

ゾレア皮下注用 75 mg
ゾレア皮下注用 150 mg

**2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法
(気管支喘息)**

目 次

目 次	2
表 一 覧	2
略号一覧	3
1 背景及び概観	4
1.1 製剤開発の経緯	4
1.2 生物薬剤学試験の概観	4
1.3 分析方法	5
1.3.1 血清中総オマリズマブ濃度測定法	5
1.3.2 その他の濃度測定法	5
1.3.3 測定サイト	6
2 個々の試験結果の要約	6
2.1 健康被験者における試験	6
2.2 患者における試験	6
3 全試験を通しての結果の比較と解析	6
3.1 <i>In vitro</i> 溶出	6
3.2 バイオアベイラビリティ	6
3.3 被験者間及び被験者内変動	6
3.4 <i>In vitro</i> / <i>in vivo</i> の相関	6
3.5 食事の影響	7

表 一 覧

Table 1-1	臨床試験において使用した分析法一覧	5
-----------	-------------------------	---

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)
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定法
PD	pharmacodynamics	薬力学
PK	pharmacokinetics	薬物動態

1 背景及び概観

1.1 製剤開発の経緯

オマリズマブ（販売名：ゾレア皮下注用 75 mg 及び 150 mg）は遺伝子組み換えヒト化抗 IgE 抗体（IgG1_k）であり、遊離 IgE による免疫反応を抑制することでアレルギー性疾患の治療を行う。

本剤は凍結乾燥注射剤であり、ゾレア皮下注用 150 mg（75 mg）1 バイアル中にはオマリズマブ 202.5 mg（129.6 mg）を含有している。また、添加物として白糖、ポリソルベート 20、L-ヒスチジン及び L-ヒスチジン塩酸塩を含む。規定量の注射用水で溶解すると、薬液濃度として 125 mg/mL となり、1.2 mL（0.6 mL）を皮下投与することによりオマリズマブ 150 mg（75 mg）相当を投与することができる。

本邦では成人での最重症持続型アレルギー性喘息患者への適応が承認されているが、本申請では 6 歳以上の小児喘息患者への本剤の適応追加を目的とするとともに、ベースライン IgE 濃度が 1500 IU/mL までの最重症持続型アレルギー性喘息患者に対しても 20 mg/kg を超えない範囲において 1 回あたり 600 mg までの投与を可能とする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）を目的とする。臨床薬理試験の詳細は「CTD2.7.2 臨床薬理」に示した。

本項では日本人小児喘息患者を対象とした B1301 試験、外国人小児喘息患者を対象とした IA05 試験、010C 及び 010E 試験及び外国人成人喘息患者での臨床薬理試験 2208 試験及び 2210 試験における血清中総オマリズマブ濃度、遊離 IgE 濃度及び総 IgE 濃度の分析法を示す。なお、本申請では新たな生物薬剤学試験は実施していない。

1.2 生物薬剤学試験の概観

物理化学的データ

オマリズマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞で産生される、マウス抗ヒト IgE モノクローナル抗体の相補性決定部並びにヒト IgG1 に由来する定常部及びフレームワーク部からなるヒト化マウス抗ヒト IgE モノクローナル抗体（分子量約 149 kDa、アミノ酸 1338 残基からなる糖たん白質）である。

分析方法

- 血清中総オマリズマブ濃度（遊離オマリズマブ及びオマリズマブ - IgE 複合体の双方を含む）は、特異性の高い ELISA 法を用いて測定した。定量下限は 16 ng/mL であった。
- 血清中総 IgE 濃度は、マイクロビーズ酵素免疫法測定キット（Abbott 社、米国）により測定した。定量下限は 9.6 ng/mL であった。
- 血清中遊離 IgE 濃度は、特異性の高い ELISA 法を用いて測定した。定量下限及び上限はそれぞれ 0.78 ng/mL 及び 150 ng/mL であった。

CTD 2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

薬物動態

本申請で評価対象とした臨床試験では市販されている 150 mg バイアル製剤を用いた。したがって、小児患者への適応追加並びに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、新たな生物薬剤学試験は実施していない。

1.3 分析方法

1.3.1 血清中総オマリズマブ濃度測定法

ヒト血清中総オマリズマブ濃度（遊離オマリズマブ及びオマリズマブ - IgE 複合体の双方を含む）は、特異性の高い ELISA 法により測定した。本測定法では、ヒトミエローマ由来 IgE、オマリズマブの相補性決定領域に対するモノクローナル抗体（AME2）にホースラディッシュ・ペルオキシダーゼ（HRP）を結合させた AME2-HRP を用いた。測定の標準物質として Genentech Reference Material を使用した。なお、本測定法のバリデーション時の定量下限値は 16 ng/mL であった（1.13-1-CTD2.7.1-1.3 項）。

1.3.2 その他の濃度測定法

国内外の臨床試験において、血清中総オマリズマブ濃度の他に、本剤の薬理効果の指標として血清中総 IgE 濃度及び遊離 IgE 濃度をそれぞれマイクロビーズ酵素免疫法測定キット及び特異的な ELISA 法により測定した。血清中総 IgE 濃度及び遊離 IgE 濃度のバリデーション時点での定量限界下限値は、それぞれ 9.6 ng/mL 及び 0.78 ng/mL であった（1.13-1-CTD2.7.1-1.3 項）。各臨床試験で用いた分析法の詳細を Table 1-1 に要約した。

Table 1-1 臨床試験において使用した分析法一覧

測定対象	方法	定量下限	真度 (%) ^{a)}	精度 (%) ^{a)}	資料番号	臨床試験番号
オマリズマブ	ELISA	28.0 ng/mL	-2.9~1.6	4.8~13.0	[5.3.5.2-1] ^{b)}	B1301
		15.6 ng/mL	-8.1~13.2	3.4~17.6	[5.3.4.2-1] ^{b)}	2208
		15.6 ng/mL	-17.0~12.1	2.4~5.9	[5.3.4.2-2] ^{b)}	2210
		16.0 ng/mL	-9.3~9.5	6.4~36.0	[5.3.5.1-2] ^{c)}	IA05
		16.0 ng/mL	-1.8~7.7	6.8~10.1	[5.3.1.4-5]	010C, 010E
遊離 IgE	ELISA	2.0 ng/mL	-6.3~-2.6	2.4~6.7	[5.3.5.2-1] ^{b)}	B1301
		0.78 ng/mL	-16.0~11.5	7.7~14.4	[5.3.4.2-1] ^{b)}	2208
		0.78 ng/mL	0.0~2.3	4.9~11.4	[5.3.4.2-2] ^{b)}	2210
		0.78 ng/mL	-6.0~9.3	6.9~13.7	[5.3.5.1-2] ^{c)}	IA05
		0.78 ng/mL	-8.6~6.3	4.6~9.7	[5.3.1.4-5]	010C, 010E
総 IgE	ELISA	4.84 ng/mL	-3.9~1.4	6.8	[5.3.5.2-1] ^{b)}	B1301
		0.48 ng/mL	- ^{d)}	3.8~6.7	[5.3.4.2-1] ^{b)}	2208
		0.48 ng/mL	- ^{d)}	8.3~9.6	[5.3.4.2-2] ^{b)}	2210
		9.6 ng/mL	- ^{d)}	4.3~9.2	[5.3.5.1-2] ^{c)}	IA05
		9.6 ng/mL	- ^{d)}	8.5~17.6	[5.3.1.4-5]	010C, 010E

a) 日間変動, b) CSR Appendix 16.2.5, c) IA05FU CSR Addendum 1, d) 算出せず

1.3.3 測定サイト

外国臨床薬理試験及び国内臨床試験について、血清中総オマリズマブ濃度及び遊離 IgE 濃度の測定は Novartis Pharma AG 又は Bureco AG, 血清中総 IgE 濃度の測定は Bureco AG, Phadia 及び Atlantio で実施した。各測定サイト間での分析方法の移管及びクロスバリデーションの結果は良好であった (5.3.1.4-1~4)。

2 個々の試験結果の要約

2.1 健康被験者における試験

健康成人被験者対象の生物薬剤学試験は新たに実施していない。

2.2 患者における試験

患者対象の生物薬剤学試験は新たに実施していない。

3 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1 *In vitro* 溶出

該当しない。

3.2 バイオアベイラビリティ

小児患者を対象とした試験でバイオアベイラビリティ決定のための静脈内投与は実施していない。

体重及びベースライン IgE 濃度により決定した用法・用量において皮下投与時のオマリズマブの薬物動態及び薬力学効果の挙動は、小児患者と成人患者で同様であった (CTD2.7.2-3.3.4 項)。また、高用量オマリズマブを投与後の PK/PD プロファイルも既承認の用法・用量と同様であると考えられた (CTD2.7.2-3.2.2 項)。したがって、成人患者対象試験で得られた皮下投与時のバイオアベイラビリティ 62~71% (1.13-1-CTD 2.7.1-3.2.1 項) は小児及び高用量投与時においても同様であると考えられる。

3.3 被験者間及び被験者内変動

母集団 PK/PD モデル解析から得られた外国人小児、青年及び成人患者での主要な PK/PD パラメータの各試験間での個体間変動の分散、並びに日本人小児及び日本人成人患者での個体間変動パラメータの外国人集団との比較は CTD2.7.2-3.3 項に示す。

3.4 *In vitro* / *in vivo* の相関

本剤は溶液で皮下投与されるため、該当しない。

3.5 食事の影響

本剤は溶液で皮下投与されるため、薬物動態に及ぼす食事の影響はないと考える。

ゾレア皮下注用 75 mg
ゾレア皮下注用 150 mg

2.7.2 臨床薬理試験 (気管支喘息)

目 次

目 次	2
表 一 覧	3
図 一 覧	3
略号一覧	4
1 背景及び概観	5
2 個々の試験結果の要約	7
2.1 ヒト生体試料を用いた <i>in vitro</i> 試験	7
2.2 健康被験者における試験	7
2.3 患者における試験	7
2.3.1 国内小児非対照試験 (B1301 試験)	7
2.3.2 高用量オマリズマブ投与後の安全性・忍容性, PK 及び PD の評価 (2208 試験)	8
2.3.3 気管支誘発試験におけるオマリズマブの有効性の検討 (2210 試験)	11
3 全試験を通しての結果の比較と解析	15
3.1 薬物動態	15
3.1.1 吸収	15
3.1.2 たん白結合	16
3.1.3 代謝	16
3.1.4 排泄	16
3.1.5 用量比例性	16
3.1.6 反復投与	16
3.2 薬力学	16
3.2.1 薬力学的指標の評価	16
3.2.2 薬物動態と薬力学の関係	17
3.3 部分集団における薬物動態及び薬力学の比較	21
3.3.1 患者と健康被験者	21
3.3.2 性別	22
3.3.3 高齢者	22
3.3.4 小児	22
3.3.5 腎機能障害	24
3.3.6 肝機能障害	24
3.3.7 民族的要因	25
3.4 日本人と外国人の比較	25
3.5 医薬品の相互作用	25
3.5.1 <i>In vitro</i> 試験	25

3.5.2	<i>In vivo</i> 試験	25
4	特別な試験	25

表一覧

Table 1-1	国内 B1301 試験で用いた投与量換算表	6
Table 1-2	拡大及び変更後の投与量換算表	7
Table 2-1	2208 試験での投与量換算表	9
Table 2-2	血清中オマリズマブの薬物動態パラメータ (2208 試験)	9
Table 2-3	グループ 1 の投与量換算表 (2210 試験)	11
Table 2-4	グループ 2 の投与量換算表 (2210 試験)	12
Table 2-5	グループ 3 の投与量換算表 (2210 試験)	12
Table 2-6	ABP による EAR (%FEV ₁) の変化 (2210 試験)	14
Table 2-7	ABP による LAR (%FEV ₁) の変化 (2210 試験)	15
Table 2-8	FENO 濃度 (ppb) の変化 (2210 試験)	15

図一覧

Figure 2-1	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の比較 (B1301 試験)	8
Figure 2-2	平均血清中遊離 IgE 濃度-時間推移 (2208 試験)	10
Figure 2-3	平均血清中総 IgE 濃度-時間推移 (2208 試験)	11
Figure 2-4	平均血清中オマリズマブ濃度-時間推移 (2210 試験)	12
Figure 2-5	平均血清中遊離 IgE 濃度-時間推移 (2210 試験)	13
Figure 2-6	平均血清中総 IgE 濃度-時間推移 (2210 試験)	14
Figure 3-1	海外 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	18
Figure 3-2	2 週間隔及び 4 週間隔投与時の定常状態における血清中オマリズマブ濃度推移のシミュレーション結果	19
Figure 3-3	血清中オマリズマブ濃度と血小板数の関係	20
Figure 3-4	外国人成人及び小児対象試験における PK/PD パラメータの個体間変動 (ETA) の分散	21
Figure 3-5	年齢と個体間変動パラメータの関係	23
Figure 3-6	国内成人及び小児患者対象試験における PK/PD パラメータの個体間変動 (ETA) の分散	24

CTD 2.7.2 臨床薬理試験

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
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)
BA	bioavailability	バイオアベイラビリティ
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
Cmin	minimum serum concentration	最小血清中濃度
EAR	early-phase allergic response	即時型喘息反応
ETA, η	unexplained random inter-individual variability	個体間変動パラメータ
FENO	fraction of exhaled nitric oxide	呼気中一酸化窒素
FEV ₁	forced expiratory volume in one second	1 秒量
Ka	absorption rate constant	吸収速度定数
K _D , Kd	equilibrium dissociation constant	平衡定数
LAR	late-phase allergic response	遅発型喘息反応
PD	pharmacodynamics	薬力学
PK	pharmacokinetics	薬物動態
T _{1/2}	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

1 背景及び概観

本項では日本人小児アレルギー性喘息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とした B1301 試験の母集団薬物動態/薬力学 (PK/PD) 解析による日本人成人患者及び外国人患者集団との比較結果を示すとともに、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 2208 試験及び 2210 試験の薬物動態及び薬力学的効果の結果を示す。

本剤の外国人成人及び青年でのアレルギー性喘息患者における用法・用量は、一般に実施される固定用量での用量-臨床効果の検討ではなく、本薬の作用機序及び薬力学的特性に基づき設定した。すなわち、本剤の投与により血清中遊離 IgE 濃度が平均 25 ng/mL (約 10.3 IU/mL) 以下となることを目標とし、臨床推奨用量として 0.008 mg/kg (体重)/[IU/mL] (投与前 IgE 濃度) 以上を 2 週間隔皮下投与、又は 0.016 mg/kg/[IU/mL] 以上を 4 週間隔皮下投与として設定した。本邦においても、成人患者を対象とした承認申請時に用量設定試験は実施せず、海外と同様の用法・用量を用いて日本人と外国人の薬物動態及び薬力学的効果を比較し、有効性及び安全性の結果とともにその妥当性を検討した。個々の患者での用法・用量の設定は、投与前血清中 IgE 濃度と体重による計算が必要となることから投与量換算表を作成し、海外臨床試験での投与経験とカニクイザルでの単回静脈内投与毒性試験で毒性所見が観察されていない最高投与量 (200 mg/kg) に基づいて、本剤の 1 回あたりの投与量が 20 mg/kg 未満、かつ 375 mg 以下になるように設定した。結果として投与前 IgE 濃度及び体重を考慮した場合には、民族的要因や病態の違いに影響を受けず、外国人と同様な薬物動態及び薬力学的効果が認められた (1.13-1-CTD2.5)。

また、本邦で最重症持続型の小児アレルギー性喘息患者を対象とした国内 B1301 試験を実施し、日本人成人患者での既承認の用法・用量 (体重: >30~150 kg, 投与前 IgE 濃度: 30~700 IU/mL の範囲) に加え、海外小児試験と同様に、より低体重 (20~30 kg) 及び高 IgE 濃度 (>700~1300 IU/mL) 範囲を追加した投与量換算表 (Table 1-1) を用いて評価を行った。さらに、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、日本人小児及び成人患者での血清中オマリズマブ、遊離 IgE 及び総 IgE 濃度推移の適合性を母集団解析により検討した。その結果、日本人小児患者対象 B1301 試験及び日本人成人患者対象 1304, 1307 試験の各時点での実測値と外国人データセットを基に構築した母集団 PK/PD モデルによる推定値が一致している点に加え、オマリズマブの濃度推移、総 IgE 濃度の上昇や遊離 IgE 濃度抑制の挙動を推測することができた。したがって、日本人小児患者での本剤のモノクローナル抗体としての挙動やターゲットへの結合様式は、体重及び投与前 IgE 濃度を考慮した用法・用量において民族的要因の影響を受けず外国人患者集団と同様であった。さらに、目標とした遊離 IgE 濃度の低下 (25 ng/mL 以下) が認められ、国内 B1301 試験で日本人小児患者に用いた投与量換算表による用法・用量は適切であると考えら

CTD 2.7.2 臨床薬理試験

れた。オマリズマブのクリアランス及び遊離 IgE 濃度の抑制に対して年齢の影響は認められなかったことから、薬物動態とともにその薬力学的効果に関しても小児患者と成人患者間では差がないと考えられた。

Table 1-1 国内 B1301 試験で用いた投与量換算表

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

太線は本邦で既承認の投与量換算表の範囲を示す。

一方、海外 2208 試験及び 2210 試験において、より高濃度のベースライン IgE 濃度 (>700~2000 IU/mL) を有する成人患者を対象として、0.008 mg/kg/[IU/mL]/2 weeks あるいは 0.016 mg/kg/[IU/mL]/4 weeks を推奨用法・用量として 1 回あたり本剤 600 mg までの投与を実施した結果、目標とした遊離 IgE 濃度抑制と良好な忍容性が認められている。さらに母集団 PK/PD 解析による結果から、1 回あたり 375 mg までを投与した臨床試験結果と上述の 2 試験間で PK 及び PD の挙動は同様であることが示された。これらの結果に基づき、20 mg/kg を超えない範囲で投与前 IgE 濃度を 1500 IU/mL まで適応可能とした投与量換算表の拡大が 2010 年 1 月に EU で承認され、その後の市販後データからも 2 週間隔で 600 mg までの投与で 1 回あたり 375 mg までの既存の用法・用量での投与と同様な忍容性及び安全性の結果が得られている。さらに、母集団解析により PK/PD プロファイルに影響がなく安全性上のリスクを増大させないと考えられたことから、患者の通院負担軽減を目的として 225 mg あるいは 300 mg での 2 週間隔投与に該当する一部の範囲について、450 mg あるいは 600 mg を 4 週間隔で投与可能とする投与量換算表の変更 (Table 1-2) が 2012 年 5 月に EU で承認されている。

体重及び投与前 IgE 濃度に基づく投与量換算表の用法・用量による日本人成人及び日本人小児患者対象試験の結果から、本剤の薬物動態及び薬力学的効果は年齢及び民族的要因の影響を受けず、外国人成人及び外国人小児患者の結果と同様であったこと、また海外の市販後データから 1 回あたり 600 mg までの投与で良好な忍容性が認められていることから、本邦においても標記の拡大及び変更後の投与量換算表への適応が可能であると判断した。

Table 1-2 拡大及び変更後の投与量換算表

投与前 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 (3.8)	75 (3.0)	75 (2.5)	150 (3.8)	150 (3.0)	150 (2.5)	150 (2.1)	150 (1.9)	300 (3.3)	300 (2.4)
> 100 ~ 200	150 (7.5)	150 (6.0)	150 (5.0)	300 (7.5)	300 (6.0)	300 (5.0)	300 (4.3)	300 (3.8)	450 (5.0)	600 (4.8)
> 200 ~ 300	150 (7.5)	150 (6.0)	225 (7.5)	300 (7.5)	300 (6.0)	450 (7.5)	450 (6.4)	450 (5.6)	600 (6.7)	375 (3.0)
> 300 ~ 400	225 (11.3)	225 (9.0)	300 (10.0)	450 (11.3)	450 (9.0)	450 (7.5)	600 (8.6)	600 (7.5)	450 (5.0)	525 (4.2)
> 400 ~ 500	225 (11.3)	300 (12.0)	450 (15.0)	450 (11.3)	600 (12.0)	600 (10.0)	375 (5.4)	375 (4.7)	525 (5.8)	600 (4.8)
> 500 ~ 600	300 (15.0)	300 (12.0)	450 (15.0)	600 (15.0)	600 (12.0)	375 (6.3)	450 (6.4)	450 (5.6)	600 (6.7)	
> 600 ~ 700	300 (15.0)	225 (9.0)	450 (15.0)	600 (15.0)	375 (7.5)	450 (7.5)	450 (6.4)	525 (6.6)		
> 700 ~ 800	225 (11.3)	225 (9.0)	300 (10.0)	375 (9.4)	450 (9.0)	450 (7.5)	525 (7.5)	600 (7.5)		
> 800 ~ 900	225 (11.3)	225 (9.0)	300 (10.0)	375 (9.4)	450 (9.0)	525 (8.8)	600 (8.6)			
> 900 ~ 1000	225 (11.3)	300 (12.0)	375 (12.5)	450 (11.3)	525 (10.5)	600 (10.0)				
> 1000 ~ 1100	225 (11.3)	300 (12.0)	375 (12.5)	450 (11.3)	600 (12.0)					
> 1100 ~ 1200	300 (15.0)	300 (12.0)	450 (15.0)	525 (13.1)	600 (12.0)					
> 1200 ~ 1300	300 (15.0)	375 (15.0)	450 (15.0)	525 (13.1)					4週間隔投与	
> 1300 ~ 1500	300 (15.0)	375 (15.0)	525 (17.5)	600 (15.0)					2週間隔投与	

1回あたりの投与量 [mg] 及び括弧内は各セルでの最低体重あたりの最大投与量 [mg/kg] を示す。太線は2週間隔投与から4週間隔投与に変更した範囲を示す。

2 個々の試験結果の要約

2.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

本剤の薬物動態に、チトクローム P450 などの代謝酵素、トランスポーター及びたん白結合は関与しないと考えられることから、ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験は実施していない。

2.2 健康被験者における試験

小児適応追加及び投与量換算表変更のための健康被験者による試験は実施していない。

2.3 患者における試験

2.3.1 国内小児非対照試験 (B1301 試験)

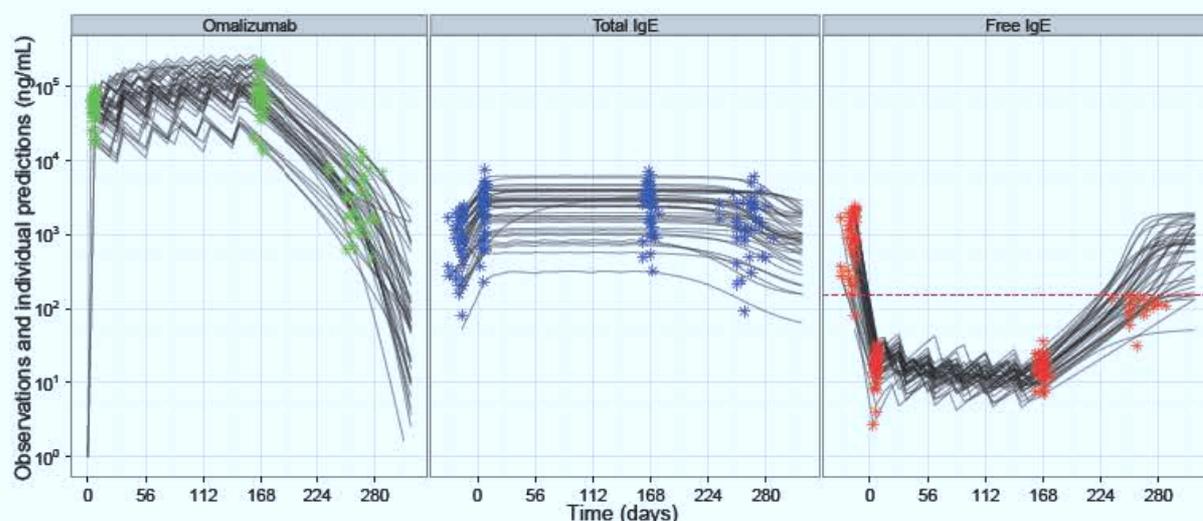
CIGE025B1301 (B1301 試験) は既存治療によって喘息症状がコントロール不十分な最重症持続型の日本人小児アレルギー性喘息患者 (6歳以上 15歳以下) を対象とした試験であり、非盲検下で24週間反復皮下投与時のPK/PD、有効性及び安全性を評価した。

本試験では本剤24週間投与後の血清中遊離IgE濃度の幾何平均値が、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、本試験では海外小児臨床試験 (IA05 試験)

で用いた投与量換算表 (Table 1-1) 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。なお、PK 及び PD (遊離 IgE 及び総 IgE) の血清検体はベースライン、投与後 1 週間 (Day 4~8)、24 週間投与後のトラフ濃度並びに最終投与から 16 週間後に採取した。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 2-1)。また、本剤を 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: 13.8~17.5 ng/mL) であり、目標とした 25 ng/mL を下回っていた。

日本人小児及び成人患者試験の母集団 PK/PD 解析による海外臨床試験結果との比較は3.3.4 項に示す。

Figure 2-1 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の比較 (B1301 試験)



Source: 5.3.3.5-4-Xolair JP Paediatric M&S Report 2017 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。

2.3.2 高用量オマリズマブ投与後の安全性・忍容性、PK 及び PD の評価 (2208 試験)

CIGE025A2208 (2208 試験) は軽症から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、高用量オマリズマブを投与後の安全性・忍容性並びに PK 及び PD を評価した。投与量は以下に示した投与量換算表 (Table 2-1) に従って、450 mg、525 mg あるいは 600 mg を初回 (Day 1) 及び 2 週間後 (Day 15) に計 2 回皮下投与した。

Table 2-1 2208 試験での投与量換算表

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

Source: 5.3.4.2-1-2208 試験-Table 9-4

オマリズマブ濃度

血清中オマリズマブ濃度は 2 回目の投与後 3 日から 6 日（中央値）に Cmax に到達し、消失半減期（T1/2）は約 20 日間であった（Table 2-2）。オマリズマブの曝露量（Cmax 及び AUCinf）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 群では用量比をわずかに上回っていた。消失半減期（T1/2）並びにクリアランス（CL/F）は各投与群間で同様であり、既承認の用法・用量（1 回あたり 75~375 mg）の結果と同様であることが示された。

Table 2-2 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)
AUClast	[day·µg/mL]	4347 ± 843	6228 ± 1535	5692 ± 1744
AUCinf	[day·µg/mL]	4602 ± 944	6666 ± 1570	5964 ± 1910
Cmax	[µg/mL]	121.9 ± 53.2	161.2 ± 30.4	148.1 ± 38.0
Tmax	[day]	20.0 (15.0 – 24.1)	19.0 (15.0 – 24.0)	17.0 (15.0 – 21.0)
Vz/F	[mL]	5750 ± 904	5176 ± 1538	5372 ± 1314
T1/2	[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 ± 標準偏差（Tmax は中央値(最小値 – 最大値)）

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。

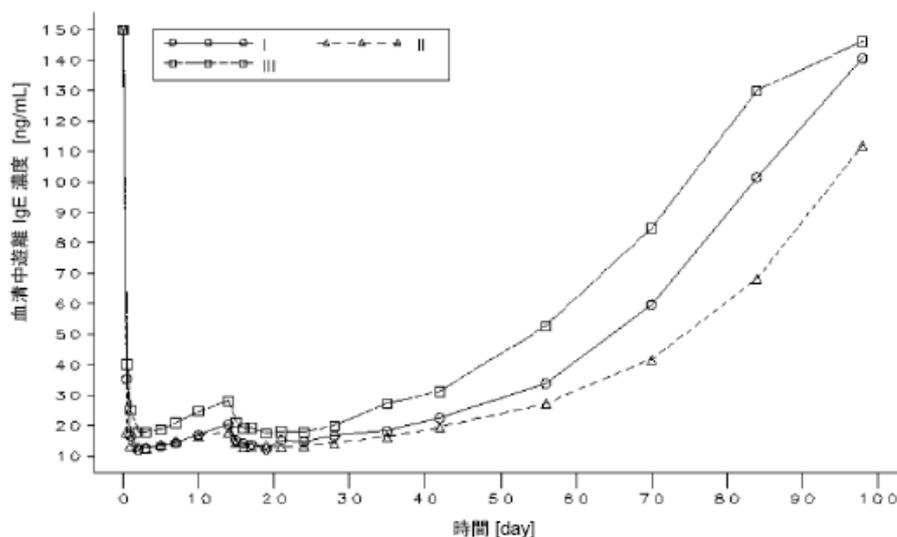
遊離 IgE 濃度

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、Day 15 での 2 回目の投与後においてもその低下は同様であった（Figure 2-2）。なお、遊離 IgE 濃度の定量上限は 150 ng/mL であり、ベースラインでの遊離 IgE 濃度の平均値は定量上限を上回っていたことから各投与群ともに 150 ng/mL で示した（組入れた被験者の投与前 IgE 濃度：>300 IU/mL（726 ng/mL），Table 2-1）。遊離 IgE 濃度は Day 15 の 2 回目の投与から少なくとも 2 週間は平

CTD 2.7.2 臨床薬理試験

均で 25 ng/mL 以下の状態が持続した。Cmin は投与群間で同程度（450 mg 群：12.09 ± 2.30 ng/mL，525 mg 群：12.18 ± 2.65 ng/mL，600 mg 群：16.26 ± 5.09 ng/mL，平均値 ± 標準偏差）であった。

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

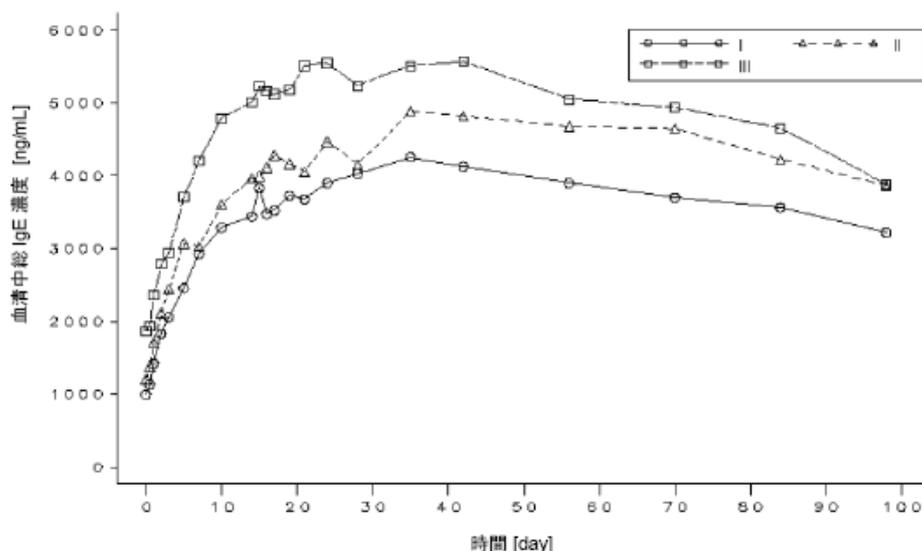


Source: 5.3.4.2-1-2208 試験-Figure 11-3

○ (I) : 450 mg 群, △ (II) : 525 mg 群, □ (III) : 600 mg 群

総 IgE 濃度

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，本剤投与後徐々に上昇した（Figure 2-3）。2 回目の投与から 20 日から 27 日後にかけて 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 2-3 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

2.3.3 気管支誘発試験におけるオマリズマブの有効性の検討 (2210 試験)

CIGE025A2210 (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, 軽症から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本剤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 (グループ 1 : 30~300 IU/mL, グループ 2 : 700~2000 IU/mL, グループ 3 : 301~699 IU/mL), グループ 1 及び 2 については, さらに 2:1 の比でオマリズマブ : プラセボに割り付けた。グループ 3 ではオマリズマブ投与のみを実施した。投与前 IgE 濃度及び体重に応じて Table 2-3~Table 2-5 に示した投与量換算表に従って 2 週間隔あるいは 4 週間隔で皮下投与を行った。

グループ 1 及び 2 では 2 週間隔の投与を 14 週間 (計 8 回投与) あるいは 4 週間隔での投与を 12 週間 (計 4 回投与) 継続した。抗原吸入による気管支誘発 (allergen bronchoprovocation, ABP) 試験はベースライン, 本剤投与 8 週及び 16 週時点で実施した。グループ 3 では 2 週間隔での投与を 6 週間 (計 4 回投与) 継続しながら, 探索的に ABP 試験をベースライン, 1, 2, 4, 8 週時点で実施した。

Table 2-3 グループ 1 の投与量換算表 (2210 試験)

投与前 IgE 濃度 (IU/mL)	4 週間隔投与 あるいは 2 週間隔投与 (網掛け部分) [mg]						
	体重(kg)						
	> 40~50	> 50~60	> 60~70	> 70~80	> 80~90	> 90~125	> 125~150
30~100	150	150	150	150	150	300	300
> 100~200	300	300	300	300	300	225	300
> 200~300	300	300	225	225	225	300	375

Source: 5.3.4.2-2-2210 試験-Table 9-1

Table 2-4 グループ2の投与量換算表 (2210 試験)

投与前 IgE 濃度 (IU/mL)	2 週間隔投与 [mg]						
	体重(kg)						
	> 40~50	> 50~60	> 60~70	> 70~80	> 80~90	> 90~125	> 125~150
> 700~800	-	450	450	525	600	600	600
> 800~900	-	450	525	600	600	600	600
> 900~1000	450	525	600	600	600	600	600
> 1000~1100	450	600	600	600	600	600	600
> 1100~1200	525	600	600	600	600	600	600
> 1200~2000	600	600	600	600	600	600	600

Source: 5.3.4.2-2-2210 試験-Table 9-2

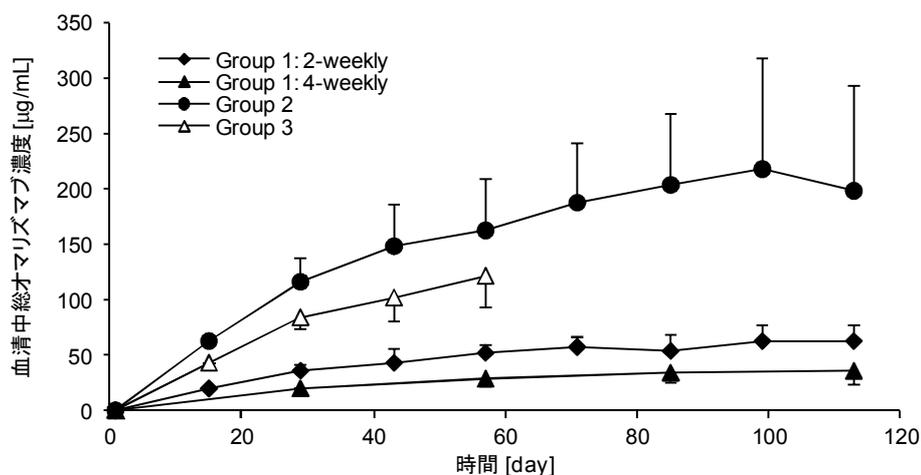
Table 2-5 グループ3の投与量換算表 (2210 試験)

投与前 IgE 濃度 (IU/mL)	2 週間隔投与 [mg]			
	体重(kg)			
	30~60	> 60~70	> 70~90	> 90~150
> 300~400	225	225	300	
> 400~500	300	300	375	
> 500~600	300	375	投与不可	
> 600~700	375			

Source: 5.3.4.2-2-2210 試験-Table 9-3

オマリズマブ濃度

本剤を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 週間あるいは 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 2-4）。グループ 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。グループ 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 2-4 平均血清中オマリズマブ濃度-時間推移 (2210 試験)

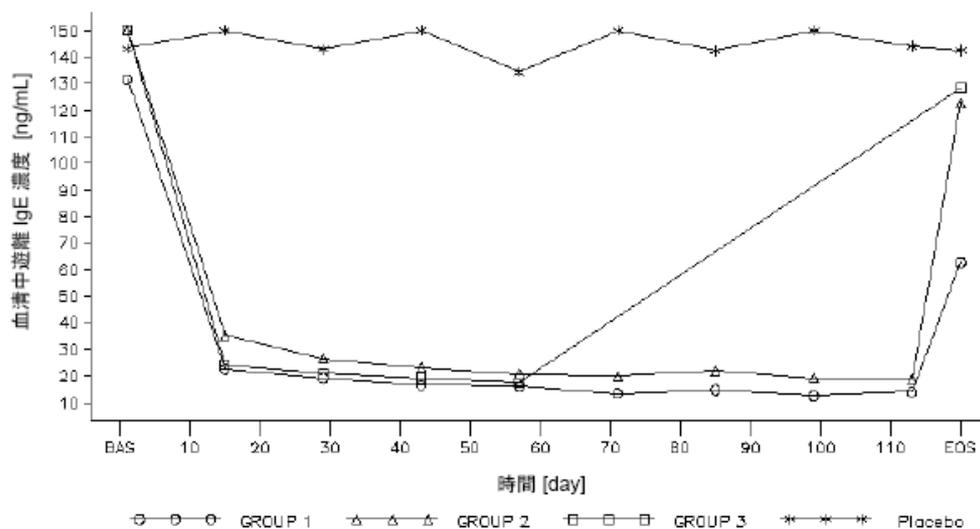
Source: 5.3.4.2-2-2210 試験-Figure 14.2-1.1, -listing 16.2.5-2.1

平均値 ± 標準偏差

遊離 IgE 濃度

遊離 IgE 濃度は投与後速やかに低下し、いずれの本剤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 2-5)。この遊離 IgE 濃度の低下が本剤投与期間中は持続して認められた。いずれのグループでも最終投与から 12 週間後の終了時検査時においてベースライン時の IgE 濃度を下回っていた。プラセボ群ではベースラインから一定の濃度で推移した。

Figure 2-5 平均血清中遊離 IgE 濃度-時間推移 (2210 試験)

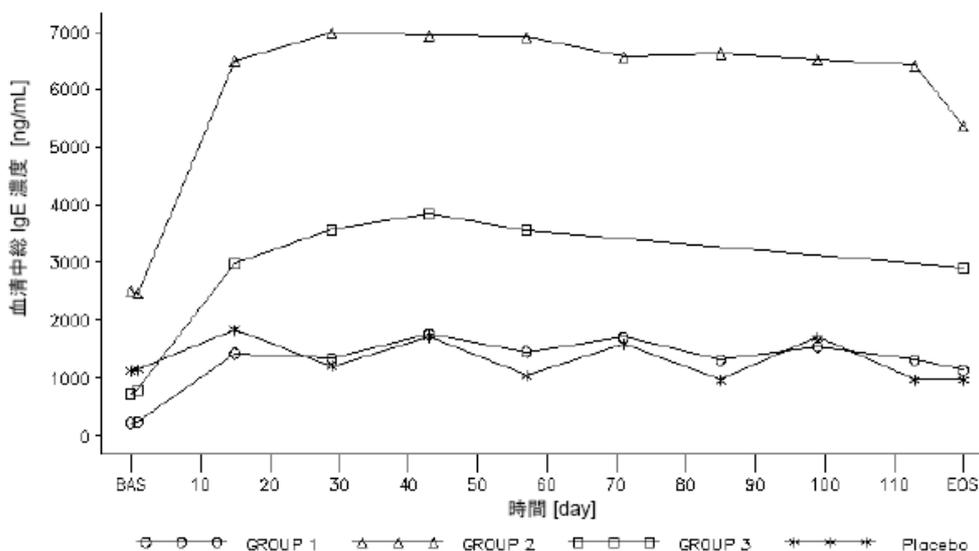


Source: 5.3.4.2-2-2210 試験-Figure 11-2

総 IgE 濃度

総 IgE 濃度は投与後上昇し、グループ 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 2-6)。投与期間中の各時点での総 IgE 濃度は Day 15 から Day 113 まで同様な濃度で推移し、最終投与から 12 週間後の終了時検査時においてもベースライン時の値を上回っていた。プラセボ群ではベースラインでの平均値がグループ 1 やグループ 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 2-6 平均血清中総 IgE 濃度-時間推移 (2210 試験)



Source: 5.3.4.2-2210 試験-Figure 11-2

気管支誘発試験における即時型及び遅発型喘息反応の抑制

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 (ABP) 試験を実施し、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) の本剤投与による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 は本剤投与群で 8 週及び 16 週ともにプラセボ群に比べて抑制された。特にグループ 2 ではその効果はプラセボ群に対して有意であった (Table 2-6)。グループ 1 では 16 週で有意な変化は認められなかったものの、8 週では両グループ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%以上の増加が認められた被験者のみを評価対象とした。(Table 2-7)。グループ 1 及びグループ 2 の本剤投与群でプラセボ群と比較して LAR の抑制傾向がみられた。

Table 2-6 ABP による EAR (%FEV₁) 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% 信頼区間)	p 値 ^{a)}
8 週	プラセボ	12	23.1 (3.57)		
	グループ 1 (IgE 30~300 IU/mL)	13	9.3 (3.97)	-13.8 (-25.0, -2.7)	0.018
	グループ 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)		
	グループ 1 (IgE 30~300 IU/mL)	15	11.8 (3.81)	-8.2 (-17.7, 1.3)	0.087
	グループ 2 (IgE 700~2000 IU/mL)	14	5.1 (2.02)	-14.9 (-21.3, -8.5)	<0.001

Source: 5.3.4.2-2210 試験-Table 11-3

プラセボ群はグループ 1 及び 2 のプラセボに割付けられた患者をプールし要約した。

a) 共分散分析

CTD 2.7.2 臨床薬理試験

Table 2-7 ABP による LAR (%FEV₁) の変化 (2210 試験)

	グループ 1 (IgE 30~300 IU/mL)	グループ 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 ± 標準偏差

ABP 実施時に呼気中一酸化窒素 (fraction of exhaled nitric oxide, FENO) 濃度を測定し、探索的に評価した。ベースライン、本剤投与 8 週及び 16 週での各時点での濃度値 (ppb) の中央値を Table 2-8 に要約した。ベースラインでは、いずれの群においても抗原吸入から 24 時間で FENO 濃度の上昇が認められた。本剤投与 8 週及び 16 週での抗原吸入 24 時間後の FENO 濃度の明らかな上昇は、プラセボ群では認められたもののグループ 1 及びグループ 2 の本剤投与群では認められず、各グループの 1 あるいは 2 名の被験者で FENO 濃度は定量下限 (5 ppb) 未満であった。

Table 2-8 FENO 濃度 (ppb) の変化 (2210 試験)

	抗原吸入 後の時間	グループ 1 (IgE 30-300 IU/mL) N=18	グループ 2 (IgE 700-2000 IU/mL) N=16	グループ 3 (IgE 301-699 IU/mL) N=10	プラセボ N=16
ベースライン	0 時間 ^{a)}	32	36	58	35
	8 時間	32	36	61	29 (n=14)
	24 時間	47	60	86	46 (n=15)
8 週	0 時間 ^{a)}	13 (n=13) ^{b)}	17 (n=14) ^{b)}	13	19 (n=13) ^{b)}
	8 時間	8 (n=12)	13 (n=12)	16	15 (n=11)
	24 時間	12 (n=13)	19 (n=12)	27	27 (n=11)
16 週	0 時間 ^{a)}	14 (n=16) ^{b)}	25 (n=15) ^{b)}		25 (n=15) ^{b)}
	8 時間	14 (n=15)	20 (n=14)	-	27 (n=14)
	24 時間	13 (n=15)	21 (n=14)		41 (n=15)

Source: 5.3.4.2-2-2210 試験-Table 11-7

各時点での FENO 濃度 (ppb) の中央値を示す。

a) 抗原吸入前, b) ベースラインでの抗原吸入から変更があった場合に各時点での被験者数を示す。

3 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1 薬物動態

3.1.1 吸収

小児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) に際して、バイオアベラビリティ (BA) を決定するための試験は実施していない。なお、成人患者における BA は 62~71%であった (1.13-1-CTD2.7.1-3.2.1 項)。

3.1.2 たん白結合

オマリズマブは IgG 抗体であり、本剤の薬物動態にたん白結合は関与しないと考えられる。

3.1.3 代謝

オマリズマブは IgG 抗体であり、チトクローム P450 などによる酸化、還元反応による代謝を受けないと考えられる。

3.1.4 排泄

オマリズマブは IgG 抗体であり、腎でほとんどろ過されず、尿中にほとんど排泄されないと考えられる。また免疫グロブリンの消失に胆汁排泄は関与しておらず、エンドサイトーシスを伴う細胞内の異化作用により消失すると考えられている (1.13-1-CTD2.7.2-3.7 項)。

3.1.5 用量比例性

オマリズマブの曝露量は本剤 75 mg から 375 mg までの皮下投与で用量比例性が認められている[1.13-1-CTD2.7.2-3.3 項]。小児被験者を対象として用量比例性を検討するための追加試験は実施していない。高用量オマリズマブを投与した海外 2208 試験において、オマリズマブの曝露量 (C_{max} 及び AUC_{inf}) は 525 mg では用量比を上回っていたものの、450 mg 及び 600 mg では約 1.3 倍の用量比に依存した増加がみられた (Table 2-2)。

3.1.6 反復投与

オマリズマブの消失半減期は約 3 週間から 4 週間であるため、5 倍の消失半減期を目安とした場合には定常状態に到達するまでの期間は 15 から 20 週間 (105 から 140 日間) であると予測された。高用量オマリズマブを投与した海外 2210 試験においても、グループ 1 (150~375 mg 投与) では Day 99 までに定常状態に到達するとともに、グループ 2 (450~600 mg 投与) においても Day 99 及び Day 113 までに概ね定常状態に到達していると考えられた (Figure 2-4)。

3.2 薬力学

3.2.1 薬力学的指標の評価

本剤の薬効発現は血中の遊離 IgE 濃度の抑制に基づくものであり、用法・用量の設定も臨床効果が得られる目標血清中遊離 IgE 濃度により設定されている。これまでの臨床試験結果の解析から、成人での血清中オマリズマブ濃度及び遊離 IgE 濃度と臨床効果 (症状点数, レスキュー薬の使用回数及びピークフローのベースラインからの変化量) には相関が認められている [Slavin, et al 2009]。

3.2.2 薬物動態と薬力学の関係

3.2.2.1 1回あたりの用量の追加（投与量換算表拡大）

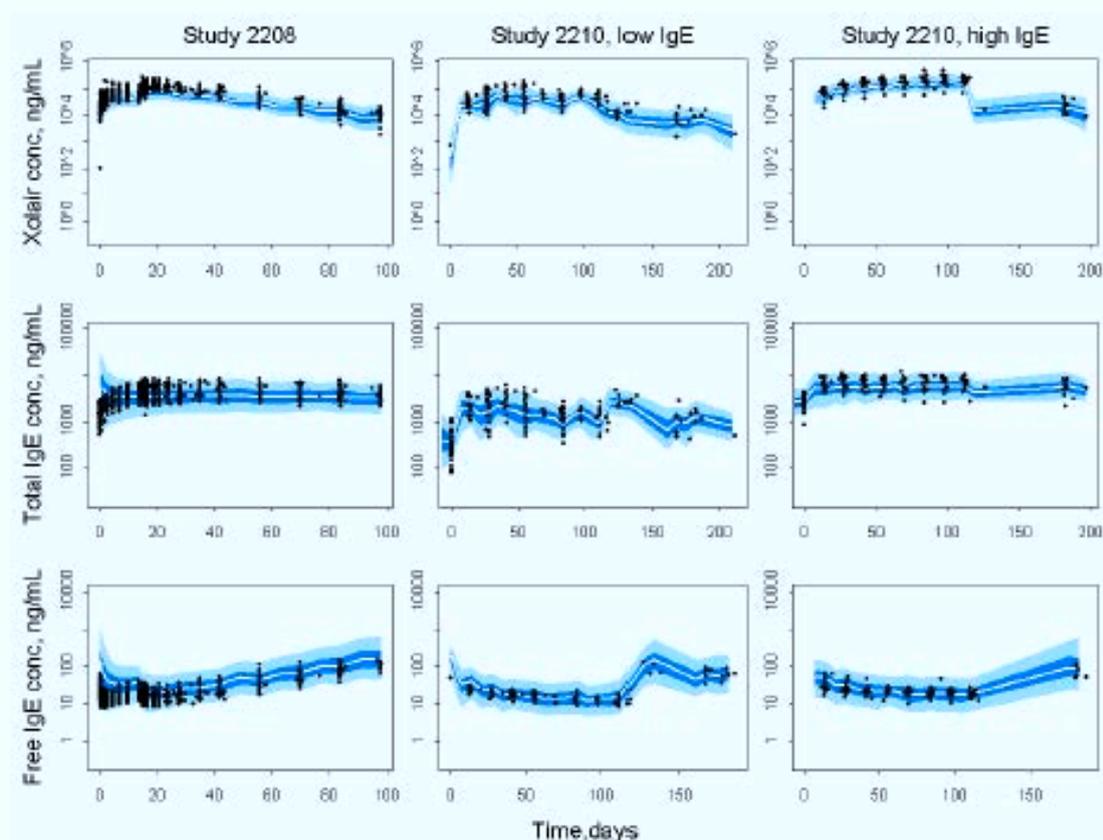
海外 2208 及び 2210 試験での高用量オマリズマブ投与後の曝露量（用量）-反応性について、作用機序に基づいた母集団 PK/PD 解析により評価した（5.3.3.5-2-Xolair DTE M&S Report 20██）。構築したモデルは血清中オマリズマブ、遊離 IgE 及び総 IgE（オマリズマブ-IgE 複合体）の 3 要素から構成され、それぞれの構成要素について 1-コンパートメント、1 次消失モデルを設定した [Hayashi, et al 2007]。そのモデルを用いて本剤の薬物動態及び遊離 IgE 濃度抑制とともに、オマリズマブ-IgE 複合体形成反応及び IgE の生合成及び消失過程についても検討を行った。

公表論文 [Hayashi, et al 2007, Lowe, et al 2009] 及び海外小児適応申請時のモデル（5.3.3.5-1-Xolair Paediatric M&S Report 20██）では、体重及びベースライン IgE のみがモデル内での共変量となり、その他の要因は視覚的評価では影響しないと考えられた。その後、海外第 III 相試験（2306 試験）結果をモデル構築のデータセット（海外 008C, 008E, 009C, 009E, 010C, 010E, 011C, 2204, IA05 試験、各試験の概要は3.3.4 項に示す）に追加し、体重及びベースライン IgE 濃度以外の各要因に関してより詳細な解析を探索的に実施した。特に共変量の候補として、1) 年齢（12 歳未満）、2) BMI、3) 人種（白人、黒人、東洋人種及びその他）及び 4) 性別について、 CL_x （遊離オマリズマブのクリアランス）、 V_x （遊離オマリズマブ及び遊離 IgE の分布容積）、 K_D （オマリズマブと IgE の平衡定数）及び R_E （IgE 生成速度）への影響を検討した。

検討を行った中で比較的影響の大きかった因子は K_D に対する年齢（12 歳未満）であり、成人及び青年の集団に比べて推定値の比は 1.21（95%信頼区間：1.16~1.26）であった。 K_D に対する人種の影響も大きく、白人に対する東洋人の比は 0.799（0.610~0.988）であった。また、人種の CL_x への影響は、白人に対して黒人で 1.06（1.01~1.11）、その他の人種で 1.11（1.06~1.16）であった [5.3.3.5-2-Xolair DTE M&S Report 20██-Table 7-7]（SCM: R13.Final.p0.fo.lst）。しかしながら、これらの因子は有意ではあったが本剤のクリアランスや遊離 IgE 濃度抑制に対して臨床に影響を与えるものではないと考えられた。したがって、2306 試験のデータセット追加後のモデル解析結果からも、既存の体重及び投与前 IgE 濃度に基づく投与量換算表に従った用法・用量で、臨床効果を得るための十分な遊離 IgE 濃度抑制が達成できると判断した。

上記のモデルを用いて、高用量オマリズマブを投与した海外 2208 及び 2210 試験結果について適合性の確認を行った（Figure 3-1）。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 20██-Table 7-5, SCM: R13.Final.est.p0.2208.2210.fo.lst）。

Figure 3-1 海外 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 D TE M&S Report 2016 Figure 8-10

2208 試験及び 2210 試験（投与前 IgE 濃度で low IgE (≤ 300 IU/mL), high IgE (> 700 IU/mL) に分類) での血清中オマリズマブ濃度（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。

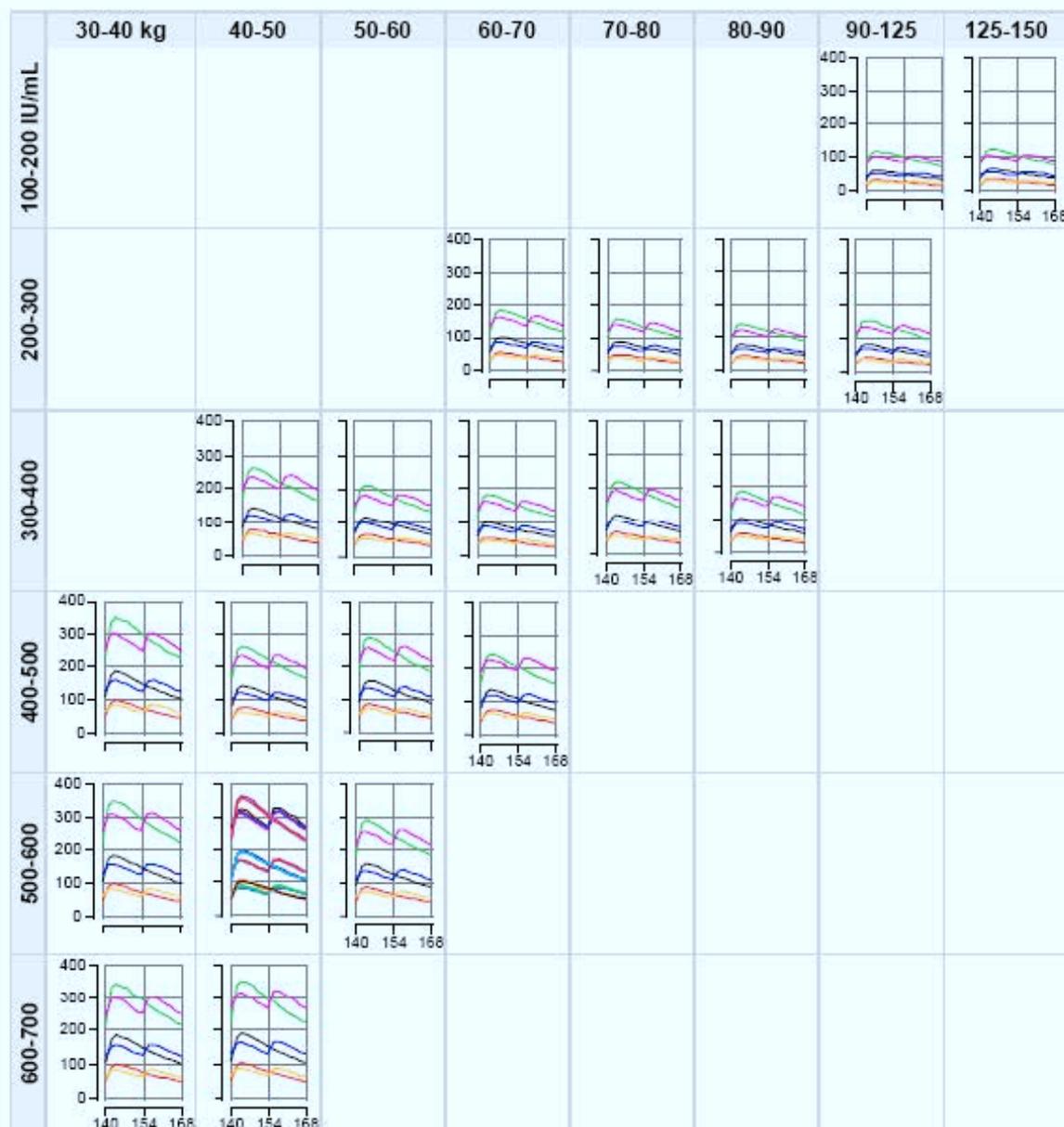
3.2.2.2 投与間隔の変更（投与量換算表の変更）

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 1 回あたり 375 mg までの既存の用法・用量での投与と同様な忍容性が海外で認められている。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 1-2）。該当する各投与量での定常状態（投与後 140～168 日）における 4 週間隔投与時のオマリズマブ濃度推移のシミュレーション結果を Figure 3-2 に示す。

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、投与前 IgE 濃度が 500～600 IU/mL で 300 mg を 2 週間隔投与で最も高値を示し、定常状態における C_{max} の 95%信頼区間の上限値は 300～320 $\mu\text{g/mL}$ （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。同一のセルにおいて 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、2 週間隔での 300 mg 投与時に比べて約 15% の上昇であった。

Figure 3-2 2 週間隔及び 4 週間隔投与時の定常状態における血清中オマリズマブ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 2016 Figure 3-9

縦軸は投与前 IgE 濃度、横軸は体重の範囲を示す。各セル内の 2 週間隔 (225 mg 又は 300 mg) 及び 4 週間隔 (450 mg 又は 600 mg) 投与時の定常状態におけるオマリズマブ濃度推移 ($\mu\text{g/mL}$) のシミュレーション結果 (各群 1000 名) の 95% 信頼区間上限、幾何平均、95% 信頼区間下限をそれぞれ示す。体重 40~50 kg、投与前 IgE 濃度 500~600 IU/mL のセルでは計 5 回のシミュレーション結果を示す。

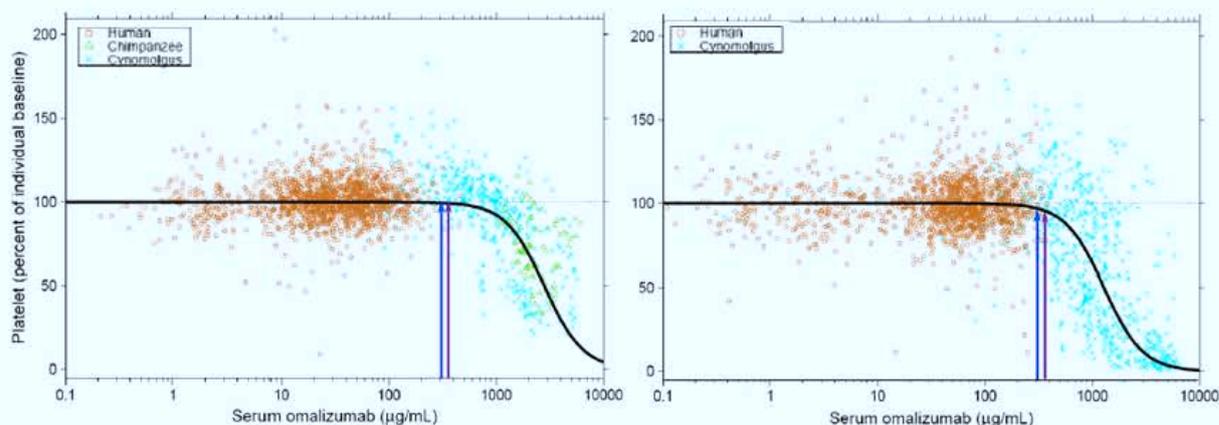
CTD 2.7.2 臨床薬理試験

本剤の投与量換算表の一部の範囲で、2週間隔から4週間隔への変更に伴い1回あたりの投与量が増加し、定常状態のCmaxが15%程度上昇することが予測される。非臨床試験においてカニクイザル及びチンパンジーで高い血清中オマリズマブ濃度が観察された個体で、持続的かつ可逆的な血小板数の減少が認められている（1.13-1-CTD2.4-5.7.2.3項、1.13-1-CTD2.6.6-8.2.1.1項）ことから、血清中オマリズマブ濃度と血小板数の変化について検討した（Figure 3-3）。なお、外国人患者（成人及び小児）計1441例のデータ内で、600 mg投与のデータは25例のみである。非臨床試験結果から推測された血小板減少のIC50: 2810 ± 312 µg/mL（成熟動物：Figure 3-3左図）及び: 1290 ± 111 µg/mL（幼若動物：Figure 3-3右図）は矢印で示したヒトCmaxの推定値上限（320 ng/mL及び370 ng/mL：体重40～50 kg、投与前IgE濃度500～600 IU/mLにおける2週間隔又は4週間隔投与でのCmaxの95%信頼区間の上限値）を大きく上回った。

カニクイザルでの検討において、成熟動物では血小板数が50000/µLを下回る個体はなく、血小板数が投与前値の50%を下回った時点の血清中オマリズマブ濃度の最低値は836 µg/mLであった。なお、成熟動物より顕著に血小板数の減少がみられた幼若動物では、血小板数が50000/µLを下回った時点の血清中オマリズマブ濃度の最低値は1340 µg/mL、血小板数が投与前値の50%を下回った時点の血清中オマリズマブ濃度の最低値は396 µg/mLであった。

血清中オマリズマブ濃度がヒトで400（～396）µg/mLを超える確率は上記のCmaxの推定値上限を示す用法・用量においても1%程度であった。また、国内及び海外の臨床試験成績から、赤血球数、白血球数、ヘモグロビン値とともに本剤投与に関連した血小板数の臨床的に意味のある変動は認められていない。以上の結果から、本剤600 mgまでの投与により非臨床毒性試験で毒性所見が認められた血清中濃度にヒトで到達する可能性は低く、血小板数減少のリスクを増大させる可能性は低いと考えられた。

Figure 3-3 血清中オマリズマブ濃度と血小板数の関係



Source: 5.3.3.5-3-Xolair DTR M&S report 2014-01-28, Figure 3-11, -Figure 3-12

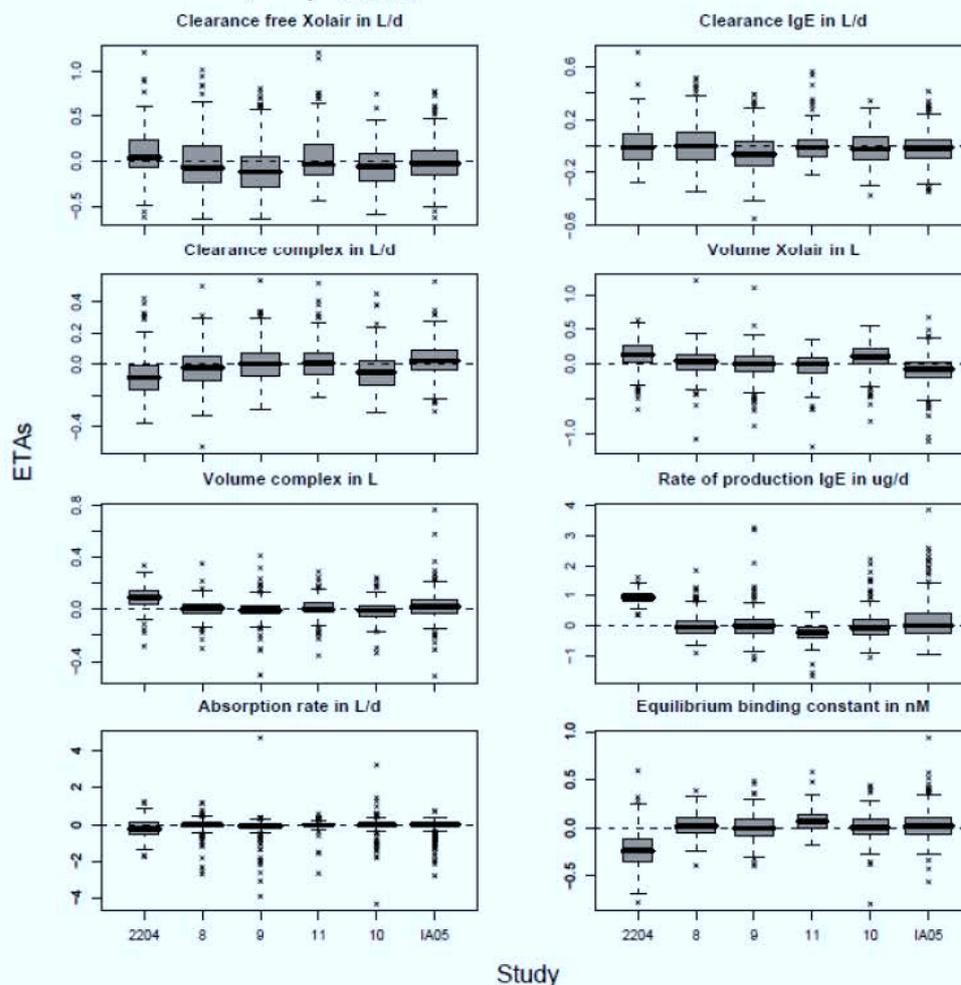
血小板数はベースライン時からの割合 (%) で示す。○：外国人成人及び青年 (≥12歳), △：チンパンジー, ×：カニクイザル (左図), ○：外国人小児 (<12歳), ×：幼若カニクイザル (右図)。実線は非臨床データのEmaxモデルによる外挿結果を示す。矢印はそれぞれ2週間隔及び4週間隔投与のヒトCmaxの推定値(95%信頼区間の上限値)を示す。

3.3 部分集団における薬物動態及び薬力学の比較

3.3.1 患者と健康被験者

外国人小児患者試験（010C/E 及び IA05 試験）、外国人成人患者試験（008C/E, 009C/E, 011C 試験）及びアトピー素因を有する健康な成人被験者での試験（2204 試験）について母集団解析から得られた各 PK 及び PD パラメータの個体間変動（ η , ETA）の分散を試験間で比較した（Figure 3-4）。2204 試験でのアトピー素因を有する健康な成人被験者では、アレルギー性喘息患者集団に比べてオマリズマブ-IgE 複合体の平衡定数が低い傾向が認められるとともに、複合体の分布容積及び IgE 生成速度が高値を示す傾向がみられた。原因として高親和性 IgE 受容体（FcεRI）の発現量の違いによる影響が示唆されたものの、オマリズマブ及び遊離 IgE のクリアランスについては 2204 試験対象被験者と他のアレルギー性喘息患者間では大きな違いは認められなかった。

Figure 3-4 外国人成人及び小児対象試験における PK/PD パラメータの個体間変動 (ETA) の分散



Source: 5.3.3.5-1-Xolair Pediatric M&S Report 2014-2015 Figure 10-11

3.3.2 性別

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

3.3.3 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。

3.3.4 小児

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 B1301 試験及び日本人成人患者対象試験（1304 及び 1307 試験）の PK 及び PD の結果について、外国人小児及び成人を対象とした試験結果に基づく母集団 PK/PD モデルを用いて、日本人小児データの適合性を検討した。2.3.2 項及び2.3.3 項に示した海外 2208 及び 2210 試験とともにモデル構築に用いた海外臨床試験並びに日本人成人患者対象試験の概要を以下に示す。

成人及び青年患者対象試験

- 海外 2204 試験はベースライン IgE 濃度が 30~300 IU/mL の範囲にあるアトピー素因を有する健康な成人被験者を対象として、市販されている凍結乾燥製剤と液剤（150 mg あるいは 300 mg）を単回皮下投与後の薬物動態を比較検討した。
- 海外 008 試験及び 009 試験は 28 週間の二重盲検期間（008C 及び 009C）及び 24 週間の二重盲検下での継続期間（008E 及び 009E）を有する試験であり、吸入ステロイド剤による治療を行っている中等症から重症の成人アレルギー性喘息患者を対象とした。
- 海外 011C 試験は 32 週間の二重盲検でのステロイドの減量による影響を探索的に検討する試験であり、吸入ステロイド剤及び経ロステロイド剤を併用している成人及び青年の重症アレルギー性喘息患者を対象とした。
- 海外 2306 試験は 28 週間の二重盲検による試験であり、成人及び青年の重症アレルギー性喘息患者を対象とした。
- 国内 1304 試験及び 1307 試験はそれぞれ 16 週間の二重盲検による試験及び 48 週間のオープンラベルによる試験であり、中等症から重症の日本人成人アレルギー性喘息患者を対象とした。

小児患者対象試験

- 海外 010 試験は 28 週間の二重盲検期（010C）及び 24 週間のオープンラベルによる継続期間（010E）を有する試験であり、吸入ステロイドによる治療を行っている 6 歳以上 12 歳以下の中等症から重症の小児アレルギー性喘息患者を対象とした。
- 海外 IA05 試験は 52 週間の二重盲検試験であり、中等症から重症のコントロール不十分な 6 歳以上 11 歳以下の小児アレルギー性喘息患者を対象とした。

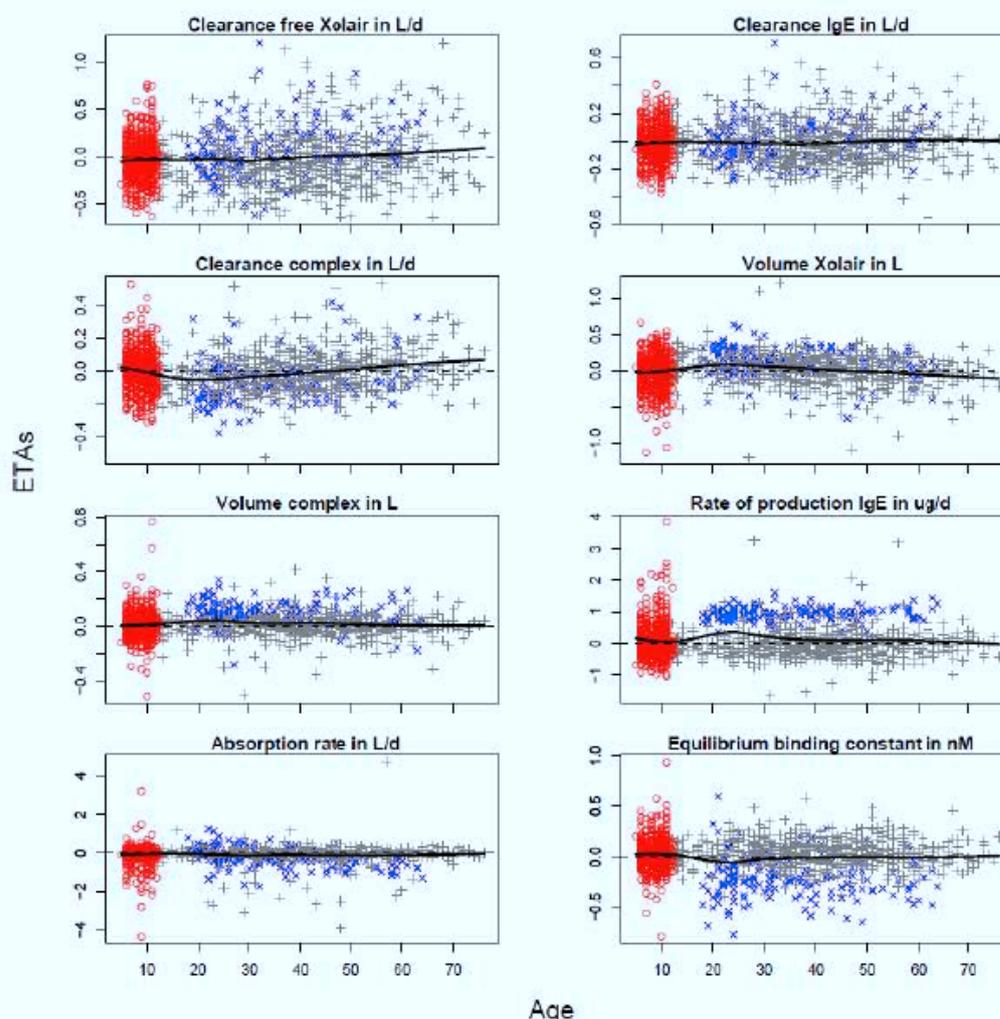
これらの臨床試験では、患者の体重及びベースライン IgE 濃度から投与量換算表を用いて用法・用量を設定し、2 週間あるいは 4 週間隔でオマリズマブを皮下投与した。推奨用量として

CTD 2.7.2 臨床薬理試験

0.008 mg/kg/[IU/mL]を 2 週間ごとに、あるいは 0.016 mg/kg/[IU/mL]を 4 週間ごとに投与できるように設定した。

海外小児適応（6 歳以上 11 歳以下）申請時に外国人小児対象試験（010C、010E 及び IA05 試験）及び外国人成人試験（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（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 3-5）。

Figure 3-5 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 2017 Figure 10-14

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

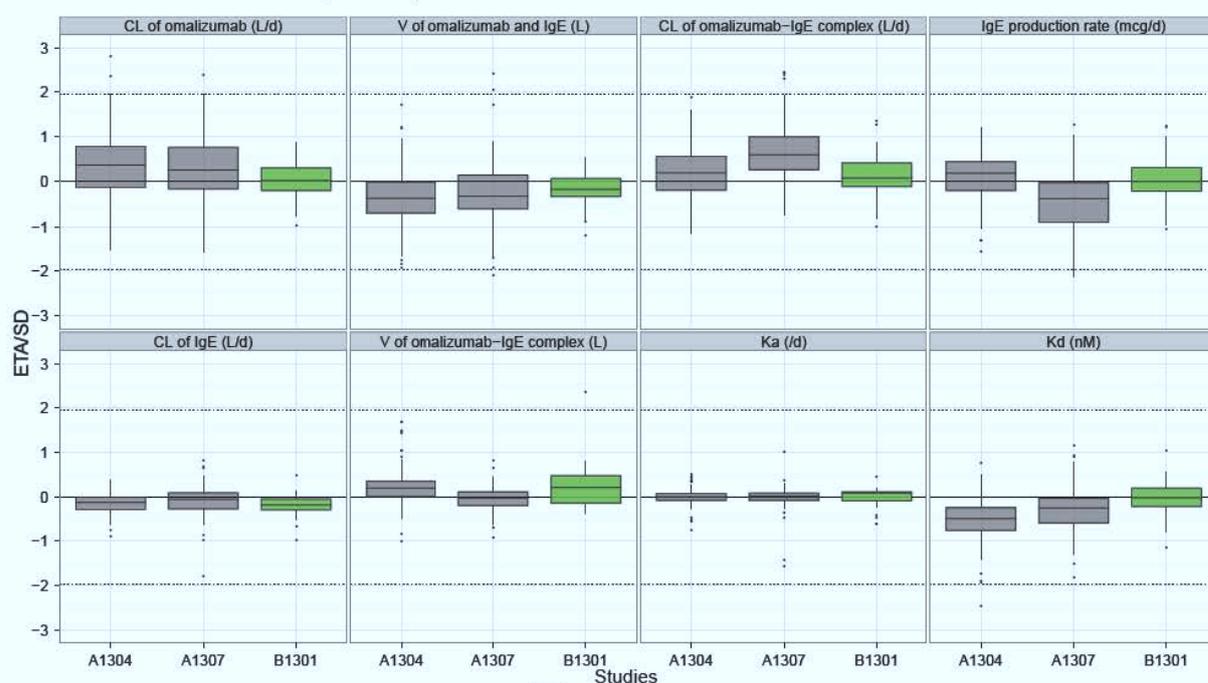
さらに、海外小児データとともに上記の高用量オマリズマブ投与を行った 2208 試験及び 2210 試験のデータセットを組み入れた最終の母集団 PK/PD モデルを用いて、日本人小児（B1301 試験）及び日本人成人患者試験（1304 及び 1307 試験）での PK/PD パラメータを算出し、外国人集団から得られた母集団平均からの分散を比較した（Figure 3-6）。オマリズマブ及び IgE 複合体のクリ

CTD 2.7.2 臨床薬理試験

アランスが日本人成人対象の両試験でわずかに高い傾向が認められるとともに 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、概ねその分散は標準偏差の 2 倍の範囲 (95%信頼区間) 内に含まれていた。

結果として日本人小児患者における薬物動態及び遊離 IgE 濃度の抑制効果は、日本人成人及び外国人集団 (成人及び小児) と同様であることが示された。また、本剤の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 3-6 国内成人及び小児患者対象試験における 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: 平衡定数

3.3.5 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。

3.3.6 肝機能障害

本剤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、肝機能の低下が本剤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。

3.3.7 民族的要因

母集団 PK/PD 解析の結果，体重及びベースライン IgE 濃度以外には本剤の薬物動態及び遊離 IgE 濃度抑制効果に対して民族的要因は影響しないと考えられる。

3.4 日本人と外国人の比較

日本人及び外国人集団の母集団 PK/PD 解析の結果は3.3.4項に示す。

3.5 医薬品の相互作用

3.5.1 *In vitro* 試験

本剤の薬物動態に，薬物間相互作用の要因となる代謝酵素（チトクローム P450 など），トランスporter及びたん白結合は関与していないと考えられることから，*in vitro* の薬物間相互作用試験は実施していない。

3.5.2 *In vivo* 試験

国内及び海外の臨床試験において，本剤は吸入又は経口ステロイド薬，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ヒスタミン薬と併用投与したが，薬物間相互作用はみられず，本剤の安全性に対する影響は認められなかった（1.13-1-CTD2.7.2-3.9.2 項）。

4 特別な試験

該当しない。

ゾレア皮下注用 75 mg
ゾレア皮下注用 150 mg

2.7.3 臨床的有効性 (気管支喘息)

目 次

目 次	2
表 一 覧	3
図 一 覧	6
略号一覧	8
用語の定義一覧	9
1 背景及び概観	10
1.1 有効性評価の計画	10
1.1.1 有効性評価対象となった臨床試験の概略	10
1.2 有効性の評価項目及び評価方法	13
1.2.1 有効性の評価項目及び評価方法	15
1.2.2 解析対象集団	20
1.2.3 統計解析方法	20
1.2.4 部分集団の検討	23
2 個々の試験結果の要約	23
3 試験対象集団	23
3.1 試験対象集団	23
3.1.1 選択・除外基準の比較	23
3.1.2 被験者の内訳	25
3.1.3 人口統計学的特性及びその他の特性	27
3.1.4 ベースラインにおける喘息長期管理薬の使用状況	30
3.1.5 喘息増悪回数及び喘息コントロール状況	32
3.1.6 治験薬の用法・用量	34
3.1.7 治験薬の投与期間	35
3.2 全有効性試験の結果の比較検討	38
3.2.1 喘息増悪	38
3.2.2 喘息増悪に関連する事象	53
3.2.3 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）	58
3.2.4 レスキュー薬の使用回数	63
3.2.5 QOL	66
3.2.6 有効性の総合評価（GETE）	68
3.2.7 呼吸機能	71
3.2.8 長期管理薬の減量	78
3.3 部分集団における結果の比較	80
3.3.1 喘息増悪についての検討	80
4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析	90

CTD 2.7.3 臨床的有効性

4.1	用法・用量の検討	91
4.1.1	小児臨床試験での用法用量	91
4.1.2	1回あたりの用量 (450 mg, 525 mg, 600 mg) の追加	96
4.2	用法・用量に関するまとめ	99
5	効果の持続, 耐薬性	99
5.1	効果の持続	99
5.2	有効性に関する反跳現象	100

表 一 覧

Table 1-1	有効性評価に用いた臨床試験の一覧	11
Table 1-2	本文書で有効性を評価した臨床試験の概要	11
Table 1-3	小児臨床試験で用いた投与量換算表 [1回投与量 (mg)]	12
Table 1-4	有効性の評価項目一覧	14
Table 1-5	患者日誌で記録した喘息症状, 日常生活及び夜間睡眠の障害に対するスコア (B1301 試験)	16
Table 1-6	患者日誌で記録した Clinical symptom score (IA05 試験)	17
Table 3-1	被験者の内訳 (B1301 試験)	25
Table 3-2	被験者の内訳 (IA05 試験)	26
Table 3-3	被験者の内訳 (IA05 試験, JAT 集団)	26
Table 3-4	人口統計学的特性及び他の基準値の特性 (B1301 試験, FAS)	27
Table 3-5	人口統計学的特性及びその他の基準値の特性 (IA05 試験, JAT 集団)	28
Table 3-6	人口統計学的特性及びその他の基準値の特性 (IA05 試験, mITT 集団)	29
Table 3-7	ベースライン時の喘息長期管理薬の使用状況 (B1301 試験, FAS)	30
Table 3-8	ベースラインの喘息長期管理薬の使用状況 (IA05 試験, JAT 集団)	31
Table 3-9	ベースラインの喘息長期管理薬の使用状況 (IA05 試験, mITT 集団)	32
Table 3-10	観察期開始前 12 ヶ月間の喘息増悪回数及び観察期間中の喘息コントロール状況 (B1301 試験, FAS)	32
Table 3-11	組入れ前 12 ヶ月間の喘息増悪回数 (IA05 試験, JAT 集団)	33
Table 3-12	組入れ前 12 ヶ月間の喘息増悪回数 (IA05 試験, mITT 集団)	34
Table 3-13	治験薬の用法・用量別の被験者の割合 (B1301 試験, FAS)	34
Table 3-14	治験薬の用法・用量別の被験者の割合 (IA05 試験, JAT 集団)	35
Table 3-15	治験薬の用法・用量別の被験者の割合 (IA05 試験, mITT 集団)	35
Table 3-16	治験薬の投与期間 (B1301 試験, FAS)	36
Table 3-17	治験薬の投与期間 (IA05 試験, JAT 集団)	36
Table 3-18	治験薬の投与期間 (IA05 試験, mITT 集団)	37

CTD 2.7.3 臨床的有効性

Table 3-19	治験薬投与期（24 週間）の喘息増悪発現頻度（B1301 試験, FAS）.....	38
Table 3-20	ステロイド固定期（治験薬投与後 24 週間）の喘息増悪発現頻度の群間比較（IA05 試験, JAT 集団）	39
Table 3-21	ステロイド固定期（治験薬投与後 24 週間）の喘息増悪発現回数が 0 回又は 1 回以上の群間比較（IA05 試験, JAT 集団）	40
Table 3-22	ステロイド固定期（治験薬投与後 24 週間）の喘息増悪発現頻度の群間比較（IA05 試験, mITT 集団）	41
Table 3-23	ステロイド固定期（治験薬投与後 24 週間）の喘息増悪回数が 0 回又は 1 回以上の群間比較（IA05 試験, mITT 集団）	42
Table 3-24	ステロイド調整期（28 週間）の喘息増悪発現頻度の群間比較（IA05 試験, JAT 集団）	43
Table 3-25	ステロイド調整期（28 週間）の喘息増悪発現頻度の群間比較（IA05 試験, mITT 集団）	44
Table 3-26	治験薬投与期（52 週間）の喘息増悪発現頻度の群間比較（IA05 試験, JAT 集団）	45
Table 3-27	治験薬投与期（治験薬投与後 52 週間）の喘息増悪発現回数が 0 回又は 1 回以上の群間比較（IA05 試験, JAT 集団）	46
Table 3-28	治験薬投与期（52 週間）の喘息増悪発現頻度の群間比較（IA05 試験, mITT 集団）	47
Table 3-29	治験薬投与期（52 週間）の喘息増悪発現回数が 0 回又は 1 回以上の群間比較（IA05 試験, mITT 集団）	47
Table 3-30	ステロイド固定期（24 週間）及び治験薬投与期（52 週間）の喘息増悪発現頻度のベースラインとの比較（IA05 試験, JAT 集団）	49
Table 3-31	ステロイド固定期（24 週間）及び治験薬投与期（52 週間）の喘息増悪発現頻度のベースラインとの比較（IA05 試験, mITT 集団）	49
Table 3-32	治験薬投与後 52 週間における喘息増悪が発現するまでの期間（IA05 試験, JAT 集団）	50
Table 3-33	治験薬投与後 52 週間における喘息増悪が発現するまでの期間（IA05 試験, mITT 集団）	52
Table 3-34	治験薬投与期（24 週間）の喘息増悪に関連する事象（B1301 試験, FAS）	53
Table 3-35	ステロイド固定期（24 週間）及び治験薬投与期（52 週間）の喘息増悪に関連する事象に対する群間比較（IA05 試験, JAT 集団）	55
Table 3-36	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）	58
Table 3-37	治験薬投与後 24 週及び投与後 52 週時の Nocturnal asthma symptom score のベースラインからの平均変化量の群間比較（IA05 試験, JAT 集団）	59
Table 3-38	治験薬投与後 24 週及び投与後 52 週時の Total asthma symptom score のベースラインからの平均変化量の群間比較（IA05 試験, JAT 集団）	60

CTD 2.7.3 臨床的有効性

Table 3-39	治験薬投与後 24 週及び投与後 52 週時 Nocturnal asthma symptom score におけるベースラインからの平均変化量の群間比較 (IA05 試験, mITT 集団)	61
Table 3-40	治験薬投与後 24 週及び投与後 52 週時の Total asthma symptom score のベースラインからの平均変化量の群間比較 (IA05 試験, mITT 集団)	62
Table 3-41	治験薬投与後 24 週時のレスキュー薬 (SABA) の使用回数 (B1301 試験, FAS)	63
Table 3-42	治験薬投与後 24 週時及び 52 週時のレスキュー薬吸入回数のベースラインからの平均変化量の群間比較 (IA05 試験, JAT 集団)	64
Table 3-43	治験薬投与後 24 週時及び 52 週時のレスキュー薬吸入回数のベースラインからの平均変化量の群間比較 (IA05 試験, mITT 集団)	65
Table 3-44	治験薬投与後 24 週時の QOL スコア (B1301 試験, FAS)	66
Table 3-45	治験薬投与後 24 週時及び 52 週時の PAQLQ スコアのベースラインからの平均変化量の群間比較 (IA05 試験, JAT 集団)	67
Table 3-46	治験薬投与後 24 週時及び 52 週時の PAQLQ スコアのベースラインからの平均変化量の群間比較 (IA05 試験, mITT 集団)	68
Table 3-47	投与後 24 週時の医師及び被験者による GETE (B1301 試験, FAS)	69
Table 3-48	治験薬投与後 52 週時の医師による GETE の群間比較 (IA05 試験, JAT 集団)	69
Table 3-49	治験薬投与後 52 週時の被験者による GETE の群間比較 (IA05 試験, JAT 集団)	70
Table 3-50	治験薬投与後 52 週時の医師による GETE の群間比較 (IA05 試験, mITT 集団)	70
Table 3-51	治験薬投与後 52 週時の被験者による GETE の群間比較 (IA05 試験, mITT 集団)	71
Table 3-52	治験薬投与後 24 週時の朝・夜の PEF 及び%PEF (B1301 試験, FAS) ...	72
Table 3-53	治験薬投与後 24 週時の FEV ₁ 及び%FEV ₁ (肺機能検査) (B1301 試験, FAS)	73
Table 3-54	治験薬投与後 24 週時及び 52 週時の朝及び夜の PEF のベースラインからの平均変化量の群間比較 (IA05 試験, JAT 集団)	74
Table 3-55	治験薬投与後 24 週時及び 52 週時の肺機能検査のベースラインからの平均変化量の群間比較 (IA05 試験, JAT 集団)	75
Table 3-56	治験薬投与後 24 週時及び 52 週時の朝及び夜の PEF のベースラインからの平均変化量の群間比較 (IA05 試験, mITT 集団)	76
Table 3-57	治験薬投与後 24 週時及び 52 週時の肺機能検査の平均変化量 (IA05 試験, mITT 集団)	77
Table 3-58	調整期中に減量した長期管理薬の種類及びその被験者の割合 (B1301 試験, FAS)	78
Table 3-59	治験薬投与後 52 週時の ICS 使用量 (FP 相当量) のベースラインからの変化率 (%) の群間比較 (IA05 試験, JAT 集団)	79

CTD 2.7.3 臨床的有効性

Table 3-60	治験薬投与後 52 週時の ICS 使用量 (FP 相当量) のベースラインからの変化率 (%) の群間比較 (IA05 試験, mITT 集団)	79
Table 3-61	投与後 52 週時における ICS 使用量のベースラインに対する減量率ごとの被験者の割合 (IA05 試験, mITT 集団)	80
Table 3-62	%FEV ₁ (60%未満, 60%以上 80%未満, 80%以上) 別にみた喘息増悪発現頻度 (IA05 試験, JAT 集団)	81
Table 3-63	%FEV ₁ (80%未満, 80%以上) 別にみた喘息増悪発現頻度 (IA05 試験, JAT 集団)	82
Table 3-64	%FEV ₁ (60%未満, 60%以上 80%未満, 80%以上) 別にみた喘息増悪発現頻度 (IA05 試験, mITT 集団)	83
Table 3-65	投与間隔 (2 週間隔, 4 週間隔) 別にみた喘息増悪発現頻度 (B1301 試験, FAS)	84
Table 3-66	投与間隔 (2 週間隔, 4 週間隔) 別にみた喘息増悪発現頻度 (IA05 試験, JAT 集団)	84
Table 3-67	投与間隔 (2 週間隔, 4 週間隔) 別にみた喘息増悪発現頻度 (IA05 試験, mITT 集団)	85
Table 3-68	血清中 IgE 濃度別にみた喘息増悪発現頻度 (B1301 試験, FAS).....	86
Table 3-69	血清中 IgE 濃度別にみた喘息増悪発現頻度 (IA05 試験, mITT 集団)	87
Table 3-70	高用量 ICS 群の喘息増悪発現頻度 (B1301 試験, FAS)	88
Table 3-71	高用量 ICS 群の喘息増悪発現頻度 (IA05 試験, mITT 集団)	89
Table 4-1	既承認の投与量換算表 [1 回投与量 (mg)]	91
Table 4-2	小児臨床試験 (B1301 及び IA05 試験) で用いた投与量換算表 [1 回投与量 (mg)]	92
Table 4-3	治験薬投与後 24 週時の血清中遊離 IgE 濃度 (B1301 試験, IA05 試験-JAT 集団, mITT 集団)	93
Table 4-4	治験薬投与期 (24 週間) の喘息増悪発現頻度 (B1301 試験, FAS).....	93
Table 4-5	ステロイド固定期 (24 週間) の喘息増悪発現頻度 (IA05 試験, JAT 集団)	94
Table 4-6	ステロイド固定期 (24 週間) の喘息増悪発現頻度 (IA05 試験, mITT 集団)	94
Table 4-7	投与量 (450, 525, 600 mg) を追加し拡大した投与量換算表 [1 回投与量 (mg)]	97
Table 4-8	投与量 (450, 525, 600 mg) を追加し投与間隔を変更した投与量換算表 [1 回投与量 (mg)]	98

図 一 覧

Figure 3-1	Kaplan Meier 法により推定した喘息増悪発現までの期間 (IA05 試験, JAT 集団)	51
------------	--	----

CTD 2.7.3 臨床的有効性

Figure 3-2	Kaplan Meier 法により推定した喘息増悪発現までの期間 (IA05 試験, mITT 集団)	52
------------	---	----

CTD 2.7.3 臨床的有効性

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)
ANCOVA	analysis of covariance	共分散分析
CAP-RAST	capsulated hydrophilic carrier polymer – radioallergosorbent test/	—
CI	confidence interval	信頼区間
C _{max}	maximal serum concentration	最高血清中濃度
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel	コクラン・マンテル・ヘンツェル
EAR	early phase allergic response	即時型喘息反応
ER	emergency room	救急外来
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FEF _{25-75%}	forced expiratory volume during the middle half of the FVC	最大呼気中間流量
FEIA	fluorescence enzyme immunoassay	—
FEV ₁	forced expiratory volume in 1 second	1 秒量
%FEV ₁	forced expiratory volume in 1 second (% 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
FVC	forced vital capacity	努力性肺活量
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	—
ICS	inhaled corticosteroid	吸入ステロイド
IgE	immunoglobulin E	免疫グロブリン E
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
LABA	long acting β_2 agonist	長時間作用性 β_2 刺激薬
LAR	late phase allergic response	遅発型喘息反応
LOCF	last observation carried forward	—
LTRA	leukotriene receptor antagonist	ロイコトリエン受容体拮抗薬
LSM	least squares mean	最小二乗平均
MAST	multiple antigen simultaneous test	—
mITT	modified intention-to-treat	—
NHLBI	National Heart, Lung and Blood Institute	米国心臓, 肺, 血液研究所
OCS	oral corticosteroid	経口ステロイド
QOL	quality of life	—
p	probability (value)	p (値)
PAQLQ	pediatric asthma quality of life questionnaire	—
PD	pharmacodynamics	薬力学
PEF	peak expiratory flow	ピークフロー

CTD 2.7.3 臨床的有効性

略号	省略していない表現 (英)	省略していない表現 (日)
%PEF	peak expiratory flow (% predicted value)	ピークフローの予測正常値に対する割合
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PK-set	pharmacokinetic set	薬物動態解析対象集団
QOL	quality of life	生活の質
RAST	radioallergosorbent test	—
SABA	short acting β_2 agonist	短時間作用性 β_2 刺激薬
SD	standard deviation	標準偏差
\dot{V}_{50}	maximal expiratory flow rate at 50% of vital capacity	50%肺活量位における最大呼気速度
\dot{V}_{25}	maximal expiratory flow rate at 25% of vital capacity	25%肺活量位における最大呼気速度

用語の定義一覧

本書で有効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	<p>Japan target population</p> <p>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）：</p> <p>吸入ステロイド（200 $\mu\text{g}/\text{day}$ 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，経ロ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</p>

1 背景及び概観

1.1 有効性評価の計画

1.1.1 有効性評価対象となった臨床試験の概略

オマリズマブ（遺伝子組換え）（以下、オマリズマブ）は、「気管支喘息（既存治療によっても喘息症状をコントロールできない難治の患者に限る）」の効能・効果，成人に対して1回75～375 mgを2又は4週間ごとに皮下注射する用法・用量で，150 mg製剤は2009年1月に，75 mg製剤は2012年9月に製造販売承認を取得した。今回，小児適応の追加，及び投与量換算表の変更（1回あたりの用量の追加及び投与間隔の変更）を行うことを目的として，承認事項の一部変更承認申請を行うこととした。

小児に対する有効性は，小児気管支喘息患者に対してオマリズマブ75～375 mg（1回あたりの用量，以下同様）で実施した国内第III相非対照試験（B1301試験）及び外国第III相プラセボ対照比較試験（IA05試験）の成績に基づいて評価した（Table 1-1）。B1301試験及びIA05試験は，既存治療によっても喘息コントロール不十分なアレルギー性喘息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したのに対し，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吸入ステロイド（Inhaled corticosteroid, ICS）の減量を評価した。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，及び有効性評価の目的が異なることから，本文書では国内における効能・効果を支持する成績を提示するため，B1301試験及びIA05試験の有効性成績を要約した。010C試験については本文書では成績を提示せず参考資料とし，「2.7.6 個々の試験のまとめ」に提示した。

B1301試験は，小児での対象集団を成人での適用患者集団「高用量の吸入ステロイド薬及び複数の喘息治療薬を併用しても症状が安定しない集団」と同一にするため，200 µg/dayを超えるフルチカゾンプロピオン酸エステル（Fluticasone propionate, FP）（又は相当量のICS）と他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最重症持続型（重症度の分類は，治療ステップを考慮したもの）[小児気管支喘息治療・管理ガイドライン（JPGL）2008]の患者を対象とした。一方，外国で実施したIA05試験は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使用しても喘息症状を有する，National Heart, Lung and Blood Institute（NHLBI）ガイドラインで定義された中等症又は重症の持続型喘息の患者を対象とした[NHLBIガイドライン1997]，[NHLBIガイドライン2002]。IA05試験はB1301試験よりも重症度の低い被験者が含まれていることから，国内でのオマリズマブの治療対象と同じ集団での有効性を評価するため，部分集団としてJapan Target population（JAT集団）を設定し，追加解析を行った。なお，B1301試験及びIA05試験では同じ投与量換算表（1回あたりの投与量75～375 mg）（Table 1-3）を用いた。

CTD 2.7.3 臨床的有効性

本申請目的の「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）」に関する有効性は、外国臨床薬理試験（2210 試験）の成績に基づいて評価した。2210 試験で、軽度又は中等度のアレルギー性喘息の成人患者を対象に、気管支誘発試験におけるアレルギー反応を評価した[2.7.2-2.3.3 項]。

オマリズマブの有効性は個々の試験成績に基づいて評価し、有効性データの併合解析は行わなかった。本文書で有効性を評価した B1301 試験、IA05 試験、及び有効性の参考資料である 010C 試験の概要を Table 1-2 に示し、次にそれぞれの試験の概略を提示する。

Table 1-1 有効性評価に用いた臨床試験の一覧

適応	資料区分	試験デザイン	対照薬	対象	国内	外国
小児	評価	比較対照	プラセボ	小児	—	IA05
		非対照	なし	小児	B1301	—
	参考	比較対照	—	—	—	010C
		非対照	—	—	—	—

太字は、本文書で有効性を評価した試験

Table 1-2 本文書で有効性を評価した臨床試験の概要

試験番号	対象患者	試験デザイン	試験目的	用法・用量 投与経路	投与 期間	有効性解析 対象集団	資料 区分
B1301/国内	アレルギー性の小児日本人喘息患者（6歳以上15歳以下）	多施設共同 非盲検 非対照	PK/PD 有効性 安全性	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	24週間: 長期管理薬 固定期（16週間） 長期管理薬 調整期（8週間）	38 （オマリズマブ:38）	評価
IA05/外国	アレルギー性の小児喘息患者（6歳以上11歳以下） JAT 集団 ^a	多施設共同 ランダム化 二重盲検 プラセボ対照	有効性 安全性 PK/PD	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	52週間: ステロイド 固定期（24週間） ステロイド 調整（28週間）	576 （オマリズマブ:384, プラセボ:192） JAT 集団 ^a 159 （オマリズマブ:111, プラセボ:48）	評価
010C/外国	アレルギー性の小児喘息患者（6歳以上12歳以下）	多施設共同 ランダム化 二重盲検 プラセボ対照	有効性 安全性 PK/PD	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	28週間: ステロイド 固定期（16週間） ステロイド 減量期（12週間）	334 （オマリズマブ:225, プラセボ:109）	参考

CTD 2.7.3 臨床的有効性

PD：薬力学（pharmacodynamics）

PK：薬物動態（pharmacodynamics）

a) JAT 集団：IA05 試験の中で日本の適用対象集団（予定）に合致する部分集団：ICS（> 200 µg/day FP）と複数の喘息治療薬によってもコントロール不十分な患者

1.1.1.1 国内小児非対照試験（B1301 試験）

B1301 試験は、オマリズマブの薬物動態学・薬力学、有効性及び安全性を評価することを目的とした 24 週間投与の第 III 相、多施設共同、非盲検、非対照試験である。

対象は、[JPGL 2008]で定義される最重症持続型（重症度の分類は、治療ステップを考慮したもの）のアレルギー性喘息と診断され、高用量の ICS（> 200 µg/day の FP 又は相当量の ICS）及び 2 剤以上の喘息治療薬 [ロイコトリエン受容体拮抗薬（leukotriene receptor antagonist, LTRA）、テオフィリン薬、クロモグリク酸ナトリウム、長時間作用性 β₂ 刺激薬（long acting β₂ agonist, LABA）、又は経口ステロイド（oral corticosteroid, OCS）] を使用しても喘息を十分にコントロールできない 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。オマリズマブは 1 回あたり 75～375 mg の投与量で Table 1-3 に示す投与量換算表に従い投与した。

Table 1-3 小児臨床試験で用いた投与量換算表 [1 回投与量 (mg)]

ベースライン IgE 濃度 (IU/mL)	体重 (kg)									
	≥20～25	>25～30	>30～40	>40～50	>50～60	>60～70	>70～80	>80～90	>90～125	>125～150
≥30 ~ 100	75	75	75	150	150	150	150	150	300	300
>100 ~ 200	150	150	150	300	300	300	300	300	225	300
>200 ~ 300	150	150	225	300	300	225	225	225	300	375
>300 ~ 400	225	225	300	225	225	225	300	300		
>400 ~ 500	225	300	225	225	300	300	375	375		
>500 ~ 600	300	300	225	300	300	375				
>600 ~ 700	300	225	225	300	375					
>700 ~ 800	225	225	300	375						
>800 ~ 900	225	225	300	375						
>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

小児臨床試験：B1301 試験及び IA05 試験

本試験の主要目的は、オマリズマブ 24 週投与後の血清中遊離 IgE 濃度の幾何平均値が 25 ng/mL（低下目標値）以下に抑制されるか否かを確認することであり、副次目的として 1.2 項に示す有効性評価項目（喘息及び関連する症状、治療等）及び安全性を評価した。また、本試験で得られた PK/PD データを用いて、海外成人と海外小児、国内成人を含めた母集団 PK/PD 解析によるモデル適合度の評価を行った。

本試験は、観察期（2～4 週間）、治験薬投与期（24 週間）、追跡調査期の 3 期から構成された。治験薬投与期は、長期管理薬*の用法・用量を一定にした 16 週間の長期管理薬固定期（以下、固定期）と長期管理薬の用量調整を可とした 8 週間の長期管理薬調整期（以下、調整期）から構成された。

CTD 2.7.3 臨床的有効性

*長期管理薬：ICS 及び 2 剤以上の喘息治療薬（LTRA，テオフィリン薬，クロモグリク酸ナトリウム，LABA，又は OCS）

1.1.1.2 外国小児比較対照試験（IA05 試験）

IA05 試験は、オマリズマブの有効性、安全性、薬物動態学・薬力学を評価することを目的とした 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。

対象は、[NHLBI ガイドライン 1997]、[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 ($\geq 200 \mu\text{g/day}$ の FP 又は相当量の ICS) 単独又は他剤との併用治療] によっても喘息を十分にコントロールできない中等症又は重症持続型の 6 歳以上 11 歳以下の小児アレルギー性喘息患者とした。オマリズマブは 1 回あたり 75~375 mg の投与量で Table 1-3 に示す投与量換算表に従い投与した。

本試験は、スクリーニング期（1 週間）、観察期（8 週間）、治験薬投与期（52 週間）、追跡調査期（16 週間）の 4 期から構成された。治験薬投与期は、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。スクリーニング期にすべての適格基準を満たした被験者は、観察期に喘息の標準治療を最適化した上で、治験薬投与期に移行し、オマリズマブ群又はプラセボ群のいずれかに 2:1 の比でランダム化された。

本試験の主要目的は、ステロイド固定期（24 週間）での喘息増悪発現頻度を指標としてオマリズマブ群のプラセボ群に対する優越性を検証することである。副次目的として、ステロイド固定期での喘息増悪以外の有効性評価項目、ステロイド調整期（28 週間）での有効性、治験薬投与期（52 週間）での有効性、安全性、薬物動態及び薬力学効果を評価した。

1.1.1.3 外国小児比較対照試験（010C 試験）

010C 試験の概略は、「2.7.6 個々の試験のまとめ」に提示した。

1.2 有効性の評価項目及び評価方法

B1301 試験及び IA05 試験の有効性の評価項目、評価方法、及び解析方法について示す。両試験の有効性評価項目は下記 8 項目である。なお、B1301 試験は、主要目的として血清中遊離 IgE 濃度の抑制（薬力学的効果）を評価した。有効性の主要評価項目は設定せず、すべて副次評価項目として評価した。IA05 試験は、ステロイド固定期（24 週間）あたりの喘息増悪発現頻度を主要評価項目とした。その他は副次評価項目として評価した。

各試験で用いた有効性の評価項目一覧を Table 1-4 に示す。

CTD 2.7.3 臨床的有効性

Table 1-4 有効性の評価項目一覧

評価項目	B1301 試験 ^a	IA05 試験
喘息増悪	○ ^b (ベースラインとの比較)	◎ ^c (プラセボ群との比較, ベースラインとの比較, 初回発現までの期間)
喘息増悪に関連する事象	○ (入院, ER 受診)	○ (重度の喘息増悪, 入院, ER 受診, 予定外受診)
喘息症状の評価	○ (喘息症状点数, 日常生活点数, 夜間睡眠点数)	○ (Clinical symptom score, Wasserfallen score)
レスキュー薬の使用回数	○ (SABA の吸入回数及び服用錠数)	○ (SABA の吸入回数)
QOL	○ (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)	○ (PAQLQ)
有効性の総合評価 (GETE)	○	○
呼吸機能 (ピークフローメーター)	○ (PEF, FEV ₁)	○ (PEF)
(肺機能検査)	○ (FEV ₁ , FVC, \dot{V}_{50} , \dot{V}_{25} , FEF _{25-75%})	○ (FEV ₁ , FVC, FEF _{25-75%})
長期管理薬の減量	○ (長期管理薬の減量の有無, ICS の減量量)	○ (ICS の減量率)

◎ : 主要評価項目, ○ : 副次評価項目又はその他の評価項目

ER : 救急外来 (emergency room)

SABA : 短時間作用性 β_2 刺激薬 (short acting β_2 agonist)

QOL : quality of life

PAQLQ : pediatric asthma quality of life questionnaire

GETE : Global Evaluation of the Treatment of Effectiveness

PEF : ピークフロー (peak expiratory flow)

FEV₁ : 1 秒量 (forced expiratory volume in 1 second)

FVC : 努力性肺活量 (forced vital capacity)

FEF_{25-75%} : 最大呼気中間流量 (forced expiratory volume during the middle half of the FVC)

\dot{V}_{50} : 50%肺活量位における最大呼気速度 (maximal expiratory flow rate at 50% of vital capacity)

\dot{V}_{25} : 25%肺活量位における最大呼気速度 (maximal expiratory flow rate at 25% of vital capacity)

a) B1301 試験の主要評価項目 : 血清中遊離 IgE 濃度

b) 喘息増悪とは, 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

c) 喘息増悪とは, 「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。さらに, これらの増悪が規定された臨床症状を含んでいること

1.2.1 有効性の評価項目及び評価方法

喘息増悪

- **B1301 試験**

喘息増悪は「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」喘息症状の悪化と定義し、喘息増悪回数及び喘息増悪発現頻度（回／患者・年）を評価した。喘息増悪発現頻度は各被験者の喘息増悪回数をリスク期間（各被験者の試験期間）で調整した。

- **IA05 試験**

喘息増悪は「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」喘息症状の悪化と定義し、さらに以下の事項のうちいずれかに該当していることを確認した。

- ピークフロー（peak expiratory flow, PEF）又は1秒量（forced expiratory volume in 1 second, FEV₁）が自己最良値の60%未満
- 短時間作用性 β_2 刺激薬（Short-acting β_2 agonist, SABA）吸入後のPEF又はFEV₁値が自己最良値の60%～80%
- PEFが自己最良値に比べて20%以上低下した日が、（連続した3日間のうち）2日以上
- 24時間のレスキュー薬の使用回数が連続した3日間で2日以上50%を超えて増加した
- 喘息増悪発現前の7日間に、レスキュー薬が必要な夜間症状を伴う睡眠障害が2日以上
- その他、臨床的に重要な理由

ステロイド固定期（24週間）、治験薬投与期（52週間）及びステロイド調整期（28週間）あたりの喘息増悪回数及び喘息増悪発現頻度を評価した。すべての喘息増悪発現頻度は各被験者の喘息増悪回数をリスク期間で調整した。このほか、オマリズマブ群及びプラセボ群の喘息増悪の初回発現までの期間についても評価した。

喘息増悪に関連する事象

- **B1301 試験**

喘息増悪による入院、救急外来（emergency room, ER）受診回数及びこれらの合計について、発現回数、発現頻度（回／患者・年）を評価した。なお、同一被験者で、同日に入院及びER受診した場合、入院のみ1回とカウントした。

- **IA05 試験**

重度の喘息増悪、喘息増悪による入院、ER受診、予定外受診、及び入院・ER受診・予定外受診の合計について、ステロイド固定期（24週間）及び治験薬投与期（52週間）あたりの発現頻度をそれぞれ評価した。同一被験者で、同日に入院、ER受診、又は予定外受診のい

CTD 2.7.3 臨床的有効性

ずれかが重複した場合、より重大な項目で1回とカウントした。また、重度の喘息増悪は上述の喘息増悪のうち「全身性ステロイドの治療を3日間以上必要とし、PEF又はFEV₁が各被験者の自己最良値の60%未満である増悪」とした。

喘息症状の評価（日常生活及び夜間睡眠の障害を含む）

• B1301 試験

被験者が記録した喘息症状（日常生活及び夜間睡眠の障害も含む）（Table 1-5）を基に日本アレルギー学会 気管支喘息重症度判定基準再検討委員会の評価基準[宮本 他 1994]に従い、喘息症状点数（0～30点）、日常生活点数（0～18点）、及び夜間睡眠点数（0～9点）を算出した。なお、喘息症状点数は、症状点数（0～27点）とせき点数（0～3点）の合計とした。喘息症状点数（0～30点/日）、日常生活点数（0～18点/日）、及び夜間睡眠点数（0～9点/日）は、2週間ごとに算出した1週間あたりの平均点数を評価した。

Table 1-5 患者日誌で記録した喘息症状、日常生活及び夜間睡眠の障害に対するスコア（B1301 試験）

項目	分類	説明	スコア ^a	
喘息症状の程度 (1日3回記録)	症状・ 徴候	大発作	呼吸困難のため苦しくて動けない	9
		中発作	呼吸困難のため苦しくて横になれない	6
		小発作	呼吸困難のため苦しいが横になれる	3
		喘鳴（ゼーゼー/ヒューヒュー）	のどがヒューヒュー、ゼーゼーと鳴っているが、呼吸が苦しいという感じはほとんどない	1
		胸苦しい	なんとなく胸が苦しい、急いだり走ったりすると呼吸が苦しい	1
		症状なし	—	0
	せき	あり	—	1
なし		—	0	
日常生活の障害 (1日1回記録)	全くできなかった	—	18	
	あまりできなかった	—	12	
	少し妨げられた	—	6	
	普通にできた	—	0	
夜間睡眠 (1日1回記録)	全然眠れなかった	—	9	
	時々目が覚めた	—	6	
	症状があったが眠れた	—	3	
	よく眠れた	—	0	

a) 日本アレルギー学会の評価基準(宮本 他 1994)

• IA05 試験

Clinical symptom score (nocturnal, morning, daytime asthma symptom score) を被験者が患者日誌に1日2回記録し、Clinical symptom score として、Nocturnal asthma symptom score (0～4点)、morning asthma symptom score (0～1点)、daytime asthma symptom score (0～4点)、

CTD 2.7.3 臨床的有効性

及び Total asthma symptom score (nocturnal, morning, daytime asthma symptom score の合計, 0~9 点) の 4 週間ごとの平均点を算出した (Table 1-6)。

また, Wasserfallen score として, Wasserfallen clinical symptom score 質問票 (5.3.5.1-1-IA05 試験-16.1.1-7.4 項) から得た鼻炎症状及びの喘息症状に関する質問 (それぞれ 0~4 点で評価) 及び夜間睡眠障害に対する質問 (1 週間あたりの睡眠障害の回数) を, total asthma score (0~40 点, 喘息状及び夜間睡眠障害), total rhinitis score (0~44 点, 鼻炎症状) に区分して算出し, total asthma score と total rhinitis score の合計である combined total score も同時に算出した。

Table 1-6 患者日誌で記録した Clinical symptom score (IA05 試験)

項目	分類	スコア
Nocturnal asthma symptom score	レスキュー治療を要したにもかかわらず, 呼吸困難により眠れなかった	4
	呼吸困難により 2 回以上起きたが, レスキュー治療によりコントロール可能であった	3
	呼吸困難により 1 回起きたが, レスキュー治療によりコントロール可能であった	2
	呼吸困難により 1 回起きたが, レスキュー治療は不要であった	1
	呼吸困難により, 1 回も起きなかった	0
Morning asthma symptom score	起床時に喘息症状はなかった	1
	起床時に喘息症状があった	0
Daytime asthma symptom score	静止時に症状が発現し, 著しい不快感があり, 常に日常生活が制限された	4
	症状による中等度の不快感があり, 時々日常生活に負担がかかり, 制限された	3
	症状による不快感があり, 時々活動に負担がかかり, 制限された	2
	症状がわずかにあるか, 又は不快感はなく, 活動に支障がなかった	1
	症状が全くなく, 活動に支障がなかった	0

Source : 5.3.5.1-1-IA05 試験-16.1.1-7.4-Clinical symptom score (nocturnal, morning, daytime)

レスキュー薬の使用回数

- **B1301 試験**

喘息症状に対するレスキュー治療として使用した SABA の吸入回数又は服用錠数について, 被験者が 1 日 3 回 (朝, 昼, 夜) 患者日誌に記録し, 2 週間ごとに算出した 1 週間あたりの使用回数を評価した。

- **IA05 試験**

喘息症状に対するレスキュー治療として使用した SABA の吸入回数について, 被験者が 1 日 2 回 (朝, 夜) 患者日誌に記載し, 4 週間ごとの平均使用回数を評価した。

QOL (Quality of life)

- **B1301 試験**

「小児気管支喘息患児と親又は保護者の QOL 調査票-簡易改訂版 2008 (Gifu)」[近藤他 2008]に基づき評価した。10 問の質問 (それぞれ 1 点~5 点で評価) を 5 つの要因 (精神的負

CTD 2.7.3 臨床的有効性

荷、喘息発作の原因、症状の不安定さ、喘息の受容、運動の負担)に区分し、5つの要因はさらに身体的ドメイン及び精神的ドメインに区分した。身体的ドメイン及び精神的ドメインの各点数、及びこれらの合計点数を評価した。

- **IA05 試験**

「Pediatric asthma quality of life questionnaire (PAQLQ)」[Juniper et al. 1996]を用いて3ドメイン(活動、感情、症状)及びこれらの合計点数を評価した。

有効性の総合評価 (GETE)

- **B1301 試験, IA05 試験**

医師及び被験者による総合評価を以下の5つの尺度を用いて実施し、それぞれの尺度を評価した医師又は被験者の人数及び割合を評価した。

1. Excellent (喘息が完全にコントロールされている)
2. Good (喘息が著明に改善している)
3. Moderate (限定的な喘息の改善が認められる)
4. Poor (喘息の改善は認められない)
5. Worsening of asthma (喘息の悪化)

呼吸機能

- **B1301 試験**

ピークフローメーターを用いた測定による PEF 及び FEV₁ は、朝、夜の測定値に対してそれぞれ 2 週間ごとの平均値を算出し、評価した。また、PEF 及び FEV₁ の予測正常値に対する割合 [peak expiratory flow (% predicted value) (%PEF), forced expiratory volume in 1 second (% predicted value) (%FEV₁)] も評価した。PEF の予測正常値は月岡の算定式[月岡 他 2001], FEV₁ の予測正常値は[高瀬 他 2008]に基づき算出した。肺機能検査は FEV₁, FVC, \dot{V}_{25} , \dot{V}_{50} , FEF_{25-75%} の測定値及び予測正常値に対する割合を評価した。これらの予測正常値も[高瀬 他 2008]に基づき算出した。

- **IA05 試験**

ピークフローメーターを用いた測定による PEF は、朝、夜の測定値に対してそれぞれ 4 週間ごとの平均値を算出し、評価した。肺機能検査は FEV₁, FVC, FEF_{25-75%} の各測定値及び FEV₁ の予測正常値に対する割合 (%FEV₁) を評価した。FEV₁ の予測正常値は以下の算出式を用いて算出した。

$$\log \text{FEV}_1 (\text{mL}) = -2.6781 + 2.7986 \times \log (\text{身長 cm})$$

長期管理薬の減量

- **B1301 試験**

治験薬投与期間中に減量した長期管理薬の種類及びその被験者の割合を評価した。また、治験薬投与期終了時の ICS 使用量 (FP 相当量) について、ベースラインからの変化量を評価した。

- **IA05 試験**

ステロイド調整期終了時点の ICS 使用量 (FP 相当量) について、ベースラインからの変化率 (%) を算出した。

有効性評価項目の設定根拠

IA05 試験の主要評価項目は喘息増悪発現頻度とした。喘息増悪発現頻度は、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 Medical 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海外第 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、オマリズマブ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]。

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ロ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ロ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。

IA05 試験におけるその他の評価項目は、喘息病態をよく表す指標と考えられる喘息のコントロール状況を多角的に評価するために、[NHLBI ガイドライン 1997], [Global Initiative for Asthma (GINA) ガイドライン 2002] で規定されている代表的な指標を引用して設定した。B1301 試験の有効性評価項目は、先行して実施された IA05 試験及び [JPGL 2008] を基に定義した。[2.5-1.2.1 項]

CTD 2.7.3 臨床的有効性

で述べた通り、小児喘息の管理・治療指針は国内外で大きな違いはなく、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であり、具体的には、1) 喘息症状のコントロール、2) 呼吸機能の正常化、3) QOL の改善を図ることを日常治療の目標としている。両試験で評価した有効性の副次評価項目は、これらの目標のいずれかに該当する。加えて、オマリズマブの治療効果の総合評価を、GETE を指標として医師及び被験者から収集し、有効性の総合評価を実施した。

1.2.2 解析対象集団

1.2.2.1 国内小児非対照試験（B1301 試験）

B1301 試験で用いた解析対象集団の定義を以下に示す。有効性は最大の解析対象集団（Full analysis set, FAS）で評価した。

- FAS：試験参加を同意し、少なくとも1回は治験薬が投与されたすべての被験者
- 薬物動態解析対象集団（pharmacokinetic set, PK-Set）：治験薬投与後の少なくとも1時点で薬物濃度データが得られたすべての被験者

1.2.2.2 外国小児比較対照試験（IA05 試験）

IA05 試験で用いた解析対象集団の定義を以下に示す。有効性の主要解析は modified intent-to-treat (mITT) 集団を対象に実施した。なお、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、mITT 集団と同様の解析を行った。

- full intent-to-treat (full ITT) 集団：ランダム化されたすべての被験者
- mITT 集団：full ITT 集団のうち、GCP 不遵守のあった2医療機関の被験者を除外した集団
- JAT 集団：mITT 集団のうち高用量のICS (> 200 µg/day のFP又は相当量のICS) 及び2剤以上の喘息治療薬を使用している被験者

1.2.3 統計解析方法

1.2.3.1 国内小児非対照試験（B1301 試験）

有効性評価項目のうち、連続変数は平均、標準偏差、及び範囲などの要約統計量を用いて、長期管理薬固定期（16週間）及び治験薬投与期（24週間）でのベースラインからの変化量をそれぞれ要約した。カテゴリカル変数はベースライン、長期管理薬固定期（16週間）、及び治験薬投与期（24週間）での被験者数及びその割合をそれぞれ算出した。治験薬投与後の喘息増悪、入院及びER受診の回数、QOLは、Wilcoxon符号付き順位検定を用いてベースライン値と比較した。

各有効性評価項目のベースライン値の定義を以下に示す。

- 喘息増悪、入院、ER受診
 - 回数：観察期開始前12ヵ月間及び観察期間中に発生した回数

CTD 2.7.3 臨床的有効性

- 頻度：回数から算出した1年あたりの頻度（回／患者・年）
- 喘息症状の評価，レスキュー薬：投与開始前2週間の点数又は回数から算出した1週間あたりの平均値
- QOL，長期管理薬の減量，呼吸機能（肺機能検査）：治験薬投与開始前の実測値
- 呼吸機能〔朝及び夜のPEF，FEV₁（ピークフローメーター）〕：投与開始前2週間の平均値とし，朝のPEF及びFEV₁では治験薬の初回投与日の測定値を含み（Day-13からDay1までの測定値の平均），夜のPEF及びFEV₁では治験薬の初回投与日の測定値を含まない（Day-14からDay-1までの測定値の平均）。

各有効性評価項目の投与後24週の定義を以下に示す。

- 喘息増悪，入院，ER受診
 - 回数：治験薬投与期（24週間）の回数
 - 頻度：回数から算出した1年あたりの頻度（回／患者・年）
- 喘息症状の評価，レスキュー薬：治験薬投与期（24週間）最終の2週間の点数又は回数から算出した1週間あたりの平均値
- QOL，長期管理薬の減量，呼吸機能（肺機能検査）：治験薬投与期最終来院時の実測値
- 呼吸機能〔朝及び夜のPEF，FEV₁（ピークフローメーター）〕：治験薬投与期（24週間）最終の2週間の平均値とし，朝のPEF及びFEV₁では治験薬投与期最終評価時の測定値を含み，夜のPEF及びFEV₁では治験薬投与期最終評価時の測定値を含まない。

喘息症状の評価，レスキュー薬の使用回数，朝及び夜のPEF，FEV₁（ピークフローメーター）は2週間のうち8日以上の評価が欠測の場合は，2週間の平均値を欠測とし，last observation carried forward（LOCF）法により補完した。肺機能検査の欠測値についても，LOCF法を適用した。

また，治験薬投与を中止した被験者で，投与中止前7日間に喘息増悪が発現しなかった場合，喘息増悪数を1回加算することとした。

1.2.3.2 外国小児比較対照試験（IA05試験）

1.2.3.2.1 喘息増悪に対する解析

主要解析：ステロイド固定期（24週間）における喘息増悪発現頻度の群間比較

mITT 集団でステロイド固定期間に発現した喘息増悪発現頻度（リスク期間で調整）をオマリズマブ群とプラセボ群で比較した。群間比較には，一般化推定方程式を用いたポアソン回帰分析を用い，検定の有意水準は両側5%とした。回帰モデルには，投与群，国，投与間隔（2週間隔又は4週間隔），及び増悪歴を因子として含めた。各投与群の増悪頻度の比の推定値及び95%信頼区間（confidence interval, CI）を算出した。

CTD 2.7.3 臨床的有効性

治験薬投与を中止した被験者は、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。

また、補助的解析として、喘息増悪が 0 又は 1 回以上発現した被験者数について、投与間隔を層別因子として Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) 検定により群間比較を実施した。

その他の発現頻度の群間比較

mITT 集団で治験薬投与期間 (52 週間) 及びステロイド調整期間 (28 週間) にそれぞれ発現した喘息増悪発現頻度 (リスク期間で調整) をオマリズマブ群とプラセボ群で比較した。検定方法、モデルは主要解析と同様とした。主要解析に対して実施した補助的解析は、副次評価では治験薬投与期間 (52 週間) のみ実施した。

オマリズマブ群での発現頻度のベースライン値との比較

mITT 集団で試験開始前 12 ヶ月間及び観察期間あたりの喘息増悪発現頻度 (患者・年) をベースライン値とし、ステロイド固定期 (24 週間) 及び治験薬投与期 (52 週間) に発現した喘息増悪発現頻度 (患者・年) を、ベースライン値と投与後で比較した。また、治験薬投与を中止した被験者で、投与中止前 7 日間に喘息増悪が発現しなかった場合、喘息増悪数を 1 回加算することとした。

喘息増悪の初回発現までの期間

mITT 集団で治験薬投与期 (52 週間) における初回の喘息増悪発現までの期間について、投与群、喘息の増悪歴、及び投与間隔を共変量とした Cox 比例ハザードモデルにより、プラセボ群に対するオマリズマブ群の喘息増悪発現のハザード比とその 95%信頼区間を算出した。また、Kaplan-Meier 法により推定した喘息増悪までの期間を図示した。

1.2.3.2.2 喘息増悪以外の評価項目の解析

mITT 集団で、各評価項目についてオマリズマブ群とプラセボ群を比較した。

各項目の統計解析手法は [\[2.7.6-4.1.1 項-統計手法\]](#) に示した。

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。

1.2.3.2.3 JAT 集団の解析

JAT 集団において、mITT 集団と同様の解析を行った。ただし、主要解析の回帰モデルには、投与群、投与間隔（2週間隔又は4週間隔）、増悪歴を因子として含めた。

JAT 集団の解析は、試験終了後に設定した追加解析であるため、多重性は考慮せず、有意水準はすべて両側 5%とした。

1.2.4 部分集団の検討

B1301 試験及び IA05 試験の喘息増悪について、下記の因子別にオマリズマブの有効性を評価した。

- ベースラインの%FEV₁（60%未満，60%以上 80%未満，80%以上，及び 80%未満，80%以上)別
- オマリズマブの投与間隔（2週，4週）別
- ベースライン IgE 濃度（B1301 試験：三分位，IA05 試験：四分位）別
- ベースライン ICS 高用量群（ICS 使用量 400 µg/日超又は 500 µg 以上）

2 個々の試験結果の要約

本文書で有効性を評価した B1301 試験及び IA05 試験の要約は「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。

3 試験対象集団

本項では、国内小児非対照試験（B1301 試験）、外国小児比較対照試験（IA05 試験）の順に試験成績を示す。また、IA05 試験は、国内における適用患者集団に対する有効性を評価した成績を提示するため、JAT 集団の成績を先に提示し、次に IA05 試験全体の主要な解析対象集団である mITT 集団の成績を示す。

3.1 試験対象集団

3.1.1 選択・除外基準の比較

B1301 試験及び IA05 試験の選択基準・除外基準を以下に示す。

3.1.1.1 選択基準

いずれの試験も体重及び血清中総 IgE 濃度が投与量換算表の範囲内にある患者を対象とした [体重 20～150 kg 及び血清中総 IgE 濃度が 30～1300 IU/mL（投与量換算表；Table 1-3）]。また、いずれの試験も 12%以上の気道可逆性を示す患者を対象とした。

CTD 2.7.3 臨床的有効性

B1301 試験

B1301 試験では、[JPGL 2008]で定義される最重症持続型（重症度の分類は、治療ステップを考慮したもの）のアレルギー性喘息と診断された 6 歳以上 15 歳以下の日本人小児患者を対象とした。

- 観察期又は過去 24 ヶ月以内に測定した *in vitro* 反応性テスト CAP-RAST/FEIA（capsulated hydrophilic carrier polymer – radioallergosorbent test / fluorescence enzyme immunoassay）又は MAST（multiple antigen simultaneous test）で、1 つ以上の通年性アレルゲンに対して陽性を示すこと。
- ICS（> 200 µg/day の FP 又は相当量の ICS）及び 2 剤以上の喘息治療薬（LTRA，テオフィリン薬，クロモグリク酸ナトリウム，LABA，又は OCS）を使用しても喘息症状のコントロールが不十分の患者。コントロール不十分とは、観察期に以下のいずれかの症状が観察されることとした。
 - 毎日喘息症状が観察される
 - 観察期間中最後の 14 日間に、夜間症状が 2 日以上観察される
 - 観察期間中最後の 14 日間に、日常生活が 2 日以上障害される
- 喘息増悪が過去に 2 回以上ある患者（少なくとも 1 回の喘息増悪は過去 12 ヶ月以内に発現）

IA05 試験

IA05 試験は、[NHLBI ガイドライン 1997]，[NHLBI ガイドライン 2002]で定義されるステップ 3 又はステップ 4 治療によっても喘息症状を十分にコントロールできない中等症又は重症持続型アレルギー性喘息患者で、以下の基準を満たす 6 歳以上 11 歳未満の小児患者を対象とした。

- 過去 2 年以内又は Visit 1 に実施した皮膚プリックテストで 1 つ以上の通年性アレルゲンに対して陽性となった患者，皮膚プリックテストがボーダーラインであった患者に対し，RAST（radioallergosorbent test）を行うことも可とする
- 喘息治療薬の併用有無にかかわらず，ICS（≥ 200 µg/day の FP 又は相当量の ICS）を投与中に中等症から重症の喘息症状を発現し，喘息症状のコントロールが不十分の患者。症状コントロール不十分とは，観察期に以下のいずれかの症状が観察されることとした。
 - 観察期間中最後の 28 日間のうち，20 日以上で日中の臨床症状点数が 1 以上であり，観察期間の臨床症状点数の平均値が 1.5 以上
 - レスキュー治療が必要な喘息症状により，夜間に目覚めた回数が観察期間中最後の 28 日間に 4 日超（平均日数が週 1 日超）
- 喘息増悪の既往があり，以下のいずれかの基準を満たす患者
 - 喘息増悪が過去 12 ヶ月以内に 2 回発現
 - 過去 24 ヶ月以内に喘息増悪を 3 回発現（このうち 1 回は過去 12 ヶ月以内に発現）

CTD 2.7.3 臨床的有効性

- [\[GINA ガイドライン 2002\]](#)の基準を満たす喘息増悪のために過去 12 ヶ月以内に集中治療室を含め、入院又は ER で治療されたことがある

3.1.1.2 除外基準

食物や薬剤に対する重度のアナフィラキシー反応又はアナフィラキシー様反応の既往歴を有する患者、観察期の血小板数が 100,000/ μ L (100×10^9 /L) 以下の患者、悪性腫瘍の合併又は既往を有する患者は除外した。妊婦又は授乳婦も除外した。

3.1.2 被験者の内訳

3.1.2.1 国内小児非対照試験 (B1301 試験)

被験者の内訳を [Table 3-1](#) に示す。

51 名の被験者が登録され、観察期中に 13 名が組入れ基準を満たさず試験から脱落した。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た。

38 名全員が、FAS 及び PK-set に含まれた。

Table 3-1 被験者の内訳 (B1301 試験)

	オマリズマブ N=38 n (%)
治験薬投与	38 (100.0)
治験薬投与期完了	38 (100.0)
試験中止	0
解析対象集団	
FAS	38 (100.0)
PK-set	38 (100.0)

Source : 5.3.5.2-1-B1301 試験-Table 14.1-1.1, Table 14.1-3.1

3.1.2.2 外国小児比較対照試験 (IA05 試験)

被験者の内訳

IA05 試験全体の被験者の内訳を [Table 3-2](#) に示す。

627 名の被験者がオマリズマブ群 (421 名) 又はプラセボ群 (206 名) にランダム化され、オマリズマブ群で 421 名、プラセボ群で 207 名 (ランダム化前に治験薬が投与された 1 名を含む) が治験薬を投与された。治験薬投与期を完了した被験者はオマリズマブ群で 352 名 (83.6%)、プラセボ群で 175 名 (84.5%) であり、それぞれ 69 名、32 名が投与を中止した。主な中止理由は管理上の問題と同意撤回であった。管理上の問題及び同意撤回により中止した被験者の割合は両投与群で同程度であった。その他の中止理由はいずれの投与群も少数であった。

治験薬を投与された被験者 628 名のうち、ランダム化前に治験薬を投与されたプラセボ群の 1 名を除いた 627 名を full ITT 集団に含めた。full ITT 集団のうち、GCP 不遵守により有効性を評価

CTD 2.7.3 臨床的有効性

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。

Table 3-2 被験者の内訳 (IA05 試験)

	オマリズマブ群 N=421 n (%)	プラセボ群 N=207 n (%)	合計 N=628 n (%)
ランダム化	421 (100.0)	206 (99.5)	627 (99.8)
治験薬投与	421 (100.0)	207 (100.0)	628 (100.0) ^a
治験薬投与期完了	352 (83.6)	175 (84.5)	527 (83.9)
中止	69 (16.4)	32 (15.5)	101 (16.1)
中止理由			
有害事象	2 (0.5)	1 (0.5)	3 (0.5)
治療効果不十分	1 (0.2)	2 (1.0)	3 (0.5)
治験薬が必要ない被験者の状態	3 (0.7)	0 (0.0)	3 (0.5)
治験実施計画書逸脱	8 (1.9)	6 (2.9)	14 (2.2)
同意撤回	21 (5.0)	7 (3.4)	28 (4.5)
追跡不能	12 (2.9)	5 (2.4)	17 (2.7)
管理上の問題	22 (5.2)	11 (5.3)	33 (5.3)
解析対象集団			
full ITT 集団	421 (100.0)	206 (99.5)	627 (99.8)
mITT 集団	384 (91.2)	192 (92.8)	576 (91.7)

Source : 5.3.5.1-1-IA05 試験-Table 14.1-1.1, Table 14.1-3.1

a) 1名はランダム化前に治験薬が投与された、ITT 集団からは除外

JAT 集団

JAT 集団の被験者の内訳をTable 3-3に示す。

JAT 集団 159名 (オマリズマブ群 111名, プラセボ群 48名) に治験薬が投与された。治験薬投与期を完了した被験者はオマリズマブ群 91名 (82.0%), プラセボ群 39名 (81.3%) であり, それぞれ 20名, 9名が投与を中止した。最も多かった中止理由は, オマリズマブ群では同意撤回, プラセボ群では追跡不能であった。

Table 3-3 被験者の内訳 (IA05 試験, JAT 集団)

	オマリズマブ群 N=111 n (%)	プラセボ群 N=48 n (%)	合計 N=159 n (%)
治験薬投与期完了	91 (82.0)	39 (81.3)	130 (81.8)
中止	20 (18.0)	9 (18.8)	29 (18.2)
中止理由			
有害事象	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
治療効果不十分	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
治験実施計画書逸脱	5 (4.5)	1 (2.1)	6 (3.8)

CTD 2.7.3 臨床的有効性

	オマリズマブ群 N=111 n (%)	プラセボ群 N=48 n (%)	合計 N=159 n (%)
同意撤回	8 (7.2)	2 (4.2)	10 (6.3)
追跡不能	4 (3.6)	4 (8.3)	8 (5.0)
管理上の問題	1 (0.9)	2 (4.2)	3 (1.9)

Source : 5.3.5.3-1-Table 3.1-1

3.1.3 人口統計学的特性及びその他の特性

3.1.3.1 国内小児非対照試験 (B1301 試験)

FAS 集団 38 名の人口統計学的特性及び疾患特性を、Table 3-4 に示す。

年齢 (平均値 ± 標準偏差, 以下同様) は 10.7 ± 2.46 歳であり, 6 歳から 9 歳の被験者の割合は 36.8% であった。男性が 60.5% を占めた。血清中総 IgE 濃度は 416.63 ± 278.387 IU/mL であった。%FEV₁ は $90.29 \pm 19.336\%$ であった。

Table 3-4 人口統計学的特性及び他の基準値の特性 (B1301 試験, FAS)

	オマリズマブ群 N=38
年齢 (歳)	
Mean (SD)	10.7 (2.46)
Median	10.0
Range	6 - 15
年齢区分 - n (%)	
6~9 歳	14 (36.8)
10~15 歳	24 (63.2)
性別 - n (%)	
男性	23 (60.5)
女性	15 (39.5)
人種 - n (%)	
アジア人	38 (100.0)
身長 (cm)	
Mean (SD)	140.73 (12.806)
Median	139.35
Range	119.5 - 164.5
体重 (kg)	
Mean (SD)	37.04 (10.794)
Median	36.00
Range	22.4 - 67.5
血清中総 IgE 濃度 (IU/mL)	
Mean (SD)	416.63 (278.387)
Median	335.50
Range	33.6 - 1050.0

CTD 2.7.3 臨床的有効性

		オマリズマブ群 N=38
%FEV ₁		
Mean (SD)		90.29 (19.336)
Median		93.21
Range		32.3 - 122.2
アレルギー性喘息の罹病歴 (年)		
Mean (SD)		8.4 (3.05)
Median		8.0
Range		2 - 14

Source : 5.3.5.2-1-B1301 試験-Table 14.1-4.1, Table 14.1-4.3, Table 14.1-4.5

3.1.3.2 外国小児比較対照試験 (IA05 試験)

JAT 集団

JAT 集団 159 名の主な人口統計学的及び疾患特性を Table 3-5 に示す。

年齢 (平均値 ± 標準偏差) はオマリズマブ群で 8.8 ± 1.81 歳, プラセボ群で 8.9 ± 1.64 歳であり, 6 歳から 9 歳の被験者の割合はオマリズマブ群で 55.9%, プラセボ群で 60.4%であった。男性の割合はオマリズマブ群で 66.7%, プラセボ群で 72.9%であった。血清中 IgE 濃度 (平均値 ± 標準偏差) はオマリズマブ群で 464.1 ± 350.77 IU/mL, プラセボ群で 498.6 ± 326.10 IU/mL であった。%FEV₁ (平均値 ± 標準偏差) は, オマリズマブ群で 81.5 ± 19.28%で, プラセボ群で 77.4 ± 19.15%であった。人口統計学的特性及びその他の基準値で, 投与群間に大きな違いはみられなかった。

Table 3-5 人口統計学的特性及びその他の基準値の特性 (IA05 試験, JAT 集団)

		オマリズマブ N=111	プラセボ N=48	Total N=159
年齢 (years)	Mean (SD)	8.8 (1.81)	8.9 (1.64)	8.8 (1.75)
	Median	9.0	9.0	9.0
	Range	6 - 11	6 - 11	6 - 11
年齢区分 - n (%)	6~9 歳	62 (55.9)	29 (60.4)	91 (57.2)
	10 ~11 歳	49 (44.1)	19 (39.6)	68 (42.8)
性別 - n (%)	Male	74 (66.7)	35 (72.9)	109 (68.6)
	Female	37 (33.3)	13 (27.1)	50 (31.4)
人種 - n (%)	Caucasian	59 (53.2)	24 (50.0)	83 (52.2)
	Black	39 (35.1)	19 (39.6)	58 (36.5)
	Oriental	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (0.6)
	Other	13 (11.7)	4 (8.3)	17 (10.7)
身長(cm)	Mean (SD)	136.0 (12.55)	135.3 (11.99)	135.8 (12.35)
	Median	138.0	137.5	138.0
	Range	110 - 164	109 - 164	109 - 164

CTD 2.7.3 臨床的有効性

		オマリズマブ N=111	プラセボ N=48	Total N=159
体重(kg)	Mean (SD)	37.2 (13.00)	35.8 (13.65)	36.8 (13.17)
	Median	34.1	32.3	33.6
	Range	20.0 - 81.3	20.0 - 78.4	20.0 - 81.3
血清中 IgE 濃度(IU/ml)	Mean (SD)	464.1 (350.77)	498.6 (326.10)	474.5 (342.85)
	Median	367.0	487.0	426.0
	Range	34 - 1327	46 - 1246	34 - 1327
%FEV ₁	Mean (SD)	81.5 (19.28)	77.4 (19.15)	80.3 (19.27)
	Median	81.6	78.3	80.4
	Range	33.3 - 148.1	27.7 - 113.7	27.7 - 148.1

Source: 5.3.5.3-1-Table 3.1-2

mITT 集団

mITT 集団 576 名の主な人口統計学的及び疾患特性を Table 3-6 に示す。

年齢（平均値 ± 標準偏差）はオマリズマブ群で 8.7 ± 1.73 歳，プラセボ群で 8.4 ± 1.70 歳で，6 歳から 9 歳の被験者の割合はオマリズマブ群で 59.6%，プラセボ群で 68.2% であった。男性の割合はオマリズマブ群で 67.4%，プラセボ群で 67.2% であった。血清中 IgE 濃度はオマリズマブ群で 484.3 ± 341.79 IU/mL，プラセボ群で 468.7 ± 339.36 IU/mL であった。%FEV₁（平均値 ± 標準偏差）は，オマリズマブ群で $85.0 \pm 17.67\%$ で，プラセボ群で $86.4 \pm 18.57\%$ であった。人口統計学的特性及びその他の基準値は，投与群間に大きな違いはみられなかった。

Table 3-6 人口統計学的特性及びその他の基準値の特性（IA05 試験，mITT 集団）

		オマリズマブ N=384	プラセボ N=192	Total N=576
年齢 (years)	Mean (SD)	8.7 (1.73)	8.4 (1.70)	8.6 (1.72)
	Median	9.0	8.0	9.0
	Range	6 - 11	6 - 11	6 - 11
年齢区分 - n (%)	6 - 9	229 (59.6)	131 (68.2)	360 (62.5)
	10 - 11	155 (40.4)	61 (31.8)	216 (37.5)
性別 - n (%)	Male	259 (67.4)	129 (67.2)	388 (67.4)
	Female	125 (32.6)	63 (32.8)	188 (32.6)
人種 - n (%)	Caucasian	212 (55.2)	113 (58.9)	325 (56.4)
	Black	69 (18.0)	30 (15.6)	99 (17.2)
	Oriental	0 (0.0)	2 (1.0)	2 (0.3)
	Other	103 (26.8)	47 (24.5)	150 (26.0)
身長 (cm)	Mean (SD)	134.2 (11.45)	132.8 (11.94)	133.8 (11.63)
	Median	134.0	133.0	134.0
	Range	107 - 165	104 - 168	104 - 168
体重 (kg)	Mean (SD)	33.9 (11.46)	33.6 (12.20)	33.8 (11.70)
	Median	31.0	30.0	30.9
	Range	19 - 92	20 - 78	19 - 92

CTD 2.7.3 臨床的有効性

		オマリズマブ N=384	プラセボ N=192	Total N=576
血清中 IgE 濃度 (IU/ml)	Mean (SD)	484.3 (341.79)	468.7 (339.36)	479.1 (340.77)
	Median	413.0	406.0	406.5
	Range	27 - 1371	29 - 1376	27 - 1376
%FEV ₁	Mean (SD)	85.0 (17.67)	86.4 (18.57)	85.4 (17.97)
	Median	84.9	87.7	85.8
	Range	25 - 148	28 - 142	25 - 148

Source : 5.3.5.3-3-Table 1.1-6

3.1.4 ベースラインにおける喘息長期管理薬の使用状況

3.1.4.1 国内小児非対照試験 (B1301 試験)

ベースライン時の喘息長期管理薬の使用状況を Table 3-7 に示す。

ICS の投与量 (平均値 ± 標準偏差, 中央値) は 469.7 ± 199.84 µg/day (500.0 µg/day) であり, 38 名全員が 200 µg/day を超える ICS を使用していた。その他の長期管理薬について, ベースライン時に使用していた被験者の割合は, LTRA 及び LABA が各 97.4% (37/38), テオフィリン薬が 60.5% (23/38), クロモグリク酸ナトリウムが 7.9% (3/38) であった。OCS を使用している被験者はいなかった。

Table 3-7 ベースライン時の喘息長期管理薬の使用状況 (B1301 試験, FAS)

	オマリズマブ N=38
ICS (µg/day) ^a	
n	38
Mean (SD)	469.7 (199.84)
Median	500.0
Range	(250 - 1000)
喘息長期管理薬 - n(%)	
LTRA	37 (97.4)
テオフィリン薬	23 (60.5)
LABA	37 (97.4)
クロモグリク酸ナトリウム	3 (7.9)
OCS	0

Source : 5.3.5.2-1-B1301 試験-Table 14.1-4.2

a) FP 換算

3.1.4.2 外国小児比較対照試験 (IA05 試験)

JAT 集団

ベースラインの喘息長期管理薬の使用状況をTable 3-8に示す。

ICS の使用量 (平均値 ± 標準偏差, 中央値) は, オマリズマブ群で $731.4 \pm 286.86 \mu\text{g/day}$ ($750.0 \mu\text{g/day}$), プラセボ群で $688.9 \pm 306.72 \mu\text{g/day}$ ($534.1 \mu\text{g/day}$) であった。JAT 集団全員 (159 名) が $200 \mu\text{g/day}$ を超える ICS を使用しており, オマリズマブ群の ICS 使用量はプラセボ群に比べて高かった。

その他の長期管理薬については, 大部分の被験者でベースライン時に LTRA 及び LABA (吸入) を使用していた (それぞれオマリズマブ群 99.1%及び 98.2%, プラセボ群 100%及び 100%)。OCS 及びテオフィリン薬は, オマリズマブ群でのみ少数の被験者が使用していた (OCS は 7.2%, テオフィリン薬は 0.9%)。OCS 以外の喘息長期管理薬の使用状況に投与群間で大きな違いはみられなかった。

Table 3-8 ベースラインの喘息長期管理薬の使用状況 (IA05 試験, JAT 集団)

	オマリズマブ N=111	プラセボ N=48	Total N=159
ICS ($\mu\text{g/day}$) ^a			
n	111	48	159
Mean (SD)	731.4 (286.86)	688.9 (306.72)	718.6 (292.67)
Median	750.0	534.1	568.2
Range	227.3 - 1600.0	227.3 - 1500.0	227.3 - 1600.0
喘息長期喘息薬 - n (%)			
LTRA	110 (99.1)	48 (100.0)	158 (99.4)
LABA (吸入)	109 (98.2)	48 (100.0)	157 (98.7)
OCS	8 (7.2)	0 (0.0)	8 (5.0)
テオフィリン薬	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.6)

Source : 5.3.5.3-1-Table 3.1-3

a) FP 相当量に換算

MITT 集団

ベースラインの喘息長期管理薬の使用状況をTable 3-9に示す。

ICS の使用量 (平均値 ± 標準偏差, 中央値) は, オマリズマブ群で $538.1 \pm 289.34 \mu\text{g/day}$ ($500.0 \mu\text{g/day}$), プラセボ群で $520.6 \pm 287.32 \mu\text{g/day}$ ($477.3 \mu\text{g/day}$) であった。

その他の長期管理薬について, ベースライン時に使用していた被験者の割合は LABA (吸入) (オマリズマブ群 64.3%, プラセボ群 69.8%) が最も多く, 次いで LTRA (オマリズマブ群 41.4%, プラセボ群 33.9%) の順であった。LABA を使用していた被験者の割合はプラセボ群で高かったが, LTRA 及び OCS を使用していた被験者の割合はオマリズマブ群で高かった。OCS

CTD 2.7.3 臨床的有効性

及びテオフィリン薬は、オマリズマブ群でのみ少数の被験者が使用していた（OCS は 2.1%、テオフィリン薬は 0.3%）。

Table 3-9 ベースラインの喘息長期管理薬の使用状況（IA05 試験, mITT 集団）

	オマリズマブ N=384	プラセボ N=192	Total N=576
ICS (µg/day) ^a			
n	384	192	576
Mean (SD)	538.1 (289.34)	520.6 (287.32)	532.2 (288.54)
Median	500.0	477.3	500.0
Range	119 - 1705	200 - 1880	119 - 1880
喘息長期喘息薬 - n (%)			
LABA (吸入)	247 (64.3)	134 (69.8)	381 (66.1)
LTRA	159 (41.4)	65 (33.9)	224 (38.9)
OCS	8 (2.1)	0 (0.0)	8 (1.4)
テオフィリン薬	1(0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)

Source : 5.3.5.3-3-Table 1.1-7

a) FP 相当量に換算

3.1.5 喘息増悪回数及び喘息コントロール状況**3.1.5.1 国内小児非対照試験（B1301 試験）**

観察期開始前 12 ヶ月間の喘息増悪回数及び観察期間中の喘息コントロール状況を Table 3-10 に示す。

観察期開始前 12 ヶ月間の平均喘息増悪発現回数は 3.1 回であった。

観察期間中の喘息コントロール状況は、大部分（36 名、94.7%）の被験者が「観察期間中最後の 14 日間に、日常生活が 2 日以上障害される」の基準に該当した。「観察期間中最後の 14 日間に、夜間症状が 2 日以上観察される」の基準に該当した被験者の割合は 65.8%（25/38）であり、「毎日喘息症状が観察される」の基準に該当した被験者の割合は 31.6%（12/38）であった。10 名（26.3%）の被験者がすべての基準に該当した（5.3.5.2-1-B1301 試験-Table 11-7）。

Table 3-10 観察期開始前 12 ヶ月間の喘息増悪回数及び観察期間中の喘息コントロール状況（B1301 試験, FAS）

	オマリズマブ N=38
観察期開始前 12 ヶ月間に喘息増悪が発現した回数	
n	38
Mean (SD)	3.1 (2.01)
Median	2.0
Range	(1 - 8)

CTD 2.7.3 臨床的有効性

	オマリズマブ N=38
観察期間中の喘息コントロール状況	
毎日喘息症状が観察される	12 (31.6)
観察期間中最後の 14 日間に、夜間症状が 2 日以上観察される	25 (65.8)
観察期間中最後の 14 日間に、日常生活が 2 日以上障害される	36 (94.7)

Source : 5.3.5.2-1-B1301 試験-Table 11-5, Table 11-7

3.1.5.2 外国小児比較対照試験 (IA05 試験)

JAT 集団

組入れ前 12 ヶ月間の喘息増悪回数を Table 3-11 に示す。

組入れ前 12 ヶ月間の平均喘息増悪発現回数 (平均値 ± 標準偏差) は、オマリズマブ群で 2.9 ± 1.6 回、プラセボ群で 2.8 ± 1.5 回で、両投与群で同様であった。JAT 集団の観察期間中の喘息コントロール状況は集計していない。

Table 3-11 組入れ前 12 ヶ月間の喘息増悪回数 (IA05 試験, JAT 集団)

	オマリズマブ N=111	プラセボ N=48	Total N=159
組入れ前 12 ヶ月間に喘息増悪が発現した回数			
n	111	48	159
Mean (SD)	2.9 (1.6)	2.8 (1.5)	2.8 (1.6)
Median	3.0	2.0	2.0
Range	1 - 11	1 - 7	1 - 11

Source : 5.3.5.3-1-Table 3.1-6

mITT 集団

組入れ前 12 ヶ月間の喘息増悪回数を Table 3-12 に示す。

組入れ前 12 ヶ月間の平均喘息増悪発現回数 (平均値 ± 標準偏差) は、オマリズマブ群で 2.6 ± 1.46 回、プラセボ群で 2.5 ± 1.29 回で、両投与群で同様であった。mITT 集団の観察期間中の喘息コントロール状況は集計していない。

Table 3-12 組入れ前 12 ヶ月間の喘息増悪回数 (IA05 試験, mITT 集団)

	オマリズマブ N=384	プラセボ N=192	Total N=576
組入れ前 12 ヶ月間に喘息増悪が発現した回数			
n	384	192	576
Mean (SD)	2.6 (1.46)	2.5 (1.29)	2.6 (1.41)
Median	2.0	2.0	2.0
Range	1 - 12	0 - 7	0 - 12

Source : 5.3.5.1-1-IA05 試験-Table 14.1-4.9b

3.1.6 治験薬の用法・用量

3.1.6.1 国内小児非対照試験 (B1301 試験)

治験薬の用法・用量別の被験者の割合を [Table 3-13](#) に示す。

すべての被験者は、ベースライン時の血清中 IgE 濃度及び体重に基づき、投与量換算表 ([Table 1-3](#)) で定めた用法・用量で治験薬を投与された。投与間隔が 4 週間隔であった被験者の割合は、60.5% (23/38) であり、2 週間隔であった被験者の割合は、39.5% (15/38) であった。

Table 3-13 治験薬の用法・用量別の被験者の割合 (B1301 試験, FAS)

治験薬の用法・用量	オマリズマブ N=38 n (%)
75 mg, 4 週間隔投与	4 (10.5)
150 mg, 4 週間隔投与	5 (13.2)
225 mg, 4 週間隔投与	6 (15.8)
300 mg, 4 週間隔投与	8 (21.1)
225 mg, 2 週間隔投与	9 (23.7)
300 mg, 2 週間隔投与	3 (7.9)
375 mg, 2 週間隔投与	3 (7.9)

Source : 5.3.5.2-1-B1301 試験-Table 14.3-1.3

3.1.6.2 外国小児比較対照試験 (IA05 試験)

JAT 集団

治験薬の用法・用量別の被験者の割合を [Table 3-14](#) に示す。

オマリズマブ群又はプラセボ群のいずれかに割り付けられたすべての被験者は、ベースライン時の血清中総 IgE 濃度及び体重に基づき、投与量換算表 ([Table 1-3](#)) で定めた用法・用量で治験薬を投与された。全体で投与間隔が 4 週間隔であった被験者の割合は、52.2% (83/159) であり、2 週間隔であった被験者の割合は 47.8% (76/159) で、両投与群の分布に大きな違いはみられなかった。

Table 3-14 治験薬の用法・用量別の被験者の割合（IA05 試験, JAT 集団）

治験薬の用法・用量	オマリズマブ N=111 n (%)	プラセボ N=48 n (%)	Total N=159 n (%)
75 mg, 4 週間隔投与	8 (7.2)	4 (8.3)	12 (7.5)
150 mg, 4 週間隔投与	16 (14.4)	6 (12.5)	22 (13.8)
225 mg, 4 週間隔投与	13 (11.7)	3 (6.3)	16 (10.1)
300 mg, 4 週間隔投与	22 (19.8)	11 (22.9)	33 (20.8)
225 mg, 2 週間隔投与	27 (24.3)	12 (25.0)	39 (24.5)
300 mg, 2 週間隔投与	14 (12.6)	8 (16.7)	22 (13.8)
375 mg, 2 週間隔投与	11 (9.9)	4 (8.3)	15 (9.4)

Source : 5.3.5.3-1-Table 3.1-8

mITT 集団

治験薬の用法・用量別の被験者の割合を [Table 3-15](#) に示す。

mITT 集団においても、オマリズマブ群又はプラセボ群のいずれかに割り付けられたすべての被験者は、ベースライン時の血清中総 IgE 濃度及び体重に基づき、投与量換算表 ([Table 1-3](#)) で定めた用法・用量で治験薬を投与された。全体で投与間隔が 4 週間隔であった被験者の割合は、55.6% (320/576) であり、2 週間隔であった被験者の割合は 44.4% (256/576) で、両投与群の分布に大きな違いはみられなかった。

Table 3-15 治験薬の用法・用量別の被験者の割合（IA05 試験, mITT 集団）

治験薬の用法・用量	オマリズマブ N=384 n (%)	プラセボ N=192 n (%)	Total N=576 n (%)
75 mg, 4 週間隔投与	28 (7.3)	21 (10.9)	49 (8.5)
150 mg, 4 週間隔投与	71 (18.5)	32 (16.7)	103 (17.9)
225 mg, 4 週間隔投与	39 (10.2)	16 (8.3)	55 (9.5)
300 mg, 4 週間隔投与	70 (18.2)	43 (22.4)	113 (19.6)
225 mg, 2 週間隔投与	84 (21.9)	39 (20.3)	123 (21.4)
300 mg, 2 週間隔投与	55 (14.3)	24 (12.5)	79 (13.7)
375 mg, 2 週間隔投与	37 (9.6)	17 (8.9)	54 (9.4)

Source : 5.3.5.3-3-Table 2.1-4

3.1.7 治験薬の投与期間**3.1.7.1 国内小児非対照試験（B1301 試験）**

治験薬の投与期間を [Table 3-16](#) に示す。

投与期間（平均値 ± 標準偏差）は 24.1 ± 0.48 週であった。24 週間以上投与された被験者は 73.7% であった。

CTD 2.7.3 臨床的有効性

Table 3-16 治験薬の投与期間 (B1301 試験, FAS)

	オマリズマブ N=38
投与期間の区分 (週) - n (%)	
≥ 4	38 (100.0)
≥ 8	38 (100.0)
≥ 12	38 (100.0)
≥ 16	38 (100.0)
≥ 20	38 (100.0)
≥ 24	28 (73.7)
投与期間 (週)	
Mean (SD)	24.1 (0.48)
Median	24.1
Range	23.1 - 25.3

Source : 5.3.5.2-1-B1301 試験-Table 14.3-1.1

3.1.7.2 外国小児比較対照試験 (IA05 試験)**JAT 集団**

治験薬の投与期間をTable 3-17に示す。

投与期間 (平均値 ± 標準偏差) は, オマリズマブ群で 49.1 ± 10.40 週, プラセボ群で 49.0 ± 11.62 週であった。52 週間以上投与された被験者の割合は, オマリズマブ群で 72.1%, プラセボ群で 70.8%であり, 両投与群で同程度であった。

Table 3-17 治験薬の投与期間 (IA05 試験, JAT 集団)

	オマリズマブ N=111	プラセボ N=48	Total N=159
投与期間の区分 (週) - n (%)			
≥ 4	111 (100.0)	48 (100.0)	159 (100.0)
≥ 8	111 (100.0)	47 (97.9)	158 (99.4)
≥ 12	109 (98.2)	45 (93.8)	154 (96.9)
≥ 16	108 (97.3)	45 (93.8)	153 (96.2)
≥ 20	105 (94.6)	45 (93.8)	150 (94.3)
≥ 24	102 (91.9)	45 (93.8)	147 (92.5)
≥ 28	101 (91.0)	44 (91.7)	145 (91.2)
≥ 32	101 (91.0)	44 (91.7)	145 (91.2)
≥ 36	100 (90.1)	44 (91.7)	144 (90.6)
≥ 40	100 (90.1)	44 (91.7)	144 (90.6)
≥ 44	98 (88.3)	42 (87.5)	140 (88.1)
≥ 48	93 (83.8)	40 (83.3)	133 (83.6)
≥ 52	80 (72.1)	34 (70.8)	114 (71.7)
≥ 56	4 (3.6)	5 (10.4)	9 (5.7)

CTD 2.7.3 臨床的有効性

	オマリズマブ N=111	プラセボ N=48	Total N=159
投与期間(週)			
Mean (SD)	49.1 (10.40)	49.0 (11.62)	49.0 (10.75)
Median	52.1	52.1	52.1
Range	8.3 - 64.4	7.0 - 61.0	7.0 - 64.4

Source : 5.3.5.3-1-Table 3.1-7

mITT 集団

治験薬の投与期間をTable 3-18に示す。

投与期間（平均値 ± 標準偏差）は、オマリズマブ群で 49.9 ± 9.68 週、プラセボ群で 50.0 ± 9.98 週であった。52 週間以上投与された被験者の割合は、オマリズマブ群で 81.3%，プラセボ群で 80.2%であり、両投与群で同程度であった。

Table 3-18 治験薬の投与期間（IA05 試験, mITT 集団）

	オマリズマブ N=384	プラセボ N=192	Total N=576
投与期間の区分（週） - n (%)			
≥ 4	383 (99.7)	192 (100.0)	575 (99.8)
≥ 8	381 (99.2)	189 (98.4)	570 (99.0)
≥ 12	378 (98.4)	186 (96.9)	564 (97.9)
≥ 16	374 (97.4)	183 (95.3)	557 (96.7)
≥ 20	368 (95.8)	183 (95.3)	551 (95.7)
≥ 24	362 (94.3)	182 (94.8)	544 (94.4)
≥ 28	357 (93.0)	181 (94.3)	538 (93.4)
≥ 32	356 (92.7)	179 (93.2)	535 (92.9)
≥ 36	354 (92.2)	179 (93.2)	533 (92.5)
≥ 40	352 (91.7)	179 (93.2)	531 (92.2)
≥ 44	349 (90.9)	177 (92.2)	526 (91.3)
≥ 48	342 (89.1)	173 (90.1)	515 (89.4)
≥ 52	312 (81.3)	154 (80.2)	466 (80.9)
≥ 56	16 (4.2)	11 (5.7)	27 (4.7)
投与期間(週)			
Mean (SD)	49.9 (9.68)	50.0 (9.98)	49.9 (9.77)
Median	52.1	52.1	52.1
Range	2.1 - 68.4	6.1 - 64.3	2.1 - 68.4

Source : 5.3.5.3-3-Table 2.1-3

3.2 全有効性試験の結果の比較検討

本項では、評価項目ごとに、B1301 試験及び IA05 試験の成績を提示する。

3.2.1 喘息増悪

3.2.1.1 国内小児非対照試験（B1301 試験）

治験薬投与期（24 週間）の喘息増悪発現頻度を Table 3-19 に示す。

ベースラインでは、すべての被験者が喘息増悪を少なくとも 1 回発現しており、14 名（36.8%）の被験者は 4 回以上発現した。治験薬投与期間（24 週間）では、26 名（68.4%）が一度も喘息増悪を起こさず、3 回発現した被験者は 1 名（2.6%）、4 回以上喘息増悪を発現した被験者はいなかった。

治験薬投与期（24 週間）の喘息増悪発現頻度は 0.92 回／患者・年であり、ベースラインの 2.99 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）。長期管理薬固定期（16 週間）でも 0.95 回／患者・年と、ベースラインに比べて有意に減少した（ $p < 0.001$, Wilcoxon 符号付き順位検定）。

治験薬投与期間中に発現した喘息増悪は 12 名でのべ 16 回であり、その内容はすべて「全身性（経口又は静注）ステロイドの投与を必要」としたものであった。「ICS の維持用量の倍増を 3 日間以上必要とする」喘息増悪を発現した被験者はいなかった（5.3.5.2-1-B1301 試験-Table 14.2-8.3）。

Table 3-19 治験薬投与期（24 週間）の喘息増悪発現頻度（B1301 試験, FAS)

	ベースライン	オマリズマブ N=38	
		0 - 16 週	0 - 24 週
各評価期間あたりの喘息増悪			
n	38	38	38
Mean (SD)	3.1 (2.04)	0.3 (0.57)	0.4 (0.72)
Median	2.0	0.0	0.0
Range	(1 - 8)	(0 - 2)	(0 - 3)
喘息増悪発現の頻度分布 - n (%)			
None	0	29 (76.3)	26 (68.4)
1	10 (26.3)	7 (18.4)	9 (23.7)
2	10 (26.3)	2 (5.3)	2 (5.3)
3	4 (10.5)	0	1 (2.6)
≥ 4	14 (36.8)	0	0
喘息増悪発現頻度 (回／患者・年)	2.99	0.95	0.92
ベースラインとの比較 ^a	-	< 0.001	< 0.001

Source : 5.3.5.2-1-B1301 試験-Table 14.2-8.1, 14.2-8.2

ベースラインは試験開始 12 ヶ月前から観察期終了時まで発現した喘息増悪

a) Wilcoxon 符号付き順位検定

3.2.1.2 外国小児比較対照試験 (IA05 試験)

IA05 試験の主要解析は、ステロイド固定期（治験薬投与後 24 週間）の喘息増悪発現頻度の群間比較である。IA05 試験の喘息増悪の成績は、1) オマリズマブ群とプラセボ群との比較（ステロイド固定期，ステロイド調整期，治験薬投与期），2) オマリズマブ投与後とベースラインとの比較（ステロイド固定期，治験薬投与期），3) 喘息増悪の初回発現までの期間，の順に提示する。

3.2.1.2.1 オマリズマブ群とプラセボ群との比較

(i) ステロイド固定期 (24 週間)

JAT 集団

ステロイド固定期の喘息増悪発現頻度（治験薬投与中止例の補完あり）の群間比較を Table 3-20 に示す。

ステロイド固定期あたりの喘息増悪の発現頻度は、オマリズマブ群が 0.73 回、プラセボ群が 1.15 回で、オマリズマブ群のプラセボ群に対する発現頻度の比は 0.638 (95%CI : 0.421, 0.966) であり、有意に減少した (p=0.034, ポアソン回帰分析)。

ステロイド固定期間中に喘息増悪を発現しなかった被験者の割合は、オマリズマブ群で 52.3% (58/111) であり、プラセボ群の 43.8% (21/48) に比べて高かった。喘息増悪を 3 回発現、あるいは 4 回以上発現した被験者の割合は、オマリズマブ群でそれぞれ 2.7%、1.8%であり、プラセボ群（それぞれ 12.5%、4.2%）に比べて低かった。

Table 3-20 ステロイド固定期（治験薬投与後 24 週間）の喘息増悪発現頻度の群間比較 (IA05 試験, JAT 集団)

	オマリズマブ N=111	プラセボ N=48
喘息増悪の回数 - n (%)		
0	58 (52.3)	21 (43.8)
1	32 (28.8)	11 (22.9)
2	16 (14.4)	8 (16.7)
3	3 (2.7)	6 (12.5)
≥4	2 (1.8)	2 (4.2)
ステロイド固定期あたりの喘息増悪発現頻度 (回)	0.73	1.15
オマリズマブ/プラセボ (95%CI)	0.638 (0.421, 0.966)	
発現頻度の比に対する p 値 ^a	0.034	

Source : 5.3.5.3-1-Table 3.2-1

a) 要因に投与群，喘息増悪の既往歴，投与間隔を含むポアソン回帰分析により比較
治験薬投与を中止した被験者で，中止前 7 日間に喘息増悪を発現しなかった場合は，1 回加算

CTD 2.7.3 臨床的有効性

喘息増悪の発現を 0 回又は 1 回以上に区分し、その群間比較を Table 3-21 に示す。
喘息増悪を 1 回以上経験した被験者の割合は、オマリズマブ群の方が低かった。

Table 3-21 ステロイド固定期（治験薬投与後 24 週間）の喘息増悪発現回数が 0 回又は 1 回以上の群間比較（IA05 試験, JAT 集団）

	オマリズマブ N=111	プラセボ N=48
喘息増悪の回数 - n (%)		
0	58 (52.3)	21 (43.8)
≥ 1	53 (47.7)	27 (56.3)
p 値 ^a	0.343	
喘息増悪を発現した被験者の割合の群間差 ^b (95%CI)	- 0.082 (- 0.251, 0.086)	

Source : 5.3.5.3-1-Table 3.2-2

a) 投与間隔を層別因子とした CMH 検定

b) オマリズマブ - プラセボ

治験薬投与を中止した被験者で、中止前 7 日間に喘息増悪を発現しなかった場合は、1 回加算

ステロイド固定期間中に発現した喘息増悪の総回数（治験薬投与中止例の補完なし）は、オマリズマブ群は 46 名でのべ 74 回、プラセボ群は 25 名でのべ 53 回であった。発現した喘息増悪で、あらかじめ定義した喘息増悪の 5 つの基準（1.2.1 項）のうち 2 つ以上の基準を含む喘息増悪はオマリズマブ群で 75.7%（56/74 回）、プラセボ群は 56.6%（30/53 回）であった（5.3.5.3-1-Table 3.2-4）。最も多くみられた基準はいずれの投与群でも「夜間睡眠の障害（レスキュー治療を要した夜間症状を伴う睡眠障害が、喘息増悪の発生前の 7 日間で 2 日以上発現）」[オマリズマブ群 70.3%（52/74 回）、プラセボ群 58.5%（31/53 回）、以下同順] であり、次いでオマリズマブ群では「レスキュー薬の使用回数の増加」[63.5%（47/74 回）]、プラセボ群は「PEF の低下（朝又は夜測定した PEF が、最高値に比べて連続した 3 日のうち 2 日以上で 20%超低下）」[56.6%（30/53 回）] であった（5.3.5.3-1-Table 3.2-3）。喘息増悪を引き起こした要因のうち最も多かったものは、いずれの投与群でも「不明」[54.1%（40/74 回）、47.2%（25/53 回）] であり、次いで「ウイルス性上気道感染、インフルエンザ、風邪」[17.6%（13/74 回）、20.8%（11/53 回）] であった（5.3.5.3-1-Table 3.2-6）。

ステロイド固定期間中に全身性のステロイドの使用を要した喘息増悪発現頻度は、オマリズマブ群で 0.62 回、プラセボ群で 0.98 回であり、有意差はみられなかったものの、オマリズマブ群のプラセボ群に対する発現頻度の比は 0.635（95%CI : 0.394, 1.024）とオマリズマブ群の発現頻度はプラセボ群に比べて低かった（ $p=0.062$, ポアソン回帰分析）（5.3.5.3-1-Table 3.2-7）。

mITT 集団

ステロイド固定期の喘息増悪発現頻度（治験薬投与中止例の補完あり）の群間比較をTable 3-22に示す。

ステロイド固定期あたりの喘息増悪の発現頻度は、オマリズマブ群で 0.45 回、プラセボ群で 0.64 回であり、オマリズマブ群のプラセボ群に対する発現頻度の比は 0.693（95%CI：0.533, 0.903）で、投与群間に有意な差が認められた（ $p=0.007$ ，ポアソン回帰分析）。

ステロイド固定期間中に喘息増悪を発現しなかった被験者の割合は、オマリズマブ群で 64.3%（247/384）であり、プラセボ群の 58.3%（112/192）に比べて高かった。喘息増悪を 3 回発現、あるいは 4 回以上発現した被験者の割合は、オマリズマブ群でそれぞれ 2.3%、1.0%であり、プラセボ群（それぞれ 6.3%、2.1%）に比べて低かった。

Table 3-22 ステロイド固定期（治験薬投与後 24 週間）の喘息増悪発現頻度の群間比較（IA05 試験, mITT 集団）

	オマリズマブ N=384	プラセボ N=192
喘息増悪の回数 - n (%)		
0	247 (64.3)	112 (58.3)
1	86 (22.4)	41 (21.4)
2	38 (9.9)	23 (12.0)
3	9 (2.3)	12 (6.3)
≥4	4 (1.0)	4 (2.1)
ステロイド固定期あたりの喘息増悪発現頻度 (回)	0.45	0.64
オマリズマブ/プラセボ (95%CI)	0.693 (0.533, 0.903)	
発現頻度の比に対する p 値 ^a	0.007	

Source : 5.3.5.1-1-IA05 試験-Table 14.2-1.1a

a) 要因に投与群，喘息増悪の既往歴，投与間隔を含むポアソン回帰分析により比較
治験薬投与を中止した被験者で，中止前 7 日間に喘息増悪を発現しなかった場合は，1 回加算

喘息増悪の発現を 0 回又は 1 回以上に区分し，その群間比較をTable 3-23に示す。
喘息増悪を 1 回以上経験した被験者の割合は，オマリズマブ群の方が低かった。

