

審議結果報告書

平成 29 年 3 月 10 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] ズレア皮下注用75mg、同皮下注用150mg
[一 般 名] オマリズマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者 名] ノバルティスファーマ株式会社
[申 請 年 月 日] 平成 28 年 6 月 17 日

[審 議 結 果]

平成 29 年 3 月 3 日に開催された医薬品第二部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は 4 年とされた。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

平成 29 年 2 月 22 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

- [販 売 名] ゾレア皮下注用 75 mg、同皮下注用 150 mg
[一 般 名] オマリズマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者] ノバルティスファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 28 年 6 月 17 日
[剤形・含量] 1 バイアル中にオマリズマブ（遺伝子組換え）を 129.6 又は 202.5 mg 含有する凍結乾燥注射剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品
[特 記 事 項] なし
[審査担当部] 新薬審査第四部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目のヒスタミン H1 受容体拮抗薬で効果不十分な特発性の慢性蕁麻疹に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、12 週以降の継続投与、12 歳以上の小児患者への投与を含む、使用実態下における本剤の安全性等について、製造販売後調査で更に検討する必要があると考える。

[効能又は効果]

1. 気管支喘息（既存治療によっても喘息症状をコントロールできない難治の患者に限る）
2. 特発性の慢性蕁麻疹（既存治療で効果不十分な患者に限る）

（下線部追加）

[用法及び用量]

1. 気管支喘息

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

投与量換算表 (1回投与量)

4週間毎投与

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

4週間毎投与の表に該当しない場合には
2週間毎投与の表に従い投与すること

2週間毎投与

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

2週間毎投与の表に該当しない場合には
4週間毎投与の表に従い投与すること

投与不可

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

2. 特発性の慢性蕁麻疹

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

(下線部追加)

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

平成 29 年 1 月 19 日

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

申請品目

- [販売名] ゴレア皮下注用 75 mg、同皮下注用 150 mg
 [一般名] オマリズマブ（遺伝子組換え）
 [申請者] ノバルティスファーマ株式会社
 [申請年月日] 平成 28 年 6 月 17 日
 [剤形・含量] 1 バイアル中にオマリズマブ（遺伝子組換え）を 129.6 又は 202.5 mg 含有する凍結乾燥注射剤

- [申請時の効能又は効果] 1. 気管支喘息（既存治療によっても喘息症状をコントロールできない難治の患者に限る）
 2. 慢性蕁麻疹（既存治療で効果不十分な患者に限る）

(下線部追加)

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

投与量換算表 (1 回投与量)
 4 週間毎投与

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

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

2 週間毎投与

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

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

2. 慢性蕁麻疹

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

(下線部追加)

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等.....	5
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略.....	5
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	5
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	5
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	5
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	6
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略.....	11
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断.....	25
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価.....	25

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
AUC _{0-∞}	Area under concentration-time curve up to infinity	0 から無限大までの濃度-時間曲線下面積
BOCF	Baseline observation carried forward	—
CI	Confidence interval	信頼区間
CL/F	—	みかけの全身クリアランス
C _{max}	Maximum concentration	最高濃度
EAACI/GA2LEN/EDF/ WAO ガイドライン	the Dermatology Section of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology/ the EU-funded network of excellence, the Global Allergy and Asthma European Network/ the European Dermatology Forum/ the World Allergy Organization Guideline	—
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
QOL	Quality of life	生活の質
t _{1/2}	Elimination half-life	消失半減期
t _{max}	Time to reach maximum concentration	最高濃度到達時間
Vd/F	—	みかけの分布容積
WAO	the World Allergy Organization	—
抗ヒスタミン薬	—	ヒスタミン H ₁ 受容体拮抗薬
UAS	Urticaria Activity Score	—
UAS7	weekly Urticaria Activity Score	—
機構	—	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
本剤	—	ゾレア皮下注用 75 mg、同皮下注用 150 mg
本薬	—	オマリズマブ（遺伝子組換え）

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

「ゾレア皮下注用 75 mg、同皮下注用 150 mg」の有効成分であるオマリズマブ（遺伝子組換え）は、米国 Genentech, Inc.により創製されたヒト化マウス抗ヒト IgE モノクローナル抗体である。本薬は、血中遊離 IgE の Cε3 部位に結合し、肥満細胞、好塩基球等の表面上の高親和性 IgE 受容体と IgE との結合を阻害することにより、肥満細胞、好塩基球等の活性化を調節し、アレルギー反応を抑制すると考えられている。本邦において、本剤は「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、2009 年 1 月に承認されており、小児に対する用法・用量は 2013 年 8 月に承認されている。

蕁麻疹は、新生児から高齢者に認められる皮膚疾患である。公益社団法人日本皮膚科学会による蕁麻疹診療ガイドライン（日皮会誌 2011; 121: 1339-88）では、蕁麻疹は刺激誘発型と原因不明の特発性に分類され、このうち特発性の蕁麻疹は発症期間により、急性と慢性に区分される。特発性の蕁麻疹では、そう痒と膨疹がほぼ毎日認められ、気道粘膜に血管性浮腫が認められた場合には、呼吸困難や窒息等の重篤な事象を併発する可能性もある。慢性蕁麻疹の治療では、ヒスタミン H₁ 受容体拮抗薬（抗ヒスタミン薬）が第一選択薬として使用されているが、抗ヒスタミン薬で効果が不十分な患者も存在する（Allergy 2011; 66: 317-30、Allergy Asthma Immunol Res 2012; 4: 326-31、World Allergy Organ J 2014; 7: 33）。また、重症例に対しては副腎皮質ステロイド経口剤が承認されているが、副腎皮質ステロイド経口剤の長期使用は感染症、糖尿病・過血糖、副腎不全、骨折等の副作用の懸念があり、慢性例は投与対象とされていない（Respir Med 2009; 103: 975-94）。

本剤は、肥満細胞及び好塩基球の活性化、脱顆粒を抑制し、膨疹やそう痒の発症を抑制すると考えられることから、標準治療である抗ヒスタミン薬で効果不十分な慢性蕁麻疹に対する治療選択肢としての開発が進められた。本剤は、抗ヒスタミン薬で効果不十分な慢性特発性蕁麻疹に関連する効能・効果で、欧州では 2014 年 2 月、米国では 2014 年 3 月に承認され、2016 年 12 月現在、慢性特発性蕁麻疹に関連する効能・効果では海外 85 カ国で承認されている。

本邦において、本剤の慢性蕁麻疹に対する開発は 2014 年 12 月より開始され、今般、国際共同治験の成績等に基づき、製造販売承認事項一部変更承認申請が行われた。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

「生物薬剤学試験に関する資料」は提出されていない。

血清中本薬濃度は ELISA 法（定量下限：28 ng/mL）により測定され、血清中総 IgE 濃度はサンドイッチ免疫測定法（定量下限：2 IU/mL、定量上限：5,000 IU/mL）により、血清中遊離 IgE 濃度は ELISA 法（定量下限：0.83 IU/mL、定量上限：62 IU/mL）により測定された。

6.2 臨床薬理試験

評価資料として、慢性蕁麻疹患者を対象として日本と韓国の 2 カ国で実施された国際共同第Ⅲ相試験（CTD5.3.5.1-1）、母集団薬物動態解析（CTD5.3.3.5-1、5.3.3.5-2 及び 5.3.3.5-3）の成績が提出され、参考資料として慢性蕁麻疹患者を対象とした海外臨床試験（CTD5.3.4.2-1、5.3.5.1-2、5.3.5.1-3、5.3.5.1-4 及び CTD5.3.5.1-5）の成績等が提出された。なお、特に記載のない限り、本剤の投与用量はオマリズマブ（遺伝子組換え）としての用量を記載する。

6.2.1 慢性蕁麻疹患者における検討

6.2.1.1 国際共同第Ⅲ相試験（CTD5.3.5.1-1：E2306 試験〔2014 年 12 月～2015 年 12 月〕）

慢性蕁麻疹患者を対象として日本と韓国で実施した国際共同第Ⅲ相試験において、本剤を 4 週間隔で反復皮下投与したときの血清中本薬濃度及び血清中遊離 IgE 濃度（トラフ値）は表 1 のとおりであった。

表 1 血清中本薬濃度及び遊離 IgE 濃度（トラフ値）

	投与用量	ベースライン時	投与 4 週時	投与 12 週時	投与 24 週時 ^{a)}
日本					
血清中本薬濃度 (µg/mL)	150 mg	—	11.9 ± 4.6 (33)	19.9 ± 8.3 (33)	1.9 ± 2.3 (33)
	300 mg	—	21.5 ± 10.2 (35)	34.8 ± 16.0 (35)	4.0 ± 4.4 (34)
血清中遊離 IgE 濃度 (IU/mL)	150 mg	186 ± 206 (34)	15.5 ± 13.0 (31)	10.5 ± 8.7 (31)	NR (17)
	300 mg	321 ± 347 (35)	15.3 ± 13.3 (34)	12.6 ± 12.5 (35)	NR (16)
韓国					
血清中本薬濃度 (µg/mL)	150 mg	—	9.3 ± 2.9 (36)	14.0 ± 4.9 (35)	1.1 ± 1.0 (32)
	300 mg	—	17.6 ± 5.0 (38)	29.8 ± 11.2 (37)	2.6 ± 2.1 (36)
血清中遊離 IgE 濃度 (IU/mL)	150 mg	257 ± 247 (37)	18.3 ± 12.1 (33)	17.4 ± 12.2 (33)	NR (14)
	300 mg	353 ± 434 (38)	14.7 ± 11.0 (34)	11.9 ± 11.0 (35)	NR (14)

平均値 ± 標準偏差（例数）

NR：定量下限（0.83 IU/mL）未満又は定量上限（62.0 IU/mL）超の症例数が 1/3 を超える場合には NR（not reportable）として取り扱われた。

a) 本剤は 0、4、8 週時に投与され、投与 24 週まで追跡調査期が設定された。

6.2.1.2 海外第Ⅲ相試験（CTD5.3.5.1-3：Q4881g 試験¹⁾〔2011 年 2 月～2012 年 10 月〕、CTD5.3.5.1-4：Q4882g 試験²⁾〔2011 年 3 月～2012 年 6 月〕、CTD5.3.5.1-5：Q4883g 試験³⁾〔2011 年 2 月～2012 年 11 月〕）

¹⁾ 抗ヒスタミン薬投与で効果不十分な慢性蕁麻疹患者に対して本剤 75、150、300 mg 又はプラセボを 4 週間隔で 24 週投与したときの有効性及び安全性を検討した海外二重盲検並行群間比較試験。

²⁾ 抗ヒスタミン薬投与で効果不十分な慢性蕁麻疹患者に対して本剤 75、150、300 mg 又はプラセボを 4 週間隔で 12 週投与したときの有効性及び安全性を検討した海外二重盲検並行群間比較試験。

³⁾ 抗ヒスタミン薬に加えて、ヒスタミン H₂ 受容体拮抗剤又はロイコトリエン受容体拮抗剤のいずれか、あるいは両薬剤の併用によっても効果不十分な慢性蕁麻疹患者に対して本剤 300 mg 又はプラセボを 4 週間隔で 24 週投与したときの有効性及び安全性を検討した海外二重盲検並行群間比較試験。

慢性蕁麻疹患者を対象とした海外第Ⅲ相試験において、本剤を 4 週間隔で反復皮下投与したときの血清中本薬濃度及び血清中遊離 IgE 濃度（トラフ値）は表 2 のとおりであった。

表 2 血清中本薬濃度及び遊離 IgE 濃度（トラフ値）

Q4881g 試験 ^{a)}	投与用量	ベースライン時	投与 12 週時	投与 24 週時	投与 40 週時	
血清中本薬濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	75 mg	—	7.4 \pm 4.6 (62)	7.6 \pm 4.2 (62)	0.3 \pm 0.4 (48)	
	150 mg	—	13.3 \pm 7.3 (72)	14.0 \pm 8.8 (73)	2.0 \pm 10.2 (61)	
	300 mg	—	30.6 \pm 15.6 (72)	30.9 \pm 15.3 (72)	2.0 \pm 2.7 (67)	
血清中遊離 IgE 濃度 (IU/mL)	75 mg	203 \pm 346 (68)	23.3 \pm 21.6 (49)	24.8 \pm 21.8 (50)	NR (29)	
	150 mg	216 \pm 590 (76)	17.7 \pm 18.2 (57)	19.3 \pm 20.2 (60)	NR (31)	
	300 mg	153 \pm 285 (79)	9.0 \pm 10.2 (64)	8.1 \pm 9.5 (66)	NR (38)	
Q4882g 試験 ^{b)}	投与用量	ベースライン時	投与 12 週時	投与 28 週時		
血清中本薬濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	75 mg	—	7.8 \pm 4.7 (69)	0.2 \pm 0.3 (54)		
	150 mg	—	14.9 \pm 7.0 (77)	0.6 \pm 0.8 (72)		
	300 mg	—	27.6 \pm 10.3 (72)	1.2 \pm 1.5 (63)		
血清中遊離 IgE 濃度 (IU/mL)	75 mg	173 \pm 234 (73)	25.6 \pm 22.3 (55)	NR (34)		
	150 mg	136 \pm 214 (84)	13.1 \pm 15.2 (70)	35.8 \pm 23.6 (50)		
	300 mg	187 \pm 232 (72)	10.3 \pm 12.0 (60)	NR (38)		
Q4883g 試験 ^{a)}	投与用量	ベースライン時	投与 12 週時	投与 24 週時		投与 40 週時
血清中本薬濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	300 mg	—	31.0 \pm 15.5 (227)	34.3 \pm 18.3 (233)		2.3 \pm 2.9 (209)
血清中遊離 IgE 濃度 (IU/mL)	300 mg	162 \pm 306 (238)	9.7 \pm 11.7 (187)	8.3 \pm 10.2 (195)	NR (119)	

