

ゾレア皮下注用 75 mg
ゾレア皮下注用 150 mg

2.5 臨床に関する概括評価 (気管支喘息)

目 次

目 次	2
表 一 覧	4
図 一 覧	5
略号一覧	7
用語の定義一覧	9
臨床試験一覧表	10
1 製品開発の根拠	15
1.1 目標適応症及び開発の根拠	15
1.1.1 目標適応症（小児気管支喘息）の臨床的／病態生理学的特性	15
1.1.2 小児喘息治療における現状の問題	18
1.1.3 オマリズマブの薬理学的特性	19
1.2 臨床開発計画	19
1.2.1 小児適応の追加	19
1.2.2 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）	21
1.2.3 申請データパッケージ	24
1.2.4 進行中の臨床試験	26
1.2.5 治験デザイン，実施，及び解析方法の妥当性	26
1.2.6 医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）の遵守	27
2 生物薬剤学に関する概括評価	27
3 臨床薬理に関する概括評価	27
3.1 薬物動態及び薬力学	28
3.1.1 薬物動態及び薬力学試験の概略	28
3.1.2 吸収，分布，代謝，排泄	33
3.1.3 薬物相互作用	33
3.1.4 特別な患者集団での薬物動態・薬力学	33
3.2 その他の試験	37
3.3 臨床薬理の結論	38
4 有効性の概括評価	38
4.1 有効性評価の計画	38
4.1.1 有効性評価対象となった臨床試験の概略	38
4.1.2 有効性の評価方法	39
4.2 用法・用量設定の根拠	41
4.3 小児気管支喘息に対する有効性	42
4.3.1 試験の概略	42
4.3.2 人口統計学的特性及びその他の特性	43

CTD2.5 臨床に関する概括評価

4.3.3	対象集団の特性	44
4.3.4	有効性	45
4.4	特別な患者集団での有効性	53
4.4.1	部分集団での検討	53
4.4.2	特別な患者集団での検討	55
4.5	長期投与時の有効性及び耐薬性	55
4.6	有効性と用法・用量の関係	56
4.7	有効性の結論	57
5	安全性の概括評価	58
5.1	安全性概括評価（小児適応の追加）	58
5.1.1	安全性評価対象となった臨床試験の概略	58
5.1.2	安全性の評価方法	59
5.1.3	試験の概略及び曝露状況	61
5.1.4	人口統計学的特性及びその他の特性	62
5.1.5	有害事象	62
5.1.6	臨床検査	75
5.1.7	バイタルサイン及び身体的検査	76
5.2	安全性概括評価（1回あたりの用量の追加及び投与間隔の変更）	77
5.2.1	安全性評価対象となった臨床試験の概略	77
5.2.2	安全性の評価方法	79
5.2.3	曝露状況	80
5.2.4	人口統計学的特性及びその他の特性	81
5.2.5	有害事象	81
5.2.6	臨床検査及びその他の検査	89
5.2.7	バイタルサイン，身体的検査，及び心電図	89
5.3	特別な患者集団での安全性	90
5.3.1	部分集団での検討	90
5.3.2	特別な患者集団での検討	90
5.4	中止した試験及び実施中の試験	90
5.5	市販後の使用経験及び公表データに基づく安全性	91
5.5.1	市販後の使用経験	91
5.5.2	公表データ	92
5.6	安全性に関するその他の事項	92
5.6.1	過量投与	92
5.6.2	乱用を誘発する可能性	92
5.6.3	離脱症状及び反跳現象	92
5.6.4	妊娠，出産，及び授乳	93

CTD2.5 臨床に関する概括評価

5.7	安全性の結論.....	93
6	ベネフィットとリスクに関する結論.....	95
6.1	ベネフィットの要約.....	95
6.1.1	小児適応におけるベネフィット.....	95
6.1.2	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） のベネフィット.....	97
6.2	リスクの要約，並びにリスクに関する未解決の問題点.....	97
6.3	推奨する使用法.....	99
6.4	総合的なベネフィットとリスク.....	100
7	参考文献.....	101

表 一 覧

Table 1-1	小児喘息患者の長期管理に関する段階的薬物療法プラン（JPGL 2012）.....	17
Table 1-2	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（JPGL 2012）.....	17
Table 1-3	既承認の投与量換算表 [1回投与量(mg)].....	22
Table 1-4	小児試験（B1301 及び IA05 試験）で用いた投与量換算表 [1回投与量(mg)].....	22
Table 1-5	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.....	24
Table 1-6	1回あたりの用量が追加され，投与間隔が変更された投与量換算表.....	24
Table 1-7	申請データパッケージの概観.....	25
Table 3-1	血清中オマリズマブの薬物動態パラメータ（2208 試験）.....	29
Table 3-2	ABP による EAR の変化（2210 試験）.....	33
Table 3-3	ABP による LAR の変化（2210 試験）.....	33
Table 4-1	主な人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性（B1301 試験，IA05 試験-JAT 集団）.....	44
Table 4-2	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）.....	45
Table 4-3	喘息増悪の発現頻度の群間比較（IA05 試験-JAT 集団）.....	46
Table 4-4	喘息増悪の発現頻度の群間比較（IA05 試験-mITT 集団）.....	47
Table 4-5	喘息増悪に関連する事象（重度の喘息増悪，入院，ER 受診）の発現頻度の群間比較（IA05 試験-JAT 集団）.....	49
Table 4-6	治験薬投与後 24 週時の喘息症状点数，日常生活点数，夜間睡眠点数（B1301 試験，FAS）.....	50
Table 4-7	血清中 IgE 濃度別の喘息増悪発現頻度（B1301 試験，FAS）.....	54
Table 4-8	血清中 IgE 濃度別の喘息増悪発現頻度（IA05 試験，mITT 集団）.....	55

CTD2.5 臨床に関する概括評価

Table 5-1	小児喘息患者に対するオマリズマブの安全性を評価した臨床試験及び解析集団	59
Table 5-2	小児患者の安全性を評価した安全性評価項目及び評価対象とした試験及び解析集団	61
Table 5-3	比較的良好にみられる有害事象発現率（発現率 3.0%以上）（B1301 試験, SAF）	62
Table 5-4	比較的良好にみられる有害事象発現率（いずれかの投与群で発現率 3.0%以上）（AAP 集団, SAF）	64
Table 5-5	死亡, その他の重篤あるいは重要な有害事象の要約.....	67
Table 5-6	治験薬投与期及び追跡調査期に発現した重篤な有害事象の一覧（B1301 試験, SAF）	68
Table 5-7	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対する安全性評価に使用した臨床試験一覧.....	78
Table 5-8	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関する安全性評価項目及び評価対象とした試験及び解析集団.....	79
Table 5-9	比較的良好にみられる有害事象発現率（いずれかの投与群で2名以上に発現）（2210 試験, SAF）	82
Table 5-10	比較的良好にみられる有害事象発現率（合計で2名以上に発現）（2208 試験, SAF）	83
Table 5-11	比較的良好にみられる有害事象発現率（600 mg 未満に比べて, 600 mg 以上での PT 別有害事象発現率が 3.0%以上高い）（外国試験・併合, SAF）	85
Table 5-12	死亡, その他の重篤あるいは重要な有害事象の要約（2210 試験, SAF）	85
Table 5-13	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における重篤な有害事象一覧（外国試験・併合, SAF）	86
Table 5-14	投与中止に至った有害事象の一覧（外国試験・併合, SAF）	87

図 一 覧

Figure 3-1	血清中オマリズマブ, 総 IgE 及び遊離 IgE 濃度の実測値とシミュレーション結果（B1301 試験）	29
Figure 3-2	平均血清中遊離 IgE 濃度-時間推移（2208 試験）	30
Figure 3-3	平均血清中総 IgE 濃度-時間推移（2208 試験）	30
Figure 3-4	平均血清中オマリズマブ濃度-時間推移（2210 試験）	31
Figure 3-5	平均血清中遊離 IgE 濃度-時間推移（2210 試験）	32
Figure 3-6	平均血清中総 IgE 濃度-時間推移（2210 試験）	32
Figure 3-7	年齢と個体間変動パラメータの関係	34
Figure 3-8	外国 2208 及び 2210 試験での血清中オマリズマブ濃度, 総 IgE, 遊離 IgE の実測値とシミュレーションの比較.....	35

Figure 3-9	2 週間隔及び 4 週間隔投与でのオマリズマブ濃度及び遊離 IgE 濃度推移のシミュレーション結果.....	36
Figure 3-10	日本人成人（1304 及び 1307 試験）及び小児患者対象試験（B1301 試験）における PK/PD パラメータの個体間変動（ETA）の分散.....	37
Figure 4-1	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）.....	47

CTD2.5 臨床に関する概括評価

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)
ABP	allergen bronchoprovocation	抗原吸入による気管支誘発
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUCinf	area under the serum concentration-time curve (time 0 to infinity)	血清中濃度-時間曲線下面積 (0~無限大)
AUClast	area under the serum concentration-time curve (time 0 to the last measurable concentration sampling time)	血清中濃度-時間曲線下面積 (0~最終定量可能時点)
CCDS	company core data sheet	企業中核データシート
CI	confidence interval	信頼区間
CL/F	apparent clearance	見かけのクリアランス
Cmax	maximal serum concentration	最高血清中濃度
CRP	c-reactive protein	C反応性蛋白
DSCG	disodium cromoglycate	クロモグリク酸ナトリウム
EAR	early phase allergic response	即時型喘息反応
ER	emergency room	救急外来
ETA	unexplained random inter- individual variability	個体間変動パラメータ
EU	European Union	欧州連合
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FcγR	Fc gamma receptor	Fcγ受容体
FcRn	neonatal Fc receptor	胎児性 Fc 受容体
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
FEV ₁	forced expiratory volume in 1 second	1秒量
%FEV ₁	forced expiratory volume in 1second (% predicted value)	FEV ₁ の予測正常値に対する割合
FP	fluticasone propionate	フルチカゾンプロピオン酸エステル
Full ITT	full intention-to-treat	—
GCP	good clinical practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
GETE	Global Evaluation of the Treatment of Effectiveness	—
GINA	Global Initiative for Asthma	—
HLGT	High Level Group Term	高位グループ用語
HLT	High Level Term	高位用語
ICS	inhaled corticosteroid	吸入ステロイド
IgE	immunoglobulin E	免疫グロブリン E
IgG	immunoglobulin G	免疫グロブリン G
JPGL	Japanese Pediatric Guideline for the Treatment and Management of Asthma	小児気管支喘息治療・管理ガイドライン
Ka	absorption rate constant	吸収速度定数
K _d	equilibrium dissociation constant	平衡定数

CTD2.5 臨床に関する概括評価

略号	省略していない表現 (英)	省略していない表現 (日)
LAR	late phase allergic response	遅発型喘息反応
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities Terminology	ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Terminology / Japanese edition	ICH 国際医薬用語集 日本語版
mITT	modified intention-to-treat	—
NEC	no elsewhere classified	他に分類できない
NHLBI	National Heart, Lung and Blood Institute	米国心臓, 肺, 血液研究所
p	probability (value)	p (値)
PD	pharmacodynamics	薬力学
PEF	peak expiratory flow	ピークフロー
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PSUR	periodic safety update report	定期的安全性最新報告
PT	preferred term	基本語
QOL	quality of life	生活の質
QTcB	QT interval corrected for heart rate according to Bazett's formula	—
QTcF	QT interval corrected for heart rate according to Fridericia's formula	—
RMP	risk management plan	医薬品リスク管理計画
SAF	safety analysis population	安全性解析対象集団
SD	standard deviation	標準偏差
SFC	salmeterol xinafoate and fluticasone propionate combination	サルメテロールキシナホ酸塩・フルチカゾンプロピオン酸エステル配合剤
SMQ	standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
T1/2	elimination half life	消失半減期
Tmax	time to reach the maximum serum concentration following drug administration	最高血清中濃度到達時間
Vz/F	apparent distribution volume	見かけの分布容積

用語の定義一覧

本書で有効性及び安全性の評価に使用した解析集団の定義を以下に示す。

用語	定義
JAT 集団	Japan target population IA05 試験の中で、国内の適用患者集団に合致する部分集団（有効性及び安全性を評価）： 吸入ステロイド（200 µg/day 超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 β ₂ 刺激薬、ロイコトリエン受容体拮抗薬、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患者
AAP 集団	allergic asthma placebo-controlled studies 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を対象に併合集計（安全性を評価） 併合対象試験：IA05, 010C 試験
AAO 集団	allergic asthma open-label studies アレルギー性喘息患者を対象に対照の有無によらず非盲検で実施した試験を対象に併合集計（安全性を評価） 併合対象試験：010E, 010E1, Q2143g, Q2195g, Q2461g 試験
APC 集団	all placebo-controlled double-blind studies in any indications 疾患を限定しないすべてのプラセボ対照比較試験を対象に併合集計（安全性を評価） 併合対象試験：IA05, 010C, D-01 試験
TOT 集団	total from all studies in any indications 疾患及び試験デザインを限定せず小児患者を対象を含む外国試験に併合集計（安全性を評価） 併合対象試験：IA05, 010C, 010E, 010E1, Q2143g, Q2195g, Q2461g, D-01, Q0626g, Q0723g, Q0694g, 0113 試験

CTD2.5 臨床に関する概括評価

臨床試験一覧表

試験の種類	試験番号	試験デザイン/ 対照の種類	治験薬/ 投与量/ 投与経路/	登録 被験者数	対象	投与期間	添付資料番号 評価/参考
生物薬剤学試験							
バイオアベイ ラビリティ (BA) 試験	Q0673g	多施設共同, 非盲検, ランダム化, クロスオーバー	パート 1: 2 週間隔 オマリズマブ 0.015 又は 0.030 mg/kg/ IgE(IU/mL) パート 2: 2 週間隔 オマリズマブ 0.0050 又は 0.0015 mg/kg/ IgE(IU/mL) 静脈内投与	50	通年性アレ ルギー性鼻 炎患者 (18 歳以上 65 歳以下)	パート 1: 26 週間 パート 2: 18 週間	5.3.1.1-1 評価
	Q0723g	多施設共同, 非盲検	皮下投与: オマリズマブ 0.014 mg/kg/ IgE(IU/mL) (4 回) 静脈内投与: オマリズマブ 0.007 mg/kg/ IgE(IU/mL) (2 回) オマリズマブ 0.014 mg/kg/ IgE(IU/mL) (3 回)	46	気管支喘息 患者 (6 歳以上 65 歳以下)	4 週間	初回申請時に 提出 参考
比較 BA 試験 及び生物学的 同等性 (BE) 試験	2204	多施設共同, 非盲検, ランダム化, 並行群間比較	オマリズマブ凍結乾燥製剤 150 又は 300 mg オマリズマブ液剤 150 又は 300 mg 皮下投与	155	健康被験者 (18 歳以上 65 歳以下)	単回	5.3.1.2-1 参考
患者における PK 及び初期忍 容性試験	Q0626g	多施設共同, ランダム化, 単盲検, プラセボ対照, 並行群間比較	皮下投与: オマリズマブ 0.15 mg/kg 静脈内投与: オマリズマブ 0.5 mg/kg	34	アレルギー 性喘息患者 (6 歳以上 17 歳以下)	2 週間	初回申請時に 提出 参考
臨床薬力学 (PD) 試験							
患者における PD 試験及び PK/PD 試験	2208	多施設共同, 非盲検 非対照	2 週間隔 オマリズマブ 450, 525, 600 mg 皮下投与	32	アレルギー 性喘息患者 (18 歳以上 55 歳以下)	2 週間	5.3.4.2-1 評価

CTD2.5 臨床に関する概括評価

試験の種類	試験番号	試験デザイン/ 対照の種類	治験薬/ 投与量/ 投与経路/	登録 被験者数	対象	投与期間	添付資料番号 評価/参考
	2210	多施設共同, ランダム化, 二重盲検, プラセボ対照, 並行群間比較	Group 1 2週間隔 オマリズマブ 225, 300, 375 mg 4週間隔 オマリズマブ 150, 300 mg プラセボ Group 2 2週間隔 オマリズマブ 450, 525, 600 mg プラセボ Group 3 2週間隔 オマリズマブ 225, 300, 375 mg 皮下投与	60	アレルギー 性喘息患者 (18歳以上 65歳以下)	Group 1 12週間又 は14週 間 Group 2 14週間 Group 3 6週間	5.3.4.2-2 評価
有効性及び安全性試験							
申請する適応 症に関する比 較対照試験	IA05	多施設共同, ランダム化, 二重盲検, プラセボ対照, 並行群間比較	2週間隔 オマリズマブ 225, 300, 375 mg 4週間隔 オマリズマブ 75, 150, 225, 300 mg プラセボ 皮下投与	627	アレルギー 性の小児喘 息患者 (6歳以上 11歳以下)	52週間	5.3.5.1-1 評価
	IA05FU	IA05 試験の追 跡調査	休薬	572	アレルギー 性の小児喘 息患者	16週間	5.3.5.1-2 参考
	010C	多施設共同, ランダム化, 二重盲検, プラセボ対照, 並行群間比較	2週間隔 オマリズマブ 225, 300, 375 mg 4週間隔 オマリズマブ 150, 300 mg プラセボ 皮下投与	334	アレルギー 性の小児喘 息患者 (6歳以上 12歳以下)	28週間	5.3.5.1-3 評価
	Q0694g	多施設共同, ランダム化, 二重盲検, プラセボ対照 並行群間比較	2週間隔 低用量群 オマリズマブ 0.003, 0.006 mg/kg/IgE(IU/mL) 高用量群 オマリズマブ 0.007, 0.014 mg/kg/IgE(IU/mL) プラセボ 静脈内投与	317	アレルギー 性喘息患者 (12歳以上 45歳以下)	20週間	5.3.5.1-4 評価

CTD2.5 臨床に関する概括評価

試験の種類	試験番号	試験デザイン/ 対照の種類	治験薬/ 投与量/ 投与経路/	登録 被験者数	対象	投与期間	添付資料番号 評価/参考
	Q4577g	多施設共同, ランダム化, 二重盲検, プラセボ対照, 並行群間比較	単回 オマリズマブ 75, 300, 600 mg プラセボ 皮下投与	90	難治性慢性 特発性蕁麻疹患者 (12歳以上 75歳以下)	4週間	5.3.5.1-5 評価
	1304 ^{a)}	多施設共同, ランダム化, 二重盲検, プラセボ対照, 並行群間比較	2週間隔 オマリズマブ 225, 300, 375 mg 4週間隔 オマリズマブ 150, 300 mg プラセボ 皮下投与	327	気管支喘息 患者 (20歳以上 75歳以下)	16週間	初回申請時に 提出 参考
	2306	多施設共同, ランダム化, 二重盲検, プラセボ対照, 並行群間比較	2週間隔 オマリズマブ 225, 300, 375 mg 4週間隔 オマリズマブ 150, 300 mg プラセボ 皮下投与	482	アレルギー 性喘息患者 (12歳以上 75歳以下)	28週間	初回申請時に 提出 参考
	008C	多施設共同, ランダム化, 二重盲検, プラセボ対照, 並行群間比較	2週間隔 オマリズマブ 225, 300, 375 mg 4週間隔 オマリズマブ 150, 300 mg プラセボ 皮下投与	525	アレルギー 性喘息患者 (12歳以上 75歳以下)	28週間	初回申請時に 提出 参考
	008E	008C試験から の継続試験 多施設共同, ランダム化, 二重盲検, プラセボ対照, 並行群間比較	2週間隔 オマリズマブ 225, 300, 375 mg 4週間隔 オマリズマブ 150, 300 mg プラセボ 皮下投与	460	アレルギー 性喘息患者	24週間	初回申請時に 提出 参考
	009C	多施設共同, ランダム化, 二重盲検, プラセボ対照, 並行群間比較	2週間隔 オマリズマブ 225, 300, 375 mg 4週間隔 オマリズマブ 150, 300 mg プラセボ 皮下投与	546	アレルギー 性喘息患者 (12歳以上 75歳以下)	28週間	初回申請時に 提出 参考

CTD2.5 臨床に関する概括評価

試験の種類	試験番号	試験デザイン/ 対照の種類	治験薬/ 投与量/ 投与経路/	登録 被験者数	対象	投与期間	添付資料番号 評価/参考
	009E	009C 試験からの 継続試験 多施設共同, ランダム化, 二重盲検, プラセボ対照, 並行群間比較	2週間隔 オマリズマブ 225, 300, 375 mg 4週間隔 オマリズマブ 150, 300 mg プラセボ 皮下投与	483	アレルギー 性喘息患者	24週間	初回申請時に 提出 参考
	011C	多施設共同, ランダム化, 二重盲検, プラセボ対照, 並行群間比較	2週間隔 オマリズマブ 225, 300, 375 mg 4週間隔 オマリズマブ 150, 300 mg プラセボ 皮下投与	341	アレルギー 性喘息患者 (12歳以上 75歳以下)	32週間	初回申請時に 提出 参考
	Q2143g	多施設共同, 非盲検 ランダム化 標準治療対照	2週間隔 オマリズマブ 225, 300, 375 mg 4週間隔 オマリズマブ 150, 300 mg 皮下投与	1899	持続型喘息 患者 (6歳以上 75歳以下)	24週間	初回申請時に 提出 参考
非対照試験	B1301 ^{a)}	多施設共同, 非盲検, 非対照	2週間隔 オマリズマブ 225, 300, 375 mg 4週間隔 オマリズマブ 75, 150, 225, 300 mg 皮下投与	38	アレルギー 性の小児日 本人喘息患 者 (6歳以上 15歳以下)	24週間	5.3.5.2-1 評価
	010E	010C 試験からの 継続試験 多施設共同, 非盲検, 非対照	2週間隔 オマリズマブ 225, 300, 375 mg 4週間隔 オマリズマブ 150, 300 mg 皮下投与	309	アレルギー 性の小児喘 息患者 (6歳以上 12歳以下)	24週間	5.3.5.2-2 評価
	010E1	010E 試験からの 継続試験 多施設共同, 非盲検, 非対照	2週間隔 オマリズマブ 225, 300, 375 mg 4週間隔 オマリズマブ 150, 300 mg 皮下投与	188	アレルギー 性の小児喘 息患者	3年間	5.3.5.2-3 評価
	Q2736g	010E1 試験, Q2143g 試験, Q2195g 試験, Q2461 試験を完 了した患者の継 続投与の機会を 提供する試験 多施設共同, 非盲検	2週間隔 オマリズマブ 225, 300, 375 mg 4週間隔 オマリズマブ 150, 300 mg 皮下投与	24	アレルギー 性喘息患者	24週間	5.3.5.2-4 参考

CTD2.5 臨床に関する概括評価

試験の種類	試験番号	試験デザイン/ 対照の種類	治験薬/ 投与量/ 投与経路/	登録 被験者数	対象	投与期間	添付資料番号 評価/参考
	1307 ^{a)}	多施設共同, 非盲検 非対照	2週間隔 オマリズマブ 225, 300, 375 mg 4週間隔 オマリズマブ 150, 300 mg 皮下投与	133	アレルギー 性喘息患者 (20歳以上 75歳以下)	48週間	初回申請時に 提出 参考
	Q2195g	Q2143g 試験か らの継続試験 多施設共同, 非盲検 非対照	2週間隔 オマリズマブ 225, 300, 375 mg 4週間隔 オマリズマブ 150, 300 mg 皮下投与	613	アレルギー 性喘息患者	24週間	初回申請時に 提出 参考
	Q2461g	Q2143g 試験終 了後, Q2195g 試験に参加しな かった被験者対 象試験 多施設共同, 非盲検 非対照	2週間隔 オマリズマブ 225, 300, 375 mg 4週間隔 オマリズマブ 150, 300 mg 皮下投与	503	アレルギー 性喘息患者	24週間	初回申請時に 提出 参考
その他の試験	Q2788g	多施設共同, ランダム化, プラセボ対照 二重盲検, 並行群間比較	2週間隔 オマリズマブ 225, 300, 375 mg 4週間隔 オマリズマブ 75, 150, 225, 300 mg プラセボ 皮下投与	45	ピーナッツ アレルギー 患者 (6歳以上 75歳以下)	24週間	5.3.5.4-1 参考
	Q3623g	Q2788g 試験か らの継続試験 多施設共同, 非盲検	2週間隔 オマリズマブ 225, 300, 375 mg 4週間隔 オマリズマブ 75, 150, 225, 300 mg 皮下投与	11	ピーナッツ アレルギー 患者	52週間	5.3.5.4-2 参考
	0113	多施設共同, ランダム化, 単盲検, プラセボ対照, 並行群間比較	2週間隔 オマリズマブ 450~750 mg 4週間隔 オマリズマブ 150~300 mg プラセボ 皮下投与	25	アトピー性 皮膚炎患者 (6歳以上 16歳以下)	24週間	初回申請時に 提出 参考
	D-01	多施設共同, ランダム化, 二重盲検, プラセボ対照, 並行群間比較	2週間隔 オマリズマブ 225, 300, 375 mg 4週間隔 オマリズマブ 150, 300 mg プラセボ 皮下投与	225	季節性アレ ルギー性鼻 炎患者 (6歳以上 17歳以下)	24週間	初回申請時に 提出 参考

NA : 該当せず

a) 国内試験 (その他は外国試験)

1 製品開発の根拠

オマリズマブ（販売名：ゾレア皮下注用 75 mg 及び 150 mg）（以下、オマリズマブ）は抗 IgE 抗体であり、国内では成人に対し「気管支喘息（既存治療によっても喘息症状をコントロールできない難治の患者に限る）」を効能・効果として、150 mg 製剤の承認を 2009 年 1 月に、75 mg 製剤の承認を 2012 年 9 月に取得した。外国でも、2012 年 12 月現在、米国、EU を含め世界 90 カ国以上で気管支喘息治療薬として承認されており、2013 年 4 月現在、EU をはじめ世界 35 カ国以上で小児に対する適応も取得している。

今回、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）」を目的として、承認事項の一部変更申請を行うこととした。

1.1 目標適応症及び開発の根拠

1.1.1 目標適応症（小児気管支喘息）の臨床的／病態生理学的特性

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（JPGL 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。具体的には、抗原への曝露により特異的 IgE 抗体が結合した肥満細胞が活性化され、そこから放出された化学伝達物質及びサイトカインにより気道炎症が惹起される。また、抗原提示細胞を介して活性化された Th2 細胞からのサイトカイン産生により、好酸球が活性化されて気道炎症が生じると共に、さらなる IgE の産生が引き起こされる。抗原への曝露が持続すると、これらの反応が繰り返され、気道炎症は慢性化の経過をたどる。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（Wittig 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、喘息の予後も不良であることから（Phelan et al. 2002）、小児喘息に対して適切かつ十分な喘息治療を行うことの重要性が示唆されている。

喘息治療の要点は、「小児気管支喘息治療・管理ガイドライン（JPGL）2012」では、基本病態である気道炎症を抑制し無症状状態をできるだけ長期に維持することとされ、日常の喘息治療

CTD2.5 臨床に関する概括評価

の目標として、①喘息症状のコントロール、②呼吸機能の正常化、③Quality of life (QOL) の改善（運動を含め通常の日常生活を送る）を掲げている（JPGL 2012）。そのための喘息治療薬は、喘息症状を予防するために継続的に使用する「長期管理薬」と喘息増悪治療のために短期的に使用する「発作治療薬」の2種類に大別される。長期管理薬には、抗炎症作用を持つ薬剤（吸入・経口ステロイド、ロイコトリエン受容体拮抗薬、テオフィリン徐放製剤、クロモグリク酸ナトリウムなど）と長時間作用性 β_2 刺激薬が用いられ、発作治療薬には短時間作用性 β_2 刺激薬、経口・静注ステロイドなどが用いられる。長期管理薬による治療は、喘息治療の中心にある。その治療内容に応じて4つの治療ステップからなる段階的薬物療法プランが設定されており（Table 1-1）、「患者の臨床症状」（「みかけの重症度」）と「治療内容」に基づいて患者の重症度（「真の重症度」）を判定し（Table 1-2）、その重症度に対応する治療ステップでの治療を行う。その後は、患者の喘息コントロール状態を把握し、必要に応じて治療薬をステップアップ又はステップダウンする。これらの治療指針は、成人喘息を対象とした「喘息予防・管理ガイドライン（JGL）2009」においても同様であり、オマリズマブは最も重い治療ステップ4の基本治療薬として推奨されている（JGL 2009）。

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（inhaled corticosteroid, ICS）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。なお、「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 [1秒量 (forced expiratory volume in 1 second, FEV₁)] 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。

上記で規定されるオマリズマブの適応対象となる患者集団の症状は、Table 1-2の最左列の重症度を規定する条件と完全には一致しないものの、中等症持続型～重症持続型（「みかけの重症度」）に相当すると考えられ、その治療内容はTable 1-1に示す治療ステップ4に該当する。したがって、オマリズマブの適応対象となる患者集団はTable 1-2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 1-1 小児喘息患者の長期管理に関する段階的薬物療法プラン (JPGL 2012)

	治療ステップ 1	治療ステップ 2	治療ステップ 3	治療ステップ 4
基本治療	発作の強度に応じた薬物療法	吸入ステロイド薬 (低用量) ^b and/or ロイコトリエン受容体拮抗薬 ^a and/or DSCG	吸入ステロイド薬 (中用量) ^b	吸入ステロイド薬 (高用量) ^b 以下の併用も可 <ul style="list-style-type: none"> ロイコトリエン受容体拮抗薬^a テオフィリン徐放製剤 長時間作用性 β_2 刺激薬の併用 あるいは SFC への変更
追加治療	ロイコトリエン受容体拮抗薬 ^a and/or DSCG	テオフィリン徐放製剤 (考慮)	ロイコトリエン受容体拮抗薬 ^a テオフィリン徐放製剤 長時間作用性 β_2 刺激薬の追加 あるいは SFC への変更	以下を考慮 <ul style="list-style-type: none"> 吸入ステロイド薬のさらなる増量あるいは高用量 SFC 経ロステロイド薬