Table 3-23 ステロイド固定期（治験薬投与後 24 週間）の喘息増悪回数が 0 回又は 1 回以上の群間比較（IA05 試験, mITT 集団）

	オマリズマブ N=384	プラセボ N=192
喘息増悪の回数 - n (%)		
0	247 (64.3)	112 (58.3)
≥ 1	137 (35.7)	80 (41.7)
p 値 ^a	0.167	
喘息増悪を発現した被験者の割合の群間差 (95%CI) ^b	- 0.059 (-0.143, 0.025)	

Source : 5.3.5.1-1-IA05 試験-Table 14.2-1.3

a) 投与間隔を層別因子とした CMH 検定

b) オマリズマブ - プラセボ

治験薬投与を中止した被験者で、中止前 7 日間に喘息増悪を発現しなかった場合は、1 回加算

ステロイド固定期間中に発現した喘息増悪の総回数（治験薬投与中止例の補完なし）は、オマリズマブ群は 119 名でのべ 183 回、プラセボ群は 73 名でのべ 132 回であった。発現した喘息増悪で、あらかじめ定義した喘息増悪の 5 つの基準のうち 2 つ以上の基準を含む喘息増悪はオマリズマブ群で 74.3%（136/183 回）、プラセボ群は 66.7%（88/132 回）であった（5.3.5.3-3-Table 3.1-15）。最も多くみられた基準はいずれの投与群でも「夜間睡眠の障害（レスキュー治療を要した夜間症状を伴う睡眠障害が、喘息増悪の発生前の 7 日間で 2 日以上発現）」[オマリズマブ群 67.2%（123/183 回）、プラセボ群 64.4%（85/132 回）、以下同順]であり、次いで「レスキュー薬の使用回数の増加」[65.0%（119/183 回）、52.3%（69/132 回）]であった（5.3.5.1-1-IA05 試験-Table 14.2-1.4）。喘息増悪を引き起こした要因のうち最も多かったものは、いずれの投与群でも「不明」[44.8%（82/183 回）、47.0%（62/132 回）]であり、次いで「ウイルス性上気道感染、インフルエンザ、風邪」[27.9%（51/183 回）、19.7%（26/132 回）]であった（5.3.5.1-1-IA05 試験-Table 14.2-1.5）。

ステロイド固定期間中に全身性のステロイドの使用を要した喘息増悪発現頻度は、オマリズマブ群で 0.42 回、プラセボ群で 0.60 回であり、オマリズマブ群のプラセボ群に対する発現頻度の比は 0.692（95%CI : 0.511, 0.936）で、投与群間に有意な差が認められた（ $p=0.017$, ポアソン回帰分析）（5.3.5.3-3-Table 3.1-13）。

JAT 集団のプラセボ群の喘息増悪の発現頻度（1.15 回）は mITT 集団のプラセボ群（0.64 回）と比較して高く、JAT 集団はより喘息増悪のリスクが高い集団と推察されたが、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比（オマリズマブ/プラセボ）は、JAT 集団と mITT 集団で同程度（JAT 集団 0.638, mITT 集団 0.693）であり、オマリズマブは JAT 集団においても mITT 集団と変わらず喘息増悪の抑制効果を示した。

(ii) ステロイド調整期 (28 週間)

JAT 集団

ステロイド調整期の喘息増悪発現頻度（治験薬投与中止例の補完あり）の群間比較を Table 3-24 に示す。

ステロイド調整期間中に喘息増悪を発現しなかった被験者の割合は、オマリズマブ群が 61.4% (62/111) であり、プラセボ群の 43.2% (19/48) に比べて高かった。喘息増悪を複数回発現した被験者の割合は、オマリズマブ群がプラセボ群に比べて低かった。

ステロイド調整期あたりの喘息増悪発現頻度は、オマリズマブ群が 0.54 回、プラセボ群が 1.23 回であり、オマリズマブ群のプラセボ群に対する発現頻度の比は 0.438 (95%CI : 0.272, 0.706) で投与群間に有意な差が認められた ($p < 0.001$, ポアソン回帰分析)。ステロイド調整期は 28 週間ありステロイド固定期 (24 週間) よりも投与期間が長かったものの、ステロイド調整期のオマリズマブ群の喘息増悪の発現頻度はステロイド固定期のそれよりも低く (ステロイド固定期 0.73 回, ステロイド調整期 0.54 回, 以下同順), 一方, プラセボ群の発現頻度はステロイド固定期と比べて高かった (1.15 回, 1.23 回)。

Table 3-24 ステロイド調整期 (28 週間) の喘息増悪発現頻度の群間比較 (IA05 試験, JAT 集団)

	オマリズマブ N=111	プラセボ N=48
喘息増悪の回数 - n (%)		
0	62 (61.4)	19 (43.2)
1	29 (28.7)	11 (25.0)
2	7 (6.9)	7 (15.9)
3	1 (1.0)	2 (4.5)
≥4	2 (2.0)	5 (11.4)
ステロイド固定期あたりの喘息増悪発現頻度	0.54	1.23
オマリズマブ/プラセボ (95%CI)	0.438 (0.272, 0.706)	
発現頻度の比に対する p 値 ^a	< 0.001	

Source : 5.3.5.3-1-Table 3.2-8

a) 要因に投与群, 喘息増悪の既往歴, 投与間隔を含むポアソン回帰分析により比較
治験薬投与を中止した被験者で, 中止前 7 日間に喘息増悪を発現しなかった場合は, 1 回加算

ステロイド調整期間中に全身性のステロイドの使用を要した喘息増悪発現頻度は、オマリズマブ群で 0.41 回、プラセボ群で 0.93 回であり、オマリズマブ群のプラセボ群に対する発現頻度の比で 0.442 (95%CI : 0.243, 0.806) であり、投与群間に有意な差が認められた ($p=0.008$, ポアソン回帰分析) (5.3.5.3-1-Table 3.2-16)。

CTD 2.7.3 臨床的有効性

mITT 集団

ステロイド調整期の喘息増悪発現頻度（治験薬投与中止例の補完あり）の群間比較をTable 3-25に示す。

ステロイド調整期間中に喘息増悪を発現しなかった被験者の割合は、オマリズマブ群が 70.7% (253/384) であり、プラセボ群の 54.7% (99/192) に比べて高かった。喘息増悪を複数回発現した被験者の割合は、オマリズマブ群がプラセボ群に比べて低かった。

ステロイド調整期あたりの喘息増悪発現頻度は、オマリズマブ群が 0.32 回、プラセボ群が 0.71 回であり、オマリズマブ群のプラセボ群に対する発現頻度の比は 0.458 で、投与群間に有意な差が認められた ($p < 0.001$, ポアソン回帰分析)。ステロイド調整期は 28 週間ありステロイド固定期 (24 週間) よりも投与期間が長かったものの、ステロイド調整期のオマリズマブ群の喘息増悪の発現頻度はステロイド固定期のそれよりも低く (ステロイド固定期 0.45 回, ステロイド調整期 0.32 回, 以下同順), プラセボ群の発現頻度はステロイド固定期と比べて高かった (0.64 回, 0.71 回)。

Table 3-25 ステロイド調整期 (28 週間) の喘息増悪発現頻度の群間比較 (IA05 試験, mITT 集団)

	オマリズマブ N=384	プラセボ N=192
喘息増悪の回数 - n (%)		
0	253 (70.7)	99 (54.7)
1	81 (22.6)	46 (25.4)
2	14 (3.9)	17 (9.4)
3	5 (1.4)	9 (5.0)
≥ 4	5 (1.4)	10 (5.5)
ステロイド固定期あたりの喘息増悪発現頻度	0.32	0.71
オマリズマブ/プラセボ (95%CI)	0.458 (0.344, 0.610)	
発現頻度の比に対する p 値 ^a	< 0.001	

Source : 5.3.5.1-1-IA05 試験-Table 14.2-2.1a

a) 要因に投与群, 喘息増悪の既往歴, 投与間隔を含むポアソン回帰分析により比較
治験薬投与を中止した被験者で, 中止前 7 日間に喘息増悪を発現しなかった場合は, 1 回加算

ステロイド調節期間中に全身性のステロイドの使用を要した喘息増悪発現頻度は、オマリズマブ群で 0.28 回、プラセボ群で 0.67 回であり、オマリズマブ群のプラセボ群に対する発現頻度の比は 0.412 (95%CI : 0.291, 0.584) で投与群間に有意な差が認められた ($p < 0.001$, ポアソン回帰分析) (5.3.5.3-3-Table 3.1-14)。

JAT 集団のプラセボ群の喘息増悪の発現頻度 (1.23 回) は mITT 集団のプラセボ群 (0.71 回) と比較して高く、JAT 集団はより喘息増悪のリスクが高い集団と推察されたが、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比 (オマリズマブ/プラセボ) は、JAT 集団と mITT 集

CTD 2.7.3 臨床的有効性

団で同程度（JAT 集団 0.438, mITT 集団 0.458）であり、オマリズマブはステロイド調整期の JAT 集団においても mITT 集団と同様の抑制効果を示した。

(iii) 治験薬投与期（52 週間）

JAT 集団

治験薬投与期の喘息増悪発現頻度（治験薬投与中止例の補完あり）の群間比較を Table 3-26 に示す。

治験薬投与期間中に喘息増悪を発現しなかった被験者の割合は、オマリズマブ群が 39.6% (44/111) であり、プラセボ群の 27.1% (13/48) に比べて高かった。喘息増悪を 4 回以上発現した被験者の割合は、オマリズマブ群 7.2% (8/111) であり、プラセボ群 25.0% (12/48) に比べて低かった。

治験薬投与期あたりの喘息増悪発現頻度は、オマリズマブ群が 1.29 回、プラセボ群が 2.38 回であり、オマリズマブ群のプラセボ群に対する発現頻度の比は 0.541 (95%CI : 0.366, 0.799) で、投与群間に有意な差が認められた (p=0.002, ポアソン回帰分析)。

Table 3-26 治験薬投与期（52 週間）の喘息増悪発現頻度の群間比較（IA05 試験, JAT 集団）

	オマリズマブ N=111	プラセボ N=48
喘息増悪の回数 - n (%)		
0	44 (39.6)	13 (27.1)
1	34 (30.6)	10 (20.8)
2	13 (11.7)	10 (20.8)
3	12 (10.8)	3 (6.3)
≥4	8 (7.2)	12 (25.0)
ステロイド固定期あたりの喘息増悪発現頻度	1.29	2.38
オマリズマブ/プラセボ (95%CI)	0.541 (0.366, 0.799)	
発現頻度の比に対する p 値 ^a	0.002	

Source : 5.3.5.3-1-Table 3.2-8

a) 要因に投与群, 喘息増悪の既往歴, 投与間隔を含むポアソン回帰分析により比較
治験薬投与を中止した被験者で, 中止前 7 日間に喘息増悪を発現しなかった場合は, 1 回加算

喘息増悪の発現を 0 回又は 1 回以上に区分し, その群間比較を Table 3-27 に示す。
喘息増悪を 1 回以上経験した被験者の割合は, オマリズマブ群の方が低かった。

Table 3-27 治験薬投与期（治験薬投与後 52 週間）の喘息増悪発現回数が 0 回又は 1 回以上の群間比較（IA05 試験, JAT 集団）

	オマリズマブ N=111	プラセボ N=48
喘息増悪の回数 - n (%)		
0	44 (39.6)	13 (27.1)
≥1	67 (60.4)	35 (72.9)
p 値 ^a	0.138	
喘息増悪を発現した被験者の割合の群間差 ^b (95%CI)	-0.123 (-0.285, 0.039)	

Source : 5.3.5.3-1-Table 3.2-9

a) 投与間隔を層別因子とした CMH 検定

b) オマリズマブ - プラセボ

治験薬投与を中止した被験者で、中止前 7 日間に喘息増悪を発現しなかった場合は、1 回加算

治験薬投与期間中に報告された喘息増悪の総回数（治験薬投与中止例のデータ補完なし）は、オマリズマブ群は 55 名でのべ 121 回、プラセボ群は 31 名でのべ 103 回であった。発現した喘息増悪で、あらかじめ定義した喘息増悪の 5 つの基準のうち 2 つ以上の基準を含む喘息増悪はオマリズマブ群で 71.1% (86/121 回)、プラセボ群は 57.3% (59/103 回) であった (5.3.5.3-1-Table 3.2-13)。最も多くみられた基準はいずれの投与群もステロイド固定期と同様であり、「夜間睡眠の障害（レスキュー治療を要した夜間症状を伴う睡眠障害が、喘息増悪の発生前の 7 日間で 2 日以上発現）」 [オマリズマブ群 67.8% (82/121 回)、プラセボ群 60.2% (62/103 回)、以下同順] が両投与群で最も多く、次いでオマリズマブ群では「レスキュー薬の使用回数の増加」 [59.5% (72/121 回)]、プラセボ群は「PEF の低下（朝又は夜測定した PEF が、最高値に比べて連続した 3 日のうち 2 日以上で 20%超低下）」 [53.4% (55/103 回)] であった (5.3.5.3-1-Table 3.2-12)。喘息増悪を引き起こした要因もステロイド固定期と同様に、最も多かったものは、いずれの投与群でも「不明」 [47.9% (58/121 回)、45.6% (47/103 回)] であり、次いで「ウイルス性上気道感染、インフルエンザ、風邪」 [19.0% (23/121 回)、22.3% (23/103 回)] であった (5.3.5.3-1-Table 3.2-15)。

治験薬投与期間中に全身性のステロイドの使用を要した喘息増悪発現頻度は、オマリズマブ群で 1.05 回、プラセボ群で 1.92 回であり、オマリズマブ群のプラセボ群に対する発現頻度の比は 0.547 (95%CI : 0.339, 0.881) で投与群間に有意な差が認められた (p=0.013, ポアソン回帰分析) (5.3.5.3-1-Table 3.2-16)。

MITT 集団

治験薬投与期（52 週間）の喘息増悪発現頻度の群間比較を Table 3-28 に示す。

治験薬投与期間中に喘息増悪を発現しなかった被験者の割合は、オマリズマブ群が 52.9% (203/384) であり、プラセボ群の 39.6% (76/192) に比べて高かった。喘息増悪を 4 回以上発現

CTD 2.7.3 臨床的有効性

した被験者の割合は、オマリズマブ群 5.5% (21/384) であり、プラセボ群 14.1% (27/192) に比べて低かった。

治験薬投与期あたりの喘息増悪発現頻度は、オマリズマブ群が 0.78 回、プラセボ群が 1.36 回であり、オマリズマブ群のプラセボ群に対する発現頻度の比は 0.573 (95%CI : 0.453, 0.725) で、投与群間に有意な差が認められた ($p < 0.001$, ポアソン回帰分析)。

Table 3-28 治験薬投与期 (52 週間) の喘息増悪発現頻度の群間比較 (IA05 試験, mITT 集団)

	オマリズマブ N=384	プラセボ N=192
喘息増悪の回数 - n (%)		
0	203 (52.9)	76 (39.6)
1	96 (25.0)	47 (24.5)
2	40 (10.4)	27 (14.1)
3	24 (6.3)	15 (7.8)
≥ 4	21 (5.5)	27 (14.1)
ステロイド固定期あたりの喘息増悪発現頻度 (回)	0.78	1.36
オマリズマブ/プラセボ (95%CI)	0.573 (0.453, 0.725)	
発現頻度の比に対する p 値 ^a	< 0.001	

Source : 5.3.5.1-1-IA05 試験-Table 14.2-2.1a

a) 要因に投与群, 喘息増悪の既往歴, 投与間隔を含むポアソン回帰分析により比較

Hochberg 法に基づく有意水準 : $p < 0.0167$

治験薬投与を中止した被験者で, 中止前 7 日間に喘息増悪を発現しなかった場合は, 1 回加算

喘息増悪の発現を 0 回又は 1 回以上に区分し, その群間比較を Table 3-29 に示す。

喘息増悪を 1 回以上経験した被験者の割合は, プラセボ群に比べてオマリズマブ群で低かった。分布について, 投与群間に有意差がみられた ($p=0.003$, CMH 検定)。

Table 3-29 治験薬投与期 (52 週間) の喘息増悪発現回数が 0 回又は 1 回以上の群間比較 (IA05 試験, mITT 集団)

	オマリズマブ N=384	プラセボ N=192
喘息増悪の回数 - n (%)		
0	203 (52.9)	76 (39.6)
≥ 1	181 (47.1)	116 (60.4)
p 値 ^a	0.003	
喘息増悪を発現した被験者の割合の群間差 ^b (95%CI)	- 0.130 (- 0.217, - 0.044)	

Source : 5.3.5.3-1-Table 3.2-10

a) 投与間隔を層別因子とした CMH 検定

b) オマリズマブ - プラセボ

治験薬投与を中止した被験者で, 中止前 7 日間に喘息増悪を発現しなかった場合は, 1 回加算

CTD 2.7.3 臨床的有効性

治験薬投与期間中に報告された喘息増悪の総回数（治験薬投与中止例のデータ補完なし）は、オマリズマブ群は 153 名でのべ 310 回、プラセボ群は 104 名でのべ 276 回であった。発現した喘息増悪で、あらかじめ定義した喘息増悪の 5 つの基準のうち 2 つ以上の基準を含む喘息増悪はオマリズマブ群で 68.7% (213/310 回)、プラセボ群は 65.2% (180/276 回) であった (5.3.5.3-3-Table 3.1-16)。最も多くみられた基準はいずれの投与群もステロイド固定期と同様であり、「夜間睡眠の障害（レスキュー治療を要した夜間症状を伴う睡眠障害が、喘息増悪の発現前の 7 日間で 2 日以上発現）」 [オマリズマブ群 63.9% (198/310 回)、プラセボ群 59.1% (163/276 回)、以下同順] が両投与群で最も多く、次いで「レスキュー薬の使用回数の増加」 [62.9% (195/310 回)、54.0% (149/276 回)] であった (5.3.5.1-1-IA05 試験-Table 14.2-2.3)。喘息増悪を引き起こした要因もステロイド固定期と同様に、最も多かったものは、いずれの投与群でも「不明」 [41.6% (129/310 回)、45.7% (126/276 回)] であり、次いで「ウイルス性上気道感染、インフルエンザ、風邪」 [25.5% (79/310 回)、19.2% (53/276 回)] であった (5.3.5.1-1-IA05 試験-Table 14.2-2.4)。

治験薬投与期間中に全身性のステロイドの使用を要した喘息増悪発現頻度は、オマリズマブ群で 0.70 回、プラセボ群で 1.28 回であり、オマリズマブ群のプラセボ群に対する発現頻度の比は 0.549 (95%CI : 0.415, 0.726) で、投与群間に有意な差が認められた ($p < 0.001$, ポアソン回帰分析) (5.3.5.3-3-Table 3.1-14)。

JAT 集団のプラセボ群の喘息増悪の発現頻度 (2.38 回) は mITT 集団のプラセボ群 (1.36 回) と比較して高く、JAT 集団はより喘息増悪のリスクが高い集団と推察されたが、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比 (オマリズマブ/プラセボ) は、JAT 集団と mITT 集団で同程度 (JAT 集団 0.541, mITT 集団 0.573) であり、オマリズマブは治験薬投与期の JAT 集団においても mITT 集団と変わらず抑制効果を示した。

3.2.1.2.2 オマリズマブ投与後とベースラインとの比較（オマリズマブ群のみ）

JAT 集団

オマリズマブ群について、ステロイド固定期 (24 週間) 及び治験薬投与期 (52 週間) の喘息増悪発現頻度のベースラインとの比較を Table 3-30 に示す。

ステロイド固定期 (24 週間) の喘息増悪発現頻度は 1.64 回/患者・年、治験薬投与期 (52 週間) は 1.34 回/患者・年であり、ベースラインの 2.71 回/患者・年と比較していずれも有意に減少した (いずれも $p < 0.001$, Wilcoxon 符号付き順位検定)。

Table 3-30 ステロイド固定期（24 週間）及び治験薬投与期（52 週間）の喘息増悪発現頻度のベースラインとの比較（IA05 試験, JAT 集団）

	オマリズマブ N=111
ベースライン ^a	
喘息増悪発現回数	358
総観察期間（全患者・年）	131.96
喘息増悪発現頻度（回／患者・年）	2.71
ステロイド固定期（24 週間）	
喘息増悪発現回数	84
総観察期間（全患者・年）	51.32
喘息増悪発現頻度（回／患者・年）	1.64
ベースラインに対する p 値 ^b	< 0.001
治験薬投与期（52 週間）	
喘息増悪発現回数	141
総観察期間（全患者・年）	104.85
喘息増悪発現頻度（回／患者・年）	1.34
ベースラインに対する p 値 ^b	< 0.001

Source : 5.3.5.3-1-Table 3.3-9

a) 試験開始前 12 ヶ月間+観察期間

b) Wilcoxon 符号付き順位検定

治験薬投与を中止した被験者で、中止前 7 日間に喘息増悪を発現しなかった場合は、1 回加算

MITT 集団

オマリズマブ群について、ステロイド固定期（24 週間）及び治験薬投与期（52 週間）の喘息増悪発現頻度のベースラインとの比較を Table 3-31 に示す。

ステロイド固定期（24 週間）の喘息増悪発現頻度は 1.17 回／患者・年、治験薬投与期（52 週間）は 0.97 回／患者・年であり、ベースラインの 2.47 回／患者・年と比較していずれも有意に減少した（いずれも $p < 0.001$, Wilcoxon 符号付き順位検定）。

Table 3-31 ステロイド固定期（24 週間）及び治験薬投与期（52 週間）の喘息増悪発現頻度のベースラインとの比較（IA05 試験, MITT 集団）

	オマリズマブ N=384
ベースライン ^a	
喘息増悪発現回数	1128
総観察期間（全患者・年）	456.64
喘息増悪発現頻度（回／患者・年）	2.47

CTD 2.7.3 臨床的有効性

	オマリズマブ N=384
ステロイド固定期 (24 週間)	
喘息増悪発現回数	208
総観察期間 (全患者・年)	177.10
喘息増悪発現頻度 (回/患者・年)	1.17
ベースラインに対する p 値 ^b	< 0.001
治験薬投与期 (52 週間)	
喘息増悪発現回数	356
総観察期間 (全患者・年)	368.07
喘息増悪発現頻度 (回/患者・年)	0.97
ベースラインに対する p 値 ^b	< 0.001

Source : 5.3.5.3-1-Table 3.3-10

a) 試験開始前 12 ヶ月間+観察期間

b) Wilcoxon 符号付き順位検定

治験薬投与を中止した被験者で、中止前 7 日間に喘息増悪を発現しなかった場合は、1 回加算

喘息増悪発現頻度のベースラインからの抑制効果は、JAT 集団と mITT 集団で同程度であり、どちらの集団もベースラインと比較して発現頻度は低下し有意な差が認められた (両集団とも $p < 0.001$, Wilcoxon 符号付き順位検定)。

3.2.1.2.3 喘息増悪の初回発現までの期間

JAT 集団

治験薬投与後 52 週間における喘息増悪が発現するまでの期間の解析結果を Table 3-32 に、Kaplan Meier 法により推定した喘息増悪発現までの期間を Figure 3-1 に示した。

Cox 比例ハザードモデルで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は 0.628 (95%CI : 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)。

Table 3-32 治験薬投与後 52 週間における喘息増悪が発現するまでの期間 (IA05 試験, JAT 集団)

	オマリズマブ N=111	プラセボ N=48
期間 (日) - 推定値 (95%CI)		
Minimum ^a	1	1
First quartile (25%)	75 (52, 134)	31 (15, 92)
Median (50%)	360 (173, -)	160 (75, 257)
Third quartile (75%)	- (-, -)	-(240, -)

CTD 2.7.3 臨床的有効性

	オマリズマブ N=111	プラセボ N=48
ハザード比 ^b		0.628
95%CI		(0.403, 0.979)
p 値		0.040

Source : 5.3.5.3-1-Table 3.2-11

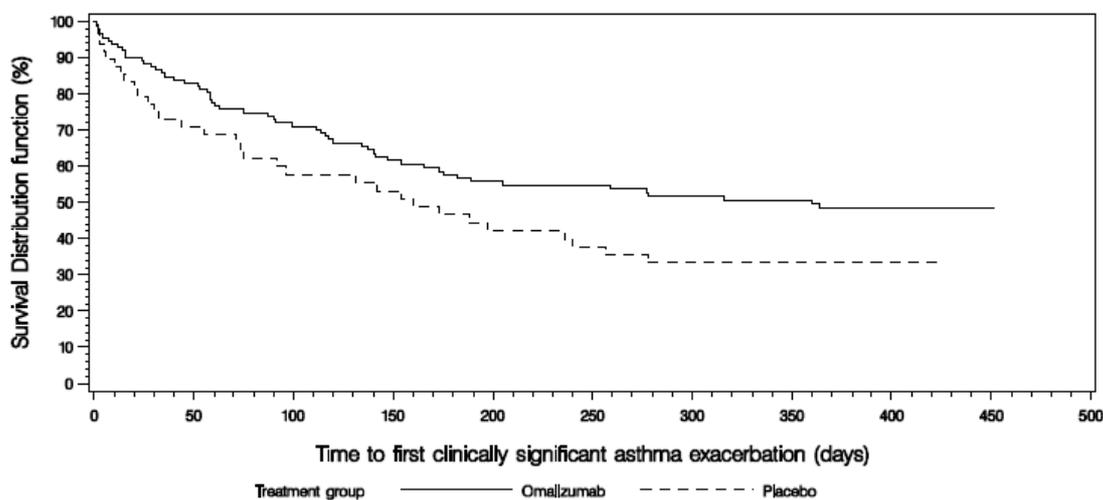
a) Minimum は打ち切り例の期間を含まない

b) 治療群, 増悪歴, 投与間隔を共変量とした Cox 比例ハザードモデル

喘息増悪回数に治験薬投与中止例のデータの補完は行っていない

ハザード比<1 はオマリズマブ群でプラセボ群と比べて初回の喘息増悪が発現するまでの期間が長いことを意味する

Figure 3-1 Kaplan Meier 法により推定した喘息増悪発現までの期間 (IA05 試験, JAT 集団)



Source : 5.3.5.3-1-Figure 3.2-1

MITT 集団

治験薬投与後 52 週間における喘息増悪が発現するまでの期間の解析結果を Table 3-33 に, Kaplan Meier 法により推定した喘息増悪発現までの期間を Figure 3-2 に示した。

Cox 比例ハザードモデルで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は 0.644 (95%CI : 0.501, 0.827) 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 ($p < 0.001$, Cox 比例ハザードモデル)。

Table 3-33 治験薬投与後 52 週間における喘息増悪が発現するまでの期間 (IA05 試験, mITT 集団)

	オマリズマブ N=384	プラセボ N=192
期間 (日) -推定値 (95%CI)		
Minimum ^a	1	1
First quartile (25%)	111 (90, 147)	87 (54, 131)
Median (50%)	- (- , -)	255 (200, -)
Third quartile (75%)	- (- , -)	- (- , -)
ハザード比 ^b	0.644	
95%CI	(0.501, 0.827)	
p 値	< 0.001	

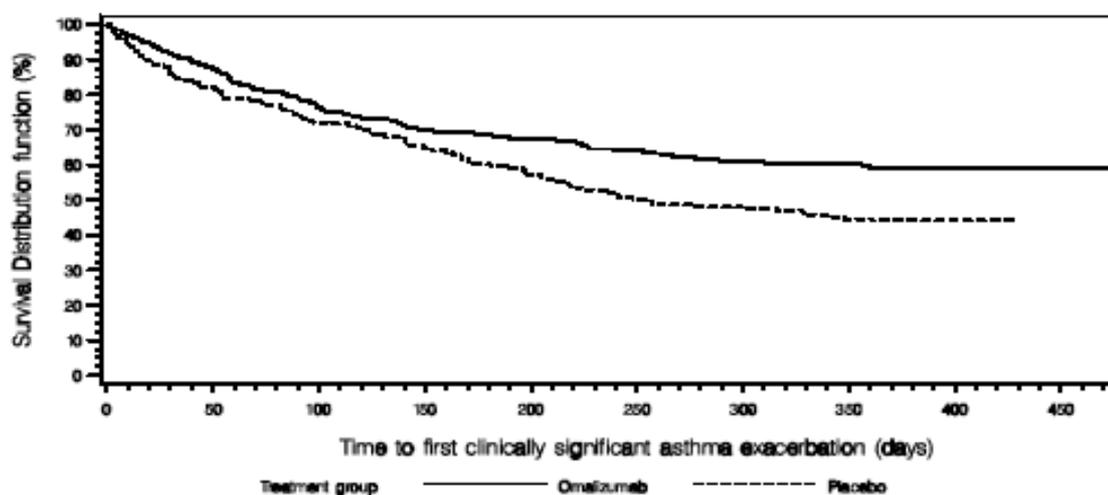
Source : 5.3.5.1-1-IA05 試験-Table 14.2-2.8b

a) Minimum は打ち切り例の期間を含まない

b) 治療群, 増悪歴, 投与間隔を共変量とした Cox 比例ハザードモデル

喘息増悪回数に治験薬投与中止例のデータの補完は行っていない

ハザード比<1 はオマリズマブ群でプラセボ群と比べて初回の喘息増悪が発現するまでの期間が長いことを意味する

Figure 3-2 Kaplan Meier 法により推定した喘息増悪発現までの期間 (IA05 試験, mITT 集団)

Source : 5.3.5.1-1-IA05 試験-Figure 11-1

JAT 集団の結果は, mITT 集団と比較して喘息増悪が発現するまでの期間のハザード比は同程度 (JAT 集団 0.628, mITT 集団 0.644, 以下同順) であり, いずれの集団も投与群間に有意な差が認められた ($p=0.040$, $p<0.001$, Cox 比例ハザードモデル)。

3.2.2 喘息増悪に関連する事象

3.2.2.1 国内小児非対照試験（B1301 試験）

治験薬投与期（24 週間）の喘息増悪に関連する事象を Table 3-34 に示す。B1301 試験の喘息増悪に関連する事象の評価は、喘息増悪による入院、ER 受診、それぞれの受診の合計について行った。

喘息増悪による入院回数は、ベースライン時（投与前 12 ヶ月及び観察期間）では 22 名（57.9%）が少なくとも 1 回経験していたのに対し、治験薬投与期（24 週間）全体で 5 名（13.2%）の被験者が入院を 1 回経験したのみであった。投与後 16 週から 24 週の間入院した被験者はいなかった。治験薬投与期（24 週間）での入院の頻度は 0.29 回／患者・年で、ベースライン時の 1.33 回／患者・年と比較して約 1/5 に減少し、有意な差が認められた（ $p < 0.001$, Wilcoxon 符号付き順位検定）。

喘息増悪を伴う ER 受診の回数は、ベースライン値（投与前 12 ヶ月及び観察期間）では 14 名（36.8%）が少なくとも 1 回経験していたのに対し、治験薬投与期（24 週間）で 5 名（13.2%）の被験者が ER 受診を 1 回以上経験した。投与後 16 週から 24 週の間 ER を受診した被験者はいなかった。治験薬投与期 24 週間での ER 受診の頻度は 0.46 回／患者・年で、ベースライン時の 0.68 回／患者・年と比較して約 2/3 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）。

入院及び ER 受診の合計回数は、治験薬投与期 24 週間での頻度は 0.74 回／患者・年で、ベースライン時の 2.01 回／患者・年と比較して約 1/3 に減少し、有意な差が認められた（ $p < 0.001$, Wilcoxon 符号付き順位検定）。

Table 3-34 治験薬投与期（24 週間）の喘息増悪に関連する事象（B1301 試験, FAS）

		オマリズマブ N=38		
		ベースライン ^a	0 - 16 週	0 - 24 週
入院	入院回数			
	n	38	38	38
	Mean (SD)	1.4 (1.69)	0.1 (0.34)	0.1 (0.34)
	Median	1.0	0.0	0.0
	Range	(0 - 7)	(0 - 1)	(0 - 1)
	入院回数の頻度分布 - n (%)			
	None	16 (42.1)	33 (86.8)	33 (86.8)
	1	7 (18.4)	5 (13.2)	5 (13.2)
	2	8 (21.1)	0	0
	3	2 (5.3)	0	0
	≥4	5 (13.2)	0	0

CTD 2.7.3 臨床的有効性

		オマリズマブ N=38		
		ベースライン ^a	0 - 16 週	0 - 24 週
ER 受診	入院頻度 (回/患者・年)	1.33	0.43	0.29
	p 値 ^b	-	0.002	<0.001
	ER 受診回数			
	n	38	38	38
	Mean (SD)	0.7 (1.09)	0.2 (0.62)	0.2 (0.62)
	Median	0.0	0.0	0.0
	Range	(0 - 4)	(0 - 3)	(0 - 3)
	ER 受診回数の頻度分布-n (%)			
	None	24 (63.2)	33 (86.8)	33 (86.8)
	1	5 (13.2)	3 (7.9)	3 (7.9)
	2	6 (15.8)	1 (2.6)	1 (2.6)
	3	2 (5.3)	1 (2.6)	1 (2.6)
	≥4	1 (2.6)	0	0
ER 受診頻度 (患者・年)	0.68	0.69	0.46	
p 値 ^b	-	0.836	0.381	
入院及び ER 受診の合計	入院及び ER 受診の合計回数			
	n	38	38	38
	Mean (SD)	2.1 (2.19)	0.3 (0.78)	0.3 (0.78)
	Median	1.5	0.0	0.0
	Range	(0 - 8)	(0 - 3)	(0 - 3)
	合計回数の頻度分布-n (%)			
	None	14 (36.8)	30 (78.9)	30 (78.9)
	1	5 (13.2)	5 (13.2)	5 (13.2)
	2	3 (7.9)	1 (2.6)	1 (2.6)
	3	5 (13.2)	2 (5.3)	2 (5.3)
	≥4	11 (28.9)	0	0
	入院及び ER 受診の頻度 (患者・年)	2.01	1.12	0.74
	p 値 ^b	-	0.020	<0.001

Source : 5.3.5.2-1-B1301 試験-Table 14.2-9.1

a) 試験開始前 12 ヶ月間+観察期間

b) Wilcoxon 符号付き順位検定

入院と ER 受診が同日であった場合は入院としてカウントした

3.2.2.2 外国小児比較対照試験 (IA05 試験)

IA05 試験の喘息増悪に関連する事象の評価は、重度の喘息増悪、喘息増悪による入院、ER 受診、予定外受診、及び入院・ER 受診・予定外受診の合計に対する発現頻度の群間比較について行った。

CTD 2.7.3 臨床的有効性

JAT 集団

ステロイド固定期（24 週間）及び治験薬投与期（52 週間）の喘息増悪に関連する事象に対する群間比較を Table 3-35 に示す。

重度の喘息増悪発現の頻度は、ステロイド固定期（24 週間）でオマリズマブ群が 0.15 回であり、プラセボ群の 0.23 回と比較して、有意な差は認められなかったものの、オマリズマブ群で頻度が少なかった（発現頻度の比：0.663, $p=0.373$, ポアソン回帰分析）。治験薬投与期（52 週間）においても、オマリズマブ群が 0.32 回であり、プラセボ群の 0.55 回と比較して、有意な差が認められなかったものの、オマリズマブ群で頻度が少なかった（発現頻度の比：0.572, $p=0.157$ ）。

喘息増悪による入院の頻度は、ステロイド固定期（24 週間）でオマリズマブ群 0.05 回、プラセボ群 0.08 回、治験薬投与期（52 週間）でオマリズマブ群 0.12 回、プラセボ群 0.17 回であり、それぞれの発現頻度は少なかったものの、いずれの期間でもプラセボ群に比べてオマリズマブ群で頻度が少なかった。投与群間に有意差は認められなかった（ステロイド固定期の発現頻度の比：0.633, $p=0.524$, 治験薬投与期：0.688, $p=0.511$ ）。

ER 受診の頻度は、ステロイド固定期（24 週間）ではオマリズマブ群が 0.21 回、プラセボ群が 0.17 回であり（発現頻度の比：1.263, $p=0.644$ ）、治験薬投与期（52 週間）では、オマリズマブ群が 0.35 回、プラセボ群が 0.30 回であった（発現頻度の比：1.165, $p=0.788$ ）。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た影響があることが考えられた。治験薬投与期間中に ER 受診した被験者数はオマリズマブ群で 18 名、プラセボ群で 8 名であったが、オマリズマブ群の 2 例（被験者番号 0512/00016, 0542/00003）で ER 受診がそれぞれ 9 回、10 回、プラセボ群の 1 例（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。

Table 3-35 ステロイド固定期（24 週間）及び治験薬投与期（52 週間）の喘息増悪に関連する事象に対する群間比較（IA05 試験, JAT 集団）

	オマリズマブ N=111	プラセボ N=48
ステロイド固定期（24 週間）		
重度の喘息増悪		
ステロイド固定期あたりの重度の喘息増悪発現頻度	0.15	0.23
オマリズマブ/プラセボ (95%CI)	0.663 (0.268, 1.639)	
p 値	0.373	
入院		
ステロイド固定期あたりの入院の頻度	0.05	0.08
入院頻度の比(オマリズマブ群/プラセボ群) (95%CI)	0.633 (0.155, 2.584)	
p 値	0.524	

CTD 2.7.3 臨床的有効性

	オマリズマブ N=111	プラセボ N=48
ER 受診		
ステロイド固定期あたりの ER 受診の頻度	0.21	0.17
オマリズマブ/プラセボ (95%CI)	1.263 (0.469, 3.398)	
p 値	0.644	
予定外受診		
ステロイド固定期あたりの予定外受診の頻度	0.50	0.44
オマリズマブ/プラセボ (95%CI)	1.128 (0.534, 2.383)	
p 値	0.752	
入院, ER 受診, 予定外受診の合計		
合計受診の頻度	0.76	0.69
オマリズマブ/プラセボ (95%CI)	1.101 (0.563, 2.153)	
p 値	0.779	
治験薬投与期 (52 週間)		
重度の喘息増悪		
治験薬投与期あたりの重度の喘息増悪発現頻度	0.32	0.55
オマリズマブ/プラセボ (95%CI)	0.572 (0.264, 1.240)	
p 値	0.157	
入院		
治験薬投与期あたりの入院の頻度	0.12	0.17
オマリズマブ/プラセボ (95%CI)	0.688 (0.225, 2.102)	
p 値	0.511	
ER 受診		
治験薬投与期あたりの ER 受診頻度	0.35	0.30
オマリズマブ/プラセボ (95%CI)	1.165 (0.403, 3.365)	
p 値	0.778	
予定外受診		
治験薬投与期あたりの予定外受診の頻度	0.89	0.86
オマリズマブ/プラセボ (95%CI)	1.043 (0.569, 1.913)	
p 値	0.891	
入院, ER 受診, 予定外受診の合計		
合計受診の頻度	1.39	1.35
オマリズマブ/プラセボ (95%CI)	1.025 (0.581, 1.808)	
p 値	0.933	

Source : 5.3.5.3-1-Table 3.2-35, Table 3.2-36

投与群及び投与間隔を因子としたポアソン回帰分析

入院, ER 受診, 予定外受診が同日であった場合はより重大な項目で 1 回とカウントした

治験薬投与期 (52 週間) における入院, ER 受診, 予定外受診, いずれかの受診を 1 回以上経験した被験者の割合について検討した (0 回又は 1 回以上で評価した) ところ, 入院, ER 受診, 予定外受診, いずれかの受診を経験した被験者の割合は, プラセボ群に比べてオマリズマブ群で

CTD 2.7.3 臨床的有効性

低かった（入院；オマリズマブ群 6.3%（7/111），プラセボ群 12.5%（6/48），ER 受診；オマリズマブ群 16.2%（18/111），プラセボ群 16.7%（8/48），予定外受診；オマリズマブ群 33.3%（37/111），プラセボ群 45.8%（22/48），いずれかの受診；オマリズマブ群 43.2%（48/111），プラセボ群 58.3%（28/48））。いずれも，投与群間に有意な差はみられなかった(5.3.5.3-1-Table 3.2-37)。

mITT 集団

重度の喘息増悪発現頻度は，ステロイド固定期（24 週間）でオマリズマブ群 0.10 回，プラセボ群 0.18 回，治験薬投与期（52 週間）でオマリズマブ群 0.12 回，プラセボ群 0.24 回であり，両投与期間ともにプラセボ群に比べてオマリズマブ群で少なく，投与群間に有意な差が認められた（発現頻度の比；ステロイド固定期 0.555（ $p=0.031$ ，ポアソン回帰分析，以下同様），治験薬投与期 0.495（ $p=0.004$ ））(5.3.5.1-1-IA05 試験-Table 14.2-2.10)。

喘息増悪による入院の頻度は発現頻度が低く，ステロイド固定期でオマリズマブ群 0.04 回，プラセボ群 0.03 回と両投与群で同程度（発現頻度の比 1.099， $p=0.844$ ）であったが，治験薬投与期では，オマリズマブ群 0.07 回，プラセボ群 0.13 回でありオマリズマブ群でプラセボ群と比べて発現頻度が低かった（発現頻度の比 0.531， $p=0.085$ ）。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。

ER 受診の頻度は，ステロイド固定期（24 週間），治験薬投与期（52 週間）ともに，両投与群で同程度であった（5.3.5.1-1-IA05 試験-Table 14.2-2.11）。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は，JAT 集団と同様であると考えられた。

治験薬投与期（52 週間）における入院，ER 受診，予定外受診，いずれかの受診を 1 回以上経験した被験者の割合を検討した（0 回又は 1 回以上で評価した）ところ，いずれの受診を経験した被験者の割合においてもプラセボ群に比べてオマリズマブ群で低かった（入院；オマリズマブ群 4.4%（17/384），プラセボ群 9.4%（18/192），ER 受診；オマリズマブ群 5.7%（22/384），プラセボ群 8.3%（16/192），予定外受診；オマリズマブ群 28.4%（109/384），プラセボ群 37.5%（72/192），いずれかの受診；オマリズマブ群 33.6%（129/384），プラセボ群 46.9%（90/192））(5.3.5.1-1-IA05 試験-Table 14.2-2.12)。ER 受診を除いて，投与群間に有意差が認められた（入院 $p=0.024$ ，ER 受診 $p=0.246$ ，予定外受診 $p=0.032$ ，いずれかの受診 $p=0.003$ ，CMH 検定）。

重度の喘息増悪頻度は，JAT 集団，mITT 集団ともに，プラセボ群と比べてオマリズマブ群で少なかった（ステロイド固定期：JAT 集団 0.663，mITT 集団 0.555，治験薬投与期：JAT 集団 0.572，mITT 集団 0.495）。入院の頻度は，全体の発現頻度が少なかったものの，治験薬投与期（52 週間）の評価で，どちらの集団もプラセボ群と比べてオマリズマブ群で入院頻度が低かった。

CTD 2.7.3 臨床的有効性

治験薬投与期で入院，ER 受診，予定外受診，いずれかの受診を 1 回以上経験した被験者の割合について，JAT 集団，mITT 集団ともにプラセボ群と比べてオマリズマブ群で経験した被験者の割合が低く，投与期間全体で JAT 集団の結果は mITT 集団の結果と同じ傾向を示したと考えられた。

3.2.3 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）

3.2.3.1 国内小児非対照試験（B1301 試験）

治験薬投与後 24 週時の喘息症状点数，日常生活点数，及び夜間睡眠点数を Table 3-36 に示す。

喘息症状点数（平均点数 ± 標準偏差，以下同様）は，ベースライン時で 21.9 ± 20.27 点，治験薬投与後 24 週時で 8.3 ± 11.48 点であり，平均変化量は -13.6 ± 19.23 点（95%CI : $-20.0, -7.3$ ）であった。

日常生活点数は，ベースライン時で 21.0 ± 17.87 点，治験薬投与後 24 週時で 3.8 ± 7.98 点であり，平均変化量は -17.1 ± 17.90 点（95%CI : $-23.0, -11.2$ ）であった。

夜間睡眠点数は，ベースライン時で 9.2 ± 9.82 点，治験薬投与後 24 週時で 2.8 ± 6.39 点であり，平均変化量は -6.4 ± 11.29 点（95%CI : $-10.1, -2.7$ ）であった。

いずれの点数も，ベースラインと比較して投与後 24 週時で有意に減少した。

Table 3-36 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）

		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
	Range	(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
	Range	(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
	Range	(0.0 - 37.5)	(0.0 - 30.0)	(-37.5 - 18.0)
	95%CI	—	—	(-10.1, -2.7)

Source : 5.3.5.2-1-B1301 試験-Table 14.2-4.1, Table 14.2-4.2

a) 2 週間の点数から算出した 1 週間あたりの平均値

CTD 2.7.3 臨床的有効性

b) ベースラインに対する投与後 24 週の変化量

規定した測定値が欠測の場合、LOCF 法により最終測定値を補填した

喘息症状点数、日常生活点数、及び夜間睡眠点数の治験薬投与後 24 週時の点数が、それぞれ 0 点（それぞれ喘息症状なし、日常生活が普通にできた、よく眠れた）であった被験者の数をベースライン時と比較した。すべての項目の点数が治験薬投与後 24 週時 0 点であった被験者数はベースラインに比べて増加した。喘息症状点数では、38 名中ベースライン時に平均点数が 0 点であった被験者はいなかったが、治験薬投与後 24 週時には 11 名であった。同順で、日常生活点数では 2 名に対し 24 名、夜間睡眠点数では 9 名に対し 26 名であり、いずれも大きく増加した（5.3.5.2-1-B1301 試験-Listing 16.2.6-1.3）。

3.2.3.2 外国小児比較対照試験（IA05 試験）

JAT 集団

Nocturnal asthma symptom score

治験薬投与後 24 週及び投与後 52 週時の Nocturnal asthma symptom score におけるベースラインからの平均変化量の群間比較を Table 3-37 に示す。

Nocturnal asthma symptom score は、投与後 24 週時のベースラインからの平均変化量（平均値 ± 標準偏差）はオマリズマブ群で -0.54 ± 0.78 、プラセボ群で -0.45 ± 0.87 であった。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、投与群間に有意差は認められなかった（ $p=0.238$, van Elteren 検定）。投与後 52 週時も、平均変化量はそれぞれ -0.67 ± 0.79 、 -0.61 ± 0.86 であり、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、投与群間に有意差は認められなかった（ $p=0.511$, van Elteren 検定）。

Table 3-37 治験薬投与後 24 週及び投与後 52 週時の Nocturnal asthma symptom score のベースラインからの平均変化量の群間比較（IA05 試験, JAT 集団）

	オマリズマブ N=111	プラセボ N=48	p 値 ^a
投与後 24 週			
n	110	48	—
Mean (SD)	-0.54 (0.78)	-0.45 (0.87)	—
Median	-0.43	-0.32	0.238
Range	-0.36 - 1.6	-3.0 - 1.0	—
投与後 52 週			
n	110	48	—
Mean (SD)	-0.67 (0.79)	-0.61 (0.86)	—
Median	-0.57	-0.57	0.511
Range	-3.6 - 0.9	-3.0 - 1.1	—

Source : 5.3.5.3-1-Table3.2-21

CTD 2.7.3 臨床的有効性

a) 投与間隔を層別因子とした van Elteren 検定

投与後 24 週時 52 週時の平均値は、投与後 24 週/52 週時又は試験中止時の直前の 4 週間の平均値とした

その他の喘息症状の評価 (Total asthma symptom score, daytime asthma symptom score, morning asthma symptom score)

治験薬投与後 24 週及び投与後 52 週時の Total asthma symptom score (nocturnal, morning, daytime の asthma symptom score の合計) のベースラインからの平均変化量の群間比較を Table 3-38 に示す。

Total asthma symptom score の投与後 24 週時のベースラインからの平均変化量 (平均値 ± 標準偏差) はオマリズマブ群 -1.44 ± 1.75 , プラセボ群で -1.17 ± 1.93 であった。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ものの、投与群間に有意差は認められなかった ($p=0.321$, van Elteren 検定)。投与後 52 週時の平均変化量はそれぞれ -1.79 ± 1.66 , -1.62 ± 1.86 であり、平均変化量はプラセボ群と比べてオマリズマブ群で大きかったものの、投与群間に有意差が認められなかった ($p=0.306$, van Elteren 検定)。

Table 3-38 治験薬投与後 24 週及び投与後 52 週時の Total asthma symptom score のベースラインからの平均変化量の群間比較 (IA05 試験, JAT 集団)

	オマリズマブ N=111	プラセボ N=48	p 値 ^a
投与後 24 週			
n	110	47	—
Mean (SD)	-1.44 (1.75)	-1.17 (1.93)	—
Median	-1.20	-0.90	0.321
Range	-6.9 - 2.8	-7.1 - 3.0	—
投与後 52 週			
n	110	47	—
Mean (SD)	-1.79 (1.66)	-1.62 (1.86)	—
Median	-1.76	-1.35	0.306
Range	-6.3 - 2.9	-7.1 - 2.2	—

Source : 5.3.5.3-1-Table 3.2-18

a) 投与間隔を層別因子とした van Elteren 検定

投与後 24 週時及び 52 週時の平均値は、投与後 24 週及び 52 週時又は試験中止時の直前の 4 週間の平均値とした

Daytime asthma symptom score, Morning asthma symptom score の 4 週ごとの平均値におけるベースラインからの変化量の群間比較を [5.3.5.3-1-Table 3.2-19] に、4 週ごとの平均値及びベースラインからの変化量の詳細を [5.3.5.3-1-Table 3.2-20] に示した。両群ともにベースラインより点数が低下し、治験薬投与後 52 週時の平均変化量は、プラセボ群に比べてオマリズマブ群で大きかった。投与群間に有意差はみられなかった。

CTD 2.7.3 臨床的有効性

Wasserfallen score

Wasserfallen total asthma score, total rhinitis score, combined total score の平均点数及びベースラインからの変化量を[5.3.5.3-1-Table 3.2-23]に、Wasserfallen total asthma score の投与後 24 週時及び投与後 52 週時におけるベースラインからの変化量に対する群間比較を[5.3.5.3-1-Table 3.2-22]に示した。どのスコアもベースラインから減少し、投与後 52 週で最も減少した。オマリズマブ群のスコアはプラセボ群に比べて大きく減少したが、投与群間に有意差は認められなかった。

mITT 集団**Nocturnal asthma symptom score**

治験薬投与後 24 週及び投与後 52 週時 Nocturnal asthma symptom score におけるベースラインからの平均変化量の群間比較を Table 3-39 に示す。

Nocturnal asthma symptom score は、投与後 24 週時におけるベースラインからの平均変化量（平均値 ± 標準偏差）はオマリズマブ群 -0.63 ± 0.72 、プラセボ群で -0.50 ± 0.71 であった。平均変化量はプラセボ群と比べてオマリズマブ群で大きかったものの、投与群間に有意差は認められなかった（ $p=0.114$ 、van Elteren 検定）。投与後 52 週においても、平均変化量はそれぞれ -0.77 ± 0.77 、 -0.69 ± 0.74 であり、平均変化量はプラセボ群と比べてオマリズマブ群で大きかったが、投与群間に有意差は認められなかった（ $p=0.266$ 、van Elteren 検定）。

Table 3-39 治験薬投与後 24 週及び投与後 52 週時 Nocturnal asthma symptom score におけるベースラインからの平均変化量の群間比較（IA05 試験, mITT 集団）

	オマリズマブ N=384	プラセボ N=192	p 値 ^a
投与後 24 週			
n	382	191	—
Mean (SD)	-0.63 (0.72)	-0.50 (0.71)	—
Median	-0.50	-0.43	0.114
Range	-3.8 - 1.6	-3.0 - 2.0	—
投与後 52 週			
n	382	191	—
Mean (SD)	-0.77 (0.77)	-0.69 (0.74)	—
Median	-0.68	-0.61	0.266
Range	-4.0 - 1.4	-3.0 - 2.0	—

Source : 5.3.5.1-1-IA05 試験-Table 14.2-3.19

a) 投与間隔を層別因子とした van Elteren 検定

投与後 24 週時及び 52 週時の平均値は、投与後 24 週及び 52 週時又は試験中止時の直前の 4 週間の平均値とした

CTD 2.7.3 臨床的有効性

その他の喘息症状の評価 (Total asthma symptom score, daytime asthma symptom score, morning asthma symptom score)

治験薬投与後 24 週及び投与後 52 週時の Total asthma symptom score (nocturnal, morning, daytime の asthma symptom score の合計) のベースラインからの平均変化量の群間比較を Table 3-40 に示す。

Total asthma symptom score の投与後 24 週時のベースラインからの平均変化量 (平均値 ± 標準偏差) はオマリズマブ群 -1.65 ± 1.61 , プラセボ群で -1.43 ± 1.60 であった。平均変化量はプラセボ群と比べてオマリズマブ群で大きかったものの, 投与群間に有意差は認められなかった ($p=0.206$, van Elteren 検定)。投与後 52 週時の平均変化量はそれぞれ -2.04 ± 1.67 , -1.92 ± 1.65 であり, 平均変化量はプラセボ群と比べてオマリズマブ群で大きかったものの, 投与群間に有意差は認められなかった ($p=0.338$, van Elteren 検定)。

Table 3-40 治験薬投与後 24 週及び投与後 52 週時の Total asthma symptom score のベースラインからの平均変化量の群間比較 (IA05 試験, mITT 集団)

	オマリズマブ N=384	プラセボ N=192	p 値 ^a
投与後 24 週			
n	381	189	—
Mean (SD)	-1.65 (1.61)	-1.43 (1.60)	—
Median	-1.43	-1.30	0.206
Range	-7.9 - 2.8	-7.1 - 3.0	
投与後 52 週			
n	381	189	—
Mean (SD)	-2.04 (1.67)	-1.92 (1.65)	—
Median	-1.96	-1.75	0.338
Range	-9.0 - 3.4	-7.1 - 2.2	—

Source : 5.3.5.1-1-IA05 試験-Table 14.2-3.4

a) 投与間隔を層別因子とした van Elteren 検定

投与後 24 週時及び 52 週時の平均値は, 投与後 24 週及び 52 週時又は試験中止時の直前の 4 週間の平均値とした

治験薬投与後 24 週及び投与後 52 週時の Morning asthma symptom score のベースラインからの平均変化量の群間比較を [5.3.5.1-1-IA05 試験-Table 14.2-3.2] に, Daytime asthma symptom score のベースラインからの平均変化量の群間比較を [5.3.5.1-1-IA05 試験-Table 14.2-3.3] に示した。両群ともにベースラインより点数は低下し, 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, 投与群間に有意差は認められなかった。

Wasserfallen score

Wasserfallen total asthma score, total rhinitis score, combined total score の平均値及びベースラインからの変化量を (5.3.5.1-1-IA05 試験-Table 14.2-7.4) に, Wasserfallen total asthma score の投与後 24 週時及び投与後 52 週時におけるベースラインからの変化量に対する群間比較を[5.3.5.1-1-IA05 試験-Table 14.2-7.1]に示した。どのスコアもベースラインから減少し, 投与後 52 週で最も減少した。オマリズマブ群のスコアはプラセボ群に比べて大きく減少したものの, 投与群間に有意差は認められなかった。

JAT 集団のオマリズマブ群の Nocturnal asthma symptom score, Total asthma symptom score のベースラインからの平均変化量は, いずれもプラセボ群に比べて大きく減少したものの, 投与群間に有意差は認められなかった。これは mITT 集団と同様であった。Wasserfallen score による評価も, オマリズマブ群のスコアはプラセボ群に比べて大きく減少したものの, 投与群間に有意差は認められず, mITT 集団と同様であった。

3.2.4 レスキュー薬の使用回数

3.2.4.1 国内小児非対照試験 (B1301 試験)

治験薬投与後 24 週時のレスキュー薬 (SABA) の使用回数を Table 3-41 に示す。

レスキュー薬の使用回数 (平均 ± 標準偏差, 以下同様) は, ベースライン時で 6.6 ± 11.17 回, 投与後 24 週時で 2.2 ± 4.82 回であり, 平均変化量は -4.4 ± 7.70 回 (95%CI: $-6.9, -1.9$) で, 有意に減少した。

なお, ベースライン時にレスキュー薬を使用していた被験者 (21 名) におけるサブグループ解析を行ったところ, サブグループにおける投与後 24 週時のレスキュー薬の使用回数は 3.7 ± 6.08 回であり, ベースライン時の 11.9 ± 12.82 回からの平均変化量は -8.1 ± 8.77 回であった (5.3.5.2-1-B1301 試験-Table 14.2-5.3)。

Table 3-41 治験薬投与後 24 週時のレスキュー薬 (SABA) の使用回数 (B1301 試験, FAS)

	オマリズマブ N=38	
	回数	ベースラインからの変化量
ベースライン		
n	38	—
Mean (SD)	6.6 (11.17)	—
Median	0.5	—
Range	(0.0 - 39.5)	—

CTD 2.7.3 臨床的有効性

	オマリズマブ N=38	
	回数	ベースラインからの変化量
投与後 24 週		
n	38	38
Mean (SD)	2.2 (4.82)	-4.4 (7.70)
Median	0.0	0.0
Range	(0.0 - 17.0)	(-26.0 - 2.0)
95%CI	—	(-6.9, -1.9)

Source : 5.3.5.2-1-B1301 試験-Table 14.2-5.1, Table 14.2-5.2

2 週間の回数から算出した 1 週間あたりの平均値

規定した測定値が欠測の場合、LOCF 法により最終測定値を補填した

2 週間のうちレスキュー薬を使用しなかった日数から算出した 1 週間あたりの平均値は、ベースライン時では 4.9 ± 2.84 日、投与後 24 週時では 5.9 ± 2.28 日であり、平均変化量は 1.0 ± 2.11 回 (95%CI : 0.3, 1.7) であった (5.3.5.2-1-B1301 試験-Table 14.2-5.4, Table 14.2-5.5)。

また、レスキュー薬を必要としなかった被験者数は、投与後 24 週時では 22 名であり、ベースライン時の 17 名に対し増加した (5.3.5.2-1-B1301 試験-Listing 16.2.6-1.4)。

3.2.4.2 外国小児比較対照試験 (IA05 試験)

JAT 集団

治験薬投与後 24 週時及び 52 週時のレスキュー薬吸入回数のベースラインからの平均変化量の群間比較を Table 3-42 に示す。治験薬投与後 24 週時のレスキュー薬の吸入回数 (平均値) は、いずれの投与群もベースラインから減少した。オマリズマブ群の平均変化量は -1.2 ± 3.28 であり、プラセボ群の平均変化量 -0.8 ± 3.69 と比べて大きかったが、有意な差はみられなかった ($p=0.614$, van Elteren 検定)。これは、投与後 52 週時でも同様であった (オマリズマブ群 -1.5 ± 3.02 , プラセボ群 -1.4 ± 2.93 , $p=0.360$, van Elteren 検定)。

Table 3-42 治験薬投与後 24 週時及び 52 週時のレスキュー薬吸入回数のベースラインからの平均変化量の群間比較 (IA05 試験, JAT 集団)

	オマリズマブ N=111	プラセボ N=48	p 値 ^a
投与後 24 週			
n	109	48	—
Mean (SD)	-1.2 (3.28)	-0.8 (3.69)	—
Median	-0.9	-1.0	0.614
Range	-11.0 - 15.0	-8.2 - 16.2	—

CTD 2.7.3 臨床的有効性

	オマリズマブ N=111	プラセボ N=48	p 値 ^a
投与後 52 週			
n	109	48	—
Mean (SD)	- 1.5 (3.02)	- 1.4 (2.93)	—
Median	- 1.0	- 1.0	0.360
Range	- 11.8 - 10.1	- 10.7 - 6.5	—

Source : 5.3.5.3-1-Table 3.2-26

a) 投与間隔を層別因子とした van Elteren 検定

投与後 24 週時及び 52 週時の平均値は、投与後 24 週及び 52 週時又は試験中止時の直前の 4 週間の平均値とした

mITT 集団

治験薬投与後 24 週時及び 52 週時のレスキュー薬吸入回数のベースラインからの平均変化量の群間比較を Table 3-43 に示す。治験薬投与後 24 週時のレスキュー薬の吸入回数（平均値）は、いずれの投与群もベースラインから減少した。オマリズマブ群の平均変化量は -1.3 ± 2.84 であり、プラセボ群の平均変化量 -1.0 ± 2.50 と比べて大きかったが、投与群間に有意差はみられなかった ($p=0.047$, Hochberg 法に基づく有意水準: $p < 0.025$, van Elteren 検定)。これは、投与後 52 週時でも同様であった（オマリズマブ群 -1.8 ± 2.77 , プラセボ群 -1.6 ± 2.53 , $p=0.130$, van Elteren 検定）。

Table 3-43 治験薬投与後 24 週時及び 52 週時のレスキュー薬吸入回数のベースラインからの平均変化量の群間比較 (IA05 試験, mITT 集団)

	オマリズマブ N=384	プラセボ N=192	p 値 ^a
投与後 24 週			
n	381	191	—
Mean (SD)	- 1.3 (2.84)	- 1.0 (2.50)	—
Median	- 1.1	- 0.9	0.047 ^b
Range	- 11.0 - 17.0	- 10.9 - 16.2	—
投与後 52 週			
n	381	191	—
Mean (SD)	- 1.8 (2.77)	- 1.6 (2.53)	—
Median	- 1.5	- 1.1	0.130
Range	- 11.8 - 17.0	- 12.8 - 10.8	—

Source : 5.3.5.1-1-IA05 試験-Table 14.2-4.1a

a) 投与間隔を層別因子とした van Elteren 検定

b) 多重性の調整, Hochberg 法に基づく有意水準: $p < 0.025$

投与後 24 週時及び 52 週時の平均値は、投与後 24 週及び 52 週時又は試験中止時の直前の 4 週間の平均値とした

CTD 2.7.3 臨床的有効性

JAT 集団の治験薬投与後 24 週時及び 52 週時のレスキュー薬吸入回数のベースラインからの平均変化量は、プラセボ群に比べてオマリズマブ群で大きかったものの投与群間に有意差は認められなかった。これは mITT 集団と同様の結果であった。

3.2.5 QOL

3.2.5.1 国内小児非対照試験 (B1301 試験)

「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)」における治験薬投与後 24 週時の QOL スコアを Table 3-44 に示す。

投与後 24 週時の身体的ドメインにおける中央値は 28.0 点で、ベースライン時の 24.0 点と比較して有意に増加した ($p < 0.001$, Wilcoxon 符号付き順位検定)。感情的ドメインも、投与後 24 週時の中央値は 18.0 点であり、ベースライン時の 15.0 点と比較して有意に増加した ($p < 0.001$)。

投与後 24 週時の合計スコアの中央値は 46.0 点で、ベースライン時の 39.0 点と比較して有意に増加し ($p < 0.001$)、全体の QOL スコアはベースラインから改善した。

各スコアいずれも、取り得る上限に近い値まで改善していた (上限値: 身体的ドメイン 30 点, 感情的ドメイン 20 点, 合計スコア 50 点)。

Table 3-44 治験薬投与後 24 週時の QOL スコア (B1301 試験, FAS)

Domain	オマリズマブ N=38			
	ベースライン	投与後 24 週時	変化量	p 値 ^a
身体的ドメイン				
n	37	37	37	< 0.001
Mean (SD)	23.0 (5.01)	26.2 (5.19)	3.2 (3.60)	—
Median	24.0	28.0	3.0	—
Range	(10 - 30)	(10 - 30)	(- 4 - 12)	—
感情的ドメイン				
n	37	37	37	0.013
Mean (SD)	15.1 (3.08)	17.3 (3.04)	2.2 (2.74)	—
Median	15.0	18.0	2.0	—
Range	(9 - 20)	(11 - 20)	(- 7 - 8)	—
合計スコア				
n	37	37	37	< 0.001
Mean (SD)	38.1 (7.33)	43.5 (7.55)	5.4 (5.45)	—
Median	39.0	46.0	5.0	—
Range	(22 - 49)	(22 - 50)	(- 11 - 20)	—

Source : 5.3.5.2-1-B1301 試験-Table 14.2-11.2

a) Wilcoxon 符号付き順位検定

3.2.5.2 外国小児比較対照試験（IA05 試験）

JAT 集団

治験薬投与後 24 週時及び 52 週時の PAQLQ スコアのベースラインからの平均変化量の群間比較を Table 3-45 に示す。活動、感情、症状の各ドメイン及び全体のスコアは、いずれの投与群もベースラインから増加したが、オマリズマブ群とプラセボ群の変化量は両投与群で同程度であった。

Table 3-45 治験薬投与後 24 週時及び 52 週時の PAQLQ スコアのベースラインからの平均変化量の群間比較（IA05 試験, JAT 集団）

	オマリズマブ		プラセボ		オマリズマブ対プラセボ		
	N	LSM	N	LSM	LSM difference	95%CI	p 値 ^a
投与後 24 週							
活動 (Activities)	108	0.69	45	0.53	0.16	(-0.23, 0.56)	0.412
感情 (Emotions)	108	0.80	45	0.69	0.11	(-0.29, 0.50)	0.590
症状 (Symptoms)	108	0.70	45	0.66	0.04	(-0.35, 0.43)	0.829
全体 (Overall)	108	0.73	45	0.65	0.09	(-0.27, 0.44)	0.629
投与後 52 週							
活動 (Activities)	109	0.99	45	0.92	0.07	(-0.27, 0.42)	0.679
感情 (Emotions)	109	1.07	45	1.02	0.05	(-0.31, 0.40)	0.799
症状 (Symptoms)	109	1.03	45	0.69	0.34	(-0.05, 0.73)	0.083
全体 (Overall)	109	1.03	45	0.86	0.18	(-0.16, 0.51)	0.295

Source : 5.3.5.3-1-Table 3.2-29

a) 投与群、投与間隔を因子、PAQLQ スコアのベースライン値を共変量とした共分散分析 (analysis of covariance, ANCOVA)

LSM : 最小二乗平均 (least squares mean)

規定した測定値が欠測の場合、LOCF 法により最終測定値を補填した。

PAQLQ の全体スコアでは、変化量が 0.5 以上の場合、臨床的に意義のある変化量と考えられている。投与後 24 週時で、ベースラインからの変化量が 0.5 以上の被験者の割合は、オマリズマブ群で 57.4% (62/108)、プラセボ群で 60.0% (27/45) であった (p=0.786, CMH 検定)。1.5 以上改善した被験者の割合は、投与後 24 週時ではオマリズマブ群で 30.6% (33/108)、プラセボ群で 20.0% (9/45) であり、投与群間に有意差はみられなかったものの、オマリズマブ群の方がプラセボ群より大きく改善する傾向にあった (p=0.175, CMH 検定) (5.3.5.3-1-Table 3.2-31)。

MITT 集団

治験薬投与後 24 週時及び 52 週時の PAQLQ スコアのベースラインからの平均変化量の群間比較を Table 3-46 に示す。活動、感情、症状の各ドメイン及び全体の点数は、いずれの投与群もベ

CTD 2.7.3 臨床的有効性

ースラインから増加したが、オマリズマブ群とプラセボ群の変化量は同程度であり、投与群間に差はみられなかった。

Table 3-46 治験薬投与後 24 週時及び 52 週時の PAQLQ スコアのベースラインからの平均変化量の群間比較 (IA05 試験, mITT 集団)

	オマリズマブ		プラセボ		オマリズマブ対プラセボ		
	N	LSM	N	LSM	LSM difference	95%CI	p 値 ^a
投与後 24 週							
活動 (Activities)	375	0.85	187	0.76	0.09	(-0.10, 0.28)	0.343
感情 (Emotions)	375	0.89	187	0.91	-0.02	(-0.21, 0.17)	0.870
症状 (Symptoms)	375	0.99	187	0.93	0.06	(-0.13, 0.24)	0.546
全体 (Overall)	375	0.92	187	0.89	0.04	(-0.14, 0.21)	0.676
投与後 52 週							
活動 (Activities)	376	1.19	187	1.16	0.02	(-0.15, 0.19)	0.804
感情 (Emotions)	376	1.18	187	1.19	-0.01	(-0.19, 0.16)	0.890
症状 (Symptoms)	376	1.33	187	1.23	0.09	(-0.09, 0.27)	0.320
全体 (Overall)	376	1.24	187	1.20	0.04	(-0.12, 0.20)	0.649

Source : 5.3.5.1-1-IA05 試験-Table 14.2-5.1a

a) 投与群, 投与間隔を因子, PAQLQ スコアのベースライン値を共変量とした ANCOVA

LSM=最小二乗平均

PAQLQ スコアを共変量とした。規定した測定値が欠測の場合, LOCF 法により最終測定値を補填した。

臨床的に意義のある変化量と考えられている 0.5 以上変化した被験者の割合は、投与後 24 週時で、オマリズマブ群で 61.1% (229/375) , プラセボ群で 61.5% (115/187) であり、投与群間に有意差はみられなかった (p=0.922, CMH 検定)。1.5 以上改善した被験者の割合は、投与後 24 週時ではオマリズマブ群で 30.7% (115/375) , プラセボ群で 28.3% (53/187) であり、投与群間に有意差はみられなかったものの、オマリズマブ群の方がプラセボ群より大きく改善する傾向にあった (5.3.5.1-1-IA05 試験-Table 14.2-5.3) 。

JAT 集団の治験薬投与後 24 週時及び 52 週時の PAQLQ スコアのベースラインからの平均変化量は、オマリズマブ群とプラセボ群で同程度であり、投与群間に有意差は認められなかった。これは mITT 集団と同様の結果であった。

3.2.6 有効性の総合評価 (GETE)

3.2.6.1 国内小児非対照試験 (B1301 試験)

投与後 24 週時の医師及び被験者による有効性の総合評価 (GETE) を、Table 3-47 に示す。喘息の明らかな改善が認められると考えられる「Excellent」又は「Good」に該当した被験者の割合

CTD 2.7.3 臨床的有効性

は、医師の評価では 76.3% (29/38) , 被験者の評価で 78.9% (30/38) であった。医師及び被験者による有効性の総合評価が「Worsening」に該当した被験者はいなかった。

Table 3-47 投与後 24 週時の医師及び被験者による GETE (B1301 試験, FAS)

評価	オマリズマブ N=38	
	医師 n (%)	被験者 n (%)
Excellent	3 (7.9)	12 (31.6)
Good	26 (68.4)	18 (47.4)
Moderate	9 (23.7)	6 (15.8)
Poor	0	2 (5.3)
Worsening	0	0

Source : 5.3.5.2-1-B1301 試験-Table 14.2-6.1, Table 14.2-6.2

3.2.6.2 外国小児比較対照試験 (IA05 試験)

i) JAT 集団

治験薬投与後 52 週時の医師による有効性の総合評価 (GETE) の群間比較を、Table 3-48に示す。

医師による評価が「Excellent」又は「Good」であった被験者の割合は、オマリズマブ群で 69.4% (77/111) , プラセボ群で 45.8% (22/48) であり、プラセボ群に比べてオマリズマブ群で高かった。GETE による評価はプラセボ群に比べオマリズマブ群で優れていた ($p < 0.001$, CMH 検定)。

Table 3-48 治験薬投与後 52 週時の医師による GETE の群間比較 (IA05 試験, JAT 集団)

	オマリズマブ N=111	プラセボ N=48
Excellent	39 (35.1)	6 (12.5)
Good	38 (34.2)	16 (33.3)
Moderate	8 (7.2)	9 (18.8)
Poor	10 (9.0)	12 (25.0)
Worsening	1 (0.9)	0 (0.0)
Missing	15	5
p 値 ^a	< 0.001	

Source : 5.3.5.3-1-Table 3.2-38

a) 投与間隔を層別因子とした CMH 検定

治験薬投与後 52 週時の被験者による有効性の総合評価 (GETE) の群間比較を、Table 3-49に示す。

CTD 2.7.3 臨床的有効性

被験者による評価が「Excellent」又は「Good」であった被験者の割合は、オマリズマブ群で 72.1% (80/111) , プラセボ群で 58.3% (28/48) であり、プラセボ群に比べてオマリズマブ群で割合が高かった。GETE による評価はプラセボ群に比べオマリズマブ群で優れていた ($p=0.020$, CMH 検定)。

Table 3-49 治験薬投与後 52 週時の被験者による GETE の群間比較 (IA05 試験, JAT 集団)

	オマリズマブ N=111	プラセボ N=48
Excellent	40 (36.0)	12 (25.0)
Good	40 (36.0)	16 (33.3)
Moderate	11 (9.9)	8 (16.7)
Poor	4 (3.6)	6 (12.5)
Worsening	1 (0.9)	0 (0.0)
Missing	15	6
p 値 ^a	0.020	

Source : 5.3.5.3-1-Table 3.2-39

a) 投与間隔を層別因子とした CMH 検定

ii) mITT 集団

治験薬投与後 52 週時の医師による有効性の総合評価 (GETE) の群間比較を、Table 3-50 に示す。

医師による評価が「Excellent」又は「Good」であった被験者の割合は、オマリズマブ群で 79.2% (304/384) , プラセボ群で 55.7% (107/192) であり、プラセボ群に比べてオマリズマブ群で高かった。GETE による評価はプラセボ群に比べオマリズマブ群で有意に優れていた ($p<0.001$, CMH 検定)。

Table 3-50 治験薬投与後 52 週時の医師による GETE の群間比較 (IA05 試験, mITT 集団)

	オマリズマブ N=384	プラセボ N=192
Excellent	125 (32.6)	32 (16.7)
Good	179 (46.6)	75 (39.1)
Moderate	21 (5.5)	37 (19.3)
Poor	19 (4.9)	31 (16.1)
Worsening	1 (0.3)	2 (1.0)
Missing	39	15
p 値 ^a	< 0.001	

Source : 5.3.5.1-1-IA05 試験-Table 14.2-6.2

a) 投与間隔を層別因子とした CMH 検定

CTD 2.7.3 臨床的有効性

治験薬投与後 52 週時の被験者による治療効果の総合評価 (GETE) の群間比較を、Table 3-51 に示す。

被験者による評価が「Excellent」又は「Good」であった被験者の割合は、オマリズマブ群で 80.5% (309/384) , プラセボ群で 71.9% (138/192) であり、プラセボ群に比べてオマリズマブ群で高かった。GETE による評価はプラセボ群に比べオマリズマブ群で有意に優れていた ($p < 0.001$, CMH 検定)。

Table 3-51 治験薬投与後 52 週時の被験者による GETE の群間比較 (IA05 試験, mITT 集団)

	オマリズマブ N=384	プラセボ N=192
Excellent	163 (42.4)	58 (30.2)
Good	146 (38.0)	80 (41.7)
Moderate	27 (7.0)	24 (12.5)
Poor	6 (1.6)	13 (6.8)
Worsening	1 (0.3)	1 (0.5)
Missing	41	16
p 値 ^a	< 0.001	

Source : 5.3.5.1-1-IA05 試験-Table 14.2-6.1

a) 投与間隔を層別因子とした CMH 検定

JAT 集団で、治験薬投与後 52 週時の GETE における医師及び被験者の評価は、プラセボ群と比較してオマリズマブ群で優れていた (JAT 集団: 医師 $p < 0.001$, 被験者 $p = 0.020$)。これは mITT 集団と同様の結果であった (mITT 集団: 医師 $p < 0.001$, 被験者 $p < 0.001$)。

3.2.7 呼吸機能

呼吸機能は、PEF メーターを用いた朝・夜の測定値、及びスパイロメーターを用いた肺機能検査値から評価した。

3.2.7.1 国内小児非対照試験 (B1301 試験)

(1) 朝及び夜の PEF, FEV₁ (PEF メーターによる測定)

治験薬投与後 24 週時の朝・夜の PEF 及び%PEF を Table 3-52 に示す。朝の PEF のベースラインからの平均変化量 (平均値 ± 標準偏差) は、投与後 24 週で 22.4 ± 60.59 L/min (95%CI ; 2.2, 42.6) で、ベースラインと比較して増加した。%PEF (予測正常値に対する割合) のベースラインからの平均変化量は $5.17 \pm 22.348\%$ (95%CI ; -2.28, 12.62) で、有意差は認められなかったものの、ベースラインと比較して増加した。

CTD 2.7.3 臨床的有効性

夜の PEF のベースラインからの平均変化量は、投与後 24 週で 21.5 ± 60.95 L/min (95%CI ; 1.5, 41.6) で、こちらもベースラインと比較して増加した。%PEF のベースラインからの平均変化量は 4.83% (95%CI ; -2.57, 12.22) で、有意差は認められなかったものの、ベースラインと比較して増加した。

Table 3-52 治験薬投与後 24 週時の朝・夜の PEF 及び%PEF (B1301 試験, FAS)

	オマリズマブ N=38			
	朝の PEF (L/min)		朝の%PEF	
	Mean	変化量	Mean	変化量
ベースライン ^a				
n	37	—	37	—
Mean (SD)	246.2 (72.22)	—	81.99 (20.999)	—
Median	222.1	—	83.23	—
Range	(133.6 - 413.9)	—	(33.5 - 119.4)	—
投与後 24 週 ^b				
n	38	37	38	37
Mean (SD)	269.3 (95.59)	22.4 (60.59)	86.90 (33.151)	5.17 (22.348)
Median	264.6	12.4	84.71	0.70
Range	(95.4 - 601.6)	(- 72.0 - 296.7)	(25.0 - 231.4)	(- 19.1 - 112.1)
95% CI	—	(2.2, 42.6)	—	(- 2.28, 12.62)
	夜の PEF (L/min)		夜の%PEF	
	Mean	変化量	Mean	変化量
	ベースライン ^a			
n	38	—	38	—
Mean (SD)	255.4 (69.45)	—	84.35 (19.861)	—
Median	239.0	—	84.86	—
Range	(152.1 - 417.1)	—	(41.8 - 116.9)	—
投与後 24 週 ^b				
n	38	38	38	38
Mean (SD)	276.9 (93.38)	21.5 (60.95)	89.18 (32.148)	4.83 (22.500)
Median	270.1	12.4	87.91	0.49
Range	(100.9 - 590.2)	(- 57.7 - 293.8)	(26.5 - 227.1)	(- 17.8 - 111.0)
95% CI	—	(1.5, 41.6)	—	(- 2.57, 12.22)

Source : 5.3.5.2-1-B1301 試験-Table 14.2-2.1, Table 14.2-2.2, Table 14.2-2.3

規定した測定値が欠測の場合、LOCF 法により最終測定値を補填した

%PEF は、性別、各時点の身長、及びベースライン時の年齢から算出

a) 治験薬投与開始前 2 週間の平均値

b) 治験薬投与期最終の 2 週間の平均値

朝の FEV₁ の投与後 24 週時のベースラインからの平均変化量は 0.117 ± 0.3463 L/min (95%CI ; -0.001, 0.234) であり、ベースラインと比較して増加した。投与後 24 週時の%FEV₁ のベースラ

CTD 2.7.3 臨床的有効性

インからの平均変化量は $1.79 \pm 19.904\%$ (95%CI ; -4.94, 8.53) であった(5.3.5.2-1-B1301 試験-Table 14.2-7.1, Table 14.2-7.2, Table 14.2-7.3)。

夜の FEV₁ の投与後 24 週時のベースラインからの変化量は 0.139 ± 0.3319 L/min (95%CI ; 0.028, 0.249) でありベースラインから増加した。投与後 24 週時の %FEV₁ のベースラインからの平均変化量は $2.78 \pm 19.260\%$ (95%CI ; -3.64, 9.20) であった(5.3.5.2-1-B1301 試験-Table 14.2-7.1, Table 14.2-7.2, Table 14.2-7.3)。

(2) 肺機能検査 (スパイロメトリーによる測定)

治験薬投与後 24 週時の FEV₁ 及び %FEV₁ (肺機能検査) を Table 3-53 に示す。治験薬投与後 24 週時の FEV₁ のベースラインからの平均変化量 (平均値 ± 標準偏差) は、 0.087 ± 0.3314 L (95%CI ; -0.022, 0.196) であった。%FEV₁ のベースラインからの平均変化量は $-0.55 \pm 17.097\%$ (95%CI ; -6.17, -5.07) でベースラインと同程度であった。

肺機能検査の 6 時間以内に SABA を使用した場合若しくは肺機能検査の 12 時間以内に LABA を使用した被験者の結果を除いた解析では、FEV₁ の投与後 24 週時のベースラインからの平均変化量は 0.123 L (95%CI ; 0.015, 0.230) でベースラインと比較して有意に増加したが (5.3.5.2-1-B1301 試験-Table 14.2-3.6) , %FEV₁ の投与後 24 週時のベースラインからの変化量は、 -0.70% (95%CI ; -6.81, 5.41) であった (5.3.5.2-1-B1301 試験-Table 14.2-3.7) 。

Table 3-53 治験薬投与後 24 週時の FEV₁ 及び %FEV₁ (肺機能検査) (B1301 試験, FAS)

Variable	オマリズマブ N=38			
	FEV ₁ (L)		%FEV ₁	
	値	変化量	値	変化量
ベースライン				
n	38	—	38	—
Mean (SD)	1.841 (0.4438)	—	90.29 (19.336)	—
Median	1.770	—	93.21	—
Range	(0.92 - 3.08)	—	(32.3 - 122.2)	—
投与後 24 週				
n	38	38	38	38
Mean (SD)	1.928 (0.5479)	0.087 (0.3314)	89.74 (23.097)	-0.55 (17.097)
Median	1.895	0.115	93.31	-0.52
Range	(0.66 - 3.25)	(-0.90 - 0.74)	(27.6 - 144.6)	(-67.3 - 35.0)
95%CI	—	(-0.022, 0.196)	—	(-6.17, 5.07)

Source : 5.3.5.2-1-B1301 試験-Table 14.2-3.1, Table 14.2-3.2, Table 14.2-3.3

規定した測定値が欠測の場合、LOCF 法により最終測定値を補填した
%FEV₁ は、性別、各時点の身長、及びベースライン時の年齢から算出

CTD 2.7.3 臨床的有効性

投与後 24 週時の FEF_{25-75%}のベースラインからの平均変化量は 0.094 L/sec (95%CI : -0.159, 0.348) , FVC, V50 及びV25 の変化量も FEF_{25-75%}と同様の結果であり, 治験薬投与 24 週後にわずかに増加した (5.3.5.2-1-B1301 試験-Table 14.2-3.1, Table 14.2-3.2)。

3.2.7.2 外国小児比較対照試験 (IA05 試験)

JAT 集団

(1) 朝及び夜の PEF (PEF メーターによる測定)

治験薬投与後 24 週時及び 52 週時の朝及び夜の PEF のベースラインからの平均変化量の群間比較を Table 3-54 に示す。

治験薬投与後 24 週時における朝の PEF のベースラインからの平均変化量は, オマリズマブ群で 17.36 L/min, プラセボ群で 8.98 L/min であり, プラセボ群と比べてオマリズマブ群で増加したが, 投与群間に有意差はみられなかった (群間差 8.39 L/min, p=0.160, ANCOVA)。夜の PEF 値も同様にベースラインから増加し, 投与群間に有意差が認められた (群間差 11.22 L/min, p=0.038, ANCOVA)。

投与後 52 週時における朝, 夜の PEF のベースラインからの平均変化量は, オマリズマブ群, プラセボ群ともにステロイド固定期より増加した。プラセボ群と比べてオマリズマブ群で大きく増加したものの, 投与群間に有意差はみられなかった。

Table 3-54 治験薬投与後 24 週時及び 52 週時の朝及び夜の PEF のベースラインからの平均変化量の群間比較 (IA05 試験, JAT 集団)

	投与後 24 週		投与後 52 週	
	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
朝の PEF	N=110	N=48	N=110	N=48
平均変化量 (LSM)	17.36	8.98	30.25	23.32
差 (95%CI)	8.39 (- 3.36, 20.13)		6.93 (- 6.70, 20.56)	
p 値 ^a	0.160		0.317	
夜の PEF	N=110	N=47	N=110	N=47
平均変化量 (LSM)	17.16	5.94	27.86	22.41
差 (95%CI)	11.22 (0.64, 21.80)		5.45 (- 6.94, 17.84)	
p 値 ^a	0.038		0.386	

Source : 5.3.5.3-1-Table 3.2-43, Table 3.2-45

a) 投与群, 投与間隔, 及び性別を因子としベースライン値を共変量とした ANCOVA
規定した測定値が欠測の場合, LOCF 法により最終測定値を補填した

CTD 2.7.3 臨床的有効性

(2) 肺機能検査 (スパイロメトリーによる測定)

治験薬投与後 24 週時及び 52 週時の肺機能検査 (FEV₁, %FEV₁, FVC, FEF_{25-75%}) のベースラインからの平均変化量を Table 3-55 に示す。

FEV₁ の治験薬投与後 24 週時のベースラインからの平均変化量は、オマリズマブ群で 196.51 mL, プラセボ群で 160.69 mL で、群間差が 35.82 mL (95%CI ; -85.32, 156.95) であった (p=0.560, ANCOVA)。投与後 52 週時のベースラインからの平均変化量も同様であり、オマリズマブ群とプラセボ群の群間差は 54.64 mL (95%CI ; -50.09, 159.37) であった (p=0.304, ANCOVA)。

%FEV₁ の治験薬投与後 24 週時のベースラインからの平均変化量は、オマリズマブ群 4.23%, プラセボ群 3.29% で、群間差は 0.95% (95%CI ; -4.76, 6.66) であった (p=0.744, ANCOVA)。投与後 52 週時の平均変化量は、プラセボ群ではベースラインに比べて 2.38% 低下したのに対し、オマリズマブ群では 3.16% 増加した。平均変化量に対する群間差は 5.54% (95%CI ; 0.77, 10.31) であり、投与群間に有意な差が認められた (p=0.023, ANCOVA)。

投与後 24 週時の FEF_{25-75%} の平均変化量に対するオマリズマブ群とプラセボ群の群間差は 107.07 mL/sec (95%CI : -108.97, 323.12), 投与後 52 週時は 149.75 mL/sec (95%CI : -37.97, 337.47) であった。投与後 24 週時の FVC の平均変化量に対するオマリズマブ群とプラセボ群の群間差は 21.41 mL (95%CI : -104.69, 147.51), 投与後 52 週時は 49.11 mL (95%CI : -64.27, 162.49) であった [5.3.5.3-1-Table 3.2-41]。

Table 3-55 治験薬投与後 24 週時及び 52 週時の肺機能検査のベースラインからの平均変化量の群間比較 (IA05 試験, JAT 集団)

	投与後 24 週		投与後 52 週	
	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
FEV ₁ (mL)	N=111	N=46	N=111	N=46
平均変化量 (LSM)	196.51	160.69	252.98	198.34
差 (95%CI)	35.82 (-85.32, 156.95)		54.64 (-50.09, 159.37)	
p 値 ^a	0.560		0.304	
%FEV ₁ (%)	N=111	N=46	N=111	N=46
平均変化量 (LSM)	4.23	3.29	3.16	-2.38
差 (95%CI)	0.95 (-4.76, 6.66)		5.54 (0.77, 10.31)	
p 値 ^a	0.744		0.023	

Source : 5.3.5.3-1-Table 3.2-41

a) 投与群, 投与間隔, 性別を因子としベースライン値を共変量とした ANCOVA

LSM=最小二乗平均

規定した測定値が欠測の場合, LOCF 法により最終測定値を補填した

mITT 集団

(1) 朝及び夜の PEF (PEF メーターによる測定)

治験薬投与後 24 週時及び 52 週時の朝及び夜の PEF のベースラインからの平均変化量を Table 3-56 に示す。

朝の PEF の治験薬投与後 24 週時のベースラインからの平均変化量は、オマリズマブ群で 18.62 L/min, プラセボ群で 14.48 L/min であり、プラセボ群と比べてオマリズマブ群で増加したが、投与群間に有意差はみられなかった (群間差 4.15 L/min, $p=0.116$, ANCOVA)。夜の PEF 値も同様の傾向を示した (群間差 4.95 L/min, $p=0.050$)。投与後 52 週におけるベースラインからの変化量は、朝の PEF, 夜の PEF とともに両群で同程度であった。

Table 3-56 治験薬投与後 24 週時及び 52 週時の朝及び夜の PEF のベースラインからの平均変化量の群間比較 (IA05 試験, mITT 集団)

	投与後 24 週		投与後 52 週	
	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
朝の PEF	N=382	N=191	N=382	N=191
平均変化量 (LSM)	18.62	14.48	30.55	30.16
差 (95%CI)	4.15 (- 1.02, 9.32)		0.39 (- 6.15, 6.94)	
p 値 ^a	0.116		0.906	
夜の PEF	N=381	N=189	N=381	N=189
平均変化量 (LSM)	17.39	12.44	27.66	28.13
差 (95%CI)	4.95 (- 0.01, 9.91)		- 0.47 (- 6.96, 6.01)	
p 値 ^a	0.050		0.887	

Source : 5.3.5.1-1-IA05 試験-Table 14.2-9.1, Table 14.2-9.5

a) 投与群, 国, 投与間隔, 及び性別を因子としベースライン値を共変量とした ANCOVA

LSM=最小二乗平均

規定した測定値が欠測の場合, LOCF 法により最終測定値を補填した

(2) 肺機能検査 (スパイロメトリーによる測定)

治験薬投与後 24 週時及び投与後 52 週時の肺機能検査 (FEV₁, %FEV₁, FVC, FEF_{25-75%}) のベースラインからの変化量を Table 3-57 に示す。

FEV₁ の治験薬投与後 24 週時の平均変化量はオマリズマブ群で 143.58 mL, プラセボ群で 105.34 mL で, 群間差が 38.24 mL (95%CI ; - 8.88, 85.35) であった ($p=0.112$, ANCOVA)。投与後 52 週時のベースラインからの平均変化量のオマリズマブ群とプラセボ群の群間差は 34.69 mL (95%CI ; - 12.89, 82.26) であった ($p=0.153$, ANCOVA)。

%FEV₁ の投与後 24 週時のベースラインからの平均変化量は, オマリズマブ群 1.57%, プラセボ群 0.40% で, 群間差は 1.17% (95%CI ; - 1.08, 3.42, $p=0.308$, ANCOVA) であった。投与後

CTD 2.7.3 臨床的有効性

52 週時の平均変化量は、プラセボ群では 1.12%低下したのに対し、オマリズマブ群では 0.10%増加し、投与後 52 週時の平均変化量に対する群間差は 1.22% (95%CI ; -1.11, 3.55) であった。(p=0.304, ANCOVA)。

投与後 24 週時の FEF_{25-75%} の平均変化量に対するオマリズマブ群とプラセボ群の群間差は 43.20 mL/sec (95%CI : -47.64, 134.03) , 投与後 52 週時は 47.40 mL/sec (95%CI : -42.79, 137.59) であった。投与後 24 週時の FVC の平均変化量に対するオマリズマブ群とプラセボ群の群間差は 60.55 mL (95%CI : 10.82, 110.28) , 投与後 52 週時は 51.37 mL (95%CI : 1.57, 101.16) であり、投与群間に有意な差が認められた (投与後 24 週時 p=0.017, 投与後 52 週時 p=0.043) [5.3.5.1-1-IA05 試験-Table 14.2-8.1]。

Table 3-57 治験薬投与後 24 週時及び 52 週時の肺機能検査の平均変化量 (IA05 試験, mITT 集団)

	投与後 24 週		投与後 52 週	
	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
FEV ₁ (mL)	N=380	N=186	N=380	N=187
平均変化量 (LSM)	143.58	105.34	213.90	179.22
差 (95%CI)	38.24 (-8.88, 85.35)		34.69 (-12.89, 82.26)	
p 値 ^a	0.112		0.153	
%FEV ₁ (%)	N=379	N=186	N=379	N=187
平均変化量 (LSM)	1.57	0.40	0.10	-1.12
差 (95%CI)	1.17 (-1.08, 3.42)		1.22 (-1.11, 3.55)	
p 値 ^a	0.308		0.304	

Source : 5.3.5.1-1-IA05 試験-Table 14.2-8.1

a) 投与群, 国, 投与間隔, 性別を因子としベースライン値を共変量とした ANCOVA

LSM=最小二乗平均

規定した測定値が欠測の場合, LOCF 法により最終測定値を補填した

JAT 集団におけるオマリズマブ群の投与後 52 週時の %FEV₁ (肺機能検査値) はプラセボ群に比べて大きく改善したものの, その他の肺機能検査値の改善の程度に投与群間差は認められず, これは mITT 集団と同様であった。

3.2.8 長期管理薬の減量

3.2.8.1 国内小児非対照試験（B1301 試験）

B1301 試験の長期管理薬調整期間（以下，調整期）中に減量した長期管理薬の種類及びその被験者の割合をTable 3-58に示した。11名（28.9%）の被験者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。

Table 3-58 調整期中に減量した長期管理薬の種類及びその被験者の割合（B1301 試験，FAS）

	オマリズマブ N=38	
	ベースラインでの 使用被験者数	調整期に長期管理薬を 減量した被験者数 n (%) ^a
長期管理薬の減量	38	11 (28.9)
ICS	38	4 (10.5)
LTRA	37	2 (5.4)
テオフィリン薬	23	4 (17.4)
LABA	37	4 (10.8)
クロモグリク酸ナトリウム	3	1 (33.3)
OCS	0	0 (-)

Source : 5.3.5.2-1-B1301 試験-Table 14.2-10.1

a) 調整期に長期管理薬を減量した被験者数/ベースラインでの使用被験者数

ICS の減量を行った 4 名の被験者において，ICS 使用量のベースラインからの変化量を検討した。ベースラインの 50%～75%減量していた被験者数が 1 名，25%～50%の減量が 1 名，25%未満の減量が 2 名であった（5.3.5.2-1-B1301 試験-Table 14.2-10.4）。38 名全体のベースライン時の ICS 量の平均値（平均値 ± 標準偏差）は 469.7 ± 199.84 µg/日 で，投与後 24 週時は 455.3 ± 211.11 µg/日 であり，平均変化量は，-14.5 ± 54.41 µg/日 であった（5.3.5.2-1-B1301 試験-Table 14.2-10.2）。

3.2.8.2 外国小児比較対照試験（IA05 試験）

JAT 集団

治験薬投与後 52 週時の ICS 使用量（FP 相当量）のベースラインからの変化率（%）の群間比較をTable 3-59に示す。

ICS 使用量のベースラインからの変化率はオマリズマブ群で -2.4 ± 26.91%，プラセボ群で -2.1 ± 20.74% で共に小さかった（p=0.589，van Elteren 検定）。しかしながら，変化率の幅が両群ともに広く（オマリズマブ群 -60.0～127.3，プラセボ群 -60.0～100.0），個体差が大きいことが考えられた。

Table 3-59 治験薬投与後 52 週時の ICS 使用量 (FP 相当量) のベースラインからの変化率 (%) の群間比較 (IA05 試験, JAT 集団)

	オマリズマブ群 N=111	プラセボ群 N=48
N	111	48
ベースラインからの変化率 (SD)	-2.4 (26.91)	-2.1 (20.74)
Median	0.0	0.0
Range	-60.0 - 127.3	-60.0 - 100.0
p 値	0.589 ^a	

Source : 5.3.5.3-1-Table 3.2-47, Table 3.2-48

28 週のスステロイド調整期の終了時 : Visit 19 (Week 52) 又は試験中止時

ICS 使用量は FP 又は相当量で $\mu\text{g/day}$ で示した

a) 投与間隔を層別因子とした van Elteren 検定

mITT 集団

治験薬投与後 52 週時点における ICS 使用量 (FP 相当量) のベースラインからの変化率を、Table 3-60に示す。

ICS 使用量のベースラインからの変化率はオマリズマブ群で $-3.6 \pm 22.61\%$ 、プラセボ群で $1.8 \pm 38.38\%$ で、オマリズマブ群では ICS の投与量が減少したのに対し、プラセボ群では増加した。投与群間に有意差はみられなかった ($p=0.053$, van Elteren 検定)。変化率の幅は、両群ともに広く (オマリズマブ群 $-100.0 \sim 127.3$ 、プラセボ群 $-100.0 \sim 400.0$)、個体差が大きかった。

Table 3-60 治験薬投与後 52 週時の ICS 使用量 (FP 相当量) のベースラインからの変化率 (%) の群間比較 (IA05 試験, mITT 集団)

	オマリズマブ群 N=384	プラセボ群 N=192
N	383	191
ベースラインからの変化率 (SD)	-3.6 (22.61)	1.8 (38.38)
Median	0.0	0.0
Range	-100.0 - 127.3	-100.0 - 400.0
p 値	0.053 ^a	

Source : 5.3.5.1-1-IA05 試験-Table 14.2-4.10

28 週のスステロイド調整期の終了時 : Visit 19 (Week 52) 又は試験中止時

ICS 使用量は FP 又は相当量で $\mu\text{g/day}$ で示した

a) 投与間隔を層別因子とした van Elteren 検定

mITT 集団におけるベースラインからの変化率は、オマリズマブ群で減少したのに対しプラセボ群では増加し、投与群間に違いがみられたため、投与後 52 週時の ICS 使用量のベースラインに対する減量率ごとの被験者の割合を検討した (Table 3-61)。オマリズマブ群で 100%の ICS を

CTD 2.7.3 臨床的有効性

減量した被験者の割合は 0.5% (2/384) であり、最も多くみられた減量率は 0%~25%未満であった (被験者の割合 86.2% (331/384))。プラセボ群では、100%ICS を減量した被験者の割合は 0.5% (1/192) であり、最も多くみられた減量率は 0%~25%未満 [被験者の割合 87.0% (167/192)] で、オマリズマブ群と同様であった。減量率が 50%~75%未満であった被験者の割合が、オマリズマブ群でプラセボ群と比べて高く、また ICS の投与量を増やした被験者の割合 (<0%に該当する) がオマリズマブ群に比べてプラセボ群で高かった。

Table 3-61 投与後 52 週時における ICS 使用量のベースラインに対する減量率ごとの被験者の割合 (IA05 試験, mITT 集団)

	オマリズマブ N=384 n (%)	プラセボ N=192 n (%)
減量率ごとの被験者の割合-n (%)		
100%	2 (0.5)	1 (0.5)
75%~<100%	1 (0.3)	0 (0.0)
50%~<75%	29 (7.6)	9 (4.7)
25%~<50%	11 (2.9)	5 (2.6)
0%~<25%	331 (86.2)	167 (87.0)
<0%	9 (2.3)	9 (4.7)
p 値	0.068	

Source : 5.3.5.3-3-Table 3.2-7

JAT 集団における長期管理薬の減量は、ICS 使用量のベースラインからの変化率はオマリズマブ群で $-2.4 \pm 26.91\%$ 、プラセボ群で $-2.1 \pm 20.74\%$ で共に小さかった。一方、mITT 集団では ICS 使用量のベースラインからの変化率はオマリズマブ群で $-3.6 \pm 22.61\%$ 、プラセボ群で $1.8 \pm 38.38\%$ で、オマリズマブ群では ICS の投与量が減少したのに対し、プラセボ群では増加したが、どちらの集団も投与群間に有意差は認められなかった。

3.3 部分集団における結果の比較

3.3.1 喘息増悪についての検討

B1301 試験及び IA05 試験で、ベースライン特性である以下の因子別に喘息増悪発現頻度を集計し、部分集団における有効性を評価した。

1. %FEV₁ (60%未満, 60%以上 80%未満, 80%以上, 又は 80%未満, 80%以上)別
2. オマリズマブの投与間隔 (2 週, 4 週) 別
3. ベースライン IgE 濃度 (三分位又は四分位) 別
4. 高用量 ICS 群 (ICS 使用量 400 µg/日超又は 500 µg 以上)

CTD 2.7.3 臨床的有効性

3.3.1.1 %FEV₁ 別

ベースラインの%FEV₁ (60%未満, 60%以上 80%未満, 80%以上, 又は 80%未満, 80%以上) を因子とした部分集団解析を行った。

B1301 試験

B1301 試験では, %FEV₁ が 60%未満, 又は 60%以上 80%未満に該当した被験者数はそれぞれ 4 名と少なかった。また%FEV₁ が 80%未満の被験者数も 8 名と少なかったため, %FEV₁ が「60%未満, 60%以上 80%未満, 80%以上」, 及び「80%未満, 80%以上」ともに, 部分集団による評価を実施しなかった。

IA05 試験

%FEV₁ が 60%未満, 60%以上 80%未満, 80%以上別の部分集団の結果について, JAT 集団, mITT 集団の順に提示する。IA05 試験では, %FEV₁ が 60%未満に該当する被験者数が少なかったため, JAT 集団で, %FEV₁ が 80%未満, 80%以上別の治験薬投与期 (52 週間) の評価も実施した。

JAT 集団

%FEV₁ 別にみた喘息増悪発現頻度を Table 3-62 に示す。ベースラインの%FEV₁ が 60%未満であった被験者数は 20 名 (うちプラセボ群 8 名), 60%以上 80%未満が 57 名 (うちプラセボ群 18 名), 80%以上が 82 名 (うちプラセボ群 22 名) であった。

%FEV₁ が 60%未満の被験者数が少なく厳密な比較は困難であるものの, ステロイド固定期 (24 週間), 治験薬投与期 (52 週間) の両方において, すべての部分集団でオマリズマブ群の喘息増悪発現頻度がプラセボ群に比べて低かった。ステロイド固定期 (24 週間) でオマリズマブ群による喘息増悪発現頻度の群間比は, %FEV₁ が 60%未満の被験者で 0.760, 60%以上 80%未満の被験者で 0.725, 80%以上の被験者で 0.563 であった。

治験薬投与期 (52 週間) の喘息増悪発現頻度についても, すべての部分集団でプラセボ群に比べてオマリズマブ群で低かった。オマリズマブ群による喘息増悪発現頻度の群間比は, %FEV₁ が 60%未満の被験者で 0.922, 60%以上 80%未満の被験者で 0.525, 80%以上の被験者で 0.449 であり, 60%未満の部分集団でオマリズマブ群のプラセボ群に対する減少率が低かった。

Table 3-62 %FEV₁ (60%未満, 60%以上 80%未満, 80%以上) 別にみた喘息増悪発現頻度 (IA05 試験, JAT 集団)

	喘息増悪発現頻度		比 (95%CI)
	オマリズマブ	プラセボ	
ステロイド固定期 (24 週間)			
%FEV ₁ < 60%	n=12 1.15	n=8 1.51	— 0.760 (0.244, 2.373)

CTD 2.7.3 臨床的有効性

	喘息増悪発現頻度		比 (95%CI)
	オマリズマブ	プラセボ	
%FEV ₁ 60 < 80%	n=39	n=18	—
	0.67	0.92	0.725 (0.368, 1.426)
%FEV ₁ ≥ 80%	n=60	n=22	—
	0.69	1.22	0.563 (0.317, 0.999) ^a
治験薬投与期 (52 週間)			
%FEV ₁ < 60%	n=12	n=8	—
	2.67	2.90	0.922 (0.313, 2.721)
%FEV ₁ 60 < 80%	n=39	n=18	—
	1.06	2.02	0.525 (0.304, 0.906) ^b
%FEV ₁ ≥ 80%	n=60	n=22	—
	1.13	2.53	0.449 (0.256, 0.787) ^c

Source : 5.3.5.3-1-Table 3.3-4

a) p=0.050, オマリズマブ vs. プラセボ, ポアソン回帰モデル

b) p=0.021, オマリズマブ vs. プラセボ, ポアソン回帰モデル

c) p=0.005, オマリズマブ vs. プラセボ, ポアソン回帰モデル

ベースラインの%FEV₁ が 80%未満, 80%以上のそれぞれの部分集団において, 治験薬投与期 (52 週間) での喘息増悪発現頻度の評価を行った。ベースラインの%FEV₁ が 80%未満, 80%以上の部分集団ともに, オマリズマブ群の喘息増悪発現頻度はプラセボ群に比べて低く (80%未満の発現頻度の群間比 0.645, 80%以上 0.450), オマリズマブ群の発現頻度は%FEV₁によらずほぼ同程度に抑制され, ベースライン%FEV₁による喘息増悪発現頻度の差はなかった。

Table 3-63 %FEV₁ (80%未満, 80%以上) 別にみた喘息増悪発現頻度 (IA05 試験, JAT 集団)

	喘息増悪発現頻度		比 (95%CI)
	オマリズマブ	プラセボ	
治験薬投与期 (52 週間)			
%FEV ₁ < 80%	n=51	n=26	—
	1.45	2.25	0.645 (0.374, 1.112)
%FEV ₁ ≥ 80%	n=60	n=22	—
	1.14	2.54	0.450 (0.256, 0.791) ^a

Source : 5.3.5.3-1-Table 3.3-6

a) p=0.006, オマリズマブ vs. プラセボ, ポアソン回帰モデル

CTD 2.7.3 臨床的有効性

mITT 集団

IA05 試験の mITT 集団についても、ベースラインの%FEV₁が 60%未満、60%以上 80%未満、80%以上の部分集団別に喘息増悪発現頻度を Table 3-64 に示す。各部分集団の被験者数は、60%未満で 42 名（うちプラセボ群 16 名）、60%以上 80%未満で 168 名（うちプラセボ群 51 名）、80%以上で 365 名（うちプラセボ群 125 名）であった。

ベースラインの%FEV₁が 60%未満の被験者数が少なく厳密な比較は困難であるものの、すべての部分集団においてプラセボ群に比べてオマリズマブ群で低く、ステロイド固定期（24 週間）でオマリズマブ群による喘息増悪発現頻度の群間比は、%FEV₁が 60%未満の被験者で 0.696、60%以上 80%未満の被験者で 0.643、80%以上の被験者で 0.722 であった。

治験薬投与期（52 週間）の喘息増悪発現頻度についても、すべての部分集団でプラセボ群に比べてオマリズマブ群で低かった。オマリズマブ群による喘息増悪発現頻度の群間比は、%FEV₁が 60%未満の被験者で 0.933、60%以上 80%未満の被験者で 0.469、80%以上の被験者で 0.566 で、60%未満の部分集団でオマリズマブ群のプラセボ群に対する減少率が低かった。

%FEV₁が 60%未満に該当する被験者数が少なかったものの、JAT 集団の各部分集団並びに各治療期におけるオマリズマブ群のプラセボ群に対する喘息増悪発現頻度の減少率は、mITT 集団と同様であった。

Table 3-64 %FEV₁（60%未満、60%以上 80%未満、80%以上）別にみた喘息増悪発現頻度（IA05 試験, mITT 集団）

	喘息増悪発現頻度		比 (95%CI)
	オマリズマブ	プラセボ	
ステロイド固定期（24 週間）			
%FEV ₁ < 60%	n=26 0.75	n=16 1.08	— 0.696 (0.319, 1.521)
%FEV ₁ 60-<80%	n=117 0.46	n=51 0.72	— 0.643 (0.425, 0.972) ^a
%FEV ₁ ≥ 80%	n=240 0.41	n=125 0.57	— 0.722 (0.499, 1.044)
治験薬投与期（52 週間）			
%FEV ₁ < 60%	n=26 1.71	n=16 1.84	— 0.933 (0.430, 2.024)
%FEV ₁ 60-<80%	n=117 0.74	n=51 1.57	— 0.469 (0.331, 0.664) ^b
%FEV ₁ ≥ 80%	n=240 0.70	n=125 1.24	— 0.566 (0.410, 0.782) ^c

Source : 5.3.5.1-1-IA05 試験-Table 14.2-2.14

a) p=0.036, オマリズマブ vs. プラセボ, ポアソン回帰モデル

b) p<0.001, オマリズマブ vs. プラセボ, ポアソン回帰モデル

c) p<0.001, オマリズマブ vs. プラセボ, ポアソン回帰モデル

3.3.1.2 オマリズマブの投与間隔別

投与開始時に決定した投与間隔（2週間隔，4週間隔）を因子とした部分集団解析を行った。

B1301 試験

投与間隔（2週間隔，4週間隔）別にみた喘息増悪発現頻度をTable 3-65に示す。

投与間隔が2週間隔であった被験者数は15名，4週間隔であった被験者は23名であった。いずれも1年間あたりの喘息増悪発現頻度がベースラインと比較してほぼ同程度に抑制された。

Table 3-65 投与間隔（2週間隔，4週間隔）別にみた喘息増悪発現頻度（B1301 試験，FAS）

	喘息増悪発現頻度（回／患者・年）	
	ベースライン	治験薬投与期（24週間）
治験薬投与期（24週間）		
2週間隔	n=15 3.25	n=15 0.72
4週間隔	n=23 2.81	n=23 1.04

Source : 5.3.5.2-1-B1301 試験-Table 14.2-8.6

IA05 試験

JAT 集団，mITT 集団の順に部分集団における解析を提示する。

JAT 集団

JAT 集団の投与間隔（2週間隔，4週間隔）別にみた喘息増悪発現頻度をTable 3-66に示す。

治験薬の投与間隔が2週間隔であった被験者数は76名，4週間隔であった被験者数は83名であった。ステロイド固定期（24週間），治験薬投与期（52週間）のどちらにおいても，投与間隔によらずオマリズマブ群の喘息増悪発現頻度がプラセボ群に比べて低く，投与間隔による喘息増悪発現頻度の差はなかった。

Table 3-66 投与間隔（2週間隔，4週間隔）別にみた喘息増悪発現頻度（IA05 試験，JAT 集団）

	喘息増悪発現頻度		比 (95%CI)
	オマリズマブ	プラセボ	
ステロイド固定期（24週間）			
2週間隔	n=52 0.74	n=24 1.27	— 0.583 (0.328, 1.037) ^a
4週間隔	n=59 0.72	n=24 1.03	— 0.701 (0.389, 1.264)
治験薬投与期（52週間）			
2週間隔	n=52 1.29	n=24 2.68	— 0.481 (0.276, 0.839) ^b

CTD 2.7.3 臨床的有効性

	喘息増悪発現頻度		比 (95%CI)
	オマリズマブ	プラセボ	
4 週間隔	n=59	n=24	—
	1.28	2.10	0.609 (0.357, 1.041) ^c

Source : 5.3.5.3-1-Table 3.3-1, Table 3.3-2

a) p=0.010, オマリズマブ vs. プラセボ, ポアソン回帰モデル

b) p=0.007, オマリズマブ vs. プラセボ, ポアソン回帰モデル

c) p=0.036, オマリズマブ vs. プラセボ, ポアソン回帰モデル

mITT 集団

mITT 集団の投与間隔 (2 週間隔, 4 週間隔) 別にみた喘息増悪発現頻度を Table 3-67 に示す。

治験薬の投与間隔が 2 週間隔であった被験者数は 256 名, 4 週間隔であった被験者数は 320 名であった。ステロイド固定期 (24 週間), 治験薬投与期 (52 週間) のどちらにおいても, 投与間隔によらずオマリズマブ群の喘息増悪発現頻度がプラセボ群に比べて低く, 投与間隔による喘息増悪発現頻度の差はなかった。

JAT 集団の各部分集団並びに各治療期におけるオマリズマブ群のプラセボ群に対する喘息増悪発現頻度の減少率は, mITT 集団と同様であった。

Table 3-67 投与間隔 (2 週間隔, 4 週間隔) 別にみた喘息増悪発現頻度 (IA05 試験, mITT 集団)

	喘息増悪発現頻度		比 (95%CI)
	オマリズマブ	プラセボ	
ステロイド固定期 (24 週間)			
2 週間隔	n=176	n=80	—
	0.41	0.66	0.611 (0.410, 0.912) ^a
4 週間隔	n=208	n=112	—
	0.48	0.63	0.765 (0.540, 1.082)
治験薬投与期 (52 週間)			
2 週間隔	n=176	n=80	—
	0.69	1.41	0.489 (0.337, 0.709) ^b
4 週間隔	n=208	n=112	—
	0.87	1.35	0.646 (0.481, 0.869) ^c

Source : 5.3.5.1-1-IA05 試験 Table 14.2-1.6, Table 14.2-2.2

a) p=0.016, オマリズマブ vs. プラセボ, ポアソン回帰モデル

b) p<0.001, オマリズマブ vs. プラセボ, ポアソン回帰モデル

c) p=0.004, オマリズマブ vs. プラセボ, ポアソン回帰モデル

3.3.1.3 ベースライン IgE 濃度別

ベースライン IgE 濃度を因子とした部分集団解析を行った。

B1301 試験

B1301 試験において、ベースラインにおける血清中 IgE 濃度の三分位別（IgE 濃度 222 IU/mL 未満，222 IU/mL 以上 574 IU/mL 未満，574 IU/mL 以上別）を因子とした部分集団解析を行った（Table 3-68）。血清中 IgE 濃度が 222 IU/mL 未満であった被験者数は 12 名，222 IU/mL 以上 574 IU/mL 未満は 13 名，574 IU/mL 以上は 13 名であった。すべての部分集団で 1 年間あたりの喘息増悪発現頻度がベースラインに比べて低く，喘息増悪の発現の抑制は同程度であった。

Table 3-68 血清中 IgE 濃度別にみた喘息増悪発現頻度（B1301 試験，FAS）

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

Source : 5.3.5.2-1-B1301 試験-Table 14.2-8.6

IA05 試験

ベースラインにおける血清中 IgE 濃度の四分位別（200 IU/mL 未満，200 IU/mL 以上 407 IU/mL 未満，407 IU/mL 以上 726 IU/mL，726 IU/mL 以上）を因子とした部分集団解析を行った。各部分集団に該当する被験者が少なくなることから，JAT 集団での検討は行わなかった。

mITT 集団

mITT 集団の血清中 IgE 濃度（四分位）別にみた喘息増悪発現頻度を Table 3-69 に示す。

ベースラインにおける血清中 IgE 濃度が 200 IU/mL 未満であった被験者数は 149 名，200 IU/mL 以上 407 IU/mL 未満であった被験者数は 146 名，407 IU/mL 以上 726 IU/mL 未満であった被験者数は 144 名，726 IU/mL 以上であった被験者数は 144 名であった。いずれの部分集団でも，ステロイド固定期（24 週間）及び治験薬投与期（52 週間）の喘息増悪の頻度は，プラセボ群に比べてオマリズマブ群で少なかった（発現頻度の比：0.405～0.953）。しかし，200 IU/mL 未満の部分集団で，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の程度はプラセボ群に対してわずかであったため（発現頻度の比：0.953），200 IU/mL 未満の部分集団を 76 IU/mL 未満と 76 IU/mL 以上 200 IU/mL 未満に分けて検討した。このグループにおける喘息増悪発現頻度について

CTD 2.7.3 臨床的有効性

では、ステロイド固定期の結果を[5.3.5.3-3-Table 3.1-11]に、治験薬投与期の結果を[5.3.5.3-3-Table 3.1-12]に示した。ステロイド固定期の喘息増悪の頻度は、76 IU/mL 未満の部分集団では、オマリズマブ群のプラセボ群に対する発現頻度の比は 0.726 (95%CI : 0.349, 1.513, p=0.393) で少なかった。しかしながら、ベースラインの IgE 濃度が 76 IU/mL 以上 200 IU/mL 未満の被験者の喘息増悪発現頻度は、両群間で同程度であった (発現頻度の比 : 1.088, 95%CI : 0.545, 2.173, p=0.811)。治験薬投与期では、两部分集団ともプラセボ群に比べてオマリズマブ群で喘息増悪発現頻度は少なかった (ベースラインの IgE 濃度 76 IU/mL 未満 : 0.678, 76 IU/mL 以上 200 IU/mL 未満 : 0.727)。

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、血清中 IgE 濃度と喘息増悪発現頻度の抑制について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 3-69 血清中 IgE 濃度別にみた喘息増悪発現頻度 (IA05 試験, mITT 集団)

	喘息増悪発現頻度		比 (95%CI)
	オマリズマブ	プラセボ	
ステロイド固定期 (24 週間)			
血清中 IgE 濃度: 0 -< 200 IU/mL	n=92 0.57	n=50 0.60	— 0.953 (0.572, 1.589)
血清中 IgE 濃度: 200 -< 407 IU/mL	n=99 0.36	n=47 0.61	— 0.587 (0.352, 0.981) ^a
血清中 IgE 濃度: 407 -< 726 IU/mL	n=96 0.47	n=48 0.65	— 0.729 (0.425, 1.250)
血清中 IgE 濃度: ≥ 726 IU/mL	n=97 0.39	n=47 0.74	— 0.530 (0.308, 0.912) ^b
治験薬投与期 (52 週間)			
血清中 IgE 濃度: 0 -< 200 IU/mL	n=92 0.95	n=50 1.29	— 0.735 (0.467, 1.157)
血清中 IgE 濃度: 200 -< 407 IU/mL	n=99 0.70	n=47 1.15	— 0.609 (0.402, 0.921) ^c
血清中 IgE 濃度: 407 -< 726 IU/mL	n=96 0.82	n=48 1.43	— 0.572 (0.354, 0.925) ^d
血清中 IgE 濃度: ≥ 726 IU/mL	n=97 0.67	n=47 1.66	— 0.405 (0.246, 0.666) ^e

Source : 5.3.5.3-3-Table 3.1-9, Table 3.1-10

a) p=0.042, オマリズマブ vs. プラセボ, ポアソン回帰モデル

b) p=0.022, オマリズマブ vs. プラセボ, ポアソン回帰モデル

c) p=0.019, オマリズマブ vs. プラセボ, ポアソン回帰モデル

d) p=0.023, オマリズマブ vs. プラセボ, ポアソン回帰モデル

e) p<0.001, オマリズマブ vs. プラセボ, ポアソン回帰モデル

3.3.1.4 高用量 ICS 群（ICS 使用量 400 µg/day 超又は 500 µg/day 以上）

ベースラインの ICS 使用量が 400 µg/day（FP 相当量）を超える被験者は、より重症でリスクの高い患者と考えられる。そこで、B1301 試験では、高用量 ICS として 400 µg/day 超の被験者で、IA05 試験では、mITT 集団のうち ICS 使用量が 400 µg/day 超、又は 500 µg/day 以上で治療されており、かつ LABA を併用投与しても喘息コントロール不十分（[GINA ガイドライン 2007]においてコントロール不十分にカテゴライズされる）な被験者で、部分集団解析を行った。

B1301 試験

ベースライン ICS 使用量が 400 µg/day 超の被験者で、喘息増悪発現頻度に対する検討を行った（Table 3-70）。400 µg/day を超える被験者では、治験薬投与期（24 週間）で喘息増悪頻度は 0.54 回／患者・年であり、ベースラインの 3.05 回／患者・年に比べて有意な差が認められた（ $p < 0.001$, Wilcoxon 符号付き順位検定）。B1301 試験全体（FAS, Table 3-19）の結果と変わらず、喘息増悪発現頻度の抑制が認められた。

Table 3-70 高用量 ICS 群の喘息増悪発現頻度（B1301 試験, FAS）

	喘息増悪発現頻度（回／患者・年）		p 値 ^a
	ベースライン	投与後 24 週	
治験薬投与期（24 週間）			
ベースライン ICS > 400 µg/day	n=20 3.05	n=20 0.54	— < 0.001

Source : 5.3.5.2-1-B1301 試験-Table 14.2-8.5

a) Wilcoxon 符号付き順位検定

IA05 試験 mITT 集団

IA05 試験の mITT 集団において、ベースライン ICS 使用量 400 µg/day 超、又は 500 µg/day 以上で治療されており、かつ LABA を併用投与してもコントロール不十分な被験者で、喘息増悪発現頻度に対する検討を行った（Table 3-71）。

ステロイド固定期（24 週間）における喘息増悪発現頻度は、ICS400 µg/day 超、及び LABA を用いた喘息治療を行ってもコントロール不十分な被験者で、プラセボ群に比べてオマリズマブ群で低かった（発現頻度の比 0.679, $p=0.061$ ）。ICS500 µg/day 以上、及び LABA を用いた喘息治療を行ってもコントロール不十分な被験者の喘息増悪発現頻度も、プラセボ群に比べてオマリズマブ群で低かった（発現頻度の比 0.662, $p=0.047$ ）。

治験薬投与期（52 週間）における喘息増悪発現頻度は、ICS400 µg/day 超、及び LABA を用いた喘息治療を行ってもコントロール不十分な被験者で、プラセボ群に比べてオマリズマブ群で低かった（発現頻度の比 0.514, $p < 0.001$ ）。同様に、ICS500 µg/day 以上、及び LABA を用いた喘

CTD 2.7.3 臨床的有効性

息治療を行ってもコントロール不十分な被験者の喘息増悪発現頻度も、プラセボ群に比べてオマリズマブ群で低かった（発現頻度の比 0.504, $p < 0.001$ ）。

高用量 ICS 群（400 $\mu\text{g/day}$ 超、又は 500 μg 以上）及び LABA を用いた喘息治療を行ってもコントロール不十分な被験者においても、喘息増悪発現頻度は IA05 試験全体（mITT 集団、Table 3-22, Table 3-28）と同様の結果が得られ、喘息増悪発現頻度の抑制が認められた。

Table 3-71 高用量 ICS 群の喘息増悪発現頻度（IA05 試験, mITT 集団）

	喘息増悪発現頻度		比 (95%CI)
	オマリズマブ	プラセボ	
ステロイド固定期（24 週間）			
ベースライン ICS400 $\mu\text{g/day}$ 及び LABA を用いた喘息治療を行ってもコントロール不十分な集団	n=162 0.40	n=78 0.59	— 0.679 (0.453, 1.018)
ベースライン ICS 500 μg 以上及び LABA を用いた喘息治療を行ってもコントロール不十分な集団	n=159 0.42	n=76 0.63	— 0.662 (0.441, 0.995)
治験薬投与期（52 週間）			
ベースライン 400 μg 超及び LABA を用いた喘息治療を行ってもコントロール不十分な集団	n=162 0.70	n=78 1.36	— 0.514 (0.358, 0.738)
ベースライン 500 μg 以上及び LABA を用いた喘息治療を行ってもコントロール不十分な集団	n=159 0.73	n=76 1.44	— 0.504 (0.350, 0.725)

Source : 5.3.5.1-1-IA05 試験-Table 14.2-2.18a, Table 14.2-2.18b

コントロール不十分な集団とは、症状が残る、若しくは[GINA ガイドライン 2007]の定義に従ってコントロール不十分とされる定義にあてはまる被験者とする

4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

<既承認の用法・用量>

通常，成人にはオマリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 75～375 mg を 2 又は 4 週間毎に皮下に注射する。1 回あたりの投与量並びに投与間隔は，初回投与前の血清中総 IgE 濃度及び体重に基づき，下記の投与量換算表により設定する。

投与量換算表 [1 回投与量 (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

<本申請の用法・用量（案）>

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

投与量換算表 [1 回投与量 (mg)]

ベースライン IgE 濃度 (IU/mL)	体重 (kg)									
	≥20～25	>25～30	>30～40	>40～50	>50～60	>60～70	>70～80	>80～90	>90～125	>125～150
≥30 ～ 100	75	75	75	150	150	150	150	150	300	300
>100 ～ 200	150	150	150	300	300	300	300	300	450	600
>200 ～ 300	150	150	225	300	300	450	450	450	600	375
>300 ～ 400	225	225	300	450	450	450	600	600	450	525
>400 ～ 500	225	300	450	450	600	600	375	375	525	600
>500 ～ 600	300	300	450	600	600	375	450	450	600	
>600 ～ 700	300	225	450	600	375	450	450	525		
>700 ～ 800	225	225	300	375	450	450	525	600		
>800 ～ 900	225	225	300	375	450	525	600			
>900 ～ 1000	225	300	375	450	525	600				
>1000 ～ 1100	225	300	375	450	600					
>1100 ～ 1200	300	300	450	525	600					
>1200 ～ 1300	300	375	450	525						
>1300 ～ 1500	300	375	525	600						

白塗り部分：4 週間隔投与，網かけ部分：2 週間隔投与

CTD 2.7.3 臨床的有効性

4.1 用法・用量の検討

オマリズマブは抗 IgE 抗体であり、血清中の遊離 IgE 濃度 (PD) を肥満細胞・好塩基球が活性化しない濃度まで低下させることで臨床効果が発揮される。成人での血清中オマリズマブ及び血清中の遊離 IgE 濃度の予測値と臨床効果 (症状点数, レスキュー薬の使用回数, 及び PEF のベースラインからの変化量) には相関が認められる [Slavin et al. 2009]。臨床効果を得るための目標となる血清中遊離 IgE 濃度の抑制は平均 25 ng/mL 以下, そのために必要なオマリズマブの用量は初回投与前の被験者の体重及び血清中 IgE 濃度あたり 0.016 mg/kg/[IU/mL]/4 weeks 以上, 又は 0.008 mg/kg/[IU/mL]/2 weeks 以上であり, この値に基づいて投与を行えば, 臨床効果が得られることが臨床試験で確認された。この臨床推奨用量に基づき, 用量を計算する煩雑さを解消し誤投与を防止する目的で投与量換算表を作成し, 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, 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。

既承認の投与量換算表は, 1 回あたりオマリズマブ 75~375 mg, 投与可能な体重が >30~150 kg, IgE 濃度 30~700 IU/mL の範囲で設定された (Table 4-1)。

Table 4-1 既承認の投与量換算表 [1 回投与量 (mg)]

ベースライン IgE 濃度 (IU/mL)	体重 (kg)							
	>30~40	>40~50	>50~60	>60~70	>70~80	>80~90	>90~125	>125~150
≥30 ~ 100	75	150	150	150	150	150	300	300
>100 ~ 200	150	300	300	300	300	300	225	300
>200 ~ 300	225	300	300	225	225	225	300	375
>300 ~ 400	300	225	225	225	300	300	投与不可	
>400 ~ 500	225	225	300	300	375	375		
>500 ~ 600	225	300	300	375				
>600 ~ 700	225	300	375					

白塗り部分：4 週間隔投与, 網かけ部分：2 週間隔投与

今回の一部変更申請する投与量換算表は, 小児臨床試験, 薬物動態・薬力学的評価試験, 及び母集団 PK/PD 解析の成績に基づき, 1 回あたりの投与量が 75~600 mg [1 回あたりの投与量 (450 mg, 525 mg, 600 mg) を追加], 投与可能な体重が 20~150 kg, IgE 濃度 30~1500 IU/mL の範囲で設定した。また, 薬物動態・薬力学的評価のシミュレーションの成績に基づき, 患者の通院負担軽減を目的として, 2 週間隔投与で投与するセルの一部 (225 mg, 300 mg) を 4 週間隔投与 (450 mg, 600 mg) へ変更した。

以下にこれらの設定根拠を示す。

4.1.1 小児臨床試験での用法用量

オマリズマブの薬効発現は血清中の遊離 IgE 濃度の抑制に基づくものであることから, 小児での用法・用量についても成人での用法・用量の設定方法が当てはまると考えた。小児喘息患者が

CTD 2.7.3 臨床的有効性

成人に比べて体重が軽く、IgE 濃度が高い[Wittig et al. 1980]という特徴を有することから、国内小児非対照試験（B1301 試験）及び外国小児比較対照試験（IA05 試験）で用いた投与量換算表は、承認用量の 75～375 mg の範囲で、低体重、高 IgE 濃度の患者に対応できるように作成した（Table 4-2）。

Table 4-2 小児臨床試験（B1301 及び IA05 試験）で用いた投与量換算表 [1 回投与量 (mg)]

ベースライン IgE 濃度 (IU/mL)	体重 (kg)									
	≥20~25	>25~30	>30~40	>40~50	>50~60	>60~70	>70~80	>80~90	>90~125	>125~150
≥30 ~ 100	75	75	75	150	150	150	150	150	300	300
>100 ~ 200	150	150	150	300	300	300	300	300	225	300
>200 ~ 300	150	150	225	300	300	225	225	225	300	375
>300 ~ 400	225	225	300	225	225	225	300	300		
>400 ~ 500	225	300	225	225	300	300	375	375		
>500 ~ 600	300	300	225	300	300	375				
>600 ~ 700	300	225	225	300	375					
>700 ~ 800	225	225	300	375						
>800 ~ 900	225	225	300	375						
>900 ~ 1000	225	300	375							
>1000 ~ 1100	225	300	375							
>1100 ~ 1200	300	300								
>1200 ~ 1300	300	375								

白塗り部分：4 週間隔投与，網かけ部分：2 週間隔投与

太線は国内で既承認の投与量換算表の範囲を示す

Table 1-3 を再掲。

国内小児非対照試験（B1301 試験）及び外国小児比較対照試験（IA05 試験）について、それぞれの遊離 IgE 濃度の抑制結果とそれに伴うオマリズマブの有効性を以下に示した。

4.1.1.1 小児気管支喘息患者における血清中遊離 IgE 濃度（PD）と有効性の検討

4.1.1.1.1 血清中遊離 IgE 濃度（PD）

国内小児非対照試験（B1301 試験）

国内 B1301 試験の治験薬投与後 24 週時の血清中遊離 IgE 濃度を Table 4-3 に示す。治験薬投与後 24 週時の血清中遊離 IgE 濃度は幾何平均値で 15.551 ng/mL で、低下目標値の 25 ng/mL 以下を満たしていた。

外国小児比較対照試験（IA05 試験）

外国 IA05 試験の治験薬投与後 24 週時の血清中遊離 IgE 濃度を Table 4-3 に示す。JAT 集団、mITT 集団の血清中遊離 IgE 濃度は 13.660 ng/mL，14.951 ng/mL で、ともに低下目標値の 25 ng/mL 以下を満たしていた。

CTD 2.7.3 臨床的有効性

Table 4-3 治験薬投与後 24 週時の血清中遊離 IgE 濃度 (B1301 試験, IA05 試験-JAT 集団, mITT 集団)

血清中遊離 IgE 濃度(ng/mL)	B1301 試験	IA05 試験	
	N	JAT 集団	mITT 集団
n	38	71	301
幾何平均	15.551	13.660	14.951
95%CI	(13.844, 17.469)	(12.497, 14.931)	(14.086, 15.869)

Source : 5.3.5.2-1-B1301 試験-Table 14.2-1.1, 5.3.5.3-1-Table 3.2-50, Table 3.2-51

以上の結果から、成人での承認推奨用量に基づく投与量換算表に従った用法用量の投与により、小児気管支喘息患者においても、血清中遊離 IgE 濃度は低下目標値以下に抑制された。また、民族間に違いはみられなかった。

4.1.1.1.2 有効性 (喘息増悪発現頻度)**国内小児非対照試験 (B1301 試験)**

B1301 試験での喘息増悪の発現頻度は、治験薬投与期 24 週間で 0.92 回/患者・年とベースライン (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 に減少した ($p < 0.001$, Wilcoxon 符号付き順位検定)。治験薬投与期中、約 70% (26/38) の被験者は喘息増悪を経験しなかった (3.2.1.1 項)。

Table 4-4 治験薬投与期 (24 週間) の喘息増悪発現頻度 (B1301 試験, FAS)

	オマリズマブ N=38	
	ベースライン	0 - 24 週
喘息増悪発現の頻度分布 - n (%)		
0 回	0	26 (68.4)
1 回	10 (26.3)	9 (23.7)
2 回	10 (26.3)	2 (5.3)
3 回	4 (10.5)	1 (2.6)
≥ 4 回	14 (36.8)	0
喘息増悪発現頻度 (回/患者・年)	2.99	0.92
ベースラインとの比較 (Wilcoxon 符号付き順位検定)	—	< 0.001

Source : 5.3.5.2-1-B1301 試験-Table 14.2-8.1, Table 14.2-8.2

ベースラインは試験開始 1 年前から観察期終了時まで発現した喘息増悪 Table 3-19 を再掲

CTD 2.7.3 臨床的有効性

外国小児比較対照試験 (IA05 試験)

IA05 試験-JAT 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あたり 0.73 回とプラセボ群 1.15 回と比べて有意に少なく (Table 4-5, 発現率の比 0.638, $p=0.034$), 28 週間のステロイド調整期, 52 週間の治験薬投与期でも有意に少なかった [3.2.1 項, 発現率の比: 28 週 0.438 ($p<0.001$), 52 週 0.541 ($p=0.002$)]。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% (Table 4-5, ステロイド固定期), オマリズマブ群 39.6%, プラセボ群 27.1% (Table 3-26, 治験薬投与期) といずれもオマリズマブ群で多かった。JAT 集団のプラセボ群の喘息増悪の発現頻度は mITT 集団のプラセボ群に比べて高く, より喘息増悪のリスクが高い集団と推察されたが, プラセボ群に対するオマリズマブ群の喘息増悪の発現率の比は, 各評価期間において mITT 集団と同様であった (JAT 集団: 0.438~0.638, mITT 集団: 0.458~0.693) (3.2.1.2.1 項)。

Table 4-5 ステロイド固定期 (24 週間) の喘息増悪発現頻度 (IA05 試験, JAT 集団)

	オマリズマブ N=111	プラセボ N=48
喘息増悪発現の頻度分布 - n (%)		
0	58 (52.3)	21 (43.8)
1	32 (28.8)	11 (22.9)
2	16 (14.4)	8 (16.7)
3	3 (2.7)	6 (12.5)
≥4	2 (1.8)	2 (4.2)
ステロイド固定期あたりの喘息増悪発現頻度	0.73	1.15
オマリズマブ/プラセボ (95%CI)	0.638 (0.421, 0.966)	
発現頻度の比に対する p 値 ^a	0.034	

Source : 5.3.5.3-1-Table 3.2-1

a) 要因に投与群, 喘息増悪の既往歴, 投与間隔を含むポアソン回帰分析により比較
治験薬投与を中止した被験者で, 中止前 7 日間に喘息増悪を発現しなかった場合は, 1 回加算
Table 3-20 を再掲

Table 4-6 ステロイド固定期 (24 週間) の喘息増悪発現頻度 (IA05 試験, mITT 集団)

	オマリズマブ N=384	プラセボ N=192
喘息増悪の回数 - n (%)		
0	247 (64.3)	112 (58.3)
1	86 (22.4)	41 (21.4)
2	38 (9.9)	23 (12.0)
3	9 (2.3)	12 (6.3)
≥4	4 (1.0)	4 (2.1)

CTD 2.7.3 臨床的有効性

	オマリズマブ N=384	プラセボ N=192
ステロイド固定期あたりの喘息増悪発現頻度	0.45	0.64
オマリズマブ/プラセボ (95%CI)	0.693 (0.533, 0.903)	
喘息増悪発現頻度の比に対する p 値 ^a	0.007	

Source : 5.3.5.1-1-IA05 試験-Table 14.2-1.1a

a) 要因に投与群, 喘息増悪の既往歴, 投与間隔を含むポアソン回帰分析により比較
治験薬投与を中止した被験者で, 中止前 7 日間に喘息増悪を発現しなかった場合は, 1 回加算
Table 3-22 を再掲

以上の結果より, B1301 試験の有効性の結果から, 日本人小児に対しても, 投与後 24 週時の喘息増悪発現頻度はベースラインと比較して有意に抑えられた。また, IA05 試験の結果から喘息増悪発現頻度はプラセボ群と比較してオマリズマブ群で有意に抑制された。以上のことより, 国内外を問わず一貫して小児に対する有効性が認められ, これは成人喘息でみられた喘息増悪抑制に対する効果と同様であった[2.5-4.3.4.1 項]。

4.1.1.2 小児 PK/PD データに対する母集団解析の検討

外国人小児患者を対象とした IA05 試験, 010C, 010E 試験並びに外国人青年・成人患者を対象とした 008C, 008E, 009C, 009E, 011C, 2208, 2210, 2306 試験, 外国人健康成人を対象とした 2204 試験の結果から PK/PD モデルを構築し, 日本人小児 (B1301 試験) 及び成人患者 (1304 試験, 1307 試験) での血清中オマリズマブ, 遊離 IgE 濃度及び総 IgE 濃度の適合性を, 母集団 PK/PD 解析により検討した。その結果, 日本人小児 B1301 試験及び日本人成人 1304, 1307 試験での各 PK/PD パラメータは外国人データセットを基に構築した母集団平均と近似し, 概ねその分散は 2 倍の標準偏差 (95%CI) 内に含まれていた[2.7.2-Figure 3-6]。したがって, 日本人小児患者における薬物動態及び遊離 IgE 濃度の抑制効果は, 日本人成人及び外国人集団と同様であることが示された[2.7.2-3.3.4 項]。

これらのことより, オマリズマブの PK/PD は, 民族的要因, 年齢的要因の影響を受けないと考えられた。

以上の小児に対する用法・用量の検討より, 成人の推奨用量に基づく投与量換算表に従った投与を行うことで, 小児気管支喘息患者においても血清中遊離 IgE 濃度は低下目標値以下に抑制され, それに伴って喘息増悪発現頻度の減少が確認された。加えて, 外国人集団と日本人集団でオマリズマブの薬物動態及び遊離 IgE 濃度の抑制効果は, 成人, 小児を問わず同様の挙動を示し, 民族的要因の影響を受けないことが示された。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, 小児に対する臨床試験で用いた投与量換算表は, 日本人小児及び成人に適用できると考えた。

4.1.2 1回あたりの用量（450 mg, 525 mg, 600 mg）の追加

4.1.1 項の検討から、外国人成人、外国人小児、及び日本人成人、日本人小児における用法用量の設定根拠に大きな違いがないことが確認されたことから、外国の投与量換算表の拡大に用いた試験成績が日本人にも当てはまると考え、外国試験成績を以下に評価した。

4.1.2.1 1回あたりの用量追加に伴う血清中遊離 IgE 濃度（PD）と有効性の検討

1回あたりの用量 450 mg, 525 mg, 600 mg の追加について、外国臨床薬理試験（2208 試験）及び外国臨床薬理試験（2210 試験）で PK/PD を、また同 2210 試験で有効性を検討した。両試験では、より高濃度の血清中 IgE 濃度（700-2000 IU/mL）を有する成人患者を対象として、推奨用量の 0.008 mg/kg/[IU/mL]/2week 以上あるいは 0.016 mg/kg/[IU/mL]/4week 以上に従って 1回あたり最大 600 mg までの投与を実施した[2.7.2-2.3.2 項, 2.3.3 項]。その結果、両試験の遊離 IgE 濃度は、高濃度の血清中 IgE 濃度を有する被験者においても、低下目標値である平均 25 ng/mL 以下に抑制することが確認された[2.7.2-Figure 2-2, Figure 2-5]。

外国臨床薬理試験（2210 試験）において、ベースライン、投与 8 週及び 16 週時点において、抗原吸入による気管支誘発試験を実施し、オマリズマブ投与による即時型喘息反応（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[2.7.2-2.3.3 項]。組入れた被験者を、血清中 IgE 濃度別に 3 つのグループに分け（30-300 IU/mL, 700-2000 IU/mL, 301-699 IU/mL）評価した。EAR は、オマリズマブ投与群で 8 週及び 16 週ともにプラセボ群に比べて抑制された[2.7.2-Table 2-6]。特に IgE 700-2000 IU/mL グループではその効果はプラセボ群に対して有意であった。LAR はベースライン値として FEV₁ が 15% 以上の低下が認められた被験者のみを評価対象として評価し、オマリズマブ投与群でプラセボ群と比較して IgE 30-300 IU/mL グループ IgE 700-2000 IU/mL グループともに LAR の抑制傾向がみられた[2.7.2-Table 2-7]。以上のことより、オマリズマブの抗原誘発気道収縮に対する有効性が認められた。

4.1.2.2 1回あたりの用量追加に対する母集団 PK/PD 解析の検討

2208 試験及び 2210 試験での高用量オマリズマブ投与後の暴露量（用量）-反応性について、作用機序に基づいた母集団 PK/PD 解析により評価した[2.7.2-3.2.2.1 項]。

外国成人、外国小児を対象とした既存の PK/PD モデル（海外 008C, 008E, 009C, 009E, 010C, 010E, 011C, 2204, 2306, IA05 試験）に、高用量オマリズマブ（450 mg, 525 mg, 600 mg）を投与した 2208 試験及び 2210 試験の PK/PD 結果が適合性するかどうか、確認を行った。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。遊離 IgE 濃度の挙動について、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

CTD 2.7.3 臨床的有効性

な適合性が認められた[2.7.2-Figure 3-1]。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。高用量（オマリズマブ 450 mg, 525 mg, 600 mg）投与後の血清中オマリズマブ濃度、遊離 IgE 濃度、及び総 IgE 濃度の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。

以上のことより、オマリズマブ 450 mg, 525 mg, 600 mg は既承認の用量と同程度の有効性を示すと考えられ、投与可能なベースライン IgE 濃度の上限を 1500 IU/mL と設定し、以下の投与量換算表を作成した。

Table 4-7 投与量（450, 525, 600 mg）を追加し拡大した投与量換算表 [1 回投与量（mg）]

ベースライン IgE 濃度 (IU/mL)	体重 (kg)									
	≥20~25	>25~30	>30~40	>40~50	>50~60	>60~70	>70~80	>80~90	>90~125	>125~150
≥30 ~ 100	75	75	75	150	150	150	150	150	300	300
>100 ~ 200	150	150	150	300	300	300	300	300	225	300
>200 ~ 300	150	150	225	300	300	225	225	225	300	375
>300 ~ 400	225	225	300	225	225	225	300	300	450	525
>400 ~ 500	225	300	225	225	300	300	375	375	525	600
>500 ~ 600	300	300	225	300	300	375	450	450	600	
>600 ~ 700	300	225	225	300	375	450	450	525		
>700 ~ 800	225	225	300	375	450	450	525	600		
>800 ~ 900	225	225	300	375	450	525	600			
>900 ~ 1000	225	300	375	450	525	600				
>1000 ~ 1100	225	300	375	450	600					
>1100 ~ 1200	300	300	450	525	600					
>1200 ~ 1300	300	375	450	525						
>1300 ~ 1500	300	375	525	600						

白塗り部分：4 週間隔投与，網かけ部分：2 週間隔投与

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

4.1.2.3 投与間隔の変更

1 回あたりの投与量 450 mg, 525 mg, 600 mg が追加されたことより、患者の通院負担軽減を目的として、投与量換算表で 2 週間隔投与で投与するセルの一部（225 mg, 300 mg）を、1 回あたりの投与量が体重あたり 20 mg/kg 未満になる範囲で 4 週間隔投与（450 mg, 600 mg）へ変更することを検討した（Table 4-8）。母集団 PK/PD モデルでのシミュレーションを行った[2.7.2-3.2.2.2 項]。

**Table 4-8 投与量（450, 525, 600 mg）を追加し投与間隔を変更した投与量換算表
[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	450	600
>200 ~ 300	150	150	225	300	300	450	450	450	600	375
>300 ~ 400	225	225	300	450	450	450	600	600	450	525
>400 ~ 500	225	300	450	450	600	600	375	375	525	600
>500 ~ 600	300	300	450	600	600	375	450	450	600	
>600 ~ 700	300	225	450	600	375	450	450	525		
>700 ~ 800	225	225	300	375	450	450	525	600		
>800 ~ 900	225	225	300	375	450	525	600			
>900 ~ 1000	225	300	375	450	525	600				
>1000 ~ 1100	225	300	375	450	600					
>1100 ~ 1200	300	300	450	525	600					
>1200 ~ 1300	300	375	450	525						
>1300 ~ 1500	300	375	525	600						

白塗り部分：4 週間隔投与，網かけ部分：2 週間隔投与

太線は投与間隔の変更を行う投与量の範囲を示す

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、投与前 IgE 濃度が 500~600 IU/mL で 300 mg を 2 週間隔投与で投与した場合に最も高値を示し、定常状態における C_{max} の 95%CI の上限値は 300~320 μg/mL であった。同一の用法・用量において変更後の 4 週間隔で 600 mg 投与時の C_{max} は 350~370 μg/mL であり、変更前の 2 週間隔での 300 mg 投与時に比べて約 15%の上昇であった[2.7.2-Figure 3-2]。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である平均 25 ng/mL 以下が達成できると考えられた。

以上のことより、既承認の投与量換算表のうち 2 週間隔で投与するセルの一部（225 mg, 300 mg）を、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 4 週間隔投与（450 mg, 600 mg）へ変更することは可能であると考えられ、投与量（450, 525, 600 mg）を追加し投与間隔を変更した投与量換算表（Table 4-8）がオマリズマブの用法・用量として妥当であると考えた。

4.1.1 項で考察した通り、オマリズマブの PK/PD 及び有効性は、成人、小児を問わず同様の挙動を示し、民族的要因の影響を受けないことが示されたことより、日本人でも本申請における投与量換算表（Table 4-8）に基づき用法・用量を設定することは妥当であると考えた。

4.2 用法・用量に関するまとめ

本申請で提示するオマリズマブの投与量換算表は、適応を小児まで拡大し、既承認の投与量換算表を、低体重（20～30 kg）、高 IgE 濃度側（～1500 IU/mL）に拡大し、1 回あたりの投与量 450 mg, 525 mg, 600 mg を追加した。以下の理由により、日本人での用法・用量を、成人・小児の区別なく、本申請で提示する投与量換算表に基づいて設定することは妥当であると考えた。

- 小児喘息患者においても血清中の遊離 IgE 濃度が低下目標値（幾何平均 25 ng/mL）以下に抑制された。有効性について喘息増悪発現頻度の抑制が確認され、これは成人喘息でみられた喘息増悪抑制に対するオマリズマブの効果と同様であったこと
- 母集団 PK/PD 解析により日本人小児患者でのオマリズマブの挙動やターゲットへの結合様式は、体重及び投与前 IgE 濃度を考慮した用法・用量において民族的、年齢的要因の影響を受けず外国人患者全体集団と同様であったこと
- 高用量（オマリズマブ 450 mg, 525 mg, 600 mg）の臨床薬理試験の結果より、高濃度の血清中 IgE 濃度を有する被験者においても血清中遊離 IgE 濃度は低下目標値である平均 25 ng/mL 以下まで抑制された。また、オマリズマブの抗原誘発気道収縮に対する有効性が認められた。加えて、高用量投与後の血清中オマリズマブ濃度、遊離 IgE 濃度、及び総 IgE 濃度の推移は、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こと
- 2 週間隔投与のセルの一部（225 mg, 300 mg）を 4 週間隔投与（450 mg, 600 mg）へ変更することを母集団 PK/PD モデルでのシミュレーションを行い検討した結果、推定される C_{max} の上昇は定常状態で 15%程度であり、遊離 IgE 濃度の推移は投与間隔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られたこと

5 効果の持続, 耐薬性

5.1 効果の持続

日本人成人において、過去に実施した臨床試験成績より、オマリズマブの投与 48 週間において効果の減弱を示唆する所見は認められておらず、海外成人においてもこれまでに効果の減弱を示唆する所見は認められていない（1-13-1-CTD2.7.3-5.1 項）。

小児患者に対しては、52 週間投与の IA05 試験成績を用いて検討した。

IA05 試験の JAT 集団において、治験薬投与期（52 週間）のオマリズマブ群の喘息増悪発現頻度は 1.29 回で、プラセボ群の 2.38 回に比べて発現頻度の比は 0.541 で、投与群間に有意差が認められた（ $p=0.002$, ポアソン回帰分析）。また、ステロイド固定期（24 週間）及びステロイド調整期（28 週間）における喘息増悪発現頻度もプラセボ群と比較してオマリズマブ群で有意に低く、その減少率はステロイド固定期に比べステロイド調整期で大きかった（ステロイド固定期の発現

CTD 2.7.3 臨床的有効性

頻度の比 0.638, ステロイド調整期の発現頻度の比 0.438)。これらのことより、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。

日本人小児に対しても、B1301 試験の 24 週間投与の成績から、効果の減弱を示唆する所見は認められていない (3.2.1 項)。

5.2 有効性に関する反跳現象

成人を対象とした試験では、オマリズマブの離脱症状及び反跳現象を示唆する所見は認められていない (1-13-1-CTD2.7.3-5.2 項)。

小児患者に対しては、IA05 試験成績を用いて検討した。IA05 試験の治験薬投与終了後に 16 週間の追跡調査期 (休薬期) を設け、有効性を評価した (IA05FU 試験)。追跡期間あたりの喘息増悪発現頻度は、オマリズマブ群が 0.26 回で、プラセボ群で 0.38 回と比較して低かった。多くの被験者は追跡調査期間中に喘息増悪が発現しなかったが、喘息増悪が発現しなかった被験者の割合は、プラセボ群 (74.3%) よりもオマリズマブ群 (77.3%) でわずかに高かった。また、喘息増悪が 2 回以上発現した被験者の割合はオマリズマブ群 2.9%で、プラセボ群 8.9%と比べて低かった。喘息増悪の重篤な有害事象を経験した被験者の割合は、オマリズマブ群 2.4% (9/379) , プラセボ群 1.0% (2/193) と両群ともにわずかで、97.7%の被験者は入院又は ER 受診を経験しなかった。

日本人小児に対しては、B1301 試験の追跡調査期 (休薬期) では有効性を評価しておらず、オマリズマブの投与終了に伴う反跳現象の検討は実施していない。

以上より、オマリズマブの投与終了に伴う反跳現象を示唆する所見は認められていない。

ゾレア皮下注用 75 mg
ゾレア皮下注用 150 mg

2.7.4 臨床的安全性 (気管支喘息)

目 次

目 次	2
表 一 覧	4
図 一 覧	8
略号一覧	9
用語の定義一覧	10
1 医薬品への曝露（小児適応の追加）	11
1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述	11
1.1.1 安全性に関する臨床試験及び情報源の概観	11
1.1.2 安全性の評価方法	17
1.2 全般的な曝露状況	23
1.2.1 被験者の内訳	23
1.2.2 総合的な曝露の程度	26
1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性	29
1.3.1 国内小児非対照試験（B1301 試験）	29
1.3.2 AAP 集団	30
1.3.3 JAT 集団	32
1.3.4 AAO 集団	34
2 有害事象（小児適応の追加）	37
2.1 有害事象の解析	37
2.1.1 比較的良好にみられる有害事象	37
2.1.2 死亡	52
2.1.3 その他の重篤な有害事象	52
2.1.4 その他の重要な有害事象	57
2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析	58
2.2 個別有害事象の文章による説明	73
3 臨床検査値の評価（小児適応の追加）	74
3.1 血液学的検査	74
3.1.1 国内小児非対照試験（B1301 試験）	74
3.1.2 AAP 集団	75
3.1.3 JAT 集団	77
3.2 血液生化学的検査	78
3.2.1 国内小児非対照試験（B1301 試験）	78
3.2.2 AAP 集団	79
3.2.3 JAT 集団	79
3.3 尿検査	80

CTD 2.7.4 臨床的安全性

3.3.1	国内小児非対照試験 (B1301 試験)	80
3.3.2	AAP 集団	80
3.3.3	JAT 集団	80
3.4	抗オマリズマブ抗体	80
3.4.1	国内小児非対照試験 (B1301 試験)	80
3.4.2	TOT 集団, Q2736g 試験, Q2788g 試験, Q3623g 試験	80
4	バイタルサイン及び身体的検査 (小児適応の追加)	82
4.1	バイタルサイン	82
4.1.1	国内小児非対照試験 (B1301 試験)	82
4.1.2	AAP 集団	82
4.1.3	JAT 集団	82
5	医薬品への曝露 (1回あたりの用量の追加及び投与間隔の変更)	83
5.1	総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述	83
5.1.1	安全性に関する臨床試験及び情報源の概観	83
5.1.2	安全性の評価方法	87
5.2	全般的な曝露状況	90
5.2.1	被験者の内訳	90
5.2.2	総合的な曝露の程度	91
5.3	治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性	92
5.3.1	外国臨床薬理試験 (2210 試験)	92
5.3.2	外国臨床薬理試験 (2208 試験)	93
6	有害事象 (1回あたりの用量の追加及び投与間隔の変更)	95
6.1	有害事象の解析	95
6.1.1	比較的良好にみられる有害事象	95
6.1.2	死亡	103
6.1.3	その他の重篤な有害事象	103
6.1.4	その他の重要な有害事象	106
6.1.5	器官別又は症候群別有害事象の解析	107
6.2	個別有害事象の文章による説明	109
7	臨床検査値の評価 (1回あたりの用量の追加及び投与間隔の変更)	110
7.1	血液学的検査	110
7.2	血液生化学的検査	110
7.3	尿検査	110
7.4	抗オマリズマブ抗体	110
8	バイタルサイン, 身体的検査, 及び心電図 (1回あたりの用量の追加及び投与間隔の変更)	111
8.1	バイタルサイン及び身体的検査	111

CTD 2.7.4 臨床的安全性

8.2	心電図.....	111
9	特別な患者集団及び状況下における安全性.....	112
9.1	内因性要因.....	112
9.1.1	年齢.....	112
9.1.2	性別.....	112
9.1.3	%FEV ₁ 別の有害事象.....	113
9.1.4	投与間隔別の有害事象.....	113
9.1.5	体重あたりの投与量別の有害事象.....	114
9.2	外因性要因.....	115
9.3	薬物相互作用.....	115
9.4	妊娠及び授乳時の使用.....	115
9.4.1	妊娠している婦人に対する影響.....	115
9.4.2	授乳中の婦人に対する影響.....	116
9.5	過量投与.....	116
9.6	薬物乱用.....	117
9.7	離脱症状及び反跳現象.....	117
9.8	自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害.....	117
10	市販後データ.....	118
10.1	中止した試験及び実施中の試験.....	118
10.2	市販後の経験.....	118
10.2.1	推定患者数.....	118
10.2.2	RMPの概要.....	118
10.2.3	PSURの要約.....	118
10.2.4	高用量投与患者における安全性.....	123
10.2.5	安全性定期報告及び医薬品未知非重篤副作用定期報告の要約.....	125
11	付録.....	127

表一覽

Table 1-1	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.....	12
Table 1-2	投与量換算表 (B1301 試験) [1回投与量 (mg)].....	13
Table 1-3	AAP 集団に含めた試験の概要.....	14
Table 1-4	AAO 集団に含めた試験の概要.....	15
Table 1-5	APC 集団に含めた試験の概要.....	15
Table 1-6	TOT 集団に含めた試験の概要.....	16
Table 1-7	併合集計に含めなかった外国試験.....	17

CTD 2.7.4 臨床的安全性

Table 1-8	安全性に関するその他の情報源の要約	17
Table 1-9	臨床検査項目一覧 (B1301 試験)	20
Table 1-10	臨床検査項目一覧 (AAP 集団及び JAT 集団)	20
Table 1-11	臨床的に注目すべき臨床検査値異常の判定基準 (B1301 試験, AAP 集団, 及び JAT 集団)	21
Table 1-12	バイタルサイン及び身体的検査 (B1301 試験, AAP 集団, 及び JAT 集団)	22
Table 1-13	臨床的に注目すべきバイタルサインの異常の判定基準 (AAP 集団及び JAT 集団)	22
Table 1-14	B1301 試験及び外国試験で評価した安全性評価項目	23
Table 1-15	被験者の内訳 (B1301 試験, SAF)	24
Table 1-16	被験者の内訳 (AAP 集団, Randomized patients)	24
Table 1-17	被験者の内訳 (JAT 集団, SAF)	25
Table 1-18	被験者の内訳 (AAO 集団, Randomized patients)	25
Table 1-19	治験薬投与期間 (B1301 試験, SAF)	26
Table 1-20	治験薬投与期間 (AAP 集団, SAF)	27
Table 1-21	治験薬投与期間 (JAT 集団, SAF)	27
Table 1-22	治験薬投与期間 (AAO 集団, SAF)	28
Table 1-23	人口統計学的特性及び他の基準値の特性 (B1301 試験, SAF)	29
Table 1-24	疾患特性 (B1301 試験, SAF)	30
Table 1-25	人口統計学的特性及び他の基準値の特性 (AAP 集団, SAF)	31
Table 1-26	疾患特性 (AAP 集団, SAF)	32
Table 1-27	人口統計学的特性及び他の基準値の特性 (JAT 集団, SAF)	33
Table 1-28	疾患特性 (JAT 集団, SAF)	34
Table 1-29	人口統計学的特性及び他の基準値の特性 (AAO 集団, SAF)	35
Table 1-30	疾患特性 (AAO 集団, SAF)	36
Table 2-1	SOC 別の有害事象発現率 (オマリズマブで 3.0%以上) (B1301 試験, SAF)	37
Table 2-2	PT 別の有害事象発現率 (オマリズマブで 3.0%以上) (B1301 試験, SAF)	38
Table 2-3	SOC 別の有害事象発現率 (いずれかの投与群で 3.0%以上) (AAP 集団, SAF)	39
Table 2-4	PT 別の有害事象発現率 (いずれかの投与群で 3.0%以上) (AAP 集団, SAF)	40
Table 2-5	SOC 別の有害事象発現率 (いずれかの投与群で 3.0%以上) (JAT 集団, SAF)	41
Table 2-6	PT 別の有害事象発現率 (いずれかの投与群で 3.0%以上) (JAT 集団, SAF)	42

CTD 2.7.4 臨床的安全性

Table 2-7	PT 別の副作用発現率 (オマリズマブで 3.0%以上) (B1301 試験, SAF)	44
Table 2-8	PT 別の副作用発現率 (いずれかの投与群で 1.0%以上) (AAP 集団, SAF)	44
Table 2-9	PT 別の副作用発現率 (いずれかの投与群で 1%以上) (JAT 集団, SAF)	45
Table 2-10	高度の有害事象発現率 (いずれかの投与群で 1.0%以上) (AAP 集団, SAF)	45
Table 2-11	高度の有害事象発現率 (JAT 集団, SAF)	46
Table 2-12	PT 別の発現時期別 (0 週以上 12 週以下) の有害事象 (オマリズマブで 3.0%以上) (B1301 試験, SAF)	47
Table 2-13	PT 別の発現時期別 (12 週超) の有害事象 (オマリズマブで 3.0%以上) (B1301 試験, SAF)	48
Table 2-14	PT 別の発現時期別 (0 週以上 12 週以下) の有害事象 (いずれかの投与群で 3.0%以上) (AAP 集団, SAF)	49
Table 2-15	PT 別の発現時期別 (12 週超 28 週以下) の有害事象 (いずれかの投与群で 3.0%以上) (AAP 集団, SAF)	50
Table 2-16	PT 別の発現時期別 (28 週超 52 週以下) の有害事象 (いずれかの投与群で 3.0%以上) (AAP 集団, SAF)	51
Table 2-17	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)	53
Table 2-18	重篤な有害事象 (AAP 集団, SAF)	55
Table 2-19	重篤な有害事象 (AAO 集団, SAF)	57
Table 2-20	アナフィラキシーに対する Sampson の定義	59
Table 2-21	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 (B1301 試験, SAF)	60
Table 2-22	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 (AAP 集団, SAF)	61
Table 2-23	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 (JAT 集団, SAF)	62
Table 2-24	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 (AAO 集団, SAF)	63
Table 2-25	血清病及び血清病様反応に関するクラスター分類	64
Table 2-26	血清病及び血清病様反応に関連する有害事象 (B1301 試験, SAF)	65
Table 2-27	血清病及び血清病様反応に関連する有害事象 (AAP 集団, SAF)	66
Table 2-28	血清病及び血清病様反応に関連する有害事象 (JAT 集団, SAF)	67
Table 2-29	血清病及び血清病様反応に関連する有害事象 (AAO 集団, SAF)	68
Table 2-30	チャージ・スト劳斯症候群に関連する有害事象 (AAP 集団, SAF)	69
Table 2-31	血小板減少症に関連する有害事象 (B1301 試験, SAF)	70

CTD 2.7.4 臨床的安全性

Table 2-32	血小板減少症に関連する有害事象 (AAP 集団, SAF)	70
Table 2-33	血小板減少症に関連する有害事象 (JAT 集団, SAF)	71
Table 2-34	血小板減少症に関連する有害事象 (AAO 集団, SAF)	72
Table 3-1	血液学的検査項目で臨床的に注目すべき臨床検査値異常 (B1301 試験, SAF)	75
Table 3-2	血液学的検査項目で臨床的に注目すべき臨床検査値異常 (AAP 集団, SAF)	77
Table 3-3	血液生化学的検査項目で臨床的に注目すべき臨床検査値異常 (B1301 試験, SAF)	78
Table 3-4	血液生化学的検査項目で臨床的に注目すべき臨床検査値異常 (AAP 集団, SAF)	79
Table 5-1	1 回あたりの用量の追加及び投与間隔の変更に対する安全性を評価した臨床試験一覧	84
Table 5-2	Group 1 の用法及び用量 (2210 試験)	85
Table 5-3	Group 2 の用法及び用量 (2210 試験)	85
Table 5-4	Group 3 の用法及び用量 (2210 試験)	86
Table 5-5	各投与群の用法及び用量 (2208 試験)	86
Table 5-6	月あたりのオマリズマブ累積投与量 (2208 試験)	87
Table 5-7	臨床検査項目の一覧 (2210 試験及び 2208 試験)	88
Table 5-8	安全性評価項目	89
Table 5-9	被験者の内訳 (2210 試験, SAF)	90
Table 5-10	被験者の内訳 (2208 試験, SAF)	90
Table 5-11	試験期間中に投与されたオマリズマブ投与量の頻度分布 (2210 試験, SAF)	91
Table 5-12	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投与量の頻度分布 (外国試験・併合, SAF)	92
Table 5-13	人口統計学的特性及び他の基準値の特性 (2210 試験, SAF)	93
Table 5-14	人口統計学的特性及び他の基準値の特性 (2208 試験, SAF)	94
Table 5-15	疾患特性 (2208 試験, SAF)	94
Table 6-1	SOC 別有害事象発現率 (2210 試験, SAF)	96
Table 6-2	PT 別有害事象発現率 (いずれかの投与群で 2 名以上に発現) (2210 試験, SAF)	97
Table 6-3	SOC 別有害事象発現率 (2208 試験, SAF)	98
Table 6-4	PT 別有害事象発現率 (合計で 2 名以上に発現) (2208 試験, SAF)	98
Table 6-5	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)	100
Table 6-6	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高度の有害事象一覧 (外国試験・併合, SAF)	102
Table 6-7	重篤な有害事象一覧 (2210 試験, SAF)	103

CTD 2.7.4 臨床的安全性

Table 6-8	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）	104
Table 6-9	投与中止に至った有害事象一覧（2210 試験, SAF）	106
Table 6-10	1回あたりのオマリズマブ投与量が 600 mg 以上の被験者における投与中止に至った有害事象の一覧（外国試験・併合, SAF）	107
Table 10-1	SOC 別の重篤な副作用一覧.....	119

図 一 覧

Figure 1-1	試験デザイン（B1301 試験）	13
------------	------------------------	----

CTD 2.7.4 臨床的安全性

略号一覧

略号	略していない表現 (英)	略していない表現 (日)
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
C3	third components of complement	—
C4	fourth components of complement	—
CCDS	company core data sheet	企業中核データシート
CH ₅₀	50% hemolytic complement activity	血清補体価
CI	confidence interval	信頼区間
CRP	c-reactive protein	C反応性蛋白
CTD	Common Technical Document	国際共通化資料
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
EU	European Union	欧州連合
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FEF _{25-75%}	forced expiratory volume during the middle half of the FVC	最大呼気中間流量
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
FVC	forced vital capacity	努力性肺活量
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
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
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
NA	not applicable	該当なし
NEC	no elsewhere classified	他に分類できない
PSUR	periodic safety update report	定期的安全性最新報告
PT	preferred term	基本語
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
SI	international system of units	国際単位系

CTD 2.7.4 臨床的安全性

略号	略していない表現 (英)	略していない表現 (日)
SMQ	standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
ULN	upper limit normal	基準値上限

用語の定義一覧

本書で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： 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 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 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 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 併合対象試験：IA05, 010C, 010E, 010E1, Q2143g, Q2195g, Q2461g, D-01, Q0626g, Q0723g, Q0694g, 0113 試験

CTD 2.7.4 臨床的安全性

オマリズマブ（販売名：ゾレア皮下注用 75 mg 及び 150 mg）は抗 IgE 抗体で、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・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。今回、国内での小児気管支喘息（以下、小児喘息）患者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）を目的として、承認事項の一部変更申請を行うこととした。

本文書では、小児喘息患者に対するオマリズマブ投与時の安全性を 1 項～4 項に、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関する安全性を 5 項～8 項で評価した。特別な患者集団及び状況下における安全性は 9 項、市販後データは 10 項で評価した。

1 医薬品への曝露（小児適応の追加）

1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

1.1.1 安全性に関する臨床試験及び情報源の概観

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気管支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小児非対照試験（B1301 試験）及び疾患を限定せ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 1-1 に示す。

外国試験 15 試験のうち 12 試験は併合集計で評価した。12 試験の内訳は、喘息患者を対象とした 10 試験（プラセボ対照比較試験 4 試験、標準治療対照試験 1 試験、非対照試験 5 試験）及び喘息以外の疾患を対象とした 2 試験（季節性アレルギー性鼻炎及びアトピー性皮膚炎が各 1 試験）であり、いずれも 6 歳以上 11 歳以下の被験者のみを集計対象とした。併合集計は試験デザイン及び対象患者に基づいて 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患者を対象に含む外国試験（total from all studies in any indications, TOT 集団）である。このうち AAP 集団はすべての安全性評価項目を評価したが、その他の解析集団及び併合集計に含めなかった 3 試験は一部の安全性評価項目のみを評価した。

さらに、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部分集団（Japan target population, JAT 集団）を B1301 試験の計画時に事後的に設定し、安全性を評価した。JAT 集団は、IA05 試験の中で吸入ステロイド（inhaled corticosteroid, ICS）及び 2 剤以上の喘息治療薬（ロイコトリエン受容体拮抗薬、テオリフィン薬、クロモグリク酸ナトリウム、

CTD 2.7.4 臨床的安全性

長時間作用性 β_2 刺激薬、経口ステロイドの中から 2 剤以上) によっても喘息症状をコントロールできない部分集団とした。

Table 1-1 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	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	二重盲検, プラセボ対照	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)}	
		試験デザインを問わない	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)	
		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

1.1.1.1 安全性の評価資料とした試験の概略

1.1.1.1.1 国内小児非対照試験 (B1301 試験)

B1301 試験は、既存の喘息治療薬にオマリズマブを上乗せ投与したときの薬物動態及び薬力学的効果、有効性、及び安全性を検討する多施設共同、非盲検、非対照試験である。対象は、小児気管支喘息治療・管理ガイドライン (JPGL) 2008 で、定義される最重症持続型のアレルギー性喘息と診断され、ICS [1 日 200 μ g 超のフルチカゾンプロピオン酸エステル (fluticasone propionate, FP) 又は相当量の ICS] 及び 2 剤以上の喘息治療薬 (ロイコトリエン受容体拮抗薬, テオリフィン薬, クロモグリク酸ナトリウム, 長時間作用性 β_2 刺激薬, 経口ステロイドの中から

CTD 2.7.4 臨床的安全性

2 剤以上) による治療でコントロールできない 6 歳以上 15 歳以下の小児喘息患者とした[JPGL 2008]。試験デザインをFigure 1-1に示す。

本試験は、観察期 (2~4 週間) , 治験薬投与期 (24 週間) , 追跡調査期 (治験薬最終投与から 16 週後) の 3 期で構成された。治験薬投与期はさらに、長期管理薬の用量を一定とした固定期 (16 週間) と長期管理薬の用量を変更できる調整期 (8 週間) の 2 期から構成された。

オマリズマブの用法及び用量は、被験者ごとにベースライン IgE 濃度 (IU/mL) 及び体重 (kg) を用いて投与量換算表 (Table 1-2) に基づき決定した。長期管理薬は、被験者ごとに JPGL 2008 に準拠して決定され、長期管理薬の用法・用量は観察期開始 4 週間前から長期管理薬固定期にかけて変更しないこととした。喘息発作又は増悪に対してレスキュー薬の使用を可とし、レスキュー薬の内容は JPGL 2008 に準拠することとした。

Figure 1-1 試験デザイン (B1301 試験)

	観察期 (2 週間~4 週間)	治験薬投与期 (24 週間)		追跡調査期
		長期管理薬固定期 (16 週間)	長期管理薬調整期 (8 週間)	
		オマリズマブ 2 週又は 4 週間隔で投与		
Visit	1	2	7	10
Week	-2	1	17	治験薬最終投与から 16 週後

Source : 5.3.5.2-1-B1301 試験-Figure 9-1

Table 1-2 投与量換算表 (B1301 試験) [1 回投与量 (mg)]

