg/mL 以下のメサコリン濃度に PC20 反応 ( $FEV_1$  の 20% の低下) を示す患者。

表3 A2210試験で使用されたグループ1の投与量換算表 (mg/回)

投与前の血清中総 IgE 濃度 (IU/mL)	体重 (kg)						
	>40~50	>50~60	>60~70	>70~80	>80~90	>90~125	>125~150
≥30~100	150	150	150	150	150	300	300
>100~200	300	300	300	300	300	225	300
>200~300	300	300	225	225	225	300	375

2週間隔投与（網掛け部分）を除き、4週間隔投与。

表4 A2210試験で使用されたグループ2の投与量換算表 (2週間隔投与) (mg/回)

投与前の血清中総 IgE 濃度 (IU/mL)	体重 (kg)						
	>40~50	>50~60	>60~70	>70~80	>80~90	>90~125	>125~150
>700~800	-	450	450	525	600	600	600
>800~900	-	450	525	600	600	600	600
>900~1000	450	525	600	600	600	600	600
>1000~1100	450	600	600	600	600	600	600
>1100~1200	525	600	600	600	600	600	600
>1200~2000	600	600	600	600	600	600	600

表5 A2210試験で使用されたグループ3の投与量換算表 (2週間隔投与) (mg/回)

投与前の血清中総 IgE 濃度 (IU/mL)	体重 (kg)			
	30~60	>60~70	>70~90	>90~150
>300~400	225	225	300	
>400~500	300	300	375	
>500~600	300	375		
>600~700	375			

空欄は投与不可。

総投与症例数 60 例（グループ 1 本剤群 18 例、グループ 2 本剤群 16 例、グループ 3 本剤群 10 例、プラセボ群 16 例）全例が安全性及び有効性解析対象集団とされ、薬物動態解析対象集団とされた。

有効性の主要評価項目である、投与後 16 週における抗原誘発気管支収縮による即時型喘息反応 (EAR、抗原吸入から 10~30 分後の 1 秒量 (FEV<sub>1</sub>) のベースラインからの最大低下率) は、表 6 のとおりであった。

表6 即時型喘息反応 (EAR)

	ベースライン	投与後 16 週	プラセボ群との差 <sup>a)</sup> [95%信頼区間]	p 値 <sup>a)</sup>
併合プラセボ群	24.8 ± 10.0 (16)	19.6 ± 9.3 (15)		
グループ 1 本剤群	32.4 ± 14.4 (18)	12.6 ± 15.4 (15)	-8.2 [-17.7, 1.3]	0.087
グループ 2 本剤群	24.2 ± 10.8 (16)	4.7 ± 7.1 (14)	-14.9 [-21.3, -8.5]	<0.001

平均値±標準偏差 (例数)

併合プラセボ群：グループ 1 及びグループ 2 のプラセボ群

EAR：抗原吸入から 10、15 及び 30 分後の FEV<sub>1</sub> のベースラインからの最大低下率 (%)

a) 投与群、ベースライン値、評価時期 (投与後 8 週及び 16 週) 及び被験者 (変量効果) を説明変数とした共分散分析モデル (閉検定手順により、検定の多重性を考慮)

グループ 1 及び 2 における血清中本薬トラフ濃度は、投与後 16 週までに定常状態に達した。血清中遊離 IgE 濃度は本剤投与後速やかに低下し、投与間隔によらずほとんどの被験者において最終投与後 2 週まで 25 ng/mL 以下に維持され、最終投与後 12 週までにベースライン濃度に近い値まで増加した。血清中総 IgE 濃度は投与後 2 週まで投与前の IgE 濃度に依存して増加し、投与期間中一定に推移した。

有害事象はグループ 1 本剤群 50.0% (9/18 例)、グループ 2 本剤群 100% (16/16 例)、グループ 3 本剤群 60.0% (6/10 例)、プラセボ群 75% (12/16 例) に認められ、主な事象は鼻咽頭炎 (グループ 1 本剤群 3

例、グループ 2 本剤群 5 例、グループ 3 本剤群 1 例、プラセボ群 4 例)、頭痛 (グループ 1 本剤群 4 例、グループ 2 本剤群 5 例、グループ 3 本剤群 1 例、プラセボ群 3 例)、結膜炎 (グループ 1 本剤群 1 例、グループ 3 本剤群 1 例、プラセボ群 2 例)、咳嗽 (グループ 1 本剤群 1 例、グループ 3 本剤群 1 例、プラセボ群 2 例) 等であった。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象はグループ 1 本剤群 1 例 (乳頭腫)、グループ 2 本剤群 1 例 (悪性黒色腫) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定され、グループ 2 本剤群の悪性黒色腫以外は消失した。中止に至った有害事象はグループ 2 本剤群 1 例 (悪性黒色腫)、プラセボ群 1 例 (喘息) に認められ、いずれもデータベース固定時には未回復であったが、治験薬との因果関係は否定された。

副作用はグループ 1 本剤群 1 例 (鼻咽頭炎/ヘルペスウイルス感染/注射部位腫脹)、グループ 2 本剤群 2 例 (口内乾燥/浮動性めまい/悪心/頭痛/味覚異常、注射部位紅斑/注入部位熱感/注入部位腫脹/そう痒症各 1 例)、プラセボ群 4 例 (注射部位腫脹/注射部位疼痛/四肢痛、頭痛、鼻咽頭炎、注射部位腫脹各 1 例) に認められた。

## (2) 小児に関連する試験

### 1) 日本人アレルギー性喘息患児を対象とした試験 (5.3.5.2-1 : CIGE025B1301 試験<2010 年 6 月~2012 年 2 月>)

既存治療で効果不十分な最重症持続型のアレルギー性喘息患児<sup>3</sup> (目標症例数 35 例) を対象に、本剤の薬物動態、薬力学、有効性及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、投与量換算表 (表 7) に基づき、本剤を 4 週間毎あるいは 2 週間毎に皮下投与することと設定され、投与期間は 24 週間と設定された。

---

<sup>3</sup> 「小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2008 (JPGL2008)」によって観察期に最重症持続型と診断された 6~15 歳のアレルギー性喘息患者のうち、①観察期開始 12 週間前、高用量吸入ステロイド (フルチカゾンプロピオン酸エステル 200 µg/日超又は相当量の吸入ステロイド<ICS>) 及び 2 剤以上の喘息治療薬 (ロイコトリエン受容体拮抗薬<LTRA>、テオフィリン薬、クロモグリク酸ナトリウム、長時間作用性 β<sub>2</sub> 刺激薬<LABA>、又は経口ステロイドのうち 2 剤以上) を使用しており、観察期開始 4 週間前同一用量で投与されている、②ICS の維持用量の倍増を 3 日間以上必要とする、又は全身性 (経口又は静注) ステロイドの投与を必要とする喘息増悪が過去に 2 回以上、③観察期最後の 14 日間に、患者日誌の記載から「毎日喘息症状が観察される」、「観察期最後の 14 日間に夜間症状が 2 日以上観察される」、「観察期最後の 14 日間に日常生活が 2 日以上障害される」のいずれかが確認され、喘息症状のコントロールが不十分であることが示されている、を満たす患者。

表7 投与量換算表 (B1301 試験) (mg/回)

投与前の血清 中総 IgE 濃度 (IU/mL)	体重 (kg)									
	≥20~ 25	>25~ 30	>30~ 40	>40~ 50	>50~ 60	>60~ 70	>70~ 80	>80~ 90	>90~ 125	>125~ 150
≥30~100	75	75	75	150	150	150	150	150	300	300
>100~200	150	150	150	300	300	300	300	300	225	300
>200~300	150	150	225	300	300	225	225	225	300	375
>300~400	225	225	300	225	225	225	300	300		
>400~500	225	300	225	225	300	300	375	375		
>500~600	300	300	225	300	300	375				
>600~700	300	225	225	300	375					
>700~800	225	225	300	375						
>800~900	225	225	300	375						
>900~1000	225	300	375							
>1000~1100	225	300	375							
>1100~1200	300	300							4 週間隔投与	
>1200~1300	300	375							2 週間隔投与	

2 週間隔投与 (網掛け部分) を除き、4 週間隔投与。

総投与症例 38 例全例が FAS (Full Analysis Set)、安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団とされた。

主要評価項目である薬物動態解析対象集団における投与後 24 週の血清中遊離 IgE 濃度 (幾何平均 [95% 信頼区間]) は 15.6 [13.8, 17.5] ng/mL であり、25 ng/mL 以下に抑制された。

副次評価項目である FAS における朝のピークフロー (PEF、平均値±標準偏差) はベースラインで 246.2±72.22 L/min、投与後 24 週で 269.3±95.59 L/min であった。探索的評価項目である FAS における喘息増悪発現頻度はベースライン (試験開始前 1 年+観察期) で 2.99 回/患者・年、治験薬投与期 24 週間で 0.92 回/患者・年であった。

有害事象は 94.7% (36/38 例) に認められ、主な事象は表 8 のとおりであった。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は 6 例 (喘息 5 例、蕁麻疹 1 例) に認められ、このうち喘息、蕁麻疹各 1 例については治験薬との因果関係は否定されなかったが、転帰は回復であった。中止に至った有害事象は認められなかった。

副作用は、26.3% (10/38 例) に認められ、主な事象は頭痛 4 例、注射部位疼痛 3 例等であった。

表 8 5%以上に認められた有害事象 (B1301 試験、38 例)

鼻咽頭炎	10 (26.3)
上気道感染	10 (26.3)
胃腸炎	8 (21.1)
喘息	8 (21.1)
気管支炎	5 (13.2)
頭痛	5 (13.2)
腹痛	4 (10.5)
口内炎	4 (10.5)
蕁麻疹	4 (10.5)
便秘	3 (7.9)
注射部位疼痛	3 (7.9)
発熱	3 (7.9)
インフルエンザ	3 (7.9)
挫傷	3 (7.9)
関節痛	3 (7.9)
注射部位紅斑	2 (5.3)
注射部位腫脹	2 (5.3)
倦怠感	2 (5.3)
咽頭炎	2 (5.3)
副鼻腔炎	2 (5.3)
食欲減退	2 (5.3)
筋肉痛	2 (5.3)
口腔咽頭痛	2 (5.3)
湿疹	2 (5.3)

例数 (%)

## 2) 外国人アレルギー性喘息患児を対象とした試験 (5.3.5.1-1 : IGE025A IA05 試験<2004 年 4 月~2008 年 1 月>)

### ① 全集団における成績

既存治療で効果不十分な中等症から重症のアレルギー性喘息患児<sup>4</sup>(目標症例数 570 例<本剤群 380 例、プラセボ群 190 例>)を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、投与量換算表 (CIGE025B1301 試験の項参照) を用いて、本剤又はプラセボを 4 週間毎あるいは 2 週間毎に皮下投与することと設定され、投与期間は 52 週間と設定された。52 週間の治験薬投与期のうち投与開始後 24 週間は、吸入ステロイド (ICS) を無作為化前の使用用量を固定用量として投与することと設定され (ステロイド固定期)、投与開始後 24 週以降の 28 週間は、National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) ガイドラインの減量基準に従って ICS の用量を 25% から 50% 減量可能と設定され、また、治験薬投与開始時の用量を超えない範囲で増量可能と設定された (ステロイド調整期)。

無作為化された 627 例 (本剤群 421 例、プラセボ群 206 例) が ITT (Intent-to-Treat) 集団とされ、GCP 不遵守の 2 施設の被験者 51 例を除いた 576 例 (本剤群 384 例、プラセボ群 192 例) が mITT 集団 (modified