DSCG : クロモグリク酸ナトリウム

SFC : サルメテロールキシナホ酸塩・フルチカゾンプロピオン酸エステル配合剤

a : その他の小児適応のある経口抗アレルギー薬 (Th2 サイトカイン阻害薬など)

b : 吸入ステロイド薬の用量 (フルチカゾンプロピオン酸エステル換算) : 低用量 (~100 $\mu\text{g}/\text{day}$) , 中用量 (~200 $\mu\text{g}/\text{day}$) , 高用量 (~400 $\mu\text{g}/\text{day}$)

Table 1-2 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 (JPGL 2012)

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 <ul style="list-style-type: none"> 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 <ul style="list-style-type: none"> 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 <ul style="list-style-type: none"> 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 <ul style="list-style-type: none"> 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

1.1.2 小児喘息治療における現状の問題

JPGL の普及と共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い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の他に、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あると考えられる。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 et al. 2009）。また、日々の喘息症状によって日常生活や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 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では、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、ICS の更なる増量（ICS と長時間作用性 β_2 刺激薬の合剤を含む）又は経口ステロイドの使用を考慮する（Table 1-1）。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。ICS 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）。経口ステロイドの使用では、発育遅延、間脳・下垂体・副腎系の抑制、骨粗しょう症、糖尿病などの全身性副作用が問題となる（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 JPGL 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。

1.1.3 オマリズマブの薬理学的特性

オマリズマブは、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞で産生される、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 149000、アミノ酸 1338 残基からなる糖蛋白質）である。

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、血清中遊離 IgE 濃度（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 IgE の濃度）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。

既存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ている点がオマリズマブの特徴であり、気道の炎症反応及びそれに伴う気道の収縮、気道過敏性の亢進、炎症細胞の活性化などを総合的に抑制する。

1.2 臨床開発計画

小児適応の追加のための臨床開発計画と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）のための開発計画を分けて記載し、両者を含めた臨床申請パッケージについて説明する。

1.2.1 小児適応の追加

外国の臨床開発計画

小児喘息においても既存治療によっても喘息コントロールが不十分な重症患者は少なからず存在することから、オマリズマブの小児適応の必要性は高いと判断し、適応拡大を計画した。

開発の初期段階で、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）を計画した。更に 010E 試験に続く 3 年間の非対照試験（010E1 試験）を実施し、オマリズマブの長期安全性を検討する計画とした。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）を計画した。IA05 試験の対象は、 成人の適応を基に中等症～重症の喘息患者とした。しかし、その後承認を取得した EU 成人での適応は重症患者に限定されたため、IA05 試験の対象には、成人と同様の位置づけとした EU 小児での適用患者集団と比べてより重症度の低い患者も含まれた。そこで 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、IA05 試験の成績と併せて評価する計画とした。

された患者に引き続きオマリズマブを提供することが必要であると考え、オマリズマブの長期投与の安全性及び忍容性を評価することを主目的とした継続試験（B1301E1 試験）を計画した。

1.2.2 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）

1.2.2.1 1回あたりの用量の追加（投与量換算表の拡大）を支持する科学的背景

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・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。

国内で承認されているオマリズマブの投与量換算表（Table 1-3）に基づくと、1 回あたりオマリズマブ 75～375 mg を 2 週又は 4 週間隔ごとに皮下投与することになるが、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 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 1-4）にもみられる。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は、成人と比較して体重が軽く IgE 濃度が高いという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広がったものの、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。例えば、XXXXXXXXXXにおけるXXXXXXXXXXであるXXXXXXXXXXのデータ（Fukutomi et al. 2012）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換算表（Table 1-3）の適応を算出するとXXXXXX%であり、XXXXXX%の患者で IgE 濃度が高いために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）に対する換算表（Table 1-4）の適応率を算出するとXXXXXX%であり、XXXXXX%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

CTD2.5 臨床に関する概括評価

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関わらず、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、1 回あたりの用量の追加（投与量換算表の拡大）を計画した。

Table 1-3 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、網かけ部分：2 週間隔投与

Table 1-4 小児試験（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	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 週間隔投与、網かけ部分：2 週間隔投与

1.2.2.2 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のための臨床開発計画

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 1-5）は、既存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
- 投与可能なベースライン IgE 濃度の上限を 1500 IU/mL とする

外国における1回あたりの用量の追加（投与量換算表の拡大）にあたっては、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が確認されていることから、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。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（Table 1-6）を計画した。

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1回あたりの用量の追加に対する承認取得（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、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（3.1.4 項, 4.3.4.1 項, 5.1.5.1 項, 5.1.5.2 項, 5.1.5.3 項）、外国での「1回あたりの用量の追加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及び投与間隔の変更」を適用する計画とした。また、追加となる用量（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。

Table 1-5 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

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を示す

Table 1-6 1回あたりの用量が追加され，投与間隔が変更された投与量換算表

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

太線は投与間隔変更の部分を示す

1.2.3 申請データパッケージ

以下に申請データパッケージの概観を示す（Table 1-7）。

本申請〔小児適応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）〕では，国内で実施した試験と外国承認申請時に使用した臨床試験成績によりデータパッケージを構築した。国内 B1301 試験及び外国 9 試験（IA05, 010C, 010E, 010E1, 2208, 2210, Q4577g, Q0673g, Q0694g）を評価資料に，国内 2 試験（1304, 1307 試験）及び外国 17 試験（008C, 008E, 009C, 009E, 011C, 2306, 2204, 0113, D-01, Q0626g, Q0723g, Q2143g, Q2195g, Q2461g, Q2736g, Q2788g, Q3623g）を参考資料とした。

CTD2.5 臨床に関する概括評価

小児適応の追加

小児適応の追加に関して、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 12 試験 (IA05, 010C, 010E, 008C, 008E, 009C, 009E, 011C, 2306, 2204, 2208, 2210 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を対象とした国内の非対照試験 (B1301 試験) 及び外国プラセボ対照比較試験 (IA05 試験) の結果を主に検討し、既存治療によって喘息がコントロールされている患者を対象とした 010C 試験は補助的な位置づけとした。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) (1.2.5.2 項) を中心に、IA05 試験の全体集団の成績も併せて評価した。

安全性は、国内 B1301 試験と小児喘息を対象とした外国試験 4 試験 (IA05, 010C, 010E, 010E1 試験) を評価した。また、喘息以外の疾患を対象とした外国小児試験 2 試験 (0113, D-01 試験) 及び試験集団の一部に小児 (6~11 歳) が含まれた外国試験 9 試験 (Q0626g, Q0694g, Q0723g, Q2143g, Q2195g, Q2461g, Q2736g, Q2788g, Q3623g 試験) も評価対象とした。

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)

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関して、追加となる用量 (450 mg, 525 mg, 600 mg) の PK/PD は外国 2 試験 (2208, 2210 試験) で、有効性は外国 2210 試験で評価した。安全性は外国 2208, 2210 試験にくわえて、少なくとも 1 回オマリズマブ 600 mg 以上を投与された被験者が含まれる外国 3 試験 (Q4577g, Q0673g, Q0694g 試験) を評価した。また、外国市販後で 1 ヶ月あたりオマリズマブ 900 mg 以上を投与された患者のデータも考察に用いた。

Table 1-7 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	B1301		
	母集団 PK/PD 解析	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		2208, 2210	
	母集団 PK/PD 解析		2208, 2210	B1301, IA05, 010C, 010E,

CTD2.5 臨床に関する概括評価

目的	評価資料		参考資料	
	国内	外国	国内	外国
			1304, 1307	008C, 008E, 009C, 009E, 011C, 2306, 2204
有効性		2210		
安全性		2208, 2210, Q4577g, Q0673g, Q0694g		

1.2.4 進行中の臨床試験

B1301E1 試験は国内でオマリズマブの小児適応が承認されるまで継続される。なお、B1301E1 試験は、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引き続きオマリズマブを提供する位置づけであり、B1301 試験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 試験を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 相試験（A2313 試験）を中国で実施中である（2012年12月時点）。

1.2.5 試験デザイン、実施、及び解析方法の妥当性

1.2.5.1 試験デザイン、有効性の評価項目の設定

B1301 試験、IA05 試験の試験デザイン、有効性の評価項目はそれぞれ [JPGL 2008](#)、[NHLBI ガイドライン 2002](#) に基づいて計画された。試験デザイン、有効性の評価項目、及び解析方法の詳細は [4.1 項](#) に、用法・用量の設定根拠は [4.2 項](#) に示す。

1.2.5.2 IA05 試験の中で、国内での適用患者集団に合致する部分集団（Japan Target population, JAT 集団）の設定

国内の小児適応追加のための開発計画では、B1301 試験と外国人小児試験から得られた PK/PD の間に類似性が示されれば、日本人小児に対しても外国試験で用いたオマリズマブの用法・用量、有効性、及び安全性の結果を利用可能と考えた（[1.2.1 項](#)）。その際、外国人小児患者の検証試験である IA05 試験の対象は米国成人の適応を基に中等症～重症の喘息患者であったことから、国内でのオマリズマブの適用患者集団（[1.1.1 項](#)）と比べてより重症度の低い患者も含まれていた。そこで、IA05 試験の中で国内の適用患者集団に合致する部分集団として JAT 集団を B1301 試験計画時に事後的に設定し、JAT 集団での有効性及び安全性の成績を B1301 試験の結果と併せて評価した。これらの結果は本文書の [4 項](#) 及び [5 項](#) に示す。

JAT 集団は、以下の理由により、IA05 試験の中で、「ICS [$> 200 \mu\text{g/day}$ のフルチカゾンプロピオン酸エステル (FP) 又は相当量] と長時間作用性 β_2 刺激薬、ロイコトリエン受容体拮抗薬、

CTD2.5 臨床に関する概括評価

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」とした。

1. 喘息症状について：IA05 試験の選択基準では 4 週間の前観察期の症状が以下のいずれかを満たすこととしており、これは国内での適用患者集団の「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」にそれぞれ該当すると考えた。
 - Daytime asthma symptom score が 1 以上の日が 20 日以上あり、かつ、total asthma symptom score (nocturnal, morning, daytime の symptom score の合計) の 1 日あたりの平均が 1.5 以上
 - レスキュー薬を必要とする夜間睡眠の障害 (覚醒) が 4 日を超える (平均で 1 日/週を超える)
2. 喘息治療薬について：国内での適用対象集団は「高用量の ICS 及び複数の喘息治療薬を併用していること」である。IA05 試験では「ICS ($\geq 200 \mu\text{g/day}$ の FP 又は相当量) 単独又は他の喘息治療薬との併用」を選択基準としたことから、これらの中から B1301 試験同様、ICS ($> 200 \mu\text{g/day}$ の FP 又は相当量) と 2 剤以上の喘息治療薬 (長時間作用性 β_2 刺激薬, ロイコトリエン受容体拮抗薬, 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) を使用している被験者を選択した。

1.2.6 医薬品の臨床試験の実施の基準 (GCP) の遵守

すべての臨床試験は、ヘルシンキ宣言の精神に基づき、各国の規制要件及び各臨床試験実施時点における GCP を遵守し実施した。

2 生物薬剤学に関する概括評価

本申請は、小児患者への適応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のため、新たに生物薬剤学的評価は実施していない。

3 臨床薬理に関する概括評価

日本人小児患者への適応追加を目的として最重症持続型アレルギー性喘息患者を対象に実施した国内 B1301 試験では、成人喘息患者を対象とした用法・用量 (体重 $> 30 \sim 150 \text{ kg}$, ベースライン IgE 濃度: $30 \sim 700 \text{ IU/mL}$ の範囲) に加え、外国人小児試験と同様に、より低体重 ($20 \sim 30 \text{ kg}$) 及び高 IgE 濃度 ($> 700 \sim 1300 \text{ IU/mL}$) 範囲を投与可能とした投与量換算表を用いて評価を行った。更に、外国人小児喘息患者を対象とした IA05 試験, 010C 及び 010E 試験並びに外国人青年・成人喘息患者を対象とした 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

験及び日本人成人喘息患者を対象とした 1304, 1307 試験の血清中オマリズマブ、遊離 IgE 及び総 IgE 濃度の母集団 PK/PD 解析を行い、年齢及び民族的要因の影響を検討した。

一方、高いベースライン IgE 濃度を有するアレルギー性喘息患者への適応拡大を目的として、1 回あたり 600 mg までの PK/PD を外国人患者対象試験（2208 試験及び 2210 試験）で検討した。また、患者の通院負担軽減を目的として、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、2 週間隔の 300 mg 投与を 4 週間隔で 600 mg 投与に変更した。これらの 2 週間隔から 4 週間隔投与への変更に伴う薬物動態及び薬力学効果への影響を母集団 PK/PD 解析により検討した。

3.1 薬物動態及び薬力学

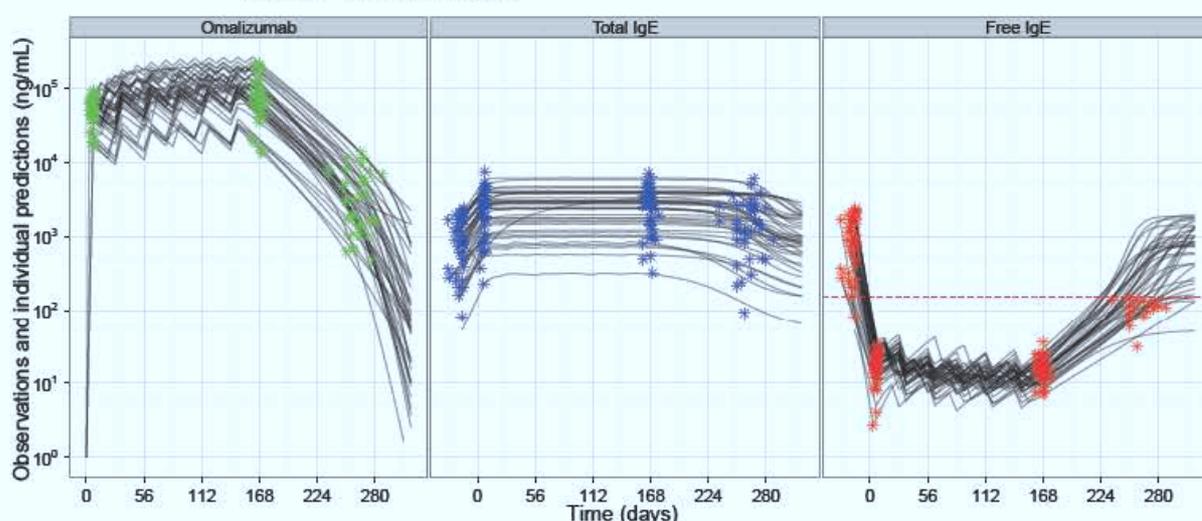
3.1.1 薬物動態及び薬力学試験の概略

国内小児非対照試験（B1301 試験）

B1301 試験は既存治療によってコントロール不十分な最重症持続型の日本人小児アレルギー性喘息患者（6 歳以上 15 歳以下）を対象とした試験であり、非盲検下で 24 週間反復皮下投与時の PK/PD、有効性及び安全性を評価した。

本試験ではオマリズマブを 24 週間投与後の血清中遊離 IgE 濃度の幾何平均が、目標とした 25 ng/mL 以下に抑制されることを主要評価項目とした。また、本試験では外国小児臨床試験で用いられた投与量換算表に基づく用法・用量により、日本人小児患者での薬物動態及び遊離 IgE 濃度の抑制効果を検討した。各時点での日本人小児患者での血清中オマリズマブ、総 IgE 及び遊離 IgE 濃度は外国人データセットに基づく母集団 PK/PD モデルでのシミュレーション結果と良好な適合性が認められた（Figure 3-1）。24 週間投与後の遊離 IgE 濃度の幾何平均値（n = 38）は 15.6 ng/mL [95%信頼区間（confidence interval, CI）：13.8～17.5 ng/mL] であり、目標である 25 ng/mL を下回っていた。

Figure 3-1 血清中オマリズマブ、総 IgE 及び遊離 IgE 濃度の実測値とシミュレーション結果 (B1301 試験)



Source : 5.3.3.5-4-Xolair JP Paediatric M&S Report 2011 Figure 10-1

各個体の血清中オマリズマブ、総 IgE 及び遊離 IgE 濃度の実測値及び推定値 (曲線) を示す。遊離 IgE 濃度推移グラフ内の点線は定量上限値 (150 ng/mL) を示す。遊離 IgE 濃度のベースライン値は総 IgE 濃度測定値を用いた。

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、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。

血清中オマリズマブ濃度は 2 回目 (Day 15) の投与後 3 日から 6 日 (中央値) に C_{max} に到達し、消失半減期 (T_{1/2}) は約 20 日間であった (Table 3-1)。オマリズマブの曝露量 (C_{max} 及び AUC_{inf}) は 450 mg 群と 600 mg 群の間では約 1.3 倍の用量比に依存した増加がみられたが、525 mg 群では用量比をやや上回っていた。T_{1/2} 並びに見かけのクリアランス (CL/F) は各投与群間で同程度であり、既承認の用法・用量 (1 回あたり 75～375 mg) での結果とも同様であることが示された。

Table 3-1 血清中オマリズマブの薬物動態パラメータ (2208 試験)

		450 mg (N=12)	525 mg (N=8)	600 mg (N=10)
AUC _{last}	[day·µg/mL]	4347 ± 843	6228 ± 1535	5692 ± 1744
AUC _{inf}	[day·µg/mL]	4602 ± 944	6666 ± 1570	5964 ± 1910
C _{max}	[µg/mL]	121.9 ± 53.2	161.2 ± 30.4	148.1 ± 38.0
T _{max}	[day]	20.0 (15.0 – 24.1)	19.0 (15.0 – 24.0)	17.0 (15.0 – 21.0)
V _z /F	[mL]	5750 ± 904	5176 ± 1538	5372 ± 1314
T _{1/2}	[day]	19.9 ± 2.7	21.6 ± 2.9	17.6 ± 3.8
CL/F	[mL/h]	8.49 ± 1.84	6.90 ± 1.64	9.18 ± 2.77

Source : 5.3.4.2-1-2208 試験-Table 11-2

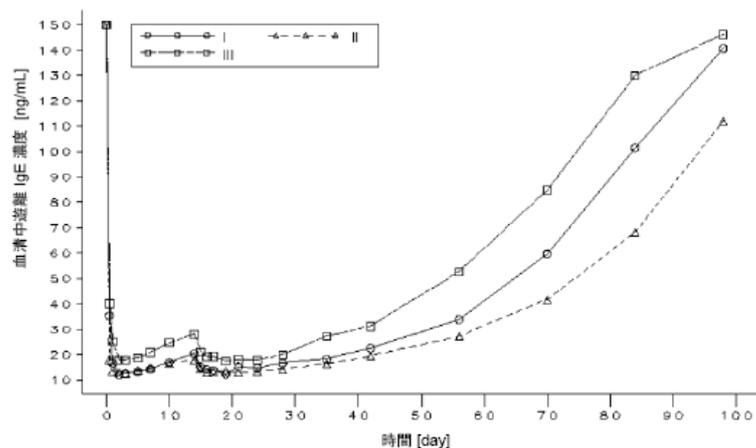
平均値 ± SD [T_{max} は中央値 (最小値 - 最大値)]

CTD2.5 臨床に関する概括評価

各パラメータは Day 1 及び Day 15 の投与後の血清中濃度-時間推移から算出した。

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 \pm 標準偏差, Figure 3-2)。

Figure 3-2 平均血清中遊離 IgE 濃度-時間推移 (2208 試験)

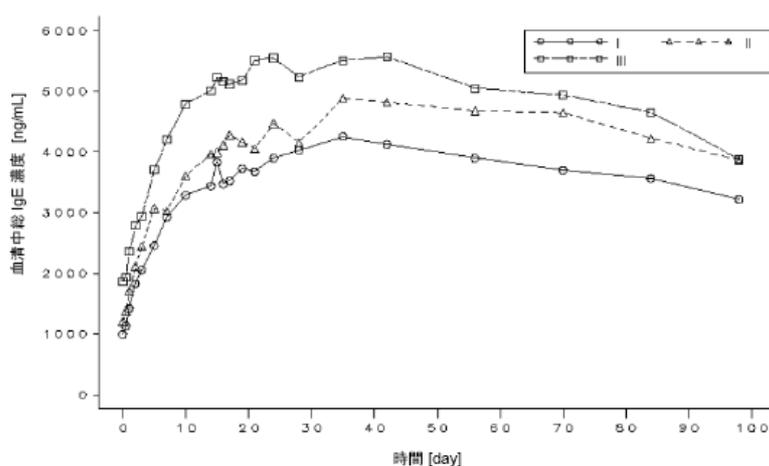


Source : 5.3.4.2-1-2208 試験-Figure 11-3

I : 450 mg 群, II : 525 mg 群, III : 600 mg 群

既承認の用法・用量と同様に、高用量投与後においても、オマリズマブ-IgE 複合体が遊離 IgE よりも消失が緩徐なために、みかけの総 IgE 濃度は、投与後徐々に上昇した (Figure 3-3)。2 回目の投与 (Day 15) から 20 日から 27 日後にかけて総 IgE 濃度は Cmax に到達した。各投与群の Cmax は投与量に依存した上昇がみられた (450 mg 群 : 4511 ± 1378 ng/mL, 525 mg 群 : 5243 ± 1621 ng/mL, 600 mg 群 : 6058 ± 1368 ng/mL)。

Figure 3-3 平均血清中総 IgE 濃度-時間推移 (2208 試験)



Source : 5.3.4.2-1-2208 試験-Figure 11-2

I : 450 mg 群, II : 525 mg 群, III : 600 mg 群

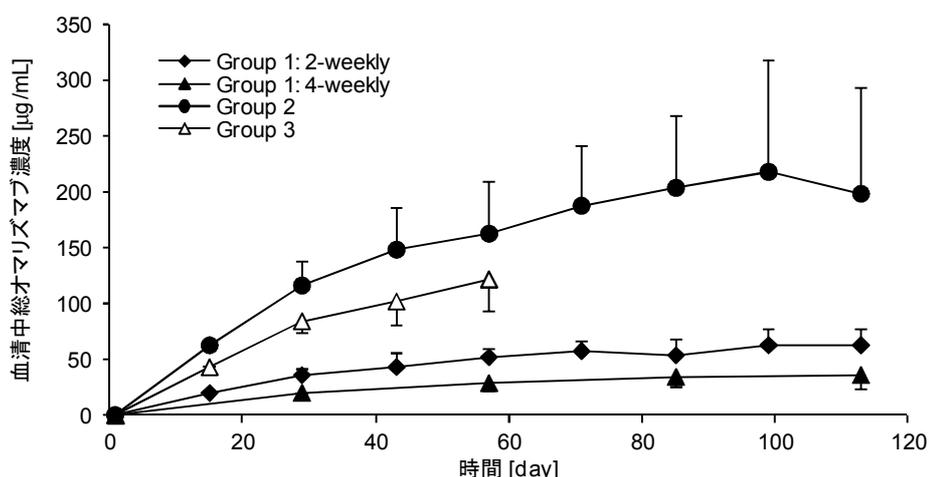
外国臨床薬理試験（2210 試験）

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，更に 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（投与前及び最終投与から 2 週間又は 4 週間後のトラフ濃度を含む）をグループごとに示した（Figure 3-4）。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。

Figure 3-4 平均血清中オマリズマブ濃度-時間推移（2210 試験）

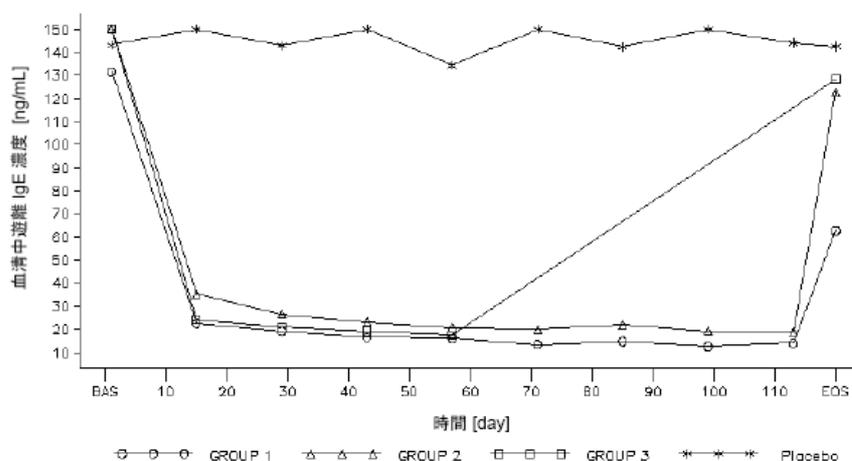


Source : 5.3.4.2-2-2210 試験-Figure 14.2-1.1, Listing 16.2.5-2.1

平均値 ± SD

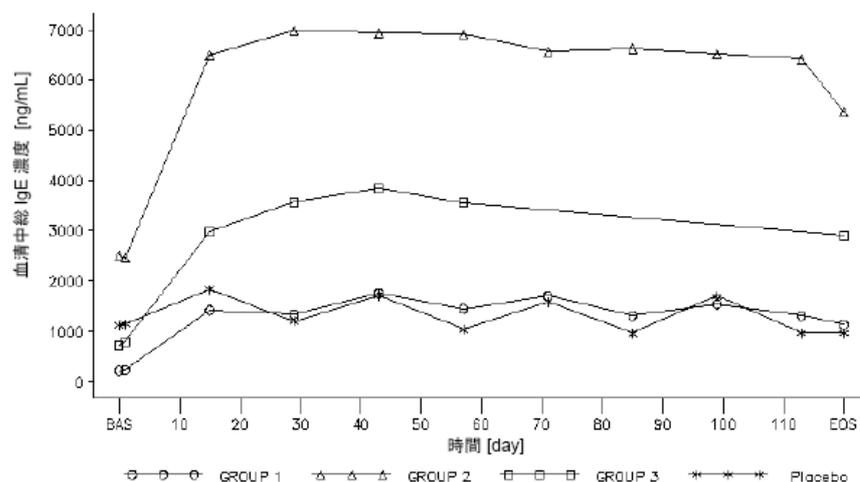
遊離 IgE 濃度は投与後速やかに低下し，いずれのオマリズマブ投与群においても平均で 25 ng/mL 以下の低下が認められた（Figure 3-5）。この遊離 IgE 濃度の低下が投与期間中は持続して認められた。総 IgE 濃度は投与後上昇し，Group 2 ではベースラインから Day 15 の投与前までの増加率は他のグループよりも高かった（Figure 3-6）。プラセボ群ではベースラインでの平均値が Group 1 や Group 3 よりも上回っていたものの，投与期間中は一定した濃度を示した。

Figure 3-5 平均血清中遊離 IgE 濃度-時間推移 (2210 試験)



Source : 5.3.4.2-2-2210 試験-Figure 11-2

Figure 3-6 平均血清中総 IgE 濃度-時間推移 (2210 試験)



Source : 5.3.4.2-2-2210 試験-Figure 11-2

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 (allergen bronchoprovocation, ABP) 試験を実施し、オマリズマブ投与による即時型喘息反応 (early-phase allergic response, EAR) 及び遅発型喘息反応 (late-phase allergic response, LAR) の抑制効果を検討した。EAR は抗原吸入から 10, 15, 30 分後, LAR は 3 から 8 時間後の FEV₁ を測定し, 抗原吸入前 FEV₁ 値からの最大低下率を用いて評価した。結果として, EAR はオマリズマブ群で 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 (Table 3-2)。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。LAR はベースラインでの抗原吸入後に 15%以上の低下率が認められた被験者のみを評価対象とした (Table 3-3)。Group 1 及び Group 2 のオマリズマブ群ではプラセボ群と比較して LAR の抑制傾向がみられた。

Table 3-2 ABP による EAR の変化 (2210 試験)

		N	最小二乗平均 (標準誤差)	プラセボ群との差 (95%CI)	p 値 ^{a)}
8 週	プラセボ	12	23.1 (3.57)		
	Group 1 (IgE 30~300 IU/mL)	13	9.3 (3.97)	-13.8 (-25.0, -2.7)	0.018
	Group 2 (IgE 700~2000 IU/mL)	12	5.6 (2.07)	-17.5 (-26.1, -9.0)	< 0.001
16 週	プラセボ	15	20.0 (2.43)		
	Group 1 (IgE 30~300 IU/mL)	15	11.8 (3.81)	-8.2 (-17.7, 1.3)	0.087
	Group 2 (IgE 700~2000 IU/mL)	14	5.1 (2.02)	-14.9 (-21.3, -8.5)	< 0.001

Source : 5.3.4.2-2-2210 試験-Table 11-3

プラセボ群は Group 1 及び 2 のプラセボに割付けられた被験者をプールし要約した。

a) 共分散分析

Table 3-3 ABP による LAR の変化 (2210 試験)

	Group 1 (IgE 30~300 IU/mL)	Group 2 (IgE 700~2000 IU/mL)	プラセボ
ベースライン	22.5 ± 6.12 (n=8)	25.7 ± 12.62 (n=3)	27.4 ± 7.27 (n=5)
8 週	5.3 ± 12.13 (n=6)	-3.5 (n=1)	19.1 ± 13.42 (n=3)
16 週	0.23 ± 7.109 (n=7)	1.5 (n=2)	12.3 ± 7.09 (n= 4)