ベースライン IgE 濃度 (IU/mL)	体重 (kg)									
	≥20~25	>25~30	>30~40	>40~50	>50~60	>60~70	>70~80	>80~90	>90~125	>125~150
≥30 ~ 100	75	75	75	150	150	150	150	150	300	300
>100 ~ 200	150	150	150	300	300	300	300	300	225	300
>200 ~ 300	150	150	225	300	300	225	225	225	300	375
>300 ~ 400	225	225	300	225	225	225	300	300		
>400 ~ 500	225	300	225	225	300	300	375	375		
>500 ~ 600	300	300	225	300	300	375				
>600 ~ 700	300	225	225	300	375					
>700 ~ 800	225	225	300	375						
>800 ~ 900	225	225	300	375			投与不可			
>900 ~ 1000	225	300	375							
>1000 ~ 1100	225	300	375							
>1100 ~ 1200	300	300								
>1200 ~ 1300	300	375								

白塗り部分:4週間隔投与, 網かけ部分:2週間隔投与

Source : 5.3.5.2-1-B1301 試験-Table 9-2, Table 9-3

1.1.1.1.2 外国試験

疾患を限定せず小児を対象患者に含む 15 試験を評価した。このうち 12 試験の安全性データは、併合集計により評価した。併合集計には 6 歳以上 11 歳以下の被験者の安全性データのみを対象

CTD 2.7.4 臨床的安全性

とした。併合集計は、試験デザイン及び対象患者で分類した、AAP 集団、AAO 集団、APC 集団、TOT 集団の 4 つの解析集団ごとに集計した。併合に含めなかった 3 試験は個別に評価した。また、プラセボ対照比較試験（IA05 試験）の中で、国内の適用患者集団に合致する部分集団（JAT 集団）を B1301 試験の計画時に事後的に設定し、その安全性データを評価した。

外国試験 15 試験の概要を解析集団別に以下に示す。各試験の詳細は「2.7.6 個々の試験のまとめ」、 「1.13-1-CTD 2.7.6」、及び各試験の試験総括報告書に示す。

AAP 集団（アレルギー性喘息患者を対象としたプラセボ対照比較試験）

AAP 集団は、小児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 2 試験（IA05、010C）を併合対象とした。AAP 集団に含めた試験の概要を Table 1-3 に示す。

Table 1-3 AAP 集団に含めた試験の概要

試験デザイン	試験番号	投与期間	対象患者 対象年齢	用法・用量	安全性評価 被験者数 ^{a)}
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	IA05	52 週間	アレルギー性喘息 6 歳以上 11 歳以下	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	628
	010C	28 週間	アレルギー性喘息 6 歳以上 12 歳以下	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	298 (334)

a) 併合集計に含めた 6 歳以上 11 歳以下の被験者数 (全体の安全性解析対象集団 SAF の被験者数) を表示

JAT 集団（IA05 試験の中で、国内の適用患者集団に合致する部分集団）

JAT 集団は、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（IA05 試験、Table 1-3）に組み入れられた被験者のうち、ICS（1 日 200 µg 超の FP 又は相当量の ICS）及び 2 剤以上の喘息治療薬（ロイコトリエン受容体拮抗薬、テオリフィン薬、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）による治療でコントロール不十分な喘息患者を対象とした。

AAO 集団（対照の有無によらず非盲検で実施した試験）

AAO 集団は、対照の有無によらずアレルギー性喘息患者を対象とした非盲検試験 5 試験（010E, 010E1, Q2143g, Q2195g, Q2461g 試験）を併合対象とした。5 試験中 4 試験は継続投与試験である。AAO 集団に含めた試験の概要を Table 1-4 に示す。

CTD 2.7.4 臨床的安全性

Table 1-4 AAO 集団に含めた試験の概要

試験デザイン	試験番号	投与期間	対象患者 対象年齢	用法・用量	安全性評価 被験者数 ^{a)}
多施設共同 非盲検 非対照	010E	24 週間	010C 試験を完了した 患者	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	279 (309)
	010E1	3 年間	010E 試験を完了した 患者	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	171 (188)
多施設共同 ランダム化 標準治療対照 非盲検	Q2143g	24 週間	アレルギー性喘息 6 歳以上 75 歳以下	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	128 (1899)
多施設共同 非盲検 非対照	Q2195g	24 週間	Q2143g 試験を完了 した患者	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	34 (609)
	Q2461g	24 週間	Q2143g 試験を完了 し, Q2195g 試験に参 加していない患者	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	37 (503)

a) 併合集計に含めた 6 歳以上 11 歳以下の被験者数(全体の安全性解析対象集団 SAF の被験者数)を表示

APC 集団 (疾患を限定しないプラセボ対照比較試験)

APC 集団には、疾患を限定しないプラセボ対照比較試験 3 試験 (IA05, 010C, D-01 試験) を併合対象とした。3 試験のうち喘息患者を対象とした 2 試験 (IA05, 010C 試験) は AAP 集団にも含まれた。残り 1 試験 (D-01 試験) は季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とした試験である。APC 集団に含めた試験の概要を Table 1-5 に示す。

Table 1-5 APC 集団に含めた試験の概要

試験デザイン	試験番号	投与期間	対象患者 対象年齢	用法・用量	安全性評価 被験者数 ^{a)}
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	AAP 集団に含めた試験 (IA05, 010C 試験) (Table 1-3)				-
	D-01	24 週間	季節性アレルギー性鼻炎 6 歳以上 17 歳以下	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	100 (225)

a) 併合集計に含めた 6 歳以上 11 歳以下の被験者数(全体の安全性解析対象集団 SAF の被験者数)を表示

TOT 集団 (疾患及び試験デザインを限定せず小児を対象とした外国試験)

TOT 集団は、疾患及び試験デザインを限定せず小児患者を含む外国試験 12 試験 (IA05, 010C, 010E, 010E1, Q2143g, Q2195g, Q2461g, 0113, D-01, Q0626g, Q0723g, Q0694g 試験) を併

CTD 2.7.4 臨床的安全性

合対象とした。対象患者にはアレルギー性喘息、季節性アレルギー性鼻炎、及びアトピー性皮膚炎が含まれた。TOT 集団に含めた試験の概要を Table 1-6 に示す。

Table 1-6 TOT 集団に含めた試験の概要

試験デザイン	試験番号	投与期間	対象患者 対象年齢	用法・用量	安全性評価 被験者数 ^{a)}
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	APC 集団に含めた試験 (IA05, 010C, Q0694g)	20 週間	アレルギー性喘息 12 歳以上 45 歳以下 ^{b)}	D-01 試験) (Table 1-5) 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 2 週間隔, 静脈内投与	- 1 (317)
多施設共同 ランダム化 プラセボ対照 単盲検 並行群間比較	Q0626g 0113	14 日間 24 週間	アレルギー性喘息 6 歳以上 17 歳以下 アトピー性皮膚炎 6 歳以上 16 歳以下	皮下投与 0.15 mg/kg (最大 3 回) 静脈内投与 0.5 mg/kg (最大 3 回) 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	20 (34) 16 (25)
多施設共同 ランダム化 標準治療対照 非盲検	AAO 集団に含めた試験 (Q2143g 試験)			(Table 1-4)	-
多施設共同 非盲検 非対照	AAO 集団に含めた試験 (010E, 010E1, Q0723g)	28 日間	喘息患者 6 歳以上 65 歳以下	皮下投与: 0.014 mg/kg/[IU/mL] (4 回) 静脈内投与: 0.007 mg/kg/[IU/mL] (2 回) 0.014 mg/kg/[IU/mL] (3 回)	- 26 (46)

a) 併合集計に含めた 6 歳以上 11 歳以下の被験者数(全体の安全性解析対象集団 SAF の被験者数)を表示

b) 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

併合集計に含めなかった外国試験

疾患を限定せず、小児を対象患者に含む外国試験 3 試験 (Q2736g, Q2788g, Q3623g) について、一部の安全性評価項目 (死亡, 悪性新生物, 抗オマリズマブ抗体) のみを評価した。この 3 試験は併合集計には含めず、試験個別に評価した。これら 3 試験の概要を Table 1-7 に示す。

Table 1-7 併合集計に含めなかった外国試験

試験デザイン	試験番号	投与期間	対象患者 対象年齢	用法・用量	安全性評価 被験者数
多施設共同 非盲検 非対照	Q2736g	24 週間 010E1 試験, Q2143g 試験, Q2195g 試験, Q2461 試験 からの継続	アレルギー性喘息 6 歳以上 75 歳以下	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	23
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	Q2788g	24 週間	ピーナッツアレルギー 6 歳以上 75 歳以下	2 週間隔: オマリズマブ 0.008 mg/kg/ IgE(IU/mL)以上 4 週間隔: オマリズマブ 0.016 mg/kg/ IgE(IU/mL)以上 プラセボ 皮下投与	45
多施設共同 非盲検 非対照	Q3623g	52 週間 Q2788g 試験 からの継続	Q2788g 試験を完了 した患者	2 週間隔: オマリズマブ 0.008 mg/kg/ IgE(IU/mL)以上 4 週間隔: オマリズマブ 0.016 mg/kg/ IgE(IU/mL)以上 皮下投与	11

1.1.1.2 安全性に関するその他の情報源

安全性に関するその他の情報源の要約を [Table 1-8](#) に示す。

Table 1-8 安全性に関するその他の情報源の要約

項目	報告日	評価期間	添付資料番号
PSUR 16	2013 年 2 月 15 日	2012 年 1 月 1 日～2012 年 12 月 31 日	5.3.6-4
RMP (version 8.0)	2013 年 2 月 20 日	データ固定日 2012 年 12 月 31 日	1.11.3

PSUR : periodic safety update report, 定期的安全性最新報告

RMP : risk management plan, 医薬品リスク管理計画

1.1.2 安全性の評価方法

本項では、B1301 試験及び外国試験の解析集団の評価方法を示す。各臨床試験の評価方法の詳細は「2.7.6 個々の試験のまとめ」及び各試験の試験総括報告書に示す。

1.1.2.1 安全性評価対象集団

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、いずれも「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。

1.1.2.2 安全性の評価項目

(1) 有害事象

B1301 試験の有害事象の定義，収集方法，判定基準を以下に示す。外国試験の有害事象の定義は，各試験報告書に示す。

有害事象の定義

治験薬との関連にかかわらず，「治験薬投与開始後に起こるあらゆる望ましくない徴候及び症状の発現，及び臨床状態の悪化」を有害事象と定義した。有害事象には，治験薬に関連がないと考えられた事象も含めた。治験薬投与開始前に存在した合併症は，それらが治験薬投与開始後に悪化した場合にのみ有害事象とみなした。また，臨床検査値又はその他の検査結果の異常は，それらが臨床的徴候又は症状を惹起した場合，治療を必要とした場合，又は臨床的に重要と治験責任医師又は治験分担医師が判断した場合にのみ有害事象とみなした。

有害事象の収集方法

治験責任医師又は治験分担医師は，被験者の自発報告，問診，及び各種検査（臨床検査，バイタルサイン，心電図等）により有害事象の情報を収集した。

有害事象の判定基準

1) 重症度

有害事象の重症度は，軽度，中等度，高度の3段階で評価した。

2) 治験薬との関連

治験薬との関連は2段階（not suspected：関連を否定できる，suspected：関連を否定できない）で判定した。また，suspected（関連を否定できない）と判定された有害事象を副作用とした。

3) 重篤性

以下の5つの基準のいずれかに該当する有害事象を「重篤な有害事象」として定義した。

1. 死に至るもの又は生命を脅かすもの
2. 治療のための入院又は入院期間の延長が必要となるもの
3. 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの
4. 先天異常又は先天的欠損症を来すもの
5. 患者を危険にさらしたり，上記のような結果に至らぬために内科的又は外科的な処置が必要とされる医学的に重大なもの

使用した有害事象の辞書

有害事象の標準化に際し ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities Terminology, MedDRA）を使用した。有害事象の日本語への翻訳には，標準化に使用した辞書に対応する MedDRA 日本語版（MedDRA/Japanese edition, MedDRA/J）を使用した。なお，有害事

CTD 2.7.4 臨床的安全性

象は特に記載のない限り、基本語（preferred term, PT）を記載した。B1301 試験, AAP 集団, JAT 集団, 及び AAO 集団は MedDRA version 14.1, APC 集団及び TOT 集団は MedDRA version 11.0 を用いた。

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。

器官別及び症候群別有害事象

オマリズマブ投与時に発現の可能性がある安全性上の問題や発現リスクを検討するため、安全性データ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 RMP（version 8.0）に規定された「Important identified risk（重要な特定されたリスク）」及び「Important potential risk（重要な潜在的リスク）」のうち、以下の器官別及び症候群別有害事象を評価した。各器官別及び症候群別有害事象で評価した有害事象の定義は2.1.5 項に示す。なお、器官別及び症候群別有害事象の評価には含めなかった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、3.4 項に示す。

- 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（6歳以上11歳以下の患者に対しては、重要な潜在的リスク）
 - 血清病及び血清病様反応
 - チャーグ・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

有害事象の集計方法

有害事象は、有害事象発現例数及び発現率を集計した。なお、有害事象は器官別大分類（system organ class, SOC）別、PT別の頻度分布表で示し、発現率（%）は、安全性解析対象例数（N）に対する有害事象発現例数（n）の割合とした。同一の被験者が、同一の有害事象を複数回発現した場合は、該当するSOC及びPTは1名とカウントした。

原疾患の悪化の取扱い

原疾患が悪化した場合、B1301 試験では有害事象（PTは喘息）として集計したが、AAP 集団及び JAT 集団に含めた試験（IA05, 010C 試験）では、いずれも有害事象の集計には含めなかった。また、APC 集団では、原疾患が悪化した場合、D-01 試験のデータは有害事象（PTは喘息）として集計したが、IA05, 010C 試験のデータは有害事象の集計には含めなかった。

CTD 2.7.4 臨床的安全性

部分集団別の評価

B1301 試験，AAP 集団，及び JAT 集団を対象に，以下の部分集団に対して有害事象を評価した。

- 年齢
 - B1301 試験：6 歳以上 9 歳以下，10 歳以上 15 歳以下
 - AAP 集団，JAT 集団：6 歳以上 9 歳以下，10 歳以上 11 歳以下
- 性別
- 1 秒量（forced expiratory volume in 1 second, FEV₁）の予測正常値に対する割合（%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
- 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

(2) 臨床検査値

臨床検査は，B1301 試験，AAP 集団及び JAT 集団について評価した。

臨床検査の評価項目

B1301 試験は JP 単位で，AAP 集団及び JAT 集団は国際単位系（international system of units, SI）単位で示した。

臨床検査項目一覧を B1301 試験は Table 1-9 に，AAP 集団及び JAT 集団は Table 1-10 にそれぞれ示す。

Table 1-9 臨床検査項目一覧（B1301 試験）

検査区分	検査項目
血液学的検査	赤血球数，ヘモグロビン，ヘマトクリット，白血球数，白血球分画，血小板数
血液生化学的検査	アルブミン，アルカリホスファターゼ，ALT，AST，総ビリルビン，総コレステロール，クレアチニン，カルシウム，カリウム，ナトリウム，総蛋白，血液尿素窒素，尿酸，CRP，C3，C4，CH50
尿検査	比重，pH，グルコース，蛋白，白血球，赤血球

Table 1-10 臨床検査項目一覧（AAP 集団及び JAT 集団）

検査区分	検査項目
血液学的検査	赤血球数，ヘモグロビン，ヘマトクリット，白血球数，好中球数，血小板数
血液生化学的検査	ALT，AST，総ビリルビン，クレアチニン
尿検査	グルコース，蛋白，白血球，赤血球

CTD 2.7.4 臨床的安全性

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」に該当した被験者の割合を評価した。その判定基準を Table 1-11 に示す。

**Table 1-11 臨床的に注目すべき臨床検査値異常の判定基準
(B1301 試験, AAP 集団, 及び JAT 集団)**

検査項目	定義
血液学的検査	ヘモグロビン $\geq 20\%$ 減少 ^{a), b)}
	ヘマトクリット $\geq 20\%$ 減少 ^{a), b)}
	血小板数 $\leq 7.5 \times 10^{10}/L$ 又は $\geq 50\%$ 減少 ^{a), b)}
	白血球数 $\leq 2400 \times 10^6/L$ ^{b)}
	好中球数 $\geq 20\%$ 減少 ^{a), b)}
血液生化学的検査	AST $\geq 3 \times ULN$
	ALT $\geq 3 \times ULN$
	クレアチニン $\geq 1.5 \text{ mg/dL}$ ^{b)}

ULN : 基準値上限 (upper limit normal)

a) ベースラインからの変化

b) かつ基準範囲外

臨床検査の集計方法

ベースライン値は、B1301 試験及び外国試験ともに、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。

各臨床検査項目に対して、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。また、「臨床的に注目すべき臨床検査値異常」の定義に該当した被験者数及びその割合を要約した。各評価時点の結果は、ベースライン時と各評価時点の両方を測定した被験者のみを対象として算出した。

抗オマリズマブ抗体

小児患者を対象に含む国内外の試験で、抗オマリズマブ抗体の産生の有無を評価した。

(3) バイタルサイン及び身体的検査

バイタルサイン及び身体的検査は、B1301 試験, AAP 集団, 及び JAT 集団について評価した。

評価項目

B1301 試験, AAP 集団, 及び JAT 集団で評価したバイタルサイン及び身体的検査の測定項目を Table 1-12 に示す。

CTD 2.7.4 臨床的安全性

**Table 1-12 バイタルサイン及び身体的検査
(B1301 試験, AAP 集団, 及び JAT 集団)**

検査項目	
B1301 試験	身長, 体重, 体温, 収縮期血圧, 拡張期血圧, 脈拍数
AAP 集団, JAT 集団	収縮期血圧, 拡張期血圧, 脈拍数

AAP 集団及び JAT 集団では, 治験薬投与後の血圧及び脈拍に対して「臨床的に注目すべきバイタルサイン異常」の基準に該当した被験者の割合を評価した。その判定基準をTable 1-13に示す。

**Table 1-13 臨床的に注目すべきバイタルサインの異常の判定基準
(AAP 集団及び JAT 集団)**

年齢	検査項目	定義
6 歳以上 9 歳以下	収縮期血圧	≥120 mmHg かつベースラインから≥ 10 mmHg 増加 又は ≤ 80 mmHg かつベースラインから≥ 10 mmHg 減少
	拡張期血圧	≥ 80 mmHg かつベースラインから≥ 10 mmHg 増加 又は ≤ 40 mmHg かつベースラインから≥ 10 mmHg 減少
	脈拍数	≥ 115 bpm かつベースラインから≥ 15 bpm 増加 又は ≤ 60 bpm かつ ≥ 15 bpm 減少
10 歳以上 11 歳以下	収縮期血圧	≥ 125 mmHg かつベースラインから≥ 10 mmHg 増加 又は ≤ 85 mmHg かつベースラインから≥ 10 mmHg 減少
	拡張期血圧	≥ 85 mmHg かつベースラインから≥ 10 mmHg 増加 又は ≤ 45 mmHg かつベースラインから≥ 10 mmHg 減少
	脈拍数	≥ 100 bpm かつベースラインから≥ 15 bpm 増加 又は ≤ 60 bpm かつ ≥ 15 bpm 減少

1.1.2.3 安全性データの提示

B1301 試験及び外国試験で評価した安全性評価項目をTable 1-14に示す。

本文書では, 国内試験である B1301 試験, 喘息患者を対象としたプラセボ対照比較試験である AAP 集団及び JAT 集団に対してはすべての安全性評価項目を評価したが, AAO 集団, APC 集団, TOT 集団, 及び併合集計に含めなかった 3 試験は, 安全性上特に注目すべき評価項目に絞って評価した。なお, AAO 集団には対照試験及び継続投与試験が含まれており, オマリズマブの投与期間にばらつきがあるため, オマリズマブが投与された被験者全体の結果を評価した。

Table 1-14 B1301 試験及び外国試験で評価した安全性評価項目

	国内	外国				
	B1301	AAP	JAT	AAO	APC	TOT Q2736g Q2788g Q3623g
曝露情報	○	○	○	○	○	TOT 集团のみ
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	○	○	○	—	—	—
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, 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	○	○	○	—	—	—
投与間隔	○	○	○	—	—	—
体重あたりの投与量	—	○	○	—	—	—

TOT 集团には, AAP 集团, JAT 集团, AAO 集团, APC 集团の被験者を含む

1.2 全般的な曝露状況

1.2.1 被験者の内訳

1.2.1.1 国内小児非対照試験 (B1301 試験)

被験者の内訳を Table 1-15 に示す。

51 名が登録し, このうち 38 名に治験薬が投与された。38 名全員が試験を完了した。また, 38 名が SAF の対象となった。

Table 1-15 被験者の内訳 (B1301 試験, SAF)

	オマリズマブ N = 38 n (%)
完了	38 (100)
中止	0

Source : 5.3.5.2-1-B1301 試験-Table 14.1-1.1

1.2.1.2 AAP 集団

被験者の内訳をTable 1-16に示す。

926 名が試験にランダム化された。このうちオマリズマブ群の 86.9% (542 / 624) , プラセボ群の 86.4% (261 / 302) が試験を完了した。試験を中止した被験者の割合はそれぞれ 13.1% (82 / 624) , 13.6% (41 / 302) と同程度であった。主な中止理由はいずれの投与群も「同意撤回」及び「管理上の問題」であり、その割合は両群で同程度であった。なお、ランダム化された926名全員が SAF の対象となった。

Table 1-16 被験者の内訳 (AAP 集団, Randomized patients)

	オマリズマブ N = 624 n (%)	プラセボ N = 302 n (%)	Total N = 926 n (%)
完了	542 (86.9)	261 (86.4)	803 (86.7)
中止	82 (13.1)	41 (13.6) ^{a)}	123 (13.3)
中止理由			
有害事象	3 (0.5)	1 (0.3)	4 (0.4)
効果不十分	2 (0.3)	3 (1.0)	5 (0.5)
治験薬の投与継続不要	3 (0.5)	0	3 (0.3)
治験実施計画書からの逸脱	9 (1.4)	7 (2.3)	16 (1.7)
同意撤回	27 (4.3)	11 (3.6)	38 (4.1)
追跡不能	14 (2.2)	5 (1.7)	19 (2.1)
治験管理上の問題	24 (3.8)	14 (4.6)	38 (4.1)

Source : 5.3.5.3-4-Table 1.3-1a

a) IA05 試験でランダム化前に治験薬 (プラセボ) が投与された 1 名は中止した被験者に含めた

1.2.1.3 JAT 集団

被験者の内訳をTable 1-17に示す。

ランダム化された被験者のうち、164 名が SAF の対象となった。このうち、オマリズマブ群の 80.7% (92 / 114) , プラセボ群の 80.0% (40 / 50) が試験を完了した。試験を中止した被験者の割合はそれぞれ 19.3% , 20.0% と同程度であった。最も多く認められた中止理由は、オマリズマブ群では「同意撤回」であり、プラセボ群では「追跡不能」であった。

CTD 2.7.4 臨床的安全性

Table 1-17 被験者の内訳（JAT 集団， SAF）

	オマリズマブ N = 114 n (%)	プラセボ N = 50 n (%)	Total N = 164 n (%)
完了	92 (80.7)	40 (80.0)	132 (80.5)
中止	22 (19.3)	10 (20.0)	32 (19.5)
中止理由			
有害事象	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
効果不十分	1 (0.9)	1 (2.0)	2 (1.2)
治験実施計画書からの逸脱	5 (4.4)	1 (2.0)	6 (3.7)
同意撤回	8 (7.0)	2 (4.0)	10 (6.1)
追跡不能	4 (3.5)	4 (8.0)	8 (4.9)
治験管理上の問題	3 (2.6)	2 (2.0)	5 (3.0)

Source : 5.3.5.3-2-Table 1.3-4

1.2.1.4 AAO 集団

被験者の内訳をTable 1-18に示す。

418 名が試験にランダム化され、このうちオマリズマブ群の 71.1% (281 / 395) , コントロール群の 56.5% (13 / 23) が試験を完了した。試験を中止した被験者の割合はそれぞれ 28.9% , 43.5%であった。主な中止理由は、オマリズマブ群では「同意撤回」であり、コントロール群では「追跡不能」及び「同意撤回」であった。なお、ランダム化された 418 名のうち 407 名が SAF の対象となった。

Table 1-18 被験者の内訳（AAO 集団， Randomized patients）

	オマリズマブ N = 395 n (%)	Control N = 23 n (%)	Total N = 418 n (%)
完了	281 (71.1)	13 (56.5)	294 (70.3)
中止	114 (28.9)	10 (43.5)	124 (29.7)
中止理由			
有害事象	3 (0.8)	0	3 (0.7)
臨床検査値の異常	1 (0.3)	0	1 (0.2)
効果不十分	1 (0.3)	0	1 (0.2)
治験実施計画書からの逸脱	2 (0.5)	2 (8.7)	4 (1.0)
同意撤回	56 (14.2)	3 (13.0)	59 (14.1)
追跡不能	23 (5.8)	4 (17.4)	27 (6.5)
治験管理上の問題	26 (6.6)	0	26 (6.2)
治験担当医師の判断 ^{a)}	1 (0.3)	0	1 (0.2)
治験依頼者の判断 ^{a)}	1 (0.3)	1 (4.3)	2 (0.5)

Source : 5.3.5.3-4-Table 1.3-1c

コア試験（O10C 試験， Q2143g 試験）終了後に継続試験へ移行した被験者は、最終の継続試験での情報を用いた Control：標準治療（Q2143g 試験のみ）

a) Q2143g 試験， Q2195g 試験， Q2461g 試験のみで使用した

1.2.2 総合的な曝露の程度

1.2.2.1 国内小児非対照試験（B1301 試験）

治験薬投与期間をTable 1-19に示す。

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。

Table 1-19 治験薬投与期間（B1301 試験, SAF）

	オマリズマブ N = 38 n (%)
≥ 4 週	38 (100)
≥ 8 週	38 (100)
≥ 12 週	38 (100)
≥ 16 週	38 (100)
≥ 20 週	38 (100)
≥ 24 週	28 (73.7)
治験薬投与期間 (週)	
Mean (SD)	24.1 (0.48)
Median	24.1
Min - Max	23.1 - 25.3

Source : 5.3.5.2-1-B1301 試験-Table 14.3-1.1

1.2.2.2 AAP 集団

治験薬投与期間をTable 1-20に示す。

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。

Table 1-20 治験薬投与期間（AAP 集団, SAF）

	オマリズマブ N = 624 n (%)	プラセボ N = 302 n (%)
≥ 0 週	624 (100)	302 (100)
> 1 週	624 (100)	302 (100)
> 4 週	620 (99.4)	301 (99.7)
> 12 週	613 (98.2)	291 (96.4)
> 24 週	583 (93.4)	282 (93.4)
> 28 週	487 (78.0)	228 (75.5)
> 52 週	292 (46.8)	145 (48.0)
治験薬投与期間 (週)		
Mean (SD)	42.0 (13.51)	42.3 (13.85)
Median	52.0	52.0
Min - Max	2.1 - 68.4	2.1 - 64.3
Total patient-years	502.9	244.6
Mean patient exposure (years)	0.81	0.81

Source : 5.3.5.3-4-Table 1.2-1a

1.2.2.3 JAT 集団

治験薬投与期間を [Table 1-21](#) に示す。

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。

Table 1-21 治験薬投与期間（JAT 集団, SAF）

	オマリズマブ N = 114 n (%)	プラセボ N = 50 n (%)
≥ 0 週	114 (100)	50 (100)
> 1 週	114 (100)	50 (100)
> 4 週	114 (100)	50 (100)
> 12 週	112 (98.2)	47 (94.0)
> 24 週	104 (91.2)	47 (94.0)
> 28 週	103 (90.4)	46 (92.0)
> 52 週	71 (62.3)	29 (58.0)
治験薬投与期間 (週)		
Mean (SD)	48.7 (10.62)	48.8 (11.53)
Median	52.1	52.1
Min - Max	8.3 - 64.4	7.0 - 61.0
Total patient-years	106.5	46.7
Mean patient exposure (years)	0.93	0.93

Source : 5.3.5.3-2-Table 1.2-1

CTD 2.7.4 臨床的安全性

1.2.2.4 AAO 集団

治験薬投与期間をTable 1-22に示す。

オマリズマブ群全体において、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、併合対象となった 386 名のうち、121 名が 3 年（156 週）の治験薬投与期間を超えた。

Table 1-22 治験薬投与期間（AAO 集団, SAF）

	比較対照試験		非対照試験		Total
	オマリズマブ	Control	オマリズマブ	オマリズマブ	
	N = 85 n (%)	N = 43 n (%)	継続投与 N = 240 n (%)	新規投与 N = 110 n (%)	
≥ 0 週	85 (100)	43 (100)	240 (100)	110 (100)	386 (100)
> 8 週	81 (95.3)	41 (95.3)	240 (100)	109 (99.1)	381 (98.7)
> 12 週	79 (92.9)	40 (93.0)	240 (100)	109 (99.1)	379 (98.2)
> 24 週	55 (64.7)	30 (69.8)	240 (100)	87 (79.1)	343 (88.9)
> 28 週	18 (21.2)	11 (25.6)	240 (100)	55 (50.0)	295 (76.4)
> 52 週	1 (1.2)	0	196 (81.7)	51 (46.4)	247 (64.0)
> 78 週	0	0	116 (48.3)	47 (42.7)	163 (42.2)
> 104 週	0	0	107 (44.6)	41 (37.3)	148 (38.3)
> 130 週	0	0	99 (41.3)	39 (35.5)	138 (35.8)
> 156 週	0	0	85 (35.4)	36 (32.7)	121 (31.3)
> 182 週	0	0	76 (31.7)	26 (23.6)	102 (26.4)
治験薬投与期間 (週)					
Mean (SD)	25.3 (8.03)	25.4 (8.64)	121.6 (80.08)	91.2 (79.64)	103.5 (81.69)
Median	24.4	25.0	69.7	28.2	54.0
Min - Max	2.1 - 54.3	0.1 - 50.4	29.3 - 255.3	6.1 - 224.7	2.1 - 255.3
Total patient-years	41.2	20.9	559.3	192.2	765.6
Mean patient exposure (years)	0.49	0.49	2.33	1.75	1.98

Source : 5.3.5.3-4-Table 1.2-1c

1.2.2.5 APC 集団

治験薬投与期間の中央値（範囲）は、オマリズマブ群（672 名）が 51.9（2.1～68.4）週間、プラセボ群（354 名）が 49.9（2.1～64.3）週間であり、投与群間で同様であった（5.3.5.3-4-Table 1.2-1b）。

1.2.2.6 TOT 集団

治験薬投与期間の中央値（範囲）は、オマリズマブ群（914 名）が 52.0（0.3～181.3）週間、コントロール群（413 名）が 29.4（0.1～64.3）週間であった（5.3.5.3-4-Table 1.2-1d）。コントロール群は投与期間が 28 週間以下である試験（IA05 試験を除く）が主に含まれているため、オマリズマブ群に比ベコントロール群で治験薬投与期間が短かった。

1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

1.3.1 国内小児非対照試験（B1301 試験）

人口統計学的特性及び他の基準値の特性，疾患特性をそれぞれTable 1-23，Table 1-24に示す。

B1301 試験（38名）の年齢（平均±標準偏差）は10.7±2.46歳であった。男性が60.5%を占めた。血清中IgE濃度（平均±標準偏差）は416.63±278.387 IU/mLであった。%FEV₁（平均±標準偏差）は90.29±19.336%であった。ICSの使用量（FP相当量に換算）（平均±標準偏差）は469.7±199.84 µg/dayであった。

Table 1-23 人口統計学的特性及び他の基準値の特性（B1301 試験，SAF）

	オマリズマブ N = 38
年齢（歳）	
Mean (SD)	10.7 (2.46)
Median	10.0
Min	6
Max	15
年齢区分 - n (%)	
6 - 9 歳	14 (36.8)
10 - 15 歳	24 (63.2)
性別 - n (%)	
男性	23 (60.5)
女性	15 (39.5)
人種 - n (%)	
アジア人	38 (100)
血清中 IgE 濃度 (IU/mL)	
Mean (SD)	416.63 (278.387)
Median	335.50
Min	33.6
Max	1050.0

Source : 5.3.5.2-1-B1301 試験-Table 14.1-4.1

Table 1-24 疾患特性 (B1301 試験, SAF)

	オマリズマブ N = 38
%FEV ₁ 区分 - n (%)	
0 - ≤ 60%	4 (10.5)
> 60% - < 80%	4 (10.5)
≥ 80%	30 (78.9)
%FEV ₁	
n	38
Mean	90.29
SD	19.336
Median	93.21
Min	32.3
Max	122.2
ICS 使用量 (μg/day)	
n	38
Mean	469.7
SD	199.84
Median	500.0
Min	250
Max	1000

Source : 5.3.5.2-1-B1301 試験-Table 14.1-4.2, Table 14.1-4.3, Table 14.1-4.4

1.3.2 AAP 集団

人口統計学的特性及び他の基準値の特性、疾患特性をそれぞれTable 1-25, Table 1-26に示す。

年齢 (平均 ± 標準偏差) は、オマリズマブ群 (624 名) が 8.8 ± 1.70 歳、プラセボ群 (302 名) が 8.6 ± 1.68 歳であった。男性の割合は、オマリズマブ群が 68.9%、プラセボ群が 66.6%を占めた。血清中 IgE 濃度 (平均 ± 標準偏差) は、オマリズマブ群が 435.9 ± 323.24 IU/mL、プラセボ群が 414.7 ± 323.97 IU/mL であった。%FEV₁ (平均 ± 標準偏差) は、オマリズマブ群が $85.2 \pm 16.87\%$ 、プラセボ群が $86.6 \pm 17.09\%$ であった。ICS の使用量 (FP 相当量に換算) (平均 ± 標準偏差) はオマリズマブ群が 403.9 ± 288.37 μg/day、プラセボ群が 399.4 ± 288.16 μg/day であった。いずれの項目も投与群間で大きな違いはなかった。

Table 1-25 人口統計学的特性及び他の基準値の特性 (AAP 集団, SAF)

	オマリズマブ N = 624	プラセボ N = 302	Total N = 926
年齢 (歳)			
Mean (SD)	8.8 (1.70)	8.6 (1.68)	8.7 (1.70)
Median	9.0	9.0	9.0
Min	5.0	6.0	5.0
Max	11.0	11.0	11.0
年齢区分 - n (%)			
6 - 9 歳	360 (57.7)	192 (63.6)	552 (59.6)
10 - 11 歳	264 (42.3)	110 (36.4)	374 (40.4)
性別 - n (%)			
男性	430 (68.9)	201 (66.6)	631 (68.1)
女性	194 (31.1)	101 (33.4)	295 (31.9)
人種 - n (%)			
白人	398 (63.8)	204 (67.5)	602 (65.0)
黒人	105 (16.8)	42 (13.9)	147 (15.9)
その他	121 (19.4)	56 (18.5)	177 (19.1)
血清中 IgE 濃度 (IU/mL)			
Mean (SD)	435.9 (323.24)	414.7 (323.97)	429.0 (323.45)
Median	345.5	329.5	339.0
Min	20.0	29.0	20.0
Max	1371.0	1376.0	1376.0

Source : 5.3.5.3-4-Table 1.3-2a

Table 1-26 疾患特性 (AAP 集団, SAF)

	オマリズマブ N = 624	プラセボ N = 302	Total N = 926
%FEV ₁ 区分 - n (%)			
0 - ≤ 60%	38 (6.1)	19 (6.3)	57 (6.2)
> 60% - < 80%	192 (30.8)	79 (26.2)	271 (29.3)
≥ 80%	393 (63.0)	204 (67.5)	597 (64.5)
%FEV ₁			
n	623	302	925
Mean	85.2	86.6	85.7
SD	16.87	17.09	16.95
Median	85.0	87.7	86.0
Min	24.9	27.7	24.9
Max	148.1	142.1	148.1
ICS 使用量 ^{a)} (μg/day)			
n	624	302	926
Mean	403.9	399.4	402.4
SD	288.37	288.16	288.15
Median	284.1	298.8	284.1
Min	100.0	100.0	100.0
Max	1704.5	1880.0	1880.0

Source : 5.3.5.3-4-Table 1.3-3a

a) フルチカゾンと相当量

1.3.3 JAT 集団

人口統計学的特性及び他の基準値の特性、疾患特性をそれぞれTable 1-27, Table 1-28に示す。

年齢 (平均 ± 標準偏差) は、オマリズマブ群 (114 名) が 8.8 ± 1.79 歳、プラセボ群 (50 名) が 9.0 ± 1.64 歳であった。男性の割合は、オマリズマブ群が 65.8%、プラセボ群が 72.0%を占めた。血清中 IgE 濃度 (平均 ± 標準偏差) は、オマリズマブ群が 463.9 ± 350.28 IU/mL、プラセボ群が 495.9 ± 320.14 IU/mL であった。%FEV₁ (平均 ± 標準偏差) は、オマリズマブ群が 81.6 ± 19.72%、プラセボ群が 78.3 ± 19.40%であった。ICS の使用量 (FP 相当量に換算) (平均 ± 標準偏差) はオマリズマブ群が 723.6 ± 287.15 μg/day、プラセボ群が 691.3 ± 304.85 μg/day であった。いずれの項目も投与群間で大きな違いはなかった。

Table 1-27 人口統計学的特性及び他の基準値の特性 (JAT 集団, SAF)

	オマリズマブ N = 114	プラセボ N = 50	Total N = 164
年齢 (歳)			
Mean (SD)	8.8 (1.79)	9.0 (1.64)	8.9 (1.74)
Median	9.0	9.0	9.0
Min	6.0	6.0	6.0
Max	11.0	11.0	11.0
年齢区分 - n (%)			
6 - 9 歳	63 (55.3)	29 (58.0)	92 (56.1)
10 - 11 歳	51 (44.7)	21 (42.0)	72 (43.9)
性別 - n (%)			
男性	75 (65.8)	36 (72.0)	111 (67.7)
女性	39 (34.2)	14 (28.0)	53 (32.3)
人種 - n (%)			
白人	62 (54.4)	26 (52.0)	88 (53.7)
黒人	39 (34.2)	19 (38.0)	58 (35.4)
その他	13 (11.4)	5 (10.0)	18 (11.0)
血清中 IgE 濃度 (IU/mL)			
Mean (SD)	463.9 (350.28)	495.9 (320.14)	473.7 (340.72)
Median	375.5	487.0	426.5
Min	34.0	46.0	34.0
Max	1327.0	1246.0	1327.0

Source : 5.3.5.3-2-Table 1.3-1

Table 1-28 疾患特性 (JAT 集団, SAF)

	オマリズマブ N = 114	プラセボ N = 50	Total N = 164
%FEV ₁ 区分 - n (%)			
0 - < 60%	13 (11.4)	8 (16.0)	21 (12.8)
≥ 60% - < 80%	40 (35.1)	18 (36.0)	58 (35.4)
≥ 80%	61 (53.5)	24 (48.0)	85 (51.8)
%FEV ₁			
n	114	50	164
Mean	81.6	78.3	80.6
SD	19.72	19.40	19.63
Median	81.5	79.0	80.5
Min	33.3	27.7	27.7
Max	148.1	113.7	148.1
ICS 使用量 ^{a)} (μg/day)			
n	114	50	164
Mean	723.6	691.3	713.8
SD	287.15	304.85	292.10
Median	640.9	534.1	568.2
Min	227.3	227.3	227.3
Max	1600.0	1500.0	1600.0

Source : 5.3.5.3-2-Table 1.3-2

a) フルチカゾンと相当量

1.3.4 AAO 集団

人口統計学的特性及び他の基準値の特性, 疾患特性をそれぞれTable 1-29, Table 1-30に示す。

オマリズマブ群 (386 名) において, 年齢 (平均 ± 標準偏差) は 9.2 ± 1.57 歳であった。男性が 66.6% を占めた。血清中 IgE 濃度 (平均 ± 標準偏差) は 341.8 ± 281.00 IU/mL であった。%FEV₁ (平均 ± 標準偏差) は $76.0 \pm 19.77\%$ であった。ICS の使用量 (FP 相当量に換算) (平均 ± 標準偏差) は 320.0 ± 353.38 μg/day であった。

Table 1-29 人口統計学的特性及び他の基準値の特性 (AAO 集団, SAF)

	オマリズマブ N = 386	Control N = 43	Total N = 407
年齢 (歳)			
Mean (SD)	9.2 (1.57)	9.2 (1.55)	9.2 (1.56)
Median	10.0	9.0	9.0
Min	5.0	6.0	5.0
Max	11.0	11.0	11.0
年齢区分 ^{a)} - n (%)			
6 - 9 歳	190 (49.2)	23 (53.5)	204 (50.1)
10 - 11 歳	196 (50.8)	20 (46.5)	203 (49.9)
性別 - n (%)			
男性	257 (66.6)	25 (58.1)	269 (66.1)
女性	129 (33.4)	18 (41.9)	138 (33.9)
人種 - n (%)			
白人	280 (72.5)	21 (48.8)	288 (70.8)
黒人	70 (18.1)	13 (30.2)	79 (19.4)
その他	36 (9.3)	9 (20.9)	40 (9.8)
血清中 IgE 濃度 (IU/mL)			
Mean (SD)	341.8 (281.00)	380.1 (350.44)	341.6 (286.42)
Median	239.0	236.0	236.0
Min	20.0	38.0	20.0
Max	1612.0	1468.0	1612.0

Source : 5.3.5.3-4-Table 1.3-2c

継続投与試験 (010E 試験, 010E1 試験, Q2195g 試験, Q2461g 試験) の人口統計学的特性及び他の基準値の特性は, コア試験 (010C 試験, Q2143g 試験) のデータを用いた

Q2143g 試験で Control 群に割り付けられた被験者で, 継続投与試験 (Q2195g 試験, Q2461g 試験) でオマリズマブを投与された被験者は, オマリズマブ群と Control 群の被験者のうち両方の集計に含めたが, Total には 1 名で集計した

a) 010C 試験で 5 歳だった被験者は, 6~9 歳の年齢区分に含めた

Table 1-30 疾患特性 (AAO 集団, SAF)

	オマリズマブ N = 386	Control N = 43	Total N = 407
%FEV ₁ 区分 - n (%)			
0 - ≤ 60%	90 (23.3)	29 (67.4)	106 (26.0)
> 60% - < 80%	116 (30.1)	13 (30.2)	120 (29.5)
≥ 80%	180 (46.6)	1 (2.3)	181 (44.5)
%FEV ₁			
n	386	43	407
Mean	76.0	54.8	74.9
SD	19.77	11.92	20.01
Median	78.0	56.0	76.0
Min	15.0	17.0	15.0
Max	129.0	80.0	129.0
ICS 使用量 ^{a)} (μg/day)			
n	385	43	406
Mean	320.0	695.1	336.2
SD	353.38	405.95	355.56
Median	200.0	595.2	200.0
Min	100.0	209.5	100.0
Max	2381.0	2381.0	2381.0

Source : 5.3.5.3-4-Table 1.3-3b

継続投与試験 (010E 試験, 010E1 試験, Q2195g 試験, Q2461g 試験) の疾患特性は, コア試験 (010C 試験, Q2143g 試験) のデータを用いた

Q2143g 試験で Control 群に割り付けられた被験者で, 継続投与試験 (Q2195g 試験, Q2461g 試験) でオマリズマブを投与された被験者は, オマリズマブ群と Control 群の被験者のうち両方の集計に含めたが, Total には 1 名で集計した

a) フルチカゾンと相当量

2 有害事象（小児適応の追加）

2.1 有害事象の解析

有害事象の定義，収集方法，使用した有害事象の辞書及び解析方法は，すべて1.1.2項に示す。

2.1.1 比較的良好にみられる有害事象

本書では，「比較的良好にみられる有害事象」は B1301 試験では全体で有害事象が 3.0%以上，AAP 集団，JAT 集団ではいずれかの投与群で有害事象が 3.0%以上と定義した。「比較的良好にみられる副作用」は，B1301 試験では全体で PT 別副作用が 3.0%以上，AAP 集団，JAT 集団ではいずれかの投与群で PT 別副作用が 1.0%以上と定義した。

2.1.1.1 有害事象

2.1.1.1.1 国内小児非対照試験（B1301 試験）

SOC 別

比較的良好にみられる SOC 別の有害事象（発現率が 3.0%以上）をTable 2-1に示す。すべての有害事象発現率を Table 11-1 に示す。

有害事象の発現率は 94.7%（36 / 38）であった。SOC 別で最も発現率の高かった有害事象は「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%）の順であった。

**Table 2-1 SOC 別の有害事象発現率（オマリズマブで 3.0%以上）
（B1301 試験，SAF）**

SOC	オマリズマブ N = 38 n (%)	
	有害事象合計発現率	36
感染症および寄生虫症	31	(81.6)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	14	(36.8)
胃腸障害	12	(31.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	11	(28.9)
筋骨格系および結合組織障害	9	(23.7)
皮膚および皮下組織障害	8	(21.1)
傷害，中毒および処置合併症	6	(15.8)
神経系障害	5	(13.2)
眼障害	2	(5.3)
代謝および栄養障害	2	(5.3)

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

発現率が高い順に表示

CTD 2.7.4 臨床的安全性

PT 別

比較的よくみられる PT 別の有害事象（発現率が 3.0%以上）を Table 2-2 に示す。すべての有害事象発現率を Table 11-1 に示す。

PT 別で最も発現率の高かった有害事象は鼻咽頭炎及び上気道感染（それぞれ 26.3%）で、次いで胃腸炎及び喘息（それぞれ 21.1%），気管支炎及び頭痛（それぞれ 13.2%）の順であった。

**Table 2-2 PT 別の有害事象発現率（オマリズマブで 3.0%以上）
（B1301 試験, SAF）**

PT	オマリズマブ N = 38 n (%)	
有害事象合計発現率	36	(94.7)
鼻咽頭炎	10	(26.3)
上気道感染	10	(26.3)
胃腸炎	8	(21.1)
喘息	8	(21.1)
気管支炎	5	(13.2)
頭痛	5	(13.2)
腹痛	4	(10.5)
口内炎	4	(10.5)
蕁麻疹	4	(10.5)
便秘	3	(7.9)
注射部位疼痛	3	(7.9)
発熱	3	(7.9)
インフルエンザ	3	(7.9)
挫傷	3	(7.9)
関節痛	3	(7.9)
注射部位紅斑	2	(5.3)
注射部位腫脹	2	(5.3)
倦怠感	2	(5.3)
咽頭炎	2	(5.3)
副鼻腔炎	2	(5.3)
食欲減退	2	(5.3)
筋肉痛	2	(5.3)
口腔咽頭痛	2	(5.3)
湿疹	2	(5.3)

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

発現率が高い順に表示

CTD 2.7.4 臨床的安全性

2.1.1.1.2 AAP 集団

SOC 別

比較的よくみられる SOC 別の有害事象（いずれかの投与群で発現率が 3.0%以上）の発現率を Table 2-3 に示す。すべての有害事象発現率を Table 11-2 に示す。

投与群別の有害事象の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）と同程度であった。SOC 別では、いずれの群でも「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）の発現率が最も高く、次いで「呼吸器，胸郭および縦隔障害」（31.9%，34.4%）及び「胃腸障害」（26.6%，26.2%）の順であった。いずれの有害事象の発現率も投与群間で同程度であった。

**Table 2-3 SOC 別の有害事象発現率（いずれかの投与群で 3.0%以上）
（AAP 集団，SAF）**

SOC	オマリズマブ		プラセボ	
	N = 624	n (%)	N = 302	n (%)
有害事象合計発現率	560	(89.7)	277	(91.7)
感染症および寄生虫症	480	(76.9)	253	(83.8)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	199	(31.9)	104	(34.4)
胃腸障害	166	(26.6)	79	(26.2)
神経系障害	148	(23.7)	69	(22.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	122	(19.6)	61	(20.2)
皮膚および皮下組織障害	103	(16.5)	46	(15.2)
傷害，中毒および処置合併症	91	(14.6)	40	(13.2)
筋骨格系および結合組織障害	55	(8.8)	29	(9.6)
眼障害	34	(5.4)	27	(8.9)
耳および迷路障害	25	(4.0)	17	(5.6)
免疫系障害	24	(3.8)	16	(5.3)
精神障害	16	(2.6)	12	(4.0)

Source : 5.3.5.3-2-Table 2.1-1a

オマリズマブでの発現率が高い順に表示

PT 別

比較的よくみられる PT 別の有害事象（いずれかの投与群で発現率が 3.0%以上）を Table 2-4 に示す。すべての有害事象発現率を Table 11-2 に示す。

オマリズマブ群で PT 別で最も発現率の高かった有害事象は鼻咽頭炎（オマリズマブ群 23.6%，プラセボ群 23.2%，以下同順）で、次いで上気道感染（21.3%，25.8%）及び頭痛（20.7%，19.5%）の順であった。ほとんどの有害事象の発現率はプラセボ群に比べてオマリズマブ群で同程度あるいは低かった。

CTD 2.7.4 臨床的安全性

**Table 2-4 PT 別の有害事象発現率（いずれかの投与群で 3.0%以上）
（AAP 集団, SAF）**

PT	オマリズマブ N = 624 n (%)		プラセボ N = 302 n (%)	
	有害事象合計発現率	560	(89.7)	277
鼻咽頭炎	147	(23.6)	70	(23.2)
上気道感染	133	(21.3)	78	(25.8)
頭痛	129	(20.7)	59	(19.5)
副鼻腔炎	101	(16.2)	57	(18.9)
発熱	94	(15.1)	34	(11.3)
咳嗽	71	(11.4)	40	(13.2)
口腔咽頭痛	63	(10.1)	31	(10.3)
インフルエンザ	61	(9.8)	30	(9.9)
嘔吐	48	(7.7)	33	(10.9)
ウイルス性上気道感染	42	(6.7)	34	(11.3)
気管支炎	42	(6.7)	31	(10.3)
咽頭炎	41	(6.6)	21	(7.0)
アレルギー性鼻炎	41	(6.6)	21	(7.0)
上腹部痛	39	(6.3)	15	(5.0)
レンサ球菌性咽頭炎	38	(6.1)	16	(5.3)
中耳炎	36	(5.8)	16	(5.3)
鼻閉	32	(5.1)	16	(5.3)
耳感染	31	(5.0)	15	(5.0)
ウイルス感染	27	(4.3)	17	(5.6)
腹痛	26	(4.2)	13	(4.3)
鼻炎	25	(4.0)	20	(6.6)
下痢	25	(4.0)	15	(5.0)
胃腸炎	24	(3.8)	17	(5.6)
ウイルス性胃腸炎	24	(3.8)	7	(2.3)
発疹	21	(3.4)	13	(4.3)
鼻出血	21	(3.4)	10	(3.3)
耳痛	20	(3.2)	12	(4.0)
節足動物咬傷	20	(3.2)	2	(0.7)
蕁麻疹	19	(3.0)	10	(3.3)
肺炎	17	(2.7)	15	(5.0)
悪心	17	(2.7)	10	(3.3)
靭帯捻挫	12	(1.9)	10	(3.3)
急性副鼻腔炎	12	(1.9)	9	(3.0)
四肢痛	12	(1.9)	9	(3.0)
結膜炎	10	(1.6)	11	(3.6)
扁桃炎	8	(1.3)	14	(4.6)
下気道感染	6	(1.0)	10	(3.3)

Source : 5.3.5.3-2-Table 2.1-1a

オマリズマブでの発現率が高い順に表示

CTD 2.7.4 臨床的安全性

2.1.1.1.3 JAT 集団

SOC 別

比較的よくみられる SOC 別の有害事象（いずれかの投与群で発現率が 3.0%以上）を Table 2-5 に示す。すべての有害事象発現率を Table 11-3 に示す。

投与群別の有害事象の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）と同程度であった。SOC 別では、いずれの群でも「感染症および寄生虫症」（オマリズマブ群 86.0%，プラセボ群 86.0%，以下同順）の発現率が最も高く、次いで「呼吸器，胸郭および縦隔障害」（41.2%，46.0%）及び「胃腸障害」（30.7%，38.0%）の順であった。「眼障害」（8.8%，18.0%）は、プラセボ群に比べて、オマリズマブ群で発現率が低かった。それ以外の事象では、投与群間の発現率に大きな違いはみられなかった。

Table 2-5 SOC 別の有害事象発現率（いずれかの投与群で 3.0%以上）
(JAT 集団, SAF)

SOC	オマリズマブ N = 114 n (%)		プラセボ N = 50 n (%)	
	有害事象合計発現率	106	(93.0)	47
感染症および寄生虫症	98	(86.0)	43	(86.0)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	47	(41.2)	23	(46.0)
胃腸障害	35	(30.7)	19	(38.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	25	(21.9)	13	(26.0)
神経系障害	21	(18.4)	11	(22.0)
皮膚および皮下組織障害	21	(18.4)	10	(20.0)
傷害，中毒および処置合併症	15	(13.2)	9	(18.0)
眼障害	10	(8.8)	9	(18.0)
筋骨格系および結合組織障害	10	(8.8)	6	(12.0)
免疫系障害	8	(7.0)	4	(8.0)
精神障害	6	(5.3)	4	(8.0)
耳および迷路障害	5	(4.4)	2	(4.0)
臨床検査	5	(4.4)	1	(2.0)
腎および尿路障害	4	(3.5)	2	(4.0)
血液およびリンパ系障害	3	(2.6)	2	(4.0)

Source : 5.3.5.3-2-Table 2.1-1j

オマリズマブでの発現率が高い順に表示

PT 別

比較的よくみられる PT 別の有害事象（いずれかの投与群で発現率が 3.0%以上）を Table 2-6 に示す。すべての有害事象発現率を Table 11-3 に示す。

オマリズマブ群で PT 別で最も発現率の高かった有害事象は鼻咽頭炎（オマリズマブ群 34.2%，プラセボ群 36.0%，以下同順）ので、次いで上気道感染（27.2%，38.0%）及び副鼻腔炎（23.7%，

CTD 2.7.4 臨床的安全性

24.0%) の順であった。ほとんどの有害事象の発現率はプラセボ群に比べてオマリズマブ群で同程度あるいは低かった。

**Table 2-6 PT 別の有害事象発現率 (いずれかの投与群で 3.0%以上)
(JAT 集団, SAF)**

PT	オマリズマブ N = 114 n (%)		プラセボ N = 50 n (%)	
	有害事象合計発現率	106	(93.0)	47
鼻咽頭炎	39	(34.2)	18	(36.0)
上気道感染	31	(27.2)	19	(38.0)
副鼻腔炎	27	(23.7)	12	(24.0)
咳嗽	19	(16.7)	10	(20.0)
発熱	19	(16.7)	5	(10.0)
嘔吐	16	(14.0)	7	(14.0)
頭痛	15	(13.2)	8	(16.0)
口腔咽頭痛	14	(12.3)	8	(16.0)
気管支炎	13	(11.4)	6	(12.0)
咽頭炎	12	(10.5)	1	(2.0)
レンサ球菌性咽頭炎	11	(9.6)	4	(8.0)
鼻閉	10	(8.8)	6	(12.0)
鼻漏	10	(8.8)	5	(10.0)
胃腸炎	9	(7.9)	4	(8.0)
ウイルス性胃腸炎	8	(7.0)	2	(4.0)
中耳炎	8	(7.0)	2	(4.0)
鼻炎	7	(6.1)	7	(14.0)
ウイルス性上気道感染	7	(6.1)	7	(14.0)
発疹	7	(6.1)	4	(8.0)
上腹部痛	7	(6.1)	3	(6.0)
ウイルス感染	7	(6.1)	2	(4.0)
下痢	6	(5.3)	4	(8.0)
耳感染	6	(5.3)	4	(8.0)
アレルギー性鼻炎	6	(5.3)	4	(8.0)
急性副鼻腔炎	6	(5.3)	3	(6.0)
腹痛	6	(5.3)	2	(4.0)
インフルエンザ	6	(5.3)	2	(4.0)
蕁麻疹	5	(4.4)	3	(6.0)
鼻出血	5	(4.4)	2	(4.0)
尿路感染	5	(4.4)	0	(0.0)
胃食道逆流性疾患	4	(3.5)	5	(10.0)
悪心	4	(3.5)	2	(4.0)
肺炎	4	(3.5)	2	(4.0)
靭帯捻挫	4	(3.5)	1	(2.0)

CTD 2.7.4 臨床的安全性

PT	オマリズマブ		プラセボ	
	N = 114	n (%)	N = 50	n (%)
アレルギー性結膜炎	3	(2.6)	3	(6.0)
胸痛	3	(2.6)	3	(6.0)
薬物過敏症	3	(2.6)	2	(4.0)
眼部腫脹	2	(1.8)	3	(6.0)
耳痛	2	(1.8)	2	(4.0)
四肢痛	2	(1.8)	2	(4.0)
注意欠陥多動性障害	2	(1.8)	2	(4.0)
気道うっ血	2	(1.8)	2	(4.0)
喘鳴	2	(1.8)	2	(4.0)
そう痒症	2	(1.8)	2	(4.0)
結膜炎	1	(0.9)	3	(6.0)
インフルエンザ様疾患	1	(0.9)	3	(6.0)
疲労	1	(0.9)	2	(4.0)
排尿困難	1	(0.9)	2	(4.0)
リンパ節炎	0	(0.0)	2	(4.0)
便秘	0	(0.0)	2	(4.0)
皮膚真菌感染	0	(0.0)	2	(4.0)
細菌性上気道感染	0	(0.0)	2	(4.0)
節足動物刺傷	0	(0.0)	2	(4.0)
緊張性頭痛	0	(0.0)	2	(4.0)

Source : 5.3.5.3-2-Table 2.1-1j

オマリズマブでの発現率が高い順に表示

2.1.1.2 治験薬との関連を否定できない有害事象（副作用）

2.1.1.2.1 国内小児非対照試験（B1301 試験）

比較的良好にみられる PT 別の副作用（発現率が 3.0%以上）を Table 2-7 に示す。すべての副作用発現率を Table 11-4 に示す。

副作用発現率は 26.3%（10/38）であった。PT 別で最も発現率が高かった副作用は頭痛（10.5%）で、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（それぞれ 5.3%）の順であった。

**Table 2-7 PT 別の副作用発現率（オマリズマブで 3.0%以上）
（B1301 試験, SAF）**

PT	オマリズマブ N = 38 n (%)	
副作用合計発現率	10	(26.3)
頭痛	4	(10.5)
注射部位疼痛	3	(7.9)
注射部位紅斑	2	(5.3)
注射部位腫脹	2	(5.3)
蕁麻疹	2	(5.3)

Source : 5.3.5.2-1-B1301 試験-Table 14.3.1-1.2

発現率が高い順に表示

2.1.1.2.2 AAP 集団

比較的良好にみられる PT 別の副作用（いずれかの投与群で発現率が 1.0%以上）を Table 2-8 に示す。すべての副作用発現率を Table 11-5 に示す。

投与群別の副作用発現率は、オマリズマブ群 6.6%（41 / 624），プラセボ群 5.0%（15 / 302）で、両群で同程度であった。オマリズマブ群で PT 別で最も発現率の高かった副作用は、頭痛（オマリズマブ群 1.3%、プラセボ群 1.7%、以下同順）で、次いで紅斑（1.0%、0.7%）及び蕁麻疹（1.0%、0.3%）であった。

**Table 2-8 PT 別の副作用発現率（いずれかの投与群で 1.0%以上）
（AAP 集団, SAF）**

PT	オマリズマブ N = 624 n (%)		プラセボ N = 302 n (%)	
副作用合計発現率	41	(6.6)	15	(5.0)
頭痛	8	(1.3)	5	(1.7)
紅斑	6	(1.0)	2	(0.7)
蕁麻疹	6	(1.0)	1	(0.3)

Source : 5.3.5.3-2-Table 2.1-12a

オマリズマブでの発現率が高い順に表示

2.1.1.2.3 JAT 集団

比較的良好にみられる PT 別の副作用（いずれかの投与群で発現率が 1.0%以上）を Table 2-9 に示す。すべての副作用発現率を Table 11-6 に示す。

投与群別の副作用発現率は、オマリズマブ群 6.1%（7 / 114），プラセボ群 4.0%（2 / 50）で、両群で同程度であった。オマリズマブ群で PT 別で最も発現率の高かった副作用は、頭痛（オマリズマブ群 2.6%、プラセボ群 2.0%）であった。

Table 2-9 PT 別の副作用発現率（いずれかの投与群で 1%以上）（JAT 集団, SAF）

PT	オマリズマブ N = 114 n (%)		プラセボ N = 50 n (%)	
	副作用合計発現率	7	(6.1)	2
頭痛	3	(2.6)	1	(2.0)
蕁麻疹	0	(0.0)	1	(2.0)

Source : 5.3.5.3-2-Table 2.1-12j

オマリズマブでの発現率が高い順に表示

2.1.1.3 有害事象の重症度**2.1.1.3.1 国内小児非対照試験（B1301 試験）**

すべての有害事象の重症度別発現率を[5.3.5.2-1-B1301 試験-Table 14.3.1-1.3]に示す。発現した有害事象は軽度（10.5%）又は中等度（84.2%）で、高度の有害事象の報告はなかった。

2.1.1.3.2 AAP 集団

重症度別で高度の有害事象発現率（いずれかの投与群で 1.0%以上）をTable 2-10に示す。

有害事象の多くは軽度又は中等度であった。高度の有害事象発現率は、オマリズマブ群 8.7%（54 / 624），プラセボ群 9.3%（28 / 302）で、両群で同程度であった。

PT 別で比較的好くみられた高度の有害事象（いずれかの群で発現率が 1.0%以上）は、頭痛、肺炎、及び副鼻腔炎であった。

Table 2-10 高度の有害事象発現率（いずれかの投与群で 1.0%以上）（AAP 集団, SAF）

PT	重症度	オマリズマブ N = 624 n (%)		プラセボ N = 302 n (%)	
		有害事象合計発現率	軽度	194	(31.1)
	中等度	312	(50.0)	166	(55.0)
	高度	54	(8.7)	28	(9.3)
頭痛	高度	8	(1.3)	1	(0.3)
肺炎	高度	3	(0.5)	4	(1.3)
副鼻腔炎	高度	2	(0.3)	4	(1.3)

Source : 5.3.5.3-2-Table 2.1-13a, Table 2.1-14a

オマリズマブでの発現率が高い順に表示

重症度の評価が判定されなかった有害事象は、高度として集計した

2.1.1.3.3 JAT 集団

重症度別で高度の有害事象発現率をTable 2-11に示す。

有害事象の多くは軽度又は中等度であった。高度の有害事象発現率は、オマリズマブ群 7.9%（9 / 114），プラセボ群 12.0%（6 / 50）で、プラセボ群と比較しオマリズマブ群で低かった。PT

CTD 2.7.4 臨床的安全性

別で2名以上にみられた高度の有害事象は、上腹部痛（オマリズマブ群2名、プラセボ群0名）であった。

Table 2-11 高度の有害事象発現率（JAT 集団， SAF）

PT	重症度	オマリズマブ N = 114 n (%)		プラセボ N = 50 n (%)	
		有害事象合計発現率	軽度	31	(27.2)
	中等度	66	(57.9)	33	(66.0)
	高度	9	(7.9)	6	(12.0)
上腹部痛	高度	2	(1.8)	0	(0.0)
頭痛	高度	1	(0.9)	1	(2.0)
副鼻腔炎	高度	1	(0.9)	1	(2.0)
肋軟骨炎	高度	1	(0.9)	1	(2.0)
鼓膜穿孔	高度	1	(0.9)	0	(0.0)
齲歯	高度	1	(0.9)	0	(0.0)
胃食道逆流性疾患	高度	1	(0.9)	0	(0.0)
虫垂炎	高度	1	(0.9)	0	(0.0)
耳感染	高度	1	(0.9)	0	(0.0)
中耳炎	高度	1	(0.9)	0	(0.0)
RS ウイルス感染	高度	1	(0.9)	0	(0.0)
関節脱臼	高度	1	(0.9)	0	(0.0)
上肢骨折	高度	1	(0.9)	0	(0.0)
筋力低下	高度	1	(0.9)	0	(0.0)
副鼻腔炎に伴う頭痛	高度	1	(0.9)	0	(0.0)
声帯障害	高度	1	(0.9)	0	(0.0)
外耳炎	高度	0	(0.0)	1	(2.0)
肺炎	高度	0	(0.0)	1	(2.0)
妊娠	高度	0	(0.0)	1	(2.0)
アデノイド肥大	高度	0	(0.0)	1	(2.0)
アトピー性皮膚炎	高度	0	(0.0)	1	(2.0)
扁桃肥大	高度	0	(0.0)	1	(2.0)

Source : 5.3.5.3-2-Table 2.1-13j, Table 2.1-14j

オマリズマブでの発現率が高い順に表示

重症度の評価が判定されなかった有害事象は、高度として集計した

2.1.1.4 用量，投与期間，又はその他の因子との関係

「発現時期別の有害事象」は本項に、「投与間隔別の有害事象」は9.1.4 項、「体重あたりの投与量別の有害事象」は9.1.5 項に示す。

CTD 2.7.4 臨床的安全性

2.1.1.4.1 発現時期別の有害事象

国内小児非対照試験（B1301 試験）

PT 別で発現率が 3.0%以上であった有害事象に対し、発現時期別（0 週以上 12 週以下、12 週超）の発現率をTable 2-12及びTable 2-13に示す。発現時期別のすべての有害事象の発現率を Table 11-7 及び Table 11-8 に示す。

発現時期別の有害事象発現例数は、38 名中 12 週以下で 31 名、12 週超で 30 名と、投与期間の延長に伴って有害事象の発現例数が増加することはなかった。また、12 週までには発現せず 12 週以降に 2 名以上発現した有害事象は、口腔咽頭痛（2 名）であった。

Table 2-12 PT 別の発現時期別（0 週以上 12 週以下）の有害事象（オマリズマブで 3.0%以上）（B1301 試験, SAF）

PT	オマリズマブ	
	N = 38 n (%)	
有害事象合計発現率	31	(81.6)
鼻咽頭炎	8	(21.1)
胃腸炎	6	(15.8)
上気道感染	6	(15.8)
喘息	6	(15.8)
頭痛	5	(13.2)
蕁麻疹	4	(10.5)
注射部位疼痛	3	(7.9)
気管支炎	3	(7.9)
挫傷	3	(7.9)
便秘	2	(5.3)
注射部位紅斑	2	(5.3)
注射部位腫脹	2	(5.3)
倦怠感	2	(5.3)
発熱	2	(5.3)
インフルエンザ	2	(5.3)
筋肉痛	2	(5.3)

Source : 5.3.5.2-1-B1301 試験-Table 14.3.1-1.5

発現率が高い順に表示

同一被験者に同一の有害事象が、異なる時期に発現した場合、それぞれの時期にカウントした

**Table 2-13 PT 別の発現時期別（12 週超）の有害事象
（オマリズマブで 3.0%以上）（B1301 試験, SAF）**

PT	オマリズマブ N = 38 n (%)	
	有害事象合計発現率	30
上気道感染	7	(18.4)
腹痛	4	(10.5)
鼻咽頭炎	4	(10.5)
口内炎	3	(7.9)
気管支炎	3	(7.9)
胃腸炎	3	(7.9)
喘息	3	(7.9)
関節痛	2	(5.3)
口腔咽頭痛	2	(5.3)

Source : 5.3.5.2-1-B1301 試験-Table 14.3.1-1.6

発現率が高い順に表示

同一被験者に同一の有害事象が、異なる時期に発現した場合、それぞれの時期にカウントした

AAP 集団

PT 別で、発現率がいずれかの群で 3.0%以上であった有害事象に対し、52 週までの発現時期別の発現率を Table 2-14, Table 2-15, 及び Table 2-16 に示す。52 週までの発現時期別のすべての有害事象の発現率を Table 11-9, Table 11-10, 及び Table 11-11 に、52 週以降の有害事象の発現率を 5.3.5.3-2-Table 2.1-6a に示す。

発現時期別の有害事象の発現率は、投与後 0 週以上 12 週以下でオマリズマブ群 63.5% (396/624), プラセボ群 64.2% (194/302) (以下同順), 12 週超 28 週以下でそれぞれ 71.5% (439/614), 74.7% (219/293), 28 週超 52 週以下でそれぞれ 56.6% (277/489), 66.7% (152/228), 52 週超でそれぞれ 10.6% (31/292), 13.8% (20/145) であり、有害事象の発現率は、いずれの期間でもプラセボ群に比べてオマリズマブ群で同程度あるいは低かった。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 PT 別有害事象は 0 週以上 12 週以下が頭痛（オマリズマブ群 10.9%, プラセボ群 11.6%, 以下同順）, 12 週超 28 週以下が上気道感染（12.9%, 13.3%）, 28 週超 52 週以下が鼻咽頭炎（12.5%, 14.5%）, 52 週超で鼻咽頭炎（1.7%, 4.8%）及び副鼻腔炎（1.7%, 0.7%）であり、発現率はいずれの事象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。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。

**Table 2-14 PT 別の発現時期別（0 週以上 12 週以下）の有害事象
（いずれかの投与群で 3.0%以上）（AAP 集団, SAF）**

PT	オマリズマブ N = 624 n (%)		プラセボ N = 302 n (%)	
	有害事象合計発現率	396	(63.5)	194
頭痛	68	(10.9)	35	(11.6)
鼻咽頭炎	64	(10.3)	21	(7.0)
上気道感染	40	(6.4)	33	(10.9)
発熱	37	(5.9)	10	(3.3)
副鼻腔炎	31	(5.0)	15	(5.0)
咳嗽	28	(4.5)	12	(4.0)
口腔咽頭痛	24	(3.8)	12	(4.0)
嘔吐	21	(3.4)	13	(4.3)
インフルエンザ	19	(3.0)	14	(4.6)
ウイルス性上気道感染	18	(2.9)	10	(3.3)
鼻炎	12	(1.9)	10	(3.3)
気管支炎	10	(1.6)	11	(3.6)

Source : 5.3.5.3-2-Table 2.1-3a

オマリズマブ群での発現率が高い順に表示

同一被験者に同一の有害事象が、異なる時期に発現した場合、それぞれの時期にカウントした

**Table 2-15 PT 別の発現時期別（12 週超 28 週以下）の有害事象
（いずれかの投与群で 3.0%以上）（AAP 集団, SAF）**

PT	オマリズマブ N = 614 n (%)		プラセボ N = 293 n (%)	
	有害事象合計発現率	439	(71.5)	219
上気道感染	79	(12.9)	39	(13.3)
頭痛	77	(12.5)	31	(10.6)
鼻咽頭炎	70	(11.4)	34	(11.6)
副鼻腔炎	49	(8.0)	25	(8.5)
発熱	45	(7.3)	19	(6.5)
咳嗽	42	(6.8)	23	(7.8)
インフルエンザ	34	(5.5)	15	(5.1)
口腔咽頭痛	29	(4.7)	18	(6.1)
アレルギー性鼻炎	26	(4.2)	10	(3.4)
嘔吐	22	(3.6)	10	(3.4)
気管支炎	22	(3.6)	6	(2.0)
上腹部痛	21	(3.4)	9	(3.1)
咽頭炎	21	(3.4)	7	(2.4)
ウイルス性上気道感染	18	(2.9)	22	(7.5)
中耳炎	17	(2.8)	9	(3.1)
レンサ球菌性咽頭炎	16	(2.6)	9	(3.1)
扁桃炎	4	(0.7)	9	(3.1)

Source : 5.3.5.3-2-Table 2.1-4a

オマリズマブ群での発現率が高い順に表示

同一被験者に同一の有害事象が、異なる時期に発現した場合、それぞれの時期にカウントした

**Table 2-16 PT 別の発現時期別（28 週超 52 週以下）の有害事象
（いずれかの投与群で 3.0%以上）（AAP 集団, SAF）**

PT	オマリズマブ N = 489 n (%)		プラセボ N = 228 n (%)	
	有害事象合計発現率	277	(56.6)	152
鼻咽頭炎	61	(12.5)	33	(14.5)
上気道感染	36	(7.4)	19	(8.3)
副鼻腔炎	30	(6.1)	28	(12.3)
頭痛	28	(5.7)	19	(8.3)
インフルエンザ	27	(5.5)	15	(6.6)
発熱	25	(5.1)	11	(4.8)
咳嗽	16	(3.3)	12	(5.3)
気管支炎	12	(2.5)	15	(6.6)
ウイルス性上気道感染	12	(2.5)	9	(3.9)
咽頭炎	11	(2.2)	11	(4.8)
アレルギー性鼻炎	11	(2.2)	7	(3.1)
嘔吐	9	(1.8)	13	(5.7)
下痢	9	(1.8)	8	(3.5)
鼻炎	8	(1.6)	11	(4.8)
肺炎	5	(1.0)	7	(3.1)
結膜炎	3	(0.6)	8	(3.5)
扁桃炎	2	(0.4)	7	(3.1)

Source : 5.3.5.3-2-Table 2.1-5a

オマリズマブ群での発現率が高い順に表示

同一被験者に同一の有害事象が、異なる時期に発現した場合、それぞれの時期にカウントした

JAT 集団

発現時期別の有害事象の発現率は、投与後 0 週以上 12 週以下でオマリズマブ群 71.1% (81 / 114) , プラセボ群 70.0% (35 / 50) (以下同順) , 12 週超 28 週以下でそれぞれ 73.2% (82 / 112) , 78.7% (37 / 47 名) , 28 週超 52 週以下でそれぞれ 78.6% (81 / 103) , 82.6% (38 / 46) , 52 週超でそれぞれ 11.3% (8 / 71) , 24.1% (7 / 29) であり、有害事象の発現率は、いずれの期間でも両群で同程度であった。SOC 別で最も発現率が高かった有害事象はいずれの期間でも両群とも「感染症および寄生虫症」であった。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、節足動物刺傷 [12 週超 28 週以下オマリズマブ群 0% (0 / 112) , 4.3% (2 / 47) , 以下同順] , アレルギー性結膜炎 [28 週超 52 週以下それぞれ 1.9% (2 / 103) , 4.3% (2 / 46)] , 緊張性頭痛 [28 週超 52 週以下それぞれ 0% (0 / 103) , 4.3% (2 / 46)] , 及びいびき [52 週超それぞれ 0% (0 / 71) , 3.4% (1 / 29)] であり、これらの有害事象の発現率は、プラセボ群に比べてオマリズマブ群で低かった (5.3.5.3-2-Table 2.1-3j, 5.3.5.3-2-Table 2.1-4j, 5.3.5.3-2-Table 2.1-5j, 5.3.5.3-2-Table 2.1-6j) 。

2.1.2 死亡

小児患者を対象患者を含む国内外のすべての臨床試験で、死亡はみられなかった。

2.1.3 その他の重篤な有害事象

2.1.3.1 国内小児非対照試験 (B1301 試験)

重篤な有害事象の一覧表をTable 2-17に示す。

治験薬投与期に重篤な有害事象は 38 名中 6 名 (15.8%) に認められ、その内訳は喘息 5 名 (13.2%)、蕁麻疹 1 名 (2.6%) であった。このうち治験薬との関連が否定されなかった重篤な有害事象は、喘息及び蕁麻疹 (各 1 名) であった。治験薬との関連が否定されなかった喘息及び蕁麻疹に関して詳細を以下に示す。なお、いずれの事象も入院加療により消失した。

- 「喘息」 (被験者番号: JPN/0010/00003, ■歳, 日本人, ■性, オマリズマブ: 375 mg/回・2 週間隔)

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。C 反応性蛋白 (c-reactive protein, 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、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アラニンアミノトランスフェラーゼ (alanine aminotransferase, 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, 日本人, ■性, オマリズマブ: 225 mg/回・4 週間隔)

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つた。

CTD 2.7.4 臨床的安全性

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。

追跡調査期に重篤な有害事象が 38 名中 8 名に認められ、その内訳は喘息 7 名、弯足 1 名であった。いずれの事象も治験薬との関連が否定された。また、いずれの事象も入院加療により消失した。

Table 2-17 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	中等度	Not susp	3,5
JPN/0001/00010	■/■/As	300 mg / 4wks	喘息	94	101	8	中等度	Not susp	3,5
JPN/0002/00008	■/■/As	225 mg / 4wks	喘息	40	49	10	中等度	Not susp	3,5
JPN/0003/00001	■/■/As	75 mg / 4wks	喘息	53	58	6	中等度	Not susp	3,4,5
JPN/0010/00003	■/■/As	375 mg / 2wks	喘息	51	64	14	中等度	Susp	3,5
JPN/0011/00001	■/■/As	225 mg / 4wks	蕁麻疹	6	8	3	中等度	Susp	3,5
追跡調査期									
JPN/0001/00004	■/■/As	150 mg / 4wks	喘息	194	198	5	中等度	Not susp	3,5
JPN/0001/00006	■/■/As	300 mg / 4wks	弯足	173	288	116	中等度	Not susp	3,4,5
JPN/0001/00007	■/■/As	225 mg / 2wks	喘息	237	242	6	中等度	Not susp	3,5
JPN/0001/00008	■/■/As	300 mg / 2wks	喘息	274	278	5	中等度	Not susp	3,5
JPN/0002/00008	■/■/As	225 mg / 4wks	喘息	202	207	6	中等度	Not susp	3,5
JPN/0004/00004	■/■/As	75 mg / 4wks	喘息	180	204	25	中等度	Not susp	3,4,5
JPN/0012/00001	■/■/As	225 mg / 2wks	喘息	217	222	6	中等度	Not susp	3,5
JPN/0014/00001	■/■/As	150 mg / 4wks	喘息	201	210	10	中等度	Not susp	3,4,5

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

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業, 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

2.1.3.2 AAP 集団

重篤な有害事象の発現率を Table 2-18 に、重篤な有害事象の一覧表を Table 11-12 に示す。

重篤な有害事象の発現率はオマリズマブ群が 3.4% (21 / 624) , プラセボ群が 6.6% (20 / 302) であり、プラセボ群に比べてオマリズマブ群で低かった。いずれかの群で 3 名以上に発現した事象は、虫垂炎 (オマリズマブ群 4 名, プラセボ群 1 名, 以下同順) 及び肺炎 (3 名, 7 名) で、ほとんどの事象は 2 名以下の発現であった。また、オマリズマブ群で発現したチック (被験者番号 : IA05 試験-POL/00053/00002) を除き、いずれも治験薬との関連は否定された。治験薬との関連が否定されなかったチックに関して詳細を以下に示す。なお、チック以外にオマリズマブ群でデータベース固定時に継続中であった事象はなかった。オマリズマブ群でチック以外の事象は、いずれも処置なし、治験薬の減量又は休薬、治験薬の投与中止、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。

- 「チック」 (被験者番号 : IA05 試験-POL/00053/00002, 11 歳, 白人, 男性, オマリズマブ : 300 mg/回・4 週間隔)

本被験者は、季節性アレルギーを合併していた。2004 年 8 月 17 日 (Day 1) に治験薬の投与を開始した。

本被験者は、Day 253 に予定通り 10 回目の治験薬が投与された。Day 258 より周期的に頭部の振戦が認められた。Day 337 に治験薬を最終投与し、治験薬投与期を完了した。Day 373 に診断的評価のため入院した。Day 374 に神経学的検査によりチックあるいは精神病の疑いが示唆された。脳波は正常で、血糖や電解質の検査値も正常範囲内であった。Day 375 にチックの可能性が示唆され、治療はなく退院した。本事象は、データベース固定時までには回復しなかった。本事象は、治験薬との関連は否定されなかった。

Table 2-18 重篤な有害事象（AAP 集団, SAF）

PT	オマリズマブ N = 624 n (%)		プラセボ N = 302 n (%)	
	重篤な有害事象合計発現率	21	(3.4)	20
虫垂炎	4	(0.6)	1	(0.3)
肺炎	3	(0.5)	7	(2.3)
気管支炎	2	(0.3)	1	(0.3)
赤痢菌性胃腸炎	2	(0.3)	0	(0.0)
痙攣	1	(0.2)	1	(0.3)
胃炎	1	(0.2)	0	(0.0)
薬物過敏症	1	(0.2)	0	(0.0)
急性副鼻腔炎	1	(0.2)	0	(0.0)
細菌性気管支炎	1	(0.2)	0	(0.0)
感染性クループ	1	(0.2)	0	(0.0)
耳感染	1	(0.2)	0	(0.0)
中耳炎	1	(0.2)	0	(0.0)
RS ウイルス感染	1	(0.2)	0	(0.0)
上気道感染	1	(0.2)	0	(0.0)
頭部損傷	1	(0.2)	0	(0.0)
損傷	1	(0.2)	0	(0.0)
関節脱臼	1	(0.2)	0	(0.0)
上肢骨折	1	(0.2)	0	(0.0)
脱水	1	(0.2)	0	(0.0)
失神	1	(0.2)	0	(0.0)
双極性障害	1	(0.2)	0	(0.0)
自殺企図	1	(0.2)	0	(0.0)
チック	1	(0.2)	0	(0.0)
肺臓炎	1	(0.2)	0	(0.0)
細菌性上気道感染	0	(0.0)	2	(0.7)
下痢	0	(0.0)	1	(0.3)
十二指腸潰瘍	0	(0.0)	1	(0.3)
下気道感染	0	(0.0)	1	(0.3)
髄膜炎	0	(0.0)	1	(0.3)
副鼻腔炎	0	(0.0)	1	(0.3)
ウイルス性上気道感染	0	(0.0)	1	(0.3)
足関節部骨折	0	(0.0)	1	(0.3)
下肢骨折	0	(0.0)	1	(0.3)
髄芽腫	0	(0.0)	1	(0.3)
妊娠	0	(0.0)	1	(0.3)

Source : 5.3.5.3-2-Table 2.1-15a

オマリズマブでの発現率が高い順に表示

2.1.3.3 JAT 集団

重篤な有害事象の一覧表を [Table 11-13](#) に示す。

重篤な有害事象は、オマリズマブ群では 114 名中 3 名（チック，RS ウイルス感染が各 1 名，虫垂炎，関節脱臼，上肢骨折が同一被験者 1 名），プラセボ群では 50 名中 3 名（肺炎，妊娠，十二指腸潰瘍が各 1 名）認められた。オマリズマブ群で発現したチック（被験者番号：IA05 試験-POL/00053/00002）のみ，治験薬との関連は否定されなかった。チックを発現した被験者は 2.1.3.2 項で示した被験者と同一であり，その詳細は [2.1.3.2 項](#) に示す。なお，チック以外にオマリズマブ群でデータベース固定時に継続中であった事象はなかった。

2.1.3.4 AAO 集団

重篤な有害事象の発現率を [Table 2-19](#) に，重篤な有害事象の一覧表を [Table 11-14](#) に示す。

オマリズマブ群全体で，重篤な有害事象の発現率は 3.4%（13/386）であった。最も発現率の高かった重篤な有害事象は喘息 3 名（0.8%，3/386）であり，喘息以外の重篤な有害事象はいずれも 1 名の発現であった。治験薬との関連が否定されなかった重篤な有害事象は呼吸窮迫（被験者番号：010E1 試験-USA/01824/04488）のみで，詳細を以下に示す。

- 「呼吸窮迫」（被験者番号：010E1 試験-USA/01824/04488，7 歳，黒人，男性，オマリズマブ：150 mg/回・4 週間隔）

本被験者は，アレルギー性鼻炎，肥満，及び貧血の既往歴があった。1999 年 8 月 13 日に 010E1 試験に登録され，1999 年 8 月 31 日（Day 1）に治験薬投与を開始した。

本被験者はオマリズマブ及びレスキュー薬（albuterol）で喘息症状がコントロールされていた。Day 907 に軽度の喘息症状がありレスキュー薬（albuterol）を使用した。Day 909 に軽度の咽喉痛が認められたものの，Day 912 に予定通り治験薬は投与された。肺機能検査値は努力性肺活量（forced vital capacity, FVC）：3.28 L（予測値に対する割合 131%），FEV₁：2.30 L（予測値に対する割合 101%），1 秒率（FEV₁/FVC）：74%，最大呼気中間流量（forced expiratory volume during the middle half of the FVC, FEF_{25-75%}）：1.58 L/sec（予測値に対する割合 58%）であった。Day 913 に被験者の母親より，被験者は咽喉痛が悪化し，頭痛も発症したと報告があった。Day 914 に胸部絞扼感により薬物治療（albuterol）を行った。Day 915 に喘息増悪のため救急外来を受診し，薬物治療（albuterol, Solu-medrol, prednisone）を行った。Day 916 に薬物治療（prednisone, albuterol）を行った。Day 917 に重度の呼吸窮迫，喘鳴，及び咳嗽を発現し，呼吸数 26 回/分，血圧 126/86 mmHg，体温 97.6°F であった。肺機能検査値は FVC：1.41 L（予測値に対する割合 47%），FEV₁：0.93 L（予測値に対する割合 34%），1 秒率（FEV₁/FVC）：66%，FEF_{25-75%}：21% であった。薬物治療（Xopenex）を行ったが，喘鳴は消失せず，動作時には咳嗽及び呼吸困難がみられた。さらに，薬物治療（Foradil, Pulmicort respule, Accolate, prednisone）を行い，パルス酸素濃度は 93%，FEV₁ は 43 パーセントイルとなる 26% の上昇が認められた。FEF_{25-75%} に変化はなかった。被験者は横になると休むことができたが，6 メートル程歩くと咳嗽及び喘鳴を発現した。さらに薬物治療（Biaxin, Pulmicort respule, Xopenex, Foradil, Accolate, prednisone）を

CTD 2.7.4 臨床的安全性

行った。本事象の発現（Day 917）により治験薬の投与を中止した。Day 941に呼吸窮迫は消失した。本事象は、治験薬との関連は否定されなかった。また、治験担当医師は、原疾患の治療効果不十分であることが原因で本事象が発現した可能性もあると考えた。

Table 2-19 重篤な有害事象（AAO 集団， SAF）

PT	比較対照試験		非対照試験		Total N = 386 n (%)
	オマリズマブ N = 85 n (%)	Control N = 43 n (%)	オマリズマブ 継続投与 N = 240 n (%)	オマリズマブ 新規投与 N = 110 n (%)	
	重篤な有害事象合計発現率	6 (7.1)	2 (4.7)	8 (3.3)	
喘息	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.3)	0 (0.0)	3 (0.8)
肺炎	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
回転性めまい	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
扁桃炎	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
頭蓋骨骨折	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
心雑音	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
血小板数減少	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
喘息発作重積	0 (0.0)	2 (4.7)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
虫垂炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
蜂巣炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
うつ病	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
精神病性障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
呼吸窮迫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
1型糖尿病	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.3)

Source : 5.3.5.3-2-Table 2.1-15c

Totalでの発現率が高い順に表示

データベース固定時に継続中であった重篤な有害事象は 1 名（1 型糖尿病）であり、3 名（喘息が 2 名、肺炎、喘息発作重積が同一被験者 1 名）の事象の転帰は不明であった。

2.1.3.5 APC 集団

重篤な有害事象の発現率はオマリズマブ群が 3.1% (21 / 672) ， プラセボ群が 6.5% (23 / 354) であり、プラセボ群に比べてオマリズマブ群で低かった。いずれかの群で 3 名以上に発現した事象は、虫垂炎（オマリズマブ群 4 名、プラセボ群 1 名、以下同順）及び肺炎（3 名、7 名）で、ほとんどの事象は 2 名以下の発現であった。また、オマリズマブ群で発現したチック（2.1.3.2 項）の 1 名を除き、いずれも治験薬との関連は否定された。なお、チック以外にオマリズマブ群でデータベース固定時に継続中であった事象はなかった（5.3.5.3-4-Table 2.1-7b, 5.3.5.3-4-Listing 2.1-5a）。

2.1.4 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。

2.1.4.1 投与中止に至った有害事象

2.1.4.1.1 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。

2.1.4.1.2 AAP 集団

投与中止に至った有害事象の一覧表を [Table 11-15](#) に示す。

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) で、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に継続中であったが、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ほか、薬物治療、薬物以外の治療、又は入院のいずれかにより消失した。気管支炎及び髄芽腫は、入院により重篤な有害事象と判断された。治験薬との関連が否定されず投与中止に至った有害事象は、オマリズマブ群 2 名に発現した頭痛及び蕁麻疹（各 1 名）であった (5.3.5.3-2-Listing 2.1-3a) 。

2.1.4.1.3 JAT 集団

投与中止に至った有害事象の一覧表を [Table 11-16](#) に示す。

投与中止に至った有害事象はオマリズマブ群で 0.9% (1 / 114) (頭痛) であった。本事象は、治験薬の投与中止及び薬物治療により消失した。治験薬との関連は否定されなかった。

2.1.4.1.4 AAO 集団

投与中止に至った有害事象の一覧表を [Table 11-17](#) に示す。

オマリズマブ群全体で投与中止に至った有害事象は 0.8% (3 / 386) (メニエール病、関節痛が各 1 名、浮動性めまい、呼吸窮迫が同一被験者 1 名) に発現した。メニエール病、浮動性めまい、呼吸窮迫は治験薬の投与中止、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、いずれの事象も消失した。呼吸窮迫は重篤な有害事象と判断された ([2.1.3.4 項](#))。いずれの事象も治験薬との関連は否定されなかった。

2.1.4.1.5 APC 集団

投与中止に至った有害事象の発現率を [5.3.5.3-4-Table 2.1-6b](#) に示す。

投与中止に至った有害事象を発現した被験者は、オマリズマブ群で 0.4% (3 / 672) (気管支炎、頭痛、蕁麻疹、各 1 名) , プラセボ群で 0.3% (1 / 354) (髄芽腫) であり、いずれも AAP 集団で示した事象と同一であった ([2.1.4.1.2 項](#)) 。

2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

本項では、RMP (version 8.0) に規定された重要な特定されたリスクである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、チャグ・ストラウス症候群、並びに血小板減少症、重要な潜在的リスクである動

CTD 2.7.4 臨床的安全性

脈血栓塞栓イベントを評価した。なお、器官別又は症候群別有害事象の評価には含めなかった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3.4項に示す。

2.1.5.1 Important identified risk (重要な特定されたリスク)

2.1.5.1.1 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るため、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が生じる可能性がある。そこで、アナフィラキシー及びアナフィラキシー様反応の発生頻度について、PTが「アナフィラキシー反応」、「アナフィラキシー様反応」の有害事象を集計し、またアナフィラキシーに対する Sampson の定義 (Sampson et al. 2005) (Table 2-20) を用いて集計した。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事象を広範囲に検索し評価するため、MedDRA 標準検索式 (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。

Table 2-20 アナフィラキシーに対する Sampson の定義

アナフィラキシーに対する Sampson の定義：		
グループ I 又はグループ II に該当する有害事象を発現した被験者を「アナフィラキシーを発現した」と定義する。なお、各有害事象の時間的關係は考慮しない。		
グループ I： カテゴリー C と カテゴリー D に含まれる有害事象をそれぞれ 1 つ以上発現した被験者		
グループ II： カテゴリー C と カテゴリー E に含まれる有害事象をそれぞれ 1 つ以上発現した被験者		
カテゴリー C	カテゴリー D	カテゴリー E
皮膚系 (PT)	呼吸器系 (PT)	心血管系 (PT)
アレルギー性浮腫	気管支痙攣	血圧低下
血管浮腫	呼吸困難	拡張期血圧低下
紅斑	喉頭痙攣	収縮期血圧低下
眼球浮腫	呼吸窮迫	低血圧
眼瞼浮腫	舌腫脹	失神
眼部腫脹	喘鳴	胸部不快感
眼窩周囲浮腫		
そう痒症		
全身性そう痒症		
皮膚腫脹		
顔面腫脹		
腫脹		
「発疹」を含む PT		
「蕁麻疹」を含む PT		

国内小児非対照試験 (B1301 試験)

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 Table 2-21 に示す。

PT 別によるアナフィラキシー及びアナフィラキシー様反応関連有害事象はなかった。

Sampson のアナフィラキシー定義によるアナフィラキシーもなかった。

アナフィラキシー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た結果、38 名中 2 名 (喘息、眼充血、蕁麻疹が 1 名、蕁麻疹、注射部位蕁麻疹、喘息が 1 名) に発現した。このうち

CTD 2.7.4 臨床的安全性

1名（被験者番号：JPN/0011/00001）は Day 1 に喘息，眼充血，及び蕁麻疹，Day 6 に蕁麻疹，Day 137 に眼充血が発現した。Day 1 の同時帯に喘息及び蕁麻疹が発現したが，血圧低下は認められず，治験担当医師はアナフィラキシー反応の可能性を否定した。他の 1 名（被験者番号：JPN/0011/00002）は Day 1 に蕁麻疹及び注射部位蕁麻疹，Day 5 に蕁麻疹，Day 16 に喘息を発現した。蕁麻疹及び注射部位蕁麻疹が発現した Day 1 に喘息が発現していないことから，これらはアナフィラキシー反応を示唆する事象ではないと考えられた。

Table 2-21 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 (B1301 試験, SAF)

	オマリズマブ N = 38 n (%)
PT	0
アナフィラキシー反応	0
アナフィラキシー様反応	0
Sampson の定義 (グループ I 又はグループ II)	0
SMQ : アナフィラキシー反応 (狭域及びアルゴリズム)	2 (5.3)
喘息	2 (5.3)
注射部位蕁麻疹	1 (2.6)
眼充血	1 (2.6)
蕁麻疹	2 (5.3)

Source : 5.3.5.2-1-B1301 試験-Table 14.3.1-4.1

AAP 集団

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 Table 2-22 に示す。

PT 別によるアナフィラキシー反応がオマリズマブ群に 624 名中 1 名，プラセボ群に 302 名中 1 名報告された。アナフィラキシー反応の要因は，オマリズマブ群の 1 名（被験者番号：IA05 試験-USA/0504/00009）が併用薬である Demerol，プラセボ群の 1 名（被験者番号：IA05 試験-USA/0504/00004）がナッツであり，いずれの被験者も治験薬との関連は否定された（5.3.5.1-1-IA05 試験-12.3.3 項，5.3.5.3-2-Listing 2.1-4a）。また，いずれの事象も中等度で，薬物治療により消失した。

Sampson のアナフィラキシー定義によるアナフィラキシーは，オマリズマブ群に 624 名中 1 名（グループ I：発疹及び呼吸困難，グループ II：発疹及び胸部不快感）報告された。本被験者（被験者番号：IA05 試験-USA/00517/00001）は，Day 76 に発疹，Day 135 に呼吸困難，Day 186 及び Day 308 に胸部不快感が発現した（5.3.5.3-2-Listing 2.1-4a）。いずれの事象も治験薬との関連は否定された。また，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。

アナフィラキシー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た結果，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，投与群間で同程度の発

CTD 2.7.4 臨床的安全性

現率であった。SMQ による特定の PT 別において、有害事象の内容及び発現率に投与群間で違いはなかった。

Table 2-22 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 (AAP 集団, SAF)

	オマリズマブ N = 624 n (%)	プラセボ N = 302 n (%)
PT	1 (0.2)	1 (0.3)
アナフィラキシー反応	1 (0.2)	1 (0.3)
アナフィラキシー様反応	0	0
Sampson の定義 (グループ I 又はグループ II)	1 (0.2)	0
グループ I	1 (0.2)	0
呼吸困難	1 (0.2)	0
発疹	1 (0.2)	0
グループ II	1 (0.2)	0
胸部不快感	1 (0.2)	0
発疹	1 (0.2)	0
SMQ : アナフィラキシー反応 (狭域及びアルゴリズム)	18 (2.9)	9 (3.0)
アナフィラキシー反応	1 (0.2)	1 (0.3)
胸部不快感	1 (0.2)	0
咳嗽	17 (2.7)	8 (2.6)
呼吸困難	1 (0.2)	0
紅斑	0	2 (0.7)
眼そう痒症	4 (0.6)	2 (0.7)
眼部腫脹	0	1 (0.3)
潮紅	1 (0.2)	0
眼充血	1 (0.2)	0
そう痒症	2 (0.3)	1 (0.3)
発疹	8 (1.3)	3 (1.0)
くしゃみ	2 (0.3)	0
蕁麻疹	7 (1.1)	3 (1.0)

Source : 5.3.5.3-2-Table 2.1-16a

JAT 集団

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 [Table 2-23](#) に示す。

PT 別によるアナフィラキシー反応がオマリズマブ群に 114 名中 1 名 (被験者番号 : IA05 試験-USA/0504/00009) 報告され、アナフィラキシー反応の要因は併用薬である Demerol によるものであり、本事象は治験薬との関連は否定された (AAP 集団の項参照)。

Sampson の定義によるアナフィラキシーはなかった。

アナフィラキシー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た結果、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、投与群間で同程度の発現

CTD 2.7.4 臨床的安全性

率であった。SMQ による特定の PT 別において、有害事象の内容及び発現率に投与群間で違いはなかった。

Table 2-23 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 (JAT 集団, SAF)

	オマリズマブ N = 114 n (%)	プラセボ N = 50 n (%)
PT	1 (0.9)	0
アナフィラキシー反応	1 (0.9)	0
アナフィラキシー様反応	0	0
Sampson の定義 (グループ I 又はグループ II)	0	0
SMQ : アナフィラキシー反応 (狭域及びアルゴリズム)	8 (7.0)	3 (6.0)
アナフィラキシー反応	1 (0.9)	0
咳嗽	7 (6.1)	3 (6.0)
紅斑	0	1 (2.0)
眼そう痒症	3 (2.6)	1 (2.0)
眼部腫脹	0	1 (2.0)
眼充血	1 (0.9)	0
そう痒症	1 (0.9)	1 (2.0)
発疹	3 (2.6)	2 (4.0)
くしゃみ	1 (0.9)	0
蕁麻疹	2 (1.8)	1 (2.0)

Source : 5.3.5.3-2-Table 2.1-16j

AAO 集団

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 Table 2-24 に示す。

オマリズマブ群全体で PT 別によるアナフィラキシー及びアナフィラキシー様反応関連有害事象はなかった。

Sampson の定義によるアナフィラキシーは、オマリズマブ群全体で 386 名中 2 名 (1 名はグループ I : 呼吸困難, 顔面腫脹, 及び喘鳴, 並びにグループ II : 胸部不快感及び顔面腫脹, 1 名はグループ I : 発疹及び喘鳴) に報告された。このうち 1 名 (被験者番号 : Q2143g 試験-USA/00731/11490) は, Day 27 に顔面浮腫, Day 139 に胸部不快感及び喘鳴, Day 140 に呼吸困難が発現した (5.3.5.3-2-Listing 2.1-4c)。他の 1 名 (被験者番号 : Q2143g 試験-USA/10689/10594) は, Day 73 に発疹及び喘鳴が発現した (5.3.5.3-2-Listing 2.1-4c)。いずれの有害事象も治験薬との関連は否定された。また, いずれの事象も軽度又は中等度で, 薬物治療により消失した。

アナフィラキシー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た結果, オマリズマブ群全体で発現率は 3.9% (15 / 386) であった。このうち, 治験薬との関連が否定されなかった有害事象は注射部位蕁麻疹であった。本事象の重症度は中等度で, 無処置で回復した。

CTD 2.7.4 臨床的安全性

Table 2-24 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 (AAO 集団, SAF)

	比較対照試験		非対照試験		Total オマリズマブ N = 386 n (%)
	オマリズマブ	Control	オマリズマブ	オマリズマブ	
	N = 85 n (%)	N = 43 n (%)	継続投与 N = 240 n (%)	新規投与 N = 110 n (%)	
PT	0	0	0	0	0
アナフィラキシー反応	0	0	0	0	0
アナフィラキシー様反応	0	0	0	0	0
Sampson の定義 (グループ I 又はグループ II)	2 (2.4)	0	0	0	2 (0.5)
グループ I	2 (2.4)	0	0	0	2 (0.5)
呼吸困難	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.3)
発疹	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.3)
顔面腫脹	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.3)
喘鳴	2 (2.4)	0	0	0	2 (0.5)
グループ II	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.3)
胸部不快感	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.3)
顔面腫脹	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.3)
SMQ : アナフィラキシー反応 (狭域及びアルゴリズム)	3 (3.5)	0	9 (3.8)	3 (2.7)	15 (3.9)
喘息	0	0	4 (1.7)	3 (2.7)	8 (2.1)
胸部不快感	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.3)
咳嗽	1 (1.2)	0	6 (2.5)	1 (0.9)	8 (2.1)
呼吸困難	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.3)
眼そう痒症	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)
眼部腫脹	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)
注射部位蕁麻疹	0	0	0	1 (0.9)	1 (0.3)
口唇腫脹	0	0	0	1 (0.9)	1 (0.3)
そう痒症	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)
発疹	1 (1.2)	0	5 (2.1)	0	6 (1.6)
くしゃみ	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)
顔面腫脹	1 (1.2)	0	0	1 (0.9)	2 (0.5)
蕁麻疹	1 (1.2)	0	5 (2.1)	2 (1.8)	8 (2.1)
喘鳴	2 (2.4)	0	0	0	2 (0.5)

Source : 5.3.5.3-2-Table 2.1-16c

2.1.5.1.2 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) に、悪性新生物がオマリズマブ群 0.50% (26 / 5234) , 対照群 0.23% (7 / 3087) であり、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に高い傾向が認められた (1.13-1-CTD 2.7.4) 。そこで、悪性新生物の発生頻度について、SMQ の「悪性疾患 (広域) 」を集計した。

CTD 2.7.4 臨床的安全性

B1301 試験 (5.3.5.2-1), TOT 集団 (5.3.5.3-4), Q2736g 試験 (5.3.5.2-4), Q2788g 試験 (5.3.5.4-1), 及び Q3623g 試験 (5.3.5.4-2) において, オマリズマブ群で悪性新生物は認められなかった。

なお, 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: 20██年██月██日~20██年██月██日) では, オマリズマブ群における悪性新生物の発現リスクの増加は認められなかった。(10.2.3.1項)。

2.1.5.1.3 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り, オマリズマブなどのヒト化モノクローナル抗体を投与した患者にまれに認められている [RMP (version 8.0)]。そこで, 血清病及び血清病様反応の発生頻度について, PT が「血清病」, 「血清病様反応」の有害事象を集計した。また, 血清病及び血清病様反応に関連する可能性のある事象を広範囲に検索し評価するため, 以下のクラスター分類 (Table 2-25) を用いて集計した。

Table 2-25 血清病及び血清病様反応に関するクラスター分類

血清病及び血清病様反応に関するクラスター分類:	
カテゴリーA 及び カテゴリーB に含まれる有害事象をそれぞれ 1 つ以上発現した被験者 なお, 各有害事象の時間的關係は考慮しない。	
カテゴリーA (PT)	カテゴリーB (PT)
血管浮腫	発熱
接触性皮膚炎	関節痛
アレルギー性皮膚炎	インフルエンザ様疾患
そう痒症	インフルエンザ
全身性そう痒症	倦怠感
中毒性皮疹	リンパ節症
「発疹」を含む PT	リンパ節炎
「蕁麻疹」を含む PT	リンパ節痛
	筋肉痛

国内小児非対照試験 (B1301 試験)

血清病及び血清病様反応に関連する有害事象を Table 2-26 に示す。

PT 別による血清病及び血清病様反応関連有害事象はなかった。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検索した結果, 38 名中 2 名 (1 名は蕁麻疹及び倦怠感, 1 名は注射部位蕁麻疹, 倦怠感, 及び蕁麻疹) に発現した (5.3.5.2-1-B1301 試験-Listing 14.3.2-1.5)。このうち, カテゴリーA で治験薬との関連が否定されなかった有害事象及びカテゴリーB 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。

Table 2-26 血清病及び血清病様反応に関連する有害事象 (B1301 試験, SAF)

	オマリズマブ N = 38 n (%)
PT	0
血清病	0
血清病様反応	0
カテゴリーA 及びカテゴリーB に含まれる有害事象を それぞれ 1 つ以上発現した被験者	2 (5.3)
注射部位蕁麻疹	1 (2.6)
倦怠感	2 (5.3)
蕁麻疹	2 (5.3)

Source : 5.3.5.2-1-B1301 試験-Table 14.3.1-4.1

AAP 集団

血清病及び血清病様反応に関連する有害事象を [Table 2-27](#) に示す。

PT 別による血清病及び血清病様反応関連有害事象は報告されなかった。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検索した結果、発現率はオマリズマブ群が 4.2% (26 / 624) , プラセボ群が 3.0% (9 / 302) であり、両群で同程度であった。このうち、カテゴリーA で治験薬との関連が否定されなかった有害事象及びカテゴリーB 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 (5.3.5.3-2-Listing 2.1-4a) 。

Table 2-27 血清病及び血清病様反応に関連する有害事象（AAP 集団， SAF）

	オマリズマブ N = 624 n (%)	プラセボ N = 302 n (%)
PT	0	0
血清病	0	0
血清病様反応	0	0
カテゴリーA及びカテゴリーBに含まれる有害事象をそれぞれ 1つ以上発現した被験者	26 (4.2)	9 (3.0)
血管浮腫	1 (0.2)	0
関節痛	3 (0.5)	1 (0.3)
アレルギー性皮膚炎	2 (0.3)	1 (0.3)
接触性皮膚炎	1 (0.2)	1 (0.3)
インフルエンザ	12 (1.9)	3 (1.0)
インフルエンザ様疾患	0	2 (0.7)
リンパ節炎	0	1 (0.3)
リンパ節症	1 (0.2)	0
筋肉痛	1 (0.2)	0
そう痒症	3 (0.5)	2 (0.7)
発熱	14 (2.2)	3 (1.0)
発疹	10 (1.6)	5 (1.7)
丘疹性皮膚疹	1 (0.2)	0
蕁麻疹	9 (1.4)	4 (1.3)
丘疹状蕁麻疹	2 (0.3)	0
ウイルス性発疹	1 (0.2)	0

Source : 5.3.5.3-2-Table 2.1-16a

JAT 集団

血清病及び血清病様反応に関連する有害事象をTable 2-28に示す。

PT 別による血清病及び血清病様反応関連有害事象はなかった。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検索した結果、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、両群で同程度であった。また、いずれの事象も治験薬との関連は否定された (5.3.5.3-2-Listing 2.1-4j) 。

Table 2-28 血清病及び血清病様反応に関連する有害事象（JAT 集団， SAF）

	オマリズマブ N = 114 n (%)	プラセボ N = 50 n (%)
PT	0	0
血清病	0	0
血清病様反応	0	0
カテゴリーA及びカテゴリーBに含まれる有害事象をそれぞれ 1つ以上発現した被験者	7 (6.1)	2 (4.0)
アレルギー性皮膚炎	1 (0.9)	0
インフルエンザ	2 (1.8)	0
インフルエンザ様疾患	0	1 (2.0)
リンパ節炎	0	1 (2.0)
リンパ節症	1 (0.9)	0
そう痒症	2 (1.8)	2 (4.0)
発熱	6 (5.3)	1 (2.0)
発疹	4 (3.5)	1 (2.0)
丘疹性皮膚疹	1 (0.9)	0
蕁麻疹	3 (2.6)	2 (4.0)

Source : 5.3.5.3-2-Table 2.1-16j

AAO 集団

血清病及び血清病様反応に関連する有害事象をTable 2-29に示す。

オマリズマブ群全体で PT 別による血清病及び血清病様反応関連有害事象はなかった。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検索した結果、オマリズマブ群全体で 386 名中 26 名であった。このうち、カテゴリーA で治験薬との関連が否定されなかった有害事象及びカテゴリーB で治験薬との関連が否定されなかった有害事象がそれぞれ 1 つ以上発現した被験者はいなかった（5.3.5.3-2-Listing 2.1-4c）。

Table 2-29 血清病及び血清病様反応に関連する有害事象（AAO 集団，SAF）

	比較対照試験		非対照試験		Total N = 386 n (%)
	オマリズマブ	Control	オマリズマブ 継続投与	オマリズマブ 新規投与	
	N = 85 n (%)	N = 43 n (%)	N = 240 n (%)	N = 110 n (%)	
PT	0	0	0	0	0
血清病	0	0	0	0	0
血清病様反応	0	0	0	0	0
カテゴリーA及びカテゴリーBに含まれる有害事象をそれぞれ1つ以上発現した被験者	0	0	20 (8.3)	5 (4.5)	26 (6.7)
関節痛	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)
接触性皮膚炎	0	0	6 (2.5)	1 (0.9)	8 (2.1)
インフルエンザ	0	0	8 (3.3)	2 (1.8)	11 (2.8)
リンパ節症	0	0	1 (0.4)	1 (0.9)	2 (0.5)
倦怠感	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)
筋肉痛	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)
そう痒症	0	0	2 (0.8)	0	2 (0.5)
発熱	0	0	12 (5.0)	2 (1.8)	14 (3.6)
発疹	0	0	7 (2.9)	2 (1.8)	9 (2.3)
斑状皮疹	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)
丘疹性皮疹	0	0	1 (0.4)	1 (0.9)	2 (0.5)
蕁麻疹	0	0	5 (2.1)	1 (0.9)	6 (1.6)

Source : 5.3.5.3-2-Table 2.1-16c

2.1.5.1.4 チャーグ・ストライウス症候群

重症の喘息患者では、まれにチャーグ・ストライウス症候群が発現することがあり、その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（PSUR 16）。そこで、チャーグ・ストライウス症候群の発生頻度について、PTが「アレルギー性肉芽腫性血管炎」の有害事象を集計した。また、チャーグ・ストライウス症候群に関連する可能性のある事象を広範囲に検索し評価するため、HLTの「好酸球障害」、 「血管炎 no elsewhere classified (NEC)」及び高位グループ用語（High Level Group Term, HLGT）の「血管の炎症」に該当する事象を集計した。

国内小児非対照試験（B1301試験）

チャーグ・ストライウス症候群に関連する有害事象の発現はなかった。

AAP 集団

チャーグ・ストライウス症候群に関連する有害事象をTable 2-30に示す。

チャーグ・ストライウス症候群に関連するPTでアレルギー性肉芽腫性血管炎の有害事象はなかった。また、チャーグ・ストライ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検索した結果、HLGTで血管の炎症に該当する有害事象がオマリズマブ群で0.2%（1/624）、HLTで好酸球障害に該当する有害事象がプラセボ群で1.0%（3/302）に発現した。このうち、オマリズマブ

CTD 2.7.4 臨床的安全性

群の1名で認められた HLGT で血管の炎症に該当する血管炎は治験薬との関連が否定されなかった。本事象の重症度は軽度であり、無処置で回復した (5.3.5.3-2-Listing 2.1-4a)。

Table 2-30 チャーグ・スト劳斯症候群に関連する有害事象 (AAP 集団, SAF)

	オマリズマブ N = 624 n (%)	プラセボ N = 302 n (%)
チャーグ・スト劳斯症候群	1 (0.2)	3 (1.0)
PT: アレルギー性肉芽腫性血管炎	0	0
HLT: 好酸球障害 好酸球増加症	0 0	3 (1.0) 3 (1.0)
HLT: 血管炎 NEC	0	0
HLGT: 血管の炎症 血管炎	1 (0.2) 1 (0.2)	0 0

Source : 5.3.5.3-2-Table 2.1-16a

JAT 集団

チャーグ・スト劳斯症候群に関連する有害事象の発現はなかった。

AAO 集団

チャーグ・スト劳斯症候群に関連する有害事象の発現はなかった。

2.1.5.1.5 血小板減少症

動物を用いた反復皮下投与毒性試験において、カニクイザル及びチンパンジー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、持続的であるが可逆的な血小板数の減少が認められた。そこで、血小板減少症の発生頻度について SMQ の「造血障害による血小板減少症 (広域)」に該当する事象を集計した。また、血小板減少症に関連する可能性のある事象を広範囲に検索し評価するため、SMQ の「出血 (広域)」に該当する事象を集計した。さらに、治験薬投与後の血小板数が基準範囲外 (低値) へ変動、又は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) に該当した被験者を集計した (3.1 項)。

国内小児非対照試験 (B1301 試験)

血小板減少症に関連する有害事象を Table 2-31 に示す。

造血障害による血小板減少症 (SMQ) は認められなかった。また、出血 (SMQ) により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検索した結果、38 名中 5 名に発現し、内訳は挫傷 3 名、鼻出血 1 名、及び注射部位出血 1 名であった。このうち治験薬との関連が否定されなかった事象は注射部位出血 (1 名) であった。当該事象は軽度で、無処置で回復した (5.3.5.2-1-B1301 試験-Listing 14.3.2-1.5)。

CTD 2.7.4 臨床的安全性

治験薬投与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に該当した被験者はいなかった（Table 3-1）。

Table 2-31 血小板減少症に関連する有害事象（B1301 試験, SAF）

	オマリズマブ N = 38 n (%)
SMQ : 造血障害による血小板減少症（広域）	0
SMQ : 出血（広域）	5 (13.2)
挫傷	3 (7.9)
鼻出血	1 (2.6)
注射部位出血	1 (2.6)

Source : 5.3.5.2-1-B1301 試験-Table 14.3.1-4.1

AAP 集団

血小板減少症に関連する有害事象をTable 2-32に示す。

造血障害による血小板減少症（SMQ）は認められなかった。また、出血（SMQ）により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検索した結果、オマリズマブ群 5.8%（36/624）、プラセボ群 6.3%（19/302）であり、投与群間で発現率は同程度であった。このうち、オマリズマブ群で治験薬との関連が否定されなかった事象は斑状出血（1名）であった。当該事象は軽度で、無処置で回復した（5.3.5.3-2-Listing 2.1-4a）。

治験薬投与後の血小板数が基準範囲外（低値）へ変動した被験者はみられたが、発現率は極めて低くオマリズマブ群（0.8%）とプラセボ群（0.7%）で同程度であった。また臨床的に注目すべき変動に該当した被験者もみられたが、発現率は極めて低くオマリズマブ群（0.6%）とプラセボ群（0.3%）で同程度であった（Table 3-2）。

Table 2-32 血小板減少症に関連する有害事象（AAP 集団, SAF）

	オマリズマブ N = 624 n (%)	プラセボ N = 302 n (%)
SMQ : 造血障害による血小板減少症（広域）	0	0
SMQ : 出血（広域）	36 (5.8)	19 (6.3)
結膜出血	0	1 (0.3)
挫傷	8 (1.3)	4 (1.3)
斑状出血	2 (0.3)	0
鼻出血	21 (3.4)	10 (3.3)
血便排泄	0	1 (0.3)
血尿	2 (0.3)	1 (0.3)
ヘモグロビン減少	1 (0.2)	0
注射部位血腫	1 (0.2)	1 (0.3)
眼窩周囲血腫	2 (0.3)	1 (0.3)

CTD 2.7.4 臨床的安全性

	オマリズマブ N = 624 n (%)	プラセボ N = 302 n (%)
点状出血	1 (0.2)	1 (0.3)
紫斑	1 (0.2)	0

Source : 5.3.5.3-2-Table 2.1-16a

JAT 集団

血小板減少症に関連する有害事象をTable 2-33に示す。

造血障害による血小板減少症 (SMQ) は認められなかった。また、出血 (SMQ) により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検索した結果、オマリズマブ群で 7.9% (9/114)、プラセボ群で 8.0% (4/50) に認められ、投与群間で発現率は同程度であった。いずれの事象も治験薬との関連は否定された (5.3.5.3-2-Listing 2.1-4j)。

治験薬投与後の血小板数が基準範囲外 (低値) へ変動した被験者はみられたが、発現率は極めて低くオマリズマブ群 (0.9%, 1/114) とプラセボ群 (2.0%, 1/50) で同程度であった。また、臨床的に注目すべき変動に該当した被験者はオマリズマブ群で 1 名に認められた (5.3.5.3-2-Table 3.1-2)。

Table 2-33 血小板減少症に関連する有害事象 (JAT 集団, SAF)

	オマリズマブ N = 114 n (%)	プラセボ N = 50 n (%)
SMQ : 造血障害による血小板減少症 (広域)	0	0
SMQ : 出血 (広域)	9 (7.9)	4 (8.0)
挫傷	2 (1.8)	1 (2.0)
斑状出血	1 (0.9)	0
鼻出血	5 (4.4)	2 (4.0)
血便排泄	0	1 (2.0)
血尿	1 (0.9)	0
ヘモグロビン減少	1 (0.9)	0

Source : 5.3.5.3-2-Table 2.1-16j

AAO 集団

血小板減少症に関連する有害事象をTable 2-34に示す。

オマリズマブ群全体 (386 名) で造血障害による血小板数減少 (SMQ) が 1 名 (被験者番号 : Q2143g 試験-USA/10124/11099) に発現した。以下に詳細を示す (Q2143g 試験-5.3.4 項)。

- 「血小板数減少」 (被験者番号 : Q2143g 試験-USA/10124/11099, 10 歳, 白人, 男性, オマリズマブ : 225 mg/回・2 週間隔)

本被験者は、スクリーニング時の血小板数は 513 K/cmm であった。Day 8 の血小板数は 164 K/cmm であり、スクリーニング時より 68%低下した。検査結果報告書に凝集が認められたと

CTD 2.7.4 臨床的安全性

あり、凝集が血小板数の結果に影響したと考えられた。Day 13に再度、血小板数検査を実施したが、測定不能であった。再々検査を被験者に依頼したが、被験者の母親が検査を断った。追跡調査期に、被験者の母親は、出血症状の発現はなく、被験者の喘息症状に変わりはないと報告した。治験担当医師は、血小板数検査の実施を依頼したが、被験者に再度断られた。治験担当医師は、本事象と治験薬との関連を否定した。本事象は軽度で、無処置で回復した（5.3.5.3-2-Listing 2.1-4c）。

治験実施計画書では、血小板数がスクリーニング時の血小板数と比較し 50%を超えて低下し、2 日以内の再検査の結果で再度スクリーニング時の血小板数と比較し 50%を超えて低下した場合は重篤な有害事象と定義していたため、本事象は重篤な有害事象として報告された。

また、出血（SMQ）により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検索した結果、オマリズマブ群全体で 386 名中 23 名（6.0%）に報告された。このうち、治験薬との関連が否定されなかった事象は注射部位血腫（2/386 名、0.5%）であり、いずれも重症度は中等度で、無処置で回復した（5.3.5.3-2-Listing 2.1-4c）。

Table 2-34 血小板減少症に関連する有害事象（AAO 集団, SAF）

	比較対照試験		非対照試験		Total
	オマリズマブ N = 85 n (%)	Control N = 43 n (%)	オマリズマブ 継続投与 N = 240 n (%)	オマリズマブ 新規投与 N = 110 n (%)	
SMQ：造血障害による血小板減少症（広域）	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.3)
血小板数減少症	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.3)
SMQ：出血（広域）	6 (7.1)	0	12 (5.0)	7 (6.4)	23 (6.0)
挫傷	0	0	4 (1.7)	3 (2.7)	7 (1.8)
耳出血	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)
斑状出血	0	0	1 (0.4)	1 (0.9)	2 (0.5)
鼻出血	3 (3.5)	0	5 (2.1)	3 (2.7)	10 (2.6)
血腫	0	0	2 (0.8)	0	2 (0.5)
血尿	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)
喀血	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.3)
注射部位血腫	2 (2.4)	0	2 (0.8)	0	3 (0.8)

Source : 5.3.5.3-2-Table 2.1-16c

2.1.5.2 Important potential risk（重要な潜在的リスク）

2.1.5.2.1 動脈血栓塞栓イベント

比較対照試験及び Q2948g 試験（米国で市販後に実施した前向きコホート研究）において、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高かった。しかし、比較対照試験での発現頻度比は 1.13（95%CI: 0.24, 5.71），Q2948g 試験での交絡因子による調整後のハザード比は 1.32（95%CI: 0.91, 1.91）で、いずれも信頼区間は 1 を含んでおり、オマリズマブによ

CTD 2.7.4 臨床的安全性

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 [RMP (version 8.0)]。しかしながら、動脈血栓塞栓イベントの発生頻度について評価した。評価は、PT の「一過性黒内障、不全片麻痺、片麻痺、心突然死、突然死、心臓死」を集計した。また、動脈血栓塞栓イベントに関連する可能性のある事象を広範囲に検索し評価するため、SMQ の「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）」、及び「その他の虚血性心疾患（広域）」、並びに高位用語（High Level Term, HLT）の「一過性脳血管発作」に該当する事象を集計した。

B1301 試験（5.3.5.2-1-B1301 試験-Table 14.3.1-4.1）、AAP 集団（5.3.5.3-2-Table 2.1-16a）、JAT 集団（5.3.5.3-2-Table 2.1-16j）、及び AAO 集団（5.3.5.3-2-Table 2.1-16c）において、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。

2.2 個別有害事象の文章による説明

B1301 試験の重篤な有害事象の叙述は「2.7.6 個々の試験のまとめ」及び試験総括報告書に、B1301 試験以外の死亡、その他の重篤な有害事象並びに他の重要な有害事象の叙述は、すべて各試験総括報告書に示す。

3 臨床検査値の評価（小児適応の追加）

本項で評価する臨床検査項目の一覧をTable 1-9及びTable 1-10に、臨床的に注目すべき臨床検査値異常の判定基準をTable 1-11に示す。

3.1 血液学的検査

3.1.1 国内小児非対照試験（B1301 試験）

血液学的検査値のベースラインから最終評価時の変化量（平均値）を 5.3.5.2-1-B1301 試験-Table 14.3-3.1 に、ベースラインから最も変動した値のシフトテーブルを 5.3.5.2-1-B1301 試験-Table 14.3-3.3 に、臨床的に注目すべき臨床検査値異常を示した被験者の割合をTable 3-1に示す。

ベースラインから最終評価時の血液学的検査の変化量（平均値）に違いが認められた項目はなかった。

血液学的検査値が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項目でみられた。

臨床的に注目すべき臨床検査値異常は、好中球数の減少（6/38 名，15.8%）であったが、いずれも治験担当医師により臨床的に問題となる臨床検査値異常とは判断されなかった。

Table 3-1 血液学的検査項目で臨床的に注目すべき臨床検査値異常 (B1301 試験, SAF)

	オマリズマブ N = 38 n (%)
ヘマトクリット	
ベースラインで基準範囲内又は異常高値	38 (100)
基準範囲外 (低値) へ変動	4 (10.5)
臨床的に注目すべき異常 (≥20%減少) の発現	0
ヘモグロビン	
ベースラインで基準範囲内又は異常高値	38 (100)
基準範囲外 (低値) へ変動	6 (15.8)
臨床的に注目すべき異常 (≥20%減少) の発現	0
好中球数	
ベースラインで基準範囲内又は異常高値	38 (100)
基準範囲外 (低値) へ変動	6 (15.8)
臨床的に注目すべき異常 (≥20%減少) の発現	6 (15.8)
血小板数	
ベースラインで基準範囲内又は異常高値	38 (100)
基準範囲外 (低値) へ変動	0
臨床的に注目すべき異常 (≤7.5 × 10 ¹⁰ /L 又は ≥50%減少) の発現	0
白血球数	
ベースラインで基準範囲内又は異常高値	38 (100)
基準範囲外 (低値) へ変動	4 (10.5)
臨床的に注目すべき異常 (≤2400 × 10 ⁶ /L) の発現	0

Source : 5.3.5.2-1-B1301 試験-Table 14.3-3.8

3.1.2 AAP 集団

血液学的検査値のベースラインから最終評価時の変化量 (平均値) を 5.3.5.3-4-Table 3.3-1a に、ベースラインから最も変動した値のシフトテーブルを 5.3.5.3-4-Table 3.3-2a に、臨床的に注目すべき臨床検査値異常を示した被験者の割合を Table 3-2 に示す。

ベースラインから最終評価時の血液学的検査の変化量 (平均値) は投与群間で大きな違いはなかった。

血液学的検査値が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項目でみられたが、発現率に投与群間で大きな違いはなかった。

臨床的に注目すべき臨床検査値異常はヘマトクリット、ヘモグロビン、好中球数、血小板数でみられたが、発現率はいずれも極めて低いか投与群間で同程度であった。血小板数において臨床的に注目すべき臨床検査値異常を示した被験者は、オマリズマブ群 0.6% (4 / 624) , プラセボ群 0.3% (1 / 302) に発現した。詳細を以下に示す。

CTD 2.7.4 臨床的安全性

- オマリズマブ群
 - 被験者番号：IA05 試験-ARG/0002/00018
Day 94 の血小板数は $336 \times 10^9/L$ であった。Day 183 の血小板数は $77 \times 10^9/L$ に低下し、Day 197 の再測定では $268 \times 10^9/L$ に回復した。出血障害やウイルス疾患に関連する有害事象の発現はなかった。
 - 被験者番号：IA05 試験-POL/0054/00006
Day 170 の血小板数は $350 \times 10^9/L$ であった。Day 337 の血小板数は $135 \times 10^9/L$ に低下し、Day 366 の再測定では $351 \times 10^9/L$ に回復した。出血障害やウイルス疾患に関連する有害事象の発現はなかった。
 - 被験者番号：IA05 試験-POL/0054/00019
Day 230 の血小板数は $260 \times 10^9/L$ であった。Day 416 の血小板数は $111 \times 10^9/L$ に低下し、Day 433 の再測定では $165 \times 10^9/L$ に回復した。出血障害やウイルス疾患に関連する有害事象の発現はなかった。
 - 被験者番号：010 試験-M1791U/2201
Visit 5 の血小板数は $324 \times 10^9/L$ であった。Visit 7 の血小板数は $31 \times 10^9/L$ に低下し、Visit 14 の再測定では $264 \times 10^9/L$ に回復した。出血障害やウイルス疾患に関連する有害事象の発現はなかった。
- プラセボ群
 - 被験者番号：010 試験-M1798W/4332
Visit 5 の血小板数は $271 \times 10^9/L$ であった。Visit 7 の血小板数は $21 \times 10^9/L$ に低下し、Visit 8 の再測定では $263 \times 10^9/L$ に回復した。出血障害やウイルス疾患に関連する有害事象の発現はなかった。

Table 3-2 血液学的検査項目で臨床的に注目すべき臨床検査値異常 (AAP 集団, SAF)

	オマリズマブ N = 624 n (%)	プラセボ N = 302 n (%)
ヘマトクリット		
ベースラインで基準範囲内又は異常高値	598 (95.8)	292 (96.7)
基準範囲外 (低値) へ変動	24 (3.8)	13 (4.3)
臨床的に注目すべき異常 ($\geq 20\%$ 減少 ^{a,b)}) の発現	2 (0.3)	3 (1.0)
ヘモグロビン		
ベースラインで基準範囲内又は異常高値	597 (95.7)	288 (95.4)
基準範囲外 (低値) へ変動	46 (7.4)	26 (8.6)
臨床的に注目すべき異常 ($\geq 20\%$ 減少 ^{a,b)}) の発現	2 (0.3)	2 (0.7)
好中球数		
ベースラインで基準範囲内又は異常高値	573 (91.8)	271 (89.7)
基準範囲外 (低値) へ変動	92 (14.7)	40 (13.2)
臨床的に注目すべき異常 ($\geq 20\%$ 減少 ^{a,b)}) の発現	82 (13.1)	38 (12.6)
血小板数		
ベースラインで基準範囲内又は異常高値	621 (99.5)	300 (99.3)
基準範囲外 (低値) へ変動	5 (0.8)	2 (0.7)
臨床的に注目すべき異常 ($\leq 7.5 \times 10^{10}/L$ 又は $\geq 50\%$ 減少 ^{a,b)}) の発現	4 (0.6)	1 (0.3)
白血球数		
ベースラインで基準範囲内又は異常高値	598 (95.8)	295 (97.7)
基準範囲外 (低値) へ変動	65 (10.4)	29 (9.6)
臨床的に注目すべき異常 ($\leq 2400 \times 10^6/L$ ^{b)}) の発現	0	0

Source : 5.3.5.3-4-Table 3.3-3a

a) ベースラインからの変化

b) 基準範囲外

3.1.3 JAT 集団

血液学的検査値のベースラインから最終評価時の変化量 (平均値) を 5.3.5.3-2-Table 3.1-3 に、ベースラインから最も変動した値のシフトテーブルを 5.3.5.3-2-Table 3.1-4 に、臨床的に注目すべき臨床検査値異常を示した被験者の割合を 5.3.5.3-2-Table 3.1-2 に示す。

ベースラインから最終評価時の血液学的検査の変化量 (平均値) は投与群間で大きな違いはなかった。

血液学的検査値が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項目でみられたが、発現率に投与群間で大きな違いはなかった。

CTD 2.7.4 臨床的安全性

臨床的に注目すべき臨床検査値異常はヘマトクリット（オマリズマブ群 0%，プラセボ群 2.0%，以下同順），好中球数（14.0%，14.0%），血小板数（0.9%，0%）でみられたが，発現率はいずれも極めて低いか投与群間で同程度であった。

3.2 血液生化学的検査

3.2.1 国内小児非対照試験（B1301 試験）

血液生化学的検査値のベースラインから最終評価時の変化量（平均値）を 5.3.5.2-1-B1301 試験-Table 14.3-3.4 に，ベースラインから最も変動した値のシフトテーブルを 5.3.5.2-1-B1301 試験-Table 14.3-3.6 に，臨床的に注目すべき臨床検査値異常 [ALT，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（aspartate aminotransferase, AST），クレアチニン] を示した被験者の割合をTable 3-3に示す。

ベースラインから最終評価時の血液生化学的検査の変化量（平均値）に違いが認められた項目はなかった。

血液生化学的検査値が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項目でみられた。

臨床的に注目すべき臨床検査値異常に該当した被験者はいなかった。

Table 3-3 血液生化学的検査項目で臨床的に注目すべき臨床検査値異常（B1301 試験, SAF）

	オマリズマブ N = 38 n(%)
ALT	
ベースラインで基準範囲内又は低値	38 (100)
基準範囲外（高値）へ変動	2 (5.3)
臨床的に注目すべき異常（ $\geq 3 \times \text{ULN}$ ）の発現	0
AST	
ベースラインで基準範囲内又は低値	36 (94.7)
基準範囲外（高値）へ変動	1 (2.6)
臨床的に注目すべき異常（ $\geq 3 \times \text{ULN}$ ）の発現	0
クレアチニン	
ベースラインで基準範囲内又は低値	38 (100)
基準範囲外（高値）へ変動	2 (5.3)
臨床的に注目すべき異常（ $\geq 1.5 \text{ mg/dL}^{\text{a}}$ ）の発現	0

Source : 5.3.5.2-1-B1301 試験-Table 14.3-3.9

ULN : 基準値上限 (upper limit normal)

a) 基準範囲外

CTD 2.7.4 臨床的安全性

3.2.2 AAP 集団

血液生化学的検査値のベースラインから最終評価時の変化量（平均値）を 5.3.5.3-4-Table 3.4-1a に、ベースラインから最も変動した値のシフトテーブルを 5.3.5.3-4-Table 3.4-2a に、臨床的に注目すべき臨床検査値異常（ALT, AST, クレアチニン）を示した被験者の割合を Table 3-4 に示す。

ベースラインから最終評価時の血液生化学的検査の変化量（平均値）は小さく、投与群間で大きな違いはなかった。

血液生化学的検査値が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項目でみられたが、発現率に投与群間で大きな違いはなかった。

臨床的に注目すべき臨床検査値異常は ALT, AST でみられたが、発現率はいずれも極めて低いか投与群間で同程度であった。

Table 3-4 血液生化学的検査項目で臨床的に注目すべき臨床検査値異常 (AAP 集団, SAF)

	オマリズマブ N = 624 n(%)	プラセボ N = 302 n(%)
ALT		
ベースラインで基準範囲内又は低値	585 (93.8)	285 (94.4)
基準範囲外 (高値) へ変動	27 (4.3)	15 (5.0)
臨床的に注目すべき異常 ($\geq 3 \times \text{ULN}$) の発現	2 (0.3)	2 (0.7)
AST		
ベースラインで基準範囲内又は低値	592 (94.9)	287 (95.0)
基準範囲外 (高値) へ変動	21 (3.4)	12 (4.0)
臨床的に注目すべき異常 ($\geq 3 \times \text{ULN}$) の発現	1 (0.2)	1 (0.3)
クレアチニン		
ベースラインで基準範囲内又は低値	538 (86.2)	266 (88.1)
基準範囲外 (高値) へ変動	65 (10.4)	43 (14.2)
臨床的に注目すべき異常 ($\geq 1.5 \text{ mg/dL}^{\text{a}}$) の発現	0	0

Source : 5.3.5.3-4-Table 3.4-3a

ULN : 基準値上限 (upper limit normal)

a) 基準範囲外

3.2.3 JAT 集団

血液生化学的検査値のベースラインから最終評価時の変化量（平均値）を 5.3.5.3-2-Table 3.2-2 に、ベースラインから最も変動した値のシフトテーブルを 5.3.5.3-2-Table 3.2-3 に、臨床的に注目すべき臨床検査値異常（ALT, AST, クレアチニン）を示した被験者の割合を 5.3.5.3-2-Table 3.2-1 に示す。

ベースラインから最終評価時の血液生化学的検査の変化量（平均値）は小さく、投与群間で大きな違いはなかった。

血液生化学的検査値が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項目でみられたが、発現率に投与群間で大きな違いはなかった。

臨床的に注目すべき臨床検査値異常はASTのオマリズマブ群1名のみであった。

3.3 尿検査

3.3.1 国内小児非対照試験（B1301 試験）

尿検査（定性）のシフトテーブルを[5.3.5.2-1-B1301 試験-Table 14.3-3.12]に示す。

いずれの項目（グルコース、蛋白、赤血球、白血球）でも、ベースライン後に異常値へシフト（グルコース及び蛋白：陰性から陽性、赤血球及び白血球：視野あたりの数が増加）した被験者は少なかった。

3.3.2 AAP 集団

尿検査（定性）のシフトテーブルを[5.3.5.3-4-Table 3.5-1a]に示す。

いずれの項目（グルコース、蛋白、赤血球、白血球）でも、ベースライン後に異常値へシフト（陰性から陽性）した被験者の割合は、オマリズマブ群とプラセボ群で大きな違いはなかった。

3.3.3 JAT 集団

尿検査（定性）のシフトテーブルを[5.3.5.3-2-Table 3.3-1]に示す。

AAP 集団と同様に、いずれの項目（グルコース、蛋白、赤血球、白血球）でもベースライン後に異常値へシフト（陰性から陽性）した被験者の割合は、オマリズマブ群とプラセボ群で大きな違いはなかった。

3.4 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り、抗オマリズマブ抗体産生について集計した。

3.4.1 国内小児非対照試験（B1301 試験）

B1301 試験では、抗オマリズマブ抗体は検出されなかった（5.3.5.2-1-B1301 試験-Listing 16.2.5-1.5）。

3.4.2 TOT 集団, Q2736g 試験, Q2788g 試験, Q3623g 試験

IA05 試験, 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-Argus Number : PHHO2009US16442 (10歳, 男性)

被験者は、鼻炎、薬物過敏症、及び食物アレルギーを合併していた。予定通り試験期間を完了した。治験薬投与終了後の抗オマリズマブ抗体検査で、Fc陽性と判定された。治験薬投与中に発現した有害事象は喘息増悪（2回）、インフルエンザ（2回）、発熱を

CTD 2.7.4 臨床的安全性

伴う副鼻腔炎（1回），追跡調査中に発現した有害事象はインフルエンザ（3回）であり，試験期間中，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。

- 010C 試験-Argus Number : PHHO2009US16440

被験者は，通年性アレルギー性鼻炎を合併していた。予定通り試験期間を完了した。治験実施時に設定された抗オマリズマブ抗体検査の基準に対して陰性と判定された。その後，米国食品医薬品局（Food and Drug Administration, FDA）からのリクエストにより抗オマリズマブ抗体の判定が2度変更され，最新の抗オマリズマブ抗体の基準においてはFc陽性と判定された。治験薬投与中に発現した有害事象は左側中耳炎及び副鼻腔炎であり，試験期間中，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。

4 バイタルサイン及び身体的検査（小児適応の追加）

バイタルサイン及び身体測定の見査項目の一覧はTable 1-12に、臨床的に注目すべきバイタルサイン異常の判定基準（AAP 集団、JAT 集団）はTable 1-13に示す。

4.1 バイタルサイン

4.1.1 国内小児非対照試験（B1301 試験）

ベースラインから各評価時の体温、脈拍数、収縮期血圧、及び拡張期血圧の変化量（平均値）に違いは認められなかった（5.3.5.2-1-B1301 試験-Table 14.3-4.1）。ベースラインから最終評価時の身長及び体重の変化量（平均値）は、身長が 2.80 cm、体重が 2.14 kg でやや大きかった。これは小児の成長によるものと考えられた。

4.1.2 AAP 集団

臨床的に注目すべき収縮期血圧の増加（オマリズマブ群 12.3%、プラセボ群 13.2%、以下同順）及び減少（6.9%、9.3%）の割合、臨床的に注目すべき拡張期血圧の増加（11.4%、11.6%）及び減少（4.0%、3.3%）の割合は、オマリズマブ群とプラセボ群とで投与群間に違いはなかった。また、臨床的に注目すべき脈拍数の増加（9.0%、10.6%）及び減少（6.7%、6.0%）の割合も投与群間で違いはみられなかった（5.3.5.3-4-Table 4.1-1）。

4.1.3 JAT 集団

臨床的に注目すべき収縮期血圧の増加（オマリズマブ群 7.9%、プラセボ群 14.0%、以下同順）及び減少（2.6%、4.0%）の割合、臨床的に注目すべき拡張期血圧の増加（7.9%、14.0%）及び減少（0%、0%）の割合、臨床的に注目すべき脈拍数の増加（12.3%、18.0%）及び減少（0.9%、2.0%）の割合は、いずれも極めて低いか投与群間で違いはみられなかった（5.3.5.3-2-Table 4.1-1）。

5 医薬品への曝露（1回あたりの用量の追加及び投与間隔の変更）

5.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

5.1.1 安全性に関する臨床試験及び情報源の概観

投与量換算表の変更 [1回あたりのオマリズマブの用量（450 mg, 525 mg, 600 mg）の追加及び投与間隔の変更] に関する安全性を評価した。

国内で承認されているオマリズマブの投与量換算表は、体重が 30 kg 超から 150 kg 以下、血清中 IgE 濃度が 30 IU/mL 以上から 700 IU/mL 以下の患者を対象に、オマリズマブの臨床推奨用量である 0.008 mg/kg/IgE(IU/mL)以上（2週間隔皮下投与）又は 0.016 mg/kg/IgE(IU/mL)以上（4週間隔皮下投与）を満たすよう作成されており、1回あたりのオマリズマブ投与量は 75～375 mg に設定されている[2.5-Table 1-3]。しかし、既承認の投与量換算表では、より血清中 IgE 濃度の高い重症喘息患者にオマリズマブを適用することができないことから、今回、血清中 IgE 濃度の上限を 1500 IU/mL、1回あたりのオマリズマブの最大投与量を 600 mg（2週間隔投与で月あたりの最大投与量 1200 mg）として、投与量換算表の拡大及び投与間隔の変更を検討した。

これまでに実施された臨床試験成績では、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薬物動態及び薬力学、有効性、及び安全性プロファイルに大きな違いはなかった[2.5-3.1.4 項, 4.3.4.1 項, 5.1.5.1 項, 5.1.5.2 項, 5.1.5.3 項]。今回、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）にあたり、欧州連合（European Union, 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、EU の承認申請時に安全性を評価した外国試験 5 試験を本申請の評価資料とし、安全性を評価した。評価した 5 試験は、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）である。このうち、外国臨床薬理試験（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 まで投与した試験である。そのため、試験ごとにデータを提示し、安全性を評価した。残りの 3 試験には、1回あたりのオマリズマブ投与量 600 mg 以上を試験期間中に少なくとも 1回投与された被験者が含まれることから、2210 及び 2208 試験も合わせて併合解析し、そ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（10.2.4 項）。

1回あたりの用量の追加及び投与間隔の変更に対する安全性を評価した臨床試験一覧を Table 5-1 示す。なお、安全性に関する試験概要及び各試験の詳細は「2.7.6 個々の試験のまとめ」及び「1.13-1-CTD 2.7.6」に示す。

CTD 2.7.4 臨床的安全性

Table 5-1 1回あたりの用量の追加及び投与間隔の変更に対する安全性を評価した臨床試験一覧

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 並行群間比較	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 ^{d)}	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

5.1.1.1 安全性の評価資料とした試験の概略

外国臨床薬理試験（2210 試験）

2210 試験は、アレルギー性喘息の成人患者を対象に、抗原誘発気道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。本試験は、スクリーニング期（23 日間）、治験薬投与期（Group 1：14 週間又は 12 週間、Group 2：14 週間、Group 3：6 週間）、追跡調査期（12 週間）から成る。

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）に分けた。さらに、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 Group の被験者は、体重及びベースライン IgE 濃度によって用法及び用量（Table 5-2～Table 5-4）を決定した。

Group 1 の被験者は、オマリズマブ（150, 225, 300, 375 mg）又はプラセボを 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）皮下投与した。Group 2 の被験者は、オマリズマブ（450, 525, 600 mg）又はプラセボを 2 週間隔で 14 週間（計 8 回投与）皮下投与した。Group 3 の被験者は、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。

Table 5-2 Group 1 の用法及び用量（2210 試験）

ベースライン IgE 濃度 (IU/mL)	体重 (kg)						
	> 40-50	> 50-60	> 60-70	> 70-80	> 80-90	> 90-125	> 125-150
30-100	150	150	150	150	150	300	300
> 100-200	300	300	300	300	300	225	300
> 200-300	300	300	225	225	225	300	375

Source：5.3.4.2-2-2210 試験-Table 9-1

オマリズマブ（mg）を 2 週間隔（網掛けあり）で 14 週間（計 8 回）、又は 4 週間隔（網掛けなし）で 12 週間（計 4 回）いずれも皮下投与

Table 5-3 Group 2 の用法及び用量（2210 試験）

ベースライン IgE 濃度 (IU/mL)	体重 (kg)						
	> 40-50	> 50-60	> 60-70	> 70-80	> 80-90	> 90-125	> 125-150
> 700-800	–	450	450	525	600	600	600
> 800-900	–	450	525	600	600	600	600
> 900-1000	450	525	600	600	600	600	600
> 1000-1100	450	600	600	600	600	600	600
> 1100-1200	525	600	600	600	600	600	600
> 1200-2000	600	600	600	600	600	600	600

Source：5.3.4.2-2-2210 試験-Table 9-2

オマリズマブ（mg）を 2 週間隔で 14 週間（計 8 回）皮下投与

Table 5-4 Group 3 の用法及び用量 (2210 試験)

ベースライン IgE 濃度 (IU/mL)	体重 (kg)			
	30-60	> 60-70	> 70-90	> 90-150
> 300-400	225	225	300	
> 400-500	300	300	375	
> 500-600	300	375		
> 600-700	375			

Source : 5.3.4.2-2-2210 試験-Table 9-3

オマリズマブ (mg) を 2 週間隔で 6 週間 (計 4 回) 皮下投与
網掛けあり : 該当せず

外国臨床薬理試験 (2208 試験)

2208 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 450, 525, 600 mg を 2 週間隔で計 2 回投与した際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。本試験は、スクリーニング期 (21 日間)、治験薬投与期 (15 日間)、追跡調査期 (12 週間) から成る。

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。また、被験者は Table 5-5 に従い、オマリズマブ 450, 525, 600 mg をそれぞれ 2 週間隔で計 2 回投与する 450 mg 群、525 mg 群又は 600 mg 群に割り付けられた。なお、本試験では各投与群における月あたりのオマリズマブ累積投与量がそれぞれ 900 mg (450 mg 群)、1050 mg (525 mg 群) 又は 1200 mg (600 mg 群) になるよう設定された (Table 5-6)。

Table 5-5 各投与群の用法及び用量 (2208 試験)

体重 (kg)	ベースライン IgE 濃度 (IU/mL)		
	450 mg	525 mg	600 mg
> 125-150	NA	> 300-400	> 400-2000
> 90-125	> 300-400	> 400-500	> 500-2000
> 80-90	> 500-600	> 600-700	> 700-2000
> 70-80	> 500-700	> 700-800	> 800-2000
> 60-70	> 600-800	> 800-900	> 900-2000
> 50-60	> 700-900	> 900-1000	> 1000-2000
> 40-50	> 900-1100	> 1100-1300	> 1300-2000

Source : 5.3.4.2-1-2208 試験-Table 9-4

NA : 該当なし

1 回あたりのオマリズマブ (mg) 投与量

Table 5-6 月あたりのオマリズマブ累積投与量（2208 試験）

ベースライン IgE 濃度 (IU/mL)	体重 (kg)						
	> 40 – 50	> 50 – 60	> 60 – 70	> 70 – 80	> 80 – 90	> 90 – 125	> 125 – 150
> 300 – 400						900	1050
> 400 – 500						1050	1200
> 500 – 600				900	900	1200	1200
> 600 – 700			900	900	1050	1200	1200
> 700 – 800		900	900	1050	1200	1200	1200
> 800 – 900		900	1050	1200	1200	1200	1200
> 900 – 1000	900	1050	1200	1200	1200	1200	1200
> 100 – 1100	900	1200	1200	1200	1200	1200	1200
> 1100 – 1200	1050	1200	1200	1200	1200	1200	1200
> 1200 – 1300	1200	1200	1200	1200	1200	1200	1200
> 1300 – 1500	1200	1200	1200	1200	1200	1200	1200
>1500 – 2000	1200	1200	1200	1200	1200	1200	1200

Source : 5.3.4.2-1-2208 試験-Table 9-5

網掛けあり：該当せず

オマリズマブの累積投与量 (mg)

その他の外国試験

併合集計した 2208, 2210 試験以外の外国試験 (Q4577g, Q0694g, 及び Q0673g 試験) の概略は「2.7.6 個々の試験のまとめ」及び「1.13-1-CTD 2.7.6」に示す。

5.1.1.2 安全性に関するその他の情報源

PSUR 及び RMP に関する情報は Table 1-8 に示す。

2013 年 1 月 31 日までに累積された外国市販後データ (5.3.5.3-5) 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を評価した。

5.1.2 安全性の評価方法

5.1.2.1 安全性解析対象集団

2210 試験及び 2208 試験の 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。併合に用いたその他の外国試験については「2.7.6 個々の試験のまとめ」, 「1.13-1-CTD 2.7.6」, 及び各試験の試験総括報告書に示す。

5.1.2.2 安全性の評価項目

(1) 有害事象

2210 試験及び 2208 試験の有害事象の定義, 収集方法, 判定基準, 及び集計方法, 並びに重要な有害事象の定義については, 1.1.2.2 項に示した B1301 試験と同一であった。併合に用いたその

CTD 2.7.4 臨床的安全性

他の外国試験の安全性の評価項目の詳細は「2.7.6 個々の試験のまとめ」, 「1.13-1-CTD 2.7.6」, 及び各試験の試験総括報告書に示す。

使用した有害事象の辞書

有害事象の標準化には MedDRA を使用した。有害事象の日本語への翻訳には, 標準化に使用した辞書に対応する MedDRA/J を使用した。なお, 有害事象は特に記載のない限り, PT を記載した。2210 試験及び 2208 試験ではそれぞれ MedDRA version 11.1, 11.0, 併合集計には version 13.0 を用いた。

器官別及び症候群別有害事象

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, 小児と同様, 以下の項目とした。各器官別及び症候群別有害事象で評価した有害事象の定義は6.1.5 項に示す。

- 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 (6 歳以上 11 歳以下の患者に対しては, 重要な潜在的リスク)
 - 血清病及び血清病様反応
 - チャーグ・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

(2) 臨床検査

臨床検査項目

2210 試験及び 2208 試験で測定した臨床検査項目の一覧をTable 5-7に示す。

併合集計では, 臨床検査は評価しなかった。

Table 5-7 臨床検査項目の一覧 (2210 試験及び 2208 試験)

検査区分	検査項目
血液学的検査	赤血球数, ヘモグロビン, ヘマトクリット, 白血球数, 白血球分画, 血小板数
血液生化学的検査	アルブミン, アルカリホスファターゼ, ALT, AST, 総ビリルビン, 総コレステロール, クレアチニン, カルシウム, カリウム, ナトリウム, 総蛋白, 血液尿素窒素, 尿酸, クレアチンキナーゼ, γ -グルタミルトランスペプチダーゼ, グルコース, 乳酸脱水素酵素, 無機リン, リパーゼ, アミラーゼ, トリグリセリド
尿検査	尿中ブドウ糖, 尿蛋白, 尿比重, 尿中ビリルビン, 尿中ケトン体, pH, 潜血

検査値の単位はすべて SI 単位

CTD 2.7.4 臨床的安全性

臨床検査の集計方法

治験責任医師は、基準範囲外となった臨床検査値の異常について臨床的に意味のある変動かどうかを評価した。なお、いずれの試験も臨床的に注目すべき臨床検査値異常の判定基準は設けなかった。

2210 試験及び 2208 試験のベースライン値は、治験薬投与前に測定した利用可能な最後の値とした。血液学的検査及び血液生化学的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。尿検査の結果は、各試験の試験総括報告書の患者データ一覧表に示した。

抗オマリズマブ抗体

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）において評価したすべての臨床試験で、抗オマリズマブ抗体の産生の有無を検査した。

(3) バイタルサイン、身体的検査、及び心電図

2210 試験及び 2208 試験では、バイタルサイン（収縮期及び拡張期血圧、脈拍数、体温）、体重、及び標準 12 誘導心電図を測定した。

バイタルサイン、体重、及び標準 12 誘導心電図の各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。

併合集計では、バイタルサイン、体重、及び標準 12 誘導心電図は評価しなかった。

5.1.2.3 安全性データの提示

2210 試験、2208 試験、及び併合集計で評価した安全性評価項目を [Table 5-8](#) に示す。

Table 5-8 安全性評価項目

	2210 試験	2208 試験	外国試験・併合
曝露情報	○	○	○
人口統計学的データ	○	○	—
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	○	○	○
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 全般的な曝露状況

5.2.1 被験者の内訳

5.2.1.1 外国臨床薬理試験（2210 試験）

被験者の内訳をTable 5-9に示す。

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。

60名のうち4名が試験を中止した。中止理由は「有害事象」及び「臨床検査以外の検査値の異常」が各2名であった。

Table 5-9 被験者の内訳（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 (%)
治験薬投与	18 (100.0)	16 (100.0)	10 (100.0)	16 (100.0)	60 (100.0)
完了	16 (88.9)	15 (93.8)	10 (100.0)	15 (93.8)	56 (93.3)
投与中止	2 (11.1)	1 (6.3)	0	1 (6.3)	4 (6.7)
中止理由					
有害事象	0	1 (6.3)	0	1 (6.3)	2 (3.3)
臨床検査以外の検査値の異常	2 (11.1)	0	0	0	2 (3.3)

Source : 5.3.4.2-2-2210 試験-Table 14.1-1.1

プラセボ群の被験者数は Group 1 及び 2 でプラセボを投与された被験者の合計

5.2.1.2 外国臨床薬理試験（2208 試験）

被験者の内訳をTable 5-10に示す。

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 群が12名、525 mg 群が8名、600 mg 群が12名であった。

32名のうち1名が「追跡調査不能」により試験を中止した。

Table 5-10 被験者の内訳（2208 試験, SAF）

	450 mg N = 12 n (%)	525 mg N = 8 n (%)	600 mg N = 12 n (%)	合計 N = 32 n (%)
治験薬投与	12 (100.0)	8 (100.0)	12 (100.0)	32 (100.0)
完了	12 (100.0)	8 (100.0)	11 (91.7)	31 (96.9)
投与中止	0	0	1 (8.3)	1 (3.1)
中止理由				
追跡調査不能	0	0	1 (8.3)	1 (3.1)

Source : 5.3.4.2-1-2208 試験-Table 14.1-1.1

5.2.2 総合的な曝露の程度

5.2.2.1 外国臨床薬理試験（2210 試験）

本試験に登録された 60 名は、いずれも Table 5-2～Table 5-4 に従って治験薬を少なくとも 1 回投与された。このうち 44 名にオマリズマブが投与された。オマリズマブの投与量及び投与回数の頻度分布を Table 5-11 に示す。

オマリズマブが投与された 44 名のうち、Group 1 の 1 名（被験者番号：2210-3-5109）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。

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（被験者番号：2210-6-5215，2210-6-5219）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。

**Table 5-11 試験期間中に投与されたオマリズマブ投与量の頻度分布
(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 (%)
	1	4	8	4	8	4
投与回数						
150 mg	0	4 (22)	0	0	0	0
225 mg	0	1 (6)	4 (22)	0	0	2 (20)
300 mg	1 (6)	7 (39)	1 (6)	0	0	4 (40)
375 mg	0	0	0	0	0	4 (40)
525 mg	0	0	0	0	2 (13)	0
600 mg	0	0	0	1 (6)	13 (81)	0

Source : 5.3.4.2-2-2210 試験-Table 12-1

本表にプラセボ群は含まない

5.2.2.2 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。

5.2.2.3 外国試験・併合

併合した外国試験 5 試験では、404 名にオマリズマブが投与され、このうち 87 名に試験期間中に少なくとも 1 回、オマリズマブが 600 mg 以上投与された。87 名のうち、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 (Table 5-12)。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 名おり、投与量はそれぞれ 2540, 2590, 2700, 及び 3990 mg であった。なお、87 名中 40 名はオマリズマブが静脈内投与された (Q0694g 又は Q0673g 試験に参加した被験者)。

Table 5-12 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投与量の頻度分布 (外国試験・併合, SAF)

投与量 (mg)	N = 87	
	n	(%)
= 600	47	(54.0)
> 600 - ≤ 700	3	(3.4)
> 700 - ≤ 800	9	(10.3)
> 800 - ≤ 900	5	(5.7)
> 900 - ≤ 1000	3	(3.4)
> 1000 - ≤ 1100	6	(6.9)
> 1100 - ≤ 1300	4	(4.6)
> 1300 - ≤ 1500	3	(3.4)
> 1500 - ≤ 2000	3	(3.4)
> 2000	4	(4.6)

Source : 5.3.5.3-6-Table 3

5.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

5.3.1 外国臨床薬理試験 (2210 試験)

人口統計学的特性及び他の基準値の特性を Table 5-13 に示す。

SAF (60 名) の年齢の平均値 (範囲) は 32 (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。

Table 5-13 人口統計学的特性及び他の基準値の特性 (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 (%)
年齢 (歳)					
Mean (SD)	36 (11.9)	29 (11.0)	26 (6.0)	34 (10.4)	32 (10.9)
Range	19-63	19-50	20-36	21-57	19-63
性別 - n (%)					
男性	13 (72)	6 (37.5)	6 (60)	9 (56)	34 (57)
女性	5 (28)	10 (62.5)	4 (40)	7 (44)	26 (43)
人種 - n (%)					
白人	18 (100)	16 (100)	10 (100)	15 (94)	59 (98)
黒人	0	0	0	1 (6)	1 (2)
体重 (kg)					
Mean (SD)	83.6 (14.21)	76.6 (16.42)	68.1 (15.02)	76.5 (16.69)	77.3 (16.08)
Range	58-109	48-100	50-90	44-109	44-109
身長 (cm)					
Mean (SD)	177 (8.4)	175 (12.9)	174 (11.7)	173 (10.3)	175 (10.6)
Range	159-188	156-192	157-189	151-186	151-192
血清中 IgE 濃度 (IU/mL)					
Mean (SD)	131.4 (62.34)	1325.3 (312.36)	450.4 (120.13)	598.5 (592.86)	-
Range	41-270	882-1940	336-667	63-1766	-

Source : 5.3.4.2-2-2210 試験-Table 14.1-2.1, Table 14.1-3.1

5.3.2 外国臨床薬理試験 (2208 試験)

人口統計学的特性及び他の基準値の特性をTable 5-14に示す。

SAF (32 名) の年齢の平均値 (範囲) は 35.4 (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%) は女性に比べて高かった。血清中 IgE 濃度 (平均値) は, Table 5-5 に設定されているとおり, 450 mg, 525 mg, 600 mg 群の順で高かった。

Table 5-14 人口統計学的特性及び他の基準値の特性 (2208 試験, SAF)

		450 mg N = 12 n (%)	525 mg N = 8 n (%)	600 mg N = 12 n (%)	合計 N = 32 n (%)
年齢 (歳)	Mean (SD)	34.9 (8.08)	33.1 (11.73)	37.3 (9.70)	35.4 (9.51)
	Range	22-46	18-50	21-52	18-52
性別 - n (%)	男性	6 (50.0)	5 (62.5)	9 (75.0)	20 (62.5)
	女性	6 (50.0)	3 (37.5)	3 (25.0)	12 (37.5)
人種 - n (%)	白人	11 (91.7)	7 (87.5)	11 (91.7)	29 (90.6)
	黒人	0	1(12.5)	0	1 (3.1)
	アジア人	1 (8.3)	0	0	1 (3.1)
	その他	0	0	1 (8.3)	1 (3.1)
体重 (kg)	Mean (SD)	84.63 (14.271)	80.45 (16.276)	82.99 (8.690)	82.97 (12.711)
	Range	62.0-105.5	50.0-98.0	68.6-95.5	50.0-105.5
身長 (cm)	Mean (SD)	173.3 (11.51)	174.1 (11.09)	174.8 (11.01)	174.1 (10.87)
	Range	150-189	162-193	155-193	150-193
血清中 IgE 濃度(IU/mL)	Mean (SD)	503 (143)	670 (202)	989 (205)	-

Source : 5.3.4.2-1-2208 試験-Table 14.1-2.1, Table 14.2-1.1

疾患特性をTable 5-15に示す。

FEV₁及び%FEV₁は、投与群間で大きな違いはみられなかった。

Table 5-15 疾患特性 (2208 試験, SAF)

		450 mg N = 12	525 mg N = 8	600 mg N = 12
FEV ₁ (L)				
n		12	8	12
Mean (SD)		3.5 (0.96)	3.2 (0.78)	3.2 (1.09)
Median		3.5	3.2	3.0
Range		2-5	2-5	2-5
%FEV ₁				
n		12	8	12
Mean (SD)		93.9 (17.40)	85.1 (15.49)	84.4 (19.58)
Median		93.1	86.4	80.1
Range		68-120	63-107	55-118

Source : 5.3.4.2-1-2208 試験-Table 14.3-5.1

6 有害事象（1回あたりの用量の追加及び投与間隔の変更）

6.1 有害事象の解析

有害事象の定義，収集方法，使用した有害事象の辞書及び解析方法は，[5.1.2 項](#)に示す。

6.1.1 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。

6.1.1.1 有害事象

6.1.1.1.1 外国臨床薬理試験（2210 試験）

SOC 別

SOC 別有害事象発現率を[Table 6-1](#)に示す。すべての有害事象発現率は [Table 11-18](#) に示す。

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）であり，Group 2 の有害事象発現率が最も高かった。

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」（46.7%，28/60）であり，次いで「呼吸器，胸郭および縦隔障害」（23.3%，14/60），「神経系障害」（21.7%，13/60）の順に高かった。Group 2 では，「感染症および寄生虫症」（81.3%，13/16）の発現率が最も高く，次いで「神経系障害」（31.3%，5/16），「全身障害および投与局所様態」（25.0%，4/16）の順に高かった。

Table 6-1 SOC 別有害事象発現率 (2210 試験, SAF)

SOC	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		合計 N = 60	
	n	(%)	n	(%)	N	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	9	(50.0)	16	(100.0)	6	(60.0)	12	(75.0)	43	(71.7)
感染症および寄生虫症	4	(22.2)	13	(81.3)	3	(30.0)	8	(50.0)	28	(46.7)
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	1	(5.6)	2	(12.5)	2	(20.0)	9	(56.3)	14	(23.3)
神経系障害	4	(22.2)	5	(31.3)	1	(10.0)	3	(18.8)	13	(21.7)
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)	12	(20.0)
眼障害	2	(11.1)	0	(0.0)	3	(30.0)	2	(12.5)	7	(11.7)
皮膚および皮下組織障害	0	(0.0)	3	(18.8)	0	(0.0)	3	(18.8)	6	(10.0)
胃腸障害	1	(5.6)	3	(18.8)	0	(0.0)	1	(6.3)	5	(8.3)
耳および迷路障害	2	(11.1)	1	(6.3)	0	(0.0)	1	(6.3)	4	(6.7)
傷害, 中毒および処置合併症	1	(5.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(18.8)	4	(6.7)
筋骨格系および結合組織障害	0	(0.0)	1	(6.3)	0	(0.0)	2	(12.5)	3	(5.0)
免疫系障害	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(20.0)	0	(0.0)	2	(3.3)
良性, 悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	1	(5.6)	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.3)
生殖系および乳房障害	0	(0.0)	1	(6.3)	0	(0.0)	1	(6.3)	2	(3.3)
血液およびリンパ系障害	0	(0.0)	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
心臓障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(1.7)
臨床検査	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(1.7)
精神障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(1.7)
血管障害	1	(5.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)

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

有害事象は合計の発現率が高い順に表示

PT 別

いずれかの投与群で 2 名以上に発現した PT 別有害事象発現率を Table 6-2 に示す。すべての有害事象発現率は Table 11-18 に示す。

全体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 21.7%, 各 13/60) であり, 次いで結膜炎及び咳嗽 (各 6.7%, 4/60) の順に高かった。Group 2 では, 鼻咽頭炎及び頭痛 (各 31.3%, 5/16), 注入部位紅斑及び口腔ヘルペス (各 12.5%, 2/16) の順に高かった。

**Table 6-2 PT 別有害事象発現率（いずれかの投与群で 2 名以上に発現）
（2210 試験, SAF）**

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		合計 N = 60	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	9	(50.0)	16	(100.0)	6	(60.0)	12	(75.0)	43	(71.7)
鼻咽頭炎	3	(16.7)	5	(31.3)	1	(10.0)	4	(25.0)	13	(21.7)
頭痛	4	(22.2)	5	(31.3)	1	(10.0)	3	(18.8)	13	(21.7)
結膜炎	1	(5.6)	0	(0.0)	1	(10.0)	2	(12.5)	4	(6.7)
咳嗽	1	(5.6)	0	(0.0)	1	(10.0)	2	(12.5)	4	(6.7)
回転性めまい	2	(11.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.3)	3	(5.0)
疲労	0	(0.0)	1	(6.3)	0	(0.0)	2	(12.5)	3	(5.0)
注入部位紅斑	1	(5.6)	2	(12.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(5.0)
注射部位腫脹	1	(5.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(12.5)	3	(5.0)
口腔ヘルペス	0	(0.0)	2	(12.5)	0	(0.0)	1	(6.3)	3	(5.0)
上気道感染	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(10.0)	2	(12.5)	3	(5.0)
口腔咽頭痛	0	(0.0)	1	(6.3)	0	(0.0)	2	(12.5)	3	(5.0)
アレルギー性結膜炎	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(20.0)	0	(0.0)	2	(3.3)
季節性アレルギー	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(20.0)	0	(0.0)	2	(3.3)
副鼻腔炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(12.5)	2	(3.3)
喘息	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(12.5)	2	(3.3)
アレルギー性鼻炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(12.5)	2	(3.3)

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

有害事象は合計の発現率が高い順に表示

6.1.1.1.2 外国臨床薬理試験（2208 試験）

SOC 別

SOC 別有害事象発現率を Table 6-3 に示す。すべての有害事象発現率は Table 11-19 に示す。

有害事象発現率は、450 mg 群が 91.7%（11 / 12），525 mg 群が 87.5%（7 / 8），600 mg 群が 66.7%（8 / 12）であった。

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」（46.9%，15 / 32）であり、次いで「神経系障害」（37.5%，12 / 32）であった。

CTD 2.7.4 臨床的安全性

Table 6-3 SOC 別有害事象発現率 (2208 試験, SAF)

SOC	450 mg N = 12		525 mg N = 8		600 mg N = 12		合計 N = 32	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	11	(91.7)	7	(87.5)	8	(66.7)	26	(81.3)
感染症および寄生虫症	6	(50.0)	4	(50.0)	5	(41.7)	15	(46.9)
神経系障害	5	(41.7)	4	(50.0)	3	(25.0)	12	(37.5)
胃腸障害	2	(16.7)	1	(12.5)	1	(8.3)	4	(12.5)
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)
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	1	(8.3)	1	(12.5)	2	(16.7)	4	(12.5)
生殖系および乳房障害	1	(8.3)	0	(0.0)	1	(8.3)	2	(6.3)
眼障害	2	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(6.3)
皮膚および皮下組織障害	0	(0.0)	2	(25.0)	0	(0.0)	2	(6.3)
臨床検査	0	(0.0)	1	(12.5)	0	(0.0)	1	(3.1)
代謝および栄養障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(8.3)	1	(3.1)
傷害, 中毒および処置合併症	1	(8.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.1)
免疫系障害	0	(0.0)	1	(12.5)	0	(0.0)	1	(3.1)
全身障害および投与局所様態	1	(8.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.1)

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

有害事象は合計の発現率が高い順に表示

PT 別

合計で 2 名以上に発現した PT 別有害事象発現率を Table 6-4 に示す。すべての有害事象発現率は Table 11-19 に示す。

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 6-4 PT 別有害事象発現率 (合計で 2 名以上に発現) (2208 試験, SAF)

PT	450 mg N = 12		525 mg N = 8		600 mg N = 12		合計 N = 32	
	n	(%)	N	(%)	N	(%)	n	(%)
合計	11	(91.7)	7	(87.5)	8	(66.7)	26	(81.3)
頭痛	5	(41.7)	3	(37.5)	3	(25.0)	11	(34.4)
鼻咽頭炎	1	(8.3)	2	(25.0)	4	(33.3)	7	(21.9)
気管支炎	2	(16.7)	0	(0.0)	1	(8.3)	3	(9.4)
腹痛	1	(8.3)	0	(0.0)	1	(8.3)	2	(6.3)
胃腸炎	2	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(6.3)
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)
月経困難症	1	(8.3)	0	(0.0)	1	(8.3)	2	(6.3)
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

有害事象は合計の発現率が高い順に表示

6.1.1.1.3 外国試験・併合

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の PT 別有害事象発現率に比べ、600 mg 以上であった被験者で 3.0% 以上高かった有害事象発現率を Table 6-5 に示す。すべての有害事象発現率を Table 11-20 に示す。

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及び 600 mg 未満であった被験者でそれぞれ 86.2% (75/87) , 89.6% (284/317) であった。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」 (57.5%, 50/87) であり、次いで「神経系障害」 (37.9%, 33/87) であった。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の PT 別有害事象発現率が 3.0% 以上高かった事象は、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 (被験者番号: Q0694g-0850-3308, Q0694g-2177-0153, Q0694g-2425-3614, 及び Q0694g-2659-0032) , 中等度が 3 名 (被験者番号: Q0694g-1436-3775, Q0694g-2599-3036, 及び Q0694g-2604-4383) , 高度が 1 名 (被験者番号: Q4577g-S24786-01) 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、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。なお、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試験 (Q4577g 試験) で、特発性蕁麻疹が 2 名 (被験者番号: Q4577g-S24937-11 及び Q4577g-S24953-1) 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。

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 (被験者番号: Q4577g-S24964-11, Q0673g-2426-0322, Q0694g-2591-0752) 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でも高かった (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 (被験者番号: 2208-1-5107) 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 6-5 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	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

600 mg 未満に比べて、600 mg 以上の 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、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

6.1.1.2 治験薬との関連を否定できない有害事象（副作用）

本項は、2210 及び 2208 試験について評価した。

6.1.1.2.1 外国臨床薬理試験（2210 試験）

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%（0/10）、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。

6.1.1.2.2 外国臨床薬理試験（2208 試験）

副作用発現率は全体で 18.8%（6/32）であり、投与群別では 450 mg 群で 16.7%（2/12）、525 mg 群で 25.0%（2/8）、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。

6.1.1.3 有害事象の重症度

6.1.1.3.1 外国臨床薬理試験（2210 試験）

高度の有害事象は、Group 2 の 1 名に悪性黒色腫、プラセボ群の 2 名に気管支炎及び気管支痙攣が発現した。

Group 2 の 1 名（被験者番号：2210-3-5224）に悪性黒色腫が発現した。本事象により治験薬の投与を中止したが、データベース固定時に継続中であった。本事象と治験薬との関連は否定された。なお、本事象は重篤な有害事象と判断されており、詳細は6.1.3.1項に示す。

