

**ゾレア皮下注用 75 mg,
ゾレア皮下注用 150 mg に係る
医薬品リスク管理計画書**

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任はノバルティス ファーマ株式会社にあります。当該製品の適正使用に利用する以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

ノバルティス ファーマ株式会社

ゾレア皮下注用 75 mg,ゾレア皮下注用 150 mg に係る 医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	①ゾレア皮下注用75 mg ②ゾレア皮下注用150 mg	有効成分	オマリズマブ (遺伝子組換え)
製造販売業者	ノバルティス ファーマ株式会社	薬効分類	87229 87449
提出年月		平成29年4月	

1.1. 安全性検討事項

【重要な特定されたリスク】	頁	【重要な潜在的リスク】	頁	【重要な不足情報】	頁
ショック, アナフィラキシー	6	抗オマリズマブ抗体産生	7	なし	12
		アレルギー性肉芽腫性血管炎 (Churg-Strauss 症候群) / 好 酸球増加症候群	8		
		血小板減少症	8		
		寄生虫感染	9		
		動脈血栓塞栓イベント	10		
		悪性腫瘍	11		

1.2. 有効性に関する検討事項

気管支喘息患者における使用実態下での有効性	13頁	特発性の慢性蕁麻疹患者における使用実態下での有効性	13頁
-----------------------	-----	---------------------------	-----

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要	頁
通常の医薬品安全性監視活動	14
追加の医薬品安全性監視活動	
特定使用成績調査 [A1402調査 (本剤を投与したすべての気管支喘息患者を対象とした調査)]	14
特定使用成績調査 [B1401調査 (小児の気管支喘息)]	15
特定使用成績調査 [D1401調査 (新たに設定された投与量換算表に該当する用法・用量)]	16
市販直後調査	16
特定使用成績調査 [E1401調査 (特発性の慢性蕁麻疹)]	17
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要	頁
特定使用成績調査 (A1402調査)	19
特定使用成績調査 (B1401調査)	19
特定使用成績調査 (D1401調査)	19
特定使用成績調査 (E1401調査)	19

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画	頁
通常のリスク最小化活動	20
追加のリスク最小化活動	
市販直後調査	20

各項目の内容は RMP の本文でご確認ください。

医薬品リスク管理計画書

平成 29 年 4 月 7 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住所：東京都港区虎ノ門一丁目 23 番 1 号

氏名：ノバルティスファーマ株式会社

代表取締役社長 網場一成 印

標記について次のとおり提出します。

品目の概要			
承認年月日	①2012年9月20日 ②2011年12月12日	薬効分類	87229 87449
再審査期間	1. 気管支喘息 成人： 2009年1月21日～2017 年1月20日 小児適応追加及び 用法・用量の変更： 2013年8月20日～2017 年8月19日 2. 特発性の慢性蕁麻疹： 2017年3月24 日～2021年3月23 日	承認番号	①22400AMX01381000 ②22300AMX01262000
国際誕生日	2002年6月13日		
販売名	①ゾレア皮下注用 75 mg ②ゾレア皮下注用 150 mg		
有効成分	オマリズマブ（遺伝子組換え）		
含量及び剤型	①1 バイアル中にオマリズマブ（遺伝子組換え）129.6 mg を含有する。 ②1 バイアル中にオマリズマブ（遺伝子組換え）202.5 mg を含有する。		

品目の概要

用法及び用量

1. 気管支喘息

通常、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	300 mg	300 mg	300 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

品目の概要

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	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	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	投与不可												
>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														

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。

2. 特発性の慢性蕁麻疹

通常、成人及び 12 歳以上の小児にはオマリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 300 mg を 4 週間毎に皮下に注射する。

品目の概要	
効能又は効果	<ol style="list-style-type: none"> 1. 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） 2. 特発性の慢性蕁麻疹（既存治療で効果不十分な患者に限る）
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。

品目の概要	
備 考	<p>再審査期間中</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2009年1月21日に「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）」の効能・効果で「ゾレア皮下注用」の製造販売承認を取得 • 2011年12月12日に「ゾレア皮下注用」から「ゾレア皮下注用 150 mg」へと販売名を変更 • 2012年9月20日に「ゾレア皮下注用 75 mg」の剤型追加承認を取得 • 2013年8月20日に「ゾレア皮下注用 75 mg」, 「ゾレア皮下注用 150 mg」の小児適応追加承認を取得 • 2013年8月20日に「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）」に係る用法・用量の承認事項一部変更承認を取得 • 2017年3月24日に「特発性の慢性蕁麻疹（既存治療で効果不十分な患者に限る）」の効能・効果で承認事項一部変更承認を取得

