

2.5 臨床に関する概括評価

目 次

目 次	2
表 一 覧	4
図 一 覧	5
略号一覧	6
用語の定義一覧	8
臨床試験一覧表	9
1 製品開発の根拠	11
1.1 目標適応症に対する開発の根拠	11
1.1.1 慢性蕁麻疹の臨床的・病態的特性	11
1.1.2 慢性蕁麻疹に対する既存治療の問題	12
1.1.3 申請医薬品の薬理学的特性	13
1.2 臨床開発計画	14
1.2.1 臨床開発計画の概略	14
1.2.2 治験デザイン, 実施, 及び解析方法の妥当性	17
1.2.3 医薬品の臨床試験の実施の基準 (GCP) の遵守	19
2 生物薬剤学に関する概括評価	20
3 臨床薬理に関する概括評価	21
3.1 薬物動態	21
3.2 薬力学	22
3.3 母集団薬物動態/薬力学解析	22
3.4 血清中オマリズマブ濃度-反応性解析	23
3.5 固定用量の設定根拠	24
3.6 臨床薬理の結論	24
4 有効性の概括評価	25
4.1 有効性評価の計画	25
4.1.1 有効性評価対象となった臨床試験の概略	25
4.1.2 有効性の評価方法	27
4.2 用法・用量設定の根拠	32
4.3 既存治療で効果不十分な CU 患者に対するオマリズマブの有効性	34
4.3.1 被験者の内訳	34
4.3.2 被験者の背景及び疾患特性	35
4.3.3 対象集団の特性	36
4.3.4 有効性の結果	37
4.4 特別な患者集団での有効性	48
4.4.1 部分集団での検討	48

4.4.2	青少年 CU 患者	48
4.4.3	特別な部分集団	49
4.4.4	日本人部分集団	49
4.5	オマリズマブを 12 週以上投与した際の有効性及び最終投与後の効果の持続	49
4.5.1	オマリズマブを 12 週以上投与した際の有効性	49
4.5.2	最終投与後の効果の持続	50
4.6	有効性と用法・用量の関係	50
4.6.1	有効性と用量の関係	50
4.6.2	有効性と曝露 (PK) の関係	51
4.6.3	有効性と用法の関係	51
4.6.4	推奨用法・用量	52
4.7	有効性の結論	52
5	安全性の概括評価	56
5.1	安全性評価の計画	56
5.1.1	安全性評価対象となった臨床試験の概略	56
5.1.2	安全性の評価方法	57
5.1.3	安全性解析における集団及びグループ分け	58
5.2	曝露状況	63
5.2.1	被験者の内訳	63
5.2.2	曝露状況	64
5.3	人口統計学的特性及びその他の特性	65
5.3.1	人口統計学的特性及び疾患特性	65
5.4	有害事象	66
5.4.1	比較的良好にみられる有害事象	66
5.4.2	死亡, その他の重篤あるいは重要な有害事象	69
5.4.3	器官別又は症候群別有害事象の解析	73
5.5	臨床検査	79
5.5.1	血液学的検査	79
5.5.2	血液生化学的検査	80
5.5.3	尿検査	81
5.6	バイタルサイン及びその他の検査項目	81
5.6.1	バイタルサイン	81
5.6.2	抗オマリズマブ抗体	81
5.7	特別な患者集団での安全性	81
5.7.1	部分集団での検討	82
5.7.2	青少年 CU 患者	82
5.7.3	特別な患者集団での検討	83

5.7.4	日本人 CU 患者	83
5.8	中止した試験及び実施中の試験	84
5.9	市販後の使用経験及び公表データに基づく安全性	84
5.9.1	市販後の使用経験	84
5.9.2	公表データ	85
5.10	安全性に関するその他の事項	85
5.10.1	過量投与	85
5.10.2	乱用を誘発する可能性	85
5.10.3	離脱症状及び反跳現象	85
5.10.4	妊娠, 出産, 及び授乳	85
5.11	安全性の結論	86
6	ベネフィットとリスクに関する結論	88
6.1	ベネフィットの要約	88
6.2	リスクの要約, 並びにリスクに関する未解決の問題点	92
6.3	推奨する使用法	94
6.4	総合的なベネフィットとリスク	95
7	参考文献	96

表 一 覧

Table 1-1	臨床データパッケージ	17
Table 4-1	本文書で提示した有効性評価項目の一覧	29
Table 4-2	Week 12 の週間そう痒スコアのベースラインからの変化量 (Q4881g, Q4882g, Q4883g 試験, mITT)	33
Table 4-3	ベースラインの疾患特性 (Q4881g, Q4882g, Q4883g 試験 ; mITT)	36
Table 4-4	Week 12 の週間そう痒スコアのベースラインからの変化量 (E2306 試験, FAS)	38
Table 4-5	Week 12 の UAS7 のベースラインからの変化量 (E2306 試験, FAS)	39
Table 4-6	Week 12 の週間膨疹スコアのベースラインからの変化量 (E2306 試験, FAS)	39
Table 4-7	Week 12 の UAS7 が 6 以下の被験者の割合 (E2306 試験, FAS)	40
Table 4-8	Week 12 の週間最大膨疹の長径スコアのベースラインからの変化量 (E2306 試験, FAS)	40
Table 4-9	Week 12 に週間そう痒スコアで MID が認められた被験者の割合 (E2306 試験, FAS)	41
Table 4-10	Week 12 の UAS7 が 0 の被験者の割合 (E2306 試験, FAS)	41
Table 4-11	そう痒・膨疹の改善に関連するその他の副次・探索的評価項目の結果 (Q4881g, Q4882g, Q4883g 試験 ; mITT)	45

Table 4-12	Week 12 の DLQI 総合スコアのベースラインからの変化量 (E2306 試験, FAS)	47
Table 5-1	安全性を評価した試験の概要	57
Table 5-2	臨床検査項目 (E2306 試験, 外国第 III 相試験, Q4577g 試験)	58
Table 5-3	併合した外国第 III 相試験の概要.....	59
Table 5-4	本書で提示した安全性データの一覧	62
Table 5-5	全試験期間で発現した器官別又は症候群別有害事象発現率及び発現被験者数 (E2306 試験, 外国 3 試験併合データ, Q4577g 試験, SAF)	74
Table 6-1	重要なベネフィットの要約 (E2306 試験, FAS)	90

図 一 覧

Figure 1-1	E2306 試験のデザイン	17
Figure 3-1	Week 12 での週間そう痒スコア改善又は UAS7 完全寛解率と血清中オマリズマブ濃度の実測値及び推定値 (Q4881 及び Q4882g 試験)	23
Figure 4-1	週間そう痒スコアのベースラインからの変化量の推移 (E2306 試験, FAS)	38
Figure 4-2	Week 12 の UAS7 が 6 以下の被験者の割合及び Week 12 の UAS7 が 0 の被験者の割合 (Q4881g, Q4882g, Q4883g 試験 ; mITT)	44

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)
AAC	Anaphylaxis Adjudication Committee	—
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANCOVA	analysis of covariance	共分散分析
ARC	Anaphylaxis Review Committee	—
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUCinf	area under the drug serum concentration-time curve (time 0 to infinity)	血清中薬物濃度-時間曲線下面積 (0～無限大)
BMI	body mass index	体格指数 [体重 kg/(身長 m) ²]
BOCF	baseline observation carried forward	—
BUN	blood urea nitrogen	血液尿素窒素
CI	confidence interval	信頼区間
Cmax	maximal drug serum concentration	最高血清中薬物濃度
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel	—
CSU	chronic spontaneous urticaria	慢性特発性蕁麻疹
CU	chronic urticaria	慢性蕁麻疹
DBL	direct bilirubin	直接ビリルビン
DLQI	Dermatology Life Quality Index	—
EAACI	the European Academy of Allergy and Clinical Immunology	—
EC50	half maximal (50%) effective concentration	—
EDF	the European Dermatology Forum	—
EU	European Union	欧州連合
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FcεRI	high affinity IgE receptor	高親和性 IgE 受容体
GA ² LEN	the Global Allergy and Asthma European Network	—
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
H1AH	H ₁ antihistamine	ヒスタミン H ₁ 受容体拮抗薬
H2AH	H ₂ antihistamine	ヒスタミン H ₂ 受容体拮抗薬
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
IgE	immunoglobulin E	免疫グロブリン E
In-Clinic UAS	—	医師評価による UAS
ITT	intention-to-treat	—
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LS mean	least squares mean	最小二乗平均
LTRA	leukotriene receptor antagonist	ロイコトリエン受容体拮抗薬
MAR	missing at random	—

略号	省略していない表現 (英)	省略していない表現 (日)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities /Japanese edition	ICH 国際医薬用語集 日本語版
MID	minimally important difference	意義のある最小の差
mITT	modified intention-to-treat	—
MMRM	mixed model with repeated measures	反復測定混合モデル
MOS	Medical Outcomes Study	—
OR	odds ratio	オッズ比
PD	pharmacodynamics	薬力学
PK	pharmacokinetics	薬物動態
POC	proof-of-concept	プルーフ・オブ・コンセプト
PPS	per-protocol set	Per-protocol 集団
PSUR	periodic safety update report	定期的安全性最新報告
PT	preferred term	基本語
QOL	quality of life	生活の質
SAF	safety analysis population	安全性解析対象集団
SD	standard deviation	標準偏差
SE	standard error	標準誤差
SMQ	standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
TBL	total bilirubin	総ビリルビン
UAS	urticaria activity score	—
ULN	upper limit normal	基準値上限
WAO	the World Allergy Organization	—

用語の定義一覧

用語	定義
試験の表記方法	治験実施計画書番号は、試験番号で示した。 例) CIGE025E2306→E2306 試験
投与群の記載方法	オマリズマブ投与群の表記方法 用量にかかわらず、オマリズマブ投与群全体を総称する場合、オマリズマブ投与群と表記した。 例) オマリズマブ 300 mg, 150 mg, 75 mg 群を総称する場合→オマリズマブ投与群
慢性蕁麻疹と慢性特発性蕁麻疹の定義	日本皮膚科学会による蕁麻疹診療ガイドライン 2011（以下「日皮会ガイドライン 2011」）では、蕁麻疹は特発性蕁麻疹と刺激誘発性型の蕁麻疹に分類され、特発性蕁麻疹はさらに、発症後の期間によって急性蕁麻疹と慢性蕁麻疹（chronic urticaria, CU）に分けられる。日皮会ガイドライン 2011によれば、CU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 ヶ月以上経過したもの」と定義される。CUはすべての蕁麻疹の約 5 割を占めるとされる（田中 他 2006）。一方、欧米の EAACI/GA ² LEN/EDF/WAO ガイドライン 2013（以下 EAACI ガイドライン 2013）では、CU と同じ疾患概念は慢性特発性蕁麻疹（chronic spontaneous urticaria, CSU）と呼ばれ、その定義は「特定の原因なく自発的に出現する蕁麻疹が 6 週間以上持続するもの」とされている（Zuberbier et al. 2014）。このように、日本と欧米のガイドラインでは、症状の持続期間に関して若干の違いがあるが、これが診断上の問題となることはなく、CU と CSU は同一の疾患であるとされる（Hide and Hiragun 2012）。
青少年	有効性及び安全性を評価した試験では、ICH の「Clinical Investigation of Medicinal Products in the Pediatric Population」（ICH-E11 ガイドライン）に基づき、青少年を「12 歳以上 18 歳未満」と定義した。

臨床試験一覧表

試験の種類	試験番号	国内/外国	試験の目的	デザイン/対照の種類	治験薬/投与量/投与経路/	被験者数 (目標/ランダム化/試験完了)	対象	投与期間	資料区分	添付資料番号
臨床薬力学 (PD) 試験										
患者における PD 試験及び PK/PD 試験	E2201	外国	PK/PD 有効性 安全性	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	Oma ・ 300 mg Plc 4 週間隔 皮下投与	CU 患者: Oma ・ 300 mg: 20/20/19 Plc: 10/10/8 健康成人 ^{a)} :10/-/10	成人の CU 患者, 健康 成人	投与期: 12 週間 追跡調査期: 8 週間	参考	5.3.4.2-1
有効性及び安全性試験										
比較対照 試験	E2306	国際 共同	有効性 安全性 PK/PD	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	Oma ・ 300 mg ・ 150 mg Plc 4 週間隔, 皮下投与	Oma ・ 300 mg: 72/73/67 [-/35/31] ・ 150 mg: 72/71/65 [-/34/33] Plc: 72/74/67 [-/36/34]	12 歳以上の CU 患者	投与期: 12 週間 追跡調査期: 12 週間	評価	5.3.5.1-1
	Q4577g	外国	有効性 安全性 PK/PD 用量設定	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	Oma ・ 600 mg ・ 300 mg ・ 75 mg Plc 単回, 皮下投与	Oma ・ 600 mg: 19/21/16 ・ 300 mg: 19/25/23 ・ 75 mg: 19/23/17 Plc: 19/21/15	12 歳以上の CU 患者	投与期: 4 週間 追跡調査期: 12 週間	参考	5.3.5.1-2
	Q4881g	外国	有効性 安全性 PK/PD	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	Oma ・ 300 mg ・ 150 mg ・ 75 mg Plc 4 週間隔, 皮下投与	Oma ・ 300 mg: 75/81/69 ・ 150 mg: 75/80/64 ・ 75 mg: 75/78/64 Plc: 75/80/65	12 歳以上の CU 患者	投与期: 24 週間 追跡調査期: 16 週間	参考	5.3.5.1-3
	Q4882g	外国	有効性 安全性 PK/PD	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	Oma ・ 300 mg ・ 150 mg ・ 75 mg Plc 4 週間隔, 皮下投与	Oma ・ 300 mg: 75/79/67 ・ 150 mg: 75/83/74 ・ 75 mg: 75/82/75 Plc: 75/79/74	12 歳以上の CU 患者	投与期: 12 週間 追跡調査期: 16 週間	参考	5.3.5.1-4
	Q4883g	外国	安全性 有効性 PK/PD	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	Oma ・ 300 mg Plc 4 週間隔, 皮下投与	Oma ・ 300 mg: 240/252/224 Plc: 80/84/66	12 歳以上の CU 患者	投与期: 24 週間 追跡調査期: 16 週間	参考	5.3.5.1-5
その他の 試験	B1301E1	国内	安全性 有効性 PK/PD	多施設共同 非盲検 非対照	Oma ・ 75 mg~ 375 mg 2 週間隔 又は 4 週間隔 ^{b)} 皮下投与	-/38 ^{c)} /35	6~15 歳の 日本人ア レルギー性小 児喘息患者 (B1301 試験 の完了被験 者)	投与期: ・ 2 週間隔投 与: 最終投与 の 2 週後 ・ 4 週間隔投 与: 4 週後の 来院日まで 追跡調査期 (任意): 最終投与の 16 週後	参考	5.3.5.4-1

試験の種類	試験 番号	国内/ 外国	試験 の目的	デザイン/ 対照の種類	治験薬/ 投与量/ 投与経路/	被験者数 (目標/ランダム化/ 試験完了)	対象	投与期間	資料 区分	添付 資料 番号
	ADE05	外国	有効性 安全性	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	Oma ・ 75 mg～ 375 mg 2 週間隔 又は 4 週間隔 ^{b)} Plc 皮下投与	Oma: -/27/25 Plc: -/22/17	成人の CU 患者	投与期: 24 週間	参考	5.3.5.4-2

CU：慢性蕁麻疹，Oma：オマリズマブ，Plc：プラセボ

[]は日本人被験者数

a) 対照群としてベースラインに皮膚生検を実施

b) 体重及び IgE 濃度に従い，投与量換算表に基づく投与量：オマリズマブ 75 mg, 150 mg, 225 mg, 300 mg のいずれかを 4 週間隔投与，又は 225 mg, 300 mg, 375 mg いずれかを 2 週間隔投与

c) 組入れ被験者数

1 製品開発の根拠

オマリズマブ（遺伝子組換え，ゾレア®）（以下，オマリズマブ）はアレルギー性喘息の治療薬として開発され，国内では成人の気管支喘息治療剤として 2009 年 1 月（150 mg 製剤）及び 2012 年 9 月（75 mg 製剤）に，小児の気管支喘息治療剤として 2013 年 8 月に承認を取得した。2016 年 6 月現在，世界 90 カ国以上でアレルギー性喘息の治療薬として，また，世界 80 カ国以上で慢性特発性蕁麻疹の治療薬として承認されている。本文書では，オマリズマブの「特発性の慢性蕁麻疹患者（既存治療で効果不十分な患者に限る）」の適応症に対する臨床開発で得られたすべてのデータを概括する。

1.1 目標適応症に対する開発の根拠

1.1.1 慢性蕁麻疹の臨床的・病態的特性

蕁麻疹は最もよくみられる皮膚疾患のひとつで，平成 26 年の国内の患者数は約 23 万人と報告されている（厚生労働省 2014）。蕁麻疹の好発年齢は 20 歳～40 歳代であるが，患者は新生児から高齢者まで広い年齢層にみられる（田中 他 2006，Maurer et al. 2011）。

日本皮膚科学会による蕁麻疹診療ガイドライン 2011（以下「日皮会ガイドライン 2011」）では，蕁麻疹は特発性蕁麻疹と刺激誘発性型の蕁麻疹に分類され，特発性蕁麻疹はさらに，発症後の期間によって急性蕁麻疹と慢性蕁麻疹（chronic urticaria, CU）に分けられる。日皮会ガイドライン 2011 によれば，CU 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 ヶ月以上経過したもの」と定義される。CU はすべての蕁麻疹の約 5 割を占めるとされる（田中 他 2006）。一方，欧米の EAACI/GA²LEN/EDF/WAO ガイドライン 2013（以下 EAACI ガイドライン 2013）では，CU と同じ疾患概念は慢性特発性蕁麻疹（chronic spontaneous urticaria, CSU）と呼ばれ，その定義は「特定の原因なく自発的に出現する蕁麻疹が 6 週間以上持続するもの」とされている（Zuberbier et al. 2014）。このように，日本と欧米のガイドラインでは，症状の持続期間に関して若干の違いがあるが，これが診断上の問題となることはなく，CU と CSU は同一の疾患であるとされる（Hide and Hiragun 2012）。

CU の最も大きな臨床上の問題は，ほぼ毎日みられるそう痒と膨疹である。これに加えて，CU 患者の約 20%に血管性浮腫が併発する（田中 他 2006）。そう痒及び膨疹は CU 患者にとって最も辛い症状で，仕事や学業の能率を著しく低下させ，欠勤・欠席を余儀なくさせるなど，日常・社会生活上の問題となって患者の生活の質（quality of life, QOL）を大きく損なう（Maurer et al. 2011）。また，CU 患者ではこれらの症状の発現を予測できないことからくる不安や抑うつ，あるいは睡眠障害など，心身に対する悪影響を訴える率が高くなる（O'Donnell et al. 1997）。血管性浮腫は身体のだの部位にも起こり得るが，たとえば顔面（特に口唇や眼瞼）にみられると整容面での問題が大きく，気道粘膜に起こると呼吸困難や窒息など重篤な状況に陥る危険性もある

（日皮会ガイドライン 2011）。このように、CU 患者では疾患による身体的・精神的な負荷が大きく、血管性浮腫を併発する場合はその負荷は一層大きくなる。

1.1.2 慢性蕁麻疹に対する既存治療の問題

蕁麻疹では、何らかの原因で活性化された肥満細胞が脱顆粒し、組織内に放出されたヒスタミンなどの化学伝達物質が皮膚の微小血管に作用して血漿成分の漏出（膨疹）や血管拡張（紅斑）を生じ、また皮膚の神経に作用して痒みを生じる。蕁麻疹の治療の目標は、治療により生活に支障のない程度まで症状を抑え、最終的には薬物治療を必要とすることなく症状の出現を完全に抑制することである（日皮会ガイドライン 2011）。

蕁麻疹に対する薬物治療の第一選択薬は、蕁麻疹の種類を問わず経口の抗ヒスタミン薬である。日皮会ガイドライン 2011 では、CU の薬物治療として段階的な手順を推奨しており、第一段階では第二世代ヒスタミン H_1 受容体拮抗薬（ H_1 antihistamine, H_1AH ）の通常用量（添付文書に記載されている用量）投与が推奨される。第二世代 H_1AH は第一世代に比べて鎮静性が低いという利点があるが、通常用量の第二世代 H_1AH では十分な効果が得られない患者も存在する。そのような患者には、同じ薬剤の倍量投与や他の第二世代 H_1AH への変更が推奨されるが、全体として第二世代 H_1AH に有効な患者はいまだ 50%未満と少ない（Maurer et al. 2011, Kaplan 2012, Sánchez-Borges et al. 2014）。

第二世代 H_1AH で効果不十分の患者に対しては、次の段階として、ヒスタミン H_2 受容体拮抗薬（ H_2 antihistamine, H_2AH ）やロイコトリエン受容体拮抗薬（leukotriene receptor antagonist, LTRA）などの補助的治療薬との併用が推奨される。しかし、 H_2AH や LTRA を併用した場合の治療効果に関しては、複数のランダム化比較試験が行われているものの一貫した結果が得られておらず、有効性の科学的なエビデンスは不十分である（Khan 2013, Fedorowicz et al. 2012）。補助的治療薬を使用しても強い症状が続く場合は、副腎皮質ステロイド（プレドニゾロン換算量で 15 mg/日まで）の使用が推奨される。ステロイドの内服で症状を抑制できる患者の割合は 70%～80%と高く（Kaplan 2012）、国内では重症例に限って承認が得られているが、長期的予後に対する治療効果のエビデンスはほとんどなく、逆に疾患を遷延化させやすいという専門家の意見もある（西岡 2006）。また、ステロイドは長期投与によって感染増悪、糖尿病・過血糖、副腎不全、骨折といった副作用が問題となることから（Manson et al. 2009）、原則として CU 患者にはステロイドの長期的使用は推奨されない（Zuberbier et al. 2014）。

これらの治療で効果不十分、あるいはこれらの治療に不耐容の場合は、試行的治療としてシクロスポリン、メトトレキサートなどの免疫抑制薬が使用されている。たとえば、シクロスポリンは EAACI ガイドライン 2013 でその有効性が示されているが、高用量（ > 5 mg/kg/day）では悪性腫瘍、感染症、高血圧、腎障害といった重度の副作用がみられる。低用量でも腎障害や高血圧などが問題となるため、腎機能や血圧の頻回なモニタリングが必要となり（Khan 2013）、リスク・ベネフィットの観点からその使用は重症例に限定される（日皮会ガイドライン 2011）。

以上のとおり、現在までのところ、「第二世代 H1AH で効果不十分な CU 患者」に対する治療薬として、安全に投与でき、かつ有効性が検証された薬剤はない。こうした背景から、既存治療に効果不十分な CU 患者に対する有効な治療薬が望まれてきた。

1.1.3 申請医薬品の薬理学的特性

CU の病態に関しては、その全容を説明できる背景・増悪因子はいまだ不明であるが、一部の患者では免疫グロブリン E (immunoglobulin E, IgE) 受容体あるいは IgE に対する自己抗体が認められることから、その病態に自己免疫性機序が関与すると考えられている (Sabroe and Greaves 2006)。オマリズマブはヒト化抗ヒト IgE モノクローナル抗体で、血中や皮膚内の遊離 IgE に結合し、肥満細胞や好塩基球表面に発現している高親和性 IgE 受容体 (High affinity IgE receptor, FcεRI) と IgE との結合を競合的に阻害する (2.4-1 項)。CU に対するオマリズマブの作用機序のひとつとして、次のような仮説が考えられる。オマリズマブが血中及び皮膚中組織の遊離 IgE 濃度を低下させることにより、肥満細胞及び好塩基球表面の FcεRI の発現を低下させる。その結果、FcεRI の下流シグナル経路が制御されることで、肥満細胞及び好塩基球の活性化、並びにこれらの細胞からの脱顆粒を抑制し、膨疹・そう痒といった症状の発現抑制効果が期待できる (Kaplan and Greaves 2009, Saavedra and Sur 2011)。

臨床試験では、外国で 2007 年に難治性の CU 患者に対してオマリズマブが奏効した症例の報告が発表された (Spector and Tan 2007)。2008 年には、既存治療 (抗ヒスタミン剤) に効果不十分な CU 患者を対象とし、オマリズマブの有効性を探索する目的で実施した 2 つの医師主導試験の成績が公表された (Kaplan et al. 2008, Gober et al. 2008)。Kaplan らの試験は、難治性の成人 CU 患者 12 名を対象とした非対照試験で、寛解 7 名を含む 11 名で臨床症状の改善が認められた。対象患者は全員が、好塩基球を用いたヒスタミン遊離テストで陽性であったが、自己血清に対する皮内反応テストでは陰性の患者も含まれた。本試験では有害事象は報告されず、ほとんどの患者で QOL が改善した。Gober らの試験は、既存治療 (抗ヒスタミン剤) によっても症状のコントロールが困難な CU 患者 20 名を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験で、オマリズマブは蕁麻疹の臨床症状及び QOL をプラセボに比べて有意に改善した。

以上を踏まえ、オマリズマブは、検査により自己免疫の関与が示唆されるか否かによらず、既存治療に効果不十分な CU 患者に対する新規の有効な治療法となり得ると考え、ノバルティスファーマ社はこれを目標適応症とした臨床開発計画に着手した。なお、EAACI ガイドライン 2013 では、オマリズマブは、第二世代 H1AH を増量しても効果不十分な場合に推奨される CU の治療薬として位置づけられている (Zuberbier et al. 2014)。

1.2 臨床開発計画

1.2.1 臨床開発計画の概略

既存治療に効果不十分な CU 患者に対する国内の臨床開発は、外国での本適応症に対する承認取得後に開始された。

1.2.1.1 外国の臨床開発計画

外国ではまず Proof of Concept (POC) 試験として、第二世代 H1AH でも効果不十分な成人 (18 歳～70 歳) の CU 患者を対象に、ADE05 試験を計画・実施した。本試験の計画に際しては、2008 年までに公表された医師主導試験 (1.1.3 項) の成績、及び本剤の既存の適応症に対する臨床試験成績を参照した。ADE05 試験でオマリズマブは、対象とした CU 患者の蕁麻疹の症状をプラセボに比べて有意に改善することが確認されたため、これ以降に計画した用量反応試験、検証試験の対象はすべて「第二世代 H1AH 投与によっても症状が消失しない 12 歳以上 75 歳以下の CU 患者」とした。対象に 12 歳以上 18 歳未満の青少年を含める計画としたのは、この年齢層でも CU の有病患者が存在し、医療ニーズがあると判断したためである。なお、直近の定期的安全性最新報告 (periodic safety update report, PSUR) 21 (2015 年 1 月 1 日～12 月 31 日) によれば、12 歳以上 18 歳未満の CU 患者の投与実績は、本調査期間中の推定累積曝露で 926 人年である (12 歳以上 18 歳未満の CU 患者の 2015 年 12 月 31 日までの総推定累積曝露は 5473 人年)。

続く第 II 相試験 (Q4577g 試験) では、「H1AH で効果不十分な青少年及び成人 (年齢 12 歳以上 75 歳以下) の CU 患者」を対象に、オマリズマブ 75 mg～600 mg を単回投与したときの用量反応性を検討することを目的として、プラセボ対照ランダム化比較試験を計画・実施した。Q4577g 試験において、主要評価時点である投与 4 週後の評価で用量反応性が確認された場合は、推定至適用量を用い、これを 4 週間に 1 回投与したときの有効性を検証する目的で第 III 相検証試験 (Q4881g 試験及び Q4882g 試験) を計画・実施した。Q4881g 試験及び Q4882g 試験はいずれも「第二世代 H1AH 投与によっても症状が消失しない 12 歳以上 75 歳以下の CU 患者」を対象に、オマリズマブ 75 mg, 150 mg, 300 mg を 4 週間間隔で投与した際の有効性を検証することを目的とした、プラセボ対照ランダム化比較試験である。さらに、Q4881g 試験及び Q4882g 試験の結果に基づき、目標とする承認申請用法・用量でオマリズマブを 12 週間以上投与したときの安全性を確認するため、別の第 III 相試験として投与期間 24 週間のプラセボ対照ランダム化比較試験 (Q4883g 試験) を実施する計画とした。Q4883g 試験では、より多くの併用治療を必要とする CU 患者での安全性を評価できるよう、対象を「第二世代 H1AH を H2AH 又は LTRA のいずれか、あるいはその両方と併用投与しても症状が消失しない 12 歳以上 75 歳以下の CU 患者」とした。

以上の開発計画に基づいて、既存治療に効果不十分な CU 患者に対するオマリズマブの目標申請用法・用量の有効性が確認され、かつ、オマリズマブの忍容性が良好であることが明らかとなった場合は、これらの試験成績に基づき承認申請を行う計画とした。なお、CU に対するオマ

リズマブの作用機序を解明する目的で、第二世代 H1AH に効果不十分な CU 患者を対象に、オマリズマブ（300 mg を 12 週間投与）の皮内での高親和性 IgE 受容体（FcεRI）陽性又は IgE 陽性細胞の変化をプラセボと比較する臨床薬理学的試験（E2201 試験）も実施した。

欧州連合（European Union, EU）及び米国では CSU の効能・効果で 2013 年に承認申請し、それぞれ 2014 年 2 月及び 3 月に以下の効能・効果に対して承認を取得した。

- EU：H1AH 治療で効果不十分な成人及び青少年（12 歳以上）の CSU に対する併用療法
- 米国：H1AH 治療にもかかわらず症状が持続的に認められる成人及び青少年（12 歳以上）の CSU 患者

1.2.1.2 国内の臨床開発計画

CU の適応に対する日本での開発は、オマリズマブの既承認の適応症での国内データ及び外国の CU 患者の臨床試験データ（1.2.1.1 項）を最大限に利用し、オマリズマブの 2 用量（150 mg, 300 mg）を用いた第 III 相検証試験（E2306 試験）のみを実施する計画とした。E2306 試験の試験デザイン及び臨床データパッケージの妥当性については、医薬品医療機器総合機構と「医薬品第 II 相試験終了後相談（オーファン以外）」で協議し、決定した（薬機審長発第 [REDACTED] 号，平成 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日）。相談時の主な論点（用法・用量，治験期間，試験対象）は 1.2.2 項に示す。

E2306 試験の目的は、日本・韓国の成人及び青少年 CU 患者に対するオマリズマブの有効性がプラセボに比べて優れることを検証することである。対象は外国の第 III 相検証試験（Q4881g, Q4882g 試験）と同様で、「第二世代 H1AH 投与によっても症状が消失しない 12 歳以上 75 歳以下の CU 患者」とした。試験デザインは、日本・韓国共同、ランダム化，二重盲検，プラセボ対照並行群間比較試験で，本試験内で日本人・韓国人 CU 患者での臨床用法・用量も検討できるよう，オマリズマブの用量は 2 用量とした。投与期間，追跡調査期間はいずれも 12 週間と設定した。[REDACTED] と見積もった。

本剤の国内での適応対象は外国と同様に，12 歳以上 18 歳未満の青少年を含める計画とした。その理由は，日本でもこの年齢層に対する相応の医療ニーズがあると判断したためである。しかし，[REDACTED] と予測されたため，[REDACTED]，及び [REDACTED] とした。[REDACTED] にあたり，[REDACTED] を確認した（[REDACTED] 項）。

E2306 試験の投与期間は 12 週間と設定した（設定根拠は 1.2.2 項に示す）。一方，外国では 3 つの第 III 相試験のうち 2 試験（Q4881g 試験，Q4883g 試験）で，24 週間の投与期間（追跡期間

16 週)を設定し、実臨床で想定される、より長い投与期間での有効性・安全性を評価している。Q4881g 試験及び Q4883g 試験の結果、オマリズマブの投与 24 週後の有効性はプラセボに比べて優れ、12 週を超えて投与した場合も投与期間の延長に伴う安全性上の問題はみられなかった。日本でも、実臨床では患者の状態により本剤を 24 週間程度まで投与する状況も想定されるが、
[REDACTED]
[REDACTED]と考えた。また、CU は症状の軽快・寛解と増悪を繰り返すため、投与継続の必要性を定期的に評価し、漫然と投与を継続しないよう喚起されていることから（日皮会ガイドライン 2011）、
[REDACTED]と考えた。

[REDACTED]を含め、
[REDACTED] 及び [REDACTED]
[REDACTED]に関しては、[REDACTED]をとりあげ、
[REDACTED]
[REDACTED]に関しては、[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]を確認した。

[REDACTED]に関しては、
[REDACTED]
[REDACTED]判断した [REDACTED]。また、
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]が確認できた [REDACTED]項)。[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]が示された [REDACTED]項)。

したがって、[REDACTED] 及び [REDACTED]
[REDACTED]と判断した。なお、[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]計画とした。

以上の外国・国内の開発計画を踏まえ、本申請での臨床データパッケージは以下のとおりとした（Table 1-1）。詳細は臨床試験一覧表に示す。

Table 1-1 臨床データパッケージ

試験の種類		試験対象	試験番号	実施地域	資料
臨床薬理	PD	H1AH に効果不十分な CU 患者	E2201	外国	参考
有効性・安全性	POC	H1AH に効果不十分な甲状腺ペルオキシダーゼに対する IgE 陽性 CU 患者	ADE05	外国	参考
	検証, プラセボ対照	H1AH に効果不十分な CU 患者	E2306	日・韓	評価
	用量設定, プラセボ対照	H1AH に効果不十分な CU 患者	Q4577g	外国	参考
	検証, プラセボ対照	H1AH に効果不十分な CU 患者	Q4881g	外国	参考
	検証, プラセボ対照	H1AH に効果不十分な CU 患者	Q4882g	外国	参考
	安全性, プラセボ対照	H1AH + H2AH and/or LTRA に効果不十分な CU 患者	Q4883g	外国	参考
その他	長期投与時の安全性	小児アレルギー性喘息患者	B1301E1	日本	参考

PD = pharmacodynamics, POC = Proof of Concept, H1AH = ヒスタミン H₁ 受容体拮抗薬, H2AH = ヒスタミン H₂ 受容体拮抗薬, LTRA = ロイコトリエン受容体拮抗薬

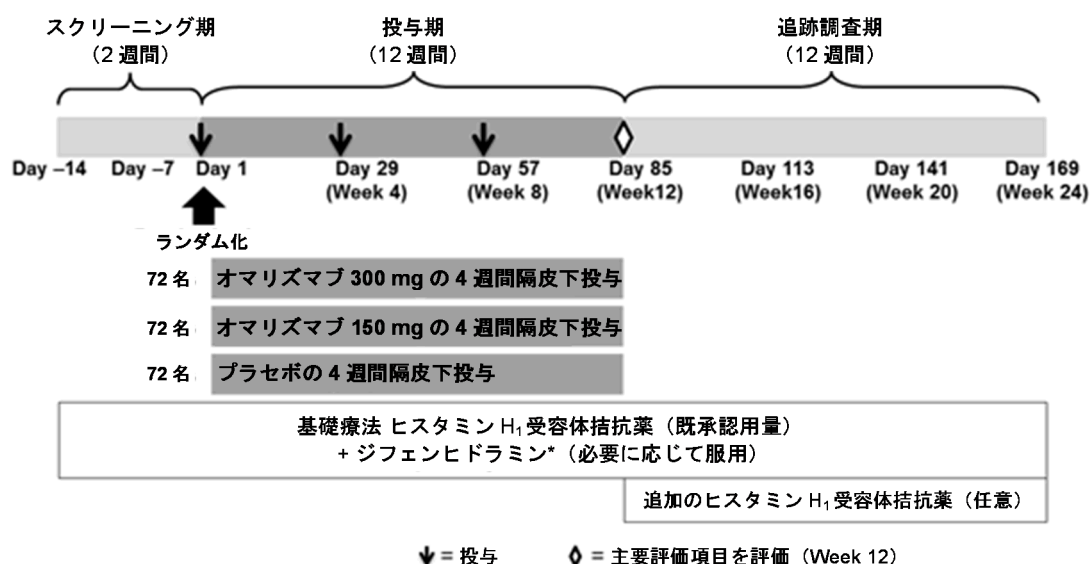
1.2.1.3 実施中の臨床試験

2016 年 6 月現在, CU 患者を対象としたオマリズマブの実施中の臨床試験はない。

1.2.2 治験デザイン, 実施, 及び解析方法の妥当性

CU の臨床評価に関するガイドラインはないため, 検証試験 (E2306 試験) の試験デザイン (Figure 1-1) の妥当性について, 医薬品医療機器総合機構と「医薬品第 II 相試験終了後相談 (オフファン以外)」で協議し, 決定した (1.2.1.2 項)。

