

ゾレア皮下注用 150 mg

ゾレア皮下注用 75 mg

に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、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

**1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯
(気管支喘息)**

目 次

目 次	2
略号一覧	3
1 起原又は発見の経緯	4
2 本申請内容	4
3 小児適応の追加	8
3.1 小児喘息の定義, 診断基準及び患者数	8
3.2 小児喘息に対する治療の現状	8
3.3 小児におけるオマリズマブの適用患者集団	9
4 投与量換算表の変更 (1 回あたりの用量の追加及び投与間隔の変更) に対するニーズ	10
5 開発の経緯	11
5.1 海外での開発経緯	12
5.1.1 小児適応の追加	12
5.1.2 投与量換算表の変更 (1 回あたりの用量の追加及び投与間隔の変更)	13
5.1.3 気管支喘息以外の効能の開発状況	15
5.2 国内での開発経緯	15
5.2.1 小児適応の追加	15
5.2.2 投与量換算表の変更 (1 回あたりの用量の追加及び投与間隔の変更)	18
6 特徴及び有用性	21
6.1 小児適応におけるベネフィット	21
6.2 投与量換算表の変更 (1 回あたりの用量の追加及び投与間隔の変更) のベネフ ィット	22
7 まとめ	23
8 参考文献	25

略号一覧

略号	省略していない表現 (英)	省略していない表現 (日)
CCDS	company core data sheet	企業中核データシート
C _{max}	maximal serum concentration	最高血清中濃度
ER	emergency room	救急外来
FcεRI	Fc epsilon receptor I	高親和性 IgE 受容体
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GCP	good clinical practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
mITT	modified intention-to-treat	—
NHLBI	National Heart, Lung and Blood Institute	米国心臓、肺、血液研究所
PD	pharmacodynamics	薬力学
PK	pharmacokinetics	薬物動態
QOL	quality of life	生活の質
SOC	system organ class	器官別大分類

1 起原又は発見の経緯

オマリズマブ（遺伝子組換え）（以下、オマリズマブ）は、チャイニーズハムスター卵巣細胞で産生される、マウス抗ヒト IgE モノクローナル抗体の相補性決定領域、並びにヒト IgG₁ に由来する定常部及びフレームワーク部からなるヒト化マウス抗ヒト IgE モノクローナル抗体（分子量約 149,000、アミノ酸 1,338 残基からなる糖蛋白質）であり、ノバルティス社の共同開発会社である Genentech, Inc. が作製した。

オマリズマブは、IgE の Cε3 部位に結合することで、IgE とその高親和性受容体 (FcεRI) との結合を競合的に阻害し、肥満細胞や好塩基球の受容体への結合能をもち、かつ、受容体に結合していない血清中遊離 IgE 濃度を減少させる。IgE の肥満細胞、好塩基球などの炎症細胞への結合が阻害されるため、これら炎症細胞の活性化が抑制され、アレルギー反応が抑制される。

このように、オマリズマブは、アレルギー性気管支喘息の病態の根幹に位置する IgE を直接のターゲットとしている点で、気管支喘息の薬剤として類薬がない。国内では成人に対する気管支喘息治療剤として 150 mg 製剤を 2009 年 1 月に、75 mg 製剤を 2012 年 9 月に承認を取得した。効能又は効果は、「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）」であり、用法及び用量は、「通常、成人にはオマリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 75～375 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、投与量換算表により設定する。」（投与量換算表は Table 2-1 に示す）である。既承認の投与量換算表では、1 回あたりのオマリズマブの最大投与量は 375 mg であり、体重>30～150 kg、投与前の血清中総 IgE 濃度 30～700 IU/mL である。

2 本申請内容

今回、「小児適応の追加」及び「投与量換算表の変更（1 回あたりの用量の追加及び投与間隔の変更）」を目的として、承認事項の一部変更申請を行う。以下に本申請の概要を説明する。

オマリズマブは、血清中遊離 IgE 濃度を炎症細胞が活性化を起こさない濃度まで低下させることで臨床効果を発現する。成人及び青年を対象とした検討により、血清中遊離 IgE 濃度の低下目標値は平均 25 ng/mL、そのために必要なオマリズマブの臨床推奨用量は、患者のベースラインの体重と IgE 濃度あたり 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）であることが明らかとなった。この臨床推奨用量に基づき、用量を計算する煩雑さを解消し誤投与を防止する目的で投与量換算表を作成した。投与量換算表は、すべてのセルで臨床推奨用量が投与され、かつ非臨床試験の結果から 1 回あたりの投与量が体重あたり 20 mg/kg 未満になるように作成され、Table 2-1 に示す投与量換算表を成人喘息患者に対するオマリズマブの用法及び用量としている。

なお、本文書（7 項を除く）で示す投与量換算表は、2 週間隔投与と 4 週間隔投与を一つの表で示し、添付文書の投与前の血清中総 IgE 濃度をベースライン IgE 濃度と記載する。

Table 2-1 既承認の投与量換算表 [1 回投与量(mg)]

ベースライン 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	150	150	150	150	150	300	300
>100 ~ 200	150	300	300	300	300	300	225	300
>200 ~ 300	225	300	300	225	225	225	300	375
>300 ~ 400	300	225	225	225	300	300	投与不可	
>400 ~ 500	225	225	300	300	375	375		
>500 ~ 600	225	300	300	375				
>600 ~ 700	225	300	375					

白塗り部分：4 週間隔投与，網掛け部分：2 週間隔投与

本申請では、「小児臨床試験で用いた投与量換算表に、1 回あたりの用量 450 mg, 525 mg, 600 mg を追加（投与量換算表を拡大）し、かつ 2 週間隔投与の一部を 4 週間隔投与に変更した」投与量換算表（Table 2-4）に従ってオマリズマブが投与される用法及び用量を申請することとした。

小児適応の追加及び小児臨床試験で用いた投与量換算表

国内小児非対照試験（B1301 試験）及び外国小児比較対照試験（IA05 試験）の実施にあたっては、血清中遊離 IgE 濃度の低下目標値及びそのために必要な臨床推奨用量は小児にも当てはまると考えた[2.5-4.2 項]。また、成人と比較して、体重が軽く血清中 IgE 濃度が高いという小児気管支喘息（以下、小児喘息）患者の特徴に対応するために、1 回あたりのオマリズマブの投与量が 75~375 mg、投与可能な体重が 20~150 kg、IgE 濃度が 30~1300 IU/mL とした投与量換算表（Table 2-2）を B1301 試験及び IA05 試験で使用した。B1301 試験及び IA05 試験の結果より、B1301 試験の投与 24 週後の血清中遊離 IgE 濃度は、低下目標値の 25 ng/mL 以下に抑制され、これは IA05 試験でも同様の結果であった。また、母集団 PK/PD 解析の結果から、オマリズマブの薬物動態（PK）及び血清中遊離 IgE 濃度（PD）に年齢及び民族的要因の影響を認めなかった[2.5-3.1.4 項]。有効性では、B1301 試験でのベースラインとの比較、IA05 試験のプラセボ群との比較において、オマリズマブは喘息増悪の発現を抑制し、これは日本人成人及び外国人成人についても一貫して認められた[2.5-4.3.4.1 項]。よって、成人で設定した血清中遊離 IgE 濃度の低下目標値及びそのために必要なオマリズマブの臨床推奨用量は小児に対しても妥当であることから、B1301 試験及び IA05 試験で使用した投与量換算表（Table 2-2）は日本人小児及び成人に適応できると考えた。

**Table 2-2 小児臨床試験（B1301 及び IA05 試験）で用いた投与量換算表
[1 回投与量(mg)]**

ベースライン 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			投与不可			
>900 ~ 1000	225	300	375							
>1000 ~ 1100	225	300	375							
>1100 ~ 1200	300	300								
>1200 ~ 1300	300	375								

白塗り部分：4 週間隔投与，網かけ部分：2 週間隔投与

太線は本邦で既承認の投与量換算表の範囲を示す。

1 回あたりの用量の追加（投与量換算表の拡大）及び投与間隔の変更

Table 2-2 の投与量換算表は，成人と比較して体重が軽く IgE 濃度が高いという小児気管支喘息患者の特徴に対応して，国内で既承認の投与量換算表よりも拡大された。しかしながら，1 回あたりのオマリズマブの最大投与量は 375 mg，投与可能な IgE 濃度は最大 1300 IU/mL である。既承認及び小児臨床試験で用いた投与量換算表では，オマリズマブの治療対象が「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」に限定されているにもかかわらず，重症又は難治の喘息患者のうち $\frac{1}{3}$ 割の IgE 濃度の高い患者にオマリズマブを適用することができないことが明らかとなった。したがって，IgE 濃度の高い重症喘息患者に対するオマリズマブ適用のニーズは極めて高いと考え，治療機会拡大のために投与量換算表の拡大をすることとした。

投与量換算表の変更 [1 回あたりの用量の追加（投与量換算表の拡大）及び後述する投与間隔の変更] については，外国人成人・小児及び日本人成人・小児におけるオマリズマブの PK/PD，有効性，安全性のプロファイルに大きな違いがないことが確認されたことから[2.5-1.2.2.2 項]，外国での「1 回あたりの用量の追加（投与量換算表の拡大）及び投与間隔の変更」に用いた試験成績を日本人にも利用可能と考えた。また，追加する用量 450 mg，525 mg，600 mg の安全性の評価については，小児を含む外国市販後のデータも利用する計画とした。

被験者のベースラインの体重と IgE 濃度に基づき，オマリズマブ 450 mg，525 mg，600 mg を投与した際の血清中遊離 IgE 濃度は低下目標値の 25 ng/mL 以下に減少し，オマリズマブはプラセボ群と比較して即時型喘息反応を有意に抑制した。また，血清中オマリズマブ濃度，遊離 IgE 濃度の推移は，既承認の用量（75~375 mg）で構築した母集団 PK/PD モデルからの推定値と適合した。以上より，オマリズマブ 450 mg，525 mg，600 mg は既承認の用量と同程度の有効性を示すと考えた。また，外国臨床薬理試験（2208 試験，2210 試験），オマリズマブが 600 mg 以上

CTD 1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

投与された被験者の安全性を評価した併合解析及び 1 ヶ月あたりのオマリズマブ投与量が 900 mg 以上であった患者（外国市販後データ）での安全性は、既知の安全性プロファイルと同様であった。

投与量換算表の拡大（Table 2-3）により、既存治療によっても喘息コントロール不十分な高 IgE 濃度の患者に対してオマリズマブ適用の機会を提供することができ、既承認の投与量換算表に比べて安全性上プロファイルを悪化させることなく同程度の有効性を期待できる。

**Table 2-3 1 回あたりの用量が追加された（拡大された）投与量換算表
[1 回投与量(mg)]**

ベースライン 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	450	525
>400 ~ 500	225	300	225	225	300	300	375	375	525	600
>500 ~ 600	300	300	225	300	300	375	450	450	600	
>600 ~ 700	300	225	225	300	375	450	450	525		
>700 ~ 800	225	225	300	375	450	450	525	600		
>800 ~ 900	225	225	300	375	450	525	600			
>900 ~ 1000	225	300	375	450	525	600				
>1000 ~ 1100	225	300	375	450	600					投与不可
>1100 ~ 1200	300	300	450	525	600					
>1200 ~ 1300	300	375	450	525						
>1300 ~ 1500	300	375	525	600						

白塗り部分：4 週間隔投与，網かけ部分：2 週間隔投与

太線は小児臨床試験（B1301 及び IA05 試験）で用いた投与量換算表の範囲を示す。

また、患者の通院負担の軽減を目的として、投与量換算表中のオマリズマブ 225 mg, 300 mg の 2 週間隔投与の一部について、1 回あたりの投与量を 2 倍のそれぞれ 450 mg, 600 mg とし、投与間隔を 4 週に変更することとした（Table 2-4）。母集団 PK/PD モデルでのシミュレーションの結果から、定常状態での Cmax は 2 週間隔投与に比べ 4 週間隔投与で 15%程度上昇するが、血清中遊離 IgE 濃度の推移は 2 週間隔投与と 4 週間隔投与で同様であり、低下目標値である 25 ng/mL 以下を達成できると推測された。また、投与間隔変更後の 1 回あたりの最大投与量及び 4 週間あたりの最大累積投与量ともに投与間隔変更前の投与量換算表の範囲内であり、安全性の懸念は示唆されなかった。

以上より、「小児臨床試験（B1301 試験及び IA05 試験）で用いた投与量換算表に、1 回あたりの用量 450 mg, 525 mg, 600 mg を追加（投与量換算表を拡大）し、かつ 2 週間隔投与の一部を 4 週間隔投与に変更した」投与量換算表（Table 2-4）に従ってオマリズマブが投与される用法及び用量を申請することとした。

Table 2-4 本申請における投与量換算表 [1 回投与量(mg)]

ベースライン 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	450	600
>200 ~ 300	150	150	225	300	300	450	450	450	600	375
>300 ~ 400	225	225	300	450	450	450	600	600	450	525
>400 ~ 500	225	300	450	450	600	600	375	375	525	600
>500 ~ 600	300	300	450	600	600	375	450	450	600	
>600 ~ 700	300	225	450	600	375	450	450	525		
>700 ~ 800	225	225	300	375	450	450	525	600		
>800 ~ 900	225	225	300	375	450	525	600			
>900 ~ 1000	225	300	375	450	525	600				
>1000 ~ 1100	225	300	375	450	600					投与不可
>1100 ~ 1200	300	300	450	525	600					
>1200 ~ 1300	300	375	450	525						
>1300 ~ 1500	300	375	525	600						

白塗り部分：4 週間隔投与，網かけ部分：2 週間隔投与
太線は投与間隔の変更を行う範囲を示す。

3 小児適応の追加

3.1 小児喘息の定義，診断基準及び患者数

小児喘息は，発作性に起こる気道狭窄によって喘鳴や呼気延長，呼吸困難を繰り返す疾患である。基本病態は慢性の気道炎症であり，それに伴う気道過敏性の亢進と気道の器質的変化（リモデリング）が関与する。これら小児喘息の病態生理は，基本的に成人気管支喘息と同様である（[小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2012](#)）。

気管支喘息（以下，喘息）は，外来抗原に対する特異的 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る。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。小児喘息では成人喘息と比較して，アレルギー性喘息の割合が高く，患者の IgE 濃度が高い（[Witting et al. 1980](#)）。

小児喘息の有症率は近年増加傾向が顕著であり，今後もこの傾向が続くと予想されている（[小田嶋 2007](#)）。国内での小児喘息の有症率（American Thoracic Society-Division of Lung Disease 方式）は 2002 年で 6.5%であり，20 年間で約 2 倍（3.2%，1982 年）に増加した（[Nishima et al. 2009](#)）。従来，小児喘息は寛解しやすいとされ，小学校では学年を追うごとに有症率が低下していたが，近年ではむしろ上昇傾向であり，寛解が難しくなっていることが窺える（[小田嶋 2007](#)）。また，小児期の喘息が重症であるほどその後の寛解率が低く，予後も不良であることが報告されている（[Phelan et al. 2002](#)）。

3.2 小児喘息に対する治療の現状

小児気管支喘息治療・管理ガイドラインの普及とともに小児の喘息死数や入院患者数は年々減少してきたが，複数の実態調査が示すとおり，小児喘息のコントロールはまだ不十分な状況にあ

る(森川 他 2009, 吉原 2010)。その背景には、重症度の判定が適切になされず必要な治療が十分施されていないことに加え、少数ではあるものの、既存治療によっても喘息コントロールが困難な重症患者の存在が考えられる。事実、日本小児アレルギー学会・免疫委員会からの小児気管支喘息難治性喘息に関する喘息調査結果報告書によると(松井 他 2007)、病院を受診する患者の 2.16% (812 名/37,637 名)、診療所を受診する患者の 0.92% (376 名/40,934 名) が「通常の治療では改善されず、通常以上のステロイド薬を用いなければ日常生活ができない」重症の患者であった。

既存治療によっても喘息コントロールが不十分な重症の小児喘息患者は、他の小児喘息患者と比較して喘息増悪及びそれに伴う入院・救急外来 (emergency room, ER) 受診のリスクが高い (Haselkorn T at al. 2009)。また、日々の喘息症状によって日常生活及び夜間睡眠が障害されるため、喘息患者及びその保護者の身体的、精神的負担は大きい (Diette GB et al 2000)。このような状況は、喘息患者の学業及びその保護者の仕事にも影響を及ぼすことになり、その社会的、経済的な損失につながる。

更に、これらの重症の小児喘息患者に対する治療薬が限定されているうえに副作用のリスクが高いといった問題がある。長期管理で最も重い治療である治療ステップ 4 では、基本治療でもコントロールが難しい場合に用いる追加治療として、吸入ステロイドの更なる増量 (吸入ステロイドと長時間作用性 β_2 刺激薬の合剤を含む) 又は経ロステロイドの使用を考慮する。しかし、これらの追加治療では、期待される追加の効果に比べ、副作用のリスクが大きい。吸入ステロイドの増量による有効性の増加は高用量 (400 $\mu\text{g}/\text{day}$) になると小さくなり、逆に副腎抑制などの全身性副作用のリスクが高まる (Zhang et al. 2011, Masoli et al. 2004, Randell et al. 2003)。経ロステロイドの使用では、全身性副作用 (発育遅延、間脳・下垂体・副腎系の抑制、骨粗しょう症、糖尿病など) が問題となる (Kelly et al. 2008)。また、病院での処置を必要とするような喘息増悪では、経口又は静注ステロイドが使用されることが多く、同様に全身性副作用のリスクを伴う。

以上、小児喘息治療は小児気管支喘息治療・管理ガイドラインの普及に伴って改善がみられるものの、依然として重症患者では治療選択肢が限られており、その喘息コントロールは不十分なままである。このような重症の小児喘息に対しては、既存の長期管理薬と併用することで喘息コントロールを改善し、かつ副作用リスクの少ない新たな治療薬が必要である。オマリズマブは他の治療薬とは異なり、アレルギー性喘息の病態の根幹に位置する IgE を直接のターゲットとした薬剤であることより、小児に対しても成人同様、長期管理薬として既存治療に上乗せ投与することで、喘息コントロールを改善することが期待される。

3.3 小児におけるオマリズマブの適用患者集団

オマリズマブの小児適応の対象となる目標患者集団は「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患者」で、基本的に成人に対する適応と同じである。すなわち、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である。「症状が安

CTD 1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

定しない」とは、「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規定した。小児におけるオマリズマブの適用患者集団は、Table 3-1 に示す「最重症持続型」に分類され、ガイドラインの観点からも「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」という位置付けを適切に反映していると考えられた。

Table 3-1 小児喘息患者の重症度（真の重症度）とオマリズマブの適用患者集団の位置づけ（小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2012）

治療ステップ 患者の臨床症状 (見かけの重症度)	現在の治療ステップを考慮した重症度（真の重症度）			
	ステップ 1	ステップ 2	ステップ 3	ステップ 4
間欠型 ・年に数回、季節性に咳嗽、軽度喘鳴が出現する ・時に呼吸困難を伴うが、 β_2 刺激薬頓用で短時間で症状が改善し、持続しない	間欠型	軽症持続型	中等症持続型	重症持続型
軽症持続型 ・咳嗽、軽度喘鳴が 1 回/月以上、1 回/週未満 ・時に呼吸困難を伴うが、持続は短く、日常生活が障害されることは少ない	軽症持続型	中等症持続型	重症持続型	重症持続型
中等症持続型 ・咳嗽、軽度喘鳴が 1 回/週以上。毎日は持続しない ・時に中・大発作となり日常生活や睡眠が障害される	中等症持続型	重症持続型	重症持続型	最重症持続型
重症持続型 ・咳嗽、喘鳴が毎日持続する ・週に 1~2 回、中・大発作となり日常生活や睡眠が障害される	重症持続型	重症持続型	重症持続型	最重症持続型

4 投与量換算表の変更（1 回あたりの用量の追加及び投与間隔の変更）に対するニーズ

国内で承認されている用法及び用量は、患者の初回投与前の体重と血清中総 IgE 濃度に基づき、1 回あたり本剤 75~375 mg を 2 週又は 4 週間隔毎に皮下投与することである（Table 2-1）。1 回あたりのオマリズマブの最大投与量は 375 mg、投与可能な IgE 濃度の範囲は最大 700 IU/mL に限定されているため、IgE 濃度が 700 IU/mL を超える患者にオマリズマブを投与することはできない。また、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、臨床推奨用量を投与することができないためにオマリズマブの適用が不可となる患者が存在する。同様の問題は、国内外の小児喘息患者を対象とした臨床試験で用いた投与量換算表（Table 2-2）にもみられる。小児臨床試験で用いた投与量換算表は、成人と比較して体重が軽く IgE 濃度が高いという

CTD 1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

小児喘息患者の特徴に対応して、国内で既承認の投与量換算表に比べて拡がったものの、1回あたりのオマリズマブの最大投与量は375 mg、投与可能なIgE濃度は最大1300 IU/mLである。

喘息患者のIgE濃度はアレルギー疾患の中では比較的高値であり、また広範囲に分布するため(Wittig et al. 1980)、これらの投与量換算表で適応可能な喘息患者の範囲は限られる。たとえば、**██████████**における**██████████**である**██████████**のデータ(Fukutomi et al. 2011)を基に、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(Table 2-1)の適応を算出すると**██████**%であり、**██████**%の患者でIgE濃度が高いために投与量換算表の適応外であった。同様に、重症又は難治性喘息の自然経過及び疫学の検討を目的としたThe Epidemiology and Natural History of Asthma: Outcomes and Treatment Regimen (TENOR)試験(Dolan et al. 2004)のデータを基に、陽性抗原が特定されている重症又は難治性小児喘息患者(6歳以上15歳以下)に対する投与量換算表(Table 2-2)の適応率を算出すると**██████**%であり、**██████**%の患者でIgE濃度が高いために換算表の適応外であった。

小児及び青年喘息患者の重症度とIgE濃度は相関し、重症患者のIgE濃度は軽症及び中等症の患者と比較して高いことが報告されている(Borish et al. 2005)。また、成人喘息においても、経年的にIgE濃度が上昇する重症患者群が存在する可能性が示唆されている(田中 他 2011)。国内市販後では、既存治療によっても喘息症状がコントロールできないため、700 IU/mLを超えるIgE濃度の患者にオマリズマブを投与した事例が多数報告されており(山本 他 2012, Asai et al. 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濃度患者への投与は、ベースラインの体重とIgE濃度のデータが得られた1463名中116名(7.9%)であった(2011年12月末までの固定症例)。

以上、国内で既承認の投与量換算表及び国内外の小児喘息患者を対象とした臨床試験で用いた投与量換算表では、オマリズマブの治療対象が「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」に限定されているにもかかわらず、重症又は難治の喘息患者のうち**██**~**██**割のIgE濃度の高い患者にオマリズマブを適用することができないことが明らかとなった。したがって、IgE濃度の高い重症喘息患者に対するオマリズマブ適用のニーズは極めて高いと考えられる。

また、オマリズマブの2週間隔投与の一部を4週間隔投与に変更することは、オマリズマブ投与のための通院回数が半減するため、患者及び保護者の通院負担を軽減できると考えられる。

5 開発の経緯

オマリズマブの品質、薬物動態、毒性の試験成績については、成人に対する先の承認申請時において提出済みである。幼若カニクイザルを用いた反復投与毒性試験は先の承認申請時に提出しており、小児への投与に際して特に問題となるような所見が得られていないことから、小児適応の追加に際して新たな非臨床試験は実施していない。本項では、小児適応の追加、投与量換算表

CTD 1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

の変更（1 回あたりの用量の追加及び投与間隔の変更）に関わる開発の経緯及び臨床試験成績を記す。

Figure 5-1 開発の経緯図

	試験項目	試験タイトル
臨床薬理	バイオアベイラビリティ試験	外国/Q0673g
	患者におけるPD試験及びPK/PD試験	外国/2208
		外国/2210
臨床	比較対照試験	外国/IA05
		外国/010C
		外国/Q0694g
		外国/Q4577g
	非対照試験	国内/B1301
		外国/010E
治験相談	外国/010E1	
	医薬品第II相試験終了後相談	

5.1 海外での開発経緯

5.1.1 小児適応の追加

小児適応追加の開発初期の段階で、既存治療により喘息コントロールが良好な小児喘息患者（6 歳以上 12 歳以下）を対象に、オマリズマブの安全性を検討する目的で 28 週間のプラセボ対照比較試験（010C 試験）及び 010C 試験に続く 24 週間の非対照試験（010E 試験）を実施した。さらにオマリズマブの長期安全性を検討するために 010E 試験に続く 3 年間の非対照試験（010E1 試験）を実施した。その後、既存治療によっても喘息コントロールが不十分な小児喘息患者（6 歳以上 11 歳以下）に対するオマリズマブによる喘息増悪の抑制及び安全性を確認する目的で、52 週間のプラセボ対照比較試験（IA05 試験）を実施した。なお、IA05 試験の対象は██████での成人に対する適応を基に中等症～重症の喘息患者とした。

5.1.1.1 EU

EU では、成人での適応は重症患者に限定されたことから、EU での小児適応の申請にあたっては、IA05 試験の対象集団の中で EU での小児適用患者集団に合致する部分集団を事前に設定して評価し、2008 年 12 月に 6 歳以上 12 歳未満の重症気管支喘息患者に対する適応を承認申請し、2009 年 7 月に承認を取得した。

5.1.1.2 米国

米国では、Genentech, Inc.が医薬品製造販売承認取得者である。中等症から重症持続型のアレルギー性喘息患者を対象にした試験を主要試験成績として承認申請し、2003 年 6 月に中等症から重症の持続性喘息を有する成人及び青年（12 歳以上）に対する承認を取得した（Table 5-1）。本邦で本剤が承認された時点の企業中核データシート（Company Core Data Sheet, CCDS）の投与量換算表は、米国で申請した主要試験以降に実施された重症持続型のアレルギー性喘息患者を対象とした試験で使用した投与量換算表に一部変更を加えたものである。本邦で既承認の投与量換

算表は、CCDS の投与量換算表を基に作成したものである。したがって、本邦で既承認の投与量換算表は米国と異なる。

成人及び青年に対する承認取得後、中等症から重症の持続性喘息を有する小児喘息患者（6 歳以上 11 歳以下）に対する適応追加を 2008 年 12 月に承認申請し、20 年 月に FDA から を受領した。承認取得のためには、本剤の安全性に対する懸念（特に悪性腫瘍に対するリスク）を検討する臨床試験の実施、提出が求められた。

**Table 5-1 米国で承認された投与量換算表 [1 回投与量(mg)]
(12 歳以上の中等症から重症の持続性喘息患者)**

ベースライン IgE 濃度 (IU/mL)	体重 (kg)			
	30～60	>60～70	>70～90	>90～150
≥30 ～ 100	150	150	150	300
>100 ～ 200	300	300	300	225
>200 ～ 300	300	225	225	300
>300 ～ 400	225	225	300	投与不可
>400 ～ 500	300	300	375	
>500 ～ 600	300	375		
>600 ～ 700	375			

白塗り部分：4 週間隔投与，網かけ部分：2 週間隔投与

5.1.2 投与量換算表の変更（1 回あたりの用量の追加及び投与間隔の変更）

5.1.2.1 EU

外国人成人と外国人小児の PK/PD，有効性，安全性のプロファイルに大きな違いがないことから，成人での試験成績を小児にも適用可能と考え，成人喘息患者を対象とした 2 試験（2208，2210 試験）を計画した。2208 試験は軽症から中等症の成人アレルギー性喘息患者を対象とした非盲検の反復投与試験として実施した。2210 試験は軽症から中等症のアレルギー性喘息患者を対象とした二重盲検プラセボ対照試験であり，抗原誘発気道収縮に対するオマリズマブの抑制効果の検討を主目的として実施した。

2208 試験，2210 試験，母集団 PK/PD 解析結果から，2009 年 7 月に 1 回あたりの用量の追加（投与量換算表の拡大）を承認申請し，2010 年 1 月に承認を取得した（Table 5-2）。

**Table 5-2 EUで承認された投与量換算表の拡大
(成人, 青年及び6~12歳未満の小児) [1回投与量(mg)]**

ベースライン 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	450	525
>400 ~ 500	225	300	225	225	300	300	375	375	525	600
>500 ~ 600	300	300	225	300	300	375	450	450	600	
>600 ~ 700	300	225	225	300	375	450	450	525		
>700 ~ 800	225	225	300	375	450	450	525	600		
>800 ~ 900	225	225	300	375	450	525	600			
>900 ~ 1000	225	300	375	450	525	600				
>1000 ~ 1100	225	300	375	450	600					
>1100 ~ 1200	300	300	450	525	600					
>1200 ~ 1300	300	375	450	525						
>1300 ~ 1500	300	375	525	600						

白塗り部分：4週間毎投与，網かけ部分：2週間毎投与

その後、患者の通院負担の軽減を目的として、投与量換算表中のオマリズマブ 225 mg, 300 mg の2週間隔投与の一部について、1回あたりの投与量を2倍のそれぞれ 450 mg, 600 mg とし、投与間隔を4週とする変更を計画した。安全性評価のために、少なくとも1回、オマリズマブが 600 mg 以上投与された被験者を含む試験として、二重盲検プラセボ対照比較試験 (2210 試験, Q0694g 試験, Q4577g 試験), 非盲検非対照試験 (2208 試験, Q0673g 試験) を併合解析した。Q0673g は通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした試験, Q0694g はアレルギー性喘息患者を対象とした試験, Q4577g は難治性慢性特発性蕁麻疹患者を対象とした試験である。母集団 PK/PD 解析, 併合解析, 及び市販後データから, Table 5-3 の投与量換算表を 2011 年 12 月に申請し, 2012 年 5 月に承認を取得した。現在, EU での投与量換算表は Table 5-3 である。

**Table 5-3 EUで承認された投与間隔の変更
(成人, 青年及び6~12歳未満の小児) [1回投与量(mg)]**

ベースライン 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	450	600
>200 ~ 300	150	150	225	300	300	450	450	450	600	375
>300 ~ 400	225	225	300	450	450	450	600	600	450	525
>400 ~ 500	225	300	450	450	600	600	375	375	525	600
>500 ~ 600	300	300	450	600	600	375	450	450	600	
>600 ~ 700	300	225	450	600	375	450	450	525		
>700 ~ 800	225	225	300	375	450	450	525	600		
>800 ~ 900	225	225	300	375	450	525	600			
>900 ~ 1000	225	300	375	450	525	600				
>1000 ~ 1100	225	300	375	450	600					
>1100 ~ 1200	300	300	450	525	600					
>1200 ~ 1300	300	375	450	525						
>1300 ~ 1500	300	375	525	600						

白塗り部分：4週間毎投与，網かけ部分：2週間毎投与

5.1.2.2 米国

米国では 12 歳以上の中等症から重症喘息患者に対する承認を取得した後、20 年に に関して FDA に相談した結果、 の助言を受けた。米国では

5.1.3 気管支喘息以外の効能の開発状況

気管支喘息以外の効能として、海外では慢性特発性蕁麻疹に対する臨床試験を実施中である (2012 年 12 月時点)。

5.2 国内での開発経緯

5.2.1 小児適応の追加

国内での小児適応のための小児喘息患者を対象とした第 III 相試験 (B1301 試験) 実施にあたり、オマリズマブ について、医薬品医療機器総合機構と医薬品第 II 相試験終了後相談 (20 年 月 日) を実施し、主に以下の見解を得た。これらの見解及び B1301 試験計画時点で確認されていたこと [2.5-1.2.1 項] を基に B1301 試験を実施し、検証試験成績を含む外国試験データを利用して臨床データパッケージを構築する計画として開発を進めた。なお、オマリズマブの適用対象となる国内小児喘息患者数 (推定) は約 4,200 人と少なく、 例規模の被験者を必要とする検証的試験の実施は困難であると考えた。

- オマリズマブ
-
-

小児適応の追加のための申請データパッケージの概観を Table 5-4 に示す。

日本人小児の薬物動態は国内 B1301 試験で評価した。また、母集団 PK/PD 解析を用いた検討として、外国人小児及び外国人成人を対象とした試験によりモデルを構築し、日本人小児 (B1301 試験) 及び日本人成人 (1304, 1307 試験) のモデルへの適合性を評価した。有効性に関しては、国内 B1301 試験及び外国 IA05 試験の結果から評価した。IA05 試験では、国内でのオマリズマブの適用患者集団に合致する部分集団 (Japan Target population, JAT 集団) [2.5-1.2.5.2 項]

CTD 1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

を中心に、IA05 試験の全体集団の成績も併せて評価した。安全性については、国内 B1301 試験及び外国の複数の試験成績から評価した。

B1301 試験は「推奨される既存治療によっても喘息コントロールが不十分な患者」を対象としていることから、B1301 試験を完了しオマリズマブの継続投与が臨床上有益であると判断された患者に対しては継続試験（B1301E1 試験）として、引き続きオマリズマブを提供している。

B1301E1 試験は、患者への治験薬の継続提供の位置づけであり、1301 試験によって得られた PK/PD、有効性及び安全性の成績と、外国承認申請時に使用した臨床試験成績により申請データパッケージが構築できたことから、B1301E1 試験は申請データパッケージには含めていない。

また、外国での喘息患者を対象とした臨床試験としては、中等症～重症の成人喘息患者を対象としたプラセボ対照第 III 相比較試験を中国で実施中である（2012 年 12 月時点）。

Table 5-4 申請データパッケージの概観

目的	評価資料		参考資料	
	国内	外国	国内	外国
小児適応	薬物動態，薬力学的効果 母集団 PK/PD 解析	B1301		
		B1301	IA05, 010C, 010E	1304, 1307 008C, 008E, 009C, 009E, 011C, 2306, 2204, 2208, 2210
	有効性	B1301	IA05	010C
	安全性	B1301	IA05, 010C, 010E, 010E1	0113, D-01, Q0626g, Q0694g, Q0723g, Q2143g, Q2195g, Q2461g, Q2736g, Q2788g, Q3623g
投与量換算表 の変更	薬物動態，薬力学的効果 母集団 PK/PD 解析		2208, 2210	
			2208, 2210	B1301, 1304, 1307 IA05, 010C, 010E, 008C, 008E, 009C, 009E, 011C, 2306, 2204
	有効性		2210	
	安全性		2208, 2210, Q4577g, Q0673g, Q0694g	

5.2.1.1 PK/PD 及び有効性

国内小児非対照試験（B1301 試験）

B1301 試験は、オマリズマブ 24 週間投与後の血清中遊離 IgE 濃度（PD）の幾何平均が低下目標濃度（25 ng/mL）以下に抑制されるかどうかを確認することを主要目的とした 24 週間投与の第 III 相、多施設共同、非盲検、非対照試験である。対象患者は、小児気管支喘息治療・管理ガ

CTD 1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

イドライン 2008 で定義される最重症持続型の喘息と診断され、高用量吸入ステロイド (> 200 µg/day のフルチカゾンプロピオン酸エステル又は相当量) 及び 2 剤以上の喘息治療薬を使用しても喘息コントロールが不十分な 6 歳以上 15 歳以下の日本人小児アレルギー性喘息患者とした。試験の用法・用量としては、Table 2-2 に示す投与量換算表を用いた。有効性（喘息増悪の発現頻度等）は副次的評価項目として設定した。

オマリズマブを 24 週間投与した後の遊離 IgE 濃度の幾何平均値 (n=38) は 15.6 ng/mL (95% 信頼区間: 13.8~17.5 ng/mL) であり、目標である 25 ng/mL を下回っていた。母集団 PK/PD モデル解析より、日本人小児喘息患者における PK 及び遊離 IgE 濃度の抑制効果は、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。

治験薬投与期 24 週間の喘息増悪の発現頻度は 0.92 回/患者・年でベースライン（試験開始前 1 年+観察期）の 2.99 回/患者・年と比較して約 3 分の 1 であり、有意に減少した (p<0.001, Wilcoxon 符号付き順位検定)。

また、患者日誌に記入されたデータから喘息症状点数、日常生活点数、夜間睡眠点数を算出した。喘息症状点数はスコアが高いほど喘息症状が重いことを示す。日常生活点数及び夜間睡眠点数はそれぞれ日常生活及び夜間睡眠の障害の程度を評価しており、スコアが高いほど障害の程度が大きいことを示す。

オマリズマブ投与後 24 週の喘息症状点数、日常生活点数、夜間睡眠点数は、ベースラインと比較していずれも有意に減少した（1 週間あたりの点数の差：喘息症状点数-13.6, 日常生活点数-17.1, 夜間睡眠点数-6.4）。喘息症状点数、日常生活点数、夜間睡眠点数の各スコアが 0 であった（それぞれ、喘息の症状がなかった、日常生活が普通に出来た、夜間よく眠れた）被験者数は 38 名中、喘息症状点数ではベースライン 0 名に対し投与後 24 週で 7 名、日常生活点数では 2 名に対し 24 名、夜間睡眠障害では 8 名に対し 26 名といずれも大きく増加し、オマリズマブによる喘息症状及びそれに伴う日常生活障害、夜間睡眠障害の改善が示された。

その他の有効性評価項目に対する結果は、[2.5-4.3.4.2 項]及び[2.5-4.3.4.4~8 項]に示す。

外国小児比較対照試験 (IA05 試験)

IA05 試験は、プラセボに対するオマリズマブの優越性を検証することを主要目的とした 52 週間投与の第 III 相、多施設共同、二重盲検、ランダム化、プラセボ対照、並行群間比較試験である。有効性の主要評価項目はステロイド固定期（24 週間）あたりの喘息増悪頻度とした。対象患者は、NHLBI ガイドライン 2002 で定義されるステップ 3 又はステップ 4 治療によっても喘息コントロールが不十分な中等症~重症持続型の小児アレルギー性喘息患者（6 歳以上 11 歳以下）とした。使用した投与量換算表は、B1301 試験と同一のもの（Table 2-2）であった。

IA05 試験では、JAT 集団を中心に、IA05 試験の試験全体集団である modified intent to treat (mITT) 集団も併せて評価した。JAT 集団については[2.5-1.2.5.2 項]に示す。JAT 集団のオマリ

ズマブ群での喘息増悪の発現頻度は、治験薬投与期 24 週間（1.64 回/患者・年）及び投与期間全体 52 週間（1.34 回/患者・年）のいずれもベースライン（2.71 回/患者・年）に比べて有意に減少した（ $p < 0.001$, Wilcoxon 符号付き順位検定）。JAT 集団で、24 週間のステロイド固定期での喘息増悪の発現頻度の投与群間比（オマリズマブ群/プラセボ群, 95%信頼区間）は 0.638（0.421～0.966）回であり、オマリズマブ群ではプラセボ群に比べて喘息増悪の発現頻度が有意に減少した（ $p = 0.034$, ポアソン回帰分析）。それに続く 28 週間のステロイド調整期, 52 週間の投与期間全体でもオマリズマブ群の喘息増悪の発現頻度はいずれもプラセボ群に比べて有意に低く、オマリズマブの喘息増悪に対する抑制効果が確認された。mITT 集団でもオマリズマブ群の喘息増悪の発現頻度はプラセボ群に比べて有意に減少した。

また、Cox 比例ハザードモデルで推定した喘息増悪発現までの期間について、JAT 集団ではプラセボ群に対するオマリズマブ群のハザード比（95%信頼区間）は 0.628（0.403～0.979）であり、オマリズマブはプラセボに比べて初回喘息増悪発現までの期間を有意に延長した（ $p = 0.040$, Cox 比例ハザードモデル）。同様の結果は mITT 集団でも認められた。

その他の有効性評価項目に対する結果は、[\[2.5-4.3.4.2～8 項\]](#)に示す。

5.2.1.2 安全性

B1301 試験及び外国小児試験集団[アレルギー性喘息患者を対象としたプラセボ対照比較試験（allergic asthma placebo-controlled studies, AAP 集団）]の安全性に関する検討より、以下の結論を得た。オマリズマブ群で高頻度に発現した有害事象は「感染症および寄生虫症 [system organ class (SOC) 別]」であり、その発現率はプラセボ群と同程度であった（B1301 試験：81.6%, AAP 集団：オマリズマブ群 76.9%, プラセボ群 83.8%）。「感染症および寄生虫症」の有害事象は、成人を対象とした国内比較対照試験（1304 試験）及び外国プラセボ対照比較試験の併合集計でも最も多くみられた。死亡例は報告されなかった。治験薬との因果関係が否定されない重篤な有害事象（B1301 試験：2 名, AAP 集団：オマリズマブ群の 1 名）、投与中止に至った有害事象（B1301 試験：発現なし, AAP 集団：各群 1%未満）の発現は少なく、発現した事象に特定の傾向は認められなかった。以上より、小児にオマリズマブを投与した場合の安全性プロファイルはプラセボと同様であり、小児特有のリスクは特定されなかった。

5.2.2 投与量換算表の変更（1 回あたりの用量の追加及び投与間隔の変更）

オマリズマブは、血清中の遊離 IgE 濃度を肥満細胞、好塩基球細胞などの炎症細胞が活性化を起こさない濃度まで低下させることで臨床効果を発現する。血清中遊離 IgE 濃度の低下目標値は平均 25 ng/mL であり、そのために必要なオマリズマブの臨床推奨用量は、患者のベースラインの体重と IgE 濃度あたり 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）である。この臨床推奨用量に基づき、用量を計算する煩雑さを解消し誤投与を防止する目的で投与量換算表を作成し、オマリズマブの用法及び用量としている。投与量換算表は、

CTD 1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

すべてのセルで臨床推奨用量が投与され、かつ非臨床試験の結果から 1 回あたりの投与量が体重あたり 20 mg/kg 未満になるように作成されている。

1 回あたりの用量の追加（投与量換算表の拡大）にあたり、投与量換算表はさらに以下の条件を満たすこととした。

- 1 回あたりの最大投与量を 600 mg（月あたりの最大投与量を 1200 mg）とし、450 mg, 525 mg, 600 mg を 1 回あたりの用量として追加する
- 投与可能な血清中 IgE 濃度の上限を 1500 IU/mL とする

国内での 1 回あたりの用量の追加（投与量換算表の拡大）及び投与間隔の変更にあたっては、EU での投与量換算表の拡大に対する承認取得（2010 年 1 月）及び投与間隔の変更の承認取得（2012 年 5 月）を踏まえ（5.1.2.1 項）、開発計画に着手した。この時点で既に B1301 試験及び外国人小児・成人のすべての臨床試験成績が得られており、外国人成人・小児及び日本人成人・小児の間でオマリズマブの PK/PD、有効性、安全性のプロファイルに大きな違いがないことが確認されたことから[2.5-1.2.2.2 項]、外国の「1 回あたりの用量の追加（投与量換算表の拡大）及び投与間隔の変更」に用いた試験成績を日本人にも利用可能と考えた。したがって、日本人を対象とした追加の試験は実施せず、外国の「1 回あたりの用量の追加（投与量換算表の拡大）及び投与間隔の変更」に使用した外国試験及び小児を含む外国市販後のデータを利用する計画とした。

投与量換算表の変更のための申請データパッケージの概観を Table 5-4 に示す。

5.2.2.1 PK/PD 及び有効性

外国臨床薬理試験（2208 試験）

2208 試験は軽症～中等症の外国人成人アレルギー性喘息患者を対象とした、非盲検、反復投与試験であり、オマリズマブの安全性、忍容性を評価した。体重及びベースライン IgE 濃度により 450 mg, 525 mg 又は 600 mg を初回及び 2 週間後（Day 15）に計 2 回投与された。

血清中オマリズマブの薬物動態パラメータは既承認の用法及び用量（1 回あたりの投与量 75～375 mg）での結果と同様であることが示された。遊離 IgE 濃度は初回投与後いずれの投与群においても速やかに低下し、2 回目の投与（Day 15）後においてもその濃度低下は同様であった（Cmin : 450 mg 群 : 12.09 ± 2.30 ng/mL, 525 mg 群 : 12.18 ± 2.65 ng/mL, 600 mg 群 : 16.26 ± 5.09 ng/mL, 平均値 ± 標準偏差）。

外国臨床薬理試験（2210 試験）

2210 試験はランダム化、二重盲検、プラセボ対照比較試験であり、軽症～中等症のアレルギー性喘息患者での抗原誘発気道収縮に対するオマリズマブの抑制効果の検討を主目的として実施した。組入れた患者を、ベースライン IgE 濃度別に 3 つのグループに分け（Group 1 : 30～300 IU/mL, Group 2 : 700～2000 IU/mL, Group 3 : 301～699 IU/mL）、Group 1 及び 2 については、

さらに 2:1 の比でオマリズマブ：プラセボに割り付けた。Group 3 ではオマリズマブ投与のみを実施した。ベースライン IgE 濃度及び体重に応じて 2 週間隔又は 4 週間隔で投与を行った。

反復投与時の血清中オマリズマブ濃度は、Group 1 では 2 週間隔及び 4 週間隔ともに同様な濃度推移を示した。Group 2 での濃度値は個体間でのばらつきが大きかったものの投与期間内で定常状態に達した。遊離 IgE 濃度は投与後速やかに低下し、いずれのオマリズマブ投与群においても平均で 25 ng/mL 以下の低下が認められた。この遊離 IgE 濃度の低下がオマリズマブ投与期間中は持続して認められた。

Group 2 では、オマリズマブ群での抗原吸入による即時型喘息反応はプラセボ群に対して有意に抑制された。

母集団 PK/PD モデル解析

外国小児適応申請時の PK/PD モデル (010C, 010E, IA05, 008C, 008E, 009C, 009E, 011C, 2204 試験) に外国第 III 相試験 (2306 試験) 結果をモデル構築のデータセットに追加し最適化を行った。そのモデルを用いて、高用量オマリズマブを投与した 2208 及び 2210 試験結果について適合性の評価を行った。その結果、血清中オマリズマブ、遊離 IgE 及び総 IgE 濃度推移は母集団 PK/PD モデルから得られた推定値に適合していた。最終的に 2208 試験及び 2210 試験データを用いて PK/PD モデルを最適化したが、各共変量に大きな変化は認められなかった。

母集団 PK/PD 解析によるシミュレーションの結果より、投与量換算表の一部の範囲で 2 週間隔の 225 mg 投与を 4 週間隔で 450 mg 投与に変更した際の血清中オマリズマブ濃度の推定される C_{max} の上昇は定常状態においては 15%程度であった。また、遊離 IgE 濃度推移は定常状態において 2 週間隔から 4 週間隔投与に変更しても同様な推移を示し、目標とした抑制効果が達成できると考えた。

5.2.2.2 安全性

2208, 2210 試験及び併合解析 (少なくとも 1 回、オマリズマブが 1 回あたり 600 mg 以上投与された被験者が含まれる試験, 2208 試験及び 2210 試験の併合) から安全性を評価した。2208, 2210 試験並びに 1 回あたりのオマリズマブ投与量が 600 mg 以上であった被験者で最も多くみられた有害事象は、「感染症および寄生虫症 (SOC 別)」であり、ほとんどが軽度又は中等度であった。評価したすべての臨床試験において、死亡はなかった。重篤な有害事象の発現は治験薬との関連は否定された。また、投与中止に至った有害事象もわずかであり、ほとんどが薬物治療によって消失した。以上より、オマリズマブ 450 mg, 525 mg, 600 mg の安全性プロファイルは既承認の用量 (75~375 mg) と同様であり、新たな安全性のリスクは特定されなかった。また、月あたりのオマリズマブ投与量が 900 mg 以上であった患者 (市販後データ) での安全性は既知の安全性プロファイルと同様であり、新たな懸念はみられなかった。

投与間隔の一部変更について、投与間隔変更後の 1 回あたりの最大投与量及び 4 週間あたりの最大累積投与量ともに変更前の投与量換算表の範囲内であり、安全性の懸念は示唆されなかった。

6 特徴及び有用性

6.1 小児適応におけるベネフィット

(1)喘息増悪の発現頻度を減少させる

国内小児非対照試験（B1301 試験）で、治験薬投与期 24 週間の喘息増悪の発現頻度は 0.92 回/患者・年で、ベースライン（2.99 回/患者・年）と比較して有意に減少した（ $p < 0.001$, Wilcoxon 符号付き順位検定）。

外国小児比較対照試験（IA05 試験）の JAT 集団で、24 週間ステロイド固定期中の喘息増悪の発現頻度（ポアソン回帰分析モデルにより推定した各評価期間あたりの平均発現回数）の投与群間比（オマリズマブ群/プラセボ群, 95%信頼区間）は 0.638（0.421～0.966）回であり、オマリズマブ群ではプラセボ群に比べて喘息増悪の発現頻度が有意に減少した（ $p = 0.034$, ポアソン回帰分析）。

(2)初回喘息増悪発現までの期間を延長する

IA05 試験-JAT 集団で Cox 比例ハザードモデルにより推定した初回喘息増悪発現までの期間のプラセボ群に対するオマリズマブ群のハザード比（95%信頼区間）は 0.628（0.403～0.979）であり、オマリズマブはプラセボに比べて初回喘息増悪発現までの期間を有意に延長した（ $p = 0.040$, Cox 比例ハザードモデル）。

(3)喘息による入院の頻度及び重度の喘息増悪の発現頻度を減少させる

B1301 試験で、治験薬投与期 24 週間の喘息による入院頻度は 0.29 回/患者・年で、ベースライン（1.33 回/患者・年）と比較して有意に減少した[2.5-4.3.4.2 項]。

IA05 試験-JAT 集団で、治験薬投与期 52 週間の入院頻度及び重度の喘息増悪発現頻度は、いずれも群間に有意な差はみられなかったものの、オマリズマブ群ではプラセボ群に比べて入院頻度及び重度の喘息増悪の頻度が低下した[2.5-4.3.4.2 項]。

オマリズマブは入院のリスクを軽減することで、日常生活や学業への悪影響及び経済的な負担を軽減することが期待できる。

(4)喘息症状及びそれに伴う日常生活障害、夜間睡眠障害を改善する

B1301 試験で、オマリズマブは投与 24 週時の喘息症状及びそれによる日常生活障害、夜間睡眠障害をベースラインと比較して有意に改善した。また、IA05 試験-JAT 集団で、プラセボ群と有意な差はみられなかったものの、オマリズマブ群ではプラセボ群に比べてこれらの障害に対する改善度が大きいことが示された[2.5-4.3.4.3 項]。

したがって、オマリズマブは重症の小児喘息患者の日常生活障害や夜間睡眠障害を改善することで、その身体的・精神的負担を軽減できると考えられる。

(5)患者及びその保護者の QOL の改善が期待できる

B1301 試験で、オマリズマブは被験者とその保護者の QOL を併せて評価した結果、ベースラインに対し有意に改善した。IA05 試験-JAT 集団では、オマリズマブによる被験者 QOL の改善はプラセボと同程度であった[2.5-4.3.4.5 項]。

(6)長期にわたる安定した喘息増悪発現の抑制効果を示す

IA05 試験-JAT 集団で、オマリズマブの喘息増悪発現に対する抑制効果は 52 週間（24 週間ステロイド固定期+28 週間のステロイド調整期）を通じて持続した[2.5-4.5 項]。したがって、オマリズマブ投与により長期間にわたる良好な喘息コントロールが可能になると考える。

(7)患者のベースライン IgE 濃度によらず一貫した喘息増悪の抑制効果を示す

B1301 試験で、ベースライン時の血清中 IgE 濃度別の部分集団の解析により、いずれのグループでも投与 24 週後の喘息増悪の発現頻度はベースラインに比べて減少した。IA05 試験でも、ベースライン時の血清中 IgE 濃度とオマリズマブによる喘息増悪発現の抑制について特定の傾向は認められず、いずれの部分集団においてもオマリズマブによる喘息増悪発現の抑制が認められた[2.5-4.4.1.3 項]。

6.2 投与量換算表の変更（1 回あたりの用量の追加及び投与間隔の変更）のベネフィット

(1)1 回あたりの用量の追加（投与量換算表の拡大）により、既存治療によっても喘息コントロール不十分な高 IgE 濃度の患者に対してオマリズマブ適用の機会を提供することができ、既承認の投与量換算表に比べて安全性上プロファイルが悪化させることなく同程度の有効性を期待できる

オマリズマブ 450 mg, 525 mg, 600 mg を被験者のベースライン IgE 濃度と体重に基づき投与した結果、血清中遊離 IgE 濃度は低下目標値の 25 ng/mL 以下に抑制され、オマリズマブ 600 mg を被験者のベースライン IgE 濃度と体重に基づき投与した結果、プラセボと比較して即時型喘息反応を有意に抑制した。また、オマリズマブ 450 mg, 525 mg, 600 mg を投与した際の安全性プロファイルは既承認の用量（75～375 mg）と同様で、新たなリスクは特定されなかった。

したがって、1 回あたりの用量 450 mg, 525 mg, 600 mg を追加（投与量換算表の拡大）することにより、既承認の投与量換算表ではオマリズマブを投与できなかった IgE 濃度が高く、かつ既存治療によっても喘息コントロール不十分な患者に対しても、オマリズマブ使用の機会を提供することが可能となる。

(2)投与間隔の変更（2 週間隔の一部を 4 週間隔に変更）により、オマリズマブ投与のための通院回数を減らすことができる

母集団 PK/PD モデルでのシミュレーションの結果から、定常状態での血清中遊離 IgE 濃度の推移は 2 週間隔投与と 4 週間隔投与で同様であり、低下目標値である 25 ng/mL 以下を達成できると推測された。また、定常状態でのオマリズマブの C_{max} は 2 週間隔投与に比べ 4 週間隔投与

で約 15%上昇するが、投与間隔変更後の 1 回あたりの最大投与量及び 4 週間あたりの最大累積投与量ともに変更前の投与量換算表の範囲内であり、安全性の懸念は示唆されなかった。

したがって、既承認の投与量換算表のオマリズマブ 225 mg, 300 mg の 2 週間隔投与の一部について、1 回あたりの投与量を 2 倍の 450 mg, 600 mg とし、投与間隔を 4 週としたため、該当する患者のオマリズマブ投与のための通院回数は月 2 回から 1 回へと半減し、患者及び保護者の通院のための負担を軽減できる。

7 まとめ

現在の小児気管支喘息治療体系においては、既存治療によっても喘息コントロールが困難な重症患者が存在し、そのような患者に対する治療選択肢が限られており、喘息コントロールは不十分なままである。国内外で実施した臨床試験において、既存治療によっても喘息コントロールが不十分な小児喘息患者に対するオマリズマブの有効性及び安全性が確認されたことから、小児に対しても成人同様、長期管理薬として既存治療に上乘せ投与することで、喘息コントロールを改善すると考えられる。

また、国内で既承認の投与量換算表及び国内外の小児喘息患者を対象とした臨床試験で用いた投与量換算表では、IgE 濃度の高い重症喘息患者にオマリズマブを適用することができない。投与量換算表の変更（1 回あたりの用量の追加及び投与間隔の変更）では、外国試験及び母集団 PK/PD 解析より既承認の用量と同程度の有効性を示し、安全性プロファイルは同様であった。したがって、1 回あたりの用量を追加（投与量換算表の拡大）することで、既承認の投与量換算表ではオマリズマブを投与できなかった IgE 濃度が高い、既存治療によっても喘息コントロールが不十分な患者に対しても、オマリズマブによる治療機会を提供できる。さらに、投与間隔の変更により投与間隔が半減することから、患者及び保護者の通院のための負担を軽減できる。

以上、オマリズマブは、既存治療によっても喘息コントロールが不十分な小児喘息患者及び高 IgE 濃度の喘息患者に対する新たな追加治療として、臨床上極めて有用であると考え、以下の内容にて一部変更承認申請することとした。

CTD 1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

【申請品目】ゾレア皮下注用 75 mg, ゾレア皮下注用 150 mg

【一般名】オマリズマブ（遺伝子組換え）

【効能又は効果（案）】

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）

【用法及び用量】

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。

（取り消し線：削除部分，下線：変更部分）

投与量換算表（1 回投与量：単位 mg）

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	75	75	150	150	150	150	150	300	300
>100 ～ 200	150	150	150	300	300	300	300	300	450	600
>200 ～ 300	150	150	225	300	300	450	450	450	600	
>300 ～ 400	225	225	300	450	450	450	600	600		
>400 ～ 500	225	300	450	450	600	600				
>500 ～ 600	300	300	450	600	600					
>600 ～ 700	300		450	600						
>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										375
>200 ～ 300									450	525
>300 ～ 400							375	375	525	600
>400 ～ 500						375	450	450	600	
>500 ～ 600		225			375	450	450	525		
>600 ～ 700	225	225	300	375	450	450	525	600		
>700 ～ 800	225	225	300	375	450	525	600			
>800 ～ 900	225	300	375	450	525	600				
>900 ～ 1,000	225	300	375	450	600					
>1,000 ～ 1,100	300	300	450	525	600					
>1,100 ～ 1,200	300	375	450	525						
>1,200 ～ 1,300	300	375	450	525						
>1,300 ～ 1,500	300	375	525	600						

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。

（実線太枠：追加箇所，点線太枠：投与間隔変更箇所）

8 参考文献

- [Asai N, Ohkuni Y, Komatsu A, et al. (2011)] Severe persistent asthma responsive to off-label use of omalizumab despite high and low levels of total serum IgE. *J Bras Pneumol*; 37(4):567-70.
- [Borish L, Chipps B, Deniz Y, et al. (2005)] Total serum IgE levels in a large cohort of patients with severe or difficult-to-treat asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*; 95(3):247-53.
- [Diette GB, Markson L, Skinner EA, et al. (2000)] Nocturnal asthma in children affects school attendance, school performance, and parents' work attendance. *Arch Pediatr Adolesc Med*; 154(9):923-8.
- [Dolan CM, Fraher KE, Bleecker ER, et al. (2004)] Design and baseline characteristics of the epidemiology and natural history of asthma: Outcomes and Treatment Regimens (TENOR) study: a large cohort of patients with severe or difficult-to-treat asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*; 92(1):32-9.
- [Fukutomi Y, Taniguchi M, Tsuburai T, et al. (2011)] Obesity and aspirin intolerance are risk factors for difficult-to-treat asthma in Japanese non-atopic women. *Clin Exp Allergy*; 42(5):738-46.
- [Haselkorn T, Fish JE, Zeiger RS, et al. (2009)] Consistently very poorly controlled asthma, as defined by the impairment domain of the Expert Panel Report 3 guidelines, increases risk for future severe asthma exacerbations in The Epidemiology and Natural History of Asthma: Outcomes and Treatment Regimens (TENOR) study. *J Allergy Clin Immunol*; 124(5):895-902.e1-4.
- [Kelly HW, Van Natta ML, Covar RA, et al. (2008)] Effect of long-term corticosteroid use on bone mineral density in children: a prospective longitudinal assessment in the childhood Asthma Management Program (CAMP) study. *Pediatrics*; 122(1):e53-61.
- [Masoli M, Weatherall M, Holt S, et al. (2004)] Systematic review of the dose-response relation of inhaled fluticasone propionate. *Arch Dis Child*; 89(10):902-7.
- [Nishima S, Chisaka H, Fujiwara T, et al. (2009)] Surveys on the prevalence of pediatric bronchial asthma in Japan: a comparison between the 1982, 1992, and 2002 surveys conducted in the same region using the same methodology. *Allergol Int*; 58(1):37-53.
- (NHLBI) National Institute of Health, National Heart, Lung and Blood Institute (2002) Expert Panel Report 2: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. Update on selected Topics 2002 (Internet) Available from: <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/archives/epr-2_upd/index.htm> (Accessed 24 September 2012)
- [Phelan PD, Robertson CF, Olinsky A (2002)] The Melbourne Asthma Study: 1964-1999. *J Allergy Clin Immunol*; 109(2):189-94.
- [Randell TL, Donaghue KC, Ambler GR, et al. (2003)] Safety of the newer inhaled corticosteroids in childhood asthma. *Paediatr Drugs*; 5(7):481-504.
- [Wittig HJ, Belloit J, De Fillippi I, et al. (1980)] Age-related serum immunoglobulin E levels in healthy subjects and in patients with allergic disease. *J Allergy Clin Immunol*; 66(4):305-13.
- [Zhang L, Axelsson I, Chung M, et al. (2011)] Dose response of inhaled corticosteroids in children with persistent asthma: a systematic review. *Pediatrics*; 127(1):129-38.
- [小田嶋博 (2007)] 小児気管支喘息. *アレルギー・免疫*; 14(5):18-30.
- [田中明彦, 横江琢也, 山本真弓, 他 (2011)] IgE と気管支喘息 (抗 IgE 抗体療法の現状と新たな展開) . *アレルギー*; 60(9,10):1243.
- 日本小児アレルギー学会 (2012) 小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2012. 東京:株式会社協和企画. (available upon request)

CTD 1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

[松井猛彦, 赤坂徹, 赤澤晃, 他 (2007)] 小児気管支喘息難治性喘息に関する全国調査結果報告書: 日本小児アレルギー学会・疫学委員会. 日本小児アレルギー学会誌; 21(1):124-7.

[森川昭廣, 西間三馨, 西牟田敏之 (2009)] 本邦における小児気管支喘息患者の実態と問題点—喘息患者実態電話調査(AIRJ)2005 より. 日本小児アレルギー学会誌; 23(1):113-22.

[山本傑, 木庭太郎, 濱口眞成, 他 (2012)] オマリズマブ投与症例の臨床的背景と治療効果についての検討. 日本呼吸器学会雑誌; 1 Suppl:188.

[吉原重美 (2010)] インターネットによる小児気管支喘息の実態調査. アレルギー・免疫; 17(8):80-6.

ゾレア皮下注用 75 mg
ゾレア皮下注用 150 mg

**1.6 外国における使用状況等に関する資料
(気管支喘息)**

目 次

目 次	2
表 一 覧	2
1 外国における使用状況等.....	3
2 外国の添付文書等の概要.....	5

表 一 覧

Table 1-1	拡大された投与量換算表 (EU) [1 回投与量(mg)]	3
Table 1-2	投与間隔が変更された投与量換算表 (EU) [1 回投与量(mg)]	3
Table 1-3	主要国での承認状況	4
Table 2-1	EU 共通の添付文書の概略	5
Table 2-2	米国の添付文書の概要	13

1 外国における使用状況等

2013年4月現在、オマリズマブを有効成分とした製剤の小児適応（重症持続性アレルギーの小児喘息患者）はEU、スイス、台湾など世界35カ国以上で承認されている。また、投与量換算表の変更のうち1回あたりの用量（450, 525, 600 mg）が追加（投与量換算表の拡大）された投与量換算表（Table 1-1）はEU、韓国、台湾など世界35カ国以上で承認されている。その後、EUでは投与間隔が変更された投与量換算表（Table 1-2）が2012年5月25日に承認され、EU以外でも韓国など10カ国以上で承認されている。

主要国での承認状況を Table 1-3 に示す。

Table 1-1 拡大された投与量換算表（EU） [1回投与量(mg)]

ベースライン 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	450	525
>400 ~ 500	225	300	225	225	300	300	375	375	525	600
>500 ~ 600	300	300	225	300	300	375	450	450	600	
>600 ~ 700	300	225	225	300	375	450	450	525		
>700 ~ 800	225	225	300	375	450	450	525	600		
>800 ~ 900	225	225	300	375	450	525	600			
>900 ~ 1000	225	300	375	450	525	600				
>1000 ~ 1100	225	300	375	450	600					投与不可
>1100 ~ 1200	300	300	450	525	600					
>1200 ~ 1300	300	375	450	525						
>1300 ~ 1500	300	375	525	600						

白塗り部分：4週間毎投与，網かけ部分：2週間毎投与

Table 1-2 投与間隔が変更された投与量換算表（EU） [1回投与量(mg)]

ベースライン 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	450	600
>200 ~ 300	150	150	225	300	300	450	450	450	600	375
>300 ~ 400	225	225	300	450	450	450	600	600	450	525
>400 ~ 500	225	300	450	450	600	600	375	375	525	600
>500 ~ 600	300	300	450	600	600	375	450	450	600	
>600 ~ 700	300	225	450	600	375	450	450	525		
>700 ~ 800	225	225	300	375	450	450	525	600		
>800 ~ 900	225	225	300	375	450	525	600			
>900 ~ 1000	225	300	375	450	525	600				
>1000 ~ 1100	225	300	375	450	600					投与不可
>1100 ~ 1200	300	300	450	525	600					
>1200 ~ 1300	300	375	450	525						
>1300 ~ 1500	300	375	525	600						

白塗り部分：4週間毎投与，網かけ部分：2週間毎投与

太線は投与間隔の変更を行う範囲を示す。

Table 1-3 主要国での承認状況

国名	販売名	承認年月日	剤型・含量	効能・効果
EU	Xolair 75 mg, 150 mg powder and solvent for solution for injection	2005 年 10 月 25 日	凍結乾燥注射剤及び溶解液 75 mg : 溶解後薬液 0.6 mL にオマリズマブ 75 mg を含む 150 mg : 溶解後薬液 1.2 mL にオマリズマブ 150 mg を含む	Xolair は、成人、青年、及び小児（6 歳以上 12 歳未満）に適応される。 Xolair の投与は、IgE 介在性喘息と考えられる患者でのみ検討すること。 <u>成人及び青年（12 歳以上）</u> Xolair は、通年性吸入抗原に対する陽性皮膚反応又は <i>in vitro</i> 反応性、肺機能低下（FEV ₁ < 80%）及び頻繁な昼間症状又は夜間覚醒がみられ、かつ高用量吸入コルチコステロイドの連日投与と長時間作用型吸入 β ₂ 刺激薬の併用にも関わらず重度の喘息増悪が繰り返しみられる重症持続性アレルギー性喘息の患者の喘息コントロールを改善するための追加療法として適応される。 <u>小児（6 歳以上 12 歳未満）</u>
	Xolair 75 mg, 150 mg solution for injection	2009 年 2 月 10 日	充てん済みシリンジ剤 75 mg : 0.5 mL の充てん済みシリンジ剤にオマリズマブ 75 mg を含む 150 mg : 1 mL の充てん済みシリンジ剤にオマリズマブ 150 mg を含む	Xolair は、通年性吸入抗原に対する陽性皮膚反応又は <i>in vitro</i> 反応性、及び頻繁な昼間症状又は夜間覚醒がみられ、かつ高用量吸入コルチコステロイドの連日投与と長時間作用型吸入 β ₂ 刺激薬の併用にも関わらず重度の喘息増悪が繰り返しみられる重症持続性アレルギー性喘息患者の喘息コントロールを改善するための追加療法として適応される。
米国	Xolair	2003 年 6 月 20 日	凍結乾燥注射剤 150 mg : 溶解後薬液 1.2 mL にオマリズマブ 150 mg を含む 75 mg 製剤は 2004 年 2 月 27 日に承認されているが、添付文書は 150 mg 製剤のみ。	Xolair（オマリズマブ）は、中等症～重症持続性喘息を有する成人及び青年（12 歳以上）のうち、通年性吸入抗原に陽性皮膚反応又は <i>in vitro</i> 反応性を示し、かつ吸入ステロイドで症状が十分にコントロールされない患者に適応される。 Xolair は、これらの患者において喘息増悪の発現率を低下させることが示されている。

2 外国の添付文書等の概要

本剤に関する EU 共通の添付文書（2012 年 5 月改訂）の概略を Table 2-1 に、米国の添付文書（2010 年 7 月改訂）の概略を Table 2-2 に示す。

Table 2-1 EU 共通の添付文書の概略

販売名	Xolair 75 mg powder and solvent for solution for injection Xolair 150 mg powder and solvent for solution for injection Xolair 75 mg solution for injection Xolair 150 mg solution for injection
剤型・含量	凍結乾燥注射剤 75 mg 及び溶解液、凍結乾燥注射剤 150 mg 及び溶解液、 75 mg 充てん済みシリンジ剤、150 mg 充てん済みシリンジ剤
効能・効果	Xolair は、成人、青年、及び小児（6 歳以上 12 歳未満）に適応される。 Xolair の投与は、IgE 介在性喘息と考えられる患者でのみ検討すること。 <u>成人及び青年（12 歳以上）</u> Xolair は、通年性吸入抗原に対する陽性皮膚反応又は <i>in vitro</i> 反応性、肺機能低下（FEV ₁ < 80%）及び頻繁な昼間症状又は夜間覚醒がみられ、かつ高用量吸入コルチコステロイドの連日投与と長時間作用型吸入 β ₂ 刺激薬の併用にも関わらず重度の喘息増悪が繰り返しみられる重症持続性アレルギー性喘息の患者の喘息コントロールを改善するための追加療法として適応される。 <u>小児（6 歳以上 12 歳未満）</u> Xolair は、通年性吸入抗原に対する陽性皮膚反応又は <i>in vitro</i> 反応性、及び頻繁な昼間症状又は夜間覚醒がみられ、かつ高用量吸入コルチコステロイドの連日投与と長時間作用型吸入 β ₂ 刺激薬の併用にも関わらず重度の喘息増悪が繰り返しみられる重症持続性アレルギー性喘息患者の喘息コントロールを改善するための追加療法として適応される。
用法・用量	Xolair の投与は、重症持続性喘息の診断及び治療経験が豊富な医師が開始すること。 <u>用法・用量</u> Xolair の投与量及び投与頻度は、治療開始前に測定した血清中総 IgE 濃度（IU/mL）及び体重（kg）により決定する。用量を割り当てるため、投与開始前に市販の血清中総 IgE アッセイを用いて患者の IgE 濃度を測定する。これらの測定値に基づいて Xolair 75～600 mg を 1～4 回に分けて注射する。 IgE 濃度が 76 IU/mL 未満の患者は、76 IU/mL 以上の患者よりも有益な効果が得られる確率が低かった。処方医師は、IgE 濃度が 76 IU/mL 未満の成人及び青年患者及び 200 IU/mL 未満の小児患者（6 歳以上 12 歳未満）への投与を開始する前に通年性吸入抗原に対する明確な <i>in vitro</i> 反応性（RAST）がみられることを確認すること。 成人、青年及び小児（6 歳以上 12 歳未満）に対して、投与液量一覧表については表 1、投与量換算表については表 2 及び 3 を参照。 ベースラインの IgE 濃度又は体重（kg）が投与量換算表に該当しない患者への投与は行わないこと。 最高推奨用量は、オマリズマブ 600 mg の 2 週毎の投与である。

CTD 1.6 外国における使用状況等に関する資料

販売名	Xolair 75 mg powder and solvent for solution for injection Xolair 150 mg powder and solvent for solution for injection Xolair 75 mg solution for injection Xolair 150 mg solution for injection										
用法・用量 (つづき)	表 1：用量から各投与のバイアル数，注射回数及び総投与液量への換算										
用量 (mg)	バイアル数		注射回数	総投与液量(mL)							
	75 mg ^a	150 mg ^b									
75	1 ^c	0	1	0.6							
150	0	1	1	1.2							
225	1 ^c	1	2	1.8							
300	0	2	2	2.4							
375	1 ^c	2	3	3.0							
450	0	3	3	3.6							
525	1 ^c	3	4	4.2							
600	0	4	4	4.8							
^a バイアル (Xolair 75 mg) 1 本あたりの最高投与液量は 0.6 mL。											
^b バイアル (Xolair 150 mg) 1 本あたりの最高投与液量は 1.2 mL。											
^c 又は 150 mg バイアルから 0.6 mL を使用。											
表 2：4 週間隔投与。4 週毎の皮下投与による Xolair の投与量 (1 回投与量 [mg])											
ベースライ ンの 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	450	600
	>200-300	150	150	225	300	300	450	450	450	600	600
	>300-400	225	225	300	450	450	450	600	600	600	600
	>400-500	225	300	450	450	600	600	600	600	600	600
	>500-600	300	300	450	600	600	600	600	600	600	600
	>600-700	300	300	450	600	600	600	600	600	600	600
	>700-800	300	300	450	600	600	600	600	600	600	600
	>800-900	300	300	450	600	600	600	600	600	600	600
>900-1000	300	300	450	600	600	600	600	600	600	600	
>1000-1100	300	300	450	600	600	600	600	600	600	600	
2 週間隔投与 表 3 参照											