<sup>4</sup> American Thoracic Society (ATS) 基準に従って 1 年以上前にアレルギー性喘息と診断された 6~11 歳の患児のうち、①スクリーニング時に National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) ガイドラインで定義される中等症から重症持続型の喘息の臨床症状と一致する病歴を有する、②スクリーニング前の 12 週間、観察期の最後の 4 週間及び無作為化時に、フルチカゾン DPI 200 µg/日以上又は相当量の ICS が使用されている、③喘息増悪に関する以下 (1) ~ (3) のいずれかの経験を有する、(1) ステロイドの全身投与 (経口又は静注) を必要とする、又は ICS の維持用量の倍増を 3 日間以上必要とする喘息増悪が過去 12 ヶ月に 2 回発現、(2) 喘息増悪が過去 24 ヶ月に 3 回発現 (3) 喘息増悪のために過去 12 ヶ月以内に集中治療室を含め入院、又は緊急治療室で治療されたことがある、④観察期最後の 4 週間に、患者日誌の記載から「観察期最後の 28 日間のうち 20 日以上で日中の喘息症状スコアが 1 以上、かつ当該期間の症状スコアの平均値が 1.5 以上」「観察期最後の 4 週間にレスキュー治療が必要な喘息症状により夜間に目覚めた回数が 4 回超、平均回数として週 1 回を超える」のいずれかが確認され、喘息症状のコントロールが不十分であることが示されている、を満たす患者。

ITT) とされ、有効性解析対象集団とされた。無作為化されずに治験薬が投与された 1 例 (プラセボ群) を含む総投与症例数 628 例 (本剤群 421 例、プラセボ群 207 例) が安全性解析対象集団とされた。

有効性の主要評価項目である mITT 集団におけるステロイド固定期の喘息増悪<sup>5</sup>発現頻度は、表 9 のとおりであり、プラセボ群と本剤群の対比較において統計学的に有意な差が認められた。また、副次評価項目である治験薬投与期 (52 週間) の喘息増悪発現頻度は本剤群 0.78 回、プラセボ群 1.36 回であり、喘息増悪発現頻度の比 [95%信頼区間] は 0.573 [0.453, 0.725] であった。

表 9 ステロイド固定期 (24 週間) の喘息増悪発現頻度 (mITT 集団)

	本剤群 (384 例)	プラセボ群 (192 例)
期間あたりの喘息増悪発現頻度	0.45	0.64
喘息増悪発現頻度の比 [95%信頼区間]	0.693 [0.533, 0.903]	
p 値 <sup>a)</sup>	0.007	

a) 投与群、投与スケジュール、国及び増悪回数 (ベースライン) を因子、観察期間 (対数) をオフセット変数とし、過分散を調整したポアソン分布 (log リンク) を仮定した一般化線形モデル (ポアソン回帰モデル)

また、薬力学に関する評価項目である投与後 24 週の血清中遊離 IgE 濃度 (幾何平均 [95%信頼区間]) は 15.0 [14.1, 15.9] ng/mL であり、25 ng/mL 以下に抑制された。

有害事象は、本剤群 90.3% (380/421 例)、プラセボ群 93.7% (194/207 例) に認められ、主な事象は表 10 のとおりであった。

表 10 いずれかの群で 5%以上に発現が認められた有害事象 (治験薬投与期)

	本剤群 (421 例)	プラセボ群 (207 例)
鼻咽頭炎	117 (27.8)	56 (27.1)
副鼻腔炎	70 (16.6)	39 (18.8)
上気道感染	69 (16.4)	46 (22.2)
発熱	59 (14.0)	20 (9.7)
頭痛	58 (13.8)	33 (15.9)
インフルエンザ	51 (12.1)	28 (13.5)
咳嗽	44 (10.5)	25 (12.1)
気管支炎	37 (8.8)	29 (14.0)
咽頭炎	36 (8.6)	18 (8.7)
アレルギー性鼻炎	35 (8.3)	19 (9.2)
ウイルス性上気道感染	34 (8.1)	26 (12.6)
嘔吐	34 (8.1)	24 (11.6)
咽喉頭疼痛	33 (7.8)	16 (7.7)
鼻炎	25 (5.9)	20 (9.7)
腹痛	23 (5.5)	12 (5.8)
ウイルス性胃腸炎	23 (5.5)	7 (3.4)
耳感染	22 (5.2)	11 (5.3)
下痢	20 (4.8)	13 (6.3)
胃腸炎	19 (4.5)	15 (7.2)
レンサ球菌性咽頭炎	19 (4.5)	13 (6.3)
肺炎	15 (3.6)	13 (6.3)
扁桃炎	7 (1.7)	11 (5.3)

例数 (%)

<sup>5</sup> 全身性 (経口又は静注) ステロイドの投与を 3 日間必要とする、又は ICS の維持用量の増量 (2 倍量) を 3 日間以上必要とする喘息症状の悪化とされ、以下の事項を少なくともひとつ満たすことと定義された。

- ① ピークフロー (PEF) 又は FEV<sub>1</sub> が自己最良値の 60%未満
- ② 短時間作用性 β<sub>2</sub> 刺激薬 (SABA) 吸入後の PEF 又は FEV<sub>1</sub> 値が自己最良値の 60~80%
- ③ PEF が自己最良値に比べて 20%以上低下した日が、(連続した 3 日間のうち) 2 日以上
- ④ 24 時間のレスキュー薬の使用回数が連続した 3 日間で 2 日以上 50%を超えて増加
- ⑤ 喘息増悪発現前の 7 日間に、レスキュー薬が必要な夜間症状を伴う睡眠障害が 2 日以上
- ⑥ その他、臨床的に重要な理由

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象（喘息増悪を除く）は、本剤群 4.0%（17/421 例）、プラセボ群 8.2%（17/207 例）に認められ、主な事象は肺炎（本剤群 3 例、プラセボ群 6 例）、虫垂炎（本剤群 3 例、プラセボ群 1 例）等であり、本剤群のチック 1 例を除き、治験薬との因果関係は否定された。中止に至った有害事象は、本剤群 2 例（気管支炎、頭痛各 1 例）、プラセボ群 1 例（髄芽腫）に認められ、本剤群の頭痛 1 例を除き、治験薬との因果関係は否定された。

副作用は、本剤群 6.9%（29/421 例）、プラセボ群 6.8%（14/207 例）に認められ、主な事象は頭痛（本剤群 1.7%＜7/421 例＞、プラセボ群 2.4%＜5/207 例＞）、紅斑（本剤群 1.4%＜6/421 例＞、プラセボ群 1.0%＜2/207 例＞）等であった。

## ② Japan Target Population（JAT）集団における成績（参考資料 5.3.5.3-1、5.3.5.3-2）

海外IGE025A IA05 試験は、          成人における適応に基づき中等症～重症のアレルギー性喘息患児が対象とされており、国内での本剤の適用患者（既存治療によっても喘息症状をコントロールできない難治の患者）と比較して重症度の低い患者も含まれていたことから、事後的に、国内の適用患者に合致する部分集団（JAT集団）<sup>6</sup>が国内CIGE025B1301 試験計画時に設定され、JAT集団における本剤の有効性及び安全性が検討された。

164 例（本剤群 114 例、プラセボ群 50 例）が安全性解析対象集団とされ、159 例（本剤群 111 例、プラセボ群 48 例）が JAT-mITT 集団及び有効性解析対象集団とされた。

有効性の主要評価項目であるステロイド固定期の喘息増悪<sup>5</sup> 発現頻度は、本剤群で 0.73 回、プラセボ群で 1.15 回であり、喘息増悪発現頻度の比 [95%信頼区間] は 0.638 [0.421, 0.966] であった。また、治験薬投与期（52 週間）の喘息増悪発現頻度は本剤群 1.29 回、プラセボ群 2.38 回であり、喘息増悪発現頻度の比 [95%信頼区間] は 0.541 [0.366, 0.799] であった。

有害事象は、本剤群 93.0%（106/114 例）、プラセボ群 94.0%（47/50 例）に認められ、主な有害事象は表 11 のとおりであった。

<sup>6</sup> JAT 集団は、本邦の既存治療によっても喘息症状をコントロールできない難治の患者に相当する「JPGL2012 においてステップ 4 に相当する治療を受けているにもかかわらず、ステップ 3 及びステップ 4 に該当する喘息症状が残存する患者」に合致する集団として、「ICS（フルチカゾンプロピオン酸エステル 200 µg/日超又は相当量）及び 2 剤以上の喘息治療薬＜LABA、LTRA、テオフィリン薬、クロモグリク酸ナトリウム、経口ステロイドのうち 2 剤以上＞が使用されている患者」と定義された。

表 11 いずれかの群で5%以上に認められた有害事象（治験薬投与期、JAT 集団）

	本剤群（114 例）	プラセボ群（50 例）
鼻咽頭炎	39 (34.2)	18 (36.0)
上気道感染	31 (27.2)	19 (38.0)
副鼻腔炎	27 (23.7)	12 (24.0)
咳嗽	19 (16.7)	10 (20.0)
発熱	19 (16.7)	5 (10.0)
嘔吐	16 (14.0)	7 (14.0)
頭痛	15 (13.2)	8 (16.0)
口腔咽頭痛	14 (12.3)	8 (16.0)
気管支炎	13 (11.4)	6 (12.0)
咽頭炎	12 (10.5)	1 (2.0)
レンサ球菌性咽頭炎	11 (9.6)	4 (8.0)
鼻閉	10 (8.8)	6 (12.0)
鼻漏	10 (8.8)	5 (10.0)
胃腸炎	9 (7.9)	4 (8.0)
ウイルス性胃腸炎	8 (7.0)	2 (4.0)
中耳炎	8 (7.0)	2 (4.0)
鼻炎	7 (6.1)	7 (14.0)
ウイルス性上気道感染	7 (6.1)	7 (14.0)
発疹	7 (6.1)	4 (8.0)
上腹部痛	7 (6.1)	3 (6.0)
ウイルス感染	7 (6.1)	2 (4.0)
下痢	6 (5.3)	4 (8.0)
耳感染	6 (5.3)	4 (8.0)
アレルギー性鼻炎	6 (5.3)	4 (8.0)
急性副鼻腔炎	6 (5.3)	3 (6.0)
腹痛	6 (5.3)	2 (4.0)
インフルエンザ	6 (5.3)	2 (4.0)
蕁麻疹	5 (4.4)	3 (6.0)
胃食道逆流性疾患	4 (3.5)	5 (10.0)
アレルギー性結膜炎	3 (2.6)	3 (6.0)
胸痛	3 (2.6)	3 (6.0)
眼部腫脹	2 (1.8)	3 (6.0)
結膜炎	1 (0.9)	3 (6.0)
インフルエンザ様疾患	1 (0.9)	3 (6.0)

例数 (%)

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象（喘息増悪を除く）は、本剤群 3 例（チック、虫垂炎/関節臼/上肢骨折、RS ウイルス感染各 1 例）、プラセボ群 3 例（肺炎、妊娠、十二指腸潰瘍各 1 例）に認められ、本剤群のチック 1 例を除き、治験薬との因果関係は否定された。中止に至った有害事象は、本剤群 1 例（頭痛）に認められ、治験薬との因果関係が疑われるとされたが、治験薬の中止及び薬物療法により消失した。

副作用は、本剤群 6.1%（7/114 例）、プラセボ群 4.0%（2/50 例）に認められ、最も多く認められた事象は頭痛（本剤群 2.6%＜3/114 例＞、プラセボ群 2.0%＜1/50 例＞）であった。

### 3) 外国人アレルギー性喘息患児を対象とした試験 (5.3.5.1-3 : 010C 試験＜1998 年 2 月～1999 年 4 月＞、5.3.5.2-2 : 010E 試験＜1998 年 2 月～1999 年 10 月＞、5.3.5.2-3 : 010E1 試験＜1999 年 8 月～2003 年 2 月＞)