Figure 1-1 E2306 試験のデザイン



* 最高用量 : 75 mg/日 (韓国では 25 mg 錠) 又は 80 mg/日 (日本では 10 mg 錠)

Source: 5.3.5.1-1-E2306 試験-Figure 9-1

以下に、E2306 試験の試験デザインに関する医薬品第 II 相試験終了後相談（オーファン以外）での主な論点（用法・用量、治験期間、試験対象）を示す。なお、有効性の評価項目及び解析方法の詳細は4.1.2 項に示す。

(1) 用法・用量

- [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]（薬機審長発第 [REDACTED] 号，平成 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日）。

E2306 試験ではオマリズマブ 2 用量（150 mg，300 mg）及びプラセボを設定し，投与間隔 4 週間の用法・用量で検討する計画とした。また，用量は，体重及びベースラインの IgE 値に基づいて換算した投与量（アレルギー性喘息患者での用法・用量）ではなく，固定用量とした。固定用量の設定根拠は，主に外国の第 II/III 相試験の血清オマリズマブ濃度，遊離及び総 IgE 濃度データを用いた母集団 PK/PD 解析の結果，並びに外国第 III 相検証試験データを用いた血清中濃度-反応モデルによるシミュレーションの結果に基づいている。

E2306 試験での用量（オマリズマブ 150 mg，300 mg）及び用法（投与間隔 4 週間，固定用量）の設定根拠の詳細は3.5 項及び4.2 項に示す。

(2) 治験期間

- [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]（薬機審長発第 [REDACTED] 号，平成 [REDACTED] 年 12 月 [REDACTED] 日）。

E2306 試験では投与期間 12 週間，投与終了後追跡調査期間 12 週間に設定し，24 週間の治験期間を通して盲検性を維持することとした。投与期間を 12 週間としたのは，外国の第 III 相試験（Q4881g，Q4882g，Q4883g 試験）の結果，主要評価項目である週間そう痒スコアは投与開始 1～2 週間で臨床的に意義のある最小の差（minimally important difference，MID）まで減少（改善）し，その後は 12 週まで徐々に増加するものの，12 週後の結果は 24 週後と比べて明らかな差はみられなかったためである。また，外国の第 II・III 相試験データを用いて実施したオマリズマブの曝露量－反応関係の解析の結果からも，投与量 300 mg の臨床効果（そう痒症状の改善）は，投与開始 12 週までに定常状態に達することが示唆された（2.7.2-2.3.4.2 項）。追跡調査期間を 12 週と設定したのは，オマリズマブに対する自己抗体が産生された患者のうち，95%以上の患者で血中オマリズマブ濃度が検出限界以下となるのは投与終了から 12 週間後と予測されたためである。

(3) 試験対象

- [REDACTED] (薬機審長発第 [REDACTED] 号, 平成 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日)。

試験対象は「標準治療に抵抗性の 12 歳以上 75 歳以下の CU 患者」である。「標準治療に抵抗性の CU」とは「H1AH を含め既存の薬物治療では十分な効果が得られない CU」と定義される。対象の選択・除外基準は基本的に外国の第 III 相検証試験と同じで、適格患者はランダム化前の H1AH による治療下での臨床症状（そう痒・膨疹）の程度に基づいて選択される。E2306 試験の主な選択基準は以下のとおりで、これらを設定することで目標とする対象患者が選択できる。

- H1AH による治療を行ったにもかかわらず、そう痒及び膨疹が 8 週間以上持続する。
- ランダム化前 7 日間の urticaria activity score 7 (UAS7) (0~42) が 16 以上、かつ UAS7 の「かゆみ」成分 (0~21) が 8 以上である。
- スクリーニング来院 (Day -14, Day -7 又は Day 1) のうち、少なくとも 1 日の In-Clinic UAS が 4 以上である。
- Day -14 のスクリーニング来院直前に 3 日間以上連続して承認用量の H1AH による治療を行っている。
- CU と診断されてから 6 ヶ月以上経過している。

1.2.3 医薬品の臨床試験の実施の基準 (GCP) の遵守

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

2 生物薬剤学に関する概括評価

本申請は、CU 患者への適応追加を目的とした承認事項の一部変更申請のため、新たに生物薬剤学的評価は実施していない。

3 臨床薬理に関する概括評価

成人及び青少年の CU 患者を対象とした本剤の臨床薬理評価において以下の項目を検討した。

- 皮下投与後のオマリズマブの PK 及び血清中遊離 IgE 及び総 IgE 濃度に対する PD
- CU 患者での母集団 PK/PD 解析に影響する背景因子及び共変量
- 血清中濃度-反応解析により CU 患者での PK/PD と有効性（週間そう痒スコア及び UAS7）及び安全性の関係
- PK/PD 及び PK-有効性のシミュレーション結果から固定用量の妥当性
- 薬物動態と有効性の関係についてレスポnder（UAS7 ≤ 6）及び完全寛解（UAS = 0）患者での背景因子と用法・用量に対する影響
- 経時的な PK-有効性のシミュレーションから、レスポnder率に影響を及ぼす患者背景因子、用量調節時の有効性の推移及び症状安定化までの期間の推定
- CU 患者での抗オマリズマブ抗体の産生

これらの評価は、外国人 CU 患者を対象とした Q4577g, Q4881g, Q4882g 及び Q4883g 試験並びに日本人及び韓国人 CU 患者を対象とした E2306 試験での PK/PD 解析に基づき実施した。CU 患者における本剤の血清中濃度と有効性の関係は Q4881g 及び Q4882g 試験で検討した。有効性の評価項目は、Week 12 での週間そう痒スコアのベースラインからの変化量及び完全寛解に達した被験者の割合とし、これらの評価項目と血清中オマリズマブのトラフ濃度の関係を評価した。血清中オマリズマブ濃度と週間そう痒スコア及び UAS7 について、経時的な推移をシミュレーションにより検討した。

3.1 薬物動態

Q4577g 試験において CU 患者に本剤 75～600 mg を単回皮下投与後、平均で投与後 6～8 日に最高血清中オマリズマブ濃度に到達した。見かけの消失半減期の平均値は 17～23 日であった。C_{max} 及び AUC_{inf} は 75～600 mg の範囲で用量比例性を示した（2.7.2-2.3.1 項）。

CU 患者での第 III 相試験（Q4881g, Q4882g, Q4883g 及び E2306 試験）において、4 週間隔投与での Week 12 におけるトラフ濃度の平均値は試験間で大きな違いはなく、75, 150 及び 300 mg 群でそれぞれ 7.41～7.78 µg/mL, 13.3～16.9 µg/mL 及び 27.6～32.3 µg/mL であった。Week 24（最終投与から 4 週間後）時点でのトラフ濃度の平均値は、Q4881g 試験の 75, 150 及び 300 mg 群でそれぞれ 7.63 µg/mL, 14.0 µg/mL 及び 30.9 µg/mL であり、Q4883g 試験での 300 mg 群の Week 24 時点でのトラフ濃度は 34.3 µg/mL であった（2.7.2-3.1 項）。以上の結果より、血清中オマリズマブ濃度は、検討した用量範囲において 4 週間隔で 3 回反復皮下投与後の Week 12 で定常状態に達すると考えられた。

3.2 薬力学

Q4577g 試験において本剤 75～600 mg を単回皮下投与後の血清中遊離 IgE 濃度は投与後 3 日目までに速やかに低下した。また、CU 患者での第 III 相試験において、本剤 75, 150 及び 300 mg を 4 週間隔で反復皮下投与後、血清中遊離 IgE 濃度は Week 12 において、用量依存的に低下した。Week 12～Week 24 の投与期間中も血清中遊離 IgE 濃度は持続的に低下した。投与終了後から 16 週間の追跡調査期間中に血清中遊離 IgE 濃度は徐々に上昇し、ベースライン値に近づいた。

本剤 75, 150 及び 300 mg を 4 週間隔で反復皮下投与後、オマリズマブ-IgE 複合体形成のために血清中総 IgE 濃度の見かけのクリアランスが低下し、Week 12 及び 24 の血清中総 IgE 濃度はベースラインに比べて平均で 2～3 倍高かった。投与終了後、追跡調査期間中に血清中総 IgE 濃度は徐々に低下し、ベースライン値に近づいた。

3.3 母集団薬物動態/薬力学解析

本剤投与後の CU 患者での薬物動態及び薬力学の詳細は、オマリズマブと IgE の結合、血清中遊離 IgE 濃度の速やかな低下、IgE の生成速度と複合体の消失を反映したモデル解析により検討した。外国人 CU 患者での試験結果 (Q4577g, Q4881g, Q4882g 及び Q4883g 試験) を基に構築した母集団 PK/PD モデルから血清中総オマリズマブ濃度 (遊離及びオマリズマブ-IgE 複合体) と遊離 IgE 及び総 IgE 濃度の挙動が予測できた (2.7.2-3.2.1 項)。この PK/PD モデルはアレルギー性喘息患者での母集団解析時と同じモデル構造を有し、オマリズマブ-IgE の結合様式は基本的に喘息患者と CU 患者で同様であることが示された。

体重、ベースライン IgE 濃度、BMI、抗 FcεRI 抗体、H2AH の併用は PK/PD モデルパラメータの有意な共変量であった。外国人 CU 患者における Week 12 での血清中オマリズマブのトラフ濃度に対する、これらの共変量の影響を検討した。高体重及び高 BMI (95 パーセンタイル) 患者においてもトラフ濃度の中央値からそれぞれ 22%及び 24%の低下であり、低体重及び低 BMI (5 パーセンタイル) ではそれぞれ中央値から 25%及び 26%の上昇であった。抗 FcεRI 自己抗体がある場合は 8%上昇、H2AH の併用がある場合は 8%上昇、高ベースライン IgE 濃度 (95 パーセンタイル) で 6%低下であり、血清中オマリズマブのトラフ濃度のばらつき (-52%～+104%) に比べると、これらの共変量の影響は小さかった。その他、年齢 (12～75 歳)、人種/民族、性別、試験間差 (Q4883g 試験に対する他の試験)、LTRA の併用は PK 及び PD に対して有意な共変量ではなかった (2.7.2-3.2.3 項)。

外国人 CU 患者で得られた各 PK/PD パラメータは、アレルギー性喘息患者での結果と同様であった。代表的な CU 患者 (体重 80 kg, BMI 30 kg/m², ベースライン IgE 濃度 80 IU/mL, H2AH 併用なし, 抗 FcεRI 自己抗体陰性) の遊離オマリズマブの見かけのクリアランス及び分布容積の平均値は、それぞれ 0.26 L/day 及び 8.9 L であった。個体間変動はいずれも 35%以下であった。オマリズマブと IgE の平衡定数 (Kd) は 2.1 nM であった。得られた PK/PD モデルから血清中オ

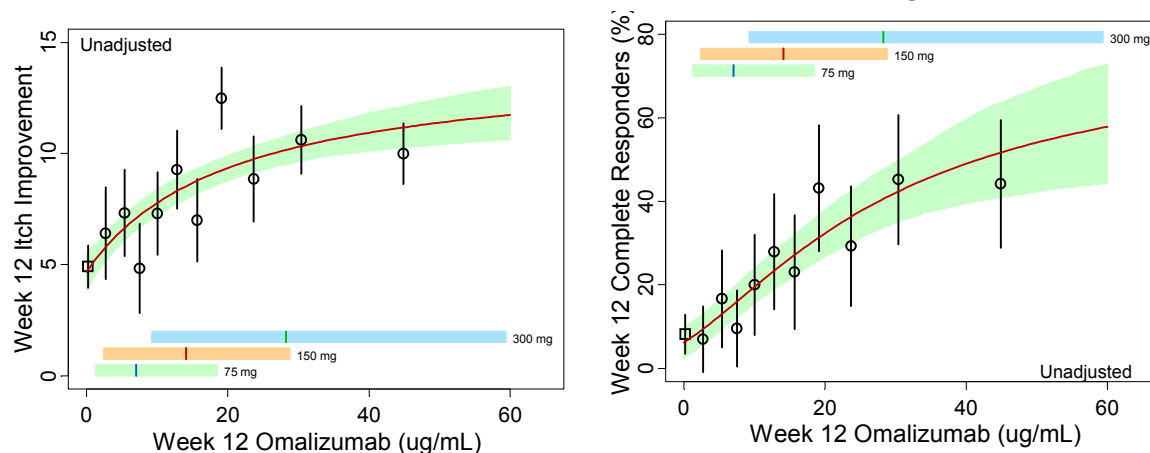
マリズマブ濃度推移をシミュレーションした結果、Week 12 までに概ね（90%）定常状態に到達することが示された（2.7.2-3.2.2）。

3.4 血清中オマリズマブ濃度-反応性解析

外国人 CU 患者（Q4881g, Q4882g 及び Q4883g 試験）に本剤 75～300 mg を 4 週間隔で反復皮下投与後、Week 12 での血清中オマリズマブ濃度と有効性（週間そう痒スコアのベースラインからの変化量及び UAS7 に基づく完全寛解率）には正の相関がみられた。血清中オマリズマブ濃度が高くなるほど、レスポナー（UAS7 ≤ 6）及び完全寛解（UAS7 = 0）の割合は増加する傾向が認められた。Emax モデルで認められた血清中濃度と有効性の関係は、Week 12 でのトラフ濃度と有効性の解析結果（2.7.2-3.3 項）及び投与期全体の経時的な薬物動態-有効性解析結果（2.7.2-3.4 項）のいずれにおいても良好な適合性を示した。Week 12 時点及び経時的なシミュレーション結果から得られた血清中オマリズマブ濃度の週間そう痒スコア及び UAS7 の寛解率（レスポナー率及び完全寛解率）に対する half maximal (50%) effective concentration (EC50) は、いずれも 15～22 µg/mL の範囲であった。週間そう痒スコアのベースラインからの変化量及び完全寛解率と血清中オマリズマブ濃度の関係を Figure 3-1 に示す。いずれの項目に対しても、EC50 以上の血清中濃度を示した患者の割合は、300 mg 群では、67%～72%、150 mg 群では 15%～19%であった。

Week 12 での血清中濃度-有効性解析及び経時的なシミュレーション結果から、4 週間隔で本剤 150 mg 投与よりも 300 mg 投与でより良好な有効性が示された。150 mg 及び 300 mg 投与で週間そう痒スコア改善（ベースラインからの変化量の絶対値）の推定値は平均でそれぞれ 8.5 及び 10, UAS7 の完全寛解率は 25%及び 40%であった。

Figure 3-1 Week 12 での週間そう痒スコア改善又は UAS7 完全寛解率と血清中オマリズマブ濃度の実測値及び推定値（Q4881 及び Q4882g 試験）



Source : 5.3.3.5-2-PPKPD-ER-Figure 5, Figure 10

Week 12 でのそう痒スコアのベースラインからの変化量（左図）又は UAS7 完全寛解率（右図）の実薬群の実測値について平均値（○）及び 95%信頼区間を血清中オマリズマブ濃度の十分位ごとに示す。プラセボ群（□）の結果も併せて示す。モデル解析による推定値を実線で示すとともに 95%信頼区間を示す。下部又は上部に各用量の Week 12 での血清中オマリズマブ濃度範囲（中央値、5～95 パーセンタイル）を示す。

3.5 固定用量の設定根拠

外国人 CU 患者での併合解析結果から、体重、BMI 及びベースライン IgE 濃度は Week 12 での有効性（週間そう痒スコア及び UAS7 完全寛解率）に大きく影響を及ぼさなかった。経時的なシミュレーション結果からも体重の有効性（週間そう痒スコア及び UAS7 に基づくレスポンス率）に対する影響は認められなかった（2.7.2-3.3.1 項、2.7.2-3.3.2 項）。Week 12 での有効性と投与期間中の個々の血清中遊離 IgE 濃度値には明らかな相関は見られなかった（2.7.2-3.3.3 項）。CU では本剤の有効性と血清中遊離 IgE 濃度との相関がみられず、アレルギー性喘息とは異なる用法・用量設定が妥当であると考えられた。また、体重とともにベースライン IgE による補正も CU 患者対象試験では実施せず、固定用量でベースライン IgE 濃度に依存せず、症状の改善が認められた。

アレルギー性喘息での本剤の用法・用量は個々の患者の体重及びベースライン IgE 濃度により決定している。一方、CU 患者では、体重及びベースライン IgE 濃度で用量補正をした場合には血清中オマリズマブ濃度が固定用量に比べてばらつきが大きくなる（2.7.2-3.2.4 項）と予想され、有効性にも影響すると考えられた。したがって、CU では体重及びベースライン IgE 濃度による用量補正は行わず、固定用量を用いることが適切と考えられた。

3.6 臨床薬理の結論

CU 患者でのオマリズマブの薬物動態は、これまでにアレルギー性喘息患者での結果と同様に IgG 抗体製剤で見られる典型的な薬物動態を示した。CU 患者に本剤を単回皮下投与後、投与後 6～8 日で最高血清中濃度に到達した。本剤を 75～600 mg の用量範囲で単回皮下投与後の曝露量は用量比例性を示した。また、本剤 75、150 及び 300 mg を 4 週間隔で反復皮下投与後のトラフ濃度は、用量に依存した増加を示した。

母集団 PK/PD 解析の結果、CU 患者での本剤の薬物動態はアレルギー性喘息患者と同様であった。CU 患者においても本剤投与後、用量依存的な血清中遊離 IgE 濃度の低下及び総 IgE 濃度の上昇が認められ、12～24 週間の反復投与期間中は一定の値で推移した。投与中止から 12 又は 16 週間の追跡調査期間中に血清中遊離 IgE 濃度及び総 IgE 濃度はそれぞれベースライン値付近の濃度に徐々に戻る傾向があった。

外国人 CU 患者の背景因子について曝露量への影響を母集団 PK/PD 解析により検討した。また、Week 12 時点における血清中トラフ濃度と有効性に影響を及ぼす患者背景因子を検討した。その結果、CU ではアレルギー性喘息での用量設定と異なり、体重及びベースライン IgE 濃度による PK/PD に対する影響が小さく、用量調節をすることで固定用量よりも個体間の血清中濃度のばらつきを大きくする結果が得られた。また、母集団 PK-有効性解析結果から CU 患者では年齢（12～75 歳）、人種・民族、性別、体重、BMI、ベースライン IgE 濃度、抗 FcεRI 自己抗体の有無、H2AH 及び LTRA 併用の有無による影響を受けず、これらの背景因子による用量調節は不要であると考えられた。

4 有効性の概括評価

4.1 有効性評価の計画

4.1.1 有効性評価対象となった臨床試験の概略

H1AH で効果不十分な日本人の CU 患者（年齢 12 歳以上）に対するオマリズマブ 300 mg 4 週間隔皮下投与の有効性は、主に、日本・韓国の国際共同試験として実施した第 III 相検証試験（E2306 試験）の成績に基づいて評価した。この他に、外国で実施した第 III 相検証試験 2 試験（Q4881g, Q4882g 試験）、第 III 相安全性試験（Q4883g 試験）でもオマリズマブ 300 mg 4 週間隔皮下投与の有効性を評価した。Q4881g 試験及び Q4882g 試験の試験対象及び試験デザインは E2306 試験と同じで、いずれもプラセボ対照、ランダム化、二重盲検、並行群間比較試験である。安全性評価を主目的とした Q4883g 試験は、試験デザインは E2306 試験と同じであるが、試験対象はより多くの併用治療を必要とする CU 患者で、H1AH（各国の承認用量の 4 倍まで増量可）に追加して H2AH 又は LTRA のいずれか又は両方の併用療法で効果不十分な患者とした。投与期間は、E2306, Q4882g 試験は 12 週間、Q4881g, Q4883g 試験は 24 週間である。これ以外に、外国では第 II 相用量設定試験として、H1AH 治療で効果不十分な CU 患者を対象に、治験期間 4 週間のプラセボ対照ランダム化比較試験（Q4577g 試験）を実施し、オマリズマブ（600 mg, 300 mg, 75 mg）の単回皮下投与による用量反応性を評価した。

本文書では、E2306 試験を評価資料、外国の第 II・III 相の 4 試験（Q4881g, Q4882g, Q4883g, Q4577g 試験）を参考資料として扱い（[臨床試験一覧表](#)）、これらの個々の試験成績に基づいて本剤の有効性を評価した。ただし、18 歳未満の CU 患者の有効性は外国第 III 相 3 試験（Q4881g, Q4882g, Q4883g 試験）の結果を併合し、この年齢層の部分集団として評価した。

E2306 試験で有効性評価対象となった被験者数は 217 名で、そのうち日本人の被験者は 105 名、青少年（12 歳以上 18 歳未満）の被験者は全体で 4 名（いずれも日本人）であった。

4.1.1.1 試験対象・試験方法の概略

E2306 試験

E2306 試験は、H1AH 治療で効果不十分な CU 患者を対象として、プラセボに対するオマリズマブの優越性を検証することを主要目的とした、ランダム化、二重盲検、並行群間比較試験である（[Figure 1-1](#)）。試験対象は、既存治療によってもそう痒及び膨疹が 8 週間以上連続して認められる患者とし、具体的には、試験開始前（ベースライン）の週間そう痒スコア（範囲：0～21）が 8 以上、UAS7（範囲：0～42）が 16 以上とした。また、CU と診断されてからの期間は 6 ヶ月以上とし、原因が明らかな蕁麻疹の患者は試験対象から除外した。試験期間は、スクリーニング期（2 週間）、投与期（12 週間、Week 0～12）、追跡調査期（12 週間、～Week 24）で構成され、ランダム化後の試験期間を通して盲検性を維持した。目標被験者数は 216 名とし、国を層別因子

として、適格被験者をオマリズマブ 300 mg 群、150 mg 群、又はプラセボ群のいずれかに 1 : 1 : 1 の比で層別に割り付けた。治験薬は Week 0 から Week 8 まで 4 週間ごとに 3 回皮下投与した。H1AH は、試験期間を通して試験登録前と同じ用量を継続投与し、追跡調査期では H1AH の承認用量の範囲内での増量、又は 1 剤追加を可とした。また、レスキュー薬としてすべての被験者にジフェンヒドラミン（10 mg 又は 25 mg 錠）を提供し、試験期間を通して必要に応じて服用可とした（日本では 10 mg 錠を用いて最大 80 mg/日まで、韓国では 25 mg 錠を用いて最大 75 mg/日まで）。

Q4881g, Q4882g 試験

Q4881g 及び Q4882g 試験は H1AH 治療で効果不十分な CU 患者を対象に、オマリズマブ（300 mg, 150 mg, 75 mg）のプラセボに対する優越性を検証することを主要目的とした、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。試験対象は E2306 試験と同じである。試験期間は、両試験ともにスクリーニング期 2 週間、投与期は Q4881g 試験 24 週間（Week 0 ～24）、Q4882g 試験 12 週間（Week 0～12）、追跡調査期はいずれも 16 週間（Q4881g 試験:～Week 40, Q4882g 試験:～Week 28）とした。目標被験者数はいずれの試験も 300 名とした。ランダム化の方法は両試験で同じで、ベースラインの週間そう痒スコア、体重、及び実施医療機関を調整因子とした動的割付法を用いて、適格被験者をオマリズマブ 300 mg 群、150 mg 群、75 mg 群、又はプラセボ群のいずれかに 1 : 1 : 1 : 1 の比で割り付けた。治験薬は、Q4881g 試験では Week 0 から Week 20 まで 4 週間ごとに 6 回、Q4882g 試験では Week 0 から Week 8 まで 4 週間ごとに 3 回皮下投与した。H1AH は、試験期間を通して試験登録前と同じ用量を継続投与した。Q4881g 試験では 24 週間の投与期の後半 12 週間（主要評価項目の評価時点である Week 12 以後の投与期）、Q4882g 試験では追跡調査期での、H1AH の承認用量の範囲内での増量、又は 1 剤追加を可とした。また、レスキュー薬としてすべての被験者にジフェンヒドラミン 25 mg 錠を提供し、試験期間を通して必要に応じて服用可とした（各国の承認用量に準じ最大 75 mg/日まで）。

Q4883g 試験

Q4883g 試験は、H1AH（各国の承認用量の 4 倍まで増量可）に追加して H2AH 又は LTRA のいずれか又は両方の併用療法で効果不十分な CU 患者を対象に、オマリズマブ 300 mg の安全性評価を主要目的とした、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。本試験では有効性は副次目的として評価した。試験期間は Q4881g 試験と同じである。目標被験者数は 320 名とし、適格被験者を、ベースラインの週間そう痒スコア、体重、及び実施医療機関を調整因子とした動的割付法を用いて、オマリズマブ 300 mg 群又はプラセボ群に 3 : 1 の比で割り付けた。治験薬は Week 0 から Week 20 まで 4 週間ごとに 6 回皮下投与した。H1AH（各国の承認用量の 4 倍まで増量可）に追加して H2AH 又は LTRA のいずれか又は両方による併用療法は、試験期間を通して試験登録前と同じ用量を継続投与した。また、レスキュー薬としてすべての被験者に

ジフェンヒドラミン 25 mg 錠を提供し、試験期間を通して必要に応じて服用可とした（各国の承認用量に準じ最大 75 mg/日まで）。

Q4577g 試験

Q4577g 試験は、H1AH 治療で効果不十分な CU 患者を対象にオマリズマブ（600 mg, 300 mg, 75 mg）の用量反応性を評価することを目的とした、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。試験期間は、スクリーニング期（1 週間）、導入期（1 週間以内）、投与期（4 週間）、追跡調査期（12 週間）とした。目標被験者数は 76 名とし、ベースラインの体重を調整因子とした動的割付法を用いて、適格被験者をオマリズマブ 600 mg 群、300 mg 群、75 mg 群、又はプラセボ群に 1 : 1 : 1 : 1 の比で割り付けた。治験薬は投与期に単回皮下投与した。H1AH は、試験期間を通して試験登録前と同じ用量を継続投与した。追跡調査期では、UAS が 4 以上の被験者で、治験担当医師が必要と判断した場合は、H1AH の承認用量の 2 倍までの増量、次いで最大 3 剤までの追加を可とし、さらに H2AH, LTRA, ステロイド（40 mg 1 日 1 回 1 週間）の順に投与可とした。また、レスキュー薬としてすべての被験者にジフェンヒドラミン 25 mg 錠を提供し、試験期間を通して必要に応じて服用可とした（各国の承認用量に準じ最大 75 mg/日まで）。

4.1.2 有効性の評価方法

本項では、主に E2306 試験及び外国第 III 相検証試験（Q4881g, Q4882g 試験）で用いた有効性の評価項目及び統計解析手法を示す。これらの詳細は「2.7.3 臨床的有效性の概要」及び「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。

4.1.2.1 評価項目

そう痒及び膨疹の改善

CU の主症状であるそう痒及び膨疹の改善効果は、被験者自身による症状の評価をスコア化する評価法である UAS を用いて評価した。UAS は CU の 2 つの主症状を評価できる複合的な指標で、CU の重症度を評価する国際的にも評価の定まった指標である（Zuberbier et al. 2014）。

被験者は、1 日 2 回（朝・夜）、そう痒の重症度及び膨疹の個数を評価し、定義（2.7.3-1.2.1 項）に従い各スコアを電子日誌に記録した。各試験での有効性の評価には、そう痒スコア、膨疹スコア、及び UAS（そう痒と膨疹の複合スコア）の週間スコアを用いた。また、膨疹のもう一つの評価指標である最大膨疹の長径についても、そう痒の重症度及び膨疹の個数と同様に、電子日誌の記録から週間スコアを算出し有効性評価に用いた。週間そう痒スコア、週間膨疹スコア、及び週間最大膨疹の長径スコアの範囲はいずれも 0～21, UAS7 の範囲は 0～42 である。週間そう痒スコアの臨床的に意義のある最小の差（MID）はベースラインから 5 以上の減少、UAS7 の MID は 11 以上の減少と定義した（2.7.3-Table 1-4）。

QOL の改善

QOL の改善効果は、Dermatology Life Quality Index (DLQI) (総合スコアの範囲：0～30、スコアが大きいほど障害度が高い) を用いて評価した。DLQI は、皮膚疾患に特異的な健康関連 QOL の指標としてその妥当性が確認され、CU を含むさまざまな皮膚疾患の臨床評価で広く用いられている (Lewis and Finlay 2004)。DLQI の評価は 17 歳以上の被験者だけを対象とし、被験者自身が規定来院日 (Week 4, 12, 24) に実施した (2.7.3-1.2.1.2 項)。

血管性浮腫の消失

血管性浮腫の消失に対する効果は、被験者自身による 1 日 1 回の評価 (過去 24 時間の血管浮腫の発現の有無) の記録から、「血管性浮腫あり」の日数及び「血管性浮腫なし」の日の割合を算出することで評価した。

4.1.2.2 主要評価項目

E2306 試験では、有効性の主要評価項目は Week 12 の週間そう痒スコアのベースラインからの変化量とした。そう痒は日常・社会生活上の問題となり、患者の QOL に大きな影響を及ぼすことから (1.1.1 項)、医薬品第 II 相試験終了後相談 (オフアン以外) でも、これを主要評価項目とすることに合意を得た。

外国の第 III 相検証試験 (Q4881g, Q4882g 試験) でも、米国食品医薬品局の助言に基づき、Week 12 の週間そう痒スコアのベースラインからの変化量を主要評価項目とした。用量設定試験 (Q4577g 試験) では Week 4 の UAS7 のベースラインからの変化量を主要評価項目とした。安全性の評価を主要な目的とした Q4883g 試験では有効性の主要評価項目を設定しなかった。

4.1.2.3 副次評価項目及び探索的評価項目

E2306 試験では、Week 12 の UAS7、週間膨疹スコア、週間最大膨疹の長径スコアのベースラインからの変化量を副次評価項目として評価し、さらに、臨床的に重要な症状改善や症状の消失効果を評価するため、Week 12 の「UAS7 が 6 以下 (レスポnder)」及び「UAS7 が 0 (完全寛解)」の被験者の割合、Week 12 に週間そう痒スコアで MID が認められた被験者の割合を副次評価項目として評価した。臨床症状の効果発現は、Week 12 までに週間そう痒スコアで MID が認められるまでの期間及び UAS7 の MID が認められるまでの期間 (いずれも探索的評価項目) を用いて評価した。QOL の改善に関しては、Week 12 の DLQI 総合スコアのベースラインからの変化量を副次評価項目とし、Week 12 の週間睡眠障害度スコア及び Medical Outcomes Study (MOS) Sleep Scale スコアのベースラインからの変化量を探索的評価項目とした。血管性浮腫の消失は、投与期間中の「血管性浮腫あり」の日数及び Week 4 から Week 12 までの「血管性浮腫なし」の日の割合を探索的評価項目として評価した。

外国検証試験 (Q4881g, Q4882g 試験) の副次及び探索的評価項目も E2306 試験と同様であった。ただし、Week 12 までに週間そう痒スコアで MID が認められるまでの期間は E2306 試験では

探索的評価項目としたが、これら 2 試験では副次評価項目とした。投与期が 24 週間であった Q4881g 試験では、Week 24 の UAS7 が 6 以下の被験者の割合及び UAS7 が 0 の被験者の割合も探索的に評価した。Q4883g 試験の有効性の評価項目は Q4881g 試験及び Q4882g 試験と同様であった。Q4577g 試験では Week 4 の週間そう痒スコア及び膨疹スコアのベースラインからの変化量を副次評価項目として評価した。

各試験の主要・副次評価項目、及び本章で示した探索的評価項目を Table 4-1 に示す。

Table 4-1 本文書で提示した有効性評価項目の一覧

資料区分 評価項目	評価	参考			
	E2306	Q4881g	Q4882g	Q4883g ^{a)}	Q4577g ^{b)}
Week 12 の週間そう痒スコアのベースラインからの変化量	◎	◎	◎	○	○ (W4)
Week 12 の UAS7 のベースラインからの変化量	○	○	○	○	◎ (W4)
Week 12 の週間膨疹スコアのベースラインからの変化量	○	○	○	○	○ (W4)
Week 12 の UAS7 が 6 以下の被験者の割合	○	○	○	○	—
Week 12 の週間最大膨疹の長径スコアのベースラインからの変化量	○	○	○	○	—
Week 12 に週間そう痒スコアで MID が認められた被験者の割合	○	○	○	○	—
Week 12 の UAS7 が 0 の被験者の割合	○	○	○*	○	—
Week 12 の DLQI 総合スコアのベースラインからの変化量	○	○	○	○	—
Week 12 までに週間そう痒スコアで MID が認められるまでの期間	△	○	○	○	—
Week 12 までに UAS7 で MID が認められるまでの期間	△	△	△	△	—
投与期間中の「血管性浮腫あり」の日数	△	—	—	—	—
Week 4 から Week 12 までの「血管性浮腫なし」の日の割合	△	○	○	○	—
Week 24 の週間そう痒スコアのベースラインからの変化量	—	△	—	△	—
Week 24 の UAS7 が 6 以下の被験者の割合	—	△	—	△	—
Week 24 の UAS7 が 0 の被験者の割合	—	△	—	△	—

◎：主要評価項目，○：副次評価項目，△：探索的評価項目，—：該当なし

*：開鍵後の解析

a) Q4883g 試験の主要目的は安全性評価

b) Q4577g 試験の有効性の評価時点はいずれも Week 4

4.1.2.4 統計解析

4.1.2.4.1 解析対象

有効性の主解析対象集団は、E2306 試験では最大の解析対象集団（full analysis set, FAS），Q4881g, Q4882g, 及び Q4883g 試験では modified intention-to-treat 集団（mITT），Q4577g 試験では intention-to-treat 集団（ITT）とした。FAS のうち、治験実施計画書からの重大な逸脱のない被験者を Per protocol 集団（PPS）とした。

4.1.2.4.2 解析方法

E2306, Q4881g, Q4882g, 及び Q4883g 試験の統計解析手法を以下に示す。Q4883g 試験の主目的は安全性であるが、有効性の評価項目についても事前に設定した仮説検定の手順に従い有意水準を調整した（「2.7.6 個々の試験のまとめ」）。