CTD 1.6 外国における使用状況等に関する資料

販売名	Xolair 75 mg powder and solvent for solution for injection Xolair 150 mg powder and solvent for solution for injection Xolair 75 mg solution for injection Xolair 150 mg solution for injection																																																																																																																																																																															
用法・用量 (つづき)	<p>表 3：2 週間隔投与。2 週毎の皮下投与による Xolair の投与量 (1 回投与量 [mg])</p> <table border="1" data-bbox="400 398 1366 1014"> <thead> <tr> <th rowspan="2">ベースラインの IgE 濃度 (IU/mL)</th> <th colspan="10">体重 (kg)</th> </tr> <tr> <th>>20-25</th> <th>>25-30</th> <th>>30-40</th> <th>>40-50</th> <th>>50-60</th> <th>>60-70</th> <th>>70-80</th> <th>>80-90</th> <th>>90-125</th> <th>>125-150</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>≥ 30-100</td> <td colspan="10" style="text-align: center;">4 週間隔投与 表 2 参照</td> </tr> <tr> <td>> 100-200</td> <td colspan="10"></td> </tr> <tr> <td>> 200-300</td> <td colspan="10"></td> </tr> <tr> <td>> 300-400</td> <td colspan="10"></td> </tr> <tr> <td>> 400-500</td> <td colspan="10"></td> </tr> <tr> <td>> 500-600</td> <td colspan="10"></td> </tr> <tr> <td>> 600-700</td> <td colspan="10"></td> </tr> <tr> <td>> 700-800</td> <td>225</td> <td>225</td> <td>300</td> <td>375</td> <td>450</td> <td>450</td> <td>525</td> <td>600</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>> 800-900</td> <td>225</td> <td>225</td> <td>300</td> <td>375</td> <td>450</td> <td>525</td> <td>600</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>> 900-1000</td> <td>225</td> <td>300</td> <td>375</td> <td>450</td> <td>525</td> <td>600</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>> 1000-1100</td> <td>225</td> <td>300</td> <td>375</td> <td>450</td> <td>600</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>> 1100-1200</td> <td>300</td> <td>300</td> <td>450</td> <td>525</td> <td>600</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>> 1200-1300</td> <td>300</td> <td>375</td> <td>450</td> <td>525</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>> 1300-1500</td> <td>300</td> <td>375</td> <td>525</td> <td>600</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>投与しないこと- 推奨用量に関するデータがない</p> <p><u>投与期間, モニタリング及び用量調節</u></p> <p>Xolair は長期間投与用である。臨床試験から、Xolair の効果が現れるまでに 12 から 16 週間要することが明らかにされている。Xolair 療法の開始から 16 週後に、さらに投与を実施する前に医師が治療効果を評価する必要がある。Xolair の投与継続は、全般的な喘息コントロールに著明な改善がみられるかどうかによって決定する。</p> <p>Xolair の投与中止は遊離 IgE 濃度の上昇及びそれに関連した症状が現れる。総 IgE 濃度は投与中に上昇し、投与中止から 1 年が経過しても上昇したままの場合がある。このため、Xolair の投与中に再測定した IgE 濃度は用量設定の指標として使用することはできない。1 年未満の投与中断後に投与を再開する場合は、最初の用量設定時に得られた血清中 IgE 濃度に基づいて用量を設定すること。Xolair の投与中断期間が 1 年以上の場合は、用量設定のために血清中総 IgE 濃度を再測定してもよい。</p> <p>体重が大きく変化した場合には、用量を調節すること (表 2 及び 3 参照)。</p> <p><u>特別な患者</u></p> <p><u>高齢者 (65 歳以上)</u></p> <p>65 歳以上の患者への Xolair の使用については限られたデータしかないが、高齢患者が若年成人患者と異なる用法・用量を要することを示す証拠は認められていない。</p> <p><u>腎又は肝機能障害を有する患者</u></p> <p>腎又は肝機能障害が Xolair の薬物動態に及ぼす影響について検討した試験は行われていない。臨床用量でのオマリズマブのクリアランスには主に細網内皮系 (RES) が関与しているため、腎又は肝機能障害による影響がみられる可能性は低いと考えられる。これらの患者では用量を特に調節する必要はないが、Xolair の投与は慎重に行うこと。</p>	ベースラインの 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	4 週間隔投与 表 2 参照										> 100-200											> 200-300											> 300-400											> 400-500											> 500-600											> 600-700											> 700-800	225	225	300	375	450	450	525	600			> 800-900	225	225	300	375	450	525	600				> 900-1000	225	300	375	450	525	600					> 1000-1100	225	300	375	450	600						> 1100-1200	300	300	450	525	600						> 1200-1300	300	375	450	525							> 1300-1500	300	375	525	600						
ベースラインの 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	4 週間隔投与 表 2 参照																																																																																																																																																																															
> 100-200																																																																																																																																																																																
> 200-300																																																																																																																																																																																
> 300-400																																																																																																																																																																																
> 400-500																																																																																																																																																																																
> 500-600																																																																																																																																																																																
> 600-700																																																																																																																																																																																
> 700-800	225	225	300	375	450	450	525	600																																																																																																																																																																								
> 800-900	225	225	300	375	450	525	600																																																																																																																																																																									
> 900-1000	225	300	375	450	525	600																																																																																																																																																																										
> 1000-1100	225	300	375	450	600																																																																																																																																																																											
> 1100-1200	300	300	450	525	600																																																																																																																																																																											
> 1200-1300	300	375	450	525																																																																																																																																																																												
> 1300-1500	300	375	525	600																																																																																																																																																																												

CTD 1.6 外国における使用状況等に関する資料

販売名	<p>Xolair 75 mg powder and solvent for solution for injection Xolair 150 mg powder and solvent for solution for injection Xolair 75 mg solution for injection Xolair 150 mg solution for injection</p>
用法・用量 (つづき)	<p><u>小児患者</u> Xolair の 6 歳未満の小児における安全性及び有効性は、データが得られていないため確立していない。</p> <p><u>投与方法</u> 本剤の投与は皮下投与のみとし、静脈内及び筋肉内への投与は行わないこと。 本剤は腕の三角筋部に皮下投与する。三角筋部への投与を行うことができない理由がある場合は、大腿部に投与してもよい。 Xolair の自己投与経験はわずかである。このため、本剤は医療従事者による投与を意図している。 Xolair 投与前の調製については、本剤の使用方法的項及びリーフレットの医療従事者向け情報を参照のこと。</p>
使用上の注意	<p>禁忌 本剤の有効成分又は添加物に対する過敏症の既往歴を有する患者</p> <p>警告及び使用上の注意</p> <p><u>全般的注意</u> 急性の喘息増悪、急性の気管支痙攣及び喘息発作重積の治療には使用しないこと。 高 IgE 症候群及びアレルギー性気管支肺アスペルギルス症の患者を対象とした Xolair の検討やアナフィラキシー反応 (食物アレルギー、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎により誘発されるものを含む) の予防に関する Xolair の検討は実施されていない。Xolair はこのような症状の治療には適応しない。 自己免疫疾患、免疫複合体介在性疾患及び既存の腎又は肝機能障害を有する患者を対象とした Xolair の検討は実施されていない。これらの患者集団への Xolair の投与は慎重に行う必要がある。 Xolair の投与開始後に全身性又は吸入ステロイドの投与を突然中止してはならない。ステロイドの減量は、医師による直接の監視下で徐々に行うこと。</p> <p><u>免疫系障害</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● I 型アレルギー反応 <p>長期間治療後に発症した際に投与した場合でも、オマリズマブはアナフィラキシー及びアナフィラキシーショック等の局所もしくは全身の I 型アレルギー反応が生じる可能性がある。これら反応の多くは、Xolair の初回及びそれ以降の注射をしてから 2 時間以内に生じるが、注射から 2 時間以上、さらには 24 時間以上経過してから生じる場合もある。そのため、Xolair を投与した後には、速やかに使用できるようアナフィラキシー反応治療用の薬剤を常に用意しておくべきである。患者には、これらの反応が生じる可能性があり、アレルギー反応が生じたら速やかに治療を受けるよう知らせておくべきである。 臨床試験ではアナフィラキシー反応はまれであった。 臨床試験では、少数の患者でオマリズマブに対する抗体が見つかった。抗オマリズマブ抗体との臨床的な関連は明らかになっていない。</p>

CTD 1.6 外国における使用状況等に関する資料

販売名	Xolair 75 mg powder and solvent for solution for injection Xolair 150 mg powder and solvent for solution for injection Xolair 75 mg solution for injection Xolair 150 mg solution for injection
使用上の注意 (つづき)	<ul style="list-style-type: none"> ● 血清病 血清病及び血清病様反応は遅発性の III 型アレルギー反応であり、オマリズマブなどのヒト化モノクローナル抗体を投与した患者に認められている。病理生理学的機序として、抗オマリズマブ抗体の発現に伴って免疫複合体が形成され沈着するという機序が示唆されている。一般的には初回投与又はそれ以降の投与から 1～5 日後に発現がみられており、長期間投与を行った場合にも発現が認められている。血清病を示唆する症状には、関節炎／関節痛、発疹（蕁麻疹又はその他の形態）、発熱及びリンパ節症などがある。本疾患の予防又は治療には抗ヒスタミン薬及びステロイドが効果的であると考えられている。患者には、症状が疑われた場合には報告するように指導する。 ● チャーグ・ストラウス症候群と好酸球増多症 重度の喘息患者にはまれに、全身性好酸球増多症やアレルギー性好酸球性肉芽腫性血管炎（チャーグ・ストラウス症候群）がみられることがあり、これらは両者とも、通常はステロイドの全身投与により治療する。 まれに、オマリズマブ等の抗喘息薬による治療中の患者に、全身性の好酸球増加及び血管炎がみられたり、発生することがある。これらの事象には通常経口ステロイド療法の減量に関連している。 これらの患者において、著しい好酸球数の推移、血管炎性の発疹、肺症状の悪化、副鼻腔異常、心臓合併症及び／又はニューロパシーの発現に対し、医師は警戒しておく。 上記の免疫系障害が重度の症例では必ずオマリズマブの投与中止を検討する。 <p><u>悪性新生物</u></p> <p>成人及び青年（12 歳以上）を対象とした臨床試験中には、Xolair 投与群（0.5%；5,015 例中 25 例）と対照群（0.18%；2,854 例中 5 例）における癌の発生に数値上の不均衡が認められた。癌症例の観察頻度は、Xolair 投与群及び対照群とも 1%未満であった。観察された癌の種類は多岐にわたっていたこと、曝露期間が比較的短かったこと、及び各症例の臨床上的の特徴から、投与との因果関係はないものと考えられる。Xolair の臨床試験プログラムで観察された悪性新生物の総発生率は、一般母集団で報告されている発生率と同様であった。</p> <p><u>寄生虫（蠕虫）感染</u></p> <p>IgE は、いくつかの蠕虫感染に対する免疫応答に関与していると考えられる。プラセボ対照試験では、蠕虫感染のリスクが慢性的に高い患者にオマリズマブを投与すると感染率がわずかに増加することが示されたが、感染の経過、重症度及び治療反応に影響は認められなかった。全臨床プログラム（このような感染を検出するには計画されていない）における蠕虫感染率は 1000 例中 1 例未満であった。しかし、蠕虫感染のリスクが高い患者では注意を要する場合がある（特に蠕虫感染の流行地域に旅行する場合）。患者が推奨される駆虫薬に反応しない場合は Xolair の投与中止を検討すること。</p> <p><u>他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用</u></p> <p>オマリズマブのクリアランスにチトクロム P450 酵素、排出ポンプ及びタンパク結合機序は関与しないため、薬物-薬物相互作用が生じる可能性はほとんどない。医薬品又はワクチンと Xolair との相互作用試験は実施されていない。喘息治療に使用される処方頻度が高い薬物とオマリズマブとの相互作用を予測させる薬理的知見はない。</p> <p>臨床試験では、吸入及び経口ステロイド、短時間作用型及び長時間作用型吸入 β_2 刺激薬、ロイコトリエン拮抗薬、テオフィリン及び経口抗ヒスタミン薬を Xolair と併用するが多かった。使用頻度が高いこれらの喘息治療薬と併用しても、Xolair の安全性が変化することを示す徴候は認められなかった。特異的免疫療法（減感作療法）との併用に関するデータはわずかしか得られていない。Xolair を免疫療法と併用した臨床試験では、特異的免疫療法と併用した場合と単独投</p>

CTD 1.6 外国における使用状況等に関する資料

販売名	<p>Xolair 75 mg powder and solvent for solution for injection Xolair 150 mg powder and solvent for solution for injection Xolair 75 mg solution for injection Xolair 150 mg solution for injection</p>
使用上の注意 (つづき)	<p>与とを比較した場合、Xolair の安全性及び有効性に差異は認められなかった。 Xolair は、蠕虫感染又は他の寄生虫感染の治療に使用する薬剤の効果を間接的に減弱するおそれがある。</p> <p>受胎能、妊婦及び授乳婦への投与</p> <p><u>妊婦</u> 妊婦へのオマリズマブの投与に関する適切なデータは得られていない。動物実験では、妊娠、胚／胎児発生、分娩及び出生後の発育に対する直接的又は間接的な有害作用は示されていない。オマリズマブは胎盤関門を通過するが、胎児に有害な影響を及ぼすかどうかは不明である。ヒト以外の霊長類にオマリズマブを投与すると血液中の血小板数が年齢依存的に減少し、この影響に対する感受性は若年動物の方が相対的に高いことが示されている。妊娠中は、明らかに必要な場合を除き Xolair を使用しないこと。</p> <p><u>授乳婦</u> オマリズマブがヒト乳汁中に排出されるかどうかは不明である。オマリズマブはヒト以外の霊長類の乳汁中に排出されるため、乳児に影響が生じる可能性を除外することはできない。Xolair の投与中は授乳を行わないこと。</p> <p><u>受胎能</u> オマリズマブのヒトにおける受胎能データは得られていない。交配試験を含む受胎能を検討する非臨床試験では、オマリズマブを最大 75 mg/kg の用量で反復投与後に雄及び雌の受胎能に低下は認められなかった。また、別途実施した遺伝毒性を検討する非臨床試験では、遺伝毒性の影響は認められなかった。</p> <p>自動車の運転及び機械操作能力に対する影響 Xolair の自動車の運転及び機械操作能力に対する影響はない、もしくは非常に少ない。</p> <p>副作用 Xolair を用いた比較対照有効性試験で 4,400 例を超えるアレルギー性喘息患者をランダムに割り付けた。 成人及び 12 歳以上の青年患者を対象とした臨床試験で最も高頻度に報告された副作用は、注射部位反応（注射部位疼痛、腫脹、紅斑及びびそう痒症を含む）及び頭痛であった。6 歳以上 12 歳未満の小児患者を対象とした臨床試験で最も高頻度に報告され本剤との関連性が疑われた副作用は、頭痛、発熱及び上腹部痛であった。これらの副作用のほとんどは軽度又は中等度であった。 Xolair を投与した全安全性解析集団で臨床試験中に記録された副作用を MedDRA の器官大分類別及び発現頻度別にして表 4 に示す。発現頻度の各分類では、副作用を重症度の高いものから順に配置した。発現頻度は、10%以上、1～10%未満、0.1～1%未満、0.01～0.1%未満及び 0.01%未満と定義した。市販後に報告された事象の発現頻度は不明（入手しているデータからでは推定不可能）とした。</p>

CTD 1.6 外国における使用状況等に関する資料

販売名	Xolair 75 mg powder and solvent for solution for injection Xolair 150 mg powder and solvent for solution for injection Xolair 75 mg solution for injection Xolair 150 mg solution for injection																																																												
使用上の注意 (つづき)	<p>表 4：副作用</p> <table border="1"> <tr> <td colspan="2">感染症および寄生虫症</td> </tr> <tr> <td>0.1～1%未満</td> <td>咽頭炎</td> </tr> <tr> <td>0.01～0.1%未満</td> <td>寄生虫感染</td> </tr> <tr> <td colspan="2">血液及びリンパ系疾患</td> </tr> <tr> <td>不明</td> <td>特発性重症血小板減少症</td> </tr> <tr> <td colspan="2">免疫系障害</td> </tr> <tr> <td>0.01～0.1%未満</td> <td>アナフィラキシー反応，その他の重篤なアレルギー症状，抗オマリズマブ抗体の発現</td> </tr> <tr> <td>不明</td> <td>血清病，発熱及びリンパ節症を含む</td> </tr> <tr> <td colspan="2">神経系障害</td> </tr> <tr> <td>1～10%未満</td> <td>頭痛*</td> </tr> <tr> <td>0.1～1%未満</td> <td>失神，錯感覚，傾眠，浮動性めまい</td> </tr> <tr> <td colspan="2">血管障害</td> </tr> <tr> <td>0.1～1%未満</td> <td>体位性低血圧，潮紅</td> </tr> <tr> <td colspan="2">呼吸器，胸郭および縦隔障害</td> </tr> <tr> <td>0.1～1%未満</td> <td>アレルギー性気管支痙攣，咳嗽</td> </tr> <tr> <td>0.01～0.1%未満</td> <td>喉頭浮腫</td> </tr> <tr> <td>不明</td> <td>アレルギー性肉芽腫性血管炎（すなわち，チャーク・ストラウス症候群）</td> </tr> <tr> <td colspan="2">胃腸障害</td> </tr> <tr> <td>1～10%未満</td> <td>上腹部痛**</td> </tr> <tr> <td>0.1～1%未満</td> <td>消化不良徴候及び症状，下痢，悪心</td> </tr> <tr> <td colspan="2">皮膚および皮下組織障害</td> </tr> <tr> <td>0.1～1%未満</td> <td>光線過敏，蕁麻疹，発疹，そう痒症</td> </tr> <tr> <td>0.01～0.1%未満</td> <td>血管浮腫</td> </tr> <tr> <td>不明</td> <td>脱毛症</td> </tr> <tr> <td colspan="2">筋骨格系および結合組織疾患</td> </tr> <tr> <td>不明</td> <td>関節痛，筋肉痛，関節腫脹</td> </tr> <tr> <td colspan="2">一般・全身障害および投与部位の状態</td> </tr> <tr> <td>10%以上</td> <td>発熱**</td> </tr> <tr> <td>1～10%未満</td> <td>腫脹，紅斑，疼痛，及びそう痒感などの注射部位反応</td> </tr> <tr> <td>0.1～1%未満</td> <td>インフルエンザ様疾患，腕の腫脹，体重増加，疲労</td> </tr> </table> <p>*: 6 歳以上 12 歳未満で発現頻度が 10%以上 **: 6 歳以上 12 歳未満で見られた副作用</p> <p>免疫系障害 詳しい情報については警告及び使用上の注意の項を参照。</p> <p>悪性新生物 成人及び 12 歳以上の青年を対象とした Xolair の臨床試験プログラムで観察された悪性新生物の総発生率は，一般母集団で報告されている発生率と同様であった。 6 歳以上 12 歳未満の小児患者を対象とした臨床試験では，オマリズマブ群に悪性新生物の症例は報告されなかった。一方，対照群に悪性新生物の症例が 1 件報告された。</p>	感染症および寄生虫症		0.1～1%未満	咽頭炎	0.01～0.1%未満	寄生虫感染	血液及びリンパ系疾患		不明	特発性重症血小板減少症	免疫系障害		0.01～0.1%未満	アナフィラキシー反応，その他の重篤なアレルギー症状，抗オマリズマブ抗体の発現	不明	血清病，発熱及びリンパ節症を含む	神経系障害		1～10%未満	頭痛*	0.1～1%未満	失神，錯感覚，傾眠，浮動性めまい	血管障害		0.1～1%未満	体位性低血圧，潮紅	呼吸器，胸郭および縦隔障害		0.1～1%未満	アレルギー性気管支痙攣，咳嗽	0.01～0.1%未満	喉頭浮腫	不明	アレルギー性肉芽腫性血管炎（すなわち，チャーク・ストラウス症候群）	胃腸障害		1～10%未満	上腹部痛**	0.1～1%未満	消化不良徴候及び症状，下痢，悪心	皮膚および皮下組織障害		0.1～1%未満	光線過敏，蕁麻疹，発疹，そう痒症	0.01～0.1%未満	血管浮腫	不明	脱毛症	筋骨格系および結合組織疾患		不明	関節痛，筋肉痛，関節腫脹	一般・全身障害および投与部位の状態		10%以上	発熱**	1～10%未満	腫脹，紅斑，疼痛，及びそう痒感などの注射部位反応	0.1～1%未満	インフルエンザ様疾患，腕の腫脹，体重増加，疲労
感染症および寄生虫症																																																													
0.1～1%未満	咽頭炎																																																												
0.01～0.1%未満	寄生虫感染																																																												
血液及びリンパ系疾患																																																													
不明	特発性重症血小板減少症																																																												
免疫系障害																																																													
0.01～0.1%未満	アナフィラキシー反応，その他の重篤なアレルギー症状，抗オマリズマブ抗体の発現																																																												
不明	血清病，発熱及びリンパ節症を含む																																																												
神経系障害																																																													
1～10%未満	頭痛*																																																												
0.1～1%未満	失神，錯感覚，傾眠，浮動性めまい																																																												
血管障害																																																													
0.1～1%未満	体位性低血圧，潮紅																																																												
呼吸器，胸郭および縦隔障害																																																													
0.1～1%未満	アレルギー性気管支痙攣，咳嗽																																																												
0.01～0.1%未満	喉頭浮腫																																																												
不明	アレルギー性肉芽腫性血管炎（すなわち，チャーク・ストラウス症候群）																																																												
胃腸障害																																																													
1～10%未満	上腹部痛**																																																												
0.1～1%未満	消化不良徴候及び症状，下痢，悪心																																																												
皮膚および皮下組織障害																																																													
0.1～1%未満	光線過敏，蕁麻疹，発疹，そう痒症																																																												
0.01～0.1%未満	血管浮腫																																																												
不明	脱毛症																																																												
筋骨格系および結合組織疾患																																																													
不明	関節痛，筋肉痛，関節腫脹																																																												
一般・全身障害および投与部位の状態																																																													
10%以上	発熱**																																																												
1～10%未満	腫脹，紅斑，疼痛，及びそう痒感などの注射部位反応																																																												
0.1～1%未満	インフルエンザ様疾患，腕の腫脹，体重増加，疲労																																																												

CTD 1.6 外国における使用状況等に関する資料

販売名	Xolair 75 mg powder and solvent for solution for injection Xolair 150 mg powder and solvent for solution for injection Xolair 75 mg solution for injection Xolair 150 mg solution for injection
使用上の注意 (つづき)	<p><u>動脈血栓塞栓イベント</u></p> <p>比較対照試験及び継続中の観察試験において、動脈血栓塞栓イベント（ATE）の発生頻度数の不均衡が認められた。ATEには脳卒中、一過性脳虚血発作、心筋梗塞、不安定狭心症、及び心血管死（原因不明の死亡を含む）が含まれた。比較対照試験の患者のATE発生率はXolair群で6.29（17/2703患者年）、対照群で3.42（6/1755患者年）であった。Cox比例ハザードモデルによる解析では、XolairとATEリスクとの関連性は認められなかった（ハザード比1.86；95%信頼区間0.73～4.72）。観察試験では、ATE発生率はXolair群で5.59（79/14140患者年）、対照群で3.71（31/8366患者年）であった。ベースラインの心血管リスクファクターを検討した多変量解析では、XolairはATEリスクに関連しなかった（ハザード比1.11；95%信頼区間0.70～1.76）。</p> <p><u>血小板</u></p> <p>臨床試験で血小板数が正常下限値を下回った患者はごく少数であった。これらの変化のうち、出血性の事象やヘモグロビン減少を伴っていたものはなかった。単独症例として特発性血小板減少症が市販後に報告されているが、ヒト以外の霊長類で観察されたような血小板数の持続的な減少パターンは、ヒト（6歳以上の患者）では報告されていない。</p> <p><u>寄生虫感染</u></p> <p>プラセボ対照試験では、蠕虫感染のリスクが慢性的に高い患者にオマリズマブを投与すると感染率がわずかに増加することが示されたが、統計学的に有意ではなかった。感染の経過、重症度及び治療反応は変わらなかった。</p> <p><u>過量投与</u></p> <p>Xolairの最大耐容量は明らかにされていない。最大4,000 mgが患者に単回静脈内投与されているが、用量制限毒性は認められていない。また、患者への最高累積投与量は20週間かけて投与された44,000 mgであるが、この用量でも急性の有害な影響は認められなかった。</p> <p>過量投与が疑われた場合は、患者の異常な徴候または症状の発現に注意を要する。適切な治療を講じ、処置を開始すること。</p>
改訂年月日	2012年5月25日

Table 2-2 米国の添付文書の概要

販売名	XOLAIR [®]																																																																																			
剤型・含量	凍結乾燥注射剤 150 mg																																																																																			
効能・効果	<p>Xolair (オマリズマブ) は、中等症～重症持続性喘息を有する成人及び青年 (12 歳以上) のうち、通年性吸入抗原に陽性皮膚反応又は <i>in vitro</i> 反応性を示し、かつ吸入ステロイドで症状が十分にコントロールされない患者に適応される。</p> <p>Xolair は、これらの患者において喘息増悪の発現率を低下させることが示されている。</p> <p>使用に関する重要な制限</p> <p>Xolair は他のアレルギー性疾患の治療には使用しないこと。</p> <p>Xolair は急性の気管支痙攣及び喘息発作重積の治療には使用しないこと。</p> <p>Xolair は 12 歳未満の小児患者には使用しないこと。</p>																																																																																			
用法・用量	<p>Xolair (オマリズマブ) 150～375 mg を 2 又は 4 週間毎に皮下投与する。</p> <p>投与量(mg)及び投与頻度は、投与開始前に測定した血清中総 IgE 濃度 (IU/mL) 及び体重 (kg) により決定する。適切な用量の割り当てについては以下の投与量換算表 (表1 及び表2) を参照すること。</p> <p>継続療法の必要性については、患者の疾患重症度及び喘息コントロールのレベルに基づき、定期的に再評価するものとする。</p> <p>表 1 : 4 週間隔投与 喘息の成人及び青年患者 (12 歳以上) に対する 4 週間毎の皮下注射による Xolair の投与量(mg)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">投与前の血清中 IgE 濃度(IU/mL)</th> <th colspan="4">体重 (kg)</th> </tr> <tr> <th>30-60</th> <th>>60-70</th> <th>>70-90</th> <th>>90-150</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>≥30-100</td> <td>150</td> <td>150</td> <td>150</td> <td>300</td> </tr> <tr> <td>>100-200</td> <td>300</td> <td>300</td> <td>300</td> <td></td> </tr> <tr> <td>>200-300</td> <td>300</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>>300-400</td> <td></td> <td colspan="3">表 2 参照</td> </tr> <tr> <td>>400-500</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>>500-600</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>表 2 : 2 週間隔投与 喘息の成人及び青年患者 (12 歳以上) に対する 2 週間毎の皮下注射による Xolair の投与量(mg)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">投与前の血清中 IgE 濃度(IU/mL)</th> <th colspan="4">体重 (kg)</th> </tr> <tr> <th>30-60</th> <th>>60-70</th> <th>>70-90</th> <th>>90-150</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>≥30-100</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>>100-200</td> <td></td> <td colspan="2">表 1 参照</td> <td>225</td> </tr> <tr> <td>>200-300</td> <td></td> <td>225</td> <td>225</td> <td>300</td> </tr> <tr> <td>>300-400</td> <td>225</td> <td>225</td> <td>300</td> <td></td> </tr> <tr> <td>>400-500</td> <td>300</td> <td>300</td> <td>375</td> <td></td> </tr> <tr> <td>>500-600</td> <td>300</td> <td>375</td> <td colspan="2">投与しないこと</td> </tr> <tr> <td>>600-700</td> <td>375</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>用量調節</p> <p>体重が大きく変化した場合には、用量を調節すること (表1 及び表2 参照)。</p> <p>総 IgE 濃度は投与中に上昇し、投与中止から 1 年が経過しても上昇したままの場合がある。このため、Xolair の投与中に再測定した IgE 濃度は用量設定の指標として使用することはできない。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 1 年未満の投与中断：最初の用量設定時に得られた血清中 IgE 濃度に基づいて用量を設定すること。 	投与前の血清中 IgE 濃度(IU/mL)	体重 (kg)				30-60	>60-70	>70-90	>90-150	≥30-100	150	150	150	300	>100-200	300	300	300		>200-300	300				>300-400		表 2 参照			>400-500					>500-600					投与前の血清中 IgE 濃度(IU/mL)	体重 (kg)				30-60	>60-70	>70-90	>90-150	≥30-100					>100-200		表 1 参照		225	>200-300		225	225	300	>300-400	225	225	300		>400-500	300	300	375		>500-600	300	375	投与しないこと		>600-700	375			
投与前の血清中 IgE 濃度(IU/mL)	体重 (kg)																																																																																			
	30-60	>60-70	>70-90	>90-150																																																																																
≥30-100	150	150	150	300																																																																																
>100-200	300	300	300																																																																																	
>200-300	300																																																																																			
>300-400		表 2 参照																																																																																		
>400-500																																																																																				
>500-600																																																																																				
投与前の血清中 IgE 濃度(IU/mL)	体重 (kg)																																																																																			
	30-60	>60-70	>70-90	>90-150																																																																																
≥30-100																																																																																				
>100-200		表 1 参照		225																																																																																
>200-300		225	225	300																																																																																
>300-400	225	225	300																																																																																	
>400-500	300	300	375																																																																																	
>500-600	300	375	投与しないこと																																																																																	
>600-700	375																																																																																			

CTD 1.6 外国における使用状況等に関する資料

販売名	XOLAIR®															
用法・用量 (つづき)	<p>● Xolair の投与中断期間が 1 年以上：用量設定のために血清中総 IgE 濃度を再測定すること。</p> <p>投与</p> <p>Xolair は皮下注射で投与される。本溶液はわずかに粘性があるため、注射するのに 5～10 秒を要する場合がある。各バイアルから 1.2 mL(150 mg)の Xolair を投与できる。注射部位 1 箇所につき 150 mg 以上を投与してはならない。2 箇所以上の注射部位に分けて 150 mg 以上を投与すること (表 3)。</p> <p>表 3 注射回数及び総注射液量</p> <table border="1" data-bbox="400 616 1439 801"> <thead> <tr> <th>Xolair の投与量 (mg)</th> <th>注射回数</th> <th>総注射液量 (mL)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>150</td> <td>1</td> <td>1.2</td> </tr> <tr> <td>225</td> <td>2</td> <td>1.8</td> </tr> <tr> <td>300</td> <td>2</td> <td>2.4</td> </tr> <tr> <td>375</td> <td>3</td> <td>3.0</td> </tr> </tbody> </table>	Xolair の投与量 (mg)	注射回数	総注射液量 (mL)	150	1	1.2	225	2	1.8	300	2	2.4	375	3	3.0
Xolair の投与量 (mg)	注射回数	総注射液量 (mL)														
150	1	1.2														
225	2	1.8														
300	2	2.4														
375	3	3.0														
使用上の注意	<p>警告：アナフィラキシー 気管支けいれん、低血圧、失神、蕁麻疹及び／又は咽喉もしくは舌の血管浮腫として発現するアナフィラキシーが、Xolair の投与後に生じたと報告されている。アナフィラキシーは Xolair の初回投与後早期に発生しているが、定期的投与による治療開始から、1 年以上経過してから生じる場合もある。Xolair 投与後は、アナフィラキシーのリスクがあるため、適当な期間は厳重に患者を観察するべきである。Xolair を投与する際、医療従事者は生命を脅かすアナフィラキシーを治療する態勢を整えておくべきである。さらに患者には、アナフィラキシーの徴候や症状について知らせ、もし症状が生じたら速やかに治療を受けるよう指導しておく (「警告及び使用上の注意」参照)。</p> <p>禁忌 Xolair の使用は、以下を有する患者に禁忌とされている： Xolair もしくは Xolair の添加物に対する重度の過敏症</p> <p>警告及び使用上の注意 アナフィラキシー 市販前臨床試験及び市販後の自発報告において、Xolair 投与後にアナフィラキシーが生じたと報告されている。報告されたこれらの症例の徴候や症状には、気管支けいれん、低血圧、失神、蕁麻疹、及び／又は咽喉もしくは舌の血管浮腫が含まれている。これら事象の一部は、生命を脅かすものとなっている。市販前臨床試験において、Xolair の使用によるアナフィラキシーの頻度は 0.1%と推定された。市販後の自発報告では、Xolair の使用によるアナフィラキシーの頻度が、2003 年 6 月～2006 年 12 月の期間の患者約 57,300 名という推定曝露量に基づき、少なくとも患者の 0.2%と推定された。アナフィラキシーは Xolair 初回投与後早期に発生しているが、定期的投与の開始後、1 年以上経過してから生じている場合もある。</p> <p>Xolair は、生命を脅かすアナフィラキシーの治療に対し備えのある医療従事者が、医療の場でのみ投与すべきである。市販前臨床試験及び市販後の自発報告でみられたアナフィラキシー発現までの時間を考慮し、Xolair 投与後は患者を適切な期間厳重に観察する (「副作用」参照)。患者には、アナフィラキシーの徴候や症状について知らせ、もし症状が生じたら速やかに治療を受けるよう指導しておく。</p> <p>重度の過敏反応が生じた患者で、Xolair の使用を中止する (「禁忌」参照)。</p>															

CTD 1.6 外国における使用状況等に関する資料

販売名	XOLAIR®
使用上の注意 (つづき)	<p>悪性新生物</p> <p>喘息及びその他のアレルギー性疾患の成人及び青年（12歳以上）を対象とした臨床試験では Xolair 投与患者 4127 例中 20 例（0.5%）及び対照群患者 2236 例中 5 例（0.2%）に悪性新生物が観察された。Xolair 投与患者に観察された悪性新生物の種類は多岐にわたっており、乳癌、黒色腫以外の皮膚癌、前立腺癌、黒色腫及び耳下腺癌がそれぞれ 2 例以上に生じたほか、その他 5 種類の癌が各 1 例に生じた。これらの患者の大部分は 1 年以内に観察された。Xolair に長期間曝露した場合の影響及び悪性新生物のリスクが高い患者（例：高齢者、喫煙者）に使用した場合の影響は不明である（「副作用」参照）。</p> <p>急性喘息症状</p> <p>Xolair が喘息増悪を急速に緩和させることは示されていないため、急性の気管支痙攣及び喘息発作重積の治療には使用しないこと。</p> <p>ステロイドの減量</p> <p>Xolair の投与開始後に全身性又は吸入ステロイドの投与を突然中止しないこと。ステロイドの減量は、医師による直接の監視下で徐々に行うこと。</p> <p>好酸球増多症の状態</p> <p>まれに、Xolair で治療をしている喘息患者に血管炎（チャージ・ストラウス症候群）の症状のような重篤な全身性の好酸球増多症がみられる。これらの事象はたいてい（毎回ではなく）経口ステロイド療法の減量に関連している。全身性ステロイドで治療された患者において、著しい好酸球数の推移、血管炎性の発疹、肺症状の悪化、心臓合併症及び／又はニューロパシーの発現に対し、医師は警戒しておく。Xolair とこれらの状態の関連性は確立されていない。</p> <p>発熱、関節痛、及び発疹</p> <p>承認後の使用で、Xolair を初回投与もしくはそれ以降の投与の 1 から 5 日後に関節炎／関節痛、発疹（蕁麻疹もしくは他のタイプ）、発熱及びリンパ節腫脹を含む症状及び兆候を経験した患者がいる。ある患者では、これらの兆候及び症状は追加投与の後に再発した。免疫複合体の循環もしくは Type III 反応の皮膚生検がこれらの症例では見られないが、血清病の患者にも似たような症状や兆候が見られる。患者にこれらの兆候や症状が見られた場合には、医師は Xolair の投与を止めるべきである（「副作用」、「市販後の経験」参照）。</p> <p>寄生虫（蠕虫）感染</p> <p>土源性蠕虫感染リスクの高い患者に対し、Xolair 療法中はこれらの感染についてモニタリングを行うべきである。Xolair 投与中止後の、土源性蠕虫感染に対し必要なモニタリング期間を判断するのに、十分なデータは得られていない。</p> <p>土源性蠕虫感染（回虫、鉤虫、鞭虫、糞線虫）のリスクが高い患者を対象にしたブラジルで行われた 1 年間の臨床試験において、標準の検便により診断した際、感染が生じたのはオマリズマブ投与患者で 53%（36/68）であったのに対し、プラセボ対照では 42%（29/69）であった。感染に対するオッズ比の点推定値は 1.96、95%信頼区間（0.88、4.36）となり、この試験において、感染を生じた患者では感染しなかった患者と比べ、Xolair 服用者が 0.88～4.36 倍多かったことが示唆された。便中の卵数により評価した適切な抗蠕虫感染治療への反応は、投与群間で差がなかった。</p> <p>臨床検査</p> <p>Xolair の投与後には、Xolair : IgE 複合体の形成により、血清中総 IgE 濃度が上昇する（「臨床薬理」参照）。血清中総 IgE 濃度の上昇は、Xolair の投与中止後最大 1 年間にわたって持続する場合がある。投与中止後 1 年未満に得られた血清中総 IgE 濃度は定常状態の遊離 IgE 濃度を反映していない場合があるため、投与計画の再評価には使用しないこと。</p>

CTD 1.6 外国における使用状況等に関する資料

販売名	XOLAIR®																																																	
使用上の注意 (つづき)	<p>副作用 Xolair の使用は以下に関連がある：</p> <ul style="list-style-type: none"> ● アナフィラキシー（「警告」、 「警告及び使用上の注意」参照） ● 悪性新生物（「警告及び使用上の注意」参照） <p>臨床試験において、アナフィラキシーは患者 3507 名中 3 名（0.1%）で報告された。アナフィラキシーは、2 名の患者では Xolair の初回投与で生じ、1 名の患者では 4 回目の投与で生じた。アナフィラキシー発現までの時間は、2 名の患者で投与後 90 分、1 名の患者で投与後 2 時間であった。</p> <p>臨床試験において、Xolair 投与患者に認められた悪性新生物発生率（0.5%）は、対照群患者（0.2%）に比べ数値的に高かった。</p> <p>臨床試験における経験 <i>成人及び 12 歳以上の青年</i> 以下のデータは、プラセボ対照喘息試験又は他の対照喘息試験で投与を 6 カ月以上実施した 1687 例及び投与を 1 年以上実施した 555 例を含む成人及び青年患者 2076 例における Xolair の投与を反映している。Xolair 投与患者の平均年齢は 42 歳、65 歳以上の患者は 134 例であった。また、60%が女性、85%が白人であった。患者には Xolair 150～375 mg を 2 又は 4 週毎に投与し、対照群に割り付けられた患者には標準治療又は標準治療とプラセボを投与した。臨床試験はさまざまな条件下で実施されるため、ある薬剤の臨床試験で観察された副作用の発生率は、他の薬剤の臨床試験で得られた値と直接比較することができない上、臨床の現場で観察される発生率を反映していないことがある。</p> <p>臨床的介入（例：Xolair の投与中止、又は副作用を治療するための併用薬の投与）に至った副作用としても最も高頻度に報告された有害事象は、注射部位反応（45%）、ウイルス感染（23%）、上気道感染（20%）、副鼻腔炎（16%）、頭痛（15%）及び咽頭炎（11%）だった。これらの事象は、Xolair 投与患者と対照群患者に同様の頻度で観察された。</p> <p>プラセボ対照喘息試験（4 試験）で認められた有害事象のうち、発現率が 1%以上で、かつプラセボ投与患者よりも Xolair 投与患者で発現率が 1%以上高かった有害事象を表 4 に示す。有害事象は、International Medical Nomenclature (IMN) 辞書の基本語を用いて分類した。注射部位反応は他の有害事象の報告と別個に記録した。注射部位反応については表 4 の後に記載する。</p> <p>表 4：成人及び 12 歳以上の青年の Xolair 投与患者において発現率が 1%以上高かった有害事象</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>副作用</th> <th>Xolair n=738 (%)</th> <th>プラセボ n=717 (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>全身障害</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>疼痛</td> <td>7</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>疲労</td> <td>3</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>筋骨格系</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>関節痛</td> <td>8</td> <td>6</td> </tr> <tr> <td>骨折</td> <td>2</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>下肢痛</td> <td>4</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>上肢痛</td> <td>2</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>神経系</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>浮動性めまい</td> <td>3</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>皮膚及び皮膚付属器</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>そう痒症</td> <td>2</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>皮膚炎</td> <td>2</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>特殊感覚</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>耳痛</td> <td>2</td> <td>1</td> </tr> </tbody> </table> <p>副作用の発現は、年齢（65 歳以下の患者）、性別や人種間で差がなかった。</p>		副作用	Xolair n=738 (%)	プラセボ n=717 (%)	全身障害			疼痛	7	5	疲労	3	2	筋骨格系			関節痛	8	6	骨折	2	1	下肢痛	4	2	上肢痛	2	1	神経系			浮動性めまい	3	2	皮膚及び皮膚付属器			そう痒症	2	1	皮膚炎	2	1	特殊感覚			耳痛	2	1
副作用	Xolair n=738 (%)	プラセボ n=717 (%)																																																
全身障害																																																		
疼痛	7	5																																																
疲労	3	2																																																
筋骨格系																																																		
関節痛	8	6																																																
骨折	2	1																																																
下肢痛	4	2																																																
上肢痛	2	1																																																
神経系																																																		
浮動性めまい	3	2																																																
皮膚及び皮膚付属器																																																		
そう痒症	2	1																																																
皮膚炎	2	1																																																
特殊感覚																																																		
耳痛	2	1																																																

CTD 1.6 外国における使用状況等に関する資料

販売名	XOLAIR®
使用上の注意 (つづき)	<p>注射部位反応 注射部位反応（重症度は問わない）の発現率は、Xolair 投与患者 45%、プラセボ投与患者 43%であった。注射部位反応には、内出血、発赤、熱感、灼熱感、刺痛感、そう痒感、蕁麻疹形成、疼痛、硬結、腫瘍及び炎症があった。 重度の注射部位反応の発現率は、プラセボ投与患者（9%）よりも Xolair 投与患者（12%）の方が高かった。 注射部位反応の大部分は注射後 1 時間以内に生じ、持続期間は 8 日未満であった。一般に、それ以降の投与来院では発現率が低下した。</p> <p>免疫原性 Xolair 投与患者約 1723 例中 1 例（<0.1%）の割合で抗オマリズマブ抗体が検出された。このデータは、ELISA アッセイの検査結果が抗オマリズマブ抗体陽性と判定された患者の割合を反映しているため、アッセイの感度及び特異性に大きく依存している。さらに、このアッセイで観察された抗体陽性率は、サンプルの取り扱い、サンプルの採取時期、併用薬及び基礎疾患を含むいくつかの要因の影響を受けている可能性がある。このため、抗オマリズマブ抗体の出現率を他の製品に対する抗体発現率と比較すると、誤解を招くおそれがある。</p> <p>市販後の経験 以下の有害事象は成人及び 12 歳以上の青年における Xolair 承認後の使用経験から特定されている。これらの事象は自発的に報告されるので、発現頻度を推測することや薬剤の曝露量と事象の関連性を確立することは必ずしもできない。 アナフィラキシー：自発報告と 2003 年 6 月～2006 年 12 月の期間の患者約 57,300 名という推定曝露量に基づき、Xolair 使用によるアナフィラキシーの発現頻度は患者の少なくとも 0.2%になると推定された。アナフィラキシーの診断基準は、皮膚や粘膜組織の症状があり、かつ、気道症状か血圧低下（随伴症状の有無を問わず）のいずれか、もしくは両者が生じ、他に特定可能な原因がなく、Xolair 投与と時間的に関連する場合とした。これらの報告された症例の徴候や症状には、気管支けいれん、低血圧、失神、蕁麻疹、咽喉や舌の血管浮腫、呼吸困難、咳嗽、胸苦しさ、皮膚血管浮腫等があった。肺症状は 89%の症例で報告された。低血圧や失神は 14%の症例で報告された。報告された症例のうち 15%が入院となった。24%の症例において、Xolair の関連しないアナフィラキシーの既往が報告された。 Xolair によるアナフィラキシーと報告された症例のうち、39%が初回投与、19%が 2 回目の投与、10%が 3 回目の投与で、残りがその後の投与でアナフィラキシーを生じていた。1 症例では 39 回の投与後に生じていた（19 ヶ月継続療法した後、3 ヶ月の間隔を置いて投与を再開した際、アナフィラキシーが生じた）。これらの症例におけるアナフィラキシー発現までの時間は、35%で 30 分以内、16%で 30 分超から 60 分以内、2%で 60 分超から 90 分以内、6%で 90 分超から 120 分以内、5%で 2 時間超から 6 時間以内、14%で 6 時間超から 12 時間以内、8%で 12 時間超から 24 時間以内、5%で 24 時間超から 4 日以内であった。9%の症例において、発現までの時間が不明であった。 アナフィラキシーを生じた 23 名の患者に Xolair による再投与が行われ、18 名の患者にアナフィラキシーと同様の症状が再発した。さらに、先に蕁麻疹のみが生じた患者 4 名において、Xolair による再投与でアナフィラキシーが生じた。 好酸球増多症：好酸球増多症が報告された（「警告及び使用上の注意」参照）。 発熱、関節痛、及び発疹：関節炎／関節痛、発疹（蕁麻疹もしくは他のタイプ）、発熱及び血清病に似たリンパ節腫脹を含む兆候及び症状は、Xolair の承認後に報告されている（「警告及び使用上の注意」参照）。 血液：重度の血小板減少症が報告されている。 皮膚：脱毛が報告されている。</p> <p>薬物相互作用 Xolair を用いた正式な薬物相互作用試験は実施されていない。Xolair とアレルゲン免疫療法の併用は評価されていない。</p>

CTD 1.6 外国における使用状況等に関する資料

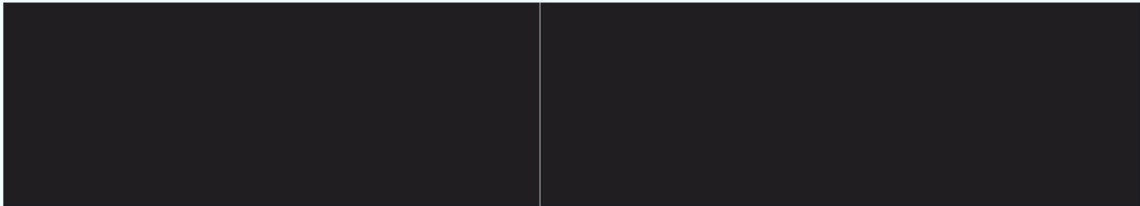
販売名	XOLAIR®
使用上の注意 (つづき)	<p>特別な患者集団での使用</p> <p>妊娠</p> <p>催奇形効果：妊娠カテゴリB</p> <p>妊婦を対象とした Xolair の適切な比較対照試験は実施されていない。mg/kg に基づいた最高臨床用量の 10 倍までをカニクイザルに皮下投与した生殖試験が実施されている，その結果，受胎能力に影響を与えたり，胎児に影響を与えたりというエビデンスは得られていない。動物を用いた生殖試験の結果からヒトの反応を常に予測できるわけではないため，妊娠中は明らかに必要な場合にのみ本剤を使用すること（「非臨床毒性」参照）。</p> <p>授乳婦</p> <p>授乳婦に Xolair を投与した比較対照試験からのデータはない。Xolair がヒトの乳汁中に排泄されるかどうかは不明である。しかし，IgG はヒトの乳汁中に排出される，それゆえ Xolair はヒトの乳汁中に排泄されることが予想される。Xolair の吸収や胎児へ影響を及ぼす可能性は不明である；それゆえに Xolair を授乳婦に投与する際は注意すべきである。</p> <p>乳汁中へのオマリズマブの排泄は mg/kg に基づいた最高臨床用量の約 10 倍までを雌のカニクイザルに皮下投与して評価した。子宮内曝露後及び授乳 28 日後における新生児のオマリズマブの血漿中濃度は，母体血漿中濃度の 11%～94%であった。オマリズマブの乳汁中濃度は母体血中濃度の 1.5%であった（「非臨床毒性」参照）。</p> <p>小児への投与</p> <p>Xolair の安全性と有効性は 2 つの試験に参加した 6 歳以上 12 歳未満の 926 人（Xolair 群 624 人，プラセボ群 302 人）を対象に評価された。1 つ目の試験は，主要な試験で，成人及び青年を対象にした試験 1 と 2（「臨床試験」参照）の主要な試験と似たデザインである。もう 1 つの試験は，主に安全性を評価しており，副次評価として有効性を評価した。主要な試験では，Xolair を投与された患者は喘息増悪（増悪は全身性ステロイドもしくはベースライン吸入ステロイドの用量を必要とした喘息の悪化として定義された）の頻度を有意に抑制した。しかし，もう 1 つの試験は夜間睡眠の障害の程度，β 刺激薬の使用及び FEV1 のような有効性に関する指標はプラセボと比較して Xolair 投与群では有意な差はなかった。12 歳以上の Xolair 投与群で見られたアナフィラキシーや悪性新生物のリスク及び小児の主要試験で見られた 6 歳以上 12 歳未満の小児患者に対する Xolair のわずかな有効性を考慮すると，リスクとベネフィットの評価から 6 歳以上 12 歳未満の患者に Xolair を投与することはサポートできない。これら 2 試験で Xolair を投与された患者にはアナフィラキシー及び悪性新生物が見られなかったが，試験はアナフィラキシー及び悪性新生物を経験した患者は試験から除外されたこと，また，曝露される期間やサンプルサイズは 6 歳以上 12 歳未満の患者でこれらのリスクを除外するには十分ではなかったことから，試験からアナフィラキシーや悪性新生物の懸念があるとは言えない。さらに，より若年の小児患者では成人や青年で見られたアナフィラキシーや悪性新生物のリスクがないと予想される根拠はない（「警告及び使用上の注意」及び「副作用」参照）。</p> <p>アナフィラキシー及び悪性新生物の安全性に関する懸念は成人及び青年患者での Xolair 使用に関連しているため，0 歳から 5 歳の患者を対象とした試験は必要とされなかった。</p> <p>高齢者への投与</p> <p>臨床試験では，65 歳以上の患者 134 例に Xolair を投与した。これらの試験では年齢に関連する明らかな差は観察されなかったが，65 歳以上の患者数が十分ではないため，高齢患者が若年患者と異なる反応を示すかどうかを明らかにすることはできない。</p>

CTD 1.6 外国における使用状況等に関する資料

販売名	XOLAIR®
使用上の注意 (つづき)	過量投与 Xolair の最大耐容量は明らかにされていない。最大 4000 mg を患者に単回静脈内投与しているが、用量を制限する毒性は認められていない。また、患者への最高累積投与量は 20 週間かけて投与された 44,000 mg であるが、毒性は認められなかった。
改訂年月	2010 年 7 月

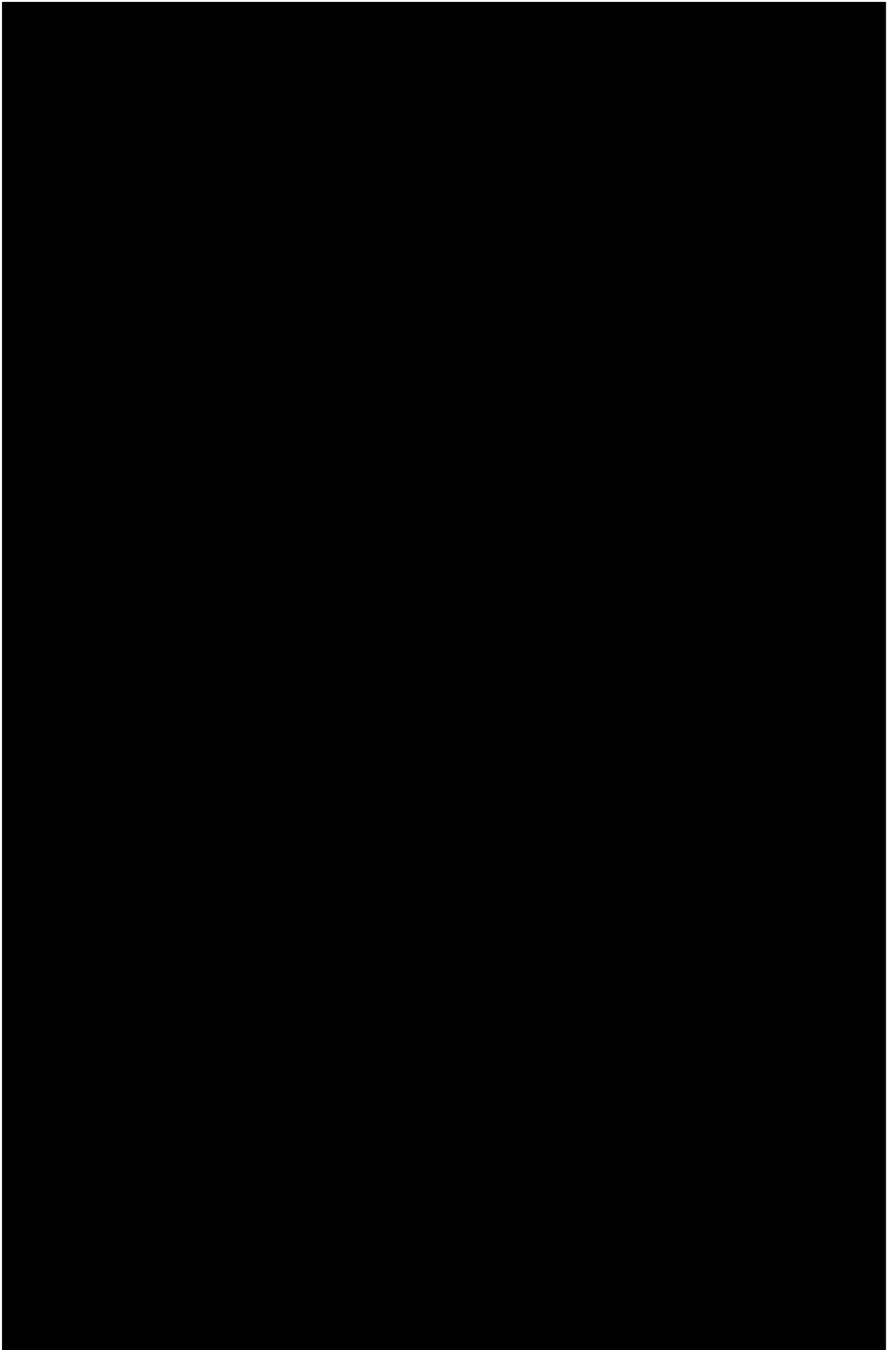


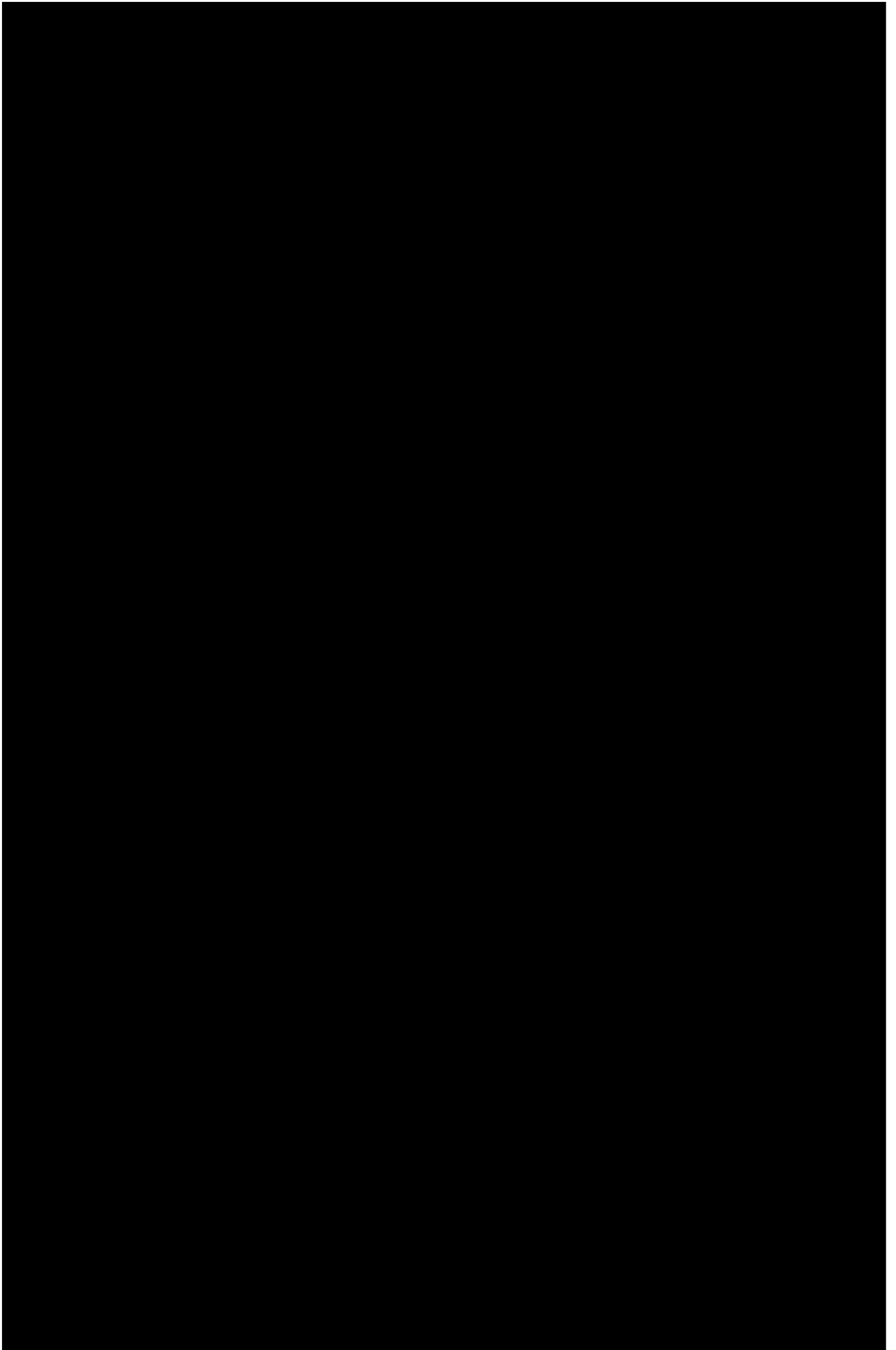
XOLAIR[®] (omalizumab)