プラセボ群では、1 名（被験者番号：2210-3-5222）に気管支炎、1 名（被験者番号：2210-5-5212）に気管支炎及び気管支痙攣が発現した。いずれの事象も薬物治療により消失した。また、いずれの事象も治験薬との関連を否定された。

その他の有害事象は軽度又は中等度であった。

6.1.1.3.2 外国臨床薬理試験（2208 試験）

高度の有害事象は、600 mg 群で 1 名（被験者番号：2208-5-5106）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（dexamethasone 及び diclofenac）により消失した。

その他の有害事象は軽度又は中等度であった。

6.1.1.3.3 外国試験・併合

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（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。

CTD 2.7.4 臨床的安全性

Table 6-6 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高度の有害事象一覧（外国試験・併合，SAF）

投与量	被験者 番号	年齢/ 性別/ 人種	SAE	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
2208 試験										
600 mg	0001/5107	24/M/Ca		鼻咽頭炎	30	不明	不明	高度	Not susp	不明
600 mg	0005/5106	40/M/Ca		四肢痛	27	38	12	高度	Not susp	3
2210 試験										
600 mg	0003/5224	44/F/Ca	*	悪性黒色腫	28	継続	-	高度	Not susp	2,4
Q0673g 試験 ^{a)}										
0.030/0.0015	2426/0322	25/M/Bl		頭痛	10	10	1	高度	Not susp	3
0.030/0.005	2426/0346	21/F/Ca		疼痛	41	41	1	高度	Not susp	3
Q0694g 試験 ^{b)}										
高用量	2131/0604	27/M/Ca		ウイルス感染	72	74	3	高度	Not susp	3
高用量	2425/3619	32/M/Ca		片頭痛	110	112	3	高度	Not susp	3
低用量	2591/0752	41/F/Bl		頭痛	44	54	11	高度	Possible	1,3,4
			*	喘息	82	94	13	高度	Not susp	3
			*	胸痛	200	211	12	高度	Not susp	3,4
高用量	2598/2864	15/M/Ca	*	発熱	121	123	3	高度	Not susp	1,6
高用量	2659/0032	39/F/Ca		口腔咽頭痛	5	7	3	高度	Not susp	3
				骨痛	30	35	6	高度	Not susp	3
				腹痛	103	103	1	高度	Not susp	None
				口腔咽頭痛	115	117	3	高度	Not susp	3
				関節捻挫	139	継続	-	高度	Not susp	3
高用量	2670/0303	14/F/Ca	*	喘息	68	75	8	高度	Not susp	3
Q4577g 試験 ^{c)}										
	S24786/01	38/F/Bl		蕁麻疹	55	55	1	高度	Not susp	2,3
	S24937/11	31/F/Ca		特発性蕁麻疹	86	継続	-	高度	Not susp	None
	S24964/11	36/F/Ca		頭痛	1	3	3	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, Bl = 黒人

SAE : 重篤な有害事象

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, Possible = 多分関連あり

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) Q0673g 試験では, Part I でオマリズマブ 0.015 又は 0.030 mg/kg/IgE(IU/mL), Part II で 0.005 又は 0.0015 mg/kg/IgE(IU/mL)がいずれも 2 週間隔で投与された

b) Q0694g 試験では, 高用量群又は低用量群に割り付けた

低用量 : Day 0 及び 4 にオマリズマブが 0.003 mg/kg/IgE(IU/mL), Day 7 以降は 0.006 mg/kg/IgE(IU/mL)を, いずれも 2 週間隔で投与された群

高用量 : Day 0 及び 4 にオマリズマブが 0.007 mg/kg/IgE(IU/mL), Day 7 以降は 0.014 mg/kg/IgE(IU/mL)を, いずれも 2 週間隔で投与された群

c) Q4577g 試験では, オマリズマブ 75, 300, 600 mg のいずれかを単回投与

CTD 2.7.4 臨床的安全性

6.1.2 死亡

2208, 2210 試験, 及び併合集計に含めた試験で, 死亡はみられなかった。

6.1.3 その他の重篤な有害事象

6.1.3.1 外国臨床薬理試験 (2210 試験)

重篤な有害事象は, Group 1 で乳頭腫が 1 名, Group 2 で悪性黒色腫が 1 名に発現した (Table 6-7)。

Table 6-7 重篤な有害事象一覧 (2210 試験, SAF)

投与群	オマリズマブ 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
Group 1	150 mg	0003-5121	44/F/Ca	乳頭腫	30	31	1	中等度	Not susp	3,4,5
Group 2	600 mg	0003/5224	44/F/Ca	悪性黒色腫	28	継続	-	高度	Not susp	2,4

Source : 5.3.4.2-2-2210 試験-Listing 16.2.7-1.1

性別 : F = 女性, 人種 : Ca = 白人

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 : 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 = 入院又な入院の延長

Group 1 の 1 名に乳頭腫が Day 30 に発現した。重症度は中等度であった。入院加療後, 本事象は消失した。本事象と治験薬との関連は否定された。Group 2 の 1 名に悪性黒色腫が Day 28 に発現した。重症度は高度であった。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。本事象と治験薬との関連は否定された。以下に 2 名の詳細を示す。

- 乳頭腫 (被験者番号 : 2210-3-5121, 44 歳, 白人, 女性, オマリズマブ 150 mg 計 4 回投与)

Day 28 に, 本被験者は右胸にしこりを感じた。超音波検査及び生体検査の結果, 乳頭腫と診断された。乳頭腫摘出手術のため入院したが, 試験を継続した。追跡調査時に膿瘍が見つかり, ポビドンヨード軟膏による治療を 2 日間隔で計 10 日間実施した。Augmentin 875 / 125 が 1 日 2 回, 5 日間処方され, 試験終了時まで治療が継続された。

- 悪性黒色腫 (被験者番号 : 2210-3-5224, 44 歳, 白人, 女性, オマリズマブ 600 mg 計 4 回投与)

本被験者は, 先天性母斑の既往歴があった。本被験者の両親が癌と診断されており, 悪性腫瘍の家族歴があった。

被験者が母斑の異常に気づき, 除去した際に悪性黒色腫であることが判明した。組織検査の結果, Breslow の腫瘍深達度は 1.4 mm であり, 最短で下端から 1.9 mm, 上端から 1.8 mm, 基底部分から 4 mm 以上 (thread looping) と報告された。本被験者は Day 43 に 4 回目のオマリズマブが投与された後, 試験を中止した。試験中止時, アレルギー性鼻炎の治療目的で,

CTD 2.7.4 臨床的安全性

budesonide 及び salbutamol を併用していた。

本被験者は、左腋窩のセンチネルリンパ腺のリンパ節シンチグラフィの実施及びセンチネルリンパ節切除のために入院したが、その他の治療は実施しなかった。皮膚科医による追跡調査が3ヵ月ごとに行われた。本事象と治験薬との関連は否定された。

6.1.3.2 外国臨床薬理試験（2208 試験）

重篤な有害事象の報告はなかった。

6.1.3.3 外国試験・併合

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、4名に計6件の重篤な有害事象が発現した（Table 6-8）。

Table 6-8 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）

投与群	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/Bl	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，Bl = 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 にオマリズマブが 0.003 mg/kg/IgE(IU/mL)，Day 7 以降は 0.006 mg/kg/IgE(IU/mL)を，いずれも 2 週間隔で投与された群

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

4名の詳細を以下に示す。

- 悪性黒色腫（被験者番号：2210-3-5224，45歳，白人，女性，オマリズマブ 600 mg 計 4 回投与）

本被験者の詳細は6.1.3.1項を参照。

CTD 2.7.4 臨床的安全性

- **喘息，胸痛，注射部位蜂巣炎（被験者番号：Q0694g-2591-0752，41歳，黒人，女性，低用量群）**

本被験者は39歳で喘息と診断された。既往歴は、多発性硬化症（1976～1986年に罹患し、現在は治療していない）、慢性胸痛、抗ヒスタミン過敏症、及び静脈性腎盂造影剤の過敏症であった。

Day 71 に本被験者は上気道感染を発現した。Day 77 に息切れの増悪及び咳嗽を発現した。Day 84 に診察した際、胸部 X 線検査の結果は正常であったが、症状に改善はみられなかった。診察の後、本被験者は救急外来を受診し、入院した。入院時、本被験者は大量の変色痰を吐出した。同日夜遅くに、本被験者は呼吸停止となり、集中治療室へ移動した。呼吸不全は粘液栓に関連するものと考えられた。aminophylline, albuterol, prednisone, dornase alfa, ipratoropium, 及び codeine が投与された。心疾患の症状はなかった。Day 94 に喘息の増悪は消失した。

Day 199（治験薬最終投与約2ヵ月後）に本被験者は高度の狭心症様胸痛を訴え、救急外来を受診した。検査のため入院したが、心臓及び上部消化管に問題はなかった。acetaminophen / hydrocodone, lorazepam, 及び prednisone が投与された。肋軟骨炎と診断され、仕事による肉体的疲労から発現したものと考えられた。Day 210 に退院した。

Day 211 に本被験者は左腕の腫脹（注射部位蜂巣炎）を訴えた。ceftriaxone 及び cefaclor が投与された。Day 213 に、本被験者は cefaclor による治療のため、5日間入院した。Day 229 に本事象は消失した。

喘息，胸痛，及び注射部位蜂巣炎により治験薬の投与を中止することなく、本被験者は試験を完了した。治験責任医師は、いずれの事象も治験薬との関連を否定した。また、胸痛及び注射部位蜂巣炎については原疾患との関連も否定した。

- **発熱（被験者番号：Q0694g-2598-2864，15歳，白人，男性，高用量群）**

本被験者は2歳で喘息と診断された。特記すべき既往歴はなかった。

Day 120 に本被験者は急性発熱性疾患により入院した。体温が 103.1°F (39.5°C) であり、悪寒、悪心、嘔吐、咳嗽、うっ血、便秘、軽度の譫妄、及び腹部並びに直腸圧痛の症状を伴っていた。また、腹部に紅斑がみられた。輸液、acetaminophen, albuterol, beclomethasone, ceftriaxone, 及び metronidazole が投与された。胸部 X 線検査の結果、基底部に浸潤がみられた。本事象は2日後に消失し、本被験者は退院した。

試験期間中、治験薬は規定通りに投与され、本被験者は試験を完了した。治験責任医師は本事象と治験薬並びに原疾患との関連を否定した。

- **喘息（被験者番号：Q0694g-2670-0303，14歳，白人，女性，高用量群）**

本被験者は2歳で喘息と診断された。既往歴は、アレルギー性鼻炎であった。

Day 67 に喘息症状の増加がみられた。イヌのフケに接触した数日後であった。Day 68 に救急外来を受診し、喘息の急性増悪により入院した。Methylprednisolone が静脈内投与された。Day 69 に退院した。

CTD 2.7.4 臨床的安全性

試験期間中、治験薬はすべて規定通りに投与され、本被験者は試験を完了した。治験責任医師は本事象と治験薬との関連を否定した。

6.1.4 その他の重要な有害事象

6.1.4.1 投与中止に至った有害事象

6.1.4.1.1 外国臨床薬理試験（2210 試験）

投与中止に至った有害事象は、Group 2 及びプラセボ群の各 1 名にみられた（Table 6-9）。

Group 2 では、1 名（被験者番号：2210-3-5224）が悪性黒色腫により投与を中止した。本事象は重篤な有害事象として報告された。詳細は6.1.3.1 項に示す。

プラセボ群では、1 名（被験者番号：2210-5-5212）が喘息により投与を中止した。喘息は Day 2 と Day 52 に発現し、重症度はそれぞれ中等度及び軽度であった。いずれの喘息も治験薬との関連は否定された。いずれ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つた。

Table 6-9 投与中止に至った有害事象一覧（2210 試験, SAF）

投与群	オマリズマブ 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
プラセボ	0 mg	0005/5212	37/M/Ca	喘息	2	継続	-	中等度	Not susp	2,3
				喘息	52	継続	-	軽度	Not susp	2,3
Group 2	600 mg	0003/5224	44/F/Ca	悪性黒色腫	28	継続	-	高度	Not susp	2,4

Source : 5.3.4.2-2-2210 試験-Listing 16.2.7-1.1

性別：F = 女性，M = 男性，人種：Ca = 白人

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：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

6.1.4.1.2 外国臨床薬理試験（2208 試験）

投与中止に至った有害事象はなかった。

6.1.4.1.3 外国試験・併合

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 名にみられた（Table 6-10）。内訳は、蕁麻疹 2 名（被験者番号：Q0694g-1436-3775 及び Q4577g-S24786-01），悪性黒色腫及びアナフィラキシー様反応が各 1 名（被験者番号：2210-3-5224 及び Q0694g-2597-2712）であった。

悪性黒色腫以外の事象は薬物治療により消失した。2 名に発現した蕁麻疹の重症度は中等度及び高度であり、高度の蕁麻疹は治験薬との関連を否定されたが、中等度の蕁麻疹は治験薬との関連を「関連ないともいえない (probable)」と判断された。悪性黒色腫は重篤な有害事象として

CTD 2.7.4 臨床的安全性

報告された (6.1.3.1 項)。アナフィラキシー様反応は、初回投与後 1.5 時間以内に発現した。重症度は中等度であり、epinephrine, albuterol, 及び fexofenadine が投与された。治験薬の投与を中止し、翌日消失した。治験責任医師は、本事象と治験薬との関連を「関連ないともいえない (probable)」と判断した。

Table 6-10 1 回あたりのオマリズマブ投与量が 600 mg 以上の被験者における投与中止に至った有害事象の一覧 (外国試験・併合, SAF)

投与群	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/Bl	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, Bl = 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 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

6.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

本項では、RMP (version 8.0) に規定された重要な特定されたリスクである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、並びに血小板減少症、重要な潜在的リスクである動脈血栓塞栓イベントを評価した。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、7.4 項に示す。併合集計した 1 回あたりオマリズマブが 600 mg 以上投与された被験者 (87 名) を対象に評価した。

6.1.5.1 Important identified risk (重要な特定されたリスク)

6.1.5.1.1 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。

オマリズマブ 600 mg 以上を投与された被験者で、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。本事象は中等度であり、発現日の翌日に消失し

CTD 2.7.4 臨床的安全性

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。

6.1.5.1.2 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。

オマリズマブ 600 mg 以上を投与された被験者に悪性黒色腫が 1 名(被験者番号: 2210-3-5224)に発現した。本事象の詳細は6.1.3.1 項に示す。

なお、オマリズマブ 600 mg 未満を投与された被験者に皮膚癌が 1 名(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)を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(オマリズマブ 150 mg/回、皮下投与)に発現した。本事象の詳細は6.1.3.1 項に示す。

6.1.5.1.3 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。

オマリズマブ 600 mg 以上を投与された被験者で、血清病及び血清病様反応の発現はなかった。

6.1.5.1.4 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」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、HLT が「好酸球障害」及び「血管炎 NEC」、HLGT が「血管の炎症」の有害事象も評価した。

オマリズマブ 600 mg 以上を投与された被験者で、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。

6.1.5.1.5 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。

オマリズマブ 600 mg 以上を投与された被験者で、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。

6.1.5.2 Important potential risk (重要な潜在的リスク)

6.1.5.2.1 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。

オマリズマブ 600 mg 以上を投与された被験者で、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。

6.2 個別有害事象の文章による説明

死亡，その他の重篤な有害事象並びに他の重要な有害事象の叙述は，すべて各試験の試験総括報告書に示した。

7 臨床検査値の評価（1回あたりの用量の追加及び投与間隔の変更）

7.1 血液学的検査

2210 試験及び 2208 試験の血液学的検査項目の平均値は、いずれもベースラインからの変動が小さく、また、変動に一定の傾向はみられなかった。すべての被験者でベースライン後に基準範囲外（低値又は高値）の検査値がみられたが、いずれも臨床的に意味のある値ではなかった。

7.2 血液生化学的検査

2210 試験及び 2208 試験の血液生化学的検査項目の平均値は、いずれもベースラインからの変動は小さく、また、変動に一定の傾向はみられなかった。

2208 試験で 1 名（525 mg 群）に肝機能検査異常、1 名（600 mg 群）にカルシウム欠乏の有害事象が発現した。肝機能検査異常の 1 名は、Day 45 に AST（53 U/L、基準値 5～34 U/L）及び ALT（92 U/L、基準値 0～55 U/L）が基準値に比べて上昇したが、その後基準範囲内に復した。カルシウム欠乏の 1 名は、追跡調査期にカルシウムが基準外低値（1.99 mmol/L、基準値 2.1～2.55 mmol/L）を示した。再検査は行われなかったが、カルシウム剤が投与された。なお、治験薬投与期間中も、一過性にカルシウム値は基準外低値を示していた。いずれの事象も治験薬との関連は否定された。この他にもベースライン後に基準範囲外（低値又は高値）の検査値を示す被験者がみられたが、いずれも臨床的に意味のある値ではなかった。

7.3 尿検査

2210 試験及び 2208 試験の尿検査に、問題となる所見はみられなかった。

7.4 抗オマリズマブ抗体

1 回あたりの用量の追加及び投与間隔の変更を評価したすべての臨床試験において、抗オマリズマブ抗体は検出されなかった。

8 バイタルサイン, 身体的検査, 及び心電図 (1回あたりの用量の追加及び投与間隔の変更)

8.1 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) 及び体重の平均値は, いずれもベースラインからの変動は小さく, また, 変動に一定の傾向はみられなかった。

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 名にみられた。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, 及び脈拍数が基準範囲外 (低値又は高値) を示した被験者がみられたが, 有害事象と報告された変動はなかった。

8.2 心電図

2210 試験の 2 名で, QTcB 又は QTcF が高値を示した。Group 1 の 1 名 (被験者番号: 2210-3-6109, 女性, 49 歳) は, ベースラインの QTcB が 449 ms であり, Day 85 の投与 30 分後の QTcB が 489 ms (QTcF は 464 ms) であった。Group 3 の 1 名 (被験者番号: 2210-1-5302, 男性, 22 歳) は, ベースラインの QTcF が 400 ms であり, Day 43 の投与 30 分後の QTcF が 511 ms であった。いずれも, 治験責任医師は有害事象と判断せず, 心電図は「正常」と判断した。

2208 試験では, いずれの投与群も, 治験薬投与後の平均値に一定の傾向を示す変動はみられなかった。また, 個々の被験者でも大きな変動を示した被験者はなかった。

9 特別な患者集団及び状況下における安全性

9.1 内因性要因

本項では、B1301 試験、AAP 集団、及び JAT 集団の有害事象のデータを対象に、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（男性、女性）、%FEV₁（60%未満、60%以上 80%未満、80%以上）、投与間隔（2 週間投与、4 週間投与）、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）別の部分集団で評価した結果を示す。

9.1.1 年齢

国内小児非対照試験（B1301 試験）

年齢別の有害事象の発現率は、6 歳以上 9 歳以下で 92.9%（13 / 14）、10 歳以上 15 歳以下で 95.8%（23 / 24）であり、特定の年齢に偏って有害事象が発現することはなかった（5.3.5.2-1-B1301 試験-Table 14.3.1-5.1）。また、6 歳以上 9 歳以下で最も発現率の高かった PT 別有害事象は、上気道感染（28.6%）であり、次いで鼻咽頭炎及び喘息（各 21.4%）であった。10 歳以上 15 歳以下で最も発現率の高かった PT 別有害事象は、鼻咽頭炎及び胃腸炎（各 29.2%）であり、次いで上気道感染（25.0%）であった。年齢別で有害事象の発現率に 20%以上差があった事象は胃腸炎（6 歳以上 9 歳以下 7.1%、10 歳以上 15 歳以下 29.2%）であった。

AAP 集団

年齢別の有害事象の発現率は、6 歳以上 9 歳以下でオマリズマブ群 89.7%（323 / 360）、プラセボ群 90.6%（174 / 192）（以下同順）、10 歳以上 11 歳以下でそれぞれ 89.8%（237 / 264）、93.6%（103 / 110）であり、各部分集団とも投与群間で同程度であった（5.3.5.3-2-Table 5.1-1a）。また、PT 別有害事象の発現率もそれぞれ投与群間で同程度であった。

9.1.2 性別

国内小児非対照試験（B1301 試験）

性別の有害事象の発現率は、男性で 95.7%（22 / 23）、女性で 93.3%（14 / 15）であり、特定の性別に偏って有害事象が発現することはなかった（5.3.5.2-1-B1301 試験-Table 14.3.1-5.2）。また、男性で最も発現率の高かった PT 別有害事象は、上気道感染（30.4%）であり、次いで喘息（26.1%）、胃腸炎（21.7%）であった。女性で最も発現率の高かった PT 別有害事象は、鼻咽頭炎（40.0%）であり、次いで口内炎（26.7%）、上気道感染、胃腸炎、及び蕁麻疹（各 20.0%）であった。性別で有害事象の発現率に 20%以上差があった事象は口内炎（男性 0%、女性 26.7%、以下同順）及び鼻咽頭炎（17.4%、40.0%）であった。

AAP 集団

性別の有害事象の発現率は、男性でオマリズマブ群 89.1% (383/430) , プラセボ群 91.0% (183/201) (以下同順) , 女性でそれぞれ 91.2% (177/194) , 93.1% (94/101) であり、各部分集団とも投与群間で同程度であった (5.3.5.3-2-Table 5.1-2a) 。また、PT 別有害事象の発現率もそれぞれ投与群間で同程度であった。

9.1.3 %FEV₁ 別の有害事象

国内小児非対照試験 (B1301 試験)

被験者数が少なく、部分集団間での有害事象発現率の比較は困難であると考えられたことから、部分集団での検討は実施しなかった。

AAP 集団

%FEV₁ (60%未満, 60%以上 80%未満, 80%以上) 別の有害事象の発現率は、60%未満でオマリズマブ群 91.9% (34/37) , プラセボ群 78.9% (15/19) (以下同順) , 60%以上 80%未満でそれぞれ 88.6% (171/193) , 91.1% (72/79) , 80%以上でそれぞれ 90.1% (354/393) , 93.1% (190/204) であり、各部分集団とも投与群間で同程度であった (5.3.5.3-2-Table 5.1-4a) 。プラセボ群に比べオマリズマブ群の有害事象発現率が 20%以上高かった事象は 60%未満の上気道感染 (オマリズマブ群 40.5% , プラセボ群 15.8%) であった。

JAT 集団

%FEV₁ (60%未満, 60%以上 80%未満, 80%以上) 別の有害事象の発現率は、60%未満でオマリズマブ群 100% (13/13) , プラセボ群 87.5% (7/8) (以下同順) , 60%以上 80%未満でそれぞれ 92.5% (37/40) , 94.4% (17/18) , 80%以上でそれぞれ 91.8% (56/61) , 95.8% (23/24) であり、各部分集団とも投与群間で同程度であった (5.3.5.3-2-Table 5.1-4j) 。プラセボ群に比べオマリズマブ群の有害事象発現率が 20%以上高かった事象は 60%未満の上気道感染 (オマリズマブ群 61.5% , プラセボ群 0%) であった。

9.1.4 投与間隔別の有害事象

国内小児非対照試験 (B1301 試験)

投与間隔 (2週間隔投与, 4週間隔投与) 別の有害事象の発現率を [Table 11-21](#) に示す。

投与間隔別の有害事象の発現率は、2週間隔投与で 93.3% (14/15) , 4週間隔投与で 95.7% (22/23) であり、特定の投与間隔に偏って有害事象が発現することはなかった。また、2週間隔投与で最も発現率の高かった PT 別有害事象は、上気道感染 (26.7%) であり、次いで鼻咽頭炎 (20.0%) であった。4週間隔投与で最も発現率の高かった PT 別有害事象は、鼻咽頭炎及び胃腸炎 (各 30.4%) であり、次いで上気道感染及び喘息 (各 26.1%) であった。投与間隔別で有害事

CTD 2.7.4 臨床的安全性

象の発現率に 20%以上差があった事象は胃腸炎（2 週間隔投与 6.7%，4 週間隔投与 30.4%）であった。

AAP 集団

PT 別において、いずれかの群で 3.0%以上に発現した有害事象に対し、投与間隔（2 週間隔投与、4 週間隔投与）別の発現率を Table 11-22 に示す。

投与間隔別における投与群間の有害事象の発現率に大きな差はなかった。

JAT 集団

PT 別において、いずれかの群で 3.0%以上に発現した有害事象に対し、投与間隔（2 週間隔投与、4 週間隔投与）別の発現率を Table 11-23 に示す。

投与間隔別における投与群間の有害事象の発現率に大きな差はなかった。

9.1.5 体重あたりの投与量別の有害事象

国内小児非対照試験（B1301 試験）

被験者数が少なく、部分集団間での有害事象発現率の比較は困難であると考えられたことから、部分集団での検討は実施しなかった。

AAP 集団

体重あたりの投与量別の有害事象の発現率を Table 11-24 に示す。

オマリズマブ群の体重あたり投与量別有害事象発現率は、5 mg/kg 未満で 90.4%（85/94）、5 mg/kg 以上 10 mg/kg 未満で 89.3%（218/244）、10 mg/kg 以上で 89.9%（257/286）であり、特定の体重あたりの投与量別に偏って有害事象が発現することではなく、体重あたりの投与量増加に伴って発現率が上昇する傾向はなかった。また、5 mg/kg 未満で最も発現率の高かった PT 別有害事象は、上気道感染（38.3%）であり、次いで鼻咽頭炎（22.3%）、及び頭痛（20.2%）であった。5 mg/kg 以上 10 mg/kg 未満で最も発現率の高かった PT 別有害事象は、鼻咽頭炎（24.2%）であり、次いで上気道感染（20.9%）、及び頭痛（19.7%）であった。10 mg/kg 以上で最も発現率の高かった PT 別有害事象は、鼻咽頭炎（23.4%）であり、次いで頭痛（21.7%）、及び上気道感染（16.1%）であった。体重あたりの投与量別で有害事象の発現率に 20%以上差があった事象は上気道感染（5 mg/kg 未満 38.3%，5 mg/kg 以上 10 mg/kg 未満 20.9%，10 mg/kg 以上 16.1%）であった。PT 別有害事象で、体重あたりの投与量増加に伴って発現率が上昇する傾向はなかった。

JAT 集団

体重あたりの投与量別の有害事象の発現率を Table 11-25 に示す。

オマリズマブ群の体重あたり投与量別有害事象発現率は、5 mg/kg 未満で 90.5%（19/21）、5 mg/kg 以上 10 mg/kg 未満で 97.3%（36/37）、10 mg/kg 以上で 91.1%（51/56）であり、特定の体重あたりの投与量別に偏って有害事象が発現することではなく、体重あたりの投与量増加に伴っ

CTD 2.7.4 臨床的安全性

て発現率が上昇する傾向はなかった。また、5 mg/kg 未満で最も発現率の高かった PT 別有害事象は、上気道感染 (47.6%) であり、次いで鼻咽頭炎 (33.3%)、及び嘔吐 (28.6%) であった。5 mg/kg 以上 10 mg/kg 未満で最も発現率の高かった PT 別有害事象は、副鼻腔炎 (40.5%) であり、次いで鼻咽頭炎 (37.8%)、及び上気道感染 (32.4%) であった。10 mg/kg 以上で最も発現率の高かった PT 別有害事象は、鼻咽頭炎 (32.1%) であり、次いで頭痛 (17.9%)、発熱、上気道感染、及び副鼻腔炎 (各 16.1%) であった。体重あたりの投与量別で有害事象の発現率に 20% 以上差があった事象は副鼻腔炎 (5 mg/kg 未満 14.3%、5 mg/kg 以上 10 mg/kg 未満 40.5%、10 mg/kg 以上 16.1%、以下同順)、嘔吐 (28.6%、16.2%、7.1%)、及び上気道感染 (47.6%、32.4%、16.1%) であった。PT 別有害事象で、体重あたりの投与量増加に伴って発現率が上昇する傾向はなかった。

9.2 外因性要因

外因性要因によるオマリズマブの影響を評価する特別な試験は実施していない。

オマリズマブは皮下注射により投与されることから、ライフスタイルや食事の習慣など外因性要因が及ぼす影響は示唆されていない。したがって、添付文書においても外因性に関する特別な注意喚起は必要ないと考えた。

9.3 薬物相互作用

オマリズマブの薬物動態に、薬物相互作用の要因となる代謝酵素、トランスポーター、及びタンパク結合は関与していないことから、薬物相互作用が生じる可能性は小さいと考えられる。よって、オマリズマブの薬物相互作用を評価する特別な臨床試験は実施していない。

国内外の臨床試験で、オマリズマブを吸入又は経口ステロイド剤、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ヒスタミン剤と併用投与したとき、薬物相互作用はみられず、オマリズマブの安全性に影響はなかった[2.7.2-3.5.2 項]。

9.4 妊娠及び授乳時の使用

9.4.1 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 (被験者番号: Q0673g-2425-0232) 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 (オマリズマブ: 被験者番号 Q4577g-10501, プラセボ: 被験者番号 Q0694g-2603-4054, IA05-0512-00004) の妊娠後の詳細は不明である。オマリズマブを投与された 2 名の詳細を以下に示す。

CTD 2.7.4 臨床的安全性

- 被験者番号 Q4577g-10501 (29歳, 白人, 女性, オマリズマブ 75 mg 群)

本被験者は, 難治性慢性特発性蕁麻疹患者で, 併用薬に morganestimate / ethylestradiol, diphenhydramine, loratidine, multivitamin, omeprazole, 及び Align (商品名, 成分名は不明) が投与されていた。試験では, オマリズマブ 75 mg 群にランダム化された。Day 9 に妊娠が判明し, Day 15 に妊娠により試験を中止した。データベース固定時に, 妊娠状態は継続していた。

- 被験者番号 Q0673g-2425-0232 [22歳, 白人, 女性, オマリズマブ 0.030 mg/kg/IgE(IU/mL)及び 0.0050 mg/kg/IgE(IU/mL)]

本被験者は, 通年性アレルギー性鼻炎患者で, オマリズマブ 0.030 mg/kg/IgE(IU/mL)及び 0.0050 mg/kg/IgE(IU/mL)が投与された。Day 182 の妊娠検査 (血清) では陰性であったが, 月経出血延長及び Day 212 頃に軽度の痙攣を発現した。Day 220 に妊娠検査 (血清及び尿) の結果が陽性であったとかかりつけ医が報告した。かかりつけ医は自然流産, 子宮外妊娠, 又は正常妊娠のいずれかであることを確認するため, 引き続き追跡調査した。予定されていた来院は Day 234 まで延期され, 同日, 本被験者は中絶することを決断した。Day 252 に治験薬の投与を再び開始し, Day 294 まで投与された。Day 302 に本被験者は再び妊娠したことを治験責任医師に報告し, 速やかに治験薬の投与を中止した。本被験者は健康児を出産し, 先天性の異常はみられなかった。

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。

9.4.2 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。

9.5 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。なお, 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。また, 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。

9.6 薬物乱用

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。

9.7 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。

9.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

これまでの臨床試験において、オマリズマブ投与中にめまい、疲労、失神、傾眠があらわれることがあるため、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事する場合には十分に注意させることを、既に承認されているオマリズマブの添付文書で注意喚起されている。本申請における添付文書案でも同様に注意喚起した。

10 市販後データ

10.1 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 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 (妊娠中にオマリズマブを投与した際の安全性を評価することを目的とした観察研究) が実施中である。

10.2 市販後の経験

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 ヶ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 2009 年 7 月に EU で取得しており、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。

10.2.1 推定患者数

1 日の標準投与量を 13.63 mg と仮定し、総販売量から推定すると、2012 年 12 月 31 日までに、約 410,890 人年に使用されたことになる。

10.2.2 RMP の概要

2002 年 6 月 13 日から 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

10.2.3 PSUR の要約

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、対象患者の変更あるいは組成変更に至ったものはなかった。

CTD 2.7.4 臨床的安全性

最新の PSUR 16によると、2012年1月1日から2012年12月31日の間に報告された重篤な副作用は3,319件であった。これらをSOC別に集計した一覧としてTable 10-1に示す。最も報告件数が多かった副作用は「呼吸器、胸郭および縦隔障害」であり、次いで「一般・全身障害および投与部位の状態」、「感染症および寄生虫症」、「皮膚および皮下組織障害」の順に報告件数が多かった。

Table 10-1 SOC別の重篤な副作用一覧

SOC	合計	自発報告 (文献を含む)	自発報告以外 (試験, 調査等)
感染症および寄生虫症	277	219	58
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	111	89	22
血液およびリンパ系障害	39	30	9
免疫系障害	196	188	8
内分泌障害	11	11	0
代謝および栄養障害	20	15	5
精神障害	43	40	3
神経系障害	179	158	21
眼障害	46	44	2
耳および迷路障害	7	6	1
心臓障害	83	66	17
血管障害	70	68	2
呼吸器、胸郭および縦隔障害	978	823	155
胃腸障害	153	136	17
肝胆道系障害	13	9	4
皮膚および皮下組織障害	241	237	4
筋骨格系および結合組織障害	124	114	10
腎および尿路障害	16	11	5
妊娠、産褥および周産期の状態	42	23	19
生殖系および乳房障害	16	14	2
先天性、家族性および遺伝性障害	10	5	5
一般・全身障害および投与部位の状態	394	372	22
臨床検査	176	137	39
傷害、中毒および処置合併症	72	60	12
外科および内科処置	0	0	0
社会環境	2	2	0
合計	3319	2877	442

Source: 5.3.6-4-Appendix 2

全世界から集積された安全性情報はノバルティス社にて定期的に分析され、新たに明らかになった安全性プロファイルは企業中核データシート（company core data sheet, CCDS）に反映されている。最新の PSUR の期間中に悪性腫瘍及び動脈血栓塞栓イベントについて CCDS が改訂された。その他の検討の結果については、新たな安全性の重点観察項目は特定されず、オマリズマブの安全性プロファイルは最新の CCDS の情報と一致したものであった。

なお、最新の CCDS は「1.6.2 企業中核データシート」に示した。

10.2.3.1 重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスク

最新の RMP で示されている重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクのうち主なリスクに関する報告を以下に要約した。なお、これら事象については、今後も注意深く観察する計画である。

アナフィラキシー及びアナフィラキシー様反応

SMQ の「アナフィラキシー反応（狭域）」及び「アナフィラキシー反応（アルゴリズム）」に該当する事象に分けて検討した。

PSUR 16 までの累積データによると、SMQ の「アナフィラキシー反応（狭域）」に該当する事象は、推定患者数の 0.14%である 595 名に報告された。このうち 578 名は 12 歳以上あるいは年齢不明の患者からの報告、14 名は 6 歳以上 11 歳以下の小児患者からの報告、3 名は 5 歳以下の幼児患者からの報告であった。アナフィラキシー型反応の大多数は 1 度目の投与後に認められており、投与回数の増加に伴いアナフィラキシー型反応の発現は減少している。アナフィラキシー型（タイプ I）反応で一般的であるように、累積された報告の多くはオマリズマブ投与後 2 時間以内に事象が発現しており、投与後 36 時間を超えて発現した事象はわずかであった。「アナフィラキシー反応（狭域）」の発現頻度は 0.2%以下に留まっている。

PSUR 16 までの累積データによると、SMQ の「アナフィラキシー反応（アルゴリズム）」に該当する事象は、推定患者数の 0.27%である 1,091 名で報告された。1,064 名は 12 歳以上あるいは年齢不明の患者からの報告、24 名は 6 歳以上 11 歳以下の小児患者からの報告、3 名は 5 歳以下の幼児患者からの報告であった。

CCDS ではアナフィラキシー型反応とその対応について適切に記載し注意喚起を行っている。

悪性新生物

32 の無作為化プラセボ対照二重盲検臨床試験において、悪性新生物の発現頻度は、オマリズマブ群 4,254 名で 4.14 名/1,000 人・年（14 名/3,382 人・年）、対照群 3,178 名で 4.45 名/1,000 人・年（11 名/2,474 人・年）であった。発現頻度比は 0.93（95%CI: 0.39, 2.27）であり、オマリズマブ群における悪性新生物発現リスクの増加は認められなかった（5.3.5.3-9）。

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：20 年 月 日～20 年 月 日、5.3.6-5）によると、オマリズマブ群 5,007 名で 16.01 件/1,000 人・年（295 件/18,426 人・年）、対照群 2,829 名で 19.07 件/1,000 人・年（190 件/9,963 人・年）であった。発現頻度比は 0.84（95%CI: 0.62, 1.13）であり、オマリズマブ群における悪性新生物発現リスクの増加は認められなかった。

CTD 2.7.4 臨床的安全性

PSUR 16 の調査期間中に、SMQ の「悪性疾患（広域）」に該当する重篤な事象は 94 名で報告された。このうち、93 名は 12 歳以上あるいは年齢不明の患者からの報告、1 名は 5 歳以下の幼児患者からの報告であった。PSUR 15 と比較して報告頻度の増加は認められなかった。癌種は一般的な集団と類似しており、多くの報告で合併症あるいは既往歴として悪性疾患を有していた。

PSUR 16 までの累積データによると、SMQ の「悪性疾患（広域）」に該当する事象は 12 歳以上あるいは年齢不明の患者 1,042 名、6 歳以上 11 歳以下の小児患者で 2 名、5 歳以下の患者で 1 名報告された。累積データの詳細な検討については、欧州医薬品庁（European Medicines Agency, EMA）による PSUR 15 の評価結果において不要とされたため、PSUR 16 では行っていない。

悪性新生物については、無作為化プラセボ対照二重盲検臨床試験結果及び Q2948g 試験最終報告書に基づき、CCDS の改訂を 20 年 月にを行った。

動脈血栓塞栓イベント

27（本試験 25、継続試験 2）の投与期間 8 週間以上無作為化プラセボ対照二重盲検臨床試験において、動脈血栓塞栓イベントの発現頻度は、オマリズマブ群 3,342 例で 2.69 例/1,000 人・年（5 例/1,856 人・年）、対照群 2,895 例で 2.38 例/1,000 人・年（4 例/1,680 人・年）であった（発現頻度比：1.13 [95%CI：0.24, 5.71]）。内訳はオマリズマブ群で心筋梗塞が 2 例、脳卒中、不安定狭心症、一過性脳虚血発作がそれぞれ 1 例、対照群で心血管死が 3 例、不安定狭心症が 1 例であった（5.3.5.3-8）。

また、Q2948g 試験の最終報告書によると、オマリズマブ群 5,007 例で 7.52 件/1,000 人・年（115 件/15,286 人・年）、対照群 2,829 例で 5.12 件/1,000 人・年（51 件/9,963 人・年）であり、ベースラインの心血管危険因子で調整した多変量解析では、ハザード比 1.32 [95%CI：0.91, 1.91] であった。

PSUR 16 の調査期間中に、SMQ の「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）」及び MedDRA PT の「一過性黒内障」、「不全片麻痺」、「片麻痺」、「心突然死」、「突然死」、「心臓死」に該当する事象は 45 名で報告された。

45 名のうち、20 名は女性、17 名は男性、8 名は性別不明の患者からの報告であり、30 名は 18 歳以上 69 歳以下、6 名は 70 歳以上の患者、9 名は年齢不明の患者からの報告であった。

45 名のうち 6 名は転帰死亡で、2 名は突然死の報告、4 名は心筋梗塞又は急性心筋梗塞の報告であり、いずれも情報不足であった。残りの 39 名のうち 20 名は動脈血栓塞栓イベントの報告（17 名は脳血管発作、一過性脳虚血発作、又は小脳梗塞、3 名は冠動脈疾患）、13 名は心筋梗塞、急性心筋梗塞、又は心筋虚血の報告、6 名は明確な診断名のない報告であった。動脈血栓塞栓イベント 20 名のうち 5 名（脳血管発作、一過性脳虚血発作、又は小脳梗塞 3 名、冠動脈疾患 2 名）は患者の病歴や治療歴による影響が考えられ、オマリズマブとの関連は「関連ないらしい

(unlikely)」と考えられた。心筋梗塞、急性心筋梗塞、又は心筋虚血の13名のうち7名は、報告者によりオマリズマブとの関連は否定された報告であった。残りの33名は情報不足であった。

PSUR 16までの累積データによると、SMQの「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)」及びMedDRA PTの「一過性黒内障」、「不全片麻痺」、「片麻痺」、「心突然死」、「突然死」、「心臓死」に該当する事象は557名で報告された。累積データの詳細な検討については、EMAによるPSUR 15の評価結果において不要とされたため、PSUR 16では行っていない。

動脈血栓塞栓イベントについては、8週以上無作為化プラセボ対照二重盲検臨床試験結果及びQ2948g試験最終報告書に基づき、CCDSの改訂を20██年██月に行った。

10.2.3.2 妊娠中の使用

PSUR 16までの累積データによると、1,296名の妊婦への投与が報告されている。1,296名のうち80名は、男性への投与及び、妊娠期間外または授乳期間中の投与であったため検討から除外した。残りの1,216名の転帰は、正常新生児が533名、流産(自然流産、人工流産、稽留流産)、胎児死亡、及び死産が146名、早産児、低体重出生児、妊娠週に比して小さい児、及び妊娠週に比して大きい児が78名、出生後の有害事象が22名、転帰不明が437名であった。妊娠転帰に異常が認められた報告の内訳は、異所性妊娠が4名、流産(自然流産、人工流産、稽留流産)、胎児死亡、及び死産が146名、低体重出生児及び妊娠週に比して大きい児が12名、早産児が66名、先天異常を有する生産児が48名であった。

先天異常48名の内容は、心異常10名、腎異常7名、18トリソミー2名、21トリソミー2名などであった。その他の先天異常についても一定の傾向やオマリズマブとの明確な因果関係は認められなかった。

流産(自然流産、人工流産、稽留流産)、胎児死亡、及び死産の146名のうち1名は異所性妊娠のための自然流産(上記では異所性妊娠4名のうち1名として扱った)、1名は母親が喘息により死亡したため解析からは除外した。残り144名のうち、30名については1回以上の自然流産の既往を有していた。また、144名のうち流産、胎児死亡、及び死産のリスクファクターを有していたのは、喫煙が6名、人工受精が5名、子宮平滑筋腫が2名、卵巣嚢胞が9名、多嚢胞性卵巣が16名、パピローマウイルス感染が2名、6度の人工流産、アルコール摂取、コカイン、メタゾン、及び静脈内薬物乱用が1名、全身性エリテマトーデスが1名、子宮内膜症が10名、インフルエンザ及び高熱が1例、胎盤血腫が1名であった。

現在、市販後臨床試験として、Q2952g試験(妊娠中にオマリズマブを投与した際の安全性を評価することを目的とした観察研究)を実施中である。登録対象者は、オマリズマブを投与されている妊娠中又は妊娠前8週間以内の女性とした。主要アウトカム評価項目は、生児出生、中絶、死産、先天異常とした。報告された異常はすべて、先天異常の外部専門家により分類、評価された。

CTD 2.7.4 臨床的安全性

Q2952g 試験の最新の間接報告書によると、20██年██月██日から20██年██月██日までに収集したデータを中間集計した結果（20██年██月██日報告書作成、5.3.6-3）、170名の女性患者が登録された。このうち3名は妊娠第二期の初期にオマリズマブが投与されたが、その他の患者はいずれも妊娠第一期にオマリズマブが投与された。170名のうち、144名が妊娠し、生児出生が136名（3組の双子を含む）、自然流産が9名、中絶及び死産が各1名であった。限られたデータではあるが、130名の単胎生児のうち、11.5%が早産児出生、15.9%が胎内発育遅延であった。

外部諮問委員会では年に2回、本観察研究のデータを検討し、潜在的な安全性リスクを評価している。患者数が少ないことからデータの解釈に限りはあるものの、外部諮問委員会は奇形の発生率やその種類に明確な増加はみられないと考えている。

妊娠中の奇形などとオマリズマブとの関連を示す根拠はなかったが、今後も妊娠について引き続き慎重に観察する。

10.2.3.3 6歳以上11歳以下の小児での使用

PSUR 16までの累積データによると、369名の6歳以上11歳以下の小児あるいは年齢不明であるが小児として報告された患者への投与が報告されている。最も報告件数が多かった副作用は「呼吸器、胸郭および縦隔障害」であり、次いで「一般・全身障害および投与部位の状態」、 「皮膚および皮下組織障害」の順に報告件数が多かった。CCDSでは6歳以上11歳以下の小児における重要な安全性のリスク及び頻度を適切に記載し注意喚起を行っている。今後も6歳以上11歳以下の小児での有害事象について引き続き慎重に観察する。

10.2.4 高用量投与患者における安全性

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）に伴い、月あたり900mg以上のオマリズマブの投与が可能となる。市販後データにおいて高用量投与患者の安全性を評価するため、月あたりのオマリズマブの投与量が900mg以上であった患者の報告について検討した。

2013年1月31日までの累積データ（5.3.5.3-5）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900mg以上であった患者）における有害事象報告は205名あり、752件の事象が報告された。そのうち96名（493件の事象を含む）が重篤な報告、109名（259件の事象を含む）が非重篤な報告であった。報告された事象には、喘息、呼吸困難、咳嗽、胸部不快感、喘鳴などの基礎疾患の症状や徴候が含まれ、また、CCDSに記載済みの事象、重要な特定されたリスク、重要な潜在的リスク及び重要な不足情報も含まれていた。

有害事象が発現した高用量投与患者205名のうち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、報告者あるいはノバルティス社いずれかがオマリズマブとの関連が否定できないとした報告であった。この72名では215事象が報告され、うち215事象のうち113事象はCCDSに記載済みの事象であった。CCDSに記載のない102事象のうち39事象は調査からの報告、63事象は自発報告であった。

CTD 2.7.4 臨床的安全性

調査からの報告で CCDS に記載のない 39 事象は 9 名で発現しており、報告者により関連が否定されなかったのが 13 事象、判定なしが 23 事象、否定が 3 事象であった。

調査からの報告のうち、報告者により関連が否定されなかった 13 事象は 4 名で発現した。4 名のうち 1 名はアレルギー性喘息及び貧血を有する患者であり、倦怠感を発現したが、無処置で回復した。1 名は新生児であり、母親を介してオマリズマブに曝露した。血中ビリルビン異常及び胎児一過性徐脈を発現し、報告者は関連を否定しなかったが、ノバルティス社は早産による影響を考え関連を否定した。1 名は前述の新生児の母親であり、血栓症、早産、未熟分娩、及び転倒を発現した。血栓症のリスク因子としては妊娠が考えられ、早産及び未熟分娩は転倒によって発現したと考えられたため、ノバルティス社は評価困難と判断した。残り 1 名で報告された 6 事象のうち 3 事象（関節痛、疲労及び関節腫脹）は最新の CCDS に記載済みであった。残り 3 事象は全身健康状態低下、サルコイドーシス、及び結節性紅斑であったが、結節性紅斑と全身健康状態低下はサルコイドーシスの症状と考えられる。また、結節性紅斑については PSUR 11 で投与量を問わず累積データを検討した結果、オマリズマブが原因として関連していることは示されなかった。

調査からの報告のうち、関連が報告されなかった 23 事象は 4 名で発現しており、ノバルティス社は「関連を否定できない」と保守的に評価した。これらの 4 名における 23 事象について詳細に再評価したが、報告された情報が不十分であり関連を明確に評価することは困難であった。

調査からの報告のうち、報告者が関連を否定した 3 事象（大脳動脈閉塞、一過性脳虚血発作及び第 7 脳神経麻痺）は 1 名で発現しており、報告者は既往歴（高コレステロール血症、長期の喫煙歴、冠動脈疾患の家族歴）に基づき「関連を否定できる」と報告したが、ノバルティス社は、動脈血栓塞栓イベントは重要な潜在的リスクであるためオマリズマブの新たな安全性プロファイルに基づき「関連を否定できない」と評価した。

自発報告 32 名で報告された 63 事象のうち、血圧上昇、口唇腫脹、単核細胞症候群、及び腹痛の 4 事象が 2 件報告された以外はすべて 1 件のみの報告であった。血圧上昇 2 名はそれぞれ高血圧及び心障害を既往歴として有していた。他の 3 事象については詳細な情報は得られていない。1 名で報告された 4 事象（鼻部障害、季節性アレルギー、予想外の治療反応、蕁麻疹）については有害事象の報告ではなく、オマリズマブによりこれらの症状が予想外に改善したことを示す報告であった。63 事象のうち浮動性めまい、疲労、頭痛、注射部位反応、錯感覚、そう痒症、全身性皮疹、及び蕁麻疹は最新の CCDS に記載済みの事象であったが、CCDS に記載のない事象の随伴症状として報告された。1 件のみの報告であった事象については、オマリズマブを月に 900 mg 未満投与した場合においても類似の事象が報告されていることが安全性データベースより示されており、オマリズマブを月に 900 mg 以上投与した場合と月に 900 mg 未満投与した場合において、安全性プロファイルに相違はみられなかった。

死亡例は 4 名報告されており、内訳は、2 名がオマリズマブを投与した母親の胎児、1 名が心肺不全、1 名が死因不明であった。胎児死亡の 2 名のうち 1 名は母親にオマリズマブ 450 mg が 2

CTD 2.7.4 臨床的安全性

週間隔で投与され、子宮内胎児死亡により自然流産した報告であった。母親は過去に2度妊娠を経験しており、1度は自然流産、1度は人工流産であった。関連は報告されなかった。他の1名は母親にオマリズマブ 450 mg が2週間隔で投与され、30週で死産した報告であった。医師は高用量のメチルプレドニゾロンによる影響と判断した。心肺不全にて死亡した1名はオマリズマブ 450 mg を2週間隔で投与されていた。患者は多剤治療を要する慢性気管支炎、重症喘息、肥満、及び高血圧を長年有しており、報告者は関連を否定した。死因不明の1名はオマリズマブ 375 mg を毎週投与されており、死因及び関連は報告されなかった。

6歳以上11歳以下の小児での報告は4名あった。1名は11歳の男性で、オマリズマブ 750 mg が2週間隔で投与されており、血中ブドウ糖増加が認められた。患者はオマリズマブ投与前よりインスリン依存性糖尿病を合併しており、オマリズマブ投与は継続された。事象は回復し血糖値は良好にコントロールされていると報告された。オマリズマブとの関連は報告されなかった。1名は11歳の女性で、オマリズマブ 450 mg が2週間隔で投与されており、オマリズマブの投与日に喘息クリーゼを発現し3日間入院した。ノバルティス社は「評価困難」と判断した。9歳及び11歳の男性2名は、いずれもオマリズマブ 450 mg が2週間隔で投与されており、注射部位反応（CCDSに記載済み）が認められた。

5歳以下の幼児での報告は1名あった。新生児の報告であり、経胎盤及び経乳でオマリズマブに曝露した。血中ビリルビン異常及び胎児一過性徐脈を発現したが、ノバルティス社は早産による影響を考え関連を否定した。その他に報告された臍ヘルニア及び湿疹について報告者である医療従事者は関連を否定した。

高用量投与患者での分析は、大部分が情報量の限られた市販後の報告に基づいている。本項で検討した安全性プロファイルはCCDSに記載された全般的な安全性プロファイルに類似していた。高用量のオマリズマブを投与された患者で免疫複合体形成に関連する知見が認められる可能性が懸念されたが、懸念を支持する結果は得られなかった。高用量投与患者における有害事象報告205名のうち血清病及びチャグ・ストラウス症候群を発現した患者はそれぞれ1名のみであった。なお、血清病及びチャグ・ストラウス症候群は最新のCCDSに記載済みである。

以上、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報告を検討した結果、特異的な事象、頻度の高い事象あるい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。以上より、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。

10.2.5 安全性定期報告及び医薬品未知非重篤副作用定期報告の要約

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

CTD 2.7.4 臨床的安全性

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。

11 付録

表 一 覧

Table 11-1	有害事象発現率 (B1301 試験, SAF)	128
Table 11-2	有害事象発現率 (AAP 集団, SAF)	130
Table 11-3	有害事象発現率 (JAT 集団, SAF)	141
Table 11-4	副作用発現率 (B1301 試験, SAF)	147
Table 11-5	副作用発現率 (AAP 集団, SAF)	148
Table 11-6	副作用発現率 (JAT 集団, SAF)	149
Table 11-7	発現時期別 (0 週以上 12 週以下) の有害事象 (B1301 試験, SAF)	150
Table 11-8	発現時期別 (12 週超) の有害事象 (B1301 試験, SAF)	152
Table 11-9	発現時期別 (0 週以上 12 週以下) の有害事象 (AAP 集団, SAF)	154
Table 11-10	発現時期別 (12 週超 28 週以下) の有害事象 (AAP 集団, SAF)	161
Table 11-11	発現時期別 (28 週超 52 週以下) の有害事象 (AAP 集団, SAF)	168
Table 11-12	重篤な有害事象の一覧 (AAP 集団, SAF)	175
Table 11-13	重篤な有害事象の一覧 (JAT 集団, SAF)	178
Table 11-14	重篤な有害事象の一覧 (AAO 集団, SAF)	179
Table 11-15	投与中止に至った有害事象の一覧 (AAP 集団, SAF)	180
Table 11-16	投与中止に至った有害事象の一覧 (JAT 集団, SAF)	180
Table 11-17	投与中止に至った有害事象の一覧 (AAO 集団, SAF)	180
Table 11-18	有害事象発現率 (2210 試験, SAF)	181
Table 11-19	有害事象発現率 (2208 試験, SAF)	184
Table 11-20	有害事象発現率 (外国試験・併合, SAF)	186
Table 11-21	投与間隔別の有害事象 (B1301 試験, SAF)	196
Table 11-22	PT 別の投与間隔別の有害事象 (いずれかの投与群で 3%以上) (AAP 集団, SAF)	198
Table 11-23	PT 別の投与間隔別の有害事象 (いずれかの投与群で 3%以上) (JAT 集団, SAF)	199
Table 11-24	体重あたりの投与量別の有害事象 (AAP 集団, SAF)	203
Table 11-25	体重あたりの投与量別の有害事象 (JAT 集団, SAF)	212

Table 11-1 有害事象発現率 (B1301 試験, SAF)

SOC PT	オマリズマブ N = 38 n (%)	
合計	36	(94.7)
先天性, 家族性および遺伝性障害	1	(2.6)
ラトケ嚢胞	1	(2.6)
眼障害	2	(5.3)
アレルギー性結膜炎	1	(2.6)
眼充血	1	(2.6)
胃腸障害	12	(31.6)
腹痛	4	(10.5)
口内炎	4	(10.5)
便秘	3	(7.9)
上腹部痛	1	(2.6)
齲歯	1	(2.6)
下痢	1	(2.6)
歯肉炎	1	(2.6)
歯痛	1	(2.6)
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)
注射部位出血	1	(2.6)
注射部位硬結	1	(2.6)
注射部位そう痒感	1	(2.6)
注射部位蕁麻疹	1	(2.6)
非心臓性胸痛	1	(2.6)
肝胆道系障害	1	(2.6)
脂肪肝	1	(2.6)
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)
インフルエンザ	3	(7.9)
咽頭炎	2	(5.3)
副鼻腔炎	2	(5.3)
慢性副鼻腔炎	1	(2.6)
手足口病	1	(2.6)

CTD 2.7.4 臨床的安全性

SOC	PT	オマリズマブ N = 38 n (%)	
	外耳炎	1	(2.6)
	中耳炎	1	(2.6)
	急性中耳炎	1	(2.6)
	耳下腺炎	1	(2.6)
	副鼻腔気管支炎	1	(2.6)
	レンサ球菌性扁桃炎	1	(2.6)
傷害, 中毒および処置合併症		6	(15.8)
	挫傷	3	(7.9)
	節足動物刺傷	1	(2.6)
	手骨折	1	(2.6)
	熱中症	1	(2.6)
	創傷	1	(2.6)
代謝および栄養障害		2	(5.3)
	食欲減退	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)
	成長痛	1	(2.6)
	筋攣縮	1	(2.6)
	頸部痛	1	(2.6)
	四肢痛	1	(2.6)
神経系障害		5	(13.2)
	頭痛	5	(13.2)
	浮動性めまい	1	(2.6)
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)
	鼻出血	1	(2.6)
	鼻閉	1	(2.6)
	咽頭紅斑	1	(2.6)
	アレルギー性鼻炎	1	(2.6)
	上気道の炎症	1	(2.6)
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)
	アトピー性皮膚炎	1	(2.6)
	紅色汗疹	1	(2.6)

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

CTD 2.7.4 臨床的安全性

Table 11-2 有害事象発現率 (AAP 集団, SAF)

SOC	PT	オマリズマブ N = 624		プラセボ N = 302	
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
合計		560	(89.7)	277	(91.7)
血液およびリンパ系障害		8	(1.3)	8	(2.6)
	リンパ節症	6	(1.0)	2	(0.7)
	白血球減少症	1	(0.2)	0	(0.0)
	汎血球減少症	1	(0.2)	0	(0.0)
	貧血	0	(0.0)	1	(0.3)
	好酸球増加症	0	(0.0)	3	(1.0)
	リンパ節炎	0	(0.0)	2	(0.7)
心臓障害		2	(0.3)	0	(0.0)
	頻脈	2	(0.3)	0	(0.0)
耳および迷路障害		25	(4.0)	17	(5.6)
	耳痛	20	(3.2)	12	(4.0)
	鼓膜穿孔	2	(0.3)	1	(0.3)
	耳垢栓塞	1	(0.2)	1	(0.3)
	耳管閉塞	1	(0.2)	0	(0.0)
	中耳滲出液	1	(0.2)	0	(0.0)
	鼓膜癒痕	1	(0.2)	0	(0.0)
	聴力低下	0	(0.0)	1	(0.3)
	乗物酔い	0	(0.0)	1	(0.3)
	回転性めまい	0	(0.0)	1	(0.3)
内分泌障害		3	(0.5)	0	(0.0)
	思春期早発症	2	(0.3)	0	(0.0)
	自己免疫性甲状腺炎	1	(0.2)	0	(0.0)
眼障害		34	(5.4)	27	(8.9)
	アレルギー性結膜炎	14	(2.2)	6	(2.0)
	結膜炎	10	(1.6)	11	(3.6)
	眼そう痒症	5	(0.8)	2	(0.7)
	眼部腫脹	3	(0.5)	3	(1.0)
	眼充血	2	(0.3)	0	(0.0)
	結膜充血	1	(0.2)	1	(0.3)
	眼のアレルギー	1	(0.2)	1	(0.3)
	流涙増加	1	(0.2)	0	(0.0)
	眼窩周囲浮腫	1	(0.2)	0	(0.0)
	結膜出血	0	(0.0)	1	(0.3)
	眼刺激	0	(0.0)	2	(0.7)
	視力障害	0	(0.0)	1	(0.3)
	硝子体浮遊物	0	(0.0)	1	(0.3)
胃腸障害		166	(26.6)	79	(26.2)
	嘔吐	48	(7.7)	33	(10.9)

CTD 2.7.4 臨床的安全性

SOC	PT	オマリズマブ N = 624		プラセボ N = 302	
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
	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)
	腹部不快感	14	(2.2)	4	(1.3)
	胃炎	10	(1.6)	0	(0.0)
	歯痛	9	(1.4)	4	(1.3)
	胃食道逆流性疾患	7	(1.1)	7	(2.3)
	便秘	5	(0.8)	4	(1.3)
	消化不良	4	(0.6)	1	(0.3)
	鼓腸	3	(0.5)	0	(0.0)
	口腔内潰瘍形成	3	(0.5)	1	(0.3)
	齲歯	2	(0.3)	3	(1.0)
	アフタ性口内炎	1	(0.2)	0	(0.0)
	呼気臭	1	(0.2)	0	(0.0)
	小腸炎	1	(0.2)	0	(0.0)
	好酸球性食道炎	1	(0.2)	0	(0.0)
	食中毒	1	(0.2)	1	(0.3)
	機能的胃腸障害	1	(0.2)	0	(0.0)
	胃潰瘍	1	(0.2)	0	(0.0)
	裂孔ヘルニア	1	(0.2)	0	(0.0)
	胃酸過多	1	(0.2)	0	(0.0)
	口腔内痛	1	(0.2)	0	(0.0)
	口内炎	1	(0.2)	1	(0.3)
	口唇炎	0	(0.0)	1	(0.3)
	十二指腸潰瘍	0	(0.0)	1	(0.3)
	血便排泄	0	(0.0)	1	(0.3)
	単径ヘルニア	0	(0.0)	1	(0.3)
	口唇痛	0	(0.0)	1	(0.3)
	口唇腫脹	0	(0.0)	1	(0.3)
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)
	胸痛	11	(1.8)	7	(2.3)
	インフルエンザ様疾患	9	(1.4)	4	(1.3)
	疼痛	7	(1.1)	5	(1.7)
	注射部位紅斑	3	(0.5)	1	(0.3)
	注射部位腫脹	3	(0.5)	2	(0.7)
	医療機器による疼痛	3	(0.5)	2	(0.7)
	胸部不快感	2	(0.3)	0	(0.0)
	疲労	2	(0.3)	4	(1.3)

CTD 2.7.4 臨床的安全性

SOC	PT	オマリズマブ N = 624		プラセボ N = 302	
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
	注射部位そう痒感	2	(0.3)	1	(0.3)
	注射部位反応	2	(0.3)	1	(0.3)
	易刺激性	2	(0.3)	0	(0.0)
	無力症	1	(0.2)	0	(0.0)
	嚢胞	1	(0.2)	0	(0.0)
	高熱	1	(0.2)	1	(0.3)
	注射部位血腫	1	(0.2)	1	(0.3)
	注射部位疼痛	1	(0.2)	3	(1.0)
	注射部位丘疹	1	(0.2)	0	(0.0)
	倦怠感	1	(0.2)	0	(0.0)
	浮腫	1	(0.2)	0	(0.0)
	乾燥症	1	(0.2)	0	(0.0)
	薬物不耐性	0	(0.0)	1	(0.3)
	注射部位炎症	0	(0.0)	1	(0.3)
	末梢性浮腫	0	(0.0)	1	(0.3)
	免疫系障害	24	(3.8)	16	(5.3)
	薬物過敏症	7	(1.1)	4	(1.3)
	季節性アレルギー	6	(1.0)	1	(0.3)
	食物アレルギー	5	(0.8)	1	(0.3)
	過敏症	4	(0.6)	5	(1.7)
	ワクチンアレルギー	1	(0.2)	2	(0.7)
	アナフィラキシー反応	1	(0.2)	1	(0.3)
	家塵アレルギー	1	(0.2)	0	(0.0)
	節足動物咬傷アレルギー	0	(0.0)	1	(0.3)
	植物アレルギー	0	(0.0)	1	(0.3)
	選択的多糖類抗体欠損症	0	(0.0)	1	(0.3)
	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)

CTD 2.7.4 臨床的安全性

SOC	PT	オマリズマブ N = 624		プラセボ N = 302	
		n	(%)	n	(%)
	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)
	ウイルス性咽頭炎	12	(1.9)	5	(1.7)
	尿路感染	10	(1.6)	2	(0.7)
	水痘	9	(1.4)	3	(1.0)
	外耳炎	8	(1.3)	4	(1.3)
	扁桃炎	8	(1.3)	14	(4.6)
	膿痂疹	7	(1.1)	1	(0.3)
	急性中耳炎	7	(1.1)	1	(0.3)
	気道感染	7	(1.1)	5	(1.7)
	ウイルス性気道感染	7	(1.1)	5	(1.7)
	細菌性上気道感染	7	(1.1)	6	(2.0)
	帯状疱疹	6	(1.0)	0	(0.0)
	下気道感染	6	(1.0)	10	(3.3)
	歯膿瘍	5	(0.8)	2	(0.7)
	虫垂炎	4	(0.6)	1	(0.3)
	喉頭炎	4	(0.6)	1	(0.3)
	感染性結膜炎	3	(0.5)	2	(0.7)
	感染性クループ	3	(0.5)	1	(0.3)
	感染性皮膚炎	3	(0.5)	2	(0.7)
	皮膚真菌感染	3	(0.5)	2	(0.7)
	寄生虫感染	3	(0.5)	0	(0.0)
	ウイルス性下気道感染	3	(0.5)	2	(0.7)
	皮膚感染	3	(0.5)	0	(0.0)
	気管炎	3	(0.5)	1	(0.3)
	急性扁桃炎	2	(0.3)	1	(0.3)
	ウイルス性気管支炎	2	(0.3)	1	(0.3)
	カンジダ症	2	(0.3)	4	(1.3)
	蜂巣炎	2	(0.3)	2	(0.7)
	蟻虫症	2	(0.3)	3	(1.0)
	赤痢菌性胃腸炎	2	(0.3)	0	(0.0)
	ヘルペスウイルス感染	2	(0.3)	0	(0.0)
	感染	2	(0.3)	0	(0.0)
	腎感染	2	(0.3)	0	(0.0)
	口腔カンジダ症	2	(0.3)	1	(0.3)
	ブドウ球菌感染	2	(0.3)	1	(0.3)
	足部白癬	2	(0.3)	0	(0.0)
	ウイルス性鼻炎	2	(0.3)	2	(0.7)
	四肢膿瘍	1	(0.2)	0	(0.0)

CTD 2.7.4 臨床的安全性

SOC	PT	オマリズマブ N = 624		プラセボ N = 302	
		n	(%)	n	(%)
	ダニ皮膚炎	1	(0.2)	1	(0.3)
	アデノイド咽頭炎	1	(0.2)	0	(0.0)
	細菌性鼻炎	1	(0.2)	0	(0.0)
	体部白癬	1	(0.2)	0	(0.0)
	細菌性気管支炎	1	(0.2)	0	(0.0)
	膀胱炎	1	(0.2)	1	(0.3)
	エプスタイン・バーウイルス感染	1	(0.2)	0	(0.0)
	遊走性紅斑	1	(0.2)	0	(0.0)
	毛包炎	1	(0.2)	0	(0.0)
	真菌感染	1	(0.2)	0	(0.0)
	ウイルス性胃炎	1	(0.2)	2	(0.7)
	手足口病	1	(0.2)	0	(0.0)
	ヘルパンギーナ	1	(0.2)	0	(0.0)
	単純ヘルペス	1	(0.2)	3	(1.0)
	麦粒腫	1	(0.2)	0	(0.0)
	咬傷感染	1	(0.2)	1	(0.3)
	ウイルス性喉頭炎	1	(0.2)	0	(0.0)
	大葉性肺炎	1	(0.2)	0	(0.0)
	伝染性軟属腫	1	(0.2)	0	(0.0)
	口腔ヘルペス	1	(0.2)	2	(0.7)
	爪囲炎	1	(0.2)	0	(0.0)
	耳下腺炎	1	(0.2)	1	(0.3)
	バルボウイルス感染	1	(0.2)	0	(0.0)
	細菌性咽頭炎	1	(0.2)	2	(0.7)
	咽頭扁桃炎	1	(0.2)	1	(0.3)
	RS ウイルス感染	1	(0.2)	0	(0.0)
	細菌性気道感染	1	(0.2)	1	(0.3)
	副鼻腔気管支炎	1	(0.2)	0	(0.0)
	皮膚細菌感染	1	(0.2)	0	(0.0)
	ブドウ球菌皮膚感染	1	(0.2)	1	(0.3)
	頭部白癬	1	(0.2)	0	(0.0)
	白癬感染	1	(0.2)	1	(0.3)
	歯感染	1	(0.2)	1	(0.3)
	腔感染	1	(0.2)	0	(0.0)
	ウイルス性下痢	1	(0.2)	0	(0.0)
	ウイルス性発疹	1	(0.2)	0	(0.0)
	外陰部腔カンジダ症	1	(0.2)	0	(0.0)
	創傷感染	1	(0.2)	1	(0.3)
	癰	0	(0.0)	1	(0.3)
	デング熱	0	(0.0)	1	(0.3)

CTD 2.7.4 臨床的安全性

SOC	PT	オマリズマブ N = 624		プラセボ N = 302	
		n	(%)	n	(%)
	伝染性紅斑	0	(0.0)	1	(0.3)
	ロタウイルス胃腸炎	0	(0.0)	1	(0.3)
	感染性腹膜炎	0	(0.0)	1	(0.3)
	シラミ寄生	0	(0.0)	1	(0.3)
	乳腺炎	0	(0.0)	1	(0.3)
	髄膜炎	0	(0.0)	1	(0.3)
	単核細胞症症候群	0	(0.0)	1	(0.3)
	マイコプラズマ感染	0	(0.0)	1	(0.3)
	食道カンジダ症	0	(0.0)	1	(0.3)
	真菌性口腔咽頭炎	0	(0.0)	1	(0.3)
	原発性異型肺炎	0	(0.0)	1	(0.3)
	細菌性副鼻腔炎	0	(0.0)	2	(0.7)
	細菌性扁桃炎	0	(0.0)	1	(0.3)
	レンサ球菌性扁桃炎	0	(0.0)	1	(0.3)
	外陰部腔炎	0	(0.0)	1	(0.3)
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)
	挫傷	8	(1.3)	4	(1.3)
	裂傷	7	(1.1)	1	(0.3)
	損傷	6	(1.0)	1	(0.3)
	関節損傷	5	(0.8)	1	(0.3)
	擦過傷	4	(0.6)	1	(0.3)
	四肢損傷	4	(0.6)	4	(1.3)
	肉離れ	4	(0.6)	1	(0.3)
	処置による疼痛	3	(0.5)	1	(0.3)
	手首関節骨折	3	(0.5)	2	(0.7)
	節足動物刺傷	2	(0.3)	2	(0.7)
	足骨折	2	(0.3)	2	(0.7)
	前腕骨折	2	(0.3)	0	(0.0)
	骨折	2	(0.3)	2	(0.7)
	手骨折	2	(0.3)	1	(0.3)
	頭部損傷	2	(0.3)	2	(0.7)
	関節脱臼	2	(0.3)	0	(0.0)
	眼窩周囲血腫	2	(0.3)	1	(0.3)
	サンバーン	2	(0.3)	0	(0.0)
	上肢骨折	2	(0.3)	1	(0.3)
	創傷	2	(0.3)	0	(0.0)
	動物咬傷	1	(0.2)	2	(0.7)
	鎖骨骨折	1	(0.2)	0	(0.0)

CTD 2.7.4 臨床的安全性

SOC	PT	オマリズマブ N = 624		プラセボ N = 302	
		n	(%)	n	(%)
	脳振盪	1	(0.2)	1	(0.3)
	顔面損傷	1	(0.2)	2	(0.7)
	転倒	1	(0.2)	2	(0.7)
	下肢骨折	1	(0.2)	1	(0.3)
	急性高山病	1	(0.2)	0	(0.0)
	多発性外傷	1	(0.2)	0	(0.0)
	橈骨骨折	1	(0.2)	0	(0.0)
	フェーム吸引性呼吸障害	1	(0.2)	0	(0.0)
	肋骨骨折	1	(0.2)	0	(0.0)
	引っかき傷	1	(0.2)	0	(0.0)
	骨格損傷	1	(0.2)	0	(0.0)
	軟部組織損傷	1	(0.2)	1	(0.3)
	スポーツ損傷	1	(0.2)	0	(0.0)
	腱損傷	1	(0.2)	0	(0.0)
	ワクチン接種合併症	1	(0.2)	0	(0.0)
	足関節部骨折	0	(0.0)	1	(0.3)
	耳部損傷	0	(0.0)	1	(0.3)
	膝蓋骨骨折	0	(0.0)	1	(0.3)
	熱傷	0	(0.0)	1	(0.3)
臨床検査		12	(1.9)	4	(1.3)
	血中ビリルビン増加	2	(0.3)	0	(0.0)
	トランスアミナーゼ上昇	2	(0.3)	1	(0.3)
	体重増加	2	(0.3)	0	(0.0)
	白血球数減少	2	(0.3)	0	(0.0)
	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.2)	0	(0.0)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.2)	1	(0.3)
	血圧上昇	1	(0.2)	0	(0.0)
	正常値を下回る身長	1	(0.2)	0	(0.0)
	ヘモグロビン減少	1	(0.2)	0	(0.0)
	心拍数増加	1	(0.2)	1	(0.3)
	肝酵素上昇	1	(0.2)	0	(0.0)
	リンパ球数減少	1	(0.2)	0	(0.0)
	尿中赤血球	1	(0.2)	0	(0.0)
	体重減少	0	(0.0)	1	(0.3)
代謝および栄養障害		4	(0.6)	3	(1.0)
	牛乳不耐症	1	(0.2)	0	(0.0)
	食欲減退	1	(0.2)	1	(0.3)
	脱水	1	(0.2)	1	(0.3)
	過体重	1	(0.2)	1	(0.3)

CTD 2.7.4 臨床的安全性

SOC	PT	オマリズマブ N = 624		プラセボ N = 302	
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
	筋骨格系および結合組織障害	55	(8.8)	29	(9.6)
	関節痛	17	(2.7)	7	(2.3)
	四肢痛	12	(1.9)	9	(3.0)
	背部痛	10	(1.6)	3	(1.0)
	筋肉痛	5	(0.8)	4	(1.3)
	筋痙縮	4	(0.6)	4	(1.3)
	頸部痛	4	(0.6)	3	(1.0)
	肋軟骨炎	3	(0.5)	1	(0.3)
	筋骨格系胸痛	3	(0.5)	0	(0.0)
	筋力低下	2	(0.3)	0	(0.0)
	筋骨格痛	2	(0.3)	0	(0.0)
	単関節炎	1	(0.2)	0	(0.0)
	筋拘縮	1	(0.2)	0	(0.0)
	筋肉疲労	1	(0.2)	0	(0.0)
	筋骨格硬直	1	(0.2)	0	(0.0)
	腱炎	1	(0.2)	0	(0.0)
	骨端離開	0	(0.0)	1	(0.3)
	成長痛	0	(0.0)	1	(0.3)
	過剰可動性症候群	0	(0.0)	1	(0.3)
	関節腫脹	0	(0.0)	1	(0.3)
	骨軟骨炎	0	(0.0)	1	(0.3)
	良性, 悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	3	(0.5)	4	(1.3)
	真珠腫	1	(0.2)	0	(0.0)
	血管腫	1	(0.2)	0	(0.0)
	皮膚乳頭腫	1	(0.2)	2	(0.7)
	髓芽腫	0	(0.0)	1	(0.3)
	メラノサイト性母斑	0	(0.0)	1	(0.3)
	神経系障害	148	(23.7)	69	(22.8)
	頭痛	129	(20.7)	59	(19.5)
	浮動性めまい	6	(1.0)	5	(1.7)
	副鼻腔炎に伴う頭痛	6	(1.0)	1	(0.3)
	振戦	4	(0.6)	0	(0.0)
	嗜眠	3	(0.5)	1	(0.3)
	片頭痛	3	(0.5)	5	(1.7)
	失神寸前の状態	2	(0.3)	0	(0.0)
	痙攣	1	(0.2)	1	(0.3)
	計算力障害	1	(0.2)	0	(0.0)
	書字障害	1	(0.2)	0	(0.0)
	失読症	1	(0.2)	0	(0.0)
	精神運動亢進	1	(0.2)	1	(0.3)

CTD 2.7.4 臨床的安全性

SOC	PT	オマリズマブ N = 624		プラセボ N = 302	
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
	失神	1	(0.2)	0	(0.0)
	緊張性頭痛	1	(0.2)	2	(0.7)
	コリン作動性症候群	0	(0.0)	1	(0.3)
	錯感覚	0	(0.0)	1	(0.3)
	傾眠	0	(0.0)	1	(0.3)
	妊娠, 産褥および周産期の状態	0	(0.0)	1	(0.3)
	妊娠	0	(0.0)	1	(0.3)
	精神障害	16	(2.6)	12	(4.0)
	注意欠陥多動性障害	3	(0.5)	4	(1.3)
	不眠症	3	(0.5)	2	(0.7)
	感情障害	1	(0.2)	0	(0.0)
	不安	1	(0.2)	2	(0.7)
	双極性障害	1	(0.2)	0	(0.0)
	うつ病	1	(0.2)	2	(0.7)
	情動障害	1	(0.2)	0	(0.0)
	反抗挑戦性障害	1	(0.2)	1	(0.3)
	精神病性障害	1	(0.2)	0	(0.0)
	夢遊症	1	(0.2)	0	(0.0)
	自殺企図	1	(0.2)	0	(0.0)
	チック	1	(0.2)	0	(0.0)
	神経過敏	0	(0.0)	1	(0.3)
	人格変化	0	(0.0)	1	(0.3)
	腎および尿路障害	7	(1.1)	5	(1.7)
	排尿困難	2	(0.3)	2	(0.7)
	遺尿	2	(0.3)	0	(0.0)
	血尿	2	(0.3)	1	(0.3)
	蛋白尿	2	(0.3)	0	(0.0)
	頻尿	0	(0.0)	1	(0.3)
	多尿	0	(0.0)	1	(0.3)
	生殖系および乳房障害	4	(0.6)	2	(0.7)
	亀頭炎	1	(0.2)	0	(0.0)
	乳房腫大	1	(0.2)	0	(0.0)
	乳房痛	1	(0.2)	0	(0.0)
	精巣痛	1	(0.2)	2	(0.7)
	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)
	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)

CTD 2.7.4 臨床的安全性

SOC	PT	オマリズマブ N = 624		プラセボ N = 302	
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
	鼻漏	13	(2.1)	8	(2.6)
	上気道咳症候群	7	(1.1)	2	(0.7)
	気道うっ血	5	(0.8)	4	(1.3)
	通年性鼻炎	4	(0.6)	1	(0.3)
	季節性鼻炎	4	(0.6)	2	(0.7)
	副鼻腔うっ血	4	(0.6)	1	(0.3)
	喘鳴	4	(0.6)	2	(0.7)
	呼吸困難	2	(0.3)	1	(0.3)
	鼻部不快感	2	(0.3)	4	(1.3)
	湿性咳嗽	2	(0.3)	2	(0.7)
	くしゃみ	2	(0.3)	1	(0.3)
	扁桃肥大	2	(0.3)	1	(0.3)
	アレルギー性副鼻腔炎	1	(0.2)	0	(0.0)
	労作性呼吸困難	1	(0.2)	1	(0.3)
	肺浸潤	1	(0.2)	0	(0.0)
	鼻浮腫	1	(0.2)	1	(0.3)
	鼻中隔弯曲	1	(0.2)	0	(0.0)
	鼻甲介肥大	1	(0.2)	0	(0.0)
	肺臓炎	1	(0.2)	3	(1.0)
	上気道性喘鳴	1	(0.2)	0	(0.0)
	声帯障害	1	(0.2)	0	(0.0)
	アデノイド肥大	0	(0.0)	1	(0.3)
	気管支閉塞	0	(0.0)	1	(0.3)
	気管支痙攣	0	(0.0)	1	(0.3)
	息詰まり	0	(0.0)	1	(0.3)
	発声障害	0	(0.0)	1	(0.3)
	鼻茸	0	(0.0)	1	(0.3)
	鼻潰瘍	0	(0.0)	1	(0.3)
	低音性連続性ラ音	0	(0.0)	1	(0.3)
	いびき	0	(0.0)	1	(0.3)
	咽喉刺激感	0	(0.0)	2	(0.7)
	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)
	アトピー性皮膚炎	12	(1.9)	3	(1.0)
	湿疹	11	(1.8)	2	(0.7)
	接触性皮膚炎	9	(1.4)	6	(2.0)
	紅斑	7	(1.1)	4	(1.3)
	そう痒症	7	(1.1)	4	(1.3)
	皮膚炎	6	(1.0)	1	(0.3)

CTD 2.7.4 臨床的安全性

SOC	PT	オマリズマブ N = 624		プラセボ N = 302	
		n	(%)	n	(%)
	痒疹	4	(0.6)	1	(0.3)
	アレルギー性皮膚炎	3	(0.5)	2	(0.7)
	丘疹性皮膚疹	3	(0.5)	1	(0.3)
	丘疹状蕁麻疹	3	(0.5)	1	(0.3)
	皮膚乾燥	2	(0.3)	0	(0.0)
	斑状出血	2	(0.3)	0	(0.0)
	斑状丘疹状皮膚疹	2	(0.3)	0	(0.0)
	ざ瘡	1	(0.2)	1	(0.3)
	脱毛症	1	(0.2)	0	(0.0)
	血管浮腫	1	(0.2)	1	(0.3)
	薬疹	1	(0.2)	0	(0.0)
	皮膚肉芽腫	1	(0.2)	0	(0.0)
	多汗症	1	(0.2)	0	(0.0)
	光沢苔癬	1	(0.2)	0	(0.0)
	爪破損	1	(0.2)	0	(0.0)
	点状出血	1	(0.2)	1	(0.3)
	ばら色秕糠疹	1	(0.2)	0	(0.0)
	紫斑	1	(0.2)	0	(0.0)
	脂漏	1	(0.2)	0	(0.0)
	皮膚障害	1	(0.2)	0	(0.0)
	皮膚剥脱	1	(0.2)	0	(0.0)
	皮膚色素過剰	1	(0.2)	0	(0.0)
	皮膚刺激	1	(0.2)	0	(0.0)
	皮膚潰瘍	1	(0.2)	0	(0.0)
	紅色汗疹	0	(0.0)	1	(0.3)
	白色秕糠疹	0	(0.0)	1	(0.3)
	毛孔性皮膚疹	0	(0.0)	1	(0.3)
	皮膚色素減少	0	(0.0)	1	(0.3)
	皮膚反応	0	(0.0)	1	(0.3)
	顔面腫脹	0	(0.0)	1	(0.3)
社会環境		4	(0.6)	3	(1.0)
	アレルゲン曝露	2	(0.3)	3	(1.0)
	伝染病曝露	2	(0.3)	0	(0.0)
血管障害		2	(0.3)	0	(0.0)
	潮紅	1	(0.2)	0	(0.0)
	血管炎	1	(0.2)	0	(0.0)

Source : 5.3.5.3-2-Table 2.1-1a

CTD 2.7.4 臨床的安全性

Table 11-3 有害事象発現率 (JAT 集団, SAF)

SOC	PT	オマリズマブ N = 114		プラセボ N = 50	
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
合計		106	(93.0)	47	(94.0)
血液およびリンパ系障害		3	(2.6)	2	(4.0)
	リンパ節症	3	(2.6)	0	(0.0)
	リンパ節炎	0	(0.0)	2	(4.0)
心臓障害		2	(1.8)	0	(0.0)
	頻脈	2	(1.8)	0	(0.0)
耳および迷路障害		5	(4.4)	2	(4.0)
	耳痛	2	(1.8)	2	(4.0)
	中耳滲出液	1	(0.9)	0	(0.0)
	鼓膜穿孔	1	(0.9)	0	(0.0)
	鼓膜癒痕	1	(0.9)	0	(0.0)
眼障害		10	(8.8)	9	(18.0)
	アレルギー性結膜炎	3	(2.6)	3	(6.0)
	眼そう痒症	3	(2.6)	1	(2.0)
	眼部腫脹	2	(1.8)	3	(6.0)
	結膜充血	1	(0.9)	0	(0.0)
	結膜炎	1	(0.9)	3	(6.0)
	眼充血	1	(0.9)	0	(0.0)
胃腸障害		35	(30.7)	19	(38.0)
	嘔吐	16	(14.0)	7	(14.0)
	上腹部痛	7	(6.1)	3	(6.0)
	腹痛	6	(5.3)	2	(4.0)
	下痢	6	(5.3)	4	(8.0)
	胃食道逆流性疾患	4	(3.5)	5	(10.0)
	悪心	4	(3.5)	2	(4.0)
	齲歯	1	(0.9)	1	(2.0)
	胃潰瘍	1	(0.9)	0	(0.0)
	胃炎	1	(0.9)	0	(0.0)
	口腔内潰瘍形成	1	(0.9)	1	(2.0)
	歯痛	1	(0.9)	0	(0.0)
	口唇炎	0	(0.0)	1	(2.0)
	便秘	0	(0.0)	2	(4.0)
	十二指腸潰瘍	0	(0.0)	1	(2.0)
	消化不良	0	(0.0)	1	(2.0)
	血便排泄	0	(0.0)	1	(2.0)
	口唇腫脹	0	(0.0)	1	(2.0)
一般・全身障害および投与部位の状態		25	(21.9)	13	(26.0)
	発熱	19	(16.7)	5	(10.0)
	胸痛	3	(2.6)	3	(6.0)

CTD 2.7.4 臨床的安全性

SOC	PT	オマリズマブ N = 114		プラセボ N = 50	
		n	(%)	n	(%)
	注射部位そう痒感	2	(1.8)	1	(2.0)
	注射部位腫脹	2	(1.8)	1	(2.0)
	疲労	1	(0.9)	2	(4.0)
	インフルエンザ様疾患	1	(0.9)	3	(6.0)
	倦怠感	1	(0.9)	0	(0.0)
	疼痛	1	(0.9)	0	(0.0)
	注射部位反応	0	(0.0)	1	(2.0)
	医療機器による疼痛	0	(0.0)	1	(2.0)
	免疫系障害	8	(7.0)	4	(8.0)
	薬物過敏症	3	(2.6)	2	(4.0)
	食物アレルギー	3	(2.6)	0	(0.0)
	季節性アレルギー	2	(1.8)	1	(2.0)
	アナフィラキシー反応	1	(0.9)	0	(0.0)
	節足動物咬傷アレルギー	0	(0.0)	1	(2.0)
	感染症および寄生虫症	98	(86.0)	43	(86.0)
	鼻咽頭炎	39	(34.2)	18	(36.0)
	上気道感染	31	(27.2)	19	(38.0)
	副鼻腔炎	27	(23.7)	12	(24.0)
	気管支炎	13	(11.4)	6	(12.0)
	咽頭炎	12	(10.5)	1	(2.0)
	レンサ球菌性咽頭炎	11	(9.6)	4	(8.0)
	胃腸炎	9	(7.9)	4	(8.0)
	ウイルス性胃腸炎	8	(7.0)	2	(4.0)
	中耳炎	8	(7.0)	2	(4.0)
	鼻炎	7	(6.1)	7	(14.0)
	ウイルス感染	7	(6.1)	2	(4.0)
	ウイルス性上気道感染	7	(6.1)	7	(14.0)
	急性副鼻腔炎	6	(5.3)	3	(6.0)
	耳感染	6	(5.3)	4	(8.0)
	インフルエンザ	6	(5.3)	2	(4.0)
	尿路感染	5	(4.4)	0	(0.0)
	肺炎	4	(3.5)	2	(4.0)
	下気道感染	3	(2.6)	1	(2.0)
	帯状疱疹	2	(1.8)	0	(0.0)
	外耳炎	2	(1.8)	1	(2.0)
	急性中耳炎	2	(1.8)	0	(0.0)
	気道感染	2	(1.8)	0	(0.0)
	歯膿瘍	2	(1.8)	0	(0.0)
	水痘	2	(1.8)	0	(0.0)
	虫垂炎	1	(0.9)	0	(0.0)

CTD 2.7.4 臨床的安全性

SOC	PT	オマリズマブ N = 114		プラセボ N = 50	
		n	(%)	n	(%)
	体部白癬	1	(0.9)	0	(0.0)
	ウイルス性気管支炎	1	(0.9)	0	(0.0)
	カンジダ症	1	(0.9)	1	(2.0)
	感染性結膜炎	1	(0.9)	1	(2.0)
	エプスタイン・バーウイルス感染	1	(0.9)	0	(0.0)
	真菌感染	1	(0.9)	0	(0.0)
	手足口病	1	(0.9)	0	(0.0)
	喉頭炎	1	(0.9)	0	(0.0)
	ウイルス性下気道感染	1	(0.9)	0	(0.0)
	伝染性軟属腫	1	(0.9)	0	(0.0)
	口腔カンジダ症	1	(0.9)	0	(0.0)
	RS ウイルス感染	1	(0.9)	0	(0.0)
	ウイルス性気道感染	1	(0.9)	1	(2.0)
	副鼻腔気管支炎	1	(0.9)	0	(0.0)
	ブドウ球菌皮膚感染	1	(0.9)	1	(2.0)
	頭部白癬	1	(0.9)	0	(0.0)
	白癬感染	1	(0.9)	0	(0.0)
	扁桃炎	1	(0.9)	1	(2.0)
	ウイルス性鼻炎	1	(0.9)	0	(0.0)
	外陰部腔カンジダ症	1	(0.9)	0	(0.0)
	ダニ皮膚炎	0	(0.0)	1	(2.0)
	癬	0	(0.0)	1	(2.0)
	蟻虫症	0	(0.0)	1	(2.0)
	皮膚真菌感染	0	(0.0)	2	(4.0)
	ロタウイルス胃腸炎	0	(0.0)	1	(2.0)
	単純ヘルペス	0	(0.0)	1	(2.0)
	咬傷感染	0	(0.0)	1	(2.0)
	単核細胞症症候群	0	(0.0)	1	(2.0)
	マイコプラズマ感染	0	(0.0)	1	(2.0)
	口腔ヘルペス	0	(0.0)	1	(2.0)
	ブドウ球菌感染	0	(0.0)	1	(2.0)
	細菌性上気道感染	0	(0.0)	2	(4.0)
	創傷感染	0	(0.0)	1	(2.0)
傷害, 中毒および処置合併症		15	(13.2)	9	(18.0)
	靱帯捻挫	4	(3.5)	1	(2.0)
	挫傷	2	(1.8)	1	(2.0)
	関節損傷	2	(1.8)	0	(0.0)
	手首関節骨折	2	(1.8)	1	(2.0)
	節足動物咬傷	1	(0.9)	1	(2.0)
	脳振盪	1	(0.9)	0	(0.0)

CTD 2.7.4 臨床的安全性

SOC	PT	オマリズマブ N = 114		プラセボ N = 50	
		n	(%)	n	(%)
	顔面損傷	1	(0.9)	0	(0.0)
	手骨折	1	(0.9)	1	(2.0)
	関節脱臼	1	(0.9)	0	(0.0)
	下肢骨折	1	(0.9)	0	(0.0)
	急性高山病	1	(0.9)	0	(0.0)
	処置による疼痛	1	(0.9)	0	(0.0)
	骨格損傷	1	(0.9)	0	(0.0)
	軟部組織損傷	1	(0.9)	1	(2.0)
	スポーツ損傷	1	(0.9)	0	(0.0)
	上肢骨折	1	(0.9)	0	(0.0)
	創傷	1	(0.9)	0	(0.0)
	節足動物刺傷	0	(0.0)	2	(4.0)
	足骨折	0	(0.0)	1	(2.0)
	四肢損傷	0	(0.0)	1	(2.0)
	熱傷	0	(0.0)	1	(2.0)
臨床検査		5	(4.4)	1	(2.0)
	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.9)	0	(0.0)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.9)	1	(2.0)
	血圧上昇	1	(0.9)	0	(0.0)
	ヘモグロビン減少	1	(0.9)	0	(0.0)
	心拍数増加	1	(0.9)	0	(0.0)
	リンパ球数減少	1	(0.9)	0	(0.0)
	尿中赤血球	1	(0.9)	0	(0.0)
	トランスアミナーゼ上昇	1	(0.9)	0	(0.0)
	白血球数減少	1	(0.9)	0	(0.0)
代謝および栄養障害		2	(1.8)	0	(0.0)
	食欲減退	1	(0.9)	0	(0.0)
	過体重	1	(0.9)	0	(0.0)
筋骨格系および結合組織障害		10	(8.8)	6	(12.0)
	背部痛	3	(2.6)	1	(2.0)
	肋軟骨炎	3	(2.6)	1	(2.0)
	筋肉痛	2	(1.8)	1	(2.0)
	四肢痛	2	(1.8)	2	(4.0)
	関節痛	1	(0.9)	1	(2.0)
	筋肉疲労	1	(0.9)	0	(0.0)
	筋力低下	1	(0.9)	0	(0.0)
	筋骨格系胸痛	1	(0.9)	0	(0.0)
	成長痛	0	(0.0)	1	(2.0)
良性, 悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)		0	(0.0)	1	(2.0)
	皮膚乳頭腫	0	(0.0)	1	(2.0)

CTD 2.7.4 臨床的安全性

SOC	PT	オマリズマブ N = 114		プラセボ N = 50	
		n	(%)	n	(%)
神経系障害		21	(18.4)	11	(22.0)
	頭痛	15	(13.2)	8	(16.0)
	副鼻腔炎に伴う頭痛	2	(1.8)	0	(0.0)
	浮動性めまい	1	(0.9)	1	(2.0)
	嗜眠	1	(0.9)	0	(0.0)
	片頭痛	1	(0.9)	1	(2.0)
	振戦	1	(0.9)	0	(0.0)
	錯感覚	0	(0.0)	1	(2.0)
	緊張性頭痛	0	(0.0)	2	(4.0)
妊娠, 産褥および周産期の状態		0	(0.0)	1	(2.0)
	妊娠	0	(0.0)	1	(2.0)
精神障害		6	(5.3)	4	(8.0)
	注意欠陥多動性障害	2	(1.8)	2	(4.0)
	感情障害	1	(0.9)	0	(0.0)
	うつ病	1	(0.9)	1	(2.0)
	不眠症	1	(0.9)	1	(2.0)
	チック	1	(0.9)	0	(0.0)
腎および尿路障害		4	(3.5)	2	(4.0)
	遺尿	2	(1.8)	0	(0.0)
	排尿困難	1	(0.9)	2	(4.0)
	血尿	1	(0.9)	0	(0.0)
	蛋白尿	1	(0.9)	0	(0.0)
生殖系および乳房障害		1	(0.9)	0	(0.0)
	乳房痛	1	(0.9)	0	(0.0)
呼吸器, 胸郭および縦隔障害		47	(41.2)	23	(46.0)
	咳嗽	19	(16.7)	10	(20.0)
	口腔咽頭痛	14	(12.3)	8	(16.0)
	鼻閉	10	(8.8)	6	(12.0)
	鼻漏	10	(8.8)	5	(10.0)
	アレルギー性鼻炎	6	(5.3)	4	(8.0)
	鼻出血	5	(4.4)	2	(4.0)
	鼻部不快感	2	(1.8)	1	(2.0)
	気道うっ血	2	(1.8)	2	(4.0)
	通年性鼻炎	2	(1.8)	0	(0.0)
	季節性鼻炎	2	(1.8)	0	(0.0)
	上気道咳症候群	2	(1.8)	0	(0.0)
	喘鳴	2	(1.8)	2	(4.0)
	アレルギー性副鼻腔炎	1	(0.9)	0	(0.0)
	肺浸潤	1	(0.9)	0	(0.0)
	鼻浮腫	1	(0.9)	0	(0.0)

CTD 2.7.4 臨床的安全性

SOC	PT	オマリズマブ N = 114		プラセボ N = 50	
		n	(%)	n	(%)
	鼻中隔弯曲	1	(0.9)	0	(0.0)
	鼻甲介肥大	1	(0.9)	0	(0.0)
	くしゃみ	1	(0.9)	0	(0.0)
	声帯障害	1	(0.9)	0	(0.0)
	アデノイド肥大	0	(0.0)	1	(2.0)
	鼻茸	0	(0.0)	1	(2.0)
	鼻潰瘍	0	(0.0)	1	(2.0)
	低音性連続性ラ音	0	(0.0)	1	(2.0)
	いびき	0	(0.0)	1	(2.0)
	咽喉刺激感	0	(0.0)	1	(2.0)
	扁桃肥大	0	(0.0)	1	(2.0)
	皮膚および皮下組織障害	21	(18.4)	10	(20.0)
	発疹	7	(6.1)	4	(8.0)
	蕁麻疹	5	(4.4)	3	(6.0)
	湿疹	3	(2.6)	1	(2.0)
	皮膚炎	2	(1.8)	0	(0.0)
	アトピー性皮膚炎	2	(1.8)	1	(2.0)
	そう痒症	2	(1.8)	2	(4.0)
	脱毛症	1	(0.9)	0	(0.0)
	アレルギー性皮膚炎	1	(0.9)	0	(0.0)
	斑状出血	1	(0.9)	0	(0.0)
	皮膚肉芽腫	1	(0.9)	0	(0.0)
	光沢苔癬	1	(0.9)	0	(0.0)
	爪破損	1	(0.9)	0	(0.0)
	丘疹性皮膚疹	1	(0.9)	0	(0.0)
	皮膚刺激	1	(0.9)	0	(0.0)
	血管浮腫	0	(0.0)	1	(2.0)
	接触性皮膚炎	0	(0.0)	1	(2.0)
	紅斑	0	(0.0)	1	(2.0)
	紅色汗疹	0	(0.0)	1	(2.0)
	顔面腫脹	0	(0.0)	1	(2.0)
	丘疹状蕁麻疹	0	(0.0)	1	(2.0)

Source : 5.3.5.3-2-Table 2.1-1j

Table 11-4 副作用発現率 (B1301 試験, SAF)

SOC	PT	オマリズマブ N = 38 n (%)	
合計		10	(26.3)
一般・全身障害および投与部位の状態		8	(21.1)
	注射部位疼痛	3	(7.9)
	注射部位紅斑	2	(5.3)
	注射部位腫脹	2	(5.3)
	注射部位出血	1	(2.6)
	注射部位硬結	1	(2.6)
	注射部位そう痒感	1	(2.6)
	注射部位蕁麻疹	1	(2.6)
	発熱	1	(2.6)
神経系障害		4	(10.5)
	頭痛	4	(10.5)
呼吸器, 胸郭および縦隔障害		1	(2.6)
	喘息	1	(2.6)
皮膚および皮下組織障害		2	(5.3)
	蕁麻疹	2	(5.3)

Source : 5.3.5.2-1-B1301 試験-Table 14.3.1-1.2

CTD 2.7.4 臨床的安全性

Table 11-5 副作用発現率 (AAP 集団, SAF)

SOC PT	オマリズマブ N = 624		プラセボ N = 302	
	n	(%)	n	(%)
合計	41	(6.6)	15	(5.0)
血液およびリンパ系障害				
汎血球減少症	1	(0.2)	0	(0.0)
眼障害				
眼窩周囲浮腫	1	(0.2)	0	(0.0)
視力障害	0	(0.0)	1	(0.3)
胃腸障害				
悪心	2	(0.3)	1	(0.3)
腹痛	1	(0.2)	1	(0.3)
上腹部痛	1	(0.2)	0	(0.0)
嘔吐	1	(0.2)	0	(0.0)
腹部不快感	0	(0.0)	1	(0.3)
一般・全身障害および投与部位の状態				
注射部位紅斑	3	(0.5)	1	(0.3)
発熱	2	(0.3)	0	(0.0)
疲労	1	(0.2)	0	(0.0)
注射部位丘疹	1	(0.2)	0	(0.0)
注射部位そう痒感	1	(0.2)	0	(0.0)
注射部位反応	1	(0.2)	0	(0.0)
注射部位腫脹	1	(0.2)	1	(0.3)
易刺激性	1	(0.2)	0	(0.0)
浮腫	1	(0.2)	0	(0.0)
注射部位炎症	0	(0.0)	1	(0.3)
注射部位疼痛	0	(0.0)	2	(0.7)
末梢性浮腫	0	(0.0)	1	(0.3)
免疫系障害				
過敏症	1	(0.2)	0	(0.0)
感染症および寄生虫症				
気管支炎	1	(0.2)	0	(0.0)
ウイルス性胃腸炎	1	(0.2)	0	(0.0)
ヘルペスウイルス感染	1	(0.2)	0	(0.0)
鼻咽頭炎	1	(0.2)	0	(0.0)
上気道感染	1	(0.2)	0	(0.0)
傷害, 中毒および処置合併症				
眼窩周囲血腫	0	(0.0)	1	(0.3)
臨床検査				
トランスアミナーゼ上昇	1	(0.2)	0	(0.0)
筋骨格系および結合組織障害				
四肢痛	2	(0.3)	0	(0.0)

CTD 2.7.4 臨床的安全性

SOC	PT	オマリズマブ N = 624		プラセボ N = 302	
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
	筋力低下	1	(0.2)	0	(0.0)
	筋肉痛	1	(0.2)	0	(0.0)
神経系障害		11	(1.8)	5	(1.7)
	頭痛	8	(1.3)	5	(1.7)
	嗜眠	2	(0.3)	0	(0.0)
	振戦	2	(0.3)	0	(0.0)
	浮動性めまい	1	(0.2)	1	(0.3)
精神障害		1	(0.2)	0	(0.0)
	チック	1	(0.2)	0	(0.0)
皮膚および皮下組織障害		13	(2.1)	5	(1.7)
	紅斑	6	(1.0)	2	(0.7)
	蕁麻疹	6	(1.0)	1	(0.3)
	斑状出血	1	(0.2)	0	(0.0)
	そう痒症	1	(0.2)	0	(0.0)
	発疹	1	(0.2)	0	(0.0)
	点状出血	0	(0.0)	1	(0.3)
	皮膚反応	0	(0.0)	1	(0.3)
血管障害		2	(0.3)	0	(0.0)
	潮紅	1	(0.2)	0	(0.0)
	血管炎	1	(0.2)	0	(0.0)

Source : 5.3.5.3-2-Table 2.1-12a

Table 11-6 副作用発現率 (JAT 集団, SAF)

SOC	PT	オマリズマブ N = 114		プラセボ N = 50	
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
合計		7	(6.1)	2	(4.0)
一般・全身障害および投与部位の状態		2	(1.8)	0	(0.0)
	注射部位そう痒感	1	(0.9)	0	(0.0)
	注射部位腫脹	1	(0.9)	0	(0.0)
臨床検査		1	(0.9)	0	(0.0)
	トランスアミナーゼ上昇	1	(0.9)	0	(0.0)
神経系障害		3	(2.6)	1	(2.0)
	頭痛	3	(2.6)	1	(2.0)
精神障害		1	(0.9)	0	(0.0)
	チック	1	(0.9)	0	(0.0)
皮膚および皮下組織障害		0	(0.0)	1	(2.0)
	蕁麻疹	0	(0.0)	1	(2.0)

Source : 5.3.5.3-2-Table 2.1-12j

Table 11-7 発現時期別（0週以上12週以下）の有害事象（B1301試験, SAF）

SOC	PT	オマリズマブ N = 38	
		n (%)	
合計		31	(81.6)
眼障害		1	(2.6)
	眼充血	1	(2.6)
胃腸障害		7	(18.4)
	便秘	2	(5.3)
	腹痛	1	(2.6)
	齧齦	1	(2.6)
	下痢	1	(2.6)
	歯肉炎	1	(2.6)
	口内炎	1	(2.6)
	歯痛	1	(2.6)
一般・全身障害および投与部位の状態		10	(26.3)
	注射部位疼痛	3	(7.9)
	注射部位紅斑	2	(5.3)
	注射部位腫脹	2	(5.3)
	倦怠感	2	(5.3)
	発熱	2	(5.3)
	注射部位出血	1	(2.6)
	注射部位硬結	1	(2.6)
	注射部位そう痒感	1	(2.6)
	注射部位蕁麻疹	1	(2.6)
肝胆道系障害		1	(2.6)
	脂肪肝	1	(2.6)
感染症および寄生虫症		24	(63.2)
	鼻咽頭炎	8	(21.1)
	胃腸炎	6	(15.8)
	上気道感染	6	(15.8)
	気管支炎	3	(7.9)
	インフルエンザ	2	(5.3)
	慢性副鼻腔炎	1	(2.6)
	外耳炎	1	(2.6)
	中耳炎	1	(2.6)
	急性中耳炎	1	(2.6)
	耳下腺炎	1	(2.6)
	咽頭炎	1	(2.6)
	副鼻腔気管支炎	1	(2.6)
	副鼻腔炎	1	(2.6)
	レンサ球菌性扁桃炎	1	(2.6)

CTD 2.7.4 臨床的安全性

SOC	PT	オマリズマブ N = 38 n (%)
傷害, 中毒および処置合併症	挫傷	3 (7.9)
		3 (7.9)
代謝および栄養障害	食欲減退	1 (2.6)
		1 (2.6)
筋骨格系および結合組織障害	筋肉痛	2 (5.3)
	関節痛	1 (2.6)
	頸部痛	1 (2.6)
	四肢痛	1 (2.6)
		5 (13.2)
神経系障害	頭痛	5 (13.2)
	浮動性めまい	1 (2.6)
		5 (13.2)
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	喘息	6 (15.8)
	鼻閉	1 (2.6)
		6 (15.8)
皮膚および皮下組織障害	蕁麻疹	4 (10.5)
	アトピー性皮膚炎	1 (2.6)
	湿疹	1 (2.6)
		6 (15.8)

Source : 5.3.5.2-1-B1301 試験-Table 14.3.1-1.5

同一被験者に同一の有害事象が、異なる時期に発現した場合、それぞれの時期にカウントした

Table 11-8 発現時期別（12週超）の有害事象（B1301試験, SAF）

SOC PT	オマリズマブ N = 38	
	n (%)	
合計	30	(78.9)
先天性, 家族性および遺伝性障害	1	(2.6)
ラトケ嚢胞	1	(2.6)
眼障害	2	(5.3)
アレルギー性結膜炎	1	(2.6)
眼充血	1	(2.6)
胃腸障害	7	(18.4)
腹痛	4	(10.5)
口内炎	3	(7.9)
上腹部痛	1	(2.6)
便秘	1	(2.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	3	(7.9)
注射部位疼痛	1	(2.6)
非心臓性胸痛	1	(2.6)
発熱	1	(2.6)
感染症および寄生虫症	18	(47.4)
上気道感染	7	(18.4)
鼻咽頭炎	4	(10.5)
気管支炎	3	(7.9)
胃腸炎	3	(7.9)
手足口病	1	(2.6)
インフルエンザ	1	(2.6)
咽頭炎	1	(2.6)
副鼻腔炎	1	(2.6)
傷害, 中毒および処置合併症	4	(10.5)
節足動物刺傷	1	(2.6)
手骨折	1	(2.6)
熱中症	1	(2.6)
創傷	1	(2.6)
代謝および栄養障害	1	(2.6)
食欲減退	1	(2.6)
筋骨格系および結合組織障害	4	(10.5)
関節痛	2	(5.3)
成長痛	1	(2.6)
筋攣縮	1	(2.6)
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	9	(23.7)
喘息	3	(7.9)
口腔咽頭痛	2	(5.3)

CTD 2.7.4 臨床的安全性

SOC	PT	オマリズマブ N = 38	
		n	(%)
	鼻出血	1	(2.6)
	咽頭紅斑	1	(2.6)
	アレルギー性鼻炎	1	(2.6)
	上気道の炎症	1	(2.6)
	皮膚および皮下組織障害	2	(5.3)
	湿疹	1	(2.6)
	紅色汗疹	1	(2.6)

Source : 5.3.5.2-1-B1301 試験-Table 14.3.1-1.6

同一被験者に同一の有害事象が、異なる時期に発現した場合、それぞれの時期にカウントした

Table 11-9 発現時期別（0週以上12週以下）の有害事象（AAP 集団, SAF）

SOC PT	オマリズマブ N = 624		プラセボ N = 302	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
合計	396	(63.5)	194	(64.2)
血液およびリンパ系障害	2	(0.3)	2	(0.7)
リンパ節症	2	(0.3)	1	(0.3)
好酸球増加症	0	(0.0)	1	(0.3)
耳および迷路障害	9	(1.4)	5	(1.7)
耳痛	7	(1.1)	4	(1.3)
耳垢栓塞	1	(0.2)	0	(0.0)
耳管閉塞	1	(0.2)	0	(0.0)
鼓膜穿孔	1	(0.2)	0	(0.0)
乗物酔い	0	(0.0)	1	(0.3)
内分泌障害	1	(0.2)	0	(0.0)
自己免疫性甲状腺炎	1	(0.2)	0	(0.0)
眼障害	10	(1.6)	9	(3.0)
結膜炎	3	(0.5)	2	(0.7)
アレルギー性結膜炎	3	(0.5)	2	(0.7)
眼部腫脹	2	(0.3)	1	(0.3)
眼充血	1	(0.2)	0	(0.0)
眼窩周囲浮腫	1	(0.2)	0	(0.0)
眼のアレルギー	0	(0.0)	1	(0.3)
眼刺激	0	(0.0)	1	(0.3)
眼そう痒症	0	(0.0)	1	(0.3)
視力障害	0	(0.0)	1	(0.3)
胃腸障害	84	(13.5)	32	(10.6)
嘔吐	21	(3.4)	13	(4.3)
上腹部痛	18	(2.9)	5	(1.7)
下痢	15	(2.4)	1	(0.3)
腹痛	12	(1.9)	6	(2.0)
悪心	9	(1.4)	3	(1.0)
腹部不快感	5	(0.8)	2	(0.7)
歯痛	5	(0.8)	2	(0.7)
胃食道逆流性疾患	4	(0.6)	2	(0.7)
便秘	3	(0.5)	2	(0.7)
消化不良	2	(0.3)	0	(0.0)
鼓腸	2	(0.3)	0	(0.0)
胃炎	2	(0.3)	0	(0.0)
食中毒	1	(0.2)	0	(0.0)
胃潰瘍	1	(0.2)	0	(0.0)
口腔内潰瘍形成	1	(0.2)	0	(0.0)

CTD 2.7.4 臨床的安全性

SOC	PT	オマリズマブ N = 624		プラセボ N = 302	
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
	口腔内痛	1	(0.2)	0	(0.0)
	口唇炎	0	(0.0)	1	(0.3)
	齲歯	0	(0.0)	2	(0.7)
	口唇腫脹	0	(0.0)	1	(0.3)
	口内炎	0	(0.0)	1	(0.3)
一般・全身障害および投与部位の状態		58	(9.3)	20	(6.6)
	発熱	37	(5.9)	10	(3.3)
	胸痛	6	(1.0)	1	(0.3)
	疼痛	5	(0.8)	1	(0.3)
	インフルエンザ様疾患	4	(0.6)	3	(1.0)
	疲労	2	(0.3)	2	(0.7)
	注射部位紅斑	2	(0.3)	0	(0.0)
	注射部位腫脹	2	(0.3)	0	(0.0)
	易刺激性	2	(0.3)	0	(0.0)
	医療機器による疼痛	2	(0.3)	1	(0.3)
	胸部不快感	1	(0.2)	0	(0.0)
	嚢胞	1	(0.2)	0	(0.0)
	注射部位疼痛	1	(0.2)	2	(0.7)
	注射部位丘疹	1	(0.2)	0	(0.0)
	注射部位そう痒感	1	(0.2)	0	(0.0)
	注射部位血腫	0	(0.0)	1	(0.3)
免疫系障害		12	(1.9)	8	(2.6)
	薬物過敏症	4	(0.6)	1	(0.3)
	食物アレルギー	2	(0.3)	1	(0.3)
	過敏症	2	(0.3)	2	(0.7)
	季節性アレルギー	2	(0.3)	1	(0.3)
	ワクチンアレルギー	1	(0.2)	2	(0.7)
	アナフィラキシー反応	1	(0.2)	1	(0.3)
	植物アレルギー	0	(0.0)	1	(0.3)
感染症および寄生虫症		253	(40.5)	141	(46.7)
	鼻咽頭炎	64	(10.3)	21	(7.0)
	上気道感染	40	(6.4)	33	(10.9)
	副鼻腔炎	31	(5.0)	15	(5.0)
	インフルエンザ	19	(3.0)	14	(4.6)
	ウイルス性上気道感染	18	(2.9)	10	(3.3)
	ウイルス性胃腸炎	15	(2.4)	2	(0.7)
	中耳炎	13	(2.1)	5	(1.7)
	レンサ球菌性咽頭炎	12	(1.9)	5	(1.7)
	鼻炎	12	(1.9)	10	(3.3)
	ウイルス感染	12	(1.9)	7	(2.3)

CTD 2.7.4 臨床的安全性

SOC	PT	オマリズマブ N = 624		プラセボ N = 302	
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
	耳感染	11	(1.8)	7	(2.3)
	咽頭炎	11	(1.8)	4	(1.3)
	気管支炎	10	(1.6)	11	(3.6)
	胃腸炎	5	(0.8)	5	(1.7)
	急性副鼻腔炎	4	(0.6)	4	(1.3)
	膿痂疹	4	(0.6)	0	(0.0)
	肺炎	4	(0.6)	4	(1.3)
	ウイルス性咽頭炎	4	(0.6)	2	(0.7)
	外耳炎	3	(0.5)	2	(0.7)
	急性中耳炎	3	(0.5)	0	(0.0)
	尿路感染	3	(0.5)	0	(0.0)
	感染性クループ	2	(0.3)	0	(0.0)
	皮膚真菌感染	2	(0.3)	1	(0.3)
	ヘルペスウイルス感染	2	(0.3)	0	(0.0)
	感染	2	(0.3)	0	(0.0)
	喉頭炎	2	(0.3)	1	(0.3)
	ウイルス性気道感染	2	(0.3)	0	(0.0)
	皮膚感染	2	(0.3)	0	(0.0)
	扁桃炎	2	(0.3)	1	(0.3)
	気管炎	2	(0.3)	0	(0.0)
	細菌性上気道感染	2	(0.3)	1	(0.3)
	四肢膿瘍	1	(0.2)	0	(0.0)
	アデノイド咽頭炎	1	(0.2)	0	(0.0)
	虫垂炎	1	(0.2)	1	(0.3)
	細菌性鼻炎	1	(0.2)	0	(0.0)
	細菌性気管支炎	1	(0.2)	0	(0.0)
	カンジダ症	1	(0.2)	3	(1.0)
	蜂巣炎	1	(0.2)	0	(0.0)
	感染性結膜炎	1	(0.2)	1	(0.3)
	感染性皮膚炎	1	(0.2)	0	(0.0)
	蟻虫症	1	(0.2)	1	(0.3)
	エプスタイン・バーウイルス感染	1	(0.2)	0	(0.0)
	赤痢菌性胃腸炎	1	(0.2)	0	(0.0)
	ヘルパンギーナ	1	(0.2)	0	(0.0)
	麦粒腫	1	(0.2)	0	(0.0)
	咬傷感染	1	(0.2)	0	(0.0)
	寄生虫感染	1	(0.2)	0	(0.0)
	ウイルス性喉頭炎	1	(0.2)	0	(0.0)
	下気道感染	1	(0.2)	5	(1.7)
	伝染性軟属腫	1	(0.2)	0	(0.0)

CTD 2.7.4 臨床的安全性

SOC	PT	オマリズマブ N = 624		プラセボ N = 302	
		n	(%)	n	(%)
	口腔カンジダ症	1	(0.2)	0	(0.0)
	耳下腺炎	1	(0.2)	0	(0.0)
	パルボウイルス感染	1	(0.2)	0	(0.0)
	咽頭扁桃炎	1	(0.2)	0	(0.0)
	気道感染	1	(0.2)	1	(0.3)
	ブドウ球菌感染	1	(0.2)	0	(0.0)
	頭部白癬	1	(0.2)	0	(0.0)
	歯膿瘍	1	(0.2)	1	(0.3)
	歯感染	1	(0.2)	0	(0.0)
	腔感染	1	(0.2)	0	(0.0)
	水痘	1	(0.2)	0	(0.0)
	ウイルス性鼻炎	1	(0.2)	0	(0.0)
	ダニ皮膚炎	0	(0.0)	1	(0.3)
	膀胱炎	0	(0.0)	1	(0.3)
	伝染性紅斑	0	(0.0)	1	(0.3)
	ウイルス性胃炎	0	(0.0)	1	(0.3)
	ロタウイルス胃腸炎	0	(0.0)	1	(0.3)
	単純ヘルペス	0	(0.0)	3	(1.0)
	ウイルス性下気道感染	0	(0.0)	1	(0.3)
	単核細胞症症候群	0	(0.0)	1	(0.3)
	マイコプラズマ感染	0	(0.0)	1	(0.3)
	口腔ヘルペス	0	(0.0)	1	(0.3)
	原発性異型肺炎	0	(0.0)	1	(0.3)
	外陰部腔炎	0	(0.0)	1	(0.3)
傷害, 中毒および処置合併症		43	(6.9)	17	(5.6)
	節足動物咬傷	13	(2.1)	0	(0.0)
	靱帯捻挫	5	(0.8)	4	(1.3)
	裂傷	4	(0.6)	1	(0.3)
	挫傷	3	(0.5)	1	(0.3)
	損傷	3	(0.5)	0	(0.0)
	四肢損傷	3	(0.5)	1	(0.3)
	擦過傷	2	(0.3)	1	(0.3)
	前腕骨折	2	(0.3)	0	(0.0)
	関節損傷	2	(0.3)	1	(0.3)
	処置による疼痛	2	(0.3)	0	(0.0)
	鎖骨骨折	1	(0.2)	0	(0.0)
	転倒	1	(0.2)	1	(0.3)
	足骨折	1	(0.2)	1	(0.3)
	骨折	1	(0.2)	1	(0.3)
	関節脱臼	1	(0.2)	0	(0.0)

CTD 2.7.4 臨床的安全性

SOC	PT	オマリズマブ N = 624		プラセボ N = 302	
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
	肉離れ	1	(0.2)	1	(0.3)
	肋骨骨折	1	(0.2)	0	(0.0)
	骨格損傷	1	(0.2)	0	(0.0)
	サンバーン	1	(0.2)	0	(0.0)
	腱損傷	1	(0.2)	0	(0.0)
	ワクチン接種合併症	1	(0.2)	0	(0.0)
	創傷	1	(0.2)	0	(0.0)
	足関節部骨折	0	(0.0)	1	(0.3)
	脳振盪	0	(0.0)	1	(0.3)
	頭部損傷	0	(0.0)	2	(0.7)
	下肢骨折	0	(0.0)	1	(0.3)
	熱傷	0	(0.0)	1	(0.3)
	臨床検査	5	(0.8)	1	(0.3)
	白血球数減少	2	(0.3)	0	(0.0)
	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.2)	0	(0.0)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.2)	1	(0.3)
	正常値を下回る身長	1	(0.2)	0	(0.0)
	ヘモグロビン減少	1	(0.2)	0	(0.0)
	心拍数増加	1	(0.2)	0	(0.0)
	リンパ球数減少	1	(0.2)	0	(0.0)
	トランスアミナーゼ上昇	1	(0.2)	0	(0.0)
	筋骨格系および結合組織障害	23	(3.7)	14	(4.6)
	関節痛	7	(1.1)	3	(1.0)
	四肢痛	5	(0.8)	5	(1.7)
	背部痛	4	(0.6)	1	(0.3)
	筋痙縮	2	(0.3)	1	(0.3)
	筋肉痛	2	(0.3)	1	(0.3)
	筋拘縮	1	(0.2)	0	(0.0)
	筋力低下	1	(0.2)	0	(0.0)
	筋骨格系胸痛	1	(0.2)	0	(0.0)
	頸部痛	1	(0.2)	1	(0.3)
	肋軟骨炎	0	(0.0)	1	(0.3)
	成長痛	0	(0.0)	1	(0.3)
	関節腫脹	0	(0.0)	1	(0.3)
	神経系障害	83	(13.3)	41	(13.6)
	頭痛	68	(10.9)	35	(11.6)
	副鼻腔炎に伴う頭痛	5	(0.8)	0	(0.0)
	浮動性めまい	3	(0.5)	3	(1.0)
	嗜眠	2	(0.3)	0	(0.0)
	痙攣	1	(0.2)	1	(0.3)

CTD 2.7.4 臨床的安全性

SOC	PT	オマリズマブ N = 624		プラセボ N = 302	
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
	計算力障害	1	(0.2)	0	(0.0)
	書字障害	1	(0.2)	0	(0.0)
	失読症	1	(0.2)	0	(0.0)
	片頭痛	1	(0.2)	2	(0.7)
	失神寸前の状態	1	(0.2)	0	(0.0)
	精神運動亢進	1	(0.2)	1	(0.3)
	緊張性頭痛	1	(0.2)	0	(0.0)
	振戦	1	(0.2)	0	(0.0)
	コリン作動性症候群	0	(0.0)	1	(0.3)
	錯感覚	0	(0.0)	1	(0.3)
	傾眠	0	(0.0)	1	(0.3)
	精神障害	6	(1.0)	2	(0.7)
	不眠症	2	(0.3)	1	(0.3)
	双極性障害	1	(0.2)	0	(0.0)
	情動障害	1	(0.2)	0	(0.0)
	精神病性障害	1	(0.2)	0	(0.0)
	自殺企図	1	(0.2)	0	(0.0)
	人格変化	0	(0.0)	1	(0.3)
	腎および尿路障害	3	(0.5)	2	(0.7)
	排尿困難	1	(0.2)	1	(0.3)
	血尿	1	(0.2)	1	(0.3)
	蛋白尿	1	(0.2)	0	(0.0)
	生殖系および乳房障害	2	(0.3)	0	(0.0)
	乳房腫大	1	(0.2)	0	(0.0)
	精巣痛	1	(0.2)	0	(0.0)
	呼吸器, 胸部および縦隔障害	81	(13.0)	46	(15.2)
	咳嗽	28	(4.5)	12	(4.0)
	口腔咽頭痛	24	(3.8)	12	(4.0)
	アレルギー性鼻炎	11	(1.8)	7	(2.3)
	鼻出血	8	(1.3)	2	(0.7)
	鼻閉	7	(1.1)	8	(2.6)
	鼻漏	4	(0.6)	2	(0.7)
	通年性鼻炎	3	(0.5)	1	(0.3)
	副鼻腔うっ血	3	(0.5)	1	(0.3)
	気道うっ血	2	(0.3)	2	(0.7)
	季節性鼻炎	2	(0.3)	0	(0.0)
	上気道咳症候群	2	(0.3)	1	(0.3)
	鼻部不快感	1	(0.2)	3	(1.0)
	鼻浮腫	1	(0.2)	0	(0.0)
	鼻中隔彎曲	1	(0.2)	0	(0.0)

CTD 2.7.4 臨床的安全性

SOC	PT	オマリズマブ N = 624		プラセボ N = 302	
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
	鼻甲介肥大	1	(0.2)	0	(0.0)
	扁桃肥大	1	(0.2)	0	(0.0)
	喘鳴	1	(0.2)	2	(0.7)
	気管支閉塞	0	(0.0)	1	(0.3)
	鼻茸	0	(0.0)	1	(0.3)
	皮膚および皮下組織障害	48	(7.7)	19	(6.3)
	蕁麻疹	12	(1.9)	3	(1.0)
	発疹	10	(1.6)	4	(1.3)
	アトピー性皮膚炎	8	(1.3)	0	(0.0)
	紅斑	6	(1.0)	2	(0.7)
	湿疹	4	(0.6)	0	(0.0)
	皮膚炎	2	(0.3)	0	(0.0)
	痒疹	2	(0.3)	0	(0.0)
	脱毛症	1	(0.2)	0	(0.0)
	血管浮腫	1	(0.2)	0	(0.0)
	接触性皮膚炎	1	(0.2)	3	(1.0)
	薬疹	1	(0.2)	0	(0.0)
	斑状出血	1	(0.2)	0	(0.0)
	爪破損	1	(0.2)	0	(0.0)
	斑状丘疹状皮疹	1	(0.2)	0	(0.0)
	丘疹性皮疹	1	(0.2)	0	(0.0)
	皮膚障害	1	(0.2)	0	(0.0)
	皮膚刺激	1	(0.2)	0	(0.0)
	皮膚潰瘍	1	(0.2)	0	(0.0)
	紅色汗疹	0	(0.0)	1	(0.3)
	点状出血	0	(0.0)	1	(0.3)
	白色粧糠疹	0	(0.0)	1	(0.3)
	そう痒症	0	(0.0)	1	(0.3)
	皮膚色素減少	0	(0.0)	1	(0.3)
	皮膚反応	0	(0.0)	1	(0.3)
	顔面腫脹	0	(0.0)	1	(0.3)
	丘疹状蕁麻疹	0	(0.0)	1	(0.3)
	社会環境	1	(0.2)	0	(0.0)
	アレルゲン曝露	1	(0.2)	0	(0.0)
	血管障害	2	(0.3)	0	(0.0)
	潮紅	1	(0.2)	0	(0.0)
	血管炎	1	(0.2)	0	(0.0)

Source : 5.3.5.3-2-Table 2.1-3a

同一被験者に同一の有害事象が、異なる時期に発現した場合、それぞれの時期にカウントした

CTD 2.7.4 臨床的安全性

Table 11-10 発現時期別（12週超28週以下）の有害事象（AAP 集団, SAF）

SOC	PT	オマリズマブ N = 614		プラセボ N = 293	
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
合計		439	(71.5)	219	(74.7)
血液およびリンパ系障害		2	(0.3)	3	(1.0)
	リンパ節症	2	(0.3)	1	(0.3)
	リンパ節炎	0	(0.0)	2	(0.7)
心臓障害		1	(0.2)	0	(0.0)
	頻脈	1	(0.2)	0	(0.0)
耳および迷路障害		12	(2.0)	7	(2.4)
	耳痛	12	(2.0)	5	(1.7)
	乗物酔い	0	(0.0)	1	(0.3)
	鼓膜穿孔	0	(0.0)	1	(0.3)
内分泌障害		1	(0.2)	0	(0.0)
	思春期早発症	1	(0.2)	0	(0.0)
眼障害		12	(2.0)	8	(2.7)
	結膜炎	4	(0.7)	3	(1.0)
	アレルギー性結膜炎	4	(0.7)	2	(0.7)
	眼そう痒症	2	(0.3)	0	(0.0)
	結膜充血	1	(0.2)	0	(0.0)
	眼部腫脹	1	(0.2)	1	(0.3)
	流涙増加	1	(0.2)	0	(0.0)
	眼充血	1	(0.2)	0	(0.0)
	結膜出血	0	(0.0)	1	(0.3)
	眼刺激	0	(0.0)	1	(0.3)
胃腸障害		79	(12.9)	33	(11.3)
	嘔吐	22	(3.6)	10	(3.4)
	上腹部痛	21	(3.4)	9	(3.1)
	腹部不快感	9	(1.5)	2	(0.7)
	腹痛	9	(1.5)	4	(1.4)
	悪心	7	(1.1)	2	(0.7)
	下痢	5	(0.8)	6	(2.0)
	歯痛	5	(0.8)	2	(0.7)
	消化不良	3	(0.5)	0	(0.0)
	胃炎	3	(0.5)	0	(0.0)
	胃食道逆流性疾患	3	(0.5)	2	(0.7)
	便秘	2	(0.3)	2	(0.7)
	齲歯	2	(0.3)	0	(0.0)
	口腔内潰瘍形成	2	(0.3)	0	(0.0)
	鼓腸	1	(0.2)	0	(0.0)
	機能性胃腸障害	1	(0.2)	0	(0.0)
	裂孔ヘルニア	1	(0.2)	0	(0.0)

CTD 2.7.4 臨床的安全性

SOC	PT	オマリズマブ N = 614		プラセボ N = 293	
		n	(%)	n	(%)
	十二指腸潰瘍	0	(0.0)	1	(0.3)
	食中毒	0	(0.0)	1	(0.3)
	口唇痛	0	(0.0)	1	(0.3)
	口唇腫脹	0	(0.0)	1	(0.3)
一般・全身障害および投与部位の状態		57	(9.3)	33	(11.3)
	発熱	45	(7.3)	19	(6.5)
	インフルエンザ様疾患	4	(0.7)	2	(0.7)
	胸痛	2	(0.3)	5	(1.7)
	注射部位反応	2	(0.3)	1	(0.3)
	胸部不快感	1	(0.2)	0	(0.0)
	注射部位血腫	1	(0.2)	0	(0.0)
	注射部位そう痒感	1	(0.2)	1	(0.3)
	注射部位腫脹	1	(0.2)	1	(0.3)
	倦怠感	1	(0.2)	0	(0.0)
	医療機器による疼痛	1	(0.2)	0	(0.0)
	浮腫	1	(0.2)	0	(0.0)
	乾燥症	1	(0.2)	0	(0.0)
	高熱	0	(0.0)	1	(0.3)
	注射部位紅斑	0	(0.0)	1	(0.3)
	注射部位炎症	0	(0.0)	1	(0.3)
	注射部位疼痛	0	(0.0)	1	(0.3)
	末梢性浮腫	0	(0.0)	1	(0.3)
	疼痛	0	(0.0)	3	(1.0)
免疫系障害		5	(0.8)	6	(2.0)
	薬物過敏症	2	(0.3)	1	(0.3)
	季節性アレルギー	2	(0.3)	0	(0.0)
	過敏症	1	(0.2)	3	(1.0)
	ワクチンアレルギー	0	(0.0)	1	(0.3)
	選択的多糖類抗体欠損症	0	(0.0)	1	(0.3)
感染症および寄生虫症		338	(55.0)	172	(58.7)
	上気道感染	79	(12.9)	39	(13.3)
	鼻咽頭炎	70	(11.4)	34	(11.6)
	副鼻腔炎	49	(8.0)	25	(8.5)
	インフルエンザ	34	(5.5)	15	(5.1)
	気管支炎	22	(3.6)	6	(2.0)
	咽頭炎	21	(3.4)	7	(2.4)
	ウイルス性上気道感染	18	(2.9)	22	(7.5)
	中耳炎	17	(2.8)	9	(3.1)
	レンサ球菌性咽頭炎	16	(2.6)	9	(3.1)
	耳感染	15	(2.4)	7	(2.4)

CTD 2.7.4 臨床的安全性

SOC	PT	オマリズマブ N = 614		プラセボ N = 293	
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
	ウイルス感染	14	(2.3)	8	(2.7)
	胃腸炎	13	(2.1)	8	(2.7)
	ウイルス性胃腸炎	10	(1.6)	1	(0.3)
	鼻炎	9	(1.5)	8	(2.7)
	肺炎	8	(1.3)	5	(1.7)
	尿路感染	7	(1.1)	1	(0.3)
	下気道感染	6	(1.0)	4	(1.4)
	ウイルス性気道感染	5	(0.8)	3	(1.0)
	水痘	5	(0.8)	0	(0.0)
	ウイルス性咽頭炎	5	(0.8)	3	(1.0)
	急性副鼻腔炎	4	(0.7)	4	(1.4)
	外耳炎	4	(0.7)	1	(0.3)
	気道感染	4	(0.7)	2	(0.7)
	扁桃炎	4	(0.7)	9	(3.1)
	細菌性上気道感染	4	(0.7)	2	(0.7)
	带状疱疹	3	(0.5)	0	(0.0)
	急性扁桃炎	2	(0.3)	0	(0.0)
	虫垂炎	2	(0.3)	0	(0.0)
	ウイルス性気管支炎	2	(0.3)	0	(0.0)
	感染性皮膚炎	2	(0.3)	1	(0.3)
	寄生虫感染	2	(0.3)	0	(0.0)
	喉頭炎	2	(0.3)	0	(0.0)
	急性中耳炎	2	(0.3)	0	(0.0)
	足部白癬	2	(0.3)	0	(0.0)
	ダニ皮膚炎	1	(0.2)	0	(0.0)
	体部白癬	1	(0.2)	0	(0.0)
	蜂巣炎	1	(0.2)	1	(0.3)
	感染性結膜炎	1	(0.2)	1	(0.3)
	感染性クループ	1	(0.2)	1	(0.3)
	遊走性紅斑	1	(0.2)	0	(0.0)
	真菌感染	1	(0.2)	0	(0.0)
	皮膚真菌感染	1	(0.2)	1	(0.3)
	ウイルス性胃炎	1	(0.2)	1	(0.3)
	単純ヘルペス	1	(0.2)	0	(0.0)
	ヘルペスウイルス感染	1	(0.2)	0	(0.0)
	膿痂疹	1	(0.2)	1	(0.3)
	腎感染	1	(0.2)	0	(0.0)
	大葉性肺炎	1	(0.2)	0	(0.0)
	ウイルス性下気道感染	1	(0.2)	0	(0.0)
	口腔ヘルペス	1	(0.2)	1	(0.3)

CTD 2.7.4 臨床的安全性

SOC	PT	オマリズマブ N = 614		プラセボ N = 293	
		n	(%)	n	(%)
	RS ウイルス感染	1	(0.2)	0	(0.0)
	副鼻腔気管支炎	1	(0.2)	0	(0.0)
	皮膚感染	1	(0.2)	0	(0.0)
	ブドウ球菌感染	1	(0.2)	1	(0.3)
	ブドウ球菌皮膚感染	1	(0.2)	1	(0.3)
	白癬感染	1	(0.2)	1	(0.3)
	歯膿瘍	1	(0.2)	1	(0.3)
	気管炎	1	(0.2)	0	(0.0)
	膣感染	1	(0.2)	0	(0.0)
	ウイルス性発疹	1	(0.2)	0	(0.0)
	ウイルス性鼻炎	1	(0.2)	0	(0.0)
	外陰部膣カンジダ症	1	(0.2)	0	(0.0)
	創傷感染	1	(0.2)	0	(0.0)
	カンジダ症	0	(0.0)	1	(0.3)
	蟯虫症	0	(0.0)	2	(0.7)
	感染性腹膜炎	0	(0.0)	1	(0.3)
	シラミ寄生	0	(0.0)	1	(0.3)
	乳腺炎	0	(0.0)	1	(0.3)
	口腔カンジダ症	0	(0.0)	1	(0.3)
	真菌性口腔咽頭炎	0	(0.0)	1	(0.3)
	咽頭扁桃炎	0	(0.0)	1	(0.3)
	細菌性扁桃炎	0	(0.0)	1	(0.3)
	レンサ球菌性扁桃炎	0	(0.0)	1	(0.3)
傷害,	中毒および処置合併症	35	(5.7)	17	(5.8)
	節足動物咬傷	4	(0.7)	2	(0.7)
	挫傷	4	(0.7)	2	(0.7)
	靭帯捻挫	4	(0.7)	4	(1.4)
	損傷	3	(0.5)	1	(0.3)
	裂傷	2	(0.3)	0	(0.0)
	肉離れ	2	(0.3)	0	(0.0)
	節足動物刺傷	1	(0.2)	2	(0.7)
	脳振盪	1	(0.2)	0	(0.0)
	擦過傷	1	(0.2)	0	(0.0)
	顔面損傷	1	(0.2)	1	(0.3)
	骨折	1	(0.2)	1	(0.3)
	手骨折	1	(0.2)	0	(0.0)
	頭部損傷	1	(0.2)	0	(0.0)
	関節損傷	1	(0.2)	0	(0.0)
	下肢骨折	1	(0.2)	0	(0.0)
	多発性外傷	1	(0.2)	0	(0.0)

CTD 2.7.4 臨床的安全性

SOC	PT	オマリズマブ N = 614		プラセボ N = 293	
		n	(%)	n	(%)
	引っかけ傷	1	(0.2)	0	(0.0)
	軟部組織損傷	1	(0.2)	1	(0.3)
	スポーツ損傷	1	(0.2)	0	(0.0)
	サンバーン	1	(0.2)	0	(0.0)
	上肢骨折	1	(0.2)	0	(0.0)
	創傷	1	(0.2)	0	(0.0)
	手首関節骨折	1	(0.2)	0	(0.0)
	動物咬傷	0	(0.0)	1	(0.3)
	転倒	0	(0.0)	1	(0.3)
	四肢損傷	0	(0.0)	1	(0.3)
	膝蓋骨骨折	0	(0.0)	1	(0.3)
臨床検査		4	(0.7)	1	(0.3)
	血中ビリルビン増加	2	(0.3)	0	(0.0)
	血圧上昇	1	(0.2)	0	(0.0)
	尿中赤血球	1	(0.2)	0	(0.0)
	心拍数増加	0	(0.0)	1	(0.3)
代謝および栄養障害		2	(0.3)	2	(0.7)
	牛乳不耐症	1	(0.2)	0	(0.0)
	過体重	1	(0.2)	0	(0.0)
	食欲減退	0	(0.0)	1	(0.3)
	脱水	0	(0.0)	1	(0.3)
筋骨格系および結合組織障害		26	(4.2)	14	(4.8)
	関節痛	7	(1.1)	3	(1.0)
	四肢痛	7	(1.1)	3	(1.0)
	背部痛	5	(0.8)	2	(0.7)
	筋肉痛	3	(0.5)	3	(1.0)
	頸部痛	3	(0.5)	2	(0.7)
	筋痙縮	2	(0.3)	2	(0.7)
	肋軟骨炎	1	(0.2)	0	(0.0)
	筋骨格系胸痛	1	(0.2)	0	(0.0)
	筋骨格痛	1	(0.2)	0	(0.0)
	筋骨格硬直	1	(0.2)	0	(0.0)
	腱炎	1	(0.2)	0	(0.0)
	骨端離開	0	(0.0)	1	(0.3)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）		3	(0.5)	3	(1.0)
	真珠腫	1	(0.2)	0	(0.0)
	血管腫	1	(0.2)	0	(0.0)
	皮膚乳頭腫	1	(0.2)	1	(0.3)
	髄芽腫	0	(0.0)	1	(0.3)
	メラノサイト性母斑	0	(0.0)	1	(0.3)

CTD 2.7.4 臨床的安全性

SOC	PT	オマリズマブ N = 614		プラセボ N = 293	
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
神経系障害		80	(13.0)	36	(12.3)
	頭痛	77	(12.5)	31	(10.6)
	浮動性めまい	2	(0.3)	1	(0.3)
	片頭痛	1	(0.2)	2	(0.7)
	失神寸前の状態	1	(0.2)	0	(0.0)
	副鼻腔炎に伴う頭痛	1	(0.2)	1	(0.3)
	緊張性頭痛	1	(0.2)	1	(0.3)
	振戦	1	(0.2)	0	(0.0)
	嗜眠	0	(0.0)	1	(0.3)
	精神運動亢進	0	(0.0)	1	(0.3)
妊娠, 産褥および周産期の状態		0	(0.0)	1	(0.3)
	妊娠	0	(0.0)	1	(0.3)
精神障害		5	(0.8)	8	(2.7)
	不安	1	(0.2)	1	(0.3)
	うつ病	1	(0.2)	2	(0.7)
	不眠症	1	(0.2)	1	(0.3)
	反抗挑戦性障害	1	(0.2)	1	(0.3)
	自殺企図	1	(0.2)	0	(0.0)
	注意欠陥多動性障害	0	(0.0)	3	(1.0)
	神経過敏	0	(0.0)	1	(0.3)
腎および尿路障害		2	(0.3)	2	(0.7)
	遺尿	2	(0.3)	0	(0.0)
	頻尿	0	(0.0)	1	(0.3)
	多尿	0	(0.0)	1	(0.3)
生殖系および乳房障害		2	(0.3)	0	(0.0)
	亀頭炎	1	(0.2)	0	(0.0)
	乳房痛	1	(0.2)	0	(0.0)
呼吸器, 胸郭および縦隔障害		120	(19.5)	59	(20.1)
	咳嗽	42	(6.8)	23	(7.8)
	口腔咽頭痛	29	(4.7)	18	(6.1)
	アレルギー性鼻炎	26	(4.2)	10	(3.4)
	鼻閉	14	(2.3)	7	(2.4)
	鼻出血	12	(2.0)	6	(2.0)
	鼻漏	6	(1.0)	1	(0.3)
	気道うつ血	3	(0.5)	0	(0.0)
	呼吸困難	2	(0.3)	0	(0.0)
	通年性鼻炎	2	(0.3)	0	(0.0)
	上気道咳症候群	2	(0.3)	1	(0.3)
	喘鳴	2	(0.3)	0	(0.0)
	アレルギー性副鼻腔炎	1	(0.2)	0	(0.0)

CTD 2.7.4 臨床的安全性

SOC	PT	オマリズマブ N = 614		プラセボ N = 293	
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
	労作性呼吸困難	1	(0.2)	0	(0.0)
	季節性鼻炎	1	(0.2)	1	(0.3)
	くしゃみ	1	(0.2)	1	(0.3)
	上気道性喘鳴	1	(0.2)	0	(0.0)
	扁桃肥大	1	(0.2)	0	(0.0)
	声帯障害	1	(0.2)	0	(0.0)
	気管支閉塞	0	(0.0)	1	(0.3)
	息詰まり	0	(0.0)	1	(0.3)
	発声障害	0	(0.0)	1	(0.3)
	鼻部不快感	0	(0.0)	1	(0.3)
	肺臓炎	0	(0.0)	2	(0.7)
	咽喉刺激感	0	(0.0)	2	(0.7)
	皮膚および皮下組織障害	40	(6.5)	19	(6.5)
	発疹	8	(1.3)	5	(1.7)
	接触性皮炎	7	(1.1)	3	(1.0)
	蕁麻疹	7	(1.1)	5	(1.7)
	湿疹	5	(0.8)	2	(0.7)
	アトピー性皮炎	3	(0.5)	0	(0.0)
	そう痒症	3	(0.5)	2	(0.7)
	皮膚炎	2	(0.3)	0	(0.0)
	丘疹性皮疹	2	(0.3)	1	(0.3)
	アレルギー性皮炎	1	(0.2)	1	(0.3)
	斑状出血	1	(0.2)	0	(0.0)
	皮膚肉芽腫	1	(0.2)	0	(0.0)
	点状出血	1	(0.2)	0	(0.0)
	ばら色粧糠疹	1	(0.2)	0	(0.0)
	斑状丘疹状皮疹	1	(0.2)	0	(0.0)
	皮膚剥脱	1	(0.2)	0	(0.0)
	皮膚色素過剰	1	(0.2)	0	(0.0)
	ざ瘡	0	(0.0)	1	(0.3)
	紅斑	0	(0.0)	1	(0.3)
	毛孔性皮疹	0	(0.0)	1	(0.3)
	社会環境	2	(0.3)	2	(0.7)
	伝染病曝露	2	(0.3)	0	(0.0)
	アレルゲン曝露	0	(0.0)	2	(0.7)
	血管障害	1	(0.2)	0	(0.0)
	血管炎	1	(0.2)	0	(0.0)

Source : 5.3.5.3-2-Table 2.1-4a

同一被験者に同一の有害事象が、異なる時期に発現した場合、それぞれの時期にカウントした

CTD 2.7.4 臨床的安全性

Table 11-11 発現時期別（28 週超 52 週以下）の有害事象（AAP 集団, SAF）

SOC	PT	オマリズマブ N = 489		プラセボ N = 228	
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
合計		277	(56.6)	152	(66.7)
血液およびリンパ系障害		4	(0.8)	4	(1.8)
	リンパ節症	2	(0.4)	1	(0.4)
	白血球減少症	1	(0.2)	0	(0.0)
	汎血球減少症	1	(0.2)	0	(0.0)
	貧血	0	(0.0)	1	(0.4)
	好酸球増加症	0	(0.0)	2	(0.9)
心臓障害		1	(0.2)	0	(0.0)
	頻脈	1	(0.2)	0	(0.0)
耳および迷路障害		4	(0.8)	6	(2.6)
	耳痛	1	(0.2)	3	(1.3)
	中耳滲出液	1	(0.2)	0	(0.0)
	鼓膜穿孔	1	(0.2)	0	(0.0)
	鼓膜癒痕	1	(0.2)	0	(0.0)
	耳垢栓塞	0	(0.0)	1	(0.4)
	聴力低下	0	(0.0)	1	(0.4)
	回転性めまい	0	(0.0)	1	(0.4)
内分泌障害		1	(0.2)	0	(0.0)
	思春期早発症	1	(0.2)	0	(0.0)
眼障害		15	(3.1)	12	(5.3)
	アレルギー性結膜炎	8	(1.6)	2	(0.9)
	眼そう痒症	4	(0.8)	1	(0.4)
	結膜炎	3	(0.6)	8	(3.5)
	眼のアレルギー	1	(0.2)	0	(0.0)
	眼部腫脹	0	(0.0)	1	(0.4)
	硝子体浮遊物	0	(0.0)	1	(0.4)
胃腸障害		44	(9.0)	28	(12.3)
	下痢	9	(1.8)	8	(3.5)
	嘔吐	9	(1.8)	13	(5.7)
	腹痛	7	(1.4)	4	(1.8)
	上腹部痛	7	(1.4)	2	(0.9)
	胃炎	5	(1.0)	0	(0.0)
	胃食道逆流性疾患	2	(0.4)	2	(0.9)
	悪心	2	(0.4)	5	(2.2)
	腹部不快感	1	(0.2)	0	(0.0)
	アフタ性口内炎	1	(0.2)	0	(0.0)
	呼気臭	1	(0.2)	0	(0.0)
	小腸炎	1	(0.2)	0	(0.0)
	好酸球性食道炎	1	(0.2)	0	(0.0)

CTD 2.7.4 臨床的安全性

SOC	PT	オマリズマブ N = 489		プラセボ N = 228	
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
	胃酸過多	1	(0.2)	0	(0.0)
	口内炎	1	(0.2)	0	(0.0)
	齲歯	0	(0.0)	1	(0.4)
	消化不良	0	(0.0)	1	(0.4)
	血便排泄	0	(0.0)	1	(0.4)
	鼠径ヘルニア	0	(0.0)	1	(0.4)
	歯痛	0	(0.0)	1	(0.4)
一般・全身障害および投与部位の状態		34	(7.0)	20	(8.8)
	発熱	25	(5.1)	11	(4.8)
	インフルエンザ様疾患	4	(0.8)	3	(1.3)
	胸痛	3	(0.6)	2	(0.9)
	疼痛	2	(0.4)	1	(0.4)
	無力症	1	(0.2)	0	(0.0)
	胸部不快感	1	(0.2)	0	(0.0)
	高熱	1	(0.2)	0	(0.0)
	注射部位紅斑	1	(0.2)	0	(0.0)
	易刺激性	1	(0.2)	0	(0.0)
	疲労	0	(0.0)	2	(0.9)
	注射部位腫脹	0	(0.0)	1	(0.4)
	医療機器による疼痛	0	(0.0)	1	(0.4)
免疫系障害		8	(1.6)	4	(1.8)
	食物アレルギー	3	(0.6)	0	(0.0)
	季節性アレルギー	2	(0.4)	0	(0.0)
	薬物過敏症	1	(0.2)	2	(0.9)
	家塵アレルギー	1	(0.2)	0	(0.0)
	過敏症	1	(0.2)	1	(0.4)
	節足動物咬傷アレルギー	0	(0.0)	1	(0.4)
感染症および寄生虫症		212	(43.4)	130	(57.0)
	鼻咽頭炎	61	(12.5)	33	(14.5)
	上気道感染	36	(7.4)	19	(8.3)
	副鼻腔炎	30	(6.1)	28	(12.3)
	インフルエンザ	27	(5.5)	15	(6.6)
	レンサ球菌性咽頭炎	14	(2.9)	5	(2.2)
	気管支炎	12	(2.5)	15	(6.6)
	ウイルス性上気道感染	12	(2.5)	9	(3.9)
	咽頭炎	11	(2.2)	11	(4.8)
	胃腸炎	10	(2.0)	4	(1.8)
	中耳炎	9	(1.8)	4	(1.8)
	鼻炎	8	(1.6)	11	(4.8)
	ウイルス感染	6	(1.2)	4	(1.8)

CTD 2.7.4 臨床的安全性

SOC	PT	オマリズマブ N = 489		プラセボ N = 228	
		n	(%)	n	(%)
	耳感染	5	(1.0)	3	(1.3)
	肺炎	5	(1.0)	7	(3.1)
	ウイルス性咽頭炎	5	(1.0)	0	(0.0)
	急性副鼻腔炎	4	(0.8)	5	(2.2)
	ウイルス性胃腸炎	3	(0.6)	4	(1.8)
	帯状疱疹	3	(0.6)	0	(0.0)
	歯膿瘍	3	(0.6)	0	(0.0)
	水痘	3	(0.6)	3	(1.3)
	膿痂疹	2	(0.4)	0	(0.0)
	ウイルス性下気道感染	2	(0.4)	1	(0.4)
	急性中耳炎	2	(0.4)	1	(0.4)
	気道感染	2	(0.4)	3	(1.3)
	ウイルス性気道感染	2	(0.4)	3	(1.3)
	扁桃炎	2	(0.4)	7	(3.1)
	虫垂炎	1	(0.2)	0	(0.0)
	カンジダ症	1	(0.2)	0	(0.0)
	感染性結膜炎	1	(0.2)	0	(0.0)
	感染性クループ	1	(0.2)	0	(0.0)
	膀胱炎	1	(0.2)	1	(0.4)
	蟻虫症	1	(0.2)	0	(0.0)
	毛包炎	1	(0.2)	0	(0.0)
	赤痢菌性胃腸炎	1	(0.2)	0	(0.0)
	手足口病	1	(0.2)	0	(0.0)
	ヘルペスウイルス感染	1	(0.2)	0	(0.0)
	腎感染	1	(0.2)	0	(0.0)
	下気道感染	1	(0.2)	2	(0.9)
	口腔ヘルペス	1	(0.2)	0	(0.0)
	外耳炎	1	(0.2)	2	(0.9)
	爪囲炎	1	(0.2)	0	(0.0)
	細菌性咽頭炎	1	(0.2)	2	(0.9)
	細菌性気道感染	1	(0.2)	1	(0.4)
	皮膚細菌感染	1	(0.2)	0	(0.0)
	ブドウ球菌感染	1	(0.2)	0	(0.0)
	歯感染	1	(0.2)	1	(0.4)
	気管炎	1	(0.2)	1	(0.4)
	細菌性上気道感染	1	(0.2)	3	(1.3)
	尿路感染	1	(0.2)	1	(0.4)
	ウイルス性下痢	1	(0.2)	0	(0.0)
	急性扁桃炎	0	(0.0)	1	(0.4)
	ウイルス性気管支炎	0	(0.0)	1	(0.4)

CTD 2.7.4 臨床的安全性

SOC	PT	オマリズマブ N = 489		プラセボ N = 228	
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
	癱	0	(0.0)	1	(0.4)
	蜂巣炎	0	(0.0)	1	(0.4)
	デング熱	0	(0.0)	1	(0.4)
	感染性皮膚炎	0	(0.0)	1	(0.4)
	咬傷感染	0	(0.0)	1	(0.4)
	喉頭炎	0	(0.0)	1	(0.4)
	髄膜炎	0	(0.0)	1	(0.4)
	食道カンジダ症	0	(0.0)	1	(0.4)
	耳下腺炎	0	(0.0)	1	(0.4)
	細菌性副鼻腔炎	0	(0.0)	2	(0.9)
	ウイルス性鼻炎	0	(0.0)	2	(0.9)
	創傷感染	0	(0.0)	1	(0.4)
	傷害, 中毒および処置合併症	25	(5.1)	11	(4.8)
	節足動物咬傷	4	(0.8)	0	(0.0)
	靭帯捻挫	3	(0.6)	3	(1.3)
	挫傷	2	(0.4)	1	(0.4)
	眼窩周囲血腫	2	(0.4)	1	(0.4)
	手首関節骨折	2	(0.4)	2	(0.9)
	動物咬傷	1	(0.2)	1	(0.4)
	擦過傷	1	(0.2)	0	(0.0)
	足骨折	1	(0.2)	1	(0.4)
	前腕骨折	1	(0.2)	0	(0.0)
	手骨折	1	(0.2)	1	(0.4)
	頭部損傷	1	(0.2)	0	(0.0)
	関節脱臼	1	(0.2)	0	(0.0)
	関節損傷	1	(0.2)	0	(0.0)
	裂傷	1	(0.2)	0	(0.0)
	四肢損傷	1	(0.2)	2	(0.9)
	急性高山病	1	(0.2)	0	(0.0)
	肉離れ	1	(0.2)	0	(0.0)
	処置による疼痛	1	(0.2)	1	(0.4)
	橈骨骨折	1	(0.2)	0	(0.0)
	フューム吸引性呼吸障害	1	(0.2)	0	(0.0)
	上肢骨折	1	(0.2)	1	(0.4)
	顔面損傷	0	(0.0)	1	(0.4)
	臨床検査	4	(0.8)	2	(0.9)
	体重増加	2	(0.4)	0	(0.0)
	肝酵素上昇	1	(0.2)	0	(0.0)
	トランスアミナーゼ上昇	1	(0.2)	1	(0.4)
	体重減少	0	(0.0)	1	(0.4)

CTD 2.7.4 臨床的安全性

SOC	PT	オマリズマブ N = 489		プラセボ N = 228	
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
代謝および栄養障害		2	(0.4)	1	(0.4)
	食欲減退	1	(0.2)	0	(0.0)
	脱水	1	(0.2)	0	(0.0)
	過体重	0	(0.0)	1	(0.4)
筋骨格系および結合組織障害		12	(2.5)	5	(2.2)
	関節痛	4	(0.8)	1	(0.4)
	背部痛	2	(0.4)	1	(0.4)
	肋軟骨炎	2	(0.4)	0	(0.0)
	単関節炎	1	(0.2)	0	(0.0)
	筋肉疲労	1	(0.2)	0	(0.0)
	筋力低下	1	(0.2)	0	(0.0)
	筋骨格系胸痛	1	(0.2)	0	(0.0)
	筋骨格痛	1	(0.2)	0	(0.0)
	四肢痛	1	(0.2)	1	(0.4)
	過剰可動性症候群	0	(0.0)	1	(0.4)
	筋痙縮	0	(0.0)	1	(0.4)
	骨軟骨炎	0	(0.0)	1	(0.4)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）		0	(0.0)	1	(0.4)
	皮膚乳頭腫	0	(0.0)	1	(0.4)
神経系障害		34	(7.0)	23	(10.1)
	頭痛	28	(5.7)	19	(8.3)
	振戦	3	(0.6)	0	(0.0)
	浮動性めまい	1	(0.2)	1	(0.4)
	嗜眠	1	(0.2)	0	(0.0)
	片頭痛	1	(0.2)	3	(1.3)
	失神	1	(0.2)	0	(0.0)
	緊張性頭痛	1	(0.2)	2	(0.9)
	精神運動亢進	0	(0.0)	1	(0.4)
精神障害		7	(1.4)	2	(0.9)
	注意欠陥多動性障害	3	(0.6)	1	(0.4)
	感情障害	1	(0.2)	0	(0.0)
	不眠症	1	(0.2)	0	(0.0)
	夢遊症	1	(0.2)	0	(0.0)
	チック	1	(0.2)	0	(0.0)
	不安	0	(0.0)	1	(0.4)
腎および尿路障害		2	(0.4)	1	(0.4)
	排尿困難	1	(0.2)	1	(0.4)
	血尿	1	(0.2)	0	(0.0)
	蛋白尿	1	(0.2)	0	(0.0)

CTD 2.7.4 臨床的安全性

SOC	PT	オマリズマブ N = 489		プラセボ N = 228	
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
	生殖系および乳房障害	0	(0.0)	2	(0.9)
	精巣痛	0	(0.0)	2	(0.9)
	呼吸器, 胸郭および縦隔障害	56	(11.5)	33	(14.5)
	咳嗽	16	(3.3)	12	(5.3)
	口腔咽頭痛	13	(2.7)	4	(1.8)
	鼻閉	12	(2.5)	4	(1.8)
	アレルギー性鼻炎	11	(2.2)	7	(3.1)
	鼻漏	8	(1.6)	4	(1.8)
	鼻出血	5	(1.0)	5	(2.2)
	くしゃみ	2	(0.4)	0	(0.0)
	上気道咳症候群	2	(0.4)	0	(0.0)
	肺浸潤	1	(0.2)	0	(0.0)
	鼻部不快感	1	(0.2)	0	(0.0)
	肺臓炎	1	(0.2)	2	(0.9)
	湿性咳嗽	1	(0.2)	2	(0.9)
	気道うっ血	1	(0.2)	2	(0.9)
	季節性鼻炎	1	(0.2)	1	(0.4)
	副鼻腔うっ血	1	(0.2)	0	(0.0)
	扁桃肥大	1	(0.2)	1	(0.4)
	喘鳴	1	(0.2)	0	(0.0)
	アデノイド肥大	0	(0.0)	1	(0.4)
	気管支痙攣	0	(0.0)	1	(0.4)
	呼吸困難	0	(0.0)	1	(0.4)
	労作性呼吸困難	0	(0.0)	1	(0.4)
	鼻浮腫	0	(0.0)	1	(0.4)
	鼻潰瘍	0	(0.0)	1	(0.4)
	低音性連続性ラ音	0	(0.0)	1	(0.4)
	皮膚および皮下組織障害	35	(7.2)	14	(6.1)
	湿疹	5	(1.0)	1	(0.4)
	アトピー性皮膚炎	4	(0.8)	3	(1.3)
	そう痒症	4	(0.8)	1	(0.4)
	発疹	4	(0.8)	4	(1.8)
	痒疹	3	(0.6)	1	(0.4)
	丘疹状蕁麻疹	3	(0.6)	0	(0.0)
	アレルギー性皮膚炎	2	(0.4)	1	(0.4)
	接触性皮膚炎	2	(0.4)	0	(0.0)
	皮膚乾燥	2	(0.4)	0	(0.0)
	蕁麻疹	2	(0.4)	3	(1.3)
	ざ瘡	1	(0.2)	0	(0.0)
	皮膚炎	1	(0.2)	1	(0.4)

CTD 2.7.4 臨床的安全性

SOC	PT	オマリズマブ N = 489		プラセボ N = 228	
		n	(%)	n	(%)
	紅斑	1	(0.2)	2	(0.9)
	多汗症	1	(0.2)	0	(0.0)
	光沢苔癬	1	(0.2)	0	(0.0)
	紫斑	1	(0.2)	0	(0.0)
	脂漏	1	(0.2)	0	(0.0)
	皮膚剥脱	1	(0.2)	0	(0.0)
	血管浮腫	0	(0.0)	1	(0.4)
	点状出血	0	(0.0)	1	(0.4)
	社会環境	1	(0.2)	1	(0.4)
	アレルゲン曝露	1	(0.2)	1	(0.4)

Source : 5.3.5.3-2-Table 2.1-5a

同一被験者に同一の有害事象が、異なる時期に発現した場合、それぞれの時期にカウントした

CTD 2.7.4 臨床的安全性

Table 11-12 重篤な有害事象の一覧 (AAP 集団, SAF)

投与群	試験 番号	被験者番号	年齢/ 性別/ 人種	ベースライン IgE 濃度 (IU/ml)	投与量 (mg)/ 投与間隔	投与開始日	投与終了日	有害事象 (PT)	持続 期間 (日)	治験薬との関連	有害事象の 処置 継続		
オマリズマブ	IA05	ARG/00001/00002	11/M/Ca	463	300 / 4wks	30Nov2004	02Dec2005	虫垂炎	14	否定できる	いいえ	3,4,5	
		ARG/00009/00001	9/M/Ca	519	300 / 2wks	19Sep2005	18Sep2006	赤痢菌性胃腸炎	10	否定できる	いいえ	3,5	
		COL/00024/00003	6/F/Ot	273		150 / 4wks	15Sep2004	08Sep2005	痙攣	7	否定できる	いいえ	3,5
									赤痢菌性胃腸炎	7	否定できる	いいえ	3,5
		COL/00025/00058	8/M/Ot	109		150 / 4wks	06Dec2006	04Dec2007	自殺企図	1	否定できる	いいえ	3,4
									自殺企図	1	否定できる	いいえ	3
		COL/00026/00006	8/M/Ot	470		300 / 4wks	25Aug2004	24Aug2005	虫垂炎	5	否定できる	いいえ	3,4,5
		COL/00027/00023	8/M/Ot	385		225 / 4wks	18Jul2006	19Jul2007	薬物過敏症	2	否定できる	いいえ	3,5
		POL/00050/00013	10/F/Ca	122		150 / 4wks	08Nov2006	12Nov2007	肺炎	26	否定できる	いいえ	1,3,5
		POL/00053/00002	11/M/Ca	163		300 / 4wks	17Aug2004	22Aug2005	チック	114	否定できない	はい	5
		USA/00502/00015	9/M/Ca	643		225 / 2wks	29Aug2006	30Aug2007	頭部損傷	1	否定できる	いいえ	None
									失神	1	否定できる	いいえ	None
		USA/00517/00001	7/M/Bl	28		75 / 4wks	10Jan2005	10Jan2006	肺炎	9	否定できる	いいえ	3,5
									上気道感染	9	否定できる	いいえ	3,5
		USA/00550/00006	11/M/Ca	931		375 / 2wks	15Sep2004	15Sep2005	肺炎	13	否定できる	いいえ	3,4,5
		USA/00553/00008	10/F/Ca	150		150 / 4wks	17Jan2005	17Jan2006	虫垂炎	5	否定できる	いいえ	3,4,5
									関節脱臼	93	否定できる	いいえ	3,4,5
									上肢骨折	93	否定できる	いいえ	3,4,5
		USA/00581/00005	6/M/Ca	291		150 / 4wks	29Dec2004	27May2005	急性副鼻腔炎	2	否定できる	いいえ	3,4,5
									細菌性気管支炎	20	否定できる	いいえ	3,4,5
気管支炎	12								否定できる	いいえ	3,5		
気管支炎	12								否定できる	いいえ	1,3,4,5		
気管支炎	31								否定できる	いいえ	2,3,4,5		

CTD 2.7.4 臨床的安全性

投与群	試験 番号	被験者番号	年齢/ 性別/ 人種	ベースライン IgE 濃度 (IU/ml)	投与量 (mg)/ 投与間隔	投与開始日	投与終了日	有害事象 (PT)	持続 期間 (日)	治験薬との関連	有害事象の 処置 継続	
		USA/00581/00010	6/F/Ca	187	300 / 4wks	17Feb2005	24Jun2005	感染性クループ	11	否定できる	いいえ	3,5
		USA/00581/00014	11/F/Ca	236	225 / 2wks	10Jul2006	09Jul2007	RS ウイルス感染	29	否定できる	いいえ	3,5
		USA/00589/00009	10/M/Bl	903	375 / 2wks	05Jan2006	01Jun2006	双極性障害	10	否定できる	いいえ	3,5
		USA/00601/00009	6/M/Ot	311	225 / 4wks	18May2006	21May2007	気管支炎	4	否定できる	いいえ	3,5
								脱水	3	否定できる	いいえ	3,5
								中耳炎	4	否定できる	いいえ	5
								肺臓炎	4	否定できる	いいえ	5
010C		USA/01782/04046	10/M/Ca	131	300 / 4wks	08Sep1998	22Mar1999	損傷	1	否定できる	いいえ	3,5
		USA/01794/04253	10/F/Ca	122	150 / 4wks	05May1998	16Nov1998	胃炎	4	否定できる	いいえ	3,5
		USA/01798/04329	11/F/Ca	103	300 / 4wks	10Jul1998	12Feb1999	虫垂炎	24	否定できる	いいえ	4,5
		USA/01946/04003	9/F/Ca	90	150 / 4wks	17Jul1998	12Feb1999	耳感染	8	否定できる	いいえ	3,4,5
プラセボ	IA05	ARG/00001/00047	6/M/Ot	514	300 / 4wks	01Mar2006	14Sep2006	痙攣	1	否定できる	いいえ	1,5
		ARG/00002/00008	8/M/Ca	90	75 / 4wks	21Dec2004	29Dec2005	髄膜炎	8	否定できる	いいえ	3,5
		ARG/00002/00019	10/M/Ca	178	150 / 4wks	28Sep2005	05Oct2006	肺炎	14	否定できる	いいえ	3,5
		CAN/00013/00004	10/M/Ca	224	300 / 4wks	17Nov2005	21Dec2006	副鼻腔炎	14	否定できる	いいえ	3,5
		CAN/00018/00005	6/M/Ca	180	150 / 4wks	07Jan2005	04Jan2006	肺炎	4	否定できる	いいえ	3,5
		COL/00025/00036	6/M/Ot	184	150 / 4wks	21Sep2005	20Sep2006	下痢	2	否定できる	いいえ	3,5
		COL/00025/00044	6/F/Ot	672	225 / 2wks	07Dec2005	06Dec2006	細菌性上気道感染	38	否定できる	いいえ	3
		POL/00053/00007	8/M/Ca	288	300 / 4wks	03Jan2005	03Jan2006	肺炎	10	否定できる	いいえ	3,5
		USA/00512/00004	10/F/Bl	218	225 / 2wks	11Nov2004	28Apr2005	妊娠	4	否定できる	はい	None
		USA/00512/00026	10/F/Bl	843	300 / 2wks	01Dec2005	28Nov2006	肺炎	11	否定できる	いいえ	3,5
								肺炎	13	否定できる	いいえ	3,5
		USA/00522/00001	10/M/Ca	81	150 / 4wks	07Jul2004	05Jul2005	細菌性上気道感染	9	否定できる	いいえ	5
		USA/00523/00005	6/F/Ca	162	150 / 4wks	04Dec2004	03Dec2005	虫垂炎	1	否定できる	いいえ	3,5
								虫垂炎	1	否定できる	いいえ	3,4,5

CTD 2.7.4 臨床的安全性

投与群	試験 番号	被験者番号	年齢/ 性別/ 人種	ベースライン IgE 濃度 (IU/ml)	投与量 (mg)/ 投与間隔	投与開始日	投与終了日	有害事象 (PT)	持続 期間 (日)	治験薬との関連	有害事象の 処置 継続	
		USA/00523/00011	7/F/Ca	113	150 / 4wks	22Aug2005	19Aug2006	下気道感染	4	否定できる	いいえ	3,5
								肺炎	4	否定できる	いいえ	3
		USA/00570/00003	7/M/Bl	294	150 / 4wks	17Jan2005	16Jun2005	髄芽腫	48	否定できる	はい	2,3,4,5
		USA/00581/00011	10/M/Ca	128	300 / 4wks	28Feb2005	28Feb2006	気管支炎	12	否定できる	いいえ	3,5
								気管支炎	9	否定できる	いいえ	3,5
		USA/00597/00001	9/M/Ca	184	300 / 4wks	12Sep2005	18Sep2006	十二指腸潰瘍	274	否定できる	はい	3
		USA/00601/00005	10/M/Ot	147	300 / 4wks	19Jan2006	19Jan2007	肺炎	13	否定できる	いいえ	3,5
010C		USA/01796/04291	9/M/Bl	354	300 / 4wks	28Apr1998	11Nov1998	肺炎	10	否定できる	いいえ	3,4,5
		USA/01803/04401	11/M/Ca	186	300 / 4wks	21May1998	03Dec1998	足関節部骨折	67	否定できる	いいえ	3,5
								下肢骨折	67	否定できる	いいえ	3,4,5
		USA/01947/04454	11/M/Ca	165	150 / 4wks	16Sep1998	29Mar1999	ウイルス性上気道感染	20	否定できる	いいえ	3,5

Source : 5.3.5.3-2-Listing 2.1-2a

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

CTD 2.7.4 臨床的安全性

Table 11-13 重篤な有害事象の一覧 (JAT 集団, SAF)

投与群	試験 番号	被験者番号	年齢/ 性別/ 人種	ベースライン IgE 濃度 (IU/ml)	投与量 (mg)/ 投与間隔	投与開始日	投与終了日	有害事象 (PT)	持続 期間 (日)	治験薬との関連	有害事象の 処置 継続
オマリズマブ	IA05	POL/00053/00002	11/M/Ca	163	300 / 4wks	17Aug2004	22Aug2005	チック	114	否定できない	はい 5
		USA/00553/00008	10/F/Ca	150	150 / 4wks	17Jan2005	17Jan2006	虫垂炎	5	否定できる	いいえ 3,4,5
								関節脱臼	93	否定できる	いいえ 3,4,5
								上肢骨折	93	否定できる	いいえ 3,4,5
USA/00581/00014	11/F/Ca	236	225 / 2wks	10Jul2006	09Jul2007	RS ウイルス感染	29	否定できる	いいえ 3,5		
プラセボ		CAN/00018/00005	6/M/Ca	180	150 / 4wks	07Jan2005	04Jan2006	肺炎	4	否定できる	いいえ 3,5
		USA/00512/00004	10/F/Bl	218	225 / 2wks	11Nov2004	28Apr2005	妊娠	4	否定できる	はい None
		USA/00597/00001	9/M/Ca	184	300 / 4wks	12Sep2005	18Sep2006	十二指腸潰瘍	274	否定できる	はい 3

Source : 5.3.5.3-2-Listing 2.1-2j

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

CTD 2.7.4 臨床的安全性

Table 11-14 重篤な有害事象の一覧 (AAO 集団, SAF)