E2306 試験

主要・副次評価項目の解析

主解析は、FAS での主要評価項目に対する解析とした。主解析では、有効性の主要評価項目を Week 12 の週間そう痒スコアのベースラインからの変化量とし、プラセボに対するオマリズマブ 300 mg 及び 150 mg の優越性を検証した。解析には、「ランダムに欠落する」（missing at random, MAR）という仮定の下で妥当な反復測定混合モデル（mixed model with repeated measures, MMRM）を用い、国、投与群、週、及び投与群と週の交互作用を固定効果、被験者を変量効果、ベースライン時のスコアを共変量として含めた。データが欠測の場合、モデルを用いてパラメータを推定した。各パラメータの解析で、ベースライン後のすべての値が欠落している場合は対応する変数の解析から当該被験者を除外した。主解析の補助的解析として、PPS を対象とした解析、及び Week 12 のそう痒スコアが欠測の場合に異なる補填方法を用いた解析を実施し、主解析の結果の頑健性を評価した。

副次評価項目（Table 4-1）に対する群間比較は FAS を対象に実施し、Week 12 の UAS7 が 6 以下の被験者の割合、Week 12 に週間そう痒スコアで MID が認められた被験者の割合、及び Week 12 の UAS7 が 0 の被験者の割合に対しては、ロジスティック回帰モデルを用いて検定した。モデルには、国及び投与群を要因、ベースライン時のスコアを共変量として含めた。その他の副次評価項目は主要評価項目と同様に解析した。ただし、DLQI 総合スコアは週の代わりに来院をモデルに含めた。

主要・副次評価項目の計 16 の帰無仮説に対する検定の多重性は可変的なゲートキーピング法を用いて調整した。この方法は、事前に規定した一連の規則に則って、棄却された仮説に関連する第一種の過誤確率を再び分配する方法である。本試験では最初に帰無仮説全体を 2 つのファミリーに分け、ファミリーごとの第一種の過誤確率を 5%とし、主要評価の各仮説（ H_1 及び H_2 ）から有意水準 2.5%で同時に検定を開始し、棄却された場合は[2.7.3-Figure 1-2]の矢印で結ばれた次の仮説に α を移動して検定を行った。ファミリー2 の仮説は、ファミリー1 の仮説がすべて棄却された場合に限り検定した。ここで仮説の棄却とは、両側の仮説の棄却を意味しているが、棄却された仮説の有意水準を別の仮説の検定のために分配するのは、オマリズマブに治療効果があることが示された場合のみとした（2.7.3-1.2.6.2）。

ファミリー1 の主要評価項目に対する 2 つの帰無仮説（ H_1 , H_2 ）は以下のとおりで、それ以降 [2.7.3-Figure 1-2]に示すファミリー1 の 6 つの帰無仮説及びファミリー2 の 8 つの帰無仮説の検定の階層順は、Table 4-1に示した評価項目の順に一致する。

ファミリー1の主要評価項目：

H₁：Week 12の週間そう痒スコアのベースラインからの変化量を指標として、オマリズマブ 300 mg 群とプラセボ群との間に差はない。

H₂：Week 12の週間そう痒スコアのベースラインからの変化量を指標として、オマリズマブ 150 mg 群とプラセボ群との間に差はない。

探索的評価項目の解析

探索的評価項目のうち、Week 12 までに週間そう痒スコアで MID が認められるまでの期間、Week 12 までに UAS7 で MID が認められるまでの期間に対しては、期間中の MID の有無に基づき Kaplan-Meier 法を用いて推定値（中央値）を算出した。投与期間中の「血管性浮腫あり」の日数は、負の 2 項回帰モデルを用いて推定値（最小二乗平均）を算出した。Week 4 から Week 12 までの「血管性浮腫なし」の日の割合に対しては、割合を要約した。その他の探索的評価項目は、主要評価項目と同じモデルを用いて推定値（最小二乗平均）を算出した。なお、探索的評価項目の解析では多重性の調整をしなかった。

Q4881g, Q4882g, Q4883g 試験

主要・副次評価項目の解析

Q4881g 及び Q4882g 試験では、主要評価項目を Week 12 の週間そう痒スコアのベースラインからの変化量とし、mITT を対象に、プラセボに対するオマリズマブ 300 mg, 150 mg, 75 mg の優越性を検証した。解析には共分散分析（analysis of covariance, ANCOVA）を用い、モデルには週間そう痒スコアのベースライン値及び体重を共変量として含めた。Week 12 の測定値が欠測の場合は baseline observation carried forward (BOCF) により補填した。

副次評価項目（Table 4-1）に対する群間比較は、mITT を対象に実施した。Week 12 までに週間そう痒スコアで MID が認められるまでの期間に対しては、期間中の MID の有無に基づき Kaplan-Meier 法を用いて推定値（中央値）を算出し、Cox 比例ハザードモデルを用いて検定した。Week 12 の UAS7 が 6 以下の被験者の割合、Week 12 に週間そう痒スコアで MID が認められた被験者の割合、及び Week 12 の UAS7 が 0 の被験者の割合に対しては、Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) 法で検定した。Week 4 から Week 12 までの「血管性浮腫なし」の日の割合に対しては、Van Elteren 検定（層別 Wilcoxon 順位和検定）を用いた。その他の副次評価項目は主要評価項目と同様に解析し、各項目のベースラインの値と体重で調整した。

Q4883g 試験の主要目的は安全性の評価であったが、有効性の評価に用いた項目及び解析手法は Q4881g 及び Q4882g 試験と同じであった。

主要評価項目及び副次評価項目に対する統計学的検定の多重性は、全体の有意水準を両側 0.05 とし、階層的検定を用いて第一種の過誤確率を制御することで調整した（2.7.3-1.2.6.2 項）。

主要評価項目の検定の階層順、及び副次評価項目間の検定の階層順を以下に示す。

主要評価項目の検定の階層順

1. オマリズマブ 300 mg 群 vs プラセボ群
2. オマリズマブ 150 mg 群 vs プラセボ群
3. オマリズマブ 75 mg 群 vs プラセボ群

副次評価項目の検定の階層順

1. Week 12 の UAS7 のベースラインからの変化量
2. Week 12 の週間膨疹スコアのベースラインからの変化量
3. Week 12 までに週間そう痒スコアで MID が認められるまでの期間
4. Week 12 の UAS7 が 6 以下の被験者の割合
5. Week 12 に週間そう痒スコアで MID が認められた被験者の割合
6. Week 12 の週間最大膨疹の長径スコアのベースラインからの変化量
7. Week 12 の DLQI 総合スコアのベースラインからの変化量
8. Week 4 から Week 12 までの「血管浮腫なし」の日の割合
9. Week 12 の UAS7 が 0 の被験者の割合*

* : Q4882g 試験では開鍵後の解析であり、第一種の過誤確率は制御されていない。

4.2 用法・用量設定の根拠

E2306 試験の用法・用量は、主に外国第 III 相検証試験（Q4881g, Q4882g 試験）の成績に基づいて決定した。外国では、第 III 相検証試験で用いる至適用法・用量を決定するにあたり、オマリズマブ 75 mg, 300 mg, 600 mg を用い、単回投与の第 II 相用量反応試験（Q4577g 試験）を実施した（4.1.1.1 項）。Q4577g 試験は有効性の主要評価時点を投与 4 週間としたが、それはこれ以前に実施された外国の医師主導の探索的臨床試験（Kaplan et al. 2008, Gober et al. 2008）において、オマリズマブの臨床効果の発現は投与開始後 2 週間以内と速やかで、かつ効果は数週間にわたって持続することが確認されたことに基づいている。Q4577g 試験の結果、臨床効果は投与 4 週後に最大となることが明らかとなったことから、以降の試験では投与間隔を 4 週間として計画した。なお、4 週間隔投与の妥当性は、外国第 III 相試験（Q4881g, Q4882g, Q4883g 試験）のデータを用いて構築した母集団 PK/PD モデルによっても評価した。シミュレーションの結果、本剤は投与間隔を 4 週間とした場合に、CU の症状を持続的にコントロールできることが示された（2.7.2-3.4.4 項）。

Q4577g 試験では、主要評価項目である Week 4 の UAS7 のベースラインからの変化量に対して、プラセボ群との比較で 300 mg, 600 mg 群はいずれも群間に有意な差が認められたが、変化量は 300 mg 群で最大となることが示された（最小二乗平均：プラセボ群-6.91, オマリズマブ 75 mg 群-9.79, 300 mg 群-19.93, 600 mg 群-14.56）。75 mg 群ではプラセボ群との比較で有意な差は認められなかった（対プラセボ群：75 mg 群 $p=0.1601$, 300 mg 群 $p=0.0003$, 600 mg 群 $p=0.0473$ ）。副次評価項目の結果も主要評価項目と同様で、600 mg 群の臨床効果が 300 mg 群を

上回るという結果は得られなかった（2.7.3-3.2.2.2 項）。そのため、第 III 相検証試験では、300 mg を最高用量とし、用量反応関係の評価するための最小用量として 75 mg、中間用量として 150 mg を設定し、これら 3 用量を 4 週間間隔で投与した場合の有効性・安全性を評価した。

その結果、Q4881g, Q4882g 試験のいずれの試験でも、主要評価項目である Week12 の週間そう痒スコアのベースラインからの変化量はプラセボ群に比べて 300 mg 群及び 150 mg 群で有意に大きく、両用量の臨床効果はプラセボ群に比べて優れることが検証できた（Table 4-2）。副次評価項目に対しても、300 mg 群は両試験のすべての項目で、150 mg 群はほとんどの項目でプラセボとの比較で群間に有意な差が認められ、すべての評価項目で 300 mg 群の効果は 150 mg 群よりも大きいことが確認できた。75 mg 群は、特定の試験あるいは一部の評価項目に対してのみ群間に有意な差が認められた（2.7.3-3.2.2 項）。

さらに、Q4883g 試験の結果からも、オマリズマブ 300 mg の臨床効果が確認できた（Table 4-2）。

Table 4-2 **Week 12 の週間そう痒スコアのベースラインからの変化量（Q4881g, Q4882g, Q4883g 試験, mITT）**

	オマリズマブ 300 mg 群	オマリズマブ 150 mg 群	オマリズマブ 75 mg 群	プラセボ群
Q4881g 試験				
N	81	80	77	80
Mean (SD)	-9.40 (5.73)	-6.66 (6.28)	-6.46 (6.14)	-3.63 (5.22)
LS mean のプラセボ群との差 ^{a)}	-5.80	-2.95	-2.96	-
LS mean の差の 95% CI	-7.49, -4.10	-4.72, -1.18	-4.71, -1.21	-
プラセボ群に対する p 値 ^{b)}	< 0.0001	0.0012	0.0010	-
Q4882g 試験				
N	79	82	82	79
Mean (SD)	-9.77 (5.95)	-8.14 (6.44)	-5.87 (6.45)	-5.14 (5.58)
LS mean のプラセボ群との差 ^{a)}	-4.81	-3.04	-0.69	-
LS mean の差の 95% CI	-6.49, -3.13	-4.85, -1.24	-2.54, 1.16	-
プラセボ群に対する p 値 ^{b)}	< 0.0001	0.0011	0.4637	-
Q4883g 試験 ^{c)}				
N	252	-	-	83
Mean (SD)	-8.55 (6.01)	-	-	-4.01 (5.87)
LS mean のプラセボ群との差 ^{a)}	-4.52	-	-	-
LS mean の差の 95% CI	-5.97, -3.08	-	-	-
プラセボ群に対する p 値 ^{b)}	< 0.0001	-	-	-

Source : 5.3.5.1-3-Q4881g 試験-Table 14.2/2.1, 5.3.5.1-4-Q4882g 試験-Table 14.2/1, 5.3.5.1-5-Q4883g 試験-Table 14.2/1.1

Week 12 の欠測値は BOCF により補完した。

a) LS mean は ANCOVA モデルによる推定値である。ベースラインの週間そう痒スコア (< 13, ≥ 13) 及び体重 (< 80 kg, ≥ 80 kg) をモデルに含めた。

b) p 値は ANCOVA t-検定を用いて算出した。

c) Q4883g 試験は主目的を安全性とし、主要評価項目としては設定していない。

安全性に関しては、Q4881g, Q4882g 試験の試験別のデータからも、また Q4881g, Q4882g, 及び Q4883g 試験の併合データからも、オマリズマブの用量と有害事象の発現率に明らかな関連は認められなかった。外国第 III 相試験併合データで、投与期（12 週間）にみられた主な有害事象（いずれかの投与群で発現率 4%以上）は鼻咽頭炎、頭痛、副鼻腔炎、特発性蕁麻疹であった。頭痛以外の有害事象の発現率はオマリズマブ投与群とプラセボ群で同程度であった。頭痛の発現率は 75 mg 群を除くオマリズマブ投与群がプラセボ群より高かったが、300 mg 群の方が 150 mg 群より低かった。上記以外の有害事象も、オマリズマブの用量に依存して発現率が増加するという傾向はみられなかった（2.7.4-2.1.1.2.2 項）。

以上より、E2306 試験ではオマリズマブ 150 mg, 300 mg の 2 用量を設定し、投与間隔 4 週間の用法で検討する計画とした。なお、1.2.2 項に示したとおり、用量は、体重及び IgE 値に基づいて換算した投与量（アレルギー性喘息患者での用法・用量）ではなく、固定用量とした。

4.3 既存治療で効果不十分な CU 患者に対するオマリズマブの有効性

4.3.1 被験者の内訳

E2306 試験

本試験には 268 名がスクリーニングされ、ランダム化された 218 名（オマリズマブ 300 mg 群 73 名、150 mg 群 71 名、プラセボ群 74 名、以下同順）すべてに治験薬が投与された。そのうち、208 名（95.4%）が投与期（Week 12）を完了した。投与期中の投与中止（10 名）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（1.4%, 4.2%, 8.1%）。追跡調査期には 209 名が移行し（投与期の未完了例を含む）、199 名（91.3%）が完了した。治験薬が投与された被験者のうち、選択基準に合致しなかった 1 名（オマリズマブ 150 mg 群）を除く 217 名が有効性の解析対象（FAS）となり、202 名（73 名、65 名、64 名）が PPS に含まれた。

Q4881g, Q4882g, Q4883g 試験

Q4881g 試験では 319 名がランダム化され（オマリズマブ 300 mg 群 81 名、150 mg 群 80 名、75 mg 群 78 名、プラセボ群 80 名）、318 名に治験薬が投与された。このうち、265 名（83.1%）が投与期（Week 24）を完了し、262 名（82.1%）が試験を完了した。54 名（オマリズマブ 300 mg 群 8 名、150 mg 群 16 名、75 mg 群 11 名、プラセボ群 19 名）が治験薬の投与を中止した。ランダム化された被験者のうち、75 mg 群の 1 名（組入れ基準に不適格）を除く 318 名が有効性の解析対象（mITT）となった。

Q4882g 試験では、323 名がランダム化され（オマリズマブ 300 mg 群 79 名、150 mg 群 83 名、75 mg 群 82 名、プラセボ群 79 名）、322 名に治験薬が投与された。このうち、304 名（94.1%）が投与期（Week 12）を完了し、290 名（89.8%）が試験を完了した。19 名（オマリズマブ 300 mg 群 2 名、150 mg 群 6 名、75 mg 群 8 名、プラセボ群 3 名）が治験薬の投与を中止した。ラ

ランダム化された被験者のうち、150 mg 群の 1 名（同意撤回により治験薬が投与されなかった）を除く 322 名が有効性の解析対象（mITT）となった。

Q4883g 試験では 336 名がランダム化され（オマリズマブ 300 mg 群 252 名、プラセボ群 84 名）、335 名に治験薬が投与された。このうち、284 名（84.5%）が投与期（Week 24）を完了し、290 名（86.3%）が試験を完了した。52 名（オマリズマブ 300 mg 群 31 名、プラセボ群 21 名）が治験薬の投与を中止した。ランダム化された被験者のうち、プラセボ群の 1 名（組入れ基準に合致せず治験薬が投与されなかった）を除く 335 名が有効性の解析対象（mITT）となった。

Q4577g 試験

本試験では 90 名がランダム化され（オマリズマブ 600 mg 群 21 名、300 mg 群 25 名、75 mg 群 23 名、プラセボ群 21 名）、このうち 81 名（90.0%）が投与期（Week 4）を完了し、71 名（78.9%）が試験を完了した。9 名（オマリズマブ 600 mg 群 1 名、300 mg 群 2 名、75 mg 群 5 名、プラセボ群 1 名）が治験薬の投与を中止した。ランダム化されたすべての被験者が有効性の解析対象（ITT）となった（2.7.3-3.1.2.2 項）。

4.3.2 被験者の背景及び疾患特性

E2306 試験

ランダム化集団（N = 218）での年齢（平均値、以下同様）は 43.5 歳であり、18 歳未満、65 歳以上の被験者の割合はそれぞれ 1.8%（4 名）、5.5%（12 名）であった。性別は男女比がほぼ 2 : 3、体重は 64.4 kg であった。CU の罹病期間は 4.5 年、ベースラインの週間そう痒スコアは 13.9、UAS7 は 30.5、週間膨疹スコアは 16.6 であった。ベースラインの DLQI 総合スコアは 10.9~12.0（各投与群の平均値）、血管性浮腫ありの被験者は約 2 割（17.9%）であった。スクリーニング前に使用していた CU 治療薬のうち、全身ステロイドの使用は全体の 42.7%、H2AH 28.4%、LTRA 27.1%、免疫抑制剤（シクロスポリン）は 13.3%（12.8%）であった（5.3.5.1-1-E2306 試験-Table 14.1-5.1）。全体として、主な背景因子及び疾患特性に群間で明らかな不均衡はみられなかった。日本人は全体の約半数（48.2%）であった。

Q4881g, Q4882g, Q4883g 試験

Q4881g 試験の mITT（N = 318）では、全体の年齢（平均値、以下同様）は 41.2 歳、性別は男女比が 3 : 7、体重は 82.2 kg であった。全体の CU の罹病期間は 6.9 年、ベースラインの週間そう痒スコアは 14.3、UAS7 は 31.1、週間膨疹スコアは 16.8 であった（Table 4-3）。ベースラインの DLQI 総合スコアは 12.8~14.0 で、血管浮腫ありの被験者は全体の約半数（47.5%）であった。主な背景因子及び疾患特性に群間で不均衡はみられなかった（2.7.3-3.1.3.2 項）。

Q4882g 試験の mITT（N = 322）及び Q4883g 試験の mITT（N = 335）の被験者背景及び疾患特性は Q4881g 試験とほぼ同じであった。いずれの試験でも主な背景因子や疾患特性に投与群間で不均衡はみられなかった（2.7.3-3.1.3.2 項）。Q4883g 試験の被験者で Day 1（投与期開始時）に

使用していた CU 治療薬の組合せは、H1AH と H2AH の併用が約 50%で最も多く、これに LTRA を加えた 3 剤併用の患者は約 25%であった。CU 治療薬数（中央値、6 剤）で、Q4881g, Q4882g 試験（いずれも 4 剤）に比べて多かった。Day 1 に使用していた H1AH の用量は、ほとんどの被験者で承認用量又は承認用量の 2 倍であった（2.7.3-3.1.3.2 項）。

各試験のベースラインの UAS7、週間そう痒スコア、週間膨疹スコア、及び DLQI 総合スコアの投与群別の平均値（SD）をTable 4-3に示す。

Table 4-3 **ベースラインの疾患特性（Q4881g, Q4882g, Q4883g 試験；mITT）**

評価項目 試験番号	オマリズマブ 300 mg 群	オマリズマブ 150 mg 群	オマリズマブ 75 mg 群	プラセボ群	合計
UAS7					
Q4881g	31.3 (5.8)	30.3 (7.3)	31.7 (6.7)	31.1 (6.7)	31.1 (6.6)
Q4882g	29.5 (6.9)	31.4 (7.0)	30.7 (6.9)	31.0 (6.6)	30.7 (6.8)
Q4883g	31.2 (6.6)	-	-	30.2 (6.7)	30.9 (6.6)
週間そう痒スコア					
Q4881g	14.2 (3.3)	14.1 (3.8)	14.5 (3.6)	14.4 (3.5)	14.3 (3.5)
Q4882g	13.7 (3.5)	14.2 (4.1)	14.0 (3.7)	14.0 (3.4)	14.0 (3.7)
Q4883g	14.0 (3.6)	-	-	13.8 (3.6)	14.0 (3.6)
週間膨疹スコア					
Q4881g	17.1 (3.8)	16.2 (4.6)	17.2 (4.2)	16.7 (4.4)	16.8 (4.3)
Q4882g	15.8 (4.6)	17.1 (4.1)	16.8 (4.2)	17.0 (4.2)	16.7 (4.3)
Q4883g	17.1 (4.2)	-	-	16.4 (4.6)	16.9 (4.3)
DLQI 総合スコア					
Q4881g	13.0 (6.7)	13.6 (7.1)	12.8 (6.1)	14.0 (6.6)	-
Q4882g	12.7 (6.4)	13.0 (6.1)	12.6 (6.5)	12.6 (5.9)	-
Q4883g	13.8 (6.7)	-	-	13.0 (6.9)	-

Source : 5.3.5.1-3-Q4881g 試験-Table 14.1/7, Table 14.2/15, 5.3.5.1-4-Q4882g 試験-Table 14.1/7, Table 14.2/14, 5.3.5.1-5-Q4883g 試験-Table 14.1/7, Table 14.2/14.

Q4881g (N = 318) : オマリズマブ 300 mg 群 (n = 81), 150 mg 群 (n = 80), 75 mg 群 (n = 77), プラセボ群 (n = 80)

Q4882g (N = 322) : オマリズマブ 300 mg 群 (n = 79), 150 mg 群 (n = 82), 75 mg 群 (n = 82), プラセボ群 (n = 79)

Q4883g (N = 335) : オマリズマブ 300 mg 群 (n = 252), プラセボ群 (n = 83)

表中の数値は Mean (SD)を示す。

Q4577g 試験

主な被験者背景及び疾患特性は、国内外の第 III 相試験と同様で、投与群間でも不均衡はみられなかった（2.7.3-3.1.3.2 項）。

4.3.3 対象集団の特性

E2306 試験の対象は、外国第 III 相検証試験（Q4881g, Q4882g 試験）と同様に、既存治療によってもそう痒及び膨疹が 8 週間以上連続して認められる 12 歳以上の患者を対象とし、原因が明らかな蕁麻疹の患者は除外した。実際に E2306 試験に組み入れられた被験者の試験開始前の週間そう痒スコア、UAS7、及び DLQI 総合スコアの測定値に基づくと、本試験に組み入れられた

患者の疾患の程度や QOL の障害度は比較的重いと考えられた (4.3.2 項)。本試験に参加した青少年 (12 歳以上 18 歳未満) の患者は 4 名と少なかったが、いずれも日本人で、日本人集団 (105 名) に対する割合は 3.8%と、公表されている国内の CU 患者数に占める青少年の割合 (約 5%) (田中 他 2006) と比べても大きな違いはないと考えられた。本剤の適応の対象となる患者は、既存治療に効果不十分な成人及び青年期 (12 歳以上 18 歳未満) の CU 患者であることより、本試験の被験者は、日本の皮膚科実臨床でオマリズマブが投与される患者集団を十分に代表しているものとする。

4.3.4 有効性の結果

本項では、仮説検定の結果 (p 値) を示す際、E2306 試験では検定の多重性の調整前及び調整後の p 値を示し、可変的なゲートキーピング法を用いた検定手順に従って評価しなかった項目がある場合はそれを明示した。Q4881g, Q4882g, 及び Q4883g 試験の結果は、階層的な検定手順に従い、評価しなかった項目がある場合はそれを示した。

E2306 試験の日本人被験者集団の有効性の結果は 4.4.4 項に示した。

4.3.4.1 そう痒・膨疹症状の改善・消失

4.3.4.1.1 E2306 試験

(1) 主要評価項目: Week 12 の週間そう痒スコアのベースラインからの変化量

FAS (N = 217) での、MMRM により推定した Week 12 の週間そう痒スコアのベースライン (2.7.3-3.1.3 項) からの変化量の群間差 (オマリズマブ群 - プラセボ群) は、オマリズマブ 300 mg 群で -3.70 (-5.310, -2.098) [最小二乗平均 (95%信頼区間)] , 150 mg 群で -2.29 (-3.921, -0.654) であった (Table 4-4)。群間比較の結果、いずれの用量でも群間に有意な差が認められ (300 mg 群: 調整前 $p < 0.001$, 調整後 $p < 0.001$; 150 mg 群: 調整前 $p = 0.006$, 調整後 $p = 0.006$) , オマリズマブ 300 mg, 150 mg のそう痒改善効果はプラセボに比べて優れることが示された。週間そう痒スコアの変化量はいずれの群でも臨床的に意義のある最小の差 (MID = 週間そう痒スコアの減少が 5 以上) を超えており、300 mg 群では MID の約 2 倍に相当するスコアの大きな減少 (改善) が認められた。

PPS (N = 202) に対する解析の結果、及び欠測値の補填に関する補助的解析の結果からもオマリズマブ 300 mg, 150 mg のそう痒改善効果が確認され、主要解析の結果の頑健性が示された (5.3.5.1-1-E2306 試験-Table 14.2-1.2, Table 14.2-1.3, Table 14.2-1.4)。

Table 4-4 **Week 12 の週間そう痒スコアのベースラインからの変化量（E2306 試験, FAS）**

群間比較	変化量 LS mean (SE)		変化量の投与群間差		
	オマリズマブ投与群	プラセボ群	LS mean (SE)	95% CI	調整前 p 値
H1: オマリズマブ 300 mg 群 (N = 73) vs プラセボ群 (N = 74)	-10.22 (0.571)	-6.51 (0.581)	-3.70 (0.815)	(-5.310, -2.098)	< 0.001
H2: オマリズマブ 150 mg 群 (N = 70) vs プラセボ群 (N = 74)	-8.80 (0.591)	-6.51 (0.581)	-2.29 (0.828)	(-3.921, -0.654)	0.006

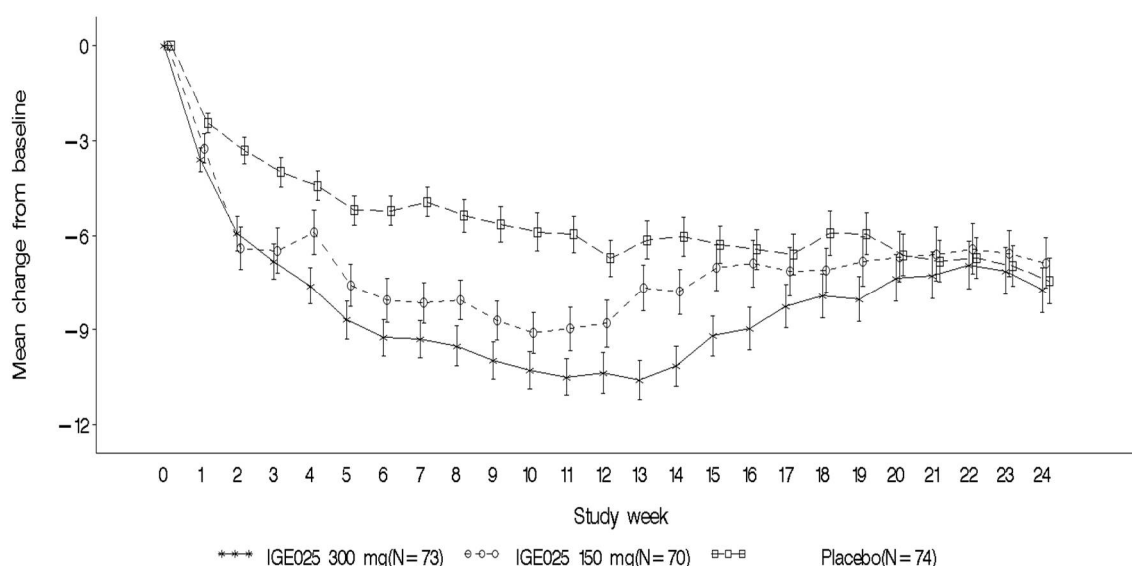
Source : 5.3.5.1-1-E2306 試験-Table 14.2-1.1

推定値は MMRM に基づく。モデルには国、投与群、週、投与群と週の交互作用を固定効果、被験者を変量効果、ベースラインのスコアを共変量として含めた。

週間そう痒スコアのベースラインからの変化量の推移をFigure 4-1に示す。

オマリズマブ投与群の週間そう痒スコアは Week 1～2 にかけて大きく減少し、変化量は Week 10～13 に最大となった。Week 12 までのすべての評価時点で、変化量はプラセボ群よりオマリズマブ投与群のほうが大きく、オマリズマブ 2 用量間で用量反応が認められた。以後 Week 24 までスコアは徐々に増加し、Week 24 ではオマリズマブ投与群の変化量はプラセボ群と同程度となったが、いずれも投与開始時の値まで戻ることにはなかった。

Figure 4-1 **週間そう痒スコアのベースラインからの変化量の推移（E2306 試験, FAS）**



Source : 5.3.5.1-1-E2306 試験-Figure 14.2-1.1

N は FAS の被験者数

図は、平均値と標準誤差を示す。

(2) 副次評価項目

1) Week 12 の UAS7 のベースラインからの変化量

MMRMにより推定した Week 12 の UAS7 のベースライン (2.7.3-3.1.3 項) からの変化量の群間差 (オマリズマブ群－プラセボ群) は、オマリズマブ 300 mg 群で-8.55 (-12.045, -5.046) [最小二乗平均 (95%信頼区間)] , 150 mg 群で-4.89 (-8.450, -1.335) であった (Table 4-5)。群間比較の結果、いずれの用量でも群間に有意な差が認められ (300 mg 群: 調整前 $p < 0.001$, 調整後 $p < 0.001$; 150 mg 群: $p = 0.007$, $p = 0.007$) , オマリズマブ 300 mg, 150 mg のそう痒・膨疹改善効果はプラセボに比べて優れることが示された。

Table 4-5 Week 12 の UAS7 のベースラインからの変化量 (E2306 試験, FAS)

群間比較	変化量 LS mean (SE)		変化量の投与群間差		
	オマリズマブ投与群	プラセボ群	LS mean (SE)	95% CI	調整前 p 値
H3: オマリズマブ 300 mg 群 (N = 73) vs プラセボ群 (N = 74)	-22.44 (1.243)	-13.90 (1.265)	-8.55 (1.775)	(-12.045, -5.046)	< 0.001
H4: オマリズマブ 150 mg 群 (N = 70) vs プラセボ群 (N = 74)	-18.79 (1.288)	-13.90 (1.265)	-4.89 (1.804)	(-8.450, -1.335)	0.007

Source : 5.3.5.1-1-E2306 試験-Table 14.2-2.1

推定値は MMRM に基づく。モデルには国、投与群、週、投与群と週の交互作用を固定効果、被験者を変量効果、ベースライン値を共変量として含めた。

2) Week 12 の週間膨疹スコアのベースラインからの変化量

MMRMにより推定した Week 12 の週間膨疹スコアのベースライン (5.3.5.1-1-E2306 試験-Table 14.1-3.2) からの変化量の群間差 (オマリズマブ群－プラセボ群) は、オマリズマブ 300 mg 群で-4.76 (-6.844, -2.666) [最小二乗平均 (95%信頼区間)] , 150 mg 群で-2.63 (-4.750, -0.500) であった。群間比較の結果、いずれの用量でも群間に有意な差が認められ (300 mg 群: 調整前 $p < 0.001$, 調整後 $p < 0.001$; 150 mg 群: $p = 0.016$, $p = 0.016$) , オマリズマブ 300 mg, 150 mg の膨疹改善効果はプラセボに比べて優れることが示された (Table 4-6)。

Table 4-6 Week 12 の週間膨疹スコアのベースラインからの変化量 (E2306 試験, FAS)

群間比較	変化量 LS mean (SE)		変化量の投与群間差		
	オマリズマブ投与群	プラセボ群	LS mean (SE)	95% CI	調整前 p 値
H5: オマリズマブ 300 mg 群 (N = 73) vs プラセボ群 (N = 74)	-12.17 (0.742)	-7.41 (0.756)	-4.76 (1.059)	(-6.844, -2.666)	< 0.001
H6: オマリズマブ 150 mg 群 (N = 70) vs プラセボ群 (N = 74)	-10.04 (0.769)	-7.41 (0.756)	-2.63 (1.078)	(-4.750, -0.500)	0.016

Source : 5.3.5.1-1-E2306 試験-Table 14.2-3.1

推定値は MMRM に基づく。モデルには国、投与群、週、投与群と週の交互作用を固定効果、被験者を変量効果、ベースライン値を共変量として含めた。

3) Week 12 の UAS7 が 6 以下の被験者の割合

UAS7 が 6 以下（レスポnder）とは、CU の主症状であるそう痒と膨疹が十分にコントロールされていることを示す（Zuberbier et al. 2014）。Week 12 で UAS7 が 6 以下となった被験者の割合はプラセボ群ではわずか 19%であったのに対し、オマリズマブ 300 mg 群で 58%、150 mg 群で 43%といずれもプラセボ群より有意に高く（300 mg 群：調整前 $p < 0.001$ ，調整後 $p < 0.001$ ；150 mg 群： $p = 0.002$ ， $p = 0.016$ ；Table 4-7），オマリズマブは CU の臨床症状を良好にコントロールできることが示された。レスポnderの割合はオマリズマブの用量に依存して増加した。

Table 4-7 **Week 12 の UAS7 が 6 以下の被験者の割合（E2306 試験，FAS）**

投与群	n/M (%)	群間比較	オッズ比	オッズ比の 95% CI	調整前 p 値
オマリズマブ 300 mg 群	42/73 (57.5)	H7: 300 mg 群 vs プラセボ群	7.56	(3.403, 16.779)	< 0.001
オマリズマブ 150 mg 群	30/70 (42.9)	H8: 150 mg 群 vs プラセボ群	3.41	(1.560, 7.450)	0.002
プラセボ群	14/74 (18.9)	—	—	—	—

Source : 5.3.5.1-1-E2306 試験-Table 14.2-4.1

n : Week 12 に UAS7 が 6 以下の被験者数

M : ベースライン以降 Week 12 までに UAS7 が 1 回以上評価された被験者数。本試験で M は FAS の被験者数と同じである。

オッズ比（オマリズマブ/プラセボ）はロジスティック回帰モデルに基づく。モデルには国及び投与群を要因、ベースライン値を共変量として含めた。

4) Week 12 の週間最大膨疹の長径スコアのベースラインからの変化量

Week 12 の最大膨疹の長径スコアのベースライン（5.3.5.1-1-E2306 試験-Table 14.1-3.2）からの変化量に対する群間比較の結果、いずれの用量でも群間に有意な差が認められ（300 mg 群：調整前 $p < 0.001$ ，調整後 $p = 0.016$ ；150 mg 群： $p = 0.003$ ， $p = 0.016$ ），オマリズマブ 300 mg、150 mg の膨疹改善効果はプラセボに比べて優れることが示された（Table 4-8）。

Table 4-8 **Week 12 の週間最大膨疹の長径スコアのベースラインからの変化量（E2306 試験，FAS）**

群間比較	変化量 LS mean (SE)		変化量の投与群間差		調整前 p 値
	オマリズマブ投与群	プラセボ群	LS mean (SE)	95% CI	
H9: オマリズマブ 300 mg 群 (N = 73) vs プラセボ群 (N = 74)					
	-10.71 (0.684)	-6.27 (0.696)	-4.44 (0.976)	(-6.361, -2.512)	< 0.001
H10: オマリズマブ 150 mg 群 (N = 70) vs プラセボ群 (N = 74)					
	-9.30 (0.709)	-6.27 (0.696)	-3.03 (0.993)	(-4.987, -1.069)	0.003