平均値 \pm 標準偏差（例数）

NR：定量下限（0.83 IU/mL）未満又は定量上限（62.0 IU/mL）超の症例数が 1/3 を超える場合には NR（not reportable）として取り扱われた。

a) 本剤は 0～20 週時まで 4 週間隔で投与され、投与 40 週まで追跡調査期が設定された。

b) 本剤は 0、4、8 週時に投与され、投与 28 週まで追跡調査期が設定された。

6.2.2 母集団薬物動態／薬力学解析（CTD5.3.3.5-1）

慢性蕁麻疹患者を対象とした海外試験（Q4577g、Q4881g、Q4882g 及び Q4883g 試験）から得られた 773 例、2,263 測定点の血清中本薬濃度データ、3,022 測定点の血清中総 IgE 濃度データ、2,256 測定点の血清中遊離 IgE 濃度データを用いて、母集団薬物動態／薬力学的解析（NONMEM Version 7.1.2）が実施された。

気管支喘息患者のデータを用いて構築された、本薬の一次吸収、吸収ラグタイム及び一次消失を組み込んだ 1 コンパートメントモデル、血清中遊離 IgE の生成及び消失、並びに本薬と遊離 IgE 複合体の生成及び消失から構成されるモデルが基本モデルとされた。共変量⁴⁾探索の結果、本薬の CL/F に対して体重、BMI、抗 Fc ϵ RI 自己抗体の有無及びヒスタミン H₂ 受容体拮抗薬の使用の有無、遊離 IgE の CL/F に対して体重及びベースライン時の遊離 IgE 濃度、本薬と IgE 複合体の CL/F に対して体重、本薬の Vd/F に対して体重、本薬と IgE の複合体の Vd/F に対して体重、遊離 IgE の生成に対して体重及びベースライン時の遊離 IgE 濃度、本薬と遊離 IgE の見かけの結合定数に対してベースライン時の遊離 IgE 濃度が選択され、最終モデルとされた。

最終モデルから、本薬の母集団薬物動態パラメータ（個体間変動%）は CL/F：259 mL/day（35）、Vd/F：8.92 L（29）、吸収速度定数：0.921 day⁻¹（122）、本薬と遊離 IgE のみかけの結合定数：2.12 nmol/L（31）と推定された。

⁴⁾ 共変量として、本薬の Vd/F に対して体重、本薬の CL/F に対して体重、BMI、人種、抗高親和性 IgE 受容体自己抗体の有無、年齢、性、試験（Q4883g 試験又は他試験）、ヒスタミン H₂ 受容体拮抗薬の使用の有無、ロイコトリエン受容体拮抗薬の使用の有無、遊離 IgE の生成に対して体重、人種、性、年齢、試験（Q4883g 試験又は他試験）、ヒスタミン H₂ 受容体拮抗薬の使用の有無、ロイコトリエン受容体拮抗薬の使用の有無、遊離 IgE の Vd/F に対して体重、遊離 IgE の CL/F に対して体重、ベースライン遊離 IgE 濃度、本薬と遊離 IgE のみかけの結合定数に対してベースライン遊離 IgE 濃度、人種が検討された。

6.2.3 曝露反応解析 (CTD5.3.3.5-2)

Q4881g 及び Q4882g 試験 (計 642 例) で得られた投与 12 週時の血清中本薬濃度 (トラフ値) 及び週間累計そう痒スコアを用いて、 E_{max} モデルに基づき、曝露反応解析が実施された。モデル解析から得られたそう痒スコアの変化量の投与 12 週時の最大効果 E_{max} [95% CI] は 9.5 [7.1, 13.8]、投与 12 週時の最大効果の半分の効果の達成が想定される血清中濃度 EC_{50} [95% CI] は 20.6 [9.8, 43.4] $\mu\text{g/mL}$ と推定された。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 本剤の薬物動態に対する民族差について

申請者は、慢性蕁麻疹患者における本剤の薬物動態に対する民族差について、以下のように説明している。

日本人及び白人の健康成人を対象に本剤の薬物動態を検討した A2206 試験において、臨床的な影響を及ぼすような明らかな薬物動態の差異は認められていない (平成 20 年 10 月 17 日付けゾレア皮下注用 150 mg 審査報告書参照)。母集団薬物動態解析 (6.2.2 の項参照) において、本剤の薬物動態に影響を及ぼす主な共変量として体重及び BMI が特定されているものの、E2306 試験に組み入れられた日本及び韓国における患者の体重はそれぞれ 62.3 ± 15.0 及び 66.3 ± 11.8 kg、BMI はそれぞれ 23.7 ± 4.7 及び 24.4 ± 3.6 kg/m^2 (いずれも平均値 \pm 標準偏差) と差異は認められておらず、表 1 に示すとおり、E2306 試験における投与 12 週時の血清中本薬濃度 (トラフ値) はいずれも同程度であった。また、双方のベースライン値と比較した投与 12 週時の血清中遊離 IgE 濃度 (トラフ値) の平均減少率は、本剤 150 mg 群で 91.1 及び 89.8%、本剤 300 mg 群で 95.6 及び 95.4% であり、血清中遊離 IgE の抑制率も同程度であった。以上より、E2306 試験では、臨床薬理学の観点では明らかな民族差はなかったと考える。

機構は、以上の説明を了承した。

6.R.2 慢性蕁麻疹患者における用法・用量の設定根拠について

申請者は、以下の点から、慢性蕁麻疹患者においては、患者の体重、血清中 IgE 濃度に応じて本剤の投与用量を調節する必要性はないと説明している。

- 国際共同第Ⅲ相試験 (E2306 試験)、及び海外第Ⅲ相試験 (Q4881g 及び Q4882g 試験) の併合解析における体重、BMI、ベースライン遊離 IgE 濃度、投与 12 週時の遊離 IgE 濃度の部分集団解析は表 3 のとおりであり、いずれの因子も有効性に明らかな影響を及ぼさなかったこと。
- 母集団薬物動態/薬力学解析及び曝露反応解析 (6.2.2、6.2.3 の項参照) に基づき⁵⁾、体重及びベースライン遊離 IgE 濃度により本剤の投与用量を調節した場合と本剤を固定用量で投与した場合の有効性成績の推定結果は表 4 のとおりであり、いずれの投与用量でも、概ね同程度の有効性が期待できると推測されたこと。
- 表 5 のとおり、本剤 75、150、300 mg 群が設定された海外 Q4881g 試験、本剤 150、300 mg が設定された E2306 試験において、週間累計そう痒スコア及び UAS7 の用量依存的な改善が認められたこと。

⁵⁾ 母集団薬物動態解析 (6.2.2) から、固定用量で投与、体重で調整 (3.75 mg/kg) して投与、又は体重及びベースライン遊離 IgE 濃度で調整 (0.0469 mg/kg/[IU/mL]) して投与した場合のそれぞれについて、投与 12 週時の血清中本薬濃度を Q4881g 及び Q4882g 試験の患者背景を基に推定し、推定された血清中本薬濃度から曝露反応解析に基づき、臨床効果が推定された。

表3 主な背景因子の四分位毎の週間累計そう痒スコアのベースライン値に対する変化量（投与12週時、有効性解析対象集団）

背景因子	Quartiles	E2306 試験			Q4881g 及び Q4882g 試験併合			
		150 mg 群	300 mg 群	プラセボ群	75 mg 群	150 mg 群	300 mg 群	プラセボ群
体重 ^{a)}	Q1	7.4 [4.1, 10.6]	11.7 [8.8, 14.5]	4.0 [2.0, 6.0]	6.6 [4.9, 8.4]	8.3 [6.1, 10.4]	9.6 [8.1, 11.1]	4.5 [2.7, 6.2]
	Q2	7.7 [4.3, 11.2]	9.8 [7.2, 12.4]	6.3 [3.6, 9.1]	5.3 [3.3, 7.3]	7.3 [5.7, 8.8]	9.1 [7.2, 11.0]	5.4 [3.3, 7.5]
	Q3	7.3 [4.1, 10.4]	8.5 [5.4, 11.6]	5.3 [3.3, 7.3]	7.6 [5.4, 9.7]	6.8 [4.8, 8.9]	10.0 [7.8, 12.1]	3.8 [2.2, 5.4]
	Q4	7.9 [5.1, 10.8]	8.9 [6.2, 11.7]	7.7 [4.7, 10.6]	4.5 [2.0, 7.1]	7.2 [5.2, 9.2]	9.7 [7.7, 11.8]	4.1 [2.5, 5.7]
BMI ^{b)}	Q1	7.0 [3.5, 10.5]	9.8 [6.8, 12.8]	4.4 [2.4, 6.5]	5.9 [4.1, 7.7]	8.4 [6.6, 10.2]	10.4 [9.0, 11.8]	4.4 [2.6, 6.1]
	Q2	5.9 [3.4, 8.4]	10.8 [7.8, 13.8]	6.1 [3.8, 8.5]	6.6 [4.5, 8.7]	8.1 [6.0, 10.1]	9.6 [7.8, 11.4]	5.3 [3.6, 7.1]
	Q3	9.1 [6.0, 12.3]	8.9 [6.0, 11.9]	4.9 [2.3, 7.5]	6.6 [4.2, 8.9]	5.8 [3.9, 7.7]	8.0 [5.9, 10.1]	3.6 [1.6, 5.7]
	Q4	8.3 [5.2, 11.4]	9.4 [6.9, 12.0]	7.5 [4.9, 10.1]	5.3 [3.0, 7.5]	7.5 [5.5, 9.6]	10.3 [8.2, 12.5]	4.0 [2.5, 5.5]
ベースライン遊離 IgE 濃度 ^{c)}	Q1	7.7 [4.8, 10.7]	9.3 [6.4, 12.2]	6.1 [4.0, 8.2]	6.1 [3.6, 8.6]	7.3 [5.4, 9.1]	7.9 [5.8, 9.9]	4.9 [3.1, 6.8]
	Q2	8.0 [5.6, 10.4]	10.9 [8.6, 13.3]	9.2 [6.6, 11.8]	6.1 [3.9, 8.3]	8.1 [6.1, 10.1]	11.0 [9.0, 12.9]	3.3 [1.5, 5.0]
	Q3	7.4 [3.0, 11.8]	10.3 [7.3, 13.4]	4.4 [2.2, 6.7]	5.5 [3.6, 7.4]	7.0 [4.9, 9.1]	9.9 [8.3, 11.6]	4.8 [3.1, 6.6]
	Q4	7.1 [4.0, 10.2]	8.3 [5.3, 11.3]	3.5 [1.4, 5.6]	6.6 [4.6, 8.7]	6.8 [4.7, 8.8]	9.6 [7.6, 11.7]	4.8 [3.0, 6.6]
		本剤群（150 及び 300 mg 併合）		プラセボ群	本剤群（75、150 及び 300 mg 併合）			プラセボ群
投与12週時の遊離 IgE 濃度 ^{d)}	Q1	8.7 [6.7, 10.7]			8.5 [7.3, 9.8]			
	Q2	10.4 [8.5, 12.4]			9.7 [8.5, 11.0]			
	Q3	7.9 [5.9, 10.0]			8.6 [7.4, 9.9]			
	Q4	7.9 [5.6, 10.2]			7.8 [6.6, 9.0]			

平均値 [95% CI]

- a) E2306 試験、Q1 : 37.4~54.7 kg、Q2 : 54.7~62.2 kg、Q3 : 62.2~72.3 kg、Q4 : 72.3~117.5 kg
 Q4881g 及び Q4882g 試験併合、Q1 : 34.8~66.0 kg、Q2 : 66.0~79.5 kg、Q3 : 79.5~93.4 kg、Q4 : 93.4~188 kg
- b) E2306 試験、Q1 : 17.0~21.0 kg/m²、Q2 : 21.0~23.3 kg/m²、Q3 : 23.3~26.0 kg/m²、Q4 : 26.0~40.0 kg/m²
 Q4881g 及び Q4882g 試験併合、Q1 : 15.8~24.4 kg/m²、Q2 : 24.4~28.3 kg/m²、Q3 : 28.3~33.2 kg/m²、Q4 : 33.2~55.9 kg/m²
- c) E2306 試験、Q1 : 1.0~77.2 IU/mL、Q2 : 77.2~159.0 IU/mL、Q3 : 159.0~327.5 IU/mL、Q4 : 327.5~2,337.6 IU/mL
 Q4881g 及び Q4882g 試験併合、Q1 : 1.0~26.2 IU/mL、Q2 : 26.2~80.0 IU/mL、Q3 : 80.0~190.8 IU/mL、Q4 : 190.8~5,000 IU/mL
- d) E2306 試験、Q1 : 0.4~4.6 IU/mL、Q2 : 4.6~9.7 IU/mL、Q3 : 9.7~17.9 IU/mL、Q4 : 17.9~57.0 IU/mL
 Q4881g 及び Q4882g 試験併合、Q1 : 0.4~3.3 IU/mL、Q2 : 3.3~8.3 IU/mL、Q3 : 8.3~16.9 IU/mL、Q4 : 16.9~60.3 IU/mL