中等症から重症のアレルギー性喘息患児<sup>7</sup>（目標症例数 324 例＜本剤群 216 例、プラセボ群 108 例＞）

<sup>7</sup> ATS 基準に従って 1 年以上前にアレルギー性喘息と診断された 6～12 歳の患児のうち、①ベースライン FEV<sub>1</sub> の正常予測値に対する割合が 60%以上、②ランダム化前の 3 ヶ月以上、ジプロピオン酸ベクロメタゾン（BDP）168～420 μg/日相当量以上の ICS 及び日常的あるい

を対象に、本剤の安全性、忍容性及び有効性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

二重盲検期（010C試験）における用法・用量は、投与量換算表（表 12）を用いて、本剤又はプラセボを4週間毎あるいは2週間毎に皮下投与することと設定され、投与期間は28週間と設定された。28週間の治験薬投与期のうち投与開始後16週間は、ジプロピオン酸ベクロメタゾン（BDP）を固定用量で投与することと設定され（ステロイド固定期）、投与開始16週以降は、最初の6～8週間でBDPを減量<sup>8</sup>し、少なくとも最後の4週間は喘息のコントロールに要する最低用量を維持することと設定された（ステロイド減量期）。なお、二重盲検期を完了した両群の被験者を対象に、非盲検下で本剤を二重盲検期と同一の投与量、投与間隔で24週間継続投与する010E試験が実施された。さらに、010E試験を完了した被験者を対象に、3年間の非盲検試験として010E1試験が実施された。

表 12 投与量換算表（010C試験）（mg/回）

投与前の血清 中総 IgE 濃度 (IU/mL)	体重 (kg)					
	≥20～30	>30～40	>40～50	>50～60	>60～70	>70～90
>30～100	150	150	150	150	150	150
>100～200	150	150	300	300	300	300
>200～300	150	300	300	300	225	225
>300～400	300	300	225	225	225	300
>400～500	300	225	225	300	300	375
>500～600	300	225	300	300	375	
>600～700	225	225	300	375		
>700～800	225	300	375			
>800～900	225	300	375			
>900～1000	300	375				
>1000～1100	300	375				
>1100～1200	300				4週間毎投与	
>1200～1300	375				2週間毎投与	

2週間隔投与（網掛け部分）を除き、4週間隔投与。

無作為化された総投与症例数 334 例（本剤群 225 例、プラセボ群 109 例）全例が ITT 集団及び安全性解析対象集団とされ、有効性解析対象集団とされた。309 例が 010E 試験に移行し、010E 試験を完了した 298 例中 188 例が 010E1 試験に移行した。

010C 試験において、有害事象は、本剤群 89.3%（201/225 例）、プラセボ群 87.2%（95/109 例）に認められ、主な事象は表 13 のとおりであった。

は必要に応じて使用している気管支拡張薬による治療で喘息が十分にコントロールされている、③観察期前の4週間以上喘息症状が安定している（日常的に使用している喘息薬に大きな変更がない、ステロイドによるレスキュー治療を要する急性の喘息増悪がない）、を満たす患者。

<sup>8</sup> 喘息が寛解するか又はコントロール不十分となるまで2週間毎に約25%ずつ減量することと設定された。

表 13 いずれかの群で 5%以上に発現が認められた有害事象 (010C 試験)

	本剤 2 週間隔投与 (76 例)	プラセボ 2 週間隔投与 (35 例)	本剤 4 週間隔投与 (149 例)	プラセボ 4 週間隔投与 (74 例)	本剤全体 (225 例)	プラセボ全体 (109 例)
上気道感染	27 (35.5)	13 (37.1)	51 (34.2)	26 (35.1)	78 (34.7)	39 (35.8)
頭痛	26 (34.2)	12 (34.3)	55 (36.9)	21 (28.4)	81 (36.0)	33 (30.3)
咽頭炎	18 (23.7)	8 (22.9)	40 (26.8)	18 (24.3)	58 (25.8)	26 (23.9)
ウイルス感染	15 (19.7)	8 (22.9)	41 (27.5)	17 (23.0)	56 (24.9)	25 (22.9)
副鼻腔炎	12 (15.8)	4 (11.4)	26 (17.4)	18 (24.3)	38 (16.9)	22 (20.2)
発熱	7 (9.2)	5 (14.3)	32 (21.5)	11 (14.9)	39 (17.3)	16 (14.7)
咳嗽	11 (14.5)	4 (11.4)	19 (12.8)	15 (20.3)	30 (13.3)	19 (17.4)
腹痛	7 (9.2)	5 (14.3)	21 (14.1)	8 (10.8)	28 (12.4)	13 (11.9)
鼻炎	11 (14.5)	4 (11.4)	13 (8.7)	8 (10.8)	24 (10.7)	12 (11.0)
中耳炎	7 (9.2)	1 (2.9)	12 (8.1)	6 (8.1)	19 (8.4)	7 (6.4)
嘔吐	2 (2.6)	5 (14.3)	13 (8.7)	4 (5.4)	15 (6.7)	9 (8.3)
外傷	9 (11.8)	0 (0)	8 (5.4)	3 (4.1)	17 (7.6)	3 (2.8)
耳痛	5 (6.6)	0 (0)	10 (6.7)	4 (5.4)	15 (6.7)	4 (3.7)
捻挫と挫傷	4 (5.3)	4 (11.4)	7 (4.7)	1 (1.4)	11 (4.9)	5 (4.6)
耳感染 NOS	5 (6.6)	3 (8.6)	6 (4)	2 (2.7)	11 (4.9)	5 (4.6)
消化不良	4 (5.3)	0 (0)	9 (6)	2 (2.7)	13 (5.8)	2 (1.8)
発疹	1 (1.3)	2 (5.7)	9 (6)	3 (4.1)	10 (4.4)	5 (4.6)
損傷	2 (2.6)	1 (2.9)	11 (7.4)	0 (0)	13 (5.8)	1 (0.9)
関節痛	5 (6.6)	1 (2.9)	6 (4.0)	1 (1.4)	11 (4.9)	2 (1.8)
背部痛	4 (5.3)	1 (2.9)	5 (3.4)	3 (4.1)	9 (4.0)	4 (3.7)
骨折	1 (1.3)	0 (0)	4 (2.7)	4 (5.4)	5 (2.2)	4 (3.7)
呼吸障害	3 (3.9)	2 (5.7)	1 (0.7)	0 (0)	4 (1.8)	2 (1.8)
結膜炎	1 (1.3)	3 (8.6)	2 (1.3)	0 (0)	3 (1.3)	3 (2.8)
アレルギー反応	1 (1.3)	3 (8.6)	1 (0.7)	1 (1.4)	2 (0.9)	4 (3.7)
後鼻漏	1 (1.3)	2 (5.7)	2 (1.3)	1 (1.4)	3 (1.3)	3 (2.8)

例数 (%)

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象（喘息増悪を除く）は、本剤群 4 例（損傷、耳感染 NOS、胃炎、虫垂炎各 1 例）、プラセボ群 4 例（骨折 2 例、上気道感染、肺炎各 1 例）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。中止に至った有害事象は、本剤群 1 例（蕁麻疹）、プラセボ群 1 例（骨折）に認められ、本剤群の蕁麻疹 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

副作用は、本剤群 6.2% (14/225 例)、プラセボ群 0.9% (1/109 例) に認められ、主な事象は、蕁麻疹（本剤群 3 例）、傾眠（本剤群 2 例）等であった。

有効性の評価項目である ITT 集団における治験薬投与期終了時の ICS のベースラインからの減量率（中央値）は、プラセボ群 66.7%、本剤群 100% であり、統計学的に有意な差が認められた [p = 0.001、投与スケジュールを層別因子とした一般化 Cochran-Mantel-Haenszel 検定]。

### (3) 母集団薬物動態—薬理効果 (PK-PD) 解析 (外国人モデル : 5.3.3.5-2)

外国人健康成人及びアレルギー性喘息患者を対象とした臨床試験 (008、009、011、CIGE025A2204、CIGE025A2208、CIGE025A2210、CIGE025A2306) 及び外国人アレルギー性喘息患児を対象とした臨床試験 (IGE025A IA05 及び 010 試験) から得られた 2907 例、血清中本薬濃度 9797 測定点、総 IgE 濃度 16916 測定点及び遊離 IgE 濃度 9268 測定点を用いて、PK-PD 解析 (NONMEM version VII) (外国人モデル) が実施された。基本モデルとして、血清中本薬、遊離 IgE 及び本薬-IgE 複合体の 3 要素から構成される PK-PD モデルが用いられた。

共変量探索の結果<sup>9</sup>、体重、投与前の血清中総IgE濃度、性別、人種及び年齢（12歳未満）が選択されたが、性別、人種及び年齢（12歳未満）は体重及び投与前の血清中総IgE濃度以上に臨床影響を与える共変量ではないと考えられた。最終モデルにおけるPK-PDパラメータ〔95%信頼区間〕及び個体間変動は表14のとおりであり、血清中本薬、総IgE及び遊離IgE濃度の残差変動はそれぞれ25、28及び29%であった。

外国人モデルを基に、日本人アレルギー性喘息患者を対象とした臨床試験（CIGE025A1304、CIGE025A1307及びCIGE025B1301試験）のデータを加え、3229例、血清中本薬濃度10868測定点、総IgE濃度18313測定点及び遊離IgE濃度10221測定点を用いて、PK-PD解析（併合モデル）が実施された。

共変量として、外国人モデルに組み入れられた体重及び投与前血清中総IgE濃度等に加え、各種PK-PDパラメータに対する人種（日本人）及び年齢（12歳未満の日本人）の影響が検討され、血清中遊離本薬のクリアランス、血清中本薬-IgE複合体のクリアランス、遊離本薬の分布容積及び平衡定数に対して人種（日本人）、並びに遊離本薬の分布容積及び平衡定数に対して年齢（12歳未満の日本人）が選択された。最終モデルより推定された外国人母集団パラメータと日本人母集団パラメータは表14のとおりであり、最終モデルにおける血清中本薬、総IgE及び遊離IgE濃度の残差変動はそれぞれ25、28及び28%であった。

表14 最終モデルにおける母集団PK-PDパラメータ及び個体間変動

	CL <sub>w</sub> /f (L/d)	CL <sub>E</sub> /f (L/d)	CL <sub>C</sub> /f (L/d)	V <sub>w</sub> /f (L)	V <sub>C</sub> /f (L)	K <sub>D</sub> (nM)	R <sub>E</sub> (µg/d)	ka (/d)
外国人パラメータ <sup>a)</sup> (外国人モデル <sup>d)</sup> )	0.202 [0.192, 0.212] 35%	2.07 [1.78, 2.36] 20%	0.461 [0.400, 0.522] 18%	8.12 [7.87, 8.37] 27%	1.99 [1.56, 2.42] 126%	1.53 [1.43, 1.63] 23%	684 [589, 779] 26%	0.665 [0.408, 0.922] 119%
外国人パラメータ <sup>a)</sup> (併合モデル <sup>d)</sup> )	0.200 [0.190, 0.210] 34%	1.98 [1.73, 2.23] 27%	0.442 [0.388, 0.496] 19%	8.08 [7.85, 8.32] 25%	1.90 [1.55, 2.25] 19%	1.53 [1.44, 1.62] 22%	655 [571, 739] 127%	0.635 [0.415, 0.855] 125%
日本人パラメータ <sup>a)</sup> (併合モデル <sup>d)</sup> )	0.225 [0.210, 0.241] 34%	1.98 [1.73, 2.23] 27%	0.499 [0.434, 0.565] 19%	6.83 [6.46, 7.19] 25%	1.90 [1.55, 2.25] 19%	1.24 [1.16, 1.32] 22%	655 [571, 739] 127%	0.635 [0.415, 0.855] 125%
日本人小児パラメータ <sup>b)</sup> (併合モデル <sup>d)</sup> )	-	-	-	8.07 [7.33, 8.82] 25%	-	1.74 [1.53, 1.97] 22%	-	-