Source : 5.3.5.1-1-E2306 試験-Table 14.2-5.1

推定値は MMRM に基づく。モデルには国、投与群、週、投与群と週の交互作用を固定効果、被験者を変量効果、ベースライン値を共変量として含めた。

5) Week 12 に週間そう痒スコアで MID が認められた被験者の割合

Week 12 に週間そう痒スコアで MID が認められた被験者の割合はプラセボ群（55%）よりオマリズマブ群で高く（300 mg 群 88%, 150 mg 群 69% ; Table 4-9）, 300 mg 群では約 9 割の被験者が投与 12 週後にそう痒症状が臨床的に意義のある程度まで改善した。群間比較の結果, 300 mg 群でのみ群間に有意な差が認められた（調整前 $p < 0.001$, 調整後 $p = 0.016$ ）。

Table 4-9 Week 12 に週間そう痒スコアで MID が認められた被験者の割合（E2306 試験, FAS）

投与群	n/M (%)	群間比較	オッズ比	オッズ比の 95% CI	調整前 p 値
オマリズマブ 300 mg 群	64/73 (87.7)	H ₁₁ : 300 mg 群 vs プラセボ群	5.51	(2.364, 12.862)	< 0.001
オマリズマブ 150 mg 群	48/70 (68.6)	H ₁₂ : 150 mg 群 vs プラセボ群	1.84	(0.916, 3.691)	0.086
プラセボ群	41/74 (55.4)	—	—	—	—

Source : 5.3.5.1-1-E2306 試験-Table 14.2-6.1

n : Week 12 に週間そう痒スコアで MID が認められた被験者数

M : ベースライン以降 Week 12 までに週間そう痒スコアが 1 回以上評価された被験者数。本試験で M は FAS の被験者数と同じである。

オッズ比（オマリズマブ/プラセボ）はロジスティック回帰モデルに基づく。モデルには国及び投与群を要因、ベースライン値を共変量として含めた。

6) Week 12 の UAS7 が 0（完全寛解）の被験者の割合

UAS7 のスコアが 0 とは、CU の臨床症状、すなわちそう痒及び膨疹のいずれもが完全に消失することを示しており、これを達成した患者は完全寛解とみなされる。Week 12 で UAS7 が 0（完全寛解）となった被験者の割合はプラセボ群（4%）に比べてオマリズマブ投与群で高く（300 mg 群 36%, 150 mg 群 19% ; Table 4-10）, オマリズマブの用量に依存して増加した。完全寛解の被験者の割合に対する群間比較の結果, 300 mg 群でのみ群間に有意な差が認められた（調整前 $p < 0.001$, 調整後 $p = 0.016$ ）。

Table 4-10 Week 12 の UAS7 が 0 の被験者の割合（E2306 試験, FAS）

投与群	n/M (%)	群間比較	オッズ比	オッズ比の 95% CI	調整前 p 値
オマリズマブ 300 mg 群	26/73 (35.6)	H ₁₃ : 300 mg 群 vs プラセボ群	15.30	(4.265, 54.897)	< 0.001
オマリズマブ 150 mg 群	13/70 (18.6)	H ₁₄ : 150 mg 群 vs プラセボ群	5.36	(1.429, 20.077)	0.013 ^{a)}
プラセボ群	3/74 (4.1)	—	—	—	—

Source : 5.3.5.1-1-E2306 試験-Table 14.2-7.1

n : Week 12 に UAS7 が 0 の被験者数

M : ベースライン以降 Week 12 までに UAS7 が 1 回以上評価された被験者数。本試験で M は FAS の被験者数と同じである。

オッズ比（オマリズマブ/プラセボ）はロジスティック回帰モデルに基づく。モデルには国及び投与群を要因、ベースライン値を共変量として含めた。

a) $p < 0.05$ だが、多重性調整のための可変的なゲートキーピング法に基づき統計的に有意ではない。

(3) 探索的評価項目

1) Week 12 までに週間そう痒スコアで MID が認められるまでの期間

Week 12 までに週間そう痒スコアで MID (ベースラインから 5 以上減少) が認められるまでの期間 (中央値) は、オマリズマブ 300 mg 群, 150 mg 群 (いずれも 2.0 週) がプラセボ群 (5.0 週) に比べて短かった。

2) Week 12 までに UAS7 で MID が認められるまでの期間

Week 12 までに UAS7 で MID (UAS7 がベースラインから 11 以上減少) が認められるまでの期間 (中央値) は、オマリズマブ 300 mg 群, 150 mg 群 (いずれも 2.0 週) がプラセボ群 (5.0 週) に比べて短かった。

4.3.4.1.2 Q4881g, Q4882g, Q4883g 試験

(1) 主要評価項目: Week 12 の週間そう痒スコアのベースラインからの変化量

検証試験である Q4881g 試験及び Q4882g 試験では、Week 12 の週間そう痒スコアのベースラインからの変化量の群間差 (オマリズマブ群 - プラセボ群) は、オマリズマブ 300 mg 群でそれぞれ -5.80 (-7.49, -4.10) [最小二乗平均 (95%信頼区間)] , -4.81 (-6.49, -3.13) , 150 mg 群でそれぞれ -2.95 (-4.72, -1.18) , -3.04 (-4.85, -1.24) であった (Table 4-2) 。群間比較の結果、いずれの試験でも群間に有意な差が認められ (300 mg : Q4881g, Q4882g 試験ともに $p < 0.0001$; 150 mg : Q4881g 試験 $p = 0.0012$, Q4882g 試験 $p = 0.0011$) , オマリズマブ 300 mg, 150 mg のそう痒改善効果はプラセボに比べて優れることが示された。また、オマリズマブ 300 mg では、いずれの試験でもそう痒スコアの変化量 (-9.40, -9.77) は MID (週間そう痒スコアの減少が 5 以上) の約 2 倍に相当するそう痒改善効果が示された。Q4883g 試験でも、オマリズマブ 300 mg の Week 12 の週間そう痒スコアのベースラインからの変化に関する結果は検証試験と同様であった [群間差 -4.52 (-5.97, -3.08) , $p < 0.0001$] 。75 mg 群は、Q4881g 試験のみで群間に有意な差が認められた ($p = 0.0010$) 。

週間そう痒スコアの推移に関して、オマリズマブ投与群はいずれの試験でも週間そう痒スコアは Week 1~2 にかけて大きく減少し、変化量は Week 10~12 に最大となった。オマリズマブ投与群の変化量は、最終投与時まですべての評価時点でプラセボ群に比べて大きく、Week 12 までの変化量はすべての評価時点でオマリズマブ 300 mg 群で最も大きかった (2.7.3-Figure 3-4) 。

(2) 副次評価項目・探索的評価項目

1) Week 12 の UAS7 のベースラインからの変化量

Q4881g 試験及び Q4882g 試験では、Week 12 の UAS7 の変化量の群間差 (オマリズマブ群 - プラセボ群) は、オマリズマブ 300 mg 群でそれぞれ -12.80 (-16.44, -9.16) [最小二乗平均 (95%信頼区間)] , -12.40 (-16.13, -8.66) , 150 mg 群でそれぞれ -6.54 (-10.33, -2.75) ,

-7.69 (-11.49, -3.88) であった。群間比較の結果、いずれも群間に有意な差が認められた (300 mg 群 : Q4881g, Q4882g 試験ともに $p < 0.0001$; 150 mg 群 : Q4881g 試験 $p = 0.0008$, Q4882g 試験 $p = 0.0001$)。Q4883g 試験でも、オマリズマブ 300 mg 群とプラセボ群との比較で群間に有意な差が認められた [群間差-10.02 (-13.17, -6.86), $p < 0.0001$]。75 mg 群は、Q4881g 試験で群間に有意な差が認められた。Q4882g 試験では階層的な検定手順に従い群間比較を評価しなかった (2.7.3-3.2.2 項)。

2) Week 12 の週間膨疹スコアのベースラインからの変化量

Q4881g 試験及び Q4882g 試験では、オマリズマブ 300 mg, 150 mg 群の Week 12 の週間膨疹スコアの変化量 (最小二乗平均) はいずれもプラセボ群に比べて大きく (群間差 : 300 mg 群 Q4881g 試験-6.93, Q4882g 試験-7.09; 150 mg 群 Q4881g 試験-3.44, Q4882g 試験-4.51), 群間比較の結果、いずれも群間に有意な差が認められた (300 mg 群 : Q4881g, Q4882g 試験ともに $p < 0.0001$; 150 mg 群 : Q4881g 試験 $p = 0.0017$, Q4882g 試験 $p < 0.0001$)。Q4883g 試験でも、オマリズマブ 300 mg 群とプラセボ群との比較で群間に有意な差が認められた (群間差-5.90, $p < 0.0001$)。75 mg 群は、Q4881g 試験で群間に有意な差が認められた ($p = 0.0149$)。Q4882g 試験は階層的な検定手順に従い群間比較を評価しなかった (2.7.3-3.2.2 項)。

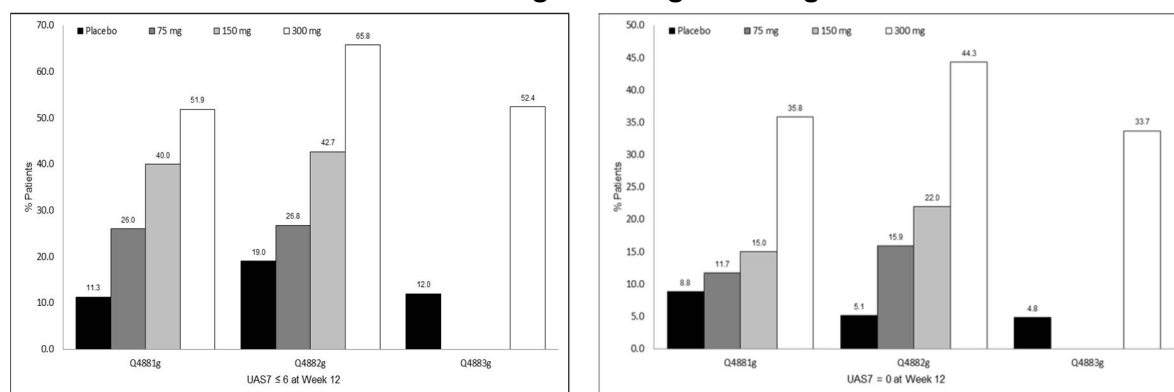
3) Week 12 の UAS7 が 6 以下の被験者の割合

Q4881g 試験及び Q4882g 試験では、Week 12 の UAS7 が 6 以下の被験者の割合はオマリズマブ群のほうがプラセボ群より高く、オマリズマブの用量に依存して増加した (Figure 4-2)。群間比較の結果、オマリズマブ 300 mg, 150 mg 群のいずれも群間に有意な差が認められた (300 mg 群 : Q4881g, Q4882g 試験ともに $p < 0.0001$, 150 mg 群 : Q4881g 試験 : $p < 0.0001$, Q4882g 試験 : $p = 0.0010$)。Q4883g 試験の結果も上記 2 試験と同様で、オマリズマブ 300 mg 群で UAS7 が 6 以下となった被験者の割合はプラセボ群に比べて有意に高かった ($p < 0.0001$)。75 mg 群は、いずれの試験でも階層的な検定手順に従い群間比較を評価しなかった。

4) Week 12 の UAS7 が 0 (完全寛解) の被験者の割合

Q4881g 試験及び Q4882g 試験では、Week 12 の UAS7 が 0 の被験者の割合はオマリズマブ群のほうがプラセボ群に比べて高く、オマリズマブの用量に依存して増加した (Figure 4-2)。Q4881g 試験では 300 mg 群とプラセボ群間で有意な差が認められ ($p < 0.0001$)、150 mg 及び 75 mg 群は階層的な検定手順に従い群間比較を評価しなかった。Q4882g 試験では、本解析は開鍵後の解析として実施した。Q4883g 試験でも、Week 12 の UAS7 が 0 の被験者の割合はオマリズマブ 300 mg 群がプラセボ群に比べて有意に高かった ($p < 0.0001$)。

Figure 4-2 **Week 12 の UAS7 が 6 以下の被験者の割合及び Week 12 の UAS7 が 0 の被験者の割合 (Q4881g, Q4882g, Q4883g 試験 ; mITT)**



Source : 5.3.5.1-3-Q4881g 試験-Table 14.2/9, Table 14.2/52, 5.3.5.1-4-Q4882g 試験-Table 14.2/8, Table 14.2/53, 5.3.5.1-5-Q4883g 試験- Table 14.2/8, Table 14.2/52

左図 : Week 12 の UAS7 が 6 以下の被験者の割合

右図 : Week 12 の UAS7 が 0 の被験者の割合

5) Week 12 の週間最大膨疹の長径スコアのベースラインからの変化量

Q4881g 試験及び Q4882g 試験では、オマリズマブ 300 mg, 150 mg 群のいずれも、Week 12 のベースラインからの週間最大膨疹の長径スコアの変化量はプラセボ群より大きく、いずれも群間に有意な差が認められた。75 mg 群は、いずれの試験でも階層的な検定手順に従い群間比較を評価しなかった。Q4883g 試験の結果も上記 2 試験と同様で、オマリズマブ 300 mg 群の変化量はプラセボ群に比べて有意に大きかった (Table 4-11)。

6) Week 12 に週間そう痒スコアで MID が認められた被験者の割合

Q4881g 試験及び Q4882g 試験では、Week 12 に週間そう痒スコアで MID (そう痒スコアの変化量が 5 以上) が認められた被験者の割合はオマリズマブ群のほうがプラセボ群に比べて高く、オマリズマブの用量に依存して増加した。群間比較の結果、オマリズマブ 300 mg, 150 mg 群のいずれも群間に有意な差が認められた。75 mg 群は、いずれの試験でも階層的な検定手順に従い群間比較を評価しなかった。Q4883g 試験の結果も上記 2 試験と同様で、オマリズマブ 300 mg 群で Week 12 に週間そう痒スコアで MID が認められた被験者の割合はプラセボ群に比べて有意に高かった (Table 4-11)。

7) Week 12 までに週間そう痒スコアで MID が認められるまでの期間

Q4881g 試験及び Q4882g 試験で、Week 12 までに週間そう痒スコアで MID が認められるまでの期間の中央値は、オマリズマブ 300 mg 群 (1.0 週), 150 mg 群 (2.0 週) のほうがプラセボ群 (4.0 週) より短く、いずれも群間に有意な差が認められた。75 mg 群は、Q4881g 試験では群間に有意な差がみられず、Q4882g 試験では階層的な検定手順に従い群間比較を評価しなかった。Q4883g 試験でも、Week 12 までに週間そう痒スコアで MID が認められるまでの期間はオマリズ

マブ 300 mg 群 (2.0 週) がプラセボ群 (5.0 週) に比べて短く、群間に有意な差が認められた (Table 4-11)。

Table 4-11 そう痒・膨疹の改善に関連するその他の副次・探索的評価項目の結果 (Q4881g, Q4882g, Q4883g 試験; mITT)

評価項目 試験番号		オマリズマブ 300 mg 群	オマリズマブ 150 mg 群	オマリズマブ 75 mg 群	プラセボ (P) 群
Week 12 の週間最大膨疹の長径スコアのベースラインからの変化量					
Q4881g	Mean (SD)	-9.79 (6.66)	-6.96 (6.68)	-6.20 (6.29)	-3.93 (5.44)
	群間差 (95%CI)	-5.73 (-7.59, -3.87)	-3.16 (-5.05, -1.27)	-2.34 (-4.17, -0.51)	-
	群間比較 (vs P 群) ^{a)}	p < 0.0001	p = 0.0012	p = 0.0124 ^{b)}	-
Q4882g	Mean (SD)	-11.00 (7.18)	-7.84 (6.75)	-6.52 (6.33)	-4.04 (5.55)
	群間差 (95%CI)	-7.15 (-9.03, -5.27)	-3.76 (-5.61, -1.90)	-2.48 (-4.32, -0.65)	-
	群間比較 (vs P 群) ^{a)}	p < 0.0001	p < 0.0001	p = 0.0082 ^{b)}	-
Q4883g	Mean (SD)	-8.82 (7.23)	-	-	-3.09 (5.46)
	群間差 (95%CI)	-5.61 (-7.25, -3.96)	-	-	-
	群間比較 (vs P 群) ^{a)}	p < 0.0001	-	-	-
Week 12 に週間そう痒スコアで MID が認められた被験者の割合					
Q4881g	被験者数 (%)	61 (75.3)	45 (56.3)	43 (55.8)	29 (36.3)
	群間比較 (vs P 群) ^{c)}	p < 0.0001	p = 0.0226	p = 0.0118 ^{b)}	-
Q4882g	被験者数 (%)	62 (78.5)	57 (69.5)	46 (56.1)	38 (48.1)
	群間比較 (vs P 群) ^{c)}	p < 0.0001	p = 0.0045	p = 0.4366	-
Q4883g	被験者数 (%)	176 (69.8)	-	-	33 (39.8)
	群間比較 (vs P 群) ^{c)}	p < 0.0001	-	-	-
Week 12 までに週間そう痒スコアで MID が認められるまでの期間					
Q4881g	中央値(週) (95% CI) ^{d)}	1.0 (1.0, 2.0)	2.0 (2.0, 3.0)	3.0 (2.0, 5.0)	4.0 (2.0, 6.0)
	ハザード比 (95%CI)	2.34 (1.63, 3.36)	1.49 (1.04, 2.14)	1.39 (0.95, 2.03)	-
	群間比較 (vs P 群) ^{e)}	p < 0.0001	p = 0.0301	p = 0.0879	-
Q4882g	中央値(週) (95% CI) ^{d)}	1.0 (1.0, 2.0)	2.0 (1.0, 2.0)	2.0 (2.0, 3.0)	4.0 (3.0, 5.0)
	ハザード比 (95%CI)	2.12 (1.48, 3.03)	1.59 (1.12, 2.26)	1.43 (1.00, 2.05)	-
	群間比較 (vs P 群) ^{e)}	p < 0.0001	p = 0.0101	p = 0.0478 ^{b)}	-
Q4883g	中央値(週) (95% CI) ^{d)}	2.0 (1.0, 2.0)	-	-	5.0 (3.0, 7.0)
	ハザード比 (95%CI)	1.99 (1.47, 2.68)	-	-	-
	群間比較 (vs P 群) ^{e)}	p < 0.0001	-	-	-

Source : 5.3.5.1-3-Q4881g 試験-Table 14.2/8, Table 14.2/10, Table 14.2/11.1, Table 14.2/12.1,

5.3.5.1-4-Q4882g 試験-Table 14.2/7, Table 14.2/9, Table 14.2/10, Table 14.2/11.1,

5.3.5.1-5-Q4883g 試験-Table 14.2/7, Table 14.2/9, Table 14.2/10.1, Table 14.2/11.1

Q4881g (N = 318) : オマリズマブ 300 mg 群 (n = 81), 150 mg 群 (n = 80), 75 mg 群 (n = 77), プラセボ群 (n = 80)

Q4882g (N = 322) : オマリズマブ 300 mg 群 (n = 79), 150 mg 群 (n = 82), 75 mg 群 (n = 82), プラセボ群 (n = 79)

Q4883g (N = 335) : オマリズマブ 300 mg 群 (n = 252), プラセボ群 (n = 83)

a) プラセボ群との差の LS Mean (95% CI) 及びプラセボに対する p 値を示す。LS mean は ANCOVA モデルによる推定値である。

b) p < 0.05 だが、多重性調整のための可変的なゲートキーピング法に基づき統計的に有意ではない。

c) p 値は CMH 検定を用いて算出した。

d) 中央値は Kaplan-Meier 推定値に基づき要約し、中央値の 95% CI は Brookmeyer and Crowley の方法を用いて算出した。

e) ハザード比 (オマリズマブ群/プラセボ群) は Cox 比例ハザードモデルを用いて算出した。

4.3.4.1.3 Q4577g 試験

主要評価項目である Week 4 の UAS7 のベースラインからの変化量（平均値）はオマリズマブ 600 mg 群（-14.56）, 300 mg 群（-19.93）, 75 mg 群（-9.79）がプラセボ群（-6.91）に比べて大きく、300 mg 群で最大となった。プラセボ群との群間比較の結果、600 mg 及び 300 mg 群で有意な差が認められた。

副次評価項目である Week 4 の週間そう痒スコアのベースラインからの変化量、Week 4 の週間膨疹スコアのベースラインからの変化量は、いずれもオマリズマブ群がプラセボ群より大きかった。いずれの評価項目に対しても 300 mg 群の効果が最も大きく、プラセボ群との比較で有意な差が認められた。600 mg 群は週間膨疹スコアの変化量に対してのみ、プラセボ群との比較で有意な差が認められた（2.7.3-3.2.2.2 項）。

4.3.4.2 QOL の改善

Week 12 の DLQI 総合スコアのベースラインからの変化量（副次評価項目）を評価指標としてオマリズマブの QOL 改善効果を評価した。

4.3.4.2.1 E2306 試験

DLQI 総合スコア（スコアの取り得る範囲は 0～30）は、スコアが大きいほど障害度が高く（Finlay and Khan 1994）, 10 を超えると「疾患が患者の生活に非常に大きな影響を及ぼしている」とされる（Hongbo et al. 2005）。本試験に参加した被験者の試験開始前の DLQI 総合スコアは 10.9～12.0（各投与群の平均値）で、疾患による被験者の QOL の障害度が比較的高いことが示唆された。DLQI 総合スコア（平均値）は、Week 4 にはオマリズマブ 300 mg 群、150 mg 群ともに「疾患が患者の生活に及ぼす影響は小さい」とされるレベル（2～5）（Hongbo et al. 2005）まで減少した [オマリズマブ 300 mg 群：5.6（変化量-6.4）, 150 mg 群 5.0（-5.9）, プラセボ群 7.2（-3.7）]。Week 12 には DLQI スコアはさらに減少した [オマリズマブ 300 mg 群：3.2（変化量-8.9）, 150 mg 群 4.0（-7.0）, プラセボ群 5.8（-5.0）]（5.3.5.1-1-E2306 試験-Table 14.2-8.2）。いずれの時点でも、DLQI 総合スコアの変化量はオマリズマブ 300 mg が最も大きかった。

DLQI 総合スコアのベースラインからの変化量の投与群間差（オマリズマブ群－プラセボ群）は、オマリズマブ 300 mg 群で-3.1（-4.59, -1.69）[最小二乗平均（95%信頼区間）], 150 mg 群で-1.9（-3.36, -0.44）であった。DLQI の変化量の MID は 2.2～3.1 とされており（Shiklar et al. 2005）, オマリズマブ 300 mg は患者の QOL を臨床的に意義のある程度に改善することが示された。群間比較の結果、300 mg 群で群間に有意な差が認められ（調整前 $p < 0.001$, 調整後 $p = 0.016$ ）, オマリズマブ 300 mg の QOL 改善効果はプラセボ群に比べて優れることが示された（Table 4-12）。

Table 4-12 Week 12 の DLQI 総合スコアのベースラインからの変化量 (E2306 試験, FAS)

群間比較	変化量 LS mean (SE)		変化量の投与群間差		
	オマリズマブ投与群	プラセボ群	LS mean (SE)	95% CI	調整前 p 値
H15: オマリズマブ 300 mg 群 (N = 71) vs プラセボ群 (N = 74)					
	-8.4 (0.52)	-5.3 (0.52)	-3.1 (0.74)	(-4.59, -1.69)	< 0.001
H16: オマリズマブ 150 mg 群 (N = 69) vs プラセボ群 (N = 74)					
	-7.2 (0.53)	-5.3 (0.52)	-1.9 (0.74)	(-3.36, -0.44)	0.011 ^{a)}

Source : 5.3.5.1-1-E2306 試験-Table 14.2-8.1

推定値は MMRM に基づく。モデルには国、投与群、来院 (Week 4, 12, 24)、投与群と週の交互作用を固定効果、被験者を変量効果、ベースライン値を共変量として含めた。

DLQI の評価対象は 17 歳以上の被験者に限定した。

a) $p < 0.05$ だが、多重性調整のための可変的なゲートキーピング法に基づき統計的に有意ではない。

4.3.4.2.2 Q4881g, Q4882g, Q4883g 試験

Q4881g 及び Q4882g 試験では、被験者の試験開始前の DLQI 総合スコアは 12.6~14.0 (各投与群の平均値) で、疾患による被験者の QOL の障害度が比較的高いことが示唆された。Week 12 の DLQI 総合スコアの減少 (改善) の程度はオマリズマブ 300 mg, 150 mg, 75 mg 群がプラセボ群に比べて大きく (変化量の平均値 Q4881g 試験, Q4882g 試験の順に, オマリズマブ 300 mg 群: -10.29, -10.15, 150 mg 群: -8.00, -8.29, 75 mg 群: -6.33, -7.50, プラセボ群: -6.13, -6.09), いずれの試験でもオマリズマブ 300 mg, 150 mg 群では Week 12 の DLQI 総合スコアが「疾患が患者の生活に及ぼす影響は小さい」とされるレベル (2~5) まで減少した。群間比較の結果, 300 mg 群ではいずれの試験でも群間に有意な差が認められ, 150 mg 群は Q4882g 試験でのみ群間に有意な差が認められた (オマリズマブ 300 mg 群: Q4881g 試験 $p < 0.0001$, Q4882g 試験 $p = 0.0004$, 150 mg 群: Q4881g 試験 $p = 0.2286$, Q4882g 試験 $p = 0.0215$)。Q4883g 試験でも, オマリズマブ 300 mg 群の Week 12 の DLQI 総合スコアの改善 (変化量の平均値 -9.69) はプラセボ群 (-5.11) に比べて有意に大きかった ($p < 0.0001$) (2.7.3-3.2.2.1 項)。

4.3.4.3 血管性浮腫の消失

4.3.4.3.1 E2306 試験

(1) 投与期間中の「血管性浮腫あり」の日数 (探索的評価項目)

ベースラインで血管性浮腫ありの被験者はいずれの投与群も約 20%と少なかった (2.7.3-3.1.3 項)。ベースラインの状態によらず, 投与期間中の「血管性浮腫あり」の報告はほとんどなく, 「血管性浮腫あり」と報告された日数 (最小二乗平均) はオマリズマブ 300 mg 群 (0.19 日), 150 mg 群 (0.51 日) がプラセボ群 (1.57 日) に比べて少なかった。

(2) Week 4 から Week 12 までの「血管性浮腫なし」の日の割合（探索的評価項目）

Week 4 から Week 12 までの投与期間中、いずれの投与群も「血管性浮腫あり」と記録された日はわずかであった。オマリズマブ投与群では、記録のあった総日数のうち「血管性浮腫なし」の日の割合は 95%を超え、プラセボ群と比べてわずかに高かった（オマリズマブ 300 mg 群 96.63%, 150 mg 群 97.35%, プラセボ群 93.86%）。

4.3.4.3.2 Q4881g, Q4882g, Q4883g 試験

Week 4 から Week 12 までの「血管性浮腫なし」の日の割合（副次評価項目）

Q4881g 及び Q4882g 試験では、ベースラインで血管性浮腫ありの被験者は全体の約半数（47.5%）であった（2.7.3-3.1.3 項）。Week 4 から Week 12 までの「血管性浮腫なし」の日の割合は、オマリズマブ 300 mg 群（Q4881g 試験 96.1%, Q4882g 試験 95.5%）のほうがプラセボ群（88.2%, 89.2%）より高く、いずれの試験でも群間に有意な差が認められた（Q4881g, Q4882g 試験ともに $p < 0.0001$ ）。Q4883g 試験でも、Week 4 から Week 12 までの「血管性浮腫なし」の日の割合はオマリズマブ 300 mg 群（91.0%）がプラセボ群（88.1%）に比べて高く、群間に有意な差が認められた（ $p = 0.0006$ ）。150 mg, 75 mg 群の「血管性浮腫なし」の日の割合はいずれの試験でもプラセボ群と同程度であった。

4.4 特別な患者集団での有効性

4.4.1 部分集団での検討

E2306 試験の FAS に対し、ベースラインの人口統計学的特性（性別、年齢、国、体重）、疾患特性（CU の罹病期間、CU に対する全身ステロイドの使用歴、過去に CU に対して使用した治療薬の数、CU index、ベースライン時週間そう痒スコア、ベースライン時 UAS7）別に、Week 12 の週間そう痒スコア、UAS7、及び週間膨疹スコアの変化量を有効性の評価項目として評価した。特定の部分集団では被験者数が少なく、結果の解釈には限界があるものの、ほとんどの部分集団でオマリズマブ 150 mg 群、300 mg 群の効果はプラセボ群より高く、また、効果は 300 mg で最大となるという全体集団と一貫した結果が得られた（2.7.3-4.1.4 項）。

4.4.2 青少年 CU 患者

E2306 試験に組み入れられた青少年（12 歳以上 18 歳未満）の CU 患者は 4 名で、いずれも日本人であった。これら 4 名の週間そう痒スコア、UAS7、及び週間膨疹スコアの変化に対する結果から、オマリズマブの青少年 CU 患者での症状改善効果が示された。Week 12 の週間そう痒スコアのベースラインからの変化量は、オマリズマブ 300 mg を投与された 2 名で -12.0（ベースラインのスコア：12.5、以下同様）、-17.0（17.0）、150 mg の 1 名で -14.0（14.0）で、オマリズマブが投与された 3 名ではいずれも症状の改善が認められた。プラセボを投与された 1 名は Week 8 で脱落し、その時点のデータを持ち越した Week 12 のベースラインからの変化量は -9.5（16.5）

であった。UAS7 についても、オマリズマブを投与された被験者の Week 12 の値は 0.0～1.0 で、症状は完全寛解又はほぼ完全寛解まで改善した。プラセボを投与された被験者の Week 12 の UAS7 は 18.0 (Week 8) であった (2.7.3-Table 3-25)。

外国第 III 相試験 (Q4881g, Q4882g, Q4883g 試験) では、事後的な部分集団解析の結果より、計 39 名 (オマリズマブ 300 mg 群 11 名, 150 mg 群 10 名, 75 mg 群 8 名, プラセボ群 10 名) の青少年 (12 歳以上 18 歳未満) の CU 患者での有効性 [Week 12 の週間そう痒スコアの変化量, UAS7 が 0 (完全寛解) の被験者の割合] の結果は成人集団 (18 歳以上) と大きな違いはなく、全体集団の結果とも一貫していた (2.7.3-3.3.2 項)。

以上より、オマリズマブは青少年 (12 歳以上 18 歳未満) CU 患者に対しても成人と同様に有効で、臨床症状 (そう痒・膨疹) の改善・消失効果が期待できると考えられた。

4.4.3 特別な部分集団

肝機能障害、腎機能障害のある CU 患者を対象とした臨床試験は実施しなかった。

4.4.4 日本人部分集団

E2306 試験の日本人部分集団 (n = 105) でも、オマリズマブ 150 mg, 300 mg 投与による症状の改善・消失, QOL の改善は全体集団と同様の傾向であった (2.7.3-3.3.3 項)。

4.5 オマリズマブを 12 週以上投与した際の有効性及び最終投与後の効果の持続

投与期が 24 週であった Q4881g 試験及び Q4883g 試験の結果に基づき、本剤を 12 週以上投与した場合の有効性を検討した。また、E2306 及び外国第 III 相試験 (Q4881g, Q4882g, Q4883g 試験) の結果に基づき、最終投与後の効果の減弱の有無を検討した。

4.5.1 オマリズマブを 12 週以上投与した際の有効性

Q4881g 及び Q4883g 試験の Week 24 での主要評価及び副次評価項目の結果から、オマリズマブを 12 週以上投与した場合も臨床効果は維持され、効果の減弱や退薬性がないことが示された。Week 24 の週間そう痒スコアの減少 (改善) は、Q4881g 試験及び Q4883g 試験のいずれもオマリズマブ 300 mg 群 (Q4881g 試験-9.84, Q4883g 試験-8.60, 以下同順) がプラセボ群 (-5.41, -4.03) と比べて大きく、Week 12 (-9.40, -8.55) と同程度の改善が認められた。Q4881g 試験の結果から、150 mg, 75 mg 群の Week 24 のそう痒スコアの減少も Week 12 と同程度であった。

Week 24 のレスポンド率 (UAS7 ≤ 6) の割合は、Q4881g 試験及び Q4883g 試験のいずれも、オマリズマブ 300 mg 群 (61.7%, 55.6%) がプラセボ群 (25.0%, 16.9%) より高く、Week 12 の結果 (51.9%, 52.4%) と同程度又は Week 12 より高かった。完全寛解 (UAS7 = 0) に達した被験者の割合も、オマリズマブ 300 mg 群 (48.1%, 42.5%) がプラセボ群 (12.5%, 3.6%) より高く、Week 12 (35.8%, 33.7%) に比べてさらに増加した。150 mg, 75 mg 群についても Week 24 の結果は Week 12 と同程度又は Week 12 より高かった (2.7.3-5.1.1 項)。

4.5.2 最終投与後の効果の持続

E2306 試験及び外国第 III 相試験の結果から、オマリズマブの投与終了・中止後臨床効果は徐々に減弱するものの、臨床症状がベースラインの状態まで戻ることはないことが確認された。

E2306 試験では、オマリズマブ 300 mg 群の週間そう痒スコア、UAS7、週間膨疹スコアは最終投与後に増加したが、追跡調査期終了時（Week 24）にベースライン値まで戻ることはなかった（2.7.3-3.2 項）。オマリズマブ投与群の Week 24 でレスポnder（UAS7 が 6 以下）の割合、DLQI の変化量はプラセボ群と同程度であった。また、投与終了（Week 12）から Week 24 まで、一度も UAS7 が 6 を超えることなく症状のコントロールが持続した被験者はオマリズマブ投与群がプラセボ群より多かった（オマリズマブ 300 mg 群 17.8%、150 mg 群 11.4%、プラセボ群 9.5%）（2.7.3-5.1.2 項）。投与中止による反跳現象はみられなかった（2.7.4-5.9 項）。

外国第 III 相試験（Q4881g, Q4882g, Q4883g 試験）でも、投与終了・中止の影響を 16 週間の追跡調査期間の臨床効果（週間そう痒スコア、UAS7）に基づいて評価した。いずれの試験でもオマリズマブ投与群の効果は投与終了・中止後徐々に減少し、Q4881g, Q4883g 試験では Week 32（投与期終了 8 週後）以降はプラセボ群と同程度となる傾向がみられたが、Week 40（投与期終了 16 週後）の週間そう痒スコア、UAS7 の平均値はオマリズマブのいずれの用量もベースライン値まで戻ることはなかった（2.7.3-5.2 項）。さらに、投与期終了時のレスポnder（UAS7 が 6 以下）を対象に、試験終了時 [Week 28（Q4882g 試験）又は Week 40（Q4881g 試験）] まで反応を維持した被験者の割合を評価した。その結果、オマリズマブ投与群の投与期終了時のレスポnderは約 3～6 割、試験終了時は約 1 割の被験者で症状改善効果が維持されることが示された（2.7.3-5.1.2 項）。