変更の履歴
前回提出日： 該当なし。
変更内容の概要： 該当なし。
変更理由： 該当なし。

1 医薬品リスク管理計画の概要

1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
ショック, アナフィラキシー	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none">● 本剤は蛋白質製剤であるため、即時型アレルギー反応であるアナフィラキシー及びアナフィラキシー様反応を引き起こす懸念がある。● 気管支喘息患者を対象とした臨床試験でのアナフィラキシー及びアナフィラキシー様反応の100人・年あたりの発現率は、12歳以上の患者を対象とした試験でオマリズマブ群0.20 (3/2738名) (95%信頼区間：0.040, 0.573) , プラセボ群0.36 (5/2505名) (95%信頼区間：0.116, 0.837) であり、6歳以上12歳未満の患者を対象とした試験でオマリズマブ群0.22 (1/624名) (95%信頼区間：0.005, 1.208) , プラセボ群0.44 (1/302名) (95%信頼区間：0.011, 2.473) であった。● 12歳以上の慢性蕁麻疹患者を対象とした臨床試験でのアナフィラキシー及びアナフィラキシー様反応は、日韓国際共同試験 (オマリズマブ300mg群73名, 150mg群71名, プラセボ群74名) ではみられなかった。慢性蕁麻疹患者を対象とした外国臨床試験では、オマリズマブ群での100人・年あたりの発現率は0.39 (2/849名) (95%信頼区間：0.047, 1.398) , プラセボ群 (295名) ではみられなかった。 <p>以上のとおり、臨床試験ではオマリズマブ群のアナフィラキシー及びアナフィラキシー様反応の発現率は低く、プラセボ群との違いを確認できなかったが、本剤が蛋白質製剤であり、気管支喘息患者を対象とした外国臨床試験では、本剤による重篤なアナフィラキシー及びアナフィラキシー様反応が認められていること、発現した場合に重大な転帰となる懸念があることから、重要な特定されたリスクとした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">● 通常の医薬品安全性監視活動● 追加の医薬品安全性監視活動として以下を実施する。<ol style="list-style-type: none">1. 市販直後調査2. 特定使用成績調査 [A1402 調査 (本剤を投与したすべての気管支喘息患者を対象とした調査)]3. 特定使用成績調査 [B1401 調査 (小児の気管支喘息)]4. 特定使用成績調査 [D1401 調査 (新たに設定された投与量換算表に該当する用法・用量)]5. 特定使用成績調査 [E1401 調査 (特発性の慢性蕁麻疹)] <p>【選択理由】</p>

	<ul style="list-style-type: none"> 製造販売後のアナフィラキシー及びアナフィラキシー様反応症状の発現状況を把握するため。 <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> 通常のリスク最小化活動として以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 添付文書の「重要な基本的注意」，「重大な副作用」，「その他の注意」の項に記載し，注意喚起する。 追加のリスク最小化活動として以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 市販直後調査による情報提供 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> 医療関係者に情報提供を行い，適正使用に関する理解を促すため。
<p>重要な潜在的リスク</p>	
<p>抗オマリズマブ抗体産生</p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>本剤は蛋白質製剤であり，抗オマリズマブ抗体産生を誘導する懸念があることから，重要な潜在的リスクとした。</p> <p>なお，気管支喘息患者及び慢性蕁麻疹患者を対象とした臨床試験で 7143 名の被験者からオマリズマブ投与後に採取した検体のうち，3 検体で抗オマリズマブ抗体が陽性であったが，抗オマリズマブ抗体産生に起因すると考えられる重篤な有害事象の発現はなかった。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ol style="list-style-type: none"> 通常 of 医薬品安全性監視活動 追加の医薬品安全性監視活動として以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 市販直後調査 特定使用成績調査 [A1402 調査（本剤を投与したすべての気管支喘息患者を対象とした調査）] <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> 抗オマリズマブ抗体産生の臨床的意義は明らかではないが，製造販売後の，特にアナフィラキシー及びアナフィラキシー様反応を発現した症例で抗オマリズマブ抗体産生の有無を把握するため。
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> 通常のリスク最小化活動として以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 添付文書の「その他の注意」の項に記載する。 追加のリスク最小化活動として以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 市販直後調査において情報提供を行う。

