# 2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

# 目　次

目　次 ..... 2
略号一覧 ..... 3
用語の定義一覧 ..... 3
1 背景及び概観 ..... 4
1.1 製剤開発の経緯 ..... 4
1.2 生物薬剤学試験の概観 ..... 4
1.3 分析方法 ..... 5
1.3.1 血清中総オマリズマブ濃度測定法 ..... 5
1.3.2 血清中総 IgE 及び遊離 IgE 濃度測定法 ..... 5
1.3.3 免疫原性 ..... 5
2 個々の試験結果の要約 ..... 5
2.1 健康被験者における試験 ..... 5
2.2 患者における試験 ..... 5
3 全試験を通しての結果の比較と解析 ..... 5
3.1 *In vitro* 溶出 ..... 5
3.2 バイオアベイラビリティ ..... 5
3.3 被験者間及び被験者内変動 ..... 6
3.4 *In vitro* / *in vivo* の相関 ..... 6

## 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） |
|---|---|---|
| CSU | chronic spontaneous urticaria | 慢性特発性蕁麻疹 |
| CU | chronic urticaria | 慢性蕁麻疹 |
| EAACI | the European Academy of Allergy and Clinical Immunology | – |
| EDF | the European Dermatology Forum | – |
| ELISA | enzyme-linked immunosorbent assay | 酵素免疫測定法 |
| GA$^2$LEN | the Global Allergy and Asthma European Network | – |
| IgE | immunoglobulin E | 免疫グロブリン E |
| IgG | immunoglobulin G | 免疫グロブリン G |
| PD | pharmacodynamics | 薬力学 |
| PK | pharmacokinetics | 薬物動態 |
| WAO | the World Allergy Organization | – |

## 用語の定義一覧

| 用語 | 定義 |
|---|---|
| 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 ヵ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]。 |

# 1 背景及び概観

## 1.1 製剤開発の経緯

オマリズマブ（販売名：ゾレア皮下注用 75 mg 及び 150 mg）は遺伝子組換えヒト化抗ヒト IgE モノクローナル抗体（$IgG1_k$）であり，遊離 IgE による免疫反応を抑制する。

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

これまでに気管支喘息の適応が承認されているが，本申請では慢性蕁麻疹（CU）に対する適応追加を目的とする。臨床薬理試験成績の詳細は「CTD2.7.2 臨床薬理試験」に示した。CU 患者を対象とした臨床試験では，市販の 150 mg バイアル製剤を用いた。

本項では，血清中総オマリズマブ濃度，遊離 IgE 濃度，総 IgE 濃度及び免疫原性の分析法を示す。これらの分析法は気管支喘息の承認申請時に使用した方法であり，本申請では新たな生物薬剤学試験は実施していない。

## 1.2 生物薬剤学試験の概観

### 物理化学的データ

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

### 分析方法

- 血清中総オマリズマブ濃度（遊離オマリズマブ及びオマリズマブ - IgE 複合体の双方を含む）は，特異性の高い ELISA 法を用いて測定した。
- 血清中総 IgE 濃度は，ImmunoCAP® total IgE（Phadia®）により測定した。
- 血清中遊離 IgE 濃度は，特異性の高い ELISA 法を用いて測定した。
- 血清中抗オマリズマブ抗体力価は，特異性の高い ELISA 法により測定した。

### 薬物動態

本申請での CU 患者を対象とした臨床試験では，市販されている 150 mg バイアル製剤を用いた。したがって，慢性蕁麻疹に対する適応症の開発に際して，新たな生物薬剤学試験は実施していない。

## 1.3 分析方法

### 1.3.1 血清中総オマリズマブ濃度測定法

ヒト血清中総オマリズマブ濃度（遊離オマリズマブ及びオマリズマブ - IgE 複合体の双方を含む）は，特異性の高い ELISA 法により測定した。本測定法では，ヒトミエローマ由来 IgE，オマリズマブの相補性決定領域に対するモノクローナル抗体（AME2）をホースラディシュ・ペルオキシダーゼ（HRP）で標識した AME2-HRP を用いた。なお，測定サイト間で実施したクロスバリデーション時の定量下限値は 28 ng/mL であった（1.13.1-3-2.7.1-1.3.3 項）。

### 1.3.2 血清中総 IgE 及び遊離 IgE 濃度測定法

CU 患者を対象とした臨床試験において，血清中総オマリズマブ濃度の他に，本剤の薬力学効果の指標として血清中総 IgE 濃度及び遊離 IgE 濃度をそれぞれ ImmunoCAP® total IgE 及び特異的な ELISA 法により測定した。血清中総 IgE 濃度及び遊離 IgE 濃度の定量下限値は，それぞれ 4.84 ng/mL （2 IU/mL）及び 2 ng/mL（0.83 IU/mL），定量上限は 12.1 µg/mL（5000 IU/mL）及び 150 ng/mL（62 IU/mL）であった（1.13.1-3-2.7.1-1.3.3 項）。

### 1.3.3 免疫原性

CU 患者での血清中抗オマリズマブ抗体の力価を特異的な ELISA 法により測定した。本剤の Fab 及び Fc 領域に対する抗体の力価をそれぞれ測定した（1.13.1-1-2.7.1-1.3.2 項）。

# 2 個々の試験結果の要約

## 2.1 健康被験者における試験

CU の開発に際して，健康成人被験者対象の生物薬剤学試験は新たに実施していない。

## 2.2 患者における試験

CU 患者対象の生物薬剤学試験は新たに実施していない。

# 3 全試験を通しての結果の比較と解析

## 3.1 *In vitro* 溶出

該当しない。

## 3.2 バイオアベイラビリティ

CU 患者を対象とした試験でバイオアベイラビリティの検討は実施していない。

母集団 PK/PD 解析により，主要 PK 及び PD パラメータは CU 患者とアレルギー性喘息患者で同様であった（2.7.2-3.2.2 項）。したがって，成人のアレルギー性喘息患者対象試験で得られた

本剤の皮下投与時のバイオアベイラビリティ 62%～71% （1.13.1-1-2.7.1-3.2.1 項）は CU 患者においても同様であると考えられた。

## 3.3 被験者間及び被験者内変動

母集団 PK/PD 解析から得られた CU 患者での主要な PK/PD パラメータの個体間変動を 2.7.2-3.2.1 項に示す。

## 3.4 *In vitro* / *in vivo* の相関

本剤は溶液で皮下投与されるため，該当しない。

# 2.7.2 臨床薬理試験

# 目　次

目　次 ..... 2
表 一 覧 ..... 3
図 一 覧 ..... 3
略号一覧 ..... 5
用語の定義一覧 ..... 6
1 背景及び概観 ..... 7
1.1 概　観 ..... 7
1.1.1 臨床薬理試験の概観 ..... 7
2 個々の試験結果の要約 ..... 8
2.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験 ..... 8
2.2 健康被験者における試験 ..... 8
2.3 患者における試験 ..... 8
2.3.1 Q4577g 試験 ..... 8
2.3.2 Q4881g 試験 ..... 11
2.3.3 Q4882g 試験 ..... 12
2.3.4 Q4883g 試験 ..... 13
2.3.5 E2201 試験 ..... 15
2.3.6 E2306 試験 ..... 17
3 全試験を通しての結果の比較と解析 ..... 20
3.1 用量比例性 ..... 20
3.2 母集団 PK/PD 解析 ..... 21
3.2.1 母集団 PK/PD 解析モデル ..... 21
3.2.2 CU 患者と喘息患者の PK/PD ..... 23
3.2.3 オマリズマブの血清中濃度に影響を及ぼす共変量 ..... 24
3.2.4 固定用量と用量調節時の PK シミュレーションの比較 ..... 25
3.2.5 母集団 PK/PD 解析のまとめ ..... 26
3.3 血清中濃度-反応解析 ..... 26
3.3.1 血清中オマリズマブ濃度とそう痒症状改善の関係 ..... 27
3.3.2 血清中オマリズマブ濃度と UAS7 の完全寛解率の関係 ..... 29
3.3.3 血清中遊離 IgE 濃度と有効性の関係 ..... 31
3.3.4 固定用量と用量調節時の有効性のシミュレーションの比較 ..... 32
3.3.5 血清中オマリズマブ濃度と安全性の関係 ..... 34
3.3.6 血清中濃度-反応解析のまとめ ..... 35
3.4 母集団薬物動態-有効性解析 ..... 36
3.4.1 薬物動態–有効性解析 ..... 37

3.4.2 プラセボ又は蕁麻疹の自然経過による病態進行モデル ..... 39
3.4.3 オマリズマブのそう痒及び膨疹症状に対する薬剤効果モデル ..... 40
3.4.4 用法・用量のシミュレーション ..... 44
3.4.5 症状改善の安定化までの期間 ..... 47
3.4.6 経時的な PK-有効性解析結果のまとめ ..... 48
3.5 日本人と外国人の比較 ..... 48
4 特別な試験 ..... 49
4.1 免疫原性 ..... 49

## 表 一 覧

Table 1-1 臨床薬理評価対象試験一覧表 ..... 8
Table 2-1 本剤 75，300 及び 600 mg を単回皮下投与後の薬物動態パラメータ（Q4577g 試験） ..... 9
Table 2-2 血清中オマリズマブ，遊離 IgE 及び総 IgE 濃度（Q4881g 試験） ..... 12
Table 2-3 血清中オマリズマブ，遊離 IgE 及び総 IgE 濃度（Q4882g 試験） ..... 13
Table 2-4 血清中オマリズマブ，遊離 IgE 及び総 IgE 濃度（Q4883g 試験） ..... 15
Table 2-5 血清中オマリズマブ，遊離 IgE 及び総 IgE 濃度（E2201 試験） ..... 16
Table 2-6 Day 85 の真皮の Fc epsilon RI 発現細胞のベースラインからの変化量（E2201 試験） ..... 17
Table 2-7 Day 85 の真皮の IgE 発現細胞のベースラインからの変化量（E2201 試験） ..... 17
Table 2-8 血清中オマリズマブ，遊離 IgE 及び総 IgE 濃度（E2306 試験） ..... 19
Table 2-9 血清中オマリズマブ，遊離 IgE 及び総 IgE 濃度の人種別の要約（E2306 試験） ..... 20
Table 3-1 CU 患者及び喘息患者での 4 週間隔投与時の血清中オマリズマブ濃度（トラフ値） ..... 21
Table 3-2 CU 患者での母集団 PK/PD パラメータ ..... 23
Table 3-3 プラセボ病態進行モデルから推定された母集団パラメータ ..... 40
Table 3-4 経時的な薬剤効果モデルの母集団パラメータの推定値 ..... 44

## 図 一 覧

Figure 2-1 本剤 75，300 及び 600 mg を単回皮下投与後の血清中オマリズマブ濃度-時間推移（Q4577g 試験） ..... 9
Figure 2-2 本剤 75，300 及び 600 mg を単回皮下投与後の血清中遊離 IgE 濃度-時間推移（Q4557g 試験） ..... 10
Figure 2-3 本剤 75，300 及び 600 mg を単回皮下投与後の血清中総 IgE 濃度-時間推移（Q4577g 試験） ..... 10

Figure 3-1 作用機序に基づく母集団 PK/PD 解析に用いたモデルの概略 ..... 22
Figure 3-2 本剤 300 mg を 4 週間隔投与時の Week 12 における血清中オマリズマブ濃度（トラフ値）に対する共変量の感度分析 ..... 25
Figure 3-3 Week 12 時点のそう痒スコア改善と用量，体重，ベースライン IgE 濃度及び BMI の関係（Q4881g 及び Q4882g 試験） ..... 28
Figure 3-4 Week 12 でのそう痒スコア改善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） ..... 29
Figure 3-5 Week 12 での UAS7 完全寛解率と用量，体重，ベースライン IgE 濃度及び BMI の関係（Q4881g 及び Q4882g 試験） ..... 30
Figure 3-6 Week 12 での 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） ..... 31
Figure 3-7 Week 12 でのそう痒スコア改善と血清中遊離 IgE 濃度の関係（Q4881g 及び Q4882g 試験） ..... 32
Figure 3-8 Week 12 での UAS7 完全寛解率と血清中遊離 IgE 濃度の関係（Q4881g 及び Q4882g 試験） ..... 32
Figure 3-9 固定用量及び用量調節時のそう痒スコア改善に対する体重，BMI 及びベースライン IgE 濃度の影響 ..... 33
Figure 3-10 固定用量及び用量調節時の UAS7 完全寛解率に対する体重，BMI 及びベースライン IgE 濃度の影響 ..... 34
Figure 3-11 Week 12 での血清中オマリズマブ濃度と有害事象発現率の関係 ..... 35
Figure 3-12 週間そう痒スコアの推移 ..... 38
Figure 3-13 週間膨疹スコアの推移 ..... 39
Figure 3-14 経時的なプラセボ/病態進行モデル ..... 40
Figure 3-15 薬剤効果モデル ..... 41
Figure 3-16 週間そう痒スコアの実測値と推定値の比較 ..... 42
Figure 3-17 レスポンダー率の実測値と推定値の比較 ..... 43
Figure 3-18 レスポンダー率に対する血管性浮腫の有無，ベースライン IgE 濃度及び年齢（18 歳未満）の影響 ..... 45
Figure 3-19 レスポンダー率に対する BMI 及び体重の層別解析 ..... 46
Figure 3-20 本剤 150 mg 及び 300 mg を 4 週間隔で反復投与時のレスポンダー率の推移 ..... 47
Figure 3-21 投与期間の変更によるレスポンダー率の推移 ..... 47
Figure 3-22 プラセボ効果を除外した薬剤効果の推移 ..... 48

# 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） |
|---|---|---|
| AUC | area under the drug serum concentration-time curve | 血清中薬物濃度-時間曲線下面積 |
| 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 |
| CL | clearance | クリアランス |
| Cmax | maximal drug serum concentration | 最高血清中薬物濃度 |
| CSU | chronic spontaneous urticaria | 慢性特発性蕁麻疹 |
| CU | chronic urticaria | 慢性蕁麻疹 |
| CV | coefficient of variation | 変動係数（%） |
| EAACI | the European Academy of Allergy and Clinical Immunology | – |
| EC50 | half maximal (50%) effective concentration | – |
| EDF | the European Dermatology Forum | – |
| Emax | maximum effect | 最大効果 |
| FcεRI | high affinity IgE receptor | 高親和性 IgE 受容体 |
| GA$^2$LEN | the Global Allergy and Asthma European Network | – |
| IgE | immunoglobulin E | 免疫グロブリン E |
| ka | absorption rate constant | 吸収速度定数（一次反応） |
| $K_D$ | equilibrium dissociation constant | 平衡定数 |
| LLOQ | lower limit of quantification | 定量下限 |
| PD | pharmacodynamics | 薬力学 |
| PK | pharmacokinetics | 薬物動態 |
| SD | standard deviation | 標準偏差 |
| T1/2 | elimination half life | 消失半減期 |
| Tmax | time to reach the maximum drug serum concentration following drug administration | 最高血清中薬物濃度到達時間 |
| UAS | Urticaria activity score | - |
| ULOQ | upper limit of quantification | 定量上限 |
| V | distribution volume | 分布容積 |
| WAO | the World Allergy Organization | – |

## 用語の定義一覧

本項では以下の用語を用いた。

| 用語 | 定義 |
|---|---|
| 完全寛解率 | UAS7 スコアが 0 の被験者の割合 |
| 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 ヵ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]。 |
| レスポンダー率 | UAS7 スコアが 6 以下の被験者の割合 |

- 血清中 IgE 濃度値は試験報告書ごとに，IU/mL 又は ng/mL として報告されている。その換算係数は，1 IU/mL = 2.42 ng/mL である。

# 1 背景及び概観

## 1.1 概　観

成人及び青少年の慢性蕁麻疹（Chronic urticaria，CU）患者を対象とした臨床試験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薬物動態（PK）及び血清中遊離 IgE 及び総 IgE 濃度に対する薬力学効果（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 weekly urticaria activity score：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に基づく固定用量の妥当性
- PK と有効性の関係についてレスポンダー（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，レスポンダー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トラフ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 UAS7 の完全寛解の割合とし，これらの評価項目と Week 12 時点での血清中オマリズマブのトラフ濃度の関係を評価した。また，血清中トラフ濃度と安全性の関係を Q4881g，Q4882g 及び Q4883g 試験での有害事象発現率を基に検討した。血清中オマリズマブ濃度，遊離及び総 IgE 濃度と週間そう痒スコア及び UAS7 のレスポンダー率について，経時的な推移をシミュレーションにより検討した。

### 1.1.1 臨床薬理試験の概観

本書で CU 患者を対象に PK/PD 解析及び臨床薬理評価を実施した臨床試験の一覧を Table 1-1 に示す。

**Table 1-1 臨床薬理評価対象試験一覧表**

| 試験の種類 | 試験の内容 | 試験番号 | 実施場所 | 投与量 | 対象 | 添付資料番号 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 第 II 相試験 | 単回皮下投与 | Q4577g | 外国 | 75, 300, 600 mg | CU 患者 | 5.3.5.1-2 |
| | 反復皮下投与 | E2201 | 外国 | 300 mg | CU 患者 | 5.3.4.2-1 |
| 第 III 相試験 | 反復皮下投与 | Q4881g | 外国 | 75, 150, 300 mg | CU 患者 | 5.3.5.1-3 |
| | 反復皮下投与 | Q4882g | 外国 | 75, 150, 300 mg | CU 患者 | 5.3.5.1-4 |
| | 反復皮下投与 | Q4883g | 外国 | 300 mg | CU 患者 | 5.3.5.1-5 |
| | 反復皮下投与 | E2306 | 国際共同 | 150, 300 mg | CU 患者 | 5.3.5.1-1 |

# 2 個々の試験結果の要約

## 2.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

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

## 2.2 健康被験者における試験

慢性蕁麻疹の適応追加のための健康被験者を対象とした試験は実施していない。

## 2.3 患者における試験

### 2.3.1 Q4577g 試験

#### 2.3.1.1 試験デザイン

Q4577g 試験は多施設共同，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較，用量設定試験であり，$H_1$ ヒスタミン受容体拮抗薬でも効果不十分な成人及び青少年の外国人 CU 患者に本剤を単回皮下投与後の有効性及び安全性を評価した。

被験者は，体重（80 kg 未満，80 kg 以上）で層別し，オマリズマブ 75 mg 群，300 mg 群，600 mg 群，又はプラセボ群に 1：1：1：1 の比で動的割付けした。治験薬は，Day 0 に単回皮下投与した。

90 名の患者が組入れられ，主要評価は Week 4 で実施した。血清中オマリズマブ濃度，遊離 IgE 及び総 IgE 濃度測定のために投与前，投与後 2 時間，3，7，14，21，28，56，84 及び 112 日に採血を行った。

#### 2.3.1.2 PK/PD 結果

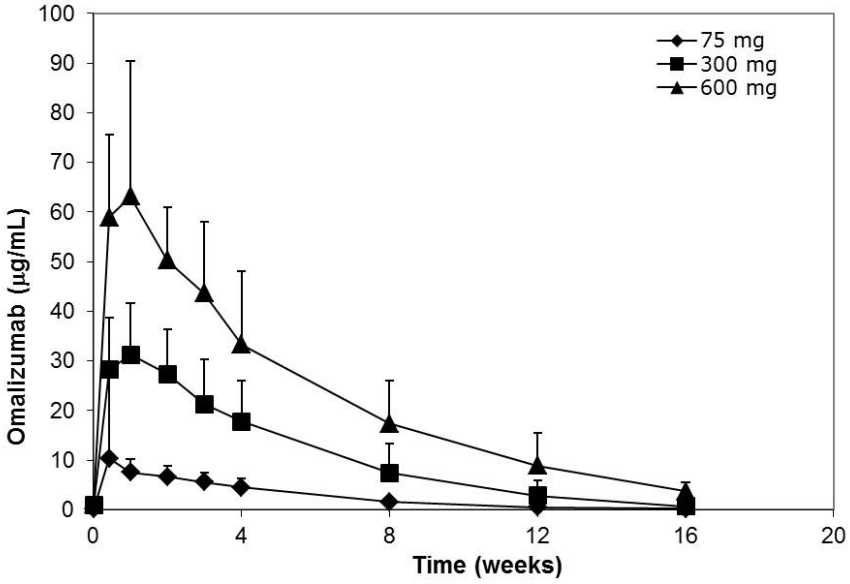
オマリズマブの薬物動態パラメータはTable 2-1に，血清中濃度-時間推移図をFigure 2-1に示す。単回皮下投与後，平均で投与後 6～8 日で最高血清中濃度に達した。また，ノンコンパートメント解析で得られた消失半減期は平均で 17～23 日であった。オマリズマブの Cmax 及び AUCinf は検討した用量範囲において，用量に依存して増加した。

**Table 2-1 本剤 75，300 及び 600 mg を単回皮下投与後の薬物動態パラメータ（Q4577g 試験）**

| PK Parameters Mean (SD) | オマリズマブ 75 mg | オマリズマブ 300 mg | オマリズマブ 600 mg |
|---|---|---|---|
| Cmax (µg/mL) | 11.4 (16.4) (n=22) | 33.1 (10.4) (n=23) | 67.0 (26.9) (n=20) |
| Tmax (days) | 7.37 (3.72) (n=22) | 8.01 (5.54) (n=23) | 6.24 (3.51) (n=20) |
| AUCinf(µg·day/mL) | 317 (99.6) (n=18) | 1260 (581) (n=22) | 2800 (1140) (n=19) |
| T1/2 (days) | 18.2 (4.76) (n=18) | 17.1 (4.41) (n=22) | 22.5 (5.90) (n=19) |

Source: 5.3.5.1-2-Q4577g 試験 –Table 14.2/16

**Figure 2-1 本剤 75，300 及び 600 mg を単回皮下投与後の血清中オマリズマブ濃度-時間推移（Q4577g 試験）**



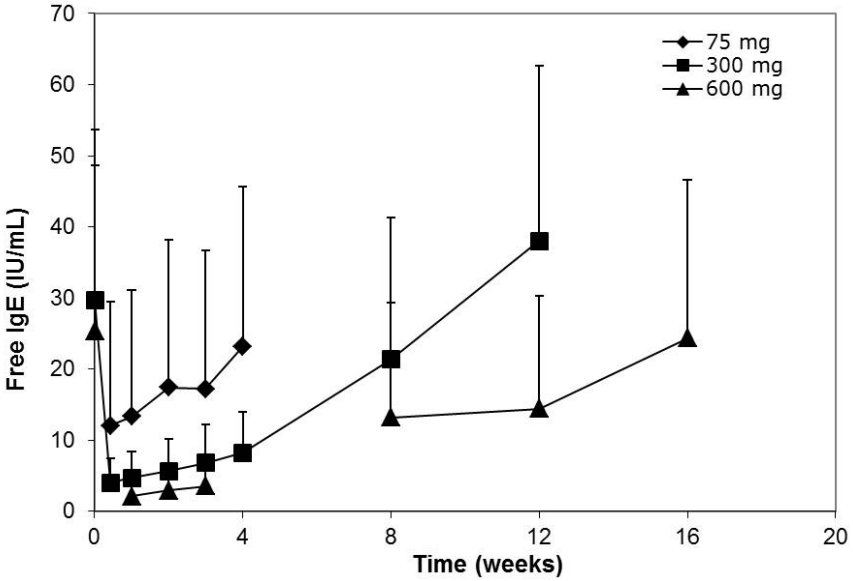

Source: 5.3.5.1-2-Q4577g 試験-Addendum-Figure 3

平均+SD。LLOQ: 0.028 µg/mL.

血清中遊離 IgE 濃度及び総 IgE 濃度-時間推移をそれぞれFigure 2-2及びFigure 2-3に示す。

本剤投与後血清中遊離 IgE 濃度は投与後 3 日までに速やかに低下し，低下の程度は用量に依存していた。投与終了後に遊離 IgE 濃度は徐々に上昇したが，高用量では遊離 IgE 濃度の低下がより長く持続した。血清中総 IgE 濃度は投与後オマリズマブ-IgE 複合体形成のため，投与後上昇し，Week 4 までは一定値を示した後，緩やかに低下した。

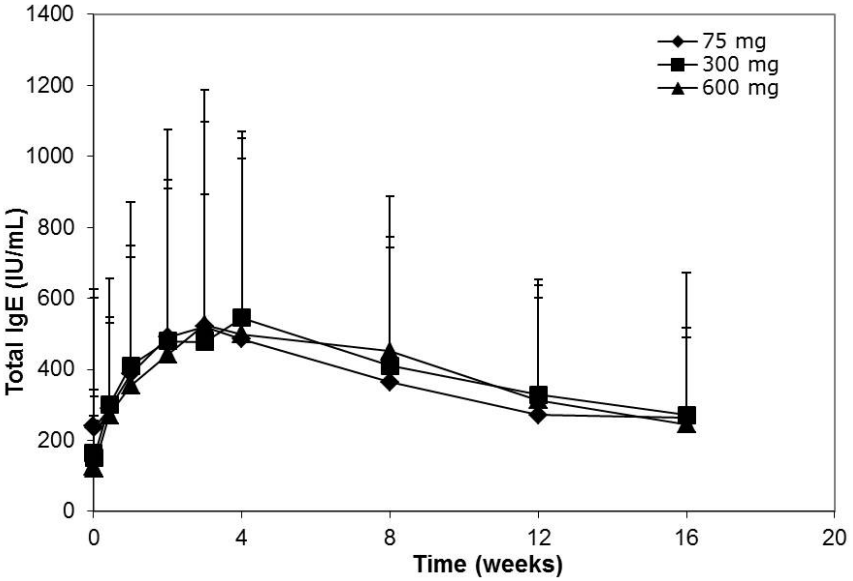
**Figure 2-2 本剤 75，300 及び 600 mg を単回皮下投与後の血清中遊離 IgE 濃度-時間推移（Q4557g 試験）**




Source: 5.3.5.1-2-Q4577g 試験-Addendum-Figure 5

平均値+SD。600 mg 群での Day 3 及び Week 4 では検体の 1/3 以上の濃度値が定量下限（LLOQ）未満であったため平均値は算出していない。また，各時点で 1/3 以上の濃度値が定量上限（ULOQ）を上回る場合にも平均値は算出していない（ベースライン，75 mg 群での投与後 2 時間，8，12 及び 16 週，300 mg 群での投与後 16 週）。
LLOQ: 0.83 IU/mL; ULOQ: 62 IU/mL.。

**Figure 2-3 本剤 75，300 及び 600 mg を単回皮下投与後の血清中総 IgE 濃度-時間推移（Q4577g 試験）**




Source: 5.3.5.1-2-Q4577g 試験-Addendum-Figure 4

平均+SD。LLOQ: 2 IU/mL

## 2.3.2 Q4881g 試験

### 2.3.2.1 試験デザイン

Q4881g 試験は，多施設共同，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較，第 III 相試験であり，$H_1$ ヒスタミン受容体拮抗薬でも効果不十分な成人及び青少年の外国人 CU 患者に本剤を反復皮下投与後の有効性及び安全性を評価した。

被験者は，ベースラインの週間そう痒スコア，体重，及び実施医療機関で層別し，オマリズマブ 75 mg 群，150 mg 群，300 mg 群又はプラセボ群に 1：1：1：1 の比で動的割付けされた。319 名の患者が組入れられ，4 週間隔で 24 週間の投与期と 16 週間の追跡調査期に参加した。血清中オマリズマブ濃度，遊離 IgE 及び総 IgE 濃度測定のため，Day 1（投与前），Week 12，Week 24 及び 16 週間の追跡調査期終了時の Week 40 に採血を実施した。

### 2.3.2.2 PK/PD 結果

血清中オマリズマブ濃度，遊離 IgE 及び総 IgE 濃度の投与量及び時点ごとの平均値をTable 2-2に示す。

本剤 75，150 及び 300 mg を 4 週間隔で皮下投与後，血清中オマリズマブ濃度の Week 12 でのトラフ値の平均値（± SD）は，それぞれ 7.41 ± 4.55，13.3 ± 7.3 及び 30.6 ± 15.6 µg/mL であった。これらのトラフ濃度の平均値は概ね用量に比例していた。Week 24 でのトラフ濃度値も Week 12 と同程度であったことから，Week 12 までに定常状態に達することが示唆された。追跡調査期終了時の Week 40 では濃度値は低下し，それぞれ 0.346 ± 0.411，1.96 ± 10.2 及び 2.01± 2.72 µg/mL であった。

血清中遊離 IgE 濃度は 75 mg 群，150 mg 群及び 300 mg 群でそれぞれ投与前の 203 ± 346，216 ± 590 及び 153 ± 285 IU/mL（投与前の総 IgE 濃度）から Week 12 時点で 23.3 ± 21.6，17.7 ± 18.2 及び 9.01 ± 10.2 IU/mL に低下した。血清中遊離 IgE 濃度は Week 24 でも同様に低値を示した。16 週間の追跡調査後の Week 40 において 1/3 以上の検体で遊離 IgE 濃度は定量上限（62 IU/mL）を上回っていた。プラセボ群ではいずれの時点でも 1/3 以上の濃度値は定量上限を上回っていた。

血清中総 IgE 濃度は，Week 12 では投与前に比べて平均で約 2～3 倍上昇した。これはオマリズマブ–IgE 複合体形成に由来すると考えられた。血清中総 IgE 濃度も Week 12 と Week 24 では同程度の値を示した。Week 40 では血清中総 IgE 濃度は概ね投与前と同程度に低下した。プラセボ群では投与期及び追跡調査期を通してほぼ一定の濃度値で推移した。

**Table 2-2　　血清中オマリズマブ，遊離 IgE 及び総 IgE 濃度（Q4881g 試験）**

| | | プラセボ群 | | オマリズマブ 75 mg 群 | | オマリズマブ 150 mg 群 | | オマリズマブ 300 mg 群 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 評価時点 | n | Mean (SD) | n | Mean (SD) | n | Mean (SD) | n | Mean (SD) |
| オマリズマブ濃度 (μg/mL) | Day 1 投与前 a) | 4 | 0.008 (0.057) | 8 | 0.030 (0.130) | 8 | 0.007 (0.024) | 3 | 0.005 (0.026) |
| | Week 12 | 18 | NR | 62 | 7.41 (4.55) | 72 | 13.3 (7.30) | 72 | 30.6 (15.6) |
| | Week 24 | 4 | NR | 62 | 7.63 (4.20) | 73 | 14.0 (8.79) | 72 | 30.9 (15.3) |
| | Week 40 | 7 | NR | 48 | 0.346 (0.411) | 61 | 1.96 (10.2) | 67 | 2.01 (2.72) |
| 遊離 IgE 濃度 (IU/mL) | Day 1 投与前 | 35 | NR | 35 | NR | 33 | NR | 37 | NR |
| | Week 12 | 25 | NR | 49 | 23.3 (21.6) | 57 | 17.7 (18.2) | 64 | 9.01 (10.2) |
| | Week 24 | 30 | NR | 50 | 24.8 (21.8) | 60 | 19.3 (20.2) | 66 | 8.11 (9.52) |
| | Week 40 | 32 | NR | 29 | NR | 31 | NR | 38 | NR |
| 総 IgE 濃度 (IU/mL) | Day 1 投与前 | 75 | 161 (215) | 68 | 203 (346) | 76 | 216 (590) | 79 | 153 (285) |
| | Week 12 | 60 | 166 (237) | 61 | 444 (667) | 66 | 461 (683) | 70 | 508 (693) |
| | Week 24 | 59 | 179 (393) | 61 | 464 (662) | 70 | 533 (849) | 70 | 470 (664) |
| | Week 40 | 59 | 153 (258) | 55 | 209 (385) | 67 | 262 (684) | 67 | 206 (269) |

Source：5.3.5.1-3-Q4881g 試験-Table 14.2/54，Table 14.2/55.1，Table 14.2/56.1

n：定量可能なサンプル数

定量下限未満又は定量上限を上回る値が測定可能なサンプル数の 1/3 を超える場合に NR（not reportable）と示した。定量下限：血清中オマリズマブ濃度は 0.028 μg/mL，血清中遊離 IgE 濃度は 0.83 IU/mL，血清中総 IgE 濃度は 2 IU/mL。定量上限：血清中オマリズマブ濃度はなし，血清中遊離 IgE 濃度は 62.0 IU/mL，血清中総 IgE 濃度は 5000 IU/mL

a) 定量下限未満の濃度値は 0 として集計した。

## 2.3.3　Q4882g 試験

### 2.3.3.1　試験デザイン

Q4882g 試験は，多施設共同，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較，第 III 相試験であり， $H_1$ ヒスタミン受容体拮抗薬の投与で効果不十分な成人及び青少年の CU 患者に本剤を反復皮下投与後の有効性及び安全性を評価した。

被験者は，ベースラインの週間そう痒スコア，体重，及び実施医療機関で層別し，オマリズマブ 75 mg 群，150 mg 群，300 mg 群又はプラセボ群に 1：1：1：1 の比で動的割付けされた。323 名の患者が組入れられ，4 週間隔で 12 週間の投与期と 16 週間の追跡調査期に参加した。血清中オマリズマブ濃度，遊離 IgE 及び総 IgE 濃度測定のため，Day 1（投与前），Week 12 及び追跡調査期終了時の Week 28 に採血を実施した。

### 2.3.3.2　PK/PD 結果

血清中オマリズマブ濃度，遊離 IgE 及び総 IgE 濃度の投与量及び各時点での平均値をTable 2-3に示す。

血清中オマリズマブ濃度の Week 12（最終投与から 4 週間後）での平均値（± SD）は，75 mg 群，150 mg 群及び 300 mg 群でそれぞれ 7.78 ± 4.65，14.9 ± 6.99 及び 27.6 ± 10.3 μg/mL であった。これらのトラフ濃度の平均値は概ね用量に比例していた。16 週間の追跡調査期終了時の Week 28

での血清中オマリズマブ濃度は低下し，それぞれ 0.222 ± 0.263，0.561± 0.794 及び 1.16 ± 1.46 µg/mL であった。

血清中遊離 IgE 濃度の平均値（± SD）は，75 mg 群，150 mg 群及び 300 mg 群でそれぞれ投与前の 173 ± 234，136 ± 214 及び 187 ± 232 IU/mL（総 IgE 濃度）から Week 12 時点で 25.6 ± 22.3，13.1 ± 15.2 及び 10.3 ± 12.0 IU/mL に低下した。Week 28 において 1/3 以上の検体で遊離 IgE 濃度は定量上限（62 IU/mL）を上回っていた。プラセボ群ではいずれの時点でも 1/3 以上の濃度値は定量上限を上回っていた。

血清中総 IgE 濃度は， Week 12 では投与前に比べて平均で約 2〜3 倍上昇していた。Week 28 では血清中総 IgE 濃度は投与前と同程度に低下した。プラセボ群では投与期及び追跡調査期を通してほぼ一定の濃度値で推移した。

**Table 2-3　　血清中オマリズマブ，遊離 IgE 及び総 IgE 濃度（Q4882g 試験）**

| | | プラセボ群 | | オマリズマブ 75 mg 群 | | オマリズマブ 150 mg 群 | | オマリズマブ 300 mg 群 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 評価時点 | n | Mean (SD) | n | Mean (SD) | n | Mean (SD) | n | Mean (SD) |
| オマリズマブ濃度 (µg/mL) | Day 1 投与前 a) | 2 | 0.00224 (0.0157) | 4 | 0.0101 (0.0628) | 9 | 0.0193 (0.081) | 3 | 0.0068 (0.0452) |
| | Week 12 | 10 | NR | 69 | 7.78 (4.65) | 77 | 14.9 (6.99) | 72 | 27.6 (10.3) |
| | Week 28 | 6 | NR | 54 | 0.222 (0.263) | 72 | 0.561 (0.794) | 63 | 1.16 (1.46) |
| 遊離 IgE 濃度 (IU/mL) | Day 1 投与前 | 42 | NR | 38 | NR | 46 | NR | 33 | NR |
| | Week 12 | 39 | NR | 55 | 25.6 (22.3) | 70 | 13.1 (15.2) | 60 | 10.3 (12.0) |
| | Week 28 | 39 | NR | 34 | NR | 50 | 35.8 (23.6) | 38 | NR |
| 総 IgE 濃度 (IU/mL) | Day 1 投与前 | 76 | 181 (250) | 73 | 173 (234) | 84 | 136 (214) | 72 | 187 (232) |
| | Week 12 | 70 | 198 (298) | 69 | 448 (444) | 74 | 377 (519) | 71 | 588 (646) |
| | Week 28 | 66 | 191 (286) | 65 | 172 (200) | 74 | 138 (200) | 65 | 248 (462) |

Source：5.3.5.1-4-Q4882g 試験-Table 14.2/50, Table 14.2/51.1, Table 14.2/52.1

n：定量可能なサンプル数

定量下限未満又は定量上限を上回る値が測定可能なサンプル数の 1/3 を超える場合に NR（non reportable）と表した。定量下限：血清中オマリズマブ濃度は 0.028 µg/mL，血清中遊離 IgE 濃度は 0.83 IU/mL，血清中総 IgE 濃度は 2 IU/mL。定量上限：血清中オマリズマブ濃度はなし，血清中遊離 IgE 濃度は 62.0 IU/mL，血清中総 IgE 濃度は 5000 IU/mL

a) 定量下限未満の濃度値は 0 として集計した。

## 2.3.4　Q4883g 試験

### 2.3.4.1　試験デザイン

Q4883g 試験は，多施設共同，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較，第 III 相試験であり，$H_1$ ヒスタミン受容体拮抗薬（承認用量の 4 倍まで増量可），$H_2$ ヒスタミン受容体拮抗薬及びロイコトリエン受容体拮抗薬を含む併用療法で効果不十分な成人及び青少年の外国人 CU 患者に本剤を反復皮下投与後の有効性及び安全性を評価した。

被験者は，ベースラインの週間そう痒スコア，体重，及び実施医療機関で層別し，オマリズマブ 300 mg 群又はプラセボ群に 3：1 の比で動的割付けされた。336 名の患者が組入れられ，4 週間隔で 24 週間の投与期と 16 週間の追跡調査期に参加した。血清中オマリズマブ濃度，遊離 IgE 及び総 IgE 濃度測定のため，Day 1（投与前），Week 12，Week 24 及び追跡調査期終了時の Week 40 に採血を実施した。

### 2.3.4.2 PK/PD 結果

血清中オマリズマブ濃度，遊離 IgE 及び総 IgE 濃度の投与量及び各時点での平均値をTable 2-4に示す。

本剤 300 mg を 4 週間隔で皮下投与後，血清中オマリズマブ濃度の Week 12 及び Week 24 でのトラフ値の平均値（± SD）はそれぞれ，31.0 ± 15.5 及び 34.3 ± 18.3 µg/mL であった。Week 24 でのトラフ濃度値も Week 12 と同様であったことから，Week 12 までに定常状態に達することが示唆された。追跡調査期終了時の Week 40 では，血清中オマリズマブ濃度は 2.31 ± 2.93 µg/mL に低下した。

血清中遊離 IgE 濃度は 300 mg 群で投与前の 162 ± 306 IU/mL（総 IgE 濃度）から Week 12 及び Week 24 でそれぞれ 9.68 ± 11.7 及び 8.33± 10.2 IU/mL に低下した。16 週間の追跡調査後，Week 40 において多くの遊離 IgE 濃度は定量上限（62 IU/mL）を上回っていた。プラセボ群ではいずれの時点でもほとんどの濃度値は定量上限を上回っていた。

血清中総 IgE 濃度は本剤投与後，投与前に比べて Week 12 では，平均で約 3 倍上昇した。血清中総 IgE 濃度も Week 12 と Week 24 では同程度であった。Week 40 では血清中総 IgE 濃度は概ね投与前と同様なレベルに低下した。プラセボ群では投与期及び追跡調査期を通して同様な総 IgE 濃度値で推移した。

**Table 2-4　　血清中オマリズマブ，遊離 IgE 及び総 IgE 濃度（Q4883g 試験）**

| | | プラセボ群 | | オマリズマブ 300 mg 群 | |
|---|---|---|---|---|---|
| | 評価時点 | n | Mean (SD) | n | Mean (SD) |
| オマリズマブ濃度 (μg/mL) | Day 1 投与前 a) | 8 | 0.0823 (0.688) | 28 | 0.0221 (0.0935) |
| | Week 12 | 14 | NR | 227 | 31.0 (15.5) |
| | Week 24 | 13 | NR | 233 | 34.3 (18.3) |
| | Week 40 | 8 | NR | 209 | 2.31 (2.93) |
| 遊離 IgE 濃度 (IU/mL) | Day 1 投与前 | 42 | NR | 124 | NR |
| | Week 12 | 31 | NR | 187 | 9.68 (11.7) |
| | Week 24 | 34 | NR | 195 | 8.33 (10.2) |
| | Week 40 | 34 | NR | 119 | NR |
| 総 IgE 濃度 (IU/mL) | Day 1 投与前 | 79 | 147 (224) | 238 | 162 (306) |
| | Week 12 | 64 | 161 (224) | 222 | 474 (603) |
| | Week 24 | 60 | 136 (181) | 227 | 419 (512) |
| | Week 40 | 60 | 124 (170) | 205 | 199 (282) |

Source：5.3.5.1-5-Q4883g 試験-Table 14.2/54, Table 14.2/55.1, Table 14.2/56.1

n = 定量可能なサンプル数

定量下限未満又は定量上限を上回る値が測定可能なサンプル数の 1/3 を超える場合に NR（not reportable）と示した。定量下限：血清中オマリズマブ濃度は 0.028 μg/mL，血清中遊離 IgE 濃度は 0.83 IU/mL，血清中総 IgE 濃度は 2 IU/mL。定量上限：血清中オマリズマブ濃度はなし，血清中遊離 IgE 濃度は 62.0 IU/mL，血清中総 IgE 濃度は 5000 IU/mL

a) 定量下限未満の濃度値は 0 として集計した。

## 2.3.5　E2201 試験

### 2.3.5.1　試験デザイン

E2201 試験は，多施設共同，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較，第 II 相試験であり，$H_1$ ヒスタミン受容体拮抗薬で効果不十分な成人の外国人 CU 患者に本剤を反復投与し，本剤の作用機序を探索的に検討した。主要評価項目は FcεRI 及び IgE 発現細胞のベースラインからの減少の有無とした。

被験者をオマリズマブ 300 mg 群又はプラセボ群に 2：1 の比でランダム化した。30 名の被験者がランダム化され（オマリズマブ 300 mg 群 20 名，プラセボ群 10 名），オマリズマブ 300 mg 又はプラセボを 4 週間隔で 3 回皮下投与した。Day 1（投与前），Day 8，Day 85（Week 12），及び Day 140（Week 20）に皮膚生検を実施した。皮膚検体の対照として健康被験者の試料を採取した。また，血清中オマリズマブ濃度，遊離 IgE 及び総 IgE 濃度測定のため，皮膚生検を実施した Day 85 までの時点の採血を実施した。

### 2.3.5.2　PK/PD 結果

血清中オマリズマブ濃度，遊離 IgE 及び総 IgE 濃度の各時点での平均値をTable 2-5に示す。

本剤 300 mg を 4 週間隔で反復皮下投与後，血清中オマリズマブ濃度（トラフ値）は Day 57 と Day 85 で同程度であった。血清中遊離 IgE 濃度の平均値は，Day 1 投与前は 1040 ng/mL

（430 IU/mL，総 IgE 濃度）で，Day 2 以降低下し，Day 85 までの投与期間中は 24.3～41.5 ng/mL（10.0～17.1 IU/mL）で推移した。血清中総 IgE 濃度は本剤投与後，Day 29，57 及び 85 で投与前の約 2 倍に増加した。

**Table 2-5　　血清中オマリズマブ，遊離 IgE 及び総 IgE 濃度（E2201 試験）**

| | | プラセボ群 | | オマリズマブ 300 mg 群 | |
|---|---|---|---|---|---|
| | 評価時点 | n | Mean (SD) | n | Mean (SD) |
| オマリズマブ濃度 (µg/mL) | Day 1 投与前 a) | | – | 20 | 0.00(0.00) |
| | Day 2 | | – | 20 | 13.4 (4.69) |
| | Day 8 | | – | 20 | 30.1 (7.80) |
| | Day 29 | | – | 20 | 17.0 (5.50) |
| | Day 57 | | – | 19 | 25.0 (8.46) |
| | Day 85 | | – | 17 | 28.8 (11.4) |
| 遊離 IgE 濃度 b) (ng/mL) | Day 1 投与前 | | – | | – |
| | Day 2 | 9 | 112 (60.7) | 20 | 26.8 (34.3) |
| | Day 8 | 10 | 112 (58.7) | 20 | 24.3 (29.8) |
| | Day 29 | 9 | 108 (60.2) | 20 | 41.5 (40.5) |
| | Day 57 | 8 | 122 (51.1) | 19 | 38.5 (39. 6) |
| | Day 85 | 8 | 121 (50.7) | 17 | 35.8 (41.5) |
| 総 IgE 濃度 (ng/mL) | Day 1 投与前 | 10 | 442 (581) | 20 | 1040 (2470) |
| | Day 2 | 10 | 447 (587) | 20 | 1150 (2540) |
| | Day 8 | 10 | 449 (593) | 20 | 1970 (2990) |
| | Day 29 | 9 | 462 (629) | 20 | 2160 (2690) |
| | Day 57 | 8 | 490 (648) | 19 | 2430 (3340) |
| | Day 85 | 8 | 475 (617) | 17 | 2220 (2930) |

Source：5.3.4.2-1-E2201 試験-Table 14.2-2.1, Table 14.2-4.1, Table 14.2-4.2

n = 定量可能なサンプル数。– : 測定せず。

a) 定量下限未満の濃度値は 0 として集計した。

b) 定量上限値を上回る場合は 150 ng/mL として集計した。

定量下限：血清中オマリズマブ濃度は 0.028 µg/mL，血清中遊離 IgE 濃度は 2 ng/mL，血清中総 IgE 濃度は 4.84 ng/mL，定量上限：血清中オマリズマブ濃度は 1 mg/mL，血清中遊離 IgE 濃度は 150 ng/mL，血清中総 IgE 濃度は 12.1 µg/mL。

Day 85 の真皮中の FcεRI 発現細胞のベースラインからの平均変化量は，オマリズマブ 300 mg 群では，非病変部位で−5.40 及び病変部位で−5.42 であり，有意な減少が認められた（それぞれ p = 0.026，p = 0.046）が，いずれの部位でもプラセボ群との有意差は認められなかった。プラセボ群ではベースラインからの有意な減少は認められなかった（Table 2-6）。Day 85 の真皮中 FcεRI 発現細胞の平均値は，非病変部位が 14.7 及び病変部位が 13.4 であり，健康被験者の 14.2 と同程度であった。

Day 85 の真皮中の IgE 発現細胞のベースラインからの平均変化量は，オマリズマブ 300 mg 群の非病変部位が−4.87，病変部位が−5.69 であり，ベースラインに比べて有意な減少は認められなかった（Table 2-7）。

**Table 2-6 Day 85 の真皮の Fc epsilon RI 発現細胞のベースラインからの変化量（E2201 試験）**

| | | オマリズマブ 300 mg 群 N = 20 | プラセボ群 N = 10 | プラセボ群との差 |
|---|---|---|---|---|
| 真皮，非病変部位 | n | 17 | 8 | |
| | Mean (SD) | −5.40 (9.06) | −0.07 (9.33) | −5.34 (9.14) |
| | p 値 a) | p = 0.026 | p = 0.984 | p = 0.187 |
| 真皮，病変部位 | n | 10 | 6 | |
| | Mean (SD) | −5.42 (7.42) | 3.69 (10.58) | −9.11 (8.68) |
| | p 値 a) | p = 0.046 | p = 0.432 | p = 0.060 |

Source：5.3.4.2-1-E2201 試験-Table 14.2-3.1.1，Table 14.2-3.1.3
ベースライン値は初回投与直前の欠測でない測定値とした。
a) ベースラインからの変化量の p 値は対応のある t-検定，プラセボ群との差の p 値は二標本 t-検定を用いて算出した。

**Table 2-7 Day 85 の真皮の IgE 発現細胞のベースラインからの変化量（E2201 試験）**

| | | オマリズマブ 300 mg 群 N = 20 | プラセボ群 N = 10 | プラセボ群との差 |
|---|---|---|---|---|
| 真皮，非病変部位 | n | 17 | 8 | |
| | Mean (SD) | −4.87 (9.83) | −0.84 (6.18) | −4.04 (8.88) |
| | p 値 a) | p = 0.058 | p = 0.713 | p = 0.300 |
| 真皮，病変部位 | n | 10 | 6 | |
| | Mean (SD) | −5.69(10.97) | -3.95 (20.76) | −1.74 (15.21) |
| | p 値 a) | p = 0.135 | p = 0.661 | p = 0.820 |

Source：5.3.4.2-1-E2201 試験-Table 14.2-3.1.2，Table 14.2-3.1.3
ベースライン値は初回投与直前の欠測でない測定値とした。
a) ベースラインからの変化量の p 値は対応のある t-検定，プラセボ群との差の p 値は二標本 t-検定を用いて算出した。

## 2.3.6 E2306 試験

### 2.3.6.1 試験デザイン

E2306 試験は，多施設共同，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較，第 III 相試験であり，$H_1$ ヒスタミン受容体拮抗薬の投与で効果不十分な成人及び青少年の日本人及び韓国人 CU 患者に本剤を反復皮下投与後の有効性及び安全性を評価した。

被験者は，国（日本又は韓国）で層別し，オマリズマブ 150 mg 群，300 mg 群又はプラセボ群に 1：1：1 の比でランダムに割付けされた。218 名の患者がランダム化され，4 週間隔で 12 週間の投与期と 12 週間の追跡調査期に参加した。血清中オマリズマブ濃度，遊離 IgE 及び総 IgE 濃度測定のため，Day 1（投与前），Week 4 及び Week 12 のトラフ濃度及び追跡調査期終了時の Week 24 に採血を実施した。

### 2.3.6.2 PK/PD 結果

血清中オマリズマブ濃度，遊離 IgE 及び総 IgE 濃度の投与量及び時点ごとの平均値をTable 2-8に，また国ごとの要約をTable 2-9に示す。

血清中オマリズマブ濃度の Week 12（最終投与から 4 週間後）での平均値（± SD）は， 150 mg 群及び 300 mg 群でそれぞれ 16.9 ± 7.3 µg/mL 及び 32.3 ± 13.9 µg/mL であり，概ね用量に比例していた。Week 24 での血清中オマリズマブ濃度は 1.49 ± 1.80 及び 3.30 ± 3.50 µg/mL であった。

血清中遊離 IgE 濃度の平均値（± SD）は， 150 mg 群及び 300 mg 群でそれぞれ投与前の 539 ± 555 ng/mL 及び 817 ± 951 ng/mL（223 ± 229 IU/mL 及び 338 ± 393 IU/mL，総 IgE 濃度）から Week 12 時点で 34.0 ± 26.9 ng/mL 及び 29.6 ± 28.2 ng/mL （ 14.0 ± 11.1 IU/mL 及び 12.2 ± 11.7 IU/mL）に低下した。Week 24 において 1/3 以上の検体で遊離 IgE 濃度は定量上限（150 ng/mL：62 IU/mL）を上回っていた。プラセボ群では，いずれの時点でも 1/3 以上の濃度値は定量上限を上回っていた。

血清中総 IgE 濃度は本剤投与後，Week 4 及び Week 12 では，投与前に比べて平均で約 2〜3 倍上昇していた。12 週間の追跡調査後 Week 24 では血清中総 IgE 濃度は概ね投与前と同様な値に低下した。プラセボ群では投与期及び追跡調査期を通して総 IgE 濃度はほぼ一定の値で推移した。

Table 2-9に日本人患者及び韓国人患者ごとに各時点での血清中オマリズマブ，遊離及び総 IgE 濃度の平均値を示した。血清中オマリズマブ濃度は，日本人患者の方が韓国人患者よりも高い傾向がみられたものの，遊離 IgE 及び総 IgE 濃度は日本人と韓国人患者で同様な推移を示した。

**Table 2-8 血清中オマリズマブ，遊離 IgE 及び総 IgE 濃度（E2306 試験）**

| | | プラセボ群 | | オマリズマブ 150 mg 群 | | オマリズマブ 300 mg 群 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 評価時点 | n | Mean (SD) | n | Mean (SD) | n | Mean (SD) |
| オマリズマブ濃度 (µg/mL) | Day 1 投与前 a) | | – | 71 | 0.00 (0.00) | 73 | 0.00 (0.00) |
| | Week 4 | | – | 69 | 10.5 (4.00) | 73 | 19.5 (8.11) |
| | Week 12 | | – | 68 | 16.9 (7.34) | 72 | 32.3 (13.9) |
| | Week 24 | | – | 65 | 1.49 (1.80) | 70 | 3.30 (3.50) |
| 遊離 IgE 濃度 (ng/mL) | Day 1 投与前 | 28 | NR | 32 | NR | 28 | NR |
| | Week 4 | 24 | NR | 64 | 40.9 (30.4) | 68 | 36.3 (29.4) |
| | Week 12 | 25 | NR | 64 | 34.0 (26.9) | 70 | 29.6 (28.2) |
| | Week 24 | 22 | NR | 31 | NR | 30 | NR |
| 総 IgE 濃度 (ng/mL) | Day 1 投与前 | 73 | 594 (778) | 71 | 539 (555) | 73 | 817 (951) |
| | Week 4 | 68 | 598 (741) | 69 | 1560 (1230) | 73 | 2300 (2150) |
| | Week 12 | 67 | 571 (710) | 68 | 1640 (1250) | 72 | 2330 (2110) |
| | Week 24 | 66 | 566 (701) | 65 | 742 (555) | 70 | 1210 (929) |

Source：5.3.5.1-1-E2306 試験-Table 11-13

n：定量可能なサンプル数。–：測定せず。

遊離 IgE 濃度の定量上限を上回る値が測定可能なサンプル数の 1/3 以上の場合に NR と記載した。定量下限：血清中オマリズマブ濃度は 0.028 µg/mL，血清中遊離 IgE 濃度は 2 ng/mL，血清中総 IgE 濃度は 4.84 ng/mL，定量上限：血清中オマリズマブ濃度は 1 mg/mL，血清中遊離 IgE 濃度は 150 ng/mL，血清中総 IgE 濃度は 12.1 µg/mL

a) 定量下限未満の濃度値は 0 として集計した。

**Table 2-9　血清中オマリズマブ，遊離 IgE 及び総 IgE 濃度の人種別の要約（E2306 試験）**

| | 評価時点 | | プラセボ群 | | オマリズマブ 150 mg 群 | | オマリズマブ 300 mg 群 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | n | Mean (SD) | n | Mean (SD) | n | Mean (SD) |
| オマリズマブ濃度 (µg/mL) | Day 1 投与前 a) | Japanese | | – | 34 | 0.00 (0.00) | 35 | 0.00 (0.00) |
| | | Korean | | – | 37 | 0.00 (0.00) | 38 | 0.00 (0.00) |
| | Week 4 | Japanese | | – | 33 | 11.9 (4.61) | 35 | 21.5 (10.2) |
| | | Korean | | – | 36 | 9.28 (2.88) | 38 | 17.6 (5.02) |
| | Week 12 | Japanese | | – | 33 | 19.9 (8.27) | 35 | 34.8 (16.0) |
| | | Korean | | – | 35 | 14.0 (4.91) | 37 | 29.8 (11.2) |
| | Week 24 | Japanese | | – | 33 | 1.89 (2.27) | 34 | 4.04 (4.44) |
| | | Korean | | – | 32 | 1.07 (0.997) | 36 | 2.61 (2.12) |
| 遊離 IgE 濃度 (ng/mL) | Day 1 投与前 | Japanese | 11 | NR | 17 | NR | 15 | NR |
| | | Korean | 17 | NR | 15 | NR | 13 | NR |
| | Week 4 | Japanese | 10 | NR | 31 | 37.4 (31.5) | 34 | 37.0 (32.2) |
| | | Korean | 14 | NR | 33 | 44.2 (29.4) | 34 | 35.6 (26.7) |
| | Week 12 | Japanese | 9 | NR | 31 | 25.4 (21.0) | 35 | 30.4 (30.2) |
| | | Korean | 16 | NR | 33 | 42.1 (29.6) | 35 | 28.9 (26.6) |
| | Week 24 | Japanese | 9 | NR | 17 | NR | 16 | NR |
| | | Korean | 13 | NR | 14 | NR | 14 | NR |
| 総 IgE 濃度 (ng/mL) | Day 1 投与前 | Japanese | 36 | 726 (970) | 34 | 451 (499) | 35 | 778 (839) |
| | | Korean | 37 | 466 (512) | 37 | 621 (597) | 38 | 854 (1050) |
| | Week 4 | Japanese | 34 | 702 (872) | 33 | 1450 (1180) | 35 | 2270 (2150) |
| | | Korean | 34 | 498 (576) | 36 | 1660 (1280) | 38 | 2330 (2180) |
| | Week 12 | Japanese | 33 | 665 (879) | 33 | 1460 (1080) | 35 | 2280 (2190) |
| | | Korean | 34 | 479 (491) | 35 | 1810 (1390) | 37 | 2380 (2070) |
| | Week 24 | Japanese | 33 | 654 (831) | 33 | 720 (521) | 34 | 1150 (849) |
| | | Korean | 33 | 479 (541) | 32 | 765 (596) | 36 | 1270 (1010) |

Source：5.3.5.1-1-E2306 試験-Table 14.2-18.1a, Table 14.2-19.1a, Table 14.2-19.2a

n：定量可能なサンプル数。–：測定せず。

遊離 IgE 濃度の定量上限を上回る値が測定可能なサンプル数の 1/3 を超える場合に NR（non reportable）と示した。定量下限：血清中オマリズマブ濃度は 0.028 µg/mL，血清中遊離 IgE 濃度は 2 ng/mL，血清中総 IgE 濃度は 4.84 ng/mL，定量上限：血清中オマリズマブ濃度は 1 mg/mL，血清中遊離 IgE 濃度は 150 ng/mL，血清中総 IgE 濃度は 12.1 µg/mL

a) 定量下限未満の濃度値は 0 として算出した。

# 3　全試験を通しての結果の比較と解析

## 3.1　用量比例性

本剤の曝露量は，検討した用量範囲において用量比例性を示した。Q4577g 試験で，75～600 mg を単回皮下投与後の血清中オマリズマブ濃度の Cmax 及び AUCinf は概ね用量に比例して増加した（Table 2-1）。CU 患者を対象とした国内外の第 III 相試験（E2306，Q4881g，Q4882g 及び Q4883g 試験）で 75, 150 及び 300 mg を 4 週間隔で反復皮下投与後，Week 12 の血清中オマリ

ズマブ濃度（トラフ値）は，それぞれ 7.41～7.78 µg/mL，13.3～16.9 µg/mL 及び 27.6～32.3 µg/mL であり，用量比例性を示した。これらのトラフ濃度はアレルギー性喘息患者での結果と同様であった（Table 3-1）。

**Table 3-1 CU 患者及び喘息患者での 4 週間隔投与時の血清中オマリズマブ濃度（トラフ値）**

| | | オマリズマブ 75 mg | | オマリズマブ 150 mg | | オマリズマブ 300 mg | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | n | Mean (SD) | n | Mean (SD) | n | Mean (SD) |
| E2306 | | | | | | | |
| | Week 12 | not studied | | 68 | 16.9 (7.34) | 72 | 32.3 (13.9) |
| Q4881g | | | | | | | |
| | Week 12 | 62 | 7.41 (4.55) | 72 | 13.3 (7.30) | 72 | 30.6 (15.6) |
| | Week 24 | 62 | 7.63 (4.20) | 73 | 14.0 (8.79) | 72 | 30.9 (15.3) |
| Q4882g | | | | | | | |
| | Week 12 | 69 | 7.78 (4.65) | 77 | 14.9 (6.99) | 72 | 27.6 (10.3) |
| Q4883g | | | | | | | |
| | Week 12 | not studied | | not studied | | 227 | 31.0 (15.5) |
| | Week 24 | not studied | | not studied | | 233 | 34.3 (18.3) |
| Allergic asthma: Study 008 [1)] | | | | | | | |
| | Week 16 | not studied | | 66 | 19.2 (7.6) | 87 | 33.1 (15.9) |
| | Week 24 | not studied | | 58 | 20.9 (9.1) | 79 | 37.3 (16.2) |

Source: 5.3.5.1-1-E2306 試験-Table 14.2-18.1, 5.3.5.1-3-Q4881g 試験-Table 14.2/54, 5.3.5.1-4-Q4882g 試験-Table 14.2/50, 5.3.5.1-5-Q4883g 試験-Table 14.2/50, [1)] 1.13.1-1-2.7.2-Table 6-2

## 3.2 母集団 PK/PD 解析

CU 患者を対象とした海外第 II 相試験（Q4577g）及び海外第 III 相試験（Q4881g，Q4882g 及び Q4883g）での血清中オマリズマブ濃度，遊離及び総 IgE 濃度データについて，母集団 PK/PD 解析を行った。解析の目的は，1) CU 患者でのオマリズマブの PK 及び IgE に対する PD を検討すること。2) PK/PD に影響を及ぼす患者の背景因子及び共変量を評価すること。3) 固定用量，体重補正又は体重及びベースライン IgE 濃度補正した投与量でのオマリズマブのトラフ濃度に対する影響を評価することであった。

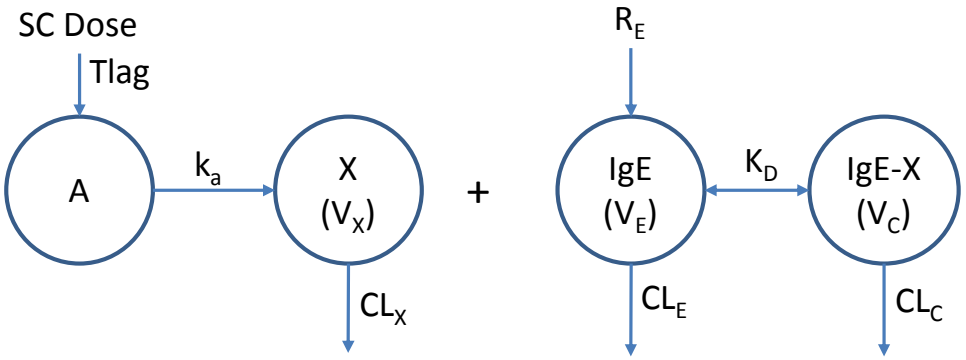
本項では主要な結果を示し，解析の詳細は母集団 PK/PD 解析報告書（5.3.3.5-1-PPKPD）に示す。

### 3.2.1 母集団 PK/PD 解析モデル

本剤の PK 及びその IgE に対する薬力学的効果は，アレルギー性喘息患者での臨床試験データから構築した母集団 PK/PD 解析モデルに基づき，オマリズマブ-IgE 複合体形成と消失の速度論的概要が示されている[Hayashi et al. 2007，Lowe et al. 2009，Lowe and Renard 2011]。さらに，喘息患者での投与量換算表の変更を伴う 2012 年の欧州での承認申請時に，母集団 PK/PD 解析モデルが更新され，その時点でのモデル（5.3.3.5-4-PPKPD-DTR）が本解析に用いた CU 患者対象の母

集団 PK/PD モデルのベースとなっている。Figure 3-1に示したように，本モデルはオマリズマブの一次吸収と一次消失を有する 1-コンパートメントモデル，並びに IgE の生成，オマリズマブと IgE 結合及び遊離 IgE 及び複合体それぞれの消失相から構成されている。したがって，血清中総オマリズマブ濃度（遊離オマリズマブ及びオマリズマブ-IgE 複合体），総 IgE 濃度（遊離 IgE 及びオマリズマブ-IgE 複合体）並びに遊離 IgE 濃度の挙動を同時に推定することができる。

**Figure 3-1　　作用機序に基づく母集団 PK/PD 解析に用いたモデルの概略**




Source: 5.3.3.5-1-PPKPD-Figure 1

皮下投与により，投与量 A が吸収され（吸収ラグタイム Tlag,, 吸収速度定数 $k_a$），遊離オマリズマブ量 X が中央コンパートメント（分布容積 Vx）から消失する際のクリアランス（$CL_X$）を示す。また，遊離 IgE とオマリズマブが結合（平衡定数 $K_D$）した複合体の分布容積（$V_C$）とそのクリアランス（$CL_C$）並びに遊離 IgE の生成速度（$R_E$）と遊離 IgE の分布容積（$V_E$）とそのクリアランス（$CL_E$）から構成される。母集団 PK/PD 解析では $V_X$=$V_E$ と仮定した[Hayashi et al. 2007]。

アレルギー性喘息患者での母集団 PK/PD 解析モデルの構築時及び追加データ更新時に体重，BMI 及びベースライン IgE 濃度を含む臨床的に意義のある共変量が同定されていることから，CU 患者でのモデル構築時にも共変量となる可能性のある以下の要因を検討した：体重，BMI，人種/民族，ベースライン IgE 濃度，性別，年齢（12-75 歳），$H_2$ ヒスタミン受容体拮抗薬又はロイコトリエン受容体拮抗薬の併用の有無，抗 FcεRI 自己抗体の有無（CU index test に基づく）並びに試験間差（Q4883g とそれ以外）。モデル共変量は $p<0.001$ の水準で選択し，NONMEM7.1.2 での非線形混合効果モデルを用いて解析した。

解析の結果，CU 患者対象試験結果（Q4577g，q4881g，Q4882g 及び Q4883g 試験）を基に構築した母集団 PK/PD モデルは CU 患者でのオマリズマブ濃度，遊離 IgE 及び総 IgE 濃度を適切に示すことが可能であり，体重，ベースライン IgE 濃度，BMI，抗 FcεRI 自己抗体の有無，$H_2$ ヒスタミン受容体拮抗薬の併用が，本剤の PK/PD に対する有意な共変量であった。体重は IgE の生成速度（$R_E$）とともに遊離オマリズマブ，遊離 IgE 及び総 IgE 濃度のそれぞれの見かけのクリアランス（$CL_X$，$CL_E$, $CL_C$）及び分布容積（$V_X$，$V_E$，$V_C$）に対する共変量であった。ベースライン IgE 濃度は，オマリズマブと IgE 結合の平衡定数（$K_D$）と遊離 IgE のクリアランス及び生成（$CL_E$，$R_E$）に対する共変量であった。さらに，BMI，抗 FcεRI 自己抗体の有無及び $H_2$ ヒスタミン受容

体拮抗薬の併用は遊離オマリズマブのクリアランス（$CL_X$）に対する共変量であった。これらの共変量の血清中オマリズマブ濃度に対する影響は3.2.3 項に示す。一方，年齢（12～75 歳），人種/民族，性別及びロイコトリエン受容体拮抗薬の併用は，CU 患者での PK 及び PD に対して有意な共変量ではなかった。

解析対象集団の代表的な CU 患者背景（体重 80 kg，BMI 30 kg/m$^2$，ベースライン IgE 濃度 80 IU/mL，$H_2$ ヒスタミン受容体拮抗薬の併用なし，抗 FcεRI 自己抗体陰性）における主要 PK/PD パラメータをTable 3-2に示す。遊離オマリズマブの見かけのクリアランス $CL_X$ は 0.26 L/day（CV：35%），分布容積 $V_X$ は 8.9 L（CV：29%）であった。オマリズマブの吸収速度定数（$k_a$）は 0.92 day$^{-1}$ であった。また，平衡定数（$K_D$）は 2.1 nM（CV：31%）であった。

CU 患者での最終モデルに基づくシミュレーションを実施し，Q4577g，Q4881g 及び Q4882g 試験の 518 名の CU 患者での総血清中オマリズマブ濃度の事後推定値から，4 週間隔での 300 mg 反復投与時のクリアランス及び消失半減期を算出した。みかけの消失半減期の平均値は 24 日，定常状態のクリアランスは 0.24 L/day であった。

**Table 3-2　　CU 患者での母集団 PK/PD パラメータ**

| Model Parameter (Units) | Estimate[1)] | 95% CI | IIV (%CV) |
|---|---|---|---|
| Apparent clearance of: | | | |
| free omalizumab, $CL_X$ (L/d) | 0.259 | [0.247,0.271] | 35 |
| free IgE, $CL_E$ (L/d) | 1.68 | [1.41,1.95] | 6 |
| omalizumab-IgE complex, $CL_C$ (L/d) | 0.444 | [0.363,0.525] | 49 |
| Apparent volume of distribution of: | | | |
| free omalizumab and free IgE, $V_X$ and $V_E$ (L) | 8.92 | [8.59,9.25] | 29 |
| omalizumab-IgE complex, $V_C$ (L) [2)] | 5.79 | - | 47 |
| Absorption rate, $k_a$ (1/day) | 0.921 | [0.754,1.09] | 122 |
| Apparent equilibrium binding constant, $K_D$ (nM) | 2.12 | [1.73,2.51] | 31 |
| IgE production rate, $R_E$ (µg/day) | 289 | [243,335] | - |

Source: 5.3.3.5-1-PPKPD-Table 6

IIV：個体間変動

1) 代表的な CU 患者背景（体重 80 kg，BMI 30 kg/m$^2$，ベースライン IgE 濃度 80 IU/mL，抗 FcεRI 自己抗体なし，$H_2$ ヒスタミン受容体拮抗薬の併用なし）から算出した。

2) 該当パラメータ及び個体間変動は測定時点が比較的多い第 II 相試験（Q4577g）データから算出した。

## 3.2.2　CU 患者と喘息患者の PK/PD

CU 患者での血清中オマリズマブ，遊離 IgE 及び総 IgE 濃度データの推移は，母集団 PK/PD モデルにより推定可能である。このモデルはアレルギー性喘息患者データで構築した解析モデルと同じ構造である[Hayashi et al. 2007，Lowe et al. 2009，Lowe and Renard 2011]。したがって，オマリズマブ-IgE 結合による薬力学効果のメカニズムはアレルギー性喘息と CU で同様であることが示唆された。

代表的な CU 患者背景（体重 80 kg，BMI 30 kg/m$^2$，$H_2$ ヒスタミン受容体拮抗薬の併用なし及び FcεRI 自己抗体なし）での遊離オマリズマブのクリアランスは 0.26 L/day，その個体間変動は 35%と推定された。また，代表的なアレルギー性喘息患者背景（体重 70 kg）での遊離オマリズマブのクリアランスは 0.20 L/day，その個体間変動は 35%であった（5.3.3.5-4-PPKPD-DTR-Table 6-1, Table 6-3）。体重 70 kg，BMI が 20 又は 25 kg/m$^2$ の CU 患者でのクリアランスはそれぞれ 0.19 又は 0.21 L/day であることから，体重及び BMI で補正した CU 患者でのクリアランスはアレルギー喘息患者での推定値と同様であった。代表的な CU 患者背景での遊離オマリズマブのみかけの分布容積は 8.9 L で，70 kg での場合には 8.1 L となり，アレルギー性喘息患者での推定値（8.1 L）と一致し，個体間変動もそれぞれ 29%（CU）と 27%（喘息）であった。

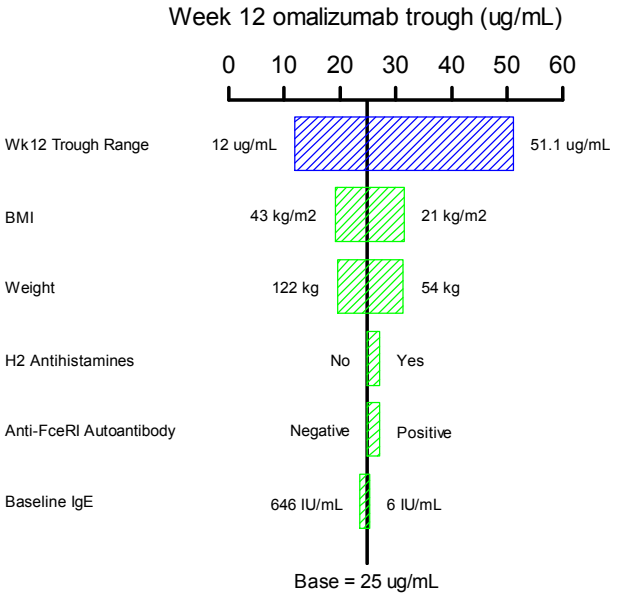
代表的な CU 患者背景（ベースライン IgE 濃度：80 IU/mL）でのオマリズマブと IgE 結合のみかけの平衡定数は 2.1 nM，個体間変動は 31%で，代表的な喘息患者背景（365 ng/mL: 150 IU/mL）では 1.5 nM であった。ベースライン IgE 濃度が 150 IU/mL の CU 患者での見かけの平衡定数は 2.0 nM であり，喘息患者での推定値と同程度であった。

以上より，主要 PK パラメータ及び IgE との結合様式は CU 患者とアレルギー性喘息患者で同様であった。CU での申請用量（300 mg，4 週間隔投与）は，喘息患者での承認用法・用量（75～600 mg 2 週間隔又は 4 週間隔投与）の範囲内であることから，CU 患者での血清中濃度推移はこれまでに喘息患者で経験がある濃度範囲であると考えられる。

### 3.2.3 オマリズマブの血清中濃度に影響を及ぼす共変量

第 III 相試験での主要評価時点である Week 12 の血清中総オマリズマブ濃度（本剤 300 mg，4 週間隔投与時）に影響を及ぼす有意な共変量の感度分析結果をFigure 3-2に示す。体重及び BMI が Week 12 におけるオマリズマブのトラフ濃度に比較的大きな影響を与えると考えられた。しかしながら，トラフ濃度の中央値（25 µg/mL）に対する BMI の変動幅は-24%～+26%であり，体重では-22%～+25%であったことから，これらの変動幅はトラフ濃度自体のばらつき-52%～+104%に比べて大きなものではなかった。体重及び BMI の影響は3.4 項の血清中濃度-反応解析においても検討する。他の共変量（抗 FcεRI 自己抗体の有無，$H_2$ ヒスタミン受容体拮抗薬の併用の有無及びベースライン IgE 濃度）も有意ではあったが，同様にトラフ濃度に対する影響は小さかった。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），ロイコトリエン受容体拮抗薬の併用は PK 及び PD に対して有意な共変量ではなかった

**Figure 3-2　本剤 300 mg を 4 週間隔投与時の Week 12 における血清中オマリズマブ濃度（トラフ値）に対する共変量の感度分析**




Source: 5.3.3.5-1-PPKPD-Figure 12

本剤 300 mg を 4 週間隔投与時の Week 12 でのトラフ濃度の推定値（中央値：25 µg/mL）に対する感度分析結果を示す。CU 患者背景の中央値又は代表値は体重 80 kg，BMI 30 kg/m$^2$，ベースライン IgE 濃度 80 IU/mL，抗 FcεRI 自己抗体なし，$H_2$ ヒスタミン受容体拮抗薬の併用なしの場合を記載。Week 12 のトラフ濃度は 5 パーセンタイル値（12 µg/mL）から 95 パーセンタイル値（51.1 µg/mL）を示す。BMI を始めとする共変量は影響が大きい順に示す。連続変数は 5 から 95 パーセンタイル値をそれぞれ示す。

### 3.2.4　固定用量と用量調節時の PK シミュレーションの比較

アレルギー性喘息の適応症では，体重及びベースライン IgE に基づく用法・用量を設定していることから，CU 患者での本剤の固定用量，体重による用量調節又は体重とベースライン IgE 濃度による用量調節時の血清中オマリズマブ濃度（トラフ値）への影響を検討した。CU 患者での母集団 PK/PD モデルを用いて，固定用量（150 及び 300 mg），体重補正用量（1.88 及び 3.75 mg/kg），並びに体重とベースライン IgE 濃度による補正用量（23.4 及び 46.9 µg/kg per IU/mL）で 4 週間隔投与後の Week 12 における血清中オマリズマブ濃度の範囲を推定した。

シミュレーションの結果から CU 患者での体重補正用量は Week 12 でのトラフ濃度のばらつきを固定用量に比べて 38%低下させた（5.3.3.5-1-PPKPD-Table 10）。体重の各四分範囲（Q1～Q4）における固定用量のトラフ濃度のばらつきは平均値に対して-31%～+36%の範囲であり，体重補正の用量ではこれらのばらつきは-4%～+4%と小さくなった（5.3.3.5-1-PPKPD-Table 11）。この体重補正の影響は 3.3 項の Week 12 での血清中濃度-反応解析においても検討する。

CU 患者での体重による用量調節ではトラフ濃度のばらつきが減少した。一方，体重とベースライン IgE 濃度による補正用量では，トラフ濃度の推定値は固定用量に比べてばらつきが増加

（>200%）する傾向がみられた。したがって，CU 患者でのベースライン IgE 濃度による用量調節はトラフ濃度のばらつきを増加させる可能性が示唆された。

### 3.2.5 母集団 PK/PD 解析のまとめ

- CU 患者での本剤の PK/PD は母集団 PK/PD モデルにより推定され，アレルギー性喘息患者での母集団解析モデルと同様な構造を有し，オマリズマブ–IgE の結合様式は基本的に疾患にかかわらず，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 自己抗体，$H_2$ ヒスタミン受容体拮抗薬の併用は PK/PD モデルパラメータの共変量であった。体重及び BMI が Week 12（有効性の主要評価時点）でのトラフ濃度にわずかに影響を及ぼす（変動幅 ≤ 26%）要因であったが，抗 FcεRI 自己抗体の有無，$H_2$ ヒスタミン受容体拮抗薬の併用の有無及びベースライン IgE 濃度のトラフ濃度への影響は小さかった。また，年齢（12～75 歳），民族/人種，性別，試験間差，ロイコトリエン拮抗薬の併用の有無は CU 患者での PK 及び PD に対して有意な共変量ではなかった。
- 外国人 CU 患者で得られた各 PK/PD パラメータは，喘息患者で得られた結果と同様であった。代表的な CU 患者背景（体重 80 kg，BMI 30 kg/m$^2$，$H_2$ ヒスタミン受容体拮抗薬の併用なし及び抗 FcεRI 自己抗体なし）で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 結合の平衡定数（Kd）は，ベースライン IgE 濃度が 80 IU/mL の CU 患者で 2.1 nM であった。
- 体重補正による用量は固定用量に比べて，Week 12 でのオマリズマブのトラフ濃度のばらつきを 38%低下させると推定された。
- 体重とベースライン IgE 濃度で補正した用量では Week 12 でのトラフ濃度のばらつきが固定用量よりも大きくなることが推察された。

## 3.3 血清中濃度-反応解析

外国人 CU 患者を対象とした第 III 相試験（Q4881g，Q4882g 及び Q4883g 試験）結果を基に Week 12 での血清中オマリズマブ濃度-反応解析を実施した。解析の目的を以下に示す。

- CU 患者の Week 12 での血清中濃度と有効性の関係を検討した。
- 薬力学効果（遊離 IgE）濃度と有効性の関係を検討した。
- 固定用量，体重補正用量並びに体重とベースライン IgE 濃度補正用量での有効性プロファイルのシミュレーションを実施し，比較した。
- 血清中オマリズマブ濃度と安全性の関係を評価した。

本項では，Week 12 時点での血清中オマリズマブ濃度と有効性の関係を評価し，主要な結果を以下に要約した。詳細は血清中濃度-反応解析報告書（5.3.3.5-2-PPKPD-ER）に示す。有効性の評

価項目は Week 12 時点での週間そう痒スコアのベースラインからの変化量，並びに UAS7 の完全寛解（UAS7=0）率を用いた。

### 3.3.1 血清中オマリズマブ濃度とそう痒症状改善の関係

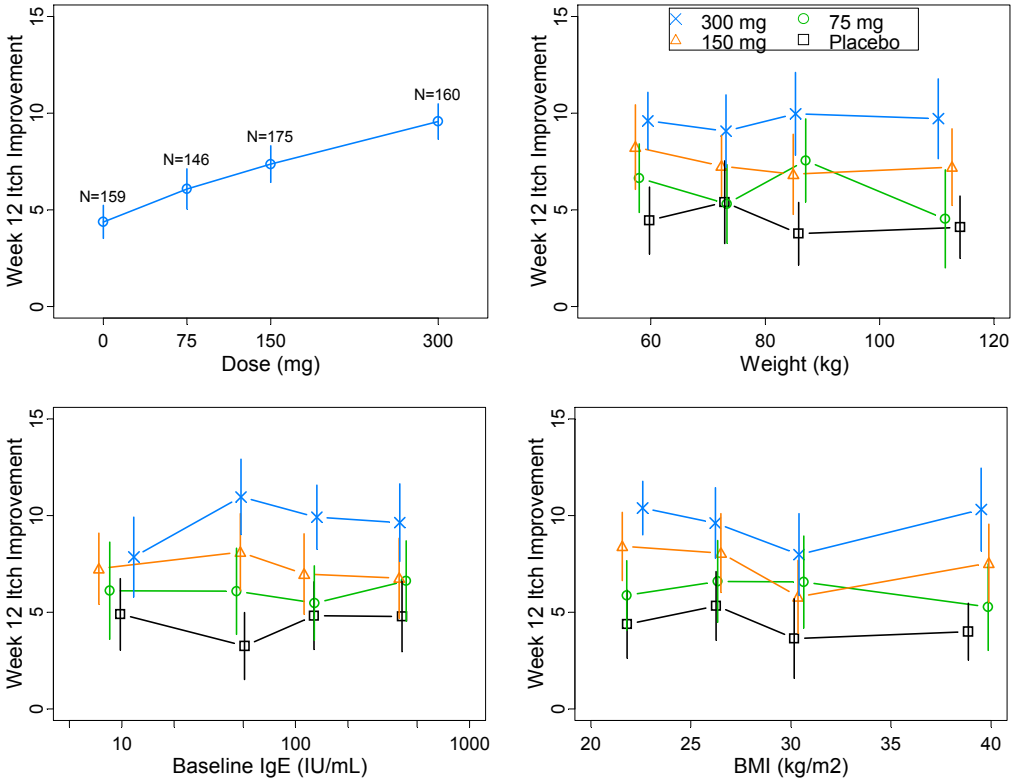
Q4881g 及び Q4882g 試験において本剤 75～300 mg を 4 週間隔で反復投与時の週間そう痒スコアの改善には良好な用量反応性がみられた。症状スコアに対する体重，ベースライン IgE 濃度及び BMI の影響は認められなかった（Figure 3-3）。

Week 12 において，血清中オマリズマブのトラフ濃度の上昇に伴い，そう痒スコアの改善がみられた。高い血清中濃度において，そう痒スコアの改善が良好となる傾向がみられたことから，血清中濃度とそう痒スコアとの関係をモデル解析した（Figure 3-4）。Week 12 でのそう痒スコアの推定値は，血清中オマリズマブ濃度に依存して，非線形な飽和型の反応曲線を示した。試験間差（Q4881g と Q4882g），ベースライン IgE 濃度，体重及び血管性浮腫の有無といった他の背景因子は，症状スコアの変化量に大きな影響を及ぼさなかった。Week 12 での血清中オマリズマブ濃度のそう痒スコア改善における EC50 は 21 µg/mL であった。血清中濃度-そう痒スコア改善の実測値とモデル解析による推定値をFigure 3-4に示した。推定値と実測値の適合性は良好であった。

また，血清中濃度-そう痒スコアの関係を示したFigure 3-4の下部には，各用量の血清中濃度の範囲（5～95 パーセンタイル）を示した。Week 12 において EC50（21 µg/mL）を上回る濃度値を示した患者の割合は 75，150 及び 300 mg 投与群でそれぞれ 1.5%，19%及び 72%であった。これらの結果から，本剤 300 mg を 4 週間隔で投与することにより，多くの患者でそう痒スコア改善における EC50 以上の濃度値を示すことが示唆された。

Week 12 でのそう痒スコア改善はプラセボ群では実測値の平均が 4.4 点であったのに対し，本剤 150 及び 300 mg を 4 週間隔投与での推定値の平均は，それぞれ 8.5 点（95%CI：7.8～9.1 点）及び 10.0 点（95% CI：9.3～10.7 点）であった。

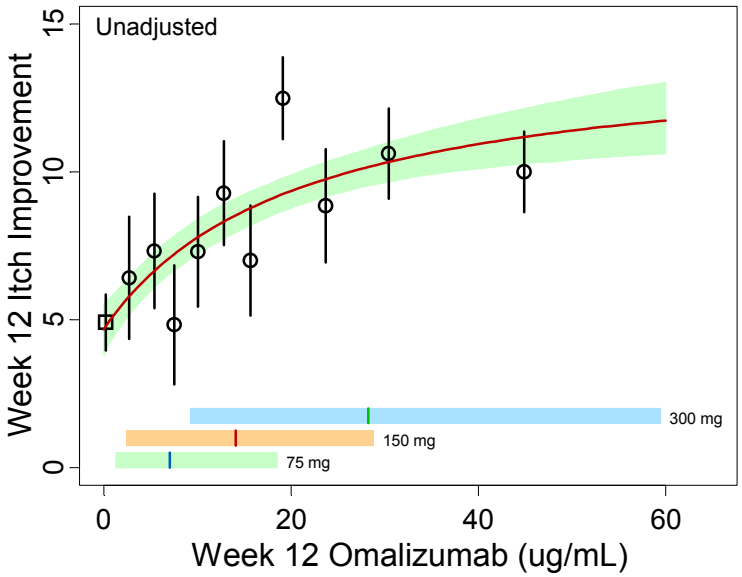
**Figure 3-3　Week 12 時点のそう痒スコア改善と用量，体重，ベースライン IgE 濃度及び BMI の関係（Q4881g 及び Q4882g 試験）**




Source: 5.3.3.5-2-PPKPD-ER-Figure 2

Week 12 のそう痒スコア改善の平均値と 95%信頼区間を用量ごと又は各共変量の四分位範囲ごとに示す。

**Figure 3-4　　Week 12 でのそう痒スコア改善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

Week 12 でのそう痒スコアの改善（ベースラインでのそう痒スコアによる補正なし）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。

### 3.3.2　　血清中オマリズマブ濃度と UAS7 の完全寛解率の関係

Q4881g 及び Q4882g 試験において本剤 75～300 mg を 4 週間隔で反復投与時の UAS7 の完全寛解率には良好な用量反応性が見られた。UAS7 完全寛解率に対する体重，ベースライン IgE 濃度及び BMI の明らかな影響は認められなかった（Figure 3-5）。

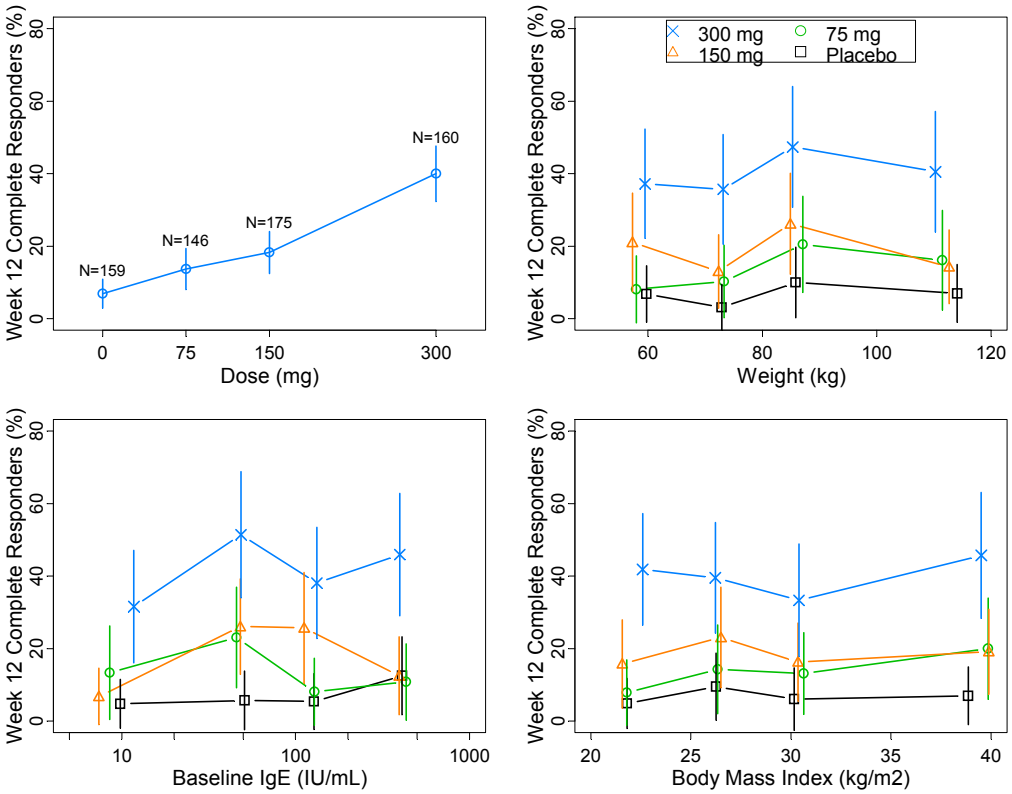
Week 12 での血清中オマリズマブのトラフ濃度の上昇に伴い，UAS7 の完全寛解率の増加が見られた。高い血清中濃度において，レスポンダーの割合が増加する傾向が見られたことから，血清中濃度-UAS7 完全寛解率のモデル解析を実施した（Figure 3-6）。体重が反応性の共変量であり，Week 12 での UAS7 完全寛解率の推定値は，血清中オマリズマブ濃度に依存して非線形な飽和型の反応曲線に従った。試験間差（Q4881g と Q4882g），ベースライン UAS7 スコア，ベースライン IgE 濃度及び血管性浮腫の有無といった他の背景因子は，UAS7 完全寛解率の反応性に大きな影響を及ぼさなかった。Week 12 での血清中オマリズマブ濃度の UAS7 完全寛解率に対する EC50 は 22 µg/mL であり，そう痒スコアに対する EC50 と同程度であった。血清中濃度-UAS7 完全寛解率の実測値と推定値をFigure 3-6に示した。推定値と実測値の適合性は良好であった。

また，血清中濃度-UAS7 完全寛解率の関係を検討したFigure 3-6の上部には，各用量の血清中濃度の範囲（5～95 パーセンタイル）を示した。Week 12 において EC50（22 µg/mL）を上回る濃度値を示した患者の割合は 75，150 及び 300 mg 投与群でそれぞれ 1.5%，15%及び 67%であった。

これらの結果から UAS7 完全寛解率に関して，4 週間隔での 300 mg 投与により，そう痒スコアの改善とともに，より多くの患者で EC50 以上の濃度値を示すことが示唆された。

Week 12 での UAS7 の完全寛解率はプラセボ群の実測値の平均が 6.9%であったのに対し，本剤 150 及び 300 mg の 4 週間隔投与での推定値の平均は，それぞれ 25%（95%CI：20～30%）及び 40%（95% CI：33～47%）であった。

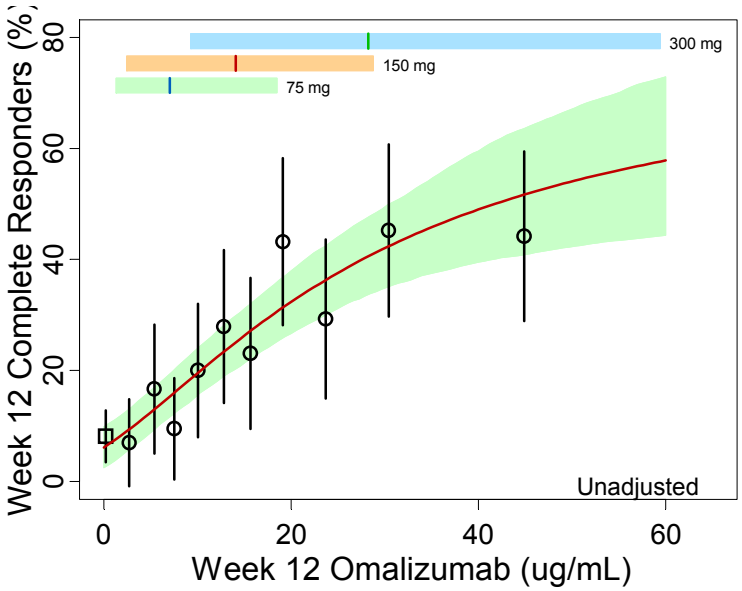
**Figure 3-5　Week 12 での UAS7 完全寛解率と用量，体重，ベースライン IgE 濃度及び BMI の関係（Q4881g 及び Q4882g 試験）**




Source: 5.3.3.5-2-PPKPD-ER-Figure 7

Week 12 の UAS7 完全寛解率の平均値と 95%信頼区間を用量ごと又は各共変量の四分位範囲ごとに示す。

**Figure 3-6　Week 12 での 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 10

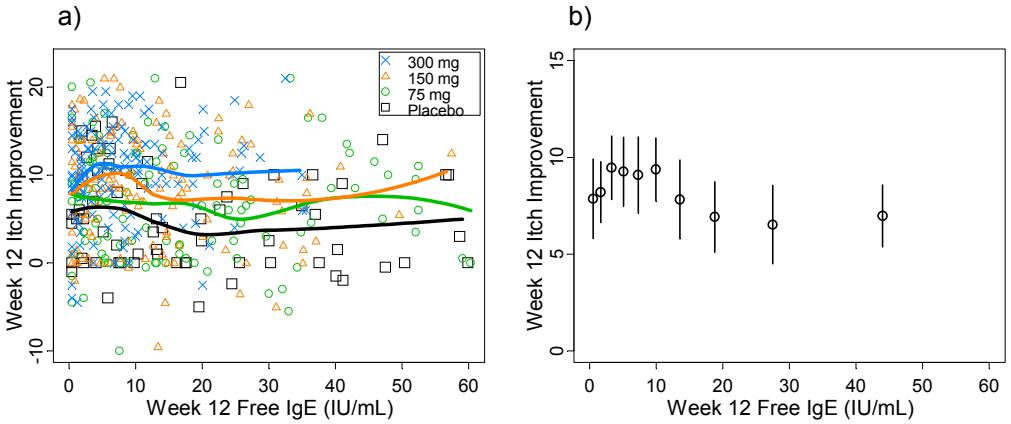
Week 12 での UAS7 完全寛解率（体重による補正なし）の実薬群の実測値について平均値（○）及び 95%信頼区間を血清中オマリズマブ濃度の十分位ごとに示す。プラセボ群（□）の結果も併せて示す。モデル由来の推定値を実線で示すとともに 95%信頼区間を示す。上部に各用量の Week 12 での血清中オマリズマブ濃度範囲（中央値，5～95 パーセンタイル）を示す。

### 3.3.3　血清中遊離 IgE 濃度と有効性の関係

本剤は遊離 IgE 濃度を低下させることで有効性を示すと考えられることから，Week 12 における血清中遊離 IgE 濃度と有効性の関係を Q4881g 試験と Q4882g 試験の併合データを用いて検討した。Week 12 での血清中遊離 IgE 濃度（定量範囲：0.83～62 IU/mL）とそう痒スコア改善及び UAS7 の完全寛解率の間に明らかな相関は認められなかった（Figure 3-7及びFigure 3-8）。また，用量別にみても遊離 IgE 濃度と反応性について明らかな相関は認められなかった。以上より，CU ではアレルギー性喘息の場合と異なり，本剤投与後の遊離 IgE 濃度の絶対値と有効性は相関しないと考えられた。ベースライン IgE 濃度と有効性の評価指標との関係（Figure 3-3及びFigure 3-5）も合わせて考慮すると，CU の用量に血清中 IgE 濃度は大きく影響しないと考えられた。

以上より，CU での有効性と血清中遊離 IgE 濃度の絶対値に明確な相関が見られなかったことから，遊離 IgE 濃度低下に伴う副次的な作用（末梢血や皮膚での FceRI 量や細胞表面の IgE 量の低下）が CU の有効性に影響している可能性が考えられた。

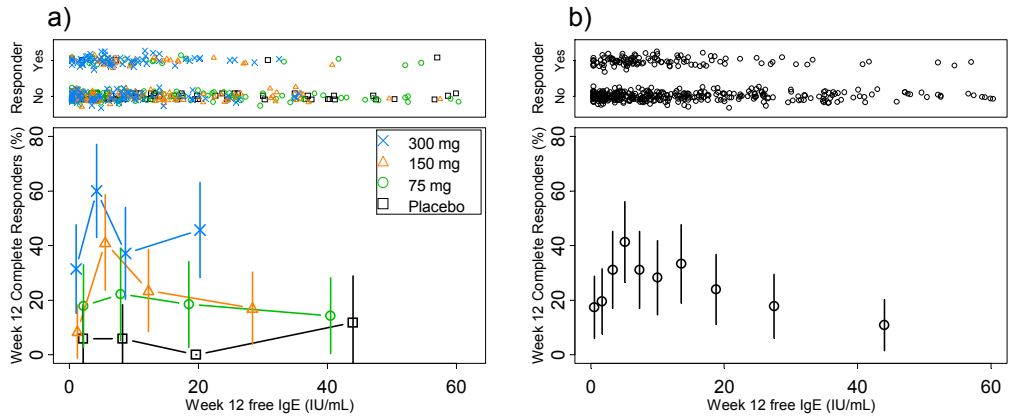
**Figure 3-7　Week 12 でのそう痒スコア改善と血清中遊離 IgE 濃度の関係（Q4881g 及び Q4882g 試験）**




Source: 5.3.3.5-2-PPKPD-ER-Figure 4

a）Week 12 でのそう痒スコア改善と血清中遊離 IgE 濃度の個別値の散布図。b）そう痒スコア改善の平均値及び 95%信頼区間を血清中遊離 IgE 濃度の十分位ごとに示す。Week 12 での血清中遊離 IgE 濃度が定量上限を上回る（>62 IU/mL）患者データは示していない。定量下限未満（<0.83 IU/mL）の値は 0.415IU/mL として示した。

**Figure 3-8　Week 12 での UAS7 完全寛解率と血清中遊離 IgE 濃度の関係（Q4881g 及び Q4882g 試験）**




Source: 5.3.3.5-2-PPKPD-ER-Figure 9

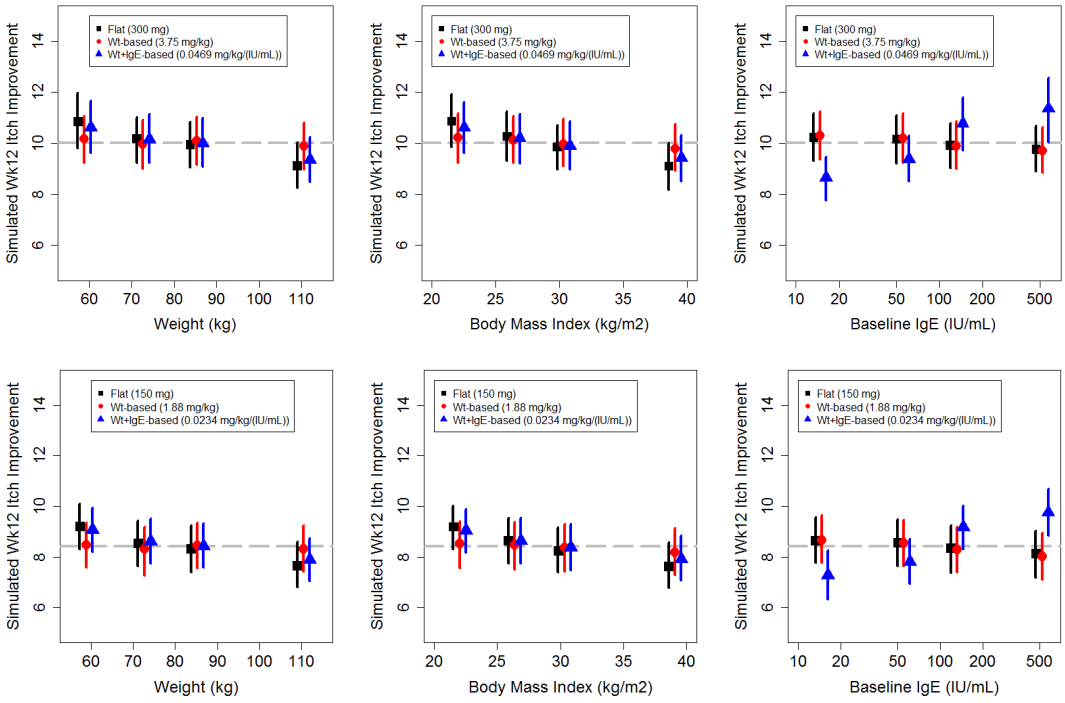
a) Week 12 での UAS7 完全寛解率平均及び 95%信頼区間を血清中遊離 IgE 濃度の四分位ごとに示した。上図はレスポンダー（UAS7≤6）及び非レスポンダーの遊離 IgE 濃度の分布を示す。b) UAS7 完全寛解率の平均値及び 95%信頼区間を血清中遊離 IgE 濃度の十分位ごとに示す。Week 12 での血清中遊離 IgE 濃度が定量上限を上回る（>62 IU/mL）患者データは示していない。定量下限未満（<0.83IU/mL）の値は 0.415IU/mL として示した。

## 3.3.4　固定用量と用量調節時の有効性のシミュレーションの比較

3.2.4 項においてオマリズマブの血清中濃度について検討したように，固定用量と体重補正又は体重とベースライン IgE 濃度による用量調節時の有効性に対する影響を検討した。母集団 PK/PD モデル及び血清中濃度-反応性（有効性）モデルを用いて，そう痒スコアの改善と UAS7 の完全寛解率のシミュレーションを 4 週間隔での固定用量（150 及び 300 mg），体重による用量調節

（1.88 及び 3.75 mg/kg）並びに体重及びベースライン IgE 濃度による用量調節（23.4 及び 46.9 µg/mL）について実施した。Figure 3-9に Week 12 での固定用量及び各用量調節時のそう痒スコア改善の推定値を体重，BMI 及びベースライン IgE 濃度の四分位ごとの平均値で示す。固定用量では体重及び BMI の各範囲にわずかに母集団平均からの乖離が認められたが，これは血清中オマリズマブ濃度に対する体重及び BMI のばらつきの影響と考えられた。体重による用量調節は，そう痒スコアの母集団平均からの乖離が固定用量に比べて小さくなった。しかしながら，体重調節によるばらつきの改善は，症状スコア（0～21 点）として 1 点未満であり，臨床的に意味のある違いではないと考えられた。体重とベースライン IgE 濃度による用量調節は，体重及び BMI の各範囲において固定用量と大きな違いはなかったものの，ベースライン IgE 濃度の各範囲では固定用量よりもそう痒スコアの母集団平均からの乖離が大きかった。これらの結果は，体重とベースライン IgE 濃度による用量調節時に固定用量に比べて血清中オマリズマブ濃度のばらつきが大きくなることと一致していた。

**Figure 3-9　固定用量及び用量調節時のそう痒スコア改善に対する体重，BMI 及びベースライン IgE 濃度の影響**



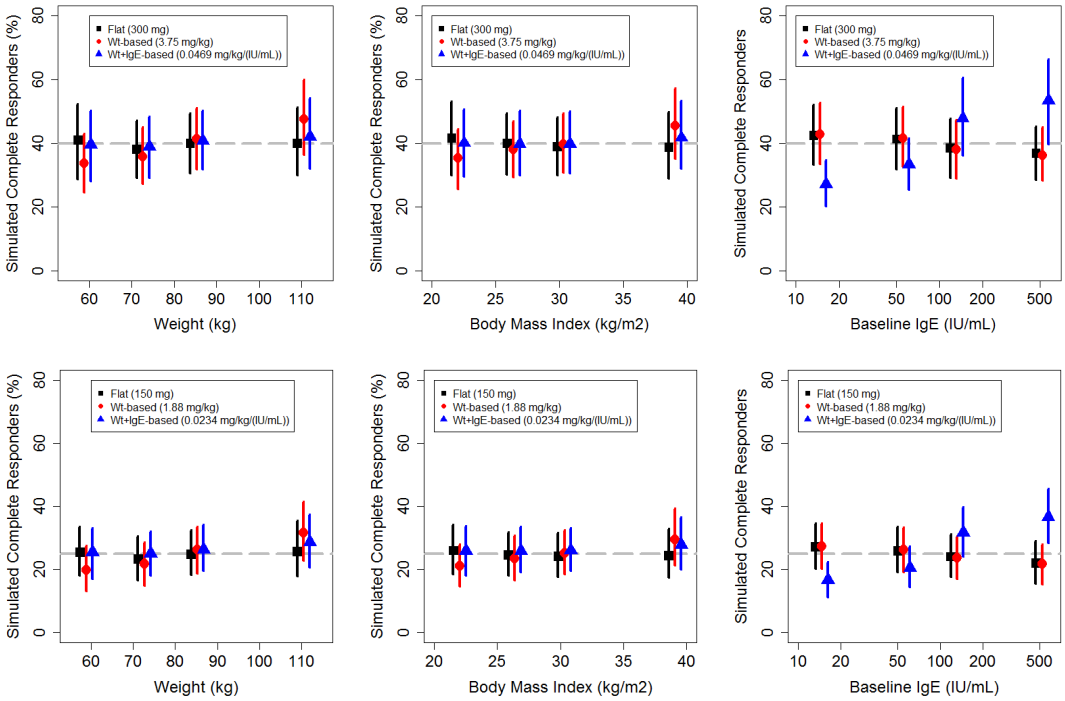

Source: 5.3.3.5-2-PPKPD-ER-Figure 12

固定用量 300 mg（上段）又は 150 mg（下段），体重調節又は体重及びベースライン IgE 濃度で用量調節時の Week 12 でのそう痒スコア改善を体重，BMI 及びベースライン IgE 濃度の四分位ごとの推定値（平均値及び 95%信頼区間）を示す。図中の点線は 300 mg（上段）又は 150 mg（下段）の 固定用量で反復投与時のそう痒スコアの推定値（母集団平均）を示す。■：固定用量，●：体重調節，▲：体重とベースライン IgE 濃度の用量調節。

Figure 3-10には Week 12 での UAS7 完全寛解率の固定用量及び各用量調節時の推定値を，体重，BMI 及びベースライン IgE 濃度の四分位範囲ごとの平均値で示す。固定用量では UAS7 の完全寛解率の推定値は，体重及び BMI の影響をほとんど受けなかった。体重による用量調節時には固定用量よりも母集団平均からの乖離がわずかにみられた。そう痒スコアと同様に UAS7 完全寛解率に対して，体重とベースライン IgE 濃度による用量調節時には，固定用量よりもベースライン IgE 濃度の各範囲での母集団平均からの乖離が比較的大きかった。

以上の結果から，体重による用量調節又は体重とベースライン IgE 濃度による用量調節は，固定用量に比べて臨床的に意義のある有効性の個体間変動を改善することはなかった。したがって，CU では体重及びベースライン IgE 濃度による用量調節の必要はないと考えられた。

**Figure 3-10　　固定用量及び用量調節時の UAS7 完全寛解率に対する体重，BMI 及びベースライン IgE 濃度の影響**




Source: 5.3.3.5-2-PPKPD-ER-Figure 13

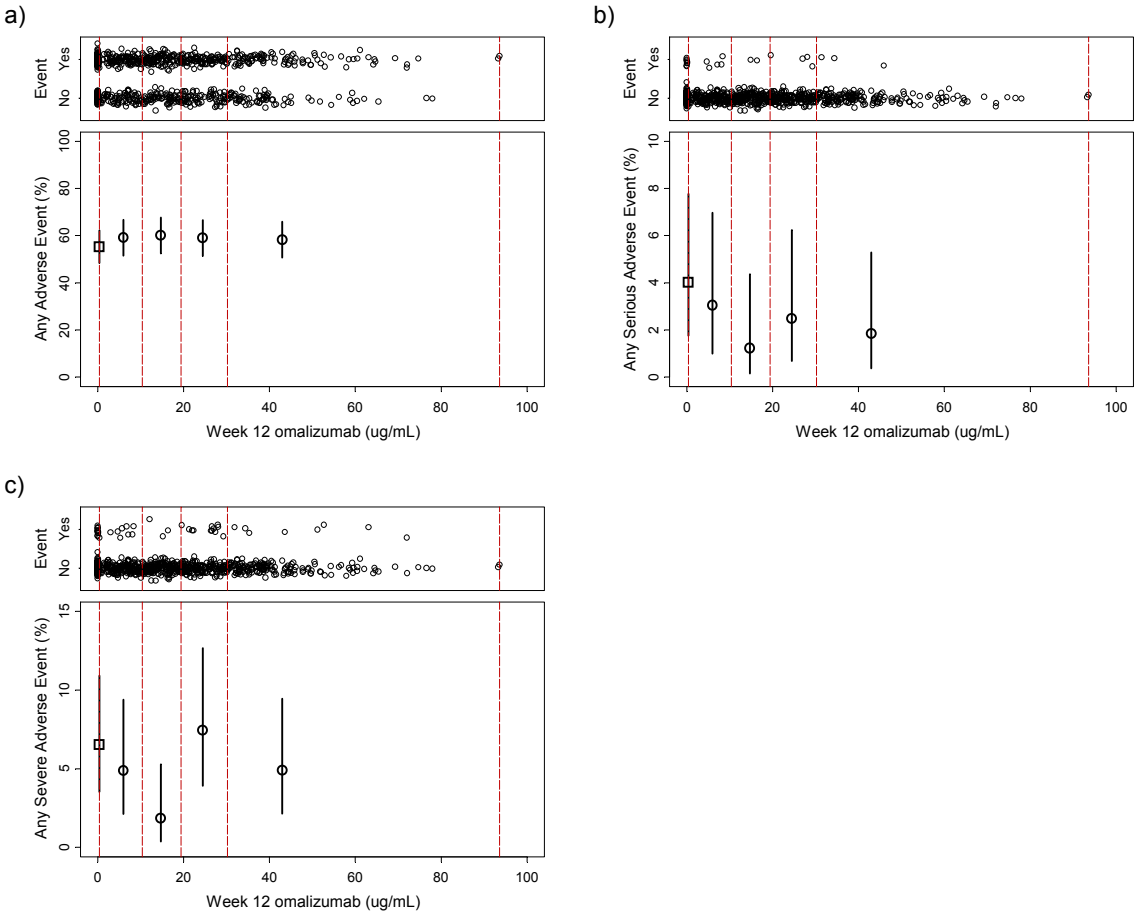
固定用量 300 mg（上段）又は 150 mg（下段），体重調節又は体重及びベースライン IgE 濃度で用量調節時の Week 12 での UAS7 完全寛解率を体重，BMI 及びベースライン IgE 濃度の四分位ごとの推定値（平均値及び 95%信頼区間）を示す。図中の点線は 300 mg（上段）又は 150 mg（下段）の 固定用量で反復投与時のそう痒スコアの推定値（母集団平均）を示す。■：固定用量，●：体重調節，▲：体重とベースライン IgE 濃度の用量調節。

## 3.3.5　　血清中オマリズマブ濃度と安全性の関係

外国人 CU 患者を対象とした第 III 相試験 Q4881g, Q4882g, Q4883g 試験の併合データから有害事象発現率と血清中濃度の関係を視覚的に検討した。投与期の有害事象，重度の有害事象及び重篤な有害事象の発現率と，Week 12 時点での血清中オマリズマブのトラフ濃度をそれぞれFigure

3-11に示す。 4 週間隔で 75～300 mg を反復投与後，Week 12 でのトラフ濃度と有害事象，重度の有害事象，重篤な有害事象のいずれの発現率とも明らかな関連は認められなかった。また，探索的に体重又はベースライン IgE 濃度と各重症度の有害事象発現率も検討したが，明らかな関連は認められなかった （5.3.3.5-2-PPKPD-ER-Figure 15）。

**Figure 3-11　　Week 12 での血清中オマリズマブ濃度と有害事象発現率の関係**




Source: 5.3.3.5-2-PPKPD-ER-Figure 14

投与期の有害事象の発現率（a）と重篤な有害事象の発現率（b）並びに重度の有害事象の発現率（c）を Week 12 の血清中オマリズマブ濃度の四分位ごとの平均値及び 95%信頼区間をそれぞれ示す。プラセボ群の発現率も併せて示す。上段の図では各有害事象の発現の有無と該当する患者の Week 12 での血清中濃度を用いてプロットした。

## 3.3.6　　血清中濃度-反応解析のまとめ

### PK 及び PD と有効性指標の反応性

- 本剤 75～300 mg を 4 週間隔投与後の Week 12 での血清中オマリズマブのトラフ濃度と有効性には相関がみられ，高濃度のトラフ濃度において，より良好なそう痒スコアの改善と UAS7 完全寛解率の上昇が認められた。

- Week 12 での血清中遊離 IgE 濃度とそう痒スコアの改善及び UAS 完全寛解率との間に明らかな相関は認められなかった。
- 投与期に認められた有害事象，重度の有害事象及び重篤な有害事象の発現率と血清中オマリズマブのトラフ濃度との間に明らかな相関は認められなかった。

**固定用量での血清中濃度と有効性**

- 体重，BMI 及びベースライン IgE 濃度のそう痒スコア改善や UAS7 完全寛解率に対する影響は小さかった。
- 有効性と投与期間中の血清中遊離 IgE 濃度値との相関が CU 患者では認められなかったこと，また，ベースライン IgE 濃度との相関も同様に認められなかったことから，CU での用法用量は，アレルギー性喘息とは異なると考えられた。
- 体重による用量調節時には，トラフ濃度のばらつきが固定用量に比べて 38%低下したが，そう痒スコアや UAS7 完全寛解率の個体間変動を考えた場合には，固定用量に比べて臨床的に意味のある変化ではないと考えられた。したがって，CU では体重による用量調節は必要ないと考えられた。
- 体重及びベースライン IgE 濃度による用量調節は血清中オマリズマブのトラフ濃度のばらつきを>200%増加させ，そう痒スコアの改善及び UAS7 完全寛解率の個体間変動も相対的に増加させた。したがって，喘息での用法用量とは対照的に CU では体重及びベースライン IgE 濃度による用量調節は推奨されない。

**Week 12 時点での用量の評価**

- Week 12 時点でのそう痒スコア及び UAS7 完全寛解率について，検討した用量範囲（75～300 mg）において明らかな用量反応性が認められた。
- 4 週間隔投与による 150 mg 又は 300 mg 投与時のシミュレーション結果から，Week 12 でのそう痒スコア改善は 8.5 点と 10 点，UAS7 完全寛解率は 25%と 40%であり，300 mg で良好な有効性を示した。

## 3.4 母集団薬物動態-有効性解析

外国人 CU 患者を対象とした第 III 相試験（Q4881g，Q4882g 及び Q4883g 試験）結果を用いて，血清中オマリズマブ濃度とそう痒及び膨疹の経時的な変化について解析を行った。解析の目的を以下に示す。

- 用法及び用量について，探索的に用量の増量又は減量についてシミュレーションを行い，症状コントロールの可能性について検討した。
- 12 週及び 24 週間投与時の効果発現及び消失の過程について検討を行う。予測されるレスポンダー率や効果発現から消失，さらに血管性浮腫の有無等の各患者背景による再発までの期間の予測について検討した。

- 経時的な変化に対する体重及びベースライン IgE 濃度による用量調節の必要性について血管性浮腫や BMI 等の他の要因も含めて検討した。

本項では主要な経時的な用量反応性についての解析結果を示し，詳細は母集団 PK-有効性解析報告書（5.3.3.5-3-PPKPD-efficacy） に示す。

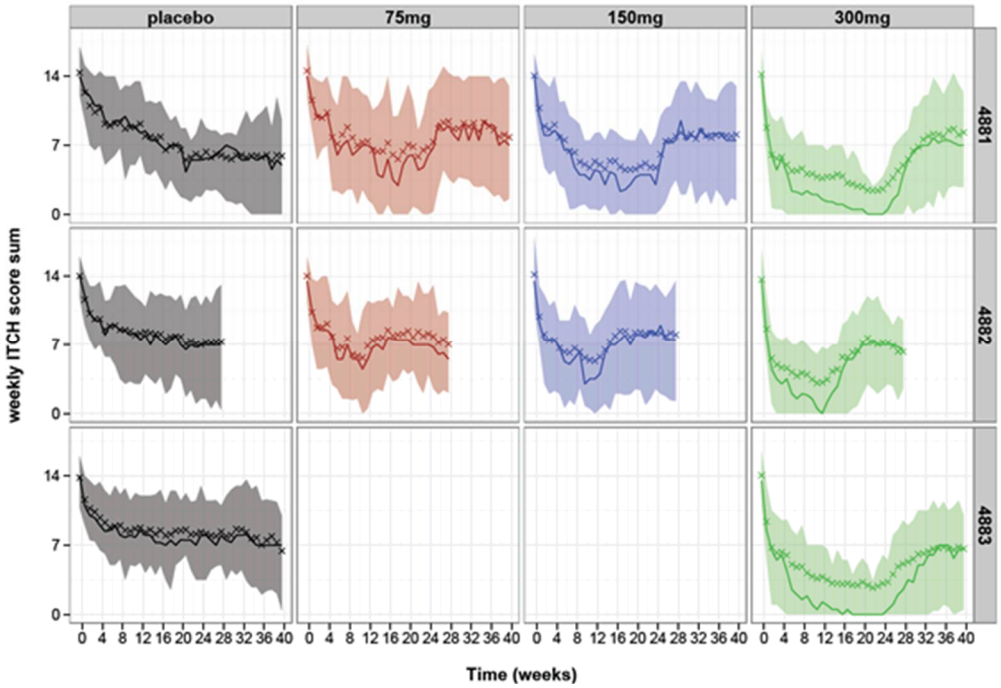
### 3.4.1 薬物動態–有効性解析

本解析に用いたデータは3.3 項に示した血清中総オマリズマブ濃度，遊離及び総 IgE 濃度とともに，1 日 2 回のそう痒及び膨疹症状点数から 1 日の平均値を算出し，そこから 1 週間の症状スコア（0～21 点）を算出した。これらの週間症状スコアは投与期並びに最終投与後の追跡調査期も収集した。週間そう痒及び膨疹スコアの平均及び中央値並びに四分位範囲（25～75 パーセンタイル）を各試験の用量ごとにFigure 3-12及びFigure 3-13にそれぞれ示す。

各試験のプラセボ群でもそう痒及び膨疹スコアの減少がみられたが，これらのプラセボ効果は臨床試験参加によるものと CU の疾患自体で通常みられる症状の寛解と悪化の繰り返しのタイミングによるものと考えられた。結果として，週間そう痒及び膨疹の症状スコアは用量及び時間依存的に減少した。3 試験を通して 300 mg 投与群では 50%以上の患者（中央値の推移に基づく）で週間そう痒及び膨疹スコアが 0 であった。

投薬開始から最終投与さらに Week 12（Q4882g 試験）又は Week 24（Q4881g 及び Q4883g 試験）以降の PK/PD 解析を実施した。最終投与後の追跡調査期間の血清中オマリズマブ濃度推移とそれぞれの有効性の推移（最終投与後のオマリズマブ濃度の低下に伴うそう痒スコアの上昇）には相関がみられ，特に 300 mg 投与で良い相関がみられた。

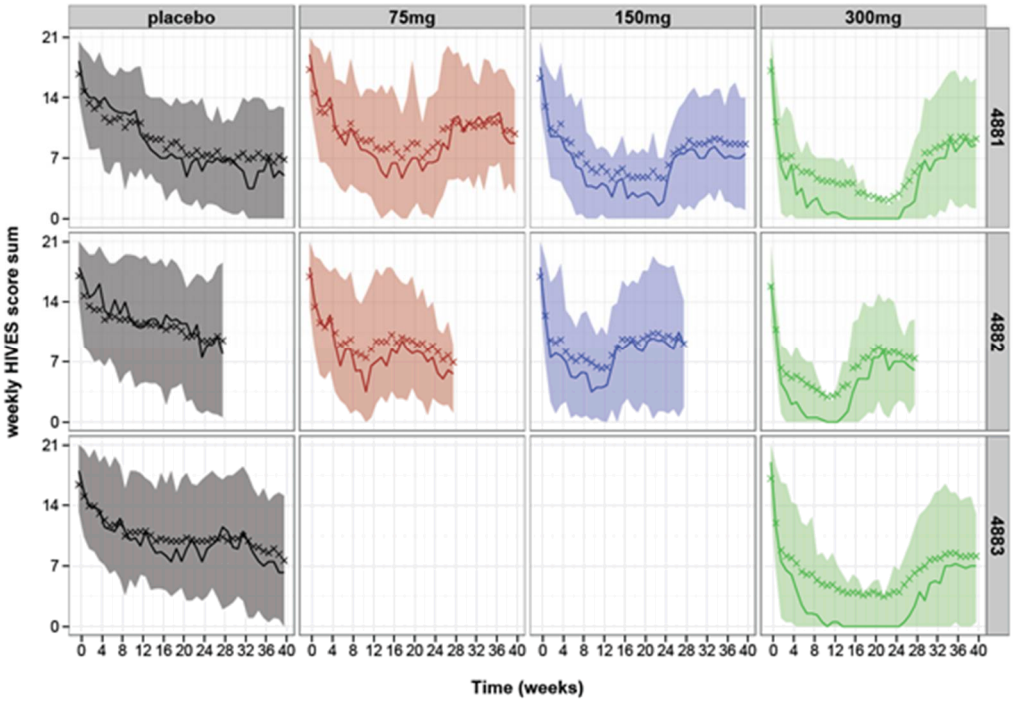
**Figure 3-12　　週間そう痒スコアの推移**




Source: 5.3.3.5-3-PPKPD-efficacy-Figure 5-2

4 週間隔投与で 24 週間（Q4881g 及び Q4883g 試験）又は 12 週間（Q4882g 試験）投与時の週間そう痒スコアの各用量での平均値及び中央値の推移を 25～75 パーセンタイルの範囲とともに示す。x が平均値，実線が中央値を示す。

**Figure 3-13　　週間膨疹スコアの推移**



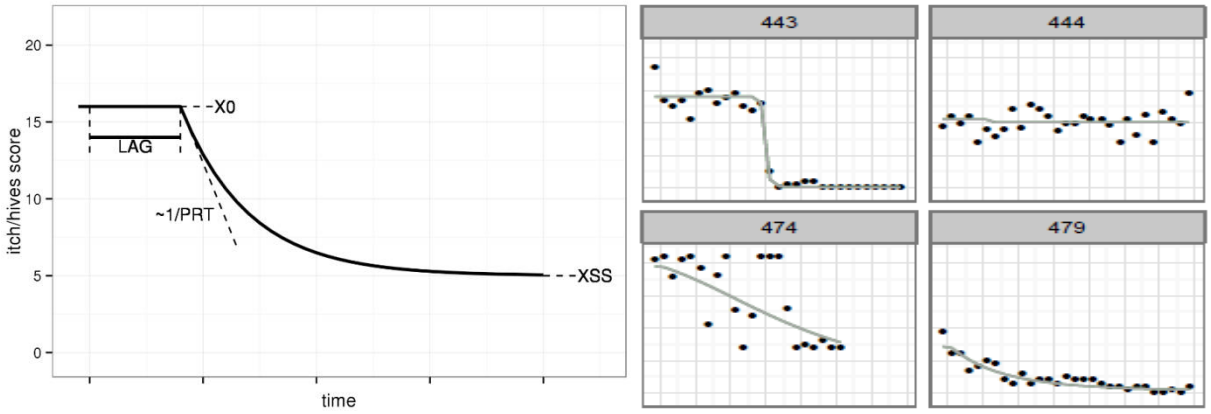

Source: 5.3.3.5-3-PPKPD-efficacy-Figure 5-3

4 週間隔投与で 24 週間（Q4881g 及び Q4883g 試験）又は 12 週間（Q4882g 試験）投与時の週間膨疹スコアの各用量での平均値及び中央値の推移を 25～75 パーセンタイルの範囲とともに示す。x が平均値，実線が中央値を示す。

### 3.4.2　　プラセボ又は蕁麻疹の自然経過による病態進行モデル

本剤投与による蕁麻疹のそう痒及び膨疹症状の寛解を精度よく推定するために，プラセボ患者での結果を基に自然経過による病態進行モデルを構築した。Q4882g 試験での代表的な患者でのプロファイルとともに，病態進行モデルをFigure 3-14に示す。プラセボ又は自然経過に伴う病態の進行はばらつきが大きく，個体間変動も比較的大きかった。各母集団パラメータはTable 3-3に示す。

**Figure 3-14　　経時的なプラセボ/病態進行モデル**




Source: 5.3.3.5-3-PPKPD-efficacy-Figure 4-5, Figure 9-15

そう痒及び膨疹スコアの初期値（X0）及び定常状態（XSS）への推移を示す。症状進行が始まるまでの期間（LAG）及び病態の進行を表すプラセボでの症状進行速度（PRT）を示す。症状の進行速度は X0 と XSS に依存して増減すると仮定した。右図では Q4882g 試験でのプラセボ投与 4 名のそう痒スコア実測値（●）と推定値（実線）を示す。