上段：PK-PDパラメータ（平均値）、中段：PK-PDパラメータ（95%信頼区間）、下段：個体間変動（CV%）、-：日本人成人と共通

CL<sub>w</sub>/f：血清中遊離本薬のクリアランス、CL<sub>E</sub>/f：血清中遊離IgEのクリアランス、CL<sub>C</sub>/f：血清中本薬-IgE複合体のクリアランス、V<sub>w</sub>/f：血清中遊離本薬の分布容積、V<sub>C</sub>/f：血清中本薬-IgE複合体の分布容積、K<sub>D</sub>：本薬とIgEの平衡定数、R<sub>E</sub>：IgE生成速度、ka：吸収速度定数。体重70kg、投与前の血清中総IgE濃度365ng/mLの場合の値を示している。a)12歳以上、b)12歳未満、c)外国人モデル：外国人のみを対象に解析した際の母集団平均の推定値、d)併合モデル：日本人と外国人の併合解析後のそれぞれの民族の母集団平均の推定値。

#### (4) 海外コホート研究（参考資料5.3.6-2、5.3.6-5：Q2948g試験<20■■年■■月～20■■年■■月>）

中等症から重症のアレルギー性喘息患者（目標症例数7500例<本剤群5000例、対照群2500例>）を対象に、本剤の長期投与時の安全性を検討するため、コホート研究が実施された。

調査対象集団<sup>10</sup>は、中等症から重症のアレルギー性喘息と診断された12歳以上の患者のうち、本剤群については、組入れ時に本剤投与中である又は組入れ後30日以内に本剤投与を開始した集団、対照群については、組入れ時又は組入れ前に本剤を投与していない集団と設定され、観察期間は5年間と設定された。

<sup>9</sup> 共変量として、血清中遊離本薬のクリアランス（CL<sub>w</sub>/f）、血清中遊離IgEのクリアランス（CL<sub>E</sub>/f）、血清中本薬-IgE複合体のクリアランス（CL<sub>C</sub>/f）、血清中遊離本薬の分布容積（V<sub>w</sub>/f）、血清中本薬-IgE複合体の分布容積（V<sub>C</sub>/f）、本薬とIgEの平衡定数（K<sub>D</sub>）及びIgE生成速度（R<sub>E</sub>）に対する投与前の血清中総IgE濃度、体重、BMI、人種、性別及び年齢（12歳未満）の影響が検討された。

<sup>10</sup> スクリーニング前2週間に喘息増悪のためにステロイドの全身投与を開始又は増量、ICSの2倍以上の増量、集中治療室での治療若しくは入院した患者は除外された。

調査対象集団とされた 7857 例（本剤群 5007 例、対照群 2829 例）のうち、悪性腫瘍については、本剤群 5007 例中 295 件、対照群 2829 例中 190 件で発現しており、観察期間当たりの発現率 [95%信頼区間]（以下同様）は本剤群 16.01/1000 人・年 [14.22, 17.93]、対照群 19.07/1000 人・年 [16.46, 21.98] であった。動脈血栓塞栓イベントについては、本剤群 5007 例中 115 件、対照群 2829 例中 51 件で発現しており、観察期間当たりの発現率は本剤群 7.52/1,000 人・年 [6.21, 9.03]、対照群 5.12/1000 人・年 [3.81, 6.73] であった。申請者は、動脈塞栓イベントについては本剤群において発現率が高かったものの、コックス比例ハザードモデル解析における本剤群の対照群に対する動脈血栓塞栓イベントのハザード比 [95%信頼区間] は 1.47 [1.02, 2.18]、潜在的交絡因子により調整したハザード比は 1.32 [0.91, 1.91] であり、交絡因子により調整されたハザード比では本剤による動脈血栓塞栓イベントリスクの上昇は認められなかったことから、本剤と動脈血栓塞栓イベントリスクの上昇との関連は示唆されていない旨を説明している。

## <審査の概略>

### (1) 1 回当たりの用量の追加及び投与間隔の変更について

申請者は、1 回当たりの用量の追加及び投与間隔の変更が必要となった経緯、新たな投与量換算表で設定される用法・用量における有効性及び安全性について、以下のように説明している。

#### 1) 1 回当たりの用量の追加及び投与間隔の変更の経緯について

喘息患者の IgE 濃度はアレルギー疾患の中でも比較的高値であり、特に小児で高い傾向があるが (Wittig HJ et al. *J Allergy Clin Immunol.* 66: 305-313, 1980)、既承認の投与量換算表で対応可能な範囲は限られており、血清中総 IgE 濃度が 700 IU/mL を超える場合、また、血清中総 IgE 濃度が 700 IU/mL 以下であっても体重が 60 kg を超える場合には、本剤の適用が不可となる患者が存在する。国内の報告 (Fukutomi Y et al. *Clin Exp Allergy.* 42: 738-746, 2012) に基づき算出した、陽性抗原が特定されている難治性喘息患者に対する既承認の投与量換算表の適用率は ■■■% であり、■■■% の患者で IgE 濃度が高いために投与量換算表の適用外であった。また、700 IU/mL を超える血清中総 IgE 濃度の患者に本剤を投与した事例も報告されており (山本傑ら. *日本呼吸器学会雑誌*. 1 Suppl: 188, 2012、Asai N et al. *J Bras Pneumol.* 37: 567-570, 2011)、現在実施中の特定使用成績調査 (全例調査) においても、既承認の投与量換算表では適用外である高 IgE 患者への投与が、7.9% (116/1463 例) で認められた (データカットオフ日: 2011 年 12 月末 <中間集計>)。

また、小児ではアレルギー性喘息の割合が高く、患児の IgE 濃度も高いことが知られていること (Wittig HJ et al. *J Allergy Clin Immunol.* 66: 305-313, 1980、馬場実. *小児気管支喘息*. p.47, 1985、島津伸一郎ら. *アレルギーの領域*. 2: 62-67, 1995)、及び成人と比較して体重が軽いことを考慮し、国内外のアレルギー性喘息患児を対象とした臨床試験 (国内 CIGE025B1301 試験、海外 IGE025A IA05 試験等) においては、拡大した投与量換算表 (投与可能な体重の下限は 20 kg まで、血清中総 IgE 濃度の上限は 1300 IU/mL まで <提出された資料の概略> の項参照) に基づき試験を実施したが、The Epidemiology and Natural History of Asthma: Outcomes and Treatment Regimen (TENOR 試験) (Dolan CM et al. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 92: 32-39, 2004) のデータに基づき算出した、陽性抗原が特定されている重症又は難治性喘息患児に対する投与量換算表の適用率は ■■■% であり、■■■% の患者で IgE 濃度が高いために依然として投与量換算表の適用外であったことから、患児を対象とした臨床試験で設定した投与量換算表においても適用可能な喘息患者の範囲は限定的と考えた。

以上より、小児への適用も考慮して、投与可能な血清中総 IgE 濃度の上限を 1500 IU/mL まで拡大する

こととし、これに対応可能な1回当たりの投与量として、450 mg、525 mg 及び 600 mg を追加することとした。また、患者の通院負担の軽減を目的として、既承認の投与量換算表中の本剤 225 mg 及び 300 mg の2週間隔投与の一部について、1回当たりの投与量をそれぞれ 450 mg 及び 600 mg とし、投与間隔を4週に変更することとした。

## 2) 新たな投与量換算表で設定される用法・用量の有効性及び安全性について

今般の申請に伴い拡大される投与量換算表部分についても、既承認の投与量換算表と同様に、血清中遊離 IgE 濃度を目標値である 25 ng/mL 以下まで低下させるための臨床推奨用量である 0.008 mg/kg/[IU/mL]の2週間隔皮下投与、又は0.016 mg/kg/[IU/mL]の4週間隔皮下投与を満たし、かつ、カニクイザルを用いた単回静脈内投与毒性試験における無毒性量 200 mg/kg (初回申請時の審査報告書参照)の1/10である20 mg/kg 未満となるよう設定している。

1回当たりの用量の追加について、海外臨床試験 (CIGE025A2208、CIGE025A2210) において、高濃度の投与前血清中総 IgE 濃度 (700~2000 IU/mL) を有する成人患者に対して、投与量換算表に基づき1回当たり本剤 450、525 又は 600 mg を投与したところ、血清中遊離 IgE 濃度は 25 ng/mL 以下に抑制され、かつ即時型喘息反応について、プラセボ群と本剤群との対比較において統計学的に有意な差が認められたことから (<提出された資料の概略>の項参照)、外国人アレルギー性喘息患者において当該用法・用量は既承認の用法・用量と同様の有効性が示されると考えた。さらに、日本人及び外国人併合データを用いた PK-PD 解析 (併合モデル) を用いたシミュレーションにより、本申請に伴い1回当たりの投与量が増加するセルにおける薬物動態及び薬力学を検討したところ、定常状態における  $C_{max}$  (中央値) の範囲は外国人で 103.5~387.7 µg/mL、日本人で 94.9~340.7 µg/mL であり、日本人でわずかに低い傾向が認められたものの、血清中遊離 IgE 濃度 (中央値) は日本人及び外国人のいずれにおいても 10 ng/mL 付近まで低下すると予測され、日本人と外国人の PK-PD に大きな違いはないと考えられたことから、日本人アレルギー性喘息患者においても当該用法・用量を適用することは妥当と考えた。

本申請に伴い投与間隔が変更となるセルについても、併合モデルに基づくシミュレーションの結果、血清中遊離 IgE 濃度 (中央値) は、日本人及び外国人のいずれにおいても、10 ng/mL 付近まで低下すると予測されたことから、日本人及び外国人アレルギー性喘息患者のいずれにおいても当該用法・用量は既承認の用法・用量と同様に有効性を示すと考えた。

また、併合モデルに基づく、追加・変更されるセルにおける日本人の血清中本薬濃度推移のシミュレーションの結果、体重が 30~40 kg、投与前血清中総 IgE 濃度が 1300~1500 IU/mL の患者に 525 mg を2週間隔投与した場合に、血清中本薬濃度が最も高値を示すと予測されたが、当該セルの定常状態における  $C_{max}$  の95%信頼区間の上限値は 673.8 µg/mL であり、この値はカニクイザル及びチンパンジーの毒性試験成績に基づく薬力学的検討により推測された血小板数減少の  $IC_{50}$  (成熟動物で 2810±312 µg/mL、幼若動物で 1290±111 µg/mL) を下回っていたことから、今般の投与量換算表の拡大及び変更に伴い安全性のリスクが増加する可能性は低いと考えた。

さらに、高用量投与時の安全性について、1回当たりの用量の追加及び投与間隔の変更に関する安全性を評価した海外臨床試験5試験 (プラセボ対照試験3試験<sup>11</sup>、非盲検非対照試験2試験<sup>12</sup>) の併合データ

<sup>11</sup> CIGE025A2210 試験、Q4577g 試験、Q0694g 試験

<sup>12</sup> CIGE025A2208 試験、Q0673g 試験

(以下、高用量試験併合データ)に基づき検討したところ、600 mg以上での有害事象発現率が600 mg未満に比べて3%以上高い事象は表15のとおりであり、事象のほとんどは軽度又は中等度であったこと、併合データにおいて死亡は認められず、重篤な有害事象の発現についても治験薬との因果関係は否定されたこと等から、本剤高用量投与時の安全性プロファイルは既承認の用量と同様であり、新たな安全性のリスクは示唆されていないと考えた。

表15 高用量試験併合データにおける有害事象発現率 (600 mg 未満に比べて600 mg 以上での発現率が3%以上高い事象)