Source : 5.3.4.2-2-2210 試験-Table 11-4

平均値 ± SD

3.1.2 吸収, 分布, 代謝, 排泄

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) に際して, 新たな試験は実施していない。

3.1.3 薬物相互作用

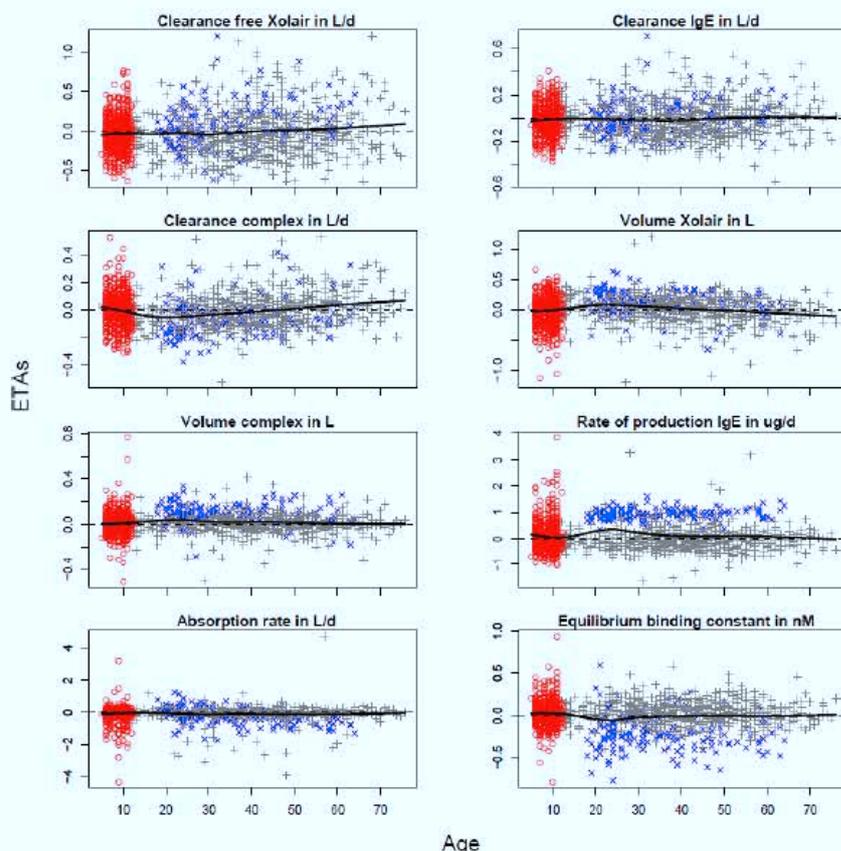
国内及び外国の臨床試験において, オマリズマブを吸入又は経ロステロイド薬, 短時間作用型及び長時間作用型 β_2 刺激薬, テオフィリン又は経口抗アレルギー薬と併用投与したが, 薬物間相互作用はみられず, オマリズマブの安全性に対する影響は認められなかった。

3.1.4 特別な患者集団での薬物動態・薬力学

3.1.4.1 小児

母集団 PK/PD 解析の結果から, 外国人小児対象試験 (010C, 010E 及び IA05 試験, 対象: 6 歳以上 11 歳以下) 及び外国人成人対象試験 (008C, 008E, 009C, 009E, 011C 及び 2204 試験) での各 PK 及び PD パラメータの個体間変動 (η , ETA) の分散を年齢ごとにプロットした場合, 年齢による影響は認められなかった (Figure 3-7)。

Figure 3-7 年齢と個体間変動パラメータの関係



Source : 5.3.3.5-1-Xolair Paediatric M&S Report 2014 Figure 10-14

○ : 外国人小児患者, + : 外国人成人患者, x : アトピー素因を有する健康な外国人成人被験者

3.1.4.2 高齢者

母集団 PK/PD 解析の結果、薬物動態及び遊離 IgE 抑制効果に年齢は影響しないと考えられる。

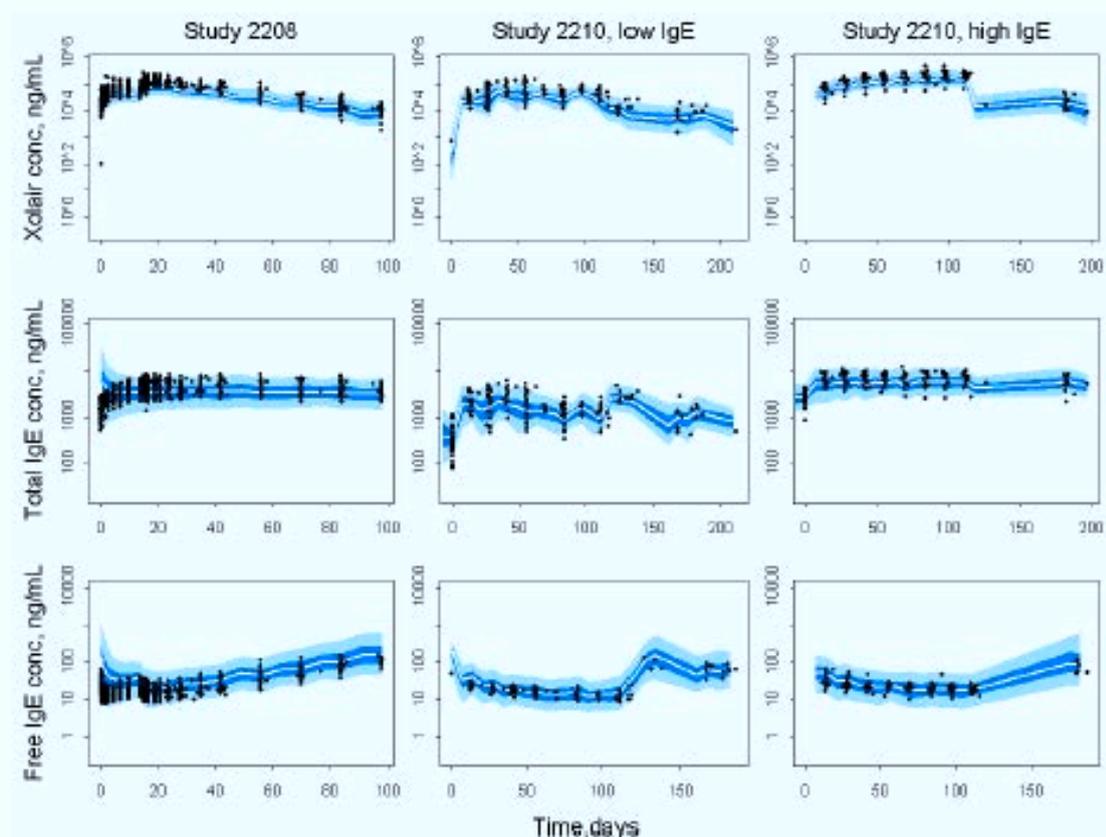
3.1.4.3 高用量投与

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 (Figure 3-8)。2208 試験及び 2210 試験のオマリズマブ濃度の実測値は推定値の上限に近く、総 IgE 濃度に関しても 2208 試験での実測値は推定値の上限に近かった。2210 試験では総 IgE 濃度の実測値は推定値の中央値と比較的一致していた。一方、遊離 IgE 濃度の挙動については、2208 試験での実測値は推定値の下限に近かったものの、2210 試験では反復投与後の定常状態における遊離 IgE 濃度抑制に関して実測値と推定値間で良好な適合性が認めら

れた。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 (5.3.3.5-2-Xolair DTE M&S Report 2019-Table 7-5)。

Figure 3-8 外国 2208 及び 2210 試験での血清中オマリズマブ濃度、総 IgE、遊離 IgE の実測値とシミュレーションの比較



Source : 5.3.3.5-2-Xolair DTE M&S Report 2019-Figure 8-10

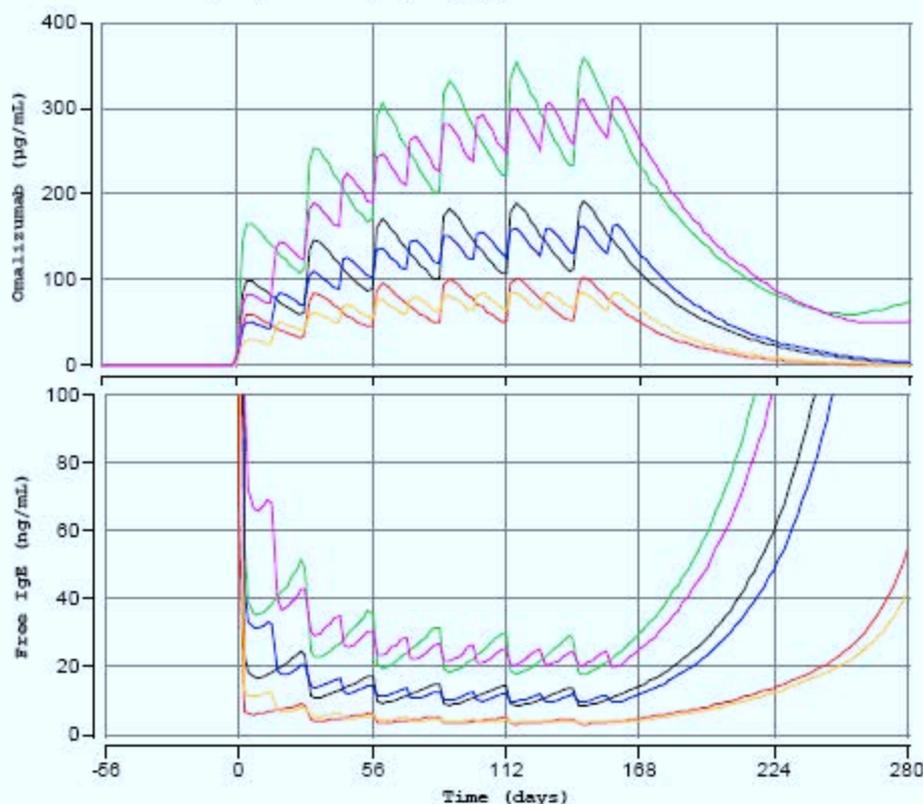
2208 試験及び 2210 試験 [ベースライン IgE 濃度で low IgE (≤ 300 IU/mL), high IgE (> 700 IU/mL)に分類] でのオマリズマブ濃度 (上段)、総 IgE 濃度 (中段) 及び遊離 IgE 濃度 (下段) の実測値及びシミュレーション結果 (白色は中央値、青色は四分位範囲、水色は 90%信頼区間) を示す。

EU での投与量換算表の拡大により 2 週間隔で 600 mg までの投与が可能となり、外国で月あたり 900 mg (2 週間隔で 450 mg) 以上の投与を対象とした市販後データからも既存の用法・用量と同様な忍容性が認められている。そこで、患者の通院負担軽減を目的として、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、2 週間隔の 300 mg 投与を 4 週間隔で 600 mg 投与に変更した (Table 1-6)。

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%CI の上限値は 300~320 $\mu\text{g/mL}$ (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 (Figure 3-9)。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 $\mu\text{g/mL}$ 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。

Figure 3-9 2 週間隔及び 4 週間隔投与でのオマリズマブ濃度及び遊離 IgE 濃度推移のシミュレーション結果



Source : 5.3.3.5-3-Xolair DTR M&S report 2014 Figure 3-8

体重 40~50 kg, ベースライン IgE 濃度 500~600 IU/mL に該当する患者での 2 週間隔 (300 mg) 及び 4 週間隔 (600 mg) 投与時のオマリズマブ濃度 (上図: µg/mL) 及び遊離 IgE 濃度 (下図: ng/mL) 推移のシミュレーション結果を示す。2 週間隔及び 4 週間隔で各群 1000 例分算出し、95%CI 上限、幾何平均、95%CI 下限に該当する推移をそれぞれ示す。

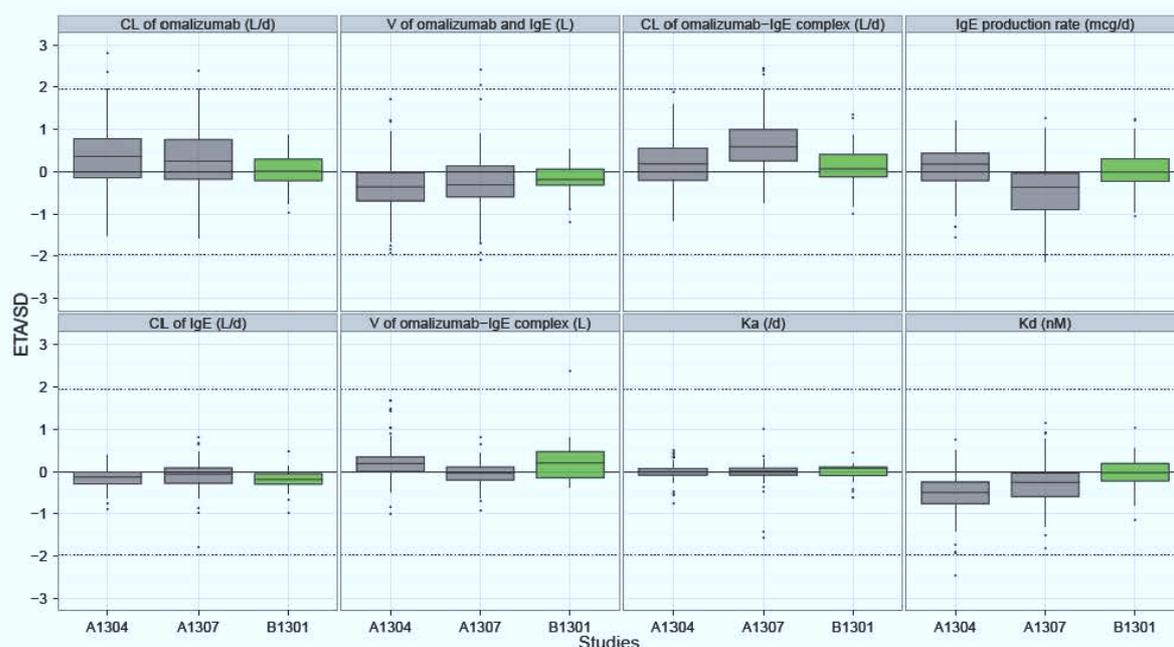
3.1.4.4 民族的要因

外国小児データ (IA05 及び 010C, 010E 試験) と共に高用量オマリズマブ投与を行った 2208 及び 2210 試験のデータセットを組み入れた最終の母集団 PK/PD モデルを用いて、日本人小児患者試験 (B1301 試験) 及び日本人成人患者試験 (1304 及び 1307 試験) での各 PK/PD パラメータを算出し、外国人集団から得られた母集団平均からの分散を比較した (Figure 3-10)。オマリズマブ及び IgE 複合体のクリアランスが日本人成人患者を対象とした両試験でわずかに高い傾向が認められると共に IgE 複合体の平衡定数 (Kd) が 1304 試験で低い傾向がみられたものの、日本人小児及び成人患者での各 PK/PD パラメータは外国人集団から得られた母集団平均と近似し、概ねその分散は 2 倍の標準偏差 (95%CI) 内に含まれていた (Figure 3-10)。したがって、日本人

CTD2.5 臨床に関する概括評価

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と同様であることが示された。また、高用量投与時のデータセットを含む外国人集団と日本人集団で同様な挙動を示すことから、EU で拡大・変更した投与量換算表を日本人患者に適用することは妥当であると考えられた。

Figure 3-10 日本人成人（1304 及び 1307 試験）及び小児患者対象試験（B1301 試験）における PK/PD パラメータの個体間変動（ETA）の分散



Source : 5.3.3.5-4-Xolair JP Paediatric M&S Report 2017 Figure 10-5

日本人成人試験（A1304, A1307）及び小児試験（B1301）の外国人集団での母集団平均 0 からの分散を示す。
CL : クリアランス, V : 分布容積, Ka : 吸収速度定数, Kd : オマリズマブ-IgE 複合体の平衡定数

3.1.4.5 腎機能障害

オマリズマブは分子量 149 kDa の IgG タンパクであり、体内からの消失に腎臓は関与しないと考えられることから、腎機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。

3.1.4.6 肝機能障害

オマリズマブの体内からの消失には肝臓だけではなく網内系細胞も関与しており、肝機能の低下がオマリズマブのクリアランスに大きく影響するとは考えにくいことから、肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。

3.2 その他の試験

該当しない。

3.3 臨床薬理の結論

- 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、年齢の影響を受けず日本人成人及び外国人患者集団と同様であることが示された。
- 外国人成人患者でオマリズマブ 450 mg, 525 mg 及び 600 mg を 2 週間隔で計 2 回投与後、血清中オマリズマブ濃度の T_{max} (最終投与後 3~6 日), 消失半減期 (18~22 日) 及び見かけのクリアランス (170~220 mL/day) は既承認の用法・用量で認められた値と同程度であった。また、遊離 IgE 濃度の抑制効果は用量間で同様であり、目標とする 25 ng/mL を下回っていた。
- 高用量 (オマリズマブ 450 mg, 525 mg 及び 600 mg) 投与後の血清中オマリズマブ、遊離 IgE 及び総 IgE 濃度推移は既存の母集団 PK/PD モデルから得られた推定値に適合していた。
- 投与量換算表の一部の範囲で 2 週間隔から 4 週間隔投与への変更を行い、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。
- 母集団 PK/PD 解析の結果から、高用量投与時のデータセットを含む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 濃度の抑制効果は同様な挙動を示すことから、外国で承認された拡大及び変更後の投与量換算表を日本人患者に適用することは妥当であると考えられた。

4 有効性の概括評価

本項では、オマリズマブの「気管支喘息」に対する「小児適応の追加」を裏付ける国内外の臨床試験成績 (有効性) をまとめた。有効性の評価に用いたすべての試験を「5.2 全臨床試験一覧表」に、各試験の試験デザイン及び成績を「2.7.6 個々の試験のまとめ」に、有効性に関する詳細を「2.7.3 臨床的有効性」にそれぞれ示した。

なお、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) の有効性を裏付ける臨床試験成績 (2210 試験) は3.1.1 項に記載した。

4.1 有効性評価の計画

4.1.1 有効性評価対象となった臨床試験の概略

小児適応に対する有効性は、アレルギー性の小児喘息患者を対象として国内で実施した B1301 試験及び外国で実施した IA05 試験及び 010C 試験により評価した。

B1301 試験は、投与期間 24 週の非対照非盲検試験であり、既存治療にオマリズマブを上乗せ投与した際の有効性を評価した (B1301 試験の主要評価項目は、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)。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。

IA05 試験、010C 試験は、それぞれ投与期間 52 週間、28 週間のプラセボ対照二重盲検比較試験であり、同じく既存治療にオマリズマブ又はプラセボを上乗せ投与した際の有効性を評価した。IA05 試験の対象年齢は 6 歳以上 11 歳以下、628 名の被験者が組み入れられ、421 名にオマリズマ

CTD2.5 臨床に関する概括評価

ブが投与された。010C 試験の対象年齢は 6 歳以上 12 歳以下、334 名の被験者が組み入れられ、225 名にオマリズマブが投与された。

なお、B1301 試験及び IA05 試験が、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に、オマリズマブによる喘息コントロールの改善を評価する試験デザインであるのに対し、010C 試験は既存治療によって喘息がコントロールされている患者を対象にオマリズマブによる ICS の減量効果を評価する試験デザインであり有効性評価の主目的が異なっていること、また実際に試験に組み入れられた被験者の重症度が B1301 試験及び IA05 試験に比べて 010C 試験で低いことから、本申請の有効性評価において 010C 試験は補助的な位置付けとした。したがって、010C 試験は有効性評価の参考資料とし、その成績については本章には記載せず「2.7.6 個々の試験のまとめ」に提示した。

4.1.2 有効性の評価方法

本項では、有効性の評価資料である B1301 試験及び IA05 試験での有効性評価項目、解析対象及び解析方法を示した。なお、個々の試験での有効性評価方法の詳細は、「2.7.3 臨床的有効性」及び「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。

4.1.2.1 評価項目

JPLG 2012では、喘息治療の目標として①喘息症状のコントロール、②呼吸機能の正常化、③QOL の改善（運動を含め通常の日常生活を送る）を掲げており、喘息コントロールの状況は①喘息発作や喘息症状、②睡眠・運動などの日常生活の制限、③発作治療薬の使用状況をもとに評価することとしている。これらの指標はGINAガイドライン、NHLBIガイドラインとも同様である（Papadopoulos et al. 2012）。よって B1301、IA05 試験では、これらの指標を基に以下の項目を設定し、オマリズマブの有効性を多角的に評価した。各評価項目の詳細は [2.7.3-1.2.1 項]に示した。

- 喘息増悪
- 喘息増悪に関連する事象（重度の喘息増悪、入院、ER 受診）
- 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）
- レスキュー薬の使用回数
- QOL
- 有効性の総合評価（Global Evaluation of the Treatment of Effectiveness, GETE）
- 呼吸機能 [ピークフロー（peak expiratory flow, PEF）, 肺機能検査値]
- 長期管理薬の減量

これらの評価項目の中で、喘息増悪は1.1.2 項で述べたように重症の小児患者にとって最も大きなリスクであるため、欧州医薬品委員会が定めた Note for guidance on the clinical investigation of medical products in the treatment of asthma（Committee for Proprietary Medicinal Products. 2002）で、重症喘息に対する有効性評価の 1 つとして推奨されている。事実、成人を対象とした主要な外国

CTD2.5 臨床に関する概括評価

第 III 相試験では喘息増悪が主要評価項目として、国内 1304 試験では探索的な評価項目として設定され、本剤による喘息増悪発現の抑制が一貫して認められている (Bousquet et al. 2005, Ohta et al. 2009)。したがって、IA05 試験では喘息増悪の発現頻度を有効性の主要評価項目とした。1301 試験の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、喘息増悪の発現頻度は副次的評価項目として設定した。

喘息増悪は、B1301 試験及び IA05 試験で以下に示す同様の定義とした。

- B1301 試験：「ICS の維持用量の倍増を 3 日間以上必要とする」又は「全身性（経口又は静注）ステロイドの投与を必要とする」喘息症状の悪化
- IA05 試験：「ICS の維持用量の倍増を 3 日間以上必要とする」又は「全身性（経口又は静注）ステロイドの投与を 3 日間以上必要とする」喘息症状の悪化

上記の定義のうち、「全身性（経口又は静注）ステロイドの投与」に対する 3 日間の規定の設定の有無は、欧米と国内での喘息増悪時の全身性ステロイドの使用実態の違いに基づく。欧米では、喘息増悪時の全身性ステロイドとして経口ステロイドが使われることが多く、かつ在宅でも使用されている。一方、国内では、全身性ステロイドの使用は担当医による患者の状態の評価に基づいて行われ、増悪の改善が認められれば早期に中止される。また、薬剤としては静注ステロイドが選択されることが多く、喘息増悪時の在宅での対応として経口ステロイドの使用は推奨されていない (JPGL 2012)。よって、国内での全身性ステロイド投与は、担当医の判断により画一的なレベルで行われ、増悪の改善が認められれば早期に中止されることから、B1301 試験では全身ステロイドに対する 3 日間の規定の設定は不要と考えた。

4.1.2.2 解析対象

B1301 試験の有効性の主要な解析は、最大の解析対象集団 (full analysis set, FAS) を用いた。

IA05 試験については、ランダム化されたすべての被験者のうち、GCP 不適合となった 2 施設の被験者を除外した集団 [mITT (modified intent-to-treat) 集団] 及び IA05 試験の中で、国内でのオマリズマブの適用対象に合致する部分集団 (JAT 集団) を用いた。JAT 集団は、以下の条件により特定した。

JAT 集団：mITT 集団のうち、ICS (> 200 µg/day の FP 又は相当量) と長時間作用性 β₂ 刺激薬、ロイコトリエン受容体拮抗薬、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

4.1.2.3 解析方法

B1301 試験の主要評価項目は、オマリズマブ投与 24 週後の血清中遊離 IgE 濃度 (幾何平均) であり、有効性については副次的項目で評価した。

主な有効性評価項目において、24 週後の評価をベースライン時と比較した。喘息増悪の発現頻度及び QOL は、各被験者のベースラインからの変化量について Wilcoxon 符号付き順位検定を用

CTD2.5 臨床に関する概括評価

いて解析した。喘息症状点数、日常生活点数及び夜間睡眠点数については、ベースラインからの平均変化量及び95%CIを算出した。

IA05 試験の主要評価項目である喘息増悪の発現頻度は、リスク期間（被験者ごとの試験期間）で調整後の増悪発現回数とし、一般化推定方程式を用いたポアソン回帰分析により群間比較した。JAT 集団における回帰モデルでは、投与群、投与間隔（2週間隔又は4週間隔）、喘息増悪歴を因子とし、投与群間の増悪発現頻度の比の推定値及び95%CIを算出した。mITT 集団を対象とした回帰モデルには、更に国を因子として追加した。試験中止した場合は、喘息増悪の発現回数を補完した。試験中止前7日間に喘息増悪が発現しなかった場合は、増悪数を1回加算した。なお、mITT 集団での解析については、階層型 Hochberg 法で多重性を調整した。全体の第1種の過誤確率を5%に維持するため、主要解析の結果が有意であった場合のみ、あらかじめ規定した副次評価変数について Hochberg 法に基づき検定を実施した。詳細は[2.7.6-4.1.1 項-統計手法]に示した。JAT 集団での解析については、試験終了後に設定した追加解析であるため、多重性は考慮しなかった。

また、副次的評価項目のうち、clinical symptom score（nocturnal, morning, daytime asthma symptom score）はベースラインからの変化量について投与間隔を層別因子とした van Elteren 検定を用いて、QOL はベースラインからの変化量についてベースライン値を共変量、国及び投与間隔を因子とした共分散分析を用いて群間比較した。

4.2 用法・用量設定の根拠

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。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、すべてのセルで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 未満になるように投与量換算表を作成し、成人喘息患者に対するオマリズマブの用法・用量としている。国内で既承認の用法・用量は、投与量換算表に従い、1回あたりオマリズマブ 75 mg～375 mg を2週又は4週間隔ごとに皮下投与することであり、投与可能な体重は> 30～150 kg、IgE 濃度は 30～700 IU/mL である（Table 1-3）。

有効性の評価資料に用いた臨床試験（B1301, 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 (FcRn リサイクルシステム及び細胞内リソソームによる分解) , オマリズマブ-IgE 複合体の代謝経路 (FcγR を介する分解) , 遊離 IgE の生理活性及び代謝経路 (FcεRI を介した非特異的なタンパク分解) について、年齢による違いは想定されていないこと

なお、成人と比較して、体重が軽く IgE 濃度が高いという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を用いた (Table 1-4)。

4.3 小児気管支喘息に対する有効性

4.3.1 試験の概略

4.3.1.1 国内非対照試験 (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。本試験は、オマリズマブの PK/PD が民族的要因の影響を受けず、日本人小児患者においても外国人成人・小児及び日本人成人と同様であることを確認できる試験デザインとした。治験薬投与期は、長期管理薬の用量を一定とした 16 週間の固定期と長期管理薬の減量を可とした 8 週間の調整期から構成された。対象患者は JPLG 2008 で定義される最重症持続型の喘息と診断され、高用量 ICS (> 200 µg/day の FP 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 1-4 に示す投与量換算表を用いた。

本試験には 51 名が登録され、このうち 38 名にオマリズマブが投与された。38 名全員が治験薬投与期を完了し、すべての解析対象集団に含まれた。

4.3.1.2 外国比較対照試験 (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あたりの喘息増悪頻度とした。ランダム化比は 2 : 1 (オマリズマブ : プラセボ) で、治験薬投与期 (52 週間) は、ICS の用量を一定にした 24 週間のステロイド固定期と ICS の用量調整を可とした 28 週間のステロイド調整期から構成された。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 [ICS

CTD2.5 臨床に関する概括評価

($\geq 200 \mu\text{g/day}$ の FP 又は相当量の ICS) 単独又は他剤との併用治療] 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 1-4) であった。

本試験ではランダム化された 627 名 (オマリズマブ群 421 名, プラセボ群 206 名, 以下同順) とランダム化前に治験薬が投与された 1 名 (プラセボ群) を含む 628 名のうち, 527 名 (352 名, 175 名) が試験を完了した。中止の割合は投与群間で同程度 (16.4%, 15.5%) であり, 中止理由で最も多かったものは両群ともに「管理上の問題」であった (5.2%, 5.3%)。ランダム化の対象となった 627 名を full ITT (full intent-to-treat) 集団に含め, そのうち GCP 不遵守により有効性を評価できないと判断した 2 施設の被験者を除外した 576 名を mITT 集団とした。有効性は, mITT 集団を主な解析対象集団とした。

JAT 集団では治験薬投与例が 159 名 (111 名, 48 名), 治験薬投与期完了例が 130 名 (91 名, 39 名) であった。中止の割合は投与群間で同程度 (18.0%, 18.8%) あり, 最も多かった中止理由はオマリズマブ群では同意撤回 (7.2%), プラセボ群では追跡不能 (8.3%) であった。

4.3.2 人口統計学的特性及びその他の特性

B1301 試験, IA05 試験の JAT 集団の人口統計学的特性及びその他の疾患特性を Table 4-1 に示す。

B1301 試験で, 年齢の平均値は 10.7 歳, 男女比はほぼ 3 : 2 であった。体重の平均値は 37.0 kg, 血清中 IgE 濃度の平均値は 416.6 IU/mL であった。JAT 集団の被験者の年齢, 性別, 体重, 血清中 IgE 濃度の分布は B1301 試験と同様であった。