	<p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> 医療関係者に情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。
アレルギー性肉芽腫性血管炎（Churg-Strauss 症候群）／好酸球増加症候群	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>本剤によってアレルギー性肉芽腫性血管炎（Churg-Strauss 症候群）が発症する作用機序は不明であり、臨床試験での発現はなかったものの、市販後にアレルギー性肉芽腫性血管炎（Churg-Strauss 症候群）が報告されていることから、重要な潜在的リスクとした（2016年8月現在の副作用症例数は、国内14例、外国93例）。なお、これらの多くは経口ステロイド剤の減量・中止時に発現している。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> 通常の医薬品安全性監視活動 追加の医薬品安全性監視活動として以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 市販直後調査 特定使用成績調査〔A1402 調査（本剤を投与したすべての気管支喘息患者を対象とした調査）〕 特定使用成績調査〔B1401 調査（小児の気管支喘息）〕 特定使用成績調査〔D1401 調査（新たに設定された投与量換算表に該当する用法・用量）〕 特定使用成績調査〔E1401 調査（特発性の慢性蕁麻疹）〕 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> 製造販売後のアレルギー性肉芽腫性血管炎（Churg-Strauss 症候群）及び好酸球増加症候群の発現状況を把握するため。
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> 通常のリスク最小化活動として以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 添付文書の「重要な基本的注意」に記載し、注意喚起を行う。 追加のリスク最小化活動として以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 市販直後調査において情報提供を行う。 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> 医療関係者に情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。
血小板減少症	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> カニクイザル並びにチンパンジーの反復毒性試験で、臨床で投与される用量を上回る用量を投与したときに、可逆かつ用量依存的な血小板数の減少が認められた。 気管支喘息患者を対象とした臨床試験での血小板減少症の100人・年あたりの発現率は、12歳以上の患者を対象とした試験でオマリズマブ群0.13（2/2738名）（95%

	<p>信頼区間：0.016, 0.473), プラセボ群 0.14 (2/2505 名) (95%信頼区間：0.017, 0.518) であり, 6 歳以上 12 歳未満の患者を対象とした試験ではいずれの群でもみられなかった。</p> <ul style="list-style-type: none"> 12 歳以上の慢性蕁麻疹患者を対象とした臨床試験での血小板減少症は, 日韓国際共同試験 (オマリズマブ 300 mg 群 73 名, 150 mg 群 71 名, プラセボ群 74 名) ではみられなかった。外国臨床試験では, 血小板減少症の 100 人・年あたりの発現率は, オマリズマブ群で 0.39 (2/849 名) (95%信頼区間：0.047, 1.400) であり, プラセボ群 (295 名) ではみられなかった。 <p>以上のとおり, 臨床試験では血小板減少症の発現率に, オマリズマブ群とプラセボ群で違いを確認できなかったものの, 非臨床試験の結果に基づき, 重要な潜在的リスクとした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> 通常の医薬品安全性監視活動 追加の医薬品安全性監視活動として以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 市販直後調査 特定使用成績調査 [A1402 調査 (本剤を投与したすべての気管支喘息患者を対象とした調査)] 特定使用成績調査 [B1401 調査 (小児の気管支喘息)] 特定使用成績調査 [D1401 調査 (新たに設定された投与量換算表に該当する用法・用量)] 特定使用成績調査 [E1401 調査 (特発性の慢性蕁麻疹)] <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> 製造販売後の血小板減少症の発現状況を把握するため。
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> 通常のリスク最小化活動として以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 添付文書の「その他の副作用」及び「その他の注意」に記載し, 注意喚起を行う。 追加のリスク最小化活動として以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 市販直後調査において情報提供を行う。 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> 医療関係者に情報提供を行い, 適正使用に関する理解を促すため。
	<p>寄生虫感染</p>
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>日本人の気管支喘息患者及び日本人の慢性蕁麻疹患者を含む臨床試験では, 寄生虫感染の発現は認められていない。本剤は IgE と複合体を形成し, 遊離 IgE を減少させる。IgE</p>