	1回当たりの最大投与量	
	600 mg 以上 (87 例)	600 mg 未満 (317 例)
蕁麻疹	8 (9.2)	10 (3.2)
頭痛	30 (34.5)	95 (30.0)
鼻咽頭炎	19 (21.8)	56 (17.7)
口腔ヘルペス	5 (5.7)	6 (1.9)

例数 (%)

機構は、国内臨床試験において1回当たり375 mgを超える用量での本剤の投与経験はないことから、特に血清中本薬濃度との関連が示唆されている血小板数減少及びそれに伴う出血等の事象、12歳以上の患者を対象とした海外の前向きコホート研究(Q2948g試験)において対照群に比べ本剤群で発現頻度が高い傾向が認められた(ハザード比1.47、95%信頼区間[1.04, 2.08])動脈血栓塞栓イベントについて、用量依存的に発現率や重症度が上昇する傾向が認められていないか検討し、日本人に1回当たり600 mgまでの高用量を投与した場合の安全性を担保し得るか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

高用量試験併合データに基づき、本剤投与との関連が示唆されている血小板数減少、出血、及び動脈血栓塞栓イベントに関連する有害事象について評価したところ、1回当たりの最大投与量別の有害事象発現率及び4週間当たりの暴露量別の有害事象発現率は表16及び表17のとおりであった。

表16 1回当たりの最大投与量別の有害事象発現率

	375 mg 以下 (239 例)	375 mg 超 450 mg 以下 (37 例)	450 mg 超 525 mg 以下 (33 例)	525 mg 超 600 mg 以下 (55 例)	600 mg 超 (40 例)
血小板数減少	0	0	0	0	0
出血等の関連事象	21 (8.8)	3 (8.1)	3 (9.1)	0	8 (20.0)
挫傷	7 (2.9)	1 (2.7)	1 (3.0)	0	3 (7.5)
鼻出血	6 (2.5)	1 (2.7)	1 (3.0)	0	1 (2.5)
注射部位血腫	2 (0.8)	0	0	0	1 (2.5)
血便排泄	1 (0.4)	0	0	0	2 (5.0)
不正子宮出血	2 (0.8)	0	0	0	0
月経過多	1 (0.4)	0	0	0	0
血性分泌物	1 (0.4)	0	0	0	0
結膜出血	1 (0.4)	0	0	0	0
膣出血	1 (0.4)	0	0	0	0
喀血	0	0	0	0	1 (2.5)
直腸出血	0	0	0	0	1 (2.5)
注入部位血腫	0	0	1 (3.0)	0	0
外傷性血腫	0	1 (2.7)	0	0	0
動脈血栓塞栓イベント	0	0	0	0	0

例数 (%)

表17 4週間当たりの暴露量別の有害事象発現率

	300 mg 以下 (102 例)	300 mg 超 750 mg 以下 (91 例)	750 mg 超 1200 mg 以下 (99 例)	1200 mg 超 (38 例)
血小板数減少	0	0	0	0
出血等の関連事象	12 (11.8)	8 (8.8)	6 (6.1)	8 (21.1)
挫傷	4 (3.9)	3 (3.3)	2 (2.0)	3 (7.9)
血便排泄	0	1 (1.1)	0	2 (5.3)
鼻出血	4 (3.9)	1 (1.1)	2 (2.0)	1 (2.6)
注射部位血腫	1 (1.0)	1 (1.1)	0	1 (2.6)
喀血	0	0	0	1 (2.6)
直腸出血	0	0	0	1 (2.6)
注入部位血腫	0	0	1 (1.0)	0
外傷性血腫	0	0	1 (1.0)	0
不正子宮出血	1 (1.0)	1 (1.1)	0	0
血性分泌物	0	1 (1.1)	0	0
月経過多	0	1 (1.1)	0	0
結膜出血	1 (1.0)	0	0	0
腔出血	1 (1.0)	0	0	0
動脈血栓塞栓イベント	0	0	0	0

例数 (%)

併合解析に含まれる試験において、血小板数減少及び動脈血栓塞栓イベントに関連する有害事象の発現は認められなかった。出血に関連する有害事象については、本申請に用いた投与量換算表の範囲を超える、1回当たりの最大投与量別の600 mg超投与例及び4週間当たりの暴露量別の1200 mg超投与例で発現率が高かったものの、用量依存的に発現率が増加する傾向は認められず、発現した有害事象の重症度及び治験薬との関連を否定できない有害事象が認められた頻度についても、他の集団と同程度であった。

さらに、国内製造販売後安全性情報に基づき同様の検討を行ったところ、血小板数減少、出血及び動脈血栓塞栓イベントに関連する有害事象（データカットオフ日：2011年12月31日）は、安全性解析対象症例1469例中19例で認められた。血小板数減少に関連する有害事象として、225 mg 2週間隔投与群で血小板数減少が0.62%（1/161例）に発現し、重篤な有害事象として報告された。出血に関連する有害事象の発現率は、75又は150 mg 4週間隔投与例で1.12%（5/447例）、225又は300 mg 4週間隔投与例で0.40%（2/499例）、225 mg 2週間隔投与例で1.24%（2/161例）、300 mg 2週間隔投与例で1.26%（3/239例）、375 mg 2週間隔投与例で0.83%（1/121例）で、同程度であり、用量依存的に発現率が増加する傾向は認められなかった。このうち、75又は150 mg 4週間隔投与例のメレナ1例、225又は300 mg 4週間隔投与例の食道出血1例、300 mg 2週間隔投与例のくも膜下出血2例の計4例が重篤な有害事象として報告された。動脈血栓塞栓イベントに関連する有害事象の発現率についても、225又は300 mg 4週間隔投与例で0.20%（1/499例）、225 mg 2週間隔投与例で1.24%（2/161例）、300 mg 2週間隔投与例で0.42%（1/239例）、375 mg 2週間隔投与例で0.83%（1/121例）で、投与群間で同程度であり、用量依存的に発現率が増加する傾向は認められなかった。すべての有害事象が重篤であったが、本剤との関連はすべて否定された。

また、海外市販後安全性情報（2002年6月13日から2013年1月31日までの累積データ）において、月当たりの本剤投与量が既承認の投与量換算表の範囲を超える450 mg 2週間隔投与以上であった患者について、有害事象は205例報告されており、このうち、血小板数減少に関連する有害事象は報告されなかった。出血に関連する有害事象は11例が報告され、2例以上で報告された重篤な有害事象は血尿（450

mg 2 週間隔投与 2 例) であり、本剤との因果関係が疑われた事象は血尿 (450 mg 2 週間隔投与 2 例)、胎盤早期剥離 (450 mg 2 週間隔投与 1 例)、及び口腔内出血 (600 mg 2 週間隔投与 1 例) であった。動脈血栓塞栓イベントに関連する有害事象は 10 例が報告され、2 例以上で報告された重篤な有害事象は一過性脳虚血発作 (450 mg 2 週間隔投与 3 例) 及び心筋梗塞 (450 mg 2 週間隔投与 1 例、300 mg 1 週間隔投与 1 例) であり、本剤との因果関係が疑われる事象は一過性脳虚血発作 (450 mg 2 週間隔投与 2 例) 及び大脳動脈閉塞 (450 mg 2 週間隔投与 1 例) であった。

以上より、本申請に用いた投与量換算表は、カニクイザルを用いた非臨床試験に基づき体重当たりの 1 回投与量は 20 mg/kg 未満とされていること、併合モデルに基づくシミュレーション結果より、本剤高用量を日本人に投与した際の血清中本薬濃度及び遊離 IgE 濃度は、外国人に投与した場合と同様の推移を示すと考えられること、高用量の投与例を含む海外臨床試験及び市販後安全性情報、並びに国内製造販売後安全性情報より、血小板数減少、出血及び動脈血栓塞栓イベントの発現に用量反応関係は認められなかったことから、日本人に高用量を投与した場合の当該事象に関する安全性について担保し得ると考える。

機構は、以下のように考える。

アレルギー反応と IgE 抗体との関係については、抗原への暴露により産生された特異的 IgE 抗体が肥満細胞に結合し、活性化された肥満細胞より種々の化学伝達物質やサイトカインが放出され、アレルギー反応が惹起されるという一連の関係が明らかにされている。気管支喘息は、特異的 IgE 抗体の有無により、アレルギー性喘息と非アレルギー性喘息に分類され、アレルギー性喘息では IgE の関与する気道炎症が病態の主体であると考えられている。本剤は抗 IgE 抗体であり、初回申請時には、成人アレルギー性喘息患者を対象とした海外臨床試験より、0.008 mg/kg/[IU/mL] の 2 週間隔皮下投与又は 0.016 mg/kg/[IU/mL] の 4 週間隔皮下投与の用法・用量において、血清中遊離 IgE 濃度が 25 ng/mL 以下まで抑制され、喘息増悪発現頻度が減少すること、国内臨床試験においても、海外と同様の用法・用量において、血清中遊離 IgE 濃度が 25 ng/mL 以下まで抑制され、朝の PEF が改善することが示されている (以上、初回申請時の審査報告書参照)。血清中総 IgE 濃度が 700 IU/mL を超す喘息患者での本剤のプラセボに対する優越性は検証されていないが、アレルギー反応と IgE 抗体との関係を踏まえると、血清中総 IgE 濃度が高い患者においても、本剤投与により IgE 濃度が十分に抑制される場合には、IgE を介したアレルギー反応が抑制されることは推測可能であり、本申請に際し実施された外国人アレルギー性喘息患者を対象とした海外 CIGE025A2210 試験においても、1 回当たり本剤 600 mg までの投与により、血清中遊離 IgE 濃度が 25 ng/mL 以下まで抑制されるとともに、抗原誘発気管支収縮による即時型喘息反応を抑制することが示され、これを支持する結果が得られている。また、初回申請時において、日本人に本剤を皮下投与したときの  $C_{max}$  及び AUC は、375 mg までの用量範囲においてほぼ線形性が示され、本薬の薬物動態は日本人と外国人で類似することが示されていること、さらに併合モデルに基づくシミュレーション結果を踏まえれば、血清中総 IgE 濃度が 700 ~1500 IU/mL の日本人アレルギー性喘息患者においても、1 回当たり本剤 600 mg までの投与により血清中遊離 IgE 濃度が 25 ng/mL 以下に抑制され、それに伴い臨床効果が期待できることは類推可能である。投与間隔の変更についても、併合モデルに基づくシミュレーション結果を踏まえれば、新たな用法・用量においても血清中遊離 IgE 濃度が 25 ng/mL 以下に抑制され、それに伴い臨床効果が期待できることは類推可能である。

また、本剤高用量投与時における安全性についても、本剤投与との関連が示唆されている血小板数減

少及びそれに伴う出血等の事象、動脈血栓塞栓イベントの発現状況も含め、既承認の用法・用量と比べ、新たな問題は示唆されていないと考える。

以上を踏まえ、本申請における 1 回当たりの用量の追加及び投与間隔の変更について、許容可能と考えるが、本剤高用量投与時及び投与間隔変更時の情報は限られていることから、製造販売後調査において、当該用法・用量における安全性及び有効性についてさらに検討する必要があると考える。