**Table 3-3　　プラセボ病態進行モデルから推定された母集団パラメータ**

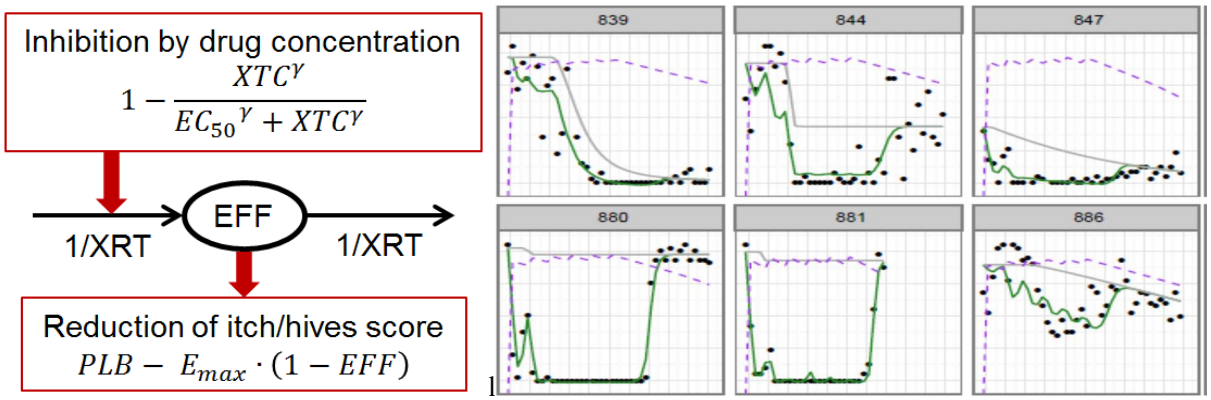
| Parameter | Population Estimate | 95% CI for the estimate | Inter-individual variation as range for 95% of the population |
|---|---|---|---|
| I0, itch at time zero (0-21 scale) | 12.6 | (11.9 − 13.1) | 5.5 − 18 |
| ISS, itch at steady-state (0-21 scale) | 3.8 | ( 2.8 − 5.0) | -0.8 − 20 |
| PRTI, placebo response time itch (days) | 7.1 | ( 4.1 − 12.2) | 0.07 − 690 |
| H0, hives at time zero (0-21 scale) | 16.6 | (15.8 − 17.4) | 3.8 − 21 |
| HSS, hives at steady-state (0-21 scale) | 4.7 | ( 3.2 − 6.5) | -0.9 − 21 |
| PRTH, placebo response time hives (days) | 10.1 | ( 6.3 − 16.2) | 0.12 − 551 |
| LAG, (days) | 14.3 | ( 8.9 − 23.2) | 0.11 − 1839 |

Source: 5.3.3.5-3-PPKPD-efficacy-Table 5-4, Table 5-5

### 3.4.3　　オマリズマブのそう痒及び膨疹症状に対する薬剤効果モデル

CU での PK 及び IgE 濃度とそう痒及び膨疹の症状スコアの解析（3.3.1 項）結果から，蕁麻疹症状の有効性を評価するための Emax モデルを総オマリズマブ濃度に基づき構築した（Figure 3-15）。血清中オマリズマブ濃度の変化と臨床効果発現までの時間を薬剤反応時間（XRT）として設定した。この変数により，血清中から組織の反応部位への移行や，経時的な薬剤反応を推定することができると考えられた。

**Figure 3-15　　薬剤効果モデル**




Source: 5.3.3.5-3-PPKPD-efficacy-Figure 4-6, Figure 9-15

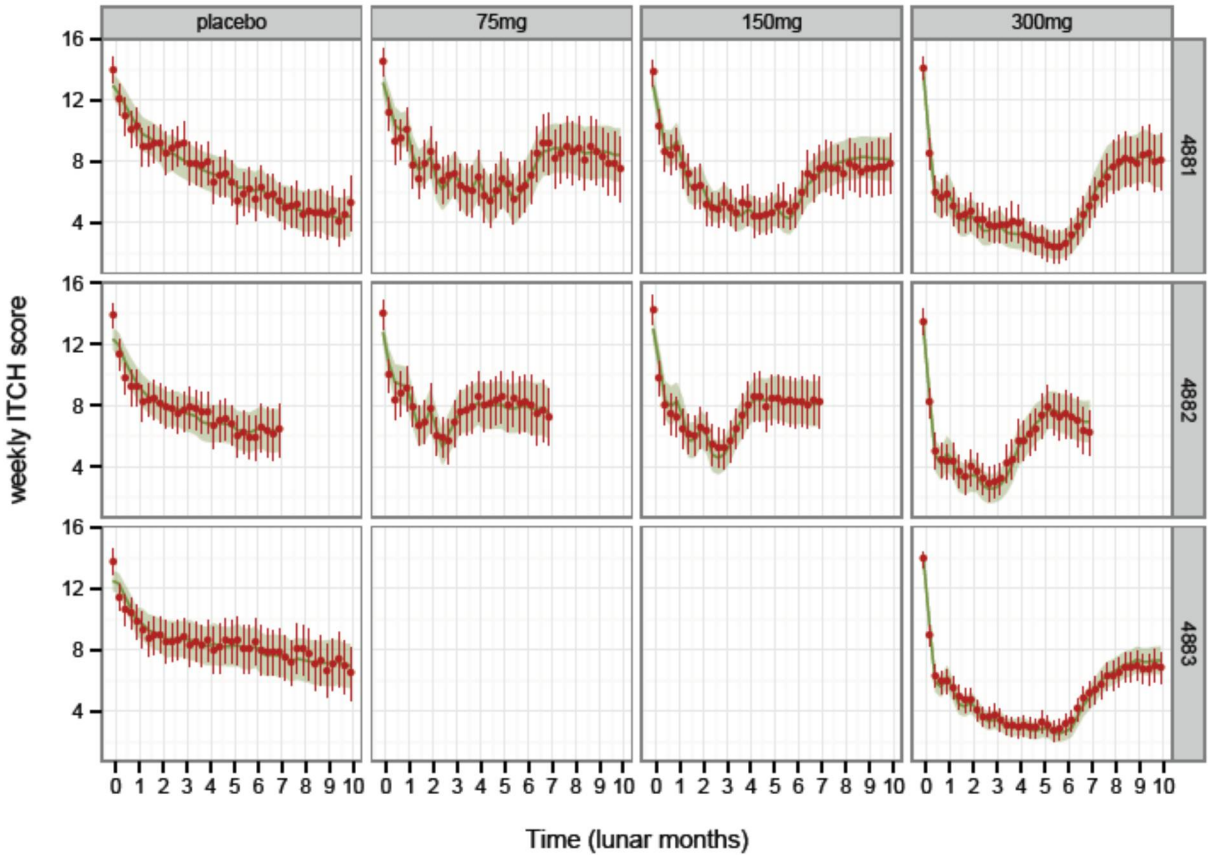
薬剤投与により，そう痒又は膨疹スコアが改善される際の血清中濃度-反応性（Emax モデル）とプラセボでの病態進行モデルを組み合わせた効果発現のコンパートメント（EFF）を仮定した，EFF の平衡化は経時的な薬剤反応時間（XRT）により規定される。プラセボでの病態進行（PLB）と薬剤効果（最大値 Emax）との差から，症状改善の推移を算出した。薬物濃度がない状態の EFF を 1 として，オマリズマブ濃度（XTC）により，シグモイド型の症状抑制反応曲線（EC50 及び Hill 係数 γ）を示す。右図では本剤 300 mg を 4 週間隔投与時の 6 名の膨疹スコアの推移を示す。点線は血清中オマリズマブ濃度，灰色の線はプラセボでの膨疹スコア，緑の実線は膨疹スコア改善の推定値を実測値とともに示す。

経時的な PK-有効性モデル由来の推定値と実測値の適合性は良好であり，そう痒スコア（Figurre 3-16）及び UAS7≤6 の割合（レスポンダー率，Figure 3-17）の実測値とモデルの推定値は同様であった。

そう痒及び膨疹に対する本剤の EC50（そう痒スコア：15.3 µg/mL，膨疹スコア：15.2 µg/mL，Table 3-4）は，Week 12 時点での血清中濃度-有効性解析から算出された EC50（そう痒スコア：21 µg/mL 及び UAS7 完全寛解率：22 µg/mL）と同程度であった。それぞれの EC50 の 95%信頼区間（14.8-15.7 µg/mL 及び 14.8-15.6 µg/mL，9.8-43 µg/mL 及び 8.5-64 µg/mL）から，薬剤効果モデルを用いた EC50 の推定は Week 12 時点での血清中濃度-有効性解析の推定よりも精度が良好であると考えられた。

薬剤効果モデルの母集団パラメータに対する患者背景の影響を探索的に検討し，その結果を Table 3-4に併せて示す。体重及び BMI は Emax や EC50 に有意な影響を示したが，それぞれのパラメータに対する影響を小さくするような挙動を示した。例えば，高体重であれば EC50 が低くなったが，Emax も大きくなるため，結果として有効性に対する影響はほとんどないと考えられた。ベースライン IgE 濃度の影響も薬剤効果モデルでは有意であり，高いベースライン IgE 濃度で Emax を増加させることが示唆された。また，ベースラインでの血管性浮腫の影響も有意であり，血管性浮腫がある場合に効果発現までの時間を 20%短くすると推定された。しかしながら，血管性浮腫の有無は EC50 には影響しなかった。さらに，18 歳未満の青少年の患者では 18 歳以上の患者に比べて EC50 が 50%程度高くなる可能性が示唆された。これらの背景因子の有効性への影響は以下の項でシミュレーションを用いて検討した。

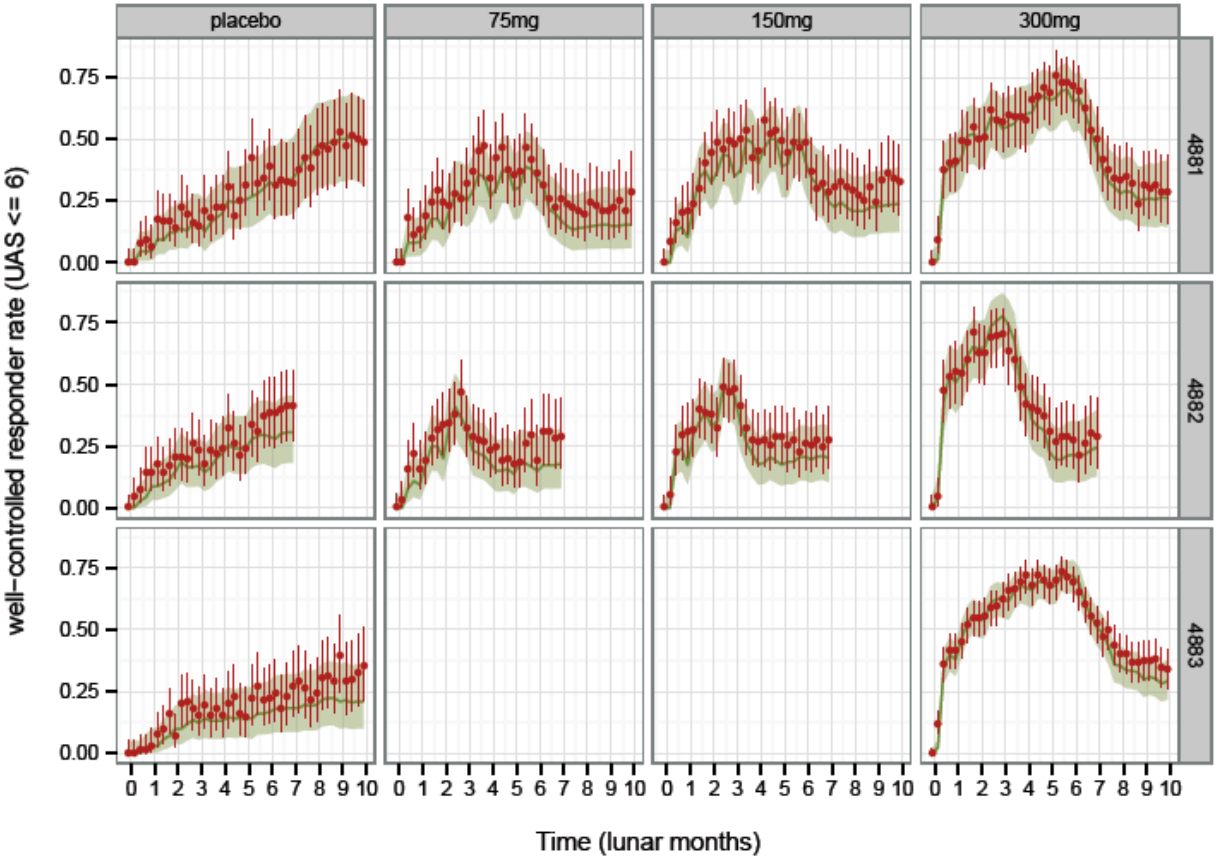
**Figure 3-16　　週間そう痒スコアの実測値と推定値の比較**




Source: 5.3.3.5-3-PPKPD-efficacy-Figure 5-20

試験及び用量ごとに週間そう痒スコアの平均値及び SD を赤の点及び実線で示すとともに，薬剤効果モデル由来の推定値（平均値と SD）を緑の実線と網掛けで示す。Lunar month は 4 週間隔を示す。

**Figure 3-17　　レスポンダー率の実測値と推定値の比較**




Source: 5.3.3.5-3-PPKPD-efficacy-Figure 5-22

レスポンダー率（UAS7≤6）の実測値の平均及び 95%信頼区間を赤の点及び実線で示すとともに，薬剤効果モデル由来の推定値（平均値と 95%信頼区間）を緑の実線と網掛けで示す。Lunar month は 4 週間隔を示す。

**Table 3-4 経時的な薬剤効果モデルの母集団パラメータの推定値**

| Parameter | Estimate | 95% confidence interval | Significant? Extent |
|---|---|---|---|
| $E_{max}$ itch (logit shift from placebo) | 2.18 | ( 2.10; 2.25) | |
| $E_{max}$ hives (logit shift from placebo) | 2.86 | ( 2.76; 2.96) | |
| $EC_{50}$ itch (µg/mL) | 15.3 | ( 14.8; 15.7) | |
| $EC_{50}$ hives (µg/mL) | 15.2 | ( 14.8; 15.6) | |
| Hill coefficient | 7.52 | ( 7.19; 7.86) | |
| Drug response time (days) | 5.04 | ( 4.66; 5.44) | |
| Baseline angioedema on $E_{max}$ itch | 0.00 | (-0.048; 0.048) | |
| $E_{max}$ hives | -0.07 | (-0.12; -0.021) | Yes, -7% |
| $EC_{50}$ itch | 0.02 | (-0.016; 0.060) | |
| $EC_{50}$ hives | 0.01 | (-0.027; 0.049) | |
| drug response time | -0.22 | (-0.32; -0.12) | Yes, -20% |
| Baseline IgE level on $E_{max}$ itch | 0.15 | (0.13; 0.17) | Yes, -32% to +37% |
| $E_{max}$ hives | 0.15 | (0.13; 0.17) | Yes, -32% to +37% |
| $EC_{50}$ itch | 0.02 | (0.0049; 0.038) | Yes, -5% to +4% |
| $EC_{50}$ hives | 0.01 | (-0.0068; 0.026) | |
| drug response time | 0.07 | (0.016; 0.13) | Yes, -17% to +16% |
| Baseline body weight on $E_{max}$ itch | 0.26 | (0.05; 0.47) | Yes, -10% to +12% |
| $E_{max}$ hives | 0.40 | (0.19; 0.60) | Yes, -15% to + 18% |
| $EC_{50}$ itch | -0.41 | (-0.59; -0.23) | Yes, +17% to -16% |
| $EC_{50}$ hives | -0.39 | (-0.56; -0.21) | Yes, +17% to -15% |
| drug response time | -0.69 | (-1.2; -0.19) | Yes, +31% to -25% |
| Baseline body mass index on $E_{max}$ itch | -0.19 | (-0.42; 0.037) | |
| $E_{max}$ hives | -0.28 | (-0.51; -0.063) | Yes, +11% to -10% |
| $EC_{50}$ itch | -0.21 | (-0.40; -0.027) | Yes, +8% to -7% |
| $EC_{50}$ hives | -0.19 | (-0.37; -0.006) | Yes, +7% to -7% |
| drug response time | 1.0 | (0.47; 1.5) | Yes, -30% to +43% |
| Age less than 18 y on $E_{max}$ itch | -0.02 | (-0.18; 0.13) | |
| $E_{max}$ hives | -0.01 | (-0.17; 0.15) | |
| $EC_{50}$ itch | 0.38 | (0.26; 0.49) | Yes, +46% |
| $EC_{50}$ hives | 0.44 | (0.33; 0.54) | Yes, +55% |
| drug response time | -0.31 | (-0.89; 0.28) | |

Source: 5.3.3.5-3-PPKPD-efficacy-Table 5-6

有効性の母集団平均パラメータの推定値（Estimate）及び 95%信頼区間を代表的な CU 患者背景（体重 80 kg, BMI 30 kg/m$^2$，ベースライン IgE 濃度 80 IU/mL，血管性浮腫なし，18 歳以上）に基づき算出した。有意な共変量が連続変数である場合には，5 及び 95 パーセンタイル値を示す。該当するベースライン IgE 濃度の範囲は 6-646 IU/mL，体重の範囲は 54-122 kg，BMI は 21-43 kg/m$^2$ であった。

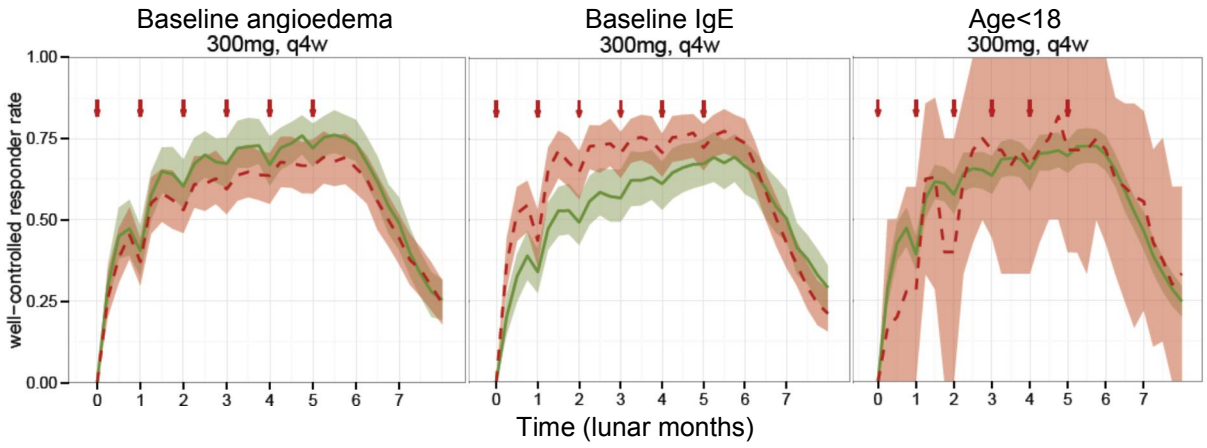
### 3.4.4 用法・用量のシミュレーション

経時的な PK-有効性モデル解析結果から個別の患者ごとの母集団パラメータを用いて各患者背景による反応性の違い，本剤 150 及び 300 mg の各用量での反応性の違いについてシミュレーションを用いて検討した。

シミュレーション結果から，一部の患者背景が反応性（レスポンダー率）に影響していることが示唆された。Figure 3-18に示したように，ベースラインで血管性浮腫を有しない患者では，血管性浮腫を有する患者群よりも UAS7 で 6 以下を示すレスポンダー率が上昇する傾向がみられた。しかしながら，95%信頼区間は血管性浮腫の有無のそれぞれの群で重複していた。この傾向は Q4883g 試験の 300 mg 群で顕著であった（5.3.3.5-3-PPKPD-efficacy-Figure 5-7）。同様に，ベースライン IgE 濃度が中央値である 80 IU/mL を上回る患者では 80 IU/mL 以下の患者群に比べて良好なレスポンダー率を示す傾向が見られ，最初の 3 ヵ月間並びに Q4883g 試験の 300 mg 群で顕著な傾向を示した。18 歳未満の年齢（青少年患者）の影響については，対象患者数が限られていたことから，95%信頼区間が大きくなったが，中央値の推移としては概ね成人と同様であった。

体重及び BMI 間では相関が高いことから，それぞれの中央値を用いて層別解析を行った。有効性に対する体重及び BMI の影響は認められなかった（Figure 3-19）。

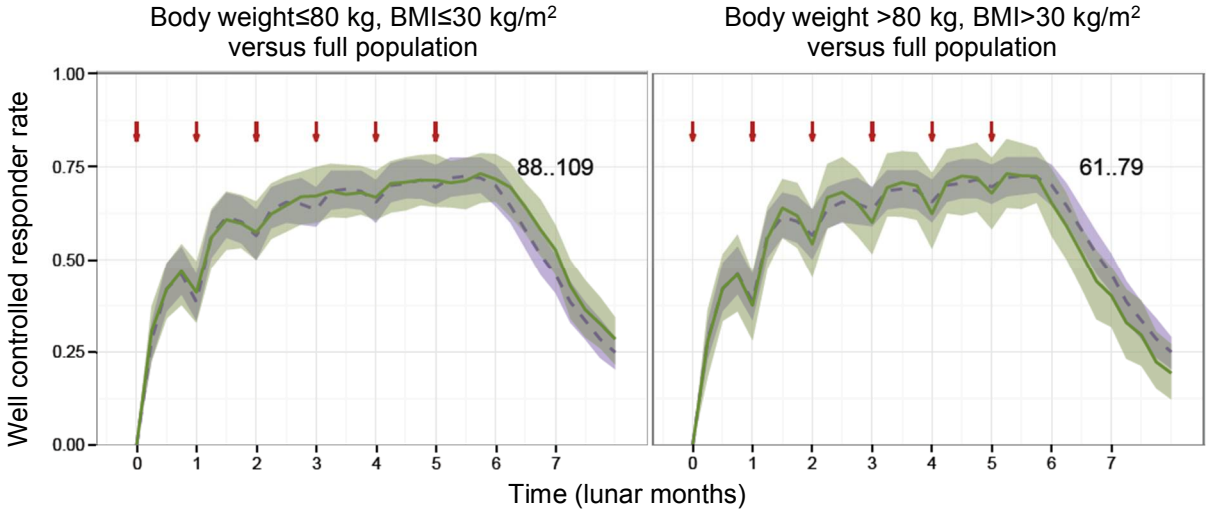
**Figure 3-18　　レスポンダー率に対する血管性浮腫の有無，ベースライン IgE 濃度及び年齢（18 歳未満）の影響**




Source: 5.3.3.5-3-PPKPD-efficacy-Figure 5-31, Figure 5-33, Figure 5-37

本剤 300 mg を 4 週間隔で 24 週間投与時のシミュレーション結果を示す。矢印は投与時点を示す。赤の点線及び網掛けはそれぞれベースラインでの血管性浮腫あり，ベースライン IgE 濃度>80 IU/mL 及び年齢 18 歳未満の推定値を示す。緑の実線及び網掛けは，それぞれ血管性浮腫なし，ベースライン IgE 濃度が 80 IU/mL 以下及び 18 歳以上の推移を示す。点線又は実線と網掛けはそれぞれ中央値と 95%信頼区間を示す。Lunar month は 4 週間隔を示す。

**Figure 3-19　　レスポンダー率に対する BMI 及び体重の層別解析**



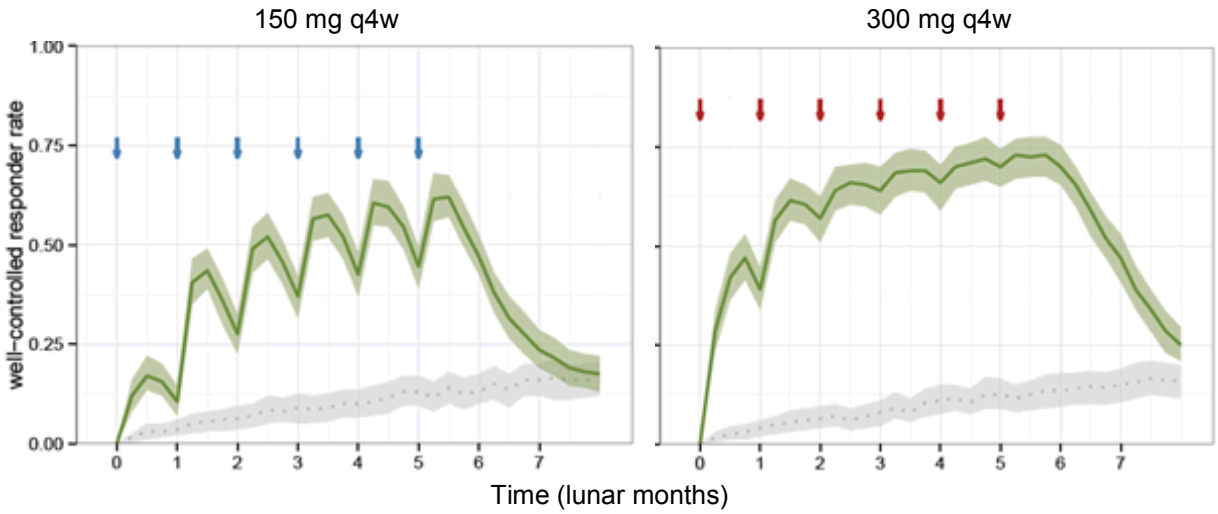

Source: 5.3.3.5-3-PPKPD-efficacy-Figure 5-35

本剤 300 mg を 4 週間隔で 24 週間反復投与時のレスポンダー率（UAS7≤6）の推移を示す。緑の実線及び網掛けは体重 80 kg 以下及び BMI 30 kg/m$^2$ 以下又は 80 kg 及び 30 kg/m$^2$ を上回る場合の推定値（中央値及び 95%信頼区間）を示す。対照として紫の点線及び網掛けは全体集団の推定値を示す。632 名中 200 名分のブートストラップ法による推定値の中央値を示し，図中の数値はブートストラップ時の該当する被験者 200 名中の対応する患者範囲を示す。Lunar month は 4 週間隔を示す。

本剤 150 mg 及び 300 mg を 4 週間隔で 24 週間反復投与時のレスポンダー率の推移をFigure 3-20に示す。300 mg 投与時には最終投与後に約 70%の患者で良好な反応性（UAS7≤6）を示すことが推定された。一方，150 mg を 4 週間隔投与時には 300 mg 投与時よりもレスポンダー率の推定値は低く，投与期間中の変動幅が大きかった。最終投与後の推定レスポンダー率は最大で約 60%であったが，最終投与前のトラフ時点では約 45%であった。

投与頻度について 4 週間隔及び 6 週間隔での 300 mg 投与のシミュレーションを実施した（Figure 3-21）。レスポンダー率のピークは，4 週間隔及び 6 週間隔で大きな差は認められなかったものの，6 週間隔投与時のトラフにおいてレスポンダー率は 25%～40%程度に低下した。

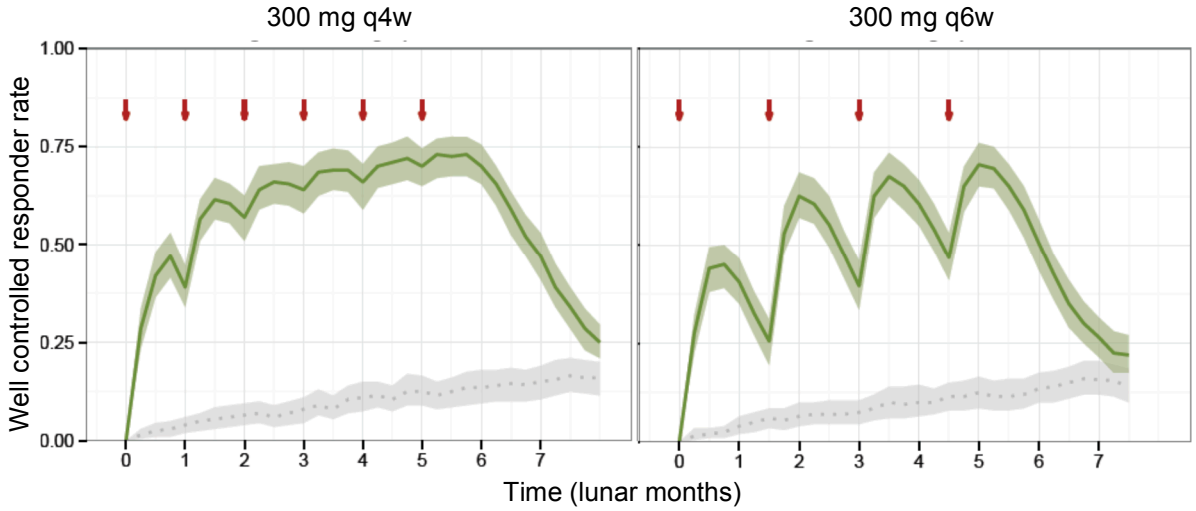
**Figure 3-20　本剤 150 mg 及び 300 mg を 4 週間隔で反復投与時のレスポンダー率の推移**




Source: 5.3.3.5-3-PPKPD-efficacy-Figure 5-25

青及び赤の矢印はそれぞれ本剤 150 mg 及び 300 mg の投与時点を示す。4 週間隔で反復投与時のレスポンダー率（UAS7≤6）の推定値を緑の実線及び網掛け（中央値及び 95%信頼区間）で示す。632 名の患者データのうちランダムに抽出した 200 名の推定値から中央値を算出した。灰色の点線及び網掛けはプラセボ/自然経過推移の推定値を示す。Lunar month は 4 週間隔を示す。

**Figure 3-21　投与期間の変更によるレスポンダー率の推移**




Source: 5.3.3.5-3-PPKPD-efficacy-Figure 5-26

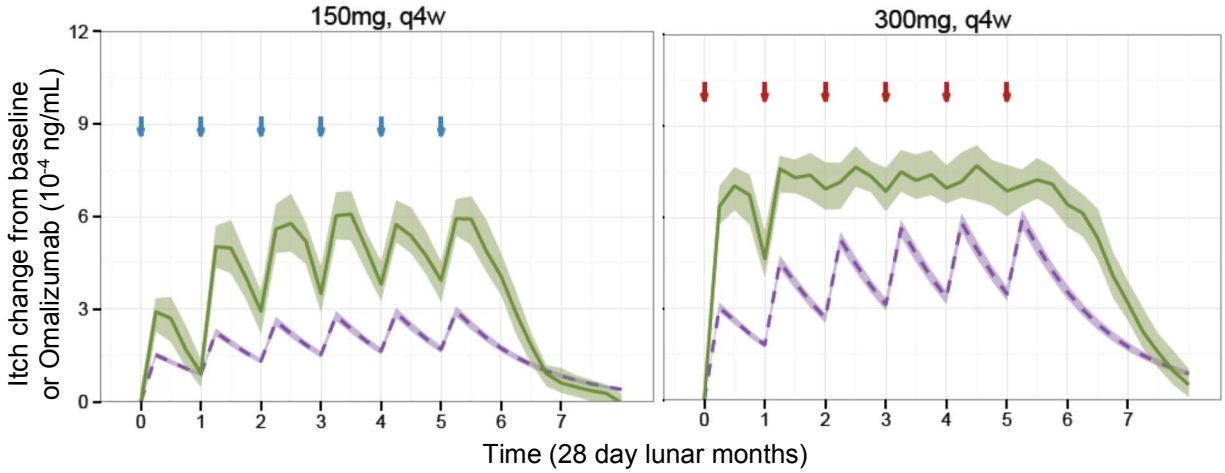
4 週間隔及び 6 週間隔で本剤 300 mg を反復投与時のレスポンダー率（UAS7≤6）の推定推移を緑の実線及び網掛け（中央値及び 95%信頼区間）で示す。灰色の点線及び網掛けはプラセボ/自然経過推移の推定値を示す。Lunar month は 4 週間隔を示す。

### 3.4.5　症状改善の安定化までの期間

本剤 150 及び 300 mg 投与によるそう痒スコア改善の安定化までの期間を，プラセボ効果を除外した状態で検討した（Figure 3-22）。シミュレーション結果から 150 mg を 4 週間隔投与時のそ

う痒スコアの改善は，血清中濃度推移と同様の挙動を示した。一方，300 mg を 4 週間隔投与時のそう痒スコアの改善は，血清中濃度の定常状態への到達よりも早く最大となり，その後も安定して推移した。

**Figure 3-22　　プラセボ効果を除外した薬剤効果の推移**




Source: 5.3.3.5-3-PPKPD-efficacy-Figure 5-27

本剤 150 mg 又は 300 mg を 4 週間隔で投与時のベースラインからのそう痒症状の変化量（プラセボ効果を除く）を緑の実線及び網掛け（中央値及び 95%信頼区間）で示す。紫の点線は血清中オマリズマブ濃度の推定値（中央値）を示す。

### 3.4.6　　経時的な PK-有効性解析結果のまとめ

- Week 12 でのそう痒及び膨疹症状改善における血清中オマリズマブ濃度の EC50 は，経時的なそう痒及び膨疹症状改善における EC50 と同程度であった。
- 本剤 300 mg を 4 週間隔投与時には血清中オマリズマブ濃度よりも早く，そう痒の改善率が最大値（Emax）に到達すると推定された。
- ベースラインでの血管性浮腫，体重及び BMI はそう痒及び膨疹スコアの改善ならびに UAS7 のレスポンダー率に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。
- ベースライン IgE 濃度が 80 IU/mL を上回る患者では，投与開始から 3～4 ヵ月でより良好な症状コントロール（UAS7≤6）を示す傾向が見られたが，長期投与時にはその傾向は小さくなった。

## 3.5　　日本人と外国人の比較

アレルギー喘息患者を対象とした臨床試験結果から，本剤の PK/PD は民族間で大きな差がないこと並びに日本人小児及び成人喘息患者での主要 PK/PD パラメータの個体間変動の分散が外国人患者と同様であることが示されている（1.13.1-3-2.7.2-3.3.4 項）。また，E2306 試験結果から，本剤 150 mg 及び 300 mg を 4 週間隔で反復皮下投与した際に，日本人 CU 患者と韓国人 CU 患者，あるいは外国人 CU 患者を対象とした海外第 III 相試験での Week 12 における血清中オマリズマブのトラフ濃度はいずれも同程度であった（3.1 項）。さらに，3.2.1 項及び 3.4.3 項に示した母集

団解析結果から，CU 患者での PK/PD 及び PK-有効性の反応性において，人種及び民族の違いによる影響はみられなかった。以上の結果から，日本人 CU 患者と外国人 CU 患者において本剤投与後の PK/PD に大きな違いはないことから，海外と同じ用法・用量を日本人 CU 患者に設定することは妥当であると考えられた。

# 4 特別な試験

## 4.1 免疫原性

CU 患者を対象とした第 III 相試験（E2306，Q4881g，Q4882g 及び Q4883g 試験）及び用量設定試験（Q4577g 試験）では投与前及び試験終了時（Week 16：Q4577g，Week 24：E2306 試験，Week 28 ：Q4882g 試験 ，Week 40：Q4881g 及び Q4883g 試験）に，本剤の Fab 領域及び Fc 領域に対する抗体産生の有無を確認した。いずれの試験においても抗オマリズマブ抗体は検出されなかった。なお，Q4883g 試験では 1 名の被験者で抗 Fc 領域抗体陽性が投与前の Day 1 の検体で認められたものの，本剤投与後の Week 40 では陰性であったことから，結果としては陰性であると判断した。以上より，CU 患者を対象とした臨床試験において免疫原性は認められていない。

## 2.7.3 臨床的有効性

# 目　次

目　次 ..... 2
表 一 覧 ..... 3
図 一 覧 ..... 4
略号一覧 ..... 6
用語の定義一覧 ..... 7
1 背景及び概観 ..... 8
1.1 有効性評価の計画 ..... 8
1.1.1 有効性評価対象となった臨床試験の概略 ..... 8
1.1.2 用法・用量の設定根拠（第 III 相検証試験，E2306 試験） ..... 12
1.2 有効性の評価方法 ..... 13
1.2.1 測定項目 ..... 13
1.2.2 評価項目 ..... 15
1.2.3 有効性評価項目の設定根拠 ..... 16
1.2.4 ランダム化，盲検化 ..... 17
1.2.5 解析対象 ..... 17
1.2.6 統計解析の方法 ..... 18
1.2.7 部分集団の検討 ..... 25
2 個々の試験結果の要約 ..... 27
3 全試験を通しての結果の比較と解析 ..... 30
3.1 試験対象集団 ..... 30
3.1.1 選択・除外基準の比較 ..... 30
3.1.2 被験者の内訳 ..... 30
3.1.3 人口統計学的特性及びその他の特性 ..... 33
3.2 全有効性試験の結果の比較検討 ..... 37
3.2.1 国際共同試験（評価資料）（第 III 相検証試験，E2306 試験） ..... 37
3.2.2 外国試験（参考資料） ..... 46
3.3 部分集団における結果の比較 ..... 68
3.3.1 人口統計学的特性及びベースライン疾患特性別の部分集団 ..... 68
3.3.2 青少年 CU 患者 ..... 68
3.3.3 日本人部分集団 ..... 72
4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 ..... 75
4.1 用法・用量の検討 ..... 75
4.1.1 用量－反応関係 ..... 75
4.1.2 血中濃度－反応関係 ..... 77
4.1.3 用法－反応関係 ..... 78

4.1.4 部分集団 ..... 79
4.2 用法・用量に関するまとめ ..... 79
5 効果の持続，耐薬性 ..... 80
5.1 効果の持続 ..... 80
5.1.1 長期投与（12 週以上投与）時の効果の持続 ..... 80
5.1.2 投与終了後の効果の持続 ..... 81
5.2 有効性に関する離脱症状及び反跳現象 ..... 82
6 付 録 ..... 83

## 表 一 覧

Table 1-1 有効性評価の対象とした臨床試験 ..... 8
Table 1-2 比較対照試験の概略 ..... 9
Table 1-3 被験者自身による，そう痒の重症度，膨疹の個数，最大膨疹の長径，睡眠障害度，日常生活動作障害度の評価の定義 ..... 13
Table 1-4 本書で提示した評価項目及びその定義 ..... 15
Table 1-5 本書で提示した有効性評価項目の一覧 ..... 16
Table 1-6 解析対象集団の定義 ..... 17
Table 3-1 被験者の内訳（E2306 試験，RAN） ..... 31
Table 3-2 主な人口統計学的データ（E2306 試験，RAN） ..... 33
Table 3-3 ベースラインの疾患特性（E2306 試験，RAN） ..... 34
Table 3-4 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） ..... 37
Table 3-5 Week 12 の UAS7 のベースラインからの変化量（E2306 試験，FAS） ..... 39
Table 3-6 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） ..... 40
Table 3-7 Week 12 の UAS7 が 6 以下の被験者の割合（E2306 試験，FAS） ..... 41
Table 3-8 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） ..... 42
Table 3-9 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） ..... 43
Table 3-10 Week 12 の UAS7 が 0 の被験者の割合（E2306 試験，FAS） ..... 43
Table 3-11 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） ..... 44
Table 3-12 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） ..... 46
Table 3-13 Week 12 の UAS7 のベースラインからの変化量（Q4881g，Q4882g，Q4883g 試験，mITT） ..... 49

Table 3-14 Week 12 の週間膨疹スコアのベースラインからの変化量（Q4881g, Q4882g, Q4883g 試験, mITT） ..... 52
Table 3-15 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, Q4882g, Q4883g 試験, mITT） ..... 55
Table 3-16 Week 12 の UAS7 が 6 以下の被験者の割合（Q4881g, Q4882g, Q4883g 試験, mITT） ..... 56
Table 3-17 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, Q4882g, Q4883g 試験, mITT） ..... 58
Table 3-18 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, Q4882g, Q4883g 試験, mITT） ..... 59
Table 3-19 Week 12 の DLQI 総合スコアのベースラインからの変化量（Q4881g, Q4882g, Q4883g 試験, mITT） ..... 60
Table 3-20 Week 4 から Week12 までの「血管性浮腫なし」の日の割合（Q4881g, Q4882g, Q4883g 試験, mITT） ..... 62
Table 3-21 Week 12 の UAS7 が 0 の被験者の割合（Q4881g, Q4882g, Q4883g 試験, mITT） ..... 63
Table 3-22 Week 4 の UAS7 のベースラインからの変化量（Q4577g 試験, ITT） ..... 65
Table 3-23 Week 4 の週間そう痒スコアのベースラインからの変化量（Q4577g 試験, ITT） ..... 67
Table 3-24 Week 4 の週間膨疹スコアのベースラインからの変化量（Q4577g 試験, ITT） ..... 67
Table 3-25 12 歳以上 18 歳未満の被験者における投与期の週間そう痒スコア, UAS7, 週間膨疹スコアのベースラインからの変化量（E2306 試験, FAS） ..... 69
Table 3-26 週間そう痒スコアのベースラインからの変化量（12 歳以上 18 歳未満又は 18 歳以上, Q4881g, Q4882g, Q4883g 試験併合） ..... 70
Table 3-27 Week 12 及び Week 24 の UAS7 が 0 の被験者の割合（12 歳以上 18 歳未満又は 18 歳以上, Q4881g, Q4882g, Q4883g 試験併合） ..... 71
Table 4-1 第 III 相試験の Week 12 における CU に対する症状の改善効果（E2306, Q4881g, Q4882g, Q4883g 試験） ..... 76
Table 6-1 比較対照試験の選択・除外基準の一覧 ..... 83

## 図 一 覧

Figure 1-1 試験デザイン（E2306 試験） ..... 10
Figure 1-2 主要評価項目及び副次評価項目の検定方法（E2306 試験） ..... 23
Figure 3-1 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 3-2 UAS7 のベースラインからの変化量の推移（E2306 試験, FAS） ..... 39
Figure 3-3 週間膨疹スコアのベースラインからの変化量の推移（E2306 試験, FAS） ..... 41

Figure 3-4 週間そう痒スコアの平均値の推移（Q4881g，Q4882g，Q4883g 試験，mITT） ..... 48
Figure 3-5 UAS7 の平均値の推移（Q4881g，Q4882g，Q4883g 試験，mITT） ..... 51
Figure 3-6 週間膨疹スコアの平均値の推移（Q4881g，Q4882g，Q4883g 試験，mITT） ..... 54
Figure 3-7 Week 12 の UAS7 が 6 以下の被験者の割合（Q4881g，Q4882g，Q4883g 試験，mITT） ..... 57
Figure 3-8 Week 12 の DLQI 総合スコアのベースラインからの平均変化量（Q4881g，Q4882g，Q4883g 試験，mITT） ..... 61
Figure 3-9 Week 12 の UAS7 が 0 の被験者の割合（Q4881g，Q4882g，Q4883g 試験，mITT） ..... 64
Figure 3-10 UAS7 のベースラインからの平均変化量の推移（Q4577g 試験，ITT） .... 66
Figure 3-11 週間そう痒スコアの平均値の推移（12 歳以上 18 歳未満，Q4881g，Q4882g，Q4883g 試験併合） ..... 71
Figure 6-1 部分集団別の Week 12 の週間そう痒スコアのベースラインからの変化量（E2306 試験，FAS） ..... 92

# 略号一覧

| 略号 | 省略していない表現 (英) | 省略していない表現 (日) |
|---|---|---|
| ANCOVA | analysis of covariance | 共分散分析 |
| BMI | body mass index | 体格指数［体重 kg ／ (身長 m)$^2$］ |
| BOCF | baseline observation carried forward | — |
| CI | confidence interval | 信頼区間 |
| CMH | Cochran-Mantel-Haenszel | — |
| CU | chronic urticaria | 慢性蕁麻疹 |
| 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 | — |
| EMA | European Medicines Agency | 欧州医薬品庁 |
| FAS | full analysis set | 最大の解析対象集団 |
| FDA | Food and Drug Administration | 米国食品医薬品局 |
| FcεRI | high affinity IgE receptor | 高親和性 IgE 受容体 |
| GA$^2$LEN | the Global Allergy and Asthma European Network | — |
| 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 |
| 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 |
| ITT | intention-to-treat | — |
| LOCF | last observation carried forward | — |
| 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 | — |
| 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 | — |
| PD | pharmacodynamics | 薬力学 |
| PK | pharmacokinetics | 薬物動態 |
| PPS | per-protocol set | Per-protocol 集団 |
| PRO | Patient Reported Outcome | — |
| RAN | randomized population | ランダム化集団 |
| SD | standard deviation | 標準偏差 |
| SE | standard error | 標準誤差 |
| QOL | quality of life | 生活の質 |
| UAS | urticaria activity score | — |
| 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。<br>例）<br>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<br>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。<br>例）<br>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 ヵ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 urticarial, 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ている[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。 |

# 1 背景及び概観

## 1.1 有効性評価の計画

### 1.1.1 有効性評価対象となった臨床試験の概略

ヒスタミン $H_1$ 受容体拮抗薬（$H_1$ antihistamine，H1AH）治療で効果不十分な慢性蕁麻疹（chronic urticaria，CU）の日本人患者に対する本剤の有効性は，日本と韓国で実施した国際共同，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 II 相用量設定試験（Q4577g 試験）及び第 III 相検証試験 2 試験（Q4881g，Q4882g 試験）と第 III 相安全性試験（Q4883g 試験）を参考資料として有効性の評価に用いた。

検証試験である E2306，Q4881g，及び Q4882g 試験の主要な目的は，H1AH 治療で効果不十分な CU 患者を対象に，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。試験デザインはいずれもランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験とした。E2306 試験は本剤 300 mg，150 mg を 12 週間投与した。Q4881g 及び Q4882g 試験は，本剤 300 mg，150 mg，75 mg を投与し，投与期間は Q4881g 試験が 24 週間，Q4882g 試験が 12 週間とした。有効性を評価したすべての試験で，CU の主症状を被験者自身が評価し，スコア化したそう痒スコア，膨疹スコア，並びに urticaria activity score（UAS，そう痒スコアと膨疹スコアの複合スコア）を評価した。検証試験 3 試験（E2306，Q4881g，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を主要評価項目とした。

Q4883g 及び Q4577g 試験も，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験として実施した。Q4883g 試験の主要な目的は安全性の評価であり，H1AH（各国の承認用量の 4 倍まで増量可）に追加してヒスタミン $H_2$ 受容体拮抗薬（$H_2$ antihistamine，H2AH）又はロイコトリエン受容体拮抗薬（leukotriene receptor antagonist，LTRA）のいずれか又は両方の併用療法で効果不十分な CU 患者を対象に本剤 300 mg を 24 週間投与した。Q4577g 試験では，H1AH 治療で効果不十分な CU 患者に本剤 600 mg，300 mg，75 mg を単回投与し，用量反応性を評価した。

本剤の有効性は個々の試験成績に基づいて評価し，18 歳未満の CU 患者での有効性の評価にのみ，外国第 III 相試験（Q4881g，Q4882g，Q4883g 試験）の併合データを用いた。

有効性を評価した臨床試験の概要をTable 1-1に示す。個々の試験の詳細は「2.7.6 個々の試験のまとめ」又は各試験の治験総括報告書に示す。

**Table 1-1 有効性評価の対象とした臨床試験**

| 試験種類 | 相 | 主な目的 | 国際共同試験（評価資料） | 外国試験（参考資料） |
|---|---|---|---|---|
| 比較対照 | 第 II 相 | 用量設定 | － | Q4577g |
| | 第 III 相 | 検証 | E2306 | Q4881g，Q4882g |
| | | 安全性 | － | Q4883g |

#### 1.1.1.1 比較対照試験

本剤の有効性を評価した比較対照試験 5 試験の概略をTable 1-2に示す。

**Table 1-2 比較対照試験の概略**

| 試験種類 | 試験番号 | 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） | 投与期間 | 有効性の主要評価項目 | 資料区分 | 添付資料番号 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 検証試験 | E2306 (国際共同) | 多施設共同<br>ランダム化<br>二重盲検<br>プラセボ対照<br>並行群間比較 | オマリズマブ<br>• 300 mg<br>• 150 mg<br>プラセボ<br>4 週間隔，皮下投与 | オマリズマブ<br>• 300 mg: 72/73/67 [-/35/31]<br>• 150 mg: 72/71/65 [-/34/33]<br>プラセボ: 72/74/67 [-/36/34] | 投与期: 12 週間<br>追跡調査期: 12 週間 | Week 12 の週間そう痒スコアのベースラインからの変化量 | 評価 | 5.3.5.1-1 |
| | Q4881g (外国) | 多施設共同<br>ランダム化<br>二重盲検<br>プラセボ対照<br>並行群間比較 | オマリズマブ<br>• 300 mg<br>• 150 mg<br>• 75 mg<br>プラセボ<br>4 週間隔，皮下投与 | オマリズマブ<br>• 300 mg: 75/81/69<br>• 150 mg: 75/80/64<br>• 75 mg: 75/78/64<br>プラセボ: 75/80/65 | 投与期: 24 週間<br>追跡調査期: 16 週間 | Week 12 の週間そう痒スコアのベースラインからの変化量 | 参考 | 5.3.5.1-3 |
| | Q4882g (外国) | 多施設共同<br>ランダム化<br>二重盲検<br>プラセボ対照<br>並行群間比較 | オマリズマブ<br>• 300 mg<br>• 150 mg<br>• 75 mg<br>プラセボ<br>4 週間隔，皮下投与 | オマリズマブ<br>• 300 mg: 75/79/67<br>• 150 mg: 75/83/74<br>• 75 mg: 75/82/75<br>プラセボ: 75/79/74 | 投与期: 12 週間<br>追跡調査期: 16 週間 | Week 12 の週間そう痒スコアのベースラインからの変化量 | 参考 | 5.3.5.1-4 |
| 安全性試験 | Q4883g (外国) | 多施設共同<br>ランダム化<br>二重盲検<br>プラセボ対照<br>並行群間比較 | オマリズマブ<br>• 300 mg<br>プラセボ<br>4 週間隔，皮下投与 | オマリズマブ<br>• 300 mg: 240/252/224<br>プラセボ: 80/84/66 | 投与期: 24 週間<br>追跡調査期: 16 週間 | Week 12 の週間そう痒スコアのベースラインからの変化量[a)] | 参考 | 5.3.5.1-5 |
| 用量設定試験 | Q4577g (外国) | 多施設共同<br>ランダム化<br>二重盲検<br>プラセボ対照<br>並行群間比較 | オマリズマブ<br>• 600 mg<br>• 300 mg<br>• 75 mg<br>プラセボ<br>単回，皮下投与 | オマリズマブ<br>• 600 mg: 19/21/16<br>• 300 mg: 19/25/23<br>• 75 mg: 19/23/17<br>プラセボ: 19/21/15 | 投与期: 4 週間<br>追跡調査期: 12 週間 | Week 4 の UAS7 のベースラインからの変化量 | 参考 | 5.3.5.1-2 |

Source：5.2
[ ]は日本人被験者数
a) Q4883g 試験の主要目的は安全性評価

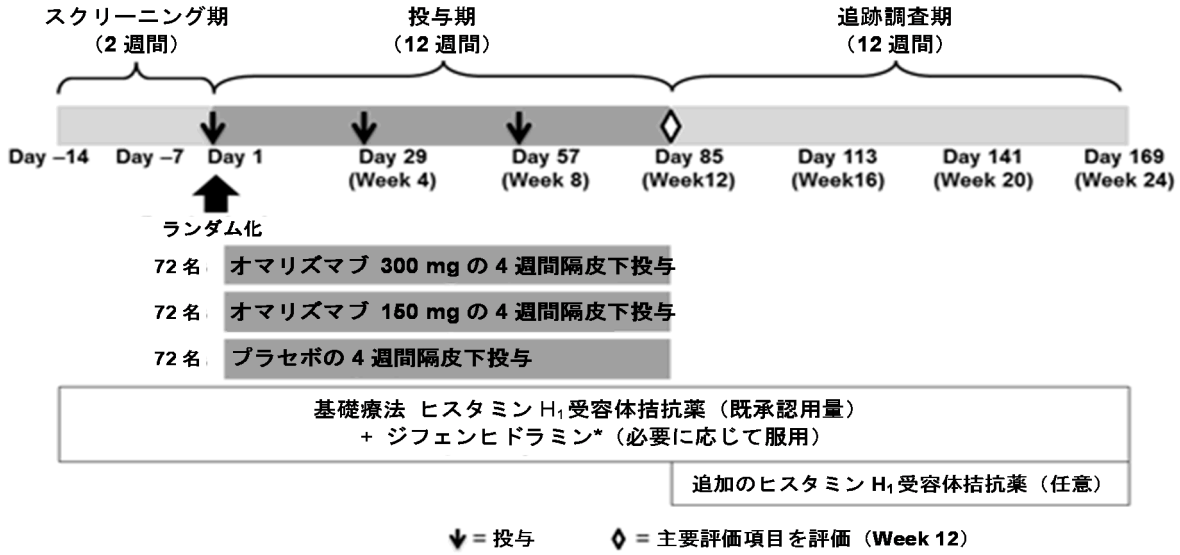
##### 1.1.1.1.1 国際共同試験（評価資料）（第 III 相検証試験，E2306 試験）

E2306 試験は，H1AH で効果不十分な CU と診断された青少年及び成人（年齢 12～75 歳）の患者を対象とした，第 III 相，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，国際共同試験（日本及び韓国）である。試験デザインをFigure 1-1に示す。

本試験は，スクリーニング期（2 週間），投与期（12 週間），追跡調査期（12 週間）で構成された。適格被験者は投与期開始時（Day 1）にオマリズマブ 300 mg 群，150 mg 群，又はプラセボ群のいずれかに 1：1：1 の比でランダム化され，ランダム化された後は試験期間を通して盲検性が維持された。ランダム化では国を層別因子とした。治験薬は Day 1（Week 0）から Day 57（Week 8）まで 4 週間ごとに 3 回皮下投与し，投与期の完了又は中止にかかわらずすべての被験者が追跡調査期に移行した。追跡調査期の来院は 4 週間ごととし，オマリズマブ投与時の薬物動態（pharmacokinetics，PK）及び薬力学（pharmacodynamics，PD）特性，有効性及び安全性データ，並びに抗オマリズマブ抗体の有無を評価した。

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，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 錠又は 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）。

**Figure 1-1　　試験デザイン（E2306 試験）**




*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
Source：5.3.5.1-1-E2306 試験-Figure 9-1

### 1.1.1.1.2 外国試験（参考資料）

#### 第 III 相検証試験（Q4881g 試験，Q4882g 試験）

Q4881g 及び Q4882g 試験は，H1AH で効果不十分な CU と診断された青少年及び成人（年齢 12～75 歳）の患者を対象とした，第 III 相，多施設共同，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験である。

Q4881g 及び Q4882g 試験は，スクリーニング期（2 週間），投与期（Q4881g 試験：24 週間，Q4882g 試験：12 週間），追跡調査期（16 週間）で構成された。適格被験者は，投与期開始時（Day 1）に，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によりオマリズマブ 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 の比でランダム化され，ランダム化された後は試験期間を通して盲検性が維持された。治験薬は，Q4881g 試験では Day 1（Week 0）から Day 141（Week 20）まで 4 週間ごとに 6 回，Q4882g 試験では Day 1（Week 0）から Day 57（Week 8）まで 4 週間ごとに 3 回皮下投与し，投与期の完了又は中止にかかわらずすべての被験者が追跡調査期に移行した。追跡調査期の来院は 4 週間ごととし，オマリズマブ投与時の PK 及び PD 特性，有効性及び安全性データ，並びに抗オマリズマブ抗体の有無を評価した。

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 試験では投与期（24 週間）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に，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）。

**第 III 相安全性試験（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 と診断された青少年及び成人（年齢 12～75 歳）の患者を対象とした，第 III 相，多施設共同，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験である。

本試験は，スクリーニング期（2 週間），投与期（24 週間），追跡調査期（16 週間）で構成された。適格被験者は，投与期開始時（Day 1）に，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 の比でランダム化され，ランダム化された後は試験期間を通して盲検性が維持された。治験薬は Day 1（Week 0）から Day 141（Week 20）まで 4 週間ごとに 6 回皮下投与し，投与期の完了又は中止にかかわらずすべての被験者が追跡調査期に移行した。追跡調査期の来院は 4 週間ごととし，オマリズマブ投与時の PK 及び PD 特性，有効性及び安全性データ，並びに抗オマリズマブ抗体の有無を評価した。

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，試験登録前と同じ用量で試験期間を通して継続投与した。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）。

**第 II 相用量設定試験（Q4577g 試験）**

Q4577g 試験は，H1AH で効果不十分な CU と診断された青少年及び成人（年齢 12～75 歳）の患者を対象とした，第 II 相，多施設共同，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較，用量設定試験である。

本試験は，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）で構成された。適格被験者は，投与期開始時（Day 0）に，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 の比でランダム化され，ランダム化された後は試験期間を通して盲検性が維持された。治験薬は Day 0（Week 0）に単回皮下投与し，投与期の完了又は中止にかかわらずすべての被験者が追跡調査期に移行した。

H1AH は，試験登録前と同じ用量で試験期間を通して継続投与した。追跡調査期では，被験者の UAS が 4 以上であり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）。

### 1.1.1.2 併合解析に使用した試験の要約

外国第 III 相試験（Q4881g，Q4882g，Q4883g 試験）の 18 歳未満の被験者のデータを併合し，青少年（12 歳以上 18 歳未満）患者の有効性評価に用いた。

### 1.1.1.3 その他の情報源

有効性評価に用いたその他の情報源はない。

## 1.1.2 用法・用量の設定根拠（第 III 相検証試験，E2306 試験）

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，用量反応性を検討する第 II 相用量設定試験（Q4577g 試験）を実施した。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。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（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，用量反応関係を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 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プラセボ群に比べて 150 mg，300 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。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，すべての評価項目に対して 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，特定の試験又は一部の評価項目に対してのみプラセボとの比較で有意な差が認められた。さらに，第 III 相安全性試験（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。安全性の結果も Q4881g 試験，Q4882g 試験でのオマリズマブ 300 mg，150 mg 群の安全性プロファイルは類似しており，忍容性は良好であった。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。

## 1.2 有効性の評価方法

本項では，有効性を評価した 5 試験の評価方法の概要を示す。本書に提示のない評価方法及び結果は，「2.7.6 個々の試験のまとめ」又は各試験の治験総括報告書に示した。

### 1.2.1 測定項目

有効性の評価対象とした各臨床試験で，電子日誌を用いた評価を実施した。被験者は試験期間を通して，蕁麻疹に関連する症状の評価，ジフェンヒドラミンの投与量，及び血管性浮腫の発現を電子日誌に毎日記録した。また，各試験で Patient Reported Outcome（PRO）質問票を用いて生活の質（quality of life，QOL）及び睡眠を評価した。PRO 質問票を用いた評価は規定来院日（Week 4，12，及び 24）に実施した。以下にそれぞれの評価方法を示す。

#### 1.2.1.1 電子日誌を用いた評価

**蕁麻疹に関連する症状の評価**

Table 1-3に示した定義に従い，被験者自身がそう痒の重症度，膨疹の個数，最大膨疹の長径，睡眠障害度，日常生活動作障害度を評価し，各スコアを電子日誌に記録した。

**Table 1-3 被験者自身による，そう痒の重症度，膨疹の個数，最大膨疹の長径，睡眠障害度，日常生活動作障害度の評価の定義**

| | | スコアの定義 | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 項目 | 記録回数/日 | 0 | 1 | 2 | 3 |
| そう痒の重症度 | 2 回 (朝夜) [a)] | なし | 軽度 | 中程度 | 重度 |
| 膨疹の個数 | 2 回 (朝夜) [a)] | なし | 軽度（1～6 個） | 中程度（7～12 個） | 重度（> 12 個） |
| 最大膨疹の長径 | 2 回 (朝夜) [a)] | なし | < 1.25 cm | 1.25～2.5 cm | > 2.5 cm |

| 項目 | 記録回数/日 | スコアの定義 | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 睡眠障害度 c) | 1 回 b) | 妨げていない | 軽度（わずかに睡眠を妨げた） | 中程度（ちょくちょく目覚めて，多少睡眠を妨げることもあった） | かなり（頻繁に目覚め，睡眠をひどく妨げた） |
| 日常生活動作障害度 c), d) | 1 回 b) | 妨げていない | 軽度（わずかに日常生活を妨げた） | 中程度（ちょくちょく日常生活を妨げた） | かなり（頻繁に日常生活を妨げた） |

a) 過去 12 時間について評価
b) 過去 24 時間について評価
c) 睡眠障害度及び日常生活動作障害度は，Q4577g 試験では評価しなかった
d) 日常生活動作には，仕事，学校，スポーツ，趣味，友人及び家族との活動が含まれる

**ジフェンヒドラミンの投与量**

被験者は，過去 24 時間にレスキュー薬として使用したジフェンヒドラミンの投与量（錠数）を電子日誌に 1 日 1 回記録した。ジフェンヒドラミンの 1 錠あたりの含有量は，E2306 試験では日本が 10 mg，韓国が 25 mg であり，外国試験 4 試験では 25 mg であった。

**血管性浮腫の発現**

被験者は 1 日 1 回，過去 24 時間の血管性浮腫の発現の有無を電子日誌に記録した。

### 1.2.1.2 PRO 質問票を用いた評価

**Dermatology Life Quality Index（DLQI）**

皮膚疾患に特化した健康関連 QOL 質問票である DLQI [Finlay and Kahn 1994]を用い，被験者自身が皮膚症状及び皮膚症状が生活のさまざまな面に及ぼす影響を評価した。DLQI は全 10 項目からなり，「症状・感情」，「日常生活」，「レジャー」，「仕事・学校」，「人間関係」，「治療」の 6 つのドメインで構成される。被験者は各項目を「全くない」（スコア 0）～「非常に」（スコア 3），又は「この質問は私にあてはまらない」（スコア 0）で評価した。6 ドメイン 10 項目のスコアを合計した総合スコアの範囲は 0～30 であり，スコアが高いほど QOL が低下していることを示す。

なお，DLQI の評価対象は 17 歳以上の被験者に限定した。

**Medical Outcomes Study（MOS）Sleep Scale**

MOS Sleep Scale は睡眠のさまざまな面を評価可能な質問票であり，被験者自身が 12 項目の設問に回答し過去 4 週間の睡眠について評価した。MOS Sleep Scale には「睡眠障害」，「いびき」，「息切れ又は頭痛」，「睡眠の適切性」，「傾眠」，「睡眠問題インデックス I」，「睡眠問題インデックス II」，「睡眠の量」，「至適な睡眠」の 9 つのサブスケールがある[Hays and Stewart 1992]。本書では各サブスケールについて E2306 試験の結果を示す。E2306 試験では，2009 年に改訂された Revised 版を用いた。

なお，MOS Sleep Scale の評価対象は 18 歳以上の被験者に限定した。

### 1.2.2 評価項目

E2306 試験（評価資料）及び外国試験 4 試験（参考資料）の，本書で提示した評価項目及びその定義をTable 1-4に示す。また，各試験の主要評価項目，並びに本書で提示した副次及び探索的評価項目の一覧をTable 1-5に示す。

**Table 1-4 本書で提示した評価項目及びその定義**

| 評価項目 | 定義 |
|---|---|
| 週間そう痒スコア | Table 1-3の定義に基づき記録された，朝と夜のそう痒スコアの平均値を一日そう痒スコアとし，各週の 7 日間の一日そう痒スコアの合計（範囲：0～21）を週間そう痒スコアと定義した。 |
| 週間そう痒スコアの意義のある最小の差（minimally important difference，MID） | 週間そう痒スコアのベースラインからの 5 以上の減少と定義した[Mathias et al. 2012]。 |
| 週間そう痒スコアで MID が認められるまでの期間 | 初回投与日から最初に週間そう痒スコアの MID が確認された日までの期間（週数）と定義した。 |
| 週間膨疹スコア | Table 1-3の定義に基づき記録された，朝と夜の膨疹スコアの平均値を一日膨疹スコアとし，各週の 7 日間の一日膨疹スコアの合計（範囲：0～21）を週間膨疹スコアと定義した。 |
| UAS7 | UAS は，そう痒スコア及び膨疹スコアの複合スコアである。<br>朝の UAS（朝のそう痒スコアと膨疹スコアの合計）と夜の UAS（夜のそう痒スコアと膨疹スコアの合計）の平均値を UAS の一日スコアとし，各週の 7 日間の UAS の一日スコアの合計（範囲：0～42）を UAS7 と定義した。 |
| UAS7 の MID | UAS7 のベースラインからの 11 以上の減少と定義した[Mathias et al. 2012]。 |
| UAS7 で MID が認められるまでの期間 | 初回投与日から最初に UAS7 の MID が確認された日までの期間（週数）と定義した。 |
| 週間最大膨疹の長径スコア | Table 1-3の定義に基づき記録された，朝と夜の最大膨疹の長径スコアの平均値を一日最大膨疹の長径スコアとし，各週の 7 日間の一日最大膨疹の長径スコアの合計（範囲：0～21）を週間最大膨疹の長径スコアと定義した。 |
| ジフェンヒドラミンの 1 週間あたりの投与量（mg） | 1 日 1 回記録されたジフェンヒドラミンの投与量（錠数）から算出した。<br>1 日あたりのジフェンヒドラミンの投与量（1 日あたりの錠数 × 各錠剤の用量）の各週の 7 日間の合計を，ジフェンヒドラミンの 1 週間あたりの投与量と定義した。 |
| 週間睡眠障害度スコア | Table 1-3の定義に基づき，1 日 1 回記録された睡眠障害度スコアの各週の 7 日間の合計（範囲：0～21）と定義した。 |
| 週間日常生活動作障害度スコア | Table 1-3の定義に基づき，1 日 1 回記録された日常生活動作障害度スコアの各週の 7 日間の合計（範囲：0～21）と定義した。 |
| 「血管性浮腫あり」の日数 | 1 日 1 回記録された血管性浮腫の発現の有無から，被験者が「はい（血管性浮腫あり）」と回答した日数の合計を「血管性浮腫あり」の日数と定義した。 |

| 評価項目 | 定義 |
|---|---|
| 「血管性浮腫なし」の日の割合 | 1 日 1 回記録された血管性浮腫の発現の有無から，被験者が「いいえ（血管性浮腫なし）」と回答した日数を，血管性浮腫の発現の有無が記録された日の総数で除したものと定義した。 |
| DLQI 総合スコア | DLQI 質問票の，6 ドメイン 10 項目のスコアの合計（範囲：0～30）を総合スコアと定義した。 |
| MOS Sleep Scale | MOS Sleep Scale 質問票の 12 項目の設問に対する回答に基づき，1 日あたりの睡眠時間，並びに 8 つのサブスケールについてスコアを算出した（1.2.1.2 項）。 |

**Table 1-5　本書で提示した有効性評価項目の一覧**

| 評価項目 | 評価資料 | 参考資料 | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | 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 | △ | △ | △ | △ | — |
| Week 12 から Week 24 まで継続してレスポンダー（UAS7 が 6 以下）であった被験者の割合 | △ | △[c] W24→W40 | △[d] W12→W28 | — | — |
| ジフェンヒドラミンの Week 12 の 1 週間あたりの投与量のベースラインからの変化量 | △ | — | — | — | — |
| Week 12 の週間睡眠障害度スコアのベースラインからの変化量 | △ | — | — | — | — |
| Week 12 の週間日常生活動作障害度スコアのベースラインからの変化量 | △ | — | — | — | — |
| 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 12 の MOS Sleep Scale スコアのベースラインからの変化量 | △ | — | — | — | — |
| 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 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
c) Q4881g 試験では「Week 24 から Week 40 まで継続してレスポンダー（UAS7 が 6 以下）だった被験者の割合」を評価
d) Q4882g 試験では「Week 12 から Week 28 まで継続してレスポンダー（UAS7 が 6 以下）だった被験者の割合」を評価

### 1.2.3　有効性評価項目の設定根拠

蕁麻疹はそう痒を伴う膨疹が病的に出没する疾患と定義され，CU の主症状は膨疹及びそう痒である。UAS はこれら 2 つの主症状を評価できる複合的な評価指標であり，CU の重症度を評価

できる国際的にも評価の定まった指標である[Zuberbier et al. 2014]。外国第 III 相検証試験（Q4881g，Q4882g 試験）では，第 II 相試験終了後相談での米国食品医薬品局（Food and Drug Administration，FDA）の助言に基づき UAS の一構成要素であるそう痒スコアを主要な評価項目とし，また，欧州医薬品庁（European Medicines Agency，EMA）の助言に基づき UAS7 を主要な副次評価項目とすることで，FDA 及び EMA の合意を得た。E2306 試験でも同様に 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，UAS7 を副次評価項目とすることで医薬品第 II 相試験終了後相談時に医薬品医療機器総合機構と合意した。QOL の評価には，皮膚症状及び皮膚症状が生活のさまざまな面に及ぼす影響を評価できる指標として，CU を含め皮膚科領域の臨床試験での使用経験も多い DLQI を用いた。DLQI は，UAS との相関が確認されている[Mlynek et al. 2008]。また，実臨床では効果の発現にどの程度の期間を要するかが患者にとって重要な意味を持つと考え，週間そう痒スコア及び UAS7 を指標に治療効果が現れるまでの期間も評価した。

### 1.2.4 ランダム化，盲検化

E2306 試験はランダム化，二重盲検比較試験である。国（日本又は韓国）を層別因子とし，被験者は，オマリズマブ 300 mg，150 mg，プラセボの 3 つの投与群のいずれかに 1：1：1 の比でランダムに割り付けられた。ランダム化は双方向自動応答技術を用いて実施した。治験薬割付け表はバリデーション済みのコンピュータシステムを用いて作成し，データベースが固定され開鍵されるまで機密下で保管した。

盲検性は，被験者，治験担当医師，治験協力者，治験依頼者に対して保持された。ただし，治験薬はバイアルの外観及び薬液の粘度から実薬かどうかの判別が可能であるため，治験薬は，Unblinded Pharmacist 及び Unblinded Physician によって交付及び投与された。Unblinded Pharmacist 及び Unblinded Physician は治験薬の交付及び投与以外には関与しなかった。また，PK 及び PD の分析担当者に対しては，検体を採取した被験者のランダム化番号が開示されるため，分析担当者は PK 及び PD の分析結果をデータベース固定時まで機密下で保管した。

Q4881g，Q4882g，Q4883g，及び Q4577g 試験のランダム化及び盲検化の詳細は，「2.7.6 個々の試験のまとめ」又は各試験の治験総括報告書に示した。

### 1.2.5 解析対象

評価資料及び参考資料で用いた解析対象集団の定義をTable 1-6に示す。

**Table 1-6 解析対象集団の定義**

| 解析対象集団 | 試験 | 定義 |
|---|---|---|
| ランダム化集団（RAN） | E2306 | 治験薬が投与されたかどうかにかかわらず，ランダム化されたすべての被験者。 |
| 最大の解析対象集団（FAS） | E2306 | RAN のうち，治験薬を 1 回以上投与された被験者。Intent-to-treat の原則に則り，ランダム化時に割り付けた投与群に従って被験者を解析した。 |

| 解析対象集団 | 試験 | 定義 |
|---|---|---|
| Per-protocol 集団（PPS） | E2306 | 重大な治験実施計画書からの逸脱が認められなかった FAS のすべての被験者。投与期に実際に投与された最高用量に基づく投与群に従って被験者を解析した。この補足的な有効性解析対象集団は，主要解析結果の頑健性を評価するために使用した。 |
| Modified intention-to-treat 集団（mITT） | Q4881g, Q4882g, Q4883g | ランダム化され，治験薬を 1 回以上投与された被験者。ランダム化時に割り付けた投与群に従って被験者を解析した。 |
| Intent-to-treat 集団（ITT） | Q4577g | Intent-to-treat の原則に則り，ランダム化時に割り付けた投与群に従って被験者を解析した。 |

## 1.2.6 統計解析の方法

本項では，E2306 試験及び外国第 III 相試験（Q4881g，Q4882g，Q4883g 試験）の主要評価項目，副次評価項目，及び本書で示した探索的評価項目に用いた統計解析手法を示す。その他の探索的評価項目の統計解析手法，及び Q4577g 試験で用いた統計解析手法の詳細は，各試験の治験総括報告書に示した。

### 1.2.6.1 データの取扱い

#### 1.2.6.1.1 投与中止

E2306 試験では，治験薬の投与を中止した場合，治験薬が投与されなかった最初の規定来院日を投与中止日とし，投与中止日以降の電子日誌の記録は有効性評価では欠測として扱った。なお，投与中止した場合でも中止後に投与期終了時評価を行い，被験者はその後追跡調査期に移行し試験への参加を継続した。

Q4881g，Q4882g，及び Q4883g 試験では，治験薬の投与を中止した場合，1) 治験薬が投与されなかった最初の規定来院日，2) 治験実施計画書で定めた併用禁止薬を使用した最初の日，のいずれか早い方を投与中止日とし，投与中止日以降の電子日誌の記録は有効性評価では欠測として扱った。なお，投与中止した場合でも，被験者は追跡調査期に移行し試験への参加を継続した。

#### 1.2.6.1.2 ベースラインの定義及びスコア算出時の欠測の取扱い

**週間スコア**

そう痒スコア，膨疹スコア，UAS，最大膨疹の長径スコア，睡眠障害度スコア，及び日常生活動作障害度スコアでは，ランダム化来院（Day 1）前 7 日間における一日スコアの合計をベースラインの週間スコアと定義した。

そう痒スコア，膨疹スコア，UAS，最大膨疹の長径スコアでは，1 日 2 回の記録のうち，1 回しか記録されていない場合は，同日に記録されたスコアを一日スコアとした。2 回とも記録されていない場合は，一日スコアを欠測とした。睡眠障害度スコア，日常生活動作障害度スコアでは，1 日 1 回の記録が欠落した場合は一日スコアを欠測とした。

週間スコアは，以下の原則に従ってデータを取り扱った。

- 各週の 7 日間に一日スコアが 4 つ以上あれば，それらを合計し，電子日誌に記録されている日数で除し 7 を乗じることにより，週間スコアを算出した。
- 各週の 7 日間に一日スコアが 4 つ以上欠落した場合は，その週の週間スコアは欠測とした。

**DLQI 総合スコア**

ベースラインの DLQI 総合スコアは，ランダム化来院（Day 1）時に評価されたスコアと定義した。

E2306 試験では，DLQI の 10 項目のスコアのうち 1 つが欠落した場合は当該項目のスコアを 0 として総合スコアを算出した。2 つ以上欠落した場合は，総合スコアを last observation carried forward（LOCF）法を用いて補完した。

Q4881g，Q4882g，及び Q4883g 試験では，DLQI の欠測値は補完しなかった。

**ジフェンヒドラミンの 1 週間あたりの投与量**

E2306 試験では，ベースラインの 1 週間あたりの投与量は，ランダム化来院（Day 1）前 7 日間における投与量（mg）の合計と定義した。

**MOS Sleep Scale スコア**

E2306 試験では，ベースラインの MOS Sleep Scale スコアは，ランダム化来院（Day 1）時に評価されたスコアと定義した。MOS Sleep Scale スコアの欠測値は補完しなかった。

### 1.2.6.1.3 欠測データの取扱い

**連続変数**

E2306 試験では，主要評価項目をはじめとする連続変数は，「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）を用いて解析した。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。

Q4881g，Q4882g，及び Q4883g 試験では，主要評価項目をはじめとする連続変数の欠測値は，被験者のベースライン値で補完（baseline observation carried forward，BOCF）した。

**2 値変数**

E2306 試験では，特定の時点において治療効果に関する変数のデータが欠落している場合，以下の規則に準じて欠測データを分類した。

- Week 12 又は Week 24 でデータが欠落している場合
  それより前の 2 つの時点で被験者がレスポンダー（当該カテゴリーにおいて反応ありとみなされる例）であれば，レスポンダーとした。たとえば，Week 12 のデータが欠落し

ており，Week 10 と Week 11 でレスポンダーであれば，Week 12 もレスポンダーとした。同様に，Week 24 のデータが欠落しており，Week 22 と Week 23 でレスポンダーであれば，Week 24 もレスポンダーとした。

- Week 12 及び Week 24 以外の時点でデータが欠落している場合
  その前後の時点で被験者がレスポンダーであれば，レスポンダーとした。たとえば，Week 21 のデータが欠落しており，Week 20 と Week 22 でレスポンダーであれば，Week 21 もレスポンダーとした。
- 上記以外のすべての状況ではノンレスポンダーとした。

Q4881g，Q4882g，及び Q4883g 試験では，Week 12 及び Week 24 に治療効果に関する変数のデータが欠落している場合，ノンレスポンダーとした。

**期間に関する変数**

E2306 試験では，週間そう痒スコアで意義のある最小の差（minimally important difference，MID）が認められるまでの期間は，被験者がノンレスポンダー（期間中に MID が確認されない例）の場合，週間スコアが得られた最後の週をもって評価を打ち切りとした。

Q4881g，Q4882g，及び Q4883g 試験では，週間そう痒スコアで MID が認められるまでの期間は，被験者がノンレスポンダー（期間中に MID が確認されない例）の場合，週間スコアが得られた最後の週をもって評価を打ち切りとした。ベースライン以降，最終の週間スコアまでの間に，週間スコアが欠測となった週がある場合には，その週には MID は認められなかったものと仮定した。

**日数に関する変数**

E2306 試験では，投与期間中の「血管性浮腫あり」の日数の欠測値は補完しなかった。Week 4 から Week 12 までの「血管性浮腫なし」の日の割合は，Week 4 来院日から Week 12 来院日までの期間で電子日誌への入力がない日が 40%を超えた被験者を解析から除外した。欠測値は補完しなかった。

Q4881g，Q4882g，及び Q4883g 試験では，Week 4 から Week 12 までの「血管性浮腫なし」の日の割合は，Week 4 の来院日前に試験を中止した被験者，又は Week 4 来院日から Week 12 来院日までの期間で電子日誌への入力がない日が 40%を超えた被験者を解析から除外した。欠測値は補完しなかった。

### 1.2.6.1.4 タイムスタンプ（日付及び時刻）に誤りのある電子日誌データの取扱い

E2306 試験では電子日誌データ収集業務を CRF Health 社に委託した。試験期間中に，電子日誌から CRF Health 社のデータベースに送信されたデータを治験依頼者が確認した際，電子日誌データの日付の中に当該被験者の試験参加前の日付があったことから，日付（タイムスタンプ）が誤ったデータが存在していることが判明した。判明したデータ以外の誤ったタイムスタンプの有

無を検索し，検出されたデータの取扱いを規定するため，治験依頼者の要請に基づき CRF Health 社が Data Handling Guideline を作成した。この Data Handling Guideline に従ってタイムスタンプに誤りのあるデータを検出した結果，被験者 20 名の計 120 件のデータが特定された。これらのデータはデータの品質保証の観点から信頼性を担保できないと判断し，開鍵前に作成した解析計画に従って，該当するすべてのデータを本試験の解析から除外した。除外されたデータ数は，電子日誌で収集したランダム化集団の全データ数の 0.2%（120/72903 件）とわずかであり，電子日誌を用いて収集したデータのうち信頼性を担保できない一部のデータを除外した場合も本試験の有効性の評価には影響しないと考えた。

### 1.2.6.2 評価項目の解析

#### 1.2.6.2.1 E2306 試験

**主要評価項目の解析**

FAS を対象に，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を MMRM を用いて推定した。MMRM 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。被験者内相関は非構造共分散行列を用いてモデル化し，モデルが収束しない場合は複合対称性共分散構造を使用した。主要解析結果の頑健性を評価するため，PPS を対象とした解析，並びに Week 12 のそう痒スコアが欠測の場合に LOCF 法及び被験者のベースライン値で補完（BOCF）した解析を実施した。

**副次評価項目の解析**

副次評価項目のうち，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 総合スコアは週に代わり来院をモデルに含めた。

**多重性の調整**

主要評価項目及び副次評価項目に対する解析では，想定した計 16 の帰無仮説（「各オマリズマブ群とプラセボ群との間に差はない」）を 2 つのファミリーに分け，各仮説集合を以下の順序で検定した。ファミリーごとの第一種の過誤確率を全体として 5%未満に保つため，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，可変的なゲートキーピング法を採用した。

**ファミリー1**

主要評価項目：

$H_1$：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。

$H_2$：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。

副次評価項目：

$H_3$：Week 12 の UAS7 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。

$H_4$：Week 12 の UAS7 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。

$H_5$：Week 12 の週間膨疹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。

$H_6$：Week 12 の週間膨疹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。

$H_7$：Week 12 の UAS7 が 6 以下の被験者の割合を指標として，オマリズマブ 300 mg 群とプラセボ群との間に差はない。

$H_8$：Week 12 の UAS7 が 6 以下の被験者の割合を指標として，オマリズマブ 150 mg 群とプラセボ群との間に差はない。

**ファミリー2**

$H_9$：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。

$H_{10}$：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。

$H_{11}$：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。

$H_{12}$：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。

$H_{13}$：Week 12 の UAS7 が 0 の被験者の割合を指標として，オマリズマブ 300 mg 群とプラセボ群との間に差はない。

$H_{14}$：Week 12 の UAS7 が 0 の被験者の割合を指標として，オマリズマブ 150 mg 群とプラセボ群との間に差はない。

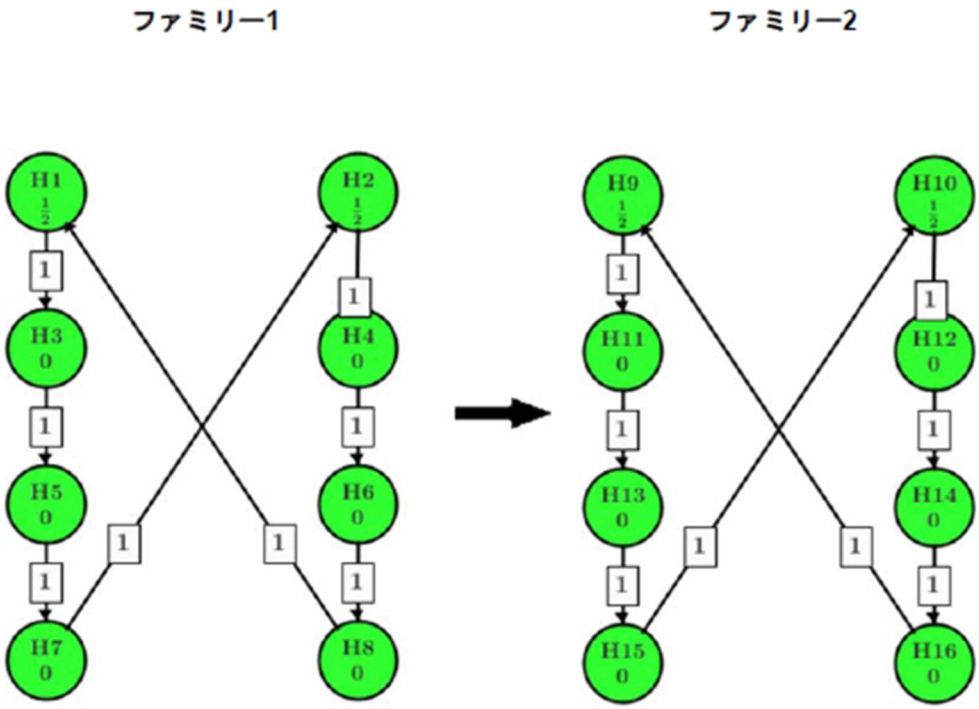
$H_{15}$：Week 12 の DLQI 総合スコアのベースラインからの変化量を指標として，オマリズマブ 300 mg 群とプラセボ群との間に差はない。

$H_{16}$：Week 12 の DLQI 総合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。

逐次的に棄却していく検定手順をFigure 1-2に示す。

ファミリーごとの第一種の過誤確率は 5%とし，可変的なゲートキーピング法を用いて全体の有意水準をコントロールした。仮説は上述の 2 つのファミリーに分け，主要目的の各仮説（$H_1$ 及び $H_2$）から α/2 で同時に検定を開始し，矢印で結ばれた次の仮説が棄却できなくなるまで検定を行った。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。

**Figure 1-2　　主要評価項目及び副次評価項目の検定方法（E2306 試験）**




**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又は 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 12 から Week 24 まで継続してレスポンダー（UAS7 が 6 以下）であった被験者の割合，及び Week 4 から Week 12 までの「血管性浮腫なし」の日の割合を要約

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。

### 1.2.6.2.2 Q4881g，Q4882g，及び Q4883g 試験

Q4881g 及び Q4882g 試験の解析手法を以下に示す。Q4883g 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が副次評価項目であったことを除き，解析に用いた検定方法及び階層順等の手法は Q4881g 試験と同じであった。

**主要評価項目の解析**

Modified intention-to-treat 集団（mITT）を対象に，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を共分散分析（analysis of covariance，ANCOVA）を用いて推定した。モデルにはベースライン値（13 未満，13 以上）及び体重（80 kg 未満，80 kg 以上）を含めた。

**副次評価項目の解析**

副次評価項目のうち，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に対しては，Cox 比例ハザードモデルを用いて検定した。Week 12 及び Week 24 の UAS7 が 6 以下の被験者の割合，Week 12 の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 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（連続値は中央値で 2 つに層別）と体重（80 kg 未満，80 kg 以上）で調整した。

**多重性の調整**

主要評価項目及び副次評価項目に対するすべての統計学的検定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多重性を調整した。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。主要評価項目ではいずれかの群間比較で有意な差が認められなかった場合，それ以降の群間比較の評価は行わなかった。副次評価項目ではオマリズマブ群の用量別にそれぞれ以下の階層順で検定を行い，いずれかの項目でオマリズマブ群とプラセボ群間に有意な差が認められなかった場合，それ以降の項目について群間比較の評価は行わなかった。

主要評価項目

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

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「血管性浮腫なし」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。

**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 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。その他の探索的評価項目は，群別に割合又は平均値を要約した。

## 1.2.7 部分集団の検討

### 1.2.7.1 人口統計学的特性及びベースライン疾患特性別の部分集団

E2306 試験の主要評価項目（Week 12 の週間そう痒スコアのベースラインからの変化量）について，以下の部分集団を対象に解析した。主要解析モデルを部分集団別の解析にも適用した。

- 性別（男性，女性）
- 年齢（18 歳未満，18 歳以上 65 歳未満，65 歳以上）
- 国（日本，韓国）
- 体重（40 kg 未満，40 kg 以上 80 kg 未満，80 kg 以上）
- CU の罹病期間（2 年未満，2 年以上 10 年以下，10 年超）
- CU に対する全身ステロイドの使用歴（あり，なし）
- 過去に CU に対して使用した治療薬の数（3 つ以下，3 つ超）
- CU index*（陽性，陰性）
- ベースライン時週間そう痒スコア（13 未満，13 以上）
- ベースライン時 UAS7（中央値未満，中央値以上）
- ベースライン時総 IgE 濃度（中央値未満，中央値以上）

*：CU index は抗高親和性 IgE 受容体自己抗体等，好塩基球中のヒスタミンを遊離させる因子の有無を評価する。

### 1.2.7.2 青少年 CU 患者（12 歳以上 18 歳未満）

青少年 CU 患者（12 歳以上 18 歳未満）におけるオマリズマブの有効性は，E2306 試験の主要評価項目についての年齢区分別の部分集団解析（1.2.7.1 項）を用いて評価し，また，個々の被験者での週間そう痒スコア，UAS7，週間膨疹スコアのベースラインからの変化量を評価した。さ

らに，外国第 III 相試験（Q4881g，Q4882g，Q4883g 試験）に組み入れられた 12 歳以上 18 歳未満の患者について，週間そう痒スコアのベースラインからの変化量及び UAS7 が 0 の被験者の割合を，併合解析の結果を用いて評価した。

### 1.2.7.3 日本人部分集団

E2306 試験の日本人被験者を対象に，主要評価項目並びに副次評価項目のうち Week 12 の UAS7，週間膨疹スコア，週間最大膨疹の長径スコア，及び DLQI 総合スコアのベースラインからの変化量について全体集団と同様の解析を行った。その他の副次評価項目は，カテゴリカル変数に対して Week 12 の被験者数と割合を算出して評価した。

# 2 個々の試験結果の要約

本項では，評価資料である国際共同試験（E2306 試験）の試験結果の要約を示す。その他の試験の要約は「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示す。

### 国際共同試験（評価資料）（第 III 相検証試験，E2306 試験）

| | |
|---|---|
| 治験の標題： | H1AH で効果不十分な慢性蕁麻疹患者を対象にオマリズマブの有効性及び安全性を評価する，第 III 相，多施設共同，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照試験 |
| 主要目的： | H1AH で効果不十分な CU 患者を対象に，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 又は 150 mg（4 週間隔皮下投与）のプラセボに対する優越性を検証する。 |
| 治験デザイン： | 多施設共同，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験 |
| 実施国： | 日本，韓国 |
| 対象： | H1AH で効果不十分な CU と診断された 12～75 歳の患者で，以下のすべての事項を満たしている患者を組み入れた。<br>• 登録前に H1AH が投与されているにもかかわらず，そう痒及び膨疹が 8 週間以上継続している<br>• ランダム化（Day 1）前 7 日間の UAS7 が 16 以上であり，かつ UAS7 の一構成要素である週間そう痒スコアが 8 以上である<br>• スクリーニング来院日（Day −14，Day −7，又は Day 1）のうち少なくとも 1 来院日で医師評価による UAS（In-clinic UAS）が 4 以上である<br>• 最初のスクリーニング来院日（Day −14）直前に 3 日以上連続して，CU の治療を目的に承認用量の H1AH が投与されていること。また，最初のスクリーニング来院日に H1AH の投与が記録されていなければならない<br>• CU と診断されてから 6 ヵ月以上が経過している患者 |
| 用法・用量： | オマリズマブ 300 mg，150 mg，プラセボ<br>4 週間隔，皮下投与 |
| 被験者数： | 目標ランダム化被験者数：216 名（72 名/投与群）<br>ランダム化被験者数：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）［105 名（35 名，34 名，36 名）］<br>完了被験者数：199 名（67 名，65 名，67 名）［98 名（31 名，33 名，34 名）］<br>［ ］は日本人被験者数 |
| 投与期間： | スクリーニング期：2 週間<br>投与期：12 週間<br>追跡調査期：12 週間 |
| 評価項目： | 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<br>副次評価項目及び主な探索的評価項目はTable 1-5に示した。 |
| 解析手法 | 主要解析として，週間そう痒スコアのベースラインからの変化量について，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する MMRM を用いて，Week 12 でのオマリズマブ群とプラセボ群との群間差を全体の有意水準 5%で検定した。<br>主要評価項目及び副次評価項目の仮説検定の多重性は，ゲートキーピング法を用いて第一種の過誤確率を制御することで調整した（1.2.6.2.1 項）。 |
| 有効性の結果： | Week 12 の週間そう痒スコアのベースラインからの平均変化量は，オマリズマブ 300 mg 群（−10.38），150 mg 群（−8.80）がプラセボ群（−6.73）に比べて大きく，300 mg 群で最も大きかった。変化量（最小二乗平均）の群間差（オマリズマブ群 – プラセボ群，以下同様）はオマリズマブ 300 mg 群−3.70，150 mg 群−2.29 であり，いずれも群間に有意な差が認められ |

た（300 mg 群で調整前，調整後ともに $p < 0.001$，150 mg 群で調整前，調整後ともに $p = 0.006$，MMRM）。

Week 12 の UAS7 のベースラインからの平均変化量は，オマリズマブ 300 mg 群（−22.76），150 mg 群（−19.09）がプラセボ群（−14.57）に比べて大きく，300 mg 群で最も大きかった。変化量（最小二乗平均）の群間差はオマリズマブ 300 mg 群−8.55，150 mg 群−4.89 であり，いずれも群間に有意な差が認められた（300 mg 群で調整前，調整後ともに $p < 0.001$，150 mg 群で調整前，調整後ともに $p = 0.007$，MMRM）。

Week 12 の週間膨疹スコアのベースラインからの平均変化量は，オマリズマブ 300 mg 群（−12.39），150 mg 群（−10.30）がプラセボ群（−7.85）に比べて大きく，300 mg 群で最も大きかった。変化量（最小二乗平均）の群間差はオマリズマブ 300 mg 群−4.76，150 mg 群−2.63 であり，いずれも群間に有意な差が認められた（300 mg 群で調整前，調整後ともに $p < 0.001$，150 mg 群で調整前，調整後ともに $p = 0.016$，MMRM）。

Week 12 の UAS7 が 6 以下の被験者の割合は，オマリズマブ 300 mg 群（57.5%），150 mg 群（42.9%）がプラセボ群（18.9%）に比べて高く，300 mg 群で最も高かった。オマリズマブ群とプラセボ群との群間比較では，いずれのオマリズマブ群も群間に有意な差が認められた（300 mg 群で調整前，調整後ともに $p < 0.001$，150 mg 群で調整前 $p = 0.002$，調整後 $p = 0.016$，ロジスティック回帰モデル）。

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平均変化量は，オマリズマブ 300 mg 群（−10.62），150 mg 群（−9.64）がプラセボ群（−6.57）に比べて大きく，300 mg 群で最も大きかった。変化量（最小二乗平均）の群間差はオマリズマブ 300 mg 群−4.44，150 mg 群−3.03 であり，いずれも群間に有意な差が認められた（300 mg 群で調整前 $p < 0.001$，調整後 $p = 0.016$，150 mg 群で調整前 $p = 0.003$，調整後 $p = 0.016$，MMRM）。

Week 12 の週間そう痒スコアで MID が認められた被験者の割合は，オマリズマブ 300 mg 群（87.7%），150 mg 群（68.6%）がプラセボ群（55.4%）に比べて高く，300 mg 群で最も高かった。オマリズマブ 300 mg 群とプラセボ群との群間比較では有意な差が認められた（調整前 $p < 0.001$，調整後 $p = 0.016$，ロジスティック回帰モデル）。150 mg 群では，可変的なゲートキーピング法に基づき群間に有意な差は認められなかった。

Week 12 の UAS7 が 0 の被験者の割合は，オマリズマブ 300 mg 群（35.6%），150 mg 群（18.6%）がプラセボ群（4.1%）に比べて高く，300 mg 群で最も高かった。オマリズマブ 300 mg 群とプラセボ群との群間比較では，有意な差が認められた（調整前 $p < 0.001$，調整後 $p = 0.016$，ロジスティック回帰モデル）。150 mg 群は，可変的なゲートキーピング法に基づき群間に有意な差は認められなかった。

Week 12 の DLQI 総合スコアのベースラインからの平均変化量はオマリズマブ 300 mg 群（−8.9），150 mg 群（−7.0）がプラセボ群（−5.0）に比べて大きく，300 mg 群で最も大きかった。変化量（最小二乗平均）の群間差はオマリズマブ 300 mg 群−3.1 であり，群間に有意な差が認められた（調整前 $p < 0.001$，調整後 $p = 0.016$，MMRM）。150 mg 群では，変化量の群間差は−1.9 であり，可変的なゲートキーピング法に基づき群間に有意な差は認められなかった。

安全性の結果： 投与期の有害事象発現率は，オマリズマブ 300 mg 群 35.6%（26/73 名），150 mg 群 43.7%（31/71 名），プラセボ群 41.9%（31/74 名）（以下同順）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又は低かった。全体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（9.6%，7.0%，9.5%），頭痛（4.1%，4.2%，5.4%），湿疹（4.1%，2.8%，1.4%）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の群で発現率が 2%以上高かった有害事象は咽頭炎，上気道感染，関節痛，片頭痛，湿疹であった。湿疹以外は，いずれもオマリズマブ投与群のみで発現したが，発現率は 0%～2.8%と低かった。

追跡調査期の有害事象発現率は，オマリズマブ 300 mg 群 31.0%（22/71 名），150 mg 群 29.0%（20/69 名），プラセボ群 26.1%（18/69 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高かった。全体で多くみられた有害事象（いずれかの群で発現率 4%以上）は慢性特発性蕁麻疹（4.2%，0%，0%），鼻咽頭炎（2.8%，4.3%，8.7%）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の群で発現率が 2%以上高かった有害事象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。いずれもオマリズ

マブ投与群のみで発現したが，慢性特発性蕁麻疹以外の発現率は 0%～2.9%と低かった。慢性特発性蕁麻疹はすべてオマリズマブ 300 mg 群で発現（4.2%）した。

死亡の報告はなかった。重篤な有害事象は，投与期にオマリズマブ 300 mg 群 1 名（肺炎），追跡調査期にオマリズマブ 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）に発現した。いずれも治験薬との関連は否定された。投与中止に至った有害事象は，オマリズマブ 150 mg 群の 1 名（咽頭浮腫）に発現し，治験薬との関連は否定できないと判断された。

PK/PD の結果： Week 12（最終投与から 4 週後）の血清中オマリズマブ濃度（平均値 ± 標準偏差，以下同様）は，オマリズマブ 300 mg 群 32.3 ± 13.90 µg/mL，150 mg 群 16.9 ± 7.34 µg/mL であり，概ね用量に比例していた。Week 24 のオマリズマブ濃度はそれぞれ 3.30 ± 3.50 µg/mL，1.49 ± 1.80 µg/mL に低下した。

Week 12 の血清中遊離 IgE 濃度は，オマリズマブ投与群では投与前（Day 1 の総 IgE 濃度）から低下した（オマリズマブ 300 mg 群 817 ± 951 ng/mL → 29.6 ± 28.2 ng/mL，150 mg 群 539 ± 555 ng/mL → 34.0 ± 26.9 ng/mL）。Week 24 の遊離 IgE 濃度はいずれのオマリズマブ投与群でも 1/3 以上の検体で定量上限（150 ng/mL）を上回っていた。

Week 12 の血清中総 IgE 濃度は，オマリズマブ投与群では投与前（Day 1）と比較し約 2～3 倍に上昇した。Week 24 の総 IgE 濃度はいずれのオマリズマブ投与群でもベースラインと同程度の値まで低下した。

# 3 全試験を通しての結果の比較と解析

本項では，評価資料である国際共同試験（第 III 相検証試験，E2306 試験）と，参考資料である外国試験［第 III 相検証試験（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）］の結果を提示する。

日本人での有効性は E2306 試験の部分集団解析を用いて評価し，3.3.3 項に示した。

## 3.1 試験対象集団

### 3.1.1 選択・除外基準の比較

有効性を評価した 5 試験の選択・除外基準の一覧をTable 6-1に示す。

E2306，Q4881g，Q4882g，及び Q4577g 試験の対象患者は H1AH（各国の承認用量）で効果不十分な CU 患者とし，Q4883g 試験では，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による併用療法で効果不十分な CU 患者を対象とした。年齢は，いずれの試験でも 12 歳以上とした。E2306 試験では，外国第 III 相試験の結果から 12 歳以上 18 歳未満の CU 患者に対するオマリズマブの有効性は成人（18 歳以上 65 歳未満）とほぼ同等と推測されたこと，またオマリズマブは気管支喘息を適応症として国内外で小児患者への投与経験があり，安全性にも問題はないと考えられたことから 12 歳以上と設定した。選択基準の内容は，以下に示すとおり試験間でほぼ同様であり，大きな違いはみられなかった。

- 時期を問わず登録前に既存治療薬による治療を実施したにもかかわらず，そう痒及び膨疹が 6 又は 8 週間以上連続して認められている。
- ランダム化前 7 日間における UAS7（範囲：0～42）が 16 以上であり，かつ UAS7 の一構成要素である週間そう痒スコア（範囲：0～21）が 8 以上である（Q4577g 試験では，ランダム化前 7 日間における UAS7 が 12 以上）。
- スクリーニング来院のうち少なくとも 1 日の In-clinic UAS（範囲：0～6）が 4 以上である。
- Day −14 のスクリーニング来院直前に 3 日以上連続して，CU の治療を目的に既存治療薬の投与を受け，最初のスクリーニング来院日にその使用が記録されている。
- CU と診断されてから 3 又は 6 ヵ月以上が経過している。

原因が明らかな蕁麻疹の患者，アトピー性皮膚炎等，慢性的なそう痒を伴う皮膚疾患を有する患者は，試験結果の評価に影響を及ぼす可能性があるため，いずれの試験でも除外した。また，いずれの試験でも低体重の患者は除外した。

### 3.1.2 被験者の内訳

#### 3.1.2.1 国際共同試験（評価資料）（第 III 相検証試験，E2306 試験）

E2306 試験ランダム化集団（randomized population，RAN）の被験者の内訳をTable 3-1に示す。

268 名がスクリーニングされ，このうち 218 名がランダム化された（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）。218 名全員に治験薬が投与された。218 名のうち 208 名（95.4%）が投与期を完了した。投与期に中止した被験者は，プラセボ群に比べてオマリズマブ群で少なかった（1 名，3 名，6 名）。投与期の中止理由は被験者又は法的保護者による同意撤回が最も多く，プラセボ群の被験者で多かった。本試験計画では，投与期の完了又は中止にかかわらず，投与期終了後は追跡調査期に移行することとしていたが，9 名（2 名，2 名，5 名）は追跡調査期に移行せず，試験を中止した（5.3.5.1-1-E2306 試験-Listing 14.1-1.2）。追跡調査期に移行した被験者は 209 名であり，このうち 199 名（91.3%）が追跡調査期を完了した。追跡調査期の中止理由は被験者又は法的保護者による同意撤回が最も多かった。

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（5.3.5.1-1-E2306 試験-Table 14.1-2.3）。

**Table 3-1　　被験者の内訳（E2306 試験，RAN）**

| | オマリズマブ 300 mg 群 N = 73 n (%) | オマリズマブ 150 mg 群 N = 71 n (%) | プラセボ群 N = 74 n (%) | 合計 N = 218 n (%) |
|---|---|---|---|---|
| ランダム化 | 73 | 71 | 74 | 218 |
| 投与期完了 | 72 ( 98.6) | 68 ( 95.8) | 68 ( 91.9) | 208 ( 95.4) |
| 投与期中止 | 1 ( 1.4) | 3 ( 4.2) | 6 ( 8.1) | 10 ( 4.6) |
| 中止理由 | | | | |
| 有害事象 | 0 | 1 ( 1.4) | 0 | 1 ( 0.5) |
| 医師判断による中止 | 0 | 0 | 1 ( 1.4) | 1 ( 0.5) |
| 被験者又は法的保護者による同意撤回 | 1 ( 1.4) | 2 ( 2.8) | 5 ( 6.8) | 8 ( 3.7) |
| 追跡調査期移行 | 71 ( 97.3) | 69 ( 97.2) | 69 ( 93.2) | 209 ( 95.9) |
| 追跡調査期完了 | 67 ( 91.8) | 65 ( 91.5) | 67 ( 90.5) | 199 ( 91.3) |
| 追跡調査期中止 | 4 ( 5.5) | 4 ( 5.6) | 2 ( 2.7) | 10 ( 4.6) |
| 中止理由 | | | | |
| 効果不十分 | 1 ( 1.4) | 1 ( 1.4) | 0 | 2 ( 0.9) |
| 新規 CU 治療による中止 | 0 | 0 | 1 ( 1.4) | 1 ( 0.5) |
| 医師判断による中止 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 | 1 ( 0.5) |
| 被験者又は法的保護者による同意撤回 | 2 ( 2.7) | 3 ( 4.2) | 1 ( 1.4) | 6 ( 2.8) |

Source：5.3.5.1-1-E2306 試験-Table 14.1-1.2，Table 14.1-1.3
%は RAN に基づく。

### 3.1.2.2　外国試験（参考資料）

#### 第 III 相検証試験（Q4881g，Q4882g 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。ランダム化された被験者の

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。全体で最も多かった治験薬投与の中止理由は原疾患増悪であり，次いで有害事象であった。これらの理由で投与を中止した被験者の割合はプラセボ群に比べてオマリズマブ投与群で低かった（5.3.5.1-3-Q4881g 試験-Table 14.1/2）。ランダム化された被験者のうち，組入れ基準に合致せず治験薬が投与されなかった 1 名（オマリズマブ 75 mg 群）を除く 318 名が有効性の解析対象（mITT）となった（5.3.5.1-3-Q4881g 試験-Table 14.1/5）。

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。ランダム化された被験者のうち，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。全体で最も多かった治験薬投与の中止理由は有害事象であり，次いで原疾患増悪であった。有害事象により投与を中止した被験者の割合はプラセボ群に比べてオマリズマブ投与群で高く，原疾患増悪により投与を中止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った（5.3.5.1-4-Q4882g 試験-Table 14.1/2）。ランダム化された被験者のうち，同意撤回により治験薬が投与されなかった 1 名（オマリズマブ 150 mg 群）を除く 322 名が有効性の解析対象（mITT）となった（5.3.5.1-4-Q4882g 試験-Table 14.1/5）。

**第 III 相安全性試験（Q4883g 試験）**

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。ランダム化された被験者のうち，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。全体で最も多かった治験薬投与の中止理由は原疾患増悪であり，次いで有害事象であった。原疾患増悪により投与を中止した被験者の割合はプラセボ群に比べてオマリズマブ 300 mg 群で少なく，有害事象により投与を中止した被験者の割合はオマリズマブ 300 mg 群とプラセボ群で同程度であった（5.3.5.1-5-Q4883g 試験-Table 14.1/2）。ランダム化された被験者のうち，組入れ基準に合致せず治験薬が投与されなかった 1 名（プラセボ群）を除く 335 名が有効性の解析対象（mITT）となった（5.3.5.1-5-Q4883g 試験-Table 14.1/5）。

**第 II 相用量設定試験（Q4577g 試験）**

Q4577g 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），すべての被験者に治験薬が投与された。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）が投与期を早期に中止した。全体で最も多かった治験薬投与の中止理由は原疾患増悪であった。原疾患増悪により投与を中止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った（5.3.5.1-2-Q4577g 試験-

Table 14.1/2）。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（5.3.5.1-2-Q4577g 試験-Table 14.1/5）。

### 3.1.3 人口統計学的特性及びその他の特性

#### 3.1.3.1 国際共同試験（評価資料）（第 III 相検証試験，E2306 試験）

E2306 試験 RAN の主な人口統計学的データをTable 3-2に示す。

全体の平均年齢は 43.5 歳であり，18 歳未満の被験者の割合は 1.8%，65 歳以上の被験者の割合は 5.5%であった。性別は男女比が 2：3 であり，オマリズマブ 300 mg 群では女性の割合が他の投与群に比べて低かった。日本人被験者は全体の約半数（48.2%）であった。平均体重は 64.41 kg であり，80 kg 以上の被験者が全体の約 1 割（11.5%）であった。BMI 区分のうち 25 kg/m$^2$ 未満の被験者の割合は，オマリズマブ 300 mg 群が他の投与群に比べて低かった。男女比及び BMI 区分に群間で違いがみられたものの，その他の主な人口統計学的特性に群間で不均衡はなかった。

**Table 3-2 主な人口統計学的データ（E2306 試験，RAN）**

| | オマリズマブ 300 mg 群 N = 73 | オマリズマブ 150 mg 群 N = 71 | プラセボ群 N = 74 | 合計 N = 218 |
|---|---|---|---|---|
| 年齢 (歳) [a)] | | | | |
| Mean (SD) | 44.6 (14.86) | 43.6 (12.24) | 42.5 (14.26) | 43.5 (13.81) |
| Median | 45.0 | 46.0 | 42.5 | 45.0 |
| Min～Max | 12～74 | 11～69 | 17～73 | 11～74 |
| 年齢区分 (歳) [a)] - n (%) | | | | |
| < 18 | 2 (2.7) | 1 (1.4) | 1 (1.4) | 4 (1.8) |
| 18～64 | 66 (90.4) | 69 (97.2) | 67 (90.5) | 202 (92.7) |
| ≥ 65 | 5 (6.8) | 1 (1.4) | 6 (8.1) | 12 (5.5) |
| 性別 - n (%) | | | | |
| 男性 | 33 (45.2) | 28 (39.4) | 26 (35.1) | 87 (39.9) |
| 女性 | 40 (54.8) | 43 (60.6) | 48 (64.9) | 131 (60.1) |
| 民族 -n (%) | | | | |
| Japanese | 35 (47.9) | 34 (47.9) | 36 (48.6) | 105 (48.2) |
| Korean | 38 (52.1) | 37 (52.1) | 38 (51.4) | 113 (51.8) |
| 体重 (kg) | | | | |
| Mean (SD) | 65.29 (13.282) | 64.98 (14.135) | 62.98 (13.384) | 64.41 (13.576) |
| Median | 63.0 | 63.0 | 62.0 | 62.2 |
| Min～Max | 42.7～104.2 | 37.4～111.5 | 40.8～117.5 | 37.4～117.5 |
| 体重区分 (kg) - n (%) | | | | |
| < 40 | 0 | 1 (1.4) | 0 | 1 (0.5) |
| 40～< 80 | 64 (87.7) | 60 (84.5) | 68 (91.9) | 192 (88.1) |
| ≥ 80 | 9 (12.3) | 10 (14.1) | 6 (8.1) | 25 (11.5) |

| | オマリズマブ 300 mg 群 N = 73 | オマリズマブ 150 mg 群 N = 71 | プラセボ群 N = 74 | 合計 N = 218 |
|---|---|---|---|---|
| BMI (kg/m$^2$) | | | | |
| Mean (SD) | 24.43 (3.873) | 24.32 (4.753) | 23.33 (3.949) | 24.02 (4.215) |
| Median | 24.57 | 23.71 | 22.31 | 23.27 |
| Min～Max | 18.0～37.8 | 18.2～40.0 | 17.0～37.1 | 17.0～40.0 |
| BMI 区分 (kg/m$^2$) - n (%) | | | | |
| < 25 | 42 (57.5) | 50 (70.4) | 54 (73.0) | 146 (67.0) |
| 25～< 30 | 26 (35.6) | 12 (16.9) | 15 (20.3) | 53 (24.3) |
| ≥ 30 | 5 (6.8) | 9 (12.7) | 5 (6.8) | 19 (8.7) |

Source：5.3.5.1-1-E2306 試験-Table 14.1-3.1
BMI：体格指数［体重 kg / (身長 m)$^2$］
a) 症例報告書では生年のみを記録し，月日は一律 7 月 1 日で算出した。

E2306 試験 RAN のベースラインの疾患特性をTable 3-3に示す。

全体の CU の罹病期間（平均値，以下同様）は 4.45 年であり，オマリズマブ 150 mg 群と 300 mg 群で約 1.5 年の差がみられた。過去に CU に対して使用した治療薬の数は 6.8 であった。ベースラインの週間そう痒スコアは 13.85，UAS7 は 30.48，In-clinic UAS は 5.1 であった。ベースラインの血清中総 IgE 濃度（中央値）は 385 ng/mL（159 IU/mL）であった。CU index 陽性の被験者は全体の約 2 割（16.5%）で，オマリズマブ 150 mg 群が他の投与群に比べて高かった。血管性浮腫ありの被験者は全体の約 2 割（17.9%）であった。CU の罹病期間及び CU index 陽性の被験者の割合で群間に違いがみられたが，その他のベースラインの疾患特性に群間で不均衡はなかった。

**Table 3-3　　ベースラインの疾患特性（E2306 試験，RAN）**

| | オマリズマブ 300 mg 群 N = 73 | オマリズマブ 150 mg 群 N = 71 | プラセボ群 N = 74 | 合計 N = 218 |
|---|---|---|---|---|
| CU の罹病期間 (年) | | | | |
| Mean (SD) | 3.58 (4.014) | 5.11 (6.189) | 4.66 (6.194) | 4.45 (5.569) |
| Median | 2.00 | 3.00 | 2.55 | 2.30 |
| Min～Max | 0.5～22.0 | 0.5～30.0 | 0.5～38.0 | 0.5～38.0 |
| 過去に CU に対して使用した治療薬の数 | | | | |
| Mean (SD) | 6.8 (5.22) | 6.3 (4.96) | 7.4 (5.31) | 6.8 (5.16) |
| Median | 5.0 | 6.0 | 6.0 | 6.0 |
| Min～Max | 0～23 | 0～26 | 0～22 | 0～26 |
| CU index [a] - n(%) | | | | |
| 陽性 | 10 ( 13.7) | 16 ( 22.5) | 10 ( 13.5) | 36 ( 16.5) |
| 陰性 | 63 ( 86.3) | 55 ( 77.5) | 64 ( 86.5) | 182 ( 83.5) |
| 血清中総 IgE 濃度 [b] (ng/mL) | | | | |
| n | 73 | 71 | 73 | 217 |
| Mean (SD) | 817 (951) | 539 (555) | 594 (778) | 651 (786) |

| | オマリズマブ 300 mg 群 N = 73 | オマリズマブ 150 mg 群 N = 71 | プラセボ群 N = 74 | 合計 N = 218 |
|---|---|---|---|---|
| Median | 428 | 335 | 414 | 385 |
| Min～Max | 20.3 ～ 4950 | 14.7 ～ 2360 | 0 ～ 5660 | 0 ～ 5660 |
| In-clinic UAS [c)] | | | | |
| Mean (SD) | 5.1 (0.77) | 5.2 (0.79) | 4.9 (0.82) | 5.1 (0.80) |
| Median | 5.0 | 5.0 | 5.0 | 5.0 |
| Min～Max | 4～6 | 4～6 | 4～6 | 4～6 |
| UAS7 | | | | |
| Mean (SD) | 31.79 (7.108) | 29.56 (7.366) | 30.08 (6.476) | 30.48 (7.020) |
| Median | 33.5 | 30.0 | 30.5 | 31.0 |
| Min～Max | 17～42 | 4～42 | 17～42 | 4～42 |
| 週間そう痒スコア | | | | |
| Mean (SD) | 14.58 (3.676) | 13.24 (3.967) | 13.71 (3.270) | 13.85 (3.670) |
| Median | 14.0 | 13.5 | 14.0 | 14.0 |
| Min～Max | 8.0～21.0 | 2.5～21.0 | 8.0～21.0 | 2.5～21.0 |
| 血管性浮腫の有無 – n (%) | | | | |
| あり | 12 ( 16.4) | 12 ( 16.9) | 15 ( 20.3) | 39 ( 17.9) |
| なし | 61 ( 83.6) | 59 ( 83.1) | 59 ( 79.7) | 179 ( 82.1) |

Source：5.3.5.1-1-E2306 試験-Table 14.1-3.2
a) CU index は抗高親和性 IgE 受容体自己抗体等，好塩基球中のヒスタミンを遊離させる因子の有無を評価する。10 超を「陽性」と定義した。
b) 定量下限（4.84 ng/mL）未満の濃度値は 0 として集計した。
c) In-clinic UAS のベースライン値は，スクリーニング来院日（Day −14，Day −7，Day 1）のうち最大値を用いた。

### 3.1.3.2 外国試験（参考資料）

#### 第 III 相検証試験（Q4881g，Q4882g 試験）

Q4881g 試験 mITT（N = 318）では，全体の平均年齢は 41.2 歳であり，12～18 歳未満，65 歳以上の被験者はいずれも全体の約 5%（それぞれ 5.7%，4.7%）であった。性別は男女比が 3：7，人種別では White が約 8 割（82.7%）を占めた。平均体重は 82.2 kg であり，80 kg 以上の被験者が全体の約半数（50.3%）であった。CU の罹病期間（平均値，以下同様）は 6.9 年であり，過去に CU に対して使用した治療薬の数は 4.7 であった。ベースラインの週間そう痒スコアは 14.3，UAS7 は 31.1，In-clinic UAS は 5.3 であった。ベースラインの血清中総 IgE 濃度（中央値）は 83.0 IU/mL，CU index 陽性の被験者は約 3 割（25.2%）であった。血管性浮腫ありの被験者は全体の約半数（47.5%）であった。ベースラインの DLQI 総合スコア（平均値）は 12.8～14.0 であった。男女比及び人種の割合で群間にやや違いがみられ，また，CU index 陽性の被験者の割合はプラセボ群（31.3%）に比べてオマリズマブ投与群（20.3%～25.9%）で低く，血管性浮腫ありの被験者の割合もプラセボ群（55.0%）に比べてオマリズマブ投与群（42.0%～47.5%）で低かったものの，その他の主な人口統計学的特性及び疾患特性に群間で不均衡はなかった（5.3.5.1-3-Q4881g 試験-Table 14.1/6，Table 14.1/7，Table 14.2/15）。

Q4882g 試験 mITT（N = 322）では，全体の平均年齢は 42.5 歳であり，12～18 歳未満，65 歳以上の被験者はいずれも全体の約 5%（それぞれ 3.1%，5.6%）であった。性別は男女比が 1：4，人種別では White が約 8 割（84.5%）を占めた。平均体重は 82.4 kg であり，80 kg 以上の被験者が全体の約半数（48.4%）であった。CU の罹病期間（平均値，以下同様）は 6.5 年であり，過去に CU に対して使用した治療薬の数は 4.3 であった。ベースラインの週間そう痒スコアは 14.0，UAS7 は 30.7，In-clinic UAS は 5.3 であった。ベースラインの血清中総 IgE 濃度（中央値）は 78.0 IU/mL，CU index 陽性の被験者は約 3 割（29.3%）であった。血管性浮腫ありの被験者は約 4 割（40.7%）であった。ベースラインの DLQI 総合スコア（平均値）は 12.6～13.0 であった。主な人口統計学的特性及び疾患特性に群間で不均衡はなかった（5.3.5.1-4-Q4882g 試験-Table 14.1/6，Table 14.1/7，Table 14.2/14）。

**第 III 相安全性試験（Q4883g 試験）**

Q4883g 試験 mITT（N = 335）では，全体の平均年齢は 43.1 歳であり，12～18 歳未満，65 歳以上の被験者はいずれも全体の約 5%（それぞれ 3.3%，6.3%）であった。性別は男女比が 3：7，人種別では White が約 9 割（89.0%）を占めた。平均体重は 83.9 kg であり，80 kg 以上の被験者が全体の約半数（49.9%）であった。CU の罹病期間（平均値，以下同様）は 7.4 年であり，過去に CU に対して使用した治療薬の数は 6.0 であった。ベースラインの週間そう痒スコアは 14.0，UAS7 は 30.9，In-clinic UAS は 5.2 であった。ベースラインの血清中総 IgE 濃度（中央値）は 78.0 IU/mL，CU index 陽性の被験者は約 3 割（30.9%）であった。血管性浮腫ありの被験者は全体の約半数（53.1%）であった。ベースラインの DLQI 総合スコア（平均値）は，オマリズマブ 300 mg 群 13.8，プラセボ群 13.0 であった。男女比及び 65 歳以上の被験者の割合は群間にやや違いがみられたものの，その他の主な人口統計学的特性及び疾患特性に群間で不均衡はなかった（5.3.5.1-5-Q4883g 試験-Table 14.1/6，Table 14.1/7，Table 14.2/14）。

Q4883g 試験では，H1AH に追加して H2AH 又は LTRA のいずれか又は両方の投与で効果不十分な患者を組入れ対象とした。Day 1 に使用していた CU 治療薬の組合せは，H1AH + H2AH（55.5%）が最も多く，次いで H1AH + H2AH + LTRA（26.6%）であった。Day 1 に使用していた H1AH の用量は，承認用量（37.4%）及び承認用量の 2 倍（35.3%）が多かった（5.3.5.1-5-Q4883g 試験-Table 14.1/7）。

**第 II 相用量設定試験（Q4577g 試験）**

Q4577g 試験 intention-to-treat 集団（ITT）（N = 90）では，全体の平均年齢は 40.8 歳であった。性別は男女比が 3：7，人種別では White が約 8 割（83.3%）を占めた。平均体重は 81.0 kg であり，80 kg 以上の被験者は約 4 割（43.3%）であった。ベースラインの週間そう痒スコア（平均値，以下同様）は 13.17，UAS7 は 28.16，In-clinic UAS は 4.43 であった。ベースラインの血清中総 IgE 濃度（中央値）は 88.50 IU/mL であった。主な人口統計学的特性及び疾患特性に群間で不均衡はなかった（5.3.5.1-2-Q4577g 試験-Table 14.1/6，Table 14.1/7）。

## 3.2 全有効性試験の結果の比較検討

### 3.2.1 国際共同試験（評価資料）（第 III 相検証試験，E2306 試験）

#### 3.2.1.1 主要評価項目

E2306 試験の主要評価項目は，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。群間比較の結果をTable 3-4に示す。

FAS（N = 217）での，ベースラインの週間そう痒スコア（平均値，以下同様）は，オマリズマブ 300 mg 群（n = 68）14.64，150 mg 群（n = 61）13.44，プラセボ群（n = 62）13.71 であった。Week 12 の週間そう痒スコアは，いずれの群もベースラインに比べて減少（改善）し，変化量はオマリズマブ 300 mg 群（−10.38），150 mg 群（−8.80）がプラセボ群（−6.73）に比べて大きく，300 mg 群で最も大きかった（5.3.5.1-1-E2306 試験-Table 14.2-1.5）。オマリズマブ 300 mg 群のベースラインからの変化量（最小二乗平均）の群間差（オマリズマブ群 − プラセボ群）は−3.70 であり，群間に有意な差が認められた［調整前，調整後ともに p < 0.001，MMRM（以下同様）］。150 mg 群では，変化量の群間差は−2.29 であり，群間に有意な差が認められた（調整前，調整後ともに p = 0.006）（5.3.5.1-1-E2306 試験-Table 14.2-9.1）。

PPS（N = 202）での，Week 12 の週間そう痒スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均）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−3.54，150 mg 群で−2.31 であった。いずれも群間に有意な差が認められ（300 mg 群 p < 0.001，150 mg 群 p = 0.007），主要解析結果の頑健性が示された（5.3.5.1-1-E2306 試験-Table 14.2-1.2）。また，欠測値の補填に関する解析からも主要解析結果の頑健性が示された（5.3.5.1-1-E2306 試験-Table 14.2-1.3，Table 14.2-1.4）。

**Table 3-4 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）**

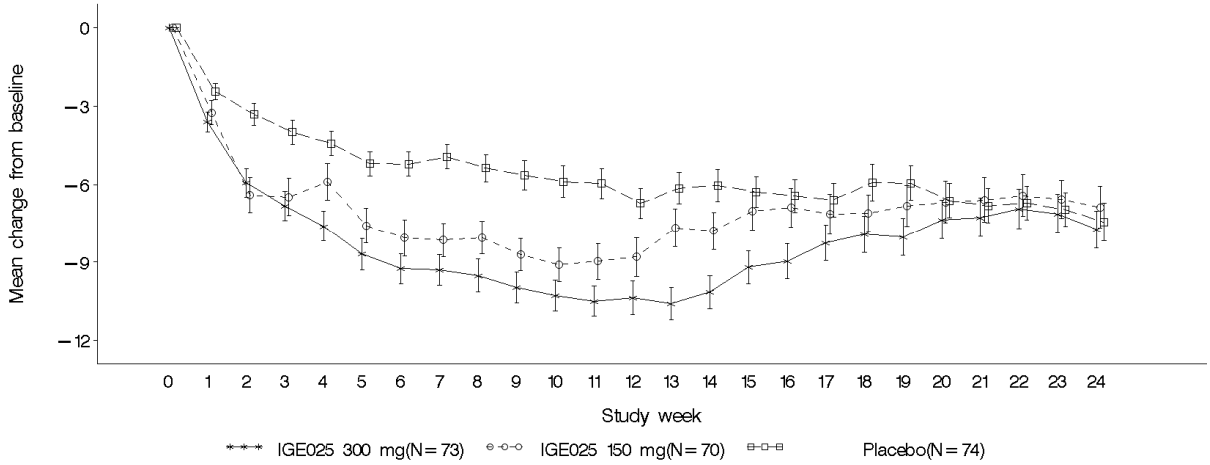
| | 変化量 LS mean (SE) | | 変化量の投与群間差 | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 群間比較 | オマリズマブ投与群 | プラセボ群 | LS mean (SE) | 95% CI | 調整前 p 値 |
| $H_1$: オマリズマブ 300 mg 群 (N = 73) vs プラセボ群 (N = 74) | | | | | |
| | −10.22 (0.571) | −6.51 (0.581) | −3.70 (0.815) | (−5.310, −2.098) | < 0.001 |
| $H_2$: オマリズマブ 150 mg 群 (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。
主要評価項目及び副次評価項目の仮説検定の多重性は，可変的なゲートキーピング法を用いて調整した。

E2306 試験の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 3-1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。オマリズマブ投与群の変化量は，最終投与時（Week 12）まですべての評価時点でプラセボ群に比べて大きく，オマリズマブ 2 用量間で用量反応が認められた。最終投与以降，週間そう痒スコアはいずれのオマリズマブ投与群でも徐々に増加した。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，試験期間を通じて，ベースライン値には戻らなかった（5.3.5.1-1-E2306 試験-Table 14.2-1.5）。

**Figure 3-1　　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 の被験者数を提示
図は，平均値と標準誤差を示す。

### 3.2.1.2　副次評価項目

E2306 試験では，主要評価項目及び副次評価項目の仮説検定の多重性を，可変的なゲートキーピング法を用いて調整した（1.2.6.2.1 項）。

#### Week 12 の UAS7 のベースラインからの変化量

E2306 試験の Week 12 の UAS7 のベースラインからの変化量をTable 3-5に示す。

ベースラインの UAS7（平均値，以下同様）は，オマリズマブ 300 mg 群（n = 68）32.09，150 mg 群（n = 61）30.03，プラセボ群（n = 62）30.20 であった。Week 12 の UAS7 はいずれの群もベースラインに比べて減少（改善）し，変化量はオマリズマブ 300 mg 群（−22.76），150 mg 群（−19.09）がプラセボ群（−14.57）に比べて大きく，300 mg 群で最も大きかった（5.3.5.1-1-E2306 試験-Table 14.2-2.2）。オマリズマブ 300 mg 群のベースラインからの変化量（最小二乗平均）の群間差（オマリズマブ群 − プラセボ群）は−8.55 であり，群間に有意な差が認められた［調整前，調整後ともに $p < 0.001$，MMRM（以下同様）］。150 mg 群では，変化量の群間差は

−4.89 であり，群間に有意な差が認められた（調整前，調整後ともに p = 0.007）（5.3.5.1-1-E2306 試験-Table 14.2-9.1）。