4.6 有効性と用法・用量の関係

CU 患者を対象とし、オマリズマブの用法・用量と有効性の関係は外国の第 II 相用量設定試験（Q4577g 試験）で検討し、E2306 試験及び外国の第 III 相試験（Q4881g, Q4882g, Q4883g 試験）でも確認した。オマリズマブの曝露（PK）と有効性の関係は外国第 III 相試験（Q4881g, Q4882g 試験）のデータに基づき評価した。

4.6.1 有効性と用量の関係

オマリズマブ 75, 300, 600 mg を用いて実施した第 II 相用量設定試験の結果、オマリズマブの有効性（Week 4 の UAS7 のベースラインからの変化量）は 300 mg で最大となり、600 mg では 300 mg を超える効果は認められなかった。プラセボ群との群間比較の結果、300 mg, 600 mg 群で群間に有意な差が認められたが、75 mg 群では有意な差はみられなかった。

オマリズマブ 150 mg, 300 mg を用いて実施した E2306 試験の結果、いずれの用量も有効性はプラセボ群と比べて優れることが確認でき、300 mg は主要評価及びすべての副次評価項目で、150 mg は主要評価項目及びほとんどの副次評価項目でプラセボ群との比較で有意な差が認められ

た。2 用量間では、すべての評価項目で 300 mg の有効性は 150 mg よりも高いことが示された。外国の第 III 相検証試験 (Q4881g, Q4882g 試験) の結果も E2306 試験と同様で、オマリズマブの用量-有効性関係に関する結論は頑健であると考えられた。

また、Q4881g 及び Q4883g 試験の結果から、オマリズマブを 24 週間投与した場合にも用量-有効性の関係は維持されることが示された (2.7.3-5 項)。さらに、オマリズマブの用量-有効性の関係は、年齢、性別、人種、体重などの背景因子や血管性浮腫合併の有無、ベースライン IgE 濃度などの疾患特性によっても影響されないと考えられた (2.7.3-3.3 項, 2.7.3-4.1.3 項)。

4.6.2 有効性と曝露 (PK) の関係

外国第 III 相検証試験 (Q4881g, Q4882g 試験) のデータを用い、Week 12 の血清中オマリズマブのトラフ濃度を曝露の指標として、また、Week 12 の週間そう痒スコアの変化量及び完全寛解 (UAS7 が 0) となった被験者の割合を有効性の評価項目として、曝露-有効性の関係を用量 (75 mg~300 mg) -曝露関係のデータも含めて評価した。その結果、オマリズマブ 150 mg, 300 mg 投与で用量依存的かつ十分な曝露が得られるとともに、有効性は曝露の増加に伴って高くなる傾向が認められた。また、血清中濃度 (曝露) -有効性のモデル解析を実施した結果、いずれの評価項目に対しても、有効性は曝露に依存して非線形の飽和型反応曲線に従うこと、各評価項目に対する EC50 はほぼ同じであることが明らかとなった [週間そう痒スコアの変化量に対する EC50 : 21 µg/mL, レスポンダー (UAS7 ≤ 6) に対する EC50 : 22 µg/mL]。各評価項目の EC50 を上回る濃度値を示した被験者の割合はオマリズマブの用量に依存して増加し、300 mg 投与では約 70% の患者がいずれの評価項目に対しても EC50 に達することが示された。なお、解析モデルにはそれぞれベースラインのそう痒スコア、体重を共変量として含めたが、試験、ベースライン IgE 濃度、血管性浮腫の有無などは有意な因子 (共変量) として特定されなかった。モデルの適合性は良好であった (2.7.2-3.3 項)。

4.6.3 有効性と用法の関係

4.2 項に示したとおり、CU を目標適応症とする本剤の臨床開発では、外国第 II 相試験は単回投与 (主要評価の時点は投与 4 週後)、国内外の第 III 相臨床試験はいずれも 4 週間隔投与として実施する計画とした。国内外の第 III 相検証試験 (E2306, Q4881g, Q4882g 試験) では、オマリズマブ 3 用量 (75 mg, 150 mg, 300 mg) 又は 2 用量 (150 mg, 300 mg) を 4 週間隔で 12 週間又は 24 週間投与した結果、すべての試験でプラセボに対するオマリズマブの優越性が検証された。すなわち、本剤は上記の用量を 4 週間隔で投与することにより、プラセボに比べて優れた症状 (そう痒・膨疹) 改善効果を示すことが明らかとなった。なお、外国第 III 相試験のデータから構築した母集団 PK/PD モデルを用いたシミュレーションによる評価でも、本剤は投与間隔を 4 週間とすることで、安定した症状のコントロールが期待できることが示された (2.7.2-3.4.4 項)。

固定用量の妥当性に関しては、母集団 PK/PD モデルを用い、「固定用量 (150 mg, 300 mg)」、「体重による用量調節」、及び「体重とベースライン IgE 濃度による用量調節」の

それぞれの血清中オマリズマブ濃度へ及ぼす影響を比較評価した（2.7.2-3.2.4 項）。オマリズマブの投与は 4 週間隔とし、Week 12 の血清中オマリズマブ濃度を推定した。その結果、体重による用量調節は固定用量よりも Week 12 の血清中オマリズマブ濃度のばらつきを約 40%低下させたが、体重とベースライン IgE 濃度によって用量調節した場合は固定用量よりもばらつきを 200%超増加させた。したがって、CU 患者では、ベースライン IgE に基づく用量調節はオマリズマブの血清中濃度のばらつきを増加させることが示唆された。また、母集団 PK/PD モデル及び PK-有効性モデルを用い、上記 3 つの用法・用量が有効性（Week 12 の週間そう痒スコアの変化量及び完全寛解の割合）のばらつき（個体間変動）に及ぼす影響をシミュレーションにより比較評価した。その結果、体重による用量調節及び体重とベースライン IgE 濃度による用量調節のいずれも、固定用量に比べて有効性のばらつきを臨床的に意義のある程度には改善（減少）しなかった（2.7.2-3.3.4 項）。したがって、CU 患者に対しては体重とベースライン IgE 濃度による用量調節は不要で、固定用量による投与が適切であると判断した。

4.6.4 推奨用法・用量

上記 4.6.1～4.6.3 項に示した根拠に基づき、本剤の目標適応症に対する推奨用法・用量は、300 mg を 4 週間ごとに投与する方法が最適で、患者の年齢、体重などの背景因子による調節は不要であると判断した。また、本剤のアレルギー性喘息の適応では、体重及びベースライン IgE 濃度に基づく用法・用量を用いているが、CU 患者に対する適応ではこれらによる用量調節も不要で、固定用量による投与が適切であると考ええる。

4.7 有効性の結論

日本・韓国の国際共同試験として実施した E2306 試験（評価資料）の結果から、H1AH で効果不十分な日本人の CU 患者に対するオマリズマブの有効性に関して以下の結論を得た。外国第 III 相試験（Q4881g, Q4882g, Q4883g 試験：参考資料）の結果は、E2306 試験の結果の安定性を評価するために参照した。

E2306 試験の結果、オマリズマブ 150 mg, 300 mg 4 週間ごと皮下投与の有効性（臨床症状改善・症状消失効果）はプラセボに比べて優れることが検証できた。本試験では、主要評価及び副次評価項目に対するプラセボとの群間比較では検定の多重性を考慮し、全体の第一種の過誤を調整している。その結果、オマリズマブ 300 mg はすべての評価項目に対して、150 mg はほとんどの項目に対してプラセボとの比較で有意な差が認められた。また、主要評価及び副次評価項目のすべてで、オマリズマブ 2 用量（300 mg, 150 mg）間での用量反応が認められ、かつ、300 mg 投与で得られた有効性の結果は一貫して臨床的にも意義のあるものであった。オマリズマブ 300 mg, 150 mg の有効性及び 2 用量間の用量反応は外国第 III 相試験（Q4881g, Q4882g, Q4883g 試験）でも確認されており、E2306 試験の結果の安定性が確認できた。

主要評価項目

E2306 試験で、オマリズマブ 300 mg, 150 mg の Week 12 の週間そう痒スコアのベースラインからの変化量（主要評価項目）はプラセボ群に比べて有意に大きく、オマリズマブ 300 mg, 150 mg 4 週間隔投与のそう痒改善効果はプラセボに比べて優れることが示された。Week 12 の週間そう痒スコアのベースラインからの変化量の群間差（オマリズマブ群－プラセボ群）は、オマリズマブ 300 mg 群で-3.70 (-5.310, -2.098) [最小二乗平均 (95%信頼区間)] , 150 mg 群で-2.29 (-3.921, -0.654) であった。Week 12 の週間そう痒スコアのベースラインからの変化量に関して、オマリズマブ 2 用量 (300 mg, 150 mg) 間で用量反応が認められた。

外国第 III 相試験では、Week 12 の週間そう痒スコアのベースラインからの変化量の群間差は Q4881g 試験ではオマリズマブ 300 mg 群, 150 mg 群でそれぞれ-5.80, -2.95, Q4882g ではそれぞれ-4.81, -3.04 で、いずれもプラセボ群との比較で群間に有意な差が認められた。週間そう痒スコアの変化量に関して、いずれの試験でもオマリズマブ 2 用量 (300 mg, 150 mg) 間で用量反応が認められた。Q4883g 試験の 300 mg の結果も同様で、週間そう痒スコアの変化量の群間差は-4.52 で、プラセボ群との比較で有意な差が認められた。

副次評価項目

E2306 試験で、そう痒・膨疹症状の改善に関する副次評価項目に関しては、オマリズマブ 300 mg はすべての項目で、また 150 mg はほとんどの項目でプラセボとの比較で有意な差が認められた。すべての副次評価項目に対し、オマリズマブ 2 用量 (300 mg, 150 mg) 間で用量反応が認められた。

- そう痒と膨疹症状の包括的な評価項目である UAS7 による評価では、レスポonder (UAS7 ≤ 6) の割合は、オマリズマブ 300 mg 群 (57.5%) 及び 150 mg 群 (42.9%) のほうがプラセボ群 (18.9%) に比べて有意に高かった。
- 完全寛解 (UAS7 = 0) に達した被験者の割合もオマリズマブ 300 mg 群 (35.6%) 150 mg 群 (18.6%) はプラセボ群 (4.1%) に比べて高く、群間比較では 300 mg 群でのみ群間に有意な差が認められた。
- DLQI を用いた QOL の評価では、オマリズマブ 300 mg, 150 mg 群ともに、DLQI 総スコアはベースライン時「疾患が患者の生活に大きく影響する」レベル (> 10) から、Week 4 には「患者の生活への影響が小さい」とされるレベル (2~5) まで減少 (改善) した。Week 12 ではさらなる QOL の改善が認められた。Week 12 の DLQI スコアのベースラインからの変化量 (LS mean) はオマリズマブ 300 mg 群 (-8.4) , 150 mg 群 (-7.2) のほうがプラセボ群 (-5.3) より大きく、群間比較の結果、300 mg 群で群間に有意な差が認められた。
- ベースラインで血管性浮腫ありの被験者はいずれの投与群も約 20%と少なかったが、ベースラインの状態によらず、オマリズマブ投与群では投与期間中の「血管性浮腫あり」の報告はほとんどなく (オマリズマブ投与群 0.19 日 ~ 0.51 日, プラセボ群 1.57 日) , 「血管性浮腫な

し」の日の割合は記録のあった総日数のうちの 95%以上であった（オマリズマブ群 96%～97%、プラセボ群 94%）。

探索的評価項目

E2306 試験で、Week 12 までに週間そう痒スコアで MID が認められるまでの期間及び Week 12 までに UAS7 で MID が認められるまでの期間（中央値）は、いずれもオマリズマブ投与群（いずれの項目も 2.0 週）がプラセボ群（5.0 週）に比べて短かった。

外国第 III 相試験の副次評価項目の結果からも、オマリズマブ 300 mg、150 mg の有効性が確認できた。

- レスポnder（UAS7 ≤ 6）の割合は、Q4881g 試験及び Q4882g 試験のいずれもオマリズマブ 300 mg 群（それぞれ 51.9%，65.8%），150 mg 群（40.0%，42.7%）のほうがプラセボ群（11.3%，19.0%）に比べて有意に高かった。Q4883g 試験の結果も同様に、レスポnderの割合はオマリズマブ 300 mg 群（52.4%）のほうがプラセボ群（12.0%）に比べて有意に高かった。
- 完全寛解（UAS7 = 0）に達した被験者の割合も、Q4881g 試験及び Q4882g 試験のいずれもオマリズマブ 300 mg 群（35.8%，44.3%），150 mg 群（15.0%，22.0%）のほうがプラセボ群（8.8%，5.1%）に比べて高かった。Q4881g 試験ではオマリズマブのいずれの用量もプラセボ群との比較で有意な差が認められた。Q4883g 試験の結果も同様に、完全寛解に達した被験者の割合はオマリズマブ 300 mg 群（33.7%）のほうがプラセボ群（4.8%）に比べて有意に高かった。
- DLQI を用いた QOL の評価では、DLQI 総合スコアのベースラインからの変化量は、Q4881g 試験及び Q4882g 試験のオマリズマブ 300 mg 群（-10.29，-10.15），150 mg 群（-8.00，-8.29）がプラセボ群（-6.13，-6.09）より大きかった。変化量に対する群間比較の結果、300 mg 群はいずれの試験でも、150 mg 群は Q4882g 試験でのみ群間に有意な差が認められた。Q4883g 試験の結果も同様に、DLQI 総合スコアの変化量はオマリズマブ 300 mg 群（-9.69）がプラセボ群（-5.11）に比べて有意に大きかった。
- ベースラインで血管性浮腫ありの被験者は 38%～55%であった。投与期間中の「血管性浮腫なし」の日の割合は Q4881g 試験及び Q4882g 試験のいずれもオマリズマブ 300 mg 群（96.1%，95.5%）がプラセボ群（88.2%，89.2%）より有意に高かった。150 mg 群の「血管性浮腫なし」の日の割合はいずれの試験もプラセボ群と同程度であった。Q4883g 試験の結果も同様に、「血管性浮腫なし」の日の割合はオマリズマブ 300 mg 群（91.0%）がプラセボ群（88.1%）に比べて有意に高かった。

効果の持続

投与期が 24 週であった外国 Q4881g 試験及び Q4883g 試験の主要評価及び副次評価項目の結果から、オマリズマブの臨床効果は 12 週を超えて投与した場合も維持され、効果の減弱や退薬性

がないことが示された。また、E2306 試験及び外国第 III 相試験の結果から、オマリズマブの投与終了・中止後の効果は徐々に減弱するものの、臨床症状がベースラインの状態にまで悪化することはない、また反跳現象はないことが明らかとなった。

部分集団の結果

E2306 試験で被験者の背景因子、ベースライン時の疾患特性及び前治療の内容などを因子とする部分集団解析の結果、一部（年齢 65 歳以上、CU Index 陽性など）を除いて、ほとんどの部分集団で全体集団と同様に、オマリズマブ 150 mg 群、300 mg 群の効果はプラセボ群より高く、また効果は 300 mg で最大となるという一貫した結果が得られた。日本人部分集団の有効性の結果も全体集団と同様であった。E2306 試験、外国第 III 相試験に参加した青少年（12 歳以上 18 歳未満）の CU 患者での結果から、オマリズマブは青少年 CU 患者に対しても成人（18 歳以上）と同様に有効であると考えられた。

推奨用法・用量

E2306 試験の有効性の結果、本剤の目標適応症に対する推奨用法・用量は 300 mg を 4 週間隔で投与する方法が最適であることが示された。これは外国第 III 相試験の結果からも支持された。また、アレルギー喘息患者に対する用法・用量とは異なり、CU 患者では体重、ベースライン IgE 濃度による用量調節は不要で、固定用量による投与が適切であると判断した。

5 安全性の概括評価

5.1 安全性評価の計画

5.1.1 安全性評価対象となった臨床試験の概略

H1AH で効果不十分な日本人 CU 患者（年齢 12 歳以上）に対するオマリズマブ 150 mg 及び 300 mg（4 週間ごとに皮下投与）の安全性は、日本及び韓国で国際共同治験として実施した第 III 相検証試験（E2306 試験）を評価資料として評価した。この他に、外国で実施した第 III 相検証試験 2 試験（Q4881g, Q4882g 試験）、第 III 相安全性試験（Q4883g 試験）、及び第 II 相用量設定試験（Q4577g 試験）を参考資料として評価した。参考資料のうち、外国第 III 相試験 3 試験は併合集計し、E2306 試験とともに投与期 12 週間の安全性を評価した。また、外国第 III 相試験 3 試験のうち 2 試験（Q4881g, Q4883g 試験）の投与期が 24 週間であるため、2 試験を併合し 12 週間より長期間投与したときの安全性データとして 24 週間の併合データも評価した。Q4577g 試験は単回投与試験であるため、併合対象とせず、単独で評価した。CU 患者を対象に実施した臨床薬理試験（E2201 試験）、H1AH で効果不十分な甲状腺ペルオキシダーゼに対する免疫グロブリン E（IgE）陽性 CU 患者を対象にした POC 試験（ADE05 試験）もその他の試験として安全性評価に含めた。E2306 試験は 12 歳以上の青少年及び成人患者を組入れ対象としたが、12 歳以上 18 歳未満の青少年患者の組入れ数が少なかったため、この年齢層での安全性データを補完するために、外国第 III 相試験 3 試験の併合データ及び小児アレルギー性喘息患者を対象とした国内試験（B1301, B1301E1）のデータも参照した。本剤は 2016 年 6 月時点でアレルギー性喘息を適応症に 90 カ国以上、CSU を適応症に 80 カ国以上で承認を取得しており、アレルギー性喘息及び CU 患者の市販後データ（～2015 年 12 月 31 日）を評価した。

本剤の安全性は、標準的な安全性評価項目（有害事象、臨床検査、バイタルサイン）に加え、生物学的製剤であることから免疫原性も評価した。また、すべての臨床試験でオマリズマブ投与中止後の症状の変動及び免疫原性を評価するために、最大で 16 週間の追跡調査期を設け、投与期の安全性に加えて、投与終了後の安全性も評価した。

安全性を評価した試験の概要を [Table 5-1](#) に示す。

Table 5-1 安全性を評価した試験の概要

資料 種類	実施 地域	試験の種類	対象患者	用量	投与期	試験 番号
評価	国際 共同 (日韓)	第 III 相 検証試験 プラセボ対照	H1AH で効果不十分な CU 患者(12 歳以上 75 歳以下)	オマリズマブ 300, 150 mg プラセボ	12 週間	E2306
参考	外国	第 III 相 検証試験 プラセボ対照	H1AH で効果不十分な CU 患者(12 歳以上 75 歳以下)	オマリズマブ 300, 150, 75 mg プラセボ	24 週間	Q4881g
		第 III 相 検証試験 プラセボ対照	H1AH で効果不十分な CU 患者(12 歳以上 75 歳以下)	オマリズマブ 300, 150, 75 mg プラセボ	12 週間	Q4882g
		第 III 相 安全性試験 プラセボ対照	H1AH+H2AH and/or LTRA で効果不十分な CU 患者(12 歳以上 75 歳以下)	オマリズマブ 300 mg プラセボ	24 週間	Q4883g
		第 II 相 用量設定試験 プラセボ対照	H1AH で効果不十分な CU 患者(12 歳以上 75 歳以下)	オマリズマブ 600, 300, 75 mg プラセボ	単回投与	Q4577g
その他	外国	臨床薬理試験	H1AH で効果不十分な CU 患者(18 歳以上 75 歳以下)	オマリズマブ 300 mg プラセボ	12 週間	E2201
		POC 試験	H1AH で効果不十分な甲状腺 ペルオキシダーゼに対す る IgE 陽性 CU 患者(18 歳 以上 70 歳以下)	血清中総 IgE 濃度及び体重 に基づく投与量換算表によ り、オマリズマブ 75, 150, 225, 300 mg 又はプラセボを 4 週間ごと、若しくは 225, 300, 375 mg 又はプラセボを 2 週間ごとに皮下投与	24 週間	ADE05
	国内	有効性、安全 性試験	小児アレルギー性喘息患者 (6 歳以上 15 歳以下)	同上	B1301 : 24 週間 B1301E1 : 承認取得時 まで継続	B1301 B1301E1

5.1.2 安全性の評価方法

本項では、E2306 試験、外国第 III 相試験（Q4881g, Q4882g, Q4883g 試験）、及び Q4577g 試験の安全性評価方法を示す。

5.1.2.1 評価項目

安全性の評価項目は、有害事象、臨床検査、バイタルサイン、及び免疫原性とした。

5.1.2.2 評価方法

有害事象

有害事象は、E2306 試験では試験参加同意取得後に、外国第 III 相試験及び Q4577g 試験では治験薬投与開始後に生じた「あらゆる好ましくない、意図しない徴候（臨床検査値異常を含む）」、

症状、又は疾患」と定義し、治験薬の使用と事象との時間的關係又は因果關係の有無は問わない。ただし、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、臨床的に重要と考えられる場合、又は治療を必要とした場合に有害事象とした。

次に示す内容は、いずれも全試験で同様であった。

すなわち、有害事象に関する情報は、治験責任医師又は治験分担医師（以下、治験担当医師）による来院時の被験者に対する誘導的でない質問、被験者の自発的な報告、及び各種検査により収集した。

有害事象の重症度は、「軽度」、「中等度」、「高度」の3分類で判定した。

治験薬との関連は、2段階（関連を否定できる、関連を否定できない）で判定した。なお、関連を否定できない有害事象は、以降「副作用」と表示する。

重篤性の基準は「死に至るもの又は生命を脅かすもの」、「永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの」、「先天異常を来すもの」、「治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの」、「患者を危険にさらしたり、内科的又は外科的な処置を要する医学的に重要なもの」とした。

臨床検査、バイタルサイン、及び免疫原性

測定した臨床検査項目をTable 5-2に示す。E2306試験では、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査を測定した。外国第III相試験及びQ4577g試験は、血液学的検査のみ測定した。各試験の測定時点は[2.7.4-1.1.2.1.2項]に示す。

バイタルサインは、すべての試験で坐位血圧及び脈拍数を測定した。各試験の測定時点は[2.7.4-1.1.2.1.3項]に示す。

免疫原性は、抗オマリズマブ抗体の産生の有無を評価した。すべての試験で初回投与前及び追跡調査期終了時に検体を採取し、測定した。

Table 5-2 臨床検査項目（E2306試験、外国第III相試験、Q4577g試験）

検査区分	評価項目
血液学的検査	赤血球数、白血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、白血球分画、血小板数
血液生化学的検査 ^{a)}	BUN、クレアチニン、カリウム、Na、血糖、TBL、DBL、AST、ALT、ALP、LDH、尿酸、クレアチンキナーゼ、Cl、Ca、P、Mg、総蛋白、アルブミン、重炭酸塩
尿検査 ^{a)}	比重、pH、蛋白（アルブミン）、白血球、尿糖、ケトン体、亜硝酸塩、潜血

血液学的検査及び血液生化学的検査は中央測定、尿検査は医療機関で測定

a) E2306試験でのみ測定

5.1.3 安全性解析における集団及びグループ分け

5.1.3.1 安全性解析対象集団

E2306試験、外国第III相試験、Q4577g試験の安全性解析対象集団（safety analysis population, SAF）の定義は、いずれも「治験薬を1回以上投与された被験者」とし、解析は投与期に実際に

投与された最高用量に基づく群で実施した。本項では、特に断らない限り、SAF を対象に評価した。

5.1.3.2 安全性データの併合

データを併合し、被験者数を増やすことで、試験ごとでは評価が難しい安全性の傾向を評価することが可能となるため、外国第 III 相試験（Q4881g, Q4882g, Q4883g 試験）を対象に安全性データを併合した。有害事象は投与期 12 週間、24 週間、追跡調査期 16 週間のデータを併合した。各試験の投与期が、Q4881g 及び Q4883g 試験は 24 週間、Q4882g 試験は 12 週間と異なるため、投与期 12 週間の有害事象を評価する場合は 3 試験（Q4881g, Q4882g, Q4883g 試験、以下外国 3 試験併合データ）、投与期 24 週間の有害事象を評価する場合は 2 試験（Q4881g, Q4883g 試験、以下外国 2 試験併合データ）のデータを併合した。追跡調査期は 3 試験とも 16 週間であるため、3 試験のデータを併合した。臨床検査及びバイタルサインは、3 試験の投与期及び追跡調査期すべてのデータを併合した。

試験期間を除いては、併合した 3 試験の試験デザイン（多施設共同、ランダム化、プラセボ対照、並行群間試験）及び安全性の評価方法はいずれも同様であるが、対象患者は、Q4881g 及び Q4882g 試験が「H1AH（承認用量範囲内）で治療不十分な CU 患者」であったのに対し、Q4883g 試験の対象患者は「H1AH（承認用量の 4 倍まで増量可）に追加して H2AH 又は LTRA のいずれか又は両方の併用療法で効果不十分な CU 患者」であった。Q4883g 試験のオマリズマブ 300 mg 群の有害事象発現率が他の投与群（Q4881g 試験+Q4882g 試験のオマリズマブ 300 mg 及び両試験のプラセボ群）に比べて約 10%高かったものの、基本語（preferred term, PT）別では、Q4883g 試験のオマリズマブ 300 mg 群及びプラセボ群の発現率が Q4881g + Q4882g 試験の両群に比べて顕著に高い、又は Q4883g 試験のオマリズマブ 300 mg 群の発現率が他の投与群に比べて顕著に高い有害事象はなかった。Q4883g 試験のオマリズマブ 300 mg 群で特定の傾向もみられなかったため、併用薬の違いによる安全性評価への影響はほぼないと考える[2.7.4-1.1.3.1.1 項]。

併合した外国第 III 相試験の概要を Table 5-3 に示す。

Table 5-3 併合した外国第 III 相試験の概要

	併合対象試験			併合データ	
	Q4881g 試験	Q4882g 試験	Q4883g 試験	3 試験	2 試験 (Q4881g + Q4883g)
投与期	24 週間	12 週間	24 週間	12 週間	24 週間
追跡調査期	16 週間	16 週間	16 週間	16 週間	—
被験者数 (SAF) 合計	318	322	335	975	653
オマリズマブ 300 mg	81	79	252	412	333
オマリズマブ 150 mg	87	88	—	175	87
オマリズマブ 75 mg	70	76	—	146	70
プラセボ	80	79	83	242	163

5.1.3.3 安全性の解析方法

有害事象

有害事象の標準化には、ICH 国際医薬用語集 (MedDRA) を使用し、有害事象名の日本語への翻訳には標準化に使用したのと同じバージョンの MedDRA 日本語版 (以下、MedDRA/J) を使用した。MedDRA のバージョンは E2306 試験は 18.1, 外国試験併合データは 15.1, Q4577g 試験は 12.1 を用いた。

有害事象は、有害事象発現被験者数及び発現率を、投与群別、重症度別、治験薬との関連別に集計した。有害事象は特に記載のない限り、器官別大分類 (system organ class, SOC) 別、PT 別に集計した。ただし、外国第 III 相併合データのみ、重症度は高位用語 (high level term, HLT) で集計した。同一の被験者が、同一の SOC の中で PT が異なる複数の有害事象を発現した場合、SOC の合計は 1 名で集計した。また、同一の被験者が、同一の PT を複数回発現した場合、該当する PT は 1 名で集計した。

器官別又は症候群別有害事象の解析

これまでさまざまな適応症に対して実施したオマリズマブの臨床試験、及びアレルギー性喘息患者並びに CU 患者から報告された市販後データに基づき、Core Safety Risk Management Plan でオマリズマブのリスクが評価、特定されている (1.11.2)。本書では、E2306 試験、外国試験併合データ、Q4577g 試験を対象に、Core Safety Risk Management Plan で特定した以下のリスクを器官別又は症候群別の有害事象 (5.4.3 項) として評価した。また、オマリズマブ投与時に発現率が高いことが認められている注射部位反応及び皮疹、並びに薬剤の臨床評価で一般的に評価されている肝関連事象も評価した。なお、Core Safety Risk Management Plan で重要な特定されたリスクの一つである「抗オマリズマブ抗体産生」は 5.6.2 項で評価した。

- 重要な特定されたリスク：アナフィラキシー、アレルギー性肉芽腫性血管炎 (Churg-Strauss 症候群) / 好酸球増加症候群、血清病、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、悪性腫瘍
- オマリズマブ投与時の発現率が高い事象：注射部位反応、皮疹
- 薬剤の臨床評価で一般的に評価される事象：肝関連事象

なお、Q4577g 試験は上記のうち「アナフィラキシー」、「血清病」、「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」、「悪性腫瘍」、「注射部位反応」を評価した。また、E2201 試験及び ADE05 試験は「アナフィラキシー」のみを評価した。

上記の各項目に対して、E2306 試験、外国第 III 相試験、Q4577g 試験で評価対象とした事象を [2.7.4-Table 7-1] に示す。なお、「アナフィラキシー」については、次のとおり評価した。E2306 試験及び外国第 III 相試験では、アナフィラキシーが発現した場合、事前に定めた手順に従って、まず、治験依頼者がアナフィラキシーと疑われる事象を特定した。特定した事象は、治験依頼者から独立した外部専門家で構成される Anaphylaxis Adjudication Committee (AAC, E2306 試験) 又は Anaphylaxis Review Committee (ARC, 外国第 III 相 3 試験) に提出し、AAC 又は ARC が盲検下でアナフィラキシーか否かを判定した。アナフィラキシーと判定された場合は、当該事象と治験薬との関連性を評価した。Q4577g 試験は E2306 試験及び外国 3 試験併合データと同じ基準で治験依頼者による評価を実施したが、外部専門家による評価は実施しなかった。その他の試験 (E2201, ADE05 試験) は、「アナフィラキシー」という用語が含まれる PT を評価した。

臨床検査、バイタルサイン、免疫原性

各試験で測定した臨床検査及びバイタルサインは、連続変数に対してはベースライン及び各評価時点の実測値、並びにベースラインからの変化量の記述統計量を、投与群別に算出した。なお、ベースラインからの変化量はベースライン値及びベースライン後の測定値の両方を有する被験者のみを対象に算出した。カテゴリカル変数に対しては頻度と割合を算出した。基準範囲に基づきベースライン及びベースライン後の測定値に対してシフトテーブルを作成した。また、E2306 試験は血小板数、血清クレアチニン (2.7.4-Table1-7)、肝機能検査項目 (2.7.4-Table 1-8) に対して、外国 3 試験併合データは血小板数 (2.7.4-Table1-7)、E2306 試験及び Q4577g 試験は血圧及び脈拍数 (2.7.4-Table 1-9) に対して、それぞれ「臨床的に注目すべき異常値の基準」を設定し、ベースライン後に新たに基準に合致したか、又はベースライン時の異常値の基準に比べて悪化した被験者数及びその割合を集計した。

免疫原性は、抗オマリズマブ抗体の産生の有無を集計した。

なお、ベースライン値は、治験薬投与開始前に測定した利用可能な最後の値とした。治験薬投与開始日は、E2306 試験及び外国第 III 相試験が Day 1、Q4577g 試験が Day 0 とした。

特別な患者集団での安全性

部分集団は、E2306 試験を対象に年齢 (18 歳未満, 18 歳以上 65 歳未満, 65 歳以上)、性別 (男性, 女性)、体重 (40 kg 未満, 40 kg 以上 80 kg 未満, 80 kg 以上) 別に有害事象の発現率を集計した。また、E2306 試験に組み入れられた日本人 CU 患者を対象に、全体集団と同様の安全性解析を行った。青少年 CU 患者の安全性は、E2306 試験の 12 歳以上 18 歳未満の被験者を評価するとともに、外国 3 試験併合データの青少年被験者データ、並びに小児アレルギー性喘息患者 (6 歳以上 15 歳以下) を対象とした国内試験 (B1301, B1301E1 試験) のデータも参照した。

離脱症状及び反跳現象

E2306 試験及び外国 3 試験併合データを対象に、以下の複合評価項目を用いて離脱症状及び反跳現象を評価した。複合評価項目ごとにオマリズマブ投与群とプラセボ群を群間比較し、総合的に離脱症状及び反跳現象の有無を評価した。

- 治験薬最終投与後の週間そう痒スコア（4.1.2.1 項）がベースラインに比べて 150%以上悪化するか、又は治験薬最終投与後に CU に関連する重篤な有害事象又は高度の有害事象を発現した被験者の割合
- 治験薬最終投与後の UAS7（4.1.2.1 項）がベースラインに比べて 150%以上悪化するか、又は治験薬最終投与後に CU に関連する重篤な有害事象又は高度の有害事象を発現した被験者の割合
- 治験薬最終投与後の週間膨疹スコア（4.1.2.1 項）がベースラインに比べて 150%以上悪化するか、又は治験薬最終投与後に CU に関連する重篤な有害事象又は高度の有害事象を発現した被験者の割合

5.1.3.4 安全性データの提示

本書で提示した安全性データの一覧を Table 5-4 に示す。

Table 5-4 本書で提示した安全性データの一覧

試験番号	E2306	併合データ		Q4577g	ADE05 E2201	B1301 B1301E1
		3 試験	2 試験			
被験者内訳	○	○	—	○	—	—
曝露	○	○	—	○	—	—
人口統計学的データ	○	○	—	○	—	—
有害事象						
有害事象	○	○	○	○	○ ^{a)}	—
副作用	○	○	○	—	—	—
重症度別	○	○	○	—	—	—
追跡調査期	○	○	—	—	—	—
併用薬による安全性	—	—	—	—	—	—
投与期間別	—	○	○	—	—	—
死亡	○	○	—	○	○	—
重篤な有害事象	○	○	—	○	○	—
重要な有害事象	○	○	—	—	○ ^{a)}	—
器官別又は症候群別有害事象	○	○	—	○ ^{b)}	○ ^{c)}	—
臨床検査	○	○	—	○	—	—
バイタルサイン	○	○	—	○	—	—
免疫原性	○	○	—	○	—	—
部分集団	○	—	—	—	—	—

試験番号	E2306	併合データ		Q4577g	ADE05 E2201	B1301 B1301E1
		3 試験	2 試験			
日本人集団	○	—	—	—	—	—
青少年患者	○	○	—	—	—	○
離脱症状及び反跳現象	○	○	—	—	—	—

併合 3 試験：Q4881g, Q4882g, Q4883g 試験

併合 2 試験：Q4881g, Q4883g 試験

投与期：E2306 試験，外国 3 試験併合データは 12 週間，外国 2 試験併合データは 24 週間，Q4577g 試験は 4 週間
追跡調査期：E2306 試験は 12 週間，外国 3 試験併合データは 16 週間

a) E2201, ADE05 試験は PT 別有害事象のみを評価した。また，E2201 試験は全試験期間（投与期 12 週間 + 追跡調査期 8 週間）の結果を評価した。

b) Q4577g 試験では，器官別又は症候群別有害事象のうち，一部の項目（動脈血栓塞栓イベント，肝関連事象，皮疹）は評価しなかった。

c) E2201, ADE05 試験は器官別又は症候群別有害事象のうち，アナフィラキシーのみを評価した。

5.2 曝露状況

本項では，E2306 試験，外国 3 試験併合データ，Q4577g 試験の曝露状況を示す。その他の試験は「2.7.4 臨床的安全性」に示した。

5.2.1 被験者の内訳

E2306 試験

E2306 試験の被験者の内訳は[4.3.1 項](#)に示す。

治験薬を 1 回以上投与された 218 名を SAF とした。

外国 3 試験併合データ

治験薬が 1 回以上投与された 975 名（SAF）のうち，853 名（87.5%）が投与期を完了し，842 名（86.4%）が試験を完了した。

オマリズマブ投与群で治験薬投与を中止した被験者の割合（10.0%～12.3%）は，プラセボ群（17.4%）に比べて低かった。投与を中止した理由は，全体で原疾患増悪が最も多く，次いで有害事象の順であった。これらの理由により投与中止した被験者の割合は，いずれもオマリズマブ投与群がプラセボ群に比べて低かった。