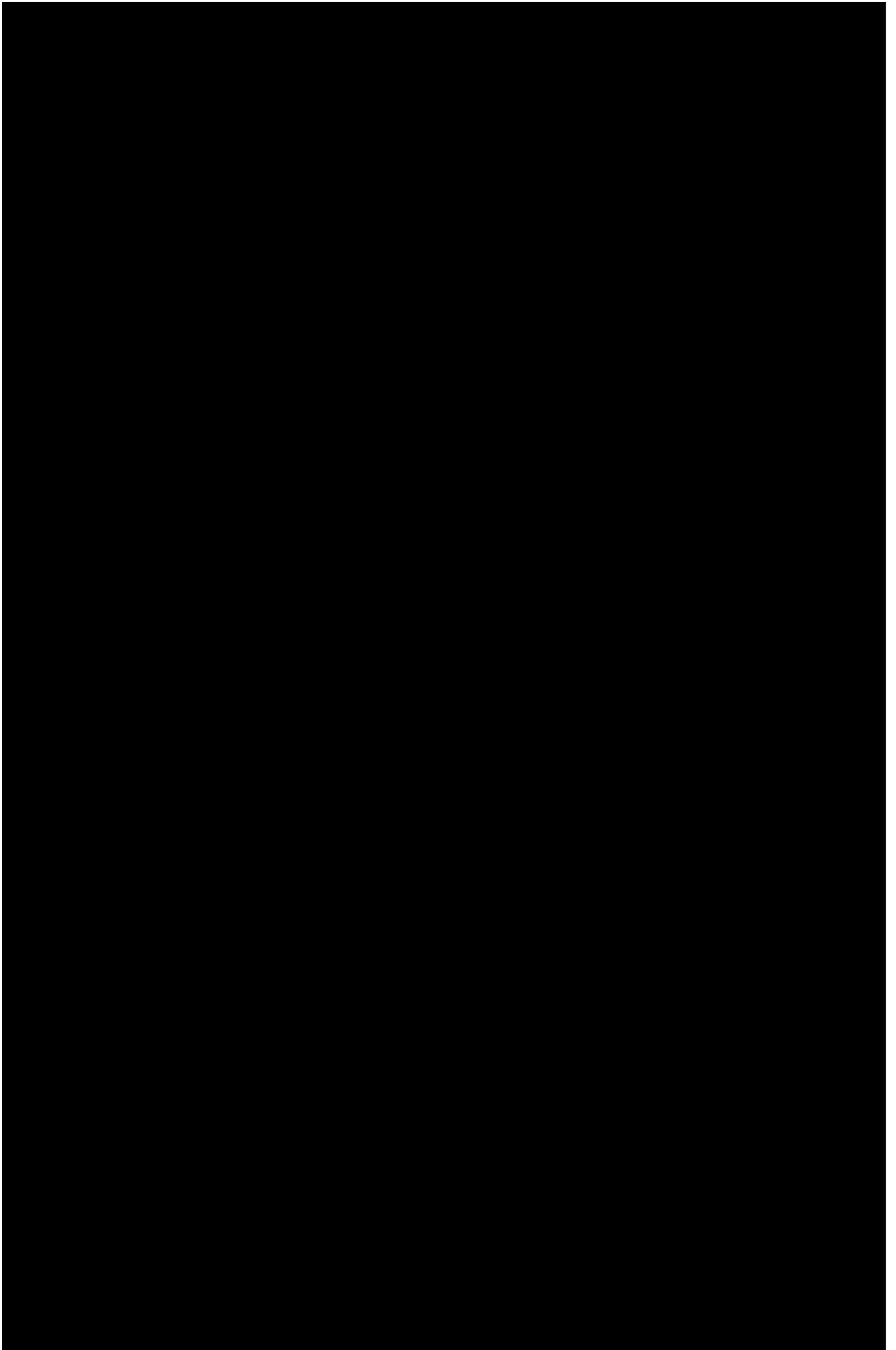


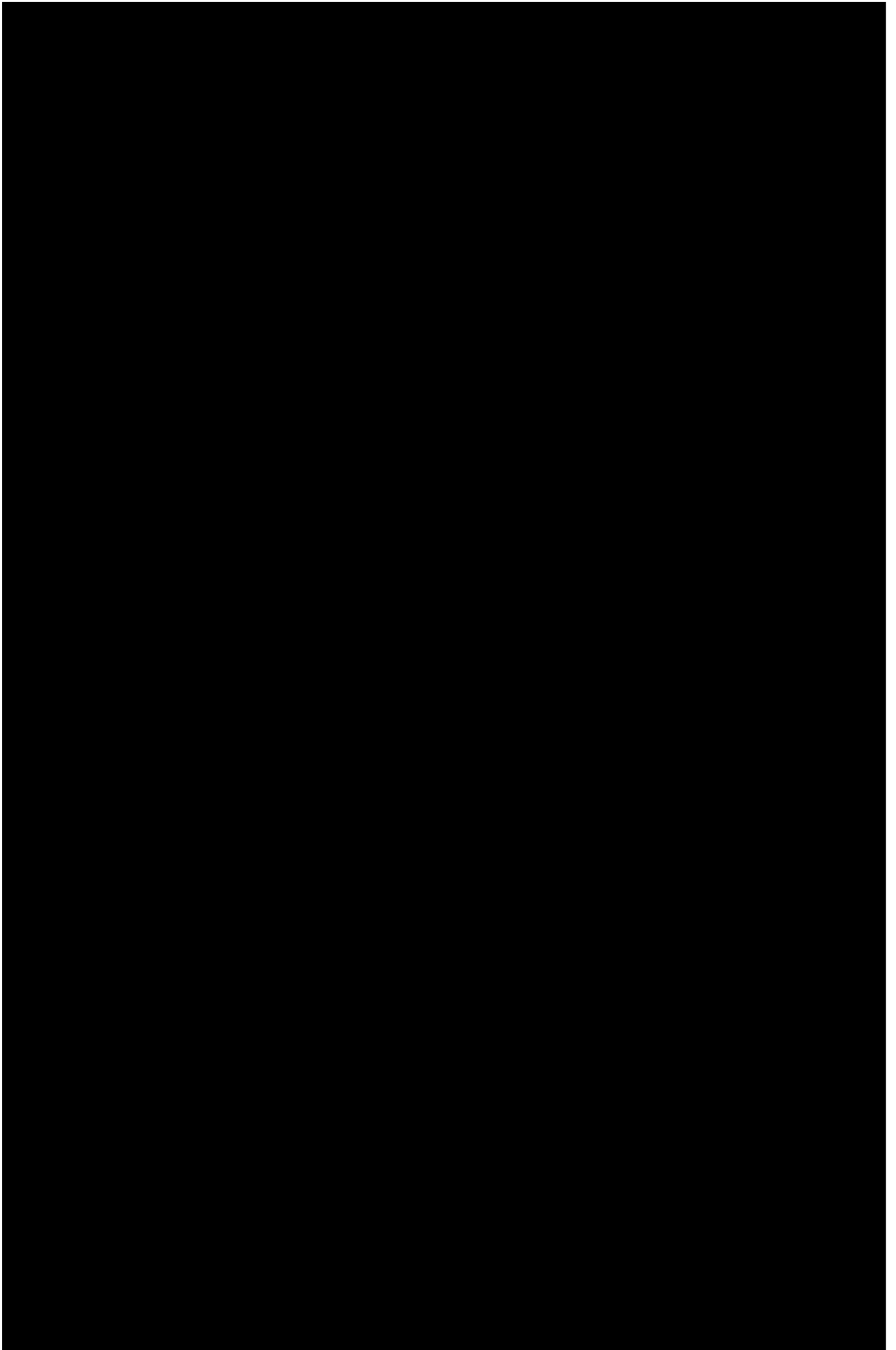
Core Data Sheet

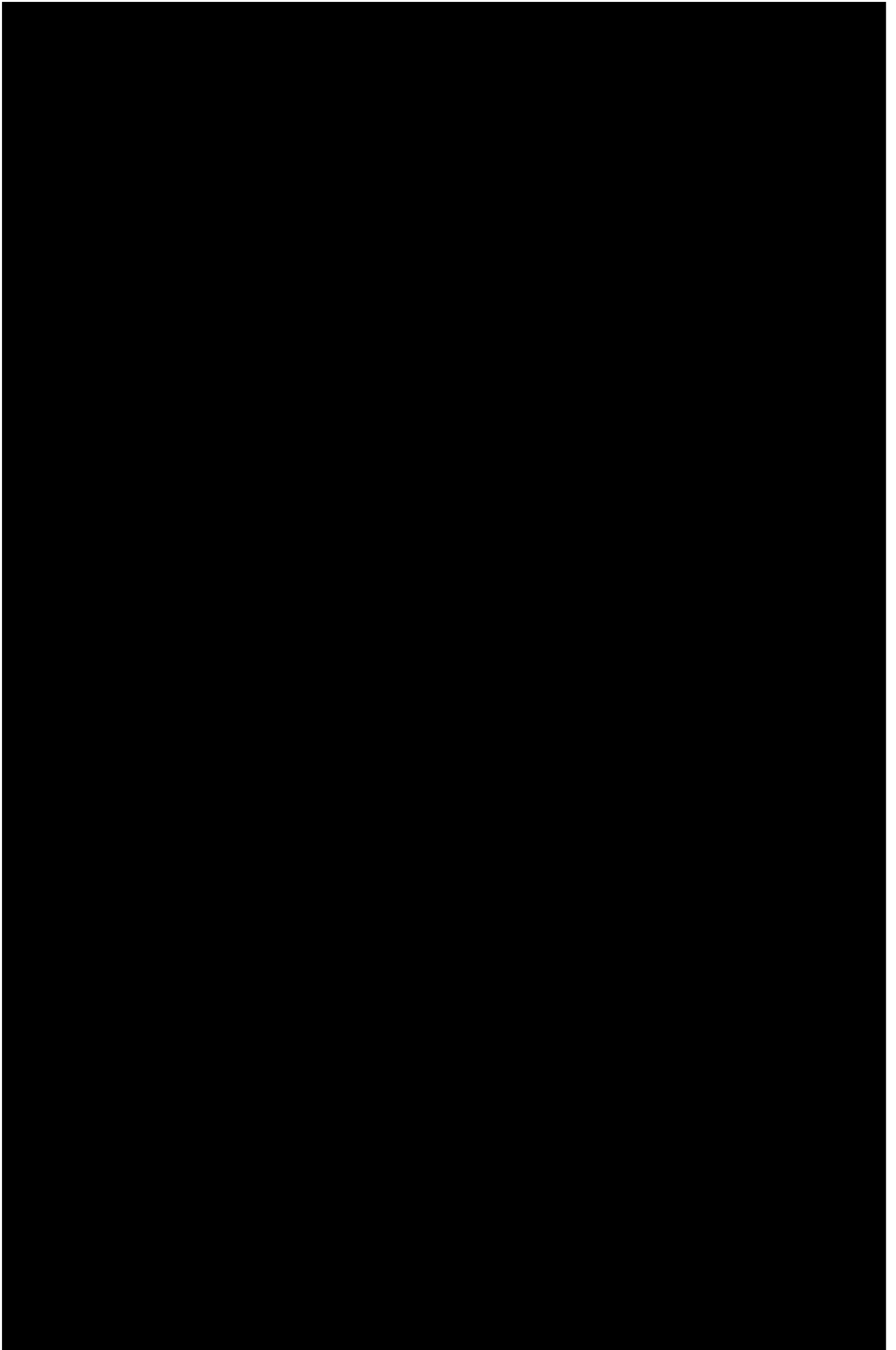


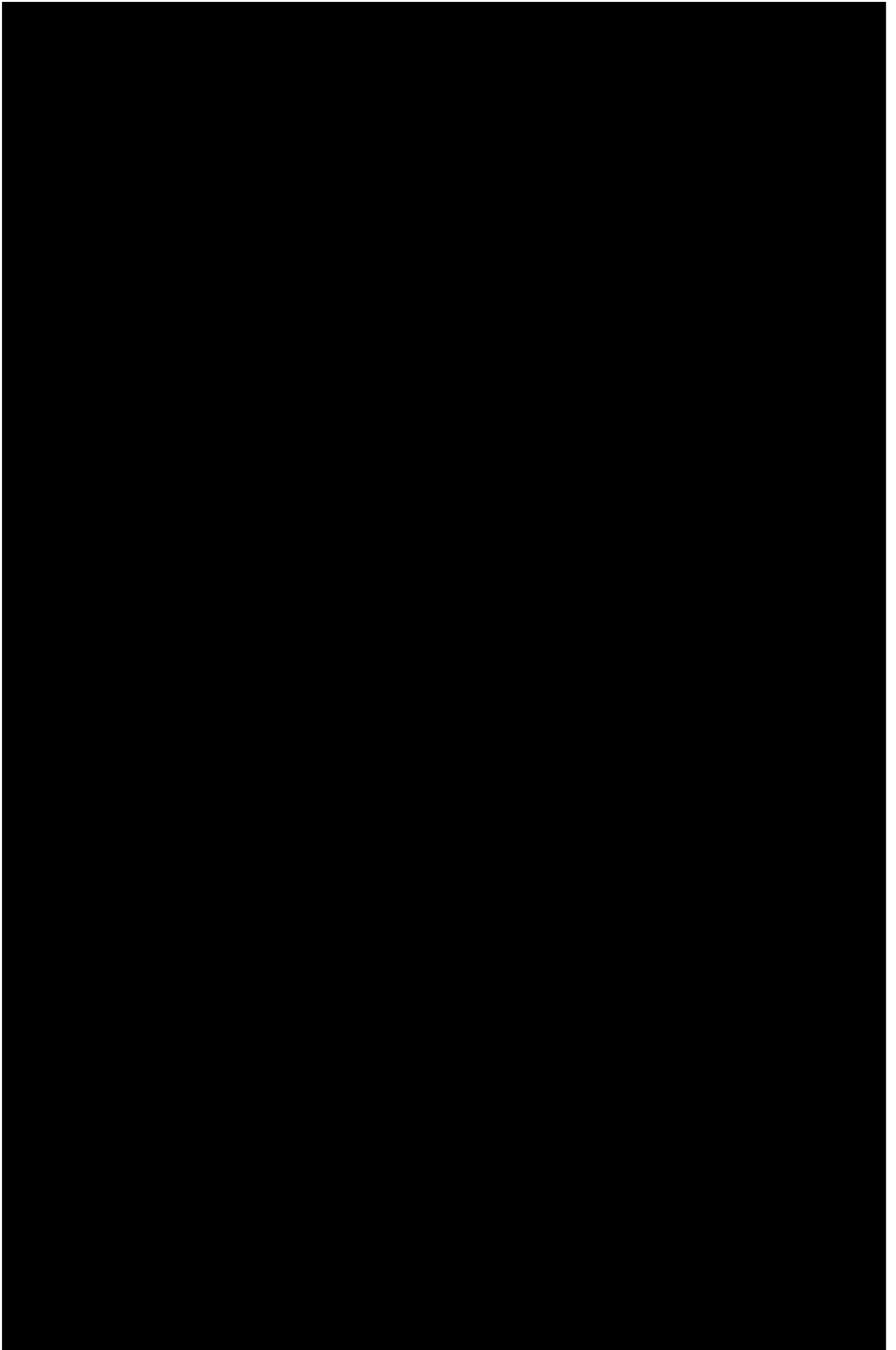


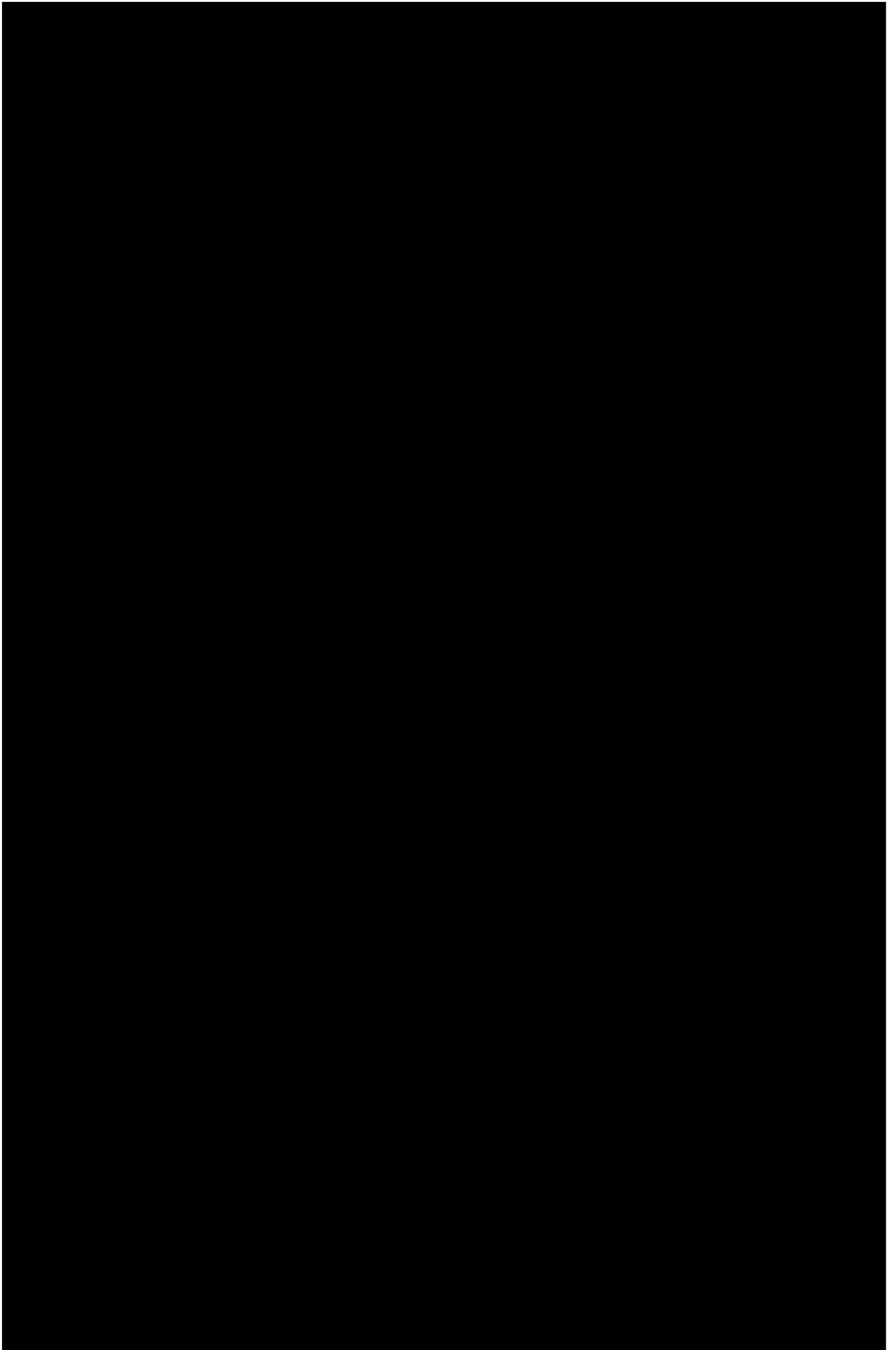


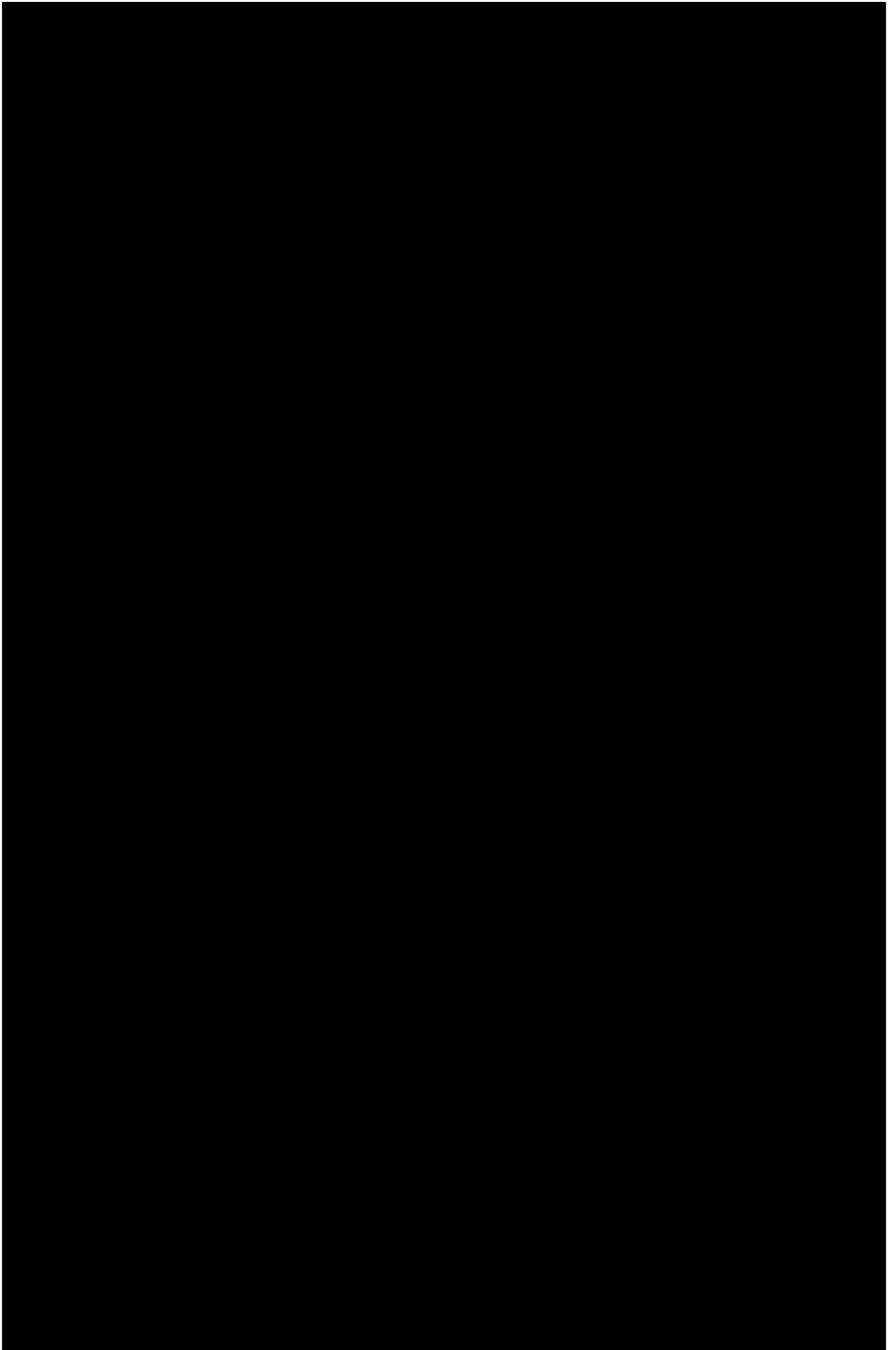


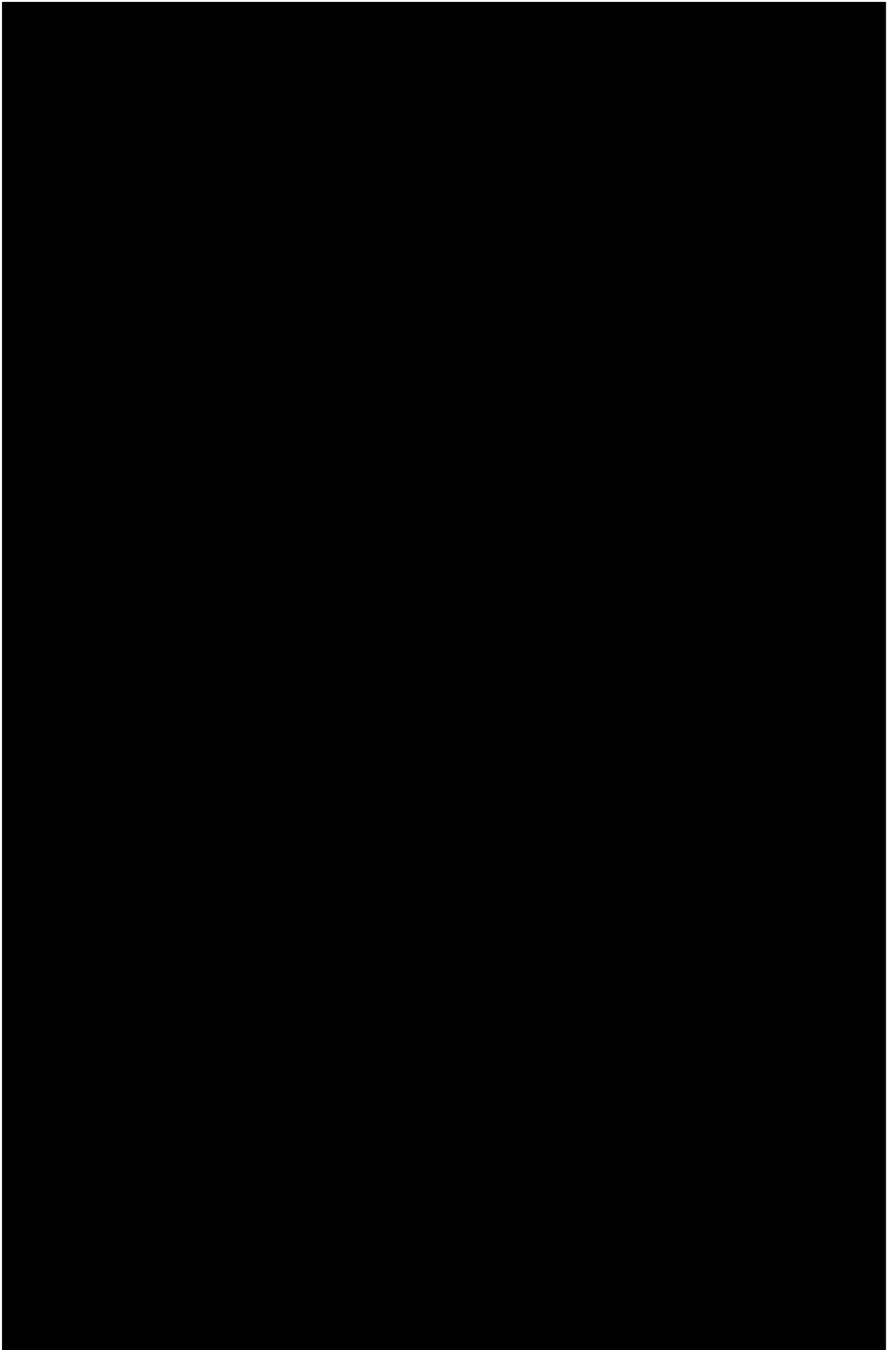


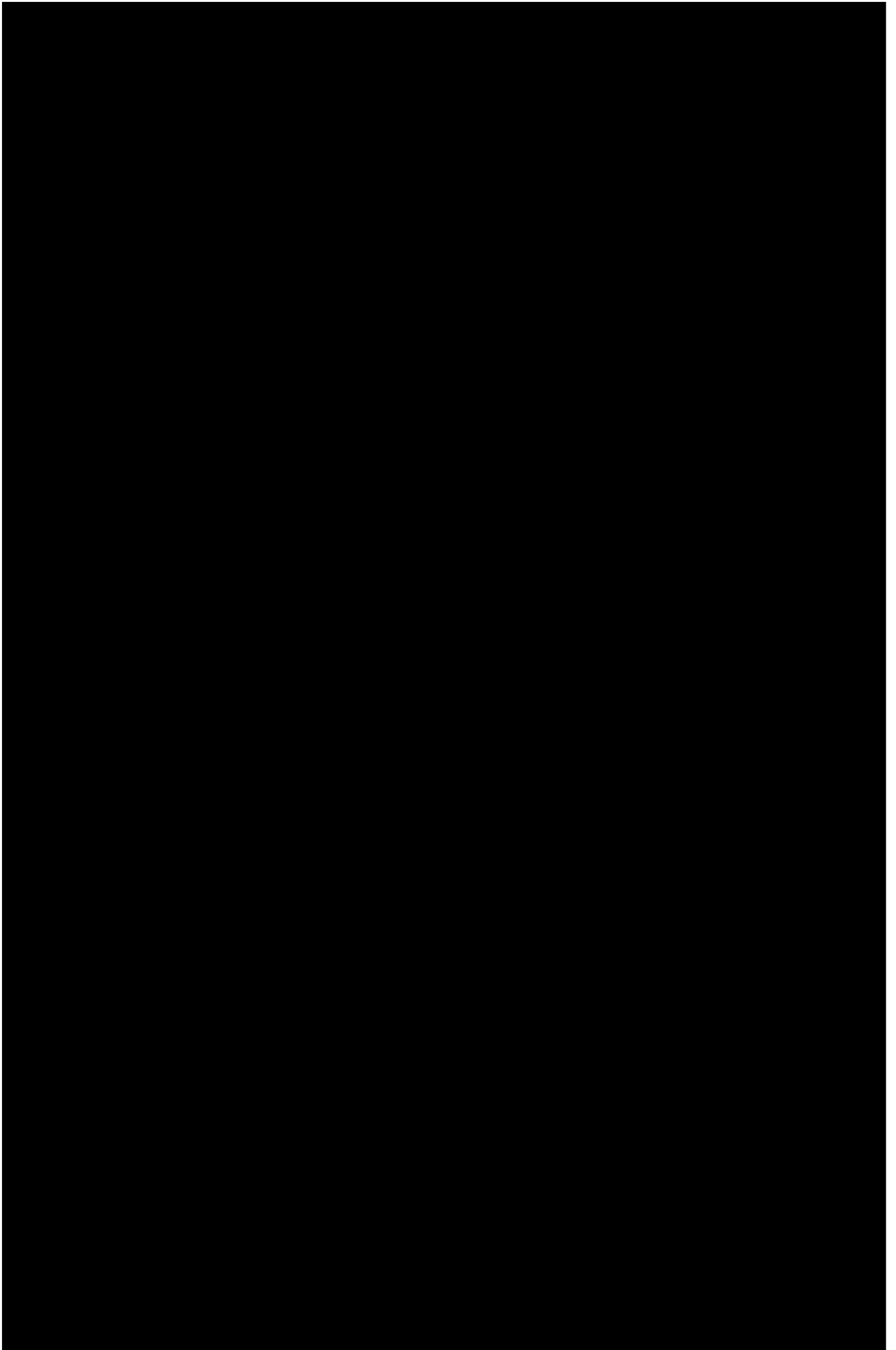


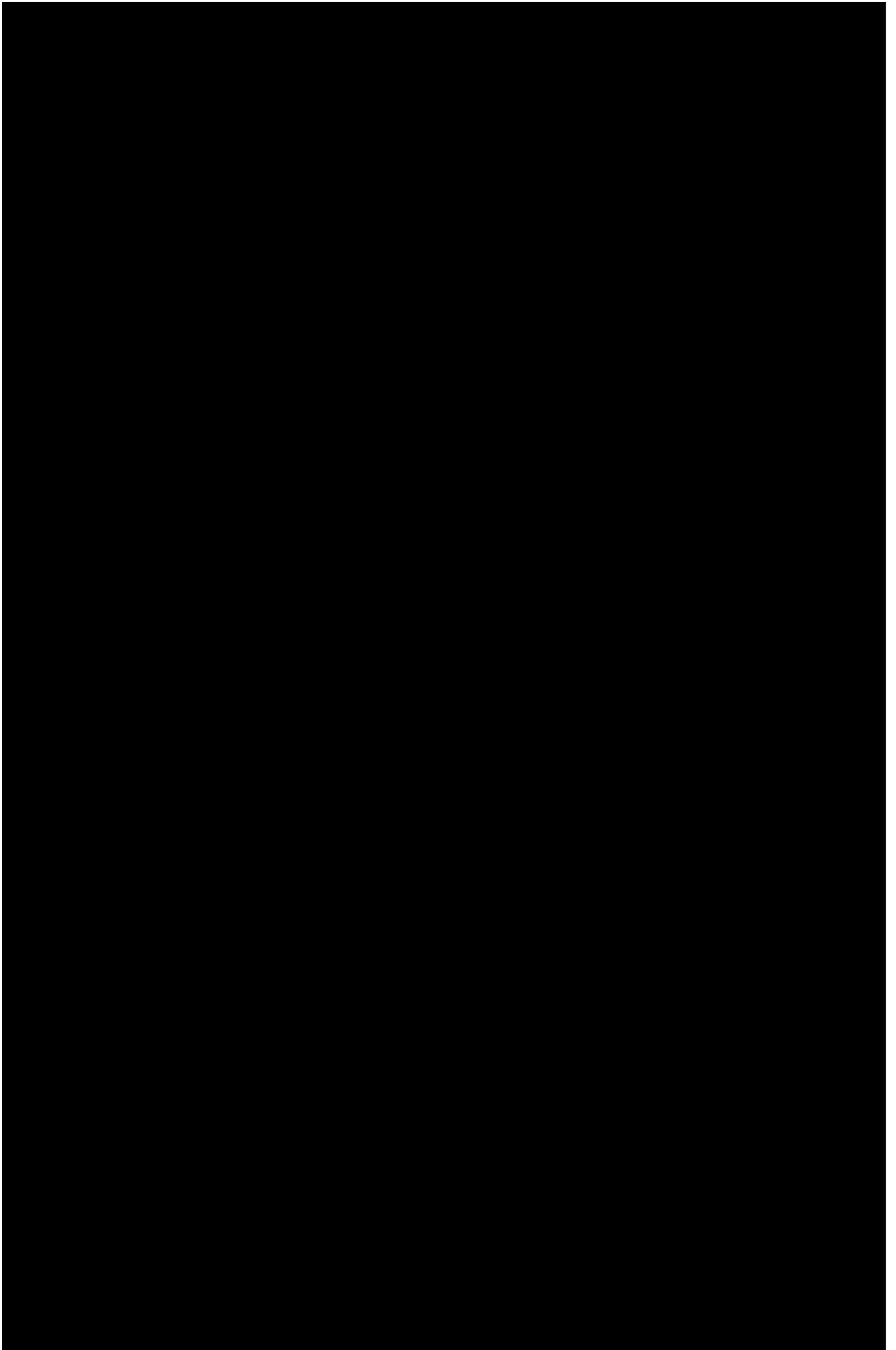


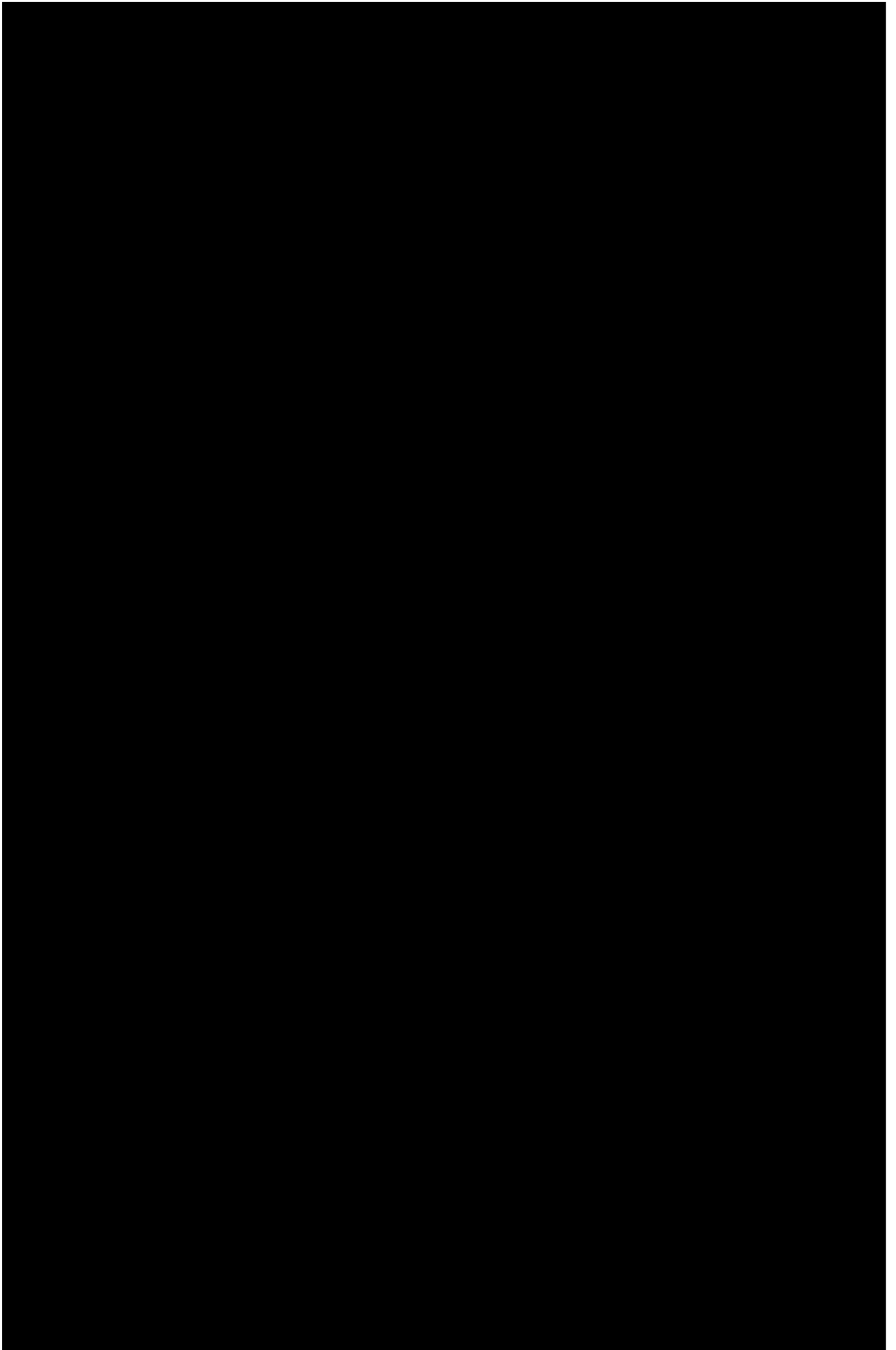


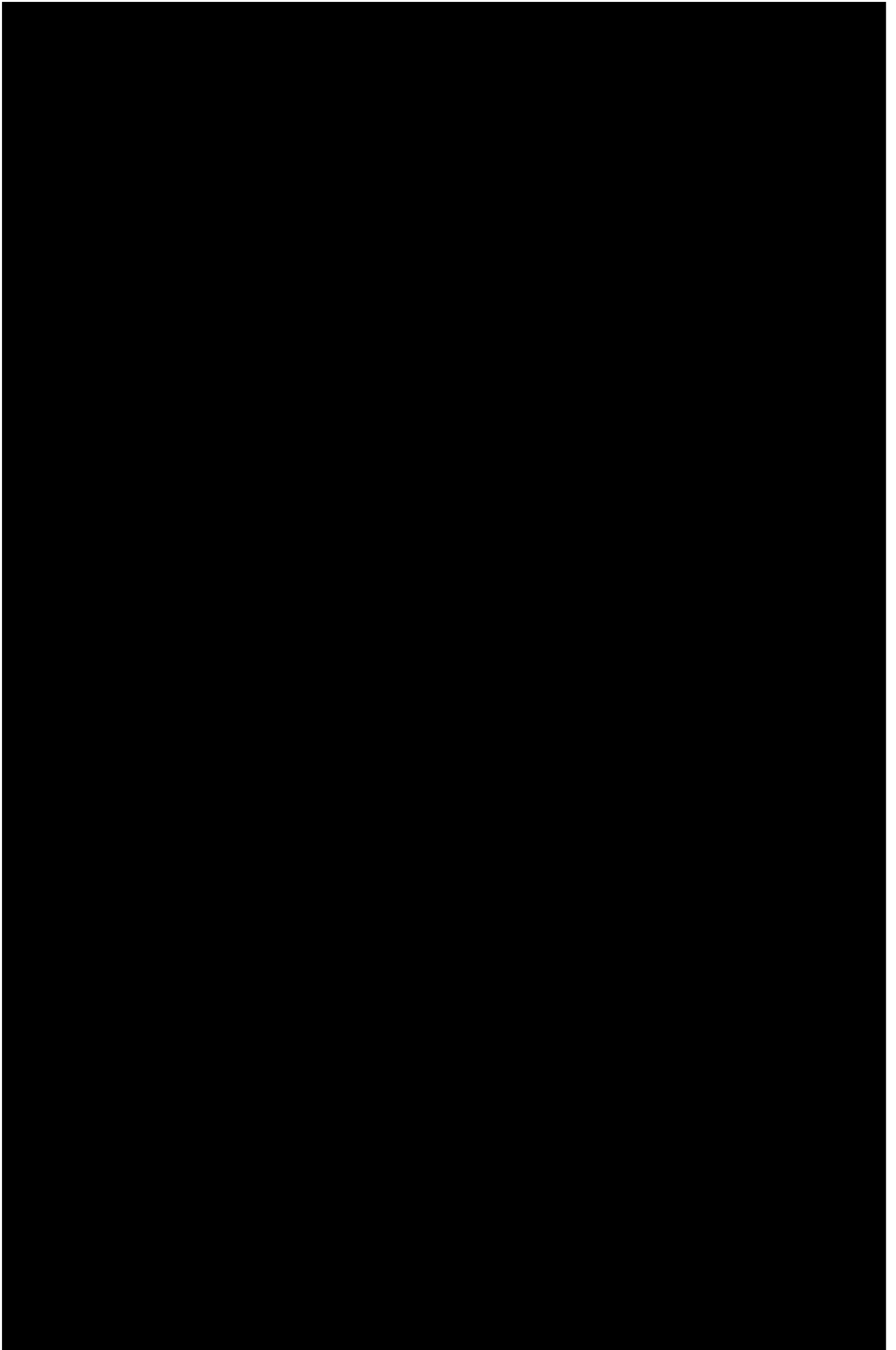


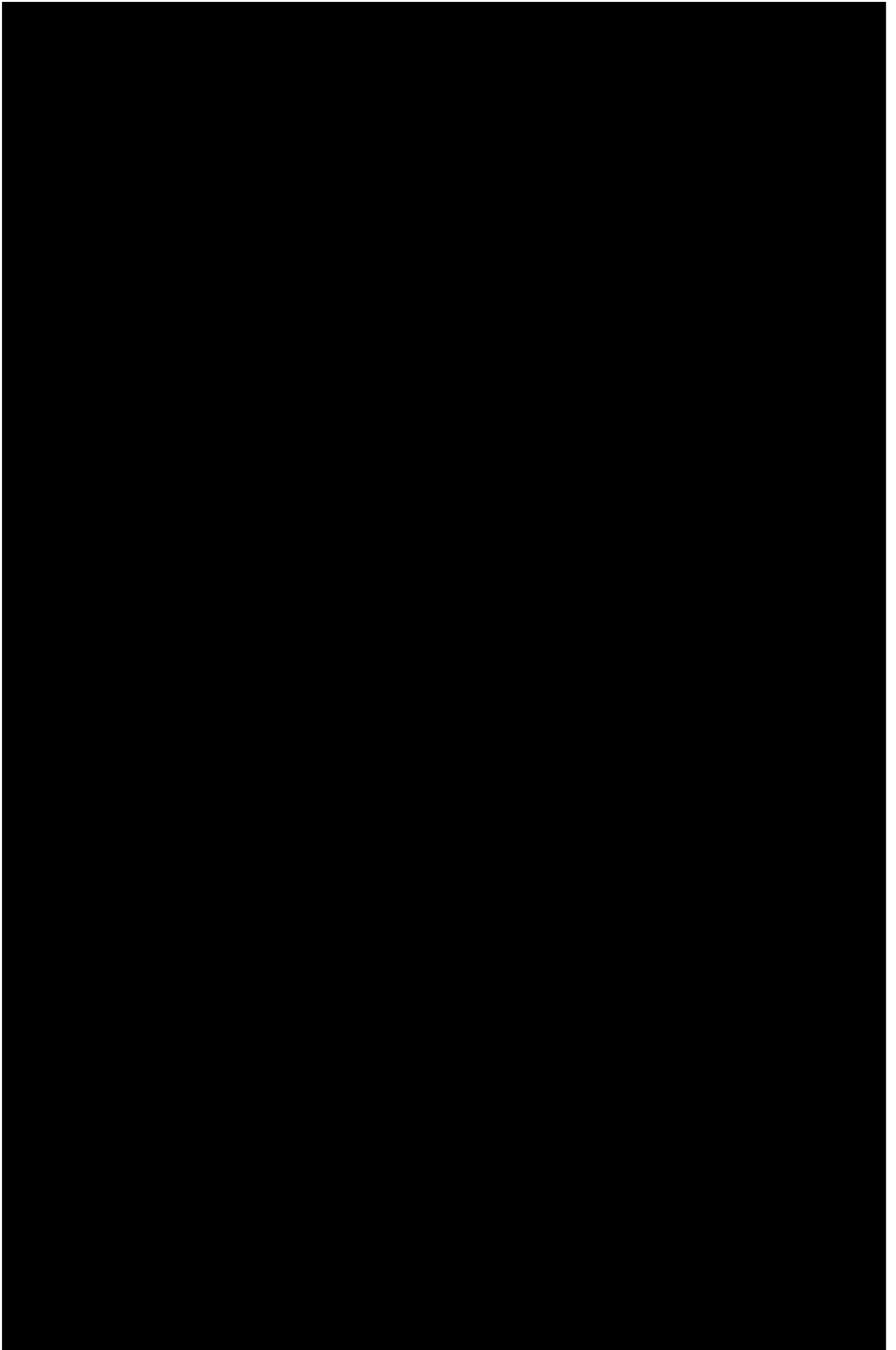


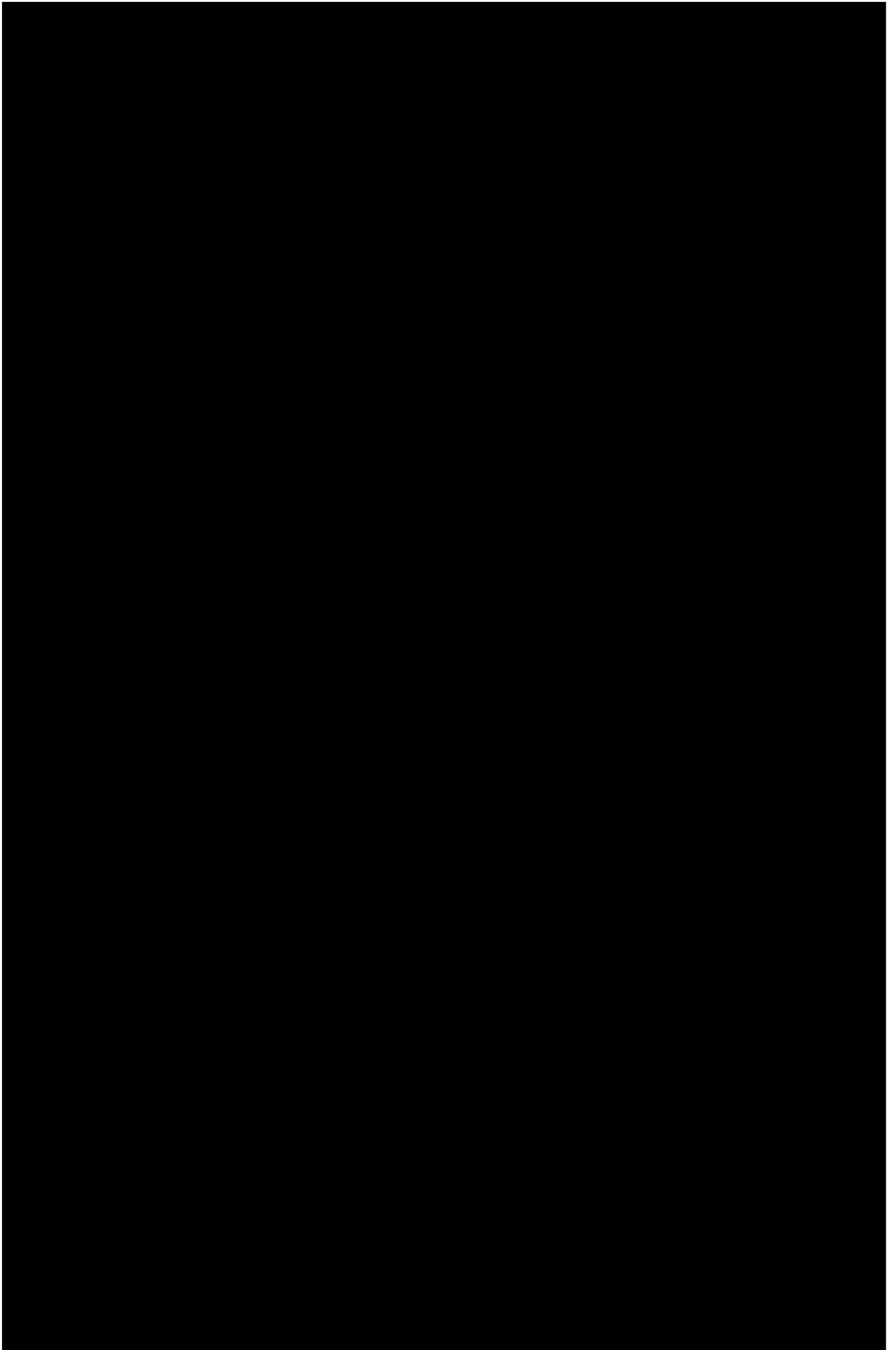


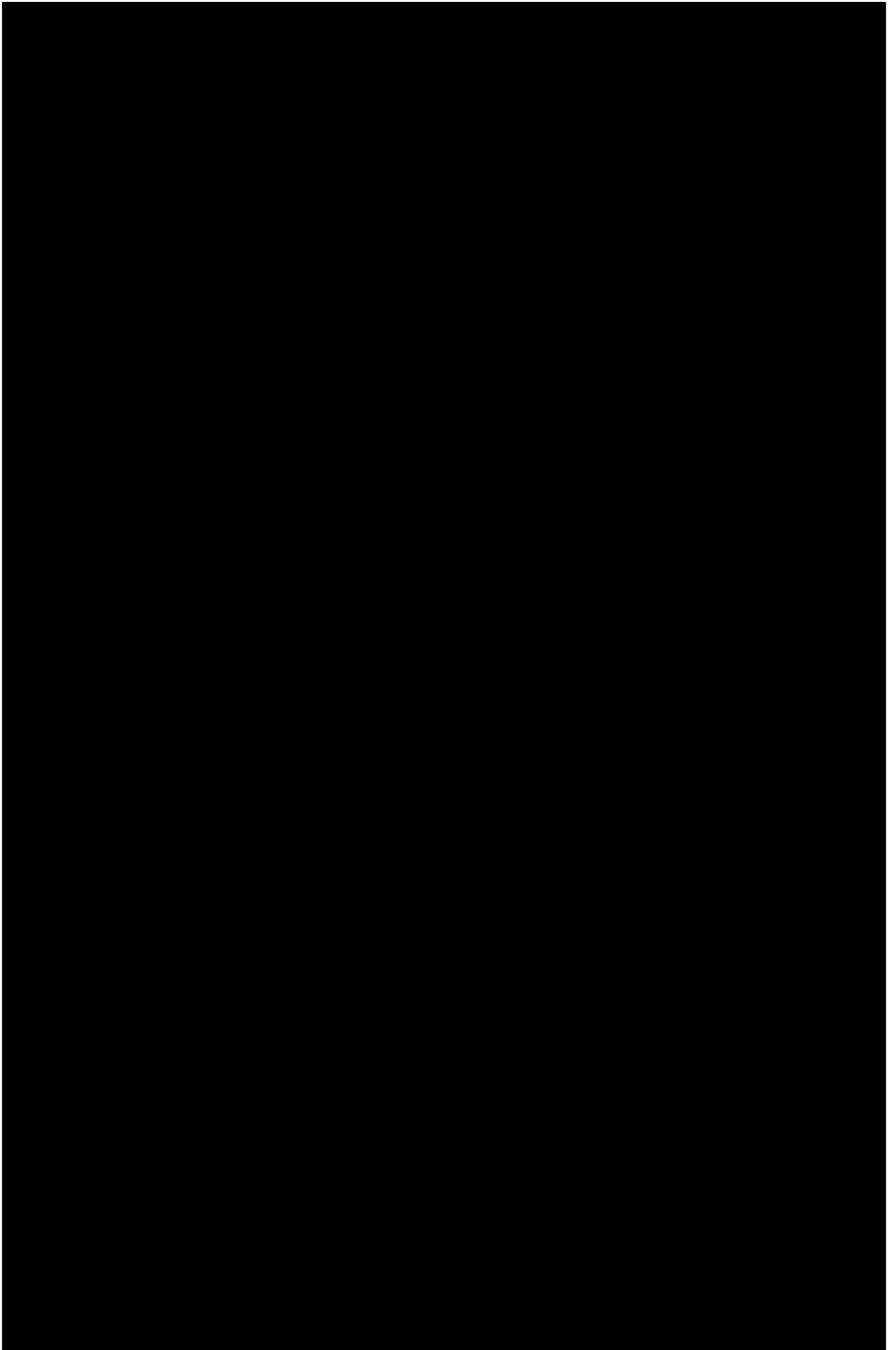


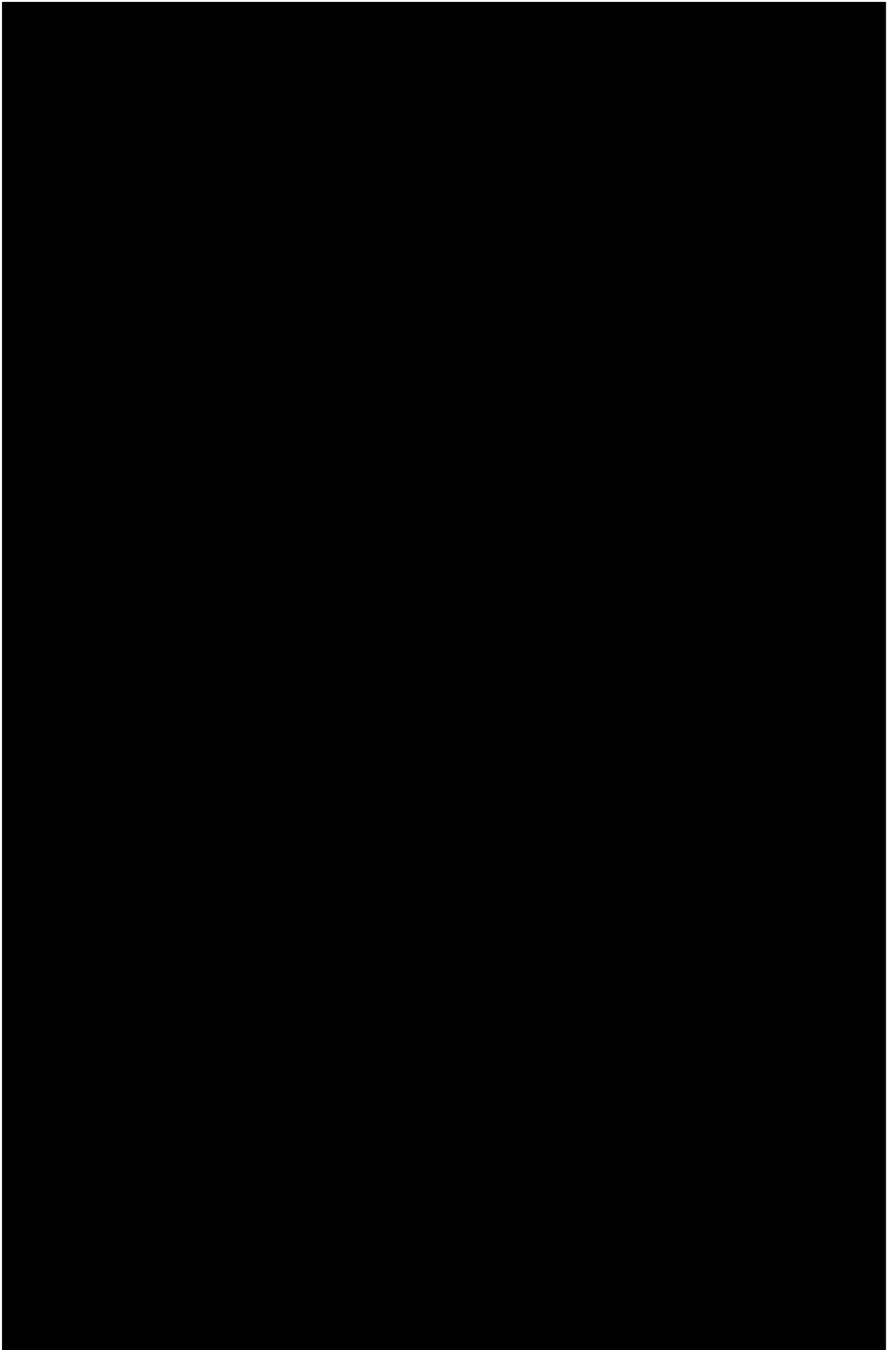


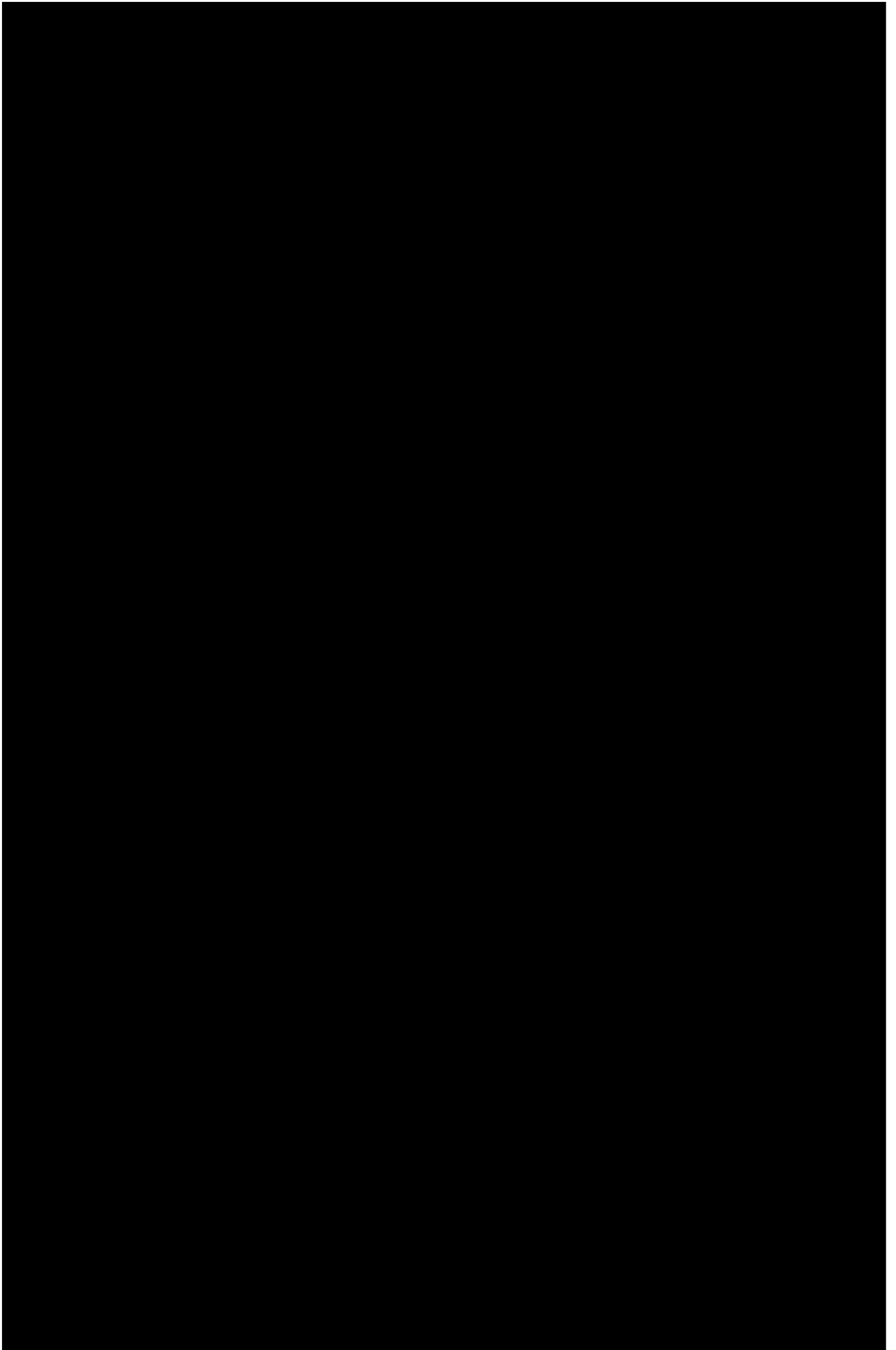


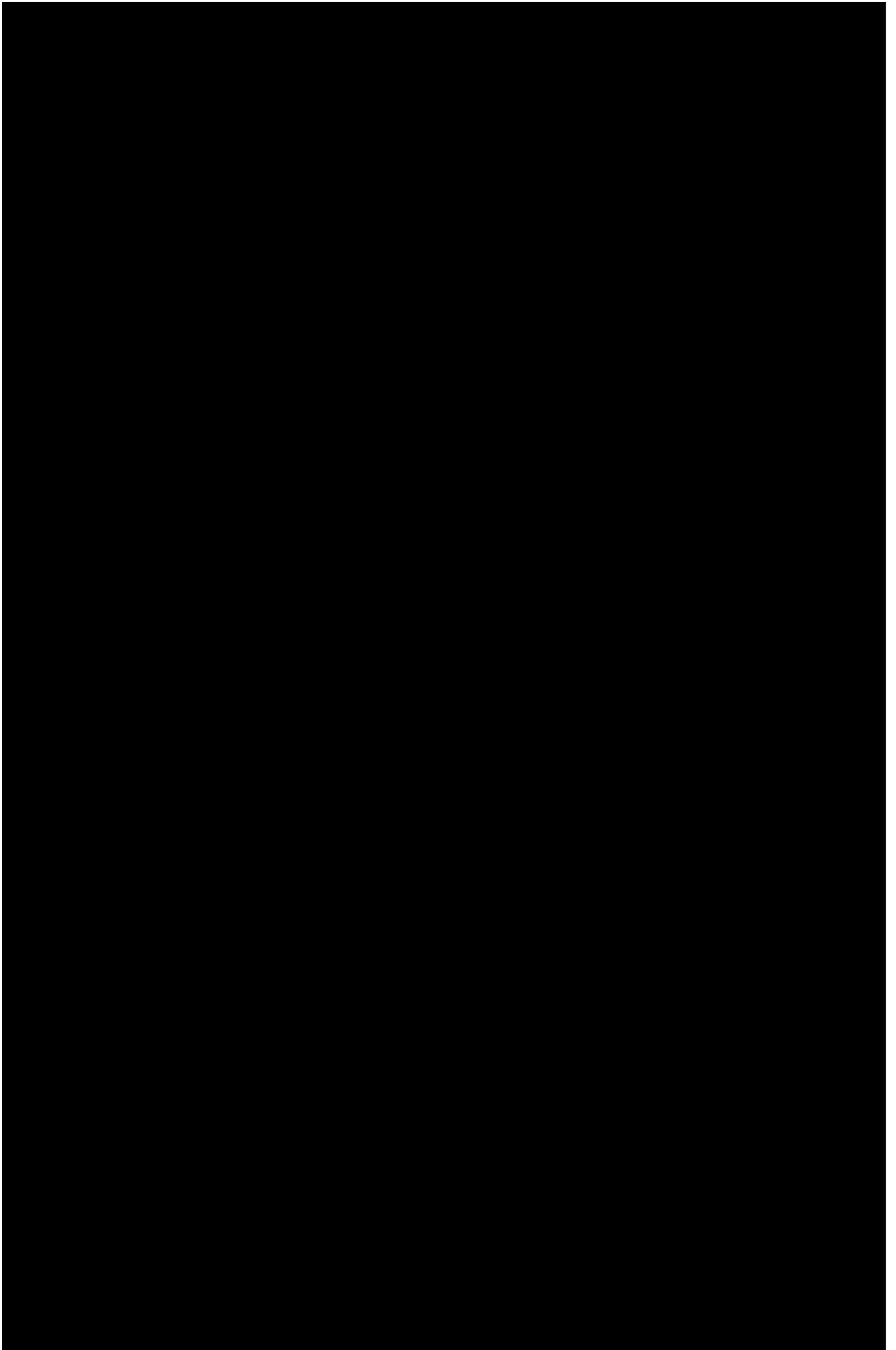


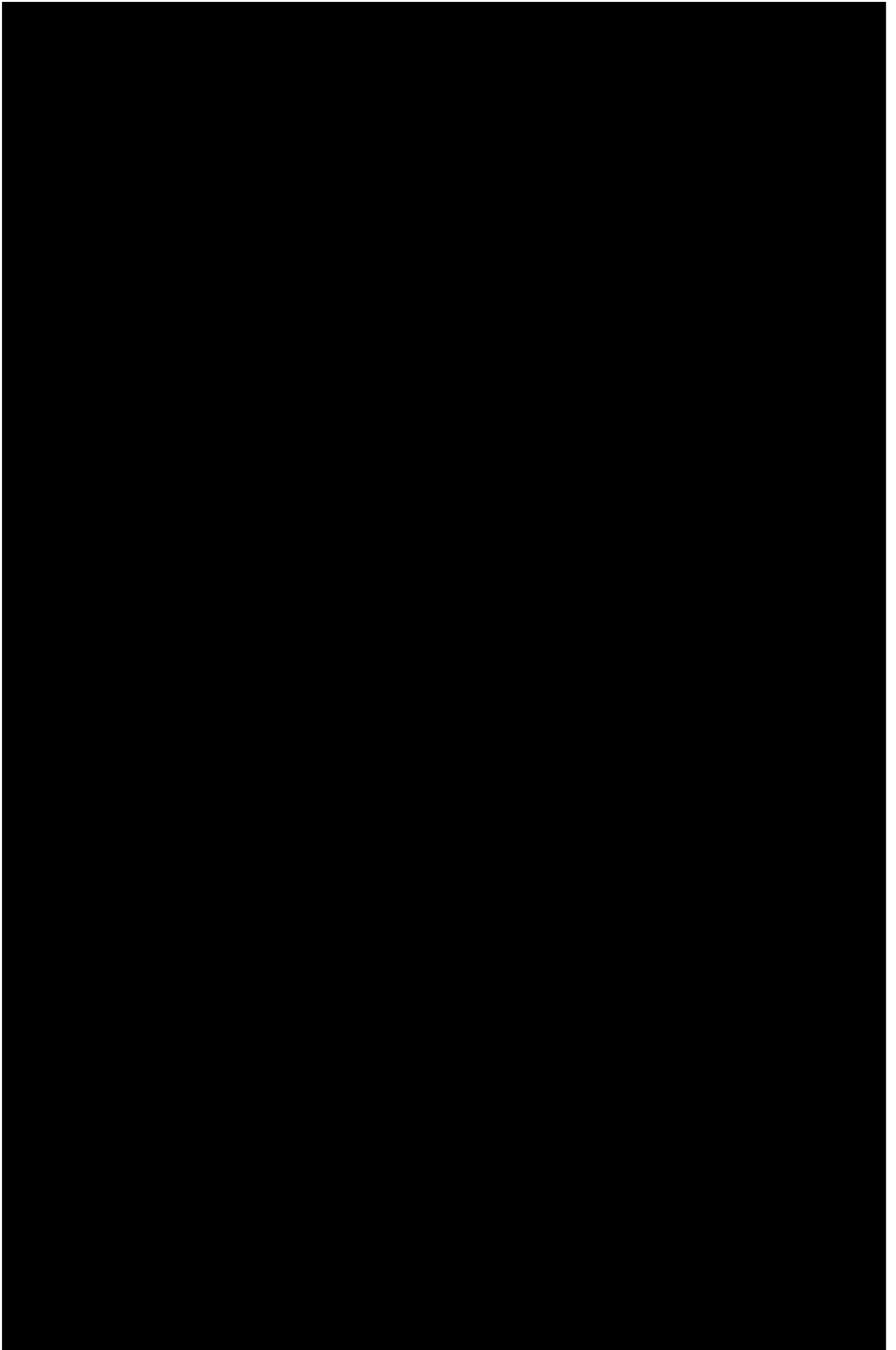


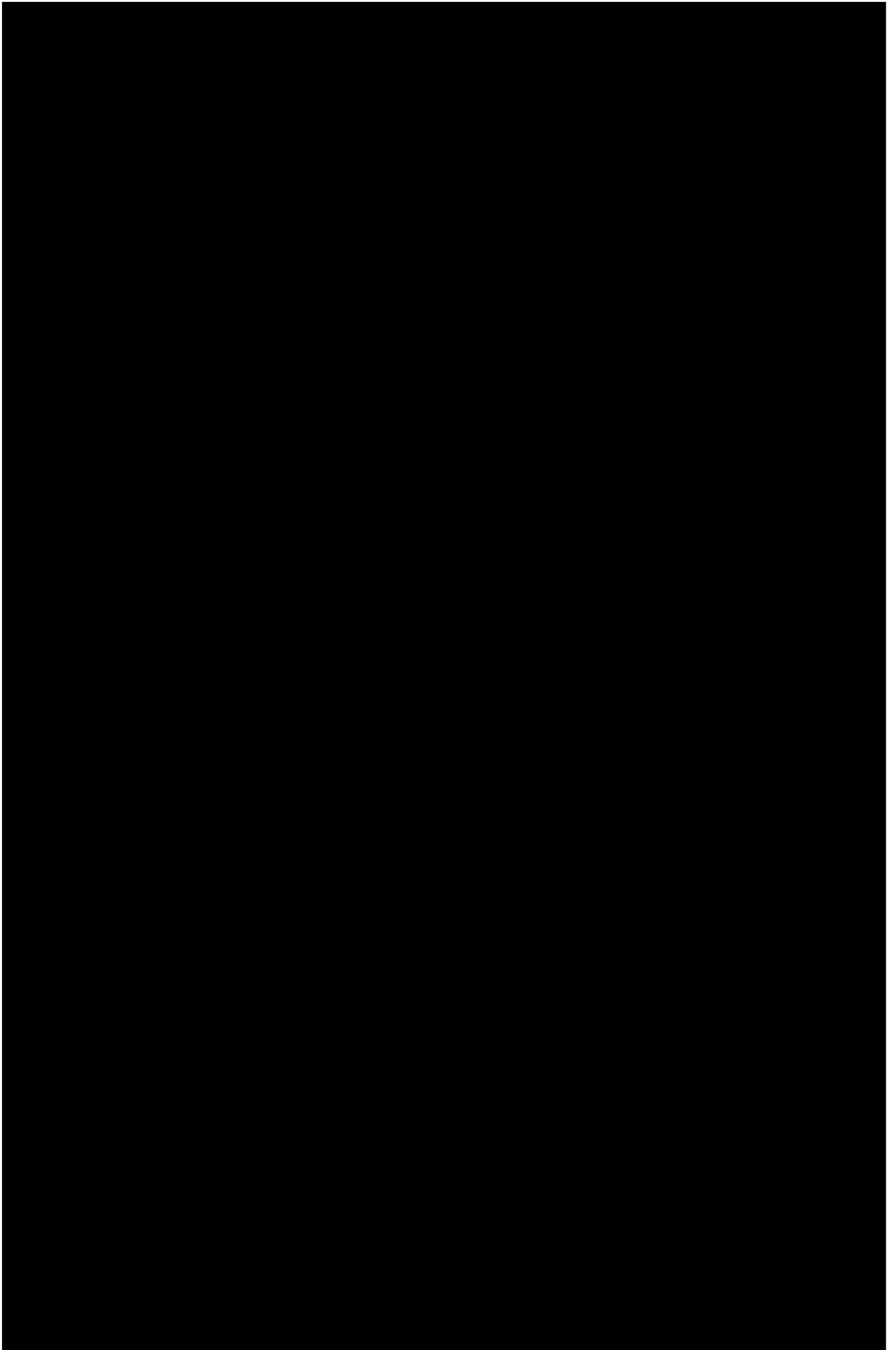


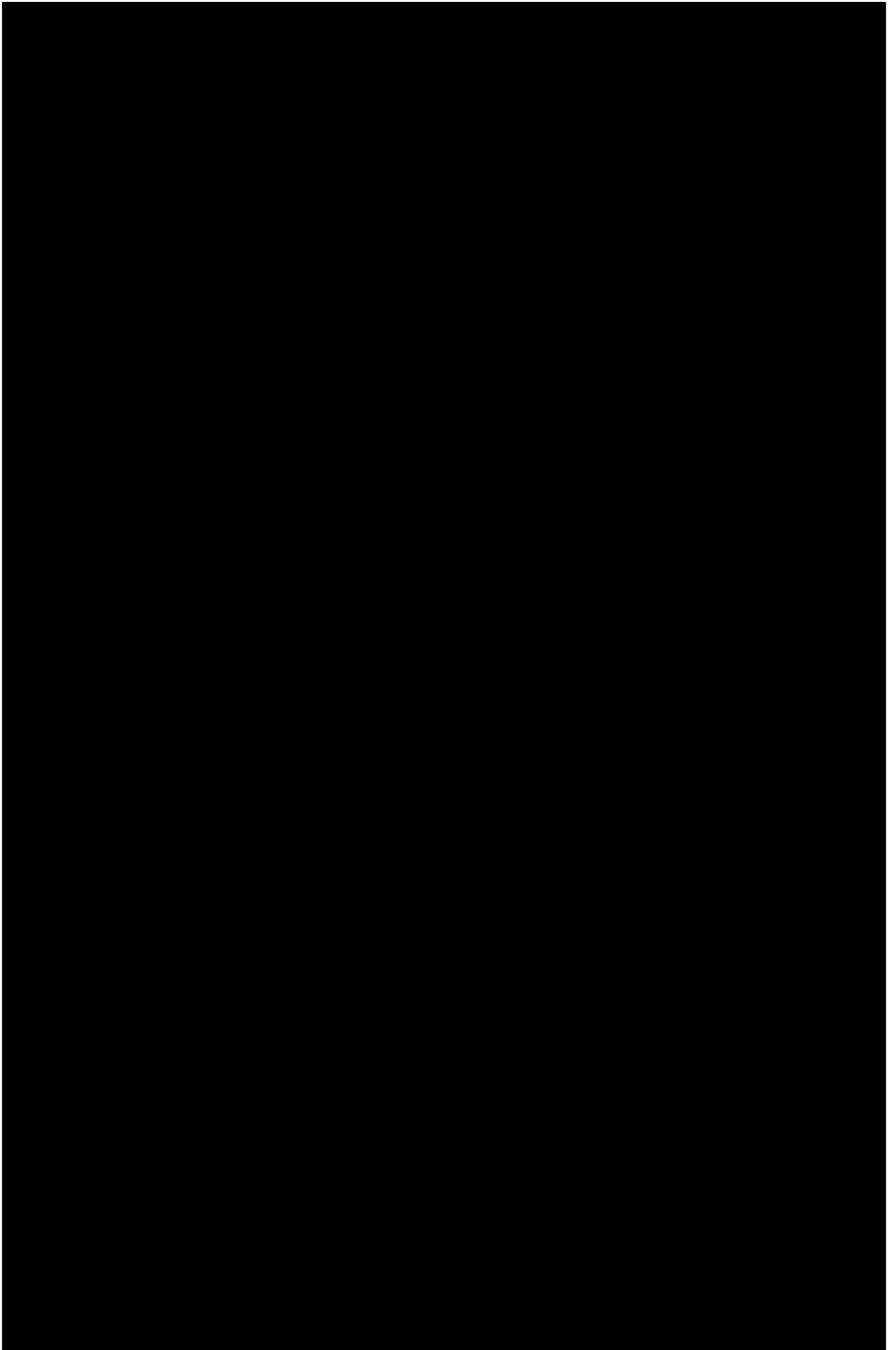


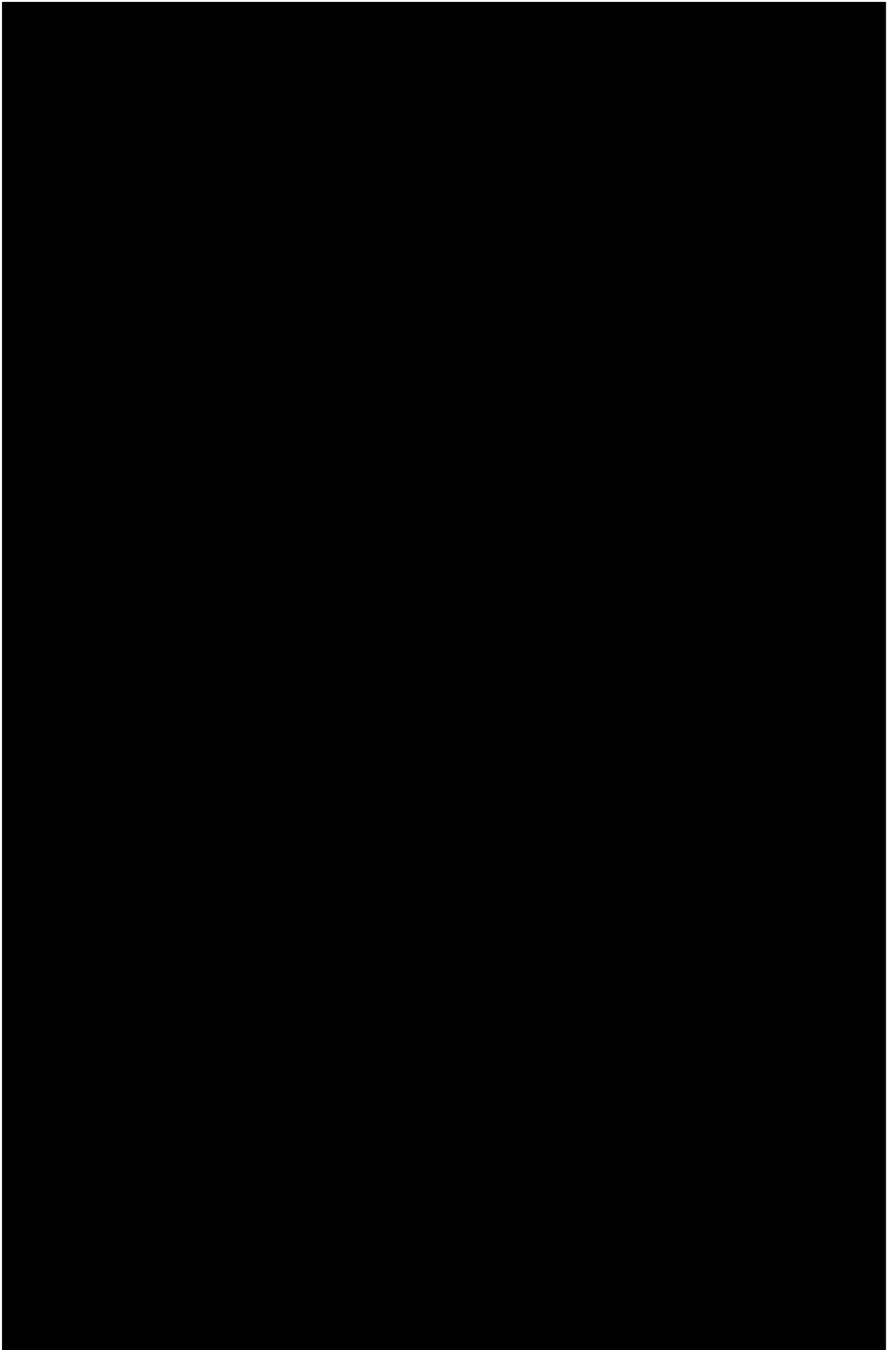


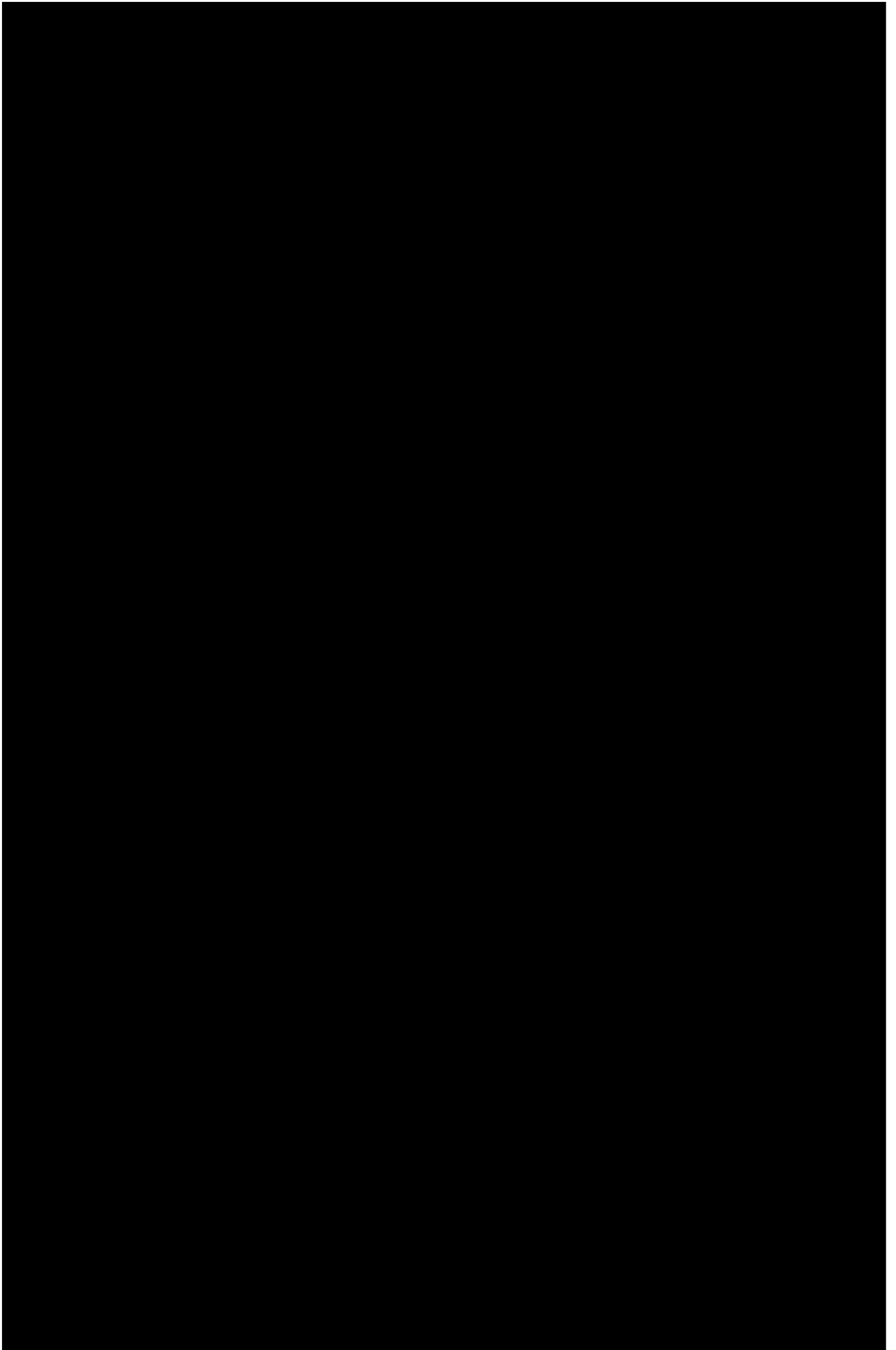


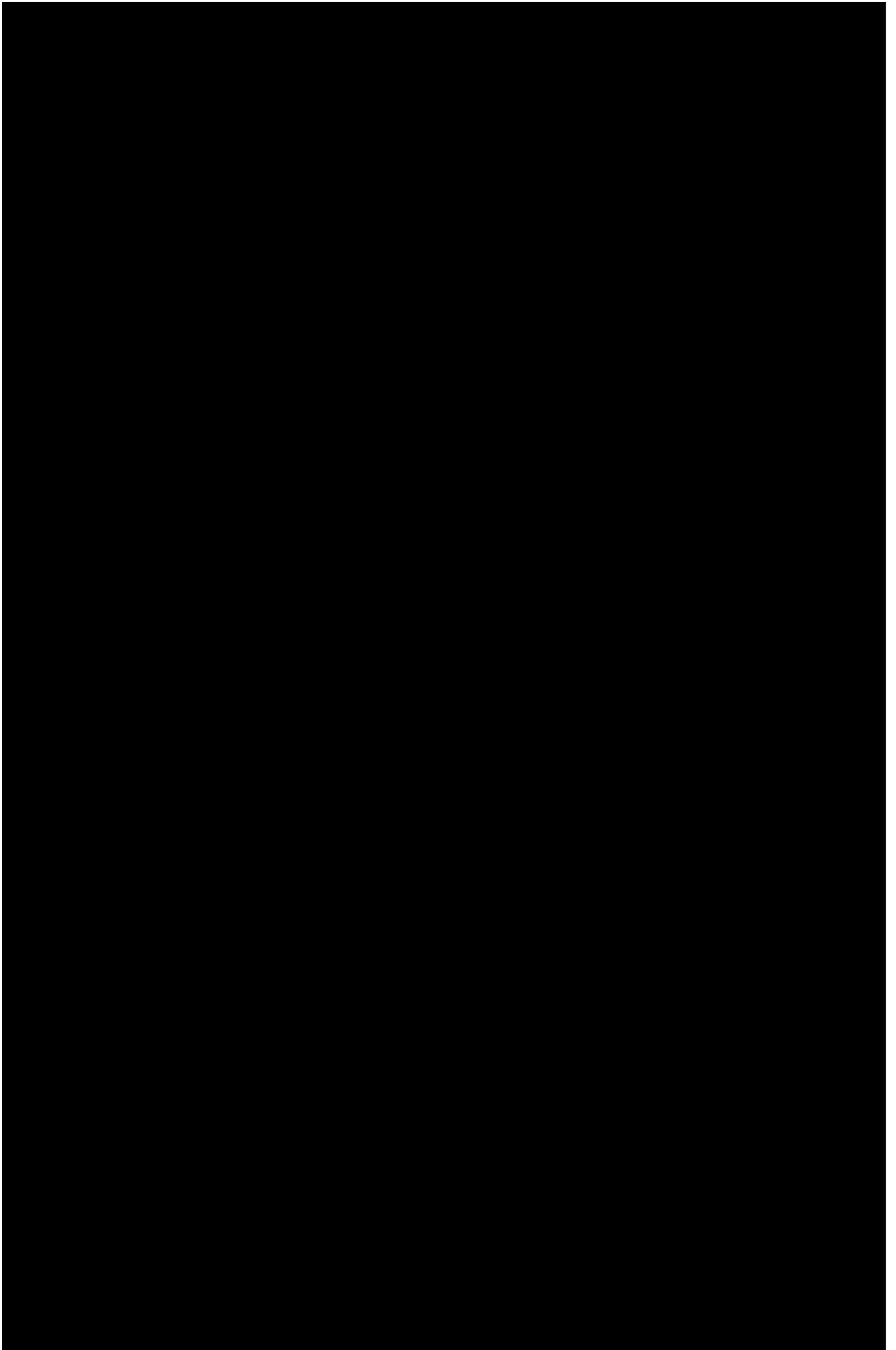


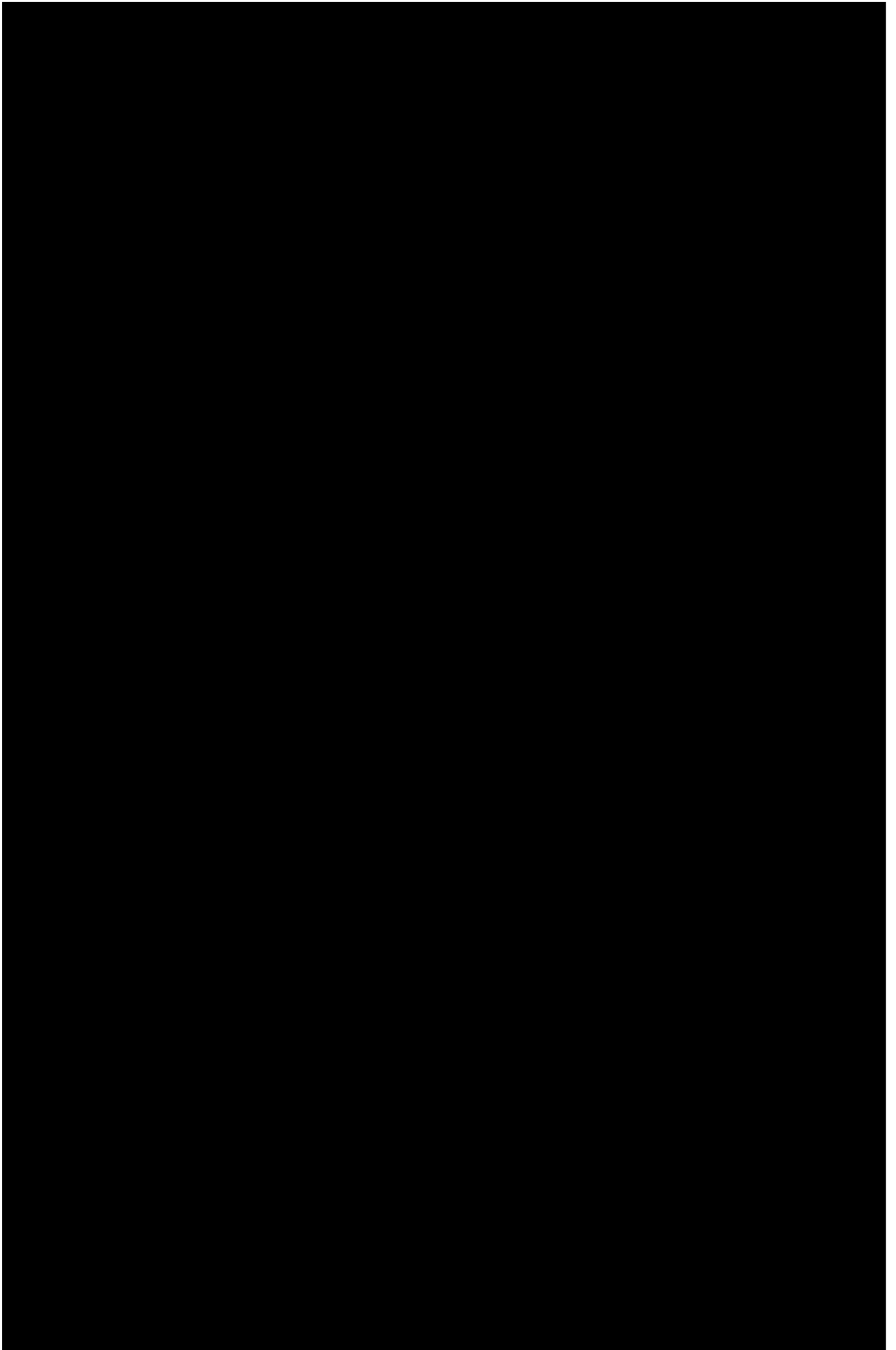


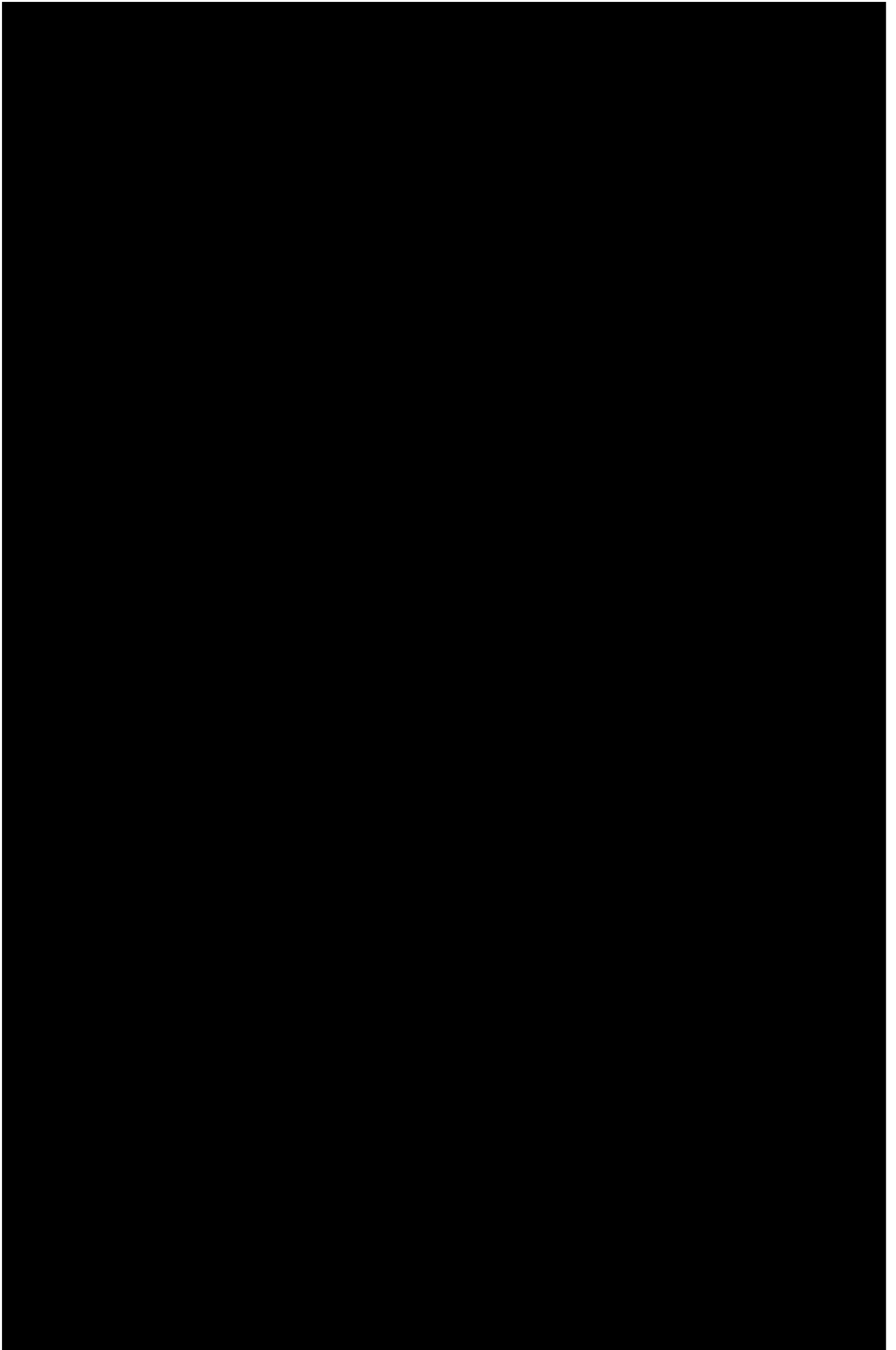


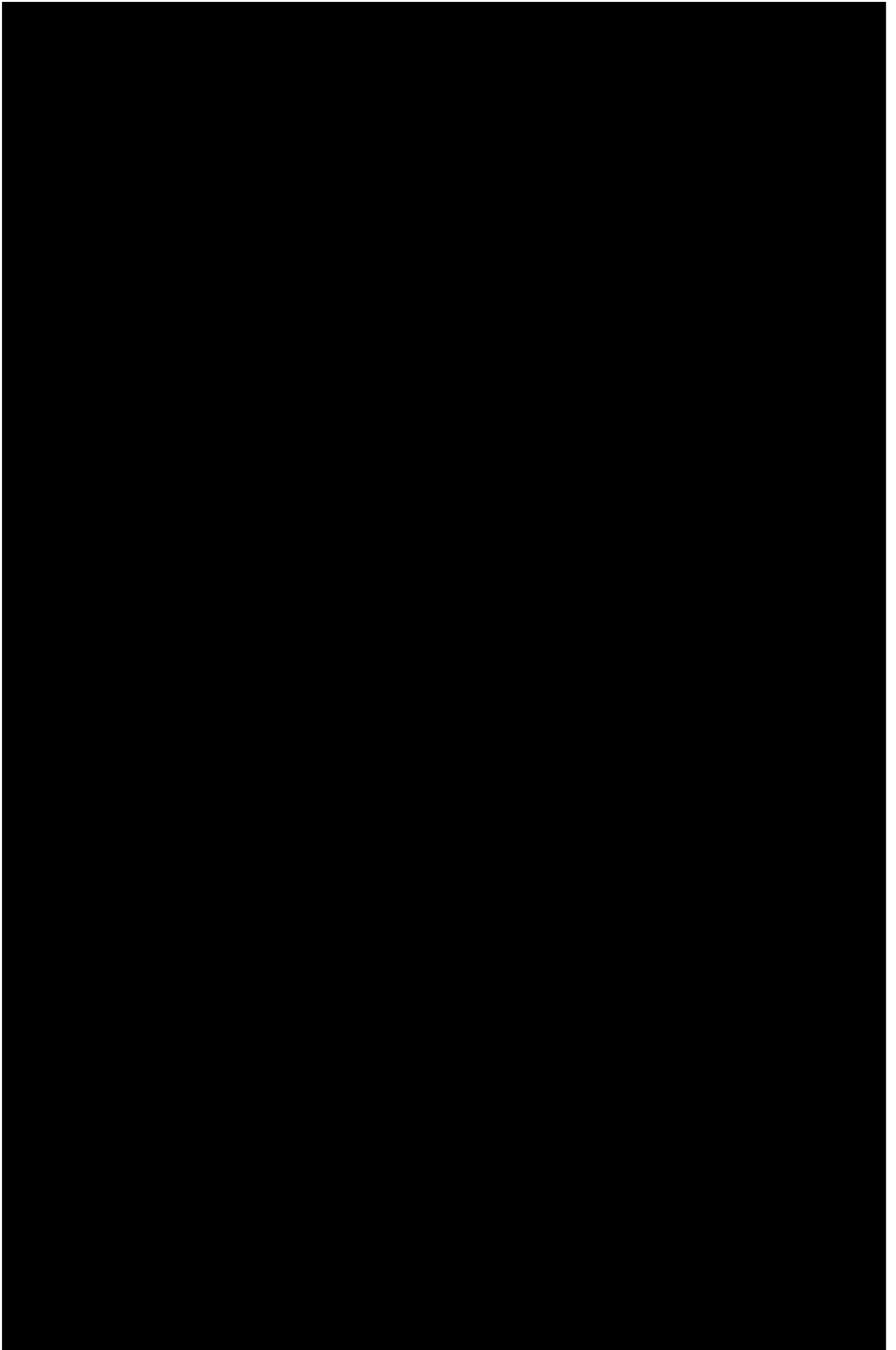












ANNEX I
SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Xolair 75 mg powder and solvent for solution for injection

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

One vial contains 75 mg of omalizumab*.

*Omalizumab is a humanised monoclonal antibody manufactured by recombinant DNA technology in a Chinese hamster ovary (CHO) mammalian cell line.

After reconstitution one vial contains 125 mg/ml of omalizumab (75 mg in 0.6 ml).

For a full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Powder and solvent for solution for injection.

Xolair is an off-white lyophilised powder.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Xolair is indicated in adults, adolescents and children (6 to <12 years of age).

Xolair treatment should only be considered for patients with convincing IgE (immunoglobulin E) mediated asthma (see section 4.2).

Adults and adolescents (12 years of age and older)

Xolair is indicated as add-on therapy to improve asthma control in patients with severe persistent allergic asthma who have a positive skin test or *in vitro* reactivity to a perennial aeroallergen and who have reduced lung function (FEV₁ <80%) as well as frequent daytime symptoms or night-time awakenings and who have had multiple documented severe asthma exacerbations despite daily high-dose inhaled corticosteroids, plus a long-acting inhaled beta2-agonist.

Children (6 to <12 years of age)

Xolair is indicated as add-on therapy to improve asthma control in patients with severe persistent allergic asthma who have a positive skin test or *in vitro* reactivity to a perennial aeroallergen and frequent daytime symptoms or night-time awakenings and who have had multiple documented severe asthma exacerbations despite daily high-dose inhaled corticosteroids, plus a long-acting inhaled beta2-agonist.

4.2 Posology and method of administration

Xolair treatment should be initiated by physicians experienced in the diagnosis and treatment of severe persistent asthma.

Posology

The appropriate dose and frequency of Xolair is determined by baseline IgE (IU/ml), measured before the start of treatment, and body weight (kg). Prior to administration of the initial dose, patients should have their IgE level determined by any commercial serum total IgE assay for their dose assignment.

Based on these measurements, 75 to 600 mg of Xolair in 1 to 4 injections may be needed for each administration.

Patients with IgE lower than 76 IU/ml were less likely to experience benefit (see section 5.1). Prescribing physicians should ensure that adult and adolescent patients with IgE below 76 IU/ml and children (6 to < 12 years of age) with IgE below 200 IU/ml have unequivocal *in vitro* reactivity (RAST) to a perennial allergen before starting therapy.

See Table 1 for a conversion chart and Tables 2 and 3 for the dose determination charts in adults, adolescents and children (6 to <12 years of age).

Patients whose baseline IgE levels or body weight in kilograms are outside the limits of the dose table should not be given Xolair.

The maximum recommended dose is 600 mg omalizumab every two weeks.

Table 1: Conversion from dose to number of vials, number of injections and total injection volume for each administration

Dose (mg)	Number of vials		Number of injections	Total injection volume (ml)
	75 mg ^a	150 mg ^b		
75	1 ^c	0	1	0.6
150	0	1	1	1.2
225	1 ^c	1	2	1.8
300	0	2	2	2.4
375	1 ^c	2	3	3.0
450	0	3	3	3.6
525	1 ^c	3	4	4.2
600	0	4	4	4.8

^a 0.6 ml = maximum delivered volume per vial (Xolair 75 mg).

^b 1.2 ml = maximum delivered volume per vial (Xolair 150 mg).

^c or use 0.6 ml from a 150 mg vial.

Table 2: ADMINISTRATION EVERY 4 WEEKS. Xolair doses (milligrams per dose) administered by subcutaneous injection every 4 weeks

Baseline IgE (IU/ml)	Body weight (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	450	600
>200-300	150	150	225	300	300	450	450	450	600	
>300-400	225	225	300	450	450	450	600	600		
>400-500	225	300	450	450	600	600				
>500-600	300	300	450	600	600					
>600-700	300		450	600						
>700-800										
>800-900										
>900-1000										
>1000-1100										

ADMINISTRATION EVERY 2 WEEKS
SEE TABLE 3

Table 3: ADMINISTRATION EVERY 2 WEEKS. Xolair doses (milligrams per dose) administered by subcutaneous injection every 2 weeks

Baseline IgE (IU/ml)	Body weight (kg)									
	>20-25	>25-30	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150
≥30-100	ADMINISTRATION EVERY 4 WEEKS									
>100-200	SEE TABLE 2									
>200-300										375
>300-400								450		525
>400-500							375	375	525	600
>500-600						375	450	450	600	
>600-700		225			375	450	450	525		
>700-800	225	225	300	375	450	450	525	600		
>800-900	225	225	300	375	450	525	600			
>900-1000	225	300	375	450	525	600				
>1000-1100	225	300	375	450	600					
>1100-1200	300	300	450	525	600	DO NOT ADMINISTER– data is unavailable for dose recommendation				
>1200-1300	300	375	450	525						
>1300-1500	300	375	525	600						

Treatment duration, monitoring and dose adjustments

Xolair is intended for long-term treatment. Clinical trials have demonstrated that it takes at least 12-16 weeks for Xolair treatment to show effectiveness. At 16 weeks after commencing Xolair therapy patients should be assessed by their physician for treatment effectiveness before further injections are administered. The decision to continue Xolair following the 16-week timepoint, or on subsequent occasions, should be based on whether a marked improvement in overall asthma control is seen (see section 5.1, Physician’s overall assessment of treatment effectiveness).

Discontinuation of Xolair treatment generally results in a return to elevated free IgE levels and associated symptoms. Total IgE levels are elevated during treatment and remain elevated for up to one year after the discontinuation of treatment. Therefore, re-testing of IgE levels during Xolair treatment cannot be used as a guide for dose determination. Dose determination after treatment interruptions lasting less than one year should be based on serum IgE levels obtained at the initial dose determination. Total serum IgE levels may be re-tested for dose determination if treatment with Xolair has been interrupted for one year or more.

Doses should be adjusted for significant changes in body weight (see Tables 2 and 3).

Special populations

Elderly (65 years of age and older)

There are limited data available on the use of Xolair in patients older than 65 years but there is no evidence that elderly patients require a different dose from younger adult patients.

Renal or hepatic impairment

There have been no studies on the effect of impaired renal or hepatic function on the pharmacokinetics of Xolair. Because omalizumab clearance at clinical doses is dominated by the reticular endothelial system (RES) it is unlikely to be altered by renal or hepatic impairment. While no particular dose adjustment is recommended for these patients, Xolair should be administered with caution (see section 4.4).

Paediatric population

The safety and efficacy of Xolair in children below age 6 have not been established. No data are available.

Method of administration

For subcutaneous administration only. Do not administer by the intravenous or intramuscular route.

The injections are administered subcutaneously in the deltoid region of the arm. Alternatively, the injections can be administered in the thigh if there is any reason precluding administration in the deltoid region.

There is limited experience with self-administration of Xolair. Therefore treatment is intended to be administered by a healthcare provider only.

For instructions on reconstitution of Xolair before administration, see section 6.6 and also information for the healthcare professional section of the package leaflet.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients.

4.4 Special warnings and precautions for use

General

Xolair is not indicated for the treatment of acute asthma exacerbations, acute bronchospasm or status asthmaticus.

Xolair has not been studied in patients with hyperimmunoglobulin E syndrome or allergic bronchopulmonary aspergillosis or for the prevention of anaphylactic reactions, including those provoked by food allergy, atopic dermatitis, or allergic rhinitis. Xolair is not indicated for the treatment of these conditions.

Xolair therapy has not been studied in patients with autoimmune diseases, immune complex-mediated conditions, or pre-existing renal or hepatic impairment (see section 4.2). Caution should be exercised when administering Xolair in these patient populations.

Abrupt discontinuation of systemic or inhaled corticosteroids after initiation of Xolair therapy is not recommended. Decreases in corticosteroids should be performed under the direct supervision of a physician and may need to be performed gradually.

Immune system disorders

- Allergic reactions type I

Type I local or systemic allergic reactions, including anaphylaxis and anaphylactic shock, may occur when taking omalizumab, also with onset after a long duration of treatment. Most of these reactions occurred within 2 hours after the first and subsequent injections of Xolair but some started beyond 2 hours and even beyond 24 hours after the injection. Therefore medicinal products for the treatment of anaphylactic reactions should always be available for immediate use following administration of Xolair. Patients should be informed that such reactions are possible and prompt medical attention should be sought if allergic reactions occur.

Anaphylactic reactions were rare in clinical trials (see section 4.8).

Antibodies to omalizumab have been detected in a low number of patients in clinical trials (see section 4.8). The clinical relevance of anti-Xolair antibodies is not well understood.

- Serum sickness

Serum sickness and serum sickness-like reactions, which are delayed allergic type III reactions, have been seen in patients treated with humanised monoclonal antibodies including omalizumab. The suggested pathophysiologic mechanism includes immune-complex formation and deposition due to development of antibodies against omalizumab. The onset has typically been 1-5 days after administration of the first or subsequent injections, also after long duration of treatment. Symptoms suggestive of serum sickness include arthritis/arthralgias, rash (urticaria or other forms), fever and lymphadenopathy. Antihistamines and corticosteroids may be useful for preventing or treating this disorder, and patients should be advised to report any suspected symptoms.

- Churg-Strauss syndrome and hypereosinophilic syndrome

Patients with severe asthma may rarely present systemic hypereosinophilic syndrome or allergic eosinophilic granulomatous vasculitis (Churg-Strauss syndrome), both of which are usually treated with systemic corticosteroids.

In rare cases, patients on therapy with anti-asthma medicinal products, including omalizumab, may present or develop systemic eosinophilia and vasculitis. These events are commonly associated with the reduction of oral corticosteroid therapy.

In these patients, physicians should be alert to the development of marked eosinophilia, vasculitic rash, worsening pulmonary symptoms, paranasal sinus abnormalities, cardiac complications, and/or neuropathy.

Discontinuation of omalizumab should be considered in all severe cases with the above mentioned immune system disorders.

Malignancies

During clinical trials in adults and adolescents 12 years of age and older, there was a numerical imbalance in cancers arising in the Xolair (0.5%; 25 cancers in 5,015 patients) treatment group compared with the control (0.18%; 5 cancers in 2,854 patients) group. Malignancies were uncommon (<1/100) in both the active and the control group. The diversity in the type of cancers observed, the relatively short duration of exposure and the clinical features of the individual cases render a causal relationship unlikely. The overall observed incidence rate of malignancy in the Xolair clinical trial programme was comparable to that reported in the general population.

Parasitic (helminth) infections

IgE may be involved in the immunological response to some helminth infections. In patients at chronic high risk of helminth infection, a placebo-controlled trial showed a slight increase in infection rate with omalizumab, although the course, severity, and response to treatment of infection were unaltered. The helminth infection rate in the overall clinical programme, which was not designed to

detect such infections, was less than 1 in 1,000 patients. However, caution may be warranted in patients at high risk of helminth infection, in particular when travelling to areas where helminthic infections are endemic. If patients do not respond to recommended anti-helminth treatment, discontinuation of Xolair should be considered.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Cytochrome P450 enzymes, efflux pumps and protein-binding mechanisms are not involved in the clearance of omalizumab; thus, there is little potential for drug-drug interactions. Medicinal product or vaccine interaction studies have not been performed with Xolair. There is no pharmacological reason to expect that commonly prescribed medicinal products used in the treatment of asthma will interact with omalizumab.

In clinical studies Xolair was commonly used in conjunction with inhaled and oral corticosteroids, inhaled short-acting and long-acting beta agonists, leukotriene modifiers, theophyllines and oral antihistamines. There was no indication that the safety of Xolair was altered with these other commonly used anti-asthma medicinal products. Limited data are available on the use of Xolair in combination with specific immunotherapy (hypo-sensitisation therapy). In a clinical trial where Xolair was co-administered with immunotherapy, the safety and efficacy of Xolair in combination with specific immunotherapy were found to be no different to that of Xolair alone.

Xolair may indirectly reduce the efficacy of medicinal products for the treatment of helminthic or other parasitic infections (see section 4.4).

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There are no adequate data from the use of omalizumab in pregnant women. Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to pregnancy, embryonal/foetal development, parturition or postnatal development (see section 5.3). Omalizumab crosses the placental barrier and the potential for harm to the foetus is unknown. Omalizumab has been associated with age-dependent decreases in blood platelets in non-human primates, with a greater relative sensitivity in juvenile animals (see section 5.3). Xolair should not be used during pregnancy unless clearly necessary.

Breast-feeding

It is not known whether omalizumab is excreted in human breast milk. Omalizumab is excreted into non-human primate breast milk and risk to the suckling child cannot be excluded. Women should not breast-feed during Xolair therapy.

Fertility

There are no human fertility data for omalizumab. In specifically-designed non-clinical fertility studies, including mating studies, no impairment of male or female fertility was observed following repeated dosing with omalizumab at dose levels up to 75 mg/kg. Furthermore, no genotoxic effects were observed in separate non-clinical genotoxicity studies (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

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

4.8 Undesirable effects

Over 4,400 allergic asthma patients were randomised in controlled efficacy trials with Xolair.

During clinical trials in adult and adolescent patients 12 years of age and older, the most commonly reported adverse reactions were injection site reactions, including injection site pain, swelling, erythema and pruritus, and headaches. In clinical trials in children 6 to <12 years of age, the most

commonly reported adverse reactions suspected of being related to the medicinal product were headache, pyrexia and upper abdominal pain. Most of the reactions were mild or moderate in severity.

Table 4 lists the adverse reactions recorded in clinical studies in the total safety population treated with Xolair by MedDRA system organ class and frequency. Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness. Frequency categories are defined as: very common ($\geq 1/10$), common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$), rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$) and very rare ($< 1/10,000$). Reactions reported in the post-marketing setting are listed with frequency not known (cannot be estimated from the available data).

Table 4: Adverse reactions

Infections and infestations	
Uncommon	Pharyngitis
Rare	Parasitic infection
Blood and lymphatic system disorders	
Not known	Idiopathic severe thrombocytopenia
Immune system disorders	
Rare	Anaphylactic reaction, other serious allergic conditions, anti-therapeutic antibody development
Not known	Serum sickness, may include fever and lymphadenopathy
Nervous system disorders	
Common	Headache*
Uncommon	Syncope, paraesthesia, somnolence, dizziness
Vascular disorders	
Uncommon	Postural hypotension, flushing
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	
Uncommon	Allergic bronchospasm, coughing
Rare	Laryngoedema
Not known	Allergic granulomatous vasculitis (i.e. Churg-Strauss syndrome)
Gastrointestinal disorders	
Common	Abdominal pain upper**
Uncommon	Dyspeptic signs and symptoms, diarrhoea, nausea
Skin and subcutaneous tissue disorders	
Uncommon	Photosensitivity, urticaria, rash, pruritus
Rare	Angioedema
Not known	Alopecia
Musculoskeletal and connective tissue disorders	
Not known	Arthralgia, myalgia, joint swelling
General disorders and administration site conditions	
Very common	Pyrexia**
Common	Injection site reactions such as swelling, erythema, pain, pruritus
Uncommon	Influenza-like illness, swelling arms, weight increase, fatigue

*: Very common in children 6 to <12 years of age

** : In children 6 to <12 years of age

Immune system disorders

For further information, see section 4.4.

Malignancies

The overall observed incidence rate of malignancy in adults and in adolescents 12 years of age and older in the Xolair clinical trial programme was comparable to that reported in the general population (see section 4.4).

There were no cases of malignancy with omalizumab in the clinical trials in children 6 to <12 years of age; there was a single case of malignancy in the control group.

Arterial thromboembolic events (ATE)

In controlled clinical trials and an ongoing observational study, a numerical imbalance of ATEs was observed. ATE included stroke, transient ischaemic attack, myocardial infarction, unstable angina, and cardiovascular death (including death from unknown cause). The rate of ATE in patients in the controlled clinical trials was 6.29 for Xolair-treated patients (17/2703 patient years) and 3.42 for control patients (6/1755 patient years). In Cox proportional hazards model, Xolair was not associated with ATE risk (hazard ratio 1.86; 95% confidence interval 0.73-4.72). In the observational study, the rate of ATE was 5.59 (79/14140 patients years) for Xolair-treated patients and 3.71 (31/8366 patient years) for control patients. In a multivariate analysis controlling for baseline cardiovascular risk factors, Xolair was not associated with ATE risk (hazard ratio 1.11; 95% confidence interval 0.70-1.76).

Platelets

In clinical trials few patients had platelet counts below the lower limit of the normal laboratory range. None of these changes were associated with bleeding episodes or a decrease in haemoglobin. No pattern of persistent decrease in platelet counts, as observed in non-human primates (see section 5.3), has been reported in humans (patients above 6 years of age), even though isolated cases of idiopathic thrombocytopenia have been reported in the post-marketing setting.

Parasitic infections

In patients at chronic high risk of helminth infection, a placebo-controlled trial showed a slight numerical increase in infection rate with omalizumab that was not statistically significant. The course, severity, and response to treatment of infections were unaltered (see section 4.4).

4.9 Overdose

Maximum tolerated dose of Xolair has not been determined. Single intravenous doses up to 4,000 mg have been administered to patients without evidence of dose-limiting toxicities. The highest cumulative dose administered to patients was 44,000 mg over a 20-week period and this dose did not result in any untoward acute effects.

If an overdose is suspected, the patient should be monitored for any abnormal signs or symptoms. Medical treatment should be sought and instituted appropriately.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Drugs for obstructive airway diseases, other systemic drugs for obstructive airway diseases, ATC code: R03DX05

Omalizumab is a recombinant DNA-derived humanised monoclonal antibody that selectively binds to human immunoglobulin E (IgE). The antibody is an IgG1 kappa that contains human framework regions with the complementary-determining regions of a murine parent antibody that binds to IgE.

Omalizumab binds to IgE and prevents binding of IgE to FCεRI (high-affinity IgE receptor), thereby reducing the amount of free IgE that is available to trigger the allergic cascade. Treatment of atopic subjects with omalizumab resulted in a marked down-regulation of FCεRI receptors on basophils.

Furthermore, the *in vitro* histamine release from basophils isolated from Xolair-treated subjects was reduced by approximately 90% following stimulation with an allergen compared to pre-treatment values.

In clinical studies, serum free IgE levels were reduced in a dose-dependent manner within one hour following the first dose and maintained between doses. One year after discontinuation of Xolair dosing, the IgE levels had returned to pre-treatment levels with no observed rebound in IgE levels after washout of the medicinal product.

Clinical experience

Adults and adolescents ≥ 12 years of age

The efficacy and safety of Xolair were demonstrated in a 28-week double-blind placebo-controlled study (study 1) involving 419 severe allergic asthmatics, ages 12-79 years, who had reduced lung function (FEV₁ 40-80% predicted) and poor asthma symptom control despite receiving high dose inhaled corticosteroids and a long-acting beta2-agonist. Eligible patients had experienced multiple asthma exacerbations requiring systemic corticosteroid treatment or had been hospitalised or attended an emergency room due to a severe asthma exacerbation in the past year despite continuous treatment with high-dose inhaled corticosteroids and a long-acting beta2-agonist. Subcutaneous Xolair or placebo were administered as add-on therapy to >1,000 micrograms beclomethasone dipropionate (or equivalent) plus a long-acting beta2-agonist. Oral corticosteroid, theophylline and leukotriene-modifier maintenance therapies were allowed (22%, 27%, and 35% of patients, respectively).

The rate of asthma exacerbations requiring treatment with bursts of systemic corticosteroids was the primary endpoint. Omalizumab reduced the rate of asthma exacerbations by 19% ($p = 0.153$). Further evaluations which did show statistical significance ($p < 0.05$) in favour of Xolair included reductions in severe exacerbations (where patient's lung function was reduced to below 60% of personal best and requiring systemic corticosteroids) and asthma-related emergency visits (comprised of hospitalisations, emergency room, and unscheduled doctor visits), and improvements in Physician's overall assessment of treatment effectiveness, Asthma-related Quality of Life (AQL), asthma symptoms and lung function.

In a subgroup analysis, patients with pre-treatment total IgE ≥ 76 IU/ml were more likely to experience clinically meaningful benefit to Xolair. In these patients in study 1 Xolair reduced the rate of asthma exacerbations by 40% ($p = 0.002$). In addition more patients had clinically meaningful responses in the total IgE ≥ 76 IU/ml population across the Xolair severe asthma programme. Table 5 includes results in the study 1 population.

Table 5: Results of study 1

	Whole study 1 population	
	Xolair N=209	Placebo N=210
Asthma exacerbations		
Rate per 28-week period	0.74	0.92
% reduction, p-value for rate ratio	19.4%, p = 0.153	
Severe asthma exacerbations		
Rate per 28-week period	0.24	0.48
% reduction, p-value for rate ratio	50.1%, p = 0.002	
Emergency visits		
Rate per 28-week period	0.24	0.43
% reduction, p-value for rate ratio	43.9%, p = 0.038	
Physician's overall assessment		
% responders*	60.5%	42.8%
p-value**	<0.001	
AQL improvement		
% of patients ≥ 0.5 improvement	60.8%	47.8%
p-value	0.008	

* marked improvement or complete control

** p-value for overall distribution of assessment

Study 2 assessed the efficacy and safety of Xolair in a population of 312 severe allergic asthmatics which matched the population in study 1. Treatment with Xolair in this open label study led to a 61% reduction in clinically significant asthma exacerbation rate compared to current asthma therapy alone.

Four additional large placebo-controlled supportive studies of 28 to 52 weeks duration in 1,722 adults and adolescents (studies 3, 4, 5, 6) assessed the efficacy and safety of Xolair in patients with severe persistent asthma. Most patients were inadequately controlled but were receiving less concomitant asthma therapy than patients in studies 1 or 2. Studies 3-5 used exacerbation as primary endpoint, whereas study 6 primarily evaluated inhaled corticosteroid sparing.

In studies 3, 4 and 5 patients treated with Xolair had respective reductions in asthma exacerbation rates of 37.5% (p = 0.027), 40.3% (p<0.001) and 57.6% (p<0.001) compared to placebo.

In study 6, significantly more severe allergic asthma patients on Xolair were able to reduce their fluticasone dose to ≤ 500 micrograms/day without deterioration of asthma control (60.3%) compared to the placebo group (45.8%, p<0.05).

Quality of life scores were measured using the Juniper Asthma-related Quality of Life Questionnaire. For all six studies there was a statistically significant improvement from baseline in quality of life scores for Xolair patients versus the placebo or control group.

Physician's overall assessment of treatment effectiveness:

Physician's overall assessment was performed in five of the above studies as a broad measure of asthma control performed by the treating physician. The physician was able to take into account PEF (peak expiratory flow), day and night time symptoms, rescue medication use, spirometry and exacerbations. In all five studies a significantly greater proportion of Xolair treated patients were judged to have achieved either a marked improvement or complete control of their asthma compared

to placebo patients.

Children 6 to <12 years of age

The primary support for safety and efficacy of Xolair in the group aged 6 to <12 years comes from one randomised, double-blind, placebo-controlled, multi-centre trial (study 7).

Study 7 was a placebo-controlled trial which included a specific subgroup (n=235) of patients as defined in the present indication, who were treated with high-dose inhaled corticosteroids (≥ 500 $\mu\text{g/day}$ fluticasone equivalent) plus long-acting beta agonist.

A clinically significant exacerbation was defined as a worsening of asthma symptoms as judged clinically by the investigator, requiring doubling of the baseline inhaled corticosteroid dose for at least 3 days and/or treatment with rescue systemic (oral or intravenous) corticosteroids for at least 3 days.

In the specific subgroup of patients on high dose inhaled corticosteroids, the omalizumab group had a statistically significantly lower rate of clinically significant asthma exacerbations than the placebo group. At 24 weeks, the difference in rates between treatment groups represented a 34% (rate ratio 0.662, $p = 0.047$) decrease relative to placebo for omalizumab patients. In the second double-blind 28-week treatment period the difference in rates between treatment groups represented a 63% (rate ratio 0.37, $p < 0.001$) decrease relative to placebo for omalizumab patients.

During the 52-week double-blind treatment period (including the 24-week fixed-dose steroid phase and the 28-week steroid adjustment phase) the difference in rates between treatment groups represented a 50% (rate ratio 0.504, $p < 0.001$) relative decrease in exacerbations for omalizumab patients.

The omalizumab group showed greater decreases in beta-agonist rescue medication use than the placebo group at the end of the 52-week treatment period, although the difference between treatment groups was not statistically significant. For the global evaluation of treatment effectiveness at the end of the 52-week double-blind treatment period in the subgroup of severe patients on high-dose inhaled corticosteroids plus long-acting beta agonists, the proportion of patients rated as having 'excellent' treatment effectiveness was higher, and the proportions having 'moderate' or 'poor' treatment effectiveness lower in the omalizumab group compared to the placebo group; the difference between groups was statistically significant ($p < 0.001$), while there were no differences between the omalizumab and placebo groups for patients' subjective Quality of Life ratings.

5.2 Pharmacokinetic properties

The pharmacokinetics of omalizumab have been studied in adult and adolescent patients with allergic asthma.

Absorption

After subcutaneous administration, omalizumab is absorbed with an average absolute bioavailability of 62%. Following a single subcutaneous dose in adult and adolescent patients with asthma, omalizumab was absorbed slowly, reaching peak serum concentrations after an average of 7-8 days. The pharmacokinetics of omalizumab are linear at doses greater than 0.5 mg/kg. Following multiple doses of omalizumab, areas under the serum concentration-time curve from Day 0 to Day 14 at steady state were up to 6-fold of those after the first dose.

Administration of Xolair manufactured as a lyophilised or liquid formulation resulted in similar serum concentration-time profiles of omalizumab.

Distribution

In vitro, omalizumab forms complexes of limited size with IgE. Precipitating complexes and complexes larger than one million Daltons in molecular weight are not observed *in vitro* or *in vivo*. The apparent volume of distribution in patients following subcutaneous administration was 78 ± 32 ml/kg.

Elimination

Clearance of omalizumab involves IgG clearance processes as well as clearance via specific binding and complex formation with its target ligand, IgE. Liver elimination of IgG includes degradation in the reticuloendothelial system and endothelial cells. Intact IgG is also excreted in bile. In asthma patients the omalizumab serum elimination half-life averaged 26 days, with apparent clearance averaging 2.4 ± 1.1 ml/kg/day. In addition, doubling of body weight approximately doubled apparent clearance.

Characteristics in patient populations

Age, Race/Ethnicity, Gender, Body Mass Index

The population pharmacokinetics of Xolair were analysed to evaluate the effects of demographic characteristics. Analyses of these limited data suggest that no dose adjustments are necessary for age (6-76 years), race/ethnicity, gender or Body Mass Index (see section 4.2).

Renal and hepatic impairment

There are no pharmacokinetic or pharmacodynamic data in patients with renal or hepatic impairment (see sections 4.2 and 4.4).

5.3 Preclinical safety data

The safety of omalizumab has been studied in the cynomolgus monkey, since omalizumab binds to cynomolgus and human IgE with similar affinity. Antibodies to omalizumab were detected in some monkeys following repeated subcutaneous or intravenous administration. However, no apparent toxicity, such as immune complex-mediated disease or complement-dependent cytotoxicity, was seen. There was no evidence of an anaphylactic response due to mast-cell degranulation in cynomolgus monkeys.

Chronic administration of omalizumab at dose levels of up to 250 mg/kg (more than 14-fold the maximum allowable clinical dose of 17.5 mg/kg according to the recommended dosing table) was well tolerated in non-human primates (both adult and juvenile animals), with the exception of a dose-related and age-dependent decrease in blood platelets, with a greater sensitivity in juvenile animals. The serum concentration required to attain a 50% drop in platelets from baseline in adult cynomolgus monkeys was roughly 4- to 20-fold higher than anticipated maximum clinical serum concentrations. In addition, acute haemorrhage and inflammation were observed at injection sites in cynomolgus monkeys.

Formal carcinogenicity studies have not been conducted with omalizumab.

In reproduction studies in cynomolgus monkeys, subcutaneous doses up to 75 mg/kg (about 12-fold exposure ratio based on 28-day AUC values at 75 mg/kg versus the clinical maximum dose) did not elicit maternal toxicity, embryotoxicity or teratogenicity when administered throughout organogenesis and did not elicit adverse effects on foetal or neonatal growth when administered throughout late gestation, delivery and nursing.

Omalizumab is excreted in milk in cynomolgus monkeys. Milk levels of omalizumab were 1.5% of the maternal blood concentration.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Powder

Sucrose

L-histidine

L-histidine hydrochloride monohydrate

Polysorbate 20

Solvent

Water for injections

6.2 Incompatibilities

This medicinal product must not be mixed with other medicinal products except those mentioned in section 6.6.

6.3 Shelf life

4 years.

After reconstitution: The chemical and physical stability of the reconstituted medicinal product have been demonstrated for 8 hours at 2°C to 8°C and for 4 hours at 30°C.

From a microbiological point of view, the medicinal product should be used immediately after reconstitution. If not used immediately, in-use storage times and conditions prior to use are the responsibility of the user and would normally not be longer than 8 hours at 2°C to 8°C or 4 hours at 30°C.

6.4 Special precautions for storage

Store in a refrigerator (2°C - 8°C).

Do not freeze.

For storage conditions of the reconstituted medicinal product, see section 6.3.

6.5 Nature and contents of container

Powder vial: Clear, colourless type I glass vial with a butyl rubber stopper and grey flip-off seal.

Solvent ampoule: Clear, colourless type I glass ampoule containing 2 ml water for injections.

Pack containing one vial of powder for solution for injection and one ampoule of water for injections.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

The lyophilised medicinal product takes 15-20 minutes to dissolve, although in some cases it may take longer. The fully reconstituted medicinal product will appear clear or slightly opaque and may have a few small bubbles or foam around the edge of the vial. Because of the viscosity of the reconstituted medicinal product care must be taken to withdraw all of the medicinal product from the vial before expelling any air or excess solution from the syringe in order to obtain the 0.6 ml.

To prepare Xolair 75 mg vials for subcutaneous administration, please adhere to the following instructions:

1. Draw 0.9 ml of water for injections from the ampoule into a syringe equipped with a large-bore 18-gauge needle.
2. With the vial placed upright on a flat surface, insert the needle and transfer the water for injections into the vial containing the lyophilised powder using standard aseptic techniques, directing the water for injections directly on to the powder.
3. Keeping the vial in an upright position, vigorously swirl it (do not shake) for approximately 1 minute to evenly wet the powder.
4. To aid in dissolution after completing step 3, gently swirl the vial for 5-10 seconds approximately every 5 minutes in order to dissolve any remaining solids.

Note that in some cases it may take longer than 20 minutes for the powder to dissolve completely. If this is the case, repeat step 4 until there are no visible gel-like particles in the solution.

When the medicinal product is fully dissolved, there should be no visible gel-like particles in the solution. Small bubbles or foam around the edge of the vial are common. The reconstituted medicinal product will appear clear or slightly opaque. Do not use if solid particles are present.

5. Invert the vial for at least 15 seconds in order to allow the solution to drain towards the stopper. Using a new 3-ml syringe equipped with a large-bore, 18-gauge needle, insert the needle into the inverted vial. Keeping the vial inverted position the needle tip at the very bottom of the solution in the vial when drawing the solution into the syringe. Before removing the needle from the vial, pull the plunger all the way back to the end of the syringe barrel in order to remove all of the solution from the inverted vial.
6. Replace the 18-gauge needle with a 25-gauge needle for subcutaneous injection.
7. Expel air, large bubbles, and any excess solution in order to obtain the required 0.6 ml dose. A thin layer of small bubbles may remain at the top of the solution in the syringe. Because the solution is slightly viscous, it may take 5-10 seconds to administer the solution by subcutaneous injection.

The vial delivers 0.6 ml (75 mg) of Xolair.

8. The injections are administered subcutaneously in the deltoid region of the arm or the thigh.

Xolair 75 mg powder for solution for injection is supplied in a single-use vial.

From a microbiological point of view, the medicinal product should be used immediately after reconstitution (see section 6.3).

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
United Kingdom

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/05/319/001

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 25/10/2005

Date of latest renewal: 25/10/2010

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

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

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Xolair 150 mg powder and solvent for solution for injection

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

One vial contains 150 mg of omalizumab*.

*Omalizumab is a humanised monoclonal antibody manufactured by recombinant DNA technology in a Chinese hamster ovary (CHO) mammalian cell line.

After reconstitution one vial contains 125 mg/ml of omalizumab (150 mg in 1.2 ml).

For a full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Powder and solvent for solution for injection.

Xolair is an off-white lyophilised powder.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Xolair is indicated in adults, adolescents and children (6 to <12 years of age).

Xolair treatment should only be considered for patients with convincing IgE (immunoglobulin E) mediated asthma (see section 4.2).

Adults and adolescents (12 years of age and older)

Xolair is indicated as add-on therapy to improve asthma control in patients with severe persistent allergic asthma who have a positive skin test or *in vitro* reactivity to a perennial aeroallergen and who have reduced lung function (FEV₁ <80%) as well as frequent daytime symptoms or night-time awakenings and who have had multiple documented severe asthma exacerbations despite daily high-dose inhaled corticosteroids, plus a long-acting inhaled beta2-agonist.

Children (6 to <12 years of age)

Xolair is indicated as add-on therapy to improve asthma control in patients with severe persistent allergic asthma who have a positive skin test or *in vitro* reactivity to a perennial aeroallergen and frequent daytime symptoms or night-time awakenings and who have had multiple documented severe asthma exacerbations despite daily high-dose inhaled corticosteroids, plus a long-acting inhaled beta2-agonist.

4.2 Posology and method of administration

Xolair treatment should be initiated by physicians experienced in the diagnosis and treatment of severe persistent asthma.

Posology

The appropriate dose and frequency of Xolair is determined by baseline IgE (IU/ml), measured before the start of treatment, and body weight (kg). Prior to administration of the initial dose, patients should have their IgE level determined by any commercial serum total IgE assay for their dose assignment.

Based on these measurements, 75 to 600 mg of Xolair in 1 to 4 injections may be needed for each administration.

Patients with IgE lower than 76 IU/ml were less likely to experience benefit (see section 5.1). Prescribing physicians should ensure that adult and adolescent patients with IgE below 76 IU/ml and children (6 to < 12 years of age) with IgE below 200 IU/ml have unequivocal *in vitro* reactivity (RAST) to a perennial allergen before starting therapy.

See Table 1 for a conversion chart and Tables 2 and 3 for the dose determination charts in adults, adolescents and children (6 to <12 years of age).

Patients whose baseline IgE levels or body weight in kilograms are outside the limits of the dose table should not be given Xolair.

The maximum recommended dose is 600 mg omalizumab every two weeks.

Table 1: Conversion from dose to number of vials, number of injections and total injection volume for each administration

Dose (mg)	Number of vials		Number of injections	Total injection volume (ml)
	75 mg ^a	150 mg ^b		
75	1 ^c	0	1	0.6
150	0	1	1	1.2
225	1 ^c	1	2	1.8
300	0	2	2	2.4
375	1 ^c	2	3	3.0
450	0	3	3	3.6
525	1 ^c	3	4	4.2
600	0	4	4	4.8

^a 0.6 ml = maximum delivered volume per vial (Xolair 75 mg).

^b 1.2 ml = maximum delivered volume per vial (Xolair 150 mg).

^c or use 0.6 ml from a 150 mg vial.

Table 2: ADMINISTRATION EVERY 4 WEEKS. Xolair doses (milligrams per dose) administered by subcutaneous injection every 4 weeks

Baseline IgE (IU/ml)	Body weight (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	450	600
>200-300	150	150	225	300	300	450	450	450	600	
>300-400	225	225	300	450	450	450	600	600		
>400-500	225	300	450	450	600	600				
>500-600	300	300	450	600	600					
>600-700	300		450	600						
>700-800										
>800-900										
>900-1000										
>1000-1100										

ADMINISTRATION EVERY 2 WEEKS
SEE TABLE 3

Table 3: ADMINISTRATION EVERY 2 WEEKS. Xolair doses (milligrams per dose) administered by subcutaneous injection every 2 weeks

Baseline IgE (IU/ml)	Body weight (kg)									
	>20-25	>25-30	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150
≥30-100	ADMINISTRATION EVERY 4 WEEKS									
>100-200	SEE TABLE 2									
>200-300										375
>300-400								450		525
>400-500						375	375	525		600
>500-600					375	450	450	600		
>600-700		225			375	450	450	525		
>700-800	225	225	300	375	450	450	525	600		
>800-900	225	225	300	375	450	525	600			
>900-1000	225	300	375	450	525	600				
>1000-1100	225	300	375	450	600					
>1100-1200	300	300	450	525	600	DO NOT ADMINISTER— data is unavailable for dose recommendation				
>1200-1300	300	375	450	525						
>1300-1500	300	375	525	600						

Treatment duration, monitoring and dose adjustments

Xolair is intended for long-term treatment. Clinical trials have demonstrated that it takes at least 12-16 weeks for Xolair treatment to show effectiveness. At 16 weeks after commencing Xolair therapy patients should be assessed by their physician for treatment effectiveness before further injections are administered. The decision to continue Xolair following the 16-week timepoint, or on subsequent occasions, should be based on whether a marked improvement in overall asthma control is seen (see section 5.1, Physician’s overall assessment of treatment effectiveness).

Discontinuation of Xolair treatment generally results in a return to elevated free IgE levels and associated symptoms. Total IgE levels are elevated during treatment and remain elevated for up to one year after the discontinuation of treatment. Therefore, re-testing of IgE levels during Xolair treatment cannot be used as a guide for dose determination. Dose determination after treatment interruptions lasting less than one year should be based on serum IgE levels obtained at the initial dose determination. Total serum IgE levels may be re-tested for dose determination if treatment with Xolair has been interrupted for one year or more.

Doses should be adjusted for significant changes in body weight (see Tables 2 and 3).

Special populations

Elderly (65 years of age and older)

There are limited data available on the use of Xolair in patients older than 65 years but there is no evidence that elderly patients require a different dose from younger adult patients.

Renal or hepatic impairment

There have been no studies on the effect of impaired renal or hepatic function on the pharmacokinetics of Xolair. Because omalizumab clearance at clinical doses is dominated by the reticular endothelial system (RES) it is unlikely to be altered by renal or hepatic impairment. While no particular dose adjustment is recommended for these patients, Xolair should be administered with caution (see section 4.4).

Paediatric population

The safety and efficacy of Xolair in children below age 6 have not been established. No data are available.

Method of administration

For subcutaneous administration only. Do not administer by the intravenous or intramuscular route.

The injections are administered subcutaneously in the deltoid region of the arm. Alternatively, the injections can be administered in the thigh if there is any reason precluding administration in the deltoid region.

There is limited experience with self-administration of Xolair. Therefore treatment is intended to be administered by a healthcare provider only.

For instructions on reconstitution of Xolair before administration, see section 6.6 and also information for the healthcare professional section of the package leaflet.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients.

4.4 Special warnings and precautions for use

General

Xolair is not indicated for the treatment of acute asthma exacerbations, acute bronchospasm or status asthmaticus.

Xolair has not been studied in patients with hyperimmunoglobulin E syndrome or allergic bronchopulmonary aspergillosis or for the prevention of anaphylactic reactions, including those provoked by food allergy, atopic dermatitis, or allergic rhinitis. Xolair is not indicated for the treatment of these conditions.

Xolair therapy has not been studied in patients with autoimmune diseases, immune complex-mediated conditions, or pre-existing renal or hepatic impairment (see section 4.2). Caution should be exercised when administering Xolair in these patient populations.

Abrupt discontinuation of systemic or inhaled corticosteroids after initiation of Xolair therapy is not recommended. Decreases in corticosteroids should be performed under the direct supervision of a physician and may need to be performed gradually.

Immune system disorders

- Allergic reactions type I

Type I local or systemic allergic reactions, including anaphylaxis and anaphylactic shock, may occur when taking omalizumab, also with onset after a long duration of treatment. Most of these reactions occurred within 2 hours after the first and subsequent injections of Xolair but some started beyond 2 hours and even beyond 24 hours after the injection. Therefore medicinal products for the treatment of anaphylactic reactions should always be available for immediate use following administration of Xolair. Patients should be informed that such reactions are possible and prompt medical attention should be sought if allergic reactions occur.

Anaphylactic reactions were rare in clinical trials (see section 4.8).

Antibodies to omalizumab have been detected in a low number of patients in clinical trials (see section 4.8). The clinical relevance of anti-Xolair antibodies is not well understood.

- Serum sickness

Serum sickness and serum sickness-like reactions, which are delayed allergic type III reactions, have been seen in patients treated with humanised monoclonal antibodies including omalizumab. The suggested pathophysiologic mechanism includes immune-complex formation and deposition due to development of antibodies against omalizumab. The onset has typically been 1-5 days after administration of the first or subsequent injections, also after long duration of treatment. Symptoms suggestive of serum sickness include arthritis/arthralgias, rash (urticaria or other forms), fever and lymphadenopathy. Antihistamines and corticosteroids may be useful for preventing or treating this disorder, and patients should be advised to report any suspected symptoms.

- Churg-Strauss syndrome and hypereosinophilic syndrome

Patients with severe asthma may rarely present systemic hypereosinophilic syndrome or allergic eosinophilic granulomatous vasculitis (Churg-Strauss syndrome), both of which are usually treated with systemic corticosteroids.

In rare cases, patients on therapy with anti-asthma medicinal products, including omalizumab, may present or develop systemic eosinophilia and vasculitis. These events are commonly associated with the reduction of oral corticosteroid therapy.

In these patients, physicians should be alert to the development of marked eosinophilia, vasculitic rash, worsening pulmonary symptoms, paranasal sinus abnormalities, cardiac complications, and/or neuropathy.

Discontinuation of omalizumab should be considered in all severe cases with the above mentioned immune system disorders.

Malignancies

During clinical trials in adults and adolescents 12 years of age and older, there was a numerical imbalance in cancers arising in the Xolair (0.5%; 25 cancers in 5,015 patients) treatment group compared with the control (0.18%; 5 cancers in 2,854 patients) group. Malignancies were uncommon (<1/100) in both the active and the control group. The diversity in the type of cancers observed, the relatively short duration of exposure and the clinical features of the individual cases render a causal relationship unlikely. The overall observed incidence rate of malignancy in the Xolair clinical trial programme was comparable to that reported in the general population.

Parasitic (helminth) infections

IgE may be involved in the immunological response to some helminth infections. In patients at chronic high risk of helminth infection, a placebo-controlled trial showed a slight increase in infection rate with omalizumab, although the course, severity, and response to treatment of infection were unaltered. The helminth infection rate in the overall clinical programme, which was not designed to

detect such infections, was less than 1 in 1,000 patients. However, caution may be warranted in patients at high risk of helminth infection, in particular when travelling to areas where helminthic infections are endemic. If patients do not respond to recommended anti-helminth treatment, discontinuation of Xolair should be considered.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Cytochrome P450 enzymes, efflux pumps and protein-binding mechanisms are not involved in the clearance of omalizumab; thus, there is little potential for drug-drug interactions. Medicinal product or vaccine interaction studies have not been performed with Xolair. There is no pharmacological reason to expect that commonly prescribed medicinal products used in the treatment of asthma will interact with omalizumab.

In clinical studies Xolair was commonly used in conjunction with inhaled and oral corticosteroids, inhaled short-acting and long-acting beta agonists, leukotriene modifiers, theophyllines and oral antihistamines. There was no indication that the safety of Xolair was altered with these other commonly used anti-asthma medicinal products. Limited data are available on the use of Xolair in combination with specific immunotherapy (hypo-sensitisation therapy). In a clinical trial where Xolair was co-administered with immunotherapy, the safety and efficacy of Xolair in combination with specific immunotherapy were found to be no different to that of Xolair alone.

Xolair may indirectly reduce the efficacy of medicinal products for the treatment of helminthic or other parasitic infections (see section 4.4).

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There are no adequate data from the use of omalizumab in pregnant women. Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to pregnancy, embryonal/foetal development, parturition or postnatal development (see section 5.3). Omalizumab crosses the placental barrier and the potential for harm to the foetus is unknown. Omalizumab has been associated with age-dependent decreases in blood platelets in non-human primates, with a greater relative sensitivity in juvenile animals (see section 5.3). Xolair should not be used during pregnancy unless clearly necessary.

Breast-feeding

It is not known whether omalizumab is excreted in human breast milk. Omalizumab is excreted into non-human primate breast milk and risk to the suckling child cannot be excluded. Women should not breast-feed during Xolair therapy.

Fertility

There are no human fertility data for omalizumab. In specifically-designed non-clinical fertility studies, including mating studies, no impairment of male or female fertility was observed following repeated dosing with omalizumab at dose levels up to 75 mg/kg. Furthermore, no genotoxic effects were observed in separate non-clinical genotoxicity studies (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

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

4.8 Undesirable effects

Over 4,400 allergic asthma patients were randomised in controlled efficacy trials with Xolair.

During clinical trials in adult and adolescent patients 12 years of age and older, the most commonly reported adverse reactions were injection site reactions, including injection site pain, swelling, erythema and pruritus, and headaches. In clinical trials in children 6 to <12 years of age, the most

commonly reported adverse reactions suspected of being related to the medicinal product were headache, pyrexia and upper abdominal pain. Most of the reactions were mild or moderate in severity.

Table 4 lists the adverse reactions recorded in clinical studies in the total safety population treated with Xolair by MedDRA system organ class and frequency. Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness. Frequency categories are defined as: very common ($\geq 1/10$), common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$), rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$) and very rare ($< 1/10,000$). Reactions reported in the post-marketing setting are listed with frequency not known (cannot be estimated from the available data).

Table 4: Adverse reactions

Infections and infestations	
Uncommon	Pharyngitis
Rare	Parasitic infection
Blood and lymphatic system disorders	
Not known	Idiopathic severe thrombocytopenia
Immune system disorders	
Rare	Anaphylactic reaction, other serious allergic conditions, anti-therapeutic antibody development
Not known	Serum sickness, may include fever and lymphadenopathy
Nervous system disorders	
Common	Headache*
Uncommon	Syncope, paraesthesia, somnolence, dizziness
Vascular disorders	
Uncommon	Postural hypotension, flushing
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	
Uncommon	Allergic bronchospasm, coughing
Rare	Laryngoedema
Not known	Allergic granulomatous vasculitis (i.e. Churg-Strauss syndrome)
Gastrointestinal disorders	
Common	Abdominal pain upper**
Uncommon	Dyspeptic signs and symptoms, diarrhoea, nausea
Skin and subcutaneous tissue disorders	
Uncommon	Photosensitivity, urticaria, rash, pruritus
Rare	Angioedema
Not known	Alopecia
Musculoskeletal and connective tissue disorders	
Not known	Arthralgia, myalgia, joint swelling
General disorders and administration site conditions	
Very common	Pyrexia**
Common	Injection site reactions such as swelling, erythema, pain, pruritus
Uncommon	Influenza-like illness, swelling arms, weight increase, fatigue

*: Very common in children 6 to <12 years of age

** : In children 6 to <12 years of age

Immune system disorders

For further information, see section 4.4.

Malignancies

The overall observed incidence rate of malignancy in adults and in adolescents 12 years of age and older in the Xolair clinical trial programme was comparable to that reported in the general population (see section 4.4).

There were no cases of malignancy with omalizumab in the clinical trials in children 6 to <12 years of age; there was a single case of malignancy in the control group.

Arterial thromboembolic events (ATE)

In controlled clinical trials and an ongoing observational study, a numerical imbalance of ATEs was observed. ATE included stroke, transient ischaemic attack, myocardial infarction, unstable angina, and cardiovascular death (including death from unknown cause). The rate of ATE in patients in the controlled clinical trials was 6.29 for Xolair-treated patients (17/2703 patient years) and 3.42 for control patients (6/1755 patient years). In Cox proportional hazards model, Xolair was not associated with ATE risk (hazard ratio 1.86; 95% confidence interval 0.73-4.72). In the observational study, the rate of ATE was 5.59 (79/14140 patients years) for Xolair-treated patients and 3.71 (31/8366 patient years) for control patients. In a multivariate analysis controlling for baseline cardiovascular risk factors, Xolair was not associated with ATE risk (hazard ratio 1.11; 95% confidence interval 0.70-1.76).

Platelets

In clinical trials few patients had platelet counts below the lower limit of the normal laboratory range. None of these changes were associated with bleeding episodes or a decrease in haemoglobin. No pattern of persistent decrease in platelet counts, as observed in non-human primates (see section 5.3), has been reported in humans (patients above 6 years of age), even though isolated cases of idiopathic thrombocytopenia have been reported in the post-marketing setting.

Parasitic infections

In patients at chronic high risk of helminth infection, a placebo-controlled trial showed a slight numerical increase in infection rate with omalizumab that was not statistically significant. The course, severity, and response to treatment of infections were unaltered (see section 4.4).

4.9 Overdose

Maximum tolerated dose of Xolair has not been determined. Single intravenous doses up to 4,000 mg have been administered to patients without evidence of dose-limiting toxicities. The highest cumulative dose administered to patients was 44,000 mg over a 20-week period and this dose did not result in any untoward acute effects.

If an overdose is suspected, the patient should be monitored for any abnormal signs or symptoms. Medical treatment should be sought and instituted appropriately.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Drugs for obstructive airway diseases, other systemic drugs for obstructive airway diseases, ATC code: R03DX05

Omalizumab is a recombinant DNA-derived humanised monoclonal antibody that selectively binds to human immunoglobulin E (IgE). The antibody is an IgG1 kappa that contains human framework regions with the complementary-determining regions of a murine parent antibody that binds to IgE.

Omalizumab binds to IgE and prevents binding of IgE to FCεRI (high-affinity IgE receptor), thereby reducing the amount of free IgE that is available to trigger the allergic cascade. Treatment of atopic subjects with omalizumab resulted in a marked down-regulation of FCεRI receptors on basophils.

Furthermore, the *in vitro* histamine release from basophils isolated from Xolair-treated subjects was reduced by approximately 90% following stimulation with an allergen compared to pre-treatment values.

In clinical studies, serum free IgE levels were reduced in a dose-dependent manner within one hour following the first dose and maintained between doses. One year after discontinuation of Xolair dosing, the IgE levels had returned to pre-treatment levels with no observed rebound in IgE levels after washout of the medicinal product.

Clinical experience

Adults and adolescents ≥ 12 years of age

The efficacy and safety of Xolair were demonstrated in a 28-week double-blind placebo-controlled study (study 1) involving 419 severe allergic asthmatics, ages 12-79 years, who had reduced lung function (FEV₁ 40-80% predicted) and poor asthma symptom control despite receiving high dose inhaled corticosteroids and a long-acting beta2-agonist. Eligible patients had experienced multiple asthma exacerbations requiring systemic corticosteroid treatment or had been hospitalised or attended an emergency room due to a severe asthma exacerbation in the past year despite continuous treatment with high-dose inhaled corticosteroids and a long-acting beta2-agonist. Subcutaneous Xolair or placebo were administered as add-on therapy to >1,000 micrograms beclomethasone dipropionate (or equivalent) plus a long-acting beta2-agonist. Oral corticosteroid, theophylline and leukotriene-modifier maintenance therapies were allowed (22%, 27%, and 35% of patients, respectively).

The rate of asthma exacerbations requiring treatment with bursts of systemic corticosteroids was the primary endpoint. Omalizumab reduced the rate of asthma exacerbations by 19% ($p = 0.153$). Further evaluations which did show statistical significance ($p < 0.05$) in favour of Xolair included reductions in severe exacerbations (where patient's lung function was reduced to below 60% of personal best and requiring systemic corticosteroids) and asthma-related emergency visits (comprised of hospitalisations, emergency room, and unscheduled doctor visits), and improvements in Physician's overall assessment of treatment effectiveness, Asthma-related Quality of Life (AQL), asthma symptoms and lung function.

In a subgroup analysis, patients with pre-treatment total IgE ≥ 76 IU/ml were more likely to experience clinically meaningful benefit to Xolair. In these patients in study 1 Xolair reduced the rate of asthma exacerbations by 40% ($p = 0.002$). In addition more patients had clinically meaningful responses in the total IgE ≥ 76 IU/ml population across the Xolair severe asthma programme. Table 5 includes results in the study 1 population.

Table 5: Results of study 1

	Whole study 1 population	
	Xolair N=209	Placebo N=210
Asthma exacerbations		
Rate per 28-week period	0.74	0.92
% reduction, p-value for rate ratio	19.4%, p = 0.153	
Severe asthma exacerbations		
Rate per 28-week period	0.24	0.48
% reduction, p-value for rate ratio	50.1%, p = 0.002	
Emergency visits		
Rate per 28-week period	0.24	0.43
% reduction, p-value for rate ratio	43.9%, p = 0.038	
Physician's overall assessment		
% responders*	60.5%	42.8%
p-value**	<0.001	
AQL improvement		
% of patients ≥ 0.5 improvement	60.8%	47.8%
p-value	0.008	

* marked improvement or complete control

** p-value for overall distribution of assessment

Study 2 assessed the efficacy and safety of Xolair in a population of 312 severe allergic asthmatics which matched the population in study 1. Treatment with Xolair in this open label study led to a 61% reduction in clinically significant asthma exacerbation rate compared to current asthma therapy alone.

Four additional large placebo-controlled supportive studies of 28 to 52 weeks duration in 1,722 adults and adolescents (studies 3, 4, 5, 6) assessed the efficacy and safety of Xolair in patients with severe persistent asthma. Most patients were inadequately controlled but were receiving less concomitant asthma therapy than patients in studies 1 or 2. Studies 3-5 used exacerbation as primary endpoint, whereas study 6 primarily evaluated inhaled corticosteroid sparing.

In studies 3, 4 and 5 patients treated with Xolair had respective reductions in asthma exacerbation rates of 37.5% (p = 0.027), 40.3% (p<0.001) and 57.6% (p<0.001) compared to placebo.

In study 6, significantly more severe allergic asthma patients on Xolair were able to reduce their fluticasone dose to ≤ 500 micrograms/day without deterioration of asthma control (60.3%) compared to the placebo group (45.8%, p<0.05).

Quality of life scores were measured using the Juniper Asthma-related Quality of Life Questionnaire. For all six studies there was a statistically significant improvement from baseline in quality of life scores for Xolair patients versus the placebo or control group.

Physician's overall assessment of treatment effectiveness:

Physician's overall assessment was performed in five of the above studies as a broad measure of asthma control performed by the treating physician. The physician was able to take into account PEF (peak expiratory flow), day and night time symptoms, rescue medication use, spirometry and exacerbations. In all five studies a significantly greater proportion of Xolair treated patients were

judged to have achieved either a marked improvement or complete control of their asthma compared to placebo patients.

Children 6 to <12 years of age

The primary support for safety and efficacy of Xolair in the group aged 6 to <12 years comes from one randomised, double-blind, placebo-controlled, multi-centre trial (study 7).

Study 7 was a placebo-controlled trial which included a specific subgroup (n=235) of patients as defined in the present indication, who were treated with high-dose inhaled corticosteroids (≥ 500 $\mu\text{g/day}$ fluticasone equivalent) plus long-acting beta agonist.

A clinically significant exacerbation was defined as a worsening of asthma symptoms as judged clinically by the investigator, requiring doubling of the baseline inhaled corticosteroid dose for at least 3 days and/or treatment with rescue systemic (oral or intravenous) corticosteroids for at least 3 days.

In the specific subgroup of patients on high dose inhaled corticosteroids, the omalizumab group had a statistically significantly lower rate of clinically significant asthma exacerbations than the placebo group. At 24 weeks, the difference in rates between treatment groups represented a 34% (rate ratio 0.662, $p = 0.047$) decrease relative to placebo for omalizumab patients. In the second double-blind 28-week treatment period the difference in rates between treatment groups represented a 63% (rate ratio 0.37, $p < 0.001$) decrease relative to placebo for omalizumab patients.

During the 52-week double-blind treatment period (including the 24-week fixed-dose steroid phase and the 28-week steroid adjustment phase) the difference in rates between treatment groups represented a 50% (rate ratio 0.504, $p < 0.001$) relative decrease in exacerbations for omalizumab patients.

The omalizumab group showed greater decreases in beta-agonist rescue medication use than the placebo group at the end of the 52-week treatment period, although the difference between treatment groups was not statistically significant. For the global evaluation of treatment effectiveness at the end of the 52-week double-blind treatment period in the subgroup of severe patients on high-dose inhaled corticosteroids plus long-acting beta agonists, the proportion of patients rated as having 'excellent' treatment effectiveness was higher, and the proportions having 'moderate' or 'poor' treatment effectiveness lower in the omalizumab group compared to the placebo group; the difference between groups was statistically significant ($p < 0.001$), while there were no differences between the omalizumab and placebo groups for patients' subjective Quality of Life ratings.

5.2 Pharmacokinetic properties

The pharmacokinetics of omalizumab have been studied in adult and adolescent patients with allergic asthma.

Absorption

After subcutaneous administration, omalizumab is absorbed with an average absolute bioavailability of 62%. Following a single subcutaneous dose in adult and adolescent patients with asthma, omalizumab was absorbed slowly, reaching peak serum concentrations after an average of 7-8 days. The pharmacokinetics of omalizumab are linear at doses greater than 0.5 mg/kg. Following multiple doses of omalizumab, areas under the serum concentration-time curve from Day 0 to Day 14 at steady state were up to 6-fold of those after the first dose.

Administration of Xolair manufactured as a lyophilised or liquid formulation resulted in similar serum concentration-time profiles of omalizumab.

Distribution

In vitro, omalizumab forms complexes of limited size with IgE. Precipitating complexes and complexes larger than one million Daltons in molecular weight are not observed *in vitro* or *in vivo*. The apparent volume of distribution in patients following subcutaneous administration was 78 ± 32 ml/kg.

Elimination

Clearance of omalizumab involves IgG clearance processes as well as clearance via specific binding and complex formation with its target ligand, IgE. Liver elimination of IgG includes degradation in the reticuloendothelial system and endothelial cells. Intact IgG is also excreted in bile. In asthma patients the omalizumab serum elimination half-life averaged 26 days, with apparent clearance averaging 2.4 ± 1.1 ml/kg/day. In addition, doubling of body weight approximately doubled apparent clearance.

Characteristics in patient populations

Age, Race/Ethnicity, Gender, Body Mass Index

The population pharmacokinetics of Xolair were analysed to evaluate the effects of demographic characteristics. Analyses of these limited data suggest that no dose adjustments are necessary for age (6-76 years), race/ethnicity, gender or Body Mass Index (see section 4.2).

Renal and hepatic impairment

There are no pharmacokinetic or pharmacodynamic data in patients with renal or hepatic impairment (see sections 4.2 and 4.4).

5.3 Preclinical safety data

The safety of omalizumab has been studied in the cynomolgus monkey, since omalizumab binds to cynomolgus and human IgE with similar affinity. Antibodies to omalizumab were detected in some monkeys following repeated subcutaneous or intravenous administration. However, no apparent toxicity, such as immune complex-mediated disease or complement-dependent cytotoxicity, was seen. There was no evidence of an anaphylactic response due to mast-cell degranulation in cynomolgus monkeys.

Chronic administration of omalizumab at dose levels of up to 250 mg/kg (more than 14-fold the maximum allowable clinical dose of 17.5 mg/kg according to the recommended dosing table) was well tolerated in non-human primates (both adult and juvenile animals), with the exception of a dose-related and age-dependent decrease in blood platelets, with a greater sensitivity in juvenile animals. The serum concentration required to attain a 50% drop in platelets from baseline in adult cynomolgus monkeys was roughly 4- to 20-fold higher than anticipated maximum clinical serum concentrations. In addition, acute haemorrhage and inflammation were observed at injection sites in cynomolgus monkeys.

Formal carcinogenicity studies have not been conducted with omalizumab.

In reproduction studies in cynomolgus monkeys, subcutaneous doses up to 75 mg/kg (about 12-fold exposure ratio based on 28-day AUC values at 75 mg/kg versus the clinical maximum dose) did not elicit maternal toxicity, embryotoxicity or teratogenicity when administered throughout organogenesis and did not elicit adverse effects on foetal or neonatal growth when administered throughout late gestation, delivery and nursing.

Omalizumab is excreted in milk in cynomolgus monkeys. Milk levels of omalizumab were 1.5% of the maternal blood concentration.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Powder

Sucrose

L-histidine

L-histidine hydrochloride monohydrate

Polysorbate 20

Solvent

Water for injections

6.2 Incompatibilities

This medicinal product must not be mixed with other medicinal products except those mentioned in section 6.6.