FEV₁ の予測正常値に対する割合 (%FEV₁) の平均値は, B1301 試験, JAT 集団ともにほぼ正常に近い肺機能 (77%~90%) を有していた。

ICS の平均使用量 (FP 換算) は B1301 試験 (469.7 $\mu\text{g/day}$) に比べ JAT 集団で (オマリズマブ群 731.4 $\mu\text{g/day}$, プラセボ群 688.9 $\mu\text{g/day}$) と高かった。これは各地域のガイドラインでの高用量としての推奨用量 [国内 : 200~400 $\mu\text{g/day}$ (JPGL 2008), 外国 : > 400 $\mu\text{g/day}$ (NHLBI ガイドライン 2002), > 500 $\mu\text{g/day}$ (GINA ガイドライン 2002)] の違いを反映しているためと考えられたが, 400 $\mu\text{g/day}$ を超える使用量では追加の臨床効果を得られにくいと言われていることから (Zhang et al. 2011, Masoli et al. 2004, NHLBI 2007), B1301 試験, JAT 集団ともに十分量の ICS が使用されていると考えられた。その他の長期管理薬については, B1301 試験, JAT 集団ともに, ほぼすべての被験者でロイコトリエン受容体拮抗薬, 長時間作用性 β_2 刺激薬が併用されていた。また, JAT 集団でテオフィリン薬を併用している被験者は 1 名のみであった。

観察期開始前 1 年間の喘息増悪回数の平均値は, B1301 試験, JAT 集団で同様であった (それぞれ 3.1 回, 2.8 回) [2.7.3-3.1.5 項]。

なお, JAT 集団のオマリズマブ群とプラセボ群間で, 上記の人口統計学的特性及びその他の疾患特性に不均衡はみられなかった。

Table 4-1 主な人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性 (B1301 試験, IA05 試験-JAT 集団)

		B1301 試験		IA05 試験-JAT 集団	
		オマリズマブ群 N=38	オマリズマブ群 N=111	プラセボ群 N=48	
年齢 (歳)	Mean (SD)	10.7 (2.46)	8.8 (1.81)	8.9 (1.64)	
年齢区分 - n (%)	6 歳以上 9 歳以下	14 (36.8)	62 (55.9)	29 (60.4)	
	10 歳以上	24 (63.2)	49 (44.1)	19 (39.6)	
性別 - n (%)	男性	23 (60.5)	74 (66.7)	35 (72.9)	
	女性	15 (39.5)	37 (33.3)	13 (27.1)	
体重 (kg)	Mean (SD)	37.04 (10.794)	37.2 (13.00)	35.8 (13.65)	
血清中 IgE 濃度 (IU/mL)	Mean (SD)	416.63 (278.387)	464.1 (350.77)	498.6 (326.10)	
	Median (Min-Max)	333.50 (33.6-1050.0)	367.0 (34-1327)	487.0 (46-1246)	
%FEV ₁	Mean (SD)	90.29(19.336)	81.5(19.28)	77.4(19.15)	
	Median (Min-Max)	93.21 (32.3-122.2)	81.6 (33.3-148.1)	78.3 (27.7-113.7)	
ICS (µg/day) : FP 換算	Mean (SD)	469.7 (199.84)	731.4 (286.86)	688.9 (306.72)	
	Median (Min-Max)	500.0 (250-1000)	750.0 (227.3-1600.0)	534.1 (227.3-1500.0)	
他の長期管理薬 - n (%)	ロイコトリエン受容体拮抗薬	37 (97.4)	110 (99.1)	48 (100.0)	
	長時間作用性 β ₂ 刺激薬	37 (97.4)	109 (98.2)	48 (100.0)	
	テオフィリン薬	23 (60.5)	1 (0.9)	0 (0.0)	
	クロモグリク酸ナトリウム	3 (7.9)	—	—	
	経口ステロイド	0	8 (7.2)	0 (0.0)	

Source : 2.7.3-Table 3-4, Table 3-5, Table 3-7, Table 3-8

4.3.3 対象集団の特性

オマリズマブが適用される対象患者は、高用量 ICS 及び複数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重症の小児喘息患者である。国内 B1301 試験及び外国 IA05 試験の対象集団は各地域のガイドライン (JPGL 及び NHLBI) に準拠して設定された。すなわち、B1301 試験の対象集団は、JPGL 2008 で定義される最重症持続型のアレルギー性喘息のうち、ICS (> 200 µg/day の FP 又は相当量の ICS) と 2 剤以上の喘息治療薬 (長時間作用性 β₂ 刺激薬, ロイコトリエン受容体拮抗薬, 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) を使用しても喘息コントロールが不十分な 6 歳以上 15 歳以下の患者であった。IA05 試験は、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 の治療 [ICS (≥ 200 µg/day の FP 又は相当量の ICS) 単独又は他剤との併用治療] を受けているにも関わらず喘息コントロールが不十分な、中等症～重症持続型のアレルギー性喘息患者 (6 歳以上 11 歳以下) であった。したがって、B1301 試験及び IA05 試験の対象集団は、「既存治療によっても喘息コントロールが不十分な患者」の疾患特性に合致しており、市販後にオマリズマブが投与され

CTD2.5 臨床に関する概括評価

ると予想される集団を十分に反映しているものと考えた。なお、JPGL, NHLBI ガイドラインにおけるアレルギー性喘息の診断及び治療指針に大きな違いはない (Papadopoulos et al. 2012)。

4.3.4 有効性

4.3.4.1 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 4-2)。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)。試験デザインが異なるため試験間で厳密な比較はできないが、24 週間の治験薬投与期間でのベースラインに対する喘息増悪発現頻度の減少の程度は、JAT 集団に比べて B1301 試験で大きかった。

Table 4-2 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		
	オマリズマブ N=38	オマリズマブ N=111	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)
	ベースライン	治験薬投与期 (24 週)	ベースライン	ベースライン	ベースライン
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, IA05 試験-mITT 集団で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) の群間比較の結果を Table 4-3, Table 4-4 に示す。

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%CI) 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。

また, 喘息増悪を経験しなかった被験者の割合は, オマリズマブ群 52.3%, プラセボ群 43.8% (ステロイド固定期), オマリズマブ群 39.6%, プラセボ群 27.1% (投与期間全体) といずれもオマリズマブ群で多かった。

Table 4-3 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

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)。

IA05 試験の JAT 集団と mITT 集団間で比較すると, プラセボ群での喘息増悪の発現頻度は mITT 集団に比べて JAT 集団で高かったことから, 国内 B1301 試験の対象患者と重症度が同様の JAT 集団は IA05 試験の全患者の中でもより喘息増悪のリスクが高い集団と推察された。しかしながら, プラセボ群に対するオマリズマブ群の喘息増悪発現頻度の群間比はいずれの評価期間においても JAT 集団と mITT 集団間で同様であったことより, オマリズマブは喘息の重症度によらず一貫した喘息増悪抑制効果を発揮することが示唆された。

Table 4-4 喘息増悪の発現頻度の群間比較 (IA05 試験-mITT 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=384	プラセボ N=192	オマリズマブ N=384	プラセボ N=192	オマリズマブ N=384	プラセボ N=192
喘息増悪頻度 ^a	0.45	0.64	0.32	0.71	0.78	1.36
群間比 (オマリズマブ/プラセボ)	0.693		0.458		0.573	
95%CI	(0.553, 0.903)		(0.344, 0.610)		(0.453, 0.725)	
p 値 ^b	0.007		< 0.001		< 0.001	

Source : 2.7.3-Table 3-22, Table 3-25, Table 3-28

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発現回数

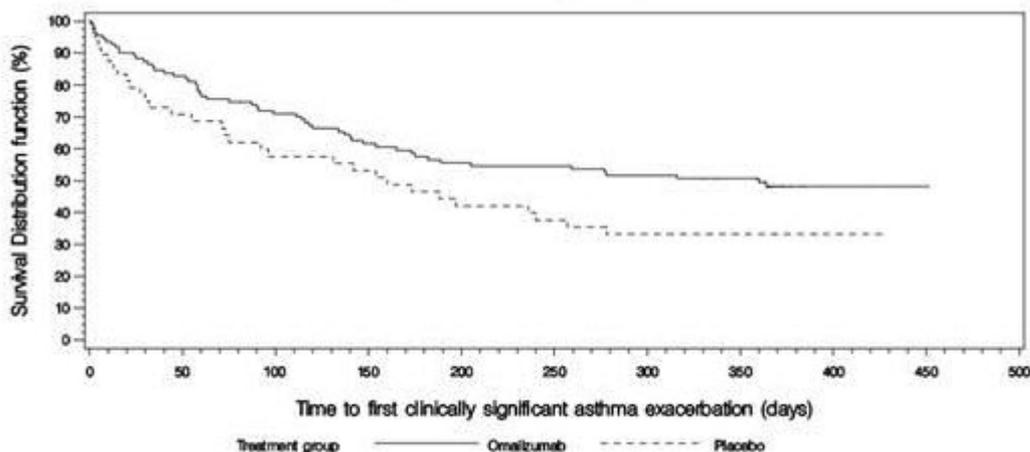
b : 投与群, 国, 投与間隔, 喘息増悪歴を因子とするポアソン回帰分析

(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 4-1 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%CI) 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), $p < 0.001$] [2.7.3-Table 3-33]。

Figure 4-1 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

CTD2.5 臨床に関する概括評価

なお、成人を対象とした国内外の第 III 相試験においても、オマリズマブによる喘息増悪の抑制を評価した。主要な外国 7 試験 (2306, 2304, 008C/E, 009C/E, 011C, Q2143g, IA04 試験) で、プラセボ群又は対照群に対するオマリズマブ群の喘息増悪の発現頻度の群間比は、0.396～0.847 (7 試験の併合解析での発現の比は 0.617, $p < 0.001$, ポアソン回帰分析) (Bousquet et al. 2005) であり、オマリズマブによる喘息増悪の抑制が一貫して認められた。国内 1304 試験では、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 [ハザード比 (95%CI) : 0.323 (0.127～0.821), $p = 0.018$, Cox 比例ハザードモデル] (Ohta et al. 2009)。

したがって、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ることが示された。

4.3.4.2 喘息増悪に関連する事象 (重度の喘息増悪, 入院, ER 受診)

重度の喘息増悪に対する検討は B1301 試験では実施しなかったが、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 PEF または 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。入院, ER 受診の頻度については、B1301 試験では治験薬投与期 24 週間の喘息による入院・ER 受診の頻度 (患者・年) をベースライン (試験開始前 1 年間+観察期) と比較し、IA05 試験ではステロイド固定期, 投与期全体の頻度 (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) を投与群間で比較した。IA05 試験-JAT 集団の結果を Table 4-5 に示す。

重度の喘息増悪

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 (Table 4-5)。

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、いずれの期間に対しても有意な差が認められた [発現頻度の比 (95%CI), 24 週 : 0.555 (0.325, 0.948), $p = 0.031$; 52 週 : 0.495 (0.305, 0.803) $p = 0.004$; ポアソン回帰分析] [2.7.3-3.2.2.2 項]。

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

CTD2.5 臨床に関する概括評価

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（Table 4-5）。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[2.7.3-3.2.2.2 項]。

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，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。オマリズマブ群でプラセボ群に比べて ER 受診回数の減少がみられなかった理由としては，ER 受診の回数が極端に多い被験者がごく少数存在し，それがオマリズマブ群では 2 名（被験者番号 0512/00016，0542/00003）でそれぞれ 9 回，10 回であったのに対し，プラセボ群では 1 名（被験者番号 0553/00001）で 5 回であり，オマリズマブ群での影響が大きかったことが考えられた。ER 受診は，喘息増悪や入院が事前に設定された基準や担当医の臨床的判断で行われるのとは異なり被験者自身の判断に基づくため，ER 受診回数は被験者間のばらつきが大きくなる可能性がある。mITT 集団での ER 受診頻度も同様の結果であった[2.7.3-3.2.2.2 項]。

Table 4-5 喘息増悪に関連する事象（重度の喘息増悪，入院，ER 受診）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）		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
重度の喘息増悪				
発現頻度 ^a	0.15	0.23	0.32	0.55
群間比（オマリズマブ/プラセボ）	0.663		0.572	
95%CI	0.268, 1.639		0.264, 1.240	
P 値 ^b	0.373		0.157	
入院				
発現頻度 ^a	0.05	0.08	0.12	0.17
群間比（オマリズマブ/プラセボ）	0.633		0.688	
95%CI	0.155, 2.584		0.225, 2.102	
P 値 ^b	0.524		0.511	
ER 受診				
発現頻度 ^a	0.21	0.17	0.35	0.30
群間比（オマリズマブ/プラセボ）	1.263		1.165	
95%CI	0.469, 3.398		0.403, 3.365	
P 値 ^b	0.644		0.778	

CTD2.5 臨床に関する概括評価

Source : 2.7.3-Table 3-35

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, 投与間隔を因子とするポアソン回帰分析

4.3.4.3 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、気管支喘息重症度判定基準再検討委員会の評定基準（宮本 他 1994）を用い、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、「大発作、中発作、小発作、喘鳴、胸苦しさ、せき」を評価したもので、スコアが高いほど喘息症状が重いことを示す。また、日常生活点数、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 週間当たりの点数の差：喘息症状点数-13.6、日常生活点数-17.1、夜間睡眠点数-6.4、Table 4-6）。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。

Table 4-6 治療薬投与後 24 週時の喘息症状点数、日常生活点数、夜間睡眠点数（B1301 試験, FAS）

		オマリズマブ N=38		
		ベースライン ^a	投与後 24 週 ^a	変化量 ^b
喘息症状点数	n	38	38	38
	Mean (SD)	21.9 (20.27)	8.3 (11.48)	-13.6 (19.23)
	Median	15.3	3.8	-8.8
	Min - Max	(3.0 - 86.5)	(0.0 - 46.0)	(-67.5 - 31.5)
	95%CI	—	—	(-20.0, -7.3)
日常生活点数	n	38	38	38
	Mean (SD)	21.0 (17.87)	3.9 (7.98)	-17.1 (17.90)
	Median	15.0	0.0	-11.0
	Min - Max	(0.0 - 75.0)	(0.0 - 36.0)	(-75.0 - 12.0)
	95%CI	—	—	(-23.0, -11.2)
夜間睡眠点数	n	38	38	38
	Mean (SD)	9.2 (9.82)	2.8 (6.39)	-6.4 (11.29)
	Median	6.0	0.0	-4.5
	Min - Max	(0.0 - 37.5)	(0.0 - 30.0)	(-37.5 - 18.0)
	95%CI	—	—	(-10.1, -2.7)

Source : 2.7.3-Table 3-36

a : 2 週間の点数から算出した 1 週間あたりの平均値

b : ベースラインに対する投与後 24 週の変化量

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[2.7.3-3.2.3.2 項]。mITT 集団でも同様の結果であった。

4.3.4.4 レスキュー薬の使用回数

B1301 試験で、レスキュー薬（短時間作用性 β_2 刺激薬）の使用回数（1 週間あたりの吸入回数及び服用錠数）は、ベースライン（6.6 回、平均値）と比較してオマリズマブ投与後 24 週（2.2 回）で減少した（変化量の平均値 \pm 標準偏差, -4.4 ± 7.70 回）。また、レスキュー薬を使用しなかった日数（1 週間あたりの平均日数）はベースライン（4.9 日）に比べて投与後 24 週（5.9 日）で増加し（変化量の平均値 \pm 標準偏差, 1.0 ± 2.11 日）、レスキュー薬の使用が不要であった被験者数は、38 名中ベースラインで 17 名であったが、投与後 24 週では 22 名に増加した[2.7.3-3.2.4.1 項]。

IA05 試験-JAT 集団で、オマリズマブ投与後 24 週でのレスキュー薬（短時間作用性 β_2 刺激薬）吸入回数（1 日あたりの平均吸入回数）はオマリズマブ群、プラセボ群ともにベースラインに比べて減少した。ベースラインからの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（変化量の平均値 \pm 標準偏差, オマリズマブ群: -1.2 ± 3.28 , プラセボ群: -0.8 ± 3.69 ）、群間に有意な差はみられなかった（ $p=0.614$, van Elteren 検定）。投与後 52 週の結果もこれと同様であった[2.7.3-3.2.4.2 項]。また、mITT 集団でも同様の結果が得られた。

4.3.4.5 QOL

QOL は、その評価尺度がその評価対象の社会的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[2.7.3-3.2.5.1 項]。

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

CTD2.5 臨床に関する概括評価

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[2.7.3-3.2.5.2 項]。一方、「被験者による有効性の総合評価 (GETE)」 (4.3.4.6 項) はプラセボ群に比べてオマリズマブ群で優れており、QOL の結果はこれと一致しなかった。この理由として、小児喘息患者は、気道の閉塞や喘息症状の変化に対応した QOL の評価が適切に行えないことが考えられた (Baker et al. 2000, Hammer et al. 2008)。事実、JAT 集団の 98.7%の被験者で、その喘息コントロール状況はGINA ガイドライン 2007の基準で Uncontrolled に該当するにもかかわらず、ベースラインでの全体の合計スコアの平均値は約 5 とスコアが取り得る最大値 7 に近く、改善の余地も限定されていた。

これに対し、B1301 試験で用いた調査票は被験者とその保護者の QOL を併せて評価するものであり、更に調査表の記入者は保護者であることから、より正確な評価が実施されたと考えられた。

4.3.4.6 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 (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[2.7.3-3.2.6.1 項]。

IA05 試験-JAT 集団で、オマリズマブ投与後 52 週での評価は、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 $p < 0.001$, $p = 0.020$, Cochran-Mantel-Haenszel 検定) [2.7.3-3.2.6.2 項]、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。

4.3.4.7 呼吸機能 (PEF, 肺機能検査値)

B1301 試験で、オマリズマブ投与後 24 週の朝の PEF はベースラインと比較して増加し (変化量の平均値 \pm 標準偏差 : 22.4 ± 60.59 L/min) , 予測正常値に対する割合も増加した ($5.17 \pm 22.348\%$)。肺機能検査値について、投与後 24 週の FEV₁ はベースラインと比較して増加したが (0.087 ± 0.3314 L) , %FEV₁ はベースラインと同程度であった ($-0.55 \pm 17.097\%$) [2.7.3-3.2.7.1 項]。

IA05 試験-JAT 集団で、オマリズマブ投与後 24 週の朝の PEF のベースラインからの変化量はプラセボ群に比べオマリズマブ群で大きかったが [平均変化量の投与群間差 (95%CI) : $8.39 (-3.36 \sim 20.13)$ L/min] , 群間に有意な差は認められなかった。投与後 52 週の結果もこれと同様であった。また、mITT 集団でも同様の結果が得られた。肺機能検査値について、投与後 24 週及び 52 週の FEV₁ 及び %FEV₁ のベースラインからの平均変化量はプラセボ群に比べオマリズマブ

群で大きかった。投与後 52 週の%FEV₁についてのみ、群間に有意な差が認められた (p=0.023, 共分散分析)。mITT 集団では、ベースラインからの平均変化量はいずれの項目もプラセボ群に比べオマリズマブ群で大きかったが、群間に有意差は認められなかった[2.7.3-3.2.7.2 項]。

呼吸機能については、小児喘息の特徴として、対象となった被験者は重症ではあるが比較的正常な呼吸機能を有しており、そのため治療による改善の余地が限られていたこと、オマリズマブに直接の気管支拡張作用はないことから、オマリズマブの呼吸機能への影響は全般的に大きくなかったと考えられた。

4.3.4.8 長期管理薬の減量

B1301 試験では治験薬投与期中の調整期で、症状に応じて ICS を含む長期管理薬の減量を可能とした。投与期終了時に 38 名中 11 名 (28.9%) がベースラインと比較していずれかの長期管理薬を減量した。減量した長期管理薬の種類に特定の傾向は認められなかった[2.7.3-3.2.8.1 項]。

IA05 試験では、治験薬投与期中のステロイド調整期に ICS 量の増減を可能とした。JAT 集団で治験薬投与期終了時の ICS のベースラインからの減量率は、オマリズマブ群、プラセボ群とで同程度であった (それぞれ 2.4%, 2.1%)。mITT 集団では、プラセボ群は 1.8%の増加であったのに対し、オマリズマブ群では 3.6%減少した[2.7.3-3.2.8.2 項]。

したがって、オマリズマブを既存治療に上乗せ投与することにより、ICS を含む長期管理薬の減量の可能性が示唆された。

4.4 特別な患者集団での有効性

4.4.1 部分集団での検討

B1301 試験、IA05 試験では、喘息増悪の発現頻度について、%FEV₁、オマリズマブの投与間隔 (2 週間隔, 4 週間隔)、血清中 IgE 濃度別に部分集団の解析を実施した。

4.4.1.1 %FEV₁ (80%以上, 80%未満)

%FEV₁ については、< 60%, 60~< 80%, ≥ 80%の 3 カテゴリーと< 80%, ≥ 80%の 2 カテゴリーで検討を行ったが、3 カテゴリーでは<60%の被験者数が少なくなるため、< 80%, ≥ 80%の 2 カテゴリーでの結果を提示した。

B1301 試験では、< 80%のカテゴリーの被験者数が 38 名中 8 名と少なかったため、評価は実施しなかった。

IA05 試験-JAT 集団の投与期間全体 (52 週間) での喘息増悪の発現頻度は、< 80%, ≥ 80%の両部分集団で、プラセボ群に比べてオマリズマブ群ではほぼ同程度に抑制された[2.7.3-Table 3-63]。

4.4.1.2 オマリズマブの投与間隔（2週間隔，4週間隔）

B1301 試験，治験薬投与期 24 週間の喘息増悪の発現頻度（回/患者・年）は，オマリズマブの投与間隔 [2 週間隔（n=15），4 週間隔（n=23）] の部分集団で，いずれもベースラインと比較してほぼ同程度に抑制された[2.7.3-3.3.1.2 項]。

同様に，IA05 試験の JAT 集団，24 週間のステロイド固定期及び 52 週間の投与期間全体の喘息増悪の頻度は，オマリズマブの投与間隔 [2 週間隔（n=76），4 週間隔（n=83）] の部分集団で，いずれもプラセボ群に比べてオマリズマブ群でほぼ同程度に抑制され，これは mITT 集団でも同様であった[2.7.3-3.3.1.2 項]。

4.4.1.3 血清中 IgE 濃度

B1301 試験で，ベースラインの血清中 IgE 濃度の三分位別（< 222 IU/mL，222-< 574 IU/mL，≥ 574 IU/mL）の喘息増悪の発現頻度を Table 4-7 に示す。治験薬投与期 24 週の喘息増悪の発現頻度（回/患者・年）は，ベースラインと比較していずれの部分集団でもほぼ同程度に減少した。

Table 4-7 血清中 IgE 濃度別の喘息増悪発現頻度（B1301 試験，FAS）

血清中 IgE 濃度	< 222 IU/mL		222-< 574 IU/mL		≥ 574 IU/mL	
	ベースライン	投与後 24 週	ベースライン	投与後 24 週	ベースライン	投与後 24 週
n	12	12	13	13	13	13
喘息増悪発現頻度 (回/患者・年)	2.69	1.08	2.86	0.84	3.38	0.84

Source : 2.7.3-Table 3-68

IA05 試験では，mITT 集団でベースラインの血清中 IgE 濃度の四分位別（< 200 IU/mL，200-< 407 IU/mL，407-< 726 IU/mL，≥ 726 IU/mL）に喘息増悪の頻度を検討した。なお，各部分集団に該当する被験者が少ないことから，JAT 集団での検討は行わなかった。mITT 集団の結果を Table 4-8 に示す。

24 週間のステロイド固定期及び 52 週間の投与期全体の喘息増悪の頻度は，いずれの部分集団でもプラセボ群に比べてオマリズマブ群で低かった。しかし，< 200 IU/mL の部分集団で，ステロイド固定期のオマリズマブ群の喘息増悪頻度の減少はプラセボ群に対してわずかであったため（発現率の比：0.953），< 200 IU/mL の部分集団を < 76 IU/mL と 76-< 200 IU/mL に二分し検討した。ステロイド固定期の喘息増悪の頻度は，< 76 IU/mL の部分集団ではプラセボ群に比べてオマリズマブ群で少なかったが（発現率の比：0.726），76-< 200 IU/mL の部分集団では両群間で同程度であった（発現率の比：1.088）。投与期間全体の喘息増悪の頻度は，両部分集団ともプラセボ群に比べてオマリズマブ群で少なかった [発現率の比：0.678（< 76 IU/mL），0.727（76-< 200 IU/mL）]。

以上，各部分集団に含まれる被験者数が限られていたこともあり明確な結論を得るには至らなかったが，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。

Table 4-8 血清中 IgE 濃度別の喘息増悪発現頻度 (IA05 試験, mITT 集団)

血清中 IgE 濃度	0 < 200 IU/mL		200 < 407 IU/mL		407 < 726 IU/mL		≥ 726 IU/mL	
	オマリズマブ	プラセボ	オマリズマブ	プラセボ	オマリズマブ	プラセボ	オマリズマブ	プラセボ
ステロイド固定期								
n	92	50	99	47	96	48	97	47
喘息増悪頻度 ^a	0.57	0.60	0.36	0.61	0.47	0.65	0.39	0.74
群間比 ^b (95%CI)	0.953 (0.572, 1.589)		0.587 (0.352, 0.981)		0.729 (0.425, 1.250)		0.530 (0.308, 0.912)	
投与期全体								
n	92	50	99	47	96	48	97	47
喘息増悪頻度 ^a	0.95	1.29	0.70	1.15	0.82	1.43	0.67	1.66
群間比 ^b (95%CI)	0.735 (0.467, 1.157)		0.609 (0.402, 0.921)		0.572 (0.354, 0.925)		0.405 (0.246, 0.666)	

Source : 2.7.3-Table 3-69

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 : 群間比=オマリズマブ/プラセボ

4.4.2 特別な患者集団での検討

オマリズマブは液相飲作用によって細網内皮系細胞に取り込まれ、血中より消失し代謝されることから、肝機能の低下がオマリズマブのクリアランスに大きく影響するとは考えにくい。また、オマリズマブの分子量が 149KDa であることより、体内からの消失に対して腎臓の関与はないと考えられる。よって、腎機能又は肝機能に障害が認められる小児患者集団を対象とした臨床試験は実施していない。

4.5 長期投与時の有効性及び耐薬性

オマリズマブの長期投与時の有効性及び耐薬性について、52 週間の IA05 試験で検討した。

IA05 試験, JAT 集団及び mITT 集団でのオマリズマブ群の喘息増悪の発現頻度は、24 週間のステロイド固定期及びそれに続く 28 週間のステロイド調整期ともにプラセボ群と比較して有意に少なく、発現頻度の群間比 (オマリズマブ群/プラセボ群) はステロイド固定期に比べステロイド調整期で小さかった。以上より、オマリズマブを長期に投与しても効果の減弱はみられないと考えられた。

更に、IA05 試験では 52 週間の投与期終了後に 16 週間の追跡調査期 (休薬期) を設け、有効性を評価した。追跡調査期あたりの喘息増悪の発現頻度はオマリズマブ群で 0.26 回であり、プラセボ群 0.38 回に比べ低かった。また、喘息増悪が発現しなかった被験者の割合もオマリズマブ群で 77.3% であり、プラセボ群 74.3% に比べわずかに高かった。喘息増悪の重篤な有害事象がみられた被験者の割合はオマリズマブ群 2.4% (9 名)、プラセボ群 1.0% (2 名) で、ほとんどの被験者 (97.7%) は入院又は ER 受診を経験しなかった。

以上より、オマリズマブの長期投与終了後の反跳現象はみられないと考えられた。

4.6 有効性と用法・用量の関係

オマリズマブの推奨用法・用量としては、以下の検討結果より、Table 1-6に示す投与量換算表（1回あたりオマリズマブの投与量 75 mg～600 mg，投与可能な体重が 20～150 kg，IgE 濃度 30～1500 IU/mL）が妥当であると考えた。

4.2 項で述べたとおり，B1301，IA05 試験の用法・用量については，成人喘息患者に対する血清中遊離 IgE 濃度の低下目標値，臨床推奨用量及びそれに基づく投与量換算表が小児にも当てはまると考えた。更に，成人と比較して，体重が軽く IgE 濃度が高いという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を作成し，試験の用法・用量とした（Table 1-4）。

B1301 試験の投与 24 週後の血清中遊離 IgE 濃度（95%CI）は，15.6（13.8～17.5）ng/mL と低下目標値の 25 ng/mL 以下に抑制され，これは IA05 試験の JAT 集団及び mITT 集団でも同様の結果であった [JAT 集団：13.7（12.5～14.9）ng/mL，mITT 集団：15.0（14.1～15.9）ng/mL]。母集団 PK/PD 解析の結果からは，オマリズマブの 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（3.1.4 項）。有効性について，B1301 試験でのベースラインとの比較，IA05 試験 JAT 集団で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，外国人成人についても一貫して認められた（4.3.4.1 項）。以上より，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，B1301 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。

次に，B1301 試験で用いた投与量換算表からの「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」については，B1301 試験及び外国小児試験を含めた検討から，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（3.1.4 項，4.3.4.1 項，5.1.5.1 項，5.1.5.2 項，5.1.5.3 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」に用いた試験成績が日本人にも当てはまると考え，外国試験成績を評価した。

1回あたりの用量 450 mg，525 mg，600 mg の追加（投与量換算表の拡大）について，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（Figure 3-2，Figure 3-5），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（Table 3-2）。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（Figure 3-8）。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。

投与間隔の変更（2 週間隔投与の一部を，1回あたりの投与量を倍とし，投与間隔を 4 週とする変更）については，母集団 PK/PD モデルでのシミュレーションの結果から，定常状態での

CTD2.5 臨床に関する概括評価

C_{max} 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 週間隔投与と同様であり、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。

以上のことから、「B1301 試験で用いた投与量換算表より、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 (Table 1-6) が、オマリズマブの用法・用量として妥当であると考えた。