**Table 3-5 Week 12 の UAS7 のベースラインからの変化量（E2306 試験，FAS）**

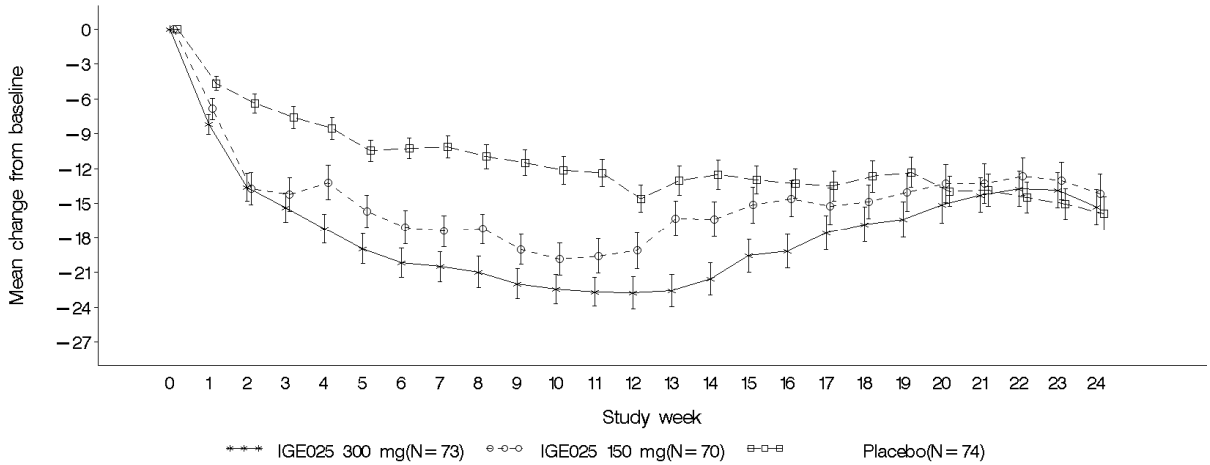
| | 変化量 LS mean (SE) | | 変化量の投与群間差 | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 群間比較 | オマリズマブ投与群 | プラセボ群 | LS mean (SE) | 95% CI | 調整前 p 値 |
| $H_3$: オマリズマブ 300 mg 群 (N = 73) vs プラセボ群 (N = 74) | | | | | |
| | −22.44 (1.243) | −13.90 (1.265) | −8.55 (1.775) | (−12.045, −5.046) | < 0.001 |
| $H_4$: オマリズマブ 150 mg 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。

E2306 試験の UAS7 のベースラインからの変化量の推移をFigure 3-2に示す。

オマリズマブ投与群の UAS7 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（Week 12）まですべての評価時点でプラセボ群に比べて大きく，オマリズマブ 2 用量間で用量反応が認められた。最終投与以降，UAS7 はいずれのオマリズマブ投与群でも徐々に増加した。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，試験期間を通じて，ベースライン値には戻らなかった（5.3.5.1-1-E2306 試験-Table 14.2-2.2）。

**Figure 3-2 UAS7 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 14.2-2.1
N は FAS の被験者数を提示
図は，平均値と標準誤差を示す。

### Week 12 の週間膨疹スコアのベースラインからの変化量

E2306 試験の Week 12 の週間膨疹スコアのベースラインからの変化量をTable 3-6に示す。

ベースラインの週間膨疹スコア（平均値，以下同様）は，オマリズマブ 300 mg 群（n = 68）17.45，150 mg 群（n = 61）16.59，プラセボ群（n = 62）16.49 であった。Week 12 の週間膨疹スコアは，いずれの群もベースラインに比べて減少（改善）し，変化量はオマリズマブ 300 mg 群（−12.39），150 mg 群（−10.30）がプラセボ群（−7.85）に比べて大きく，300 mg 群で最も大きかった（5.3.5.1-1-E2306 試験-Table 14.2-3.2）。オマリズマブ 300 mg 群のベースラインからの変化量（最小二乗平均）の群間差（オマリズマブ群 − プラセボ群）は−4.76 であり，群間に有意な差が認められた［調整前，調整後ともに p < 0.001，MMRM（以下同様）］。150 mg 群では，変化量の群間差は−2.63 であり，群間に有意な差が認められた（調整前，調整後ともに p = 0.016）（5.3.5.1-1-E2306 試験-Table 14.2-9.1）。

**Table 3-6　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）**

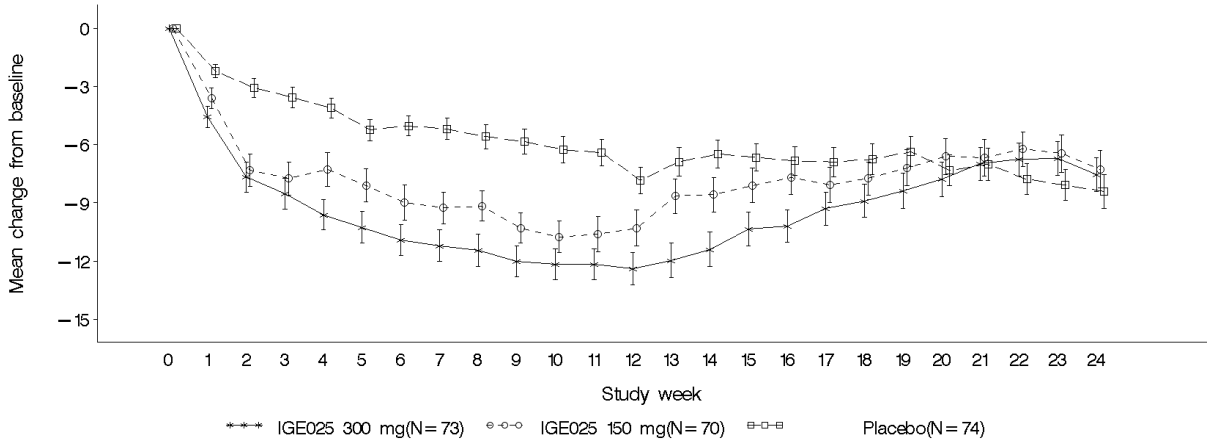
| | 変化量 LS mean (SE) | | 変化量の投与群間差 | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 群間比較 | オマリズマブ投与群 | プラセボ群 | LS mean (SE) | 95% CI | 調整前 p 値 |
| $H_5$: オマリズマブ 300 mg 群 (N = 73) vs プラセボ群 (N = 74) | | | | | |
| | −12.17 (0.742) | −7.41 (0.756) | −4.76 (1.059) | (−6.844, −2.666) | < 0.001 |
| $H_6$: オマリズマブ 150 mg 群 (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。

E2306 試験の週間膨疹スコアのベースラインからの変化量の推移をFigure 3-3に示す。

オマリズマブ投与群の週間膨疹スコアは Week 1〜2 にかけて最も大きく減少し，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（Week 12）まですべての評価時点でプラセボ群に比べて大きく，オマリズマブ 2 用量間で用量反応が認められた。最終投与以降，週間膨疹スコアはいずれのオマリズマブ投与群でも徐々に増加した。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，試験期間を通じて，ベースライン値には戻らなかった（5.3.5.1-1-E2306 試験-Table 14.2-3.2）。

**Figure 3-3　　週間膨疹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 14.2-3.1
N は FAS の被験者数を提示
図は，平均値と標準誤差を示す。

### Week 12 の UAS7 が 6 以下の被験者の割合

E2306 試験の Week 12 の UAS7 が 6 以下の被験者の割合をTable 3-7に示す。

Week 12 の UAS7 が 6 以下（レスポンダー）の被験者の割合は，オマリズマブ 300 mg 群で 57.5%（42/73 名），150 mg 群で 42.9%（30/70 名），プラセボ群で 18.9%（14/74 名）であり，オマリズマブ 300 mg，150 mg 群がプラセボ群に比べて高く，300 mg 群で最も高かった。オマリズマブ 300 mg 群とプラセボ群との群間比較では，有意な差が認められた［調整前，調整後ともに $p < 0.001$，ロジスティック回帰モデル（以下同様）］。150 mg 群でも群間に有意な差が認められた（調整前 $p = 0.002$，調整後 $p = 0.016$）（5.3.5.1-1-E2306 試験-Table 14.2-9.1）。

**Table 3-7　　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) | $H_7$: 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) | $H_8$: 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。

### 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 試験の 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をTable 3-8に示す。

ベースラインの週間最大膨疹の長径スコア（平均値，以下同様）は，オマリズマブ 300 mg 群（n = 68）14.96，150 mg 群（n = 61）15.22，プラセボ群（n = 62）15.40 であった。Week 12 の週間最大膨疹の長径スコアは，いずれの群もベースラインに比べて減少（改善）し，変化量はオマリズマブ 300 mg 群（−10.62），150 mg 群（−9.64）がプラセボ群（−6.57）に比べて大きく，300 mg 群で最も大きかった（5.3.5.1-1-E2306 試験-Table 14.2-5.2）。オマリズマブ 300 mg 群のベースラインからの変化量（最小二乗平均）の群間差（オマリズマブ群 − プラセボ群）は−4.44 であり，群間に有意な差が認められた［調整前 $p < 0.001$，調整後 $p = 0.016$，MMRM（以下同様）］。150 mg 群では，変化量の群間差は−3.03 であり，群間に有意な差が認められた（調整前 $p = 0.003$，調整後 $p = 0.016$）（5.3.5.1-1-E2306 試験-Table 14.2-9.1）。

**Table 3-8　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）**

| | 変化量 LS mean (SE) | | 変化量の投与群間差 | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 群間比較 | オマリズマブ投与群 | プラセボ群 | LS mean (SE) | 95% CI | 調整前 p 値 |
| $H_9$: 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 |
| $H_{10}$: 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。

### 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 試験の Week 12 に週間そう痒スコアで MID（ベースラインからの 5 以上の減少）が認められた被験者の割合をTable 3-9に示す。

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，オマリズマブ 300 mg（87.7%，64/73 名），150 mg 群（68.6%，48/70 名）がプラセボ群（55.4%，41/74 名）に比べて高く，300 mg 群で最も高かった。オマリズマブ 300 mg 群とプラセボ群との群間比較では，有意な差が認められた［調整前 $p < 0.001$，調整後 $p = 0.016$，ロジスティック回帰モデル（以下同様）］。150 mg 群では，群間に有意な差は認められなかった（5.3.5.1-1-E2306 試験-Table 14.2-9.1）。

**Table 3-9　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。

### Week 12 の UAS7 が 0 の被験者の割合

E2306 試験の Week 12 の UAS7 が 0 の被験者の割合をTable 3-10に示す。

Week 12 の UAS7 が 0（完全寛解）の被験者の割合は，オマリズマブ 300 mg（35.6%，26/73 名），150 mg 群（18.6%，13/70 名）がプラセボ群（4.1%，3/74 名）に比べて高く，300 mg 群で最も高かった。オマリズマブ 300 mg 群とプラセボ群との群間比較では，有意な差が認められた［調整前 $p < 0.001$，調整後 $p = 0.016$，ロジスティック回帰モデル（以下同様）］。150 mg 群では，可変的なゲートキーピング法に基づき群間に有意な差は認められなかった（5.3.5.1-1-E2306 試験-Table 14.2-9.1）。

**Table 3-10　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。

### Week 12 の DLQI 総合スコアのベースラインからの変化量

E2306 試験の Week 12 の DLQI 総合スコアのベースラインからの変化量をTable 3-11に示す。

ベースラインの DLQI 総合スコア（平均値，以下同様）は，オマリズマブ 300 mg 群（n = 70）12.0，150 mg 群（n = 68）11.1，プラセボ群（n = 71）10.9 であった。Week 12 の DLQI 総合スコアはいずれの群もベースラインに比べて減少（改善）し，変化量はオマリズマブ 300 mg 群

（−8.9），150 mg 群（−7.0）がプラセボ群（−5.0）に比べて大きく，300 mg 群で最も大きかった（5.3.5.1-1-E2306 試験-Table 14.2-8.2）。オマリズマブ 300 mg 群のベースラインからの変化量（最小二乗平均）の群間差（オマリズマブ群 − プラセボ群）は−3.1 であり，群間に有意な差が認められた［調整前 $p < 0.001$，調整後 $p = 0.016$，MMRM（以下同様）］。150 mg 群では，変化量の群間差は−1.9 であり，可変的なゲートキーピング法に基づき群間に有意な差は認められなかった（5.3.5.1-1-E2306 試験-Table 14.2-9.1）。

**Table 3-11　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）**

| | 変化量 LS mean (SE) | | 変化量の投与群間差 | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 群間比較 | オマリズマブ投与群 | プラセボ群 | LS mean (SE) | 95% CI | 調整前 p 値 |
| $H_{15}$: 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 |
| $H_{16}$: 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。

### 3.2.1.3　探索的評価項目

本項では，E2306 試験の探索的評価項目のうち，評価時点が Week 12 であった評価項目の結果を示す。Week 12 から Week 24 まで継続してレスポンダー（UAS7 が 6 以下）であった被験者の割合は，5.1 項に示した。

#### 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

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（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（5.3.5.1-1-E2306 試験-Table 14.2-10.1）。

#### 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（ベースラインからの 11 以上の減少）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（5.3.5.1-1-E2306 試験-Table 14.2-10.7）。

#### ジフェンヒドラミンの Week 12 の 1 週間あたりの投与量（mg）のベースラインからの変化量

Week 12 の 1 週間あたりのジフェンヒドラミンの投与量は，いずれの群もベースラインに比べて減少し，変化量（最小二乗平均）は，オマリズマブ 300 mg 群（−48.1 mg/週），150 mg 群

（−55.0 mg/週）がプラセボ群（−27.5 mg/週）に比べて大きかった（5.3.5.1-1-E2306 試験-Table 14.2-13.1）。

**Week 12 の週間睡眠障害度スコアのベースラインからの変化量**

Week 12 の週間睡眠障害度スコアは，いずれの群もベースラインに比べて減少（改善）し，変化量（最小二乗平均）は，オマリズマブ 300 mg 群（−8.08），150 mg 群（−7.74）がプラセボ群（−5.93）に比べて大きかった（5.3.5.1-1-E2306 試験-Table 14.2-14.1）。

**Week 12 の週間日常生活動作障害度スコアのベースラインからの変化量**

Week 12 の週間日常生活動作障害度スコアは，いずれの群もベースラインに比べて減少（改善）し，変化量（最小二乗平均）は，オマリズマブ 300 mg 群（−9.19），150 mg 群（−8.83）がプラセボ群（−6.95）に比べて大きかった（5.3.5.1-1-E2306 試験-Table 14.2-15.1）。

**投与期間中の「血管性浮腫あり」の日数**

投与期間中の「血管性浮腫あり」の日数（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（5.3.5.1-1-E2306 試験-Table 14.2-17.1）。

**Week 4 から Week 12 までの「血管性浮腫なし」の日の割合**

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（96.63%），150 mg 群（97.35%）がプラセボ群（93.86%）に比べて高かった（5.3.5.1-1-E2306 試験-Table 14.2-17.2）。

**Week 12 の MOS Sleep Scale スコアのベースラインからの変化量**

Week 12 の MOS Sleep Scale のベースラインからの変化量（最小二乗平均）は，オマリズマブ 300 mg 群では「睡眠障害」及び「睡眠問題インデックス II」のスコアがプラセボ群に比べて増加（改善）し，群間差（オマリズマブ群 − プラセボ群）はそれぞれ 2.36（95%信頼区間 0.217～4.498）及び 2.3（95%信頼区間 0.10～4.50）であった。150 mg 群では「傾眠」のスコアがプラセボ群に比べて増加（改善）し，群間差は 2.5（95%信頼区間 0.15～4.94）であった。その他のサブスケールでの変化量はいずれもオマリズマブ群とプラセボ群で同程度であった（5.3.5.1-1-E2306 試験-Table 14.2-16.1，Table 14.2-16.2）。

## 3.2.2 外国試験（参考資料）

### 3.2.2.1 第 III 相検証試験 (Q4881g，Q4882g 試験)，安全性試験 (Q4883g 試験)

本項では，第 III 相検証試験 2 試験（Q4881g，Q4882g 試験）及び第 III 相安全性試験（Q4883g 試験）の結果を評価項目ごとにまとめて示す。Q4881g 及び Q4882g 試験では，主要評価項目及び副次評価項目の仮説検定における多重性を，階層的な検定方法を用いて調整した（1.2.6.2.2 項）。なお，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ている（「2.7.6 個々の試験のまとめ」）。

#### 3.2.2.1.1 主要評価項目

Q4881g 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を主要評価項目とした。両試験の群間比較の結果を，Q4883g 試験での結果と併せてTable 3-12に示す。

Q4881g 及び Q4882g 試験では，Week 12 の週間そう痒スコア（平均値）はいずれの群もベースラインに比べて減少（改善）し，変化量はオマリズマブ 300 mg，150 mg，75 mg 群がプラセボ群に比べて大きかった。オマリズマブ 300 mg 群のベースラインからの変化量（最小二乗平均）の群間差（オマリズマブ群－プラセボ群）は Q4881g 試験−5.80，Q4882g 試験−4.81 であり，いずれも群間に有意な差が認められた［Q4881g，Q4882g 試験ともに $p < 0.0001$，ANCOVA t-検定（以下同様）］。オマリズマブ 150 mg 及び 75 mg 群について，Q4881g 試験では変化量の群間差は 150 mg 群−2.95，75 mg 群−2.96，Q4882g 試験ではそれぞれ−3.04，−0.69 であった。150 mg 群は，いずれの試験も群間に有意な差が認められた（Q4881g 試験 $p = 0.0012$，Q4882g 試験 $p = 0.0011$）。75 mg 群は，Q4881g 試験で群間に有意な差が認められ（$p = 0.0010$），Q4882g 試験では有意な差は認められなかった。

Q4883g 試験でも，Week 12 の週間そう痒スコア（平均値）は，オマリズマブ 300 mg 群，プラセボ群ともベースラインに比べて減少した。ベースラインからの変化量（最小二乗平均）の群間差（オマリズマブ 300 mg 群－プラセボ群）は−4.52 で，群間に有意な差が認められた（$p < 0.0001$）。

**Table 3-12　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 |
| ベースライン Mean (SD) | 14.20 (3.31) | 14.09 (3.77) | 14.47 (3.60) | 14.37 (3.48) |
| Week 12 のベースラインからの変化量 | | | | |
| 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 | - |

| | 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 |
|---|---|---|---|---|
| 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 |
| ベースライン Mean (SD) | 13.66 (3.53) | 14.23 (4.14) | 13.98 (3.74) | 14.02 (3.45) |
| Week 12 のベースラインからの変化量 | | | | |
| 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 |
| ベースライン Mean (SD) | 14.05 (3.61) | - | - | 13.82 (3.63) |
| Week 12 のベースラインからの変化量 | | | | |
| 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，Table 14.2/3.1，5.3.5.1-4-Q4882g 試験-Table 14.2/1，Table 14.2/2.1，5.3.5.1-5-Q4883g 試験-Table 14.2/1.1，Table 14.2/2.1

Week 12 の欠測値は baseline observation carried forward（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。

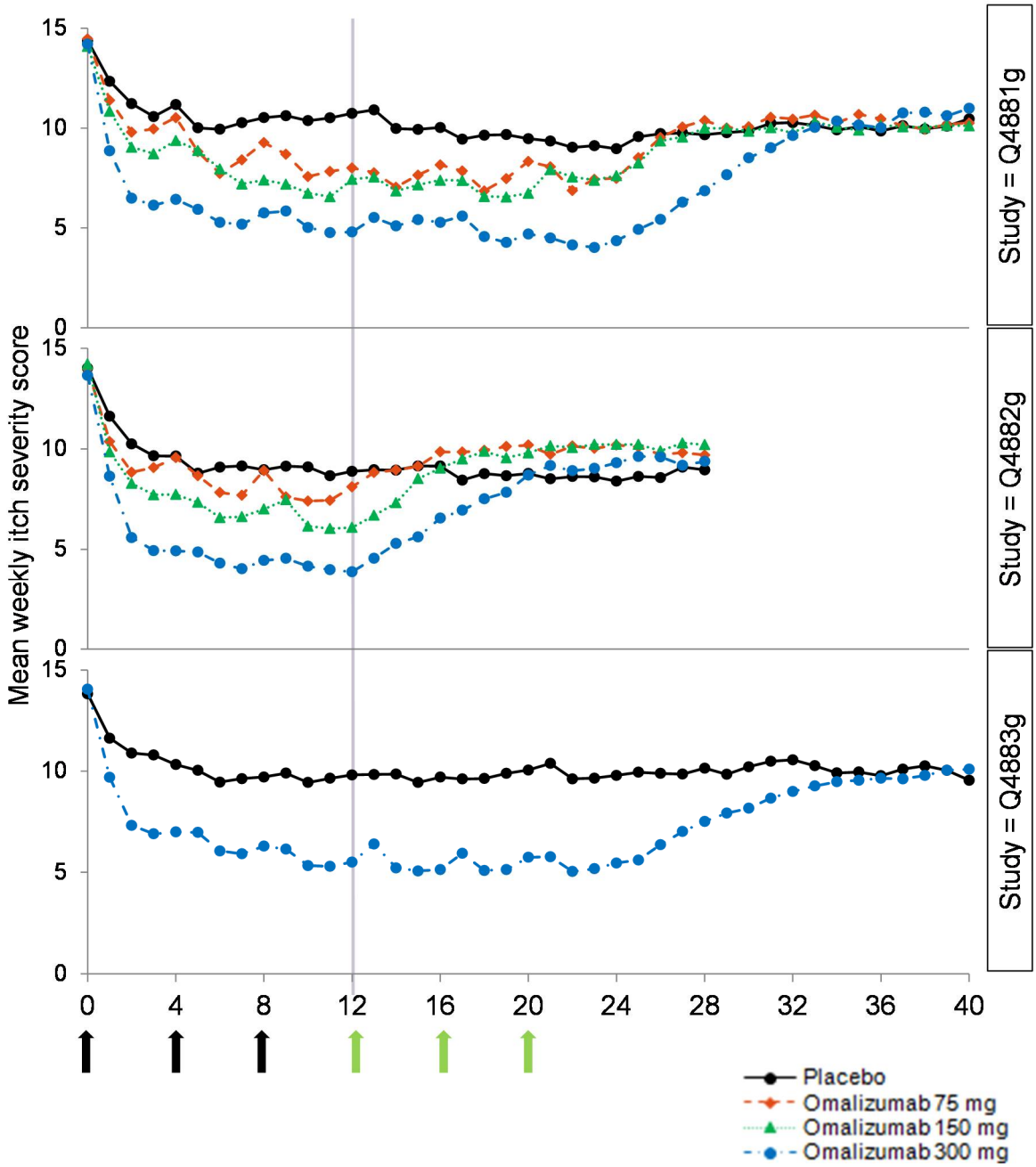
b) p 値は ANCOVA t-検定を用いて算出した。

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

Q4881g，Q4882g，及び Q4883g 試験の週間そう痒スコアの平均値の推移をFigure 3-4に示す。

3 試験ともに，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 10～12 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。投与期間が 24 週であった Q4881g 及び Q4883g 試験では，オマリズマブ投与群の週間そう痒スコアは Week 24 まで Week 12 と同程度の値で推移した。3 試験ともに，最終投与以降，週間そう痒スコアはすべてのオマリズマブ投与群で増加しプラセボ群と同程度となったが，試験期間を通じて，ベースライン値には戻らなかった。

**Figure 3-4　　週間そう痒スコアの平均値の推移（Q4881g，Q4882g，Q4883g 試験，mITT）**




Source：5.3.5.1-3-Q4881g 試験-Figure 14.2/1.4，5.3.5.1-4-Q4882g 試験-Figure 14.2/1.4，5.3.5.1-5-Q4883g 試験-Table 14.2/2.1
欠測値は BOCF により補完した。
横軸の単位は週。
矢印は治験薬投与。Week 12～20 は Q4881g 及び Q4883g 試験のみ。

### 3.2.2.1.2 副次評価項目

本項では，Q4881g 及び Q4882g 試験の副次評価項目について，Q4883g 試験の該当評価項目の結果も併せて示す。

結果は Q4881g 及び Q4882g 試験での検定の階層順に示した。Q4882g 試験のオマリズマブ 75 mg 群では主要評価項目で群間に有意な差がみられなかったため，副次評価項目に対する群間比較は評価しなかった。

#### Week 12 の UAS7 のベースラインからの変化量

Q4881g，Q4882g，及び Q4883g 試験の Week 12 の UAS7 のベースラインからの変化量をTable 3-13に示す。

Q4881g 及び Q4882g 試験では，Week 12 の UAS7（平均値）はいずれの群もベースラインに比べて減少（改善）し，変化量はオマリズマブ 300 mg，150 mg，75 mg 群がプラセボ群に比べて大きかった。オマリズマブ 300 mg 群のベースラインからの変化量（最小二乗平均）の群間差（オマリズマブ群－プラセボ群）は Q4881g 試験−12.80，Q4882g 試験−12.40 であり，いずれも群間に有意な差が認められた［Q4881g，Q4882g 試験ともに $p < 0.0001$，ANCOVA t-検定（以下同様）］。オマリズマブ 150 mg 及び 75 mg 群について，Q4881g 試験では変化量の群間差は 150 mg 群−6.54，75 mg 群−5.75，Q4882g 試験ではそれぞれ−7.69，−2.73 であった。150 mg 群は，いずれの試験も群間に有意な差が認められた（Q4881g 試験 $p = 0.0008$，Q4882g 試験 $p = 0.0001$）。75 mg 群は，Q4881g 試験で群間に有意な差が認められ（$p = 0.0035$），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 の UAS7（平均値）は，オマリズマブ 300 mg 群，プラセボ群ともベースラインに比べて減少した。ベースラインからの変化量（最小二乗平均）の群間差（オマリズマブ 300 mg 群－プラセボ群）は−10.02 で，群間に有意な差が認められた（$p < 0.0001$）。

**Table 3-13 Week 12 の UAS7 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 |
| ベースライン Mean (SD) | 31.32 (5.79) | 30.26 (7.26) | 31.69 (6.69) | 31.10 (6.67) |
| Week 12 のベースラインからの変化量 | | | | |
| Mean (SD) | −20.75 (12.17) | −14.44 (12.95) | −13.82 (13.26) | −8.01 (11.47) |
| LS Mean のプラセボ群との差 [a)] | −12.80 | −6.54 | −5.75 | - |
| LS Mean の差の 95% CI | −16.44, −9.16 | −10.33, −2.75 | −9.59, −1.92 | - |
| プラセボ群に対する p 値 [b)] | < 0.0001 | 0.0008 | 0.0035 | - |

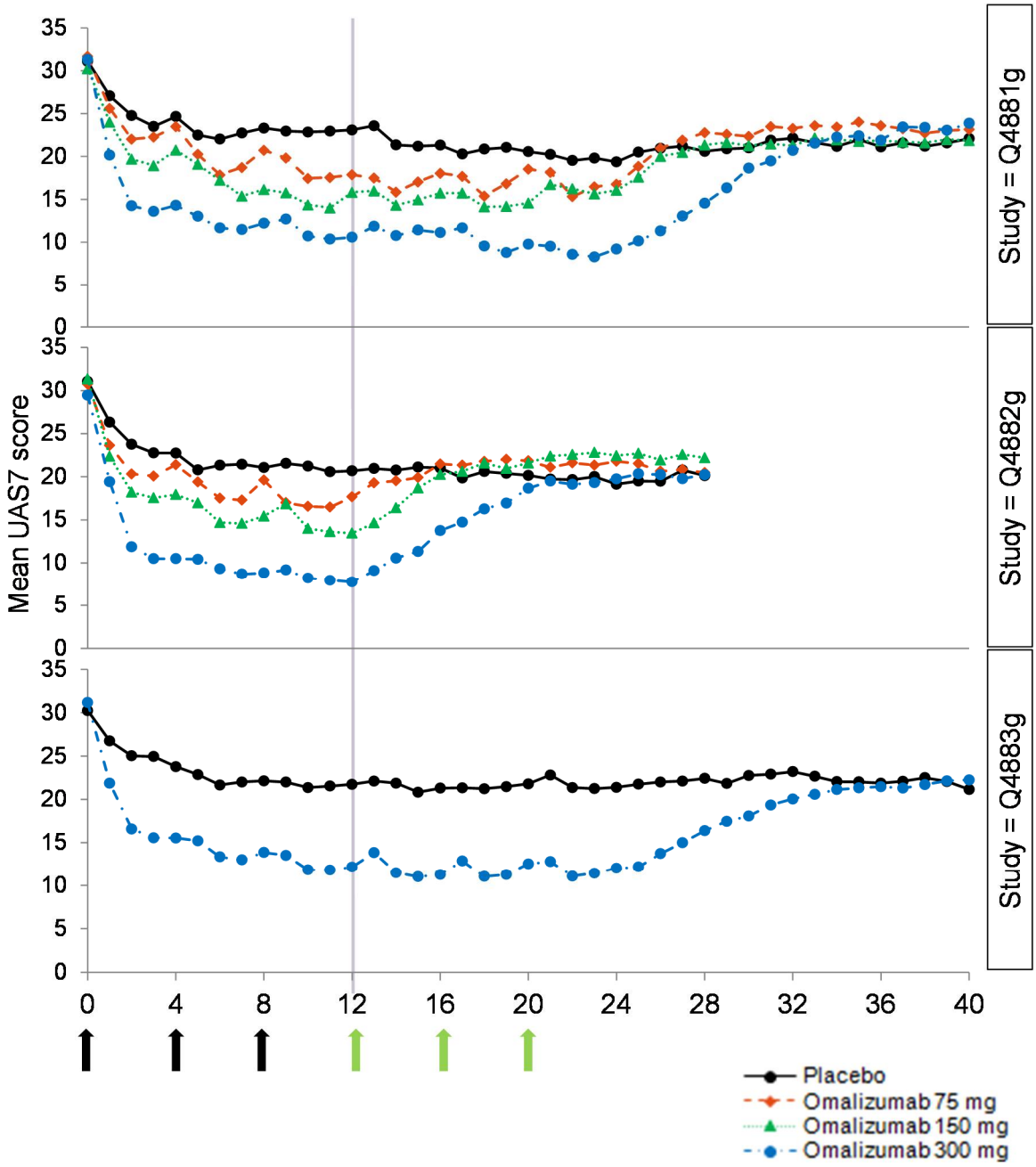
| | オマリズマブ 300 mg 群 | オマリズマブ 150 mg 群 | オマリズマブ 75 mg 群 | プラセボ群 |
|---|---|---|---|---|
| Q4882g 試験 | | | | |
| N | 79 | 82 | 82 | 79 |
| ベースライン Mean (SD) | 29.47 (6.90) | 31.35 (6.99) | 30.74 (6.86) | 31.04 (6.58) |
| Week 12 のベースラインからの変化量 | | | | |
| Mean (SD) | −21.74 (12.78) | −17.89 (13.23) | −13.08 (12.67) | −10.36 (11.61) |
| LS Mean のプラセボ群との差 a) | −12.40 | −7.69 | −2.73 | - |
| LS Mean の差の 95% CI | −16.13, −8.66 | −11.49, −3.88 | −6.53, 1.07 | - |
| プラセボ群に対する p 値 b) | < 0.0001 | 0.0001 | 0.1575 | - |
| Q4883g 試験 | | | | |
| N | 252 | - | - | 83 |
| ベースライン Mean (SD) | 31.17 (6.57) | - | - | 30.24 (6.66) |
| Week 12 のベースラインからの変化量 | | | | |
| Mean (SD) | −19.01 (13.15) | - | - | −8.50 (11.71) |
| LS Mean のプラセボ群との差 a) | −10.02 | - | - | - |
| LS Mean の差の 95% CI | −13.17, −6.86 | - | - | - |
| プラセボ群に対する p 値 b) | < 0.0001 | - | - | - |

Source：5.3.5.1-3-Q4881g 試験-Table 14.2/4.1，Table 14.2/5.1，5.3.5.1-4-Q4882g 試験-Table 14.2/3，Table 14.2/4.1，5.3.5.1-5-Q4883g 試験-Table 14.2/3.1，Table 14.2/4.1
Week 12 の欠測値は BOCF により補完した。
UAS のベースライン値は初回投与日前 7 日間の電子日誌データを用いて計算した。
a) LS Mean は ANCOVA モデルによる推定値である。ベースラインの UAS7（< 中央値，≥ 中央値）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。

Q4881g，Q4882g，及び Q4883g 試験の UAS7 の平均値の推移をFigure 3-5に示す。

3 試験ともに，オマリズマブ投与群の UAS7 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。投与期間が 24 週であった Q4881g 及び Q4883g 試験では，オマリズマブ投与群の UAS7 は Week 24 まで Week 12 と同程度の値で推移した。3 試験ともに，最終投与以降，UAS7 はすべてのオマリズマブ投与群で増加しプラセボ群と同程度となったが，試験期間を通じて，ベースライン値には戻らなかった。

**Figure 3-5　　UAS7 の平均値の推移（Q4881g，Q4882g，Q4883g 試験，mITT）**




Source：5.3.5.1-3-Q4881g 試験-Figure 14.2/2.4，5.3.5.1-4-Q4882g 試験-Figure 14.2/2.4，5.3.5.1-5-Q4883g 試験-Table 14.2/4.1

欠測値は BOCF により補完した。

横軸の単位は週。

矢印は治験薬投与。Week 12～20 は Q4881g 及び Q4883g 試験のみ。

### Week 12 の週間膨疹スコアのベースラインからの変化量

Q4881g，Q4882g，及び Q4883g 試験の Week 12 の週間膨疹スコアのベースラインからの変化量をTable 3-14に示す。

Q4881g 及び Q4882g 試験では，Week 12 の週間膨疹スコア（平均値）はいずれの群もベースラインに比べて減少（改善）し，変化量はオマリズマブ 300 mg，150 mg，75 mg 群がプラセボ群に比べて大きかった。オマリズマブ 300 mg 群のベースラインからの変化量（最小二乗平均）の群間差（オマリズマブ群－プラセボ群）は Q4881g 試験−6.93，Q4882g 試験−7.09 であり，いずれも群間に有意な差が認められた［Q4881g，Q4882g 試験ともに $p < 0.0001$，ANCOVA t-検定（以下同様）］。オマリズマブ 150 mg 及び 75 mg 群について，Q4881g 試験では変化量の群間差は 150 mg 群−3.44，75 mg 群−2.75，Q4882g 試験ではそれぞれ−4.51，−2.01 であった。150 mg 群は，いずれの試験も群間に有意な差が認められた（Q4881g 試験 $p = 0.0017$，Q4882g 試験 $p < 0.0001$）。75 mg 群は，Q4881g 試験で群間に有意な差が認められ（$p = 0.0149$），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 の週間膨疹スコア（平均値）は，オマリズマブ 300 mg 群，プラセボ群ともベースラインに比べて減少した。ベースラインからの変化量（最小二乗平均）の群間差（オマリズマブ 300 mg 群－プラセボ群）は−5.90 で，群間に有意な差が認められた（$p < 0.0001$）。

**Table 3-14　Week 12 の週間膨疹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 |
| ベースライン Mean (SD) | 17.12 (3.82) | 16.17 (4.61) | 17.23 (4.19) | 16.73 (4.42) |
| Week 12 のベースラインからの変化量 | | | | |
| Mean (SD) | −11.35 (7.25) | −7.78 (7.08) | −7.36 (7.52) | −4.37 (6.60) |
| LS Mean のプラセボ群との差 [a)] | −6.93 | −3.44 | −2.75 | - |
| LS Mean の差の 95% CI | −9.10, −4.76 | −5.57, −1.32 | −4.95, −0.54 | - |
| プラセボ群に対する p 値 [b)] | < 0.0001 | 0.0017 | 0.0149 | - |
| Q4882g 試験 | | | | |
| N | 79 | 82 | 82 | 79 |
| ベースライン Mean (SD) | 15.82 (4.64) | 17.13 (4.14) | 16.77 (4.23) | 17.03 (4.20) |
| Week 12 のベースラインからの変化量 | | | | |
| Mean (SD) | −11.97 (7.58) | −9.75 (7.28) | −7.21 (6.96) | −5.22 (6.56) |
| LS Mean のプラセボ群との差 [a)] | −7.09 | −4.51 | −2.01 | - |
| LS Mean の差の 95% CI | −9.26, −4.93 | −6.65, −2.36 | −4.11, 0.09 | - |
| プラセボ群に対する p 値 [b)] | < 0.0001 | < 0.0001 | 0.0603 | - |

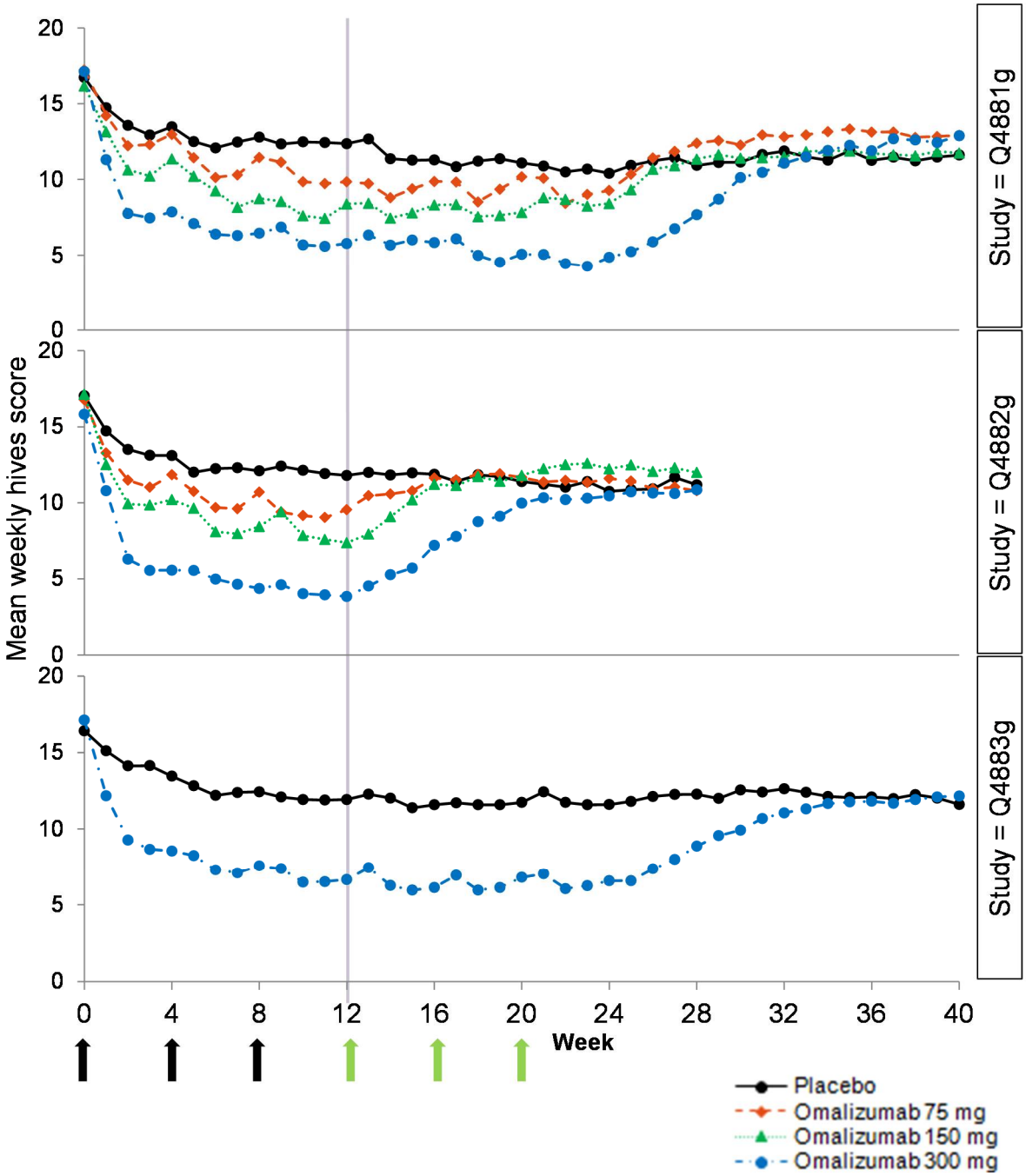
| | オマリズマブ 300 mg 群 | オマリズマブ 150 mg 群 | オマリズマブ 75 mg 群 | プラセボ群 |
|---|---|---|---|---|
| Q4883g 試験 | | | | |
| N | 252 | - | - | 83 |
| ベースライン Mean (SD) | 17.12 (4.20) | - | - | 16.42 (4.59) |
| Week 12 のベースラインからの変化量 | | | | |
| Mean (SD) | −10.46 (7.74) | - | - | −4.49 (6.33) |
| LS Mean のプラセボ群との差 a) | −5.90 | - | - | - |
| LS Mean の差の 95% CI | −7.72, −4.07 | - | - | - |
| プラセボ群に対する p 値 b) | < 0.0001 | - | - | - |

Source：5.3.5.1-3-Q4881g 試験-Table 14.2/6.1，Table 14.2/7.1，5.3.5.1-4-Q4882g 試験-Table 14.2/5，Table 14.2/6.1，5.3.5.1-5-Q4883g 試験-Table 14.2/5.1，Table 14.2/6.1
Week 12 の欠測値は BOCF により補完した。
週間膨疹スコアのベースライン値は初回投与日前 7 日間の電子日誌データを用いて計算した。
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膨疹スコア（< 中央値，≥ 中央値）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。

Q4881g，Q4882g，及び Q4883g 試験の週間膨疹スコアの平均値の推移をFigure 3-6に示す。

3 試験ともに，オマリズマブ投与群の週間膨疹スコアは 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かった。Q4881g 及び Q4882g 試験では，Week 12 の変化量はオマリズマブ 300 mg 群で最も大きかった。投与期間が 24 週であった Q4881g 及び Q4883g 試験では，オマリズマブ投与群の週間膨疹スコアは Week 24 まで Week 12 と同程度の値で推移した。3 試験ともに，最終投与以降，週間膨疹スコアはすべてのオマリズマブ投与群で増加しプラセボ群と同程度となったが，試験期間を通じて，ベースライン値には戻らなかった。

**Figure 3-6　　週間膨疹スコアの平均値の推移（Q4881g，Q4882g，Q4883g 試験，mITT）**




Source：5.3.5.1-3-Q4881g 試験-Figure 14.2/3.4，5.3.5.1-4-Q4882g 試験-Figure 14.2/3.4，5.3.5.1-5-Q4883g 試験-Table 14.2/6.1

欠測値は BOCF により補完した。

矢印は治験薬投与。Week 12～20 は Q4881g 及び Q4883g 試験のみ。

### 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，Q4882g，及び Q4883g 試験の 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をTable 3-15に示す。

Q4881g 及び Q4882g 試験では，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（中央値）は，オマリズマブ 300 mg，150 mg，75 mg 群がプラセボ群に比べて短かった。オマリズマブ 300 mg 群とプラセボ群との群間比較では，いずれの試験も有意な差が認められた［Q4881g，Q4882g 試験ともに $p < 0.0001$，Cox 比例ハザード法（以下同様）］。150 mg 群は，いずれの試験も群間に有意な差が認められた（Q4881g 試験 $p = 0.0301$，Q4882g 試験 $p = 0.0101$）。75 mg 群は，Q4881g 試験では群間に有意な差は認められず，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 群がプラセボ群に比べて短く，群間に有意な差が認められた（$p < 0.0001$）。

**Table 3-15 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，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 |
| MID が認められた被験者数 (%) | 76 (93.8) | 66 (82.5) | 57 (74.0) | 57 (71.3) |
| MID が認められるまでの期間の中央値 (週) [a] (95% CI) [b] | 1.0 (1.0, 2.0) | 2.0 (2.0, 3.0) | 3.0 (2.0, 5.0) | 4.0 (2.0, 6.0) |
| プラセボ群に対するハザード比 [c] | 2.34 | 1.49 | 1.39 | - |
| 95% CI | 1.63, 3.36 | 1.04, 2.14 | 0.95, 2.03 | - |
| p 値 | < 0.0001 | 0.0301 | 0.0879 | - |
| Q4882g 試験 | | | | |
| N | 79 | 82 | 82 | 79 |
| MID が認められた被験者数 (%) | 70 (88.6) | 67 (81.7) | 65 (79.3) | 60 (75.9) |
| MID が認められるまでの期間の中央値 (週) [a] (95% CI) [b] | 1.0 (1.0, 2.0) | 2.0 (1.0, 2.0) | 2.0 (2.0, 3.0) | 4.0 (3.0, 5.0) |
| プラセボ群に対するハザード比 [c] | 2.12 | 1.59 | 1.43 | - |
| 95% CI | 1.48, 3.03 | 1.12, 2.26 | 1.00, 2.05 | - |
| p 値 | < 0.0001 | 0.0101 | 0.0478 [d] | - |
| Q4883g 試験 | | | | |
| N | 252 | - | - | 83 |
| MID が認められた被験者数 (%) | 213 (84.5) | - | - | 57 (68.7) |
| MID が認められるまでの期間の中央値 (週) [a] (95% CI) [b] | 2.0 (1.0, 2.0) | - | - | 5.0 (3.0, 7.0) |
| プラセボ群に対するハザード比 [c] | 1.99 | - | - | - |
| 95% CI | 1.47, 2.68 | - | - | - |
| p 値 | < 0.0001 | - | - | - |

Source：5.3.5.1-3-Q4881g 試験- Table 14.2/8，5.3.5.1-4-Q4882g 試験-Table 14.2/7，5.3.5.1-5-Q4883g 試験-Table 14.2/7

a) Kaplan-Meier 推定値に基づき要約した。
b) Brookmeyer and Crowley の方法を用いて算出した。
c) Cox 比例ハザードモデルを用いて，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。
d) $p < 0.05$ だが，階層的な検定方法に基づき統計的に有意ではない。

### Week 12 の UAS7 が 6 以下の被験者の割合

Q4881g，Q4882g，及び Q4883g 試験の Week 12 の UAS7 が 6 以下の被験者の割合をTable 3-16及びFigure 3-7に示す。

Q4881g 及び Q4882g 試験では，Week 12 の UAS7 が 6 以下（レスポンダー）の被験者の割合は，オマリズマブ 300 mg，150 mg，75 mg 群がプラセボ群に比べて高かった。オマリズマブ 300 mg 群とプラセボ群との群間比較では，いずれの試験も有意な差が認められた［Q4881g，Q4882g 試験ともに $p < 0.0001$，CMH 検定（以下同様）］。150 mg 群は，いずれの試験も群間に有意な差が認められた（Q4881g 試験 $p < 0.0001$，Q4882g 試験 $p = 0.0010$）。75 mg 群は，いずれの試験も階層的な検定手順に従い群間比較を評価しなかった。

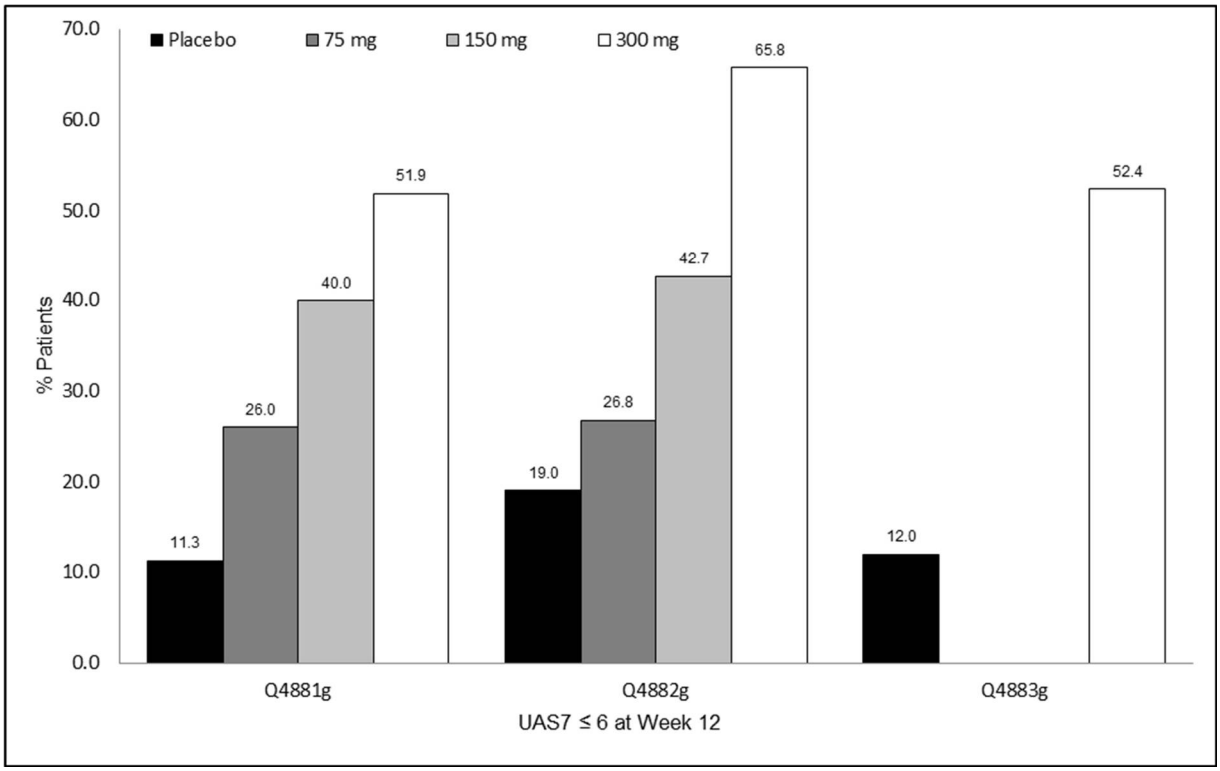
Q4883g 試験でも，Week 12 の UAS7 が 6 以下の被験者の割合はオマリズマブ 300 mg 群がプラセボ群に比べて高く，群間に有意な差が認められた（$p < 0.0001$）。

**Table 3-16 Week 12 の UAS7 が 6 以下の被験者の割合（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 |
| UAS7 が 6 以下の被験者数 (%) | 42 (51.9) | 32 (40.0) | 20 (26.0) | 9 (11.3) |
| プラセボ群に対する p 値 [a)] | < 0.0001 | < 0.0001 | 0.0148 [b)] | - |
| Q4882g 試験 | | | | |
| N | 79 | 82 | 82 | 79 |
| UAS7 が 6 以下の被験者数 (%) | 52 (65.8) | 35 (42.7) | 22 (26.8) | 15 (19.0) |
| プラセボ群に対する p 値 [a)] | < 0.0001 | 0.0010 | 0.3419 | - |
| Q4883g 試験 | | | | |
| N | 252 | - | - | 83 |
| UAS7 が 6 以下の被験者数 (%) | 132 (52.4) | - | - | 10 (12.0) |
| プラセボ群に対する p 値 [a)] | < 0.0001 | - | - | - |

Source：5.3.5.1-3-Q4881g 試験-Table 14.2/9，5.3.5.1-4-Q4882g 試験-Table 14.2/8，5.3.5.1-5-Q4883g 試験-Table 14.2/8
Week 12 より前に試験を中止した被験者又は Week 12 の UAS7 が欠測の被験者は UAS7 > 6 として集計した。
a) p 値は CMH 検定を用いてベースラインの UAS7（< 中央値，≥ 中央値）及び体重（< 80 kg，≥ 80 kg）で層別して解析した。
b) $p < 0.05$ だが，階層的な検定方法に基づき統計的に有意ではない。

**Figure 3-7　Week 12 の UAS7 が 6 以下の被験者の割合（Q4881g，Q4882g，Q4883g 試験，mITT）**




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

### 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，Q4882g，及び Q4883g 試験の 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Table 3-17に示す。

Q4881g 及び Q4882g 試験では，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，オマリズマブ 300 mg，150 mg，75 mg 群がプラセボ群に比べて高かった。オマリズマブ 300 mg 群とプラセボ群との群間比較では，いずれの試験も有意な差が認められた［Q4881g，Q4882g 試験ともに $p < 0.0001$，CMH 検定（以下同様）］。150 mg 群は，いずれの試験も群間に有意な差が認められた（Q4881g 試験 $p = 0.0226$，Q4882g 試験 $p = 0.0045$）。75 mg 群は，いずれの試験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 試験でも，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オマリズマブ 300 mg 群がプラセボ群に比べて高く，群間に有意な差が認められた（$p < 0.0001$）。

**Table 3-17 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，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 |
| MID が認められた被験者数 (%) | 61 (75.3) | 45 (56.3) | 43 (55.8) | 29 (36.3) |
| プラセボ群に対する p 値 [a)] | < 0.0001 | 0.0226 | 0.0118 [b)] | - |
| Q4882g 試験 | | | | |
| N | 79 | 82 | 82 | 79 |
| MID が認められた被験者数 (%) | 62 (78.5) | 57 (69.5) | 46 (56.1) | 38 (48.1) |
| プラセボ群に対する p 値 [a)] | < 0.0001 | 0.0045 | 0.4366 | - |
| Q4883g 試験 | | | | |
| N | 252 | - | - | 83 |
| MID が認められた被験者数 (%) | 176 (69.8) | - | - | 33 (39.8) |
| プラセボ群に対する p 値 [a)] | < 0.0001 | - | - | - |

Source：5.3.5.1-3-Q4881g 試験-Table 14.2/10，5.3.5.1-4-Q4882g 試験-Table 14.2/9，5.3.5.1-5-Q4883g 試験-Table 14.2/9
a) p 値は CMH 検定を用いて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）で層別して解析した。
b) $p < 0.05$ だが，階層的な検定方法に基づき統計的に有意ではない。

### 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，Q4882g，及び Q4883g 試験の 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をTable 3-18に示す。

Q4881g 及び Q4882g 試験では，Week 12 の週間最大膨疹の長径スコア（平均値）はいずれの群もベースラインに比べて減少（改善）し，変化量はオマリズマブ 300 mg，150 mg，75 mg 群がプラセボ群に比べて大きかった。オマリズマブ 300 mg 群のベースラインからの変化量（最小二乗平均）の群間差（オマリズマブ群 − プラセボ群）は Q4881g 試験−5.73，Q4882g 試験−7.15 であり，いずれも群間に有意な差が認められた［Q4881g，Q4882g 試験ともに $p < 0.0001$，ANCOVA t-検定（以下同様）］。オマリズマブ 150 mg 及び 75 mg 群について，Q4881g 試験では変化量の群間差は 150 mg 群−3.16，75 mg 群−2.34，Q4882g 試験ではそれぞれ−3.76，−2.48 であった。150 mg 群は，いずれの試験も群間に有意な差が認められた（Q4881g 試験 $p = 0.0012$，Q4882g 試験 $p < 0.0001$）。75 mg 群は，いずれの試験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 試験でも，Week 12 の週間最大膨疹の長径スコア（平均値）は，オマリズマブ 300 mg 群，プラセボ群ともベースラインに比べて減少した。ベースラインからの変化量（最小二乗平均）の群間差（オマリズマブ 300 mg 群 − プラセボ群）は−5.61 で，群間に有意な差が認められた（$p < 0.0001$）。

**Table 3-18 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，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 |
| ベースライン Mean (SD) | 15.26 (4.02) | 15.30 (4.24) | 15.54 (4.38) | 15.64 (4.22) |
| Week 12 のベースラインからの変化量 | | | | |
| Mean (SD) | −9.79 (6.66) | −6.96 (6.68) | −6.20 (6.29) | −3.93 (5.44) |
| LS Mean のプラセボ群との差 a) | −5.73 | −3.16 | −2.34 | - |
| LS Mean の差の 95% CI | −7.59, −3.87 | −5.05, −1.27 | −4.17, −0.51 | - |
| プラセボ群に対する p 値 b) | < 0.0001 | 0.0012 | 0.0124 c) | - |
| Q4882g 試験 | | | | |
| N | 79 | 82 | 82 | 79 |
| ベースライン Mean (SD) | 14.99 (3.91) | 15.15 (4.32) | 15.48 (4.17) | 14.92 (3.59) |
| Week 12 のベースラインからの変化量 | | | | |
| Mean (SD) | −11.00 (7.18) | −7.84 (6.75) | −6.52 (6.33) | −4.04 (5.55) |
| LS Mean のプラセボ群との差 a) | −7.15 | −3.76 | −2.48 | - |
| LS Mean の差の 95% CI | −9.03, −5.27 | −5.61, −1.90 | −4.32, −0.65 | - |
| プラセボ群に対する p 値 b) | < 0.0001 | < 0.0001 | 0.0082 c) | - |
| Q4883g 試験 | | | | |
| N | 252 | - | - | 83 |
| ベースライン Mean (SD) | 15.14 (4.30) | - | - | 15.21 (3.65) |
| Week 12 のベースラインからの変化量 | | | | |
| Mean (SD) | −8.82 (7.23) | - | - | −3.09 (5.46) |
| LS Mean のプラセボ群との差 a) | −5.61 | - | - | - |
| LS Mean の差の 95% CI | −7.25, −3.96 | - | - | - |
| プラセボ群に対する p 値 b) | < 0.0001 | - | - | - |

Source：5.3.5.1-3-Q4881g 試験-Table 14.2/11.1，Table 14.2/12.1，5.3.5.1-4-Q4882g 試験-Table 14.2/10，Table 14.2/11.1，5.3.5.1-5-Q4883g 試験-Table 14.2/10.1，Table 14.2/11.1
Week 12 の欠測値は BOCF により補完した。
週間最大膨疹の長径スコアのベースライン値は初回投与日前 7 日間の電子日誌データを用いて計算した。
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最大膨疹の長径スコア（< 中央値，≥ 中央値）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) $p < 0.05$ だが，階層的な検定方法に基づき統計的に有意ではない。

### Week 12 の DLQI 総合スコアのベースラインからの変化量

Q4881g，Q4882g，及び Q4883g 試験の Week 12 の DLQI 総合スコアのベースラインからの変化量をTable 3-19及びFigure 3-8に示す。

Q4881g 及び Q4882g 試験では，Week 12 の DLQI 総合スコア（平均値）はいずれの群もベースラインに比べて減少（改善）し，変化量はオマリズマブ 300 mg，150 mg，75 mg 群がプラセボ群に比べて大きかった。オマリズマブ 300 mg 群のベースラインからの変化量（最小二乗平均）の

群間差（オマリズマブ群－プラセボ群）は Q4881g 試験−4.08，Q4882g 試験−3.79 であり，いずれも群間に有意な差が認められた［Q4881g 試験 $p < 0.0001$，Q4882g 試験 $p = 0.0004$，ANCOVA t-検定（以下同様）］。オマリズマブ 150 mg 及び 75 mg 群について，Q4881g 試験では変化量の群間差は 150 mg 群−1.31，75 mg 群 0.26，Q4882g 試験ではそれぞれ−2.51，−1.68 であった。150 mg 群は，Q4881g 試験では群間に有意な差は認められず，Q4882g 試験では有意な差が認められた（$p = 0.0215$）。75 mg 群は，いずれの試験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 試験でも，Week 12 の DLQI 総合スコア（平均値）は，オマリズマブ 300 mg 群，プラセボ群ともベースラインに比べて減少した。ベースラインからの変化量（最小二乗平均）の群間差（オマリズマブ 300 mg 群－プラセボ群）は−4.67 で，群間に有意な差が認められた（$p < 0.0001$）。

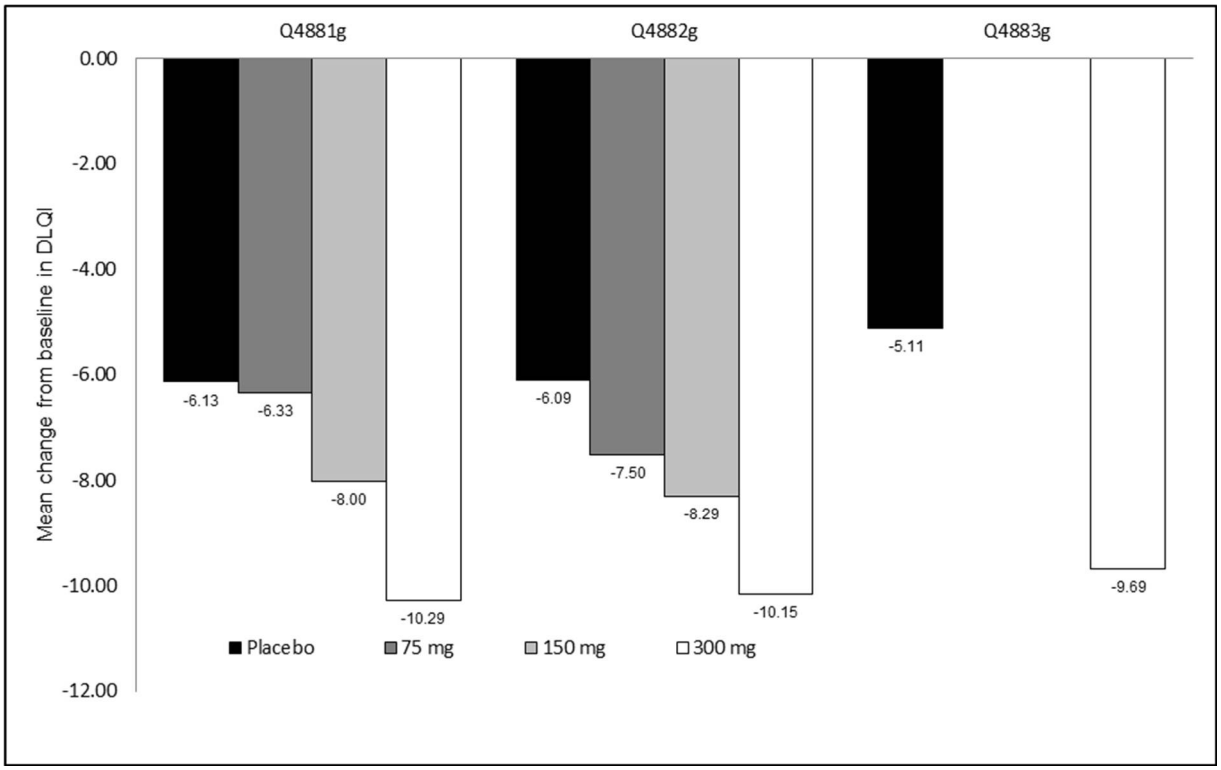
**Table 3-19 Week 12 の DLQI 総合スコアのベースラインからの変化量（Q4881g, Q4882g，Q4883g 試験，mITT）**

| | 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 | 72 | 63 | 66 | 62 |
| ベースライン Mean (SD) | 13.1 (6.6) | 13.6 (7.2) | 13.1 (6.2) | 13.2 (6.5) |
| Week 12 のベースラインからの変化量 | | | | |
| Mean (SD) | −10.29 (7.23) | −8.00 (7.24) | −6.33 (6.08) | −6.13 (6.25) |
| LS Mean のプラセボ群との差 [a)] | −4.08 | −1.31 | 0.26 | - |
| LS Mean の差の 95% CI | −5.96, −2.20 | −3.46, 0.84 | −1.76, 2.28 | - |
| プラセボ群に対する p 値 [b)] | < 0.0001 | 0.2286 | 0.7956 | - |
| Q4882g 試験 | | | | |
| N | 73 | 70 | 68 | 69 |
| ベースライン Mean (SD) | 12.9 (6.4) | 12.7 (5.9) | 12.7 (6.7) | 12.6 (5.8) |
| Week 12 のベースラインからの変化量 | | | | |
| Mean (SD) | −10.15 (6.83) | −8.29 (6.31) | −7.50 (7.16) | −6.09 (7.47) |
| LS Mean のプラセボ群との差 [a)] | −3.79 | −2.51 | −1.68 | - |
| LS Mean の差の 95% CI | −5.85, −1.73 | −4.64, −0.38 | −3.82, 0.45 | - |
| プラセボ群に対する p 値 [b)] | 0.0004 | 0.0215 | 0.1207 | - |
| Q4883g 試験 | | | | |
| N | 216 | - | - | 64 |
| ベースライン Mean (SD) | 13.1 (6.4) | - | - | 12.8 (6.7) |
| Week 12 のベースラインからの変化量 | | | | |
| Mean (SD) | −9.69 (6.85) | - | - | −5.11 (7.53) |
| LS Mean のプラセボ群との差 [a)] | −4.67 | - | - | - |
| LS Mean の差の 95% CI | −6.28, −3.06 | - | - | - |
| プラセボ群に対する p 値 [b)] | < 0.0001 | - | - | - |

Source：5.3.5.1-3-Q4881g 試験-Table 14.2/13，Table 14.2/15，5.3.5.1-4-Q4882g 試験-Table 14.2/12，Table 14.2/14，5.3.5.1-5-Q4883g 試験-Table 14.2/12，Table 14.2/14

Day 1 投与前に測定した DLQI 総合スコアをベースライン値とした。
Week 12 のスコアの欠測値の補完は行わなかった。
a) LS mean は ANCOVA モデルによる推定値である。ベースラインの DLQI 総合スコア（< 中央値，≥ 中央値）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。

**Figure 3-8　Week 12 の DLQI 総合スコアのベースラインからの平均変化量（Q4881g，Q4882g，Q4883g 試験，mITT）**




Source：5.3.5.1-3-Q4881g 試験-Table 14.2/13，5.3.5.1-4-Q4882g 試験-Table 14.2/12，5.3.5.1-5-Q4883g 試験-Table 14.2/12

### Week 4 から Week 12 までの「血管性浮腫なし」の日の割合

Q4881g，Q4882g，及び Q4883g 試験の Week 4 から Week 12 までの「血管性浮腫なし」の日の割合をTable 3-20に示す。

Q4881g 及び Q4882g 試験では，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 群がプラセボ群に比べて高かった。150 mg 及び 75 mg 群は，いずれの試験もプラセボ群と同程度であった。オマリズマブ 300 mg 群とプラセボ群との群間比較では，いずれの試験も有意な差が認められた［Q4881g，Q4882g 試験ともに $p < 0.0001$，Van Elteren 検定（層別 Wilcoxon 順位和検定）（以下同様）］。150 mg 群は，Q4881g 試験では階層的な検定手順に従い群間比較を評価せず，Q4882g 試験では群間に有意な差は認められなかった。75 mg 群は，いずれの試験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 群がプラセボ群に比べて高く，群間に有意な差が認められた（p = 0.0006）。

**Table 3-20 Week 4 から Week12 までの「血管性浮腫なし」の日の割合（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 | 74 | 70 | 69 | 66 |
| Mean (SD) | 96.1% (11.3%) | 89.6% (20.6%) | 86.5% (28.4%) | 88.2% (19.4%) |
| Median | 100.0% | 100.0% | 100.0% | 98.1% |
| プラセボ群に対する p 値 a) | < 0.0001 | 0.1747 | 0.4867 | - |
| Q4882g 試験 | | | | |
| N | 74 | 74 | 71 | 70 |
| Mean (SD) | 95.5% (14.5%) | 91.6% (17.4%) | 93.5% (14.9%) | 89.2% (19.0%) |
| Median | 100.0% | 100.0% | 100.0% | 100.0% |
| プラセボ群に対する p 値 a) | < 0.0001 | 0.0905 | 0.1361 | - |
| Q4883g 試験 | | | | |
| N | 224 | - | - | 68 |
| Mean (SD) | 91.0% (21.0%) | - | - | 88.1% (18.9%) |
| Median | 100.0% | - | - | 98.0% |
| プラセボ群に対する p 値 a) | 0.0006 | - | - | - |

Source：5.3.5.1-3-Q4881g 試験-Table 14.2/16.1，5.3.5.1-4-Q4882g 試験-Table 14.2/15.1，5.3.5.1-5-Q4883g 試験-Table 14.2/15.1

「血管性浮腫なし」の日の割合は，Week 4 来院日から Week 12 来院日の前日までの期間に，被験者が電子日誌の血管性浮腫に関する質問に「いいえ」と回答した日数を，電子日誌に入力されている日の総数で割った値とした。Week 4 の来院日前に試験を中止した被験者又は Week 4 来院日から Week 12 来院日までの期間で電子日誌への入力がない日が 40%を超えた被験者は解析に含めなかった。また，欠測値の補完は行わなかった。

a) p 値は Van Elteren 検定（層別 Wilcoxon 順位和検定）により算出した。ベースラインの血管性浮腫の有無（「はい」又は「いいえ」）及び体重（< 80 kg，≥ 80 kg）により層別した。

### Week 12 の UAS7 が 0 の被験者の割合

Q4881g，Q4882g，及び Q4883g 試験の Week 12 の UAS7 が 0 の被験者の割合をTable 3-21及びFigure 3-9に示す。Q4882g 試験では本解析は開鍵後に実施した。

Q4881g 試験では，Week 12 の UAS7 が 0（完全寛解）の被験者の割合は，オマリズマブ 300 mg, 150 mg 群がプラセボ群に比べて高く，75 mg 群はプラセボ群と同程度であった。オマリズマブ 300 mg 群とプラセボ群との群間比較では，有意な差が認められた［p < 0.0001，CMH 検定（以下同様）］。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，Week 12 の UAS7 が 0 の被験者の割合はオマリズマブ 300 mg，150 mg, 75 mg 群がプラセボ群に比べて高かった（それぞれ p < 0.0001，p = 0.0019，p = 0.0280）が，開鍵後の解析であるため第一種の過誤確率は制御されていない。

Q4883g 試験では，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高く，群間に有意な差が認められた（$p < 0.0001$）。

**Table 3-21 Week 12 の UAS7 が 0 の被験者の割合（Q4881g，Q4882g，Q4883g 試験，mITT）**

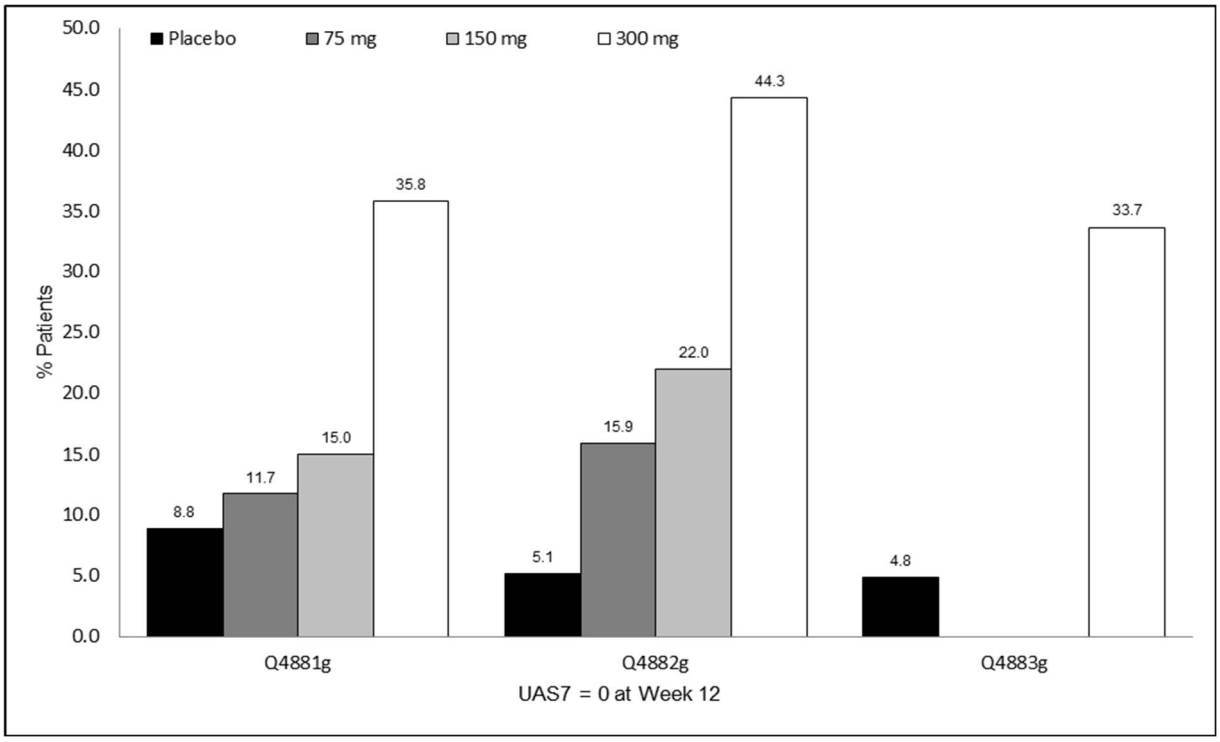
| | オマリズマブ 300 mg 群 | オマリズマブ 150 mg 群 | オマリズマブ 75 mg 群 | プラセボ群 |
|---|---|---|---|---|
| Q4881g 試験 | | | | |
| N | 81 | 80 | 77 | 80 |
| UAS7 が 0 の被験者数 (%) | 29 (35.8) | 12 (15.0) | 9 (11.7) | 7 (8.8) |
| プラセボ群に対する p 値 [a)] | < 0.0001 | 0.2087 | 0.4580 | - |
| Q4882g 試験 [b)] | | | | |
| N | 79 | 82 | 82 | 79 |
| UAS7 が 0 の被験者数 (%) | 35 (44.3) | 18 (22.0) | 13 (15.9) | 4 (5.1) |
| プラセボ群に対する p 値 [a)] | < 0.0001 | 0.0019 | 0.0280 | - |
| Q4883g 試験 | | | | |
| N | 252 | - | - | 83 |
| UAS7 が 0 の被験者数 (%) | 85 (33.7) | - | - | 4 (4.8) |
| プラセボ群に対する p 値 [a)] | < 0.0001 | - | - | - |

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

a) p 値は CMH 検定を用いてベースラインの UAS7（< 中央値，≥ 中央値）及び体重（< 80 kg，≥ 80 kg）で層別して解析した。

b) Q4882g 試験は事後解析であり，第一種の過誤確率は制御されていない。

**Figure 3-9　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 14.2/52，5.3.5.1-4-Q4882g 試験-Table 14.2/53，5.3.5.1-5-Q4883g 試験-Table 14.2/52

### 3.2.2.1.3 探索的評価項目

本項では，第 III 相検証試験（Q4881g，Q4882g 試験）及び第 III 相安全性試験（Q4883g 試験）の探索的評価項目のうち，Week 12 までに UAS7 で MID が認められるまでの期間の結果を示す。Q4881g 及び Q4883g 試験の，評価時点が Week 24 以降である探索的評価項目の結果は5.1 項に示した。Q4881g，Q4882g，及び Q4883g 試験のその他の探索的評価項目の結果は，「2.7.6 個々の試験のまとめ」又は各試験の治験総括報告書に示した。

#### Week 12 までに UAS7 で MID が認められるまでの期間

Q4881g 及び Q4882g 試験では，Week 12 までに UAS7 で MID が認められるまでの期間（中央値）は，オマリズマブ 300 mg 群（Q4881g 試験 1.5 週，Q4882g 試験 2.0 週，以下同順），150 mg 群（3.0 週，2.0 週），75 mg 群（3.0 週，2.0 週）がプラセボ群（6.0 週，5.0 週）に比べて短かった（5.3.5.1-3-Q4881g 試験-Table 14.2/30，5.3.5.1-4-Q4882g 試験-Table 14.2/27）。

Q4883g 試験でも，Week 12 までに UAS7 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（6.0 週）に比べて短かった（5.3.5.1-5-Q4883g 試験-Table 14.2/27）。

### 3.2.2.2 第 II 相用量設定試験（Q4577g 試験）

#### 3.2.2.2.1 主要評価項目

Q4577g 試験の主要評価項目は，Week 4 の UAS7 のベースラインからの変化量とした。群間比較の結果をTable 3-22に示す。

Week 4 の UAS7（平均値，以下同様）は，すべての投与群でベースラインに比べて減少（改善）した。Week 4 の UAS7 のベースラインからの変化量は，オマリズマブ 600 mg，300 mg，75 mg 群がプラセボ群に比べていずれも大きく，このうち 600 mg 群（−14.56）及び 300 mg 群（−19.93）はプラセボ群（−6.91）との比較で有意な差が認められた［600 mg 群 p = 0.0473，300 mg 群 p = 0.0003，Van Elteren 検定（層別 Wilcoxon 順位和検定）］。

**Table 3-22 Week 4 の UAS7 のベースラインからの変化量（Q4577g 試験，ITT）**

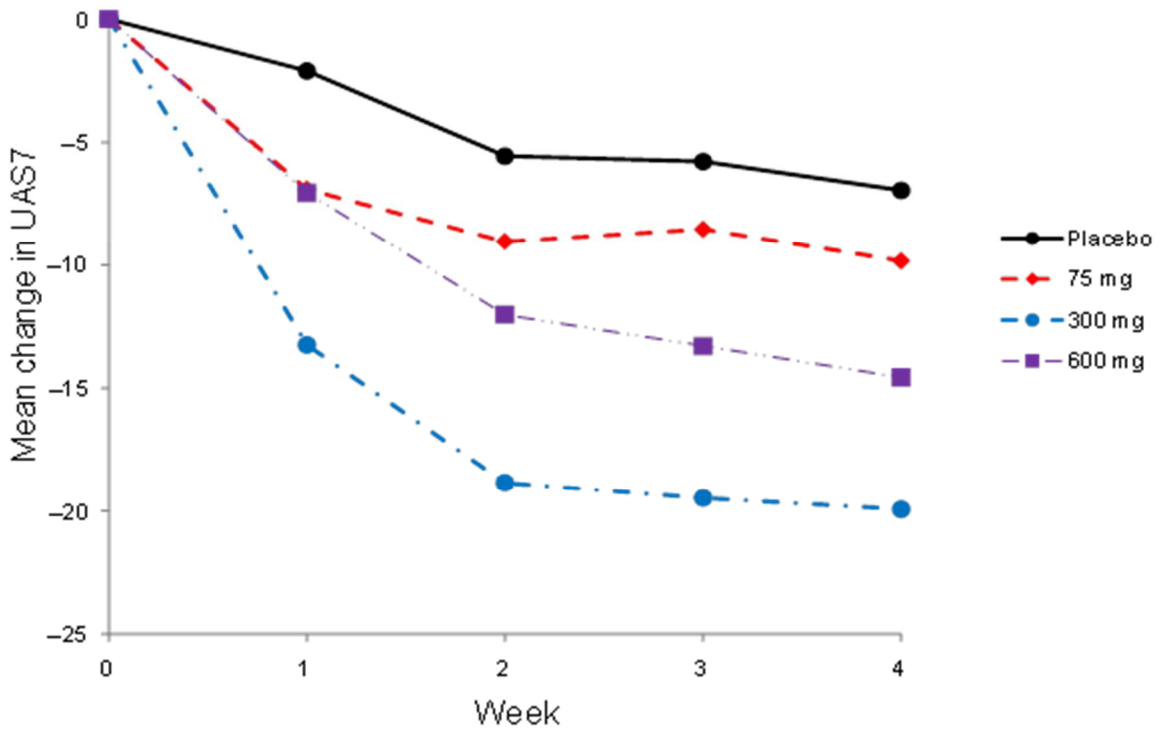
| | オマリズマブ 600 mg 群 N = 21 | オマリズマブ 300 mg 群 N = 25 | オマリズマブ 75 mg 群 N = 23 | プラセボ群 N = 21 |
|---|---|---|---|---|
| ベースライン | | | | |
| Mean (SD) | 26.79 (6.98) | 27.72 (7.19) | 27.27 (8.31) | 31.03 (7.32) |
| Week 4 のベースラインからの変化量 a) | | | | |
| n | 20 | 25 | 23 | 21 |
| Mean (SD) | −14.56 (10.17) | −19.93 (12.38) | −9.79 (11.75) | −6.91 (9.84) |
| Median | −13.75 | −23.00 | −14.00 | −6.50 |
| 95% CI | −22.50, −7.00 | −25.38, −12.00 | −17.77, −4.85 | −11.50, 0.96 |
| プラセボ群に対する p 値 b) | 0.0473 | 0.0003 | 0.1601 | - |

Source：5.3.5.1-2-Q4577g 試験-Table 14.1/7，Table 14.2/1.1
a) Week 4 の欠測値は，LOCF により補完した。
b) Van Elteren 検定（層別 Wilcoxon 順位和検定）を用いて体重で層別（80 kg 未満，80 kg 以上）して解析した。

Q4577g 試験の UAS7 のベースラインからの平均変化量の推移をFigure 3-10に示す。

オマリズマブ投与群の UAS7 は Week 1 に最も大きく減少し，変化量は Week 3～4 に最大となった。Week 4 の変化量はオマリズマブ 300 mg 群で最も大きかった。

**Figure 3-10　　UAS7 のベースラインからの平均変化量の推移（Q4577g 試験，ITT）**




Source：5.3.5.1-2-Q4577g 試験-Figure 2

### 3.2.2.2.2 副次評価項目

**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 の週間そう痒スコアのベースラインからの変化量をTable 3-23に示す。

Week 4 の週間そう痒スコア（平均値，以下同様）は，すべての投与群でベースラインに比べて減少（改善）した。Week 4 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 600 mg，300 mg，75 mg 群がプラセボ群に比べていずれも大きく，このうち 300 mg 群（−9.22）はプラセボ群（−3.45）との比較で有意な差が認められた［p = 0.0005，Van Elteren 検定（層別 Wilcoxon 順位和検定）］。

**Table 3-23　Week 4 の週間そう痒スコアのベースラインからの変化量（Q4577g 試験，ITT）**

| | オマリズマブ 600 mg 群 N = 21 | オマリズマブ 300 mg 群 N = 25 | オマリズマブ 75 mg 群 N = 23 | プラセボ群 N = 21 |
|---|---|---|---|---|
| ベースライン | | | | |
| Mean (SD) | 12.57 (3.19) | 13.00 (3.72) | 13.10 (3.53) | 14.04 (4.23) |
| Week 4 のベースラインからの変化量 a) | | | | |
| n | 20 | 25 | 23 | 21 |
| Mean (SD) | −6.46 (5.63) | −9.22 (5.98) | −4.50 (5.84) | −3.45 (5.22) |
| Median | −5.50 | −10.00 | −6.00 | −2.50 |
| 95% CI | −10.50, −3.08 | −11.50, −6.00 | −8.00, −1.50 | −6.00, 0.00 |
| プラセボ群に対する p 値 b) | 0.0558 | 0.0005 | 0.1640 | - |

Source：5.3.5.1-2-Q4577g 試験-Table 14.1/7，Table 14.2/2.1
a) Week 4 の欠測値は，LOCF により補完した。
b) Van Elteren 検定（層別 Wilcoxon 順位和検定）を用いて体重で層別（80 kg 未満，80 kg 以上）して解析した。

### Week 4 の週間膨疹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をTable 3-24に示す。

Week 4 の週間膨疹スコア（平均値，以下同様）は，すべての投与群でベースラインに比べて減少（改善）した。Week 4 の週間膨疹スコアのベースラインからの変化量は，オマリズマブ 600 mg，300 mg，75 mg 群がプラセボ群に比べて大きく，このうち 600 mg 群（−8.10）及び 300 mg 群（−10.71）はプラセボ群（−3.46）との比較で有意な差が認められた［600 mg 群 p = 0.0248，300 mg 群 p = 0.0003，Van Elteren 検定（層別 Wilcoxon 順位和検定）］。

**Table 3-24　Week 4 の週間膨疹スコアのベースラインからの変化量（Q4577g 試験，ITT）**

| | オマリズマブ 600 mg 群 N = 21 | オマリズマブ 300 mg 群 N = 25 | オマリズマブ 75 mg 群 N = 23 | プラセボ群 N = 21 |
|---|---|---|---|---|
| ベースライン | | | | |
| Mean (SD) | 14.21 (4.81) | 14.72 (4.62) | 14.18 (5.71) | 16.98 (4.79) |
| Week 4 のベースラインからの変化量 a) | | | | |
| n | 20 | 25 | 23 | 21 |
| Mean (SD) | −8.10 (6.00) | −10.71 (6.75) | −5.28 (6.91) | −3.46 (5.17) |
| Median | −8.75 | −12.50 | −6.50 | −0.50 |
| 95% CI | −11.50, −3.00 | −13.50, −6.50 | −10.50, −1.00 | −6.50, 0.00 |
| プラセボ群に対する p 値 b) | 0.0248 | 0.0003 | 0.1411 | - |

Source：5.3.5.1-2-Q4577g 試験-Table 14.1/7，Table14.2/3.1
a) Week 4 の欠測値は，LOCF により補完した。
b) Van Elteren 検定（層別 Wilcoxon 順位和検定）を用いて体重で層別（80 kg 未満，80 kg 以上）して解析した。

## 3.3 部分集団における結果の比較

### 3.3.1 人口統計学的特性及びベースライン疾患特性別の部分集団

人口統計学的特性（性別，年齢，国，体重），ベースライン疾患特性（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，ベースライン時総 IgE 濃度）別の部分集団の有効性は，E2306 試験の主要評価項目（Week 12 の週間そう痒スコアのベースラインからの変化量）の部分集団解析の結果を用いて評価した（Figure 6-1）。

人口統計学的特性及びベースライン疾患特性別の部分集団における週間そう痒スコアの減少（改善）は，被験者数の少ない一部の部分集団（65 歳以上，CU index 陽性）以外は，全体集団と同様に，プラセボ群と比較してオマリズマブ 300 mg 群が大きかった。オマリズマブ 150 mg 群での減少は，一部の部分集団（CU の罹病期間 10 年超，CU index 陽性，ベースライン時 UAS7 中央値以上）以外は，300 mg 群と比較して小さかった。

### 3.3.2 青少年 CU 患者

青少年（12 歳以上 18 歳未満）の CU 患者の有効性は，E2306 試験及び外国第 III 相試験（Q4881g，Q4882g，Q4883g 試験）の結果を用いて評価した。

#### E2306 試験

E2306 試験に組み入れられた青少年（12 歳以上 18 歳未満）4 名の投与期の評価時点ごとの週間そう痒スコア，UAS7，及び週間膨疹スコアのベースラインからの変化量をTable 3-25に示す。

12 歳以上 18 歳未満の被験者 4 名はいずれも女児で，日本人であった。プラセボを投与された 1 名は Week 8 で脱落したため，その時点の評価に基づくが，Week 12 の週間そう痒スコア，UAS7，及び週間膨疹スコアは，いずれの被験者もベースラインに比べて減少（改善）した。

Week 12 の週間そう痒スコアは，オマリズマブを投与された被験者で 0.0～0.5，プラセボを投与された被験者で 7（Week 8），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 及び−17.0，150 mg の 1 名で−14.0，プラセボの 1 名で−9.5（Week 8）であった。

Week 12 の UAS7 は，オマリズマブを投与された被験者で 0.0～1.0，プラセボを投与された被験者で 18.0（Week 8）で，Week 12 の UAS7 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−27.0 及び−38.0，150 mg の 1 名で−30.0，プラセボの 1 名で−18.0（Week 8）であった。

Week 12 の週間膨疹スコアは，オマリズマブを投与された被験者で 0.0～0.5，プラセボを投与された被験者で 11.0（Week 8）で，Week 12 の週間膨疹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 投与された 2 名で−15.0 及び−21.0，150 mg の 1 名で−16.0，プラセボの 1 名で−8.5（Week 8）であった。

このように，オマリズマブを投与された 12 歳以上 18 歳未満の被験者 3 名は，いずれも症状の改善がみられた。

**Table 3-25　12 歳以上 18 歳未満の被験者における投与期の週間そう痒スコア，UAS7，週間膨疹スコアのベースラインからの変化量（E2306 試験，FAS）**

| 被験者番号 | 年齢/性別 | 投与量 | 評価時点 | 週間そう痒スコア | | UAS7 | | 週間膨疹スコア | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | スコア | 変化量 | スコア | 変化量 | スコア | 変化量 |
| JPN/1018010 | [redacted] | Oma 300 mg | ベースライン | 12.5 | - | 28.0 | - | 15.5 | - |
| | | | Week 4 | 9.0 | −3.5 | 21.5 | −6.5 | 12.5 | −3.0 |
| | | | Week 8 | 2.5 | −10.0 | 4.5 | −23.5 | 2.0 | −13.5 |
| | | | Week 12 | 0.5 | −12.0 | 1.0 | −27.0 | 0.5 | −15.0 |
| JPN/1025006 | [redacted] | Oma 300 mg | ベースライン | 17.0 | - | 38.0 | - | 21.0 | - |
| | | | Week 4 | 2.5 | −14.5 | 6.5 | −31.5 | 4.0 | −17.0 |
| | | | Week 8 | 0.0 | −17.0 | 0.0 | −38.0 | 0.0 | −21.0 |
| | | | Week 12 | 0.0 | −17.0 | 0.0 | −38.0 | 0.0 | −21.0 |
| JPN/1018008 | [redacted] | Oma 150 mg | ベースライン | 14.0 | - | 30.0 | - | 16.0 | - |
| | | | Week 4 | 7.0 | −7.0 | 14.0 | −16.0 | 7.0 | −9.0 |
| | | | Week 8 | 6.5 | −7.5 | 13.0 | −17.0 | 6.5 | −9.5 |
| | | | Week 12 | 0.0 | −14.0 | 0.0 | −30.0 | 0.0 | −16.0 |
| JPN/1022002 | [redacted] | プラセボ | ベースライン | 16.5 | - | 36.0 | - | 19.5 | - |
| | | | Week 4 | 9.0 | −7.5 | 24.0 | −12.0 | 15.0 | −4.5 |
| | | | Week 8 | 7.0 | −9.5 | 18.0 | −18.0 | 11.0 | −8.5 |
| | | | Week 12 | - | - | - | - | - | - |

Source：5.3.5.1-1-E2306 試験-Listing 16.2.6-1.1
Oma：オマリズマブ

### Q4881g，Q4882g，及び Q4883g 試験

欧州連合での chronic spontaneous urticaria（慢性特発性蕁麻疹）の効能・効果での承認申請後，EMA から青少年での有効性に関する照会を受け，外国第 III 相試験 3 試験に組み入れられた青少年（12 歳以上 18 歳未満）被験者のデータを用いて併合解析を実施した。併合対象とした評価項目は，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）及び完全寛解（UAS7 が 0）に至った被験者の割合とした。以下にその結果を示す。

外国第 III 相試験 3 試験に組み入れられた 12 歳以上 18 歳未満の被験者は計 39 名であり，このうちオマリズマブ 300 mg を投与された被験者は 11 名，150 mg は 10 名，75 mg は 8 名，プラセボは 10 名であった。39 名の性別は男児 12 名，女児 27 名，人種別では White 33 名，Black 3 名，Asian 2 名，Multiracial 1 名であった。体重は 34.8～118.0 kg であった。CU の罹病期間は 0.50～17.02 年，過去に CU に対して使用した治療薬の数は 1～10 であった（5.3.5.3-3-Japan SCE Appendix 1-Listing 1-1，Listing 1-2，Listing 1-3）。

12 歳以上 18 歳未満の被験者の Week 12 の週間そう痒スコア（平均値）は，いずれの群もベースラインに比べて減少（改善）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

はオマリズマブ 300 mg，150 mg 群（それぞれ−8.25，−7.37）がプラセボ群（−6.17）に比べて大きく，75 mg 群（−6.62）はプラセボ群と同程度であった。週間そう痒スコアの変化量に対するオマリズマブの有効性の結果は，成人（18 歳以上）の被験者の結果と比べて大きな違いはなかった。Week 24 でも同様の傾向であった（Figure 3-11，Table 3-26）。

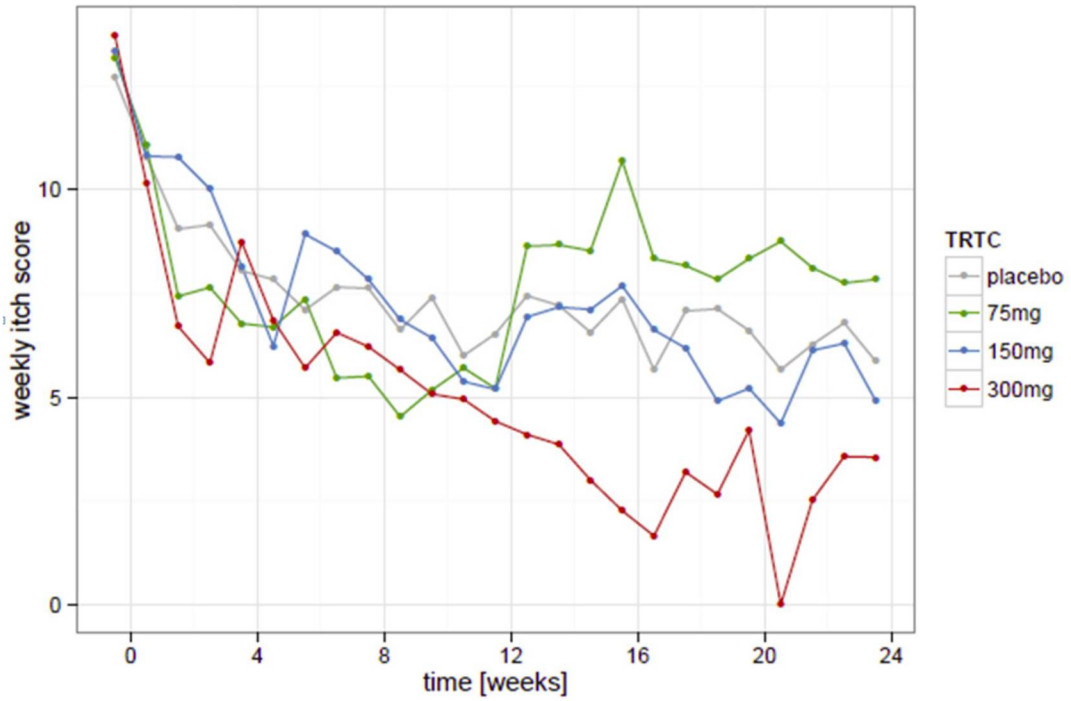
12 歳以上 18 歳未満の被験者の Week 12 の UAS7 が 0 の被験者の割合は，オマリズマブ 300 mg 群（33.3%）がプラセボ群（20.0%）に比べて高く，150 mg 及び 75 mg 群（それぞれ 22.2%，16.7%）はプラセボ群と同程度であった。Week 12 の UAS7 が 0 の被験者の割合に対するオマリズマブの有効性の結果は，成人（18 歳以上）の被験者の結果と比べて大きな違いはなかった。Week 24 でも同様の傾向であった（Table 3-27）。

**Table 3-26　週間そう痒スコアのベースラインからの変化量（12 歳以上 18 歳未満又は 18 歳以上，Q4881g，Q4882g，Q4883g 試験併合）**

| | | 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 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | < 18 歳 | ≥ 18 歳 | < 18 歳 | ≥ 18 歳 | < 18 歳 | ≥ 18 歳 | < 18 歳 | ≥ 18 歳 |
| ベースライン | n | 11 | 401 | 10 | 165 | 8 | 138 | 10 | 232 |
| | Mean (SD) | 13.7 (4.3) | 14 (3.5) | 13.3 (3.6) | 14.2 (3.9) | 13.2 (3.5) | 14.3 (3.7) | 12.7 (2.4) | 14.1 (3.5) |
| | Median | 12 | 14 | 12 | 14 | 13 | 14 | 14 | 14 |
| Week 12 の変化量 | n | 9 | 354 | 9 | 140 | 6 | 118 | 10 | 190 |
| | Mean (SD) | −8.25 (6.2) | −10.2 (5.3) | −7.37 (3.9) | −8.74 (6.1) | −6.62 (5) | −7.19 (6.3) | −6.17 (6.3) | −5.09 (5.7) |
| | Median | −9 | −10 | −9.5 | −9 | −7.1 | −7.5 | −8.2 | −4.7 |
| Week 24 の変化量 | n | 6 | 269 | 5 | 59 | 4 | 52 | 7 | 109 |
| | Mean (SD) | −8.95 (8.3) | −10.8 (5.3) | −8.1 (5.5) | −9.29 (5.8) | −6.29 (6.4) | −8.48 (6.3) | −7.71 (6.3) | −6.54 (5.8) |
| | Median | −10 | −12 | −9.5 | −10 | −6.1 | −9 | −9 | −7 |

Source：5.3.5.3-3-Japan SCE Appendix 1-Table 1-1，Table 1-2

**Figure 3-11　週間そう痒スコアの平均値の推移（12 歳以上 18 歳未満，Q4881g，Q4882g，Q4883g 試験併合）**




Source：5.3.5.3-3-Japan SCE Appendix 1-Figure 1-1
欠測値は BOCF を用いて補完した。

**Table 3-27　Week 12 及び Week 24 の UAS7 が 0 の被験者の割合（12 歳以上 18 歳未満又は 18 歳以上，Q4881g，Q4882g，Q4883g 試験併合）**

| | 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 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | < 18 歳 | ≥ 18 歳 | < 18 歳 | ≥ 18 歳 | < 18 歳 | ≥ 18 歳 | < 18 歳 | ≥ 18 歳 |
| Week 12 – n/Total (%) | 3/9 (33.3) | 146/354 (41.2) | 2/9 (22.2) | 30/140 (21.4) | 1/6 (16.7) | 19/118 (16.1) | 2/10 (20.0) | 13/190 (6.8) |
| Week 24 – n/Total (%) | 4/6 (66.7) | 142/269 (52.8) | 2/5 (40.0) | 17/559 (28.8) | 1/4 (25.0) | 14/52 (26.9) | 1/7 (14.3) | 12/109 (11.0) |

Source：5.3.5.3-3-Japan SCE Appendix 1-Table 1-5

以上の結果から，被験者数は少ないものの，12 歳以上 18 歳未満の被験者に対するオマリズマブのそう痒の症状改善効果，並びにそう痒及び膨疹の消失効果は成人被験者及び全体集団（3.2.2.1 項）の結果と一貫していることが示された。すなわち，青少年の CU 患者に対してもオマリズマブの有効性は成人と同様に認められた。

### 3.3.3 日本人部分集団

E2306 試験の日本人部分集団について，主要評価項目及び副次評価項目の結果を以下に示す。探索的評価項目の結果は治験総括報告書に示した。

日本人被験者は，計 105 名がランダム化（オマリズマブ 300 mg 群 35 名，150 mg 群 34 名，プラセボ群 36 名）され，101 名が投与期を完了した。投与期を中止した理由は，150 mg 群の 1 名が有害事象，プラセボ群の 3 名が治験担当医師の判断（1 名）及び同意撤回（2 名）であった。ランダム化された被験者のうち 2 名は投与期に試験を中止し，103 名が追跡調査期に移行した。98 名が追跡調査期を完了した。追跡調査期を中止した理由は，効果不十分が 2 名（オマリズマブ 300 mg 群，150 mg 群で各 1 名）と最も多く，CU の新規治療（プラセボ群），治験担当医師の判断（300 mg 群），同意撤回（300 mg）がそれぞれ 1 名であった（5.3.5.1-1-E2306 試験-Table 14.1-1.2a，Table 14.1-1.3a，Listing 14.1-1.2）。

日本人部分集団の平均年齢は 44.3 歳であり，18 歳未満の被験者の割合は 3.8%，65 歳以上の被験者の割合は 6.7%であった。性別は男女比が 3：7 であった。平均体重は 62.33 kg であり，80 kg 以上の被験者は約 1 割（11.4%）であった。CU の罹病期間（平均値，以下同様）は 4.78 年であり，過去に CU に対して使用した治療薬の数は 7.7 であった。ベースラインの週間そう痒スコアは 13.21，UAS7 は 29.55，In-clinic UAS は 5.0 であった。ベースラインの血清中総 IgE 濃度（中央値）は 381 ng/mL，CU index 陽性の被験者は約 1 割（12.4%）であった。血管性浮腫ありの被験者は約 1 割（7.6%）であった。全体集団と比べて日本人部分集団の CU index 陽性の被験者の割合，血管性浮腫ありの被験者の割合がやや低かったものの，その他の主な人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は全体集団と日本人部分集団で大きな違いはなかった[2.7.4-Table 7-10, Table 7-11]。

また，日本人部分集団の群間では，全体集団と同様に，男女比，BMI が 25 kg/m$^2$ 未満の被験者の割合［オマリズマブ 300 mg 群 57.1%，150 mg 群 70.6%，プラセボ群 80.6%（以下同順）］，BMI が 25 以上 30 kg/m$^2$ 未満の被験者の割合（34.3%，14.7%，13.9%），CU の罹病期間（3.33 年，5.90 年，5.14 年），CU index 陽性の被験者の割合（11.4%，17.6%，8.3%）に違いがみられたものの，その他の項目は群間に不均衡はなかった。

#### 3.3.3.1 主要評価項目

日本人部分集団のベースラインの週間そう痒スコア（平均値）は，オマリズマブ 300 mg 群（n = 35）13.70，150 mg 群（n = 34）12.79，プラセボ群（n = 36）13.14 であった。Week 12 の週間そう痒スコアは，いずれの群もベースラインに比べて減少（改善）し，変化量（最小二乗平均）は，オマリズマブ 300 mg 群（−9.54），150 mg 群（−7.29）がプラセボ群（−5.17）に比べて大きく，300 mg 群で最も大きかった（Figure 6-1，5.3.5.1-1-E2306 試験-Table 14.2-1.5a）。

### 3.3.3.2 副次評価項目

**Week 12 の UAS7 のベースラインからの変化量**

日本人部分集団のベースラインの UAS7（平均値）は，オマリズマブ 300 mg 群（n = 35）30.57，150 mg 群（n = 34）29.78，プラセボ群（n = 36）28.33 であった。Week 12 の UAS7 は，いずれの群もベースラインに比べて減少（改善）し，変化量（最小二乗平均）は，オマリズマブ 300 mg 群（−21.61），150 mg 群（−15.59）がプラセボ群（−10.88）に比べて大きく，300 mg 群で最も大きかった（5.3.5.1-1-E2306 試験-Table 14.2-2.2a，Figure 14.2-5.2）。

**Week 12 の週間膨疹スコアのベースラインからの変化量**

日本人部分集団のベースラインの週間膨疹スコア（平均値）は，オマリズマブ 300 mg 群（n = 35）16.87，150 mg 群（n = 34）16.99，プラセボ群（n = 36）15.19 であった。Week 12 の週間膨疹スコアは，いずれの群もベースラインに比べて減少（改善）し，変化量（最小二乗平均）は，オマリズマブ 300 mg 群（−12.06），150 mg 群（−8.36）がプラセボ群（−5.77）に比べて大きく，300 mg 群で最も大きかった（5.3.5.1-1-E2306 試験-Table 14.2-3.2a，Figure 14.2-5.3）。

**Week 12 の UAS7 が 6 以下の被験者の割合**

日本人部分集団の Week 12 の UAS7 が 6 以下（レスポンダー）の被験者の割合は，オマリズマブ 300 mg 群（54.3%，19/35 名），150 mg 群（35.3%，12/34 名）がプラセボ群（16.7%，6/36 名）に比べて高く，300 mg 群で最も高かった（5.3.5.1-1-E2306 試験-Table 14.2-4.1a）。

**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**

日本人部分集団のベースラインの週間最大膨疹の長径スコア（平均値，以下同様）は，オマリズマブ 300 mg 群（n = 35）14.57，150 mg 群（n = 34）15.41，プラセボ群（n = 36）14.60 であった。Week 12 の週間最大膨疹の長径スコアは，いずれの群もベースラインに比べて減少（改善）し，変化量（最小二乗平均）は，オマリズマブ 300 mg 群（−10.37），150 mg 群（−7.80）がプラセボ群（−4.64）に比べて大きく，300 mg 群で最も大きかった（5.3.5.1-1-E2306 試験-Table 14.2-5.1a，Table 14.2-5.2a）。

**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**

日本人部分集団の 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，オマリズマブ 300 mg 群（85.7%，30/35 名），150 mg 群（64.7%，22/34 名）がプラセボ群（52.8%，19/36 名）に比べて高く，300 mg 群で最も高かった（5.3.5.1-1-E2306 試験-Table 14.2-6.1a）。

**Week 12 の UAS7 が 0 の被験者の割合**

日本人部分集団の Week 12 の UAS7 が 0（完全寛解）の被験者の割合は，オマリズマブ 300 mg 群（31.4%，11/35 名），150 mg 群（11.8%，4/34 名）がプラセボ群（2.8%，1/36 名）に比べて高く，300 mg 群で最も高かった（5.3.5.1-1-E2306 試験-Table 14.2-7.1a）。

**Week 12 の DLQI 総合スコアのベースラインからの変化量**

日本人部分集団のベースラインの DLQI 総合スコア（平均値，以下同様）はオマリズマブ 300 mg 群（n = 33）9.6，150 mg 群（n = 33）8.1，プラセボ群（n = 36）7.1 であった。Week 12 の DLQI 総合スコアは，いずれの群もベースラインに比べて減少（改善）し，変化量（最小二乗平均）は，オマリズマブ 300 mg 群（−6.7），150 mg 群（−5.7）がプラセボ群（−3.1）に比べて大きく，300 mg 群で最も大きかった（5.3.5.1-1-E2306 試験-Table 14.2-8.1a，Table 14.2-8.2a）。

以上の結果から，オマリズマブ 300 mg 及び 150 mg の症状改善及び QOL 改善効果は全体集団と同様の傾向であり，オマリズマブの有効性は日本人患者においても一貫して認められた。

# 4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

添付文書案の用法・用量（案）は下記の記載とした。

**本申請の用法・用量（案）**

| |
|---|
| 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。 |

## 4.1 用法・用量の検討

### 4.1.1 用量－反応関係

CU 患者に対する本剤の用量と有効性の関係は，日本及び韓国の国際共同として実施した第 III 相検証試験（E2306 試験）の結果を中心に，外国で実施した第 III 相検証試験（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）の結果も併せて評価した。

オマリズマブ 600 mg，300 mg，75 mg を用い，単回投与での用量反応性を検討した Q4577g 試験の結果，Week 4 の UAS7 のベースラインからの変化量（主要評価項目）及び Week 4 の週間膨疹スコアのベースラインからの変化量（副次評価項目）で，オマリズマブ 600 mg，300 mg はいずれもプラセボに比し有意な差が認められた。しかしながら，オマリズマブ 600 mg の臨床効果が 300 mg を上回る結果は得られなかった。また，オマリズマブ 75 mg はいずれの評価項目でもプラセボに対する優越性を示さなかった（Table 3-22，Table 3-24）。

E2306 試験ではオマリズマブ 300 mg，150 mg を 4 週間隔で投与したときの有効性を評価した。その結果，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，オマリズマブ 300 mg，150 mg 群がプラセボ群に比べて有意に大きく，また，オマリズマブの 2 用量間で用量反応が認められた（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）。さらに，副次評価項目のすべてで，オマリズマブ 300 mg 群ではプラセボとの比較で有意な差が認められ，2 用量間で用量反応が認められた（3.2.1 項）。この結果は，外国第 III 相検証試験（Q4881g，Q4882g 試験）でも同様であった（3.2.2.1 項）。

国内外の第 III 相試験 4 試験の Week 12 における CU に対する症状の改善効果をTable 4-1に示す。CU の主症状であるそう痒及び膨疹の改善効果を週間そう痒スコア，週間膨疹スコア，及び UAS7 のベースラインから変化量で評価し，QOL の改善効果を DLQI で評価した。国内外の第 III 相検証試験 3 試験（E2306，Q4881g，Q4882g 試験）の結果，オマリズマブ 300 mg 群はすべての評価項目で，150 mg 群はほとんどの評価項目でプラセボ群に比べて有意な差が認められた。オマリズマブ 300 mg を 4 週間隔で投与した Q4883g 試験でも 300 mg はすべての評価項目でプラセボに比べて有意な差が認められた。オマリズマブ 300 mg の CU に対する臨床効果が一貫して認められた（3.2.2.1 項）。

**Table 4-1 第 III 相試験の Week 12 における CU に対する症状の改善効果（E2306, Q4881g，Q4882g，Q4883g 試験）**

| 評価項目<br>試験番号 | | オマリズマブ<br>300 mg 群 | オマリズマブ<br>150 mg 群 | オマリズマブ<br>75 mg 群 | プラセボ群 |
|---|---|---|---|---|---|
| **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 | LS mean (SE) | −10.22 (0.571) | −8.80 (0.591) | - | −6.51 (0.581) |
| | 群間比較 (vs P 群) | −3.70<br>(−5.310, −2.098)<br>調整前 p < 0.001* | −2.29<br>(−3.921, −0.654)<br>調整前 p = 0.006* | - | - |
| Q4881g | Mean (SD) | −9.40 (5.73) | −6.66 (6.28) | −6.46 (6.14) | −3.63 (5.22) |
| | 群間比較 (vs P 群) | −5.80<br>(−7.49, −4.10)<br>p < 0.0001* | −2.95<br>(−4.72, −1.18)<br>p = 0.0012* | −2.96<br>(−4.71, −1.21)<br>p = 0.0010* | - |
| Q4882g | Mean (SD) | −9.77 (5.95) | −8.14 (6.44) | −5.87 (6.45) | −5.14 (5.58) |
| | 群間比較 (vs P 群) | −4.81<br>(−6.49, −3.13)<br>p < 0.0001* | −3.04<br>(−4.85, −1.24)<br>p = 0.0011* | −0.69<br>(−2.54, 1.16)<br>p = 0.4637 | - |
| Q4883g | Mean (SD) | −8.55 (6.01) | - | - | −4.01 (5.87) |
| | 群間比較 (vs P 群) | −4.52<br>(−5.97, −3.08)<br>p < 0.0001* | - | - | - |
| **Week 12 の UAS7 のベースラインからの変化量** | | | | | |
| E2306 | LS mean (SE) | −22.44 (1.243) | −18.79 (1.288) | - | −13.90 (1.265) |
| | 群間比較 (vs P 群) | −8.55<br>(−12.045, −5.046)<br>調整前 p < 0.001* | −4.89<br>(−8.450, −1.335)<br>調整前 p = 0.007* | - | - |
| Q4881g | Mean (SD) | −20.75 (12.17) | −14.44 (12.95) | −13.82 (13.26) | −8.01 (11.47) |
| | 群間比較 (vs P 群) | −12.80<br>(−16.44, −9.16)<br>p < 0.0001* | −6.54<br>(−10.33, −2.75)<br>p = 0.0008* | −5.75<br>(−9.59, −1.92)<br>p = 0.0035* | - |
| Q4882g | Mean (SD) | −21.74 (12.78) | −17.89 (13.23) | −13.08 (12.67) | −10.36 (11.61) |
| | 群間比較 (vs P 群) | −12.40<br>(−16.13, −8.66)<br>p < 0.0001* | −7.69<br>(−11.49, −3.88)<br>p = 0.0001* | −2.73<br>(−6.53, 1.07)<br>p = 0.1575 | - |
| Q4883g | Mean (SD) | −19.01 (13.15) | - | - | −8.50 (11.71) |
| | 群間比較 (vs P 群) | −10.02<br>(−13.17, −6.86)<br>p < 0.0001* | - | - | - |
| **Week 12 の週間膨疹スコアのベースラインからの変化量** | | | | | |
| E2306 | LS mean (SE) | −12.17 (0.742) | −10.04 (0.769) | - | −7.41 (0.756) |
| | 群間比較 (vs P 群) | −4.76 (1.059)<br>(−6.844, −2.666)<br>調整前 P < 0.001* | −2.63 (1.078)<br>(−4.750, −0.500)<br>調整前 P = 0.016* | - | - |
| Q4881g | Mean (SD) | −11.35 (7.25) | −7.78 (7.08) | −7.36 (7.52) | −4.37 (6.60) |
| | 群間比較 (vs P 群) | −6.93<br>(−9.10, −4.76)<br>P < 0.0001* | −3.44<br>(−5.57, −1.32)<br>P = 0.0017* | −2.75<br>(−4.95, −0.54)<br>P = 0.0149* | - |
| Q4882g | Mean (SD) | −11.97 (7.58) | −9.75 (7.28) | −7.21 (6.96) | −5.22 (6.56) |
| | 群間比較 (vs P 群) | −7.09<br>(−9.26, −4.93)<br>P < 0.0001* | −4.51<br>(−6.65, −2.36)<br>P < 0.0001* | −2.01<br>(−4.11, 0.09)<br>P = 0.0603 | - |
| Q4883g | Mean (SD) | −10.46 (7.74) | - | - | −4.49 (6.33) |
| | 群間比較 (vs P 群) | −5.90<br>(−7.72, −4.07)<br>P < 0.0001* | - | - | - |

| 評価項目<br>試験番号 | | オマリズマブ<br>300 mg 群 | オマリズマブ<br>150 mg 群 | オマリズマブ<br>75 mg 群 | プラセボ群 |
|---|---|---|---|---|---|
| **Week 12 の UAS7 が 6 以下の被験者の割合** | | | | | |
| E2306 | 被験者数 (%) | 42 (57.5) | 30 (42.9) | - | 14 (18.9) |
| | 群間比較 (vs P 群) | 調整前 p < 0.001* | 調整前 p = 0.002* | - | - |
| Q4881g | 被験者数 (%) | 42 (51.9) | 32 (40.0) | 20 (26.0) | 9 (11.3) |
| | 群間比較 (vs P 群) | p < 0.0001* | p < 0.0001* | p = 0.0148 | - |
| Q4882g | 被験者数 (%) | 52 (65.8) | 35 (42.7) | 22 (26.8) | 15 (19.0) |
| | 群間比較 (vs P 群) | p < 0.0001* | p = 0.0010* | p = 0.3419 | - |
| Q4883g | 被験者数 (%) | 132 (52.4) | - | - | 10 (12.0) |
| | 群間比較 (vs P 群) | p < 0.0001* | - | - | - |
| **Week 12 の UAS7 が 0 の被験者の割合** | | | | | |
| E2306 | 被験者数 (%) | 26 ( 35.6) | 13 ( 18.6) | - | 3 ( 4.1) |
| | 群間比較 (vs P 群) | 調整前 p < 0.001* | 調整前 p = 0.013 | - | - |
| Q4881g | 被験者数 (%) | 29 (35.8) | 12 (15.0) | 9 (11.7) | 7 (8.8) |
| | 群間比較 (vs P 群) | p < 0.0001* | p = 0.2087 | p = 0.4580 | - |
| Q4882g | 被験者数 (%) | 35 (44.3) | 18 (22.0) | 13 (15.9) | 4 (5.1) |
| | 群間比較 (vs P 群) | p < 0.0001 a) | p = 0.0019 a) | p = 0.0280 a) | - |
| Q4883g | 被験者数 (%) | 85 (33.7) | - | - | 4 (4.8) |
| | 群間比較 (vs P 群) | p < 0.0001* | - | - | - |
| **Week 12 の DLQI 総合スコアのベースラインからの変化量** | | | | | |
| E2306 | LS mean (SE) | −8.4 (0.52) | −7.2 (0.53) | - | −5.3 (0.52) |
| | 群間比較 (vs P 群) | −3.1<br>(−4.59, −1.69)<br>調整前 p < 0.001* | −1.9<br>(−3.36, −0.44)<br>調整前 p = 0.011 | - | - |
| Q4881g | Mean (SD) | −10.29 (7.23) | −8.00 (7.24) | −6.33 (6.08) | −6.13 (6.25) |
| | 群間比較 (vs P 群) | −4.08<br>(−5.96, −2.20)<br>p < 0.0001* | −1.31<br>(−3.46, 0.84)<br>p = 0.2286 | 0.26<br>(−1.76, 2.28)<br>p = 0.7956 | - |
| Q4882g | Mean (SD) | −10.15 (6.83) | −8.29 (6.31) | −7.50 (7.16) | −6.09 (7.47) |
| | 群間比較 (vs P 群) | −3.79<br>(−5.85, −1.73)<br>p = 0.0004* | −2.51<br>(−4.64, −0.38)<br>p = 0.0215* | −1.68<br>(−3.82, 0.45)<br>p = 0.1207 | - |
| Q4883g | Mean (SD) | −9.69 (6.85) | - | - | −5.11 (7.53) |
| | 群間比較 (vs P 群) | −4.67<br>(−6.28, −3.06)<br>p < 0.0001* | - | - | - |

Source：Table 3-4，Table 3-5，Table 3-6，Table 3-7，Table 3-10，Table 3-11，Table 3-12，Table 3-13，Table 3-14，Table 3-16，Table 3-19，Table 3-21
群間比較は，プラセボ群（P 群）との差の LS mean (95% CI)，プラセボ群に対する p 値を示す。
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)
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)
* ゲートキーピング法（E2306）又は階層的な検定方法（Q4881g，Q4882g，Q4883g）に基づき統計的に有意
a) 事後解析であり，第一種の過誤確率は制御されていない。

### 4.1.2 血中濃度－反応関係

CU 患者に対する本剤の血中濃度と有効性の関係は，外国第 III 相試験（Q4881g，Q4882g，Q4883g 試験）のデータを用い，オマリズマブ 300 mg，150 mg，75 mg を 4 週間隔で投与したと

きの Week 12 での血清中オマリズマブ濃度（トラフ値）と週間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）の被験者の割合で評価した。また，Week 12 の血清中オマリズマブ濃度を曝露の指標として，曝露とオマリズマブの用量との関係も評価した。その結果，Week 12 の血清中オマリズマブ濃度は，オマリズマブの用量依存的に増加し，週間そう痒スコアの改善及び完全寛解の割合は，曝露の増加に伴って高くなる傾向がみられた。血中濃度（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関係に従うこと，EC50 は同程度であることが確認された（2.7.2-Figure 3-4，Figure 3-6）。Week 12 の週間そう痒スコアの変化量に対する EC50（21 μg/mL）を上回る血清中オマリズマブ濃度を示した被験者の割合は，用量依存的に増加した（オマリズマブ 300 mg 群 72%，150 mg 群 19%，75 mg 群が 1.5%，以下同順）。Week 12 で完全寛解の割合に対する EC50（22 μg/mL）を上回る血清中オマリズマブ濃度を示した被験者の割合も用量依存的に増加した（67%，15%，1.5%）。なお，解析モデルでは，試験，体重，BMI，ベースライン IgE 濃度，及び血管性浮腫の有無は，いずれの評価項目に対しても有意な因子（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）。

### 4.1.3 用法－反応関係

国内外の第 III 相検証試験は，1.1.2 項に示したとおり，先行の用量設定試験（Q4577g 試験）の結果に基づいて，いずれも投与間隔を 4 週間として実施した。4 週間隔投与の妥当性は，外国第 III 相試験（Q4881g，Q4882g，Q4883g 試験）のデータで構築した母集団 PK/PD モデルを用いたシミュレーションでも確認した。このシミュレーションでは，オマリズマブ 300 mg を 4 週間隔で投与した場合と 6 週間隔で投与した場合で，継続的な有効性［UAS7 が 6 以下（レスポンダー）の割合］に及ぼす影響を比較した。その結果，4 週間隔投与では，レスポンダーの割合が全投与期間にわたって 6 週間隔よりも高く，かつ継時的な変動がより小さいことが示された（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 モデルを用いて，「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（トラフ値）に及ぼす影響を比較評価した。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に比べて Week 12 の血清中オマリズマブ濃度のばらつきを 38%低下させたが，体重とベースライン IgE 濃度による用量調節は，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 濃度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（2.7.2-3.2.4 項）。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，完全寛解の割合，以下同様）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味のある程度には改善（減少）しなかった。したがって，CU 患者に対する体重及び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と判断した（2.7.2-3.3.4 項）。

### 4.1.4 部分集団

部分集団解析の詳細は3.3 項に示す。E2306 試験の主要評価項目（Week 12 の週間そう痒スコアのベースラインからの変化量）について，主要な人口統計学的特性及びベースライン疾患特性を部分集団別に検討した。特定の部分集団では被験者数が少なく解釈が困難であるものの，一部の部分集団（CSU の罹病期間 10 年超，CU index 陽性，ベースライン時の UAS7 中央値以上）で，オマリズマブ 300 mg 群の週間そう痒スコアの減少（改善）が 150 mg 群に比べて小さかった以外は，オマリズマブ 2 用量（300 mg，150 mg）間に用量反応が認められた。被験者数が少ない一部の部分集団（65 歳以上，CU index 陽性）を除き，全体集団と同様に，オマリズマブ 300 mg 群の一貫した有効性が確認された。

日本人部分集団でも，全体集団と同様に，主要評価項目及び副次評価項目のいずれにおいてもオマリズマブの有効性が認められ，効果は 300 mg で最大となるという結果が得られた。

E2306 試験，外国第 III 相試験に組み入れられた青少年（12 歳以上 18 歳未満）は被験者数が少ないものの，青少年の CU 患者に対してもオマリズマブの有効性は成人と同様に認められた。

## 4.2 用法・用量に関するまとめ

国際共同試験 E2306 試験ではオマリズマブ 300 mg，150 mg の 2 用量を設定し，投与間隔 4 週間の用法で実施した結果，オマリズマブ 300 mg，150 mg 群のプラセボ群に対する有効性が検証できた。主要評価及び副次評価項目のすべてに対し，オマリズマブ 2 用量（300 mg，150 mg）間で用量反応が認められ，300 mg 群はすべての評価項目でプラセボとの比較で有意な差が認められた。この結果は，外国第 III 相試験 3 試験（Q4881g，Q4882g，Q4883g 試験）でも同様であった。主要な人口統計学的特性及びベースライン疾患特性別の部分集団では，被験者数が少ない一部の部分集団を除き，オマリズマブ 300 mg 群の一貫した有効性が確認された。日本人部分集団でも有効性は 300 mg で最大になることが確認できた。青少年（12 歳以上 18 歳未満）の被験者数が少ないものの，青少年の CU 患者に対してもオマリズマブの有効性は成人と同様に認められた。以上より，添付文書（案）のとおり用法・用量を設定した。

# 5 効果の持続，耐薬性

## 5.1 効果の持続

### 5.1.1 長期投与（12 週以上投与）時の効果の持続

本項では，投与期が 24 週であった Q4881g 試験及び Q4883g 試験の探索的評価項目のうち，Week 24 の週間そう痒スコア及び UAS7 のベースラインからの変化量，UAS7 が 6 以下（レスポンダー）及び 0（完全寛解）の被験者の割合を用いて，長期投与時の効果の持続を評価した。

#### Week 24 の週間そう痒スコアのベースラインからの変化量

Q4881g 試験では，Week 24 の週間そう痒スコア（平均値）はすべての投与群でベースラインに比べて減少（改善）し，変化量はオマリズマブ 300 mg 群（−9.84），150 mg 群（−6.47），75 mg 群（−6.98）がプラセボ群（−5.41）に比べて大きかった（5.3.5.1-3-Q4881g 試験-Table 14.2/2.2）。

Q4883g 試験でも，Week 24 の週間そう痒スコア（平均値）は，オマリズマブ 300 mg 群，プラセボ群ともベースラインに比べて減少し，変化量はオマリズマブ 300 mg 群（−8.60）がプラセボ群（−4.03）に比べて大きかった（5.3.5.1-5-Q4883g 試験-Table 14.2/1.2）。

いずれの試験も，オマリズマブ投与群の Week 24 の変化量は Week 12（Table 3-12）と同程度であった。

#### Week 24 の UAS7 のベースラインからの変化量

Q4881g 試験では，Week 24 の UAS7（平均値）はすべての投与群でベースラインに比べて減少（改善）し，変化量はオマリズマブ 300 mg 群（−22.11），150 mg 群（−14.21），75 mg 群（−14.92）がプラセボ群（−11.73）に比べて大きかった（5.3.5.1-3-Q4881g 試験-Table 14.2/4.2）。

Q4883g 試験でも，Week 24 の UAS7（平均値）はオマリズマブ 300 mg 群，プラセボ群ともベースラインに比べて減少し，変化量はオマリズマブ 300 mg 群（−19.15）がプラセボ群（−8.85）に比べて大きかった（5.3.5.1-5-Q4883g 試験-Table 14.2/3.2）。

いずれの試験も，オマリズマブ投与群の Week 24 の変化量は Week 12（Table 3-13）と同程度であった。

#### Week 24 の UAS7 が 6 以下の被験者の割合

Q4881g 試験では，Week 24 の UAS7 が 6 以下の被験者の割合はオマリズマブ 300 mg 群 61.7%（50/81 名），150 mg 群 36.3%（29/80 名），75 mg 群 29.9%（23/77 名），プラセボ群 25.0%（20/80 名）であり，オマリズマブ 300 mg 及び 150 mg 群はプラセボ群に比べて高く，75 mg 群はプラセボ群と同程度であった（5.3.5.1-3-Q4881g 試験-Table 14.2/28.1）。

Q4883g 試験でも，Week 24 の UAS7 が 6 以下の被験者の割合はオマリズマブ 300 mg 群（55.6%, 140/252 名）がプラセボ群（16.9%，14/83 名）に比べて高かった（5.3.5.1-5-Q4883g 試験-Table 14.2/25.1）。

いずれの試験も，オマリズマブ投与群の Week 24 の UAS7 が 6 以下であった被験者の割合は，Week 12（Table 3-16）と同程度又は Week 12 よりも高かった。

**Week 24 の UAS7 が 0 の被験者の割合**

Q4881g 試験では，Week 24 の UAS7 が 0 の被験者の割合はオマリズマブ 300 mg 群 48.1%（39/81 名），150 mg 群 20.0%（16/80 名），75 mg 群 23.4%（18/77 名），プラセボ群 12.5%（10/80 名）であり，オマリズマブ 300 mg，150 mg，75 mg 群がプラセボ群に比べて高かった（5.3.5.1-3-Q4881g 試験-Table 14.2/53.1）。

Q4883g 試験でも，Week 24 の UAS7 が 0 の被験者の割合はオマリズマブ 300 mg 群（42.5%, 107/252 名）がプラセボ群（3.6%，3/83 名）に比べて高かった（5.3.5.1-5-Q4883g 試験-Table 14.2/53.1）。

いずれの試験も，オマリズマブ投与群の Week 24 の UAS7 が 0 の被験者の割合は，Week 12（Table 3-21）よりも高かった。

以上の結果から，オマリズマブの症状改善・消失効果は Week 12 と Week 24 で同様の傾向であり，12 週間以上投与した場合にも効果の減弱はみられないことが確認された。