6.3 Shelf life

4 years.

After reconstitution: The chemical and physical stability of the reconstituted medicinal product have been demonstrated for 8 hours at 2°C to 8°C and for 4 hours at 30°C.

From a microbiological point of view, the medicinal product should be used immediately after reconstitution. If not used immediately, in-use storage times and conditions prior to use are the responsibility of the user and would normally not be longer than 8 hours at 2°C to 8°C or 4 hours at 30°C.

6.4 Special precautions for storage

Store in a refrigerator (2°C - 8°C).

Do not freeze.

For storage conditions of the reconstituted medicinal product, see section 6.3.

6.5 Nature and contents of container

Powder vial: Clear, colourless type I glass vial with a butyl rubber stopper and blue flip-off seal.

Solvent ampoule: Clear, colourless type I glass ampoule containing 2 ml water for injections.

Xolair 150 mg powder and solvent for solution for injection is supplied as packs containing 1, 4 or 10 vials of powder and 1, 4 or 10 ampoules of water for injections, respectively.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

The lyophilised medicinal product takes 15-20 minutes to dissolve, although in some cases it may take longer. The fully reconstituted medicinal product will appear clear or slightly opaque and may have a few small bubbles or foam around the edge of the vial. Because of the viscosity of the reconstituted medicinal product care must be taken to withdraw all of the medicinal product from the vial before expelling any air or excess solution from the syringe in order to obtain the 1.2 ml.

To prepare Xolair 150 mg vials for subcutaneous administration, please adhere to the following instructions:

1. Draw 1.4 ml of water for injections from the ampoule into a syringe equipped with a large-bore 18-gauge needle.
2. With the vial placed upright on a flat surface, insert the needle and transfer the water for injections into the vial containing the lyophilised powder using standard aseptic techniques, directing the water for injections directly on to the powder.
3. Keeping the vial in an upright position, vigorously swirl it (do not shake) for approximately 1 minute to evenly wet the powder.
4. To aid in dissolution after completing step 3, gently swirl the vial for 5-10 seconds approximately every 5 minutes in order to dissolve any remaining solids.

Note that in some cases it may take longer than 20 minutes for the powder to dissolve completely. If this is the case, repeat step 4 until there are no visible gel-like particles in the solution.

When the medicinal product is fully dissolved, there should be no visible gel-like particles in the solution. Small bubbles or foam around the edge of the vial are common. The reconstituted medicinal product will appear clear or slightly opaque. Do not use if solid particles are present.

5. Invert the vial for at least 15 seconds in order to allow the solution to drain towards the stopper. Using a new 3-ml syringe equipped with a large-bore, 18-gauge needle, insert the needle into the inverted vial. Keeping the vial inverted position the needle tip at the very bottom of the solution in the vial when drawing the solution into the syringe. Before removing the needle from the vial, pull the plunger all the way back to the end of the syringe barrel in order to remove all of the solution from the inverted vial.
6. Replace the 18-gauge needle with a 25-gauge needle for subcutaneous injection.
7. Expel air, large bubbles, and any excess solution in order to obtain the required 1.2 ml dose. A thin layer of small bubbles may remain at the top of the solution in the syringe. Because the solution is slightly viscous, it may take 5-10 seconds to administer the solution by subcutaneous injection.

The vial delivers 1.2 ml (150 mg) of Xolair. For a 75 mg dose, draw up 0.6 ml into the syringe and discard the remaining solution.

8. The injections are administered subcutaneously in the deltoid region of the arm or the thigh.

Xolair 150 mg powder for solution for injection is supplied in a single-use vial.

From a microbiological point of view, the medicinal product should be used immediately after reconstitution (see section 6.3).

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
United Kingdom

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/05/319/002
EU/1/05/319/003
EU/1/05/319/004

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 25/10/2005
Date of latest renewal: 25/10/2010

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

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

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Xolair 75 mg solution for injection
Omalizumab

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each pre-filled syringe of 0.5 ml solution contains 75 mg of omalizumab*.

*Omalizumab is a humanised monoclonal antibody manufactured by recombinant DNA technology in a Chinese hamster ovary (CHO) mammalian cell line.

For a full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Solution for injection.

Clear to opalescent, slightly yellow to brown solution.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Xolair is indicated in adults, adolescents and children (6 to <12 years of age).

Xolair treatment should only be considered for patients with convincing IgE (immunoglobulin E) mediated asthma (see section 4.2).

Adults and adolescents (12 years of age and older)

Xolair is indicated as add-on therapy to improve asthma control in patients with severe persistent allergic asthma who have a positive skin test or *in vitro* reactivity to a perennial aeroallergen and who have reduced lung function (FEV₁ <80%) as well as frequent daytime symptoms or night-time awakenings and who have had multiple documented severe asthma exacerbations despite daily high-dose inhaled corticosteroids, plus a long-acting inhaled beta2-agonist.

Children (6 to <12 years of age)

Xolair is indicated as add-on therapy to improve asthma control in patients with severe persistent allergic asthma who have a positive skin test or *in vitro* reactivity to a perennial aeroallergen and frequent daytime symptoms or night-time awakenings and who have had multiple documented severe asthma exacerbations despite daily high-dose inhaled corticosteroids, plus a long-acting inhaled beta2-agonist.

4.2 Posology and method of administration

Xolair treatment should be initiated by physicians experienced in the diagnosis and treatment of severe persistent asthma.

Posology

The appropriate dose and frequency of Xolair is determined by baseline IgE (IU/ml), measured before the start of treatment, and body weight (kg). Prior to administration of the initial dose, patients should have their IgE level determined by any commercial serum total IgE assay for their dose assignment.

Based on these measurements, 75 to 600 mg of Xolair in 1 to 4 injections may be needed for each administration.

Patients with IgE lower than 76 IU/ml were less likely to experience benefit (see section 5.1). Prescribing physicians should ensure that adult and adolescent patients with IgE below 76 IU/ml and children (6 to < 12 years of age) with IgE below 200 IU/ml have unequivocal *in vitro* reactivity (RAST) to a perennial allergen before starting therapy.

See Table 1 for a conversion chart and Tables 2 and 3 for the dose determination charts in adults, adolescents and children (6 to <12 years of age).

Patients whose baseline IgE levels or body weight in kilograms are outside the limits of the dose table should not be given Xolair.

The maximum recommended dose is 600 mg omalizumab every two weeks.

Table 1: Conversion from dose to number of syringes, number of injections and total injection volume for each administration

Dose (mg)	Number of syringes		Number of injections	Total injection volume (ml)
	75 mg	150 mg		
75	1	0	1	0.5
150	0	1	1	1.0
225	1	1	2	1.5
300	0	2	2	2.0
375	1	2	3	2.5
450	0	3	3	3.0
525	1	3	4	3.5
600	0	4	4	4.0

Table 2: ADMINISTRATION EVERY 4 WEEKS. Xolair doses (milligrams per dose) administered by subcutaneous injection every 4 weeks

Baseline IgE (IU/ml)	Body weight (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	450	600
>200-300	150	150	225	300	300	450	450	450	600	
>300-400	225	225	300	450	450	450	600	600		
>400-500	225	300	450	450	600	600				
>500-600	300	300	450	600	600					
>600-700	300		450	600						
>700-800										
>800-900										
>900-1000										
>1000-1100										

ADMINISTRATION EVERY 2 WEEKS
SEE TABLE 3

Table 3: ADMINISTRATION EVERY 2 WEEKS. Xolair doses (milligrams per dose) administered by subcutaneous injection every 2 weeks

Baseline IgE (IU/ml)	Body weight (kg)									
	>20-25	>25-30	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150
≥30-100	ADMINISTRATION EVERY 4 WEEKS									
>100-200	SEE TABLE 2									
>200-300										375
>300-400								450		525
>400-500						375	375	525		600
>500-600					375	450	450	600		
>600-700		225			375	450	450	525		
>700-800	225	225	300	375	450	450	525	600		
>800-900	225	225	300	375	450	525	600			
>900-1000	225	300	375	450	525	600				
>1000-1100	225	300	375	450	600					
>1100-1200	300	300	450	525	600	DO NOT ADMINISTER— data is unavailable for dose recommendation				
>1200-1300	300	375	450	525						
>1300-1500	300	375	525	600						

Treatment duration, monitoring and dose adjustments

Xolair is intended for long-term treatment. Clinical trials have demonstrated that it takes at least 12-16 weeks for Xolair treatment to show effectiveness. At 16 weeks after commencing Xolair therapy patients should be assessed by their physician for treatment effectiveness before further injections are administered. The decision to continue Xolair following the 16-week timepoint, or on subsequent occasions, should be based on whether a marked improvement in overall asthma control is seen (see section 5.1, Physician’s overall assessment of treatment effectiveness).

Discontinuation of Xolair treatment generally results in a return to elevated free IgE levels and associated symptoms. Total IgE levels are elevated during treatment and remain elevated for up to one year after the discontinuation of treatment. Therefore, re-testing of IgE levels during Xolair treatment cannot be used as a guide for dose determination. Dose determination after treatment interruptions lasting less than one year should be based on serum IgE levels obtained at the initial dose determination. Total serum IgE levels may be re-tested for dose determination if treatment with Xolair has been interrupted for one year or more.

Doses should be adjusted for significant changes in body weight (see Tables 2 and 3).

Special populations

Elderly (65 years of age and older)

There are limited data available on the use of Xolair in patients older than 65 years but there is no evidence that elderly patients require a different dose from younger adult patients.

Renal or hepatic impairment

There have been no studies on the effect of impaired renal or hepatic function on the pharmacokinetics of Xolair. Because omalizumab clearance at clinical doses is dominated by the reticular endothelial system (RES) it is unlikely to be altered by renal or hepatic impairment. While no particular dose adjustment is recommended for these patients, Xolair should be administered with caution (see section 4.4).

Paediatric population

The safety and efficacy of Xolair in children below age 6 have not been established. No data are available.

Method of administration

For subcutaneous administration only. Do not administer by the intravenous or intramuscular route.

The injections are administered subcutaneously in the deltoid region of the arm. Alternatively, the injections can be administered in the thigh if there is any reason precluding administration in the deltoid region.

There is limited experience with self-administration of Xolair. Therefore treatment is intended to be administered by a healthcare provider only (see section 6.6 and also information for the healthcare professional section of the package leaflet).

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients.

4.4 Special warnings and precautions for use

General

Xolair is not indicated for the treatment of acute asthma exacerbations, acute bronchospasm or status asthmaticus.

Xolair has not been studied in patients with hyperimmunoglobulin E syndrome or allergic bronchopulmonary aspergillosis or for the prevention of anaphylactic reactions, including those provoked by food allergy, atopic dermatitis, or allergic rhinitis. Xolair is not indicated for the treatment of these conditions.

Xolair therapy has not been studied in patients with autoimmune diseases, immune complex-mediated conditions, or pre-existing renal or hepatic impairment (see section 4.2). Caution should be exercised when administering Xolair in these patient populations.

Abrupt discontinuation of systemic or inhaled corticosteroids after initiation of Xolair therapy is not recommended. Decreases in corticosteroids should be performed under the direct supervision of a physician and may need to be performed gradually.

Immune system disorders

- Allergic reactions type I

Type I local or systemic allergic reactions, including anaphylaxis and anaphylactic shock, may occur when taking omalizumab, also with onset after a long duration of treatment. Most of these reactions occurred within 2 hours after the first and subsequent injections of Xolair but some started beyond

2 hours and even beyond 24 hours after the injection. Therefore medicinal products for the treatment of anaphylactic reactions should always be available for immediate use following administration of Xolair. Patients should be informed that such reactions are possible and prompt medical attention should be sought if allergic reactions occur.

Anaphylactic reactions were rare in clinical trials (see section 4.8).

Antibodies to omalizumab have been detected in a low number of patients in clinical trials (see section 4.8). The clinical relevance of anti-Xolair antibodies is not well understood.

- **Serum sickness**

Serum sickness and serum sickness-like reactions, which are delayed allergic type III reactions, have been seen in patients treated with humanised monoclonal antibodies including omalizumab. The suggested pathophysiologic mechanism includes immune-complex formation and deposition due to development of antibodies against omalizumab. The onset has typically been 1-5 days after administration of the first or subsequent injections, also after long duration of treatment. Symptoms suggestive of serum sickness include arthritis/arthralgias, rash (urticaria or other forms), fever and lymphadenopathy. Antihistamines and corticosteroids may be useful for preventing or treating this disorder, and patients should be advised to report any suspected symptoms.

- **Churg-Strauss syndrome and hypereosinophilic syndrome**

Patients with severe asthma may rarely present systemic hypereosinophilic syndrome or allergic eosinophilic granulomatous vasculitis (Churg-Strauss syndrome), both of which are usually treated with systemic corticosteroids.

In rare cases, patients on therapy with anti-asthma medicinal products, including omalizumab, may present or develop systemic eosinophilia and vasculitis. These events are commonly associated with the reduction of oral corticosteroid therapy.

In these patients, physicians should be alert to the development of marked eosinophilia, vasculitic rash, worsening pulmonary symptoms, paranasal sinus abnormalities, cardiac complications, and/or neuropathy.

Discontinuation of omalizumab should be considered in all severe cases with the above mentioned immune system disorders.

Malignancies

During clinical trials in adults and adolescents 12 years of age and older, there was a numerical imbalance in cancers arising in the Xolair (0.5%; 25 cancers in 5,015 patients) treatment group compared with the control (0.18%; 5 cancers in 2,854 patients) group. Malignancies were uncommon (<1/100) in both the active and the control group. The diversity in the type of cancers observed, the relatively short duration of exposure and the clinical features of the individual cases render a causal relationship unlikely. The overall observed incidence rate of malignancy in the Xolair clinical trial programme was comparable to that reported in the general population.

Parasitic (helminth) infections

IgE may be involved in the immunological response to some helminth infections. In patients at chronic high risk of helminth infection, a placebo-controlled trial showed a slight increase in infection rate with omalizumab, although the course, severity, and response to treatment of infection were unaltered. The helminth infection rate in the overall clinical programme, which was not designed to detect such infections, was less than 1 in 1,000 patients. However, caution may be warranted in patients at high risk of helminth infection, in particular when travelling to areas where helminthic infections are endemic. If patients do not respond to recommended anti-helminth treatment, discontinuation of Xolair should be considered.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Cytochrome P450 enzymes, efflux pumps and protein-binding mechanisms are not involved in the clearance of omalizumab; thus, there is little potential for drug-drug interactions. Medicinal product or vaccine interaction studies have not been performed with Xolair. There is no pharmacological reason to expect that commonly prescribed medicinal products used in the treatment of asthma will interact with omalizumab.

In clinical studies Xolair was commonly used in conjunction with inhaled and oral corticosteroids, inhaled short-acting and long-acting beta agonists, leukotriene modifiers, theophyllines and oral antihistamines. There was no indication that the safety of Xolair was altered with these other commonly used anti-asthma medicinal products. Limited data are available on the use of Xolair in combination with specific immunotherapy (hypo-sensitisation therapy). In a clinical trial where Xolair was co-administered with immunotherapy, the safety and efficacy of Xolair in combination with specific immunotherapy were found to be no different to that of Xolair alone.

Xolair may indirectly reduce the efficacy of medicinal products for the treatment of helminthic or other parasitic infections (see section 4.4).

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There are no adequate data from the use of omalizumab in pregnant women. Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to pregnancy, embryonal/foetal development, parturition or postnatal development (see section 5.3). Omalizumab crosses the placental barrier and the potential for harm to the foetus is unknown. Omalizumab has been associated with age-dependent decreases in blood platelets in non-human primates, with a greater relative sensitivity in juvenile animals (see section 5.3). Xolair should not be used during pregnancy unless clearly necessary.

Breast-feeding

It is not known whether omalizumab is excreted in human breast milk. Omalizumab is excreted into non-human primate breast milk and risk to the suckling child cannot be excluded. Women should not breast-feed during Xolair therapy.

Fertility

There are no human fertility data for omalizumab. In specifically-designed non-clinical fertility studies, including mating studies, no impairment of male or female fertility was observed following repeated dosing with omalizumab at dose levels up to 75 mg/kg. Furthermore, no genotoxic effects were observed in separate non-clinical genotoxicity studies (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

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

4.8 Undesirable effects

Over 4,400 allergic asthma patients were randomised in controlled efficacy trials with Xolair.

During clinical trials in adult and adolescent patients 12 years of age and older, the most commonly reported adverse reactions were injection site reactions, including injection site pain, swelling, erythema and pruritus, and headaches. In clinical trials in children 6 to <12 years of age, the most commonly reported adverse reactions suspected of being related to the medicinal product were headache, pyrexia and upper abdominal pain. Most of the reactions were mild or moderate in severity.

Table 4 lists the adverse reactions recorded in clinical studies in the total safety population treated with Xolair by MedDRA system organ class and frequency. Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness. Frequency categories are defined as: very common ($\geq 1/10$), common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$), rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$) and very rare ($< 1/10,000$). Reactions reported in the post-marketing setting are listed with frequency not known (cannot be estimated from the available data).

Table 4: Adverse reactions

Infections and infestations	
Uncommon	Pharyngitis
Rare	Parasitic infection
Blood and lymphatic system disorders	
Not known	Idiopathic severe thrombocytopenia
Immune system disorders	
Rare	Anaphylactic reaction, other serious allergic conditions, anti-therapeutic antibody development
Not known	Serum sickness, may include fever and lymphadenopathy
Nervous system disorders	
Common	Headache*
Uncommon	Syncope, paraesthesia, somnolence, dizziness
Vascular disorders	
Uncommon	Postural hypotension, flushing
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	
Uncommon	Allergic bronchospasm, coughing
Rare	Laryngoedema
Not known	Allergic granulomatous vasculitis (i.e. Churg-Strauss syndrome)
Gastrointestinal disorders	
Common	Abdominal pain upper**
Uncommon	Dyspeptic signs and symptoms, diarrhoea, nausea
Skin and subcutaneous tissue disorders	
Uncommon	Photosensitivity, urticaria, rash, pruritus
Rare	Angioedema
Not known	Alopecia
Musculoskeletal and connective tissue disorders	
Not known	Arthralgia, myalgia, joint swelling
General disorders and administration site conditions	
Very common	Pyrexia**
Common	Injection site reactions such as swelling, erythema, pain, pruritus
Uncommon	Influenza-like illness, swelling arms, weight increase, fatigue

*: Very common in children 6 to < 12 years of age

** : In children 6 to < 12 years of age

Immune system disorders

For further information, see section 4.4.

Malignancies

The overall observed incidence rate of malignancy in adults and in adolescents 12 years of age and older in the Xolair clinical trial programme was comparable to that reported in the general population (see section 4.4).

There were no cases of malignancy with omalizumab in the clinical trials in children 6 to < 12 years of age; there was a single case of malignancy in the control group.

Arterial thromboembolic events (ATE)

In controlled clinical trials and an ongoing observational study, a numerical imbalance of ATEs was observed. ATE included stroke, transient ischaemic attack, myocardial infarction, unstable angina, and cardiovascular death (including death from unknown cause). The rate of ATE in patients in the controlled clinical trials was 6.29 for Xolair-treated patients (17/2703 patient years) and 3.42 for control patients (6/1755 patient years). In Cox proportional hazards model, Xolair was not associated with ATE risk (hazard ratio 1.86; 95% confidence interval 0.73-4.72). In the observational study, the rate of ATE was 5.59 (79/14140 patients years) for Xolair-treated patients and 3.71 (31/8366 patient years) for control patients. In a multivariate analysis controlling for baseline cardiovascular risk factors, Xolair was not associated with ATE risk (hazard ratio 1.11; 95% confidence interval 0.70-1.76).

Platelets

In clinical trials few patients had platelet counts below the lower limit of the normal laboratory range. None of these changes were associated with bleeding episodes or a decrease in haemoglobin. No pattern of persistent decrease in platelet counts, as observed in non-human primates (see section 5.3), has been reported in humans (patients above 6 years of age), even though isolated cases of idiopathic thrombocytopenia have been reported in the post-marketing setting.

Parasitic infections

In patients at chronic high risk of helminth infection, a placebo-controlled trial showed a slight numerical increase in infection rate with omalizumab that was not statistically significant. The course, severity, and response to treatment of infections were unaltered (see section 4.4).

4.9 Overdose

Maximum tolerated dose of Xolair has not been determined. Single intravenous doses up to 4,000 mg have been administered to patients without evidence of dose-limiting toxicities. The highest cumulative dose administered to patients was 44,000 mg over a 20-week period and this dose did not result in any untoward acute effects.

If an overdose is suspected, the patient should be monitored for any abnormal signs or symptoms. Medical treatment should be sought and instituted appropriately.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Drugs for obstructive airway diseases, other systemic drugs for obstructive airway diseases, ATC code: R03DX05

Omalizumab is a recombinant DNA-derived humanised monoclonal antibody that selectively binds to human immunoglobulin E (IgE). The antibody is an IgG1 kappa that contains human framework regions with the complementary-determining regions of a murine parent antibody that binds to IgE.

Omalizumab binds to IgE and prevents binding of IgE to FCεRI (high-affinity IgE receptor), thereby reducing the amount of free IgE that is available to trigger the allergic cascade. Treatment of atopic subjects with omalizumab resulted in a marked down-regulation of FCεRI receptors on basophils.

Furthermore, the *in vitro* histamine release from basophils isolated from Xolair-treated subjects was reduced by approximately 90% following stimulation with an allergen compared to pre-treatment values.

In clinical studies, serum free IgE levels were reduced in a dose-dependent manner within one hour following the first dose and maintained between doses. One year after discontinuation of Xolair dosing, the IgE levels had returned to pre-treatment levels with no observed rebound in IgE levels after washout of the medicinal product.

Clinical experience

Adults and adolescents ≥ 12 years of age

The efficacy and safety of Xolair were demonstrated in a 28-week double-blind placebo-controlled study (study 1) involving 419 severe allergic asthmatics, ages 12-79 years, who had reduced lung function (FEV₁ 40-80% predicted) and poor asthma symptom control despite receiving high dose inhaled corticosteroids and a long-acting beta2-agonist. Eligible patients had experienced multiple asthma exacerbations requiring systemic corticosteroid treatment or had been hospitalised or attended an emergency room due to a severe asthma exacerbation in the past year despite continuous treatment with high-dose inhaled corticosteroids and a long-acting beta2-agonist. Subcutaneous Xolair or placebo were administered as add-on therapy to >1,000 micrograms beclomethasone dipropionate (or equivalent) plus a long-acting beta2-agonist. Oral corticosteroid, theophylline and leukotriene-modifier maintenance therapies were allowed (22%, 27%, and 35% of patients, respectively).

The rate of asthma exacerbations requiring treatment with bursts of systemic corticosteroids was the primary endpoint. Omalizumab reduced the rate of asthma exacerbations by 19% (p = 0.153). Further evaluations which did show statistical significance (p<0.05) in favour of Xolair included reductions in severe exacerbations (where patient's lung function was reduced to below 60% of personal best and requiring systemic corticosteroids) and asthma-related emergency visits (comprised of hospitalisations, emergency room, and unscheduled doctor visits), and improvements in Physician's overall assessment of treatment effectiveness, Asthma-related Quality of Life (AQL), asthma symptoms and lung function.

In a subgroup analysis, patients with pre-treatment total IgE ≥ 76 IU/ml were more likely to experience clinically meaningful benefit to Xolair. In these patients in study 1 Xolair reduced the rate of asthma exacerbations by 40% (p = 0.002). In addition more patients had clinically meaningful responses in the total IgE ≥ 76 IU/ml population across the Xolair severe asthma programme. Table 5 includes results in the study 1 population.

Table 5: Results of study 1

	Whole study 1 population	
	Xolair N=209	Placebo N=210
Asthma exacerbations		
Rate per 28-week period	0.74	0.92
% reduction, p-value for rate ratio	19.4%, p = 0.153	
Severe asthma exacerbations		
Rate per 28-week period	0.24	0.48
% reduction, p-value for rate ratio	50.1%, p = 0.002	
Emergency visits		
Rate per 28-week period	0.24	0.43
% reduction, p-value for rate ratio	43.9%, p = 0.038	
Physician's overall assessment		
% responders*	60.5%	42.8%
p-value**	<0.001	
AQL improvement		
% of patients ≥ 0.5 improvement	60.8%	47.8%
p-value	0.008	

* marked improvement or complete control

** p-value for overall distribution of assessment

Study 2 assessed the efficacy and safety of Xolair in a population of 312 severe allergic asthmatics which matched the population in study 1. Treatment with Xolair in this open label study led to a 61% reduction in clinically significant asthma exacerbation rate compared to current asthma therapy alone.

Four additional large placebo-controlled supportive studies of 28 to 52 weeks duration in 1,722 adults and adolescents (studies 3, 4, 5, 6) assessed the efficacy and safety of Xolair in patients with severe persistent asthma. Most patients were inadequately controlled but were receiving less concomitant asthma therapy than patients in studies 1 or 2. Studies 3-5 used exacerbation as primary endpoint, whereas study 6 primarily evaluated inhaled corticosteroid sparing.

In studies 3, 4 and 5 patients treated with Xolair had respective reductions in asthma exacerbation rates of 37.5% ($p = 0.027$), 40.3% ($p < 0.001$) and 57.6% ($p < 0.001$) compared to placebo.

In study 6, significantly more severe allergic asthma patients on Xolair were able to reduce their fluticasone dose to ≤ 500 micrograms/day without deterioration of asthma control (60.3%) compared to the placebo group (45.8%, $p < 0.05$).

Quality of life scores were measured using the Juniper Asthma-related Quality of Life Questionnaire. For all six studies there was a statistically significant improvement from baseline in quality of life scores for Xolair patients versus the placebo or control group.

Physician's overall assessment of treatment effectiveness:

Physician's overall assessment was performed in five of the above studies as a broad measure of asthma control performed by the treating physician. The physician was able to take into account PEF (peak expiratory flow), day and night time symptoms, rescue medication use, spirometry and exacerbations. In all five studies a significantly greater proportion of Xolair treated patients were judged to have achieved either a marked improvement or complete control of their asthma compared to placebo patients.

Children 6 to <12 years of age

The primary support for safety and efficacy of Xolair in the group aged 6 to <12 years comes from one randomised, double-blind, placebo-controlled, multi-centre trial (study 7).

Study 7 was a placebo-controlled trial which included a specific subgroup ($n=235$) of patients as defined in the present indication, who were treated with high-dose inhaled corticosteroids (≥ 500 $\mu\text{g/day}$ fluticasone equivalent) plus long-acting beta agonist.

A clinically significant exacerbation was defined as a worsening of asthma symptoms as judged clinically by the investigator, requiring doubling of the baseline inhaled corticosteroid dose for at least 3 days and/or treatment with rescue systemic (oral or intravenous) corticosteroids for at least 3 days.

In the specific subgroup of patients on high dose inhaled corticosteroids, the omalizumab group had a statistically significantly lower rate of clinically significant asthma exacerbations than the placebo group. At 24 weeks, the difference in rates between treatment groups represented a 34% (rate ratio 0.662, $p = 0.047$) decrease relative to placebo for omalizumab patients. In the second double-blind 28-week treatment period the difference in rates between treatment groups represented a 63% (rate ratio 0.37, $p < 0.001$) decrease relative to placebo for omalizumab patients.

During the 52-week double-blind treatment period (including the 24-week fixed-dose steroid phase and the 28-week steroid adjustment phase) the difference in rates between treatment groups represented a 50% (rate ratio 0.504, $p < 0.001$) relative decrease in exacerbations for omalizumab patients.

The omalizumab group showed greater decreases in beta-agonist rescue medication use than the placebo group at the end of the 52-week treatment period, although the difference between treatment

groups was not statistically significant. For the global evaluation of treatment effectiveness at the end of the 52-week double-blind treatment period in the subgroup of severe patients on high-dose inhaled corticosteroids plus long-acting beta agonists, the proportion of patients rated as having 'excellent' treatment effectiveness was higher, and the proportions having 'moderate' or 'poor' treatment effectiveness lower in the omalizumab group compared to the placebo group; the difference between groups was statistically significant ($p < 0.001$), while there were no differences between the omalizumab and placebo groups for patients' subjective Quality of Life ratings.

5.2 Pharmacokinetic properties

The pharmacokinetics of omalizumab have been studied in adult and adolescent patients with allergic asthma.

Absorption

After subcutaneous administration, omalizumab is absorbed with an average absolute bioavailability of 62%. Following a single subcutaneous dose in adult and adolescent patients with asthma, omalizumab was absorbed slowly, reaching peak serum concentrations after an average of 7-8 days. The pharmacokinetics of omalizumab are linear at doses greater than 0.5 mg/kg. Following multiple doses of omalizumab, areas under the serum concentration-time curve from Day 0 to Day 14 at steady state were up to 6-fold of those after the first dose.

Administration of Xolair manufactured as a lyophilised or liquid formulation resulted in similar serum concentration-time profiles of omalizumab.

Distribution

In vitro, omalizumab forms complexes of limited size with IgE. Precipitating complexes and complexes larger than one million Daltons in molecular weight are not observed *in vitro* or *in vivo*. The apparent volume of distribution in patients following subcutaneous administration was 78 ± 32 ml/kg.

Elimination

Clearance of omalizumab involves IgG clearance processes as well as clearance via specific binding and complex formation with its target ligand, IgE. Liver elimination of IgG includes degradation in the reticuloendothelial system and endothelial cells. Intact IgG is also excreted in bile. In asthma patients the omalizumab serum elimination half-life averaged 26 days, with apparent clearance averaging 2.4 ± 1.1 ml/kg/day. In addition, doubling of body weight approximately doubled apparent clearance.

Characteristics in patient populations

Age, Race/Ethnicity, Gender, Body Mass Index

The population pharmacokinetics of Xolair were analysed to evaluate the effects of demographic characteristics. Analyses of these limited data suggest that no dose adjustments are necessary for age (6-76 years), race/ethnicity, gender or Body Mass Index (see section 4.2).

Renal and hepatic impairment

There are no pharmacokinetic or pharmacodynamic data in patients with renal or hepatic impairment (see sections 4.2 and 4.4).

5.3 Preclinical safety data

The safety of omalizumab has been studied in the cynomolgus monkey, since omalizumab binds to cynomolgus and human IgE with similar affinity. Antibodies to omalizumab were detected in some monkeys following repeated subcutaneous or intravenous administration. However, no apparent toxicity, such as immune complex-mediated disease or complement-dependent cytotoxicity, was seen. There was no evidence of an anaphylactic response due to mast-cell degranulation in cynomolgus monkeys.

Chronic administration of omalizumab at dose levels of up to 250 mg/kg (more than 14-fold the maximum allowable clinical dose of 17.5 mg/kg according to the recommended dosing table) was well tolerated in non-human primates (both adult and juvenile animals), with the exception of a dose-related and age-dependent decrease in blood platelets, with a greater sensitivity in juvenile animals. The serum concentration required to attain a 50% drop in platelets from baseline in adult cynomolgus monkeys was roughly 4- to 20-fold higher than anticipated maximum clinical serum concentrations. In addition, acute haemorrhage and inflammation were observed at injection sites in cynomolgus monkeys.

Formal carcinogenicity studies have not been conducted with omalizumab.

In reproduction studies in cynomolgus monkeys, subcutaneous doses up to 75 mg/kg (about 12-fold exposure ratio based on 28-day AUC values at 75 mg/kg versus the clinical maximum dose) did not elicit maternal toxicity, embryotoxicity or teratogenicity when administered throughout organogenesis and did not elicit adverse effects on foetal or neonatal growth when administered throughout late gestation, delivery and nursing.

Omalizumab is excreted in breast milk in cynomolgus monkeys. Milk levels of omalizumab were 1.5% of the maternal blood concentration.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

L-arginine hydrochloride
L-histidine hydrochloride
L-histidine
Polysorbate 20
Water for injections

6.2 Incompatibilities

This medicinal product must not be mixed with other medicinal products.

6.3 Shelf life

1 year.

The shelf life includes potential temperature excursions. The product may be kept for a total of 4 hours at 25°C. If necessary, the product may be returned to the refrigerator for later use, but this must not be done more than once.

6.4 Special precautions for storage

Store in a refrigerator (2°C – 8°C).
Do not freeze.
Store in the original package in order to protect from light.

6.5 Nature and contents of container

0.5 ml solution in a pre-filled syringe barrel (type I glass) with staked needle (stainless steel), (type I) plunger stopper (latex-free rubber) and needle shield (latex-free). Pack sizes of 1, 4 or 10.
Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

Prior to completion of the injection, avoid contact with the device activation clips to keep from prematurely covering the needle with the needle guard.

Using the syringe

1. Holding the syringe with the needle pointing upwards, carefully pull off the needle cap from the syringe and discard it. Do not touch the exposed needle. Then, gently tap the syringe with your finger until the air bubble rises to the top of the syringe. Slowly push the plunger up to force the air bubble out of the syringe without inadvertently expelling solution.
2. Gently pinch the skin at the injection site and insert the needle.
3. Holding onto the finger flange, slowly depress the plunger as far as it will go. If any solution leaks from the injection site, insert the needle further.
4. Keeping the plunger fully depressed, carefully lift the needle straight out from the injection site.
5. Slowly release the plunger and allow the needle guard to automatically cover the exposed needle.

Disposal instructions

Dispose of the used syringe immediately in a sharps container.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
United Kingdom

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/05/319/005
EU/1/05/319/006
EU/1/05/319/007

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 25/10/2005
Date of latest renewal: 25/10/2010

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

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

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Xolair 150 mg solution for injection
Omalizumab

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each pre-filled syringe of 1 ml solution contains 150 mg of omalizumab*.

*Omalizumab is a humanised monoclonal antibody manufactured by recombinant DNA technology in a Chinese hamster ovary (CHO) mammalian cell line.

For a full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Solution for injection.

Clear to opalescent, slightly yellow to brown solution.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Xolair is indicated in adults, adolescents and children (6 to <12 years of age).

Xolair treatment should only be considered for patients with convincing IgE (immunoglobulin E) mediated asthma (see section 4.2).

Adults and adolescents (12 years of age and older)

Xolair is indicated as add-on therapy to improve asthma control in patients with severe persistent allergic asthma who have a positive skin test or *in vitro* reactivity to a perennial aeroallergen and who have reduced lung function (FEV₁ <80%) as well as frequent daytime symptoms or night-time awakenings and who have had multiple documented severe asthma exacerbations despite daily high-dose inhaled corticosteroids, plus a long-acting inhaled beta2-agonist.

Children (6 to <12 years of age)

Xolair is indicated as add-on therapy to improve asthma control in patients with severe persistent allergic asthma who have a positive skin test or *in vitro* reactivity to a perennial aeroallergen and frequent daytime symptoms or night-time awakenings and who have had multiple documented severe asthma exacerbations despite daily high-dose inhaled corticosteroids, plus a long-acting inhaled beta2-agonist.

4.2 Posology and method of administration

Xolair treatment should be initiated by physicians experienced in the diagnosis and treatment of severe persistent asthma.

Posology

The appropriate dose and frequency of Xolair is determined by baseline IgE (IU/ml), measured before the start of treatment, and body weight (kg). Prior to administration of the initial dose, patients should have their IgE level determined by any commercial serum total IgE assay for their dose assignment.

Based on these measurements, 75 to 600 mg of Xolair in 1 to 4 injections may be needed for each administration.

Patients with IgE lower than 76 IU/ml were less likely to experience benefit (see section 5.1). Prescribing physicians should ensure that adult and adolescent patients with IgE below 76 IU/ml and children (6 to < 12 years of age) with IgE below 200 IU/ml have unequivocal *in vitro* reactivity (RAST) to a perennial allergen before starting therapy.

See Table 1 for a conversion chart and Tables 2 and 3 for the dose determination charts in adults, adolescents and children (6 to <12 years of age).

Patients whose baseline IgE levels or body weight in kilograms are outside the limits of the dose table should not be given Xolair.

The maximum recommended dose is 600 mg omalizumab every two weeks.

Table 1: Conversion from dose to number of syringes, number of injections and total injection volume for each administration

Dose (mg)	Number of syringes		Number of injections	Total injection volume (ml)
	75 mg	150 mg		
75	1	0	1	0.5
150	0	1	1	1.0
225	1	1	2	1.5
300	0	2	2	2.0
375	1	2	3	2.5
450	0	3	3	3.0
525	1	3	4	3.5
600	0	4	4	4.0

Table 2: ADMINISTRATION EVERY 4 WEEKS. Xolair doses (milligrams per dose) administered by subcutaneous injection every 4 weeks

Baseline IgE (IU/ml)	Body weight (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	450	600
>200-300	150	150	225	300	300	450	450	450	600	
>300-400	225	225	300	450	450	450	600	600		
>400-500	225	300	450	450	600	600				
>500-600	300	300	450	600	600					
>600-700	300		450	600						
>700-800										
>800-900										
>900-1000										
>1000-1100										

ADMINISTRATION EVERY 2 WEEKS
SEE TABLE 3

Table 3: ADMINISTRATION EVERY 2 WEEKS. Xolair doses (milligrams per dose) administered by subcutaneous injection every 2 weeks

Baseline IgE (IU/ml)	Body weight (kg)									
	>20-25	>25-30	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150
≥30-100	ADMINISTRATION EVERY 4 WEEKS									
>100-200	SEE TABLE 2									
>200-300										375
>300-400								450		525
>400-500						375	375	525		600
>500-600					375	450	450	600		
>600-700		225			375	450	450	525		
>700-800	225	225	300	375	450	450	525	600		
>800-900	225	225	300	375	450	525	600			
>900-1000	225	300	375	450	525	600				
>1000-1100	225	300	375	450	600					
>1100-1200	300	300	450	525	600	DO NOT ADMINISTER— data is unavailable for dose recommendation				
>1200-1300	300	375	450	525						
>1300-1500	300	375	525	600						

Treatment duration, monitoring and dose adjustments

Xolair is intended for long-term treatment. Clinical trials have demonstrated that it takes at least 12-16 weeks for Xolair treatment to show effectiveness. At 16 weeks after commencing Xolair therapy patients should be assessed by their physician for treatment effectiveness before further injections are administered. The decision to continue Xolair following the 16-week timepoint, or on subsequent occasions, should be based on whether a marked improvement in overall asthma control is seen (see section 5.1, Physician’s overall assessment of treatment effectiveness).

Discontinuation of Xolair treatment generally results in a return to elevated free IgE levels and associated symptoms. Total IgE levels are elevated during treatment and remain elevated for up to one year after the discontinuation of treatment. Therefore, re-testing of IgE levels during Xolair treatment cannot be used as a guide for dose determination. Dose determination after treatment interruptions lasting less than one year should be based on serum IgE levels obtained at the initial dose determination. Total serum IgE levels may be re-tested for dose determination if treatment with Xolair has been interrupted for one year or more.

Doses should be adjusted for significant changes in body weight (see Tables 2 and 3).

Special populations

Elderly (65 years of age and older)

There are limited data available on the use of Xolair in patients older than 65 years but there is no evidence that elderly patients require a different dose from younger adult patients.

Renal or hepatic impairment

There have been no studies on the effect of impaired renal or hepatic function on the pharmacokinetics of Xolair. Because omalizumab clearance at clinical doses is dominated by the reticular endothelial system (RES) it is unlikely to be altered by renal or hepatic impairment. While no particular dose adjustment is recommended for these patients, Xolair should be administered with caution (see section 4.4).

Paediatric population

The safety and efficacy of Xolair in children below age 6 have not been established. No data are available.

Method of administration

For subcutaneous administration only. Do not administer by the intravenous or intramuscular route.

The injections are administered subcutaneously in the deltoid region of the arm. Alternatively, the injections can be administered in the thigh if there is any reason precluding administration in the deltoid region.

There is limited experience with self-administration of Xolair. Therefore treatment is intended to be administered by a healthcare provider only (see section 6.6 and also information for the healthcare professional section of the package leaflet).

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients.

4.4 Special warnings and precautions for use

General

Xolair is not indicated for the treatment of acute asthma exacerbations, acute bronchospasm or status asthmaticus.

Xolair has not been studied in patients with hyperimmunoglobulin E syndrome or allergic bronchopulmonary aspergillosis or for the prevention of anaphylactic reactions, including those provoked by food allergy, atopic dermatitis, or allergic rhinitis. Xolair is not indicated for the treatment of these conditions.

Xolair therapy has not been studied in patients with autoimmune diseases, immune complex-mediated conditions, or pre-existing renal or hepatic impairment (see section 4.2). Caution should be exercised when administering Xolair in these patient populations.

Abrupt discontinuation of systemic or inhaled corticosteroids after initiation of Xolair therapy is not recommended. Decreases in corticosteroids should be performed under the direct supervision of a physician and may need to be performed gradually.

Immune system disorders

- Allergic reactions type I

Type I local or systemic allergic reactions, including anaphylaxis and anaphylactic shock, may occur when taking omalizumab, also with onset after a long duration of treatment. Most of these reactions occurred within 2 hours after the first and subsequent injections of Xolair but some started beyond 2 hours and even beyond 24 hours after the injection. Therefore medicinal products for the treatment

of anaphylactic reactions should always be available for immediate use following administration of Xolair. Patients should be informed that such reactions are possible and prompt medical attention should be sought if allergic reactions occur.

Anaphylactic reactions were rare in clinical trials (see section 4.8).

Antibodies to omalizumab have been detected in a low number of patients in clinical trials (see section 4.8). The clinical relevance of anti-Xolair antibodies is not well understood.

- **Serum sickness**

Serum sickness and serum sickness-like reactions, which are delayed allergic type III reactions, have been seen in patients treated with humanised monoclonal antibodies including omalizumab. The suggested pathophysiologic mechanism includes immune-complex formation and deposition due to development of antibodies against omalizumab. The onset has typically been 1-5 days after administration of the first or subsequent injections, also after long duration of treatment. Symptoms suggestive of serum sickness include arthritis/arthralgias, rash (urticaria or other forms), fever and lymphadenopathy. Antihistamines and corticosteroids may be useful for preventing or treating this disorder, and patients should be advised to report any suspected symptoms.

- **Churg-Strauss syndrome and hypereosinophilic syndrome**

Patients with severe asthma may rarely present systemic hypereosinophilic syndrome or allergic eosinophilic granulomatous vasculitis (Churg-Strauss syndrome), both of which are usually treated with systemic corticosteroids.

In rare cases, patients on therapy with anti-asthma medicinal products, including omalizumab, may present or develop systemic eosinophilia and vasculitis. These events are commonly associated with the reduction of oral corticosteroid therapy.

In these patients, physicians should be alert to the development of marked eosinophilia, vasculitic rash, worsening pulmonary symptoms, paranasal sinus abnormalities, cardiac complications, and/or neuropathy.

Discontinuation of omalizumab should be considered in all severe cases with the above mentioned immune system disorders.

Malignancies

During clinical trials in adults and adolescents 12 years of age and older, there was a numerical imbalance in cancers arising in the Xolair (0.5%; 25 cancers in 5,015 patients) treatment group compared with the control (0.18%; 5 cancers in 2,854 patients) group. Malignancies were uncommon (<1/100) in both the active and the control group. The diversity in the type of cancers observed, the relatively short duration of exposure and the clinical features of the individual cases render a causal relationship unlikely. The overall observed incidence rate of malignancy in the Xolair clinical trial programme was comparable to that reported in the general population.

Parasitic (helminth) infections

IgE may be involved in the immunological response to some helminth infections. In patients at chronic high risk of helminth infection, a placebo-controlled trial showed a slight increase in infection rate with omalizumab, although the course, severity, and response to treatment of infection were unaltered. The helminth infection rate in the overall clinical programme, which was not designed to detect such infections, was less than 1 in 1,000 patients. However, caution may be warranted in patients at high risk of helminth infection, in particular when travelling to areas where helminthic infections are endemic. If patients do not respond to recommended anti-helminth treatment, discontinuation of Xolair should be considered.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Cytochrome P450 enzymes, efflux pumps and protein-binding mechanisms are not involved in the clearance of omalizumab; thus, there is little potential for drug-drug interactions. Medicinal product or vaccine interaction studies have not been performed with Xolair. There is no pharmacological reason to expect that commonly prescribed medicinal products used in the treatment of asthma will interact with omalizumab.

In clinical studies Xolair was commonly used in conjunction with inhaled and oral corticosteroids, inhaled short-acting and long-acting beta agonists, leukotriene modifiers, theophyllines and oral antihistamines. There was no indication that the safety of Xolair was altered with these other commonly used anti-asthma medicinal products. Limited data are available on the use of Xolair in combination with specific immunotherapy (hypo-sensitisation therapy). In a clinical trial where Xolair was co-administered with immunotherapy, the safety and efficacy of Xolair in combination with specific immunotherapy were found to be no different to that of Xolair alone.

Xolair may indirectly reduce the efficacy of medicinal products for the treatment of helminthic or other parasitic infections (see section 4.4).

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There are no adequate data from the use of omalizumab in pregnant women. Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to pregnancy, embryonal/foetal development, parturition or postnatal development (see section 5.3). Omalizumab crosses the placental barrier and the potential for harm to the foetus is unknown. Omalizumab has been associated with age-dependent decreases in blood platelets in non-human primates, with a greater relative sensitivity in juvenile animals (see section 5.3). Xolair should not be used during pregnancy unless clearly necessary.

Breast-feeding

It is not known whether omalizumab is excreted in human breast milk. Omalizumab is excreted into non-human primate breast milk and risk to the suckling child cannot be excluded. Women should not breast-feed during Xolair therapy.

Fertility

There are no human fertility data for omalizumab. In specifically-designed non-clinical fertility studies, including mating studies, no impairment of male or female fertility was observed following repeated dosing with omalizumab at dose levels up to 75 mg/kg. Furthermore, no genotoxic effects were observed in separate non-clinical genotoxicity studies (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

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

4.8 Undesirable effects

Over 4,400 allergic asthma patients were randomised in controlled efficacy trials with Xolair.

During clinical trials in adult and adolescent patients 12 years of age and older, the most commonly reported adverse reactions were injection site reactions, including injection site pain, swelling, erythema and pruritus, and headaches. In clinical trials in children 6 to <12 years of age, the most commonly reported adverse reactions suspected of being related to the medicinal product were headache, pyrexia and upper abdominal pain. Most of the reactions were mild or moderate in severity.

Table 4 lists the adverse reactions recorded in clinical studies in the total safety population treated with Xolair by MedDRA system organ class and frequency. Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness. Frequency categories are defined as: very common ($\geq 1/10$), common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$), rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$) and very rare ($< 1/10,000$). Reactions reported in the post-marketing setting are listed with frequency not known (cannot be estimated from the available data).

Table 4: Adverse reactions

Infections and infestations	
Uncommon	Pharyngitis
Rare	Parasitic infection
Blood and lymphatic system disorders	
Not known	Idiopathic severe thrombocytopenia
Immune system disorders	
Rare	Anaphylactic reaction, other serious allergic conditions, anti-therapeutic antibody development
Not known	Serum sickness, may include fever and lymphadenopathy
Nervous system disorders	
Common	Headache*
Uncommon	Syncope, paraesthesia, somnolence, dizziness
Vascular disorders	
Uncommon	Postural hypotension, flushing
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	
Uncommon	Allergic bronchospasm, coughing
Rare	Laryngoedema
Not known	Allergic granulomatous vasculitis (i.e. Churg-Strauss syndrome)
Gastrointestinal disorders	
Common	Abdominal pain upper**
Uncommon	Dyspeptic signs and symptoms, diarrhoea, nausea
Skin and subcutaneous tissue disorders	
Uncommon	Photosensitivity, urticaria, rash, pruritus
Rare	Angioedema
Not known	Alopecia
Musculoskeletal and connective tissue disorders	
Not known	Arthralgia, myalgia, joint swelling
General disorders and administration site conditions	
Very common	Pyrexia**
Common	Injection site reactions such as swelling, erythema, pain, pruritus
Uncommon	Influenza-like illness, swelling arms, weight increase, fatigue

*: Very common in children 6 to < 12 years of age

** : In children 6 to < 12 years of age

Immune system disorders

For further information, see section 4.4.

Malignancies

The overall observed incidence rate of malignancy in adults and in adolescents 12 years of age and older in the Xolair clinical trial programme was comparable to that reported in the general population (see section 4.4).

There were no cases of malignancy with omalizumab in the clinical trials in children 6 to < 12 years of age; there was a single case of malignancy in the control group.

Arterial thromboembolic events (ATE)

In controlled clinical trials and an ongoing observational study, a numerical imbalance of ATEs was observed. ATE included stroke, transient ischaemic attack, myocardial infarction, unstable angina, and cardiovascular death (including death from unknown cause). The rate of ATE in patients in the controlled clinical trials was 6.29 for Xolair-treated patients (17/2703 patient years) and 3.42 for control patients (6/1755 patient years). In Cox proportional hazards model, Xolair was not associated with ATE risk (hazard ratio 1.86; 95% confidence interval 0.73-4.72). In the observational study, the rate of ATE was 5.59 (79/14140 patients years) for Xolair-treated patients and 3.71 (31/8366 patient years) for control patients. In a multivariate analysis controlling for baseline cardiovascular risk factors, Xolair was not associated with ATE risk (hazard ratio 1.11; 95% confidence interval 0.70-1.76).

Platelets

In clinical trials few patients had platelet counts below the lower limit of the normal laboratory range. None of these changes were associated with bleeding episodes or a decrease in haemoglobin. No pattern of persistent decrease in platelet counts, as observed in non-human primates (see section 5.3), has been reported in humans (patients above 6 years of age), even though isolated cases of idiopathic thrombocytopenia have been reported in the post-marketing setting.

Parasitic infections

In patients at chronic high risk of helminth infection, a placebo-controlled trial showed a slight numerical increase in infection rate with omalizumab that was not statistically significant. The course, severity, and response to treatment of infections were unaltered (see section 4.4).

4.9 Overdose

Maximum tolerated dose of Xolair has not been determined. Single intravenous doses up to 4,000 mg have been administered to patients without evidence of dose-limiting toxicities. The highest cumulative dose administered to patients was 44,000 mg over a 20-week period and this dose did not result in any untoward acute effects.

If an overdose is suspected, the patient should be monitored for any abnormal signs or symptoms. Medical treatment should be sought and instituted appropriately.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Drugs for obstructive airway diseases, other systemic drugs for obstructive airway diseases, ATC code: R03DX05

Omalizumab is a recombinant DNA-derived humanised monoclonal antibody that selectively binds to human immunoglobulin E (IgE). The antibody is an IgG1 kappa that contains human framework regions with the complementary-determining regions of a murine parent antibody that binds to IgE.

Omalizumab binds to IgE and prevents binding of IgE to FCεRI (high-affinity IgE receptor), thereby reducing the amount of free IgE that is available to trigger the allergic cascade. Treatment of atopic subjects with omalizumab resulted in a marked down-regulation of FCεRI receptors on basophils.

Furthermore, the *in vitro* histamine release from basophils isolated from Xolair-treated subjects was reduced by approximately 90% following stimulation with an allergen compared to pre-treatment values.

In clinical studies, serum free IgE levels were reduced in a dose-dependent manner within one hour following the first dose and maintained between doses. One year after discontinuation of Xolair dosing, the IgE levels had returned to pre-treatment levels with no observed rebound in IgE levels after washout of the medicinal product.

Clinical experience

Adults and adolescents ≥ 12 years of age

The efficacy and safety of Xolair were demonstrated in a 28-week double-blind placebo-controlled study (study 1) involving 419 severe allergic asthmatics, ages 12-79 years, who had reduced lung function (FEV₁ 40-80% predicted) and poor asthma symptom control despite receiving high dose inhaled corticosteroids and a long-acting beta2-agonist. Eligible patients had experienced multiple asthma exacerbations requiring systemic corticosteroid treatment or had been hospitalised or attended an emergency room due to a severe asthma exacerbation in the past year despite continuous treatment with high-dose inhaled corticosteroids and a long-acting beta2-agonist. Subcutaneous Xolair or placebo were administered as add-on therapy to >1,000 micrograms beclomethasone dipropionate (or equivalent) plus a long-acting beta2-agonist. Oral corticosteroid, theophylline and leukotriene-modifier maintenance therapies were allowed (22%, 27%, and 35% of patients, respectively).

The rate of asthma exacerbations requiring treatment with bursts of systemic corticosteroids was the primary endpoint. Omalizumab reduced the rate of asthma exacerbations by 19% (p = 0.153). Further evaluations which did show statistical significance (p<0.05) in favour of Xolair included reductions in severe exacerbations (where patient's lung function was reduced to below 60% of personal best and requiring systemic corticosteroids) and asthma-related emergency visits (comprised of hospitalisations, emergency room, and unscheduled doctor visits), and improvements in Physician's overall assessment of treatment effectiveness, Asthma-related Quality of Life (AQL), asthma symptoms and lung function.

In a subgroup analysis, patients with pre-treatment total IgE ≥ 76 IU/ml were more likely to experience clinically meaningful benefit to Xolair. In these patients in study 1 Xolair reduced the rate of asthma exacerbations by 40% (p = 0.002). In addition more patients had clinically meaningful responses in the total IgE ≥ 76 IU/ml population across the Xolair severe asthma programme. Table 5 includes results in the study 1 population.

Table 5: Results of study 1

	Whole study 1 population	
	Xolair N=209	Placebo N=210
Asthma exacerbations		
Rate per 28-week period	0.74	0.92
% reduction, p-value for rate ratio	19.4%, p = 0.153	
Severe asthma exacerbations		
Rate per 28-week period	0.24	0.48
% reduction, p-value for rate ratio	50.1%, p = 0.002	
Emergency visits		
Rate per 28-week period	0.24	0.43
% reduction, p-value for rate ratio	43.9%, p = 0.038	
Physician's overall assessment		
% responders*	60.5%	42.8%
p-value**	<0.001	
AQL improvement		
% of patients ≥ 0.5 improvement	60.8%	47.8%
p-value	0.008	

* marked improvement or complete control

** p-value for overall distribution of assessment

Study 2 assessed the efficacy and safety of Xolair in a population of 312 severe allergic asthmatics which matched the population in study 1. Treatment with Xolair in this open label study led to a 61% reduction in clinically significant asthma exacerbation rate compared to current asthma therapy alone.

Four additional large placebo-controlled supportive studies of 28 to 52 weeks duration in 1,722 adults and adolescents (studies 3, 4, 5, 6) assessed the efficacy and safety of Xolair in patients with severe persistent asthma. Most patients were inadequately controlled but were receiving less concomitant asthma therapy than patients in studies 1 or 2. Studies 3-5 used exacerbation as primary endpoint, whereas study 6 primarily evaluated inhaled corticosteroid sparing.

In studies 3, 4 and 5 patients treated with Xolair had respective reductions in asthma exacerbation rates of 37.5% ($p = 0.027$), 40.3% ($p < 0.001$) and 57.6% ($p < 0.001$) compared to placebo.

In study 6, significantly more severe allergic asthma patients on Xolair were able to reduce their fluticasone dose to ≤ 500 micrograms/day without deterioration of asthma control (60.3%) compared to the placebo group (45.8%, $p < 0.05$).

Quality of life scores were measured using the Juniper Asthma-related Quality of Life Questionnaire. For all six studies there was a statistically significant improvement from baseline in quality of life scores for Xolair patients versus the placebo or control group.

Physician's overall assessment of treatment effectiveness:

Physician's overall assessment was performed in five of the above studies as a broad measure of asthma control performed by the treating physician. The physician was able to take into account PEF (peak expiratory flow), day and night time symptoms, rescue medication use, spirometry and exacerbations. In all five studies a significantly greater proportion of Xolair treated patients were judged to have achieved either a marked improvement or complete control of their asthma compared to placebo patients.

Children 6 to <12 years of age

The primary support for safety and efficacy of Xolair in the group aged 6 to <12 years comes from one randomised, double-blind, placebo-controlled, multi-centre trial (study 7).

Study 7 was a placebo-controlled trial which included a specific subgroup ($n=235$) of patients as defined in the present indication, who were treated with high-dose inhaled corticosteroids (≥ 500 $\mu\text{g/day}$ fluticasone equivalent) plus long-acting beta agonist.

A clinically significant exacerbation was defined as a worsening of asthma symptoms as judged clinically by the investigator, requiring doubling of the baseline inhaled corticosteroid dose for at least 3 days and/or treatment with rescue systemic (oral or intravenous) corticosteroids for at least 3 days.

In the specific subgroup of patients on high dose inhaled corticosteroids, the omalizumab group had a statistically significantly lower rate of clinically significant asthma exacerbations than the placebo group. At 24 weeks, the difference in rates between treatment groups represented a 34% (rate ratio 0.662, $p = 0.047$) decrease relative to placebo for omalizumab patients. In the second double-blind 28-week treatment period the difference in rates between treatment groups represented a 63% (rate ratio 0.37, $p < 0.001$) decrease relative to placebo for omalizumab patients.

During the 52-week double-blind treatment period (including the 24-week fixed-dose steroid phase and the 28-week steroid adjustment phase) the difference in rates between treatment groups represented a 50% (rate ratio 0.504, $p < 0.001$) relative decrease in exacerbations for omalizumab patients.

The omalizumab group showed greater decreases in beta-agonist rescue medication use than the placebo group at the end of the 52-week treatment period, although the difference between treatment groups was not statistically significant. For the global evaluation of treatment effectiveness at the end of the 52-week double-blind treatment period in the subgroup of severe patients on high-dose inhaled corticosteroids plus long-acting beta agonists, the proportion of patients rated as having ‘excellent’ treatment effectiveness was higher, and the proportions having ‘moderate’ or ‘poor’ treatment effectiveness lower in the omalizumab group compared to the placebo group; the difference between groups was statistically significant ($p < 0.001$), while there were no differences between the omalizumab and placebo groups for patients’ subjective Quality of Life ratings.

5.2 Pharmacokinetic properties

The pharmacokinetics of omalizumab have been studied in adult and adolescent patients with allergic asthma.

Absorption

After subcutaneous administration, omalizumab is absorbed with an average absolute bioavailability of 62%. Following a single subcutaneous dose in adult and adolescent patients with asthma, omalizumab was absorbed slowly, reaching peak serum concentrations after an average of 7-8 days. The pharmacokinetics of omalizumab are linear at doses greater than 0.5 mg/kg. Following multiple doses of omalizumab, areas under the serum concentration-time curve from Day 0 to Day 14 at steady state were up to 6-fold of those after the first dose.

Administration of Xolair manufactured as a lyophilised or liquid formulation resulted in similar serum concentration-time profiles of omalizumab.

Distribution

In vitro, omalizumab forms complexes of limited size with IgE. Precipitating complexes and complexes larger than one million Daltons in molecular weight are not observed *in vitro* or *in vivo*. The apparent volume of distribution in patients following subcutaneous administration was 78 ± 32 ml/kg.

Elimination

Clearance of omalizumab involves IgG clearance processes as well as clearance via specific binding and complex formation with its target ligand, IgE. Liver elimination of IgG includes degradation in the reticuloendothelial system and endothelial cells. Intact IgG is also excreted in bile. In asthma patients the omalizumab serum elimination half-life averaged 26 days, with apparent clearance averaging 2.4 ± 1.1 ml/kg/day. In addition, doubling of body weight approximately doubled apparent clearance.

Characteristics in patient populations

Age, Race/Ethnicity, Gender, Body Mass Index

The population pharmacokinetics of Xolair were analysed to evaluate the effects of demographic characteristics. Analyses of these limited data suggest that no dose adjustments are necessary for age (6-76 years), race/ethnicity, gender or Body Mass Index (see section 4.2).

Renal and hepatic impairment

There are no pharmacokinetic or pharmacodynamic data in patients with renal or hepatic impairment (see sections 4.2 and 4.4).

5.3 Preclinical safety data

The safety of omalizumab has been studied in the cynomolgus monkey, since omalizumab binds to cynomolgus and human IgE with similar affinity. Antibodies to omalizumab were detected in some monkeys following repeated subcutaneous or intravenous administration. However, no apparent toxicity, such as immune complex-mediated disease or complement-dependent cytotoxicity, was seen.

There was no evidence of an anaphylactic response due to mast-cell degranulation in cynomolgus monkeys.

Chronic administration of omalizumab at dose levels of up to 250 mg/kg (more than 14-fold the maximum allowable clinical dose of 17.5 mg/kg according to the recommended dosing table) was well tolerated in non-human primates (both adult and juvenile animals), with the exception of a dose-related and age-dependent decrease in blood platelets, with a greater sensitivity in juvenile animals. The serum concentration required to attain a 50% drop in platelets from baseline in adult cynomolgus monkeys was roughly 4- to 20-fold higher than anticipated maximum clinical serum concentrations. In addition, acute haemorrhage and inflammation were observed at injection sites in cynomolgus monkeys.

Formal carcinogenicity studies have not been conducted with omalizumab.

In reproduction studies in cynomolgus monkeys, subcutaneous doses up to 75 mg/kg (about 12-fold exposure ratio based on 28-day AUC values at 75 mg/kg versus the clinical maximum dose) did not elicit maternal toxicity, embryotoxicity or teratogenicity when administered throughout organogenesis and did not elicit adverse effects on foetal or neonatal growth when administered throughout late gestation, delivery and nursing.

Omalizumab is excreted in breast milk in cynomolgus monkeys. Milk levels of omalizumab were 1.5% of the maternal blood concentration.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

L-arginine hydrochloride
L-histidine hydrochloride
L-histidine
Polysorbate 20
Water for injections

6.2 Incompatibilities

This medicinal product must not be mixed with other medicinal products.

6.3 Shelf life

1 year.

The shelf life includes potential temperature excursions. The product may be kept for a total of 4 hours at 25°C. If necessary, the product may be returned to the refrigerator for later use, but this must not be done more than once.

6.4 Special precautions for storage

Store in a refrigerator (2°C – 8°C).
Do not freeze.
Store in the original package in order to protect from light.

6.5 Nature and contents of container

1 ml solution in a pre-filled syringe barrel (type I glass) with staked needle (stainless steel), (type I) plunger stopper (latex-free rubber), and needle shield (latex-free). Pack sizes of 1, 4 or 10.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

Prior to completion of the injection, avoid contact with the device activation clips to keep from prematurely covering the needle with the needle guard.

Using the syringe

1. Holding the syringe with the needle pointing upwards, carefully pull off the needle cap from the syringe and discard it. Do not touch the exposed needle. Then, gently tap the syringe with your finger until the air bubble rises to the top of the syringe. Slowly push the plunger up to force the air bubble out of the syringe without inadvertently expelling solution.
2. Gently pinch the skin at the injection site and insert the needle.
3. Holding onto the finger flange, slowly depress the plunger as far as it will go. If any solution leaks from the injection site, insert the needle further.
4. Keeping the plunger fully depressed, carefully lift the needle straight out from the injection site.
5. Slowly release the plunger and allow the needle guard to automatically cover the exposed needle.

Disposal instructions

Dispose of the used syringe immediately in a sharps container.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
United Kingdom

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/05/319/008
EU/1/05/319/009
EU/1/05/319/010

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 25/10/2005
Date of latest renewal: 25/10/2010

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

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

ANNEX II

- A. MANUFACTURER OF THE BIOLOGICAL ACTIVE
SUBSTANCE AND MANUFACTURING AUTHORISATION
HOLDER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE**

- B. CONDITIONS OF THE MARKETING AUTHORISATION**

**A. MANUFACTURER OF THE BIOLOGICAL ACTIVE SUBSTANCE
AND MANUFACTURING AUTHORISATION HOLDER
RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE**

Name and address of the manufacturer of the biological active substance

Novartis Pharma S.A.S.
Centre de Biotechnologie
8, rue de l'Industrie
F-68330 Huningue
FRANCE

Name and address of the manufacturer responsible for batch release

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nuremberg
GERMANY

B. CONDITIONS OF THE MARKETING AUTHORISATION

• **CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE IMPOSED ON
THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Medicinal product subject to restricted medical prescription (See Annex I: Summary of Product Characteristics, section 4.2).

• **CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND
EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Not applicable.

• **OTHER CONDITIONS**

Pharmacovigilance system

The MAH must ensure that the system of pharmacovigilance, presented in Module 1.8.1. of the Marketing Authorisation, is in place and functioning before and whilst the product is on the market.

Risk Management Plan

The MAH commits to performing the studies and additional pharmacovigilance activities detailed in the Pharmacovigilance Plan, as agreed in version 4.2 dated 11 December 2009, of the Risk Management Plan (RMP) presented in Module 1.8.2. of the Marketing Authorisation Application and any subsequent updates of the RMP agreed by the CHMP.

As per the CHMP Guideline on Risk Management Systems for medicinal products for human use, any updated RMP should be submitted at the same time as the following Periodic Safety Update Report (PSUR).

In addition, an updated RMP should be submitted:

- when new information is received that may impact on the current Safety Specification, Pharmacovigilance Plan or risk minimisation activities,
- within 60 days of an important (pharmacovigilance or risk minimisation) milestone being reached,
- at the request of the European Medicines Agency.

PSURs: The MAH will submit periodic safety update reports on a 6-monthly cycle, unless the CHMP decides otherwise.

ANNEX III
LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

CARTON

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Xolair 75 mg powder and solvent for solution for injection
Omalizumab

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

One vial contains 75 mg omalizumab.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Powder: sucrose, L-histidine, L-histidine hydrochloride monohydrate and polysorbate 20.
Solvent: water for injections.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Powder and solvent for solution for injection
1 x 75 mg vial
1 x 2 ml solvent ampoule

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Use only as directed by a doctor.
Read the package leaflet before use.
Subcutaneous use.

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

Keep out of the reach and sight of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator (2°C - 8°C).

Use immediately after reconstitution (may be stored at 2°C - 8°C for up to 8 hours or at 30°C for 4 hours).

Do not freeze.

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

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
United Kingdom

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/05/319/001

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

Medicinal product subject to medical prescription.

15. INSTRUCTIONS ON USE**16. INFORMATION IN BRAILLE**

Xolair 75 mg

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS

VIAL LABEL

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

Xolair 75 mg powder for solution for injection
Omalizumab
Subcutaneous use

2. METHOD OF ADMINISTRATION

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

75 mg

6. OTHER

Store in a refrigerator (2°C - 8°C).

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS
AMPOULE LABEL

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

Solvent for Xolair
Water for injections

2. METHOD OF ADMINISTRATION

Use 0.9 ml and discard the rest.

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

2 ml

6. OTHER

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

CARTON CONTAINING 1 VIAL AND 1 AMPOULE AS UNIT PACK (INCLUDING BLUE BOX)

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Xolair 150 mg powder and solvent for solution for injection
Omalizumab

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

One vial contains 150 mg omalizumab.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Powder: sucrose, L-histidine, L-histidine hydrochloride monohydrate and polysorbate 20.
Solvent: water for injections.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Powder and solvent for solution for injection
1 x 150 mg vial
1 x 2 ml solvent ampoule

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Use only as directed by a doctor.
Read the package leaflet before use.
Subcutaneous use.

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

Keep out of the reach and sight of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator (2°C - 8°C).

Use immediately after reconstitution (may be stored at 2°C - 8°C for up to 8 hours or at 30°C for 4 hours).

Do not freeze.

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

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
United Kingdom

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/05/319/002

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

Medicinal product subject to medical prescription.

15. INSTRUCTIONS ON USE**16. INFORMATION IN BRAILLE**

Xolair 150 mg

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

CARTON FOR INTERMEDIATE PACK (WITHOUT BLUE BOX) OF MULTIPACKS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Xolair 150 mg powder and solvent for solution for injection
Omalizumab

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

One vial contains 150 mg omalizumab.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Powder: sucrose, L-histidine, L-histidine hydrochloride monohydrate and polysorbate 20.
Solvent: water for injections.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Powder and solvent for solution for injection
1 x 150 mg vial
1 x 2 ml solvent ampoule
Component of a multipack comprising 4 packs, each containing 1 vial and 1 ampoule.
Component of a multipack comprising 10 packs, each containing 1 vial and 1 ampoule.

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Use only as directed by a doctor.
Read the package leaflet before use.
Subcutaneous use.

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

Keep out of the reach and sight of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator (2°C - 8°C).

Use immediately after reconstitution (may be stored at 2°C - 8°C for up to 8 hours or at 30°C for 4 hours).

Do not freeze.

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

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
United Kingdom

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/05/319/003 Multipack comprising 4 packs
EU/1/05/319/004 Multipack comprising 10 packs

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

Medicinal product subject to medical prescription.

15. INSTRUCTIONS ON USE**16. INFORMATION IN BRAILLE**

Xolair 150 mg

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

WRAPPER LABEL ON MULTIPACKS WRAPPED IN FOIL (INCLUDING BLUE BOX)

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Xolair 150 mg powder and solvent for solution for injection
Omalizumab

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

One vial contains 150 mg omalizumab.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Powder: sucrose, L-histidine, L-histidine hydrochloride monohydrate and polysorbate 20.
Solvent: water for injections.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Powder and solvent for solution for injection
Multipack comprising 4 packs, each containing 1 vial (150 mg) and 1 solvent ampoule (2 ml):
Multipack comprising 10 packs, each containing 1 vial (150 mg) and 1 solvent ampoule (2 ml):

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Use only as directed by a doctor.
Read the package leaflet before use.
Subcutaneous use.

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

Keep out of the reach and sight of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator (2°C - 8°C).

Use immediately after reconstitution (may be stored at 2°C - 8°C for up to 8 hours or at 30°C for 4 hours).

Do not freeze.

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

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
United Kingdom

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/05/319/003 Multipack comprising 4 packs
EU/1/05/319/004 Multipack comprising 10 packs

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

Medicinal product subject to medical prescription.

15. INSTRUCTIONS ON USE**16. INFORMATION IN BRAILLE**

Xolair 150 mg

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS

VIAL LABEL

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

Xolair 150 mg powder for solution for injection
Omalizumab
Subcutaneous use

2. METHOD OF ADMINISTRATION

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

150 mg

6. OTHER

Store in a refrigerator (2°C - 8°C).

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS

AMPOULE LABEL

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

Solvent for Xolair
Water for injections

2. METHOD OF ADMINISTRATION

Use 1.4 ml and discard the rest.

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

2 ml

6. OTHER

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

CARTON FOR UNIT PACK

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Xolair 75 mg solution for injection
Omalizumab

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each pre-filled syringe of 0.5 ml solution contains 75 mg of omalizumab.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Also contains: L-arginine hydrochloride, L-histidine hydrochloride, L-histidine, polysorbate 20, water for injections.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Solution for injection
One pre-filled syringe containing 0.5 ml solution for injection.

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Use only as directed by a doctor.
Read the package leaflet before use.
Subcutaneous use.

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

Keep out of the reach and sight of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator (2°C – 8°C).
Do not freeze.
Store in the original package in order to protect from light.

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

Dispose the used syringe immediately in a sharps container.

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
United Kingdom

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/05/319/005 75 mg solution for injection

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

Medicinal product subject to medical prescription.

15. INSTRUCTIONS ON USE**16. INFORMATION IN BRAILLE**

Xolair 75 mg

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

OUTER CARTON OF MULTIPACKS (INCLUDING BLUE BOX)

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Xolair 75 mg solution for injection
Omalizumab

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each pre-filled syringe of 0.5 ml solution contains 75 mg of omalizumab.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Also contains: L-arginine hydrochloride, L-histidine hydrochloride, L-histidine, polysorbate 20, water for injections.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Solution for injection

Multipack comprising 4 intermediate packs, each containing 1 pre-filled syringe of 0.5 ml solution for injection.

Multipack comprising 10 intermediate packs, each containing 1 pre-filled syringe of 0.5 ml solution for injection.

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Use only as directed by a doctor.
Read the package leaflet before use.
Subcutaneous use.

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

Keep out of the reach and sight of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator (2°C – 8°C).

Do not freeze.

Store in the original package in order to protect from light.

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

Dispose the used syringe immediately in a sharps container.

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
United Kingdom

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/05/319/006 75 mg solution for injection (4)
EU/1/05/319/007 75 mg solution for injection (10)

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

Medicinal product subject to medical prescription.

15. INSTRUCTIONS ON USE**16. INFORMATION IN BRAILLE**

Xolair 75 mg

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

INTERMEDIATE CARTON OF MULTIPACKS (WITHOUT BLUE BOX)

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Xolair 75 mg solution for injection
Omalizumab

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each pre-filled syringe of 0.5 ml solution contains 75 mg of omalizumab.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Also contains: L-arginine hydrochloride, L-histidine hydrochloride, L-histidine, polysorbate 20, water for injections.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Solution for injection
Component of a multipack comprising 4 packs, each containing 1 pre-filled syringe of 0.5 ml solution for injection.
Component of a multipack comprising 10 packs, each containing 1 pre-filled syringe of 0.5 ml solution for injection.