## (2) 小児適応の追加について

### 1) 小児における有効性及び安全性について

申請者は、本邦における気管支喘息患者を対象とした本剤の検証的試験の実施可能性及び海外試験成績を外挿する妥当性について、以下のように説明している。

小児において本剤の適用対象となる患者集団は、基本的に成人と同一であり、高用量の吸入ステロイド薬及び複数の喘息治療薬を併用しても症状が安定しない患者と考える。6～15 歳の小児において、本剤の適用対象となる治療薬及び喘息コントロール状況の基準を満たす最重症持続型の気管支喘息患者数は、2010 年の日本小児アレルギー学会疫学委員会による調査（小田嶋博ら、*日本小児アレルギー学会誌* 26: 298-314, 2012）及び申請者が実施した気管支喘息患者を対象とした患者調査に基づく約 6800 人と算出されること、また、TENOR 試験（Dolan CM et al. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 92: 32-39, 2004）のデータに基づくこと、患者の体重及び血清中総 IgE 濃度が投与量換算表の範囲内にあるアレルギー性喘息患者の割合が █████%であったことも踏まえると、小児において本剤の適用対象となる最重症持続型のアレルギー性喘息患者数は約 4200 人と限られることから、本邦で当該患者を対象に検証的試験を実施することは困難であると考えた。

したがって、本邦におけるアレルギー性喘息患者を対象とした臨床試験としては、最重症持続型のアレルギー性喘息患者 35 例を対象に、本剤の薬物動態、薬力学、有効性及び安全性を検討する非盲検非対照試験（CIGE025B1301 試験）を実施することとした。また、日本人患者と外国人患者における PK-PD の類似性が示されれば、海外で実施されたアレルギー性喘息患者における検証的試験である IGE025A IA05 試験成績を日本人患者に外挿可能と考え、国内 CIGE025B1301 試験成績及び海外 IGE025A IA05 試験成績を併せて日本人患者における有効性及び安全性を検討することとした。

その上で、申請者は、日本人アレルギー性喘息患者における本剤の有効性及び安全性について、以下のように説明している。

国内 CIGE025B1301 試験及び海外 IGE025A IA05 試験において、本剤の臨床推奨用量での投与により、血清中遊離 IgE 濃度は目標とされた 25 ng/mL 以下に抑制され、母集団 PK-PD モデル解析より、日本人アレルギー性喘息患者における PK 及び遊離 IgE の抑制効果は、年齢の影響を受けず日本人成人及び外国人集団と同様であることが示された。

有効性については、喘息増悪発現頻度に関してプラセボに対する本剤の優越性を検証することを主要目的とした海外 IGE025A IA05 試験（mITT 集団）において、有効性の主要評価項目であるステロイド固定期あたりの喘息増悪発現頻度について、プラセボに対する本剤の優越性が検証された。また、外国人患者の検証的試験である海外 IGE025A IA05 試験の対象患者は、█████成人の適応に基づき中等症～重症の喘息患者とされており、国内での本剤の適用患者集団と比較してより重症度の低い患者も含まれていたことから、海外 IGE025A IA05 試験の中で国内の適用患者集団に合致する部分集団（JAT 集団）を国内

CIGE025B1301 試験計画時に事後的に設定し、JAT 集団での有効性及び安全性を検討したところ、JAT 集団においても、mITT 集団と同様に本剤群ではプラセボ群に比べて喘息増悪発現頻度の減少が認められた。さらに、国内 CIGE025B1301 試験において、探索的評価項目として設定された治験薬投与期 24 週間における喘息増悪発現頻度は 0.92 回/患者・年であり、ベースライン（試験開始前 1 年+観察期）の 2.99 回/患者・年と比較して減少することが示された（以上、＜提出された資料の概略＞の項参照）。以上より、本剤の適用対象となる重症持続型の日本人アレルギー性喘息患児においても喘息増悪抑制効果が期待できると考えた。

安全性については、国内 CIGE025B1301 試験、並びに外国人アレルギー性喘息患児を対象とした海外プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験（IGE025A IA05 試験及び 010C 試験）の併合データにおける 6～11 歳の部分集団（海外小児 allergic asthma placebo-controlled studies : AAP 集団）において、主な有害事象は表 18 のとおりであった。本剤が投与された被験者での有害事象の発現率は、国内 CIGE025B1301 試験で 94.7%（36/38 例）、海外小児 AAP 集団の本剤投与例で 89.7%（560/624 例）、プラセボ投与例で 91.7%（277/302 例）であり、海外小児 AAP 集団において、本剤投与例とプラセボ投与例の有害事象の発現率は同程度であった。本剤投与により高頻度に発現した器官別大分類（SOC）別有害事象は、国内外のいずれの試験でも「感染症および寄生虫症」であった。また、本剤群での有害事象の重症度は、軽度又は中等度が多く、高度の有害事象の発現は国内 CIGE025B1301 試験では認められず、海外 AAP 集団でも本剤群（8.7%）とプラセボ群（9.3%）で同程度の発現率であった。また、既に承認されている成人の喘息患者との比較においても、本剤投与時の特定されたリスク及び潜在的リスクと考えられる主な事象の発現状況は表 19 のとおりであり、小児と成人で安全性プロファイルに大きな違いは認められなかった。

表 18 いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象

	国内 CIGE025B1301 試験 <sup>a)</sup>	海外 AAP 集団 <sup>b)</sup>	
	本剤投与例 (38 例)	本剤投与例 (624 例)	プラセボ投与例 (302 例)
鼻咽頭炎	10 (26.3)	147 (23.6)	70 (23.2)
上気道感染	10 (26.3)	133 (21.3)	78 (25.8)
頭痛	5 (13.2)	129 (20.7)	59 (19.5)
副鼻腔炎	2 (5.3)	101 (16.2)	57 (18.9)
発熱	3 (7.9)	94 (15.1)	34 (11.3)
咳嗽	0	71 (11.4)	40 (13.2)
口腔咽頭痛	2 (5.3)	63 (10.1)	31 (10.3)
インフルエンザ	3 (7.9)	61 (9.8)	30 (9.9)
嘔吐	0	48 (7.7)	33 (10.9)
気管支炎	5 (13.2)	42 (6.7)	31 (10.3)
ウイルス性上気道感染	0	42 (6.7)	34 (11.3)
咽頭炎	2 (5.3)	41 (6.6)	21 (7.0)
アレルギー性鼻炎	1 (2.6)	41 (6.6)	21 (7.0)
レンサ球菌性扁桃炎	1 (2.6)	38 (6.1)	16 (5.3)
上腹部痛	1 (2.6)	39 (6.3)	15 (5.0)
中耳炎	1 (2.6)	36 (5.8)	16 (5.3)
胃腸炎	8 (21.1)	24 (3.8)	17 (5.6)
鼻閉	1 (2.6)	32 (5.1)	16 (5.3)
耳感染	0	31 (5.0)	15 (5.0)
鼻炎	0	25 (4.0)	20 (6.6)
ウイルス感染	0	27 (4.3)	17 (5.6)
腹痛	4 (10.5)	26 (4.2)	13 (4.3)
下痢	1 (2.6)	25 (4.0)	15 (5.0)
蕁麻疹	4 (10.5)	19 (3.0)	10 (3.3)
肺炎	0	17 (2.7)	15 (5.0)
関節痛	3 (7.9)	17 (2.7)	7 (2.3)
湿疹	2 (5.3)	11 (1.8)	2 (0.7)
挫傷	3 (7.9)	8 (1.3)	4 (1.3)
便秘	3 (7.9)	5 (0.8)	4 (1.3)
筋肉痛	2 (5.3)	5 (0.8)	4 (1.3)
喘息	8 (21.1)	0 <sup>c)</sup>	0 <sup>c)</sup>
注射部位腫脹	2 (5.3)	3 (0.5)	2 (0.7)
注射部位疼痛	3 (7.9)	1 (0.2)	3 (1.0)
注射部位紅斑	2 (5.3)	3 (0.5)	1 (0.3)
口内炎	4 (10.5)	1 (0.2)	1 (0.3)
食欲減退	2 (5.3)	1 (0.2)	1 (0.3)
倦怠感	2 (5.3)	1 (0.2)	0

例数 (%)

a) 投与期間は 24 週間。

b) 投与期間は海外 IGE025A IA05 試験で 52 週間、010C 試験で 28 週間。

c) AAP 集団に含まれる試験では、気管支喘息の増悪は有害事象とされなかった。

表 19 本剤投与時の特定されたリスク及び潜在的リスクと考えられる主な有害事象

	小児		成人	
	国内 CIGE025B1301 試験 (38 例)	海外 AAP 集団 (624 例)	国内集団 (284 例)	海外 AAP 集団 (1192 例)
アナフィラキシー反応	0	1 (0.2)	0	2 (0.2)
アナフィラキシー様反応	0	0	0	0
悪性疾患 (SMQ <sup>a)</sup> )	0	0	1 (0.4)	5 (0.4)
血清病	0	0	0	0
血清病様反応	0	0	0	0
アレルギー性肉芽腫性血管炎	0	0	0	0
造血障害による血小板数減少症 (SMQ <sup>a)</sup> )	0	0	2 (0.7)	0
出血 (SMQ <sup>a)</sup> )	5 (13.2)	36 (5.8)	31 (10.9)	64 (5.4)
動脈血栓塞栓イベント	0	0	0	7 (0.6)

例数 (%)

a) MedDRA 標準検索式 (standardised MedDRA queries)

機構は、国内では海外と比較して ICS 投与量が低い等の喘息長期管理薬の使用状況の差異が報告されていること(足立 満ら. アレルギー. 55:1340-1343, 2006)、また、国内 CIGE025B1301 試験と海外 IGE025A IA05 試験 (JAT 集団及び mITT 集団) の患者背景の比較においても、ICS、テオフィリン薬、長時間作用性  $\beta_2$  刺激薬 (LABA) 及びロイコトリエン受容体拮抗薬 (LTRA) 等の喘息長期管理薬の使用割合に国内外で差異が認められることから、併用される長期管理薬の差異が本剤の有効性に影響を及ぼす可能性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

国内 CIGE025B1301 試験及び海外 IGE025A IA05 試験 (JAT 集団) のベースライン時の患者背景の比較において、ICS の使用量 (平均値) は、国内 CIGE025B1301 試験及び海外 IGE025A IA05 試験 (JAT 集団) の順でそれぞれ 469.7  $\mu\text{g}/\text{日}$  及び 718.6  $\mu\text{g}/\text{日}$ 、テオフィリン薬を併用している被験者の割合はそれぞれ 60.5% (23/38 例) 及び 0.6% (1/159 例) であり、国内外で差異が認められた。ICS 使用量の違いについては、各地域のガイドラインでの小児に対する高用量としての推奨用量 (フルチカゾンプロピオン酸エステル換算) が国内では 200~400  $\mu\text{g}/\text{日}$  (日本小児アレルギー学会. 小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2008) であるのに対し、海外では 400  $\mu\text{g}/\text{日}$  超 (米国 NHLBI ガイドライン 2002) 又は 500  $\mu\text{g}/\text{日}$  超 (Global Initiative for Asthma : GINA ガイドライン 2002) とされていること、テオフィリン薬の併用については、血中濃度のモニタリングが必要であること及び欧米人では中毒域が広いことから、外国での使用頻度が低いことをそれぞれ反映しているためと考えられた。

ICS 使用量の差異の影響については、国内 CIGE025B1301 試験の ICS 使用量は最大 1000  $\mu\text{g}/\text{日}$  であったことから、JAT 集団において、国内 CIGE025B1301 試験にさらに合致する集団として、ICS 使用量が 1000  $\mu\text{g}/\text{日}$  以下の部分集団の喘息増悪の発現頻度を JAT 集団全体と比較したところ、表 20 のとおり、ステロイド固定期における喘息増悪発現頻度は、JAT 集団全体における結果と同程度であった。また、テオフィリン薬併用の有無による影響については、国内 CIGE025B1301 試験におけるテオフィリン薬併用ありの集団 (23 例) でのベースライン及び投与後 24 週の喘息増悪発現頻度は 2.82 及び 0.85、テオフィリン薬併用なしの集団 (15 例) では 3.24 及び 1.01 であり、いずれの部分集団でも投与後 24 週の喘息増悪発現頻度はベースラインと比較して同程度に減少していた。