## 5.1.2 投与終了後の効果の持続

本項では，E2306，Q4881g，及び Q4882g 試験の投与期完了時にレスポンダー（UAS7 が 6 以下）だった被験者の割合と，投与期完了時から試験終了時まで反応を維持した被験者（試験終了時まで継続して UAS7 が 6 以下であった被験者）の割合を用いて，投与終了後の効果の持続を評価した。

**E2306 試験：Week 12 でレスポンダー（UAS7 が 6 以下）だった被験者の割合と Week 12 から Week 24 まで反応を維持した被験者の割合**

E2306 試験で，投与期完了時（Week 12）の UAS7 が 6 以下の被験者の割合は，オマリズマブ 300 mg 群 53.4%（39/73 名），150 mg 群 41.4%（29/70 名），プラセボ群 18.9%（14/74 名）であった。試験終了時（Week 24）まで反応を維持した被験者の割合は，300 mg 群 17.8%（13/73 名），150 mg 群 11.4%（8/70 名），プラセボ群 9.5%（7/74 名）であり，オマリズマブ 300 mg 及び 150 mg 群がプラセボ群に比べて高かった（5.3.5.1-1-E2306 試験-Table 14.2-11.1）。

**Q4881g 試験：Week 24 でレスポンダー（UAS7 が 6 以下）だった被験者の割合と，Week 24 から Week 40 まで反応を維持した被験者の割合**

Q4881g 試験で，投与期完了時（Week 24）の UAS7 が 6 以下の被験者の割合は，オマリズマブ 300 mg 群 61.7%（50/81 名），150 mg 群 36.3%（29/80 名），75 mg 群 29.9%（23/77 名），プラセボ群 25.0%（20/80 名）であった。試験終了時（Week 40）まで反応を維持した被験者の割合は，オマリズマブ 300 mg 群 7.4%（6/81 名），150 mg 群 2.5%（2/80 名），75 mg 群 6.5%（5/77 名），プラセボ群 6.3%（5/80 名）であり，オマリズマブ 300 mg 及び 75 mg 群ではプラセボ群と同程度，150 mg 群ではプラセボ群に比べて低かった（5.3.5.1-3-Q4881g 試験-Table 14.2/29）。

**Q4882g 試験：Week 12 でレスポンダー（UAS7 が 6 以下）だった被験者の割合と，Week 12 から Week 28 まで反応を維持した被験者の割合**

Q4882g 試験で，投与期完了時（Week 12）の UAS7 が 6 以下の被験者の割合は，オマリズマブ 300 mg 群 65.8%（52/79 名），150 mg 群 42.7%（35/82 名），75 mg 群 26.8%（22/82 名），プラセボ群 19.0%（15/79 名）であった。試験終了時（Week 28）まで反応を維持した被験者の割合は，オマリズマブ 300 mg 群 8.9%（7/79 名），150 mg 群 6.1%（5/82 名），75 mg 群 7.3%（6/82 名），プラセボ群 3.8%（3/79 名）であり，オマリズマブ 300 mg 群ではプラセボ群に比べて高く，150 mg 及び 75 mg 群ではプラセボ群と同程度であった（5.3.5.1-4-Q4882g 試験-Table 14.2/26）。

以上の結果から，オマリズマブ投与群では，投与期完了時に約 3～6 割の被験者で CU の症状がコントロールされ，試験終了時には約 1 割の被験者で投与期完了時の症状改善効果が維持されていた。

## 5.2 有効性に関する離脱症状及び反跳現象

E2306 試験では，オマリズマブ投与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，12 週間の追跡調査期中にベースライン値に戻ることはなかった（Figure 3-1，Figure 3-2，Figure 3-3）。Q4881g，Q4882g，及び Q4883g 試験でも，オマリズマブ投与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，16 週間の追跡調査期中にベースライン値に戻ることはなかった（Figure 3-4，Figure 3-5，Figure 3-6）。これら 4 試験での投与終了後の症状再燃の検討結果は「2.7.4 臨床的安全性」に示した。

# 6 付 録

## Table 6-1 比較対照試験の選択・除外基準の一覧

| 資料区分 | | 評価 | 参考 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 試験番号 | | E2306 | Q4881g | Q4882g | Q4883g | Q4577g |
| 選択基準 | 1 | 本試験開始前に文書により同意が得られている患者。 | 本試験開始前に文書により同意が得られている患者。 | 本試験開始前に文書により同意が得られている患者。 | 本試験開始前に文書により同意が得られている患者。 | 本試験開始前に文書により同意が得られている患者。 |
| | 2 | スクリーニングの時点で年齢が12～75歳の患者（年齢制限は国の規制によって異なる場合がある）。 | スクリーニングの時点で年齢が12～75歳の患者（年齢制限は国の規制によって異なる場合がある）。 | スクリーニングの時点で年齢が12～75歳の患者（年齢制限は国の規制によって異なる場合がある）。 | スクリーニングの時点で年齢が12～75歳の患者（年齢制限は国の規制によって異なる場合がある）。 | スクリーニングの時点で年齢が12～75歳の患者（ドイツは18～75歳）。 |
| | 3 | ランダム化の時点でH1AHで効果不十分なCUと診断されている患者。これは，下記すべての事項を満たしている場合と定義する。<br>• 時期を問わず登録前にH1AHによる治療を実施したにもかかわらず，そう痒及び膨疹が8週間以上連続して認められている。<br>• ランダム化（Day 1）前7日間におけるUAS7が16以上であり，かつUAS7の一構成要素である週間そう痒スコアが8以上である。<br>• スクリーニング来院のうち少なくとも1日（Day −14，Day −7又はDay 1）におけるIn-clinic UASが4以上である。<br>• Day −14のスクリーニング来院直前に3日以上連続して，CUの治療を目的に，承認用量のH1AHの投与を受け，最初のスクリーニング来院日にそれを使 | ランダム化の時点でH1AHで効果不十分なCUと診断されている患者。これは，下記すべての事項を満たしている場合と定義する。<br>• 時期を問わず登録前にH1AHによる治療を実施したにもかかわらず，そう痒及び膨疹が8週間以上連続して認められている。<br>• ランダム化（Day 1）前7日間におけるUAS7が16以上であり，かつUAS7の一構成要素である週間そう痒スコアが8以上である。<br>• スクリーニング来院のうち少なくとも1日（Day −14，Day −7又はDay 1）におけるIn-clinic UASが4以上である。<br>• Day −14のスクリーニング来院直前に3日以上連続して，CUの治療を目的に，承認用量のH1AHの投与を受け，最初のスクリーニング来院日にそれを使 | ランダム化の時点でH1AHで効果不十分なCUと診断されている患者。これは，下記すべての事項を満たしている場合と定義する。<br>• 時期を問わず登録前にH1AHによる治療を実施したにもかかわらず，そう痒及び膨疹が8週間以上連続して認められている。<br>• ランダム化（Day 1）前7日間におけるUAS7が16以上であり，かつUAS7の一構成要素である週間そう痒スコアが8以上である。<br>• スクリーニング来院のうち少なくとも1日（Day −14，Day −7又はDay 1）におけるIn-clinic UASが4以上である。<br>• Day −14のスクリーニング来院直前に3日以上連続して，CUの治療を目的に，承認用量のH1AHの投与を受け，最初のスクリーニング来院日にそれを使 | ランダム化の時点でH1AHで効果不十分なCUと診断されている患者。これは，下記すべての事項を満たしている場合と定義する。<br>• 時期を問わず登録前に，承認用量の4倍までのH1AHに追加して，H2AH又はLTRAのいずれか又は両方による治療を実施したにもかかわらず，そう痒及び膨疹が6週間超連続して認められている。<br>• ランダム化（Day 1）前7日間におけるUAS7が16以上であり，かつUAS7の一構成要素である週間そう痒スコアが8以上である。<br>• スクリーニング来院のうち少なくとも1日（Day −14，Day −7又はDay 1）におけるIn-clinic UASが4以上である。<br>• Day −14のスクリーニング来院直前に3日以上連続して，CU | スクリーニングの時点でH1AHで効果不十分なCUと診断されている患者。これは，下記すべての事項を満たしている場合と定義する。<br>• スクリーニング時にH1AHによる治療にもかかわらず，そう痒感及び蕁麻疹が7日間のうち3日超，6週間超連続して認められている。<br>• 安定した用量のH1AHによる治療にもかかわらず，ランダム化（Day 0）前7日間におけるUAS7が12以上（中等度から重度のCUに相当）である。<br>• スクリーニング（Day −14）及び導入期開始（Day −7）時点における In-clinic UASが4以上である。<br>• Day −14のスクリーニング来院直前に3日以上連続して，CUの治療を目的に，承認用量の |

| 資料区分 | | 評価 | 参考 | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 試験番号 | | E2306 | Q4881g | Q4882g | Q4883g | Q4577g | |
| | | 用していることが記録されていなければならない。<br>• CU と診断されてから 6 ヵ月以上が経過している患者。 | 用していることが記録されていなければならない。<br>• CU と診断されてから 6 ヵ月以上が経過している患者。 | 用していることが記録されていなければならない。<br>• CU と診断されてから 6 ヵ月以上が経過している患者。 | の治療を目的に，承認用量の 4 倍までの H1AH に追加して H2AH 又は LTRA のいずれか又は両方の投与を受け，最初のスクリーニング来院日にそれを使用していることが記録されていなければならない。<br>• CU と診断されてから 6 ヵ月以上が経過している患者。 | H1AH の投与を受けている。<br>• CIU と診断されてから 3 ヵ月超が経過している患者。 | |
| | 4 | 試験期間を通じて症状に関する電子日誌に毎日入力を行う意思があり，なおかつこれを行える患者。 | 試験期間を通じて症状に関する電子日誌に毎日入力を行う意思があり，なおかつこれを行える患者。 | 試験期間を通じて症状に関する電子日誌に毎日入力を行う意思があり，なおかつこれを行える患者。 | 試験期間を通じて症状に関する電子日誌に毎日入力を行う意思があり，なおかつこれを行える患者。 | 試験期間を通じて症状に関する電子日誌に毎日入力を行う意思があり，なおかつこれを行える患者。 | |
| | 5 | ランダム化前 7 日間に電子日誌への入力忘れがない患者。 | ランダム化前 7 日間に電子日誌への入力忘れがない患者。 | ランダム化前 7 日間に電子日誌への入力忘れがない患者。 | ランダム化前 7 日間に電子日誌への入力忘れがない患者。 | 導入期に電子日誌への入力忘れがない患者。 | |
| 除外基準 | 1 | 体重が 20 kg 未満の患者。 | 体重が 20 kg 未満の患者。 | 体重が 20 kg 未満の患者。 | 体重が 20 kg 未満の患者。 | 体重が 40 kg 未満の患者。 | |
| | 2 | CU 以外で蕁麻疹の原因又は誘因が特定される患者。これには以下の蕁麻疹が含まれる。<br>急性蕁麻疹，日光蕁麻疹，コリン性蕁麻疹，温熱蕁麻疹，寒冷蕁麻疹，水蕁麻疹，遅延性圧蕁麻疹，接触蕁麻疹。<br>上記に加えて以下の疾患も含まれる。理由は，以下の疾患は蕁麻疹又は血管性浮腫の症状を呈することがあるため。<br>蕁麻疹様血管炎，色素性蕁麻疹，多形紅斑，肥満細胞症，遺伝性又は後天性の血管性浮腫，リンパ腫，白血病，全身性の癌。 | CU 以外で蕁麻疹の原因又は誘因が特定される患者。これには以下の蕁麻疹が含まれる。<br>急性蕁麻疹，日光蕁麻疹，コリン性蕁麻疹，温熱蕁麻疹，寒冷蕁麻疹，水蕁麻疹，遅延性圧蕁麻疹，接触蕁麻疹。<br>上記に加えて以下の疾患も含まれる。理由は，以下の疾患は蕁麻疹又は血管性浮腫の症状を呈することがあるため。<br>蕁麻疹様血管炎，色素性蕁麻疹，多形紅斑，肥満細胞症，遺伝性又は後天性の血管性浮腫，リンパ腫，白血病，全身性の癌。 | CU 以外で蕁麻疹の原因又は誘因が特定される患者。これには以下の蕁麻疹が含まれる。<br>急性蕁麻疹，日光蕁麻疹，コリン性蕁麻疹，温熱蕁麻疹，寒冷蕁麻疹，水蕁麻疹，遅延性圧蕁麻疹，接触蕁麻疹。<br>上記に加えて以下の疾患も含まれる。理由は，以下の疾患は蕁麻疹又は血管性浮腫の症状を呈することがあるため。<br>蕁麻疹様血管炎，色素性蕁麻疹，多形紅斑，肥満細胞症，遺伝性又は後天性の血管性浮腫，リンパ腫，白血病，全身性の癌。 | CU 以外で蕁麻疹の原因又は誘因が特定される患者。これには以下の蕁麻疹が含まれる。<br>急性蕁麻疹，日光蕁麻疹，コリン性蕁麻疹，温熱蕁麻疹，寒冷蕁麻疹，水蕁麻疹，遅延性圧蕁麻疹，接触蕁麻疹。<br>上記に加えて以下の疾患も含まれる。理由は，以下の疾患は蕁麻疹又は血管性浮腫の症状を呈することがあるため。<br>蕁麻疹様血管炎，色素性蕁麻疹，多形紅斑，肥満細胞症，遺伝性又は後天性の血管性浮腫，リンパ腫，白血病，全身性の癌。 | CU 以外で蕁麻疹の原因又は誘因が特定される患者。 | |
| | 3 | 寄生虫感染が示唆される患者。以下の 3 項目すべてに該当する場合と定義する。<br>寄生虫症の危険因子（風土病があ | 寄生虫感染が示唆される患者。以下の 3 項目すべてに該当する場合と定義する。<br>寄生虫症の危険因子（風土病があ | 寄生虫感染が示唆される患者。以下の 3 項目すべてに該当する場合と定義する。<br>寄生虫症の危険因子（風土病があ | 寄生虫感染が示唆される患者。以下の 3 項目すべてに該当する場合と定義する。<br>寄生虫症の危険因子（風土病があ | — | |

| 資料区分 | 評価 | 参考 | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 試験番号 | E2306 | Q4881g | Q4882g | Q4883g | Q4577g |
| | る地域に居住している，胃腸の慢性的な症状がみられる，土源性の蠕虫への感染が風土病である地域に過去 6 ヵ月以内に旅行した，免疫が慢性的に抑制されている）を有する。<br>好酸球の絶対数が基準上限値の 2 倍超。<br>寄生虫のコロニー形成が認められるか，若しくは寄生虫卵及び寄生虫に関する便検査で感染が確認される。寄生虫卵及び寄生虫に関する便検査は，上記 2 つの危険因子を両方とも有する患者でのみ実施する。 | る地域に居住している，胃腸の慢性的な症状がみられる，土源性の蠕虫への感染が風土病である地域に過去 6 ヵ月以内に旅行した，免疫が慢性的に抑制されている）を有する。<br>好酸球の絶対数が基準上限値の 2 倍超。<br>寄生虫のコロニー形成が認められるか，若しくは寄生虫卵及び寄生虫に関する便検査で感染が確認される。寄生虫卵及び寄生虫に関する便検査は，上記 2 つの危険因子を両方とも有する患者でのみ実施する。 | る地域に居住している，胃腸の慢性的な症状がみられる，土源性の蠕虫への感染が風土病である地域に過去 6 ヵ月以内に旅行した，免疫が慢性的に抑制されている）を有する。<br>好酸球の絶対数が基準上限値の 2 倍超。<br>寄生虫のコロニー形成が認められるか，若しくは寄生虫卵及び寄生虫に関する便検査で感染が確認される。寄生虫卵及び寄生虫に関する便検査は，上記 2 つの危険因子を両方とも有する患者でのみ実施する。 | る地域に居住している，胃腸の慢性的な症状がみられる，土源性の蠕虫への感染が風土病である地域に過去 6 ヵ月以内に旅行した，免疫が慢性的に抑制されている）を有する。<br>好酸球の絶対数が基準上限値の 2 倍超。<br>寄生虫のコロニー形成が認められるか，若しくは寄生虫卵及び寄生虫に関する便検査で感染が確認される。寄生虫卵及び寄生虫に関する便検査は，上記 2 つの危険因子を両方とも有する患者でのみ実施する。 | |
| 4 | 慢性的なそう痒を伴い，本試験の成績の評価に影響を及ぼす可能性のある，CU 以外の皮膚疾患に罹患している患者。アトピー性皮膚炎，水疱性類天疱瘡，疱疹状皮膚炎，老人性そう痒症が含まれる。 | 慢性的なそう痒を伴い，CU 以外の皮膚疾患に罹患している患者。アトピー性皮膚炎，水疱性類天疱瘡，疱疹状皮膚炎，老人性そう痒症が含まれる。 | 慢性的なそう痒を伴い，CU 以外の皮膚疾患に罹患している患者。アトピー性皮膚炎，水疱性類天疱瘡，疱疹状皮膚炎，老人性そう痒症が含まれる。 | 慢性的なそう痒を伴い，CU 以外の皮膚疾患に罹患している患者。アトピー性皮膚炎，水疱性類天疱瘡，疱疹状皮膚炎，老人性そう痒症が含まれる。 | アトピー性皮膚炎等，そう痒を伴う他の皮膚疾患に罹患している患者。 |
| 5 | 過去にオマリズマブの投与を受けたことがある患者。 | スクリーニング（Day −14）前 1 年間にオマリズマブの投与を受けたことがある患者。 | スクリーニング（Day −14）前 1 年間にオマリズマブの投与を受けたことがある患者。 | スクリーニング（Day −14）前 1 年間にオマリズマブの投与を受けたことがある患者。 | 過去にオマリズマブの投与を受けたことがある患者（最終投与から 12 ヵ月が経過していない患者）。 |
| 6 | 治験実施計画書で規定した，以下の禁止療法を現在使用中の患者［かっこ内は Visit 1 前の最短の休薬期間］。<br>• 抗 IgE 抗体療法［過去に使用なし］<br>• 全身性コルチコステロイドの定期的な投与（5 日以上連続して連日投与又は隔日投与）［30 日 | 治験実施計画書で規定した，以下の禁止療法を現在使用中の患者［かっこ内は Visit 1 前の最短の休薬期間］。<br>• 全身性又は局所性コルチコステロイドの定期的な投与（5 日以上連続して連日投与又は隔日投与）［30 日間］<br>• ヒドロキシクロロキンの定期的 | 治験実施計画書で規定した，以下の禁止療法を現在使用中の患者［かっこ内は Visit 1 前の最短の休薬期間］。<br>• 全身性又は局所性コルチコステロイドの定期的な投与（5 日以上連続して連日投与又は隔日投与）［30 日間］<br>• ヒドロキシクロロキンの定期的 | 治験実施計画書で規定した，以下の禁止療法を現在使用中の患者［かっこ内は Visit 1 前の最短の休薬期間］。<br>• 全身性又は局所性コルチコステロイドの定期的な投与（5 日以上連続して連日投与又は隔日投与）［30 日間］<br>• ヒドロキシクロロキンの定期的 | 以下の禁止療法を使用した患者。<br>• スクリーニング期，導入期，投与期での全身性又は局所性コルチコステロイドの投与（鼻腔内，眼内，吸入投与を除く）<br>• スクリーニング前 3 ヵ月以内又は投与期でのヒドロキシクロロキン，スルファサラジン，ダプソン，メトトレキサート，シク |

| 資料区分 | 評価 | 参考 | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 試験番号 | E2306 | Q4881g | Q4882g | Q4883g | Q4577g |
| | 間］<br>• ヒドロキシクロロキンの定期的な投与（5 日以上連続して連日投与又は隔日投与）［30 日間］<br>• メトトレキサート，シクロスポリン，タクロリムス，ミコフェノール酸モフェチル，又はシクロホスファミドの定期的な投与（5 日以上連続して連日投与又は隔日投与）［30 日間］<br>• 免疫グロブリン G の静注［30 日間］<br>• 血漿交換［30 日間］<br>• ドキセピン（内服薬）の定期的な投与（連日投与又は隔日投与）［14 日間］<br>• H2AH［7 日間］<br>• LTRA［7 日間］<br>• 承認用量を超える H1AH［3 日間］<br>• 不活化ワクチンの接種［Visit 101 前，Visit 102 前，Visit 103 前の 48 時間］ | な投与（5 日以上連続して連日投与又は隔日投与）［30 日間］<br>• メトトレキサート，シクロスポリン，又はシクロホスファミドの定期的な投与（5 日以上連続して連日投与又は隔日投与）［30 日間］<br>• 免疫グロブリン G の静注［30 日間］<br>• 血漿交換［30 日間］<br>• ドキセピン（内服薬）の定期的な投与（連日投与又は隔日投与）［14 日間］<br>• H2AH［7 日間］<br>• LTRA［7 日間］<br>• 承認用量を超える H1AH［3 日間］ | な投与（5 日以上連続して連日投与又は隔日投与）［30 日間］<br>• メトトレキサート，シクロスポリン，又はシクロホスファミドの定期的な投与（5 日以上連続して連日投与又は隔日投与）［30 日間］<br>• 免疫グロブリン G の静注［30 日間］<br>• 血漿交換［30 日間］<br>• ドキセピン（内服薬）の定期的な投与（連日投与又は隔日投与）［14 日間］<br>• H2AH［7 日間］<br>• LTRA［7 日間］<br>• 承認用量を超える H1AH［3 日間］ | な投与（5 日以上連続して連日投与又は隔日投与）［30 日間］<br>• メトトレキサート，シクロスポリン，又はシクロホスファミドの定期的な投与（5 日以上連続して連日投与又は隔日投与）［30 日間］<br>• 免疫グロブリン G の静注（30 日間）<br>• 血漿交換［30 日間］<br>• ドキセピン（内服薬）の定期的な投与（連日投与又は隔日投与）［14 日間］ | ロホスファミド，免疫グロブリン G の静注，血漿交換，又は他のモノクローナル抗体療法<br>• スクリーニング前 1 ヵ月以内のシクロスポリンの投与<br>• スクリーニング期，導入期，投与期でのドキセピンの投与，又はスクリーニング前 6 週間以内のドキセピンの定期的な投与（連日投与又は隔日投与）<br>• スクリーニング前 7 日間，スクリーニング期，導入期，投与期での H2AH，LTRA の投与 |
| 7 | ジフェンヒドラミンの投与が禁止されている患者。<br>ジフェンヒドラミン等の抗ヒスタミン薬に過敏症を示す患者，急性気管支喘息，急性閉塞隅角緑内障，褐色細胞腫，残尿感を伴う前立腺肥大，てんかん，低カリウム血症，低マグネシウム血症，除脈，先天性 QT 延長症候群等の臨床的に重大な心疾患（特に冠動脈疾患，伝導障害，不整脈）に罹患 | ジフェンヒドラミンの投与が禁止されている患者。<br>ジフェンヒドラミン等の抗ヒスタミン薬に過敏症を示す患者，急性気管支喘息，急性閉塞隅角緑内障，褐色細胞腫，残尿感を伴う前立腺肥大，てんかん，低カリウム血症，低マグネシウム血症，除脈，先天性 QT 延長症候群等の臨床的に重大な心疾患（特に冠動脈疾患，伝導障害，不整脈）に罹患 | ジフェンヒドラミンの投与が禁止されている患者。<br>ジフェンヒドラミン等の抗ヒスタミン薬に過敏症を示す患者，急性気管支喘息，急性閉塞隅角緑内障，褐色細胞腫，残尿感を伴う前立腺肥大，てんかん，低カリウム血症，低マグネシウム血症，除脈，先天性 QT 延長症候群等の臨床的に重大な心疾患（特に冠動脈疾患，伝導障害，不整脈）に罹患 | ジフェンヒドラミンの投与が禁止されている患者。<br>ジフェンヒドラミン等の抗ヒスタミン薬に過敏症を示す患者，急性気管支喘息，急性閉塞隅角緑内障，褐色細胞腫，残尿感を伴う前立腺肥大，てんかん，低カリウム血症，低マグネシウム血症，除脈，先天性 QT 延長症候群等の臨床的に重大な心疾患（特に冠動脈疾患，伝導障害，不整脈）に罹患 | ジフェンヒドラミンの投与が禁止されている患者。<br>ジフェンヒドラミン等の抗ヒスタミン薬に過敏症を示す患者，急性気管支喘息，急性閉塞隅角緑内障，褐色細胞腫，残尿感を伴う前立腺肥大，てんかん，低カリウム血症，低マグネシウム血症，除脈，先天性 QT 延長症候群等の臨床的に重大な心疾患（特に冠動脈疾患，伝導障害，不整脈）に罹患 |

| 資料区分 | 評価 | 参考 | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 試験番号 | E2306 | Q4881g | Q4882g | Q4883g | Q4577g |
| | している患者，QT 間隔を延長させる薬剤（例：IA 群又は III 群の抗不整脈薬，抗生物質，シサプリド，抗マラリア薬，抗ヒスタミン薬，神経遮断薬）又は低カリウム血症を誘発する薬剤（例：特定の利尿薬）を使用している患者，モノアミンオキシダーゼ阻害薬を使用している患者，ジフェンヒドラミンと同時にアルコールを摂取している患者。 | している患者，QT 間隔を延長させる薬剤（例：IA 群又は III 群の抗不整脈薬，抗生物質，シサプリド，抗マラリア薬，抗ヒスタミン薬，神経遮断薬）又は低カリウム血症を誘発する薬剤（例：特定の利尿薬）を使用している患者，モノアミンオキシダーゼ阻害薬を使用している患者，ジフェンヒドラミンと同時にアルコールを摂取している患者。 | している患者，QT 間隔を延長させる薬剤（例：IA 群又は III 群の抗不整脈薬，抗生物質，シサプリド，抗マラリア薬，抗ヒスタミン薬，神経遮断薬）又は低カリウム血症を誘発する薬剤（例：特定の利尿薬）を使用している患者，モノアミンオキシダーゼ阻害薬を使用している患者，ジフェンヒドラミンと同時にアルコールを摂取している患者。 | している患者，QT 間隔を延長させる薬剤（例：IA 群又は III 群の抗不整脈薬，抗生物質，シサプリド，抗マラリア薬，抗ヒスタミン薬，神経遮断薬）又は低カリウム血症を誘発する薬剤（例：特定の利尿薬）を使用している患者，モノアミンオキシダーゼ阻害薬を使用している患者，ジフェンヒドラミンと同時にアルコールを摂取している患者。 | している患者，QT 間隔を延長させる薬剤（例：IA 群又は III 群の抗不整脈薬，抗生物質，シサプリド，抗マラリア薬，抗ヒスタミン薬，神経遮断薬）又は低カリウム血症を誘発する薬剤（例：特定の利尿薬）を使用している患者，モノアミンオキシダーゼ阻害薬を使用している患者，ジフェンヒドラミンと同時にアルコールを摂取している患者。 |
| 8 | アナフィラキシーショックの既往歴がある患者。 | アナフィラキシーショックの既往歴がある患者。 | アナフィラキシーショックの既往歴がある患者。 | アナフィラキシーショックの既往歴がある患者。 | — |
| 9 | 本試験に組み入れると患者の安全が著しく脅かされると考えられる心電図異常が過去に認められたことがある，若しくは現在認められると診断されている患者。これには以下のようなものがある。<br>持続性心室性頻脈や，ペースメーカーの植込みを伴わない臨床的に重大な 2 度又は 3 度房室ブロック等，臨床的に問題となる不整脈の併発。<br>家族性 QT 延長症候群の既往歴又はトルサード・ド・ポアンツの家族歴。<br>安静時心拍数（診察又は 12 誘導心電図検査により測定）60 bpm 未満。 | — | — | — | — |
| 10 | Visit 1 での血小板数が 100,000/μL 以下の患者。 | — | — | — | — |

| 資料区分 | 評価 | 参考 | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 試験番号 | E2306 | Q4881g | Q4882g | Q4883g | Q4577g |
| 11 | ショ糖不耐症（グルコース・ガラクトース吸収不良症候群，フルクトース不耐症，ショ糖・イソマルターゼ欠損症）の患者。 | — | — | — | — |
| 12 | オマリズマブ又は同様の化学構造を有する薬剤（例：モノクローナル抗体，ポリクローナルγグロブリン）に対して過敏症の既往歴がある患者。 | オマリズマブ又は本剤の成分に対して過敏症の既往歴がある患者。 | オマリズマブ又は本剤の成分に対して過敏症の既往歴がある患者。 | オマリズマブ又は本剤の成分に対して過敏症の既往歴がある患者。 | — |
| 13 | 過去 5 年間に悪性腫瘍の既往歴がある患者。ただし，過去 12 週間に再発を示す所見が得られていない既治療の基底細胞癌，日光性角化症又はボーエン病（上皮内癌），並びに切除されている子宮頸部上皮内癌又は非侵襲性の悪性結腸ポリープは除く。 | 悪性腫瘍を合併している又は既往歴がある患者。悪性腫瘍が疑われる所見を有し精密検査を受けている患者。ただし，非黒色腫皮膚癌で，治療又は切除により消失したと考えられるものは除く。 | 悪性腫瘍を合併している又は既往歴がある患者。悪性腫瘍が疑われる所見を有し精密検査を受けている患者。ただし，非黒色腫皮膚癌で，治療又は切除により消失したと考えられるものは除く。 | 悪性腫瘍を合併している又は既往歴がある患者。悪性腫瘍が疑われる所見を有し精密検査を受けている患者。ただし，非黒色腫皮膚癌で，治療又は切除により消失したと考えられるものは除く。 | — |
| 14 | 試験成績の解釈に支障を来すか，若しくは患者の安全を損なうおそれのある，臨床的に重大な心血管疾患，神経疾患，精神疾患，代謝疾患等の病態が存在する患者。 | 試験成績の解釈に支障を来すか，若しくは患者の安全を損なうおそれのある，臨床的に重大な心血管疾患，神経疾患，精神疾患，代謝疾患等の病態が存在する患者。 | 試験成績の解釈に支障を来すか，若しくは患者の安全を損なうおそれのある，臨床的に重大な心血管疾患，神経疾患，精神疾患，代謝疾患等の病態が存在する患者。 | 試験成績の解釈に支障を来すか，若しくは患者の安全を損なうおそれのある，臨床的に重大な心血管疾患，神経疾患，精神疾患，代謝疾患等の病態が存在する患者。 | 試験成績の解釈に支障を来すおそれのある，臨床的に重大な全身性の疾患を有する患者。 |
| 15 | 試験期間中，併発疾患の代償不全の可能性を示唆する診察所見又は臨床検査所見が得られた患者。原因が明確でない場合は，治験責任医師又は治験分担医師が患者の適格性を検討する。 | 試験期間中，併発疾患の代償不全の可能性を示唆する診察所見又は臨床検査所見が得られた患者。原因が明確でない場合は，Medical Monitor（当該試験で責任を有する依頼者側の担当者）が患者の適格性を検討する。 | 試験期間中，併発疾患の代償不全の可能性を示唆する診察所見又は臨床検査所見が得られた患者。原因が明確でない場合は，Medical Monitor（当該試験で責任を有する依頼者側の担当者）が患者の適格性を検討する。 | 試験期間中，併発疾患の代償不全の可能性を示唆する診察所見又は臨床検査所見が得られた患者。原因が明確でない場合は，Medical Monitor（当該試験で責任を有する依頼者側の担当者）が患者の適格性を検討する。 | — |
| 16 | 試験手順及び追跡調査手順を遵守できない患者。<br>同意の法定年齢を下回る患者では，患者と保護者の両方が投与・来院スケジュールを遵守し，なお | 試験手順及び追跡調査手順を遵守できない患者。 | 試験手順及び追跡調査手順を遵守できない患者。 | 試験手順及び追跡調査手順を遵守できない患者。 | 試験手順及び追跡調査手順を遵守できない患者。 |

| 資料区分 | 評価 | 参考 | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 試験番号 | E2306 | Q4881g | Q4882g | Q4883g | Q4577g |
| | かつ本試験の要件を満たすことができなければならない。 | | | | |
| 17 | アルコール又は薬物をランダム化前 6 ヵ月以内に乱用したことがある，若しくは現在乱用している患者。 | アルコール又は薬物を現在乱用している患者。 | アルコール又は薬物を現在乱用している患者。 | アルコール又は薬物を現在乱用している患者。 | アルコール又は薬物をスクリーニング（Visit 1）前 3 年以内に乱用したことがある患者。 |
| 18 | 本試験に組み入れる前の以下のいずれか長い方の期間内に他の治験薬を使用した患者：その治験薬の半減期の 5 倍に相当する期間内，又は 30 日以内（低分子薬の場合），若しくは予測される薬力学的効果がベースラインのレベルに戻るまでの期間内（生物製剤の場合）。 | スクリーニング（Day −14）前 30 日以内に他の治験薬を使用した患者。 | スクリーニング（Day −14）前 30 日以内に他の治験薬を使用した患者。 | スクリーニング（Day −14）前 30 日以内に他の治験薬を使用した患者。 | — |
| 19 | 以前，本試験にランダム化した患者。 | — | — | — | — |
| 20 | 妊婦又は授乳婦（母乳での授乳）の患者。妊婦とは受胎から妊娠期間を終了するまでの状態にある女性を指し，hCG 検査「陽性」で確認する。 | 妊婦又は授乳婦（母乳での授乳）の患者。 | 妊婦又は授乳婦（母乳での授乳）の患者。 | 妊婦又は授乳婦（母乳での授乳）の患者。 | 妊婦又は授乳婦（母乳での授乳）の患者。妊婦とは受胎から妊娠期間を終了するまでの状態にある女性を指し，hCG 検査「陽性」で確認する。 |
| 21 | 妊娠可能な女性。妊娠可能な女性は，生理的に妊娠することが可能なすべての女性と定義されるが，治験薬の投与期間中にわたって極めて有効な避妊法を使用する場合を除く。極めて有効な避妊法には以下が含まれる：<br>• 完全禁欲（患者が完全禁欲を希望しており，通常の生活習慣としている場合）。カレンダー法，排卵法，排卵徴候体温法，排卵後法等の周期的禁欲法及び膣外射精法は避妊の方法として | 妊娠可能な女性。妊娠可能な女性は，生理的に妊娠することが可能なすべての女性と定義されるが，以下の避妊法を使用する場合を除く。<br>• 完全禁欲（患者が完全禁欲を希望しており，通常の生活習慣としている場合）。<br>• 男性パートナーの不妊手術（精管切除等）。<br>• 外科的な両側卵巣摘出術（子宮摘出の有無は問わない）又は子 | 妊娠可能な女性。妊娠可能な女性は，生理的に妊娠することが可能なすべての女性と定義されるが，以下の避妊法を使用する場合を除く。<br>• 完全禁欲（患者が完全禁欲を希望しており，通常の生活習慣としている場合）。<br>• 男性パートナーの不妊手術（精管切除等）。<br>• 外科的な両側卵巣摘出術（子宮摘出の有無は問わない）又は子 | 妊娠可能な女性。妊娠可能な女性は，生理的に妊娠することが可能なすべての女性と定義されるが，以下の避妊法を使用する場合を除く。<br>• 完全禁欲（患者が完全禁欲を希望しており，通常の生活習慣としている場合）。<br>• 男性パートナーの不妊手術（精管切除等）。<br>• 外科的な両側卵巣摘出術（子宮摘出の有無は問わない）又は子 | 妊娠可能な女性。治験薬の投与期間中及び治験薬投与完了から 4 週間以上にわたり，医学的に有効な以下の避妊法を使用する場合を除く（治験担当医師の判断による）。<br>• 禁欲。<br>• 注射又は埋込みによるホルモン避妊法，経口避妊薬，IUD の使用。 |

| 資料区分 | 評価 | 参考 | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 試験番号 | E2306 | Q4881g | Q4882g | Q4883g | Q4577g |
| | 適切ではない。<br>• 女性の不妊手術：外科的な両側卵巣摘出術（子宮摘出の有無は問わない）又は卵管結紮術を受けてから治験薬投与までに 6 週間以上経過している女性。卵巣摘出術のみの場合，ホルモン濃度を追跡調査することにより，女性の生殖状態を確認する必要がある。<br>• 男性パートナーの不妊手術（スクリーニングの 6 ヵ月以上前に実施されている必要がある）。試験に参加する女性患者の場合，精管切除を受けた当該男性パートナー以外の男性と性交渉を持ってはならない。<br>• バリア避妊法：コンドーム又は閉鎖キャップ（ペッサリー，子宮頸管キャップ又は膣円蓋キャップ）と殺精子薬（フォーム，ゲル，フィルム，クリーム，膣坐剤）の併用投与，注射又は埋込みによるホルモン避妊法，あるいは同等の有効性（失敗率 1%未満）を有する他のホルモン避妊法（例：膣リング又は経皮投与によるホルモン避妊法）の使用。<br>• 子宮内避妊器具（intrauterine device，IUD）又は子宮内避妊システムの装着。<br>• 経口投与による避妊法を使用する女性は，治験薬の投与開始前 3 ヵ月以上にわたって同じ避妊 | 宮摘出術を受けてから 6 週間以上経過している。<br>• 以下の避妊法のうち 1 つ以上を使用している：1) 外科的な不妊手術（両側卵管結紮術，精管切除等），2) ホルモン避妊法（埋込み，貼付剤，経口剤），3) IUD 又はコンドームと，殺精子薬，ペッサリー，避妊スポンジ，又は子宮頸管キャップの併用によるダブルバリア避妊法。<br>• 閉経後で妊娠の可能性がない女性は，12 ヵ月間の自然（自発的）無月経，6 ヵ月間の自発的無月経かつ血清卵胞刺激ホルモン（follicle-stimulating hormone，FSH）が 40 mIU/mL 超，と定義する。 | 宮摘出術を受けてから 6 週間以上経過している。<br>• 以下の避妊法のうち 1 つ以上を使用している：1) 外科的な不妊手術（両側卵管結紮術，精管切除等），2) ホルモン避妊法（埋込み，貼付，経口），3) IUD 又はコンドームと，殺精子薬，ペッサリー，避妊スポンジ，又は子宮頸管キャップの併用によるダブルバリア避妊法。<br>• 閉経後で妊娠の可能性がない女性は，12 ヵ月間の自然（自発的）無月経，6 ヵ月間の自発的無月経かつ血清 FSH が 40 mIU/mL 超，と定義する。 | 宮摘出術を受けてから 6 週間以上経過している。<br>• 以下の避妊法のうち 1 つ以上を使用している：1) 外科的な不妊手術（両側卵管結紮術，精管切除等），2) ホルモン避妊法（埋込み，貼付，経口），3) IUD 又はコンドームと，殺精子薬，ペッサリー，避妊スポンジ，又は子宮頸管キャップの併用によるダブルバリア避妊法。<br>• 閉経後で妊娠の可能性がない女性は，12 ヵ月間の自然（自発的）無月経，6 ヵ月間の自発的無月経かつ血清 FSH が 40 mIU/mL 超，と定義する。 | |

| 資料区分 | 評価 | 参考 | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 試験番号 | E2306 | Q4881g | Q4882g | Q4883g | Q4577g |
| | 薬の安定した投与を受けている必要がある。<br>• 閉経後で妊娠の可能性がない女性は，適切な臨床プロファイル［例：妥当な年齢，血管運動神経症状（ほてり・のぼせ）の既往歴］を有し，12ヵ月間の自然（自発的）無月経の女性，あるいは外科的な両側卵巣摘出術（子宮摘出の有無は問わない）又は卵管結紮術を受けてから6週間以上経過している女性，と定義する。卵巣摘出術のみの場合，ホルモン濃度を追跡調査することにより，妊娠の可能性が無いことを確認できた場合に限る。 | | | | |

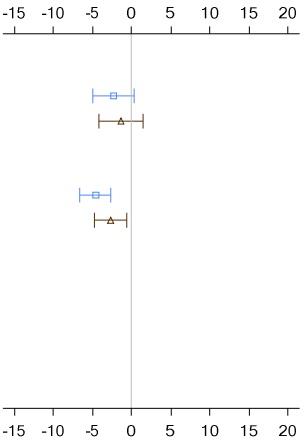
選択基準：上記の基準をすべて満たす必要がある。

除外基準：上記の基準に1項目でも該当する患者は，当該試験に参加できない。

## Figure 6-1 部分集団別の Week 12 の週間そう痒スコアのベースラインからの変化量（E2306 試験，FAS）

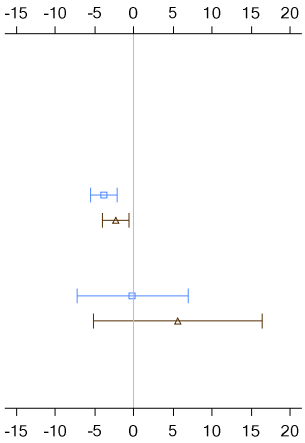
### 性別

| Subgroup variable / Subgroup level / Treatment group | LS Mean (SE) | IGE025-Placebo LS Mean difference (95% CI) | p-value |
|---|---|---|---|
| Gender | | | |
| Male | | | |
| IGE025 300 mg (N=33) | -8.84 (0.858) | -2.37 (-4.974, 0.240) | 0.075 |
| IGE025 150 mg (N=27) | -7.86 (0.996) | -1.39 (-4.191, 1.417) | 0.328 |
| Placebo (N=26) | -6.48 (0.990) | | |
| Female | | | |
| IGE025 300 mg (N=40) | -11.37 (0.757) | -4.68 (-6.736, -2.622) | <0.001 |
| IGE025 150 mg (N=43) | -9.40 (0.733) | -2.71 (-4.730, -0.694) | 0.009 |
| Placebo (N=48) | -6.69 (0.707) | | |



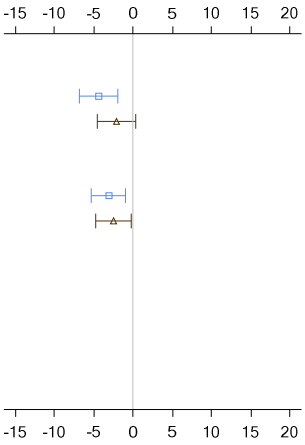

### 年齢

| Subgroup variable / Subgroup level / Treatment group | LS Mean (SE) | IGE025-Placebo LS Mean difference (95% CI) | p-value |
|---|---|---|---|
| Age (years) | | | |
| < 18 | | | |
| IGE025 300 mg (N=2) | -14.65 (1.445) | N/A (N/A, N/A) | N/A |
| IGE025 150 mg (N=1) | -15.17 (2.050) | N/A (N/A, N/A) | N/A |
| Placebo (N=1) | N/A (N/A) | | |
| 18 - 64 | | | |
| IGE025 300 mg (N=66) | -10.31 (0.607) | -3.85 (-5.557, -2.145) | <0.001 |
| IGE025 150 mg (N=68) | -8.81 (0.606) | -2.35 (-4.049, -0.643) | 0.007 |
| Placebo (N=67) | -6.46 (0.615) | | |
| >= 65 | | | |
| IGE025 300 mg (N=5) | -6.92 (2.371) | -0.19 (-7.302, 6.920) | 0.954 |
| IGE025 150 mg (N=1) | -1.15 (4.646) | 5.57 (-5.158, 16.307) | 0.278 |
| Placebo (N=6) | -6.73 (1.796) | | |



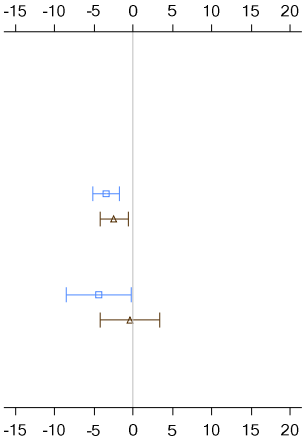
## 国

| Subgroup variable<br>Subgroup level<br>Treatment group | LS Mean (SE) | IGE025-Placebo<br>LS Mean difference (95% CI) | p-value |
|---|---|---|---|
| Country | | | |
| Japan | | | |
| IGE025 300 mg (N=35) | -9.54 (0.849) | -4.37 (-6.767, -1.974) | <0.001 |
| IGE025 150 mg (N=34) | -7.29 (0.865) | -2.12 (-4.540, 0.296) | 0.085 |
| Placebo (N=36) | -5.17 (0.858) | | |
| Korea | | | |
| IGE025 300 mg (N=38) | -10.82 (0.766) | -3.13 (-5.313, -0.956) | 0.005 |
| IGE025 150 mg (N=36) | -10.20 (0.805) | -2.51 (-4.743, -0.286) | 0.027 |
| Placebo (N=38) | -7.69 (0.786) | | |




## 体重

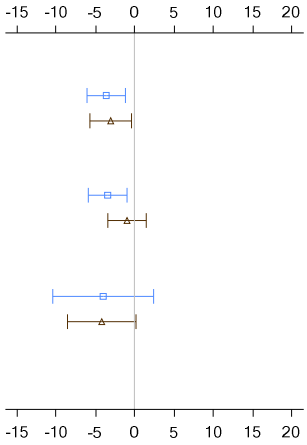
| Subgroup variable<br>Subgroup level<br>Treatment group | LS Mean (SE) | IGE025-Placebo<br>LS Mean difference (95% CI) | p-value |
|---|---|---|---|
| Weight group in kg | | | |
| < 40 | | | |
| IGE025 300 mg (N=0) | N/A (N/A) | N/A (N/A, N/A) | N/A |
| IGE025 150 mg (N=1) | N/A (N/A) | N/A (N/A, N/A) | N/A |
| Placebo (N=0) | N/A (N/A) | | |
| 40 - <80 | | | |
| IGE025 300 mg (N=64) | -9.95 (0.627) | -3.43 (-5.176, -1.677) | <0.001 |
| IGE025 150 mg (N=59) | -8.97 (0.665) | -2.45 (-4.254, -0.649) | 0.008 |
| Placebo (N=68) | -6.52 (0.626) | | |
| >= 80 | | | |
| IGE025 300 mg (N=9) | -11.41 (1.226) | -4.37 (-8.477, -0.266) | 0.038 |
| IGE025 150 mg (N=10) | -7.51 (1.112) | -0.47 (-4.233, 3.288) | 0.795 |
| Placebo (N=6) | -7.04 (1.443) | | |



## CU の罹病期間

| Subgroup variable / Subgroup level / Treatment group | LS Mean (SE) | IGE025-Placebo LS Mean difference (95% CI) | p-value |
|---|---|---|---|
| Duration of CSU (years) | | | |
| < 2 | | | |
| IGE025 300 mg (N=35) | -9.92 (0.829) | -3.67 (-6.059, -1.280) | 0.003 |
| IGE025 150 mg (N=27) | -9.32 (0.968) | -3.07 (-5.655, -0.485) | 0.020 |
| Placebo (N=35) | -6.25 (0.871) | | |
| 2 - 10 | | | |
| IGE025 300 mg (N=34) | -10.29 (0.830) | -3.43 (-5.898, -0.969) | 0.007 |
| IGE025 150 mg (N=33) | -7.84 (0.851) | -0.98 (-3.471, 1.505) | 0.434 |
| Placebo (N=29) | -6.86 (0.918) | | |
| > 10 | | | |
| IGE025 300 mg (N=4) | -10.90 (2.571) | -4.00 (-10.375, 2.375) | 0.209 |
| IGE025 150 mg (N=10) | -11.04 (1.476) | -4.14 (-8.494, 0.218) | 0.062 |
| Placebo (N=10) | -6.90 (1.500) | | |

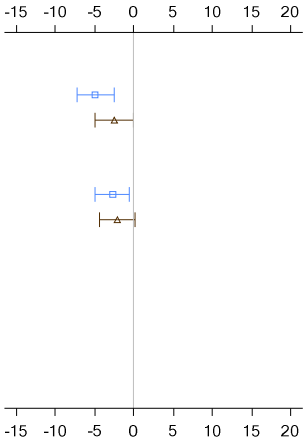
IGE025-Placebo LS Mean difference (95% CI)




## CU に対する全身ステロイドの使用歴

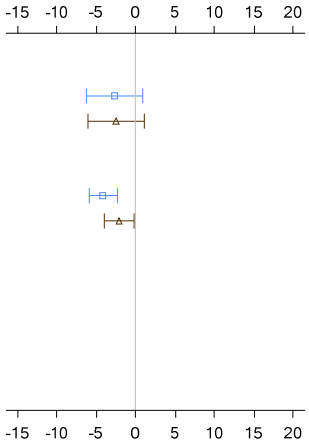
| Subgroup variable / Subgroup level / Treatment group | LS Mean (SE) | IGE025-Placebo LS Mean difference (95% CI) | p-value |
|---|---|---|---|
| Previous Use of Systemic Steroids for CSU | | | |
| Yes | | | |
| IGE025 300 mg (N=30) | -10.90 (0.864) | -4.93 (-7.301, -2.559) | <0.001 |
| IGE025 150 mg (N=28) | -8.51 (0.920) | -2.55 (-4.984, -0.108) | 0.041 |
| Placebo (N=34) | -5.97 (0.824) | | |
| No | | | |
| IGE025 300 mg (N=43) | -9.67 (0.758) | -2.77 (-4.978, -0.569) | 0.014 |
| IGE025 150 mg (N=42) | -9.00 (0.781) | -2.11 (-4.340, 0.121) | 0.064 |
| Placebo (N=40) | -6.89 (0.815) | | |

IGE025-Placebo LS Mean difference (95% CI)



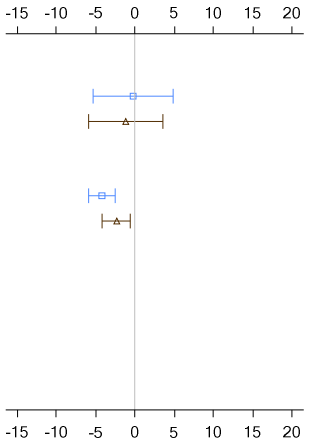
## 過去に CU に対して使用した治療薬の数

| Subgroup variable / Subgroup level / Treatment group | LS Mean (SE) | IGE025-Placebo LS Mean difference (95% CI) | p-value |
|---|---|---|---|
| Previous number of CSU medications | | | |
| <= 3 | | | |
| IGE025 300 mg (N=21) | -8.94 (1.177) | -2.74 (-6.318, 0.831) | 0.130 |
| IGE025 150 mg (N=23) | -8.70 (1.162) | -2.50 (-6.035, 1.030) | 0.161 |
| Placebo (N=19) | -6.20 (1.330) | | |
| > 3 | | | |
| IGE025 300 mg (N=52) | -10.68 (0.659) | -4.13 (-5.954, -2.303) | <0.001 |
| IGE025 150 mg (N=47) | -8.76 (0.697) | -2.21 (-4.090, -0.329) | 0.022 |
| Placebo (N=55) | -6.55 (0.647) | | |



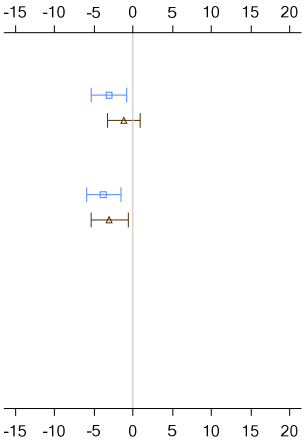

## CU index

| Subgroup variable / Subgroup level / Treatment group | LS Mean (SE) | IGE025-Placebo LS Mean difference (95% CI) | p-value |
|---|---|---|---|
| Positive CU index | | | |
| Yes | | | |
| IGE025 300 mg (N=10) | -7.82 (1.725) | -0.24 (-5.315, 4.834) | 0.924 |
| IGE025 150 mg (N=16) | -8.77 (1.404) | -1.19 (-5.877, 3.495) | 0.608 |
| Placebo (N=10) | -7.58 (1.826) | | |
| No | | | |
| IGE025 300 mg (N=63) | -10.62 (0.598) | -4.25 (-5.938, -2.571) | <0.001 |
| IGE025 150 mg (N=54) | -8.74 (0.658) | -2.38 (-4.147, -0.616) | 0.008 |
| Placebo (N=64) | -6.36 (0.606) | | |



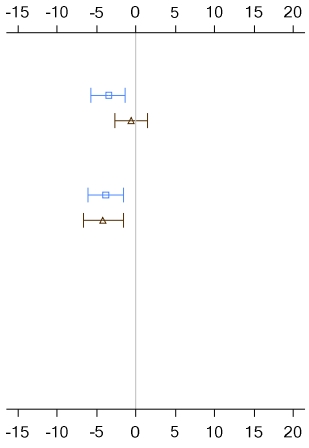
## ベースライン時週間そう痒スコア

| Subgroup variable<br>Subgroup level<br>Treatment group | LS Mean (SE) | IGE025-Placebo<br>LS Mean difference (95% CI) | p-value |
|---|---|---|---|
| Weekly itch severity score | | | |
| < 13 | | | |
| IGE025 300 mg (N=20) | -8.08 (0.897) | -3.10 (-5.431, -0.779) | 0.010 |
| IGE025 150 mg (N=31) | -6.18 (0.737) | -1.21 (-3.307, 0.896) | 0.257 |
| Placebo (N=29) | -4.97 (0.756) | | |
| >=13 | | | |
| IGE025 300 mg (N=53) | -11.22 (0.730) | -3.75 (-5.907, -1.592) | <0.001 |
| IGE025 150 mg (N=39) | -10.49 (0.858) | -3.02 (-5.361, -0.687) | 0.012 |
| Placebo (N=45) | -7.47 (0.813) | | |



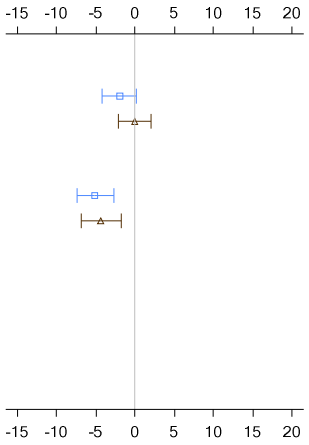

## ベースライン時 UAS7

| Subgroup variable<br>Subgroup level<br>Treatment group | LS Mean (SE) | IGE025-Placebo<br>LS Mean difference (95% CI) | p-value |
|---|---|---|---|
| Urticaria Activity Score 7 | | | |
| < median | | | |
| IGE025 300 mg (N=30) | -9.62 (0.797) | -3.51 (-5.668, -1.361) | 0.002 |
| IGE025 150 mg (N=38) | -6.77 (0.716) | -0.66 (-2.707, 1.377) | 0.519 |
| Placebo (N=38) | -6.11 (0.737) | | |
| >=median | | | |
| IGE025 300 mg (N=43) | -10.84 (0.780) | -3.85 (-6.178, -1.531) | 0.001 |
| IGE025 150 mg (N=32) | -11.12 (0.923) | -4.13 (-6.649, -1.618) | 0.002 |
| Placebo (N=36) | -6.99 (0.874) | | |



## ベースライン時総 IgE 濃度

| Subgroup variable / Subgroup level / Treatment group | LS Mean (SE) | IGE025-Placebo LS Mean difference (95% CI) | p-value |
|---|---|---|---|
| Total IgE (ng/mL) | | | |
| <median | | | |
| IGE025 300 mg (N=34) | -10.36 (0.766) | -1.99 (-4.167, 0.182) | 0.072 |
| IGE025 150 mg (N=40) | -8.44 (0.709) | -0.07 (-2.166, 2.031) | 0.949 |
| Placebo (N=34) | -8.37 (0.784) | | |
| >=median | | | |
| IGE025 300 mg (N=39) | -10.11 (0.824) | -5.13 (-7.482, -2.784) | <0.001 |
| IGE025 150 mg (N=30) | -9.31 (0.975) | -4.33 (-6.898, -1.768) | 0.001 |
| Placebo (N=39) | -4.98 (0.847) | | |




Source：5.3.5.1-1-E2306 試験-Figure 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。

## 2.7.4 臨床的安全性

# 目　次

目　次 ..... 2
表 一 覧 ..... 4
図 一 覧 ..... 6
略号一覧 ..... 7
用語の定義一覧 ..... 8
1 医薬品への曝露 ..... 9
1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 ..... 9
1.1.1 安全性に関する臨床試験及び情報源の概観 ..... 9
1.1.2 安全性の評価方法 ..... 16
1.1.3 安全性解析における集団及びグループ分け ..... 19
1.1.4 安全性の解析方法 ..... 20
1.1.5 安全性データの提示 ..... 24
1.2 全般的な曝露状況 ..... 25
1.2.1 被験者の内訳 ..... 25
1.2.2 総合的な曝露の程度 ..... 28
1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 ..... 31
1.3.1 国際共同試験（第 III 相検証試験，E2306 試験）（評価資料） ..... 31
1.3.2 外国試験（参考資料） ..... 34
2 有害事象 ..... 39
2.1 有害事象の解析 ..... 39
2.1.1 比較的よくみられる有害事象 ..... 39
2.1.2 死亡 ..... 57
2.1.3 重篤な有害事象 ..... 58
2.1.4 その他の重要な有害事象 ..... 65
2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析 ..... 68
2.2 個別有害事象の文章による説明 ..... 80
3 臨床検査値の評価 ..... 81
3.1 血液学的検査 ..... 81
3.1.1 国際共同試験（第 III 相検証試験，E2306 試験）（評価資料） ..... 81
3.1.2 外国試験（参考資料） ..... 81
3.2 血液生化学的検査 ..... 83
3.2.1 国際共同試験（第 III 相検証試験，E2306 試験）（評価資料） ..... 83
3.3 尿検査 ..... 85
3.3.1 国際共同試験（第 III 相検証試験，E2306 試験）（評価資料） ..... 85
4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関する他の観察項目 ..... 86

4.1 バイタルサイン ..... 86
4.1.1 国際共同試験（第 III 相検証試験，E2306 試験）（評価資料） ..... 86
4.1.2 外国試験（参考資料） ..... 87
4.2 抗オマリズマブ抗体 ..... 87
4.2.1 国際共同試験（第 III 相検証試験，E2306 試験）（評価資料） ..... 87
4.2.2 外国試験（参考資料） ..... 87
5 特別な患者集団及び状況下における安全性 ..... 88
5.1 内因性要因 ..... 88
5.1.1 年齢 ..... 88
5.1.2 性別 ..... 88
5.1.3 体重 ..... 89
5.2 外因性要因 ..... 89
5.3 青少年 CU 患者 ..... 89
5.4 日本人部分集団 ..... 91
5.4.1 被験者の内訳 ..... 91
5.4.2 人口統計学的特性及びその他の特性 ..... 92
5.4.3 曝露状況 ..... 92
5.4.4 比較的よくみられる有害事象 ..... 92
5.4.5 臨床検査，バイタルサイン ..... 94
5.5 薬物相互作用 ..... 94
5.6 妊娠及び授乳時の使用 ..... 95
5.7 過量投与 ..... 96
5.8 薬物乱用 ..... 96
5.9 離脱症状及び反跳現象 ..... 96
5.9.1 国際共同試験（第 III 相検証試験，E2306 試験）（評価資料） ..... 96
5.9.2 外国試験（参考資料） ..... 96
5.10 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 ..... 97
6 市販後データ ..... 98
6.1 公表論文 ..... 98
6.2 進行中の試験 ..... 98
6.3 市販後の経験 ..... 98
6.3.1 曝露量 ..... 98
6.3.2 安全性報告件数の要約 ..... 99
6.3.3 Core Safety Risk Management Plan に基づく安全性評価 ..... 99
6.3.4 妊娠及び授乳時の使用 ..... 102
7 付　録 ..... 103

# 表 一 覧

Table 1-1 安全性を評価した試験の概要 ..... 10
Table 1-2 安全性を評価した主な試験の概略 ..... 11
Table 1-3 安全性を評価したその他の試験の概略 ..... 14
Table 1-4 安全性に関するその他の情報源の要約 ..... 16
Table 1-5 臨床検査項目（E2306 試験，外国第 III 相試験，Q4577g 試験） ..... 18
Table 1-6 併合した外国第 III 相試験の概要 ..... 20
Table 1-7 臨床的に注目すべき異常値の基準 ..... 22
Table 1-8 肝機能検査項目の臨床的に注目すべき異常値の基準（E2306 試験） ..... 22
Table 1-9 バイタルサインの臨床的に注目すべき異常値の基準（E2306 試験，Q4577g 試験） ..... 23
Table 1-10 本書に提示した安全性データの一覧 ..... 24
Table 1-11 被験者の内訳（E2306 試験，RAN） ..... 26
Table 1-12 被験者の内訳（外国 3 試験併合データ，SAF） ..... 27
Table 1-13 治験薬の曝露状況（E2306 試験，SAF） ..... 28
Table 1-14 治験薬の曝露状況（外国 3 試験併合データ，SAF） ..... 29
Table 1-15 主な人口統計学的データ（E2306 試験，RAN） ..... 31
Table 1-16 ベースラインの疾患特性（E2306 試験，RAN） ..... 32
Table 1-17 主な人口統計学的データ（外国 3 試験併合データ，SAF） ..... 34
Table 1-18 ベースラインの疾患特性（外国 3 試験併合データ，SAF） ..... 35
Table 2-1 投与期 12 週間の SOC 別有害事象発現被験者数及び発現率（E2306 試験，SAF） ..... 39
Table 2-2 投与期 12 週間の SOC 別有害事象発現被験者数及び発現率（外国 3 試験併合データ，SAF） ..... 41
Table 2-3 投与期 24 週間の SOC 別有害事象発現被験者数及び発現率（外国 2 試験併合データ，SAF） ..... 42
Table 2-4 投与期 12 週間の PT 別有害事象発現被験者数及び発現率（いずれかの群で発現率 2%以上）（E2306 試験，SAF） ..... 44
Table 2-5 投与期 12 週間の PT 別有害事象発現被験者数及び発現率（いずれかの群で発現率 2%以上）（外国 3 試験併合データ，SAF） ..... 45
Table 2-6 投与期 24 週間の PT 別有害事象発現被験者数及び発現率（いずれかの群で発現率 2%以上）（外国 2 試験併合データ，SAF） ..... 46
Table 2-7 投与期 12 週間の PT 別副作用発現被験者数及び発現率（E2306 試験，SAF） ..... 48
Table 2-8 投与期 12 週間の PT 別副作用発現被験者数及び発現率（いずれかの群で発現率 0.5%以上）（外国 3 試験併合データ，SAF） ..... 49
Table 2-9 投与期 24 週間の PT 別副作用発現被験者数及び発現率（いずれかの群で発現率 0.5%以上）（外国 2 試験併合データ，SAF） ..... 50

Table 2-10 投与期 12 週間の重症度別有害事象発現被験者数及び発現率（E2306 試験，SAF） ..... 52
Table 2-11 投与期 12 週間の重症度別有害事象発現被験者数及び発現率（外国 3 試験併合データ，SAF） ..... 53
Table 2-12 投与期 24 週間の重症度別有害事象発現被験者数及び発現率（外国 2 試験併合データ，SAF） ..... 54
Table 2-13 追跡調査期 12 週間の PT 別有害事象発現被験者数及び発現率（いずれかの群で発現率 2%以上）（E2306 試験，SAF） ..... 55
Table 2-14 追跡調査期 16 週間の PT 別有害事象発現被験者数及び発現率（いずれかの群で発現率 2%以上）（外国 3 試験併合データ，SAF） ..... 56
Table 2-15 投与期 12 週間に発現した重篤な有害事象の一覧（E2306 試験，SAF） ..... 58
Table 2-16 投与期 12 週間の重篤な有害事象発現被験者数及び発現率（外国 3 試験併合データ，SAF） ..... 59
Table 2-17 投与期 24 週間の重篤な有害事象発現被験者数及び発現率（外国 2 試験併合データ，SAF） ..... 59
Table 2-18 追跡調査期 16 週間に発現した重篤な有害事象の一覧（E2306 試験，SAF） ..... 61
Table 2-19 追跡調査期 16 週間の重篤な有害事象発現被験者数及び発現率（外国 3 試験併合データ，SAF） ..... 63
Table 2-20 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一覧：追跡調査期（外国 3 試験併合データ，SAF） ..... 64
Table 2-21 投与中止に至った有害事象の一覧（E2306 試験，SAF） ..... 65
Table 2-22 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） ..... 68
Table 2-23 全試験期間に発現した注射部位反応（HLT）の発現被験者数及び発現率（外国 3 試験併合データ，SAF） ..... 77
Table 3-1 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の割合（E2306 試験，SAF） ..... 84
Table 4-1 バイタルサインの臨床的に注目すべき異常値の基準に該当した被験者の割合（E2306 試験，SAF） ..... 86
Table 5-1 青少年被験者で発現した有害事象一覧（E2306 試験，SAF） ..... 90
Table 5-2 治験薬最終投与後の CU 症状の悪化（外国 3 試験併合データ，SAF） ..... 97
Table 6-1 安全性報告件数の要約 ..... 99
Table 7-1 器官別又は症候群別有害事象の定義 ..... 103
Table 7-2 投与期に発現した重篤な有害事象の一覧（Q4881g 試験，Q4882g 試験，Q4883g 試験，SAF） ..... 105
Table 7-3 追跡調査期に発現した重篤な有害事象一覧（Q4881g 試験，Q4882g 試験，Q4883g 試験，SAF） ..... 106
Table 7-4 重篤な有害事象の一覧（Q4577g 試験，SAF） ..... 107

Table 7-5 重篤な有害事象の一覧（E2201 試験，SAF） ..... 107
Table 7-6 重篤な有害事象の一覧（ADE05 試験，SAF） ..... 107
Table 7-7 重篤な有害事象の一覧（B1301E1 試験，SAF） ..... 108
Table 7-8 投与中止に至った有害事象の一覧（Q4881g 試験，Q4882g 試験，Q4883g 試験，SAF） ..... 109
Table 7-9 休薬に至った有害事象の一覧（Q4881g 試験，Q4882g 試験，Q4883g 試験，SAF） ..... 110
Table 7-10 日本人 CU 患者の主な人口統計学的データ（E2306 試験，RAN） ..... 111
Table 7-11 日本人 CU 患者の疾患特性（E2306 試験，RAN） ..... 112
Table 7-12 日本人 CU 患者で投与期 12 週間に発現した有害事象発現被験者数及び発現率（E2306 試験，SAF） ..... 113
Table 7-13 日本人 CU 患者で追跡調査期に発現した有害事象発現被験者数及び発現率（E2306 試験，SAF） ..... 115

## 図 一 覧

Figure 1-1 試験デザイン（E2306 試験） ..... 12

# 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 |
| 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 |
| BMI | body mass index | 体格指数［体重 kg／(身長 m)$^2$］ |
| BUN | blood urea nitrogen | 血液尿素窒素 |
| CI | confidence interval | 信頼区間 |
| 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 |
| DLP | data lock point | データロック日 |
| EAACI | the European Academy of Allergy and Clinical Immunology | ― |
| EDF | the European Dermatology Forum | ― |
| 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 | ― |
| 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 |
| HLGT | high level group term | 高位グループ用語 |
| HLT | high level term | 高位用語 |
| ICH | International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use | 日米 EU 医薬品規制調和国際会議 |
| 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 |
| LTRA | leukotriene receptor antagonist | ロイコトリエン受容体拮抗薬 |
| 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 |
| NEC | no elsewhere classified | 他に分類できない |
| 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 |
| PSUR | periodic safety update report | 定期的安全性最新報告 |
| PT | preferred term | 基本語 |
| RAN | randomized population | ランダム化集団 |

| 略号 | 省略していない表現 (英) | 省略していない表現 (日) |
|---|---|---|
| SAF | safety analysis population | 安全性解析対象集団 |
| SD | standard deviation | 標準偏差 |
| SMQ | standardised MedDRA queries | MedDRA 標準検索式 |
| SOC | system organ class | 器官別大分類 |
| 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。<br>例）<br>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<br>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。<br>例）<br>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 ヵ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]。 |
| 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。 |

# 1 医薬品への曝露

## 1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

### 1.1.1 安全性に関する臨床試験及び情報源の概観

ヒスタミン $H_1$ 受容体拮抗薬（$H_1$ antihistamine，H1AH）で効果不十分な日本人慢性蕁麻疹（chronic urticaria，CU）患者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）は，投与期が 24 週間であることから 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 proof-of-concept（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 歳未満の患者の組入れ数が少なかったため，この年齢層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）の安全性データも参照した。本剤は 2016 年 6 月時点でアレルギー性喘息を適応症に 90 ヵ国以上，慢性特発性蕁麻疹（chronic spontaneous urticarial，CSU）を適応症に 80 ヵ国以上で承認を取得しているため，アレルギー性喘息及び CU 患者両方の市販後データ（～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 1-1に示す。

**Table 1-1 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免疫グロブリン E（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 |

H2AH：ヒスタミン $H_2$ 受容体拮抗薬，$H_2$ antihistamine
LTRA：ロイコトリエン受容体拮抗薬，leukotriene receptor antagonist

### 1.1.1.1 安全性を評価した主な試験

本剤の安全性を評価した主な試験 5 試験の概略をTable 1-2に示す。

**Table 1-2 安全性を評価した主な試験の概略**

| 試験種類 | 試験番号 | デザイン/対照の種類 | 治験薬/投与量/投与経路 | 被験者数（ITT/SAF） | 投与期間 | 資料区分 | 添付資料番号 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 検証試験 | E2306 (国際共同) | 多施設共同<br>ランダム化<br>二重盲検<br>プラセボ対照<br>並行群間比較 | オマリズマブ<br>・300 mg<br>・150 mg<br>プラセボ<br>4 週間隔，皮下投与 | オマリズマブ<br>・300 mg：73/73 [35/35]<br>・150 mg：70/71 [34/34]<br>プラセボ：74/74 [36/36] | 投与期：12 週間<br>追跡調査期：12 週間 | 評価 | 5.3.5.1-1 |
| | Q4881g (外国) | 多施設共同<br>ランダム化<br>二重盲検<br>プラセボ対照<br>並行群間比較 | オマリズマブ<br>・300 mg<br>・150 mg<br>・75 mg<br>プラセボ<br>4 週間隔，皮下投与 | オマリズマブ<br>・300 mg：81/81<br>・150 mg：80/87<br>・75 mg：77/70<br>プラセボ：80/80 | 投与期：24 週間<br>追跡調査期：16 週間 | 参考 | 5.3.5.1-3 |
| | Q4882g (外国) | 多施設共同<br>ランダム化<br>二重盲検<br>プラセボ対照<br>並行群間比較 | オマリズマブ<br>・300 mg<br>・150 mg<br>・75 mg<br>プラセボ<br>4 週間隔，皮下投与 | オマリズマブ<br>・300 mg：79/79<br>・150 mg：82/88<br>・75 mg：82/76<br>プラセボ：79/79 | 投与期：12 週間<br>追跡調査期：16 週間 | 参考 | 5.3.5.1-4 |
| 安全性試験 | Q4883g (外国) | 多施設共同<br>ランダム化<br>二重盲検<br>プラセボ対照<br>並行群間比較 | オマリズマブ<br>・300 mg<br>プラセボ<br>4 週間隔，皮下投与 | オマリズマブ<br>・300 mg：252/252<br>プラセボ：83/83 | 投与期：24 週間<br>追跡調査期：16 週間 | 参考 | 5.3.5.1-5 |
| 用量設定試験 | Q4577g (外国) | 多施設共同<br>ランダム化<br>二重盲検<br>プラセボ対照<br>並行群間比較 | オマリズマブ<br>・600 mg<br>・300 mg<br>・75 mg<br>プラセボ<br>単回，皮下投与 | オマリズマブ<br>・600 mg：21/21<br>・300 mg：25/25<br>・75 mg：23/23<br>プラセボ：21/21 | 投与期：4 週間<br>追跡調査期：12 週間 | 参考 | 5.3.5.1-2 |

Source：5.2
ITT：intention-to-treat，SAF：safety analysis population，安全性解析対象集団，FAS：full analysis set，最大の解析対象集団
E2306 試験は FAS/SAF を示す。また，[ ]は日本人被験者数を示す。

#### 1.1.1.1.1 国際共同試験（第 III 相検証試験，E2306 試験）（評価資料）

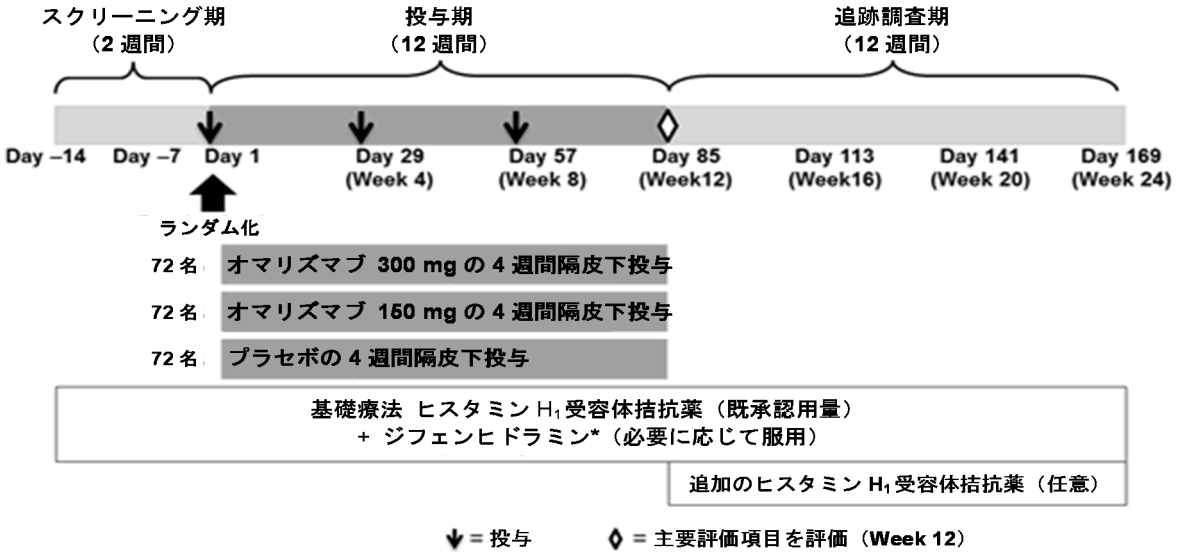
E2306 試験は，H1AH で効果不十分な CU と診断された青少年及び成人（年齢 12～75 歳）の患者を対象とした，第 III 相，多施設共同，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較，国際共同試験（日本及び韓国）である。試験デザインをFigure 1-1に示す。

本試験は，スクリーニング期（2 週間），投与期（12 週間），追跡調査期（12 週間）で構成された。適格被験者は投与期開始時（Day 1）にオマリズマブ 300 mg 群，150 mg 群，又はプラセボ群のいずれかに 1：1：1 の比でランダム化され，ランダム化された後は試験期間を通して盲検性が維持された。ランダム化では国を層別因子とした。治験薬は Day 1（Week 0）から Day 57（Week 8）まで 4 週間ごとに 3 回皮下投与し，投与期の完了又は中止にかかわらずすべての被験者が追跡調査期に移行した。追跡調査期の来院は 4 週間ごととし，オマリズマブ投与時の薬物動

態（pharmacokinetics，PK）及び薬力学（pharmacodynamics，PD）特性，有効性及び安全性データ，並びに抗オマリズマブ抗体の有無を評価した。

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，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 錠又は 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）。

**Figure 1-1　　試験デザイン（E2306 試験）**




*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

Source：5.3.5.1-1-E2306 試験-Figure 9-1

### 1.1.1.1.2 外国試験（参考資料）

#### 第 III 相検証試験（Q4881g 試験，Q4882g 試験）

Q4881g 及び Q4882g 試験は，H1AH で効果不十分な CU と診断された青少年及び成人（年齢 12～75 歳）の患者を対象とした，第 III 相，多施設共同，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験である。

Q4881g 及び Q4882g 試験は，スクリーニング期（2 週間），投与期（Q4881g 試験：24 週間，Q4882g 試験：12 週間），追跡調査期（16 週間）で構成された。適格被験者は，投与期開始時（Day 1）に，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によりオマリズマブ 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 の比でランダム化され，ランダム化された後は試験期間を通して盲検性が維持された。治験薬は，Q4881g 試験では Day 1（Week 0）から Day 141（Week 20）まで 4 週間ごとに 6 回，Q4882g 試験では Day 1（Week 0）から Day 57（Week 8）まで 4 週間ごとに 3 回皮下投与し，投

与期の完了又は中止にかかわらずすべての被験者が追跡調査期に移行した。追跡調査期の来院は4週間ごととし，オマリズマブ投与時のPK及びPD特性，有効性及び安全性データ，並びに抗オマリズマブ抗体の有無を評価した。

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試験では投与期（24週間）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に，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）。

**第III相安全性試験（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と診断された青少年及び成人（年齢12～75歳）の患者を対象とした，第III相，多施設共同，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験である。

本試験は，スクリーニング期（2週間），投与期（24週間），追跡調査期（16週間）で構成された。適格被験者は，投与期開始時（Day 1）に，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の比でランダム化され，ランダム化された後は試験期間を通して盲検性が維持された。治験薬はDay 1（Week 0）からDay 141（Week 20）まで4週間ごとに6回皮下投与し，投与期の完了又は中止にかかわらずすべての被験者が追跡調査期に移行した。追跡調査期の来院は4週間ごととし，オマリズマブ投与時のPK及びPD特性，有効性及び安全性データ，並びに抗オマリズマブ抗体の有無を評価した。

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，試験登録前と同じ用量で試験期間を通して継続投与した。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）。

**第II相用量設定試験（Q4577g試験）**

Q4577g試験は，H1AHで効果不十分なCUと診断された青少年及び成人（年齢12～75歳）の患者を対象とした，第II相，多施設共同，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較，用量設定試験である。

本試験は，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）で構成された。適格被験者は，投与期開始時（Day 0）に，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の比でランダム化され，ランダム化された後は試験期間を通して盲検性が維

持された。治験薬は Day 0（Week 0）に単回皮下投与し，投与終了後はすべての被験者が追跡調査期に移行した。

H1AH は，試験登録前と同じ用量で試験期間を通して継続投与した。追跡調査期では，被験者の urticaria activity score（UAS）が 4 以上であり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）。

### 1.1.1.2 その他の試験

本剤の安全性を評価したその他の試験の概略をTable 1-3に示す。

**Table 1-3 安全性を評価したその他の試験の概略**

| 試験種類 | 試験番号 | デザイン/対照の種類 | 治験薬/投与量/投与経路 | 被験者数（ITT/SAF） | 投与期間 | 資料区分 | 添付資料番号 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 臨床薬理試験 | E2201 (外国) | 多施設共同<br>ランダム化<br>二重盲検<br>プラセボ対照<br>並行群間比較 | オマリズマブ<br>・300 mg<br>プラセボ<br>4 週間隔，皮下投与 | オマリズマブ<br>・300 mg：17/20<br>プラセボ：9/10 | 投与期：12 週間<br>追跡調査期：8 週間 | 参考 | 5.3.4.2-1 |
| POC 試験 | ADE05 (外国) | 多施設共同<br>ランダム化<br>二重盲検<br>プラセボ対照<br>並行群間比較 | オマリズマブ<br>・75 mg ～375 mg<br>2 週間隔又は 4 週間隔 [a)]<br>プラセボ<br>皮下投与 | オマリズマブ：27/27<br>プラセボ：22/22 | 投与期：24 週間 | 参考 | 5.3.5.4-2 |
| その他 | B1301 (国内) | 多施設共同<br>非盲検<br>非対照 | オマリズマブ<br>・75 mg ～375 mg<br>2 週間隔又は 4 週間隔 [a)]<br>皮下投与 | オマリズマブ：38 [b)]/38 | 投与期：24 週間<br>追跡調査期：16 週間 | 参考 | 1.13.1-3 |
| | B1301E1 (国内) | 多施設共同<br>非盲検<br>非対照 | オマリズマブ<br>・75 mg ～375 mg<br>2 週間隔又は 4 週間隔 [a)]<br>皮下投与 | オマリズマブ：38 [b)]/38 | 投与期:<br>2 週間隔投与：最終投与の 2 週後<br>4 週間隔投与：4 週後の来院日まで<br>追跡調査期（任意）：最終投与の 16 週後 | 参考 | 5.3.5.4-1 |

Source：5.2
a) 体重及び IgE 濃度に従った投与量：オマリズマブ 75 mg，150 mg，225 mg，300 mg 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
b) FAS の被験者数を表示

#### E2201 試験

E2201 試験は，CU 患者を対象に，オマリズマブの薬力学的作用及び薬物動態，有効性，及び安全性の評価を目的とした，第 II 相，多施設共同，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行

群間比較試験である。本試験は，スクリーニング及びベースライン期（計 24 日間），投与期（12 週間），追跡調査期（8 週間）で構成された。被験者は，オマリズマブ 300 mg 群又はプラセボ群のいずれかに 2：1 の比でランダム化された。治験薬は Day 1（Week 0）から Day 57（Week 8）まで 4 週間ごとに 3 回皮下投与し，投与終了後はすべての被験者が追跡調査期に移行した。登録前に投与していた抗ヒスタミン薬は，ベースライン期（Day −14）の 3 日前から 3 日間ウォッシュアウトし，Day −14 に本試験で規定したレスキュー薬（ロラタジン 10 mg，1 日 1 回）に切り替えた。レスキュー薬は試験終了まで承認用量の 4 倍まで服用可能とした。

**ADE05 試験**

ADE05 試験は，甲状腺ペルオキシダーゼに対する免疫グロブリン E（IgE）を発現している中等度又は高度の CU を有する成人患者を対象に，オマリズマブを投与したときの有効性及び安全性を評価することを目的とした，第 III 相，多施設共同，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験である。本試験は，スクリーニング前来院期，スクリーニング期（3 週間），投与期（24 週間）で構成された。同意取得後，スクリーニング前来院期に被験者の適格性を評価した。スクリーニング期は前期（1 週間）と後期（2 週間）に分け，前期（1 週間）は，被験者に併用薬としてロラタジン（10 mg，1 日 1 回）を投与し，必要に応じてクレマスチン（1 mg 錠を 1 日最大 3 錠まで）を追加投与した。併用薬の投与にもかかわらず，前期の UAS が 0 を超えた被験者は，後期（2 週間）に移行し，必要に応じてロラタジンとクレマスチンを投与した。スクリーニング期終了時に，UAS7 が 10 以上であった被験者は，投与期開始時（Week 1，Day 1）にオマリズマブ群又はプラセボ群に 1：1 の比でランダム化された。治験薬は，スクリーニング期開始時の体重及び血清中 IgE 濃度に基づき，投与量換算表で規定した用量（2.7.6-ADE05 試験-Table 4-2，Table 4-3）で，オマリズマブ 75 mg，150 mg，225 mg，300 mg，又はプラセボのいずれかを 4 週間ごと，若しくは 225 mg，300 mg，375 mg，又はプラセボのいずれかを 2 週間ごとに皮下投与した。なお，試験期間中，すべての被験者に併用薬としてロラタジンを投与した。併用薬（ロラタジン 10 mg，1 日 1 回）でコントロール不十分な被験者には，レスキュー薬としてクレマスチン 1 mg 錠を 1 日最大 3 錠まで必要に応じ服用可能とした。

**B1301 試験及び B1301E1 試験**

B1301 試験は，既存の喘息治療薬にオマリズマブを上乗せ投与したときの PK 及び PD 特性，有効性及び安全性を検討することを目的とした，第 III 相，多施設共同，非盲検，非対照試験である。対象は，小児気管支喘息治療・管理ガイドライン（JPGL）2008 で，定義される最重症持続型のアレルギー性喘息と診断され，吸入ステロイド及び 2 剤以上の喘息治療薬による治療でコントロールできない 6 歳以上 15 歳以下の小児喘息患者とした。試験は，観察期（2〜4 週間），治験薬投与期（24 週間），追跡調査期（治験薬最終投与から 16 週後）の 3 期で構成された。オマリズマブの用法及び用量は，被験者ごとにベースライン IgE 濃度（IU/mL）及び体重（kg）を用いて投与量換算表（2.7.6-B1301E1 試験-Table 4-1，Table 4-2）に基づき，オマリズマブ 75 mg，

150 mg，225 mg，300 mg のいずれかを 4 週間隔，又は 225 mg，300 mg，375 mg のいずれか 2 週間隔で皮下投与した。

B1301E1 試験は，B1301 試験の継続投与試験である。投与期及び任意の追跡調査期で構成され，本剤の日本での小児適応の追加が承認されるまで継続した。用法用量は B1301 試験と同じとし，B1301E1 試験期間中に測定した体重が B1301 試験のベースライン値から著しく変化した場合，治験担当医師は治験依頼者と協議の上，用法用量を変更した。

#### 1.1.1.3 安全性に関するその他の情報源

安全性に関するその他の情報源の要約をTable 1-4に示す。

アレルギー性喘息及び CU 患者の市販後データは定期的安全性最新報告（periodic safety update report，PSUR）を用いて評価した。

これまで蓄積された本剤の安全性データを基に，本剤のリスクを評価した Core Safety Risk Management Plan が作成されている。Core Safety Risk Management Plan で特定されたリスクを基に，本剤の器官別又は症候群別有害事象を評価した（1.1.4.1 項）。

**Table 1-4 安全性に関するその他の情報源の要約**

| 項目 | 報告日 | 評価期間 | 添付資料番号 |
|---|---|---|---|
| PSUR 21 | 2016 年月 2 日 18 日 | 2015 年 1 月 1 日～2015 年 12 月 31 日 | 5.3.6-1 |
| Core Safety Risk Management Plan | 2016 年 4 月 4 日 | データ固定日：2015 年 12 月 31 日 | 1.11.2 |

### 1.1.2 安全性の評価方法

本項では，オマリズマブの安全性を評価する上で主として用いた国際共同試験（E2306 試験），外国第 III 相試験（Q4881g，Q4882g，Q4883g 試験），及び外国第 II 相用量設定試験（Q4577g 試験）の安全性評価方法を示す。その他の試験の詳細は「2.7.6 個々の試験のまとめ」及び治験総括報告書に示す。

#### 1.1.2.1 安全性の評価項目

安全性の評価項目は，いずれの試験も有害事象，臨床検査，バイタルサイン，及び免疫原性とした。

##### 1.1.2.1.1 有害事象

**（1）有害事象の定義**

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関係又は因果関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。

**（2）有害事象の収集方法**

有害事象に関する情報は，いずれの試験も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（臨床検査，バイタルサイン，抗オマリズマブ抗体等）により収集した。

**（3）有害事象の辞書**

いずれの試験も，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ものと同じバージョンの MedDRA 日本語版（以下，MedDRA/J）を使用した。

**（4）有害事象の判定基準**

**1）重症度**

有害事象の重症度は，いずれの試験も軽度，中等度，高度の 3 段階で評価した。

**2）治験薬との関連性**

いずれの試験も治験薬との関連は 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。関連を否定できないと判定された有害事象を副作用とした。

**3）重篤性**

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

- 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。ただし，E2306 試験では次の場合を除く。
    - 対象疾患に関する規定どおりの治療又は観察のための入院であって，状態の悪化を伴わない場合
    - 対象疾患には無関係な既存の病態に対する待機的治療又は以前から計画された治療のための入院であって，同意取得以降に悪化していない場合
    - 上述の重篤な有害事象の定義のいずれにも合致しない事象に対する救急外来での治療で，入院に至らない場合
    - 全身状態の悪化を伴わない，社会的事由及び介護者の一時休息のための入院

- 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

**（5）重要な有害事象**

「治験薬の投与中止に至った有害事象」，「休薬に至った有害事象」をその他の重要な有害事象として定義した。なお，E2306 試験では治験薬の休薬を許容しなかったため「休薬に至った有害事象」は評価しなかった。また，Q4577g 試験は単回投与のため「治験薬の投与中止に至った有害事象」及び「休薬に至った有害事象」は評価しなかった。

### 1.1.2.1.2 臨床検査

評価した臨床検査項目をTable 1-5に示す。

E2306 試験では血液学的検査，血液生化学的検査，及び尿検査を評価し，外国第 III 相試験及び Q4577g 試験では血液学的検査のみを評価した。

測定時点は，E2306 試験が Day 1，Week 12，Week 24（尿検査は Day 1 及び Week 24 のみ）であった。外国第 III 相試験のうち Q4881g 及び Q4883g 試験は，投与期（Week 0～20）は 4 週間隔，追跡調査期（Week 24～40）は 8 週間隔で測定した。Q4882g 試験は投与期（Week 0～12）及び追跡調査期（Week 16～28）ともに 4 週間隔で測定した。Q4577g 試験は Day 0（治験薬投与開始日），Week 1，2，3，4，8，12，16 に測定した。

**Table 1-5　　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

### 1.1.2.1.3 バイタルサイン

いずれの試験も，坐位血圧及び脈拍数を測定した。

測定時点はいずれの試験も 4 週間隔で，E2306 試験は Week 24 まで，外国第 III 相試験のうち 2 試験（Q4881g，Q4883g 試験）は Week 40 まで，1 試験（Q4882g 試験）は Week 28 まで測定した。Q4577g 試験は Day 0（治験薬投与開始日），Week 1，4，8，12，16 に測定した。

### 1.1.2.1.4 免疫原生

いずれの試験も，Day 1（投与前）及び追跡調査期終了時に，抗オマリズマブ抗体測定用の検体を採取した。各試験の追跡調査期終了時は，E2306 試験は Week 24，Q4881g 及び Q4883g 試験は Week 40，Q4882g 試験は Week 28，Q4577g 試験は Week 16 であった。

## 1.1.3 安全性解析における集団及びグループ分け

### 1.1.3.1 安全性評価対象集団

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。本書では，特に断らない限り SAF を対象に集計した。

#### 1.1.3.1.1 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。そのため，外国第 III 相試験 3 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集計した。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），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）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，併合に用いた 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。また，治験薬の用法は 3 試験とも 4 週間隔による皮下投与であったが，用量は Q4881g 及び Q4882g 試験がオマリズマブ 300 mg，150 mg，75 mg，プラセボを投与したのに対し，Q4883g 試験ではオマリズマブ 300 mg 及びプラセボのみであった。

対象患者の併用薬の違いによる安全性への影響を検討するために，Q4883g 試験（オマリズマブ 300 mg 群及びプラセボ群）で投与期 12 週間に発現した有害事象を，Q4881g 及び Q4882g 試験の併合データ（以後，Q4881g + Q4882g 試験）のうちオマリズマブ 300 mg 群及びプラセボ群で発現した投与期 12 週間の有害事象と比較した。その結果，有害事象発現率は，Q4883g 試験のオマリズマブ 300 mg 群が 55.6%（140/252 名），プラセボ群が 43.4%（36/83 名）であり，Q4881g + Q4882g 試験のオマリズマブ 300 mg 群が 41.9%（67/160 名），プラセボ群が 42.1%（67/159 名）で，Q4881g + Q4882g 試験のオマリズマブ 300 mg 群及びプラセボ群，Q4883g 試験のプラセボ群の発現率は同程度であったのに対し，Q4883g 試験のオマリズマブ 300 mg 群の発現率は他の投与群に比べて高かった。最もよくみられた器官別大分類（system organ class，SOC）別有害事象は，すべての投与群で「感染症および寄生虫症」であり，次いで「胃腸障害」，「皮膚および皮下組織障害」，「神経系障害」の順に多かった。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 群の全体の有害事象発現率が他の投与群に比べて高かったが，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（5.3.5.3-1-SCS-Appendix 1-Table 8.2）。

併合した外国第 III 相試験の概要をTable 1-6に示す。

**Table 1-6　　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 |

## 1.1.4　安全性の解析方法

### 1.1.4.1　有害事象

有害事象の標準化に用いた MedDRA version 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 であった。

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，SOC 別，PT 別に示す。ただし，外国試験併合データのみ，重症度は高位用語（high level term，HLT）で集計した。各有害事象の発現率（%）は，SAF（N）に対する有害事象発現被験者数（n）の割合 × 100（%）で算出した。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 名と集計した。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 名と集計した。

投与期間による安全性の影響は，投与期 12 週間（外国 3 試験併合データ）と 24 週間（外国 2 試験併合データ）に発現した有害事象を比較して評価した。

**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（2.1.5 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4.2 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 3 試験，Q4577g 試験で評価対象とした事象を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（Table 7-1）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，外部専門家によるアナフィラキシーの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。

#### 1.1.4.2 臨床検査値

測定した臨床検査値は（Table 1-5），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。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 試験は血小板数及び血清クレアチニン（Table 1-7），肝機能検査項目（Table 1-8）に対して，外国試験併合データは血小板数（Table 1-7）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に比べて悪化した被験者数及びその割合を集計した。

各評価時点の結果は，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。

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 3 試験が Day 1，Q4577g 試験が Day 0 とした。

**Table 1-7　臨床的に注目すべき異常値の基準**

| | E2306 試験 | 外国第 III 相試験 |
|---|---|---|
| 血小板数 | ≤ 100 × $10^9$/L | 75 × $10^9$/L 未満又はベースラインから 50%以上の減少 |
| 血清クレアチニン | ベースラインから 50%以上の増加 | − |

**Table 1-8　肝機能検査項目の臨床的に注目すべき異常値の基準（E2306 試験）**

| 項目 | 基準 |
|---|---|
| AST | > 3 × ULN，> 5 × ULN，> 8 × ULN，> 10 × ULN，> 20 × ULN |
| AST 又は ALT | > 3 × ULN，> 5 × ULN，> 8 × ULN，> 10 × ULN，> 20 × ULN |
| TBL | > 1 × ULN，> 1.5 × ULN，> 2 × ULN |
| ALP | > 1.5 × ULN，> 2 × ULN，> 3 × ULN，> 5 × ULN |
| AST 又は ALT，かつ TBL | ALT 又は AST > 3 × ULN，かつ TBL > 1.5 × ULN<br>ALT 又は AST > 3 × ULN，かつ TBL > 2 × ULN |
| ALP 及び TBL | ALP > 3 × ULN 及び TBL > 2 × ULN<br>ALP > 5 × ULN 及び TBL > 2 × ULN |
| ALT 又は AST，かつ TBL 及び ALP (potential Hy's Law) | ALT 又は AST > 3 × ULN，かつ TBL > 2 × ULN 及び ALP ≤ 2 × ULN |

ULN：基準値上限（upper limit normal）

### 1.1.4.3　バイタルサイン

血圧及び脈拍数は，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。また，E2306 試験及び Q4577g 試験は血圧及び脈拍数に対して「臨床的に注目すべき異常値の基準」（Table 1-9）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に比べて悪化した被験者数及びその割合を投与群別に集計した。各評価時点の結果は，ベースライン時と各評価時点の両方を測定した被験者のみを対象として算出した。

**Table 1-9　バイタルサインの臨床的に注目すべき異常値の基準（E2306 試験，Q4577g 試験）**

**E2306 試験**

| 基準 |
|---|
| 血圧高値：収縮期血圧 140 mmHg 以上又は拡張期血圧 90 mmHg 以上 |
| 血圧低値：収縮期血圧 90 mmHg 未満又は拡張期血圧 60 mmHg 未満 |
| 徐脈：脈拍数 60 bpm 未満 |
| 頻脈：100 bpm 超 |

**Q4577g 試験**

| 項目 | 基準 | |
|---|---|---|
| 脈拍数 | 高値： | 120 bpm 以上かつベースラインから 10 bpm 以上増加，又は 130 bpm 超 |
| | 低値： | 50 bpm 以下かつベースラインから 10 bpm 以上減少，又は 40 bpm 未満 |
| 収縮期血圧 | 高値： | 180 mmHg 以上かつベースラインから 20 mmHg 以上増加，又は 200 mmHg 超 |
| | 低値： | 90 mmHg 以下かつベースラインから 15 mmHg 以上減少，又は 75 mmHg 未満 |
| 拡張期血圧 | 高値： | 105 mmHg 以上かつベースラインから 10 mmHg 以上増加，又は 115 mmHg 超 |
| | 低値： | 50 mmHg 以下かつベースラインから 10 mmHg 以上減少，又は 40 mmHg 未満 |

## 1.1.4.4　部分集団の検討

### 1.1.4.4.1 国際共同試験（E2306 試験）の部分集団

E2306 試験の有害事象データを対象に，以下の人口統計学的特性に対し部分集団解析を行った。

- 年齢（18 歳未満，18 歳以上 65 歳未満，65 歳以上）
- 性別（男，女）
- 体重（40 kg 未満，40 kg 以上 80 kg 未満，80 kg 以上）

### 1.1.4.4.2 青少年 CU 患者（12 歳以上 18 歳未満）

青少年 CU 患者に対するオマリズマブの安全性は，E2306 試験に組み入れられた 12 歳以上 18 歳未満の CU 患者を対象に評価した。さらに，これらのデータを補足する目的で外国第 III 相試験併合データの青少年被験者データ，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）及び外国プラセボ対照ランダム化比較試験の併合データも参照した。

### 1.1.4.4.3 日本人 CU 患者

E2306 試験の日本人被験者を対象に，全体集団と同様の安全性解析を行った。

### 1.1.4.5 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[2.7.3-1.2.2 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[2.7.3-1.2.2 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[2.7.3-1.2.2 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

## 1.1.5 安全性データの提示

本書に提示した安全性データの一覧をTable 1-10に示す。

**Table 1-10 本書に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<br>E2201 | B1301<br>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 | ○ | ○ | － | － | － | － |
| 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 | ○ | － | － | － | － | － |
| 日本人集団 | ○ | － | － | － | － | － |
| 青少年患者 | ○ | ○ | － | － | － | ○ |

| | 試験番号 | E2306 | 併合データ | | Q4577g | ADE05<br>E2201 | B1301<br>B1301E1 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 3 試験 | 2 試験 | | | |
| 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。

## 1.2 全般的な曝露状況

### 1.2.1 被験者の内訳

#### 1.2.1.1 国際共同試験（第 III 相検証試験，E2306 試験）（評価資料）

E2306 試験の被験者の内訳をTable 1-11に示す。

268 名がスクリーニングされ，このうち 218 名がランダム化された（オマリズマブ 300 mg 群 73 名，150 mg 群 71 名，プラセボ群 74 名）。218 名全員に治験薬が投与された。218 名のうち 208 名（95.4%）が投与期を完了した。投与期に中止した被験者は，プラセボ群に比べてオマリズマブ群で少なかった（オマリズマブ 300 mg 群 1 名，150 mg 群 3 名，プラセボ群 6 名）。投与期の中止理由は被験者又は法的保護者による同意撤回が最も多く，プラセボ群の被験者で多かった。本試験計画では，投与期の完了又は中止にかかわらず，投与期終了後は追跡調査期に移行することとしていたが，ランダム化された 218 名のうち 9 名（オマリズマブ 300 mg 群 2 名，150 mg 群 2 名，プラセボ群 5 名）は追跡調査期に移行せず，試験を中止した（5.3.5.1-1-E2306 試験-Listing 14.1-1.2）。追跡調査期に移行した被験者は 209 名であり，このうち 199 名（91.3%）が追跡調査期を完了した。追跡調査期の中止理由は被験者又は法的保護者による同意撤回が最も多かった。

治験薬を 1 回以上投与された 218 名を SAF とした（5.3.5.1-1-E2306 試験-Table 14.1-2.3）。

**Table 1-11　　被験者の内訳（E2306 試験，RAN）**

| | オマリズマブ 300 mg 群 N = 73 n (%) | オマリズマブ 150 mg 群 N = 71 n (%) | プラセボ群 N = 74 n (%) | 合計 N = 218 n (%) |
|---|---|---|---|---|
| ランダム化 | 73 | 71 | 74 | 218 |
| 投与期完了 | 72 ( 98.6) | 68 ( 95.8) | 68 ( 91.9) | 208 ( 95.4) |
| 投与期中止 | 1 ( 1.4) | 3 ( 4.2) | 6 ( 8.1) | 10 ( 4.6) |
| 中止理由 | | | | |
| 有害事象 | 0 | 1 ( 1.4) | 0 | 1 ( 0.5) |
| 医師判断による中止 | 0 | 0 | 1 ( 1.4) | 1 ( 0.5) |
| 被験者又は法的保護者による同意撤回 | 1 ( 1.4) | 2 ( 2.8) | 5 ( 6.8) | 8 ( 3.7) |
| 追跡調査期移行 | 71 ( 97.3) | 69 ( 97.2) | 69 ( 93.2) | 209 ( 95.9) |
| 追跡調査期完了 | 67 ( 91.8) | 65 ( 91.5) | 67 ( 90.5) | 199 ( 91.3) |
| 追跡調査期中止 | 4 ( 5.5) | 4 ( 5.6) | 2 ( 2.7) | 10 ( 4.6) |
| 中止理由 | | | | |
| 効果不十分 | 1 ( 1.4) | 1 ( 1.4) | 0 | 2 ( 0.9) |
| 新規 CU 治療による中止 | 0 | 0 | 1 ( 1.4) | 1 ( 0.5) |
| 医師判断による中止 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 | 1 ( 0.5) |
| 被験者又は法的保護者による同意撤回 | 2 ( 2.7) | 3 ( 4.2) | 1 ( 1.4) | 6 ( 2.8) |

Source：5.3.5.1-1-E2306 試験-Table 14.1-1.2，Table 14.1-1.3
RAN：randomized population，ランダム化集団
%は RAN を分母に算出

### 1.2.1.2　外国試験（参考資料）

#### 1.2.1.2.1 外国 3 試験併合データ

外国 3 試験併合データの被験者の内訳をTable 1-12に示す。

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，いずれもプラセボ群に比べてオマリズマブ投与群で低かった。

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に比べてオマリズマブ投与群で低く，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とプラセボ群で同程度であった。

**Table 1-12 被験者の内訳（外国 3 試験併合データ，SAF）**

| | オマリズマブ | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | 300 mg 群 N = 412 n (%) | 150 mg 群 N = 175 n (%) | 75 mg 群 N = 146 n (%) | プラセボ群 N = 242 n (%) | 合計 N = 975 n (%) |
| 治験薬を 1 回以上投与 | 412 (100.0) | 175 (100.0) | 146 (100.0) | 242 (100.0) | 975 (100.0) |
| 投与期完了 | 371 (90.0) | 154 (88.0) | 128 (87.7) | 200 (82.6) | 853 (87.5) |
| 治験薬投与中止 | 41 (10.0) | 21 (12.0) | 18 (12.3) | 42 (17.4) | 122 (12.5) |
| 有害事象 | 15 (3.6) | 6 (3.4) | 5 (3.4) | 13 (5.4) | 39 (4.0) |
| 追跡不能 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 2 (0.8) | 3 (0.3) |
| 医師判断による中止 | 4 (1.0) | 3 (1.7) | 3 (2.1) | 0 | 10 (1.0) |
| 被験者又は法的保護者による同意撤回 | 9 (2.2) | 5 (2.9) | 4 (2.7) | 7 (2.9) | 25 (2.6) |
| 原疾患増悪 | 13 (3.2) | 6 (3.4) | 6 (4.1) | 20 (8.3) | 45 (4.6) |
| 試験完了 | 360 (87.4) | 150 (85.7) | 127 (87.0) | 205 (84.7) | 842 (86.4) |
| 試験中止 | 52 (12.6) | 25 (14.3) | 19 (13.0) | 37 (15.3) | 133 (13.6) |
| 有害事象 | 5 (1.2) | 3 (1.7) | 0 | 4 (1.7) | 12 (1.2) |
| 追跡不能 | 5 (1.2) | 2 (1.1) | 2 (1.4) | 2 (0.8) | 11 (1.1) |
| 医師判断による中止 | 2 (0.5) | 1 (0.6) | 1 (0.7) | 0 | 4 (0.4) |
| 被験者又は法的保護者による同意撤回 | 18 (4.4) | 10 (5.7) | 10 (6.8) | 13 (5.4) | 51 (5.2) |
| 原疾患増悪 | 22 (5.3) | 9 (5.1) | 6 (4.1) | 18 (7.4) | 55 (5.6) |

Source：5.3.5.3-1-SCS-Appendix 1-Table 1

### 1.2.1.2.2 第 II 相用量設定試験（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投与された。このうち，81 名（90.0%）（20 名，23 名，18 名，20 名）が 4 週間の投与期を完了し，71 名（78.9%）（16 名，23 名，17 名，15 名）が試験を完了した。全体で最も多かった試験の中止理由は，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（5.3.5.1-2-Q4577g 試験-Table 14.1/2，Table 14.1/5）。

### 1.2.1.2.3 その他の試験

#### E2201 試験

30 名（オマリズマブ 300 mg 群 20 名，プラセボ群 10 名）がランダム化され，すべての被験者に治験薬が投与された。このうち 27 名（90.0%）が試験を完了した。試験を中止した 3 名の内訳は，オマリズマブ 300 mg 群が 1 名（有害事象による中止），プラセボ群が 2 名（いずれも治験管理上の問題による中止）であった。治験薬を 1 回以上投与された 30 名を SAF とした（5.3.4.2-1-E2201 試験-Table 14.1-1.1.1，Table 14.2-2.1）。

**ADE05 試験**

49 名（オマリズマブ群 27 名，プラセボ群 22 名）がランダム化され，すべての被験者に治験薬が投与された。このうち 42 名（85.7%）（オマリズマブ群 25 名，プラセボ群 17 名）が試験を完了した。全体で最も多かった中止理由は効果不十分（オマリズマブ群 1 名，プラセボ群 4 名）であった。治験薬を 1 回以上投与された 49 名を SAF とした（5.3.5.4-2-ADE05 試験-Post-text table 7.1-2，Post-text table 7.3-1）。

## 1.2.2 総合的な曝露の程度

### 1.2.2.1 国際共同試験（第 III 相検証試験，E2306 試験）（評価資料）

E2306 試験の治験薬の曝露状況をTable 1-13に示す。

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%）。

**Table 1-13 治験薬の曝露状況（E2306 試験，SAF）**

| | オマリズマブ 300 mg 群 N = 73 | オマリズマブ 150 mg 群 N = 71 | プラセボ群 N = 74 |
|---|---|---|---|
| 投与期間 (週) | | | |
| Mean (SD) | 12.08 (0.581) | 11.88 (1.518) | 11.57 (2.004) |
| Median | 12.00 | 12.00 | 12.00 |
| Min～Max | 10.7～15.3 | 4.0～15.1 | 4.0～14.9 |
| 投与期間 (週) -n (%) | | | |
| 1～4 | 0 | 2 ( 2.8) | 4 ( 5.4) |
| 5～8 | 0 | 1 ( 1.4) | 1 ( 1.4) |
| 9～12 | 68 ( 93.2) | 60 ( 84.5) | 64 ( 86.5) |
| > 12 | 5 ( 6.8) | 8 ( 11.3) | 5 ( 6.8) |
| 総投与量 (mg) | | | |
| Mean (SD) | 900.0 (0.00) | 439.4 (52.72) | 0.0 (0.00) |
| Median | 900.0 | 450.0 | 0.0 |
| Min～Max | 900～900 | 150～450 | 0～0 |
| 投与回数 (回) | | | |
| 1 | 0 | 2 ( 2.8) | 4 ( 5.4) |
| 2 | 0 | 1 ( 1.4) | 2 ( 2.7) |
| 3 | 73 (100) | 68 ( 95.8) | 68 ( 91.9) |

Source：5.3.5.1-1-E2306 試験-Table 14.3-1.1.1
投与期間：(最終投与日 − 初回投与日 + 28)/7

## 1.2.2.2 外国試験（参考資料）

### 1.2.2.2.1 外国 3 試験併合データ

外国 3 試験併合データの治験薬の曝露状況をTable 1-14に示す。

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オマリズマブ 75 mg 群及び 150 mg 群とも約 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 71.8%，プラセボ群 51.7%）。治験薬投与回数の中央値は，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 回と多かった。投与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 1-6）。

**Table 1-14　治験薬の曝露状況（外国 3 試験併合データ，SAF）**

| | オマリズマブ 300 mg 群 N = 412 | オマリズマブ 150 mg 群 N = 175 | オマリズマブ 75 mg 群 N = 146 | プラセボ群 N = 242 | 合計 N = 975 |
|---|---|---|---|---|---|
| 投与期間 (週) | | | | | |
| Mean (SD) | 20.3 (6.0) | 16.7 (6.4) | 16.3 (6.7) | 17.6 (6.9) | 18.4 (6.6) |
| Median | 24.0 | 12.0 | 12.0 | 23.0 | 24.0 |
| Min～Max | 4～25 | 4～26 | 4～25 | 4～25 | 4～26 |
| 投与期間 (週) -n (%) | | | | | |
| 1～4 | 12 (2.9) | 4 (2.3) | 8 (5.5) | 13 (5.4) | 37 (3.8) |
| 5～8 | 11 (2.7) | 8 (4.6) | 6 (4.1) | 13 (5.4) | 38 (3.9) |
| 9～12 | 84 (20.4) | 80 (45.7) | 68 (46.6) | 80 (33.1) | 312 (32.0) |
| 13～16 | 5 (1.2) | 9 (5.1) | 4 (2.7) | 10 (4.1) | 28 (2.9) |
| 17～20 | 4 (1.0) | 3 (1.7) | 0 | 1 (0.4) | 8 (0.8) |
| 21～24 | 282 (68.4) | 64 (36.6) | 58 (39.7) | 119 (49.2) | 523 (53.6) |
| > 24 | 14 (3.4) | 7 (4.0) | 2 (1.4) | 6 (2.5) | 29 (3.0) |
| 投与回数 (回) | | | | | |
| Mean (SD) | 5.1 (1.5) | 4.2 (1.6) | 4.1 (1.7) | 4.4 (1.7) | 4.6 (1.6) |
| Median | 6.0 | 3.0 | 3.0 | 6.0 | 6.0 |
| Min～Max | 1～6 | 1～6 | 1～6 | 1～6 | 1～6 |
| 総投与量 (mg) | | | | | |
| Mean (SD) | 1526.3 (450.6) | 606.4 (232.5) | 306.1 (124.0) | NE (NE) | 1063.7 (644.1) |
| Median | 1800.0 | 450.0 | 225.0 | NE | 900.0 |
| Min～Max | 300～1800 | 150～913 | 75～450 | NE～NE | 75～1800 |

| | オマリズマブ 300 mg 群 N = 412 | オマリズマブ 150 mg 群 N = 175 | オマリズマブ 75 mg 群 N = 146 | プラセボ群 N = 242 | 合計 N = 975 |
|---|---|---|---|---|---|
| 投与しなかった回数 (回) -n (%) | | | | | |
| 0 | 371 (90.0) | 152 (86.9) | 126 (86.3) | 199 (82.2) | 848 (87.0) |
| 1 | 7 (1.7) | 7 (4.0) | 3 (2.1) | 4 (1.7) | 21 (2.2) |
| 2 | 5 (1.2) | 6 (3.4) | 10 (6.8) | 8 (3.3) | 29 (3.0) |
| 3 | 7 (1.7) | 3 (1.7) | 1 (0.7) | 7 (2.9) | 18 (1.8) |
| 4 | 11 (2.7) | 6 (3.4) | 4 (2.7) | 13 (5.4) | 34 (3.5) |
| 5 | 11 (2.7) | 1 (0.6) | 2 (1.4) | 11 (4.5) | 25 (2.6) |

Source：5.3.5.3-1-SCS-Appendix 1-Table 6
NE = 評価不能
投与期間：最終投与日 − 初回投与日 + 1 日 + 28 日（表中は週で表記）

### 1.2.2.2.2 第 II 相用量設定試験（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（5.3.5.1-2-Q4577g 試験-Table 14.3/1）。

### 1.2.2.2.3 その他の試験

#### E2201 試験

E2201 試験では，オマリズマブ 300 mg 又はプラセボを 4 週間隔で 3 回投与した。ランダム化された 30 名（オマリズマブ群 20 名，プラセボ群 10 名）のうち，試験を中止した 3 名以外は，3 回投与を完了した。試験を中止した 3 名の投与回数は，2 名（オマリズマブ 300 mg 群，プラセボ群が各 1 名）が 2 回，1 名（プラセボ群）が 1 回であった（5.3.4.2-1-E2201 試験-Listing 16.2.5-1.1）。

#### ADE05 試験

ADE05 試験では，アレルギー性喘息に対する用法用量に従い，ベースラインの IgE 濃度及び体重による投与量換算表（2.7.6-ADE05 試験-Table 4-2，Table 4-3）に基づき，オマリズマブを 24 週間投与した。

治験薬投与量の中央値（範囲）は，オマリズマブ群が 300.0 mg（90～600 mg），プラセボ群が 300.0 mg（134～750 mg）であり，投与群間で同程度であった。治験薬投与期間の中央値（範囲）は，オマリズマブ群が 168.0 日（27～204 日），プラセボ群が 154.0 日（28～175 日）であり，オマリズマブ群の方がプラセボ群に比べて長かった（5.3.5.4-2-ADE05 試験-Post-text 8.1-1，Table 8.2-1）。

## 1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

### 1.3.1 国際共同試験（第 III 相検証試験，E2306 試験）（評価資料）

E2306 試験の RAN の主な人口統計学的データをTable 1-15に示す。

全体の平均年齢は 43.5 歳であり，18 歳未満の被験者の割合は 1.8%，65 歳以上の被験者の割合は 5.5%であった。性別は男女比が 2：3 であり，オマリズマブ 300 mg 群では女性の割合が他の投与群に比べて低かった。日本人被験者は全体の約半数（48.2%）であった。平均体重は 64.41 kg であり，80 kg 以上の被験者は全体の約 1 割（11.5%）であった。体格指数（body mass index，BMI）の平均値は 24.02 kg/m$^2$ で，投与群間で同程度であったものの，BMI 区分のうち 25 kg/m$^2$ 未満の被験者の割合は，オマリズマブ 300 mg 群が他の投与群に比べて低かった。男女比及び BMI 区分に群間で違いがみられたものの，その他の主な人口統計学的特性に群間で不均衡はなかった。

**Table 1-15 主な人口統計学的データ（E2306 試験，RAN）**

| | オマリズマブ 300 mg 群 N = 73 | オマリズマブ 150 mg 群 N = 71 | プラセボ群 N = 74 | 合計 N = 218 |
|---|---|---|---|---|
| 年齢 (歳) [a)] | | | | |
| Mean (SD) | 44.6 (14.86) | 43.6 (12.24) | 42.5 (14.26) | 43.5 (13.81) |
| Median | 45.0 | 46.0 | 42.5 | 45.0 |
| Min～Max | 12～74 | 11～69 | 17～73 | 11～74 |
| 年齢区分 (歳) [a)]- n (%) | | | | |
| < 18 | 2 (2.7) | 1 (1.4) | 1 (1.4) | 4 (1.8) |
| 18～64 | 66 (90.4) | 69 (97.2) | 67 (90.5) | 202 (92.7) |
| ≥ 65 | 5 (6.8) | 1 (1.4) | 6 (8.1) | 12 (5.5) |
| 性別 - n (%) | | | | |
| 男性 | 33 (45.2) | 28 (39.4) | 26 (35.1) | 87 (39.9) |
| 女性 | 40 (54.8) | 43 (60.6) | 48 (64.9) | 131 (60.1) |
| 民族 -n (%) | | | | |
| Japanese | 35 (47.9) | 34 (47.9) | 36 (48.6) | 105 (48.2) |
| Korean | 38 (52.1) | 37 (52.1) | 38 (51.4) | 113 (51.8) |
| 体重 (kg) | | | | |
| Mean (SD) | 65.29 (13.282) | 64.98 (14.135) | 62.98 (13.384) | 64.41 (13.576) |
| Median | 63.0 | 63.0 | 62.0 | 62.2 |
| Min～Max | 42.7～104.2 | 37.4～111.5 | 40.8～117.5 | 37.4～117.5 |
| 体重区分 (kg) - n (%) | | | | |
| < 40 | 0 | 1 (1.4) | 0 | 1 (0.5) |
| 40～< 80 | 64 (87.7) | 60 (84.5) | 68 (91.9) | 192 (88.1) |
| ≥ 80 | 9 (12.3) | 10 (14.1) | 6 (8.1) | 25 (11.5) |
| BMI (kg/m$^2$) | | | | |
| Mean (SD) | 24.43 (3.873) | 24.32 (4.753) | 23.33 (3.949) | 24.02 (4.215) |

| | オマリズマブ 300 mg 群 N = 73 | オマリズマブ 150 mg 群 N = 71 | プラセボ群 N = 74 | 合計 N = 218 |
|---|---|---|---|---|
| Median | 24.57 | 23.71 | 22.31 | 23.27 |
| Min～Max | 18.0～37.8 | 18.2～40.0 | 17.0～37.1 | 17.0～40.0 |
| BMI 区分 ($kg/m^2$) - n (%) | | | | |
| < 25 | 42 (57.5) | 50 (70.4) | 54 (73.0) | 146 (67.0) |
| 25～< 30 | 26 (35.6) | 12 (16.9) | 15 (20.3) | 53 (24.3) |
| ≥ 30 | 5 (6.8) | 9 (12.7) | 5 (6.8) | 19 (8.7) |

Source：5.3.5.1-1-E2306 試験-Table 14.1-3.1

BMI：body mass index，体格指数［体重 kg / (身長 m)$^2$］

a) 症例報告書では生年のみを記録し，月日は一律 7 月 1 日で算出した。

E2306 試験の RAN のベースラインの疾患特性をTable 1-16に示す。

全体の CU の罹病期間（平均値，以下同様）は 4.45 年であり，オマリズマブ 150 mg 群と 300 mg 群で約 1.5 年の差がみられた。過去に CU に対して使用した治療薬の数は 6.8 であった。ベースラインの週間そう痒スコアは 13.85，UAS7 は 30.48，In-clinic UAS は 5.1 であった。ベースラインの血清中総 IgE 濃度（中央値）は 385 ng/mL（159 IU/mL）であった。CU index 陽性の被験者は約 2 割（16.5%）で，オマリズマブ 150 mg 群が他の投与群に比べて高かった。血管性浮腫ありの被験者は全体の約 2 割（17.9%）であった。CU の罹病期間及び CU index 陽性の被験者の割合で群間に違いがみられたが，その他のベースラインの疾患特性に群間で不均衡はなかった。

**Table 1-16　　ベースラインの疾患特性（E2306 試験，RAN）**

| | オマリズマブ 300 mg 群 N = 73 | オマリズマブ 150 mg 群 N = 71 | プラセボ群 N = 74 | 合計 N = 218 |
|---|---|---|---|---|
| CU の罹病期間 (年) | | | | |
| Mean (SD) | 3.58 (4.014) | 5.11 (6.189) | 4.66 (6.194) | 4.45 (5.569) |
| Median | 2.00 | 3.00 | 2.55 | 2.30 |
| Min～Max | 0.5～22.0 | 0.5～30.0 | 0.5～38.0 | 0.5～38.0 |
| 過去に CU に対して使用した治療薬の数 | | | | |
| Mean (SD) | 6.8 (5.22) | 6.3 (4.96) | 7.4 (5.31) | 6.8 (5.16) |
| Median | 5.0 | 6.0 | 6.0 | 6.0 |
| Min～Max | 0～23 | 0～26 | 0～22 | 0～26 |
| CU index [a] – n (%) | | | | |
| 陽性 | 10 ( 13.7) | 16 ( 22.5) | 10 ( 13.5) | 36 ( 16.5) |
| 陰性 | 63 ( 86.3) | 55 ( 77.5) | 64 ( 86.5) | 182 ( 83.5) |
| 血清中総 IgE 濃度 (ng/mL) [b] | | | | |
| N | 73 | 71 | 73 | 217 |
| Mean (SD) | 817 (951) | 539 (555) | 594 (778) | 651 (786) |
| Median | 428 | 335 | 414 | 385 |
| Min～Max | 20.3 ～ 4950 | 14.7 ～ 2360 | 0 ～ 5660 | 0 ～ 5660 |

| | オマリズマブ 300 mg 群 N = 73 | オマリズマブ 150 mg 群 N = 71 | プラセボ群 N = 74 | 合計 N = 218 |
|---|---|---|---|---|
| In-clinic UAS [c)] | | | | |
| Mean (SD) | 5.1 (0.77) | 5.2 (0.79) | 4.9 (0.82) | 5.1 (0.80) |
| Median | 5.0 | 5.0 | 5.0 | 5.0 |
| Min～Max | 4～6 | 4～6 | 4～6 | 4～6 |
| UAS7 | | | | |
| Mean (SD) | 31.79 (7.108) | 29.56 (7.366) | 30.08 (6.476) | 30.48 (7.020) |
| Median | 33.5 | 30.0 | 30.5 | 31.0 |
| Min～Max | 17～42 | 4～42 | 17～42 | 4～42 |
| 週間そう痒スコア | | | | |
| Mean (SD) | 14.58 (3.676) | 13.24 (3.967) | 13.71 (3.270) | 13.85 (3.670) |
| Median | 14.0 | 13.5 | 14.0 | 14.0 |
| Min～Max | 8.0～21.0 | 2.5～21.0 | 8.0～21.0 | 2.5～21.0 |
| 血管性浮腫の有無 – n (%) | | | | |
| あり | 12 ( 16.4) | 12 ( 16.9) | 15 ( 20.3) | 39 ( 17.9) |
| なし | 61 ( 83.6) | 59 ( 83.1) | 59 ( 79.7) | 179 ( 82.1) |

Source：5.3.5.1-1-E2306 試験-Table 14.1-3.2

a) CU index は，抗高親和性 IgE 受容体自己抗体など好塩基球中のヒスタミンを遊離させる因子の有無を評価する。10 超を「陽性」と定義した。

b) 定量下限（4.84 ng/mL）未満の濃度値は 0 として集計した。

c) In-clinic UAS のベースライン値は，スクリーニング来院日（Day −14，Day −7，Day 1）のうち最大値を用いた。

**既往歴又は合併症**

ランダム化された被験者（N＝218）のうち，CU 以外で最も多かった既往歴又は合併症はアレルギー性鼻炎であり，ほとんどが合併症であった。このほか，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（オマリズマブ 300 mg 群 26.0%，150 mg 群 19.7%，プラセボ群 20.3%）（5.3.5.1-1-E2306 試験-Table 14.1-4.2）。

**本試験組入れ前に使用していた CU 治療薬**

ランダム化された被験者（N＝218）のうち 96.8%が本試験組入れ前に CU の治療を受けており，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に投与群間で不均衡はなかった（5.3.5.1-1-E2306 試験-Table 14.1-5.1）。

**投与開始後に併用した CU 治療薬**

投与期中，全被験者が CU 治療薬を併用していた。治験実施計画書で規定したとおり，最も多く併用されていた CU 治療薬は H1AH であった（5.3.5.1-1-E2306 試験-Table 14.3-1.2.1）。

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（5.3.5.1-1-E2306 試験-Table 14.3-1.2.2）。

## 1.3.2 外国試験（参考資料）

### 1.3.2.1 外国 3 試験併合データ

外国 3 試験併合データの主な人口統計学的データをTable 1-17に示す。

全体の年齢の平均値は 42.3 歳であり，このうち 12～18 歳未満の被験者の割合は 4.0%，65 歳以上の被験者の割合は 5.5%であった。性別は男女比が 3：7，人種別では White が約 8 割（85.4%）を占めた。体重の平均値は 82.9 kg であり，80 kg 以上の被験者が全体の約半数（49.5%）であった。人口統計学的データに投与群間で不均衡はなかった。

**Table 1-17 主な人口統計学的データ（外国 3 試験併合データ，SAF）**

| | オマリズマブ 300 mg 群 N = 412 | オマリズマブ 150 mg 群 N = 175 | オマリズマブ 75 mg 群 N = 146 | プラセボ群 N = 242 | 合計 N = 975 |
|---|---|---|---|---|---|
| 年齢 (歳) | | | | | |
| Mean (SD) | 42.9 (13.7) | 42.5 (13.8) | 39.5 (14.9) | 42.6 (14.4) | 42.3 (14.1) |
| Min～Max | 14～75 | 12～72 | 13～75 | 13～74 | 12～75 |
| 年齢区分 (歳) - n (%) | | | | | |
| 12～17 | 11 (2.7) | 10 (5.7) | 8 (5.5) | 10 (4.1) | 39 (4.0) |
| 18～40 | 161 (39.1) | 64 (36.6) | 72 (49.3) | 100 (41.3) | 397 (40.7) |
| 41～64 | 218 (52.9) | 94 (53.7) | 58 (39.7) | 115 (47.5) | 485 (49.7) |
| ≥ 65 | 22 (5.3) | 7 (4.0) | 8 (5.5) | 17 (7.0) | 54 (5.5) |
| 性別 - n (%) | | | | | |
| 男性 | 103 (25.0) | 35 (20.0) | 41 (28.1) | 80 (33.1) | 259 (26.6) |
| 女性 | 309 (75.0) | 140 (80.0) | 105 (71.9) | 162 (66.9) | 716 (73.4) |
| 人種 - n (%) | | | | | |
| American Indian or Alaska Native | 2 (0.5) | 2 (1.1) | 0 | 0 | 4 (0.4) |
| Asian | 11 (2.7) | 7 (4.0) | 8 (5.5) | 6 (2.5) | 32 (3.3) |
| Black | 27 (6.6) | 19 (10.9) | 16 (11.0) | 20 (8.3) | 82 (8.4) |
| Native Hawaiian Other Pacific Island | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.1) |
| White | 365 (88.6) | 140 (80.0) | 119 (81.5) | 209 (86.4) | 833 (85.4) |
| Multiracial[a)] | 2 (0.5) | 2 (1.1) | 0 | 1 (0.4) | 5 (0.5) |
| 不明 | 5 (1.2) | 5 (2.9) | 3 (2.1) | 5 (2.1) | 18 (1.8) |
| 体重 (kg) | | | | | |
| Mean (SD) | 82.1 (20.9) | 83.4 (22.4) | 81.2 (20.2) | 84.9 (23.9) | 82.9 (21.8) |
| Min～Max | 43～172 | 35～153 | 50～134 | 46～188 | 35～188 |

| | オマリズマブ 300 mg 群 N = 412 | オマリズマブ 150 mg 群 N = 175 | オマリズマブ 75 mg 群 N = 146 | プラセボ群 N = 242 | 合計 N = 975 |
|---|---|---|---|---|---|
| 体重 (kg) - n (%) | | | | | |
| < 80 kg | 214 (51.9) | 85 (48.6) | 77 (52.7) | 116 (47.9) | 492 (50.5) |
| ≥ 80 kg | 198 (48.1) | 90 (51.4) | 69 (47.3) | 126 (52.1) | 483 (49.5) |
| BMI ($kg/m^2$) | | | | | |
| Mean (SD) | 29.3 (6.9) | 30.1 (7.5) | 29.5 (7.1) | 29.9 (8.0) | 29.6 (7.3) |
| Min～Max | 18～67 | 16～54 | 18～50 | 18～69 | 16～69 |