	<p>は寄生虫感染に対する宿主防御機能に關与する因子の一つと考えられており、本剤投与により寄生虫感染のリスクを高める可能性があることから、重要な潜在的リスクとした。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常の医薬品安全性監視活動 ● 追加の医薬品安全性監視活動として以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 市販直後調査 2. 特定使用成績調査 [A1402 調査 (本剤を投与したすべての気管支喘息患者を対象とした調査)] 3. 特定使用成績調査 [B1401 調査 (小児の気管支喘息)] 4. 特定使用成績調査 [D1401 調査 (新たに設定された投与量換算表に該当する用法・用量)] 5. 特定使用成績調査 [E1401 調査 (特発性の慢性蕁麻疹)] <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後の寄生虫感染の発現状況を把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常のリスク最小化活動として以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 添付文書の「重要な基本的注意」, 「その他の副作用」の項に記載し, 注意喚起する。 ● 追加のリスク最小化活動として以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 市販直後調査による情報提供 <p>【選択理由】</p> <p>医療関係者に情報提供を行い, 適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p>動脈血栓塞栓イベント</p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 臨床試験 (適応症を問わない計 27 試験, オマリズマブ群 3342 名, プラセボ群 2895 名) の併合解析の結果, 計 9 件 (オマリズマブ群 5 件, プラセボ群 4 件) の重篤な動脈血栓塞栓イベント (外部判定委員会で判定) が発現した。いずれも気管支喘息患者での発現であり, 1000 人・年あたりの発現率は, オマリズマブ群 2.69, プラセボ群 2.38 であった。プラセボ群に対するオマリズマブ群の発現率比は 1.13 (95%信頼区間 : 0.24, 5.71) であった。 ● 中等度又は重度の気管支喘息患者を対象とした 5 年間の前向き観察研究で発現した重篤な動脈血栓塞栓イベント (外部判定委員会で判定) の発現率を, オマリズマブ群 (5007 名) と非オマリズマブ群 (2829 名) で比較した。その結果, ベースライン

	<p>の心血管危険因子で調整した多変量解析では、1000人・年あたりの発現率比（オマリズマブ群/非オマリズマブ群）は1.32（95%信頼区間：0.91, 1.91）であった。</p> <p>以上のとおり、動脈血栓塞栓イベントの発現率について、オマリズマブ群で高い傾向がみられたこと、発現した場合に重大な転帰となる懸念があることから、重要な潜在的リスクとした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常の医薬品安全性監視活動 ● 追加の医薬品安全性監視活動として以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 市販直後調査 2. 特定使用成績調査 [A1402 調査（本剤を投与したすべての気管支喘息患者を対象とした調査）] 3. 特定使用成績調査 [B1401 調査（小児の気管支喘息）] 4. 特定使用成績調査 [D1401 調査（新たに設定された投与量換算表に該当する用法・用量）] 5. 特定使用成績調査 [E1401 調査（特発性の慢性蕁麻疹）] <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 製造販売後の動脈血栓塞栓イベントの発現状況を把握するため。
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常のリスク最小化活動として以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 添付文書の「その他の注意」の項に記載する。 ● 追加のリスク最小化活動として以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 市販直後調査において情報提供を行う。 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 医療関係者に情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。
悪性腫瘍	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 12歳以上の患者を対象とした臨床開発の初期（2003年時点）の解析では、悪性腫瘍の発現率はオマリズマブ群で9/1536名、プラセボ群で4/1124名であり、信頼区間は広いものの相対リスクは1.65であった。その後、2006年の再評価では、悪性腫瘍の発現率はオマリズマブ群で9/2134名、プラセボ群で6/1715名、相対リスクは1.20であった。2010年の再評価では、オマリズマブ群で14/3382名、プラセボ群で11/2473名、相対リスクは0.93（95%信頼区間：0.39, 2.27）であった。なお、小児の気管支喘息患者を対象とした臨床試験では、オマリズマブを投与した被験者に悪性腫瘍は認められていない。