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Use only as directed by a doctor.
Read the package leaflet before use.
Subcutaneous use.

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

Keep out of the reach and sight of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator (2°C – 8°C).

Do not freeze.

Store in the original package in order to protect from light.

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

Dispose the used syringe immediately in a sharps container.

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
United Kingdom

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/05/319/006 75 mg solution for injection (4)
EU/1/05/319/007 75 mg solution for injection (10)

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

Medicinal product subject to medical prescription.

15. INSTRUCTIONS ON USE**16. INFORMATION IN BRAILLE**

Xolair 75 mg

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS

BLISTER OF PRE-FILLED SYRINGE

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Xolair 75 mg solution for injection
Omalizumab
Subcutaneous use.

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Novartis Europharm Limited

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. OTHER

**MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS
PRE-FILLED SYRINGE LABEL**

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

Xolair 75 mg solution for injection
Omalizumab
SC use

2. METHOD OF ADMINISTRATION

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

0.5 ml

6. OTHER

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

CARTON FOR UNIT PACK

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Xolair 150 mg solution for injection
Omalizumab

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each pre-filled syringe of 1 ml solution contains 150 mg of omalizumab.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Also contains: L-arginine hydrochloride, L-histidine hydrochloride, L-histidine, polysorbate 20, water for injections.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Solution for injection
One pre-filled syringe containing 1 ml solution for injection.

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Use only as directed by a doctor.
Read the package leaflet before use.
Subcutaneous use.

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

Keep out of the reach and sight of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator (2°C – 8°C).

Do not freeze.

Store in the original package in order to protect from light.

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

Dispose the used syringe immediately in a sharps container.

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
United Kingdom

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/05/319/008

150 mg solution for injection

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

Medicinal product subject to medical prescription.

15. INSTRUCTIONS ON USE**16. INFORMATION IN BRAILLE**

Xolair 150 mg

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

OUTER CARTON OF MULTIPACKS (INCLUDING BLUE BOX)

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Xolair 150 mg solution for injection
Omalizumab

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each pre-filled syringe of 1 ml solution contains 150 mg of omalizumab.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Also contains: L-arginine hydrochloride, L-histidine hydrochloride, L-histidine, polysorbate 20, water for injections.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Solution for injection

Multipack comprising 4 intermediate packs, each containing 1 pre-filled syringe of 1 ml solution for injection.

Multipack comprising 10 intermediate packs, each containing 1 pre-filled syringe of 1 ml solution for injection.

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Use only as directed by a doctor.
Read the package leaflet before use.
Subcutaneous use.

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

Keep out of the reach and sight of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator (2°C – 8°C).

Do not freeze.

Store in the original package in order to protect from light.

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

Dispose the used syringe immediately in a sharps container.

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
United Kingdom

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/05/319/009	150 mg solution for injection (4)
EU/1/05/319/010	150 mg solution for injection (10)

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

Medicinal product subject to medical prescription.

15. INSTRUCTIONS ON USE**16. INFORMATION IN BRAILLE**

Xolair 150 mg

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

INTERMEDIATE CARTON OF MULTIPACKS (WITHOUT BLUE BOX)

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Xolair 150 mg solution for injection
Omalizumab

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each pre-filled syringe of 1 ml solution contains 150 mg of omalizumab.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Also contains: L-arginine hydrochloride, L-histidine hydrochloride, L-histidine, polysorbate 20, water for injections.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Solution for injection

Component of a multipack comprising 4 packs, each containing 1 pre-filled syringe of 1 ml solution for injection.

Component of a multipack comprising 10 packs, each containing 1 pre-filled syringe of 1 ml solution for injection.

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Use only as directed by a doctor.
Read the package leaflet before use.
Subcutaneous use.

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

Keep out of the reach and sight of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator (2°C – 8°C).

Do not freeze.

Store in the original package in order to protect from light.

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

Dispose the used syringe immediately in a sharps container.

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
United Kingdom

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/05/319/009 150 mg solution for injection (4)
EU/1/05/319/010 150 mg solution for injection (10)

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

Medicinal product subject to medical prescription.

15. INSTRUCTIONS ON USE**16. INFORMATION IN BRAILLE**

Xolair 150 mg

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS

BLISTER OF PRE-FILLED SYRINGE

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Xolair 150 mg solution for injection
Omalizumab
Subcutaneous use.

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Novartis Europharm Limited

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. OTHER

**MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS
PRE-FILLED SYRINGE LABEL**

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

Xolair 150 mg solution for injection
Omalizumab
SC use

2. METHOD OF ADMINISTRATION

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

1 ml

6. OTHER

B. PACKAGE LEAFLET

PACKAGE LEAFLET: INFORMATION FOR THE USER

Xolair 75 mg powder and solvent for solution for injection Omalizumab

Read all of this leaflet carefully before you start using Xolair.

- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor or pharmacist.
- This medicine has been prescribed for you. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their symptoms are the same as yours.
- If any of the side effects gets serious, or if you notice any side effects not listed in this leaflet, please tell your doctor or pharmacist.

In this leaflet:

1. What Xolair is and what it is used for
2. Before you are given Xolair
3. How Xolair is given
4. Possible side effects
5. How to store Xolair
6. Further information

1. WHAT XOLAIR IS AND WHAT IT IS USED FOR

The active substance of Xolair is omalizumab. Omalizumab is a man-made protein that is similar to natural proteins produced by the body; it belongs to a class of medicines called monoclonal antibodies. It is used to prevent asthma from getting worse by controlling symptoms of severe allergic asthma in adults and children (6 years of age and older) who are already receiving asthma medicine, but whose asthma symptoms are not well controlled by medicines such as high-dose steroid inhalers or beta-agonist inhalers.

Xolair works by blocking a substance called immunoglobulin E (IgE), which is produced by the body. IgE plays a key role in causing allergic asthma.

2. BEFORE YOU ARE GIVEN XOLAIR

You should not be given Xolair

- if you are allergic (hypersensitive) to omalizumab or any of the other ingredients of Xolair. The ingredients are listed in section 6 of this leaflet.

If you think you may be allergic to any of the ingredients, tell your doctor since you should not be given Xolair.

Take special care with Xolair

Xolair contains a protein, and proteins can cause serious allergic reactions in some people. Signs include rash, difficulty in breathing, swelling or feeling faint. If you have an allergic reaction after taking Xolair, contact a doctor as soon as you can.

A certain type of allergic reaction called serum sickness has been observed in patients treated with Xolair. The symptoms of serum sickness can be one or more of the following symptoms: joint pain with or without swelling or stiffness, rash, fever, swollen lymph nodes, muscle pain. If you experience any of these symptoms, or in particular if you experience a combination of such symptoms, contact your doctor immediately.

Churg-Strauss and Hypereosinophilic syndrome have been observed in patients treated with Xolair. The symptoms may include one or more of the following: swelling, pain or rash around blood or lymph vessels, high level of a specific type of white blood cells (marked eosinophilia), worsening problems with breathing, nasal congestion, heart problems, pain, numbness, tingling in the arm and legs. If you experience any of these symptoms, or in particular if you experience a combination of such symptoms, contact your doctor immediately.

Tell your doctor before you are given Xolair:

- if you have kidney or liver problems.
- if you have a disorder where your own immune system attacks parts of your own body (autoimmune disease).
- if you live in a region where infections caused by parasites are common or if you are travelling to such a region as Xolair may weaken your resistance to such infections.

Xolair does not treat acute asthma symptoms, such as a sudden asthma attack. Therefore Xolair should not be used to treat such symptoms.

Xolair is not meant to prevent or treat other allergy-type conditions, such as sudden allergic reactions, hyperimmunoglobulin E syndrome (an inherited immune disorder), aspergillosis (a fungus-related lung disease), food allergy, eczema or hay fever.

Children (under 6 years of age)

Xolair should not be given to children under 6 years of age. There are not enough data in this group.

Taking other medicines

Please tell your doctor or pharmacist if you are taking or have recently taken any other medicines, including medicines obtained without a prescription.

This is especially important if you are taking:

- medicines to treat an infection caused by a parasite, as Xolair may reduce the effect of your medicines,
- inhaled corticosteroids and other medicines for allergic asthma.

Pregnancy and breast-feeding

You should not take Xolair when you are pregnant, unless this is considered necessary by your doctor.

If you plan to become pregnant, tell your doctor before starting treatment with Xolair. Your doctor will discuss with you the benefits and potential risks of being given this medicine during pregnancy.

If you become pregnant while being treated with Xolair, tell your doctor immediately.

You should not take Xolair when you are breast-feeding.

Driving and using machines

It is unlikely that Xolair will affect your ability to drive and use machines.

3. HOW XOLAIR IS GIVEN

Instructions on how to use Xolair are given in the section “Information for the healthcare professional”.

Xolair is given to you by a doctor or nurse as an injection just under the skin (subcutaneously).

Your doctor will work out how much Xolair you need and how often you will be given it. This depends on your body weight and the results of a blood test carried out before the start of the treatment to measure the amount of IgE in your blood.

Follow carefully all instructions given by your doctor or nurse.

How much you will be given

You will be given 1 to 4 injections at a time, either every two weeks, or every four weeks.

Carry on taking your current asthma medicine during Xolair treatment. Do not stop taking any asthma medicines without talking to your doctor.

You may not see an immediate improvement in your asthma after beginning Xolair therapy. It usually takes between 12 and 16 weeks to have the full effect.

Use in children

Xolair can be given to children and adolescents aged 6 years or older, who are already receiving asthma medicine, but whose asthma symptoms are not well controlled by medicines such as high dose steroid inhalers or beta-agonist inhalers. Your doctor will work out how much Xolair your child needs and how often it needs to be given. This will depend on your child's weight and the results of a blood test carried out before the start of the treatment to measure the amount of IgE in his/her blood.

If a dose of Xolair is missed

Contact your doctor or hospital as soon as possible to re-schedule your appointment.

If you stop treatment with Xolair

Do not stop taking Xolair unless your doctor tells you to. Interrupting or stopping the treatment with Xolair may cause your asthma symptoms to come back.

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

4. POSSIBLE SIDE EFFECTS

Like all medicines, Xolair can cause side effects, although not everybody gets them. The side effects caused by Xolair are usually mild to moderate but can occasionally be serious.

The frequency of possible side effects listed below is defined using the following convention:

Very common	affects more than 1 user in 10
Common	affects 1 to 10 users in 100
Uncommon	affects 1 to 10 users in 1,000
Rare	affects 1 to 10 users in 10,000
Very rare	affects less than 1 user in 10,000
Not known	frequency cannot be estimated from the available data.

Serious side effects include:

Rare side effects

- Sudden severe allergic reactions: if you notice any serious sudden signs of allergy or combination of signs such as rash, itching or hives on the skin, swelling of the face, lips, tongue, larynx (voice box), windpipe or other parts of the body, fast heart beat, dizziness and light-headedness, shortness of breath, wheezing or trouble breathing, or any other new symptoms, tell your doctor or nurse immediately.

Not known

- Development of one or more of the following symptoms: swelling, pain or rash around blood or lymph vessels, high level of a specific type of white blood cells (marked eosinophilia), worsening problems with breathing, nasal congestion, heart problems, pain, numbness, tingling in the arms and legs (signs of so-called “Churg-Strauss syndrome or hypereosinophilic syndrome”).
- Low blood platelet count with symptoms such as bleeding or bruising more easily than normal.
- Development of any of the following symptoms, especially if in combination: joint pain with or without swelling or stiffness, rash, fever, swollen lymph nodes, muscle pain (signs of serum sickness).

If you experience any of these, tell your doctor or nurse straight away.

Other side effects include:

Very common side effects

- fever (in children)

Common side effects

- reactions at the injection site including pain, swelling, itching and redness
- pain in the upper part of the tummy (in children)
- headache (very common in children)

Uncommon side effects

- feeling dizzy, sleepy or tired
- tingling or numbness of the hands or feet
- fainting, low blood pressure while sitting or standing (postural hypotension), flushing
- sore throat, coughing, acute breathing problems
- feeling sick (nausea), diarrhoea, indigestion
- itching, hives, rash, increased sensitivity of the skin to sun
- weight increase
- flu-like symptoms
- swelling arms

Rare side effects

- parasitic infection

Not known

- joint pain, muscle pain and joint swelling
- hair loss

If any of the side effects gets serious, or if you notice any side effects not listed in this leaflet, please tell your doctor or pharmacist.

5. HOW TO STORE XOLAIR

- Keep out of the reach and sight of children.
- Do not use after the expiry date which is stated on the label. The expiry date refers to the last day of that month.
- Store in a refrigerator (2°C - 8°C). Do not freeze.

6. FURTHER INFORMATION

What Xolair contains

- The active substance is omalizumab. One vial contains 75 mg of omalizumab. After reconstitution one vial contains 125 mg/ml of omalizumab (75 mg in 0.6 ml).
- The other ingredients are sucrose, L-histidine, L-histidine hydrochloride monohydrate and polysorbate 20.

What Xolair looks like and contents of the pack

Xolair 75 mg powder and solvent for solution for injection is supplied as an off-white powder in a small glass vial together with an ampoule containing 2 ml of water for injections. The powder is reconstituted in the water before it is injected by a doctor or nurse.

Xolair is available in packs containing one vial of powder for solution for injection and one ampoule of 2 ml water for injections.

Xolair is also available in vials with 150 mg omalizumab.

Marketing Authorisation Holder

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
United Kingdom

Manufacturer

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nuremberg
GERMANY

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

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България

Novartis Pharma Services Inc.
Тел.: +359 2 489 98 28

Magyarország

Novartis Hungária Kft. Pharma
Tel.: +36 1 457 65 00

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2298 3217

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 111

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +371 67 887 070

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

This leaflet was last approved in

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

INFORMATION FOR THE HEALTHCARE PROFESSIONAL

The following information is intended for medical or healthcare professionals only:

The lyophilised medicinal product takes 15-20 minutes to dissolve, although in some cases it may take longer. The fully reconstituted medicinal product will appear clear or slightly opaque and may have a few small bubbles or foam around the edge of the vial. Because of the viscosity of the reconstituted medicinal product care must be taken to withdraw all of the medicinal product from the vial before expelling any air or excess solution from the syringe in order to obtain the 0.6 ml.

To prepare Xolair 75 mg vials for subcutaneous administration, please adhere to the following instructions:

1. Draw 0.9 ml of water for injections from the ampoule into a syringe equipped with a large-bore 18-gauge needle.
2. With the vial placed upright on a flat surface, insert the needle and transfer the water for injections into the vial containing the lyophilised powder using standard aseptic techniques, directing the water for injections directly onto the powder.
3. Keeping the vial in an upright position, vigorously swirl it (do not shake) for approximately 1 minute to evenly wet the powder.
4. To aid in dissolution after completing step 3, gently swirl the vial for 5-10 seconds approximately every 5 minutes in order to dissolve any remaining solids.

Note that in some cases it may take longer than 20 minutes for the powder to dissolve completely. If this is the case, repeat step 4 until there are no visible gel-like particles in the solution.

When the medicinal product is fully dissolved, there should be no visible gel-like particles in the solution. Small bubbles or foam around the edge of the vial are common. The reconstituted medicinal product will appear clear or slightly opaque. Do not use if solid particles are present.

5. Invert the vial for at least 15 seconds in order to allow the solution to drain towards the stopper. Using a new 3-ml syringe equipped with a large-bore, 18-gauge needle, insert the needle into the inverted vial. Keeping the vial inverted position the needle tip at the very bottom of the solution in the vial when drawing the solution into the syringe. Before removing the needle from the vial, pull the plunger all the way back to the end of the syringe barrel in order to remove all of the solution from the inverted vial.
6. Replace the 18-gauge needle with a 25-gauge needle for subcutaneous injection.
7. Expel air, large bubbles, and any excess solution in order to obtain the required 0.6 ml dose. A thin layer of small bubbles may remain at the top of the solution in the syringe. Because the solution is slightly viscous, it may take 5-10 seconds to administer the solution by subcutaneous injection.

The vial delivers 0.6 ml (75 mg) of Xolair.

8. The injections are administered subcutaneously in the deltoid region of the arm or the thigh.

PACKAGE LEAFLET: INFORMATION FOR THE USER

Xolair 150 mg powder and solvent for solution for injection Omalizumab

Read all of this leaflet carefully before you start using Xolair.

- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor or pharmacist.
- This medicine has been prescribed for you. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their symptoms are the same as yours.
- If any of the side effects gets serious, or if you notice any side effects not listed in this leaflet, please tell your doctor or pharmacist.

In this leaflet:

1. What Xolair is and what it is used for
2. Before you are given Xolair
3. How Xolair is given
4. Possible side effects
5. How to store Xolair
6. Further information

1. WHAT XOLAIR IS AND WHAT IT IS USED FOR

The active substance of Xolair is omalizumab. Omalizumab is a man-made protein that is similar to natural proteins produced by the body; it belongs to a class of medicines called monoclonal antibodies. It is used to prevent asthma from getting worse by controlling symptoms of severe allergic asthma in adults and children (6 years of age and older) who are already receiving asthma medicine, but whose asthma symptoms are not well controlled by medicines such as high-dose steroid inhalers or beta-agonist inhalers.

Xolair works by blocking a substance called immunoglobulin E (IgE), which is produced by the body. IgE plays a key role in causing allergic asthma.

2. BEFORE YOU ARE GIVEN XOLAIR

You should not be given Xolair

- if you are allergic (hypersensitive) to omalizumab or any of the other ingredients of Xolair. The ingredients are listed in section 6 of this leaflet.

If you think you may be allergic to any of the ingredients, tell your doctor since you should not be given Xolair.

Take special care with Xolair

Xolair contains a protein, and proteins can cause serious allergic reactions in some people. Signs include rash, difficulty in breathing, swelling or feeling faint. If you have an allergic reaction after taking Xolair, contact a doctor as soon as you can.

A certain type of allergic reaction called serum sickness has been observed in patients treated with Xolair. The symptoms of serum sickness can be one or more of the following symptoms: joint pain with or without swelling or stiffness, rash, fever, swollen lymph nodes, muscle pain. If you experience any of these symptoms, or in particular if you experience a combination of such symptoms, contact your doctor immediately.

Churg-Strauss and Hypereosinophilic syndrome have been observed in patients treated with Xolair. The symptoms may include one or more of the following: swelling, pain or rash around blood or lymph vessels, high level of a specific type of white blood cells (marked eosinophilia), worsening problems with breathing, nasal congestion, heart problems, pain, numbness, tingling in the arm and legs. If you experience any of these symptoms, or in particular if you experience a combination of such symptoms, contact your doctor immediately.

Tell your doctor before you are given Xolair:

- if you have kidney or liver problems.
- if you have a disorder where your own immune system attacks parts of your own body (autoimmune disease).
- if you live in a region where infections caused by parasites are common or if you are travelling to such a region as Xolair may weaken your resistance to such infections.

Xolair does not treat acute asthma symptoms, such as a sudden asthma attack. Therefore Xolair should not be used to treat such symptoms.

Xolair is not meant to prevent or treat other allergy-type conditions, such as sudden allergic reactions, hyperimmunoglobulin E syndrome (an inherited immune disorder), aspergillosis (a fungus-related lung disease), food allergy, eczema or hay fever.

Children (under 6 years of age)

Xolair should not be given to children under 6 years of age. There are not enough data in this group.

Taking other medicines

Please tell your doctor or pharmacist if you are taking or have recently taken any other medicines, including medicines obtained without a prescription.

This is especially important if you are taking:

- medicines to treat an infection caused by a parasite, as Xolair may reduce the effect of your medicines,
- inhaled corticosteroids and other medicines for allergic asthma.

Pregnancy and breast-feeding

You should not take Xolair when you are pregnant, unless this is considered necessary by your doctor.

If you plan to become pregnant, tell your doctor before starting treatment with Xolair. Your doctor will discuss with you the benefits and potential risks of being given this medicine during pregnancy.

If you become pregnant while being treated with Xolair, tell your doctor immediately.

You should not take Xolair when you are breast-feeding.

Driving and using machines

It is unlikely that Xolair will affect your ability to drive and use machines.

3. HOW XOLAIR IS GIVEN

Instructions on how to use Xolair are given in the section “Information for the healthcare professional”.

Xolair is given to you by a doctor or nurse as an injection just under the skin (subcutaneously).

Your doctor will work out how much Xolair you need and how often you will be given it. This depends on your body weight and the results of a blood test carried out before the start of the treatment to measure the amount of IgE in your blood.

Follow carefully all instructions given by your doctor or nurse.

How much you will be given

You will be given 1 to 4 injections at a time, either every two weeks, or every four weeks.

Carry on taking your current asthma medicine during Xolair treatment. Do not stop taking any asthma medicines without talking to your doctor.

You may not see an immediate improvement in your asthma after beginning Xolair therapy. It usually takes between 12 and 16 weeks to have the full effect.

Use in children

Xolair can be given to children and adolescents aged 6 years or older, who are already receiving asthma medicine, but whose asthma symptoms are not well controlled by medicines such as high dose steroid inhalers or beta-agonist inhalers. Your doctor will work out how much Xolair your child needs and how often it needs to be given. This will depend on your child's weight and the results of a blood test carried out before the start of the treatment to measure the amount of IgE in his/her blood.

If a dose of Xolair is missed

Contact your doctor or hospital as soon as possible to re-schedule your appointment.

If you stop treatment with Xolair

Do not stop taking Xolair unless your doctor tells you to. Interrupting or stopping the treatment with Xolair may cause your asthma symptoms to come back.

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

4. POSSIBLE SIDE EFFECTS

Like all medicines, Xolair can cause side effects, although not everybody gets them. The side effects caused by Xolair are usually mild to moderate but can occasionally be serious.

The frequency of possible side effects listed below is defined using the following convention:

Very common	affects more than 1 user in 10
Common	affects 1 to 10 users in 100
Uncommon	affects 1 to 10 users in 1,000
Rare	affects 1 to 10 users in 10,000
Very rare	affects less than 1 user in 10,000
Not known	frequency cannot be estimated from the available data.

Serious side effects include:

Rare side effects

- Sudden severe allergic reactions: if you notice any serious sudden signs of allergy or combination of signs such as rash, itching or hives on the skin, swelling of the face, lips, tongue, larynx (voice box), windpipe or other parts of the body, fast heart beat, dizziness and light-headedness, shortness of breath, wheezing or trouble breathing, or any other new symptoms, tell your doctor or nurse immediately.

Not known

- Development of one or more of the following symptoms: swelling, pain or rash around blood or lymph vessels, high level of a specific type of white blood cells (marked eosinophilia), worsening problems with breathing, nasal congestion, heart problems, pain, numbness, tingling in the arms and legs (signs of so-called “Churg-Strauss syndrome or hypereosinophilic syndrome”).
- Low blood platelet count with symptoms such as bleeding or bruising more easily than normal.
- Development of any of the following symptoms, especially if in combination: joint pain with or without swelling or stiffness, rash, fever, swollen lymph nodes, muscle pain (signs of serum sickness).

If you experience any of these, tell your doctor or nurse straight away.

Other side effects include:

Very common side effects

- fever (in children)

Common side effects

- reactions at the injection site including pain, swelling, itching and redness
- pain in the upper part of the tummy (in children)
- headache (very common in children)

Uncommon side effects

- feeling dizzy, sleepy or tired
- tingling or numbness of the hands or feet
- fainting, low blood pressure while sitting or standing (postural hypotension), flushing
- sore throat, coughing, acute breathing problems
- feeling sick (nausea), diarrhoea, indigestion
- itching, hives, rash, increased sensitivity of the skin to sun
- weight increase
- flu-like symptoms
- swelling arms

Rare side effects

- parasitic infection

Not known

- joint pain, muscle pain and joint swelling
- hair loss

If any of the side effects gets serious, or if you notice any side effects not listed in this leaflet, please tell your doctor or pharmacist.

5. HOW TO STORE XOLAIR

- Keep out of the reach and sight of children.
- Do not use after the expiry date which is stated on the label. The expiry date refers to the last day of that month.
- Store in a refrigerator (2°C - 8°C). Do not freeze.

6. FURTHER INFORMATION

What Xolair contains

- The active substance is omalizumab. One vial contains 150 mg of omalizumab. After reconstitution one vial contains 125 mg/ml of omalizumab (150 mg in 1.2 ml).
- The other ingredients are sucrose, L-histidine, L-histidine hydrochloride monohydrate and polysorbate 20.

What Xolair looks like and contents of the pack

Xolair 150 mg powder and solvent for solution for injection is supplied as an off-white powder in a small glass vial together with an ampoule containing 2 ml of water for injections. The powder is reconstituted in the water before it is injected by a doctor or nurse.

Xolair is available in packs containing one, four or ten vials of powder for solution for injection and one, four or ten ampoules of 2 ml water for injections. Not all pack sizes may be marketed.

Xolair is also available in vials with 75 mg omalizumab.

Marketing Authorisation Holder

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
United Kingdom

Manufacturer

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nuremberg
GERMANY

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

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България

Novartis Pharma Services Inc.
Тел.: +359 2 489 98 28

Magyarország

Novartis Hungária Kft. Pharma
Tel.: +36 1 457 65 00

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2298 3217

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 111

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +371 67 887 070

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

This leaflet was last approved in

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

INFORMATION FOR THE HEALTHCARE PROFESSIONAL

The following information is intended for medical or healthcare professionals only:

The lyophilised medicinal product takes 15-20 minutes to dissolve, although in some cases it may take longer. The fully reconstituted medicinal product will appear clear or slightly opaque and may have a few small bubbles or foam around the edge of the vial. Because of the viscosity of the reconstituted medicinal product care must be taken to withdraw all of the medicinal product from the vial before expelling any air or excess solution from the syringe in order to obtain the 1.2 ml.

To prepare Xolair 150 mg vials for subcutaneous administration, please adhere to the following instructions:

1. Draw 1.4 ml of water for injections from the ampoule into a syringe equipped with a large-bore 18-gauge needle.
2. With the vial placed upright on a flat surface, insert the needle and transfer the water for injections into the vial containing the lyophilised powder using standard aseptic techniques, directing the water for injections directly onto the powder.
3. Keeping the vial in an upright position, vigorously swirl it (do not shake) for approximately 1 minute to evenly wet the powder.
4. To aid in dissolution after completing step 3, gently swirl the vial for 5-10 seconds approximately every 5 minutes in order to dissolve any remaining solids.

Note that in some cases it may take longer than 20 minutes for the powder to dissolve completely. If this is the case, repeat step 4 until there are no visible gel-like particles in the solution.

When the medicinal product is fully dissolved, there should be no visible gel-like particles in the solution. Small bubbles or foam around the edge of the vial are common. The reconstituted medicinal product will appear clear or slightly opaque. Do not use if solid particles are present.

5. Invert the vial for at least 15 seconds in order to allow the solution to drain towards the stopper. Using a new 3-ml syringe equipped with a large-bore, 18-gauge needle, insert the needle into the inverted vial. Keeping the vial inverted position the needle tip at the very bottom of the solution in the vial when drawing the solution into the syringe. Before removing the needle from the vial, pull the plunger all the way back to the end of the syringe barrel in order to remove all of the solution from the inverted vial.
6. Replace the 18-gauge needle with a 25-gauge needle for subcutaneous injection.
7. Expel air, large bubbles, and any excess solution in order to obtain the required 1.2 ml dose. A thin layer of small bubbles may remain at the top of the solution in the syringe. Because the solution is slightly viscous, it may take 5-10 seconds to administer the solution by subcutaneous injection.

The vial delivers 1.2 ml (150 mg) of Xolair. For a 75 mg dose, draw up 0.6 ml into the syringe and discard the remaining solution.

8. The injections are administered subcutaneously in the deltoid region of the arm or the thigh.

PACKAGE LEAFLET: INFORMATION FOR THE USER

Xolair 75 mg solution for injection **Xolair 150 mg solution for injection** Omalizumab

Read all of this leaflet carefully before you start using Xolair.

- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor or pharmacist.
- This medicine has been prescribed for you. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their symptoms are the same as yours.
- If any of the side effects gets serious, or if you notice any side effects not listed in this leaflet, please tell your doctor or pharmacist.

In this leaflet:

1. What Xolair is and what it is used for
2. Before you are given Xolair
3. How Xolair is given
4. Possible side effects
5. How to store Xolair
6. Further information

1. WHAT XOLAIR IS AND WHAT IT IS USED FOR

The active substance of Xolair is omalizumab. Omalizumab is a man-made protein that is similar to natural proteins produced by the body; it belongs to a class of medicines called monoclonal antibodies. It is used to prevent asthma from getting worse by controlling symptoms of severe allergic asthma in adults and children (6 years of age and older) who are already receiving asthma medicine, but whose asthma symptoms are not well controlled by medicines such as high-dose steroid inhalers or beta-agonist inhalers.

Xolair works by blocking a substance called immunoglobulin E (IgE), which is produced by the body. IgE plays a key role in causing allergic asthma.

2. BEFORE YOU ARE GIVEN XOLAIR

You should not be given Xolair

- if you are allergic (hypersensitive) to omalizumab or any of the other ingredients of Xolair. The ingredients are listed in section 6 of this leaflet.

If you think you may be allergic to any of the ingredients, tell your doctor since you should not be given Xolair.

Take special care with Xolair

Xolair contains a protein, and proteins can cause serious allergic reactions in some people. Signs include rash, difficulty in breathing, swelling or feeling faint. If you have an allergic reaction after taking Xolair, contact a doctor as soon as you can.

A certain type of allergic reaction called serum sickness has been observed in patients treated with Xolair. The symptoms of serum sickness can be one or more of the following symptoms: joint pain with or without swelling or stiffness, rash, fever, swollen lymph nodes, muscle pain. If you experience any of these symptoms, or in particular if you experience a combination of such symptoms, contact your doctor immediately.

Churg-Strauss and Hypereosinophilic syndrome have been observed in patients treated with Xolair. The symptoms may include one or more of the following: swelling, pain or rash around blood or lymph vessels, high level of a specific type of white blood cells (marked eosinophilia), worsening problems with breathing, nasal congestion, heart problems, pain, numbness, tingling in the arm and legs. If you experience any of these symptoms, or in particular if you experience a combination of such symptoms, contact your doctor immediately.

Tell your doctor before you are given Xolair:

- If you have kidney or liver problems.
- If you have a disorder where your own immune system attacks parts of your own body (autoimmune disease).
- If you live in a region where infections caused by parasites are common or if you are travelling to such a region as Xolair may weaken your resistance to such infections.

Xolair does not treat acute asthma symptoms, such as a sudden asthma attack. Therefore Xolair should not be used to treat such symptoms.

Xolair is not meant to prevent or treat other allergy-type conditions, such as sudden allergic reactions, hyperimmunoglobulin E syndrome (an inherited immune disorder), aspergillosis (a fungus-related lung disease), food allergy, eczema or hay fever.

Children (under 6 years of age)

Xolair should not be given to children under 6 years of age. There are not enough data in this age group.

Taking other medicines

Please tell your doctor or pharmacist if you are taking or have recently taken any other medicine, including medicines obtained without a prescription.

This is especially important if you are taking:

- medicines to treat an infection caused by a parasite, as Xolair may reduce the effect of your medicines,
- inhaled corticosteroids and other medicines for allergic asthma.

Pregnancy and breast-feeding

You should not take Xolair when you are pregnant, unless this is considered necessary by your doctor.

If you plan to become pregnant, tell your doctor before starting treatment with Xolair. Your doctor will discuss with you the benefits and potential risks of being given this medicine during pregnancy.

If you become pregnant while being treated with Xolair, tell your doctor immediately.

You should not take Xolair when you are breast-feeding.

Driving and using machines

It is unlikely that Xolair will affect your ability to drive and use machines.

3. HOW XOLAIR IS GIVEN

Instructions on how to use Xolair are given in the section “Information for the healthcare professional”.

Xolair is given to you by a doctor or nurse as an injection just under the skin (subcutaneously).

Your doctor will work out how much Xolair you need, and how often you will be given it. This depends on your body weight and the results of a blood test carried out before the start of the treatment to measure the amount of IgE in your blood.

Follow carefully all instructions given by your doctor or nurse.

How much you will be given

You will be given 1 to 4 injections at a time, either every two weeks, or every four weeks.

Carry on taking your current asthma medicine during Xolair treatment. Do not stop taking any asthma medicines without talking to your doctor.

You may not see an immediate improvement in your asthma after beginning Xolair therapy. It usually takes between 12 and 16 weeks to have the full effect.

Use in children

Xolair can be given to children and adolescents aged 6 years or older, who are already receiving asthma medicine, but whose asthma symptoms are not well controlled by medicines such as high dose steroid inhalers or beta-agonist inhalers. Your doctor will work out how much Xolair your child needs and how often it needs to be given. This will depend on your child's weight and the results of a blood test carried out before the start of the treatment to measure the amount of IgE in his/her blood.

If a dose of Xolair is missed

Contact your doctor or hospital as soon as possible to re-schedule your appointment.

If you stop treatment with Xolair

Do not stop taking Xolair unless your doctor tells you to. Interrupting or stopping the treatment with Xolair may cause your asthma symptoms to come back.

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

4. POSSIBLE SIDE EFFECTS

Like all medicines, Xolair can cause side effects, although not everybody gets them. The side effects caused by Xolair are usually mild to moderate but can occasionally be serious:

The frequency of possible side effects listed below is defined using the following convention:

Very common	affects more than 1 user in 10
Common	affects 1 to 10 users in 100
Uncommon	affects 1 to 10 users in 1,000
Rare	affects 1 to 10 users in 10,000
Very rare	affects less than 1 user in 10,000
Not known	frequency cannot be estimated from the available data.

Serious side effects include:

Rare side effects

- Sudden severe allergic reactions: if you notice any serious sudden signs of allergy or combination of signs such as rash, itching or hives on the skin, swelling of the face, lips, tongue, larynx (voice box), windpipe or other parts of the body, fast heart beat, dizziness and light-headedness, shortness of breath, wheezing or trouble breathing, or any other new symptoms, tell your doctor or nurse immediately.

Not known

- Development of one or more of the following symptoms: swelling, pain or rash around blood or lymph vessels, high level of a specific type of white blood cells (marked eosinophilia), worsening problems with breathing, nasal congestion, heart problems, pain, numbness, tingling in the arms and legs (signs of so-called “Churg-Strauss syndrome or hypereosinophilic syndrome”).
- Low blood platelet count with symptoms such as bleeding or bruising more easily than normal.
- Development of any of the following symptoms, especially if in combination: joint pain with or without swelling or stiffness, rash, fever, swollen lymph nodes, muscle pain, (signs of serum sickness).

If you experience any of these, tell a doctor or nurse straight away.

Other side effects include:

Very common side effects

- fever (in children)

Common side effects

- reactions at the injection site including pain, swelling, itching and redness
- pain in the upper part of the tummy (in children)
- headache (very common in children)

Uncommon side effects

- feeling dizzy, sleepy or tired
- tingling or numbness of the hands or feet
- fainting, low blood pressure while sitting or standing (postural hypotension), flushing
- sore throat, coughing, acute breathing problems
- feeling sick (nausea), diarrhoea, indigestion
- itching, hives, rash, increased sensitivity of the skin to sun
- weight increase
- flu-like symptoms
- swelling arms

Rare side effects

- parasitic infection

Not known

- joint pain, muscle pain and joint swelling
- hair loss

If any of the side effects gets serious, or if you notice any side effects not listed in this leaflet, please tell your doctor or pharmacist.

5. HOW TO STORE XOLAIR

- Keep out of the reach and sight of children.
- Do not use after the expiry date which is stated on the label. The expiry date refers to the last day of that month.
- Store in the original package in order to protect from light.
- Store in a refrigerator (2°C – 8°C). Do not freeze.
- Do not use any pack that is damaged or shows signs of tampering.

6. FURTHER INFORMATION

What Xolair contains

- The active substance is omalizumab. One syringe of 0.5 ml solution contains 75 mg omalizumab. One syringe of 1 ml solution contains 150 mg omalizumab.
- The other ingredients are L-arginine hydrochloride, L-histidine hydrochloride, L-histidine, Polysorbate 20 and water for injections.

What Xolair looks like and contents of the pack

Xolair solution for injection is supplied as a clear to opalescent, slightly yellow to brown solution in a pre-filled syringe, and is available as 75 mg and 150 mg solution for injection.

Xolair 75 mg solution for injection is available in packs containing 1 pre-filled syringe and in multipacks comprising 4 or 10 intermediate packs, each containing 1 pre-filled syringe.

Xolair 150 mg solution for injection is available in packs containing 1 pre-filled syringe and in multipacks comprising 4 or 10 intermediate packs, each containing 1 pre-filled syringe.

Not all pack sizes may be marketed in your country.

Marketing Authorisation Holder

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
United Kingdom

Manufacturer

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nuremberg
GERMANY

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

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България

Novartis Pharma Services Inc.
Тел.: +359 2 489 98 28

Magyarország

Novartis Hungária Kft. Pharma
Tel.: +36 1 457 65 00

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2298 3217

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 111

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +371 67 887 070

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

This leaflet was last approved in

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

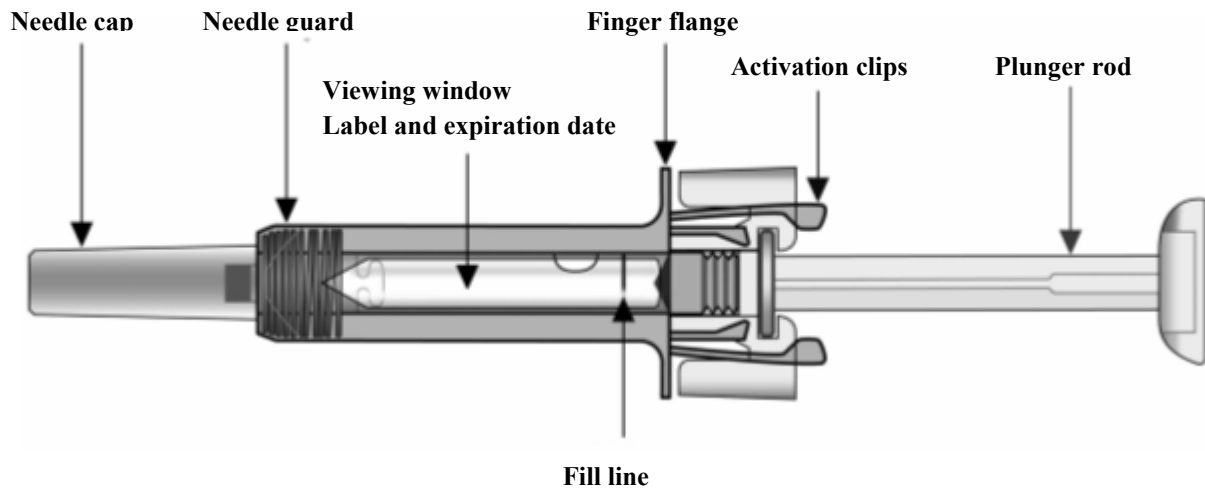
INFORMATION FOR THE HEALTHCARE PROFESSIONAL

The following information is intended for medical or healthcare professionals only:

Before using the syringe, please read the following information carefully.

Each Xolair pack contains a pre-filled syringe individually sealed in a plastic wrapper.

Parts of the pre-filled syringe

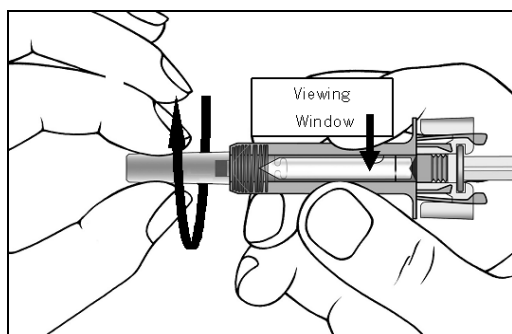


Xolair syringes are intended to be used by a healthcare professional only.

Preparing the syringe for use

Prior to completion of the injection, avoid contact with the device activation clips (see first illustration) to keep from prematurely covering the needle with the needle guard.

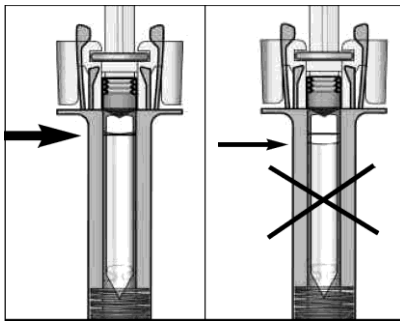
1. Take the box containing the syringe out of the refrigerator and leave it for about 20 minutes so that it reaches room temperature (leave the syringe in the box to protect it from light).
2. If necessary, the syringe can be returned to the refrigerator for use at a later time, but this must not be done more than once. The cumulative time during which the syringe is kept at room temperature must not exceed 4 hours.
3. When you are ready to use the syringe, wash your hands thoroughly with soap and water.
4. Clean the injection site.
5. Remove the plastic tray from the box, peel back the paper cover, and remove the syringe.
6. Inspect the syringe. **DO NOT USE** if it is broken or if the liquid looks cloudy or contains particles. In all these cases, return the entire pack to the pharmacy.
7. Holding the syringe horizontally (as shown below), look into the viewing window to check the dose (75 mg or 150 mg) of medicine and the expiry date printed on the label. Note: Rotate the inner part of the syringe assembly as shown below so that the label can be read in the viewing window.



DO NOT USE if the product has expired or if the dose is incorrect. In both these cases, return the entire pack to the pharmacy.

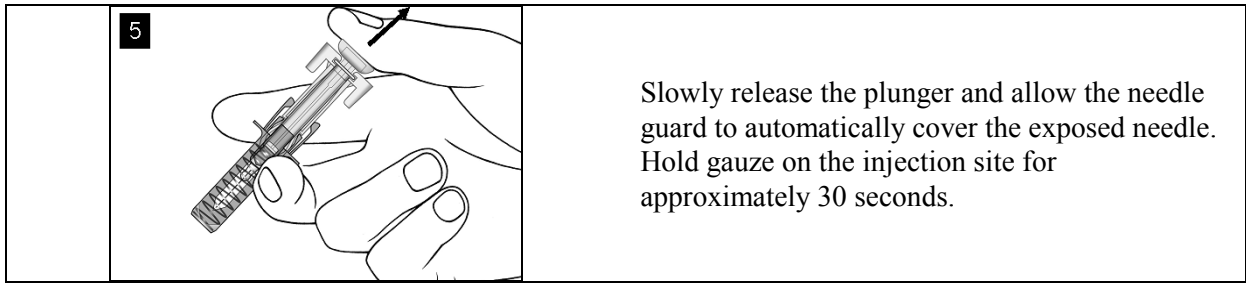
8. Hold the syringe vertically with the plunger uppermost and tap the side of the syringe against your finger to allow the air bubble to rise.

9. Check to see if the liquid level is at or above the minimum fill line. If the liquid is below the fill line, return the entire pack to the pharmacy.



Using the syringe

	<p>Holding the syringe with the needle pointing upwards, carefully pull off the needle cap from the syringe and discard it. Do not touch the exposed needle. Then, gently tap the syringe with your finger until the air bubble rises to the top of the syringe. Slowly push the plunger up to force the air bubble out of the syringe without inadvertently expelling solution.</p>
	<p>Gently pinch the skin at the injection site and insert the needle.</p>
	<p>Holding onto the finger flange, slowly depress the plunger as far as it will go. If any solution leaks from the injection site, insert the needle further.</p>
	<p>Keeping the plunger fully depressed, carefully lift the needle straight out from the injection site.</p>



Disposal instructions

Dispose of the used syringe immediately in a sharps container.

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use Xolair safely and effectively. See full prescribing information for Xolair.

XOLAIR® (omalizumab)

For injection, for subcutaneous use

Initial U.S. Approval: 2003

WARNING: ANAPHYLAXIS

See full prescribing information for complete boxed warning.

Anaphylaxis, presenting as bronchospasm, hypotension, syncope, urticaria, and/or angioedema of the throat or tongue, has been reported to occur after administration of Xolair. Anaphylaxis has occurred after the first dose of Xolair but also has occurred beyond 1 year after beginning treatment. Closely observe patients for an appropriate period of time after Xolair administration and be prepared to manage anaphylaxis that can be life-threatening. Inform patients of the signs and symptoms of anaphylaxis and have them seek immediate medical care should symptoms occur.

RECENT MAJOR CHANGES

Indications and Usage, Pediatric Patients (Age 0 to <12) (1)	01/2010
Use in Specific Populations, Pediatric Use (Age 0 to <12) (8.4)	01/2010
Warnings and Precautions, Fever, Arthralgia, and Rash (5.6)	07/10
Adverse Reactions, Postmarketing Experience (6.2)	07/10

INDICATIONS AND USAGE

Xolair is indicated for:

- Moderate to severe persistent asthma in patients with a positive skin test or in vitro reactivity to a perennial aeroallergen and symptoms that are inadequately controlled with inhaled corticosteroids.

Important Limitations of Use:

- Not indicated for other allergic conditions. (1)
- Not indicated for acute bronchospasm or status asthmaticus. (1, 5.3)
- Not indicated for pediatric patients less than 12 years of age. (1, 8.4)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

For subcutaneous (SC) administration only.

Administer Xolair 150 to 375 mg SC every 2 or 4 weeks. (2.1)

- Determine dose (mg) and dosing frequency by serum total IgE level (IU/mL), measured before the start of treatment, and body weight (kg). See the dose determination charts. (2.1)

- Divide doses of more than 150 mg among more than one injection site to limit injections to not more than 150 mg per site. (2.3)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

- Lyophilized, sterile powder in a single-use 5 mL vial, 150 mg (3)

CONTRAINDICATIONS

- Severe hypersensitivity reaction to Xolair or any ingredient of Xolair. (4, 5.1)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Anaphylaxis—Administer only in a healthcare setting prepared to manage anaphylaxis that can be life-threatening and observe patients for an appropriate period of time after administration. (5.1)
- Malignancy—Malignancies have been observed in clinical studies. (5.2)
- Acute Asthma Symptoms—Do not use for the treatment of acute bronchospasm or status asthmaticus. (5.3)
- Corticosteroid Reductions—Do not abruptly discontinue corticosteroids upon initiation of Xolair therapy. (5.4)
- Fever, Arthralgia, and Rash—Stop Xolair if patients develop signs and symptoms similar to serum sickness. (5.6)
- Eosinophilic Conditions—Be alert to eosinophilia, vasculitic rash, worsening pulmonary symptoms, cardiac complications, and/or neuropathy, especially upon reduction of oral corticosteroids. (5.5)

ADVERSE REACTIONS

In the adult and adolescent patients (≥12 years of age), the most commonly observed adverse reactions in clinical studies (≥1% more frequent in Xolair-treated patients) were arthralgia, pain (general), leg pain, fatigue, dizziness, fracture, arm pain, pruritus, dermatitis, and earache. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Genentech at 1-888-835-2555 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

DRUG INTERACTIONS

- No formal drug interaction studies have been performed. (7)

USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- Pregnancy: No adequate data in humans. Xolair Pregnancy Exposure Registry available (1-866-496-5247). (8.1)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and Medication Guide.

Revised: 07/2010

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

WARNING: ANAPHYLAXIS

1 INDICATIONS AND USAGE

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

- Dosing
- Dosing Adjustments
- Preparation and Administration

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Anaphylaxis
- Malignancy
- Acute Asthma Symptoms
- Corticosteroid Reductions
- Eosinophilic Conditions
- Fever, Arthralgia, and Rash
- Parasitic (Helminth) Infection
- Laboratory Tests

6 ADVERSE REACTIONS

- Clinical Trials Experience
- Postmarketing Experience

7 DRUG INTERACTIONS

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- Pregnancy
- Nursing Mothers
- Pediatric Use
- Geriatric Use

10 OVERDOSAGE

11 DESCRIPTION

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

- Mechanism of Action
- Pharmacodynamics
- Pharmacokinetics

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

- Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
- Animal Toxicology and/or Pharmacology

14 CLINICAL STUDIES

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

- Information for Patients

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

WARNING: ANAPHYLAXIS

Anaphylaxis presenting as bronchospasm, hypotension, syncope, urticaria, and/or angioedema of the throat or tongue, has been reported to occur after administration of Xolair. Anaphylaxis has occurred as early as after the first dose of Xolair, but also has occurred beyond 1 year after beginning regularly administered treatment. Because of the risk of anaphylaxis, observe patients closely for an appropriate period of time after Xolair administration. Health care providers administering Xolair should be prepared to manage anaphylaxis that can be life-threatening. Inform patients of the signs and symptoms of anaphylaxis and instruct them to seek immediate medical care should symptoms occur [see *Warnings and Precautions (5.1)*].

1 INDICATIONS AND USAGE

Xolair (omalizumab) is indicated for adults and adolescents (12 years of age and above) with moderate to severe persistent asthma who have a positive skin test or in vitro reactivity to a perennial aeroallergen and whose symptoms are inadequately controlled with inhaled corticosteroids.

Xolair has been shown to decrease the incidence of asthma exacerbations in these patients.

Important Limitations of Use

- Xolair is not indicated for treatment of other allergic conditions.
- Xolair is not indicated for the relief of acute bronchospasm or status asthmaticus.
- Xolair is not indicated for use in pediatric patients less than 12 years of age.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Dosing

Administer Xolair (omalizumab) 150 to 375 mg by subcutaneous (SC) injection every 2 or 4 weeks. Determine doses (mg) and dosing frequency by serum total IgE level (IU/mL), measured before the start of treatment, and body weight (kg). See the dose determination charts below (Table 1 and Table 2) for appropriate dose assignment.

Periodically reassess the need for continued therapy based upon the patient's disease severity and level of asthma control.

Table 1
Administration Every 4 Weeks
Xolair Doses (milligrams) Administered by Subcutaneous Injection
Every 4 Weeks for Adults and Adolescents 12 Years of Age and Older

Pre-treatment Serum IgE (IU/mL)	Body Weight (kg)			
	30-60	>60-70	>70-90	>90-150
≥30-100	150	150	150	300
>100-200	300	300	300	
>200-300	300			
>300-400	SEE TABLE 2			
>400-500				
>500-600				

Table 2
Administration Every 2 Weeks
Xolair Doses (milligrams) Administered by Subcutaneous Injection
Every 2 Weeks for Adults and Adolescents 12 Years of Age and Older

Pre-treatment Serum IgE (IU/mL)	Body Weight (kg)			
	30-60	>60-70	>70-90	>90-150
≥30-100				
>100-200	SEE TABLE 1			225
>200-300		225	225	300
>300-400	225	225	300	
>400-500	300	300	375	
>500-600	300	375	DO NOT DOSE	
>600-700	375			

2.2 Dosing Adjustments

Adjust doses for significant changes in body weight (see Table 1 and Table 2).

Total IgE levels are elevated during treatment and remain elevated for up to one year after the discontinuation of treatment. Therefore, re-testing of IgE levels during Xolair treatment cannot be used as a guide for dose determination.

- Interruptions lasting less than one year: Dose based on serum IgE levels obtained at the initial dose determination.
- Interruptions lasting one year or more: Re-test total serum IgE levels for dose determination.

2.3 Preparation and Administration

Prepare Xolair for subcutaneous injection using Sterile Water for Injection (SWFI), USP, ONLY. Each vial of Xolair is for single use only and contains no preservatives.

Reconstitution

The lyophilized product takes 15-20 minutes to dissolve. The fully reconstituted product will appear clear or slightly opalescent and it is acceptable if there are a few small bubbles or foam around the edge of the vial. The reconstituted product is somewhat viscous; in order to obtain the full 1.2 mL dose, ALL OF THE PRODUCT MUST BE WITHDRAWN from the vial before expelling any air or excess solution from the syringe.

Use the solution within 8 hours following reconstitution when stored in the vial at 2-8°C (36-46°F), or within 4 hours of reconstitution when stored at room temperature. Reconstituted Xolair vials should be protected from sunlight.

Preparation

STEP 1: Draw 1.4 mL of SWFI, USP into a 3 mL syringe equipped with a 1-inch, 18-gauge needle.

STEP 2: Place the vial upright on a flat surface and using standard aseptic technique, insert the needle and inject the SWFI, USP directly onto the product.

STEP 3: Keeping the vial upright, gently swirl the upright vial for approximately 1 minute to evenly wet the powder. Do not shake.

STEP 4: After completing STEP 3, gently swirl the vial for 5-10 seconds approximately every 5 minutes in order to dissolve any remaining solids. There should be no visible gel-like particles in the solution. Do not use if foreign particles are present.

Note: If it takes longer than 20 minutes to dissolve completely, repeat STEP 4 until there are no visible gel-like particles in the solution. Do not use if the contents of the vial do not dissolve completely by 40 minutes.

STEP 5: Invert the vial for 15 seconds in order to allow the solution to drain toward the stopper. Using a new 3 mL syringe equipped with a 1-inch, 18-gauge needle, insert the needle into the inverted vial. Position the needle tip at the very bottom of the solution in the vial stopper when drawing the solution into the syringe. Before removing the needle from the vial, pull the plunger all the way back to the end of the syringe barrel in order to remove all of the solution from the inverted vial.

STEP 6: Replace the 18-gauge needle with a 25-gauge needle for subcutaneous injection.

STEP 7: Expel air, large bubbles, and any excess solution in order to obtain the required 1.2 mL dose. A thin layer of small bubbles may remain at the top of the solution in the syringe.

Administration

Administer Xolair by subcutaneous injection. The injection may take 5-10 seconds to administer because the solution is slightly viscous. Each vial delivers 1.2 mL (150 mg) of Xolair. Do not administer more than 150 mg per injection site. Divide doses of more than 150 mg among two or more injection sites (Table 3).

Table 3
Number of Injections and Total Injection Volumes

Xolair Dose (mg)	Number of Injections	Total Volume Injected (mL)
150	1	1.2
225	2	1.8
300	2	2.4
375	3	3.0

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

150 mg of omalizumab as lyophilized, sterile powder in a single-use 5 mL vial.

4 CONTRAINDICATIONS

The use of Xolair is contraindicated in the following:

Severe hypersensitivity reaction to Xolair or any ingredient of Xolair [see *Warnings and Precautions (5.1)*].

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Anaphylaxis

Anaphylaxis has been reported to occur after administration of Xolair in premarketing clinical trials and in postmarketing spontaneous reports. Signs and symptoms in these reported cases have included bronchospasm, hypotension, syncope, urticaria, and/or angioedema of the throat or tongue. Some of these events have been life-threatening. In premarketing clinical trials the frequency of anaphylaxis attributed to Xolair use was estimated to be 0.1%. In postmarketing spontaneous reports, the frequency of anaphylaxis attributed to Xolair use was estimated to be at least 0.2% of patients based on an estimated exposure of about 57,300 patients from June 2003 through December 2006. Anaphylaxis has occurred as early as after the first dose of Xolair, but also has occurred beyond one year after beginning regularly scheduled treatment.

Administer Xolair only in a healthcare setting by healthcare providers prepared to manage anaphylaxis that can be life-threatening. Observe patients closely for an appropriate period of time after administration of Xolair, taking into account the time to onset of anaphylaxis seen in premarketing clinical trials and postmarketing spontaneous reports [see *Adverse Reactions (6)*]. Inform patients of the signs and symptoms of anaphylaxis, and instruct them to seek immediate medical care should signs or symptoms occur.

Discontinue Xolair in patients who experience a severe hypersensitivity reaction [see *Contraindications (4)*].

5.2 Malignancy

Malignant neoplasms were observed in 20 of 4127 (0.5%) Xolair-treated patients compared with 5 of 2236 (0.2%) control patients in clinical studies of adults and adolescents (≥ 12 years of age) with asthma and other allergic disorders. The observed malignancies in Xolair-treated patients were a variety of types, with breast, non-melanoma skin, prostate, melanoma, and parotid occurring more than once, and five other types occurring once each. The majority of patients were observed for less than 1 year. The impact of longer exposure to Xolair or use in patients at higher risk for malignancy (e.g., elderly, current smokers) is not known [see *Adverse Reactions* (6)].

5.3 Acute Asthma Symptoms

Xolair has not been shown to alleviate asthma exacerbations acutely. Do not use Xolair to treat acute bronchospasm or status asthmaticus.

5.4 Corticosteroid Reduction

Do not discontinue systemic or inhaled corticosteroids abruptly upon initiation of Xolair therapy. Decrease corticosteroids gradually under the direct supervision of a physician.

5.5 Eosinophilic Conditions

In rare cases, patients with asthma on therapy with Xolair may present with serious systemic eosinophilia sometimes presenting with clinical features of vasculitis consistent with Churg-Strauss syndrome, a condition which is often treated with systemic corticosteroid therapy. These events usually, but not always, have been associated with the reduction of oral corticosteroid therapy. Physicians should be alert to eosinophilia, vasculitic rash, worsening pulmonary symptoms, cardiac complications, and/or neuropathy presenting in their patients. A causal association between Xolair and these underlying conditions has not been established.

5.6 Fever, Arthralgia, and Rash

In post-approval use, some patients have experienced a constellation of signs and symptoms including arthritis/arthralgia, rash (urticaria or other forms), fever and lymphadenopathy with an onset 1 to 5 days after the first or subsequent injections of Xolair. These signs and symptoms have recurred after additional doses in some patients. Although circulating immune complexes or a skin biopsy consistent with a Type III reaction were not seen with these cases, these signs and symptoms are similar to those seen in patients with serum sickness. Physicians should stop Xolair if a patient develops this constellation of signs and symptoms [see *Adverse Reactions*, *Postmarketing Experience* (6.2)].

5.7 Parasitic (Helminth) Infection

Monitor patients at high risk of geohelminth infection while on Xolair therapy. Insufficient data are available to determine the length of monitoring required for geohelminth infections after stopping Xolair treatment.

In a one-year clinical trial conducted in Brazil in patients at high risk for geohelminth infections (roundworm, hookworm, whipworm, threadworm), 53% (36/68) of Xolair-treated patients experienced an infection, as diagnosed by standard stool examination, compared to 42% (29/69) of placebo controls. The point estimate of the odds ratio for infection was 1.96, with a 95% confidence interval (0.88, 4.36) indicating that in this study a patient who had an infection was anywhere from 0.88 to 4.36 times as likely to have received Xolair than a patient who did not have an infection. Response to appropriate anti-geohelminth treatment of infection as measured by stool egg counts was not different between treatment groups.

5.8 Laboratory Tests

Serum total IgE levels increase following administration of Xolair due to formation of Xolair:IgE complexes [see *Clinical Pharmacology* (12.2)]. Elevated serum total IgE levels may persist for up to 1 year following discontinuation of Xolair. Do not use serum total IgE levels obtained less than 1 year following discontinuation to reassess the dosing regimen because these levels may not reflect steady state free IgE levels.

6 ADVERSE REACTIONS

Use of Xolair has been associated with:

- Anaphylaxis [see *Boxed Warning and Warnings and Precautions* (5.1)]
- Malignancies [see *Warnings and Precautions* (5.2)]

Anaphylaxis was reported in 3 of 3507 (0.1%) patients in clinical trials. Anaphylaxis occurred with the first dose of Xolair in two patients and with the fourth dose in one patient. The time to onset of anaphylaxis was 90 minutes after administration in two patients and 2 hours after administration in one patient. In clinical trials the observed incidence of malignancy among Xolair-treated patients (0.5%) was numerically higher than among patients in control groups (0.2%).

6.1 Clinical Trials Experience

Adult and Adolescent Patients 12 Years of Age and Older

The data described below reflect Xolair exposure for 2076 adult and adolescent patients ages 12 and older, including 1687 patients exposed for six months and 555 exposed for one year or more, in either placebo-controlled or other controlled asthma studies. The mean age of patients receiving Xolair was 42 years, with 134 patients 65 years of age or older; 60% were women, and 85% Caucasian. Patients received Xolair 150 to 375 mg every 2 or 4 weeks or, for patients assigned to control groups, standard therapy with or without a placebo. Because clinical studies are

conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical studies of one drug cannot be directly compared with rates in the clinical studies of another drug and may not reflect the rates observed in medical practice.

The adverse events most frequently resulting in clinical intervention (e.g., discontinuation of Xolair, or the need for concomitant medication to treat an adverse event) were injection site reaction (45%), viral infections (23%), upper respiratory tract infection (20%), sinusitis (16%), headache (15%), and pharyngitis (11%). These events were observed at similar rates in Xolair-treated patients and control patients.

Table 4 shows adverse reactions from four placebo-controlled asthma studies that occurred $\geq 1\%$ and more frequently in patients receiving Xolair than in those receiving placebo. Adverse events were classified using preferred terms from the International Medical Nomenclature (IMN) dictionary. Injection site reactions were recorded separately from the reporting of other adverse events and are described following Table 4.

Table 4
Adverse Reactions $\geq 1\%$ More Frequent in
Xolair-Treated Adult or Adolescent Patients 12 Years of Age and Older
Four placebo-controlled asthma studies

Adverse reaction	Xolair n=738 (%)	Placebo n=717 (%)
Body as a whole		
Pain	7	5
Fatigue	3	2
Musculoskeletal system		
Arthralgia	8	6
Fracture	2	1
Leg pain	4	2
Arm pain	2	1
Nervous system		
Dizziness	3	2
Skin and appendages		
Pruritus	2	1
Dermatitis	2	1
Special senses		
Earache	2	1

There were no differences in the incidence of adverse reactions based on age (among patients under 65), gender or race.

Injection Site Reactions

Injection site reactions of any severity occurred at a rate of 45% in Xolair-treated patients compared with 43% in placebo-treated patients. The types of injection site reactions included: bruising, redness, warmth, burning, stinging, itching, hive formation, pain, indurations, mass, and inflammation.

Severe injection site reactions occurred more frequently in Xolair-treated patients compared with patients in the placebo group (12% versus 9%).

The majority of injection site reactions occurred within 1 hour-post injection, lasted less than 8 days, and generally decreased in frequency at subsequent dosing visits.

Immunogenicity

Antibodies to Xolair were detected in approximately 1/1723 (<0.1%) of patients treated with Xolair. The data reflect the percentage of patients whose test results were considered positive for antibodies to Xolair in an ELISA assay and are highly dependent on the sensitivity and specificity of the assay. Additionally, the observed incidence of antibody positivity in the assay may be influenced by several factors including sample handling, timing of sample collection, concomitant medications, and underlying disease. Therefore, comparison of the incidence of antibodies to Xolair with the incidence of antibodies to other products may be misleading.

6.2 Postmarketing Experience

The following adverse reactions have been identified during postapproval use of Xolair in adult and adolescent patients 12 years of age and older. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure.

Anaphylaxis: Based on spontaneous reports and an estimated exposure of about 57,300 patients from June 2003 through December 2006, the frequency of anaphylaxis attributed to Xolair use was estimated to be at least 0.2% of patients. Diagnostic criteria of anaphylaxis were skin or mucosal tissue involvement, and, either airway compromise, and/or reduced blood pressure with or without associated symptoms, and a temporal relationship to Xolair administration with no other identifiable cause. Signs and symptoms in these reported cases included bronchospasm, hypotension, syncope, urticaria, angioedema of the throat or tongue, dyspnea, cough, chest tightness, and/or cutaneous angioedema. Pulmonary involvement was reported in 89% of the cases. Hypotension or syncope was reported in 14% of cases. Fifteen percent of the reported cases resulted in hospitalization. A previous history of anaphylaxis unrelated to Xolair was reported in 24% of the cases.

Of the reported cases of anaphylaxis attributed to Xolair, 39% occurred with the first dose, 19% occurred with the second dose, 10% occurred with the third dose, and the rest after subsequent doses. One case occurred after 39 doses (after 19

months of continuous therapy, anaphylaxis occurred when treatment was restarted following a 3 month gap). The time to onset of anaphylaxis in these cases was up to 30 minutes in 35%, greater than 30 and up to 60 minutes in 16%, greater than 60 and up to 90 minutes in 2%, greater than 90 and up to 120 minutes in 6%, greater than 2 hours and up to 6 hours in 5%, greater than 6 hours and up to 12 hours in 14%, greater than 12 hours and up to 24 hours in 8%, and greater than 24 hours and up to 4 days in 5%. In 9% of cases the times to onset were unknown.

Twenty-three patients who experienced anaphylaxis were rechallenged with Xolair and 18 patients had a recurrence of similar symptoms of anaphylaxis. In addition, anaphylaxis occurred upon rechallenge with Xolair in 4 patients who previously experienced urticaria only.

Eosinophilic Conditions: Eosinophilic conditions have been reported [see *Warnings and Precautions (5.5)*].

Fever, Arthralgia, and Rash: A constellation of signs and symptoms including arthritis/arthralgia, rash (urticaria or other forms), fever and lymphadenopathy similar to serum sickness have been reported in postapproval use of Xolair [see *Warnings and Precautions (5.6)*].

Hematologic: Severe thrombocytopenia has been reported.

Skin: Hair loss has been reported.

7 DRUG INTERACTIONS

No formal drug interaction studies have been performed with Xolair. The concomitant use of Xolair and allergen immunotherapy has not been evaluated.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Teratogenic Effects: Pregnancy Category B

There are no adequate and well-controlled studies of Xolair in pregnant women. Reproduction studies have been performed in Cynomolgus monkeys at subcutaneous doses up to 10 times the maximum recommended human dose on a mg/kg basis and have revealed no evidence of impaired fertility or harm to the fetus due to Xolair. Because animal reproduction studies are not always predictive of human response, administer Xolair during pregnancy only if clearly needed [see *Nonclinical Toxicology (13.2)*].

Pregnancy Exposure Registry

To monitor outcomes of pregnant women exposed to Xolair, including women who are exposed to at least one dose of Xolair within 8 weeks prior to conception or any time during pregnancy, a pregnancy exposure registry has been established. Encourage patients to call 1-866-4XOLAIR (1-866-496-5247) to enroll in the Xolair Pregnancy Exposure Registry. Call this number to obtain further information about this registry.

8.3 Nursing Mothers

There are no data from controlled clinical trials on the use of Xolair by nursing mothers. It is not known whether Xolair is excreted in human breast milk. However, IgG is excreted in human breast milk and therefore it is expected that Xolair will be excreted in human breast milk. The potential for Xolair absorption or harm to the infant is unknown; therefore caution should be exercised when Xolair is administered to a nursing woman.

The excretion of omalizumab in milk was evaluated in female Cynomolgus monkeys at a subcutaneous dose approximately 10 times the maximum recommended human dose on a mg/kg basis. Neonatal plasma levels of omalizumab after in utero exposure and 28 days of nursing were between 11% and 94% of the maternal plasma level. Milk levels of omalizumab were 1.5% of maternal blood concentration [see *Nonclinical Toxicology (13.2)*].

8.4 Pediatric Use

Safety and effectiveness of Xolair were evaluated in 2 studies in 926 (Xolair 624; placebo 302) asthma patients 6 to <12 years of age. One study was a pivotal study of similar design and conduct to that of adult and adolescent studies 1 and 2 [see *Clinical Trials (14)*]. The other study was primarily a safety study and included evaluation of efficacy as a secondary outcome. In the pivotal study, Xolair-treated patients had a statistically significant reduction in the rate of exacerbations (exacerbation was defined as worsening of asthma that required treatment with systemic corticosteroids or a doubling of the baseline ICS dose), but other efficacy variables such as nocturnal symptom scores, beta-agonist use, and measures of airflow (FEV₁) were not significantly different in Xolair-treated patients compared to placebo. Considering the risk of anaphylaxis and malignancy seen in Xolair-treated patients ≥12 years old and the modest efficacy of Xolair in the pivotal pediatric study, the risk-benefit assessment does not support the use of Xolair in patients 6 to <12 years of age. Although patients treated with Xolair in these two studies did not develop anaphylaxis or malignancy, the studies are not adequate to address these concerns because patients with a history of anaphylaxis or malignancy were excluded, and the duration of exposure and sample size were not large enough to exclude these risks in patients 6 to <12 years of age. Furthermore, there is no reason to expect that younger pediatric patients would not be at risk of anaphylaxis and malignancy seen in adult and adolescent patients with Xolair [see *Warnings and Precautions (5.1) (5.2); and Adverse Reactions (6)*].

Studies in patients 0-5 years of age were not required because of the safety concerns of anaphylaxis and malignancy associated with the use of Xolair in adults and adolescents.

8.5 Geriatric Use

In clinical trials 134 patients 65 years of age or older were treated with Xolair. Although there were no apparent age-related differences observed in these studies, the number of patients aged 65 and over is not sufficient to determine whether they respond differently from younger patients.

10 OVERDOSAGE

The maximum tolerated dose of Xolair has not been determined. Single intravenous doses of up to 4000 mg have been administered to patients without evidence of dose limiting toxicities. The highest cumulative dose administered to patients was 44,000 mg over a 20 week period, which was not associated with toxicities.

11 DESCRIPTION

Xolair (omalizumab) is a recombinant DNA-derived humanized IgG1 κ monoclonal antibody that selectively binds to human immunoglobulin E (IgE). The antibody has a molecular weight of approximately 149 kilodaltons. Xolair is produced by a Chinese hamster ovary cell suspension culture in a nutrient medium containing the antibiotic gentamicin. Gentamicin is not detectable in the final product.

Xolair is a sterile, white, preservative free, lyophilized powder contained in a single use vial that is reconstituted with Sterile Water for Injection (SWFI), USP, and administered as a subcutaneous (SC) injection. Each 202.5 mg vial of omalizumab also contains L-histidine (1.8 mg), L-histidine hydrochloride monohydrate (2.8 mg), polysorbate 20 (0.5 mg) and sucrose (145.5 mg) and is designed to deliver 150 mg of omalizumab in 1.2 mL after reconstitution with 1.4 mL SWFI, USP.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Omalizumab inhibits the binding of IgE to the high-affinity IgE receptor (Fc ϵ RI) on the surface of mast cells and basophils. Reduction in surface-bound IgE on Fc ϵ RI-bearing cells limits the degree of release of mediators of the allergic response. Treatment with Xolair also reduces the number of Fc ϵ RI receptors on basophils in atopic patients.

12.2 Pharmacodynamics

In clinical studies, serum free IgE levels were reduced in a dose dependent manner within 1 hour following the first dose and maintained between doses. Mean serum free IgE decrease was greater than 96% using recommended doses. Serum total IgE levels (i.e., bound and unbound) increased after the first dose due to the formation of omalizumab:IgE complexes, which have a slower elimination rate compared with free IgE. At 16 weeks after the first dose, average serum total IgE levels were five-fold higher compared with pre-treatment when using standard assays. After discontinuation of Xolair dosing, the Xolair-induced increase in total IgE and decrease in free IgE were reversible, with no observed rebound in IgE levels after drug washout. Total IgE levels did not return to pre-treatment levels for up to one year after discontinuation of Xolair.

12.3 Pharmacokinetics

After SC administration, omalizumab is absorbed with an average absolute bioavailability of 62%. Following a single SC dose in adult and adolescent patients with asthma, omalizumab was absorbed slowly, reaching peak serum concentrations after an average of 7-8 days. The pharmacokinetics of omalizumab are linear at doses greater than 0.5 mg/kg. Following multiple doses of Xolair, areas under the serum concentration-time curve from Day 0 to Day 14 at steady state were up to 6-fold of those after the first dose.

In vitro, omalizumab forms complexes of limited size with IgE. Precipitating complexes and complexes larger than 1 million daltons in molecular weight are not observed in vitro or in vivo. Tissue distribution studies in Cynomolgus monkeys showed no specific uptake of ¹²⁵I-omalizumab by any organ or tissue. The apparent volume of distribution in patients following SC administration was 78 ± 32 mL/kg.

Clearance of omalizumab involves IgG clearance processes as well as clearance via specific binding and complex formation with its target ligand, IgE. Liver elimination of IgG includes degradation in the liver reticuloendothelial system (RES) and endothelial cells. Intact IgG is also excreted in bile. In studies with mice and monkeys, omalizumab:IgE complexes were eliminated by interactions with Fc γ receptors within the RES at rates that were generally faster than IgG clearance. In asthma patients omalizumab serum elimination half-life averaged 26 days, with apparent clearance averaging 2.4 ± 1.1 mL/kg/day. In addition, doubling body weight approximately doubled apparent clearance.