Source: 5.3.5.3-1-SCS-Appendix 1-Table 2.1
a) 複数の人種的特徴を示した被験者

外国 3 試験併合データのベースラインの疾患特性をTable 1-18に示す。

全体の CU の罹病期間（以降，平均値）は 6.9 年であり，過去に CU に対して使用した治療薬の数は 5.0 であった。ベースラインの週間そう痒スコアは 14.1，UAS7 は 30.9，In-clinic UAS は 5.3 であった。ベースラインの血清中総 IgE 濃度（中央値）は 79.0 IU/mL，CU index 陽性の被験者は約 3 割（28.5%）であった。血管性浮腫ありの被験者は全体の約半数（47.2%）であった。オマリズマブ 75 mg 群の血管性浮腫ありの被験者の割合が他の投与群に比べて低かった以外は，これらの疾患特性に投与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 群で 37.6%，プラセボ群で 60.7%（以下同順）であり，次いで，H1AH 及び H2AH 使用の被験者（36.7%，21.5%），H1AH，H2AH，及び LTRA 使用の被験者（15.5%，10.3%），H1AH 及び LTRA 使用の被験者（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（Table 1-6）。

**Table 1-18　ベースラインの疾患特性（外国 3 試験併合データ，SAF）**

| | オマリズマブ 300 mg 群 N = 412 | オマリズマブ 150 mg 群 N = 175 | オマリズマブ 75 mg 群 N = 146 | プラセボ群 N = 242 | 合計 N = 975 |
|---|---|---|---|---|---|
| CU の罹病期間 (年) | | | | | |
| N | 403 | 171 | 144 | 238 | 956 |
| Mean (SD) | 6.7 (8.3) | 7.5 (9.4) | 5.9 (8.0) | 7.7 (10.5) | 6.9 (9.1) |
| Median | 3.3 | 4.2 | 2.9 | 3.8 | 3.6 |
| Min～Max | 0.5～50.3 | 0.5～50.5 | 0.5～49.9 | 0.5～66.4 | 0.5～66.4 |
| CU の罹病期間 (年) –n (%) | | | | | |
| ≤ 1 | 82 (20.3) | 26 (15.2) | 34 (23.6) | 43 (18.1) | 185 (19.4) |
| > 1～< 2 | 59 (14.6) | 25 (14.6) | 21 (14.6) | 38 (16.0) | 143 (15.0) |

| | オマリズマブ 300 mg 群 N = 412 | オマリズマブ 150 mg 群 N = 175 | オマリズマブ 75 mg 群 N = 146 | プラセボ群 N = 242 | 合計 N = 975 |
|---|---|---|---|---|---|
| 2～10 | 174 (43.2) | 80 (46.8) | 67 (46.5) | 100 (42.0) | 421 (44.0) |
| > 10 | 88 (21.8) | 40 (23.4) | 22 (15.3) | 57 (23.9) | 207 (21.7) |
| 過去に CU に対して使用した治療薬の数 | | | | | |
| Mean (SD) | 5.3 (2.6) | 4.5 (3.1) | 4.4 (2.5) | 5.3 (3.0) | 5.0 (2.8) |
| Median | 5.0 | 4.0 | 4.0 | 5.0 | 4.0 |
| Min～Max | 1～15 | 1～18 | 1～13 | 1～15 | 1～18 |
| 過去に CU に対して使用した治療薬の数 -n (%) | | | | | |
| ≤ 2 | 59 (14.3) | 48 (27.4) | 34 (23.3) | 45 (18.6) | 186 (19.1) |
| 3～5 | 166 (40.3) | 76 (43.4) | 72 (49.3) | 97 (40.1) | 411 (42.2) |
| > 5 | 187 (45.4) | 51 (29.1) | 40 (27.4) | 100 (41.3) | 378 (38.8) |
| CU index [a)]-n (%) | | | | | |
| N | 409 | 174 | 146 | 242 | 971 |
| 陽性 | 115 (28.1) | 49 (28.2) | 38 (26.0) | 75 (31.0) | 277 (28.5) |
| 陰性 | 294 (71.9) | 125 (71.8) | 108 (74.0) | 167 (69.0) | 694 (71.5) |
| 血清中総 IgE 濃度 (IU/mL) | | | | | |
| N | 396 | 165 | 143 | 236 | 940 |
| Mean (SD) | 164.8 (289.5) | 175.2 (439.3) | 187.3 (293.0) | 162.9 (229.5) | 169.6 (308.5) |
| Median | 79.0 | 72.0 | 88.0 | 80.0 | 79.0 |
| Min～Max | 1～3050 | 1～5000 | 1～2030 | 1～1230 | 1～5000 |
| In-Clinic UAS [b)] | | | | | |
| Mean (SD) | 5.2 (0.8) | 5.3 (0.7) | 5.3 (0.8) | 5.3 (0.7) | 5.3 (0.8) |
| Median | 5.0 | 5.0 | 6.0 | 5.0 | 5.0 |
| Min～Max | 4～6 | 4～6 | 2～6 | 4～6 | 2～6 |
| UAS7 [c)] | | | | | |
| Mean (SD) | 30.9 (6.5) | 30.7 (7.1) | 31.4 (6.7) | 30.8 (6.6) | 30.9 (6.7) |
| Median | 31.5 | 31.0 | 32.0 | 31.3 | 31.5 |
| Min～Max | 16.0～42.0 | 16.0～42.0 | 16.5～42.0 | 16.0～42.0 | 16.0～42.0 |
| 週間そう痒スコア [c)] | | | | | |
| Mean (SD) | 14.0 (3.5) | 14.1 (3.9) | 14.3 (3.7) | 14.1 (3.5) | 14.1 (3.6) |
| Median | 13.5 | 13.5 | 14.0 | 14.0 | 14.0 |
| Min～Max | 8.0～21.0 | 8.0～21.0 | 8.0～21.0 | 7.5～21.0 | 7.5～21.0 |
| 週間そう痒スコア [c)] -n (%) | | | | | |
| < 13 | 163 (39.6) | 69 (39.4) | 55 (37.7) | 93 (38.4) | 380 (39.0) |
| ≥ 13 | 249 (60.4) | 106 (60.6) | 91 (62.3) | 149 (61.6) | 595 (61.0) |
| 週間膨疹スコア [c)] | | | | | |
| Mean (SD) | 16.9 (4.2) | 16.6 (4.4) | 17.1 (4.2) | 16.7 (4.4) | 16.8 (4.3) |
| Median | 18.5 | 17.5 | 18.8 | 18.0 | 18.5 |
| Min～Max | 5.0～21.0 | 4.5～21.0 | 7.5～21.0 | 5.0～21.0 | 4.5～21.0 |
| 血管性浮腫の有無 [c)] -n (%) | | | | | |
| あり | 203 (49.3) | 83 (47.4) | 59 (40.4) | 115 (47.5) | 460 (47.2) |
| なし | 209 (50.7) | 92 (52.6) | 87 (59.6) | 127 (52.5) | 515 (52.8) |

| | オマリズマブ 300 mg 群 N = 412 | オマリズマブ 150 mg 群 N = 175 | オマリズマブ 75 mg 群 N = 146 | プラセボ群 N = 242 | 合計 N = 975 |
|---|---|---|---|---|---|
| 抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体濃度 - n (%) | | | | | |
| N | 405 | 175 | 143 | 237 | 960 |
| 高値 (> 34.99 U/mL) | 58 (14.3) | 30 (17.1) | 30 (21.0) | 37 (15.6) | 155 (16.1) |
| 基準範囲 (≤ 34.99 U/mL) | 347 (85.7) | 145 (82.9) | 113 (79.0) | 200 (84.4) | 805 (83.9) |
| Day 1 に使用していた CU 治療薬 -n (%) | | | | | |
| H1AH | 155 (37.6) | 163 (93.1) | 135 (92.5) | 147 (60.7) | 600 (61.5) |
| H1AH + H2AH | 151 (36.7) | 2 (1.1) | 9 (6.2) | 52 (21.5) | 214 (21.9) |
| H1AH + H2AH + LTRA | 64 (15.5) | 1 (0.6) | 0 | 25 (10.3) | 90 (9.2) |
| H1AH + LTRA | 37 (9.0) | 7 (4.0) | 1 (0.7) | 16 (6.6) | 61 (6.3) |
| その他 | 5 (1.2) | 2 (1.1) | 1 (0.7) | 2 (0.8) | 10 (1.0) |
| CU に対する全身ステロイドの使用経験 -n (%) | | | | | |
| あり | 187 (45.4) | 73 (41.7) | 74 (50.7) | 112 (46.3) | 446 (45.7) |
| なし | 225 (54.6) | 102 (58.3) | 72 (49.3) | 130 (53.7) | 529 (54.3) |
| 週間ジフェンヒドラミン錠数 (25 mg) [c)] | | | | | |
| Mean (SD) | 7.6 (8.7) | 7.9 (8.9) | 7.3 (8.3) | 7.5 (7.8) | 7.6 (8.4) |
| Median | 5.0 | 6.0 | 5.0 | 6.0 | 6.0 |
| Min～Max | 0.0～60.0 | 0.0～57.0 | 0.0～54.0 | 0.0～42.0 | 0.0～60.0 |

Source：5.3.5.3-1-SCS-Appendix 1-Table 3.1
a) CU index は，抗高親和性 IgE 受容体（high-affinity IgE receptors，FcεRI）自己抗体など好塩基球中のヒスタミンを遊離させる因子の有無を評価する。
b) In-Clinic UAS のベースライン値は，スクリーニング来院日（Day −14，Day −7，又は Day 1）のうち最大値を用いた。
c) 電子日誌で収集されたデータに基づく。

**既往歴又は合併症**

外国 3 試験併合データで最も多かった既往歴又は合併症は，いずれもアレルギー性鼻炎（既往歴 43.9%，合併症 41.4%，以下同順）及び血管浮腫（43.9%，38.9%）であった（5.3.5.3-1-SCS-Appendix 1-Table 4.1）。

**追跡調査期に新たに追加した併用薬**

追跡調査期で新たに併用薬を使用した被験者の割合は全体で約 3 割（30.3%）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 33.3%，150 mg 群 29.1%，75 mg 群 34.9%，プラセボ群 23.1%，以下同順）。追跡調査期で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に比べてオマリズマブ投与群で高かった（19.4%，13.7%，13.7%，8.7%）。ステロイドのうち，すべての投与群でプレドニゾンが最も多く使用され，プレドニゾンを使用した被験者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（15.8%，8.6%，8.9%，7.0%）。一部の被験者（1.8%）で追跡調査期にオマリズマブが非盲検で投与された（1.9%，1.1%，2.1%，2.1%）（5.3.5.3-1-SCS-Appendix 1-Table 5.9）。

### 1.3.2.2 第 II 相用量設定試験（Q4577g 試験）

ITT（N = 90）の年齢の平均値は 40.8 歳であり，男女比は 3：7 であった。人種別では，White が約 8 割（83.3%）を占めた。体重の平均値は 81.0 kg であり，約 4 割（43.3%）の被験者が 80 kg 以上であった。主な人口統計学的データに投与群間で不均衡はなかった（5.3.5.1-2-Q4577g 試験-Table 14.1/6）。

ベースラインの週間そう痒スコア（以降，平均値）は全体で 13.17，In-clinic UAS は 4.43，UAS7 は 28.16 であった。ベースラインの血清中総 IgE 濃度（中央値）は 88.50 IU/mL であった。主な疾患特性に投与群間で不均衡はなかった（5.3.5.1-2-Q4577g 試験-Table 14.1/7）。

### 1.3.2.3 その他の試験

#### E2201 試験

SAF（N = 30）の年齢の平均値は 38.7 歳であり，男女比は 1：9 であった。人種はすべての被験者が Caucasian であった。オマリズマブ 300 mg 群の体重の平均値（78.53 kg）はプラセボ群（87.40 kg）に比べて少なかったが，その他の人口統計学的特性は投与群間で不均衡はなかった（5.3.4.2-1-E2201 試験-Table 14.1-3.1.1）。

ITT（N = 26）のベースラインの週間そう痒スコア（以降，平均値）はオマリズマブ 300 mg 群で 15.9，プラセボ群で 14.6，UAS7 はオマリズマブ 300 mg 群で 32.2，プラセボ群で 31.6 であり，投与群間で同程度であった。PD 集団（N = 30）のベースラインの血清中総 IgE 濃度（中央値）はオマリズマブ 300 mg 群で 465.0 ng/mL，プラセボ群で 261.5 ng/mL であり，プラセボ群に比べてオマリズマブ 300 mg 群で高かったが，その他の主な疾患特性に投与群間で不均衡はなかった（5.3.4.2-1-E2201 試験-Table 14.2-4.2，Table 14.2-5.1.1，Table 14.2-5.2.1）。

#### ADE05 試験

ITT（N = 49）の年齢の平均値は 40.5 歳であり，男女比は 2：8 であった。人種はすべての被験者が Caucasian であった。体重の平均値は 77.1 kg であった。オマリズマブ群の女性の割合（70.4%）がプラセボ群（86.4%）に比べて低かったが，その他の人口統計学的データに投与群間で不均衡はなかった（5.3.5.4-2-ADE05 試験-Post-text table 7.4-2，Post-text table 7.4-6）。

ベースラインの UAS7（平均値）はオマリズマブ群で 24.59，プラセボ群で 21.30 であり，投与群間で不均衡はなかった（5.3.5.4-2-ADE05 試験-Post-text table 9.1-7）。

# 2 有害事象

## 2.1 有害事象の解析

### 2.1.1 比較的よくみられる有害事象

#### 2.1.1.1 SOC 別

##### 2.1.1.1.1 国際共同試験（第 III 相検証試験，E2306 試験）（評価資料）

投与期 12 週間の SOC 別有害事象発現被験者数及び発現率をTable 2-1に示す。

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程度か，それより低かった。

全体で多くみられた SOC（いずれかの群で発現率 8%以上）は，「感染症および寄生虫症」，「筋骨格系および結合組織障害」，「神経系障害」，「皮膚および皮下組織障害」，「胃腸障害」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 SOC は，「筋骨格系および結合組織障害骨格」，「胃腸障害」，「傷害，中毒および処置合併症」，「神経系障害」，「呼吸器，胸郭および縦隔障害」であった。このうち，「筋骨格系および結合組織障害」（オマリズマブ 300 mg 群 8.2%，150 mg 群 1.4%，プラセボ群 1.4%，以下同順），「神経系障害」（8.2%，4.2%，5.4%），「呼吸器，胸郭および縦隔障害」（4.1%，2.8%，1.4%）は，オマリズマブ 300 mg の発現率が他の投与群に比べて高かった。

**Table 2-1 投与期 12 週間の SOC 別有害事象発現被験者数及び発現率（E2306 試験，SAF）**

| | オマリズマブ 300 mg 群 N = 73 | | オマリズマブ 150 mg 群 N = 71 | | プラセボ群 N = 74 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 合計 | 26 | (35.6) | 31 | (43.7) | 31 | (41.9) |
| 感染症および寄生虫症 | 10 | (13.7) | 10 | (14.1) | 16 | (21.6) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 6 | (8.2) | 1 | (1.4) | 1 | (1.4) |
| 神経系障害 | 6 | (8.2) | 3 | (4.2) | 4 | (5.4) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 4 | (5.5) | 8 | (11.3) | 8 | (10.8) |
| 呼吸器，胸郭および縦隔障害 | 3 | (4.1) | 2 | (2.8) | 1 | (1.4) |
| 血液およびリンパ系障害 | 2 | (2.7) | 0 | | 2 | (2.7) |
| 眼障害 | 1 | (1.4) | 1 | (1.4) | 0 | |
| 胃腸障害 | 1 | (1.4) | 6 | (8.5) | 3 | (4.1) |
| 代謝および栄養障害 | 1 | (1.4) | 0 | | 0 | |

| SOC | オマリズマブ 300 mg 群 N = 73 n | (%) | オマリズマブ 150 mg 群 N = 71 n | (%) | プラセボ群 N = 74 n | (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 腎および尿路障害 | 1 | (1.4) | 0 | | 0 | |
| 血管障害 | 1 | (1.4) | 0 | | 0 | |
| 心臓障害 | 0 | | 0 | | 1 | (1.4) |
| 内分泌障害 | 0 | | 0 | | 1 | (1.4) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 0 | | 2 | (2.8) | 4 | (5.4) |
| 肝胆道系障害 | 0 | | 0 | | 1 | (1.4) |
| 傷害，中毒および処置合併症 | 0 | | 4 | (5.6) | 1 | (1.4) |
| 臨床検査 | 0 | | 1 | (1.4) | 1 | (1.4) |
| 精神障害 | 0 | | 1 | (1.4) | 2 | (2.7) |
| 生殖系および乳房障害 | 0 | | 2 | (2.8) | 2 | (2.7) |

Source：5.3.5.1-1-E2306 試験-Table 14.3.1-1.2
有害事象はオマリズマブ 300 mg 群で発現率が高い順に表示

## 2.1.1.1.2 外国試験（参考資料）

### 投与期 12 週間（外国 3 試験併合データ）

外国 3 試験併合データの投与期 12 週間の SOC 別有害事象発現被験者数及び発現率をTable 2-2に示す。

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。

全体で多くみられた SOC（いずれかの群で発現率 10%以上）は，「感染症および寄生虫症」，「皮膚および皮下組織障害」，「神経系障害」，「胃腸障害」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 SOC は，「感染症および寄生虫症」，「神経系障害」，「一般・全身障害および投与部位の状態」，「呼吸器，胸郭および縦隔障害」，「筋骨格系および結合組織障害」であった。このうち，「一般・全身障害および投与部位の状態」（オマリズマブ 300 mg 群 7.3%，150 mg 群 5.1%，75 mg 群 5.5%，プラセボ群 3.3%，以下同順）及び「呼吸器，胸郭および縦隔障害」（7.0%，5.1%，4.8%，4.5%）の発現率は，オマリズマブの用量増加に伴い発現率が高くなる傾向がみられた。「感染症および寄生虫症」（22.8%，22.9%，18.5%，18.2%），「神経系障害」（10.2%，14.9%，6.8%，5.8%）はオマリズマブ 300 mg 群及び 150 mg 群の発現率が 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 群と同程度か，それより低かった。

**Table 2-2 投与期 12 週間の SOC 別有害事象発現被験者数及び発現率（外国 3 試験併合データ，SAF）**

| | オマリズマブ 300 mg 群 N = 412 | | オマリズマブ 150 mg 群 N = 175 | | オマリズマブ 75 mg 群 N = 146 | | プラセボ群 N = 242 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 合計 | 207 | (50.2) | 95 | (54.3) | 62 | (42.5) | 103 | (42.6) |
| 感染症および寄生虫症 | 94 | (22.8) | 40 | (22.9) | 27 | (18.5) | 44 | (18.2) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 45 | (10.9) | 12 | (6.9) | 14 | (9.6) | 23 | (9.5) |
| 神経系障害 | 42 | (10.2) | 26 | (14.9) | 10 | (6.8) | 14 | (5.8) |
| 胃腸障害 | 41 | (10.0) | 12 | (6.9) | 9 | (6.2) | 22 | (9.1) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 30 | (7.3) | 9 | (5.1) | 8 | (5.5) | 8 | (3.3) |
| 呼吸器，胸郭および縦隔障害 | 29 | (7.0) | 9 | (5.1) | 7 | (4.8) | 11 | (4.5) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 24 | (5.8) | 17 | (9.7) | 9 | (6.2) | 10 | (4.1) |
| 傷害，中毒および処置合併症 | 17 | (4.1) | 2 | (1.1) | 2 | (1.4) | 8 | (3.3) |
| 精神障害 | 10 | (2.4) | 3 | (1.7) | 0 | (0.0) | 4 | (1.7) |
| 眼障害 | 7 | (1.7) | 4 | (2.3) | 1 | (0.7) | 3 | (1.2) |
| 臨床検査 | 5 | (1.2) | 1 | (0.6) | 2 | (1.4) | 1 | (0.4) |
| 血管障害 | 5 | (1.2) | 3 | (1.7) | 0 | (0.0) | 2 | (0.8) |
| 血液およびリンパ系障害 | 3 | (0.7) | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 耳および迷路障害 | 3 | (0.7) | 2 | (1.1) | 0 | (0.0) | 2 | (0.8) |
| 外科および内科処置 | 3 | (0.7) | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 1 | (0.4) |
| 心臓障害 | 2 | (0.5) | 1 | (0.6) | 1 | (0.7) | 2 | (0.8) |
| 肝胆道系障害 | 2 | (0.5) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 免疫系障害 | 2 | (0.5) | 1 | (0.6) | 1 | (0.7) | 2 | (0.8) |
| 代謝および栄養障害 | 2 | (0.5) | 2 | (1.1) | 1 | (0.7) | 3 | (1.2) |
| 良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 2 | (0.5) | 2 | (1.1) | 2 | (1.4) | 1 | (0.4) |
| 腎および尿路障害 | 2 | (0.5) | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 1 | (0.4) |
| 生殖系および乳房障害 | 2 | (0.5) | 1 | (0.6) | 1 | (0.7) | 8 | (3.3) |
| 内分泌障害 | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.4) |
| 先天性，家族性および遺伝性障害 | 0 | (0.0) | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |

Source: 5.3.5.3-1-SCS-Appendix 1-Table 8.1
有害事象はオマリズマブ 300 mg 群で発現率が高い順に表示

**投与期 24 週間（外国 2 試験併合データ）**

外国 2 試験併合データの投与期 24 週間の SOC 別有害事象発現被験者数及び発現率をTable 2-3に示す。

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。

全体で多くみられた SOC（いずれかの群で発現率 10%以上）は，「感染症および寄生虫症」，「皮膚および皮下組織障害」，「神経系障害」，「胃腸障害」，「呼吸器，胸郭および縦隔障害」，「一般・全身障害および投与部位の状態」，「筋骨格系および結合組織障害」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 SOC は，「感染症および寄生虫症」，「皮膚および皮下組織障害」，「神経系障害」，「良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」，「胃腸障害」，「呼吸器，胸郭および縦隔障害」，「一般・全身障害および投与部位の状態」，「筋骨格系および結合組織障害」，「傷害，中毒及び処置合併症」，「精神障害」，「眼障害」，「外科および内科処置」であった。このうち，「感染症および寄生虫症」（オマリズマブ 300 mg 群 32.7%，150 mg 群 36.8%，75 mg 群 28.6%，プラセボ群 28.8%，以下同順），「筋骨格系および結合組織障害」（9.9%，13.8%，10.0%，4.9%），「神経系障害」（14.1%，16.1%，10.0%，8.6%），「一般・全身障害および投与部位の状態」（11.1%，8.0%，4.3%，6.1%），「精神障害」（3.9%，5.7%，1.4%，2.5%），及び「眼障害」（3.0%，2.3%，0.0%，0.6%）は，オマリズマブ 300 mg 群及び 150 mg 群の発現率が 75 mg 群又はプラセボ群に比べて高かったが，「一般・全身障害および投与部位の状態」以外は 300 mg 群の発現率は 150 mg 群と同程度か，それより低かった。

**Table 2-3 投与期 24 週間の SOC 別有害事象発現被験者数及び発現率（外国 2 試験併合データ，SAF）**

| | オマリズマブ 300 mg 群 N = 333 | | オマリズマブ 150 mg 群 N = 87 | | オマリズマブ 75 mg 群 N = 70 | | プラセボ群 N = 163 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 合計 | 210 | (63.1) | 60 | (69.0) | 41 | (58.6) | 94 | (57.7) |
| 感染症および寄生虫症 | 109 | (32.7) | 32 | (36.8) | 20 | (28.6) | 47 | (28.8) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 51 | (15.3) | 10 | (11.5) | 13 | (18.6) | 25 | (15.3) |
| 神経系障害 | 47 | (14.1) | 14 | (16.1) | 7 | (10.0) | 14 | (8.6) |
| 胃腸障害 | 45 | (13.5) | 5 | (5.7) | 7 | (10.0) | 18 | (11.0) |
| 呼吸器，胸郭および縦隔障害 | 39 | (11.7) | 12 | (13.8) | 5 | (7.1) | 19 | (11.7) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 37 | (11.1) | 7 | (8.0) | 3 | (4.3) | 10 | (6.1) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 33 | (9.9) | 12 | (13.8) | 7 | (10.0) | 8 | (4.9) |
| 傷害，中毒および処置合併症 | 25 | (7.5) | 0 | (0.0) | 2 | (2.9) | 9 | (5.5) |
| 精神障害 | 13 | (3.9) | 5 | (5.7) | 1 | (1.4) | 4 | (2.5) |
| 眼障害 | 10 | (3.0) | 2 | (2.3) | 0 | (0.0) | 1 | (0.6) |
| 臨床検査 | 7 | (2.1) | 1 | (1.1) | 1 | (1.4) | 4 | (2.5) |
| 血管障害 | 6 | (1.8) | 1 | (1.1) | 0 | (0.0) | 4 | (2.5) |
| 耳および迷路障害 | 5 | (1.5) | 1 | (1.1) | 0 | (0.0) | 5 | (3.1) |
| 血液およびリンパ系障害 | 4 | (1.2) | 1 | (1.1) | 0 | (0.0) | 2 | (1.2) |
| 良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 4 | (1.2) | 0 | (0.0) | 3 | (4.3) | 2 | (1.2) |

| SOC | オマリズマブ 300 mg 群 N = 333 n | (%) | オマリズマブ 150 mg 群 N = 87 n | (%) | オマリズマブ 75 mg 群 N = 70 n | (%) | プラセボ群 N = 163 n | (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 生殖系および乳房障害 | 4 | (1.2) | 2 | (2.3) | 1 | (1.4) | 6 | (3.7) |
| 心臓障害 | 3 | (0.9) | 2 | (2.3) | 0 | (0.0) | 2 | (1.2) |
| 肝胆道系障害 | 3 | (0.9) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.6) |
| 免疫系障害 | 2 | (0.6) | 1 | (1.1) | 2 | (2.9) | 2 | (1.2) |
| 代謝および栄養障害 | 2 | (0.6) | 2 | (2.3) | 0 | (0.0) | 3 | (1.8) |
| 腎および尿路障害 | 2 | (0.6) | 1 | (1.1) | 0 | (0.0) | 2 | (1.2) |
| 外科および内科処置 | 2 | (0.6) | 1 | (1.1) | 2 | (2.9) | 1 | (0.6) |
| 内分泌障害 | 1 | (0.3) | 1 | (1.1) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 先天性，家族性および遺伝性障害 | 0 | (0.0) | 1 | (1.1) | 1 | (1.4) | 0 | (0.0) |

Source：5.3.5.3-1-SCS-Appendix 1-Table 8.3
有害事象はオマリズマブ 300 mg 群で発現率が高い順に表示

**第 II 相用量設定試験（Q4577g 試験）**

投与期（4 週間）の有害事象発現率は，オマリズマブ 600 mg 群で 47.6%（10/21 名），300 mg 群で 48.0%（12/25 名），75 mg 群で 34.8%（8/23 名），プラセボ群で 47.6%（10/21）であり，オマリズマブ 600 mg 群及び 300 mg 群の発現率はプラセボ群に比べて同程度であり，オマリズマブ 75 mg 群は低かった。

全体で多くみられた SOC（いずれかの群で発現率 10%以上）は，「感染症および寄生虫症」，「神経系障害」，「胃腸障害」，「生殖系および乳房障害」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被験者数が 2 名以上多かった SOC は，「感染症および寄生虫症」（オマリズマブ 600 mg 群 4 名，300 mg 群 4 名，75 mg 群 5 名，プラセボ群 2 名）であった。オマリズマブ投与群の発現被験者数はプラセボ群に比べて多かったが，オマリズマブ投与群間では同程度であった（5.3.5.1-2-Q4577g 試験-Table 14.3/2.1）。

### 2.1.1.2 PT 別

#### 2.1.1.2.1 国際共同試験（第 III 相検証試験，E2306 試験）（評価資料）

投与期 12 週間の PT 別有害事象発現被験者数及び発現率（いずれかの群で発現率が 2%以上）をTable 2-4に示す。

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（オマリズマブ 300 mg 群 1.4%，150 mg 群 2.8%，プラセボ群 0%，以下同順），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，いずれも発現

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に依存して高くなることはなかった。

**Table 2-4　投与期 12 週間の PT 別有害事象発現被験者数及び発現率（いずれかの群で発現率 2%以上）（E2306 試験，SAF）**

| | オマリズマブ 300 mg 群 N = 73 | | オマリズマブ 150 mg 群 N = 71 | | プラセボ群 N = 74 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| PT | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 全有害事象合計 | 26 | (35.6) | 31 | (43.7) | 31 | (41.9) |
| 鼻咽頭炎 | 7 | (9.6) | 5 | (7.0) | 7 | (9.5) |
| 頭痛 | 3 | (4.1) | 3 | (4.2) | 4 | (5.4) |
| 湿疹 | 3 | (4.1) | 2 | (2.8) | 1 | (1.4) |
| 関節痛 | 2 | (2.7) | 0 | | 0 | |
| 片頭痛 | 2 | (2.7) | 0 | | 0 | |
| 咽頭炎 | 1 | (1.4) | 2 | (2.8) | 0 | |
| 結膜炎 | 0 | | 1 | (1.4) | 2 | (2.7) |
| 外耳炎 | 0 | | 0 | | 2 | (2.7) |
| 上気道感染 | 0 | | 2 | (2.8) | 0 | |
| 蕁麻疹 | 0 | | 2 | (2.8) | 1 | (1.4) |

Source：5.3.5.1-1-E2306 試験-Table 14.3.1-1.2
有害事象はオマリズマブ 300 mg 群で発現率が高い順に表示

### 2.1.1.2.2 外国試験（参考資料）

**投与期 12 週間（外国 3 試験併合データ）**

外国 3 試験併合データの投与期 12 週間の PT 別有害事象発現被験者数及び発現率（いずれかの群で発現率が 2%以上）をTable 2-5に示す。

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投与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（オマリズマブ 300 mg 群 6.1%，150 mg 群 12.0%，75 mg 群 2.7%，プラセボ群 2.9%，以下同順）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 群で発現率が高かったが，300 mg の発現率は 150 mg と同じか，それより低かった。

**Table 2-5 投与期 12 週間の PT 別有害事象発現被験者数及び発現率（いずれかの群で発現率 2%以上）（外国 3 試験併合データ，SAF）**

| | オマリズマブ 300 mg 群 N = 412 | | オマリズマブ 150 mg 群 N =175 | | オマリズマブ 75 mg 群 N = 146 | | プラセボ群 N = 242 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| PT | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 全有害事象合計 | 207 | (50.2) | 95 | (54.3) | 62 | (42.5) | 103 | (42.6) |
| 鼻咽頭炎 | 27 | (6.6) | 16 | (9.1) | 9 | (6.2) | 17 | (7.0) |
| 頭痛 | 25 | (6.1) | 21 | (12.0) | 4 | (2.7) | 7 | (2.9) |
| 副鼻腔炎 | 20 | (4.9) | 2 | (1.1) | 4 | (2.7) | 5 | (2.1) |
| 上気道感染 | 14 | (3.4) | 2 | (1.1) | 3 | (2.1) | 5 | (2.1) |
| 下痢 | 12 | (2.9) | 2 | (1.1) | 3 | (2.1) | 7 | (2.9) |
| 関節痛 | 12 | (2.9) | 5 | (2.9) | 1 | (0.7) | 1 | (0.4) |
| 悪心 | 11 | (2.7) | 2 | (1.1) | 2 | (1.4) | 6 | (2.5) |
| 咳嗽 | 9 | (2.2) | 2 | (1.1) | 5 | (3.4) | 3 | (1.2) |
| 特発性蕁麻疹 | 9 | (2.2) | 1 | (0.6) | 6 | (4.1) | 6 | (2.5) |
| 気管支炎 | 7 | (1.7) | 1 | (0.6) | 4 | (2.7) | 5 | (2.1) |
| 蕁麻疹 | 7 | (1.7) | 3 | (1.7) | 2 | (1.4) | 6 | (2.5) |
| 尿路感染 | 6 | (1.5) | 3 | (1.7) | 3 | (2.1) | 1 | (0.4) |
| 血管浮腫 | 6 | (1.5) | 0 | (0.0) | 2 | (1.4) | 5 | (2.1) |
| 末梢性浮腫 | 4 | (1.0) | 3 | (1.7) | 3 | (2.1) | 1 | (0.4) |
| ウイルス性上気道感染 | 2 | (0.5) | 4 | (2.3) | 1 | (0.7) | 0 | (0.0) |
| 筋肉痛 | 2 | (0.5) | 1 | (0.6) | 3 | (2.1) | 1 | (0.4) |

Source：5.3.5.3-1-SCS-Appendix 1-Table 8.1
有害事象はオマリズマブ 300 mg 群で発現率が高い順に表示

**投与期 24 週間（外国 2 試験併合データ）**

外国 2 試験併合データの投与期 24 週間の PT 別有害事象発現被験者数及び発現率（いずれかの群で発現率が 2%以上）をTable 2-6に示す。

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，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（オマリズマブ 300 mg 群 8.1%，150 mg 群 9.2%，75 mg 群 5.7%，プラセボ群 3.1%，以下同順），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%）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。

**Table 2-6 投与期 24 週間の PT 別有害事象発現被験者数及び発現率（いずれかの群で発現率 2%以上）（外国 2 試験併合データ，SAF）**

| | オマリズマブ 300 mg 群 N = 333 | | オマリズマブ 150 mg 群 N = 87 | | オマリズマブ 75 mg 群 N = 70 | | プラセボ群 N = 163 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| PT | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 全有害事象合計 | 210 | (63.1) | 60 | (69.0) | 41 | (58.6) | 94 | (57.7) |
| 鼻咽頭炎 | 31 | (9.3) | 11 | (12.6) | 3 | (4.3) | 17 | (10.4) |
| 頭痛 | 27 | (8.1) | 8 | (9.2) | 4 | (5.7) | 5 | (3.1) |
| 副鼻腔炎 | 22 | (6.6) | 4 | (4.6) | 5 | (7.1) | 9 | (5.5) |
| 上気道感染 | 19 | (5.7) | 3 | (3.4) | 3 | (4.3) | 5 | (3.1) |
| 悪心 | 10 | (3.0) | 0 | (0.0) | 1 | (1.4) | 6 | (3.7) |
| 下痢 | 10 | (3.0) | 0 | (0.0) | 2 | (2.9) | 5 | (3.1) |
| 関節痛 | 10 | (3.0) | 5 | (5.7) | 1 | (1.4) | 2 | (1.2) |
| 咳嗽 | 10 | (3.0) | 2 | (2.3) | 3 | (4.3) | 5 | (3.1) |
| 疲労 | 8 | (2.4) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 4 | (2.5) |
| 尿路感染 | 8 | (2.4) | 4 | (4.6) | 1 | (1.4) | 3 | (1.8) |
| 特発性蕁麻疹 | 8 | (2.4) | 1 | (1.1) | 5 | (7.1) | 8 | (4.9) |
| 末梢性浮腫 | 7 | (2.1) | 2 | (2.3) | 1 | (1.4) | 2 | (1.2) |
| 気管支炎 | 7 | (2.1) | 2 | (2.3) | 4 | (5.7) | 5 | (3.1) |
| 鼻閉 | 7 | (2.1) | 1 | (1.1) | 1 | (1.4) | 4 | (2.5) |
| 蕁麻疹 | 7 | (2.1) | 4 | (4.6) | 5 | (7.1) | 7 | (4.3) |
| 血管浮腫 | 7 | (2.1) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 5 | (3.1) |
| 脱毛症 | 7 | (2.1) | 1 | (1.1) | 1 | (1.4) | 2 | (1.2) |
| 口腔咽頭痛 | 6 | (1.8) | 5 | (5.7) | 2 | (2.9) | 7 | (4.3) |
| 喘息 | 5 | (1.5) | 2 | (2.3) | 1 | (1.4) | 2 | (1.2) |
| 背部痛 | 4 | (1.2) | 1 | (1.1) | 1 | (1.4) | 5 | (3.1) |
| 浮動性めまい | 4 | (1.2) | 1 | (1.1) | 2 | (2.9) | 3 | (1.8) |
| 片頭痛 | 4 | (1.2) | 3 | (3.4) | 0 | (0.0) | 3 | (1.8) |
| 胃食道逆流性疾患 | 3 | (0.9) | 1 | (1.1) | 2 | (2.9) | 0 | (0.0) |
| 歯痛 | 3 | (0.9) | 2 | (2.3) | 1 | (1.4) | 0 | (0.0) |
| 発熱 | 3 | (0.9) | 3 | (3.4) | 1 | (1.4) | 2 | (1.2) |
| 四肢痛 | 3 | (0.9) | 3 | (3.4) | 1 | (1.4) | 0 | (0.0) |
| 筋骨格痛 | 3 | (0.9) | 2 | (2.3) | 1 | (1.4) | 0 | (0.0) |
| 筋肉痛 | 3 | (0.9) | 2 | (2.3) | 1 | (1.4) | 0 | (0.0) |
| 不安 | 3 | (0.9) | 2 | (2.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 副鼻腔うっ血 | 3 | (0.9) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 4 | (2.5) |
| ウイルス性上気道感染 | 2 | (0.6) | 1 | (1.1) | 2 | (2.9) | 2 | (1.2) |
| 真菌感染 | 2 | (0.6) | 3 | (3.4) | 0 | (0.0) | 1 | (0.6) |
| そう痒症 | 2 | (0.6) | 1 | (1.1) | 2 | (2.9) | 1 | (0.6) |

| | オマリズマブ 300 mg 群 N = 333 | | オマリズマブ 150 mg 群 N = 87 | | オマリズマブ 75 mg 群 N = 70 | | プラセボ群 N = 163 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| PT | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 副鼻腔炎に伴う頭痛 | 1 | (0.3) | 2 | (2.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 食物アレルギー | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (2.9) | 0 | (0.0) |

Source：5.3.5.3-1-SCS-Appendix 1-Table 8.3
有害事象はオマリズマブ 300 mg 群で発現率が高い順に表示

**第 II 相用量設定試験（Q4577g 試験）**

SAF（N = 90）のうち，投与期（4 週間）にいずれかの群で 2 名以上に発現した事象は，頭痛（オマリズマブ 600 mg 群 3 名，300 mg 群 2 名，75 mg 群 0 名，プラセボ群 0 名，以下同順），上気道感染（2 名，3 名，1 名，0 名），鼻咽頭炎（1 名，0 名，2 名，1 名），月経困難症（0 名，2 名，0 名，1 名）であった。このうち，頭痛及び上気道感染の発現率は，プラセボ群に比べてオマリズマブ 600 mg 群及び 300 mg 群で高かった（5.3.5.1-2-Q4577g 試験-Table 14.3/2.1）。

**その他の試験**

- E2201 試験

E2201 試験は全試験期間（投与期 12 週間及び追跡調査期 8 週間）の有害事象を集計した。

全試験期間の有害事象発現率は，オマリズマブ 300 mg 群で 85.0%（17/20 名），プラセボ群で 70.0%（7/10 名）であり，オマリズマブ 300 mg 群はプラセボ群に比べて高かった。

オマリズマブ 300 mg 群で最も発現率が高かった有害事象は鼻咽頭炎（オマリズマブ 300 mg 群 35.0%，プラセボ群 30.0%，以下同順）であり，次いでインフルエンザ及び蕁麻疹（各 15.0%，20.0%）の順であった。プラセボ群に比べてオマリズマブ 300 mg 群で発現率が 10%以上高かった有害事象はなかった（5.3.4.2-1-E2201 試験-Table 14.3.1-1.1）。

- ADE05 試験

投与期（24 週間）の有害事象発現率は，オマリズマブ群で 81.5%（22/27 名），プラセボ群で 86.4%（19/22 名）であり，プラセボ群に比べてオマリズマブ投与群で低かった。

全体で多くみられた PT（いずれかの群で発現率 10%以上）は，下痢，鼻咽頭炎，消化管感染，副鼻腔炎，関節痛，頭痛，血管浮腫であった。

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（オマリズマブ群 37.0%，プラセボ群 27.3%，以下同順），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（5.3.5.4-2-ADE05 試験-Post-text table 10.1-2）。

### 2.1.1.3 治験薬との関連を否定できない有害事象（副作用）

#### 2.1.1.3.1 国際共同試験（第 III 相検証試験，E2306 試験）（評価資料）

投与期 12 週間の PT 別副作用発現被験者数及び発現率をTable 2-7に示す。

副作用発現率は，いずれの投与群でも低く，オマリズマブ 300 mg 群で 8.2%（6/73 名），150 mg 群で 7.0%（5/71 名），プラセボ群で 8.1%（6/74 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。

ほとんどの副作用は全体で 1 名ずつにみられ，全体で計 2 名以上に発現した副作用は頭痛（4 名），鼻咽頭炎（3 名），注射部位紅斑（2 名），慢性特発性蕁麻疹（2 名）であった。これらの副作用の発現率は投与群間で同程度であった。

**Table 2-7 投与期 12 週間の PT 別副作用発現被験者数及び発現率（E2306 試験，SAF）**

| | オマリズマブ 300 mg 群 N = 73 | | オマリズマブ 150 mg 群 N = 71 | | プラセボ群 N = 74 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| PT | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 合計 | 6 | (8.2) | 5 | (7.0) | 6 | (8.1) |
| 頭痛 | 2 | (2.7) | 1 | (1.4) | 1 | (1.4) |
| 軟便 | 1 | (1.4) | 0 | | 0 | |
| 鼻咽頭炎 | 1 | (1.4) | 1 | (1.4) | 1 | (1.4) |
| 片頭痛 | 1 | (1.4) | 0 | | 0 | |
| 頻尿 | 1 | (1.4) | 0 | | 0 | |
| 息詰まり感 | 1 | (1.4) | 0 | | 0 | |
| 発声障害 | 1 | (1.4) | 0 | | 0 | |
| 白血球減少症 | 0 | | 0 | | 1 | (1.4) |
| 動悸 | 0 | | 0 | | 1 | (1.4) |
| 注射部位紅斑 | 0 | | 1 | (1.4) | 1 | (1.4) |
| 注射部位硬結 | 0 | | 1 | (1.4) | 0 | |
| 注射部位そう痒感 | 0 | | 0 | | 1 | (1.4) |
| 注射部位熱感 | 0 | | 1 | (1.4) | 0 | |
| 高ビリルビン血症 | 0 | | 0 | | 1 | (1.4) |
| 咽頭浮腫 | 0 | | 1 | (1.4) | 0 | |
| 慢性特発性蕁麻疹 | 0 | | 1 | (1.4) | 1 | (1.4) |
| 環状紅斑 | 0 | | 1 | (1.4) | 0 | |

Source：5.3.5.1-1-E2306 試験-Table 14.3.1-3.2
副作用はオマリズマブ 300 mg 群で発現率が高い順に表示

## 2.1.1.3.2 外国試験（参考資料）

### 投与期 12 週間（外国 3 試験併合データ）

外国 3 試験併合データの投与期 12 週間の PT 別副作用発現被験者数及び発現率（いずれかの群で発現率が 0.5%以上）をTable 2-8に示す。

副作用発現率は，オマリズマブ 300 mg 群で 9.0%（37/412 名），150 mg 群で 8.6%（15/175 名），75 mg 群で 7.5%（11/146 名），プラセボ群で 5.8%（14/242 名）であり，オマリズマブ投与群がプラセボ群に比べて高かった。

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%以上高かった事象は，頭痛（オマリズマブ 300 mg 群 2.2%，150 mg 群 4.0%，75 mg 群 0.7%，プラセボ群 0.4%，以下同順）及び下痢（0%，0%，2.1%，0%）であった。頭痛の 300 mg 群の発現率は 150 mg 群に比べて低く，下痢は 300 mg 群及び 150 mg 群ともに発現はなかった。

**Table 2-8　投与期 12 週間の PT 別副作用発現被験者数及び発現率（いずれかの群で発現率 0.5%以上）（外国 3 試験併合データ，SAF）**

| | オマリズマブ 300 mg 群 N = 412 | | オマリズマブ 150 mg 群 N = 175 | | オマリズマブ 75 mg 群 N = 146 | | プラセボ群 N = 242 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| PT | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 全副作用合計 | 37 | (9.0) | 15 | (8.6) | 11 | (7.5) | 14 | (5.8) |
| 頭痛 | 9 | (2.2) | 7 | (4.0) | 1 | (0.7) | 1 | (0.4) |
| 脱毛症 | 5 | (1.2) | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 2 | (0.8) |
| 注射部位紅斑 | 3 | (0.7) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 注射部位腫脹 | 3 | (0.7) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 関節痛 | 2 | (0.5) | 0 | (0.0) | 1 | (0.7) | 0 | (0.0) |
| 筋肉痛 | 2 | (0.5) | 0 | (0.0) | 1 | (0.7) | 0 | (0.0) |
| 浮動性めまい | 2 | (0.5) | 0 | (0.0) | 2 | (1.4) | 2 | (0.8) |
| 蕁麻疹 | 2 | (0.5) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| そう痒症 | 2 | (0.5) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 悪心 | 1 | (0.2) | 1 | (0.6) | 1 | (0.7) | 2 | (0.8) |
| 疲労 | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 1 | (0.7) | 0 | (0.0) |
| 末梢性浮腫 | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 1 | (0.7) | 0 | (0.0) |
| 四肢痛 | 1 | (0.2) | 1 | (0.6) | 1 | (0.7) | 0 | (0.0) |
| 特発性蕁麻疹 | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 1 | (0.7) | 0 | (0.0) |
| 回転性めまい | 0 | (0.0) | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 1 | (0.4) |
| 眼球浮腫 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.7) | 0 | (0.0) |
| 嘔吐 | 0 | (0.0) | 1 | (0.6) | 1 | (0.7) | 0 | (0.0) |
| 下痢 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 3 | (2.1) | 0 | (0.0) |
| 上腹部痛 | 0 | (0.0) | 1 | (0.6) | 1 | (0.7) | 0 | (0.0) |
| 下腹部痛 | 0 | (0.0) | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 口唇腫脹 | 0 | (0.0) | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |

| | オマリズマブ 300 mg 群 N = 412 | | オマリズマブ 150 mg 群 N = 175 | | オマリズマブ 75 mg 群 N = 146 | | プラセボ群 N = 242 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| PT | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 口腔浮腫 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.7) | 0 | (0.0) |
| 注射部位そう痒感 | 0 | (0.0) | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 腫脹 | 0 | (0.0) | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 気道感染 | 0 | (0.0) | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 体重減少 | 0 | (0.0) | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 血沈亢進 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.7) | 0 | (0.0) |
| C-反応性蛋白増加 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.7) | 0 | (0.0) |
| 食欲減退 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.7) | 0 | (0.0) |
| 顎痛 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.7) | 0 | (0.0) |
| 味覚異常 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.7) | 0 | (0.0) |
| 機械性蕁麻疹 | 0 | (0.0) | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |

Source：5.3.5.3-1-SCS-Appendix 1-Table 15.1
副作用はオマリズマブ 300 mg 群で発現率が高い順に表示

**投与期 24 週間（外国 2 試験併合データ）**

外国 2 試験併合データの投与期 24 週間の PT 別副作用発現被験者数及び発現率をTable 2-9に示す。

副作用発現率は，オマリズマブ 300 mg 群で 11.7%（39/333 名），150 mg 群で 9.2%（8/87 名），75 mg 群で 7.1%（5/70 名），プラセボ群で 8.6%（14/163 名）であり，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。

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%以上高かった事象は，頭痛（オマリズマブ 300 mg 群 3.0%，150 mg 群 2.3%，75 mg 群 1.4%，プラセボ群 0%，以下同順）及び下痢（0%，0%，2.9%，0%）であり，このうち頭痛はオマリズマブの用量増加に伴い発現率も高くなる傾向がみられた。

**Table 2-9　投与期 24 週間の PT 別副作用発現被験者数及び発現率（いずれかの群で発現率 0.5%以上）（外国 2 試験併合データ，SAF）**

| | オマリズマブ 300 mg 群 N = 333 | | オマリズマブ 150 mg 群 N = 87 | | オマリズマブ 75 mg 群 N = 70 | | プラセボ群 N = 163 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| PT | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 全副作用合計 | 39 | (11.7) | 8 | (9.2) | 5 | (7.1) | 14 | (8.6) |
| 頭痛 | 10 | (3.0) | 2 | (2.3) | 1 | (1.4) | 0 | (0.0) |
| 脱毛症 | 5 | (1.5) | 1 | (1.1) | 0 | (0.0) | 2 | (1.2) |
| 注射部位紅斑 | 3 | (0.9) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 注射部位腫脹 | 3 | (0.9) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 注射部位血腫 | 2 | (0.6) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 浮動性めまい | 2 | (0.6) | 0 | (0.0) | 2 | (2.9) | 2 | (1.2) |

| | オマリズマブ 300 mg 群 N = 333 | | オマリズマブ 150 mg 群 N = 87 | | オマリズマブ 75 mg 群 N = 70 | | プラセボ群 N = 163 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| PT | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 蕁麻疹 | 2 | (0.6) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| そう痒症 | 2 | (0.6) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 悪心 | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (1.2) |
| 注射部位疼痛 | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.6) |
| 無力症 | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.6) |
| 末梢性浮腫 | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 1 | (1.4) | 1 | (0.6) |
| 関節痛 | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.6) |
| 嗜眠 | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.6) |
| 湿疹 | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.6) |
| 潮紅 | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.6) |
| 回転性めまい | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (1.2) |
| 下痢 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (2.9) | 0 | (0.0) |
| 上腹部痛 | 0 | (0.0) | 1 | (1.1) | 1 | (1.4) | 0 | (0.0) |
| 下腹部痛 | 0 | (0.0) | 1 | (1.1) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 口の錯感覚 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.6) |
| 口唇腫脹 | 0 | (0.0) | 1 | (1.1) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 注射部位そう痒感 | 0 | (0.0) | 1 | (1.1) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 倦怠感 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.6) |
| 腫脹 | 0 | (0.0) | 1 | (1.1) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 気道感染 | 0 | (0.0) | 1 | (1.1) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 気管支炎 | 0 | (0.0) | 1 | (1.1) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 体重減少 | 0 | (0.0) | 1 | (1.1) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 四肢痛 | 0 | (0.0) | 1 | (1.1) | 1 | (1.4) | 0 | (0.0) |
| 背部痛 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.6) |
| 筋骨格硬直 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.6) |
| 片頭痛 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.6) |
| 皮膚疼痛 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.6) |
| 丘疹 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.6) |
| 多汗症 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.6) |

Source：5.3.5.3-1-SCS-Appendix 1-Table 15.3
有害事象はオマリズマブ 300 mg 群で発現率が高い順に表示

**第 II 相用量設定試験（Q4577g 試験）**

投与期（4 週間）の副作用発現率は，オマリズマブ 75 mg 群で 4.3%（1/23 名），プラセボ群で 14.3%（3/21）であった。オマリズマブ 600 mg 群（21 名）及び 300 mg 群（25 名）での発現はなかった。発現した副作用は，オマリズマブ 75 mg 群が鼓腸（1 名），プラセボ群がヘマトクリット減少，赤血球数減少，好中球数減少，白血球数減少，浮動性めまい，発疹（各 1 名）であった（5.3.5.1-2-Q4577g 試験-Table 14.3/4）。

## 2.1.1.4　有害事象の重症度

### 2.1.1.4.1 国際共同試験（第 III 相検証試験，E2306 試験）（評価資料）

E2306 試験で，投与期に発現した有害事象はすべて軽度又は中等度であった（Table 2-10）。

**Table 2-10　投与期 12 週間の重症度別有害事象発現被験者数及び発現率（E2306 試験，SAF）**

| | オマリズマブ 300 mg 群 N = 73 | | オマリズマブ 150 mg 群 N = 71 | | プラセボ群 N = 74 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 重症度 | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 合計 | 26 | (35.6) | 31 | (43.7) | 31 | (41.9) |
| 軽度 | 22 | (30.1) | 24 | (33.8) | 26 | (35.1) |
| 中等度 | 4 | (5.5) | 7 | (9.9) | 5 | (6.8) |
| 高度 | 0 | | 0 | | 0 | |

Source：5.3.5.1-1-E2306 試験-Table 14.3.1-2.2
同一被験者に異なる重症度の PT が複数発現した場合は，最も高い重症度で集計

### 2.1.1.4.2 外国試験（参考資料）

**投与期 12 週間（外国 3 試験併合データ）**

外国 3 試験併合データの投与期 12 週間の重症度別有害事象発現被験者数及び発現率をTable 2-11に示す。

有害事象の重症度は，多くの事象が軽度又は中等度であった。高度の有害事象発現率はオマリズマブ 300 mg 群で 5.3%（22/412 名），150 mg 群で 1.7%（3/175 名），75 mg 群で 3.4%（5/146 名），プラセボ群で 6.2%（15/242 名）であり，オマリズマブ投与群の発現率はプラセボ群と同程度か又は低かった。

全体で計 2 名以上に発現した高度の有害事象（HLT）は，蕁麻疹（オマリズマブ 300 mg 群 3 名，150 mg 群 1 名，75 mg 群 4 名，プラセボ群 2 名，以下同順），頭痛 NEC（4 名，0 名，0 名，1 名），関節関連及び徴候及び症状（1 名，1 名，1 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），片頭痛（2 名，0 名，0 名，1 名），血管浮腫（2 名，0 名，1 名，0 名）であった。このうち，頭痛 NEC，筋骨格系および結合組織の疼痛および不快感，及び血管浮腫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（5.3.5.3-1-SCS-Appendix 1-Table 11.1）。

**Table 2-11 投与期 12 週間の重症度別有害事象発現被験者数及び発現率（外国 3 試験併合データ，SAF）**

| | オマリズマブ 300 mg 群 N = 412 | | オマリズマブ 150 mg 群 N = 175 | | オマリズマブ 75 mg 群 N = 146 | | プラセボ群 N = 242 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 重症度 | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 合計 | 207 | (50.2) | 95 | (54.3) | 62 | (42.5) | 103 | (42.6) |
| 軽度 | 94 | (22.8) | 50 | (28.6) | 37 | (25.3) | 41 | (16.9) |
| 中等度 | 91 | (22.1) | 42 | (24.0) | 20 | (13.7) | 47 | (19.4) |
| 高度 | 22 | (5.3) | 3 | (1.7) | 5 | (3.4) | 15 | (6.2) |

Source：5.3.5.3-1-SCS-Appendix 1-Table 11.1
同一被験者に異なる重症度の PT が複数発現した場合は，最も高い重症度で集計

**投与期 24 週間（外国 2 試験併合データ）**

外国 2 試験併合データの投与期 24 週間の重症度別有害事象発現被験者数及び発現率をTable 2-12に示す。

有害事象の重症度は，多くの事象が軽度又は中等度であった。高度の有害事象発現率はオマリズマブ 300 mg 群で 8.4%（28/333 名），150 mg 群で 5.7%（5/87 名），75 mg 群で 7.1%（5/70 名），プラセボ群で 9.2%（15/163 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又は低かった。

全体で計 2 名以上に発現した高度の有害事象（HLT）は，蕁麻疹（オマリズマブ 300 mg 群 3 名，150 mg 群 1 名，75 mg 群 4 名，プラセボ群 3 名，以下同順），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），ウイルス性感染 NEC（2 名，0 名，0 名，0 名），疼痛及び不快感 NEC（1 名，0 名，0 名，1 名）であった。このうち，頭痛 NEC，筋骨格系および結合組織の疼痛および不快感，片頭痛，血管浮腫，関節関連徴候及び症状，腹部および消化管感染，及びウイルス性感染 NEC 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（5.3.5.3-1-SCS-Appendix 1-Table 11.3）。

**Table 2-12　投与期 24 週間の重症度別有害事象発現被験者数及び発現率（外国 2 試験併合データ，SAF）**

| | オマリズマブ 300 mg 群 N = 333 | | オマリズマブ 150 mg 群 N = 87 | | オマリズマブ 75 mg 群 N = 70 | | プラセボ群 N = 163 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 重症度 | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 合計 | 210 | (63.1) | 60 | (69.0) | 41 | (58.6) | 94 | (57.7) |
| 軽度 | 82 | (24.6) | 31 | (35.6) | 20 | (28.6) | 34 | (20.9) |
| 中等度 | 100 | (30.0) | 24 | (27.6) | 16 | (22.9) | 45 | (27.6) |
| 高度 | 28 | (8.4) | 5 | (5.7) | 5 | (7.1) | 15 | (9.2) |

Source：5.3.5.3-1-SCS-Appendix 1-Table 11.3
同一被験者に異なる重症度の PT が複数発現した場合は，最も高い重症度で集計

**第 II 相用量設定試験（Q4577g 試験）**

SAF（N = 90）の投与期（4 週間）の有害事象の重症度は，ほとんどが軽度又は中等度であった。高度の有害事象は，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，及びそう痒症（各 1 名）であった（5.3.5.1-2-Q4577g 試験-Table 14.3/3.1, Listing 16.2/3）。

### 2.1.1.5　追跡調査期

**国際共同試験（第 III 相検証試験，E2306 試験）（評価資料）**

追跡調査期 12 週間の PT 別有害事象発現被験者数及び発現率（いずれかの群で発現率が 2%以上）をTable 2-13に示す。

有害事象発現率は，オマリズマブ 300 mg 群で 31.0%（22/71 名），150 mg 群で 29.0%（20/69 名），プラセボ群で 26.1%（18/69 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%）以外の有害事象の発現率は 1.4%～2.8%と低かった。慢性特発性蕁麻疹はいずれもオマリズマブ 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。3 名の事象はいずれも試験終了時点で継続中であった（5.3.5.1-1-E2306 試験-Listing 16.2.7-2.1）。

高度の有害事象は，オマリズマブ 300 mg 群の 1 名にみられた慢性胆嚢炎だけであった。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（5.3.5.1-1-E2306 試験-Listing 16.2.4-2.1, Listing 16.2.4-2.3，Table 14.3.1-2.3）。

**Table 2-13　追跡調査期 12 週間の PT 別有害事象発現被験者数及び発現率（いずれかの群で発現率 2%以上）（E2306 試験，SAF）**

| | オマリズマブ 300 mg 群 N = 71 | | オマリズマブ 150 mg 群 N = 69 | | プラセボ群 N = 69 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| PT | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 全有害事象合計 | 22 | (31.0) | 20 | (29.0) | 18 | (26.1) |
| 慢性特発性蕁麻疹 | 3 | (4.2) | 0 | | 0 | |
| 気管支炎 | 2 | (2.8) | 0 | | 0 | |
| 鼻咽頭炎 | 2 | (2.8) | 3 | (4.3) | 6 | (8.7) |
| 咽頭炎 | 2 | (2.8) | 1 | (1.4) | 0 | |
| ざ瘡 | 2 | (2.8) | 0 | | 0 | |
| 湿疹 | 2 | (2.8) | 1 | (1.4) | 1 | (1.4) |
| 蕁麻疹 | 2 | (2.8) | 2 | (2.9) | 1 | (1.4) |
| 喘息 | 1 | (1.4) | 2 | (2.9) | 0 | |
| 接触性皮膚炎 | 1 | (1.4) | 0 | | 2 | (2.9) |
| 毛包炎 | 0 | | 2 | (2.9) | 0 | |

Source：5.3.5.1-1-E2306 試験-Table 14.3.1-1.3
有害事象はオマリズマブ 300 mg 群で発現率が高い順に表示

### 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 PT 別有害事象発現被験者数及び発現率（いずれかの群で発現率が 2%以上）をTable 2-14に示す。

有害事象発現率は，オマリズマブ 300 mg 群で 50.0%（206/412 名），150 mg 群で 49.7%（87/175 名），75 mg 群で 42.5%（62/146 名），プラセボ群で 43.0%（104/242 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 の発現率は 150 mg 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，特発性蕁麻疹，副鼻腔炎，上気道感染，鼻咽頭炎，頭痛，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，特発性蕁麻疹（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），副鼻腔炎（4.9%，2.9%，2.1%，1.7%），上気道感染（4.6%，2.3%，2.1%，2.1%），頭痛（3.2%，4.6%，3.4%，2.1%），尿路感染（2.4%，3.4%，2.1%，0.4%），気管支炎（1.5%，0%，2.7%，0.4%）であった。このうち，特発性蕁麻疹，副鼻腔炎及び上気道感染の発現率は，オマリズマブ 300 mg 群及び 150 mg 群が 75 mg 群及びプラセボ群に比べて高かった。

**Table 2-14 追跡調査期 16 週間の PT 別有害事象発現被験者数及び発現率（いずれかの群で発現率 2%以上）（外国 3 試験併合データ，SAF）**

| | オマリズマブ 300 mg 群 N = 412 | | オマリズマブ 150 mg 群 N = 175 | | オマリズマブ 75 mg 群 N =146 | | プラセボ群 N = 242 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| PT | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 全有害事象合計 | 206 | (50.0) | 87 | (49.7) | 62 | (42.5) | 104 | (43.0) |
| 特発性蕁麻疹 | 48 | (11.7) | 12 | (6.9) | 11 | (7.5) | 9 | (3.7) |
| 副鼻腔炎 | 20 | (4.9) | 5 | (2.9) | 3 | (2.1) | 4 | (1.7) |
| 上気道感染 | 19 | (4.6) | 4 | (2.3) | 3 | (2.1) | 5 | (2.1) |
| 鼻咽頭炎 | 18 | (4.4) | 12 | (6.9) | 10 | (6.8) | 19 | (7.9) |
| 蕁麻疹 | 14 | (3.4) | 8 | (4.6) | 5 | (3.4) | 8 | (3.3) |
| 頭痛 | 13 | (3.2) | 8 | (4.6) | 5 | (3.4) | 5 | (2.1) |
| 尿路感染 | 10 | (2.4) | 6 | (3.4) | 3 | (2.1) | 1 | (0.4) |
| 喘息 | 9 | (2.2) | 2 | (1.1) | 0 | (0.0) | 4 | (1.7) |
| 背部痛 | 8 | (1.9) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 5 | (2.1) |
| 血管浮腫 | 8 | (1.9) | 4 | (2.3) | 2 | (1.4) | 3 | (1.2) |
| 口腔咽頭痛 | 7 | (1.7) | 1 | (0.6) | 2 | (1.4) | 5 | (2.1) |
| 気管支炎 | 6 | (1.5) | 0 | (0.0) | 4 | (2.7) | 1 | (0.4) |
| 関節痛 | 6 | (1.5) | 2 | (1.1) | 3 | (2.1) | 4 | (1.7) |
| 高血圧 | 5 | (1.2) | 4 | (2.3) | 1 | (0.7) | 2 | (0.8) |
| インフルエンザ | 4 | (1.0) | 2 | (1.1) | 4 | (2.7) | 3 | (1.2) |
| 咳嗽 | 3 | (0.7) | 2 | (1.1) | 3 | (2.1) | 4 | (1.7) |
| 鼻閉 | 2 | (0.5) | 3 | (1.7) | 0 | (0.0) | 8 | (3.3) |

Source：5.3.5.3-1-SCS-Appendix 1-Table 12.1
有害事象はオマリズマブ 300 mg 群で発現率が高い順に表示

有害事象の重症度は，多くの事象が軽度又は中等度であった。高度の有害事象発現率はいずれの投与群も 10%未満であり，オマリズマブ 300 mg 群で 9.5%（39/412 名），150 mg 群で 5.1%（9/175 名），75 mg 群で 4.8%（7/146 名），プラセボ群で 4.5%（11/242 名）であった。オマリズマブ 300 mg 群の発現率はプラセボ群より高かったが，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。

全体で計 2 名以上に発現した高度の有害事象（HLT）は，蕁麻疹（オマリズマブ 300 mg 群 24 名，150 mg 群 6 名，75 mg 群 5 名，プラセボ群 2 名，以下同順），血管浮腫（3 名，3 名，0 名，1 名），上気道感染（1 名，1 名，0 名，1 名），頭痛 NEC（1 名，0 名，1 名，0 名），筋骨格系および結合組織の疼痛および不快感（1 名，0 名，0 名，1 名），関節関連徴候および症状（0 名，1 名，0 名，1 名）であった。このうち，蕁麻疹及び血管浮腫は，プラセボ群に比べてオマリズマブ 300 mg 群又は 150 mg 群で多くみられた（5.3.5.3-1-SCS-Appendix 1-Table 13.1）。

### 2.1.1.6 用量，投与期間，又はその他の因子との関係

#### 2.1.1.6.1 投与期間

投与期 12 週間（外国 3 試験併合データ）と投与期 24 週間（外国 2 試験併合データ）の有害事象を比較し，投与期間別の安全性を評価した。

有害事象発現率は，投与期 12 週間（オマリズマブ 300 mg 群 50.2%，150 mg 群 54.3%，75 mg 群 42.5%，プラセボ群 42.6%，以下同順）に比べて投与期 24 週間（63.1%，69.0%，58.6%，57.7%）ではすべての投与群で高かった。また，いずれの投与期もオマリズマブ 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（Table 2-5，Table 2-6）。

投与期 12 週間及び 24 週間の両期間で，オマリズマブ投与群のみで発現した有害事象のうち，投与期 24 週間の発現率が 12 週間に比べて 1%以上高かった有害事象は，アレルギー性鼻炎（投与期 24 週間の発現率：1.2%，1.1%，1.4%，0%）であったが，投与期 24 週間の発現率は投与群間で同程度であった。

プラセボ群に比べてオマリズマブ投与群のいずれかで発現率が 2%以上高かった PT 別有害事象のうち，オマリズマブ 300 mg 群及び 150 mg 群の発現率が 75 mg 群又はプラセボ群に比べて高かった有害事象は，投与期 12 週間では頭痛（6.1%，12.0%，2.7%，2.9%）及び関節痛（2.9%，2.9%，0.7%，0.4%），投与期 24 週間では頭痛（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%），及び不安（0.9%，2.3%，0.0%，0.0%）であったが，いずれも 300 mg の発現率は 150 mg 群と同程度か，それより低かった。投与期 24 週間にみられた事象の発現率は，いずれも投与期 12 週間に比べてすべての投与群で発現率が上昇しているか，若しくは投与期 12 週間と発現率が同程度であり，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。高度の有害事象発現率は，投与期 12 週間（5.3%，1.7%，3.4%，6.2%）に比べて投与期 24 週間（8.4%，5.7%，7.1%，9.2%）で高かったが，両投与期間ともにオマリズマブ投与群の発現率はプラセボ群と同程度か又は低かった。

### 2.1.2 死亡

本剤の安全性を評価したすべての試験で，死亡の報告はなかった（5.3.5.1-1-E2306 試験-Listing 14.3.2-1.1，5.3.5.3-1-SCS-Appendix 1-Listing 3，5.3.5.1-2-Q4577g 試験-12.3.1 項，5.3.4.2-1-E2201 試験-Table 14.3.1-1.3，5.3.5.4-2-ADE05 試験-Post Text Table 10.1-9）。

## 2.1.3 重篤な有害事象

### 2.1.3.1 投与期の重篤な有害事象

#### 2.1.3.1.1 国際共同試験（第 III 相検証試験，E2306 試験）（評価資料）

投与期 12 週間に発現した重篤な有害事象の一覧をTable 2-15に示す。また，重篤な有害事象の詳細は E2306 試験の総括報告書（5.3.5.1-1-E2306 試験 14.3.3 項）に示す。

SAF（N = 218）のうち，オマリズマブ 300 mg 群の 1 名に中等度の肺炎が発現した。最終投与日は Day 57 で，本事象は Day 69 に発現し，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。

**Table 2-15 投与期 12 週間に発現した重篤な有害事象の一覧（E2306 試験，SAF）**

| 投与群 | 被験者番号 | 年齢/性別/人種 | 有害事象 (PT) | 発現日 (Day) | 消失日 (Day) | 重症度 | 治験薬との関連 | 治験薬 | 処置 | 転帰 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| オマリズマブ 300 mg 群 | 1058008 | 47/M/AS | 肺炎 | 69 | 89 | 中等度 | 否定できる | 999 | 10 | 2 |

Source: 5.3.5.1-1-E2306 試験-Listing 14.3.2-1.2
治験薬投与開始日を Day 1 とした
性別：M = 男性
人種： AS = アジア人
治験薬：1 = 処置なし，3 = 治験薬の休薬，4 = 治験薬の投与中止，997 = 不明，999 = 該当せず
処置：1 = 治療なし，10 = 薬物又は非薬物治療あり
転帰：1 = 回復せず又は消失せず，2 = 回復又は消失，3 = 回復中又は消失中，4 = 後遺症を残して回復又は消失

#### 2.1.3.1.2 外国試験（参考資料）

**投与期 12 週間（外国 3 試験併合データ）**

投与期 12 週間（外国 3 試験併合データ）の重篤な有害事象発現被験者数及び発現率をTable 2-16に，重篤な有害事象の一覧をTable 7-2に示す。

重篤な有害事象の発現率は，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。

**Table 2-16　投与期 12 週間の重篤な有害事象発現被験者数及び発現率（外国 3 試験併合データ，SAF）**

| | オマリズマブ 300 mg 群 N = 412 | | オマリズマブ 150 mg 群 N = 175 | | オマリズマブ 75 mg 群 N = 146 | | プラセボ群 N = 242 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| PT | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 合計 | 5 | (1.2) | 1 | (0.6) | 1 | (0.7) | 8 | (3.3) |
| 後腹膜感染 | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 骨盤膿瘍 | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 肺炎 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.4) |
| メレナ | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 痔核 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.4) |
| 血管浮腫 | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 1 | (0.7) | 0 | (0.0) |
| 扁桃摘出 | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 過敏症 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.4) |
| 橈骨骨折 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.4) |
| 2 型糖尿病 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.4) |
| 高血糖 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.4) |
| 子宮頚部上皮異形成 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.4) |
| 慢性閉塞性肺疾患 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.4) |
| 高血圧 | 0 | (0.0) | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |

Source：5.3.5.3-1-SCS-Appendix 1-Table 10.1
有害事象はオマリズマブ 300 mg 群で発現率が高い順に表示

### 投与期 24 週間（外国 2 試験併合データ）

投与期 24 週間（外国 2 試験併合データ）の重篤な有害事象発現被験者数及び発現率をTable 2-17に，重篤な有害事象の一覧をTable 7-2に示す。

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とプラセボ群で同程度か，それより低かった。

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なかった。

**Table 2-17　投与期 24 週間の重篤な有害事象発現被験者数及び発現率（外国 2 試験併合データ，SAF）**

| | オマリズマブ 300 mg 群 N = 333 | | オマリズマブ 150 mg 群 N = 87 | | オマリズマブ 75 mg 群 N = 70 | | プラセボ群 N = 163 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| PT | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 合計 | 7 | (2.1) | 3 | (3.4) | 2 | (2.9) | 7 | (4.3) |
| 胃腸炎 | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 後腹膜感染 | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 骨盤膿瘍 | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |

| | オマリズマブ 300 mg 群 N = 333 | | オマリズマブ 150 mg 群 N = 87 | | オマリズマブ 75 mg 群 N = 70 | | プラセボ群 N = 163 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| PT | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 下気道感染 | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| ウイルス性胃腸炎 | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 胆石症 | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 血管浮腫 | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 間欠性跛行 | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 虫垂炎 | 0 | (0.0) | 1 | (1.1) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 蕁麻疹 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (1.4) | 0 | (0.0) |
| 高血圧 | 0 | (0.0) | 1 | (1.1) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 不安定狭心症 | 0 | (0.0) | 1 | (1.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.6) |
| 胃食道逆流性疾患 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (1.4) | 0 | (0.0) |
| 過敏症 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.6) |
| 橈骨骨折 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.6) |
| 2 型糖尿病 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.6) |
| 高血糖 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.6) |
| 四肢痛 | 0 | (0.0) | 1 | (1.1) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 子宮頚部上皮異形成 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.6) |
| 慢性閉塞性肺疾患 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.6) |

Source：5.3.5.3-1-SCS-Appendix 1-Table 10.3
有害事象はオマリズマブ 300 mg 群で発現率が高い順に表示

**第 II 相用量設定試験（Q4577g 試験）**

SAF（N = 90）で投与期（4 週間）に重篤な有害事象の発現はなかった（5.3.5.1-2-Q4577g 試験-Table 14.3/6.1）。

### 2.1.3.1.3 その他の試験

E2201 試験（N = 30）の投与期（12 週間）に重篤な有害事象の発現はなかった（5.3.4.2-1-E2201 試験-Listing 14.3.2-1.1，14.3.3 項）。

ADE05 試験（N = 49）の投与期（24 週間）にプラセボ群の 2 名に重篤な有害事象が発現した（Table 7-6）。高度の眼感染及び血管浮腫（被験者番号 1020），軽度の失神（被験者番号 8002）であった。眼感染及び血管浮腫を発現した被験者は，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り，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（5.3.5.4-2-ADE05 試験-Post-text listing 10.1-2）。

## 2.1.3.2 追跡調査期の重篤な有害事象

### 2.1.3.2.1 国際共同試験（第 III 相検証試験，E2306 試験）（評価資料）

追跡調査期 16 週間に発現した重篤な有害事象の一覧をTable 2-18に示す。また，重篤な有害事象の詳細は E2306 試験の総括報告書（5.3.5.1-1-E2306 試験 14.3.3 項）に示す。

SAF（N = 218）のうち，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。これらのうち，糖尿病が軽度，慢性胆嚢炎が高度であった以外は，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，糖尿病を発現した被験者（300 mg 群，被験者番号 1058012）は Day 105 に発現し，血糖コントロールのため入院した（HbA1c 6.4%，基準範囲：3.9%～6.1%）。慢性胆嚢炎を発現した被験者（300 mg 群，被験者番号 1052003）は胆石症及び高脂血症を，肺炎及び喘息を発現した被験者（150 mg 群，被験者番号 1060007）は喘息を，脊髄損傷を発現した被験者（150 mg 群，被験者番号 1060005）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（5.3.5.1-1-E2306 試験-Listing 16.2.4-2.1，Listing 16.2.4-2.2，Listing 16.2.4-2.3）。

**Table 2-18 追跡調査期 16 週間に発現した重篤な有害事象の一覧（E2306 試験，SAF）**

| 投与群 | 被験者番号 | 年齢/性別/人種 | 有害事象(PT) | 発現日(Day) | 消失日(Day) | 重症度 | 治験薬との関連 | 治験薬 | 処置 | 転帰 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| オマリズマブ 300 mg 群 | 1052003 | 59/F/AS | 慢性胆嚢炎 | 100 | 137 | 高度 | 否定できる | 999 | 10 | 2 |
| | 1058012 | 44/F/AS | 糖尿病 | 105 | - | 軽度 | 否定できる | 999 | 10 | 3 |
| オマリズマブ 150 mg 群 | 1058004 | 51/F/AS | 四肢外傷性切断 | 136 | 162 | 中等度 | 否定できる | 999 | 10 | 4 |
| | 1060005 | 49/M/AS | 脊髄損傷 | 128 | - | 中等度 | 否定できる | 999 | 10 | 3 |
| | 1060007 | 50/F/AS | 肺炎 | 130 | 142 | 中等度 | 否定できる | 999 | 10 | 2 |
| | | | 喘息 | 130 | 142 | 中等度 | 否定できる | 999 | 10 | 2 |

Source: 5.3.5.1-1-E2306 試験-Listing 14.3.2-1.2
治験薬投与開始日を Day 1 とした
性別：M = 男性，F = 女性
人種：AS = アジア人
治験薬：1 = 処置なし，3 = 治験薬の休薬，4 = 治験薬の投与中止，997 = 不明，999 = 該当せず
処置：1 = 治療なし，10 = 薬物又は非薬物治療あり
転帰：1 = 回復せず又は消失せず，2 = 回復又は消失，3 = 回復中又は消失中，4 = 後遺症を残して回復又は消失

なお，本試験の集計には含まれないが，プラセボ群の 1 名（被験者番号 1018003，41 歳，女性）で試験終了後に心房頻脈が報告された。本事象と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（5.3.5.1-1-E2306 試験-12.3.2 項，14.3.3 項）。

## 2.1.3.2.2 外国試験（参考資料）

**外国 3 試験併合データ**

追跡調査期 16 週間（外国 3 試験併合データ）の重篤な有害事象発現被験者数及び発現率をTable 2-19に，オマリズマブ投与群で 2 名以上に発現した重篤な有害事象の一覧をTable 2-20に示す。追跡調査期に発現したすべての重篤な有害事象の一覧をTable 7-3に示す。

重篤な有害事象発現率は，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）であった。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に比べて高かったが，150 mg 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。また，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）で，治験薬の投与を中止した。オマリズマブ 150 mg 群の 1 名は（特発性蕁麻疹，被験者番号 24108）は，試験を中止した。本事象は最終評価時点で継続中であったが，それ以外はすべて消失した。

上記以外でオマリズマブ 300 mg 群の各 1 名に発現した重篤な有害事象（胃潰瘍，びらん性胃炎，尿路感染，ウイルス感染，アナフィラキシー反応，多剤過量投与，血中ブドウ糖増加，血圧上昇，低血糖ショック，椎間板突出，表皮内悪性黒色腫，うつ病，腎結石症）もほとんどが高度であり，薬物又は非薬物治療が行われた。表皮内悪性黒色腫及びうつ病以外は，すべて試験終了時までに消失した。すべて治験薬との関連は否定された。

**Table 2-19 追跡調査期 16 週間の重篤な有害事象発現被験者数及び発現率（外国 3 試験併合データ，SAF）**

| | オマリズマブ 300 mg 群 N = 412 | | オマリズマブ 150 mg 群 N = 175 | | オマリズマブ 75 mg 群 N = 146 | | プラセボ群 N = 242 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| PT | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 合計 | 16 | (3.9) | 3 | (1.7) | 0 | (0.0) | 3 | (1.2) |
| 血管浮腫 | 3 | (0.7) | 2 | (1.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.4) |
| 蕁麻疹 | 2 | (0.5) | 2 | (1.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.4) |
| 特発性蕁麻疹 | 2 | (0.5) | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 1 | (0.4) |
| 胃潰瘍 | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| びらん性胃炎 | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 尿路感染 | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| ウイルス感染 | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| アナフィラキシー反応 | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 多剤過量投与 | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 血中ブドウ糖増加 | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 血圧上昇 | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 低血糖ショック | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 椎間板突出 | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 表皮内悪性黒色腫 | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| うつ病 | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 腎結石症 | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 呼吸窮迫 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.4) |
| 人工流産 | 0 | (0.0) | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |

Source：5.3.5.3-1-SCS-Appendix 1-Table 14.1
有害事象はオマリズマブ 300 mg 群で発現率が高い順に表示

**Table 2-20　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一覧：追跡調査期（外国 3 試験併合データ，SAF）**

| 試験名 | 投与群 | 被験者番号 | 年齢/性別/人種 | 有害事象(PT) | 発現日(Day) | 消失日(Day) | 重症度 | 治験薬との関連 | 治験薬 | 処置 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Q4881g 試験 | | | | | | | | | | |
| | オマリズマブ 150 mg 群 | 14009 | 55/M/Wh | 血管浮腫 | 30 | 36 | 高度 | 否定できる | 2 | 1 |
| | | | | 蕁麻疹 | 30 | 36 | 高度 | 否定できる | 2 | 1 |
| | プラセボ群 | 16001 | 52/F/Wh | 特発性蕁麻疹 | 274 | 281 | 軽度 | 否定できる | 1 | 1 |
| Q4882g 試験 | | | | | | | | | | |
| | オマリズマブ 150 mg 群 | 24108 | 47/M/Wh | 血管浮腫 | 109 | 110 | 高度 | 否定できる | 1 | 1 |
| | | | | 特発性蕁麻疹 | 144 | － | 高度 | 否定できる | 1 | 1, 3 |
| | | | | 蕁麻疹 | 109 | 110 | 高度 | 否定できる | 1 | 1 |
| | オマリズマブ 300 mg 群 | 24106 | 20/F/Wh | 特発性蕁麻疹 | 147 | 150 | 高度 | 否定できる | 1 | 1 |
| Q4883g 試験 | | | | | | | | | | |
| | オマリズマブ 300 mg 群 | 32703 | 24/F/Wh | 血管浮腫 | 209 | 210 | 中等度 | 否定できる | 1 | 1 |
| | | | | 特発性蕁麻疹 | 209 | 210 | 中等度 | 否定できる | 1 | 1 |
| | | 37603 | 28/F/Wh | 蕁麻疹 | 221 | 222 | 高度 | 否定できる | 1 | 1 |
| | | 37203 | 50/F/Wh | 血管浮腫 | 262 | 269 | 高度 | 否定できる | 1 | 1 |
| | | | | 蕁麻疹 | 262 | 269 | 高度 | 否定できる | 1 | 1 |
| | | 34103 | 34/F/Wh | 血管浮腫 | 223 | 223 | 高度 | 否定できる | 1 | 1 |
| | プラセボ群 | 33001 | 37/F/Wh | 蕁麻疹 | 105 | 107 | 高度 | 否定できる | 2 | 1 |
| | | 30002 | 56/F/Wh | 血管浮腫 | 19 | 20 | 高度 | 否定できる | 2 | 1 |

Source: 5.3.5.3-1-SCS-Appendix 1-Listing 6，5.3.5.1-3-Q4881g 試験-Section Narratives，5.3.5.1-4-Q4882g 試験-Section Narratives，5.3.5.1-5-Q4883g 試験-Section Narratives
性別：F = 女性，M = 男性
人種：Bl = 黒人，Wh = 白人
消失日：－ = 継続中
治験薬：1 = 処置なし，2 = 治験薬の投与中止，3 = 治験薬の休薬
処置：1 = 薬物治療あり，2 = 非薬物治療あり，3 = 試験中止

### 第 II 相用量設定試験（Q4577g 試験）

SAF（N = 90）で追跡調査期（12 週間）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（被験者番号 10153，女性，39 歳）に発現した胸痛だけであった（Table 7-4）。重症度は高度で，Day 100 に発現し，同日入院した。薬物及び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，本被験者は治験開始前から胸痛を合併していた（5.3.5.1-2-Q4577g 試験-Table 14.3/6.2，Listing 16.2/3，16.5.1 項）。

#### 2.1.3.2.3 その他の試験

**E2201 試験**

SAF（N＝30）で追跡調査期（8 週間）にプラセボ群で 2 名に重篤な有害事象が発現した（Table 7-5）。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。いずれの事象も治験薬との関連は否定された（5.3.4.2-1-E2201 試験-Listing 14.3.2-1.1）。

**ADE05 試験**

ADE05 試験では，追跡調査期の設定はなかった。

### 2.1.4 その他の重要な有害事象

### 2.1.4.1 投与中止に至った有害事象

Q4577g 試験は単回投与のため「治験薬の投与中止に至った有害事象」及び「休薬に至った有害事象」は評価しなかった。

#### 2.1.4.1.1 国際共同試験（第 III 相検証試験，E2306 試験）（評価資料）

投与中止に至った有害事象の一覧をTable 2-21に示す。

SAF（N＝218）のうち，投与中止に至った有害事象は，オマリズマブ 150 mg 群の 1 名で軽度の咽頭浮腫が発現した。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。

**Table 2-21 投与中止に至った有害事象の一覧（E2306 試験，SAF）**

| 投与群 | 被験者番号 | 年齢/性別/人種 | 有害事象(PT) | 発現日(Day) | 消失日(Day) | 重症度 | 治験薬との関連 | 治験薬 | 処置 | 転帰 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| オマリズマブ 150 mg 群 | 1014005 | 46/F/AS | 咽頭浮腫 | 1 | 4 | 軽度 | 否定できない | 4 | 1 | 2 |

Source: 5.3.5.1-1-E2306 試験-Listing 14.3.2-1.3
治験薬投与開始日を Day 1 とした
性別：F＝女性
人種：AS＝アジア人
治験薬：1＝処置なし，3＝治験薬の休薬，4＝治験薬の投与中止，997＝不明，999＝該当せず
処置：1＝治療なし，10＝薬物又は非薬物治療あり
転帰：1＝回復せず又は消失せず，2＝回復又は消失，3＝回復中又は消失中，4＝後遺症を残して回復又は消失

#### 2.1.4.1.2 外国試験（参考資料）

**外国 3 試験併合データ**

投与中止に至った有害事象の一覧をTable 7-8に示す。

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。このうち投与中止に至った重篤な有害事象の発現率は，オマリズマブ 300 mg 群で 0.2%（1/412 名），150 mg 群で 0.6%（1/175 名），プラセボ群で 1.7%（4/242 名）あり，75 mg 群での発現はなかった（5.3.5.3-1-SCS-Appendix 1-Table 7.1）。

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）であった。

特発性蕁麻疹 14 名はすべて中等度（300 mg 群 5 名，150 mg 群 1 名，75 mg 群 1 名，プラセボ群 3 名）又は高度（300 mg 群 3 名，75 mg 群 1 名，プラセボ群 1 名）で，いずれも非重篤であった。すべて薬物治療が行われた。高度の 1 名（プラセボ群）は試験も中止したが，試験終了時点で継続中であった。その他の事象はすべて試験終了までに消失した。オマリズマブ 300 mg 群の 1 名（Q4883g 試験，被験者番号 32501）が 3 件の特発性蕁麻疹（中等度 2 件，高度 1 件）を発現し，いずれも治験薬との関連は否定できないと判断された。また，オマリズマブ 75 mg 群の 1 名（Q4882g 試験，被験者番号 20203）の中等度の特発性蕁麻疹も治験薬との関連を否定できないと判断されたが，それ以外の事象は関連を否定された。

蕁麻疹 6 名はすべて高度（1 名，2 名，1 名，2 名）で，2 名（オマリズマブ 150 mg 群及びプラセボ群の各 1 名）が重篤であった。すべて薬物治療が行われ，オマリズマブ 300 mg 群の 1 名は試験も中止した。蕁麻疹はいずれも治験薬との関連は否定された。

関節痛 3 名は軽度（150 mg 群 1 名）又は中等度（75，150 mg 群各 1 名）で，いずれも非重篤であった。軽度の 1 名（150 mg 群）は薬物治療により消失した。中等度の 1 名（150 mg 群）は試験も中止し，試験終了時に継続中であった。中等度の 1 名（75 mg 群）は投与中止以外の処置はなく，消失した。本事象は治験薬との関連を否定できないと判断されたが，その他 2 名は否定された。

頭痛 2 名は中等度（150 mg 群）及び高度（300 mg 群）で，いずれも非重篤であった。中等度の 1 名は試験を中止，高度の 1 名は薬物治療を行い，いずれも消失した。高度の 1 名は治験薬との関連を否定できないと判断された。

投与中止に至った重篤な有害事象の内訳は，オマリズマブ 300 mg 群で後腹膜感染が 1 名（Q4883g 試験-被験者番号 33708），150 mg 群で血管浮腫及び蕁麻疹が 1 名（Q4881g 試験-被験者番号 14009），プラセボ群で慢性閉塞性肺疾患（Q4881g 試験-被験者番号 15002），蕁麻疹（Q4883g 試験-被験者番号 33001），血管浮腫及び呼吸窮迫（Q4883g 試験-被験者番号 30002），不安定狭心症（Q4883g 試験-被験者番号 31908）が各 1 名であった。いずれも薬物又は非薬物治療が行われた。オマリズマブ 300 mg 群の後腹膜感染は試験も中止し，試験終了時点で継続中であった。その他の事象はいずれも消失した。投与中止に至った重篤な有害事象はいずれも治験薬との関連は否定された（2.1.3.1.2 項，2.1.3.2.2 項，Table 7-2，Table 7-3）。

**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 名で蕁麻疹が発現した。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（5.3.4.2-1-E2201 試験-Table 14.3.1-1.3，Listing 16.2.7-1.1）。

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 名で眼感染及び血管浮腫が発現した。いずれも高度で，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。オマリズマブ群（N = 27）で投与中止に至った有害事象の発現はなかった。

### 2.1.4.2 休薬に至った有害事象

E2306 試験は治験薬の休薬を許容しなかった。また，Q4577g 試験は単回投与のため，両試験は「休薬に至った有害事象」を評価しなかった。

#### 2.1.4.2.1 外国試験（参考資料）

**外国 3 試験併合データ**

休薬に至った有害事象の一覧をTable 7-9に示す。

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（5.3.5.3-1-SCS-Appendix 1-Table 7.1）。

休薬に至った有害事象の内訳は，オマリズマブ 300 mg 群で湿疹（Q4883g 試験-被験者番号 36502），胆石症及びウイルス性胃腸炎（Q4883g 試験-被験者番号 31208），足関節部骨折及び気管支炎（Q4883g 試験-被験者番号 31711）が各 1 名，150 mg 群で皮膚剝脱（Q4881g 試験-被験者番号 14502）が 1 名であった。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（2.1.3.1.2 項，Table 7-2）。湿疹は無処置で，その他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（5.3.5.3-1-SCS-Appendix 1-Listing 2）。

**その他の試験**

E2201 試験（N = 30）で休薬に至った有害事象の発現はなかった（5.3.4.2-1-E2201 試験-Listing 16.2.7-1.1）。

ADE05 試験で休薬に至った有害事象は，オマリズマブ群（N = 27）の 1 名で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。プラセボ群（N = 22）で休薬に至った有害事象の発現はなかった（5.3.5.4-2-ADE05 試験-Post-text table 10.1-10，Post-text Listing 10.1-2）。

### 2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

本項では，E2306 試験，外国 3 試験併合データ，及び 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として評価した。また，これに加えて，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通常評価し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4.2 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。

E2306 試験（投与期 12 週間，追跡調査期 16 週間），外国 3 試験併合データ（投与期 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Table 2-22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」の発現がみられた。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」がみられた。いずれも発現率は低く，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」の発現はなかった。

**Table 2-22 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 | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | 600 mg | 300 mg | 150 mg | 75 mg | プラセボ |
| 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%) |

| | オマリズマブ | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | 600 mg | 300 mg | 150 mg | 75 mg | プラセボ |
| 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 | | | | | |
| 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

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」（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」（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，子宮頚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。

## 2.1.5.1 アナフィラキシー

### 2.1.5.1.1 国際共同試験（第 III 相検証試験，E2306 試験）（評価資料）

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 に判定を依頼した事象は，8 名に 18 件あった。内訳は，オマリズマブ 300 mg 群（N = 73）で 2 名［発声障害 3 件及び軟便（同一被験者），息詰まり感 3 件（同一被験者）］，150 mg 群（N = 71）で 4 名［注射部位紅斑，注射部位熱感，咽頭浮腫，及び注射部位硬結（同一被験者），環状紅斑，慢性特発性蕁麻疹，蕁麻疹］，プラセボ群（N = 74）で 2 名［顔面腫脹，窒息，局所腫脹（同一被験者），慢性特発性蕁麻疹］であった。これらはいずれも AAC で「アナフィラキシー」とは判定されなかった。

### 2.1.5.1.2 外国試験（参考資料）

**外国 3 試験併合データ**

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，ARC に判定を依頼した事象は，5 名に 5 件あった。内訳は，オマリズマブ 300 mg 群（N = 412）で 1 名（アナフィラキシー反応），75 mg 群（N = 175）で 1 名（蕁麻疹），75 mg 群（N = 146）で 3 名［眼球浮腫及び口腔浮腫（同一被験者），蕁麻疹，血管浮腫］であった。このうち，ARC で「アナフィラキシー」と判定されたのはアナフィラキシー反応（300 mg 群）及び蕁麻疹（75 mg 群）であった（5.3.5.3-2-SCS-Appendix 3-2）。以下に ARC でアナフィラキシーと判定された 2 名の詳細を示す。

- アナフィラキシー反応（Q4881g 試験オマリズマブ 300 mg 群-被験者番号 13601，43 歳，女性，白人）
  治験薬の最終投与日は Day 141 であった。疼痛緩和の目的でジピロン 500 mg を Day 240 から Day 247 まで投与し，Day 283（追跡調査期）からジピロンの投与を再開した。Day 283 にジピロンを投与した 30 分後に，高度のアナフィラキシー反応が発現し，重篤な有害事象として報告された。本事象は薬物治療により発現日当日に消失した。治験担当医師は治験薬との関連を否定し，本事象とジピロンとの関連は否定できないと判断した。ARC による最終判定でも，本事象と治験薬との関連は否定された。
- 蕁麻疹（Q4881g 試験オマリズマブ 75 mg 群-被験者番号 12601，33 歳，女性，黒人）
  Day 141 に治験薬を最終投与され，Day 142 午前に，腹部痙攣，発汗，下痢，顔面及び腕の急性膨疹を含む血管浮腫，そう痒症，口唇及び眼部腫脹，飲み込み困難などが発現し，救急室へ搬送された。これらの症状は，高度の蕁麻疹と診断され，治験担当医師は本事象を重篤な有害事象と報告した。本事象は薬物治療により Day 143 に消失した。本被験者はアレルギー性鼻炎，血管浮腫，食物アレルギーの既往歴を有していた。治験担当医師は本事象と治験薬との関連を否定した。ARC による最終判定でも，本事象と治験薬との関連は否定された。

**第 II 相用量設定試験（Q4577g 試験）**

SAF（N = 90）で，「アナフィラキシー」の発現はなかった。

**その他の試験**

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。

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 名にアナフィラキシー反応が発現した（被験者番号 1016，47 歳，女性，白人）。Day 29（投与期）に軽度のアナフィラキシー反応を発現し，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。

### 2.1.5.2 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

E2306 試験，外国 3 試験併合データ，及び Q4577g 試験で「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」の発現はなかった。

### 2.1.5.3 血清病

E2306 試験，外国 3 試験併合データ，及び Q4577g 試験で「血清病」の発現はなかった。

### 2.1.5.4 血小板減少症

#### 2.1.5.4.1 国際共同試験（第 III 相検証試験，E2306 試験）（評価資料）

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（≤ $100 \times 10^9$/L）に該当した被験者もいなかった。

#### 2.1.5.4.2 外国試験（参考資料）

**外国 3 試験併合データ**

外国 3 試験併合データでは，「血小板減少症」を造血障害による血小板減少症（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又は低かった（Table 2-22）。

造血障害による血球減少症（SMQ）のサブカテゴリーに該当する有害事象（PT）は，オマリズマブ 300 mg 群（N = 412）で血小板数減少及び血小板減少症が 1 名（同一被験者に発現），及び血小板減少症が 1 名に発現した。詳細を以下に示す。

- 血小板数減少及び血小板減少症（Q4883g 試験オマリズマブ 300 mg 群-被験者番号 34601，46 歳，女性，人種不明）

  Day 30（投与期）に中等度の血小板数減少（89 × $10^9$/L，基準範囲：140～400 × $10^9$/L）を発現した。Day 30 の血小板数は基準下限値を下回ったが，臨床的に注目すべき異常値の基準（Table 1-7）には該当しなかった。本事象により投与を中止したため，Day 30 が最終投与日となった。本事象に対し，投与中止以外の処置は行われなかったが，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。血小板数減少及び血小板減少症はともに非重篤で，治験薬との関連は否定できないと判断された。なお，本試験組入れ 2～3 年前の血小板数（245～298 × $10^9$/L）及び Day 1（158 × $10^9$/L）の血小板数は基準範囲内であった。Week 24 の血小板数は 97 × $10^9$/L，Week 32 は 60 × $10^9$/L，Week 40 は 42 × $10^9$/L であり，Week 32 と Week 40 は臨床的に注目すべき異常値の基準（Table 1-7）に該当した。また，試験終了時までに 5 件の血腫（Day 34，Day 109，Day 125，Day 135，Day 146）が発現した。重症度は軽度又は中等度で，すべて無処置で，Day 146 に発現した血腫以外はすべて消失した。Day 146 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（5.3.5.3-1-SCS-Appendix 1-Listing 4，5.3.5.1-5-Q4883g 試験-Narrative，Listing 16.2/11，Listing 16.2/14）。
- 血小板減少症（Q4881g 試験オマリズマブ 300 mg 群-被験者番号 14102，49 歳，男性，人種不明）

  Day 29（投与期）に軽度の血小板減少症（129 × $10^9$/L，基準範囲：140～400 × $10^9$/L）を発現した。Day 29 の血小板数は基準下限値を下回ったが，臨床的に注目すべき異常値の基準（Table 1-7）には該当しなかった。Day 57 に処置を要することなく消失した。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（5.3.5.3-1-SCS-Appendix 1-Listing 4，5.3.5.1-3-Q4881g 試験-Listing 16.2/10）。

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 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 6 名（3 名，0 名，0 名，3 名），直腸出血 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，その他は無処置であった。8 名中 4 名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（5.3.5.1-3-Q4881g 試験-Table 14.3/22，5.3.5.1-4-Q4882g 試験-Table 14.3/22，5.3.5.1-5-Q4883g 試験-Table 14.3/22，5.3.5.3-1-SCS-Appendix 1-Listing 4）。

「血小板減少症」の 100 人年あたりの発現率は，オマリズマブ 300 mg 群で 10.38，150 mg 群で 3.82，75 mg 群で 3.43，プラセボ群で 10.86 であった。発現率の投与群間差（オマリズマブ投与群−プラセボ群）（95%信頼区間）は，300 mg 群が−0.48（−7.01，6.05），150 mg 群が−7.04（−13.55，−0.53），75 mg 群が−7.43（−14.02，−0.84）であり，オマリズマブ投与群とプラセボ群で発現率に大きな差はないか，若しくはオマリズマブ投与群の方が低かった（5.3.5.3-1-SCS-Appendix 1-Table 17.1）。

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～$400 \times 10^9$/L）に復した。オマリズマブ 300 mg 群の 1 名（Q4883g 試験-被験者番号 34601）は血小板数減少及び血小板減少症を発現した。詳細は上記に示した。異常値の基準に該当した被験者で，これ以外に血小板数に関連する有害事象の発現はなかった（3.1.2 項）。

**第 II 相用量設定試験（Q4577g 試験）**

SAF（N = 90）で，「血小板減少症」の発現はなかった。

### 2.1.5.5 動脈血栓塞栓イベント

#### 2.1.5.5.1 国際共同試験（評価資料）（第 III 相検証試験，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 2-22）。

オマリズマブ 300 mg 群で冠動脈閉塞，プラセボ群で血中クレアチンホスホキナーゼ増加が発現した。以下に詳細を示す（5.3.5.1-1-E2306 試験-Listing 14.3.2-1.4）。

- 冠動脈閉塞（E2306 試験オマリズマブ 300 mg 群-被験者番号 1058012，44 歳，女性）
  Day 135（追跡調査期）に中等度の冠動脈閉塞が発現した。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（E2306 試験プラセボ群-被験者番号 1062003，49 歳，男性）
  Day 1（投与期）に軽度の血中クレアチンホスホキナーゼ増加が発現した。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。なお，クレアチ

ンホスホキナーゼ（基準範囲：20～200 U/L）の測定値は，Day 1 が 15031.0 U/L，Day 7 が 490.0 U/L，Day 22 が 95.0 U/L であった。

### 2.1.5.5.2 外国試験（参考資料）

**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 2-22）。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。以下に詳細を示す。

- 不安定狭心症（Q4881g 試験オマリズマブ 150 mg 群-被験者番号 14301，72 歳，女性，白人）
  治験薬の最終投与日は Day 141 であった。Day 148（投与期）に高度の不安定狭心症が発現し，入院した。本事象は，重篤な有害事象として報告された。Day 152 に本事象は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。
- 不安定狭心症（Q4883g 試験プラセボ群-被験者番号 31908，55 歳，男性，白人）
  Day 108（投与期）に中等度の不安定狭心症が発現し，入院した。本事象は，重篤な有害事象として報告された。Day 112 に本事象は非薬物治療により消失した。本被験者は，不安定狭心症及び心房細動により投与を中止し（中止日不明），治験薬の最終投与日は Day 84 であった。本事象と治験薬との関連は否定された。

100 人年あたりの「動脈血栓塞栓イベント」の発現率は，オマリズマブ 300 mg 群が 0，150 mg 群が 0.96，75 mg 群が 0，プラセボ群で 0.68 であった。発現率の投与群間差（オマリズマブ投与群−プラセボ群）（95%信頼区間）は，オマリズマブ 300 mg 群が−0.68（−2.01，0.65），150 mg 群が 0.28（−2.02，2.58），75 mg 群が−0.68（−2.01，0.65）であり，オマリズマブ投与群とプラセボ群で発現率に大きな差はなかった（5.3.5.3-1-SCS-Appendix 1-Table 17.1）。

**第 II 相用量設定試験（Q4577g 試験）**

SAF（N = 90）で，「動脈血栓塞栓イベント」の発現はなかった。

## 2.1.5.6 悪性腫瘍

### 2.1.5.6.1 国際共同試験（評価資料）（第 III 相検証試験，E2306 試験）

E2306 試験で「悪性腫瘍」の発現はなかった。

### 2.1.5.6.2 外国試験（参考資料）

**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 2-22）。オマリズマブ 300 mg 群で表皮内悪性黒色腫が 1 名，プラセボ群で子宮頚部上皮異形成が 1 名に発現した。なお，プラセボ群の 1 名は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頚部腺癌と診断された。そのため，データベース上では子宮頸部上皮異形成として集計された。詳細を以下に示す。

- 表皮内悪性黒色腫（Q4882g 試験オマリズマブ 300 mg 群-被験者番号 21410，64 歳，女性，白人）
  治験薬の最終投与日は Day 59 であった。Day 121（追跡調査期）に軽度の表皮内悪性黒色腫が発現し，入院した。本事象は，重篤な有害事象として報告された。本事象は試験終了時には継続していたが，その後切除術により消失した。本被験者の報告では，組入れの 4 ヵ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。
- 子宮頸部上皮異形性（Q4881g 試験プラセボ群-被験者番号 13004，47 歳，女性，白人）
  Day 10（投与期）に高度の子宮頸部上皮異形性を発現し，入院した。本事象は，重篤な有害事象として報告された。治験薬投与は継続し，規定した投与回数を完了した。
  Day 46 に病理検査により，子宮頚部上皮内腺癌（cervical adenocarcinoma in situ）と診断された。Day 88 に本事象は切除術により消失した。本事象と治験薬との関連は否定された。

100 人年あたりの「悪性腫瘍」の発現率は，オマリズマブ 300 mg 群が 0.36 で，その他の投与群は 0 であった。なお，プラセボ群の 1 名に子宮頸部上皮異形性（データベース固定後に子宮頚部上皮内腺癌と診断）が発現したが，集計には含まれなかった。発現率の投与群間差（オマリズマブ 300 mg 群－プラセボ群）（95%信頼区間）は 0.36（−0.34，1.06）であり，オマリズマブ 300 mg 群とプラセボ群で発現率に大きな差はなかった（5.3.5.3-1-SCS-Appendix 1-Table 17.1）。

**第 II 相用量設定試験（Q4577g 試験）**

SAF（N = 90）で「悪性腫瘍」の発現はなかった。

## 2.1.5.7 注射部位反応

### 2.1.5.7.1 国際共同試験（第 III 相検証試験，E2306 試験）（評価資料）

「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。

オマリズマブ 150 mg 群では 2 名 4 件（注射部位内出血，注射部位紅斑，注射部位熱感，注射部位硬結），プラセボ群では 4 名に 5 件（注射部位出血，皮膚硬結，注射部位そう痒感，注射部位紅斑，局所腫脹）発現した。いずれも軽度で，プラセボ群の 1 名（皮膚硬結）は追跡調査期の発現であったが，その他の事象は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（5.3.5.1-1-E2306 試験-Listing 14.3.2-1.4）。

### 2.1.5.7.2 外国試験（参考資料）

**外国 3 試験併合データ**

「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）及び注射部位反応（HLT）をそれぞれ分けて評価した。

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（5.3.5.3-1-SCS-Appendix 1-Table16.1）。PT 別では，注射部位腫脹（オマリズマブ 300 mg 群 5 名，150 mg 群 0 名，75 mg 群 0 名，プラセボ群 0 名，以下同順），注射部位紅斑（4 名，0 名，0 名，0 名），注射部位疼痛（1 名，0 名，0 名，1 名），注射部位浮腫（1 名，0 名，0 名，0 名），局所腫脹（0 名，0 名，1 名，0 名）であった。これらの重症度は，オマリズマブ 300 mg 群の注射部位腫脹の 2 名，注射部位疼痛及び注射部位紅斑の各 1 名が中等度であった以外はすべて軽度であった。中等度であった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 1 名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。いずれの被験者も治験薬の投与は継続した。また，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（5.3.5.1-3-Q4881g 試験-Table 14.3/18，5.3.5.1-4-Q4882g 試験-Table 14.3/18，5.3.5.1-5-Q4883g 試験-Table 14.3/18，5.3.5.3-1-SCS-Appendix 1-Listing 4）。

血管外漏出（注射，注入および埋込み部位）（SMQ）の 100 人年あたりの発現率は，オマリズマブ 300 mg 群が 5.73，150 mg 群が 0，75 mg 群が 1.14，プラセボ群が 0.68 であった。発現率の投与群間差（オマリズマブ投与群−プラセボ群）（95%信頼区間）はオマリズマブ 300 mg 群で 5.05（1.94，8.16），150 mg 群で−0.68（−2.01，0.65），75 mg 群で 0.46（−2.14，3.06）であり，オマリズマブ 300 mg 群の発現率はプラセボ群に比べて高かったが，150 mg 群及び 75 mg 群は同程度であった（5.3.5.3-1-SCS-Appendix 1-Table 17.1）。

血管外漏出（注射，注入および埋込み部位）（SMQ）に比べ，より広い定義となる注射部位反応（HLT）を用いて，さらに評価した。その発現被験者数及び発現率をTable 2-23に示す。

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）で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（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。

**Table 2-23　全試験期間に発現した注射部位反応（HLT）の発現被験者数及び発現率（外国 3 試験併合データ，SAF）**

| HLT | オマリズマブ 300 mg 群 N = 412 | | オマリズマブ 150 mg 群 N = 175 | | オマリズマブ 75 mg 群 N = 146 | | プラセボ群 N = 242 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| PT | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 注射部位反応 | 11 | (2.7) | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 2 | (0.8) |
| 注射部位腫脹 | 5 | (1.2) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 注射部位紅斑 | 4 | (1.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 注射部位血腫 | 2 | (0.5) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 注射部位疼痛 | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.4) |
| 注射部位反応 | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.4) |
| 注射部位出血 | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 注射部位浮腫 | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 注射部位蕁麻疹 | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 注射部位そう痒感 | 0 | (0.0) | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |

Source：5.3.5.3-1-SCS-Appendix 1-Table 29.1
同一被験者が，同一の有害事象を複数回発現した場合，1 名として集計した。

**第 II 相用量設定試験（Q4577g 試験）**

SAF（N = 90）で「注射部位反応」の発現はなかった。

## 2.1.5.8　肝関連事象

### 2.1.5.8.1 国際共同試験（第 III 相検証試験，E2306 試験）（評価資料）

「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。以下に詳細を示す（5.3.5.1-1-E2306 試験-Listing 14.3.2-1.4）。

- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（E2306 試験オマリズマブ 300 mg 群-被験者番号 1059003，33 歳，男性）
  ベースライン時の ALT は 35 U/L と基準範囲内（0～45 U/L）であったが，Day 92 に 54 U/L，Day 188 に 98 U/L と増加した。Day 176（追跡調査期）に中等度のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加と報告された。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。肝機能検査項目の臨床的に注目すべき異常値の基準には該当しなかった（Table 1-8）。
- 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（E2306 試験オマリズマブ 150 mg 群-被験者番号 1063008，54 歳，女性）
  ベースライン時の AST（76 U/L，基準範囲：0～41 U/L）及び ALT（88 U/L，基準範囲：0～45 U/L）はいずれも基準範囲より高値であった。Day 92 に AST は 152 U/L，ALT は 213 U/L に増加し，Day 169 にそれぞれ 114 U/L，158 U/L に減少した。いずれも Day 36（投与期）に軽度のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び軽度のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加と報告された。本被験者は治験薬の投与は継続した。いずれも無処置で，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。なお，本被験者の Week 12（Day 92）及び Week 24（Day 169）の ALT 及び AST は肝機能検査項目の臨床的に注目すべき異常値の基準（ALT 又は AST > 3 × ULN）に該当した（3.2.1 項）。
- 高ビリルビン血症（E2306 試験プラセボ群-被験者番号 1024003，63 歳，男性）
  Day 86（投与期）に軽度の高ビリルビン血症が発現した。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（Day 86）の TBL は肝機能検査項目の臨床的に注目すべき異常値の基準（TBL > 2 × ULN）に該当した（3.2.1 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3.2.1 項に示す。

### 2.1.5.8.2 外国試験（参考資料）

**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，その他の投与群では発現はみられなかった。オマリズマブ 300 mg 群でトランスアミナーゼ上昇が 1 名に発現した。以下に詳細を示す。

- トランスアミナーゼ上昇（Q4883g 試験オマリズマブ 300 mg 群-被験者番号 35001，45 歳，男性，白人，BMI 29.5 kg/m$^2$）
  斑状丘疹状皮疹の発現により治験薬の投与を中止したため，最終投与日は Day 87 であっ

た。Day 195（追跡調査期）に中等度のトランスアミナーゼ上昇（測定値不明）が発現した。また同日，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った。治験薬との関連は否定された。

100 人年あたりの「肝関連事象」の発現率はオマリズマブ 300 mg 群が 0.36 で，他の投与群は 0 であった。発現率の投与群間差（オマリズマブ 300 mg 群−プラセボ群）（95%信頼区間）は，0.36（−0.34，1.06）であり，オマリズマブ 300 mg 群とプラセボ群で発現率に大きな差はなかった（5.3.5.3-1-SCS-Appendix 1-Table 17.1）。

**第 II 相用量設定試験（Q4577g 試験）**

SAF（N = 90）で「肝関連事象」の発現はなかった。

## 2.1.5.9 皮疹

### 2.1.5.9.1 国際共同試験（第 III 相検証試験，E2306 試験）（評価資料）

「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 群で 1 名 1 件（注射部位紅斑），プラセボ群で 2 名 3 件（注射部位そう痒感，注射部位紅斑，発疹）が発現した。いずれも軽度で，投与期の発現であった。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。オマリズマブ 150 mg 群で 1 名 1 件（注射部位紅斑），プラセボ群で 1 名 2 件（注射部位そう痒感，注射部位紅斑）は治験薬との関連を否定できないと判断された（5.3.5.1-1-E2306 試験-Listing 14.3.2-1.4）。

### 2.1.5.9.2 外国試験（参考資料）

**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った。PT 別では，そう痒症（オマリズマブ 300 mg 群 5 名，150 mg 群 3 名，75 mg 群 4 名，プラセボ群 2 名，以下同順）が最も多く，次いで紅斑（4 名，0 名，1 名，2 名），発疹（4 名，0 名，2 名，1 名）の順に多かった。これらのうち，オマリズマブ 150 mg 群及びプラセボ群の各 1 名に発現したそう痒症は高度であったが，その他は軽度又は中等度であった。

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（Q4881g 試験-被験者番号 13405，48 歳，女性）は，Day 45（投与期）にそう痒症が発現し，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（Q4882g 試験-被験者番号 24004，38 歳，女性）は，治験薬の最終投与日は Day 57 であり，Day 85（追跡調査期）にそう痒症を発現した。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も継続中であった。いずれも非重篤で，治験薬との関連は否定された（5.3.5.3-1-SCS-Appendix 1-Table 16.1，Listing 4，5.3.5.1-3-Q4881g 試験-Table 14.3/19，5.3.5.1-4-Q4882g 試験-Table 14.3/19，5.3.5.1-5-Q4883g 試験-14.3/19）。

100 人年あたりの「皮疹」の発現率は，オマリズマブ 300 mg 群で 7.52，150 mg 群で 3.82，75 mg 群で 9.14，プラセボ群で 5.43 であった。発現率の投与群間差（オマリズマブ投与群−プラセボ群）（95%信頼区間）はオマリズマブ 300 mg 群で 2.09（−2.86，7.04），150 mg 群で−1.61（−6.92，3.70），75 mg 群で 3.71（−3.66，11.08）であり，オマリズマブ投与群とプラセボ群で発現率に大きな差はなかった（5.3.5.3-1-SCS-Appendix 1-Table 17.1）。

## 2.2 個別有害事象の文章による説明

死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の叙述は，すべて各試験総括報告書に示した。

# 3 臨床検査値の評価

## 3.1 血液学的検査

### 3.1.1 国際共同試験（第 III 相検証試験，E2306 試験）（評価資料）

E2306 試験で評価した血液学的検査項目（Table 1-5）のうち，血小板数の Week 12 の平均値はベースラインに比べて減少した。ベースラインからの変化量はオマリズマブ投与群がプラセボ群に比べて大きかったが（オマリズマブ 300 mg 群 −10.362 ± 35.2704 × $10^9$/L，150 mg 群 −11.031 ± 31.7888 × $10^9$/L，プラセボ群−4.545 ± 37.3112 × $10^9$/L，以下同順），Week 12 の平均値はいずれの投与群も基準範囲内であった。Week 24 の平均値はいずれの投与群も基準範囲内であり，ベースラインからの変化量（−4.857 ± 38.5533 × $10^9$/L，150 mg 群−5.281 ± 31.4463 × $10^9$/L，プラセボ群−4.435 ± 34.0149 × $10^9$/L）も投与群間で同程度であった。その他の血液学的検査項目も，Week 12 及び Week 24 の平均値は基準範囲内であり，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（5.3.5.1-1-E2306 試験-Table 14.3-2.1.1）。

血小板数がベースライン及びベースライン後の両方で基準範囲内であった被験者の割合は，オマリズマブ 300 mg 群が，150 mg 群及びプラセボ群に比べて低かった（84.7%，90.0%，90.1%）が，300 mg 群でベースライン後に基準外低値にシフトした被験者の割合はプラセボ群と同程度であった（1.4%，2.9%，1.4%）。その他の血液学的検査項目も，ベースライン時基準範囲内からベースライン後に基準外値へシフトした被験者は少なく，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（5.3.5.1-1-E2306 試験-Table 14.3-2.1.2）。

血小板数について，臨床的に重要な異常値の基準（≤ 100 × $10^9$/L）に該当した被験者はいなかった（5.3.5.1-1-E2306 試験-Table 14.3-2.1.3）。

### 3.1.2 外国試験（参考資料）

#### 外国 3 試験併合データ

外国 3 試験併合データで評価した血液学的検査項目（Table 1-5）のうち，血小板数の平均値は，すべての投与群で Week 4 からベースラインに比べて減少し，Week 24（投与期終了時）のベースラインからの変化量（平均値 ± SD）は，オマリズマブ 300 mg 群が−10.97 ± 47.04 × $10^9$/L，150 mg 群が−8.02 ± 44.81 × $10^9$/L，75 mg 群が−0.20 ± 44.77 × $10^9$/L，プラセボ群が−2.56 ± 52.44 × $10^9$/L であった。しかしながら，試験期間を通していずれの投与群も平均値は基準範囲内であった（5.3.5.3-1-SCS-Appendix 1-Table 18.1）。

その他の血液学的検査項目の平均値は，いずれも投与期，追跡調査期を通して基準範囲内であり，また変動に特定の傾向も認められなかった（5.3.5.3-1-SCS-Appendix 1-Table 18.1）。

血小板数がベースライン及びベースライン後の両方で基準範囲内であった被験者の割合は，投与期及び追跡調査期を通してすべての投与群で約 90%であり，投与群間で差がみられた評価時点

はなかった。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低値へシフトした被験者の割合はいずれの投与群でも低かった（0.0%～1.7%）。その他の血液学的検査項目も，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へ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（5.3.5.3-1-SCS-Appendix 1-Table 18.3）。

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，試験終了時点で正常値（$140 \sim 400 \times 10^9$/L）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（Q4883g 試験-被験者番号 34601）は，追跡調査期の検査値（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（2.1.5.4 項）（5.3.5.3-1-SCS-Appendix 1-Listing 4，Listing 9）。

**第 II 相用量設定試験（Q4577g 試験）**

Q4577g 試験で評価した血液学的検査項目のうち，血小板数の平均値はベースラインに比べ，オマリズマブ投与群及びプラセボ群で Week 2 から減少傾向がみられたが，Week 16 までオマリズマブ投与群の変化量がプラセボ群に比べて大きい傾向はみられなかった。その他の血液学的検査項目は，投与期（4 週間）及び追跡調査期を通して，臨床的に意味のある変動はみられなかった（5.3.5.1-2-Q4577g 試験-Table 14.3/17）。

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へシフトした被験者の割合はいずれの検査項目も低く，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（5.3.5.1-2-Q4577g 試験-Table 14.3/18）。

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（5.3.5.1-2-Q4577g 試験-Table 14.3/19）。なお，Q4577g 試験では投与期及び追跡調査期を通して「血小板減少症」の発現はなかった（Table 2-22）。

## 3.2 血液生化学的検査

### 3.2.1 国際共同試験（第 III 相検証試験，E2306 試験）（評価資料）

E2306 試験で評価した血液生化学的検査項目（Table 1-5）は，Week 12 で大きな変動はみられなかった（5.3.5.1-1-E2306 試験-Table 14.3-2.1.1）。Week 24 でもクレアチンキナーゼ以外は大きな変動はみられなかった。クレアチンキナーゼは Week 24 のベースラインからの変化量が，オマリズマブ 300 mg 群が他の投与群に比べて大きかった（オマリズマブ 300 mg 群 62.89 ± 471.330 U/L，150 mg 群 7.62 ± 66.998 U/L，プラセボ群 17.32 ± 75.842 U/L，以下同順）。その要因は，オマリズマブ 300 mg 群 1 名（被験者番号 1062005）の Week 24 の測定値が 4083.0 U/L（ベースライン 100.0 U/L，Week 12 144.0 U/L）と高値であったためであり，その他の被験者では大きな変動はみられなかった（5.3.5.1-1-E2306 試験-Table 14.3-2.1.1，Listing 16.2.8-3.1）。なお，オマリズマブ 300 mg 群 1 名（被験者番号 1062005）のクレアチンキナーゼは過度の運動により増加したものであり，臨床上問題ないため，有害事象とは報告されなかった（5.3.5.1-1-E2306 試験-Listing 16.2.9-1.5）。

ALT で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，オマリズマブ 300 mg 群が他の投与群に比べて高かった（16.7%，2.9%，5.6%）。また，リン酸で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も，オマリズマブ 300 mg 群がプラセボ群に比べて高かった（5.6%，1.4%，0%）。その他の検査項目は，ベースライン時基準範囲内であったがベースライン後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（5.3.5.1-1-E2306 試験-Table 14.3-2.1.2）。

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（ベースラインから 50%以上の増加）に該当した被験者はいなかった（5.3.5.1-1-E2306 試験-Table 14.3-2.1.3）。

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の割合をTable 3-1に示す。臨床的に注目すべき異常値の基準に該当した被験者の割合は，いずれの投与群も低く，投与群間で同程度であった。

**Table 3-1 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の割合（E2306 試験，SAF）**

| 基準 | オマリズマブ 300 mg 群 N = 73 n/M (%) | オマリズマブ 150 mg N = 71 n/M (%) | プラセボ群 N = 74 n/M (%) |
|---|---|---|---|
| AST > 3 × ULN | 0/ 72 | 1/ 70 ( 1.4) | 0/ 71 |
| ALT 又は AST > 3 × ULN | 0/ 72 | 2/ 70 ( 2.9) | 0/ 72 |
| TBL > 1 × ULN | 0/ 72 | 3/ 69 ( 4.3) | 0/ 72 |
| TBL > 2 × ULN | 0/ 72 | 0/ 69 | 1/ 72 ( 1.4) |
| ALP > 1.5 × ULN | 1/ 72 ( 1.4) | 0/ 70 | 0/ 72 |
| ALP > 2 × ULN | 1/ 72 ( 1.4) | 0/ 70 | 0/ 72 |

Source：5.3.5.1-1-E2306 試験-Table 14.3-2.1.4
M = ベースライン後の測定値を有する被験者数
n =ベースライン後に新たに異常値の基準に該当した被験者数

異常値の基準に該当した被験者の詳細を以下に示す。

- オマリズマブ 300 mg 群で異常値の基準に該当した被験者は 1 名（被験者番号 1055013）であった。本被験者は Week 12 の ALP が 270 U/L（ベースライン 125 U/L，基準範囲：35～104 U/L）であった（ALP > 2 × ULN）。Week 24 には 155 U/L に減少した。本被験者で ALP に関連する有害事象の発現はなかった。
- オマリズマブ 150 mg 群で異常値の基準に該当した被験者は計 5 名であった。
  - 1 名（被験者番号 1020009）の Week 24 の ALT が 180 U/L（ベースライン 96 U/L，基準範囲：0～45 U/L）であった（ALT 又は AST > 3 × ULN）。肝機能に関する有害事象の発現はなかった。
  - 1 名（被験者番号 1051018）の Week 12 の TBL が 25 µmol/L（ベースライン 9 µmol/L，基準範囲：2～21 µmol/L）であった（TBL > 1 × ULN）。Week 24 には 19 µmol/L に減少した。肝機能に関する有害事象の発現はなかった。
  - 1 名（被験者番号 1051021）の Week 12 の TBL が 25 µmol/L（ベースライン 18 µmol/L，基準範囲：2～21 µmol/L）であった（TBL > 1 × ULN）。Week 24 には 21 µmol/L に減少した。肝機能に関する有害事象の発現はなかった。
  - 1 名（被験者番号 1059001）の Week 12 の TBL が 27 µmol/L（ベースライン 13 µmol/L，基準範囲：2～21 µmol/L）であった（TBL > 1 × ULN）。肝機能に関する有害事象の発現はなかった。
  - 1 名（被験者番号 1063008）の Week 12 の ALT が 213 U/L（ベースライン 88 U/L，基準範囲：0～45 U/L），AST が 152 U/L（ベースライン 76 U/L，基準範囲：0～41 U/L）であった（AST > 3 × ULN，ALT 又は AST > 3 × ULN）。Week 24 は，ALT が 158 U/L に低下したものの，異常値の基準に該当した（ALT 又は AST

> 3 × ULN）。AST は 114 U/L に減少し，異常値の基準には該当しなかった。本被験者は肝機能関連有害事象を発現した。詳細は2.1.5.8.1 項に示す。

- プラセボ群で異常値の基準に該当した被験者は 1 名（被験者番号 1024003）であった。本被験者は，Week 12 の TBL が 44 µmol/L（ベースライン 34 µmol/L，基準範囲：2～21 µmol/L）であった（TBL > 2 × ULN）。Week 24 に 26 µmol/L に減少した。本被験者は肝機能関連有害事象を発現した。詳細は2.1.5.8.1 項に示す。

## 3.3 尿検査

### 3.3.1 国際共同試験（第 III 相検証試験，E2306 試験）（評価資料）

E2306 試験で評価した尿検査項目（Table 1-5）は，いずれの投与群もベースラインと比べて大きな変動はみられなかった（5.3.5.1-1-E2306 試験-Table 14.3-2.2.1）。

# 4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関する他の観察項目

## 4.1 バイタルサイン

### 4.1.1 国際共同試験（第 III 相検証試験，E2306 試験）（評価資料）

坐位血圧及び脈拍数ともに，試験期間中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（5.3.5.1-1-E2306 試験-Table 14.3-3.1）。

バイタルサインの臨床的に注目すべき異常値の基準に該当した被験者の割合をTable 4-1に示す。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 20.5%，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（5.3.5.1-1-E2306 試験-Listing 14.3-4.1，Listing 16.2.7-2.1）。

**Table 4-1 バイタルサインの臨床的に注目すべき異常値の基準に該当した被験者の割合（E2306 試験，SAF）**

| 基準 | | オマリズマブ 300 mg 群 N = 73 n/M (%) | オマリズマブ 150 mg 群 N = 71 n/M (%) | プラセボ群 N = 74 n/M (%) |
|---|---|---|---|---|
| 血圧高値 | 収縮期血圧 140 mmHg 以上又は 拡張期血圧 90 mmHg 以上 | 15/73 (20.5) | 14/71 (19.7) | 9/71 (12.7) |
| 血圧低値 | 収縮期血圧 90 mmHg 未満又は 拡張期血圧 60 mmHg 未満 | 7/73 (9.6) | 9/71 (12.7) | 13/71 (18.3) |
| 徐脈 | 脈拍数 60 bpm 未満 | 1/73 (1.4) | 4/71 (5.6) | 3/71 (4.2) |
| 頻脈 | 脈拍数 100 bpm 超 | 2/73 (2.7) | 2/71 (2.8) | 1/71 (1.4) |

Source：5.3.5.1-1-E2306 試験-Table 14.3-3.2
M = ベースライン後の測定値を有する被験者数
n =ベースライン後に新たに異常値の基準に該当した被験者数

### 4.1.2 外国試験（参考資料）

**外国 3 試験併合データ**

外国 3 試験併合データでは，投与期（24 週間）及び追跡調査期（16 週間）ともに脈拍数，並びに拡張期及び収縮期血圧のベースラインからの変動は小さく，特定の傾向は認められなかった。なお，試験を中止した被験者（ベースライン及びベースライン後の両方の測定値を有する被験者）で，オマリズマブ 75 mg 群（n = 10）の中止時の収縮期血圧のベースラインからの平均変化量（± SD）が 11.0 ± 13.6 mmHg と，他の投与群の平均変化量（0.1～2.4 mmHg）に比べて大きかった。脈拍数の平均変化量（3.0 ± 9.9 bpm）及び拡張期血圧の平均変化量（2.0 ± 6.6 mmHg）は他の投与群と同程度であった（5.3.5.3-1-SCS-Appendix 1-Table 19.1）。