また、国内 CIGE025B1301 試験及び海外 IGE025A IA05 試験 (mITT 集団) のベースライン時の患者背景の比較においても、LTRA の併用割合 (97.4%及び 38.9%) 及び LABA の併用割合 (97.4%及び 66.1%) に国内外で差異が認められた。しかしながら、LTRA 併用の有無及び LABA 併用の有無別の喘息増悪発現頻度は表 20 のとおりであり、本剤投与時の喘息増悪抑制効果に LTRA 又は LABA 併用の有無による影響は認められなかった。

以上より、海外 IGE025A IA05 試験 (JAT 集団、mITT 集団) の成績に基づき、日本人アレルギー性喘息患者でも同様に喘息増悪抑制効果が期待できると考える。

表 20 海外 IGE025A IA05 試験における喘息増悪発現頻度の部分集団解析 (ステロイド固定期)

対象集団		本剤群 <sup>a)</sup>	プラセボ群 <sup>a)</sup>	喘息増悪発現頻度の比 [95%信頼区間] <sup>a)</sup>	
JAT 集団	ICS 使用量	1000 µg/day 以下	0.75 (102)	1.09 (46)	0.687 [0.445, 1.063]
		JAT 集団全体	0.73 (111)	1.15 (48)	0.638 [0.421, 0.966]
mITT 集団	LTRA 併用	あり	0.51 (159)	0.71 (65)	0.727 [0.487, 1.083]
		なし	0.42 (225)	0.64 (127)	0.655 [0.459, 0.933]
	LABA 併用	あり	0.42 (247)	0.56 (134)	0.748 [0.540, 1.037]
		なし	0.47 (137)	0.85 (58)	0.553 [0.354, 0.863]

a) ポアソン回帰モデルにより推定されたステロイド固定期あたりの発現回数 (例数)

JAT 集団: 投与群、投与スケジュール及び増悪回数 (ベースライン) を因子、観察期間 (対数) をオフセット変数とし、過分散を調整したポアソン分布 (log リンク) を仮定した一般化線形モデル (ポアソン回帰モデル)

mITT 集団: 投与群、投与スケジュール、国、増悪回数 (ベースライン)、併用の有無及び投与群と併用の有無の交互作用を因子、観察期間 (対数) をオフセット変数とし、過分散を調整したポアソン分布 (log リンク) を仮定した一般化線形モデル (ポアソン回帰モデル)

機構は、アレルギー性喘息患者では成人と比べ血清中総 IgE 濃度が高いと想定されることから、血清中総 IgE 濃度が高値を示す患者における本剤の有効性及び安全性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

国内 CIGE025B1301 試験及び海外 IGE025A IA05 試験 (mITT 集団) において、投与前における血清中総 IgE 濃度別の部分集団解析結果は表 21 のとおりであり、各部分集団に含まれる被験者数は限られており明確な結論を得るには至らなかったが、血清中総 IgE 濃度が高値の集団を含むすべての集団で本剤投与により喘息増悪発現頻度が低下する傾向が認められた。

表 21 国内 CIGE025B1301 試験及び海外 IGE025A IA05 試験における喘息増悪発現頻度の部分集団解析

B1301 試験	投与前の血清中総 IgE 濃度 (IU/mL)	ベースライン <sup>a)</sup>	投与後 24 週 <sup>a)</sup>	
	222 未満	2.69 (12)	1.08 (12)	
	222 以上 574 未満	2.86 (13)	0.84 (13)	
	574 以上	3.38 (13)	0.84 (13)	
IA05 試験	投与前の血清中総 IgE 濃度 (IU/mL)	本剤群 <sup>b)</sup>	プラセボ群 <sup>b)</sup>	群間比 [95%信頼区間] <sup>b)</sup>
	200 未満	0.57 (92)	0.60 (50)	0.953 [0.572, 1.589]
	200 以上 407 未満	0.36 (99)	0.61 (47)	0.587 [0.352, 0.981]
	407 以上 726 未満	0.47 (96)	0.65 (48)	0.729 [0.425, 1.250]
	726 以上	0.39 (97)	0.74 (47)	0.530 [0.308, 0.912]

a) 発現回数 (回/人・年) (例数)

b) ポアソン回帰モデルにより推定されたステロイド固定期あたりの発現回数 (例数)

投与群、投与スケジュール、国、増悪回数 (ベースライン)、総 IgE 濃度 (ベースライン) 及び投与群と総 IgE 濃度 (ベースライン) の交互作用を因子、観察期間 (対数) をオフセット変数とし、過分散を調整したポアソン分布 (log リンク) を仮定した一般化線形モデル (ポアソン回帰モデル)

また、血清中総 IgE 濃度が高値の患児においては、体重当たりの投与量がより多くなることから、海外 IGE025A IA05 試験における体重当たりの 1 回投与量別の有害事象の発現状況を検討したところ、表 22 のとおり、体重当たりの 1 回投与量の差異による安全性プロファイルの差異は示唆されなかった。

表 22 海外 IGE025A IA05 試験における体重当たりの本剤 1 回投与量別の有害事象発現状況 (いずれかの群で 5%以上)

	体重当たりの本剤 1 回投与量		
	5 mg/kg 未満	5 mg/kg 以上 7.5 mg/kg 未満	7.5 mg/kg 以上 15 mg/kg 以下
鼻咽頭炎	23 (27.7)	42 (28.4)	52 (27.4)
副鼻腔炎	16 (19.3)	31 (20.9)	23 (12.1)
上気道感染	26 (31.3)	24 (16.2)	19 (10.0)
発熱	14 (16.9)	16 (10.8)	29 (15.3)
頭痛	11 (13.3)	17 (11.5)	30 (15.8)
インフルエンザ	10 (12.0)	19 (12.8)	22 (11.6)
咳嗽	14 (16.9)	13 (8.8)	17 (8.9)
気管支炎	8 (9.6)	12 (8.1)	17 (8.9)
咽頭炎	10 (12.0)	12 (8.1)	14 (7.4)
アレルギー性鼻炎	3 (3.6)	10 (6.8)	22 (11.6)
嘔吐	12 (14.5)	5 (3.4)	17 (8.9)
ウイルス性上気道感染	5 (6.0)	12 (8.1)	17 (8.9)
口腔咽頭痛	10 (12.0)	9 (6.1)	14 (7.4)
鼻炎	4 (4.8)	7 (4.7)	14 (7.4)
ウイルス性胃腸炎	7 (8.4)	9 (6.1)	7 (3.7)
腹痛	2 (2.4)	6 (4.1)	14 (7.4)
耳感染	3 (3.6)	11 (7.4)	8 (4.2)
鼻閉	4 (4.8)	5 (3.4)	11 (5.8)
下痢	7 (8.4)	4 (2.7)	9 (4.7)
中耳炎	7 (8.4)	5 (3.4)	7 (3.7)
レンサ球菌性咽頭炎	6 (7.2)	7 (4.7)	6 (3.2)
ウイルス感染	7 (8.4)	4 (2.7)	6 (3.2)

例数 (%)

以上より、血清中総 IgE 濃度が高い患児においても既承認の換算表に該当する患者と同程度の有効性が期待でき、安全性プロファイルも同様であると考えられる。

機構は、以下のように考える。

本剤の適用対象となる最重症持続型のアレルギー性喘息患児数は限られていることを踏まえれば、日本人アレルギー性喘息患児を対象とした検証的試験を実施できなかったことはやむを得なかったと考える。気管支喘息の病態は成人及び小児でおおむね類似しており、外国人アレルギー性喘息患児を対象とした海外 IGE025A IA05 試験より、成人と同様の用法・用量において、血清中遊離 IgE 濃度が 25 ng/mL 以下に抑制されるとともに、喘息増悪発現頻度が減少することが示され、かつ、成人及び小児アレルギー性喘息患者を対象とした国内外臨床試験データに基づく母集団 PK-PD 解析（併合モデル）より、成人と小児及び国内外で本薬の PK-PD 関係がほぼ同様であることが示されている。前述のとおり、アレルギー反応と IgE 抗体との関係を踏まえると、成人、小児にかかわらず、本剤投与により IgE 濃度が十分に抑制される場合には、IgE を介したアレルギー反応が抑制されることは類推可能であり、日本人アレルギー性喘息患児を対象とした国内 CIGE025B1301 試験でも、成人及び海外小児と同様の用法・用量において、血清中遊離 IgE 濃度が 25 ng/mL 以下に抑制されることが示され、非盲検非対照試験ではあるものの本剤投与時の喘息増悪発現頻度はベースラインと比較して減少したことも踏まえると、日本人アレルギー性喘息患児においても本剤の有効性は期待できると考える。また、本邦での本剤の効能・効果は「気管支喘息（既存治療によっても喘息症状をコントロールできない難治の患者に限る）」とされており、本剤の適用対象となる患者の重症度は喘息増悪抑制効果が検証された海外 IGE025A IA05 試験の対象集団よりも高く、また、国内外では ICS 等の長期管理薬の使用状況にも差異があることが想定されるものの、事後解析において、海外 IGE025A IA05 試験の全体集団及び本邦の適用対象とほぼ同様の患者集団と考えられる JAT 集団との間でおおむね一貫した有効性が示されていること、部分集団解析結果からは併用薬の有無等の背景因子が本剤の有効性評価に及ぼす影響は大きくないことが示唆されていることを踏まえると、海外 IGE025A IA05 試験に基づき、日本人アレルギー性喘息患児における本剤の有効性は期待できると評価することは可能と考える。

また、小児における本剤の安全性については、本剤投与との関連が示唆されている血小板数減少及びそれに伴う出血等の事象、動脈血栓塞栓イベントの発現状況並びに血清中総 IgE 濃度が高い患児における有害事象発現状況を含め、新たな問題は示唆されていないと考える。

なお、小児の用法・用量について、国内 CIGE025B1301 試験及び海外 IGE025A IA05 試験において使用された投与量換算表では血清中総 IgE 濃度の上限は 1300 IU/mL までとされており、申請時の投与量換算表において追加された血清中総 IgE 濃度 1300~1500 IU/mL のセルに該当するアレルギー性喘息患児での本剤の投与経験はないものの、1300~1500 IU/mL に対応するセルの用法・用量においても、併合モデルに基づくシミュレーションの結果、血清中遊離 IgE 濃度（中央値）は 10 ng/mL 付近まで低下すると予測され、有効性は期待できると考えられる。また、当該セルのうち、体重が 30~40 kg、投与前血清中総 IgE 濃度 1300~1500 IU/mL、1 回投与量 525 mg 2 週間隔投与のセルについてのみ、体重当たりの 1 回投与量（17.5 mg/kg）が既承認の投与量換算表の範囲（最大 15 mg/kg）を超えるが、「(1) 1 回当たりの用量の追加及び投与間隔の変更について」の項の記載のとおり、 $C_{max}$  はカニクイザル及びチンパンジーの毒性試験成績に基づく薬力学的検討により推測された血小板減少の  $IC_{50}$  を下回ると予測されること、さらに上述の海外 IGE025A IA05 試験における体重当たりの 1 回投与量別の有害事象の発現状況を踏まえれば、当該セルに該当する患者における安全性についても既承認の用法・用量と大きく異なるものではないと考えられる。

以上を踏まえ、小児適応の追加及び申請時の投与量換算表を小児に対しても適用することについて許

容可能と考えるが、臨床試験における日本人喘息患児の評価例数は限られていることから、製造販売後調査において、小児における安全性及び有効性についてさらに検討する必要があると考える。