表4 本剤を固定用量、又は体重及び遊離 IgE 濃度で調節したときの四分位毎の投与12週時の有効性（推定値）

背景因子	Quartiles	投与用量		
		300 mg 固定用量	3.75 mg/kg (体重で調整)	0.0469 mg/kg/[IU/ml] (体重及びベースライン 遊離 IgE で調整)
投与12週時の週間累計そう痒スコア（推定値）				
母集団平均		10.0 [9.3, 10.7]	10.0 [9.3, 10.7]	10.1 [9.3, 10.8]
体重 ^{a)}	Q1	10.9 [9.8, 11.9]	10.2 [9.3, 11.1]	10.6 [9.6, 11.8]
	Q2	10.2 [9.2, 11.1]	10.0 [9.0, 10.9]	10.2 [9.2, 11.2]
	Q3	10.0 [9.0, 11.0]	10.1 [9.1, 11.1]	10.0 [9.1, 10.9]
	Q4	9.2 [8.2, 10.0]	9.9 [9.0, 10.8]	9.4 [8.5, 10.3]
ベースライン遊離 IgE 濃度 ^{b)}	Q1	10.2 [9.3, 11.2]	10.3 [9.4, 11.2]	8.7 [7.8, 9.6]
	Q2	10.2 [9.2, 11.2]	10.2 [9.3, 11.2]	9.4 [8.5, 10.4]
	Q3	10.0 [9.0, 10.9]	9.9 [9.0, 10.8]	10.8 [9.7, 11.9]
	Q4	9.8 [8.8, 10.7]	9.7 [8.8, 10.6]	11.3 [10.1, 12.6]
投与12週時の UAS7=0（寛解）達成率（推定値）				
母集団平均		39.9 [32.9, 47.3]	39.7 [32.5, 46.8]	40.4 [32.9, 47.5]
体重 ^{a)}	Q1	41.1 [29.9, 53.3]	33.8 [25.0, 43.2]	39.3 [28.2, 50.2]
	Q2	38.4 [29.3, 48.0]	36.0 [27.6, 45.1]	39.0 [30.5, 48.2]
	Q3	40.0 [31.4, 49.1]	41.6 [32.3, 51.0]	40.9 [32.4, 49.2]
	Q4	40.1 [29.8, 50.4]	47.5 [36.0, 58.9]	42.4 [31.0, 52.3]
ベースライン遊離 IgE 濃度 ^{b)}	Q1	42.6 [32.7, 52.4]	42.9 [33.3, 52.2]	27.5 [20.1, 35.2]
	Q2	41.4 [32.8, 51.1]	41.5 [32.0, 50.8]	33.7 [25.9, 41.4]
	Q3	38.7 [30.0, 48.0]	38.2 [29.6, 46.1]	47.7 [36.3, 57.8]
	Q4	37.0 [28.4, 45.3]	36.3 [28.5, 44.6]	53.0 [39.8, 65.9]

推定平均値 [95% CI]

- a) 体重の四分位平均値 : 58.9 kg、72.7 kg、85.3 kg、110.5 kg、
 b) ベースライン遊離 IgE 濃度の四分位平均値 : 15 IU/mL、56 IU/mL、132 IU/mL、522 IU/mL

表5 投与12週時の週間累計そう痒スコア又はUAS7のベースライン値に対する平均変化量（有効性解析対象集団）

投与用量	評価項目	E2306 試験	Q4881g 試験
プラセボ群	週間累計そう痒スコアのベースライン値に対する変化量	-6.7 ± 4.6 (62)	-4.5 ± 5.5 (64)
75 mg 群		/	-7.5 ± 6.0 (66)
150 mg 群			-8.3 ± 6.0 (64)
300 mg 群			-10.4 ± 5.1 (73)
プラセボ群	UAS7 スコアのベースライン値に対する変化量	-14.6 ± 9.3 (62)	-10.0 ± 12.0 (64)
75 mg 群		/	-16.1 ± 13.0 (66)
150 mg 群			-18.0 ± 12.0 (64)
300 mg 群			-23.0 ± 10.6 (73)

平均値 ± 標準偏差（例数）

機構は、国際共同第Ⅲ相試験（E2306 試験）、及び海外第Ⅲ相試験（Q4881g 及び Q4882g 試験）の併合解析において、表6のとおり、血清中本薬濃度に依存して有効性が高くなる傾向が認められているものの、申請者の説明に加えて以下の点も確認し、慢性蕁麻疹では体重及びベースライン遊離 IgE 濃度に応じて用量調節をする必要性は低く、臨床薬理学の観点からは、慢性蕁麻疹の用量を固定用量と設定することに大きな問題はないと判断した（用法・用量については、7.R.4 の項参照）。

- 一定の慢性蕁麻疹の重症度の基準が設定された E2306 試験に組み入れられた患者のベースライン遊離 IgE 濃度の範囲は 1.0~2,337.6 IU/mL であり、ベースライン遊離 IgE 濃度と重症度の関連は認められておらず、表3のとおり、本剤投与後の遊離 IgE 濃度と有効性について明確な関連性は認められていないことから、遊離 IgE 濃度が慢性蕁麻疹の重症度の完全な指標とはならない可能性があること。

表6 投与12週時の血清中本薬濃度（トラフ値）の四分位毎の有効性（有効性解析対象集団）

	Quartiles	E2306 試験		Q4881g 及び Q4882g 試験併合	
		本剤群（150 及び 300 mg 併合）	プラセボ群	本剤群（75、150 及び 300 mg 併合）	プラセボ群
週間累計そう痒スコアのベースライン値に対する変化量					
投与12週時の血清中 トラフ本薬濃度	Q1	8.8 [6.5, 11.0]	5.6 [4.5, 6.8]	5.9 [4.6, 7.1]	4.4 [3.5, 5.2]
	Q2	8.0 [6.0, 10.0]		8.2 [7.1, 9.4]	
	Q3	8.2 [6.3, 10.1]		9.4 [8.2, 10.6]	
	Q4	9.9 [7.8, 12.0]		10.3 [9.4, 11.2]	
UAS7 スコアが0（寛解）を達成した患者割合（%）					
投与12週時の血清中 トラフ本薬濃度	Q1	13.9 [2.0, 25.8]	4.1 [0.0, 8.7]	9.3 [3.7, 14.8]	6.9 [2.9, 10.9]
	Q2	27.8 [12.4, 43.1]		23.4 [15.2, 31.5]	
	Q3	41.2 [23.7, 58.6]		32.0 [22.9, 41.2]	
	Q4	27.8 [12.4, 43.1]		42.5 [32.9, 52.0]	

平均値 [95% CI]

E2306 試験、Q1 : 5.6~15.4 µg/mL、Q2 : 15.4~21.9 µg/mL、Q3 : 21.9~31.8 µg/mL、Q4 : 31.8~82.8 µg/mL

Q4881g 及び Q4882g 試験併合、Q1 : 0.4~7.4 µg/mL、Q2 : 7.4~14.1 µg/mL、Q3 : 14.1~23.3 µg/mL、Q4 : 23.3~76.6 µg/mL

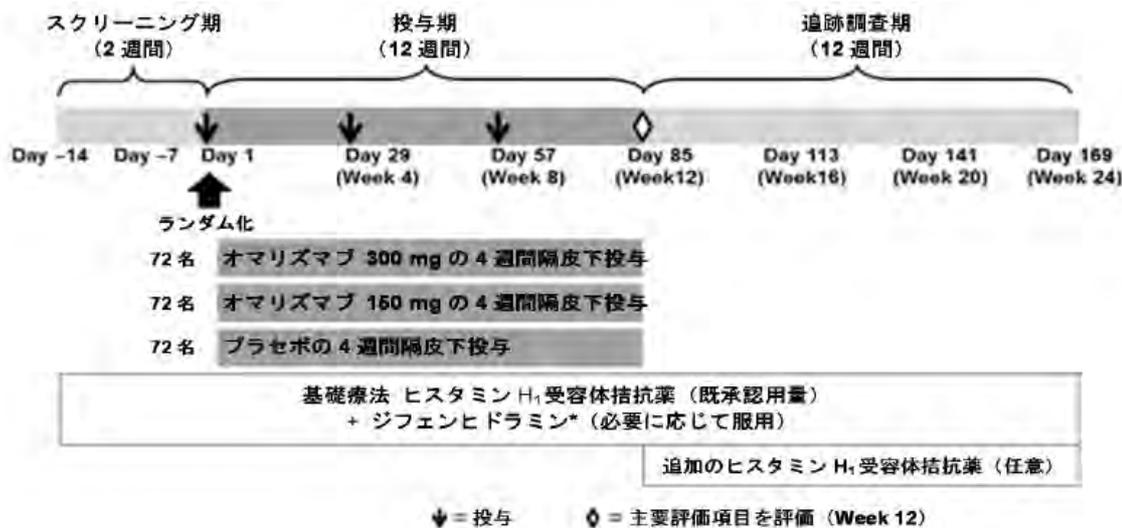
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

評価資料として、慢性蕁麻疹患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（CTD5.3.5.1-1）の成績が提出された。

7.1 国際共同第Ⅲ相試験（CTD5.3.5.1-1：E2306 試験〔2014年12月～2015年12月〕）

抗ヒスタミン薬投与にもかかわらず、①そう痒及び膨疹が8週以上継続し、②スクリーニング期間中少なくとも1来院日で医師評価による Urticaria Activity Score（UAS）⁶⁾が4以上、③無作為化前の UAS⁷⁾が16以上かつ週間累計そう痒スコア⁸⁾が8以上の慢性蕁麻疹患者（目標例数216例〔各群72例〕）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が日本及び韓国で実施された。

本試験は、図1のとおり、3期（スクリーニング期：2週、投与期：12週、追跡調査期：12週）から構成され、投与期の用法・用量は、本剤150、300mg又はプラセボを4週間隔で12週反復皮下投与することと設定され、スクリーニング期より一定用量の抗ヒスタミン薬を投与することと設定された。レスキュー治療としてジフェンヒドラミンを日本では最大80mg/日まで、韓国では最大75mg/日まで服用可能と設定された。追跡調査期では、各国の承認用量を超えない範囲での抗ヒスタミン薬の増量、又は他の抗ヒスタミン薬を1剤まで追加投与することが可能と設定された。



* 日本では最大 80 mg/日まで、韓国では最大 75 mg/日まで

図1 E2306 試験の用法・用量及び投与スケジュール

無作為化され、治験薬が投与された218例（150mg群71例、300mg群73例、プラセボ群74例）全例が安全性解析対象集団とされ、このうち、週間累計そう痒スコア及びUAS7の基準を満たさなかった150mg群の1例を除外した217例（150mg群70例、300mg群73例、プラセボ群74例）がFASとされ、有効性解析対象集団とされた。

⁶⁾ 蕁麻疹患者の疾患活動性を示すスコア。膨疹（膨疹スコア：0～3）とそう痒の重症度（そう痒スコア：0～3）の合計スコア（無症状0、最重症6）。

⁷⁾ 1日のUASを7日間合計したスコア。

⁸⁾ 1日のそう痒スコア（0～3の朝と夜の平均）を7日間合計したスコア。

投与期における中止例は、150 mg 群 4.2% (3/71 例)、300 mg 群 1.4% (1/73 例)、プラセボ群 8.1% (6/74 例) に認められ、主な中止理由は同意撤回 (150 mg 群 2 例、300 mg 群 1 例、プラセボ群 5 例) 等であった。追跡調査期には、投与期を完了又は中止した 209 例が移行した。

有効性の主要評価項目である投与 12 週時の週間累計そう痒スコアのベースライン値に対する変化量は、表 7 のとおりであり、150 及び 300 mg 群とプラセボ群との各対比較において統計学的に有意な差が認められ、プラセボに対する本剤 150 及び 300 mg の優越性が検証された。また、日本人部分集団における主要評価項目の結果は表 8 のとおりであった。

表 7 投与 12 週時の週間累計そう痒スコアのベースライン値に対する変化量 (FAS)

	150 mg 群	300 mg 群	プラセボ群
ベースライン時	13.2 ± 4.0 (71)	14.6 ± 3.7 (73)	13.7 ± 3.3 (74)
投与 12 週時	4.7 ± 4.5 (61)	4.3 ± 5.4 (68)	7.0 ± 5.1 (62)
ベースライン値に対する変化量	-8.8 ± 5.8 (61)	-10.4 ± 5.3 (68)	-6.7 ± 4.6 (62)
プラセボ群との差 [95% CI] ^{a)}	-2.3 [-3.9, -0.65]	-3.7 [-5.3, -2.1]	
p 値 ^{a)b)}	p=0.006	p<0.001	