4.7 有効性の結論

B1301 試験及び IA05 試験の JAT 集団の試験成績より、高用量 ICS (> 200 µg/day の FP 又は相当量の ICS) と 2 剤以上の喘息治療薬 (ロイコトリエン受容体拮抗薬, テオフィリン薬, クロモグリク酸ナトリウム, 長時間作用性 β₂ 刺激薬, 経口ステロイドの中から 2 剤以上) を使用しても喘息コントロールが不十分な小児患者集団 (6 歳以上 15 歳以下) に対して、オマリズマブを既存治療に上乗せ投与した際の有効性について、以下の結論を得た。

- B1301 試験でのベースラインとの比較, JAT 集団でのプラセボ群との比較において, オマリズマブは一貫して喘息増悪の発現を抑制した。また, プラセボに対し喘息増悪の発現を遅延させ, 発現リスクを有意に低下させた (JAT 集団)。
- オマリズマブはプラセボに対し重度の喘息増悪の発現の頻度を減少させた (JAT 集団)。
- オマリズマブはベースライン (B1301 試験) 及びプラセボ (JAT 集団) に対して喘息による入院の頻度を減少させた。
- オマリズマブは, 喘息症状及びそれによる日常生活障害, 夜間睡眠障害及びレスキュー薬の使用回数をベースラインに対して改善し (B1301 試験), またプラセボに対しては改善傾向を示した (JAT 集団)。
- オマリズマブは, 被験者とその保護者の QOL を併せた QOL [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)] をベースラインに対して有意に改善した (B1301 試験)。なお, 被験者の QOL の改善はオマリズマブ群とプラセボ群とで同程度であった (JAT 集団)。
- 医師及び被験者による有効性の総合評価 (GETE) はプラセボに対して優れており (JAT 集団), Excellent 又は Good の評価であった被験者の割合は, B1301 試験, JAT 集団ともにおよそ 70~80% の範囲であった。
- PEF 及び肺機能検査の結果からは, 呼吸機能に対するオマリズマブの影響は全般的に大きくなかった。
- オマリズマブは, 約 3 割の被験者に対しベースラインで使用していた長期管理薬の減量を可能とした (B1301 試験)。ICS のベースラインからの減量幅は, オマリズマブ群とプラセボ群と同程度であった (JAT 集団)。

CTD2.5 臨床に関する概括評価

- %FEV₁, オマリズマブの投与間隔（2週間隔, 4週間隔）, 血清中 IgE 濃度の部分集団の解析からは, オマリズマブの有効性が異なる部分集団は特定されなかった。
- オマリズマブ 52 週間の長期投与において, 喘息増悪頻度の抑制効果は持続し, 効果の減弱は認められなかった（JAT 集団）。

5 安全性の概括評価

本項では, 小児喘息患者に対するオマリズマブ投与時の安全性及びオマリズマブの 1 回あたりの用量の追加（450 mg, 525 mg, 600 mg）及び投与間隔の変更における安全性を評価した。小児の安全性は5.1 項, 1 回あたりの用量の追加及び投与間隔の変更に関する安全性は5.2 項でそれぞれ評価した。安全性に関する成績の詳細は「2.7.4 臨床的安全性」に, 各試験の試験デザイン及び試験成績は「2.7.6 個々の試験のまとめ」及び「1.13-1-CTD 2.7.6」に示す。

5.1 安全性概括評価（小児適応の追加）

5.1.1 安全性評価対象となった臨床試験の概略

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 6 歳以上 15 歳以下の日本人小児喘息患者に対する安全性は, 小児喘息患者を対象とした国内非対照試験（B1301 試験）及び疾患を問わず小児を対象患者に含む外国試験 15 試験の成績を評価した。安全性を評価した臨床試験及び解析集団を Table 5-1 に示す。

B1301 試験は, 投与期間 24 週の非盲検, 非対照試験であり, 既存治療にオマリズマブを上乗せ投与した際の安全性を評価した。

外国試験 15 試験のうち 12 試験の成績は併合集計により評価した。併合集計は 6 歳以上 11 歳以下の被験者のみを対象とし, 対象患者及び試験デザインに基づいて 4 つの解析集団を設定した。1) 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）, 2) アレルギー性喘息患者を対象に対照の有無によらず非盲検で実施した試験（allergic asthma open-label studies, AAO 集団）, 3) 疾患を限定しないすべてのプラセボ対照比較試験（all placebo-controlled double-blind studies in any indications, APC 集団）, 4) 疾患及び試験デザインを限定せず小児を対象患者に含む外国試験（Total from all studies in any indications, TOT 集団）である。本項では, AAP 集団の安全性を評価し, その他の解析集団及び併合集計に含めなかった 3 試験（Q2736g 試験, Q2788g 試験, 及び Q3623g 試験）は一部の安全性評価項目のみ評価した（Table 5-2）。

また, AAP 集団に含めた 1 試験（IA05 試験）の中で, 国内の適用患者集団に合致する患者集団として JAT 集団を設定し, その安全性も評価した（Table 5-2）。

国内では成人喘息患者, 外国では小児及び成人喘息患者に対する本剤の市販後使用経験がある。市販後の安全性情報は, 定期的安全性最新報告（periodic safety update report, PSUR）16 を用いて 2012 年 12 月 31 日までに得られた情報を集約して提示した（5.5.1 項）。

CTD2.5 臨床に関する概括評価

Table 5-1 小児喘息患者に対するオマリズマブの安全性を評価した臨床試験及び解析集団

対象患者	試験デザイン	試験又は解析集団 (投与期間)	併合集計した試験 (投与期間)	安全性解析対象 被験者数 ^{a)}
国内 アレルギー性喘息	非盲検 非対照	B1301 試験 (24 週)	—	38
外国 アレルギー性喘息	二重盲検 プラセボ対照	AAP 集団	IA05 (52 週), 010C ^{b)} (28 週)	926 (624, 302)
		JAT 集団	IA05 試験の部分集団	164 (114, 50)
疾患を問わない	非盲検 対照又は非対照	AAO 集団	010E ^{b)} (24 週), 010E1 ^{b)} (3 年), Q2143g ^{c)} (24 週), Q2195g ^{c)} (24 週), Q2461g ^{c)} (24 週)	407 (386, 43) ^{d)}
		APC 集団	AAP 集団に含めた試験 季節性アレルギー性鼻炎 : D-01 (24 週)	1026 (672, 354)
疾患を問わない	試験デザイン を問わない	TOT 集団	AAP 集団, AAO 集団, APC 集団に含め た試験 アレルギー性喘息 : Q0626g (2 週), Q0723g (4 週), Q0694g (20 週) ^{e)} アトピー性皮膚炎 : 0113 (24 週)	1217 (914, 413) ^{d)}
		Q2736g 試験 (24 週) ^{f)}	—	23
		Q2788g 試験 (24 週) ^{g)}	—	45
		Q3623g 試験 (52 週) ^{g)}	—	11

AAP, AAO, APC, 及び TOT 集団は、各試験に組み入れられた被験者のうち 6 歳以上 11 歳以下の被験者のみを対象

a) 安全性解析対象被験者数は、合計（オマリズマブ群、プラセボ群又は標準治療群）を表示

b) 010 E 試験は 010C 試験の継続投与試験、010E1 試験は 010E 試験の継続投与試験

c) Q2195g 試験及び Q2461g 試験は、Q2143g 試験の継続投与試験

d) コア試験及び継続投与試験を通し、オマリズマブとプラセボ又は標準治療の両方が投与された被験者は、オマリズマブ群、及びプラセボ群又は標準治療群でそれぞれ 1 名と集計したが、合計では 1 名と集計

e) Q0694g 試験の対象年齢は 12 歳以上であるが、ベースライン時に 11 歳であった被験者 1 名(プラセボ群)を TOT 集団に含めた

f) Q2736g 試験は、Q2143g, Q2195g, Q2461g, 又は 010E1 試験を完了したアレルギー性喘息患者を対象とした継続投与試験

g) Q2788g 試験及び Q3623g 試験の対象患者はいずれもピーナッツアレルギー。Q3623g 試験は Q2788g 試験の継続投与試験

5.1.2 安全性の評価方法

本項では安全性評価方法の概略を示し、詳細は[2.7.4-1.1.2 項]に示す。

5.1.2.1 安全性解析対象集団

B1301 試験の安全性解析対象集団 (safety analysis population, SAF) は、「治験薬を少なくとも 1 回投与された被験者」とした。外国試験の SAF は、「治験薬を少なくとも 1 回投与され、投与後の安全性データが得られた被験者」とした。本項では特に記載のない限り、SAF の結果を記載した。

5.1.2.2 安全性の評価項目

安全性の評価項目は、有害事象、臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、抗オマリズマブ抗体）、バイタルサイン（B1301 試験は血圧、脈拍数、及び体温、AAP 集団及び JAT 集団は血圧のみ）、身体的検査（身長及び体重で、B1301 試験のみ）とした。

5.1.2.3 安全性の評価方法

有害事象，副作用，重症度別有害事象，発現時期別有害事象，死亡，重篤な有害事象，重要な有害事象（治験薬の投与中止に至った有害事象），及び器官別又は症候群別有害事象の発現被験者数及び発現率を集計した。有害事象の標準化には ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities Terminology, MedDRA）を使用し，MedDRA 日本語版（MedDRA/Japanese edition, MedDRA/J）を用いて日本語に翻訳した。B1301 試験，AAP 集団，JAT 集団，及び AAO 集団は version 14.1，APC 集団及び TOT 集団は version 11.0 を使用した。有害事象の表示は特に記載のない限り，preferred term（PT）を示した。また，人口統計学的特性及びオマリズマブの用法用量に基づく部分集団（年齢，性別，%FEV₁，オマリズマブの投与間隔，体重あたりの投与量）での有害事象の発現被験者数及び発現率を集計した。なお，原疾患の悪化について，B1301 試験では有害事象（PT は喘息）の集計に含めたが，AAP 集団及び JAT 集団に含めた試験（IA05 試験，010C 試験）では，いずれも有害事象の集計には含めなかった。

臨床検査の評価は，血液学的検査，血液生化学的検査，及び尿検査の各検査項目に対して，ベースライン及び各評価時の値，各評価時のベースラインからの変化量について，記述統計量を算出した。ベースライン及びベースラインから最も変動した値のシフトテーブルを作成した。なお，ベースライン値は，治験薬投与開始前に測定した利用可能な最後の値とした。また，一部の検査項目（血液学的検査：ヘモグロビン，ヘマトクリット，血小板数，白血球数，好中球数，血液生化学的検査：AST，ALT，クレアチニン）に対して，治験薬投与開始後に「臨床的に注目すべき臨床検査値異常」の判定基準[2.7.4-Table 1-11]に該当した被験者数の割合を評価した。抗オマリズマブ抗体の産生の有無についても評価した。

バイタルサイン（血圧，脈拍数，体温）及び身体的検査（身長，体重）についても，ベースライン及び各評価時の値，各評価時のベースラインからの変化量について，記述統計量を算出した。AAP 集団及び JAT 集団のみ，血圧及び脈拍数に対して「臨床的に注目すべきバイタルサインの異常」の判定基準[2.7.4-Table 1-13]に該当した被験者の割合を評価した。

5.1.2.4 安全性データの提示

本項で評価した安全性評価項目を Table 5-2 に示す。

Table 5-2 小児患者の安全性を評価した安全性評価項目及び評価対象とした試験及び解析集団

	国内	外国				TOT Q2736g Q2788g Q3623g
	B1301	AAP	JAT	AAO	APC	
曝露状況	○	○	○	○	—	—
人口統計学的データ	○	○	○	—	—	—
比較的よくみられる有害事象						
有害事象	○	○	○	—	—	—
副作用	○	○	○	—	—	—
重症度別	○	○	○	—	—	—
発現時期別	—	○	○	—	—	—
死亡	○	—	—	—	—	○
重篤な有害事象	○	○	○	○	—	—
投与中止に至った有害事象	○	○	○	○	—	—
器官別又は症候群別有害事象	○	○	○	○	—	悪性新生物のみ
臨床検査	○	○	○	—	—	—
抗オマリズマブ抗体	○	—	—	—	—	○
バイタルサイン及び身体的検査	○	バイタル サインのみ	バイタル サインのみ	—	—	—
部分集団解析						
年齢	○	○	—	—	—	—
性別	○	○	—	—	—	—
%FEV ₁	—	○	○	—	—	—
オマリズマブの投与間隔	○	○	○	—	—	—
体重あたりの投与量	—	○	○	—	—	—

TOT 集団には、AAP 集団、JAT 集団、AAO 集団、APC 集団の被験者を含む

5.1.3 試験の概略及び曝露状況

B1301 試験は投与期間 24 週間の非対照試験である。38 名に治験薬が投与され、38 名全員が試験を完了した。治験薬投与期間の中央値（範囲）は 24.1（23.1～25.3）週間であった。

AAP 集団（926 名）に含めた IA05 試験（628 名）及び 010C 試験（298 名）は、投与期間がそれぞれ 52 週間及び 28 週間のプラセボ対照二重盲検比較試験である。治験薬投与期間の中央値（範囲）は、オマリズマブ群（624 名）が 52.0（2.1～68.4）週間、プラセボ群（302 名）が 52.0（2.1～64.3）週間であり、投与群間で同様であった。

JAT 集団（164 名）は IA05 試験の部分集団である。治験薬投与期間の中央値（範囲）は、オマリズマブ群（114 名）が 52.1（8.3～64.4）週間、プラセボ群（50 名）が 52.1（7.0～61.0）週間であり、投与群間で同様であった。

CTD2.5 臨床に関する概括評価

AAO 集団のオマリズマブ群全体（386 名）の治験薬投与期間の中央値（範囲）は 54.0（2.1～255.3）週間であった。なお、386 名のうち 121 名の治験薬投与期間は 3 年超であった。

5.1.4 人口統計学的特性及びその他の特性

B1301 試験, AAP 集団, 及び JAT 集団で, 年齢, 性別, 血清中 IgE 濃度, %FEV₁ の分布は同様であった。B1301 試験又は各解析集団の平均年齢は 9～11 歳で, 男性が 60%以上を占めた。%FEV₁ の平均値は, B1301 試験が 90.29%, AAP 集団が 85.7%, JAT 集団が 80.6%といずれも 80%以上であり, 正常に近い肺機能を有していた。ICS の平均使用量 (FP 相当量に換算) (中央値) は, B1301 試験の 469.7 (500.0) µg/day, AAP 集団の 402.4 (284.1) µg/day にくらべて, JAT 集団が 713.8 (568.2) µg/day と高かった。AAP 集団及び JAT 集団のオマリズマブ群とプラセボ群の人口統計学的特性及びその他の特性に大きな違いはなかった[2.7.4-1.3 項]。

5.1.5 有害事象

5.1.5.1 比較的良好にみられる有害事象

本項では, B1301 試験, AAP 集団, 及び JAT 集団の有害事象及び副作用を評価した。

「比較的良好にみられる有害事象」は, 全体 (B1301 試験) 又はいずれかの投与群 (AAP 集団, JAT 集団) で発現率が 3.0%以上の PT 別有害事象と定義した。

国内小児非対照試験 (B1301 試験)

比較的良好にみられる有害事象発現率 (発現率 3.0%以上) を Table 5-3 に示す。

有害事象発現率は 94.7% (36/38) であった。

最も発現率の高かった system organ class (SOC) 別有害事象は「感染症および寄生虫症」(81.6%) で, 次いで「呼吸器, 胸郭および縦隔障害」(36.8%), 「胃腸障害」(31.6%) の順に高かった。

最も発現率の高かった PT 別有害事象は, 鼻咽頭炎及び上気道感染 (各 26.3%) であり, 次いで胃腸炎及び喘息 (各 21.1%), 気管支炎及び頭痛 (各 13.2%) であった。

Table 5-3 比較的良好にみられる有害事象発現率 (発現率 3.0%以上) (B1301 試験, SAF)

SOC PT	オマリズマブ N=38 n (%)	
	合計有害事象発現率	36
感染症および寄生虫症	31	(81.6)
鼻咽頭炎	10	(26.3)
上気道感染	10	(26.3)
胃腸炎	8	(21.1)
気管支炎	5	(13.2)

CTD2.5 臨床に関する概括評価

SOC	PT	オマリズマブ N=38 n (%)	
	インフルエンザ	3	(7.9)
	咽頭炎	2	(5.3)
	副鼻腔炎	2	(5.3)
	呼吸器, 胸郭および縦隔障害	14	(36.8)
	喘息	8	(21.1)
	口腔咽頭痛	2	(5.3)
	胃腸障害	12	(31.6)
	腹痛	4	(10.5)
	口内炎	4	(10.5)
	便秘	3	(7.9)
	一般・全身障害および投与部位の状態	11	(28.9)
	注射部位疼痛	3	(7.9)
	発熱	3	(7.9)
	注射部位紅斑	2	(5.3)
	注射部位腫脹	2	(5.3)
	倦怠感	2	(5.3)
	筋骨格系および結合組織障害	9	(23.7)
	関節痛	3	(7.9)
	筋肉痛	2	(5.3)
	皮膚および皮下組織障害	8	(21.1)
	蕁麻疹	4	(10.5)
	湿疹	2	(5.3)
	傷害, 中毒および処置合併症	6	(15.8)
	挫傷	3	(7.9)
	神経系障害	5	(13.2)
	頭痛	5	(13.2)
	代謝および栄養障害	2	(5.3)
	食欲減退	2	(5.3)

Source : 5.3.5.2-1-B1301 試験-Table 14.3.1-1.1

有害事象は発現率が 3.0%以上の PT 別有害事象及びその PT 別有害事象を含む SOC を表示

有害事象は発現率が高い SOC 及び PT 順に表示

本試験でみられた有害事象は軽度 (10.5%) 又は中等度 (84.2%) であり, 高度の有害事象の発現はなかった。

副作用発現率は 26.3% (10/38) であった。最も発現率が高かった PT 別副作用は頭痛 (10.5%) であり, 次いで注射部位疼痛 (7.9%), 注射部位紅斑, 注射部位腫脹, 及び蕁麻疹 (各 5.3%) の順に高かった[2.7.4-Table 2-7]。

CTD2.5 臨床に関する概括評価

外国比較対照試験・併合 (AAP 集団)

比較的よくみられる有害事象発現率 (いずれかの投与群で発現率 3.0%以上) を Table 5-4 に示す。有害事象発現率は、オマリズマブ群が 89.7% (560/624) , プラセボ群が 91.7% (277/302) であり、投与群間で同程度であった。

オマリズマブ群で最も発現率の高かった SOC 別有害事象は「感染症および寄生虫症」 (オマリズマブ群 76.9%, プラセボ群 83.8%, 以下同順) であり、次いで「呼吸器, 胸郭および縦隔障害」 (31.9%, 34.4%) , 「胃腸障害」 (26.6%, 26.2%) の順に高かった。

オマリズマブ群で最も発現率の高かった PT 別有害事象は鼻咽頭炎 (23.6%, 23.2%) であり、次いで上気道感染 (21.3%, 25.8%) , 頭痛 (20.7%, 19.5%) の順に高かった。発現率は、いずれも投与群間で同程度か、プラセボ群に比べてオマリズマブ群の方が低かった。

比較的よくみられる有害事象は、AAP 集団で有害事象に含めなかった原疾患の悪化 (PT で喘息) を除き、B1301 試験と大きな違いはなかった。

Table 5-4 比較的よくみられる有害事象発現率 (いずれかの投与群で発現率 3.0%以上) (AAP 集団, SAF)

SOC PT	オマリズマブ N=624		プラセボ N=302	
	n	(%)	n	(%)
合計有害事象発現率	560	(89.7)	277	(91.7)
感染症および寄生虫症	480	(76.9)	253	(83.8)
鼻咽頭炎	147	(23.6)	70	(23.2)
上気道感染	133	(21.3)	78	(25.8)
副鼻腔炎	101	(16.2)	57	(18.9)
インフルエンザ	61	(9.8)	30	(9.9)
気管支炎	42	(6.7)	31	(10.3)
ウイルス性上気道感染	42	(6.7)	34	(11.3)
咽頭炎	41	(6.6)	21	(7.0)
レンサ球菌性咽頭炎	38	(6.1)	16	(5.3)
中耳炎	36	(5.8)	16	(5.3)
耳感染	31	(5.0)	15	(5.0)
ウイルス感染	27	(4.3)	17	(5.6)
鼻炎	25	(4.0)	20	(6.6)
胃腸炎	24	(3.8)	17	(5.6)
ウイルス性胃腸炎	24	(3.8)	7	(2.3)
肺炎	17	(2.7)	15	(5.0)
急性副鼻腔炎	12	(1.9)	9	(3.0)
扁桃炎	8	(1.3)	14	(4.6)
下気道感染	6	(1.0)	10	(3.3)
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	199	(31.9)	104	(34.4)
咳嗽	71	(11.4)	40	(13.2)

CTD2.5 臨床に関する概括評価

SOC PT	オマリズマブ N=624		プラセボ N=302	
	n	(%)	n	(%)
口腔咽頭痛	63	(10.1)	31	(10.3)
アレルギー性鼻炎	41	(6.6)	21	(7.0)
鼻閉	32	(5.1)	16	(5.3)
鼻出血	21	(3.4)	10	(3.3)
胃腸障害	166	(26.6)	79	(26.2)
嘔吐	48	(7.7)	33	(10.9)
上腹部痛	39	(6.3)	15	(5.0)
腹痛	26	(4.2)	13	(4.3)
下痢	25	(4.0)	15	(5.0)
悪心	17	(2.7)	10	(3.3)
神経系障害	148	(23.7)	69	(22.8)
頭痛	129	(20.7)	59	(19.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	122	(19.6)	61	(20.2)
発熱	94	(15.1)	34	(11.3)
皮膚および皮下組織障害	103	(16.5)	46	(15.2)
発疹	21	(3.4)	13	(4.3)
蕁麻疹	19	(3.0)	10	(3.3)
傷害、中毒および処置合併症	91	(14.6)	40	(13.2)
節足動物咬傷	20	(3.2)	2	(0.7)
靭帯捻挫	12	(1.9)	10	(3.3)
筋骨格系および結合組織障害	55	(8.8)	29	(9.6)
四肢痛	12	(1.9)	9	(3.0)
眼障害	34	(5.4)	27	(8.9)
結膜炎	10	(1.6)	11	(3.6)
耳および迷路障害	25	(4.0)	17	(5.6)
耳痛	20	(3.2)	12	(4.0)

Source : 5.3.5.3-2-Table 2.1-1a

有害事象はいずれかの投与群で発現率が3.0%以上のPT別有害事象及びそのPT別有害事象を含むSOCを表示
有害事象はオマリズマブ群で発現率が高いSOC及びPT順に表示

本試験でみられた有害事象の多くは、両投与群とも軽度又は中等度であった。高度の有害事象の発現率（8.7%、9.3%）は投与群間で同程度であった。高頻度にみられた高度の有害事象（いずれかの投与群で発現率が1.0%以上）は、頭痛（1.3%、0.3%）、肺炎（0.5%、1.3%）、及び副鼻腔炎（0.3%、1.3%）であり、発現率はいずれも投与群間で同程度であった[2.7.4-Table 2-10]。

副作用発現率は、オマリズマブ群が6.6%（41/624）、プラセボ群が5.0%（15/302）であり、投与群間で同程度であった。オマリズマブ群で最も発現率の高かったPT別副作用は頭痛（1.3%、1.7%）であり、次いで紅斑（1.0%、0.7%）、蕁麻疹（1.0%、0.3%）の順に高かった。発現率はいずれも投与群間で同程度であった[2.7.4-Table 2-8]。

CTD2.5 臨床に関する概括評価

発現時期別の有害事象発現率は、投与後 0～12 週間 (63.5%, 64.2%) , > 12～28 週間 (71.5%, 74.7%) , > 28～52 週間 (56.6%, 66.7%) , > 52 週間 (10.6%, 13.8%) のいずれの期間も投与群間で同程度か、プラセボ群に比べてオマリズマブ群の方が低かった。投与期間の延長に伴い発現率が上昇する傾向はなかった。オマリズマブ群で最も発現率の高かった SOC 別有害事象は、すべての期間で「感染症および寄生虫症」であった。オマリズマブ群で最も発現率の高かった PT 別有害事象は、0～12 週間が頭痛 (10.9%, 11.6%) , > 12～28 週間が上気道感染 (12.9%, 13.3%) , > 28～52 週間が鼻咽頭炎 (12.5%, 14.5%) , > 52 週間が鼻咽頭炎 (1.7%, 4.8%) 及び副鼻腔炎 (1.7%, 0.7%) であり、発現率はいずれも投与群間で同程度であった。また、PT 別で 12 週までには発現せず 12 週以降にいずれかの群で 3.0%以上に発現した有害事象はなかった。オマリズマブ群で、投与期間の延長に伴い発現率が上昇傾向を示した有害事象はなかった[2.7.4-2.1.1.4.1 項-AAP 集団]。

外国比較対照試験 (IA05 試験) ・国内での適用患者集団に合致する部分集団 (JAT 集団)

JAT 集団で比較的良好にみられる有害事象及び副作用は、AAP 集団と大きな違いはみられなかった。

有害事象発現率は、オマリズマブ群が 93.0% (106/114) , プラセボ群が 94.0% (47/50) であった。オマリズマブ群で最も発現率の高かった SOC 別有害事象は「感染症および寄生虫症」であり、次いで「呼吸器、胸郭および縦隔障害」, 「胃腸障害」の順に高かった。また、オマリズマブ群で最も発現率の高かった PT 別有害事象は鼻咽頭炎であり、次いで上気道感染、副鼻腔炎の順に高かった。発現率はいずれも投与群間で同程度か、プラセボ群に比べてオマリズマブ群の方が低かった[2.7.4-2.1.1.3 項]。

本試験でみられた有害事象の多くは、両投与群とも軽度又は中等度であった。高度の有害事象の発現率 (7.9%, 12.0%) はプラセボ群に比べてオマリズマブ群の方が低かった。オマリズマブ群で発現した高度の有害事象は、上腹部痛 (1.8%, 0%) , 頭痛, 副鼻腔炎, 肋軟骨炎 (各 0.9%, 各 2.0%) , 及び鼓膜穿孔, 胃食道逆流性疾患, 齲歯, 中耳炎, 耳感染, 虫垂炎, RS ウイルス感染, 関節脱臼, 上肢骨折, 筋力低下, 副鼻腔炎に伴う頭痛, 声帯障害 (各 0.9%, 各 0%) であった。高度の有害事象の発現率は、上腹部痛を除いて投与群間で同様であった[2.7.4-Table 2-11]。なお、上腹部痛はいずれも治験薬との関連は否定された。

副作用発現率はオマリズマブ群が 6.1% (7/114) , プラセボ群が 4.0% (2/50) であり、投与群間で同程度であった。オマリズマブ群で最も発現率の高かった副作用は頭痛 (2.6%, 2.0%) であり、次いで注射部位そう痒感, 注射部位腫脹, トランスアミナーゼ上昇, 及びチック (各 0.9%, 各 0%) であった。

発現時期別の有害事象は AAP 集団と同様、各期間の発現率はいずれも投与群間で同程度であり、投与期間の延長に伴い発現率が上昇する傾向はなかった。オマリズマブ群で最も発現率が高かった SOC 別有害事象はすべての期間で「感染症および寄生虫症」であった。オマリズマブ群

CTD2.5 臨床に関する概括評価

で、投与期間の延長に伴い発現率が上昇傾向を示した有害事象はなかった[2.7.4-2.1.1.4.1 項-JAT 集団]。

以上より、小児喘息患者では、国内外のいずれの試験又は解析集団でも「感染症および寄生虫症」が多く、重症度は軽度又は中等度の有害事象がほとんどであり、国内外の小児喘息患者での安全性プロファイルは同様であった。また、国内外の成人の喘息患者では、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のいずれにおいても、「感染症および寄生虫症」の発現が最も多く、重症度は軽度又は中等度の有害事象がほとんどであり、小児と成人の安全性プロファイルに大きな違いはなかった。

5.1.5.2 死亡、その他の重篤あるいは重要な有害事象

本項では、死亡は小児を対象患者に含むすべての臨床試験、その他の重篤あるいは重要な有害事象は B1301 試験、AAP 集団、JAT 集団、及び AAO 集団の成績を評価した。

死亡、その他の重篤あるいは重要な有害事象の要約を Table 5-5 に示す。

Table 5-5 死亡、その他の重篤あるいは重要な有害事象の要約

	B1301 試験 N=38 n (%)	AAP 集団		JAT 集団		AAO 集団	全試験 ^{a)}
		オマリズマブ	プラセボ	オマリズマブ	プラセボ	オマリズマブ	
		N=624 n (%)	N=302 n (%)	N=114 n (%)	N=50 n (%)	N=386 n (%)	
死亡	0	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	6 (15.8)	21 (3.4)	20 (6.6)	3 (2.6)	3 (6.0)	13 (3.4)	—
関連を否定できない	2 (5.3)	1 (0.2)	0	1 (0.9)	0	1 (0.3)	—
投与中止に至った有害事象	0	3 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.9)	0	3 (0.8)	—