投与群	試験 番号	被験者番号	年齢/ 性別/ 人種	ベースライン IgE 濃度 (IU/ml)	投与量 (mg) / 投与間隔	投与開始日	投与終了日	有害事象 (PT)	持続 期間 (日)	治験薬との関連	有害事象の 処置 継続	
オマリズマブ	Q2143g	USA/08999/126309/M/Bl	238	225 / 2wks	17Jan2002	11Jul2002	肺炎	12	否定できる	いいえ	3,5	
		USA/10042/105727/M/Ca	920	225 / 2wks	27Apr2001	12Oct2001	扁桃炎	2	否定できる	いいえ	4,5	
		USA/10085/1071811/M/Ot	1254	375 / 2wks	05Nov2001	23Apr2002	頭蓋骨骨折	10	否定できる	いいえ	3	
		USA/10087/1010811/M/Ca	181	300 / 4wks	19Jun2001	03Dec2001	回転性めまい	74	否定できる	いいえ	3,5	
		USA/10119/1096111/M/Bl	57	150 / 4wks	24Apr2001	09Oct2001	心雑音	1	否定できる	いいえ	None	
		USA/10124/1109910/M/Ca	501	225 / 2wks	26Jul2001	13Sep2001	血小板数減少	39	否定できる	いいえ	None	
Q2195g	USA/10085/1013611/M/Ot	652	225 / 2wks	30Jul2001	16Jan2002	1型糖尿病	12	否定できる	はい	3,5		
		USA/10087/1010811/M/Ca	181	300 / 4wks	03Dec2001	21May2002	喘息	3	否定できる	不明	3,5	
Q2461g	USA/08999/126309/M/Bl	238	225 / 2wks	31Jul2002	09Dec2002	肺炎	8	否定できる	不明	3,4,5		
						喘息発作重積	9	否定できる	不明	3,5		
		USA/10115/1164510/M/Ca	72	150 / 4wks	05Aug2002	29Jan2003	喘息	7	否定できる	不明	3,5	
010E1	USA/01782/040449/M/Ca	205	300 / 4wks	14Dec1999	14Feb2003	喘息	22	否定できる	いいえ	3,5		
		USA/01782/0404610/M/Ca	131	300 / 4wks	06Dec1999	10Feb2003	蜂巣炎	2	否定できる	いいえ	3,5	
		USA/01795/042717/M/Ca	176	150 / 4wks	30Aug1999	15Jan2001	うつ病	14	否定できる	いいえ	3,5	
							精神病性障害	14	否定できる	いいえ	3,5	
		USA/01798/0433411/M/Ca	277	300 / 4wks	24Nov1999	14Feb2003	虫垂炎	5	否定できる	いいえ	4,5	
		USA/01824/044887/M/Bl	41	150 / 4wks	31Aug1999	28Mar2002	呼吸窮迫	25	否定できない	いいえ	2	
Control	Q2143g	USA/08999/1263311/M/Bl	869	-	31Jan2002	12Jul2002	喘息発作重積	16	該当なし	いいえ	3,4,5	
		USA/10352/1333910/F/Bl	401	-	28Jan2002	11Jul2002	喘息発作重積	5	該当なし	いいえ	3,5	

Source : 5.3.5.3-2-Listing 2.1-2c

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

CTD 2.7.4 臨床的安全性

Table 11-15 投与中止に至った有害事象の一覧 (AAP 集団, SAF)

投与群	試験 番号	被験者番号	年齢/ 性別/ 人種	ベースライン IgE 濃度 (IU/ml)	投与量 (mg)/ 投与間隔	投与開始日	投与終了日	SAE	有害事象 (PT)	持続 期間 (日)	重症度	治験薬との関連	有害事象の 処置 継続
オマリズマブ	IA05	USA/00575/00007	8/M/BI	314	225 / 2wks	01Apr2005	22Aug2005	いいえ	頭痛	20	高度	否定できない	いいえ 2,3
		USA/00581/00005	6/M/Ca	291	150 / 4wks	29Dec2004	27May2005	はい	気管支炎	31	高度	否定できる	いいえ 2,3,4,5
		010C USA/01785/04096	11/F/Ca	288	300 / 4wks	19Sep1998	09Mar1999	いいえ	蕁麻疹	3	中等度	否定できない	いいえ 2,3
プラセボ	IA05	USA/00570/00003	7/M/BI	294	150 / 4wks	17Jan2005	16Jun2005	はい	髄芽腫	48	高度	否定できる	はい 2,3,4,5

Source : 5.3.5.3-2-Listing 2.1-3a

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

Table 11-16 投与中止に至った有害事象の一覧 (JAT 集団, SAF)

投与群	試験 番号	被験者番号	年齢/ 性別/ 人種	ベースライン IgE 濃度 (IU/ml)	投与量 (mg)/ 投与間隔	投与開始日	投与終了日	SAE	有害事象 (PT)	持続 期間 (日)	重症度	治験薬との関連	有害事象の 処置 継続
オマリズマブ	IA05	USA/00575/00007	8/M/BI	314	225 / 2wks	01Apr2005	22Aug2005	いいえ	頭痛	20	高度	否定できない	いいえ 2,3

Source : 5.3.5.3-2-Listing 2.1-3j

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

Table 11-17 投与中止に至った有害事象の一覧 (AAO 集団, SAF)

投与群	試験番 号	被験者番号	年齢/ 性別/ 人種	ベースライン IgE 濃度 (IU/ml)	投与量 (mg)/ 投与間隔	投与開始日	投与終了日	SAE	有害事象 (PT)	持続 期間 (日)	重症度	治験薬との関連	有害事象の 処置 継続
オマリズマブ	Q2461g	USA/10084/12005	9/M/Ot	959	375 / 2wks	29Jul2002	26Nov2002	いいえ	メニエール病	44	高度	否定できない	いいえ 2
		010E1 USA/01797/04311	8/M/Ca	35	150 / 4wks	27Sep1999	10Jun2002	いいえ	関節痛	526	中等度	否定できない	はい 1,2
	USA/01824/04488	7/M/BI	41		150 / 4wks	31Aug1999	28Mar2002	いいえ	浮動性めまい	1	軽度	否定できない	いいえ 2
								はい	呼吸窮迫	25	高度	否定できない	いいえ 2

Source : 5.3.5.3-2-Listing 2.1-3c

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

Table 11-18 有害事象発現率 (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		Placebo N = 16		合計 N = 60	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	9	(50.0)	16	(100.0)	6	(60.0)	12	(75.0)	43	(71.7)
血液およびリンパ系障害	0	(0.0)	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
リンパ節症	0	(0.0)	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
心臓障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(1.7)
頻脈	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(1.7)
耳および迷路障害	2	(11.1)	1	(6.3)	0	(0.0)	1	(6.3)	4	(6.7)
耳痛	0	(0.0)	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
回転性めまい	2	(11.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.3)	3	(5.0)
眼障害	2	(11.1)	0	(0.0)	3	(30.0)	2	(12.5)	7	(11.7)
結膜炎	1	(5.6)	0	(0.0)	1	(10.0)	2	(12.5)	4	(6.7)
アレルギー性結膜炎	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(20.0)	0	(0.0)	2	(3.3)
眼刺激	1	(5.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
眼そう痒症	1	(5.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
胃腸障害	1	(5.6)	3	(18.8)	0	(0.0)	1	(6.3)	5	(8.3)
腹痛	0	(0.0)	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
下痢	0	(0.0)	1	(6.3)	0	(0.0)	1	(6.3)	2	(3.3)
口内乾燥	0	(0.0)	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
消化不良	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(1.7)
胃腸障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(1.7)
悪心	0	(0.0)	1	(6.3)	0	(0.0)	1	(6.3)	2	(3.3)
歯痛	1	(5.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
嘔吐	0	(0.0)	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
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)	12	(20.0)
疲労	0	(0.0)	1	(6.3)	0	(0.0)	2	(12.5)	3	(5.0)
注入部位紅斑	1	(5.6)	2	(12.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(5.0)
注入部位血腫	0	(0.0)	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
注入部位硬結	0	(0.0)	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
注入部位刺激感	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(10.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
注入部位腫脹	0	(0.0)	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
注入部位熱感	0	(0.0)	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
注射部位疼痛	0	(0.0)	1	(6.3)	0	(0.0)	1	(6.3)	2	(3.3)
注射部位腫脹	1	(5.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(12.5)	3	(5.0)
発熱	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(1.7)
免疫系障害	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(20.0)	0	(0.0)	2	(3.3)
季節性アレルギー	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(20.0)	0	(0.0)	2	(3.3)
感染症および寄生虫症	4	(22.2)	13	(81.3)	3	(30.0)	8	(50.0)	28	(46.7)
気管支炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(1.7)

CTD 2.7.4 臨床的安全性

SOC	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		Placebo N = 16		合計 N = 60	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
PT										
感染性湿疹	0	(0.0)	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
ヘルペスウイルス感染	1	(5.6)	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.3)
伝染性単核症	0	(0.0)	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
喉頭炎	0	(0.0)	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
鼻咽頭炎	3	(16.7)	5	(31.3)	1	(10.0)	4	(25.0)	13	(21.7)
口腔ヘルペス	0	(0.0)	2	(12.5)	0	(0.0)	1	(6.3)	3	(5.0)
口腔感染	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(1.7)
咽頭炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(10.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
毛巣嚢胞	0	(0.0)	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
鼻炎	0	(0.0)	1	(6.3)	0	(0.0)	1	(6.3)	2	(3.3)
副鼻腔炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(12.5)	2	(3.3)
足部白癬	0	(0.0)	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
扁桃炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(1.7)
上気道感染	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(10.0)	2	(12.5)	3	(5.0)
尿路感染	0	(0.0)	1	(6.3)	0	(0.0)	1	(6.3)	2	(3.3)
ウイルス感染	1	(5.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
傷害, 中毒および処置合併症	1	(5.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(18.8)	4	(6.7)
擦過傷	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(1.7)
交通事故	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(1.7)
サンバーン	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(1.7)
歯牙損傷	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(1.7)
創合併症	1	(5.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
臨床検査	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(1.7)
拡張期血圧上昇	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(1.7)
収縮期血圧上昇	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(1.7)
筋骨格系および結合組織障害	0	(0.0)	1	(6.3)	0	(0.0)	2	(12.5)	3	(5.0)
背部痛	0	(0.0)	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
筋硬化症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(1.7)
四肢痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(1.7)
良性, 悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	1	(5.6)	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.3)
悪性黒色腫	0	(0.0)	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
乳頭腫	1	(5.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
神経系障害	4	(22.2)	5	(31.3)	1	(10.0)	3	(18.8)	13	(21.7)
浮動性めまい	0	(0.0)	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
味覚異常	0	(0.0)	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
頭痛	4	(22.2)	5	(31.3)	1	(10.0)	3	(18.8)	13	(21.7)
精神障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(1.7)
睡眠障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(1.7)

CTD 2.7.4 臨床的安全性

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		Placebo N = 16		合計 N = 60	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
生殖系および乳房障害	0	(0.0)	1	(6.3)	0	(0.0)	1	(6.3)	2	(3.3)
月経困難症	0	(0.0)	1	(6.3)	0	(0.0)	1	(6.3)	2	(3.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(5.6)	2	(12.5)	2	(20.0)	9	(56.3)	14	(23.3)
喘息	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(12.5)	2	(3.3)
気管支閉塞	0	(0.0)	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
気管支痙攣	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(1.7)
咳嗽	1	(5.6)	0	(0.0)	1	(10.0)	2	(12.5)	4	(6.7)
呼吸困難	1	(5.6)	0	(0.0)	1	(10.0)	1	(6.3)	3	(5.0)
鼻出血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(1.7)
口腔咽頭痛	0	(0.0)	1	(6.3)	0	(0.0)	2	(12.5)	3	(5.0)
湿性咳嗽	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(1.7)
アレルギー性鼻炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(12.5)	2	(3.3)
皮膚および皮下組織障害	0	(0.0)	3	(18.8)	0	(0.0)	3	(18.8)	6	(10.0)
皮膚炎	0	(0.0)	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
皮膚描記症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(1.7)
神経皮膚炎	0	(0.0)	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
光線過敏性反応	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(1.7)
そう痒症	0	(0.0)	1	(6.3)	0	(0.0)	1	(6.3)	2	(3.3)
血管障害	1	(5.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
高血圧	1	(5.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)

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

CTD 2.7.4 臨床的安全性

Table 11-19 有害事象発現率 (2208 試験, SAF)

SOC	450 mg N = 12		525 mg N = 8		600 mg N = 12		合計 N = 32	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
PT								
合計	11	(91.7)	7	(87.5)	8	(66.7)	26	(81.3)
眼障害	2	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(6.3)
結膜炎	1	(8.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.1)
眼そう痒症	1	(8.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.1)
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)
下痢	0	(0.0)	1	(12.5)	0	(0.0)	1	(3.1)
消化不良	1	(8.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.1)
悪心	0	(0.0)	1	(12.5)	0	(0.0)	1	(3.1)
嘔吐	0	(0.0)	1	(12.5)	0	(0.0)	1	(3.1)
全身障害および投与局所様態	1	(8.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.1)
疼痛	1	(8.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.1)
免疫系障害	0	(0.0)	1	(12.5)	0	(0.0)	1	(3.1)
季節性アレルギー	0	(0.0)	1	(12.5)	0	(0.0)	1	(3.1)
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)
ヘルペスウイルス感染	0	(0.0)	1	(12.5)	0	(0.0)	1	(3.1)
インフルエンザ	0	(0.0)	1	(12.5)	0	(0.0)	1	(3.1)
鼻咽頭炎	1	(8.3)	2	(25.0)	4	(33.3)	7	(21.9)
線虫症	1	(8.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.1)
口腔ヘルペス	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(8.3)	1	(3.1)
咽頭炎	1	(8.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.1)
上気道感染	0	(0.0)	1	(12.5)	0	(0.0)	1	(3.1)
尿路感染	1	(8.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.1)
傷害, 中毒および処置合併症	1	(8.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.1)
外傷性血腫	1	(8.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.1)
臨床検査	0	(0.0)	1	(12.5)	0	(0.0)	1	(3.1)
肝機能検査異常	0	(0.0)	1	(12.5)	0	(0.0)	1	(3.1)
代謝および栄養障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(8.3)	1	(3.1)
カルシウム欠乏	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(8.3)	1	(3.1)
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)
浮動性めまい	0	(0.0)	1	(12.5)	0	(0.0)	1	(3.1)
頭痛	5	(41.7)	3	(37.5)	3	(25.0)	11	(34.4)

CTD 2.7.4 臨床的安全性

SOC PT	450 mg N = 12		525 mg N = 8		600 mg N = 12		合計 N = 32	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
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)
喘息	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(8.3)	1	(3.1)
鼻出血	0	(0.0)	1	(12.5)	0	(0.0)	1	(3.1)
咽喉頭疼痛	1	(8.3)	0	(0.0)	1	(8.3)	2	(6.3)
皮膚および皮下組織障害	0	(0.0)	2	(25.0)	0	(0.0)	2	(6.3)
そう痒症	0	(0.0)	1	(12.5)	0	(0.0)	1	(3.1)
発疹	0	(0.0)	1	(12.5)	0	(0.0)	1	(3.1)

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

Table 11-20 有害事象発現率（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		75	(86.2)	284	(89.6)
血液およびリンパ系障害		2	(2.3)	8	(2.5)
	リンパ節症	1	(1.1)	4	(1.3)
	貧血	1	(1.1)	1	(0.3)
	凝固亢進	0	(0.0)	1	(0.3)
	鉄欠乏性貧血	0	(0.0)	1	(0.3)
	白血球増加症	0	(0.0)	1	(0.3)
心臓障害		1	(1.1)	6	(1.9)
	頻脈	1	(1.1)	2	(0.6)
	動悸	0	(0.0)	2	(0.6)
	期外収縮	0	(0.0)	1	(0.3)
	上室性頻脈	0	(0.0)	1	(0.3)
先天性，家族性および遺伝性障害		0	(0.0)	1	(0.3)
	皮様嚢腫	0	(0.0)	1	(0.3)
耳および迷路障害		3	(3.4)	17	(5.4)
	耳痛	1	(1.1)	7	(2.2)
	回転性めまい	1	(1.1)	5	(1.6)
	耳そう痒症	1	(1.1)	0	(0.0)
	中耳滲出液	0	(0.0)	2	(0.6)
	耳閉	0	(0.0)	1	(0.3)
	耳管機能障害	0	(0.0)	1	(0.3)
	耳鳴	0	(0.0)	1	(0.3)
内分泌障害		0	(0.0)	2	(0.6)
	早発初経	0	(0.0)	1	(0.3)
	甲状腺機能低下症	0	(0.0)	1	(0.3)
眼障害		2	(2.3)	16	(5.0)
	眼刺激	1	(1.1)	1	(0.3)
	結膜充血	1	(1.1)	0	(0.0)
	結膜炎	0	(0.0)	7	(2.2)
	眼そう痒症	0	(0.0)	3	(0.9)
	アレルギー性結膜炎	0	(0.0)	2	(0.6)
	眼精疲労	0	(0.0)	1	(0.3)
	結膜出血	0	(0.0)	1	(0.3)
	眼の障害	0	(0.0)	1	(0.3)
	視力障害	0	(0.0)	1	(0.3)
胃腸障害		16	(18.4)	68	(21.5)
	悪心	3	(3.4)	19	(6.0)

CTD 2.7.4 臨床的安全性

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	(%)
	下痢	3	(3.4)	16	(5.0)
	嘔吐	3	(3.4)	13	(4.1)
	腹痛	3	(3.4)	9	(2.8)
	上腹部痛	3	(3.4)	7	(2.2)
	腹部不快感	2	(2.3)	10	(3.2)
	消化不良	2	(2.3)	10	(3.2)
	血便排泄	2	(2.3)	1	(0.3)
	埋伏歯	2	(2.3)	0	(0.0)
	口内乾燥	1	(1.1)	1	(0.3)
	消化性潰瘍	1	(1.1)	0	(0.0)
	直腸出血	1	(1.1)	0	(0.0)
	歯痛	0	(0.0)	6	(1.9)
	アフタ性口内炎	0	(0.0)	4	(1.3)
	食中毒	0	(0.0)	2	(0.6)
	口腔内潰瘍形成	0	(0.0)	2	(0.6)
	口腔内痛	0	(0.0)	2	(0.6)
	下腹部痛	0	(0.0)	1	(0.3)
	便秘	0	(0.0)	1	(0.3)
	齲歯	0	(0.0)	1	(0.3)
	鼓腸	0	(0.0)	1	(0.3)
	胃炎	0	(0.0)	1	(0.3)
	消化器痛	0	(0.0)	1	(0.3)
	歯肉痛	0	(0.0)	1	(0.3)
	口の感覚鈍麻	0	(0.0)	1	(0.3)
	口唇乾燥	0	(0.0)	1	(0.3)
	口唇腫脹	0	(0.0)	1	(0.3)
	食道狭窄	0	(0.0)	1	(0.3)
	舌腫脹	0	(0.0)	1	(0.3)
	全身障害および投与局所様態	26	(29.9)	90	(28.4)
	注射部位血管外漏出	7	(8.0)	23	(7.3)
	発熱	6	(6.9)	15	(4.7)
	疼痛	4	(4.6)	14	(4.4)
	胸部不快感	4	(4.6)	12	(3.8)
	胸痛	3	(3.4)	5	(1.6)
	注射部位疼痛	2	(2.3)	4	(1.3)
	末梢性浮腫	2	(2.3)	2	(0.6)
	疲労	1	(1.1)	11	(3.5)
	インフルエンザ様疾患	1	(1.1)	4	(1.3)
	注入部位紅斑	1	(1.1)	3	(0.9)

CTD 2.7.4 臨床的安全性

SOC	PT	1回あたりのオマリズマブ投与量			
		600 mg 以上 ^{a)}		600 mg 未満 ^{b)}	
		n	(%)	n	(%)
		N = 87		N = 317	
	注射部位血腫	1	(1.1)	2	(0.6)
	注射部位腫脹	1	(1.1)	1	(0.3)
	注入部位疼痛	1	(1.1)	0	(0.0)
	注入部位腫脹	1	(1.1)	0	(0.0)
	注入部位熱感	1	(1.1)	0	(0.0)
	注射部位紅斑	0	(0.0)	5	(1.6)
	注射部位そう痒感	0	(0.0)	4	(1.3)
	悪寒	0	(0.0)	2	(0.6)
	熱感	0	(0.0)	2	(0.6)
	びくびく感	0	(0.0)	2	(0.6)
	注射部位蕁麻疹	0	(0.0)	2	(0.6)
	倦怠感	0	(0.0)	2	(0.6)
	血性分泌物	0	(0.0)	1	(0.3)
	異常感	0	(0.0)	1	(0.3)
	宿酔	0	(0.0)	1	(0.3)
	炎症	0	(0.0)	1	(0.3)
	注入部位血腫	0	(0.0)	1	(0.3)
	注入部位硬結	0	(0.0)	1	(0.3)
	注入部位刺激感	0	(0.0)	1	(0.3)
	注射部位知覚異常	0	(0.0)	1	(0.3)
	易刺激性	0	(0.0)	1	(0.3)
	分泌物分泌	0	(0.0)	1	(0.3)
	免疫系障害	1	(1.1)	8	(2.5)
	アナフィラキシー様反応	1	(1.1)	0	(0.0)
	過敏症	0	(0.0)	3	(0.9)
	季節性アレルギー	0	(0.0)	3	(0.9)
	薬物過敏症	0	(0.0)	2	(0.6)
	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)
	上気道感染	14	(16.1)	105	(33.1)
	副鼻腔炎	8	(9.2)	53	(16.7)
	ウイルス感染	6	(6.9)	17	(5.4)
	口腔ヘルペス	5	(5.7)	6	(1.9)
	インフルエンザ	4	(4.6)	27	(8.5)
	尿路感染	4	(4.6)	9	(2.8)
	ウイルス性胃腸炎	3	(3.4)	7	(2.2)
	気道感染	3	(3.4)	2	(0.6)
	気管支炎	2	(2.3)	18	(5.7)
	レンサ球菌性咽頭炎	2	(2.3)	6	(1.9)

CTD 2.7.4 臨床的安全性

SOC	PT	1回あたりのオマリズマブ投与量			
		600 mg 以上 ^{a)}		600 mg 未満 ^{b)}	
		n	(%)	n	(%)
		N = 87		N = 317	
	鼻炎	1	(1.1)	11	(3.5)
	下気道感染	1	(1.1)	7	(2.2)
	耳感染	1	(1.1)	6	(1.9)
	真菌感染	1	(1.1)	4	(1.3)
	外陰腔真菌感染	1	(1.1)	2	(0.6)
	伝染性単核症	1	(1.1)	1	(0.3)
	蜂巣炎	1	(1.1)	0	(0.0)
	感染性湿疹	1	(1.1)	0	(0.0)
	带状疱疹	1	(1.1)	0	(0.0)
	注射部位蜂巣炎	1	(1.1)	0	(0.0)
	喉頭炎	1	(1.1)	0	(0.0)
	毛巣嚢胞	1	(1.1)	0	(0.0)
	膿疱性皮疹	1	(1.1)	0	(0.0)
	全身性カンジダ	1	(1.1)	0	(0.0)
	細菌性膣炎	1	(1.1)	0	(0.0)
	ウイルス性上気道感染	1	(1.1)	0	(0.0)
	急性副鼻腔炎	0	(0.0)	8	(2.5)
	咽頭炎	0	(0.0)	7	(2.2)
	中耳炎	0	(0.0)	5	(1.6)
	胃腸炎	0	(0.0)	4	(1.3)
	ヘルペスウイルス感染	0	(0.0)	4	(1.3)
	クラミジア感染	0	(0.0)	2	(0.6)
	膀胱炎	0	(0.0)	2	(0.6)
	毛包炎	0	(0.0)	2	(0.6)
	麦粒腫	0	(0.0)	2	(0.6)
	口腔カンジダ症	0	(0.0)	2	(0.6)
	白癬感染	0	(0.0)	2	(0.6)
	歯膿瘍	0	(0.0)	2	(0.6)
	体部白癬	0	(0.0)	1	(0.3)
	気管支肺炎	0	(0.0)	1	(0.3)
	眼感染	0	(0.0)	1	(0.3)
	ウイルス性消化管感染	0	(0.0)	1	(0.3)
	A型肝炎	0	(0.0)	1	(0.3)
	切開部位感染	0	(0.0)	1	(0.3)
	肺感染	0	(0.0)	1	(0.3)
	線虫症	0	(0.0)	1	(0.3)
	外耳炎	0	(0.0)	1	(0.3)
	肺炎	0	(0.0)	1	(0.3)
	ライノウイルス感染	0	(0.0)	1	(0.3)

CTD 2.7.4 臨床的安全性

SOC	PT	1回あたりのオマリズマブ投与量			
		600 mg 以上 ^{a)}		600 mg 未満 ^{b)}	
		n	(%)	n	(%)
		N = 87		N = 317	
	皮膚感染	0	(0.0)	1	(0.3)
	足部白癬	0	(0.0)	1	(0.3)
	扁桃炎	0	(0.0)	1	(0.3)
	気管気管支炎	0	(0.0)	1	(0.3)
	膣感染	0	(0.0)	1	(0.3)
	水痘	0	(0.0)	1	(0.3)
	外陰部膣カンジダ症	0	(0.0)	1	(0.3)
	創傷感染	0	(0.0)	1	(0.3)
傷害, 中毒および処置合併症		13	(14.9)	40	(12.6)
	挫傷	3	(3.4)	9	(2.8)
	関節捻挫	2	(2.3)	10	(3.2)
	皮膚裂傷	1	(1.1)	4	(1.3)
	節足動物咬傷	1	(1.1)	2	(0.6)
	擦過傷	1	(1.1)	1	(0.3)
	筋挫傷	1	(1.1)	1	(0.3)
	顔面骨骨折	1	(1.1)	0	(0.0)
	切開部位痛	1	(1.1)	0	(0.0)
	処置によるめまい	1	(1.1)	0	(0.0)
	処置による悪心	1	(1.1)	0	(0.0)
	交通事故	1	(1.1)	0	(0.0)
	引っかき傷	1	(1.1)	0	(0.0)
	ストレス骨折	1	(1.1)	0	(0.0)
	熱傷	0	(0.0)	4	(1.3)
	毒物曝露	0	(0.0)	2	(0.6)
	処置による疼痛	0	(0.0)	2	(0.6)
	動物咬傷	0	(0.0)	1	(0.3)
	節足動物刺傷	0	(0.0)	1	(0.3)
	転倒	0	(0.0)	1	(0.3)
	体内異物	0	(0.0)	1	(0.3)
	頭部損傷	0	(0.0)	1	(0.3)
	損傷	0	(0.0)	1	(0.3)
	関節脱臼	0	(0.0)	1	(0.3)
	裂傷	0	(0.0)	1	(0.3)
	皮膚損傷	0	(0.0)	1	(0.3)
	サンバーン	0	(0.0)	1	(0.3)
	外傷性血腫	0	(0.0)	1	(0.3)
	むち打ち損傷	0	(0.0)	1	(0.3)
	創合併症	0	(0.0)	1	(0.3)

CTD 2.7.4 臨床的安全性

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	(%)
臨床検査		4	(4.6)	19	(6.0)
	体温上昇	1	(1.1)	2	(0.6)
	白血球数増加	1	(1.1)	2	(0.6)
	デヒドロエピアンドロステロン減少	1	(1.1)	0	(0.0)
	心拍数不整	1	(1.1)	0	(0.0)
	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	7	(2.2)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	4	(1.3)
	肝機能検査異常	0	(0.0)	2	(0.6)
	血中アルカリホスファターゼ増加	0	(0.0)	1	(0.3)
	血中カリウム減少	0	(0.0)	1	(0.3)
	血圧上昇	0	(0.0)	1	(0.3)
	心雑音	0	(0.0)	1	(0.3)
	ヘマトクリット増加	0	(0.0)	1	(0.3)
	心拍数増加	0	(0.0)	1	(0.3)
	最大呼息流量率減少	0	(0.0)	1	(0.3)
	肺機能検査値低下	0	(0.0)	1	(0.3)
代謝および栄養障害		1	(1.1)	8	(2.5)
	カルシウム欠乏	1	(1.1)	0	(0.0)
	食欲減退	0	(0.0)	2	(0.6)
	脱水	0	(0.0)	2	(0.6)
	痛風	0	(0.0)	2	(0.6)
	糖尿病	0	(0.0)	1	(0.3)
	低カリウム血症	0	(0.0)	1	(0.3)
	多飲症	0	(0.0)	1	(0.3)
筋骨格系および結合組織障害		12	(13.8)	74	(23.3)
	背部痛	3	(3.4)	29	(9.1)
	四肢痛	2	(2.3)	8	(2.5)
	骨痛	2	(2.3)	1	(0.3)
	筋肉痛	1	(1.1)	8	(2.5)
	頸部痛	1	(1.1)	5	(1.6)
	側腹部痛	1	(1.1)	2	(0.6)
	腱炎	1	(1.1)	1	(0.3)
	肋軟骨炎	1	(1.1)	0	(0.0)
	関節痛	0	(0.0)	23	(7.3)
	筋痙縮	0	(0.0)	9	(2.8)
	筋骨格痛	0	(0.0)	4	(1.3)
	筋骨格硬直	0	(0.0)	4	(1.3)
	筋骨格系胸痛	0	(0.0)	3	(0.9)
	外骨腫	0	(0.0)	2	(0.6)

CTD 2.7.4 臨床的安全性

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	(%)
	関節硬直	0	(0.0)	2	(0.6)
	筋緊張	0	(0.0)	2	(0.6)
	関節炎	0	(0.0)	1	(0.3)
	滑液包炎	0	(0.0)	1	(0.3)
	足変形	0	(0.0)	1	(0.3)
	椎間板突出	0	(0.0)	1	(0.3)
	筋攣縮	0	(0.0)	1	(0.3)
	顎痛	0	(0.0)	1	(0.3)
	関節リウマチ	0	(0.0)	1	(0.3)
	滑膜障害	0	(0.0)	1	(0.3)
	腱痛	0	(0.0)	1	(0.3)
	良性, 悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	1	(1.1)	2	(0.6)
	悪性黒色腫	1	(1.1)	0	(0.0)
	乳頭腫	0	(0.0)	1	(0.3)
	皮膚癌	0	(0.0)	1	(0.3)
	神経系障害	33	(37.9)	116	(36.6)
	頭痛	30	(34.5)	95	(30.0)
	浮動性めまい	2	(2.3)	18	(5.7)
	味覚異常	2	(2.3)	1	(0.3)
	傾眠	2	(2.3)	0	(0.0)
	副鼻腔炎に伴う頭痛	1	(1.1)	10	(3.2)
	片頭痛	1	(1.1)	9	(2.8)
	錯感覚	1	(1.1)	1	(0.3)
	感覚鈍麻	0	(0.0)	4	(1.3)
	嗜眠	0	(0.0)	3	(0.9)
	灼熱感	0	(0.0)	2	(0.6)
	失神寸前の状態	0	(0.0)	2	(0.6)
	振戦	0	(0.0)	2	(0.6)
	痙攣	0	(0.0)	1	(0.3)
	注意力障害	0	(0.0)	1	(0.3)
	睡眠の質低下	0	(0.0)	1	(0.3)
	失神	0	(0.0)	1	(0.3)
	緊張性頭痛	0	(0.0)	1	(0.3)
	妊娠, 産褥および周産期の状態	0	(0.0)	3	(0.9)
	妊娠	0	(0.0)	2	(0.6)
	子宮外妊娠	0	(0.0)	1	(0.3)
	子宮外妊娠破裂	0	(0.0)	1	(0.3)
	精神障害	3	(3.4)	14	(4.4)
	不眠症	1	(1.1)	7	(2.2)

CTD 2.7.4 臨床的安全性

SOC	PT	1回あたりのオマリズマブ投与量			
		600 mg 以上 ^{a)}		600 mg 未満 ^{b)}	
		n	(%)	n	(%)
		N = 87		N = 317	
	不安	1	(1.1)	2	(0.6)
	緊張	1	(1.1)	0	(0.0)
	うつ病	0	(0.0)	6	(1.9)
	ストレス	0	(0.0)	2	(0.6)
	注意欠陥多動性障害	0	(0.0)	1	(0.3)
	睡眠障害	0	(0.0)	1	(0.3)
	チック	0	(0.0)	1	(0.3)
	腎および尿路障害	0	(0.0)	4	(1.3)
	膀胱痛	0	(0.0)	1	(0.3)
	排尿困難	0	(0.0)	1	(0.3)
	腎結石症	0	(0.0)	1	(0.3)
	夜間頻尿	0	(0.0)	1	(0.3)
	生殖系および乳房障害	3	(3.4)	29	(9.1)
	月経困難症	3	(3.4)	13	(4.1)
	不規則月経	0	(0.0)	4	(1.3)
	不正子宮出血	0	(0.0)	2	(0.6)
	卵巣嚢胞破裂	0	(0.0)	2	(0.6)
	骨盤痛	0	(0.0)	2	(0.6)
	無月経	0	(0.0)	1	(0.3)
	乳房圧痛	0	(0.0)	1	(0.3)
	子宮頸部上皮異形成	0	(0.0)	1	(0.3)
	子宮内膜症	0	(0.0)	1	(0.3)
	月経過多	0	(0.0)	1	(0.3)
	月経前症候群	0	(0.0)	1	(0.3)
	精巣痛	0	(0.0)	1	(0.3)
	膣分泌物	0	(0.0)	1	(0.3)
	膣出血	0	(0.0)	1	(0.3)
	呼吸器、胸郭および縦隔障害	25	(28.7)	138	(43.5)
	口腔咽頭痛	8	(9.2)	42	(13.2)
	喘息	6	(6.9)	74	(23.3)
	咳嗽	4	(4.6)	21	(6.6)
	気道うつ血	2	(2.3)	7	(2.2)
	喘鳴	2	(2.3)	6	(1.9)
	咽喉刺激感	2	(2.3)	2	(0.6)
	鼻閉	1	(1.1)	11	(3.5)
	鼻出血	1	(1.1)	8	(2.5)
	発声障害	1	(1.1)	3	(0.9)
	気管支痙攣	1	(1.1)	1	(0.3)
	上気道分泌増加	1	(1.1)	1	(0.3)

CTD 2.7.4 臨床的安全性

SOC	PT	1回あたりのオマリズマブ投与量			
		600 mg 以上 ^{a)}		600 mg 未満 ^{b)}	
		n	(%)	n	(%)
		N = 87		N = 317	
		n	(%)	n	(%)
	湿性咳嗽	1	(1.1)	1	(0.3)
	気管支閉塞	1	(1.1)	0	(0.0)
	咯血	1	(1.1)	0	(0.0)
	咽頭紅斑	1	(1.1)	0	(0.0)
	上気道うっ血	1	(1.1)	0	(0.0)
	鼻漏	0	(0.0)	7	(2.2)
	副鼻腔うっ血	0	(0.0)	6	(1.9)
	呼吸困難	0	(0.0)	5	(1.6)
	アレルギー性鼻炎	0	(0.0)	4	(1.3)
	後鼻漏	0	(0.0)	2	(0.6)
	肺うっ血	0	(0.0)	2	(0.6)
	咽喉乾燥	0	(0.0)	1	(0.3)
	過換気	0	(0.0)	1	(0.3)
	鼻部不快感	0	(0.0)	1	(0.3)
	鼻乾燥	0	(0.0)	1	(0.3)
	胸膜炎	0	(0.0)	1	(0.3)
	気胸	0	(0.0)	1	(0.3)
	くしゃみ	0	(0.0)	1	(0.3)
	喀痰増加	0	(0.0)	1	(0.3)
	喘息発作重積	0	(0.0)	1	(0.3)
	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)
	そう痒症	5	(5.7)	12	(3.8)
	特発性蕁麻疹	2	(2.3)	2	(0.6)
	全身性そう痒症	1	(1.1)	3	(0.9)
	ざ瘡	1	(1.1)	2	(0.6)
	皮膚炎	1	(1.1)	2	(0.6)
	紅斑	1	(1.1)	2	(0.6)
	そう痒性皮疹	1	(1.1)	1	(0.3)
	口周囲浮腫	1	(1.1)	0	(0.0)
	神経皮膚炎	1	(1.1)	0	(0.0)
	発疹	0	(0.0)	11	(3.5)
	皮膚乾燥	0	(0.0)	3	(0.9)
	湿疹	0	(0.0)	3	(0.9)
	接触性皮膚炎	0	(0.0)	2	(0.6)
	多汗症	0	(0.0)	2	(0.6)
	機械性蕁麻疹	0	(0.0)	2	(0.6)
	ばら色秕糠疹	0	(0.0)	2	(0.6)
	円形脱毛症	0	(0.0)	1	(0.3)

CTD 2.7.4 臨床的安全性

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	(%)
	血管浮腫	0	(0.0)	1	(0.3)
	ざ瘡様皮膚炎	0	(0.0)	1	(0.3)
	発汗障害	0	(0.0)	1	(0.3)
	全身性皮疹	0	(0.0)	1	(0.3)
	丘疹	0	(0.0)	1	(0.3)
	コリン性蕁麻疹	0	(0.0)	1	(0.3)
	外科および内科処置	1	(1.1)	3	(0.9)
	待期的手術	1	(1.1)	0	(0.0)
	抜歯	0	(0.0)	2	(0.6)
	歯肉手術	0	(0.0)	1	(0.3)
	副鼻腔手術	0	(0.0)	1	(0.3)
	血管障害	2	(2.3)	7	(2.2)
	潮紅	1	(1.1)	2	(0.6)
	血栓性静脈炎	1	(1.1)	0	(0.0)
	高血圧	0	(0.0)	2	(0.6)
	末梢冷感	0	(0.0)	1	(0.3)
	静脈瘤	0	(0.0)	1	(0.3)
	血管拡張	0	(0.0)	1	(0.3)

Source : 5.3.5.3-6-Table 1

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, 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

Table 11-21 投与間隔別の有害事象 (B1301 試験, SAF)

SOC	PT	オマリズマブ N = 38			
		2 weekly dosing N = 15		4 weekly dosing N = 23	
		n (%)		n (%)	
合計		14	(93.3)	22	(95.7)
先天性, 家族性および遺伝性障害		1	(6.7)	0	(0.0)
ラトケ嚢胞		1	(6.7)	0	(0.0)
眼障害		1	(6.7)	1	(4.3)
アレルギー性結膜炎		1	(6.7)	0	(0.0)
眼充血		0	(0.0)	1	(4.3)
胃腸障害		5	(33.3)	7	(30.4)
腹痛		1	(6.7)	3	(13.0)
口内炎		2	(13.3)	2	(8.7)
便秘		0	(0.0)	3	(13.0)
上腹部痛		0	(0.0)	1	(4.3)
齲歯		0	(0.0)	1	(4.3)
下痢		1	(6.7)	0	(0.0)
歯肉炎		1	(6.7)	0	(0.0)
歯痛		0	(0.0)	1	(4.3)
一般・全身障害および投与部位の状態		5	(33.3)	6	(26.1)
注射部位疼痛		1	(6.7)	2	(8.7)
発熱		1	(6.7)	2	(8.7)
注射部位紅斑		1	(6.7)	1	(4.3)
注射部位腫脹		1	(6.7)	1	(4.3)
倦怠感		1	(6.7)	1	(4.3)
注射部位出血		1	(6.7)	0	(0.0)
注射部位硬結		0	(0.0)	1	(4.3)
注射部位そう痒感		0	(0.0)	1	(4.3)
注射部位蕁麻疹		1	(6.7)	0	(0.0)
非心臓性胸痛		0	(0.0)	1	(4.3)
肝胆道系障害		0	(0.0)	1	(4.3)
脂肪肝		0	(0.0)	1	(4.3)
感染症および寄生虫症		10	(66.7)	21	(91.3)
鼻咽頭炎		3	(20.0)	7	(30.4)
上気道感染		4	(26.7)	6	(26.1)
胃腸炎		1	(6.7)	7	(30.4)
気管支炎		2	(13.3)	3	(13.0)
インフルエンザ		1	(6.7)	2	(8.7)
咽頭炎		2	(13.3)	0	(0.0)
副鼻腔炎		0	(0.0)	2	(8.7)
慢性副鼻腔炎		0	(0.0)	1	(4.3)
手足口病		1	(6.7)	0	(0.0)
外耳炎		0	(0.0)	1	(4.3)
中耳炎		1	(6.7)	0	(0.0)

CTD 2.7.4 臨床的安全性

SOC	PT	オマリズマブ N = 38			
		2 weekly dosing N = 15		4 weekly dosing N = 23	
		n	(%)	n	(%)
	急性中耳炎	0	(0.0)	1	(4.3)
	耳下腺炎	1	(6.7)	0	(0.0)
	副鼻腔気管支炎	0	(0.0)	1	(4.3)
	レンサ球菌性扁桃炎	1	(6.7)	0	(0.0)
	傷害, 中毒および処置合併症	2	(13.3)	4	(17.4)
	挫傷	1	(6.7)	2	(8.7)
	節足動物刺傷	0	(0.0)	1	(4.3)
	手骨折	0	(0.0)	1	(4.3)
	熱中症	0	(0.0)	1	(4.3)
	創傷	1	(6.7)	0	(0.0)
	代謝および栄養障害	1	(6.7)	1	(4.3)
	食欲減退	1	(6.7)	1	(4.3)
	筋骨格系および結合組織障害	1	(6.7)	8	(34.8)
	関節痛	0	(0.0)	3	(13.0)
	筋肉痛	0	(0.0)	2	(8.7)
	成長痛	1	(6.7)	0	(0.0)
	筋攣縮	0	(0.0)	1	(4.3)
	頸部痛	0	(0.0)	1	(4.3)
	四肢痛	0	(0.0)	1	(4.3)
	神経系障害	2	(13.3)	3	(13.0)
	頭痛	2	(13.3)	3	(13.0)
	浮動性めまい	0	(0.0)	1	(4.3)
	呼吸器, 胸郭および縦隔障害	3	(20.0)	11	(47.8)
	喘息	2	(13.3)	6	(26.1)
	口腔咽頭痛	1	(6.7)	1	(4.3)
	鼻出血	0	(0.0)	1	(4.3)
	鼻閉	0	(0.0)	1	(4.3)
	咽頭紅斑	0	(0.0)	1	(4.3)
	アレルギー性鼻炎	0	(0.0)	1	(4.3)
	上気道の炎症	0	(0.0)	1	(4.3)
	皮膚および皮下組織障害	3	(20.0)	5	(21.7)
	蕁麻疹	2	(13.3)	2	(8.7)
	湿疹	1	(6.7)	1	(4.3)
	アトピー性皮膚炎	0	(0.0)	1	(4.3)
	紅色汗疹	0	(0.0)	1	(4.3)

Source : 5.3.5.2-1-B1301 試験-Table 14.3.1-5.3

**Table 11-22 PT 別の投与間隔別の有害事象（いずれかの投与群で 3%以上）
（AAP 集団, SAF）**

PT	オマリズマブ				プラセボ			
	2 週間隔投与 N = 257 n (%)		4 週間隔投与 N = 367 n (%)		2 週間隔投与 N = 113 n (%)		4 週間隔投与 N = 189 n (%)	
耳感染	12	(4.7)	19	(5.2)	8	(7.1)	7	(3.7)
鼻出血	7	(2.7)	14	(3.8)	6	(5.3)	4	(2.1)
胃腸炎	12	(4.7)	12	(3.3)	9	(8.0)	8	(4.2)
ウイルス性胃腸炎	14	(5.4)	10	(2.7)	5	(4.4)	2	(1.1)
頭痛	58	(22.6)	71	(19.3)	24	(21.2)	35	(18.5)
靭帯捻挫	4	(1.6)	8	(2.2)	8	(7.1)	2	(1.1)
中耳炎	9	(3.5)	27	(7.4)	5	(4.4)	11	(5.8)
レンサ球菌性咽頭炎	10	(3.9)	28	(7.6)	5	(4.4)	11	(5.8)
鼻炎	11	(4.3)	14	(3.8)	10	(8.8)	10	(5.3)
アレルギー性鼻炎	24	(9.3)	17	(4.6)	9	(8.0)	12	(6.3)
上気道感染	43	(16.7)	90	(24.5)	32	(28.3)	46	(24.3)
ウイルス感染	9	(3.5)	18	(4.9)	12	(10.6)	5	(2.6)
ウイルス性上気道感染	19	(7.4)	23	(6.3)	9	(8.0)	25	(13.2)
嘔吐	14	(5.4)	34	(9.3)	17	(15.0)	16	(8.5)

Source : 5.3.5.3-2-Table 5.1-3a

**Table 11-23 PT 別の投与間隔別の有害事象（いずれかの投与群で 3%以上）
（JAT 集団, SAF）**

PT	オマリズマブ				プラセボ			
	2 週間隔投与 N = 53 n (%)		4 週間隔投与 N = 61 n (%)		2 週間隔投与 N = 26 n (%)		4 週間隔投与 N = 24 n (%)	
上腹部痛	0	(0.0)	7	(11.5)	1	(3.8)	2	(8.3)
ダニ皮膚炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.8)	0	(0.0)
急性副鼻腔炎	3	(5.7)	3	(4.9)	2	(7.7)	1	(4.2)
アデノイド肥大	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.2)
節足動物咬傷アレルギー	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.8)	0	(0.0)
血管浮腫	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.8)	0	(0.0)
関節痛	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.2)
節足動物咬傷	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)	1	(4.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(1.9)	0	(0.0)	1	(3.8)	0	(0.0)
注意欠陥多動性障害	2	(3.8)	0	(0.0)	2	(7.7)	0	(0.0)
背部痛	1	(1.9)	2	(3.3)	0	(0.0)	1	(4.2)
気管支炎	5	(9.4)	8	(13.1)	4	(15.4)	2	(8.3)
カンジダ症	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)	1	(4.2)
癰	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.2)
口唇炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.8)	0	(0.0)
胸痛	2	(3.8)	1	(1.6)	1	(3.8)	2	(8.3)
結膜炎	0	(0.0)	1	(1.6)	2	(7.7)	1	(4.2)
アレルギー性結膜炎	2	(3.8)	1	(1.6)	1	(3.8)	2	(8.3)
感染性結膜炎	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)	1	(4.2)
便秘	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(8.3)
挫傷	0	(0.0)	2	(3.3)	0	(0.0)	1	(4.2)
肋軟骨炎	1	(1.9)	2	(3.3)	0	(0.0)	1	(4.2)
咳嗽	8	(15.1)	11	(18.0)	4	(15.4)	6	(25.0)
齲蝕	1	(1.9)	0	(0.0)	1	(3.8)	0	(0.0)
うつ病	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.2)
皮膚炎	0	(0.0)	2	(3.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
アトピー性皮膚炎	1	(1.9)	1	(1.6)	1	(3.8)	0	(0.0)
接触性皮膚炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.8)	0	(0.0)
浮動性めまい	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)	1	(4.2)
薬物過敏症	3	(5.7)	0	(0.0)	2	(7.7)	0	(0.0)
十二指腸潰瘍	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.2)
消化不良	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.8)	0	(0.0)
耳痛	1	(1.9)	1	(1.6)	2	(7.7)	0	(0.0)
湿疹	2	(3.8)	1	(1.6)	0	(0.0)	1	(4.2)
蟻虫症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.2)
遺尿	0	(0.0)	2	(3.3)	0	(0.0)	0	(0.0)

CTD 2.7.4 臨床的安全性

PT	オマリズマブ				プラセボ			
	2 週間隔投与		4 週間隔投与		2 週間隔投与		4 週間隔投与	
	N = 53 n (%)	N = 61 n (%)	N = 26 n (%)	N = 24 n (%)	N = 26 n (%)	N = 24 n (%)	N = 24 n (%)	
鼻出血	2 (3.8)	3 (4.9)	2 (7.7)	0 (0.0)				
紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)				
眼そう痒症	1 (1.9)	2 (3.3)	1 (3.8)	0 (0.0)				
眼部腫脹	1 (1.9)	1 (1.6)	3 (11.5)	0 (0.0)				
疲労	1 (1.9)	0 (0.0)	2 (7.7)	0 (0.0)				
足骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)				
胃腸炎	4 (7.5)	5 (8.2)	3 (11.5)	1 (4.2)				
ロタウイルス胃腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)				
ウイルス性胃腸炎	6 (11.3)	2 (3.3)	1 (3.8)	1 (4.2)				
胃食道逆流性疾患	1 (1.9)	3 (4.9)	2 (7.7)	3 (12.5)				
成長痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)				
血便排泄	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)				
手骨折	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (4.2)				
頭痛	8 (15.1)	7 (11.5)	5 (19.2)	3 (12.5)				
紅色汗疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)				
単純ヘルペス	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)				
帯状疱疹	2 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)				
咬傷感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)				
インフルエンザ様疾患	1 (1.9)	0 (0.0)	2 (7.7)	1 (4.2)				
注射部位そう痒感	2 (3.8)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)				
注射部位反応	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)				
注射部位腫脹	2 (3.8)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)				
不眠症	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)				
靱帯捻挫	0 (0.0)	4 (6.6)	1 (3.8)	0 (0.0)				
四肢損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)				
口唇腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)				
下気道感染	0 (0.0)	3 (4.9)	1 (3.8)	0 (0.0)				
リンパ節炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (8.3)				
医療機器による疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)				
片頭痛	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)				
単核細胞症症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)				
口腔内潰瘍形成	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)				
筋肉痛	1 (1.9)	1 (1.6)	1 (3.8)	0 (0.0)				
マイコプラズマ感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)				
鼻閉	6 (11.3)	4 (6.6)	2 (7.7)	4 (16.7)				
鼻部不快感	1 (1.9)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (4.2)				
鼻茸	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)				
鼻潰瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)				
鼻咽頭炎	16 (30.2)	23 (37.7)	9 (34.6)	9 (37.5)				

CTD 2.7.4 臨床的安全性

PT	オマリズマブ				プラセボ			
	2 週間隔投与		4 週間隔投与		2 週間隔投与		4 週間隔投与	
	N = 53 n (%)	N = 61 n (%)	N = 26 n (%)	N = 24 n (%)	N = 26 n (%)	N = 24 n (%)	N = 24 n (%)	
口腔ヘルペス	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.8)	0	(0.0)
外耳炎	1	(1.9)	1	(1.6)	0	(0.0)	1	(4.2)
中耳炎	2	(3.8)	6	(9.8)	0	(0.0)	2	(8.3)
四肢痛	0	(0.0)	2	(3.3)	2	(7.7)	0	(0.0)
錯感覚	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.8)	0	(0.0)
咽頭炎	5	(9.4)	7	(11.5)	1	(3.8)	0	(0.0)
レンサ球菌性咽頭炎	5	(9.4)	6	(9.8)	1	(3.8)	3	(12.5)
肺炎	1	(1.9)	3	(4.9)	1	(3.8)	1	(4.2)
妊娠	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.8)	0	(0.0)
そう痒症	1	(1.9)	1	(1.6)	0	(0.0)	2	(8.3)
発熱	9	(17.0)	10	(16.4)	2	(7.7)	3	(12.5)
発疹	6	(11.3)	1	(1.6)	2	(7.7)	2	(8.3)
ウイルス性気道感染	1	(1.9)	0	(0.0)	1	(3.8)	0	(0.0)
鼻炎	2	(3.8)	5	(8.2)	4	(15.4)	3	(12.5)
アレルギー性鼻炎	1	(1.9)	5	(8.2)	1	(3.8)	3	(12.5)
通年性鼻炎	0	(0.0)	2	(3.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
季節性鼻炎	0	(0.0)	2	(3.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
鼻漏	4	(7.5)	6	(9.8)	2	(7.7)	3	(12.5)
低音性連続性ラ音	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.8)	0	(0.0)
季節性アレルギー	0	(0.0)	2	(3.3)	0	(0.0)	1	(4.2)
副鼻腔炎	11	(20.8)	16	(26.2)	6	(23.1)	6	(25.0)
皮膚乳頭腫	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.2)
いびき	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.2)
軟部組織損傷	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)	1	(4.2)
ブドウ球菌感染	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.2)
ブドウ球菌皮膚感染	1	(1.9)	0	(0.0)	1	(3.8)	0	(0.0)
顔面腫脹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.8)	0	(0.0)
緊張性頭痛	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(7.7)	0	(0.0)
熱傷	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.8)	0	(0.0)
咽喉刺激感	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.2)
扁桃肥大	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.2)
扁桃炎	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(3.8)	0	(0.0)
上気道感染	10	(18.9)	21	(34.4)	14	(53.8)	5	(20.8)
細菌性上気道感染	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(8.3)
蕁麻疹	3	(5.7)	2	(3.3)	1	(3.8)	2	(8.3)
丘疹状蕁麻疹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.8)	0	(0.0)
水痘	2	(3.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
ウイルス感染	2	(3.8)	5	(8.2)	2	(7.7)	0	(0.0)
ウイルス性上気道感染	5	(9.4)	2	(3.3)	2	(7.7)	5	(20.8)

CTD 2.7.4 臨床的安全性

PT	オマリズマブ				プラセボ			
	2 週間隔投与		4 週間隔投与		2 週間隔投与		4 週間隔投与	
	N = 53 n (%)	N = 61 n (%)	N = 26 n (%)	N = 24 n (%)	N = 26 n (%)	N = 24 n (%)	N = 24 n (%)	
嘔吐	5 (9.4)	11 (18.0)	3 (11.5)	4 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
創傷感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
手首関節骨折	0 (0.0)	2 (3.3)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	

Source : 5.3.5.3-2-Table 5.1-3j

Table 11-24 体重あたりの投与量別の有害事象 (AAP 集団, SAF)

SOC	PT	オマリズマブ N = 624					
		5 mg/kg < N = 94 n (%)		5 mg/kg - < 10 mg/kg N = 244 n (%)		≥ 10 mg/kg N = 286 n (%)	
合計		85	(90.4)	218	(89.3)	257	(89.9)
血液およびリンパ系障害							
	リンパ節症	1	(1.1)	0	(0.0)	5	(1.7)
	白血球減少症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	汎白血球減少症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
心臓障害							
	頻脈	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.3)
耳および迷路障害							
	耳痛	7	(7.4)	9	(3.7)	9	(3.1)
	鼓膜穿孔	5	(5.3)	7	(2.9)	8	(2.8)
	鼓膜穿孔	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.3)
	耳垢栓塞	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
	耳管閉塞	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	中耳滲出液	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
	鼓膜癒痕	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
内分泌障害							
	思春期早発症	1	(1.1)	1	(0.4)	0	(0.0)
	自己免疫性甲状腺炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
眼障害							
	アレルギー性結膜炎	7	(7.4)	8	(3.3)	19	(6.6)
	アレルギー性結膜炎	3	(3.2)	4	(1.6)	7	(2.4)
	結膜炎	1	(1.1)	2	(0.8)	7	(2.4)
	眼そう痒症	2	(2.1)	1	(0.4)	2	(0.7)
	眼部腫脹	1	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.7)
	眼充血	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)
	結膜充血	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	眼のアレルギー	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	流涙増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	眼窩周囲浮腫	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
胃腸障害							
	嘔吐	34	(36.2)	63	(25.8)	69	(24.1)
	嘔吐	12	(12.8)	22	(9.0)	14	(4.9)
	上腹部痛	11	(11.7)	17	(7.0)	11	(3.8)
	腹痛	3	(3.2)	6	(2.5)	17	(5.9)
	下痢	7	(7.4)	10	(4.1)	8	(2.8)
	悪心	1	(1.1)	9	(3.7)	7	(2.4)
	腹部不快感	1	(1.1)	9	(3.7)	4	(1.4)
	胃炎	2	(2.1)	3	(1.2)	5	(1.7)
	歯痛	2	(2.1)	1	(0.4)	6	(2.1)
	胃食道逆流性疾患	2	(2.1)	2	(0.8)	3	(1.0)
	便秘	2	(2.1)	1	(0.4)	2	(0.7)
	消化不良	0	(0.0)	2	(0.8)	2	(0.7)
	鼓腸	3	(3.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
	口腔内潰瘍形成	1	(1.1)	1	(0.4)	1	(0.3)

CTD 2.7.4 臨床的安全性

SOC	PT	オマリズマブ N = 624					
		5 mg/kg < N = 94 n (%)		5 mg/kg - < 10 mg/kg N = 244 n (%)		≥ 10 mg/kg N = 286 n (%)	
	齲歯	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.3)
	アフタ性口内炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	呼気臭	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	小腸炎	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
	好酸球性食道炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	食中毒	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	機能性胃腸障害	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	胃潰瘍	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
	裂孔ヘルニア	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
	胃酸過多	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	口腔内痛	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
	口内炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
一般・全身障害および投与部位の状態		21	(22.3)	44	(18.0)	57	(19.9)
	発熱	17	(18.1)	37	(15.2)	40	(14.0)
	胸痛	3	(3.2)	1	(0.4)	7	(2.4)
	インフルエンザ様疾患	1	(1.1)	3	(1.2)	5	(1.7)
	疼痛	3	(3.2)	4	(1.6)	0	(0.0)
	注射部位紅斑	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.7)
	注射部位腫脹	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.0)
	医療機器による疼痛	1	(1.1)	1	(0.4)	1	(0.3)
	胸部不快感	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.3)
	疲労	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.3)
	注射部位そう痒感	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)
	注射部位反応	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.3)
	易刺激性	1	(1.1)	1	(0.4)	0	(0.0)
	無力症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	嚢胞	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	高熱	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	注射部位血腫	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	注射部位疼痛	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	注射部位丘疹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	倦怠感	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	浮腫	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	乾燥症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
免疫系障害		4	(4.3)	10	(4.1)	10	(3.5)
	薬物過敏症	1	(1.1)	2	(0.8)	4	(1.4)
	季節性アレルギー	1	(1.1)	3	(1.2)	2	(0.7)
	食物アレルギー	1	(1.1)	1	(0.4)	3	(1.0)
	過敏症	0	(0.0)	3	(1.2)	1	(0.3)
	ワクチンアレルギー	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	アナフィラキシー反応	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
	家塵アレルギー	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)

CTD 2.7.4 臨床的安全性

SOC	PT	オマリズマブ N = 624					
		5 mg/kg < N = 94 n (%)		5 mg/kg - < 10 mg/kg N = 244 n (%)		≥ 10 mg/kg N = 286 n (%)	
感染症および寄生虫症		79	(84.0)	185	(75.8)	216	(75.5)
鼻咽頭炎		21	(22.3)	59	(24.2)	67	(23.4)
上気道感染		36	(38.3)	51	(20.9)	46	(16.1)
副鼻腔炎		16	(17.0)	46	(18.9)	39	(13.6)
インフルエンザ		10	(10.6)	27	(11.1)	24	(8.4)
気管支炎		9	(9.6)	15	(6.1)	18	(6.3)
ウイルス性上気道感染		7	(7.4)	14	(5.7)	21	(7.3)
咽頭炎		10	(10.6)	12	(4.9)	19	(6.6)
レンサ球菌性咽頭炎		11	(11.7)	15	(6.1)	12	(4.2)
中耳炎		8	(8.5)	15	(6.1)	13	(4.5)
耳感染		3	(3.2)	14	(5.7)	14	(4.9)
ウイルス感染		6	(6.4)	11	(4.5)	10	(3.5)
鼻炎		4	(4.3)	7	(2.9)	14	(4.9)
胃腸炎		2	(2.1)	7	(2.9)	15	(5.2)
ウイルス性胃腸炎		2	(2.1)	13	(5.3)	9	(3.1)
肺炎		4	(4.3)	6	(2.5)	7	(2.4)
急性副鼻腔炎		4	(4.3)	2	(0.8)	6	(2.1)
ウイルス性咽頭炎		1	(1.1)	4	(1.6)	7	(2.4)
尿路感染		4	(4.3)	3	(1.2)	3	(1.0)
水痘		2	(2.1)	5	(2.0)	2	(0.7)
外耳炎		3	(3.2)	2	(0.8)	3	(1.0)
扁桃炎		1	(1.1)	3	(1.2)	4	(1.4)
膿痂疹		0	(0.0)	2	(0.8)	5	(1.7)
急性中耳炎		2	(2.1)	1	(0.4)	4	(1.4)
気道感染		1	(1.1)	4	(1.6)	2	(0.7)
ウイルス性気道感染		0	(0.0)	1	(0.4)	6	(2.1)
細菌性上気道感染		3	(3.2)	2	(0.8)	2	(0.7)
带状疱疹		1	(1.1)	2	(0.8)	3	(1.0)
下気道感染		0	(0.0)	5	(2.0)	1	(0.3)
歯膿瘍		0	(0.0)	2	(0.8)	3	(1.0)
虫垂炎		0	(0.0)	2	(0.8)	2	(0.7)
喉頭炎		1	(1.1)	1	(0.4)	2	(0.7)
感染性結膜炎		2	(2.1)	1	(0.4)	0	(0.0)
感染性クループ		0	(0.0)	2	(0.8)	1	(0.3)
感染性皮膚炎		0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.7)
皮膚真菌感染		0	(0.0)	2	(0.8)	1	(0.3)
寄生虫感染		1	(1.1)	1	(0.4)	1	(0.3)
ウイルス性下気道感染		0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.7)
皮膚感染		0	(0.0)	3	(1.2)	0	(0.0)
気管炎		0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.0)
急性扁桃炎		1	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.3)
ウイルス性気管支炎		1	(1.1)	1	(0.4)	0	(0.0)
カンジダ症		2	(2.1)	0	(0.0)	0	(0.0)

CTD 2.7.4 臨床的安全性

SOC	PT	オマリズマブ N = 624					
		5 mg/kg < N = 94 n (%)		5 mg/kg - < 10 mg/kg N = 244 n (%)		≥ 10 mg/kg N = 286 n (%)	
	蜂巣炎	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)
	蟻虫症	1	(1.1)	1	(0.4)	0	(0.0)
	赤痢菌性胃腸炎	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.3)
	ヘルペスウイルス感染	0	(0.0)	2	(0.8)	0	(0.0)
	感染	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.3)
	腎感染	0	(0.0)	2	(0.8)	0	(0.0)
	口腔カンジダ症	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.3)
	ブドウ球菌感染	0	(0.0)	2	(0.8)	0	(0.0)
	足部白癬	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)
	ウイルス性鼻炎	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.3)
	四肢膿瘍	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	ダニ皮膚炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	アデノイド咽頭炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	細菌性鼻炎	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	体部白癬	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	細菌性気管支炎	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	膀胱炎	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
	エプスタイン・バーウイルス感染	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	遊走性紅斑	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	毛包炎	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	真菌感染	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	ウイルス性胃炎	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	手足口病	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	ヘルパンギーナ	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	単純ヘルペス	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
	麦粒腫	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	咬傷感染	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	ウイルス性喉頭炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	大葉性肺炎	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
	伝染性軟属腫	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	口腔ヘルペス	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	爪囲炎	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	耳下腺炎	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	パルボウイルス感染	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	細菌性咽頭炎	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	咽頭扁桃炎	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
	RS ウイルス感染	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	細菌性気道感染	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
	副鼻腔気管支炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	皮膚細菌感染	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	ブドウ球菌皮膚感染	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	頭部白癬	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
	白癬感染	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)

CTD 2.7.4 臨床的安全性

SOC	PT	オマリズマブ N = 624					
		5 mg/kg < N = 94 n (%)		5 mg/kg - < 10 mg/kg N = 244 n (%)		≥ 10 mg/kg N = 286 n (%)	
	歯感染	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	膣感染	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
	ウイルス性下痢	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	ウイルス性発疹	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	外陰部膣カンジダ症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	創傷感染	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
傷害, 中毒および処置合併症		16	(17.0)	33	(13.5)	42	(14.7)
	節足動物咬傷	1	(1.1)	8	(3.3)	11	(3.8)
	靭帯捻挫	3	(3.2)	5	(2.0)	4	(1.4)
	挫傷	0	(0.0)	3	(1.2)	5	(1.7)
	裂傷	1	(1.1)	3	(1.2)	3	(1.0)
	損傷	0	(0.0)	4	(1.6)	2	(0.7)
	関節損傷	1	(1.1)	3	(1.2)	1	(0.3)
	擦過傷	1	(1.1)	1	(0.4)	2	(0.7)
	四肢損傷	2	(2.1)	0	(0.0)	2	(0.7)
	肉離れ	2	(2.1)	1	(0.4)	1	(0.3)
	処置による疼痛	0	(0.0)	2	(0.8)	1	(0.3)
	手首関節骨折	2	(2.1)	1	(0.4)	0	(0.0)
	節足動物刺傷	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)
	足骨折	0	(0.0)	2	(0.8)	0	(0.0)
	前腕骨折	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)
	骨折	1	(1.1)	1	(0.4)	0	(0.0)
	手骨折	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.3)
	頭部損傷	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)
	関節脱臼	0	(0.0)	2	(0.8)	0	(0.0)
	眼窩周囲血腫	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.3)
	サンバーン	0	(0.0)	2	(0.8)	0	(0.0)
	上肢骨折	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.3)
	創傷	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.3)
	動物咬傷	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	鎖骨骨折	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	脳振盪	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
	顔面損傷	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
	転倒	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	下肢骨折	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
	急性高山病	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
	多発性外傷	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	橈骨骨折	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
	フェューム吸引性呼吸障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	肋骨骨折	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
	引っかき傷	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	骨格損傷	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	軟部組織損傷	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)

CTD 2.7.4 臨床的安全性

SOC	PT	オマリズマブ N = 624					
		5 mg/kg < N = 94 n (%)		5 mg/kg - < 10 mg/kg N = 244 n (%)		≥ 10 mg/kg N = 286 n (%)	
	スポーツ損傷	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
	腱損傷	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	ワクチン接種合併症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
臨床検査		3	(3.2)	2	(0.8)	7	(2.4)
	血中ビリルビン増加	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.3)
	トランスアミナーゼ上昇	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.3)
	体重増加	1	(1.1)	1	(0.4)	0	(0.0)
	白血球数減少	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)
	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	血圧上昇	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
	正常値を下回る身長	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	ヘモグロビン減少	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	心拍数増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	肝酵素上昇	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	リンパ球数減少	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	尿中赤血球	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
代謝および栄養障害		0	(0.0)	3	(1.2)	1	(0.3)
	牛乳不耐症	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	食欲減退	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	脱水	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	過体重	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
筋骨格系および結合組織障害		8	(8.5)	24	(9.8)	23	(8.0)
	関節痛	4	(4.3)	6	(2.5)	7	(2.4)
	四肢痛	1	(1.1)	7	(2.9)	4	(1.4)
	背部痛	1	(1.1)	4	(1.6)	5	(1.7)
	筋肉痛	0	(0.0)	3	(1.2)	2	(0.7)
	筋痙縮	1	(1.1)	2	(0.8)	1	(0.3)
	頸部痛	1	(1.1)	1	(0.4)	2	(0.7)
	肋軟骨炎	1	(1.1)	1	(0.4)	1	(0.3)
	筋骨格系胸痛	1	(1.1)	1	(0.4)	1	(0.3)
	筋力低下	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.3)
	筋骨格痛	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.3)
	単関節炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	筋拘縮	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
	筋肉疲労	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	筋骨格硬直	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	腱炎	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）		0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.7)
	真珠腫	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	血管腫	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	皮膚乳頭腫	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)

CTD 2.7.4 臨床的安全性

SOC	PT	オマリズマブ N = 624					
		5 mg/kg < N = 94 n (%)		5 mg/kg - < 10 mg/kg N = 244 n (%)		≥ 10 mg/kg N = 286 n (%)	
神経系障害		23	(24.5)	55	(22.5)	70	(24.5)
	頭痛	19	(20.2)	48	(19.7)	62	(21.7)
	浮動性めまい	1	(1.1)	2	(0.8)	3	(1.0)
	副鼻腔炎に伴う頭痛	1	(1.1)	1	(0.4)	4	(1.4)
	振戦	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(1.4)
	嗜眠	1	(1.1)	2	(0.8)	0	(0.0)
	片頭痛	0	(0.0)	2	(0.8)	1	(0.3)
	失神寸前の状態	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.3)
	痙攣	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	計算力障害	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
	書字障害	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
	失読症	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
	精神運動亢進	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	失神	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	緊張性頭痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
精神障害		2	(2.1)	8	(3.3)	6	(2.1)
	注意欠陥多動性障害	0	(0.0)	2	(0.8)	1	(0.3)
	不眠症	1	(1.1)	1	(0.4)	1	(0.3)
	感情障害	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
	不安	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	双極性障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	うつ病	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	情動障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	反抗挑戦性障害	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	精神病性障害	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	夢遊症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	自殺企図	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	チック	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
腎および尿路障害		2	(2.1)	3	(1.2)	2	(0.7)
	排尿困難	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.3)
	遺尿	0	(0.0)	2	(0.8)	0	(0.0)
	血尿	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.3)
	蛋白尿	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.3)
生殖系および乳房障害		2	(2.1)	1	(0.4)	1	(0.3)
	龟头炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	乳房腫大	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
	乳房痛	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
	精巣痛	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
呼吸器, 胸部および縦隔障害		33	(35.1)	71	(29.1)	95	(33.2)
	咳嗽	15	(16.0)	23	(9.4)	33	(11.5)
	口腔咽頭痛	13	(13.8)	21	(8.6)	29	(10.1)
	アレルギー性鼻炎	2	(2.1)	13	(5.3)	26	(9.1)
	鼻閉	8	(8.5)	8	(3.3)	16	(5.6)

CTD 2.7.4 臨床的安全性

SOC	PT	オマリズマブ N = 624					
		5 mg/kg < N = 94 n (%)		5 mg/kg - < 10 mg/kg N = 244 n (%)		≥ 10 mg/kg N = 286 n (%)	
	鼻出血	5	(5.3)	7	(2.9)	9	(3.1)
	鼻漏	2	(2.1)	5	(2.0)	6	(2.1)
	上気道咳症候群	0	(0.0)	2	(0.8)	5	(1.7)
	気道うっ血	1	(1.1)	0	(0.0)	4	(1.4)
	通年性鼻炎	1	(1.1)	3	(1.2)	0	(0.0)
	季節性鼻炎	0	(0.0)	3	(1.2)	1	(0.3)
	副鼻腔うっ血	0	(0.0)	2	(0.8)	2	(0.7)
	喘鳴	1	(1.1)	1	(0.4)	2	(0.7)
	呼吸困難	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.3)
	鼻部不快感	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.3)
	湿性咳嗽	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)
	くしゃみ	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.3)
	扁桃肥大	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.3)
	アレルギー性副鼻腔炎	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
	労作性呼吸困難	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	肺浸潤	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	鼻浮腫	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	鼻中隔彎曲	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	鼻甲介肥大	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	肺臓炎	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	上気道性喘鳴	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	声帯障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	皮膚および皮下組織障害	16	(17.0)	41	(16.8)	46	(16.1)
	発疹	3	(3.2)	9	(3.7)	9	(3.1)
	蕁麻疹	1	(1.1)	7	(2.9)	11	(3.8)
	アトピー性皮膚炎	0	(0.0)	5	(2.0)	7	(2.4)
	湿疹	0	(0.0)	4	(1.6)	7	(2.4)
	接触性皮膚炎	3	(3.2)	4	(1.6)	2	(0.7)
	紅斑	0	(0.0)	2	(0.8)	5	(1.7)
	そう痒症	1	(1.1)	3	(1.2)	3	(1.0)
	皮膚炎	5	(5.3)	0	(0.0)	1	(0.3)
	痒疹	0	(0.0)	2	(0.8)	2	(0.7)
	アレルギー性皮膚炎	1	(1.1)	1	(0.4)	1	(0.3)
	丘疹性皮膚疹	1	(1.1)	1	(0.4)	1	(0.3)
	丘疹状蕁麻疹	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.7)
	皮膚乾燥	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.3)
	斑状出血	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)
	斑状丘疹状皮膚疹	0	(0.0)	2	(0.8)	0	(0.0)
	ざ瘡	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	脱毛症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	血管浮腫	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
	薬疹	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
	皮膚肉芽腫	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)

CTD 2.7.4 臨床的安全性

SOC	PT	オマリズマブ N = 624					
		5 mg/kg < N = 94 n (%)		5 mg/kg - < 10 mg/kg N = 244 n (%)		≥ 10 mg/kg N = 286 n (%)	
	多汗症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	光沢苔癬	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	爪破損	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	点状出血	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	ばら色秕糠疹	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	紫斑	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	脂漏	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
	皮膚障害	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	皮膚剥脱	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
	皮膚色素過剰	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	皮膚刺激	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	皮膚潰瘍	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
社会環境		0	(0.0)	3	(1.2)	1	(0.3)
	アレルギー曝露	0	(0.0)	2	(0.8)	0	(0.0)
	伝染病曝露	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.3)
血管障害		0	(0.0)	2	(0.8)	0	(0.0)
	潮紅	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	血管炎	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)

Source : 5.3.5.3-2-Table 5.1-6a

Table 11-25 体重あたりの投与量別の有害事象 (JAT 集団, SAF)

SOC	PT	オマリズマブ N = 114					
		5 mg/kg <		5 mg/kg -< 10 mg/kg		≥ 10 mg/kg	
		N = 21		N = 37		N = 56	
		n (%)		n (%)		n (%)	
合計		19	(90.5)	36	(97.3)	51	(91.1)
血液およびリンパ系障害		1	(4.8)	0	(0.0)	2	(3.6)
	リンパ節症	1	(4.8)	0	(0.0)	2	(3.6)
心臓障害		1	(4.8)	0	(0.0)	1	(1.8)
	頻脈	1	(4.8)	0	(0.0)	1	(1.8)
耳および迷路障害		1	(4.8)	3	(8.1)	1	(1.8)
	耳痛	0	(0.0)	1	(2.7)	1	(1.8)
	中耳滲出液	1	(4.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
	鼓膜穿孔	0	(0.0)	1	(2.7)	0	(0.0)
	鼓膜癒痕	0	(0.0)	1	(2.7)	0	(0.0)
眼障害		4	(19.0)	1	(2.7)	5	(8.9)
	アレルギー性結膜炎	1	(4.8)	0	(0.0)	2	(3.6)
	眼そう痒症	1	(4.8)	0	(0.0)	2	(3.6)
	眼部腫脹	1	(4.8)	0	(0.0)	1	(1.8)
	結膜充血	0	(0.0)	1	(2.7)	0	(0.0)
	結膜炎	1	(4.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
	眼充血	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)
胃腸障害		11	(52.4)	11	(29.7)	13	(23.2)
	嘔吐	6	(28.6)	6	(16.2)	4	(7.1)
	上腹部痛	3	(14.3)	4	(10.8)	0	(0.0)
	腹痛	1	(4.8)	2	(5.4)	3	(5.4)
	下痢	4	(19.0)	0	(0.0)	2	(3.6)
	胃食道逆流性疾患	1	(4.8)	2	(5.4)	1	(1.8)
	悪心	1	(4.8)	2	(5.4)	1	(1.8)
	齲歯	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)
	胃潰瘍	1	(4.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
	胃炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)
	口腔内潰瘍形成	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)
	歯痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)
一般・全身障害および投与部位の状態		7	(33.3)	5	(13.5)	13	(23.2)
	発熱	5	(23.8)	5	(13.5)	9	(16.1)
	胸痛	1	(4.8)	0	(0.0)	2	(3.6)
	注射部位そう痒感	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.6)
	注射部位腫脹	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.6)
	疲労	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)
	インフルエンザ様疾患	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)
	倦怠感	0	(0.0)	1	(2.7)	0	(0.0)
	疼痛	1	(4.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
免疫系障害		1	(4.8)	3	(8.1)	4	(7.1)
	薬物過敏症	0	(0.0)	1	(2.7)	2	(3.6)

CTD 2.7.4 臨床的安全性

SOC	PT	オマリズマブ					
		N = 114					
		5 mg/kg <		5 mg/kg < 10 mg/kg		≥ 10 mg/kg	
		N = 21	N = 37	N = 56			
		n (%)	n (%)	n (%)			
	食物アレルギー	1	(4.8)	1	(2.7)	1	(1.8)
	季節性アレルギー	0	(0.0)	1	(2.7)	1	(1.8)
	アナフィラキシー反応	1	(4.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
	感染症および寄生虫症	18	(85.7)	36	(97.3)	44	(78.6)
	鼻咽喉炎	7	(33.3)	14	(37.8)	18	(32.1)
	上気道感染	10	(47.6)	12	(32.4)	9	(16.1)
	副鼻腔炎	3	(14.3)	15	(40.5)	9	(16.1)
	気管支炎	3	(14.3)	5	(13.5)	5	(8.9)
	咽喉炎	4	(19.0)	3	(8.1)	5	(8.9)
	レンサ球菌性咽喉炎	1	(4.8)	5	(13.5)	5	(8.9)
	胃腸炎	0	(0.0)	5	(13.5)	4	(7.1)
	ウイルス性胃腸炎	0	(0.0)	6	(16.2)	2	(3.6)
	中耳炎	4	(19.0)	2	(5.4)	2	(3.6)
	鼻炎	1	(4.8)	3	(8.1)	3	(5.4)
	ウイルス感染	3	(14.3)	2	(5.4)	2	(3.6)
	ウイルス性上気道感染	0	(0.0)	1	(2.7)	6	(10.7)
	急性副鼻腔炎	2	(9.5)	0	(0.0)	4	(7.1)
	耳感染	1	(4.8)	4	(10.8)	1	(1.8)
	インフルエンザ	3	(14.3)	2	(5.4)	1	(1.8)
	尿路感染	1	(4.8)	2	(5.4)	2	(3.6)
	肺炎	1	(4.8)	2	(5.4)	1	(1.8)
	下気道感染	0	(0.0)	3	(8.1)	0	(0.0)
	帯状疱疹	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.6)
	外耳炎	1	(4.8)	0	(0.0)	1	(1.8)
	急性中耳炎	1	(4.8)	0	(0.0)	1	(1.8)
	気道感染	0	(0.0)	1	(2.7)	1	(1.8)
	歯膿瘍	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.6)
	水痘	0	(0.0)	1	(2.7)	1	(1.8)
	虫垂炎	0	(0.0)	1	(2.7)	0	(0.0)
	体部白癬	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)
	ウイルス性気管支炎	0	(0.0)	1	(2.7)	0	(0.0)
	カンジダ症	1	(4.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
	感染性結膜炎	1	(4.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
	エプスタイン・バーウイルス感染	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)
	真菌感染	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)
	手足口病	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)
	喉頭炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)
	ウイルス性下気道感染	0	(0.0)	1	(2.7)	0	(0.0)
	伝染性軟属腫	0	(0.0)	1	(2.7)	0	(0.0)
	口腔カンジダ症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)
	RS ウイルス感染	0	(0.0)	1	(2.7)	0	(0.0)
	ウイルス性気道感染	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)

CTD 2.7.4 臨床的安全性

SOC	PT	オマリズマブ					
		N = 114					
		5 mg/kg <		5 mg/kg < 10 mg/kg		≥ 10 mg/kg	
	N = 21	N = 37	N = 37	N = 56	N = 56		
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
	副鼻腔気管支炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)
	ブドウ球菌皮膚感染	0	(0.0)	1	(2.7)	0	(0.0)
	頭部白癬	1	(4.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
	白癬感染	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)
	扁桃炎	1	(4.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
	ウイルス性鼻炎	1	(4.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
	外陰部腔カンジダ症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)
傷害, 中毒および処置合併症		5	(23.8)	8	(21.6)	2	(3.6)
	靭帯捻挫	1	(4.8)	3	(8.1)	0	(0.0)
	挫傷	0	(0.0)	1	(2.7)	1	(1.8)
	関節損傷	0	(0.0)	1	(2.7)	1	(1.8)
	手首関節骨折	2	(9.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
	節足動物咬傷	0	(0.0)	1	(2.7)	0	(0.0)
	脳振盪	1	(4.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
	顔面損傷	1	(4.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
	手骨折	1	(4.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
	関節脱臼	0	(0.0)	1	(2.7)	0	(0.0)
	下肢骨折	1	(4.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
	急性高山病	1	(4.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
	処置による疼痛	0	(0.0)	1	(2.7)	0	(0.0)
	骨格損傷	0	(0.0)	1	(2.7)	0	(0.0)
	軟部組織損傷	1	(4.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
	スポーツ損傷	1	(4.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
	上肢骨折	0	(0.0)	1	(2.7)	0	(0.0)
	創傷	0	(0.0)	1	(2.7)	0	(0.0)
臨床検査		2	(9.5)	1	(2.7)	2	(3.6)
	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)
	血圧上昇	1	(4.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
	ヘモグロビン減少	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)
	心拍数増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)
	リンパ球数減少	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)
	尿中赤血球	1	(4.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
	トランスアミナーゼ上昇	0	(0.0)	1	(2.7)	0	(0.0)
	白血球数減少	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)
代謝および栄養障害		0	(0.0)	1	(2.7)	1	(1.8)
	食欲減退	0	(0.0)	1	(2.7)	0	(0.0)
	過体重	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)
筋骨格系および結合組織障害		2	(9.5)	6	(16.2)	2	(3.6)
	背部痛	0	(0.0)	2	(5.4)	1	(1.8)
	肋軟骨炎	1	(4.8)	1	(2.7)	1	(1.8)
	筋肉痛	0	(0.0)	1	(2.7)	1	(1.8)

CTD 2.7.4 臨床的安全性

SOC	PT	オマリズマブ					
		N = 114					
		5 mg/kg <		5 mg/kg < 10 mg/kg		≥ 10 mg/kg	
		N = 21	N = 37	N = 56			
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
	四肢痛	1 (4.8)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	関節痛	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	筋肉疲労	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	筋力低下	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	筋骨格系胸痛	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害		5 (23.8)	3 (8.1)	13 (23.2)			
	頭痛	2 (9.5)	3 (8.1)	10 (17.9)			
	副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (1.8)			
	浮動性めまい	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)			
	嗜眠	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)			
	片頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)			
	振戦	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)			
精神障害		1 (4.8)	3 (8.1)	2 (3.6)			
	注意欠陥多動性障害	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (1.8)			
	感情障害	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)			
	うつ病	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)			
	不眠症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)			
	チック	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)			
腎および尿路障害		0 (0.0)	2 (5.4)	2 (3.6)			
	遺尿	0 (0.0)	2 (5.4)	0 (0.0)			
	排尿困難	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)			
	血尿	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)			
	蛋白尿	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)			
生殖系および乳房障害		1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)			
	乳房痛	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)			
呼吸器、胸部および縦隔障害		11 (52.4)	15 (40.5)	21 (37.5)			
	咳嗽	5 (23.8)	6 (16.2)	8 (14.3)			
	口腔咽頭痛	4 (19.0)	3 (8.1)	7 (12.5)			
	鼻閉	2 (9.5)	1 (2.7)	7 (12.5)			
	鼻漏	1 (4.8)	4 (10.8)	5 (8.9)			
	アレルギー性鼻炎	1 (4.8)	2 (5.4)	3 (5.4)			
	鼻出血	2 (9.5)	1 (2.7)	2 (3.6)			
	鼻部不快感	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (1.8)			
	気道うっ血	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.6)			
	通年性鼻炎	1 (4.8)	1 (2.7)	0 (0.0)			
	季節性鼻炎	0 (0.0)	2 (5.4)	0 (0.0)			
	上気道咳症候群	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (1.8)			
	喘鳴	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (1.8)			
	アレルギー性副鼻腔炎	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)			
	肺浸潤	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)			
	鼻浮腫	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)			
	鼻中隔彎曲	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)			

CTD 2.7.4 臨床的安全性

SOC	PT	オマリズマブ					
		N = 114					
		5 mg/kg <		5 mg/kg < 10 mg/kg		≥ 10 mg/kg	
		N = 21	N = 37	N = 56			
		n (%)	n (%)	n (%)			
	鼻甲介肥大	0	(0.0)	1	(2.7)	0	(0.0)
	くしゃみ	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)
	声帯障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)
	皮膚および皮下組織障害	5	(23.8)	5	(13.5)	11	(19.6)
	発疹	1	(4.8)	0	(0.0)	6	(10.7)
	蕁麻疹	1	(4.8)	1	(2.7)	3	(5.4)
	湿疹	0	(0.0)	1	(2.7)	2	(3.6)
	皮膚炎	2	(9.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
	アトピー性皮膚炎	0	(0.0)	1	(2.7)	1	(1.8)
	そう痒症	0	(0.0)	1	(2.7)	1	(1.8)
	脱毛症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)
	アレルギー性皮膚炎	1	(4.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
	斑状出血	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)
	皮膚肉芽腫	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)
	光沢苔癬	0	(0.0)	1	(2.7)	0	(0.0)
	爪破損	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)
	丘疹性皮膚疹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)
	皮膚刺激	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)

Source : 5.3.5.3-2-Table 5.1-6j

ゾレア皮下注用 75 mg
ゾレア皮下注用 150 mg

2.7.5 参考文献 (気管支喘息)

目 次

目 次	2
1 2.7.1 「生物薬剤学試験及び関連する分析法」 で使用した参考文献.....	3
2 2.7.2 「臨床薬理試験」 で使用した参考文献.....	3
3 2.7.3 「臨床的有効性」 で使用した参考文献.....	3
4 2.7.4 「臨床的安全性」 で使用した参考文献.....	4

1 2.7.1 「生物薬剤学試験及び関連する分析法」で使用した参考文献

該当なし

2 2.7.2 「臨床薬理試験」で使用した参考文献

Hayashi N, Tsukamoto Y, Sallas WM, et al. (2007) A mechanism-based binding model for the population pharmacokinetics and pharmacodynamics of omalizumab. *Br J Clin Pharmacol*; 63(5):548-61. (available upon request)

Lowe PJ, Tannenbaum S, Gautier A, et al. (2009) Relationship between omalizumab pharmacokinetics, IgE pharmacodynamics and symptoms in patients with severe persistent allergic (IgE-mediated) asthma. *Br J Clin Pharmacol*; 68(1):61-76. (available upon request)

Slavin RG, Ferioli C, Tannenbaum SJ, et al. (2009) Asthma symptom re-emergence after omalizumab withdrawal correlates well with increasing IgE and decreasing pharmacokinetic concentrations. *J Allergy Clin Immunol*; 123(1):107-13. (available upon request)

3 2.7.3 「臨床的有効性」で使用した参考文献

[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.

(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)

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

(NHLBI) National Institute of Health, National Heart, Lung and Blood Institute (1997) Expert Panel Report 2: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma (Internet) Available from: <<http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/archives/epr-2/index.htm>> (Accessed 24 September 2012)

(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)

[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.

Slavin RG, Ferioli C, Tannenbaum SJ, et al. (2009) Asthma symptom re-emergence after omalizumab withdrawal correlates well with increasing IgE and decreasing pharmacokinetic concentrations. *J Allergy Clin Immunol*; 123(1):107-13.e3. (available upon request)

CTD 2.7.5 参考文献

[Wittig HJ, Belloit J, De Fillippi I, et al. (1980)] Age-related serum immunoglobulin E levels in healthy subjects and in patients with allergic disease. *J Allergy Clin Immunol*; 66(4):305-13.

[近藤直実, 平山耕一郎, 松井永子, 他 (2008)] 小児気管支喘息患児と親又は保護者の QOL 調査票簡易改訂版 2008 (Gifu) . *アレルギー*; 57(8):1022-33.

高瀬真人, 坂田宏, 鹿田昌宏, 他 (2008) 日本人小児におけるスパイログラム基準値の作成 (最終報告) . *日本小児呼吸器疾患学会雑誌*; 19(2):164-76. (available upon request)

月岡一治, 宮澤正治, 田辺直仁, 他 (2001) 日本人健常者 (6~18 歳) のピークフロー標準値. *日本小児アレルギー学会誌*; 15(3):297-310. (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)

[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.

4 2.7.4 「臨床的安全性」で使用した参考文献

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)

ゾレア皮下注用 75 mg
ゾレア皮下注用 150 mg

**2.7.6 個々の試験のまとめ
(気管支喘息)**

目 次

目 次	2
略号一覧	3
用語の定義一覧	5
1 生物薬剤学試験	6
1.1 比較 BA 試験及び生物学的同等性 (BE) 試験	6
1.1.1 2204 試験 (参考資料)	6
2 臨床薬物動態 (PK) 試験	13
3 臨床薬力学 (PD) 試験	14
3.1 患者における PD 試験及び PK/PD 試験	14
3.1.1 2208 試験 (評価資料)	14
3.1.2 2210 試験 (評価資料)	27
4 有効性及び安全性試験	49
4.1 申請する適応症に関する比較対照試験	49
4.1.1 IA05 試験 (評価資料)	49
4.1.2 IA05FU 試験 (参考資料)	94
4.1.3 010C 試験 (評価資料)	102
4.1.4 Q4577g 試験 (評価資料)	132
4.2 非対照試験	154
4.2.1 B1301 試験 (評価資料)	154
4.2.2 010E 試験 (評価資料)	195
4.2.3 010E1 試験 (評価資料)	219
4.2.4 Q2736g 試験 (参考資料)	238
4.3 その他の臨床試験	242
4.3.1 Q2788g 試験 (参考資料)	242
4.3.2 Q3623g 試験 (参考資料)	250
5 死亡及びその他の重篤な有害事象の叙述	255
5.1 死亡	255
5.2 その他の重篤な有害事象 (B1301 試験)	255
5.2.1 観察期に発現した重篤な有害事象	255
5.2.2 治験薬投与後に発現した重篤な有害事象	256

CTD 2.7.6 個々の試験のまとめ

略号一覧

略号	略していない表現 (英)	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 (GPT)	alanine aminotransferase (glutamic pyruvate transaminase)	アラニンアミノトランスフェラーゼ (グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ)
ANCOVA	analysis of covariance	共分散分析
ANOVA	analysis of variance	分散分析
AQLQ	asthma quality of life questionnaire	喘息 QOL 質問票
AST (GOT)	aspartate aminotransferase (glutamic oxaloacetic transaminase)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ)
ATS	American Thoracic Society	米国胸部学会
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)
BDP	beclomethasone dipropionate	ジプロピオン酸ベクロメタゾン
BUN	blood urea nitrogen	血液尿素窒素
CAP-RAST	capsulated hydrophilic carrier polymer – radioallergosorbent test	–
CI	confidence interval	信頼区間
CK	creatinine kinase	クレアチンキナーゼ
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
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel	コ克蘭・マンテル・ヘンツェル
Cmin	minimum serum concentration	最低血清中濃度
COPD	chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患
COSTART	coding symbols for thesaurus of adverse reaction terms	有害事象用語集
CRT	capillary refill time	毛細血管再充満時間
DLQI	Dermatology Life Quality Index	–
DMC	data monitoring committee	データモニタリング委員会
DPI	dry powder inhaler	ドライパウダー吸入器
EAR	early-phase allergic response	即時型喘息反応
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫測定 (吸着) 法
ER	emergency room	救急外来
EU	European Union	欧州連合
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
Fc	crystallizable fragment	–
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FEF _{25-75%}	forced expiratory volume during the middle half of the FVC	最大呼気中間流量
FENO	exhaled nitrous oxide	呼気一酸化炭素

CTD 2.7.6 個々の試験のまとめ

略号	略していない表現 (英)	略していない表現 (日)
FEV ₁	forced expiratory volume in 1 second	1 秒量
FP	fluticasone propionate	フルチカゾンプロピオン酸
FVC	forced vital capacity	努力性肺活量
GCP	good clinical practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
GEE	generalized estimating equation	一般化推定方程式
GETE	global evaluation of treatment effectiveness	治療効果の総合評価
GINA	Global Initiative for Asthma	喘息管理に関する国際指針
HLGT	high level group term	高位グループ用語
HLT	high level term	高位用語
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
ICS	inhaled corticosteroid	吸入ステロイド
IgE	immunoglobulin E	免疫グロブリン E
ITT	intent-to-treat	—
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
LABA	long-acting β_2 agonist	長時間作用性 β_2 刺激薬
LAR	late-phase allergic response	遅発型喘息反応
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LOCF	last observation carried forward	—
LTRA	leukotriene receptor antagonist	ロイコトリエン受容体拮抗薬
MAST	multiple antigen simultaneous test	—
MDI	metered dose inhaler	定量噴霧式吸入器
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 intent-to-treat	—
NHLBI	National Heart, Lung and Blood Institute	米国心臓, 肺, 血液研究所
NSAID	non-steroidal anti-inflammatory drug	非ステロイド系抗炎症薬
OCS	oral corticosteroid	経口ステロイド
OFC	oral food challenge	経口食物負荷試験
PAQLQ	Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire	—
PC20	provocative concentration 20% FEV ₁ decline	—
PD	pharmacodynamics	薬力学
PD20	provocative dose 20% FEV ₁ decline	—
PDHR	protocol-defined hypersensitivity reaction	プロトコールで規定した過敏症反応
PEF	peak expiratory flow	ピークフロー
PEFR	peak expiratory flow rate	最大呼気流量
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PPS	per protocol set	治験実施計画書に適合した対象集団
PT	preferred term	基本語

CTD 2.7.6 個々の試験のまとめ

略号	略していない表現 (英)	略していない表現 (日)
QOL	quality of life	生活の質
QT	QT interval	QT 間隔
QTcB	QT interval corrected for heart rate according to Bazett's formula	–
QTcF	QT interval corrected for heart rate according to Fridericia's formula	–
RAST	radioallergosorbent test	放射性アレルゲン吸着試験
SABA	short-acting beta 2 agonist	短時間作用性 β_2 刺激薬
SAF	safety analysis population	安全性解析対象集団
SD	standard deviation	標準偏差
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
Tmin	time to reach the minimum serum concentration following drug administration	最低血清中濃度到達時間
V25	maximal expiratory flow rate at 25% of vital capacity	–
V50	maximal expiratory flow rate at 50% of vital capacity	–
Vz/F	apparent distribution volume	見かけの分布容積
WHO	World Health Organization	世界保健機構
WHO-ART	WHO Adverse Reaction Terminology dictionary	–
%FEV ₁	percent of predicted FEV ₁	FEV ₁ の予測正常値に対する割合
%PEF	percent of predicted PEF	PEF の予測正常値に対する割合

用語の定義一覧

該当なし

1 生物薬剤学試験

1.1 比較 BA 試験及び生物学的同等性 (BE) 試験

1.1.1 2204 試験 (参考資料)

5.3.1.2-1-2204 試験

試験の標題

An open-label, randomized, two-parallel-group study to determine the pharmacokinetics and pharmacodynamics of liquid and lyophilized Xolair[®] lots in subjects with elevated IgE after a single subcutaneous administration of Xolair[®]

治験依頼者

ノバルティス社

治験責任医師

Marion A, et al

治験実施医療機関

MDS Pharma Services et al, 計 4 医療機関 (米国)

試験期間

2003 年 11 月 4 日 (最初の被験者の治験薬投与日) ~2004 年 8 月 13 日 (最後の被験者の検査・観察終了日)

開発の相

第 III 相

目的

[主要目的]

オマリズマブの液剤及び市販の凍結乾燥製剤を単回皮下投与した時の薬物動態 (pharmacokinetics, PK) を比較した。

[副次目的]

オマリズマブの液剤及び市販の凍結乾燥製剤を単回皮下投与した時の薬力学 (pharmacodynamics, PD) を比較した。

試験方法

本試験は、多施設共同、非盲検、ランダム化、単回投与、並行群間比較試験である。

CTD 2.7.6 個々の試験のまとめ

本試験では、組入れ基準に適合した被験者をスクリーニング時の血清中総 IgE 濃度及び体重でマッチさせ、液剤投与群あるいは凍結乾燥製剤投与群のいずれかに割り付けた。Day 1 にオマリズマブを単回皮下投与し、投与後 12 時間まで入院観察下で PK/PD 用の採血を行った。被験者は追加の採血のために Day 2, 3, 4, 6, 8, 11, 15, 22, 29, 43, 57, 71, 及び 85 に来院し、Day 85 の採血後、試験終了時の検査を受けた。

目標被験者数

目標組入れ被験者数：160 名

目標完了被験者数：130 名

対象疾患及び主要な組入れ基準

以下の基準を満たす被験者を組み入れた。

- 本試験への参加前に、同意文書に署名した者
- 18 歳以上 65 歳以下の健康成人男女で、体重が 40 kg 以上 90 kg 以下の者
- 血清中総 IgE 濃度が 30 IU/mL 以上 300 IU/mL 以下の者

治験薬、用量及び投与方法、ロット（バッチ）番号

治験薬及びロット（バッチ）番号

治験薬のバッチ番号を [Table 1-1](#) に示す。

Table 1-1 治験薬のバッチ番号（2204 試験）

治験薬	製剤管理番号	バッチ番号
オマリズマブ（凍結乾燥製剤）	－	L9093A5
オマリズマブ（液剤）	－	L86050

Source : 2204 試験-3.3.1

用量及び投与方法

スクリーニング時の IgE 及び体重に基づいて被験者を 12 の階層に区分した。各階層内で被験者をランダムに凍結乾燥製剤投与群又は液剤投与群に割り付けた。階層に応じて被験者に 150 mg 又は 300 mg のオマリズマブを単回投与した。

投与（観察）期間

スクリーニング：投与前 21 から 2 日

観察期：単回投与後 85 日までの評価期間からなる

評価項目

(1) 有効性

該当なし

(2) 安全性

- 有害事象, 重篤な有害事象
- 併用薬/非薬物療法
- 臨床検査 (血液学的検査, 血液生化学的検査, 尿検査)
- 心電図, バイタルサイン, 身体検査

(3) PK/PD

PK

- 血清中総オマリズマブ濃度

PD

- 血清中遊離 IgE 濃度, 血清中総 IgE 濃度

統計手法

(1) 解析対象集団

安全性解析対象集団: 治験薬を投与されたすべての被験者

PK/PD 解析対象集団: PK/PD 解析が可能なすべての被験者

(2) 安全性

有害事象, 併用薬/非薬物療法, 臨床検査異常値, バイタルサイン, 及び心電図の異常を被験者ごとに表示した。

(3) PK/PD

1) PK

血清中総オマリズマブ濃度に関して, 標準的な PK パラメータをノンコンパートメント解析により算出し, 記述統計量を要約した。血清中総オマリズマブ濃度が検出下限未満の場合は 0 として扱った。投与量で補正した Cmax, AUClast 及び AUCinf を両製剤間で比較した。

2) PD

血清中遊離 IgE 濃度に関する PD パラメータ (Cmin, Tmin, 遊離 IgE の減少率) 及び血清中総 IgE 濃度に関する PD パラメータ (Cmax, Tmax, 総 IgE の増加率) の記述統計量を要約した。血清中 IgE 濃度が検出下限未満の場合は 0 として扱い, 検出上限を超える場合は検出上限値 (150 ng/mL) として扱った。

CTD 2.7.6 個々の試験のまとめ

試験成績**被験者の内訳**

完了した被験者数をTable 1-2に示す。

155名の被験者がオマリズマブの単回投与を受け、154名が試験を完了した。同意を撤回した1名が試験を中止した。

中止した1名の被験者を含む53名が凍結乾燥製剤 150 mg を投与され、28名が凍結乾燥製剤 300 mg を投与された。52名が液剤 150 mg を投与され、22名が液剤 300 mg を投与された。

Table 1-2 完了した被験者数 (2204 試験)

剤形	投与量	被験者数
凍結乾燥製剤	150 mg	52
	300 mg	28
液剤	150 mg	52
	300 mg	22

Source : 2204 試験-Table 7-1

解析したデータセット

治験薬を投与された155名を安全性解析対象集団とした。完了した154名のうち、投与時刻が不確かであったためにPK/PDパラメータを算出できなかった1名を除く153名をPK/PD解析対象集団とした。

4名の被験者に割付けと異なる剤形の治験薬が投与されたが、PK/PD解析時には実際に投与された剤形ごとに要約した。

人口統計学的データ及び他の基準値の特性

ランダム化された被験者の年齢の平均値（標準偏差）は34.7（12.35）歳であり、男性の割合は37.4%であった。

安全性の結果**(1) 有害事象****1) 有害事象**

5名以上の被験者に発現した有害事象発現例数及び発現率をTable 1-3に示す。

77名の被験者に合計305件の有害事象が発現した。最もよくみられた有害事象は頭痛であり、37名に81件発現した。

**Table 1-3 5名以上の被験者に発現した有害事象発現例数・発現率
(2204試験, 安全性解析対象集団)**

基本語	発現件数	発現例数・発現率
		N = 155 n (%)
頭痛	81	37 (23.9)
鼻漏	16	11 (7.1)
副鼻腔うっ血	16	13 (8.4)
咽喉頭疼痛	12	11 (7.1)
くしゃみ	11	8 (5.2)
鼻閉	8	7 (4.5)
悪心	8	8 (5.2)
嘔吐	7	5 (3.2)
関節痛	6	5 (3.2)
鼻咽頭炎	6	5 (3.2)

Source : 2204試験-amendment 1-Table 7-3

2) 副作用

最も高頻度にみられた有害事象は頭痛（37名）であったが、このうち23名に発現した頭痛は治験薬との関連を否定された。

3) 重症度別の有害事象

本試験で発現した305件の有害事象のうち、重症度が高度の有害事象は、上気道感染、副鼻腔炎、インフルエンザ、歯牙損傷、鼓膜穿孔の5件であった。

(2) 死亡及び重篤な有害事象

1) 死亡

本試験では、死亡の報告はなかった。

2) 重篤な有害事象

本試験では、重篤な有害事象の報告はなかった。

(3) 臨床検査

基準範囲外と判定されたいずれの臨床検査値も臨床的に意味のある変動ではなかった。

(4) その他の安全性評価項目

1) バイタルサイン

バイタルサインのいずれの項目も、ほとんどが組入れ基準に定めた範囲内であり、臨床的に意味のある変動はなかった。

2) 心電図

すべての心電図所見は正常又は臨床的に意味のない異常と判定された。

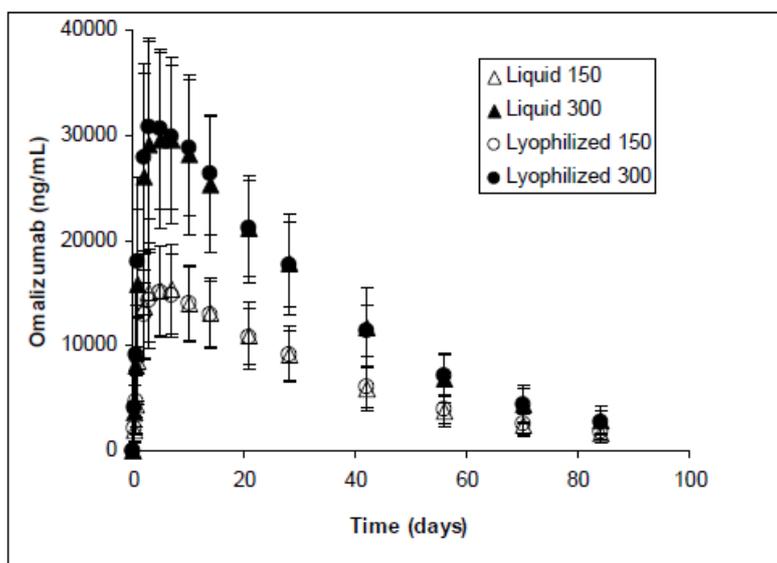
PK/PD の結果

(1) PK

投与量及び剤形ごとのオマリズマブ平均血清中濃度－時間推移をFigure 1-1に示す。

血清中オマリズマブ濃度推移は、液剤投与と凍結乾燥製剤投与とで類似していた。いずれの剤形も Tmax の中央値は 5 日であり、T1/2 の平均値は凍結乾燥製剤及び液剤でそれぞれ 22.9 日及び 22.1 日、Vz/F はそれぞれ 8.1 L 及び 8.0 L であった。

**Figure 1-1 オマリズマブ単回皮下投与後の血清中濃度－時間推移
(2204 試験, PK/PD 解析対象集団)**



Source : 2204 試験-Figure 7-1

平均値 ± 標準偏差

Liquid 150 : 液剤 150 mg

Liquid 300 : 液剤 300 mg

Lyophilized 150 : 凍結乾燥製剤 150 mg

Lyophilized 300 : 凍結乾燥製剤 300 mg

153 名の PK/PD 解析対象集団で 2 つの剤形間の PK を比較した。投与量で補正したオマリズマブの PK パラメータの要約をTable 1-4に示す。

投与量で補正した PK パラメータ (AUCinf/dose, AUClast/dose, Cmax/dose) の幾何平均の比の 90%信頼区間はいずれも 0.80 から 1.25 の範囲内であり、2 つの剤形の PK は生物学的に同等であった。

**Table 1-4 オマリズマブの投与量で補正した PK パラメータの比較
(2204 試験, PK/PD 解析対象集団)**

PK パラメータ	剤形	N	幾何平均値	幾何平均の比	90%信頼区間
AUCinf/dose	液剤	73	4391.2	0.98	0.91, 1.05
[(ng·day/mL)/mg]	凍結乾燥製剤	80	4495.5		
AUClast/dose	液剤	73	4061.6	0.98	0.92, 1.05
[(ng·day/mL)/mg]	凍結乾燥製剤	80	4128.2		
Cmax/dose	液剤	73	114.3	1.01	0.95, 1.08
[(ng/mL)/mg]	凍結乾燥製剤	80	112.9		

Source : 2204 試験-Appendix 6-Table 1

(2) PD

総 IgE 及び遊離 IgE の PD パラメータの要約を Table 1-5 に示す。

オマリズマブの液剤及び凍結乾燥製剤の単回皮下投与後、遊離 IgE 濃度の減少及び総 IgE 濃度の増加は両剤形で同様であった。いずれの剤形でもオマリズマブの単回皮下投与により、遊離 IgE は平均で 95%減少した。

**Table 1-5 総 IgE 及び遊離 IgE の PD パラメータの要約
(2204 試験, PK/PD 解析対象集団)**

剤形	総 IgE			遊離 IgE		
	Cmax (ng/mL)	Tmax (day)	最大増加率 (%)	Cmin (ng/mL)	Tmin (day)	最大減少率 (%)
液剤 (N = 74)						
平均値	1176.30	28.15	489.62	7.90	3.14	95.32
標準偏差	723.41	13.16	172.33	4.06	0.94	2.95
変動係数 (%)	61.50	46.74	35.20	51.37	29.90	3.10
最小値	392.52	8.00	133.02	1.00	1.50	86.73
中央値	946.46	22.00	477.27	7.47	3.00	95.96
最大値	3720.51	85.00	1042.58	21.30	6.00	99.11
凍結乾燥製剤 (N = 80)						
平均値	1136.14	29.86	445.96	7.50	4.01	95.84
標準偏差	685.43	15.41	220.18	4.18	5.06	2.74
変動係数 (%)	60.33	51.61	49.37	55.70	126.24	2.86
最小値	144.23	11.00	38.60	1.95	1.50	85.02
中央値	997.29	22.00	434.85	6.67	3.00	96.65
最大値	3611.61	85.00	1451.76	21.30	29.00	99.25

Source : 2204 試験-amendment 1-Table 7-8, Table 7-9

2 臨床薬物動態 (PK) 試験

該当なし

3 臨床薬力学（PD）試験

3.1 患者における PD 試験及び PK/PD 試験

3.1.1 2208 試験（評価資料）

5.3.4.2-1-2208 試験

試験の標題

Multi-center, open-label, multiple dose study in mild to moderate asthmatics (with IgE/body weight combinations above that in the SmPC dosing table) to determine safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of omalizumab

治験依頼者

ノバルティス社

治験責任医師

Rainard Fuhr et al.

治験実施医療機関

PAREXEL International GmbH et al, 計 5 医療機関（ドイツ, 南アフリカ共和国）

試験期間

2007 年 7 月 1 日（最初の被験者の登録日）～2008 年 8 月 7 日（最後の被験者の検査・観察終了日）

開発の相

第 IV 相

目的

[主要目的]

軽症又は中等症のアレルギー性喘息患者を対象に、ベースライン時の IgE 濃度と体重に基づく投与量換算表（Table 3-1）によるオマリズマブの安全性及び忍容性を評価する。

[副次目的]

- 軽症又は中等症のアレルギー性喘息患者を対象に、ベースライン IgE 濃度と体重に基づく投与量換算表によるオマリズマブ反復投与時の薬物動態（Pharmacokinetics, PK）及び薬力学（Pharmacodynamics, PD）を評価する。
- 上記被験者の投与前の特異的 IgE 濃度を測定する。

CTD 2.7.6 個々の試験のまとめ

試験方法

本試験は、多施設共同、非盲検試験である。

本試験は、スクリーニング期（21日間）、ベースライン（1日間）、治験薬投与期（15日間）、追跡治療期（12週間）から構成された。

被験者は、450 mg 群、525 mg 群又は 600 mg 群に割り付けられ、オマリズマブ 450 mg、525 mg、600 mg を 2 週間隔で 2 回、皮下投与した。

目標被験者数

目標登録被験者数：33 名

被験者数設定の根拠

主要目的である安全性及び忍容性が評価可能で、PK パラメータが算出可能な被験者数とした。

特定の有害事象の発現率を 3 用量群の合計で 5%と仮定すると、30 名中少なくとも 1 名に発現する確率は、78.5%である。有害事象発現率の 95%信頼区間の上限は、30 名中 0 名発現の場合 10%、1 名の場合 15%であり、30 名は安全性及び忍容性を適切に評価可能な被験者数であると考えた。

これまでに実施した臨床薬理試験（CIGE025A2204 試験）の結果から、投与量により調整した PK パラメータ値を対数変換した値の標準偏差は約 0.3、また、過去の試験の脱落率は 0.6%（CIGE025A2204 試験）～7.5%（CIGE025A2204E1 試験）であった。対数変換後の PK パラメータ値の標準偏差を 0.3 と仮定すると、各用量群（N=10）の平均値の 95%信頼区間は平均値 \pm 0.21 となる。よって本試験で 30 名が試験を完了するためには、目標被験者数を 33 名、各群の平均で 10 名かつ少なくとも 1 群で 10 名以上とした。また、本試験の目的である PK パラメータ値も評価可能な被験者数であると考えた。

対象疾患及び主要な組入れ基準

[選択基準]

以下の基準を満たす患者を組み入れた。

- スクリーニング時の 1 年以上前にアレルギー性喘息と診断され、Global Initiative for Asthma のステップ 2 又は 3 の治療（軽症又は中等症の喘息）を受けたことがある患者
- ベースラインの IgE 濃度と体重が投与量換算表（Table 3-1）の範囲内の患者
- 試験開始前に同意文書に署名可能な患者
- 18 歳から 55 歳までの男女
- 13 日以内の妊娠検査結果が陰性かつ治験薬投与前 24 時間以内の尿検査による妊娠検査が陰性の女性。妊娠可能な女性は、不妊手術を受けているか、治験薬投与期間中、治験責任医師又は治験分担医師が適切とする方法で避妊しなければならない。

600 mg 群に 11 名の被験者が組み入れられた後は、IgE 濃度が 900 IU/mL 以上の被験者のみを 600 mg 群に組み入れることとした。

CTD 2.7.6 個々の試験のまとめ

[除外基準]

以下の基準のいずれかに該当する患者は組み入れなかった。

- 本治験薬に過敏症の既往歴を有する患者
- 軽症又は中等症のアレルギー性喘息以外の肺疾患（COPD など）を有する患者
- 過去 12 ヶ月以内に喫煙していた患者
- 10 pack-years 以上の喫煙歴を有する患者
- 軽症又は中等症のアレルギー性喘息以外の重大な疾患の既往歴（糖尿病，虚血性心疾患，心筋症，重篤な神経疾患，消化器疾患，皮膚疾患，慢性気管支炎）を有する患者
- Day 1 前 3 ヶ月以内に経口ステロイドを使用した患者
- Day 1 前 6 ヶ月以内にモノクローナル抗体を使用した患者
- Day 1 前 3 ヶ月以内に低分子治験薬を使用した患者
- Day 1 前 4 週間以内に呼吸器感染症を発症した患者
- スクリーニング期前 6 週間からスクリーニング期の中に喘息発作のため救急外来を受診した患者
- Day 1 前 12 ヶ月以内に挿管及び人工呼吸器による治療が必要な喘息発作を発症した患者
- スクリーニング時の心電図所見で虚血性心疾患又は不整脈が認められた患者（偶発的に心房性又は心室性の期外収縮が誘発された患者は除く）
- 妊婦，授乳婦，不妊手術を受けていないか，過去 2 ヶ月に性交渉があり適切な避妊法 [2 ヶ月以上のホルモン避妊薬の使用，又はダブルバリアー法（殺精子剤付きダイヤフラムと男性用コンドーム）] を行っていない妊娠可能な女性患者
- 性交渉があり，女性パートナーが確実な避妊法（避妊手術，コンドームの使用）を用いていない男性患者。避妊法を用いない場合，患者は禁欲することとした。
- 社会的弱者（拘禁中の患者など）
- 治験実施計画書の規定，説明，試験に関する制限，試験の目的，起こり得る可能性のある影響を理解できない患者
- 治験実施計画書の規定及び試験に関連する制限を順守できない患者（非協力的な態度，追跡治療期の来院が困難，試験を完了できないなど）
- 割付け前 1 ヶ月以内に 500 mL 超，又は Day -1 の前 2 週間以内に 50 mL 超の全血又は血漿献血を行った患者

治験薬，用量及び投与方法，ロット（バッチ）番号**治験薬及びロット（バッチ）番号**

オマリズマブ 150 mg

ロット（バッチ）番号：S0009

CTD 2.7.6 個々の試験のまとめ

用量及び投与方法

オマリズマブは、25 ゲージの注射針を用いて皮下投与した。初回及び2回目の投与量は、ベースライン時の IgE 濃度と体重を基に投与量換算表を用いて投与量を決定し、オマリズマブ 450 mg, 525 mg 又は 600 mg を2週間隔で2回、皮下投与した。

用法・用量の設定根拠

本試験の用法用量は、ベースラインの IgE 濃度及び体重が EU 共通の添付文書に記載された投与量換算表の範囲を超える患者に承認用量よりも高用量のオマリズマブを投与した時の PK/PD (血清中遊離 IgE 濃度及び血清中総 IgE 濃度) を確認するデザインとした。

これまでに実施された試験の最大総投与量は2週間隔投与時の 600 mg であり、0.016 (mg/kg)/(IU/mL)を超える用量を2週間隔で5回以上投与した試験は実施されていない。本試験では、4週間のオマリズマブ累積投与量として900 mg, 1050 mg 又は1200 mg を投与した。

オマリズマブの投与量換算表をTable 3-1に示す。

Table 3-1 投与量換算表 (2208 試験)

体重 (kg)	ベースライン IgE 濃度 (IU/mL)		
	450 mg	525 mg	600 mg
> 125-150	NA	> 300-400	> 400-2000
> 90-125	> 300-400	> 400-500	> 500-2000
> 80-90	> 500-600	> 600-700	> 700-2000
> 70-80	> 500-700	> 700-800	> 800-2000
> 60-70	> 600-800	> 800-900	> 900-2000
> 50-60	> 700-900	> 900-1000	> 1000-2000
> 40-50	> 900-1100	> 1100-1300	> 1300-2000

Source : 2208 試験-Table 9-4

NA : 該当せず

投与（観察）期間

スクリーニング期：21 日間

ベースライン：1 日間

治験薬投与期：15 日間

追跡治療期：12 週間

本試験の検査・観察スケジュールをTable 3-2に示す。

CTD 2.7.6 個々の試験のまとめ

Table 3-2 検査・観察スケジュール (2208 試験)

Visit	S1	S2	BL	Treatment																				FU
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10,11,12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24		
Week									1	2				3		4	5	6	8	10	12	14		
Day	-21~ -14	-13~ -2	-1	1	2	3	4	6	8	11,15,16	17	18	20	22	25	29	36	43	57	71	85	99		
同意取得	X																							
組入れ基準確認		X	X ^{a)}																					
既往歴, 合併症		X	X ^{a)}						X	X				X										
人口統計学的特性		X																						
身体検査		X	X	X ^{d)}					X	X ^{d)}				X		X		X		X		X		
肝機能, HIV 検査		X																						
アルコール検査, 薬物スクリーニング, 尿中コチニン 検査		X	X																					
妊娠検査 ^{f)}		X	X							X												X		
治験薬の投与				X						X														
所見										随時														
バイタルサイン, 身体検査																								
身長		X																						
体重	X	X	X	X ^{d)}					X	X ^{d)}				X		X		X		X		X		
体温		X	X	X ^{d)}					X	X ^{d)}				X		X		X		X		X		
血圧, 脈拍数		X ^{b)}	X ^{b)}	X ^{c)}					X	X ^{c)}				X		X		X		X		X		
標準 12 誘導 ECG		X	X	X ^{g)}						X ^{g)}												X		
スパイロメトリー ^{h)}		X	X	X					X	X				X								X		
血液学的検査, 血 液生化学的検査, 尿検査		X	X	X ^{d)}					X	X ^{d)}				X		X		X		X		X		
局所忍容性				X ⁱ⁾	X	X	X	X	X	X ⁱ⁾	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
採血 (ベースライ ンの総 IgE 濃度)	X			X ^{d)}																				
有害事象		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
併用薬/併用療法の 確認										随時														
特異的 IgE 濃度				X																				
抗オマリズマブ抗 体																						X		
採血 (PK)				X ^{e)}	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
採血 (PD)				X ^{e)}	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		

Source : 2208 試験-Table 9-6

S : スクリーニング期, BL : ベースライン, FU : 追跡治療期

a) ベースライン時に評価する選択基準, 除外基準及び合併症を確認

b) 血圧は, 立位及び臥位で測定し, 脈拍数を測定

c) 治験薬投与前, 投与後 1 時間及び 2 時間に実施

CTD 2.7.6 個々の試験のまとめ

- d) 治験薬投与前に実施
- e) 治験薬投与前, 投与後 12 時間に実施
- f) スクリーニング時は血清検査, ベースライン, Day 15 及び追跡治療期は尿検査を実施
- g) 治験薬投与前, 投与後 30 分に実施
- h) Day 1 は治験薬投与後 1 時間, Day 15 は治験薬投与前及び投与後 2 時間に実施
- i) Day 1 は治験薬投与前, 投与後 2, 4, 8, 12 時間, Day 15 は治験薬投与前及び投与後 2 時間に実施

評価項目

有効性

有効性は評価していない。

安全性

安全性を主要評価項目として評価した。

- 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）
- バイタルサイン, 身体検査, 体重
- 心電図
- スパイロメトリー（FEV₁, FVC）
- 局所忍容性

PK/PD

- 血清中オマリズマブ濃度
- 血清中総 IgE 濃度, 血清中特異的 IgE 濃度
- PK パラメータ
- 抗オマリズマブ抗体

統計手法

(1) 解析対象集団

安全性解析対象集団：治験薬を投与され, 投与後の安全性を少なくとも 1 回評価された被験者

PK 解析対象集団：PK データの得られた被験者

PD 解析対象集団：PD データの得られた被験者

(2) 有効性

有効性の評価は行わなかった。

(3) 安全性

有害事象のコード化に際し ICH 国際医薬用語集（medical dictionary for regulatory activities terminology, MedDRA）を使用した。有害事象の日本語への翻訳には, コード化に使用した辞書に対応する MedDRA 日本語版（MedDRA/Japanese edition, MedDRA/J）を使用した。なお, 有害

CTD 2.7.6 個々の試験のまとめ

事象は特に記載のない限り、PT (preferred term) を記載した。臨床検査の異常値、バイタルサインの異常を投与群ごとに要約した。

(4) PK/PD

血清中オマリズマブ濃度の標準的な PK パラメータをノンコンパートメント解析により算出し、要約した。血清中オマリズマブ濃度が検出限界未満の場合は 0 とした。投与量で補正した AUCinf, AUClast, Cmax を要約した。血清中遊離 IgE 濃度及び血清中総 IgE 濃度の記述統計量を要約した。検出限界未満の場合は 0 と取り扱った。検出上限を超える場合は、検出上限値 (150 ng/mL) とした。抗オマリズマブ抗体は、投与群ごとに要約した。

試験成績**被験者の内訳**

被験者の内訳を Table 3-3 に示す。

32 名の被験者に治験薬が投与され、追跡不能の 1 名を除く 31 名が試験を完了した。治験薬が投与された被験者の内訳は、450 mg 群 12 名、525 mg 群 8 名、600 mg 群 12 名であった。

Table 3-3 被験者の内訳 (2208 試験)

	450 mg 群 N = 12 n (%)	525 mg 群 N = 8 n (%)	600 mg 群 N = 12 n (%)	合計 N = 32 n (%)
治験薬投与	12 (100.0)	8 (100.0)	12 (100.0)	32 (100.0)
完了	12 (100.0)	8 (100.0)	11 (91.7)	31 (96.9)
中止	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (3.1)
追跡不能	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (3.1)

Source : 2208 試験-Table 14.1-1.1

解析したデータセット

治験薬が投与された 32 名を安全性解析対象集団及び PD 解析対象集団に含めた。PK 解析対象集団は、総投与量が 1100 mg であった 600 mg 群の 1 名及び追跡不能の 600 mg 群の 1 名の計 2 名を除く 30 名とした。

人口統計学的データ及び他の基準値の特性

主な人口統計学的及び他の基準値の特性を Table 3-4 に示す。

年齢の平均値 (範囲) は、35.4 (18~52) 歳で、男性 (62.5%) の割合が多かった。人種別では、白人が 90.6% を占めた。

Table 3-4 主な人口統計学的及び他の基準値の特性 (2208 試験, SAF)

		450 mg 群 N = 12 n (%)	525 mg 群 N = 8 n (%)	600 mg 群 N = 12 n (%)	合計 N = 32 n (%)
年齢 (歳)	Mean (SD)	34.9 (8.10)	33.1 (11.7)	37.3 (9.70)	35.4 (9.51)
	Range	22-46	18-50	21-52	18-52
性別 - n (%)	男性	6 (50.0)	5 (62.5)	9 (75.0)	20 (62.5)
	女性	6 (50.0)	3 (37.5)	3 (25.0)	12 (37.5)
人種 - n (%)	白人	11 (91.7)	7 (87.5)	11 (91.7)	29 (90.6)
	黒人	0	1(12.5)	0	1 (3.1)
	アジア人	1 (8.3)	0	0	1 (3.1)
	その他	0	0	1 (8.3)	1 (3.1)
体重 (kg)	Mean (SD)	84.6 (14.3)	80.5 (16.3)	84.0 (8.7)	83.0 (12.7)
	Median	86.2	81.3	83.5	83.0
	Range	62-105.5	50-98	68.6-95.5	50-105.5
身長 (cm)	Mean (SD)	173.3 (11.5)	174.1 (11.1)	174.8 (11.0)	174.1 (10.9)
	Median	173.5	172.0	177.0	175.0
	Range	150-189	162-193	155-193	150-193
血清中総 IgE 濃度 (IU/mL)	Mean (SD)	503 (143)	670 (202)	989 (205)	-

Source : 2208 試験-Table 14.1-2.1, Table 14.2-1.1

有効性の結果

有効性は評価しなかった。

安全性の結果

(1) 治験薬の曝露状況

オマリズマブの投与量はオマリズマブ 450 mg 群の 12 名が 900 mg, 525 mg 群の 8 名が 1050 mg, 600 mg 群の 11 名が 1200 mg であった。600 mg 群の 1 名は 2 回目の投与時に 500 mg を投与された (総投与量 1100 mg)。

(2) 有害事象

有害事象, 副作用, 死亡, 重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現状況を [Table 3-5](#) に示す。

Table 3-5 有害事象，副作用，死亡，重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現状況（2208 試験，SAF）

	450 mg 群 N = 12 n (%)	525 mg 群 N = 8 n (%)	600 mg 群 N = 12 n (%)	合計 N = 32 n (%)
有害事象	11 (91.7)	7 (87.5)	8 (66.7)	26 (81.3)
副作用	2 (16.7)	2 (25.0)	2 (16.7)	6 (18.8)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
投与中止に至った有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source : 2208 試験-Table 14.3.1-1.2

1) 有害事象

投与群別の有害事象発現例数及び発現率をTable 3-6に示す。

有害事象発現率は，81.3%（26 / 32 名）であった。

最も発現率が高かった器官別大分類（SOC）は「感染症および寄生虫症」であり，次いで「神経系障害」，「胃腸障害」，「筋骨格系および結合組織障害」，「呼吸器，胸郭および縦隔障害」であった。

PT 別で比較的良好にみられた有害事象は，頭痛（34.4%），鼻咽頭炎（21.9%），気管支炎（9.4%），胃腸炎，腹痛，背部痛，四肢痛，月経困難症，咽喉頭疼痛（いずれも 6.3%）であった。

Table 3-6 有害事象発現例数・発現率（2208 試験，SAF）

SOC PT	450 mg 群 N = 12		525 mg 群 N = 8		600 mg 群 N = 12		合計 N = 32	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	11	(91.7)	7	(87.5)	8	(66.7)	26	(81.3)
眼障害	2	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(6.3)
結膜炎	1	(8.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.1)
眼そう痒症	1	(8.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.1)
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)
下痢	0	(0.0)	1	(12.5)	0	(0.0)	1	(3.1)
消化不良	1	(8.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.1)
悪心	0	(0.0)	1	(12.5)	0	(0.0)	1	(3.1)
嘔吐	0	(0.0)	1	(12.5)	0	(0.0)	1	(3.1)
全身障害および投与局所様態	1	(8.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.1)
疼痛	1	(8.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.1)
免疫系障害	0	(0.0)	1	(12.5)	0	(0.0)	1	(3.1)
季節性アレルギー	0	(0.0)	1	(12.5)	0	(0.0)	1	(3.1)

CTD 2.7.6 個々の試験のまとめ

SOC PT	450 mg 群 N = 12		525 mg 群 N = 8		600 mg 群 N = 12		合計 N = 32	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
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)
ヘルペスウイルス感染	0	(0.0)	1	(12.5)	0	(0.0)	1	(3.1)
インフルエンザ	0	(0.0)	1	(12.5)	0	(0.0)	1	(3.1)
鼻咽頭炎	1	(8.3)	2	(25.0)	4	(33.3)	7	(21.9)
線虫症	1	(8.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.1)
口腔ヘルペス	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(8.3)	1	(3.1)
咽頭炎	1	(8.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.1)
上気道感染	0	(0.0)	1	(12.5)	0	(0.0)	1	(3.1)
尿路感染	1	(8.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.1)
傷害、中毒および処置合併症	1	(8.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.1)
外傷性血腫	1	(8.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.1)
臨床検査	0	(0.0)	1	(12.5)	0	(0.0)	1	(3.1)
肝機能検査異常	0	(0.0)	1	(12.5)	0	(0.0)	1	(3.1)
代謝および栄養障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(8.3)	1	(3.1)
カルシウム欠乏	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(8.3)	1	(3.1)
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)
浮動性めまい	0	(0.0)	1	(12.5)	0	(0.0)	1	(3.1)
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)
喘息	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(8.3)	1	(3.1)
鼻出血	0	(0.0)	1	(12.5)	0	(0.0)	1	(3.1)
咽喉頭疼痛	1	(8.3)	0	(0.0)	1	(8.3)	2	(6.3)
皮膚および皮下組織障害	0	(0.0)	2	(25.0)	0	(0.0)	2	(6.3)
そう痒症	0	(0.0)	1	(12.5)	0	(0.0)	1	(3.1)
発疹	0	(0.0)	1	(12.5)	0	(0.0)	1	(3.1)

Source : 2208 試験-Table 14.3.1-1.1

2) 副作用

副作用の発現率は 18.8% (6 / 32 名) であった (Table 3-5)。副作用の内訳は、頭痛 (3 名)、そう痒症、悪心、咽喉頭疼痛、下痢、外傷性血腫、嘔吐、腹痛 (いずれも 1 名) であった。

3) 重症度別の有害事象

発現した有害事象の重症度は、ほとんどが軽度又は中等度であった。高度の有害事象は、四肢痛（1名）のみであり、治験薬との関連は否定された。

(3) 死亡及び重篤な有害事象

1) 死亡

本試験では、死亡の報告はなかった。

2) 重篤な有害事象

本試験では、重篤な有害事象の報告はなかった。

(4) 重要な有害事象

本試験では、投与中止に至った有害事象の報告はなかった。

(5) 臨床検査

臨床的に意味のある変動は、AST (GOT) 及び ALT (GPT) の上昇が1名、カルシウムの低値が1名に認められた。AST (GOT) 及び ALT (GPT) の上昇は、有害事象（肝機能検査異常）として報告されたが、治験薬との関連は否定された。

その他の基準範囲外と判定されたいずれの臨床検査値も臨床的に意味のある変動はなかった。

(6) その他の安全性評価項目

1) バイタルサイン

基準範囲外の収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数が認められたが、臨床的に意味のあると判断された変動はなかった。

2) 心電図

問題となる所見はなかった。

3) スパイロメトリー

スパイロメトリーのパラメータに明らかな変化は認められなかった。

4) 局所忍容性

450 mg 群の8名、525 mg 群の5名に疼痛又は腫脹が認められた。ほとんどの事象が Day 15 に発現した。600 mg 群の7名にも疼痛、腫脹、紅斑、そう痒症などが認められた。ほとんどが投与日に発現し最大6日継続した。いずれの事象も軽度であった。

PK/PD の結果

(1) PK

血清中オマリズマブ濃度は Day 15 に2回目の投与後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 3-7）。オマリズマブの曝露量（C_{max} 及び AUC_{inf}）は450 mg 及び600 mg 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 投与群では用量比をわずかに上回っていた。

CTD 2.7.6 個々の試験のまとめ

消失半減期 (T1/2) 並びにクリアランス (CL/F) は各用量間で同様であり、これまでの低用量群とも同様であった。以上の結果から高用量投与後のオマリズマブの薬物動態は市販されている用法・用量での結果と同様であることが示された。

Table 3-7 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)
AUClast	[day·µg/mL]	4347 ± 843	6228 ± 1535	5692 ± 1744
AUCinf	[day·µg/mL]	4602 ± 944	6666 ± 1570	5964 ± 1910
Cmax	[µg/mL]	121.9 ± 53.2	161.2 ± 30.4	148.1 ± 38.0
Tmax	[day]	20.0 (15.0 - 24.1)	19.0 (15.0 - 24.0)	17.0 (15.0 - 21.0)
Vz/F	[mL]	5750 ± 904	5176 ± 1538	5372 ± 1314
T1/2	[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 : 2208 試験-Table 11-2

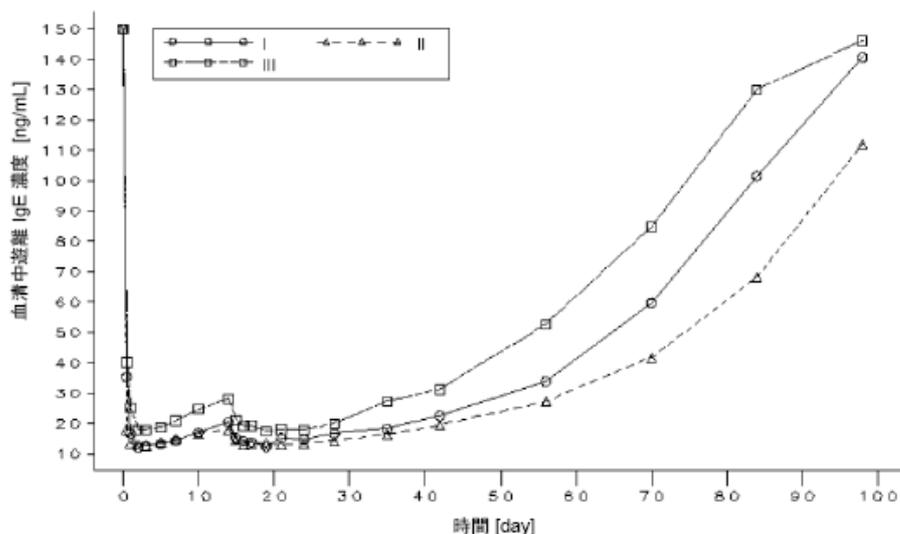
平均値 ± 標準偏差 [Tmax は中央値(最少値 - 最大値)]

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

(2) PD**遊離 IgE 濃度**

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、Day 15 での 2 度目の投与後においてもその低下率は同様であった (Figure 3-1)。なお、遊離 IgE 濃度の定量上限は 150 ng/mL であるため、ベースラインでの遊離 IgE 濃度の平均値は各投与群ともに 150 ng/mL であった。遊離 IgE 濃度の低下は 2 度目の投与から少なくとも 2 週間は持続して 25 ng/mL 以下であった。Cmin (450 mg 群 : 12.09 ± 2.30 ng/mL, 525 mg : 12.18 ± 2.65 ng/mL, 600 mg : 16.26 ± 5.09 ng/mL) の投与群間のわずかな違いは、ベースライン IgE 濃度の個体間のばらつきによると推測された。

Figure 3-1 平均血清中遊離 IgE 濃度-時間推移 (2208 試験)



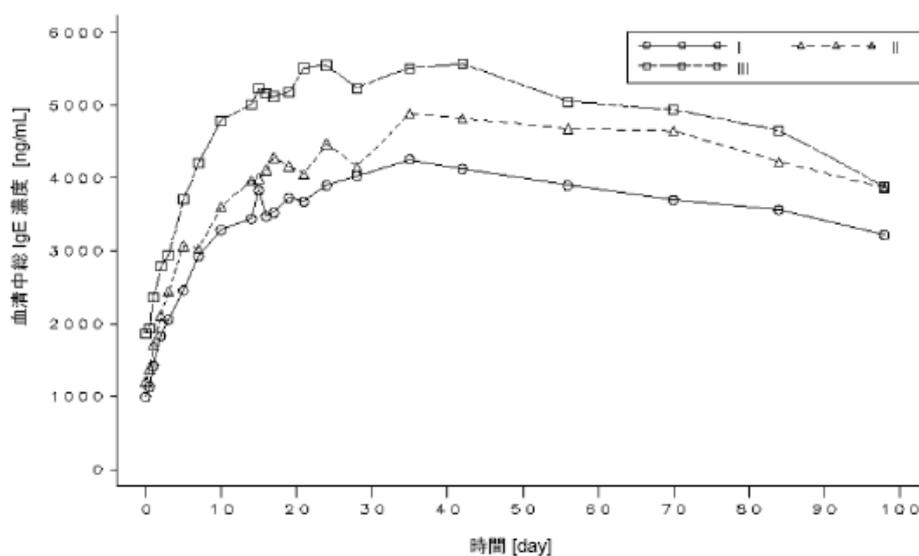
Source : 2208 試験-Figure 11-3

I : 450 mg 投与群, II : 525 mg 投与群, III : 600 mg 投与群

総 IgE 濃度

これまでに市販されている用法・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、本剤投与後徐々に増加した。2 度目の投与後から 14 日から 27 日後にかけて Cmax に到達した。各投与群の Cmax の平均値は投与量に依存した増加がみられた (Figure 3-2, 450 mg 群 : 4511 ± 1378 ng/mL, 525 mg 群 : 5243 ± 1621 ng/mL, 600 mg 群 : 6058 ± 1368 ng/mL)。

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



Source : 2208 試験-Figure 11-2

I : 450 mg 投与群, II : 525 mg 投与群, III : 600 mg 投与群

3.1.2 2210 試験 (評価資料)

5.3.4.2-2-2210 試験

試験の標題

A randomized, double-blind, placebo-controlled study to demonstrate the efficacy of Xolair in an allergen bronchoprovocation study in asthmatic populations defined by serum IgE concentrations

治験依頼者

ノバルティス社

治験責任医師

Stefan Zielen, et al.

治験実施医療機関

Klinikum der J. W. Goethe-Universität et al, 計 6 医療機関 (ドイツ, 南アフリカ共和国, オランダ)

試験期間

2008 年 2 月 6 日 (最初の被験者の登録日) ~2009 年 1 月 8 日 (最後の被験者の検査・観察終了日)

開発の相

第 IV 相

目的

[主要目的]

アレルギー性喘息患者 (IgE 濃度が標準的な値の Group 1 : 30~300 IU/mL, IgE 濃度が高い Group 2 : 700~2000 IU/mL) を対象として, 抗原誘発気管支収縮に対するオマリズマブの抑制効果を評価する。

主要変数は, 即時型喘息反応 (Early phase allergic response, EAR) の変化, 副次変数は, オマリズマブ投与時の遅延型喘息反応 (Late-phase allergic response, LAR) の変化とし, オマリズマブ投与時とプラセボ投与時を比較した。

[副次目的]

オマリズマブの特異的 IgE に対する影響 (ベースライン IgE とオマリズマブ投与後の血清中遊離 IgE との関連) と抗原誘発気管支収縮に対するオマリズマブの抑制効果との関連を探索する。ベースライン時の LAR を検討した被験者を対象に, オマリズマブの LAR の抑制効果を検討する。

CTD 2.7.6 個々の試験のまとめ

[主な探索的目的]

- 抗原吸入気管支誘発反応の呼気一酸化炭素（Exhaled nitrous oxide, FENO）産生に対する効果の大きさ及び抗原吸入気管支誘発反応による FENO 産生に対するオマリズマブ投与の影響を検討する。
- 抗原吸入気管支誘発反応の血中遺伝子発現パターンへの影響とオマリズマブ投与の血中遺伝子発現パターンへの影響を探索的なゲノム薬理学試験により検討する。
- オマリズマブの抑制効果発現までの時間を測定する。
- 抗原に対する気道応答とオマリズマブの薬物動態（Pharmacokinetics, PK）及び薬力学（Pharmacodynamics, PD）の関連を探索的に解析する。
- IgE 経路又は喘息に関連する遺伝子の個々の遺伝的変異と気道誘発反応に対するオマリズマブの反応性との関連、喘息の重症度又は進行との関連、被験者の血清中 IgE 濃度との関連を探索的な薬理遺伝学試験により検討する。

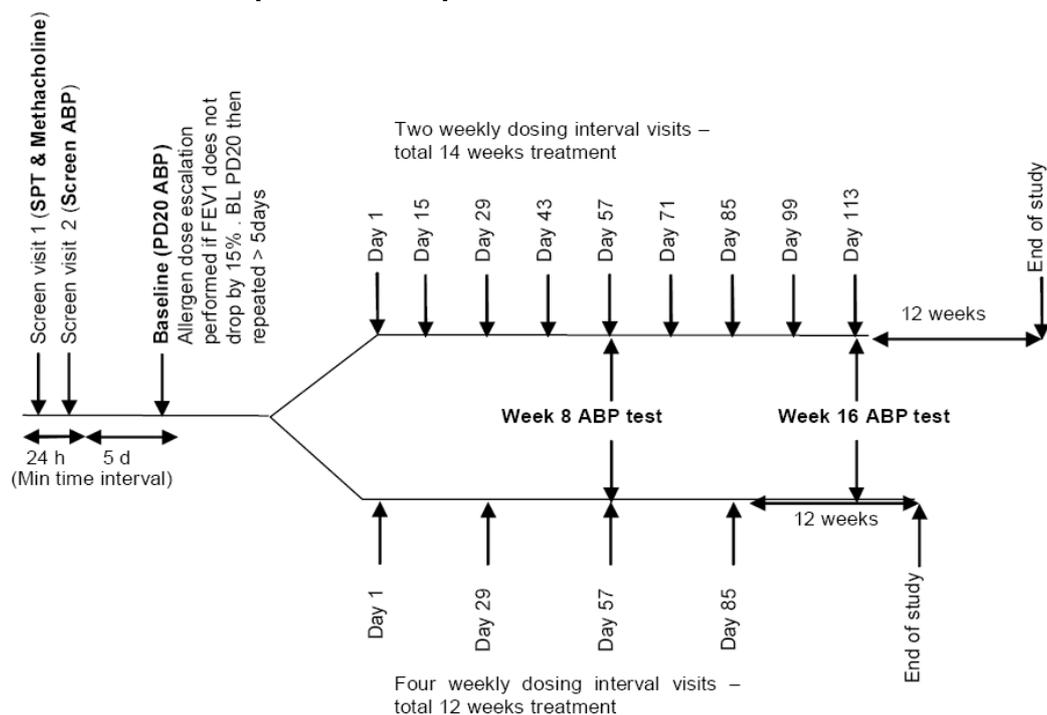
試験方法

本試験は、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。

本試験は、スクリーニング期（23 日間）、治験薬投与期（Group 1：14 週間又は 12 週間、Group 2：14 週間、Group 3：6 週間）、追跡治療期（12 週間）から構成された。試験デザインを Figure 3-1 及び Figure 3-2 に示す。

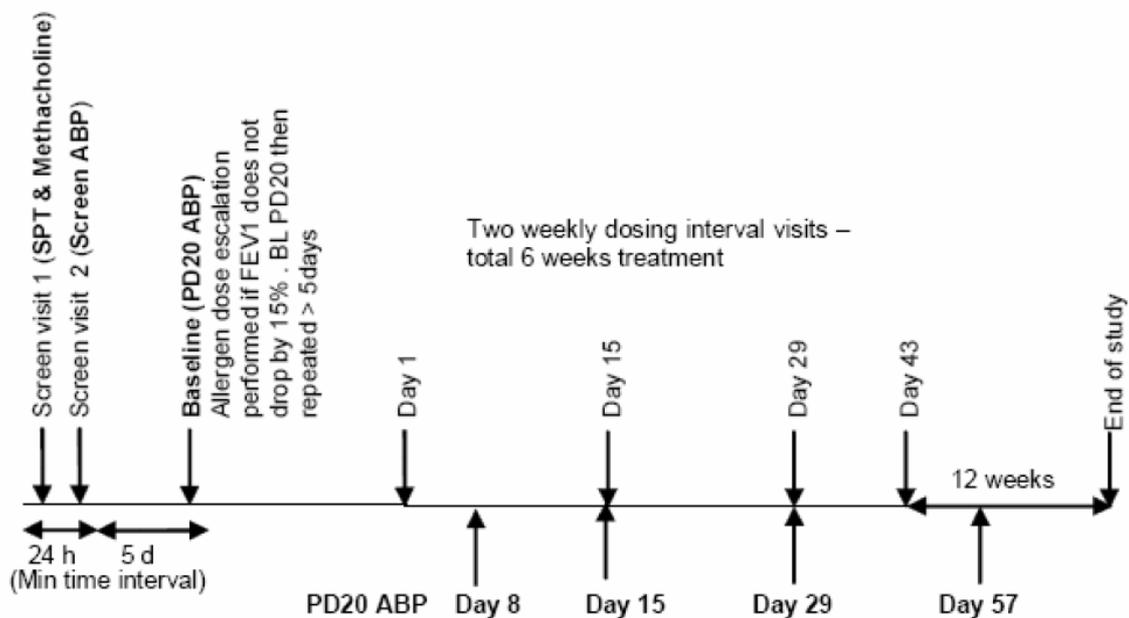
スクリーニング期 Visit 1（Day -28～-6）の来院時に被験者の適格性を確認し、抗原吸入による気管支誘発（Allergen bronchoprovocation, ABP）試験で用いるアレルゲンを特定するための皮膚プリックテストを実施した。メサコリン負荷試験後 24 時間以降、スクリーニング期 Visit 2（Day -28～-6）の来院時に、特定した抗原の PD20 測定のために ABP 試験を実施した。ベースライン時の来院は、治験薬投与の前日とし、総 IgE 濃度及び遊離 IgE 濃度測定用に採血した。Day 1 に Group 1（IgE 濃度 30～300 IU/mL）及び Group 2（IgE 濃度 700～2000 IU/mL）の被験者をそれぞれ 2:1 の比でオマリズマブ群とプラセボ群にランダムに割り付け（Group 1 及び Group 2：オマリズマブ群 16 名、プラセボ群 8 名）、治験薬を投与した。Group 3（IgE 濃度 301～699 IU/mL）の被験者（10 名）にはオマリズマブを投与した。

Figure 3-1 Group 1 及び Group 2 の試験デザイン (2210 試験)



Source : A2210 試験-Figure 9-1

Figure 3-2 Group 3 の試験デザイン (2210 試験)



Source : 2210 試験-Figure 9-2

目標被験者数

目標登録被験者数 : 58 名

CTD 2.7.6 個々の試験のまとめ

被験者数設定の根拠

Group 1 及び Group 2 では、過去の試験において、EAR の標準偏差 (SD) は約 11% (ベースライン値で補正した ANOVA より算出した平均二乗平方誤差の平方根) であった。各投与群 (Group 1 のオマリズマブ群, Group 2 のオマリズマブ群及び併合したプラセボ群) の被験者を 14 名とした場合、オマリズマブの各投与群とプラセボ群との EAR の差 14%を検出する検出力は約 90%となる。脱落を考慮し、各 Group で 24 名の被験者を 2:1 の比でオマリズマブ群とプラセボ群にランダムに割り付けた (Group 1 及び Group 2 : オマリズマブ群 16 名, プラセボ群 8 名)。Group 3 では、統計学的な検出力を算出していないが、過去の試験 (Q0630g 試験) に基づき、探索的目的であるオマリズマブの抑制効果の発現時間を評価可能な 10 名とした。

対象疾患及び主要な組入れ基準

[選択基準]

以下の基準を満たす患者を組み入れた。

- 体重が 40~150 kg の 18 歳から 65 歳までの男女 (更年期以降の患者, 外科的避妊, バリア法又はホルモン避妊薬を使用している患者)
- FEV₁ が身長, 年齢, 性別を用いた予測正常値の 65%以上 (気管支拡張薬使用前) で, 喘息の増悪がなかった期間 4 週間以上の患者
- スクリーニング前 2 年間に特定の抗原に対して明確な陽性皮膚反応を示した患者 (この抗原を ABP 試験に用いた)
- ABP 試験実施前の抗原吸入気管支誘発試験で 16 mg/mL 以下のメサコリン濃度に PC20 反応 (FEV₁ の 20%の低下) を示した患者
- スクリーニング時の ABP 試験で吸入抗原に対し PD20 反応 (FEV₁ の 20%の低下) を示した患者
- 試験開始前に同意説明文書に署名した患者

[除外基準]

以下の基準のいずれかに該当する患者は組み入れなかった。

- 5 pack-year 以上の喫煙歴がある喫煙者
- 試験開始前 3 ヶ月以内に経口又は静注ステロイドによる治療が必要な喘息増悪を発症した患者
- 呼吸機能を妨げる, 又は呼吸機能を妨げる可能性が示唆される合併症を有する患者
- その他, 治験担当医師が試験完了できない又は試験開始時から潜在的なリスクを有すると判断した合併症を有する患者

CTD 2.7.6 個々の試験のまとめ

- スクリーニング期前 6 週間以内又はスクリーニング期に喘息発作のため救急外来を受診した患者、Day 1 前 12 ヶ月以内に挿管及び人工呼吸器による治療が必要な喘息発作を発症した患者
- 妊婦、授乳婦、不妊手術を受けていないか、過去 2 ヶ月に性交渉があり適切な避妊法 [2 ヶ月以上のホルモン避妊薬の使用、又はダブルバリアー法（殺精子剤付きダイヤフラムと男性用コンドーム）] を行っていない妊娠可能な女性患者
- 性交渉があり、避妊手術を受けていない、性交中にコンドームを使用していない、女性パートナーが確実な避妊法を用いていない男性患者。そのような処置を取らない場合、患者は試験中は禁欲することとした。
- 社会的弱者（拘禁中の患者等）
- 治験実施計画書の規定、説明、試験に関する制限、試験の目的、起こり得る可能性のある影響を理解できない患者
- 治験実施計画書の規定及び試験に関連する制限を順守できない患者（非協力的な態度、追跡治療期の来院が困難、試験を完了できないなど）
- 割付け前 1 ヶ月以内に 500 mL 超、又は Day -1 前 2 週間以内に 50 mL 超の献血を行った又は出血のあった患者
- 治験薬投与開始前 2 週間以内に重大な疾患（呼吸器疾患以外）を発症した患者
- 臨床的に重要な薬剤アレルギーの既往、本治験薬及び他の類似薬に対して過敏症の既往歴を有する患者
- 免疫不全の既往を有する患者、HIV 陽性（ELISA 法及び Western blot 法）の患者
- B 型肝炎ウイルス表面抗原及び C 型肝炎検査が陽性の患者
- 治験薬投与開始前 12 ヶ月以内に薬物及びアルコール乱用の既往を有する、又はスクリーニング及びベースライン時の臨床検査結果により乱用の徴候が認められた患者
- メサコリン又は抗原気管支誘発に不耐性の既往を有する患者
- 寄生虫症による IgE 上昇が疑われる患者
- 出血性疾患：大出血の既往、血小板数の減少、抗凝固剤使用経験がある患者
- 試験期間中にアレルゲン免疫療法を開始しないこととした。実施中のアレルゲン免疫療法の継続は試験期間中も同一用量であれば可能とした。

治験薬、用量及び投与方法、ロット（バッチ）番号

治験薬及びロット（バッチ）番号

オマリズマブ 150 mg

ロット（バッチ）番号：S0003

プラセボ

ロット（バッチ）番号：Y013 0204

CTD 2.7.6 個々の試験のまとめ

用量及び投与方法

Group 1～3 の投与量換算表をTable 3-1～Table 3-3に示す。

Group 1 の被験者は、EU 共通の添付文書に記載された投与量換算表に基づきオマリズマブ（150, 300 mg）又はプラセボを4週間隔で12週間又はオマリズマブ（225, 300, 375 mg）又はプラセボを2週間隔で14週間皮下投与した。

Group 2 の被験者は、モデリング・シミュレーションで予測した投与量のオマリズマブ（450, 525, 600 mg）又はプラセボを2週間隔で14週間皮下投与した。

Group 3 の被験者は、オマリズマブ 225, 300, 375 mg を2週間隔で6週間皮下投与した。

Table 3-1 Group 1 の投与量換算表（2210 試験）

スクリーニング時 IgE 濃度 (IU/mL)	体重 (kg)						
	> 40-50	> 50-60	> 60-70	> 70-80	> 80-90	> 90-125	> 125-150
30-100	150	150	150	150	150	300	300
> 100-200	300	300	300	300	300	225	300
> 200-300	300	300	225	225	225	300	375

Source : 2210 試験-Table 9-1

オマリズマブ (mg) を4週間隔（網掛けなし）又は2週間隔（網掛けあり）で投与

Table 3-2 Group 2 の投与量換算表（2210 試験）

スクリーニング時 IgE 濃度 (IU/mL)	体重 (kg)						
	> 40-50	> 50-60	> 60-70	> 70-80	> 80-90	> 90-125	> 125-150
> 700-800	-	450	450	525	600	600	600
> 800-900	-	450	525	600	600	600	600
> 900-1000	450	525	600	600	600	600	600
> 1000-1100	450	600	600	600	600	600	600
> 1100-1200	525	600	600	600	600	600	600
> 1200-2000	600	600	600	600	600	600	600

Source : 2210 試験-Table 9-2

オマリズマブ (mg) を2週間隔で投与

Table 3-3 Group 3 の投与量換算表（2210 試験）

スクリーニング時 IgE 濃度 (IU/mL)	体重 (kg)			
	30-60	> 60-70	> 70-90	> 90-150
> 300-400	225	225	300	
> 400-500	300	300	375	
> 500-600	300	375		
> 600-700	375			投与不可

Source : 2210 試験-Table 9-3

オマリズマブ (mg) を2週間隔で投与

CTD 2.7.6 個々の試験のまとめ

用法・用量の設定根拠

Group 1 及び 3 では、既に承認されている EU 共通の添付文書に記載された標準的な投与量換算表に基づく用量を設定した。Group 2 では、モデリング・シミュレーションの結果に基づき血清中遊離 IgE 濃度を 11 ng/mL 以下に低下させることができると推定される用量に設定した。

投与（観察）期間

スクリーニング期：23 日間

治験薬投与期：Group 1 及び 2：4 週間隔投与時 12 週間，2 週間隔投与時 14 週間，Group 3：6 週間

追跡治療期：12 週間

本試験の検査・観察スケジュールを Table 3-4 及び Table 3-5 に示す。

Table 3-4 Group 1 及び Group 2 の検査・観察スケジュール（2210 試験）

Visit	SC 1	SC 2		BL	治験薬投与期	終了時 ^{a)}
Day	-28~-6	-28~-6	-1	1	29~114	
同意取得	X					
適格性確認	X					
組入れ基準確認	X		X			
人口統計学的特性	X					
既往歴	X					
身体検査	X	X ^{b)}	X		X ^{b)}	X
治験薬の投与 ^{c)}				X	X	
採血（薬理遺伝学）				X		
皮膚プリックテスト ^{d)}	X					
バイタルサイン						
身長	X					
体重	X		X			X
体温	X					X
血圧及び脈拍数	X		X	X ^{e)}	X ^{e)}	X
臨床検査	X		X		X ^{f)}	X
総 IgE 濃度	X		X			
遊離 IgE 濃度			X			
スパイロメトリー（FEV ₁ , FVC）	X	X ^{g)}	X ^{g)}		X ^{g)}	
ABP 試験		X	X		X ^{h)}	
FENO ⁱ⁾			X	X	X	
注射部位視診			X	X	X	
有害事象			X	X	X	X
併用薬	X		X	X	X	X
標準 12 誘導心電図	X		X	X ^{j)}		X

CTD 2.7.6 個々の試験のまとめ

Visit	SC 1	SC 2		BL	治験薬投与期	終了時 ^{a)}
Day	-28~-6	-28~-6	-1	1	29~114	
採血 (PK/PD)				X ^{f)}	X ^{f, l)}	X
採血 (ゲノム薬理学) ^{k)}				X	X	
抗オマリズマブ抗体				X ^{f)}		X ^{a)}

Source : 2210 試験-Table 9-4

SC : スクリーニング期, BL : ベースライン

a) 最終投与後 12 週間

b) 負荷試験前に一部実施

c) 治験薬は 2 週間隔又は 4 週間隔で投与

d) スクリーニング時又はスクリーニング前 2 年間

e) 治験薬投与前及び投与後 1, 2 時間のバイタルサインは立位で実施

f) 治験薬投与前に採血

g) 治験薬投与前, 投与中, 投与後 10, 15, 30 分及び ABP 試験後 8 時間で 1 時間ごとに実施

h) Day 57 及び 113 に実施

i) 治験薬投与前, ABP 試験後 8 及び 24 時間に実施

j) 治験薬投与前及び投与後 30 分に実施

k) ABP 試験前及び ABP 試験後 1, 6, 24 時間に採血

l) 最終 ABP 試験前に採血

Table 3-5 Group 3 の検査・観察スケジュール (2210 試験)

Visit	SC 1	SC 2	BL	治験薬投与期											終了時
	-28 ~-6	-28 ~-6	-1	1	8	9	15	16	29	30	43	57	58	777	
組入れ基準確認	X		X ^{a)}												
既往歴	X		X ^{a)}												
同意取得	X														
人口統計学的特性	X														
身体検査	X	X ^{b)}	X		X ^{b)}		X ^{b)}		X ^{b)}			X ^{b)}			X
妊娠検査	X		X												X
総 IgE 濃度	X		X												
遊離 IgE 濃度			X												
治験薬の投与 ^{j)}				X			X		X		X				
バイタルサイン															
身長	X														
体重	X		X												X
体温	X		X												X
血圧及び脈拍数	X		X	X ^{c)}			X ^{c)}		X ^{c)}		X ^{c)}		X ^{c)}		X
標準 12 誘導心電図	X		X						X ^{d)}		X ^{d)}				X
臨床検査	X		X						X ^{e)}		X ^{e)}				X

CTD 2.7.6 個々の試験のまとめ

Visit	SC 1	SC 2	BL	治験薬投与期											終了時
Day	-28 ~-6	-28 ~-6	-1	1	8	9	15	16	29	30	43	57	58	777	
スパイロメトリー (FEV ₁ , FVC)	X	X ⁱ⁾	X ⁱ⁾						X ⁱ⁾			X ⁱ⁾			
メサコリン	X ^{g)}														
ABP 試験		X	X		X		X		X			X			
FENO			X ^{o)}	X ^{j)}	X ^{o)}	X ^{j)}	X ^{o)}	X ^{j)}	X ^{o)}	X ^{j)}		X ^{o)}	X ^{j)}		
喀痰誘発採取				X ^{p)}		X ^{p)}		X ^{p)}		X ^{p)}			X ^{p)}		
皮膚プリックテスト ^{f)}	X														
採血 (ゲノム薬理学)			X ^{h)}	X ^{j)}					X ^{h)}	X ^{j)}		X ^{h)}	X ^{j)}		
有害事象			X (治験薬投与開始時から試験終了時まで)												
併用薬/併用療法			X (治験薬投与開始時から試験終了時まで)												
抗オマリズマブ抗体				X ^{k)}										X ⁿ⁾	
採血 (PK/PD)				X ^{l)}			X ^{l)}		X ^{l)}		X ^{l)}	X ^{m)}		X ⁿ⁾	

Source : 2210 試験-Appendix 16.1.1

- a) 選択基準及び除外基準，合併症の確認はベースライン時に実施
b) 一部の検査（頭，眼，耳，鼻，喉の検査，心電図，呼吸機能）は，負荷試験前に実施
c) バイタルサイン：治験薬投与前，投与後 1，2 時間に実施
d) 心電図：治験薬投与前，投与後 30 分に実施
e) 臨床検査：治験薬投与前に実施
f) スクリーニング時，又はスクリーニング前 2 年間
g) メサコリン試験：スクリーニング時の初回負荷試験の 24 時間前に実施
h) ゲノム薬理学の採血：ABP 試験前及び 1，6 時間前及び試験後 24 時間に実施
i) スパイロメトリー：ABP 試験 10，15，30 分後及び ABP 試験後 8 時間まで 1 時間後ごとに実施
j) ABP 試験後 24 時間
k) 抗オマリズマブ抗体：Day 1 の治験薬投与前
l) PK/PD 採血：治験薬投与前
m) PK/PD 採血：最終 ABP 試験前
n) 最終投与後 12 週間
o) 治験薬投与前，ABP 試験後 8 時間及び 24 時間
p) APB 試験後 24 時間

評価項目

有効性

主要評価項目

治験薬投与後 16 週の ABP 試験による EAR（抗原吸入後 10～30 分の FEV₁ の最大低下率）

副次評価項目

- ABP 試験による LAR（抗原吸入後 3～8 時間の FEV₁ の最大低下率）
- FEV₁AUC
- FENO

CTD 2.7.6 個々の試験のまとめ

- 誘発喀痰中気道炎症マーカー

安全性

- 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）
- バイタルサイン（身長，体重，体温，血圧及び脈拍数）
- 心電図
- スパイロメトリー
- 注射部位視診
- メサコリン試験

PK/PD

- 血清中オマリズマブ濃度
- 血清中総 IgE 濃度
- 抗オマリズマブ抗体

統計手法**(1) 解析対象集団**

安全性解析対象集団：治験薬を投与され，投与後の安全性を少なくとも1回評価された被験者

PK 解析対象集団：PK データの得られた被験者

PD 解析対象集団：PD データの得られた被験者

(2) 有効性**1) 主要評価項目**

治験薬投与後 16 週の ABP 試験による EAR（抗原吸入後 10～30 分の FEV₁ の最大低下率）は，投与群を固定効果，ベースラインの EAR を共変量とした共分散分析（analysis of covariance, ANCOVA）モデルを用いて解析した。主要解析は 2 段階とし，Group 2 のオマリズマブ群とプラセボ群の比較（有意水準 5%，両側検定）で有意差が認められた場合，Group 1 のオマリズマブ群とプラセボ群を比較した。

2) 副次評価項目

FENO 濃度，遊離 IgE 及び総 IgE は，投与群ごと，測定時点ごとに記述統計量を要約した。LAR は，EAR と同様に解析した。

(3) 安全性

有害事象のコード化に際し ICH 国際医薬用語集（medical dictionary for regulatory activities terminology, MedDRA）を使用した。有害事象の日本語への翻訳には，コード化に使用した辞書に対応する MedDRA 日本語版（MedDRA/Japanese edition, MedDRA/J）を使用した。なお，有害事象は特に記載のない限り，PT（preferred term）を記載した。臨床検査の異常値，バイタルサイ

CTD 2.7.6 個々の試験のまとめ

ン、心電図の異常を投与群ごとに要約した。なお、プラセボ群は Group 1 及び Group 2 でプラセボが投与された被験者を集計した。

(4) PK/PD

血清中オマリズマブ濃度を要約した。

各投与群のオマリズマブの Cmax 及び Tmax を算出した。

試験成績

被験者の内訳

被験者の内訳を Table 3-6 に示す。

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。このうち 4 名が試験を中止した。

中止理由は「有害事象」及び「臨床検査以外の検査値の異常」が各 2 名であった。

Table 3-6 被験者の内訳 (2210 試験)

	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 (%)	プラセボ群 N=16 n (%)	合計 N=60 n (%)
治験薬投与	18 (100.0)	16(100.0)	10(100.0)	16(100.0)	60(100.0)
完了	16 (88.9)	15(93.8)	10(100.0)	15(93.8)	56 (93.3)
投与中止	2 (11.1)	1 (6.3)	0	1 (6.3)	4 (6.7)
中止理由					
有害事象	0	1 (6.3)	0	1 (6.3)	2 (3.3)
臨床検査以外の 検査値の異常	2 (11.1)	0	0	0	2 (3.3)

Source : 2210 試験-Table 14.1-1.1, Table 14.1-1.2

プラセボ群の被験者数は Group 1 及び 2 でプラセボを投与された被験者の合計

解析したデータセット

治験薬が投与された 60 名を安全性解析対象集団とし、PK 及び PD はそれぞれ測定値のある被験者のみを PK 解析対象集団、PD 解析対象集団とした。

人口統計学的データ及び他の基準値の特性

主な人口統計学的及び他の基準値の特性を Table 3-7 に示す。

年齢の平均値 (範囲) は、32 (19~63) 歳で、男性が 57% を占めた。人種別では、白人が 98% を占めた。

Table 3-7 主な人口統計学的及び他の基準値の特性 (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 (%)	プラセボ群 N=16 n (%)	合計 N=60 n (%)
年齢 (歳)					
Mean (SD)	36 (11.9)	29 (11.0)	26 (6.0)	34 (10.4)	32 (10.9)
Range	19~63	19~50	20~36	21~57	19~63
性別 - n (%)					
男性	13 (72)	6 (37.5)	6 (60)	9 (56)	34 (57)
女性	5 (28)	10 (62.5)	4 (40)	7 (44)	26 (43)
人種 - n (%)					
白人	18 (100)	16 (100)	10 (100)	15 (94)	59 (98)
黒人	0	0	0	1 (6)	1 (2)
体重 (kg)					
Mean (SD)	83.6 (14.21)	76.6 (16.42)	68.1 (15.02)	76.5 (16.69)	77.3 (16.08)
Range	58~109	48~100	50~90	44~109	44~109
身長 (cm)					
Mean (SD)	177 (8.4)	175 (12.9)	174 (11.7)	173 (10.3)	175 (10.6)
Range	159~188	156~192	157~189	151~186	151~192
血清中総 IgE 濃度(IU/mL)					
Mean (SD)	131.4 (62.34)	1325.3 (312.36)	450.4 (120.13)	598.5 (592.86)	-
Range	41~270	882~1940	336~667	63~1766	-

Source : 2210 試験-Table 14.1-2.1, Table 14.1-3.1

有効性の結果**(1) 主要評価項目**

EAR の変化を [Table 3-8](#) に示す。

Group 1 及び Group 2 の EAR は治験薬投与後 8 週及び 16 週ともプラセボ群よりも小さかった。主要評価項目である治験薬投与後 16 週の EAR は、Group 2 とプラセボ群の比較で有意差が認められた ($p < 0.001$, ANCOVA) が、Group 1 とプラセボ群の比較で有意差は認められなかった ($p = 0.087$, ANCOVA)。

Table 3-8 EAR の変化 (2210 試験, PD 解析対象集団)

週	投与群	N	LS mean (SE)	プラセボ群との差 LS mean (95%CI)	p 値
8	プラセボ群	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	プラセボ群	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 : 2210 試験-Table 14.2-2.8

単位 : %

ANCOVA モデル : EAR = 投与群 + ベースラインの EAR 値, 有意水準 < 0.05

(2) 副次評価項目**1) LAR**LAR の変化を [Table 3-9](#) に示す。

LAR を測定した被験者は、ベースライン時の LAR が 15%以下の被験者のみを対象としたため少なく、統計学的评价はできなかったが、Group 1 及び Group 2 とも LAR はプラセボ群よりも小さかった。

Table 3-9 LAR の変化 (2210 試験, ベースライン時の LAR が 15%以下の PD 解析対象集団)

Week		Group 1 (IgE 30-300 IU/mL)	Group 2 (IgE 700-2000 IU/mL)	プラセボ群
0	N	8	3	5
	Mean	22.5	25.7	27.4
	SD	6.12	12.62	7.27
8	N	6	1	3
	Mean	5.3	-3.5	19.1
	SD	12.13		13.42
16	N	7	2	4
	Mean	0.23	1.5	12.3
	SD	7.109	1.53	7.09

Source : 2210 試験-Table 14.2-2.5

単位 : %

2) FENOFENO 濃度の変化を [Table 3-10](#) に示す。

ベースラインでは、いずれの群においても抗原吸入から 24 時間で FENO 濃度の上昇が認められた。本剤投与 8 週及び 16 週での抗原吸入 24 時間後の FENO 濃度の上昇は、プラセボ群ではみ

CTD 2.7.6 個々の試験のまとめ

とめられたもののグループ 1 及びグループ 2 の本剤投与群では認められず、各グループの 1 あるいは 2 名の被験者で FENO 濃度は定量下限（5 ppb）未満であった。

Table 3-10 FENO 濃度の変化（2210 試験, PD 解析対象集団）

	抗原吸入後の 時間	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	プラセボ群 N=16
ベースライン	0 ^{a)}	32	36	58	35
	8 時間	32	36	61	29 (n = 14)
	24 時間	47	60	86	46 (n = 15)
8 週	0 ^{a)}	13 (n = 13) ^{b)}	17 (n = 14)	13	19 (n = 13)
	8 時間	8 (n = 12)	13 (n = 12)	16	15 (n = 11)
	24 時間	12 (n = 13)	19 (n = 12)	27	27 (n = 11)
16 週	0 ^{a)}	14 (n = 16)	25 (n = 15)	–	25 (n = 15)
	8 時間	14 (n = 15)	20 (n = 14)	–	27 (n = 14)
	24 時間	13 (n = 15)	21 (n = 14)	–	41 (n = 15)

Source : 2210 試験-Table 14.2-2.13

各時点での FENO 濃度 (ppb) の中央値を示す。

a) 抗原吸入前, b) ベースラインから変更があった場合に各時点での被験者数を示す。

安全性の結果

(1) 治験薬の曝露状況

試験期間中に投与されたオマリズマブ投与量の頻度分布を Table 3-11 に示す。

本試験に登録された 60 名は、いずれも投与量換算表に基づき治験薬を少なくとも 1 回投与された。オマリズマブが投与された 44 名のうち Group 1 の 1 名 (Day 1 に 300 mg 投与後中止) を除き、試験期間中オマリズマブは 4 回又は 8 回投与された。

本試験では、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被験者の 3 名が投与中止 (1 名が Day 1 以降, 2 名が Day 43 以降) した。また、2 名は 600 mg 投与する予定であったが、試験期間中 1 回は 500 mg が投与され、2 名とも試験を継続した。

Table 3-11 試験期間中に投与されたオマリズマブ投与量の頻度分布
(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 (%)
	1	4	8	4	8	4
投与回数						
150 mg		4 (22%)				
225 mg		1 (6%)	4 (22%)			2 (20%)
300 mg	1 (6%)	7 (39%)	1 (6%)			4 (40%)
375 mg						4 (40%)
525 mg					2 (13%)	
600 mg				1 (6%)	13 (81%)	

Source : 2210 試験-Listing 16.2.5-1.1

(2) 有害事象

有害事象, 副作用, 重篤な有害事象, 投与中止に至った有害事象の発現状況を [Table 3-12](#) に示す。

Table 3-12 有害事象, 副作用, 重篤な有害事象, 投与中止に至った有害事象の発現状況 (2210 試験, SAF)

	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	プラセボ群 N=16	合計 N=60
有害事象	9 (50.0)	16 (100.0)	12 (75.0)	6 (60.0)	43 (71.7)
副作用	1 (5.6)	2 (12.5)	4 (25.0)	0 (0.0)	7 (11.7)
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)	1 (6.3)	0 (0.0)	2 (3.3)
投与中止に至った副作用	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source : 2210 試験-Table 14.3.1-1.2

1) 有害事象

投与群別の有害事象発現例数及び発現率を [Table 3-13](#) に示す。

有害事象の発現率は, Group 1 が 50.0% (9 / 18 名), Group 2 が 100.0% (16 / 16 名), Group 3 が 60.0% (6 / 10 名), プラセボ群が 75.0% (12 / 16 名) であった。

全体で最も発現率が高かった SOC 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」, 「神経系障害」, 「全身障害および投与局所様態」, 「眼障害」, 「皮膚および皮下組織障害」であった。

CTD 2.7.6 個々の試験のまとめ

全体で比較的良好にみられた PT 別の有害事象は、鼻咽頭炎、頭痛（いずれも 21.7%）、結膜炎、咳嗽（いずれも 6.7%）、回転性めまい、疲労、注入部位紅斑、注射部位腫脹、口腔ヘルペス、上気道感染、呼吸困難、口腔咽頭痛（いずれも 5.0%）であった。

投与群ごとの発現率は、鼻咽頭炎が Group 1 で 16.7%、Group 2 で 31.3%、Group 3 で 10.0%、プラセボ群で 25.0%、頭痛がそれぞれ 22.2%、31.3%、10.0%、18.8%であった。

Table 3-13 有害事象発現例数・発現率（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		プラセボ群 N=16		合計 N=60	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	9	(50.0)	16	(100.0)	6	(60.0)	12	(75.0)	43	(71.7)
血液およびリンパ系障害	0	(0.0)	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
リンパ節症	0	(0.0)	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
心臓障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(1.7)
頻脈	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(1.7)
耳および迷路障害	2	(11.1)	1	(6.3)	0	(0.0)	1	(6.3)	4	(6.7)
耳痛	0	(0.0)	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
回転性めまい	2	(11.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.3)	3	(5.0)
眼障害	2	(11.1)	0	(0.0)	3	(30.0)	2	(12.5)	7	(11.7)
結膜炎	1	(5.6)	0	(0.0)	1	(10.0)	2	(12.5)	4	(6.7)
アレルギー性結膜炎	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(20.0)	0	(0.0)	2	(3.3)
眼刺激	1	(5.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
眼そう痒症	1	(5.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
胃腸障害	1	(5.6)	3	(18.8)	0	(0.0)	1	(6.3)	5	(8.3)
腹痛	0	(0.0)	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
下痢	0	(0.0)	1	(6.3)	0	(0.0)	1	(6.3)	2	(3.3)
口内乾燥	0	(0.0)	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
消化不良	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(1.7)
胃腸障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(1.7)
悪心	0	(0.0)	1	(6.3)	0	(0.0)	1	(6.3)	2	(3.3)
歯痛	1	(5.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
嘔吐	0	(0.0)	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
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)	12	(20.0)
疲労	0	(0.0)	1	(6.3)	0	(0.0)	2	(12.5)	3	(5.0)
注入部位紅斑	1	(5.6)	2	(12.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(5.0)
注入部位血腫	0	(0.0)	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
注入部位硬結	0	(0.0)	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
注入部位刺激感	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(10.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
注入部位腫脹	0	(0.0)	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)

CTD 2.7.6 個々の試験のまとめ

SOC	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		プラセボ群 N=16		合計 N=60	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
PT										
注入部位熱感	0	(0.0)	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
注射部位疼痛	0	(0.0)	1	(6.3)	0	(0.0)	1	(6.3)	2	(3.3)
注射部位腫脹	1	(5.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(12.5)	3	(5.0)
発熱	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(1.7)
免疫系障害	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(20.0)	0	(0.0)	2	(3.3)
季節性アレルギー	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(20.0)	0	(0.0)	2	(3.3)
感染症および寄生虫症	4	(22.2)	13	(81.3)	3	(30.0)	8	(50.0)	28	(46.7)
気管支炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(1.7)
感染性湿疹	0	(0.0)	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
ヘルペスウイルス感染	1	(5.6)	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.3)
伝染性単核症	0	(0.0)	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
喉頭炎	0	(0.0)	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
鼻咽頭炎	3	(16.7)	5	(31.3)	1	(10.0)	4	(25.0)	13	(21.7)
口腔ヘルペス	0	(0.0)	2	(12.5)	0	(0.0)	1	(6.3)	3	(5.0)
口腔感染	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(1.7)
咽頭炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(10.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
毛巣嚢胞	0	(0.0)	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
鼻炎	0	(0.0)	1	(6.3)	0	(0.0)	1	(6.3)	2	(3.3)
副鼻腔炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(12.5)	2	(3.3)
足部白癬	0	(0.0)	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
扁桃炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(1.7)
上気道感染	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(10.0)	2	(12.5)	3	(5.0)
尿路感染	0	(0.0)	1	(6.3)	0	(0.0)	1	(6.3)	2	(3.3)
ウイルス感染	1	(5.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
傷害, 中毒および処置合併症	1	(5.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(18.8)	4	(6.7)
擦過傷	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(1.7)
交通事故	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(1.7)
サンバーン	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(1.7)
歯牙損傷	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(1.7)
創合併症	1	(5.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
臨床検査	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(1.7)
拡張期血圧上昇	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(1.7)
収縮期血圧上昇	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(1.7)
筋骨格系および結合組織障害	0	(0.0)	1	(6.3)	0	(0.0)	2	(12.5)	3	(5.0)
背部痛	0	(0.0)	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
筋硬化症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(1.7)
四肢痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(1.7)

CTD 2.7.6 個々の試験のまとめ

SOC	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		プラセボ群 N=16		合計 N=60	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
PT										
良性，悪性および詳細不明の 新生物（嚢胞およびポリープを 含む）	1	(5.6)	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.3)
悪性黒色腫	0	(0.0)	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
乳頭腫	1	(5.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
神経系障害	4	(22.2)	5	(31.3)	1	(10.0)	3	(18.8)	13	(21.7)
浮動性めまい	0	(0.0)	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
味覚異常	0	(0.0)	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
頭痛	4	(22.2)	5	(31.3)	1	(10.0)	3	(18.8)	13	(21.7)
精神障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(1.7)
睡眠障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(1.7)
生殖系および乳房障害	0	(0.0)	1	(6.3)	0	(0.0)	1	(6.3)	2	(3.3)
月経困難症	0	(0.0)	1	(6.3)	0	(0.0)	1	(6.3)	2	(3.3)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1	(5.6)	2	(12.5)	2	(20.0)	9	(56.3)	14	(23.3)
喘息	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(12.5)	2	(3.3)
気管支閉塞	0	(0.0)	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
気管支痙攣	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(1.7)
咳嗽	1	(5.6)	0	(0.0)	1	(10.0)	2	(12.5)	4	(6.7)
呼吸困難	1	(5.6)	0	(0.0)	1	(10.0)	1	(6.3)	3	(5.0)
鼻出血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(1.7)
口腔咽頭痛	0	(0.0)	1	(6.3)	0	(0.0)	2	(12.5)	3	(5.0)
湿性咳嗽	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(1.7)
アレルギー性鼻炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(12.5)	2	(3.3)
皮膚および皮下組織障害	0	(0.0)	3	(18.8)	0	(0.0)	3	(18.8)	6	(10.0)
皮膚炎	0	(0.0)	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
皮膚描記症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(1.7)
神経皮膚炎	0	(0.0)	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
光線過敏性反応	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(1.7)
そう痒症	0	(0.0)	1	(6.3)	0	(0.0)	1	(6.3)	2	(3.3)
血管障害	1	(5.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
高血圧	1	(5.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)

Source : 2210 試験-Table14.3.1-1.1

2) 副作用

副作用の発現率は，Group 1 が 5.6%（1/18 名），Group 2 が 12.5%（2/16 名），Group 3 が 0.0%（0/10 名），プラセボ群が 25.0%（4/16 名）であった（2210 試験-Table 14.3.1-1.2）。

CTD 2.7.6 個々の試験のまとめ

副作用の内訳は、Group 1 では 1 名に鼻咽頭炎、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（2210 試験-Listing 16.2.7-1.1）。

3) 重症度別の有害事象

発現した有害事象の重症度は、ほとんどが軽度又は中等度であった。高度の有害事象は、Group 2 の悪性黒色腫が 1 名、プラセボ群の気管支炎、気管支痙攣が各 1 名に発現した（2210 試験-Listing 16.2.7-1.1）。いずれも治験薬との関連は否定された。

(3) 死亡及び重篤な有害事象**1) 死亡**

本試験では、死亡の報告はなかった。

2) 重篤な有害事象

重篤な有害事象は、Group 1 の 1 名に乳頭腫、Group 2 の 1 名に悪性黒色腫が発現した。いずれも治験薬との関連は否定された。Group 2 の 1 名に悪性黒色腫の発現により、治験薬の投与を中止した。乳頭腫は消失したが、悪性黒色腫はデータベース固定時に継続中であった（2210 試験-Listing 16.2.7-1.1）。

(4) 重要な有害事象

投与中止に至った有害事象は、Group 2 及びプラセボ群で各 1 名に発現した。

Group 2 では、重篤な有害事象として報告された悪性黒色腫により 1 名が投与を中止した。プラセボ群では、喘息により 1 名が投与を中止した。いずれの事象も治験薬との関連は否定された。いずれもデータベース固定時に継続中であった（2210 試験-Listing 16.2.7-1.1）。

(5) 臨床検査

いくつかの項目で基準範囲外と判定された臨床検査値も認められたが、臨床的に意味のある変動はなかった。

(6) その他の安全性評価項目**1) バイタルサイン**

プラセボ群で 1 名に拡張期血圧上昇及び収縮期血圧上昇がみられた。いずれも有害事象として報告され、重症度は軽度であった。治験薬との関連は否定された。その他、身長、体重、体温、及び脈拍数において、臨床的に意味のある変動はみられなかった。

2) 心電図

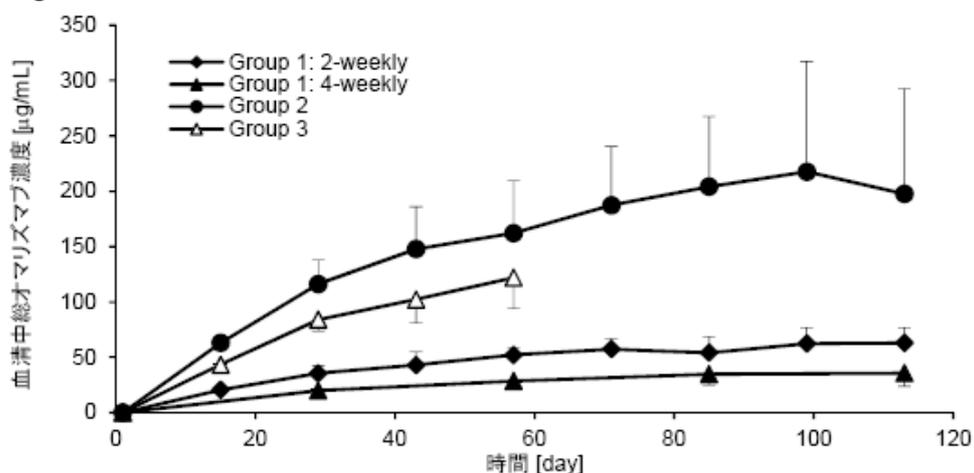
QTcB が 480 ms 超 500 ms 未満であった被験者が Group 1 で 1 名、QTcF が 500 ms 超であった被験者が Group 3 で 1 名にみられた。治験担当医師はいずれも有害事象と判断せず、心電図は「正常」と判断した。

PK/PD の結果

(1) PK

本剤を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 週間あるいは 4 週間後のトラフ濃度を含む）を Group ごとに示した（Figure 3-3）。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 3-3 平均血清中オマリズマブ濃度-時間推移（2210 試験）



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

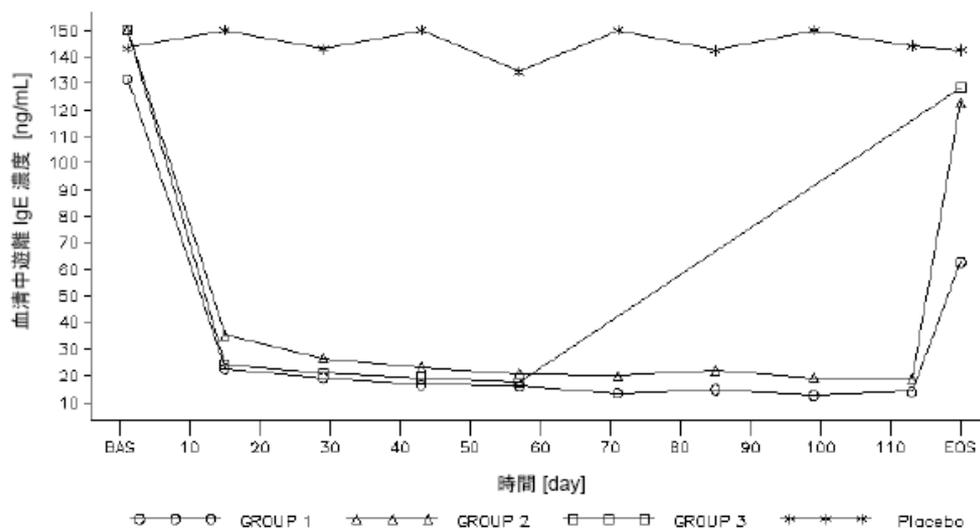
平均値 ± 標準偏差

(2) PD

遊離 IgE 濃度

遊離 IgE 濃度は投与後速やかに低下し、Day 15 ではいずれの Group においても十分な抑制が認められた（Figure 3-4）。この遊離 IgE 濃度の低下は本剤投与中は持続して認められた。いずれの Group でも最終投与から 12 週間後の終了時検査時においてベースライン時の IgE 濃度を下回っていた。プラセボ群ではベースラインから一定の濃度で推移した。

Figure 3-4 平均血清中遊離 IgE 濃度-時間推移 (2210 試験)

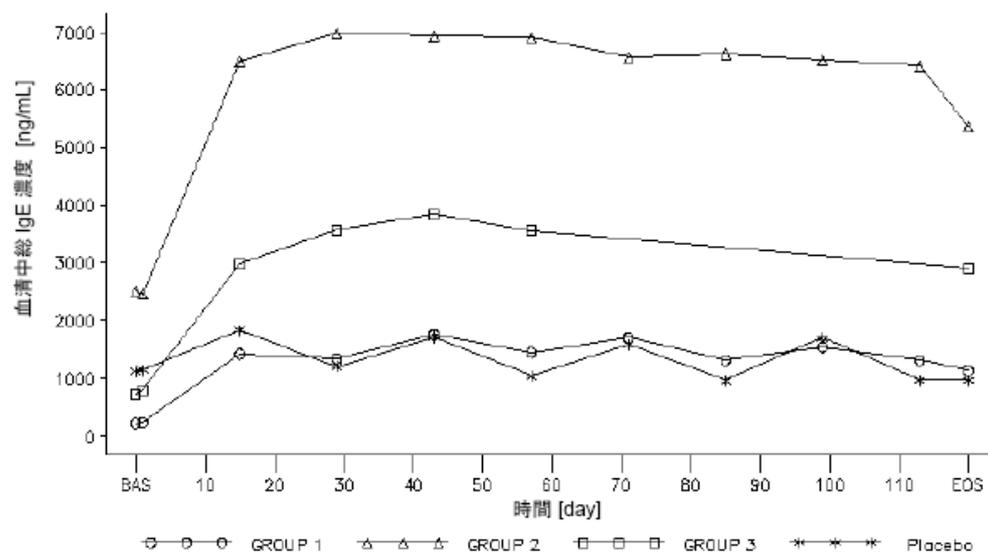


Source : 2210 試験-Figure 11-2

総 IgE 濃度

総 IgE 濃度は投与後速やかに上昇し、Group 2 では特にベースラインから Day 15 の投与前までの増加率は高かった (Figure 3-5)。投与期間中の各時点での総 IgE 濃度は Day 15 から Day 113 まで持続し、最終投与から 12 週間後の終了時検査時においてもベースライン時の値を上回っていた。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値を示した。

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



Source : 2210 試験-Figure 11-2

(3) 抗オマリズマブ抗体

抗オマリズマブ抗体は、いずれの被験者も検出されなかった。

4 有効性及び安全性試験

4.1 申請する適応症に関する比較対照試験

4.1.1 IA05 試験（評価資料）

5.3.5.1-1-IA05 試験

試験の標題

A 1 year, randomized, double blind, parallel-group, placebo-controlled, multicenter evaluation of efficacy, safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of omalizumab in children (6 - < 12 years) with moderate-severe, persistent, inadequately controlled allergic asthma

治験依頼者

ノバルティス社

治験責任医師

Dr. Robert Lanier et al.