平均値 ± 標準偏差 (例数)

- a) 国、投与群、週 (1~12 週)、投与群と週との交互作用及びベースライン値を固定効果、患者を変量効果とし、患者内で無構造共分散構造を仮定した反復測定混合モデル。
- b) 主要評価項目は、プラセボ群と 150 mg 群、プラセボ群と 300 mg 群の各対比較を有意水準両側 2.5%にて行い、有意であった場合には下位の副次評価項目について検定が実施された。多重性の調整には、有意水準の再配分を伴う可変的なゲートキーピング法が用いられた。

表 8 投与 12 週時の週間累計そう痒スコアのベースライン値に対する変化量 (日本人部分集団、FAS)

	150 mg 群	300 mg 群	プラセボ群
ベースライン時	12.8 ± 2.8 (34)	13.7 ± 3.5 (35)	13.1 ± 3.3 (36)
投与 12 週時	5.6 ± 4.8 (30)	4.1 ± 4.9 (30)	7.5 ± 5.4 (28)
ベースライン値に対する変化量	-7.4 ± 5.5 (30)	-9.6 ± 5.7 (30)	-5.5 ± 4.7 (28)
プラセボ群との差 [95% CI] ^{a)}	-2.1 [-4.5, 0.30]	-4.4 [-6.8, -2.0]	

平均値 ± 標準偏差 (例数)

- a) 投与群、週 (1~12 週)、投与群と週との交互作用及びベースライン値を固定効果、患者を変量効果とし、患者内で無構造共分散構造を仮定した反復測定混合モデル。

全期間における有害事象は、150 mg 群 57.7% (41/71 例)、300 mg 群 54.8% (40/73 例)、プラセボ群 55.4% (41/74 例) に認められ、主な事象は表 9 のとおりであった。死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は、150 mg 群 3 例 (肺炎/喘息、四肢外傷性切断、脊髄損傷各 1 例)、300 mg 群 3 例 (慢性胆嚢炎、肺炎、糖尿病各 1 例) に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。中止に至った有害事象は、150 mg 群 1 例 (咽頭浮腫) に認められ、治験薬との因果関係は否定されなかった。

副作用は、150 mg 群 8.5% (6/71 例)、300 mg 群 9.6% (7/73 例)、プラセボ群 12.2% (9/74 例) に認められた。

表 9 全期間においていずれかの本剤投与群で 3%以上に発現した有害事象（安全性解析対象集団）

有害事象	150 mg群 (71例)	300 mg群 (73例)	プラセボ群 (74例)
鼻咽頭炎	7 (9.9)	9 (12.3)	12 (16.2)
蕁麻疹	4 (5.6)	2 (2.7)	2 (2.7)
湿疹	3 (4.2)	5 (6.8)	2 (2.7)
頭痛	3 (4.2)	3 (4.1)	5 (6.8)
咽頭炎	3 (4.2)	3 (4.1)	0
上気道感染	3 (4.2)	0	0
慢性特発性蕁麻疹	1 (1.4)	3 (4.1)	1 (1.4)

例数 (%)

日本人部分集団における有害事象は、150 mg 群 67.6% (23/34 例)、300 mg 群 54.3% (19/35 例)、プラセボ群 58.3% (21/36 例) に認められ、主な事象は表 10 のとおりであった。

死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。中止に至った有害事象は、150 mg 群 1 例 (咽頭浮腫) に認められ、治験薬との因果関係は否定された。

副作用は、150 mg 群 11.8% (4/34 例)、300 mg 群 14.3% (5/35 例)、プラセボ群 13.9% (5/36 例) に認められた。

表 10 全期間においていずれかの本剤投与群で 2 例以上に発現した有害事象（安全性解析対象集団、日本人部分集団）

有害事象	150 mg群 (34例)	300 mg群 (35例)	プラセボ群 (36例)
鼻咽頭炎	6 (17.6)	6 (17.1)	7 (19.4)
湿疹	3 (8.8)	4 (11.4)	1 (2.8)
咽頭炎	2 (5.9)	2 (5.7)	0
便秘	2 (5.9)	0	0
毛包炎	2 (5.9)	0	0
汗疹	1 (2.9)	2 (5.7)	1 (2.8)
傾眠	0	2 (5.7)	1 (2.8)
気管支炎	0	2 (5.7)	0
ざ瘡	0	2 (5.7)	0

例数 (%)

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

申請者は、慢性蕁麻疹患者に対する本剤の有効性について、以下のように説明している。

慢性蕁麻疹の病態、症状、診断基準、治療体系等について、国内外の診療ガイドラインで大きな差異はないこと、気管支喘息患者又は慢性蕁麻疹患者を対象とした臨床試験成績から、民族間で本剤の薬物動態及び遊離 IgE 濃度の抑制作用に重要な差異は認められていないこと (6.R.1 の項参照) 等から、日本及び韓国間の外因性・内因性民族的要因が本剤の有効性及び安全性へ及ぼす影響は少ないと考え、日本及び韓国の国際共同試験として E2306 試験を実施することは可能と考えた。

抗ヒスタミン薬で効果不十分な慢性蕁麻疹患者を対象とした E2306 試験の主要評価項目である投与 12 週時の週間累計そう痒スコアのベースライン値に対する変化量は、表 7 のとおりであり、本剤 150 及び 300 mg のプラセボに対する優越性が検証された。また、副次評価項目である投与 12 週時の UAS7、週間累計膨疹スコア及び週間累計最大膨疹の長径スコアの各項目のベースライン値に対する変化量は表 11 のとおりであり、いずれの評価項目でも本剤群がプラセボ群を上回る傾向が認められた。また、UAS7 が 0、すなわち寛解を示した患者の割合は、本剤 150 mg 群 18.6% (13/70 例)、300 mg 群 35.6% (26/73 例)、プラセボ群 4.1% (3/74 例) であり、プラセボ群よりも本剤群で高い傾向が認められた。

日本人部分集団における有効性評価項目の結果は、表 11 のとおりであり、いずれの評価項目においても全体集団と類似した成績が得られた。また、日本人部分集団における UAS7 が 0 の患者の割合は、150 mg 群 11.8% (4/34 例)、300 mg 群 31.4% (11/35 例)、プラセボ群 2.8% (1/36 例) であった。

表 11 E2306 試験の投与 12 週時における有効性評価項目のベースライン値に対する変化量の最小二乗平均値 (FAS)

全体集団	150 mg 群 (70 例)	300 mg 群 (73 例)	プラセボ群 (74 例)	プラセボ群との差 [95% CI]	
				150 mg 群	300 mg 群
週間累計そう痒スコア ^{a)}	-8.8	-10.2	-6.5	-2.3 [-3.9, -0.65]	-3.7 [-5.3, -2.1]
UAS7 ^{a)}	-18.8	-22.4	-13.9	-4.9 [-8.5, -1.3]	-8.6 [-12.0, -5.0]
週間累計膨疹スコア ^{a)}	-10.0	-12.2	-7.4	-2.6 [-4.8, -0.50]	-4.8 [-6.8, -2.7]
週間累計最大膨疹の長径スコア ^{a)}	-9.3	-10.7	-6.3	-3.0 [-5.0, -1.1]	-4.4 [-6.4, -2.5]
DLQI 総合スコア ^{b)}	-7.2 ^{d)}	-8.4 ^{e)}	-5.3	-1.9 [-3.4, -0.44]	-3.1 [-4.6, -1.7]
日本人部分集団	150 mg 群 (34 例)	300 mg 群 (35 例)	プラセボ群 (36 例)	プラセボ群との差 [95% CI]	
				150 mg 群	300 mg 群
週間累計そう痒スコア ^{c)}	-7.3	-9.5	-5.2	-2.1 [-4.5, 0.30]	-4.4 [-6.8, -2.0]
UAS7 ^{c)}	-15.6	-21.6	-10.9	-4.7 [-10.0, 0.57]	-10.7 [-16.0, -5.5]
週間累計膨疹スコア ^{c)}	-8.4	-12.1	-5.8	-2.6 [-5.7, 0.55]	-6.3 [-9.4, -3.2]
週間累計最大膨疹の長径スコア ^{c)}	-7.8	-10.4	-4.6	-3.2 [-5.9, -0.41]	-5.7 [-8.5, -3.0]
DLQI 総合スコア ^{b)}	-5.7 ^{f)}	-6.7 ^{f)}	-3.1	-2.6 [-4.3, -1.0]	-3.6 [-5.2, -1.9]

DLQI (Dermatology Life Quality Index) 総合スコア：皮膚疾患に特化した QOL に関連する質問票によるスコア。

- a) 国、投与群、週 (1~12 週)、投与群と週との交互作用及びベースライン値を固定効果、患者を変量効果とし、患者内で無構造共分散構造を仮定した反復測定混合モデル。
b) 投与群、来院日 (投与 4 週時、12 週時、24 週時)、投与群と来院日との交互作用及びベースライン値を固定効果、患者を変量効果とし、患者内で無構造共分散構造を仮定した反復測定混合モデル。
c) 投与群、週 (1~12 週)、投与群と週との交互作用及びベースライン値を固定効果、患者を変量効果とし、患者内で無構造共分散構造を仮定した反復測定混合モデル。
d) 69 例、e) 71 例、f) 33 例

E2306 試験において、日本人部分集団で異なる傾向が認められた背景因子として、日本人部分集団では、ベースライン時の週間累計そう痒スコアが 13 以上の患者の割合 (日本：55.2% [58/105 例]、韓国：69.9% [79/113 例])、慢性蕁麻疹に対する全身ステロイドの使用歴がありの患者の割合 (日本：33.3% [35/105 例]、韓国：51.3% [58/113 例])、CU index 陽性⁹⁾患者の割合 (日本：12.4% [13/105 例]、韓国：20.4% [23/113 例])、血管性浮腫ありの患者の割合 (日本：7.6% [8/105 例]、韓国：27.4% [31/113 例])、ベースライン時のジフェンヒドラミンの使用量 (日本：59.6±106.3 mg/週、韓国：119.7±150.9 mg/週) が低い傾向等が認められた。これらの背景因子毎の部分集団解析結果は表 12 のとおりであり、いずれの部分集団においても明らかに異なる傾向は認められなかった。なお、E2306 試験における CU index 陽性の部分集団では、プラセボ群と本剤 300 mg 群との群間差は -0.24 と小さかった。海外第Ⅲ相試験 (Q4881g 及び Q4882g 試験) の CU index の陽性集団での週間累計そう痒スコアのベースライン値に対する変化量の最小二乗平均値のプラセボ群と本剤 300 mg 群の群間差は、Q4881g 試験で -4.14、Q4882g 試験で -3.53 であり、E2306 試験の全体集団と同様の傾向であったことから、CU index は本剤の有効性に影響を及ぼす背景因子である可能性は低いと考える。以上、E2306 試験では、日本人部分集団で相違が認められた背景因子が本剤の有効性評価に影響を及ぼした可能性は低いと考える。

以上より、抗ヒスタミン薬で効果不十分な日本人慢性蕁麻疹患者に対する本剤の有効性は期待できると考える。

⁹⁾ 抗高親和性 IgE 受容体自己抗体等の好塩基球中のヒスタミンを遊離させる因子の有無。

表 12 E2306 試験の各部分集団における投与 12 週時の週間累計そう痒スコアのベースライン値に対する変化量 (FAS)

背景因子		150 mg 群	300 mg 群	プラセボ群	プラセボ群との差 [95% CI]	
					150 mg	300 mg
ベースライン時の週間累計そう痒スコア	13 以上	-10.5 (39)	-11.2 (53)	-7.5 (45)	-3.0 [-5.4, -0.69]	-3.8 [-5.9, -1.6]
	13 未満	-6.2 (31)	-8.1 (20)	-5.0 (29)	-1.2 [-3.3, 0.90]	-3.1 [-5.4, -0.78]
全身ステロイドの使用歴	あり	-8.5 (28)	-10.9 (30)	-6.0 (34)	-2.6 [-5.0, 0.11]	-4.9 [-7.3, -2.6]
	なし	-9.0 (42)	-9.7 (43)	-6.9 (40)	-2.1 [-4.3, 0.12]	-2.8 [-5.0, -0.57]
CU index	陽性	-8.8 (16)	-7.8 (10)	-7.6 (10)	-1.2 [-5.9, 3.5]	-0.24 [-5.3, 4.8]
	陰性	-8.7 (54)	-10.6 (63)	-6.4 (64)	-2.4 [-4.1, -0.62]	-4.3 [-5.9, -2.6]
血管性浮腫	あり	-8.4 (12)	-8.4 (12)	-5.0 (15)	-3.5 [-7.6, 0.66]	-3.4 [-7.5, 0.70]
	なし	-8.7 (58)	-10.4 (61)	-6.6 (59)	-2.1 [-3.9, -0.31]	-3.8 [-5.6, -2.1]
ジフェンヒドラミンの使用量 (mg/週)	25.0 以上	-9.8 (34)	-11.1 (41)	-6.7 (36)	-3.1 [-5.5, -0.68]	-4.4 [-6.7, -2.1]
	25.0 未満	-7.9 (36)	-9.2 (32)	-6.7 (38)	-1.3 [-3.5, 0.94]	-2.5 [-4.7, -0.23]