**第 II 相用量設定試験（Q4577g 試験）**

Q4577g 試験で「臨床的に注目すべき異常値の基準」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（5.3.5.1-2-Q4577g 試験-Table 14.3/24）。

## 4.2 抗オマリズマブ抗体

### 4.2.1 国際共同試験（第 III 相検証試験，E2306 試験）（評価資料）

E2306 試験で抗オマリズマブ抗体は検出されなかった（5.3.5.1-1-E2306 試験-Table 14.3-2.3.1）。

### 4.2.2 外国試験（参考資料）

**外国 3 試験併合データ**

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。なお，オマリズマブ 300 mg 群の 1 名（Q4883g 試験-被験者番号 35801）で Day 1 投与前のオマリズマブ Fc 部位に対する抗体検査が陽性であった。しかしながら，Week 40 では陰性であったため，抗オマリズマブ抗体陽性ではないと判断した。本被験者が試験開始前にオマリズマブを使用した記録はなかった（5.3.5.3-1-SCS-Appendix 1-Listing 8，5.3.5.1-5-Q4883g 試験-5.12.2 項）。

**第 II 相用量設定試験（Q4577g 試験）**

Q4577g 試験で抗オマリズマブ抗体は検出されなかった。

# 5 特別な患者集団及び状況下における安全性

## 5.1 内因性要因

本項では，国際共同試験（E2306 試験）の部分集団別（年齢，性別，体重）に，全試験期間の有害事象を評価した。

### 5.1.1 年齢

18 歳未満の被験者では，有害事象は 4 名すべてに発現した（オマリズマブ 300 mg 群 2 名，150 mg 群 1 名，プラセボ群 1 名）。18 歳以上 65 歳未満の発現率は，同順で 54.5%（36/66 名），56.5%（39/69 名），55.2%（37/67 名）であった。65 歳以上では 40%（2/5 名），100%（1/1 名），50.0%（3/6 名）であった。18 歳未満及び 65 歳以上の被験者数が少ないため，年齢間の厳密な評価は困難ではあるものの，いずれの年齢区分でもオマリズマブ投与群の発現率がプラセボ群より高くなるという傾向はみられなかった（5.3.5.1-1-E2306 試験-Table 14.3.1-1.1b）。なお，18 歳未満（青少年）の有害事象は5.3 項で詳述する。

### 5.1.2 性別

男性の有害事象の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はすべて消失，女性は 6 名が継続中であった。「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（5.3.5.1-1-E2306 試験-Table 14.3.1-1.1a）。

### 5.1.3 体重

オマリズマブ 300 mg 群及びプラセボ群では体重 40 kg 未満の被験者はいなかった。オマリズマブ 150 mg 群で体重 40 kg 未満の 1 名に有害事象（中等度の橈骨骨折）が発現した。40 kg 以上 80 kg 未満の被験者での有害事象発現率は，オマリズマブ 300 mg 群が 54.7%（35/64 名），150 mg 群が 56.7%（34/60 名），プラセボ群が 54.4%（37/68 名）であった。80 kg 以上では同順で 55.6%（5/9 名），60.0%（6/10 名），66.7%（4/6 名）であった。体重 40 kg 未満及び 80 kg 以上の被験者数が少なく，体重間の厳密な評価は困難ではあるものの，全体重区分でオマリズマブ投与群の有害事象発現率はプラセボ群に比べて同程度か，それより低かった（5.3.5.1-1-E2306 試験-Table 14.3.1-1.1d）。

## 5.2 外因性要因

外因性要因のオマリズマブ投与に及ぼす影響を評価する特別な試験は実施していない。オマリズマブは皮下投与されることから，これまでライフスタイルや食事の習慣など外因性要因が及ぼす影響は認められていない。

## 5.3 青少年 CU 患者

本項では青少年 CU 患者の安全性について，国際共同試験（E2306 試験）に組み入れられた青少年被験者を対象に評価した。また，E2306 試験に組み入れられた被験者数が少ないことから，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国内臨床試験（B1301，B1301E1 試験）のデータも併せて評価した。

#### 国際共同試験（第 III 相検証試験，E2306 試験）

E2306 試験の青少年被験者で発現した有害事象一覧をTable 5-1に示す。

青少年被験者はオマリズマブ 300 mg 群 2 名，150 mg 群で 1 名，プラセボ群で 1 名が組み入れられ，いずれも有害事象を発現した。なお，青少年被験者はいずれも日本人であった。

青少年被験者で発現した有害事象は，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もなかった。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，副鼻腔炎（オマリズマブ 300 mg 群）及びうつ病（プラセボ群）以外は消失した。

器官別又は症候群別有害事象（2.1.5 項）の発現はなかった（5.3.5.1-1-E2306 試験-Listing 14.3.2-1.4，Listing 14.3.2-1.5）。

**Table 5-1　　青少年被験者で発現した有害事象一覧（E2306 試験，SAF）**

| 投与群 | 被験者番号 | 年齢/性別/人種 | 期 | 重篤性 | 有害事象(PT) | 発現日(Day) | 消失日(Day) | 重症度 | 治験薬との関連 | 治験薬 | 処置 | 転帰 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| オマリズマブ 300 mg 群 | | | | | | | | | | | | |
| | 1018010 | [redacted]AS | 投与期 | No | 白血球減少症 | 1 | 35 | 軽度 | 否定できる | 1 | 1 | 2 |
| | | | 投与期 | No | 鼻咽頭炎 | 13 | 27 | 軽度 | 否定できる | 1 | 10 | 2 |
| | | | 追跡調査期 | No | 副鼻腔炎 | 157 | - | 中等度 | 否定できる | 999 | 10 | 1 |
| | 1025006 | [redacted]AS | 追跡調査期 | No | 鼻咽頭炎 | 85 | 92 | 軽度 | 否定できる | 999 | 10 | 2 |
| | | | 追跡調査期 | No | 咽頭炎 | 99 | 146 | 軽度 | 否定できる | 999 | 10 | 2 |
| オマリズマブ 150 mg 群 | | | | | | | | | | | | |
| | 1018008 | [redacted]AS | 投与期 | No | 橈骨骨折 | 18 | 35 | 中等度 | 否定できる | 1 | 10 | 2 |
| プラセボ群 | | | | | | | | | | | | |
| | 1022002 | [redacted]AS | 投与期 | No | うつ病 | 14 | - | 軽度 | 否定できる | 1 | 10 | 1 |

Source：5.3.5.1-1-E2306 試験-Listing 16.2.7-2.1
治験薬投与開始日を Day 1 とした
性別：F＝女性
人種：AS＝アジア人
治験薬：1＝処置なし，3＝治験薬の休薬，4＝治験薬の投与中止，997＝不明，999＝該当せず
処置：1＝治療なし，10＝薬物又は非薬物治療あり
転帰：1＝回復せず又は消失せず，2＝回復又は消失，3＝回復中又は消失中，4＝後遺症を残して回復又は消失

### 外国 3 試験併合データ

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数は計 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，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）であった。全体集団の結果（2.1.1.2.2 項）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（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 0 名，以下同順），鼻咽頭炎（2 名，1 名，0 名，1 名），悪心（2 名，0 名，0 名，1 名），疲労及び副鼻腔炎（各 2 名，0 名，1 名，0 名）であった（5.3.5.3-1-SCS-Appendix 1-Table 27.1）。

投与期 24 週間の集計に含まれた青少年被験者数は計 29 名（オマリズマブ 300 mg 群 9 名，150 mg 群 7 名，75 mg 群 5 名，プラセボ群 8 名）で，投与期 24 週間の有害事象発現率は，オマリズマブ 300 mg 群が 66.7%（6/9 名），150 mg 群が 57.1%（4/7 名），75 mg 群が 40.0%（2/5 名），プラセボ群が 75.0%（6/8 名）であった。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。全体で多くみられた有害事象（計 3 名以上に発現）は，鼻咽頭炎（1 名，1 名，0 名，1 名），副鼻腔炎（1 名，0 名，1 名，1 名）であった（5.3.5.3-1-SCS-Appendix 1-Table 27.3）。

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 群の鼻咽頭炎が 1 名（Q4882g 試験-被験者番号 21901）とプラセボ群の高血糖が 1 名（Q4883g 試験-被験者番号 31413）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。高血糖は重篤な有害事象として報告された（Table 7-2）。これ以外の重篤な有害事事象は，オマリズマブ 150 mg 群の虫垂炎が 1 名（Q4881g 試験-被験者番号 12104）であった。本事象は中等度で，治験薬の投与は継続し，非薬物治療により消失した。投与中止に至った有害事象は，プラセボ群の喘息が 1 名（Q4881g 試験-被験者番号 12302）であった。本事象は軽度で，投与中止及び薬物治療により消失した。休薬に至った有害事象の発現はなかった（5.3.5.3-1-SCS-Appendix 1-Listing 4）。

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，「注射部位反応」（オマリズマブ 150 mg 群 1 名），「血小板減少症」（オマリズマブ 150 mg 群 1 名），「皮疹」（プラセボ群 1 名）であった。「血小板減少」は中等度の血便排泄，「注射部位反応」は軽度の注射部位そう痒感，「皮疹」は軽度の発疹で，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臨床試験**

本項では，小児アレルギー性喘息患者を対象とした国内臨床試験の安全性成績を要約する。

日本人小児アレルギー性喘息患者（6～15 歳）を対象とした B1301 試験は 24 週間の非盲検非対照試験で，38 名が組み入れられた。B1301E1 試験は，B1301 試験の継続投与試験で承認取得時まで継続した（平均曝露期間：92 週間）。B1301E1 試験のベースライン時の平均年齢は 11.5 歳（範囲 7～16 歳）であった。

オマリズマブ群の有害事象発現率は，B1301 試験が 94.7%，B1301E1 試験が 100%であった。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かった。オマリズマブとの関連が否定できない重篤な有害事象の発現はわずか（B1301 試験 2 名，B1301E1 試験 1 名，Table 7-7）であった。また投与中止に至った有害事象の発現はなかった（B1301 試験 0%，B1301E1 試験 0%）。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」，「チャーグ・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（1.13.1-3-2.5，2.7.4，5.3.5.4-1-B1301E1 試験）。

## 5.4 日本人部分集団

本項では，E2306 試験に組み入れられた日本人被験者の安全性成績を示す。

### 5.4.1 被験者の内訳

日本人 CU 患者 105 名がランダム化（オマリズマブ 300 mg 群 35 名，150 mg 群 34 名，プラセボ群 36 名，以下同順）され，101 名が投与期を完了した。投与期を中止した理由は，150 mg 群

の 1 名が有害事象，プラセボ群の 3 名が治験担当医師の判断（1 名）及び同意撤回（2 名）であった。ランダム化された被験者のうち 2 名は投与期に試験を中止し，103 名が追跡調査期に移行した。98 名が追跡調査期を完了した。追跡調査期を中止した理由は，効果不十分が 2 名（オマリズマブ 300 mg 群，150 mg 群で各 1 名）と最も多く，CU の新規治療（プラセボ群），治験担当医師の判断（300 mg 群），同意撤回（300 mg 群）がそれぞれ 1 名であった（5.3.5.1-1-E2306 試験-Table 14.1-1.2a，Table 14.1-1.3a，Listing 14.1-1.2）。

### 5.4.2 人口統計学的特性及びその他の特性

日本人被験者（N = 105）の平均年齢は 44.3 歳であり，18 歳未満の被験者の割合は 3.8%，65 歳以上の被験者の割合は 6.7%であった。性別は男女比が 3：7 であった。平均体重は 62.33 kg であり，80 kg 以上の被験者は約 1 割（11.4%）であった（Table 7-10）。CU の罹病期間（平均値，以下同様）は 4.78 年であり，過去に CU に対して使用した治療薬の数は 7.7 であった。ベースラインの週間そう痒スコアは 13.21，UAS7 は 29.55，In-clinic UAS は 5.0 であった。ベースラインの血清中総 IgE 濃度（中央値）は 381 ng/mL，CU index 陽性の被験者は約 1 割（12.4%）であった。ベースライン時に血管性浮腫ありの被験者は約 1 割（7.6%）であった（Table 7-11）。人口統計学的特性及び疾患特性は，男女比，BMI 区分の分布，CU 罹病期間，及び CU index 陽性の被験者の割合に関して群間で違いがみられたが，その他の項目は群間に不均衡はなかった。また，全体集団と比べて日本人被験者の CU index 陽性の被験者の割合，血管浮腫ありの被験者の割合がやや低かったものの，その他の主な人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は全体集団と日本人被験者で大きな違いはなかった（5.3.5.1-1-E2306 試験-Table 14.1-3.1a，Table 14.1-3.2a）。

本試験組入れ前に 93.3%の被験者が CU の治療を受けており，89.5%が H1AH を使用していた。全身ステロイドは 33.3%，外用剤は 44.8%，H2AH は 35.2%，LTRA は 29.5%，免疫抑制剤は 9.5%の被験者が使用していた（5.3.5.1-1-E2306 試験-Table 14.1-5.1a）。

### 5.4.3 曝露状況

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。ほとんどの被験者に治験薬が 3 回すべて投与された（オマリズマブ 300 mg 群 100%，150 mg 群 97.1%，プラセボ群 91.7%）（5.3.5.1-1-E2306 試験-Table 14.3-1.1.1a）。

### 5.4.4 比較的よくみられる有害事象

#### 有害事象

投与期 12 週間の SOC 別及び PT 別有害事象発現被験者数及び発現率をTable 7-12に示す。

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か，又は高かった。副作用発現率は，オマリズマブ 300 mg 群が 11.4%（4/35

名），150 mg 群が 8.8%（3/34 名），プラセボ群が 8.3%（3/36 名）であり，投与群間で同程度であった（5.3.5.1-1-E2306 試験-Table 14.3.1-1.2a，Table 14.3.1-3.2a）。

全体で多くみられた SOC（いずれかの群で発現率 8%以上）は「感染症および寄生虫症」，「皮膚および皮下組織障害」，「神経系障害」，「胃腸障害」，「傷害，中毒および処置合併症」であった。また，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，湿疹，頭痛，咽頭炎であった。

オマリズマブ投与群のいずれかでの発現がプラセボ群に比べて 2 名以上多かった SOC 別有害事象は，「胃腸障害」（オマリズマブ 300 mg 群 1 名，150 mg 群 4 名，プラセボ群 2 名，以下同様），「傷害，中毒および処置合併症」（0 名，4 名，1 名），「呼吸器，胸郭および縦隔障害」（2 名，1 名，0 名）であった。オマリズマブ投与群のいずれかでの発現がプラセボ群に比べて 2 名以上多かった PT 別有害事象は，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）であった（5.3.5.1-1-E2306 試験-Table 14.3.1-1.2a）。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（5.3.5.1-1-E2306 試験-Table 14.3.1-2.2a）。

追跡調査期 12 週間の SOC 別及び PT 別有害事象発現被験者数及び発現率をTable 7-13に示す。

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（5.3.5.1-1-E2306 試験-Table 14.3.1-1.3a）。いずれの事象も軽度であった（5.3.5.1-1-E2306 試験-Table 14.3.1-2.3a）。

**死亡，重篤な有害事象，その他の重要な有害事象**

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 名に咽頭浮腫が発現した。詳細は2.1.4.1.1 項に示す。

**器官別又は症候群別有害事象**

器官別又は症候群別有害事象として特定した有害事象（1.1.4.1 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（5.3.5.1-1-E2306 試験-Listing 14.3.2-1.4）。

### 5.4.5 臨床検査，バイタルサイン

血小板数及びその他の臨床検査の平均値は，Week 12 及び 24 ともにいずれの投与群も基準範囲内で，大きな変動はみられなかった（5.3.5.1-1-E2306 試験-Table 14.3-2.1.1a）。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 150 mg 群で 1 名（ALT 又は AST > 3 × ULN），プラセボ群で 1 名（TBL > 2 × ULN）にみられ，300 mg 群の被験者ではみられなかった。オマリズマブ 150 mg 群の 1 名（被験者番号 1020009）の ALT（基準範囲：0～45 U/L）は，ベースラインが 96 U/L，Week 12 が 123 U/L で，Week 24 が 180 U/L であり，Week 24 の値が異常値の基準に該当した。本被験者で，肝機能に関する有害事象は報告されなかった。プラセボ群の 1 名（被験者番号 1024003）の TBL（基準範囲：2～21 µmol/L）は，ベースラインが 34 µmol/L，Week 12 が 44 µmol/L であり，Week 12 の値が異常値の基準に該当した。Week 12（Day 86）に軽度の高ビリルビン血症として報告された。無処置で，Week 24 の TBL は 26 µmol/L と，ほぼ基準値に復していたものの，試験終了時点で事象は継続中と報告された。治験薬との関連は否定されなかった（5.3.5.1-1-E2306 試験-Listing 14.3.4-1.2，Listing 16.2.7-1.2）。

バイタルサインは，坐位血圧及び脈拍数ともに，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（5.3.5.1-1-E2306 試験-Table 14.3-3.1a）。バイタルサインの臨床的に注目すべき異常値の基準に関する評価では，血圧高値の基準に該当した被験者の割合はオマリズマブ 300 mg 群がその他の投与群に比べて高かった（オマリズマブ 300 mg 群 22.9%，150 mg 群 14.7%，プラセボ群 13.9%）。オマリズマブ 150 mg 群の 1 名で高血圧の有害事象が発現した。追跡調査期の発現で，軽度であり，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（5.3.5.1-1-E2306 試験-Table 14.3-3.2a，Listing 16.2.7-2.1）。血圧低値及び徐脈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。頻脈の基準に該当した被験者はいなかった（5.3.5.1-1-E2306 試験-Table 14.3-3.2a，Listing 16.2.7-2.1）。

## 5.5 薬物相互作用

オマリズマブの薬物動態に，薬物相互作用の要因となる代謝酵素，トランスポーター，及びタンパク結合は関与していないことから，薬物相互作用が生じる可能性は小さいと考えられる。そのため，オマリズマブの薬物相互作用を評価する臨床試験は実施していない。

なお，外国第 III 相試験の結果を用いて，「H1AH（承認用量範囲内）で治療不十分な CU 患者」（Q4881g 及び Q4882g 試験）と「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」（Q4883g 試験）での安全性を比較し，併用薬の違いによる安全性への影響を評価した。その結果，Q4881g 及び Q4882g 試験と Q4883g 試験で PT 別有害事象発現率に大きな違いはなかったため，併用薬による安全性評価への影響はほぼないと考える（1.1.3.1.1 項）。

## 5.6 妊娠及び授乳時の使用

### （1）妊婦に対する影響

本剤の安全性評価に使用した臨床試験（Table 1-1）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（Q4881g 試験-オマリズマブ 150 mg 群）は人工中絶，1 名は（ADE05 試験-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（5.3.5.1-3-Q4881g 試験-Listing 16.2/15，7.10 項，5.3.5.1-4-Q4882g 試験-Listing 16.2/15，7.10 項，5.3.5.1-5-Q4883g 試験-Listing 16.2/15，5.10 項，5.3.5.1-2-Q4577g 試験-Listing 16.2/5，5.3.5.4-2-ADE05 試験-Post text supplement 2，ADE05 試験-addendum-5 項）。

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，並びに先天異常を評価することである。中間報告（試験期間：2006 年 9 月 29 日～2014 年 11 月 30 日）では，248 名（155 名が妊娠第一期，70 名が妊娠第二期，23 名が妊娠第三期）が解析対象となった。

248 名中 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。内訳は，重要な（先天性）異常又は欠損が 14 名（斜頚 4 名，尿道下裂，斜頭症，水腎症が各 2 名，皮膚肥満細胞症，卵円孔開存，動静脈奇形，膀胱尿管逆流症，両側の腎盂拡張，逆流性腎症，心室中隔欠損症，心房中隔欠損症が各 1 名，重複あり），その他の（先天性）異常又は欠損が 22 名（うち 3 名は主な先天異常とその他の先天異常を併発）であった。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 患者の添付文書（案）でも同様に注意喚起することとした。

### （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 患者の添付文書（案）でも同様に注意喚起することとした。

## 5.7 過量投与

本剤の安全性評価に使用した臨床試験（Table 1-1）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。

## 5.8 薬物乱用

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。

## 5.9 離脱症状及び反跳現象

### 5.9.1 国際共同試験（第 III 相検証試験，E2306 試験）（評価資料）

Full analysis set（FAS）を対象に治験薬最終投与後の CU 症状が悪化した被験者（1.1.4.5 項）を評価した。

E2306 試験で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（5.3.5.1-1-E2306 試験-Table 14.2-20.1）。

### 5.9.2 外国試験（参考資料）

#### 外国 3 試験併合データ

外国 3 試験併合データの治験薬最終投与後の CU の悪化をTable 5-2に示す。

週間そう痒スコアがベースラインから 150%以上悪化，CU に関連する重篤な有害事象の発現，又は高度の有害事象の発現のいずれかに該当した被験者の割合は，オマリズマブ 300 mg 群で 11.7%（48/412 名），150 mg 群で 16.6%（29/175 名），75 mg 群で 11.0%（16/146 名），プラセボ群で 8.3%（20/242 名）であり，オマリズマブ 150 mg 群が他の投与群に比べて高かった。オマリズマブ 150 mg 群は，プラセボ群との投与群間差（オマリズマブ投与群 – プラセボ群）の 95%信頼区間の下限が 0 を超えたが，オマリズマブの投与群間で用量依存性はみられなかった。

UAS7 がベースラインから 150%以上悪化，CU に関連する重篤な有害事象の発現，又は高度の有害事象の発現のいずれかに該当した被験者の割合は，オマリズマブ 300 mg 群で 10.0%（41/412 名），150 mg 群で 9.1%（16/175 名），75 mg 群で 6.2%（9/146 名），プラセボ群で 8.3%（20/242 名）であり，投与群間で同程度であった。また，オマリズマブ投与群とプラセボ群との投与群間差の 95%信頼区間はいずれも 0 を含み，投与群間で大きな差はなかった。

週間膨疹スコアがベースラインから 150%以上の悪化，CU に関連する重篤な有害事象の発現，又は高度の有害事象の発現のいずれかに該当した被験者の割合は，オマリズマブ 300 mg 群で

11.2%（46/412 名），150 mg 群で 12.0%（21/175 名），75 mg 群で 6.8%（10/146 名），プラセボ群で 9.1%（22/242 名）であった。オマリズマブ 300 mg 群及び 150 mg 群の被験者の割合は他の投与群に比べて高かったが，オマリズマブ投与群とプラセボ群との投与群間差の 95%信頼区間はいずれも 0 を含み，投与群間で大きな差はなかった。

**Table 5-2　　治験薬最終投与後の CU 症状の悪化（外国 3 試験併合データ，SAF）**

| | オマリズマブ 300 mg 群 N = 412 n (%) | オマリズマブ 150 mg 群 N = 175 n (%) | オマリズマブ 75 mg 群 N = 146 n (%) | プラセボ群 N = 242 n (%) |
|---|---|---|---|---|
| CU に関連する有害事象 | | | | |
| 重篤な有害事象 | 5 (1.2) | 2 (1.1) | 1 (0.7) | 3 (1.2) |
| 高度の有害事象 | 27 (6.6) | 8 (4.6) | 7 (4.8) | 6 (2.5) |
| 週間そう痒スコア | | | | |
| ベースラインから 125%以上の悪化 | 75 (18.2) | 35 (20.0) | 25 (17.1) | 39 (16.1) |
| ベースラインから 150%以上の悪化 | 29 (7.0) | 22 (12.6) | 11 (7.5) | 13 (5.4) |
| ベースラインから 150%以上の悪化，CU に関連する重篤な有害事象，又は高度の有害事象 | 48 (11.7) | 29 (16.6) | 16 (11.0) | 20 (8.3) |
| 群間差（オマリズマブ群 − プラセボ群）-%[a)] | 2.5 | 9.5 | 4.6 | − |
| 群間差の 95%CI | (−2.2, 7.2) | (3.4, 15.6) | (−1.5, 10.6) | − |
| UAS7 | | | | |
| ベースラインから 125%以上の悪化 | 49 (11.9) | 25 (14.3) | 15 (10.3) | 28 (11.6) |
| ベースラインから 150%以上の悪化 | 18 (4.4) | 9 (5.1) | 3 (2.1) | 13 (5.4) |
| ベースラインから 150%以上の悪化，CU に関連する重篤な有害事象，又は高度の有害事象 | 41 (10.0) | 16 (9.1) | 9 (6.2) | 20 (8.3) |
| 群間差（オマリズマブ群 − プラセボ群）-%[a)] | 1.6 | 0.5 | -1.8 | − |
| 群間差の 95%CI | (−3.0, 6.2) | (−5.4, 6.3) | (−7.4, 3.8) | − |
| 週間膨疹スコア | | | | |
| ベースラインから 125%以上の悪化 | 46 (11.2) | 21 (12.0) | 8 (5.5) | 34 (14.0) |
| ベースラインから 150%以上の悪化 | 21 (5.1) | 14 (8.0) | 3 (2.1) | 15 (6.2) |
| ベースラインから 150%以上の悪化，CU に関連する重篤な有害事象，又は高度の有害事象 | 46 (11.2) | 21 (12.0) | 10 (6.8) | 22 (9.1) |
| 群間差（オマリズマブ群 − プラセボ群）-%[a)] | 2.0 | 2.6 | -1.9 | − |
| 群間差の 95%CI | (−2.8, 6.8) | (−3.8, 9.0) | (−7.9, 4.1) | − |

Source：5.3.5.3-1-SCS-Appendix 1-Table 22.1，Table 22.2，Table 23.1，Table 23.2，Table 24.1，Table 24.2
a) ベースラインから 150%以上の悪化，CU に関連する重篤な有害事象，又は高度の有害事象の発現率に対する群間差

## 5.10　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

気管支喘息の添付文書では，オマリズマブ投与中にめまい，疲労，失神，傾眠が認められているため，「自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事する場合には十分に注意させること」と注意喚起している。CU 患者を対象とした臨床試験成績から，新たな所見は得られていないため，CU 患者に対しても同様に注意喚起することとした。

# 6 市販後データ

## 6.1 公表論文

PSUR 21 の調査期間中（調査期間：2015 年 1 月 1 日～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-PSUR 21-Section 11）。

## 6.2 進行中の試験

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

## 6.3 市販後の経験

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 ヵ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 ヵ国以上で承認を取得している。なお，アレルギー性喘息及び CSU の適応症ともに，米国では Genentech 社が販売しているが，これまで入手した安全性データは，ノバルティス社及び Genentech 社共同で 1 つの PSUR にまとめて評価している。本項では，PSUR 21（調査期間：2015 年 1 月 1 日から 2015 年 12 月 31 日）の調査期間中に両社で収集したオマリズマブの安全性情報を要約する。詳細は 5.3.6-1-PSUR 21 示す。

### 6.3.1 曝露量

CSU の用法・用量は，血清中総 IgE 濃度及び体重によらず，150 mg 又は 300 mg を 4 週間隔で皮下投与する。アレルギー性喘息の用法・用量は血清中総 IgE 濃度及び体重に基づき，オマリズマブを 75 mg，150 mg，225 mg，300 mg，375 mg，450 mg，525 mg，及び 600 mg のいずれかを 2 週又は 4 週間隔で皮下投与する。

以下に，臨床試験で本剤に曝露された被験者数，及び市販後の曝露量を示す。

#### 臨床試験

開発国際誕生日から PSUR 21 のデータロック日（data lock point，DLP，2015 年 12 月 31 日）までに，ノバルティス社及び Genentech 社が実施した CU 患者及びアレルギー性喘息患者を対象とした臨床試験で，15140 名にオマリズマブが投与された。内訳は CU 患者を対象とした試験で 1536 名，アレルギー性喘息患者を対象とした試験で 13604 名（このうち 95 名は健康被験者）であった。

**市販後**

市販後の曝露量（患者年）は，総販売量（kg）及び 1 日推奨用量（13.63 mg）に基づき算出した。PSUR 21 の調査期間中の総販売量は 573.8 kg であり，曝露量は 115335 患者年と推定された。CU 患者とアレルギー性喘息患者の内訳は，それぞれ 17300 患者年，80734 患者年であった。また，国際誕生日からの総販売量は 3393 kg で，総曝露量は 681927 患者年と推定された。CU 患者とアレルギー性喘息患者の内訳は，それぞれ 102298 患者年，477391 患者年であった。

## 6.3.2 安全性報告件数の要約

安全性報告件数の要約をTable 6-1に示す。

**Table 6-1 安全性報告件数の要約**

| | PSUR 21 調査期間（2015 年 1 月 1 日～2015 年 12 月 31 日） | 累積（～2015 年 12 月 31 日） |
|---|---|---|
| 臨床試験での重篤症例 | | |
| 関連性あり | 2 | 52 [a)] |
| 関連性なし | 25 | 820 |
| 市販後の副作用症例 | | |
| 自発報告又は文献 | 4018 | 27302 |
| 市販後調査での重篤症例 | 1018 [a)] | 4829 [a)] |

Source：5.3.6-1-PSUR 21-Executive Summary
a) 関連性が評価できない症例も含む

## 6.3.3 Core Safety Risk Management Plan に基づく安全性評価

Core Safety Risk Management Plan Version 11.0 に基づき，以下に示す重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクに該当する有害事象に注目し，PSUR 21 の DLP までに累積又は調査期間中に報告された安全性データを評価した。有害事象の検索には，MedDRA バージョン 18.1 を使用した。

- 重要な特定されたリスク：アナフィラキシー及びアナフィラキシー様反応，血清病及び血清病様反応，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
- 重要な潜在的リスク：動脈血栓塞栓イベント，悪性腫瘍

これらの事象については，PSUR 21 の調査期間中，いずれも新たな懸念は特定されなかったが，今後も引き続き慎重に観察を行う。

### 6.3.3.1 重要な特定されたリスク

#### 6.3.3.1.1 アナフィラキシー及びアナフィラキシー様反応

「アナフィラキシー及びアナフィラキシー様反応」は，（1）Narrow SMQ による検索（SMQ の「アナフィラキシー／アナフィラキシー様ショック状態（narrow）」，「アナフィラキシー反

応（narrow）」），（2）アルゴリズム SMQ による検索（SMQ「アナフィラキシー反応（narrow）」）で該当事象を抽出し，抽出した事象のうち Sampson 基準（5.3.6-1-PSUR 21-Table 16.2）に合致した事象を「アナフィラキシー及びアナフィラキシー様反応」として評価した。

PSUR 21 の DLP までに累積された安全性データで，（1）又は（2）に該当する報告は 3541 名（CU 患者 245 名，アレルギー性喘息患者，適応症不明又は適応外患者 3296 名）に認められた。

PSUR 21 の調査期間中に Sampson 基準に該当する報告は 52 名（CU 患者 18 名，アレルギー性喘息患者，適応症不明又は適応外患者 34 名）に認められ，報告率は 4.3 名/1000 人・年であった。死亡に至った症例はなかった。

PSUR 21 の調査期間中に，米国の claims database のデータを解析し，オマリズマブを処方された患者におけるアナフィラキシーのリスクを評価した非介入試験（A2453 試験）の最終報告書が得られた。オマリズマブ投与後のアナフィラキシーは，6148 名中 18 名で認められた。アナフィラキシーの既往歴の有無とオマリズマブ投与後のアナフィラキシーの発現との関連を評価した症例対照研究[Study Q4458g]で，本剤と関連のないアナフィラキシーの既往歴が，本剤投与後のアナフィラキシー発現のリスク因子となる可能性が示唆され，Core Data Sheet（CDS）にその旨記載しており，A2453 試験の結果では新たな問題はみられず，CDS の改訂は不要と判断した。

#### 6.3.3.1.2 血清病及び血清病様反応

「血清病及び血清病様反応」は，PT が「血清病」及び「血清病様反応」に該当する事象を評価した。

PSUR 21 の調査期間中に上記に該当する報告は，12 名（CU 患者 3 名，アレルギー性喘息患者，適応症不明又は適応外患者 9 名）に認められ，報告率は 0.10 名/1000 人・年であった。生命を脅かす又は死亡に至った症例はなかった。

#### 6.3.3.1.3 抗オマリズマブ抗体産生

「抗オマリズマブ抗体産生」は，MedDRA PT が「薬物特異性抗体陽性」及び「ヒト抗ヒト抗体検査」に該当する事象を評価した。

PSUR 21 の調査期間中に上記に該当する報告は，3 名（CU 患者 1 名，アレルギー性喘息患者，適応症不明又は適応外患者 2 名）に認められた。生命を脅かす又は死亡に至った症例はなかった。PSUR 21 の調査期間に発現した「抗オマリズマブ抗体産生」の報告率は 0.03 名/1000 人・年であった。

#### 6.3.3.1.4 アレルギー性肉芽腫血管炎（Churg-Strauss 症候群）／好酸球増加症候群

「アレルギー性肉芽腫血管炎（Churg-Strausss 症候群）／好酸球増加症候群」は，HLGT「血管の炎症」，HLT「血管炎 NEC」，HLT「好酸球障害」，及び PT「アレルギー性肉芽腫性血管炎」に該当する事象を評価した。

PSUR 21 の調査期間中に上記に該当する報告（本事象の評価対象として不適切な事象は除く）は，33 名（CU 患者 4 名，アレルギー性喘息患者，適応症不明又は適応外患者 29 名）に認められ，報告率は 0.28 名/1000 人・年であった。33 名のうち，生命を脅かす恐れがあった症例は 1 名，死亡に至った症例は 4 名であった。死亡に至った 4 名のうち，2 名は基礎疾患の二次性合併症，モンテルカスト及びステロイド治療に起因するものと考えられた。残る 2 名は情報が不足しており評価困難であった。

#### 6.3.3.1.5 血小板減少症

「血小板減少症」は，SMQ「造血障害による血小板減少症（broad）」，PT「免疫性血小板減少性紫斑病」，及び「血小板（platelet 又は thrombocyte）」の用語を含む臨床検査に該当する事象を評価した。

PSUR 21 の調査期間中に上記に該当する報告（本事象の評価対象として不適切な事象は除く）は 42 名（CU 患者 6 名，アレルギー性喘息患者，適応症不明又は適応外患者 36 名）に認められ，報告率は 0.36 名/1000 人・年であった。生命を脅かす恐れがあった症例は 1 名報告されたが，死亡に至った症例はなかった。

### 6.3.3.2 重要な潜在的リスク

#### 6.3.3.2.1 動脈血栓塞栓イベント

「動脈血栓塞栓イベント」は，（1）Broad SMQ による検索［SMQ の「出血性中枢神経系血管障害（Broad）」，「心筋梗塞（Broad）」，「その他の虚血性心疾患（Broad）」］，（2）Narrow SMQ による検索［SMQ「虚血性中枢神経系血管障害（Narrow）」］，及び（3）PT による検索（PT の「不全片麻痺」，「片麻痺」，「心突然死」，「突然死」，「心臓死」）に該当する事象を評価した。

PSUR 21 の調査期間中に上記に該当する報告（本事象の評価対象として不適切な報告は除く）は，95 名（CU 患者 11 名，アレルギー性喘息患者，適応症不明又は適応外患者 84 名）に認められ，報告率は 0.82 名/1000 人・年であった。95 名のうち，生命を脅かす恐れがあった症例は 5 名，死亡に至った症例は 16 名であった。死亡に至った 16 名のうち，5 名は基礎疾患の影響が考えられた。残る 11 名は情報が不足しており評価困難であった。

#### 6.3.3.2.2 悪性腫瘍

「悪性腫瘍」は，SMQ「悪性疾患（Broad）」に該当する事象を，年齢区分「6 歳以上 12 歳未満」及び「12 歳以上」に分けて評価した。

PSUR 21 の調査期間中に上記に該当する報告（本事象の評価対象として不適切な報告は除く）は 167 名（CU 患者 23 名，アレルギー性喘息，適応症不明又は適応外患者 144 名）に認められ，悪性腫瘍が明記されていない 4 名を除く 163 名を評価した。163 名のうち，12 歳未満の症例は 1 名であり，1000 人・年あたりの報告率は，「6 歳以上 12 歳未満」では 0.01 名，「12 歳以上」で

は 1.41 名であった。生命を脅かす恐れがあった症例は 9 名，死亡に至った症例は 10 名で，いずれも 12 歳以上の症例であった。

なお，米国で実施した中等症から重症の喘息患者を対象に有効性及び長期の安全性の評価を目的とした非介入試験（Q2948g 試験）では，本剤の投与と悪性腫瘍発現のリスク上昇に関連は認められていない。

### 6.3.4 妊娠及び授乳時の使用

#### 6.3.4.1 妊婦への投与

「妊娠への投与」は，SMQ「妊娠と新生児のトピック（Broad）」に該当する事象を評価した。

PSUR 21 の調査期間中に，上記に該当する報告（本事象の評価対象として不適切な報告は除く）は 355 名に認められた。妊娠の報告がない症例を除外し，また，症例の重複集計を避けるため，親-子症例（双子症例及び父親症例を含む）については母親のみを評価対象として，319 名（母親症例 281 名（父親の曝露の 1 名を含む），子の症例 38 名）を評価した。これらの妊娠転帰は，異常を伴わない生児出生が 77 名，先天異常を伴う出生が 12 名，選択的妊娠中絶が 2 名，自然流産又は流産が 28 名，調査中又は不明が 196 名，早産，死産，胎児発育遅延，バニシングツイン症候群，トゥレット症候群が各 1 名であった。出生時の先天異常の内容は，舌小帯短縮症が 3 名，涙道通過障害/涙道狭窄が 2 名，先天性臍ヘルニア，先天性瞳孔不同症，単一臍動脈，左腎腎盂拡張症，先天性漏斗胸，唇顎口蓋裂が各 1 名であった。

報告された症例を評価した結果，新たな懸念は特定されなかった。

#### 6.3.4.2 授乳婦への投与

PSUR 21 の調査期間中に，31 名の授乳婦への投与が報告された。そのうち 24 名で有害事象（重篤 11 件，非重篤 43 件）が認められたが，幅広い MedDRA SOC に分布しており，特異的な事象はなく，新たな懸念は特定されなかった。

# 7 付 録

## Table 7-1 器官別又は症候群別有害事象の定義

| 器官別又は症候群別有害事象 | E2306 試験 | 外国 3 試験併合データ | Q4577g 試験 [a)] |
|---|---|---|---|
| アナフィラキシー | ・カテゴリーA（アナフィラキシー系），B（呼吸器系），C（皮膚系），D（心血管系），又は E（胃腸障害系）のいずれか又は複数に含まれる有害事象（PT）を発現し，かつ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）により盲検下でアナフィラキシーと判定された事象 | | ・カテゴリーA（アナフィラキシー系），B（呼吸器系），C（皮膚系），D（心血管系），のいずれか又は複数に含まれる有害事象（PT） |
| 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 | ・vascular inflammations (HLGT)<br>・eosinophilic disorders (HLT)<br>・vasculitides NEC (HLT)<br>・allergic granulomatous angiitis (PT) | ・vascular inflammations (HLGT)<br>・eosinophilic disorders (HLT)<br>・vasculitides NEC (HLT)<br>・allergic granulomatous angiitis (PT) | ・vascular inflammations (HLGT)<br>・eosinophilic disorders (HLT)<br>・vasculitides NEC (HLT)<br>・allergic granulomatous angiitis (PT) |
| 血清病 | ・serum sickness (PT)<br>・serum sickness-like reaction (PT) | ・カテゴリーA［epidermal and dermal conditions (HLGT), urticarias (HLT)］及びカテゴリーB［skin vasculitides (HLT)，influenza (PT)，arthralgia (PT)，pyrexia (PT)，influenza like illness (PT)］に含まれる有害事象のそれぞれの発現間隔が 7 日以内<br>・カテゴリーA 及びカテゴリーB に含まれる有害事象がそれぞれ 7 日以内に発現<br>・カテゴリーA に含まれる有害事象のうち慢性特発性蕁麻疹は除く | ・serum sickness (PT)<br>・グループ 1［epidermal and dermal conditions (HLGT), urticarias (HLT)］及びグループ 2［skin vasculitides (HLT), influenza (PT)，arthralgia (PT)，pyrexia (PT)，influenza like illness (PT)］に含まれる有害事象のうち，各グループで少なくとも 1 つずつ発現 |
| 血小板減少症 | ・haematopoietic thrombocytopenia (SMQ broad)<br>・Immune thrombocytopenic purpura (PT)<br>・血小板数が 75000/mm$^3$ 未満 | ・subcategory of haematopoietic cytopenias (SMQ)<br>・haemorrhages (SMQ) | ・subcategory of haematopoietic cytopenias (SMQ)<br>・haemorrhages (SMQ) |
| 動脈血栓塞栓イベント | ・ischaemic central nervous system vascular conditions (SMQ narrow)<br>・haemorrhagic central nervous system vascular conditions (SMQ broad)<br>・myocardial infarction (SMQ broad)<br>・other ischaemic heart | ・ischaemic cerebrovascular conditions (SMQ)<br>・haemorrhagic cerebrovascular conditions (SMQ)<br>・myocardial infarction (SMQ)<br>・other ischaemic heart disease (SMQ)<br>・transient cerebrovascular events (HLT) | NA |

| 器官別又は症候群別有害事象 | E2306 試験 | 外国 3 試験併合データ | Q4577g 試験 a) |
|---|---|---|---|
| | disease (SMQ broad)<br>・hemiparesis (PT)<br>・hemiplegia (PT)<br>・sudden cardiac death (PT)<br>・sudden death (PT)<br>・cardiac death (PT) | ・hemiparesis (PT)<br>・amaurosis fugax (PT)<br>・hemiplegia (PT)<br>・sudden cardiac death (PT)<br>・sudden death (PT)<br>・cardiac death (PT) | |
| 悪性腫瘍 | ・malignancies (SMQ broad) | ・malignancies (SMQ broad) | ・malignancies (SMQ broad) |
| 注射部位反応 | ・extravasation events (injections, infusions and implants) (SMQ broad)<br>・injection site reactions (HLT)<br>・administration site urticarial (PT)<br>・application site urticarial (PT) | ・extravasation events (injections, infusions and implants) (SMQ broad)<br>・injection site reactions (HLT) | SMQ extravasation events (injections, infusions and implants)（SMQ broad）; |
| 肝関連事象 | ・drug related hepatic disorders - comprehensive search (SMQ broad) | ・Liver related investigations, signs and symptoms (SMQ) | NA |
| 皮疹 | ・erythemas (HLT)<br>・pruritus NEC (HLT)<br>・rashes, eruptions and exanthems NEC (HLT) | ・erythemas (HLT)<br>・pruritus NEC (HLT)<br>・rashes, eruptions and exanthems NEC (HLT) | ・erythemas (HLT)<br>・pruritus NEC (HLT)<br>・rashes, eruptions and exanthems NEC (HLT) |

MedDRA version は，E2306 試験は 18.1，外国 3 試験併合データは 15.1，Q4577g 試験は 12.1 を用いた
a）Q4577g 試験は，本表に示した search term に加え，臨床又は安全性の観点も踏まえて評価した

**Table 7-2 投与期に発現した重篤な有害事象の一覧（Q4881g 試験，Q4882g 試験，Q4883g 試験，SAF）**

| 試験名<br>投与群 | 被験者番号 | 年齢/性別 | 有害事象 (PT) | 発現日 (Day) | 消失日 (Day) | 重症度 | 治験薬との関連 | 治験薬 | 処置 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Q4881g 試験 | | | | | | | | | |
| オマリズマブ 150 mg 群 | 12104 | 17/M | 虫垂炎 | 98 | 98 | 中等度 | 否定できる | 1 | 2 |
| | 14012 | 59/M | 高血圧 | 1 | 117 | 高度 | 否定できる | 1 | 1 |
| | | | 四肢痛 | 114 | - | 高度 | 否定できる | 1 | 1 |
| | 14301 | 72/F | 不安定狭心症 | 148 | 152 | 高度 | 否定できる | 1 | 1, 2, 3 |
| オマリズマブ 75 mg 群 | 10305 | 66/F | 胃食道逆流性疾患 | 145 | 146 | 軽度 | 否定できる | 1 | 1 |
| | 12601 | 33/F | 蕁麻疹 | 142 | 143 | 高度 | 否定できる | 1 | 1 |
| プラセボ群 | 13004 | 47/F | 子宮頚部上皮異形成 | 10 | 88 | 高度 | 否定できる | 1 | 2 |
| | 13605 | 55/M | 橈骨骨折 | 41 | 135 | 高度 | 否定できる | 1 | 2 |
| | 15002 | 63/F | 慢性閉塞性肺疾患 | 55 | 64 | 高度 | 否定できる | 2 | 1 |
| | 15101 | 45/M | 2 型糖尿病 | 31 | 36 | 高度 | 否定できる | 1 | 1 |
| Q4882g 試験 | | | | | | | | | |
| オマリズマブ 300 mg 群 | 24615 | 29/M | 扁桃摘出 | 79 | 81 | 中等度 | 否定できる | 1 | 2 |
| | 25802 | 63/M | メレナ | 39 | 46 | 軽度 | 否定できる | 1 | 2 |
| オマリズマブ 75 mg 群 | 25301 | 27/M | 血管浮腫 | 1 | 5 | 高度 | 否定できる | 1 | 1 |
| プラセボ群 | 21407 | 37/F | 肺炎 | 44 | 48 | 高度 | 否定できる | 1 | 1 |
| | 21705 | 49/F | 痔核 | 4 | 5 | 高度 | 否定できる | 1 | 2 |
| Q4883g 試験 | | | | | | | | | |
| オマリズマブ 300 mg 群 | 30406 | 29/F | 骨盤膿瘍 | 61 | 63 | 高度 | 否定できる | 1 | 2 |
| | 31208 | 33/F | 胆石症 | 101 | 169 | 高度 | 否定できる | 3 | 1, 2 |
| | | | ウイルス性胃腸炎 | 101 | 169 | 高度 | 否定できる | 3 | 1, 2 |
| | 32004 | 72/F | 間欠性跛行 | 110 | 121 | 高度 | 否定できる | 1 | 1, 2 |
| | 33708 | 32/F | 後腹膜感染 | 16 | - | 高度 | 否定できる | 2 | 1, 2, 3 |
| | 34301 | 29/F | 血管浮腫 | 80 | 82 | 高度 | 否定できる | 1 | 1 |
| | 36202 | 47/F | 下気道感染 | 109 | 112 | 中等度 | 否定できる | 1 | 1 |
| | 37604 | 32/M | 胃腸炎 | 133 | 136 | 高度 | 否定できる | 1 | 1 |
| プラセボ群 | 31405 | 57/M | 過敏症 | 47 | 47 | 高度 | 否定できる | 1 | 1 |
| | 31413 | 14/F | 高血糖 | 32 | 55 | 高度 | 否定できる | 1 | 1 |
| | 31908 | 55/M | 不安定狭心症 | 108 | 112 | 中等度 | 否定できる | 2 | 2 |

Source：5.3.5.3-1-SCS-Appendix 1-Listing 6
治験薬投与開始日を Day 1 とした
性別：F = 女性，M = 男性
消失日：- = 継続中
治験薬：1 = 処置なし，2 = 治験薬の投与中止，3 = 治験薬の休薬
処置：1 = 薬物治療あり，2 = 非薬物治療あり，3 = 試験中止

**Table 7-3 追跡調査期に発現した重篤な有害事象一覧（Q4881g 試験，Q4882g 試験，Q4883g 試験，SAF）**

| 試験名<br>投与群 | 被験者番号 | 年齢/性別 | 有害事象 (PT) | 発現日 (Day) | 消失日 (Day) | 重症度 | 治験薬との関連 | 治験薬 | 処置 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Q4881g 試験 | | | | | | | | | |
| オマリズマブ 300 mg 群 | 13601 | 43/F | アナフィラキシー反応 | 283 | 283 | 高度 | 否定できる | 1 | 1 |
| | 13608 | 70/M | 低血糖ショック | 201 | 204 | 高度 | 否定できる | 1 | 1, 2 |
| オマリズマブ 150 mg 群 | 13009 | 32/F | 人工流産 | 170 | 257 | 軽度 | 否定できる | 1 | 1 |
| | 14009 | 55/M | 血管浮腫 | 30 | 36 | 高度 | 否定できる | 2 | 1 |
| | | | 蕁麻疹 | 30 | 36 | 高度 | 否定できる | 2 | 1 |
| プラセボ群 | 16001 | 52/F | 特発性蕁麻疹 | 274 | 281 | 軽度 | 否定できる | 1 | 1 |
| Q4882g 試験 | | | | | | | | | |
| オマリズマブ 300 mg 群 | 21806 | 34/F | 腎結石症 | 104 | 106 | 軽度 | 否定できる | 1 | 2 |
| | 21410 | 64/F | 表皮内悪性黒色腫 | 121 | - | 軽度 | 否定できる | 1 | 2 |
| | 24106 | 20/F | 特発性蕁麻疹 | 147 | 150 | 高度 | 否定できる | 1 | 1 |
| オマリズマブ 150 mg 群 | 24108 | 47/M | 血管浮腫 | 109 | 110 | 高度 | 否定できる | 1 | 1 |
| | | | 特発性蕁麻疹 | 144 | - | 高度 | 否定できる | 1 | 1, 3 |
| | | | 蕁麻疹 | 109 | 110 | 高度 | 否定できる | 1 | 1 |
| Q4883g 試験 | | | | | | | | | |
| オマリズマブ 300 mg 群 | 31211 | 29/M | 多剤過量投与 | 221 | 224 | 中等度 | 否定できる | 1 | 1 |
| | 33205 | 44/F | 胃潰瘍 | 189 | 192 | 高度 | 否定できる | 1 | 1, 2 |
| | 32206 | 64/M | 血中ブドウ糖増加 | 235 | 236 | 中等度 | 否定できる | 1 | 1 |
| | | | 血圧上昇 | 235 | 236 | 中等度 | 否定できる | 1 | 1 |
| | 32410 | 26/F | 尿路感染 | 224 | 237 | 中等度 | 否定できる | 1 | 1 |
| | 32703 | 24/F | 血管浮腫 | 209 | 210 | 中等度 | 否定できる | 1 | 1 |
| | | | 特発性蕁麻疹 | 209 | 210 | 中等度 | 否定できる | 1 | 1 |
| | 33806 | 25/F | うつ病 | 197 | - | 高度 | 否定できる | 1 | 1, 2 |
| | 34103 | 34/F | 血管浮腫 | 223 | 223 | 高度 | 否定できる | 1 | 1 |
| | 34604 | 30/F | ウイルス感染 | 254 | 260 | 高度 | 否定できる | 1 | 1 |
| | | | ウイルス感染 | 274 | 277 | 高度 | 否定できる | 1 | 1 |
| | 35001 | 45/M | びらん性胃炎 | 195 | 197 | 中等度 | 否定できる | 1 | 1 |
| | | | 椎間板突出 | 173 | 218 | 中等度 | 否定できる | 1 | 1, 2 |
| | 37203 | 50/F | 血管浮腫 | 262 | 269 | 高度 | 否定できる | 1 | 1 |
| | | | 蕁麻疹 | 262 | 269 | 高度 | 否定できる | 1 | 1 |
| | 37603 | 28/F | 蕁麻疹 | 221 | 222 | 高度 | 否定できる | 1 | 1 |
| プラセボ群 | 30002 | 56/F | 血管浮腫 | 19 | 20 | 高度 | 否定できる | 2 | 1 |
| | | | 呼吸窮迫 | 19 | 20 | 高度 | 否定できる | 2 | 1 |
| | 33001 | 37/F | 蕁麻疹 | 105 | 107 | 高度 | 否定できる | 2 | 1 |

Source：5.3.5.3-1-SCS-Appendix 1-Listing 6
治験薬投与開始日を Day 1 とした
性別：F = 女性，M = 男性
消失日：- = 継続中
治験薬：1 = 処置なし，2 = 治験薬の投与中止，3 = 治験薬の休薬
処置：1 = 薬物治療あり，2 = 非薬物治療あり，3 = 試験中止

**Table 7-4 重篤な有害事象の一覧（Q4577g 試験，SAF）**

| 投与群 | 被験者番号 | 年齢/性別 | 有害事象(PT) | 発現日(Day) | 消失日(Day) | 重症度 | 治験薬との関連 | 治験薬 | 処置 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| オマリズマブ 300 mg 群 | 10153 | 39/F | 胸痛 | 101 | 102 | 高度 | 否定できる | 1 | 2,3 |

Source：5.3.5.1-2-Q4577g 試験-Listing 16.2/3
治験薬投与開始日を Day 0 とした
性別：F = 女性
治験薬：1 = 処置なし，2 = 治験薬の投与中止，3 = 治験薬の休薬
処置：1 = 処置なし，2 = 薬物治療あり，3 = 非薬物治療あり，4 = 試験中止

**Table 7-5 重篤な有害事象の一覧（E2201 試験，SAF）**

| 投与群 | 被験者番号 | 年齢/性別/人種 | 有害事象 (PT) | 発現日（Day） | 消失日（Day） | 重症度 | 治験薬との関連 | 処置 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| プラセボ群 | 1001/5113 | 44/F/Ca | 上気道感染 | 132 | 140 | 中等度 | 否定できる | 3, 5 |
| | 1003/6111 | 48/F/Ca | 蕁麻疹 | 98 | 142 | 高度 | 否定できる | 3, 5 |

Source： 5.3.4.2-1-E2201 試験-Listing 16.2.4-1.1.1，Listing 16.2.7-1.1
治験薬投与開始日を Day 1 とした
性別：F = 女性，人種：Ca = 白人
処置：0 = 処置なし，1 = 治験薬の減量又は休薬，2 = 治験薬の投与中止，3 = 薬物治療あり，4 = 非薬物治療あり，5 = 入院又は入院期間の延長

**Table 7-6 重篤な有害事象の一覧（ADE05 試験，SAF）**

| 投与群 | 被験者番号 | 年齢/性別/人種 | 有害事象 (PT) | 発現日（Day） | 消失日（Day） | 重症度 | 治験薬との関連 | 処置 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| プラセボ群 | 1020 | 40/F/Ca | 血管浮腫 | 27 | 29 | 高度 | 否定できる | 1, 3 |
| | | | 眼感染 | 31 | - | 高度 | 否定できる | 1, 3 |
| | 8002 | 57/F/Ca | 失神 | 28 | 28 | 軽度 | 否定できる | 5 |

Source：5.3.5.4-2-ADE05 試験-Post-text listing 10.1-2
治験薬投与開始日を Day 1 とした
性別：F = 女性
人種：Ca = 白人
消失日：- = 継続中
処置：1 = 治験薬の投与中止，2 = 治験薬の休薬，3 = 薬物治療あり，4 = 非薬物治療あり 5 = 入院又は入院期間の延長

**Table 7-7 重篤な有害事象の一覧（B1301E1 試験，SAF）**

| 被験者番号 | 年齢/性別/人種 | 用法・用量 | 有害事象 (PT) | 発現日 (Day) | 発現時期 | 消失日 (Day) | 持続期間 (日) | 重症度 | 治験薬との関連 | 処置 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 0001/00001 | 14/M/As | 300 mg/4 wks | 喘息 | 785 | E | 798 | 14 | 中等度 | 否定できる | 3,5 |
| 0001/00003 | 10/M/As | 225 mg/2 wks | 喘息 | 426 | E | 432 | 7 | 中等度 | 否定できる | 3,5 |
| | | 225 mg/2 wks | 喘息 | 443 | E | 452 | 10 | 中等度 | 否定できる | 3,5 |
| | | 225 mg/2 wks | 喘息 | 470 | E | 477 | 8 | 中等度 | 否定できる | 3,5 |
| 0001/00004 | 15/F/As | 150 mg/4 wks | 喘息 | 80 | E | 113 | 34 | 中等度 | 否定できる | 3,5 |
| | | 150 mg/4 wks | 細菌性扁桃炎 | 455 | E | 512 | 58 | 中等度 | 否定できる | 3,5 |
| | | 150 mg/4 wks | ウイルス性咽頭炎 | 762 | E | 778 | 17 | 中等度 | 否定できる | 3,5 |
| 0001/00007 | 13/F/As | 225 mg/2 wks | 喘息 | 219 | E | 246 | 28 | 中等度 | 否定できる | 3,5 |
| | | 225 mg/2 wks | 喘息 | 269 | E | - | - | 中等度 | 否定できる | 3,5 |
| 0001/00012 | 14/F/As | 375 mg/2 wks | 扁桃周囲膿瘍 | 102 | E | 109 | 8 | 中等度 | 否定できない | 3,5 |
| | | 375 mg/2 wks | リンパ節炎 | 232 | E | 244 | 13 | 中等度 | 否定できる | 3,5 |
| 0002/00005 | 8/M/As | 225 mg/4 wks | 喘息 | 278 | E | 300 | 23 | 中等度 | 否定できる | 3,5 |
| 0002/00008 | 9/M/As | 300 mg/4 wks | 虫垂炎 | 90 | E | 94 | 5 | 中等度 | 否定できる | 3,4,5 |
| | | 300 mg/4 wks | 肺炎 | 190 | E | 201 | 12 | 中等度 | 否定できる | 3,5 |
| 0005/00001 | 9/M/As | 300 mg/4 wks | 足骨折 | 576 | E | 675 | 100 | 中等度 | 否定できる | 3,4,5 |
| 0011/00001 | 13/M/As | 225 mg/4 wks | 喘息 | 99 | E | 104 | 6 | 中等度 | 否定できる | 3,4,5 |
| 0014/00001 | 9/M/As | 150 mg/4 wks | 喘息 | 228 | E | 234 | 7 | 中等度 | 否定できる | 3,4,5 |

Source：5.3.5.4-1-B1301E1 試験-Listing 14.3.2-1.2
年齢：B1301E1 試験開始時の年齢
性別：F = 女性，M = 男性
人種：As = アジア人
発現時期：E = B1301E1 試験
消失日及び持続期間：- = 継続中
Day：B1301E1 試験の治験薬投与開始日(Day 1)を起点に算出
関連性：Not susp = 関連を否定できる，Susp = 関連を否定できない
処置：1 = 治験薬の減量又は休薬，2 = 治験薬の投与中止，3 = 薬物治療あり，4 = 非薬物治療あり，5 = 入院又は入院期間の延長

**Table 7-8 投与中止に至った有害事象の一覧（Q4881g 試験，Q4882g 試験，Q4883g 試験，SAF）**

| 試験名<br>投与群 | 被験者番号 | 年齢/性別 | 有害事象 (PT) | 発現日 (Day) | 消失日 (Day) | 重症度 | 治験薬との関連 | 治験薬 | 処置 | 重篤性 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Q4881g | | | | | | | | | | |
| オマリズマブ 300 mg 群 | 14403 | 35/F | 頭痛 | 30 | 136 | 高度 | 否定できない | 2 | 1 | |
| | 14703 | 47/M | 蕁麻疹 | 11 | 12 | 高度 | 否定できる | 2 | 1, 3 | |
| オマリズマブ 150 mg 群 | 14009 | 55/M | 血管浮腫 | 30 | 36 | 高度 | 否定できる | 2 | 1 | ○ |
| | | | 蕁麻疹 | 30 | 36 | 高度 | 否定できる | 2 | 1 | ○ |
| | 10015 | 44/F | 関節滲出液 | 85 | 85 | 中等度 | 否定できる | 2 | 1, 2 | |
| | 10807 | 31/F | 関節痛 | 36 | 36 | 軽度 | 否定できる | 2 | 1 | |
| | | | 関節腫脹 | 36 | 36 | 軽度 | 否定できる | 2 | 4 | |
| | | | 四肢痛 | 36 | 36 | 軽度 | 否定できる | 2 | 1 | |
| | | | 蕁麻疹 | 32 | 37 | 高度 | 否定できる | 2 | 1 | |
| | 11205 | 44/F | 関節痛 | 26 | - | 中等度 | 否定できる | 2 | 3 | |
| | | | 頭痛 | 26 | 42 | 中等度 | 否定できる | 2 | 3 | |
| オマリズマブ 75 mg 群 | 10010 | 64/M | 特発性蕁麻疹 | 4 | 48 | 高度 | 否定できる | 2 | 1 | |
| | 12502 | 49/M | 蕁麻疹 | 54 | 72 | 高度 | 否定できる | 2 | 1 | |
| プラセボ群 | 15002 | 63/F | 慢性閉塞性肺疾患 | 55 | 64 | 高度 | 否定できる | 2 | 1 | ○ |
| | 14001 | 22/F | 特発性蕁麻疹 | 6 | - | 高度 | 否定できる | 2 | 1, 3 | |
| | 13508 | 32/F | 末梢性浮腫 | 121 | - | 中等度 | 否定できない | 2 | 3 | |
| | 10806 | 54/M | 特発性蕁麻疹 | 9 | 17 | 中等度 | 否定できる | 2 | 1 | |
| | 10408 | 32/F | 蕁麻疹 | 68 | 199 | 高度 | 否定できる | 2 | 1 | |
| | 10413 | 22/F | 薬物過敏症 | 82 | 86 | 高度 | 否定できる | 2 | 1 | |
| | 12302 | 16/F | 喘息 | 139 | 141 | 軽度 | 否定できる | 2 | 1 | |
| Q4882g | | | | | | | | | | |
| オマリズマブ 150 mg 群 | 20601 | 61/F | 特発性蕁麻疹 | 32 | 36 | 中等度 | 否定できる | 2 | 1 | |
| | 22104 | 46/F | 口唇腫脹 | 37 | 37 | 軽度 | 否定できる | 2 | 1 | |
| オマリズマブ 75 mg 群 | 20203 | 22/F | 特発性蕁麻疹 | 16 | 34 | 中等度 | 否定できない | 2 | 1 | |
| | 20405 | 32/F | 坐骨神経痛 | 21 | - | 中等度 | 否定できる | 2 | 1, 2 | |
| | 20706 | 25/F | 関節痛 | 5 | 17 | 中等度 | 否定できない | 2 | 4 | |
| | | | C-反応性蛋白増加 | 8 | 32 | 中等度 | 否定できない | 2 | 4 | |
| | | | 筋肉痛 | 5 | 17 | 中等度 | 否定できない | 2 | 4 | |
| | | | 顎痛 | 5 | 17 | 中等度 | 否定できない | 2 | 4 | |
| | | | 血沈亢進 | 8 | 32 | 中等度 | 否定できない | 2 | 4 | |
| Q4883g | | | | | | | | | | |
| オマリズマブ 300 mg 群 | 35001 | 45/M | 斑状丘疹状皮疹 | 87 | 141 | 軽度 | 否定できない | 2 | 1 | |
| | 34601 | 46/F | 血小板数減少 | 30 | 124 | 中等度 | 否定できない | 2 | 4 | |
| | 33708 | 32/F | 後腹膜感染 | 16 | - | 高度 | 否定できる | 2 | 1, 2, 3 | ○ |
| | 32209 | 59/F | 薬物過敏症 | 6 | 12 | 中等度 | 否定できる | 2 | 1 | |
| | 31203 | 35/F | 特発性蕁麻疹 | 34 | 180 | 高度 | 否定できる | 2 | 1 | |
| | 31409 | 52/M | 特発性蕁麻疹 | 23 | 33 | 中等度 | 否定できる | 2 | 1 | |
| | 31907 | 46/F | 咽頭浮腫 | 34 | 36 | 中等度 | 否定できる | 2 | 1 | |
| | | | 顔面腫脹 | 34 | 36 | 中等度 | 否定できる | 2 | 1 | |
| | 32103 | 44/F | 特発性蕁麻疹 | 39 | 48 | 高度 | 否定できる | 2 | 1 | |

| 試験名<br>投与群 | 被験者番号 | 年齢/性別 | 有害事象 (PT) | 発現日 (Day) | 消失日 (Day) | 重症度 | 治験薬との関連 | 治験薬 | 処置 | 重篤性 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 31505 | 54/F | 特発性蕁麻疹 | 126 | 141 | 中等度 | 否定できる | 2 | 1 | |
| | 31506 | 47/F | 特発性蕁麻疹 | 57 | 67 | 中等度 | 否定できる | 2 | 1 | |
| | 32501 | 55/F | 特発性蕁麻疹 | 14 | 37 | 中等度 | 否定できない | 2 | 1 | |
| | | | 特発性蕁麻疹 | 37 | 112 | 高度 | 否定できない | 2 | 1 | |
| | | | 特発性蕁麻疹 | 113 | 167 | 中等度 | 否定できない | 2 | 1 | |
| | 33510 | 55/M | 特発性蕁麻疹 | 13 | 23 | 中等度 | 否定できる | 2 | 1 | |
| プラセボ群 | 33001 | 37/F | 蕁麻疹 | 105 | 107 | 高度 | 否定できる | 2 | 1 | ○ |
| | 30002 | 56/F | 血管浮腫 | 19 | 20 | 高度 | 否定できる | 2 | 1 | ○ |
| | | | 呼吸窮迫 | 19 | 20 | 高度 | 否定できる | 2 | 1 | ○ |
| | 30902 | 61/M | 特発性蕁麻疹 | 77 | 103 | 中等度 | 否定できる | 2 | 1 | |
| | 32207 | 43/M | 特発性蕁麻疹 | 6 | 26 | 中等度 | 否定できる | 2 | 1 | |
| | 30603 | 65/M | 尿細管間質性腎炎 | 99 | - | 軽度 | 否定できる | 2 | 1, 2 | |
| | 31908 | 55/M | 不安定狭心症 | 108 | 112 | 中等度 | 否定できる | 2 | 2 | ○ |
| | | | 心房細動 | 112 | 112 | 中等度 | 否定できる | 2 | 1, 2 | |

Source：5.3.5.3-1-SCS-Appendix 1-Listing 2
治験薬投与開始日を Day 1 とした
性別：F = 女性，M = 男性
消失日：- = 継続中
治験薬：1 = 処置なし，2 = 治験薬の投与中止，3 = 治験薬の休薬
処置：1 = 薬物治療あり，2 = 非薬物治療あり，3 = 試験中止，4 = 処置なし

## Table 7-9 休薬に至った有害事象の一覧（Q4881g 試験，Q4882g 試験，Q4883g 試験，SAF）

| 試験名<br>投与群 | 被験者番号 | 年齢/性別 | 有害事象 (PT) | 発現日 (Day) | 消失日 (Day) | 重症度 | 治験薬との関連 | 治験薬 | 処置 | 重篤性 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Q4881g | | | | | | | | | | |
| オマリズマブ 150 mg 群 | 14502 | 52/M | 皮膚剥脱 | 86 | 197 | 中等度 | 否定できる | 3 | 2 | |
| Q4883g | | | | | | | | | | |
| オマリズマブ 300 mg 群 | 36502 | 56/M | 湿疹 | 15 | 114 | 中等度 | 否定できる | 3 | 4 | |
| | 31208 | 33/F | 胆石症 | 101 | 169 | 高度 | 否定できる | 3 | 1, 2 | ○ |
| | | | ウイルス性胃腸炎 | 101 | 169 | 高度 | 否定できる | 3 | 1, 2 | ○ |
| | 31711 | 30/F | 足関節部骨折 | 40 | 85 | 中等度 | 否定できる | 3 | 1 | |
| | | | 気管支炎 | 36 | 46 | 中等度 | 否定できる | 3 | 1 | |

Source：5.3.5.3-1-SCS-Appendix 1-Listing 2
治験薬投与開始日を Day 1 とした
性別：F = 女性，M = 男性
治験薬：1 = 処置なし，2 = 治験薬の投与中止，3 = 治験薬の休薬
処置：1 = 薬物治療あり，2 = 非薬物治療あり，3 = 試験中止，4 = 処置なし

**Table 7-10　日本人 CU 患者の主な人口統計学的データ（E2306 試験，RAN）**

| | オマリズマブ 300 mg 群 N = 35 | オマリズマブ 150 mg 群 N = 34 | プラセボ群 N = 36 | 合計 N = 105 |
|---|---|---|---|---|
| 年齢 (歳) | | | | |
| Mean (SD) | 45.9 (16.48) | 44.4 (12.32) | 42.6 (14.13) | 44.3 (14.35) |
| Median | 46.0 | 46.5 | 44.0 | 46.0 |
| Min～Max | 12～74 | 11 a)～64 | 17～72 | 11～74 |
| 年齢区分 (歳) - n (%) | | | | |
| < 18 | 2 (5.7) | 1 (2.9) | 1 (2.8) | 4 (3.8) |
| 18～64 | 28 (80.0) | 33 (97.1) | 33 (91.7) | 94 (89.5) |
| ≥ 65 | 5 (14.3) | 0 | 2 (5.6) | 7 (6.7) |
| 性別 - n (%) | | | | |
| 男性 | 15 (42.9) | 7 (20.6) | 14 (38.9) | 36 (34.3) |
| 女性 | 20 (57.1) | 27 (79.4) | 22 (61.1) | 69 (65.7) |
| 民族 - n (%) | | | | |
| Japanese | 35 (100) | 34 (100) | 36 (100) | 105 (100) |
| 体重 (kg) | | | | |
| Mean (SD) | 65.06 (14.609) | 62.03 (16.022) | 59.97 (14.455) | 62.33 (15.033) |
| Median | 63.60 | 58.50 | 60.95 | 61.20 |
| Min～Max | 42.7～104.2 | 37.4～111.5 | 40.8～117.5 | 37.4～117.5 |
| 体重区分 (kg) - n (%) | | | | |
| < 40 | 0 | 1 (2.9) | 0 | 1 (1.0) |
| 40～< 80 | 30 (85.7) | 28 (82.4) | 34 (94.4) | 92 (87.6) |
| ≥ 80 | 5 (14.3) | 5 (14.7) | 2 (5.6) | 12 (11.4) |
| BMI ($kg/m^2$) | | | | |
| n | 35 | 34 | 36 | 105 |
| Mean (SD) | 24.44 (4.519) | 24.19 (5.578) | 22.39 (3.879) | 23.66 (4.741) |
| Median | 23.96 | 22.55 | 21.65 | 22.31 |
| Min～Max | 18.0～37.8 | 18.2～40.0 | 17.0～37.1 | 17.0～40.0 |
| BMI 区分 ($kg/m^2$) - n (%) | | | | |
| < 25 | 20 (57.1) | 24 (70.6) | 29 (80.6) | 73 (69.5) |
| 25～< 30 | 12 (34.3) | 5 (14.7) | 5 (13.9) | 22 (21.0) |
| ≥ 30 | 3 (8.6) | 5 (14.7) | 2 (5.6) | 10 (9.5) |

Source：5.3.5.1-1-E2306 試験-Table 14.1-3.1a
BMI：体格指数［体重 kg／(身長 $m)^2$］
a) 症例報告書では生年のみを記録し月日は一律 7 月 1 日で算出した。

**Table 7-11　日本人 CU 患者の疾患特性（E2306 試験，RAN）**

| | オマリズマブ 300 mg 群 N = 35 | オマリズマブ 150 mg 群 N = 34 | プラセボ群 N = 36 | 合計 N = 105 |
|---|---|---|---|---|
| CU の罹病期間 (年) | | | | |
| Mean (SD) | 3.33 (3.565) | 5.90 (6.654) | 5.14 (7.113) | 4.78 (6.032) |
| Median | 1.70 | 3.55 | 3.25 | 2.80 |
| Min～Max | 0.5～15.7 | 0.5～30.0 | 0.5～38.0 | 0.5～38.0 |
| 過去に CU に対して使用した治療薬の数 | | | | |
| Mean (SD) | 8.2 (6.38) | 6.4 (5.85) | 8.6 (5.72) | 7.7 (6.01) |
| Median | 7.0 | 6.0 | 7.0 | 7.0 |
| Min～Max | 0～23 | 0～26 | 0～22 | 0～26 |
| CU index [a] - n(%) | | | | |
| 陽性 | 4 (11.4) | 6 (17.6) | 3 (8.3) | 13 (12.4) |
| 陰性 | 31 (88.6) | 28 (82.4) | 33 (91.7) | 92 (87.6) |
| 血清中総 IgE 濃度 (ng/mL) | | | | |
| n | 35 | 34 | 36 | 105 |
| Mean (SD) | 778 (839) | 451 (499) | 726 (970) | 654 (804) |
| Median | 394 | 309 | 438 | 381 |
| Min～Max | 47.5～2850 | 39.2～2360 | 0.00～5660 | 0.00～5660 |
| 抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体濃度 [b] - n(%) | | | | |
| 高値 | 4 (11.4) | 2 (5.9) | 3 (8.3) | 9 (8.6) |
| Missing | 31 (88.6) | 32 (94.1) | 33 (91.7) | 96 (91.4) |
| In-clinic UAS [b] | | | | |
| Mean (SD) | 5.2 (0.79) | 5.1 (0.77) | 4.7 (0.74) | 5 (0.78) |
| Median | 5.0 | 5.0 | 5.0 | 5.0 |
| Min～Max | 4～6 | 4～6 | 4～6 | 4～6 |
| UAS7 | | | | |
| Mean (SD) | 30.57 (7.256) | 29.78 (4.939) | 28.33 (6.989) | 29.55 (6.502) |
| Median | 31.50 | 30.50 | 28.50 | 30.50 |
| Min～Max | 17.0～42.0 | 17.5～38.5 | 17.0～42.0 | 17.0～42.0 |
| 週間そう痒スコア | | | | |
| Mean (SD) | 13.7 (3.496) | 12.79 (2.799) | 13.14 (3.307) | 13.21 (3.21) |
| Median | 14.0 | 13.0 | 13.25 | 13.50 |
| Min～Max | 8.5～21.0 | 8.0～19.0 | 8.0～21.0 | 8.0～21.0 |
| 血管浮腫の有無 - n(%) | | | | |
| あり | 3 (8.6) | 3 (8.8) | 2 (5.6) | 8 (7.6) |
| なし | 32 (91.4) | 31 (91.2) | 34 (94.4) | 97 (92.4) |

Source：5.3.5.1-1-E2306 試験-Table 14.1-3.2a
a) CU index は抗高親和性 IgE 受容体自己抗体など好塩基球中のヒスタミンを遊離させる因子の有無を評価する。10 超を「陽性」と定義した。
b) In-clinic UAS のベースライン値は，スクリーニング来院日（Day −14，Day −7，Day 1）のうち最大値を用いた。

**Table 7-12 日本人 CU 患者で投与期 12 週間に発現した有害事象発現被験者数及び発現率（E2306 試験，SAF）**

| SOC | オマリズマブ 300 mg 群 N = 35 | | オマリズマブ 150 mg 群 N = 34 | | プラセボ群 N = 36 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| PT | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 合計 | 14 | (40.0) | 18 | (52.9) | 16 | (44.4) |
| 血液およびリンパ系障害 | 2 | (5.7) | 0 | | 2 | (5.6) |
| 白血球増加症 | 1 | (2.9) | 0 | | 0 | |
| 白血球減少症 | 1 | (2.9) | 0 | | 1 | (2.8) |
| 貧血 | 0 | | 0 | | 1 | (2.8) |
| 心臓障害 | 0 | | 0 | | 1 | (2.8) |
| 動悸 | 0 | | 0 | | 1 | (2.8) |
| 内分泌障害 | 0 | | 0 | | 1 | (2.8) |
| 自己免疫性甲状腺炎 | 0 | | 0 | | 1 | (2.8) |
| 甲状腺腫 | 0 | | 0 | | 1 | (2.8) |
| 眼障害 | 1 | (2.9) | 0 | | 0 | |
| 視力障害 | 1 | (2.9) | 0 | | 0 | |
| 胃腸障害 | 1 | (2.9) | 4 | (11.8) | 2 | (5.6) |
| 軟便 | 1 | (2.9) | 0 | | 0 | |
| 上腹部痛 | 0 | | 1 | (2.9) | 1 | (2.8) |
| 口唇炎 | 0 | | 1 | (2.9) | 0 | |
| 便秘 | 0 | | 1 | (2.9) | 0 | |
| 下痢 | 0 | | 0 | | 1 | (2.8) |
| 口内炎 | 0 | | 1 | (2.9) | 0 | |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 0 | | 2 | (5.9) | 2 | (5.6) |
| 注射部位内出血 | 0 | | 1 | (2.9) | 0 | |
| 注射部位紅斑 | 0 | | 1 | (2.9) | 1 | (2.8) |
| 注射部位出血 | 0 | | 0 | | 1 | (2.8) |
| 注射部位硬結 | 0 | | 1 | (2.9) | 0 | |
| 注射部位そう痒感 | 0 | | 0 | | 1 | (2.8) |
| 注射部位熱感 | 0 | | 1 | (2.9) | 0 | |
| 肝胆道系障害 | 0 | | 0 | | 1 | (2.8) |
| 高ビリルビン血症 | 0 | | 0 | | 1 | (2.8) |
| 感染症および寄生虫症 | 5 | (14.3) | 6 | (17.6) | 7 | (19.4) |
| 鼻咽頭炎 | 5 | (14.3) | 4 | (11.8) | 3 | (8.3) |
| 咽頭炎 | 0 | | 2 | (5.9) | 0 | |
| 結膜炎 | 0 | | 1 | (2.9) | 1 | (2.8) |
| 胃腸炎 | 0 | | 0 | | 1 | (2.8) |
| 麦粒腫 | 0 | | 1 | (2.9) | 0 | |
| 鼻ヘルペス | 0 | | 1 | (2.9) | 0 | |
| 口腔ヘルペス | 0 | | 0 | | 1 | (2.8) |

| SOC | オマリズマブ 300 mg 群 N = 35 | | オマリズマブ 150 mg 群 N = 34 | | プラセボ群 N = 36 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| PT | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 外耳炎 | 0 | | 0 | | 1 | (2.8) |
| 傷害，中毒および処置合併症 | 0 | | 4 | (11.8) | 1 | (2.8) |
| 節足動物咬傷 | 0 | | 1 | (2.9) | 0 | |
| 転倒 | 0 | | 0 | | 1 | (2.8) |
| 足骨折 | 0 | | 1 | (2.9) | 0 | |
| 靭帯捻挫 | 0 | | 0 | | 1 | (2.8) |
| 橈骨骨折 | 0 | | 1 | (2.9) | 0 | |
| 歯牙破折 | 0 | | 1 | (2.9) | 0 | |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 1 | (2.9) | 0 | | 0 | |
| 筋肉痛 | 1 | (2.9) | 0 | | 0 | |
| 神経系障害 | 3 | (8.6) | 1 | (2.9) | 2 | (5.6) |
| 頭痛 | 1 | (2.9) | 1 | (2.9) | 2 | (5.6) |
| 片頭痛 | 1 | (2.9) | 0 | | 0 | |
| 傾眠 | 1 | (2.9) | 0 | | 0 | |
| 精神障害 | 0 | | 1 | (2.9) | 2 | (5.6) |
| うつ病 | 0 | | 0 | | 1 | (2.8) |
| 不眠症 | 0 | | 0 | | 1 | (2.8) |
| ニコチン依存 | 0 | | 1 | (2.9) | 0 | |
| 腎および尿路障害 | 1 | (2.9) | 0 | | 0 | |
| 頻尿 | 1 | (2.9) | 0 | | 0 | |
| 生殖系および乳房障害 | 0 | | 1 | (2.9) | 0 | |
| 月経困難症 | 0 | | 1 | (2.9) | 0 | |
| 呼吸器，胸郭および縦隔障害 | 2 | (5.7) | 1 | (2.9) | 0 | |
| 息詰まり感 | 1 | (2.9) | 0 | | 0 | |
| 発声障害 | 1 | (2.9) | 0 | | 0 | |
| 咽頭浮腫 | 0 | | 1 | (2.9) | 0 | |
| 皮膚および皮下組織障害 | 4 | (11.4) | 4 | (11.8) | 4 | (11.1) |
| 湿疹 | 3 | (8.6) | 2 | (5.9) | 1 | (2.8) |
| 汗疹 | 1 | (2.9) | 1 | (2.9) | 0 | |
| 慢性色素性紫斑 | 0 | | 0 | | 1 | (2.8) |
| 接触性皮膚炎 | 0 | | 0 | | 1 | (2.8) |
| 異汗性湿疹 | 0 | | 1 | (2.9) | 0 | |
| 環状紅斑 | 0 | | 1 | (2.9) | 0 | |
| 慢性蕁麻疹 | 0 | | 0 | | 1 | (2.8) |

Source：5.3.5.1-1-E2306 試験-Table 14.3.1-1.2a
有害事象は SOC ごとにオマリズマブ 300 mg 群で発現率が高い順に表示

**Table 7-13 日本人 CU 患者で追跡調査期に発現した有害事象発現被験者数及び発現率（E2306 試験，SAF）**

| SOC | オマリズマブ 300 mg 群 N = 34 | | オマリズマブ 150 mg 群 N = 34 | | プラセボ群 N = 35 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| PT | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 合計 | 10 | (29.4) | 14 | (41.2) | 12 | (34.3) |
| 耳および迷路障害 | 0 | | 1 | (2.9) | 0 | |
| 耳漏 | 0 | | 1 | (2.9) | 0 | |
| 眼障害 | 0 | | 1 | (2.9) | 0 | |
| アレルギー性結膜炎 | 0 | | 1 | (2.9) | 0 | |
| 胃腸障害 | 1 | (2.9) | 2 | (5.9) | 0 | |
| 口内炎 | 1 | (2.9) | 0 | | 0 | |
| 口唇炎 | 0 | | 1 | (2.9) | 0 | |
| 便秘 | 0 | | 1 | (2.9) | 0 | |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 0 | | 2 | (5.9) | 1 | (2.9) |
| 末梢性浮腫 | 0 | | 1 | (2.9) | 1 | (2.9) |
| 発熱 | 0 | | 1 | (2.9) | 0 | |
| 感染症および寄生虫症 | 5 | (14.7) | 6 | (17.6) | 6 | (17.1) |
| 気管支炎 | 2 | (5.9) | 0 | | 0 | |
| 咽頭炎 | 2 | (5.9) | 0 | | 0 | |
| 鼻咽頭炎 | 1 | (2.9) | 3 | (8.8) | 5 | (14.3) |
| 感染性皮膚炎 | 1 | (2.9) | 0 | | 0 | |
| 副鼻腔炎 | 1 | (2.9) | 0 | | 0 | |
| 膀胱炎 | 0 | | 1 | (2.9) | 0 | |
| 毛包炎 | 0 | | 2 | (5.9) | 0 | |
| レンサ球菌感染 | 0 | | 0 | | 1 | (2.9) |
| 傷害，中毒および処置合併症 | 0 | | 1 | (2.9) | 0 | |
| 挫傷 | 0 | | 1 | (2.9) | 0 | |
| 上顆炎 | 0 | | 1 | (2.9) | 0 | |
| 臨床検査 | 0 | | 0 | | 1 | (2.9) |
| 好酸球数増加 | 0 | | 0 | | 1 | (2.9) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 1 | (2.9) | 2 | (5.9) | 0 | |
| 筋膜炎 | 1 | (2.9) | 0 | | 0 | |
| 関節腫脹 | 0 | | 1 | (2.9) | 0 | |
| 中足骨痛 | 0 | | 1 | (2.9) | 0 | |
| 神経系障害 | 1 | (2.9) | 0 | | 1 | (2.9) |
| 傾眠 | 1 | (2.9) | 0 | | 1 | (2.9) |
| 精神障害 | 0 | | 0 | | 1 | (2.9) |
| 不眠症 | 0 | | 0 | | 1 | (2.9) |
| 呼吸器，胸郭および縦隔障害 | 0 | | 1 | (2.9) | 0 | |
| 喘息 | 0 | | 1 | (2.9) | 0 | |

| SOC | オマリズマブ 300 mg 群 N = 34 | | オマリズマブ 150 mg 群 N = 34 | | プラセボ群 N = 35 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| PT | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 5 | (14.7) | 2 | (5.9) | 6 | (17.1) |
| ざ瘡 | 2 | (5.9) | 0 | | 0 | |
| 湿疹 | 1 | (2.9) | 1 | (2.9) | 0 | |
| 汗疹 | 1 | (2.9) | 0 | | 1 | (2.9) |
| 脂漏性皮膚炎 | 1 | (2.9) | 0 | | 0 | |
| 蕁麻疹 | 0 | | 1 | (2.9) | 0 | |
| 接触性皮膚炎 | 0 | | 0 | | 1 | (2.9) |
| 血管浮腫 | 0 | | 0 | | 1 | (2.9) |
| 皮膚炎 | 0 | | 0 | | 1 | (2.9) |
| 多形紅斑 | 0 | | 0 | | 1 | (2.9) |
| 皮膚硬結 | 0 | | 0 | | 1 | (2.9) |
| 血管障害 | 0 | | 1 | (2.9) | 0 | |
| 高血圧 | 0 | | 1 | (2.9) | 0 | |

Source：5.3.5.1-1-E2306 試験-Table 14.3.1-1.3a
有害事象は SOC ごとにオマリズマブ 300 mg 群で発現率が高い順に表示

## 2.7.5 参考文献

# 目　次

目　次 ..... 2
1　2.7.1 「生物薬剤学試験及び関連する分析法」で使用した参考文献 ..... 3
2　2.7.2 「臨床薬理試験」で使用した参考文献 ..... 3
3　2.7.3 「臨床的有効性」で使用した参考文献 ..... 3
4　2.7.4 「臨床的安全性」で使用した参考文献 ..... 4

# 1 2.7.1 「生物薬剤学試験及び関連する分析法」で使用した参考文献

[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.

[Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al. (2014)] The EAACI/GA$^2$LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. Allergy; 69(7):868-87.

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)

# 2 2.7.2 「臨床薬理試験」で使用した参考文献

Hayashi N, Tsukamoto Y, Sallas WM, et al. (2007) A mechanism-based binding model for the population pharmacokinetics and pharmacodynamics of omalizumab. Br J Clin Pharmacol; 63(5):548-61. (available upon request)

[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.

Lowe PJ and Renard D (2011) Omalizumab decreases IgE production in patients with allergic (IgE-mediated) asthma; PKPD analysis of a biomarker, total IgE. Br J Clin Pharmacol; 72(2):306-20. (available upon request)

Lowe PJ, Tannenbaum S, Gautier A, et al. (2009) Relationship between omalizumab pharmacokinetics, IgE pharmacodynamics and symptoms in patients with severe persistent allergic (IgE-mediated) asthma. Br J Clin Pharmacol; 68(1):61-76. (available upon request)

[Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al. (2014)] The EAACI/GA$^2$LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. Allergy; 69(7):868-87.

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)

# 3 2.7.3 「臨床的有効性」で使用した参考文献

[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.

Hays RD and Stewart AL (1992) Sleep measures. In Stewart AL and Ware JE (eds.). Measuring functioning and well-being: The Medical Outcomes Study Approach. Durham, NC: Duke University Press, p. 235-59. (available upon request)

[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.

Mathias SD, Crosby RD, Zazzali JL, et al. (2012) Evaluating the minimally important difference of the urticaria activity score and other measures of disease activity in patients with chronic idiopathic urticaria. Ann Allergy Asthma Immunol; 108(1):20-4. (available upon request)

Mlynek A, Zalewska-Janowska A, Martus P, et al. (2008) How to assess disease activity in patients with chronic urticaria? Allergy; 63(6):777-80. (available upon request)

[Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al. (2014)] The EAACI/GA$^2$LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. Allergy; 69(7):868-87.

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)

# 4 2.7.4 「臨床的安全性」で使用した参考文献

[Study Q4458g] Pharmacosurveillance data repository of patients with and without history of anaphylactic reactions subsequent to Xolair® dosing (report date: June 2014)

[Study Q2952g] THE XOLAIR® PREGNANCY REGISTRY: AN OBSERVATIONAL STUDY OF THE USE AND SAFETY OF XOLAIR (OMALIZUMAB) DURING PREGNANCY (EXPECT) (report date: 27Mar2015)

[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.

[Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al. (2014)] The EAACI/GA$^2$LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. Allergy; 69(7):868-87.

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)

### 2.7.6 個々の試験のまとめ

# 目　次

目　次 ..... 2
略号一覧 ..... 3
用語の定義一覧 ..... 4
1 生物薬剤学試験 ..... 6
2 臨床薬物動態（PK）試験 ..... 7
3 臨床薬力学（PD）試験 ..... 8
3.1 健康被験者における PD 試験及び PK/PD 試験 ..... 8
3.2 患者における PD 試験及び PK/PD 試験 ..... 9
3.2.1 E2201 試験（参考資料） ..... 9
4 有効性及び安全性試験 ..... 30
4.1 申請する適応症に関する比較対照試験 ..... 30
4.1.1 E2306 試験（評価資料） ..... 30
4.1.2 Q4577g 試験（参考資料） ..... 73
4.1.3 Q4881g 試験（参考資料） ..... 88
4.1.4 Q4882g 試験（参考資料） ..... 116
4.1.5 Q4883g 試験（参考資料） ..... 144
4.2 非対照試験 ..... 172
4.3 その他の臨床試験 ..... 173
4.3.1 B1301E1 試験（参考資料） ..... 173
4.3.2 ADE05 試験（参考資料） ..... 187
5 死亡及びその他の重篤な有害事象の叙述 ..... 198

# 略号一覧

| 略号 | 略していない表現 (英) | 略していない表現 (日) |
|---|---|---|
| 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 |
| AST | aspartate aminotransferase | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ |
| AUC | area under the curve | 曲線下面積 |
| BMI | body mass index | 体格指数［体重 kg/(身長 m)$^2$］ |
| BOCF | baseline observation carried forward | — |
| CI | confidence interval | 信頼区間 |
| CMH | Cochran-Mantel-Haenszel | — |
| CU | chronic urticaria | 慢性蕁麻疹 |
| CU-Q2oL | Chronic Urticaria Quality-of-Life Questionnaire | 慢性蕁麻疹 QOL 質問票 |
| CV | coefficient of variation | 変動係数 |
| DLQI | Dermatology Life Quality Index | — |
| EAACI | European Academy of Allergy and Clinical Immunology | — |
| eCRF | electronic case report form | 電子症例報告書 |
| EDF | the European Dermatology Forum | — |
| ER | emergency room | 救急外来 |
| 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 |
| GA2LEN | the Global Allergy and Asthma European Network | — |
| 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 |
| 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 |
| IRT | Interactive Response Technology | 双方向自動応答技術 |
| ITT | intention-to-treat | — |
| LOCF | last observation carried forward | — |
| 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 | — |
| 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 | — |

| 略号 | 略していない表現 (英) | 略していない表現 (日) |
|---|---|---|
| MMRM | mixed model with repeated measures | 反復測定混合モデル |
| MOS | Medical Outcomes Study | — |
| PD | pharmacodynamics | 薬力学 |
| PK | pharmacokinetics | 薬物動態 |
| PPS | per protocol set | Per protocol 集団 |
| PRO | Patient Reported Outcome | — |
| PT | preferred term | 基本語 |
| QOL | quality of life | 生活の質 |
| RAN | randomized population | ランダム化集団 |
| 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 |
| 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 |

## 用語の定義一覧

| 評価項目 | 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。<br>例）<br>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<br>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。<br>例）<br>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 |
| 週間そう痒スコア | 朝と夜のそう痒スコアの平均値を一日そう痒スコアとし，各週の 7 日間の一日そう痒スコアの合計（範囲：0〜21）を週間そう痒スコアと定義した。 |
| 週間そう痒スコアの意義のある最小の差（minimally important difference，MID） | 週間そう痒スコアのベースラインからの 5 以上の減少と定義した。 |
| 週間そう痒スコアで MID が認められるまでの期間 | 初回投与日から最初に週間そう痒スコアの MID が確認された日までの期間（週数）と定義した。 |
| 週間膨疹スコア | 朝と夜の膨疹スコアの平均値を一日膨疹スコアとし，各週の 7 日間の一日膨疹スコアの合計（範囲：0〜21）を週間膨疹スコアと定義した。 |
| urticaria activity score（UAS）7 | UAS は，そう痒スコア及び膨疹スコアの複合スコアである。<br>朝の UAS（朝のそう痒スコアと膨疹スコアの合計）と夜の UAS（夜のそう痒スコアと膨疹スコアの合計）の平均値を UAS の一日スコアとし，各週の 7 日間の UAS の一日スコアの合計（範囲： |

| 評価項目 | 定義 |
|---|---|
| | 0～42）を UAS7 と定義した。 |
| 週間最大膨疹の長径スコア | 朝と夜の最大膨疹の長径スコアの平均値を一日最大膨疹の長径スコアとし，各週の 7 日間の一日最大膨疹の長径スコアの合計（範囲：0～21）を週間最大膨疹の長径スコアと定義した。 |
| ジフェンヒドラミンの 1 週間あたりの投与量（mg） | 1 日 1 回記録されたジフェンヒドラミンの投与量（錠数）から算出した。<br>1 日あたりのジフェンヒドラミンの投与量（1 日あたりの錠数 × 各錠剤の用量）の各週の 7 日間の合計を，ジフェンヒドラミンの 1 週間あたりの投与量と定義した。 |
| 週間睡眠障害度スコア | 1 日 1 回記録された睡眠障害度スコアの各週の 7 日間の合計（範囲：0～21）と定義した。 |
| 週間日常生活動作障害度スコア | 1 日 1 回記録された日常生活動作障害度スコアの各週の 7 日間の合計（範囲：0～21）と定義した。 |
| 「血管性浮腫あり」の日数 | 1 日 1 回記録された血管性浮腫の発現の有無から，被験者が「はい（血管性浮腫あり）」と回答した日数の合計を「血管性浮腫あり」の日数と定義した。 |
| 「血管性浮腫なし」の日の割合 | 1 日 1 回記録された血管性浮腫の発現の有無から，被験者が「いいえ（血管性浮腫なし）」と回答した日数を，血管性浮腫の発現の有無が記録された日の総数で除したものと定義した。 |
| DLQI 総合スコア | DLQI 質問票の，6 ドメイン 10 項目のスコアの合計（範囲：0～30）を総合スコアと定義した。 |

# 1 生物薬剤学試験

該当なし

# 2 臨床薬物動態（PK）試験

該当なし

# 3 臨床薬力学（PD）試験

## 3.1 健康被験者における PD 試験及び PK/PD 試験

該当なし

## 3.2 患者における PD 試験及び PK/PD 試験

### 3.2.1 E2201 試験（参考資料）

添付資料番号： 5.3.4.2-1-E2201 試験

**試験の標題**

A phase II, multi-centre, randomized, double blind, placebo-controlled study to determine the mode of action of omalizumab in patients with chronic idiopathic urticaria (CIU) who remain symptomatic with antihistamine treatment (H1)

**治験依頼者**

ノバルティス社

**治験責任医師**

Maurer M，他

**治験実施医療機関**

Charité Universitätsmedizin Berlin，他，計 4 医療機関（ドイツ）

**試験期間**

2012 年 4 月 17 日（最初の被験者の登録日）～2013 年 9 月 10 日（最後の被験者の検査・観察終了日）

**開発の相**

第 II 相

**目的**

［主要目的］

慢性蕁麻疹（chronic urticaria，CU）患者を対象に，オマリズマブを投与したときの Week 12（Day 85）における皮膚内の高親和性免疫グロブリン E 受容体（high affinity IgE receprors，FcεRI）及び免疫グロブリン E（IgE）発現細胞のベースラインからの減少の有無を評価する。

［副次目的］

細胞及び細胞成分の評価項目

- Week 12 における皮膚内の FcεRI 及び IgE 発現細胞のベースラインからの減少と urticaria activity score（UAS）7 で評価した臨床反応との相関を検討する。
- CU 患者の末梢血の各種細胞成分に対するオマリズマブの効果をプラセボと比較して検討する。

- ベースラインにおける CU 患者の皮膚検体（病変部位及び非病変部位）と健康被験者の皮膚検体の差を検討する。

**薬物動態（pharmacokinetics，PK）及び薬力学（pharmacodynamics，PD）評価項目**

CU 患者を対象に，以下の PK/PD 項目についてオマリズマブの効果をプラセボと比較して検討する。

- 血清中オマリズマブ濃度のトラフ値
- 血清中総 IgE 濃度及び血清中遊離 IgE 濃度

**臨床評価項目**

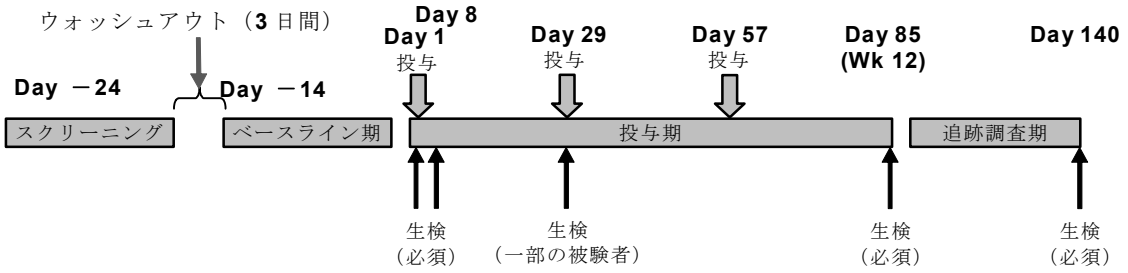
- CU 患者を対象に，オマリズマブの安全性を評価する。
- CU 患者を対象に，以下の有効性評価項目のベースラインからの変化をプラセボと比較し，オマリズマブの臨床効果を検討する。
  - UAS7
  - 医師及び被験者による症状（膨疹及びそう痒）の総合評価
  - 血管性浮腫
  - Dermatology Life Quality Index（DLQI）総合スコア
  - Skindex-29
  - 慢性蕁麻疹 QOL 質問票（Chronic Urticaria Quality-of-Life Questionnaire，CU-Q2oL）
  - レスキュー薬（ロラタジン）の 1 週間あたりの服用日数及び投与量（錠数）

**試験方法**

本試験は，多施設共同，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間，第 II 相探索試験である。試験デザインをFigure 3-1に示す。

本試験は，スクリーニング及びベースライン期（計 24 日間，ベースライン期は 7～14 日間），投与期（12 週間），並びに追跡調査期 （8 週間）で構成された。被験者をオマリズマブ 300 mg 群又はプラセボ群に 2：1 の比でランダム化した。治験薬は 4 週間ごと（Day 1，Day 29，Day 57）に皮下投与した。Day 1，Day 8，Day 29（一部の被験者のみ），Day 85，及び Day 140（追跡調査期）に皮膚生検を実施した。登録前に投与していた抗ヒスタミン薬は，ベースライン期（Day −14）の 3 日前から 3 日間（Day −15～−17）ウォッシュアウトし，Day −14 に本試験で規定したレスキュー薬（ロラタジン 10 mg，1 日 1 回）に切り替えた。レスキュー薬は試験終了まで承認用量の 4 倍まで服用可能とした。また，皮膚検体の対照として健康被験者を組み入れた。

**Figure 3-1　　試験デザイン（CU 患者）（E2201 試験）**




Source：Figure 9-1

Day 8 の UAS7 が 16 以上，かつ Day 29 の UAS7 が 6 以下であった被験者は，Day 29 に生検を実施した。なお，投与日（Day 1 及び Day 29）の生検は，治験薬投与前に実施した。

**目標被験者数**

CU 患者：30 名（オマリズマブ 300 mg 群 20 名，プラセボ群 10 名）

健康被験者：10 名

**対象疾患及び主要な組入れ基準**

**［CU 患者］**

以下の基準を満たす患者を組み入れた。

- 文書による同意が得られた 18 歳から 75 歳の患者
- 以下のすべての基準を満たし，ベースライン（Day −14）にヒスタミン $H_1$ 受容体拮抗薬（$H_1$ antihistamine，H1AH）で効果不十分な CU と診断されている患者
  - ベースライン期（Day −14）以前に，そう痒感及び膨疹が 6 週間を超えて継続している
  - ランダム化（Day 1）前 14 日間の UAS7 が 16 以上であり，かつ UAS7 の一構成要素である週間そう痒スコアが 8 以上である。なお，ベースライン期は短縮可能である（電子日誌から UAS7 が算出可能で，かつ他の組入れ基準を満たしている場合等）
  - 登録前に承認用量の H1AH が投与されており，最初のベースライン来院日（Day −14）前 3 日間のウォッシュアウト，及び投与されていた H1AH をロラタジン 10 mg に切り替えることに同意している
  - CU と診断されてから 6 ヵ月以上が経過している患者
- スクリーニング及びベースライン期に測定した血圧及び脈拍数が臨床的に問題ないことを治験担当医師により確認された患者
- 本試験の要件を理解し，遵守することが可能で，治験担当医師との良好な意思疎通が図れる患者

**［健康被験者（対照）］**

以下の基準を満たす健康被験者を組み入れた。

- Day 1 に既往歴，身体検査，バイタルサイン，12 誘導心電図，及び臨床検査から健康であることが確認された 18 歳から 75 歳の者

- バイタルサイン（3 分間の安静後，坐位で測定）が以下の範囲である者

  口腔体温　35.0～37.5°C
  収縮期血圧　90～140 mmHg
  拡張期血圧　50～90 mmHg
  脈拍数　40～80 bpm
- 試験参加前に文書による同意が得られた者
- 本試験の要件を遵守することが可能で，治験担当医師との良好な意思疎通が図れる者

**用量及び投与方法**

投与期間中，オマリズマブ 300 mg 又はプラセボを 4 週間ごと（Day 1，Day 29，Day 57）に皮下投与した。

**投与（観察）期間**

スクリーニング及びベースライン期：24 日間（このうちベースライン期は 7～14 日間）
投与期：12 週間
追跡調査期：8 週間

**評価項目**

**有効性及び PK/PD**

**（1）主要評価項目**

- Week 12 の皮膚内の FcεRI 及び IgE 発現細胞のベースラインからの変化量

**（2）副次評価項目**

**PD**

- Week 12 の皮膚内の FcεRI 及び IgE 発現細胞と UAS7 の相関
- Week 12 までの CU 患者の末梢血液の各種細胞成分（好塩基球，リンパ球等）の変化
- ベースラインにおける CU 患者の皮膚検体（病変部位及び非病変部位）の健康被験者との差

**有効性**

- Week 12 の UAS7 のベースラインからの変化量
- Week 12 の医師及び被験者による症状の総合評価
- Week 12 の週間そう痒スコア及び週間膨疹スコアのベースラインからの変化量
- Week 4 から Week 12 までの「血管性浮腫なし」の日の割合
- Week 12 の DLQI 総合スコアのベースラインからの変化量
- Week 12 の Skindex-29 スコア
- Week 12 の CU-Q2oL 総合スコア

- Week 12 のレスキュー薬（ロラタジン）の 1 週間あたりの服用日数及び投与量（錠数）

**安全性**

- 有害事象
- 臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査）
- バイタルサイン
- 心電図

**PK/PD**

- 血清中オマリズマブ濃度
- 血清中総 IgE 濃度
- 血清中遊離 IgE 濃度

**統計手法**

**（1）解析対象集団**

ランダム化集団（randomized population，RAN）：ランダム化されたすべての被験者とし，治験薬が投与されたかどうかは問わない。解析はランダム化された投与群に基づき実施した。

安全性解析対象集団（safety analysis population，SAF）：治験薬を 1 回以上投与された被験者。解析は投与期に実際に投与された群で実施した。

PK 解析対象集団：治験薬を 1 回以上投与され，血清中オマリズマブ濃度が 1 回以上測定された被験者。解析は実際に投与された群に基づき実施した。

PD 解析対象集団：治験薬を 1 回以上投与され，薬力学データが 1 回以上測定された被験者。解析は実際に投与された群に基づき実施した。

Intention-to-treat（ITT）：ランダム化後に治験薬を 1 回以上投与され，ランダム化後の有効性データがある被験者。解析はランダム化された投与群に基づき実施した。

なお，健康被験者はこれらの解析対象集団には含めなかった。健康被験者には治験薬を投与せず，ベースラインのデータのみを収集した。健康被験者のデータは，CU 患者の皮膚生検マーカー濃度特性を評価するための参考基準として用い，CU 患者との比較はしなかった。

**（2）有効性**

有効性の解析は ITT で実施した。Week 12 の UAS7 のベースラインからの変化量は，ベースラインの UAS7 を共変量とし，投与群，評価時点，及び投与群と評価時点の交互作用を因子とした反復測定共分散分析（analysis of covariance，ANCOVA）モデルを用いて解析した。Week 12 の欠測値は最後に得られた値で補完した。その他の有効性評価項目は，各評価時点の実測値及びベースラインからの変化量の記述統計量を投与群別及び真皮・表皮別に算出した。

**（3）安全性**

安全性の解析は SAF で実施した。有害事象の標準化に際し ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities，MedDRA）を使用した。また，有害事象の日本語訳には，標準化に使用した MedDRA の日本語版（MedDRA/Japanese edition，MedDRA/J）を用いた。有害事象は特に記載のない限り，preferred term（PT）を記載した。臨床検査値，バイタルサイン，及び心電図は，各評価時点の実測値及びベースラインからの変化量の記述統計量を投与群別及び評価時点別に算出した。

**（4）PK/PD**

PK/PD の解析は PK 解析対象集団及び PD 解析対象集団で実施した。主要評価項目である皮膚内の FcεRI 及び IgE 発現細胞のベースラインからの変化量について，各測定時点の記述統計量を真皮・表皮別，病変部位・非病変部位別に算出した。血清中オマリズマブ濃度，血清中遊離 IgE 濃度，及び血清中総 IgE 濃度について，各測定時点の記述統計量を算出した。血清中遊離 IgE 濃度及び血清中総 IgE 濃度については，ベースラインからの変化量も投与群別に算出した。定量下限を下回る濃度又は欠測値は，濃度データ一覧表にその旨表示した。定量下限を下回る濃度は，記述統計量及び薬物動態パラメータの算出では 0 として扱った。

## 試験成績

### 被験者の内訳

被験者の内訳をTable 3-1に示す。

CU 患者 30 名（オマリズマブ 300 mg 群 20 名，プラセボ群 10 名）がランダム化され，全被験者に治験薬が投与された。このうち，27 名が試験を完了した。3 名（オマリズマブ 300 mg 群 1 名，プラセボ群 2 名）が試験を中止した。

健康被験者 10 名が試験に参加し，皮膚生検が実施された。

**Table 3-1　被験者の内訳（E2201 試験，RAN）**

| | オマリズマブ 300 mg 群 N = 20 n (%) | プラセボ群 N = 10 n (%) | 投与群合計 N = 30 n (%) | 健康被験者 N = 10 n (%) | 合計 N = 40 n (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| 試験完了 | 19 (95.0) | 8 (80.0) | 27 (90.0) | 10 (100.0) | 37 (92.5) |
| 試験中止 | 1 (5.0) | 2 (20.0) | 3 (10.0) | 0 (0.0) | 3 (7.5) |
| 中止理由 | | | | | |
| 有害事象 | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 1 (3.3) | 0 (0.0) | 1 (2.5) |
| 治験管理上の問題 | 0 (0.0) | 2 (20.0) | 2 (6.7) | 0 (0.0) | 2 (5.0) |

Source：Table 14.1-1.1.1，Table 14.1-1.1.2

### 解析したデータセット

解析対象集団をTable 3-2に示す。

**Table 3-2 解析対象集団（E2201 試験）**

| 解析対象集団 | オマリズマブ 300 mg 群 n (%) | プラセボ群 n (%) | 合計 n (%) |
|---|---|---|---|
| RAN | 20 (100.0) | 10 (100.0) | 30 (100.0) |
| SAF | 20 (100.0) | 10 (100.0) | 30 (100.0) |
| PK 解析対象集団 | 20 (100.0) | 10 (100.0) | 30 (100.0) |
| PD 解析対象集団 | 20 (100.0) | 10 (100.0) | 30 (100.0) |
| ITT | 17 (85.0) | 9 (90.0) | 26 (86.7) |

Source：Table 14.1-2.1

### 人口統計学的データ及び疾患特性

CU 患者及び健康被験者の人口統計学的データをそれぞれTable 3-3及びTable 3-4に示す。

CU 患者の年齢の平均値は 38.7 歳であり，女性が 86.7%を占めた。人種は全被験者が Caucasian であった。体重の平均値は 81.48 kg であった。人口統計学的データに投与群間で不均衡はなかった。

健康被験者の年齢の平均値は 36.4 歳であった。全被験者が女性で，人種は Caucasian であった。体重の平均値は 66.89 kg であった。

**Table 3-3 人口統計学的データ（E2201 試験，SAF）**

| | オマリズマブ 300 mg 群 N = 20 | プラセボ群 N = 10 | 合計 N = 30 |
|---|---|---|---|
| 年齢 (歳) | | | |
| Mean (SD) | 37.5 (11.02) | 41.7 (7.96) | 38.7 (10.11) |
| Median | 35.5 | 43.0 | 40.5 |
| Min～Max | 23～63 | 30～50 | 23～63 |
| 性別 - n (%) | | | |
| 男性 | 2 (10.0) | 2 (20.0) | 4 (13.3) |
| 女性 | 18 (90.0) | 8 (80.0) | 26 (86.7) |
| 人種 - n (%) | | | |
| Caucasian | 20 (100.0) | 10 (100.0) | 30 (100.0) |
| 体重 (kg) | | | |
| Mean (SD) | 78.53 (15.953) | 87.40 (21.552) | 81.48 (18.139) |
| Median | 74.50 | 85.00 | 76.50 |
| Min～Max | 57.0～120.0 | 58.0～135.0 | 57.0～135.0 |

| | オマリズマブ 300 mg 群 N = 20 | プラセボ群 N = 10 | 合計 N = 30 |
|---|---|---|---|
| BMI (kg/m$^2$) | | | |
| Mean (SD) | 26.82 (5.762) | 29.33 (5.595) | 27.66 (5.736) |
| Median | 25.16 | 28.71 | 25.81 |
| Min～Max | 19.9～41.5 | 22.7～39.2 | 19.9～41.5 |

Source：Table 14.1-3.1.1

**Table 3-4　　人口統計学的データ（E2201 試験，健康被験者）**

| | 健康被験者 N = 10 |
|---|---|
| 年齢 (歳) | |
| Mean (SD) | 36.4 (9.74) |
| Median | 32.0 |
| Min～Max | 24～51 |
| 性別 - n (%) | |
| 男性 | 0 (0.0) |
| 女性 | 10 (100.0) |
| 人種 - n (%) | |
| Caucasian | 10 (100.0) |
| 体重 (kg) | |
| Mean (SD) | 66.89 (13.439) |
| Median | 65.0 |
| Min～Max | 51.0～93.0 |
| BMI (kg/m$^2$) | |
| Mean (SD) | 24.22 (5.253) |
| Median | 22.09 |
| Min～Max | 19.5～33.7 |

Source： Table 14.1-3.1.2

CU 患者のベースラインの UAS7（平均値）はオマリズマブ 300 mg 群で 32.2，プラセボ群で 31.6，血清中総 IgE 濃度（中央値）はオマリズマブ 300 mg 群で 465.0 ng/mL，プラセボ群で 261.5 ng/mL であり，UAS7 と血清中総 IgE 濃度の間に相関がみられた（相関係数 0.5259，p = 0.0069）（Table 14.2.5-1.1，Figure 14.2-5.1，Table 14.2-4.2，Figure 14.2-3.4.2，Figure 14.2-3.4.1）。

ベースラインの PD パラメータは，投与群間で大きな違いはみられなかった（Table 14.2-3.1.1，Table 14.2-3.1.2）。

ベースラインの皮膚内（非病変部位）の FcεRI 発現細胞及び IgE 発現細胞を CU 患者と健康被験者で比較すると，CU 患者及び健康被験者ともに，FcεRI 発現細胞及び IgE 発現細胞はいずれも表皮と比較して真皮で多かった。真皮の FcεRI 発現細胞及び IgE 発現細胞（平均値）は，いずれ

も健康被験者と比較して CU 患者で多かった（FcεRI 発現細胞：CU 患者 19.45，健康被験者 14.20，IgE 発現細胞：CU 患者 14.78，健康被験者 8.76）。表皮の FcεRI 発現細胞に大きな違いはみられなかったが，表皮の IgE 発現細胞は健康被験者と比較して CU 患者で多かった（CU 患者 1.06，健康被験者 0.08）（Table 14.2-15）。

**有効性及び PK/PD の結果**

**（1）主要評価項目**

**1）Week 12 の皮膚内の FcεRI 及び IgE 発現細胞のベースラインからの変化量**

Week 12 の真皮の FcεRI 発現細胞のベースラインからの変化量をTable 3-5に，Week 12 までの真皮の FcεRI 発現細胞のベースラインからの平均変化量の推移図をFigure 3-2に示す。

Week 12 の真皮の FcεRI 発現細胞の平均値は，オマリズマブ 300 mg 群では病変部位及び非病変部位のいずれでもベースラインから減少し，健康被験者と同程度となった（病変部位 13.4，非病変部位 14.7，健康被験者 14.2）。プラセボ群ではベースラインからの変化量に大きな違いはみられなかった（Table 14.2-15，Table 14.2-3.1.1）。

Week 12 の表皮の FcεRI 発現細胞のベースラインからの平均変化量は，病変部位及び非病変部位のいずれでもオマリズマブ 300 mg 群とプラセボ群で大きな違いはみられなかった（Table 14.2-3.1.1）。

**Table 3-5　Week12 の真皮の FcεRI 発現細胞のベースラインからの変化量（E2201 試験，PD 解析対象集団）**

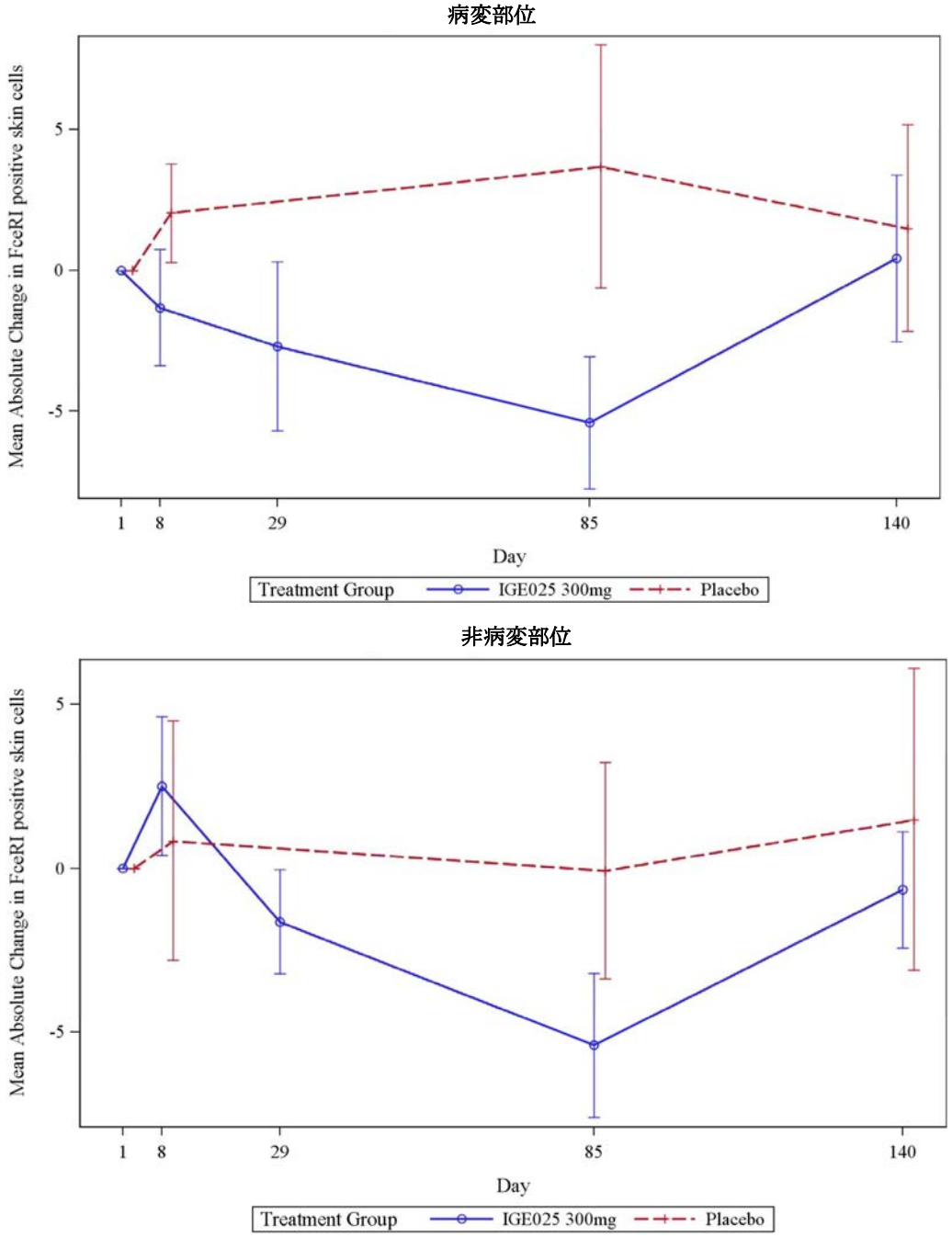
| | オマリズマブ 300 mg 群 N = 20 | プラセボ群 N = 10 | プラセボ群との差 |
|---|---|---|---|
| 真皮，非病変部位 | | | |
| n | 17 | 8 | |
| Mean (SD) | −5.40 (9.06) | −0.07 (9.33) | −5.34 (9.14) |
| p 値 [a)] | p = 0.026 | p = 0.984 | p = 0.187 |
| 真皮，病変部位 | | | |
| n | 10 | 6 | |
| Mean (SD) | −5.42 (7.42) | 3.69 (10.58) | −9.11 (8.68) |
| p 値 [a)] | p = 0.046 | p = 0.432 | p = 0.060 |

Source：Table 14.2-3.1.1，Table 14.2-3.1.3

ベースライン値は初回投与直前の欠測でない測定値とした。

a) ベースラインからの変化量の p 値は対応のある t-検定，プラセボ群との差の p 値は二標本 t-検定を用いて算出した。

**Figure 3-2　Week 12 までの真皮の FcεRI 発現細胞のベースラインからの平均変化量の推移（E2201 試験，PD 解析対象集団）**




Source：Figure 14.2-3.1.1.2

平均値 ± 標準誤差

上：病変部位，下：非病変部位

Day 8 の UAS7 が 16 以上，かつ Day 29 の UAS7 が 6 以下であった被験者は，Day 29 に生検を実施した。なお，投与日（Day 1 及び Day 29）の生検は，治験薬投与前に実施した。

Week 12 の真皮の IgE 発現細胞のベースラインからの変化量をTable 3-6に，Week 12 までの真皮の IgE 発現細胞のベースラインからの平均変化量の推移図をFigure 3-3に示す。

Week 12 の真皮の IgE 発現細胞の平均値は，オマリズマブ 300 mg 群では病変部位及び非病変部位のいずれでもベースラインから減少し，健康被験者と同程度となった（病変部位 6.73，非病変部位 9.80，健康被験者 8.76）。プラセボ群ではベースラインからの変化量の平均値は，オマリズマブ 300 mg 群に比べわずかに小さく，ばらつきが大きかった（Table 14.2-15，Table 14.2-3.1.2）。

Week 12 の表皮の IgE 発現細胞のベースラインからの平均変化量は，病変部位及び非病変部位のいずれでもオマリズマブ 300 mg 群とプラセボ群で大きな違いはみられなかった（Table 14.2-3.1.2）。

**Table 3-6　Week 12 の真皮の IgE 発現細胞のベースラインからの変化量（E2201 試験，PD 解析対象集団）**

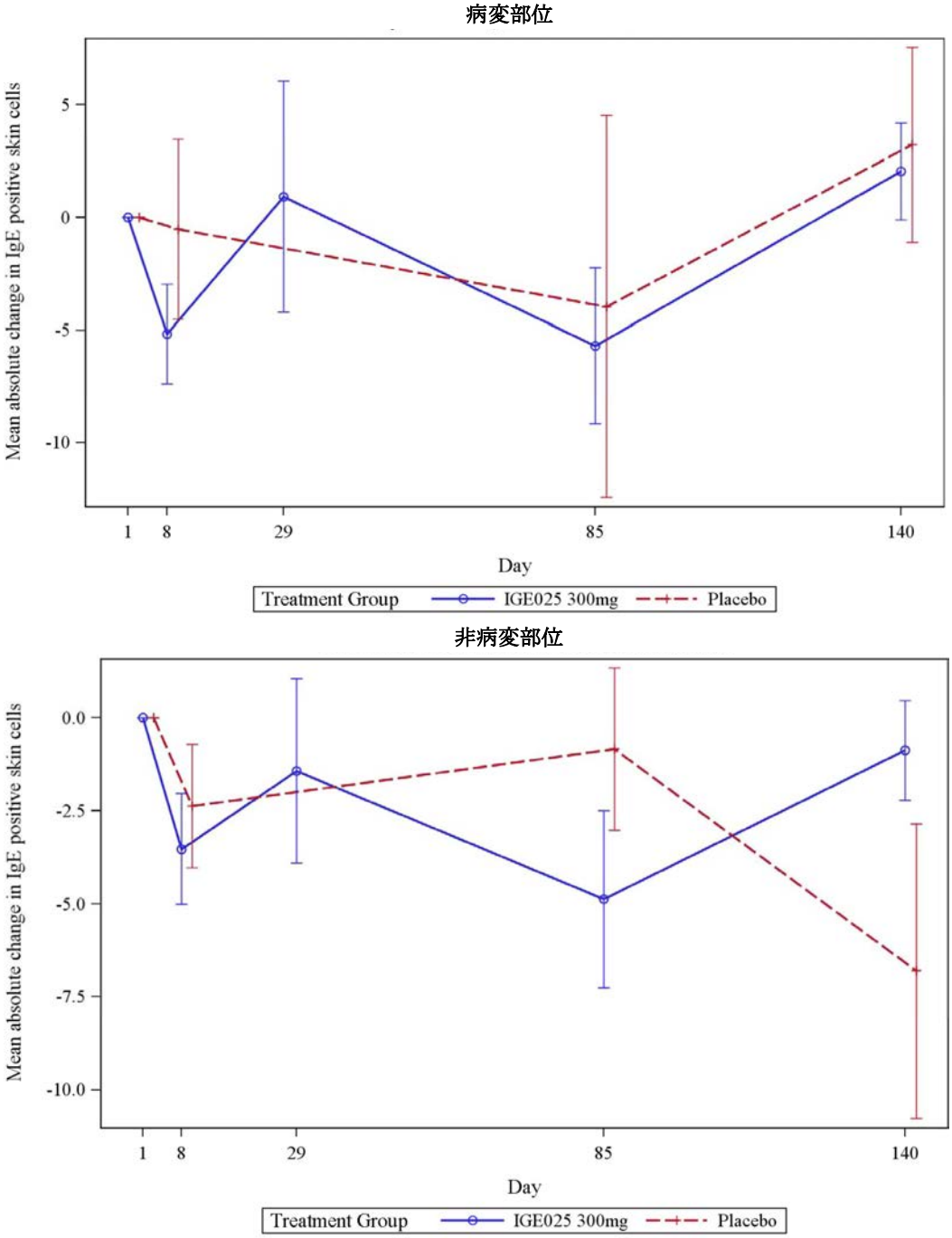
| | オマリズマブ 300 mg 群 N = 20 | プラセボ群 N = 10 | プラセボ群との差 |
|---|---|---|---|
| 真皮，非病変部位 | | | |
| n | 17 | 8 | |
| Mean (SD) | −4.87 (9.83) | −0.84 (6.18) | −4.04 (8.88) |
| p 値 [a)] | p = 0.058 | p = 0.713 | p = 0.300 |
| 真皮，病変部位 | | | |
| n | 10 | 6 | |
| Mean (SD) | −5.69 (10.97) | −3.95 (20.76) | −1.74 (15.21) |
| p 値 [a)] | p = 0.135 | p = 0.661 | p = 0.820 |

Source：Table 14.2-3.1.2，Table 14.2-3.1.3

ベースライン値は初回投与直前の欠測でない測定値とした。

a) ベースラインからの変化量の p 値は対応のある t-検定，プラセボ群との差の p 値は二標本 t-検定を用いて算出した。

**Figure 3-3 Week 12 までの真皮の IgE 発現細胞のベースラインからの平均変化量の推移（E2201 試験，PD 解析対象集団）**




Source：Figure 14.2-3.2.1.2

平均値 ± 標準誤差

上：病変部位，下：非病変部位

Day 8 の UAS7 が 16 以上，かつ Day 29 の UAS7 が 6 以下であった被験者は，Day 29 に生検を実施した。なお，投与日（Day 1 及び Day 29）の生検は，治験薬投与前に実施した。

**（2）副次評価項目**

**1）Week 12 の皮膚内の FcεRI 及び IgE 発現細胞と UAS7 の相関**

両群ともに，真皮及び表皮の病変部位及び非病変部位のいずれについても，Week 12 の FcεRI 及び IgE 発現細胞のベースラインからの変化量と UAS7 のベースラインからの変化量の間に相関はみられなかった（Table 14.2-5.5.1，Table 14.2-5.5.2）。