	<ul style="list-style-type: none"> ● 臨床試験（適応症を問わない計 32 試験，オマリズマブ群 4254 名，プラセボ群 3178 名）の併合解析の結果，原発性悪性腫瘍の 1000 人・年あたりの発現率は，オマリズマブ群 4.14，プラセボ群 4.45，発現率比は 0.93（95%信頼区間：0.39，2.27）であった。 ● 中等度又は重度の気管支喘息患者を対象とした 5 年間の前向き観察研究で発現した原発性悪性腫瘍の発現率を，オマリズマブ群（5007 名）と非オマリズマブ群（2829 名）で比較した。その結果，1000 人・年あたりの発現率比は 0.84（95%信頼区間：0.62，1.13）であった。 <p>以上のとおり，12 歳以上の患者を対象とした臨床開発の初期の解析で，オマリズマブ群のプラセボ群に対する相対リスクの点推定値が高かったこと，発現した場合に重大な転帰となる懸念があることから，重要な潜在的リスクとした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常の医薬品安全性監視活動 ● 追加の医薬品安全性監視活動として以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 市販直後調査 2. 特定使用成績調査 [A1402 調査（本剤を投与したすべての気管支喘息患者を対象とした調査）] 3. 特定使用成績調査 [B1401 調査（小児の気管支喘息）] 4. 特定使用成績調査 [D1401 調査（新たに設定された投与量換算表に該当する用法・用量）] 5. 特定使用成績調査 [E1401 調査（特発性の慢性蕁麻疹）] <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 製造販売後の悪性腫瘍の発現状況を把握するため。
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常のリスク最小化活動として以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 添付文書の「その他の注意」の項に記載する。 ● 追加のリスク最小化活動として以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 市販直後調査において情報提供を行う。 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 医療関係者に情報提供を行い，適正使用に関する理解を促すため。
重要な不足情報	
該当なし	

1.2 有効性に関する検討事項

気管支喘息患者における使用実態下での有効性	
	<p>有効性に関する検討事項とした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 使用実態下における本剤投与時の有効性を確認するため
	<p>有効性に関する調査・試験の名称：</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 特定使用成績調査（A1402 調査） ● 特定使用成績調査（B1401 調査） ● 特定使用成績調査（D1401 調査）
	<p>調査・試験の目的，内容及び手法の概要並びに選択理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 使用実態下における本剤投与時の安全性に関する情報の収集とともに，有効性に関する情報を併せて収集することを目的として，特定使用成績調査を実施する。詳細は「2 医薬品安全性監視計画の概要 追加の医薬品安全性監視活動」の特定使用成績調査の項を参照。
特発性の慢性蕁麻疹患者における使用実態下での有効性	
	<p>有効性に関する検討事項とした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 使用実態下における本剤投与時の有効性を確認するため
	<p>有効性に関する調査・試験の名称：</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 特定使用成績調査（E1401 調査）
	<p>調査・試験の目的，内容及び手法の概要並びに選択理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 使用実態下における本剤投与時の安全性に関する情報の収集とともに，有効性に関する情報を併せて収集することを目的として，特定使用成績調査を実施する。詳細は「2 医薬品安全性監視計画の概要 追加の医薬品安全性監視活動」の特定使用成績調査の項を参照。

2 医薬品安全性監視計画の概要

通常 of 医薬品安全性監視活動	
通常 of 医薬品安全性監視活動 of 概要： 自発報告，文献・学会情報，外国措置報告，臨床試験及び製造販売後調査より報告される有害事象症例等 of 収集・確認・分析に基づく安全対策 of 検討（及び実行）	
追加 of 医薬品安全性監視活動	
特定使用成績調査 [A1402 調査（本剤を投与したすべての気管支喘息患者を対象とした調査）]	
<p>【安全性検討事項】 「ショック，アナフィラキシー」，「抗オマリズマブ抗体産生」，「アレルギー性肉芽腫性血管炎（Churg-Strauss 症候群）／好酸球増加症候群」，「血小板減少症」，「動脈血栓塞栓イベント」，「悪性腫瘍」，「寄生虫感染」，「自己免疫疾患」</p> <p>【目的】 本剤 of 使用実態下での長期使用 of 安全性及び有効性 of 確認と，問題点 of 把握を目的とするとともに，承認時までには十分評価できなかった本剤 of 喘息増悪抑制効果を確認する。</p> <p>【実施計画】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 実施期間：2009 年 3 月に開始。登録期間 2013 年 3 月まで。 ● 登録症例数：3874 名 ● 観察期間：本剤投与開始後 4 ヶ月（16 週） of 時点で，無効と判定された症例はその時点で本剤 of 投与は中止し，調査終了とするが，投与開始前に喘息増悪関連イベント of 情報が得られた症例は，安全性及び有効性 of 調査を継続する（投与開始後 1 年間）。16 週 of 時点で有効と判定され，その後も継続投与される症例については，安全性及び有効性 of 調査を継続する（投与開始後 1 年間）。なお，1 年間継続投与した症例については，悪性腫瘍 of 発現の有無を投与開始から 2 年後及び 3 年後に該当する時期にアンケート形式にて確認する。 <p>重点調査項目：アナフィラキシー，悪性腫瘍，出血傾向，自己免疫疾患，寄生虫感染，好酸球增多症</p> <p>【実施計画 of 根拠】 承認申請時には，「国内臨床試験で得られた症例の一部により評価されたため十分な症例が収集されたとはいえず，また，申請前相談において喘息増悪と肺機能評価，臨床症状スコアとの関連に関しても検討することが望ましい。」との助言を受けたことを踏まえ，気管支喘息患者には本剤が長期使用されること，アレルギー症状 of 発現には季節性が考えられること等から，「全例を対象に観察期間を 1 年間とする特定使用成績調査を実施し安全性を評価するとともに，個々の症例での評価から季節性を排除した上で，喘息増悪，肺機能評価，臨床症状スコアを評価する。」として，規制当局へ申請し，全例調査を実施。</p>	