最小二乗平均値 (例数)

国、投与群、週 (1~12 週)、投与群と週との交互作用及びベースライン値を固定効果、患者を変量効果とし、患者内で無構造共分散構造を仮定した反復測定混合モデル。

機構は、E2306 試験では、主要評価項目である投与 12 週時の週間累計そう痒スコアのベースライン値に対する変化量において、本剤 150 及び 300 mg のプラセボに対する優越性が検証されたこと、UAS7 等の副次評価項目についてもプラセボ群と比較して本剤群で高い傾向が認められていること、日本人部分集団における有効性評価項目の結果は全体集団と類似した成績が得られたことから、抗ヒスタミン薬で効果不十分な日本人慢性蕁麻疹患者に対する本剤の有効性は期待できると判断した。

7.R.2 安全性について

申請者は、慢性蕁麻疹患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (E2306 試験)、海外第Ⅲ相試験 (Q4881g、Q4882g 及び Q4883g 試験)¹⁰⁾に基づき、本剤の慢性蕁麻疹における安全性について、以下のように説明している。

E2306 試験、海外 2 試験 (Q4881g 及び Q4883g 試験) 併合データ、気管支喘息患者を対象とした A1304¹¹⁾ 及び A1307¹²⁾試験における有害事象の発現状況は表 13 のとおりであり、気管支喘息患者における安全性と比較して、慢性蕁麻疹患者で有害事象の発現率が上回る傾向は認められなかった。

重篤な有害事象について、E2306 試験では 12 週の投与期において本剤 300 mg 群 1 例 (肺炎)、その後の追跡調査期 (16 週) において、本剤 150 mg 群 3 例 (四肢外傷性切断、脊髄損傷、肺炎/喘息)、本剤 300 mg 群 2 例 (慢性胆嚢炎、糖尿病) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。また、海外 3 試験 (Q4881g、Q4882g 及び Q4883g 試験) 併合データでは 12 週又は 24 週の投与期において、本剤 75 mg 群 3/146 例 (血管浮腫、蕁麻疹、胃食道逆流性疾患)、本剤 150 mg 群 3/175 例 (虫垂炎、高血圧/四肢痛、不安定狭心症)、本剤 300 mg 群 9/412 例 (扁桃摘出、メレナ、骨盤膿瘍、胆石症/ウイルス性胃腸炎、間欠性跛行、後腹膜感染、血管浮腫、下気道感染、胃腸炎)、プラセボ群 9/242 例 (子宮頸部上皮異形成、橈骨骨折、慢性閉塞性肺疾患、2 型糖尿病、肺炎、痔核、過敏症、高血糖、不安定狭心症) に認められた。追跡調査期 (16 週) において、本剤 75 mg 群 0 例、本剤 150 mg 群 3/175 例 (人工流産、血管浮腫/蕁麻疹、血管浮腫/特発性蕁麻疹/蕁麻疹)、本剤 300 mg 群 16/412 例 (アナフィラキシ

¹⁰⁾ Q4881g 及び Q4883g 試験は 24 週の投与期及び 16 週の追跡調査期が設定され、Q4882g 試験は 12 週の投与期及び 16 週の追跡調査期が設定された。

¹¹⁾ 重症気管支喘息患者に対して本剤 (投与量換算表により投与量を決定) 又はプラセボを 4 週間隔で 16 週投与したときの有効性及び安全性を検討した二重盲検並行群間比較試験。

¹²⁾ 重症気管支喘息患者に対して本剤 (投与量換算表により投与量を決定) を 4 週間隔で 48 週投与したときの有効性及び安全性を検討した非盲検非対照試験。

一反応、低血糖ショック、腎結石症、表皮内悪性黒色種、特発性蕁麻疹、他剤過量投与、胃潰瘍、血中ブドウ糖増加／血圧上昇、尿路感染、血管浮腫／特発性蕁麻疹、うつ病、血管浮腫、ウイルス感染、びらん性胃炎／椎間板突出、血管浮腫／蕁麻疹、蕁麻疹)、プラセボ群 3/242 例 (特発性蕁麻疹、血管浮腫／呼吸窮迫、蕁麻疹) に認められた。各群において 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、血管浮腫 (300 mg 群 4 例、150 mg 群 2 例、プラセボ群 1 例)、蕁麻疹 (300 mg 群 2 例、150 mg 群 2 例、75 mg 群 1 例、プラセボ群 1 例) 及び特発性蕁麻疹 (300 mg 群 2 例、150 mg 群 1 例、プラセボ群 1 例) であった。これらの重篤な有害事象は、いずれも本剤との因果関係は否定された。

表 13 本剤の慢性蕁麻疹患者又は気管支喘息患者における安全性 (安全性解析対象集団)

	慢性蕁麻疹							気管支喘息		
	E2306 試験 (12 週投与)			海外 2 試験併合データ (24 週投与)				A1304 試験 (16 週投与)		A1307 試験 (48 週投与)
	150 mg 群 (71 例)	300 mg 群 (73 例)	プラセボ群 (74 例)	75 mg 群 (70 例)	150 mg 群 (87 例)	300 mg 群 (333 例)	プラセボ群 (163 例)	本剤群 (151 例)	プラセボ群 (164 例)	本剤群 (133 例)
死亡	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
有害事象	31 (43.7)	26 (35.6)	31 (41.9)	41 (58.6)	60 (69.0)	210 (63.1)	94 (57.7)	136 (90.1)	142 (86.6)	131 (98.5)
重篤な有害事象	0	1 (1.4)	0	2 (2.9)	3 (3.4)	7 (2.1)	7 (4.3)	6 (4.0)	11 (6.7)	6 (4.5)
中止に至った有害事象	1 (1.4)	0	0	2 (2.9)	4 (4.6)	14 (4.2)	5 (3.1)	8 (5.3)	10 (6.1)	3 (2.3)
副作用	5 (7.0)	6 (8.2)	6 (8.1)	5 (7.1)	8 (9.2)	39 (11.7)	14 (8.6)	73 (48.3)	63 (38.4)	61 (45.9)
総曝露期間	16.2	16.9	16.4	29.8	36.9	144.3	64.8	35.9	37.1	118.4
主な有害事象の発現率										
鼻咽頭炎	7 (9.9)	9 (12.3)	12 (16.2)	3 (4.3)	11 (12.6)	31 (9.3)	17 (10.4)	73 (48.3)	70 (42.7)	84 (63.2)
頭痛	3 (4.2)	3 (4.1)	5 (6.8)	4 (5.7)	8 (9.2)	27 (8.1)	5 (3.1)	17 (11.3)	22 (13.4)	25 (18.8)
湿疹	3 (4.2)	5 (6.8)	2 (2.7)	0	1 (1.1)	5 (1.5)	1 (0.6)	7 (4.6)	4 (2.4)	7 (5.3)
蕁麻疹	4 (5.6)	2 (2.7)	2 (2.7)	5 (7.1)	4 (4.6)	7 (2.1)	7 (4.3)	3 (2.0)	4 (2.4)	5 (3.8)
上気道感染	3 (4.2)	0	0	3 (4.3)	3 (3.4)	19 (5.7)	5 (3.1)	0	2 (1.2)	0
下痢	1 (1.4)	0	1 (1.4)	2 (2.9)	0	10 (3.0)	5 (3.1)	8 (5.3)	6 (3.7)	8 (6.0)
発熱	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)	3 (3.4)	3 (0.9)	2 (1.2)	6 (4.0)	4 (2.4)	5 (3.8)
気管支炎	0	2 (2.7)	0	4 (5.7)	2 (2.3)	7 (2.1)	5 (3.1)	3 (2.0)	3 (1.8)	18 (13.5)
関節痛	0	2 (2.7)	0	1 (1.4)	5 (5.7)	10 (3.0)	2 (1.2)	2 (1.3)	3 (1.8)	4 (3.0)
片頭痛	0	2 (2.7)	0	0	3 (3.4)	4 (1.2)	3 (1.8)	0	0	0
副鼻腔炎	0	1 (1.4)	0	5 (7.1)	4 (4.6)	22 (6.6)	9 (5.5)	0	1 (0.6)	2 (1.5)
咳嗽	0	1 (1.4)	0	3 (4.3)	2 (2.3)	10 (3.0)	5 (3.1)	1 (0.7)	1 (0.6)	2 (1.5)
特発性蕁麻疹	0	0	0	5 (7.1)	1 (1.1)	8 (2.4)	8 (4.9)	0	0	0
尿路感染	0	0	0	1 (1.4)	4 (4.6)	8 (2.4)	3 (1.8)	0	1 (0.6)	0
四肢痛	0	0	0	1 (1.4)	3 (3.4)	3 (0.9)	0	2 (1.3)	0	3 (2.3)
真菌感染	0	0	0	0	3 (3.4)	2 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0
悪心	0	0	0	1 (1.4)	0	10 (3.0)	6 (3.7)	4 (2.6)	7 (4.3)	4 (3.0)

例数 (%)、総曝露期間は人・年。

また、本薬の作用機序及び気管支喘息を対象とした臨床試験成績等より、本剤投与において注意を要するリスクと考えられた事象の発現率は、表 14 のとおりであり、特に本剤群で高い傾向は認められず、慢性蕁麻疹患者で追加の措置を講ずる必要はないと考える。

表 14 E2306 試験又は海外第Ⅲ相試験（Q4881g、Q4882g 及び Q4883g 試験）併合解析の追跡期間を含む全期間において注意を要するリスクと考えられた有害事象の発現率（安全性解析対象集団）

	E2306 試験			海外第Ⅲ相試験併合解析			
	150 mg 群 (71 例)	300 mg 群 (73 例)	プラセボ群 (74 例)	75 mg 群 (146 例)	150 mg 群 (175 例)	300 mg 群 (412 例)	プラセボ群 (242 例)
アナフィラキシー ^{a)}	0	0	0	0	0	0	0
アナフィラキシー反応 (SMQ)	0	0	0	8 (5.5)	2 (1.1)	13 (3.2)	6 (2.5)
血清病	0	0	0	0	0	0	0
アレルギー性肉芽腫性血 管炎／好酸球増加症候群	0	0	0	0	0	0	0
血小板減少症 (SMQ)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
出血 (SMQ)	0	2 (2.8)	2 (2.7)	2 (1.4)	4 (2.3)	19 (4.6)	13 (5.4)
動脈血栓塞栓イベント	0	1 (1.4)	1 (1.4)	0	1 (0.6)	0	1 (0.4)
悪性腫瘍 (SMQ)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.4)
注射部位反応 (HLT)	2 (2.8)	0	2 (2.7)	0	1 (0.6)	11 (2.7)	2 (0.8)
皮疹	1 (1.4)	0	2 (2.7)	7 (4.8)	4 (2.3)	17 (4.1)	6 (2.5)

例数 (%)

a) 申請者により精査され、本剤投与によるアナフィラキシーとして判断された例数。

機構は、日本人慢性蕁麻疹患者における本剤の使用経験は限られているものの、現時点で、既承認の効能・効果である気管支喘息患者と比較して、慢性蕁麻疹患者において本剤投与による新たな安全性上の懸念は示されていないと判断する。そのため、慢性蕁麻疹患者においても気管支喘息と同様にアナフィラキシー、血小板減少症等の発現に留意することが必要と考える。また、日本人慢性蕁麻疹患者を対象とした臨床試験では検討例数が限られていることから、製造販売後調査等において引き続き情報を集積し、本剤の日本人慢性蕁麻疹患者における安全性プロファイルについて、更に検討する必要があると考える。

7.R.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

申請者は、蕁麻疹診療ガイドライン（日皮会誌 2011; 121: 1339-88、以下「国内ガイドライン」）等を踏まえ、本剤の位置付けについて、以下のように説明している。

国内ガイドラインでは、慢性蕁麻疹は「直接的原因なく自発的に膨疹が出現するもののうち、発症後 1 カ月以上経過したもの」と定義される。慢性蕁麻疹は特発性に分類され、アレルギー性、コリン性、及び物理性等の特定刺激や負荷により皮疹が誘発される刺激誘発型の蕁麻疹とは区別されている。刺激誘発型の蕁麻疹では膨疹を誘発する直接的刺激を回避することが重要とされており、本剤の投与対象として、刺激及び食物等の明らかな原因により蕁麻疹が誘発される患者は含まないと考える。本剤の臨床試験（E2306、Q4881g、Q4882g 及び Q4883g 試験）では、蕁麻疹と診断されて 6 カ月以上が経過している患者を対象とし、また、刺激誘発型の蕁麻疹等の原因又は誘因が特定されている蕁麻疹患者は除外した。