オマリズマブ投与群で試験を中止した被験者の割合（12.6%～14.3%）は，プラセボ群（15.3%）と同程度か又は低かった。試験を中止した理由は，全体で原疾患増悪が最も多く，次いで被験者又は法的保護者による同意撤回の順であった。原疾患増悪により中止した被験者の割合はプラセボ群（7.4%）に比べてオマリズマブ投与群（4.1%～5.3%）で低く，被験者又は法的保護者による同意撤回により中止した被験者の割合は，オマリズマブ投与群（4.4%～6.8%）とプラセボ群（5.4%）で同程度であった。

Q4577g 試験

90 名（オマリズマブ 600 mg 群 21 名，300 mg 群 25 名，75 mg 群 23 名，プラセボ群 21 名，以下同順）がランダム化され，すべての被験者に治験薬が単回投与された。このうち，81 名（90.0%）が 4 週間の投与期を完了し，71 名（78.9%）が試験を完了した。全体で最も多かった試験中止理由は，原疾患増悪（オマリズマブ 300 mg 群 1 名，75 mg 群 1 名，プラセボ群 3 名）であった。

治験薬を 1 回以上投与された 90 名を SAF とした。

5.2.2 曝露状況

E2306 試験

E2306 試験の治験薬投与期間の平均値は，すべての投与群で約 12 週間であった。治験薬は，ほとんどの被験者が計画通り 3 回投与された（オマリズマブ 300 mg 群 100%，150 mg 群 95.8%，プラセボ群 91.9%）。

外国 3 試験併合データ

外国 3 試験併合データの治験薬投与期間の平均値は，オマリズマブ 300 mg 群（N = 146）で 20.3 週，150 mg 群（N = 175）で 16.7 週，75 mg 群（N = 412）で 16.3 週，プラセボ群（N = 242）で 17.6 週であり，オマリズマブ 300 mg 群の投与期間がその他の投与群に比べて長かった。投与期間別では，オマリズマブ 75 mg 群及び 150 mg 群は 9～12 週間投与された被験者の割合が最も高く（いずれも約 45%），21 週間以上投与された被験者の割合はいずれも約 40%であった。一方，オマリズマブ 300 mg 群及びプラセボ群では 21 週間以上投与された被験者の割合が最も高かった（オマリズマブ 300 mg 群約 7 割，プラセボ群約 5 割）。治験薬投与回数中央値は，オマリズマブ 75 mg 群及び 150 mg 群は 3.0 回であったのに対し，オマリズマブ 300 mg 群及びプラセボ群は 6.0 回であった。群間で曝露状況が異なるのは，オマリズマブ 75 mg 群及び 150 mg 群の被験者のうち，半数以上が投与期 12 週間の Q4882g 試験の被験者であったのに対し，オマリズマブ 300 mg 群及びプラセボ群は，それぞれ約 8 割及び約 7 割の被験者が投与期 24 週間の Q4881g 試験及び Q4883g 試験の被験者のためであった（Table 5-3）。

Q4577g 試験

Q4577g 試験は単回投与試験であり，ランダム化された 90 名すべての被験者に，オマリズマブ 600 mg（21 名），300 mg（25 名），75 mg（23 名），又はプラセボ（21 名）をそれぞれ単回投与した。

5.3 人口統計学的特性及びその他の特性

5.3.1 人口統計学的特性及び疾患特性

E2306 試験

E2306 試験の人口統計学的特性及び疾患特性は4.3.2 項に示す。

ランダム化された被験者 (N = 218) のうち、心血管系の既往歴又は合併症ありの被験者は全体の約 2 割で、その割合はオマリズマブ 300 mg 群が他の投与群に比べて高かった (300 mg 群 26.0%, 150 mg 群 19.7%, プラセボ群 20.3%)

本試験組入れ前に 96.8%の被験者が CU 治療を受けており、95.0%が H1AH を使用していた。全身ステロイドは 42.7%, 外用剤は 31.7%, H2AH は 28.4%, LTRA は 27.1%, 免疫抑制剤は 13.3% (このうちシクロスポリンは 12.8%) の被験者が使用していた。各治療薬を使用していた被験者の割合は、投与群間で不均衡はなかった

投与期中、全被験者が CU 治療薬を併用しており、最も多く併用された CU 治療薬は試験実施計画書で規定したとおり H1AH であった。

追跡調査期に新たに CU 治療薬を使用した被験者の割合は全体で 40.2%であり、プラセボ群に比べてオマリズマブ投与群で高かった (オマリズマブ 300 mg 群 42.3%, 150 mg 群 40.6%, プラセボ群 37.7%, 以下同順)。新たに使用した CU 治療薬は H1AH の使用が最も多かった。併用禁止としていたものの、少数の被験者がステロイド及び免疫抑制剤 (シクロスポリン) を使用していた。

外国 3 試験併合データ

外国 3 試験併合データ全体 (N = 975) の平均年齢 (42.3 歳), 男女比 (3 : 7), ベースラインの週間そう痒スコア (14.1), UAS7 (30.9) は E2306 試験と同様であった, 平均体重 (82.9 kg), CU の罹病期間 (6.9 年), 及び血管浮腫ありの被験者の割合 (47.2%) は E2306 試験に比べて高かった。主な人口統計学的データ及び疾患特性に、群間で不均衡はなかった。

Day 1 に使用していた CU 治療薬は、オマリズマブ 150 mg 群及び 75 mg 群では 90%以上の被験者が H1AH のみを使用していた。H1AH 以外に H2AH 及び LTRA の使用を許容していた Q4883g 試験の被験者が含まれるオマリズマブ 300 mg 群及びプラセボ群では、H1AH のみを使用した被験者の割合が最も多く、オマリズマブ 300 mg 群が 37.6%, プラセボ群が 60.7% (以下同順) であり、次いで H1AH 及び H2AH 使用 (36.7%, 21.5%), H1AH, H2AH, 及び LTRA 使用 (15.5%, 10.3%), H1AH 及び LTRA 使用 (9.0%, 6.6%) の順に多かった。なお、H1AH のみを使用していた被験者の割合が、オマリズマブ 300 mg 群とプラセボ群で異なった理由は、Q4883g 試験の被験者の割合がオマリズマブ 300 mg 群が約 6 割 (252/412 名), プラセボ群が約 3 割 (83/242 名) と異なるためであった。

外国 3 試験併合データ (N = 975) で、最も多くみられた既往歴及び合併症は、いずれもアレルギー性鼻炎及び血管浮腫で、いずれも約 4 割の被験者でみられた。

追跡調査期に新たに CU 治療薬を使用した被験者の割合は全体で 30.3%であり、プラセボ群 (23.1%) と比べてオマリズマブ投与群 (29.1%~34.9%) で高かった。追跡調査期に新たに使用した併用薬は、全体で抗ヒスタミン薬 (19.0%) が最も多く、次いでステロイド (14.9%) が多かった。ステロイドを使用した被験者の割合はプラセボ群 (8.7%) に比べてオマリズマブ投与群 (13.7%~19.4%) で高かった。また、一部の被験者 (1.8%) で、追跡調査期に非盲検下でオマリズマブが投与された (オマリズマブ 300 mg 群 1.9%, 150 mg 群 1.1%, 75 mg 群 2.1%, プラセボ群 2.1%)。

Q4577g 試験

Q4577g 試験の人口統計学的特性及び疾患特性は[4.3.2 項](#)に示す。

5.4 有害事象

5.4.1 比較的良好にみられる有害事象

5.4.1.1 投与期の有害事象

5.4.1.1.1 E2306 試験

投与期 12 週間の有害事象発現率は、オマリズマブ 300 mg 群で 35.6% (26/73 名), 150 mg 群で 43.7% (31/71 名), プラセボ群で 41.9% (31/74 名) であり、オマリズマブ投与群の発現率はプラセボ群と同じか、又は低かった。副作用発現率 (オマリズマブ 300 mg 群 8.2%, 150 mg 群 7.0%, プラセボ群 8.1%, 以下同順) は、オマリズマブ投与群とプラセボ群で同程度であった。

全体で多くみられた PT (いずれかの群で発現率 4%以上) は、鼻咽頭炎、頭痛、湿疹であった。プラセボ群に比べてオマリズマブ投与群のいずれかで発現率が 2%以上高かった PT は、咽頭炎、上気道感染、関節痛、片頭痛、湿疹であった。このうち、咽頭炎 (1.4%, 2.8%, 0%), 上気道感染 (0%, 2.8%, 0%), 関節痛 (2.7%, 0%, 0%), 片頭痛 (2.7%, 0%, 0%) はオマリズマブ投与群のみで発現したが、発現率は低かった。また、咽頭炎及び上気道感染の発現率はオマリズマブの用量依存性はみられなかった。

投与期に発現した有害事象の重症度はすべて軽度又は中等度であり、高度の事象はなかった。

5.4.1.1.2 外国試験併合データ

投与期 12 週間 (外国 3 試験併合データ)

投与期 12 週間の有害事象発現率は、オマリズマブ 300 mg 群で 50.2% (207/412 名), 150 mg 群で 54.3% (95/175 名), 75 mg 群で 42.5% (62/146 名), プラセボ群で 42.6% (103/242 名) であり、オマリズマブ 300 mg 群及び 150 mg 群の発現率はオマリズマブ 75 mg 群及びプラセボ群に

比べて高かったが、300 mg 群の発現率は 150 mg 群に比べて低かった。副作用発現率（オマリズマブ 300 mg 群 9.0%，150 mg 群 8.6%，75 mg 群 7.5%，プラセボ群 5.8%，以下同順）は、オマリズマブ投与群がプラセボ群に比べて高かった。

全体で多くみられた PT（いずれかの群で発現率 4%以上）は、鼻咽頭炎、頭痛、副鼻腔炎、特発性蕁麻疹であった。プラセボ群に比べてオマリズマブ群のいずれかで発現率が 2%以上高かった PT は、鼻咽頭炎、頭痛、副鼻腔炎、関節痛、咳嗽、ウイルス性上気道感染であった。このうち、頭痛（6.1%，12.0%，2.7%，2.9%）及び関節痛（2.9%，2.9%，0.7%，0.4%）はオマリズマブ 75 mg 群及びプラセボ群に比べてオマリズマブ 300 mg 群及び 150 mg 群の発現率が高かったが、300 mg 群の発現率は 150 mg 群に比べて同じか、それより低かった。

有害事象の重症度は、多くの事象が軽度又は中等度であり、高度の有害事象発現率はプラセボ群に比べてオマリズマブ投与群で低かった（5.3%，1.7%，3.4%，6.2%）。高度の有害事象（HLT）のうち、頭痛 NEC（4 名，0 名，0 名，1 名），筋骨格系および結合組織の疼痛および不快感（3 名，1 名，0 名，0 名），血管浮腫（2 名，0 名，1 名，0 名）はプラセボ群に比べてオマリズマブ投与群で多く発現したが、いずれも少数であった。

投与期 24 週間（外国 2 試験併合データ）

投与期 24 週間の有害事象発現率は、オマリズマブ 300 mg 群で 63.1%（210/333 名），150 mg 群で 69.0%（60/87 名），75 mg 群で 58.6%（41/70 名），プラセボ群で 57.7%（94/163 名）であり、オマリズマブ 300 mg 群及び 150 mg 群の発現率はオマリズマブ 75 mg 群及びプラセボ群に比べて高かったが、300 mg 群の発現率は 150 mg 群に比べて低かった。副作用発現率（オマリズマブ 300 mg 群 11.7%，150 mg 群 9.2%，75 mg 群 7.1%，プラセボ群 8.6%，以下同順）は、オマリズマブ 300 mg 群が他の投与群に比べて高かったが、150 mg 群及び 75 mg 群の発現率はプラセボ群と同程度であった。

全体で多くみられた PT（いずれかの群で発現率 4%以上）は、鼻咽頭炎、頭痛、副鼻腔炎、上気道感染、関節痛、咳嗽、尿路感染、特発性蕁麻疹、気管支炎、蕁麻疹、口腔咽頭痛であった。プラセボ群に比べていずれかのオマリズマブ投与群で発現率が 2%以上高かった PT は、鼻咽頭炎、頭痛、上気道感染、関節痛、尿路感染、特発性蕁麻疹、気管支炎、蕁麻疹、胃食道逆流性疾患、歯痛、発熱、四肢痛、筋骨格痛、筋肉痛、不安、真菌感染、そう痒症、副鼻腔炎に伴う頭痛、食物アレルギーであった。このうち、頭痛（8.1%，9.2%，5.7%，3.1%），関節痛（3.0%，5.7%，1.4%，1.2%），尿路感染（2.4%，4.6%，1.4%，1.8%），歯痛（0.9%，2.3%，1.4%，0.0%），四肢痛（0.9%，3.4%，1.4%，0.0%），筋骨格痛（0.9%，2.3%，1.4%，0.0%），筋肉痛（0.9%，2.3%，1.4%，0.0%），不安（0.9%，2.3%，0.0%，0.0%），及び副鼻腔炎に伴う頭痛（0.3%，2.3%，0.0%，0.0%）の発現率は、プラセボ群に比べてオマリズマブ 300 mg 群又は 150 mg 群で高かったが、300 mg 群の発現率は 150 mg 群と同程度か、それより低かった。

有害事象の重症度は、多くの事象が軽度又は中等度であり、高度の有害事象発現率は、オマリズマブ投与群とプラセボ群で同程度か、それより低かった（8.4%, 5.7%, 7.1%, 9.2%）。高度の有害事象（HLT）のうち、頭痛 NEC（4 名, 0 名, 0 名, 1 名）、筋骨格系および結合組織の疼痛および不快感（2 名, 2 名, 0 名, 0 名）、片頭痛（3 名, 0 名, 0 名, 1 名）、血管浮腫（3 名, 0 名, 0 名, 0 名）、関節関連徴候及び症状（1 名, 1 名, 1 名, 0 名）、腹部および消化管感染（2 名, 0 名, 0 名, 0 名）、及びウイルス性感染 NEC（2 名, 0 名, 0 名, 0 名）は、プラセボ群に比べてオマリズマブ投与群で多く発現したが、いずれも少数であった。

投与期 12 週間に発現した有害事象（外国 3 試験併合データ）と、投与期 24 週間に発現した有害事象（外国 2 試験併合データ）を比較し、投与期間別の安全性を評価した。有害事象発現率は、オマリズマブ投与群、プラセボ群ともに投与期 12 週間に比べて投与期 24 週間の方が高かったが、投与期 24 週間のオマリズマブ投与群のみで発現率が顕著に上昇した有害事象はなかった。

5.4.1.1.3 Q4577g 試験

治験薬を単回投与した投与期（4 週間）の有害事象発現率は、オマリズマブ投与群とプラセボ群で同程度か又は低かった（オマリズマブ 600 mg 群 47.6%, 300 mg 群 48.0%, 75 mg 群 34.8%, プラセボ群 47.6%, 以下同順）。頭痛（14.3%, 8.0%, 0%, 0%）及び上気道感染（9.5%, 12.0%, 4.3%, 0%）の発現率は、プラセボ群に比べてオマリズマブ 600 mg 群又は 300 mg 群が高かった。高度の有害事象は、オマリズマブ 600 mg 群で頭痛（1 名）、300 mg 群で口内乾燥（1 名）、75 mg 群で喘息、妊娠、及びそう痒感（各 1 名）であった。

5.4.1.1.4 その他の外国試験

E2201 試験

全試験期間（投与期 12 週間 + 追跡調査期 8 週間）の有害事象発現率は、オマリズマブ 300 mg 群（85.0%）がプラセボ群（70.0%）に比べて高かった。オマリズマブ 300 mg 群で最も発現率が高かった事象は、鼻咽頭炎（オマリズマブ 300 mg 群 35.0%, プラセボ群 30.0%, 以下同順）で、次いでインフルエンザ及び蕁麻疹（各 15.0%, 20.0%）であり、いずれも発現率は群間で同程度であった。高度の有害事象は蕁麻疹であり、オマリズマブ 300 mg 群及びプラセボ群の各 1 名に発現した。

ADE05 試験

ADE05 試験では、血清中 IgE 濃度及び体重に基づく投与量換算表により投与した。投与期（24 週間）の有害事象発現率は、オマリズマブ投与群（81.5%）とプラセボ群（86.4%）で同程度であった。プラセボ群に比べてオマリズマブ投与群で発現率が 5%以上高かった事象は、頭痛（37.0%, 27.3%）、下痢（14.8%, 9.1%）、副鼻腔炎（11.1%, 0%）、関節痛（11.1%, 4.5%）、

咳嗽，胃腸炎，及び不眠症（各 7.4%，各 0%）であった。オマリズマブ群で高度の有害事象の発現はなかった。

5.4.1.2 追跡調査期の有害事象

E2306 試験

追跡調査期（12 週間）の有害事象発現率は，オマリズマブ投与群（300 mg 群 31.0%，150 mg 群 29.0%）がプラセボ群（26.1%）に比べて高かった。

全体で多くみられた PT（いずれかの群で発現率 4%以上）は，鼻咽頭炎及び慢性特発性蕁麻疹であった。プラセボ群に比べてオマリズマブ投与群のいずれかで発現率が 2%以上高かった PT は，慢性特発性蕁麻疹，喘息，毛包炎，気管支炎，咽頭炎，ざ瘡であった。これらはいずれもオマリズマブ投与群のみで発現したが，慢性特発性蕁麻疹（4.2%）以外の発現率は 1.4%～2.8%と低かった。慢性特発性蕁麻疹はオマリズマブ 300 mg 群の 3 名に発現し，いずれも中等度で，3 名中 1 名に薬物又は非薬物治療を行った。慢性特発性蕁麻疹は 3 名とも試験終了時点で継続中であった。なお，オマリズマブの離脱症状及び反跳現象について CU の症状（週間そう痒スコア，UAS7，週間膨疹スコア）並びに CU に関連する有害事象からなる複合評価項目を用いて評価した結果，オマリズマブ投与群及びプラセボ群ともに治験薬最終投与後に CU 症状が悪化した被験者はいなかった（5.10.3 項）。

重症度が高度であった事象はオマリズマブ 300 mg 群の 1 名で発現した慢性胆嚢炎のみであった。本事象は Day 100（追跡調査期）に発現し，薬物又は非薬物治療により消失した。なお，本被験者は，胆石症及び高脂血症をスクリーニング時に合併していた。

外国 3 試験併合データ

外国 3 試験併合データの追跡調査期（16 週間）の有害事象発現率は，投与期と同様オマリズマブ 300 mg 群（50.0%）及び 150 mg 群（49.7%）の発現率がオマリズマブ 75 mg 群（42.5%）及びプラセボ群（43.0%）に比べて高かったが，300 mg 群と 150 mg 群の発現率は同程度であった。

全体で多くみられた PT（いずれかの群で発現率 4%以上）及びプラセボ群に比べてオマリズマブ投与群で多くみられた有害事象の内容は，投与期にみられた事象と同様であった。特発性蕁麻疹の発現率（オマリズマブ 300 mg 群 11.7%，150 mg 群 6.9%，75 mg 群 7.5%，プラセボ群 3.7%，以下同順）は，投与期（2.2%，0.6%，4.1%，2.5%）に比べて高かったが，治験薬最終投与終了後に CU が悪化した被験者の割合はオマリズマブ投与群とプラセボ群で同程度であり，オマリズマブの用量に依存した悪化もみられなかった（5.10.3 項）。

5.4.2 死亡，その他の重篤あるいは重要な有害事象

死亡，重篤な有害事象，重要な有害事象は，E2306 試験，外国試験併合データ（Q4881g，Q4882g，Q4883g 試験），Q4577g 試験，及びその他の試験（E2201，ADE05 試験）を評価した。

5.4.2.1 死亡

本剤の安全性評価の対象としたすべての試験で、死亡の報告はなかった。

5.4.2.2 その他の重篤な有害事象

5.4.2.2.1 投与期の重篤な有害事象

E2306 試験

E2306 試験 (N = 218) で、オマリズマブ 300 mg 群の 1 名に中等度の肺炎が Day 69 に発現した。薬物又は非薬物治療により消失した。治験薬との関連は否定された。

外国試験併合データ

投与期 12 週間の重篤な有害事象発現率は、オマリズマブ 300 mg 群で 1.2% (5/412 名)、150 mg 群で 0.6% (1/175 名)、75 mg 群で 0.7% (1/146 名)、プラセボ群で 3.3% (8/242 名) であり、オマリズマブ投与群の発現率はプラセボ群に比べて低かった。

オマリズマブ投与群で計 2 名以上に発現した重篤な有害事象は血管浮腫 (オマリズマブ 300 mg 群及び 75 mg 群に各 1 名) のみで、その他はすべて 1 名での発現であった。血管浮腫の重症度はいずれも高度で、治験薬の投与は継続し、いずれも薬物治療により消失した。また、いずれも治験薬との関連は否定された。

投与期 24 週間の重篤な有害事象発現率は、オマリズマブ 300 mg 群で 2.1% (7/333 名)、150 mg 群で 3.4% (3/87 名)、75 mg 群で 2.9% (2/70 名)、プラセボ群で 4.3% (7/163 名) であり、オマリズマブ投与群の発現率はプラセボ群と同程度か、それより低かった。投与期 24 週間で 2 名以上に発現した重篤な有害事象はなかった。

Q4577g 試験

Q4577g 試験 (投与期 4 週間) (N = 90 名) で、重篤な有害事象の発現はなかった。

その他の試験

E2201 試験 (投与期 12 週間) (N = 30) で、重篤な有害事象の発現はなかった。

ADE05 試験 (投与期 24 週間) (N = 49) でプラセボ群の 2 名に重篤な有害事象が発現した。1 名が高度の眼感染及び血管浮腫、1 名が軽度の失神であった。眼感染及び血管浮腫を発現した被験者は、これらの事象により治験薬投与を中止した。いずれも薬物治療が行われ、眼感染は試験終了時に継続中であったが、血管浮腫は消失した。失神は無処置で消失した。いずれの事象も治験薬との関連は否定された。

5.4.2.2.2 追跡調査期の重篤な有害事象

E2306 試験

E2306 試験 (N = 218) で、オマリズマブ 300 mg 群 2 名 (慢性胆嚢炎, 糖尿病), 150 mg 群の 3 名 (四肢外傷性切断, 脊髄損傷, 肺炎及び喘息) に重篤な有害事象が発現した。慢性胆嚢炎が高度, 糖尿病が軽度であった以外は, いずれも中等度であった。すべて薬物又は非薬物治療が行われた。糖尿病及び脊髄損傷は試験終了時点で軽快しており, 四肢外傷性切断は後遺症を残して消失した。その他の事象はすべて消失した。重篤な有害事象はすべて治験薬との関連を否定された。なお, 慢性胆嚢炎を発現した被験者は胆石症及び高脂血症, 肺炎及び喘息を発現した被験者は喘息, 脊髄損傷を発現した被験者は脊髄損傷及び椎間板損傷をそれぞれスクリーニング時に合併していた。

本試験終了後にプラセボ群の 1 名で心房頻脈が発現した。本被験者はスクリーニング時に心室性頻脈を合併しており, Day 94 (最終投与 60 日後) に心房頻脈がみられたが, 投与前に比べ症状の悪化はなかったため有害事象とは報告されなかった。Day 171 (試験終了 3 日後) に事前に予定していた処置 (経皮的カテーテル心筋焼灼術) のため入院したことから, 治験担当医師は本事象の発現日を Day 171 とし, 重篤な有害事象として報告した。治験薬との関連は否定され, 最終観察時点で軽快していた。

外国 3 試験併合データ

追跡調査期の重篤な有害事象の発現率は, オマリズマブ 300 mg 群 3.9% (16/412 名), 150 mg 群 1.7% (3/175 名), プラセボ群 1.2% (3/242 名) で, オマリズマブ 75 mg 群での発現はなかった。オマリズマブ 300 mg 群の発現率はプラセボ群及び 150 mg 群に比べて高かったが, 150 mg 群とプラセボ群は同程度であった。オマリズマブ投与群で計 2 名以上に発現した重篤な有害事象は, 血管浮腫 (オマリズマブ 300 mg 群 3 名, 150 mg 群 2 名, 75 mg 群 0 名, プラセボ群 1 名, 以下同順), 蕁麻疹 (2 名, 2 名, 0 名, 1 名), 特発性蕁麻疹 (2 名, 1 名, 0 名, 1 名) であった。これらの事象のほとんどが高度であり, 薬物治療が行われた。すべて治験薬との関連は否定された。オマリズマブ 150 mg 群の 1 名 (血管浮腫, 蕁麻疹, 同一被験者) 及びプラセボ群の 2 名 (蕁麻疹, 血管浮腫が各 1 名) は治験薬の投与を中止した。また, オマリズマブ 150 mg 群の 1 名 (特発性蕁麻疹) は試験を中止した。オマリズマブ投与群で計 2 名以上に発現した事象のうち, 試験を中止した特発性蕁麻疹は最終評価時点で継続中であったが, その他はすべて消失した。

Q4577g 試験

Q4577g 試験の追跡調査期 (12 週間) (N = 90) に発現した重篤な有害事象は, オマリズマブ 300 mg 群の 1 名に発現した胸痛のみであった。重症度は高度で, Day 100 に発現し, 同日入院した。本事象は, 薬物治療又は非薬物治療により消失した。治験薬との関連は否定された。なお, 本被験者は試験開始前から胸痛を合併していた。

その他の試験

E2201 試験の追跡調査期（8 週間）（N = 30）に、プラセボ群の 2 名に重篤な有害事象が発現した。中等度の上気道感染及び高度の蕁麻疹が各 1 名で、いずれも薬物治療及び入院により消失した。いずれも治験薬との関連は否定された。

ADE05 試験では、追跡調査期の設定はなかった。

5.4.2.3 その他の重要な有害事象

重要な有害事象として、「投与中止に至った有害事象」及び「休薬に至った有害事象」を E2306 試験、外国 3 試験併合データ、その他の試験を対象に評価した。なお、Q4577g 試験は単回投与試験のため、投与中止及び休薬に至った有害事象に該当するものはなかった。

E2306 試験

E2306 試験（N = 218）のうち、オマリズマブ 150 mg 群の 1 名で軽度の咽頭浮腫が発現し、投与を中止した。Day 1 に発現し、投与中止により Day 4 に消失した。治験薬との関連は否定できないと判断された。

E2306 試験では治験薬の用量調節及び投与中断は不可としたため、休薬に至った有害事象に該当するものはなかった。

外国 3 試験併合データ

投与中止に至った有害事象発現率は、オマリズマブ 300 mg 群で 3.4%（14/412 名）、150 mg 群で 3.4%（6/175 名）、75 mg 群で 3.4%（5/146 名）、プラセボ群で 5.4%（13/242 名）あり、オマリズマブ投与群の発現率はプラセボ群に比べて低かった。オマリズマブ投与群で計 2 名以上に発現した投与中止に至った有害事象は、特発性蕁麻疹（オマリズマブ 300 mg 群 7 名、150 mg 群 1 名、75 mg 群 2 名、プラセボ群 4 名、以下同順）、蕁麻疹（1 名、2 名、1 名、2 名）、関節痛（0 名、2 名、1 名、0 名）、頭痛（1 名、1 名、0 名、0 名）であり、特発性蕁麻疹以外の発現被験者数はわずかであった。投与中止に至った重篤な有害事象は、オマリズマブ 300 mg 群で 1 名（後腹膜感染）、150 mg 群で 1 名（血管浮腫及び蕁麻疹）、プラセボ群で 4 名〔慢性閉塞性肺疾患、蕁麻疹、血管浮腫及び呼吸窮迫（同一被験者）、不安定狭心症〕であった。いずれも薬物治療又は非薬物治療が行われた。オマリズマブ 300 mg 群の後腹膜感染を発現した被験者は試験も中止し、試験終了時点で事象は継続していた。その他の事象はいずれも試験終了までに消失した。いずれの事象も治験薬との関連は否定された。

休薬に至った有害事象発現率は、オマリズマブ 300 mg 群で 0.7%（3/412 名）、150 mg 群で 0.6%（1/175 名）であり、75 mg 群及びプラセボ群での発現はなかった。オマリズマブ 300 mg 群では 3 名に発現し、湿疹、胆石症及びウイルス性胃腸炎（同一被験者）、足関節部骨折及び気管支炎（同一被験者）が各 1 名、150 mg 群では 1 名に皮膚剥脱が発現した。このうち胆石症及びウイルス性胃腸炎は重篤な有害事象として報告された（5.4.2.2 項）。湿疹以外の事象はいずれも薬

物又は非薬物治療が行われた。休薬に至った有害事象はすべて消失した。また、いずれの事象も治験薬との関連は否定された。

その他の試験

E2201 試験で投与中止に至った有害事象は、オマリズマブ 300 mg 群 (N = 20) の 1 名に発現した蕁麻疹のみであった。本事象は軽度で、投与中止のほか、薬物治療が行われたが、試験終了時に継続中であった。治験薬との関連は否定された。休薬に至った有害事象の発現はなかった。

ADE05 試験で投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 (N = 22) の 1 名に発現した眼感染及び血管浮腫のみであった。いずれも高度で重篤な有害事象として報告された (5.4.2.2.1 項)。投与中止のほか、薬物治療が行われ、血管浮腫は消失したが、眼感染は試験終了時に継続中であった。いずれの事象も治験薬との関連は否定された。休薬に至った有害事象は、オマリズマブ群 (N = 27) の 1 名に鼻咽頭炎が発現した。軽度で、休薬のほか薬物治療が行われ、消失した。治験薬との関連は否定された。

5.4.3 器官別又は症候群別有害事象の解析

E2306 試験、外国 3 試験併合データ、Q4577g 試験の全試験期間に発現した器官別又は症候群別有害事象の要約を Table 5-5 に示す。

E2306 試験では、「動脈血栓塞栓イベント」、「注射部位反応」、「肝関連事象」、及び「皮疹」、外国 3 試験併合データでは、「血小板減少症」、「動脈血栓塞栓イベント」、「悪性腫瘍」、「注射部位反応」、「肝関連事象」、及び「皮疹」に関する有害事象が発現した。いずれの事象も発現率は低く、オマリズマブ投与群とプラセボ群で発現率に大きな違いはみられなかった。Q4577g 試験では「器官別又は症候群別有害事象」として評価した事象の発現はなかった。E2306 試験と外国 3 試験併合データで、各事象の発現率に大きな差はみられなかった。

なお、「アナフィラキシー」について、治験依頼者が「アナフィラキシー」に関連する可能性があり、AAC 又は ARC に判定を依頼した事象は、E2306 試験で 8 名に 18 件、外国 3 試験併合データで 5 名に 5 件あった。このうち、AAC 又は ARC によって「アナフィラキシー」と判定された事象は外国 3 試験併合データの 2 名 2 件 (オマリズマブ 300 mg 群：アナフィラキシー反応、75 mg 群：蕁麻疹) であったが、オマリズマブとの関連は否定された。E2306 試験ではいずれも「アナフィラキシー」と判定されなかった。E2201 試験及び ADE05 試験は PT に「アナフィラキシー」を含む有害事象を検索して評価した結果、E2201 試験 SAF (N = 30) で、「アナフィラキシー」を事象名に含む有害事象の発現はなかった。ADE05 試験 SAF (N = 90) で、オマリズマブ群の 1 名に軽度のアナフィラキシー反応が発現した。Day 29 (投与期) に発現し、薬物治療により同日に消失した。治験薬の投与は継続した。本事象と治験薬との関連は否定できないと判断された。

Table 5-5 全試験期間で発現した器官別又は症候群別有害事象発現率及び発現被験者数（E2306 試験，外国 3 試験併合データ，Q4577g 試験，SAF）

	オマリズマブ				プラセボ
	600 mg	300 mg	150 mg	75 mg	
E2306 試験	—	N = 73	N = 71	—	N = 74
アナフィラキシー ^{a)}	—	0	0	—	0
血清病	—	0	0	—	0
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	—	0	0	—	0
血小板減少症	—	0	0	—	0
動脈血栓塞栓イベント	—	1 (1.4%)	0	—	1 (1.4%)
悪性腫瘍	—	0	0	—	0
注射部位反応	—	0	2 (2.8%)	—	4 (5.4%)
血管外漏出(注射，注入および埋込み部位) (SMQ)	—	0	1 (1.4%)	—	3 (4.1%)
注射部位反応(HLT)	—	0	2 (2.8%)	—	2 (2.7%)
肝関連事象	—	1 (1.4%)	1 (1.4%)	—	1 (1.4%)
皮疹	—	0	1 (1.4%)	—	2 (2.7%)
外国 3 試験併合データ	—	N=412	N=175	N=146	N=242
アナフィラキシー ^{a)}	—	0	0	0	0
血清病	—	0	0	0	0
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	—	0	0	0	0
血小板減少症	—	20 (4.9%)	4 (2.3%)	2 (1.4%)	13 (5.4%)
動脈血栓塞栓イベント	—	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)
悪性腫瘍	—	1 (0.2%)	0	0	1 (0.4%) ^{b)}
注射部位反応	—	7 (1.7%)	0	1 (0.7%)	1 (0.4%)
血管外漏出(注射，注入および埋込み部位) (SMQ)	—	7 (1.7%)	0	1 (0.7%)	1 (0.4%)
注射部位反応(HLT)	—	11 (2.7%)	1 (0.6%)	0	2 (0.8%)
肝関連事象	—	1 (0.2%)	0	0	0
皮疹	—	17 (4.1%)	4 (2.3%)	7 (4.8%)	6 (2.5%)
Q4577g 試験	N = 21	N = 25	—	N = 23	N = 21
アナフィラキシー ^{a)}	0	0	—	0	0
血清病	0	0	—	0	0
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	0	0	—	0	0
血小板減少症	0	0	—	0	0
動脈血栓塞栓イベント	—	—	—	—	—
悪性腫瘍	0	0	—	0	0
注射部位反応	0	0	—	0	0
肝関連事象	—	—	—	—	—
皮疹	—	—	—	—	—

Source: 5.3.5.1-1-E2306 試験-Table 14.3.1-7.1, Listing 14.3.2-1.5, 5.3.5.3-1-SCS-Appendix 1-Table 16.1, Table 29.1, 5.3.5.1-2-Q4577g 試験-Table 14.3/10.1, Table 14.3/10.2, Table 14.3/11.1, Table 14.3/11.2, Table 14.3/12.1, Table 14.3/12.2, Table 14.3/14.1, Table 14.3/14.2, Table 14.3/15.1, Table 14.3/15.2, Table 14.3/16.1, Table 14.3/16.2

E2306 試験（投与期 12 週間，追跡調査期 12 週間），外国 3 試験併合データ（投与期 12 週又は 24 週間，追跡調査期 16 週間），Q4577g 試験（投与期 4 週間，追跡調査期 12 週間）の全試験期間に発現した器官別又は症候群別有害事象発現率及び発現被験者数を表示