	<p>【節目となる予定の時期及びその根拠】 安全性定期報告ごとに安全性情報について包括的な検討を行う。</p> <p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】 節目となる時期に、以下の内容を含めた、医薬品リスク管理計画の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化計画の策定要否を検討する。 • 現状の安全性検討事項に対する、リスク最小化活動の内容の変更の要否を検討する。
<p>特定使用成績調査 [B1401 調査 (小児の気管支喘息)]</p>	
	<p>【安全性検討事項】 「ショック、アナフィラキシー」, 「アレルギー性肉芽腫性血管炎 (Churg-Strauss 症候群) / 好酸球増加症候群」, 「血小板減少症」, 「動脈血栓塞栓イベント」, 「悪性腫瘍」, 「寄生虫感染」, 「自己免疫疾患」</p> <p>【目的】 本剤の小児患者の使用実態下における長期使用時の安全性及び有効性を確認する。</p> <p>【実施計画】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 実施期間：2013年9月に開始。登録期間2017年8月19日まで、若しくは予定症例数に達したとき。 • 予定症例数：120名 (安全性解析対象症例として108名) • 観察期間：104週 <p>重点調査項目：アナフィラキシー, 悪性腫瘍, 出血傾向, 自己免疫疾患, 寄生虫感染, 好酸球増多症</p> <p>【実施計画の根拠】 本剤の小児に対する安全性と有効性については、臨床試験成績、薬物動態・薬力学の検討から成人と同様のプロファイルを有することが明らかとなっている。したがって、2009年3月から実施している成人を対象とした本剤の特定使用成績調査 (全例調査, A1402) で収集している約3000名のデータも小児の安全性と有効性の検討にも活用できると考えている。このような現状を踏まえ、小児における要因分析が重要と考え、要因分析が可能となるような小児の気管支喘息患者を対象とした製造販売後調査を計画した。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】 安全性定期報告ごとに安全性情報について包括的な検討を行う。</p> <p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】 節目となる時期に、以下の内容を含めた、医薬品リスク管理計画の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 新たな安全性検討事項の有無も含めて、本特定使用成績調査の計画内容の変更要否を検討する。

	<ul style="list-style-type: none"> ● 新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化計画の策定要否を検討する。 ● 現状の安全性検討事項に対する、リスク最小化活動の内容の変更の要否を検討する。
<p>特定使用成績調査 [D1401 調査 (新たに設定された投与量換算表に該当する用法・用量)]</p>	
	<p>【安全性検討事項】 「ショック，アナフィラキシー」，「アレルギー性肉芽腫性血管炎（Churg-Strauss 症候群）／好酸球増加症候群」，「血小板減少症」，「動脈血栓塞栓イベント」，「悪性腫瘍」，「寄生虫感染」，「自己免疫疾患」</p> <p>【目的】 本剤の投与量換算表の変更に伴う，成人の気管支喘息患者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検討する。</p> <p>【実施計画】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 実施期間：2013 年 9 月に開始。登録期間 2016 年 8 月 31 日まで。 ● 予定症例数：500 名（安全性解析対象症例として 400 名） ● 観察期間：52 週 <p>重点調査項目：アナフィラキシー，悪性腫瘍，出血傾向，自己免疫疾患，寄生虫感染，好酸球増多症</p> <p>【実施計画の根拠】 国内で実施した投与量換算表の変更に関する臨床試験は小児を対象とした試験のみであることから，投与量換算表の変更部分について成人の気管支喘息患者に対する本剤投与時の安全性及び有効性を使用実態下で検討する必要があると考えた。このことから，投与量換算表の変更部分である投与間隔の変更（Dose Table Revision, DTR）及び投与量換算表の拡大（Dose Table Expansion, DTE）に該当する 15 歳以上の気管支喘息患者を対象とした製造販売後調査を計画した。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】 安全性定期報告ごとに安全性情報について包括的な検討を行う。</p> <p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】 節目となる時期に，以下の内容を含めた，医薬品リスク管理計画の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 新たな安全性検討事項の有無も含めて，本特定使用成績調査の計画内容の変更要否を検討する。 ● 新たな安全性検討事項に対する，リスク最小化計画の策定要否を検討する。 ● 現状の安全性検討事項に対する，リスク最小化活動の内容の変更の要否を検討する。
<p>市販直後調査</p>	
	<p>実施期間：特発性の慢性蕁麻疹に係る承認事項一部変更承認取得から 6 ヶ月間 評価，報告の予定時期：調査終了から 2 ヶ月以内</p>