Source : 5.3.5.2-1-B1301 試験-Table 12-6, 5.3.5.3-2-Table 2.1-15a, Table 2.1-15c, Listing 2.1-2j, Listing 2.1-3a, Listing 2.1-3c, Listing 2.1-3j, 5.3.5.3-4-Listing 2.1-4a, CTD 2.7.6, 1.13-1-CTD 2.7.6

a) 小児を対象患者に含むすべての臨床試験（B1301 試験, TOT 集団, Q2736g, Q2788g, 及び Q3623g 試験）

5.1.5.2.1 死亡

小児患者を対象患者に含む国内外の臨床試験で、死亡はみられなかった。

5.1.5.2.2 その他の重篤な有害事象

国内小児非対照試験（B1301 試験）

治験薬投与期及び追跡調査期に発現した重篤な有害事象の一覧を Table 5-6 に示す。

重篤な有害事象の発現率は、治験薬投与期が 15.8%（6/38）、追跡調査期が 21.1%（8/38）であった。本試験で発現した重篤な有害事象はほとんどが原疾患の悪化（PT が喘息）であり、治験薬投与期の重篤な有害事象は、喘息が 5 名、蕁麻疹が 1 名、追跡調査期は喘息が 7 名、弯足が 1 名であった。このうち、治験薬との関連を否定されなかった重篤な有害事象は、治験薬投与期の

CTD2.5 臨床に関する概括評価

喘息及び蕁麻疹の各 1 名であった。本試験で発現した重篤な有害事象は、いずれも入院加療により消失した。

Table 5-6 治験薬投与期及び追跡調査期に発現した重篤な有害事象の一覧 (B1301 試験, SAF)

被験者番号	年齢/ 性別/ 人種	用法・用量	事象名(PT)	発現日 (Day)	消失日 (Day)	持続 期間 (日)	重症度	関連性	処置
治験薬投与期									
JPN/0001/00004	■/■/As	150 mg/4wks	喘息	18	29	12	Mod	Not susp	3,5
JPN/0001/00010	■/■/As	300 mg/4wks	喘息	94	101	8	Mod	Not susp	3,5
JPN/0002/00008	■/■/As	225 mg/4wks	喘息	40	49	10	Mod	Not susp	3,5
JPN/0003/00001	■/■/As	75 mg/4wks	喘息	53	58	6	Mod	Not susp	3,4,5
JPN/0010/00003	■/■/As	375 mg/2wks	喘息	51	64	14	Mod	Susp	3,5
JPN/0011/00001	■/■/As	225 mg/4wks	蕁麻疹	6	8	3	Mod	Susp	3,5
追跡調査期									
JPN/0001/00004	■/■/As	150 mg/4wks	喘息	194	198	5	Mod	Not susp	3,5
JPN/0001/00006	■/■/As	300 mg/4wks	胫足	173	288	116	Mod	Not susp	3,4,5
JPN/0001/00007	■/■/As	225 mg/2wks	喘息	237	242	6	Mod	Not susp	3,5
JPN/0001/00008	■/■/As	300 mg/2wks	喘息	274	278	5	Mod	Not susp	3,5
JPN/0002/00008	■/■/As	225 mg/4wks	喘息	202	207	6	Mod	Not susp	3,5
JPN/0004/00004	■/■/As	75 mg/4wks	喘息	180	204	25	Mod	Not susp	3,4,5
JPN/0012/00001	■/■/As	225 mg/2wks	喘息	217	222	6	Mod	Not susp	3,5
JPN/0014/00001	■/■/As	150 mg/4wks	喘息	201	210	10	Mod	Not susp	

Source : 5.3.5.2-1-B1301 試験-Listing 14.3.2-1.2

F = 女性, M = 男性, As = アジア人

発現日及び消失日: 治験薬投与開始日 (Day 1) を起点に算出

重症度: Mild = 軽度, Mod = 中等度, Sev = 高度

関連性: Not susp = 関連を否定できる, Susp = 関連を否定できない

処置: 1 = 治験薬の減量又は休薬, 2 = 治験薬の投与中止, 3 = 薬物治療あり, 4 = 薬物以外の治療あり, 5 = 入院又は入院期間の延長

治験薬との関連を否定されなかった喘息及び蕁麻疹について、以下に詳述する。

- 喘息 (被験者番号: JPN/0010/00003, ■歳, ■性, オマリズマブ 375 mg/回, 2 週間隔投与)**
 被験者は登録時に小児喘息の罹病歴を 10 年有していた。Day 43 に 4 回目の治験薬投与を行った。Day 51 に発熱, 咽頭部痛, 咳, 全身痛が認められ, 実施医療機関の救急外来を受診した。CRP が 0.35 mg/dL (基準値: 0.20 mg/dL 以下) に上昇した。薬物治療 (fluid replacement, inhaled procaterol hydrochloride, cromoglicate sodium) を行い, 被験者は帰宅した。Day 52 に症状が改善しないため, 薬物治療 (hydrocortisone sodium succinate, fosfomycin sodium) を行った。Day 53 に手足のしびれ, めまい, 胸部痛, 喘鳴が認められ, 薬物治療 (hydrocortisone sodium succinate, fosfomycin sodium) を行った。Day 54 に症状の改善が認められないため,

CTD2.5 臨床に関する概括評価

入院した。Day 55 に夜間、息苦しさや過換気症状が認められた。喘鳴が継続していたため、薬物治療（hydrocortisone sodium succinate, isotonic solutions）は継続した。Day 56 にも喘鳴が認められた。食欲は改善がみられた。Day 57 に喘鳴及び微熱が認められたが、喘息症状は改善がみられた。予定通り治験薬を投与した。Day 59 に院内検査において ALT（基準値：7～40 IU/L）が 51 IU/L まで上昇した。CRP（基準値：0.20 mg/dL 以下）は正常（0.02 mg/dL）であった。Day 62 に院内検査において ALT（38 IU/L）及び CRP（<0.02 mg/dL）は正常であった。Day 64 に喘息増悪の症状は改善し、退院した。Day 71 に予定通り治験薬を投与した。予定通り試験を完了した。治験担当医師は、「被験者の弟と妹もほぼ同時に発熱しており、採血結果で、被験者の CRP、ALT は軽度の上昇であった。ウイルス感染によって喘息の増悪をきたしたと考え、治験薬と関連がある可能性は限りなく低いと考えるが、否定できるとは言い切れないため、本事象と治験薬との関連は否定できない」と判断した。

● **蕁麻疹（被験者番号：JPN/0011/00001, ■歳, ■性, オマリズマブ 225 mg/回, 4 週間隔投与）**

被験者は登録時に小児喘息の罹病歴を 10 年有し、蕁麻疹を合併していた。Day 6 の 18:30 頃、蕁麻疹が発現した。20 時頃、薬物治療（hydroxyzine embonate）を行ったが蕁麻疹は消失しなかった。21:45 に頸部、脇腹、下肢の蕁麻疹のため、実施医療機関に来院した。薬物治療（hydroxyzine embonate）を行い、症状は軽快した。その後、経過観察のため入院した。入院中、処置はなかった。Day 7 の昼に症状は軽快し、退院した。蕁麻疹の予防の目的で、就寝前に薬物治療（epinastine hydrochloride）を行った。Day 8 に蕁麻疹が消失していることを確認した。Day 29 に予定通り治験薬を投与した。予定通り試験を完了した。治験担当医師は、「被験者には蕁麻疹の体質的素因があり、症状の程度は軽度であるが、治験薬投与 6 日後の発現であり、薬物濃度が定常状態に達したと考えられる時点での事象発現の可能性が否定できないため、本事象と治験薬との関連は否定できない」と判断した。

外国比較対照試験・併合（AAP 集団）

重篤な有害事象の発現率は、オマリズマブ群が 3.4%（21/624）であり、プラセボ群の 6.6%（20/302）に比べて低かった。オマリズマブ群で最も発現率の高かった重篤な有害事象は虫垂炎（オマリズマブ群 0.6%、プラセボ群 0.3%、以下同順）であり、次いで肺炎（0.5%、2.3%）、気管支炎（各 0.3%）、赤痢菌性胃腸炎（0.3%、0%）の順に高かった。発現率はいずれも投与群間で同程度か、プラセボ群の方が高かった。治験薬との関連を否定されなかった重篤な有害事象は、オマリズマブ群のチック 1 名に発現した。チックは、11 歳の白人男性（被験者番号：IA05 試験-POL/00053/00002）に発現した。処置は入院のみで、本事象はデータベース固定時点で継続中であった[2.7.4-2.1.3.2 項]。チック以外にオマリズマブ群でデータベース固定時点で継続中であった事象はなかった。いずれも無処置、治験薬の投与中止、減量又は休薬、入院加療のいずれかにより消失した。

外国比較対照試験（IA05 試験）・国内での適用患者集団に合致する部分集団（JAT 集団）

重篤な有害事象の発現率は、オマリズマブ群が 2.6% (3/114) であり、プラセボ群の 6.0% (3/50) に比べて低かった。オマリズマブ群では 3 名に計 5 件の重篤な有害事象が発現した。その内訳はチック及び RS ウイルス感染が各 1 名にみられ、1 名は虫垂炎、関節脱臼、及び上肢骨折を発現した。プラセボ群では 3 名に計 3 件発現し、肺炎、妊娠、十二指腸潰瘍が各 1 名であった。治験薬との関連が否定されなかった重篤な有害事象は、オマリズマブ群のチック 1 名に発現した（AAP 集団の結果を参照）。

外国非盲検試験・併合（AAO 集団）

オマリズマブ群全体の重篤な有害事象の発現率は 3.4% (13/386) であり、計 19 件の有害事象が発現した。19 件のうち最も多く発現した重篤な有害事象は喘息（3 件）であり、その他はすべて 1 件での発現であった。治験薬との関連を否定されなかった重篤な有害事象は呼吸窮迫 1 件であった。呼吸窮迫は 7 歳の黒人男性（被験者番号：010E1 試験-USA/01824/04488）に発現し、治験薬の投与中止により消失した[2.7.4-2.1.3.4 項]。データベース固定時点で継続中であった重篤な有害事象は 19 件中 1 件（1 型糖尿病）であった。この他 14 件の重篤な有害事象は、治験薬の投与中止又は入院加療により消失したが、残り 4 件の転帰は不明であった。

5.1.5.2.3 その他の重要な有害事象

重要な有害事象として治験薬の投与中止に至った有害事象を評価した。

国内小児非対照試験（B1301 試験）

投与中止に至った有害事象の発現はなかった。

外国比較対照試験・併合（AAP 集団）

投与中止に至った有害事象の発現率は、オマリズマブ群が 0.5% (3/624) , プラセボ群が 0.3% (1/302) と、投与群間で同程度であった。オマリズマブ群では気管支炎、頭痛、蕁麻疹が各 1 名、プラセボ群では髄芽腫が 1 名に発現した。プラセボ群の髄芽腫はデータベース固定時点で継続中であったが、オマリズマブ群の有害事象は、いずれも治験薬の投与中止の他に、薬物治療、薬物以外の治療、又は入院のいずれかの処置により消失した。オマリズマブ群の気管支炎及びプラセボ群の髄芽腫は、入院により重篤な有害事象として報告された。治験薬との関連を否定されなかった投与中止に至った有害事象は、オマリズマブ群の頭痛及び蕁麻疹であった。

外国比較対照試験（IA05 試験）・国内での適用患者集団に合致する部分集団（JAT 集団）

投与中止に至った有害事象の発現率は、オマリズマブ群が 0.9% (1/114) であり、プラセボ群での発現はなかった。オマリズマブ群では頭痛が 1 名に発現し、治験薬の投与中止及び薬物治療により消失した。頭痛は治験薬との関連を否定されなかった。

外国非盲検試験・併合（AAO 集団）

投与中止に至った有害事象の発現率は 0.8% (3/386) であり、メニエール病が 1 名、関節痛が 1 名、浮動性めまい及び呼吸窮迫が 1 名に発現した。メニエール病、浮動性めまい、及び呼吸窮迫は治験薬の投与中止のみ、関節痛は治験薬の減量又は休薬の後、治験薬の投与中止により、いずれも消失した。なお、呼吸窮迫は重篤な有害事象として報告された。いずれの事象も治験薬との関連を否定されなかった。

以上より、小児喘息患者では、国内外のいずれの試験又は解析集団でも死亡はなかった。また、オマリズマブとの関連が否定できない重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現はわずかで、発現した事象に特定の傾向はみられなかった。国内外の成人の喘息患者では、オマリズマブと関連の否定できない死亡はなかった。また、オマリズマブとの関連が否定できない重篤な有害事象の発現もわずかで、発現した事象に特定の傾向はみられなかった。投与中止に至った有害事象は、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のいずれにおいても、発現率はオマリズマブ群とプラセボ群で同程度であった。小児と成人の安全性プロファイルに大きな違いはなかった。

5.1.5.3 器官別又は症候群別有害事象の解析

本項では、オマリズマブ投与時の安全性上の問題や発現リスクを検討するため、B1301 試験並びに外国試験の安全性成績を包括的に評価した。評価対象とした器官別又は症候群別有害事象は、本剤の医薬品リスク管理計画（risk management plan, RMP）（version 8.0, 2013 年 2 月 20 日発行）に規定された Important identified risk（重要な特定されたリスク）のうち「アナフィラキシー及びアナフィラキシー様反応」、「悪性新生物」（11 歳以下では重要な潜在的リスク）、「血清病及び血清病様反応」、「チャージ・ストラウス症候群」、及び「血小板減少症」、Important potential risk（重要な潜在的リスク）のうち「動脈血栓塞栓イベント」とし、それぞれ関連する有害事象について評価した。評価対象とした試験及び解析集団は、B1301 試験、AAP 集団、JAT 集団、及び AAO 集団としたが、悪性新生物のみ小児を対象患者に含む全試験（B1301 試験、TOT 集団、及び Q2736g, Q2788g, 及び Q3623g 試験）を評価した。なお、重要な特定されたリスクである抗オマリズマブ抗体の結果は5.1.6.4項に示す。

5.1.5.3.1 アナフィラキシー及びアナフィラキシー様反応

オマリズマブはタンパク製剤であり、アナフィラキシーを含む局所性又は全身性のアレルギー反応を生じる可能性があるため、アナフィラキシー及びアナフィラキシー様反応に関連する有害事象を評価した。PT が「アナフィラキシー反応」及び「アナフィラキシー様反応」の有害事象を評価した。また、アナフィラキシーに対する Sampson の定義[2.7.4-Table 2-20]に該当した被験者を評価した。Sampson の定義では、有害事象の発現時期は考慮せず、発現した有害事象が Group I（皮膚及び呼吸器に関連する有害事象をそれぞれ少なくとも 1 つずつ発現）又は Group II

CTD2.5 臨床に関する概括評価

(皮膚及び心血管系に関連する有害事象をそれぞれ少なくとも 1 つずつ発現) のいずれかに該当した被験者を「アナフィラキシーを発現した」と評価した。また、アナフィラキシー及びアナフィラキシー様反応に関連する可能性のある有害事象を広範囲に検索し評価するために Standardised MedDRA Queries (SMQ) の「アナフィラキシー反応」(狭域及びアルゴリズム) に該当する事象を集計した。

B1301 試験 (38 名) では、PT が「アナフィラキシー反応」及び「アナフィラキシー様反応」の有害事象及び Sampson の定義に該当した被験者はいなかった。

SMQ に基づく調査の結果、2 名が特定された。1 名 (被験者番号: JPN/0011/00001) は喘息、眼充血、及び蕁麻疹 (いずれも中等度)、1 名 (被験者番号: JPN/0011/00002) は、蕁麻疹、注射部位蕁麻疹、及び喘息 (いずれも中等度) を発現した。いずれもアナフィラキシー反応を示唆する事象とは考えられなかった[2.7.4-2.1.5.1.1 項]。

AAP 集団 (オマリズマブ群 624 名、プラセボ群 302 名) では、PT が「アナフィラキシー反応」の有害事象がオマリズマブ群及びプラセボ群の各 1 名に発現した。オマリズマブ群の 1 名は併用薬の demerol、プラセボ群の 1 名はナッツによるものと考えられ、いずれも治験薬との関連は否定された。いずれの事象も中等度で、薬物治療により消失した。Sampson の定義には、オマリズマブ群の 1 名が該当し、Group I (発疹、呼吸困難) 及び II (発疹及び胸部不快感) に該当する有害事象を発現した。発現日はそれぞれ異なっていた。いずれの事象も軽度で、薬物治療又は薬物以外の治療により消失した。

SMQ に基づく調査の結果、発現率はオマリズマブ群が 2.9% (18/624)、プラセボ群が 3.0% (9/302) であり、投与群間で同様であった。

JAT 集団 (オマリズマブ群 114 名、プラセボ群 50 名) では、PT が「アナフィラキシー反応」の有害事象がオマリズマブ群の 1 名に発現した (AAP 集団を参照)。Sampson の定義に該当した被験者はいなかった。

SMQ に基づく調査の結果、発現率はオマリズマブ群が 7.0% (8/114)、プラセボ群が 6.0% (3/50) であり、投与群間で同様であった。

AAO 集団 (オマリズマブ群 386 名) では、PT が「アナフィラキシー反応」及び「アナフィラキシー様反応」の有害事象の発現はなかった。Sampson の定義に該当した被験者は 2 名であった。1 名は Group I (顔面腫脹、喘鳴、及び呼吸困難) 及び II (顔面腫脹及び胸部不快感) に該当する有害事象を発現した。有害事象の発現日は、それぞれ異なっていた。重症度は軽度又は中等度で、いずれも薬物治療により消失した。他の 1 名は Group I (発疹及び喘鳴) に該当する有害事象を発現した。発疹及び喘鳴の発現日は同日であった。重症度はいずれも軽度で、薬物治療により消失した。2 名にみられた有害事象はいずれも治験薬との関連は否定された。

SMQ に基づく調査の結果、発現率は 3.9% (15/386) であった。

CTD2.5 臨床に関する概括評価

以上より、小児喘息患者を対象とした臨床試験で、オマリズマブ投与により「アナフィラキシー反応」が1名に発現したものの、治験薬との関連は否定された。また、Sampson の定義に該当した被験者が3名にみられたが、治験薬との関連は否定された。しかしながら、ショック及びアナフィラキシー様反応は、成人喘息患者での添付文書では使用上の注意の「重要な基本的注意」で注意喚起されており、小児患者を含めた添付文書案でも、成人喘息患者と同様に注意喚起することとした。

5.1.5.3.2 チャーグ・ストラウス症候群

重症の喘息患者では、まれにチャーグ・ストラウス症候群が発現することがあり、多くは経口ステロイドの減量又は中止時に発現している。そのため、チャーグ・ストラウス症候群に関連する有害事象を評価した。PT が「アレルギー性肉芽腫性血管炎」の有害事象を評価した。また、チャーグ・ストラウス症候群に関連する可能性のある有害事象を広範囲に評価するために、High Level Term (HLT) が「好酸球障害」及び「血管炎 no elsewhere classified (NEC)」、High Level Group Term (HLGT) が「血管の炎症」の事象を集計した。

B1301 試験 (38名)、**JAT 集団** (オマリズマブ群 114名、プラセボ群 50名)、**AAO 集団** (オマリズマブ群 386名) では、チャーグ・ストラウス症候群に関連する有害事象は報告されなかった。

AAP 集団 (オマリズマブ群 624名、プラセボ群 302名) では、PT が「アレルギー性肉芽腫性血管炎」の有害事象の発現はなかった。HLGT「血管の炎症」のうち、血管炎がオマリズマブ群の 0.2% (1/624)、HLT「好酸球障害」のうち、好酸球増加症がプラセボ群の 1.0% (3/302) に発現した。オマリズマブ群の血管炎は、治験薬との関連を否定されなかった。軽度で無処置で消失した。

以上より、小児喘息患者を対象とした臨床試験で、チャーグ・ストラウス症候群（アレルギー性肉芽腫性血管炎）の発現はなかった。チャーグ・ストラウス症候群に関連した有害事象のうち、オマリズマブ群で血管炎が1名に発現したものの、軽度で無処置で消失した。しかしながら、市販後のデータから、オマリズマブを投与中の患者で、ステロイドの減量又は中止時にチャーグ・ストラウス症候群が発現する可能性がある。そのため、成人喘息患者の添付文書では使用上の注意の「重要な基本的注意」で注意喚起しており、小児患者を含めた添付文書案でも同様に注意喚起することとした。

5.1.5.3.3 その他の器官別又は症候群別有害事象

「悪性新生物」、「血清病及び血清病様反応」、「動脈血栓塞栓イベント」、及び「血小板減少症」については、小児患者を対象にオマリズマブを投与した臨床試験で安全性上のリスクは示唆されなかった。

悪性新生物

成人及び 12 歳以上の患者を対象とした臨床試験（2005 年 7 月 31 日までに完了した 38 試験）で、悪性新生物の発現率はオマリズマブ群が 0.50% (26/5234) , 対照群が 0.23% (7/3087) であった。投与群間に統計学的な有意差は認められなかったが、オマリズマブ群で悪性新生物の発生数が高い傾向が認められた。そのため、悪性新生物に関連する有害事象を SMQ の「悪性疾患」（広域）を用いて評価した。

B1301 試験及び外国試験でオマリズマブを投与された被験者では、悪性新生物に関連する有害事象の発現はなかった。なお、米国で市販後に実施した Q2948g 試験（悪性新生物及び重篤な有害事象の発現を主要評価とした前向きコホート研究）の最終報告書（試験期間：2011 年 1 月 1 日～2012 年 12 月 31 日）によると、オマリズマブ群における悪性新生物のリスクの増加は認められなかった（5.5.1 項）。

血清病及び血清病様反応

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る。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でまれに認められるため、血清病及び血清病様反応に関連する有害事象を評価した。PT が「血清病」、「血清病様反応」の有害事象を評価した。また、血清病及び血清病様反応に関連する可能性のある有害事象を広範囲に評価するために、血清病及び血清病様反応に関するクラスター分類[2.7.4-Table 2-25]で規定した有害事象を評価した。

B1301 試験、AAP 集団、JAT 集団、及び AAO 集団では、PT が「血清病」、「血清病様反応」の有害事象の発現はなかった。血清病に関するクラスター分類に規定した有害事象の発現率は、B1301 試験で 5.3%、AAO 集団（オマリズマブ群）では 6.7%で、AAP 集団及び JAT 集団では、オマリズマブ群とプラセボ群間で同程度（AAP 集団：オマリズマブ群 4.2%、プラセボ群 3.0%、同順で JAT 集団：6.1%、4.0%）であった。発現した有害事象のうち、カテゴリ A 及びカテゴリ B の両方で治験薬との関連が否定されなかった有害事象をそれぞれ 1 つ以上発現した被験者はいなかった[2.7.4-2.1.5.1.3 項]。

動脈血栓塞栓イベント

比較対照試験及び Q2948 試験（米国で市販後に実施した前向きコホート研究）で、オマリズマブ群の動脈血栓塞栓イベントの発生頻度が対照群に比べて多かった。交絡因子による調整の結果、オマリズマブによる動脈血栓塞栓イベントの発生リスクの上昇は示されなかったが、動脈血栓塞栓イベントに関連する有害事象を評価した。PT が「一過性黒内障」、「不全片麻痺」、「片麻痺」、「心突然死」、「突然死」、「心臓死」の有害事象を評価した。また、動脈血栓塞栓イベントに関連する可能性のある有害事象を広範囲に評価するために、SMQ が「虚血性脳血管障害」（広域）、「出血性脳血管障害」（広域）、「心筋梗塞」（広域）、「その他の虚血性心疾患」（広域）、並びに HLT の「一過性脳血管発作」に該当する事象を集計した。

CTD2.5 臨床に関する概括評価

B1301 試験, AAP 集団, JAT 集団, 及び AAO 集団では, 動脈血栓塞栓イベントに関連する有害事象の発現はなかった。

血小板減少症

カニクイザル及びチンパンジーを用いた非臨床試験で, 臨床推奨用量投与時よりも高い血清中オマリズマブ濃度が観察された個体では, 持続的かつ可逆的な血小板数の減少が認められた。SMQ の「造血障害による血小板減少症」(広域)を用いて, 血小板減少症に関連する有害事象を評価した。血小板減少症に関連する可能性のある有害事象を広範囲に評価するために, SMQ の「出血」(広域)に該当する事象を集計した。また, 血小板の臨床検査値についても評価した。

B1301 試験, AAP 集団, 及び JAT 集団では SMQ の「造血障害による血小板減少症」に該当する有害事象の発現はなかったが, AAO 集団(オマリズマブ群, 以下省略)では 1 名(被験者番号: Q2143g 試験-USA/10124/11099, オマリズマブ 450 mg を 4 週間隔投与)に血小板数減少が発現した。本事象は軽度であり, 無処置で消失したが, 重篤な有害事象として報告された[2.7.4-2.1.5.2.3 項]。治験薬との関連は否定された。

SMQ の「出血」に基づく調査の結果, 発現率は B1301 試験が 13.2% (5/38), AAO 集団が 6.0% (23/386) であった。B1301 試験では挫傷 (7.9%), AAO 集団では鼻出血 (2.6%) が最も多かった。AAP 集団及び JAT 集団では, オマリズマブ群とプラセボ群の発現率は同程度 (AAP 集団: オマリズマブ群 5.8%, プラセボ群 6.3%, 同順で JAT 集団: 7.9%, 8.0%) であった[2.7.4-2.1.5.2.3 項]。

B1301 試験, AAP 集団, 及び JAT 集団で, 治験薬投与開始後の血小板数の平均値に大きな変動はみられなかった。また, 治験薬投与開始後の血小板数が基準範囲外(低値)へ変動した被験者及び臨床的に注目すべき変動 ($7.5 \times 10^{10}/L$ 以下又はベースラインに比べて 50%以上減少)に該当した被験者は, B1301 試験ではいなかった。AAP 集団では, 基準範囲外(低値)へ変動した被験者の割合が, オマリズマブ群とプラセボ群でそれぞれ 0.8%, 0.7%, 臨床的に注目すべき変動に該当した被験者の割合がそれぞれ 0.6%, 0.3%と, いずれも低く, 投与群間で同程度であった。JAT 集団でも, 基準範囲外(低値)へ変動した被験者はオマリズマブ群とプラセボ群でそれぞれ 0.9%, 2.0%, 臨床的に注目すべき変動に該当した被験者の割合がそれぞれ 0.9%, 0%と, いずれも低く, 投与群間で同程度であった[2.7.4-3.1 項]。

5.1.6 臨床検査

5.1.6.1 血液学的検査

B1301 試験, AAP 集団, 及び JAT 集団の血液学的検査値で, ベースライン時に基準範囲内であったが, 試験期間中に基準範囲外に変動した被験者が各検査項目でみられた。しかしながら, いずれの検査項目もベースラインからの平均変化量は小さく, 臨床的に意味のある変動はなかった。臨床的に注目すべき臨床検査値異常の基準に該当した検査項目は, いずれの試験及び解析集団で

CTD2.5 臨床に関する概括評価

も好中球数（ベースラインに比べ 20%以上減少し、かつ基準外低値）が最も多くみられたが、有害事象で好中球数減少の発現はなかった[2.7.4-3.1 項]。

血小板については5.1.5.3.3 項の「血小板減少症」の項に記載した。

5.1.6.2 血液生化学的検査

B1301 試験，AAP 集団，及び JAT 集団の血液生化学的検査値で，ベースライン時に基準範囲内であったが，試験期間中に基準範囲外に変動した被験者が各検査項目でみられた。しかしながら，いずれの検査項目もベースラインからの平均変化量は小さく，臨床的に意味のある変動はなかった。また，AAP 集団及び JAT 集団では，オマリズマブ群とプラセボ群で，基準範囲外に変動した被験者した被験者の割合は同程度であった。臨床的に注目すべき臨床検査値異常の基準に該当した被験者は，B1301 試験ではいなかった。AAP 集団及び JAT 集団では ALT 又は AST で臨床的に注目すべき臨床検査値異常の基準に該当した被験者（いずれも基準値上限の 3 倍以上に増加）がわずかにみられたが，その割合はオマリズマブ群とプラセボ群で同程度であった[2.7.4-3.2 項]。

5.1.6.3 尿検査

B1301 試験，AAP 集団，及び JAT 集団の尿検査値で，ベースライン後に異常値に変動した被験者が各検査項目でみられたが，AAP 集団及び JAT 集団では，該当した被験者の割合はオマリズマブ群とプラセボ群で同程度であった[2.7.4-3.3 項]。

5.1.6.4 抗オマリズマブ抗体

オマリズマブは遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であるため，抗オマリズマブ抗体の産生について評価した。

小児を対象患者に含むすべての試験（B1301 試験，TOT 集団，Q2736g，Q2788g，及び Q3623g 試験）のうち，IA05 試験及び 010C 試験の各 1 名で抗オマリズマブ抗体が検出された。IA05 試験の 1 名は投与終了後の検査で陽性と判定された。010C 試験の 1 名は，試験実施時の検査では陰性と判定されたが，FDA からの要請により抗オマリズマブ抗体の判定が 2 度変更され，最新の基準では陽性と判定された。いずれの被験者も抗オマリズマブ抗体に関連する有害事象の発現はなかった[2.7.4-3.4.2 項]。

5.1.7 バイタルサイン及び身体的検査

B1301 試験では，最終評価時のバイタルサイン（血圧，脈拍数，体温）の測定値について，いずれもベースラインからの変化量が小さく，臨床的に意味のある変動はなかった。身体的検査（身長，体重）の測定値はいずれもベースライン値に比べてやや上昇していた[2.7.4-4.1.1 項]。

AAP 集団及び JAT 集団では，血圧について臨床的に注目すべき異常の基準に該当した被験者を評価した。基準に該当した被験者の割合はオマリズマブ群とプラセボ群と同様であった[2.7.4-4.1.2 項，4.1.3 項]。

5.2 安全性概括評価（1回あたりの用量の追加及び投与間隔の変更）

5.2.1 安全性評価対象となった臨床試験の概略

既存治療により喘息症状をコントロールできない難治の気管支喘息患者に対する1回あたりのオマリズマブの用量（450 mg, 525 mg, 600 mg）の追加（投与量換算表の拡大）及び投与間隔の変更に関する安全性は、EUでの投与量換算表の拡大及び投与間隔の変更の承認取得を踏まえ、二重盲検プラセボ対照比較試験3試験（2210試験, Q0694g試験, Q4577g試験）及び非盲検非対照試験2試験（2208試験, Q0673g試験）の安全性成績により評価した。