**2）Week 12 までの末梢血液細胞成分の変化**

Week 12 のオマリズマブ 300 mg 群の末梢血液中の好塩基球数の平均値はベースラインに比べて増加した（オマリズマブ 300 mg 群 0.22，プラセボ群−0.06）。好塩基球上の FcεRI の発現量は，オマリズマブ 300 mg 群では Week 2 までに顕著に減少し，その後投与期間を通じて一定に推移した。プラセボ群の変化量は，オマリズマブ 300 mg 群に比べて投与期間を通じて小さかった。Week 12 の好塩基球上の FcεRI の発現量のベースラインからの平均変化量は，オマリズマブ 300 mg 群で−243700 IU，プラセボ群で−38260 IU であった。投与期間中，好塩基球に結合する IgE の平均値は，オマリズマブ 300 mg 群で Week 2 までに顕著に減少し，その後投与期間を通じて一定に推移した。プラセボ群ではほとんど変化はみられなかった。Week 12 の好塩基球に結合する IgE のベースラインからの変化量は，オマリズマブ 300 mg 群で−178486.5 IU，プラセボ群で−12680.0 IU であった（Table 14.2-12，Figure 14.2-12.1.2）。

両群ともに，末梢血液中の CD19 が発現した B 細胞の平均値の推移に明らかな傾向は認められなかった。Week 12 の B 細胞上の FcεRI の発現量は，ベースラインに比べて両群とも増加し，オマリズマブ 300 mg 群の変化量はプラセボ群と比較してわずかに大きかった。B 細胞に結合する IgE は，オマリズマブ 300 mg 群では投与期間を通じてプラセボ群に比べて変化は小さかった。プラセボ群では Week 4 から Week 12 まで 顕著な増加がみられた（Figure 14.2-12.1.2）。

**3）好塩基球活性**

好塩基球活性は，好塩基球上に発現する CD63 発現量で評価した。未刺激の好塩基球上の CD63 発現量は，各評価時点で両群に顕著な差はみられなかった（Figure 14.2-13.1.2）。

抗 IgE 抗体 1 μg を付加したときの好塩基球活性（平均値）は，オマリズマブ 300 mg 群では Week 20 まで上昇し，持続効果がみられた。オマリズマブ 300 mg 群では，抗 IgE 抗体 1 μg を付加したときの好塩基球上の CD63 発現量は，ベースラインでは未刺激時より 0.6%の増加であったが，Week 12 及び Week 20 ではそれぞれ 2.5%及び 5.1%の増加がみられた。抗 IgE 抗体 0.1 μg 付加時でも，好塩基球活性は，Week 4 から Week 20 までベースラインから上昇した。抗 IgE 抗体 0.1 μg を付加したときの好塩基球上の CD63 発現量は，未刺激時と比べ，Week 12 及び Week 20 でそれぞれ 1.8%及び 1.6%の増加がみられた（Table 14.2-13）。

**4）Week 12 の UAS7 のベースラインからの変化量**

Week 12 の UAS7 のベースラインからの変化量をTable 3-7に，Week 20 までの UAS7 の平均値の推移図をFigure 3-4に示す。

Week 12 の UAS7（平均値）は，両群ともベースラインに比べて減少した。Week 12 の UAS7 のベースラインからの変化量は，オマリズマブ 300 mg 群がプラセボ群に比べて大きかった。プラセボ群との差（最小二乗平均値）は−14.82 であった（p = 0.0027，ANCOVA t-検定）。

**Table 3-7　　Week 12 の UAS7 のベースラインからの変化量（E2201 試験，ITT）**

| | オマリズマブ 300 mg 群 N = 17 | プラセボ群 N = 9 |
|---|---|---|
| ベースラインからの変化量 | | |
| N | 17 | 8 |
| Mean (SD) | −23.1 (12.94) | −8.1 (14.45) |
| CV | −56.1 | −177.6 |
| Median | −25.5 | −4.8 |
| Min～Max | −41.0～2.0 | −31.1～6.5 |
| Mean の 90%CI | (−28.5, −17.6) | (−17.8, 1.5) |
| プラセボ群との差 | | |
| LS mean | −14.82 | — |
| LS mean の差の 90%CI | (−22.90, −6.73) | — |
| プラセボ群に対する p 値 | p = 0.0027 | — |

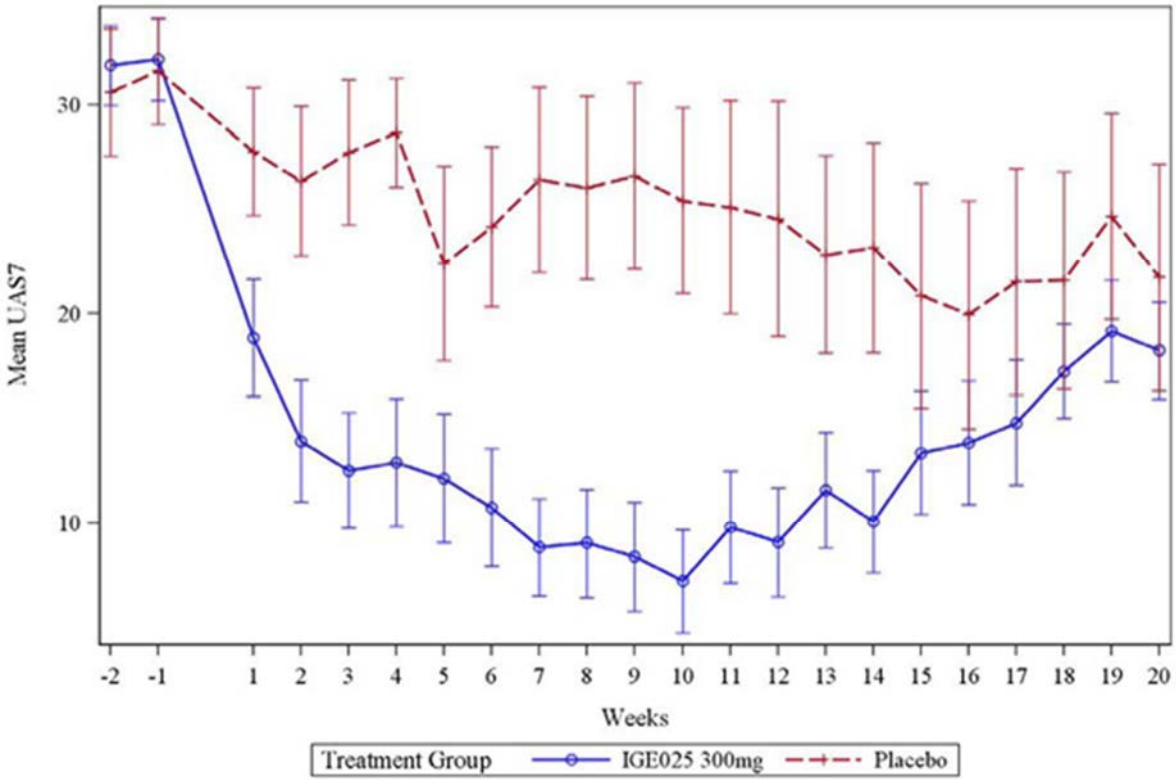
Source：Table 14.2-5.1.2，Table 14.2-5.4

ベースライン値は初回投与直前の欠測でない測定値とした。

LS mean は反復測定 ANCOVA モデルによる推定値である。ベースラインの UAS7 を共変量とし，投与群，評価時点，及び投与群と評価時点の交互作用を因子とした。

UAS7 は，両群ともに Week 1 から減少し始め，オマリズマブ 300 mg 群での変化量は，Week 12 まですべての評価時点でプラセボ群に比べて大きかった。Week 10 以降，UAS7 はオマリズマブ 300 mg 群で増加したが，Week 20 までの試験期間を通じて，ベースライン値には戻らなかった。

**Figure 3-4　　Week 20 までの UAS7 の平均値の推移（E2201 試験，ITT）**




Source：Figure 14.2-5.2
平均値 ± 標準誤差

**5）Week 12 の医師及び被験者による症状の総合評価**

Week 12 の医師による総合評価スコア（平均値）は，オマリズマブ 300 mg 群で減少し，投与期間中のすべての評価時点でプラセボ群に比べて低かった（Figure 14.2-6.1）。Week 12 の医師による総合評価スコアは，オマリズマブ 300 mg 群で 0.8，プラセボ群で 2.0 であった（Table 14.2-6.1）。

Week 12 の被験者による総合評価スコア（平均値）の結果も同様であり，オマリズマブ 300 mg 群で 0.9，プラセボ群で 1.9 であった（Table 14.2-6.2，Figure 14.2-6.2）。

Week 12 の医師及び被験者による症状の総合評価スコアは，プラセボ群と比べてオマリズマブ 300 mg 群で減少し，症状が改善した。

**6）Week 12 の週間そう痒スコア及び週間膨疹スコアのベースラインからの変化量**

週間そう痒スコアは，両群ともにベースラインに比べて減少した。投与期間中のすべての評価時点で，オマリズマブ 300 mg 群の週間そう痒スコアはプラセボ群に比べて低かった。Week 12 の週間そう痒スコアのベースラインからの平均変化量はオマリズマブ 300 mg 群で−11.4，プラセボ群で−3.8 であった（Table 14.2-5.2.1，Table 14.2-5.2.2）。

週間膨疹スコアは，両群ともにベースラインに比べて減少した。投与期間中のすべての評価時点で，オマリズマブ 300 mg 群の週間膨疹スコアはプラセボ群に比べて低かった。Week 12 の週

間膨疹スコアのベースラインからの平均変化量はオマリズマブ 300 mg 群で−11.6，プラセボ群で−3.8 であった（Table 14.2-5.2.3，Table 14.2-5.2.4）。

**7）Week 4 から Week 12 までの「血管性浮腫なし」の日の割合**

「血管性浮腫なし」の日の割合は，投与期間中のすべての評価時点で，プラセボ群に比べてオマリズマブ 300 mg 群で高かった。Week 4 から Week 12 までの「血管性浮腫なし」の日の割合の平均値は，オマリズマブ 300 mg 群で 90.9%，プラセボ群で 70.5%であった（Figure 14.2-7，Table 14.2-7.2）。

**8）Week 12 の DLQI 総合スコアのベースラインからの変化量**

DLQI 総合スコアは，両群ともにベースラインから減少した。投与期間中のすべての評価時点で，オマリズマブ 300 mg 群の DLQI 総合スコアはプラセボ群に比べて低かった。Week 12 の DLQI 総合スコアのベースラインからの平均変化量は，オマリズマブ 300 mg 群で−10.19，プラセボ群で−3.13 であった。DLQI 総合スコアのすべての下位尺度でオマリズマブ 300 mg 群のスコアはプラセボ群に比べて良好であった（Figure 14.2-8.1，Table 14.2-8.2，Table 14.2-8.3）。

**9）Week 12 の Skindex-29 スコア**

Skindex-29 スコアの平均値は，オマリズマブ 300 mg 群で投与後に減少した。Week 12 の Skindex-29 スコア（平均値）は，オマリズマブ 300 mg 群で 6.17，プラセボ群で 22.63 であった。また，すべての下位尺度（感情，機能，症状）でオマリズマブ 300 mg 群のスコアがプラセボ群に比べて良好であった（Figure 14.2-9.1，Table 14.2-9.1，Table 14.2-9.2）。

**10）Week 12 の CU-Q2oL 総合スコア**

CU-Q2oL 総合スコアの平均値は，オマリズマブ 300 mg 群で投与後に減少した。Week 12 の CU-Q2oL 総合スコア（平均値）は，オマリズマブ 300 mg 群で 14.51，プラセボ群で 53.53 であった。また，すべての下位尺度でオマリズマブ 300 mg 群のスコアがプラセボ群に比べて改善した（Figure 14.2-10.1，Table 14.2-10.1，Table 14.2-10.2）。

**11）Week 12 のレスキュー薬（ロラタジン）の 1 週間あたりの服用日数及び投与量（錠数）**

レスキュー薬であるロラタジンの 1 週間あたりの服用日数及び投与量（錠数）は，いずれもオマリズマブ 300 mg 群で治験薬投与後に減少した。Week 12 の 1 週間あたりの服用日数のベースラインからの変化量（平均値）は，オマリズマブ 300 mg 群で−1.5 日，プラセボ群で 1.3 日であった。Week 12 の 1 週間あたりの投与量（錠数）のベースラインからの変化量（平均値）は，オマリズマブ 300 mg 群で−2.1 錠，プラセボ群で 3.5 錠であった（Table 14.2-5.3.1，Table 14.2-5.3.2）。

**安全性の結果**

**（1）治験薬の曝露状況**

試験に組み入れられた CU 患者 30 名のうち，治験薬を 3 回すべて投与されなかった被験者が 3 名みられた。オマリズマブ 300 mg 群の 1 名は 3 回目，プラセボ群の 2 名は，それぞれ 2～3 回目及び 3 回目に治験薬が投与されなかった（Listing 16.2.5-1.1）。

**（2）有害事象**

**1）有害事象**

全期間の有害事象発現被験者数及び発現率をTable 3-8に示す。

全期間の有害事象発現率は，オマリズマブ 300 mg 群で 85.0%（17/20 名），プラセボ群で 70.0%（7/10 名）であった。PT 別で，全体で最も発現率が高かった有害事象は鼻咽頭炎であり，次いでインフルエンザ及び蕁麻疹であった。鼻咽頭炎の発現率はオマリズマブ 300 mg 群で 35.0%，プラセボ群で 20.0%であり，インフルエンザ及び蕁麻疹の発現率はいずれもオマリズマブ 300 mg 群で 15.0%，プラセボ群で 20.0%であった。

**Table 3-8 有害事象発現被験者数及び発現率：全期間（E2201 試験，SAF）**

| SOC | オマリズマブ 300 mg 群 N = 20 | | プラセボ群 N = 10 | |
|---|---|---|---|---|
| PT | n | (%) | n | (%) |
| 全体 | 17 | (85.0) | 7 | (70.0) |
| 胃腸障害 | 3 | (15.0) | 0 | (0.0) |
| 便秘 | 1 | (5.0) | 0 | (0.0) |
| 舌そう痒症 | 1 | (5.0) | 0 | (0.0) |
| 歯痛 | 1 | (5.0) | 0 | (0.0) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 2 | (10.0) | 0 | (0.0) |
| 疲労 | 1 | (5.0) | 0 | (0.0) |
| 注射部位疼痛 | 1 | (5.0) | 0 | (0.0) |
| 感染症および寄生虫症 | 10 | (50.0) | 6 | (60.0) |
| 気管支炎 | 1 | (5.0) | 0 | (0.0) |
| インフルエンザ | 3 | (15.0) | 2 | (20.0) |
| 鼻咽頭炎 | 7 | (35.0) | 3 | (30.0) |
| 歯周炎 | 0 | (0.0) | 1 | (10.0) |
| 歯膿瘍 | 1 | (5.0) | 0 | (0.0) |
| 上気道感染 | 0 | (0.0) | 1 | (10.0) |
| 尿路感染 | 1 | (5.0) | 0 | (0.0) |
| 傷害，中毒および処置合併症 | 1 | (5.0) | 0 | (0.0) |
| 尾骨骨折 | 1 | (5.0) | 0 | (0.0) |
| 臨床検査 | 0 | (0.0) | 1 | (10.0) |
| 真菌検査陽性 | 0 | (0.0) | 1 | (10.0) |

| SOC<br>PT | オマリズマブ 300 mg 群 N = 20<br>n | (%) | プラセボ群 N = 10<br>n | (%) |
|---|---|---|---|---|
| 筋骨格系および結合組織障害 | 1 | (5.0) | 1 | (10.0) |
| 関節痛 | 0 | (0.0) | 1 | (10.0) |
| 腱鞘炎 | 1 | (5.0) | 0 | (0.0) |
| 神経系障害 | 2 | (10.0) | 1 | (10.0) |
| 頭痛 | 1 | (5.0) | 1 | (10.0) |
| 失神 | 1 | (5.0) | 0 | (0.0) |
| 呼吸器，胸郭および縦隔障害 | 2 | (10.0) | 2 | (20.0) |
| 咳嗽 | 0 | (0.0) | 1 | (10.0) |
| 口腔咽頭痛 | 1 | (5.0) | 1 | (10.0) |
| 胸膜炎 | 1 | (5.0) | 0 | (0.0) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 4 | (20.0) | 2 | (20.0) |
| 円形脱毛症 | 1 | (5.0) | 0 | (0.0) |
| 蕁麻疹 | 3 | (15.0) | 2 | (20.0) |
| 血管障害 | 1 | (5.0) | 0 | (0.0) |
| 血腫 | 1 | (5.0) | 0 | (0.0) |

Source：Table 14.3.1-1.1

同一の被験者に同一 PT が複数回発現した場合，該当する PT で 1 名として集計した。また，同一の被験者に同一 SOC 内の PT が複数回発現した場合，該当する SOC で 1 名として集計した。

**2）副作用**

全期間の副作用発現率は，オマリズマブ 300 mg 群で 15.0%（3/20 名），プラセボ群で 0.0%であった。発現した事象は注射部位疼痛，疲労，舌そう痒症，及び円形脱毛症（各 1 名）であり，舌そう痒症及び円形脱毛症は同一被験者に発現した（Table 14.3.1-1.3，Listing 16.2.7-1.1）。

**3）重症度別の有害事象**

有害事象の重症度は，ほとんどの事象が軽度又は中等度であった。高度の有害事象は，オマリズマブ 300 mg 群及びプラセボ群の各 1 名に発現した蕁麻疹であった（Table 14.3.1-1.2，Listing 16.2.7-1.1）。

**（3）死亡及び重篤な有害事象**

**1）死亡**

本試験では，死亡の報告はなかった。

**2）重篤な有害事象**

試験期間中，プラセボ群の 2 名に重篤な有害事象が報告された。その内訳は上気道感染及び蕁麻疹（各 1 名）であった。いずれも追跡調査期に発現しており，治験薬との関連は否定された（Table 14.3.1-1.3，Listing 16.2.7-1.1）。

**（4）投与中止に至った有害事象**

投与中止に至った有害事象は，オマリズマブ 300 mg 群の 1 名に発現した蕁麻疹のみであった。本事象は Day 35 に発現し，重症度は軽度で，最終観察時点で継続していた。治験薬との関連は否定された（Table 14.3.1-1.3，Listing 16.2.7-1.1）。

**（5）臨床検査**

投与期及び追跡調査期とも，いずれの群も血液学的検査値及び血液生化学的検査値のベースラインからの変動に特定の傾向は認められなかった。

**（6）その他の安全性評価項目**

**1）バイタルサイン**

試験期間中，ベースラインからの変動に特定の傾向は認められなかった。

**2）心電図**

試験期間中，心電図パラメータに特定の傾向は認められなかった。

**PK/PD の結果**

**（1）血清中オマリズマブ濃度**

オマリズマブ 300 mg を 4 週間ごとに皮下投与したとき，血清中オマリズマブ濃度は，Day 2 で 13400 ng/mL，Day 8 で 30100 ng/mL，Day 29 で 17000 ng/mL，Day 57 で 25000 ng/mL，Day 85 で 28800 ng/mL であった（Table 14.2-2.1）。

**（2）血清中総 IgE 濃度及び血清中遊離 IgE 濃度**

オマリズマブ 300 mg 群の血清中遊離 IgE 濃度及びベースラインからの変化率をTable 3-9に，血清中遊離 IgE 濃度の平均値の推移図をFigure 3-5に示す。

本剤投与後，血清中遊離 IgE 濃度の平均値は速やかに低下し，Day 2 から Day 85 までの各評価時点の平均値は 24.3～41.5 ng/mL であった。

**Table 3-9　血清中遊離 IgE 濃度及びベースラインからの変化率（E2201 試験，PK 解析対象集団）**

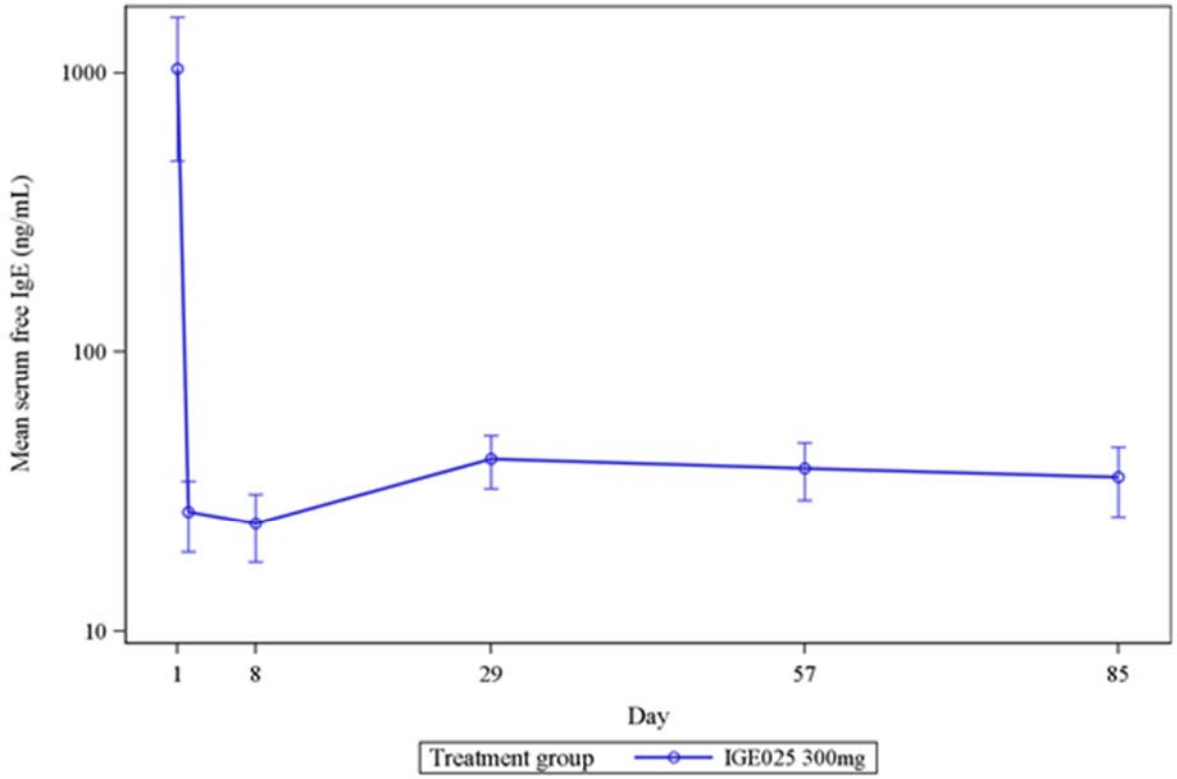
| | | オマリズマブ 300 mg 群 N = 20 | |
|---|---|---|---|
| | | 測定値 (ng/mL) | 変化率 (%) |
| Day 1（ベースライン） | n | 20 | |
| | Mean (SD) | 1040 (2474) | |
| Day 2 | n | 20 | 19 |
| | Mean (SD) | 26.8 (34.27) | −96.2 (2.92) |
| Day 8 | n | 20 | 19 |
| | Mean (SD) | 24.3 (29.77) | −96.8 (2.02) |
| Day 29 | n | 20 | 19 |
| | Mean (SD) | 41.5 (40.53) | −93.4 (3.60) |
| Day 57 | n | 19 | 18 |
| | Mean (SD) | 38.5 (39.56) | −94.5 (3.07) |

| | | オマリズマブ 300 mg 群<br>N = 20 | |
|---|---|---|---|
| | | 測定値 (ng/mL) | 変化率 (%) |
| Day 85 | n | 17 | 16 |
| | Mean (SD) | 35.8 (41.54) | −94.8 (3.42) |

Source：Table 14.2-4.1

Day 1（ベースライン）の血清中遊離 IgE 濃度には血清中総 IgE 濃度の値を用いた。
ベースライン値は初回投与直前の欠測でない測定値とした。

**Figure 3-5　　血清中遊離 IgE 濃度の平均値の推移（E2201 試験，PK 解析対象集団）**




Source：Figure 14.2-4.1
平均値 ± 標準誤差

血清中総 IgE 濃度及びベースラインからの変化率をTable 3-10に，血清中総 IgE 濃度の平均値の推移図をFigure 3-6に示す。

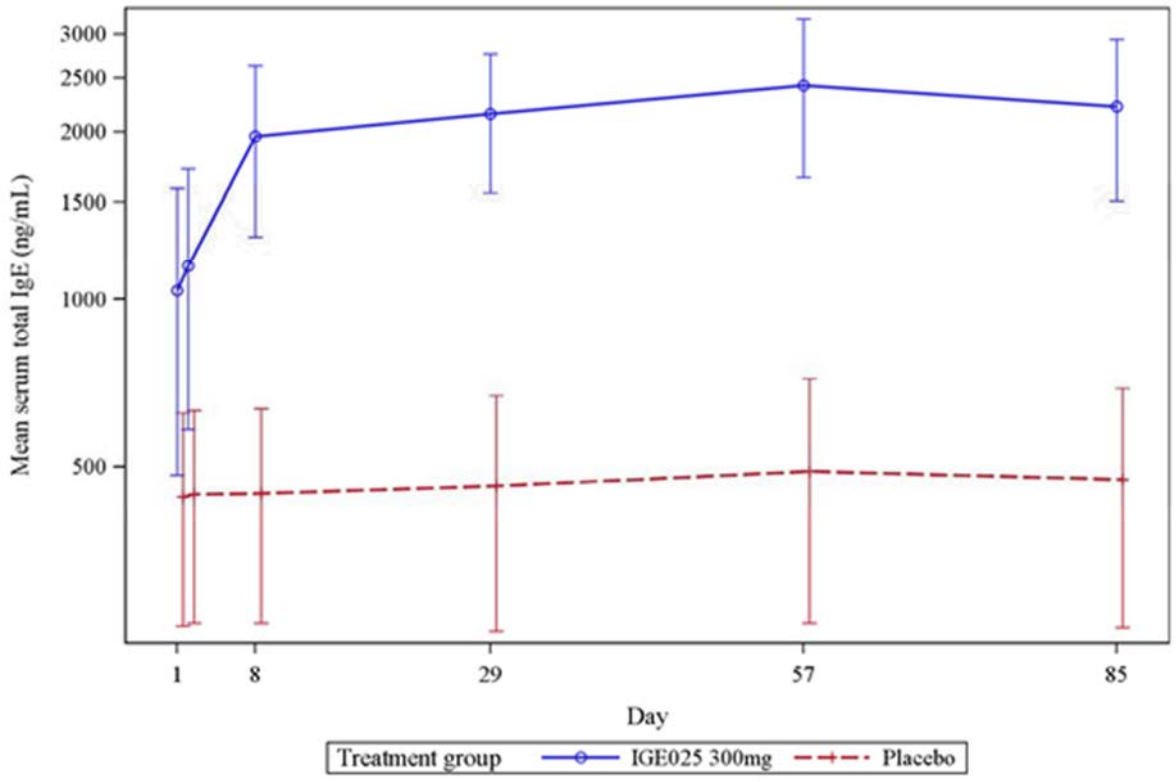
血清中総 IgE 濃度の平均値は，すべての評価時点で増加した。Day 29 の値はベースラインに比べて約 2.5 倍増加し，その後 Day 85 まで一定に推移した。

**Table 3-10 血清中総 IgE 濃度及びベースラインからの変化率（E2201 試験，PK 解析対象集団）**

| | | オマリズマブ 300 mg 群 N = 20 | | プラセボ群 N = 10 | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 測定値 (ng/mL) | 変化率 (%) | 測定値 (ng/mL) | 変化率 (%) |
| Day 1（ベースライン） | n | 20 | | 10 | |
| | Mean (SD) | 1040 (2474) | | 442 (580.7) | |
| Day 2 | n | 20 | 19 | 10 | 10 |
| | Mean (SD) | 1151.855 (2539) | 27.1 (20.08) | 447 (587.5) | 0.2 (5.13) |
| Day 8 | n | 20 | 19 | 10 | 10 |
| | Mean (SD) | 1970 (2992) | 174.7 (84.93) | 449 (593.1) | −1.5 (9.13) |
| Day 29 | n | 20 | 19 | 9 | 10 |
| | Mean (SD) | 2160 (2688) | 247.2 (121.81) | 462 (628.7) | −4.0 (12.17) |
| Day 57 | n | 19 | 18 | 8 | 8 |
| | Mean (SD) | 2430 (3343) | 247.8 (134.10) | 490 (648.0) | −4.4 (18.59) |
| Day 85 | n | 17 | 16 | 8 | 8 |
| | Mean (SD) | 2220 (2931) | 244.8 (138.28) | 475 (616.8) | −6.9 (24.10) |

Source：Table 14.2-4.2
ベースライン値は初回投与直前の欠測でない測定値とした。

**Figure 3-6 血清中総 IgE 濃度の平均値の推移（E2201 試験，PK 解析対象集団）**




Source：Figure 14.2-4.2
平均値 ± 標準誤差

# 4 有効性及び安全性試験

## 4.1 申請する適応症に関する比較対照試験

### 4.1.1 E2306 試験（評価資料）

添付資料番号：5.3.5.1-1-E2306 試験

**試験の標題**

A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study to evaluate the efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic spontaneous urticaria (CSU) who remain symptomatic despite $H_1$ antihistamine therapy

**治験依頼者**

ノバルティス社

**治験責任医師**

[redacted] 他

**治験実施医療機関**

広島大学病院　他，計 41 医療機関（日本，韓国）

**試験期間**

2014 年 12 月 9 日（最初の被験者の初回来院日）～2015 年 12 月 3 日（最後の被験者の最終来院日）

**開発の相**

第 III 相

**目的**

［主要目的］

ヒスタミン $H_1$ 受容体拮抗薬（$H_1$ antihistamine，H1AH）で効果不十分な慢性蕁麻疹（chronic urticaria，CU）患者を対象に，Week 12 における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 又は 150 mg のプラセボに対する優越性を検証する。

［副次目的］

- CU 患者を対象に，Week 12 の urticaria activity score（UAS）7 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 又は 150 mg のプラセボに対する優越性を検証する。
- CU 患者を対象に，Week 12 の週間膨疹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 又は 150 mg のプラセボに対する優越性を検証する。

- CU 患者を対象に，Week 12 の UAS7 が 6 以下の被験者の割合を指標として，オマリズマブ 300 mg 又は 150 mg のプラセボに対する優越性を検証する。
- CU 患者を対象に，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を指標として，オマリズマブ 300 mg 又は 150 mg のプラセボに対する優越性を検証する。
- CU 患者を対象に，Week 12 の週間そう痒スコアで意義のある最小の差（minimally important difference，MID）が認められた被験者の割合を指標として，オマリズマブ 300 mg 又は 150 mg のプラセボに対する優越性を検証する。
- CU 患者を対象に，Week 12 の UAS7 が 0 の被験者の割合を指標として，オマリズマブ 300 mg 又は 150 mg のプラセボに対する優越性を検証する。
- CU 患者を対象に，Week 12 の Dermatology Life Quality Index（DLQI）総合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 又は 150 mg のプラセボに対する優越性を検証する。
- CU 患者を対象に，有害事象及び重篤な有害事象の発現率と重症度，バイタルサイン，臨床検査値，試験終了時の抗オマリズマブ抗体の有無を指標として，オマリズマブの安全性をプラセボと比較して評価する。

［探索的目的］

- CU 患者を対象に，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を指標として，オマリズマブの有効性をプラセボと比較して評価する。
- CU 患者を対象に，Week 12 までに UAS7 が 6 以下になるまでの期間を指標として，オマリズマブの有効性をプラセボと比較して評価する。
- CU 患者を対象に，Week 12 までに UAS7 が 0 になるまでの期間を指標として，オマリズマブの有効性をプラセボと比較して評価する。
- CU 患者を対象に，投与期間中のそう痒又は膨疹が出現しない日数を指標として，オマリズマブの有効性をプラセボと比較して評価する。
- CU 患者を対象に，そう痒緩和のために使用したジフェンヒドラミンの Week 12 の 1 週間あたりの投与量のベースラインからの変化量を指標として，オマリズマブの有効性をプラセボと比較して評価する。
- CU 患者を対象に，Week 12 の週間睡眠障害度スコアのベースラインからの変化量を指標として，オマリズマブの有効性をプラセボと比較して評価する。
- CU 患者を対象に，Week 12 の週間日常生活動作障害度スコアのベースラインからの変化量を指標として，オマリズマブの有効性をプラセボと比較して評価する。
- CU 患者を対象に，投与期間中の「血管性浮腫あり」の日数を指標として，オマリズマブの有効性をプラセボと比較して評価する。
- CU 患者を対象に，オマリズマブの薬物動態（pharmacokinetics，PK）及び薬力学（pharmacodynamics，PD）を評価する。

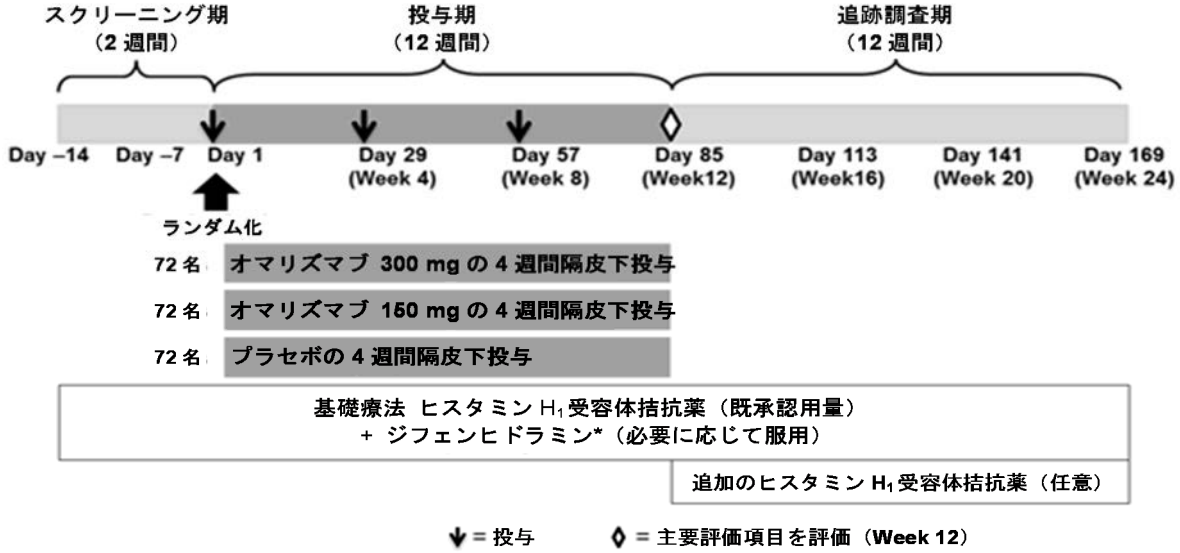
**試験方法**

本試験は，多施設共同，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較，第 III 相試験である。試験デザインをFigure 4-1に示す。

本試験は，スクリーニング期（2 週間），投与期（12 週間），追跡調査期（12 週間）で構成された。被験者は，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 の比でランダム化された。ランダム化では国を層別因子とした。

治験薬は 4 週間ごと（Day 1，Week 4，Week 8）に皮下投与し，投与期の完了又は中止にかかわらずすべての被験者が追跡調査期に移行した。追跡調査期間中，被験者は 4 週間ごとに来院し，オマリズマブ投与時の PK 及び PD 特性，有効性及び安全性データ，並びに抗オマリズマブ抗体の有無が調査された。なお，スクリーニング期間中，被験者は登録前と同じ用量の H1AH を継続投与した。投与期間中，被験者は規定した H1AH（承認用法用量）を継続投与した。追跡調査期では，規定した H1AH を 1 剤追加するか，若しくは使用中の H1AH が承認用量を超えない範囲で増量して服用することを可能とした。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を提供し，韓国では 25 mg 錠を用いて最大 75 mg/日まで，日本では 10 mg 錠を用いて最大 80 mg/日まで服用可能とした。

**Figure 4-1　　試験デザイン（E2306 試験）**




*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

Source：Figure 9-1

**目標被験者数**

目標ランダム化被験者数：216 名

［被験者数設定の根拠］

これまでに実施した臨床試験（Q4881g 試験，Q4882g 試験，Q4883g 試験）の結果に基づき，Week 12 の週間そう痒スコアのベースラインからの平均変化量をオマリズマブ 300 mg 群は 9，

150 mg 群は 7，プラセボ群は 4，共通の標準偏差（SD）は 6 と仮定した。1 投与群あたりの被験者数が 64 名（計 192 名）あれば，本試験の主要評価項目でオマリズマブ 150 mg 群とプラセボ群の投与群間差は 71%の検出力で有意水準 0.025 にて検出することができる。また，事前に定めた多重性の調整方法に従い，α 水準を再利用し，この仮説を有意水準 0.05 で検定する際の検出力は 80%となる。オマリズマブ 300 mg 群とプラセボ群を比較する仮説検定に関しては，1 投与群あたりの被験者数が 64 名あれば，本試験において有意水準 0.025 と 0.05 の両方で投与群間差が 99%を超える検出力で検出することができる。Week 12 までの早期中止率を 10%と仮定し，合計で 216 名をランダム化することとした。

**対象疾患及び主要な組入れ基準**

［選択基準］

以下の基準を満たす患者を組み入れた。

- 文書による同意が得られており，かつ来院スケジュールを遵守し，本試験の要件を満たす意思がある患者
  - 同意の法定年齢を下回る患者では，患者自らの文書による同意のほか，法的保護者も文書により同意を示す必要がある
  - 同意の法定年齢を下回る患者では，患者と法的保護者の両方が投与・来院スケジュールを遵守し，本試験の要件を満たさなければならない
- スクリーニング時に 12 歳から 75 歳の患者（年齢制限は国の規制によって異なる場合がある）
- 以下のすべての基準を満たし，ランダム化時（Day 1）に H1AH で効果不十分な CU と診断されている患者
  - 時期を問わず登録前に H1AH が投与されているにもかかわらず，そう痒及び膨疹が 8 週間以上継続している
  - ランダム化前 7 日間の UAS7 が 16 以上であり，かつ UAS7 の一構成要素である週間そう痒スコアが 8 以上である
  - スクリーニング来院日（Day −14，Day −7，又は Day 1）のうち少なくとも 1 来院日で医師評価による UAS（In-Clinic UAS）が 4 以上である
  - 最初のスクリーニング来院日（Day −14）直前に 3 日以上連続して，CU の治療を目的に，承認用量の H1AH が投与されていること。また，最初のスクリーニング来院日にそれを使用していることが記録されていること
  - CU と診断されてから 6 ヵ月以上が経過している患者
- 試験期間を通じて症状に関する電子日誌に毎日入力する意思があり，それが可能な患者
- ランダム化前 7 日間に電子日誌への入力忘れがない患者

［主な除外基準］

除外基準のいずれかに該当した患者は，本試験の組入れから除外した。

- 体重が 20 kg 未満の患者
- CU 以外で蕁麻疹の原因又は誘因が特定されている患者
- 寄生虫感染が示唆される患者
- 慢性的なそう痒を伴う，CU 以外の皮膚疾患に罹患している患者
- 過去にオマリズマブを投与された患者
- 治験実施計画書に規定する禁止療法を使用中の患者
- ジフェンヒドラミンの投与が禁止されている患者
- アナフィラキシーショックの既往歴がある患者
- 本試験に組み入れた場合，患者の安全が著しく脅かされると考えられる心電図異常が過去に認められたことがある，若しくは現在認められている患者
- Visit 1 での血小板数が 100000/μL 以下の患者
- オマリズマブ又は同様の化学構造を有する薬剤に対して過敏症の既往歴がある患者
- 妊婦又は授乳婦（母乳での授乳）の患者

**用量及び投与方法**

投与期間中，オマリズマブ 300 mg，150 mg，又はプラセボを 4 週間毎（Day 1，Week 4，Week 8）に皮下投与した。

［用法・用量の設定根拠］

本試験で用いる用量は，オマリズマブ 75 mg，150 mg，300 mg，及びプラセボを用いた外国第 III 相試験（Q4881g 試験及び Q4882g 試験）の成績に基づいて設定した。外国第 III 相試験で用いた用量は，オマリズマブ 75 mg，300 mg，600 mg を単回皮下投与した外国第 II 相試験（Q4577g 試験）の成績に基づき設定した。

本試験で用いる用法・用量の設定根拠の概要は以下のとおりである。

- Q4577g 試験において，主要評価項目（Week 4 の UAS7 のベースラインからの変化量）に対してオマリズマブ 300 mg 群及び 600 mg 群の両用量群でプラセボ群に対する優越性（有意な有効性）が認められた。しかし，オマリズマブ 600 mg 群では 300 mg 群を上回る効果はなかった。曝露量-反応解析を実施した結果，曝露量-反応曲線は 300 mg でプラトーに達することが示唆された。
- Q4881g 試験及び Q4882g 試験において，オマリズマブ 150 mg 及び 300 mg の 4 週間隔投与は，プラセボと比較して，主要評価項目（Week 12 における週間そう痒スコアのベースラインからの変化量）で統計学的に有意かつ一貫した有効性を示した。オマリズマブ 75 mg 群では，主要評価項目及び副次評価項目の多くで，一貫した有効性が示されなかった。

- CU 患者におけるオマリズマブの安全性プロファイルは，アレルギー性喘息患者で過去に報告されたものと変わらない。Q4881g 試験及び Q4882g 試験で，オマリズマブ 150 mg と 300 mg の安全性プロファイルは同様であった。
- CU 患者においてオマリズマブの曝露量-反応解析を実施した結果，検討した用量範囲（75～300 mg の 4 週間隔投与）で有効性（Week 12 での週間そう痒スコアの改善及び UAS7 が 0 になった被験者の割合）に用量依存性が認められた。各用量の有効性に体重，body mass index（BMI），ベースラインの免疫グロブリン E（IgE）濃度による明らかな影響はなかった。この結果は外国第 III 相試験でも確認された。このため，固定用量での投与（すなわち，ベースラインの体重又は IgE 濃度による用量調節は不要）が支持された。
- Q4577g 試験で単回皮下投与 4 週間後に最大効果が観察された。また，外国第 III 相試験データを用いて構築した PK/PD モデルと有効性［UAS7 が 6 以下（レスポンダー）の割合の経時的変化］の解析から，投与間隔を 4 週間とすることの適切性が再確認されたことから，本試験の投与間隔は 4 週間と設定した。4 週間の投与間隔は，CU の症状の再燃が起こる可能性を最小限に抑え，定常状態の血清中オマリズマブ濃度を臨床的有効性に関与する程度に維持すると考えられた。
- 民族的要因を検討した A2206 試験では，日本人と白人の PK 及び PD に大きな違いは認められなかった。このため，オマリズマブを過去の試験で使用したのと同じ用法・用量で投与した場合，日本人及び韓国人の被験者は白人被験者と同様の反応を示すと予想された。

以上より，E2306 試験の投与量は 4 週間隔で 150 mg 及び 300 mg と設定することが適切と考えられた。

［対照薬選択の根拠］

12 週間の投与期間中，プラセボをオマリズマブ 150 mg 群とプラセボ群で投与した（オマリズマブ 150 mg 群ではオマリズマブ 150 mg とプラセボを 1 本ずつ投与，プラセボ群ではプラセボを 2 本投与）。また，試験期間を通じて，本試験で規定した H1AH を併用投与した。これは，既存の標準治療に対する上乗せ効果を検討するプラセボ対照試験では一般的である。被験者は，試験期間を通じて，一種類の H1AH を一定の用量で服用するとともに，レスキュー薬としてジフェンヒドラミンの使用を可とした（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/日まで投与可）。さらに，主要評価時点である Week 12 に主要評価した後，追跡調査期間中に被験者が脱落するのを防ぐため，H1AH の 1 種類追加又は増量を可とした。

**投与（観察）期間**

スクリーニング期：2 週間

投与期：12 週間

追跡調査期：12 週間

本試験の検査・観察スケジュールをTable 4-1に示す。

［投与期間の設定根拠］

治験薬投与期間を 12 週間と設定した根拠は以下のとおりである。

- 外国第 III 相試験の結果， MID（UAS7 の 11 以上の低下）が得られるまでの期間は投与開始後 1～2 週間であり，オマリズマブは CU の症状に対して速やかに効果を示した。
- 外国第 III 相試験の結果，投与期間（12 週間及び 24 週間）による有効性及び安全性への影響はみられなかった。

以上より，E2306 試験の投与期を 12 週間と設定することが適切と考えた。

投与期終了後に 12 週間の追跡調査期を設定した根拠は以下のとおりである。

- オマリズマブの投与終了後，症状は徐々に悪化したが，約 12 週間で症状は安定した。追跡調査期中に症状がベースラインの状態まで戻ることはなかった。
- オマリズマブに対する自己抗体が産生された場合，血中のオマリズマブと結合して検出されない（偽陰性）可能性がある。自己抗体が産生された患者で検出可能なオマリズマブの血中濃度の閾値は 10 μg/mL である。95%以上の被験者で 10 μg/mL 以下となるには，オマリズマブ最終投与から 16 週間，すなわち，投与期終了から 12 週間を要する。

以上より，オマリズマブ投与終了後の症状の変化や自己抗体検出の観点から，追跡調査期を 12 週間と設定することが適切と考えた。

**Table 4-1　検査・観察スケジュール（E2306 試験）**

| 期間 | スクリーニング期 | | 投与期 | | | | 追跡調査期 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Visit（来院） | 1 | 2 | 101 | 102 | 103 | 199[a)] | 201 | 202 | 299[a)] |
| Day（日） | −14 | −7 | 1 | 29 | 57 | 85 | 113 | 141 | 169 |
| 同意取得 | D | | | | | | | | |
| 選択・除外基準 | D | D | D | | | | | | |
| In-Clinic UAS の評価 [b)] | D | D | D | | | | | | |
| 人口統計学的特性 | D | | | | | | | | |
| CU の病歴及び前治療を含む内科的・外科的な既往歴 | D | | | | | | | | |
| 診察[c)] | S | | S | S | S | S | S | S | S |
| 身長 | D | | | | | | | | |
| 体重 | D | | | | | | | | |
| バイタルサイン | D | | D | D | D | D | D | D | D |
| 心電図検査 | S | | | | | | | | |
| 併用薬の使用状況 | D | D | D | D | D | D | D | D | D |
| 有害事象 | D | D | D | D | D | D | D | D | D |
| 被験薬又はプラセボの投与 | | | D[d)] | D | D | | | | |
| ランダム化 | | | DS | | | | | | |
| IRT への連絡 | S | | DS | DS | DS | S | | | S |
| 電子日誌 | DS | DS | DS | DS | DS | DS | DS | DS | DS |
| PRO 質問票 | | | | | | | | | |
| DLQI [e)] | | | D | D | | D | | | D |
| MOS Sleep Scale [f)] | | | D | D | | D | | | D |

| 期間 | スクリーニング期 | | 投与期 | | | | 追跡調査期 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Visit（来院） | 1 | 2 | 101 | 102 | 103 | 199[a)] | 201 | 202 | 299[a)] |
| Day（日） | −14 | −7 | 1 | 29 | 57 | 85 | 113 | 141 | 169 |
| 臨床検査 | | | | | | | | | |
| 血清妊娠検査 | DS | | | | | | | | |
| 尿妊娠検査（実施医療機関で実施） | | | D | D | D | D | | | D |
| 寄生虫卵及び寄生虫に関する便検査[g)] | | S | | | | | | | |
| 血液学的検査 | DS | | DS | | | DS | | | DS |
| 血液生化学的検査 | DS | | DS | | | DS | | | DS |
| 尿検査（実施医療機関で実施） | D | | D | | | | | | D |
| 検体採取 | | | | | | | | | |
| 抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体 | | | DS | | | | | | |
| CU Index | | | DS | | | | | | |
| 好塩基球上の高親和性 IgE 受容体密度（一部実施医療機関対象） | | | DS | DS | | DS | | | DS |
| 薬理遺伝学的検査[h)] | | | DS | | | | | | |
| PK/PD の評価 | | | DS | DS | | DS | | | DS |
| 抗オマリズマブ抗体 | | | DS | | | | | | DS |
| Screening epoch Completion への入力[i)] | D | D | | | | | | | |
| Randomized-treatment epoch Completion への入力 | | | | | | D | | | |
| Post-treatment follow-up epoch Completion への入力 | | | | | | | | | D |

Source：Table 9-4

IRT = Interactive Response Technology，PRO = Patient Reported Outcome，MOS = Medical Outcomes Study，CU Index = Chronic Urticaria Index

原資料から eCRF に入力したデータを「D」，原資料のみに記録したデータを「S」，別の原資料（外部業者）からデータベースに入力されたデータを「DS」と表示した。

PRO 質問票の記入は，その他の評価の前に実施した。

特に指示のない限り，評価はすべて投与前に実施した。

a) 治験薬の投与を早期に中止した被験者は，最終投与から 4 週間後に Day 85（Visit 199）の評価を実施した。これらの被験者は，その後さらに追跡調査来院を行い，Day 113，Day 141，Day 169（Visit 201，Visit 202，Visit 299）の評価を実施した。追跡調査期に移行後，早期中止を希望した被験者は，Day 169（Visit 299）の評価を実施した。

b) In-Clinic UAS は，Day −14，Day −7，Day 1 に治験責任医師又は治験分担医師が評価した。

c) Day −14 では総合的な診察とし，以降は診察の簡略化を可とした。

d) 治験責任医師又は治験分担医師は，治験薬の投与後，被験者を実施医療機関に少なくとも 2 時間滞在させ，経過を観察した。

e) DLQI による評価は，17 歳以上の被験者でのみ実施した。

f) MOS Sleep Scale による評価は，18 歳以上の被験者でのみ実施した。

g) 寄生虫卵及び寄生虫に関する便検査は，Day −14 に好酸球数が基準上限値の 2 倍超，かつ寄生虫症の危険因子を有する被験者を対象に，Day −7 に実施医療機関で実施した。

h) 薬理遺伝学的検査用の同意書に 署名した被験者のみで検体の採取を可とした。

i)「Screening epoch Completion」への入力は Visit 1 又は Visit 2 に実施した。

**評価項目**

**有効性**

**（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

**（2）副次評価項目**

- Week 12 の UAS7 のベースラインからの変化量
- Week 12 の週間膨疹スコアのベースラインからの変化量
- 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 の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

**（3）探索的評価項目**

- 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
- 投与期間中の「そう痒なし」又は「膨疹なし」の日数
- ジフェンヒドラミンの Week 12 の 1 週間あたりの投与量（mg）のベースラインからの変化量
- Week 12 の週間睡眠障害度スコアのベースラインからの変化量
- Week 12 の週間日常生活動作障害度スコアのベースラインからの変化量
- Week 12 までに UAS7 が 6 以下になるまでの期間
- Week 12 までに UAS7 が 0 になるまでの期間
- 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

**安全性**

- 有害事象
- 臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査）
- バイタルサイン
- 抗オマリズマブ抗体

**PK/PD**

Day 1（投与前），Week 4，Week 12（投与期終了時），及び Week 24（追跡調査期終了時）の血液サンプルを採取し，以下の濃度を測定した。

- 血清中オマリズマブ濃度
- 血清中遊離 IgE 濃度

- 血清中総 IgE 濃度

**統計手法**

**（1）解析対象集団**

ランダム化集団（randomized population，RAN）：ランダム化されたすべての被験者とし，治験薬が投与されたかどうかは問わない。解析はランダム化された投与群に基づき実施した。

最大の解析対象集団（full analysis set，FAS）：ランダム化され，治験薬を 1 回以上投与された被験者。解析はランダム化された投与群に基づき実施した。

Per-protocol 集団（per-protocol set，PPS）：FAS のうち，重大な治験実施計画書からの逸脱が認められなかった被験者。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。

安全性解析対象集団（safety analysis population，SAF）：治験薬を 1 回以上投与された被験者。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。

**（2）有効性**

特に記載のない限り，有効性評価項目の解析対象集団は FAS とした。群間比較はオマリズマブ各投与群とプラセボ群に対して行った。主要評価項目及び副次評価項目の統計学的検定は全体の有意水準を両側 0.05 とし，可変的なゲートキーピング法を用いて第一種の過誤を制御することで多重性の調整を行った。

主要評価項目である 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，反復測定混合モデル（mixed model with repeated measures，MMRM）を用いてオマリズマブ各投与群とプラセボ群を比較した。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，非構造共分散行列を用いて被験者内相関をモデル化した。このモデルが収束しない場合は，複合対称性共分散構造を使用した。なお，データは「ランダムに欠落する」（missing at random，MAR）と仮定した。主要解析の結果の頑健性を評価するため，PPS を対象とした解析，並びに Week 12 の週間そう痒スコアが欠測の場合に baseline observation carried forward（BOCF）又は last observation carried forward（LOCF）で補完した解析を再度実施した。

副次評価項目のうち，Week 12 の UAS7 のベースラインからの変化量，Week 12 の週間膨疹スコアのベースラインからの変化量，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，及び Week 12 の DLQI 総合スコアのベースラインからの変化量は，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」に代わり「来院」をモデルに含めた）。Week 12 の UAS7 が 6 以下の被験者の割合，Week 12 の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 の被験者の割合は，国及び投与群を要因，ベースラインのスコアを共変量とするロジスティック回帰モデルを用いた。

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 が 6 以下になるまでの期間，及び Week 12 までに UAS が 0 になるまでの期

間に対しては，Cox 比例ハザードモデル及びログランク検定を用いて解析した。投与期間中の「そう痒なし」又は「膨疹なし」の日数及び投与期間中の「血管性浮腫あり」の日数に対しては，負の 2 項回帰モデルを用いた。Week 4 から Week12 までの「血管性浮腫なし」の日の割合は Van Eltelen 検定（層別 Wilcoxon 順位和検定）を用いた。欠測値は補完しなかった。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解析した。

**（3）安全性**

安全性の解析は SAF で実施した。有害事象の標準化に際し ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities，MedDRA）を使用した。また，有害事象の日本語訳には，標準化に使用した MedDRA の日本語版（MedDRA/Japanese edition，MedDRA/J）を用いた。有害事象は特に記載のない限り，preferred term（PT）を記載した。臨床検査値及びバイタルサインは，各評価時点の実測値及び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。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，血小板数，血清クレアチニン，肝機能検査，及びバイタルサインの「臨床的に注目すべき異常値の基準」に該当した被験者の割合を算出した。抗オマリズマブ抗体は，産生の有無を Day 1（投与前）及び Week 24（追跡調査期終了時）に投与群別に算出した。

**（4）PK/PD**

PK/PD の解析は，SAF で実施した。血清中オマリズマブ濃度，血清中遊離 IgE 濃度，及び血清中総 IgE 濃度について，各測定時点の記述統計量を投与群別に算出した。血清中遊離 IgE 濃度及び血清中総 IgE 濃度については，ベースラインからの変化量も投与群別に算出した。

## 試験成績

### 被験者の内訳

被験者の内訳をTable 4-2に示す。

スクリーニングされた 268 名のうち，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）がランダム化され，全員に治験薬が投与された。208 名が投与期を完了し，投与期を完了した被験者はオマリズマブ 300 mg 群（72 名，98.6%）が最も多く，次いで 150 mg 群（68 名，95.8%），プラセボ群（68 名，91.9%）の順であった。投与期の中止理由で最も多かったものは，被験者又は法的保護者による同意撤回であり，本理由で中止した被験者数はプラセボ群が最も多かった。投与期の完了又は中止によらず，追跡調査期に移行することとしており，投与期に中止した被験者を含む 209 名が追跡調査期に移行したが，9 名は追跡調査期に移行せず試験を中止した。追跡調査期に移行した 209 名のうち 199 名が追跡調査期を完了した。追跡調査期を中止した被験者は，プラセボ群に比べてオマリズマブ投与群で多かった（オマリズマブ 300 mg 群 4 名，150 mg 群 4 名，プラセボ群 2 名）。追跡調査期の中止理由で最も多かったものは，被験者又は法的保護者による同意撤回であった。

**Table 4-2 被験者の内訳（E2306 試験，RAN）**

| | オマリズマブ 300 mg 群 N = 73 n (%) | オマリズマブ 150 mg 群 N = 71 n (%) | プラセボ群 N = 74 n (%) | 合計 N = 218 n (%) |
|---|---|---|---|---|
| ランダム化 | 73 | 71 | 74 | 218 |
| 投与期完了 | 72 (98.6) | 68 (95.8) | 68 (91.9) | 208 (95.4) |
| 治験薬投与中止 | 1 (1.4) | 3 (4.2) | 6 (8.1) | 10 (4.6) |
| 中止理由 | | | | |
| 有害事象 | 0 (0.0) | 1 (1.4) | 0 (0.0) | 1 (0.5) |
| 医師判断による中止 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.4) | 1 (0.5) |
| 被験者又は法的保護者による同意撤回 | 1 (1.4) | 2 (2.8) | 5 (6.8) | 8 (3.7) |
| 追跡調査期に移行 | 71 (97.3) | 69 (97.2) | 69 (93.2) | 209 (95.9) |
| 追跡調査期完了 | 67 (91.8) | 65 (91.5) | 67 (90.5) | 199 (91.3) |
| 追跡調査中止 | 4 (5.5) | 4 (5.6) | 2 (2.7) | 10 (4.6) |
| 中止理由 | | | | |
| 効果不十分 | 1 (1.4) | 1 (1.4) | 0 (0.0) | 2 (0.9) |
| 新規 CU 治療による中止 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.4) | 1 (0.5) |
| 医師判断による中止 | 1 (1.4) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.5) |
| 被験者又は法的保護者による同意撤回 | 2 (2.7) | 3 (4.2) | 1 (1.4) | 6 (2.8) |

Source：Table 14.1-1.2，Table 14.1-1.3

投与期の完了又は中止によらず，追跡調査期へ移行することとした。「治験薬投与中止」には追跡調査期への移行の有無によらず，治験薬投与を中止したすべての被験者を含めた。

治験担当医師が投与期又は追跡調査期に判断した中止理由をそれぞれ集計した。

割合はランダム化集団の被験者数を分母に算出した。

## 解析したデータセット

解析対象集団をTable 4-3に示す。

ランダム化された被験者 218 名のうち，H1AH で効果不十分な CU 患者と診断されなかったオマリズマブ 150 mg 群の 1 名を FAS から除外した。オマリズマブ 150 mg 群及びプラセボ群では被験者のそれぞれ 8.5%及び 13.5%が PPS から除外された。PPS から除外した理由は，Day 85 までに投与した治験薬の投与回数が 3 回未満であるか，スクリーニング期又は投与期における併用禁止薬の使用又は H1AH の追加使用が主なものであった。

**Table 4-3 解析対象集団（E2306 試験，RAN）**

| 解析対象集団 | オマリズマブ 300 mg 群 n (%) | オマリズマブ 150 mg 群 n (%) | プラセボ群 n (%) | 合計 n (%) |
|---|---|---|---|---|
| RAN | 73 (100.0) | 71 (100.0) | 74 (100.0) | 218 (100.0) |
| FAS | 73 (100.0) | 70 (98.6) | 74 (100.0) | 217 (99.5) |
| SAF | 73 (100.0) | 71 (100.0) | 74 (100.0) | 218 (100.0) |
| PPS | 73 (100.0) | 65 (91.5) | 64 (86.5) | 202 (92.7) |

Source：Table 14.1-2.3

**人口統計学的データ及び疾患特性**

主な人口統計学的データをTable 4-4に示す。

年齢の平均値は 43.5 歳であり，性別は女性が全体の 60.1%を占めた。オマリズマブ 300 mg 群の女性の割合（54.8%）は，150 mg 群（60.6%）及びプラセボ群（64.9%）に比べて低かった。日本人被験者の割合は 48.2%であった。体重の平均値は 64.41 kg で，80 kg 以上の被験者の割合は 11.5%であった。BMI の平均値は 24.02 kg/m$^2$ で，投与群間で同程度であったものの，BMI が 25 kg/m$^2$ 未満の被験者の割合はオマリズマブ 300 mg 群（57.5%）が 150 mg 群（70.4%）及びプラセボ群（73.0%）に比べて低く，25 kg/m$^2$ 以上 30 kg/m$^2$ 未満の被験者の割合はオマリズマブ 300 mg 群（35.6%）が 150 mg 群（16.9%）及びプラセボ群（20.3%）に比べて高かった。性別及び BMI 区分の分布に投与群間で違いがみられたものの，その他の人口統計学的データに大きな不均衡はなかった。

**Table 4-4　主な人口統計学的データ（E2306 試験，RAN）**

| | オマリズマブ 300 mg 群 N = 73 | オマリズマブ 150 mg 群 N = 71 | プラセボ群 N = 74 | 合計 N = 218 |
|---|---|---|---|---|
| 年齢 (歳) | | | | |
| Mean (SD) | 44.6 (14.86) | 43.6 (12.24) | 42.5 (14.26) | 43.5 (13.81) |
| Median | 45.0 | 46.0 | 42.5 | 45.0 |
| Min～Max | 12～74 | 11 [a)]～69 | 17～73 | 11～74 |
| 年齢区分 (歳) - n (%) | | | | |
| < 18 | 2 (2.7) | 1 (1.4) | 1 (1.4) | 4 (1.8) |
| 18～64 | 66 (90.4) | 69 (97.2) | 67 (90.5) | 202 (92.7) |
| ≥ 65 | 5 (6.8) | 1 (1.4) | 6 (8.1) | 12 (5.5) |
| 性別 - n (%) | | | | |
| 男性 | 33 (45.2) | 28 (39.4) | 26 (35.1) | 87 (39.9) |
| 女性 | 40 (54.8) | 43 (60.6) | 48 (64.9) | 131 (60.1) |
| 人種 - n (%) | | | | |
| Asian | 73 (100.0) | 71 (100.0) | 74 (100.0) | 218 (100.0) |
| 民族 - n (%) | | | | |
| 日本人 | 35 (47.9) | 34 (47.9) | 36 (48.6) | 105 (48.2) |
| 韓国人 | 38 (52.1) | 37 (52.1) | 38 (51.4) | 113 (51.8) |
| 体重 (kg) | | | | |
| Mean (SD) | 65.29 (13.282) | 64.98 (14.135) | 62.98 (13.384) | 64.41 (13.576) |
| Median | 63.00 | 63.00 | 62.00 | 62.20 |
| Min～Max | 42.7～104.2 | 37.4～111.5 | 40.8～117.5 | 37.4～117.5 |
| 体重区分 (kg) - n (%) | | | | |
| < 40 | 0 (0.0) | 1 (1.4) | 0 (0.0) | 1 (0.5) |
| 40～< 80 | 64 (87.7) | 60 (84.5) | 68 (91.9) | 192 (88.1) |
| ≥ 80 | 9 (12.3) | 10 (14.1) | 6 (8.1) | 25 (11.5) |

| | オマリズマブ 300 mg 群 N = 73 | オマリズマブ 150 mg 群 N = 71 | プラセボ群 N = 74 | 合計 N = 218 |
|---|---|---|---|---|
| 身長 (cm) | | | | |
| Mean (SD) | 163.07 (7.919) | 163.23 (8.652) | 163.91 (8.526) | 163.40 (8.339) |
| Median | 163.00 | 161.00 | 163.00 | 163.00 |
| Min～Max | 149.0～185.0 | 143.0～185.0 | 146.0～184.0 | 143.0～185.0 |
| BMI ($kg/m^2$) | | | | |
| Mean (SD) | 24.43 (3.873) | 24.32 (4.753) | 23.33 (3.949) | 24.02 (4.215) |
| Median | 24.57 | 23.71 | 22.31 | 23.27 |
| Min～Max | 18.0～37.8 | 18.2～40.0 | 17.0～37.1 | 17.0～40.0 |
| BMI 区分 ($kg/m^2$) - n (%) | | | | |
| < 25 | 42 (57.5) | 50 (70.4) | 54 (73.0) | 146 (67.0) |
| 25～< 30 | 26 (35.6) | 12 (16.9) | 15 (20.3) | 53 (24.3) |
| ≥ 30 | 5 (6.8) | 9 (12.7) | 5 (6.8) | 19 (8.7) |

Source：Table 14.1-3.1
体重及び身長はスクリーニング評価時に測定した。
a) eCRF では生年のみを記録し，月日は一律 7 月 1 日としてスクリーニング時点での年齢を算出した。

ベースラインの疾患特性をTable 4-5に示す。

CU の罹病期間（平均値）は 4.45 年，過去に CU に対して使用した治療薬の数（平均値）は 6.8，ベースラインの CU index 陽性の被験者の割合は 16.5%，血清中総 IgE 濃度（中央値）は 385 ng/mL（159 IU/mL）であった。また，ベースラインの In-Clinic UAS（以降，平均値）は 5.1，UAS7 は 30.48，週間そう痒スコアは 13.85，血管性浮腫ありの被験者の割合は 17.9%であった。CU の罹病期間及び CU index 陽性の被験者の割合は投与群間で不均衡がみられ，CU の罹病期間はオマリズマブ 300 mg 群（3.58 年）が 150 mg 群（5.11 年）及びプラセボ群（4.66 年）に比べて短かった。CU index 陽性の被験者の割合は，オマリズマブ 150 mg 群（22.5%）が 300 mg 群（13.7%）及びプラセボ群（13.5%）に比べて高かった。このほかの疾患特性は投与群間で不均衡はみられなかった。

**Table 4-5　ベースラインの疾患特性（E2306 試験，RAN）**

| | オマリズマブ 300 mg 群 N = 73 | オマリズマブ 150 mg 群 N = 71 | プラセボ群 N = 74 | 合計 N = 218 |
|---|---|---|---|---|
| CU の罹病期間 (年) | | | | |
| Mean (SD) | 3.58 (4.014) | 5.11 (6.189) | 4.66 (6.194) | 4.45 (5.569) |
| Median | 2.00 | 3.00 | 2.55 | 2.30 |
| Min～Max | 0.5～22.0 | 0.5～30.0 | 0.5～38.0 | 0.5～38.0 |
| 過去に CU に対して使用した治療薬の数 | | | | |
| Mean (SD) | 6.8 (5.22) | 6.3 (4.96) | 7.4 (5.31) | 6.8 (5.16) |
| Median | 5.0 | 6.0 | 6.0 | 6.0 |

| | オマリズマブ 300 mg 群 N = 73 | オマリズマブ 150 mg 群 N = 71 | プラセボ群 N = 74 | 合計 N = 218 |
|---|---|---|---|---|
| Min～Max | 0~23 | 0～26 | 0～22 | 0～26 |
| CU index - n (%) | | | | |
| 陽性 | 10 (13.7) | 16 (22.5) | 10 (13.5) | 36 (16.5) |
| 陰性 | 63 (86.3) | 55 (77.5) | 64 (86.5) | 182 (83.5) |
| 血清中総 IgE 濃度 (ng/mL) | | | | |
| n | 73 | 71 | 73 | 217 |
| Mean (SD) | 817 (951) | 539 (555) | 594 (778) | 651 (786) |
| Median | 428 | 335 | 414 | 385 |
| Min～Max | 20.3～4950 | 14.7～2360 | 0.00～5660 | 0.00～5660 |
| In-Clinic UAS | | | | |
| Mean (SD) | 5.1 (0.77) | 5.2 (0.79) | 4.9 (0.82) | 5.1 (0.80) |
| Median | 5.0 | 5.0 | 5.0 | 5.0 |
| Min～Max | 4～6 | 4～6 | 4～6 | 4～6 |
| UAS7 | | | | |
| Mean (SD) | 31.79 (7.108) | 29.56 (7.366) | 30.08 (6.476) | 30.48 (7.020) |
| Median | 33.50 | 30.00 | 30.50 | 31.00 |
| Min～Max | 17.0～42.0 | 4.0～42.0 | 17.0～42.0 | 4.0～42.0 |
| 週間そう痒スコア | | | | |
| Mean (SD) | 14.58 (3.676) | 13.24 (3.967) | 13.71 (3.270) | 13.85 (3.670) |
| Median | 14.00 | 13.50 | 14.00 | 14.00 |
| Min～Max | 8.0～21.0 | 2.5～21.0 | 8.0～21.0 | 2.5～21.0 |
| 血管性浮腫の有無 - n (%) | | | | |
| あり | 12 (16.4) | 12 (16.9) | 15 (20.3) | 39 (17.9) |
| なし | 61 (83.6) | 59 (83.1) | 59 (79.7) | 179 (82.1) |

Source：Table 14.1-3.2

CU の罹病期間は Day 1 に記録された CU の診断日から算出した。過去に CU に対して使用した治療薬の数は Day −14，その他のベースライン疾患特性は Day 1 に収集し，電子日誌データは初回投与日前 7 日間の電子日誌から収集した。

CU index は> 10 を陽性とした。

In-Clinic UAS は，Day −14，Day −7，Day 1 の値のうち最大値を集計に用いた。

**有効性の結果**

**（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をTable 4-6に，Week 24 までの週間そう痒スコアのベースラインからの平均変化量の推移図をFigure 4-2に示す。

FAS での Week 12 の週間そう痒スコア（平均値）は，すべての投与群でベースラインに比べて減少（改善）した（Table 14.2-1.5）。Week 12 の週間そう痒スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均，以下同様）は，オマリズマブ投与群（オマリズマブ 300 mg 群及び 150 mg 群）がプラセボ群に比べていずれも大きかった。オマリズマブ 300 mg 群及び 150 mg 群の Week 12 の週間そう痒スコアのベースラインからの変化量のプラセボ群との差はそれぞれ−3.70 及び−2.29 であり，いずれも有意差（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 $p = 0.006$，MMRM）がみられた（Table 14.2-9.1）。

PPS で解析した結果，及び欠測値を BOCF 又は LOCF で補完した共分散分析（analysis of covariance，ANCOVA）での解析結果も同様であった。

**Table 4-6　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）**

| | 変化量 LS mean (SE) | | 変化量の投与群間差 | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 群間比較 | オマリズマブ投与群 | プラセボ群 | LS mean (SE) | 95% CI | 調整前 p 値 |
| $H_1$: 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 |
| $H_2$: 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：Table 14.2-1.1

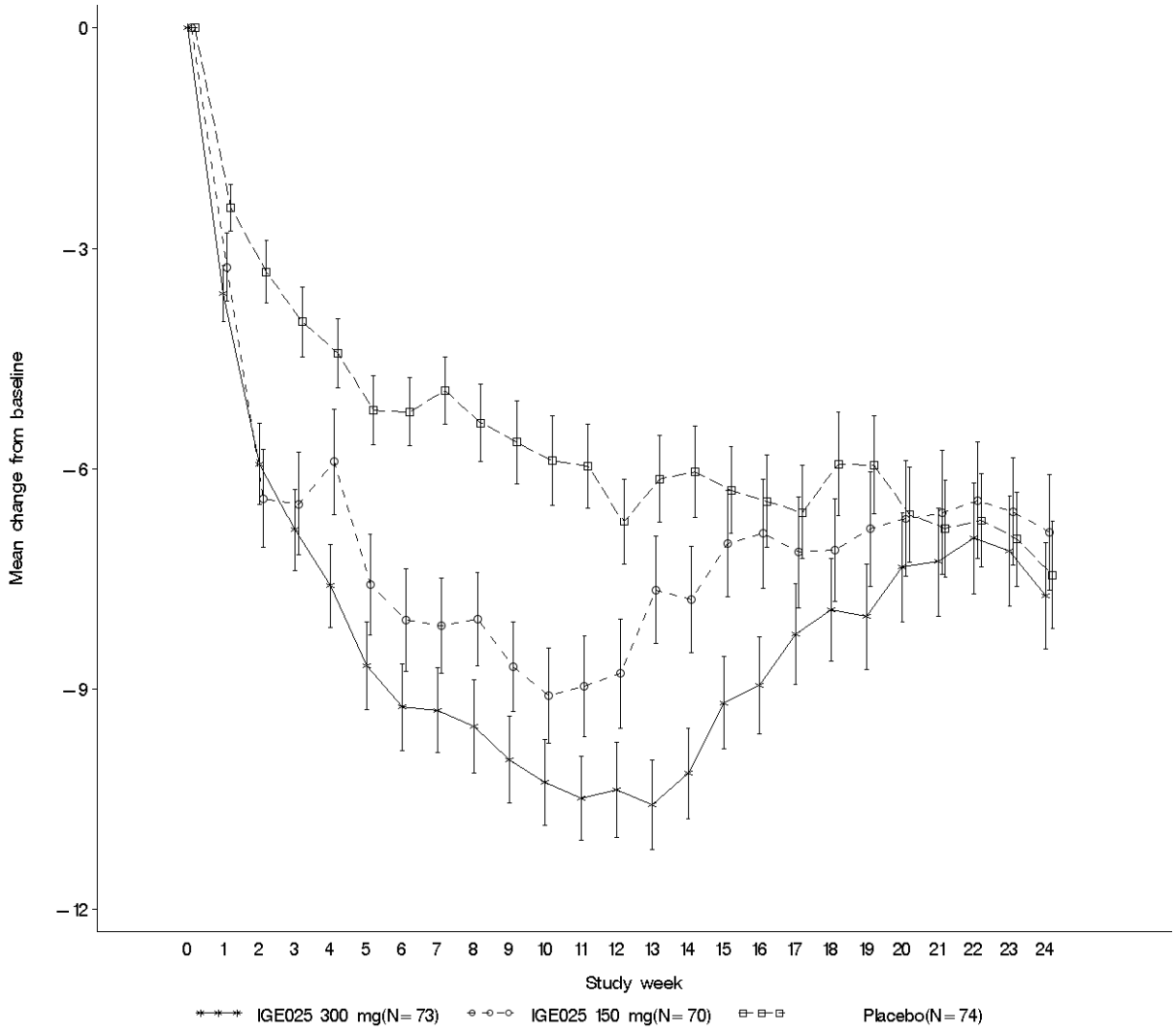
欠測値は MAR と仮定した。

LS mean は MMRM 解析による推定値である。国，投与群，週（1～12），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，ベースラインの週間そう痒スコアを共変量としてモデルに含めた。

週間そう痒スコアのベースライン値は初回投与日前 7 日間の電子日誌データを用いて計算した。

週間そう痒スコアは，すべての投与群で Week 1 から減少し始め，オマリズマブ投与群の平均変化量は，Week 12 まですべての評価時点でプラセボ群に比べて大きかった。オマリズマブ投与群のベースラインからの平均変化量は Week 12 までのほとんどの評価時点で用量に依存して増加した。Week 12 以降，オマリズマブ投与群の週間そう痒スコアはプラセボ群と同程度まで増加したが，いずれの投与群も Week 24 までの試験期間を通じてベースライン値には戻らなかった。

**Figure 4-2　　Week 24 までの週間そう痒スコアのベースラインからの平均変化量の推移（E2306 試験，FAS）**




Source：Figure 14.2-1.1
各週において，ベースラインとその週の両方の値を持つ被験者のみを含めた。
縦の実線は標準誤差（SE）を表す。

### （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

Week 12 の UAS7 のベースラインからの変化量をTable 4-7に，Week 24 までの UAS7 のベースラインからの平均変化量の推移図をFigure 4-3に示す。

Week 12 の UAS7（平均値）は，すべての投与群でベースラインに比べて減少（改善）した（Table 14.2-2.2）。Week 12 の UAS7 のベースラインからの変化量（最小二乗平均，以下同様）は，オマリズマブ投与群がプラセボ群に比べていずれも大きかった。オマリズマブ 300 mg 群及び 150 mg 群の Week 12 の UAS7 のベースラインからの変化量のプラセボ群との差はそれぞれ

−8.55 及び−4.89 であり，いずれも有意差（300 mg 群：調整前 $p < 0.001$，調整後 $p < 0.001$，150 mg 群：調整前 $p = 0.007$，調整後 $p = 0.007$，MMRM）がみられた（Table 14.2-9.1）。

**Table 4-7 Week 12 の UAS7 のベースラインからの変化量（E2306 試験，FAS）**

| | 変化量 LS mean (SE) | | 変化量の投与群間差 | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 群間比較 | オマリズマブ投与群 | プラセボ群 | LS mean (SE) | 95% CI | 調整前 p 値 |
| $H_3$: 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 |
| $H_4$: 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：Table 14.2-2.1

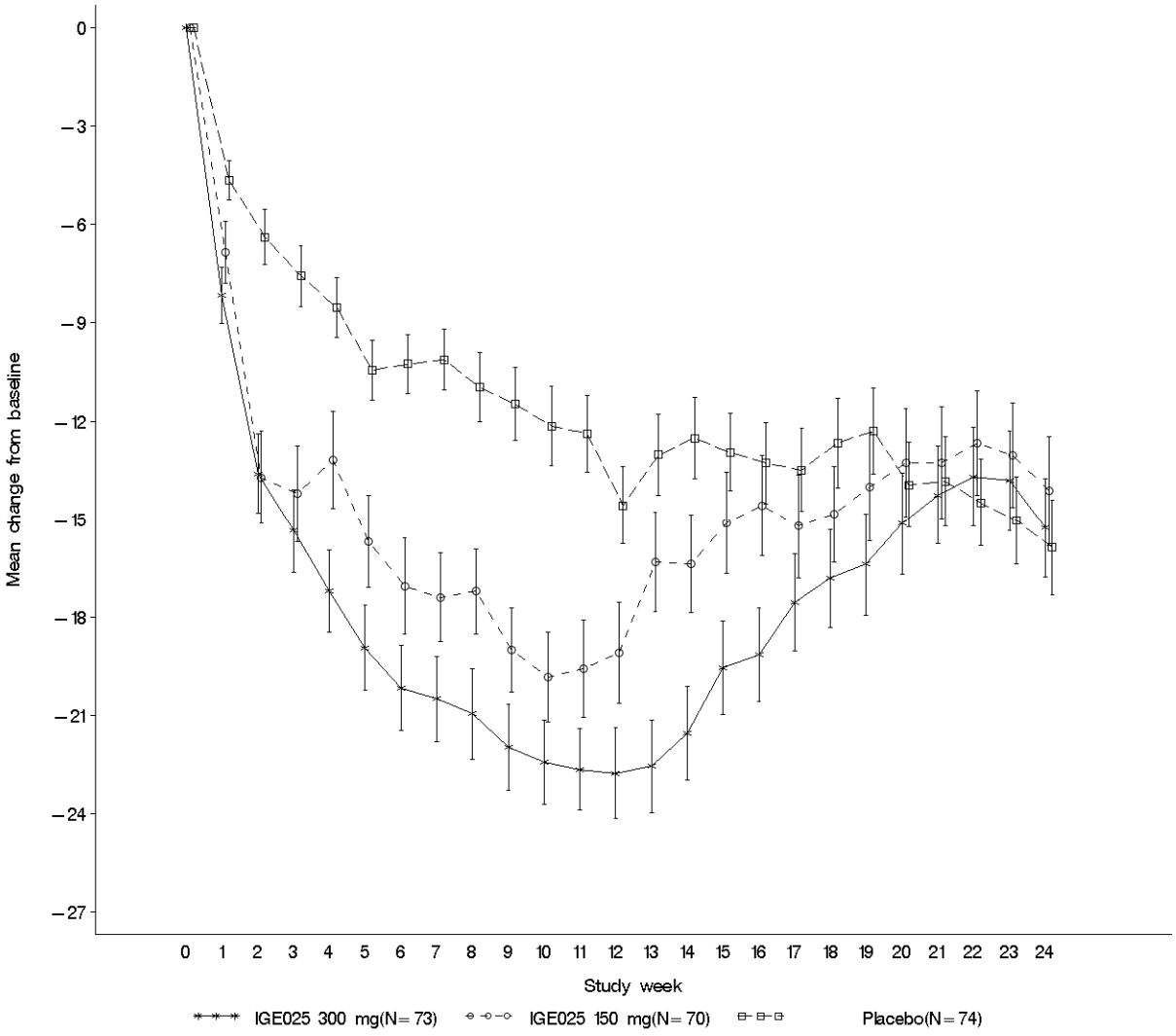
欠測値は MAR と仮定した。

LS mean は MMRM 解析による推定値である。国，投与群，週（1～12），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，ベースラインの UAS7 を共変量としてモデルに含めた。

UAS7 のベースライン値は初回投与日前 7 日間の電子日誌データを用いて計算した。

UAS7 は，すべての投与群で Week 1 から減少し始め，オマリズマブ投与群の平均変化量は，Week 12 まですべての評価時点でプラセボ群に比べて大きかった。オマリズマブ投与群のベースラインからの平均変化量は Week 12 までのほとんどの評価時点で用量に依存して増加した。Week 12 以降，オマリズマブ投与群の UAS7 はプラセボ群と同程度まで増加したが，いずれの投与群も Week 24 までの試験期間を通じてベースライン値には戻らなかった。

**Figure 4-3　Week 24 までの UAS7 のベースラインからの平均変化量の推移（E2306 試験，FAS）**




Source：Figure 14.2-2.1
各週において，ベースラインとその週の両方の値を持つ被験者のみを含めた。
縦の実線は SE を表す。

### 2）Week 12 の週間膨疹スコアのベースラインからの変化量

Week 12 の週間膨疹スコアのベースラインからの変化量をTable 4-8に，Week 24 までの週間膨疹スコアのベースラインからの平均変化量の推移図をFigure 4-4に示す。

Week 12 の週間膨疹スコア（平均値）は，すべての投与群でベースラインに比べて減少（改善）した（Table 14.2-3.2）。Week 12 の週間膨疹スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均，以下同様）は，オマリズマブ投与群がプラセボ群に比べていずれも大きかった。オマリズマブ 300 mg 群及び 150 mg 群の Week 12 の週間膨疹スコアのベースラインからの変化量のプラセボ群との差はそれぞれ−4.76 及び−2.63 であり，いずれも有意差（300 mg 群：調整前 $p < 0.001$，

調整後 $p < 0.001$，150 mg 群：調整前 $p = 0.016$，調整後 $p = 0.016$，MMRM）がみられた（Table 14.2-9.1）。

**Table 4-8 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）**

| | 変化量 LS mean (SE) | | 変化量の投与群間差 | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 群間比較 | オマリズマブ投与群 | プラセボ群 | LS mean (SE) | 95% CI | 調整前 p 値 |
| $H_5$: 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 |
| $H_6$: 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：Table 14.2-3.1

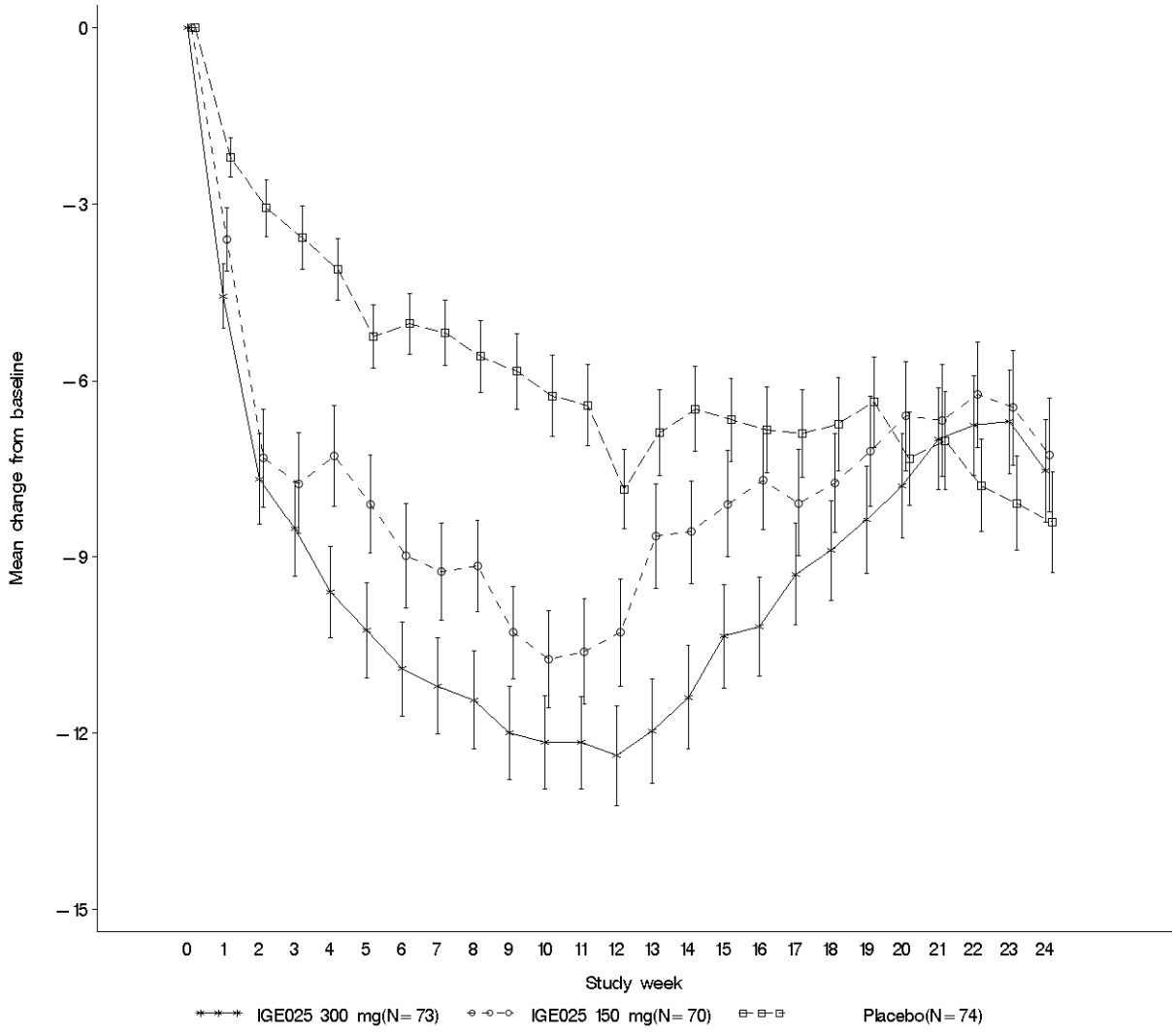
欠測値は MAR と仮定した。

LS mean は MMRM 解析による推定値である。国，投与群，週（1～12），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，ベースラインの週間膨疹スコアを共変量としてモデルに含めた。

週間膨疹スコアのベースライン値は初回投与日前 7 日間の電子日誌データを用いて計算した。

週間膨疹スコアは，すべての投与群で Week 1 から減少し始め，オマリズマブ投与群の平均変化量は，Week 12 まですべての評価時点でプラセボ群に比べて大きかった。オマリズマブ投与群のベースラインからの平均変化量は Week 12 までのほとんどの評価時点で用量に依存して増加した。Week 12 以降，オマリズマブ投与群の週間膨疹スコアはプラセボ群と同程度まで増加したが，いずれの投与群も Week 24 までの試験期間を通じてベースライン値には戻らなかった。

**Figure 4-4　　Week 24 までの週間膨疹スコアのベースラインからの平均変化量の推移（E2306 試験，FAS）**




Source：Figure 14.2-3.1
各週において，ベースラインとその週の両方の値を持つ被験者のみを含めた。
縦の実線は SE を表す。

### 3）Week 12 の UAS7 が 6 以下の被験者の割合

Week 12 の UAS7 が 6 以下の被験者の割合をTable 4-9に示す。

Week 12 の UAS7 が 6 以下の被験者の割合は，オマリズマブ 300 mg 群（57.5%）及び 150 mg 群（42.9%）がプラセボ群（18.9%）と比べていずれも高かった。オマリズマブ 300 mg 群及び 150 mg 群の Week 12 の UAS7 が 6 以下の被験者の割合のプラセボ群に対するオッズ比はそれぞれ 7.56 及び 3.41 であり，いずれも有意差（300 mg 群：調整前 $p < 0.001$，調整後 $p < 0.001$，150 mg 群：調整前 $p = 0.002$，調整後 $p = 0.016$，ロジスティック回帰分析）がみられた（Table 14.2-9.1）。

**Table 4-9 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) | $H_7$: 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) | $H_8$: 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：Table 14.2-4.1

n：Week 12 の 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。

ロジスティック回帰モデルを用いて解析した。国及び投与群を要因，ベースラインの UAS7 を共変量としてモデルに含めた。オッズ比 > 1 のときオマリズマブ投与群が優れていることを示す。

UAS7 のベースライン値は初回投与日前 7 日間の電子日誌データを用いて計算した。

**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Table 4-10に示す。

Week 12 の週間最大膨疹の長径スコア（平均値）は，すべての投与群でベースラインに比べて減少（改善）した（Table 14.2-5.2）。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（最小二乗平均，以下同様）は，オマリズマブ投与群がプラセボ群に比べていずれも大きかった。オマリズマブ 300 mg 群及び 150 mg 群の 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のプラセボ群との差はそれぞれ−4.44 及び−3.03 であり，いずれも有意差（300 mg 群：調整前 $p < 0.001$，調整後 $p = 0.016$，150 mg 群：調整前 $p = 0.003$，調整後 $p = 0.016$，MMRM）がみられた（Table 14.2-9.1）。

**Table 4-10 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）**

| | 変化量 LS mean (SE) | | 変化量の投与群間差 | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 群間比較 | オマリズマブ投与群 | プラセボ群 | LS mean (SE) | 95% CI | 調整前 p 値 |
| $H_9$: 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 |
| $H_{10}$: 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：Table 14.2-5.1

欠測値は MAR と仮定した。

LS mean は MMRM 解析による推定値である。国，投与群，週（1〜12），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，ベースラインの週間最大膨疹の長径スコアを共変量としてモデルに含めた。

週間最大膨疹の長径スコアのベースライン値は初回投与日前 7 日間の電子日誌データを用いて計算した。

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

Week 12 の週間そう痒スコアで MID が認められた被験者の割合をTable 4-11に示す。

Week 12 の週間そう痒スコアで MID が認められた被験者の割合は，オマリズマブ 300 mg 群（87.7%）及び 150 mg 群（68.6%）がプラセボ群（55.4%）と比べていずれも高かった。オマリズマブ 300 mg 群及び 150 mg 群の Week 12 の週間そう痒スコアで MID が認められた被験者の割合のプラセボ群に対するオッズ比はそれぞれ 5.51 及び 1.84 であり，オマリズマブ 300 mg 群で有意差（調整前 $p < 0.001$，調整後 $p = 0.016$，ロジスティック回帰分析）がみられた（Table 14.2-9.1）。150 mg 群では，プラセボ群との間に有意差はみられなかった。

**Table 4-11　Week 12 の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: Table 14.2-6.1

n：Week 12 の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。

週間そう痒スコアにおける MID は，ベースラインからの減少が 5 以上と定義した。

ロジスティック回帰モデルを用いて解析した。国及び投与群を要因，ベースラインの週間そう痒スコアを共変量としてモデルに含めた。オッズ比 > 1 のときオマリズマブ投与群が優れていることを示す。

週間そう痒スコアのベースライン値は初回投与日前 7 日間の電子日誌データを用いて計算した。

**6）Week 12 の UAS7 が 0 の被験者の割合**

Week 12 の UAS7 が 0 の被験者の割合をTable 4-12に示す。

Week 12 の UAS7 が 0 の被験者の割合は，オマリズマブ 300 mg 群（35.6%）及び 150 mg 群（18.6%）がプラセボ群（4.1%）と比べていずれも高かった。オマリズマブ 300 mg 群及び 150 mg 群の Week 12 の UAS7 が 0 の被験者の割合のプラセボ群に対するオッズ比はそれぞれ 15.30 及び 5.36 であり，オマリズマブ 300 mg 群で有意差（300 mg 群：調整前 $p < 0.001$，調整後 $p = 0.016$，ロジスティック回帰分析）がみられた（Table 14.2-9.1）。150 mg 群では，可変的なゲートキーピング法に基づきプラセボ群との間に有意差はみられなかった。

**Table 4-12 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 |
| プラセボ群 | 3/74 (4.1) | — | — | — | — |

Source：Table 14.2-7.1

n ：Week 12 の 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。

ロジスティック回帰モデルを用いて解析した。国及び投与群を要因，ベースラインの UAS7 を共変量としてモデルに含めた。オッズ比 > 1 のときオマリズマブ投与群が優れていることを示す。

UAS7 のベースライン値は初回投与日前 7 日間の電子日誌データを用いて計算した。

### 7）Week 12 の DLQI 総合スコアのベースラインからの変化量

Week 12 の DLQI 総合スコアのベースラインからの変化量をTable 4-13に示す。

Week 12 の DLQI 総合スコア（平均値）は，すべての投与群でベースラインに比べて減少（改善）した（Table 14.2-8.2）。Week 12 の DLQI 総合スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均，以下同様）は，オマリズマブ投与群がプラセボ群に比べていずれも大きかった。オマリズマブ 300 mg 群及び 150 mg 群の Week 12 の DLQI 総合スコアのベースラインからの変化量のプラセボ群との差はそれぞれ−3.1 及び−1.9 であり，オマリズマブ 300 mg 群で有意差（調整前 $p < 0.001$，調整後 $p = 0.016$，MMRM）がみられた（Table 14.2-9.1）。150 mg 群では，可変的なゲートキーピング法に基づきプラセボ群との間に有意差はみられなかった。

**Table 4-13 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）**

| | 変化量 LS mean (SE) | | 変化量の投与群間差 | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 群間比較 | オマリズマブ投与群 | プラセボ群 | LS mean (SE) | 95% CI | 調整前 p 値 |
| $H_{15}$: 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 |
| $H_{16}$: 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 |

Source：Table 14.2-8.1

年齢が 12〜16 歳の被験者は除外した。

欠測値は MAR と仮定した。

LS mean は MMRM 解析による推定値である。国，投与群，来院（Week 4，12，24），及び投与群と来院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 DLQI 総合スコアを共変量としてモデルに含めた。

### （3）探索的評価項目

探索的評価項目は第一種の過誤の制御による調整が行われていない。したがって，本項に示した p 値の解釈には注意を要する。

#### 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 が認められるまでの期間をTable 4-14に，Cox 回帰分析の結果をTable 4-15に示す。

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（中央値）は，オマリズマブ 300 mg 群（2.0 週）及び 150 mg 群（2.0 週）がプラセボ群（5.0 週）に比べていずれも短かった。Kaplan-Meier 法により推定したイベント発生率（Week 12 までに週間そう痒スコアで MID が認められた被験者の割合）は，オマリズマブ 300 mg 群で 93.6%，150 mg 群で 84.8%，プラセボ群で 76.9%であった。オマリズマブ 300 mg 群及び 150 mg 群のイベント発生率のプラセボ群に対する比はそれぞれ 1.63 及び 1.52 であった。

**Table 4-14　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（E2306 試験，FAS）**

| 投与群 | MID が認められた被験者 a) n (%) | 被験者の割合の 95% CI | MID が認められるまでの期間の中央値（週） | p 値 b) |
|---|---|---|---|---|
| オマリズマブ 300 mg 群 (N = 73) | 68 (93.6) | (87.83, 99.38) | 2.0 | < 0.001 |
| オマリズマブ 150 mg 群 (N = 70) | 58 (84.8) | (76.16, 93.40) | 2.0 | 0.019 |
| プラセボ群 (N = 74) | 54 (76.9) | (66.83, 86.93) | 5.0 | — |

Source：Table 14.2-10.1

週間そう痒スコアにおける MID は，ベースラインからの減少が 5 以上と定義した。

週間そう痒スコアのベースライン値は初回投与日前 7 日間の電子日誌データを用いて計算した。

a) Kaplan-Meier 法により推定した。CI は同時信頼区間ではなく個別信頼区間である。

b) p 値はログランク検定を用いて算出した。

**Table 4-15 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 Cox 回帰分析（E2306 試験，FAS）**

| 投与群 | n/N (%) | 群間比較 | ハザード比 | ハザード比の 95% CI | p 値 |
|---|---|---|---|---|---|
| オマリズマブ 300 mg 群 | 68/73 (93.2) | 300 mg 群 vs. プラセボ群 | 1.63 | (1.130, 2.337) | 0.009 |
| オマリズマブ 150 mg 群 | 58/70 (82.9) | 150 mg 群 vs. プラセボ群 | 1.52 | (1.045, 2.208) | 0.028 |
| プラセボ群 | 54/74 (73.0) | — | — | — | — |

Source：Table 14.2-10.2

n ：Week 12 までにそう痒スコアで MID が認められた被験者数

N：解析された被験者数

週間そう痒スコアにおける MID は，ベースラインからの減少が 5 以上と定義した。

Cox 比例ハザードモデルを用いて解析した。国及び投与群を要因，ベースラインの週間そう痒スコアを共変量としてモデルに含めた。

週間そう痒スコアのベースライン値は初回投与日前 7 日間の電子日誌データを用いて計算した。

### 2）投与期間中の「そう痒なし」又は「膨疹なし」の日数

投与期間中の「そう痒なし」又は「膨疹なし」の日数をTable 4-16に示す。

投与期間（84 日間）中の「そう痒なし」又は「膨疹なし」の日数の平均値（最小二乗平均）は，オマリズマブ 300 mg 群（27.32 日）及び 150 mg 群（20.74 日）がプラセボ群（5.96 日）に比べていずれも長かった。オマリズマブ 300 mg 群及び 150 mg 群の投与期間中の「そう痒なし」又は「膨疹なし」の日数のプラセボ群に対する比はそれぞれ 4.58 及び 3.48 であった。

**Table 4-16 投与期間中の「そう痒なし」又は「膨疹なし」の日数（E2306 試験，FAS）**

| 投与群 | LS mean (SE) | 群間比較 | 比 | 比の 95% CI | p 値 |
|---|---|---|---|---|---|
| オマリズマブ 300 mg 群 (N = 73) | 27.32 (6.903) | 300 mg 群 vs. プラセボ群 | 4.58 | (2.268, 9.262) | < 0.001 |
| オマリズマブ 150 mg 群 (N = 70) | 20.74 (5.362) | 150 mg 群 vs. プラセボ群 | 3.48 | (1.710, 7.075) | < 0.001 |
| プラセボ群 (N = 74) | 5.96 (1.517) | — | — | — | — |

Source：Table 14.2-12.1

負の 2 項回帰モデルを用いて解析した。対数リンクを用い，国及び投与群を固定効果，ベースラインの「そう痒なし」又は「膨疹なし」の日数を共変量，投与期参加日数の割合（［投与期参加日数 / 84］）の自然対数をオフセット変数としてモデルに含めた。

投与期参加日数は，投与期を 完了しなかった被験者は最終来院日 − 初回投与日 + 28 で計算し，完了した被験者は 84 日とした。

「そう痒なし」又は「膨疹なし」の日数のベースライン値は初回投与日前 7 日間の電子日誌データを用いて計算した。

LS mean は投与期間（84 日間）中の「そう痒なし」又は「膨疹なし」の日数の推定値である。比 > 1 のとき，オマリズマブ投与群が優れていることを示す。

**3）ジフェンヒドラミンの Week 12 の 1 週間あたりの投与量（mg）のベースラインからの変化量**

ジフェンヒドラミンの Week 12 の 1 週間あたりの投与量（mg）のベースラインからの変化量をTable 4-17に示す。

ジフェンヒドラミンの Week 12 の 1 週間あたりの投与量（mg）のベースラインからの変化量（最小二乗平均，以下同様）は，オマリズマブ投与群がプラセボ群に比べていずれも大きかった。オマリズマブ 300 mg 群及び 150 mg 群でのジフェンヒドラミンの 1 週間あたりの投与量（mg）のベースラインからの変化量のプラセボ群との差はそれぞれ−20.6 mg 及び−27.5 mg であった。

**Table 4-17　ジフェンヒドラミンの Week 12 の 1 週間あたりの投与量（mg）のベースラインからの変化量（E2306 試験，FAS）**

| | 変化量 LS mean (SE) | | 変化量の投与群間差 | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 群間比較 | オマリズマブ投与群 | プラセボ群 | LS mean (SE) | 95% CI | p 値 |
| オマリズマブ 300 mg 群 (N = 73) vs プラセボ群 (N = 74) | | | | | |
| | −48.1 (11.45) | −27.5 (11.63) | −20.6 (16.32) | (−52.83, 11.55) | 0.208 |
| オマリズマブ 150 mg 群 (N = 70) vs プラセボ群 (N = 74) | | | | | |
| | −55.0 (11.82) | −27.5 (11.63) | −27.5 (16.58) | (−60.22, 5.19) | 0.099 |

Source：Table 14.2-13.1

欠測値は MAR と仮定した。

LS mean は MMRM 解析による推定値である。国，投与群，週（1～12），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，ベースラインのジフェンヒドラミンの 1 週間あたりの投与量を共変量としてモデルに含めた。

ジフェンヒドラミンの 1 週間あたりの投与量のベースライン値は初回投与日前 7 日間の電子日誌データを用いて計算した。

1 週間あたりの投与量は，1 錠あたりの用量（日本 10 mg，韓国 25 mg）に 1 日の投与錠数を乗じて算出した 1 日投与量を合計した。1 日投与量が 1 日の最大用量を超えた場合は，最大用量が投与されたものとして集計した。

**4）Week 12 の週間睡眠障害度スコアのベースラインからの変化量**

Week 12 の週間睡眠障害度スコアのベースラインからの変化量をTable 4-18に示す。

Week 12 の週間睡眠障害度スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均，以下同様）は，オマリズマブ投与群がプラセボ群に比べていずれも大きかった。オマリズマブ 300 mg 群及び 150 mg 群の Week 12 の週間睡眠障害度スコアのベースラインからの変化量のプラセボ群との差はそれぞれ−2.15 及び−1.80 であった。

**Table 4-18 Week 12 の週間睡眠障害度スコアのベースラインからの変化量（E2306 試験，FAS）**

| | 変化量 LS mean (SE) | | 変化量の投与群間差 | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 群間比較 | オマリズマブ投与群 | プラセボ群 | LS mean (SE) | 95% CI | p 値 |
| オマリズマブ 300 mg 群 (N = 73) vs プラセボ群 (N = 74) | | | | | |
| | −8.08 (0.550) | −5.93 (0.559) | −2.15 (0.785) | (−3.695, −0.596) | 0.007 |
| オマリズマブ 150 mg 群 (N = 70) vs プラセボ群 (N = 74) | | | | | |
| | −7.74 (0.569) | −5.93 (0.559) | −1.80 (0.797) | (−3.377, −0.232) | 0.025 |

Source：Table 14.2-14.1

欠測値は MAR と仮定した。

LS mean は MMRM 解析による推定値である。国，投与群，週（1～12），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，ベースラインの週間睡眠障害度スコアを共変量としてモデルに含めた。

週間睡眠障害度スコアのベースライン値は初回投与日前 7 日間の電子日誌データを用いて計算した。

**5）Week 12 の週間日常生活動作障害度スコアのベースラインからの変化量**

Week 12 の週間日常生活動作障害度スコアのベースラインからの変化量をTable 4-19に示す。

Week 12 の週間日常生活動作障害度スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均，以下同様）は，オマリズマブ投与群がプラセボ群に比べていずれも大きかった。オマリズマブ 300 mg 群及び 150 mg 群の Week 12 の週間日常生活動作障害度スコアのベースラインからの変化量のプラセボ群との差はそれぞれ−2.24 及び−1.89 であった。

**Table 4-19 Week 12 の週間日常生活動作障害度スコアのベースラインからの変化量（E2306 試験，FAS）**

| | 変化量 LS mean (SE) | | 変化量の投与群間差 | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 群間比較 | オマリズマブ投与群 | プラセボ群 | LS mean (SE) | 95% CI | p 値 |
| オマリズマブ 300 mg 群 (N = 73) vs プラセボ群 (N = 74) | | | | | |
| | −9.19 (0.529) | −6.95 (0.538) | −2.24 (0.756) | (−3.736, −0.753) | 0.003 |
| オマリズマブ 150 mg 群 (N = 70) vs プラセボ群 (N = 74) | | | | | |
| | −8.83 (0.546) | −6.95 (0.538) | −1.89 (0.766) | (−3.397, −0.376) | 0.015 |

Source：Table 14.2-15.1

欠測値は MAR と仮定した。

LS mean は MMRM 解析による推定値である。国，投与群，週（1～12），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，ベースラインの週間日常生活動作障害度スコアを共変量としてモデルに含めた。

週間日常生活動作障害度スコアのベースライン値は初回投与日前 7 日間の電子日誌データを用いて計算した。

**6）Week 12 までに UAS7 が 6 以下になるまでの期間**

Week 12 までに UAS7 が 6 以下になるまでの期間をTable 4-20に，Cox 回帰分析の結果をTable 4-21示す。

Week 12 までに UAS7 が 6 以下になるまでの期間（中央値）は，オマリズマブ 300 mg 群（7.0 週）及び 150 mg 群（9.0 週）がプラセボ群（12 週超）に比べていずれも短かった。Kaplan-Meier 法により推定したイベント発生率（Week 12 までに UAS7 が 6 以下になった被験者の割合）は，オマリズマブ 300 mg 群で 63.6%，150 mg 群で 59.9%，プラセボ群で 28.8%であった。オマリズマブ 300 mg 群及び 150 mg 群のイベント発生率のプラセボ群に対するハザード比は 3.46 及び 3.03 であった。

**Table 4-20　Week 12 までに UAS7 が 6 以下になるまでの期間（E2306 試験，FAS）**

| 投与群 | UAS7 が 6 以下になった被験者 a) n (%) | 被験者の割合の 95% CI | UAS7 が 6 以下になるまでの期間の中央値（週） | p 値 b) |
|---|---|---|---|---|
| オマリズマブ 300 mg 群 (N = 73) | 46 (63.6) | (52.43, 74.82) | 7.0 | < 0.001 |
| オマリズマブ 150 mg 群 (N = 70) | 41 (59.9) | (48.28, 71.57) | 9.0 | < 0.001 |
| プラセボ群 (N = 74) | 19 (28.8) | (17.70, 39.94) | — | — |

Source：Table 14.2-10.3

UAS7 のベースライン値は初回投与日前 7 日間の電子日誌データを用いて計算した。

a) Kaplan-Meier 法により推定した。CI は同時信頼区間ではなく個別信頼区間である。

b) p 値はログランク検定を用いて算出した。

**Table 4-21　Week 12 までに UAS7 が 6 以下になるまでの期間の Cox 回帰分析（E2306 試験，FAS）**

| 投与群 | n/N (%) | 群間比較 | ハザード比 | ハザード比の 95% CI | p 値 |
|---|---|---|---|---|---|
| オマリズマブ 300 mg 群 | 46/73 (63.0) | 300 mg 群 vs. プラセボ群 | 3.46 | (2.018, 5.927) | < 0.001 |
| オマリズマブ 150 mg 群 | 41/70 (58.6) | 150 mg 群 vs. プラセボ群 | 3.03 | (1.755, 5.230) | < 0.001 |
| プラセボ群 | 19/74 (25.7) | — | — | — | — |

Source：Table 14.2-10.4

n：Week 12 までに UAS7 が 6 以下になった被験者数

N：解析された被験者数

Cox 比例ハザードモデルを用いて解析した。国及び投与群を要因，ベースラインの UAS7 を共変量としてモデルに含めた。

UAS7 のベースライン値は初回投与日前 7 日間の電子日誌データを用いて計算した。

**7）Week 12 までに UAS7 が 0 になるまでの期間**

Week 12 までに UAS7 が 0 になるまでの期間をTable 4-22に，Cox 回帰分析の結果をTable 4-23示す。

Week 12 までに UAS7 が 0 になるまでの期間（中央値）は，すべての投与群で 12 週を超えていた。Kaplan-Meier 法により推定したイベント発生率（Week 12 までに UAS7 が 0 になった被験者の割合）は，オマリズマブ 300 mg 群で 46.9%，150 mg 群で 32.2%，プラセボ群で 10.6%であった。オマリズマブ 300 mg 群及び 150 mg 群のイベント発生率のプラセボ群に対するハザード比は 6.07 及び 3.72 であった。

**Table 4-22　Week 12 までに UAS7 が 0 になるまでの期間（E2306 試験，FAS）**

| 投与群 | UAS7 が 0 になった被験者 [a] n (%) | 被験者の割合の 95% CI | UAS7 が 0 になるまでの期間の中央値（週） | p 値 [b] |
|---|---|---|---|---|
| オマリズマブ 300 mg 群 (N = 73) | 34 (46.9) | (35.36, 58.41) | — | < 0.001 |
| オマリズマブ 150 mg 群 (N = 70) | 22 (32.2) | (21.10, 43.27) | — | 0.003 |
| プラセボ群 (N = 74) | 7 (10.6) | (3.10, 18.09) | — | — |

Source：Table 14.2-10.5

UAS7 のベースライン値は初回投与日前 7 日間の電子日誌データを用いて計算した。

a) Kaplan-Meier 法により推定した。CI は同時信頼区間ではなく個別信頼区間である。

b) p 値はログランク検定を用いて算出した。

**Table 4-23　Week 12 までに UAS が 0 になるまでの期間の Cox 回帰分析（E2306 試験，FAS）**

| 投与群 | n/N (%) | 群間比較 | ハザード比 | ハザード比の 95% CI | p 値 |
|---|---|---|---|---|---|
| オマリズマブ 300 mg 群 | 34/73 (46.6) | 300 mg 群 vs. プラセボ群 | 6.07 | (2.684, 13.720) | < 0.001 |
| オマリズマブ 150 mg 群 | 22/70 (31.4) | 150 mg 群 vs. プラセボ群 | 3.72 | (1.586, 8.710) | 0.003 |
| プラセボ群 | 7/74 (9.5) | — | — | — | — |

Source：Table 14.2-10.6

n：Week 12 までに UAS7 が 0 になった被験者数

N：解析された被験者数

Cox 比例ハザードモデルを用いて解析した。国及び投与群を要因，ベースラインの UAS7 を共変量としてモデルに含めた。

UAS7 のベースライン値は初回投与日前 7 日間の電子日誌データを用いて計算した。

**8）投与期間中の「血管性浮腫あり」の日数**

投与期間中の「血管性浮腫あり」の日数をTable 4-24に示す。

投与期間（84 日間）中の「血管性浮腫あり」の日数（最小二乗平均，以下同様）は，オマリズマブ 300 mg 群（0.19 日）及び 150 mg 群（0.51 日）がプラセボ群（1.57 日）に比べていずれも少

なかった。オマリズマブ 300 mg 群及び 150 mg 群の投与期間中の「血管性浮腫あり」の日数のプラセボ群に対する比は，それぞれ 0.12 及び 0.32 であった。

**Table 4-24　投与期間中の「血管性浮腫あり」の日数（E2306 試験，FAS）**

| 投与群 | LS mean (SE) | 群間比較 | 比 | 比の 95% CI | p 値 |
|---|---|---|---|---|---|
| オマリズマブ 300 mg 群 (N = 73) | 0.19 (0.087) | 300 mg 群 vs. プラセボ群 | 0.12 | (0.035, 0.431) | 0.001 |
| オマリズマブ 150 mg 群 (N = 70) | 0.51 (0.193) | 150 mg 群 vs. プラセボ群 | 0.32 | (0.103, 1.008) | 0.052 |
| プラセボ群 (N = 74) | 1.57 (0.610) | — | — | — | — |

Source：Table 14.2-17.1

負の 2 項回帰モデルを用いて解析した。対数リンクを用い，国及び投与群を固定効果，ベースラインの「血管性浮腫あり」の日数を共変量，投与期参加日数の割合（［投与期参加日数/84］）の自然対数をオフセット変数としてモデルに含めた。投与期参加日数は，投与期を 完了しなかった被験者は最終来院日 − 初回投与日 + 28 で計算し，完了した被験者は 84 日とした。

「血管性浮腫あり」の日数のベースライン値は初回投与日前 7 日間の電子日誌データを用いて計算した。

LS mean は投与期間（84 日間）中の日数の推定値である。比 < 1 のとき，オマリズマブ投与群が優れていることを示す。

### 9）Week 4 から Week 12 までの「血管性浮腫なし」の日の割合

Week 4 から Week 12 までの「血管性浮腫なし」の日の割合をTable 4-25に示す。

Week 4 から Week 12 までの「血管性浮腫なし」の日の割合（平均値）は，オマリズマブ 300 mg 群（96.63%），150 mg 群（97.35%），及びプラセボ群（93.86%）で同程度であった。

**Table 4-25　Week 4 から Week 12 までの「血管性浮腫なし」の日の割合（E2306 試験，FAS）**

| | オマリズマブ 300 mg 群 N = 73 | オマリズマブ 150 mg 群 N = 70 | プラセボ群 N = 74 |
|---|---|---|---|
| n | 73 | 68 | 71 |
| Mean (SD) | 96.63 (14.725) | 97.35 (12.927) | 93.86 (20.994) |
| Median | 100.00 | 100.00 | 100.00 |
| Min～Max | 0.0～100.0 | 3.2～100.0 | 0.0～100.0 |
| プラセボに対する p 値 | 0.332 | 0.143 | — |

Source：Table 14.2-17.2

n：Week 4 来院日から Week 12 来院日の前日までの期間の電子日誌の入力がある被験者数。この期間の電子日誌の入力日数の割合が 40%未満の被験者は除外した。

「血管性浮腫なし」の日の割合は，Week 4 来院日から Week 12 来院日の前日までの期間に，被験者が電子日誌の血管性浮腫の有無に関する質問に「なし」と回答した日数を，電子日誌に入力されている日の総数で割った値とした。

p 値は層別 Wilcoxon 順位和検定を用いてベースラインの血管性浮腫の有無により層別して解析した。

## 安全性の結果

### （1）治験薬の曝露状況

治験薬の曝露状況をTable 4-26に示す。

治験薬投与期間の平均値は，オマリズマブ 300 mg 群で 12.08 週，150 mg 群で 11.88 週，プラセボ群で 11.57 週であった。ほとんどの被験者が計画どおり治験薬を 3 回投与された。

**Table 4-26　　治験薬の曝露状況（E2306 試験，SAF）**

| | オマリズマブ 300 mg 群 N = 73 | オマリズマブ 150 mg 群 N = 71 | プラセボ群 N = 74 |
|---|---|---|---|
| 投与期間 (週) | | | |
| Mean (SD) | 12.08 (0.581) | 11.88 (1.518) | 11.57 (2.004) |
| Median | 12.00 | 12.00 | 12.00 |
| Min～Max | 10.7～15.3 | 4.0～15.1 | 4.0～14.9 |
| 投与期間 (週) - n (%) | | | |
| 1～4 | 0 (0.0) | 2 (2.8) | 4 (5.4) |
| 5～8 | 0 (0.0) | 1 (1.4) | 1 (1.4) |
| 9～12 | 68 (93.2) | 60 (84.5) | 64 (86.5) |
| > 12 | 5 (6.8) | 8 (11.3) | 5 (6.8) |
| 投与回数 (回) | | | |
| Mean (SD) | 3.0 (0.00) | 2.9 (0.35) | 2.9 (0.48) |
| Median | 3.0 | 3.0 | 3.0 |
| Min～Max | 3～3 | 1～3 | 1～3 |
| 投与回数 (回) - n (%) | | | |
| 1 | 0 (0.0) | 2 (2.8) | 4 (5.4) |
| 2 | 0 (0.0) | 1 (1.4) | 2 (2.7) |
| 3 | 73 (100.0) | 68 (95.8) | 68 (91.9) |
| 総投与量 (mg) | | | |
| Mean (SD) | 900.0 (0.00) | 439.4 (52.72) | 0.0 (0.00) |
| Median | 900.0 | 450.0 | 0.0 |
| Min～Max | 900～900 | 150～450 | 0～0 |

Source：Table 14.3-1.1.1

被験者は投与群ごとに投与期間の 1 区分でのみ集計された。

投与期間：（最終投与日 − 初回投与日 + 28 日）/7（小数切り捨て）

### （2）有害事象

有害事象，副作用，死亡，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象の全試験期間の発現状況をTable 4-27に示す。

**Table 4-27 有害事象，副作用，死亡，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象の発現状況：全試験期間（E2306 試験，SAF）**

| | オマリズマブ 300 mg 群 N = 73 n (%) | オマリズマブ 150 mg 群 N = 71 n (%) | プラセボ群 N = 74 n (%) |
|---|---|---|---|
| 有害事象 | 40 (54.8) | 41 (57.7) | 41 (55.4) |
| 副作用 | 7 (9.6) | 6 (8.5) | 9 (12.2) |
| 死亡 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 重篤な有害事象 | 3 (4.1) | 3 (4.2) | 0 (0.0) |
| 投与中止に至った有害事象 | 0 (0.0) | 1 (1.4) | 0 (0.0) |

Source：Table 14.3.1-1.1，Table 14.3.1-3.1，Table 14.3.1-4.1，Table 14.3.1-5.1，Table 14.3.1-6.1

**1）有害事象**

全試験期間の有害事象発現被験者数及び発現率をTable 4-28に示す。

全試験期間の有害事象発現率は，オマリズマブ 300 mg 群で 54.8%（40/73 名），150 mg 群で 57.7%（41/71 名），プラセボ群で 55.4%（41/74 名）で，投与群間で同程度であった。PT 別で最も発現率が高かった有害事象は，いずれの投与群も鼻咽頭炎であった。鼻咽頭炎の発現率は，プラセボ群（16.2%）に比べてオマリズマブ 300 mg 群（12.3%）及び 150 mg 群（9.9%）で低かった。その他に全体で多くみられた有害事象（いずれかの投与群で発現率が 4%以上）は，湿疹，慢性特発性蕁麻疹，頭痛，咽頭炎，蕁麻疹，接触性皮膚炎，上気道感染であった。これらのうち，湿疹，慢性特発性蕁麻疹，咽頭炎，蕁麻疹，上気道感染の発現率はプラセボ群に比べてオマリズマブ投与群で高かった。また，湿疹及び慢性特発性蕁麻疹の発現率は，オマリズマブの用量に依存して高かった。湿疹の重症度はいずれの投与群でも軽度で，治験担当医師によって治験薬との関連は否定された。投与期及び追跡調査期の発現率は同程度であった。オマリズマブ 300 mg 群でみられた慢性特発性蕁麻疹は，すべて追跡調査期に発現し，重症度はいずれも中等度であった。

**Table 4-28 有害事象発現被験者数及び発現率：全試験期間（E2306 試験，SAF）**

| SOC / PT | オマリズマブ 300 mg 群 N = 73 n | (%) | オマリズマブ 150 mg 群 N = 71 n | (%) | プラセボ群 N = 74 n | (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 合計 | 40 | (54.8) | 41 | (57.7) | 41 | (55.4) |
| 血液およびリンパ系障害 | 2 | (2.7) | 0 | (0.0) | 2 | (2.7) |
| 白血球増加症 | 1 | (1.4) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 白血球減少症 | 1 | (1.4) | 0 | (0.0) | 1 | (1.4) |
| 貧血 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (1.4) |
| 心臓障害 | 1 | (1.4) | 0 | (0.0) | 1 | (1.4) |
| 冠動脈閉塞 | 1 | (1.4) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 動悸 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (1.4) |

| SOC<br>PT | オマリズマブ 300 mg 群 N = 73 n | (%) | オマリズマブ 150 mg 群 N = 71 n | (%) | プラセボ群 N = 74 n | (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 耳および迷路障害 | 0 | (0.0) | 1 | (1.4) | 0 | (0.0) |
| 耳漏 | 0 | (0.0) | 1 | (1.4) | 0 | (0.0) |
| 内分泌障害 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (1.4) |
| 自己免疫性甲状腺炎 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (1.4) |
| 甲状腺腫 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (1.4) |
| 眼障害 | 2 | (2.7) | 2 | (2.8) | 0 | (0.0) |
| 糖尿病網膜症 | 1 | (1.4) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| マイボーム腺機能不全 | 1 | (1.4) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 視力障害 | 1 | (1.4) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 白内障 | 0 | (0.0) | 1 | (1.4) | 0 | (0.0) |
| アレルギー性結膜炎 | 0 | (0.0) | 1 | (1.4) | 0 | (0.0) |
| 胃腸障害 | 3 | (4.1) | 8 | (11.3) | 5 | (6.8) |
| 消化不良 | 1 | (1.4) | 0 | (0.0) | 1 | (1.4) |
| 軟便 | 1 | (1.4) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 口内炎 | 1 | (1.4) | 1 | (1.4) | 1 | (1.4) |
| 上腹部痛 | 0 | (0.0) | 1 | (1.4) | 1 | (1.4) |
| 口唇炎 | 0 | (0.0) | 1 | (1.4) | 0 | (0.0) |
| 便秘 | 0 | (0.0) | 2 | (2.8) | 0 | (0.0) |
| 齲歯 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (1.4) |
| 下痢 | 0 | (0.0) | 1 | (1.4) | 1 | (1.4) |
| 胃食道逆流性疾患 | 0 | (0.0) | 2 | (2.8) | 0 | (0.0) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 0 | (0.0) | 3 | (4.2) | 4 | (5.4) |
| 無力症 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (1.4) |
| 注射部位内出血 | 0 | (0.0) | 1 | (1.4) | 0 | (0.0) |
| 注射部位紅斑 | 0 | (0.0) | 1 | (1.4) | 1 | (1.4) |
| 注射部位出血 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (1.4) |
| 注射部位硬結 | 0 | (0.0) | 1 | (1.4) | 0 | (0.0) |
| 注射部位そう痒感 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (1.4) |
| 注射部位熱感 | 0 | (0.0) | 1 | (1.4) | 0 | (0.0) |
| 局所腫脹 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (1.4) |
| 末梢性浮腫 | 0 | (0.0) | 1 | (1.4) | 1 | (1.4) |
| 発熱 | 0 | (0.0) | 1 | (1.4) | 0 | (0.0) |
| 肝胆道系障害 | 1 | (1.4) | 0 | (0.0) | 1 | (1.4) |
| 慢性胆嚢炎 | 1 | (1.4) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 高ビリルビン血症 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (1.4) |
| 感染症および寄生虫症 | 16 | (21.9) | 16 | (22.5) | 21 | (28.4) |
| 鼻咽頭炎 | 9 | (12.3) | 7 | (9.9) | 12 | (16.2) |
| 咽頭炎 | 3 | (4.1) | 3 | (4.2) | 0 | (0.0) |
| 気管支炎 | 2 | (2.7) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |

| SOC<br>PT | オマリズマブ 300 mg 群 N = 73 n | (%) | オマリズマブ 150 mg 群 N = 71 n | (%) | プラセボ群 N = 74 n | (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 感染性皮膚炎 | 1 | (1.4) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 毛包炎 | 1 | (1.4) | 2 | (2.8) | 0 | (0.0) |
| 肺炎 | 1 | (1.4) | 1 | (1.4) | 0 | (0.0) |
| 副鼻腔炎 | 1 | (1.4) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 足部白癬 | 1 | (1.4) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 結膜炎 | 0 | (0.0) | 1 | (1.4) | 2 | (2.7) |
| 膀胱炎 | 0 | (0.0) | 2 | (2.8) | 0 | (0.0) |
| 胃腸炎 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (1.4) |
| 帯状疱疹 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (1.4) |
| 麦粒腫 | 0 | (0.0) | 1 | (1.4) | 1 | (1.4) |
| 鼻ヘルペス | 0 | (0.0) | 1 | (1.4) | 0 | (0.0) |
| 口腔ヘルペス | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (1.4) |
| 外耳炎 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (2.7) |
| レンサ球菌感染 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (1.4) |
| 扁桃炎 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (1.4) |
| 上気道感染 | 0 | (0.0) | 3 | (4.2) | 0 | (0.0) |
| 傷害，中毒および処置合併症 | 0 | (0.0) | 7 | (9.9) | 1 | (1.4) |
| 節足動物咬傷 | 0 | (0.0) | 1 | (1.4) | 0 | (0.0) |
| 挫傷 | 0 | (0.0) | 1 | (1.4) | 0 | (0.0) |
| 上顎炎 | 0 | (0.0) | 1 | (1.4) | 0 | (0.0) |
| 転倒 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (1.4) |
| 足骨折 | 0 | (0.0) | 1 | (1.4) | 0 | (0.0) |
| 靭帯捻挫 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (1.4) |
| 四肢外傷性切断 | 0 | (0.0) | 1 | (1.4) | 0 | (0.0) |
| 橈骨骨折 | 0 | (0.0) | 1 | (1.4) | 0 | (0.0) |
| 脊髄損傷 | 0 | (0.0) | 1 | (1.4) | 0 | (0.0) |
| 歯牙破折 | 0 | (0.0) | 1 | (1.4) | 0 | (0.0) |
| 臨床検査 | 1 | (1.4) | 1 | (1.4) | 2 | (2.7) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 1 | (1.4) | 1 | (1.4) | 0 | (0.0) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 0 | (0.0) | 1 | (1.4) | 0 | (0.0) |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (1.4) |
| 好酸球数増加 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (1.4) |
| 代謝および栄養障害 | 2 | (2.7) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 糖尿病 | 1 | (1.4) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 脂質異常症 | 1 | (1.4) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 高脂血症 | 1 | (1.4) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 7 | (9.6) | 3 | (4.2) | 1 | (1.4) |
| 関節痛 | 2 | (2.7) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 筋膜炎 | 1 | (1.4) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |

| SOC | オマリズマブ 300 mg 群 N = 73 | | オマリズマブ 150 mg 群 N = 71 | | プラセボ群 N = 74 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| PT | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 椎間板突出 | 1 | (1.4) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 筋肉痛 | 1 | (1.4) | 0 | (0.0) | 1 | (1.4) |
| 変形性関節症 | 1 | (1.4) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 脊柱管狭窄症 | 1 | (1.4) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 線維筋痛 | 0 | (0.0) | 1 | (1.4) | 0 | (0.0) |
| 関節腫脹 | 0 | (0.0) | 1 | (1.4) | 0 | (0.0) |
| 中足骨痛 | 0 | (0.0) | 1 | (1.4) | 0 | (0.0) |
| 神経系障害 | 8 | (11.0) | 3 | (4.2) | 7 | (9.5) |
| 頭痛 | 3 | (4.1) | 3 | (4.2) | 5 | (6.8) |
| 片頭痛 | 2 | (2.7) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 傾眠 | 2 | (2.7) | 0 | (0.0) | 1 | (1.4) |
| 無嗅覚 | 1 | (1.4) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 錯感覚 | 1 | (1.4) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 味覚異常 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (1.4) |
| 精神障害 | 0 | (0.0) | 1 | (1.4) | 3 | (4.1) |
| うつ病 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (1.4) |
| 不眠症 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (2.7) |
| ニコチン依存 | 0 | (0.0) | 1 | (1.4) | 0 | (0.0) |
| 腎および尿路障害 | 1 | (1.4) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 頻尿 | 1 | (1.4) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 生殖系および乳房障害 | 0 | (0.0) | 2 | (2.8) | 2 | (2.7) |
| 良性前立腺肥大症 | 0 | (0.0) | 1 | (1.4) | 0 | (0.0) |
| 月経困難症 | 0 | (0.0) | 1 | (1.4) | 1 | (1.4) |
| 子宮ポリープ | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (1.4) |
| 呼吸器，胸郭および縦隔障害 | 4 | (5.5) | 4 | (5.6) | 1 | (1.4) |
| 喘息 | 1 | (1.4) | 2 | (2.8) | 0 | (0.0) |
| 息詰まり感 | 1 | (1.4) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 咳嗽 | 1 | (1.4) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 発声障害 | 1 | (1.4) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 窒息 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (1.4) |
| 口腔咽頭痛 | 0 | (0.0) | 1 | (1.4) | 0 | (0.0) |
| 咽頭浮腫 | 0 | (0.0) | 1 | (1.4) | 0 | (0.0) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 16 | (21.9) | 11 | (15.5) | 16 | (21.6) |
| 湿疹 | 5 | (6.8) | 3 | (4.2) | 2 | (2.7) |
| 慢性特発性蕁麻疹 | 3 | (4.1) | 1 | (1.4) | 1 | (1.4) |
| ざ瘡 | 2 | (2.7) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 汗疹 | 2 | (2.7) | 1 | (1.4) | 1 | (1.4) |
| 蕁麻疹 | 2 | (2.7) | 4 | (5.6) | 2 | (2.7) |
| 接触性皮膚炎 | 1 | (1.4) | 0 | (0.0) | 3 | (4.1) |

| SOC | オマリズマブ 300 mg 群 N = 73 | | オマリズマブ 150 mg 群 N = 71 | | プラセボ群 N = 74 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| PT | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 脂漏性皮膚炎 | 1 | (1.4) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 血管浮腫 | 0 | (0.0) | 1 | (1.4) | 1 | (1.4) |
| 慢性色素性紫斑 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (1.4) |
| 皮膚炎 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (1.4) |
| 異汗性湿疹 | 0 | (0.0) | 1 | (1.4) | 0 | (0.0) |
| 環状紅斑 | 0 | (0.0) | 1 | (1.4) | 0 | (0.0) |
| 多形紅斑 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (1.4) |
| 発疹 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (1.4) |
| 皮膚硬結 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (1.4) |
| 顔面腫脹 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (1.4) |
| 慢性蕁麻疹 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (1.4) |
| 血管障害 | 2 | (2.7) | 1 | (1.4) | 0 | (0.0) |
| 高血圧 | 2 | (2.7) | 1 | (1.4) | 0 | (0.0) |