特定使用成績調査 [E1401 調査 (特発性の慢性蕁麻疹)]

【安全性検討事項】

「ショック、アナフィラキシー」、 「アレルギー性肉芽腫性血管炎 (Churg-Strauss 症候群) / 好酸球増加症候群」, 「血小板減少症」, 「動脈血栓塞栓イベント」, 「悪性腫瘍」, 「寄生虫感染」

【目的】

「特発性の慢性蕁麻疹」の治療に対し、本剤が使用される患者の使用実態下における長期投与時等の安全性及び有効性に関する情報を収集し、評価することを目的として実施する。

【実施計画案】

- 実施期間：2017年4月以降に開始予定。登録期間1年6ヵ月（予定）
- 目標症例数：270名、うち12歳以上18歳未満の小児患者27名以上（安全性解析対象症例として250名、うち12歳以上18歳未満の小児患者25名以上）
- 観察期間：本剤投与開始日を1日目として、52週後（365日目）まで。

重点調査項目：アナフィラキシー、好酸球増多症、出血傾向、動脈血栓塞栓イベント、悪性腫瘍、寄生虫感染

【実施計画の根拠】

ヒスタミン H₁ 受容体拮抗薬で効果不十分な特発性の慢性蕁麻疹患者を対象とした第 III 相試験 (IGE025E2306 試験) の本剤 300 mg 群で、アナフィラキシーに関連する可能性があるとして Anaphylaxis Review Committee (ARC) に判定を依頼した有害事象を有する被験者数は 2 名であり、その発現率は 2.7% (2/73 名) であった。そこで、アナフィラキシー関連事象発現率の閾値を 2.7% とし、母集団での真のアナフィラキシー関連事象発現率が閾値発現率の 2.5 倍以上であると仮定した場合に、閾値発現率との差異について検出力 90% を確保するために必要な例数は 246 名であることから、製造販売後調査における安全性解析対象症例数を 250 名とした。安全性解析対象除外症例を約 8% と想定し、目標症例数は 270 名と設定した。

また、E2306 試験に組み入れられた 12 歳以上 18 歳未満の日本人小児患者は 4 名のみであったため、市販後においてより多くの小児患者の安全性及び有効性データを収集することが適切であると考えた。よって製造販売後調査において、安全性解析対象症例数全体の 250 名の 1 割以上に当たる 25 名以上を、小児患者における安全性解析対象症例数として設定した。なお、安全性解析対象除外症例を約 8% と想定し、12 歳以上 18 歳未満の小児患者の目標症例数は全体 270 名のうち 27 名以上と設定した。

観察期間：日本人が参加した特発性の慢性蕁麻疹患者を対象とした第 III 相試験 (E2306 試験) では、12 週間の投与期の安全性及び有効性を評価した。しかし、実診療下では 12 週以上の継続投与や投与終了後、症状の再燃により再投与される可能性がある。したがって、実診療下における本剤の安全性及び有効性を長期にわたって評価するために、本剤投与開始後 52 週間を観察期間として設定した。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

安全性定期報告ごとに安全性情報について包括的な検討を行う。

【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】

節目となる時期に、以下の内容を含めた、医薬品リスク管理計画の見直しを行う。

- 新たな安全性検討事項の有無も含めて、本特定使用成績調査の計画内容の変更要否を検討する。
- 新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化計画の策定要否を検討する。
- 現状の安全性検討事項に対する、リスク最小化活動の内容の変更の要否を検討する。