2210試験（外国臨床薬理試験）は、アレルギー性喘息の成人患者を対象に、抗原誘発気管支収縮に対するオマリズマブの抑制効果の検討を目的とした、多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験である。被験者は18～65歳、体重40～150 kg、%FEV₁が65%以上の非喫煙患者とした。スクリーニング時の血清中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、更にGroup 1及びGroup 2の各グループ内で、オマリズマブとプラセボに2：1の比でランダム化した。各グループの被験者は、体重及びベースラインIgE濃度により決定した用法及び用量で[2.7.4-Table 5-2～Table 5-4]、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（225, 300, 375 mg）を2週間隔で6週間（計4回投与）皮下投与した。

2208試験（外国臨床薬理試験）は、アレルギー性喘息の成人患者を対象に、オマリズマブの安全性及び忍容性の評価を目的とした多施設共同、非盲検試験である。被験者は18～55歳、体重40～150 kg、血清中IgE濃度300～2000 IU/mLの非喫煙患者とした。被験者は、体重及びベースラインIgE濃度により[2.7.4-Table 5-5]、オマリズマブ450 mg, 525 mg, 600 mgのいずれかをそれぞれ2週間隔で15日間投与（計2回投与）された。

2210試験及び2208試験はいずれも体重が最大150 kg、血清中IgE濃度が最大2000 IU/mLの患者を対象とし、オマリズマブを1回あたり最大600 mg投与された試験であることから、試験ごとにデータを提示し、安全性を評価した。この他の3試験には、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が含まれる。そのため、2210試験及び2208試験も含め計5試験の成績を併合集計し、オマリズマブが600 mg以上投与された被験者の安全性を評価した。

加えて、2013年1月31日までに累積された外国市販後データにより、月あたりのオマリズマブ投与量が900 mg以上であった患者における安全性についても評価した（5.5.1項）。

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対する安全性評価に使用した臨床試験一覧をTable 5-7に示す。なお、安全性に関する試験概要及び安全性評価の詳細は「2.7.4 臨床的安全性」に、各試験の詳細は「2.7.6 個々の試験のまとめ」及び「1.13-1-CTD 2.7.6」に示す。

Table 5-7 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対する安全性評価に使用した臨床試験一覧

試験の種類	試験番号	試験デザイン	用法・用量	対象患者 対象年齢	投与期間	安全性 解析対象被 験者数
プラセボ 対照	2210 ^{a)}	多施設共同 ランダム化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間比較	Group 1 (IgE 30-300 IU/mL) 2週間隔投与 オマリズマブ 225, 300, 375 mg 4週間隔投与 オマリズマブ 150, 300 mg プラセボ Group 2 (IgE 700-2000 IU/mL) 2週間隔投与 オマリズマブ 450, 525, 600 mg プラセボ Group 3 (IgE 301-699 IU/mL) 2週間隔投与 オマリズマブ 225, 300, 375 mg 皮下投与	アレルギー性喘息 18歳以上 65歳以下	Group 1 14週間 (2週間隔投与) 又は 12週間 (4週間隔投与) Group 2 14週間 Group 3 6週間	60
	Q4577g ^{b)}	多施設共同 ランダム化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間比較	単回投与 オマリズマブ 75, 300, 600 mg プラセボ 皮下投与 ^{c)}	難治性慢性 特発性蕁麻疹 12歳以上 75歳以下	4週間	90
	Q0694g	多施設共同 ランダム化 二重盲検 プラセボ対照 平衡群間比較	2週間隔投与 低用量群 オマリズマブ 0.003, 0.006 mg/kg/IgE(IU/mL) 高用量群 オマリズマブ 0.007, 0.014 mg/kg/IgE(IU/mL) プラセボ 静脈内投与	アレルギー性喘息 12歳以上 45歳以下	20週間 ^{c)}	317
非対照	2208 ^{a)}	多施設共同 非盲検	2週間隔投与 オマリズマブ 450, 525, 600 mg 皮下投与	アレルギー性喘息 18歳以上 55歳以下	15日間	32
	Q0673g ^{d)}	多施設共同 非盲検 ランダム化 クロスオーバー	Part I : 2週間隔投与 オマリズマブ 0.015 又は 0.030 mg/kg/IgE(IU/mL) Part II : 2週間隔投与 オマリズマブ 0.0050 又は 0.0015 mg/kg/IgE(IU/mL) 静脈内投与	通年性アレルギー 性鼻炎 18歳以上 65歳以下	Part I : 26週間 Part II : 18週間	Part I : 47 Part II : 45

a) 臨床薬理試験

b) スクリーニング時、導入期、及び治験薬投与期に、必要に応じてレスキュー薬として diphenhydramine 25 mg を投与可

c) 実薬投与期 12週間及び corticosteroid 漸減期 8週間を含む（いずれも 2週間隔投与）

d) バイオアベイラビリティ試験

5.2.2 安全性の評価方法

本項では、2210 試験及び 2208 試験の安全性評価方法の概略を中心に示す。詳細は[2.7.4-5.1.2 項]に示す。その他の試験の安全性評価方法は、「2.7.6 個々の試験のまとめ」, 「1.13-1-CTD 2.7.6」, 又は第 5 部に添付した各試験の総括報告書に示す。

5.2.2.1 安全性解析対象集団

SAF は、治験薬を少なくとも 1 回投与され、治験薬投与開始後に少なくとも 1 回安全性を評価された被験者と定義した。

5.2.2.2 安全性の評価項目

安全性の評価項目は、有害事象、臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、抗オマリズマブ抗体）、バイタルサイン（血圧、脈拍数、体温）、身体的検査（体重）、心電図（標準 12 誘導）とした。

5.2.2.3 安全性の評価方法

有害事象、副作用、重症度別有害事象、死亡、重篤な有害事象、重要な有害事象（治験薬の投与中止に至った有害事象）、及び器官別又は症候群別有害事象の発現被験者数及び発現率を集計した。有害事象の標準化には MedDRA を使用し、MedDRA/J を用いて日本語に翻訳した。2210 試験及び 2208 試験ではそれぞれ MedDRA version 11.1, 11.0, 併合集計では version 13.0 を用いた。有害事象の表示は特に記載のない限り PT を示した。

臨床検査、バイタルサイン、身体的検査、及び心電図の評価は、各検査項目におけるベースライン及び各評価時の値について記述統計量を算出した。ベースライン値は、治験薬投与開始前に測定した利用可能な最後の値とした。

5.2.2.4 安全性データの提示

本項で評価した安全性評価項目を Table 5-8 に示す。

Table 5-8 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関する安全性評価項目及び評価対象とした試験及び解析集団

	2210 試験	2208 試験	外国試験・併合
曝露状況	○	○	○
人口統計学的データ	○	○	—
比較的好くみられる有害事象			
有害事象	○	○	○
副作用	○	○	—
重症度別	○	○	—
死亡	—	—	○
重篤な有害事象	○	○	○
投与中止に至った有害事象	○	○	○

CTD2.5 臨床に関する概括評価

	2210 試験	2208 試験	外国試験・併合
器官別又は症候群別有害事象	—	—	○
臨床検査	○	○	—
抗オマリズマブ抗体	—	—	○
バイタルサイン及び体重	○	○	—
心電図	○	○	—

—：本書での提示なし

外国試験・併合には、2210, 2208, Q4577g, Q0694g, Q0673g 試験を含む

5.2.3 曝露状況

外国臨床薬理試験（2210 試験）

60 名が本試験に登録され、全被験者に治験薬が投与された。投与群の内訳は、Group 1 (IgE 30 ~ 300 IU/mL) が 18 名、Group 2 (IgE 700 ~ 2000 IU/mL) が 16 名、Group 3 (IgE 301 ~ 699 IU/mL) が 10 名、プラセボ群が 16 名であった。なお、プラセボ群の被験者は、Group 1 及び 2 でプラセボを投与された被験者の合計とした。

オマリズマブが投与された 44 名のうち、Group 1 の 1 名は、Day 1 にオマリズマブ 300 mg を 1 回投与された後、「臨床検査値以外の検査値の異常」により試験を中止した。残り 43 名は試験期間中にオマリズマブを 4 回又は 8 回投与された[2.7.4-Table 5-11]。

本試験では、治験薬投与量の変更を認めなかったが、オマリズマブが投与された 44 名中 2 名で治験薬が誤って投与された。いずれの被験者も 600 mg が 8 回投与されるどころ、このうち 1 回は 500 mg が誤って投与された。いずれの被験者も試験を継続した。

外国臨床薬理試験（2208 試験）

32 名が本試験に登録され、全被験者に治験薬が投与された。投与群の内訳は、450 mg 群で 12 名、525 mg 群で 8 名、600 mg 群で 12 名であった。600 mg 群の 1 名に治験薬が誤って投与された。2 回とも 600 mg が投与される予定であったが、1 回は 500 mg が投与された（合計投与量 1100 mg）。その他の被験者は、規定どおり治験薬が投与され、各投与群での合計投与量は 450 mg 群（12 名）で 900 mg、525 mg 群（8 名）で 1050 mg、600 mg 群（11 名）で 1200 mg であった。

外国試験・併合

外国試験 5 試験では、404 名に治験薬を投与した。うち、試験期間中に少なくとも 1 回、オマリズマブを 1 回あたり 600 mg 以上投与された被験者は 87 名、600 mg 未満を投与された被験者は 317 名であった。

1 回あたりのオマリズマブ投与量が 600 mg であった被験者は 54.0% (47/87) , 600 mg 超であった被験者は 46.0% (40/87) であった。1 回あたりのオマリズマブ投与量が 2000 mg 超であった被験者は 4 名であり、投与量はそれぞれ 2540 mg, 2590 mg, 2700 mg, 及び 3990 mg であった。

なお、87名中40名はオマリズマブを静脈内投与された被験者（Q0694g 又は Q0673g 試験に参加した被験者）であった。

5.2.4 人口統計学的特性及びその他の特性

外国臨床薬理試験（2210 試験）

SAF（60名）の平均年齢は32歳（範囲19～63歳）であった。男性が57%、白人が98%を占めた。Group 2の男性の割合（37.5%）は、その他のGroup（56～72%）に比べて低かった。また、Group 3の平均体重（68.1 kg）は、その他のGroup（76.5～83.6 kg）に比べて低かった。血清中IgE濃度は、各Groupで規定された範囲内であった[2.7.4-Table 5-13]。

外国臨床薬理試験（2208 試験）

SAF（32名）の平均年齢は35.4歳（範囲18～52歳）であった。男性が62.5%、白人が90.6%を占めた。450 mg群の男女の割合は同じであったが、525 mg群及び600 mg群での男性の割合（62.5%、75.0%）が女性に比べて高かった。血清中IgE濃度（平均値）は、試験の各用法及び用量として設定されているとおり、450 mg群、525 mg群、600 mg群の順で高かった[2.7.4-Table 5-14]。

5.2.5 有害事象

5.2.5.1 比較的良好にみられる有害事象

「比較的良好にみられる有害事象」は、2210試験ではいずれかの投与群で2名以上、2208試験では合計で2名以上に発現したPT別有害事象と定義した。併合集計では、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の「比較的良好にみられる有害事象」を評価し、600 mg以上であった被験者の有害事象発現率が600 mg未満であった被験者と比べて3.0%以上高かった事象と定義した。

外国臨床薬理試験（2210 試験）

有害事象発現率は、Group 1で50.0%（9/18）、Group 2で100%（16/16）、Group 3で60.0%（6/10）、及びプラセボ群で75.0%（12/16）であった。Group 2の有害事象発現率が最も高かった（Table 5-9）。

Group 2で最も発現率の高かったSOC別有害事象は、「感染症および寄生虫症」であり、次いで「神経系障害」であった。Group 2で最も発現率の高かったPT別有害事象は、鼻咽頭炎及び頭痛（各31.3%、5/16）であり、次いで注入部位紅斑及び口腔ヘルペス（各12.5%、2/16）であった。

本試験で発現したほとんどのPT別有害事象は既知のものであった。各投与群の被験者数が少ないため、投与群間の発現率を比較し、結果を解釈することは困難であるが、SOC別有害事象発現率に投与群間で違いがみられたものの、PT別有害事象発現率に投与群間で大きな違いはみられなかった。

Table 5-9 比較的よくみられる有害事象発現率（いずれかの投与群で2名以上に発現）（2210試験, SAF）

SOC PT	Group 1 (IgE 30-300 IU/mL) N=18		Group 2 (IgE 700-2000 IU/mL) N=16		Group 3 (IgE 301-699 IU/mL) N=10		プラセボ N=16	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	合計有害事象発現率	9	(50.0)	16	(100.0)	6	(60.0)	12
耳および迷路障害	2	(11.1)	1	(6.3)	0	(0.0)	1	(6.3)
回転性めまい	2	(11.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.3)
眼障害	2	(11.1)	0	(0.0)	3	(30.0)	2	(12.5)
結膜炎	1	(5.6)	0	(0.0)	1	(10.0)	2	(12.5)
アレルギー性結膜炎	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(20.0)	0	(0.0)
全身障害および投与局所様態	2	(11.1)	4	(25.0)	1	(10.0)	5	(31.3)
疲労	0	(0.0)	1	(6.3)	0	(0.0)	2	(12.5)
注入部位紅斑	1	(5.6)	2	(12.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
注射部位腫脹	1	(5.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(12.5)
免疫系障害	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(20.0)	0	(0.0)
季節性アレルギー	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(20.0)	0	(0.0)
感染症および寄生虫症	4	(22.2)	13	(81.3)	3	(30.0)	8	(50.0)
鼻咽頭炎	3	(16.7)	5	(31.3)	1	(10.0)	4	(25.0)
口腔ヘルペス	0	(0.0)	2	(12.5)	0	(0.0)	1	(6.3)
副鼻腔炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(12.5)
上気道感染	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(10.0)	2	(12.5)
神経系障害	4	(22.2)	5	(31.3)	1	(10.0)	3	(18.8)
頭痛	4	(22.2)	5	(31.3)	1	(10.0)	3	(18.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(5.6)	2	(12.5)	2	(20.0)	9	(56.3)
喘息	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(12.5)
咳嗽	1	(5.6)	0	(0.0)	1	(10.0)	2	(12.5)
口腔咽頭痛	0	(0.0)	1	(6.3)	0	(0.0)	2	(12.5)
アレルギー性鼻炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(12.5)

Source : 5.3.4.2-2-2210試験-Table 14.3.1-1.1

有害事象はいずれかの投与群で2名以上に発現したPT別有害事象及びそのPT別有害事象を含むSOCを表示
有害事象は英語表記のアルファベット順に表示

本試験でみられた有害事象のほとんどが軽度又は中等度であった。高度の有害事象は、オマリズマブ群では、Group 2の1名に悪性黒色腫（被験者番号：2210-3-5224）が発現した。本事象は重篤な有害事象と判断された（5.2.5.2.2項）。プラセボ群では、1名に高度の気管支炎、1名に高度の気管支炎及び気管支痙攣が発現した。プラセボ群で発現した事象は、いずれも治験薬との関連は否定され、薬物治療により消失した。

副作用発現率は、Group 1で5.6%（1/18）、Group 2で12.5%（2/16）、Group 3で0.0%（0/10）、及びプラセボ群で25.0%（4/16）であった。副作用の内訳は、Group 1では1名に鼻咽

CTD2.5 臨床に関する概括評価

頭炎，ヘルペスウイルス感染，及び注射部位腫脹が発現した。Group 2 では 1 名に口内乾燥，浮動性めまい，悪心，頭痛及び味覚異常，1 名に注入部位紅斑，注入部位熱感，注入部位腫脹，及びそう痒症が発現した。プラセボ群では 1 名に頭痛，1 名に鼻咽頭炎，1 名に注射部位腫脹，1 名に注射部位腫脹，注射部位疼痛及び四肢痛が発現した。

外国臨床薬理試験（2208 試験）

全体の有害事象発現率は，81.3%（26/32）であった。投与群別では，450 mg 群での有害事象発現率（91.7%，11/12）が最も高かった（Table 5-10）。

全体で最も発現率の高かった SOC 別有害事象は「感染症および寄生虫症」であり，次いで「神経系障害」であった。全体で最も発現率の高かった PT 別有害事象は頭痛（34.4%，11/32）であり，次いで鼻咽頭炎（21.9%，7/32）であった。

Table 5-10 比較的良好にみられる有害事象発現率（合計で 2 名以上に発現）（2208 試験，SAF）

SOC PT	1 回あたりのオマリズマブ投与量						合計	
	450 mg N=12		525 mg N=8		600 mg N=12		N=32	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計有害事象発現率	11	(91.7)	7	(87.5)	8	(66.7)	26	(81.3)
胃腸障害	2	(16.7)	1	(12.5)	1	(8.3)	4	(12.5)
腹痛	1	(8.3)	0	(0.0)	1	(8.3)	2	(6.3)
感染症および寄生虫症	6	(50.0)	4	(50.0)	5	(41.7)	15	(46.9)
気管支炎	2	(16.7)	0	(0.0)	1	(8.3)	3	(9.4)
胃腸炎	2	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(6.3)
鼻咽頭炎	1	(8.3)	2	(25.0)	4	(33.3)	7	(21.9)
筋骨格系および結合組織障害	2	(16.7)	1	(12.5)	1	(8.3)	4	(12.5)
背部痛	1	(8.3)	1	(12.5)	0	(0.0)	2	(6.3)
四肢痛	1	(8.3)	0	(0.0)	1	(8.3)	2	(6.3)
神経系障害	5	(41.7)	4	(50.0)	3	(25.0)	12	(37.5)
頭痛	5	(41.7)	3	(37.5)	3	(25.0)	11	(34.4)
生殖系および乳房障害	1	(8.3)	0	(0.0)	1	(8.3)	2	(6.3)
月経困難症	1	(8.3)	0	(0.0)	1	(8.3)	2	(6.3)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1	(8.3)	1	(12.5)	2	(16.7)	4	(12.5)
咽喉頭疼痛	1	(8.3)	0	(0.0)	1	(8.3)	2	(6.3)

Source : 5.3.4.2-1-2208 試験-Table 14.3.1-1.1

有害事象は合計で 2 名以上に発現した PT 別有害事象及びその PT 別有害事象を含む SOC を表示
有害事象は英語表記のアルファベット順に表示

CTD2.5 臨床に関する概括評価

本試験でみられた有害事象のほとんどが軽度又は中等度であった。高度の有害事象は、600 mg 群の 1 名に四肢痛が発現した。本事象と治験薬との関連は否定された。薬物治療により消失した。

全体の副作用発現率は 18.8% (6/32) であった。投与群別では、450 mg 群で 16.7% (2/12) , 525 mg 群で 25.0% (2/8) , 及び 600 mg 群で 16.7% (2/12) であった。副作用の内訳は、450 mg 群では 1 名に頭痛, 1 名に外傷性血腫が発現した。525 mg 群では 1 名に下痢, 悪心, 嘔吐, 及び頭痛, 1 名にそう痒症が発現した。600 mg 群では 1 名に腹痛及び頭痛, 1 名に咽喉頭疼痛が発現した。

外国試験・併合

有害事象発現率は、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 86.2% (75/87) , 600 mg 未満であった被験者で 89.6% (284/317) であった (Table 5-11) 。以下、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の結果を中心に示す。

最も発現率の高かった SOC 別有害事象発現率は「感染症および寄生虫症」であり、次いで「神経系障害」であった。

1 回あたりのオマリズマブ投与量が 600 mg 未満であった被験者に比べ、600 mg 以上であった被験者で発現率が 3.0%以上高かった PT 別有害事象は、蕁麻疹、頭痛、鼻咽頭炎、及び口腔ヘルペスであった。

蕁麻疹は、600 mg 以上であった被験者の 8 名 (9.2%) に発現した。重症度は、軽度が 4 名、中等度が 3 名、高度が 1 名であった。軽度又は中等度の蕁麻疹は、いずれも治験薬初回投与後の同日に発現した。いずれも治験薬との関連は「関連ないともいえない (probable) 」と判断された。高度の蕁麻疹は Day 55 に発現した。治験薬との関連は否定された。蕁麻疹に関連する事象として、難治性慢性特発性蕁麻疹患者を対象とした Q4577g 試験で特発性蕁麻疹が 2 名に発現した。重症度はそれぞれ中等度及び高度であり、いずれも治験薬との関連は否定された。なお、蕁麻疹は企業中核データシート (company core data sheet, CCDS) に uncommon adverse reaction として記載され、注意喚起されている (1.6.2 企業中核データシート) 。

頭痛は 600 mg 以上であった被験者の 30 名 (34.5%) に発現した。高度の頭痛が 3 名に発現したが、この他はいずれも軽度又は中等度であった。高度の頭痛を発現した 3 名のうち 1 名は治験薬との関連を「多分関連あり (possible) 」と判断された。なお、頭痛の発現率は 600 mg 未満であった被験者と同程度であった (30.0%, 95/317) 。

鼻咽頭炎は 600 mg 以上であった被験者の 19 名 (21.8%) に発現した。高度の鼻咽頭炎が 1 名に発現したが、この他はいずれも軽度又は中等度であった。高度の鼻咽頭炎は治験薬との関連を否定された。

口腔ヘルペスは 5 名 (5.7%) に発現した。重症度はいずれも軽度であった。

Table 5-11 比較的よくみられる有害事象発現率（600 mg 未満に比べて、600 mg 以上での PT 別有害事象発現率が 3.0%以上高い）（外国試験・併合, SAF）

SOC PT	1 回あたりのオマリズマブ投与量			
	600 mg 以上 ^{a)} N=87		600 mg 未満 ^{b)} N=317	
	n	(%)	N	(%)
合計有害事象発現率	75	(86.2)	284	(89.6)
皮膚および皮下組織障害	17	(19.5)	50	(15.8)
蕁麻疹	8	(9.2)	10	(3.2)
神経系障害	33	(37.9)	116	(36.6)
頭痛	30	(34.5)	95	(30.0)
感染症および寄生虫症	50	(57.5)	214	(67.5)
鼻咽頭炎	19	(21.8)	56	(17.7)
口腔ヘルペス	5	(5.7)	6	(1.9)

Source : 5.3.5.3-6-Table 1

有害事象は発現率が 600 mg 未満に比べて、600 mg 以上で 3.0%以上高かった PT 別有害事象及びその PT 別有害事象を含む SOC を表示

600 mg 未満に比べて、600 mg 以上での PT 別有害事象発現率の差が大きい順に表示

a) 外国試験・併合（2208, 2210, Q0694g, Q0673g, 及び Q4577g 試験）のうち、試験期間中に少なくとも 1 回、オマリズマブを 600 mg 以上投与された被験者

b) 外国試験・併合のうち、試験期間中の 1 回あたりのオマリズマブ投与量が 600 mg 未満であった被験者

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（87 名）で、高度の有害事象は 14 名に 20 件発現した[2.7.4-Table 6-6]。頭痛の 1 名が「多分関連あり（possible）」であった以外は、いずれも治験薬との関連は否定された。

5.2.5.2 死亡、その他の重篤あるいは重要な有害事象

2210 試験に発現した死亡、その他の重篤あるいは重要な有害事象の要約を Table 5-12 に示す。

2208 試験では死亡、その他の重篤なあるいは重要な有害事象はみられなかった。

Table 5-12 死亡、その他の重篤あるいは重要な有害事象の要約（2210 試験, SAF）

	Group 1 (IgE 30-300 IU/mL) N=18 n (%)	Group 2 (IgE 700-2000 IU/mL) N=16 n (%)	Group 3 (IgE 301-699 IU/mL) N=10 n (%)	プラセボ N=16 n (%)	合計 N=60 n (%)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な有害事象	1 (5.6)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.3)
投与中止に至った有害事象	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (6.3)	2 (3.3)

Source : 5.3.4.2-2-2210 試験-Table 14.3.1-1.2

5.2.5.2.1 死亡

評価した臨床試験で、いずれも死亡はなかった。

5.2.5.2.2 その他の重篤な有害事象

2210 試験では、重篤な有害事象は Group 1 の 1 名（オマリズマブ 150 mg/回，計 4 回投与）に乳頭腫，Group 2 の 1 名（オマリズマブ 600 mg/回，計 4 回投与）に悪性黒色腫が発現した。乳頭腫（被験者番号：2210-3-5121）は Day 30 に発現した。重症度は中等度であった。本事象と治験薬との関連は否定された。入院加療後，本事象は消失した。悪性黒色腫（被験者番号：2210-3-5224）は Day 28 に発現した。重症度は高度であった。本事象と治験薬との関連は否定された。本被験者は，本事象により治験薬の投与を中止し，薬物以外の治療を受けた。本事象は，データベース固定時に継続中であった。各被験者の詳細は[2.7.4-6.1.3.1 項]に示す。

2208 試験では，重篤な有害事象の発現はなかった。

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に発現した重篤な有害事象は，4 名であった（Table 5-13）。詳細は[2.7.4-6.1.3.3 項]に示す。

Table 5-13 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における重篤な有害事象一覧（外国試験・併合，SAF）

投与量	被験者番号	年齢/ 性別/ 人種	事象名(PT)	発現日 (Day)	消失日 (Day)	持続 期間 (日)	重症度	関連性	処置
2210 試験									
600 mg	0003/5224	44/F/Ca	悪性黒色腫	28	継続	—	高度	Not susp	2,4
Q0694g 試験									
低用量 ^{a)}	2591/0752	41/F/BI	喘息	82	94	13	高度	Not susp	3
			胸痛	200	211	12	高度	Not susp	3,4
			注射部位蜂巣炎	211	229	19	中等度	Not susp	3
高用量 ^{b)}	2598/2864	15/M/Ca	発熱	121	123	3	高度	Not susp	1,6
	2670/0303	14/F/Ca	喘息	68	75	8	高度	Not susp	3

Source : 5.3.5.3-7-Listing 1

性別：F=女性，M=男性，人種：Ca=白人，BI=黒人，発現日及び消失日：治験薬投与開始日を Day 1 として算出

消失日：継続=データベース固定時に継続中，関連性：Not susp=関連を否定できる

処置：1=治験薬の減量又は休薬，2=治験薬の投与中止，3=薬物治療あり，4=薬物以外の治療あり，6=その他

a) Day 0 及び 4 にオマリズマブ用量 0.003 mg/kg/IgE(IU/mL)，Day 7 以降に 0.006 mg/kg/IgE(IU/mL)を 2 週間隔で投与された群

b) Day 0 及び 4 にオマリズマブ用量 0.007 mg/kg/IgE(IU/mL)，Day 7 以降に 0.014 mg/kg/IgE(IU/mL)を 2 週間隔で投与された群

5.2.5.2.3 その他の重要な有害事象

その他の重要な有害事象として，投与中止に至った有害事象を評価した。

2210 試験では，投与中止に至った有害事象は Group 2 の 1 名に悪性黒色腫，プラセボ群の 1 名に喘息が発現した。Group 2 の悪性黒色腫（被験者番号：2210-3-5224）は重篤な有害事象として報告された。詳細は5.2.5.2.2 項に示す。プラセボ群の喘息は，Day 2 と Day 52 に発現した。重症

CTD2.5 臨床に関する概括評価

度はそれぞれ中等度及び軽度であった。いずれの事象も治験薬との関連は否定された。いずれの事象も薬物又は薬物以外の治療を要したが、データベース固定時に継続中であった。

2208 試験では、投与中止に至った有害事象の発現はなかった。

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のうち、投与中止に至った有害事象は 4 名に発現した (Table 5-14)。悪性黒色腫以外の投与中止に至った有害事象は、いずれも薬物治療により消失した。

蕁麻疹の重症度は、中等度又は高度であった。中等度の蕁麻疹は治験薬との関連は「関連ないともいえない (probable)」であり、高度の蕁麻疹は治験薬との関連を否定された。

悪性黒色腫は重篤な有害事象として報告された (5.2.5.2.2 項)。

アナフィラキシー様反応の重症度は中等度であり、治験薬との関連は「関連ないともいえない (probable)」であった。

Table 5-14 投与中止に至った有害事象の一覧 (外国試験・併合, SAF)

投与量	被験者番号	年齢/ 性別/ 人種	事象名(PT)	発現日 (Day)	消失日 (Day)	持続 期間 (日)	重症度	関連性	処置
2210 試験									
Group 2	0003/5224	44/F/Ca	悪性黒色腫	28	継続	—	高度	Not susp	2,4
Q0694g 試験									
高用量 ^{a)}	1436/3775	33/M/Ca	蕁麻疹	1	1	1	中等度	Probable	2,3
	2597/2712	15/M/Ca	アナフィラキシー様反応	1	2	2	中等度	Probable	2,3
Q4577g 試験									
600 mg	S24786/01	38/F/BI	蕁麻疹	55	55	1	高度	Not susp	2,3

Source : 5.3.5.3-7-Listing 1

性別：F=女性，M=男性，人種：Ca=白人，BI=黒人，発現日及び消失日：治験薬投与開始日を Day 1 として算出

消失日：継続=データベース固定時に継続中，関連性：Not susp=関連を否定できる，Probable=関連ないともいえない

処置：2=治験薬の投与中止，3=薬物治療あり，4=薬物以外の治療あり

a) Day 0 及び 4 にオマリズマブ用量 0.007 mg/kg/IgE(IU/mL)，Day 7 以降に 0.014 mg/kg/IgE(IU/mL)を 2 週間隔で投与された群