治験実施医療機関

North Texas Institute for Clinical Trials et al., 計 87 医療機関（アルゼンチン，カナダ，コロンビア，ブラジル，ポーランド，南アフリカ，米国）

試験期間

2004 年 4 月 4 日（最初の被験者の組入れ日）～2008 年 1 月 7 日（最後の被験者の検査・観察終了日）

開発の相

第 III 相

目的

[主要目的]

推奨される既存治療によってコントロール不十分な中等症から重症のアレルギー性の小児喘息患者（6 歳以上 12 歳未満）を対象に以下を評価した。

- オマリズマブの安全性（52 週間の治験薬投与期及び 16 週間の追跡調査期）
- オマリズマブの有効性（ステロイド固定期（24 週間）の喘息増悪発現頻度）

[副次目的]

下記項目について，オマリズマブとプラセボを比較する。

- Nocturnal asthma symptom score の変化（24 週間のステロイド固定期）

CTD 2.7.6 個々の試験のまとめ

- 喘息増悪発現頻度（52 週間の治験薬投与期）
- レスキュー薬の β_2 刺激薬吸入回数の変化（24 週間のステロイド固定期）
- Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire（PAQLQ）スコアの変化（24 週間のステロイド固定期）

[探索目的]

下記項目について、オマリズマブとプラセボを比較する。

- 喘息増悪発現までの期間
- Clinical symptom score の合計点
- 呼吸機能 [peak expiratory flow (PEF) , 肺機能検査値 (forced expiratory volume 1 second, FEV₁)]
- 薬物動態 (pharmacokinetics, PK) , 薬力学 (pharmacodynamics, PD) , 抗オマリズマブ抗体
- 医療経済学的指標 [重度の喘息増悪, 入院, 救急外来 (emergency room, ER) 受診, 予定外受診, いずれかの受診の頻度]
- 併用薬剤の使用状況
- 吸入ステロイド (inhaled corticosteroid, ICS) の減量率
- ICS の絶対減少量
- 医師及び被験者による治療効果の総合評価 (global evaluation of treatment effectiveness, GETE)

試験方法

本試験は、ICS [ドライパウダー吸入器 (dry powder inhaler, DPI) によるフルチカゾンプロピオン酸, FP] 換算で 1 日 200 μ g 以上] による治療でコントロール不十分なアレルギー性の小児喘息患者 (6 歳以上 12 歳未満) を対象に、標準的な喘息治療とオマリズマブを 52 週間併用投与したときの有効性及び安全性を検討する多施設共同、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。

本試験は、スクリーニング期 (1 週間) , 観察期 (8 週間) , 治験薬投与期 (52 週間) , 追跡調査期 (16 週間) の 4 期で構成された。試験デザインを [Figure 4-1](#) に示す。

スクリーニング期で被験者の適格性を判断し、観察期では喘息の標準治療を最適化した上で、オマリズマブ群又はプラセボ群のいずれかに 2 : 1 の比でランダム化した。治験薬投与期はステロイド固定期 (24 週間) とステロイド調整期 (28 週間) の 2 期に分け、ステロイド固定期では ICS の投与量は一定とした。ステロイド調整期では、National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) ガイドラインの減量基準に従って ICS の投与量を 25% から 50% 減量可能とした。Visit 6 での用量より多くならなければ増量しても良いこととした。また、オマリズマブの安全性評価のために 16 週間の追跡調査期を設けた。

Figure 4-1 試験デザイン (IA05 試験)

	ランダム化前		治験薬投与期 (52 週間)		追跡調査期 (16 週間)
	スクリーニング期 (1 週間)	観察期 (8 週間)	盲検期		
			ステロイド固定期 (24 週間)	ステロイド調整期 (28 週間)	
			オマリズマブ又はプラセボ 2 週又は 4 週間隔で投与		
Visit	1	2	6	13	20
Week	-9	-8	1	26	54

Source : IA05 試験-Figure 9-1

目標被験者数

ランダム化被験者数 : 570 名 (オマリズマブ群 380 名, プラセボ群 190 名)

[被験者数設定の根拠]

ステロイド固定期 (24 週間) の喘息増悪発現頻度 [被験者ごとの試験期間 (以下, リスク期間) で調整後] を, オマリズマブ群とプラセボ群間で一般化ポアソン回帰分析を用いて比較したときに, 検出力が 85%以上となるように被験者数を設定した。

一般化ポアソン回帰分析に基づくパラメータの推定値は, 小児を対象とした CIGE025A 010 試験 (以下, 010 試験) の喘息増悪発現に関するデータを用いて算出した。010 試験では, ベースラインで喘息症状が十分にコントロールされていた被験者を対象としたため, 本試験 (IA05 試験) の対象に近い部分集団として, 試験開始前の 1 年間に入院又は救急医療施設を受診した 93 名を抽出した。この部分集団では, オマリズマブ群はプラセボ群に対して喘息増悪発現頻度を 41%減少させた。この値を基に検出力を 85%, オマリズマブ群とプラセボ群のランダム化の比を 2 : 1 とした場合に, 全体で 570 名 (オマリズマブ群 380 名, プラセボ群 190 名) が必要であると算出された。

対象疾患及び主要な組入れ基準**[選択基準]**

以下の基準を満たす患者を組み入れた。

- 本試験に関わるすべての手順の開始前に, 親又は法的保護者が試験手順及び治験薬についての説明を受け, 同意文書に署名した患者
- 外来患者かつ登録時の年齢が 6 歳以上 12 歳未満の男女で, 人種は問わない。体重が 20 kg 以上, 150 kg 以下の患者
- 血清中総 IgE 濃度が 30 IU/mL 以上, 1300 IU/mL 以下の患者
- 以下の要件を満たす患者 :

CTD 2.7.6 個々の試験のまとめ

- 1年以上前に American Thoracic Society (ATS) 基準に従ってアレルギー性の喘息と診断され、かつスクリーニング時 (Visit 1) に NHLBI ガイドラインで定義される中等症から重症の持続型喘息の臨床症状と一致する病歴を有している患者
- 過去2年以内又は Visit 1 に実施した皮膚プリックテストで1つ以上の通年性アレルギー (イエダニ、ネコ又はイヌのふけ、ゴキブリ) に対して陽性 (腫れの直径が 3 mm 以上) となった患者。Radioallergosorbent test (RAST) は、皮膚プリックテストの結果がボーダーラインであった患者に対し、ノバルティス社の臨床試験責任者と相談の上、実施した。
- 過去1年以内、スクリーニング時、観察期間中、又は Visit 6 のランダム化前に測定したサルブタモール (4 吸入) あるいはサルブタモール・ネブライザー (5 mg) (又は β_2 刺激薬の相当量) 投与後 30 分以内の FEV₁ が 12% 以上改善した患者。可逆性試験の 12 時間以内に長時間作用性 β_2 刺激薬 (long-acting beta 2 agonist, LABA) は投与しないこととした。
- フルチカゾン DPI の 1 日 200 μ g 以上又は相当量を投与された患者で、少なくとも以下のいずれかの経験がある患者：
 - 「ステロイドの全身投与 (経口又は静脈内) を必要とする」又は「ICS の維持用量の 2 倍量を 3 日以上必要とする」喘息増悪が過去 12 ヶ月以内に 2 回発現
 - 過去 24 ヶ月以内に 3 回の喘息増悪が発現：ただし、このうち 1 回は、過去 12 ヶ月以内で、かつ上記と同様な治療を要する喘息増悪とする。
 - 喘息増悪のために過去 12 ヶ月以内に集中治療室を含め入院、又は緊急治療室で治療されたことがある。なお、増悪は Global Initiative for Asthma (GINA) ガイドライン 2002 に従い、下記の重症増悪の基準のすべてに該当することとした：
 - PEF 又は FEV₁ が予測基準値あるいは各患者の最高値の 60% 未満、又は PEF を測定できないくらい息苦しい
 - 初回治療後の改善がなく、その後に吸入 β_2 刺激薬 (高用量、スぺイサー、又は噴霧) による反復治療を要する
 - ステロイドの全身投与 (経口又は静脈内) を要する

なお、喘息増悪とは、NHLBI の step 3 又は step 4 の治療中に発現したものと定義した。

- 他の喘息コントロール薬の併用有無にかかわらず、ICS (1 日の総投与量がフルチカゾン DPI の 1 日 200 μ g 以上と相当量) の投与中に中等症から重症の喘息症状が発現しコントロール不十分であることが、ランダム化前の観察期の最後の 4 週間に確認されている患者。なお、患者日誌の喘息症状の記載が、以下の基準のいずれかを満たした場合にコントロール不十分とした。

CTD 2.7.6 個々の試験のまとめ

- 日中の喘息症状：
 - 観察期の最後の 28 日間のうち 20 日以上で、スコアが 1 以上（欠測値は症状なし）であり、かつこの期間の症状スコアの平均値が 1.5 以上（平均値は観測値のみを基に算出し、欠測値は含めない）。
- レスキュー治療が必要な喘息症状により夜間に目覚めた回数が観察期の最後の 4 週間に 4 回超、平均回数として週 1 回を超える
- 以下の時期にフルチカゾン DPI の 1 日 200 µg 以上と相当量の ICS が投与されていた患者：
 - スクリーニング（Visit 1）前の 12 週間
 - 観察期の最後の 4 週間及びランダム化時
- 患者が喘息治療の 1 つとして日常的に LABA を投与されている場合は、スクリーニングの 3 ヶ月以上前から投与されていること。
- 患者が喘息の維持療法として経口ステロイドを一定量投与されている場合は、スクリーニングの 3 ヶ月以上前から投与されていること。経口ステロイドを投与されている患者を本試験に組み入れる場合、経口ステロイド投与中に少なくとも 1 件以上の喘息増悪が認められている必要がある。

[除外基準]

主な除外基準を以下に示す。

- Visit 1 前 4 週間以内又は二重盲検による治験薬投与期間中に、喘息以外の使用理由でステロイドの全身投与（経口又は静脈内）された、あるいは投与中の患者
- β遮断薬（例：プロプラノロール）を使用していた（投与経路は問わない）又は試験期間中に使用する可能性がある患者
- Visit 1 前 3 ヶ月以内に、メトトレキサート、金製剤、シクロスポリン、トロレアンドマイシン又は喘息に対する適用がない他の免疫抑制剤を使用していた患者（又は試験期間中に使用する可能性がある患者）
- Visit 1 前に減感作療法を実施し、維持量に達してから 3 ヶ月を経過していない患者
- 食物や薬剤に対する重度のアナフィラキシー反応又はアナフィラキシー様反応の既往歴を有する患者
- 抗生物質に対するアレルギーの既往歴を有する患者
- アスピリン又は非ステロイド性抗炎症薬（non-steroidal anti-inflammatory drug, NSAID）が誘発する喘息と診断される患者
- アレルギー性喘息以外の活動性肺疾患（例：嚢胞性線維症、気管支拡張症）を有する患者
- アレルギー以外の原因で血清中 IgE 濃度が上昇している患者（例：寄生虫感染、高 IgE 症候群、ウイスコット・アルドリッチ症候群、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症）

CTD 2.7.6 個々の試験のまとめ

- コントロール不良な全身性疾患（例：感染症、血液学的疾患、腎疾患、肝疾患、冠動脈性心疾患又は他の心臓血管疾患、内分泌疾患又は胃腸疾患）を合併しているか、又は試験開始前3ヵ月以内の既往を有する患者
- 悪性腫瘍と診断あるいは疑いのため検査中、又は悪性腫瘍の既往歴がある患者
- Visit 1 前の1ヵ月以内に急性副鼻腔炎又は胸部感染症を発症した患者
- Visit 1 前の1ヵ月以内又は Visit 1 来院時に、12 誘導心電図所見が臨床的に意味のある異常を示した患者
- Visit 1 の来院時に臨床的に意味のある臨床検査値異常がみられた患者
- Visit 1 の来院時の血小板数が $100 \times 10^9/L$ 以下の患者

治験薬、用量及び投与方法、ロット（バッチ）番号

治験薬及びロット（バッチ）番号

治験薬の製剤管理番号及びバッチ番号を [Table 4-1](#) に示す。

Table 4-1 治験薬の製剤管理番号及びバッチ番号（IA05 試験）

治験薬	製剤管理番号	バッチ番号
オマリズマブ 150 mg	3759289.002	L81095 (Genentech)
		M02971 (Genentech)
		M41262 (Genentech)
		M51004 (Genentech)
		S0009 (Genentech)
		S0004 (Novartis)
3759289.007	S0015 (Novartis)	
	S0004 (Novartis)	
	S0015 (Novartis)	
プラセボ	3768025.002	L93154 (Genentech)
	3768025.003	Y013 0204 (Novartis)

Source : IA05 試験-Table 9-1

用量及び投与方法

オマリズマブ（又はプラセボ）は 25 ゲージ注射針及びプラスチックシリンジを用いて被験者に投与した。投与量は Visit 1 に測定したベースライン IgE 濃度及び体重を基に投与量換算表（[Table 4-2](#)）を用いて個々に決定し、75 mg, 150 mg, 225 mg, 又は 300 mg のオマリズマブは 4 週間隔で、225 mg, 300 mg, 又は 375 mg のオマリズマブは 2 週間隔で皮下投与した。

CTD 2.7.6 個々の試験のまとめ

Table 4-2 投与量換算表 (IA05 試験)

ベースライン IgE 濃度 (IU/mL)	体重 (kg)									
	≥20-25	>25-30	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150
≥30 - 100	75	75	75	150	150	150	150	150	300	300
>100 - 200	150	150	150	300	300	300	300	300	225	300
>200 - 300	150	150	225	300	300	225	225	225	300	375
>300 - 400	225	225	300	225	225	225	300	300		
>400 - 500	225	300	225	225	300	300	375	375		
>500 - 600	300	300	225	300	300	375				
>600 - 700	300	225	225	300	375					
>700 - 800	225	225	300	375						
>800 - 900	225	225	300	375						
>900 - 1000	225	300	375							
>1000 - 1100	225	300	375							
>1100 - 1200	300	300								4週間毎投与
>1200 - 1300	300	375								2週間毎投与

Source : IA05 試験-Table 9-2

1 回投与量 (mg)

用法・用量の設定根拠

過去の成人喘息患者及び小児喘息患者でのオマリズマブの投与経験を基に用法・用量を設定した。各被験者の血清中総 IgE 濃度が目標濃度 (25 ng/mL) 以下になるように投与量換算表を用いた。

投与（観察）期間

スクリーニング期：1 週間

観察期：8 週間

治験薬投与期：52 週間（ステロイド固定期 24 週間，ステロイド調整期 28 週間）

追跡調査期：16 週間

本試験の検査・観察スケジュールを Table 4-3 に示す。

Table 4-3 検査・観察スケジュール (IA05 試験) (続き)

期間	治験薬投与期：ステロイド調整期								追跡調査期			
	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	
Visit												
Week of Visit (週)	29	33	37	41	45	49	53	57	61	65	69	
同意取得												
組入れ基準確認												
ピークフロー												
患者日誌の作成												
喘息コントロール薬の検討 ^{a)}												
人口統計学的データ, 病歴, アレルギー歴												
身長及び体重	X			X			X					
皮膚プリックテスト, 12誘導心電図												
身体検査							X				X	
バイタルサイン	X			X			X	X	X	X	X	
簡略化した身体検査及び全身の評価				X								
スパイロメトリー	X			X			X	X	X	X	X	
妊娠検査 ^{b)}	オマリズマブの各投与前											
中央検査室の評価						X					X	
追加の血液検査 ^{c)}												
薬物動態の評価						X			X		X	
抗オマリズマブ抗体											X	
患者日誌の評価	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
PAQLQ 調査票	X			X			X		X		X	
Clinical symptom score	X			X			X				X	
Wasserfallen score	X			X			X				X	
治験薬の投与 ^{d)}	51週まで2週又は4週間隔で実施											
併用薬/併用療法	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
喘息増悪関連事象の記録	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
有害事象の記録	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
医療経済学的評価	来院又は必要に応じて記録											
ステロイド投与量の評価 ^{e)}	X	X	X	X	X	X	X					
治験責任医師/被験者による総合評価							X					

Source : IA05 試験-Table 9-4

a) ランダム化前の4週間は, 併用喘息薬の投与量の調節は行わないこととした。

b) 女性の被験者で, Visit 1の血清以外は治験薬投与前に尿検査にて実施した。

c) Weeks 2, 3, 5に血小板数の検査を追加した。

d) 治験薬の最終投与は4週間隔で投与した被験者では Week 49で, 2週間隔で投与した被験者では Week 51とした。

e) ステロイドの投与量はステロイド調整期に来院時ごとに調査したが, ステロイドの減量は, Visit 13, Visit 15及び Visit 17の時点で, 8週ごとに実施するよりも多い頻度で減量を行ってはいけないこととした。

評価項目

(1) 有効性

主要評価項目

- ステロイド固定期の喘息増悪発現頻度（リスク期間で調整後）
喘息増悪は「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日間必要とする」喘息症状の悪化とし、さらに以下の事項を1つ以上含んでいることとした。
 - ピークフロー（peak expiratory flow, PEF）又は1秒量（forced expiratory volume in 1 second, FEV₁）が自己最良値の60%未満
 - 短時間作用性 β_2 刺激薬（SABA）吸入後のPEF又はFEV₁値が自己最良値の60-80%
 - PEFが自己最良値に比べて20%以上低下した日が、（連続した3日間のうち）2日以上
 - 24時間のレスキュー薬の使用回数が連続した3日間で2日以上50%を超えて増加した
 - 喘息増悪発現前の7日間に、レスキュー薬が必要な夜間症状を伴う睡眠障害が2日以上
 - その他、臨床的に重要な理由

副次評価項目

- Nocturnal asthma symptom scoreの変化量（ベースラインからステロイド固定期の24週終了時まで）
- 喘息増悪発現頻度（リスク期間で調整後）（52週の治験薬投与期間）
- β 刺激薬吸入回数の変化量（ベースラインからステロイド固定期の24週終了時まで）
- PAQLQスコアの変化量（ベースラインからステロイド固定期の24週終了時まで）

探索的評価項目

- 喘息増悪発現までの期間
- Clinical symptom scoreの合計点
- 呼吸機能
- 医療経済学的指標（重度の喘息増悪、入院、ER受診、予定外受診の頻度）
- ICSの減量率
- ICSの絶対減少量
- 治験責任医師及び被験者によるGETE

(2) 安全性

- 有害事象、重篤な有害事象
- 臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査）

CTD 2.7.6 個々の試験のまとめ

- バイタルサイン，身体検査
- 心電図

(3) PK/PD

- 血清中オマリズマブ濃度
- 血清中遊離 IgE 濃度，血清中総 IgE 濃度
- 抗オマリズマブ抗体

統計手法**(1) 解析対象集団**

- Full intent-to-treat (ITT) 集団：ランダム化されたすべての被験者
- Modified ITT (mITT) 集団：Full ITT 集団のうち，GCP 不遵守のため有効性の評価に利用できなかった 2 施設の被験者を除外した集団
- 安全性解析対象集団：いずれかの治験薬を投与され，投与後の安全性を少なくとも 1 回評価された被験者
- 治験実施計画書に適合した対象集団 (Per protocol set, PPS)：mITT 集団のうち，主な治験実施計画書からの逸脱がなく，試験を完了した被験者

(2) 有効性**1) 主要評価項目**

喘息増悪発現頻度は，リスク期間（被験者ごとの試験期間）で調整後の増悪数と定義した。オマリズマブ群の治療効果は，リスク期間で調整後の増悪数の群間比より推定した。

- 主要解析

主要解析は mITT 集団を対象とした。ステロイド固定期（24 週間）での喘息増悪発現頻度の群間比較は，検定の有意水準を両側 5%とした。

喘息増悪発現数は，一般化推定方程式（generalized estimating equation, GEE）を用いたポアソン回帰分析により解析し，2 投与群の増悪率の比の推定値及び 95%信頼区間（confidence interval, CI）を算出した。回帰モデルに含む因子は，投与群，投与スケジュール（2 週間隔又は 4 週間隔），国，増悪歴（ベースラインの増悪回数）とし，リスク期間を対数変換した値をオフセット項として含めた。GEE を用いることにより，過分散（over-dispersion）を調整した。なお，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。

CTD 2.7.6 個々の試験のまとめ

● 補助的解析

ステロイド固定期の喘息増悪の発現回数は、投与スケジュールを層別因子として、van Elteren 検定 [すなわち一般化 Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) 検定] を用いて投与群間で比較した。投与スケジュールを層別因子とした CMH 検定は、臨床的に問題となる増悪が 0 又は 1 回以上発現した被験者数の解析にも用いた。

2) 副次評価項目

副次評価項目の解析は、以下の評価変数について実施した。副次評価項目の解析は mITT 集団及び Full ITT 集団を対象として実施した。

- ベースラインからステロイド固定期の 24 週終了時までの Nocturnal asthma symptom score の変化量 (評価変数 1) :

被験者ごとに患者日誌に記載した Nocturnal asthma symptom score (0 から 4) の 4 週間ごとの平均点を算出し、ベースラインからステロイド固定期の最後の 4 週間までの平均変化量を、投与スケジュールを層別因子とした van Elteren 検定を用いて投与群間で比較した。

- 52 週の治験薬投与期間における喘息増悪発現頻度 (リスク期間で調整後の増悪数) (評価変数 2) :

52 週間での喘息増悪発現頻度 (リスク期間で調整後の増悪数) を主要解析と同様に GEE を用いた一般化ポアソン回帰分析を実施し、投与群間で比較した。喘息増悪の発現数の補完方法も主要解析と同様に行った。

- ベースラインからステロイド固定期の 24 週終了時までの β 刺激薬吸入回数の変化量 (評価変数 3) :

各被験者の 1 日あたりのレスキュー薬吸入回数の平均値は 4 週ごとに算出し、4 週間で投与した総吸入回数を同時期に欠測値がない日数の総数で除した値とした。ベースラインからの変化量を 4 週ごとに算出し、ステロイド固定期の最後の 4 週について、投与スケジュールを層別因子とした van Elteren 検定により解析した。

- ベースラインからステロイド固定期の 24 週終了時までの PAQLQ スコアの変化量 (評価変数 4) :

PAQLQ について、Juniper standard method を用いて 3 つのドメインスコア [symptoms (症状の領域), activity limitations (活動性の領域), emotional function (感情の領域)] 及び総合スコアを算出した。ベースラインからステロイド固定期の最終来院までの PAQLQ 調査票による PAQLQ スコアの変化量の群間比較は、ベースライン値を共変量、国及び投与スケジュールを因子とした共分散分析 (analysis of covariance, ANCOVA) を用いて解析した。投与群間の最小二乗平均の差は、本モデルを基に算出し、95% CI を求めた。

CTD 2.7.6 個々の試験のまとめ

多重性の調整には、階層型 Hochberg 多重調整法を用いた。全体の第 1 種の過誤率を 5%に維持するため、主要評価項目の解析結果が有意であった場合のみ、副次評価変数 1 から 3 について Hochberg 法に基づき検定を実施した。これら 3 つの検定結果がすべて有意であった場合のみ、副次評価変数 4 の検定を有意水準 0.05 で実施した。

3) 探索的評価項目

• Total asthma symptom score

Total asthma symptom score (0 から 9) は、Nocturnal asthma symptom score (0 から 4) , Morning asthma symptom score (0 又は 1) , 及び Daytime asthma symptom score (0 から 4) の合計とし、その平均値は、被験者ごとに Week 0 から Week 52 までの 4 週ごと及び各試験期の最後の 4 週で算出した。ベースラインからステロイド固定期の最後の 4 週及びステロイド調整期までの平均値 (Morning, Daytime, Nocturnal 及び Total asthma symptom score のそれぞれのスコアの平均値) の変化量を、投与スケジュールを層別因子とした van Elteren 検定を用いて投与群間で比較した。

• 呼吸機能

ベースラインから来院ごとの FEV₁, forced vital capacity (FVC) 及び forced expiratory volume during the middle half of the FVC (FEF_{25-75%}) の変化量を、ベースライン値を共変量、国、性、投与スケジュールを因子とする ANCOVA を用いて投与群間で比較した。FEV₁ の予測値に対する割合 (%FEV₁) も同様に解析した。

朝及び夜の PEF 値については、4 週ごと及び 24 週と 52 週の試験期の最後の 4 週で算出し、ベースラインからの変化量を、国、ベースライン値、性、投与スケジュールを因子及び共変量とする ANCOVA を用いて投与群間で比較した。

• 医療経済学的指標 (入院, ER 受診, 予定外受診の頻度)

重度の喘息増悪発現は、PEF 又は FEV₁ で被験者の自己最良値の 60%未満となった場合と定義した。

ステロイド固定期の 24 週及び 52 週の治験薬投与期間中に入院した頻度を、投与群、投与スケジュール、及び国を因子としたポアソン回帰分析により解析した。喘息増悪のため救急室を受診した回数及び予定外受診回数についても同様な解析を実施した。

• ICS の減量率

ベースラインからステロイド調整期終了時 (又は中止時) までのステロイドの投与量の変化率を、投与スケジュールを層別因子とした van Elteren 検定を用いて投与群間で比較した。

• 治験責任医師及び被験者による GETE

52 週の治験薬投与期終了時における治験責任医師及び被験者による GETE を、投与スケジュールを層別因子とした CMH 検定を用いて解析した。

CTD 2.7.6 個々の試験のまとめ

(3) 安全性

有害事象の標準化に際し ICH 国際医薬用語集 (Medical Dictionary for Regulatory Activities Terminology, MedDRA) を使用した。有害事象は特に記載のない限り, preferred term (PT) を記載した。発現した有害事象を投与群ごとに要約し, 有害事象発現例数及び発現率を示した。また, 副作用, 重症度別の有害事象, 重篤な有害事象, 及び投与中止に至った有害事象についても要約した。

臨床検査値は, 以下の臨床検査項目で, 臨床的に注目すべき臨床検査値異常の判定基準を設け, 基準に該当した被験者数及びその割合を算出した (ヘモグロビン, ヘマトクリット, 白血球数, 好中球数, 血小板数, ALT, AST, クレアチニン)。

バイタルサインは, 測定値と来院時のベースラインからの変化量の記述統計量を算出した。

(4) PK/PD

PK/PD に関するレポートは別途作成した。

試験成績

被験者の内訳

被験者の内訳を Table 4-4 に示す。

627 名の被験者がオマリズマブ群 (421 名) 又はプラセボ群 (206 名) にランダム化され, オマリズマブ群で 421 名, プラセボ群で 207 名 (ランダム化前に治験薬が投与された 1 名を含む) が治験薬を投与された。試験を完了した被験者はオマリズマブ群 352 名 (83.6%), プラセボ群 175 名 (84.5%) であり, それぞれ 69 名, 32 名が投与を中止した。主な中止理由は管理上の問題と同意撤回であった。管理上の問題により中止した被験者の割合は投与群間で同程度であった。同意撤回により中止した被験者の割合は, プラセボ群 (3.4%) に比べてオマリズマブ群 (5.0%) で高かった。その他の理由による中止はいずれの投与群も少数であった。

Table 4-4 被験者の内訳 (IA05 試験)

	オマリズマブ群 N = 421 n (%)	プラセボ群 N = 207 n (%)	合計 N = 628 n (%)
ランダム化	421 (100.0)	206 (99.5)	627 (99.8)
治験薬投与	421 (100.0)	207 (100.0)	628 (100.0) ^{a)}
治験薬投与期完了	352 (83.6)	175 (84.5)	527 (83.9)
中止	69 (16.4)	32 (15.5)	101 (16.1)
中止理由			
有害事象	2 (0.5)	1 (0.5)	3 (0.5)
治療効果不十分	1 (0.2)	2 (1.0)	3 (0.5)

CTD 2.7.6 個々の試験のまとめ

	オマリズマブ群 N = 421 n (%)	プラセボ群 N = 207 n (%)	合計 N = 628 n (%)
治験薬が必要ない被験者の状態	3 (0.7)	0 (0.0)	3 (0.5)
治験実施計画書逸脱	8 (1.9)	6 (2.9)	14 (2.2)
同意撤回	21 (5.0)	7 (3.4)	28 (4.5)
追跡不能	12 (2.9)	5 (2.4)	17 (2.7)
管理上の問題	22 (5.2)	11 (5.3)	33 (5.3)

Source : IA05 試験-Table 10-1

a) 1名はランダム化前に治験薬が投与された。本被験者は安全性解析対象集団には含めたが、ITT 集団からは除外した。

解析したデータセット

解析対象集団をTable 4-5に示す。

いずれかの治験薬を投与され、投与後に安全性の評価を少なくとも1回受けた628名を安全性解析対象集団とした。ランダム化前に治験薬を投与されたプラセボ群の1名を除いたすべての被験者(627名)がFull ITT 集団、GCP 不遵守により有効性の評価に利用できなかった2施設の被験者を除外した576名がmITT 集団として解析された。mITT 集団から主な治験実施計画書からの逸脱が認められた32名を除外した544名がPPSとして解析された。

Table 4-5 解析対象集団 (IA05 試験)

	オマリズマブ群 N = 421 n (%)	プラセボ群 N = 207 n (%)	合計 N = 628 n (%)
Full ITT 集団	421 (100.0)	206 (99.5)	627 (99.8)
mITT 集団	384 (91.2)	192 (92.8)	576 (91.7)
PPS	364 (86.5)	180 (87.0)	544 (86.6)
安全性解析対象集団	421 (100.0)	207 (100.0)	628 (100.0)

Source : IA05 試験-Table 11-1

人口統計学的データ及び他の基準値の特性

主な人口統計学的及び他の基準値の特性をTable 4-6に示す。

人口統計学的及び他の基準値の特性について投与群間で不均衡はみられなかった。被験者全体の平均年齢は8.6歳であった。10歳から11歳の被験者の割合が、プラセボ群(30.9%)に比べてオマリズマブ群(39.7%)で高かった。約2/3の被験者が男子で、被験者の過半数(60%)が白人であった。安全性解析対象集団の全体の%FEV₁の平均値は86.4%であった。

Table 4-6 主な人口統計学的及び他の基準値の特性
(IA05 試験, 安全性解析対象集団)

		オマリズマブ群 N = 421	プラセボ群 N = 207	合計 N = 628
年齢 (歳)	Mean (SD)	8.7 (1.7)	8.4 (1.7)	8.6 (1.7)
	Median	9.0	8.0	9.0
	Range	(6 - 11)	(6 - 11)	(6 - 11)
年齢区分 - n (%)	6-9	254 (60.3)	143 (69.1)	397 (63.2)
	10-11	167 (39.7)	64 (30.9)	231 (36.8)
性別 - n (%)	男性	287 (68.2)	138 (66.7)	425 (67.7)
	女性	134 (31.8)	69 (33.3)	203 (32.3)
人種 - n (%)	白人	249 (59.1)	128 (61.8)	377 (60.0)
	黒人	69 (16.4)	30 (14.5)	99 (15.8)
	東洋系	0	2 (1.0)	2 (0.3)
	その他	103 (24.5)	47 (22.7)	150 (23.9)
%FEV ₁	Mean (SD)	86.0 (17.8)	87.2 (18.4)	86.4 (18.0)
	Median	86.1	88.3	86.9
	Range	(25 - 148)	(28 - 142)	(25 - 148)
FEV ₁ 可逆性 (組入れ後に測定した被験者) ^{a)} (%)	n	208	100	308
	Mean (SD)	25.8 (17.3)	23.8 (14.9)	25.1 (16.5)
	Median	20.3	18.7	19.4
	Range	(0 - 124)	(-16 - 77)	(-16 - 124)
FEV ₁ 可逆性 (組入れ前に測定した被験者) ^{b)} (%)	n	215	109	324
	Mean (SD)	25.2 (14.0)	22.4 (10.0)	24.3 (12.8)
	Median	20.7	19.0	20.0
	Range	(12 - 94)	(12 - 59)	(12 - 94)
血清中総 IgE 濃度 (IU/mL)	Mean (SD)	476.0 (339.3)	456.9 (335.8)	469.7 (338.0)
	Median	404.0	388.0	403.0
	Range	(27 - 1371)	(29 - 1376)	(27 - 1376)

Source : IA05 試験-Table 11-2

a) FEV₁ 値がレスキュー薬投与 30 分以内にベースラインから増加した% [Visit 1 から Visit 6 (Week -9 から Week 1) のいずれかの時点で測定]。

b) 組入れ前 12 ヶ月以内に実施した気道可逆性検査

注：タイミングの重なる可能性があるため組入れ前及び組入れ後に測定した FEV₁ 可逆性のデータはお互いに除外していない。

ベースライン時の喘息薬の使用状況を Table 4-7 に示す。

ベースライン時の喘息薬の使用状況に投与群間でわずかに差がみられた。ICS の平均投与量及び経口ステロイドを投与されている被験者の割合がオマリズマブ群でわずかに高かった。また、LABA を投与された被験者の割合はプラセボ群でわずかに高かったが、短時間作用性 β₂ 刺激薬 (short-acting beta 2 agonist, SABA) を投与された被験者の割合は投与群間で同程度であった。

CTD 2.7.6 個々の試験のまとめ

Table 4-7 ベースライン時の喘息薬の使用状況 (IA05 試験, 安全性解析対象集団)

	オマリズマブ群 N = 421	プラセボ群 N = 207	合計 N = 628
吸入ステロイド使用量 ^{a)} (µg/day)			
n	421	207	628
Mean (SD)	517.8 (285.9)	509.5 (285.0)	515.1 (285.4)
Median	500.0	454.5	454.5
Min - Max	(119-1705)	(200-1880)	(119-1880)
ベースライン時の喘息薬 - n (%) :			
吸入 LABA	277 (65.8)	146 (70.5)	423 (67.4)
経口ステロイド	8 (1.9)	0	8 (1.3)
ロイコトリエン受容体拮抗薬	163 (38.7)	67 (32.4)	230 (36.6)
SABA	367 (87.2)	182 (87.9)	549 (87.4)
SABA の 1 日吸入回数			
n	367	182	549
Mean (SD)	2.8 (2.7)	2.6 (2.4)	2.8 (2.6)
Median	2.0	2.0	2.0
Min - Max	(0-18)	(0-8)	(0-18)

Source : IA05 試験-Table 11-3

a) FP と相当量

ベースライン時のアレルギー歴を Table 4-8 に示す。

喘息の罹病期間は両群で同程度であった。約半数の被験者は皮膚プリックテスト又は RAST に陽性反応を示した。オマリズマブ群で季節性アレルギーの被験者の割合が高く、プラセボ群で薬物又は食物アレルギーの被験者の割合が高かったが、群間差は小さかった。

Table 4-8 ベースライン時のアレルギー歴 (IA05 試験, 安全性解析対象集団)

	オマリズマブ群 N = 421	プラセボ群 N = 207	合計 N = 628
アレルギー性喘息の罹病期間 (年)			
n	421	207	628
Mean (SD)	5.7 (2.7)	5.6 (2.6)	5.7 (2.6)
Median	6.0	6.0	6.0
Min - Max	(1-11)	(1-11)	(1-11)
季節性アレルギー - n (%)			
なし	186 (44.2)	101 (48.8)	287 (45.7)
1	34 (8.1)	23 (11.1)	57 (9.1)
2	54 (12.8)	19 (9.2)	73 (11.6)
3	75 (17.8)	41 (19.8)	116 (18.5)
≥ 4	72 (17.1)	23 (11.1)	95 (15.1)
食物又は薬物アレルギー - n (%)			
なし	326 (77.4)	147 (71.0)	473 (75.3)
1	44 (10.5)	19 (9.2)	63 (10.0)
2	20 (4.8)	18 (8.7)	38 (6.1)

CTD 2.7.6 個々の試験のまとめ

	オマリズマブ群 N = 421	プラセボ群 N = 207	合計 N = 628
3	12 (2.9)	11 (5.3)	23 (3.7)
≥4	19 (4.5)	12 (5.8)	31 (4.9)
皮膚プリックテスト又は RAST - n (%)			
陽性	226 (53.7)	103 (49.8)	329 (52.4)
陰性	190 (45.1)	101 (48.8)	291 (46.3)

Source : IA05 試験-Table 11-4

組入れ前 12 ヶ月間の喘息増悪発現歴を [Table 4-9](#) に示す。

組入れ前 12 ヶ月間に重症の喘息増悪を発現した被験者の割合は両群で同程度であった。大部分 (63%) の被験者が組入れ前 12 ヶ月間に 2 回の増悪を発現しており、約 19% の被験者は過去 24 ヶ月間で 3 回の増悪が発現した。組入れ前 12 ヶ月間の増悪回数の平均値は 2.6 回であった。

Table 4-9 組入れ前 12 ヶ月間の喘息増悪発現歴 (IA05 試験, 安全性解析対象集団)

	オマリズマブ群 N = 421	プラセボ群 N = 207	合計 N = 628
喘息増悪を発現した被験者数 - n (%)			
12 ヶ月間に重症の喘息増悪を 1 回発現	77 (18.3)	40 (19.3)	117 (18.6)
12 ヶ月間に喘息増悪を 2 回発現	267 (63.4)	128 (61.8)	395 (62.9)
24 ヶ月間に喘息増悪を 3 回発現 (うち 1 回は 12 ヶ月間に発現)	77 (18.3)	39 (18.8)	116 (18.5)
12 ヶ月間に喘息増悪を発現した回数			
Mean (SD)	2.6 (1.4)	2.5 (1.2)	2.6 (1.4)
Median	2.0	2.0	2.0
Min - Max	(1-12)	(0-7)	(0-12)

Source : IA05 試験-Table 11-5

ランダム化前の 4 週間に記録された喘息症状を [Table 4-10](#) に示す。

日中の喘息症状スコアが、28 日中 20 日以上で 1 以上のスコアであった被験者の割合は、両群で同程度であったが、平均スコア 1.5 以上の被験者の割合はオマリズマブ群でわずかに高かった。両群の日中の喘息症状の平均スコアは 1.7 で、夜間の喘息症状スコアの基準に合致した被験者の割合は両群で同程度であった。

Table 4-10 ランダム化前 4 週間の喘息症状 (IA05 試験, 安全性解析対象集団)

	オマリズマブ群 N = 421	プラセボ群 N = 207	合計 N = 628
日中の喘息症状スコアの基準に合致した被験者数 - n (%)	270 (64.1)	124 (59.9)	394 (62.7)
日中の喘息症状スコアが 28 日中 20 日以上, 1 以上であった被験者数	319 (75.8)	157 (75.8)	476 (75.8)
日中の喘息症状の平均スコアが 28 日で 1.5 以上であった被験者数	281 (66.7)	127 (61.4)	408 (65.0)
日中の平均喘息症状スコア			
Mean (SD)	1.7 (0.9)	1.7 (0.9)	1.7 (0.9)
Median	1.6	1.6	1.6
Min - Max	(0 - 9)	(0 - 5)	(0 - 9)
夜間の喘息症状スコアの基準に合致した被験者数 (1 週間に平均 2 回以上のレスキュー薬を要する夜間の目覚め) - n (%)	321 (76.2)	160 (77.3)	481 (76.6)
日中又は夜間のいずれかの喘息症状スコアの基準に合致した被験者	415 (98.6)	199 (96.1)	614 (97.8)
喘息症状スコアの基準に合致しなかった被験者, 又は不明	6 (1.4)	8 (3.9)	14 (2.2)

Source : IA05 試験-Table 11-6

有効性の結果**(1) 主要評価項目**

ステロイド固定期に発現した喘息増悪発現頻度を [Table 4-11](#) に示す。

喘息増悪発現頻度は、プラセボ群に比べオマリズマブ群で有意に低かった (発現率の比 0.693, $p = 0.007$, ポアソン回帰分析)。これは、オマリズマブがプラセボに対し喘息増悪の発現を 31% 低下させたことを示す。

補助的解析では、喘息増悪を発現しなかった被験者の割合が、プラセボ群 (58.3%) に比べオマリズマブ群 (64.3%) で高かった。また、喘息増悪発現の頻度分布を投与群間で比較した結果、2 回以上の増悪が認められた被験者の割合がオマリズマブ群 (13.3%) と比べプラセボ群 (20.3%) でわずかに高かった。いずれの補助的解析でも投与群間に有意差はみられなかった。

Table 4-11 ステロイド固定期の 24 週間に発現した喘息増悪発現頻度 (IA05 試験, mITT 集団)

	オマリズマブ群 N = 384	プラセボ群 N = 192
主要解析		
期間あたりの喘息増悪発現頻度	0.45	0.64
喘息増悪発現頻度の比 (オマリズマブ群/プラセボ群)		0.693
95% CI		(0.533, 0.903)
p-value ^{a)}		0.007
補助的解析		
喘息増悪を発現しなかった被験者数 (%)	247 (64.3)	112 (58.3)
1 件以上の喘息増悪を発現した被験者数 (%)	137 (35.7)	80 (41.7)
喘息増悪発現割合の群間比較 ; p-value ^{b)}		0.167
喘息増悪 ^{a)} を発現した被験者の割合の群間差		-0.059
95% CI		(-0.143, 0.025)
喘息増悪発現の頻度分布 - n (%)		
0	247 (64.3)	112 (58.3)
1	86 (22.4)	41 (21.4)
2	38 (9.9)	23 (12.0)
3	9 (2.3)	12 (6.3)
≥ 4	4 (1.0)	4 (2.1)
喘息増悪発現頻度の群間比較 ; p-value ^{c)}		0.069

Source : IA05 試験-Table 11-7

a) 投与群, 国, 投与スケジュール, 及び増悪歴を因子としたポアソン回帰分析

b) 投与スケジュールを層別因子とした CMH 検定

c) 投与スケジュールを層別因子とした van Elteren 検定

(2) 副次評価項目

1) Nocturnal asthma symptom score の変化量

ベースラインからステロイド固定期の 24 週終了時までの Nocturnal asthma symptom score の平均値の変化を Table 4-12 に示す。

Nocturnal asthma symptom score (平均値) は, ベースラインからステロイド固定期の 24 週終了時までにはいずれの投与群もわずかに減少したが, 投与群間に有意差はみられなかった。

Table 4-12 ベースラインからステロイド固定期の 24 週終了時までの Nocturnal asthma symptom score の平均値の変化 (IA05 試験, mITT 集団)

	オマリズマブ群 N = 384	プラセボ群 N = 192
n	382	191
Mean (SD)	-0.63 (0.72)	-0.50 (0.71)
Median	-0.50	-0.43
Min - Max	-3.8 - 1.6	-3.0 - 2.0
p-value	0.114	

Source : IA05 試験-Table 11-8

24 週終了時 : Visit 12 (Week 24) 又は試験中止時の直前 4 週間の平均値

2) 治験薬投与期 (52 週間) の喘息増悪発現頻度

52 週間の治験薬投与期間中の喘息増悪発現頻度を Table 4-13 に示す。

52 週間の治験薬投与期間中に、喘息増悪発現頻度はプラセボ群に比べオマリズマブ群で有意に低下した (発現率の比 0.573, $p < 0.001$, ポアソン回帰分析)。これは、オマリズマブがプラセボに対し喘息増悪の発現を 43% 低下させたことを示す。また、喘息増悪発現頻度の頻度分布を比較した場合でもオマリズマブ群で有意な改善がみられた。

Table 4-13 52 週間の治験薬投与期間中の喘息増悪発現頻度 (IA05 試験, mITT 集団)

	オマリズマブ群 N = 384	プラセボ群 N = 192
主要解析		
期間あたりの喘息増悪発現頻度	0.78	1.36
喘息増悪発現頻度の比 (オマリズマブ群/プラセボ群)	0.573	
95% CI	(0.453, 0.725)	
p-value ^{a)}	< 0.001	
補助的解析		
喘息増悪発現の頻度分布 - n (%)		
0	203 (52.9)	76 (39.6)
1	96 (25.0)	47 (24.5)
2	40 (10.4)	27 (14.1)
3	24 (6.3)	15 (7.8)
≥ 4	21 (5.5)	27 (14.1)
喘息増悪発現頻度の群間比較 ; p-value ^{b)}	< 0.001	

Source : IA05 試験-Table 11-9

a) 投与群, 国, 投与スケジュール, 及び増悪歴を因子としたポアソン回帰分析 Hochberg 法に基づく有意水準 : $p \leq 0.0167$

b) 投与スケジュールを層別因子とした van Elteren 検定

CTD 2.7.6 個々の試験のまとめ

3) β 刺激薬の使用回数の変化量

ベースラインからステロイド固定期の 24 週終了時までのレスキュー薬吸入回数の平均変化量を Table 4-14 に示す。

レスキュー薬の吸入回数（平均値）は、いずれの投与群もベースラインからわずかに減少し、その変化量はプラセボ群に比べオマリズマブ群でやや大きかったが、投与群間に有意差はみられなかった。

Table 4-14 ベースラインからステロイド固定期の 24 週終了時までのレスキュー薬吸入回数の平均変化量（IA05 試験, mITT 集団）

	オマリズマブ群 N = 384	プラセボ群 N = 192
n	381	191
Mean (SD)	-1.3 (2.84)	-1.0 (2.50)
Median	-1.1	-0.9
Min - Max	-11.0 - 17.0	-11.0 - 16.2
p-value	0.047 ^{a)}	

Source : IA05 試験-Table 11-10

24 週終了時 : Visit 12 (Week 24) 又は試験中止時の直前 4 週間の平均値

a) 投与スケジュールを層別因子とした van Elteren 検定

Hochberg 法に基づく有意水準 : $p \leq 0.025$

4) QOL (PAQLQ) スコアの変化量

ベースラインからステロイド固定期の 24 週終了時までの PAQLQ スコアの変化量を Table 4-15 に示す。

PAQLQ スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均）は、いずれの投与群も同程度であり、投与群間に差はみられなかった。

Table 4-15 ベースラインからステロイド固定期の 24 週終了時までの PAQLQ スコアの変化量（IA05 試験, mITT 集団）

ドメイン	オマリズマブ群 N = 384		プラセボ群 N = 192		最小二乗平均 の差	p-value
	n	最小二乗平均	n	最小二乗平均		
活動 (Activities)	375	0.85	187	0.76	0.09	0.343
感情 (Emotions)	375	0.89	187	0.91	-0.02	0.870
症状 (Symptoms)	375	0.99	187	0.93	0.06	0.546
全体 (Overall)	375	0.92	187	0.89	0.04	0.676

Source : IA05 試験-Table 11-11

24 週終了時 : Visit 12 (Week 24) 又は試験中止時

(3) 探索的評価項目

1) Total clinical symptom score

試験期間を通して、4週ごとに、Total, Nocturnal, Morning, 及び Daytime の asthma symptom score の平均値のベースラインからの変化量を解析した。その結果、プラセボ群に比べオマリズマブ群でスコア（中央値）がわずかに減少する傾向がみられたが、いずれの時点でもすべてのパラメータで投与群間に有意差はみられなかった。

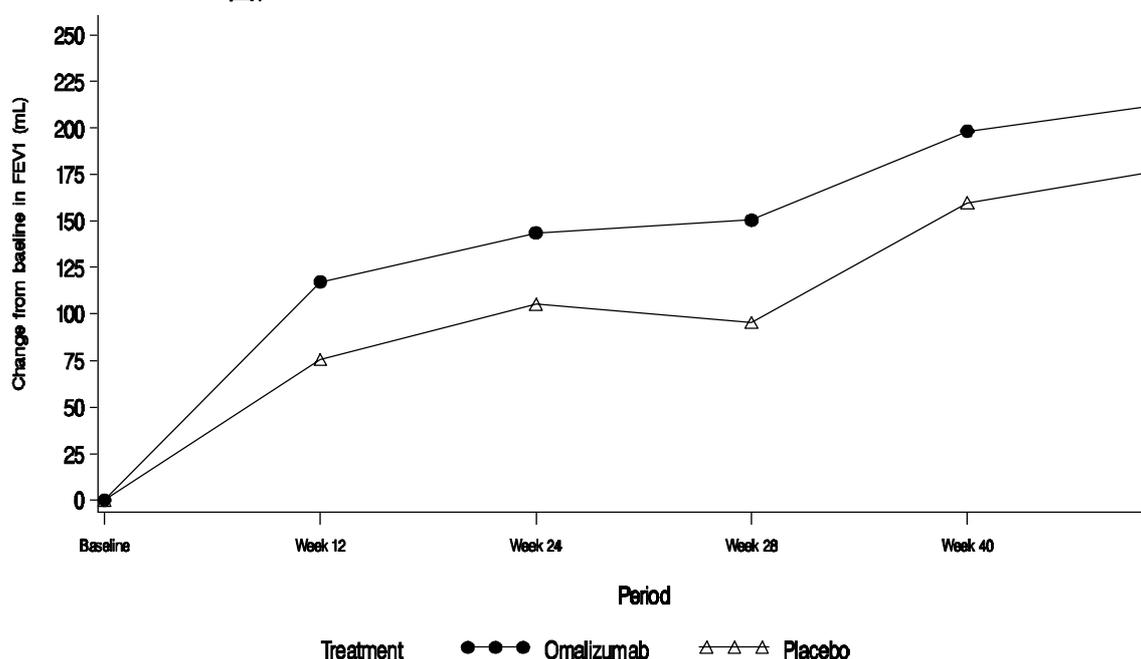
2) 呼吸機能

FEV₁のベースラインからの変化量（最小二乗平均）をFigure 4-2に示す。

試験期間を通して、いずれの群も FEV₁ のベースラインからの変化量（最小二乗平均）は増加し、変化量の程度はプラセボ群に比べオマリズマブ群で大きかった。

すべての来院時で、%FEV₁ の（最小二乗平均）は、プラセボ群ではわずかな増加又は減少がみられたのに対し、オマリズマブ群ではわずかながらもプラセボ群よりも大きな増加がみられた。また、Week 12 のみで投与群間に有意差がみられた。

Figure 4-2 FEV₁のベースラインからの変化量（最小二乗平均）（IA05 試験, mITT 集団）



Source : IA05 試験-Figure 11-2

CTD 2.7.6 個々の試験のまとめ

FVC（最小二乗平均）の増加量は、すべての来院時でプラセボ群に比べオマリズマブ群で大きく、群間差は 51 mL から 77 mL であった。また、いずれの来院時でも投与群間に有意差がみられた（ANCOVA）。

FEF_{25-75%}（最小二乗平均）の増加量は、すべての来院時でプラセボ群に比べオマリズマブ群で大きく、群間差は 26 mL/sec から 47 mL/sec であったが、投与群間に有意差はみられなかった。

朝の PEF 値（最小二乗平均）はいずれの群もベースラインから増加し、特にオマリズマブ群で良好な改善（増加）傾向がみられた。群間差は 0.4 L/min から 6.0 L/min であり、6.0 L/min の差がみられた 16 週から 20 週を超える時点でのみ投与群間に有意差がみられた（ $p=0.019$, ANCOVA）。

朝の PEF 値が 20%を超える低下を示した日数（平均値）は、24 週及び 52 週ともにプラセボ群に比べオマリズマブ群でわずかに少なく、群間差は 24 週で 5.5 日、52 週で 10.6 日であった。また、いずれの時点でも投与群間に有意差はみられなかった。

夜の PEF 値（最小二乗平均）はいずれの群もほとんどの期間（4 週ごと）で増加し、オマリズマブ群の方でわずかに良好な改善傾向がみられた。群間差は 6.0 L/min 以内であり、8 週から 20 週までの期間ではオマリズマブ群に有意な改善がみられた。ステロイド固定期の終了時には、群間差が 4.9 L/min であり、オマリズマブ群に優れた改善がみられたが（ $p=0.050$, ANCOVA）、52 週終了時ではプラセボ群がわずかに優れていた（ $p=0.887$, ANCOVA）。

3) 医療経済学的指標（入院、ER 受診、予定外受診、重度の喘息増悪発現の頻度）

24 週のステロイド固定期及び 52 週の治験薬投与期における重度の喘息増悪の発現、喘息に関連した入院、ER 受診、及び予定外受診の頻度を [Table 4-16](#) に示す。

24 週及び 52 週での重度の喘息増悪発現頻度は、オマリズマブ群ではプラセボ群に比べてそれぞれ 44% 及び 50% 低下し、投与群間に有意差がみられた。

24 週のステロイド固定期及び 52 週の治験薬投与期の終了時点の入院、ER 受診、予定外受診、入院・ER・予定外受診の合計の頻度について、投与群間に有意差はみられなかったものの、52 週の治験薬投与期の終了時点では、プラセボ群に比べオマリズマブ群で低い傾向がみられた。

Table 4-16 24 週のス��ロイド固定期及び 52 週の治療薬投与期の入院, ER 受診, 予定外受診, 入院・ER・予定外受診の合計, 及び重度の喘息増悪発現の頻度 (IA05 試験, mITT 集団)

	24 週のス��ロイド固定期		52 週の治療薬投与期	
	オマリズマブ群 N = 384	プラセボ群 N = 192	オマリズマブ群 N = 384	プラセボ群 N = 192
入院				
期間における入院率	0.04	0.03	0.07	0.13
入院率の比 (オマリズマブ群/プラセボ群) (95% CI)	1.099 (0.428, 2.826)		0.531 (0.258, 1.091)	
p-value	0.844		0.085	
ER 受診				
期間における ER 受診率	0.07	0.08	0.11	0.14
ER 受診率の比 (オマリズマブ群/プラセボ群) (95% CI)	0.872 (0.369, 2.061)		0.810 (0.326, 2.014)	
p-value	0.754		0.665	
予定外受診				
期間における予定外受診率	0.16	0.15	0.25	0.29
予定外受診率の比 (オマリズマブ群/プラセボ群) (95% CI)	1.029 (0.681, 1.554)		0.865 (0.624, 1.198)	
p-value	0.893		0.382	
入院・ER・予定外受診の合計				
期間における入院, ER 又は予定外受診率	0.24	0.24	0.43	0.53
入院・ER・予定外受診の合計の比 (オマリズマブ群/プラセボ群) (95% CI)	1.000 (0.685, 1.461)		0.807 (0.590, 1.103)	
p-value	0.999		0.179	
重度の喘息増悪発現				
期間における重度の喘息増悪発現頻度	0.10	0.18	0.12	0.24
重度の喘息増悪発現頻度の比 (オマリズマブ群/プラセボ群) (95% CI)	0.555 (0.325, 0.948)		0.495 (0.305, 0.803)	
p-value ^{a)}	0.031		0.004	

Source : IA05 試験-Table 11-14

a) 24 週間の投与群及び投与スケジュールを因子としたポアソン回帰分析

4) ICS の減量率

ベースラインから 52 週終了時までの ICS 投与量の変化率の平均値を Table 4-17 に示す。

52 週時で ICS 投与量は, オマリズマブ群ではベースラインに比べ 3.6%減少し, プラセボ群では 1.8%増加したが, 投与群間に有意差はみられなかった ($p = 0.053$, van Elteren 検定)。24 週間のス��ロイド固定期間中は ICS の投与量の変更はなく, 28 週間のス��ロイド調整期間中は NHLBI ガイドラインに従った減量のみであったため, 多くの被験者は試験期間を通して ICS の投与量が維持された。

Table 4-17 ベースラインから 52 週の治験薬投与期終了時までの ICS 投与量の変化率 (IA05 試験, mITT 集団)

	オマリズマブ群 N = 384	プラセボ群 N = 192
n	384	192
ベースライン : Mean (SD) ^{a)}	538.1 (289.34)	520.6 (287.32)
52 週時 : Mean (SD) ^{a)}	516.6 (303.32)	522.4 (312.42)
52 週時 : Median	452.3	443.2
52 週時 : Range	0 - 1880	0 - 2000
ベースラインからの変化率 (%)	-3.6	+1.8
p-value	0.053 ^{b)}	

Source : IA05 試験-Table 11-15

a) 投与量は FP 又は相当量で $\mu\text{g/day}$ で示した。

b) 投与スケジュールを層別因子とした van Elteren 検定

28 週のステロイド調整期の終了時 : Visit 19 (Week 52) 又は試験中止時

5) 医師及び被験者による治療効果の総合評価 (GETE)

被験者及び医師による GETE の結果をそれぞれ Table 4-18 及び Table 4-19 に示す。

被験者及び医師による GETE は、プラセボ群に比べオマリズマブ群で良好であり、投与群間に有意差がみられた。

被験者による評価では、喘息コントロール評価が「excellent」又は「good」であった被験者の割合は、オマリズマブ群で 80.4%、プラセボ群で 71.9%であり、オマリズマブ群の方がプラセボ群に比べて良好であった。また、評価が「poor」又は「worsening」であった被験者の割合でもオマリズマブ群 1.9%、プラセボ群 7.3%で、オマリズマブ群の方がプラセボ群に比べて良好であった。評価スケールの全体的な分布はプラセボ群に比べオマリズマブ群で有意に優れていた ($p < 0.001$, CMH 検定)。

医師による評価ではオマリズマブ群がプラセボ群より有効であることが明らかであった。喘息コントロール評価が「excellent」又は「good」であった被験者の割合は、オマリズマブ群で 79.2%、プラセボ群で 55.8%であった。また、評価が「poor」又は「worsening」であった被験者の割合はオマリズマブ群 5.2%、プラセボ群 17.1%で、オマリズマブ群の方がプラセボ群に比べて良好であった。評価スケールの全体的な分布はプラセボ群に比べオマリズマブ群で有意に優れていた ($p < 0.001$, CMH 検定)。

Table 4-18 被験者による治療効果の総合評価（IA05 試験, mITT 集団）

評価	オマリズマブ群 N = 384 n (%)	プラセボ群 N = 192 n (%)	p-value ^{a)}
Excellent	163 (42.4)	58 (30.2)	
Good	146 (38.0)	80 (41.7)	
Moderate	27 (7.0)	24 (12.5)	
Poor	6 (1.6)	13 (6.8)	
Worsening	1 (0.3)	1 (0.5)	< 0.001
Missing	41	16	

Source : IA05 試験-Table 14.2-6.1

a) 投与スケジュールを層別因子とした CMH 検定

Table 4-19 医師による治療効果の総合評価（IA05 試験, mITT 集団）

評価	オマリズマブ群 N = 384 n (%)	プラセボ群 N = 192 n (%)	p-value ^{a)}
Excellent	125 (32.6)	32 (16.7)	
Good	179 (46.6)	75 (39.1)	
Moderate	21 (5.5)	37 (19.3)	
Poor	19 (4.9)	31 (16.1)	
Worsening	1 (0.3)	2 (1.0)	< 0.001
Missing	39	15	

Source : IA05 試験-Table 14.2-6.2

a) 投与スケジュールを層別因子とした CMH 検定

安全性の結果

(1) 治験薬の曝露状況

治験薬の各投与量・投与間隔での被験者数及び割合を [Table 4-20](#) に、治験薬の投与期間を [Table 4-21](#) に示す。

各投与量・投与間隔の被験者の分布は、投与群間に大きな違いはなかったが、75 mg 4 週間隔投与及び 300 mg 4 週間隔投与の被験者の割合がプラセボ群でわずかに高く、300 mg 2 週間隔投与の被験者の割合がオマリズマブ群でわずかに高かった。

Table 4-20 治験薬の各投与量・投与間隔での被験者数及び割合 (IA05 試験, 安全性解析対象集団)

投与量及び投与間隔	オマリズマブ群	プラセボ群	合計
	N = 421 n (%)	N = 207 n (%)	N = 628 n (%)
75 mg 4 週間隔	34 (8.1)	24 (11.6)	58 (9.2)
150 mg 4 週間隔	77 (18.3)	36 (17.4)	113 (18.0)
225 mg 4 週間隔	42 (10.0)	17 (8.2)	59 (9.4)
300 mg 4 週間隔	79 (18.8)	46 (22.2)	125 (19.9)
225 mg 2 週間隔	89 (21.1)	41 (19.8)	130 (20.7)
300 mg 2 週間隔	62 (14.7)	24 (11.6)	86 (13.7)
375 mg 2 週間隔	38 (9.0)	19 (9.2)	57 (9.1)

Source : IA05 試験-Table 12-1

いずれの投与群も投与期間（平均値）は約 49 週間であった。

Table 4-21 治験薬の投与期間 (IA05 試験, 安全性解析対象集団)

投与期間 (週)	オマリズマブ群	プラセボ群	合計
	N = 421	N = 207	N = 628
Mean (SD)	48.9 (10.9)	49.1 (11.1)	49.0 (11.0)
Median	52.1	52.1	52.1
Min - Max	(2 - 68)	(2 - 64)	(2 - 68)

Source : IA05 試験-Table 12-2

(2) 有害事象

有害事象, 副作用, 死亡, 重篤な有害事象, 重篤な喘息増悪発現, 投与中止に至った有害事象の発現状況を Table 4-22 に示す。

Table 4-22 有害事象, 副作用, 死亡, 重篤な有害事象, 重篤な喘息増悪発現, 投与中止に至った有害事象の発現状況 (IA05 試験, 安全性解析対象集団)

	オマリズマブ群	プラセボ群
	N = 421 n (%)	N = 207 n (%)
有害事象	380 (90.3)	194 (93.7)
副作用	29 (6.9)	14 (6.8)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な有害事象 ^{a)}	17 (4.0)	17 (8.2)
重篤な喘息増悪発現	17 (4.0)	18 (8.7)
投与中止に至った有害事象	2 (0.5)	1 (0.5)

Source : IA05 試験-Table 14.3.1-1.1, Table 14.3.1-1.2, Table 12-6, Table 14.3.1-2.1, Table 14.3.1-3.1

a) 重篤な喘息増悪発現は含まない

CTD 2.7.6 個々の試験のまとめ

1) 有害事象

投与群別の有害事象発現例数及び発現率をTable 4-23に示す。

有害事象発現率は、オマリズマブ群で 90.3% (380 / 421 名) , プラセボ群で 93.7% (194 / 207 名) であった。最も発現率の高かった system organ class (SOC) 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」であった。いずれの SOC も投与群間に発現率の差はみられなかった。

PT 別で比較的良好にみられた有害事象は、鼻咽頭炎, 副鼻腔炎, 上気道感染, 発熱, 頭痛, インフルエンザ, 咳嗽であった。大部分の PT では投与群間に発現率の差はみられなかった。投与群間で発現率に 5%以上差がみられた事象は上気道感染及び気管支炎のみであり、いずれの事象の発現率もプラセボ群がオマリズマブ群より 5%以上高かった。

Table 4-23 有害事象発現例数・発現率 (IA05 試験, 安全性解析対象集団)

SOC	PT	オマリズマブ群 N = 421		プラセボ群 N = 207	
		n	(%)	n	(%)
合計		380	(90.3)	194	(93.7)
血液およびリンパ系障害		7	(1.7)	8	(3.9)
リンパ節症		5	(1.2)	1	(0.5)
白血球減少症		1	(0.2)	0	(0.0)
汎血球減少症		1	(0.2)	0	(0.0)
貧血		0	(0.0)	1	(0.5)
好酸球増加症		0	(0.0)	3	(1.4)
リンパ節炎		0	(0.0)	2	(1.0)
単核細胞症候群		0	(0.0)	1	(0.5)
心臓障害		2	(0.5)	0	(0.0)
頻脈		2	(0.5)	0	(0.0)
耳および迷路障害		9	(2.1)	13	(6.3)
耳痛		6	(1.4)	9	(4.3)
耳管閉塞		1	(0.2)	0	(0.0)
中耳滲出液		1	(0.2)	0	(0.0)
鼓膜穿孔		1	(0.2)	1	(0.5)
鼓膜癒痕		1	(0.2)	0	(0.0)
耳垢栓塞		0	(0.0)	1	(0.5)
聴力低下		0	(0.0)	1	(0.5)
回転性めまい		0	(0.0)	1	(0.5)
内分泌障害		3	(0.7)	0	(0.0)
思春期早発症		2	(0.5)	0	(0.0)
自己免疫性甲状腺炎		1	(0.2)	0	(0.0)
眼障害		31	(7.4)	21	(10.1)
アレルギー性結膜炎		14	(3.3)	6	(2.9)
結膜炎		8	(1.9)	10	(4.8)

CTD 2.7.6 個々の試験のまとめ

SOC	PT	オマリズマブ群 N = 421		プラセボ群 N = 207	
		n	(%)	n	(%)
	眼そう痒症	5	(1.2)	1	(0.5)
	眼部腫脹	3	(0.7)	3	(1.4)
	眼充血	2	(0.5)	0	(0.0)
	結膜充血	1	(0.2)	0	(0.0)
	眼のアレルギー	1	(0.2)	1	(0.5)
	流涙増加	1	(0.2)	0	(0.0)
	眼刺激	0	(0.0)	1	(0.5)
	硝子体浮遊物	0	(0.0)	1	(0.5)
胃腸障害		109	(25.9)	55	(26.6)
	嘔吐	34	(8.1)	24	(11.6)
	腹痛	23	(5.5)	12	(5.8)
	下痢	20	(4.8)	13	(6.3)
	上腹部痛	17	(4.0)	6	(2.9)
	悪心	10	(2.4)	8	(3.9)
	胃炎	8	(1.9)	0	(0.0)
	胃食道逆流性疾患	7	(1.7)	7	(3.4)
	歯痛	5	(1.2)	3	(1.4)
	胃不快感	3	(0.7)	1	(0.5)
	齲歯	2	(0.5)	2	(1.0)
	消化不良	2	(0.5)	1	(0.5)
	アフタ性口内炎	1	(0.2)	0	(0.0)
	呼気臭	1	(0.2)	0	(0.0)
	便秘	1	(0.2)	4	(1.9)
	小腸炎	1	(0.2)	0	(0.0)
	好酸球性食道炎	1	(0.2)	0	(0.0)
	鼓腸	1	(0.2)	0	(0.0)
	胃潰瘍	1	(0.2)	0	(0.0)
	裂孔ヘルニア	1	(0.2)	0	(0.0)
	胃酸過多	1	(0.2)	0	(0.0)
	腸管機能障害	1	(0.2)	0	(0.0)
	口腔内潰瘍形成	1	(0.2)	1	(0.5)
	口内炎	1	(0.2)	0	(0.0)
	腹部不快感	0	(0.0)	1	(0.5)
	口唇炎	0	(0.0)	1	(0.5)
	十二指腸潰瘍	0	(0.0)	1	(0.5)
	食中毒	0	(0.0)	1	(0.5)
	血便排泄	0	(0.0)	1	(0.5)
	膣径ヘルニア	0	(0.0)	1	(0.5)
	口唇腫脹	0	(0.0)	1	(0.5)

CTD 2.7.6 個々の試験のまとめ

SOC	PT	オマリズマブ群 N = 421		プラセボ群 N = 207	
		n	(%)	n	(%)
全身障害および投与局所様態		80	(19.0)	41	(19.8)
	発熱	59	(14.0)	20	(9.7)
	胸痛	9	(2.1)	5	(2.4)
	インフルエンザ様疾患	7	(1.7)	4	(1.9)
	注射部位腫脹	3	(0.7)	2	(1.0)
	注射部位紅斑	2	(0.5)	1	(0.5)
	注射部位そう痒感	2	(0.5)	1	(0.5)
	疼痛	2	(0.5)	2	(1.0)
	適用部位紅斑	1	(0.2)	0	(0.0)
	適用部位丘疹	1	(0.2)	0	(0.0)
	無力症	1	(0.2)	0	(0.0)
	胸部不快感	1	(0.2)	0	(0.0)
	嚢胞	1	(0.2)	0	(0.0)
	疲労	1	(0.2)	4	(1.9)
	高熱	1	(0.2)	1	(0.5)
	注射部位内出血	1	(0.2)	1	(0.5)
	注射部位反応	1	(0.2)	1	(0.5)
	易刺激性	1	(0.2)	0	(0.0)
	倦怠感	1	(0.2)	0	(0.0)
	浮腫	1	(0.2)	0	(0.0)
	乾燥症	1	(0.2)	0	(0.0)
	薬物不耐性	0	(0.0)	1	(0.5)
	注射部位炎症	0	(0.0)	1	(0.5)
	注射部位疼痛	0	(0.0)	2	(1.0)
	末梢性浮腫	0	(0.0)	1	(0.5)
免疫系障害		19	(4.5)	11	(5.3)
	薬物過敏症	7	(1.7)	4	(1.9)
	食物アレルギー	5	(1.2)	1	(0.5)
	季節性アレルギー	5	(1.2)	1	(0.5)
	アナフィラキシー反応	1	(0.2)	1	(0.5)
	家塵アレルギー	1	(0.2)	0	(0.0)
	過敏症	1	(0.2)	2	(1.0)
	節足動物咬傷アレルギー	0	(0.0)	1	(0.5)
	選択的多糖類抗体欠損症	0	(0.0)	1	(0.5)
感染症および寄生虫症		352	(83.6)	182	(87.9)
	鼻咽頭炎	117	(27.8)	56	(27.1)
	副鼻腔炎	70	(16.6)	39	(18.8)
	上気道感染	69	(16.4)	46	(22.2)
	インフルエンザ	51	(12.1)	28	(13.5)
	気管支炎	37	(8.8)	29	(14.0)

CTD 2.7.6 個々の試験のまとめ

SOC	PT	オマリズマブ群 N = 421		プラセボ群 N = 207	
		n	(%)	n	(%)
	咽頭炎	36	(8.6)	18	(8.7)
	ウイルス性上気道感染	34	(8.1)	26	(12.6)
	鼻炎	25	(5.9)	20	(9.7)
	ウイルス性胃腸炎	23	(5.5)	7	(3.4)
	耳感染	22	(5.2)	11	(5.3)
	胃腸炎	19	(4.5)	15	(7.2)
	中耳炎	19	(4.5)	10	(4.8)
	レンサ球菌性咽頭炎	19	(4.5)	13	(6.3)
	ウイルス感染	17	(4.0)	9	(4.3)
	肺炎	15	(3.6)	13	(6.3)
	ウイルス性咽頭炎	12	(2.9)	4	(1.9)
	急性副鼻腔炎	11	(2.6)	8	(3.9)
	尿路感染	9	(2.1)	2	(1.0)
	水痘	9	(2.1)	3	(1.4)
	急性中耳炎	7	(1.7)	1	(0.5)
	気道感染	7	(1.7)	5	(2.4)
	扁桃炎	7	(1.7)	11	(5.3)
	細菌性上気道感染	7	(1.7)	6	(2.9)
	下気道感染	6	(1.4)	10	(4.8)
	外耳炎	6	(1.4)	3	(1.4)
	ウイルス性気道感染	5	(1.2)	5	(2.4)
	歯膿瘍	5	(1.2)	2	(1.0)
	帯状疱疹	4	(1.0)	0	(0.0)
	膿痂疹	4	(1.0)	1	(0.5)
	虫垂炎	3	(0.7)	1	(0.5)
	感染性クループ	3	(0.7)	1	(0.5)
	感染性皮膚炎	3	(0.7)	2	(1.0)
	皮膚真菌感染	3	(0.7)	2	(1.0)
	喉頭炎	3	(0.7)	1	(0.5)
	ウイルス性下気道感染	3	(0.7)	2	(1.0)
	気管炎	3	(0.7)	1	(0.5)
	急性扁桃炎	2	(0.5)	1	(0.5)
	ウイルス性気管支炎	2	(0.5)	1	(0.5)
	カンジダ症	2	(0.5)	3	(1.4)
	蜂巣炎	2	(0.5)	2	(1.0)
	感染性結膜炎	2	(0.5)	2	(1.0)
	蟻虫症	2	(0.5)	3	(1.4)
	赤痢菌性胃腸炎	2	(0.5)	0	(0.0)
	ヘルペスウイルス感染	2	(0.5)	0	(0.0)
	寄生虫感染	2	(0.5)	0	(0.0)

CTD 2.7.6 個々の試験のまとめ

SOC	PT	オマリズマブ群 N = 421		プラセボ群 N = 207	
		n	(%)	n	(%)
	腎感染	2	(0.5)	0	(0.0)
	口腔カンジダ症	2	(0.5)	1	(0.5)
	ウイルス性鼻炎	2	(0.5)	2	(1.0)
	四肢膿瘍	1	(0.2)	0	(0.0)
	ダニ皮膚炎	1	(0.2)	1	(0.5)
	アデノイド咽頭炎	1	(0.2)	0	(0.0)
	細菌性鼻炎	1	(0.2)	0	(0.0)
	体部白癬	1	(0.2)	0	(0.0)
	細菌性気管支炎	1	(0.2)	0	(0.0)
	膀胱炎	1	(0.2)	1	(0.5)
	エプスタイン・バーウイルス感染	1	(0.2)	0	(0.0)
	遊走性紅斑	1	(0.2)	0	(0.0)
	毛包炎	1	(0.2)	0	(0.0)
	真菌感染	1	(0.2)	0	(0.0)
	ウイルス性胃炎	1	(0.2)	2	(1.0)
	手足口病	1	(0.2)	0	(0.0)
	ヘルパンギーナ	1	(0.2)	0	(0.0)
	ウイルス性喉頭炎	1	(0.2)	0	(0.0)
	伝染性軟属腫	1	(0.2)	0	(0.0)
	口腔ヘルペス	1	(0.2)	2	(1.0)
	爪囲炎	1	(0.2)	0	(0.0)
	耳下腺炎	1	(0.2)	1	(0.5)
	細菌性咽頭炎	1	(0.2)	2	(1.0)
	咽頭扁桃炎	1	(0.2)	1	(0.5)
	RS ウイルス感染	1	(0.2)	0	(0.0)
	細菌性気道感染	1	(0.2)	1	(0.5)
	副鼻腔気管支炎	1	(0.2)	0	(0.0)
	皮膚細菌感染	1	(0.2)	0	(0.0)
	皮膚感染	1	(0.2)	0	(0.0)
	ブドウ球菌感染	1	(0.2)	1	(0.5)
	ブドウ球菌皮膚感染	1	(0.2)	1	(0.5)
	頭部白癬	1	(0.2)	0	(0.0)
	白癬感染	1	(0.2)	0	(0.0)
	足部白癬	1	(0.2)	0	(0.0)
	歯感染	1	(0.2)	1	(0.5)
	膣カンジダ症	1	(0.2)	0	(0.0)
	膣感染	1	(0.2)	0	(0.0)
	ウイルス性下痢	1	(0.2)	0	(0.0)
	皮膚ウイルス感染	1	(0.2)	0	(0.0)
	創傷感染	1	(0.2)	1	(0.5)

CTD 2.7.6 個々の試験のまとめ

SOC	PT	オマリズマブ群 N = 421		プラセボ群 N = 207	
		n	(%)	n	(%)
	癰	0	(0.0)	1	(0.5)
	デング熱	0	(0.0)	1	(0.5)
	ロタウイルス胃腸炎	0	(0.0)	1	(0.5)
	単純ヘルペス	0	(0.0)	2	(1.0)
	昆虫咬傷感染	0	(0.0)	1	(0.5)
	シラミ寄生	0	(0.0)	1	(0.5)
	髄膜炎	0	(0.0)	1	(0.5)
	マイコプラズマ感染	0	(0.0)	1	(0.5)
	食道カンジダ症	0	(0.0)	1	(0.5)
	真菌性口腔咽頭炎	0	(0.0)	1	(0.5)
	原発性異型肺炎	0	(0.0)	1	(0.5)
	細菌性副鼻腔炎	0	(0.0)	2	(1.0)
	細菌性扁桃炎	0	(0.0)	1	(0.5)
	外陰部腔炎	0	(0.0)	1	(0.5)
傷害, 中毒および処置合併症		51	(12.1)	26	(12.6)
	挫傷	6	(1.4)	2	(1.0)
	関節捻挫	6	(1.4)	7	(3.4)
	関節損傷	5	(1.2)	1	(0.5)
	四肢損傷	4	(1.0)	4	(1.9)
	節足動物咬傷	3	(0.7)	1	(0.5)
	皮膚裂傷	3	(0.7)	0	(0.0)
	節足動物刺傷	2	(0.5)	2	(1.0)
	前腕骨折	2	(0.5)	0	(0.0)
	手骨折	2	(0.5)	1	(0.5)
	頭部損傷	2	(0.5)	1	(0.5)
	医療機器による疼痛	2	(0.5)	1	(0.5)
	眼窩周囲血腫	2	(0.5)	1	(0.5)
	上肢骨折	2	(0.5)	1	(0.5)
	創傷	2	(0.5)	0	(0.0)
	手首関節骨折	2	(0.5)	2	(1.0)
	動物咬傷	1	(0.2)	2	(1.0)
	鎖骨骨折	1	(0.2)	0	(0.0)
	脳振盪	1	(0.2)	0	(0.0)
	擦過傷	1	(0.2)	1	(0.5)
	顔面損傷	1	(0.2)	2	(1.0)
	転倒	1	(0.2)	1	(0.5)
	足骨折	1	(0.2)	2	(1.0)
	関節脱臼	1	(0.2)	0	(0.0)
	裂傷	1	(0.2)	0	(0.0)
	靭帯捻挫	1	(0.2)	0	(0.0)

CTD 2.7.6 個々の試験のまとめ

SOC	PT	オマリズマブ群 N = 421		プラセボ群 N = 207	
		n	(%)	n	(%)
	下肢骨折	1	(0.2)	0	(0.0)
	急性高山病	1	(0.2)	0	(0.0)
	多発性外傷	1	(0.2)	0	(0.0)
	筋挫傷	1	(0.2)	0	(0.0)
	処置による疼痛	1	(0.2)	1	(0.5)
	橈骨骨折	1	(0.2)	0	(0.0)
	フューム吸引性呼吸障害	1	(0.2)	0	(0.0)
	骨格損傷	1	(0.2)	0	(0.0)
	軟部組織損傷	1	(0.2)	1	(0.5)
	スポーツ損傷	1	(0.2)	0	(0.0)
	ワクチン接種合併症	1	(0.2)	0	(0.0)
	耳部損傷	0	(0.0)	1	(0.5)
	膝蓋骨骨折	0	(0.0)	1	(0.5)
	熱傷	0	(0.0)	1	(0.5)
臨床検査		12	(2.9)	3	(1.4)
	血中ビリルビン増加	2	(0.5)	0	(0.0)
	トランスアミナーゼ上昇	2	(0.5)	1	(0.5)
	体重増加	2	(0.5)	0	(0.0)
	白血球数減少	2	(0.5)	0	(0.0)
	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.2)	0	(0.0)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.2)	1	(0.5)
	血圧上昇	1	(0.2)	0	(0.0)
	正常値を下回る身長	1	(0.2)	0	(0.0)
	ヘモグロビン減少	1	(0.2)	0	(0.0)
	心拍数増加	1	(0.2)	0	(0.0)
	肝酵素上昇	1	(0.2)	0	(0.0)
	リンパ球数減少	1	(0.2)	0	(0.0)
	尿中赤血球	1	(0.2)	0	(0.0)
	体重減少	0	(0.0)	1	(0.5)
代謝および栄養障害		4	(1.0)	3	(1.4)
	牛乳不耐症	1	(0.2)	0	(0.0)
	食欲減退	1	(0.2)	0	(0.0)
	脱水	1	(0.2)	1	(0.5)
	過体重	1	(0.2)	1	(0.5)
	食欲不振	0	(0.0)	1	(0.5)
筋骨格系および結合組織障害		27	(6.4)	17	(8.2)
	関節痛	8	(1.9)	5	(2.4)
	背部痛	5	(1.2)	2	(1.0)
	四肢痛	5	(1.2)	5	(2.4)
	肋軟骨炎	3	(0.7)	1	(0.5)

CTD 2.7.6 個々の試験のまとめ

SOC	PT	オマリズマブ群 N = 421		プラセボ群 N = 207	
		n	(%)	n	(%)
	筋痛	3	(0.7)	1	(0.5)
	筋痙縮	2	(0.5)	1	(0.5)
	筋力低下	2	(0.5)	0	(0.0)
	筋骨格系胸痛	2	(0.5)	0	(0.0)
	単関節炎	1	(0.2)	0	(0.0)
	筋拘縮	1	(0.2)	0	(0.0)
	筋肉疲労	1	(0.2)	0	(0.0)
	骨端離開	0	(0.0)	1	(0.5)
	成長痛	0	(0.0)	1	(0.5)
	過剰可動性症候群	0	(0.0)	1	(0.5)
	関節腫脹	0	(0.0)	1	(0.5)
	頸部痛	0	(0.0)	1	(0.5)
	骨端症	0	(0.0)	1	(0.5)
	良性, 悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	2	(0.5)	3	(1.4)
	真珠腫	1	(0.2)	0	(0.0)
	血管腫	1	(0.2)	0	(0.0)
	髄芽腫	0	(0.0)	1	(0.5)
	メラノサイト性母斑	0	(0.0)	1	(0.5)
	皮膚乳頭腫	0	(0.0)	1	(0.5)
	神経系障害	73	(17.3)	40	(19.3)
	頭痛	58	(13.8)	33	(15.9)
	浮動性めまい	5	(1.2)	2	(1.0)
	振戦	4	(1.0)	0	(0.0)
	副鼻腔炎に伴う頭痛	3	(0.7)	1	(0.5)
	片頭痛	2	(0.5)	4	(1.9)
	痙攣	1	(0.2)	1	(0.5)
	計算力障害	1	(0.2)	0	(0.0)
	書字障害	1	(0.2)	0	(0.0)
	失読症	1	(0.2)	0	(0.0)
	嗜眠	1	(0.2)	0	(0.0)
	精神運動亢進	1	(0.2)	1	(0.5)
	血管迷走神経性失神	1	(0.2)	0	(0.0)
	緊張性頭痛	1	(0.2)	2	(1.0)
	コリン作動性症候群	0	(0.0)	1	(0.5)
	錯感覚	0	(0.0)	1	(0.5)
	傾眠	0	(0.0)	1	(0.5)
	妊娠, 産褥および周産期の状態	0	(0.0)	1	(0.5)
	妊娠	0	(0.0)	1	(0.5)
	精神障害	12	(2.9)	9	(4.3)
	注意欠陥多動性障害	3	(0.7)	3	(1.4)

CTD 2.7.6 個々の試験のまとめ

SOC	PT	オマリズマブ群 N = 421		プラセボ群 N = 207	
		n	(%)	n	(%)
	感情障害	1	(0.2)	0	(0.0)
	双極性障害	1	(0.2)	0	(0.0)
	うつ病	1	(0.2)	1	(0.5)
	情動障害	1	(0.2)	0	(0.0)
	不眠症	1	(0.2)	2	(1.0)
	反抗挑戦性障害	1	(0.2)	0	(0.0)
	夢遊症	1	(0.2)	0	(0.0)
	自殺企図	1	(0.2)	0	(0.0)
	チック	1	(0.2)	0	(0.0)
	不安	0	(0.0)	2	(1.0)
	人格変化	0	(0.0)	1	(0.5)
腎および尿路障害		7	(1.7)	4	(1.9)
	排尿困難	2	(0.5)	2	(1.0)
	遺尿	2	(0.5)	0	(0.0)
	血尿	2	(0.5)	1	(0.5)
	蛋白尿	2	(0.5)	0	(0.0)
	多尿	0	(0.0)	1	(0.5)
生殖系および乳房障害		4	(1.0)	2	(1.0)
	亀頭炎	1	(0.2)	0	(0.0)
	乳房腫大	1	(0.2)	0	(0.0)
	乳房痛	1	(0.2)	0	(0.0)
	精巣痛	1	(0.2)	2	(1.0)
呼吸器, 胸郭および縦隔障害		126	(29.9)	69	(33.3)
	咳嗽	44	(10.5)	25	(12.1)
	アレルギー性鼻炎	35	(8.3)	19	(9.2)
	咽喉頭疼痛	33	(7.8)	16	(7.7)
	鼻閉	20	(4.8)	8	(3.9)
	鼻出血	15	(3.6)	9	(4.3)
	鼻漏	12	(2.9)	8	(3.9)
	後鼻漏	5	(1.2)	0	(0.0)
	通年性鼻炎	3	(0.7)	1	(0.5)
	季節性鼻炎	3	(0.7)	1	(0.5)
	喘鳴	3	(0.7)	2	(1.0)
	鼻部不快感	2	(0.5)	4	(1.9)
	湿性咳嗽	2	(0.5)	2	(1.0)
	気道うっ血	2	(0.5)	3	(1.4)
	副鼻腔うっ血	2	(0.5)	0	(0.0)
	くしゃみ	2	(0.5)	1	(0.5)
	扁桃肥大	2	(0.5)	1	(0.5)
	アレルギー性副鼻腔炎	1	(0.2)	0	(0.0)

CTD 2.7.6 個々の試験のまとめ

SOC	PT	オマリズマブ群 N = 421		プラセボ群 N = 207	
		n	(%)	n	(%)
	呼吸困難	1	(0.2)	1	(0.5)
	肺浸潤	1	(0.2)	0	(0.0)
	鼻浮腫	1	(0.2)	1	(0.5)
	鼻中隔弯曲	1	(0.2)	0	(0.0)
	鼻甲介肥大	1	(0.2)	0	(0.0)
	肺臓炎	1	(0.2)	3	(1.4)
	声帯障害	1	(0.2)	0	(0.0)
	アデノイド肥大	0	(0.0)	1	(0.5)
	気管支閉塞	0	(0.0)	1	(0.5)
	気管支痙攣	0	(0.0)	1	(0.5)
	息詰まり	0	(0.0)	1	(0.5)
	労作性呼吸困難	0	(0.0)	1	(0.5)
	鼻茸	0	(0.0)	1	(0.5)
	低音性連続性ラ音	0	(0.0)	1	(0.5)
	いびき	0	(0.0)	1	(0.5)
	咽喉刺激感	0	(0.0)	2	(1.0)
皮膚および皮下組織障害		73	(17.3)	36	(17.4)
	アトピー性皮膚炎	12	(2.9)	3	(1.4)
	発疹	12	(2.9)	9	(4.3)
	湿疹	11	(2.6)	2	(1.0)
	蕁麻疹	11	(2.6)	9	(4.3)
	紅斑	7	(1.7)	4	(1.9)
	そう痒症	6	(1.4)	2	(1.0)
	皮膚炎	5	(1.2)	1	(0.5)
	痒疹	4	(1.0)	1	(0.5)
	アレルギー性皮膚炎	3	(0.7)	2	(1.0)
	丘疹状蕁麻疹	3	(0.7)	1	(0.5)
	接触性皮膚炎	2	(0.5)	5	(2.4)
	皮膚乾燥	2	(0.5)	0	(0.0)
	斑状出血	2	(0.5)	0	(0.0)
	ざ瘡	1	(0.2)	0	(0.0)
	脱毛症	1	(0.2)	0	(0.0)
	血管浮腫	1	(0.2)	1	(0.5)
	薬疹	1	(0.2)	0	(0.0)
	皮膚肉芽腫	1	(0.2)	0	(0.0)
	多汗症	1	(0.2)	0	(0.0)
	光沢苔癬	1	(0.2)	0	(0.0)
	爪破損	1	(0.2)	0	(0.0)
	眼窩周囲浮腫	1	(0.2)	0	(0.0)
	紫斑	1	(0.2)	0	(0.0)

CTD 2.7.6 個々の試験のまとめ

SOC	PT	オマリズマブ群 N = 421		プラセボ群 N = 207	
		n	(%)	n	(%)
	斑状丘疹状皮疹	1	(0.2)	0	(0.0)
	丘疹	1	(0.2)	1	(0.5)
	脂漏	1	(0.2)	0	(0.0)
	皮膚剥脱	1	(0.2)	0	(0.0)
	皮膚刺激	1	(0.2)	0	(0.0)
	紅色汗疹	0	(0.0)	1	(0.5)
	点状出血	0	(0.0)	1	(0.5)
	白色糝糠疹	0	(0.0)	1	(0.5)
	皮膚色素減少	0	(0.0)	1	(0.5)
	皮膚反応	0	(0.0)	1	(0.5)
	顔面腫脹	0	(0.0)	1	(0.5)
社会環境		4	(1.0)	3	(1.4)
	アレルゲン暴露	2	(0.5)	3	(1.4)
	伝染病暴露	2	(0.5)	0	(0.0)
血管障害		1	(0.2)	0	(0.0)
	血管炎	1	(0.2)	0	(0.0)

Source : IA05 試験-Table 14.3.1-1.1

SOC は英語名のアルファベット順, PT は SOC 内でオマリズマブ群の発現率の降順に表示

同一の被験者が, 同一有害事象を複数回発現した場合, 各 PT で 1 名と集計

同一の被験者が, 同一の SOC の中で複数の有害事象を発現した場合, SOC の合計では 1 名と集計

2) 副作用

投与群別の副作用発現例数及び発現率を Table 4-24 に示す。

副作用発現率は, オマリズマブ群で 6.9%, プラセボ群で 6.8% であった。発現率が最も高かった副作用 (PT) は, いずれの投与群も頭痛であり, 次いで, オマリズマブ群では紅斑, 注射部位紅斑, 発熱, 振戦, 蕁麻疹, プラセボ群では注射部位疼痛, 紅斑であった。

Table 4-24 副作用発現例数・発現率 (IA05 試験, 安全性解析対象集団)

SOC	PT	オマリズマブ群 N = 421		プラセボ群 N = 207	
		n	(%)	n	(%)
合計		29	(6.9)	14	(6.8)
血液およびリンパ系障害		1	(0.2)	0	(0.0)
	汎血球減少症	1	(0.2)	0	(0.0)
胃腸障害		2	(0.5)	2	(1.0)
	腹痛	1	(0.2)	1	(0.5)
	悪心	1	(0.2)	1	(0.5)
全身障害および投与局所様態		9	(2.1)	5	(2.4)
	注射部位紅斑	2	(0.5)	1	(0.5)
	発熱	2	(0.5)	0	(0.0)

CTD 2.7.6 個々の試験のまとめ

SOC	PT	オマリズマブ群 N = 421		プラセボ群 N = 207	
		n	(%)	n	(%)
	適用部位紅斑	1	(0.2)	0	(0.0)
	適用部位丘疹	1	(0.2)	0	(0.0)
	注射部位そう痒感	1	(0.2)	0	(0.0)
	注射部位反応	1	(0.2)	0	(0.0)
	注射部位腫脹	1	(0.2)	1	(0.5)
	浮腫	1	(0.2)	0	(0.0)
	注射部位炎症	0	(0.0)	1	(0.5)
	注射部位疼痛	0	(0.0)	2	(1.0)
	末梢性浮腫	0	(0.0)	1	(0.5)
	感染症および寄生虫症	3	(0.7)	0	(0.0)
	ウイルス性胃腸炎	1	(0.2)	0	(0.0)
	ヘルペスウイルス感染	1	(0.2)	0	(0.0)
	鼻咽頭炎	1	(0.2)	0	(0.0)
	傷害, 中毒および処置合併症	0	(0.0)	1	(0.5)
	眼窩周囲血腫	0	(0.0)	1	(0.5)
	臨床検査	1	(0.2)	0	(0.0)
	トランスアミナーゼ上昇	1	(0.2)	0	(0.0)
	筋骨格系および結合組織障害	3	(0.7)	0	(0.0)
	筋力低下	1	(0.2)	0	(0.0)
	筋痛	1	(0.2)	0	(0.0)
	四肢痛	1	(0.2)	0	(0.0)
	神経系障害	8	(1.9)	5	(2.4)
	頭痛	7	(1.7)	5	(2.4)
	振戦	2	(0.5)	0	(0.0)
	浮動性めまい	1	(0.2)	1	(0.5)
	精神障害	1	(0.2)	0	(0.0)
	チック	1	(0.2)	0	(0.0)
	皮膚および皮下組織障害	8	(1.9)	5	(2.4)
	紅斑	6	(1.4)	2	(1.0)
	蕁麻疹	2	(0.5)	1	(0.5)
	斑状出血	1	(0.2)	0	(0.0)
	眼窩周囲浮腫	1	(0.2)	0	(0.0)
	点状出血	0	(0.0)	1	(0.5)
	皮膚反応	0	(0.0)	1	(0.5)
	血管障害	1	(0.2)	0	(0.0)
	血管炎	1	(0.2)	0	(0.0)

Source : IA05 試験-Table 14.3.1-1.2

SOC は英語名のアルファベット順, PT は SOC 内でオマリズマブ群の発現率の降順に表示

同一の被験者が, 同一副作用を複数回発現した場合, 各 PT で 1 名と集計

同一の被験者が, 同一の SOC の中で複数の副作用を発現した場合, SOC の合計では 1 名と集計

CTD 2.7.6 個々の試験のまとめ

3) 重症度別の有害事象

発現した有害事象のほとんどは重症度が軽度又は中等度であった。

高度の有害事象の発現率は、オマリズマブ群で 7.6%、プラセボ群で 10.1%であり、オマリズマブ群よりプラセボ群でわずかに高かった。高度の有害事象で計 2 名を超えて発現した事象は、肺炎（オマリズマブ群 3 名、プラセボ群 3 名）、副鼻腔炎（オマリズマブ群 2 名、プラセボ群 3 名）、上気道感染又は細菌性上気道感染（オマリズマブ群 2 名、プラセボ群 3 名）、気管支炎（オマリズマブ群 2 名、プラセボ群で 1 名）、頭痛（オマリズマブ群 4 名、プラセボ群 1 名）であった。

(3) 死亡及び重篤な有害事象

1) 死亡

試験期間中に死亡した被験者はいなかった。

2) 重篤な有害事象

重篤な有害事象発現例数・発現率を Table 4-25 に示す。

重篤な有害事象発現率はオマリズマブ群で 4.0%、プラセボ群で 8.2%であった。いずれかの群で 2 名以上にみられた重篤な有害事象は、肺炎（オマリズマブ群 3 名、プラセボ群 6 名）、虫垂炎（オマリズマブ群 3 名、プラセボ群 1 名）、気管支炎（オマリズマブ群 2 名、プラセボ群 1 名）、赤痢菌性胃腸炎（オマリズマブ群 2 名）、細菌性上気道感染（プラセボ群 2 名）であった。オマリズマブ群の 1 名に発現した中等度のチックを除き、いずれの事象も治験薬との関連を否定された。

Table 4-25 重篤な有害事象発現例数・発現率（IA05 試験, 安全性解析対象集団）

SOC	PT	オマリズマブ群 N = 421		プラセボ群 N = 207	
		n	(%)	n	(%)
合計		17	(4.0)	17	(8.2)
胃腸障害		0	(0.0)	2	(1.0)
	下痢	0	(0.0)	1	(0.5)
	十二指腸潰瘍	0	(0.0)	1	(0.5)
免疫系障害		1	(0.2)	0	(0.0)
	薬物過敏症	1	(0.2)	0	(0.0)
感染症および寄生虫症		12	(2.9)	12	(5.8)
	虫垂炎	3	(0.7)	1	(0.5)
	肺炎	3	(0.7)	6	(2.9)
	気管支炎	2	(0.5)	1	(0.5)
	赤痢菌性胃腸炎	2	(0.5)	0	(0.0)
	急性副鼻腔炎	1	(0.2)	0	(0.0)
	細菌性気管支炎	1	(0.2)	0	(0.0)
	感染性クループ	1	(0.2)	0	(0.0)

CTD 2.7.6 個々の試験のまとめ

SOC	PT	オマリズマブ群 N = 421		プラセボ群 N = 207	
		n	(%)	n	(%)
	中耳炎	1	(0.2)	0	(0.0)
	RS ウイルス感染	1	(0.2)	0	(0.0)
	上気道感染	1	(0.2)	0	(0.0)
	下気道感染	0	(0.0)	1	(0.5)
	髄膜炎	0	(0.0)	1	(0.5)
	副鼻腔炎	0	(0.0)	1	(0.5)
	細菌性上気道感染	0	(0.0)	2	(1.0)
傷害, 中毒および処置合併症		2	(0.5)	0	(0.0)
	頭部損傷	1	(0.2)	0	(0.0)
	関節脱臼	1	(0.2)	0	(0.0)
	上肢骨折	1	(0.2)	0	(0.0)
代謝および栄養障害		1	(0.2)	0	(0.0)
	脱水	1	(0.2)	0	(0.0)
良性, 悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)		0	(0.0)	1	(0.5)
	髄芽腫	0	(0.0)	1	(0.5)
神経系障害		2	(0.5)	1	(0.5)
	痙攣	1	(0.2)	1	(0.5)
	血管迷走神経性失神	1	(0.2)	0	(0.0)
妊娠, 産褥および周産期の状態		0	(0.0)	1	(0.5)
	妊娠	0	(0.0)	1	(0.5)
精神障害		3	(0.7)	0	(0.0)
	双極性障害	1	(0.2)	0	(0.0)
	自殺企図	1	(0.2)	0	(0.0)
	チック	1	(0.2)	0	(0.0)
呼吸器, 胸郭および縦隔障害		1	(0.2)	0	(0.0)
	肺臓炎	1	(0.2)	0	(0.0)

Source : IA05 試験-Table 14.3.1-2.1

SOC は英語名のアルファベット順, PT は SOC 内でオマリズマブ群の発現率の降順に表示

同一の被験者が, 同一有害事象を複数回発現した場合, 各 PT で 1 名と集計

同一の被験者が, 同一の SOC の中で複数の有害事象を発現した場合, SOC の合計では 1 名と集計

(4) 重要な有害事象

1) 投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象の一覧を Table 4-26 に示す。

投与中止に至った有害事象は, オマリズマブ群 2 名とプラセボ群 1 名の計 3 名に発現した。内訳は, オマリズマブ群では気管支炎 (重篤) 及び頭痛が各 1 名に, プラセボ群では髄芽腫 (重篤) が 1 名であった。オマリズマブ群の 1 名に発現した高度で一過性の頭痛のみが治験薬との関連を否定されなかった。

CTD 2.7.6 個々の試験のまとめ

Table 4-26 投与中止に至った有害事象の一覧 (IA05 試験, 安全性解析対象集団)

投与群	被験者 番号	年齢/ 性別/ 人種	事象名 (PT)	発現時期 ^{a)} (日)	持続期間 (日)	重症度	関連 ^{b)}	処置 ^{c)}
オマリズマブ群	00007	8/M/黒人	頭痛	107	20	高度	1	2, 3
	00005	6/M/白人	気管支炎	142	31	高度	0	2, 3, 4, 5
プラセボ群	00003	7/M/黒人	髄芽腫	104	- ^{d)}	高度	0	2, 3, 4, 5

Source : IA05 試験-Listing 14.3.2-1.3

a) 投与開始日を Day 1 とした。

b) 0 = 関連を否定できる, 1 = 関連を否定できない

c) 0 = 処置なし, 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

d) 継続中

2) 臨床的に注目すべき有害事象

臨床的に注目すべき有害事象の発現例数・発現率をTable 4-27に示す。

これらの有害事象は少数の被験者に発現した。最も発現率の高かったカテゴリーは「過敏症反応」(オマリズマブ群 8.1%, プラセボ群 8.2%) で、次いで「皮疹に関する事象」(オマリズマブ群 5.5%, プラセボ群 8.7%) であった。また、いずれの群も 1 名にアナフィラキシー反応が発現したが、いずれの事象も重症度は中等度と判断された。また、オマリズマブ群で発現したアナフィラキシー反応はデメロール投与によるものと判断され、治験薬との関連は否定された。

Table 4-27 臨床的に注目すべき有害事象発現例数・発現率 (IA05 試験, 安全性解析対象集団)

カテゴリー PT	オマリズマブ群 N = 421		プラセボ群 N = 207	
	n	(%)	n	(%)
アナフィラキシー	1	(0.2)	1	(0.5)
アナフィラキシー反応	1	(0.2)	1	(0.5)
皮疹に関する事象	23	(5.5)	18	(8.7)
アレルギー性皮膚炎	3	(0.7)	2	(1.0)
接触性皮膚炎	2	(0.5)	5	(2.4)
紅色汗疹	0	(0.0)	1	(0.5)
そう痒症	6	(1.4)	2	(1.0)
発疹	12	(2.9)	9	(4.3)
斑状丘疹状皮疹	1	(0.2)	0	(0.0)
丘疹	1	(0.2)	1	(0.5)
蕁麻疹に関する事象	11	(2.6)	9	(4.3)
蕁麻疹	11	(2.6)	9	(4.3)
過敏症反応	34	(8.1)	17	(8.2)
気管支痙攣	0	(0.0)	1	(0.5)
胸部不快感	1	(0.2)	0	(0.0)
アレルギー性結膜炎	14	(3.3)	6	(2.9)

CTD 2.7.6 個々の試験のまとめ

カテゴリー PT	オマリズマブ群 N = 421		プラセボ群 N = 207	
	n	(%)	n	(%)
薬物過敏症	7	(1.7)	4	(1.9)
呼吸困難	1	(0.2)	1	(0.5)
眼のアレルギー	1	(0.2)	1	(0.5)
眼そう痒症	5	(1.2)	1	(0.5)
眼部腫脹	3	(0.7)	3	(1.4)
過敏症	1	(0.2)	2	(1.0)
眼窩周囲浮腫	1	(0.2)	0	(0.0)
喘鳴	3	(0.7)	2	(1.0)
出血に関する事象	19	(4.5)	11	(5.3)
斑状出血	2	(0.5)	0	(0.0)
鼻出血	15	(3.6)	9	(4.3)
血尿	2	(0.5)	1	(0.5)
点状出血	0	(0.0)	1	(0.5)
紫斑	1	(0.2)	0	(0.0)
注射部位に関する事象	3	(0.7)	3	(1.4)
注射部位内出血	1	(0.2)	1	(0.5)
注射部位紅斑	2	(0.5)	1	(0.5)
注射部位炎症	0	(0.0)	1	(0.5)

Source : IA05 試験-Table 14.3.1-4.1

(5) 臨床検査

臨床検査値の臨床的に注目すべき変動を [Table 4-28](#) に示す。

「好中球数の 20%以上の減少」で合計 17.8%の被験者に臨床的に注目すべき変動がみられたが、それ以外の項目で臨床的に注目すべき変動がみられた被験者は少なかった。「血小板数が $75 \times 10^9/L$ 以下又は 50%以上減少」に該当した被験者はオマリズマブ群で 3 名みられたが、いずれの被験者にも出血又はウイルス性疾患に関連した有害事象はみられなかった。また、本試験で血小板減少症の発現はみられなかった。

Table 4-28 臨床検査値の臨床的に注目すべき変動 (IA05 試験, 安全性解析対象集団)

	オマリズマブ群 N = 421 n (%)	プラセボ群 N = 207 n (%)	合計 N = 628 n (%)
ヘモグロビン 20%以上の減少	3 (0.7)	0	3 (0.5)
ヘマトクリット 20%以上の減少	2 (0.5)	1 (0.5)	3 (0.5)
白血球数 $2.4 \times 10^9/L$ 以下	2 (0.5)	0	2 (0.3)
好中球数 20%以上の減少	77 (18.3)	35 (16.9)	112 (17.8)
ALT (GPT) $\geq 3 \times ULN$	2 (0.5)	3 (1.4)	5 (0.8)
AST (GOT) $\geq 3 \times ULN$	1 (0.2)	2 (1.0)	3 (0.5)
クレアチニン $\geq 133 \mu\text{mol/L}$	0	0	0
血小板数 $75 \times 10^9/L$ 以下又は 50%以上の減少	3 (0.7)	0	3 (0.5)

Source : IA05 試験-Table 12-8

(6) バイタルサイン

バイタルサイン (体温, 座位血圧及び脈拍, 身長, 体重) は, いずれの項目もベースラインからの変化は小さく, 投与群間で差はみられなかった。

4.1.2 IA05FU 試験 (参考資料)

5.3.5.1-2-IA05FU 試験

試験の標題

A 1 year, randomized, double blind, parallel-group, placebo-controlled, multicenter evaluation of efficacy, safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of omalizumab in children (6 - < 12 years) with moderate-severe, persistent, inadequately controlled allergic asthma: Safety follow-up phase

治験依頼者

ノバルティス社

治験責任医師

Lanier R, et al.

治験実施医療機関

North Texas Institute for Clinical Trials et al, 計 83 医療機関 (アルゼンチン, ブラジル, カナダ, コロンビア, ポーランド, 米国, 南アフリカ)

試験期間

2004 年 4 月 4 日 (IA05 試験の最初の被験者の組入れ日) ~ 2008 年 4 月 30 日 (最後の被験者の検査・観察終了日)

開発の相

第 III 相

目的

IA05 試験の追跡調査期に以下を評価した。

- 追跡調査期 (16 週間) のオマリズマブの安全性
- オマリズマブの薬力学 (pharmacodynamics, PD) 及び薬物動態 (pharmacokinetics, PK)

試験方法

本試験 (以下, IA05FU 試験) は, 52 週間の多施設共同, 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コア試験 (以下, IA05 試験) の盲検期に続く, 16 週間の安全性の追跡調査である。

目標被験者数

目標被験者数は設定しなかった。

対象疾患及び主要な組入れ基準

IA05 試験の盲検期に治験薬を投与され、盲検期を完了又は中止した被験者を対象とした。

治験薬、用量及び投与方法、ロット（バッチ）番号

追跡調査期には治験薬を投与しなかった。

観察期間

追跡調査期：16 週間

評価項目

(1) 有効性

追跡調査期では有効性の主要及び副次評価項目は設定しなかったが、盲検期に引き続き以下の項目を調査した。

- 喘息増悪発現頻度
- Clinical symptom score の変化量
- 医療経済学的指標
 - 入院、救急外来（Emergency room, ER）受診、及び予定外受診の頻度
 - 学校の欠席及び保護者の欠勤の頻度
- レスキュー薬の吸入回数
- Quality of life（QOL）スコアの変化量
- 症状の反跳現象
 - Clinical symptom score
 - レスキュー薬吸入回数
 - 1 秒量（forced expiratory volume in 1 second, FEV₁）予測値に対する割合
- その他
 - Wasserfallen score
 - 肺機能検査値

(2) 安全性

- 有害事象，重篤な有害事象
- 身体検査，バイタルサイン
- 臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査）

(3) PK/PD

- 血清中オマリズマブ濃度
- 血清中遊離 IgE 濃度，血清中総 IgE 濃度
- 抗オマリズマブ抗体

統計手法

(1) 解析対象集団

- 安全性解析対象集団：IA05 試験で治験薬を投与された被験者のうち、投与後に安全性を少なくとも 1 回評価され、盲検期に追跡不能とならなかった被験者
- Modified intent-to-treat (mITT) 集団：IA05 試験でランダム化され、追跡不能とならなかった被験者のうち、GCP 不遵守のため有効性の評価に利用できなかった 2 施設の被験者を除外した集団

(2) 有効性

mITT 集団を対象に IA05 試験盲検期の投与群ごとに有効性の各評価項目を要約し、統計学的な検定は行わなかった。

(3) 安全性

有害事象の標準化に際し ICH 国際医薬用語集 (Medical Dictionary for Regulatory Activities Terminology, MedDRA) を使用した。有害事象は特に記載のない限り、基本語を記載した。発現した有害事象を IA05 試験盲検期での投与群ごとに要約し、有害事象発現例数及び発現率を示した。また、副作用、重症度別の有害事象、及び重篤な有害事象も要約した。

臨床検査値は、以下の臨床検査項目で臨床的に注目すべき臨床検査値異常の判定基準を設け、基準に該当した被験者数及びその割合を算出した (ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数、好中球数、白血球数、ALT、AST、クレアチニン)。

バイタルサインは、測定値及びベースラインからの変化量の記述統計量を算出した。

(4) PK/PD

IA05 試験の盲検期及び追跡調査期のデータを用い、各 PK/PD 評価項目の記述統計量を算出した。

試験成績

被験者の内訳

被験者の内訳を [Table 4-1](#) に示す。

IA05 試験の盲検期で治験薬を投与された 628 名のうち 572 名が盲検期終了後の追跡調査期に移行した。その内訳は、盲検期でオマリズマブ群であった被験者が 379 名、プラセボ群が 193 名であった。追跡調査期を完了した被験者はオマリズマブ群 344 名 (90.8%)、プラセボ群 175 名 (90.7%) であった。試験を中止した被験者はオマリズマブ群 34 名、プラセボ群 17 名であり、最も多かった中止理由はいずれの投与群も管理上の問題であった。

Table 4-1 被験者の内訳 (IA05FU 試験, 安全性解析対象集団)

盲検期の投与群	オマリズマブ群 N = 379 n (%)	プラセボ群 N = 193 n (%)	合計 N = 572 n (%)
追跡調査期へ移行	379 (100.0)	193 (100.0)	572 (100.0)
完了	344 (90.8)	175 (90.7)	519 (90.7)
中止 ^{a)}	34 (9.0)	17 (8.8)	51 (8.9)
中止理由			
管理上の問題	18 (4.7)	7 (3.6)	25 (4.4)
同意撤回	9 (2.4)	3 (1.6)	12 (2.1)
追跡不能	7 (1.8)	4 (2.1)	11 (1.9)
不明	1 (0.3)	1 (0.5)	2 (0.3)
治療効果不十分	0 (0.0)	2 (1.0)	2 (0.3)
試験実施計画書逸脱	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)

Source : IA05FU 試験-Table 10-1

a) 中止理由が不明の被験者を含まない

解析したデータセット

解析対象集団を [Table 4-2](#) に示す。

追跡調査期に移行した全被験者 (572 名) を安全性解析対象集団とした。GCP 不遵守により有効性の評価に利用できなかった 2 施設の被験者を除外した 522 名を mITT 集団として解析した。

Table 4-2 解析対象集団 (IA05FU 試験, 安全性解析対象集団)

盲検期の投与群	オマリズマブ群 n (%)	プラセボ群 n (%)	合計 n (%)
mITT 集団	343 (90.5)	179 (92.7)	522 (91.3)
安全性解析対象集団	379 (100.0)	193 (100.0)	572 (100.0)

Source : IA05FU 試験-Table 11-1

人口統計学的データ及び他の基準値の特性

安全性解析対象集団において、年齢の平均値 (標準偏差) はオマリズマブ群で 8.7 (1.72) 歳、プラセボ群で 8.4 (1.66) 歳であった。また、被験者の約 67% が男性であり、約 60% が白人であった。

有効性の結果

(1) 喘息増悪発現頻度

16 週間の追跡調査期間中に発現した喘息増悪発現頻度を [Table 4-3](#) に示す。

喘息増悪発現頻度の平均値は、オマリズマブ群で 0.26 回、プラセボ群で 0.38 回であった。ほとんどの被験者には追跡調査期間中に喘息増悪が発現せず、喘息増悪が発現しなかった被験者の

CTD 2.7.6 個々の試験のまとめ

割合はプラセボ群（74.3%）よりもオマリズマブ群（77.3%）でわずかに高かった。喘息増悪が 2 回以上発現した被験者の割合は、オマリズマブ群よりもプラセボ群で高かった。

Table 4-3 喘息増悪発現頻度（IA05FU 試験, mITT 集団）

盲検期の投与群	オマリズマブ群 N = 343	プラセボ群 N = 179
総喘息増悪回数	90	71
総リスク期間（週）	5572	2983
期間あたりの喘息増悪発現頻度	0.26	0.38
喘息増悪回数 - n (%)		
0	265 (77.3)	133 (74.3)
1	68 (19.8)	30 (16.8)
2	9 (2.6)	11 (6.1)
3	0 (0.0)	2 (1.1)
≥4	1 (0.3)	3 (1.7)

Source : IA05FU 試験-Table 11-4

(2) Clinical symptom score の変化量

Clinical symptom score の追跡調査期終了時点でのベースラインからの変化量は、オマリズマブ群とプラセボ群で大きな差はなかった。

(3) 医療経済学的指標

追跡調査期間中の入院，ER 受診，予定外受診，及びそれらの合計の頻度，並びに学校を欠席した頻度，保護者の欠勤の頻度に，オマリズマブ群とプラセボ群で大きな差はなかった。

(4) レスキュー薬の吸入回数

追跡調査期間中の 4 週ごとのレスキュー薬の吸入回数の平均値は，オマリズマブ群，プラセボ群ともにベースラインから減少した。52 週から 56 週，56 週から 60 週，60 週から 64 週の期間では，レスキュー薬の吸入回数のベースラインからの減少量は，プラセボ群よりもオマリズマブ群でわずかに大きかった。

(5) QOL スコアの変化量

QOL スコアの追跡調査期終了時点でのベースラインからの変化量は，オマリズマブ群とプラセボ群で大きな差はなかった。

(6) Wasserfallen score

Wasserfallen score の追跡調査期終了時点でのベースラインからの減少量は，オマリズマブ群 (7.1) よりもプラセボ群 (9.1) でわずかに大きかった。

(7) FEV₁ の変化量

追跡調査期間中の FEV₁ 平均値のベースラインからの増加量は，すべての測定時点でプラセボ群よりもオマリズマブ群で大きく，平均増加量の差は最大で 64.6 mL であった。

(8) 症状の反跳現象

Clinical symptom score, レスキュー薬吸入回数, 及び FEV₁ の予測値に対する割合を指標とした場合に, プラセボ群に比べてオマリズマブ群で反跳現象が起きる傾向が示唆された。

安全性の結果**(1) 治験薬の曝露状況**

追跡調査期には, 治験薬を投与しなかった。

追跡調査期を含む試験期間の平均値は 67.2 週であった。オマリズマブ群の 76%以上の被験者及びプラセボ群の 79%以上の被験者が追跡調査期を含む 68 週間の試験を完了した。

(2) 有害事象

有害事象, 副作用, 死亡, 重篤な有害事象, 投与中止に至った有害事象の発現状況を Table 4-4 に示す。

Table 4-4 有害事象, 副作用, 死亡, 重篤な有害事象, 重篤な喘息増悪, 投与中止に至った有害事象の発現状況 (IA05FU 試験, 安全性解析対象集団)

盲検期の投与群	オマリズマブ群 N = 379 n (%)	プラセボ群 N = 193 n (%)
有害事象	214 (56.5)	116 (60.1)
副作用	1 (0.3)	0 (0.0)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な有害事象 ^{a)}	3 (0.8)	3 (1.6)
重篤な喘息増悪	9 (2.4)	2 (1.0)
投与中止に至った有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)

Source : IA05FU 試験- Table 14.3.1-1.1, Table 14.3.1-1.2, Table 14.3.1-2, Table 14.3.1-3, Listing 14.3.2-1.1, Listing 16.2.6-1.1

a) 重篤な喘息増悪を含まない

1) 有害事象

いずれかの群で 3%以上の被験者に発現した投与群別の有害事象発現例数及び発現率を Table 4-5 に示す。

投与群別の有害事象発現率は, オマリズマブ群で 56.5% (214 / 379) , プラセボ群で 60.1% (116 / 193) であった。基本語別で比較的好くみられた有害事象は, 鼻咽頭炎, 上気道感染, 副鼻腔炎であった。頭痛の発現率はオマリズマブ群のほうがプラセボ群よりわずかに高かったが, すべての事象の発現率は投与群間で同程度 (発現率の差が 5%未満) であった。

Table 4-5 いずれかの群で 3%以上の被験者に発現した有害事象発現例数・発現率
(IA05FU 試験, 安全性解析対象集団)

盲検期の投与群 基本語	オマリズマブ群 N = 379 n (%)	プラセボ群 N = 193 n (%)	合計 N = 572 n (%)
有害事象発現例数	214 (56.5)	116 (60.1)	330 (57.7)
鼻咽頭炎	42 (11.1)	19 (9.8)	61 (10.7)
上気道感染	28 (7.4)	14 (7.3)	42 (7.3)
頭痛	24 (6.3)	3 (1.6)	27 (4.7)
副鼻腔炎	24 (6.3)	11 (5.7)	35 (6.1)
インフルエンザ	23 (6.1)	6 (3.1)	29 (5.1)
咳嗽	17 (4.5)	9 (4.7)	26 (4.5)
発熱	17 (4.5)	6 (3.1)	23 (4.0)
アレルギー性鼻炎	13 (3.4)	4 (2.1)	17 (3.0)
鼻炎	12 (3.2)	2 (1.0)	14 (2.4)
気管支炎	10 (2.6)	9 (4.7)	19 (3.3)
咽頭炎	8 (2.1)	6 (3.1)	14 (2.4)
咽喉頭疼痛	5 (1.3)	7 (3.6)	12 (2.1)

Source : IA05FU 試験-Table 12-3

2) 副作用

副作用はオマリズマブ群の 1 名に発現したアレルギー性結膜炎の 1 件のみであった。

3) 重症度別の有害事象

高度の有害事象発現率はオマリズマブ群で 1.3% (5 名), プラセボ群で 2.6% (5 名) であった。高度の有害事象は、嘔吐, 上腹部痛, 副鼻腔炎, 耳感染, 肺炎, アトピー性皮膚炎がオマリズマブ群の各 1 名に, 気管支炎, ウイルス性胃腸炎, 虫垂炎, 術後創感染, 処置後合併症, 腎新生物, 蕁麻疹がプラセボ群の各 1 名に発現したが, 計 2 名を超えて発現した事象はなかった。

(3) 死亡及び重篤な有害事象

1) 死亡

本試験では死亡の報告はなかった。

2) 重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現率は, オマリズマブ群で 0.8% (3 名), プラセボ群で 1.6% (3 名) であり, 投与群間で同程度であった。重篤な喘息増悪の発現率は低かった。すべての重篤な有害事象は, 治験薬との関連を否定された。

(4) 重要な有害事象

試験中止に至った有害事象

本試験では, 試験中止に至った有害事象の報告はなかった。

(5) 臨床検査

「好中球数の 20%以上の減少」に該当した被験者がオマリズマブ群で 5.0% (19 名) , プラセボ群で 8.3% (16 名) にみられたが, その他の項目に臨床的に注目すべき変動はみられなかった。

(6) バイタルサイン

バイタルサイン (体温, 座位血圧及び脈拍, 身長, 呼吸数) は, いずれの項目もベースラインからの変化は小さく, 投与群間で差はみられなかった。

PK/PD の結果

(1) 血清中遊離 IgE 濃度, 血清中総 IgE 濃度

血清中遊離 IgE 濃度は, 盲検期の初回投与後 1 週間は 50 ng/mL 未満に抑えられた。IgE 濃度を 50 ng/mL 未満に抑えるため平均減少量の目標を 25 ng/mL とした。2 週間隔投与では, 初回投与後 7.6 日で血清中遊離 IgE 濃度が 50 ng/mL 未満に抑えられた被験者は 94.0%, 25 ng/mL 未満に抑えられた被験者は 53.0%であった。4 週間隔投与では, 初回投与後 7.7 日で血清中遊離 IgE 濃度が 50 ng/mL 未満に抑えられた被験者は 97.7%, 25 ng/mL 未満に抑えられた被験者は 89.5%であった。

血清中総 IgE 濃度は, 初回投与後 170 日で最高となり, その後追跡調査期の終了時まで減少し続けた。総 IgE 濃度の増加は IgE とオマリズマブの複合体形成による IgE クリアランスの低下を反映したものである。

血清中遊離 IgE 濃度を目標値まで減少させるには, 総 IgE に対して総オマリズマブが相当量過剰に存在しなければならない。総 IgE に対する総オマリズマブのモル比は, オマリズマブ投与に従って増加し, 休薬後は追跡調査終了時まで減少し続けた。総 IgE に対する総オマリズマブの比の中央値は, 初回投与後に 2 週間隔投与では 21.2, 4 週間隔投与では 38.5, 最終投与後に 2 週間隔投与では 67.8, 4 週間隔投与では 46.0, 追跡調査期の終了時に 2 週間隔投与では 3.2, 4 週間隔投与では 3.9 であった。

(2) 抗オマリズマブ抗体

盲検期にオマリズマブ群であり追跡調査期に移行した 379 名のうち 73.4%の被験者から抗オマリズマブ抗体測定用の検体を採取した。0.3% (1 名) の被験者でオマリズマブ投与前及び追跡調査期終了時にオマリズマブの Fc 領域に対する抗体の陽性反応が認められた。この被験者は 10 歳の白人男性で, 酵素結合免疫測定 (吸着) 法 (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) では高力価 (> 2.6) の陽性であったが, 確認検査ではベースライン時が陰性, 追跡調査期終了時が陽性であった。

4.1.3 010C 試験 (評価資料)

5.3.5.1-3-010C 試験

試験の標題

A Phase III, 7-month double-blind, randomized, parallel-group, placebo-controlled, multicenter trial with a 5-month open-label extension period to assess safety and tolerability, steroid-reduction, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of subcutaneous rhuMAb-E25 in children (6-12 years) with allergic asthma requiring daily treatment with inhaled corticosteroids

治験依頼者

ノバルティス社

治験責任医師

Bensch G, et al.

治験実施医療機関

Allergy, Immunology & Asthma Medical Group et al, 計 27 医療機関 (米国)

試験期間

1998年2月12日 (最初の被験者の組入れ日) ~1999年4月19日 (治験薬投与期での最後の被験者の検査・観察終了日)

開発の相

第 III 相

目的

[主要目的]

吸入ステロイドによる治療を日常的に要するアレルギー性の小児喘息患者 (6 歳以上 12 歳以下) を対象に以下を評価した。

- rhuMAb-E25 (以下, オマリズマブ) を 28 週間皮下投与したときの安全性及び忍容性のプラセボとの比較
- オマリズマブを 52 週間皮下投与したときの安全性及び忍容性

[副次目的]

以下の項目について、オマリズマブとプラセボを比較する。

- 吸入ステロイドの減量効果
- 薬力学 (pharmacodynamics, PD)
- Quality of life (QOL)
- 医療経済学的指標

また、オマリズマブの薬物動態 (pharmacokinetics, PK) を評価する。

試験方法

本試験は、中等症から重症のアレルギー性的小児喘息患者（6歳以上12歳以下）を対象に、オマリズマブを長期投与したときの安全性、忍容性、ステロイド減量効果、PK、及びPDを評価する多施設共同、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。

010試験は、28週間の治験薬投与期（二重盲検）を含むコア試験（以下、010C試験）とその後の24週間の継続期（非盲検）を含む継続試験（以下、010E試験）から構成された。また、010E試験終了後に、3年間の非盲検試験として010E1試験を実施した。本項では010C試験の成績について記載し、010E試験及び010E1試験の成績は別項に示した。010C試験はスクリーニング期（1週間以内）、観察期（4週から6週間）、治験薬投与期（28週間）の3期から構成された。試験デザインをFigure 4-1に示す。

スクリーニング期で被験者の適格性を判断し、続く観察期では喘息コントロールに必要なジプロピオン酸ベクロメタゾン (beclomethasone dipropionate, BDP) の至適最低用量を確立した。その上で、投与スケジュール（2週間隔又は4週間隔）を層別因子として、オマリズマブ群又はプラセボ群のいずれかに2:1の比で層別ランダム化した。治験薬投与期をステロイド固定期（16週間）とステロイド減量期（12週間）の2期に分け、ステロイド固定期では観察期中に設定したBDP用量の投与を継続した。ステロイド減量期では、最初の6週から8週間に喘息が寛解するか又はコントロール不十分となるまで2週間ごとに約25%ずつ減量し、その後は喘息のコントロールに要するBDPの最低用量を維持した。

Figure 4-1 試験デザイン (010 試験)

期 (期間)	010C 試験			010E 試験
	スクリーニング 期 (1 週間)	観察期 (4 週から 6 週間)	治験薬投与期 (二重盲検) (28 週間) ステロイド固定期 ステロイド減量期	継続期 (非盲検) (24 週間)
	喘息治療なし 吸入ステロイド BDP 168~ 420 µg/day 又は相 当量	喘息治療なし 吸入ステロイド BDP 168~ 420 µg/day	オマリズマブ又はプラセボ 2 週又は 4 週間隔で投与 吸入ステロイド ステロイド固定期：BDP 168~ 420 µg/day (16 週間) ステロイド減量期：BDP は 8 週ま で徐々に減量，4 週間は固定量	オマリズマブ 2 週又は 4 週間隔で投与 吸入ステロイド BDP 維持量として適量 (24 週間)
Visit	1	2	3	14
Week	-7	-6~-4	0	29

Source : 010C 試験-3.1 項

目標被験者数

目標ランダム化被験者数：324 名（オマリズマブ群 216 名，プラセボ群 108 名）

[被験者数設定の根拠]

オマリズマブを 52 週間投与した場合の評価を十分に行うための被験者数を約 120 名と設定した。治験薬投与期（二重盲検）の脱落率を 30%，その後の継続期（非盲検）の脱落率を 20%と仮定すると，約 216 名をオマリズマブ群にランダム化されることが必要であり，オマリズマブ群とプラセボ群のランダム化の比（2：1）を考慮し，目標ランダム化被験者数は 324 名とした。

対象疾患及び主要な組入れ基準

[選択基準]

以下の基準を満たす患者を組み入れた。

- 本試験に関わるすべての手順の開始前に，親又は法的保護者が試験手順及び治験薬についての説明を受け，同意文書に署名した患者で，年齢 6 歳以上 12 歳以下の男性又は初経前の女性
- 1 年以上前に米国胸部学会（American Thoracic Society, ATS）基準に従ってアレルギー性喘息と診断され，以下の基準に該当した患者：
 - 皮膚プリックテストで以下のいずれか 1 つ以上のアレルゲンに対して陽性を示した患者：コナヒョウヒダニ，ヤケヒョウヒダニ，ゴキブリ，イヌ，又はネコ
 - 血清中総 IgE 濃度が 30 IU/mL 以上，1300 IU/mL 以下で，体重が 90 kg 以下の患者
 - 過去 1 年以内の測定で，アルブテロール（90 µg/1 吸入）の 1 又は 2 吸入後 30 分以内に 1 秒量（forced expiratory volume in 1 second, FEV₁）が 12%以上改善した患者
 - ベースラインの FEV₁ が予測正常値の 60%以上を示した患者

CTD 2.7.6 個々の試験のまとめ

- BDP 1日あたり 168 μg から 420 μg と相当量以上の最少有効用量の吸入ステロイドと日常的あるいは必要に応じて使用している気管支拡張薬による治療で、ランダム化前の3ヵ月以上の期間に喘息が十分コントロールされていた患者
- 観察期前の4週間以上喘息が安定している患者（日常的に使用している喘息薬に大きな変更がない、ステロイドによるレスキュー治療を要する急性の喘息増悪がない）
- 既往歴、身体検査、及び臨床検査の結果に問題のない患者
- ミニライトピークフローメーターによるピークフロー測定、レスキュー薬であるアルブテロールの定量噴霧式吸入器（metered dose inhaler, MDI）を用いた投与、及び患者日誌の記載が可能である患者

[除外基準]

主な除外基準を以下に示す。

- オマリズマブによる治療歴のある患者
- オマリズマブのあらゆる成分、レスキュー薬（アルブテロール）又は類薬に対して過敏症の既往歴を有する患者
- Visit 1 前の1ヵ月以内に急性副鼻腔炎又は気道感染症を発症した患者、あるいはアレルギー性喘息以外の活動性肺疾患を有する患者
- アトピー以外の原因で血清中 IgE 濃度が上昇している患者
- Visit 1 前に減感作療法を実施し、維持量に達してから3ヵ月を経過していない患者
- Visit 1 前1ヵ月以内にステロイドを経口又は非経口で投与された患者
- β 遮断薬（例：プロプラノロール）を使用していた患者
- Visit 1 前3ヵ月以内に長時間作用性抗ヒスタミン剤、5日以内に中時間作用性抗ヒスタミン剤又は3日以内に短時間作用性抗ヒスタミン剤を使用していた患者
- Visit 1 前72時間以内にロイコトリエン受容体阻害剤又は5-リポキシゲナーゼ酵素阻害剤を使用していた患者
- Visit 1 前にテオフィリン薬を投与された患者（72時間以内の1日1回投与、48時間以内の1日2回投与、又は24時間以内の短時間作用型薬剤投与）
- Visit 1 前に β_2 刺激薬を投与された患者（72時間以内の経口剤あるいは長時間作用型吸入剤投与、又は8時間以内の短時間作用型吸入剤投与）
- 心電図、胸部X線、あるいは臨床検査値に臨床的に意味のある異常を示した患者
- Visit 1 前3ヵ月以内に、臨床的に意味のある全身性疾患（例：癌、感染症、血液学的疾患、腎疾患、肝疾患、冠動脈性心疾患又は他の心臓血管疾患、内分泌疾患又は胃腸疾患）を合併しているか、又は既往を有する患者

CTD 2.7.6 個々の試験のまとめ

治験薬、用量及び投与方法、ロット（バッチ）番号

治験薬及びロット（バッチ）番号

治験薬の製剤管理番号及びバッチ番号をTable 4-1に示す。

Table 4-1 治験薬の製剤管理番号及びバッチ番号（010C 試験）

治験薬	製剤管理番号	バッチ番号
オマリズマブ 208 mg	G158BP	E9831A, E9836A, E9857A, E9862A, H9818A, H9829A, H9830A, E9835A, E9865A
プラセボ	G159BP	E9825A, E9826A, E9850A, H9812A, H9825A, H9846A

Source : 010C 試験-3.4.1 項

用量及び投与方法

オマリズマブ（又はプラセボ）は 25 ゲージの注射針を用いて皮下投与した。投与量は Visit 1 に測定した体重及びベースライン IgE 濃度を基に投与量換算表（Table 4-2）を用いて被験者ごとに決定し、150 mg 又は 300 mg のオマリズマブは 4 週間隔で、225 mg, 300 mg, 又は 375 mg のオマリズマブは 2 週間隔で皮下投与した。

Table 4-2 投与量換算表（010C 試験）

ベースライン IgE 濃度 (IU/mL)	体重 (kg)					
	20-30	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-90
>30 - 100	150	150	150	150	150	150
>100 - 200	150	150	300	300	300	300
>200 - 300	150	300	300	300	225	225
>300 - 400	300	300	225	225	225	300
>400 - 500	300	225	225	300	300	375
>500 - 600	300	225	300	300	375	
>600 - 700	225	225	300	375		
>700 - 800	225	300	375			
>800 - 900	225	300	375			
>900 - 1000	300	375				投与不可
>1000 - 1100	300	375				
>1100 - 1200	300					4 週間毎投与
>1200 - 1300	375					2 週間毎投与

1 回投与量 (mg)

用法・用量の設定根拠

アレルギー性喘息患者を対象にオマリズマブを投与した第 II 相試験の成績を基に、オマリズマブの投与量は 4 週間あたり 0.016 mg/kg/IgE (IU/mL) とした。

投与間隔 (2 週間又は 4 週間) は、十分な薬剤濃度を維持すること及び治療上の利便性を考慮して選択した。4 週間でオマリズマブ 150 mg から 300 mg を必要とする被験者には来院回数を最小にするため、4 週ごとに投与した。4 週間でオマリズマブ 450 mg から 750 mg を必要とする被験者には、1 回の来院時の投与回数を最小にするために半量 (225 mg から 375 mg を 2 から 3 回投与) を 2 週間ごとに投与した。

投与 (観察) 期間

スクリーニング期 : 1 週間以内

観察期 : 4 週間から 6 週間

治験薬投与期 : 28 週間 (ステロイド固定期 16 週間, ステロイド減量期 12 週間)

本試験の検査・観察スケジュールを [Table 4-3](#) に示す。

Table 4-3 検査・観察スケジュール（続き）

期間	治験薬投与期：ステロイド減量期						
	7	8	9	10	11	12	13
Visit	7	8	9	10	11	12	13
Week (±3日)	16	18	20	22	24	26	28
ステロイド減量期での Week	0	2	4	6	8	10	12
バイタルサイン	X	X	X	X	X	X	X
簡略化した身体検査	X	X	X	X	X	X	X
喘息の評価及びステロイド調節	X	X	X	X	X		
治験薬の投与（2週間隔）	X	X	X	X	X	X	X
治験薬の投与（4週間隔）	X		X		X		X
レスキュー治療	X		X		X		X
被験者への指導	X	X	X	X	X	X	X
患者日誌の評価	X	X	X	X	X	X	X
スパイロメトリー	X	X	X	X	X	X	X
総合評価							X
Pediatric AQLQ 調査票	X						X
医療経済学的評価	X		X		X		X
併用薬／併用療法	X	X	X	X	X	X	X
有害事象の記録	X	X	X	X	X	X	X
喘息増悪関連事象の記録	X	X	X	X	X	X	X
中央検査機関による臨床検査	X						X
治験依頼者による臨床検査	X				X		
妊娠検査（尿）	X	X	X	X	X	X	X
妊娠検査（血清）	X	X	X	X	X	X	X
治験薬投与期終了シート							X

Source : 010C 試験-3.5.1 項

すべての被験者は、観察期間及びステロイド減量期中2週ごとに来院

Visit 3 : ランダム化

Visits 3.1, 4.1, 5.1, 6.1 : 2週間隔投与の被験者のみが来院

Visit 7 : ステロイド固定期終了／ステロイド減量期開始

Visit 11 : ステロイドの投与量調節の最終時期

評価項目

(1) 有効性

主要評価項目

- ステロイド減量期間中の BDP の減量率 (%)
- ステロイド減量期間中に BDP を減量した被験者の割合

探索的評価項目

- ステロイド減量期
 1. 被験者あたりの喘息増悪発現頻度
 2. 1回以上の喘息増悪を発現した被験者数
ただし、喘息増悪は以下のように定義した：
「ステロイドの経口あるいは静脈内投与を開始」又は「ベースラインのBDPの2倍量を要した時点」を喘息増悪の発現とし、追加のステロイドを終了できた時点を喘息増悪の消失とした。
 3. 被験者及び医師による治療効果の総合評価（global evaluation of treatment effectiveness, GETE)
- ステロイド固定期
 1. 1回以上の喘息増悪を発現した被験者数
 2. 被験者あたりの喘息増悪発現頻度
 3. 喘息症状を発現していない日数
喘息症状を発現していない日とは、以下のすべての基準に該当する場合とした：
 - 午前中の最大呼気流量（peak expiratory flow rate, PEFr）がベースライン（ランダム化前の最後の14日間の平均）の90%以上
 - 日中のClinical symptom scoreが1以下
 - 夜間のClinical symptom scoreが0
 - レスキュー薬の使用が2吸入以下
 4. 朝のPEFR
 5. FEV₁
 6. 努力性肺活量（forced vital capacity, FVC）
 7. 最大呼気中間流量（forced expiratory volume during the middle half of the FVC, FEF_{25-75%}）
 8. Nocturnal asthma symptom score
 9. Morning asthma symptom score
 10. Daytime asthma symptom score
 11. レスキュー薬の1日吸入回数

(2) 安全性

- 有害事象，重篤な有害事象
- 臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査）
- バイタルサイン，身体検査

(3) その他

1) QOL

- Pediatric asthma quality of life questionnaire (pediatric AQLQ) スコア [活動 (activities), 感情 (emotions), 症状 (symptoms), 全体] のベースラインからの変化量。QOL は, Juniper's Pediatric Asthma QOL 調査票を用いて評価した。

2) 医療経済学的指標

- 喘息, 他のアレルギー疾患, 有害事象の治療のための予定外受診 (電話相談, 来院, 救急外来 (Emergency room, ER) 受診, 予定外受診, 入院, 追加の臨床検査又は処置) の頻度
- 喘息のために学校を欠席した頻度
- 保護者の欠勤の頻度
- 他のアレルギー薬剤の使用

(4) PK/PD

- 血清中総オマリズマブ濃度
- 血清中総 IgE 濃度, 血清中遊離 IgE 濃度
- 抗オマリズマブ抗体

統計手法

(1) 解析対象集団

- 安全性解析対象集団: ランダム化され, 少なくとも 1 回は治験薬が投与された被験者
- Intent-to-treat (ITT) 集団: ランダム化されたすべての被験者

(2) 有効性

有効性評価変数の群間比較は, いずれも検定の有意水準を両側 5%とした。

1) 主要評価項目

BDP の減量率及び BDP を減量した被験者の割合は, 投与スケジュール (2 週間隔又は 4 週間隔) を層別因子とした一般化 Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) (van Elteren) 検定を用いて解析した。なお, ステロイド減量期に移行しなかった被験者は, BDP の減量は 0%として解析に含めた。

2) 探索的評価項目

被験者あたりの喘息増悪発現頻度は, 投与スケジュールを層別因子とした CMH (van Elteren) 検定を用いて解析した。また, 喘息増悪が 1 回以上発現した被験者数は, 投与スケジュールを層別因子とした CMH 検定を用いて解析した。

被験者及び医師による GETE は, 被験者の最終来院時に評価し, 投与スケジュールを層別因子とした CMH (van Elteren) 検定を用いて解析した。

その他の探索的評価項目については、投与群ごとに記述統計量を算出した。

3) その他

Pediatric AQLQ スコアに関するベースラインからの変化量（ステロイド固定期終了時及びステロイド減量期終了時）の群間比較は、ベースライン値を共変量、投与群、施設、投与スケジュールを因子とする共分散分析（ANCOVA）を用いて解析した。

医療経済学的指標の各項目の治験薬投与期中の頻度は、投与スケジュールを層別因子としたCMH（van Elteren）検定を用いて解析した。

(3) 安全性

有害事象の標準化に際し WHO Adverse Reaction Terminology dictionary（WHO-ART）を使用し、発現した有害事象を投与群ごとに要約した。臨床検査値は、臨床的に注目すべき異常の判定基準を設け、基準に該当した被験者数及びその割合を算出した。バイタルサインは、測定値と来院時のベースラインからの変化量の記述統計量を算出した。

(4) PK/PD

PK/PDに関するレポートは別途作成した。

試験成績

被験者の内訳

被験者の内訳をTable 4-4に示す。

334名の被験者がオマリズマブ群（225名）又はプラセボ群（109名）にランダム化され、すべての被験者に治験薬が投与された。治験薬投与期（28週間）を完了した被験者はオマリズマブ群209名（92.9%）、プラセボ群97名（89.0%）であり、それぞれ16名、12名が投与を中止した。主な中止理由は同意撤回で、オマリズマブ群で7名（3.1%）、プラセボ群で5名（4.6%）であった。また、2名（オマリズマブ群及びプラセボ群の各1名）が有害事象により投与を中止した。

Table 4-4 被験者の内訳 (010C 試験, ランダム化集団)

	投与群 (治験薬投与期)					
	オマリズマブ 2週間隔投与	プラセボ 2週間隔投与	オマリズマブ 4週間隔投与	プラセボ 4週間隔投与	オマリズマブ群 全体	プラセボ群 全体
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
ランダム化	76	35	149	74	225	109
ステロイド固定期完了	71 (93.4)	31 (88.6)	145 (97.3)	70 (94.6)	216 (96.0)	101 (92.7)
ステロイド減量期完了	71 (93.4)	29 (82.9)	138 (92.6)	68 (91.9)	209 (92.9)	97 (89.0)
中止	5 (6.6)	6 (17.1)	11 (7.4)	6 (8.1)	16 (7.1)	12 (11.0)
中止理由						
有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (1.4)	1 (0.4)	1 (0.9)
治療効果不十分	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (1.4)	1 (0.4)	1 (0.9)
治験実施計画書逸脱	0 (0.0)	2 (5.7)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (1.8)
同意撤回	3 (3.9)	3 (8.6)	4 (2.7)	2 (2.7)	7 (3.1)	5 (4.6)
管理上の問題	2 (2.6)	1 (2.9)	1 (0.7)	2 (2.7)	3 (1.3)	3 (2.8)
追跡不能	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.0)	0 (0.0)	3 (1.3)	0 (0.0)

Source : 010C 試験-Table 7-1

解析したデータセット

解析対象集団をTable 4-5に示す。

ランダム化されたすべての被験者が ITT 集団として有効性の解析対象となった。

Table 4-5 解析対象集団 (010C 試験, ランダム化集団)

	オマリズマブ群 N = 225 n (%)	プラセボ群 N = 109 n (%)	合計 N = 334 n (%)
ランダム化された集団	225 (100.0)	109 (100.0)	334 (100.0)
ITT 集団	225 (100.0)	109 (100.0)	334 (100.0)
安全性解析対象集団	225 (100.0)	109 (100.0)	334 (100.0)

Source : 010C 試験-Table 7-1, 7.3 項

人口統計学的データ及び他の基準値の特性

主な人口統計学的及び他の基準値の特性をTable 4-6に示す。

被験者全体の平均年齢は 9.4 歳であった。69.2%が男性で、76.0%が白人であった。全体の FEV₁ (予測値に対する割合) は 84.3%であった。人口統計学的及び他の基準値の特性 (年齢, 性別, 人種, 喘息の罹病期間), 評価変数のベースライン値 [FEV₁ (予測値に対する割合), FEV₁ 可逆性, 血清 IgE 濃度, BDP 投与量] について, 投与群間で不均衡はみられなかった。

Table 4-6 主な人口統計学的及び他の基準値の特性 (010C 試験, ランダム化集団)

		オマリズマブ群 N = 225	プラセボ群 N = 109	合計 N = 334
性別 - n (%)	男性	158 (70.2)	73 (67.0)	231 (69.2)
	女性	67 (29.8)	36 (33.0)	103 (30.8)
人種 - n (%)	白人	168 (74.7)	86 (78.9)	254 (76.0)
	黒人	38 (16.9)	14 (12.8)	52 (15.6)
	その他	19 (8.4)	9 (8.3)	28 (8.4)
年齢 (歳)	Mean	9.4	9.5	9.4
	(range)	(5 - 12)	(6 - 12)	(5 - 12)
喘息の罹病期間 (年)	Mean	6.1	6.1	6.1
	(range)	(1 - 12)	(1 - 12)	(1 - 12)
BDP 投与量 (mcg/日)	Mean	284	267	278
	(range)	(168 - 672)	(168 - 504)	(168 - 672)
血清総 IgE 濃度 (IU/mL)	Mean	348	323	340
	(range)	(20 - 1269)	(29 - 1212)	(20 - 1269)
FEV ₁ (予測値に対する割合, %)	Mean	83.88	85.12	84.29
	(range)	(49 - 129)	(43 - 116)	(43 - 129)
FEV ₁ 可逆性 (%)	Mean	20.39	19.59	20.13
喘息の重症度 ^{a)} - n (%)				
中等症		204 (90.7)	103 (94.5)	307 (91.9)
重症		21 (9.3)	6 (5.5)	27 (8.1)
過去 1 年間に喘息治療のために入院した被験者数 - n (%)		18 (8.0)	9 (8.0)	27 (8.0)
過去 1 年間の ER 受診頻度	Mean	0.6	0.6	0.6
過去 1 年間の予定外受診頻度	Mean	1.9	1.6	1.8
既往歴 - n (%)				
アトピー性皮膚炎		28 (12.4)	13 (11.9)	41 (12.3)
季節性アレルギー性鼻炎 ^{b)}		174 (77.3)	85 (78.0)	259 (77.5)
通年性アレルギー性鼻炎 ^{c)}		175 (77.8)	79 (72.5)	254 (76.0)
空中アレルギー過敏症		209 (92.9)	99 (90.8)	308 (92.2)
食物過敏症		49 (21.8)	24 (22.0)	73 (21.9)
動物過敏症		179 (79.6)	86 (78.9)	265 (79.3)
イエダニ過敏症		194 (86.2)	83 (76.1)	277 (82.9)
ゴキブリ過敏症		53 (23.6)	20 (18.3)	73 (21.9)

Source : 010C 試験-Table 7-5, PT-Table 7.4-6

a) 中等症 : FEV₁ の予測値に対する割合が 65%を超える, 重症 : FEV₁ の予測値に対する割合が 65%以下

b) 空中アレルギー過敏症の既往歴を基に算出

c) イエダニ過敏症の既往歴を基に算出

有効性の結果

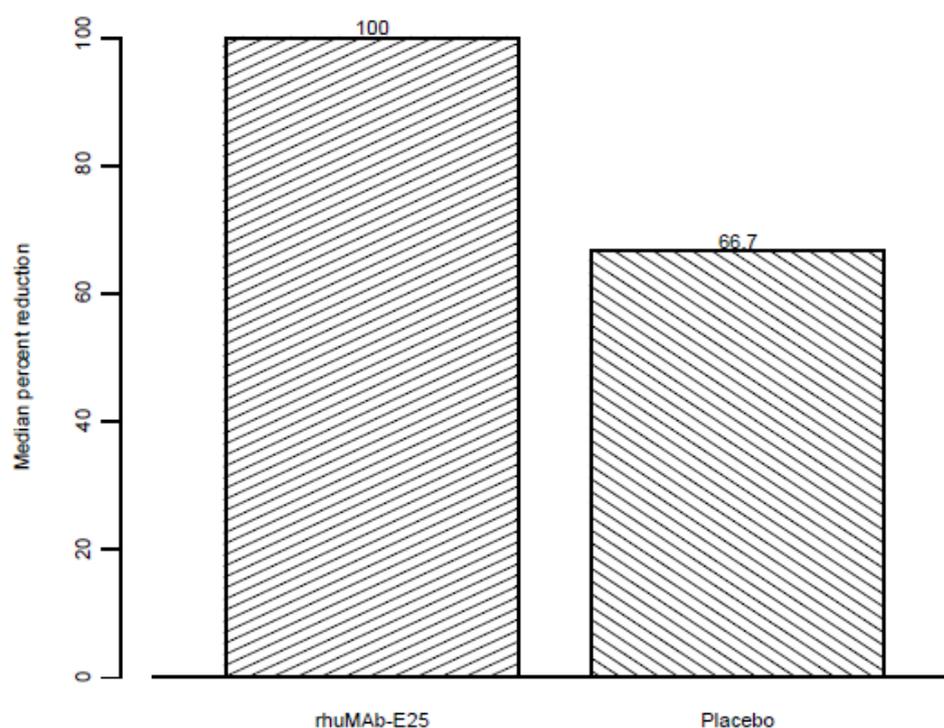
(1) 主要評価項目

1) BDP の減量率

治験薬投与期終了時における吸入ステロイドのベースラインからの減量率をFigure 4-2に示す。

吸入ステロイドの減量率（中央値）は、プラセボ群（66.7%）に比べオマリズマブ群（100%）で有意に高かった [p = 0.001, CMH (van Elteren) 検定]。

Figure 4-2 治験薬投与期終了時における吸入ステロイドのベースラインからの減量率 (010C 試験, ランダム化集団)



Source : 010C 試験-Figure 9-1

減量率の中央値を表示

rhuMAb-E25 : オマリズマブ

2) BDP を減量した被験者の割合

治験薬投与期終了時における吸入ステロイドの投与量をベースラインから減量した被験者の割合は、プラセボ群に比べオマリズマブ群で有意に高かった [p = 0.002, CMH (van Elteren) 検定]。

治療開始 16 週以降に BDP 投与を中止した被験者の割合は、オマリズマブ群が 55%、プラセボ群が 39%であった。

(2) 探索的評価項目

1) ステロイド固定期間中の喘息増悪発現頻度

ステロイド固定期間中の被験者あたりの喘息増悪発現頻度をTable 4-7に、喘息増悪を発現した被験者の割合をFigure 4-3に示す。

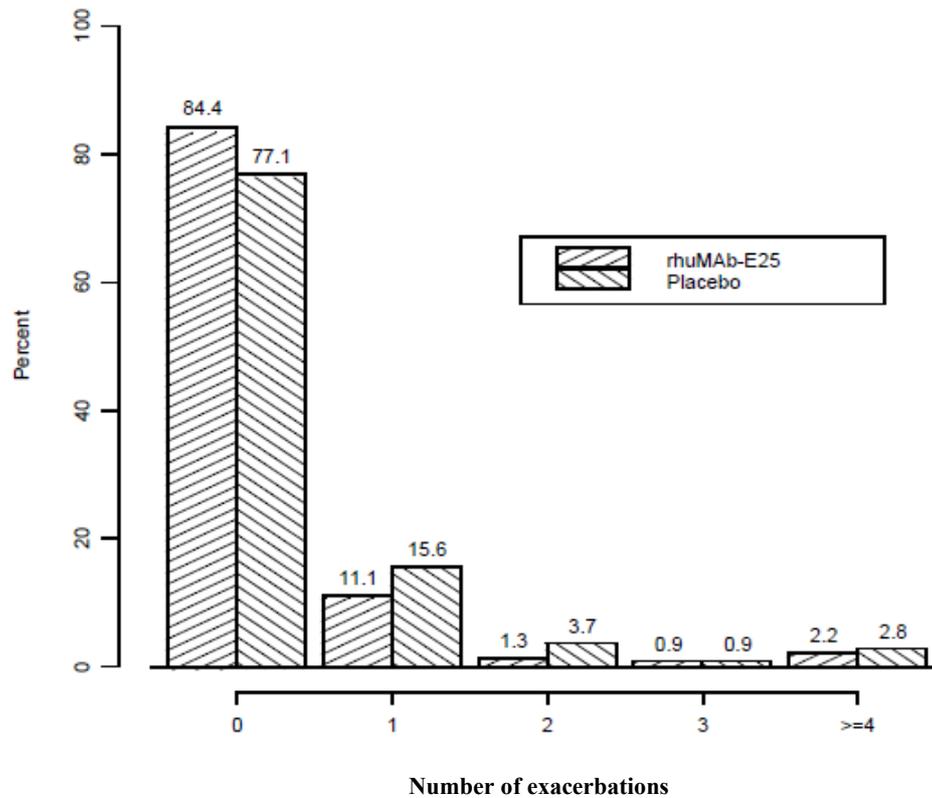
ステロイド固定期間中の被験者あたりの喘息増悪発現頻度は、プラセボ群に比べてオマリズマブ群で少ない傾向がみられたが、投与群間に有意差はみられなかった [p=0.093, CMH (van Elteren) 検定]。

Table 4-7 ステロイド固定期間中の被験者あたりの喘息増悪発現頻度 (010C 試験, ランダム化集団)

喘息増悪発現頻度	オマリズマブ 2週間隔投与 n (%)	プラセボ 2週間隔投与 n (%)	オマリズマブ 4週間隔投与 n (%)	プラセボ 4週間隔投与 n (%)	オマリズマブ群 全体 n (%)	プラセボ群 全体 n (%)
0	61 (80.3)	26 (74.3)	129 (86.6)	58 (78.4)	190 (84.4)	84 (77.1)
1	12 (15.8)	6 (17.1)	13 (8.7)	11 (14.9)	25 (11.1)	17 (15.6)
2	0 (0.0)	1 (2.9)	3 (2.0)	3 (4.1)	3 (1.3)	4 (3.7)
3	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	2 (0.9)	1 (0.9)
≥4	1 (1.3)	2 (5.7)	4 (2.7)	1 (1.4)	5 (2.2)	3 (2.8)
合計	76 (100.0)	35 (100.0)	149 (100.0)	74 (100.0)	225 (100.0)	109 (100.0)

Source : 010C 試験-Table 9-1

Figure 4-3 ステロイド固定期間中に喘息増悪を発現した被験者の割合
(010C 試験, ランダム化集団)



Source : 010C 試験-Figure 9-2

rhuMAb-E25 : オマリズマブ

2) ステロイド減量期間中の喘息増悪発現頻度

ステロイド減量期間中の被験者あたりの喘息増悪発現頻度を [Table 4-8](#) に、喘息増悪を発現した被験者の割合を [Figure 4-4](#) に示す。