3 有効性に関する調査・試験の計画の概要

特定使用成績調査（A1402 調査）	
	2 医薬品安全性監視計画の概要の項の特定使用成績調査を参照。
特定使用成績調査（B1401 調査）	
	2 医薬品安全性監視計画の概要の項の特定使用成績調査を参照。
特定使用成績調査（D1401 調査）	
	2 医薬品安全性監視計画の概要の項の特定使用成績調査を参照。
特定使用成績調査（E1401 調査）	
	2 医薬品安全性監視計画の概要の項の特定使用成績調査を参照。

4 リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要： 添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供。	
追加のリスク最小化活動	
市販直後調査	
	実施期間：特発性の慢性蕁麻疹に係る承認事項一部変更承認取得から6ヵ月間 評価，報告の予定時期：調査終了から2ヵ月以内

5 医薬品安全性監視計画，有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
自発報告，文献・学会情報，外国措置報告，臨床試験及び製造販売後調査より報告される有害事象症例等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
特定使用成績調査 〔A1402 調査（本剤を投与したすべての気管支喘息患者を対象とした調査）〕	3874 名 （登録症例数）	安全性定期報告時 最終報告書作成時	2009 年 3 月より開始*し， 2013 年 3 月 31 日登録終了 観察期間終了（LPLV） 2017 年 1 月 25 日	安全性定期報告時 最終報告書作成時
特定使用成績調査 〔B1401 調査（小児の気管支喘息）〕	目標症例数 120 名 （安全性解析対象症例として 108 名）	安全性定期報告時 最終報告書作成時	2013 年 9 月より開始* 現在実施中	安全性定期報告時 最終報告書作成時
特定使用成績調査 〔D1401 調査（新たに設定された投与量換算表に該当する用法・用量）〕	目標症例数 500 名 （安全性解析対象症例として 400 名）	安全性定期報告時 最終報告書作成時	2013 年 9 月より開始* 現在実施中	安全性定期報告時 最終報告書作成時
市販直後調査	該当せず	特発性の慢性蕁麻疹に係る承認事項一部変更承認取得から 6 ヶ月後	2017 年 3 月 24 日より開始 現在実施中	調査終了から 2 ヶ月以内
特定使用成績調査 〔E1401 調査（特発性の慢性蕁麻疹）〕	目標症例数 270 名， うち 12 歳以上 18 歳未満の小児患者 27	安全性定期報告時	2017 年 4 月以降に開始予定	安全性定期報告時

	名以上（安全性解析対象症例として 250 名，うち 12 歳以上 18 歳未満の小児患者 25 名以上）	最終報告書作成時		最終報告書作成時
--	--	----------	--	----------

*医薬品リスク管理計画策定以前より開始

5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
特定使用成績調査 [A1402 調査（本剤を投与したすべての気管支喘息患者を対象とした調査）]	3874 名 (登録症例数)	安全性定期報告時 最終報告書作成時	2009年3月より開始* し、2013年3月31日登録終了 観察期間終了(LPLV) 2017年1月25日	安全性定期報告時 最終報告書作成時
特定使用成績調査 [B1401 調査（小児の気管支喘息）]	目標症例数 120 名	安全性定期報告時 最終報告書作成時	2013年9月より開始* 現在実施中	安全性定期報告時 最終報告書作成時
特定使用成績調査 [D1401 調査（新たに設定された投与量換算表に該当する用法・用量）]	目標症例数 500 名	安全性定期報告時 最終報告書作成時	2013年9月より開始* 現在実施中	安全性定期報告時 最終報告書作成時
特定使用成績調査 [E1401 調査（特発性の慢性蕁麻疹）]	目標症例数 270 名、 うち 12 歳以上 18 歳未満の小児患者 27 名以上	安全性定期報告時 最終報告書作成時	2017年4月以降に開始予定	安全性定期報告時 最終報告書作成時

*医薬品リスク管理計画策定以前より開始

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供。		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の 名称	節目となる 予定の時期	実施状況
市販直後調査	実施期間：特発性の慢性蕁麻疹に係る承認事項一部変更承認取得から6ヵ月間 評価の予定時期：調査終了から2ヵ月以内に報告の予定	2017年3月24日より開始 現在実施中