5.2.5.3 器官別又は症候群別有害事象の解析

本項では、オマリズマブ投与時の安全性上の問題や発現リスクを検討するため、併合集計した 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 (87 名) の安全性成績を包括的に評価した。評価対象とした器官別又は症候群別有害事象は、小児 (5.1.5.3 項) と同様、「アナフィラキシー及びアナフィラキシー様反応」，「悪性新生物 (11 歳以下では重要な潜在的リスク)」，「血清病及び血清病様反応」，「動脈血栓塞栓イベント」，「チャージ・ストラウス症候群」，及び「血小板減少症」とし、それぞれ関連する有害事象について評価した。なお、重要な特定されたリスクである抗オマリズマブ抗体の結果は 5.2.6.2 項に示す。

5.2.5.3.1 アナフィラキシー及びアナフィラキシー様反応

PTが「アナフィラキシー反応」及び「アナフィラキシー様反応」の有害事象を評価した。

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、「アナフィラキシー様反応」が1名（被験者番号：Q0694g-2597-2712，高用量群）に発現した。重症度は中等度であり、発現日の翌日に消失した。本事象と治験薬との関連は「関連ないともいえない（probable）」であった。

「アナフィラキシー反応」を発現した被験者はいなかった。

以上より、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、「アナフィラキシー様反応」が1名に発現した。ショック及びアナフィラキシー様反応は、成人喘息患者での添付文書では使用上の注意の「重要な基本的注意」で注意喚起されており、本申請の添付文書案でも、成人喘息患者と同様に注意喚起することとした。

5.2.5.3.2 チャーグ・ストラウス症候群

PTが「アレルギー性肉芽腫性血管炎」、HLTが「好酸球障害」及び「血管炎 NEC」、HLGTが「血管の炎症」の有害事象を評価した。

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、チャーグ・ストラウス症候群に関連する有害事象の発現はなかった。

しかしながら、市販後のデータから、オマリズマブを投与中の患者で、ステロイドの減量又は中止時にチャーグ・ストラウス症候群が発現する可能性がある。そのため、成人喘息患者の添付文書では使用上の注意の「重要な基本的注意」で注意喚起しており、本申請の添付文書案でも同様に注意喚起することとした。

5.2.5.3.3 その他の器官別又は症候群別有害事象

悪性新生物

SMQの「悪性疾患」（広域）を用いて、悪性新生物に関連する有害事象を評価した。

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、悪性黒色腫が1名（被験者番号：2210-3-5224）に発現した。治験薬との関連は否定された。本事象の詳細は5.2.5.2.2項に示す。

なお、1回あたりのオマリズマブ投与量が600 mg未満であった被験者では、皮膚癌が1名（被験者番号：Q0694g-14184212）に発現した。本被験者はオマリズマブ 0.014 mg/kg/IgE(IU/mL)が静脈内投与されていた。皮膚癌は軽度で、Day 109に発現し、その後切除された。治験薬との関連は否定された。また、SMQの「悪性疾患」には含まれないが、乳頭腫が1名（被験者番号：2210-3-5121）に発現した（5.2.5.2.2項）。

血清病及び血清病様反応

PTが「血清病」及び「血清病様反応」の有害事象を評価した。

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、血清病及び血清病様反応の発現はなかった。

動脈血栓塞栓イベント

PTが「心筋梗塞」「不安定狭心症」、「不整脈」、「一過性脳虚血発作」、「肺高血圧症」、「肺塞栓症」、「心不全」、「心突然死」、「突然死」、「心臓死」の有害事象、及び「脳卒中 (stroke)」を有害事象名に含むすべてのPTを評価した。

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、動脈血栓塞栓イベントに関連する有害事象の発現はなかった。

血小板減少症

SMQの「造血障害による血小板減少症」(広域)を用いて、血小板減少症に関連する有害事象を評価した。

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、血小板減少症に関連する有害事象の発現はなかった。また、血小板数の測定値に臨床的に意味のある変動はみられなかった。

5.2.6 臨床検査及びその他の検査

5.2.6.1 血液学的検査, 血液生化学的検査, 及び尿検査

2210 試験及び 2208 試験の血液学的検査及び血液生化学的検査項目に、臨床的に意味のある変動はみられなかった。尿検査についても、問題となる所見はみられなかった。

血液学的検査及び血液生化学的検査項目でベースライン時に基準範囲外(低値又は高値)であった被験者や、ベースライン後に異常値を示す被験者もみられたが、いずれも一過性の変動であった[2.7.4-7項]。

5.2.6.2 抗オマリズマブ抗体

評価したすべての臨床試験で、抗オマリズマブ抗体は検出されなかった。

5.2.7 バイタルサイン, 身体的検査, 及び心電図

5.2.7.1 バイタルサイン及び身体的検査

2210 試験及び 2208 試験のバイタルサイン(血圧, 脈拍数, 体温)及び体重に、臨床的に意味のある変動はみられなかった。

2210 試験では、収縮期血圧上昇及び拡張期血圧上昇の有害事象がプラセボ群の1名に発現した。いずれも重症度は軽度であり、治験薬との関連は否定された。

2208 試験では、収縮期血圧、拡張期血圧、及び脈拍数において基準範囲外（低値又は高値）であった被験者もみられたが、有害事象と報告された変動はなかった。治験責任医師によりいずれも臨床的に意味のある変動ではないと判断された。

5.2.7.2 心電図

2210 試験及び 2208 試験の心電図に、臨床的に意味のある変動はみられなかった。

2210 試験では、QTcB (Bazett's formula) が 480 ms 超 500 ms 以下であった被験者が Group 1 で 1 名、QTcF (Fridericia's formula) が 500 ms 超であった被験者が Group 3 で 1 名にみられたが、治験責任医師はいずれも有害事象と判断せず、心電図を「正常」と判断した。

5.3 特別な患者集団での安全性

5.3.1 部分集団での検討

B1301 試験、AAP 集団、及び JAT 集団を対象に、年齢（B1301 試験：6 歳以上 9 歳以下、10 歳以上 15 歳以下、AAP 集団：6 歳以上 9 歳以下、10 歳以上 11 歳以下）、性別（男、女）、%FEV₁（60%未満、60%以上 80%未満、80%以上）、オマリズマブの投与間隔（2 週間隔、4 週間隔）、及び体重あたりの投与量（5 mg/kg 未満、5 mg/kg 以上 10 mg/kg 未満、10 mg/kg 以上）別に、それぞれ部分集団の安全性を評価した。

すべての部分集団で多くみられた有害事象は「感染症および寄生虫症」であり、PT 別有害事象の内容も部分集団間で大きな違いはなかった。いずれの部分集団も被験者数が偏っているため有害事象の発現率を厳密に比較することは困難であるものの、いくつかの部分集団で発現率の高い有害事象がいくつかみられ、それらは「感染症および寄生虫症」（SOC）、口内炎、嘔吐、喘息、蕁麻疹、頭痛、又は発熱のいずれかであった。すべての試験及び解析集団に共通して、特定の部分集団で特に多く発現した有害事象はなかった。また、AAP 集団及び JAT 集団のオマリズマブ群とプラセボ群では、%FEV₁ が 60%未満の部分集団でプラセボ群に比べオマリズマブ群の上気道感染の発現率が 20%以上高かったが、この他の部分集団では、多くみられた有害事象の内容に大きな違いはなかった[2.7.4-9.1 項]。

5.3.2 特別な患者集団での検討

特別な患者集団を対象とした臨床試験は実施していない。

5.4 中止した試験及び実施中の試験

中止した試験はなかった。

2012 年 12 月時点で実施中の気管支喘息に係る主な臨床試験は、日本人小児患者を対象とした B1301 試験の継続試験（B1301E1 試験）、外国人成人患者を対象としたプラセボ対照第 III 相試験（A2313 試験）である。また、主な市販後臨床試験として、外国で Q2952g 試験が実施中である。

5.5 市販後の使用経験及び公表データに基づく安全性

5.5.1 市販後の使用経験

オマリズマブは、2002年6月13日（国際誕生日）にオーストラリアで初めて承認され、2012年12月現在、世界90カ国以上で承認を取得している。

国内では成人に対して「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、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。また、海外では小児に対する承認をEUで2009年7月に取得しており、投与量換算表の変更に関しては、1回あたりの用量の追加承認を2010年1月に、投与間隔の変更承認を2012年5月にいずれもEUで取得している。

市販後の使用経験として、2002年6月13日から2012年12月31日までに収集された安全性情報がPSUR 1～16で報告されており、この間の推定使用患者数は約410,890人・年であった。これら2012年12月31日までの市販後の使用経験を踏まえ、最新のRMP（version 8.0）では重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクとして以下が特定されている。

- 重要な特定されたリスク：アナフィラキシー及びアナフィラキシー様反応、悪性新生物（12歳以上の患者）、血清病及び血清病様反応、抗オマリズマブ抗体、チャージ・ストラウス症候群、血小板減少症
- 重要な潜在的リスク：動脈血栓塞栓イベント、悪性新生物（6歳以上11歳以下の小児患者）、適応外使用

PSUR 1からPSUR 16の調査期間中に、オマリズマブの安全性の理由により規制当局又は製造業者が取った措置で、販売承認の取り下げ又は中止、販売承認更新の不可、販売の制限、臨床試験の中止、用法・用量の変更、対象患者の変更又は組成変更に至ったものはなかった。

2013年1月31日までの累積データによると、高用量投与患者（月あたりのオマリズマブの投与量が900 mg以上であった患者）における有害事象報告は205名あり、うち72名については報告された事象のうち少なくとも1事象はオマリズマブが関連していると疑われた。なお、205名中4名は6歳以上11歳以下の小児での使用であった。1名は関連性が報告されておらず、1名は喘息クリーゼの報告であり原疾患による影響も考えられ評価困難であった。残り2名はCCDSに記載済みの事象であった。高用量投与患者における安全性を検討した結果、月あたりの投与量が900 mg以上であった患者では月あたりの投与量が900 mg以下であった患者と比較して特異的な事象、頻度の高い事象又は重症度の高い事象は認められず、CCDSに記載済みの安全性プロファイルとの相違は示唆されなかった。すなわち、用量に依存した安全性プロファイルの違いは認められていない。

また、米国市販後で実施したQ2948g試験（悪性新生物及び重篤な有害事象の発現を主要評価とした前向きコホート研究）の最終報告書（試験期間：2010年11月1日～2012年10月31日）によると、オマリズマブ群で5,007名中295件、対照群で2,829名中190件の悪性腫瘍が発現していた。人・年で調整した結果はオマリズマブ群16.01/1,000人・年（95%CI: 14.22, 17.93）、対照

群 19.07/1,000 人・年 (95%CI: 16.46, 21.98) であり、オマリズマブ群における発現率の増加は認められなかった。動脈血栓塞栓イベントについてはオマリズマブ群で 5,007 名中 115 件及び対照群で 2,829 名中 51 件に発現していた。人・年で調整した結果はオマリズマブ群 7.52/1,000 人・年 (95%CI: 6.21, 9.03) , 対照群 5.12/1,000 人・年 (95%CI: 3.81, 6.73) でありオマリズマブ群において発現率が高かったものの、交絡因子による調整によりオマリズマブによる動脈血栓塞栓イベントのリスク上昇は示されなかった。

国内ではこれまでに第 1 回から第 6 回 (2009 年 1 月 1 日～2012 年 12 月 31 日) までの安全性定期報告及び医薬品未知非重篤副作用定期報告が作成された。国内安全性情報、文献・学会情報並びに最新の PSUR 及び CCDS について総合的に評価し検討を行った結果、悪性腫瘍及び動脈血栓塞栓イベントに関する国内添付文書の改訂について、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 安全第二部に相談を行った結果、20 年 月 日付でその他の注意の項の改訂が自主改訂にて了承された[2.7.4-10.2 項]。

5.5.2 公表データ

該当しない。

5.6 安全性に関するその他の事項

5.6.1 過量投与

オマリズマブは、医療関係者によって投与されるため、過量投与の可能性が低く、実際に臨床試験では大幅に過量投与された報告はない。また、偶発的に計画した用量より多く又は少なく投与された報告はあるが、継続して過量投与された被験者はなく、安全性のデータに影響を及ぼす量のオマリズマブが投与された被験者も報告されていない。

オマリズマブの最大耐用量は決定されていない。単回投与では、静脈内投与により 4000 mg が患者に投与されたが、毒性に関する所見はみられなかった。20 週間にわたり最大累積投与量で 44000 mg が投与されたが、急性の有害事象はみられなかった。

5.6.2 乱用を誘発する可能性

本剤に乱用の可能性は知られていない。また、薬物乱用を検討する臨床試験は実施していない。

5.6.3 離脱症状及び反跳現象

小児及び成人を対象とした臨床試験において、本剤を一定期間投与した後の退薬に伴う所見は報告されていない。小児を対象とした退薬の影響を検討する試験は実施していないが、追跡調査期に本剤の退薬による有害事象の重症度の悪化はみられず、発現率の上昇もみられていない。

以上より、小児及び成人での離脱症状及び反跳現象の可能性は低いと考える。

5.6.4 妊娠, 出産, 及び授乳

5.6.4.1 妊娠している婦人に対する影響

小児適応, 及び 1 回あたりの用量追加及び投与間隔の変更を評価した外国試験のうち 4 試験で, 計 4 名が試験期間中に妊娠した (オマリズマブ, プラセボ投与が各 2 名)。オマリズマブが投与された 2 名の投与量は 600 mg 未満であった。4 名はいずれも治験薬の投与を中止した。オマリズマブを投与された 1 名はオマリズマブの投与を中止後, 健康児を出産し, 先天性の異常はみられなかった。その他の 3 名は妊娠後の詳細は不明である。

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ため, 既に承認されているオマリズマブの添付文書では, 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としている。本申請における添付文書案でも同様に注意喚起した。

5.6.4.2 授乳中の婦人に対する影響

授乳中の婦人に対する影響を検討した臨床試験は実施されていないが, IgG がヒトの乳汁中に分泌されることから, オマリズマブもヒトの乳汁中に移行することが考えられる。動物実験 (サル) で, 乳汁中への移行が報告されていることから, 既に承認されているオマリズマブの添付文書では, 授乳中の婦人には投与を避けることが望ましく, やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせることとしている。本申請における添付文書案でも同様に注意喚起した。

5.7 安全性の結論

国内外の試験成績により, 小児喘息患者, 1 回あたりの用量追加及び投与間隔の変更に関する安全性について, 以下の結論を得た。

小児適応の追加

小児アレルギー性喘息患者に対するオマリズマブの安全性について, 国内小児非対照試験 (B1301 試験) 及び外国試験の安全性成績から以下の結論を得た。

- オマリズマブを投与した被験者での有害事象の発現率は, 国内外の試験でいずれも 90%以上であった。外国プラセボ対照比較試験 (併合) では, オマリズマブ群とプラセボ群の発現率は同程度であった。
- オマリズマブ投与により高頻度に発現した SOC 別有害事象は, 国内外のいずれの試験でも「感染症および寄生虫症」であった。有害事象の重症度は, 軽度又は中等度が多く, B1301 試験では高度の有害事象はなかった。外国プラセボ対照比較試験 (併合) では, 高度の有害事象発現率はオマリズマブ群とプラセボ群でいずれも約 10%であった。既に承認されている成人の喘息患者でも, 「感染症および寄生虫症」の発現が最も多く, 重症度は軽度又は中等度の有害事象の発現がほとんどであり, 小児と成人の安全性プロファイルに大きな違いはなかった。

CTD2.5 臨床に関する概括評価

- 外国プラセボ対照比較試験（併合）でオマリズマブを 52 週間投与し、投与期間の延長に伴い新たに高頻度で発現した有害事象はなかった。
- 小児を対象としたすべての臨床試験で死亡はなかった。
- 国内外の試験で、オマリズマブとの関連が否定できない重篤な有害事象の発現はわずかであった。また投与中止に至った有害事象の発現もわずかであった。
- 本剤の RMP（ver 8.0）で「重要な特定されたリスク」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。成人喘息患者の添付文書と同様の注意喚起によって、小児喘息患者に対する安全性管理ができると考えた。
- オマリズマブ投与によって、臨床検査、バイタルサイン、及び身体的検査に临床上重要な変化はみられなかった。血小板数で「臨床的に注目すべき変動」の基準に該当した被験者の割合は低く、外国プラセボ対照比較試験では、オマリズマブ群とプラセボ群で被験者の割合は同程度であった。
- 年齢、性別、%FEV₁、オマリズマブの投与間隔、体重あたりの投与量による部分集団でも、オマリズマブ投与における安全性上の懸念は認められなかった。

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

1 回あたりのオマリズマブ投与量（450 mg、525 mg、600 mg）の追加（投与量換算表の拡大）及び投与間隔の変更に関する安全性を評価した結果、以下の結論を得た。

- 2210 試験及び 2208 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の有害事象発現率は 80%以上であった。最も多くみられた SOC 別有害事象は、いずれも「感染症および寄生虫症」であり、ほとんどが軽度又は中等度であった。高度の有害事象もわずかにみられたが、頭痛の 1 名以外はいずれも治験薬との関連が否定された。オマリズマブ 450 mg 以上の安全性プロファイルは、既承認用量（75～375 mg）と同様であった。
- 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の発現もわずかであり、ほとんどが薬物治療により消失した。
- 本剤の RMP（ver 8.0）で「重要な特定されたリスク」又は「重要な潜在的リスク」としてあげられた有害事象のうち、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「アナフィラキシー様反応」が 1 名に発現したが、この他のリスクに対してはいずれも安全性上、懸念となる事項はみられなかった。成人喘息患者の添付文書と同様の注意喚起によって、安全性管理ができると考えた。
- 臨床検査、バイタルサイン、身体的検査、及び心電図に臨床的に意味のある変動はみられなかった。血小板数の測定値に臨床的に意味のある変動はみられなかった。

- 市販後データにおいて、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。

6 ベネフィットとリスクに関する結論

重症の小児喘息患者では、喘息増悪や入院のリスクが高く、また日々の喘息症状が学業や日常生活に多大な影響を及ぼすため、喘息症状を適切にコントロールすることが極めて重要である。しかしながら、現行の治療体系では重症の喘息患者に対する治療選択肢が限られており、既存治療によっても喘息コントロールが不十分な患者が少なからず存在するといった問題が指摘される（1.1.2 項）。オマリズマブは既存の治療薬とは異なり、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た薬剤（抗 IgE 抗体）である薬剤であるため、小児喘息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ことが期待される。

また、オマリズマブの既存の投与量換算表では、重症又は難治の喘息患者のうち $\frac{1}{2}$ 割の IgE 濃度の高い患者にオマリズマブを適用できないといった問題がある（1.2.2.1 項）。今回、提案する 1 回あたりの用量 450 mg, 525 mg, 600 mg の追加（投与量換算表の拡大）により、高 IgE 濃度の患者に対してもオマリズマブが適用可能となる。また、投与間隔の変更により患者及び保護者の通院の負担を軽減することができる。

これまでに得られた国内外の小児及び成人の喘息患者を対象とした臨床試験成績を踏まえ、オマリズマブのベネフィットとリスクを以下に示す。

6.1 ベネフィットの要約

6.1.1 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%CI）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%CI）は 0.628（0.403~0.979）であり、オ

CTD2.5 臨床に関する概括評価

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 ($p < 0.001$, Wilcoxon 符号付き順位検定)。

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の投与群間比 (95%CI) はそれぞれ 0.688 (0.225~2.102), 0.572 (0.264~1.240) であり、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 (それぞれ $p = 0.511$, $p = 0.157$)。

重度の小児喘息患者では他の小児喘息患者に比べて喘息増悪に伴う入院のリスクが高いことが指摘されているが (Haselkorn at al. 2009), 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 試験及び IA05 試験では、喘息症状及びそれに伴う日常生活障害や夜間睡眠障害の程度を患者日誌に基づいて評価した。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 (B1301 試験)。また、プラセボとの比較で、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これらの障害に対する改善度が大きいことが示された (IA05 試験-JAT 集団)。

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)」を用いて被験者とその保護者の QOL を評価した。オマリズマブは、被験者とその保護者の QOL を併せた QOL をベースラインに対し有意に改善した。なお、外国 IA05 試験では Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire を用いて被験者の QOL を評価したが、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。

(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。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。

6.1.2 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）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

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）することにより、既承認の投与量換算表の範囲より 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。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（Figure 3-2），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（Table 3-2）。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。

(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

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。投与間隔の変更について、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 週間隔投与と同様であり、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 Cmax 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。

6.2 リスクの要約、並びにリスクに関する未解決の問題点

小児適応について、B1301 試験及び外国小児試験集団からの検討から、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

CTD2.5 臨床に関する概括評価

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。また，発現した有害事象の多くは軽度又は中等度であり，高度の有害事象の発現は少なかった（高度の有害事象，B1301 試験：発現なし，AAP 集団：オマリズマブ群 8.7%，プラセボ群 9.3%）。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。

1 回あたりの用量 450 mg，525 mg，600 mg の追加（投与量換算表の拡大）について，2208 試験，2210 試験及び併合解析の検討から，これらの追加用量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，市販後の経験からもこれらの追加用量に特異的な事象は特定されず，CCDS に記載された安全性プロファイルとの相違は示唆されなかった。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。

以下に，実臨床での使用にあたって注意を喚起すべきと考えたリスクを示す。オマリズマブのリスクの評価は，ノバルティス社で作成された RMP に基づき，全世界共通の方法にて継続的に情報収集を行う予定である。

重要な特定されたリスク及び潜在的リスク

RMP では，これまで国内外で実施された臨床試験の結果及び市販後の使用経験から，オマリズマブによる重要な特定されたリスク及び潜在的リスクとして，以下の事象を特定している。

1. 重要な特定されたリスク

- アナフィラキシー及びアナフィラキシー様反応
- 悪性新生物（12 歳以上。なお，6～11 歳については潜在的リスクと特定）
- 血清病及び血清病様反応
- 抗オマリズマブ抗体
- チャーグ・ストラウス症候群
- 血小板減少症

2. 重要な潜在的リスク

- 動脈血栓塞栓イベント
- 適応外使用

これらの事象のうち，アナフィラキシー及びアナフィラキシー様反応，悪性新生物，血清病及び血清病様反応，抗オマリズマブ抗体，チャーグ・ストラウス症候群，血小板減少症，並びに動脈血栓塞栓イベントについては，小児適応及び 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の評価に用いた試験からは、既存のデータと比較して発現率の増加を示唆する結果は得られなかったため、20 年 月 日付で改訂が了承された添付文書の記載により引き続き注意喚起することとした。

適応外使用については、添付文書（案）でオマリズマブの対象患者を詳細に規定し、「用法及び用量に関連する使用上の注意」で注意喚起をしていることから、特別な対応は不要と判断した。

その他、妊婦及び授乳婦への投与についても、IgG 分子は胎盤を通過しヒト乳汁中へも移行するため、現行の添付文書の記載により引き続き注意喚起することとした。

6.3 推奨する使用法

オマリズマブの適用となる小児患者集団

国内 B1301 試験及び外国 IA05 試験の JAT 集団の結果より、高用量 ICS 及び複数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重症の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できた。したがって、国内でのオマリズマブの適用となる小児喘息患者集団は、成人と同様に「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」とすることが妥当と考える。これに該当する具体的な患者集団を特定するため、「効能又は効果に関する使用上の注意」（案）では以下を明記することとした。

- 高用量の ICS 及び複数の喘息治療薬を併用しても症状が安定しないこと
- 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」のいずれかが改善しないことを示すこと

上記で特定される患者集団は JPGL 2012 において重症度は最重症持続型に位置づけられる (Table 1-2)。よってオマリズマブの治療体系上の位置付けは、これら最重症の小児喘息患者における長期管理薬として、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薬剤であると考えられる。

推奨される用法・用量

オマリズマブの用法・用量は、Table 1-6 に示す投与量換算表とした。

オマリズマブの有効性と用法・用量の関係については、4.6 項にて詳細に検討した。その結果、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・用量とすることは妥当であると考えた。更に、小児試験で用いた投与量換算表 (Table 1-4) に、1 回あたりの用量 450, 525, 600 mg が追加され、かつ、2 週間隔投与

CTD2.5 臨床に関する概括評価

の一部が 4 週間隔投与へと変更された最新の投与量換算表 (Table 1-6) においても、血清中遊離 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, 525, 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 (5.7 項)。

以上のことより、日本人小児及び成人に対するオマリズマブの用法・用量として、Table 1-6 に示す投与量換算表は妥当であると考えた。

「用法及び用量に関連する使用上の注意」について、オマリズマブ投与中に体重が変化した場合の投与量及び投与間隔の再設定に関する現添付文書の記載を以下のように変更した。

- 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ため、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。

この変更では、特に小児では成長に伴う体重増加が大きく、大幅に体重が増加した場合にはオマリズマブの臨床推奨用量が投与されない可能性があるため、有効性の観点からの注意喚起をより具体的に記載することとした。また、オマリズマブを過量に投与した際に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 (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。

なお、その他の「用法及び用量に関連する使用上の注意」については、記載の変更を要する追加の情報は得られなかったことから、現行のままとした。

6.4 総合的なベネフィットとリスク

既存治療によっても喘息コントロールが不十分な重症小児喘息患者は、他の小児喘息患者と比較して喘息増悪及び入院のリスクが高い。また、日々の喘息症状によっても学校生活や運動を含む日常生活及び夜間睡眠が障害され、喘息患者及びその保護者にとって大きな身体的・精神的負担となっている。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、これらの患者に対する既存の治療手段は限られており、副作用のリスクが高い。例えば、長期管理における高用量 ICS の更なる増量や経口ステロイドの使用は、期待される追加の効果に比べ、全身性の副作用のリスクが大きくなる。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。

オマリズマブは、JPGL 2012 で最も重い治療ステップ 4 に該当する「高用量 ICS と複数の治療薬」を使用しても喘息コントロールが不十分なアレルギー性小児 (6~15 歳) 喘息患者に対して、既存治療に上乗せ投与することにより、喘息増悪の発現を抑制し、喘息による入院頻度を減少させた。また、喘息症状及びそれによる日常生活障害、夜間睡眠障害を改善し、患者及びその保護

者の QOL を改善する可能性を示した。1 年間の長期投与においても効果の減弱は認められず、長期管理薬としての使用が可能であると考えられた。オマリズマブは、既存の治療薬とは異なり、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た薬剤（抗 IgE 抗体）である。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。

また、1 回あたりの用量 450, 525, 600 mg の追加による投与量換算表の拡大により、IgE 濃度の高い重症又は難治の喘息患者にオマリズマブを使用することが可能となり、投与間隔の一部変更により、オマリズマブ投与のための通院頻度を減少させることが可能となる。

一方、オマリズマブの安全性プロファイルについて、小児、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）に対する新たなリスクは特定されなかった。

以上、オマリズマブは、高用量 ICS と複数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薬として、臨床上極めて有用であると考えられた。

7 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.

[Bacharier LB, Strunk RC, Mauget 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.

[Baker RR, Mishoe SC, Zaitoun FH, et al. (2000)] Poor perception of airway obstruction in children with asthma. *J Asthma*; 37(7):613-24.

[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.

[Bousquet J, Cabrera P, Berkman N, et al. (2005)] The effect of treatment with omalizumab, an anti-IgE antibody, on asthma exacerbations and emergency medical visits in patients with severe persistent asthma. *Allergy*; 60(3):302-8.

[(CPMP) COMMITTEE FOR PROPRIETARY MEDICINAL PRODUCTS (2002)] NOTE FOR GUIDANCE ON THE CLINICAL INVESTIGATION OF MEDICINAL PRODUCTS IN THE TREATMENT OF ASTHMA.

[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. (2012)] Obesity and aspirin intolerance are risk factors for difficult-to-treat asthma in Japanese non-atopic women. *Clin Exp Allergy*; 42(5):738-46.

(GINA) Global Initiative for Asthma (2002) Global strategy for asthma management and prevention. Revised 2002 (Internet) Available from: <<http://www.ginasthma.org/guidelines-archived-2002-original-workshop-report.html>> (Accessed 24 September 2012)

(GINA) Global Initiative for Asthma (2007) Global strategy for asthma management and prevention. Updated 2007. (available upon request)

[Hammer SC, Robroeks CM, van Rij C, et al. (2008)] Actual asthma control in a paediatric outpatient clinic population: do patients perceive their actual level of control? *Pediatr Allergy Immunol*; 19(7):626-33.

[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.

[Juniper EF, Guyatt GH, Feeny DH, et al. (1996)] Measuring quality of life in children with asthma. *Qual Life Res*; 5(1):35-46.

[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.

(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)

(NHLBI) National Institute of Health, National Heart, Lung and Blood Institute (2007) Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. (Internet) Available from: <<http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.htm>> (Accessed 24 September 2012)

[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.

[Ohta K, Miyamoto T, Amagasaki T, et al. (2009)] Efficacy and safety of omalizumab in an Asian population with moderate-to-severe persistent asthma. *Respirology*; 14(8):1156-65.

[Papadopoulos NG, Arakawa H, Carlsen KH, et al. (2012)] International consensus on (ICON) pediatric asthma. *Allergy*; 67(8):976-97.

[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.

[医薬品第II相試験終了後相談記録 (2009)] 薬機審長発第 1117002 号: 平成 21 年 11 月 17 日.

[小田嶋博 (2007)] 小児気管支喘息. *アレルギー・免疫*; 14(5):18-30.

[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.

CTD2.5 臨床に関する概括評価

- [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.
- 日本アレルギー学会 (2009) 喘息予防・管理ガイドライン 2009. 東京: 株式会社協和企画. (available upon request)
- 日本小児アレルギー学会 (2008) 小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2008. 東京: 株式会社協和企画. (available upon request)
- 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)
- [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.
- [宮本昭正, 信太隆夫, 富岡玖夫, 他 (1994)] 気管支喘息重症度判定基準再検討委員会報告. アレルギー; 43(1):71-80.
- [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, 濱口真成, 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.