Special Populations

The population pharmacokinetics of omalizumab were analyzed to evaluate the effects of demographic characteristics. Analyses of these data suggest that no dose adjustments are necessary for age (12-76 years), race, ethnicity, or gender.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

No long-term studies have been performed in animals to evaluate the carcinogenic potential of Xolair.

No evidence of mutagenic activity was observed in Ames tests using six different strains of bacteria with and without metabolic activation at omalizumab concentrations up to 5000 µg/mL.

There were no effects on fertility and reproductive performance in male and female Cynomolgus monkeys that received Xolair at subcutaneous doses up to 75 mg/kg/week (approximately 5 times the maximum recommended human dose on an AUC basis).

13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

Reproductive Toxicology Studies:

Reproductive studies have been performed in Cynomolgus monkeys at subcutaneous doses up to 75 mg/kg (approximately 10 times the maximum recommended human dose on a mg/kg basis) and have revealed no evidence of maternal toxicity, embryotoxicity, or teratogenicity when administered throughout organogenesis and did not elicit adverse effects on fetal or neonatal growth when administered throughout late gestation, delivery and nursing. IgG molecules are known to cross the placental barrier [see Use in Specific Populations (8.1)].

Lactation Studies:

The excretion of omalizumab in milk was evaluated in female Cynomolgus monkeys receiving a subcutaneous dose of 75 mg/kg/week (approximately 10 times the maximum recommended human dose on a mg/kg basis). Neonatal plasma levels of omalizumab after in utero exposure and 28 days of nursing were between 11% and 94% of the maternal plasma level. Milk levels of Xolair were 1.5% of maternal blood concentration [see Use in Specific Populations (8.3)].

14 CLINICAL STUDIES

Adult and Adolescent Patients 12 Years of Age and Older

The safety and efficacy of Xolair were evaluated in three randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trials.

The trials enrolled patients 12 to 76 years old, with moderate to severe persistent (NHLBI criteria) asthma for at least one year, and a positive skin test reaction to a perennial aeroallergen. In all trials, Xolair dosing was based on body weight and baseline serum total IgE concentration. All patients were required to have a baseline IgE between 30 and 700 IU/mL and body weight not more than 150 kg. Patients were treated according to a dosing table to administer at least 0.016 mg/kg/IU (IgE/mL) of Xolair or a matching volume of placebo over each 4-week period. The maximum Xolair dose per 4 weeks was 750 mg.

In all three studies an exacerbation was defined as a worsening of asthma that required treatment with systemic corticosteroids or a doubling of the baseline ICS dose. Most exacerbations were managed in the out-patient setting and the majority were treated with systemic steroids. Hospitalization rates were not significantly different between Xolair and placebo-treated patients; however, the overall hospitalization rate was small. Among those patients who experienced an exacerbation, the distribution of exacerbation severity was similar between treatment groups.

Studies 1 and 2

At screening, patients in Studies 1 and 2 had a forced expiratory volume in one second (FEV₁) between 40% and 80% predicted. All patients had a FEV₁ improvement of at least 12% following beta₂-agonist administration. All patients were symptomatic and were being treated with inhaled corticosteroids (ICS) and short acting beta₂-agonists. Patients receiving other concomitant controller medications were excluded, and initiation of additional controller medications while on study was prohibited. Patients currently smoking were excluded.

Each study was comprised of a run-in period to achieve a stable conversion to a common ICS (beclomethasone dipropionate), followed by randomization to Xolair or placebo. Patients received Xolair for 16 weeks with an unchanged corticosteroid dose unless an acute exacerbation necessitated an increase. Patients then entered an ICS reduction phase of 12 weeks during which ICS dose reduction was attempted in a step-wise manner.

The distribution of the number of asthma exacerbations per patient in each group during a study was analyzed separately for the stable steroid and steroid-reduction periods.

In both Studies 1 and 2 the number of exacerbations per patient was reduced in patients treated with Xolair compared with placebo (Table 5).

Measures of airflow (FEV₁) and asthma symptoms were also evaluated in these studies. The clinical relevance of the treatment-associated differences is unknown. Results from the stable steroid phase Study 1 are shown in Table 6. Results from the stable steroid phase of Study 2 and the steroid reduction phases of both Studies 1 and 2 were similar to those presented in Table 6.

Table 5
Frequency of Asthma Exacerbations per Patient by Phase in Studies 1 and 2

Exacerbations per patient	Stable Steroid Phase (16 wks)			
	Study 1		Study 2	
	Xolair N=268 (%)	Placebo N=257 (%)	Xolair N=274 (%)	Placebo N=272 (%)
0	85.8	76.7	87.6	69.9
1	11.9	16.7	11.3	25.0
≥2	2.2	6.6	1.1	5.1
p-Value	0.005		<0.001	
Mean number exacerbations/patient	0.2	0.3	0.1	0.4
Exacerbations per patient	Steroid Reduction Phase (12 wks)			
	Study 1		Study 2	
	Xolair N=268 (%)	Placebo N=257 (%)	Xolair N=274 (%)	Placebo N=272 (%)
0	78.7	67.7	83.9	70.2
1	19.0	28.4	14.2	26.1
≥2	2.2	3.9	1.8	3.7
p-Value	0.004		<0.001	
Mean number exacerbations/patient	0.2	0.4	0.2	0.3

Table 6
Asthma Symptoms and Pulmonary Function During Stable Steroid Phase of Study 1

Endpoint	Xolair N=268 ^a		Placebo N=257 ^a	
	Mean Baseline	Median Change (Baseline to Wk 16)	Mean Baseline	Median Change (Baseline to Wk 16)
Total asthma symptom score	4.3	-1.5 ^b	4.2	-1.1 ^b
Nocturnal asthma score	1.2	-0.4 ^b	1.1	-0.2 ^b
Daytime asthma score	2.3	-0.9 ^b	2.3	-0.6 ^b
FEV ₁ % predicted	68	3 ^b	68	0 ^b

Asthma symptom scale: total score from 0 (least) to 9 (most); nocturnal and daytime scores from 0 (least) to 4 (most symptoms).

^a Number of patients available for analysis ranges 255-258 in the Xolair group and 238-239 in the placebo group.

^b Comparison of Xolair versus placebo (p<0.05).

Study 3

In Study 3, there was no restriction on screening FEV₁, and unlike Studies 1 and 2, long-acting beta₂-agonists were allowed. Patients were receiving at least 1000 µg/day fluticasone propionate and a subset was also receiving oral corticosteroids. Patients receiving other concomitant controller medications were excluded, and initiation of additional controller medications while on study was prohibited. Patients currently smoking were excluded.

The study was comprised of a run-in period to achieve a stable conversion to a common ICS (fluticasone propionate), followed by randomization to Xolair or placebo. Patients were stratified by use of ICS-only or ICS with concomitant use of oral steroids. Patients received Xolair for 16 weeks with an unchanged corticosteroid dose unless an acute exacerbation necessitated an increase. Patients then entered an ICS reduction phase of 16 weeks during which ICS or oral steroid dose reduction was attempted in a step-wise manner.

The number of exacerbations in patients treated with Xolair was similar to that in placebo-treated patients (Table 7). The absence of an observed treatment effect may be related to differences in the patient population compared with Studies 1 and 2, study sample size, or other factors.

Table 7
Percentage of Patients with Asthma Exacerbations by Subgroup and Phase in Study 3

% Patients with ≥1 exacerbations	Stable Steroid Phase (16 wks)			
	Inhaled Only		Oral + Inhaled	
	Xolair N=126	Placebo N=120	Xolair N=50	Placebo N=45
	15.9	15.0	32.0	22.2
Difference (95% CI)	0.9 (-9.7, 13.7)		9.8 (-10.5, 31.4)	

(continued)

Table 7
Percentage of Patients with Asthma Exacerbations by Subgroup and Phase in Study 3

	Steroid Reduction Phase (16 wks)			
	Inhaled Only		Oral + Inhaled	
	Xolair N=126	Placebo N=120	Xolair N=50	Placebo N=45
% Patients with ≥1 exacerbations	22.2	26.7	42.0	42.2
Difference (95% CI)	-4.4 (-17.6, 7.4)		-0.2 (-22.4, 20.1)	

In all three of the studies, a reduction of asthma exacerbations was not observed in the Xolair-treated patients who had FEV₁ >80% at the time of randomization. Reductions in exacerbations were not seen in patients who required oral steroids as maintenance therapy.

Pediatric Patients 6 to <12 Years of Age

Clinical studies with Xolair in pediatric patients 6 to 11 years of age have been conducted [see Use in Specific Populations (8.4)].

Pediatric Patients <6 Years of Age

Clinical studies have with Xolair in pediatric patients less than 6 years of age have not been conducted [see Use in Specific Populations (8.4)].

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

Xolair (omalizumab) is supplied as a lyophilized, sterile powder in a single-use, 5 mL vial without preservatives. Each vial delivers 150 mg of Xolair upon reconstitution with 1.4 mL SWFI, USP. Each carton contains one single-use vial of Xolair® (omalizumab) NDC 50242-040-62.

Xolair should be shipped at controlled ambient temperature (≤30°C [≤86°F]). Store Xolair under refrigerated conditions 2-8°C (36-46°F). Do not use beyond the expiration date stamped on carton.

Use the solution for subcutaneous administration within 8 hours following reconstitution when stored in the vial at 2-8°C (36-46°F), or within 4 hours of reconstitution when stored at room temperature.

Reconstituted Xolair vials should be protected from direct sunlight.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

[See Medication Guide]

17.1 Information for Patients

Provide and instruct patients to read the accompanying Medication Guide before starting treatment and before each subsequent treatment. The complete text of the Medication Guide is reprinted at the end of this document.

Inform patients of the risk of life-threatening anaphylaxis with Xolair including the following points [see Warnings and Precautions (5.1)]:

- There have been reports of anaphylaxis up to 4 days after administration of Xolair
- Xolair should only be administered in a healthcare setting by healthcare providers
- Patients should be closely observed following administration
- Patients should be informed of the signs and symptoms of anaphylaxis
- Patients should be instructed to seek immediate medical care should such signs or symptoms occur

Instruct patients receiving Xolair not to decrease the dose of, or stop taking any other asthma medications unless otherwise instructed by their physician. Inform patients that they may not see immediate improvement in their asthma after beginning Xolair therapy.

Pregnancy Exposure Registry

Encourage pregnant women exposed to Xolair to enroll in the Xolair Pregnancy Exposure Registry [1-866-4XOLAIR (1-866-496-5247)] (8.1).

MEDICATION GUIDE
XOLAIR®
(omalizumab)

***IMPORTANT: XOLAIR SHOULD ALWAYS BE INJECTED
IN YOUR DOCTOR'S OFFICE.***

WHAT IS THE MOST IMPORTANT INFORMATION I SHOULD KNOW ABOUT XOLAIR?

A severe allergic reaction called anaphylaxis has happened in some patients after they received Xolair. Anaphylaxis is a life-threatening condition and can lead to death so get emergency medical treatment right away if symptoms occur.

Signs and Symptoms of anaphylaxis include:

- wheezing, shortness of breath, cough, chest tightness, or trouble breathing
- low blood pressure, dizziness, fainting, rapid or weak heartbeat, anxiety, or feeling of “impending doom”
- flushing, itching, hives, or feeling warm
- swelling of the throat or tongue, throat tightness, hoarse voice, or trouble swallowing

Get emergency medical treatment right away if you have signs or symptoms of anaphylaxis after receiving Xolair.

Anaphylaxis from Xolair can happen:

- right after receiving a Xolair injection or hours later
- after any Xolair injection. Anaphylaxis has occurred after the first Xolair injection or after many Xolair injections

Your healthcare provider should watch you for some time in the office for signs or symptoms of anaphylaxis after injecting Xolair. If you have signs or symptoms of anaphylaxis, tell your healthcare provider right away.

Your healthcare provider should instruct you about getting emergency medical treatment and further medical care if you have signs or symptoms of anaphylaxis after leaving the doctor's office.

WHAT IS XOLAIR?

Xolair is an injectable medicine for patients 12 years of age and older with moderate to severe persistent allergic asthma whose asthma symptoms are not controlled by asthma medicines called inhaled corticosteroids. A skin or blood test is done to see if you have allergic asthma.

WHAT ELSE SHOULD I KNOW ABOUT XOLAIR?

- You should not receive Xolair if you have ever had an allergic reaction to a Xolair injection.
- Do not change or stop taking any of your other asthma medicines unless your healthcare provider tells you to do so.
- There are other possible side effects with Xolair. Talk to your doctor for more information. You can also go to www.xolair.com or call 1-866-4XOLAIR (1-866-496-5247).
- **You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.**

This Medication Guide has been approved by the U.S. Food and Drug Administration.

Manufactured by: **Genentech, Inc.** 7390209/XOL-400050
A Member of the Roche Group LX1331
1 DNA Way 4855302
South San Francisco, CA 94080-4990 **Initial US Approval: June 2003**
Revision Date: July 2010

Jointly marketed by: **Genentech USA, Inc.** Xolair® is a registered trademark of
A Member of the Roche Group Novartis AG Corporation.
1 DNA Way ©2010 Genentech USA, Inc.
South San Francisco, CA 94080-4990

Novartis Pharmaceuticals Corporation
One Health Plaza
East Hanover, NJ 07936-1080

©Novartis

ゾレア皮下注用 75 mg
ゾレア皮下注用 150 mg

**1.7 同種同効品一覧表
(気管支喘息)**

CTD 1.7 同種同効品一覧表

ゾレア皮下注用 75 mg 及び 150 mg は、オマリズマブ（遺伝子組換え）を有効成分とする凍結乾燥注射剤である。

オマリズマブは、ヒト化マウス抗ヒト IgE モノクローナル抗体であり、IgE の Cε3 部位に結合することで、IgE とその高親和性受容体（FcεRI）との結合を競合的に阻害し、血清中遊離 IgE 濃度を減少させる。IgE の肥満細胞、好塩基球などの炎症細胞への結合が阻害されるため、これら炎症細胞の活性化が抑制され、アレルギー反応が抑制される。このように、オマリズマブはアレルギー性気管支喘息の病態の根幹に位置する IgE を直接のターゲットとする唯一の薬剤であるため、本剤の同種同効薬は存在しない。

1.8.1 添付文書（案）

（注）最新の添付文書を参照する

日本標準商品分類番号	87229
------------	-------

貯法：
凍結を避け、2～8℃に保存

使用期限：
包装に表示の使用期限内に
使用すること

気管支喘息治療剤
(ヒト化抗ヒトIgEモノクローナル抗体製剤)
生物由来製品、劇薬、処方せん医薬品
(注意—医師等の処方せんにより使用すること)

ゾレア®皮下注用 75mg
ゾレア®皮下注用 150mg
Xolair® for s.c. injection
オマリズマブ (遺伝子組換え) 注射用凍結乾燥製剤

承認番号	75mg:22400AMX01381000 150mg:22300AMX01262000	
	75mg	150mg
薬価収載	2012年11月	2012年6月
販売開始	2012年11月	2009年3月
国際誕生	2002年6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
(赤枠)

【組成・性状】

本剤は、それぞれ1バイアル中に下記成分・分量を含有する凍結乾燥注射剤で、用時、日局注射用水で溶解して用いる。

ゾレア 皮下注用 75mg	有効成分・含量	オマリズマブ (遺伝子組換え) 129.6mg ただし、本剤の調製方法に基づき、日局注射用水0.9mLに溶解した溶液0.6mL中に含まれる量は75mgである。*
	添加物	白糖 93.1mg L-ヒスチジン塩酸塩 1.8mg L-ヒスチジン 1.2mg ポリソルベート20 0.3mg
	性状	白色の塊で、溶解後は、無色～微黄色で、澄明又はわずかに混濁した粘性のある液
	pH	5.8～6.5 (溶解後)
	浸透圧	273～455mmol/kg (溶解後)
ゾレア 皮下注用 150mg	有効成分・含量	オマリズマブ (遺伝子組換え) 202.5mg ただし、本剤の調製方法に基づき、日局注射用水1.4mLに溶解した溶液1.2mL中に含まれる量は150mgである。*
	添加物	白糖 145.5mg L-ヒスチジン塩酸塩 2.8mg L-ヒスチジン 1.8mg ポリソルベート20 0.5mg
	性状	白色の塊で、溶解後は、無色～微黄色で、澄明又はわずかに混濁した粘性のある液
	pH	5.8～6.5 (溶解後)
	浸透圧	273～455mmol/kg (溶解後)

本剤の有効成分であるオマリズマブ (遺伝子組換え) はヒト化マウスモノクローナル抗体である。オマリズマブ (遺伝子組換え) の製造工程において、ブタペプトン (胃) を使用している。

※本剤溶解後の溶液は粘性があるため、注射液吸引時の損失を考慮し、1バイアルから75mg又は150mgをそれぞれ注射するに足る量を確保するために過量充填されている。

【効能又は効果】

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)

＜効能又は効果に関連する使用上の注意＞

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せず、通年性吸入抗原に対して陽性を示し、体重及び初回投与前血清中総IgE濃度が投与量換算表で定義される基準を満たす場合に本剤を追加して投与すること。

症状が安定しないとは、下記の症状のいずれかが改善しないことを示す。

成人の場合

- ・喘息に起因する明らかな呼吸機能の低下 (FEV_{1.0}が予測正常値に対し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

小児の場合

- ・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

【用法及び用量】

通常、オマリズマブ (遺伝子組換え) として1回75～600mg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	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

【使用上の注意】

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	525 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	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0.008mg/kg[IU/mL]以上（2週間間隔皮下投与時）又は0.016mg/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。

＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞

- 75mgバイアル：1バイアルあたり0.9mLの日局注射用水で溶解する。溶液0.6mLがオマリズマブ（遺伝子組換え）の投与量75mgに相当する。
150mgバイアル：1バイアルあたり1.4mLの日局注射用水で溶解する。溶液1.2mLがオマリズマブ（遺伝子組換え）の投与量150mgに相当する。
（「7. 適用上の注意」の項参照）
- 投与量並びに投与間隔は、初回投与前の血清中総IgE濃度及び体重を基に、投与量換算表により設定し、**投与量換算表に該当しない患者への投与は行わないこと。**
- 本剤投与中に大幅に体重が増加した場合には、**本剤の臨床推奨用量が投与されない可能性がある**ので、投与量換算表に基づいて投与量並びに投与間隔を再設定すること。特に小児では、成長に伴う体重の増加に注意すること。
- 本剤投与によりIgEの消失半減期が延長し、血清中総IgE濃度が上昇するので**本剤投与中に測定した血清中総IgE濃度による用法・用量の再設定は行わないこと。**また、本剤投与中止後1年間は血清中総IgE濃度の上昇が持続する場合がありますので、1年未満に投与を再開する場合は、最初の用量設定時に得られた血清中総IgE濃度に基づいて用量を設定すること。ただし、本剤の投与中断期間が1年以上の場合は、血清中総IgE濃度を再測定してもよい。（「6. 臨床検査結果に及ぼす影響」の項参照）
- 本剤投与中に喘息症状の改善が認められた場合においても、投与量換算表により設定された投与量を変更しないこと。

1. 重要な基本的注意

- 本剤の投与は、気管支喘息の治療に精通している医師のもとで行うこと。
- 本剤の投与により**ショック、アナフィラキシー**が発現する可能性があるため、観察を十分に行うこと。また、異常が認められた場合には投与を中止し、直ちに適切な処置を行うこと。なお、ショック、アナフィラキシーは本剤投与後2時間以内に発現することが多いが、2時間以上経過してから発現することもある。また、長期間の定期的投与後においても発現することがある。本剤投与後にショック、アナフィラキシーが発現する可能性があること、及びその徴候や症状について患者に十分説明し、異常が認められた場合には、速やかに担当医師に連絡するよう、患者を指導すること。（「2. 副作用（1）重大な副作用」及び「8. その他の注意」（1）の項参照）
- 本剤は気管支拡張薬、ステロイド薬、抗ヒスタミン薬等と異なり、すでに起こっている発作や症状を速やかに軽減する薬剤ではないので、患者に十分説明しておく必要がある。
- 気管支喘息患者に本剤を投与中、大発作をみた場合は気管支拡張薬あるいはステロイド薬を投与する必要がある。
- 長期ステロイド療法を受けている患者で、本剤投与によりステロイド薬の減量をはかる場合には十分な管理下で徐々に行うこと。
- 本剤投与中の喘息患者において、アレルギー性肉芽腫性血管炎（Churg-Strauss症候群）があらわれることがあり、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。本剤使用時は、好酸球数の推移及び発疹、肺症状の悪化（肺の浸潤等）、心臓合併症（心筋炎等）、ニューロパシー等の血管炎症状に注意すること。
- 本剤の投与中止により、通常、遊離IgE濃度及び症状が治療前の状態に戻る。
- 用法及び用量どおり16週間使用しても効果が認められない場合には、漫然と投与を続けられないよう注意すること。
- 本剤投与中にめまい、疲労、失神、傾眠があらわれることがあるため、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事する場合には十分に注意させること。
- 本剤はIgEと複合体を形成し、遊離IgEを減少させる。IgEは寄生虫感染に対する宿主防御機能に関与する因子の1つと考えられていることから、寄生虫感染のリスクが高い地域に旅行する場合には注意すること。

2. 副作用

国内で成人気管支喘息患者を対象として実施された臨床試験284例中134例（47.2%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な臨床症状は、注射部位紅斑53例（18.7%）、注射部位そう痒感26例（9.2%）、注射部位腫脹24例（8.5%）、注射部位疼痛20例（7.0%）、注射部位熱感14例（4.9%）、注射部位硬結13例（4.6%）、注射部位出血12例（4.2%）、蕁麻疹、けん怠感各5例（1.8%）等であった。（成人承認時までの集計）
国内で小児気管支喘息患者を対象として実施された臨床試験38例中10例（26.3%）に副作用（臨床検査値異常

を含む)が認められた。主な臨床症状は、頭痛4例(10.5%)、注射部位疼痛3例(7.9%)、注射部位紅斑、注射部位腫脹、蕁麻疹各2例(5.3%)等であった。

(小児承認時までの集計)

(1) 重大な副作用

ショック、アナフィラキシー(頻度不明)：気管支痙攣、呼吸困難、血圧低下、失神、蕁麻疹、舌浮腫、口唇浮腫、咽・喉頭浮腫等のショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、直ちに適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

	頻度不明	5%以上 ^{注1)}	1%~5%未満 ^{注1)}	1%未満 ^{注1)}
血液	出血	—	—	血小板数減少
神経系障害	錯感覚、失神	—	頭痛	傾眠、めまい
血管障害	起立性低血圧	—	—	潮紅
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	咽頭炎、咳嗽、アレルギー性気管支痙攣、喉頭浮腫	—	—	—
胃腸障害	下痢、上腹部痛	—	—	消化不良、悪心
過敏症	血管浮腫、血清病 ^{注2)}	—	蕁麻疹、そう痒症、発疹	—
皮膚	光線過敏、脱毛	—	—	—
筋骨格系	関節痛、筋痛、関節腫脹	—	—	—
全身障害	体重増加、インフルエンザ様疾患	—	けん怠感	熱感、疲労、腕の腫脹、発熱
注射部位	—	紅斑、腫脹、そう痒感、疼痛、出血	熱感、硬結	発疹、腫瘍、浮腫、蕁麻疹、しびれ感、不快感
その他	寄生虫感染	—	—	—

注1) 国内で患者を対象に実施された全ての臨床試験から算出した。

注2) III型過敏反応であり、関節炎及び関節痛、発疹(蕁麻疹又はその他の発疹)、発熱及びリンパ節腫脹を特徴とする。

3. 高齢者への投与

高齢者では一般に生理機能(腎機能、肝機能、免疫機能等)が低下しているため、慎重に投与すること。

4. 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、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔動物実験(サル)で本剤が胎盤を通過することが報告されている。〕

(2) 授乳中の婦人には投与を避けることが望ましい。やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること。〔動物実験(サル)で乳汁中への移行が報告されている。〕

5. 小児等への投与

(1) 低出生体重児、新生児、乳児又は6歳未満の幼児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

(2) 小児臨床試験において頭痛、発熱、上腹部痛が多く認められている。

6. 臨床検査結果に及ぼす影響

本剤は血中IgEと複合体を形成するため、IgEの消失半減期が延長し、血清中総IgE濃度が上昇する。従って、本剤投与中のIgE測定値を、用法・用量の再設定には用いないこと。また、高IgE血症を示す疾患(アレルギー性気管支肺アスペルギルス症等)の診断やアレルギー性の喘息の治療効果の診断の根拠として用いないこと。

7. 適用上の注意

(1) 投与経路：

本剤の投与は、皮下投与のみとし、静脈内及び筋肉内への投与は行わないこと。

(2) 調製前の準備：

投与量が150mgを超える場合は複数のバイアルを使用する(「(4)投与時 投与液量一覧表」参照)。この場合、必要数の注射筒及び注射針(18ゲージ、25ゲージ)を用意すること。

(3) 調製方法：

1) 本剤の溶解には日局注射用水以外は使用しないこと。

2) 溶解方法

① 18ゲージの注射針を装着した注射筒を用いて、1バイアルあたり日局注射用水を75mgバイアルの場合0.9mL、150mgバイアルの場合1.4mLを採取し、バイアル内の粉末にかかるように注入し、バイアルを立てた状態で約1分間渦を描くように回転させる。この間バイアルは振ったりせず静かに回し、泡が立たないようにすること。

② 次いで約5分毎に5~10秒間バイアルを回し、完全に粉末を溶解させる。

③ 溶解には約15~20分程度を要するが、20分以上かかる場合もある。その場合、溶液中にゲル状の粒子が見えなくなるまで②の操作を繰り返す。40分以内に溶解しない場合には使用しないこと。また、溶解時に泡立ちが見られることがある。

3) 溶解後は出来るだけ速やかに使用すること。直ちに使用しない場合は、2~8℃で保存し、8時間以内に使用すること。使用後の残液は使用しないこと。

(4) 投与時：

1) 外観に異常を認めた場合には使用しないこと。

2) 下記投与液量一覧表を参考に、必要バイアル数を溶解し、投与に必要な総投与液量を18ゲージの注射針を装着した注射筒を用いて採取する。

75mgバイアル：本剤1バイアルを日局注射用水0.9mLに溶解した溶液0.6mLがオマリズマブ(遺伝子組換え)の投与量75mgに相当する。

150mgバイアル：本剤1バイアルを日局注射用水1.4mLに溶解した溶液1.2mLがオマリズマブ(遺伝子組換え)の投与量150mgに相当する。

3) 採取後25ゲージの注射針に交換し、皮下注射する。溶液は粘性があるため、注射するのに5~10秒を要する場合がある。

- 4) 1回につき1.2mL (150mg) を超えて投与する場合には、1箇所あたり1.2mLを超えないように部位を分けて投与すること。

投与用量一覧表

オマリズマブ (遺伝子組換え) 投与量	必要バイアル数 (組み合わせ例)		総投与液量
	75mgバイアル	150mgバイアル	
75mg	1本	—	0.6mL
150mg	—	1本	1.2mL
225mg	1本	1本	1.8mL
300mg	—	2本	2.4mL
375mg	1本	2本	3.0mL
450mg	—	3本	3.6mL
525mg	1本	3本	4.2mL
600mg	—	4本	4.8mL

8. その他の注意

- (1) 国内臨床試験において、アナフィラキシーは報告されていないが、海外臨床試験において報告されており発現頻度は成人で0.1% (7例/5,367例)、小児で0.2% (1例/624例) であった。また、海外市販後の自発報告において、アナフィラキシー及びアナフィラキシーの可能性のある過敏症反応の発現頻度は、少なくとも0.2%と推定され、そのうち約30%は本剤投与2時間以降に発現していた。
- (2) 悪性腫瘍の発現頻度は、国内及び海外の無作為化プラセボ対照二重盲検臨床試験において、本剤群4,254例で4.14例/1,000人・年 (14例/3,382人・年)、対照群3,178例で4.45例/1,000人・年 (11例/2,474人・年) であった (発現頻度比: 0.93 [95%信頼区間: 0.39, 2.27])。また、5年間の追跡調査を行った海外の市販後観察研究においては、本剤群5,007例で16.01件/1,000人・年 (295件/18,426人・年)、対照群2,829例で19.07件/1,000人・年 (190件/9,963人・年) であった (発現頻度比: 0.84 [95%信頼区間: 0.62, 1.13])。なお、本剤を悪性腫瘍のリスクが高い患者 (例: 高齢者、喫煙者) に使用した場合の影響は不明である。本剤のがん原性試験は、一般的にがん原性試験に使用されるマウス及びラットのIgEと結合しないことから、実施されていない。
- (3) 動脈血栓塞栓イベントの発現頻度は、国内及び海外の投与期間8週間以上無作為化プラセボ対照二重盲検臨床試験において、本剤群3,342例で2.69例/1,000人・年 (5例/1,856人・年)、対照群2,895例で2.38例/1,000人・年 (4例/1,680人・年) であった (発現頻度比: 1.13 [95%信頼区間: 0.24, 5.71])。内訳は、本剤群で心筋梗塞が2例、脳卒中、不安定狭心症、一過性脳虚血発作がそれぞれ1例、対照群で心血管死が3例、不安定狭心症が1例であった。また、5年間の追跡調査を行った海外の市販後観察研究においては、本剤群5,007例で7.52件/1,000人・年 (115件/15,286人・年)、対照群2,829例で5.12件/1,000人・年 (51件/9,963人・年) であり、ベースラインの心血管危険因子で調整した多変量解析では、ハザード比1.32 [95%信頼区間: 0.91, 1.91] であった。
- (4) 本剤の臨床試験は、国内成人臨床試験で48週間、国内小児臨床試験で24週間、海外成人臨床試験で5年

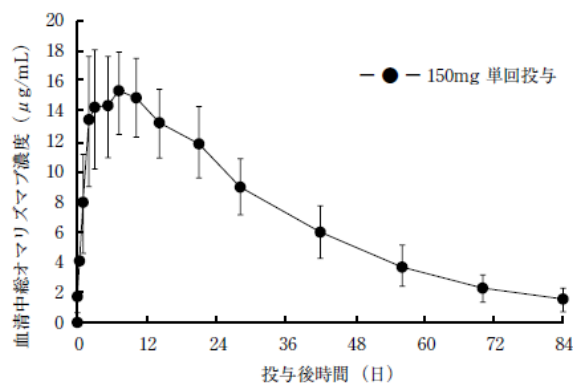
間、海外小児臨床試験で3年間までの期間で実施されており、これらの期間を超えた本剤の長期投与時の安全性は確立していない。

- (5) 動物を用いた反復皮下投与毒性試験において、カンクイザルでは15mg/kg/週以上 (幼若動物) 及び30mg/kg/週以上 (成熟動物) の群で、チンパンジーでは250mg/kg/週以上の群で血小板数の減少が報告されている。
- (6) 本剤投与により、抗オマリズマブ抗体が発現することがある。

【薬物動態】

国内成人単回投与試験の成績¹⁾

日本人健康成人男子19名 (血清中総IgE濃度: 32~96IU/mL、体重: 50.5~69.8kg) に、本剤150mgを単回皮下投与した。その時の血清中オマリズマブ (遺伝子組換え) 濃度推移及び薬物動態パラメータは次のとおりであった。



血清中オマリズマブ (遺伝子組換え) 濃度推移 (平均値±標準偏差)

血清中オマリズマブ (遺伝子組換え) の薬物動態パラメータ (n=19)

投与量 (mg)	T _{max} (日)	C _{max} (µg/mL)	T _{1/2} (日)	AUC _{0-inf} (日・µg/mL)	V _d /F (L)	CL/F (mL/日)
150	7 [2~14]	16.7 ± 2.7	21.0 ± 3.5	642 ± 134	7.25 ± 1.33	242 ± 45.4

T_{max}は中央値[範囲]、その他は平均値±標準偏差

母集団解析 (日本人及び外国人) の成績²⁾

母集団解析の結果から、日本人及び外国人に投与量換算表に従って本剤 (日本人: 75~375mg、外国人: 75~600mg) を皮下投与した際の薬物動態及び遊離IgE濃度の抑制効果は同様であることが示された。

【臨床成績】

1. 国内成人臨床試験³⁾

中等症から重症のアレルギー性喘息患者 (高用量吸入ステロイド薬に加え、喘息治療薬1剤以上を併用してもコントロール不十分な患者) を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、本剤を既存治療に上乗せ投与した。朝のピークフローのベースライン値は本剤群 (151例) 323L/min、プラセボ群 (164例) 328L/min であり、最終評価時の平均改善量は本剤群で15.45L/min、プラセボ群で2.25L/min、群間差 [95%信頼区間] は13.19L/min [5.93, 20.46] と、プラセボ群に比して本剤群で有意に多かった (p<0.001、投与群、

投与間隔及びベースライン値を共変量とした ANCOVA)。

高用量の吸入ステロイド薬及び喘息治療薬を2剤以上併用もしくは経口ステロイド薬を併用しているにもかかわらず、喘息症状がある(毎日の喘息症状がある、週1回以上の夜間症状がある、% FEV_{1.0}が予測値の80%未満のいずれかを満たす)という条件に合致する部分集団(効能・効果に合致する部分集団)においては、朝のピークフローのベースライン値は本剤群(70例)308L/min、プラセボ群(91例)301L/minであり、最終評価時の平均改善量は本剤群で13.92L/min、プラセボ群で3.15L/min、群間差[95%信頼区間]は10.77L/min [1.49, 20.04]と、プラセボ群に比して本剤群で有意に多く(p=0.023、投与群、投与間隔及びベースライン値を共変量とした ANCOVA)、試験全体での結果とほぼ同様であった。

2. 海外成人臨床試験⁴⁾

重症持続型アレルギー性喘息患者(高用量吸入ステロイド薬に加え、長時間作用型β₂刺激薬を併用してもコントロール不十分な患者)を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、本剤を上乗せ投与した結果、治験薬投与期間(28週間)あたりの喘息増悪(全身性ステロイド薬による治療を必要とする喘息症状の悪化)の頻度は、本剤群(209例)0.68回、プラセボ群(210例)0.91回、群間比[95%信頼区間]は0.738 [0.552, 0.998]と、プラセボ群に比して本剤群で有意に低かった(p=0.042、投与群、投与間隔、実施国、喘息治療薬及びベースライン値を共変量としたポアソン回帰分析)。

3. 国内小児臨床試験⁵⁾

最重症持続型の小児(6~15歳)アレルギー性喘息患者【吸入ステロイド薬(>200µg/day フルチカゾンプロピオン酸エステル又は相当量)に加え、喘息治療薬2剤以上を併用してもコントロール不十分な患者】を対象とした非対照非盲検試験において、本剤を38例に24週間上乗せ投与した。治験薬投与期間(24週間)終了時の血清中遊離IgE濃度(ng/mL)の幾何平均[95%信頼区間]は15.551 [13.844, 17.469]と、目標濃度の25ng/mL以下に抑制された。また、喘息増悪(吸入ステロイド薬の維持用量からの倍増を3日間以上必要とする、又は全身性ステロイド薬による治療を必要とする喘息症状の悪化)の頻度は、ベースライン(試験開始前1年間と試験中の観察期間を合わせた期間)の2.99回/患者・年に対して治験薬投与期間(24週間)では0.92回/患者・年であった。

4. 海外小児臨床試験^{6,7)}

中等症~重症持続型の小児(6~11歳)アレルギー性喘息患者【吸入ステロイド薬(≥200µg/day フルチカゾンプロピオン酸エステル又は相当量)単剤又は他の喘息治療薬を併用してもコントロール不十分な患者】を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、本剤を52週間上乗せ投与した。吸入ステロイド薬固定期間(24週間)あたりの喘息増悪(吸入ステロイド薬の維持用量からの倍増を3日間以上、又は全身性ステロイド薬による治療を3日間以上必要とする喘息症状の悪化)の頻度は、本剤群(384例)0.45回、プラセボ群(192例)0.64回、群間比[95%信頼区間]は0.693 [0.553, 0.903] (p=0.007)、治験薬投与期間(52週

間)あたりの喘息増悪の頻度は、本剤群(384例)0.78回、プラセボ群(192例)1.36回、群間比[95%信頼区間]は0.573 [0.453, 0.725] (p<0.001)と、いずれもプラセボ群に比して本剤群で有意に低かった(投与群、投与間隔、実施国、喘息増悪歴を共変量としたポアソン回帰分析)。

吸入ステロイド薬(>200µg/day フルチカゾンプロピオン酸エステル又は相当量)及び喘息治療薬を2剤以上併用しているにもかかわらず、喘息症状がある(毎日の喘息症状がある、週1回以上の夜間症状がある、週1回以上の日常生活障害がある、のいずれかを満たす)という条件に合致する部分集団(効能・効果に合致する部分集団)においては、吸入ステロイド薬固定期間(24週間)あたりの喘息増悪の頻度は、本剤群(111例)0.73回、プラセボ群(48例)1.15回、群間比[95%信頼区間]は0.638 [0.421, 0.966] (p=0.034)、治験薬投与期間(52週間)あたりの喘息増悪の頻度は、本剤群(111例)1.29回、プラセボ群(48例)2.38回、群間比[95%信頼区間]は0.541 [0.366, 0.799] (p=0.002)と、いずれもプラセボ群に比して本剤群で有意に低く(投与群、投与間隔、喘息増悪歴を共変量としたポアソン回帰分析)、試験全体での結果とほぼ同様であった。

【薬効薬理】

本剤は、ヒト化抗ヒトIgEモノクローナル抗体であり、IgEと高親和性受容体(FcεRI)の結合を阻害することで、好塩基球、肥満細胞等の炎症細胞の活性化を抑制する。

1. IgEに対する阻害作用^{3,8,9)}

本剤はヒトIgEとFcεRIの結合を競合的に阻害し、血清中遊離IgE濃度を減少させた。なお、本剤はすでにFcεRIと結合したIgEには結合しない。

2. ヒスタミン遊離に対する効果⁹⁾

ブタクサ特異的IgEでの感作時に本剤を添加することにより、ブタクサ抗原刺激によるヒト好塩基球からのヒスタミン遊離が抑制された。

3. 気道収縮に対する効果^{10,11)}

気管支喘息患者において、抗原吸入による即時型喘息反応及び遅発型喘息反応が抑制された。

4. 気道過敏性に対する効果¹²⁾

気管支喘息患者において、メサコリンに対する気道過敏性が改善した。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：オマリズマブ(遺伝子組換え)

Omalizumab (Genetical Recombination)

分子量：約149,000

本質：ヒト化マウス抗ヒトIgEモノクローナル抗体由来する軽鎖(C₁₀₄₈H₁₆₀₉N₂₇₈O₃₅₀S₆;分子量:23,895.03)と重鎖(C₂₂₀₄H₃₃₈₉N₅₈₈O₆₇₃S₁₅;分子量:49,372.00)をコードするDNAの導入によりチャイニーズハムスター卵巣細胞で産生される糖蛋白質

【包装】

ゾレア皮下注用75mg 1バイアル
ゾレア皮下注用150mg 1バイアル

【主要文献】

- 1) 社内資料：薬物動態試験 [XOLU00001]
- 2) 社内資料：母集団薬物動態／薬力学解析
- 3) Ohta, K. et al.: *Respirology* 14(8), 1156, 2009
[XOLJ00021]
- 4) Humbert, M. et al.: *Allergy* 60(3), 309, 2005
[XOLM00426]
- 5) 社内資料：国内小児臨床試験
- 6) Lanier, B. et al.: *J Allergy Clin Immunol.* 124(6),
1210, 2009
- 7) 社内資料：海外小児臨床試験
- 8) 社内資料：薬理試験（阻害様式） [XOLU00003]
- 9) 社内資料：薬理試験（ヒスタミン遊離に対する効果及びFc ϵ RI結合IgEへの影響） [XOLU00008]
- 10) Fahy, J. V. et al.: *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 155(6),
1828, 1997 [XOLM00016]
- 11) Zielen, S. et al.: *Int Arch Allergy Immunol* 160(1), 102,
2013
- 12) Boulet, L. P. et al.: *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*
155(6),1835, 1997 [XOLM00017]

【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下さい。

ノバルティス ファーマ株式会社 ノバルティス ダイレ
クト
〒106-8618 東京都港区西麻布4-17-30

製造販売

ノバルティス ファーマ株式会社
東京都港区西麻布4-17-30

ゾレア皮下注用 75 mg
ゾレア皮下注用 150 mg

**1.8.2 効能・効果（案），用法・用量（案）及びその設定根拠
（気管支喘息）**

目 次

目 次	2
表 一 覧	2
図 一 覧	2
略号一覧	3
1 効能又は効果及びその設定根拠	4
1.1 効能又は効果	4
1.2 効能又は効果の設定根拠	4
1.2.1 効能又は効果を支持する臨床試験成績	4
1.3 効能又は効果に関連する使用上の注意	10
1.4 効能又は効果に関連する使用上の注意の設定根拠	11
2 用法及び用量及びその設定根拠	12
2.1 用法及び用量	12
2.2 用法及び用量の設定根拠	13
2.2.1 投与量換算表の変更（1回あたりの用量の追加及び投与間隔の変更）	15
2.2.2 用法及び用量のまとめ	18
2.3 用法及び用量に関連する使用上の注意	20
2.4 用法及び用量に関連する使用上の注意の案の設定根拠	20
3 参考文献	21

表 一 覧

Table 1-1	喘息増悪の発現頻度のベースラインとの比較（B1301 試験，IA05 試験-JAT 集団）	6
Table 1-2	喘息増悪の発現頻度の群間比較（IA05 試験-JAT 集団）	7
Table 1-3	小児喘息患者の重症度（真の重症度）とオマリズマブの適用患者集団の位置づけ（小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2012）	11
Table 2-1	既承認の投与量換算表 [1 回投与量 (mg)]	14
Table 2-2	小児臨床試験（B1301 及び IA05 試験）で用いた投与量換算表 [1 回投与量(mg)]	14
Table 2-3	1 回あたりの用量が追加された（拡大された）投与量換算表 [1 回投与量(mg)]	16
Table 2-4	本申請における投与量換算表 [1 回投与量(mg)]	19

図 一 覧

Figure 1-1	Kaplan Meier 法で推定した喘息増悪発現までの期間（IA05 試験-JAT 集団）	7
------------	--	---

CTD 1.8.2 効能・効果（案），用法・用量（案）及びその設定根拠

略号一覧

略号	省略していない表現 (英)	省略していない表現 (日)
CI	confidence interval	信頼区間
FEV ₁	forced expiratory volume in 1 second	1 秒量
GETE	Global Evaluation of the Treatment of Effectiveness	—
IgE	immunoglobulin E	免疫グロブリン E
mITT	modified intention-to-treat	—
PD	pharmacodynamics	薬力学
PK	pharmacokinetics	薬物動態
QOL	quality of life	生活の質
SD	standard deviation	標準偏差
SOC	system organ class	器官別大分類

本申請は、国内での「小児適応の追加」及び「投与量換算表の変更（1回あたりの用量の追加及び投与間隔の変更）」を目的とした承認事項の一部変更申請である。

1 効能又は効果及びその設定根拠

1.1 効能又は効果

【効能又は効果】

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）

1.2 効能又は効果の設定根拠

ゾレア皮下注用 75 mg 及び 150 mg（以下、オマリズマブ）は、成人に対して気管支喘息（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）を効能又は効果として国内では 150 mg 製剤の承認を 2009 年 1 月に、75 mg 製剤の承認を 2012 年 9 月に取得した。

小児気管支喘息（以下、小児喘息）は、発作性に起こる気道狭窄によって喘鳴や呼気延長、呼吸困難を繰り返す疾患である。基本病態は慢性の気道炎症であり、それに伴う気道過敏性の亢進と気道の器質的変化（リモデリング）が関与する。これら小児喘息の病態生理は、基本的に成人気管支喘息（以下、成人喘息）と同様である（[小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2012](#)）。小児喘息では成人喘息と比較して、アレルギー性喘息の割合が高く、患者の IgE 濃度が高い（[Wittig et al. 1980](#)）。

小児喘息治療は「小児気管支喘息治療・管理ガイドライン」の普及に伴って改善がみられるものの、依然として重症患者では治療選択肢が限られており、その喘息コントロールは不十分なままである。このような重症の小児喘息に対しては、既存の長期管理薬と併用することで喘息コントロールを改善し、かつ副作用リスクの少ない新たな治療薬が必要である。オマリズマブは他の治療薬とは異なり、アレルギー性喘息の病態の根幹に位置する IgE を直接のターゲットとした薬剤であることより、小児に対しても成人同様、長期管理薬として既存治療に上乗せ投与することで、喘息コントロールを改善することが期待される。

小児喘息の病態生理及び治療指針は成人喘息と基本的に同様であること、並びに 1.2.1 項に示す臨床試験成績に基づき、小児に対する【効能又は効果】を成人と同一にした。

1.2.1 効能又は効果を支持する臨床試験成績

既存治療にオマリズマブを上乗せ投与した国内小児非対照試験（B1301 試験）及び外国小児比較対照試験（IA05 試験）の成績に基づき、オマリズマブの小児喘息に対する有効性（喘息増悪、喘息増悪に関連する事象、喘息症状、QOL 等）を評価した。

B1301 試験は、投与期間 24 週の非対照非盲検試験で、被験者の対象年齢は 6 歳以上 15 歳以下であり、38 名にオマリズマブが投与された。主要評価項目は、オマリズマブ投与 24 週後の血清中遊離 IgE 濃度であり、有効性は副次的項目として評価した。

IA05 試験は、投与期間 52 週間のプラセボ対照二重盲検比較試験で、被験者の対象年齢は 6 歳以上 11 歳以下であり、421 名にオマリズマブが投与された。主要評価項目は喘息増悪の発現頻度とした。なお、国内でのオマリズマブの適用患者集団に合致する部分集団（Japan Target population, JAT 集団）を B1301 試験計画時に事後的に設定した。具体的には、IA05 試験の中で「吸入ステロイド (> 200 µg/day のフルチカゾンプロピオン酸エステル又は相当量) と長時間作用性 β₂ 刺激薬，ロイコトリエン拮抗薬，テオフィリン薬，クロモグリク酸ナトリウム，経口ステロイドの中から 2 剤以上の喘息治療薬を使用している被験者」を JAT 集団とした。IA05 試験では、JAT 集団を中心に、IA05 試験の試験全体集団である modified intent-to-treat (mITT) 集団も併せて評価した。

有効性

喘息増悪

(1) 喘息増悪発現頻度のベースラインとの比較

B1301 試験で、治験薬投与期 24 週間の喘息増悪の発現頻度は 0.92 回/患者・年で、ベースライン（試験開始前 1 年+観察期）の 2.99 回/患者・年と比較して約 3 分の 1 であり、有意に減少した（ $p < 0.001$, Wilcoxon 符号付き順位検定）（Table 1-1）。治験薬投与期間中、約 70%（26 名）の被験者は喘息増悪を経験しなかった。同様に、IA05 試験-JAT 集団のオマリズマブ群でも喘息増悪の発現頻度は、治験薬投与期 24 週間（1.64 回/患者・年）及び投与期間全体 52 週間（1.34 回/患者・年）のいずれもベースライン（2.71 回/患者・年）に比べて有意に減少した（ $p < 0.001$, Wilcoxon 符号付き順位検定）。

Table 1-1 喘息増悪の発現頻度のベースラインとの比較（B1301 試験，IA05 試験-JAT 集団）

	B1301 試験		IA05 試験-JAT 集団		
	ベースライン	オマリズマブ N=38 治験薬投与期 (24 週)	ベースライン	オマリズマブ N=111 ステロイド 固定期 (24 週間)	投与期間全体 (52 週間)
各評価期間あたりの喘息増悪					
N	38	38	111	111	111
Mean (SD)	3.1 (2.04)	0.4 (0.72)	3.2 (1.9)	—	—
Median	2.0	0.0	3.0	—	—
Range	(1 - 8)	(0 - 3)	(1 - 13)	—	—
喘息増悪発現の頻度分布-n (%)					
None	0	26 (68.4)	—	58 (52.3)	44 (39.6)
1	10 (26.3)	9 (23.7)	—	32 (28.8)	34 (30.6)
2	10 (26.3)	2 (5.3)	—	16 (14.4)	13 (11.7)
3	4 (10.5)	1 (2.6)	—	3 (2.7)	12 (10.8)
≥4	14 (36.8)	0	—	2 (1.8)	8 (7.2)
喘息増悪発現頻度 (回/患者・年)	2.99	0.92	2.71	1.64	1.34
ベースラインとの比較 ^a	—	<0.001	—	<0.001	<0.001

Source : 2.7.3-Table 3-19, Table 3-20, Table 3-26, Table 3-30, 5.3.5.3-1-Table 3.1-6

ベースラインは試験開始1年前から観察期終了時までの期間

a : Wilcoxon 符号付き順位検定

(2) 喘息増悪発現頻度のプラセボ群との比較

IA05 試験-JAT 集団で、24 週間のステロイド固定期での喘息増悪の発現頻度の投与群間比（オマリズマブ群/プラセボ群，95%信頼区間）は 0.638（0.421～0.966）回であり，オマリズマブ群ではプラセボ群に比べて喘息増悪の発現頻度が有意に減少した（ $p=0.034$ ，ポアソン回帰分析）。それに続く 28 週間のステロイド調整期，52 週間の投与期間全体でもオマリズマブ群の喘息増悪の発現頻度はいずれもプラセボ群に比べて有意に低く（それぞれ $p<0.001$ ， $p=0.002$ ，ポアソン回帰分析），オマリズマブの喘息増悪に対する抑制効果が確認された（Table 1-2）。

また，喘息増悪を経験しなかった被験者の割合は，ステロイド固定期でオマリズマブ群 52.3%，プラセボ群 43.8%，投与期間全体でオマリズマブ群 39.6%，プラセボ群 27.1%，といずれもオマリズマブ群が多かった。

IA05 試験-mITT 集団で，ステロイド固定期，ステロイド調整期，投与期間全体のいずれの期間においても，オマリズマブ群の喘息増悪の発現頻度はプラセボ群に比べて有意に減少した（いずれも $p<0.05$ ，ポアソン回帰分析）。

Table 1-2 喘息増悪の発現頻度の群間比較（IA05 試験-JAT 集団）

	ステロイド固定期 (24 週間)		ステロイド調整期 (28 週間)		投与期間全体 (52 週間)	
	オマリズマブ N=111	プラセボ N=48	オマリズマブ N=111	プラセボ N=48	オマリズマブ N=111	プラセボ N=48
喘息増悪頻度 ^a	0.73	1.15	0.54	1.23	1.29	2.38
群間比 (オマリズマブ/プラセボ)	0.638		0.438		0.541	
95% CI	(0.421, 0.966)		(0.272, 0.706)		(0.366, 0.799)	
p 値 ^b	0.034		< 0.001		0.002	

Source : 2.7.3-Table 3-20, Table 3-24, Table 3-26

a : ポアソン回帰分析モデルにより推定した各評価期間あたりの平均発現回数

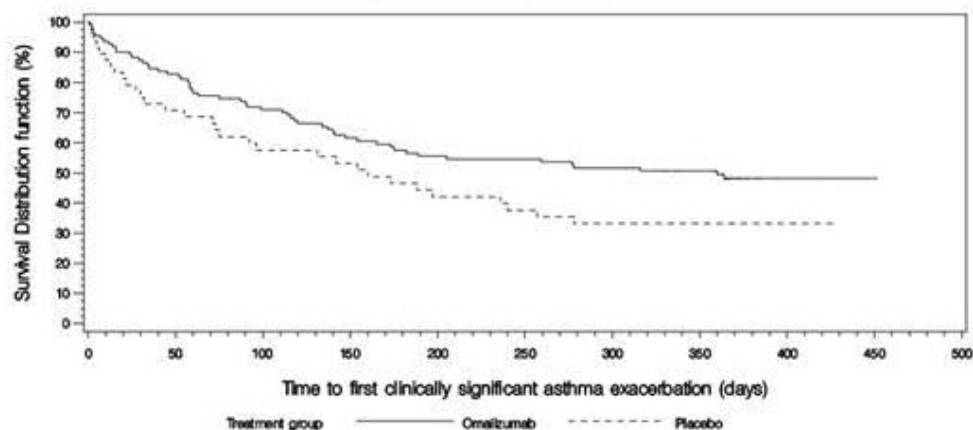
b : 投与群，投与間隔，喘息増悪歴を因子とするポアソン回帰分析

(3) 喘息増悪の初回発現までの期間

IA05 試験-JAT 集団での 52 週間の喘息増悪発現の Kaplan Meier 曲線を Figure 1-1 に示す。

Cox 比例ハザードモデルで推定した喘息増悪発現までの期間について，プラセボ群に対するオマリズマブ群のハザード比（95%信頼区間）は 0.628（0.403～0.979）であり，オマリズマブはプラセボに比べて初回喘息増悪発現までの期間を有意に延長した（ $p = 0.040$ ，Cox 比例ハザードモデル）。同様の結果は mITT 集団でも認められた〔ハザード比（95%CI）：0.644（0.501～0.827）〕， $p < 0.001$ 〕。

Figure 1-1 Kaplan Meier 法で推定した喘息増悪発現までの期間（IA05 試験-JAT 集団）



Source : 2.7.3-Figure 3-1

なお，成人を対象とした国内外の第 III 相試験結果から，投与量換算表を用いて 1 回あたりオマリズマブを 75～375 mg 又は 150～375 mg 投与した場合，オマリズマブの喘息増悪抑制に対する効果は小児と成人喘息で同様に認められた。

喘息増悪に関連する事象（重度の喘息増悪，入院，ER 受診）**• 重度の喘息増悪**

B1301 試験では，重度の喘息増悪に対する検討を実施しなかった。IA05 試験では，「全身性ステロイドによる治療を 3 日間以上必要とし，かつ被験者のピークフローまたは 1 秒量（forced expiratory volume in 1 second, FEV₁）が自己最良値の 60%未満である増悪」を重度の喘息増悪として，その頻度を群間で比較した。IA05 試験-JAT 集団で，オマリズマブ群の重度の喘息増悪の発現頻度は，プラセボ群に比べて 24 週間のステロイド固定期で 33.7%，52 週間の投与期間全体で 42.8%減少した。群間比較の結果，いずれの期間に対しても有意な差は認められなかった。

mITT 集団でのプラセボ群に対するオマリズマブ群の重度の喘息増悪発現頻度の比は JAT 集団と同様であり，群間比較の結果では，いずれの期間に対しても有意な差が認められた。

• 入院

B1301 試験で，治験薬投与期 24 週間での喘息による入院頻度は 0.29 回/患者・年で，ベースラインの 1.33 回/患者・年と比較して約 5 分の 1 であり，有意に減少した（ $P < 0.001$ ，Wilcoxon 符号付き順位検定）。

IA05 試験-JAT 集団で，喘息による入院の頻度は 24 週間のステロイド固定期でオマリズマブ群 0.05 回，プラセボ群 0.08 回，52 週間の投与期全体でもそれぞれ 0.12 回，0.17 回と発現頻度が少なかったものの，オマリズマブ群の入院の頻度はプラセボ群に比べて 24 週間のステロイド固定期で 36.7%，52 週間の投与期間全体で 31.2%減少した。群間比較の結果，いずれの期間に対しても有意な差は認められなかった。mITT 集団，52 週間の投与期間全体の入院頻度も同様の結果であった。

• ER 受診

B1301 試験で，治験薬投与期 24 週間での喘息による ER 受診の頻度は 0.46 回/患者・年で，ベースラインの 0.68 回/患者・年と比較して約 3 分の 2 に減少したが，群間に有意な差は認められなかった（ $p = 0.381$ ，Wilcoxon 符号付き順位検定）。

IA05 試験-JAT 集団で，喘息による ER 受診の頻度は 24 週間のステロイド固定期でオマリズマブ群 0.21 回，プラセボ群 0.17 回，52 週間の投与期全体でもそれぞれ 0.35 回，0.30 回であり，オマリズマブ群とプラセボ群とで同程度であった。mITT 集団での ER 受診頻度も同様の結果であった。

喘息症状の評価（日常生活及び夜間睡眠の障害への評価を含む）

B1301 試験では，患者日誌に記入されたデータから喘息症状点数，日常生活点数，夜間睡眠点数を算出した。喘息症状点数はスコアが高いほど喘息症状が重いことを示す。日常生活点数及び夜間睡眠点数はそれぞれ日常生活及び夜間睡眠の障害の程度を評価しており，スコアが高いほど障害の程度が大きいことを示す。

オマリズマブ投与後 24 週の喘息症状点数，日常生活点数，夜間睡眠点数は，ベースラインと比較していずれも有意に減少した（1 週間あたりの点数の差：喘息症状点数-13.6，日常生活点

CTD 1.8.2 効能・効果（案），用法・用量（案）及びその設定根拠

数-17.1，夜間睡眠点数-6.4）。喘息症状点数，日常生活点数，夜間睡眠点数の各スコアが 0 であった（それぞれ，喘息の症状がなかった，日常生活が普通に出来た，夜間よく眠れた）被験者数は 38 名中，喘息症状点数ではベースライン 0 名に対し投与後 24 週で 7 名，日常生活点数では 2 名に対し 24 名，夜間睡眠障害では 8 名に対し 26 名といずれも大きく増加し，オマリズマブによる喘息症状及びそれに伴う日常生活障害，夜間睡眠障害の改善が示された。

IA05 試験では，nocturnal, morning, daytime asthma symptom score から構成される clinical symptom score を用いた。nocturnal asthma symptom score は夜間睡眠の障害の程度を，morning asthma symptom score は朝の喘息症状の有無を，daytime asthma symptom score は 1 日の喘息症状を活動障害の程度から評価し，いずれもスコアが高いほど障害の程度が大きいことを示す。

JAT 集団で，オマリズマブ投与後 24 週及び 52 週の nocturnal asthma symptom score 及び Total asthma symptom score はいずれの投与群でもベースラインに比べて減少した。平均変化量はプラセボ群に比べてオマリズマブ群で大きかったが，群間に有意な差は認められなかった。mITT 集団でも同様の結果であった。

QOL

QOL は，その評価尺度がその評価対象の社会文化的背景を反映していることから，試験実施地域で汎用されている QOL 調査表を用いて評価した。

B1301 試験では「小児気管支喘息患児と親または保護者の QOL 調査票 簡易改訂版 2008 (Gifu)」(近藤 他 2008) を用いて，被験者とその保護者の QOL を併せて評価した（調査表の記入者は保護者）。スコアが高いほど QOL が良好であることを示す。オマリズマブ投与後 24 週の QOL（中央値）は，身体的ドメイン，感情的ドメイン，及び全体の合計スコアともにベースラインと比べていずれも有意に増加し（いずれも $p < 0.001$ ，Wilcoxon 符号付き順位検定），また各スコアの取り得る上限に近い値まで改善した。

IA05 試験では Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire (Juniper et al. 1996) を用いて，被験者の QOL を評価した。JAT 集団，オマリズマブ投与後 24 週及び 52 週の活動，感情，症状の各ドメイン及び全体の合計スコアのベースラインからの平均変化量，臨床上意義のある変化とされるスコアが 0.5 以上改善した被験者の割合は，いずれもオマリズマブ群とプラセボ群で同程度であった。これは mITT 集団でも同様の結果であった。

有効性の総合評価 (GETE)

医師及び被験者による有効性の総合評価 Global Evaluation of the Treatment of Effectiveness (GETE) を 5 段階 (Excellent, Good, Moderate, Poor, Worsening) で実施した。

B1301 試験でオマリズマブ投与後 24 週の評価が「Excellent」又は「Good」であった被験者の割合は，医師による評価で 76.3%，被験者による評価で 78.9%であった。

IA05 試験-JAT 集団で，オマリズマブ投与後 52 週での GETE による有効性の評価は，医師，被験者ともにプラセボ群に比べてオマリズマブ群で優れており（それぞれ $p < 0.001$ ， $p = 0.020$ ，

CTD 1.8.2 効能・効果（案），用法・用量（案）及びその設定根拠

Cochran-Mantel-Haenszel 検定），これは mITT 集団でも同様であった。JAT 集団のオマリズマブ群での評価が「Excellent」又は「Good」の評価であった被験者の割合は，医師による評価で 69.4%，被験者による評価で 72.1%であり，B1301 試験の結果と同様であった。

したがって，医師及び被験者の双方よりオマリズマブによる喘息の改善は明らかであると判断された。

その他の臨床評価項目であるレスキュー薬の使用回数，呼吸機能，長期管理薬の減量については，それぞれ[2.5-4.3.4.4 項]，[2.5-4.3.4.7 項]，[2.5-4.3.4.8 項]に記載した。

安全性

B1301 試験及び外国小児試験集団の検討から，オマリズマブの安全性プロファイルはプラセボと同様であり，小児特有のリスクは特定されなかった。オマリズマブ群で高頻度に発現した有害事象は「感染症および寄生虫症（SOC 別）」であり，その発現率はプラセボ群と同程度であった。「感染症および寄生虫症」の有害事象は，成人を対象とした国内比較対照試験（1304 試験）及び外国プラセボ対照比較試験の併合集計でも最も多くみられた。また，発現した有害事象の多くは軽度又は中等度であった。死亡例は報告されず，治験薬との因果関係が否定されない重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象の発現は少なく，発現した事象に特定の傾向は認められなかった。

オマリズマブの Risk Management Plan（ver 8.0）で「重要な特定されたりスク」又は「重要な潜在的リスク」としてあげられた有害事象について，いずれも小児喘息患者に対する安全性上の懸念はみられなかった。

1.3 効能又は効果に関連する使用上の注意

<効能又は効果に関連する使用上の注意>

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せず、通年性吸入抗原に対して陽性を示し、体重及び初回投与前血清中総 IgE 濃度が投与量換算表で定義される基準を満たす場合に本剤を追加して投与すること。

症状が安定しないとは、下記の症状のいずれかが改善しないことを示す。

成人の場合

- ・ 喘息に起因する明らかな呼吸機能の低下（FEV_{1.0}が予測正常値に対し 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

小児の場合

- ・ 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

1.4 効能又は効果に関連する使用上の注意の設定根拠

オマリズマブの適用患者集団を説明するために、効能又は効果に関連する使用上の注意を記載した。

オマリズマブの小児適応の対象となる目標患者集団は「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患者」で、基本的に成人に対する適応と同じである。すなわち、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通年性吸入抗原に対して陽性を示す患者である。「症状が安定しない」とは、「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規定した。「症状が安定しない」に対する規定について、成人の効能・効果では「喘息に起因する明らかな呼吸機能の低下（FEV_{1.0}が予測正常値に対して80%未満）」を含めたが、小児では喘息の重症度によらず呼吸機能が正常値に近い値をとることから（Bacharier et al. 2004），これを除外した。一方、学校生活などの日常生活の制限といった小児喘息患者特有の問題を考慮し（森川 他 2009），「週1回以上日常生活が障害される」を規定の1つとして追加した。

オマリズマブの適応対象となる患者集団は、Table1-3 に示す「最重症持続型」（「真の重症度」）に分類され、ガイドラインの観点からも「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」という位置付けを適切に反映していると考えられた。

Table 1-3 小児喘息患者の重症度（真の重症度）とオマリズマブの適用患者集団の位置づけ（小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2012）

治療ステップ 患者の臨床症状 (見かけの重症度)	現在の治療ステップを考慮した重症度（真の重症度）			
	現在の治療ステップ			
	ステップ1	ステップ2	ステップ3	ステップ4
間欠型 ・年に数回、季節性に咳嗽、軽度喘鳴が出現する ・時に呼吸困難を伴うが、β ₂ 刺激薬頓用で短時間で症状が改善し、持続しない	間欠型	軽症持続型	中等症持続型	重症持続型
軽症持続型 ・咳嗽、軽度喘鳴が1回/月以上、1回/週未満 ・時に呼吸困難を伴うが、持続は短く、日常生活が障害されることは少ない	軽症持続型	中等症持続型	重症持続型	重症持続型
中等症持続型 ・咳嗽、軽度喘鳴が1回/週以上。毎日は持続しない ・時に中・大発作となり日常生活や睡眠が障害される	中等症持続型	重症持続型	重症持続型	最重症持続型
重症持続型 ・咳嗽、喘鳴が毎日持続する ・週に1~2回、中・大発作となり日常生活や睡眠が障害される	重症持続型	重症持続型	重症持続型	最重症持続型

CTD 1.8.2 効能・効果（案），用法・用量（案）及びその設定根拠

小児でも，成人と同様，オマリズマブの投与量は体重と初回投与前血清中総 IgE 濃度に基づいた投与量換算表により設定する。よって，効能又は効果に関連する使用上の注意は，小児患者に対する「症状が安定しない」に対する規定のみを追記した。

2 用法及び用量及びその設定根拠

2.1 用法及び用量

通常、成人にはオマリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 75 ～600mg 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。

（取り消し線：削除部分，波線部分：変更箇所）

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	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 週間毎投与は次ページ。実線太枠／下線：追加箇所，点線太枠／下線：投与間隔変更箇所）

CTD 1.8.2 効能・効果（案），用法・用量（案）及びその設定根拠

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													
>400~500	375 mg												
>500~600													
>600~700	225 mg	375 mg											
>700~800	225 mg												
>800~900	225 mg	300 mg	375 mg										
>900~1,000	225 mg	300 mg											
>1,000~1,100	225 mg	300 mg	375 mg	450 mg									
>1,100~1,200	300 mg	300 mg	450 mg										
>1,200~1,300	300 mg	375 mg	450 mg	525 mg									
>1,300~1,500	300 mg	375 mg	525 mg										

投与量換算表では、本剤の臨床推奨用量である 0.008mg/kg/[IU/mL]以上（2 週間間隔皮下投与時）又は 0.016mg/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。

（実線太枠／下線：追加箇所，点線太枠／下線：投与間隔変更箇所）

2.2 用法及び用量の設定根拠

オマリズマブは抗 IgE 抗体であり，その臨床効果は血清中の遊離 IgE 濃度を肥満細胞，好塩基球細胞などの炎症細胞が活性化を起こさない濃度まで低下させることで発現する。血清中遊離 IgE 濃度の低下目標値は平均 25 ng/mL であり，そのために必要なオマリズマブの臨床推奨用量は，患者のベースラインの体重と IgE 濃度あたり 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）である。この臨床推奨用量に基づき，用量を計算する煩わしさを解消し誤投与を防止する目的で投与量換算表を作成し，オマリズマブの用法及び用量としている。投与量換算表は，すべてのセルで臨床推奨用量が投与され，かつ非臨床試験の結果から 1 回あたりの投与量が体重あたり 20 mg/kg 未満になるように作成されている。

今回，小児臨床試験で用いた投与量換算表に，1 回あたりの用量 450 mg，525 mg，600 mg を追加し，かつ 2 週間隔投与の一部を 4 週間隔投与に変更した投与量換算表をオマリズマブの用法・用量として申請する（Table 2-4）。

Table 2-1 既承認の投与量換算表 [1 回投与量 (mg)]

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	150	150	150	150	150	300	300
>100 ~ 200	150	300	300	300	300	300	225	300
>200 ~ 300	225	300	300	225	225	225	300	375
>300 ~ 400	300	225	225	225	300	300	投与不可	
>400 ~ 500	225	225	300	300	375	375		
>500 ~ 600	225	300	300	375				
>600 ~ 700	225	300	375					

白塗り部分：4 週間毎投与，網かけ部分：2 週間毎投与

小児臨床試験（B1301 試験及び IA05 試験）の実施にあたっては，以下の観点から，血清中遊離 IgE 濃度の低下目標値及びそのために必要なオマリズマブの臨床推奨用量は小児にも当てはまると考え，成人と同様に，投与量換算表を用法・用量とすることとした。

1. 小児喘息の病態生理は，基本的に成人喘息と同様であること
2. オマリズマブ，遊離 IgE 及びオマリズマブ-IgE 複合体の体内動態は，ベースライン IgE 濃度及び体重に影響されるが，オマリズマブの用法・用量はベースライン IgE 濃度及び体重を基に決定されること
3. オマリズマブの代謝経路，オマリズマブ-IgE 複合体の代謝経路，遊離 IgE の生理活性及び代謝経路について，年齢による違いは想定されていないこと

小児喘息患者は成人に比べて体重が軽く IgE 濃度が高いという特徴を有することから，小児臨床試験（B1301 試験及び IA05 試験）では，1 回あたりのオマリズマブの投与量が 75~375 mg，投与可能な体重が 20~150 kg，IgE 濃度が 30~1300 IU/mL とした投与量換算表を用いた（Table 2-2）。

Table 2-2 小児臨床試験（B1301 及び IA05 試験）で用いた投与量換算表 [1 回投与量(mg)]

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	投与不可	
>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								
>1200 ~ 1300	300	375								

白塗り部分：4 週間毎投与，網かけ部分：2 週間毎投与

太線は本邦で既承認の投与量換算表の範囲を示す。

薬物動態，薬力学（血清中遊離 IgE 濃度）

国内小児非対照試験（B1301 試験）

B1301 試験のオマリズマブ投与後 24 週後の血清中遊離 IgE 濃度は 15.6 ng/mL で，低下目標値の 25 ng/mL 以下に抑制された。

外国小児比較対照試験（IA05 試験）

IA05 試験の JAT 集団及び mITT 集団の血清中遊離 IgE 濃度はそれぞれ 13.7 ng/mL，15.0 ng/mL で，ともに低下目標値の 25 ng/mL 以下に抑制された。

母集団 PK/PD 解析の検討

外国人小児患者を対象とした IA05 試験，010C，010E 試験並びに外国人青年・成人患者を対象とした 008C，008E，009C，009E，011C，2208，2210，2306 試験，外国人健康成人を対象とした 2204 試験の結果から PK/PD モデルを構築し，日本人小児（B1301 試験）及び成人患者（1304 試験及び 1307 試験）での血清中オマリズマブ，遊離 IgE 濃度及び総 IgE 濃度の適合性を母集団 PK/PD 解析により検討した。その結果，日本人小児 B1301 試験及び日本人成人 1304，1307 試験での各 PK/PD パラメータは外国人データセットを基に構築した母集団平均と近似し，概ねその分散は標準偏差の 2 倍の範囲（95%信頼区間）内に含まれていた。したがって，日本人小児患者における薬物動態及び遊離 IgE 濃度の抑制効果は，日本人成人及び外国人集団（成人及び小児）と同様であることが示された[2.7.2-3.3.4 項]。

以上，成人の臨床推奨用量に基づく投与量換算表に従った投与を行うことで，小児喘息患者においても血清中遊離 IgE 濃度は低下目標値以下に抑制され，それに伴って喘息増悪発現頻度の減少が確認された。さらに，外国人集団と日本人集団でオマリズマブの薬物動態及び遊離 IgE 濃度の抑制効果は，成人，小児を問わず同様の挙動を示し，民族的要因の影響を受けないことが示された。

また，安全性プロファイルは小児と成人で同様であり，小児に特有の安全性リスクは特定されなかった。

したがって，成人で設定した血清中遊離 IgE 濃度の低下目標値及びそのために必要なオマリズマブの臨床推奨用量は小児に対しても妥当であり，小児臨床試験で用いた投与量換算表は，日本人小児及び成人に適用できると考えた。

2.2.1 投与量換算表の変更（1 回あたりの用量の追加及び投与間隔の変更）

B1301 試験及び外国人小児・成人の臨床試験成績より，外国人成人・小児及び日本人成人・小児の間でオマリズマブの PK/PD，有効性，安全性のプロファイルに大きな違いがないことが確認されたことから，外国の 1 回あたりの用量の追加（投与量換算表の拡大）及び投与間隔の変更に用いた試験成績を日本人にも利用可能と考えた[2.5-1.2.2.2 項]。

2.2.1.1 1回あたりの用量の追加（投与量換算表の拡大）

1回あたりの用量の追加（投与量換算表の拡大）にあたって，拡大する投与量換算表（Table 2-3）は，既承認の投与量換算表と同じく，すべてのセルでオマリズマブの臨床推奨用量が投与され，かつ1回あたりの投与量が体重あたり 20 mg/kg 未満になるよう作成し，また以下の条件を満たすこととした。

- 1回あたりの最大投与量を 600 mg（月あたりの最大投与量を 1200 mg）とし，450 mg, 525 mg, 600 mg を1回あたりの用量として追加する
- 投与可能な投与前の血清中総 IgE 濃度の上限を 1500 IU/mL とする