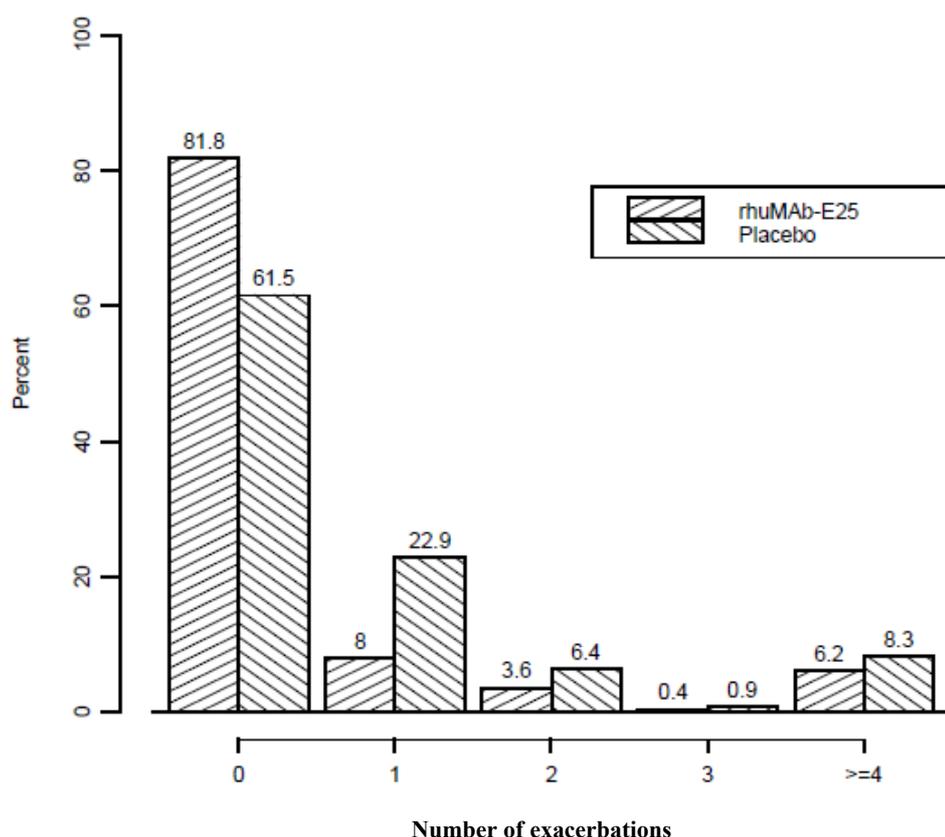
ステロイド減量期間中の被験者あたりの喘息増悪発現頻度は、プラセボ群に比べオマリズマブ群で有意に少なかった [$p < 0.001$, CMH (van Elteren) 検定]

Table 4-8 ステロイド減量期間中の被験者あたりの喘息増悪発現頻度
(010C 試験, ランダム化集団)

喘息増悪発現頻度	オマリズマブ 2週間隔投与 n (%)	プラセボ 2週間隔投与 n (%)	オマリズマブ 4週間隔投与 n (%)	プラセボ 4週間隔投与 n (%)	オマリズマブ群 全体 n (%)	プラセボ群 全体 n (%)
0	63 (82.9)	17 (48.6)	121 (81.2)	50 (67.6)	184 (81.8)	67 (61.5)
1	7 (9.2)	9 (25.7)	11 (7.4)	16 (21.6)	18 (8.0)	25 (22.9)
2	1 (1.3)	3 (8.6)	7 (4.7)	4 (5.4)	8 (3.6)	7 (6.4)
3	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.9)
≥4	5 (6.6)	5 (14.3)	9 (6.0)	4 (5.4)	14 (6.2)	9 (8.3)
合計	76 (100.0)	35 (100.0)	149 (100.0)	74 (100.0)	225 (100.0)	109 (100.0)

Source : 010C 試験-Table 9-2

Figure 4-4 ステロイド減量期間中に喘息増悪を発現した被験者の割合
(010C 試験, ランダム化集団)



Source : 010C 試験-Figure 9-3

rhuMAb-E25 : オマリズマブ

CTD 2.7.6 個々の試験のまとめ

3) ステロイド固定期間中に1回以上の喘息増悪を発現した被験者数

ステロイド固定期間中に1回以上の喘息増悪を発現した被験者数をTable 4-9に示す。

1回以上の喘息増悪を発現した被験者数はプラセボ群に比べオマリズマブ群で少ない傾向がみられたが、投与群間で有意差はみられなかった ($p = 0.095$, CMH 検定)。

Table 4-9 ステロイド固定期間中に1回以上の喘息増悪を発現した被験者数 (010C 試験, ランダム化集団)

喘息増悪発 現頻度	オマリズマブ 2週間隔投与 n (%)	プラセボ 2週間隔投与 n (%)	オマリズマブ 4週間隔投与 n (%)	プラセボ 4週間隔投与 n (%)	オマリズマブ群 全体 n (%)	プラセボ群 全体 n (%)
なし	61 (80.3)	26 (74.3)	129 (86.6)	58 (78.4)	190 (84.4)	84 (77.1)
1回以上	15 (19.7)	9 (25.7)	20 (13.4)	16 (21.6)	35 (15.6)	25 (22.9)
合計	76 (100.0)	35 (100.0)	149 (100.0)	74 (100.0)	225 (100.0)	109 (100.0)

Source : 010C 試験-Table 9-3

4) ステロイド減量期間中に1回以上の喘息増悪を発現した被験者数

ステロイド減量期間中に1回以上の喘息増悪を発現した被験者数をTable 4-10に示す。

1回以上の喘息増悪を発現した被験者数は、プラセボ群に比べオマリズマブ群で有意に少なかった ($p < 0.001$, CMH 検定)。

Table 4-10 ステロイド減量期間中に1回以上の喘息増悪を発現した被験者数 (010C 試験, ランダム化集団)

喘息増悪発 現頻度	オマリズマブ 2週間隔投与 n (%)	プラセボ 2週間隔投与 n (%)	オマリズマブ 4週間隔投与 n (%)	プラセボ 4週間隔投与 n (%)	オマリズマブ群 全体 n (%)	プラセボ群 全体 n (%)
なし	63 (82.9)	17 (48.6)	121 (81.2)	50 (67.6)	184 (81.8)	67 (61.5)
1回以上	13 (17.1)	18 (51.4)	28 (18.8)	24 (32.4)	41 (18.2)	42 (38.5)
合計	76 (100.0)	35 (100.0)	149 (100.0)	74 (100.0)	225 (100.0)	109 (100.0)

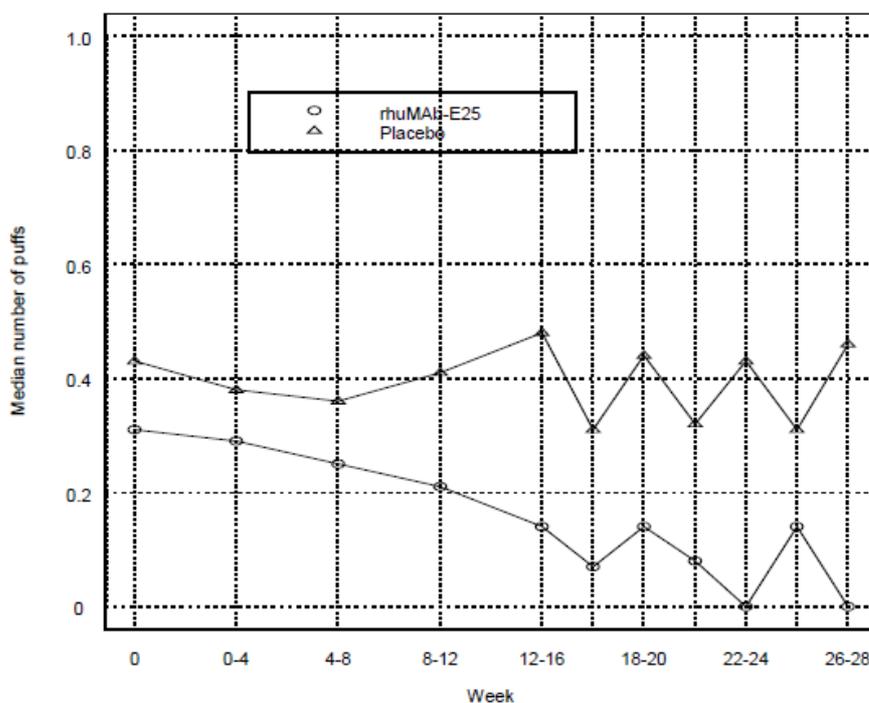
Source : 010C 試験-Table 9-4

5) レスキュー薬の1日吸入回数

ステロイド固定期及び減量期間中に使用したレスキュー薬の1日吸入回数(中央値)をFigure 4-5に示す。

プラセボ群に比べオマリズマブ群ではレスキュー薬の吸入回数が試験期間を通じて少なかった。また、オマリズマブ群ではレスキュー薬の吸入回数が試験期間を通じてベースラインより少なかったが、プラセボ群ではベースライン値から増減を繰り返した。

Figure 4-5 ステロイド固定期及び減量期間中に使用したレスキュー薬の1日吸入回数（中央値）（010C試験，ランダム化集団）



Source : 010C試験-Figure 9-4

rhuMAb-E25 : オマリズマブ

6) 肺機能検査値

朝の PEF_R, FEV₁, FVC, 及び FEF_{25-75%}のいずれも試験期間を通じてほとんど変化せず, 投与群間に明らかな差はみられなかった。

7) 喘息症状を発現していない日数

ステロイド固定期間中に喘息症状を発現しなかった日数の割合（中央値）は, オマリズマブ群が 0.72, プラセボ群が 0.65 であった。

8) Clinical symptom score

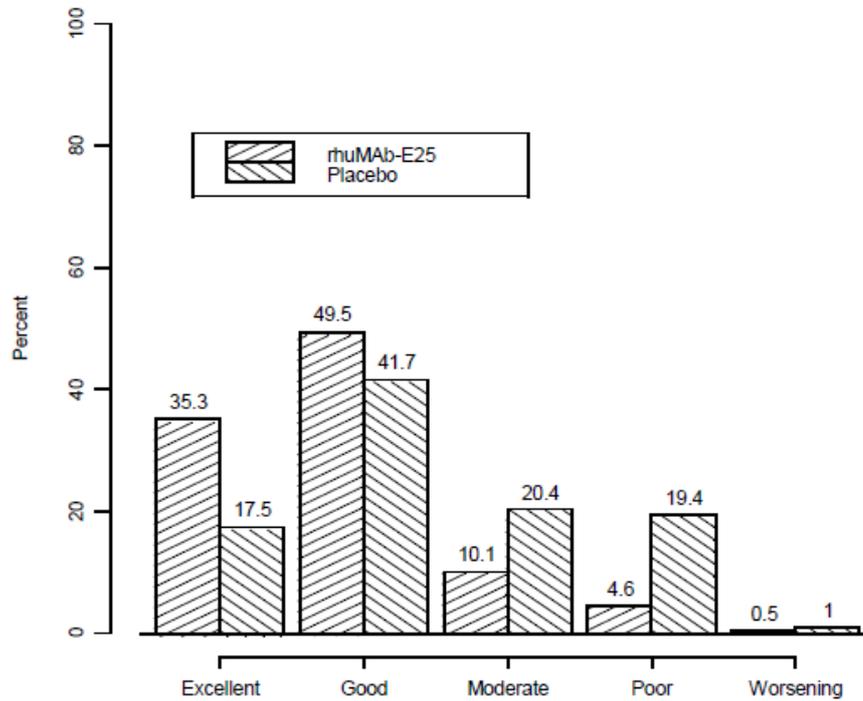
治験薬投与期中の Morning, Daytime, Nocturnal asthma symptom score の Clinical symptom score は, いずれも投与群間に明らかな差はみられなかった。

9) 被験者及び医師による治療効果の総合評価 (GETE)

ステロイド減量期の終了時点における被験者及び医師による GETE の頻度分布をそれぞれ Figure 4-6及びFigure 4-7に示す。

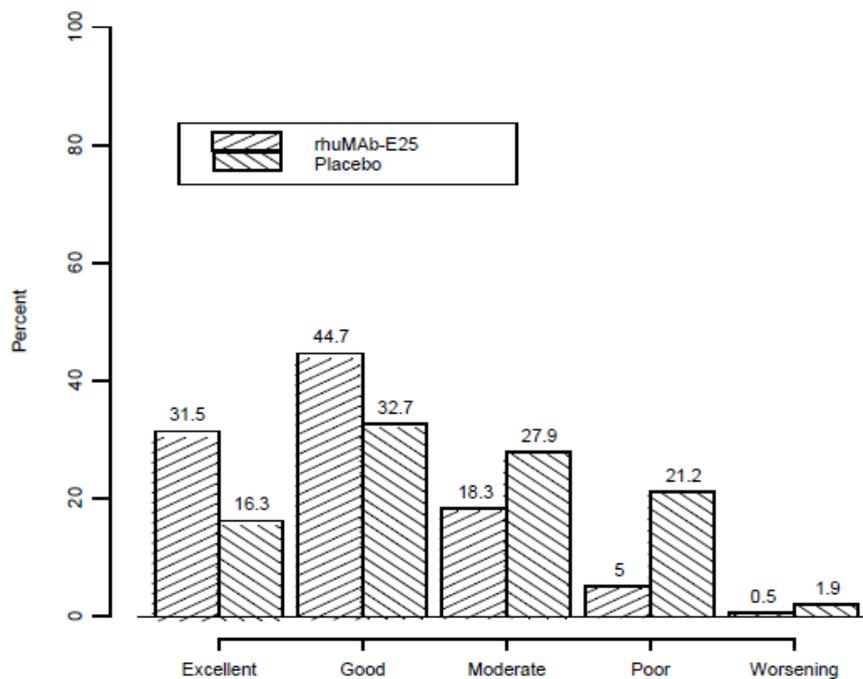
GETE の頻度分布は医師と被験者による評価のいずれも同様であり, 評価スケールの全体的な分布は, プラセボ群に比べオマリズマブ群で有意に優れていた [p < 0.001, CMH (van Elteren) 検定]。

Figure 4-6 被験者による GETE の頻度分布 (010C 試験, ランダム化集団)



Source : 010C 試験-Figure 9-5
 rhuMAb-E25 : オマリズマブ

Figure 4-7 医師による GETE の頻度分布 (010C 試験, ランダム化集団)



Source : 010C 試験-Figure 9-6
 rhuMAb-E25 : オマリズマブ

CTD 2.7.6 個々の試験のまとめ

(3) その他の評価項目

1) Pediatric AQLQ スコア

- ステロイド固定期

ステロイド固定期終了時の活動、感情、症状、及び全体のいずれのドメインも投与群間に有意差はみられなかった。

- ステロイド減量期

それぞれのドメインについてステロイド減量期の pediatric AQLQ スコア変化量を Table 4-11 に示す。

ステロイド減量期終了時では、感情については投与群間に有意差がみられなかったが、活動及び症状についてはプラセボ群に比べオマリズマブ群で有意に改善した。全体についても、ステロイド減量期終了時では、プラセボ群に比べオマリズマブ群で有意に改善した。

**Table 4-11 ステロイド減量期終了時の pediatric AQLQ スコア変化量
(010C 試験, ランダム化集団)**

ドメイン	評価例数		ベースラインからの変化量の平均値 ^{a)}		p 値 ^{b)}
	オマリズマブ群 N = 225	プラセボ群 N = 109	オマリズマブ群	プラセボ群	
活動	172	86	0.5	0.1	0.046
感情	175	86	0.5	0.3	0.165
症状	175	86	0.3	-0.0	0.044
全体	175	86	0.4	0.1	0.033

Source : 010C 試験-PT-Table 9.3-1a, PT-Table 9.3-1b, PT-Table 9.3-4a, PT-Table 9.3-4b

a) Last observation carried forward (LOCF) に基づいて欠測値を補完

b) ANCOVA

2) 医療経済学的指標

- 喘息, 他のアレルギー疾患, 有害事象の治療のための予定外受診の頻度

治験薬投与期に予定外に受診した回数は、プラセボ群に比べオマリズマブ群で有意に少なかった [p = 0.005, CMH (van Elteren) 検定]。予定外に受診した回数 (平均値) はオマリズマブ群で 0.31 回, プラセボ群で 0.58 回であった。

ステロイド固定期及びステロイド減量期ともに入院回数は非常に少なく, ステロイド固定期の入院回数 (平均値) はオマリズマブ群が 0 回, プラセボ群が 0.03 回で, ステロイド減量期の入院回数 (平均値) はそれぞれ 0.01 回, 0.03 回であった。

- 喘息のために学校を欠席した頻度

治験薬投与期に学校を欠席した日数 (平均値) は, オマリズマブ群が 0.6 日, プラセボ群が 1.2 日であった。

CTD 2.7.6 個々の試験のまとめ

- 保護者の欠勤の頻度

治験薬投与期に保護者が欠勤した日数（平均値）は、オマリズマブ群が 0.3 日、プラセボ群が 0.5 日であった。

安全性の結果**(1) 治験薬の曝露状況**

治験薬の各投与量・投与間隔での被験者数及び割合を Table 4-12 に、治験薬の投与期間を Table 4-13 に示す。

体重及びベースライン IgE 濃度に基づき、334 名の被験者はオマリズマブ 150 mg 又は 300 mg を 4 週間隔で、あるいは 225 mg, 300 mg, 375 mg を 2 週間隔で投与された。2 週間隔投与はオマリズマブ群で 76 名、プラセボ群で 35 名、4 週間隔投与はそれぞれ 149 名、74 名であり、全体で 67% の被験者が 4 週間隔で治験薬を投与された。

**Table 4-12 治験薬の各投与量・投与間隔での被験者数及び割合
(010C 試験, ランダム化集団)**

投与量及び投与間隔	オマリズマブ群	プラセボ群
	N = 225 n (%)	N = 109 n (%)
150 mg 4 週間隔	74 (33)	47 (43)
300 mg 4 週間隔	75 (33)	27 (25)
225 mg 2 週間隔	39 (17)	14 (13)
300 mg 2 週間隔	18 (8)	15 (14)
375 mg 2 週間隔	19 (8)	6 (6)

Source : 010C 試験-Table 8-1

大部分の被験者（80%）が治験薬（オマリズマブ又はプラセボ）を 28 週間以上投与され、投与期間の分布は両群で同様であった。

Table 4-13 治験薬投与期間（010C 試験, ランダム化集団）

010C 試験の投与期間	オマリズマブ群 N = 225 n (%)	プラセボ群 N = 109 n (%)
0～< 1 週間	3 (1.3)	1 (0.9)
1～< 4 週間	1 (0.4)	1 (0.9)
4～< 8 週間	1 (0.4)	1 (0.9)
8～< 12 週間	1 (0.4)	2 (1.8)
12～< 16 週間	3 (1.3)	3 (2.8)
16～< 20 週間	4 (1.8)	1 (0.9)
20～< 24 週間	2 (0.9)	0 (0.0)
24～< 28 週間	24 (10.7)	18 (16.5)
28～< 32 週間	181 (80.4)	81 (74.3)
32～< 36 週間	5 (2.2)	0 (0.0)
36～< 40 週間	0 (0.0)	0 (0.0)
40～< 44 週間	0 (0.0)	0 (0.0)
44～< 48 週間	0 (0.0)	1 (0.9)

Source : 010C 試験-Table 8-2

(2) 有害事象

有害事象, 副作用, 死亡, 重篤な有害事象, 投与中止に至った有害事象の発現状況を [Table 4-14](#) に示す。

Table 4-14 有害事象, 副作用, 死亡, 重篤な有害事象, 投与中止に至った有害事象の発現状況（010C 試験, ランダム化集団）

	オマリズマブ群 N = 225 n (%)	プラセボ群 N = 109 n (%)
有害事象	201 (89.3)	95 (87.2)
副作用	14 (6.2)	1 (0.9)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な有害事象 ^{a)}	4 (1.8)	4 (3.7)
重篤な喘息増悪	0 (0.0)	5 (4.6)
投与中止に至った有害事象	1 (0.4)	1 (0.9)

Source : 010C 試験-PT-Table 10.1-1, PT-Table 10.1-2, Table 10-5

a) 重篤な喘息増悪は含まない

1) 有害事象

投与群別の有害事象発現例数及び発現率を [Table 4-15](#) に示す。

有害事象発現率は, オマリズマブ群で 89.3% (201 / 225 名), プラセボ群で 87.2% (95 / 109 名) であった。最も発現率の高かった器官分類は「呼吸器系障害」であり, 次いで「神経系障

CTD 2.7.6 個々の試験のまとめ

害」，「一般的全身障害」，「消化管障害」であった。また，器官分類別の有害事象発現率では，投与スケジュール（2週間隔と4週間隔）による違いはみられなかった。

基本語別で比較的良好にみられた有害事象は，頭痛（34.1%），上気道感染（35.0%），咽頭炎（25.1%），ウイルス感染（24.3%）であった。プラセボ群よりオマリズマブ群で発現率が高かった有害事象は外傷（オマリズマブ群 7.6%，プラセボ群 2.8%，以下同様），損傷（5.8%，0.9%），消化不良（5.8%，1.8%），悪心（4.0%，1.8%），関節痛（4.9%，1.8%），鼻出血（3.1%，0.9%），蕁麻疹（3.1%，0.9%），及び接触性皮膚炎（3.1%，0.9%）であった。なお，アレルギー反応の発現率（0.9%，3.7%）はプラセボ群で高かった。

Table 4-15 有害事象発現例数・発現率（010C 試験，ランダム化集団）

器官分類	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	合計
	2週間隔投与 N = 76 n (%)	2週間隔投与 N = 35 n (%)	4週間隔投与 N = 149 n (%)	4週間隔投与 N = 74 n (%)	全体 N = 225 n (%)	全体 N = 109 n (%)	
基本語							
合計	69 (90.8)	30 (85.7)	132 (88.6)	65 (87.8)	201 (89.3)	95 (87.2)	296 (88.6)
一般的全身障害	24 (31.6)	9 (25.7)	54 (36.2)	19 (25.7)	78 (34.7)	28 (25.7)	106 (31.7)
発熱	7 (9.2)	5 (14.3)	32 (21.5)	11 (14.9)	39 (17.3)	16 (14.7)	55 (16.5)
外傷	9 (11.8)	0 (0.0)	8 (5.4)	3 (4.1)	17 (7.6)	3 (2.8)	20 (6.0)
損傷	2 (2.6)	1 (2.9)	11 (7.4)	0 (0.0)	13 (5.8)	1 (0.9)	14 (4.2)
疼痛	3 (3.9)	1 (2.9)	6 (4.0)	3 (4.1)	9 (4.0)	4 (3.7)	13 (3.9)
アレルギー	3 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.3)	0 (0.0)	3 (0.9)
インフルエンザ様症状	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.0)	0 (0.0)	3 (1.3)	0 (0.0)	3 (0.9)
胸痛	1 (1.3)	0 (0.0)	2 (1.3)	2 (2.7)	3 (1.3)	2 (1.8)	5 (1.5)
注射後現象	1 (1.3)	0 (0.0)	2 (1.3)	0 (0.0)	3 (1.3)	0 (0.0)	3 (0.9)
アレルギー反応	1 (1.3)	3 (8.6)	1 (0.7)	1 (1.4)	2 (0.9)	4 (3.7)	6 (1.8)
アレルギー増悪	0 (0.0)	1 (2.9)	2 (1.3)	1 (1.4)	2 (0.9)	2 (1.8)	4 (1.2)
疲労	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
注射部位疼痛	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.9)	2 (0.6)
注射部位反応	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
中毒	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
倦怠感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
運動過多症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.3)
心・血管障害（一般）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.3)
頻脈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.3)
消化管障害	20 (26.3)	12 (34.3)	50 (33.6)	19 (25.7)	70 (31.1)	31 (28.4)	101 (30.2)
腹痛	7 (9.2)	5 (14.3)	21 (14.1)	8 (10.8)	28 (12.4)	13 (11.9)	41 (12.3)
嘔吐	2 (2.6)	5 (14.3)	13 (8.7)	4 (5.4)	15 (6.7)	9 (8.3)	24 (7.2)
消化不良	4 (5.3)	0 (0.0)	9 (6.0)	2 (2.7)	13 (5.8)	2 (1.8)	15 (4.5)
悪心	2 (2.6)	0 (0.0)	7 (4.7)	2 (2.7)	9 (4.0)	2 (1.8)	11 (3.3)
下痢	0 (0.0)	1 (2.9)	7 (4.7)	1 (1.4)	7 (3.1)	2 (1.8)	9 (2.7)
胃腸炎	3 (3.9)	0 (0.0)	4 (2.7)	2 (2.7)	7 (3.1)	2 (1.8)	9 (2.7)
歯痛	3 (3.9)	0 (0.0)	3 (2.0)	1 (1.4)	6 (2.7)	1 (0.9)	7 (2.1)
便秘	2 (2.6)	0 (0.0)	3 (2.0)	0 (0.0)	5 (2.2)	0 (0.0)	5 (1.5)
鼓腸	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.0)	0 (0.0)	3 (1.3)	0 (0.0)	3 (0.9)
口腔内痛	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.0)	1 (1.4)	3 (1.3)	1 (0.9)	4 (1.2)

CTD 2.7.6 個々の試験のまとめ

器官分類	オマリズマブ 2週間隔投与 N = 76 n (%)	プラセボ 2週間隔投与 N = 35 n (%)	オマリズマブ 4週間隔投与 N = 149 n (%)	プラセボ 4週間隔投与 N = 74 n (%)	オマリズマブ 全体 N = 225 n (%)	プラセボ 全体 N = 109 n (%)	合計 N = 334 n (%)
基本語							
胃炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.6)
潰瘍性口内炎	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.6)
虫垂炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
歯肉炎	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.3)
口内乾燥	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.3)
腹膜炎	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.3)
口内炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.3)
齲歯	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.3)
血液およびリンパ系障害	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.4)	1 (0.9)	2 (0.6)
リンパ節症	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.4)	1 (0.9)	2 (0.6)
感染症および寄生虫症	15 (19.7)	9 (25.7)	44 (29.5)	18 (24.3)	59 (26.2)	27 (24.8)	86 (25.7)
ウイルス感染	15 (19.7)	8 (22.9)	41 (27.5)	17 (23.0)	56 (24.9)	25 (22.9)	81 (24.3)
帯状疱疹	2 (2.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	3 (1.3)	0 (0.0)	3 (0.9)
感染	1 (1.3)	0 (0.0)	2 (1.3)	0 (0.0)	3 (1.3)	0 (0.0)	3 (0.9)
単純ヘルペス	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.9)	2 (0.6)
細菌性感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
寄生虫症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
モニリア症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.3)
筋・骨格系障害	13 (17.1)	6 (17.1)	29 (19.5)	14 (18.9)	42 (18.7)	20 (18.3)	62 (18.6)
関節痛	5 (6.6)	1 (2.9)	6 (4.0)	1 (1.4)	11 (4.9)	2 (1.8)	13 (3.9)
捻挫と挫傷	4 (5.3)	4 (11.4)	7 (4.7)	1 (1.4)	11 (4.9)	5 (4.6)	16 (4.8)
背部痛	4 (5.3)	1 (2.9)	5 (3.4)	3 (4.1)	9 (4.0)	4 (3.7)	13 (3.9)
骨折	1 (1.3)	0 (0.0)	4 (2.7)	4 (5.4)	5 (2.2)	4 (3.7)	9 (2.7)
腕痛	2 (2.6)	1 (2.9)	3 (2.0)	2 (2.7)	5 (2.2)	3 (2.8)	8 (2.4)
両下肢痛	0 (0.0)	1 (2.9)	4 (2.7)	2 (2.7)	4 (1.8)	3 (2.8)	7 (2.1)
筋肉痛	0 (0.0)	1 (2.9)	3 (2.0)	2 (2.7)	3 (1.3)	3 (2.8)	6 (1.8)
筋緊張亢進	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.6)
両下肢痙攣	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	3 (4.1)	1 (0.4)	3 (2.8)	4 (1.2)
筋痙攣	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
関節脱臼	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
骨格痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
腱炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
神経系障害	26 (34.2)	13 (37.1)	60 (40.3)	25 (33.8)	86 (38.2)	38 (34.9)	124 (37.1)
頭痛	26 (34.2)	12 (34.3)	55 (36.9)	21 (28.4)	81 (36.0)	33 (30.3)	114 (34.1)
浮動性めまい	2 (2.6)	1 (2.9)	1 (0.7)	2 (2.7)	3 (1.3)	3 (2.8)	6 (1.8)
不眠症	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.6)
傾眠	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)	1 (1.4)	2 (0.9)	1 (0.9)	3 (0.9)
不安	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
頭蓋損傷 NOS	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.9)	2 (0.6)
片頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (1.4)	1 (0.4)	1 (0.9)	2 (0.6)
神経過敏	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (1.4)	1 (0.4)	1 (0.9)	2 (0.6)
精神病	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
脳振盪	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	2 (1.8)	2 (0.6)
うつ病	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.3)

CTD 2.7.6 個々の試験のまとめ

器官分類	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	合計 N = 334 n (%)
	2週間隔投与 N = 76 n (%)	2週間隔投与 N = 35 n (%)	4週間隔投与 N = 149 n (%)	4週間隔投与 N = 74 n (%)	全体 N = 225 n (%)	全体 N = 109 n (%)	
基本語							
発声障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.3)
人格障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.3)
呼吸器系障害	56 (73.7)	22 (62.9)	97 (65.1)	56 (75.7)	153 (68.0)	78 (71.6)	231 (69.2)
上気道感染	27 (35.5)	13 (37.1)	51 (34.2)	26 (35.1)	78 (34.7)	39 (35.8)	117 (35.0)
咽頭炎	18 (23.7)	8 (22.9)	40 (26.8)	18 (24.3)	58 (25.8)	26 (23.9)	84 (25.1)
副鼻腔炎	12 (15.8)	4 (11.4)	26 (17.4)	18 (24.3)	38 (16.9)	22 (20.2)	60 (18.0)
咳嗽	11 (14.5)	4 (11.4)	19 (12.8)	15 (20.3)	30 (13.3)	19 (17.4)	49 (14.7)
鼻炎	11 (14.5)	4 (11.4)	13 (8.7)	8 (10.8)	24 (10.7)	12 (11.0)	36 (10.8)
鼻出血	2 (2.6)	0 (0.0)	5 (3.4)	1 (1.4)	7 (3.1)	1 (0.9)	8 (2.4)
気管支炎	1 (1.3)	0 (0.0)	5 (3.4)	2 (2.7)	6 (2.7)	2 (1.8)	8 (2.4)
呼吸障害	3 (3.9)	2 (5.7)	1 (0.7)	0 (0.0)	4 (1.8)	2 (1.8)	6 (1.8)
副鼻腔炎に伴う頭痛	3 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.3)	0 (0.0)	3 (0.9)
肺炎	1 (1.3)	0 (0.0)	2 (1.3)	2 (2.7)	3 (1.3)	2 (1.8)	5 (1.5)
後鼻漏	1 (1.3)	2 (5.7)	2 (1.3)	1 (1.4)	3 (1.3)	3 (2.8)	6 (1.8)
呼吸困難	1 (1.3)	1 (2.9)	1 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.9)	1 (0.9)	3 (0.9)
気管支痙攣	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
喉頭炎	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
大葉性肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
上気道性喘鳴	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
扁桃炎	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (0.7)	2 (2.7)	1 (0.4)	3 (2.8)	4 (1.2)
皮膚・皮膚付属器障害	14 (18.4)	7 (20.0)	29 (19.5)	9 (12.2)	43 (19.1)	16 (14.7)	59 (17.7)
発疹	1 (1.3)	2 (5.7)	9 (6.0)	3 (4.1)	10 (4.4)	5 (4.6)	15 (4.5)
接触性皮膚炎	2 (2.6)	1 (2.9)	5 (3.4)	0 (0.0)	7 (3.1)	1 (0.9)	8 (2.4)
蕁麻疹	3 (3.9)	1 (2.9)	4 (2.7)	0 (0.0)	7 (3.1)	1 (0.9)	8 (2.4)
斑状丘疹状皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (2.7)	0 (0.0)	4 (1.8)	0 (0.0)	4 (1.2)
膿痂疹	2 (2.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	3 (1.3)	0 (0.0)	3 (0.9)
皮膚障害 NOS	1 (1.3)	0 (0.0)	2 (1.3)	0 (0.0)	3 (1.3)	0 (0.0)	3 (0.9)
挫傷	2 (2.6)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (1.4)	2 (0.9)	2 (1.8)	4 (1.2)
皮膚炎	0 (0.0)	1 (2.9)	2 (1.3)	0 (0.0)	2 (0.9)	1 (0.9)	3 (0.9)
皮膚感染	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.6)
サンバーン	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.6)
真菌性皮膚炎	1 (1.3)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.9)	2 (0.6)
湿疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
潮紅	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
そう痒症	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.7)	1 (0.4)	2 (1.8)	3 (0.9)
皮膚変色	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
疣贅	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.4)	1 (0.9)	2 (0.6)
ざ瘡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.3)
口唇障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.3)
毛孔性皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.3)

CTD 2.7.6 個々の試験のまとめ

器官分類 基本語	オマリズマブ 2週間隔投与	プラセボ 2週間隔投与	オマリズマブ 4週間隔投与	プラセボ 4週間隔投与	オマリズマブ 全体	プラセボ 全体	合計
	N = 76 n (%)	N = 35 n (%)	N = 149 n (%)	N = 74 n (%)	N = 225 n (%)	N = 109 n (%)	N = 334 n (%)
その他の特殊感覚障害	14 (18.4)	9 (25.7)	30 (20.1)	13 (17.6)	44 (19.6)	22 (20.2)	66 (19.8)
中耳炎	7 (9.2)	1 (2.9)	12 (8.1)	6 (8.1)	19 (8.4)	7 (6.4)	26 (7.8)
耳痛	5 (6.6)	0 (0.0)	10 (6.7)	4 (5.4)	15 (6.7)	4 (3.7)	19 (5.7)
耳感染 NOS	5 (6.6)	3 (8.6)	6 (4.0)	2 (2.7)	11 (4.9)	5 (4.6)	16 (4.8)
結膜炎	1 (1.3)	3 (8.6)	2 (1.3)	0 (0.0)	3 (1.3)	3 (2.8)	6 (1.8)
眼感染	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.6)
外耳炎	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (1.4)	2 (0.9)	1 (0.9)	3 (0.9)
外耳道閉塞	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
乗物酔い	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.9)	2 (0.6)
鼓膜穿孔	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
結膜出血	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.3)
眼不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.3)
眼刺激	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.3)
視覚異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.3)
泌尿器系障害	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (0.7)	1 (1.4)	1 (0.4)	2 (1.8)	3 (0.9)
尿路感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
乳腺炎	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.3)
排尿頻回	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.3)

Source : 010C 試験-PT-Table 10.1-1

器官分類は英語名のアルファベット順，基本語は器官分類内でオマリズマブ群の発現率の降順に表示

同一の被験者が，同一有害事象を複数回発現した場合，各基本語で1名と集計

同一の被験者が，同一の器官分類の中で複数の有害事象を発現した場合，器官分類の合計では1名と集計

2) 副作用

投与群別の副作用発現例数及び発現率をTable 4-16に示す。

副作用発現率は，オマリズマブ群で 6.2%，プラセボ群で 0.9%であった。オマリズマブ群で発現率が最も高かった器官分類は「皮膚・皮膚付属器障害」で，その内訳は蕁麻疹（3名），発疹（1名），斑状丘疹状皮疹（1名），潮紅（1名），そう痒症（1名）であった。

Table 4-16 副作用発現例数・発現率 (010C 試験, ランダム化集団)

器官分類	オマリズマブ 2週間隔投与 N = 76		プラセボ 2週間隔投与 N = 35		オマリズマブ 4週間隔投与 N = 149		プラセボ 4週間隔投与 N = 74		オマリズマブ 全体 N = 225		プラセボ 全体 N = 109		合計 N = 334	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
基本語														
合計	5	(6.6)	0	(0.0)	9	(6.0)	1	(1.4)	14	(6.2)	1	(0.9)	15	(4.5)
一般的全身障害	1	(1.3)	0	(0.0)	2	(1.3)	0	(0.0)	3	(1.3)	0	(0.0)	3	(0.9)
注射後現象	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
アレルギー反応	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
疲労	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
消化管障害	1	(1.3)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(1.4)	2	(0.9)	1	(0.9)	3	(0.9)
腹痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
嘔吐	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
消化不良	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.3)
悪心	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
筋・骨格系障害	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
腕痛	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
神経系障害	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(2.0)	0	(0.0)	3	(1.3)	0	(0.0)	3	(0.9)
頭痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
傾眠	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.3)	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.6)
神経過敏	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
呼吸器系障害	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.3)	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.6)
上気道感染	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
咽頭炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
気管支炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
皮膚・皮膚付属器障害	2	(2.6)	0	(0.0)	4	(2.7)	0	(0.0)	6	(2.7)	0	(0.0)	6	(1.8)
発疹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
蕁麻疹	1	(1.3)	0	(0.0)	2	(1.3)	0	(0.0)	3	(1.3)	0	(0.0)	3	(0.9)
斑状丘疹状皮疹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
潮紅	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
そう痒症	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
その他の特殊感覚障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.3)
視覚異常	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.3)

Source : 010C 試験-PT-Table 10.1-2

器官分類は英語名のアルファベット順, 基本語は器官分類内でオマリズマブ群の発現率の降順に表示

同一の被験者が, 同一副作用を複数回発現した場合, 各基本語で1名と集計

同一の被験者が, 同一の器官分類の中で複数の副作用を発現した場合, 器官分類の合計では1名と集計

3) 重症度別の有害事象

発現した有害事象のほとんどは重症度が軽度又は中等度であった。

高度の有害事象の発現率はオマリズマブ群で 12.9%, プラセボ群で 9.2%であった。高度の事象のうちオマリズマブ群の 1 名に発現したアレルギー反応を除き, いずれの事象も治験薬との関連を否定された。

CTD 2.7.6 個々の試験のまとめ

(3) 死亡及び重篤な有害事象

1) 死亡

010C 試験では死亡の報告はなかった。

2) 重篤な有害事象

喘息増悪以外の重篤な有害事象の一覧を Table 4-17 に示す。

喘息増悪以外の重篤な有害事象は、オマリズマブ群及びプラセボ群の各 4 名に発現した。重篤な有害事象の内訳は、オマリズマブ群では損傷、胃炎、虫垂炎、及び耳感染 NOS が各 1 名、プラセボ群では骨折が 2 名（3 件）、肺炎及び上気道感染が各 1 名であった。いずれの事象も治験薬との関連を否定された。重篤な有害事象が発現したオマリズマブ群の 4 名はいずれも回復した。

なお、重篤な喘息増悪はプラセボ群の 5 名に発現し、いずれも治験薬との関連を否定された。

Table 4-17 重篤な有害事象の一覧（010C 試験，ランダム化集団）

投与群	施設 被験者	年齢 性別 人種	器官分類	基本語	有害事象 発現時期 (日-月-年)	転帰 確認日 (日-月-年)	重症度	関連 ^{a)}	転帰	処置 ^{b)}
オマリズマブ 4 週間隔投与	M1782V 4046	10 歳 男性 白人	一般的全身 障害	損傷	17-OCT-1998	17-OCT-1998	高度	0	回復	3, 5
	M1946D 4003	9 歳 女性 白人	その他の特 殊感覚障害	耳感染 NOS	15-JAN-1999	22-JAN-1999	高度	0	回復	3, 4, 5
	M1794G 4253	10 歳 女性 白人	消化管障害	胃炎	01-OCT-1998	04-OCT-1998	高度	0	回復	3, 5
	M1798W 4329	11 歳 女性 白人	消化管障害	虫垂炎	04-JAN-1999	27-JAN-1999	高度	0	回復	5, 4
プラセボ 4 週間隔投与	M1803D 4401	11 歳 男性 白人	筋・骨格系 障害	骨折	29-JUN-1998 /12:30	03-SEP-1998	高度	0	回復	3, 5, 4
			筋・骨格系 障害	骨折	29-JUN-1998 /12:30	03-SEP-1998	高度	0	回復	3, 5
	M1947H 4454	11 歳 男性 白人	呼吸器系障 害	上気道感染	18-OCT-1998	06-NOV-1998	高度	0	回復	3, 5
	M1796O 4291	9 歳 男性 黒人	呼吸器系障 害	肺炎	18-MAY-1998	27-MAY-1998	高度	0	回復	3, 5, 4
	M1795K 4279	12 歳 男性 白人	筋・骨格系 障害	骨折	19-OCT-1998	—	高度	0	未回復	2, 4, 5

Source : 010C 試験-PT-Table 10.2-1, Listing 1-7, Listing1-54

a) 0 = 関連を否定できる, 1 = 関連を否定できない

b) 0 = 処置なし, 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

(4) 投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象は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 名は蕁麻疹により投与を中止し、回復した。治験薬との関連は否定できないと判断された。

(5) 臨床検査

「ヘモグロビンの減少 (11.5 g/dL 以下)」及び「ヘマトクリットの減少 (34%以下)」に該当した被験者の割合は、オマリズマブ群 (それぞれ 7.7%及び 8.3%) がプラセボ群 (各 4.1%) に比べ高かった。「好酸球数の増加 (900/mm³ 以上)」に該当した被験者の割合は、プラセボ群 (19.3%) と比べてオマリズマブ群 (6.8%) で低かった。

オマリズマブ群の 3 名で肝機能検査項目の臨床的に注目すべき変動がみられた。1 名はステロイド固定期終了時に「ALT (GPT) 上昇 (基準値上限の 3 倍以上)」がみられたが、再測定した結果は基準値内であった。また、「総ビリルビン上昇 (2.0 mg/dL 超)」が 2 名に発現し、1 名はジルベール病によるもので、残りの 1 名は臨床的に意味のある変動ではないと判断された。さらに、「血糖値低下 (50 mg/dL 以下)」がオマリズマブ群及びプラセボ群の各 1 名に、「カリウム値上昇 (6.0 mEq/L 以上)」がオマリズマブ群の 1 名にみられたが、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。

その他の臨床検査項目では、いずれの項目も臨床的に注目すべき変動はみられなかった。

(6) バイタルサイン

バイタルサイン (体温, 収縮期血圧, 拡張期血圧, 脈拍及び呼吸数) について、いずれの項目も臨床的に注目すべき変動はみられなかった。

4.1.4 Q4577g 試験 (評価資料)

5.3.5.1-5-Q4577g 試験

試験の標題

A Phase II, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Dose-Ranging Study of Xolair[®] (Omalizumab) in Patients with Chronic Idiopathic Urticaria (CIU) Who Remain Symptomatic with Antihistamine Treatment (H1)

試験依頼者

Genentech, Inc.

試験責任医師

Alpan, Oral et al.

試験実施医療機関

O & O Alpan, LLC et al, 計 26 医療機関 (米国, ドイツ)

試験期間

2009 年 3 月 26 日 (最初の被験者の登録日) ~ 2010 年 1 月 7 日 (最後の被験者の検査・観察終了日)

開発の相

第 II 相

目的

[主要目的]

ヒスタミン H1 受容体拮抗薬により治療中の難治性慢性特発性蕁麻疹 (chronic idiopathic urticaria, CIU) 患者を対象にオマリズマブとプラセボの単回投与時の有効性を評価する。

[副次目的]

- 難治性 CIU 患者を対象に, オマリズマブ 75 mg, 300 mg, 600 mg 投与時の安全性及び有効性を評価する。
- 難治性 CIU 患者を対象に, 被験者の報告による QOL 関連のスコアを基にオマリズマブの有効性を評価する。
- 難治性 CIU 患者を対象に, オマリズマブ投与時の薬物動態 (pharmacokinetics, PK) 及び薬力学 (pharmacodynamics, PD) を評価する。

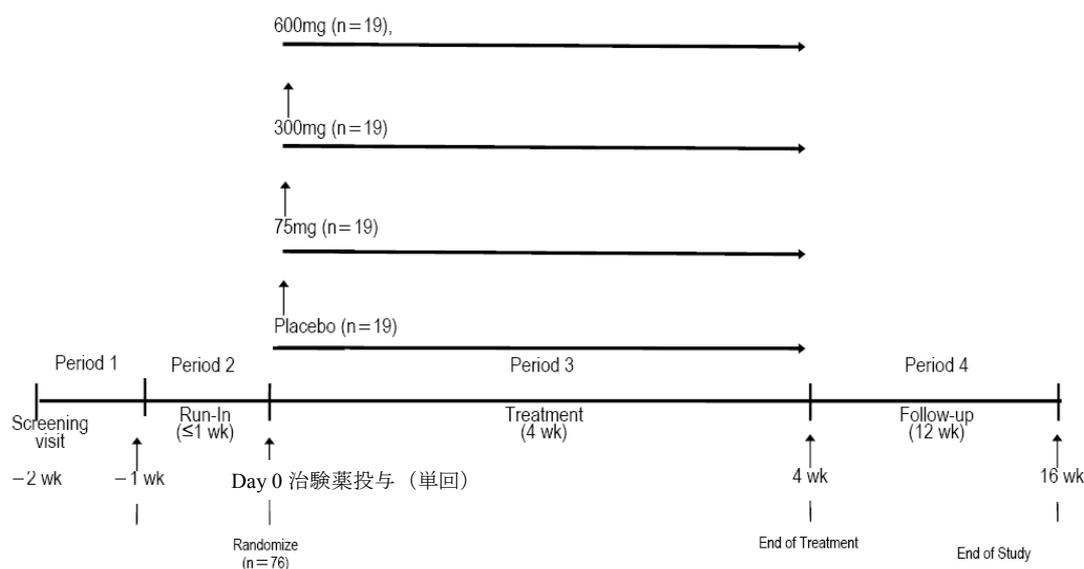
CTD 2.7.6 個々の試験のまとめ

試験方法

本試験は、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、用量設定試験である。試験デザインをFigure 4-1に示す。

本試験は、スクリーニング期（1週間）、導入期（1週間以内）、治験薬投与期（4週間）、追跡調査期（12週間）から構成された。被験者は、体重（80 kg未満、80 kg以上）で層別し、オマリズマブ 75 mg 群、300 mg 群、600 mg 群又はプラセボ群に 1 : 1 : 1 : 1 に動的割り付けされた。治験薬は、Day 0 に単回皮下投与した。

Figure 4-1 試験デザイン



Source : Q4577g 試験-Figure 1

目標被験者数

目標登録被験者数 : 76 名

被験者数設定の根拠

Week 4 の Urticaria Activity Score 7 (UAS7) の平均変化量をプラセボで -1.26 、オマリズマブで -12.46 、共通の標準偏差を 10 と仮定した場合、各投与群の被験者を 19 名とすると、投与群の差を Student の t 検定により有意水準 5% (両側) で検出する検出力は約 90%となる。

対象疾患及び主要な組入れ基準

[選択基準]

以下の基準を満たす患者を組み入れた。

- 同意説明文書に署名した患者
- 12 歳から 75 歳までの男女 (ドイツは 18 歳から 75 歳)

CTD 2.7.6 個々の試験のまとめ

- スクリーニング時に中等度又は高度の CIU と診断された患者（ヒスタミン H1 受容体拮抗薬による治療にもかかわらず7日間のうち4日以上、そう痒感及び蕁麻疹が7週間以上継続している患者）
- CIU の診断後3ヵ月を超える患者
- スクリーニング来院時（Week -2）及び導入期（Week -1）の医師評価による Urticaria Activity Score（UAS）が4以上の患者
- ヒスタミン H1 受容体拮抗薬を継続して服薬しているにもかかわらず、ランダム化時（Week 0）の患者日誌に基づく UAS7 が12以上（中等度又は高度の CIU に該当）の患者
- 物理性蕁麻疹を除く原因不明の蕁麻疹の患者
- 試験の手順（患者日誌の記入など）を遵守できる患者

[除外基準]

以下の基準のいずれかに該当する患者は組み入れなかった。

- 妊婦又は授乳婦。受胎後から妊娠終了後までを妊娠と定義し、ヒト絨毛性腺刺激ホルモンテストの陽性反応によって確認する。または、妊娠可能な女性で試験中及び試験終了後少なくとも4週間、医学的に適切な避妊法（インプラント、注入又は経口避妊薬、子宮内避妊器具、又は治験責任医師の判断により禁欲を含む）を実施しない患者。
- 体重40 kg 未満の患者
- スクリーニングの30日以内に何らかの治験薬投与を受けた患者
- Visit 1 の前3年以内にアルコール又は薬物中毒の既往を有する患者
- アトピー性皮膚炎、又は他のそう痒感を伴う皮膚疾患を有する患者
- 試験結果の評価に影響を与える全身性疾患を有する患者
- 試験及び追跡治療期の手順を遵守できない患者
- 過去（最終治療から12ヵ月未満）にオマリズマブの治療を受けたことがある患者
- 治験薬投与期中又はスクリーニングの3ヵ月以内に以下の薬剤又は治療を毎日又は隔日で受けた患者：ヒドロキシクロロキン、スルファサラジン、ダプソン、メトトレキサート、シクロホスファミド、免疫グロブリン静注、血漿交換、他のモノクローナル抗体療法
- スクリーニング前1ヵ月以内にシクロスポリンを投与された患者
- スクリーニング期、導入期、治験薬投与期にドキセピンを投与された患者、又はスクリーニング前6週間以内に毎日又は隔日で投与された患者
- スクリーニング時、導入期、治験薬投与期に全身又は皮膚局所にコルチコステロイドを投与された患者（鼻腔内、吸入、眼に対するステロイドは可能）
- スクリーニング前7日以内、スクリーニング時、導入期、治験薬投与期にヒスタミン H2 受容体拮抗薬、ロイコトリエン受容体拮抗薬を投与された患者

CTD 2.7.6 個々の試験のまとめ

- ジフェンヒドラミンが禁忌の患者。ジフェンヒドラミン、他の抗ヒスタミン薬及びこれらを含む他の薬剤に対する過敏症の患者
- 急性気管支喘息，急性閉塞隅角緑内障，褐色細胞腫，残尿を伴う前立腺肥大症，てんかん，低カリウム血症，低マグネシウム血症，徐脈，先天性 QT 延長症候群，または他の臨床的に重要な心疾患（特に，冠動脈性心疾患，伝導障害，不整脈）の患者
- QT 間隔延長を引き起こす薬剤（たとえば，抗不整脈薬クラス Ia 又は III，抗生物質，シサプリド，マラリア治療薬，抗ヒスタミン薬，神経遮断薬）又は低カリウム血症（特定の利尿薬など）を引き起こす薬剤，モノアミン酸化酵素阻害薬との併用は禁忌
- アルコールとの併用は禁忌

治験薬，用量及び投与方法，ロット（バッチ）番号

治験薬及びロット（バッチ）番号

オマリズマブ 150 mg

ロット（バッチ）番号：771270，777386

プラセボ

ロット（バッチ）番号：771271，777385

用量及び投与方法

オマリズマブ 75 mg，300 mg，600 mg 又はプラセボを単回皮下投与した。

用法・用量の設定根拠

これまでの試験の結果から，高用量のオマリズマブを投与された被験者は，低用量を投与された被験者に比べて蕁麻疹及びそう痒スコアが改善し，用量反応性が示唆された。また，現在 IgE 濃度と CIU の関係を示す情報はほとんどなく，CIU 患者の IgE 濃度は喘息患者に比べて低い。そのため，本試験では，IgE 濃度及び体重によらずオマリズマブ 75 mg，300 mg，600 mg の 3 用量を割り付け，探索的に評価することとした。

投与（観察）期間

スクリーニング期：1 週間

導入期：1 週間以内

治験薬投与期：4 週間

追跡治療期：12 週間

本試験の検査・観察スケジュールを [Table 4-1](#) 及び [Table 4-2](#) に示す。

CTD 2.7.6 個々の試験のまとめ

Table 4-1 検査・観察スケジュール (Q4577g 試験)

	Day	Day	Week 0	Week 0	Week 1	Week 2	Week 3	Week	Week	Week	Week	中止 時
	-14	-7	Day 0	Day 3				4 ^{a)} Day 28	8	12	16	
同意取得	x											
組入れ基準確認	x		x									
治験薬の割付	x		x									
人口統計学的特性	x											
既往歴, 手術歴	x											
バイタルサイン (血圧, 脈拍数, 体温)	x		x		x			x	x	x	x	x
身体検査	x		x		x			x	x	x	x	x
体重/身長	x											
妊娠検査 (尿検査)	x											
併用薬/併用療法の確認	x	x	x		x	x	x	x	x	x	x	x
有害事象		x	x		x	x	x	x	x	x	x	x
治験薬の投与												
被験薬/プラセボの投与			x									
患者日誌 ^{b)}	x	x	x		x	x	x	x	x	x	x	x
睡眠スケール ^{c)}		x	x		x	x	x	x	x	x	x	x
DLQI ^{c)}		x	x		x	x	x	x	x	x	x	x
医師の総合評価 (0~3) ^{c)}		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
被験者の総合評価 (0~3)		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
医師 (院内) による UAS スコアの評価 ^{c)}	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
UAS7			x									
臨床検査												
血液学的検査 ^{d),e)}	x		x		x	x	x	x	x	x	x	
血液生化学的検査 ^{d)}	x											
尿検査 ^{e)}	x											
妊娠検査 ^{h)}	x											
採血												
バイオマーカー ^{e)}			x					x			x	
RNA ^{e)}			x					x			x	

Source : Q4577g 試験-Table 1

a) Week 4 の来院は, Day 27 の患者日誌データを収集するために Day 28 とし (Day 27 ではない), +2 日まで許容

b) UAS (そう痒スコア, 蕁麻疹の数, 蕁麻疹の大きさ), 睡眠障害スコア, 活動障害質問票, レスキュー薬の使用 (ジフェンヒドラミン), 血管浮腫, プレドニゾンの使用, 予定外来院数を記載

CTD 2.7.6 個々の試験のまとめ

c) 睡眠スケール, DLQI (Dermatology Life Quality Index), 医師判定の UAS (そう痒スコア + 蕁麻疹の数), 医師の総合評価 (0~3) は, 治験薬投与前に実施

d) ヘモグロビン, ヘマトクリット, 血小板, 赤血球数, 白血球数及び白血球分画 (好中球, 好中球桿状核球, 好酸球, リンパ球, 単球, 好塩基球, その他)

e) 投与開始日 (Day 0) の採血は, 治験薬投与前に実施。

f) ナトリウム, カリウム, クロール, 重炭酸塩, 血糖, BUN, クレアチニン, カルシウム, リン, マグネシウム, 総ビリルビン, 直接ビリルビン, 総タンパク質, アルブミン, ALT(GPT), AST(GOT), LDH, ALP, CK, 尿酸

g) タンパク質, 糖, 硝酸, 比重, ケトン体, 赤血球, 白血球, 顕微鏡検査, 薬物検査

h) 治験実施医療機関で実施した尿妊娠検査が陽性で妊娠の可能性がある女性は, 治験薬投与前のスクリーニング時に血清妊娠検査を実施

Table 4-2 PK/PD の検査・観察スケジュール (Q4577g 試験)

	Day -14	Day -7	Week 0	Week 0	Week 1	Week 2	Week 3	Week 4 ^{a)}	Week 8	Week 12	Week 16	早期 終了時
			Day 0	Day 3					Day 28			
採血 (PK, 血清中オマリズマブ濃度) ^{b)}			x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
採血 (PD, 血清中遊離/総 IgE 濃度) ^{c)}			x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
抗オマリズマブ抗体 ^{d)}			x								x	x

Source : Q4577g 試験-Table 3

a) Week 4 の来院は, Day 27 の患者日誌データを得るために Day 28 とし (Day 27 ではない), +2 日まで許容

b) PK/PD 及び抗オマリズマブ抗体の採血日及び採血時間は症例報告書に記録

c) 治験薬投与開始日 (Day 0) の PK/PD の採血は, 治験薬投与開始前と投与後 2 時間に実施

d) 治験薬投与開始日 (Day 0) の抗オマリズマブ抗体の採血は, 治験薬投与開始前に実施

評価項目

有効性

(1) 主要評価項目

治験薬投与期の Week 4 (Day 21~27) の患者日誌に基づく UAS7 のベースラインからの変化

(2) 副次評価項目

- そう痒スコア
- 蕁麻疹スコア
- 睡眠障害スコア
- レスキュー薬の使用

(3) 探索的評価項目

- 睡眠スケール
- 皮膚の状態に関するアンケート

安全性

- 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）
- バイタルサイン

PK/PD

- PK/PD パラメータ
- 血清中オマリズマブ濃度
- 血清中総 IgE 濃度，血清中遊離 IgE 濃度
- 抗オマリズマブ抗体

統計手法

(1) 解析対象集団

有効性解析対象集団，PK/PD 解析対象集団：Intent-to-treat の原則に基づき解析した（以下，ITT 集団）。評価項目の治験薬投与後の測定値がない被験者は解析から除外した。

安全性解析対象集団（SAF）：ランダム化され，治験薬を少なくとも 1 回投与された被験者
追跡治療期の安全性解析対象集団（Follow-Up SAF）：Week 4 まで試験を完了した被験者

(2) 有効性

主要評価項目は，治験薬投与期の Week 4（Day 21～27）の患者日誌に基づく UAS7 のベースラインからの変化量とした。UAS7 は，1 日ごとの UAS の平均値（午前と午後の平均値）の 7 日間の合計とし，UAS7 の最大値は 42 であった。ランダム化前 1 週間の UAS7 をベースラインとし，van Elteren test を用いて体重で層別（80 kg 未満，80 kg 以上）して解析した。投与群ごとに UAS7 の変化量の中央値を要約し，順序統計量に対するノンパラメトリックな手法を用いて 95%信頼区間を算出した。投与群間のすべての対比較を同時に実施し，2 つの投与群間差を評価した。

副次評価項目は，治験薬投与期の蕁麻疹スコアのベースラインから Week 4 までの変化量，睡眠障害スコア，レスキュー薬の使用錠数について，主要評価項目と同様に解析した。

(3) 安全性

有害事象のコード化に際し ICH 国際医薬用語集（medical dictionary for regulatory activities terminology, MedDRA）を使用した。有害事象の日本語への翻訳には，コード化に使用した辞書に対応する MedDRA 日本語版（MedDRA/Japanese edition, MedDRA/J）を使用した。なお，有害事象は特に記載のない限り，PT（preferred term）を記載した。臨床検査の異常値，バイタルサインの異常を投与群ごとに要約した。

(4) PK/PD

単回皮下投与後の血清サンプルを採取し，ノンコンパートメント法により薬物動態パラメータを算出した。血清中オマリズマブ濃度，血清中総 IgE 濃度，血清中遊離 IgE 濃度は，投与群ごとに要約した。抗オマリズマブ抗体は，投与群ごとに要約した。

CTD 2.7.6 個々の試験のまとめ

試験成績

被験者の内訳

被験者の内訳をTable 4-3に示す。

ランダム化された 90 名の被験者に治験薬が投与され、71 名が試験を完了した。投与群の内訳は、オマリズマブ 75 mg 群が 23 名、300 mg 群が 25 名、600 mg 群が 21 名、プラセボ群が 21 名であった。中止した 19 名の中止理由は、原疾患増悪（5 名）が最も多かった。

Table 4-3 被験者の内訳（Q4577g 試験, ITT 集団）

	プラセボ群	オマリズマブ 75 mg 群	オマリズマブ 300 mg 群	オマリズマブ 600 mg 群	合計
	(N = 21) n (%)	(N = 23) n (%)	(N = 25) n (%)	(N = 21) n (%)	(N = 90) n (%)
Week 4 完了	20 (95.2)	18 (78.3)	23 (92.0)	20(95.2)	81 (90.0)
試験完了	15 (71.4)	17 (73.9)	23 (92.0)	16 (76.2)	71 (78.9)
Week 4 以前の中止	1 (4.8)	5 (21.7)	2 (8.0)	1 (4.8)	9 (10.0)
有害事象	(0.0)	2 (8.7)	(0.0)	(0.0)	2 (2.2)
被験者／法的保護者による同意撤回	(0.0)	1 (4.3)	(0.0)	1 (4.8)	2 (2.2)
妊娠	(0.0)	1 (4.3)	(0.0)	(0.0)	1 (1.1)
原疾患増悪	1 (4.8)	1 (4.3)	1 (4.0)	(0.0)	3 (3.3)
医師判断による中止	(0.0)	(0.0)	1 (4.0)	(0.0)	1 (1.1)
試験中止	6 (28.6)	6 (26.1)	2 (8.0)	5 (23.8)	19 (21.1)
有害事象	(0.0)	2 (8.7)	(0.0)	1 (4.8)	3 (3.3)
追跡不能	1 (4.8)	1 (4.3)	(0.0)	2 (9.5)	4 (4.4)
被験者／法的保護者による同意撤回	2 (9.5)	1 (4.3)	(0.0)	1 (4.8)	4 (4.4)
妊娠	(0.0)	1 (4.3)	(0.0)	(0.0)	1 (1.1)
原疾患増悪	3 (14.3)	1 (4.3)	1 (4.0)	(0.0)	5 (5.6)
医師判断による中止	(0.0)	(0.0)	1 (4.0)	1 (4.8)	2 (2.2)

Source : Q4577g 試験-Table 14.1/2

解析したデータセット

ランダム化された 90 名を ITT 集団, SAF に含めた。

人口統計学的データ及び他の基準値の特性

主な人口統計学的及び他の基準値の特性をTable 4-4に示す。

年齢の平均値は 40.8 歳で、女性が 67.8%を占めた。人種別では、白人が 83.3%を占めた。体重の平均値は 81.0 kg で 80 kg 以上の被験者は 39 名（43.3%）であった。

Table 4-4 主な人口統計学的及び他の基準値の特性 (Q4577g 試験, ITT 集団)

	プラセボ群 (N = 21)	オマリズマブ 75 mg 群 (N = 23)	オマリズマブ 300 mg 群 (N = 25)	オマリズマブ 600 mg 群 (N = 21)	合計 (N = 90)
年齢 (歳)					
Mean (SD)	41.2 (16.2)	38.8 (15.5)	42.9 (15.7)	40.0 (11.1)	40.8 (14.7)
年齢 (歳) n(%)					
12 ~ < 18	2 (9.5)	2 (8.7)	1 (4.0)	(0.0)	5 (5.6)
18 ~ < 40	7 (33.3)	10 (43.5)	12 (48.0)	11 (52.4)	40 (44.4)
≥ 40	12 (57.1)	11 (47.8)	12 (48.0)	10 (47.6)	45 (50.0)
性別 n(%)					
男性	4 (19.0)	8 (34.8)	8 (32.0)	9 (42.9)	29 (32.2)
女性	17 (81.0)	15 (65.2)	17 (68.0)	12 (57.1)	61 (67.8)
人種 n(%)					
ネイティブアメリカン 又はアラスカ先住民	(0.0)	(0.0)	1 (4.0)	1 (4.8)	2 (2.2)
アジア人	1 (4.8)	2 (8.7)	2 (8.0)	(0.0)	5 (5.6)
黒人又はアフリカ系 アメリカ人	2 (9.5)	1 (4.3)	3 (12.0)	2 (9.5)	8 (8.9)
白人	18 (85.7)	20 (87.0)	19 (76.0)	18 (85.7)	75 (83.3)
体重(kg)					
Mean (SD)	80.4 (24.8)	80.5 (21.6)	82.2 (22.8)	80.6 (18.1)	81.0 (21.6)
体重(kg) n(%)					
< 80 kg	13 (61.9)	14 (60.9)	13 (52.0)	11 (52.4)	51 (56.7)
≥ 80 kg	8 (38.1)	9 (39.1)	12 (48.0)	10 (47.6)	39 (43.3)

Source : Q4577g 試験-Table 14.1/6

有効性の結果**(1) 主要評価項目**

Week 4 の UAS7 のベースラインからの変化量を [Table 4-5](#) に示す。

ベースライン時の UAS7 (平均値) は、プラセボ群が 31.03 で最も高く、オマリズマブ 600 mg 群が 26.79 で最も低かった。Week 4 の UAS7 は、いずれの投与群とも低下しベースラインからの変化量は、オマリズマブ 300 mg 群が -19.93 で最も改善し、次いでオマリズマブ 600 mg 群が -14.56、オマリズマブ 75 mg 群が -9.79、プラセボ群が -6.91 であった。

Table 4-5 Week 4 の UAS7 のベースラインからの変化量
(Q4577g 試験, ITT 集団)

	プラセボ群 (N = 21)	オマリズマブ 75 mg 群 (N = 23)	オマリズマブ 300 mg 群 (N = 25)	オマリズマブ 600 mg 群 (N = 21)
ベースライン				
Mean (SD)	31.03 (7.32)	27.27 (8.31)	27.72 (7.19)	26.79 (6.98)
Week 4 のベースラインからの変化量 ^{a)}				
n	21	23	25	20
Mean (SD)	-6.91 (9.84)	-9.79 (11.75)	-19.93 (12.38)	-14.56 (10.17)
Median	-6.50	-14.00	-23.00	-13.75
95% CI	(-11.50, 0.96)	(-17.77, -4.85)	(-25.38, -12.00)	(-22.50, -7.00)
Range	-26 ~ 5	-25 ~ 25	-42 ~ 6	-37 ~ 1
プラセボ群に対する p 値 ^{b)}		0.1601	0.0003	0.0473

Source : Q4577g 試験-Table 14.1/7, Table 14.2/1.1

a) Week 4 の欠測値は, last observation carried forward (LOCF) により補完した。

b) van Elteren test を用いて体重で層別 (80 kg 未満, 80 kg 以上) して解析した。

(2) 副次評価項目**1) そう痒スコア**

Week 4 のそう痒スコアのベースラインからの変化量を Table 4-6 に示す。

ベースライン時のそう痒スコア (平均値) は, 12.57~14.04 で投与群間に大きな違いはなかった。Week 4 のそう痒スコアは, いずれの投与群とも低下しベースラインからの変化量は, オマリズマブ 300 mg 群が-9.22 で最も改善し, 次いで 600 mg 群が-6.46, 75 mg 群が-4.50, プラセボ群が-3.45 であった。

Table 4-6 Week 4 のそう痒スコアのベースラインからの変化量
(Q4577g 試験, ITT 集団)

	プラセボ群 (N = 21)	オマリズマブ 75 mg 群 (N = 23)	オマリズマブ 300 mg 群 (N = 25)	オマリズマブ 600 mg 群 (N = 21)
ベースライン				
Mean (SD)	14.04 (4.23)	13.10 (3.53)	13.00 (3.72)	12.57 (3.19)
Week 4 のベースラインからの変化量 ^{a)}				
n	21	23	25	20
Mean (SD)	-3.45 (5.22)	-4.50 (5.84)	-9.22 (5.98)	-6.46 (5.63)
Median	-2.50	-6.00	-10.00	-5.50
95% CI	(-6.00, 0.00)	(-8.00, -1.50)	(-11.50, -6.00)	(-10.50, -3.08)
Range	-15~3	-12~10	-21~2	-17~5
プラセボ群に対する p 値 ^{b)}		0.1640	0.0005	0.0558

Source : Q4577g 試験-Table 14.1/7, Table 14.2/2.1

CTD 2.7.6 個々の試験のまとめ

a) Week 4 の欠測値は、LOCFにより補完した。

b) van Elteren test を用いて体重で層別（80 kg 未満，80 kg 以上）して解析した。

2) 蕁麻疹スコア

Week 4 の蕁麻疹スコアのベースラインからの変化量をTable 4-7に示す。

ベースライン時の蕁麻疹スコア（平均値）は、プラセボ群が 16.98 で最も高かった。Week 4 の蕁麻疹スコアは、いずれの投与群とも低下し、ベースラインからの変化量は、オマリズマブ 300 mg 群が-10.71 で最も改善し、次いで 600 mg 群が-8.10，75 mg 群が-5.28，プラセボ群が-3.46 であった。

**Table 4-7 Week 4 の蕁麻疹スコアのベースラインからの変化量
(Q4577g 試験, ITT 集団)**

	プラセボ群 (N = 21)	オマリズマブ 75 mg 群 (N = 23)	オマリズマブ 300 mg 群 (N = 25)	オマリズマブ 600 mg 群 (N = 21)
ベースライン				
Mean (SD)	16.98 (4.79)	14.18 (5.71)	14.72 (4.62)	14.21 (4.81)
Week 4 における変化量 ^{a)}				
n	21	23	25	20
Mean (SD)	-3.46 (5.17)	-5.28 (6.91)	-10.71 (6.75)	-8.10 (6.00)
Median	-0.50	-6.50	-12.50	-8.75
95% CI	(-6.50, 0.00)	(-10.50, -1.00)	(-13.50, -6.50)	(-11.50, -3.00)
Range	-14~5	-15~15	-21~4	-21~1
プラセボ群に対する p 値 ^{b)}		0.1411	0.0003	0.0248

Source : Q4577g 試験-Table 14.1/7, Table14.2/3.1

a) Week 4 の欠測値は、LOCFにより補完した。

b) van Elteren test を用いて体重で層別（80 kg 未満，80 kg 以上）して解析した。

3) 睡眠障害スコア

Week 4 の睡眠障害スコアのベースラインからの変化量をTable 4-8に示す。

ベースライン時の睡眠障害スコア（平均値）は、8.81~11.81 で、オマリズマブ 300 mg 群が 8.81 で最も低かった。Week 4 の睡眠障害スコアは、いずれの投与群とも低下し、ベースラインからの変化量は、オマリズマブ 600 mg 群が-6.85 で最も改善し、次いで 300 mg 群が-5.81，75 mg 群が-3.90，プラセボ群が-3.23 であった。

Table 4-8 Week 4 の睡眠障害スコアのベースラインからの変化量
(Q4577g 試験, ITT 集団)

	プラセボ群 (N = 21)	オマリズマブ 75 mg 群 (N = 23)	オマリズマブ 300 mg 群 (N = 25)	オマリズマブ 600 mg 群 (N = 21)
ベースライン				
Mean (SD)	11.43 (5.81)	10.30 (5.18)	8.81 (4.77)	11.81 (4.86)
Week 4 における変化量 ^{a)}				
n	21	23	25	20
Mean (SD)	-3.23 (5.93)	-3.90 (5.03)	-5.81 (5.36)	-6.85 (6.23)
Median	-2.00	-4.00	-6.00	-5.00
95% CI	(-7.00, 1.00)	(-8.00, 0.00)	(-8.00, -1.00)	(-12.00, -2.00)
Range	-15~5	-13~4	-16~3	-18~5
プラセボ群に対する p 値 ^{b)}		0.5507	0.1525	0.0449

Source : Q4577g 試験-Table 14.1/7, Table14.2/4.1

a) Week 4 の欠測値は, LOCF により補完した。

b) van Elteren test を用いて体重で層別 (80 kg 未満, 80 kg 以上) して解析した。

4) レスキュー薬の使用

Week 4 のレスキュー薬の使用錠数のベースラインからの変化量を Table 4-9 に示す。

ベースライン時のレスキュー薬の使用錠数 (平均値) は, 3.19~7.05 で, プラセボ群が最も多かった。Week 4 のレスキュー薬の使用錠数は, いずれの投与群とも減少し, ベースラインからの変化量は, オマリズマブ 300 mg 群が-2.64 で最も改善し, 次いで 75 mg 群が-1.74, 600 mg 群が-1.69, プラセボ群が-1.38 であった。

Table 4-9 Week 4 のレスキュー薬の使用錠数のベースラインからの変化量
(Q4577g 試験, ITT 集団)

	プラセボ群 (N = 21)	オマリズマブ 75 mg 群 (N = 23)	オマリズマブ 300 mg 群 (N = 25)	オマリズマブ 600 mg 群 (N = 21)
ベースライン				
Mean (SD)	7.05 (9.05)	4.83 (5.81)	4.52 (5.52)	3.19 (4.43)
Week 4 における変化量 ^{a)}				
n	21	23	25	20
Mean (SD)	-1.38 (4.39)	-1.74 (4.48)	-2.64 (5.17)	-1.69 (3.56)
Median	0.00	0.00	-2.00	0.00
95% CI	(-2.00, 0.00)	(-3.00, 0.00)	(-3.00, 0.00)	(-1.00, 0.00)
Range	-14~6	-12~7	-21~4	-9~3
プラセボ群に対する p 値 ^{b)}		0.7261	0.1620	0.6504

Source : Q4577g 試験-Table 14.1/7, Table14.2/5.1

a) Week 4 の欠測値は, LOCF により補完した。

b) van Elteren test を用いて体重で層別 (80 kg 未満, 80 kg 以上) して解析した。

CTD 2.7.6 個々の試験のまとめ

安全性の結果

(1) 治験薬の曝露状況

本試験は、単回投与試験のため、治験薬を投与された被験者のオマリズマブ投与量（平均値）は、オマリズマブ 75 mg 群の 23 名が 75 mg、300 mg 群の 25 名が 300 mg、600 mg 群の 21 名が 600 mg であった（Q4577g 試験-Table 4.3/1）。

(2) 有害事象

治験薬投与期及び継続治療期の有害事象、副作用、死亡、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象の発現状況を Table 4-10 及び Table 4-11 に示す。

Table 4-10 治験薬投与期の有害事象、副作用、死亡、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象の発現状況（Q4577g 試験、SAF、Follow-Up SAF）

	プラセボ群 (N = 21)	オマリズマブ 75 mg 群 (N = 23)	オマリズマブ 300 mg 群 (N = 25)	オマリズマブ 600 mg 群 (N = 21)	合計 (N = 90)
有害事象	10 (47.6%)	8 (34.8%)	12 (48.0%)	10 (47.6%)	40 (44.4%)
副作用	3 (14.3%)	1 (4.3%)	0	0	4 (4.4%)
死亡	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象	0	3 (13.0%)	0	1 (4.8%)	4 (4.4%)

Source : Q4577g 試験-Table 14.3/2.1, Table 14.3/4, Table 14.3/6.1, Table 14.3/8

Table 4-11 継続治療期の有害事象、副作用、死亡、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象の発現状況（Q4577g 試験、Follow-Up SAF）

	プラセボ群 (N = 20)	オマリズマブ 75 mg 群 (N = 18)	オマリズマブ 300 mg 群 (N = 23)	オマリズマブ 600 mg 群 (N = 20)	全体 (N = 81)
有害事象	7 (35.0%)	9 (50.0%)	12 (52.2%)	5 (25.0%)	33 (40.7%)
死亡	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	1 (4.3%)	0	1 (1.2%)

Source : Q4577g 試験-Table 14.3/2.2, Table 14.3/6.2

1) 有害事象

治験薬投与期の投与群別の有害事象発現例数及び発現率を Table 4-12 に示す。

有害事象発現率は、全体で 44.4% (40 / 90 名) であり、投与群別では、オマリズマブ 75 mg 群が 34.8% (8 / 23 名)、300 mg 群が 48.0% (12 / 25 名)、600 mg 群が 47.6% (10 / 21 名)、プラセボ群が 47.6% (10 / 21) であった。

全体で最も発現率が高かった SOC 別の有害事象は「感染症および寄生虫症」であり、次いで「神経系障害」、「胃腸障害」、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」、「生殖系および乳房障害」であった。

CTD 2.7.6 個々の試験のまとめ

PT 別で比較的良好にみられた有害事象は、上気道感染及び頭痛であった。上気道感染は、オマリズマブ 300 mg 群の発現率（12.0%）が最も高く、プラセボ群では発現しなかった。頭痛は、600 mg 群の発現率（14.3%）が最も高く、75 mg 群およびプラセボ群では発現しなかった。その他、いずれかの投与群で 2 名以上に発現した有害事象は、鼻咽頭炎および月経困難症であり、プラセボ群では各 1 名のみで発現した。

投与群別の追跡治療期に発現した有害事象を [Table 4-13](#) に示す。

追跡治療期の有害事象発現率は、全体で 40.7%（33/81 名）であり、投与群別では、オマリズマブ 75 mg 群が 50.0%（9/18 名）、300 mg 群が 52.2%（12/23 名）、600 mg 群が 25.0%（5/20 名）、プラセボ群が 35.0%（7/20 名）であった。PT 別でいずれかの投与群で 2 名以上に発現した有害事象は鼻咽頭炎及び特発性蕁麻疹であった。鼻咽頭炎は、300 mg 群の発現率（13.0%）が最も高く、次いで 75 mg 群の発現率（11.1%）が高かった。特発性蕁麻疹は、600 mg 群の発現率が最も高かった（10.0%）。

**Table 4-12 治験薬投与期に発現した有害事象発現例数・発現率
(Q4577g 試験, SAF)**

SOC	プラセボ群 (N = 21)		オマリズマブ 75 mg 群 (N = 23)		オマリズマブ 300 mg 群 (N = 25)		オマリズマブ 600 mg 群 (N = 21)		合計 (N = 90)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
PT										
合計	10	(47.6)	8	(34.8)	12	(48.0)	10	(47.6)	40	(44.4)
血液およびリンパ系障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.0)	0	(0.0)	1	(1.1)
凝固亢進	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.0)	0	(0.0)	1	(1.1)
耳および迷路障害	2	(9.5)	0	(0.0)	2	(8.0)	0	(0.0)	4	(4.4)
回転性めまい	1	(4.8)	0	(0.0)	1	(4.0)	0	(0.0)	2	(2.2)
耳鳴	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.0)	0	(0.0)	1	(1.1)
鼓膜充血	1	(4.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)
眼障害	0	(0.0)	1	(4.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)
結膜炎	0	(0.0)	1	(4.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)
胃腸障害	3	(14.3)	1	(4.3)	1	(4.0)	2	(9.5)	7	(7.8)
上腹部痛	1	(4.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.8)	2	(2.2)
腹痛	0	(0.0)	1	(4.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)
消化不良	1	(4.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.8)	2	(2.2)
悪心	1	(4.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.8)	2	(2.2)
歯痛	1	(4.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)
鼓腸	0	(0.0)	1	(4.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)
口内乾燥	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.0)	0	(0.0)	1	(1.1)
消化性潰瘍	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.8)	1	(1.1)
全身障害および投与局所様態	1	(4.8)	1	(4.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.2)
疲労	0	(0.0)	1	(4.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)
インフルエンザ様疾患	1	(4.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)
感染症および寄生虫症	2	(9.5)	5	(21.7)	4	(16.0)	4	(19.0)	15	(16.7)
上気道感染	0	(0.0)	1	(4.3)	3	(12.0)	2	(9.5)	6	(6.7)
鼻咽頭炎	1	(4.8)	2	(8.7)	0	(0.0)	1	(4.8)	4	(4.4)
鼻炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.0)	0	(0.0)	1	(1.1)
ウイルス性胃腸炎	0	(0.0)	1	(4.3)	0	(0.0)	1	(4.8)	2	(2.2)
皮膚感染	0	(0.0)	1	(4.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)
尿路感染	1	(4.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)
傷害, 中毒および処置合併症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.8)	1	(1.1)
処置による悪心	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.8)	1	(1.1)
処置によるめまい	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.8)	1	(1.1)
臨床検査	1	(4.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)
ヘマトクリット減少	1	(4.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)
赤血球数減少	1	(4.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)

CTD 2.7.6 個々の試験のまとめ

SOC	プラセボ群 (N = 21)		オマリズマブ 75 mg 群 (N = 23)		オマリズマブ 300 mg 群 (N = 25)		オマリズマブ 600 mg 群 (N = 21)		合計 (N = 90)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
PT										
好中球数減少	1	(4.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)
白血球数減少	1	(4.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)
代謝および栄養障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.0)	0	(0.0)	1	(1.1)
食欲減退	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.0)	0	(0.0)	1	(1.1)
筋骨格系および結合組織障害	1	(4.8)	1	(4.3)	0	(0.0)	1	(4.8)	3	(3.3)
筋肉痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.8)	1	(1.1)
筋痙縮	0	(0.0)	1	(4.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)
背部痛	1	(4.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)
神経系障害	2	(9.5)	0	(0.0)	2	(8.0)	3	(14.3)	7	(7.8)
頭痛	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(8.0)	3	(14.3)	5	(5.6)
副鼻腔炎に伴う頭痛	1	(4.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)
浮動性めまい	1	(4.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)
妊娠、産褥および周産期の状態	0	(0.0)	1	(4.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)
妊娠	0	(0.0)	1	(4.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)
精神障害	2	(9.5)	0	(0.0)	1	(4.0)	0	(0.0)	3	(3.3)
うつ病	1	(4.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)
不眠症	1	(4.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)
睡眠障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.0)	0	(0.0)	1	(1.1)
生殖系および乳房障害	2	(9.5)	0	(0.0)	3	(12.0)	0	(0.0)	5	(5.6)
月経困難症	1	(4.8)	0	(0.0)	2	(8.0)	0	(0.0)	3	(3.3)
不規則月経	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.0)	0	(0.0)	1	(1.1)
乳房痛	1	(4.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	(9.5)	2	(8.7)	1	(4.0)	1	(4.8)	6	(6.7)
喘息	0	(0.0)	1	(4.3)	0	(0.0)	1	(4.8)	2	(2.2)
口腔咽頭痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.0)	0	(0.0)	1	(1.1)
鼻漏	0	(0.0)	1	(4.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)
呼吸困難	1	(4.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)
アレルギー性鼻炎	1	(4.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)
皮膚および皮下組織障害	1	(4.8)	1	(4.3)	1	(4.0)	0	(0.0)	3	(3.3)
ばら色秕糠疹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.0)	0	(0.0)	1	(1.1)
そう痒症	0	(0.0)	1	(4.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)
発疹	1	(4.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)

Source : Q4577g 試験-Table 14.3/2.1

**Table 4-13 追跡治療期に発現した有害事象発現例数・発現率
(Q4577g 試験, Follow-Up SAF)**

SOC	プラセボ群 (N = 20)		オマリズマブ 75 mg 群 (N = 18)		オマリズマブ 300 mg 群 (N = 23)		オマリズマブ 600 mg 群 (N = 20)		全体 (N = 81)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
PT										
合計	7	(35.0)	9	(50.0)	12	(52.2)	5	(25.0)	33	(40.7)
耳および迷路障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	1	(1.2)
回転性めまい	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	1	(1.2)
胃腸障害	1	(5.0)	1	(5.6)	1	(4.3)	0	(0.0)	3	(3.7)
下痢	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(4.3)	0	(0.0)	2	(2.5)
腹痛	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)
上腹部痛	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)
鼓腸	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)
嘔吐	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.3)	0	(0.0)	1	(1.2)
全身障害および投与局所様態	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(8.7)	0	(0.0)	2	(2.5)
発熱	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.3)	0	(0.0)	1	(1.2)
胸痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.3)	0	(0.0)	1	(1.2)
感染症および寄生虫症	3	(15.0)	6	(33.3)	4	(17.4)	3	(15.0)	16	(19.8)
鼻咽頭炎	1	(5.0)	2	(11.1)	3	(13.0)	0	(0.0)	6	(7.4)
急性副鼻腔炎	1	(5.0)	1	(5.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.5)
副鼻腔炎	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)
上気道感染	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)
蜂巣炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	1	(1.2)
毛包炎	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)
真菌感染	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	1	(1.2)
外陰腔真菌感染	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)
ウイルス感染	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.3)	1	(5.0)	2	(2.5)
外耳炎	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)
口腔ヘルペス	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	1	(1.2)
傷害, 中毒および処置合併症	2	(10.0)	0	(0.0)	3	(13.0)	0	(0.0)	5	(6.2)
動物咬傷	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.3)	0	(0.0)	1	(1.2)
節足動物咬傷	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.3)	0	(0.0)	1	(1.2)
転倒・転落	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.3)	0	(0.0)	1	(1.2)
交通事故	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)
関節捻挫	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(4.3)	0	(0.0)	2	(2.5)
臨床検査	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)
ヘモグロビン減少	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.5)
筋骨格系および結合組織障害	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)
背部痛	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)

CTD 2.7.6 個々の試験のまとめ

SOC	プラセボ群 (N = 20)		オマリズマブ 75 mg 群 (N = 18)		オマリズマブ 300 mg 群 (N = 23)		オマリズマブ 600 mg 群 (N = 20)		全体 (N = 81)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
PT										
神経系障害	3	(15.0)	0	(0.0)	1	(4.3)	0	(0.0)	4	(4.9)
頭痛	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(4.3)	0	(0.0)	2	(2.5)
坐骨神経痛	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)
錯感覚	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)
精神障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.3)	0	(0.0)	1	(1.2)
うつ病	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.3)	0	(0.0)	1	(1.2)
腎および尿路障害	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)
腎結石症	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)
生殖系および乳房障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.3)	0	(0.0)	1	(1.2)
月経前症候群	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.3)	0	(0.0)	1	(1.2)
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	1	(5.0)	1	(5.6)	1	(4.3)	0	(0.0)	3	(3.7)
咳嗽	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)
鼻閉	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)
鼻出血	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.3)	0	(0.0)	1	(1.2)
口腔咽頭痛	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)
皮膚および皮下組織障害	0	(0.0)	1	(5.6)	1	(4.3)	3	(15.0)	5	(6.2)
特発性蕁麻疹	0	(0.0)	1	(5.6)	1	(4.3)	2	(10.0)	4	(4.9)
蕁麻疹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	1	(1.2)

Source : Q4577g 試験-Table 14.3/2.2

2) 副作用

治験薬投与期に発現した投与群別の副作用発現例数及び発現率をTable 4-14に示す。

副作用の発現率は全体で 4.4% (4/90 名), 投与群別では, オマリズマブ 75 mg 群が 4.3% (1/23 名), 300 mg 群が 0.0% (0/25 名), 600 mg 群が 0.0% (0/21 名), プラセボ群が 14.3% (3/21) であった。副作用の内訳は, オマリズマブ 75 mg 群に発現した鼓腸, プラセボ群に発現した尿路感染, ヘマトクリット減少, 赤血球数減少, 好中球数減少, 白血球減少, 浮動性めまい, 発疹 (いずれも 1名) であった。

Table 4-14 治験薬投与期に発現した副作用発現例数・発現率（Q4577g 試験, SAF）

SOC PT	プラセボ群 (N = 21)		オマリズマブ 75 mg 群 (N = 23)		オマリズマブ 300 mg 群 (N = 25)		オマリズマブ 600 mg 群 (N = 21)		合計 (N = 90)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	3	(14.3)	1	(4.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(4.4)
胃腸障害	0	(0.0)	1	(4.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)
鼓腸	0	(0.0)	1	(4.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)
感染症および寄生虫症	1	(4.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)
尿路感染	1	(4.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)
臨床検査	1	(4.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)
ヘマトクリット減少	1	(4.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)
赤血球数減少	1	(4.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)
好中球数減少	1	(4.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)
白血球数減少	1	(4.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)
神経系障害	1	(4.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)
浮動性めまい	1	(4.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)
皮膚および皮下組織障害	1	(4.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)
発疹	1	(4.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)

Source : Q4577g 試験-Table 14.3/4

3) 重症度別の有害事象

治験薬投与期に発現した有害事象の重症度は、ほとんどが軽度又は中等度であった。高度の有害事象は、喘息、妊娠、そう痒感がオマリズマブ 75 mg 群の 1 名、口内乾燥が 300 mg 群の 1 名、頭痛が 600 mg 群の 1 名に発現した（Q4577g 試験-Table 14.3/3.1）。

追跡治療期に発現した有害事象の重症度は、ほとんどが軽度又は中等度であった。特発性蕁麻疹がオマリズマブ 75 mg, 300 mg, 600 mg 群の各 1 名に、その他、高度の有害事象は腎結石症が 75 mg 群の 1 名、胸痛が 300 mg 群の 1 名、蕁麻疹が 600 mg の 1 名、坐骨神経痛がプラセボ群の 1 名に発現した（Q4577g 試験-Table 14.3/3.2）。

(3) 死亡及び重篤な有害事象

1) 死亡

本試験では、死亡の報告はなかった。

2) 重篤な有害事象

本試験では、治験薬投与期に重篤な有害事象の報告はなかった。追跡治療期では、オマリズマブ 300 mg 群の 1 名が Day 100 に胸痛のため入院した。本事象の治験薬との関連は否定された（Q4577g 試験-Table 14.3/6.2, Listing 16.2/3）。

(4) 重要な有害事象

CTD 2.7.6 個々の試験のまとめ

オマリズマブ 75 mg 群の 3 名が、それぞれ Day 15 に妊娠、Day 21 に喘息、Day 8 にそう痒症の有害事象のため、600 mg 群の 1 名が Day 70 に蕁麻疹の有害事象のため試験を中止した (Q4577g 試験-Table 14.3/3.8, 16.5.2)。

(5) 臨床検査

治験薬投与期及び追跡治療期とも、いくつかの項目で基準範囲外と判定された臨床検査値が認められたが、臨床的に意味のある変動はなかった。

(6) その他の安全性評価項目

1) バイタルサイン

治験薬投与期では、オマリズマブ 75 mg 群の 1 名 (Week 4) 及び 600 mg 群の 1 名 (Week 1) に脈拍数の低下が認められたが、追跡治療期中 (Week 4, 8 及び 12) は、正常範囲内であった。

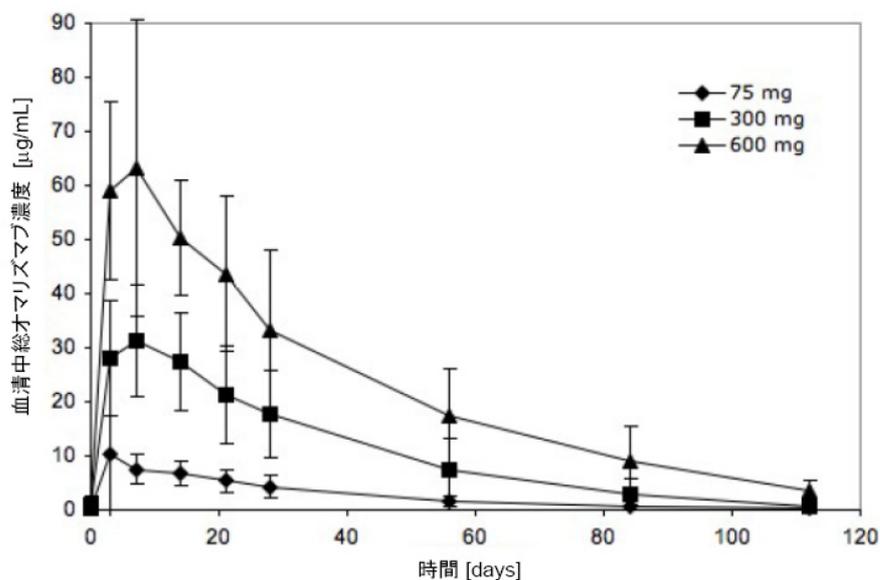
追跡治療期では、オマリズマブ群 75 mg 群の 1 名 (Week 16) と 600 mg 群の 1 名 (Week 16) に拡張期血圧の上昇が認められた (Q4577g 試験-Table 14.3/24)。

PK/PD の結果

(1) PK

血清中オマリズマブ濃度は投与後 6 から 8 日 F に Cmax に到達し、消失半減期は 17 から 23 日であった。単回皮下投与後の曝露量 (Cmax 及び AUCinf) は 3 用量間で投与量に依存した増加がみられた。血清中濃度推移を Figure 4-2 に、薬物動態パラメータを Table 4-15 に示す。

Figure 4-2 単回皮下投与後の血清中オマリズマブ濃度-時間推移 (Q4577g 試験)



Source : Q4577g 試験-Figure 3

平均値 ± 標準偏差

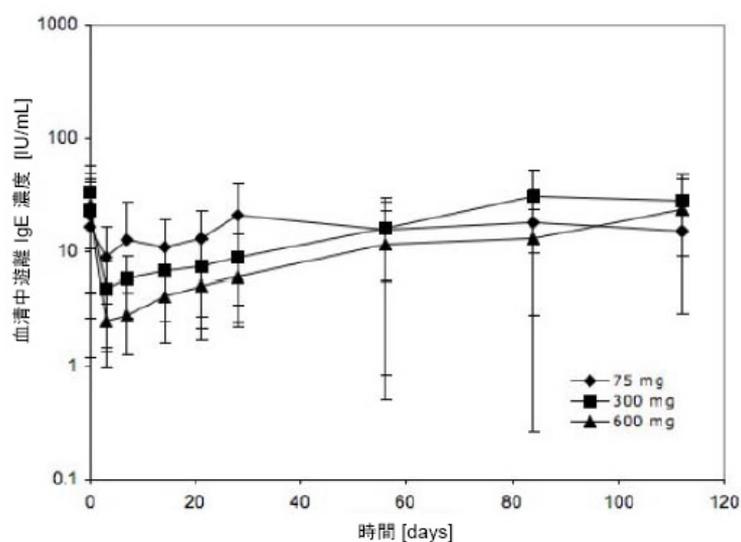
Table 4-15 単回皮下投与後の薬物動態パラメータ (Q4577g 試験)

	オマリズマブ 75 mg 群	オマリズマブ 300 mg 群	オマリズマブ 600 mg 群
Cmax [$\mu\text{g/mL}$]	11.4 \pm 16.4 (n = 22)	33.1 \pm 10.4 (n = 23)	67.0 \pm 26.9 (n = 20)
Tmax [days]	7.37 \pm 3.72 (n = 22)	8.01 \pm 5.54 (n = 23)	6.24 \pm 3.51 (n = 20)
AUCinf [$\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$]	317 \pm 99.6 (n = 18)	1260 \pm 580 (n = 22)	2800 \pm 1140 (n = 19)
T1/2 [days]	18.2 \pm 4.76 (n = 18)	17.1 \pm 4.41 (n = 22)	22.5 \pm 5.90 (n = 19)

Source : Q4577g 試験-Table 14

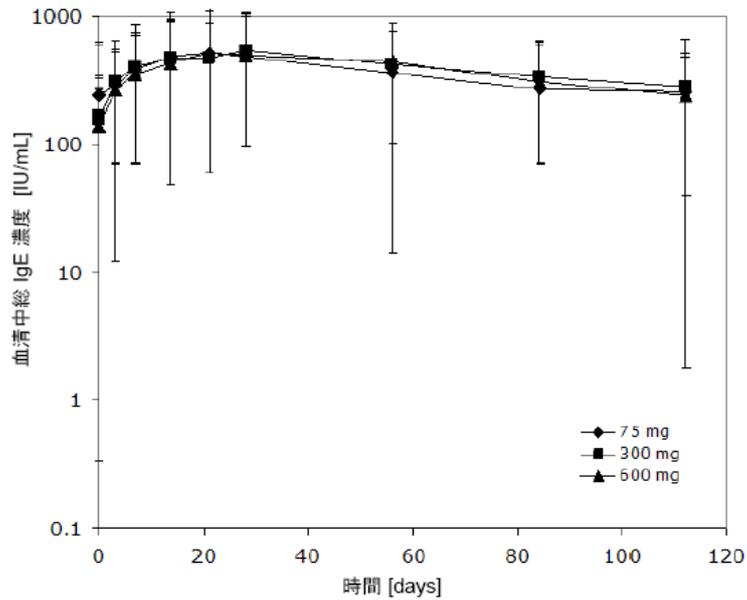
平均値 \pm 標準偏差**(2) PD**

本剤を単回皮下投与後の血清中遊離 IgE 濃度をFigure 4-3に、総 IgE 濃度推移をFigure 4-4に示す。本剤投与後遊離 IgE 濃度は速やかに 10 IU/mL (約 24.2 ng/mL) 以下に低下し、概ね投与量に依存した低下がみられた。一方、総 IgE 濃度は本剤投与後徐々に上昇し、これまでに喘息患者で認められた挙動と同様であった。

Figure 4-3 単回皮下投与後の遊離 IgE 濃度-時間推移 (Q4577g 試験)

Source : Q4577g 試験-Figure 5

平均値 \pm 標準偏差

Figure 4-4 単回皮下投与後の総 IgE 濃度-時間推移 (Q4577g 試験)

Source : Q4577g 試験-Figure 4

平均値 ± 標準偏差

(3) 抗オマリズマブ抗体

抗オマリズマブ抗体は、いずれの被験者も検出されなかった。

4.2 非対照試験

4.2.1 B1301 試験（評価資料）

5.3.5.2-1-B1301 試験

試験の標題

A 24 week, open label, multi-center evaluation of pharmacokinetics and pharmacodynamics, efficacy and safety of omalizumab in Japanese children (6 – 15 years) with inadequately controlled allergic asthma despite current recommended treatment

治験依頼者

ノバルティス ファーマ社

治験責任医師

小田嶋博, 他

治験実施医療機関

独立行政法人国立病院機構福岡病院 他, 計 17 医療機関（日本）

試験期間

2010年6月18日（最初の被験者の登録日）～2012年2月17日（最後の被験者の検査・観察終了日）

開発の相

第 III 相

目的

[主要目的]

日本人小児喘息患者を対象に、オマリズマブ投与 24 週後の血清中遊離 IgE 濃度の幾何平均値が 25 ng/mL（目標濃度）以下に抑制されることを検討する。

[副次目的]

- モデリング・シミュレーションの手法を用いて日本人小児喘息患者の薬物動態（pharmacokinetics, PK）／薬力学（pharmacodynamics, PD）データを外国人成人及び小児喘息患者集団のデータと比較し、類似性を評価する。
- オマリズマブの日本人小児喘息患者に対する有効性を以下の項目及びそのベースラインからの変化量により評価する。
 1. ピークフロー（peak expiratory flow, PEF）測定値及び呼吸機能検査値 [1 秒量（forced expiratory volume in 1 second, FEV₁）, 努力性肺活量（forced vital capacity, FVC）, \dot{V}_{50}

CTD 2.7.6 個々の試験のまとめ

(maximal expiratory flow rate at 50% of vital capacity) , V25 (maximal expiratory flow rate at 25% of vital capacity) , 最大呼気中間流量 (forced expiratory volume during the middle half of the FVC, FEF_{25-75%})]

2. 喘息症状点数, 日常生活点数, 及び夜間睡眠点数
 3. レスキュー薬使用状況
 4. 健康関連の quality of life (QOL) 質問票スコア
- 治験責任医師及び被験者によるオマリズマブの治療効果の総合評価 (global evaluation of treatment effectiveness, GETE) データを収集する。
 - 有害事象, 身体所見/罹病歴, バイタルサイン, 臨床検査値, 及び抗オマリズマブ抗体を指標として, オマリズマブの日本人小児喘息患者に対する安全性を評価する。

[探索目的]

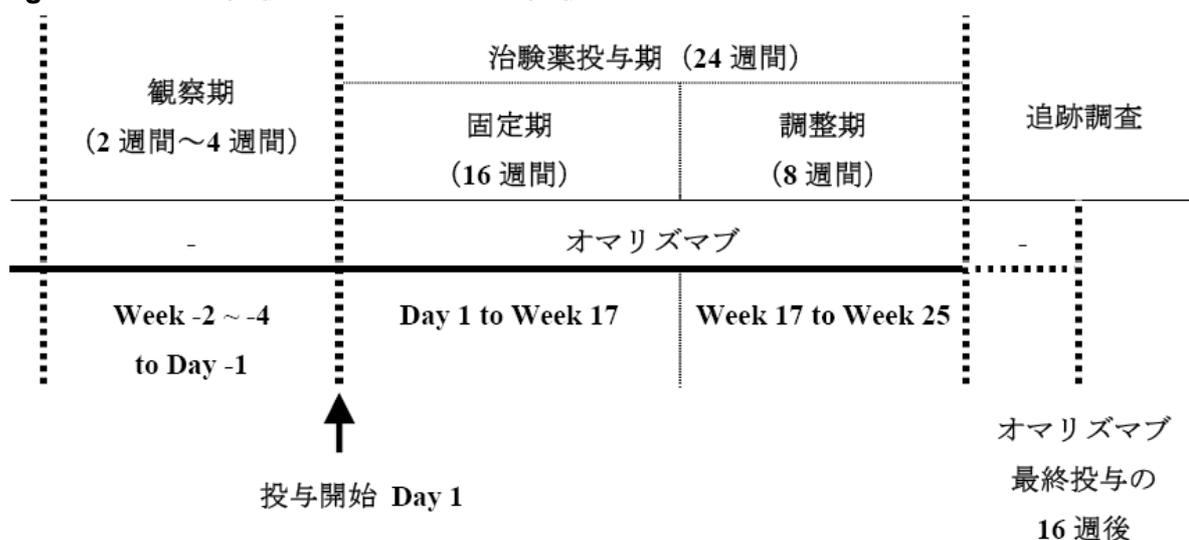
- オマリズマブの日本人小児喘息患者に対する有効性をピークフローメーターにより測定された FEV₁ 及び喘息の長期管理薬使用状況のベースラインからの変化量を用いて検討する。
- 喘息悪化関連事象数 [例: 喘息増悪 (発作), 入院, 救急外来 (emergency room, ER) の受診] のデータを収集する。

試験方法

本試験は, 既存治療によってもコントロール不十分なアレルギー性の日本人小児喘息患者を対象に, オマリズマブの PK/PD, 有効性, 及び安全性を評価する, 多施設共同, 非対照, 非盲検試験である。本試験は, 観察期, 治験薬投与期, 追跡調査の 3 期で構成された。試験デザインを [Figure 4-1](#) に示す。

観察期に被験者の適格性を確認した後, 非盲検下でオマリズマブを 2 週又は 4 週間隔で投与した。治験薬投与期は, 長期管理薬の用法・用量を一定にした長期管理薬固定期 (以下, 固定期) と長期管理薬の用量を調整した長期管理薬調整期 (以下, 調整期) から構成された。オマリズマブの最終投与から 16 週後に追跡調査 (抗オマリズマブ抗体測定及び PK/PD 評価のための採血) を実施した。

Figure 4-1 試験デザイン (B1301 試験)



Source : B1301 試験-Figure 9-1

目標被験者数

目標完了被験者数 : 35 名

被験者数設定の根拠

血清中遊離 IgE 濃度の幾何平均値が 25 ng/mL 以下で対数正規分布に従い、自然対数スケールで個体内の標準偏差 (standard deviation, SD) の推定値が 0.525 とした場合、幾何平均値の 95% 信頼区間 (confidence interval, CI) が観察された幾何平均値から ± 5 ng/mL の範囲を超えないようにするためには、24 週間のオマリズマブ投与完了例として 35 名の被験者が必要であると考えた。自然対数スケールでの個体内の標準偏差の推定値は、中等度から重症のコントロール不十分なアレルギー性の小児喘息患者 (6 歳以上 12 歳未満) を対象とした 52 週間のランダム化、プラセボ対照試験である IA05 試験に基づいて推定した。観察された幾何平均値が 25 ng/mL である場合は、その 95% CI は 20.9 ng/mL から 29.9 ng/mL となる。試験に登録された被験者の約 20% が試験を完了できないと想定し、44 名の被験者が必要と考えた。

対象疾患及び主要な組入れ基準

本試験の対象集団は、小児気管支喘息治療・管理ガイドライン (Japanese pediatric guideline for the treatment and management of asthma, JPGL) 2008 で定義される最重症持続型 (重症度の分類は、治療ステップを考慮したもの) のアレルギー性喘息と診断された 6 歳から 15 歳の日本人患者のうち、高用量の吸入ステロイド (inhaled corticosteroid, ICS) [$> 200 \mu\text{g/day}$ のフルチカゾンプロピオン酸 (fluticasone propionate, FP) 又は相当量の ICS] 及び 2 剤以上の喘息治療薬 [ロイコトリエン受容体拮抗薬 (leukotriene receptor antagonist, LTRA), テオフィリン薬, クロモグリク酸ナトリウム, 長時間作用性 β_2 刺激薬 (long-acting β_2 agonist, LABA), 又は経口ステロイド (oral corticosteroid, OCS) のうち 2 剤以上] を使用しても喘息症状を十分にコントロールできな

CTD 2.7.6 個々の試験のまとめ

い患者とした。さらに、患者は過去に「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」喘息増悪歴を 2 件以上有し、これらの増悪歴のうち 1 件は、過去 12 ヶ月以内に発現し、診療録に記載されていることとした。

[選択基準]

以下の基準を満たす患者を組み入れた。

- 患者の親又は法的保護者が、本試験に関わるすべての手順の開始前に、試験手順及び治験薬の説明を受け、文書によって同意した患者
アセント文書にて試験の説明を受けた患者
- 同意取得時に 6 歳から 15 歳の男女
- 体重が 20 kg から 150 kg, 血清中 IgE 濃度が 30 IU/mL から 1300 IU/mL の患者
- 1 年以上前にアレルギー性喘息と診断され、かつ観察期に JPGL 2008 で定義される最重症持続型の喘息と診断された患者
- 観察期又は過去 24 ヶ月以内に測定した *in vitro* 反応性テスト [CAP-RAST (capsulated hydrophilic carrier polymer – radioallergosorbent test) 又は MAST (multiple antigen simultaneous test)] で、1 つ以上の通年性アレルゲンに対して陽性を示した患者
- 観察期又は過去 12 ヶ月以内に測定した短時間作用性 β_2 刺激薬 (short-acting β_2 agonist, SABA) 投与後 30 分以内の FEV₁ が、12%以上の改善 (気道可逆性が 12%以上) を示した患者
- 「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」喘息増悪が過去に 2 回以上あった患者
少なくとも 1 回の喘息増悪が過去 12 ヶ月以内に発現し、診療録に記載されていた患者
- 喘息治療のための長期管理薬として、高用量の ICS (> 200 μ g/day の FP 又は相当量の ICS) 及び 2 剤以上の喘息治療薬 (LTRA, テオフィリン薬, クロモグリク酸ナトリウム, LABA, 又は OCS の中から 2 剤以上) を観察期開始 12 週前から使用していた患者
観察期開始前 4 週及び観察期間中、これらの喘息治療薬の用法・用量を変更していない患者 (喘息発作/増悪の治療として使用した場合を除く)
- 観察期間中最後の 14 日間に、患者日誌の記載から以下のいずれかを満たして喘息症状のコントロールが不十分であることが示された患者
 - 毎日喘息症状が観察される
 - 観察期間中最後の 14 日間に、夜間症状が 2 日以上観察される
 - 観察期間中最後の 14 日間に、日常生活が 2 日以上障害される

[除外基準]

以下の基準のいずれかに該当する患者は組み入れなかった。

- 妊婦又は授乳婦
- 生理的に妊娠が可能なすべての女性

CTD 2.7.6 個々の試験のまとめ

- 食物や薬剤に対する重度のアナフィラキシー反応又はアナフィラキシー様反応の既往歴を有する患者
- 本治験薬に対する皮膚反応テスト（観察期に実施）で陽性を示した患者
- 本治験薬のあらゆる成分又はオマリズマブと同様な化学構造を有する薬剤に対して過敏性の既往歴を有する患者
- 観察期の血小板数が $100,000/\mu\text{L}$ ($100 \times 10^9/\text{L}$) 以下の患者
- アスピリン又は非ステロイド系抗炎症薬（non-steroidal anti-inflammatory drug, NSAID）が誘発する喘息と診断された患者
- アレルギー性喘息以外の活動性肺疾患（例：嚢胞性線維症，気管支拡張症）を合併し，本治験薬の薬効評価を困難にすると治験責任医師又は治験分担医師が判断した患者
- アレルギー以外の原因で血清中 IgE 濃度が上昇している患者（例：寄生虫感染，高 IgE 血症，ウィスコット・オルドリック症候群，アレルギー性気管支肺アスペルギルス症）
- 観察期開始前 4 週間以内に急性副鼻腔炎又は胸部感染が発症し，本治験薬の薬効評価を困難にすると治験責任医師又は治験分担医師が判断した患者
- β 遮断薬（例：プロプラノロール）を使用していた（投与経路を問わない）又は試験期間中に使用する可能性がある患者
- 観察期開始前 3 ヶ月以内に，メトトレキサート，金製剤，シクロスポリン，タクロリムス（外用を除く）若しくは喘息に対する適用がない他の免疫抑制剤を使用していた，又は試験期間中に使用する可能性がある患者
- 観察期開始前 4 週間以内に持続性ステロイドを筋注した患者
- 観察期開始前 4 週間以内に，喘息に対する治療以外の目的で全身性（経口又は静注）ステロイドを使用した患者
- 観察期開始前に減感作療法を実施し，観察期開始時点で維持量に達してから 12 週を経過していなかった患者
- 観察期の 12 誘導心電図，胸部 X 線，又は臨床検査値が臨床的に意味のある異常 [例：QT 延長症候群又は QT 間隔 (QTc) が男性では 450 ms，女性では 470 ms を超える] を示した患者
- 観察期開始前 3 ヶ月以内に，臨床的に意味のあるコントロール不良な全身性疾患（例：感染症，血液学的疾患，腎疾患，肝疾患，冠動脈性心疾患若しくは他の心臓血管疾患，脳血管疾患，内分泌疾患，又は胃腸疾患）を合併，又は既往を有する患者
- 悪性腫瘍と診断されている，悪性腫瘍が疑われ検査中である，あるいは悪性腫瘍の既往歴がある患者
- オマリズマブの市販品（ゾレア®）を使用したことがある患者
- 本試験の組入れ時に他の治験薬を使用していた患者又は本試験への組入れ前 30 日若しくはその治験薬の半減期の 5 倍のいずれか長い方の期間内に他の治験薬を使用していた患者

CTD 2.7.6 個々の試験のまとめ

治験薬、用量及び投与方法、ロット（バッチ）番号

治験薬及びロット（バッチ）番号

治験薬の製造管理番号及びバッチ番号をTable 4-1に示す。

Table 4-1 治験薬の製造管理番号及びバッチ番号（B1301 試験）

治験薬	製造管理番号	バッチ番号
オマリズマブ 150 mg	3759289.009	S0002

Source : B1301 試験-Table 9-1

用量及び投与方法

オマリズマブは 25 ゲージ注射針及びプラスチックシリンジを用いて被験者に投与した。

投与量及び投与間隔は、Visit 1（観察期）に測定したベースライン IgE 濃度及び体重を基に投与量換算表（Table 4-2, Table 4-3）を用いて個々に決定し、75 mg, 150 mg, 225 mg, 又は 300 mg のオマリズマブを 4 週間隔で、225 mg, 300 mg, 又は 375 mg のオマリズマブを 2 週間隔で皮下投与した。

Table 4-2 4 週間隔の投与量換算表（1 回投与量 mg）（1301 試験）

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		
> 200 ~ 300	150	150	225	300	300					
> 300 ~ 400	225	225	300							
> 400 ~ 500	225	300								
> 500 ~ 600	300	300	2 週間隔投与の表に従い投与							
> 600 ~ 700	300									
> 700 ~ 800										
> 800 ~ 900										
> 900 ~ 1000										
> 1000 ~ 1100										
> 1100 ~ 1200										
> 1200 ~ 1300										

Source : B1301 試験-Table 9-2

Table 4-3 2週間隔の投与量換算表（1回投与量 mg）（1301試験）

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	4週間隔投与の表に従い投与																				
> 100 ~ 200																			225	300	
> 200 ~ 300																	225	225	225	300	375
> 300 ~ 400															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	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									

Source : B1301 試験-Table 9-3

用法・用量の設定根拠

過去の成人喘息患者及び小児喘息患者でのオマリズマブの投与経験を基に用法・用量を設定した。成人を対象に評価したオマリズマブの PK/PD プロファイルは、日本人と外国人とで類似しており、民族的な差がないことが確認されている。さらに、外国人成人と小児でも PK/PD プロファイルは同様であることが確認されている。そのため、日本人小児を対象とした本試験でも、同じ投与量換算表を用いて PK/PD プロファイルの類似性を確認した。

投与（観察）期間

観察期：2週間

治験薬投与期：24週間

追跡調査：オマリズマブの最終投与から16週後

本試験の検査・観察スケジュールを [Table 4-4](#) に示す。**投与期間の設定根拠**

外国人小児を対象とした試験から、24週間の治験薬投与期間は、血清中遊離 IgE 濃度抑制を評価するために適切な期間であると考えた。

CTD 2.7.6 個々の試験のまとめ

Table 4-4 検査・観察スケジュール (B1301 試験)

Visit	観察期		治験薬投与期							追跡調査	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9 ^{a)}	10 ^{a)}	
Week	-2	1	2	5	9	13	17	21	25	最終投与から 16 週後	
規定日 (Day)	-14	1	8	29	57	85	113	141	169	253 又は 267	
同意取得	X										
組入れ基準確認	X	X									
人口統計学的特性, 既往歴, アレルギー歴	X										
身長・体重	X								X		
オマリズマブに対する皮膚テスト	X										
IgE 濃度 (集中測定)	X										
アレルゲンに対する <i>in vitro</i> 反応 (集中測定) ^{b)}	X										
FEV ₁ 可逆性検査 ^{c)}	X										
胸部 X 線 ^{c)}	X										
標準 12 誘導心電図	X										
喘息症状コントロール		X									
バイタルサイン・診察	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
スパイロメトリー		X		X	X	X	X	X	X		
患者日誌 (PEF と FEV ₁ を含む)		観察期/治験薬投与期を通して実施									
健康関連の QOL 質問票		X					X		X		
GETE							X		X		
採血	X		X	X			X		X	X	
血液学	X		X	X			X		X		
血液生化学	X			X			X		X		
PK/PD	X		X ^{d)}						X	X	
抗オマリズマブ抗体	X									X	
尿検査	X			X			X		X		
妊娠検査 (尿)	X								X		
オマリズマブの投与		2 週又は 4 週間隔で実施 ^{e)}									
喘息悪化関連事象の記録		観察期/治験薬投与期を通して実施									
併用薬/併用療法の確認		観察期/治験薬投与期/追跡調査を通して実施									
有害事象の記録		治験薬投与期/追跡調査を通して実施									
試験終了										X	

Source : B1301 試験-Table 9-6

a) オマリズマブ投与を中止した被験者にも実施

b) 過去 24 ヶ月以内に通年性アレルゲンに対する評価を実施した場合はそのデータを使用可能

c) 過去 12 ヶ月以内に実施した場合はそのデータを使用可能

d) 同日にオマリズマブを投与する場合には, 投与前に採血

e) Visit 9 (Week 25) ではオマリズマブを投与せず

評価項目

(1) 有効性

主要評価項目

- オマリズマブ投与 24 週後の血清中遊離 IgE 濃度

副次評価項目及び探索的評価項目

- PEF 測定値及び呼吸機能検査値
- 喘息症状点数, 日常生活点数, 及び夜間睡眠点数
- レスキュー薬使用状況
- 健康関連の QOL 質問票スコア
- GETE
- FEV₁ (ピークフローメーターによる測定)
- 喘息増悪発現頻度
- 入院, ER 受診の頻度
- 喘息長期管理薬の減量

(2) 安全性

- 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)
- バイタルサイン

(3) PK/PD

- 血清中総オマリズマブ濃度
- 血清中総 IgE 濃度, 血清中遊離 IgE 濃度
- 抗オマリズマブ抗体

統計手法

(1) 解析対象集団

- 最大の解析対象集団 (full analysis set, FAS) 及び安全性解析対象集団: 少なくとも 1 回以上のオマリズマブを投与されたすべての被験者
- 治験実施計画書に適合した対象集団 (per protocol set, PPS): FAS のうち治験実施計画書からの重大な逸脱がなく試験を完了したすべての被験者
- PK 解析対象集団: 投与後の少なくとも 1 時点で薬物濃度データが得られたすべての被験者

(2) 有効性

1) 主要評価項目

PK 解析対象集団を対象に、オマリズマブ投与 24 週後の血清中遊離 IgE 濃度の幾何平均値を算出した。また、血清中遊離 IgE 濃度が対数正規分布に従うと想定して 95% CI を算出した。

2) 副次評価項目

FAS を対象に、PEF 測定値、呼吸機能検査値、喘息症状点数、日常生活点数、夜間睡眠点数、レスキュー薬使用状況、喘息増悪発現頻度、入院/ER 受診の頻度、及び健康関連の QOL 質問票スコアを記述統計を用いて要約した。GETE、喘息増悪発現頻度、及び喘息長期管理薬の減量について各カテゴリーの被験者数及び割合を算出した。また、リスク期間で調整した喘息増悪発現頻度を算出した。さらに、健康関連の QOL 質問票スコア、喘息増悪発現頻度、及び入院/ER 受診の頻度を Wilcoxon 符号付き順位検定によりベースラインと比較した。

(3) 安全性

安全性評価項目の解析は、すべて安全性解析対象集団を対象とした。

有害事象の標準化に際し ICH 国際医薬用語集 (Medical Dictionary for Regulatory Activities Terminology, MedDRA) を使用した。有害事象は特に記載のない限り、preferred term (PT) を記載した。有害事象発現例数及び発現率を示した。また、副作用、重症度別の有害事象、死亡、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、一時的な投与中止に至った有害事象、特に注目すべき有害事象についても要約した。

臨床検査値及びベースラインからの変化量を記述統計を用いて要約した。また、以下の臨床検査項目で、臨床的に注目すべき臨床検査値異常の判定基準を設け、基準に該当した被験者数及びその割合を算出した (ヘモグロビン、ヘマトクリット、白血球数、好中球数、血小板数、ALT、AST、クレアチニン)。

バイタルサインは測定値及びベースラインからの変化量を記述統計を用いて要約した。

(4) PK/PD

PK 解析対象集団を対象に、血清中総 IgE 濃度、血清中遊離 IgE 濃度、総オマリズマブ濃度を記述統計を用いて投与スケジュールごとに要約した。

安全性解析対象集団を対象に、抗オマリズマブ抗体のデータを一覧にした。

試験成績

被験者の内訳

被験者の内訳を [Table 4-5](#) に示す。

51 名の被験者がスクリーニングされ、観察期中に 13 名が組入れ基準を満たさず試験から脱落した。主な観察期脱落理由は、臨床検査値 (体重及び血清中 IgE 濃度が投与量換算表の範囲外) 又は FEV₁ 可逆性検査結果が組入れ基準を満たしていなかったためであった。治験薬を投与された被験者は 38 名であり、すべての被験者が本試験を完了した。

Table 4-5 被験者の内訳 (B1301 試験, 安全性解析対象集団)

	オマリズマブ N = 38 n (%)
治験薬投与	38 (100.0)
完了	38 (100.0)
中止	0

Source : B1301 試験-Table 10-1

解析したデータセット

解析対象集団をTable 4-6に示す。

治験薬を投与された全被験者 (38 名) を, FAS, 安全性解析対象集団, PPS, 及び PK 解析対象集団に含めた。FAS と PPS が一致したため, PPS での有効性に関する解析を実施しなかった。

Table 4-6 解析対象集団 (B1301 試験, 安全性解析対象集団)

	オマリズマブ N = 38 n (%)
安全性解析対象集団	38 (100.0)
最大の解析対象集団 (FAS)	38 (100.0)
治験実施計画書に適合した対象集団 (PPS)	38 (100.0)
PK 解析対象集団	38 (100.0)

Source : B1301 試験-Table 11-1

人口統計学的データ及び他の基準値の特性

安全性解析対象集団の主な人口統計学的及び他の基準値の特性をTable 4-7に示す。

安全性解析対象集団の平均年齢は 10.7 歳であり, 男性は 23 名 (60.5%) であった。ベースライン時の平均体重は 37.04 kg, FEV₁ の予測正常値に対する割合 (percent of predicted FEV₁, %FEV₁) の平均値は 90.29%, 平均血清中 IgE 濃度は 416.63 IU/mL であった。

Table 4-7 **主な人口統計学的及び他の基準値の特性**
(B1301 試験, 安全性解析対象集団)

		オマリズマブ N = 38
年齢 (歳)	Mean (SD)	10.7 (2.46)
	Median	10.0
	Min - Max	(6 - 15)
年齢区分 - n (%)	6-9	14 (36.8)
	10-15	24 (63.2)
性別 - n (%)	男性	23 (60.5)
	女性	15 (39.5)
人種 - n (%)	アジア系	38 (100.0)
民族 - n (%)	日本人	38 (100.0)
身長 (cm)	Mean (SD)	140.73 (12.806)
	Median	139.35
	Min - Max	(119.5 - 164.5)
体重 (kg)	Mean (SD)	37.04 (10.794)
	Median	36.00
	Min - Max	(22.4 - 67.5)
%FEV ₁	Mean (SD)	90.29 (19.336)
	Median	93.21
	Min - Max	(32.3 - 122.2)
FEV ₁ 可逆性 (%) ^{a)}	Mean (SD)	25.76 (24.228)
	Median	20.40
	Min - Max	(12.1 - 155.9)
血清中 IgE 濃度 (IU/mL) ^{b)}	Mean (SD)	416.63 (278.387)
	Median	335.50
	Min - Max	(33.6 - 1050.0)

Source : B1301 試験-Table 11-2

a) ベースライン時以前に測定

b) オマリズマブの投与量及び投与間隔決定のため, 中央検査機関で測定

ベースライン時のアレルギー歴を [Table 4-8](#) に示す。

アレルギー性喘息の平均罹病期間は 8.4 年であった。大部分 (71.1%) の被験者が *in vitro* 反応性テスト (CAP-RAST/MAST) で 4 つ以上の通年性アレルゲンに陽性を示した。

Table 4-8 ベースライン時のアレルギー歴 (B1301 試験, 安全性解析対象集団)

	オマリズマブ N = 38
アレルギー性喘息の罹病期間 (年)	
n	38
Mean (SD)	8.4 (3.05)
Median	8.0
Min - Max	(2 - 14)
通年性アレルギー [<i>in vitro</i> 反応性テスト (CAP-RAST/MAST)] - n (%)	
なし	0
1	1 (2.6)
2	6 (15.8)
3	4 (10.5)
≥4	27 (71.1)
季節性アレルギー - n (%)	
なし	20 (52.6)
1	12 (31.6)
2	2 (5.3)
3	4 (10.5)
≥4	0
食物又は薬物アレルギー - n (%)	
なし	27 (71.1)
1	5 (13.2)
2	3 (7.9)
3	1 (2.6)
≥4	2 (5.3)

Source : B1301 試験-Table 11-3

ベースライン時の喘息長期管理薬の使用状況を [Table 4-9](#) に示す。

ベースライン時の ICS 平均使用量は 469.7 µg/day (中央値 500.0 µg/day) であった。ベースライン時に使用されていた主な喘息長期管理薬は, LTRA (97.4%), LABA (97.4%), テオフィリン薬 (60.5%) であった。ベースライン時に喘息の長期管理のために OCS を使用していた被験者はいなかった。

Table 4-9 ベースライン時の喘息長期管理薬の使用状況
(B1301 試験, 安全性解析対象集団)

	オマリズマブ N = 38
ICS 使用量 (µg/day)	
n	38
Mean (SD)	469.7 (199.84)
Median	500.0
Min - Max	(250 - 1000)
ベースライン時の喘息長期管理薬使用被験者数 - n (%)	
LTRA	37 (97.4)
テオフィリン薬	23 (60.5)
LABA	37 (97.4)
クロモグリク酸ナトリウム	3 (7.9)
OCS	0

Source : B1301 試験-Table 11-4

観察期開始前 12 ヶ月間の喘息増悪歴を [Table 4-10](#) に示す。

観察期開始前 12 ヶ月間の平均喘息増悪発現回数は 3.1 回であった。大部分 (89.5%) の被験者に全身性ステロイドの投与を必要とする喘息増悪が発現していた。

Table 4-10 観察期開始前 12 ヶ月間の喘息増悪歴 (B1301 試験, 安全性解析対象集団)

	オマリズマブ N = 38
観察期開始前 12 ヶ月間に喘息増悪が発現した回数	
n	38
Mean (SD)	3.1 (2.01)
Median	2.0
Min - Max	(1 - 8)
喘息増悪が発現した被験者数 ^{a)} - n (%)	
ICS の維持用量の増量を 3 日間以上必要とする喘息増悪	17 (44.7)
全身性ステロイドの投与を必要とする喘息増悪	34 (89.5)
上記の両方を必要とする喘息増悪	13 (34.2)

Source : B1301 試験-Table 11-5

a) 各基準に該当する喘息増悪が複数回発現した被験者は、それぞれの基準で 1 名とカウントした

観察期開始前 12 ヶ月間の入院及び ER 受診歴を [Table 4-11](#) に示す。

観察期開始前 12 ヶ月間に 22 名 (57.9%) が入院していた。平均入院回数は 1.4 回であり、5 名 (13.2%) は 4 回以上入院していた。観察期開始前 12 ヶ月間に 14 名 (36.8%) が ER を受診していた。ER の平均受診回数は 0.7 回であった。

**Table 4-11 観察期開始前 12 ヶ月間の入院及び救急外来（ER）受診歴
（B1301 試験, 安全性解析対象集団）**

	オマリズマブ N = 38
観察期開始前 12 ヶ月間の入院回数	
n	38
Mean (SD)	1.4 (1.69)
Median	1.0
Min - Max	(0 - 7)
入院被験者数 - n (%)	
なし	16 (42.1)
1	7 (18.4)
2	8 (21.1)
3	2 (5.3)
≥ 4	5 (13.2)
観察期開始前 12 ヶ月間の ER 受診回数	
n	38
Mean (SD)	0.7 (1.09)
Median	0.0
Min - Max	(0 - 4)
ER 受診被験者数 - n (%)	
なし	24 (63.2)
1	5 (13.2)
2	6 (15.8)
3	2 (5.3)
≥ 4	1 (2.6)
観察期開始前 12 ヶ月間の入院と ER 受診の合計回数	
n	38
Mean (SD)	2.1 (2.19)
Median	1.5
Min - Max	(0 - 8)
入院又は ER 受診被験者数 - n (%)	
なし	14 (36.8)
1	5 (13.2)
2	3 (7.9)
3	5 (13.2)
≥ 4	11 (28.9)

Source : B1301 試験-Table 11-6

入院と ER 受診が同日であった場合は入院としてカウントした

観察期間中の喘息コントロール状況をTable 4-12に示す。

大部分（94.7%）の被験者が「観察期間中最後の 14 日間に、日常生活が 2 日以上障害される」の基準に該当した。「観察期間中最後の 14 日間に、夜間症状が 2 日以上観察される」の基準に

CTD 2.7.6 個々の試験のまとめ

該当した被験者の割合は 65.8%であり、「毎日喘息症状が観察される」の基準に該当した被験者の割合は 31.6%であった。10名 (26.3%) の被験者がすべての基準に該当した。

Table 4-12 観察期間中の喘息コントロール状況 (B1301 試験, 安全性解析対象集団)

	オマリズマブ N = 38 n (%)
喘息コントロール状況	
毎日喘息症状が観察される	12 (31.6)
観察期間中最後の 14 日間に、夜間症状が 2 日以上観察される	25 (65.8)
観察期間中最後の 14 日間に、日常生活が 2 日以上障害される	36 (94.7)
上記の基準に該当した回数	
なし	0
1	13 (34.2)
2	15 (39.5)
3	10 (26.3)

Source : B1301 試験-Table 11-7

有効性の結果**(1) 主要評価項目**

オマリズマブ投与 24 週後の血清中遊離 IgE 濃度の幾何平均値を Table 4-13 に示す。

オマリズマブ投与 24 週後の血清中遊離 IgE 濃度の幾何平均値は 15.551 ng/mL (95% CI 13.844 ~17.469) であり、25 ng/mL 以下に抑制された。

Table 4-13 オマリズマブ投与 24 週後の血清中遊離 IgE 濃度の幾何平均値 (B1301 試験, PK 解析対象集団)

血清中遊離 IgE 濃度 (ng/mL)	オマリズマブ N = 38		
	n	幾何平均値	95% CI
主要解析	38	15.551	(13.844, 17.469)

Source : B1301 試験-Table 11-8

(2) 副次評価項目及び探索的評価項目**1) ピークフロー (PEF)**

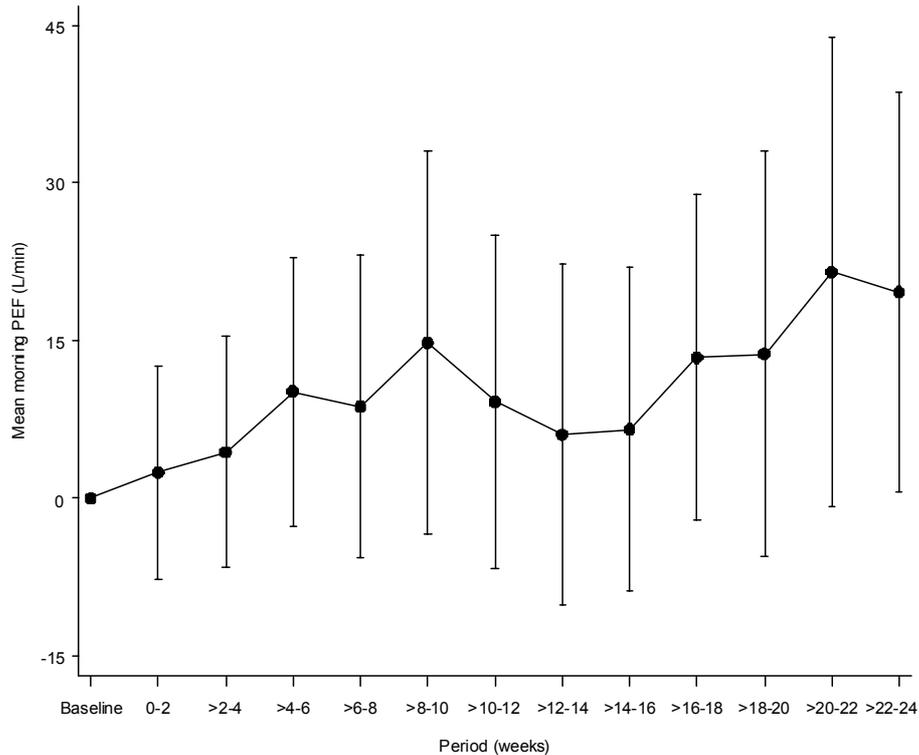
朝の PEF のベースラインからの平均変化量及び 95% CI を Figure 4-2 に、治験薬投与 24 週後の朝と夜の PEF 及びその予測正常値に対する割合 (percent of predicted PEF, %PEF) を Table 4-14 に示す。なお、治験薬投与開始前の 2 週間の平均値をベースライン時の値として扱い、治験薬投与期最終の 2 週間の平均値を治験薬投与 24 週後の値として扱った。

ベースライン時の朝の PEF は 246.2 ± 72.22 L/min (平均値 \pm 標準偏差, 以下同様) であった。治験薬投与 24 週後の朝の PEF は 269.3 ± 95.59 L/min であり、ベースラインと比較して 22.4 L/min

CTD 2.7.6 個々の試験のまとめ

(95% CI 2.2~42.6, 以下同様) 増加した。これは統計学的に有意な増加であった。治験薬投与 24 週後の朝の%PEF も、ベースラインから増加した [5.17% (-2.28~12.62)]。夜の PEF も朝の PEF と同様の結果であった。

Figure 4-2 朝のピークフロー（PEF）のベースラインからの平均変化量及び 95%信頼区間（B1301 試験, FAS）



Source : B1301 試験-Figure 11-1

欠測値には LOCF を適用

Table 4-14 治験薬投与 24 週後の朝と夜のピークフロー（PEF）及びその予測正常値に対する割合（%PEF）（B1301 試験, FAS）

	オマリズマブ N = 38			
	朝の PEF (L/min)		朝の%PEF	
	Mean	変化量	Mean	変化量
ベースライン ^{a)}				
n	37	–	37	–
Mean (SD)	246.2 (72.22)	–	81.99 (20.999)	–
Median	222.1	–	83.23	–
Min - Max	(133.6 - 413.9)	–	(33.5 - 119.4)	–
治験薬投与 24 週後 ^{b)}				
n	38	37	38	37
Mean (SD)	269.3 (95.59)	22.4 (60.59)	86.90 (33.151)	5.17 (22.348)
Median	264.6	12.4	84.71	0.70
Min - Max	(95.4 - 601.6)	(-72.0 - 296.7)	(25.0 - 231.4)	(-19.1 - 112.1)
95% CI	–	(2.2, 42.6)	–	(-2.28, 12.62)
	夜の PEF (L/min)		夜の%PEF	
	Mean	変化量	Mean	変化量
ベースライン ^{a)}				
n	38	–	38	–
Mean (SD)	255.4 (69.45)	–	84.35 (19.861)	–
Median	239.0	–	84.86	–
Min - Max	(152.1 - 417.1)	–	(41.8 - 116.9)	–
治験薬投与 24 週後 ^{b)}				
n	38	38	38	38
Mean (SD)	276.9 (93.38)	21.5 (60.95)	89.18 (32.148)	4.83 (22.500)
Median	270.1	12.4	87.91	0.49
Min - Max	(100.9 - 590.2)	(-57.7 - 293.8)	(26.5 - 227.1)	(-17.8 - 111.0)
95% CI	–	(1.5, 41.6)	–	(-2.57, 12.22)

Source : B1301 試験-Table 11-9

欠測値には LOCF を適用

%PEF は、性別、各時点の身長、及びベースライン時の年齢から算出

a) 治験薬投与開始前 2 週間の平均値

b) 治験薬投与期最終の 2 週間の平均値

2) 呼吸機能検査値

FEV₁ のベースラインからの平均変化量及び 95% CI を Figure 4-3 に、治験薬投与 24 週後の FEV₁ 及び%FEV₁ を Table 4-15 に示す。

ベースライン時の FEV₁ は 1.841 ± 0.4438 L（平均値 ± 標準偏差，以下同様）であった。治験薬投与 24 週後の FEV₁ は 1.928 ± 0.5479 L であり，ベースラインと比較して 0.087 L（95% CI -0.022 ~ 0.196，以下同様）増加した。

CTD 2.7.6 個々の試験のまとめ

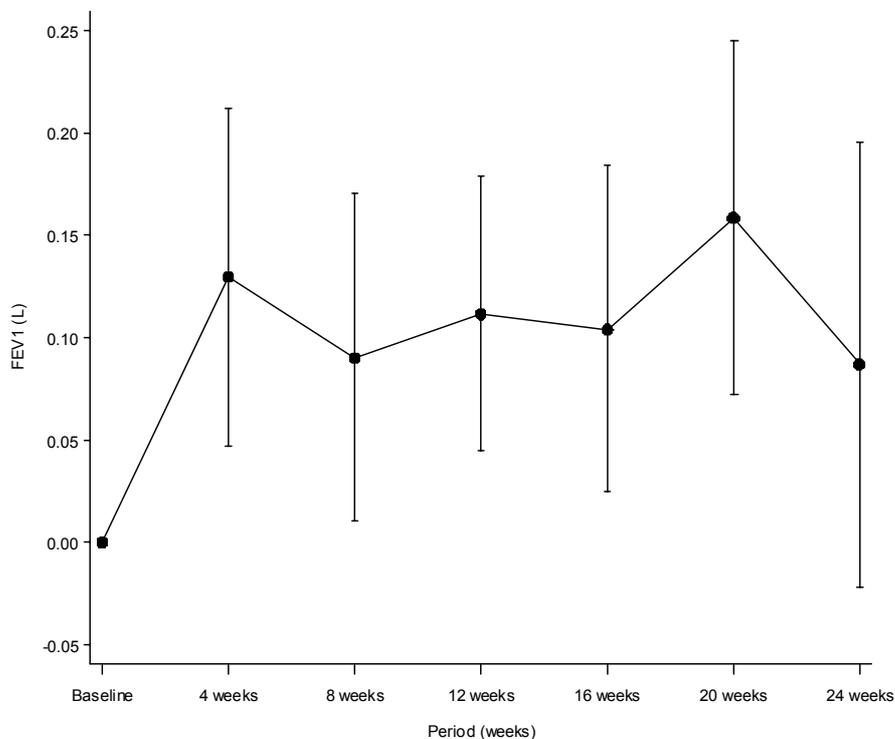
ベースライン時の $FEF_{25-75\%}$ は 1.929 ± 0.7195 L/sec であった。治験薬投与 24 週後の $FEF_{25-75\%}$ は 2.023 ± 0.9404 L/sec であり、ベースラインと比較して 0.094 L/sec ($-0.159 \sim 0.348$) 増加した (B1301 試験-Table 14.2-3.1, Table 14.2-3.2)。

ベースライン時の FVC は 2.203 ± 0.5099 L であった。治験薬投与 24 週後の FVC は 2.323 ± 0.5698 L であり、ベースラインと比較して 0.120 L ($0.020 \sim 0.220$) 増加した (B1301 試験-Table 14.2-3.1, Table 14.2-3.2)。

$\dot{V}50$ 及び $\dot{V}25$ の変化量も $FEF_{25-75\%}$ と同様の結果であり、治験薬投与 24 週後にわずかに増加した。

呼吸機能検査値 (予測正常値に対する割合) のベースラインからの変化量は小さかった。

Figure 4-3 1 秒量 (FEV_1) のベースラインからの平均変化量及び 95%信頼区間 (B1301 試験, FAS)



Source : B1301 試験-Figure 11-2

欠測値には LOCF を適用

Table 4-15 治験薬投与 24 週後の 1 秒量 (FEV₁) 及びその予測正常値に対する割合 (%FEV₁) (B1301 試験, FAS)

	オマリズマブ N = 38			
	FEV ₁ (L)		%FEV ₁	
	測定値	変化量	測定値	変化量
ベースライン				
n	38	–	38	–
Mean (SD)	1.841 (0.4438)	–	90.29 (19.336)	–
Median	1.770	–	93.21	–
Min - Max	(0.92 - 3.08)	–	(32.3 - 122.2)	–
治験薬投与 24 週後				
n	38	38	38	38
Mean (SD)	1.928 (0.5479)	0.087 (0.3314)	89.74 (23.097)	-0.55 (17.097)
Median	1.895	0.115	93.31	-0.52
Min - Max	(0.66 - 3.25)	(-0.90 - 0.74)	(27.6 - 144.6)	(-67.3 - 35.0)
95% CI	–	(-0.022, 0.196)	–	(-6.17, 5.07)

Source : B1301 試験-Table 11-10

欠測値には LOCF を適用

%FEV₁ は、性別、各時点の身長、及びベースライン時の年齢から算出**3) 喘息症状点数, 日常生活点数, 及び夜間睡眠点数**

喘息症状点数, 日常生活点数, 及び夜間睡眠点数は, 2 週間の点数から算出した 1 週間あたりの平均点数を評価した。2 週ごとの平均値並びに標準偏差を Figure 4-4 に, 治験薬投与 24 週後の点数を Table 4-16 に示す。なお, 治験薬投与開始前の 2 週間の点数から算出した 1 週間あたりの平均点数をベースライン時の値として扱い, 治験薬投与期最終の 2 週間の点数から算出した 1 週間あたりの平均点数を治験薬投与 24 週後の値として扱った。

治験薬投与期を通して, 喘息症状点数, 日常生活点数, 及び夜間睡眠点数の平均値は減少した。

ベースライン時の 1 週間あたりの喘息症状点数は 21.9 ± 20.27 (平均値 \pm 標準偏差, 以下同様) であった。治験薬投与 24 週後の 1 週間あたりの喘息症状点数は 8.3 ± 11.48 であり, ベースラインから -13.6 (95% CI $-20.0 \sim -7.3$, 以下同様) 変化した。

ベースライン時の 1 週間あたりの日常生活点数は 21.0 ± 17.87 であった。治験薬投与 24 週後の 1 週間あたりの日常生活点数は 3.9 ± 7.98 であり, ベースラインから -17.1 ($-23.0 \sim -11.2$) 変化した。

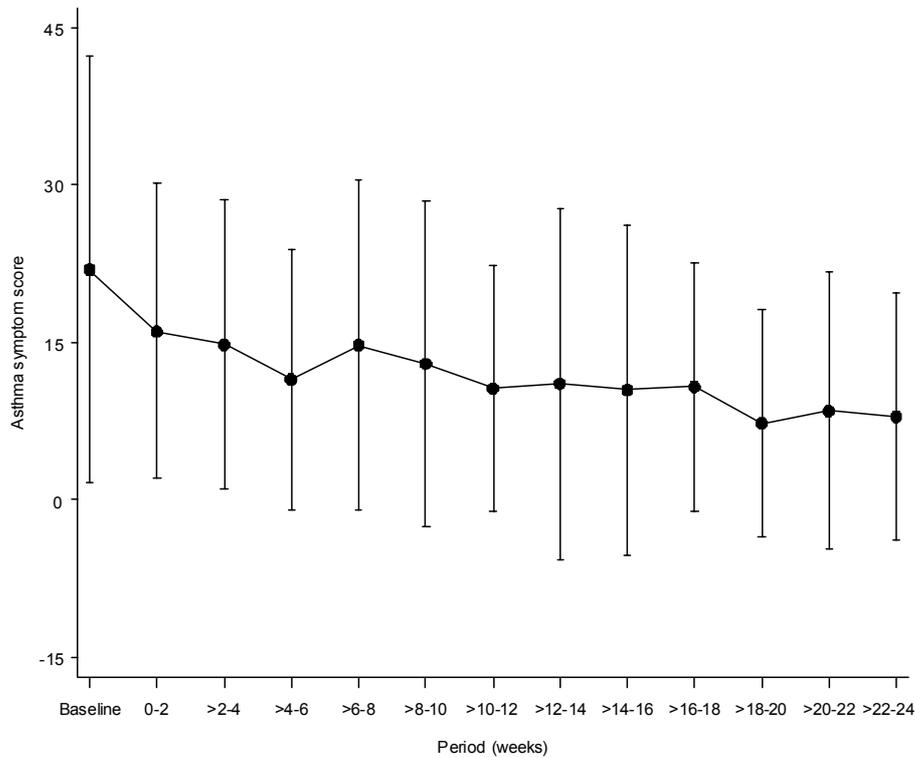
ベースライン時の 1 週間あたりの夜間睡眠点数は 9.2 ± 9.82 であった。治験薬投与 24 週後の 1 週間あたりの夜間睡眠点数は 2.8 ± 6.39 であり, ベースラインから -6.4 ($-10.1 \sim -2.7$) 変化した。

喘息症状点数が 0 であった被験者は, ベースライン時は 0 名であったが, 治験薬投与 24 週後では 11 名であった。日常生活点数が 0 であった被験者は, ベースライン時に 2 名, 治験薬投与 24 週後では 24 名であった。夜間睡眠点数が 0 であった被験者は, ベースライン時に 9 名, 治験

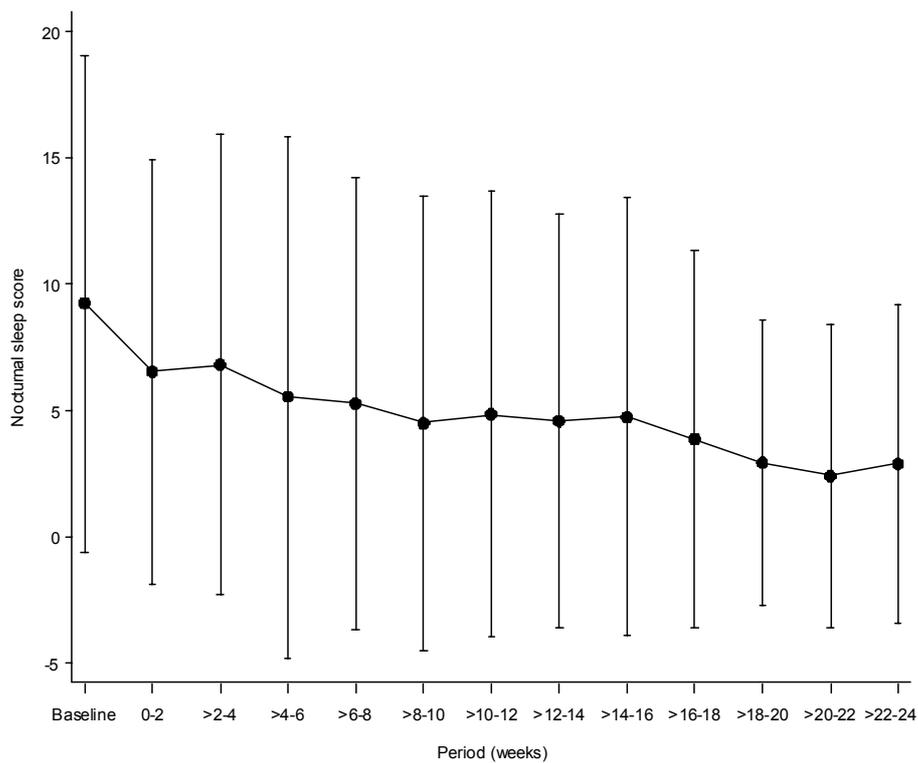
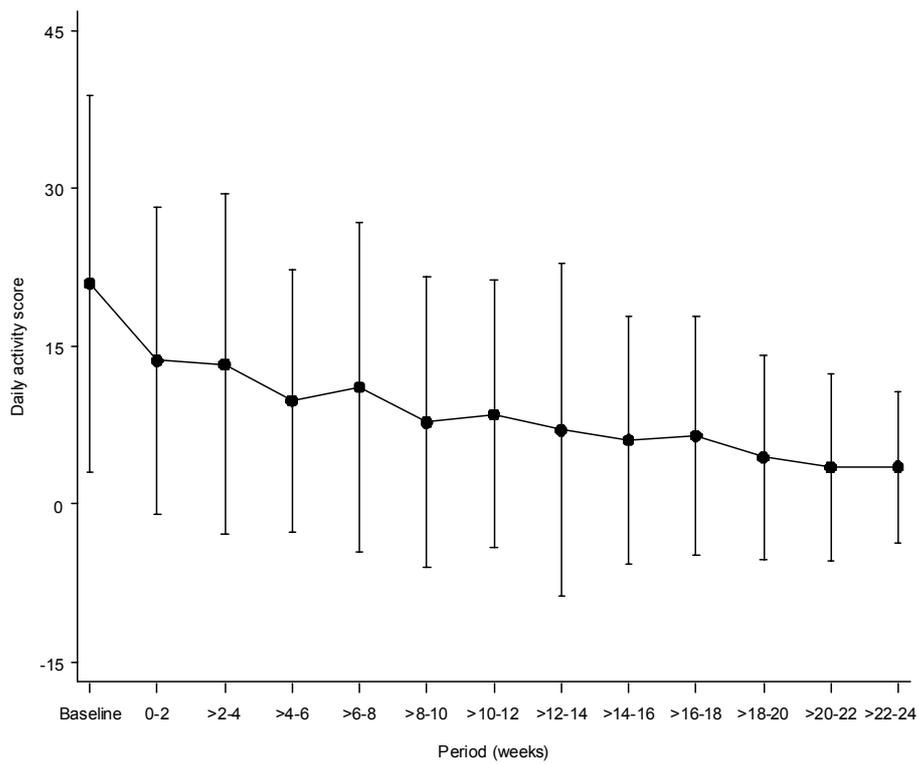
CTD 2.7.6 個々の試験のまとめ

薬投与 24 週後では 26 名であった。喘息症状点数、日常生活点数、及び夜間睡眠点数が 0 であった被験者は、ベースライン時よりも治験薬投与 24 週間の方が多かった。

Figure 4-4 喘息症状点数、日常生活点数、及び夜間睡眠点数の平均値並びに標準偏差 (B1301 試験, FAS)



CTD 2.7.6 個々の試験のまとめ



Source : B1301 試験-Figure 11-3

欠測値には LOCF を適用

Table 4-16 治験薬投与 24 週後の喘息症状点数, 日常生活点数, 及び夜間睡眠点数 (B1301 試験, FAS)

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

Source : B1301 試験-Table 11-11

欠測値には LOCF を適用

a) 治験薬投与開始前の 2 週間の点数から算出した 1 週間あたりの平均点数

b) 治験薬投与期最終の 2 週間の点数から算出した 1 週間あたりの平均点数

4) レスキュー薬使用状況

レスキュー薬使用回数は、2週間の回数から算出した1週間あたりの平均回数を評価した。2週ごとの平均値及び標準偏差をFigure 4-5に、治験薬投与24週後のレスキュー薬使用回数をTable 4-17に示す。なお、治験薬投与開始前の2週間の回数から算出した1週間あたりの平均回数をベースライン時の値として扱い、治験薬投与期最終の2週間の回数から算出した1週間あたりの平均回数を治験薬投与24週後の値として扱った。

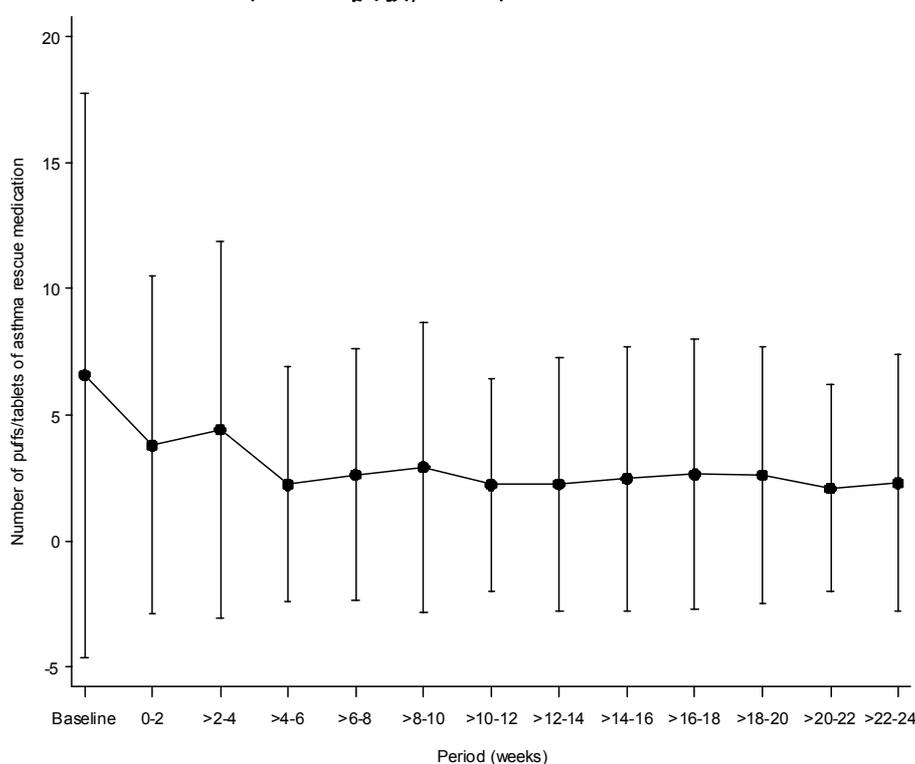
レスキュー薬の平均使用回数は、治験薬投与4~6週後までに減少した後、ほぼ一定であった。

ベースライン時の1週間あたりのレスキュー薬使用回数は 6.6 ± 11.17 回（平均値 \pm 標準偏差、以下同様）であった。治験薬投与24週後の1週間あたりのレスキュー薬使用回数は 2.2 ± 4.82 回であり、ベースラインからの平均変化量は、 -4.4 回（95% CI $-6.9 \sim -1.9$ 、以下同様）であった。

ベースライン時のレスキュー薬を使用しなかった1週間あたりの日数は 4.9 ± 2.84 日であった。治験薬投与24週後のレスキュー薬を使用しなかった1週間あたりの日数は 5.9 ± 2.28 日であり、ベースラインからの平均変化量は、 1.0 日（ $0.3 \sim 1.7$ ）であった。

レスキュー薬を使用しなかった被験者数は治験薬投与24週後で22名であり、ベースライン時（17名）から増加した。

Figure 4-5 **レスキュー薬使用回数の2週ごとの平均値及び標準偏差**
(B1301 試験, FAS)



Source : B1301 試験-Figure 11-4

欠測値には LOCF を適用

Table 4-17 治験薬投与 24 週後の 1 週間あたりのレスキュー薬使用回数 (B1301 試験, FAS)

	オマリズマブ N = 38	
	測定値	変化量
ベースライン ^{a)}		
n	38	—
Mean (SD)	6.6 (11.17)	—
Median	0.5	—
Min - Max	(0.0 - 39.5)	—
治験薬投与 24 週後 ^{b)}		
n	38	38
Mean (SD)	2.2 (4.82)	-4.4 (7.70)
Median	0.0	0.0
Min - Max	(0.0 - 17.0)	(-26.0 - 2.0)
95% CI	—	(-6.9, -1.9)

Source : B1301 試験-Table 11-12

2 週間ごとに算出した 1 週間あたりの値を要約

欠測値には LOCF を適用

a) 治験薬投与開始前の 2 週間の回数から算出した 1 週間あたりの平均回数

b) 治験薬投与期最終の 2 週間の回数から算出した 1 週間あたりの平均回数

5) 健康関連の quality of life (QOL) 質問票スコア

治験薬投与 24 週後の健康関連の QOL 質問票スコアを [Table 4-18](#) に示す。

健康関連の QOL 質問票全体スコアの中央値は、ベースライン時に 39.0 (範囲 22~49, 以下同様), 治験薬投与 24 週後に 46.0 (22~50) であり, 治験薬投与 24 週後にはベースライン時と比較して統計学的に有意な改善がみられた ($p < 0.001$, Wilcoxon 符号付き順位検定)。健康関連の QOL の身体的ドメインスコアの中央値は、ベースライン時に 24.0 (10~30), 治験薬投与 24 週後に 28.0 (10~30) であった。感情的ドメインスコアの中央値は、ベースライン時に 15.0 (9~20), 治験薬投与 24 週後に 18.0 (11~20) であった。いずれのドメインでもベースライン時と比較して統計学的に有意な改善がみられた (いずれも $p < 0.001$, Wilcoxon 符号付き順位検定)。

Table 4-18 治験薬投与 24 週後の健康関連の QOL 質問票スコア (B1301 試験, FAS)

ドメイン	オマリズマブ N = 38		p-value ^{a)}
	ベースライン	治験薬投与 24 週後	
身体的ドメイン			
n	37	37	< 0.001
Mean (SD)	23.0 (5.01)	26.2 (5.19)	
Median	24.0	28.0	
Min - Max	(10 - 30)	(10 - 30)	
感情的ドメイン			
n	37	37	< 0.001
Mean (SD)	15.1 (3.08)	17.3 (3.04)	
Median	15.0	18.0	
Min - Max	(9 - 20)	(11 - 20)	
全体			
n	37	37	< 0.001
Mean (SD)	38.1 (7.33)	43.5 (7.55)	
Median	39.0	46.0	
Min - Max	(22 - 49)	(22 - 50)	

Source : B1301 試験-Table 11-13

a) Wilcoxon 符号付き順位検定

6) 治療効果の総合評価 (GETE)

治験薬投与 24 週後の治験責任医師又は治験分担医師、及び被験者による GETE を Table 4-19 に示す。

治験責任医師又は治験分担医師による評価で治療効果が excellent 又は good であった被験者の割合は、治験薬投与 24 週後に約 76%であった。被験者自身が治療効果を excellent 又は good と評価した被験者の割合は、治験薬投与 24 週後に約 79%であった。治験責任医師又は治験分担医師、及び被験者のいずれによる評価でも治験薬投与 24 週後に治療効果が worsening であった被験者はいなかった。治験責任医師又は治験分担医師による評価で治験薬投与 24 週後に治療効果が poor であった被験者はいなかったが、2名の被験者が治療効果を poor と評価した。

Table 4-19 治験薬投与 24 週後の治験責任医師又は治験分担医師、及び被験者による治療効果の総合評価 (GETE) (B1301 試験, FAS)

評価	オマリズマブ N = 38	
	治験責任医師又は治験分担医師による GETE n (%)	被験者による GETE n (%)
Excellent	3 (7.9)	12 (31.6)
Good	26 (68.4)	18 (47.4)
Moderate	9 (23.7)	6 (15.8)
Poor	0	2 (5.3)
Worsening	0	0

Source : B1301 試験-Table 11-14

7) FEV₁ (ピークフローメーターによる測定)

24 週間の治験薬投与期の朝と夜のピークフローメーターで測定した FEV₁ の平均変化量はベースラインから増加する傾向にあった。なお、治験薬投与開始前の 2 週間の平均値をベースライン時の値として扱い、治験薬投与期最終の 2 週間の平均値を治験薬投与 24 週後の値として扱った。

ベースライン時の朝の FEV₁ は 1.536 ± 0.5149 L (平均値 \pm 標準偏差, 以下同様) であった。治験薬投与 24 週後の朝の FEV₁ は 1.691 ± 0.5197 L であり、ベースラインから 0.117 L (95% CI $-0.001 \sim 0.234$, 以下同様) 変化した (B1301 試験-Table 14.2-7.1, Table 14.2-7.2)。

ベースライン時の夜の FEV₁ は 1.563 ± 0.5020 L であった。治験薬投与 24 週後の夜の FEV₁ は 1.724 ± 0.5054 L であり、ベースラインから 0.139 L (0.028 \sim 0.249) 変化した (B1301 試験-Table 14.2-7.1, Table 14.2-7.2)。

治験薬投与 24 週後の朝と夜の平均%FEV₁ は、ベースラインから増加した [朝の平均%FEV₁ で 2.58% (-4.10 \sim 9.26)] (B1301 試験-Table 14.2-7.3)。

8) 喘息増悪

治験薬投与期 (24 週間) の喘息増悪状況を Table 4-20 に示す。

ベースライン時 (試験開始前 12 ヶ月間及び観察期間) にはすべての被験者に喘息増悪が発現していたが、約 70% (26 名) の被験者には治験薬投与期に喘息増悪が発現しなかった。治験薬投与期の喘息増悪発現頻度は 0.92 回/患者・年であり、ベースライン時の 2.99 回/患者・年と比較して統計学的に有意に少なく ($p < 0.001$, Wilcoxon 符号付き順位検定), 約 3 分の 1 であった。ベースライン時に高用量の ICS (> 400 μ g/day の FP 又は相当量の ICS) を使用していた被験者を対象にサブグループ解析をした結果、喘息増悪状況は FAS と同様であった。

Table 4-20 治験薬投与期（24 週間）の喘息増悪状況（B1301 試験, FAS）

	オマリズマブ N = 38		
	ベースライン ^{a)}	固定期（0～16 週）	治験薬投与期（0～24 週）
各評価期間あたりの喘息増悪			
n	38	38	38
Mean (SD)	3.1 (2.04)	0.3 (0.57)	0.4 (0.72)
Median	2.0	0.0	0.0
Min - Max	(1 - 8)	(0 - 2)	(0 - 3)
喘息増悪発現の頻度分布 - n (%)			
なし	0	29 (76.3)	26 (68.4)
1	10 (26.3)	7 (18.4)	9 (23.7)
2	10 (26.3)	2 (5.3)	2 (5.3)
3	4 (10.5)	0	1 (2.6)
≥ 4	14 (36.8)	0	0
1 年間あたりの喘息増悪発現頻度			
ベースラインとの比較 ^{b)}	-	<0.001	<0.001

Source : B1301 試験-Table 11-15

a) 試験開始前 12 ヶ月間及び観察期間

b) Wilcoxon 符号付き順位検定

9) 入院及び救急外来（ER）の受診

治験薬投与期（24 週間）の入院及び ER 受診状況を Table 4-21 に示す。

ベースライン時（試験開始前 12 ヶ月間及び観察期間）には 22 名（57.9%）の被験者が喘息による入院を経験していたが、24 週間の治験薬投与期に喘息によって入院した被験者は 5 名（13.2%、各 1 件）であった。調整期（17～24 週）に入院した被験者はいなかった。治験薬投与期の平均入院回数は 0.29 回 / 患者・年であり、ベースライン時の 1.33 回 / 患者・年と比較して統計学的に有意に少なく（ $p < 0.001$, Wilcoxon 符号付き順位検定）、約 5 分の 1 であった。治験薬投与期の平均 ER 受診回数は 0.46 回 / 患者・年であり、ベースライン時の 0.68 回 / 患者・年と比較して約 3 分の 2 に減少したが、統計学的に有意な減少ではなかった。

Table 4-21 治験薬投与期（24 週間）の入院及び救急外来（ER）受診状況（B1301 試験, FAS）

	各評価期間あたりの入院回数	オマリズマブ N = 38		
		ベースライン ^{a)}	固定期（0～16 週）	治験薬投与期（0～24 週）
入院				
n		38	38	38
Mean (SD)		1.4 (1.69)	0.1 (0.34)	0.1 (0.34)
Median		1.0	0.0	0.0
Min - Max		(0 - 7)	(0 - 1)	(0 - 1)

CTD 2.7.6 個々の試験のまとめ

		オマリズマブ N = 38		
		ベースライン ^{a)}	固定期 (0~16週)	治験薬投与期 (0~24週)
	入院回数の頻度分布 - n (%)			
	なし	16 (42.1)	33 (86.8)	33 (86.8)
	1	7 (18.4)	5 (13.2)	5 (13.2)
	2	8 (21.1)	0	0
	3	2 (5.3)	0	0
	≥4	5 (13.2)	0	0
	1年間あたりの入院頻度	1.33	0.43	0.29
	ベースラインとの比較 ^{b)}	-	0.002	<0.001
ER 受診	各評価期間あたりの ER 受診回数			
	n	38	38	38
	Mean (SD)	0.7 (1.09)	0.2 (0.62)	0.2 (0.62)
	Median	0.0	0.0	0.0
	Min - Max	(0 - 4)	(0 - 3)	(0 - 3)
	ER 受診回数の頻度分布 - n (%)			
	なし	24 (63.2)	33 (86.8)	33 (86.8)
	1	5 (13.2)	3 (7.9)	3 (7.9)
	2	6 (15.8)	1 (2.6)	1 (2.6)
	3	2 (5.3)	1 (2.6)	1 (2.6)
	≥4	1 (2.6)	0	0
	1年間あたりの ER 受診回数	0.68	0.69	0.46
	ベースラインとの比較 ^{b)}	-	0.836	0.381
入院又は ER 受診	各評価期間あたりの入院又は ER 受診回数			
	n	38	38	38
	Mean (SD)	2.1 (2.19)	0.3 (0.78)	0.3 (0.78)
	Median	1.5	0.0	0.0
	Min - Max	(0 - 8)	(0 - 3)	(0 - 3)
	入院又は ER 受診回数の頻度分布 - n (%)			
	なし	14 (36.8)	30 (78.9)	30 (78.9)
	1	5 (13.2)	5 (13.2)	5 (13.2)
	2	3 (7.9)	1 (2.6)	1 (2.6)
	3	5 (13.2)	2 (5.3)	2 (5.3)
	≥4	11 (28.9)	0	0
	1年間あたりの入院又は ER 受診の回数	2.01	1.12	0.74
	ベースラインとの比較 ^{b)}	-	0.020	<0.001

Source : B1301 試験-Table 11-16

a) 試験開始前 12 ヶ月間及び観察期間

b) Wilcoxon 符号付き順位検定

入院と ER 受診が同日であった場合は入院としてカウントした

CTD 2.7.6 個々の試験のまとめ

10) 長期管理薬の減量

喘息長期管理薬の減量状況をTable 4-22に示す。

治験薬投与期 24 週時点で喘息長期管理薬の使用量が減少していた被験者の割合は 28.9% (11/38名) であった。

Table 4-22 喘息長期管理薬の減量状況 (B1301 試験, FAS)

	オマリズマブ N = 38	
	ベースライン時の使用被験者数 n	治験薬投与期 24 週時点で 使用量が減少していた被験者数及び割合 n (%)
喘息長期管理薬	38	11 (28.9)
ICS	38	4 (10.5)
LTRA	37	2 (5.4)
テオフィリン薬	23	4 (17.4)
LABA	37	4 (10.8)
クロモグリク酸ナトリウム	3	1 (33.3)
OCS	0	0 (-)

Source : B1301 試験-Table 11-17

ベースライン時に各喘息長期管理薬を使用していた被験者に対して、その使用量が減少した被験者の割合を算出

安全性の結果

(1) 治験薬の曝露状況

治験薬の各投与量・投与間隔での被験者数及び割合をTable 4-23に、治験薬の投与期間をTable 4-24に示す。

23 名 (60.5%) の被験者がオマリズマブを 4 週間隔で、15 名 (39.5%) の被験者がオマリズマブを 2 週間隔で投与された。

オマリズマブの投与期間 (平均値) は、24.1 週であった。

Table 4-23 治験薬の各投与量・投与間隔での被験者数及び割合 (B1301 試験, 安全性解析対象集団)

投与量及び投与間隔	オマリズマブ N = 38 n (%)
75 mg 4 週間隔	4 (10.5)
150 mg 4 週間隔	5 (13.2)
225 mg 4 週間隔	6 (15.8)
300 mg 4 週間隔	8 (21.1)
225 mg 2 週間隔	9 (23.7)
300 mg 2 週間隔	3 (7.9)
375 mg 2 週間隔	3 (7.9)

Source : B1301 試験-Table 12-1

Table 4-24 治療薬投与期間（B1301 試験，安全性解析対象集団）

	オマリズマブ N = 38
投与期間（週）	
Mean (SD)	24.1 (0.48)
Median	24.1
Min - Max	(23.1 - 25.3)

Source : B1301 試験-Table 12-2

(2) 有害事象

有害事象，副作用，死亡，重篤な有害事象，重篤な喘息増悪，投与中止に至った有害事象の発現状況をTable 4-25に示す。

Table 4-25 有害事象，副作用，死亡，重篤な有害事象，重篤な喘息増悪，投与中止に至った有害事象の発現状況（B1301 試験，安全性解析対象集団）

	オマリズマブ N = 38 n (%)
有害事象	36 (94.7)
副作用	10 (26.3)
死亡	0
重篤な有害事象（喘息増悪を除く）	1 (2.6)
重篤な喘息増悪	5 (13.2)
投与中止に至った有害事象	0

Source : B1301 試験-Table 12-3, Table 12-6, Table 14.3.1-1.2

1) 有害事象

有害事象発現例数及び発現率をTable 4-26に示す。

有害事象の発現率は 94.7% (36 / 38 名) であった。最も発現率が高かった system organ class (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」であった。PT 別で最も発現率が高かった有害事象は鼻咽頭炎であり，次いで上気道感染，喘息，及び胃腸炎であった。

Table 4-26 有害事象発現例数・発現率（B1301 試験，安全性解析対象集団）

SOC	オマリズマブ N = 38
PT	n (%)
有害事象発現例数	36 (94.7)
先天性，家族性および遺伝性障害	1 (2.6)
ラトケ嚢胞	1 (2.6)
眼障害	2 (5.3)
アレルギー性結膜炎	1 (2.6)

CTD 2.7.6 個々の試験のまとめ

SOC	オマリズマブ N = 38
PT	n (%)
眼充血	1 (2.6)
胃腸障害	12 (31.6)
腹痛	4 (10.5)
口内炎	4 (10.5)
便秘	3 (7.9)
上腹部痛	1 (2.6)
齲歯	1 (2.6)
下痢	1 (2.6)
歯肉炎	1 (2.6)
歯痛	1 (2.6)
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)
注射部位出血	1 (2.6)
注射部位硬結	1 (2.6)
注射部位そう痒感	1 (2.6)
注射部位蕁麻疹	1 (2.6)
非心臓性胸痛	1 (2.6)
肝胆道系障害	1 (2.6)
脂肪肝	1 (2.6)
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)
インフルエンザ	3 (7.9)
咽頭炎	2 (5.3)
副鼻腔炎	2 (5.3)
慢性副鼻腔炎	1 (2.6)
手足口病	1 (2.6)
外耳炎	1 (2.6)
中耳炎	1 (2.6)
急性中耳炎	1 (2.6)
耳下腺炎	1 (2.6)
副鼻腔気管支炎	1 (2.6)
レンサ球菌性扁桃炎	1 (2.6)

CTD 2.7.6 個々の試験のまとめ

SOC	オマリズマブ N = 38
PT	n (%)
傷害, 中毒および処置合併症	6 (15.8)
挫傷	3 (7.9)
節足動物刺傷	1 (2.6)
手骨折	1 (2.6)
熱中症	1 (2.6)
創傷	1 (2.6)
代謝および栄養障害	2 (5.3)
食欲減退	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)
成長痛	1 (2.6)
筋攣縮	1 (2.6)
頸部痛	1 (2.6)
四肢痛	1 (2.6)
神経系障害	5 (13.2)
頭痛	5 (13.2)
浮動性めまい	1 (2.6)
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)
鼻出血	1 (2.6)
鼻閉	1 (2.6)
咽頭紅斑	1 (2.6)
アレルギー性鼻炎	1 (2.6)
上気道の炎症	1 (2.6)
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)
アトピー性皮膚炎	1 (2.6)
紅色汗疹	1 (2.6)

Source : B1301 試験-Table 14.3.1-1.1

SOC は英語名のアルファベット順, PT は SOC 内で発現率の降順に表示

同一の被験者に同一有害事象が複数回発現した場合, 各 PT で 1 名と集計

同一の被験者に同一 SOC の中で複数の有害事象が発現した場合, SOC の合計では 1 名と集計

2) 副作用

副作用発現例数及び発現率を [Table 4-27](#) に示す。

CTD 2.7.6 個々の試験のまとめ

副作用の発現率は、26.3%（10/38名）であった。最も発現率が高かった PT 別副作用は頭痛であり、次いで、注射部位疼痛、注射部位紅斑、注射部位腫脹、蕁麻疹であった。

Table 4-27 副作用発現例数・発現率（B1301 試験，安全性解析対象集団）

SOC	オマリズマブ N = 38
PT	n (%)
副作用発現例数	10 (26.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (21.1)
注射部位疼痛	3 (7.9)
注射部位紅斑	2 (5.3)
注射部位腫脹	2 (5.3)
注射部位出血	1 (2.6)
注射部位硬結	1 (2.6)
注射部位そう痒感	1 (2.6)
注射部位蕁麻疹	1 (2.6)
発熱	1 (2.6)
神経系障害	4 (10.5)
頭痛	4 (10.5)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1 (2.6)
喘息	1 (2.6)
皮膚および皮下組織障害	2 (5.3)
蕁麻疹	2 (5.3)

Source : B1301 試験-Table 14.3.1-1.2

SOC は英語名のアルファベット順，PT は SOC 内で発現率の降順に表示

同一の被験者に同一副作用が複数回発現した場合，各 PT で 1 名と集計

同一の被験者に同一 SOC の中で複数の副作用が発現した場合，SOC の合計では 1 名と集計

3) 重症度別の有害事象

発現したすべての有害事象は，重症度が軽度又は中等度であり，高度の有害事象は発現しなかった。

4) 追跡調査中の有害事象

追跡調査中の有害事象発現例数及び発現率を [Table 4-28](#) に示す。

追跡調査中の有害事象発現率は 68.4%（26/38名）であった。PT 別で最も発現率が高かった有害事象は喘息であり，次いで鼻咽頭炎及び上気道感染であった。

Table 4-28 追跡調査中の有害事象発現例数・発現率
(B1301 試験, 安全性解析対象集団)

SOC	オマリズマブ N = 38
PT	n (%)
有害事象発現例数	26 (68.4)
先天性, 家族性および遺伝性障害	1 (2.6)
弯足	1 (2.6)
眼障害	1 (2.6)
アレルギー性結膜炎	1 (2.6)
胃腸障害	4 (10.5)
腹痛	1 (2.6)
便秘	1 (2.6)
下痢	1 (2.6)
胃炎	1 (2.6)
嘔吐	1 (2.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (2.6)
発熱	1 (2.6)
感染症および寄生虫症	21 (55.3)
鼻咽頭炎	7 (18.4)
上気道感染	7 (18.4)
気管支炎	3 (7.9)
咽頭炎	3 (7.9)
急性副鼻腔炎	2 (5.3)
膀胱炎	1 (2.6)
感染性皮膚炎	1 (2.6)
胃腸炎	1 (2.6)
インフルエンザ	1 (2.6)
副鼻腔炎	1 (2.6)
皮膚細菌感染	1 (2.6)
水痘	1 (2.6)
傷害, 中毒および処置合併症	6 (15.8)
挫傷	3 (7.9)
創傷	3 (7.9)
節足動物刺傷	1 (2.6)
眼外傷	1 (2.6)
筋骨格系および結合組織障害	2 (5.3)
関節痛	2 (5.3)
筋肉痛	1 (2.6)
四肢痛	1 (2.6)
神経系障害	2 (5.3)
頭痛	2 (5.3)

CTD 2.7.6 個々の試験のまとめ

SOC	オマリズマブ N = 38
PT	n (%)
精神障害	1 (2.6)
不眠症	1 (2.6)
腎および尿路障害	1 (2.6)
遺尿	1 (2.6)
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	13 (34.2)
喘息	11 (28.9)
口腔咽頭痛	3 (7.9)
上気道の炎症	3 (7.9)
鼻出血	1 (2.6)
アレルギー性鼻炎	1 (2.6)
皮膚および皮下組織障害	2 (5.3)
接触性皮膚炎	1 (2.6)
皮膚剥脱	1 (2.6)

Source : B1301 試験-Table 14.3.1-6.1

SOC は英語名のアルファベット順, PT は SOC 内で発現率の降順に表示

同一の被験者に同一有害事象が複数回発現した場合, 各 PT で 1 名と集計

同一の被験者に同一 SOC の中で複数の有害事象が発現した場合, SOC の合計では 1 名と集計

(3) 死亡及び重篤な有害事象

1) 死亡

本試験では, 死亡の報告はなかった。

2) 重篤な有害事象

治験薬投与期に発現した重篤な有害事象の一覧を [Table 4-29](#) に示す。観察期, 治験薬投与期, 及び追跡調査中に発現した重篤な有害事象の詳細を [5.2 項](#) に示す。

治験薬投与期に発現した重篤な有害事象は, 喘息 (5 件), 蕁麻疹 (1 件) であった。治験薬との関連を否定できなかった重篤な有害事象は, 喘息 (1 件), 蕁麻疹 (1 件) であった。治験薬投与に伴う重篤な有害事象の発現時期に一定の傾向はみられなかった。すべての重篤な有害事象の重症度は中等度であり, いずれの事象も消失した。

追跡調査中に発現した重篤な有害事象は, 喘息 (7 件), 弯足 (1 件) であった (B1301 試験-Listing 14.3.2-1.2)。いずれの事象も治験薬との関連を否定された。

観察期に発現した重篤な有害事象は喘息 (1 件) であり, 治験薬との関連を否定された ([5.2.1 項](#))。

Table 4-29 治験薬投与期に発現した重篤な有害事象の一覧 (B1301 試験, 安全性解析対象集団)

被験者番号	年齢/性別	事象名 (PT)	発現時期 ^{a)} (日)	持続期間 (日)	重症度	関連 ^{b)}	処置 ^{c)}
0001/00004	■■	喘息	18	12	中等度	0	3,5
0001/00010	■■	喘息	94	8	中等度	0	3,5
0002/00008	■■	喘息	40	10	中等度	0	3,5
0003/00001	■■	喘息	53	6	中等度	0	3,4,5
0010/00003	■■	喘息	51	14	中等度	1	3,5
0011/00001	■■	蕁麻疹	6	3	中等度	1	3,5

Source : B1301 試験-Listing 14.3.2-1.2

a) 投与開始日を Day 1 とした。

b) 0 = 関連を否定できる, 1 = 関連を否定できない

c) 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

(4) 重要な有害事象

1) 投与中止に至った有害事象

本試験では、投与中止に至った有害事象及び一時的な投与中断に至った有害事象の報告はなかった。

2) 特に注目すべき有害事象

治験薬投与期に発現した特に注目すべき有害事象を Table 4-30 に示す。

数名の被験者に特に注目すべき有害事象（アナフィラキシー及びアナフィラキシー様反応、血清病及び血清病様反応、血小板減少症、蕁麻疹、並びに注射部位反応）として定義した事象に該当する有害事象が発現したが、いずれも臨床的に意味のある事象とは判断されなかった（B1301 試験-12.3.3 項）。

アナフィラキシー及びアナフィラキシー様反応に関して、PT による特定及び Sampson 基準による特定では該当する事象の報告はなかった。MedDRA 標準検索式（standardised MedDRA queries, SMQ）「アナフィラキシー反応」によって広範囲に調査した結果、アナフィラキシー反応に相当する有害事象が 2 名に発現した。このうち 1 名には Day 1 に喘息、眼充血、及び蕁麻疹が、Day 6 に蕁麻疹が、Day 137 に眼充血が発現した。これらの事象のうち、Day 1 及び Day 6 に発現した蕁麻疹 2 件は治験薬との関連を否定されなかった。Day 1 に喘息、眼充血、及び蕁麻疹が発現しているが、血圧低下がみられなかったことから、治験責任医師はアナフィラキシー反応である可能性を否定した。他の 1 名には Day 1 に蕁麻疹及び注射部位蕁麻疹が、Day 5 に蕁麻疹が、Day 16 に喘息が発現した。これらの事象のうち、Day 1 に発現した蕁麻疹及び注射部位蕁麻疹、並びに Day 5 に発現した蕁麻疹は治験薬との関連を否定されなかった。蕁麻疹及び注射部位蕁麻疹が発現した日に喘息が発現していないことから、これらはアナフィラキシー反応を示唆する事象ではないと考えられた。

悪性新生物に関しては、該当する事象の報告がなかった。

CTD 2.7.6 個々の試験のまとめ

血清病及び血清病様反応に関して、PTにより特定される事象の報告はなかった。血清病及び血清病様反応に関連する可能性があるとして定義した基準に該当する有害事象が2名に発現した。このうち1名には蕁麻疹及び倦怠感が発現した。他の1名には注射部位蕁麻疹、倦怠感、及び蕁麻疹が発現した。これらは血清病又は血清病様反応を示唆する事象ではなかった。

動脈血栓塞栓イベントに関しては、該当する事象の報告はなかった。

チャージ・ストラウス症候群及び好酸球増加症候群に関しては、該当する事象の報告はなかった。

血小板減少症に関しては、SMQ「血小板造血減少症」及びSMQ「出血」を用いて広範囲に調査した。SMQ「血小板造血減少症」に該当する有害事象の報告はなかった。SMQ「出血」に該当する有害事象が5名に発現し、内訳は、挫傷が3名、鼻出血及び注射部位出血が各1名であった。これらのうち、治験薬との関連を否定されなかった事象は注射部位出血（1件）であった。SMQ「出血」に該当する有害事象は、いずれも血小板減少症を示唆する事象ではなかった。

発疹に関しては、該当する事象の報告はなかった。

蕁麻疹に関しては、注射部位蕁麻疹を除く蕁麻疹が4名に6件発現した。これらのうち治験薬との関連を否定されなかった蕁麻疹は2名に発現した4件であり、いずれも重症度は中等度であった。これらの事象は、いずれも治療薬の投与により消失した。さらに、この2名に、治験薬の2回目投与以降、蕁麻疹予防のためパモ酸ヒドロキシジンを前投与したところ、蕁麻疹は発現しなかった。

注射部位反応は、7名に17件発現した。いずれの事象も重症度は軽度又は中等度であり、治験薬との関連を否定されなかった。無処置又は治療薬の投与により、いずれの事象も短期間（1～9日間）で消失した。

寄生虫感染に関しては、該当する事象の報告はなかった。

**Table 4-30 治験薬投与期に発現した特に注目すべき有害事象
(B1301 試験, 安全性解析対象集団)**

	オマリズマブ N = 38 n (%)
アナフィラキシー及びアナフィラキシー様反応	
PTによる特定	0
Sampson 基準による特定 (Group I 又は Group II)	0
SMQ : アナフィラキシー反応	2 (5.3)
喘息	2 (5.3)
注射部位蕁麻疹	1 (2.6)
眼充血	1 (2.6)
蕁麻疹	2 (5.3)
悪性新生物 (SMQ)	0

CTD 2.7.6 個々の試験のまとめ

	オマリズマブ N = 38 n (%)
血清病及び血清病様反応	
PTによる特定	0
Category A 及び Category B に各 1 件以上の有害事象	2 (5.3)
注射部位蕁麻疹	1 (2.6)
倦怠感	2 (5.3)
蕁麻疹	2 (5.3)
動脈血栓塞栓イベント	0
チャージ・ストラウス症候群及び好酸球増加症候群	0
血小板減少症	
SMQ：血小板造血減少症	0
SMQ：出血	5 (13.2)
挫傷	3 (7.9)
鼻出血	1 (2.6)
注射部位出血	1 (2.6)
発疹	0
蕁麻疹 (HLT)	4 (10.5)
蕁麻疹	4 (10.5)
注射部位反応 (HLT)	7 (18.4)
注射部位紅斑	2 (5.3)
注射部位出血	1 (2.6)
注射部位硬結	1 (2.6)
注射部位疼痛	3 (7.9)
注射部位そう痒感	1 (2.6)
注射部位腫脹	2 (5.3)
注射部位蕁麻疹	1 (2.6)
寄生虫感染 (HLGT)	0

Source : B1301 試験-Table 12-7

HLT = high level term, 高位用語 ; HLGT = high level group term, 高位グループ用語

(5) 臨床検査

主な臨床検査項目の臨床的に注目すべき異常をTable 4-31に示す。

ほとんどの項目で臨床的に意味のある変動はみられなかった。6名(15.8%)の被験者で好中球数が基準値範囲外となり、かつベースラインから20%以上減少した。これら6名のベースライン時の好中球数は基準値範囲内であった。このうち5名の好中球数減少は一時的で最終評価時には基準値範囲内に回復しており、いずれも臨床的に意味のある変動ではなかった。残る1名のベースライン時の好中球数は $1798 \times 10^6/L$ であり、最終評価時は $1251 \times 10^6/L$ に減少した。好中球数がベースラインでも低値であり(治験責任医師は、正常範囲内だが低めであると判断した)、

CTD 2.7.6 個々の試験のまとめ

本被験者固有の低値と考えられること、試験期間中 $1000 \times 10^6/L$ 以上であったことから、臨床上問題ないと判断され、好中球数減少による臨床症状（易細菌感染症など）もみられなかった。

**Table 4-31 主な臨床検査項目の臨床的に注目すべき異常
(B1301 試験, 安全性解析対象集団)**

臨床検査項目	判定基準 ^{a)}	オマリズマブ N = 38 n (%)
ヘモグロビン	ベースラインから 20%以上減少	0
ヘマトクリット	ベースラインから 20%以上減少	0
白血球数	$2400 \times 10^6/L$ 以下	0
好中球数	ベースラインから 20%以上減少	6 (15.8)
血小板数	$7.5 \times 10^{10}/L$ 以下又はベースラインから 50%以上減少	0
ALT	基準範囲上限の 3 倍以上	0
AST	基準範囲上限の 3 倍以上	0
クレアチニン	1.5 mg/dL 以上	0

Source : B1301 試験-Table 12-10

a) 基準値範囲外かつ各基準を満たす異常を臨床的に注目すべき異常と判定

(6) 抗オマリズマブ抗体

Visit 1（観察期）及び Visit 10（追跡調査）の検査で抗オマリズマブ抗体は検出されなかった。

(7) バイタルサイン

バイタルサイン（体温、脈拍数、収縮期血圧、拡張期血圧、身長、及び体重）は、いずれの項目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みられなかった。

PK/PD の結果

(1) 血清中総オマリズマブ濃度

オマリズマブ投与 24 週後の血清中総オマリズマブ濃度（トラフ値）の幾何平均値は、2 週間隔投与の被験者で 121615.5 ng/mL、4 週間隔投与の被験者で 44482.7 ng/mL であった。

(2) 血清中総 IgE 濃度、血清中遊離 IgE 濃度

2 週間隔投与の被験者でも 4 週間隔投与の被験者でも、血清中遊離 IgE 濃度は治験薬投与期に低下し、追跡調査時に上昇していた。オマリズマブ投与 24 週後の血清中遊離 IgE 濃度の幾何平均値は、2 週間隔投与の被験者で 15.386 ng/mL、4 週間隔投与の被験者で 15.660 ng/mL であった。本試験を通して血清中遊離 IgE 濃度推移は 2 週間隔投与の被験者と 4 週間隔投与の被験者で同様であった。

2 週間隔投与の被験者でも 4 週間隔投与の被験者でも、血清中総 IgE 濃度は治験薬投与期に上昇し、追跡調査時に低下していた。2 週間隔投与被験者の血清中総 IgE 濃度の幾何平均値は、ベースライン時に 1589.8 ng/mL、オマリズマブ投与 24 週後に 3852.0 ng/mL であった。4 週間隔投与

CTD 2.7.6 個々の試験のまとめ

被験者の血清中総 IgE 濃度の幾何平均値は、ベースライン時に 488.9 ng/mL、オマリズマブ投与 24 週後に 1513.4 ng/mL であった。

4.2.2 010E 試験（評価資料）

5.3.5.2-2-010E 試験

試験の標題

A Phase III, 7-month double-blind, randomized, parallel-group, placebo-controlled, multicenter trial with a 5-month open-label extension period to assess safety and tolerability, steroid-reduction, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of subcutaneous rhuMAb-E25 in children (6-12 years) with allergic asthma requiring daily treatment with inhaled corticosteroids

治験依頼者

ノバルティス社

治験責任医師

Bensch G, et al.