## 2) 小児への使用時の適正使用のための注意喚起について

機構は、添付文書の効能又は効果に関連する使用上の注意において、高用量の吸入ステロイド薬及び複数の喘息治療薬を併用しても症状が安定しない患者に本剤を投与する旨が記載されており、「症状が安定しない」の定義として、成人では「喘息に起因する明らかな呼吸機能の低下（FEV<sub>1</sub>が予測正常値に対して80%未満）」、「毎日喘息症状が観察される」、「週1回以上夜間症状が観察される」のいずれかに該当することと設定されているのに対し、小児では「毎日喘息症状が観察される」、「週1回以上夜間症状が観察される」、「週1回以上日常生活が障害される」のいずれかに該当することと設定されていることから、小児における定義が成人と異なることについて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

効能又は効果に関連する使用上の注意における「症状が安定しない」の定義について、成人患者における定義には「喘息に起因する明らかな呼吸機能の低下（FEV<sub>1</sub>が予測正常値に対して80%未満）の規定が含まれているが、小児では喘息の重症度に関わらず呼吸機能が正常値に近い値を示すとの報告がある（Bacharier LB et al. *Am J Respir Crit Care Med.* 170: 426-432, 2004）ことから、小児患者における定義には呼吸機能の低下に関する規定は含めないこととした。一方、学校生活などの日常生活の制限といった小児患者特有の問題を考慮し（森川昭廣ら. *日本小児アレルギー学会誌* 23: 113-122, 2009）、小児患者における定義には「週1回以上日常生活が障害される」を規定の1つとして追加することとした。

また、「症状が安定しない」の定義として上記に準じた規定を設定した国内CIGE025B1301試験において（＜提出された資料の概略＞の項参照）、「週1回以上日常生活が障害される」のみに該当した症例は28.9%（11/38例）であり、いずれの症例についても日常生活に障害があった日には、喘息症状及び徴候又はせきがあったことが患者日誌より確認されたことから、「週1回以上日常生活が障害される」を規定の1つとして追加することは妥当であると考えた。

機構は、以上の回答を了承した。

機構は、用法及び用量に関連する使用上の注意において、本剤投与中に大幅に体重が増加した場合には、投与量換算表に基づき投与量及び投与間隔を再設定する旨が記載されているが、小児では成長に伴い用法・用量の変更が必要となる場合が多いと想定されることから、体重増加に伴う用量変更の基準について添付文書上等でより具体的に情報提供する必要がないか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

本申請における投与量換算表は、既承認の投与量換算表と同様にすべてのセルで臨床推奨用量（0.008 mg/kg/[IU/mL]以上＜2週間隔投与＞、0.016 mg/kg/[IU/mL]以上＜4週間隔投与＞）が投与されるよう作成されているが、本剤投与後はIgEの消失半減期が延長し、血清中総IgE濃度が見かけ上上昇する（初回申請時の審査報告書参照）ため、本剤投与中の真の血清中総IgE濃度は不明であることから、どの程度の体重増加が認められた場合に投与量を変更するべきかを厳密に規定することは困難である。よって、具

体的な投与量変更の方法としては、体重増加により投与量換算表の体重の区分が変更となる場合に、投与量の再設定を検討することが適切であると考える。

また、小児における体重変動について、平成 24 年学校保健統計調査の年齢別の体重平均値に基づき検討したところ、体重の平均値が 30 kg 未満である男児 8 歳以下、女児 9 歳以下における前年齢からの体重増加量は男児で 2.7～3.1 kg、女児で 2.6～3.6 kg であり、いずれも投与量換算表における 20～30 kg の体重区分（5 kg 毎）より小さく、体重の平均値が 30 kg 以上である男児 9 歳以上、女児 10 歳以上についても、前年齢からの体重増加量は男児で 3.4～5.8 kg、女児で 1.7～4.9 kg であり、いずれも投与量換算表における 30～90 kg の体重区分（10 kg 毎）よりも小さかった。したがって、少なくとも 1 年に 1 回程度の体重測定により、投与量換算表の体重区分をまたぐ体重変動を特定できると考える。

なお、用法及び用量に関連する使用上の注意において、本剤投与中に大幅に体重が増加した場合には、投与量換算表に基づき投与量並びに投与間隔を再設定する旨の注意に加え、「特に小児では、成長に伴う体重の増加に注意すること。」を追記する。

機構は、以上の回答を了承した。また、小児では成長に伴い、用法・用量を調整しつつ本剤の投与を継続する必要が想定されることから、医療関係者向け資材等においても用法・用量の再設定に係るより具体的な情報提供を行うとともに、製造販売後調査において、小児における安全性及び有効性について、用法・用量の推移との関連も踏まえてさらに検討する必要があると考える。

### **(3) 製造販売後の安全対策等について**

申請者は、既存治療によっても喘息症状をコントロールできない難治のアレルギー性喘息患児に対する使用実態下における本剤の安全性及び有効性を確認することを目的とした製造販売後調査、並びに成人アレルギー性喘息患者に対する投与量換算表の変更に伴う、使用実態下における本剤の安全性及び有効性を確認することを目的とした製造販売後調査をそれぞれ予定している。

機構は、臨床試験における日本人アレルギー性喘息患児の評価例数は限られていることから、製造販売後調査において、小児における安全性及び有効性について、用法・用量の推移との関連も踏まえて引き続き検討する必要があると考える。さらに、国内においては本申請に伴い追加・変更される用量・用量における成人での投与経験がなく、海外臨床試験における情報も限られていることから、製造販売後調査において、使用実態下における当該用法・用量投与時の安全性及び有効性を検討する必要があると考える。

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

### **1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断**

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

### **2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断**

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.2-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、一部の実施医療機関において、治験実施計画書からの逸脱（妊娠検査の未実施）が認められ

た。また、治験依頼者において、実施医療機関に対する重篤な副作用等に係る定期報告の遅延が認められた。以上の改善すべき事項は認められたものの、該当する症例に対して適切な取り扱いがなされたことから、機構は、全体としては治験が GCP に従って行われ、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと判断した。

#### IV. 総合評価

提出された資料から、小児気管支喘息に対する本剤の有効性、並びに成人気管支喘息に対する本申請に伴い追加・変更される用法・用量における本剤の有効性は期待でき、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本申請は、小児気管支喘息患者及び血清中総 IgE 濃度が高い患者に対し、治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。安全性については、既承認の成人の安全性プロファイルと比べ大きな相違は示唆されていないと考えられるが、使用実態下での小児における安全性及び有効性、追加・変更される用法・用量における安全性及び有効性についてさらに検討する必要があると考える。

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

## 審査報告 (2)

平成 25 年 7 月 16 日

### I. 申請品目

[販 売 名]	ゾレア皮下注用 150 mg、ゾレア皮下注用 75 mg
[一 般 名]	オマリズマブ (遺伝子組換え)
[申 請 者 名]	ノバルティス ファーマ株式会社
[申請年月日]	平成 24 年 10 月 17 日

### II. 審査内容

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

専門協議では、審査報告 (1) に記載した機構の判断は支持された。なお、本申請において追加・変更される用法・用量における成人アレルギー性喘息患者での投与経験並びに血清中総 IgE 濃度 1300~1500 IU/mL のセルに該当する用法・用量におけるアレルギー性喘息患児での投与経験はないこと、また、専門委員からも、特に成長過程にある小児における本剤の安全性については慎重に検討する必要がある旨の指摘がなされたことを踏まえ、製造販売後調査については、以下のような対応を行った。

#### (1) 製造販売後調査について

機構は、製造販売後調査において、本申請において追加・変更される用法・用量における成人アレルギー性喘息患者での安全性及び有効性について既承認用法・用量との比較を踏まえて検討すること、また、可能な限り多くの小児を対象として、成長に伴う用法・用量の推移との関連も含めて安全性及び有効性について検討するよう求めた。

申請者は、本剤投与を新規に開始する成人アレルギー性喘息患者を対象とし、目標症例数 500 例、観察期間を 1 年とする製造販売後調査を実施し、本申請に伴い追加・変更される用法・用量における安全性及び有効性を検討すること、現在実施中の成人アレルギー性喘息患者全症例を対象とした製造販売後調査において、投与間隔の変更前後における安全性及び有効性を検討すること等を説明した。また、小児については、実施可能性を考慮して目標症例数を 120 例と設定し、観察期間を 1 年とする製造販売後調査を実施し、用法・用量の推移との関連も含め使用実態下における安全性及び有効性を詳細に検討すること等を説明した。

機構は、本調査を速やかに実施し、得られた結果について、適切に臨床現場に情報提供する必要があると考える。

### III. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の効能・効果及び用法・用量で、本申請を承認して差し支えない

と判断する。本剤の再審査期間は4年とすることが適当と判断する。

[効能・効果] 気管支喘息（既存治療によっても喘息症状をコントロールできない難治の患者に限る）

（変更なし）

[用法・用量] 通常、成人にはオマリズマブ（遺伝子組換え）として1回75～600 mgを2又は4週間毎に皮下に注射する。1回あたりの投与量並びに投与間隔は、初回投与前の血清中総IgE濃度及び体重に基づき、下記の投与量換算表により設定する。

投与量換算表（1回投与量）  
4週間毎投与

投与前の血清中総IgE濃度 (IU/mL)	体重 (kg)									
	≥20～ <u>25</u>	≥25～ <u>30</u>	>30～40	>40～50	>50～60	>60～70	>70～80	>80～90	>90～125	>125～150
≥30～100	75 mg	75 mg	75 mg	150 mg	150 mg	150 mg	150 mg	150 mg	300 mg	300 mg
>100～200	150 mg	150 mg	150 mg	300 mg	450 mg	600 mg				
>200～300	150 mg	150 mg	225 mg	300 mg	300 mg	450 mg	450 mg	450 mg	600 mg	
>300～400	225 mg	225 mg	300 mg	450 mg	450 mg	450 mg	600 mg	600 mg		
>400～500	225 mg	300 mg	450 mg	450 mg	600 mg	600 mg				
>500～600	300 mg	300 mg	450 mg	600 mg	600 mg					
>600～700	300 mg		450 mg	600 mg						
≥700～800										
>800～900										
>900～1,000										
≥1,000～1,100										
≥1,100～1,200										
≥1,200～1,300										
≥1,300～1,500										

4週間毎投与の表に該当しない場合には  
2週間毎投与の表に従い投与すること

2週間毎投与

投与前の血清中総IgE濃度 (IU/mL)	体重 (kg)									
	≥20～ <u>25</u>	≥25～ <u>30</u>	>30～40	>40～50	>50～60	>60～70	>70～80	>80～90	>90～125	>125～150
≥30～100										
>100～200										
>200～300										375 mg
>300～400									450 mg	525 mg
>400～500							375 mg	375 mg	525 mg	600 mg
>500～600						375 mg	450 mg	450 mg	600 mg	
>600～700		225 mg			375 mg	450 mg	450 mg	525 mg	600 mg	
>700～800	225 mg	225 mg	300 mg	375 mg	450 mg	450 mg	525 mg	600 mg		
>800～900	225 mg	225 mg	300 mg	375 mg	450 mg	525 mg	600 mg			
>900～1,000	225 mg	300 mg	375 mg	450 mg	525 mg	600 mg				
≥1,000～1,100	225 mg	300 mg	375 mg	450 mg	600 mg					
≥1,100～1,200	300 mg	300 mg	450 mg	525 mg	600 mg					
≥1,200～1,300	300 mg	375 mg	450 mg	525 mg						
≥1,300～1,500	300 mg	375 mg	525 mg	600 mg						

2週間毎投与の表に該当しない場合には  
4週間毎投与の表に従い投与すること

投与不可

投与量換算表では、本剤の臨床推奨用量である0.008 mg/kg/ [IU/mL] 以上（2週間間隔皮下投与時）又は0.016 mg/kg/ [IU/mL] 以上（4週間間隔皮下投与時）となるよう投与量が設定されている。

（取消線部削除、下線部追加、点線部変更）