SMQ: standardised MedDRA queries, MedDRA 標準検索式

a) E2306 試験及び外国 3 試験併合データでは、「アナフィラキシー」(2.7.4-Table 7-1)を発現した場合、事前に定めた手順に従って、治験依頼者がアナフィラキシーと疑われる事象を特定した。特定した事象は、治験依頼者から独立した外部専門家で構成される AAC (E2306 試験)又は ARC (外国第 III 相 3 試験)に提出し、AAC 又は ARC が盲検下でアナフィラキシーか否かを判定した。アナフィラキシーと判定した事象は、治験薬との関連も評価した。Q4577g 試験は「アナフィラキシー」(2.7.4-Table 7-1)を評価し、独立した外部専門家による評価は行わなかった。

本表では、E2306 試験は AAC によってアナフィラキシーと判定された事象をカウントした。外国 3 試験併合データは ARC によって治験薬との関連が否定できないと判断された事象をカウントした。Q4577g 試験は「アナフィラキシー」に該当した事象をカウントした。

b) プラセボ群の 1 名は当初子宮頸部上皮異形成と報告されたが、データベース固定後に、子宮頸部上皮内腺癌と診断された。そのため、データベース上は子宮頸部上皮異形成として集計された。

E2306 試験及び外国 3 試験併合データで発現がみられた「血小板減少症」、「動脈血栓塞栓イベント」、「悪性腫瘍注」、「注射部位反応」、「肝関連事象」、及び「皮疹」の詳細を以下に示す。

5.4.3.1 血小板減少症

E2306 試験

E2306 試験で「血小板減少症」の発現はなかった。また、血小板数で臨床的に注目すべき異常値の基準 ($\leq 100 \times 10^9/L$) に該当した被験者もいなかった。

外国 3 試験併合データ

外国 3 試験併合データは、「血小板減少症」を造血障害による血小板減少症 (MedDRA 標準検索式, SMQ) のサブカテゴリーと出血 (SMQ) で評価した。「血小板減少症」の有害事象発現率は、オマリズマブ 300 mg 群で 4.9% (20/412 名)、150 mg 群で 2.3% (4/175 名)、75 mg 群で 1.4% (2/146 名)、プラセボ群で 5.4% (13/242 名) であり、オマリズマブ投与群の発現率はプラセボ群と比べて同程度か、それより低かった (Table 5-5)。

造血障害による血球減少症 (SMQ) のサブカテゴリーの有害事象は、オマリズマブ 300 mg 群 (N = 412) の 2 名にみられた。1 名が血小板数減少及び血小板減少症、1 名が血小板減少症を発現した。血小板数減少及び血小板減少症を発現した被験者は、Day 30 (投与期) に中等度の血小板数減少を発現し、投与を中止した。その後 Day 125 (追跡調査期) に高度に悪化し、血小板減少症として報告された。薬物及び非薬物治療が行われたが、試験終了時点で継続中であった。治験薬との関連は否定できないと判断された。また、試験終了時までに 5 件の血腫が発現した。重症度は軽度又は中等度で、すべて無処置であり、最初に発現した 4 件の血腫は消失したものの、最後に発現した血腫は試験終了時点で継続中であった。すべて治験薬との関連は否定できないと判断された。本被験者は貯蔵鉄の欠乏が認められ、特発性血小板減少性紫斑病が疑われた。本被験者の血小板数 (Week 32, 40) は臨床的に注目すべき異常値の基準 ($75 \times 10^9/L$ 未満又はベースラインから 50%以上の減少) に該当した。もう 1 名に発現した血小板減少症は軽度であった。Day 29 (投与期) に発現し、無処置で消失した。本事象と治験薬との関連は否定できないと判断された。

出血 (SMQ) に該当する有害事象は、オマリズマブ 300 mg 群 (N = 412) で 19 名、150 mg 群 (N = 175) で 4 名、75 mg 群 (N = 146) で 2 名、プラセボ群 (N = 242) で 13 名に発現した。全体で最も多かった事象は挫傷が 8 名 (オマリズマブ 300 mg 群 4 名、150 mg 群 1 名、75 mg 群 0 名、プラセボ群 3 名、以下同順) で、次いで鼻出血が 6 名 (3 名、0 名、0 名、3 名)、直腸出血が 4 名 (1 名、0 名、0 名、3 名) の順に多かった。いずれも重症度は軽度又は中等度であり、治験薬の投与は継続した。挫傷は 8 名中 1 名に薬物治療が行われたが、その他は無処置で、4 名の事象は試験終了時に継続中であった。鼻出血は 6 名中 2 名に薬物又は非薬物治療が行われ、すべて消失した。直腸出血は 4 名中 3 名に非薬物治療が行われ、このうち 1 名の事象は試験終了時に継続中であったが、その他 3 名の事象は消失した。治験薬との関連は、鼻出血の 1 名 (プラセボ群) 以外は否定された。

血小板数で臨床的に注目すべき異常値の基準 ($75 \times 10^9/L$ 未満又はベースラインから 50%以上の減少) に該当した被験者は、オマリズマブ 300 mg 群 (N = 412) で 3 名、150 mg 群 (N = 175) で 1 名、75 mg 群 (N = 146) で 1 名、プラセボ群 (N = 242) で 2 名であり、オマリズマブ投与群とプラセボ群で同程度であった。基準に該当した血小板数の異常値は、オマリズマブ 300 mg 群の 1 名を除き、いずれの被験者も一過性で、試験終了時点で基準範囲 ($140 \sim 400 \times 10^9/L$) に復した。オマリズマブ 300 mg 群の 1 名は血小板数減少及び血小板減少症を発現した被験者で、詳細は上記に示した。異常値の基準に該当した被験者で、300 mg 群の 1 名以外に血小板数に関連する有害事象の発現はなかった (5.5.1 項)。

5.4.3.2 動脈血栓塞栓イベント

E2306 試験

「動脈血栓塞栓イベント」の有害事象発現率は、オマリズマブ 300 mg 群で 1.4% (1/73 名)、プラセボ群で 1.4% (1/74 名) であり、オマリズマブ 150 mg 群での発現はなかった (Table 5-5)。オマリズマブ 300 mg 群の 1 名が冠動脈閉塞、プラセボ群の 1 名が血中クレアチンホスホキナーゼ増加を発現した。冠動脈閉塞は中等度で、Day 135 (追跡調査期) に発現した。薬物又は非薬物治療が行われたが、試験終了時点で継続中であった。治験薬との関連は否定された。血中クレアチンホスホキナーゼ増加は軽度で、Day 1 (投与期) に発現した。治験薬の投与は継続し、無処置で Day 11 に消失した。治験薬との関連は否定された。

外国 3 試験併合データ

「動脈血栓塞栓イベント」の有害事象発現率は、オマリズマブ 150 mg 群で 0.6% (1/175 名)、プラセボ群で 0.4% (1/242 名) であり、オマリズマブ 300 mg 群及び 75 mg 群での発現はなかった (Table 5-5)。オマリズマブ 150 mg 群及びプラセボ群で不安定狭心症が各 1 名に発現した。オマリズマブ 150 mg 群の 1 名は Day 148 (投与期) に高度の不安定狭心症を発現し、入院した。薬物及び非薬物治療により消失した。本事象と治験薬との関連は否定された。プラセボ群の 1 名

は、Day 108（投与期）に中等度の不安定狭心症が発現し、入院した。非薬物治療により消失したが、本事象及び心房細動により投与を中止した。本事象と治験薬との関連は否定された。

5.4.3.3 悪性腫瘍

E2306 試験

E2306 試験で「悪性腫瘍」の発現はなかった。

外国 3 試験併合データ

外国 3 試験併合データの「悪性腫瘍」の有害事象発現率は、オマリズマブ 300 mg 群で 0.2%（1/412 名）、プラセボ群で 0.4%（1/242 名）であり、オマリズマブ 150 mg 群及び 75 mg 群での発現はなかった（Table 5-5）。オマリズマブ 300 mg 群の 1 名は表皮内悪性黒色腫、プラセボ群の 1 名は子宮頸部上皮異形成であった。オマリズマブ 300 mg 群の表皮内悪性黒色腫は、Day 121（追跡調査期）に発現した。軽度で、入院及び切除によって消失した。本被験者の報告では、組入れの 4 ヶ月前から認められており、また家族歴を有していたが、本試験のスクリーニング時に本事象は確認されていなかった。本事象と治験薬との関連は否定された。プラセボ群の子宮頸部上皮異形性は、Day 10（投与期）に発現した。有害事象の重症度は高度で、入院及び切除により消失した。病理検査によりデータベース固定後に子宮頸部上皮内腺癌と診断された。本事象と治験薬との関連は否定された。

5.4.3.4 注射部位反応

E2306 試験

「注射部位反応」の有害事象発現率は、オマリズマブ 150 mg 群で 2.8%（2/71 名）、プラセボ群で 5.4%（4/74 名）であり、オマリズマブ 300 mg 群での発現はなかった。

発現した事象はいずれも軽度で、プラセボ群の 1 名（皮膚硬結）が追跡調査期の発現であった以外はいずれも投与期の発現であった。投与を終了していた被験者以外は、すべて治験薬の投与を継続した。すべて無処置で消失した。オマリズマブ 150 mg 群の 1 名 3 件（注射部位紅斑、注射部位熱感、注射部位硬結）、プラセボ群の 2 名 3 件（皮膚硬結、注射部位そう痒感、注射部位紅斑）の事象は治験薬との関連を否定できないと判断された。

外国 3 試験併合データ

外国 3 試験併合データの「注射部位反応」は、血管外漏出（注射、注入および埋込み部位）（SMQ）と、血管外漏出（注射、注入および埋込み部位）（SMQ）に比べてより広い定義となる注射部位反応（HLT）を用いて、それぞれ個別に評価した。

血管外漏出（注射、注入および埋込み部位）（SMQ）の有害事象発現率は、オマリズマブ 300 mg 群で 1.7%（7/412 名）、75 mg 群で 0.7%（1/146 名）、プラセボ群で 0.4%（1/242 名）であり、オマリズマブ 150 mg 群での発現はなかった。オマリズマブ投与群の発現率はプラセボ群

と同程度であった。オマリズマブ 300 mg 群の 3 名が中等度であった以外はすべて軽度であった。中等度の注射部位腫脹及び注射部位紅斑（同一被験者）が薬物治療を要した以外は、すべて無処置であった。オマリズマブ 75 mg 群の局所腫脹が試験終了時点で継続中であったが、その他はすべて消失した。局所腫脹以外はいずれも治験薬との関連は否定できないと判断された。

注射部位反応（HLT）の有害事象発現率は、オマリズマブ 300 mg 群で 2.7%（11/412 名）、150 mg 群で 0.6%（1/175 名）、プラセボ群で 0.8%（2/242 名）であり、オマリズマブ 75 mg 群での発現はなかった。オマリズマブ投与群の発現率はプラセボ群と同程度であった。重症度は、オマリズマブ 300 mg 群の 5 名 6 件（注射部位腫脹 2 件、注射部位蕁麻疹、注射部位出血、注射部位疼痛、注射部位紅斑は各 1 件）が中等度であった以外は、すべて軽度であった。中等度の 3 件（オマリズマブ 300 mg 群注射部位蕁麻疹、注射部位紅斑、注射部位腫脹）と軽度の 1 件（オマリズマブ 300 mg 群注射部位反応）は薬物治療を要したが、その他の事象は無処置であった。発現した事象はすべて消失した。すべての被験者で治験薬の投与を継続した。また、すべて治験薬との関連は否定できないと判断された。

5.4.3.5 肝関連事象

E2306 試験

「肝関連事象」の有害事象発現率は、オマリズマブ 300 mg 群、150 mg 群、及びプラセボ群でそれぞれ 1.4%（1 名）であった。オマリズマブ 300 mg 群でアラニンアミノトランスフェラーゼ増加、150 mg 群でアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、プラセボ群で高ビリルビン血症が発現した。オマリズマブ 300 mg 群のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加は Day 176（追跡調査期）に発現し、中等度で薬物又は非薬物治療が行われ、試験終了時点で軽快していた。治験薬との関連は否定された。肝機能検査項目はいずれも臨床的に注目すべき異常値の基準（2.7.4-Table 1-9）には該当しなかった。オマリズマブ 150 mg 群のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加は、いずれも軽度で、Day 36（投与期）に発現し、無処置で、試験終了時点で軽快していた。また、いずれも治験薬との関連は否定された。本被験者の Week 12 及び Week 24 の ALT 及び AST は臨床的に注目すべき異常値の基準 [ALT 又は AST > 3 × upper limit normal (ULN)] に該当した（5.5.2 項）。プラセボ群の高ビリルビン血症は Day 86（投与期）に発現し、軽度であった。無処置で、試験中止時点で継続中であった。治験薬との関連は否定できないと判断された。本被験者の Week 12 の TBL は臨床的に注目すべき異常値の基準（TBL > 2 × ULN）に該当した（5.5.2 項）。

上記以外で、肝機能検査項目の臨床的に注目すべき異常値の基準に該当した被験者は、オマリズマブ 300 mg 群で 1 名、150 mg 群で 4 名にみられた。詳細は 5.5.2 項に示す。

外国 3 試験併合データ

「肝関連事象」の有害事象発現率は、オマリズマブ 300 mg 群で 0.2% (1/412 名) であり、その他の投与群での発現はなかった。オマリズマブ 300 mg 群の 1 名で中等度のトランスアミナーゼ上昇が Day 195 (追跡調査期) に発現した。なお、同日、中等度のびらん性胃炎及び軽度の脂肪肝も発現し、びらん性胃炎は重篤な有害事象として報告された。トランスアミナーゼ上昇は薬物治療が行われたが、試験終了時に継続中であつた。治験薬との関連は否定された。

5.4.3.6 皮疹

E2306 試験

「皮疹」の有害事象発現率は、オマリズマブ 150 mg 群で 1.4% (1/71 名)、プラセボ群で 2.7% (2/74 名) であり、300 mg 群での発現はなかった。オマリズマブ 150 mg 群の 1 名で 1 件 (注射部位紅斑)、プラセボ群の 2 名で 3 件 (注射部位そう痒感及び注射部位紅斑、発疹) が発現した。いずれも軽度で、投与期の発現であつた。いずれの被験者も治験薬の投与は継続した。また、いずれも無処置で消失した。いずれも治験薬との関連を否定できないと判断された。

外国 3 試験併合データ

「皮疹」の有害事象発現率は、オマリズマブ 300 mg 群で 4.1% (17/412 名)、150 mg 群で 2.3% (4/175 名)、75 mg 群で 4.8% (7/146 名)、プラセボ群で 2.5% (6/242 名) であり、300 mg 群の発現率はプラセボ群に比べて高かったが、75 mg 群と同程度であり、150 mg 群はプラセボ群と同程度であつた。オマリズマブ 150 mg 群及びプラセボ群の各 1 名 (そう痒症) が高度であつた以外は、いずれも軽度又は中等度であつた。高度のそう痒症を発現した 2 名のうち、オマリズマブ 150 mg 群の 1 名は、Day 45 (投与期) に発現し、同日に処置を要することなく消失した。本事象は非重篤で、治験薬の投与は継続した。治験薬との関連は否定された。プラセボ群の 1 名は、Day 85 (追跡調査期) に発現した。本事象及び本事象と同日に発現した高度の蕁麻疹により試験を中止し、試験終了時点でいずれの事象も継続中であつた。いずれも治験薬との関連は否定された。

5.5 臨床検査

血液学的検査は、E2306 試験、外国 3 試験併合データ、及び Q4577g 試験、血液生化学的検査及び尿検査は E2306 試験の結果を評価した。

5.5.1 血液学的検査

E2306 試験の血液学的検査項目は、試験期間を通じていずれの投与群でも大きな変動はみられず、ベースラインからの変化量も投与群間で同程度であつた。血小板数について、臨床的に重要な異常値の基準 (2.7.4-Table 1-7) に該当した被験者はいなかった。

外国 3 試験併合データの血液学的検査項目は、試験期間を通じていずれの投与群も大きな変動はみられず、ベースラインからの変化量も投与群間で同程度であった。血小板数の臨床的に注目すべき異常値の基準 ($75 \times 10^9/L$ 未満又はベースラインから 50%以上の減少) に該当した被験者数は、オマリズマブ 300 mg 群 (N = 412) で 3 名、150 mg 群 (N = 175) で 1 名、75 mg 群 (N = 146) で 1 名、プラセボ群 (N = 242) で 2 名であった。基準に該当した血小板数の異常値は、オマリズマブ 300 mg 群の 1 名を除き、いずれの被験者も一過性で、試験終了時点で基準範囲内に復した。これらの被験者では血小板数に関連する有害事象の発現はなかった。オマリズマブ 300 mg 群の 1 名は、追跡調査期の検査値 (基準範囲: $140 \sim 400 \times 10^9/L$, Day 113: $60 \times 10^9/L$, Day 169: $42 \times 10^9/L$) が異常値の基準に該当した。本被験者は、Day 30 (投与期) に中等度の血小板数減少 ($89 \times 10^9/L$, 異常値の基準には該当せず) を発現し、本事象により投与を中止した。Day 125 に血小板数減少が中等度から高度に悪化し (血小板数は不明)、事象名は血小板減少症と報告された。本事象に対し、薬物治療及び非薬物治療が行われたが、試験終了時点で継続中であった (5.4.3.1 項)。

Q4577g 試験の血液学的検査項目は、試験期間を通じていずれの投与群も大きな変動はみられず、ベースラインからの変化量も投与群間で同程度であった。Week 4 の血小板数がベースラインに比べて 50%以上減少した被験者の割合は、オマリズマブ 300 mg 群で 8.7% (2/25 名)、75 mg 群で 16.7% (3/23 名) であり、600 mg 群 (N = 21) 及びプラセボ群 (N = 21) ではみられなかった。なお、Q4577g 試験では試験期間を通して「血小板減少症」に関する有害事象の発現はなかった (Table 5-5)。

5.5.2 血液生化学的検査

E2306 試験の血液生化学的検査項目 (Table 5-2) は、試験期間を通じていずれの投与群も大きな変動はみられず、ベースラインからの変化量も投与群間で同程度であった。

ベースライン時は基準範囲内であったがベースライン後に基準外高値へシフトした被験者の割合は、ALT 及びリン酸でオマリズマブ 300 mg 群がプラセボ群に比べて高かった (ALT: オマリズマブ 300 mg 群 16.7%, 150 mg 群 2.9%, プラセボ群 5.6%, リン酸: 5.6%, 1.4%, 0%)。その他の検査項目は、ベースライン時は基準範囲内であったがベースライン後に基準外値にシフトした被験者の割合はすべての投与群で低く、変化の方向もオマリズマブ投与群とプラセボ群で同様であった。

血清クレアチニンについて、臨床的に重要な異常値の基準 (2.7.4-Table 1-7) に該当した被験者はいなかった。

肝機能検査項目で臨床的に注目すべき異常値の基準 (2.7.4-Table 1-8) に該当した被験者の割合は低く (0%~4.3%)、異常値の重症度及び頻度にオマリズマブの用量依存性はみられなかった。

5.5.3 尿検査

E2306 試験の尿検査項目 (Table 5-2) は、試験期間を通じていずれの投与群も大きな変動はみられず、ベースラインからの変化量も投与群間で同程度であった。

5.6 バイタルサイン及びその他の検査項目

5.6.1 バイタルサイン

E2306 試験の坐位血圧及び脈拍数は、試験期間を通じていずれの投与群も大きな変動はみられず、ベースラインからの変化量も投与群間で同程度であった。バイタルサインの臨床的に注目すべき異常値の基準 (2.7.4-Table 1-9) について、血圧高値がみられた被験者の割合はオマリズマブ投与群がプラセボ群に比べて高かった (オマリズマブ 300 mg 群 20.4%, 150 mg 群 19.7%, プラセボ群 12.7%)。血圧低値及び脈拍数の基準に該当した被験者の割合は投与群間で同程度か、オマリズマブ投与群はプラセボ群に比べて低かった。なお、オマリズマブ 150 mg 群の 1 名 (追跡調査期) は、Day 85 に高血圧の有害事象が報告され、同日の収縮期血圧及び拡張期血圧が臨床的に注目すべき異常値の基準に該当した (収縮期血圧 147 mmHg, 拡張期血圧 90 mmHg)。事象は軽度で、薬物又は非薬物治療が行われたが、試験終了時点で継続中であった。治験薬との関連は否定された。その他、オマリズマブ 300 mg 群の 2 名 (投与期, 追跡調査期) にも高血圧の有害事象が発現した。いずれの被験者もバイタルサインは臨床的に注目すべき異常値の基準には該当しなかった。事象はいずれも軽度で、薬物又は非薬物治療が行われた。投与期に発現した 300 mg 群の 1 名は軽快したが、追跡調査期に発現した 1 名は試験終了時点で継続中であった。治験薬との関連はいずれも否定された。

外国 3 試験併合データの坐位血圧及び脈拍数は、試験期間を通じていずれの投与群も大きな変動はみられず、ベースラインからの変化量も投与群間で同程度であった。

Q4577g 試験でバイタルサインの臨床的に注目すべき異常値の基準 (2.7.4-Table 1-9) に該当した被験者は、脈拍数低値に該当した被験者がオマリズマブ 600 mg 群で 2 名 (Week 1, 試験終了時が各 1 名), 75 mg 群で 1 名 (Week 4), 拡張期血圧高値に該当した被験者が 600 mg 群及び 75 mg 群で各 1 名 (いずれも試験終了時) にみられた。

5.6.2 抗オマリズマブ抗体

E2306 試験, 外国 3 試験併合データ, 及び Q4577g 試験では、いずれも治験薬投与後の検体で抗オマリズマブ抗体は検出されなかった。

5.7 特別な患者集団での安全性

本項では、E2306 試験を対象に部分集団別 (年齢, 性別, 体重), 日本人患者, 青少年患者の安全性を評価した。青少年患者の安全性は、外国 3 試験併合データ, 小児アレルギー性喘息患者を対象とした試験の結果も参照して評価した。

5.7.1 部分集団での検討

年齢別では 18 歳未満及び 65 歳以上の被験者、体重別では 40 kg 未満及び 80 kg 以上の被験者がいずれも少数であり、年齢間又は体重間の厳密な評価は困難であるものの、全年齢区分又は体重区分でオマリズマブ投与群の発現率がプラセボ群に比べて一貫して高い傾向はみられなかった。

男性の有害事象発現率はオマリズマブ 300 mg 群が 57.6% (19/33 名)、150 mg 群が 46.4% (13/28 名)、プラセボ群が 61.5% (16/26 名) であった。女性は同順で 52.5% (21/40 名)、65.1% (28/43 名)、52.1% (25/48 名) であり、性別によらずオマリズマブ投与群の有害事象発現率はプラセボ群と大きな違いはみられなかった。性別で発現率に違いがみられた SOC は、「筋骨格系および結合組織障害」、「感染症および寄生虫症」、「神経系障害」、「皮膚および皮下組織障害」であった。このうち「筋骨格系および結合組織障害」の発現被験者数は、男性 (1 名, 0 名, 1 名) に比べて女性 (6 名, 3 名, 0 名) で多かった。また、女性ではオマリズマブ投与群の発現被験者数がプラセボ群に比べて多かった。「筋骨格系および結合組織障害」の PT 別の内訳は、男性はすべて筋肉痛 (2 名) であったのに対し、女性では関節痛が 2 名 (オマリズマブ 300 mg 群) と最も多く、その他はすべて 1 名での発現であった。「筋骨格系および結合組織障害」の重症度はすべて軽度又は中等度で、治験薬の投与中止に至った事象はなかった。男性で発現した 2 名中 1 名、女性で発現した 9 名中 7 名で薬物又は非薬物治療が行われた。試験終了時点で男性の事象はすべて消失、女性は 9 名中 6 名の事象が継続中であった。「感染症および寄生虫症」の発現被験者数は男性 (6 名, 5 名, 5 名) に比べて女性 (10 名, 11 名, 16 名) で多かった。また、「神経系障害」の発現被験者数も男性 (3 名, 0 名, 1 名) に比べて女性 (5 名, 3 名, 6 名) で多かった。一方、「皮膚および皮下組織障害」の発現被験者数は女性 (5 名, 6 名, 8 名) に比べて男性 (11 名, 5 名, 8 名) で多かったが、いずれの SOC もオマリズマブ投与群の発現被験者数はプラセボ群で同程度か、それより少なかった。

5.7.2 青少年 CU 患者

E2306 試験で、青少年 CU 患者 (12 歳以上 18 歳未満) は計 4 名 (オマリズマブ 300 mg 群 2 名, 150 mg 群 1 名, プラセボ群 1 名, いずれも日本人) が組み入れられ、全被験者で有害事象が発現した。有害事象の内訳は、オマリズマブ 300 mg 群で鼻咽頭炎が 2 名、白血球減少症、副鼻腔炎、咽頭炎が各 1 名、150 mg 群で橈骨骨折が 1 名、プラセボ群でうつ病が 1 名であった。いずれも軽度又は中等度で非重篤であり、投与中止に至った有害事象はなかった。また、いずれも治験薬との関連は否定された。白血球減少症 (オマリズマブ 300 mg 群) 以外は薬物又は非薬物治療が行われ、オマリズマブ 300 mg 群の副鼻腔炎及びプラセボ群のうつ病以外は消失した。器官別又は症候群別有害事象 (5.4.3 項) の発現はなかった。

外国 3 試験併合データで、投与期 12 週間の集計に含まれた青少年被験者は計 39 名 (オマリズマブ 300 mg 群 11 名, 150 mg 群 10 名, 75 mg 群 8 名, プラセボ群 10 名) であった。投与期 12 週間の有害事象発現率は、オマリズマブ 300 mg 群が 72.7% (8/11 名)、150 mg 群が 50.0% (5/10 名)、75 mg 群が 37.5% (3/8 名)、プラセボ群が 40.0% (4/10 名) であり、全体集団 (50.2%,

54.3%, 42.5%, 42.6%)と同様、オマリズマブ 300 mg 群及び 150 mg 群の発現率は、75 mg 群及びプラセボ群に比べて高かった。全体で多くみられた有害事象（計 3 名以上に発現）は、頭痛、鼻咽頭炎、悪心、疲労、及び副鼻腔炎であり、全体集団と大きな違いはみられなかった。投与期及び追跡調査期を通じて発現した有害事象のほとんどが軽度又は中等度であり、高度の有害事象は、オマリズマブ 150 mg 群の鼻咽頭炎とプラセボ群の高血糖が各 1 名であった。いずれも治験薬の投与は継続し、薬物治療により消失した。いずれも治験薬との関連は否定された。オマリズマブ投与群で発現した重篤な有害事象は、虫垂炎 1 名（オマリズマブ 150 mg 群）のみであった。オマリズマブ投与群で投与中止に至った有害事象はなかった。

投与期及び追跡調査期を通じて発現した器官別又は症候群別有害事象は、「血小板減少症」（オマリズマブ 150 mg 群 1 名、中等度の血便排泄）、「注射部位反応」（オマリズマブ 150 mg 群 1 名、軽度の注射部位そう痒感）、「皮疹」（プラセボ群 1 名、軽度の発疹）であった。いずれも処置なく消失した。

小児アレルギー性喘息患者を対象とした国内臨床試験（B1301, B1301E1 試験）のデータを評価した。よくみられた有害事象はいずれも「感染症および寄生虫症」であり、高度の有害事象はなかった。投与期間の延長に伴い新たに高頻度で発現した有害事象はなかった。これらの試験で死亡はなく、オマリズマブとの関連が否定できない重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現もわずかであった。器官別又は症候群別有害事象として「アナフィラキシー」、「悪性新生物」、「血小板減少症」、「動脈血栓塞栓イベント」、「血清病」、「チャージ・ストラウス症候群」を評価した結果、いずれも小児アレルギー性喘息患者に対する安全性上の懸念はみられなかった。

以上より、青少年 CU 患者の被験者数は限られるものの、安全性上懸念すべき有害事象はみられなかった。また小児アレルギー性喘息患者に対する安全性上のリスクは成人と同一であることから、青少年 CU 患者に成人 CU 患者と同じ用法用量でオマリズマブを投与しても、新たな安全性上のリスクはないと考える。

5.7.3 特別な患者集団での検討

特別な患者集団を対象とした臨床試験は実施していない。

また、オマリズマブは皮下投与されることから、ライフスタイルや食事の習慣などの外因性要因が及ぼす影響は示唆されておらず、外因性要因によるオマリズマブの安全性への影響を評価した試験は実施していない。

5.7.4 日本人 CU 患者

E2306 試験の日本人被験者 105 名を対象に、全体集団と同様の解析を行った。

投与期 12 週間の有害事象発現率は、オマリズマブ 300 mg 群が 40.0% (14/35 名)、150 mg 群が 52.9% (18/34 名)、プラセボ群が 44.4% (16/36 名)であり、オマリズマブ投与群の発現率はプラセボ群と同程度であった。また、全体集団の発現率 (35.6%, 43.7%, 41.9%) と大きな違い

はみられなかった。日本人患者全体で多くみられた PT (いずれかの群で発現率 4%以上) は、鼻咽頭炎、湿疹、頭痛、咽頭炎であった。プラセボ群に比べてオマリズマブ投与群のいずれかで 2 名以上発現が多かった PT は、鼻咽頭炎 (5 名, 4 名, 3 名), 咽頭炎 (0 名, 2 名, 0 名), 湿疹 (3 名, 2 名, 1 名) であり、全体集団でよくみられた有害事象の内容と同様であった。投与期 12 週間に発現した有害事象の重症度は、すべて軽度又は中等度で、高度の有害事象はなかった。

追跡調査期 12 週間の有害事象発現率は、オマリズマブ 300 mg 群が 29.4% (10/34 名), 150 mg 群が 41.2% (14/34 名), プラセボ群が 34.3% (12/35 名) であり、オマリズマブ 150 mg 群の発現率はプラセボ群より高かったが、300 mg 群はプラセボ群より低かった。全体で多くみられた PT (いずれかの群で発現率 4%以上) は、鼻咽頭炎、気管支炎、咽頭炎、毛包炎、ざ瘡であった。プラセボ群に比べてオマリズマブ投与群のいずれかで 2 名以上多かった PT 別有害事象は、気管支炎 (2 名, 0 名, 0 名), 咽頭炎 (2 名, 0 名, 0 名), ざ瘡 (2 名, 0 名, 0 名), 毛包炎 (0 名, 2 名, 0 名) であった。いずれの事象も重症度は軽度であった。

日本人被験者で死亡及び重篤な有害事象の発現はなかった。投与中止に至った有害事象がオマリズマブ 150 mg 群の 1 名 (咽頭浮腫) に発現した (5.4.2.3 項)。

器官別又は症候群別有害事象 (5.4.3 項) のうち、日本人被験者で発現したものは、「注射部位反応」 (オマリズマブ 150 mg 群 2 名, プラセボ群 3 名), 「皮疹」 (オマリズマブ 150 mg 群 1 名, プラセボ群 1 名), 及び「肝関連事象」 (プラセボ群 1 名) であり、オマリズマブ 300 mg 群での発現はなかった。

臨床検査及びバイタルサインに、臨床上問題となる変動はみられなかった。

以上より、日本人 CU 患者の安全性プロファイルは E2306 試験全体集団の内容と同様であり、日本人 CU 患者に特有なリスクはみられなかった。

5.8 中止した試験及び実施中の試験

本剤の安全性評価に使用した臨床試験 (Table 5-1) は、本承認申請時点でいずれも完了しており、中止した試験はない。

5.9 市販後の使用経験及び公表データに基づく安全性

5.9.1 市販後の使用経験

オマリズマブはアレルギー性喘息を適応症として、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、2016 年 6 月現在、90 カ国以上で承認を取得している。また、CSU を適応症として 2013 年 9 月 4 日にグアテマラで初めて承認され、2016 年 6 月現在、80 カ国以上で承認を取得している。

市販後の使用経験として、2015 年 1 月 1 日から 2015 年 12 月 31 日までに収集された安全性情報が PSUR 21 に報告されており、調査期間中の曝露量は 115335 患者年と推定された。2015 年 12 月 31 日までの市販後の使用経験を踏まえ、Core Risk Management Plan Version 10.0 では、アナ

フィラキシー，血清病，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），血小板減少症が特定されたリスクとして，動脈血栓塞栓イベント，悪性腫瘍（6～12 歳），悪性腫瘍（12 歳以上），適応外使用，薬剤充填済みシリンジで治療を受けたラテックス過敏患者における過敏症反応が潜在的リスクとして定められている。

PSUR 21 の調査期間中に，安全性の理由により規制当局又は製造業者が取った措置で，販売承認の取り下げ又は中止，販売承認更新の不可，販売の制限，臨床試験の中止，用法・用量の変更，対象患者の変更又は処方変更に至ったものはなかった。

5.9.2 公表データ

PSUR 21 の調査期間中（調査期間：2015 年 1 月 1 日から 2015 年 12 月 31 日），Medline，Embase，及び Biosis Previews の 3 データベースで文献調査した結果，本剤の安全性に関する新規又は重要な知見は得られていない（5.3.6-1-Section 11）。

5.10 安全性に関するその他の事項

5.10.1 過量投与

本剤の安全性評価に使用した臨床試験（Table 5-1）で過量投与の報告はない。なお，CU 患者を対象とした臨床試験（Q4577g 試験）で 600 mg を皮下投与により単回投与，またアレルギー性喘息患者を対象とした臨床試験で 4000 mg を静脈内投与により単回投与し，いずれも忍容性に問題はみられなかった。

5.10.2 乱用を誘発する可能性

これまで，本剤の薬物乱用を誘発する可能性は認められていない。また，薬物乱用に関する新たな情報は得られていない。

5.10.3 離脱症状及び反跳現象

E2306 試験では，治験薬最終投与後に CU 症状が悪化した被験者はいなかった

外国 3 試験併合データで治験薬最終投与後に CU 症状が悪化した被験者の割合は，オマリズマブ投与群とプラセボ群で大きな差はみられなかった。

5.10.4 妊娠，出産，及び授乳

5.10.4.1 妊婦に対する影響

安全性を評価した試験（Table 5-1）のうち 5 試験（Q4881g 試験，Q4882g 試験，Q4883g 試験，Q4577g 試験，ADE05 試験）で，計 9 名（オマリズマブ 300 mg 群 2 名，150 mg 群 4 名，75 mg 群 1 名，ADE05 試験オマリズマブ群 1 名，プラセボ群 1 名）が試験期間中に妊娠した。このうち，1 名（オマリズマブ 150 mg 群）は人工中絶，1 名は（プラセボ群）は自然流産した。その他 7 名は試験終了時に妊娠を継続中であったが，転帰は不明である。

アレルギー性喘息の治療目的にオマリズマブを投与しているか、又はオマリズマブ最終投与後 8 週以内に妊娠した女性を対象とし、オマリズマブの安全性を観察する非介入試験（Q2952g 試験）を実施中である。本試験の主要評価項目は、生児出生、人工中絶、胎児死亡及び死産、並びに先天異常の評価とした。中間報告（試験期間：2006 年 9 月 29 日～2014 年 11 月 30 日）で解析対象となった 248 名のうち 228 名が出産し、生児出産が 214 名（出生児 219 名）、人工中絶が 2 名、胎児死亡又は死産が 2 名、自然流産が 10 名であった。出生児 219 名のうち、33 名に異常が報告された。主な先天異常及びその他の先天異常の発生とオマリズマブ曝露との関連は明確に否定されなかった。本中間報告の先天性異常の頻度は、これまでに喘息患者で報告されている頻度と大きく変わらなかった（Study Q2952g）。