また、国内ガイドラインでは、慢性蕁麻疹の薬物治療として、まず、抗ヒスタミン薬の通常用量を投与し、十分な効果が得られない場合は同じ薬剤を通常用量の倍量投与、又は他の抗ヒスタミン薬を投与することが推奨されている。ただし、抗ヒスタミン薬が有効な慢性蕁麻疹患者は全体の 50% 未満とされており（Allergy 2011; 66: 317-30、Allergy Asthma Immunol Res 2012; 4: 326-31、World Allergy Organ J 2014; 7: 33）、抗ヒスタミン薬投与で効果不十分な場合には、ヒスタミン H₂ 受容体拮抗剤やロイコトリエン受容体拮抗剤等の補助的治療の追加投与、副腎皮質ステロイド経口剤及び免疫抑制剤を用いた治療を行うこととされている。これらの薬剤については、ガイドライン上に記載されているものの、本邦にて蕁麻疹の効能・効果で承認されている薬剤は副腎皮質ステロイド経口剤等に限定されており、副腎皮質ステロイド経口剤の投与対象は慢性例を除く重症例に限られている。また、これらの薬剤の多くは慢性蕁麻疹に対する

臨床効果のエビデンスは不十分であり、有効性は一部の症例に限定的との報告（J Allergy Clin Immunol Pract 2013; 1: 433-40、Cochrane Database Syst Rev 2012; 3: 1-37）もある。さらに、副腎皮質ステロイド経口剤は長期使用により、糖尿病、骨粗鬆症、感染症等（Respir Med 2009; 103: 975-94）、免疫抑制剤には腎障害、高血圧等の副作用の懸念（J Allergy Clin Immunol Pract 2013; 1: 433-40）が示唆されている。本剤の臨床試験では、抗ヒスタミン薬投与で効果不十分な慢性蕁麻疹患者を対象とし、有効性及び忍容可能な安全性が示された。なお、抗ヒスタミン薬投与によって症状の改善が十分でない慢性蕁麻疹患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（Q4881g 及び Q4882g 試験）において本剤 300 mg の有効性が示され、本剤の忍容性についても特段の問題は認められていないことから、海外の蕁麻疹診療ガイドライン（EAACI/GA²LEN/EDF/WAO ガイドライン 2013）では、抗ヒスタミン薬を増量しても効果不十分な場合に推奨される治療薬として本剤は位置付けられている（Allergy 2014; 69: 868-87）。

以上、国内ガイドラインにおける治療体系、海外診療ガイドラインにおける本剤の臨床的位置付けを考慮すると、本剤は慢性蕁麻疹の治療において抗ヒスタミン薬で効果不十分な場合の治療選択肢として位置付けることが適切であり、本剤の臨床試験成績も踏まえ、本剤の申請効能・効果を「慢性蕁麻疹（既存治療で効果不十分な患者に限る）」と設定した。

機構は、本剤の投与対象として考えられる慢性蕁麻疹患者の疾患活動性について、説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

本剤の臨床試験では、抗ヒスタミン薬の投与で効果不十分な慢性蕁麻疹の症状の指標として、無作為化前の UAS7 が 16 以上かつ週間累計そう痒スコアが 8 以上、及びスクリーニング期に少なくとも 1 来院日で医師評価による UAS が 4 以上と設定した。当該規定は、抗ヒスタミン薬を投与しているにもかかわらず、1 週間を通じて軽度の痒み及び膨疹（12 時間当たり 1～6 個）が毎日生じている状態、かつ 1 週間のうち数日間は中等度以上の痒み及び膨疹（12 時間当たり 7～12 個）が発生している状態以上の疾患活動性を示している。また、臨床試験の選択基準には設定しなかったが、QOL 評価を示した指標である DLQI スコアについて、E2306 試験に組み入れられた患者におけるベースライン時の DLQI スコア¹³⁾（平均値±標準偏差）は、本剤 150 mg 群、本剤 300 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ 11.1±6.1、12.0±6.6 及び 10.9±6.4 であり、DLQI スコアが 10 を超えた場合には「疾患が患者の生活に非常に大きな影響を及ぼしている」ことを示すと報告されていることを踏まえると（J Invest Dermatol 2005; 125: 659-64）、慢性蕁麻疹によって QOL に非常に大きな影響を受けている患者についても、本剤の投与対象であると考えられる。以上より、本剤の臨床試験の対象患者は、抗ヒスタミン薬投与によっても痒みを伴う膨疹が毎日又は毎日のように発現し、時折、その症状の程度が中等度以上となる患者、又は、蕁麻疹によって QOL に非常に大きな影響を受けている患者であり、本剤を導入する目安の一つとなり得ると考える。

一方、国内ガイドラインにおいて、抗ヒスタミン薬抵抗性の蕁麻疹の重症度と治療薬追加の目安について、重症度レベル 5（社会生活ができない）以上の場合には追加治療の必要性は高いとされており、本剤の導入が望ましいと考える。また、重症度レベル 4（支障はあるが何とか生活できる）以下の場合でも、症状の程度に加え、QOL、治療の副作用とその可能性等に基づいて検討することを薦めていることから、症状やその他の因子を総合的に勘案して本剤による治療必要性を検討することが望ましいと考える。

¹³⁾ 投与 12 週時に DLQI スコアが測定された被験者集団のベースライン値に基づく。

機構は、提出された資料、7.R.1 及び 7.R.2 の項における検討より、本剤は抗ヒスタミン薬で効果不十分な慢性蕁麻疹患者に対する有効性が期待でき、臨床上問題となる安全性上の懸念は示されていないことから、本邦の蕁麻疹診療ガイドラインも踏まえ、本剤の効能・効果を「慢性蕁麻疹（既存治療で効果不十分な患者に限る）」と設定することは可能と考える。

なお、本剤の投与対象が的確に診断、選択されるよう、蕁麻疹の診断及び治療に精通している医師が本剤を使用するよう注意喚起すると共に、本剤の投与対象については、原因が明らかに特定できない特発性の慢性蕁麻疹患者とし、①刺激及び食物等の明らかな原因による蕁麻疹が誘発される患者は投与対象としない旨、また、②抗ヒスタミン薬等の適切な治療を行っても、日常生活に支障をきたすほどの痒みを伴う膨疹が継続する場合に本剤を追加して投与する旨を、適切に臨床現場に情報提供する必要があると考える。

以上の機構の判断については、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.4 用法・用量について

7.R.4.1 申請用法・用量について

申請者は、申請用法・用量を「通常、成人及び 12 歳以上の小児にオマリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 300 mg を 4 週毎に皮下投与する」と設定した根拠について、6.R.2 の項に加え、以下の点に基づき説明している。

- 日本人慢性蕁麻疹患者を含む国際共同第Ⅲ相試験（E2306 試験）では、主要評価項目である投与 12 週時の週間累計そう痒スコアのベースライン値に対する変化量において、プラセボに対する本剤 150 mg 及び 300 mg の優越性が検証され、図 2 のとおり、投与期間を通じて本剤 150 mg 群と比較して本剤 300 mg 群で一貫して週間累計そう痒スコアのベースライン値に対する変化量が大きい傾向にあったこと。
- E2306 試験の副次評価項目として設定された UAS7、週間累計膨疹スコア等において、表 11 のとおり、本剤 150 mg 群と比較して本剤 300 mg 群で高い傾向が認められたこと（7.R.1 の項参照）。
- 海外第Ⅲ相試験（Q4881g 及び Q4882g 試験）において、表 15 のとおり、投与期間を通じて週間累計そう痒スコアのベースライン値に対する平均変化量は本剤 150 mg 群と比較して本剤 300 mg 群で高い傾向が認められたこと。
- これまでに実施された国内外の臨床試験において、本剤 300 mg で特段の問題となる安全性上の懸念は示されていないこと（7.R.2 の項参照）。

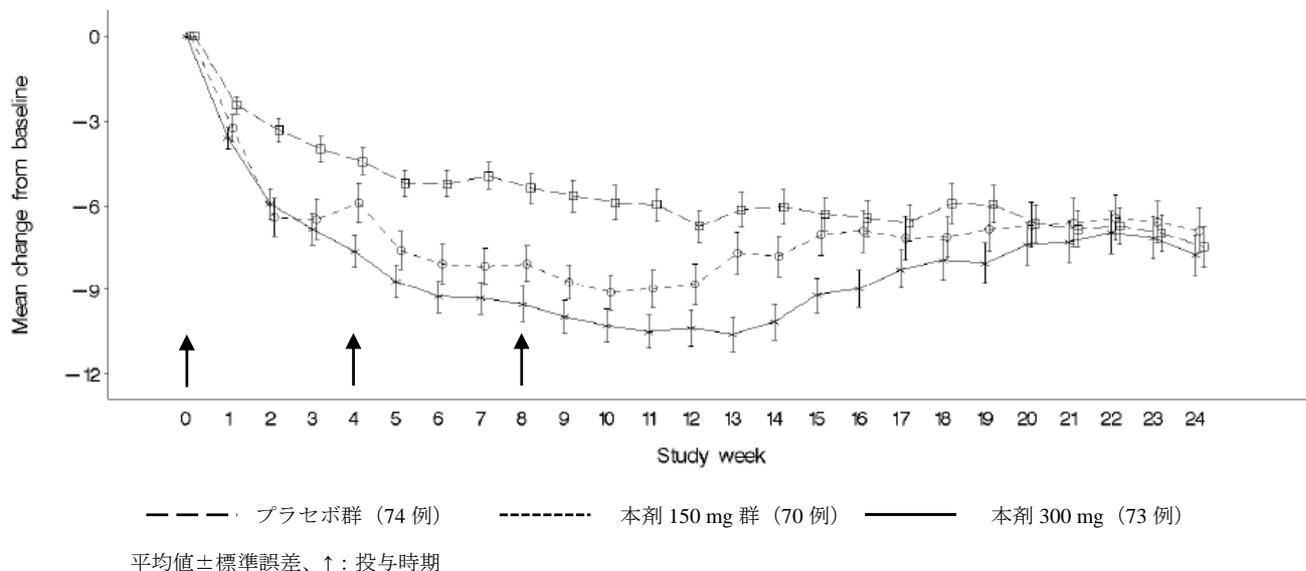


図2 E2306試験における週間累計そう痒スコアのベースライン値に対する変化量の推移（有効性解析対象集団）

表15 海外第Ⅲ相試験における週間累計そう痒スコアのベースライン値に対する変化量の経時推移（有効性解析対象集団、BOCF）

Q4881g 試験	投与4週時	投与8週時	投与12週時	投与24週時
プラセボ群 (80 例)	-3.2 ± 4.5	-3.9 ± 5.1	-3.6 ± 5.2	-5.4 ± 5.8
150 mg 群 (80 例)	-4.7 ± 5.4	-6.7 ± 6.5	-6.7 ± 6.3	-6.5 ± 6.5
300 mg 群 (81 例)	-7.8 ± 5.9	-8.5 ± 6.2	-9.4 ± 5.7	-9.8 ± 6.0
Q4882g 試験	投与4週時	投与8週時	投与12週時	
プラセボ群 (79 例)	-4.4 ± 4.3	-5.1 ± 5.5	-5.1 ± 5.6	
150 mg 群 (82 例)	-6.5 ± 5.7	-7.2 ± 6.1	-8.1 ± 6.4	
300 mg 群 (79 例)	-8.7 ± 5.4	-9.2 ± 6.0	-9.8 ± 6.0	

平均値±標準偏差

機構は、12歳以上の小児に対する本剤の用量を成人患者と同用量に設定した根拠について、説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

12歳以上の慢性蕁麻疹患者の疾患の自然経過、臨床的・病理学的特性及び治療指針は成人と同様であること（Allergy 2014; 69: 868-87）、気管支喘息患者では成人と同様の用法・用量で12歳以上の小児における十分な投与経験があることから、12歳以上の小児をE2306試験及び海外第Ⅲ相試験に組み入れ、慢性蕁麻疹に対する本剤の有効性及び安全性を検討した。

E2306試験及び海外第Ⅲ相試験に組み入れられた12～17歳の患者43例（本剤75mg群8例、本剤150mg群11例、本剤300mg群13例、プラセボ群11例）における、血清中本薬濃度（トラフ値）は表16、週間累計そう痒スコアのベースライン値に対する変化量は表17、安全性プロファイルは表18のとおりであった。本剤の血清中本薬濃度は18歳以上の患者集団と比較して12～17歳の患者集団で高い傾向が認められたものの、その範囲は18歳以上の患者集団の血清中本薬濃度の範囲内であり、有効性及び安全性については、18歳以上の患者集団と大きな違いは認められなかったことから、12歳以上の小児の申請用量を成人と同様に300mgと設定することは可能と考える。

表 16 18 歳以上又は 12~17 歳の患者集団における投与 12 週時の血清中本薬濃度（トラフ値）

	12~17 歳			18 歳以上		
	例数	実測値又は 平均値±標準偏差 (µg/mL)	中央値 [範囲] (µg/mL)	例数	平均値±標準偏差 (µg/mL)	中央値 [範囲] (µg/mL)
E2306 試験						
150 mg 群	1	33.1	—	67	16.6 ± 7.1	16.1 [5.6, 37.8]
300 mg 群	2	47.6 及び 81.8	—	70	31.3 ± 12.6	28.6 [7.1, 82.8]
海外第Ⅲ相試験併合解析 (Q4881g、Q4882g、Q4883g 試験)						
75 mg 群	7	11.4 ± 5.2	9.9 [5.1, 18.7]	124	7.4 ± 4.5	6.9 [0.4, 27.5]
150 mg 群	8	19.2 ± 11.4	13.8 [8.2, 40.5]	141	13.8 ± 6.8	14.1 [1.3, 29.5]
300 mg 群	11	44.4 ± 16.4	43.3 [19.5, 74.7]	360	29.8 ± 14.4	28.1 [3.0, 93.6]