Table 2-3 1回あたりの用量が追加された（拡大された）投与量換算表 [1回投与量(mg)]

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	450	525
>400 ~ 500	225	300	225	225	300	300	375	375	525	600
>500 ~ 600	300	300	225	300	300	375	450	450	600	
>600 ~ 700	300	225	225	300	375	450	450	525		
>700 ~ 800	225	225	300	375	450	450	525	600		
>800 ~ 900	225	225	300	375	450	525	600			
>900 ~ 1000	225	300	375	450	525	600				
>1000 ~ 1100	225	300	375	450	600					
>1100 ~ 1200	300	300	450	525	600					
>1200 ~ 1300	300	375	450	525						
>1300 ~ 1500	300	375	525	600						

白塗り部分：4週間毎投与，網かけ部分：2週間毎投与
太線は国内で既承認の投与量換算表の範囲を示す。

薬物動態，血清中遊離 IgE 濃度及び有効性

外国臨床薬理試験（2208 試験）

2208 試験は軽症～中等症の外国人成人アレルギー性喘息患者を対象に，オマリズマブの安全性，忍容性の評価を目的とした非盲検，反復投与試験である。体重及びベースライン IgE 濃度に従い，450 mg, 525 mg 又は 600 mg を初回（Day 1）及び2週間後（Day 15）に計2回投与した。

遊離 IgE 濃度は初回投与後いずれの投与群においても速やかに低下し，2回目の投与（Day 15）後においてもその濃度低下は同様であった（Cmin：450 mg 群：12.09 ± 2.30 ng/mL，525 mg 群：12.18 ± 2.65 ng/mL，600 mg 群：16.26 ± 5.09 ng/mL，平均値 ± 標準偏差）。

外国臨床薬理試験（2210 試験）

2210 試験は軽症～中等症の外国人成人アレルギー性喘息患者を対象に，抗原誘発気道収縮に対するオマリズマブの抑制効果の検討を主目的としたランダム化，二重盲検，プラセボ対照試験で

ある。ベースライン IgE 濃度により，被験者を 3 つのグループ（Group 1：30～300 IU/mL，Group 2：700～2000 IU/mL，Group 3：301～699 IU/mL）に分け，Group 1 及び Group 2 については，さらに 2：1 の比でオマリズマブとプラセボに割り付けた。Group 3 ではオマリズマブ投与のみを実施した。ベースライン IgE 濃度及び体重に応じて[2.7.2-Table 2-3～Table 2-5]に示した投与量換算表に従い，オマリズマブ又はプラセボを Group 1 では 2 週間隔で 14 週間（計 8 回投与），又は 4 週間隔で 12 週間（計 4 回投与），Group 2 では 2 週間隔で 14 週間（計 8 回投与）皮下投与した。Group 3 ではオマリズマブを 2 週間隔で 6 週間（計 4 回投与）皮下投与した。

遊離 IgE 濃度は投与後速やかに低下し，いずれのオマリズマブ投与群においても平均で 25 ng/mL 以下の低下が認められた。この遊離 IgE 濃度の低下が投与期間中は持続して認められた。ベースライン，投与 8 週及び 16 週時点において，抗原吸入による気管支誘発試験を実施し，オマリズマブ投与による即時型喘息反応及び遅発型喘息反応の抑制効果を検討した。即時型喘息反応は本剤投与群で 8 週及び 16 週ともにプラセボ群に比べて抑制された。特に Group 2 ではその効果はプラセボ群に対して有意であった。Group 1 では 16 週で有意な変化は認められなかったものの，8 週では両群ともにプラセボに対して有意な抑制効果が認められた。遅発型喘息反応についても Group 1 及び Group 2 のオマリズマブ投与群でプラセボ群と比較して抑制傾向がみられた。

母集団 PK/PD 解析の検討

2208 及び 2210 試験での高用量オマリズマブ投与後の用量反応性について，作用機序に基づいた母集団 PK/PD モデル解析による評価を行った。

外国小児適応申請時の PK/PD モデル（010C，010E，IA05，008C，008E，009C，009E，011C，2204 試験）に外国第 III 相試験（2306 試験）結果をモデル構築のデータセットに追加し最適化を行った。そのモデルを用いて，高用量オマリズマブ（450 mg，525 mg，600 mg）を投与した 2208 及び 2210 試験結果について適合性の評価を行った[2.5-Figure 3-8]。その結果，血清中オマリズマブ，遊離 IgE 及び総 IgE 濃度推移は母集団 PK/PD モデルから得られた推定値に適合していた。最終的に 2208 試験及び 2210 試験データを用いて PK/PD モデルを最適化したが，各共変量に大きな変化は認められなかった。

以上のことより，オマリズマブ 450 mg，525 mg，600 mg は既承認の用量と同程度の有効性を示すと考えられた。

安全性

2208，2210 試験及び併合解析（少なくとも 1 回，オマリズマブが 1 回あたり 600 mg 以上投与された被験者が含まれる試験，2208 試験及び 2210 試験の併合）から安全性を評価した。2208，2210 試験並びに 1 回あたりのオマリズマブ投与量が 600 mg 以上であった被験者で最も多くみられた有害事象は，「感染症および寄生虫症（SOC 別）」であり，ほとんどが軽度又は中等度であった。評価したすべての臨床試験において，死亡はなかった。重篤な有害事象の発現がみられた

が、いずれも治験薬との関連は否定された。また、投与中止に至った有害事象もわずかであり、ほとんどが薬物治療によって消失した。以上より、オマリズマブ 450 mg, 525 mg, 600 mg の安全性プロファイルは既承認の用量（75～375 mg）と同様であり、新たな安全性のリスクは特定されなかった。また、市販後データから月あたりのオマリズマブ投与量が 900 mg 以上であった患者での安全性は既知の安全性プロファイルと同様であり、新たな懸念はみられなかった。

したがって、オマリズマブの PK/PD, 有効性及び安全性は、年齢及び民族的要因の影響を受けないことが示されたことより、日本人にも拡大された投与量換算表（Table 2-3）を適用することは妥当であると考えられる。

2.2.1.2 投与間隔の変更

Table 2-3 の投与量換算表の一部の範囲で 2 週間隔投与の 225 mg 投与を 4 週間隔で 450 mg 投与に変更し、2 週間隔の 300 mg 投与を 4 週間隔で 600 mg 投与に変更する投与間隔の変更については、母集団 PK/PD モデルでのシミュレーションから評価した。

投与間隔変更前の各投与量での血清中オマリズマブ濃度推移を比較したとき、体重が 40～50 kg, ベースライン IgE 濃度が 500～600 IU/mL で 300 mg を 2 週間隔投与で最も高値を示し、定常状態における C_{max} の 95%信頼区間の上限値は 300～320 µg/mL（濃度値の幅は 5 回シミュレーションを繰り返した結果に由来する）であった。同一の体重及びベースライン IgE 濃度において変更後の 4 週間隔で 600 mg 投与時の定常状態における C_{max} の上限値は 350～370 µg/mL であり、変更前の 2 週間隔での 300 mg 投与時に比べて約 15%の上昇であった。また、遊離 IgE 濃度推移についても定常状態においては 2 週間隔から 4 週間隔投与に変更後も同様な推移を示し、目標とした抑制効果が達成できると考えた。

投与間隔変更後の 1 回あたりの最大投与量及び 4 週間あたりの最大累積投与量ともに変更前の投与量換算表の範囲内であり、安全性の懸念は示唆されなかった。

したがって、日本人にも投与間隔の変更を適応することは可能と考えた（Table 2-4）。

2.2.2 用法及び用量のまとめ

日本人小児に対しても、日本人成人及び外国人同様、血清中遊離 IgE 濃度の低下目標値は平均 25 ng/mL, そのために必要なオマリズマブの臨床推奨用量は、患者のベースラインの体重と IgE 濃度あたり 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）であることが明らかとなった。したがって、すべてのセルでこの臨床推奨用量が投与され、1 回あたりの投与量が体重あたり 20 mg/kg 未満になるように作成された投与量換算表を、日本人小児及び成人に対する用法及び用量とすることは妥当であると考えた。さらに、小児試験で用いた投与量換算表（Table 2-2）に 1 回あたりの用量 450 mg, 525 mg, 600 mg が追加され、かつ、2 週間隔投与の一部が 4 週間隔投与へと変更された投与量換算表（Table 2-4）においても、血清中遊

CTD 1.8.2 効能・効果（案），用法・用量（案）及びその設定根拠

離 IgE 濃度を平均 25 ng/mL 以下に抑制し，既承認の投与量換算表と同程度の有効性を示すことが確認出来た。

安全性について，小児，1 回あたりの用量 450 mg，525 mg，600 mg の追加，及び投与間隔の一部変更に対して新たなリスクは特定されなかった。

Table 2-4 本申請における投与量換算表 [1 回投与量(mg)]

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	450	600
>200 ~ 300	150	150	225	300	300	450	450	450	600	375
>300 ~ 400	225	225	300	450	450	450	600	600	450	525
>400 ~ 500	225	300	450	450	600	600	375	375	525	600
>500 ~ 600	300	300	450	600	600	375	450	450	600	
>600 ~ 700	300	225	450	600	375	450	450	525		
>700 ~ 800	225	225	300	375	450	450	525	600		
>800 ~ 900	225	225	300	375	450	525	600			
>900 ~ 1000	225	300	375	450	525	600				
>1000 ~ 1100	225	300	375	450	600					投与不可
>1100 ~ 1200	300	300	450	525	600					
>1200 ~ 1300	300	375	450	525						
>1300 ~ 1500	300	375	525	600						

白塗り部分：4 週間毎投与，網かけ部分：2 週間毎投与
太枠は投与間隔の変更を行う範囲を示す。

以上より，日本人でのオマリズマブの用法及び用量を，成人・小児の区別なく設定することは妥当であると考えた。

2.3 用法及び用量に関連する使用上の注意

<用法及び用量に関連する使用上の注意>

1. 75mg パイアル：1 パイアルあたり 0.9mL の日局注射用水で溶解する。溶液 0.6mL がオマリズマブ（遺伝子組換え）の投与量 75mg に相当する。
150mg パイアル：1 パイアルあたり 1.4mL の日局注射用水で溶解する。溶液 1.2mL がオマリズマブ（遺伝子組換え）の投与量 150mg に相当する。
(「7. 適用上の注意」の項参照)
2. 投与量並びに投与間隔は、初回投与前の血清中総 IgE 濃度及び体重を基に、投与量換算表により設定し、**投与量換算表に該当しない患者への投与は行わないこと。**
3. 本剤投与中に大幅に体重が変化増加した場合には、本剤の臨床推奨用量が投与されない可能性があるので、投与量換算表に基づいて投与量並びに投与間隔を再設定すること。特に小児では、成長に伴う体重の増加に注意すること。
4. 本剤投与により IgE の消失半減期が延長し、血清中総 IgE 濃度が上昇するので**本剤投与中に測定した血清中総 IgE 濃度による用法・用量の再設定は行わないこと。**また、本剤投与中止後 1 年間は血清中総 IgE 濃度の上昇が持続する場合がありますので、1 年未満に投与を再開する場合は、最初の用量設定時に得られた血清中総 IgE 濃度に基づいて用量を設定すること。ただし、本剤の投与中断期間が 1 年以上の場合は、血清中総 IgE 濃度を再測定してもよい。（「6. 臨床検査結果に及ぼす影響」の項参照）
5. 本剤投与中に喘息症状の改善が認められた場合においても、投与量換算表により設定された投与量を変更しないこと。

(取り消し線：削除部分，下線：追加部分)

2.4 用法及び用量に関連する使用上の注意の案の設定根拠

3. 本剤投与中に大幅に体重が変化増加した場合には、本剤の臨床推奨用量が投与されない可能性があるので、投与量換算表に基づいて投与量並びに投与間隔を再設定すること。特に小児では、成長に伴う体重の増加に注意すること。

オマリズマブの臨床推奨用量は、2 週間隔投与時 0.008 mg/kg/[IU/mL]以上、4 週間隔投与時 0.016 mg/kg/[IU/mL]以上である。体重が大幅に増加した場合には、臨床推奨用量に満たない用量が投与される可能性があるため、有効性の観点から注意喚起することとした。小児では成長に伴う体重増加が大きいため、小児適応の追加に伴い、既承認の添付文書の記載よりも具体的な記載に変更した。

また、オマリズマブを過量に投与した際、既知の安全性プロファイルに影響を与えたという報告はないため[2.5-5.6.1 項]、「体重が変化した場合」の記載を「大幅に体重が増加した場合」に変更しても問題ないと考えた。

その他の<用法及び用量に関連する使用上の注意>は，既承認の添付文書に記載されている内容から変更を要する追加の情報は得られていないことから，既承認の記載のままとした。

3 参考文献

[Bacharier LB, Strunk RC, Mauger D, et al. (2004)] Classifying asthma severity in children: mismatch between symptoms, medication use, and lung function. *Am J Respir Crit Care Med*; 170(4):426-32.

[Juniper EF, Guyatt GH, Feeny DH, et al. (1996)] Measuring quality of life in children with asthma. *Qual Life Res*; 5(1):35-46.

[Wittig HJ, Belloit J, De Fillippi I, et al. (1980)] Age-related serum immunoglobulin E levels in healthy subjects and in patients with allergic disease. *J Allergy Clin Immunol*; 66(4):305-13.

[近藤直実，平山耕一郎，松井永子，他 (2008)] 小児気管支喘息患児と親又は保護者の QOL 調査票簡易改訂版 2008（Gifu）. *アレルギー*; 57(8):1022-33.

日本小児アレルギー学会 (2012) 小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2012. 東京:株式会社協和企画. (available upon request)

[森川昭廣，西間三馨，西牟田敏之 (2009)] 本邦における小児気管支喘息患者の実態と問題点—喘息患者実態電話調査(AIRJ)2005 より. *日本小児アレルギー学会誌*; 23(1):113-22.

ゾレア皮下注用 75 mg
ゾレア皮下注用 150 mg

**1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠
（気管支喘息）**

目 次

目 次	2
表 一 覧	2
1 禁忌欄	3
1.1 禁忌	3
1.2 禁忌の設定根拠	3
2 重要な基本的注意欄	3
2.1 重要な基本的注意	3
2.2 重要な基本的注意の設定根拠	4
3 副作用欄	4
3.1 副作用	4
3.2 副作用の設定根拠	5
4 高齢者への投与欄	5
4.1 高齢者への投与	5
4.2 高齢者への投与の設定根拠	6
5 妊婦、産婦、授乳婦等への投与欄	6
5.1 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	6
5.2 妊婦、産婦、授乳婦等への投与の設定根拠	6
6 小児等への投与欄	6
6.1 小児等への投与	6
6.2 小児等への投与の設定根拠	6
7 臨床検査結果に及ぼす影響欄	7
7.1 臨床検査結果に及ぼす影響	7
7.2 臨床検査結果に及ぼす影響の設定根拠	7
8 適用上の注意欄	7
8.1 適用上の注意	7
8.2 適用上の注意の設定根拠	9
9 その他の注意欄	9
9.1 その他の注意	9
9.2 その他の注意の案の設定根拠	10

表 一 覧

Table 6-1	有害事象発現率（海外小児臨床試験）	7
-----------	-------------------	---

本申請に伴う追加部分を下線で、削除部分を取り消し線で示した。

1 禁忌欄

1.1 禁忌

【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

1.2 禁忌の設定根拠

既承認のゾレア皮下注用 75 mg 及びゾレア皮下注用 150 mg の使用上の注意に記載されている内容について、変更を要する追加情報は得られていないことから、既承認の使用上の注意に基づき設定した。

2 重要な基本的注意欄

2.1 重要な基本的注意

- (1) 本剤の投与は、気管支喘息の治療に精通している医師のもとで行うこと。
- (2) 本剤の投与によりショック、アナフィラキシー~~様症状~~が発現する可能性があるため、観察を十分に行うこと。また、異常が認められた場合には投与を中止し、直ちに適切な処置を行うこと。なお、ショック、アナフィラキシー~~様症状~~は本剤投与後 2 時間以内に発現することが多いが、2 時間以上経過してから発現することもある。また、長期間の定期的投与後においても発現することがある。本剤投与後にショック、アナフィラキシー~~様症状~~が発現する可能性があること、及びその徴候や症状について患者に十分説明し、異常が認められた場合には、速やかに担当医師に連絡するよう、患者を指導すること。（「2. 副作用（1）重大な副作用」及び「8. その他の注意」（1）の項参照）
- (3) 本剤は気管支拡張薬、ステロイド薬、抗ヒスタミン薬等と異なり、すでに起こっている発作や症状を速やかに軽減する薬剤ではないので、患者に十分説明しておく必要がある。
- (4) 気管支喘息患者に本剤を投与中、大発作をみた場合は気管支拡張薬あるいはステロイド薬を投与する必要がある。
- (5) 長期ステロイド療法を受けている患者で、本剤投与によりステロイド薬の減量をはかる場合には十分な管理下で徐々に行うこと。
- (6) 本剤投与中の喘息患者において、アレルギー性肉芽腫性血管炎（Churg-Strauss 症候群）があらわれることがあり、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。本剤使用時は、好酸球数の推移及び発疹、肺症状の悪化（肺の浸潤等）、心臓合併症（心筋炎等）、ニューロパシー等の血管炎症状に注意すること。

CTD 1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

- (7) 本剤の投与中止により、通常、遊離 IgE 濃度及び症状が治療前の状態に戻る。
- (8) 用法及び用量どおり 16 週間使用しても効果が認められない場合には、漫然と投与を続けな
いよう注意すること。
- (9) 本剤投与中にめまい、疲労、失神、傾眠があらわれることがあるため、自動車の運転等危険
を伴う機械の操作に従事する場合には十分に注意させること。
- (10) 本剤は IgE と複合体を形成し、遊離 IgE を減少させる。IgE は寄生虫感染に対する宿主防御
機能に関与する因子の 1 つと考えられていることから、寄生虫感染のリスクが高い地域に旅
行する場合には注意すること。

2.2 重要な基本的注意の設定根拠

記載整備のため、アナフィラキシー様症状をアナフィラキシーと変更し設定した。本改訂につ
いては、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 安全第二部と面会相談を行った結果、20 年 月 日付で自主改訂による改訂が了承されたものである。

3 副作用欄

3.1 副作用

国内で成人気管支喘息患者を対象として実施された臨床試験 284 例中 134 例 (47.2%) に副作
用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な臨床症状は、注射部位紅斑 53 例 (18.7%)、注
射部位そう痒感 26 例 (9.2%)、注射部位腫脹 24 例 (8.5%)、注射部位疼痛 20 例 (7.0%)、注
射部位熱感 14 例 (4.9%)、注射部位硬結 13 例 (4.6%)、注射部位出血 12 例 (4.2%)、蕁麻疹、
けん怠感各 5 例 (1.8%) 等であった。（成人承認時までの集計）

国内で小児気管支喘息患者を対象として実施された臨床試験 38 例中 10 例 (26.3%) に副作用
（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な臨床症状は、頭痛 4 例 (10.5%)、注射部位疼痛
3 例 (7.9%)、注射部位紅斑、注射部位腫脹、蕁麻疹各 2 例 (5.3%) 等であった。（小児承認時
までの集計）

(1) 重大な副作用

ショック、アナフィラキシー様症状（頻度不明）：気管支痙攣、呼吸困難、血圧低下、失神、
蕁麻疹、舌浮腫、口唇浮腫、咽・喉頭浮腫等のショック、アナフィラキシー様症状があらわれる
ことがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、直ちに適切な処
置を行うこと。

(2) その他の副作用

	頻度不明	5%以上 ^{注1)}	1%～5%未満 ^{注1)}	1%未満 ^{注1)}
血液	—出血	—	—	血小板数減少
神経系障害	錯感覚、失神	—	頭痛	傾眠、めまい
血管障害	起立性低血圧	—	—	潮紅
呼吸器、胸郭及	咽頭炎、咳嗽、アレル	—	—	—

CTD 1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

	頻度不明	5%以上 ^{注1)}	1%～5%未満 ^{注1)}	1%未満 ^{注1)}
び嚢隔障害	ギ一性気管支痙攣, 喉頭浮腫			
胃腸障害	下痢, 上腹部痛	—	—	消化不良, 悪心
過敏症	血管浮腫, 血清病 ^{注2)}	—	蕁麻疹, そう痒症, 発疹	—
皮膚	光線過敏, 脱毛	—	—	—
筋骨格系	関節痛, 筋痛, 関節腫脹	—	—	—
全身障害	体重増加, インフルエンザ様疾患	—	けん怠感	熱感, 疲労, 腕の腫脹, 発熱
注射部位	—	紅斑, 腫脹, そう痒感, 疼痛, 出血	熱感, 硬結	発疹, 腫瘍, 浮腫, 蕁麻疹, しびれ感, 不快感
その他	寄生虫感染	—	—	—

注1) 国内で患者を対象に実施された全ての臨床試験から算出した。

注2) III型過敏反応であり, 関節炎及び関節痛, 発疹(蕁麻疹又はその他の発疹), 発熱及びリンパ節腫脹を特徴とする。

3.2 副作用の設定根拠

国内において小児気管支喘息患者を対象として実施された第III相臨床試験(B1301試験)において, 2例以上認められた副作用を, 副作用の発現状況の概要へ新たに記載した。

(1) 重大な副作用

記載整備のため, アナフィラキシー様症状をアナフィラキシーと変更し設定した。本改訂については, 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 安全第二部と面会相談を行った結果, 20 年 月 日付で自主改訂による改訂が了承されたものである。

(2) その他の副作用

海外の臨床試験及び国内外の市販後において認められた「出血」を新たに記載した。また, CCDSに準拠し, 国内外の小児臨床試験において多く認められた副作用(上腹部痛, 発熱)を新たに記載した。

頻度については既承認のゾレア皮下注用 75 mg 及びゾレア皮下注用 150 mg の使用上の注意の記載の根拠となった臨床試験の結果に, 国内において小児気管支喘息患者を対象として実施された第III相臨床試験(B1301試験)の結果を加えて再算出した。

4 高齢者への投与欄

4.1 高齢者への投与

高齢者では一般に生理機能(腎機能, 肝機能, 免疫機能等)が低下しているため, 慎重に投与すること。

4.2 高齢者への投与の設定根拠

既承認のゾレア皮下注用 75 mg 及びゾレア皮下注用 150 mg の使用上の注意に記載されている内容について、変更を要する追加情報は得られていないことから、既承認の使用上の注意に基づき設定した。

5 妊婦，産婦，授乳婦等への投与欄

5.1 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、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔動物実験（サル）で本剤が胎盤を通過することが報告されている。〕
- (2) 授乳中の婦人には投与を避けることが望ましい。やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること。〔動物実験（サル）で乳汁中への移行が報告されている。〕

5.2 妊婦，産婦，授乳婦等への投与の設定根拠

既承認のゾレア皮下注用 75 mg 及びゾレア皮下注用 150 mg の使用上の注意に記載されている内容について、変更を要する追加情報は得られていないことから、既承認の使用上の注意に基づき設定した。

6 小児等への投与欄

6.1 小児等への投与

- (1) 低出生体重児，新生児，乳児，又は 6 歳未満の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）。
- (2) 小児臨床試験において頭痛，発熱，上腹部痛が多く認められている。

6.2 小児等への投与の設定根拠

- (1) 国内において実施した小児気管支喘息患者を対象とした臨床試験は 6 歳以上の小児を対象としており、低出生体重児，新生児，乳児又は 6 歳未満の幼児に関する安全性は確立していないため、その旨を記載した。
- (2) 国内外の小児臨床試験において頭痛，発熱，上腹部痛が多く認められたため、CCDS に準拠し記載した。CCDS の設定根拠となった、海外小児臨床試験における頭痛，発熱及び上腹部痛の発現率を Table 6-1 に示す。なお、国内小児臨床試験における発現率は、頭痛が 38 例中 4 例（10.5%）及び発熱が 38 例中 1 例（2.6%）であり、上腹部痛については国内臨床試験での報告はない。

Table 6-1 有害事象発現率（海外小児臨床試験）

	オマリズマブ		プラセボ	
	N = 624		N = 302	
	n (%)		n (%)	
頭痛	129	(20.7)	59	(19.5)
発熱	94	(15.1)	34	(11.3)
上腹部痛	39	(6.3)	15	(5.0)

7 臨床検査結果に及ぼす影響欄

7.1 臨床検査結果に及ぼす影響

本剤は血中 IgE と複合体を形成するため、IgE の消失半減期が延長し、血清中総 IgE 濃度が上昇する。従って、本剤投与中の IgE 測定値を、用法・用量の再設定には用いないこと。また、高 IgE 血症を示す疾患（アレルギー性気管支肺アスペルギルス症等）の診断やアレルギー性の喘息の治療効果の診断の根拠として用いないこと。

7.2 臨床検査結果に及ぼす影響の設定根拠

既承認のゾレア皮下注用 75 mg 及びゾレア皮下注用 150 mg の使用上の注意に記載されている内容について、変更を要する追加情報は得られていないことから、既承認の使用上の注意に基づき設定した。

8 適用上の注意欄

8.1 適用上の注意

(1) 投与経路:

本剤の投与は、皮下投与のみとし、静脈内及び筋肉内への投与は行わないこと。

(2) 調製前の準備:

投与量が 150 mg を超える場合は複数のバイアルを使用する（「(4) 投与時 投与液量一覧表」参照）。この場合、必要数の注射筒及び注射針（18 ゲージ、25 ゲージ）を用意すること。

(3) 調製方法:

1) 本剤の溶解には日局注射用水以外は使用しないこと。

2) 溶解方法

- ① 18 ゲージの注射針を装着した注射筒を用いて、1 バイアルあたり日局注射用水を 75 mg バイアルの場合 0.9 mL、150 mg バイアルの場合 1.4 mL を採取し、バイアル内の粉末にかかるように注入し、バイアルを立てた状態で約 1 分間渦を描くように

CTD 1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

回転させる。この間バイアルは振ったりせず静かに回し、泡が立たないようにすること。

② 次いで約 5 分毎に 5～10 秒間バイアルを回し、完全に粉末を溶解させる。

③ 溶解には約 15～20 分程度を要するが、20 分以上かかる場合もある。その場合、溶液中にゲル状の粒子が見えなくなるまで②の操作を繰り返す。40 分以内に溶解しない場合には使用しないこと。また、溶解時に泡立ちが見られることがある。

3) 溶解後は出来るだけ速やかに使用すること。直ちに使用しない場合は、2～8℃ で保存し、8 時間以内に使用すること。使用後の残液は使用しないこと。

(4) 投与時：

1) 外観に異常を認めた場合には使用しないこと。

2) 下記投与液量一覧表を参考に、必要バイアル数を溶解し、投与に必要な総投与液量を 18 ゲージの注射針を装着した注射筒を用いて採取する。

75 mg バイアル：本剤 1 バイアルを日局注射用水 0.9 mL に溶解した溶液 0.6 mL がオマリズマブ（遺伝子組換え）の投与量 75 mg に相当する。

150 mg バイアル：本剤 1 バイアルを日局注射用水 1.4 mL に溶解した溶液 1.2 mL がオマリズマブ（遺伝子組換え）の投与量 150 mg に相当する。

3) 採取後 25 ゲージの注射針に交換し、皮下注射する。溶液は粘性があるため、注射するのに 5～10 秒を要する場合がある。

4) 1 回につき 1.2 mL（150 mg）を超えて投与する場合には、1 箇所あたり 1.2 mL を超えないように部位を分けて投与すること。

投与液量一覧表

オマリズマブ（遺伝子組換え）投与量	必要バイアル数 （組み合わせ例）		総投与液量
	75 mg バイアル	150 mg バイアル	
75 mg	1 本	-	0.6 mL
150 mg	-	1 本	1.2 mL
225 mg	1 本	1 本	1.8 mL
300 mg	-	2 本	2.4 mL
375 mg	1 本	2 本	3.0 mL
450 mg	＝	3 本	3.6 mL
525 mg	1 本	3 本	4.2 mL
600 mg	＝	4 本	4.8 mL

8.2 適用上の注意の設定根拠

- (1) 既承認のゾレア皮下注用 75 mg 及びゾレア皮下注用 150 mg の使用上の注意に記載されている内容について、変更を要する追加情報は得られていないことから、既承認の使用上の注意に基づき設定した。
- (2) 既承認のゾレア皮下注用 75 mg 及びゾレア皮下注用 150 mg の使用上の注意に記載されている内容について、変更を要する追加情報は得られていないことから、既承認の使用上の注意に基づき設定した。
- (3) 既承認のゾレア皮下注用 75 mg 及びゾレア皮下注用 150 mg の使用上の注意に記載されている内容について、変更を要する追加情報は得られていないことから、既承認の使用上の注意に基づき設定した。
- (4) 用法及び用量の投与量換算表に追加した投与量 450 mg~600 mg について、1 回あたりの用量を投与する際に、必要なバイアル数（組み合わせ例）及び総投与液量を、投与液量一覧表に加え設定した。投与液量一覧表以外の箇所については、既承認のゾレア皮下注用 75 mg 及びゾレア皮下注用 150 mg の使用上の注意に記載されている内容について、変更を要する追加情報は得られていないことから、既承認の使用上の注意に基づき設定した。

9 その他の注意欄

9.1 その他の注意

- (1) 国内臨床試験において、アナフィラキシーは報告されていないが、海外臨床試験において報告されており発現頻度は成人で 0.1%（7 例/5,367 例）、小児で 0.2%（1 例/624 例）であった。また、海外市販後の自発報告において、アナフィラキシー及びアナフィラキシーの可能性のある過敏症反応の発現頻度は、少なくとも 0.2%と推定され、そのうち約 30%は本剤投与 2 時間以降に発現していた。
- (2) 悪性腫瘍の発現頻度は、国内臨床試験において本剤群 0.2%（1 例/589 例）、対照群 0.3%（1 例/393 例）、及び海外の無作為化プラセボ対照二重盲検臨床試験において、本剤群 0.5%4,254 例で 4.14 例/1,000 人・年（2514 例/4,645 例 3,382 人・年）、対照群 0.2%3,178 例で 4.45 例/1,000 人・年（611 例/2,694 例 2,474 人・年）であった（発現頻度比：0.93 [95%信頼区間：0.39, 2.27]）。これらの合計また、5 年間の追跡調査を行った海外の市販後観察研究においては、本剤群 0.5%5,007 例で 16.01 件/1,000 人・年（26 例 295 件/5,234 例 18,426 人・年）、対照群 0.2%2,829 例で 19.07 件/1,000 人・年（7 例 190 件/3,087 例 9,963 人・年）と本剤群で高かったが、統計学的に有意差はなかあった（発現頻度比：0.84 [95%信頼区間：0.62, 1.13]）。なお、本剤に長期間暴露した場合の影響及び悪性腫瘍のリスクが高い患者（例：高齢者、喫煙者）に使用した場合の影響は不明である。本剤のがん原性試験は、

CTD 1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

一般的にがん原性試験に使用されるマウス及びラットの IgE と結合しないことから、実施されていない。

- (3) 動脈血栓塞栓イベントの発現頻度は、国内及び海外の投与期間 8 週間以上無作為化プラセボ対照二重盲検臨床試験において、一過性脳虚血発作や虚血性脳卒中を含む脳血管事象が報告されており、発現頻度は本剤群 0.17%3,342 例で 2.69 例/1,000 人・年（65 例/3,605 例-1,856 人・年）、プラセボ対照群 0.04%2,895 例で 2.38 例/1,000 人・年（14 例/2,383 例-1,680 人・年）と本剤群で高かったが、統計学的に有意差はなかあった（発現頻度比：1.13 [95%信頼区間：0.24, 5.71]）。なお、本剤群で認められた脳血管事象の内訳は、虚血性脳卒中（2 件）、構語障害（1 件）、不全麻痺（4 件）、一過性黒内障（1 件）本剤群で心筋梗塞が 2 例、脳卒中、不安定狭心症、一過性脳虚血発作（がそれぞれ 1 件）で例、そのうち 1 例は 3 回の不全麻痺に続いて虚血性脳卒中が発現し対照群で心血管死が 3 例、不安定狭心症が 1 例であった。また、5 年間の追跡調査を行った海外の市販後観察研究においては、本剤群 5,007 例で 7.52 件/1,000 人・年（115 件/15,286 人・年）、対照群 2,829 例で 5.12 件/1,000 人・年（51 件/9,963 人・年）であり、ベースラインの心血管危険因子で調整した多変量解析では、ハザード比 1.32 [95%信頼区間：0.91, 1.91]であった。
- (4) 本剤の臨床試験は、国内成人臨床試験で 48 週間まで、国内小児臨床試験で 24 週間、海外成人臨床試験では 5 年間、海外小児臨床試験で 3 年間までの期間で実施されており、これらの期間を超えた本剤の長期投与時の安全性は確立していない。
- (5) 動物を用いた反復皮下投与毒性試験において、カニクイザルでは 15 mg/kg/週以上（幼若動物）及び 30 mg/kg/週以上（成熟動物）の群で、チンパンジーでは 250 mg/kg/週の群で血小板数の減少が報告されている。
- (6) 本剤投与により、抗オマリズマブ抗体が発現することがある。

9.2 その他の注意の案の設定根拠

- (1) 国内小児臨床試験においてアナフィラキシーは認められていないが、海外小児臨床試験において認められたため、既承認のゾレア皮下注用 75 mg 及びゾレア皮下注用 150 mg の使用上の注意に記載されている内容に小児に関する試験成績を加え設定した。
- (2) 悪性腫瘍に関する最新の解析結果に基づき、CCDS が改訂されたことから、設定した。なお、本改訂については、独立行政法人 医薬品医療機器総合 機構安全第二部と面会相談を行った結果、20■年■月■日付で自主改訂による改訂が了承されたものである。
- (3) 動脈血栓塞栓イベントに関する最新の解析結果に基づき、CCDS が改訂されたことから、設定した。なお、本改訂については、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 安全第二部と面会相談を行った結果、20■年■月■日付で自主改訂による改訂が了承されたものである。
- (4) 本剤の臨床試験は、国内小児臨床試験で 24 週間、海外小児臨床試験で 3 年間までの期間で実施されたが、これらの期間を超えた本剤の長期投与時の安全性は確立していないため、既

CTD 1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

承認のゾレア皮下注用 75 mg 及びゾレア皮下注用 150 mg の使用上の注意に記載されている内容に小児に関する試験成績を加え設定した。また、最新の海外成人臨床試験の本剤投与期間に合わせて、4年間を5年間に変更した。

- (5) 既承認のゾレア皮下注用 75 mg 及びゾレア皮下注用 150 mg の使用上の注意に記載されている内容について、変更を要する追加情報は得られていないことから、既承認の使用上の注意に基づき設定した。
- (6) 既承認のゾレア皮下注用 75 mg 及びゾレア皮下注用 150 mg の使用上の注意に記載されている内容について、変更を要する追加情報は得られていないことから、既承認の使用上の注意に基づき設定した。

ゾレア皮下注用 75 mg
ゾレア皮下注用 150 mg

**1.9 一般的名称に係る文書
(気管支喘息)**

既承認医薬品に係る資料として CTD1.13-1 に添付

ゾレア皮下注用 75 mg
ゾレア皮下注用 150 mg

**1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ
(気管支喘息)**

CTD 1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

<現行>

化学名・別名	ヒト化マウス抗ヒトIgEモノクローナル抗体で1,338個のアミノ酸残基からなる糖たん白質（分子量：約149,000）（別名オマリズマブ（遺伝子組換え））及びその製剤																																																																																																																																																		
構造式	省略																																																																																																																																																		
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）																																																																																																																																																		
用法・用量	<p>通常、成人にはオマリズマブ（遺伝子組換え）として1回75～375mg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より設定する。</p> <p>投与量換算表（1回投与量）</p> <p>4週間毎投与</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">投与前の血清中 総IgE濃度 (IU/mL)</th> <th colspan="8">体重 (kg)</th> </tr> <tr> <th>>30 ～40</th> <th>>40 ～50</th> <th>>50 ～60</th> <th>>60 ～70</th> <th>>70 ～80</th> <th>>80 ～90</th> <th>>90 ～125</th> <th>>125～ 150</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>≥30～100</td> <td>75 mg</td> <td>150 mg</td> <td>150 mg</td> <td>150 mg</td> <td>150 mg</td> <td>150 mg</td> <td>300 mg</td> <td>300 mg</td> </tr> <tr> <td>>100～200</td> <td>150 mg</td> <td>300 mg</td> <td>300 mg</td> <td>300 mg</td> <td>300 mg</td> <td>300 mg</td> <td colspan="2"></td> </tr> <tr> <td>>200～300</td> <td>225 mg</td> <td>300 mg</td> <td>300 mg</td> <td colspan="5"></td> </tr> <tr> <td>>300～400</td> <td>300 mg</td> <td colspan="7"></td> </tr> <tr> <td>>400～500</td> <td colspan="8" rowspan="4">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</td> </tr> <tr> <td>>500～600</td> </tr> <tr> <td>>600～700</td> </tr> <tr> <td>>700～800</td> </tr> </tbody> </table> <p>2週間毎投与</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">投与前の血清中 総IgE濃度 (IU/mL)</th> <th colspan="8">体重 (kg)</th> </tr> <tr> <th>>30 ～40</th> <th>>40 ～50</th> <th>>50 ～60</th> <th>>60 ～70</th> <th>>70 ～80</th> <th>>80 ～90</th> <th>>90 ～125</th> <th>>125～ 150</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>≥30～100</td> <td colspan="7">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</td> <td>225 mg</td> <td>300 mg</td> </tr> <tr> <td>>100～200</td> <td colspan="5"></td> <td>225 mg</td> <td>300 mg</td> <td>375 mg</td> </tr> <tr> <td>>200～300</td> <td colspan="3"></td> <td>225 mg</td> <td>225 mg</td> <td>225 mg</td> <td>300 mg</td> <td>375 mg</td> </tr> <tr> <td>>300～400</td> <td colspan="2">225 mg</td> <td>225 mg</td> <td>225 mg</td> <td>300 mg</td> <td>300 mg</td> <td colspan="2"></td> </tr> <tr> <td>>400～500</td> <td>225 mg</td> <td>225 mg</td> <td>300 mg</td> <td>300 mg</td> <td>375 mg</td> <td>375 mg</td> <td colspan="2"></td> </tr> <tr> <td>>500～600</td> <td>225 mg</td> <td>300 mg</td> <td>300 mg</td> <td>375 mg</td> <td colspan="4">投与不可</td> </tr> <tr> <td>>600～700</td> <td>225 mg</td> <td>300 mg</td> <td>375 mg</td> <td colspan="5"></td> </tr> </tbody> </table> <p>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。</p>	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	300 mg	300 mg	300 mg	300 mg			>200～300	225 mg	300 mg	300 mg						>300～400	300 mg								>400～500	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								>500～600	>600～700	>700～800	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4週間毎投与の表に従い投与すること							225 mg	300 mg	>100～200						225 mg	300 mg	375 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			>400～500	225 mg	225 mg	300 mg	300 mg	375 mg	375 mg			>500～600	225 mg	300 mg	300 mg	375 mg	投与不可				>600～700	225 mg	300 mg	375 mg					
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	300 mg	300 mg	300 mg	300 mg																																																																																																																																													
>200～300	225 mg	300 mg	300 mg																																																																																																																																																
>300～400	300 mg																																																																																																																																																		
>400～500	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																																																																																																																																																		
>500～600																																																																																																																																																			
>600～700																																																																																																																																																			
>700～800																																																																																																																																																			
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4週間毎投与の表に従い投与すること							225 mg	300 mg																																																																																																																																										
>100～200						225 mg	300 mg	375 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																																																																																																																																													
>400～500	225 mg	225 mg	300 mg	300 mg	375 mg	375 mg																																																																																																																																													
>500～600	225 mg	300 mg	300 mg	375 mg	投与不可																																																																																																																																														
>600～700	225 mg	300 mg	375 mg																																																																																																																																																
劇薬等の指定	原体：劇薬，製剤：劇薬																																																																																																																																																		
市販名及び有効成分・分量	<p>原体：オマリズマブ（遺伝子組換え）</p> <p>製剤：ゾレア皮下注用 150 mg [1バイアル中オマリズマブ（遺伝子組換え）202.5 mg含有] ゾレア皮下注用 75 mg [1バイアル中オマリズマブ（遺伝子組換え）129.6 mg含有]</p>																																																																																																																																																		

CTD 1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	ヒト化マウス抗ヒトIgE モノクローナル抗体で1,338個のアミノ酸残基からなる糖たん白質（分子量：約149,000）（別名オマリズマブ（遺伝子組換え））及びその製剤				
毒性	単回投与毒性試験				
	投与量(mg/kg)	静脈内		皮下	
	マウス	0, 1, 10, 100		—	
	カニクイザル	0, 0.5, 5, 50, 200		0, 0.5, 5, 50	
	成績：いずれの投与量においても、オマリズマブに関連した毒性変化なし				
	反復投与毒性試験				
動物種	投与期間	投与経路	投与量(mg/kg)	無毒性量(mg/kg)	主な所見
マウス	週1回, 4週間	静脈内	0, 1, 10, 50	50	オマリズマブ投与に関連した毒性変化なし
カニクイザル	週3回, 4週間	皮下及び静脈内	0, 0.1, 1, 5	5	
カニクイザル	週3回, 6ヵ月間, 又は試験1～59日及び試験122～183日	皮下及び静脈内	0, 0.1, 1, 5	5	
幼若カニクイザル	週1回, 26週間	皮下	0, 50, 250	< 50	50 mg/kg 以上の群： 血小板数減少, 巨核球数増加, 投与部位/胃底腺粘膜固有層/十二指腸粘膜固有層/心臓心室内膜下/精嚢周囲組織/子宮内膜の出血 250 mg/kg 群： 出血時間の延長
副作用	副作用発現率 47.2% (134例/284例)				
	副作用の種類	例数			
	注射部位紅斑	53例 (18.7%)			
	注射部位そう痒感	26例 (9.2%)			
	注射部位腫脹	24例 (8.5%)			
	注射部位疼痛	20例 (7.0%)			
	注射部位熱感	14例 (4.9%)			
	注射部位硬結	13例 (4.6%)			
	注射部位出血	12例 (4.2%)			
	蕁麻疹	5例 (1.8%)			
	けん怠感	5例 (1.8%) 等			
会社	ノバルティス ファーマ株式会社 製剤：製造販売（輸入）				

CTD 1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

<追加・変更>下線部：変更，追加部分／取り消し線：削除部分

化学名・別名																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																															
構造式																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																															
効能・効果																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																															
用法・用量	<p>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より設定する。</p> <p>投与量換算表（1回投与量）</p> <p>4週間毎投与</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">投与前の血清中総IgE濃度 (IU/mL)</th> <th colspan="10">体重 (kg)</th> </tr> <tr> <th>≥20 ~25</th> <th>≥25 ~30</th> <th>≥30 ~40</th> <th>≥40 ~50</th> <th>≥50 ~60</th> <th>≥60 ~70</th> <th>≥70 ~80</th> <th>≥80 ~90</th> <th>≥90 ~125</th> <th>≥125 ~150</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>≥30~100</td> <td>75 mg</td> <td>75 mg</td> <td>75 mg</td> <td>150 mg</td> <td>150 mg</td> <td>150 mg</td> <td>150 mg</td> <td>150 mg</td> <td>300 mg</td> <td>300 mg</td> </tr> <tr> <td>>100~200</td> <td>150 mg</td> <td>150 mg</td> <td>150 mg</td> <td>300 mg</td> <td>300 mg</td> <td>300 mg</td> <td>300 mg</td> <td>300 mg</td> <td>450 mg</td> <td>600 mg</td> </tr> <tr> <td>>200~300</td> <td>150 mg</td> <td>150 mg</td> <td>225 mg</td> <td>300 mg</td> <td>300 mg</td> <td>450 mg</td> <td>450 mg</td> <td>450 mg</td> <td>600 mg</td> <td></td> </tr> <tr> <td>>300~400</td> <td>225 mg</td> <td>225 mg</td> <td>300 mg</td> <td>450 mg</td> <td>450 mg</td> <td>450 mg</td> <td>600 mg</td> <td>600 mg</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>>400~500</td> <td>225 mg</td> <td>300 mg</td> <td>450 mg</td> <td>450 mg</td> <td>600 mg</td> <td>600 mg</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>>500~600</td> <td>300 mg</td> <td>300 mg</td> <td>450 mg</td> <td>600 mg</td> <td>600 mg</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>>600~700</td> <td>300 mg</td> <td></td> <td>450 mg</td> <td>600 mg</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>≥700~800</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>≥800~900</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>≥900~1,000</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>≥1,000~1,100</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>≥1,100~1,200</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>≥1,200~1,300</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>≥1,300~1,500</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>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</p> <p>2週間毎投与</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">投与前の血清中総IgE濃度 (IU/mL)</th> <th colspan="10">体重 (kg)</th> </tr> <tr> <th>≥20 ~25</th> <th>≥25 ~30</th> <th>≥30 ~40</th> <th>≥40 ~50</th> <th>≥50 ~60</th> <th>≥60 ~70</th> <th>≥70 ~80</th> <th>≥80 ~90</th> <th>≥90 ~125</th> <th>≥125 ~150</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>≥30~100</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>>100~200</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>>200~300</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>375 mg</td> </tr> <tr> <td>>300~400</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>450 mg</td> <td>525 mg</td> </tr> <tr> <td>>400~500</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>375 mg</td> <td>375 mg</td> <td>525 mg</td> <td>600 mg</td> <td></td> </tr> <tr> <td>>500~600</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>375 mg</td> <td>450 mg</td> <td>450 mg</td> <td>600 mg</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>>600~700</td> <td></td> <td>225 mg</td> <td></td> <td></td> <td>375 mg</td> <td>450 mg</td> <td>450 mg</td> <td>525 mg</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>≥700~800</td> <td>225 mg</td> <td>225 mg</td> <td>300 mg</td> <td>375 mg</td> <td>450 mg</td> <td>450 mg</td> <td>525 mg</td> <td>600 mg</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>≥800~900</td> <td>225 mg</td> <td>225 mg</td> <td>300 mg</td> <td>375 mg</td> <td>450 mg</td> <td>525 mg</td> <td>600 mg</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>≥900~1,000</td> <td>225 mg</td> <td>300 mg</td> <td>375 mg</td> <td>450 mg</td> <td>525 mg</td> <td>600 mg</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>≥1,000~1,100</td> <td>225 mg</td> <td>300 mg</td> <td>375 mg</td> <td>450 mg</td> <td>600 mg</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>≥1,100~1,200</td> <td>300 mg</td> <td>300 mg</td> <td>450 mg</td> <td>525 mg</td> <td>600 mg</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>≥1,200~1,300</td> <td>300 mg</td> <td>375 mg</td> <td>450 mg</td> <td>525 mg</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>≥1,300~1,500</td> <td>300 mg</td> <td>375 mg</td> <td>525 mg</td> <td>600 mg</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>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</p> <p>投与不可</p> <p>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。</p>	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											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						
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																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																															
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																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																											

CTD 1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名																																	
劇薬等の指定																																	
市販名及び有効成分・分量																																	
毒性																																	
副作用	<p>副作用発現率(成人) 47.2% (134 例/284 例)</p> <table border="0"> <thead> <tr> <th>副作用の種類</th> <th>例数</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>注射部位紅斑</td> <td>53 例 (18.7%)</td> </tr> <tr> <td>注射部位そう痒感</td> <td>26 例 (9.2%)</td> </tr> <tr> <td>注射部位腫脹</td> <td>24 例 (8.5%)</td> </tr> <tr> <td>注射部位疼痛</td> <td>20 例 (7.0%)</td> </tr> <tr> <td>注射部位熱感</td> <td>14 例 (4.9%)</td> </tr> <tr> <td>注射部位硬結</td> <td>13 例 (4.6%)</td> </tr> <tr> <td>注射部位出血</td> <td>12 例 (4.2%)</td> </tr> <tr> <td>蕁麻疹</td> <td>5 例 (1.8%)</td> </tr> <tr> <td>けん怠感</td> <td>5 例 (1.8%) 等</td> </tr> </tbody> </table> <p>副作用発現率(小児) 26.3% (10 例/38 例)</p> <table border="0"> <thead> <tr> <th>副作用の種類</th> <th>例数</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>頭痛</td> <td>4 例 (10.5%)</td> </tr> <tr> <td>注射部位疼痛</td> <td>3 例 (7.9%)</td> </tr> <tr> <td>注射部位紅斑</td> <td>2 例 (5.3%)</td> </tr> <tr> <td>注射部位膨張</td> <td>2 例 (5.3%)</td> </tr> <tr> <td>蕁麻疹</td> <td>2 例 (5.3%) 等</td> </tr> </tbody> </table>	副作用の種類	例数	注射部位紅斑	53 例 (18.7%)	注射部位そう痒感	26 例 (9.2%)	注射部位腫脹	24 例 (8.5%)	注射部位疼痛	20 例 (7.0%)	注射部位熱感	14 例 (4.9%)	注射部位硬結	13 例 (4.6%)	注射部位出血	12 例 (4.2%)	蕁麻疹	5 例 (1.8%)	けん怠感	5 例 (1.8%) 等	副作用の種類	例数	頭痛	4 例 (10.5%)	注射部位疼痛	3 例 (7.9%)	注射部位紅斑	2 例 (5.3%)	注射部位膨張	2 例 (5.3%)	蕁麻疹	2 例 (5.3%) 等
副作用の種類	例数																																
注射部位紅斑	53 例 (18.7%)																																
注射部位そう痒感	26 例 (9.2%)																																
注射部位腫脹	24 例 (8.5%)																																
注射部位疼痛	20 例 (7.0%)																																
注射部位熱感	14 例 (4.9%)																																
注射部位硬結	13 例 (4.6%)																																
注射部位出血	12 例 (4.2%)																																
蕁麻疹	5 例 (1.8%)																																
けん怠感	5 例 (1.8%) 等																																
副作用の種類	例数																																
頭痛	4 例 (10.5%)																																
注射部位疼痛	3 例 (7.9%)																																
注射部位紅斑	2 例 (5.3%)																																
注射部位膨張	2 例 (5.3%)																																
蕁麻疹	2 例 (5.3%) 等																																
会社																																	

ゾレア皮下注用 75 mg
ゾレア皮下注用 150 mg

**1.12 添付資料一覧
(気管支喘息)**

CTD 1.12 添付資料一覧

添付資料 番号	表題	著者	試験実施期間 (報告書日付)	試験実施場所 (国内/海外)	報種類 (国内/海外)	掲載誌 (社内/社外)	評価/ 参考
5.2 全臨床試験一覧表							
5.2	全臨床試験一覧表	ノバルティスファーマ 株式会社	-	-	国内	社内報告書	評価
5.3 試験報告書及び関連情報							
5.3.1 生物薬剤学試験報告書							
5.3.1.1 バイオアペイラビリティ(BA)試験報告書							
5.3.1.1-1	A phase I, open-label study to determine the safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of high doses of anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody E-25 (rhuMAb-E25) in patients with perennial allergic rhinitis with or without asthma	██████████, et al	19██年██月██日～ 19██年██月██日	Allergy Research Foundation, Inc. (米国)	海外	社内報告書	評価
	Amendment 1	-	-	-	海外	社内報告書	評価
5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性(BE)試験報告書							
5.3.1.2-1	An open-label, randomized, two-parallel-group study to determine the pharmacokinetics and pharmacodynamics of liquid and lyophilized Xolair® lots in subjects with elevated IgE after a single subcutaneous administration of Xolair®	██████████, et al	2003年11月04日～ 2004年08月13日	MDS Pharma Services (米 国)	海外	社内報告書	参考
	amendment 1	-	-	-	海外	社内報告書	参考
5.3.1.3 <i>In Vitro-In Vivo</i> の関連を検討した試験報告書【該当資料なし】							
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書							
5.3.1.4-1	Quantitative determination of Total IGE025 (rhuMAb-E25) in human serum by ELISA, Method validation report, Amendment no. 3	██████████	20██年██月██日	海外	海外	社内報告書	評価
5.3.1.4-2	Quantitative determination of Free IgE in human serum by a fluorimetric ELISA, Method Transfer Report	██████████	20██年██月██日	海外	海外	社内報告書	評価
5.3.1.4-3	Determination of Total IgE in human matrix by ImmunoCAP Fluoroenzyme immunoassay, Method cross-validation	██████████, et al	20██年██月██日	海外	海外	社内報告書	評価
5.3.1.4-4	Quantitative determination of Total IgE in human serum on the Phadia ImmunoCAP platform, Method implementation and cross-validation and sFcεRI interference assessment	██████████, et al	20██年██月██日	海外	海外	社内報告書	評価

CTD 1.12 添付資料一覧

添付資料番号	表題	著者	試験実施期間 (報告書日付)	試験実施場所 (国内/海外)	報種類 (国内/海外)	掲載誌 (社内/社外)	評価/ 参考
5.3.1.4-5	Bioanalytical Data Report of A phase III, 7-month, double-blind, randomized, parallel-group, placebo-controlled, multicenter trial with a 5-month open-label extension period to assess safety and tolerability, steroidreduction, pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous rhuMAb-E25 in children (6-12 years) with allergic asthma requiring daily treatment with inhaled corticosteroids. Determination of total E25, free IgE, total IgE and anti-E25 titer in serum	■■■■■	20■■年■■月■■日	海外	海外	社内報告書	評価
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書【該当資料なし】							
5.3.3 臨床薬物動態(PK)試験報告書							
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書【該当資料なし】							
5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書【該当資料なし】							
5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書【該当資料なし】							
5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書【該当資料なし】							
5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書							
5.3.3.5-1	Relationship between omalizumab pharmacokinetics, IgE pharmacodynamics and symptoms in adult and pediatric patients with moderate to severe persistent allergic (IgE-mediated) asthma: Modeling Report	■■■■■, et al	20■■年■■月■■日	-	海外	社内報告書	評価
5.3.3.5-2	Pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling for the dosing table expansion	■■■■■, et al	20■■年■■月■■日	-	海外	社内報告書	評価
5.3.3.5-3	Revision of Xolair dosing table for dosing every four instead of two weeks for specific ranges of bodyweight and baseline IgE	■■■■■, et al	20■■年■■月■■日	-	海外	社内報告書	評価
5.3.3.5-4	Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of omalizumab, total and free IgE in Japanese pediatric and adult atopic allergic asthmatic patients	■■■■■, et al	20■■年■■月■■日	-	海外	社内報告書	評価
5.3.4 臨床薬力学(PD)試験報告書							
5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書【該当資料なし】							
5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書							
5.3.4.2-1	Multi-center, open-label, multiple dose study in mild to moderate asthmatics (with IgE/body weight combinations above that in the SmPC dosing table) to determine safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of omalizumab	■■■■■, et al	2007年07月01日～ 2008年08月07日	PAREXEL International GmbH (ドイツ, 南アフリカ共和国)	海外	社内報告書	評価

CTD 1.12 添付資料一覧

添付資料 番号	表 題	著 者	試験実施期間 (報告書日付)	試験実施場所 (国内/海外)	報種類 (国内/海外)	掲載誌 (社内/社外)	評価/ 参考
5.3.4.2-2	A randomized, double-blind, placebo-controlled study to demonstrate the efficacy of Xolair in an allergen bronchoprovocation study in asthmatic populations defined by serum IgE concentrations	██████, et al	2008年02月06日～ 2009年01月08日	Klinikum der J. W. Goethe-Universität (ドイツ, 南アフリカ共和 国, オランダ)	海外	社内報告書	評価
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書							
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書							
5.3.5.1-1	A 1 year, randomized, double blind, parallel-group, placebo-controlled, multicenter evaluation of efficacy, safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of omalizumab in children (6 - <12 years) with moderate-severe, persistent, inadequately controlled allergic asthma	██████, et al	2004年04月04日～ 2008年03月03日	North Texas Institute for Clinical Trials (アルゼンチン, カナダ, コ ロンビア, ブラジル, ポーラ ンド, 南アフリカ共和国, 米国)	海外	社内報告書	評価
	IA05 Addendum 1	██████	20██年██月██日	-	海外	社内報告書	評価
5.3.5.1-2	A 1 year, randomized, double-blind, parallel group, placebo-controlled, multicenter evaluation of efficacy, safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of omalizumab in children (6 - <12 years) with moderate-severe, persistent, inadequately controlled allergic asthma: Safety follow-up phase	██████, et al	2004年04月04日～ 2008年04月30日	North Texas Institute for Clinical Trials (アルゼンチン, カナダ, コ ロンビア, ブラジル, ポーラ ンド, 南アフリカ共和国, 米国)	海外	社内報告書	参考
	IA05FU Addendum 1	██████	20██年██月██日	-	海外	社内報告書	参考
5.3.5.1-3	A Phase III, 7-month double-blind, randomized, parallel-group, placebo-controlled, multicenter trial with a 5-month open-label extension period to assess safety and tolerability, steroid-reduction, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of subcutaneous rhuMAb-E25 in children (6-12 years) with allergic asthma requiring daily treatment with inhaled corticosteroids	██████, et al	1998年02月12日～ 1999年04月19日	Allergy, Immunology & Asthma Medical Group (米国)	海外	社内報告書	評価
	010C Appendix 7: Patient data listings (Selected patient listings and US archival listings)	-	-	-	海外	社内報告書	評価
	010C Addendum 1	██████	20██年██月██日	-	海外	社内報告書	評価
5.3.5.1-4	A PHASE II, MULTICENTER, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY TO EVALUATE THE SAFETY AND EFFICACY OF ANTI-IgE RECOMBINANT HUMANIZED MONOCLONAL ANTIBODY (rhuMAb-E25) IN SUBJECTS WITH MODERATE TO SEVERE ALLERGIC ASTHMA	██████, et al	19██年██月██日～ 19██年██月██日	University of Wisconsin Hospital and Clinics Allergy Research (米国)	海外	社外報告書	評価
	694 cvs	-	-	-	海外	社外報告書	評価

CTD 1.12 添付資料一覧

添付資料番号	表題	著者	試験実施期間 (報告書日付)	試験実施場所 (国内/海外)	報種類 (国内/海外)	掲載誌 (社内/社外)	評価/ 参考
	694 list	-	-	-	海外	社外報告書	評価
	Q0694g Amendment 1	■■■■, et al	20■■年■月■日	-	海外	社外報告書	評価
5.3.5.1-5	A PHASE II, MULTICENTER, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED DOSE-RANGING STUDY OF XOLAIR® (OMALIZUMAB) IN PATIENTS WITH CHRONIC IDIOPATHIC URTICARIA (CIU) WHO REMAIN SYMPTOMATIC WITH ANTIHISTAMINE TREATMENT (H1)	■■■■, et al	2009年03月26日～ 2010年01月07日	O & O Alpan, LLC (米国, ドイツ)	海外	社外報告書	評価
5.3.5.2 非対照試験報告書							
5.3.5.2-1	A 24 week, open label, multi-center evaluation of pharmacokinetics and pharmacodynamics, efficacy and safety of omalizumab in Japanese children (6-15 years) with inadequately controlled allergic asthma despite current recommended treatment	■■■■, et al	2010年6月18日～ 2012年2月17日	National Hospital Organization Fukuoka National Hospital (日本)	国内	社内報告書	評価
	B1301 Amendment 1	■■■■, et al	20■■年■月■日	-	国内	社内報告書	評価
5.3.5.2-2	A Phase III, 7-month double-blind, randomized, parallel-group, placebo-controlled, multicenter trial with a 5-month open-label extension period to assess safety and tolerability, steroid-reduction, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of subcutaneous rhuMab-E25 in children (6-12 years) with allergic asthma requiring daily treatment with inhaled corticosteroids	■■■■, et al	1998年02月12日～ 1999年10月11日	Allergy, Immunology & Asthma Medical Group (米国)	海外	社内報告書	評価
	Appendix 7: Patient data listings (Selected patient listings and US archival listings)	-	-	-	海外	社内報告書	評価
	010E Addendum 1	■■■■	20■■年■月■日	-	海外	社内報告書	評価
5.3.5.2-3	An open-label extension to provide continuation of rhuMab-E25 treatment to children with allergic asthma who participated in the one-year study (rhuMab-E25 Protocol No. 01 010)	■■■■	1999年08月19日～ 2003年02月14日	Allergy, Immunology & Asthma Medical Group (米国)	海外	社内報告書	評価
	Appendix 7: Patient data listings (Patient data listings, US archival listings)	-	-	-	海外	社内報告書	評価
	010E1 Addendum 1	■■■■	20■■年■月■日	-	海外	社内報告書	評価

CTD 1.12 添付資料一覧

添付資料 番号	表題	著者	試験実施期間 (報告書日付)	試験実施場所 (国内/海外)	報種類 (国内/海外)	掲載誌 (社内/社外)	評価/ 参考
5.3.5.2-4	A CONTINUED ACCESS PROTOCOL TO PROVIDE XOLAIR® (OMALIZUMAB) TO SUBJECTS WITH SEVERE ALLERGIC ASTHMA WHO HAVE RECEIVED XOLAIR TREATMENT IN A PREVIOUS INVESTIGATIONAL STUDY	██████████	2003年05月02日～ 2003年09月19日	Allergy, Asthma and Dermatology Research Center (米国)	海外	社外報告書	参考
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書							
5.3.5.3-1	SCE Appendix 1 (Japan)	-	-	-	-	社内報告書	参考
5.3.5.3-2	SCS Appendix 1 (Japan)	-	-	-	-	社内報告書	参考
5.3.5.3-3	IGE025B, pediatric allergic asthma 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy Appendix 1: Statistical Analysis	-	-	-	-	社内報告書	参考
5.3.5.3-4	IGE025B, pediatric allergic asthma 2.7.4 Summary of Clinical Safety Appendix 1: Statistical Analysis	-	-	-	-	社内報告書	参考
5.3.5.3-5	2.7.4 Summary of Clinical Safety in allergic asthma, revision of the dosing table	-	-	-	-	社内報告書	参考
	Addendum to Module 2.7.4 Summary of Clinical Safety in allergic asthma dated 23 November 2011, revision of the dosing table	██████████, et al	-	-	-	社内報告書	参考
5.3.5.3-6	2.7.4 Summary of Clinical Safety in allergic asthma, revision of the dosing table - Appendix 1	-	-	-	-	社内報告書	参考
5.3.5.3-7	2.7.4 Summary of Clinical Safety in allergic asthma, revision of the dosing table - Appendix 2	-	-	-	-	社内報告書	参考
5.3.5.3-8	Report on cardiovascular outcomes in a pooled database of omalizumab clinical trials	██████████, et al	20██年██月██日	-	海外	社内報告書	参考
5.3.5.3-9	Report on the incidence of malignancy in patients treated with omalizumab	██████████, et al	20██年██月██日	-	海外	社内報告書	参考
5.3.5.4 その他の臨床試験報告書							
5.3.5.4-1	A PHASE II, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PARALLEL-GROUP, PLACEBO-CONTROLLED, ORAL FOOD CHALLENGE TRIAL OF XOLAIR® (OMALIZUMAB) IN PEANUT ALLERGY	██████████, et al	2004年07月19日～ 2006年04月20日	Mount Sinai School of Medicine (米国, カナダ, イギリス)	海外	社外報告書	参考

CTD 1.12 添付資料一覧

添付資料番号	表題	著者	試験実施期間 (報告書日付)	試験実施場所 (国内/海外)	報種類 (国内/海外)	掲載誌 (社内/社外)	評価/ 参考
5.3.5.4-2	A PHASE IIb, OPEN-LABEL STUDY OF XOLAIR® (OMALIZUMAB) IN PEANUT-ALLERGIC SUBJECTS RANDOMIZED TO STUDY DRUG IN STUDY Q2788g (TOPS)	■■■■, et al	2006年11月21日～ 2008年06月28日	Mount Sinai School of Medicine (米国, カナダ)	海外	社外報告書	参考
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書							
5.3.6-1	PSUR 15	-	Period covered: 20■■年■■月■■日～ 20■■年■■月■■日	-	海外	社内報告書	参考
5.3.6-2	AN EPIDEMIOLOGIC STUDY OF XOLAIR® (OMALIZUMAB) EVALUATING CLINICAL EFFECTIVENESS AND LONG-TERM SAFETY IN PATIENTS WITH MODERATE TO SEVERE ASTHMA (EXCELS)	■■■■, et al	20■■年■■月■■日	-	海外	社外報告書	参考
5.3.6-3	THE XOLAIR® PREGNANCY REGISTRY: AN OBSERVATIONAL STUDY OF THE USE AND SAFETY OF XOLAIR® (OMALIZUMAB) DURING PREGNANCY (EXPECT)	■■■■, et al	20■■年■■月■■日	-	海外	社外報告書	参考
5.3.6-4	PSUR 16	-	Period covered: 20■■年■■月■■日～ 20■■年■■月■■日	-	海外	社内報告書	参考
5.3.6-5	An Epidemiologic Study of Xolair® (Omalizumab): Evaluating Clinical Effectiveness and Long-Term Safety in Patients with Moderate to Severe Asthma (EXCELS).	■■■■, et al	20■■年■■月■■日	-	海外	社外報告書	参考
	Q2948g (EXCELS) Erratum	■■■■, et al	20■■年■■月	-	海外	社外報告書	参考
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録							
5.3.7-1	症例一覧表	ノバルティスファーマ 株式会社	-	-	国内	社内報告書	評価
5.3.7-2	副作用一覧表	ノバルティスファーマ 株式会社	-	-	国内	社内報告書	評価
5.3.7-3	重篤な有害事象一覧表	ノバルティスファーマ 株式会社	-	-	国内	社内報告書	評価
5.3.7-4	臨床検査値の異常変動一覧表	ノバルティスファーマ 株式会社	-	-	国内	社内報告書	評価
5.3.7-5	臨床検査値推移図	ノバルティスファーマ 株式会社	-	-	国内	社内報告書	評価

CTD 1.12 添付資料一覽

添付資料 番号	表題	著者	試験実施期間 (報告書日付)	試験実施場所 (国内/海外)	報種類 (国内/海外)	掲載誌 (社内/社外)	評価/ 参考
5.4 参考文献							
5.4-1	Severe persistent asthma responsive to off-label use of omalizumab despite high and low levels of total serum IgE	Asai N, et al	-	-	海外	J Bras Pneumol; 37(4):567-70(2011)	参考
5.4-2	Classifying asthma severity in children: mismatch between symptoms, medication use, and lung function	Bacharier LB, et al	-	-	海外	Am J Respir Crit Care Med; 170:426-32(2004)	参考
5.4-3	Poor perception of airway obstruction in children with asthma	Baker RR, et al	-	-	海外	J Asthma; 37(7):613-24(2000)	参考
5.4-4	Total serum IgE levels in a large cohort of patients with severe or difficult-to-treat asthma	Borish L, et al	-	-	海外	Ann Allergy Asthma Immunol; 95:247-53(2005)	参考
5.4-5	The effect of treatment with omalizumab, an anti-IgE antibody, on asthma exacerbations and emergency medical visits in patients with severe persistent asthma	Bousquet J, et al	-	-	海外	Allergy; 60:302-8(2005)	参考
5.4-6	Nocturnal asthma in children affects school attendance, school performance, and parents' work attendance	Diette GB, et al	-	-	海外	Arch Pediatr Adolesc Med; 154:923-8(2000)	参考
5.4-7	Design and baseline characteristics of The Epidemiology and Natural History of Asthma: Outcomes and Treatment Regimens (TENOR) study: a large cohort of patients with severe or difficult-to-treat asthma	Dolan CM, et al	-	-	海外	Ann Allergy Asthma Immunol; 92:32-9(2004)	参考
5.4-8	Note for guidance the clinical investigation of medical products in the treatment of asthma	EMA	-	-	海外	-	参考
5.4-9	Obesity and aspirin intolerance are risk factors for difficult-to-treat asthma in Japanese non-atopic women	Fukutomi Y, et al	-	-	海外	Clin Exp Allergy; 42:738-46(2012)	参考
5.4-10	Actual asthma control in a paediatric outpatient clinic population: Do patients perceive their actual level of control?	Hammer SC, et al	-	-	海外	Pediatr Allergy Immunol; 19:626-33(2008)	参考
5.4-11	Consistently very poorly controlled asthma, as defined by the impairment domain of the Expert Panel Report 3 guidelines, increases risk for future severe asthma exacerbations in The Epidemiology and Natural History of Asthma: Outcomes and Treatment Regimens (TENOR) study	Haselkorn T, et al	-	-	海外	J Allergy Clin Immunol; 124:895-902(2009)	参考
5.4-12	Measuring quality of life in children with asthma	Juniper EF, et al	-	-	海外	Qual Life Res; 5:35-46(1996)	参考

CTD 1.12 添付資料一覧

添付資料 番号	表 題	著 者	試験実施期間 (報告書日付)	試験実施場所 (国内/海外)	報種類 (国内/海外)	掲載誌 (社内/社外)	評価/ 参考
5.4-13	Effect of long-term corticosteroid use on bone mineral density in children: a prospective longitudinal assessment in the childhood asthma management program (CAMP) study	Kelly HW, et al	-	-	海外	Pediatrics; 122(1):e53-61(2008)	参考
5.4-14	Systematic review of the dose-resoponse relation of inhaled fluticasone propionate	Masoli M, et al	-	-	海外	Arch Dis Child; 89:902-7(2004)	参考
5.4-15	Surveys on the Prevalence of Pediatric Bronchial Asthma in Japan: A Comparison between the 1982, 1992, and 2002 Surveys Conducted in the Same Region Using the Same Methodology	Nishima S, et al	-	-	海外	Allergol Int; 58:37-53(2009)	参考
5.4-16	Efficacy and safety of omalizumab in an Asian population with moderate-to-severe persistent asthma	Ohta K, et al	-	-	海外	Respirology; 14:1156-65(2009)	参考
5.4-17	International consensus on (ICON) pediatric asthma	Papadopoulos NG, et al	-	-	海外	Allergy; 67:976-97(2012)	参考
5.4-18	The Melbourne Asthma Study: 1964-1999	Phelan PD, et al	-	-	海外	J Allergy Clin Immunol; 109:189-94(2002)	参考
5.4-19	Safety of the newer inhaled corticosteroids in childhood asthma	Randell TL, et al	-	-	海外	Pediatr Drugs; 5(7):481-504(2003)	参考
5.4-20	Age-related serum immunoglobulin E levels in healthy subjects and in patients with allergic disease	Wittig HJ, et al	-	-	海外	J Allergy Clin Immunol; 66(4):305-13(1980)	参考
5.4-21	Does response of inhaled corticosteroids in children with persistent asthma: A systematic review	Zhang L, et al	-	-	海外	Pediatrics; 127(1):129-38(2011)	参考
5.4-22	小児気管支喘息	小田嶋博	-	-	国内	アレルギー・免疫; 14(5):18-30(2007)	参考
5.4-23	小児気管支喘息患児と親又は保護者のQOL調査票簡易改訂版2008 (Gifu)	近藤直実, 他	-	-	国内	アレルギー; 57(8):1022-33(2008)	参考
5.4-24	IgEと気管支喘息 (抗IgE抗体療法の現状と新たな展開)	田中明彦, 他	-	-	国内	アレルギー; 60(9・10):1243(2011)	参考
5.4-25	小児気管支喘息難治性喘息に関する全国調査結果報告書: 日本小児アレルギー学会・疫学委員会	松井猛彦, 他	-	-	国内	日本小児アレルギー学 会誌; 21(1):124-7(2007)	参考
5.4-26	気管支喘息重症度判定基準再検討委員会報告	宮本昭正, 他	-	-	国内	アレルギー; 43(1):71-80(1994)	参考
5.4-27	本邦における小児気管支喘息患者の実態と問題点—喘息患者実態電話調査 (AIRJ) 2005より	森川昭廣, 他	-	-	国内	日本小児アレルギー学 会誌; 23(1):113-22(2009)	参考

CTD 1.12 添付資料一覧

添付資料 番号	表 題	著 者	試験実施期間 (報告書日付)	試験実施場所 (国内/海外)	報種類 (国内/海外)	掲載誌 (社内/社外)	評価/ 参考
5.4-28	オマリズマブ投与症例の臨床的背景と治療効果についての検討	山本 傑, 他	-	-	国内	日本呼吸器学会誌; 1 (Suppl):188(2012)	参考
5.4-29	インターネットによる小児気管支喘息の実態調査	吉原重美	-	-	国内	アレルギー・免疫; 17(8):80-6(2010)	参考