治験実施医療機関

Allergy, Immunology & Asthma Medical Group et al, 計 25 医療機関（米国）

試験期間

1998 年 2 月 12 日（010C 試験の最初の被験者の組入れ日）～1999 年 10 月 11 日（010E 試験の最後の被験者の検査・観察終了日）

開発の相

第 III 相

目的

[主要目的]

吸入ステロイドによる治療を日常的に要するアレルギー性の小児喘息患者（6 歳以上 12 歳以下）を対象に rhuMAb-E25（以下、オマリズマブ）を長期間（52 週間）皮下投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

[副次目的]

アレルギー性の小児喘息患者を対象にオマリズマブを長期間皮下投与し、以下の項目を評価する。

- ジプロピオン酸ベクロメタゾン（beclomethasone dipropionate, BDP）の使用量及び喘息増悪発現状況
- Quality of Life（QOL）
- 医療経済学的指標

CTD 2.7.6 個々の試験のまとめ

- 薬力学 (pharmacodynamics, PD)
- 薬物動態 (pharmacokinetics, PK)

試験方法

本試験は、28 週間の多施設共同、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コア試験（以下、010C 試験）に続く、24 週間の非盲検、継続試験（以下、010E 試験）である。

試験デザインをFigure 4-1に示す。

010E 試験では、010C 試験でオマリズマブ群に割り付けられた被験者は、オマリズマブ投与を中断せずに 010C 試験と同じ投与量のオマリズマブを継続投与された。010C 試験でプラセボ群に割り付けられた被験者は、治験薬をオマリズマブに変更して 010C 試験と同じ投与間隔で継続投与された。010E 試験に移行したすべての被験者は、010C 試験のステロイド減量期終了時点のBDP 至適用量の投与を継続した。その後は、最適な喘息コントロールを維持するために適切な用量への調節を可能とした。また、最終来院の 12 週後に、追跡調査として血清中総 IgE 濃度、遊離 IgE 濃度、及び抗オマリズマブ抗体を測定した。

Figure 4-1 試験デザイン (010 試験)

期 (期間)	010C 試験			010E 試験
	スクリーニング期 (1 週間)	観察期 (4 週から 6 週間)	治験薬投与期 (二重盲検) (28 週間) ステロイド固定期 ステロイド減量期	継続期 (非盲検) (24 週間)
	喘息治療なし 吸入ステロイド BDP 168~ 420 µg/day 又は相当 量	喘息治療なし 吸入ステロイド BDP 168~ 420 µg/day	オマリズマブ又はプラセボ 2 週又は 4 週間隔で投与 吸入ステロイド ステロイド固定期: BDP 168~ 420 µg/day (16 週間) ステロイド減量期: BDP は 8 週 まで徐々に減量, 4 週間は固定量	オマリズマブ 2 週又は 4 週間隔で投与 吸入ステロイド BDP 維持量として適量 (24 週間)
Visit	1	2	3	14
Week	-7	-6~-4	0	29

Source : 010E 試験-3.1 項

目標被験者数

目標被験者数は設定しなかった。

対象疾患及び主要な組入れ基準

010C 試験を完了した被験者を対象とした。

治験薬、用量及び投与方法、ロット（バッチ）番号**治験薬及びロット（バッチ）番号**

治験薬の製剤管理番号及びバッチ番号をTable 4-1に示す。

Table 4-1 治験薬の製剤管理番号及びバッチ番号（010E 試験）

治験薬	製剤管理番号	バッチ番号
オマリズマブ 208 mg	G158BP	E9831A, E9836A, E9857A, E9862A, H9818A, H9829A, H9830A, E9835A, E9865A

Source : 010E 試験-3.4.1 項

用量及び投与方法

オマリズマブは 25 ゲージの注射針を用いて皮下投与した。投与量は Visit 1 に測定した体重及びベースライン IgE 濃度を基に投与量換算表（010C 試験と同様）を用いて個々に決定し、150 mg 又は 300 mg のオマリズマブを 4 週間隔で、225 mg, 300 mg 又は 375 mg のオマリズマブを 2 週間隔で投与した。

投与（観察）期間

継続投与期：24 週間

本試験の検査・観察スケジュールをTable 4-2に示す。

CTD 2.7.6 個々の試験のまとめ

Table 4-2 検査・観察スケジュール (010E 試験)

期間	010E 試験													追跡 調査期
	13	13.1	14	14.1	15	15.1	16	16.1	17	17.1	18	18.1	19	
Visit	13	13.1	14	14.1	15	15.1	16	16.1	17	17.1	18	18.1	19	20
Week (±3 日)	28	30	32	34	36	38	40	42	44	46	48	50	52	64
バイタルサイン	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
簡略化した身体検査	X		X		X		X		X		X		X	
喘息の評価及び ステロイド調節	X													
治験薬の投与 (2 週間隔)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
治験薬の投与 (4 週間隔)	X		X		X		X		X		X			
被験者への指導	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
患者日誌の評価	X													
レスキュー治療	X		X		X		X		X		X			
スパイロメトリー	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
総合評価	X													
Pediatric AQLQ 調査 票	X						X						X	
医療経済学的評価	X		X		X		X		X		X		X	
併用薬/併用療法	X		X		X		X		X		X		X	X
有害事象の記録	X		X		X		X		X		X		X	X
喘息増悪関連事象の 記録	X		X		X		X		X		X		X	X
中央検査機関による 臨床検査	X				X								X	
治験依頼者による検 査 (PK/PD)					X						X	X		X
妊娠検査 (尿)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
妊娠検査 (血清)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
治験薬投与期終了シ ート	X													
試験終了シート													X	

Source : 010E 試験-3.5.1 項

Visit 13 : ステロイド減量期終了/010E 試験開始

Visits 13.1, 14.1, 15.1, 16.1, 17.1, 18.1 : 2 週間隔投与の被験者のみが来院

評価項目

(1) 有効性

本試験では有効性の評価項目は設定しなかった。

(2) 喘息コントロールに関連する安全性の評価変数

- 喘息増悪発現状況
ただし、喘息増悪は以下のように定義した：
「ステロイドの経口あるいは静脈内投与を開始」又は「ベースラインの BDP の倍増を要した時点」を喘息増悪の発現とし、追加のステロイドを終了できた時点を喘息増悪の消失とした。
- BDP 使用量
010E 試験終了時の BDP 使用量は、010E 試験の最後の 4 週に記録された BDP の最後の投与量から算出した。
- スパイロメトリー [1 秒量 (forced expiratory volume in 1 second, FEV₁) , 努力性肺活量 (forced vital capacity, FVC) , 最大呼気中間流量 (forced expiratory volume during the middle half of the FVC, FEF_{25-75%})]

(3) 安全性

- 有害事象, 重篤な有害事象
- 臨床検査 (血液学的検査, 血液生化学的検査, 尿検査)
- 血清 IgE 濃度 (総 IgE 濃度及び遊離 IgE 濃度) 並びに抗オマリズマブ抗体
- バイタルサイン
- 注射部位反応

(4) その他

- QOL
Pediatric asthma quality of life questionnaire (pediatric AQLQ) スコア [活動 (activities) , 感情 (emotions) , 症状 (symptoms) , 全体]
- 医療経済学的指標
 - 喘息のために学校を欠席した頻度
 - 保護者の欠勤の頻度
 - 喘息治療, 他のアレルギー疾患, 010E 試験中の何らかの有害事象に関連した予定外の受診 [クリニック, 緊急ケアセンター, 往診, 救急室, 外来 (病院, メディカルクリニック) , 入院, その他の受診] の頻度

(5) PK/PD

- 血清中総オマリズマブ濃度
- 血清中総 IgE 濃度, 血清中遊離 IgE 濃度
- 抗オマリズマブ抗体

統計手法

010E 試験は非盲検試験であるが、喘息コントロールに関連する安全性の評価変数、QOL、及び医療経済学的指標では、010C 試験でオマリズマブ群であった被験者をオマリズマブ群、プラセボ群であった被験者をプラセボ群として集計し、表示した。

(1) 解析対象集団

二重盲検期の 010C 試験を完了し、010E 試験に移行したすべての被験者を intent-to-treat (ITT) 集団とした。さらに、010C 試験を中止して 010E 試験に組み入れられた 3 名を ITT 集団に含め、この集団を all extension patients とした。

(2) 有効性

有効性の評価は行わなかった。

(3) 喘息コントロールに関連する安全性の評価変数

010E 試験期間中の喘息コントロールに関する安全性評価変数について、010C 試験での投与群ごとに記述統計量を算出した。

(4) 安全性

有害事象の標準化に際し WHO Adverse Reaction Terminology dictionary (WHO-ART) を使用し、発現した有害事象を投与スケジュールごとに要約した。臨床検査値は、臨床的に注目すべき異常の判定基準を設け、基準に該当した被験者数及びその割合を算出した。バイタルサインは、測定値と来院時のベースラインからの変化量の記述統計量を算出した。

(5) その他

1) QOL

Pediatric AQLQ スコアについて、010C 試験での投与群ごとに記述統計量を算出した。

2) 医療経済学的指標

医療経済学的指標の各項目の頻度は、010C 試験での投与群ごとに記述統計量を算出した。

(6) PK/PD

PK/PD に関するレポートは別途作成した。

試験成績

被験者の内訳

010E 試験の被験者の内訳を [Table 4-3](#) に示す。

010C 試験でランダム化された 334 名中 309 名 (92.5%) が 010E 試験に移行し、すべての被験者にオマリズマブが投与された。010E 試験を完了した被験者は 298 名で、11 名 (3.6%) が投与を中止した。主な中止理由は管理上の問題 (2.9%) であった。

Table 4-3 被験者の内訳 (010E 試験, all extension patients)

	継続期		
	オマリズマブ 2 週間隔投与 N = 101 n (%)	オマリズマブ 4 週間隔投与 N = 208 n (%)	オマリズマブ 全体 N = 309 n (%)
完了	94 (93.1)	204 (98.1)	298 (96.4)
中止	7 (6.9)	4 (1.9)	11 (3.6)
中止理由			
同意撤回	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
管理上の問題	6 (5.9)	3 (1.4)	9 (2.9)
追跡不能	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)

Source : 010E 試験-Table 7-1

解析したデータセット

010E 試験に移行し、オマリズマブを少なくとも 1 回投与された 309 名 (all extension patients) を安全性解析対象集団とした。

人口統計学的データ及び他の基準値の特性

主な人口統計学的及び他の基準値の特性を Table 4-4 に示す。

被験者全体の平均年齢は 9.4 歳であった。211 名 (68.3%) が男性で、241 名 (78.0%) が白人であった。全体の FEV₁ (予測値に対する割合) は 84.7% であった。

ベースライン IgE 濃度 (平均値) は、2 週間隔投与で 638 IU/mL、4 週間隔投与で 190 IU/mL であった。

Table 4-4 **主な人口統計学的及び他の基準値の特性**
(010E 試験, all extension patients)

		継続期		
		オマリズマブ 2週間隔投与 N = 101	オマリズマブ 4週間隔投与 N = 208	オマリズマブ 全体 N = 309
性別 - n (%)	男性	72 (71.3)	139 (66.8)	211 (68.3)
	女性	29 (28.7)	69 (33.2)	98 (31.7)
人種 - n (%)	白人	67 (66.3)	174 (83.7)	241 (78.0)
	黒人	22 (21.8)	22 (10.6)	44 (14.2)
	東洋系	1 (1.0)	1 (0.5)	2 (0.6)
	その他	11 (10.9)	11 (5.3)	22 (7.1)
年齢 (歳)	Mean	9.7	9.2	9.4
	(range)	(5 - 12)	(6 - 12)	(5 - 12)
身長 (cm)	Mean	142.3	137.6	139.1
	(range)	(109 - 170)	(102 - 165.1)	(102 - 170)
体重 (kg)	Mean	40.7	37.0	38.2
	(range)	(20 - 78)	(20 - 79)	(20 - 79)
喘息の罹病期間 (年)	Mean	6.6	5.7	6.0
	(range)	(1 - 12)	(1 - 12)	(1 - 12)
BDP 投与量 (mcg/日)	Mean	291.50	271.99	278.37
	(range)	(168 - 672)	(168 - 672)	(168 - 672)
血清総 IgE 濃度 (IU/mL)	Mean	637.92	189.74	336.23
	(range)	(204 - 1269)	(20 - 572)	(20 - 1269)
FEV ₁ (予測値に対する割合, %)	Mean	82.75	85.61	84.67
	(range)	(43 - 116)	(45 - 129)	(43 - 129)
FEV ₁ 可逆性 (%)	Mean	20.08	20.20	20.16
喘息の重症度 ^{a)} - n (%)				
	中等症	91 (90.1)	195 (93.8)	286 (92.6)
	重症	10 (9.9)	13 (6.3)	23 (7.4)
過去1年間に喘息治療のために入院した被験者数 - n (%)		9 (9)	17 (8)	26 (8)
過去1年間の救急外来 (Emergency room, ER) 受診頻度	Mean	0.7	0.5	0.6
過去1年間の緊急受診頻度	Mean	1.6	1.9	1.8

Source : 010E 試験-Table 7-3

a) 中等症 : FEV₁ の予測値に対する割合が 65%を超える, 重症 : FEV₁ の予測値に対する割合が 65%以下
 ベースライン = Visit 3 (010C 試験の治験薬投与期開始時)

有効性の結果

本試験では有効性の評価は実施しなかった。

喘息コントロールに関連する安全性の評価変数の結果

(1) 被験者あたりの喘息増悪発現頻度

010E 試験中の被験者あたりの喘息増悪発現頻度を Table 4-5 に、喘息増悪が発現した被験者の割合を Figure 4-2 に示す。

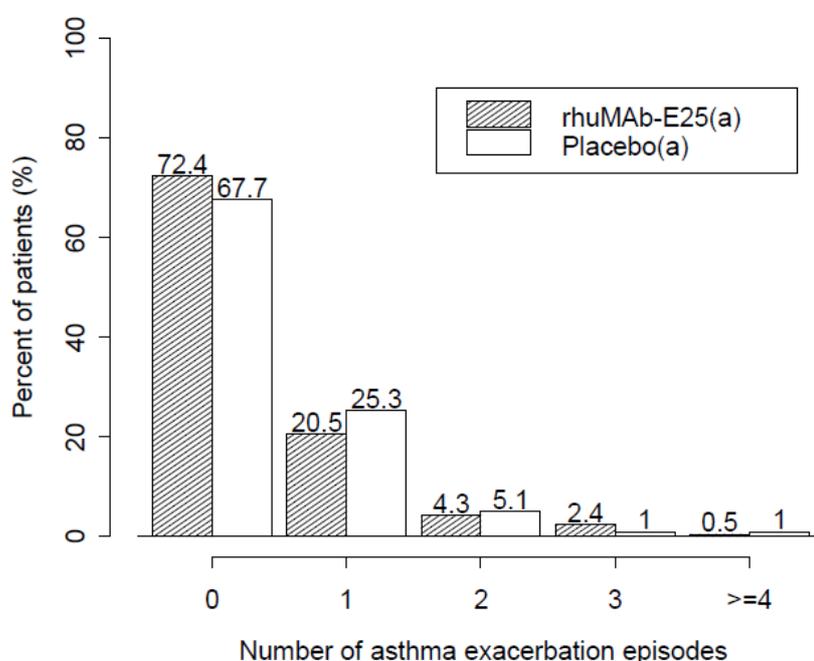
喘息増悪を発現することなく 010E 試験を完了した被験者の割合は、オマリズマブ群がプラセボ群に比べて高かった。010E 試験中の被験者あたりの喘息増悪発現頻度の平均値は、オマリズマブ群で 0.39、プラセボ群で 0.42 であった。喘息増悪発現者の割合の分布は、010C 試験の結果と比べ、大きな変化はみられなかった。

Table 4-5 被験者あたりの喘息増悪発現頻度 (010E 試験, all extension patients)

喘息増悪 発現頻度	010C 試験での投与群				オマリズマブ群 全体 n (%)	プラセボ群 全体 n (%)
	オマリズマブ 2 週間隔投与 n (%)	プラセボ 2 週間隔投与 n (%)	オマリズマブ 4 週間隔投与 n (%)	プラセボ 4 週間隔投与 n (%)		
0	51 (71.8%)	20 (66.7%)	101 (72.7%)	47 (68.1%)	152 (72.4%)	67 (67.7%)
1	16 (22.5%)	6 (20.0%)	27 (19.4%)	19 (27.5%)	43 (20.5%)	25 (25.3%)
2	3 (4.2%)	3 (10.0%)	6 (4.3%)	2 (2.9%)	9 (4.3%)	5 (5.1%)
3	1 (1.4%)	1 (3.3%)	4 (2.9%)	0 (0.0)	5 (2.4%)	1 (1.0%)
≥4	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7%)	1 (1.4%)	1 (0.5%)	1 (1.0%)
合計	71 (100.0%)	30 (100.0%)	139 (100.0%)	69 (100.0%)	210 (100.0%)	99 (100.0%)

Source : 010E 試験-Table 9-1

Figure 4-2 喘息増悪が発現した被験者の割合 (010E 試験, all extension patients)



Source : 010E 試験-Figure 9-1

a) 010C 試験での投与群

CTD 2.7.6 個々の試験のまとめ

(2) 少なくとも1回以上の喘息増悪が発現した被験者数

010E 試験中に少なくとも1回以上の喘息増悪が発現した被験者数を Table 4-6 に示す。

少なくとも1回以上の喘息増悪が発現した被験者数の割合は、オマリズマブ群 (27.6%) がプラセボ群 (32.3%) に比べて低かった。

Table 4-6 **少なくとも1回以上の喘息増悪が発現した被験者数**
(010E 試験, all extension patients)

喘息増悪 発現頻度	010C 試験での投与群					
	オマリズマブ 2 週間隔投与 n (%)	プラセボ 2 週間隔投与 n (%)	オマリズマブ 4 週間隔投与 n (%)	プラセボ 4 週間隔投与 n (%)	オマリズマブ群 全体 n (%)	プラセボ群 全体 n (%)
なし	51 (71.8%)	20 (66.7%)	101 (72.7%)	47 (68.1%)	152 (72.4%)	67 (67.7%)
1 回以上	20 (28.2%)	10 (33.3%)	38 (27.3%)	22 (31.9%)	58 (27.6%)	32 (32.3%)
合計	71 (100.0%)	30 (100.0%)	139 (100.0%)	69 (100.0%)	210 (100.0%)	99 (100.0%)

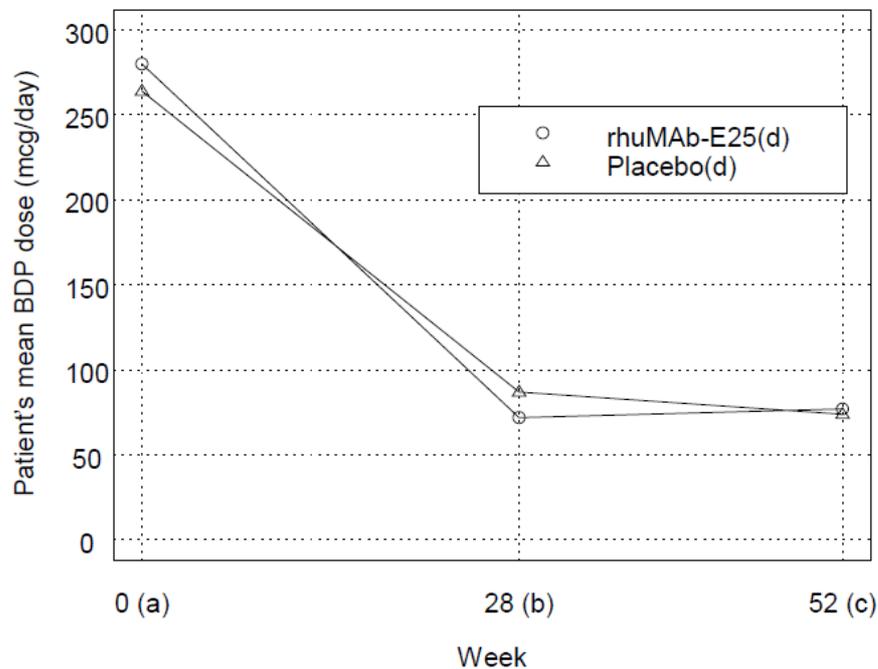
Source : 010E 試験-Table 9-2

(3) BDP の使用量

禁止されている喘息治療薬を 010E 試験中に投与された被験者を除く全被験者における 010C 試験のステロイド減量期の終了時 (Week 28) 及び 010E 試験終了時 (Week 52) の BDP の平均投与量を Figure 4-3 に示す。

010C 試験での BDP の減量率はプラセボ群に比べてオマリズマブ群で有意に高かった。010E 試験では、試験期間を通してオマリズマブ群は減量された BDP の投与量 (平均値) を維持したが、010E 試験の終了時にはいずれの群も BDP の投与量 (平均値) は同程度であった。これは、すべての被験者がオマリズマブを 24 週間投与されていることによると考えられた。

Figure 4-3 Week 28 及び Week 52 の BDP の平均投与量 (010E 試験, all extension patients ; 禁止されている喘息治療薬が投与された被験者を除く)



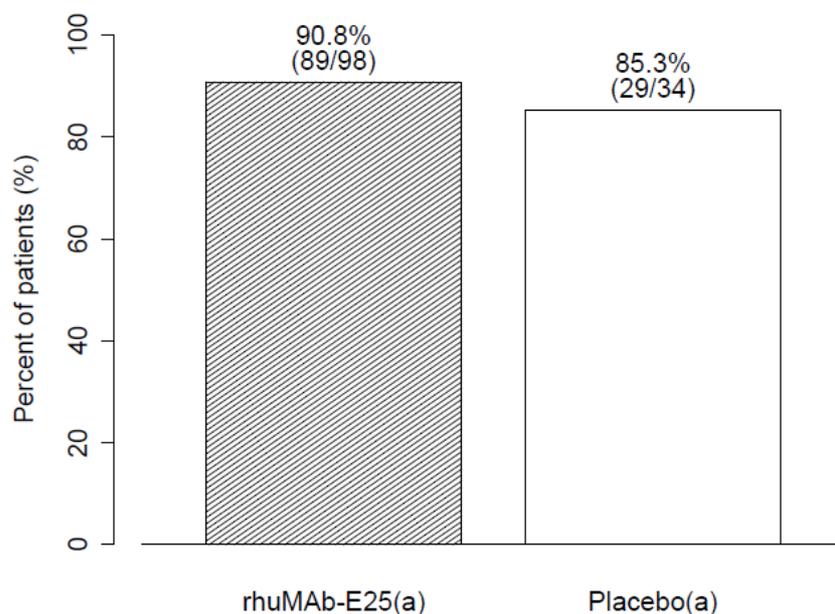
Source : 010E 試験-Figure 9-2

- a) ベースライン (010C 試験の治験薬投与期開始時)
- b) 010C 試験のステロイド減量期の終了時
- c) 010E 試験の終了時
- d) 010C 試験での投与群

010C 試験のステロイド減量期終了時に BDP 投与量が 0 mcg/day まで減量され、010E 試験の終了時も BDP が投与されなかった被験者の割合を Figure 4-4 に示す。

オマリズマブ群の 90.8%、プラセボ群の 85.3% がステロイド減量期の終了時まで BDP 投与量を 0 mcg/day まで減量し、禁止されている喘息治療薬を投与することなく BDP 投与量を 0 mcg/day で維持したまま 010E 試験期間を完了した。

Figure 4-4 010C 試験のステロイド減量期終了時及び 010E 試験の終了時に BDP が投与されなかった被験者の割合 (010E 試験, all extension patients ; 禁止されている喘息治療薬が投与された被験者を除く)



Source : 010E 試験-Figure 9-3

a) 010C 試験での投与群

(4) スパイロメトリー (FEV₁, FVC, FEC_{25-75%})

FEV₁, FVC, 及び FEC_{25-75%}のいずれの値も, 010E 試験期間を通して安定しており, 時間の経過とともにわずかに改善した。

安全性の結果

(1) 治験薬の曝露状況

治験薬の各投与量・投与間隔での被験者数及び割合をTable 4-7に, 投与期間をTable 4-8に示す。

本試験でのオマリズマブの投与量は, 2週間隔では 0.008 mg/kg/IgE (IU/mL) 以上, 4週間隔では 0.016 mg/kg/IgE (IU/mL) 以上であった。オマリズマブ 150 mg 又は 300 mg は 4週間隔で, 225 mg, 300 mg あるいは 375 mg は 2週間隔で投与された。

**Table 4-7 治療薬の各投与量・投与間隔での被験者数及び割合
(010E 試験, all extension patients)**

投与量及び投与間隔	オマリズマブ N = 309 n (%)
150 mg 4 週間隔	117 (38)
300 mg 4 週間隔	91 (29)
225 mg 2 週間隔	50 (16)
300 mg 2 週間隔	29 (9)
375 mg 2 週間隔	22 (7)

Source : 010E 試験-Table 8-1

ほとんどの被験者 (76.4%) が規定された 24 週以上オマリズマブを投与された。

Table 4-8 治療薬投与期間 (010E 試験, all extension patients)

010E 試験の投与期間	オマリズマブ N = 309 n (%)
0～< 1 週間	0 (0.0)
1～< 4 週間	1 (0.3)
4～< 8 週間	0 (0.0)
8～< 12 週間	1 (0.3)
12～< 16 週間	2 (0.6)
16～< 20 週間	3 (1.0)
20～< 24 週間	59 (19.1)
24～< 28 週間	236 (76.4)
28～< 32 週間	6 (1.9)
32～< 36 週間	1 (0.3)

Source : 010E 試験-Table 8-2

(2) 有害事象

24 週間の 010E 試験期の結果を要約した。また、28 週間の二重盲検期の 010C 試験と 24 週間の非盲検期の 010E 試験をあわせた 52 週間のオマリズマブの安全性についても評価した。

24 週間の 010E 試験における有害事象、死亡、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象の発現状況を [Table 4-9](#) に示す。

Table 4-9 有害事象, 死亡, 重篤な有害事象, 投与中止に至った有害事象の発現状況 (010E 試験, all extension patients)

	オマリズマブ 2 週間隔投与 N = 101 n (%)	オマリズマブ 4 週間隔投与 N = 208 n (%)	オマリズマブ 全体 N = 309 n (%)
有害事象	82 (81.2)	162 (77.9)	244 (79.0)
副作用	0 (0.0)	4 (1.9)	4 (1.3)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
投与中止に至った有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source : 010E 試験-PT-Table 10.1-1a, PT-Table 10.1-2a

1) 有害事象

24 週間の 010E 試験期間中に発現した有害事象発現例数及び発現率を Table 4-10 に示す。また, 010C 試験でオマリズマブ群であった被験者について, 24 週間の 010E 試験及び 28 週間の 010C 試験をあわせた 52 週間に発現した有害事象発現例数及び発現率を Table 4-11 に示す。

24 週間の 010E 試験での有害事象発現率は 79.0% (244 / 309 名) であり, 器官分類別の有害事象発現率に, 投与スケジュール間の違いはみられなかった (2 週間隔投与 81.2%, 4 週間隔投与 77.9%)。また, オマリズマブ群の 52 週間全体の有害事象発現率は 92.9% (209 / 225 名) であった。

最も発現率の高かった器官分類は 010E 試験及び 52 週間全体ともに「呼吸器系障害」であり, 次いで「神経系障害」, 「一般的全身障害」, 「消化管障害」であった。なお, いずれも 010C 試験よりも 010E 試験の方で発現率が低かった。

基本語別に 010E 試験で比較的良好にみられた有害事象は, 上気道感染 (25.6%), 頭痛 (20.1%), ウイルス感染 (17.2%), 咽頭炎 (14.9%) であり, 010C 試験と比べて有害事象の種類は同様であったが, 発現率は 010E 試験で低かった。また, 52 週間全体でみた場合でも有害事象の種類は同様であったが, 010C 試験と比べて発現率は高かった。

**Table 4-10 010E 試験期間中に発現した有害事象発現例数・発現率
(010E 試験, all extension patients)**

器官分類 基本語	オマリズマブ 2週間隔投与 N = 101		オマリズマブ 4週間隔投与 N = 208		オマリズマブ 全体 N = 309	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	82	(81.2)	162	(77.9)	244	(79.0)
一般的全身障害	20	(19.8)	42	(20.2)	62	(20.1)
発熱	12	(11.9)	23	(11.1)	35	(11.3)
損傷	0	(0.0)	10	(4.8)	10	(3.2)
アレルギー増悪	2	(2.0)	5	(2.4)	7	(2.3)
外傷	1	(1.0)	3	(1.4)	4	(1.3)
真菌感染	1	(1.0)	2	(1.0)	3	(1.0)
アレルギー	0	(0.0)	2	(1.0)	2	(0.6)
疲労	2	(2.0)	0	(0.0)	2	(0.6)
運動過多症候群	1	(1.0)	1	(0.5)	2	(0.6)
疼痛	1	(1.0)	1	(0.5)	2	(0.6)
事故 NOS	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
インフルエンザ様症状	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
胸痛	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
消化管障害	21	(20.8)	38	(18.3)	59	(19.1)
腹痛	7	(6.9)	13	(6.3)	20	(6.5)
胃腸炎	4	(4.0)	7	(3.4)	11	(3.6)
消化不良	5	(5.0)	5	(2.4)	10	(3.2)
下痢	4	(4.0)	4	(1.9)	8	(2.6)
歯痛	1	(1.0)	5	(2.4)	6	(1.9)
嘔吐	1	(1.0)	5	(2.4)	6	(1.9)
口腔内痛	1	(1.0)	4	(1.9)	5	(1.6)
悪心	1	(1.0)	1	(0.5)	2	(0.6)
食欲不振	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
便秘	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
口臭	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
消化管の良性新生物	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
血液およびリンパ系障害	3	(3.0)	1	(0.5)	4	(1.3)
リンパ節症	3	(3.0)	1	(0.5)	4	(1.3)
感染症および寄生虫症	19	(18.8)	37	(17.8)	56	(18.1)
ウイルス感染	18	(17.8)	35	(16.8)	53	(17.2)
感染	0	(0.0)	2	(1.0)	2	(0.6)
単純ヘルペス	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
細菌感染	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
筋・骨格系障害	13	(12.9)	22	(10.6)	35	(11.3)
骨折	3	(3.0)	6	(2.9)	9	(2.9)

CTD 2.7.6 個々の試験のまとめ

器官分類	オマリズマブ 2週間隔投与 N = 101		オマリズマブ 4週間隔投与 N = 208		オマリズマブ 全体 N = 309	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
基本語						
捻挫と挫傷	2	(2.0)	5	(2.4)	7	(2.3)
関節痛	3	(3.0)	2	(1.0)	5	(1.6)
腕痛	1	(1.0)	4	(1.9)	5	(1.6)
両下肢痛	1	(1.0)	4	(1.9)	5	(1.6)
筋肉痛	3	(3.0)	1	(0.5)	4	(1.3)
背部痛	2	(2.0)	2	(1.0)	4	(1.3)
関節脱臼	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
腱炎	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
腱障害	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
神経系障害	20	(19.8)	46	(22.1)	66	(21.4)
頭痛	17	(16.8)	45	(21.6)	62	(20.1)
片頭痛	1	(1.0)	1	(0.5)	2	(0.6)
頭蓋損傷 NOS	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
浮動性めまい	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
情緒不安定	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
傾眠	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
呼吸器系障害	56	(55.4)	105	(50.5)	161	(52.1)
上気道感染	23	(22.8)	56	(26.9)	79	(25.6)
咽頭炎	18	(17.8)	28	(13.5)	46	(14.9)
副鼻腔炎	16	(15.8)	20	(9.6)	36	(11.7)
咳嗽	14	(13.9)	15	(7.2)	29	(9.4)
鼻炎	11	(10.9)	12	(5.8)	23	(7.4)
気管支炎	3	(3.0)	3	(1.4)	6	(1.9)
鼻出血	3	(3.0)	1	(0.5)	4	(1.3)
副鼻腔炎に伴う頭痛	0	(0.0)	2	(1.0)	2	(0.6)
肺炎	1	(1.0)	1	(0.5)	2	(0.6)
呼吸障害	2	(2.0)	0	(0.0)	2	(0.6)
扁桃炎	0	(0.0)	2	(1.0)	2	(0.6)
呼吸困難	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
後鼻漏	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
皮膚・皮膚付属器障害	13	(12.9)	33	(15.9)	46	(14.9)
接触性皮膚炎	3	(3.0)	6	(2.9)	9	(2.9)
湿疹	1	(1.0)	5	(2.4)	6	(1.9)
発疹	2	(2.0)	4	(1.9)	6	(1.9)
膿痂疹	3	(3.0)	1	(0.5)	4	(1.3)
サンバーン	1	(1.0)	3	(1.4)	4	(1.3)
爪の障害	1	(1.0)	2	(1.0)	3	(1.0)
ざ瘡	0	(0.0)	2	(1.0)	2	(0.6)
挫傷	1	(1.0)	1	(0.5)	2	(0.6)

CTD 2.7.6 個々の試験のまとめ

器官分類 基本語	オマリズマブ 2週間隔投与 N = 101		オマリズマブ 4週間隔投与 N = 208		オマリズマブ 全体 N = 309	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
真菌性皮膚炎	0	(0.0)	2	(1.0)	2	(0.6)
紫斑	0	(0.0)	2	(1.0)	2	(0.6)
蕁麻疹	0	(0.0)	2	(1.0)	2	(0.6)
疣贅	0	(0.0)	2	(1.0)	2	(0.6)
皮膚炎	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
口唇浮腫	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
唇障害	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
そう痒症	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
斑状丘疹状皮疹	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
皮膚障害 NOS	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
乾燥皮膚	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
その他の特殊感覚障害	12	(11.9)	23	(11.1)	35	(11.3)
耳感染 NOS	3	(3.0)	8	(3.8)	11	(3.6)
中耳炎	5	(5.0)	6	(2.9)	11	(3.6)
耳痛	3	(3.0)	3	(1.4)	6	(1.9)
外耳炎	0	(0.0)	5	(2.4)	5	(1.6)
結膜炎	0	(0.0)	2	(1.0)	2	(0.6)
耳の障害 NOS	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
耳管障害 NOS	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
眼不快感	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
眼感染	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
尿生殖器および生殖系障害	0	(0.0)	3	(1.4)	3	(1.0)
乳房の変化	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
女性化乳房	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
血尿	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
尿路障害	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)

Source : 010E 試験-PT-Table 10.1-1a

器官分類は英語名のアルファベット順，基本語は器官分類内でオマリズマブ群の発現率の降順に表示

同一の被験者が，同一有害事象を複数回発現した場合，各基本語で1名と集計

同一の被験者に，同一の器官分類の中で複数の有害事象が発現した場合，器官分類の合計では1名と集計

**Table 4-11 010C 試験及び 010E 試験の 52 週間に発現した有害事象発現例数・発現率
(010E 試験, all extension patients のうち 010C 試験でオマリズマブ群
にランダム化された被験者)**

器官分類 基本語	オマリズマブ 2 週間隔投与 N = 76		オマリズマブ 4 週間隔投与 N = 149		オマリズマブ 全体 N = 225	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	72	(94.7)	137	(91.9)	209	(92.9)
一般的全身障害	32	(42.1)	69	(46.3)	101	(44.9)
発熱	14	(18.4)	43	(28.9)	57	(25.3)
外傷	10	(13.2)	10	(6.7)	20	(8.9)
損傷	2	(2.6)	16	(10.7)	18	(8.0)
疼痛	3	(3.9)	7	(4.7)	10	(4.4)
アレルギー増悪	2	(2.6)	3	(2.0)	5	(2.2)
アレルギー	3	(3.9)	1	(0.7)	4	(1.8)
胸痛	1	(1.3)	3	(2.0)	4	(1.8)
インフルエンザ様症状	0	(0.0)	3	(2.0)	3	(1.3)
注射後現象	1	(1.3)	2	(1.3)	3	(1.3)
アレルギー反応	1	(1.3)	1	(0.7)	2	(0.9)
疲労	1	(1.3)	1	(0.7)	2	(0.9)
事故 NOS	1	(1.3)	0	(0.0)	1	(0.4)
運動過多症候群	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)
真菌感染	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)
注射部位疼痛	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)
注射部位反応	1	(1.3)	0	(0.0)	1	(0.4)
中毒	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)
倦怠感	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)
消化管障害	28	(36.8)	65	(43.6)	93	(41.3)
腹痛	11	(14.5)	27	(18.1)	38	(16.9)
嘔吐	3	(3.9)	17	(11.4)	20	(8.9)
消化不良	5	(6.6)	13	(8.7)	18	(8.0)
胃腸炎	7	(9.2)	7	(4.7)	14	(6.2)
下痢	3	(3.9)	10	(6.7)	13	(5.8)
悪心	3	(3.9)	8	(5.4)	11	(4.9)
歯痛	3	(3.9)	7	(4.7)	10	(4.4)
便秘	2	(2.6)	4	(2.7)	6	(2.7)
口腔内痛	0	(0.0)	4	(2.7)	4	(1.8)
鼓腸	0	(0.0)	3	(2.0)	3	(1.3)
胃炎	0	(0.0)	2	(1.3)	2	(0.9)
潰瘍性口内炎	1	(1.3)	1	(0.7)	2	(0.9)
食欲不振	1	(1.3)	0	(0.0)	1	(0.4)
虫垂炎	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)

CTD 2.7.6 個々の試験のまとめ

器官分類 基本語	オマリズマブ 2週間隔投与 N = 76		オマリズマブ 4週間隔投与 N = 149		オマリズマブ 全体 N = 225	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
消化管の良性新生物	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)
血液およびリンパ系障害	3	(3.9)	1	(0.7)	4	(1.8)
リンパ節症	3	(3.9)	1	(0.7)	4	(1.8)
感染症および寄生虫症	21	(27.6)	53	(35.6)	74	(32.9)
ウイルス感染	21	(27.6)	50	(33.6)	71	(31.6)
感染	1	(1.3)	3	(2.0)	4	(1.8)
帯状疱疹	2	(2.6)	1	(0.7)	3	(1.3)
単純ヘルペス	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)
細菌感染	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)
寄生虫症	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)
筋・骨格系障害	19	(25.0)	37	(24.8)	56	(24.9)
捻挫と挫傷	4	(5.3)	11	(7.4)	15	(6.7)
関節痛	7	(9.2)	7	(4.7)	14	(6.2)
骨折	4	(5.3)	8	(5.4)	12	(5.3)
背部痛	5	(6.6)	7	(4.7)	12	(5.3)
腕痛	3	(3.9)	5	(3.4)	8	(3.6)
両下肢痛	1	(1.3)	5	(3.4)	6	(2.7)
筋肉痛	0	(0.0)	3	(2.0)	3	(1.3)
筋緊張亢進	0	(0.0)	2	(1.3)	2	(0.9)
関節脱臼	0	(0.0)	2	(1.3)	2	(0.9)
腱炎	1	(1.3)	1	(0.7)	2	(0.9)
両下肢痙攣	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)
筋痙攣	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)
骨格痛	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)
腱障害	1	(1.3)	0	(0.0)	1	(0.4)
神経系障害	31	(40.8)	71	(47.7)	102	(45.3)
頭痛	30	(39.5)	66	(44.3)	96	(42.7)
浮動性めまい	2	(2.6)	2	(1.3)	4	(1.8)
傾眠	1	(1.3)	2	(1.3)	3	(1.3)
頭蓋損傷 NOS	0	(0.0)	2	(1.3)	2	(0.9)
不眠症	0	(0.0)	2	(1.3)	2	(0.9)
片頭痛	1	(1.3)	1	(0.7)	2	(0.9)
不安	1	(1.3)	0	(0.0)	1	(0.4)
神経過敏	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)
精神病	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)
呼吸器系障害	68	(89.5)	114	(76.5)	182	(80.9)
上気道感染	37	(48.7)	69	(46.3)	106	(47.1)
咽頭炎	28	(36.8)	50	(33.6)	78	(34.7)
副鼻腔炎	19	(25.0)	35	(23.5)	54	(24.0)

CTD 2.7.6 個々の試験のまとめ

器官分類	オマリズマブ 2週間隔投与 N = 76		オマリズマブ 4週間隔投与 N = 149		オマリズマブ 全体 N = 225	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
基本語						
咳嗽	17	(22.4)	28	(18.8)	45	(20.0)
鼻炎	18	(23.7)	19	(12.8)	37	(16.4)
気管支炎	2	(2.6)	7	(4.7)	9	(4.0)
鼻出血	3	(3.9)	6	(4.0)	9	(4.0)
副鼻腔炎に伴う頭痛	3	(3.9)	2	(1.3)	5	(2.2)
呼吸障害	4	(5.3)	1	(0.7)	5	(2.2)
肺炎	2	(2.6)	2	(1.3)	4	(1.8)
呼吸困難	1	(1.3)	2	(1.3)	3	(1.3)
後鼻漏	1	(1.3)	2	(1.3)	3	(1.3)
扁桃炎	0	(0.0)	3	(2.0)	3	(1.3)
気管支痙攣	1	(1.3)	0	(0.0)	1	(0.4)
喉頭炎	1	(1.3)	0	(0.0)	1	(0.4)
大葉性肺炎	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)
上気道性喘鳴	1	(1.3)	0	(0.0)	1	(0.4)
皮膚・皮膚付属器障害	20	(26.3)	43	(28.9)	63	(28.0)
接触性皮膚炎	4	(5.3)	10	(6.7)	14	(6.2)
発疹	3	(3.9)	11	(7.4)	14	(6.2)
蕁麻疹	3	(3.9)	4	(2.7)	7	(3.1)
膿痂疹	4	(5.3)	2	(1.3)	6	(2.7)
湿疹	1	(1.3)	4	(2.7)	5	(2.2)
斑状丘疹状皮疹	0	(0.0)	4	(2.7)	4	(1.8)
皮膚障害 NOS	2	(2.6)	2	(1.3)	4	(1.8)
サンバーン	0	(0.0)	4	(2.7)	4	(1.8)
ざ瘡	0	(0.0)	2	(1.3)	2	(0.9)
挫傷	2	(2.6)	0	(0.0)	2	(0.9)
皮膚炎	0	(0.0)	2	(1.3)	2	(0.9)
真菌性皮膚炎	1	(1.3)	1	(0.7)	2	(0.9)
皮膚感染	0	(0.0)	2	(1.3)	2	(0.9)
爪の障害	1	(1.3)	1	(0.7)	2	(0.9)
疣贅	1	(1.3)	1	(0.7)	2	(0.9)
潮紅	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)
そう痒症	1	(1.3)	0	(0.0)	1	(0.4)
紫斑	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)
皮膚変色	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)
その他の特殊感覚障害	20	(26.3)	35	(23.5)	55	(24.4)
中耳炎	8	(10.5)	16	(10.7)	24	(10.7)
耳感染 NOS	7	(9.2)	10	(6.7)	17	(7.6)
耳痛	6	(7.9)	10	(6.7)	16	(7.1)
結膜炎	1	(1.3)	3	(2.0)	4	(1.8)

CTD 2.7.6 個々の試験のまとめ

器官分類	オマリズマブ 2週間隔投与 N = 76		オマリズマブ 4週間隔投与 N = 149		オマリズマブ 全体 N = 225	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
基本語						
外耳炎	1	(1.3)	3	(2.0)	4	(1.8)
眼感染	1	(1.3)	2	(1.3)	3	(1.3)
外耳道閉塞	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)
耳の障害 NOS	1	(1.3)	0	(0.0)	1	(0.4)
耳管障害 NOS	1	(1.3)	0	(0.0)	1	(0.4)
乗物酔い	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)
鼓膜穿孔	1	(1.3)	0	(0.0)	1	(0.4)
尿生殖器および生殖系障害	0	(0.0)	4	(2.7)	4	(1.8)
乳房の変化	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)
女性化乳房	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)
血尿	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)
尿路障害	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)
尿路感染	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)

Source : 010E 試験-PT-Table 10.1-1b

器官分類は英語名のアルファベット順，基本語は器官分類内でオマリズマブ群の発現率の降順に表示

同一の被験者が，同一有害事象を複数回発現した場合，各基本語で1名と集計

同一の被験者に，同一の器官分類の中で複数の有害事象が発現した場合，器官分類の合計では1名と集計

2) 副作用

24週間の010E試験期間中に発現した副作用発現例数及び発現率をTable 4-12に示す。また，24週間の010E試験及び28週間の010C試験をあわせた52週間に発現した副作用発現例数及び発現率をTable 4-13に示す。

010E試験期間中に副作用は4名(1.3%)に発現した。内訳は上気道感染，斑状丘疹状皮膚，乾燥皮膚，及び女性化乳房が各1名であった。

52週間全体では副作用は15名(6.7%)に発現した。

**Table 4-12 010E 試験期間中に発現した副作用発現例数・発現率
(010E 試験, all extension patients)**

器官分類 基本語	オマリズマブ 2 週間隔投与 N = 101		オマリズマブ 4 週間隔投与 N = 208		オマリズマブ 全体 N = 309	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	0	(0.0)	4	(1.9)	4	(1.3)
呼吸器系障害	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
上気道感染	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
皮膚・皮膚付属器障害	0	(0.0)	2	(1.0)	2	(0.6)
斑状丘疹状皮疹	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
乾燥皮膚	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
尿生殖器および生殖系障害	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
女性化乳房	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)

Source : 010E 試験-PT-Table 10.1-2a

器官分類は英語名のアルファベット順, 基本語は器官分類内でオマリズマブ群の発現率の降順に表示

同一の被験者が, 同一副作用を複数回発現した場合, 各基本語で 1 名と集計

同一の被験者に, 同一の器官分類の中で複数の副作用が発現した場合, 器官分類の合計では 1 名と集計

**Table 4-13 010C 試験及び 010E 試験の 52 週間に発現した副作用発現例数・発現率
(010E 試験, all extension patients のうち 010C 試験でオマリズマブ群
にランダム化された被験者)**

器官分類 基本語	オマリズマブ 2 週間隔投与 N = 76		オマリズマブ 4 週間隔投与 N = 149		オマリズマブ 全体 N = 225	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	5	(6.6)	10	(6.7)	15	(6.7)
一般的全身障害	1	(1.3)	2	(1.3)	3	(1.3)
注射後現象	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)
アレルギー反応	1	(1.3)	0	(0.0)	1	(0.4)
疲労	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)
消化管障害	1	(1.3)	1	(0.7)	2	(0.9)
腹痛	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)
嘔吐	1	(1.3)	0	(0.0)	1	(0.4)
悪心	1	(1.3)	0	(0.0)	1	(0.4)
筋・骨格系障害	1	(1.3)	0	(0.0)	1	(0.4)
腕痛	1	(1.3)	0	(0.0)	1	(0.4)
神経系障害	0	(0.0)	3	(2.0)	3	(1.3)
頭痛	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)
傾眠	0	(0.0)	2	(1.3)	2	(0.9)
神経過敏	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)
呼吸器系障害	0	(0.0)	2	(1.3)	2	(0.9)
上気道感染	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)
咽頭炎	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)
気管支炎	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)
皮膚・皮膚付属器障害	2	(2.6)	4	(2.7)	6	(2.7)
発疹	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)
蕁麻疹	1	(1.3)	2	(1.3)	3	(1.3)
斑状丘疹状皮膚疹	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)
潮紅	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)
そう痒症	1	(1.3)	0	(0.0)	1	(0.4)
尿生殖器および生殖系障害	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)
女性化乳房	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)

Source : 010E 試験-PT-Table 10.1-2b

器官分類は英語名のアルファベット順, 基本語は器官分類内でオマリズマブ群の発現率の降順に表示

同一の被験者が, 同一副作用を複数回発現した場合, 各基本語で 1 名と集計

同一の被験者に, 同一の器官分類の中で複数の副作用が発現した場合, 器官分類の合計では 1 名と集計

3) 重症度別の有害事象

010E 試験中に発現した有害事象のほとんどは重症度が軽度 (20.1%) 又は中等度 (53.7%) であった。高度の有害事象の発現率は 5.2% (16 名) であったが、いずれの事象も治験薬との関連を否定された。

(3) 死亡及び重篤な有害事象

1) 死亡

010E 試験では、死亡の報告はなかった。

2) 重篤な有害事象

010E 試験では、重篤な有害事象の報告はなかった。

(4) 投与中止に至った有害事象

010E 試験では、投与中止に至った有害事象の報告はなかった。

(5) 臨床検査

血液学的検査で臨床的に注目すべき変動がみられた項目はなかった。

血液生化学的検査では、「ALT (GPT) 上昇 (基準値上限の 3 倍以上)」が 010E 試験終了時に 1 名でみられたが、追跡調査では基準値に回復した。また、総ビリルビン上昇 (2.0 mg/dL 超) が 1 名でみられたが、本被験者はジルベール病の既往があり、臨床的に注目すべき変動とは判断されなかった。その他の血液生化学的検査ではいずれも臨床的に注目すべき変動はみられなかった。

(6) バイタルサイン

バイタルサイン (体温, 収縮期血圧, 拡張期血圧, 脈拍及び呼吸数) のいずれの項目も臨床的に注目すべき変動はみられなかった。

その他の結果

(1) Pediatric AQLQ スコア

活動, 感情, 症状の各ドメイン, 及び全体のいずれのスコアも, 010C 試験でみられた傾向が 010E 試験でも維持されていた。

(2) 医療経済学的指標

学校の欠席日数又は保護者の欠勤日数 :

学校の欠席日数 (平均値) は, オマリズマブ群で 0.42, プラセボ群で 0.6, 保護者の欠勤日数 (平均値) は, それぞれ 0.13, 0.16 であり, 010C 試験の結果と同様であった。

予定外受診 :

予定外の受診回数 (平均値) はオマリズマブ群で 0.33, プラセボ群で 0.42 であり, 010C 試験の結果と同様であった。

4.2.3 010E1 試験 (評価資料)

5.3.5.2-3-010E1 試験

試験の標題

An open-label extension to provide continuation of rhuMAb-E25 treatment to children with allergic asthma who participated in the one-year study (rhuMAb-E25 Protocol No. 01 010)

治験依頼者

ノバルティス社

治験責任医師

Bensch G, et al.

治験実施医療機関

Allergy, Immunology & Asthma Medical Group et al, 計 26 医療機関 (米国)

試験期間

1999年8月19日 (最初の被験者の組入れ日) ~2003年2月14日 (最後の被験者の検査・観察終了日)

開発の相

第 III 相

目的

[主要目的]

010C 試験に組み入れられたアレルギー性の小児喘息患者を対象に、オマリズマブ継続治療を提供する。また、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。

[副次目的]

医療経済学的指標に基づき、オマリズマブ長期投与の効果を探索的に評価する。

試験方法

本試験 (以下、010E1 試験) は、010C 試験及び 010E 試験を完了したアレルギー性の小児喘息患者を対象とした、多施設共同、非盲検試験である。

010E 試験の追跡調査時の来院完了後、オマリズマブの投与が臨床的に有益であると治験責任医師が判断した被験者を本試験に組み入れた。組入れ後に、被験者の体重及び血清中総 IgE 濃度を基にオマリズマブの投与量を決定し、2 週間隔又は 4 週間隔で投与した。また、オマリズマブ投与は治験責任医師の判断の下で約 3 年間継続した。

CTD 2.7.6 個々の試験のまとめ

本試験では、試験期間中に治験実施計画書を3回改訂した。1回目の改訂（2000年12月14日）では、米国食品医薬品局（Food and Drug Administration, FDA）の要請により血小板数測定（3ヵ月ごと）、薬理遺伝学的評価、及びオマリズマブ抗体測定のための薬物動態（pharmacokinetics, PK）/薬力学（pharmacodynamics, PD）評価を追加した。また、2回目の改訂（2001年5月14日）及び3回目の改訂（2002年5月1日）では、試験期間をそれぞれ6ヵ月ずつ延長した。

目標被験者数

目標被験者数は設定しなかった。

対象疾患及び主要な組入れ基準

010C 試験に組み入れられ、010E 試験の追跡調査時の来院を完了した被験者のうち、治験責任医師がオマリズマブの継続投与が臨床的に有益であると判断した被験者を対象とした。

[選択基準]

- 010C 試験及び010E 試験を完了した中等症から重症のアレルギー性の小児喘息患者のうち、重大な副作用を発現しなかった男性又は女性
- 本試験に関わるすべての手順の開始前に、親又は法的保護者が試験手順及び治験薬の説明を受け、同意文書に署名した患者

[除外基準]

- 妊婦、授乳婦、又は妊娠の可能性があり禁欲あるいは適切な避妊に同意しない女性
- 本試験の初回来院日（Visit 21）前30日以内に未承認薬又は他の治験薬を使用していた患者
- 投薬間隔を遵守できなかった経歴のある患者又は法的保護者、及び信頼できない可能性があると考えられる患者

治験薬、用量及び投与方法、ロット（バッチ）番号

治験薬及びロット（バッチ）番号

治験薬の製剤管理番号及びバッチ番号を [Table 4-1](#) に示す。

Table 4-1 治験薬の製剤管理番号及びバッチ番号 (010E1 試験)

治験薬	製剤管理番号	バッチ番号
オマリズマブ	G158BZ190	H9824A1 (Genentech)
	G158BP190	K9813A1 (Genentech)
	G158CF190	K9094A1 (Genentech)
	G158CF190	K9094A4 (Genentech)
	3759289.003 / G158CF190	L9051A1 (Genentech)
	3759289.001	S00300 (Stein)
	3759289.001	S00400 (Stein)

Source : 010E1 試験-3.4.1 項

用量及び投与方法

オマリズマブは 25 ゲージの注射針を用いて皮下投与した。本試験の開始用量は 010C 試験の Visit 1 (スクリーニング期) に測定したベースライン IgE 濃度及び本試験の初回来院日 (Visit 21) に測定した体重を基に投与量換算表 (010C 試験と同様) を用いて決定した。被験者の体重が、投与量決定にこれまで用いていた体重に比べて 10 kg を超えて増加していた場合は、治験依頼者と相談の上、再調節することとした。150 mg 又は 300 mg のオマリズマブは 4 週間隔で、225 mg, 300 mg, 又は 375 mg のオマリズマブは 2 週間隔で投与した。

投与 (観察) 期間

約 3 年間

1 回目の治験実施計画書の改訂で追加された項目を含めた本試験の検査・観察スケジュールを [Table 4-2](#) に、2 回目及び 3 回目の改訂で延長された期間の検査・観察スケジュールをそれぞれ [Table 4-3](#) 及び [Table 4-4](#) に示す。

Table 4-2 検査・観察スケジュール Amendment 1 (010E1 試験)

Visit	Ext Visit 21	22	23	24	25	26	27	28	29	最終 30	追跡調査 31
Week	0	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120
同意取得	X										
病歴	X										
身体検査	X									X	
バイタルサイン	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
簡略化した身体検査		X	X	X	X	X	X	X	X		
臨床検査	X		X		X		X		X	X	
血小板数の追加検査 ^{b)}		X	X	X	X	X	X	X	X	X	
治験責任医師による総合評価	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
医療経済学的評価	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
スパイロメトリー	X		X		X		X		X	X	
治験薬の投与 ^{a)}	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
妊娠検査（尿）	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
併用薬	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
有害事象の記録	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
試験終了シート										X	
PK/PD 評価						X				X	X ^{c)}

Source : 010E1 試験-Table 4-1

a) 治験薬を 2 週間隔又は 4 週間隔で投与

b) 薬理遺伝学的評価のための採血は、血小板数観察のために採血した最初の 3 ヶ月に併せて実施

c) PK/PD 評価のための採血は、最終来院後 12 週に実施

Table 4-3 検査・観察スケジュール Amendment 2 (010E1 試験)

Visit	Interim 30	31	最終 32	追跡調査 33
Week	108	120	132	144
同意取得	X ^{a)}			
簡略化した身体検査		X		
身体検査	X		X	
バイタルサイン	X	X	X	
臨床検査	X	X	X	
血小板数の追加検査	X	X	X	
治験責任医師による総合評価	X	X	X	
医療経済学的評価	X	X	X	
スパイロメトリー	X		X	
治験薬の投与 ^{b)}	X	X		
妊娠検査 (尿)	X	X	X	
併用薬	X	X	X	
有害事象の記録	X	X	X	
試験終了シート ^{c)}			X	
PK/PD 評価	X			X ^{d)}

Source : 010E1 試験-Table 4-2

a) 治験薬投与前に同意文書に署名

b) 治験薬を 2 週間隔又は 4 週間隔で投与

c) 試験終了シートは Visit 30 で実施する予定を変更し, Visit 32 で実施

d) PK/PD 評価のための採血は, 最終来院後 12 週に実施

Table 4-4 検査・観察スケジュール Amendment 3 (010E1 試験)

Visit	Interim 32 ^{a)}	Interim 33	Interim 34	最終 35	追跡調査		
					36.1	36.2	36.3
Week	132	144	156	168	180	192	204
同意取得		X ^{b)}					
簡略化した身体検査	X		X				
身体検査		X		X			
バイタルサイン	X	X	X	X			
臨床検査	X	X	X	X			
血小板数の追加検査	X	X	X	X			
治験責任医師による総合評価	X	X	X	X			
医療経済学的評価	X	X	X	X			
スパイロメトリー	X	X		X			
治験薬の投与 ^{c)}	X	X	X				
妊娠検査 (尿)	X	X	X	X			
併用薬	X	X	X	X			
有害事象の記録	X	X	X	X			
試験終了シート ^{d)}				X			
総オマリズマブ濃度, 総 IgE 濃度, 遊離 IgE 濃度		X			X ^{e)}	X ^{e)}	X ^{e)}
抗オマリズマブ抗体							X ^{f)}

Source : 010E1 試験-Table 4-3

- a) 治験実施計画書の2回目の改訂での最終 Visit 32 は, 3回目の改訂で Interim Visit 32 と変更
b) 治験薬投与前に同意文書に署名
c) 治験薬を2週間隔又は4週間隔で投与
d) 試験終了シートは Visit 32 で実施する予定を変更し, Visit 35 で実施
e) PK/PD 評価のための採血は, 最終来院後 12 週ごと (Visit 36.1, Visit 36.2, 及び Visit 36.3) に実施
f) 抗オマリズマブ抗体測定のための採血は, Visit 36.3 で実施

評価項目

(1) 有効性

本試験では有効性を評価しなかった。

(2) 安全性

- 有害事象, 重篤な有害事象
- 臨床検査 (血液学的検査, 血液生化学的検査, 尿検査)
- 身体検査 (肺機能検査のみ) 及びバイタルサイン
- 蕁麻疹, 注射部位反応, 及びアナフィラキシー反応 (局所, 全身)

CTD 2.7.6 個々の試験のまとめ

(3) その他

- 医療経済学的指標
 - 予定外の外来受診
 - 入院
 - 学校を欠席した頻度及び保護者の欠勤の頻度
- 治験責任医師による喘息コントロールの総合評価
- スパイロメトリー [1 秒量 (forced expiratory volume in 1 second, FEV₁) , 努力性肺活量 (forced vital capacity, FVC) , 最大呼気中間流量 (forced expiratory volume during the middle half of the FVC, FEF_{25-75%})]

(4) PK/PD

1 回目の治験実施計画書の改訂で、本試験の追跡期間中に PK/PD 評価を行うことを追加した。

統計手法**(1) 解析対象集団**

010C 試験及び 010E 試験を完了し、010E1 試験に移行した被験者のうち、010E1 試験期間中に少なくとも 1 回はオマリズマブが投与された被験者を安全性の解析対象集団とした。

(2) 有効性

有効性の評価は行わなかった。

(3) 安全性

有害事象の標準化に際し WHO Adverse Reaction Terminology dictionary (WHO-ART) を使用し、発現した有害事象を投与スケジュールごとに要約した。臨床検査値は、臨床的に注目すべき異常の判定基準を設け、シフトテーブルを作成した。バイタルサインは、測定値と来院時のベースラインからの変化量の記述統計量を算出した。

(4) その他**1) 医療経済学的指標**

医療経済学的指標の各項目の頻度は、投与スケジュールごとに記述統計量を算出した。

2) 治験責任医師による喘息コントロールの総合評価

各来院時にそれぞれの評価区分に該当した被験者数及びその割合を算出した。

試験成績**被験者の内訳**

010E1 試験の被験者の内訳を [Table 4-5](#) に示す。

010E 試験 (継続試験) を完了した 298 名のうち 188 名が 010E1 試験に組み入れられ、すべての被験者にオマリズマブが投与された。010E1 試験を完了した被験者は 103 名 (54.8%) で、85 名 (45.2%) が投与を中止した。主な中止理由は同意撤回 (18.6%) であった。

Table 4-5 被験者の内訳 (010E1 試験, all patients)

対象集団	継続期		
	オマリズマブ 2 週間隔投与 N = 69 n (%)	オマリズマブ 4 週間隔投与 N = 119 n (%)	オマリズマブ 全体 N = 188 n (%)
組入れ	69 (100.0)	119 (100.0)	188 (100.0)
完了	35 (50.7)	68 (57.1)	103 (54.8)
中止	34 (49.3)	51 (42.9)	85 (45.2)
中止理由			
有害事象	0 (0.0)	2 (1.7)	2 (1.1)
臨床検査値異常	0 (0.0)	2 (1.7)	2 (1.1)
同意撤回	19 (27.5)	16 (13.4)	35 (18.6)
治療効果不十分	0 (0.0)	2 (1.7)	2 (1.1)
管理上の問題	6 (8.7)	17 (14.3)	23 (12.2)
試験実施計画書逸脱	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.5)
追跡不能	8 (11.6)	12 (10.1)	20 (10.6)

Source : 010E1 試験-Table 7-1

解析したデータセット

010E1 試験に組み入れられ、オマリズマブを投与された 188 名すべての被験者を安全性の解析対象とした。

人口統計学的データ及び他の基準値の特性

010E1 試験開始時 (Visit 21) の人口統計学的及び他の基準値の特性を [Table 4-6](#) に示す。

被験者の半数 (50.0%) が 9 歳から 11 歳で、平均年齢が 10.6 歳であった。128 名 (68.1%) が男性で、150 名 (79.8%) が白人であった。010C 試験に一度組み入れられた被験者の年齢の上限は設けなかったため、65 名 (34.6%) が 12 歳以上であった。なお、本試験の開始時 (Visit 21) から約 1 年後 (Visit 26) には、体重 (平均値) が約 6 kg 増加した。

Table 4-6 主な人口統計学的及び他の基準値の特性 (010E1 試験, all patients)

		継続期		
		オマリズマブ 2週間隔投与 N = 69	オマリズマブ 4週間隔投与 N = 119	オマリズマブ 全体 N = 188
性別 - n (%)	男性	49 (71.0)	79 (66.4)	128 (68.1)
	女性	20 (29.0)	40 (33.6)	60 (31.9)
人種 - n (%)	白人	49 (71.0)	101 (84.9)	150 (79.8)
	黒人	17 (24.6)	13 (10.9)	30 (16.0)
	東洋系	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.5)
	その他	2 (2.9)	5 (4.2)	7 (3.7)
年齢 (歳)	Mean	11.2	10.3	10.6
	(range)	(7.0 - 14.0)	(7.0 - 14.0)	(7.0 - 14.0)
年齢 - n (%)	6-8	5 (7.2)	24 (20.2)	29 (15.4)
	9-11	29 (42.0)	65 (54.6)	94 (50.0)
	≥ 12	35 (50.7)	30 (25.2)	65 (34.6)
身長 (cm) ^{a)}	Mean	151.1	144.0	146.6
	(range)	(120 - 176)	(119 - 177.8)	(119 - 177.8)
体重, Visit 21 (kg)	Mean	48.0	43.5	45.1
	(range)	(21.5 - 92.5)	(21.3 - 96.0)	(21.3 - 96.0)
体重, Visit 26 (kg)	Mean	55.8	48.1	50.6
	(range)	(24 - 113.8)	(24.5 - 110.0)	(24.0 - 113.8)
血清総 IgE 濃度 (IU/mL) ^{b)}	Mean	580.3	188.3	332.2
	(range)	(204 - 1269)	(20 - 572)	(20 - 1269)

Source : 010E1 試験-Table 7-4

a) 身長は 010C 試験時の最終測定値

b) 血清総 IgE 濃度の平均値は、010C 試験の Visit 1 の測定値

Visit 21 = ベースライン (010E1 試験開始時) , Visit 26 = Week 60

有効性の結果

本試験では有効性の評価は実施しなかった。

安全性の結果

(1) 治験薬の曝露状況

治験薬の各投与量・投与間隔での被験者数及び割合を Table 4-7 に、投与期間を Table 4-8 に示す。

010E1 試験でのオマリズマブ投与量は、2週間隔では 0.008 mg/kg/IgE (IU/mL) 以上、4週間隔では 0.016 mg/kg/IgE (IU/mL) 以上であった。4週間隔で投与された被験者は全体の 63.3% であり、150 mg 4週間隔 (31.9%) と 300 mg 4週間隔 (31.4%) の割合は同程度であった。

Table 4-7 治療薬の各投与量・投与間隔での被験者数及び割合 (010E1 試験, all patients)

投与量及び投与間隔	オマリズマブ (N=188) n (%)
150 mg 4 週間隔	60 (31.9)
300 mg 4 週間隔	59 (31.4)
225 mg 2 週間隔	31 (16.5)
300 mg 2 週間隔	23 (12.2)
375 mg 2 週間隔	15 (8.0)

Source : 010E1 試験-Table 8-1

010E1 試験中に、1 年 (52 週) 以上オマリズマブを投与された被験者が 156 名 (83.0%) , 2 年 (104 週) 以上が 127 名 (67.6%) , 3 年 (156 週) 以上が 81 名 (43.1%) であった。

Table 4-8 治療薬投与期間 (010E1 試験, all patients)

010E1 試験の投与期間	オマリズマブ全体 (N=188) n (%)
< 1 week	188 (100.0)
≥ 1 week	184 (97.9)
≥ 4 week	183 (97.3)
≥ 8 week	181 (96.3)
≥ 12 week	179 (95.2)
≥ 16 week	177 (94.1)
≥ 20 week	175 (93.1)
≥ 24 week	173 (92.0)
≥ 28 week	167 (88.8)
≥ 32 week	166 (88.3)
≥ 36 week	164 (87.2)
≥ 40 week	163 (86.7)
≥ 44 week	162 (86.2)
≥ 48 week	160 (85.1)
≥ 52 week (1 年)	156 (83.0)
≥ 80 week	138 (73.4)
≥ 104 week (2 年)	127 (67.6)
≥ 132 week	112 (59.6)
≥ 156 week (3 年)	81 (43.1)
≥ 168 week	54 (28.7)

Source : 010E1 試験-Table 8-2

010E1 試験期間中の曝露状況 (Visit 21 に開始)

(2) 有害事象

有害事象, 副作用, 死亡, 重篤な有害事象, 投与中止に至った有害事象の発現状況を [Table 4-9](#) に示す。

Table 4-9 有害事象, 副作用, 死亡, 重篤な有害事象, 投与中止に至った有害事象の発現状況 (010E1 試験, all patients)

	オマリズマブ 2 週間隔投与 N = 69 n (%)	オマリズマブ 4 週間隔投与 N = 119 n (%)	オマリズマブ 全体 N = 188 n (%)
有害事象	55 (79.7)	104 (87.4)	159 (84.6)
副作用	3 (4.3)	10 (8.4)	13 (6.9)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な有害事象	1 (1.4)	7 (5.9)	8 (4.3)
投与中止に至った有害事象	0 (0.0)	2 (1.7)	2 (1.1)

Source : 010E1 試験-PT-Table 10.1-1, PT-Table 10.1-2, PT-Table 10.2-1, PT-Table 10.2-3, Table 10-6

1) 有害事象

010E1 試験期間中の有害事象発現例数及び発現率をTable 4-10に示す。

010E1 試験での有害事象発現率は, 84.6% (159 / 188 名) であった。最も発現率の高かった器官分類は「呼吸器系障害」であった。また, 器官分類別の有害事象発現率では, 投与スケジュール (2 週間隔と 4 週間隔) による違いはみられなかった。

基本語別で比較的良好にみられた有害事象は, 上気道感染 (51.6%), ウイルス感染 (35.1%), 喘息 (34.0%), 咽頭炎 (26.6%), 頭痛 (24.5%), 及び副鼻腔炎 (22.3%) であった。

010E1 試験期間中にほとんどの被験者 (66.0%) は喘息増悪を発現しなかった。

Table 4-10 010E1 試験期間中の有害事象発現例数・発現率 (010E1 試験, all patients)

器官分類 基本語	オマリズマブ 2 週間隔投与 N = 69		オマリズマブ 4 週間隔投与 N = 119		オマリズマブ 全体 N = 188	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	55	(79.7)	104	(87.4)	159	(84.6)
一般的全身障害	15	(21.7)	53	(44.5)	68	(36.2)
発熱	5	(7.2)	22	(18.5)	27	(14.4)
損傷	8	(11.6)	12	(10.1)	20	(10.6)
疼痛	2	(2.9)	6	(5.0)	8	(4.3)
注射部位反応	2	(2.9)	4	(3.4)	6	(3.2)
真菌感染	0	(0.0)	5	(4.2)	5	(2.7)
アレルギー	1	(1.4)	3	(2.5)	4	(2.1)
胸痛	1	(1.4)	3	(2.5)	4	(2.1)
外傷	0	(0.0)	4	(3.4)	4	(2.1)
アレルギー増悪	0	(0.0)	2	(1.7)	2	(1.1)
顔面浮腫	1	(1.4)	1	(0.8)	2	(1.1)
運動過多症候群	0	(0.0)	2	(1.7)	2	(1.1)
アレルギー反応	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.5)

CTD 2.7.6 個々の試験のまとめ

器官分類	オマリズマブ 2週間隔投与 N = 69		オマリズマブ 4週間隔投与 N = 119		オマリズマブ 全体 N = 188	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
基本語						
処置合併症	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.5)
嚢胞	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.5)
転倒 NOS	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.5)
疲労	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.5)
注射部位疼痛	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.5)
倦怠感	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.5)
良性新生物	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.5)
瘢痕	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.5)
体重減少	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.5)
体重増加	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.5)
心・血管障害（一般）	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.5)
頻脈	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.5)
消化管障害	18	(26.1)	39	(32.8)	57	(30.3)
胃腸炎	8	(11.6)	14	(11.8)	22	(11.7)
嘔吐	3	(4.3)	15	(12.6)	18	(9.6)
悪心	4	(5.8)	10	(8.4)	14	(7.4)
消化不良	5	(7.2)	5	(4.2)	10	(5.3)
腹痛	3	(4.3)	7	(5.9)	10	(5.3)
歯痛	1	(1.4)	4	(3.4)	5	(2.7)
下痢	1	(1.4)	3	(2.5)	4	(2.1)
口腔内痛	1	(1.4)	3	(2.5)	4	(2.1)
虫垂炎	0	(0.0)	2	(1.7)	2	(1.1)
食欲不振	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.5)
便秘	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.5)
便失禁	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.5)
胃炎	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.5)
胃腸障害 NOS	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.5)
口臭	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.5)
潰瘍性口内炎	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.5)
齲歯	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.5)
血液およびリンパ系障害	2	(2.9)	11	(9.2)	13	(6.9)
リンパ節症	2	(2.9)	4	(3.4)	6	(3.2)
血腫	0	(0.0)	3	(2.5)	3	(1.6)
顆粒球減少症	0	(0.0)	2	(1.7)	2	(1.1)
貧血	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.5)
頸部リンパ節症	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.5)
感染症および寄生虫症	20	(29.0)	50	(42.0)	70	(37.2)
ウイルス感染	17	(24.6)	49	(41.2)	66	(35.1)
伝染性単核症	2	(2.9)	2	(1.7)	4	(2.1)

CTD 2.7.6 個々の試験のまとめ

器官分類	オマリズマブ 2週間隔投与 N = 69		オマリズマブ 4週間隔投与 N = 119		オマリズマブ 全体 N = 188	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
基本語						
単純ヘルペス	2	(2.9)	1	(0.8)	3	(1.6)
感染	0	(0.0)	3	(2.5)	3	(1.6)
寄生虫感染	1	(1.4)	2	(1.7)	3	(1.6)
モニリア症	2	(2.9)	0	(0.0)	2	(1.1)
臨床検査	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.5)
低血糖症	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.5)
筋・骨格系障害	13	(18.8)	32	(26.9)	45	(23.9)
捻挫と損傷	2	(2.9)	15	(12.6)	17	(9.0)
骨折	4	(5.8)	12	(10.1)	16	(8.5)
筋肉痛	2	(2.9)	5	(4.2)	7	(3.7)
背部痛	1	(1.4)	3	(2.5)	4	(2.1)
両下肢痛	1	(1.4)	3	(2.5)	4	(2.1)
腱炎	1	(1.4)	3	(2.5)	4	(2.1)
関節痛	0	(0.0)	3	(2.5)	3	(1.6)
骨格変形	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.5)
外骨腫	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.5)
筋緊張亢進	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.5)
関節脱臼	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.5)
関節半月板症	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.5)
骨端症	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.5)
上肢痛	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.5)
骨格痛	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.5)
神経系障害	20	(29.0)	34	(28.6)	54	(28.7)
頭痛	17	(24.6)	29	(24.4)	46	(24.5)
うつ病	2	(2.9)	2	(1.7)	4	(2.1)
浮動性めまい	0	(0.0)	3	(2.5)	3	(1.6)
不安	1	(1.4)	1	(0.8)	2	(1.1)
脳振盪	2	(2.9)	0	(0.0)	2	(1.1)
片頭痛	0	(0.0)	2	(1.7)	2	(1.1)
発声障害	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.5)
不眠症	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.5)
神経症	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.5)
人格障害	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.5)
精神病	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.5)
呼吸器系障害	45	(65.2)	91	(76.5)	136	(72.3)
上気道感染	24	(34.8)	73	(61.3)	97	(51.6)
喘息	21	(30.4)	43	(36.1)	64	(34.0)
咽頭炎	16	(23.2)	34	(28.6)	50	(26.6)
副鼻腔炎	14	(20.3)	28	(23.5)	42	(22.3)

CTD 2.7.6 個々の試験のまとめ

器官分類	オマリズマブ 2週間隔投与 N = 69		オマリズマブ 4週間隔投与 N = 119		オマリズマブ 全体 N = 188	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
基本語						
咳嗽	6	(8.7)	17	(14.3)	23	(12.2)
鼻炎	6	(8.7)	17	(14.3)	23	(12.2)
気管支炎	4	(5.8)	8	(6.7)	12	(6.4)
鼻出血	2	(2.9)	1	(0.8)	3	(1.6)
呼吸困難	0	(0.0)	2	(1.7)	2	(1.1)
喉頭炎	1	(1.4)	1	(0.8)	2	(1.1)
扁桃炎	2	(2.9)	0	(0.0)	2	(1.1)
気管支痙攣	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.5)
副鼻腔炎に伴う頭痛	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.5)
胸膜炎	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.5)
肺炎	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.5)
後鼻漏	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.5)
呼吸障害	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.5)
喀痰増加	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.5)
上気道性喘鳴	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.5)
皮膚・皮膚付属器障害	19	(27.5)	42	(35.3)	61	(32.4)
発疹	3	(4.3)	8	(6.7)	11	(5.9)
接触性皮膚炎	1	(1.4)	9	(7.6)	10	(5.3)
湿疹	2	(2.9)	8	(6.7)	10	(5.3)
ざ瘡	3	(4.3)	6	(5.0)	9	(4.8)
蕁麻疹	3	(4.3)	5	(4.2)	8	(4.3)
皮膚炎	3	(4.3)	2	(1.7)	5	(2.7)
蜂巣炎	1	(1.4)	2	(1.7)	3	(1.6)
そう痒症	1	(1.4)	2	(1.7)	3	(1.6)
斑状丘疹状皮疹	1	(1.4)	2	(1.7)	3	(1.6)
疣贅	0	(0.0)	3	(2.5)	3	(1.6)
挫傷	0	(0.0)	2	(1.7)	2	(1.1)
真菌性皮膚炎	0	(0.0)	2	(1.7)	2	(1.1)
爪の障害	1	(1.4)	1	(0.8)	2	(1.1)
母斑	1	(1.4)	1	(0.8)	2	(1.1)
皮膚障害 NOS	0	(0.0)	2	(1.7)	2	(1.1)
脱毛症	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.5)
口唇浮腫	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.5)
顔面皮疹	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.5)
過角化	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.5)
膿痂疹	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.5)
皮膚感染	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.5)
爪囲炎	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.5)
皮膚色素脱失	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.5)

CTD 2.7.6 個々の試験のまとめ

器官分類	オマリズマブ 2週間隔投与 N = 69		オマリズマブ 4週間隔投与 N = 119		オマリズマブ 全体 N = 188	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
基本語						
サンバーン	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.5)
皮膚腫瘍	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.5)
その他の特殊感覚障害	12	(17.4)	27	(22.7)	39	(20.7)
中耳炎	4	(5.8)	10	(8.4)	14	(7.4)
耳痛	3	(4.3)	7	(5.9)	10	(5.3)
耳感染 NOS	2	(2.9)	8	(6.7)	10	(5.3)
結膜炎	4	(5.8)	3	(2.5)	7	(3.7)
耳の障害 NOS	1	(1.4)	1	(0.8)	2	(1.1)
外耳炎	1	(1.4)	1	(0.8)	2	(1.1)
結膜出血	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.5)
外耳道閉塞	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.5)
眼瞼浮腫	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.5)
耳管障害 NOS	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.5)
眼不快感	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.5)
眼の障害 NOS	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.5)
羞明	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.5)
眼球乾燥	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.5)
尿生殖器および生殖系障害	3	(4.3)	6	(5.0)	9	(4.8)
月経困難症	2	(2.9)	3	(2.5)	5	(2.7)
卵巣嚢胞	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.5)
膀胱炎	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.5)
女性生殖器障害	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.5)
女性化乳房	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.5)
血尿	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.5)
女性乳房痛	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.5)
尿路感染	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.5)

Source : 010E1 試験-PT-Table 10.1-1

器官分類は英語名のアルファベット順，基本語は器官分類内でオマリズマブ群の発現率の降順に表示

同一の被験者に，同一有害事象が複数回発現した場合，各基本語で1名と集計

同一の被験者に，同一の器官分類の中で複数の有害事象が発現した場合，器官分類の合計では1名と集計

投与スケジュール（2週間隔投与又は4週間隔投与）：Visit 21 時点のスケジュール

2) 副作用

010E1 試験期間中の副作用発現例数及び発現率をTable 4-11に示す。

010E1 試験期間中に副作用は 13 名（6.9%）に発現した。最も発現率の高かった器官分類は「一般的全身障害」であった。基本語では注射部位反応（2.7%）の発現率が最も高く，次いで，顆粒球減少症（1.1%）であった。

Table 4-11 副作用発現例数・発現率 (010E1 試験, all patients)

器官分類 基本語	オマリズマブ 2週間隔投与 N = 69		オマリズマブ 4週間隔投与 N = 119		オマリズマブ 全体 N = 188	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	3	(4.3)	10	(8.4)	13	(6.9)
一般的全身障害	2	(2.9)	4	(3.4)	6	(3.2)
注射部位反応	2	(2.9)	3	(2.5)	5	(2.7)
胸痛	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.5)
消化管障害	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.5)
胃腸炎	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.5)
血液およびリンパ系障害	0	(0.0)	2	(1.7)	2	(1.1)
顆粒球減少症	0	(0.0)	2	(1.7)	2	(1.1)
筋・骨格系障害	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.5)
関節痛	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.5)
神経系障害	0	(0.0)	2	(1.7)	2	(1.1)
浮動性めまい	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.5)
片頭痛	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.5)
呼吸器系障害	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.5)
呼吸困難	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.5)
皮膚・皮膚付属器障害	0	(0.0)	2	(1.7)	2	(1.1)
湿疹	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.5)
皮膚色素脱失	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.5)
尿生殖器および生殖系障害	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.5)
女性化乳房	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.5)

Source : 010E1 試験-PT-Table 10.1-2

器官分類は英語名のアルファベット順, 基本語は器官分類内でオマリズマブ群の発現率の降順に表示

同一の被験者に, 同一副作用が複数回発現した場合, 各基本語で1名と集計

同一の被験者に, 同一の器官分類の中で複数の副作用が発現した場合, 器官分類の合計では1名と集計

治験薬との関連性で「関連を否定できない」と「なし」の両方がある有害事象は, 「関連を否定できない」と集計

投与スケジュール (2週間隔投与又は4週間隔投与) : Visit 21 時点のスケジュール

3) 重症度別の有害事象

010E1 試験期間中に発現した有害事象のほとんどは, 重症度が軽度又は中等度であった。

高度の有害事象の発現率は 13.3%であり, そのうち 2名 (1.1%) が治験薬との関連を否定できないと判断された。

(3) 死亡及び重篤な有害事象**1) 死亡**

010E1 試験では, 死亡の報告はなかった。

CTD 2.7.6 個々の試験のまとめ

2) 重篤な有害事象

重篤な有害事象一覧をTable 4-12に示す。

010E1 試験中に重篤な喘息増悪 2 名 (1.1%) を含む 8 名 (4.3%) に重篤な有害事象が発現した。呼吸困難の 1 名を除く重篤な有害事象はいずれも治験薬との関連を否定された。重篤な有害事象が発現した被験者はいずれも回復した。

Table 4-12 重篤な有害事象の一覧 (010E1 試験, all patients)

投与群	施設 被験者	年齢 性別 人種	器官分類	基本語	有害事象 発現時期	転帰確認日	重症度	関連 ^{a)}	転帰	処置 ^{b)}
オマリズ マブ 2週間隔 投与	M1792Y 2217	11歳 女性 白人	一般的全身障害	アナフィラ キシー ^{c)}	20DEC2002	09JAN2003	高度	0	回復	3
オマリズ マブ 4週間隔 投与	M1782V 4044	11歳 男性 白人	呼吸器系障害	喘息	06NOV2000	27NOV2000	高度	0	回復	3,5
	M1782V 4046	11歳 男性 白人	皮膚・ 皮膚付属器障害	蜂巣炎	08SEP2002	09SEP2002	中等度	0	回復	3,5
	M1788T 4145	7歳 男性 白人	呼吸器系障害	喘息 ^{d)}	13SEP1999	15SEP1999	高度	0	回復	3,5
			呼吸器系障害	上気道感染 ^{d)}	13SEP1999	15SEP1999	高度	0	回復	3
	M1793C 4239	13歳 女性 白人	消化管障害	腹痛	17SEP2001	08OCT2001	高度	0	回復	3
			尿生殖器および 生殖系障害	卵巣嚢胞	02OCT2001	05OCT2001	高度	0	回復	3
			消化管障害	虫垂炎	03OCT2001	05OCT2001	高度	0	回復	3
	M1795K 4271	9歳 男性 白人	神経系障害	うつ病	08NOV2000	21NOV2000 /11:00	高度	0	回復	3,5
			神経系障害	精神病	08NOV2000	21NOV2000 /11:00	高度	0	回復	3,5
	M1798W 4334	12歳 男性 白人	消化管障害	虫垂炎	24MAR2000	28MAR2000	高度	0	回復	4,5
	M1824N 4488	9歳 男性 黒人	呼吸器系障害	呼吸困難	04MAR2002	28MAR2002	高度	1	回復	2

Source : 010E1 試験-Listing 1-16

a) 0 = 関連を否定できる, 1 = 関連を否定できない

b) 0 = 処置なし, 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

c) 本試験終了後に発現

d) 010E1 試験開始前 (Visit 20 と Visit 21 の間) に発現

(4) 投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象は 2 名に発現した。その内訳は, 1 名が関節痛で, もう 1 名が浮動性めまいと呼吸困難であった。いずれの事象も治験薬との関連を否定できないと判断されたが, すべての被験者が回復又は軽快した。

CTD 2.7.6 個々の試験のまとめ

(5) 臨床検査

血液学的検査及び血液生化学的検査は、いずれの項目もベースライン（Visit 21）からの推移（平均値又は中央値）に臨床的に注目すべき変動はみられなかった。ただし、2名に好中球数の一過性の低下（中等度，高度，各1名）がみられ、いずれも治験薬との関連を否定できないと判断された。これらの好中球数の変動に関連する臨床所見はみられなかった。

(6) バイタルサイン

バイタルサイン（体温，収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍及び呼吸数）のいずれの項目も、すべての測定時点でベースラインから臨床的に注目すべき変動はみられなかった。

その他

(1) 医療経済学的指標

- 予定外の外来受診

010E1 試験に組み入れられた 188 名のうち 114 名（60.6%）は予定外に外来を受診しなかった。010E1 試験期間中に予定外に外来を受診した理由の内訳は、治験薬との関連を否定できる有害事象 29.3%（55 名），副作用 1.6%（3 名），喘息増悪 15.4%（29 名），その他 2.7%（5 名）であった。被験者あたりの予定外外来受診回数（平均値）は 0.9 回であった。

- 入院

010E1 試験期間中に 7 名が入院し、その理由の内訳は、有害事象 2.7%（5 名），喘息増悪 1.1%（2 名）であった。被験者あたりの入院回数（平均値）は 0.04 回であった。

- 学校を欠席した頻度及び保護者の欠勤の頻度

学校の欠席及び保護者の欠勤日数を Table 4-13 に示す。

オマリズマブによる治療期間が長くなると、学校の欠席及び保護者の欠勤日数（平均値）のいずれも減少した。

Table 4-13 学校の欠席及び保護者の欠勤日数（010E1 試験， all patients）

Visit	時期	学校の欠席日数の平均値	欠勤日数の平均値
21	ベースライン（Week 0）	0.30	0.04
25	約 1 年後（Week 48）	0.13	0.01
30	約 2 年後（Week 108）	0.18	0.01
34	3 年後（Week 156）	0.07	0.00

Source : 010E1 試験-Table 9-2

(2) 治験責任医師による喘息コントロールの総合評価

治験責任医師による喘息コントロールの総合評価の要約を Table 4-14 に示す。

CTD 2.7.6 個々の試験のまとめ

治験責任医師により「Very well controlled」と評価された被験者の割合は、本試験開始時に 68.1%、約 1 年後に 84.6%、約 3 年後に 88.4%であり、オマリズマブによる治療期間が長くなるに従いその割合が高くなった。

**Table 4-14 治験責任医師による喘息コントロールの総合評価
(010E1 試験, all patients)**

時期 Visit	総合評価	オマリズマブ全体 n (%)
ベースライン (Week 0)	Very well controlled	128 (68.1)
Visit 21 (N = 188)	Somewhat controlled	57 (30.3)
	Not controlled	3 (1.6)
約 1 年後 (Week 48)	Very well controlled	132 (84.6)
Visit 25 (N = 156)	Somewhat controlled	23 (14.7)
	Not controlled	1 (0.6)
約 2 年後 (Week 108)	Very well controlled	109 (86.5)
Visit 30 (N = 126)	Somewhat controlled	15 (11.9)
	Not controlled	2 (1.6)
3 年後 (Week 156)	Very well controlled	61 (88.4)
Visit 34 (N = 69)	Somewhat controlled	8 (11.6)
	Not controlled	0 (0.0)

Source : 010E1 試験-PT-Table 9.1-6

4.2.4 Q2736g 試験 (参考資料)

5.3.5.2-4-Q2736g 試験

試験の標題

A continued access protocol to provide Xolair® (omalizumab) to subjects with severe allergic asthma who have received Xolair treatment in a previous investigational study

治験依頼者

Genentech, Inc.

治験責任医師

Corren J, et al.

治験実施医療機関

Allergy, Asthma and Dermatology Research Center et al, 計 12 医療機関 (米国)

試験期間

2003 年 5 月 2 日 (最初の被験者の組入れ日) ~2003 年 9 月 19 日 (最後の被験者の試験中止日)

開発の相

第 III 相

目的

[主要目的]

オマリズマブ投与中止により悪化した重症のアレルギー性喘息患者を対象に、オマリズマブ継続治療を提供する。また、オマリズマブを最長 24 週まで追加継続投与した患者を対象に重篤な有害事象の情報を収集する。

試験方法

本試験は、Genentech, Inc.で実施した Q2143g 試験, Q2195g 試験, Q2461g 試験, 又はノバルティス社で実施した 010E1 試験を完了したアレルギー性喘息患者に対し、オマリズマブを継続投与できる機会を提供するための多施設共同、非盲検試験である。

本試験は、オマリズマブ承認 90 日後に中止した。

目標被験者数

目標被験者数は設定しなかった。

CTD 2.7.6 個々の試験のまとめ

対象疾患及び主要な組入れ基準

Genentech, Inc. で実施した Q2143g 試験, Q2195g 試験, Q2461g 試験, 又はノバルティス社で実施した 010E1 試験を完了した患者のうち, 規定する重症度を満たし, オマリズマブ投与中止により喘息の悪化がみられた患者を対象とした。

治験薬, 用量及び投与方法, ロット (バッチ) 番号**治験薬及びロット (バッチ) 番号**

治験薬の製剤管理番号及びバッチ番号を [Table 4-1](#) に示す。

Table 4-1 治験薬の製造管理番号及びバッチ番号 (Q2736g 試験)

治験薬	製造管理番号	バッチ番号
オマリズマブ 150 mg	13788	L9093A6, L78361

Source : Q2736g 試験-APPENDIX B

用量及び投与方法

オマリズマブは 25 ゲージの注射針を用いて皮下投与した。オマリズマブの最終投与が本試験のスクリーニング来院前 9 ヶ月未満の場合, それまでの試験と同じ投与量及び投与間隔でオマリズマブを継続投与した。オマリズマブの最終投与が本試験のスクリーニング来院前 9 ヶ月以上の場合, スクリーニング時の被験者の体重及び血清中総 IgE 濃度を基に投与量換算表を用いてオマリズマブの投与量を決定し, 2 週間隔又は 4 週間隔で投与した。試験期間中に投与量を調節しなかった。

投与 (観察) 期間

24 週間

評価項目**(1) 有効性**

該当なし

(2) 安全性

重篤な有害事象

統計手法**(1) 解析対象集団**

- Enrolled subjects : Q2736g 試験に組み入れられたすべての被験者
- 安全性解析対象集団 : Q2736g 試験期間中に少なくとも 1 回はオマリズマブが投与された被験者

CTD 2.7.6 個々の試験のまとめ

(2) 安全性

人口統計学的及び他の基準値の特性を記述統計量で要約した。

有害事象の標準化に際し有害事象用語集（coding symbols for thesaurus of adverse reaction terms, COSTART）を使用した。重篤な有害事象を器官別分類及び基本語別に要約した。

試験成績

被験者の内訳

被験者の内訳をTable 4-2に示す。

Q2195g 試験, Q2461g 試験, 又は 010E1 試験を完了した 24 名が本試験に組み入れられ, 23 名の被験者にオマリズマブが投与された。内訳は Q2461g 試験が 17 名, Q2195g 試験及び 010E1 試験が各 3 名であり, Q2143g 試験から本試験に組み入れられた被験者はいなかった。

オマリズマブの製造販売承認を取得したため, 2003 年 9 月に本試験は中止された。

Table 4-2 被験者の内訳 (Q2736g 試験, Enrolled subjects)

対象集団	オマリズマブ 2 週間隔投与	オマリズマブ 4 週間隔投与	全体
	N = 13 n (%)	N = 11 n (%)	N = 24 n (%)
組入れ	13 (100.0)	11 (100.0)	24 (100.0)
治験薬投与	12 (92.3)	11 (100.0)	23 (95.8)
完了	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
中止	13 (100.0)	11 (100.0)	24 (100.0)
中止理由			
追跡不能	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (4.2)
治験責任医師の判断	2 (15.4)	1 (9.1)	3 (12.5)
治験依頼者の判断	10 (76.9)	10 (90.9)	20 (83.3)

Source : Q2736g 試験-Table 3

解析したデータセット

Q2736g 試験に組み入れられ, オマリズマブを投与された 23 名すべての被験者を安全性解析対象集団とした。

人口統計学的データ及び他の基準値の特性

2 週間隔投与の被験者は女性 (41.7%) に比べて男性 (58.3%) の割合が高く, 人種別では白人が 75.0%を占めた。また, 年齢の平均値 (範囲) は 41 (9~71) 歳であった。4 週間隔投与の被験者は女性 (27.3%) に比べて男性 (72.7%) の割合が高く, 人種別では白人が 90.9%を占めた。また, 年齢の平均値 (範囲) は 30 (9~51) 歳であった。

有効性の結果

本試験では有効性の評価は実施しなかった。

安全性の結果

(1) 治験薬の曝露状況

治験薬の平均投与期間は、2週間隔投与及び4週間隔投与でそれぞれ7.4週及び10.1週であった。治験薬の投与期間は4週間隔投与の1名を除いて15週未満であった。治験薬の投与回数は大部分の被験者（約87%）で1から5回であった。4週間隔投与で5回を超えて治験薬が投与された被験者はいなかった。

(2) 有害事象

本試験では重篤な有害事象以外の有害事象は収集しなかった。

(3) 死亡及び重篤な有害事象

1) 死亡

本試験では、死亡の報告はなかった。

2) 重篤な有害事象

重篤な有害事象の一覧をTable 4-3に示す。

4週間隔投与群の1名に重篤な有害事象（被験者のパートナーの予定外妊娠）がQ2736g試験開始183日前に発現していた。本事象はオマリズマブとの関連を否定された。オマリズマブが承認されたために本試験を中止した時点で当該被験者も試験を中止した。

Table 4-3 重篤な有害事象の一覧（Q2736g試験，安全性解析対象集団）

投与スケジュール	被験者番号	年齢 性別 人種	器官分類	基本語	発現時期 (日月年)	転帰確認日 (日月年)	発現までの期間 (日)	回復までの期間 (日)	転帰	試験開始日 終了日 (日月年)
オマリズマブ 4週間隔 投与	10615	28歳 男性 白人	妊娠，産 褥および 周産期の 状態	予定外 妊娠	15DEC2002	08SEP2003	-184	83	回復	18JUN2003 10SEP2003

Source : Q2736g試験-APPENDIX C-Table 6, APPENDIX D-1

(4) 投与中止に至った有害事象

重篤な有害事象により投与を中止した被験者はみられなかった。

(5) 臨床検査

本試験では臨床検査の情報を収集しなかった。

(6) バイタルサイン

本試験ではバイタルサインの情報を収集しなかった。

4.3 その他の臨床試験

4.3.1 Q2788g 試験 (参考資料)

5.3.5.4-1-Q2788g 試験

試験の標題

A Phase II, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, oral food challenge trial of XOLAIR[®] (omalizumab) in peanut allergy

治験依頼者

Genentech, Inc.

治験責任医師

Sampson HA, et al.

治験実施医療機関

Mount Sinai School of Medicine et al, 計 19 医療機関 (米国, カナダ, イギリス)

試験期間

2004 年 7 月 19 日 (試験開始日) ~ 2006 年 4 月 20 日 (試験完了日)

本試験で実施した経口食物負荷試験 (oral food challenge, OFC) の安全性に関するデータモニタリング委員会 (data monitoring committee, DMC) からの提案に基づき, 本試験は早期に中止された。

開発の相

第 II 相

目的

[主要目的]

慢性のピーナッツアレルギー患者を対象に, ピーナッツ粉耐容の閾値をオマリズマブとプラセボとで比較することで, ピーナッツで誘発されるアレルギー反応のリスク軽減におけるオマリズマブの有効性を評価する。

[副次目的]

ピーナッツアレルギー患者を対象に, 試験期間中の有害事象の発現率を指標として, オマリズマブの安全性を評価する。

CTD 2.7.6 個々の試験のまとめ

[探索目的]

試験期間中に被験者から報告された OFC 以外での食物アレルギーによる治療及び医療機関受診頻度を評価する。また、ピーナッツアレルギー患者でのオマリズマブの薬物動態 (pharmacokinetics, PK) 及び薬力学 (pharmacodynamics, PD) を検討する。

試験方法

本試験は、ピーナッツに対する即時型過敏症の既往があり、皮膚プリックテストでピーナッツアレルギー陽性又は血清中にピーナッツ特異的 IgE が検出されたピーナッツアレルギー患者を対象とし、ピーナッツ誘発性アレルギー反応に対するオマリズマブの有効性を評価する、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。試験デザインをFigure 4-1に示す。

被験者の適格性はスクリーニング (Week -2) と OFC (Week -1) の 2 つのパートに分けて確認した。スクリーニングで組入れ基準に合致した被験者を、カプセル化したピーナッツ粉又はプラセボ (小麦粉) を用いた 2 つの投与順序に 1:1 の比でランダム化し、用量漸増法 (5, 15, 50, 100, 250 mg) による OFC (OFC 1 及び OFC 2) を実施した。OFC の結果、ピーナッツ粉 (250 mg 以下) 投与により過敏症が発現した被験者をオマリズマブ群とプラセボ群に 2:1 の比でランダム化し、治験薬を 24 週間皮下投与した。治験薬投与後に、用量漸増法 (5, 15, 50, 100, 250, 500, 1000, 1500, 4000, 8000 mg) による OFC (OFC 3 及び OFC 4) を再度実施し、ピーナッツ粉の耐容量を確認した。OFC 4 終了後に 14 から 16 週間の追跡調査期を設けた。

Figure 4-1 試験デザイン (Q2788g 試験)

Week -2	Week -1	Week 0~22	Week 24	Week 28~36
適格性確認		治験薬投与	OFC 3	追跡調査 ^{a)}
スクリーニング	OFC 1 及び OFC 2	2 週間隔投与では 12 回投与 (最終投与 Week 22) 4 週間隔投与では 6 回投与 (最終投与 Week 20)	及び OFC 4	

Source : Q2788g 試験-Table 1

a) 最終来院は、2 週間隔投与では治験薬最終投与 14 週間後、4 週間隔投与では治験薬最終投与 16 週間後

目標被験者数

組入れ被験者数 (スクリーニング) : 約 450 名

ランダム化被験者数 : 約 150 名

対象疾患及び主要な組入れ基準

以下の基準を満たす患者を組み入れた。

- ピーナッツ摂取後 90 分以内に発現した急性蕁麻疹, 血管浮腫, 下気道症状, 消化器又は低血圧症状の既往により急性ピーナッツアレルギーと診断された患者
- Week -2 時点で 6 歳以上 75 歳未満の患者

CTD 2.7.6 個々の試験のまとめ

- 皮膚プリックテストでピーナッツに対して陽性、又は血清中にピーナッツ特異的 IgE が検出された患者

治験薬、用量及び投与方法、ロット（バッチ）番号

治験薬及びロット（バッチ）番号

治験薬の製剤管理番号及びバッチ番号を Table 4-1 に示す。

Table 4-1 治験薬の製剤管理番号及びバッチ番号（Q2788g 試験）

治験薬	製剤管理番号	バッチ番号
オマリズマブ 150 mg	G158CF232	L13069, L13172, L13181
プラセボ	G159CF232	L13068, L13173, L13182

Source : Q2788g 試験-16.1.6

用量及び投与方法

投与量は Week -2 時点のベースライン IgE 濃度及び体重を基に投与量換算表（Table 4-2）を用いて個々に決定し、75 mg, 150 mg, 225 mg, 又は 300 mg のオマリズマブは 4 週間隔で、225 mg, 300 mg, 又は 375 mg のオマリズマブは 2 週間隔で皮下投与した。

Table 4-2 投与量換算表（Q2788g 試験）

ベースライン IgE 濃度 (IU/mL)	体重 (kg)									
	20-25	>25-30	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150
≥30 - 100	75	75	75	150	150	150	150	150	300	300
>100 - 200	150	150	150	300	300	300	300	300	225	300
>200 - 300	150	150	225	300	300	225	225	225	300	375
>300 - 400	225	225	300	225	225	225	300	300		
>400 - 500	225	300	225	225	300	300	375	375		
>500 - 600	300	300	225	300	300	375				
>600 - 700	300	225	225	300	375					
>700 - 800	225	225	300	375						
>800 - 900	225	225	300	375			投与不可			
>900 - 1000	225	300	375							
>1000 - 1100	225	300	375							
>1100 - 1200	300	300							4週間毎投与	
>1200 - 1300	300	375							2週間毎投与	

Source : Q2788g 試験-APPENDIX G Table 1

1 回投与量 (mg)

投与（観察）期間

適格性確認（スクリーニング, OFC 1 及び OFC 2） : 2 週間

治験薬投与 : 20 から 22 週間

OFC 3 及び OFC 4 : 1 週間

追跡調査 : 14 から 16 週間

評価項目

(1) 有効性

主要評価項目

- Week 24 時点のピーナッツ粉に対する耐容性（以下の3つのカテゴリー）
 - ピーナッツ粉 1000 mg に不耐容な被験者の割合
 - ピーナッツ粉 1000 mg 以上 4000 mg 未満に耐容な被験者の割合
 - ピーナッツ粉 4000 mg に耐容な被験者の割合

副次評価項目

- Week 24 時点のピーナッツ粉に対する耐容閾値のベースラインからの変化量（常用対数変換後の中央値）

(2) 安全性

- プロトコルで規定した過敏症反応（protocol-defined hypersensitivity reaction, PDHR）ただし、PDHR を以下のように定義した：
試験期間中（OFC 期間を含む）に発現した高度の呼吸困難又は血行動態の不安定化
- 有害事象、重篤な有害事象

統計手法

(1) 解析対象集団

- Intent-to-treat (ITT) 集団：ランダム化され、治験薬を投与された被験者
- 治験実施計画書に適合した対象集団（per protocol set, PPS）：ITT 集団のうち、OFC 3 又は OFC 4 でピーナッツ粉を投与された被験者
- 安全性解析対象集団：OFC 1 でピーナッツ粉を投与された被験者
- スクリーニング対象集団：スクリーニングされたすべての被験者

(2) 有効性

1) 主要評価項目

PPS を対象に Week 24 時点のピーナッツ粉に対する耐容性を Mantel-Haenszel 検定により投与群間で比較した。解析対象例数が少ないため、感度分析として Fisher の正確確率検定を実施した。

2) 副次評価項目

Week 24 時点のピーナッツ粉に対する耐容閾値のベースラインからの変化量（常用対数変換後の中央値）を Friedman のカイ二乗検定により群間で比較した。解析対象例数が少ないため、感度分析として Mann-Whitney の U 検定を実施した。

(3) 安全性

有害事象の標準化に際し ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities Terminology, MedDRA）の Genentech-modified 版を使用した。有害事象は特に記載のない限り、

CTD 2.7.6 個々の試験のまとめ

preferred term (PT) を記載した。発現した有害事象を投与群ごとに要約し、有害事象発現例数及び発現率を示した。また、重篤な有害事象及び死亡も要約した。

OFC 期間中の PDHR を評価した。

試験成績

被験者の内訳

被験者の内訳を Table 4-3 に示す。

100 名の被験者が Week -2 でスクリーニングされ、45 名が Week -1 の OFC 1 及び OFC 2 で適格性を評価された。これらの 45 名のうち、17 名がオマリズマブ群に 9 名がプラセボ群にランダム化され、治験薬を投与された。治験薬を投与された 26 名中 12 名が試験を中止した。主な中止理由は「治験依頼者の判断による試験中止」であった。

Table 4-3 被験者の内訳 (Q2788g 試験, 安全性解析対象集団)

投与群	未投与群 N = 19 n (%)	オマリズマブ群 N = 17 n (%)	プラセボ群 N = 9 n (%)	合計 N = 45 n (%)
完了	0 (0.0)	10 (58.8)	4 (44.4)	14 (31.1)
中止	19 (100.0)	7 (41.2)	5 (55.6)	31 (68.9)
中止理由				
追跡不能	0 (0.0)	1 (5.9)	1 (11.1)	2 (4.4)
同意撤回	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	1 (2.2)
治験依頼者の判断による試験中止	2 (10.5)	5 (29.4)	4 (44.4)	11 (24.4)
不適格	13 (68.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	13 (28.9)
OFC 関連の中止理由	4 (21.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (8.9)
OFC 継続不可能 (空腹を除く)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)
OFC 手順への不快感	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)
不明	2 (10.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.4)

Source : Q2788g 試験-Table 5

解析したデータセット

解析対象集団を Table 4-4 に示す。

スクリーニングの対象となった全被験者 (100 名) をスクリーニング対象集団とした。Week -1 の OFC を実施した 45 名を安全性解析対象集団とし、ランダム化された 27 名のうち、治験薬を投与された 26 名を ITT 集団とした。また、Week 24 の OFC を実施しピーナッツ粉を投与された 14 名を PPS として解析した。

Table 4-4 解析対象集団 (Q2788g 試験, スクリーニング対象集団)

投与群	未投与群 N = 74 n (%)	オマリズマブ群 N = 17 n (%)	プラセボ群 N = 9 n (%)	合計 N = 100 n (%)
スクリーニング対象集団	74 (100.0)	17 (100.0)	9 (100.0)	100 (100.0)
安全性解析対象集団	19 (25.7)	17 (100.0)	9 (100.0)	45 (45.0)
ITT 集団	–	17 (100.0)	9 (100.0)	26 (26.0)
治験実施計画書に適合した対象集団 (PPS)	–	9 (52.9)	5 (55.6)	14 (14.0)

Source : Q2788g 試験-Table 6

人口統計学的データ及び他の基準値の特性

年齢の平均値（標準偏差）はオマリズマブ群で 14.2 (9.2) 歳，プラセボ群で 21.6 (17.5) 歳であり，オマリズマブ群がプラセボ群より低かった。治験薬を投与された 26 名のうち 14 名 (53.8%) が 6 歳以上 13 歳未満であった。なお，PPS での人口統計学的データ及び他の基準値の特性は ITT 集団と類似していた。

有効性の結果**(1) 主要評価項目**

Week 24 時点のピーナッツ粉に対する耐容性を Table 4-5 に示す。

PPS を対象に主要評価項目を評価した。24 週間の治験薬投与後の OFC で 1000 mg 以上のピーナッツ粉に耐容であった被験者は，オマリズマブ群で 4 名 (44.4%) ，プラセボ群で 1 名 (20.0%) であり，プラセボ群と比較してオマリズマブ群ではピーナッツ粉に対する耐容性が改善する傾向が示された ($p = 0.324$, Mantel-Haenszel 検定 ; $p = 0.2517$, Fisher の正確確率検定による感度分析)。オマリズマブ群の 5 名 (55.6%) 及びプラセボ群の 4 名 (80.0%) は，1000 mg のピーナッツ粉に不耐容であった。

Table 4-5 Week 24 時点のピーナッツ粉に対する耐容性 (Q2788g 試験, PPS)

投与群	オマリズマブ群 N = 9 n (%)	プラセボ群 N = 5 n (%)	p 値 ^{a)}
1000 mg に不耐容	5 (55.6)	4 (80.0)	
1000 mg 以上 4000 mg 未満に耐容	3 (33.3)	1 (20.0)	0.324
4000 mg に耐容	1 (11.1)	0 (0.0)	

Source : Q2788g 試験-Table 8

a) Mantel-Haenszel 検定

(2) 副次評価項目

Week 24 と Week -1 との最大ピーナッツ粉耐容量の比の幾何平均値は，オマリズマブ群で 80.9，プラセボ群で 4.07 であり，プラセボ群と比較してオマリズマブ群ではピーナッツ粉に対する耐容

CTD 2.7.6 個々の試験のまとめ

性が大きく改善した ($p = 0.0541$, Friedman のカイ二乗検定 ; $p = 0.0320$, Mann-Whitney の U 検定による感度分析)。

安全性の結果**(1) 治験薬の曝露状況**

PPS の 14 名はいずれも計画通りに治験薬を投与された。24 週間の治療期のオマリズマブの累積投与量の平均値 (標準偏差) は PPS で 1650 (900) mg, ITT 集団で 1725 (852) mg であった。

(2) 有害事象

有害事象, 副作用, 死亡, 重篤な有害事象, 投与中止に至った有害事象の発現状況を Table 4-6 に示す。

Table 4-6 有害事象, 副作用, 死亡, 重篤な有害事象, 投与中止に至った有害事象の発現状況 (Q2788g 試験, ITT)

投与群	オマリズマブ群 N = 17 n (%)	プラセボ群 N = 9 n (%)
有害事象	13 (76.5)	8 (88.9)
副作用	1 (5.9)	0 (0.0)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な有害事象	2 (11.8)	0 (0.0)
投与中止に至った有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)

Source : Q2788g 試験-Table 12, 12.3.1, PT-Table 14.3/10, 14.3/16, 14.3/20

1) 有害事象

いずれかの群で 5%以上の被験者に発現した有害事象の発現例数及び発現率を Table 4-7 に示す。投与群別の有害事象発現率は, オマリズマブ群で 76.5% (13 / 17 名), プラセボ群で 88.9% (8 / 9 名) であった。PT 別で最もよくみられた有害事象は上気道感染であり, その発現率はオマリズマブ群で 17.6% (3 名), プラセボ群で 33.3% (3 名) であった。

Table 4-7 **いずれかの群で 5%以上の被験者に発現した有害事象発現例数・発現率**
(Q2788g 試験, ITT)

投与群	オマリズマブ群 N = 17	プラセボ群 N = 9	合計 N = 26
PT	n (%)	n (%)	n (%)
有害事象発現例数	13 (76.5)	8 (88.9)	21 (80.8)
発熱	2 (11.8)	0 (0.0)	2 (7.7)
上気道感染	3 (17.6)	3 (33.3)	6 (23.1)
鼻咽頭炎	3 (17.6)	1 (11.1)	4 (15.4)
副鼻腔炎	3 (17.6)	1 (11.1)	4 (15.4)
ウイルス性上気道感染	2 (11.8)	1 (11.1)	3 (11.5)
中耳炎	2 (11.8)	0 (0.0)	2 (7.7)
肺炎	2 (11.8)	0 (0.0)	2 (7.7)
頭痛	2 (11.8)	0 (0.0)	2 (7.7)
喘息	3 (17.6)	1 (11.1)	4 (15.4)
咽喉頭疼痛	2 (11.8)	2 (22.2)	4 (15.4)
鼻閉	1 (5.9)	2 (22.2)	3 (11.5)
喘鳴	2 (11.8)	0 (0.0)	2 (7.7)
発疹	1 (5.9)	1 (11.1)	2 (7.7)

Source : Q2788g 試験-Table 12

2) 副作用

ITT 集団での副作用はオマリズマブ群の 1 名に発現した注射部位刺激感及び傾眠のみであり、いずれも軽度であった。

3) 重症度別の有害事象

安全性解析対象集団 45 名中 3 名 (6.7%) に高度の有害事象が発現した。発現した高度の有害事象は、結膜炎、治療効果減弱、肩痛、呼吸障害、低血圧の 5 件であった。これら 5 件のうち治験薬投与開始後の事象は、オマリズマブ群の被験者に発現した肩痛 1 件のみであった。

(3) 死亡及び重篤な有害事象

1) 死亡

本試験では、死亡の報告はなかった。

2) 重篤な有害事象

安全性解析対象集団 45 名中 4 名 (8.9%) に 5 件の重篤な有害事象が発現した。内訳は、治験薬投与開始前に PDHR 関連事象が 2 名 3 件、治験薬投与開始後にオマリズマブ群の 2 名に発現した発熱及び鎖骨骨折が各 1 件であった。

(4) 投与中止に至った有害事象

本試験では、治験薬投与中止に至った有害事象の報告はなかった。

4.3.2 Q3623g 試験 (参考資料)

5.3.5.4-2-Q3623g 試験

試験の標題

A Phase IIb, open-label study of XOLAIR[®] (omalizumab) in peanut-allergic subjects randomized to study drug in study Q2788g (TOPS)

治験依頼者

Genentech, Inc.

治験責任医師

Leung D, et al.

治験実施医療機関

Mount Sinak School of Medicine et al, 計 5 医療機関 (米国, カナダ)

試験期間

2006 年 11 月 21 日 (最初の被験者の登録日) ~2008 年 6 月 28 日 (試験完了日)

開発の相

第 IIb 相

目的

[主要目的]

Q2788g 試験でオマリズマブ群又はプラセボ群にランダム化されたピーナッツアレルギー患者を対象に、重篤な有害事象の情報を収集し、オマリズマブの安全性を評価する。

[副次目的]

オマリズマブを投与された被験者を対象に食物アレルギーへの曝露及び食物へのアレルギー反応を評価する。また、非重篤な有害事象の情報を収集し、ピーナッツアレルギー患者でのオマリズマブの安全性を評価する。

試験方法

本試験は、先行の二重盲検、プラセボ対照、経口食物負荷試験 (oral food challenge, OFC) である Q2788g 試験でランダム化され、試験治療を終了したピーナッツアレルギー患者を対象とした、第 IIb 相、多施設共同、非盲検、継続試験である。Q2788g 試験の中止に伴い、Q2788g 試験でランダム化された被験者の登録が可能となるように、2006 年 2 月に治験実施計画書を改訂した。

本試験は 52 週間の治療期のみで構成され、すべての被験者にオマリズマブを投与した。

CTD 2.7.6 個々の試験のまとめ

目標被験者数

目標被験者数は設定しなかった。

対象疾患及び主要な組入れ基準

Q2788g 試験を完了又は試験中止まで参加していた被験者で、本試験への参加に文書で同意した被験者を組み入れた。

治験薬、用量及び投与方法

治験薬

オマリズマブ 150 mg

用量及び投与方法

投与量はベースライン IgE 濃度及び体重を基に投与量換算表 (Table 4-1) を用いて個々に決定し、75 mg, 150 mg, 225 mg, 又は 300 mg のオマリズマブは 4 週間隔で、225 mg, 300 mg, 又は 375 mg のオマリズマブは 2 週間隔で皮下投与した。

Table 4-1 投与量換算表 (Q3623g 試験)

ベースライン IgE 濃度 (IU/mL)	体重 (kg)									
	20-25	>25-30	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150
≥30 - 100	75	75	75	150	150	150	150	150	300	300
>100 - 200	150	150	150	300	300	300	300	300	225	300
>200 - 300	150	150	225	300	300	225	225	225	300	375
>300 - 400	225	225	300	225	225	225	300	300		
>400 - 500	225	300	225	225	300	300	375	375		
>500 - 600	300	300	225	300	300	375				
>600 - 700	300	225	225	300	375					
>700 - 800	225	225	300	375						
>800 - 900	225	225	300	375						
>900 - 1000	225	300	375							
>1000 - 1100	225	300	375							
>1100 - 1200	300	300								4週間毎投与
>1200 - 1300	300	375								2週間毎投与

Source : Q3623g 試験-APPENDIX D Table 1

1 回投与量 (mg)

投与 (観察) 期間

治療期 : 52 週間

評価項目

(1) 有効性

- 食物へのアレルギー反応
- 食物アレルゲンへの曝露

CTD 2.7.6 個々の試験のまとめ

(2) 安全性

- 重篤な有害事象
- 有害事象
- 臨床検査（血液学的検査）

試験成績

被験者の内訳

被験者の内訳をTable 4-2に示す。

合計 11 名の被験者が本試験に組み入れられた。内訳は Q2788g 試験でオマリズマブ群であった被験者が 7 名、プラセボ群であった被験者が 4 名であった。11 名のうち、服薬を遵守できなかった 1 名が治験責任医師の判断により試験を中止し、10 名が本試験を完了した。なお、中止した被験者に有害事象はみられなかった。

Table 4-2 被験者の内訳（Q3623g 試験）

	オマリズマブ群	プラセボ群	合計
Q2788g 試験での投与群	N = 7 n (%)	N = 4 n (%)	N = 11 n (%)
完了	7 (100.0)	3 (75.0)	10 (90.9)
中止	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (9.1)
中止理由			
治験責任医師の判断	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (9.1)

Source : Q3623g 試験-Table 10.1/2

人口統計学的データ及び他の基準値の特性

安全性解析対象集団の年齢は 10 から 66 歳であり、6 歳以上 12 歳未満の被験者の割合は 18.2% であった。男性の割合は 63.6% であった。主な背景因子は Q2788g 試験と類似していた。

有効性の結果

(1) 食物へのアレルギー反応

本試験では 3 名に 4 件のアレルギー反応が発現した。いずれもピーナッツ摂取により発現したもので、重篤とは判断されなかった。

(2) 食物アレルギーへの曝露

ピーナッツ、堅果類（カシューナッツ、アーモンドなど）、甲殻類（エビ、カニなど）、卵、牛乳などの食物アレルギーへの曝露について、アレルギー反応を誘発した 4 件のピーナッツ摂取以外に、スイートポテト及びピーナッツへの曝露が各 1 件みられた。これらの曝露によるアレルギー反応の発現はなかった。

安全性の結果

(1) 治験薬の曝露状況

治験薬の累積投与量の中央値は、Q2788g 試験のオマリズマブ群で 4950 mg、プラセボ群で 4763 mg であった。

(2) 有害事象

有害事象，副作用，死亡，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象の発現状況を [Table 4-3](#) に示す。

Table 4-3 有害事象，副作用，死亡，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象の発現状況（Q3623g 試験）

Q2788g 試験での投与群	オマリズマブ群	プラセボ群	合計
	N = 7 n (%)	N = 4 n (%)	N = 11 n (%)
有害事象	6 (85.7)	3 (75.0)	9 (81.8)
副作用	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な有害事象	1 (14.3)	0 (0.0)	1 (9.1)
投与中止に至った有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アナフィラキシー	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ピーナッツ摂取によるアレルギー反応	2 (28.6)	1 (25.0)	3 (27.3)
血小板数減少 ^{a)}	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source : Q3623g 試験-Table 4

a) $75 \times 10^9/L$ 未満への減少又はベースラインから 50%以上の減少

1) 有害事象

いずれかの群で 2 名以上の被験者に発現した有害事象の発現例数及び発現率を [Table 4-4](#) に示す。

Q2788g 試験での投与群別の有害事象発現率は、オマリズマブ群 85.7% (6/7 名)，プラセボ群で 75.0% (3/4 名) であった。高位用語別で比較的好くみられた有害事象は、「上気道感染」，「咳嗽および関連症状」，「鼻閉および炎症」であった。

Table 4-4 **いずれかの群で2名以上の被験者に発現した有害事象発現例数・発現率 (Q3623g 試験)**

Q2788g 試験での投与群 高位用語	オマリズマブ群 N = 7 n (%)	プラセボ群 N = 4 n (%)	合計 N = 11 n (%)
有害事象発現例数	6 (85.7)	3 (75.0)	9 (81.8)
内耳徴候および症状	2 (28.6)	0 (0.0)	2 (18.2)
下痢 (感染性下痢を除く)	2 (28.6)	0 (0.0)	2 (18.2)
消化器痛および腹痛 (口腔および咽喉を除く)	2 (28.6)	0 (0.0)	2 (18.2)
悪心および嘔吐症状	2 (28.6)	0 (0.0)	2 (18.2)
発熱異常	2 (28.6)	0 (0.0)	2 (18.2)
上気道感染	4 (57.1)	1 (25.0)	5 (45.5)
咳嗽および関連症状	3 (42.9)	0 (0.0)	3 (27.3)
鼻閉および炎症	2 (28.6)	1 (25.0)	3 (27.3)
気管支痙攣および閉塞	2 (28.6)	0 (0.0)	2 (18.2)
上気道徴候および症状	2 (28.6)	0 (0.0)	2 (18.2)

Source : Q3623g 試験-Table 5

2) 副作用

本試験では、副作用の報告はなかった。

3) 重症度別の有害事象

高度のアスピリン過量投与が1件発現した。他の有害事象はいずれも軽度又は中等度であった。

(3) 死亡及び重篤な有害事象

1) 死亡

本試験では、死亡の報告はなかった。

2) 重篤な有害事象

2歳の女性1名に2件(うつ病及びアスピリン過量投与)の重篤な有害事象が発現した。いずれの重篤な有害事象も入院を必要とし、うつ病は本試験終了時に未回復であり、アスピリン過量投与は発現の翌日に消失した。また、いずれも治験薬との因果関係を否定された。

(4) 投与中止に至った有害事象

本試験では、投与中止に至った有害事象の報告はなかった。

(5) 血液学的検査

本試験では、血小板数が「 $75 \times 10^9/L$ 未満への減少又はベースラインから50%以上の減少」の基準に該当した被験者はみられなかった。また、血小板数減少に関連する有害事象の報告はなかった。

5 死亡及びその他の重篤な有害事象の叙述

本文書では、評価資料とした臨床試験で発現した死亡及びその他の重篤な有害事象のうち、国内外のすべての死亡及び日本人に発現したその他の重篤な有害事象の叙述を、試験ごと及び投与群ごとに示す。なお、同一被験者に死亡に至った事象とその他の重篤な有害事象が発現した場合は、死亡の項に併せて叙述した。

5.1 死亡

該当なし

5.2 その他の重篤な有害事象 (B1301 試験)

5.2.1 観察期に発現した重篤な有害事象

被験者 0002-00003 – 重篤な有害事象 (喘息)

事象 (医師記載) (重篤と判断した理由) : 喘息増悪 (入院又は入院期間の延長)

発現時期 : 観察期

被験者背景 : ■歳, ■性, 日本人

既往歴 : 急性中耳炎, 気管支炎, 咽頭炎, 副鼻腔炎, 副鼻腔気管支炎

合併症 : 中耳炎

被験者は登録時に 8 年間の小児喘息の罹病歴を有しており, 2010 年 10 月 8 日に観察期を開始した。

重篤な有害事象発現時に使用していた併用薬は, seretide mite, fluticasone propionate, montelukast sodium, loratadine, procaterol hydrochloride, carbocisteine 及び ambroxol hydrochloride であった。

喘息増悪 (観察期)

観察期中の 2010 年 11 月 5 日, 被験者は治験薬を投与することなく, 試験から脱落した。被験者は, 11 月 9 日の夜より息苦しさがあり, 11 月 9 日夜及び 10 日朝に喘息治療薬を吸入するも喘鳴及び息苦しさに改善がみられず, 11 月 10 日に予約外受診した。外来にて procaterol hydrochloride 及び saline solution を吸入したが, 息苦しさに改善は認められず入院となった。Methylprednisolone sodium succinate の静脈内注射及び補液 (soldem 3A) を実施した。11 月 12 日, methylprednisolone sodium succinate の静脈内注射及び 24 時間の補液 (soldem 3A) を実施した。11 月 17 日, 喘息症状は軽快し, 退院した。

治験担当医師は, 治験薬未投与であるため, 事象 (喘息増悪) と治験薬との関連を否定できると判断した。

5.2.2 治験薬投与後に発現した重篤な有害事象

被験者 0001-00004 – 重篤な有害事象（喘息）

事象（医師記載）（重篤と判断した理由）：1. 上気道感染による喘息増悪（入院又は入院期間の延長），2. 上気道感染による喘息増悪（入院又は入院期間の延長）

発現時期：1. 治験薬投与期，2. 追跡調査

被験者背景：■歳，■性，日本人

既往歴：なし

合併症：アレルギー性鼻炎，膀胱炎，心身症

被験者は登録時に5年間の小児喘息の罹病歴を有しており，Day 1（2010年11月1日）に治験薬の投与を開始した。

1. 上気道感染による喘息増悪（治験薬投与期）

重篤な有害事象発現時に使用していた併用薬は，paracetamol，olopatadine hydrochloride，montelukast，seretide mite，theophylline，serrapeptase，carbocysteine，tranexamic acid，及びazithromycinであった。

Day 16（2010年11月16日）の夜間より，咳嗽，鼻汁，及び咽頭痛が発現した。Day 17（11月17日），実施医療機関を受診。体温は37.0°C。上気道感染と診断された。Serrapeptase，carbocysteine，tranexamic acid及びparacetamolを処方された。Day 18（11月18日），体温は38.0°Cであった。咳嗽などの症状が悪化した。被験者は翌日の入院を予約し，抗生剤を処方された。Day 19（11月19日），上気道感染による喘息増悪のため入院した。入院後，aminophyllineの点滴及びprednisoloneの静脈内注射による治療を開始した。Day 20（11月20日），咳嗽及び食欲低下が認められた。Day 22（11月22日），prednisoloneの静脈内注射を中止した。Seretide miteの投与を再開した。Day 23（11月23日），aminophyllineの点滴を中止し，theophyllineの投与を再開した。Day 25（11月25日），咳嗽及び倦怠感が認められた。Day 26（11月26日），軽度の呼吸苦が認められ，頭痛の訴えがあった。Paracetamolを内服した。被験者に活気はあった。Theophyllineの血中濃度が低いため，TheodurをTheolong（いずれもtheophylline）に変更した。Day 27（11月27日），呼吸苦の訴えがあった。肺機能検査の結果及びtheophyllineの血中濃度が改善しないため，aminophyllineの点滴を再開した。被験者に活気はあった。Day 29（11月29日），喘息の発作は認められなかった。点滴を中止し，被験者は退院した。Day 31（12月1日），予定通り治験薬を投与した。

治験担当医師は，上気道感染による喘息増悪のため，事象（上気道感染による喘息増悪）と治験薬との関連を否定できると判断した。

2. 上気道感染による喘息増悪（追跡調査）

重篤な有害事象発現時に使用していた併用薬は、olopatadine hydrochloride, montelukast, carbocisteine, seretide mite, 及び theophylline であった。

Day 194 (2011年5月13日), 治験薬投与完了後の追跡調査の定期受診時に, 1週間前より風邪症状があったとの訴えがあった。ラ音・喘鳴の聴取はなく, 肺機能検査の数値は常に低いため評価困難であり, 主治医より入院適応なしと判断されたが, 被験者が入院を希望したため, 入院した。Aminophylline の点滴を開始した。Day 196 (5月15日), 呼吸苦の訴えがあった。点滴治療は中止し, theophylline の内服を開始した。Day 197 (5月16日), 息苦しさの訴えは持続し, 微熱が認められた。採血の結果, 異常は認められなかった。主治医, 被験者, 被験者の母親との面談の結果, 退院可能と判断した。Day 198 (5月17日), 被験者は退院した。

治験担当医師は, 上気道感染による喘息増悪のため, 事象(上気道感染による喘息増悪)と治験薬との関連を否定できると判断した。

被験者 0001-000010 – 重篤な有害事象（喘息）

事象（医師記載）（重篤と判断した理由）：上気道感染による喘息増悪（入院又は入院期間の延長）

発現時期：治験薬投与期

被験者背景：■歳, ■性, 日本人

既往歴：インフルエンザ

合併症：アトピー性皮膚炎, 慢性副鼻腔炎, アレルギー性鼻炎, アレルギー性結膜炎, 及び注意欠陥多動性障害

被験者は登録時に14年間の小児喘息の罹病歴を有しており, Day 1 (2011年3月30日)に治験薬の投与を開始した。

重篤な有害事象発現時に使用していた併用薬は, ambroxol hydrochloride, carbocisteine, clarithromycin, montelukast, theophylline, seretide mite, epinastine hydrochloride, fluticasone furoate, 及び methylphenidate hydrochloride であった。

上気道感染による喘息増悪（治験薬投与期）

Day 85 (2011年6月22日), 治験薬を投与した。Day 89 (6月26日), 鼻汁が認められた。Day 90 (6月27日), 鼻汁は軽快したが, 発熱(38.0°C)が認められた。PEFは低下した。Day 92 (6月29日), 夜間から朝にかけて喘息の発作が発現した。被験者は salbutamol sulfate を3時間ごとに吸入した。Day 94 (7月1日), 鼻汁と発熱は消失したが, 喘息の発作が持続するため実施医療機関を受診した。上気道感染による喘息増悪と診断された。加療の目的で入院した。Aminophylline を含む点滴, prednisolone の点滴を開始した。Day 95 (7月2日), aminophylline を

CTD 2.7.6 個々の試験のまとめ

含む点滴は持続し、prednisolone の点滴は中止した。Cyproheptadine hydrochloride の内服を開始した。Day 97 (7月4日)、息苦しさ、咳嗽、夜間の不眠は持続していた。Day 98 (7月5日)、aminophylline を含む点滴は持続した。咳嗽が増強し、排痰が認められた。気管支炎と診断された。Day 94 に CRP 高値であったが陰性化し、bromhexine hydrochloride の内服のみ追加した。Day 99 (7月6日)、azithromycin の投与を開始した。持続点滴を終了した。Day 101 (7月8日)、被験者は退院した。Day 113 (7月20日)、予定通り治験薬を投与した。

治験担当医師は、上気道感染による喘息増悪のため、事象(上気道感染による喘息増悪)と治験薬との関連を否定できると判断した。

被験者 0002-00008 – 重篤な有害事象 (喘息)

事象 (医師記載) (重篤と判断した理由) : 1. 喘息増悪 (入院又は入院期間の延長), 2. 喘息増悪 (入院又は入院期間の延長)

発現時期 : 1. 治験薬投与期, 2. 追跡調査

被験者背景 : ■歳, ■性, 日本人

既往歴 : アデノイド肥大, 髄膜炎, 及び扁桃肥大

合併症 : アレルギー性鼻炎, アトピー性皮膚炎, 先天性膝変形, 副鼻腔気管支炎, 及び蕁麻疹

被験者は登録時に7年間の小児喘息の罹病歴を有しており、Day 1 (2011年4月12日) に治験薬の投与を開始した。

1. 喘息増悪 (治験薬投与期)

重篤な有害事象発現時に使用していた併用薬は、montelukast, seretide mite, beclometasone dipropionate, 及びloratadineであった。

Day 29 (2011年5月10日)、治験薬を投与した。Day 38 (5月19日)、朝より呼吸苦と咳が発現した。Day 40 (5月21日)、夜、喘鳴が発現した。Day 41 (5月22日)、喘鳴は消失したが、夜に再度発現した。レスキュー薬を使用し、喘鳴は改善した。Day 42 (5月23日)、夜、中発作が発現し、レスキュー薬を使用した。Day 43 (5月24日)、朝になっても症状の改善はなく、実施医療機関に予約外で受診した。X線写真を撮影し、採血を行った。Procaterol hydrochloride 及び cromoglicate sodium を吸入した。喘鳴は改善した。治療薬が処方された。帰院時、頭痛と発熱 (38.5°C) が認められた。帰宅後、被験者は paracetamol を内服した。37.1°C に解熱し、頭痛は消失した。喘鳴が再度発現し、レスキュー薬を使用した。Day 44 (5月25日)、朝に喘鳴が改善しなかったため、実施医療機関に救急受診した。喘鳴が強く、procaterol hydrochloride 及び cromoglicate sodium をすぐに吸入した。喘鳴は改善した。Hydrocortisone sodium succinate と solita-t1 injection の点滴、及び procaterol hydrochloride と cromoglicate sodium の吸入治療を行った。帰宅の予定となったが、2回目の吸入治療後に喘鳴の改善が認められなかったため、入院治療となっ

CTD 2.7.6 個々の試験のまとめ

た。体温は 36.7°C，脈拍数は 97，SpO₂は 97%であった。Soldem 3A を投与し，胸部 X 線写真を撮影した。Methylprednisolone sodium succinate の投与を開始した。インフルエンザ A・B，溶連菌，及びアデノウイルスは陰性であった。マイコプラズマ抗体レベルは，160 に上昇した。Day 45（5 月 26 日），点滴はメインロックとなった。Methylprednisolone sodium succinate による治療は継続した。喘鳴，鼻汁，呼吸苦は継続していた。Day 46（5 月 27 日），マイコプラズマ抗体レベルは，80 であった。Day 47（5 月 28 日），methylprednisolone sodium succinate の投与を終了した。点滴の抜針。喘鳴，鼻汁は継続していた。Day 48（5 月 29 日），喘鳴は消失した。鼻汁は継続していた。Day 49（5 月 30 日），症状が軽快したため，予定通り退院した。Day 57（6 月 7 日），予定通り治験薬を投与した。

治験担当医師は，感染に伴い副鼻腔気管支炎となり喘息発作が誘発されたと考えられるため，事象（喘息増悪）と治験薬との関連を否定できる判断した。

2. 喘息増悪（追跡調査）

重篤な有害事象発現時に使用していた併用薬は，montelukast，seretide mite，beclometasone dipropionate，及び loratadine であった。

Day 141（2011 年 8 月 30 日），治験薬の最終投与を行った。被験者は治験薬を計 6 回投与した。Day 199 又は Day 200（10 月 27 日又は 28 日）から Day 202（10 月 30 日）に，咳嗽，鼻汁の症状が認められ，様子をみていた。被験者は，昼間サッカーをしていた。Day 202（10 月 30 日）の夜，喘鳴が発現した。20 時にレスキュー薬を吸入したが，喘鳴と咳嗽は改善しなかった。21 時に再度レスキュー薬を吸入したが，症状の改善はなく，実施医療機関の救急外来を受診した。21 時 50 分，procaterol hydrochloride 及び cromoglicic acid sodium を吸入したが，改善しなかった。Hydrocortisone sodium succinate，soldem 3A 及び solita-t1 injection の輸液を開始した。23 時に被験者は入院した。体温は 36.2°C，脈拍数は 90，SpO₂は 98%であった。X 線写真を撮影し，採血，感染チェックを行った。CRP は 0.02，白血球数は 4510 であった。溶連菌及びアデノウイルスは陰性であった。Day 203（10 月 31 日），喘鳴，咳嗽，鼻汁，呼吸苦は継続していた。SpO₂は 97%。Methylprednisolone sodium succinate の投与，procaterol hydrochloride 及び cromoglicic acid sodium の吸入を開始した。Day 205（11 月 2 日），咳嗽と喘鳴は軽減の傾向であった。Day 206（11 月 3 日），点滴はロックとなった。夕方に吸入治療を再開した。咳嗽と喘鳴は軽減した。SpO₂は 96～98%であった。Day 207（11 月 4 日），呼吸苦と咳嗽は消失した。腹部の間欠痛が認められた。下痢はなかった。Lactobacillus bifidus，lyophilized が処方され，退院となった。

治験担当医師は，感染によるものであるため，事象（喘息増悪）と治験薬との関連を否定できると判断した。

被験者 0003-00001 – 重篤な有害事象（喘息）

事象（医師記載）（重篤と判断した理由）：上気道感染による喘息増悪（入院又は入院期間の延長）

発現時期：治験薬投与期

被験者背景：■歳，■性，日本人

既往歴：副鼻腔炎

合併症：アレルギー性結膜炎，食物アレルギー，及び頭痛

被験者は登録時に7年間の小児喘息の罹病歴を有しており，Day 1（2010年11月29日）に治験薬の投与を開始した。

重篤な有害事象発現時に使用していた併用薬は，montelukast sodium，theophylline，fluticasone propionate，procaterol hydrochloride，prednisolone，及び cromoglicate sodiumであった。

上気道感染による喘息増悪（治験薬投与期）

Day 29（2010年12月27日），治験薬を投与した。Day 53（2011年1月20日），早朝，喘息の症状が発現した。Cromoglicate sodium 及び procaterol hydrochloride を2回吸入し，症状は少し改善したが，午後から喘鳴が増強し，外来受診した。外来で prednisolone 及び procaterol hydrochloride で治療を行ったが，反応が乏しく入院となった。SpO₂ は92～93%，体温は37.7℃であった。Procaterol hydrochloride の吸入と酸素療法を行った。Day 57（1月24日），予定通り治験薬を投与した。Day 58（1月25日），軽快し，退院した。

治験担当医師は，上気道感染による喘息増悪のため，事象（上気道感染による喘息増悪）と治験薬との関連を否定できると判断した。また，治験の継続は問題ないと判断した。

被験者 0010-00003 – 重篤な有害事象（喘息）

事象（医師記載）（重篤と判断した理由）：急性上気道感染による喘息増悪（入院又は入院期間の延長）

発現時期：治験薬投与期

被験者背景：■歳，■性，日本人

既往歴：気管支炎，インフルエンザ，肺炎

合併症：アトピー性皮膚炎，アレルギー性結膜炎，アレルギー性鼻炎，慢性副鼻腔炎，胸痛

被験者は登録時に10年間の小児喘息の罹病歴を有しており，Day 1（2011年2月28日）に治験薬の投与を開始した。

重篤な有害事象発現時に使用していた併用薬は，montelukast，fluticasone propionate，tulobuterol hydrochloride，ketotifen fumarate，tipepidine hibenzate，及び carbocisteine であった。

急性上気道感染による喘息増悪（治験薬投与期）

Day 43（2011年4月11日）に、4回目の治験薬投与を行った。有害事象は認められなかった。Day 51（4月19日）、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に上昇した。Procaterol hydrochloride及び cromoglicate sodiumの吸入治療並びに補液を行い、被験者は帰宅した。Day 52（4月20日）、症状が改善しないため、hydrocortisone sodium succinate 及び fosfomycin sodiumの点滴を行った。Day 53（4月21日）、手足のしびれ、めまい、胸部痛、喘鳴が認められた。Hydrocortisone sodium succinate 及び fosfomycin sodiumの点滴を行った。Day 54（4月22日）、症状の改善が認められないため、入院した。Day 55（4月23日）、夜間、息苦しさで過換気症状が認められた。排尿があった。喘鳴が継続していたため、治療は継続した。Day 56（4月24日）、喘鳴が認められた。食欲は改善の傾向であった。Day 57（4月25日）、喘鳴及び微熱が認められたが、喘息症状は改善の傾向を認めた。予定通り治験薬を投与した。Day 59（4月27日）、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（4月30日）、院内検査においてALTは正常（38 IU/L）、CRPも正常（<0.02 mg/dL）であった。Day 64（5月2日）、症状は改善し、退院した。Day 71（5月9日）、予定通り治験薬を投与した。

治験担当医師は以下のようにコメントした。被験者の弟と妹もほぼ同時に発熱しており、採血結果において、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、事象（急性上気道感染による喘息増悪）と治験薬との関連は否定できないと判断した。治験薬投与開始前から比較すると、喘息発作の回数は減少しており、治験薬を中止することは被験者にとって不利益であると推察された。したがって、治験薬投与を継続することは極めて重要と考えられるため、入院中に治験薬の投与を施行した。

被験者 0011-00001 – 重篤な有害事象（蕁麻疹）

事象（医師記載）（重篤と判断した理由）：蕁麻疹の悪化（入院又は入院期間の延長）

発現時期：治験薬投与期

被験者背景：■歳、■性、日本人

既往歴：単径ヘルニア

合併症：蕁麻疹

被験者は登録時に10年間の小児喘息の罹病歴を有しており、Day 1（2010年11月8日）に治験薬の投与を開始した。

CTD 2.7.6 個々の試験のまとめ

重篤な有害事象発現時に使用していた併用薬は、fluticasone propionate, salmeterol xinafoate, montelukast, theophylline, epinastine hydrochloride, clenbuterol hydrochloride, ambroxol hydrochloride, procaterol hydrochloride, 及び cromoglicate sodium であった。

蕁麻疹の悪化（治験薬投与期）

Day 6（2010年11月13日）の18:30頃、蕁麻疹が発現した。20時頃、hydroxyzine embonateのカプセルを服用したが、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。Hydroxyzine embonateのカプセルを再度服用し、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（11月14日）、昼、症状は軽快し、退院した。蕁麻疹の予防の目的で、epinastine hydrochlorideを2錠、就寝前に服用した（通常は1錠）。Day 8（11月15日）のVisit 3来院時に、症状が消失していることを確認した。Day 29（12月6日）、予定通り治験薬を投与した。

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、事象（蕁麻疹の悪化）と治験薬との関連は否定できないと判断した。また、治験の継続は可能であると判断した。

被験者 0001-00006 – 重篤な有害事象（弯足）

事象（医師記載）（重篤と判断した理由）：先天性内反尖足の悪化（入院又は入院期間の延長）

発現時期：追跡調査

被験者背景：■歳、■性、日本人

既往歴：発熱

合併症：弯足、副鼻腔炎、アレルギー性鼻炎

被験者は登録時に6年間の小児喘息の罹病歴を有しており、Day 1（2011年2月1日）に治験薬の投与を開始した。

重篤な有害事象発現時に使用していた併用薬は、seretide mite 及び theophylline であった。

先天性内反尖足の悪化（追跡調査）

Day 148（2011年6月28日）、治験薬の最終投与を行った。Day 173（7月23日）、先天性内反尖足悪化のため、他院で手術を行うことが決定した。Day 182（8月1日）、他院へ入院した。Day 183（8月2日）、右アキレス腱延長術を施行した。術後、短下肢ギプスシーネ固定を行った。Day 190（8月9日）、ギプス固定へ変更した。喘息の増悪は認められなかった。Day 193（8月12日）、術後リハビリのため、リハビリ専門病院へ転院した。1ヵ月の入院予定であった。Day 242（9月30日）、リハビリ専門病院を退院した。松葉杖を使用中であった。喘息の増悪は認め

CTD 2.7.6 個々の試験のまとめ

られなかった。Day 281（11月8日）、アキレス腱延長術を施行した病院へ受診した。術後の経過は良好であった。外来にて定期リハビリ継続中であった。Day 288（11月15日）、実施医療機関を受診した。リハビリは内反足に対する理学療法であり、継続していく予定であった。本事象は回復と判断した。

治験担当医師は、先天性疾患の成長に伴う悪化に対する矯正手術であり、事象（先天性内反尖足の悪化）と治験薬との関連を否定できると判断した。

被験者 0001-00007 – 重篤な有害事象（喘息）

事象（医師記載）（重篤と判断した理由）：上気道感染による喘息増悪（入院又は入院期間の延長）

発現時期：追跡調査

被験者背景：■歳、■性、日本人

既往歴：アトピー性皮膚炎

合併症：アレルギー性鼻炎、食物アレルギー、季節性アレルギー、副鼻腔炎

被験者は登録時に11年間の小児喘息の罹病歴を有しており、Day 1（2011年2月28日）に治験薬の投与を開始した。

重篤な有害事象発現時に使用していた併用薬は、montelukast, seretide mite, theophylline, procaterol hydrochloride, olopatadine hydrochloride, clarithromycin, 及び ambroxol hydrochloride であった。

上気道感染による喘息増悪（追跡調査）

Day 155（2011年8月1日）、治験薬の最終投与を行った。Day 169（8月15日）、治験薬投与期が終了した。Day 232（10月17日）、息苦しさ、倦怠感が発現した。Day 234（10月19日）、被験者は上気道炎と診断され、外来でフォローされた。Day 237（10月22日）、症状が改善しないため、外来受診した。喘息増悪のため入院し、点滴治療を開始した。Day 241（10月26日）、症状が軽快し、点滴治療を終了した。Day 242（10月27日）、被験者は退院した。

治験担当医師は、治験薬の最終投与から2ヵ月以上経過しており、上気道感染による喘息増悪であるため、事象（上気道感染による喘息増悪）と治験薬との関連を否定できると判断した。

被験者 0001-00008 – 重篤な有害事象（喘息）

事象（医師記載）（重篤と判断した理由）：喘息増悪（入院又は入院期間の延長）

発現時期：追跡調査

被験者背景：■歳、■性、日本人

既往歴：胃食道逆流性疾患

CTD 2.7.6 個々の試験のまとめ

合併症：アレルギー性鼻炎，アトピー性皮膚炎，自律神経失調

被験者は登録時に12年間の小児喘息の罹病歴を有しており，Day 1（2011年3月9日）に治験薬の投与を開始した。

重篤な有害事象発現時に使用していた併用薬は，seretide mite，theophylline，montelukast sodium，carbocisteine，ambroxol hydrochloride，amezinium metilsulfate，及びsuplatast tosilateであった。

喘息増悪（追跡調査）

Day 154（2011年8月9日），治験薬の最終投与を行った。Day 164（8月19日），治験薬投与期が終了した。Day 252（11月15日），上気道炎を起因とした喘息発作（いずれも非重篤）が発現した。呼吸機能の低下（非重篤）が認められた。Day 272（12月5日），呼吸機能が改善していたため，Day 274（12月7日）に気道過敏性検査を行う予定とした。Day 274（12月7日），検査前の呼吸機能は良好であり，外来で気道過敏性検査を実施した。検査後に喘息の発作が発現し，salbutamol sulfate を吸入したが，改善不良であった。入院し，点滴治療を開始した。アセチルコリンは半減期が短く，検査終了後に気管支拡張剤の吸入により気管収縮は改善するはずであるが，本被験者では気管支喘息の状態が呼吸機能から想定されないほど悪く，喘息増悪が誘発された。Day 277（12月10日），ラ音は消失し，自覚症状も軽快した。点滴を終了した。Day 278（12月11日），回復し，退院した。

治験担当医師は，治験薬の最終投与から4ヵ月以上経過しており，事象（喘息増悪）と治験薬との関連を否定できると判断した。

被験者 0004-00004 – 重篤な有害事象（喘息）

事象（医師記載）（重篤と判断した理由）：喘息コントロールの悪化（入院又は入院期間の延長）

発現時期：追跡調査

被験者背景：■歳，■性，日本人

既往歴：なし

合併症：アトピー性皮膚炎，血小板数増加，過敏性腸症候群

被験者は登録時に5年間の小児喘息の罹病歴を有しており，Day 1（2011年4月26日）に治験薬の投与を開始した。

重篤な有害事象発現時に使用していた併用薬は，seretide mite 及び montelukast であった。

喘息コントロールの悪化（追跡調査）

Day 141（2011年9月13日），治験薬の最終投与を行った。Day 171（10月13日），胸苦しいなどの症状はしばしば認められたが，登校困難になるほどではなかった。Day 180（10月22日），

CTD 2.7.6 個々の試験のまとめ

呼吸苦のため起坐呼吸となり、睡眠が十分に取れなかった。Day 182 (10月24日)、夜間の睡眠障害が続き、日中の咳嗽も認められるため、治療のため入院した。Day 204 (11月15日)、症状は軽快したが、引き続き薬物療法、運動療法、疾患教育、環境整備を行う疾患教育入院を実施した。2011年の年末まで入院予定であった。

治験担当医師は、治験薬の最終投与から4週間以上経過しており、事象(喘息コントロールの悪化)と治験薬との関連を否定できると判断した。

被験者 0012-00001 – 重篤な有害事象 (喘息)

事象 (医師記載) (重篤と判断した理由) : 急性上気道炎による喘息増悪 (入院又は入院期間の延長)

発現時期 : 追跡調査

被験者背景 : ■歳, ■性, 日本人

既往歴 : 肺炎, 無気肺, 慢性副鼻腔炎, 頭蓋骨骨折, 蕁麻疹

合併症 : アトピー性皮膚炎, アレルギー性鼻炎, アレルギー性結膜炎, 頭痛, 上腕骨骨折

被験者は登録時に10年間の小児喘息の罹病歴を有しており、Day 1 (2011年3月23日)に治験薬の投与を開始した。

重篤な有害事象発現時に使用していた併用薬は、fudosteine, montelukast, seretide mite, 及び salbutamol sulfate であった。

急性上気道炎による喘息増悪 (追跡調査)

Day 155 (2011年8月24日)、治験薬の最終投与を行った。Day 210 (10月18日)、実施医療機関の小児科外来を定期受診した。PEFは240程度であり、痰がらみが認められた。SpO₂は100% (自宅では96~97%)。発熱はなかった。咽頭は発赤程度であった。胸部聴診にて明らかな喘鳴は認められなかったが、肺のエア入りはやや浅かった。Day 211 (10月19日)、seretide miteの用量を増量した。Day 217 (10月25日)、呼吸苦は持続していた。Salbutamol sulfateの吸入を行ったが効果はみられず、朝も呼吸苦が認められた。PEFは217であり、実施医療機関の小児科を受診した。SpO₂は98~99%、小児喘息コントロールテスト (CACT)は14点であった。発熱はなく、咽頭の発赤は軽度であった。胸部聴診で喘鳴が認められ、肺のエア入りは浅めであった。気管支喘息の小発作により入院した。Salbutamol sulfateを8回/日吸入し、prednisoloneの投与を開始した。Day 218 (10月26日)、喘鳴は"±"、肺のエア入りは浅めであった。Day 219 (10月27日)の朝まで、prednisoloneを投与した。Day 219 (10月27日)、salbutamol sulfateの吸入を6回/日まで減量した。呼吸悪化はなく、喘鳴は認められなかった。Day 221 (10月29日)、salbutamol sulfateの吸入を4回/日まで減量した。Day 222 (10月30日)、喘息症状は軽快し、退院した。

CTD 2.7.6 個々の試験のまとめ

治験担当医師は、治験薬の最終投与から2ヵ月以上（約9週間）経過していること、急性上気道炎に誘発された事象であることより、本事象の発現の原因に治験薬の影響はないと考え、事象（急性上気道炎による喘息増悪）と治験薬との関連を否定できると判断した。

被験者 0014-00001 – 重篤な有害事象（喘息）

事象（医師記載）（重篤と判断した理由）：上気道炎による喘息増悪（入院又は入院期間の延長）

発現時期：追跡調査

被験者背景：■歳，■性，日本人

既往歴：なし

合併症：アトピー性皮膚炎，食物アレルギー，季節性アレルギー

被験者は登録時に8年間の小児喘息の罹病歴を有しており，Day 1（2011年2月17日）に治験薬の投与を開始した。

重篤な有害事象発現時に使用していた併用薬は，montelukast，fluticasone propionate，hydrocortisone butyrate，mucopolysaccharide polysulfuric acid ester，betamethasone valerate，procaterol hydrochloride，及び cromoglicate sodium であった。

上気道炎による喘息増悪（追跡調査）

Day 141（2011年7月7日），治験薬の最終投与を行った。Day 200（9月4日），朝から咳，鼻汁が認められた。夕方から喘鳴，呼吸苦が発現したため，18時頃 procaterol hydrochloride 及び cromoglicate sodium を吸入した。夕食はほとんど摂取できず，症状が持続した。Day 201（9月5日）の2時頃，被験者は救急外来を受診した。SpO₂はルームエアで91～93%であった。酸素マスク3Lを使用し，SpO₂は99%に上昇した。呼吸苦は消失した。救急外来で酸素吸入を行ったが，症状は改善しないため入院となった。咽頭部に軽度の発赤が認められた。咽頭痛はなかった。胸部聴診で呼吸音の減弱は認められなかった。呼気終末にわずかにラ音が認められ，呼気の延長はなかった。陥没呼吸はなかった。腹部は平坦で軟らかく，腸蠕動音は正常であった。下肢の浮腫はなかった。上肢及び下肢の皮膚は，アトピー性であった。毛細血管再充満時間（capillary refill time, CRT）は2未満であった。胸部X線写真より，心胸郭比（cardiothoracic ratio, CTR）は46.55%であった。肺門周囲の気管支影の増強が認められた。Day 202（9月6日），酸素需要は持続していた。朝方に喘息発作の増悪が認められ，聴診所見も残存していた。Methylprednisolone sodium succinate を静脈内投与した。Salbutamol sulfate 及び cromoglicate sodium を吸入し，montelukast，ambroxol hydrochloride，carbocysteine，及び procaterol hydrochloride を内服した。Day 203（9月7日），症状は軽快の傾向であるが，回復は緩徐であった。Salbutamol sulfate，cromoglicate sodium，及び budesonide を吸入し，prednisolone，montelukast，ambroxol hydrochloride，

CTD 2.7.6 個々の試験のまとめ

carbocisteine, procaterol hydrochloride, 及び famotidine を内服した。Day 204 (9月8日), 強制呼吸で, まだ喘鳴が認められた。朝方に深呼吸で咳嗽が誘発された。Prednisolone の投与を終了した。Day 205 (9月9日), 咳嗽はほとんど認められなかった。Day 206 (9月10日), 咳き込みはなく, 喘鳴もなかった。Day 207 (9月11日), やや湿性咳嗽が認められた。天候の変化(一過性に降雨)があった。Day 208 (9月12日), PEF は徐々に上昇した。湿性咳嗽が時々認められた。Day 209 (9月13日), 胸部音はクリアであり, ラ音は聴取されなかった。呼吸音の左右差が消失した。副鼻腔炎に対し, amoxicillin trihydrate の投与を開始した。Day 210 (9月14日), 深呼吸による咳嗽の誘発は認められなかった。Amoxicillin trihydrate の内服を継続した状態で退院した。常用薬の投与は継続した。症状は軽快した。退院後, 喘息の発作はなく, 経過は良好であった。Day 218 (9月22日), 外来を受診した。治験責任医師は, 退院日にて回復と判断した。

治験担当医師は, 上気道炎によって誘発された喘息増悪であり, 事象(上気道炎による喘息増悪)と治験薬との関連を否定できると判断した。