表 17 18 歳以上又は 12~17 歳の患者集団における投与 12 週時の週間累計そう痒スコアのベースライン値に対する変化量（有効性解析対象集団）

	12~17 歳		18 歳以上	
	例数	実測値又は平均値±標準偏差	例数	平均値±標準偏差
E2306 試験				
プラセボ群	1	-9.5 ^{a)}	62	-6.7 ± 4.6
150 mg 群	1	-14.0	60	-8.7 ± 5.8
300 mg 群	2	-17.0 及び -12.0	66	-10.3 ± 5.3
海外第Ⅲ相試験併合解析 (Q4881g、Q4882g 及び Q4883g 試験)				
プラセボ群	10	-6.2 ± 6.3	190	-5.1 ± 5.7
75 mg 群	6	-6.6 ± 5.0	118	-7.2 ± 6.3
150 mg 群	9	-7.4 ± 3.9	140	-8.7 ± 6.1
300 mg 群	9	-8.3 ± 6.2	354	-10.2 ± 5.3

a) 投与 8 週時

表 18 12~17 歳の患者集団において投与 12 週時までに認められた
主な有害事象（E2306 試験及び海外第Ⅲ相試験併合集団）

	75 mg 群 (8 例)	150 mg 群 (11 例) ^{a)}	300 mg 群 (13 例) ^{b)}	プラセボ群 (11 例) ^{c)}
有害事象発現例	3	6	10	5
頭痛	0	2	3	0
鼻咽頭炎	0	1	4	1
悪心	0	0	2	1
疲労	1	0	2	0
副鼻腔炎	1	0	2	0

例数

- a) 日本人 1 例を含み、橈骨骨折が認められたが、治験薬との因果関係は否定された。
 b) 日本人 2 例を含み、うち 1 例に白血球減少症及び鼻咽頭炎が認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。
 c) 日本人 1 例を含み、うつ病が認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

機構は、以下の点から、本剤の用法・用量を「通常、成人及び 12 歳以上の小児にオマリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 300 mg を 4 週毎に皮下投与する」と設定することは可能と判断した（投与期間については、7.R.4.2 の項参照）。なお、12 歳以上の日本人小児の慢性蕁麻疹患者に対する検討例数は特に限られていることから、12 歳以上の小児の安全性等について、製造販売後調査において引き続き情報収集する必要があると考える。

- 国際共同第Ⅲ相試験（E2306 試験）及び海外第Ⅲ相試験（Q4881g 及び Q4882g 試験）のいずれの試験でも、全投与期間にわたり、週間累計そう痒スコアのベースライン値に対する変化量をはじめとした有効性評価項目の各項目で本剤 300 mg 群が 150 mg 群の有効性を上回っていたこと。
- 国内外臨床試験において、本剤 300 mg 投与により安全性上の大きな懸念は認められていないこと。
- 検討症例は限られるものの、12 歳以上の小児の有効性及び安全性成績に成人と大きな違いは認められていないこと。

7.R.4.2 12週以降の投与について

機構は、国際共同第Ⅲ相試験（E2306試験）における本剤の投与期は0、4、8週時と設定されたことから、12週以降の投与の必要性、並びに本剤を12週以降、継続投与したときの有効性及び安全性について、説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

海外第Ⅲ相試験（Q4881g、Q4882g及びQ4883g試験）において、投与開始1～2週後より臨床的に意義のある最小の反応（週間累計そう痒スコアの5以上の低下）が認められ、投与12週時及び24週時の有効性及び安全性に明らかな差は認められず、また、国内ガイドラインでは慢性蕁麻疹の症状の変化に応じて薬物治療を調節することが推奨されており、本剤も症状が軽快又は消失すれば投与を中止し、長期間継続的に投与することは想定されないと考え、E2306試験では投与期を0、4、8週時、主要評価時期を投与12週時と設定した。

本剤投与終了後の有効性の持続性について、E2306試験の週間累計そう痒スコアのベースライン値に対する変化量の推移は図2（7.R.4.1の項参照）、国内外第Ⅲ相試験4試験（E2306、Q4881g、Q4882g及びQ4883g試験）の週間累計そう痒スコアの推移は、表19のとおりであり、本剤群では投与終了とともにスコアの増加が認められ、追跡調査期終了時にはプラセボ群と同程度となった。また、表20のとおり、本剤投与期終了時にそう痒及び膨疹が十分にコントロールされている状態を示すUAS7が6以下を達成し、追跡調査期終了時までUAS7が6以下を維持した患者の割合について、本剤投与期終了時にUAS7が6以下を達成した患者の割合と比較して、明らかな低下が認められた。

表19 E2306及び海外第Ⅲ相試験における週間累計そう痒スコアの推移（BOCF）

	投与群	ベースライン時	本剤投与期	投与期終了時	追跡調査期	追跡調査期終了時
E2306 試験	プラセボ群（74例）	13.7 ± 3.3	12週	8.1 ± 5.4	12週	8.3 ± 5.7
	300mg群（73例）	14.6 ± 3.7		4.9 ± 5.8		8.3 ± 6.4
Q4881g 試験	プラセボ群（80例）	14.4 ± 3.5	24週	9.0 ± 6.5	16週	10.5 ± 6.6
	300mg群（81例）	14.2 ± 3.3		4.4 ± 6.2		11.0 ± 6.3
Q4882g 試験	プラセボ群（79例）	14.0 ± 3.5	12週	8.9 ± 5.8	16週	9.0 ± 6.5
	300mg群（79例）	13.7 ± 3.5		3.9 ± 5.3		9.4 ± 6.0
Q4883g 試験	プラセボ群（83例）	13.8 ± 3.6	24週	9.8 ± 5.7	16週	9.5 ± 6.1
	300mg群（252例）	14.1 ± 3.6		5.5 ± 6.7		10.1 ± 6.4

平均値 ± 標準偏差

表20 E2306及び海外第Ⅲ相試験における本剤300mgの投与期終了時及び追跡調査期終了時までUAS7が6以下であった患者割合（有効性解析対象集団）

	本剤投与期間	投与終了時にUAS7が6以下を達成した患者の割合	本剤投与後の追跡期間	追跡期間終了時までUAS7が6以下を維持した患者の割合
E2306試験	12週	53.4 (39/73)	12週	17.8 (13/73)
Q4881g試験	24週	61.7 (50/81)	16週	7.4 (6/81)
Q4882g試験	12週	65.8 (52/79)	16週	8.9 (7/79)
Q4883g試験	24週	55.6 (140/252)	16週	10.7 (27/252)

%（例数）

一方、24週の投与期間が設定された海外第Ⅲ相試験（Q4881g及びQ4883g試験）における、投与12週時及び24週時の週間累計そう痒スコアのベースライン値に対する変化量は表21のとおりであり、いずれの試験においても投与24週時と投与12週時で同程度の有効性が認められた。また、Q4881g及びQ4883g試験における、UAS7が6以下を達成した患者並びに寛解（UAS7が0）を達成した患者の割合は、表22のとおりであり、投与24週時のUAS7が6以下及び寛解の割合はいずれも投与12週時と比較して高い傾向が認められた。

以上より、本剤投与により有効性が認められた慢性蕁麻疹患者において、本剤の投与を終了したとき、一部の患者では有効性は持続するものの、多くの患者においては持続的な有効性は得られず症状が再燃する可能性が高い。そのため、本剤投与で症状の改善傾向が認められた患者では、投与開始 12 週以降も引き続き本剤投与を継続することが望ましく、開発当初の想定とは異なり、日常診療では長期に投与される場合も想定される。

表 21 海外第Ⅲ相試験における投与 12 週及び 24 週時の週間累計そう痒スコアのベースライン値に対する変化量（有効性解析対象集団、BOCF）

	Q4881g 試験			Q4883g 試験		
	300 mg 群 (81 例)	プラセボ群 (80 例)	プラセボ群との差 [95%CI] ^{a)}	300 mg 群 (252 例)	プラセボ群 (83 例)	プラセボ群との差 [95%CI] ^{a)}
投与 12 週時	-9.4 ± 5.7	-3.6 ± 5.2	-5.8 [-7.5, -4.1]	-8.6 ± 6.0	-4.0 ± 5.9	-4.5 [-6.0, -3.1]
投与 24 週時	-9.8 ± 6.0	-5.4 ± 5.8	-4.5 [-6.3, -2.7]	-8.6 ± 6.5	-4.0 ± 5.7	-4.5 [-6.1, -3.0]

平均値 ± 標準偏差

a) 体重 (80 kg 未満、80 kg 以上) 及び週間累計そう痒スコアのベースライン値 (13 未満又は 13 以上) を層とした共分散分析モデル。

表 22 海外第Ⅲ相試験における本剤 300 mg 群の UAS7 が 6 以下及び寛解を達成した患者の割合（有効性解析対象集団）

	UAS7 が 6 以下を達成した患者の割合		寛解を達成した患者の割合	
	Q4881g 試験	Q4883g 試験	Q4881g 試験	Q4883g 試験
投与 12 週時	51.9 (42/81)	52.4 (132/252)	35.8 (29/81)	33.7 (85/252)
投与 24 週時	61.7 (50/81)	55.6 (140/252)	48.1 (39/81)	42.5 (107/252)

% (例数)

12 週以降、継続して本剤を投与したときの安全性について、表 23 のとおり、海外 2 試験併合データにおける投与 24 週の有害事象発現率は、海外 3 試験併合データにおける投与 12 週の有害事象発現率に比べて高かったが、投与 24 週で特に発現率が高い有害事象は認められなかった。また、海外の安全性データベースにおいて、慢性蕁麻疹患者に本剤を 6 カ月以上投与した症例で報告された有害事象は 61 例 152 件、重篤な有害事象は 27 件報告され、死亡例は報告されなかった。認められた主な有害事象は、薬効欠如 13 件、蕁麻疹 11 件、上腹部痛 8 件、関節痛 6 件、妊娠時の母体曝露 6 件、頭痛 4 件、疲労 4 件、脱毛症 3 件であった。また、本剤を慢性蕁麻疹患者に 6 カ月以上投与した症例の情報が含まれる公表文献 4 報告 (J Dermatol Sci 2014; 73: 57-62、Allergol Immunopathol 2015; 43: 168-73、Ann Allergy Astma Immunol 2014; 112: 170-4、Ann Allergy Astma Immunol 2015; 115: 126-9) において、報告されている事象はいずれも既知の事象であった。現時点で気管支喘息患者において、本剤の長期投与に伴い安全性の懸念が上昇することは示唆されていない。

以上より、本剤を慢性蕁麻疹患者に 12 週以降も本剤を投与した場合に安全性上の懸念は少ないと考える。なお、長期投与したときの成績は限られていることも踏まえ、投与継続の必要性について定期的に評価し、有効性が十分に得られた場合においても投与の継続については慎重に判断する旨を注意喚起する予定である。

表 23 海外第Ⅲ相試験の投与 12 週及び投与 24 週における安全性
(いずれかの本剤群で 3%以上発現した事象、安全性解析対象集団)