本剤はヒト IgG 骨格を有することから血液胎盤関門を通過することが予想され、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。そのため、気管支喘息に対する本剤の添付文書では、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おり、CU を適応症とした添付文書（案）でも同様に注意喚起することとした。

5.10.4.2 授乳婦に対する影響

オマリズマブのヒト乳汁中への移行については検討していないが、IgG はヒト乳汁中に移行するため、本剤はヒト乳汁中に移行することが予測される。また、動物実験（サル）で、乳汁中への移行が報告されている。そのため、気管支喘息に対する本剤の添付文書では、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。CU を適応症とした添付文書（案）でも同様に注意喚起することとした。

5.11 安全性の結論

H1AH で効果不十分な日本人 CU 患者に対するオマリズマブの安全性は、日本・韓国国際共同試験として実施した E2306 試験（N = 218）、外国第 III 相試験 3 試験の併合データ（N = 975）、及び外国第 II 相用量設定試験（N = 90）、小児アレルギー性喘息患者を対象に実施した国内外の臨床試験、CU 及びアレルギー性喘息患者に対する市販後データの結果に基づいて包括的に評価し、以下の結論を得た。

CU 患者に対する安全性を評価した臨床試験で、死亡の発現はなく、重篤な有害事象の発現はわずかで、すべてオマリズマブとの関連は否定された。投与中止に至った有害事象及び休薬に至った有害事象の発現もわずかであり、オマリズマブ投与群の発現率はプラセボ群と同程度であった。

器官別又は症候群別有害事象として、Core Risk Management Plan でこれまでに特定されているオマリズマブのリスク（アナフィラキシー、血清病、アレルギー性肉芽腫性血管炎（Churg-Strauss 症候群）／好酸球増加症候群、血小板減少症、動脈血栓塞栓イベント、悪性腫瘍）、それ

に加えてオマリズマブ投与によって発現率の高い有害事象（注射部位反応，皮疹），及び肝関連事象を評価した。E2306 試験で発現した事象は「動脈血栓塞栓イベント」，「注射部位反応」，「肝関連事象」，「皮疹」であり，いずれも発現率は 1.4～5.4%と低く，オマリズマブ投与群の発現率はプラセボ群と同程度か，それより低かった。

E2306 試験の投与期 12 週間に多くみられた事象（いずれかの群で発現率 4%以上）は鼻咽頭炎，頭痛，湿疹であった。プラセボ群に比べてオマリズマブ投与群で多くみられた事象（発現率 2%以上）は咽頭炎，上気道感染，関節痛，片頭痛，湿疹であった。いずれも発現率は低く（0～2.8%），オマリズマブの用量依存性はみられなかった。発現した事象はすべて軽度又は中等度であり，高度の事象はなかった。外国 3 試験併合データで多くみられた事象の内容及び頻度は，E2306 試験と同様であった。事象の多くは軽度又は中等度で，オマリズマブ投与群で発現した高度の事象の発現率は低く（1.7～5.3%），プラセボ群（6.2%）と同程度か，それより低かった。投与期 24 週間の有害事象発現率は，オマリズマブ投与群及びプラセボ群ともに投与期 12 週間の有害事象発現率に比べて高かったが，投与期 24 週間で顕著に発現率が上昇した特定の有害事象はなかった。追跡調査期に E2306 試験で多くみられた有害事象（いずれかの群で発現率 4%以上）は，鼻咽頭炎及び慢性特発性蕁麻疹であった。外国 3 試験併合データでも多くみられた有害事象（いずれかの群で発現率 4%以上）に特発性蕁麻疹及び蕁麻疹が含まれたが，有効性評価項目（週間そう痒スコア，UAS7，週間膨疹スコア）と CU に関連する有害事象による複合評価項目を用いて治験薬最終投与後の CU 症状の悪化を評価したところ，E2306 試験で該当する被験者はみられなかった。外国 3 試験併合データではオマリズマブ投与群とプラセボ群で CU 症状が悪化した被験者の割合に大きな差はみられなかったことから，オマリズマブの離脱症状及び反跳現象の可能性は示唆されなかった。

部分集団（年齢，性別，体重）及び青少年 CU 患者に対しても，オマリズマブの忍容性は良好であり，新たなリスクは認められなかった。

以上より，日本人 CU 患者に対してオマリズマブ 300 mg 及び 150 mg の 4 週間隔による皮下投与の忍容性は良好であり，これまでに特定されたリスクプロファイルに新たに追加又は変更すべきリスクはないことが確認された。

6 ベネフィットとリスクに関する結論

CU ではほぼ毎日そう痒や膨疹があらわれるため、患者は正常な日常・社会生活をおくることができず、QOL が著しく低下する。また、CU の症状の発現は予測できないため、患者は強い不安感や抑うつ、睡眠障害など精神的な負荷を訴えることが多くなる (Maurer et al. 2011)。血管性浮腫を併発する場合には疾患の負荷は一層大きくなる (1.1.1 項)。

現在、国内外の治療ガイドラインで推奨される CU の第一選択薬は第二世代 H1AH である (Hide and Hiragun 2012, Zuberbier et al. 2014)。しかし、第二世代 H1AH による治療を受けている患者でも、全体としておよそ半数はいまだ十分な症状の改善が得られていない (Maurer et al. 2011)。第二世代 H1AH に効果不十分な場合は H2AH や LTRA などの補助的治療薬の追加、さらにはステロイド、免疫抑制剤を用いた試行的な治療が段階的に行われる。しかし、いずれも薬剤固有の重大な副作用や CU に対する臨床効果の科学的エビデンスが不十分といった問題があり、現在までのところ、国内では、第二世代 H1AH に効果不十分な CU 患者に対し、安全に投与でき、かつ高い臨床効果が期待できる治療は存在しない (1.1.2 項)。

CU の治療では、治療により生活に支障のない程度まで症状を抑えることで QOL を改善し、最終的には症状の出現を完全に抑制することが临床上の重要な課題である。このことから、目標対象疾患に対する本剤のベネフィットの評価では、そう痒・膨疹症状の改善、さらには症状の消失 (完全寛解)、QOL の改善を重要なベネフィットとすることが妥当と考えた。

本剤は既に国内外 90 カ国以上で成人・小児のアレルギー性喘息の治療薬として、また CSU の治療薬として世界 80 カ国以上で承認されており、2015 年末までの市販後のオマリズマブの累積曝露は、CU 患者に対して 101,255 患者年、すべての適応症に対して 681,987 患者年と推定されている。そこで、本剤を CU 患者に投与する際に特に注意が必要と考えられる重要なリスクは、非臨床試験、既承認の適応症及びこれまでに得られている CU 患者の臨床試験・市販後安全性データから予測された「アナフィラキシー」、「血清病」、「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」、「抗オマリズマブ抗体の産生」、「血小板減少症」(以上、「重要な特定されたリスク」)、「悪性腫瘍」、「動脈血栓塞栓イベント」(以上、「重要な潜在的リスク」)と考えた。

上記の項目を重要なベネフィット・重要なリスクと想定し、E2306 試験の結果を中心に、外国第 III 相試験の結果及び既承認の適応症でのデータに基づいて、本剤のベネフィットとリスクのバランスを評価した。

6.1 ベネフィットの要約

重要なベネフィットのうち、そう痒・膨疹症状の改善は、Week 12 の週間そう痒スコアのベースラインからの変化量 (国内外の第 III 相検証試験での主要評価項目)、そう痒・膨疹症状の複合的指標である UAS7 の変化量、及び週間膨疹スコアの変化量の結果を主な根拠データとした。

症状の改善・症状の消失は、それぞれ「UAS7が6以下（レスポnder）」、「UAS7が0（完全寛解）」となった被験者の割合を用いて評価した。E2306 試験の結果に基づく重要なベネフィットの要約をTable 6-1に示す。

そう痒・膨疹症状の改善及び症状の消失

E2306 試験の結果、オマリズマブのそう痒・膨疹症状に対する改善効果は本剤投与開始後速やかに認められ（1～2 週間以内）、投与後 2 週間以内に約半数の被験者で週間そう痒スコア及び UAS7 のいずれも臨床的に意義のある程度まで改善した（週間そう痒スコア、UAS7 が MID に達するまでの期間の中央値は、いずれの項目に対してもオマリズマブ 300 mg 群 2.0 週、150 mg 群 2.0 週、プラセボ群 5.0 週）。したがって、本剤の臨床的に意味のある症状改善効果は投与後早期より認められることが明らかとなった。

Week 12 では、週間そう痒スコアの改善はオマリズマブ 300 mg 群、150 mg 群がプラセボ群より大きく（ベースラインからの変化量の最小二乗平均：オマリズマブ 300 mg 群-10.22, 150 mg 群-8.80, プラセボ群-6.51）、300 mg 群の週間そう痒スコアの減少（改善）の程度は MID のほぼ 2 倍に相当した。Week 12 の週間そう痒スコアのベースラインからの変化量の群間差（オマリズマブ群-プラセボ群）〔最小二乗平均（95%信頼区間）〕は、オマリズマブ 300 mg 群で-3.70（-5.310, -2.098）、150 mg 群で-2.29（-3.921, -0.654）で、オマリズマブ 300 mg、150 mg の 4 週間隔投与のそう痒改善効果はプラセボに比べて優れることが示された。

Week 12 に週間そう痒スコアで MID が認められた被験者の割合はプラセボ群（55.4%）に比べてオマリズマブ 300 mg 群（87.7%）、150 mg 群（68.6%）の方が高く、300 mg 群では投与 12 週後に約 9 割の被験者のそう痒症状が臨床的に意義のあるレベルまで改善した。

CU 患者のそう痒・膨疹症状はオマリズマブの投与により良好にコントロールされることが示された。本試験に参加した被験者の試験開始前の UAS7 のスコアの中央値は 31.0（スコアの取得範囲は 0～42）で、比較的重症の CU 患者であると考えられた（Zuberbier et al. 2014）。このような患者では、投与 12 週後に症状が良好にコントロールされる、あるいは症状が完全に消失するまで病態を改善することは極めて難しいと考えられるが、Week 12 にレスポnder（UAS7 ≤ 6）となった被験者の割合はオマリズマブ 300 mg 群（57.5%）、150 mg 群（42.9%）がプラセボ群（18.9%）より有意に高かった。完全寛解（UAS7 = 0）に達した被験者の割合もオマリズマブ 300 mg 群（35.6%）、150 mg 群（18.6%）がプラセボ群（4.1%）に比べて高かった。完全寛解に達した被験者の割合に関しては、300 mg 群でのみプラセボ群との比較で有意な差が認められた。

Table 6-1 重要なベネフィットの要約 (E2306 試験, FAS)

重要なベネフィット					
評価項目	300 mg 群	150 mg 群	プラセボ群	300 mg vs P	150 mg vs P
そう痒・膨疹症状の改善, 症状の消失					
Week 12 の週間そう痒スコアの変化量	-10.22 (0.571)	-8.80 (0.591)	-6.51 (0.581)	-3.70 (-5.310, -2.098) p < 0.001*	-2.29 (-3.921, -0.654) p = 0.006*
Week 12 の UAS7 の変化量	-22.44 (1.243)	-18.79 (1.288)	-13.90 (1.265)	-8.55 (-12.045, -5.046) p < 0.001*	-4.89 (-8.450, -1.335) p = 0.007*
Week 12 の週間膨疹スコアの変化量	-12.17 (0.742)	-10.04 (0.769)	-7.41 (0.756)	-4.76 (-6.844, -2.666) p < 0.001*	-2.63 (-4.750, -0.500) p = 0.016*
Week 12 に週間そう痒スコアで MID が認められた被験者の割合	87.7%	68.6%	55.4%	OR:5.51 (2.364, 12.862) p < 0.001*	OR:1.84 (0.916, 3.691) p = 0.086
Week 12 の UAS7 が 6 以下の被験者の割合	57.5%	42.9%	18.9%	OR:7.56 (3.403, 16.779) p < 0.001*	OR:3.41 (1.560, 7.450) p = 0.002*
Week 12 の UAS7 が 0 の被験者の割合	35.6%	18.6%	4.1%	OR:15.30 (4.265, 54.897) p < 0.001*	OR:5.36 (1.429, 20.077) p = 0.013
QOL の改善					
Week 12 の DLQI 総合スコアの変化量	-8.4 (0.52)	-7.2 (0.53)	-5.3 (0.52)	-3.1 (-4.59, -1.69) p < 0.001*	-1.9 (-3.36, -0.44) p = 0.011

Source : Table 4-4~Table 4-7, Table 4-9, Table 4-10, Table 4-12

OR= odds ratio, P=プラセボ, MID = minimally important difference

E2306 (N=217) : オマリズマブ 300 mg 群 (n = 73), 150 mg 群 (n = 70), プラセボ群 (n = 74)

連続データは LS mean (SE)を示し, 群間比較は, プラセボ群との差の LS mean (95%信頼区間), プラセボ群に対する p 値 (調整前)を示す。そう痒スコアが MID の割合, UAS7 ≤ 6 の割合, UAS7 = 0 の割合に対する群間比較は, プラセボ群に対する OR (95%信頼区間) 及び p 値 (調整前)を示す。

* ゲートキーピング法に基づき統計的に有意であることを示す。

血管性浮腫を合併する場合の予後はそうでない場合より不良とされ, 患者の身体的・精神的負荷もより大きいとされる (日皮会ガイドライン 2011)。E2306 試験の結果, ベースラインでの血管性浮腫の状態によらず, オマリズマブ投与群の被験者では 84 日間の投与期間中に「血管性浮腫あり」の報告はほとんどなかった。「血管性浮腫あり」の日数 (最小二乗平均) はオマリズマブ投与群 (300 mg 群 0.19 日, 150 mg 群 0.51 日) のほうがプラセボ群 (1.57 日) より少なかった。

QOL の改善

皮膚疾患に特異的な健康関連 QOL の指標である DLQI は, スコアが大きいほど QOL の障害度が高いとされ (Finlay and Khan 1994), スコアが 10 を超えると「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。E2306 試験の試験開始前の DLQI 総合スコアは 10.9~12.0 (各投与群の平均値) で, 本試験に参加した被験者の QOL の障害度は比較的高いと考えら

れたが、Week 4 では、オマリズマブ 300 mg 群、150 mg 群ともに DLQI スコアは「疾患が患者の生活に及ぼす影響は小さい」とされるレベル（2～5）（[Hongbo et al. 2005](#)）まで減少した（オマリズマブ 300 mg 群 5.6, 150 mg 群 5.0, プラセボ群 7.2）。Week 12 ではさらなる QOL の改善が認められた（300 mg 群 3.2, 150 mg 群 4.0, プラセボ群 5.8）。Week 12 の DLQI 総合スコアのベースラインからの変化量の群間差〔最小二乗平均（95%信頼区間）〕は、オマリズマブ 300 mg 群で-3.1（-4.59, -1.69）、150 mg 群で-1.9（-3.36, -0.44）で、300 mg 群ではプラセボ群との比較で群間に有意な差が認められた（[Table 6-1](#)）。CU 患者での DLQI の変化量の MID は 2.2～3.1 とされていることから（[Shikiar et al. 2005](#)）、オマリズマブ 300 mg は患者の QOL を臨床的に意義のある程度に改善することが期待できる。

E2306 試験の有効性の結果は、E2306 試験と試験対象及び試験デザインが類似している外国第 III 相試験（Q4881g, Q4882g, Q4883g 試験）の結果と一貫しており、E2306 試験の結果の安定性が確認できた（2.7.3-3.2.2 項）。

Week 12 の週間そう痒スコアのベースラインからの変化量（Q4881g, Q4882g 試験の主要評価項目）は、オマリズマブ 300 mg 群、150 mg 群がプラセボ群より大きく（変化量の平均値：Q4881g, Q4882g, Q4883g 試験の順に、オマリズマブ 300 mg 群-9.40, -9.77, -8.55；150 mg 群-6.66, -8.14；プラセボ群-3.63, -5.14, -4.01）、300 mg 群の週間そう痒スコアの減少（改善）は MID のほぼ 2 倍に相当した。Week 12 の週間そう痒スコアのベースラインからの変化量の群間差（オマリズマブ群-プラセボ群）は、Q4881g 試験ではオマリズマブ 300 mg 群、150 mg 群でそれぞれ-5.80, -2.95, Q4882g ではそれぞれ-4.81, -3.04 で、いずれもプラセボ群との比較で群間に有意な差が認められた。Q4883g 試験の 300 mg の結果も同様に、Week 12 の週間そう痒スコアの変化量の群間差は-4.52 で、プラセボ群との比較で有意な差が認められた。Week 12 に週間そう痒スコアで MID が認められた被験者の割合は、Q4881g 試験, Q4882g 試験, Q4883g 試験のいずれもオマリズマブ 300 mg 群（75.3%, 78.5%, 69.8%）、150 mg 群（56.3%, 69.5%）のほうがプラセボ群（36.3%, 48.1%, 39.8%）に比べて有意に高かった。

Week 12 でレスポnder（UAS7 ≤ 6）となった被験者の割合は、Q4881g 試験, Q4882g 試験, Q4883g 試験のいずれもオマリズマブ 300 mg 群（51.9%, 65.8%, 52.4%）、150 mg 群（40.0%, 42.7%）はプラセボ群（11.3%, 19.0%, 12.0%）に比べて有意に高かった。Week 12 に完全寛解（UAS7 = 0）に達した被験者の割合も、オマリズマブ 300 mg 群（35.8%, 44.3%, 33.7%）、150 mg 群（15.0%, 22.0%）の方がプラセボ群（8.8%, 5.1%, 4.8%）に比べて高かった。

オマリズマブの QOL の改善効果の結果も E2306 試験と同様に、Q4881g 試験, Q4882g 試験, Q4883g 試験のいずれの試験も Week 12 の DLQI 総合スコアの減少（改善）の程度はオマリズマブ 300 mg, 150 mg 群がプラセボ群に比べて大きかった（DLQI 総合スコアの変化量の平均値：300 mg 群-10.29, -10.15, -9.69；150 mg 群-8.00, -8.29；プラセボ群-6.13, -6.09, -5.11）。

青少年 CU 患者，他の部分集団に対するベネフィット

CU の好発年齢は 20 歳～40 歳で，青少年の CU の有病率は成人より低く，国内では全 CU 患者に占める青少年の割合は約 5%と推定されている（田中 他 2006）。E2306 試験に参加した青少年（12 歳以上 18 歳未満）の CU 患者も 4 名（オマリズマブ 300 mg 群 2 名，150 mg 群 1 名，プラセボ群 1 名，いずれも日本人）と，全体の 1.8%（日本人集団に対する割合は 3.8%）と少なかった。そのため，E2306 試験では青少年 CU 患者に対するオマリズマブの臨床効果を評価するには限界があるが，そう痒スコアや UAS7 による評価で，オマリズマブの投与を受けた 3 名はいずれも症状の改善が認められた。UAS7 による評価では 3 名中 2 名が完全寛解，1 名もほぼ完全寛解に達した。

外国第 III 相試験（Q4881g, Q4882g, Q4883g 試験）に参加した青少年の併合データ（39 名：オマリズマブ 300 mg 群 11 名，150 mg 群 10 名，75 mg 群 8 名，プラセボ群 10 名）を用い，Week 12 のそう痒スコアのベースラインからの変化量及び UAS7 が 0（完全寛解）の被験者の割合を指標とした解析でも，オマリズマブは青少年の CU 患者に対しても成人（18 歳以上）と大きな違いはないことが示された（2.7.3-3.3.2 項）。また，これまでのところ青少年の CU 患者の病因・病態生理が成人と異なるという報告はないことから，オマリズマブは青少年 CU 患者に対しても成人と同様に有効であると考えられる。

上記以外の主な背景因子・ベースライン時の疾患特性を因子とする部分集団解析では，特定の部分集団では被験者数が特に少なく，結果の厳密な解釈には限界があるものの，ほとんどの部分集団で全体集団と同様に，オマリズマブ 150 mg 群，300 mg 群の効果はプラセボ群より高く，また，効果は 300 mg で最大となるという一貫した結果が得られた。したがって，オマリズマブの有効性は，年齢，体重を含むいずれの背景因子・ベースライン時の疾患特性によっても影響を受けないと考えられた。

6.2 リスクの要約，並びにリスクに関する未解決の問題点

E2306 試験及び外国第 III 相試験（Q4881g, Q4882g, Q4883g 試験）の安全性データ併合の結果から，CU 患者にオマリズマブ 150 mg，300 mg を 4 週間間隔で投与した際の忍容性は良好であることが示された。オマリズマブ投与によりみられる主な有害事象は国内外の臨床試験で同様で，いずれの有害事象もオマリズマブの用量の増加に伴って発現率が高くなることはなかった。

E2306 試験では，オマリズマブ 300 mg，150 mg，プラセボの投与を受けた被験者はそれぞれ 73 名，71 名，74 名で，ほとんどの被験者が投与期間（12 週間）中に 3 回皮下投与を受けた。投与期 12 週間の有害事象発現率は，オマリズマブ 300 mg 群（35.6%）はプラセボ群（41.9%）より低く，150 mg 群（43.7%）はプラセボ群と同程度であった。オマリズマブ投与群でみられた主な有害事象（発現率 4%以上）は鼻咽頭炎，頭痛，湿疹であった。これらを含め，オマリズマブ投与群の発現率がプラセボ群より 2%以上高かったものは，湿疹，関節痛，片頭痛，咽頭炎，上気道感染であった。これらの有害事象の発現率はいずれも低く（ $\leq 4.1\%$ ），オマリズマブの用量に

依存して発現率が高くなることはなかった。投与期の有害事象の重症度はいずれも軽度又は中等度であった。

外国第 III 相試験（Q4881g, Q4882g, Q4883g 試験）の安全性データ併合（オマリズマブ 300 mg 群 412 名, 150 mg 群 175 名, 75 mg 群 146 名, プラセボ群 242 名）の結果も E2306 試験と同様であった（2.7.4-2.1.1.4.2 項）。

E2306 試験及び外国第 III 相試験に組み入れられた青少年 CU 患者（12 歳以上 18 歳未満）の安全性データの評価から、本剤は青少年 CU 患者に対しても忍容で、報告された主な有害事象の内容や重症度は全体集団での結果と同様であることが示された。

重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクの発現状況

本剤の最新の Core Risk Management Plan（version 11）に基づき、「重要な特定されたリスク」及び「重要な潜在的リスク」の E2306 試験での発現状況を外国第 III 相試験（Q4881g, Q4882g, Q4883g 試験）の結果と合せて評価した。その結果、CU 患者にオマリズマブを投与した際に予測される安全性プロファイルは既承認の適応に対するものと同様で、新たに追加すべきリスクはないことが確認できた。

E2306 試験では、アナフィラキシー関連する可能性のある事象が 8 名、18 件認められたが、外部専門家で構成される判定委員会（AAC）でいずれもアナフィラキシーとは判定されなかった。外国第 III 相試験併合データでは、外部の判定委員会（ARC）でアナフィラキシーと判定されたのは 2 名（オマリズマブ 300 mg 群 1 名：アナフィラキシー反応, 75 mg 群 1 名：蕁麻疹）で、いずれも重篤な有害事象として報告された。いずれも治験薬との因果関係はないと判断された。E2306 試験, 外国第 III 相試験に参加した青少年ではアナフィラキシーは認められなかった。

血清病, 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, 治験薬投与後の抗オマリズマブ抗体の産生は、E2306 試験及び外国第 III 相試験のいずれも報告はなかった。

血小板減少症は E2306 試験では認められなかった。外国第 III 相試験併合データでも血小板減少症の発現頻度は低かった（オマリズマブ 300 mg 群 4.9%, 150 mg 群 2.3%, プラセボ群 5.4%）。

悪性腫瘍は E2306 試験では報告されなかった。外国第 III 相試験ではオマリズマブ 300 mg 群の 1 名（0.2%）に表皮内悪性黒色腫が認められ、プラセボ群の 1 名（0.4%）に子宮頸部上皮異形成が認められた。いずれも治験薬との関連は否定された。

動脈血栓塞栓イベントは E2306 試験ではオマリズマブ 300 mg 群 1 名（1.4%）で冠動脈閉塞が認められた。プラセボ群 1 名（1.4%）で血中クレアチニンホスホキナーゼ増加が発現したが、これに関連する臨床症状はみられなかった。いずれも治験薬投与の中止には至らなかった。外国第 III 相試験併合データでも動脈血栓性イベントの発現頻度は低かった [オマリズマブ 150 mg 群 1 名（0.6%）, プラセボ群 1 名（0.4%）]。

6.3 推奨する使用法

本剤の目標適応症に対する推奨用法・用量は、「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。」とした。これは、本剤の国内外の臨床試験で有効性が検証され、安全性が確認された用法・用量である。

H1AH で効果不十分な 12 歳以上 75 歳以下の日本・韓国人の CU 患者を対象としたランダム化比較試験である E2306 試験の結果、オマリズマブ 150 mg, 300 mg の有効性はプラセボに比べて優れることが検証できた。用量別では、300 mg は主要評価及びすべての副次評価項目で、150 mg は主要評価項目及びほとんどの副次評価項目でプラセボ群との比較で有意な差が認められ、また、QOL の改善を含むすべての評価項目で 300 mg の有効性は 150 mg よりも高いことが示された。特に、CU の治療で重要な臨床上の課題である「安定した症状のコントロール（レスポンス）」が得られる被験者の割合は、300 mg 投与では約 6 割（57.5%）と多く（150 mg 群 42.9%）、また「症状（そう痒及び膨疹）の完全な消失（完全寛解）」が得られる被験者は、300 mg 投与が 150 mg 投与に比べて約 2 倍多く認められた（それぞれ 35.6%, 18.6%）。また、300 mg 群では投与 12 週後に約 9 割（87.7%）の被験者のそう痒症状が臨床的に意義のあるレベル（MID）まで改善した。

このように、オマリズマブ 150 mg, 300 mg はいずれも H1AH で効果不十分な CU 患者に有効であることが確認できたが、300 mg 投与の有効性は 150 mg よりも高く、かつ確実であると考えられた。外国の第 III 相検証試験の結果も E2306 試験と同様で、オマリズマブの有効性に関する結論は頑健であると考えられる。

4 週間隔投与の妥当性は E2306 試験及び外国の第 II/III 相試験の結果に加え、外国第 III 相試験（Q4881g, Q4882g, Q4883g 試験）のデータを用いて構築した母集団 PK/PD モデルによっても評価した。投与間隔を 4 週間として実施した E2306 試験及び外国の第 II/III 相試験の結果、オマリズマブの効果は投与開始後速やか（1～2 週間）に認められ、また効果は次の投与まで持続し、すべての評価時点でオマリズマブの臨床効果はプラセボに比べて高いことが確認できた。母集団 PK/PD モデルによる検討でも、オマリズマブ 300 mg を 4 週間隔で投与した場合には、UAS7 が 6 以下の被験者の割合が全投与期間にわたって 6 週間隔よりも高く、かつ経時的変動がより小さいことが示された。したがって、本剤は投与間隔を 4 週間とすることで、持続的に臨床症状をコントロールできると判断した。

オマリズマブの CU 患者を対象とした国内外の臨床試験では 6 ヶ月を超える投与経験はないが、投与期間を 24 週間とした Q4881g 試験及び Q4883g 試験の結果から、オマリズマブを 12 週間以上投与した場合にも退薬性や効果の減弱はないことが示された。国内外のいずれの試験でも投与終了・中止後の反跳現象は認められなかった。

安全性では、オマリズマブ 150 mg, 300 mg の忍容性は良好で、用量の増加に伴って有害事象の発現率が高くなることはなく、有害事象の重症度が悪化することもなかった。E2306 試験

で認められた有害事象は、外国の CU 患者での臨床試験や既承認の適応症での臨床・市販後安全性データから予測されるもので、新たな事象は認められなかった。

また、本剤の臨床効果は、年齢、人種、性別、体重、併用薬、ベースライン IgE 濃度、血管性浮腫合併の有無など、主な背景因子・疾患特性に影響されないことが確認できた。

青少年（12 歳以上 18 歳未満）の CU 患者の推奨用法・用量に関しては、E2306 試験、外国第 III 相試験に参加したこの年齢層の患者が少ないため、断定的な結論を得ることは難しい。しかしながら、青少年の CU 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（Zuberbier et al. 2014），また、国内外の第 III 相試験の結果からも、青少年の CU 患者でのオマリズマブ 4 週間隔投与の臨床効果は成人の CU 患者と同様に有効で、これらの年齢層の患者に特別な安全性の懸念はないことが明らかとなった。したがって、青少年の CU 患者の推奨用法・用量は、E2306 試験の全体集団の結果を中心に決定した推奨用法・用量と同じとすることは妥当と考えた。

以上より、本剤の目標適応症に対する推奨用法・用量は、300 mg を 4 週間隔で投与する方法が最適で、患者の年齢、体重、投与前 IgE 濃度などの背景因子による調節は不要であると判断した。なお、CU の薬物治療は長期間にわたって行われるものでなく、症状が軽快・消失すれば中止するよう推奨されているため（日皮会ガイドライン 2011），本剤の継続投与に関してはその必要性を定期的に評価し、漫然と投与を継続しないよう注意喚起することとした。

6.4 総合的なベネフィットとリスク

オマリズマブは、CU の既存治療薬のいずれとも異なるユニークな薬理作用機序により、既存治療に効果不十分な CU 患者に対し、許容できるリスクで十分なベネフィットをもたらすことができる。日本・韓国の国際共同治験として実施した検証試験（E2306 試験）の結果、既存治療に効果不十分な CU 患者に対し、オマリズマブの臨床症状改善効果はプラセボに比べて優れることが確認でき、得られた効果の臨床的意義も明らかとなった。週間そう痒スコア及び UAS7 を用いた評価で、オマリズマブの効果発現は投与開始 1～2 週間と速やかで、症状の持続的なコントロール（UAS7 ≤ 6）や完全な消失（UAS7 = 0）に対する効果も期待できることが示された。また、DLQI を用いた評価で、E2306 試験に参加した被験者の QOL の障害度は比較的高いと考えられたが、オマリズマブはこのような患者に対しても、投与開始 4 週時には既に「疾患による生活への影響は小さい」とされるレベルまで QOL を改善した。

本剤の忍容性は良好であった。報告された有害事象は、本剤の既承認の適応症であるアレルギー性喘息患者でみられた事象と同様で、新たなリスクは特定されなかった。特に、抗体製剤で一般的にリスクとされる過敏症や即時型の事象の発現もほとんどみられず、重篤な有害事象や投与中止を要する事象の発現頻度は低く、多くはプラセボ群と同程度であった。

このように、重要なベネフィット及び重要なリスクに基づく評価により、既存治療で効果不十分な CU 患者の薬物治療において、オマリズマブの期待されるベネフィットは予測されるリスク

に比べて高いことが示された。オマリズマブは、「既存治療に効果不十分な CU 患者」に対して安全に投与でき、優れた臨床症状改善効果が期待できることから、現在の CU の薬物治療の医療ニーズに合致した、臨床上意義の高い薬剤であると位置づけられる。

7 参考文献

- [Study Q2952g] THE XOLAIR® PREGNANCY REGISTRY: AN OBSERVATIONAL STUDY OF THE USE AND SAFETY OF XOLAIR (OMALIZUMAB) DURING PREGNANCY (EXPECT) (report date: 27Mar2015)
- [Fedorowicz Z, van Zuuren EJ, Hu N (2012)] Histamine H2-receptor antagonists for urticaria (Review). Cochrane Database Syst Rev; 3:1-37.
- [Finlay AY and Khan GK (1994)] Dermatology Life Quality Index (DLQI) - a simple practical measure for routine clinical use. Clin Exp Dermatol; 19(3):210-6.
- [Gober LM, Sterba PM, Eckman JA, et al. (2008)] Effect of Anti-IgE (Omalizumab) in Chronic Idiopathic Urticaria (CIU) Patients[abstract]. J ALLERGY CLIN IMMUNOL; 121(2):S147.
- [Hide M and Hiragun T (2012)] Japanese Guidelines for Diagnosis and Treatment of Urticaria in Comparison with Other Countries. Allergol Int; 61(4):517-27.
- [Hongbo Y, Thomas CL, Harrison MA, et al. (2005)] Translating the science of quality of life into practice: What do dermatology life quality index scores mean? J Invest Dermatol; 125(4):659-64.
- [Kaplan AP (2012)] Treatment of Chronic Spontaneous Urticaria. Allergy Asthma Immunol Res; 4(6):326-31.
- [Kaplan AP and Greaves M (2009)] Pathogenesis of chronic urticaria. Clin Exp Allergy; 39(6):777-87.
- [Kaplan AP, Joseph K, Maykut RJ, et al. (2008)] Treatment of chronic autoimmune urticaria with omalizumab. J Allergy Clin Immunol; 122(3):569-73.
- [Khan DA (2013)] Alternative Agents in Refractory Chronic Urticaria: Evidence and Considerations on Their Selection and Use. J Allergy Clin Immunol Pract; 1(5):433-40.
- [Lewis V and Finlay AY (2004)] 10 years experience of the Dermatology Life Quality Index (DLQI). J Invest Dermatol Symp Proc; 9(2):169-80.
- [Manson SC, Brown RE, Cerulli A, et al. (2009)] The cumulative burden of oral corticosteroid side effects and the economic implications of steroid use. Respir Med; 103(7):975-94.
- [Maurer M, Weller K, Bindslev-Jensen C, et al. (2011)] Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA²LEN task force report. Allergy; 66(3):317-30.
- [O'Donnell BF, Lawlor F, Simpson J, et al. (1997)] The impact of chronic urticaria on the quality of life. Br J Dermatol; 136(2):197-201.
- [Saavedra MC and Sur S (2011)] Down regulation of the high-affinity IgE receptor associated with successful treatment of chronic idiopathic urticaria with omalizumab. Clin Mol Allergy; 9(1):2.
- [Sabroe RA and Greaves MW (2006)] Chronic idiopathic urticaria with functional autoantibodies: 12 years on. Br J Dermatol; 154(5):813-9.
- [Sánchez-Borges M, Ansotegui I, Jimenez JM, et al. (2014)] Comparative efficacy of non-sedating antihistamine up dosing in patients with chronic urticaria. World Allergy Organ J; 7(1):33.

[Shikier R, Harding G, Leahy M, et al. (2005)] Minimal important difference (MID) of the Dermatology Life Quality Index (DLQI): results from patients with chronic idiopathic urticaria. Health Qual Life Outcomes; 3:36.

[Spector SL and Tan RA (2007)] Effect of omalizumab on patients with chronic urticaria. Ann Allergy Asthma Immunol; 99(2):190-3.

[Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al. (2014)] The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. Allergy; 69(7):868-87.

厚生労働省 (2014) 平成 26 年 患者調査 (傷病分類編). (Internet) Available from:
<<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kanja/10syobyu/dl/h26syobyu.pdf>> (Accessed 23 May 2016)
(available upon request)

田中稔彦, 亀好良一, 秀道広 (2006) 広島大学皮膚科外来での蕁麻疹の病型別患者数. アレルギー; 55(2):134-9. (available upon request)

西岡清 (2006) 慢性蕁麻疹にステロイドは必要ない. Visual Dermatology; 5(6): 616-7. (available upon request)