	海外 3 試験併合データ (投与 12 週)				海外 2 試験併合データ (投与 24 週)			
	75 mg 群 (146 例)	150 mg 群 (175 例)	300 mg 群 (412 例)	プラセボ群 (242 例)	75 mg 群 (70 例)	150 mg 群 (87 例)	300 mg 群 (333 例)	プラセボ群 (163 例)
全有害事象	62 (42.5)	95 (54.3)	207 (50.2)	103 (42.6)	41 (58.6)	60 (69.0)	210 (63.1)	94 (57.7)
鼻咽頭炎	9 (6.2)	16 (9.1)	27 (6.6)	17 (7.0)	3 (4.3)	11 (12.6)	31 (9.3)	17 (10.4)
特発性蕁麻疹	6 (4.1)	1 (0.6)	9 (2.2)	6 (2.5)	5 (7.1)	1 (1.1)	8 (2.4)	8 (4.9)
咳嗽	5 (3.4)	2 (1.1)	9 (2.2)	3 (1.2)	3 (4.3)	2 (2.3)	10 (3.0)	5 (3.1)
頭痛	4 (2.7)	21 (12.0)	25 (6.1)	7 (2.9)	4 (5.7)	8 (9.2)	27 (8.1)	5 (3.1)
副鼻腔炎	4 (2.7)	2 (1.1)	20 (4.9)	5 (2.1)	5 (7.1)	4 (4.6)	22 (6.6)	9 (5.5)
気管支炎	4 (2.7)	1 (0.6)	7 (1.7)	5 (2.1)	4 (5.7)	2 (2.3)	7 (2.1)	5 (3.1)
尿路感染	3 (2.1)	3 (1.7)	6 (1.5)	1 (0.4)	1 (1.4)	4 (4.6)	8 (2.4)	3 (1.8)
上気道感染	3 (2.1)	2 (1.1)	14 (3.4)	5 (2.1)	3 (4.3)	3 (3.4)	19 (5.7)	5 (3.1)
下痢	3 (2.1)	2 (1.1)	12 (2.9)	7 (2.9)	2 (2.9)	0	10 (3.0)	5 (3.1)
蕁麻疹	2 (1.4)	3 (1.7)	7 (1.7)	6 (2.5)	5 (7.1)	4 (4.6)	7 (2.1)	7 (4.3)
悪心	2 (1.4)	2 (1.1)	11 (2.7)	6 (2.5)	1 (1.4)	0	10 (3.0)	6 (3.7)
関節痛	1 (0.7)	5 (2.9)	12 (2.9)	1 (0.4)	1 (1.4)	5 (5.7)	10 (3.0)	2 (1.2)
四肢痛	1 (0.7)	3 (1.7)	4 (1.0)	1 (0.4)	1 (1.4)	3 (3.4)	3 (0.9)	0
片頭痛	1 (0.7)	1 (0.6)	4 (1.0)	3 (1.2)	0	3 (3.4)	4 (1.2)	3 (1.8)
発熱	1 (0.7)	1 (0.6)	2 (0.5)	1 (0.4)	1 (1.4)	3 (3.4)	3 (0.9)	2 (1.2)
真菌感染	0	3 (1.7)	3 (0.7)	1 (0.4)	0	3 (3.4)	2 (0.6)	1 (0.6)
口腔咽頭痛	0	3 (1.7)	2 (0.5)	4 (1.7)	2 (2.9)	5 (5.7)	6 (1.8)	7 (4.3)

例数 (%)

機構は、以下のように判断した。

当初の想定とは異なり、本剤の 12 週以上の長期投与を必要とする慢性蕁麻疹患者は一定数存在することが想定されるとの申請者の説明は理解できるものの、本来であれば、開発時期を通じて、本邦における慢性蕁麻疹患者に対する治療実態等を慎重に検討し、開発計画の変更・追加等をすべきであり、また、慢性蕁麻疹患者に対して 12 週以降に本剤を継続投与した国内臨床成績は得られていないため、提出された資料からは、日本人慢性蕁麻疹患者における 12 週以降の投与の適切性について結論付けることは困難と考える。

一方で、抗ヒスタミン薬で効果不十分な慢性蕁麻疹患者に対する治療法は十分に確立されておらず、当該患者に対する新たな治療の選択肢として本剤は臨床的に一定の意義があると考えられる。また、気管支喘息患者における本剤長期投与時の安全性上の懸念は示唆されていないこと等も考慮し、以下の情報提供及び注意喚起を十分に行うことで、12 週以降の継続投与を不可能とする必要はないと考える。

- ・国内においては、慢性蕁麻疹患者に本剤を 12 週以降継続して投与したときの有効性及び安全性は検討されていないことに係る情報提供
- ・12 週以降に本剤の投与を継続する場合には、個々の患者の状態に応じて医師がその必要性を含めて慎重に判断することの注意喚起

なお、製造販売後調査において、12 週以降も継続して本剤を投与した患者における安全性及び有効性、及び本剤の投与により慢性蕁麻疹の症状が改善し、投与を一時中止した患者に対して本剤を再度投与した場合の安全性及び有効性について検討する必要があると考える。

7.R.5 製造販売後の安全対策について

申請者は、本剤の製造販売後の安全対策について、以下のように説明している。

本剤の使用が想定される医師に対しては、医療従事者向け医薬品ガイド等を作成し、本剤の投与対象、用法・用量及び臨床成績等について情報提供を行う。また、慢性蕁麻疹の診断や薬物治療に関して啓発するために、本邦における蕁麻疹のガイドラインである「蕁麻疹診療ガイドライン」及び主にプライマリケ

アを担当する医師を対象とした「プライマリケア版 蕁麻疹・血管性浮腫の治療ガイドライン」を参考に、蕁麻疹の病型分類、検査、診療又は治療の手順、並びに抗ヒスタミン薬で症状が沈静化しない場合は専門医への受診を推奨していること等を周知、徹底させる予定である。そのために、本剤の慢性蕁麻疹の効能・効果の承認後速やかに、医薬情報担当者等により、既納入施設に対して情報提供を行い、当該施設において皮膚科医が新規で本剤を使用する際にも同様の対応を行う。また、新規納入予定施設に対して、医薬品卸売業者への本剤の問い合わせ後速やかに、医薬情報担当者等により情報提供を行い、本剤納入施設には定期的に情報提供を行う。加えて、関連学会等において、本剤の注意喚起や蕁麻疹診療ガイドライン等を周知・徹底し、本剤の適正使用を図る予定である。また、市販直後調査及び製造販売後調査を実施し、使用実態下における本剤の安全性及び有効性の情報収集及び医療機関への情報提供を行う予定である。

機構は、本剤の使用に当たっては、本剤の投与対象が的確に診断、選択され、適正使用が遵守されるよう蕁麻疹の診断及び治療に精通した医師により使用されることが重要であると考え。また、本剤の適正使用が推進されるよう本剤投与時のリスク及び投与対象となる患者等について記載した医師等の医療関係者向け資材を作成する必要があると考える。さらに、現時点で、慢性蕁麻疹患者において新たな安全性上の懸念は示唆されていないと考えるが、本剤の慢性蕁麻疹に対する検討症例は限られていることから、製造販売後調査を実施し、本剤の長期投与時の安全性、小児患者における安全性等、更なる情報収集を行い、得られた追加の安全性情報については、医療関係者及び患者に適切かつ迅速な情報提供がなされる必要があると考える。

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の抗ヒスタミン薬で効果不十分な慢性蕁麻疹に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断した。本品目は、慢性蕁麻疹の治療薬として既承認の薬剤とは異なる作用機序を有しており、慢性蕁麻疹の治療における新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考え。臨床試験成績等より、本剤の安全性は既承認の気管支喘息患者と比較して特段の問題は認められていないが、製造販売後調査において、使用実態下での本剤の安全性について更に検討する必要がある。

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

以上

審査報告 (2)

平成 29 年 2 月 22 日

申請品目

[販売名] ゾレア皮下注用 75 mg、同皮下注用 150 mg
[一般名] オマリズマブ（遺伝子組換え）
[申請者] ノバルティスファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 28 年 6 月 17 日

1. 審査内容

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

1.1 有効性、安全性、臨床的位置付け、用法・用量について

専門協議において、審査報告 (1) に記載したゾレア皮下注用 75 mg、同皮下注用 150 mg（以下、「本剤」）の有効性、安全性、臨床的位置付け、用法・用量に関する機構の判断は専門委員より支持された。

1.2 効能・効果について

専門協議において、審査報告 (1) に記載した効能・効果に関する機構の意見を支持するという意見に加えて、以下の意見が専門委員より出された。

- ・ 本剤の臨床試験において蕁麻疹症状を誘発する原因が特定されず、慢性的に症状が認められる患者を対象として有効性及び安全性が確認されていること、刺激誘発型の蕁麻疹等に対する本剤の有効性に関する臨床成績は承認申請資料に含まれていないことから、本剤の投与対象は、得られているエビデンスに基づいて、刺激誘発型の蕁麻疹を除く、特発性の慢性蕁麻疹患者とすることは適切と考える。本邦の蕁麻疹診療ガイドラインでの定義を踏まえ、効能・効果を「慢性蕁麻疹（既存治療で効果不十分な患者に限る）」とすることは理解できるものの、臨床現場においては、刺激誘発型も含め慢性的に蕁麻疹の症状が認められる症例も「慢性蕁麻疹」とよばれている状況を鑑みると、本剤の投与対象がより明確となるように効能・効果には「特発性」を記載する必要がある。
- ・ 本剤の投与対象について、「抗ヒスタミン薬の増量等の治療を行っても」等、添付文書ではより具体的に注意喚起することが必要である。
- ・ 本剤の投与対象が適切に診断され、適正使用されるためには蕁麻疹の診断及び治療に精通した医師により使用されることが重要である。

機構は、専門協議での議論等も踏まえ、効能・効果、及び添付文書における注意喚起を以下のとおり設定するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応した。また、申請者は、本剤の適正使用が図られるように、医療関係者向け資料を作成し、本剤の投与対象を的確に選択するために臨床試験に組み入れられた患

者背景の詳細や選択方法、特発性の慢性蕁麻疹の診断及び治療に精通した医師により本剤が使用されるよう注意喚起することを説明した。

[効能又は効果]

特発性の慢性蕁麻疹（既存治療で効果不十分な患者に限る）

<効能又は効果に関連する使用上の注意>

食物、物理的刺激等の蕁麻疹の症状を誘発する原因が特定されず、ヒスタミン H1 受容体拮抗薬の増量等の適切な治療を行っても、日常生活に支障をきたすほどの痒みを伴う膨疹が繰り返して継続的に認められる場合に本剤を追加して投与すること。

<重要な基本的注意>

本剤の投与は、各適応疾患の治療に精通している医師のもとで行うこと。

1.3 医薬品リスク管理計画（案）について

専門協議では、製造販売後調査について、審査報告（1）に記載した 12 週以降の継続投与時、12 歳以上の小児患者への投与時の安全性等に加えて、以下の意見が専門委員より出された。

- ・ 製造販売後調査において、本剤投与により症状の改善が認められた患者における投与中止後の臨床経過、並びに症状が再燃したときに再投与した場合の安全性及び有効性について検討する必要がある。

機構は、審査報告（1）「7.R.5 製造販売後の安全対策について」の項における検討及び専門協議における議論を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）として、表 24 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表 25 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 24 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・ ショック、アナフィラキシー	<ul style="list-style-type: none"> ・ 抗オマリズマブ抗体産生 ・ アレルギー性肉芽腫性血管炎（Churg-Strauss 症候群）／好酸球増加症候群 ・ 血小板減少症 ・ 寄生虫感染 ・ 動脈血栓塞栓イベント ・ 悪性腫瘍 	・ なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> ・ 気管支喘息患者における使用実態下での有効性 ・ 特発性の慢性蕁麻疹患者における使用実態下での有効性 		

表 25 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・ 特定使用成績調査（A1402 調査）^{a)} ・ 特定使用成績調査（B1401 調査）^{a)} ・ 特定使用成績調査（D1401 調査）^{a)} ・ 市販直後調査 ・ 特定使用成績調査（E1401 調査） 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 市販直後調査

a) 気管支喘息患者を対象とした調査

機構は、上記の事項を検討するための製造販売後調査を実施するよう指示した。

申請者は、主な検討内容について、以下のとおり説明した。

表 26 のとおり、既存治療で効果不十分な特発性の慢性蕁麻疹患者を対象に、観察期間を 52 週間、安全性解析対象症例として 250 例を目標例数とする特定使用成績調査を実施し、アナフィラキシー、好酸球増多症、出血傾向、寄生虫感染、動脈血栓塞栓イベント、悪性腫瘍を重点調査項目として、使用実態下での本剤の安全性及び有効性について検討する。また、12 週以降も継続投与した長期投与例及び投与中止後の再投与例に関する情報を一定数収集し、安全性及び有効性を検討する。加えて、12 歳以上の小児患者 25 例以上を安全性解析対象症例の目標例数として設定し、安全性及び有効性について検討する。

表 26 特定使用成績調査（E1401 調査）計画の骨子（案）

目的	「特発性の慢性蕁麻疹」の治療に対し、本剤が使用される患者の使用実態下における長期投与時等の安全性及び有効性に関する情報を収集し、評価する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	既存治療で効果不十分な特発性の慢性蕁麻疹患者
観察期間	52 週間
目標例数	250 例（安全性解析対象症例として。うち小児 25 例以上）
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ 重点調査項目：アナフィラキシー、好酸球増多症、出血傾向、寄生虫感染、動脈血栓塞栓イベント、悪性腫瘍 ・ 患者背景（体重、年齢、重症度、罹患期間、前治療歴、合併症等） ・ 本剤の投与状況 ・ 併用薬剤／併用療法 ・ 臨床検査 ・ 有害事象 ・ 有効性

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能又は効果並びに用法及び用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本申請は新効能・新用量医薬品としての申請であることから、本申請に係る効能又は効果並びにその用法及び用量の再審査期間は 4 年間と設定することが適切と判断する。

[効能又は効果]

1. 気管支喘息（既存治療によっても喘息症状をコントロールできない難治の患者に限る）
2. 特発性の慢性蕁麻疹（既存治療で効果不十分な患者に限る）

（申請時より下線部追加）

[用法及び用量]

1. 気管支喘息

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

投与量換算表（1回投与量）
4週間毎投与

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

4週間毎投与の表に該当しない場合には
2週間毎投与の表に従い投与すること

2週間毎投与

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

2週間毎投与の表に該当しない場合には
4週間毎投与の表に従い投与すること

投与不可

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

2. 特発性の慢性蕁麻疹

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

（申請時より下線部追加）

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上