Source：Table 14.3.1-1.1

PT はオマリズマブ 300 mg 群での発現率が高い順に提示した。

同一の被験者に同一 PT が複数回発現した場合，該当する PT で 1 名として集計した。また，同一の被験者に同一 SOC 内の PT が複数回発現した場合，該当する SOC で 1 名として集計した。

**2）副作用**

全試験期間の副作用発現被験者数及び発現率をTable 4-29に示す。

全試験期間の副作用発現率は，オマリズマブ 300 mg 群で 9.6%（7/73 名），150 mg 群で 8.5%（6/71 名），プラセボ群で 12.2%（9/74 名）であり，プラセボ群に比べてオマリズマブ投与群で低かった。いずれかの投与群で 2 名以上に発現した副作用は，頭痛（オマリズマブ 300 mg 群 2 名）のみであった。投与期の副作用発現率は投与群間で同程度であり，追跡調査期の副作用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。

**Table 4-29 副作用発現被験者数及び発現率：全試験期間（E2306 試験，SAF）**

| SOC<br>PT | オマリズマブ 300 mg 群 N = 73 n | (%) | オマリズマブ 150 mg 群 N = 71 n | (%) | プラセボ群 N = 74 n | (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 合計 | 7 | (9.6) | 6 | (8.5) | 9 | (12.2) |
| 血液およびリンパ系障害 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (1.4) |
| 白血球減少症 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (1.4) |
| 心臓障害 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (1.4) |
| 動悸 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (1.4) |
| 胃腸障害 | 1 | (1.4) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 軟便 | 1 | (1.4) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 0 | (0.0) | 1 | (1.4) | 1 | (1.4) |
| 注射部位紅斑 | 0 | (0.0) | 1 | (1.4) | 1 | (1.4) |
| 注射部位硬結 | 0 | (0.0) | 1 | (1.4) | 0 | (0.0) |
| 注射部位そう痒感 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (1.4) |
| 注射部位熱感 | 0 | (0.0) | 1 | (1.4) | 0 | (0.0) |
| 肝胆道系障害 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (1.4) |
| 高ビリルビン血症 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (1.4) |
| 感染症および寄生虫症 | 1 | (1.4) | 1 | (1.4) | 1 | (1.4) |
| 鼻咽頭炎 | 1 | (1.4) | 1 | (1.4) | 1 | (1.4) |
| 臨床検査 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (1.4) |
| 好酸球数増加 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (1.4) |
| 神経系障害 | 3 | (4.1) | 1 | (1.4) | 1 | (1.4) |
| 頭痛 | 2 | (2.7) | 1 | (1.4) | 1 | (1.4) |
| 片頭痛 | 1 | (1.4) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 腎および尿路障害 | 1 | (1.4) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 頻尿 | 1 | (1.4) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 呼吸器，胸郭および縦隔障害 | 2 | (2.7) | 1 | (1.4) | 0 | (0.0) |
| 息詰まり感 | 1 | (1.4) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 発声障害 | 1 | (1.4) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 咽頭浮腫 | 0 | (0.0) | 1 | (1.4) | 0 | (0.0) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 1 | (1.4) | 3 | (4.2) | 3 | (4.1) |
| ざ瘡 | 1 | (1.4) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 慢性特発性蕁麻疹 | 0 | (0.0) | 1 | (1.4) | 1 | (1.4) |
| 環状紅斑 | 0 | (0.0) | 1 | (1.4) | 0 | (0.0) |
| 皮膚硬結 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (1.4) |
| 蕁麻疹 | 0 | (0.0) | 1 | (1.4) | 1 | (1.4) |

Source：Table 14.3.1-3.1
PT はオマリズマブ 300 mg 群での発現率が高い順に提示した。
同一の被験者に同一 PT が複数回発現した場合，該当する PT で 1 名として集計した。また，同一の被験者に同一 SOC 内の PT が複数回発現した場合，該当する SOC で 1 名として集計した。

**3）重症度別の有害事象**

投与期に高度の有害事象の発現はなかった。

追跡調査期に発現した高度の有害事象は，オマリズマブ 300 mg 群の 1 名（被験者番号 1052003）に発現した重篤な慢性胆嚢炎のみであり，その他の有害事象はいずれも軽度又は中等度であった。

**（3）死亡及び重篤な有害事象**

**1）死亡**

本試験では，死亡の報告はなかった。

**2）重篤な有害事象**

全試験期間の重篤な有害事象発現被験者数及び発現率をTable 4-30に示す。

全試験期間の重篤な有害事象発現率は，オマリズマブ 300 mg 群で 4.1%（3/73 名），150 mg 群で 4.2%（3/71 名）であり，プラセボ群では重篤な有害事象の発現はなかった。発現した事象は，オマリズマブ 300 mg 群で慢性胆嚢炎，肺炎，糖尿病（各 1 名），150 mg 群で肺炎，四肢外傷性切断，脊髄損傷，喘息（各 1 名，肺炎と喘息は同一被験者）であった。投与期に発現した重篤な有害事象はオマリズマブ 300 mg 群の肺炎 1 名のみであり，その他の重篤な有害事象は追跡調査期に発現した。いずれの事象も治験薬との関連は否定され，後遺症を残して消失した四肢外傷性切断を除き，手術，薬物治療等の処置後に消失又は軽快した（Listing 14.3.2-1.2）。なお，集計には含めなかったが，プラセボ群の 1 名で試験終了後に心房頻脈が報告された。本事象は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。

**Table 4-30 重篤な有害事象発現被験者数及び発現率：全試験期間（E2306 試験，SAF）**

| SOC<br>PT | オマリズマブ 300 mg 群<br>N = 73<br>n (%) | オマリズマブ 150 mg 群<br>N = 71<br>n (%) | プラセボ群<br>N = 74<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| 合計 | 3 (4.1) | 3 (4.2) | 0 (0.0) |
| 肝胆道系障害 | 1 (1.4) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 慢性胆嚢炎 | 1 (1.4) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 感染症および寄生虫症 | 1 (1.4) | 1 (1.4) | 0 (0.0) |
| 肺炎 | 1 (1.4) | 1 (1.4) | 0 (0.0) |
| 傷害，中毒および処置合併症 | 0 (0.0) | 2 (2.8) | 0 (0.0) |
| 四肢外傷性切断 | 0 (0.0) | 1 (1.4) | 0 (0.0) |
| 脊髄損傷 | 0 (0.0) | 1 (1.4) | 0 (0.0) |
| 代謝および栄養障害 | 1 (1.4) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 糖尿病 | 1 (1.4) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 呼吸器，胸郭および縦隔障害 | 0 (0.0) | 1 (1.4) | 0 (0.0) |
| 喘息 | 0 (0.0) | 1 (1.4) | 0 (0.0) |

Source：Table 14.3.1-6.1

PT はオマリズマブ 300 mg 群での発現率が高い順に提示した。

同一の被験者に同一 PT が複数回発現した場合，該当する PT で 1 名として集計した。また，同一の被験者に同一 SOC 内の PT が複数回発現した場合，該当する SOC で 1 名として集計した。

### （4）投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象の一覧をTable 4-31に示す。

投与中止に至った有害事象は，オマリズマブ 150 mg 群の 1 名（被験者番号 1014005）に発現した軽度の咽頭浮腫のみであった。本事象は初回投与日に発現し，無処置で 3 日後に消失した。治験薬との関連は否定されなかった。本事象は Anaphylaxis Adjudication Committee でアナフィラキシーではないと判断された。

**Table 4-31 投与中止に至った有害事象の一覧：投与期（E2306 試験，SAF）**

| 投与群 | 被験者番号 | 年齢/性別/民族 | 事象名（PT） | 発現時期 a)（日） | 持続期間（日） | 重症度 | 関連 | 処置 | 転帰 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| オマリズマブ 150 mg 群 | 1014005 | 46 歳/女性/日本人 | 咽頭浮腫 | 1 | 4 | 軽度 | あり | なし | 消失 |

Source：Listing 14.3.2-1.3

a) 投与開始日を Day 1 とした。

**（5）臨床検査**

**1）血液学的検査**

Week 12 及び Week 24 の血液学的検査値のベースラインからの変化量はいずれの投与群も小さく，特定の傾向はみられなかった（Table 14.3-2.1.1）。

ベースライン時に基準範囲内であったが，投与後に基準外高値又は低値に変動した被験者の割合はいずれの検査項目でも小さく，臨床的に意味のある変化はみられなかった（Table 14.3-2.1.2）。

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）に該当した被験者はなかった。

**2）血液生化学的検査**

Week 12 及び Week 24 の血液生化学的検査値のベースラインからの変化量はいずれの投与群も小さく，特定の傾向はみられなかった（Table 14.3-2.1.1）。

ベースライン時に基準範囲内であったが，投与後に基準外高値又は低値に変動した被験者の割合はいずれの検査項目でも小さく，臨床的に意味のある変化はみられなかった（Table 14.3-2.1.2）。

血清クレアチニンで臨床的に注目すべき異常値の基準（ベースラインから 50%以上の上昇）に該当した被験者はなかった。

肝機能検査の臨床的に注目すべき異常値の基準に該当した被験者の割合をTable 4-32に示す。

肝機能検査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少なく，すべての投与群で同程度であった。オマリズマブ 150 mg 群の 1 名にみられたアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）の上昇（> 3 × ULN）並びにプラセボ群の 1 名にみられた総ビリルビンの上昇（> 2 × ULN）は有害事象として報告された。

**Table 4-32　肝機能検査の臨床的に注目すべき異常値の基準に該当した被験者の割合（E2306 試験，SAF）**

| 基準 | オマリズマブ 300 mg 群 N = 73 n/M (%) | オマリズマブ 150 mg 群 N = 71 n/M (%) | プラセボ群 N = 74 n/M (%) |
|---|---|---|---|
| AST > 3 × ULN | 0/72 (0.0) | 1/70 (1.4) | 0/71 (0.0) |
| ALT or AST > 3 × ULN | 0/72 (0.0) | 2/70 (2.9) | 0/72 (0.0) |
| TBL > 1 × ULN | 0/72 (0.0) | 3/69 (4.3) | 0/72 (0.0) |
| TBL > 2 × ULN | 0/72 (0.0) | 0/69 (0.0) | 1/72 (1.4) |
| ALP > 1.5 × ULN | 1/72 (1.4) | 0/70 (0.0) | 0/72 (0.0) |
| ALP > 2 × ULN | 1/72 (1.4) | 0/70 (0.0) | 0/72 (0.0) |

Source：Table 14.3-2.1.4
ULN：基準値上限，TBL：総ビリルビン，ALP：アルカリホスファターゼ
n：ベースライン後に新たに異常値の基準に該当した被験者数
M：ベースライン後のデータが得られた被験者数
ベースライン後に測定された，規定外又は中止時来院を含む試験期間中のすべてのデータを対象とした。

**3）尿検査**

尿検査において臨床的に意味のある変化はみられなかった（Table 14.3-2.2.1）。

**（6）その他の安全性評価項目**

**1）バイタルサイン**

Week 12 及び Week 24 のバイタルサイン（収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数）のベースラインからの変化量はいずれの投与群も小さく，特定の傾向はみられなかった（Table 14.3-3.1）。

バイタルサインの臨床的に注目すべき異常値の基準に該当した被験者の割合をTable 4-33に示す。

バイタルサインの臨床的に注目すべき異常値の基準について，血圧高値（収縮期血圧 ≥ 140 mmHg 又は拡張期血圧 ≥ 90 mmHg）の基準に該当した被験者の割合はプラセボ群に比べてオマリズマブ投与群で多かった。なお，基準に該当したオマリズマブ 150 mg 群の 1 名，基準には該当しなかったオマリズマブ 300 mg 群の 2 名で高血圧の有害事象が報告された。いずれも軽度で，治験薬との関連は否定された（Listing 16.2.7-2.1）。血圧低値（収縮期血圧 < 90 mmHg 又は拡張期血圧 < 60 mmHg）の基準に該当した被験者の割合は，プラセボ群に比べてオマリズマブ投与群で低かった。徐脈（脈拍数 < 60 bpm）及び頻脈（脈拍数 > 100 bpm）の基準に該当した被験者の割合は低く，投与群間で同程度であった。

**Table 4-33　バイタルサインの臨床的に注目すべき異常値の基準に該当した被験者の割合（E2306 試験，SAF）**

| | 基準 | オマリズマブ 300 mg 群 N = 73 n/M (%) | オマリズマブ 150 mg 群 N = 71 n/M (%) | プラセボ群 N = 74 n/M (%) |
|---|---|---|---|---|
| 血圧高値 | 収縮期血圧 ≥ 140 mmHg 又は 拡張期血圧 ≥ 90 mmHg | 15/73 (20.5) | 14/71 (19.7) | 9/71 (12.7) |
| 血圧低値 | 収縮期血圧 < 90 mmHg 又は 拡張期血圧 < 60 mmHg | 7/73 (9.6) | 9/71 (12.7) | 13/71 (18.3) |
| 徐脈 | 脈拍数 < 60 bpm | 1/73 (1.4) | 4/71 (5.6) | 3/71 (4.2) |
| 頻脈 | 脈拍数 > 100 bpm | 2/73 (2.7) | 2/71 (2.8) | 1/71 (1.4) |

Source：Table 14.3-3.2

n：ベースライン後に新たに異常値の基準に該当した被験者数

M：ベースライン後のデータが得られた被験者数

ベースライン後に測定された，規定外又は中止時来院を含む試験期間中のすべてのデータを対象とした。

**2）抗オマリズマブ抗体**

抗オマリズマブ抗体は，データが得られた 132 名（オマリズマブ 300 mg 群 68 名，150 mg 群 64 名）すべてで検出されなかった（Table 14.3-2.3.1）。

**PK/PD の結果**

本剤投与後の各評価時点の血清中オマリズマブ濃度，遊離 IgE 濃度，及び総 IgE 濃度をTable 4-34に示す。

オマリズマブ 300 mg，150 mg を 4 週間ごとに皮下投与したとき，Week 12 での血清中オマリズマブ濃度のトラフ値（平均値 ± SD）は 300 mg 群及び 150 mg 群でそれぞれ 32.3 ± 13.9 µg/mL 及び 16.9 ± 7.3 µg/mL であり，投与量に比例して上昇した。Week 24 ではいずれの投与群も Week 12 の約 10%にまで低下した。血清中遊離 IgE 濃度（平均値 ± SD）は 300 mg 群及び 150 mg 群でそれぞれ投与前の 817 ± 951 ng/mL 及び 539 ± 555 ng/mL から Week 12 で 29.6 ± 28.2 ng/mL 及び 34.0 ± 26.9 ng/mL に低下した。Week 24 ではいずれの投与群も 1/3 以上の検体で遊離 IgE 濃度は定量上限（150 ng/mL）を上回っていた。血清中総 IgE 濃度の平均値は投与後 Week 4 までに約 2〜3 倍まで上昇した後 Week 12 まで維持され，Week 24 までにベースライン近くまで低下した。

**Table 4-34　血清中オマリズマブ，遊離 IgE，総 IgE 濃度（E2306 試験，SAF）**

| | | オマリズマブ 300 mg 群 | | オマリズマブ 150 mg 群 | | プラセボ群 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 評価時点 | n | Mean (SD) | n | Mean (SD) | n | Mean (SD) |
| 血清中オマリズマブ濃度 (µg/mL) | Day 1 投与前 a) | 73 | 0.00 (0.00) | 71 | 0.00 (0.00) | | — |
| | Week 4 | 73 | 19.5 (8.11) | 69 | 10.5 (4.00) | | — |
| | Week 12 | 72 | 32.3 (13.9) | 68 | 16.9 (7.34) | | — |
| | Week 24 | 70 | 3.30 (3.50) | 65 | 1.49 (1.80) | | — |
| 血清中遊離 IgE 濃度 (ng/mL) | Day 1 投与前 | 28 | NR | 32 | NR | 28 | NR |
| | Week 4 | 68 | 36.3 (29.4) | 64 | 40.9 (30.4) | 24 | NR |
| | Week 12 | 70 | 29.6 (28.2) | 64 | 34.0 (26.9) | 25 | NR |
| | Week 24 | 30 | NR | 31 | NR | 22 | NR |
| 血清中総 IgE 濃度 (ng/mL) | Day 1 投与前 | 73 | 817 (951) | 71 | 539 (555) | 73 | 594 (778) |
| | Week 4 | 73 | 2300 (2150) | 69 | 1560 (1230) | 68 | 598 (741) |
| | Week 12 | 72 | 2330 (2110) | 68 | 1640 (1250) | 67 | 571 (710) |
| | Week 24 | 70 | 1210 (929) | 65 | 742 (555) | 66 | 566 (701) |

Source：Table 14.2-18.1，Table 14.2-19.1，Table 14.2-19.2

n：測定可能なサンプル数

–：測定せず

a) 定量下限未満の濃度値は 0 とした。

定量上限を上回る値が測定可能なサンプル数の 1/3 を超える場合に NR と示した。

定量下限：血清中オマリズマブ濃度は 0.028 µg/mL，血清中遊離 IgE 濃度は 2 ng/mL，血清中総 IgE 濃度は 4.84 ng/mL

定量上限：血清中オマリズマブ濃度は 1 mg/mL，血清中遊離 IgE 濃度は 150 ng/mL，血清中総 IgE 濃度は 12.1 µg/mL

### 4.1.2 Q4577g 試験（参考資料）

添付資料番号：5.3.5.1-2-Q4577g 試験

**試験の標題**

A Phase II, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Dose-Ranging Study of Xolair® (Omalizumab) in Patients with Chronic Idiopathic Urticaria (CIU) Who Remain Symptomatic with Antihistamine Treatment (H1)

**治験依頼者**

Genentech, Inc.

**治験責任医師**

Alpan O，他

**治験実施医療機関**

O & O Alpan, LLC，他，計 26 医療機関（米国，ドイツ）

**試験期間**

2009 年 3 月 26 日（最初の被験者の登録日）～2010 年 1 月 7 日（最後の被験者の検査・観察終了日）

**開発の相**

第 II 相

**目的**

［主要目的］

ヒスタミン $H_1$ 受容体拮抗薬（$H_1$ antihistamine，H1AH）で効果不十分な慢性蕁麻疹（chronic urticaria，CU）患者を対象にオマリズマブの有効性をプラセボと比較して評価する。

［副次目的］

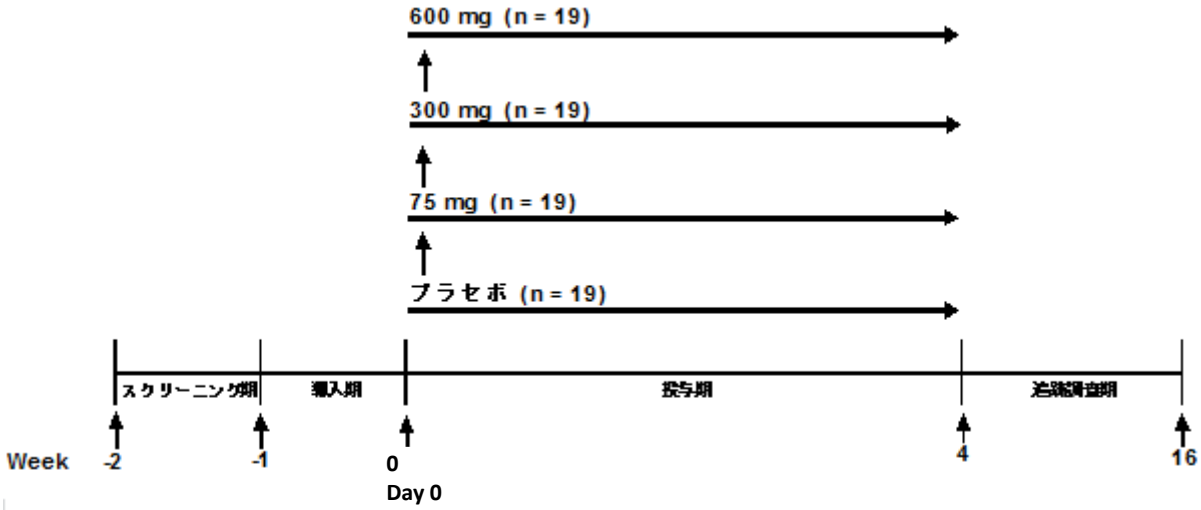
- CU 患者を対象に，オマリズマブ 600 mg，300 mg，75 mg 投与時の安全性及び有効性を評価する。
- CU 患者を対象に，被験者の報告による QOL 関連のスコアを基にオマリズマブの有効性を評価する。
- CU 患者を対象に，オマリズマブ投与時の薬物動態（pharmacokinetics，PK）及び薬力学（pharmacodynamics，PD）を評価する。

**試験方法**

本試験は，多施設共同，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較，用量設定試験である。試験デザインをFigure 4-1に示す。

本試験は，スクリーニング期（1 週間），導入期（1 週間以内），投与期（4 週間），追跡調査期（12 週間）で構成された。被験者は，体重（80 kg 未満，80 kg 以上）を調整因子とした動的割付法を用いてオマリズマブ 75 mg 群，300 mg 群，600 mg 群，又はプラセボ群のいずれかに 1：1：1：1 の比で割り付けられた。治験薬は，Day 0 に単回皮下投与した。なお，試験期間中，被験者は，スクリーニング前から投与していた用量で H1AH 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を提供し，必要に応じて服用可能とした（米国では 25 mg 錠を用いて最大 75 mg/日，ドイツでは最大 50 mg/日）。

**Figure 4-1　　試験デザイン**




Source：Figure 1

**目標被験者数**

目標登録被験者数：76 名

**対象疾患及び主要な組入れ基準**

以下の基準を満たす患者を組み入れた。

- 同意説明文書に署名した患者
- 12 歳から 75 歳までの男女（ドイツは 18 歳から 75 歳）
- スクリーニング時に H1AH による治療にもかかわらず 7 日間のうち 3 日超，そう痒感及び蕁麻疹が 6 週間超継続している CU と診断された患者）
- CU と診断されてから 3 ヵ月超が経過している患者
- スクリーニング来院時（Week −2）及び導入期（Week −1）の医師評価による urticaria activity score（In-clinic UAS）が 4 以上の患者

- H1AH を継続して服用しているにもかかわらず，ランダム化時（Week 0，Day 0）の患者日誌に基づく UAS7 が 12 以上の患者
- 明らかな原因又は誘因が特定されない蕁麻疹患者（主症状が物理性蕁麻疹に由来しないこと）
- 導入期に試験の手順（患者日誌の記入等）を遵守できる患者

**用量及び投与方法**

オマリズマブ 600 mg，300 mg，75 mg，又はプラセボを単回皮下投与した。

**投与（観察）期間**

スクリーニング期：1 週間
導入期：1 週間以内
投与期：4 週間
追跡調査期：12 週間

**評価項目**

**有効性**

**（1）主要評価項目**

- Week 4（Day 21～27）の患者日誌に基づく UAS7 のベースラインからの変化量

**（2）副次評価項目**

- 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
- Week 4 の週間睡眠障害度スコアのベースラインからの変化量
- レスキュー薬（ジフェンヒドラミン 25 mg/錠）の Week 4 の 1 週間あたりの投与量（錠数）のベースラインからの変化量

**安全性**

- 有害事象
- 臨床検査（血液学的検査）
- バイタルサイン
- 抗オマリズマブ抗体

**PK/PD**

- PK/PD パラメータ
- トラフ時の血清中オマリズマブ濃度

**統計手法**

**（1）解析対象集団**

Intent-to-treat（ITT）：有効性及び PK/PD は，ITT の原則に従い，ランダム化された投与群に基づき解析した。評価項目の治験薬投与後の測定値がない被験者は解析から除外した。

安全性解析対象集団（safety analysis population，SAF）：ランダム化され，治験薬を 1 回以上投与された被験者。解析は，実際に投与された群に基づき実施した。

追跡調査期の安全性解析対象集団（Follow-Up SAF）：SAF のうち，投与期を完了した被験者

**（2）有効性**

主要評価項目は，Week 4 の UAS7 のベースラインからの変化量とした。ランダム化前 1 週間の UAS7 をベースラインとし，van Elteren 検定（層別 Wilcoxon 検定）を用いて体重で層別（80 kg 未満，80 kg 以上）して解析した。すべての投与群間に対して対比較を同時に実施した。

副次評価項目は，主要評価項目と同様に解析した。

**（3）安全性**

有害事象の標準化に際し ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities terminology，MedDRA）を使用した。有害事象の日本語訳には，標準化に使用した MedDRA 日本語版（MedDRA/Japanese edition，MedDRA/J）を使用した。なお，有害事象は特に記載のない限り，preferred term（PT）を記載した。臨床検査値及びバイタルサインは，各評価時点の実測値及びベースラインからの変化量の記述統計量を期間別及び投与群別に算出した。

**（4）PK/PD**

単回皮下投与後の血清サンプルを採取し，ノンコンパートメント法により薬物動態パラメータを算出した。

**試験成績**

**被験者の内訳**

被験者の内訳をTable 4-1に示す。

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）がランダム化され，すべての被験者に治験薬が投与された。このうち，81 名が投与期を完了し，71 名が試験を完了した。19 名（オマリズマブ 600 mg 群 5 名，300 mg 群 2 名，75 mg 群 6 名，プラセボ群 6 名）が試験を中止した。全体で最も多かった試験中止理由は，原疾患増悪であった。

**Table 4-1 被験者の内訳（Q4577g 試験，ITT）**

| | オマリズマブ 600 mg 群 N = 21 n (%) | オマリズマブ 300 mg 群 N = 25 n (%) | オマリズマブ 75 mg 群 N = 23 n (%) | プラセボ群 N = 21 n (%) | 合計 N = 90 n (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| 投与期完了 | 20 (95.2) | 23 (92.0) | 18 (78.3) | 20 (95.2) | 81 (90.0) |
| 試験完了 | 16 (76.2) | 23 (92.0) | 17 (73.9) | 15 (71.4) | 71 (78.9) |
| 投与期以前の中止 | 1 (4.8) | 2 (8.0) | 5 (21.7) | 1 (4.8) | 9 (10.0) |
| 中止理由 | | | | | |
| 有害事象 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (8.7) | 0 (0.0) | 2 (2.2) |
| 被験者又は法的保護者による同意撤回 | 1 (4.8) | 0 (0.0) | 1 (4.3) | 0 (0.0) | 2 (2.2) |
| 妊娠 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (4.3) | 0 (0.0) | 1 (1.1) |
| 原疾患増悪 | 0 (0.0) | 1 (4.0) | 1 (4.3) | 1 (4.8) | 3 (3.3) |
| 医師判断による中止 | 0 (0.0) | 1 (4.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.1) |
| 試験中止 | 5 (23.8) | 2 (8.0) | 6 (26.1) | 6 (28.6) | 19 (21.1) |
| 中止理由 | | | | | |
| 有害事象 | 1 (4.8) | 0 (0.0) | 2 (8.7) | 0 (0.0) | 3 (3.3) |
| 追跡不能 | 2 (9.5) | 0 (0.0) | 1 (4.3) | 1 (4.8) | 4 (4.4) |
| 被験者又は法的保護者による同意撤回 | 1 (4.8) | 0 (0.0) | 1 (4.3) | 2 (9.5) | 4 (4.4) |
| 妊娠 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (4.3) | 0 (0.0) | 1 (1.1) |
| 原疾患増悪 | 0 (0.0) | 1 (4.0) | 1 (4.3) | 3 (14.3) | 5 (5.6) |
| 医師判断による中止 | 1 (4.8) | 1 (4.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (2.2) |

Source：Table 14.1/2

### 解析したデータセット

解析対象集団をTable 4-2に示す。

**Table 4-2 解析対象集団（Q4577g 試験）**

| 解析対象集団 | オマリズマブ 600 mg 群 n (%) | オマリズマブ 300 mg 群 n (%) | オマリズマブ 75 mg 群 n (%) | プラセボ群 n (%) | 合計 n (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| ITT | 21 (100.0) | 25 (100.0) | 23 (100.0) | 21 (100.0) | 90 (100.0) |
| SAF | 21 (100.0) | 25 (100.0) | 23 (100.0) | 21 (100.0) | 90 (100.0) |
| Follow-up SAF | 20 (95.2) | 23 (92.0) | 18 (78.3) | 20 (95.2) | 81 (90.0) |

Souece：Table 14.1/5，Table 14.1/2

### 主な人口統計学的データ及び疾患特性

主な人口統計学的をTable 4-3に示す。

年齢の平均値は 40.8 歳で，女性が 67.8%を占めた。人種別では，White が 83.3%を占めた。体重の平均値は 81.0 kg で，80 kg 以上の被験者の割合は 43.3%であった。人口統計学的データに投与群間で不均衡はなかった。

**Table 4-3 主な人口統計学的データ（Q4577g 試験，ITT）**

| | オマリズマブ 600 mg 群 N = 21 | オマリズマブ 300 mg 群 N = 25 | オマリズマブ 75 mg 群 N = 23 | プラセボ群 N = 21 | 合計 N = 90 |
|---|---|---|---|---|---|
| 年齢 (歳) | | | | | |
| Mean (SD) | 40.0 (11.1) | 42.9 (15.7) | 38.8 (15.5) | 41.2 (16.2) | 40.8 (14.7) |
| Median | 39.0 | 39.0 | 38.0 | 47.0 | 40.0 |
| Min～Max | 19～58 | 16～70 | 15～67 | 15～67 | 15～70 |
| 年齢区分 (歳) - n (%) | | | | | |
| 12 ～ 17 | 0 (0.0) | 1 (4.0) | 2 (8.7) | 2 (9.5) | 5 (5.6) |
| 18 ～40 | 11 (52.4) | 12 (48.0) | 10 (43.5) | 7 (33.3) | 40 (44.4) |
| ≥ 40 | 10 (47.6) | 12 (48.0) | 11 (47.8) | 12 (57.1) | 45 (50.0) |
| 性別 - n (%) | | | | | |
| 男性 | 9 (42.9) | 8 (32.0) | 8 (34.8) | 4 (19.0) | 29 (32.2) |
| 女性 | 12 (57.1) | 17 (68.0) | 15 (65.2) | 17 (81.0) | 61 (67.8) |
| 人種 - n (%) | | | | | |
| American Indian or Alaska Native | 1 (4.8) | 1 (4.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (2.2) |
| Asian | 0 (0.0) | 2 (8.0) | 2 (8.7) | 1 (4.8) | 5 (5.6) |
| Black or African American | 2 (9.5) | 3 (12.0) | 1 (4.3) | 2 (9.5) | 8 (8.9) |
| White | 18 (85.7) | 19 (76.0) | 20 (87.0) | 18 (85.7) | 75 (83.3) |
| 体重 (kg) | | | | | |
| Mean (SD) | 80.6 (18.1) | 82.2 (22.8) | 80.5 (21.6) | 80.4 (24.8) | 81.0 (21.6) |
| 体重 (kg) - n (%) | | | | | |
| < 80 kg | 11 (52.4) | 13 (52.0) | 14 (60.9) | 13 (61.9) | 51 (56.7) |
| ≥ 80 kg | 10 (47.6) | 12 (48.0) | 9 (39.1) | 8 (38.1) | 39 (43.3) |

Source：Table 14.1/6

ベースラインの疾患特性をTable 4-4に示す。

ベースラインの血清中総 IGE 濃度（中央値）は，88.50 IU/mL であった。ベースラインの In-clinic UAS（以降，平均値）は 4.43，UAS7 は 28.16 であった。

**Table 4-4 ベースラインの疾患特性（Q4577g 試験，ITT）**

| | オマリズマブ 600 mg 群 N = 21 | オマリズマブ 300 mg 群 N = 25 | オマリズマブ 75 mg 群 N = 23 | プラセボ群 N = 21 | 合計 N = 90 |
|---|---|---|---|---|---|
| 抗高親和性 IgE 受容体自己抗体 - n (%) | | | | | |
| n | 19 | 25 | 23 | 21 | 88 |
| あり | 3 (14.3) | 2 (8.0) | 3 (13.0) | 3 (14.3) | 11 (12.2) |
| なし | 16 (76.2) | 23 (92.0) | 20 (87.0) | 18 (85.7) | 77 (85.6) |
| 血清中総 IgE 濃度（IU/mL） | | | | | |
| n | 19 | 24 | 22 | 21 | 86 |
| Mean (SD) | 139.4 (142.9) | 170.5 (178.5) | 251.5 (389.6) | 297.4 (748.9) | 215.3 (431.6) |
| Median | 90.00 | 131.50 | 62.00 | 114.00 | 88.50 |
| Min～Max | 4～617 | 2～819 | 3～2x$10^3$ | 2～4 x$10^3$ | 2～4 x$10^3$ |
| In-clinic UAS [a)] | | | | | |
| n | 21 | 25 | 23 | 21 | 90 |
| Mean (SD) | 4.57 (0.93) | 3.88 (1.54) | 4.48 (1.24) | 4.90 (0.89) | 4.43 (1.24) |
| Median | 4.00 | 4.00 | 5.00 | 5.00 | 4.50 |
| Min～Max | 3～6 | 0～6 | 1～6 | 3～6 | 0～6 |
| UAS7 [b)] | | | | | |
| n | 21 | 25 | 23 | 21 | 90 |
| Mean (SD) | 26.79 (6.98) | 27.72 (7.19) | 27.27 (8.31) | 31.03 (7.32) | 28.16 (7.53) |
| Median | 27.00 | 28.00 | 28.00 | 30.00 | 28.00 |
| Min～Max | 13～39 | 14～42 | 9～42 | 20～42 | 9～42 |
| 週間そう痒スコア [b)] | | | | | |
| n | 21 | 25 | 23 | 21 | 90 |
| Mean (SD) | 12.57 (3.19) | 13.00 (3.72) | 13.10 (3.53) | 14.04 (4.23) | 13.17 (3.66) |
| Median | 12.50 | 12.25 | 13.00 | 13.50 | 13.00 |
| Min～Max | 6～19 | 7～21 | 7～21 | 6～21 | 6～21 |
| 1 週間あたりの血管性浮腫の発現（件数） | | | | | |
| n | 21 | 25 | 23 | 21 | 90 |
| Mean (SD) | 2.19 (2.46) | 2.40 (2.84) | 1.43 (2.37) | 2.33 (2.63) | 2.09 (2.58) |
| Median | 2.00 | 1.00 | 0.00 | 1.00 | 1.00 |
| Min～Max | 0～7 | 0～7 | 0～7 | 0～7 | 0～7 |

Source：Table 14.1/7
a) Day 0 で実施
b) ランダム化前 7 日間で実施

**有効性の結果**

**（1）主要評価項目**

Week 4 の UAS7 のベースラインからの変化量をTable 4-5に示す。

ベースラインの UAS7（平均値）は，投与群間で差がみられ，プラセボ群（31.03）が最も高く，オマリズマブ 600 mg 群（26.79）が最も低かった。

Week 4 の UAS7 は，すべての投与群でベースラインに比べて低下した。Week 4 の UAS7 のベースラインからの変化量は，プラセボ群に比べてオマリズマブ 600 mg，300 mg，75 mg 群でいずれも大きく，このうち 600 mg 群（平均値−14.56，以下同様）及び 300 mg 群（−19.93）はプラセボ群（−6.91）に比べていずれも有意差（600 mg 群：p = 0.0473，300 mg 群：p = 0.0003，van Elteren 検定）がみられた。

**Table 4-5　　Week 4 の UAS7 のベースラインからの変化量（Q4577g 試験，ITT）**

| | オマリズマブ 600 mg 群 N = 21 | オマリズマブ 300 mg 群 N = 25 | オマリズマブ 75 mg 群 N = 23 | プラセボ群 N = 21 |
|---|---|---|---|---|
| ベースライン | | | | |
| Mean (SD) | 26.79 (6.98) | 27.72 (7.19) | 27.27 (8.31) | 31.03 (7.32) |
| Week 4 のベースラインからの変化量 a) | | | | |
| n | 20 | 25 | 23 | 21 |
| Mean (SD) | −14.56 (10.17) | −19.93 (12.38) | −9.79 (11.75) | −6.91 (9.84) |
| Median | −13.75 | −23.00 | −14.00 | −6.50 |
| 95% CI | (−22.50, −7.00) | (−25.38, −12.00) | (−17.77, −4.85) | (−11.50, 0.96) |
| Min～Max | −37～1 | −42～6 | −25～25 | −26～5 |
| プラセボ群に対する p 値 b) | 0.0473 | 0.0003 | 0.1601 | |

Source：Table 14.1/7，Table 14.2/1.1
a) Week 4 の欠測値は，last observation carried forward（LOCF）により補完
b) van Elteren 検定を用いて体重で層別（80 kg 未満，80 kg 以上）して解析

**（2）副次評価項目**

**1）週間そう痒スコア**

Week 4 の週間そう痒スコアのベースラインからの変化量をTable 4-6に示す。

ベースラインの週間そう痒スコアは，投与群間で大きな違いはなかった。

Week 4 の週間そう痒スコアは，すべての投与群でベースラインに比べて低下した。Week 4 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 600 mg，300 mg，75 mg 群がプラセボ群に比べていずれも大きく，このうち 300 mg 群（平均値−9.22，以下同様）はプラセボ群（−3.45）に比べて有意差（p = 0.0005，van Elteren 検定）がみられた。

**Table 4-6 Week 4 の週間そう痒スコアのベースラインからの変化量（Q4577g 試験，ITT）**

| | オマリズマブ 600 mg 群 N = 21 | オマリズマブ 300 mg 群 N = 25 | オマリズマブ 75 mg 群 N = 23 | プラセボ群 N = 21 |
|---|---|---|---|---|
| ベースライン | | | | |
| Mean (SD) | 12.57 (3.19) | 13.00 (3.72) | 13.10 (3.53) | 14.04 (4.23) |
| Week 4 のベースラインからの変化量 a) | | | | |
| n | 20 | 25 | 23 | 21 |
| Mean (SD) | −6.46 (5.63) | −9.22 (5.98) | −4.50 (5.84) | −3.45 (5.22) |
| Median | −5.50 | −10.00 | −6.00 | −2.50 |
| 95% CI | (−10.50, −3.08) | (−11.50, −6.00) | (−8.00, −1.50) | (−6.00, 0.00) |
| Min～Max | −17～5 | −21～2 | −12～10 | −15～3 |
| プラセボ群に対する p 値 b) | 0.0558 | 0.0005 | 0.1640 | |

Source：Table 14.1/7，Table 14.2/2.1
a) Week 4 の欠測値は，LOCF により補完
b) van Elteren 検定を用いて体重で層別（80 kg 未満，80 kg 以上）して解析

**2）週間膨疹スコア**

Week 4 の週間膨疹スコアのベースラインからの変化量をTable 4-7に示す。

ベースラインの週間膨疹スコアは，投与群間で大きな違いはなかった。

Week 4 の週間膨疹スコアは，すべての投与群でベースラインに比べて低下した。Week 4 の週間膨疹スコアのベースラインからの変化量は，オマリズマブ 600 mg，300 mg，75 mg 群がプラセボ群に比べていずれも大きく，このうち 600 mg 群（平均値−8.10，以下同様）300 mg 群（−10.71）及びはプラセボ群（−3.46）に比べていずれも有意差（600 mg 群：p = 0.0248，300 mg 群：p = 0.0003，van Elteren 検定）がみられた。

**Table 4-7 Week 4 の週間膨疹スコアのベースラインからの変化量（Q4577g 試験，ITT）**

| | オマリズマブ 600 mg 群 N = 21 | オマリズマブ 300 mg 群 N = 25 | オマリズマブ 75 mg 群 N = 23 | プラセボ群 N = 21 |
|---|---|---|---|---|
| ベースライン | | | | |
| Mean (SD) | 14.21 (4.81) | 14.72 (4.62) | 14.18 (5.71) | 16.98 (4.79) |
| Week 4 のベースラインからの変化量 a) | | | | |
| n | 20 | 25 | 23 | 21 |
| Mean (SD) | −8.10 (6.00) | −10.71 (6.75) | −5.28 (6.91) | −3.46 (5.17) |
| Median | −8.75 | −12.50 | −6.50 | −0.50 |
| 95% CI | (−11.50, −3.00) | (−13.50, −6.50) | (−10.50, −1.00) | (−6.50, 0.00) |
| Min～Max | −21～1 | −21～4 | −15～15 | −14～5 |
| プラセボ群に対する p 値 b) | 0.0248 | 0.0003 | 0.1411 | |

Source：Table 14.1/7，Table14.2/3.1
a) Week 4 の欠測値は，LOCF により補完
b) van Elteren 検定を用いて体重で層別（80 kg 未満，80 kg 以上）して解析

### 3）週間睡眠障害度スコア

Week 4 の週間睡眠障害度スコアのベースラインからの変化量をTable 4-8に示す。

ベースラインの週間睡眠障害度スコア（平均値）は，投与群間で差がみられ，オマリズマブ 600 mg 群（11.81）が最も高く，オマリズマブ 300 mg 群（8.81）が最も低かった。

Week 4 の週間睡眠障害度スコアは，すべての投与群でベースラインに比べて低下した。Week 4 の週間睡眠障害度スコアのベースラインからの変化量は，オマリズマブ 600 mg，300 mg，75 mg 群がプラセボ群に比べていずれも大きく，このうち 600 mg 群（平均値−6.85，以下同様）はプラセボ群（−3.23）に比べて有意差（p = 0.0449，van Elteren 検定）がみられた。

**Table 4-8　Week 4 の週間睡眠障害度スコアのベースラインからの変化量（Q4577g 試験，ITT）**

| | オマリズマブ 600 mg 群 N = 21 | オマリズマブ 300 mg 群 N = 25 | オマリズマブ 75 mg 群 N = 23 | プラセボ群 N = 21 |
|---|---|---|---|---|
| ベースライン | | | | |
| Mean (SD) | 11.81 (4.86) | 8.81 (4.77) | 10.30 (5.18) | 11.43 (5.81) |
| Week 4 のベースラインからの変化量 [a)] | | | | |
| n | 20 | 25 | 23 | 21 |
| Mean (SD) | −6.85 (6.23) | −5.81 (5.36) | −3.90 (5.03) | −3.23 (5.93) |
| Median | −5.00 | −6.00 | −4.00 | −2.00 |
| 95% CI | (−12.00, −2.00) | (−8.00, −1.00) | (−8.00, 0.00) | (−7.00, 1.00) |
| Min～Max | −18～5 | −16～3 | −13～4 | −15～5 |
| プラセボ群に対する p 値 [b)] | 0.0449 | 0.1525 | 0.5507 | |

Source：Table 14.1/7，Table14.2/4.1
a) Week 4 の欠測値は，LOCF により補完
b) van Elteren 検定を用いて体重で層別（80 kg 未満，80 kg 以上）して解析

### 4）1 週間あたりのレスキュー薬の投与量

Week 4 の 1 週間あたりのレスキュー薬の投与量に対するベースラインからの変化量をTable 4-9に示す。

ベースラインの 1 週間あたりのレスキュー薬の投与量（平均値）は，投与群間で差がみられ，オマリズマブ 600 mg 群（3.19 錠）が最も少なく，プラセボ群（7.05 錠）が最も多かった。

Week 4 の 1 週間あたりのレスキュー薬の投与量は，すべての投与群でベースラインに比べて低下した。Week 4 の 1 週間あたりのレスキュー薬の投与量に対するベースラインからの変化量は，オマリズマブ 600 mg，300 mg，75 mg 群がプラセボ群に比べていずれも大きかったが，有意差はみられなかった。

**Table 4-9　Week 4 の 1 週間あたりのレスキュー薬の投与量（錠数）に対するベースラインからの変化量（Q4577g 試験，ITT）**

| | オマリズマブ 600 mg 群 N = 21 | オマリズマブ 300 mg 群 N = 25 | オマリズマブ 75 mg 群 N = 23 | プラセボ群 N = 21 |
|---|---|---|---|---|
| ベースライン | | | | |
| Mean (SD) | 3.19 (4.43) | 4.52 (5.52) | 4.83 (5.81) | 7.05 (9.05) |
| Week 4 のベースラインからの変化量 a) | | | | |
| n | 20 | 25 | 23 | 21 |
| Mean (SD) | −1.69 (3.56) | −2.64 (5.17) | −1.74 (4.48) | −1.38 (4.39) |
| Median | 0.00 | −2.00 | 0.00 | 0.00 |
| 95% CI | (−1.00, 0.00) | (−3.00, 0.00) | (−3.00, 0.00) | (−2.00, 0.00) |
| Min～Max | −9～3 | −21～4 | −12～7 | −14～6 |
| プラセボ群に対する p 値 b) | 0.6504 | 0.1620 | 0.7261 | |

Source：Table 14.1/7，Table14.2/5.1
a) Week 4 の欠測値は，LOCF により補完
b) van Elteren 検定を用いて体重で層別（80 kg 未満，80 kg 以上）して解析

## 安全性の結果

### （1）治験薬の曝露状況

すべての被験者が，割り付けられたオマリズマブ投与量をそれぞれ単回投与された（Table 14.1/8）。

### （2）有害事象

#### 1）有害事象

投与期に比較的よくみられた有害事象発現被験者数及び発現率（いずれかの投与群で 2 名以上に発現）をTable 4-10に示す。

有害事象発現率は，オマリズマブ 600 mg 群で 47.6%（10/21 名），300 mg 群で 48.0%（12/25 名），75 mg 群で 34.8%（8/23 名），プラセボ群で 47.6%（10/21）であった。PT 別で，全体で最も発現率が高かった有害事象は，上気道感染（6.7%）であり，次いで頭痛（5.6%）であった。

追跡調査期に比較的よくみられた有害事象発現被験者数及び発現率（いずれかの投与群で 2 名以上に発現）をTable 4-11に示す。

有害事象発現率は，オマリズマブ 600 mg 群で 25.0%（5/20 名），300 mg 群で 52.2%（12/23 名），75 mg 群で 50.0%（9/18 名），プラセボ群で 35.0%（7/20 名）であった。PT 別で，全体で最も発現率が高かった有害事象は鼻咽頭炎（7.4%）であり，次いで特発性蕁麻疹（4.9%）であった。

**Table 4-10 PT 別の有害事象発現率（いずれかの投与群で 2 名以上に発現）：投与期（Q4577g 試験，SAF）**

| SOC | オマリズマブ 600 mg 群 N = 21 | | オマリズマブ 300 mg 群 N = 25 | | オマリズマブ 75 mg 群 N = 23 | | プラセボ群 N = 21 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| PT | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 合計 | 10 | (47.6) | 12 | (48.0) | 8 | (34.8) | 10 | (47.6) |
| 神経系障害 | 3 | (14.3) | 2 | (8.0) | 0 | (0.0) | 2 | (9.5) |
| 頭痛 | 3 | (14.3) | 2 | (8.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 感染症および寄生虫症 | 4 | (19.0) | 4 | (16.0) | 5 | (21.7) | 2 | (9.5) |
| 上気道感染 | 2 | (9.5) | 3 | (12.0) | 1 | (4.3) | 0 | (0.0) |
| 鼻咽頭炎 | 1 | (4.8) | 0 | (0.0) | 2 | (8.7) | 1 | (4.8) |
| 生殖系および乳房障害 | 0 | (0.0) | 3 | (12.0) | 0 | (0.0) | 2 | (9.5) |
| 月経困難症 | 0 | (0.0) | 2 | (8.0) | 0 | (0.0) | 1 | (4.8) |

Source：Table 14.3/2.1
PT はオマリズマブ 600 mg 群での発現率が高い順に提示した。
同一の被験者が，同一 PT を複数回発現した場合，該当する PT で 1 名として集計した。

**Table 4-11 PT 別の有害事象発現率（いずれかの投与群で 2 名以上に発現）：追跡調査期（Q4577g 試験，Follow-Up SAF）**

| SOC | オマリズマブ 600 mg 群 N = 20 | | オマリズマブ 300 mg 群 N = 23 | | オマリズマブ 75 mg 群 N = 18 | | プラセボ群 N = 20 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| PT | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 合計 | 5 | (25.0) | 12 | (52.2) | 9 | (50.0) | 7 | (35.0) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 3 | (15.0) | 1 | (4.3) | 1 | (5.6) | 0 | (0.0) |
| 特発性蕁麻疹 | 2 | (10.0) | 1 | (4.3) | 1 | (5.6) | 0 | (0.0) |
| 感染症および寄生虫症 | 3 | (15.0) | 4 | (17.4) | 6 | (33.3) | 3 | (15.0) |
| 鼻咽頭炎 | 0 | (0.0) | 3 | (13.0) | 2 | (11.1) | 1 | (5.0) |

Source：Table 14.3/2.2
PT はオマリズマブ 600 mg 群での発現率が高い順に提示した。
同一の被験者が，同一 PT を複数回発現した場合，該当する PT で 1 名として集計した。

**2）副作用**

投与期の副作用の発現率は，オマリズマブ 600 mg 群で 0.0%，300 mg 群で 0.0%，75 mg 群で 4.3%（1/23 名），プラセボ群で 14.3%（3/21）であった。いずれかの投与群で 2 名以上に報告された事象はなかった（Table 14.3/4）。

**3）重症度別の有害事象**

投与期に発現した有害事象の重症度は，いずれの投与群もほとんどの事象が軽度又は中等度であった。高度の有害事象の内訳は，オマリズマブ 600 mg 群で頭痛（1 名）の，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（Table 14.3/3.1）。

追跡調査期に発現した有害事象の重症度は，いずれの投与群もほとんどの事象が軽度又は中等度であった。高度の有害事象の内訳は，オマリズマブ 600 mg 群で蕁麻疹及び特発性蕁麻疹（各 1 名，いずれも同一被験者で発現），300 mg 群で胸痛及び特発性蕁麻疹（各 1 名），75 mg 群で腎結石症及び特発性蕁麻疹（各 1 名），プラセボ群で坐骨神経痛（1 名）であった（Table 14.3/3.2）。

**（3）死亡及び重篤な有害事象**

**1）死亡**

本試験では，死亡の報告はなかった。

**2）重篤な有害事象**

本試験では，投与期に重篤な有害事象の報告はなかった。追跡調査期に，オマリズマブ 300 mg 群で 1 名が Day 101 に胸痛のため入院した。本事象の治験薬との関連は否定された（Table 14.3/6.2，Listing 16.2/3）。

**（4）投与中止に至った有害事象**

本試験では，投与中止に至った有害事象はなかった。

**（5）臨床検査**

投与期及び追跡調査期とも，一部の血液学的検査項目が基準範囲外であったが，特定の傾向は認められなかった。

**（6）その他の安全性評価項目**

**1）バイタルサイン**

投与期では，オマリズマブ 600 mg 群の 1 名（Week 1）及び 75 mg 群の 1 名（Week 4）に脈拍数の低下が認められたが，追跡調査期（Week 4，8 及び 12）に，正常範囲内に復した。

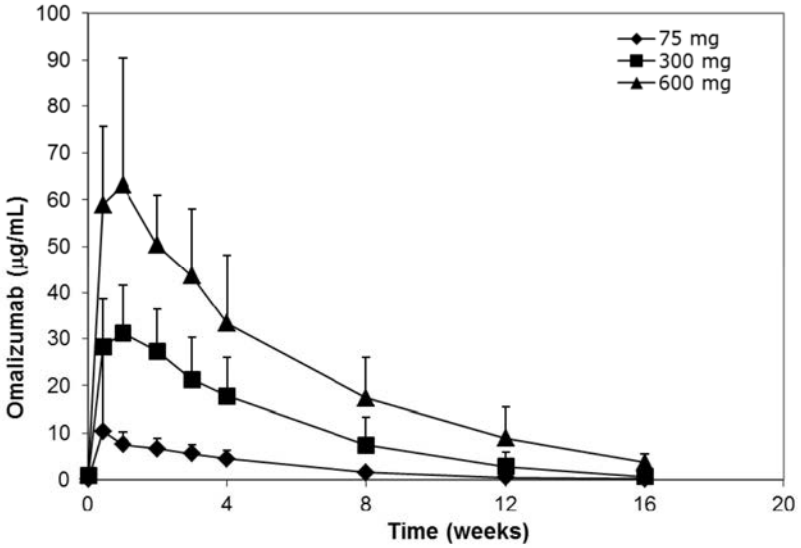
追跡調査期では，オマリズマブ 600 mg 群の 1 名（Week 16）及び 75 mg 群の 1 名（Week 16）に拡張期血圧の上昇が認められた。また，オマリズマブ 600 mg 群の 1 名（Week 16）に脈拍数の低下が認められた（Table 14.3/24）。

**PK/PD の結果**

**（1）PK**

血清中オマリズマブ濃度は投与後 6～8 日に Cmax に到達し，消失半減期は 17～23 日であった。単回皮下投与後の曝露量（Cmax 及び AUCinf）はオマリズマブ投与群間で投与量に依存した増加がみられた。血清中オマリズマブ濃度の推移をFigure 4-2に，薬物動態パラメータをTable 4-12に示す。

**Figure 4-2　　単回皮下投与後の血清中オマリズマブ濃度-時間推移（Q4577g 試験）**




Source：Figure 3
平均値 ± 標準偏差
定量下限：0.028 µg/mL

**Table 4-12　　単回皮下投与後の薬物動態パラメータ（Q4577g 試験）**

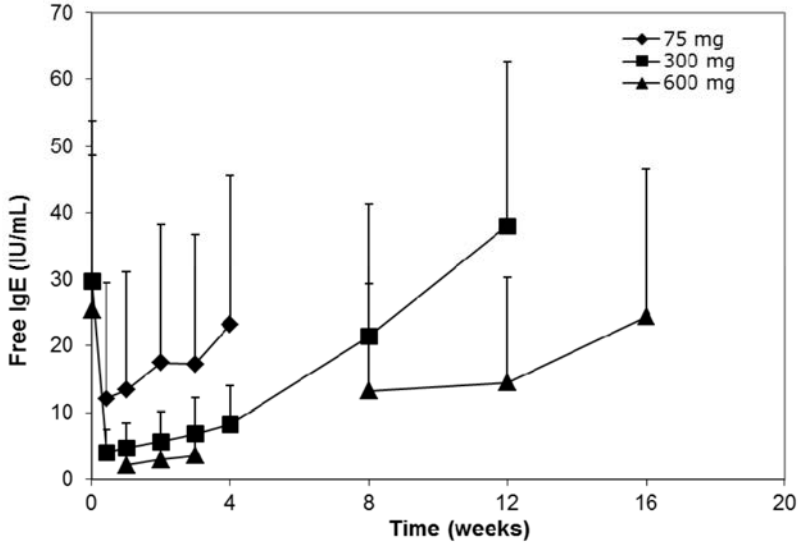
| | | オマリズマブ 600 mg 群 | オマリズマブ 300 mg 群 | オマリズマブ 75 mg 群 |
|---|---|---|---|---|
| Cmax | n | 20 | 23 | 22 |
| （µg/mL） | Mean (SD) | 67.0 (26.9) | 33.1 (10.4) | 11.4 (16.4) |
| Tmax | n | 20 | 23 | 22 |
| （days） | Median | 6.93 | 6.97 | 6.97 |
| | Min～Max | 1.90～15.0 | 2.92～22.2 | 1.94～14.0 |
| AUCinf | n | 19 | 22 | 18 |
| （day*µg/mL） | Mean (SD) | 2800 (1140) | 1260 (581) | 317 (99.6) |
| T1/2 | n | 19 | 22 | 18 |
| （days） | Mean (SD) | 22.5 (5.90) | 17.1 (4.41) | 18.2 (4.76) |

Source：Table 14.2/16

### （2）PD

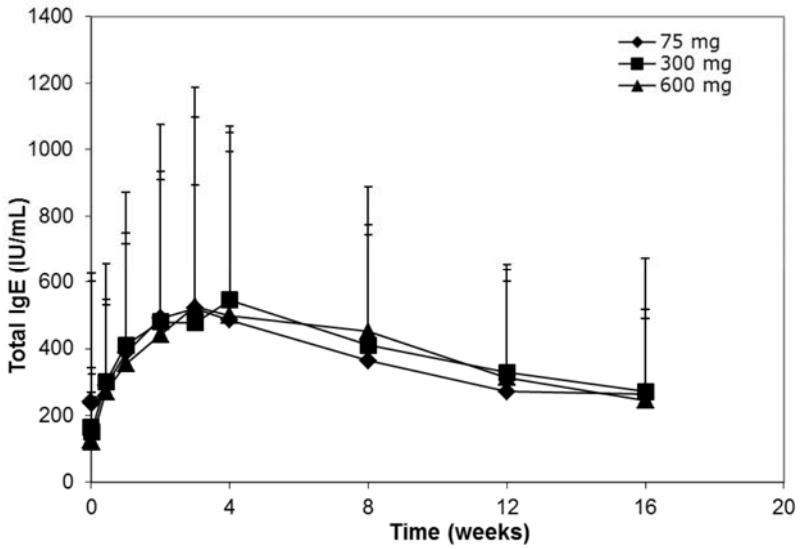
本剤を単回皮下投与後の血清中遊離 IgE 濃度推移をFigure 4-3に，総 IgE 濃度推移をFigure 4-4に示す。本剤投与後，遊離 IgE 濃度は投与後 3 日までに速やかに低下し，用量に依存した低下を示した。追跡調査期には遊離 IgE 濃度は徐々に上昇しベースライン値まで戻ったが，高用量では濃度値の低下がより長く持続した。総 IgE 濃度は本剤投与後徐々に上昇し，用量にかかわらず同程度の上昇がみられた。追跡調査期には総 IgE 濃度は徐々に低下し，ベースライン値まで戻った。

**Figure 4-3　　単回皮下投与後の遊離 IgE 濃度-時間推移（Q4577g 試験）**




Source：Figure 5
平均値 ± 標準偏差
定量下限：0.83 IU/mL，定量上限：62 IU/mL

**Figure 4-4　　単回皮下投与後の総 IgE 濃度-時間推移（Q4577g 試験）**




Source：Figure 4
平均値 ± 標準偏差
定量下限：2 IU/mL

### (3) 抗オマリズマブ抗体

抗オマリズマブ抗体は，いずれの被験者も検出されなかった。

### 4.1.3 Q4881g 試験（参考資料）

添付資料番号：5.3.5.1-3-Q4881g 試験

**試験の標題**

A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Ranging Study To Evaluate The Efficacy and Safety of Xolair® (Omalizumab) in Patients With Chronic Idiopathic Urticaria (CIU) Who Remain Symptomatic Despite Antihistamine Treatment (H1)

**治験依頼者**

Genentech, Inc.

**治験責任医師**

Maurer M，他

**治験実施医療機関**

Charité-Universitätsmedizin Berlin，他，計 53 医療機関（米国，ドイツ，ポーランド，フランス，スペイン，デンマーク，イタリア，トルコ）

**試験期間**

2011 年 2 月 16 日（最初の被験者をランダム化した日）～2012 年 10 月 17 日（最後の被験者の最終来院日）

**開発の相**

第 III 相

**目的**

［主要目的］

ヒスタミン $H_1$ 受容体拮抗薬（$H_1$ antihistamine，H1AH）で効果不十分な慢性蕁麻疹（chronic urticaria，CU）患者を対象にオマリズマブの有効性をプラセボと比較して評価する。

［副次目的］

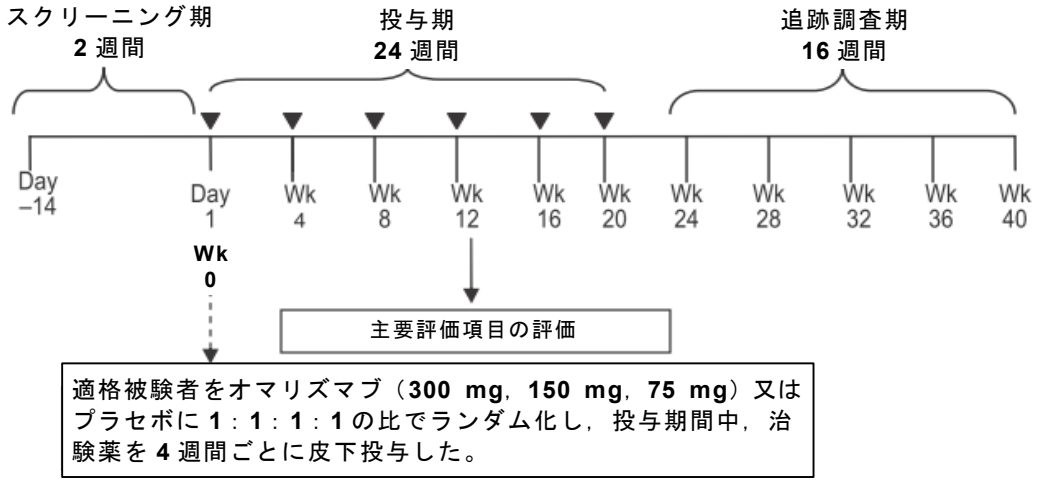
- CU 患者を対象に，オマリズマブ投与時の安全性を評価する。
- CU 患者を対象に，オマリズマブの臨床効果の発現時期を評価する。
- CU 患者を対象に，オマリズマブの用量を評価する。
- CU 患者を対象に，オマリズマブ投与中止後の反応期間を評価する。
- CU 患者を対象に，オマリズマブ投与による QOL のベネフィットを評価する。

**試験方法**

本試験は，多施設共同，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較，第 III 相試験である。試験デザインをFigure 4-1に示す。

本試験は，スクリーニング期（2 週間），投与期（24 週間），追跡調査期（16 週間）で構成された。被験者は，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，150 mg 群，75 mg 群，又はプラセボ群のいずれかに 1：1：1：1 の比で割り付けられた。投与期間中，治験薬を Day 1（Week 0）から Day 141（Week 20）まで 4 週間ごとに皮下投与した。追跡調査期間中，被験者は 4 週間ごとに来院し，オマリズマブ投与時の薬物動態（pharmacokinetics，PK）及び薬力学（pharmacodynamics，PD）特性，有効性及び安全性データ，並びに抗オマリズマブ抗体の有無を調査した。なお，スクリーニング期間中及び投与期間中，被験者は登録前と同じ用量で H1AH を継続投与し，投与期の後半 12 週間は，H1AH を承認用量の範囲内で増量又は 1 剤追加して服用することを可能とした。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，各国の承認用量に準じ最大 75 mg/日まで服用可能とした。

**Figure 4-1　　試験デザイン（Q4881g 試験）**




Source：Figure 1

**目標被験者数**

目標登録被験者数：300 名

**対象疾患及び主要な組入れ基準**

以下の基準を満たす患者を組み入れた。

- 12 歳から 75 歳の患者（年齢制限は地域の状況により変更される）
- 以下のすべての基準を満たし，ランダム化時（Day 1）に H1AH で効果不十分な CU と診断されている患者

- 登録前に H1AH が投与されているにもかかわらず，そう痒感及び膨疹が 8 週間以上継続している
- ランダム化前 7 日間の urticaria activity score（UAS）7 が 16 以上であり，かつ UAS7 の一構成要素である週間そう痒スコアが 8 以上である
- スクリーニング来院日（Day −14，Day −7，又は Day 1）のうち少なくとも 1 来院日で医師評価による UAS（In-Clinic UAS）が 4 以上である
- 最初のスクリーニング来院日（Day −14）直前に 3 日以上連続して，CU の治療を目的に，承認用量の H1AH が投与されていること。また，最初のスクリーニング来院日に H1AH の投与が記録されていること
- CU と診断されてから 6 ヵ月以上が経過している患者

- 文書による同意が得られており，かつ来院スケジュールを遵守し，本試験の要件を満たす意思がある患者
  - 同意の法定年齢を下回る患者では，患者自らの文書による同意のほか，法的保護者も文書により同意を示す必要がある
  - 同意の法定年齢を下回る患者では，患者と法的保護者の両方が投与・来院スケジュールを遵守し，本試験の要件を満たさなければならない
- 試験期間を通じて症状に関する電子日誌に毎日入力する意思があり，それが可能な患者
- ランダム化前 7 日間に電子日誌への入力忘れがない患者

**用量及び投与方法**

投与期間中，オマリズマブ 300 mg，150 mg，75 mg，又はプラセボを 4 週間ごと（Day 1，Week 4，Week 8，Week 12，Week 16，Week 20）に皮下投与した。

**投与（観察）期間**

スクリーニング期：2 週間
投与期：24 週間
追跡調査期：16 週間

**評価項目**

**有効性**

**（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

**（2）副次評価項目**

- Week 12 の UAS7 のベースラインからの変化量
- Week 12 の週間膨疹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意義のある最小の差（minimally important difference, MID）が認められるまでの期間
- 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
- 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 Dermatology Life Quality Index（DLQI）総合スコアのベースラインからの変化量
- Week 4 から Week 12 までの「血管性浮腫なし」の日の割合
- Week 12 の UAS7 が 0 の被験者の割合

**（3）探索的評価項目**

- 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 のベースラインからの変化量
- Week 24 の週間膨疹スコアのベースラインからの変化量
- Week 24 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 及び Week 24 の「そう痒なし」及び「膨疹なし」の日の割合のベースラインからの変化
- そう痒緩和を目的とした鎮静作用のある H1AH（ジフェンヒドラミン）の Week 12 の 1 週間あたりの投与量（錠数）のベースラインからの変化量
- Week 12 及び Week 24 の週間睡眠障害度スコアのベースラインからの変化量
- Week 12 及び Week 24 の週間日常生活動作障害度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

**安全性**

- 有害事象
- 臨床検査（血液学的検査）
- バイタルサイン
- 抗オマリズマブ抗体

**PK/PD**

Day 1（投与前），Week 12，Week 24（投与期終了時），及び Week 40（追跡調査期終了時）の血液サンプルを採取し，以下の濃度を測定した。

- 血清中オマリズマブ濃度
- 血清中遊離免疫グロブリン E（IgE）濃度
- 血清中総 IgE 濃度

**統計手法**

**（1）解析対象集団**

ランダム化集団（randomized population，RAN）：ランダム化されたすべての被験者とし，治験薬が投与されたかどうかは問わない。解析はランダム化された投与群に基づき実施した。

Modified intention-to-treat（mITT）：ランダム化され，治験薬を 1 回以上投与された被験者。解析はランダム化された投与群に基づき実施した。

PK 解析対象集団：治験薬を 1 回以上投与され，血清中オマリズマブ濃度が 1 回以上測定された被験者。解析は実際に投与された群に基づき実施した。

安全性解析対象集団（safety analysis population，SAF）：治験薬を 1 回以上投与された被験者。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。

**（2）有効性**

特に記載のない限り，投与期の有効性評価項目の解析対象集団は mITT とした。群間比較はオマリズマブ各投与群とプラセボ群に対して行った。副次評価項目を含むすべての統計学的検定は全体の有意水準を両側 0.05 とし，階層順を用いて第一種の過誤を制御することで多重性の調整を行った。副次評価項目間の検定の階層順は，副次評価項目の項に記載された順と同じである。

主要評価項目である 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，ベースラインの週間そう痒スコア（13 未満，13 以上），体重（80 kg 未満，80 kg 以上）で調整し，共分散分析（analysis of covariance，ANCOVA）を用いてオマリズマブ各投与群とプラセボ群を比較した。Week 12 の欠測値は被験者のベースライン値で補完（baseline observation carried forward，BOCF）した。

副次評価項目及び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は，Cox 比例ハザード法で検定した。MID が認められない場合は最後に週間そう痒スコアが得られた時点で打ち切りとした。Week 12 及び Week 24 の UAS7 が 6 以下の被験者の割合，Week 12 の週間そう痒スコアで MID が認められた被験者の割合，並びに Week 12 及び Week 24 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。欠測値のある被験者はそれぞれ UAS7 が 6 を上回る，MID が認められなかった，及び UAS7 が 0 でない被験者として扱った。Week 4 から Week 12 までの「血管性浮腫なし」の日の割合は，Van Elteren 検定（層別 Wilcoxon 順位和検定）を用いた。欠測値は補完しなかった。その他の副次評価項目及び探索的評価項目は，主要評価項目と同様に解析した。ただし，DLQI 総合スコアに対して欠測値は補完しなかった。

すべての解析では，各項目のベースラインの値（連続値は中央値で 2 つに層別）と体重（80 kg 未満，80 kg 以上）で調整した。

**（3）安全性**

安全性の解析は SAF で実施した。有害事象の標準化に際し ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities，MedDRA）を使用した。また，有害事象の日本語訳には，標

準化に使用した MedDRA の日本語版（MedDRA/Japanese edition，MedDRA/J）を用いた。有害事象は特に記載のない限り，preferred term（PT）を記載した。臨床検査値及びバイタルサインは，各評価時点の実測値及びベースラインからの変化量の記述統計量を期間別及び投与群別に算出した。なお，血小板数は，治験薬投与後に「臨床的に注目すべき異常（$75 \times 10^9$/L 未満又はベースラインから 50%以上の減少）」の基準に該当した被験者を投与群別に算出した。抗オマリズマブ抗体は，産生の有無を Day 1（投与前），中止時，又は Week 40（追跡調査期終了時）に投与群別に算出した。

**（4）PK/PD**

PK/PD の解析は，PK 解析対象集団で実施した。血清中オマリズマブ濃度，血清中遊離 IgE 濃度，及び血清中総 IgE 濃度について，各測定時点の記述統計量を算出した。血清中遊離 IgE 濃度及び血清中総 IgE 濃度については，ベースラインからの変化量も投与群別に算出した。

## 試験成績

### 被験者の内訳

被験者の内訳をTable 4-1に示す。

319 名（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）がランダム化され，318 名に治験薬が投与された。このうち，265 名が投与期を完了し，262 名が試験を完了した。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）が治験薬投与を中止した。全体で最も多かった治験薬投与中止理由は，原疾患増悪であり，次いで有害事象であった。治験薬投与を中止した被験者の割合はプラセボ群で最も高かった。57 名（オマリズマブ 300 mg 群 12 名，150 mg 群 16 名，75 mg 群 14 名，プラセボ群 15 名）が試験を中止した。全体で最も多かった試験中止理由は，原疾患増悪であり，次いで被験者又は法的保護者による同意撤回であった。

**Table 4-1　被験者の内訳（Q4881g 試験，RAN）**

| | オマリズマブ 300 mg 群 N = 81 n (%) | オマリズマブ 150 mg 群 N = 80 n (%) | オマリズマブ 75 mg 群 N = 78 n (%) | プラセボ群 N = 80 n (%) | 合計 N = 319 n (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| 治験薬を 1 回以上投与 | 81 (100.0) | 80 (100.0) | 77 (98.7) | 80 (100.0) | 318 (99.7) |
| 投与期完了 | 73 (90.1) | 64 (80.0) | 67 (85.9) | 61 (76.3) | 265 (83.1) |
| 治験薬投与中止 | 8 (9.9) | 16 (20.0) | 11 (14.1) | 19 (23.8) | 54 (16.9) |
| 中止理由 | | | | | |
| 有害事象 | 2 (2.5) | 4 (5.0) | 2 (2.6) | 7 (8.8) | 15 (4.7) |
| 追跡不能 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.3) | 1 (0.3) |
| 医師判断による中止 | 1 (1.2) | 2 (2.5) | 3 (3.8) | 0 (0.0) | 6 (1.9) |
| 被験者又は法的保護者による同意撤回 | 3 (3.7) | 5 (6.3) | 3 (3.8) | 1 (1.3) | 12 (3.8) |

| | オマリズマブ 300 mg 群 N = 81 n (%) | オマリズマブ 150 mg 群 N = 80 n (%) | オマリズマブ 75 mg 群 N = 78 n (%) | プラセボ群 N = 80 n (%) | 合計 N = 319 n (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| 原疾患増悪 | 2 (2.5) | 5 (6.3) | 3 (3.8) | 10 (12.5) | 20 (6.3) |
| 試験完了 | 69 (85.2) | 64 (80.0) | 64 (82.1) | 65 (81.3) | 262 (82.1) |
| 試験中止 | 12 (14.8) | 16 (20.0) | 14 (17.9) | 15 (18.8) | 57 (17.9) |
| 中止理由 | | | | | |
| 有害事象 | 1 (1.2) | 1 (1.3) | 1 (1.3) | 2 (2.5) | 5 (1.6) |
| 追跡不能 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.3) | 1 (1.3) | 2 (0.6) |
| 医師判断による中止 | 1 (1.2) | 1 (1.3) | 1 (1.3) | 0 (0.0) | 3 (0.9) |
| 被験者又は法的保護者による同意撤回 | 5 (6.2) | 8 (10.0) | 6 (7.7) | 2 (2.5) | 21 (6.6) |
| 原疾患増悪 | 5 (6.2) | 6 (7.5) | 5 (6.4) | 10 (12.5) | 26 (8.2) |

Source：Table 14.1/2

### 解析したデータセット

解析対象集団をTable 4-2に示す。

オマリズマブ 75 mg 群にランダム化された被験者 1 名（被験者番号 10604）は，組入れ基準に不適格であったため，治験薬が投与されず，mITT から除外した。また，オマリズマブ 75 mg 群にランダム化された被験者 7 名（被験者番号 10311，12307，12702，13502，13507，14301，及び 14502）は，オマリズマブ 150 mg が 1 回以上投与されたため，SAF 及び PK 解析対象集団ではオマリズマブ 150 mg 群に含めた。

**Table 4-2　　解析対象集団（Q4881g 試験）**

| 解析対象集団 | オマリズマブ 300 mg 群 n | オマリズマブ 150 mg 群 n | オマリズマブ 75 mg 群 n | プラセボ群 n | 合計 n |
|---|---|---|---|---|---|
| RAN | 81 | 80 | 78 | 80 | 319 |
| mITT | 81 | 80 | 77 | 80 | 318 |
| PK 解析対象集団 | 81 | 87 | 70 | 80 | 318 |
| SAF | 81 | 87 | 70 | 80 | 318 |

Source：Table 14.1/5

### 主な人口統計学的データ及び疾患特性

主な人口統計学的データをTable 4-3に示す。

年齢の平均値は 41.2 歳で，女性が全体の 72.6%を占めた。人種は White が全体の 82.7%を占めた。体重の平均値は 82.2 kg で，80 kg 以上の被験者の割合は 50.3%であった。性別及び人種で群間にやや違いがみられたものの，その他の人口統計学的特性に大きな不均衡はなかった。

**Table 4-3 主な人口統計学的データ（Q4881g 試験，mITT）**

| | オマリズマブ 300 mg 群 N = 81 | オマリズマブ 150 mg 群 N = 80 | オマリズマブ 75 mg 群 N = 77 | プラセボ群 N = 80 | 合計 N = 318 |
|---|---|---|---|---|---|
| 年齢 (歳) | | | | | |
| Mean (SD) | 42.4 (13.2) | 41.1 (14.0) | 40.7 (15.2) | 40.4 (15.6) | 41.2 (14.5) |
| Median | 42.0 | 43.0 | 41.0 | 37.5 | 41.0 |
| Min～Max | 14～72 | 12～68 | 13～72 | 13～74 | 12～74 |
| 年齢区分 (歳) - n (%) | | | | | |
| 12～17 | 2 (2.5) | 7 (8.8) | 5 (6.5) | 4 (5.0) | 18 (5.7) |
| 18～40 | 34 (42.0) | 29 (36.3) | 33 (42.9) | 41 (51.3) | 137 (43.1) |
| 41～64 | 42 (51.9) | 41 (51.3) | 35 (45.5) | 30 (37.5) | 148 (46.5) |
| ≥ 65 | 3 (3.7) | 3 (3.8) | 4 (5.2) | 5 (6.3) | 15 (4.7) |
| 性別 - n (%) | | | | | |
| 男性 | 21 (25.9) | 16 (20.0) | 22 (28.6) | 28 (35.0) | 87 (27.4) |
| 女性 | 60 (74.1) | 64 (80.0) | 55 (71.4) | 52 (65.0) | 231 (72.6) |
| 人種 - n (%) | | | | | |
| American Indian or Alaska Native | 1 (1.2) | 1 (1.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (0.6) |
| Asian | 1 (1.2) | 6 (7.5) | 4 (5.2) | 3 (3.8) | 14 (4.4) |
| Black | 5 (6.2) | 9 (11.3) | 9 (11.7) | 10 (12.5) | 33 (10.4) |
| White | 74 (91.4) | 63 (78.8) | 62 (80.5) | 64 (80.0) | 263 (82.7) |
| 不明 | 0 (0.0) | 1 (1.3) | 2 (2.6) | 3 (3.8) | 6 (1.9) |
| 体重 (kg) | | | | | |
| Mean (SD) | 81.6 (19.7) | 83.2 (24.4) | 81.1 (19.2) | 83.0 (20.5) | 82.2 (21.0) |
| Median | 76.0 | 79.8 | 80.0 | 81.0 | 80.0 |
| Min～Max | 53～134 | 35～138 | 50～134 | 50～138 | 35～138 |
| 体重 (kg) - n (%) | | | | | |
| < 80 | 45 (55.6) | 40 (50.0) | 38 (49.4) | 35 (43.8) | 158 (49.7) |
| ≥ 80 | 36 (44.4) | 40 (50.0) | 39 (50.6) | 45 (56.3) | 160 (50.3) |
| BMI ($kg/m^2$) | | | | | |
| n | 81 | 78 | 77 | 80 | 316 |
| Mean (SD) | 29.3 (6.9) | 29.8 (7.7) | 29.4 (6.5) | 28.7 (6.2) | 29.3 (6.8) |
| Median | 27.2 | 29.0 | 28.4 | 27.9 | 28.3 |
| Min～Max | 20～52 | 16～54 | 18～49 | 19～47 | 16～54 |

Source：Table 14.1/6

ベースラインの疾患特性をTable 4-4に示す。

CU の罹病期間（平均値）は 6.9 年，過去に CU に対して使用した治療薬の数（平均値）は 4.7，ベースラインの CU index 陽性の被験者の割合は 25.2%，血清中総 IgE 濃度（中央値）は 83.0 IU/mL であった。また，In-Clinic UAS（以降，平均値）は 5.3，UAS7 は 31.1，週間そう痒スコアは 14.3，血管性浮腫ありの被験者の割合は 47.5%であった。CU に対する全身性ステロイド

の使用経験，CU index，血管性浮腫の有無，及び抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体濃度で群間にやや違いがみられたものの，その他のベースラインの疾患特性に大きな不均衡はなかった。

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

| | オマリズマブ 300 mg 群 N = 81 | オマリズマブ 150 mg 群 N = 80 | オマリズマブ 75 mg 群 N = 77 | プラセボ群 N = 80 | 合計 N = 318 |
|---|---|---|---|---|---|
| CU の罹病期間 (年) | | | | | |
| n | 81 | 78 | 76 | 78 | 313 |
| Mean (SD) | 6.2 (8.0) | 7.6 (9.2) | 7.0 (9.7) | 7.0 (9.7) | 6.9 (9.1) |
| Median | 3.2 | 4.3 | 3.8 | 3.7 | 3.7 |
| Min～Max | 0.5～35.4 | 0.5～44.4 | 0.5～50.5 | 0.5～48.2 | 0.5～50.5 |
| 過去に CU に対して使用した治療薬の数 | | | | | |
| Mean (SD) | 4.5 (2.3) | 4.5 (3.2) | 4.7 (2.8) | 5.0 (2.8) | 4.7 (2.8) |
| Median | 4.0 | 4.0 | 4.0 | 4.5 | 4.0 |
| Min～Max | 1～10 | 1～18 | 1～13 | 1～13 | 1～18 |
| CU に対する全身性ステロイドの使用経験 - n (%) | | | | | |
| あり | 36 (44.4) | 32 (40.0) | 41 (53.2) | 31 (38.8) | 140 (44.0) |
| なし | 45 (55.6) | 48 (60.0) | 36 (46.8) | 49 (61.3) | 178 (56.0) |
| CU index [a)] - n (%) | | | | | |
| n | 81 | 79 | 77 | 80 | 317 |
| 陽性 | 21 (25.9) | 16 (20.3) | 18 (23.4) | 25 (31.3) | 80 (25.2) |
| 陰性 | 60 (74.1) | 63 (79.7) | 59 (76.6) | 55 (68.8) | 237 (74.8) |
| 血清中総 IgE 濃度 (IU/mL) | | | | | |
| n | 80 | 74 | 75 | 77 | 306 |
| Mean (SD) | 152.6 (285.2) | 225.2 (612.6) | 195.3 (334.5) | 161.5 (215.1) | 182.8 (387.8) |
| Median | 85.5 | 71.0 | 91.0 | 92.0 | 83.0 |
| Min～Max | 1～2330 | 1～5000 | 1～2030 | 1～1010 | 1～5000 |
| In-Clinic UAS [b)] | | | | | |
| Mean (SD) | 5.3 (0.8) | 5.3 (0.7) | 5.3 (0.8) | 5.3 (0.8) | 5.3 (0.8) |
| Median | 5.0 | 5.0 | 5.0 | 5.0 | 5.0 |
| Min～Max | 4～6 | 4～6 | 4～6 | 4～6 | 4～6 |
| UAS7 [c)] | | | | | |
| Mean (SD) | 31.3 (5.8) | 30.3 (7.3) | 31.7 (6.7) | 31.1 (6.7) | 31.1 (6.6) |
| Median | 31.5 | 30.8 | 31.5 | 31.5 | 31.5 |
| Min～Max | 19.5～42.0 | 16.0～42.0 | 17.0～42.0 | 16.0～42.0 | 16.0～42.0 |
| 週間そう痒スコア [c)] | | | | | |
| Mean (SD) | 14.2 (3.3) | 14.1 (3.8) | 14.5 (3.6) | 14.4 (3.5) | 14.3 (3.5) |
| Median | 14.0 | 14.0 | 14.0 | 14.0 | 14.0 |
| Min～Max | 8.0～21.0 | 8.0～21.0 | 8.5～21.0 | 8.0～21.0 | 8.0～21.0 |
| 週間そう痒スコア [c)] - n (%) | | | | | |
| < 13 | 28 (34.6) | 26 (32.5) | 28 (36.4) | 26 (32.5) | 108 (34.0) |
| ≥ 13 | 53 (65.4) | 54 (67.5) | 49 (63.6) | 54 (67.5) | 210 (66.0) |

| | オマリズマブ 300 mg 群 N = 81 | オマリズマブ 150 mg 群 N = 80 | オマリズマブ 75 mg 群 N = 77 | プラセボ群 N = 80 | 合計 N = 318 |
|---|---|---|---|---|---|
| 週間膨疹スコア [c] | | | | | |
| Mean (SD) | 17.1 (3.8) | 16.2 (4.6) | 17.2 (4.2) | 16.7 (4.4) | 16.8 (4.3) |
| Median | 18.5 | 17.0 | 19.0 | 18.3 | 18.5 |
| Min～Max | 8.5～21.0 | 4.5～21.0 | 7.5～21.0 | 5.0～21.0 | 4.5～21.0 |
| 血管性浮腫の有無 [c] - n (%) | | | | | |
| あり | 34 (42.0) | 38 (47.5) | 35 (45.5) | 44 (55.0) | 151 (47.5) |
| なし | 47 (58.0) | 42 (52.5) | 42 (54.5) | 36 (45.0) | 167 (52.5) |
| 抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体濃度 - n (%) | | | | | |
| n | 81 | 80 | 74 | 79 | 314 |
| 高値 (> 34.99 U/mL) | 9 (11.1) | 10 (12.5) | 16 (21.6) | 12 (15.2) | 47 (15.0) |
| 基準範囲 (≤ 34.99 U/mL) | 72 (88.9) | 70 (87.5) | 58 (78.4) | 67 (84.8) | 267 (85.0) |

Source：Table 14.1/7

a) CU index は抗高親和性 IgE 受容体（high-affinity IgE receptors，FcεRI）自己抗体等,好塩基球中のヒスタミンを遊離させる因子の有無を評価する。

b) In-Clinic UAS のベースライン値は，スクリーニング来院日（Day −14，Day −7，又は Day 1）のうち最大値を用いた。

c) 電子日誌で収集されたデータに基づく。

## 有効性の結果

### （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をTable 4-5に，Week 40 までの週間そう痒スコアのベースラインからの平均変化量の推移図をFigure 4-2に示す。

Week 12 の週間そう痒スコア（平均値）は，すべての投与群でベースラインに比べて減少した。Week 12 の週間そう痒スコアのベースラインからの変化量は，オマリズマブ投与群（オマリズマブ 300 mg 群，150 mg 群，及び 75 mg 群）がプラセボ群に比べていずれも大きく，変化量（最小二乗平均値）のプラセボ群との差はそれぞれ−5.80，−2.95，−2.96 であり，プラセボ群に比べていずれも有意差（300 mg 群：$p < 0.0001$，150 mg 群：$p = 0.0012$，75 mg 群：$p = 0.0010$，ANCOVA t-検定）がみられた。

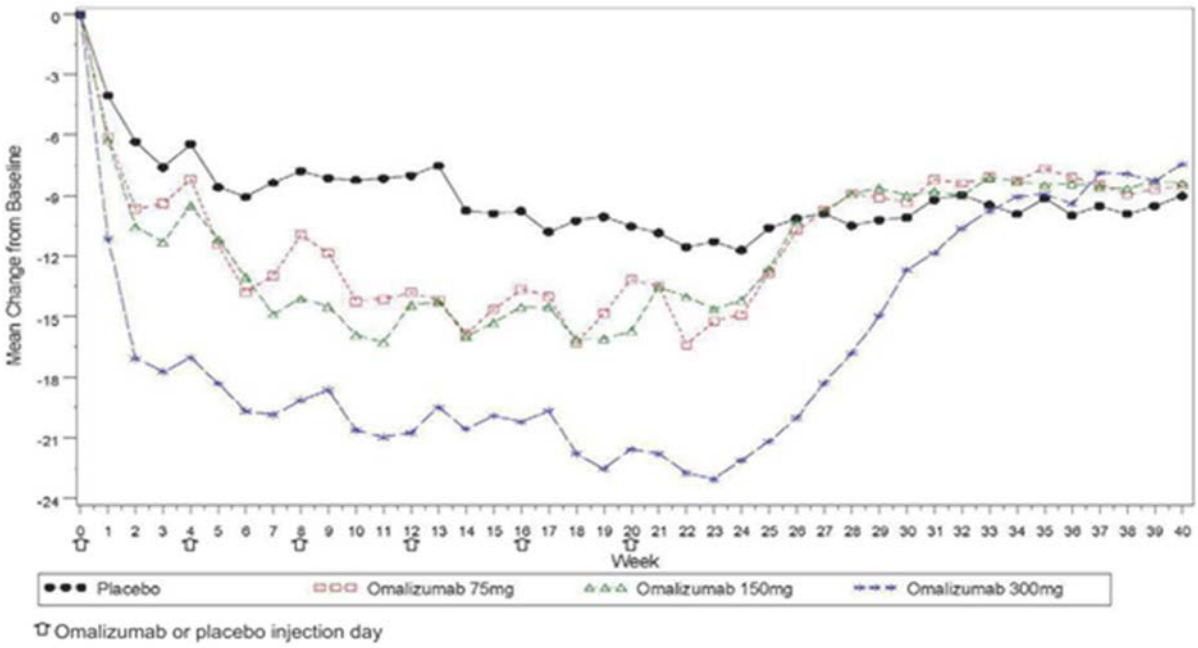
**Table 4-5 Week 12 の週間そう痒スコアのベースラインからの変化量（Q4881g 試験，mITT）**

| | オマリズマブ 300 mg 群 N = 81 | オマリズマブ 150 mg 群 N = 80 | オマリズマブ 75 mg 群 N = 77 | プラセボ群 N = 80 |
|---|---|---|---|---|
| ベースラインからの変化量 | | | | |
| Mean (SD) | −9.40 (5.73) | −6.66 (6.28) | −6.46 (6.14) | −3.63 (5.22) |
| Min～Max | −19.5～0.0 | −21.0～5.0 | −21.0～4.0 | −18.5～7.5 |
| Mean の 95% CI | (−10.66, −8.13) | (−8.05, −5.26) | (−7.85, −5.06) | (−4.80, −2.47) |
| プラセボ群との差 | | | | |
| LS mean [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 | — |

Source：Table 14.2/2.1
週間そう痒スコアのベースライン値は初回投与日前 7 日間の電子日誌データを用いて計算した。
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

週間そう痒スコアは，すべての投与群で Week 1 から減少し始め，オマリズマブ投与群の平均変化量は，Week 12 まですべての評価時点でプラセボ群に比べて大きかった。Week 24 までのすべての評価時点で，オマリズマブ投与群のベースラインからの平均変化量は 300 mg 群で最も大きく，150 mg 群及び 75 mg 群は同程度であった。Week 24 以降，オマリズマブ投与群の週間そう痒スコアはプラセボ群と同程度まで増加したが，Week 40 までの試験期間を通じて，ベースライン値には戻らなかった。

**Figure 4-2　　Week 40 までの週間そう痒スコアのベースラインからの平均変化量の推移（Q4881g 試験，mITT）**




Source：Figure 3
欠測値は BOCF により補完した。

### （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

Week 12 の UAS7 のベースラインからの変化量をTable 4-6に，Week 40 までの UAS7 のベースラインからの平均変化量の推移図をFigure 4-3に示す。

Week 12 の UAS7（平均値）は，すべての投与群でベースラインに比べて減少した。Week 12 の UAS7 のベースラインからの変化量は，オマリズマブ 300 mg 群，150 mg 群，及び 75 mg 群がプラセボ群に比べていずれも大きく，変化量（最小二乗平均値）のプラセボ群との差はそれぞれ−12.80，−6.54，−5.75 であり，プラセボ群に比べていずれも有意差（300 mg 群：$p < 0.0001$，150 mg 群：$p = 0.0008$，75 mg 群：$p = 0.0035$，ANCOVA t-検定）がみられた。

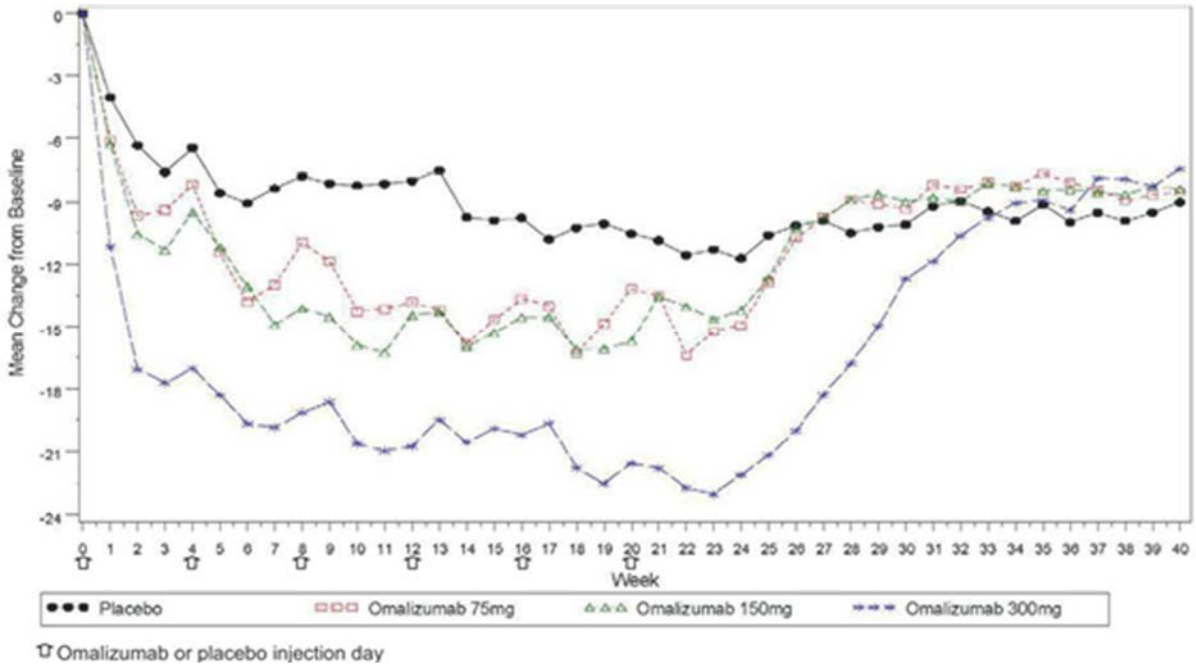
**Table 4-6　　Week 12 の UAS7 のベースラインからの変化量（Q4881g 試験，mITT）**

| | オマリズマブ 300 mg 群 N = 81 | オマリズマブ 150 mg 群 N = 80 | オマリズマブ 75 mg 群 N = 77 | プラセボ群 N = 80 |
|---|---|---|---|---|
| ベースラインからの変化量 | | | | |
| Mean (SD) | −20.75 (12.17) | −14.44 (12.95) | −13.82 (13.26) | −8.01 (11.47) |
| Min～Max | −40.0～1.0 | −40.0～4.5 | −42.0～7.0 | −39.0～14.5 |
| Mean の 95% CI | (−23.44, −18.06) | (−17.32, −11.55) | (−16.83, −10.81) | (−10.56, −5.45) |
| プラセボ群との差 | | | | |
| LS mean [a)] | −12.80 | −6.54 | −5.75 | — |
| LS mean の差の 95% CI | (−16.44, −9.16) | (−10.33, −2.75) | (−9.59, −1.92) | — |
| プラセボ群に対する p 値 [b)] | < 0.0001 | 0.0008 | 0.0035 | — |

Source：Table 14.2/4.1
UAS7 のベースライン値は初回投与日前 7 日間の電子日誌データを用いて計算した。
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 UAS7（< 中央値，≥ 中央値）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。

UAS7 は，週間そう痒スコアと同様の推移を示した。Week 24 以降，オマリズマブ投与群の UAS7 はプラセボ群と同程度まで増加したが，Week 40 までの試験期間を通じてベースライン値には戻らなかった。

**Figure 4-3　　Week 40 までの UAS7 のベースラインからの平均変化量の推移（Q4881g 試験，mITT）**




Source：Figure 4
欠測値は BOCF により補完した。

**2）Week 12 の週間膨疹スコアのベースラインからの変化量**

Week 12 の週間膨疹スコアのベースラインからの変化量をTable 4-7に，Week 40 までの週間膨疹スコアのベースラインからの平均変化量の推移図をFigure 4-4に示す。

Week 12 の週間膨疹スコア（平均値）は，すべての投与群でベースラインに比べて減少した。Week 12 の週間膨疹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 群，150 mg 群，及び 75 mg 群がプラセボ群に比べていずれも大きく，変化量（最小二乗平均値）のプラセボ群との差はそれぞれ−6.93，−3.44，−2.75 であり，プラセボ群に比べていずれも有意差（300 mg 群：$p < 0.0001$，150 mg 群：$p = 0.0017$，75 mg 群：$p = 0.0149$，ANCOVA t-検定）がみられた。

**Table 4-7　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，mITT）**

| | オマリズマブ 300 mg 群 N = 81 | オマリズマブ 150 mg 群 N = 80 | オマリズマブ 75 mg 群 N = 77 | プラセボ群 N = 80 |
|---|---|---|---|---|
| ベースラインからの変化量 | | | | |
| Mean (SD) | −11.35 (7.25) | −7.78 (7.08) | −7.36 (7.52) | −4.37 (6.60) |
| Min～Max | −21.0～3.0 | −21.0～2.1 | −21.0～5.5 | −21.0～7.3 |
| Mean の 95% CI | (−12.96, −9.75) | (−9.36, −6.20) | (−9.07, −5.66) | (−5.84, −2.90) |
| プラセボ群との差 | | | | |
| LS mean [a)] | −6.93 | −3.44 | −2.75 | — |
| LS mean の差の 95% CI | (−9.10, −4.76) | (−5.57, −1.32) | (−4.95, −0.54) | — |
| プラセボ群に対する p 値 [b)] | < 0.0001 | 0.0017 | 0.0149 | — |

Source：Table 14.2/6.1

週間膨疹スコアのベースライン値は初回投与日前 7 日間の電子日誌データを用いて計算した。

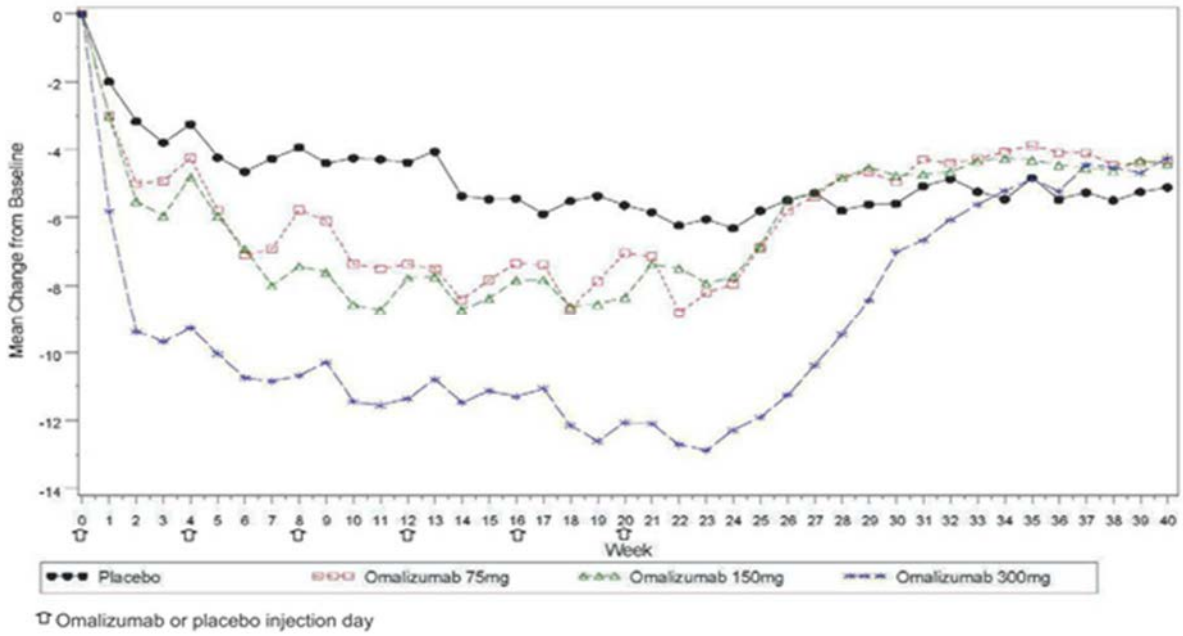
Week 12 の欠測値は BOCF により補完した。

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膨疹スコア（< 中央値，≥ 中央値）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。

週間膨疹スコアは，週間そう痒スコアと同様の推移を示した。Week 24 以降，オマリズマブ投与群の週間膨疹スコアはプラセボ群と同程度まで増加したが，Week 40 までの試験期間を通じてベースライン値には戻らなかった。

**Figure 4-4　　Week 40 までの週間膨疹スコアのベースラインからの平均変化量の推移（Q4881g 試験，mITT）**




Source：Figure 5
欠測値は BOCF により補完した。

### 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

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をTable 4-8に示す。

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（中央値）は，オマリズマブ 300 mg 群（1.0 週），150 mg 群（2.0 週），75 mg 群（3.0 週）がプラセボ群（4.0 週）に比べていずれも短かった。このうち，オマリズマブ 300 mg 群及び 150 mg 群はプラセボ群に比べていずれも有意差（300 mg 群：$p < 0.0001$，150 mg 群：$p = 0.0301$，Cox 比例ハザードモデル）がみられた。

**Table 4-8　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，mITT）**

| | オマリズマブ 300 mg 群 N = 81 | オマリズマブ 150 mg 群 N = 80 | オマリズマブ 75 mg 群 N = 77 | プラセボ群 N = 80 |
|---|---|---|---|---|
| MID [a)]が認められた被験者数 n (%) | 76 (93.8) | 66 (82.5) | 57 (74.0) | 57 (71.3) |
| MID が認められるまでの期間 (週) [b), c)] | | | | |
| Median | 1.0 | 2.0 | 3.0 | 4.0 |
| Min～Max | 0.0+～12.0+ | 1.0～12.0+ | 0.0+～12.0+ | 1.0～12.0+ |
| Median の 95% CI [d)] | (1.0, 2.0) | (2.0, 3.0) | (2.0, 5.0) | (2.0, 6.0) |
| プラセボ群に対するハザード比 [e)] | 2.34 | 1.49 | 1.39 | — |
| ハザード比の 95% CI | (1.63, 3.36) | (1.04, 2.14) | (0.95, 2.03) | — |
| プラセボ群に対する p 値 | < 0.0001 | 0.0301 | 0.0879 | — |

Source：Table 14.2/8

a) 週間そう痒スコアにおける MID は，ベースラインからの減少が 5 以上と定義した。

b) 初回投与から週間そう痒スコアで MID が最初に認められるまでの期間（週）。MID が認められなかった被験者については Week 12 までの欠測でない最終の評価時点又は投与中止時点で打ち切りとし，「+」で表した。

c) Kaplan-Meier 推定値に基づき要約した。

d) Brookmeyer and Crowley の方法を用いて算出した。

e) Cox 比例ハザードモデルを用いて解析し，モデルには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）を含めた。

### 4）Week 12 の UAS7 が 6 以下の被験者の割合

Week 12 の UAS7 が 6 以下の被験者の割合をTable 4-9に示す。

Week 12 の UAS7 が 6 以下の被験者の割合は，オマリズマブ 300 mg 群（51.9%），150 mg 群（40.0%），75 mg 群（26.0%）がプラセボ群（11.3%）と比べていずれも高く，このうちオマリズマブ 300 mg 群及び 150 mg 群はプラセボ群に比べていずれも有意差（300 mg 群：p < 0.0001，150 mg 群：p < 0.0001，CMH 検定）がみられた。第一種の過誤を制御する階層的検定に従い，オマリズマブ 75 mg 群とプラセボ群との群間比較は評価しなかった。

**Table 4-9　Week 12 の UAS7 が 6 以下の被験者の割合（Q4881g 試験，mITT）**

| | オマリズマブ 300 mg 群 N = 81 | オマリズマブ 150 mg 群 N = 80 | オマリズマブ 75 mg 群 N = 77 | プラセボ群 N = 80 |
|---|---|---|---|---|
| UAS7 が 6 以下の被験者数 n (%) | 42 (51.9) | 32 (40.0) | 20 (26.0) | 9 (11.3) |
| プラセボ群に対する p 値 [a)] | < 0.0001 | < 0.0001 | 0.0148 [b)] | — |

Source：Table 14.2/9

Week 12 より前に試験を中止した被験者又は Week 12 の UAS7 が欠測の被験者は UAS7 > 6 として集計した。

a) p 値は CMH 検定を用いてベースラインの UAS7（< 中央値，≥ 中央値）及び体重（< 80 kg，≥ 80 kg）で層別して解析した。

b) p < 0.05 だが，階層的な検定方法に基づき統計的に有意ではない。

**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をTable 4-10に示す。

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，オマリズマブ 300 mg 群（75.3%），150 mg 群（56.3%），75 mg 群（55.8%）がプラセボ群（36.3%）と比べていずれも高く，このうちオマリズマブ 300 mg 群及び 150 mg 群ではプラセボ群に比べていずれも有意差（300 mg 群：$p < 0.0001$，150 mg 群：$p = 0.0226$，CMH 検定）がみられた。第一種の過誤を制御する階層的検定に従い，オマリズマブ 75 mg 群とプラセボ群との群間比較は評価しなかった。

**Table 4-10　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，mITT）**

| | オマリズマブ 300 mg 群 N = 81 | オマリズマブ 150 mg 群 N = 80 | オマリズマブ 75 mg 群 N = 77 | プラセボ群 N = 80 |
|---|---|---|---|---|
| MID [a)] が認められた被験者数 n (%) | 61 (75.3) | 45 (56.3) | 43 (55.8) | 29 (36.3) |
| プラセボ群に対する p 値 [b)] | < 0.0001 | 0.0226 | 0.0118 [c)] | — |

Source：Table 14.2/10
Week 12 より前に試験を中止した被験者又は Week 12 の週間そう痒スコアが欠測の被験者は MID が認められなかったものとして集計した。
a) 週間そう痒スコアにおける MID は，ベースラインからの減少が 5 以上と定義した。
b) p 値は CMH 検定を用いて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）で層別して解析した。
c) $p < 0.05$ だが，階層的な検定方法に基づき統計的に有意ではない。

**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**

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をTable 4-11に示す。

Week 12 の週間最大膨疹の長径スコア（平均値）は，すべての投与群でベースラインに比べて減少した。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は，オマリズマブ 300 mg 群，150 mg 群，及び 75 mg 群がプラセボ群に比べていずれも大きく，変化量（最小二乗平均値）のプラセボ群との差はそれぞれ−5.73，−3.16，−2.34 であった。このうちオマリズマブ 300 mg 群及び 150 mg 群はプラセボ群に比べていずれも有意差（300 mg 群：$p < 0.0001$，150 mg：$p = 0.0012$，ANCOVA t-検定）がみられた。第一種の過誤を制御する階層的検定に従い，オマリズマブ 75 mg 群とプラセボ群との群間比較は評価しなかった。

**Table 4-11 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，mITT）**

| | オマリズマブ 300 mg 群 N = 81 | オマリズマブ 150 mg 群 N = 80 | オマリズマブ 75 mg 群 N = 77 | プラセボ群 N = 80 |
|---|---|---|---|---|
| ベースラインからの変化量 | | | | |
| Mean (SD) | −9.79 (6.66) | −6.96 (6.68) | −6.20 (6.29) | −3.93 (5.44) |
| Min～Max | −21.0～3.0 | −21.0～2.5 | −21.0～2.0 | −21.0～4.0 |
| Mean の 95% CI | (−11.26, −8.32) | (−8.45, −5.48) | (−7.63, −4.78) | (−5.15, −2.72) |
| プラセボ群との差 | | | | |
| LS mean [a)] | −5.73 | −3.16 | −2.34 | — |
| LS mean の差の 95% CI | (−7.59, −3.87) | (−5.05, −1.27) | (−4.17, −0.51) | — |
| プラセボ群に対する p 値 [b)] | < 0.0001 | 0.0012 | 0.0124 [c)] | — |

Source：Table 14.2/11.1
Week 12 の欠測値は BOCF により補完した。
週間最大膨疹の長径スコアのベースライン値は初回投与日前 7 日間の電子日誌データを用いて計算した。
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最大膨疹の長径スコア（< 中央値，≥ 中央値）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) p < 0.05 だが，階層的な検定方法に基づき統計的に有意ではない。

### 7）Week 12 の DLQI 総合スコアのベースラインからの変化量

Week 12 の DLQI 総合スコアのベースラインからの変化量をTable 4-12に示す。

Week 12 の DLQI 総合スコア（平均値）は，すべての投与群でベースラインに比べて減少した。Week 12 の DLQI 総合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 群及び 150 mg 群がプラセボ群に比べていずれも大きく，75 mg 群はプラセボ群と同程度であった。Week 12 の DLQI 総合スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）のプラセボ群との差はオマリズマブ 300 mg 群で−4.08，150 mg 群で−1.31 であった。このうちオマリズマブ 300 mg 群はプラセボ群に比べて有意差（p < 0.0001，ANCOVA t-検定）がみられた。第一種の過誤を制御する階層的検定に従い，オマリズマブ 75 mg 群とプラセボ群との群間比較は評価しなかった。

**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（Q4881g 試験，mITT）**

| | オマリズマブ 300 mg 群 N = 81 | オマリズマブ 150 mg 群 N = 80 | オマリズマブ 75 mg 群 N = 77 | プラセボ群 N = 80 |
|---|---|---|---|---|
| ベースラインからの変化量 | | | | |
| n | 72 | 63 | 66 | 62 |
| Mean (SD) | −10.29 (7.23) | −8.00 (7.24) | −6.33 (6.08) | −6.13 (6.25) |
| Min～Max | −26.0～5.0 | −30.0～9.0 | −24.0～8.0 | −24.0～9.0 |
| Mean の 95% CI | (−11.99, −8.59) | (−9.82, −6.18) | (−7.83, −4.84) | (−7.72, −4.54) |
| プラセボ群との差 | | | | |
| LS mean [a)] | −4.08 | −1.31 | 0.26 | — |
| LS mean の差の 95% CI | (−5.96, −2.20) | (−3.46, 0.84) | (−1.76, 2.28) | — |
| プラセボ群に対する p 値 [b)] | < 0.0001 | 0.2286 | 0.7956 | — |

Source：Table 14.2/13
n：Week 12 のスコアが得られた被験者数
DLQI 総合スコアのベースライン値は Day 1 投与前の測定値とした。
Week 12 のスコアの欠測値の補完は行わなかった。
a) LS mean は ANCOVA モデルによる推定値である。ベースラインの DLQI 総合スコア（< 中央値，≥ 中央値）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。

### 8）Week 4 から Week 12 までの「血管性浮腫なし」の日の割合

Week 4 から Week 12 までの「血管性浮腫なし」の日の割合をTable 4-13に示す。

Week 4 から Week 12 までの「血管性浮腫なし」の日の割合（平均値）は，オマリズマブ 300 mg 群（96.1%）で最も高く，オマリズマブ 150 mg 群（89.6%），75 mg 群（86.5%），及びプラセボ群（88.2%）は同程度であった。このうちオマリズマブ 300 mg 群はプラセボ群に比べて有意差（p < 0.0001，層別 Wilcoxon 順位和検定）がみられた。第一種の過誤を制御する階層的検定に従い，オマリズマブ 150 mg 及び 75 mg 群とプラセボ群との群間比較は評価しなかった。

**Table 4-13　Week 4 から Week 12 までの「血管性浮腫なし」の日の割合（Q4881g 試験，mITT）**

| | オマリズマブ 300 mg 群 N = 81 | オマリズマブ 150 mg 群 N = 80 | オマリズマブ 75 mg 群 N = 77 | プラセボ群 N = 80 |
|---|---|---|---|---|
| n | 74 | 70 | 69 | 66 |
| Mean (SD) (%) | 96.1 (11.3) | 89.6 (20.6) | 86.5 (28.4) | 88.2 (19.4) |
| Median (%) | 100.0 | 100.0 | 100.0 | 98.1 |
| Min～Max (%) | 23.2～100.0 | 0.0～100.0 | 0.0～100.0 | 2.0～100.0 |
| Mean の 95% CI (%) | (93.5, 98.7) | (84.7, 94.5) | (79.7, 93.4) | (83.5, 93.0) |
| プラセボに対する p 値 [a)] | < 0.0001 | 0.1747 | 0.4867 | — |

Source：Table 14.2/16.1
n：Week 4 から Week 12 までのデータが得られた被験者数
Week 4 の来院日前に試験を中止した被験者又は Week 4 来院日から Week 12 来院日までの期間で電子日誌への入力がない日が 40%を超えた被験者は解析に含めなかった。また，欠測値の補完は行わなかった。
「血管性浮腫なし」の日の割合は，Week 4 来院日から Week 12 来院日の前日までの期間に，被験者が電子日誌の血管性浮腫の有無に関する質問に「なし」と回答した日数を，電子日誌に入力されている日の総数で割った値とした。
a) p 値は層別 Wilcoxon 順位和検定を用いてベースラインの血管性浮腫の有無（「あり」又は「なし」）及び体重（< 80 kg，≥ 80 kg）により層別して解析した。

### 9）Week 12 の UAS7 が 0 の被験者の割合

Week 12 の UAS7 が 0 の被験者の割合をTable 4-14に示す。

Week 12 の UAS7 が 0 の被験者の割合は，オマリズマブ 300 mg 群（35.8%），150 mg 群（15.0%），75 mg 群（11.7%）がプラセボ群（8.8%）と比べていずれも高く，このうちオマリズマブ 300 mg 群ではプラセボ群に比べて有意差（p < 0.0001，CMH 検定）がみられた。第一種の過誤を制御する階層的検定に従い，オマリズマブ 150 mg 及び 75 mg 群とプラセボ群との群間比較は評価しなかった。

**Table 4-14　Week 12 の UAS7 が 0 の被験者の割合（Q4881g 試験，mITT）**

| | オマリズマブ 300 mg 群 N = 81 | オマリズマブ 150 mg 群 N = 80 | オマリズマブ 75 mg 群 N = 77 | プラセボ群 N = 80 |
|---|---|---|---|---|
| UAS7 が 0 の被験者数 n (%) | 29 (35.8) | 12 (15.0) | 9 (11.7) | 7 (8.8) |
| プラセボ群に対する p 値 [a)] | < 0.0001 | 0.2087 | 0.4580 | — |

Source：Table 14.2/52
Week 12 より前に試験を中止した被験者又は Week 12 の UAS7 が欠測の被験者は UAS7 が 0 でないものとして集計した。
a) p 値は CMH 検定を用いてベースラインの UAS7（< 中央値，≥ 中央値）及び体重（< 80 kg，≥ 80 kg）で層別して解析した。

### （3）探索的評価項目

主な探索的評価項目の結果をTable 4-15及びTable 4-16に示す。

Week 12 及び Week 24 までの主な探索的評価項目では，主要評価項目及び副次評価項目と同様に，ベースラインからの変化量（変化率）はプラセボ群に比べてオマリズマブ投与群で大きく，中でもオマリズマブ 300 mg 群で最も大きかった。

**Table 4-15　　Week 12 までの主な探索的評価項目（Q4881g 試験，mITT）**

| | オマリズマブ 300 mg 群 N = 81 | オマリズマブ 150 mg 群 N = 80 | オマリズマブ 75 mg 群 N = 77 | プラセボ群 N = 80 |
|---|---|---|---|---|
| Week 12 の「そう痒なし」及び「膨疹なし」の日の割合のベースラインからの変化（%） | | | | |
| Mean (SD) | 46.6 (45.6) | 31.9 (40.6) | 24.3 (35.5) | 13.7 (30.4) |
| プラセボ群に対する p 値 | < 0.0001 | 0.0019 | 0.0486 | — |
| Week 12 の週間睡眠障害度スコアのベースラインからの変化量 | | | | |
| Mean (SD) | −8.67 (5.80) | −5.63 (6.09) | −5.85 (5.78) | −3.86 (5.07) |
| プラセボ群に対する p 値 | < 0.0001 | 0.0532 | 0.0345 | — |
| Week 12 の週間日常生活動作障害度スコアのベースラインからの変化量 | | | | |
| Mean (SD) | −9.15 (5.63) | −6.35 (6.35) | −5.98 (6.16) | −3.82 (5.53) |
| プラセボ群に対する p 値 | < 0.0001 | 0.0067 | 0.0230 | — |
| そう痒緩和を目的とした鎮静作用のある H1AH（ジフェンヒドラミン）の Week 12 の 1 週間あたりの投与量（錠数）のベースラインからの変化量（錠） | | | | |
| Mean (SD) | −4.20 (6.35) | −2.94 (7.07) | −2.29 (6.85) | −1.00 (5.22) |
| プラセボ群に対する p 値 | 0.0001 | 0.0249 | 0.1356 | — |

Source：Table 14.2/20.1，Table 14.2/21，Table 14.2/22，Table 14.2/23

**Table 4-16　　Week 24 までの主な探索的評価項目（Q4881g 試験，mITT）**

| | オマリズマブ 300 mg 群 N = 81 | オマリズマブ 150 mg 群 N = 80 | オマリズマブ 75 mg 群 N = 77 | プラセボ群 N = 80 |
|---|---|---|---|---|
| Week 24 の週間そう痒スコアのベースラインからの変化量 | | | | |
| Mean (SD) | −9.84 (5.95) | −6.47 (6.50) | −6.98 (6.42) | −5.41 (5.76) |
| プラセボ群に対する p 値 | < 0.0001 | 0.2860 | 0.0687 | — |
| Week 24 の UAS7 のベースラインからの変化量 | | | | |
| Mean (SD) | −22.11 (12.46) | −14.21 (13.33) | −14.92 (13.77) | −11.73 (12.53) |
| プラセボ群に対する p 値 | < 0.0001 | 0.2126 | 0.1254 | — |
| Week 24 の週間膨疹スコアのベースラインからの変化量 | | | | |
| Mean (SD) | −12.28 (7.33) | −7.75 (7.26) | −7.95 (7.73) | −6.32 (7.24) |
| プラセボ群に対する p 値 | < 0.0001 | 0.2009 | 0.2094 | — |
| Week 24 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 | | | | |
| Mean (SD) | −10.74 (7.00) | −6.81 (6.94) | −6.33 (7.14) | −5.25 (6.69) |
| プラセボ群に対する p 値 | < 0.0001 | 0.1141 | 0.2685 | — |
| Week 24 の UAS7 が 6 以下の被験者の割合 | | | | |
| UAS7 が 6 以下の被験者数 (%) | 50 (61.7) | 29 (36.3) | 23 (29.9) | 20 (25.0) |
| プラセボ群に対する p 値 | < 0.0001 | 0.1613 | 0.4026 | — |
| Week 24 の UAS7 が 0 の被験者の割合 | | | | |
| UAS7 が 0 の被験者数（%） | 39 (48.1) | 16 (20.0) | 18 (23.4) | 10 (12.5) |
| プラセボ群に対する p 値 | < 0.0001 | 0.2286 | 0.0654 | — |
| Week 24 の「そう痒なし」及び「膨疹なし」の日の割合のベースラインからの変化（%） | | | | |
| Mean (SD) | 59.1 (45.9) | 29.9 (40.3) | 30.6 (42.3) | 21.7 (35.6) |
| プラセボ群に対する p 値 | < 0.0001 | 0.1949 | 0.1623 | — |
| Week 24 の週間睡眠障害度スコアのベースラインからの変化量 | | | | |
| Mean (SD) | −8.49 (6.01) | −5.64 (6.54) | −6.13 (6.32) | −4.89 (5.47) |
| プラセボ群に対する p 値 | 0.0001 | 0.4587 | 0.2518 | — |
| Week 24 の週間日常生活動作障害度スコアのベースラインからの変化量 | | | | |
| Mean (SD) | −9.21 (5.96) | −6.18 (6.88) | −6.61 (6.34) | −5.18 (6.01) |
| プラセボ群に対する p 値 | < 0.0001 | 0.2925 | 0.1644 | — |

Source：Table 14.2/2.2，Table 14.2/4.2，Table 14.2/6.2，Table 14.2/11.2，Table 14.2/20.2，Table 14.2/22，Table 14.2/23，Table 14.2/28.1，Table 14.2/53.1

## 安全性の結果

### （1）治験薬の曝露状況

治験薬の曝露状況をTable 4-17に示す。

治験薬投与期間の平均値は，オマリズマブ投与群で 21.8～22.2 週，プラセボ群で 20.4 週であった。ほとんどの被験者の投与回数は 6 回であった。

**Table 4-17　　治験薬の曝露状況（Q4881g 試験，SAF）**

| | オマリズマブ 300 mg 群 N = 81 | オマリズマブ 150 mg 群 N = 87 | オマリズマブ 75 mg 群 N = 70 | プラセボ群 N = 80 |
|---|---|---|---|---|
| 投与期間 (週) | | | | |
| Mean (SD) | 22.2 (5.2) | 21.8 (5.1) | 22.0 (5.3) | 20.4 (6.9) |
| Median | 24.0 | 24.0 | 24.0 | 24.0 |
| Min～Max | 4～25 | 4～26 | 4～25 | 4～25 |
| 投与期間 (週) - n (%) | | | | |
| 1～4 | 5 (6.2) | 1 (1.1) | 2 (2.9) | 7 (8.8) |
| 5～8 | 0 (0.0) | 6 (6.9) | 4 (5.7) | 6 (7.5) |
| 9～12 | 3 (3.7) | 3 (3.4) | 1 (1.4) | 2 (2.5) |
| 13～16 | 0 (0.0) | 3 (3.4) | 3 (4.3) | 2 (2.5) |
| 17～20 | 0 (0.0) | 3 (3.4) | 0 (0.0) | 1 (1.3) |
| 21～24 | 71 (87.7) | 64 (73.6) | 58 (82.9) | 59 (73.8) |
| > 24 | 2 (2.5) | 7 (8.0) | 2 (2.9) | 3 (3.8) |
| 投与回数 (回) | | | | |
| Mean (SD) | 5.6 (1.3) | 5.4 (1.3) | 5.5 (1.3) | 5.1 (1.7) |
| Median | 6.0 | 6.0 | 6.0 | 6.0 |
| Min～Max | 1～6 | 1～6 | 1～6 | 1～6 |
| 総投与量 (mg) | | | | |
| n | 81 | 87 | 70 | 0 |
| Mean (SD) | 1666.7 (393.3) | 784.2 (204.4) | 409.1 (98.6) | NE |
| Median | 1800.0 | 900.0 | 450.0 | NE |
| Min～Max | 300～1800 | 150～913 | 75～450 | NE |
| 投与しなかった回数 (回) - n (%) | | | | |
| 0 | 72 (88.9) | 69 (79.3) | 58 (82.9) | 60 (75.0) |
| 1 | 1 (1.2) | 5 (5.7) | 1 (1.4) | 3 (3.8) |
| 2 | 0 (0.0) | 3 (3.4) | 4 (5.7) | 2 (2.5) |
| 3 | 3 (3.7) | 3 (3.4) | 1 (1.4) | 2 (2.5) |
| 4 | 0 (0.0) | 6 (6.9) | 4 (5.7) | 6 (7.5) |
| 5 | 5 (6.2) | 1 (1.1) | 2 (2.9) | 7 (8.8) |

Source：Table 14.3/1

NE = 評価不能

投与期間：最終投与日 − 初回投与日 + 1 日 + 28 日（表中は週で表記）

### （2）有害事象

#### 1）有害事象

投与期の比較的よくみられる有害事象発現被験者数及び発現率（いずれかの投与群で発現率が3%以上）をTable 4-18に示す。

投与期の有害事象発現率は，オマリズマブ 300 mg 群で 56.8%（46/81 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 51.3%（41/80 名）であった。PT 別で，全体で最も発現率が高かった有害事象は，鼻咽頭炎であり，次いで頭痛であった。鼻咽頭炎の発

現率は，オマリズマブ 300 mg 群で 11.1%，150 mg 群で 12.6%，75 mg 群で 4.3%，プラセボ群で 12.5%であり，オマリズマブ 75 mg 群で最も低かった。頭痛の発現率は，オマリズマブ 300 mg 群で 6.2%，150 mg 群で 9.2%，75 mg 群で 5.7%，プラセボ群で 2.5%であり，オマリズマブ 150 mg 群で最も高かった。

**Table 4-18　比較的よくみられる有害事象発現被験者数及び発現率（いずれかの投与群で発現率が 3%以上）：投与期（Q4881g 試験，SAF）**

| SOC | オマリズマブ 300 mg 群 N = 81 | | オマリズマブ 150 mg 群 N = 87 | | オマリズマブ 75 mg 群 N = 70 | | プラセボ群 N = 80 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| PT | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 合計 | 46 | (56.8) | 60 | (69.0) | 41 | (58.6) | 41 | (51.3) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 7 | (8.6) | 7 | (8.0) | 3 | (4.3) | 2 | (2.5) |
| 発熱 | 0 | (0.0) | 3 | (3.4) | 1 | (1.4) | 1 | (1.3) |
| 感染症および寄生虫症 | 16 | (19.8) | 32 | (36.8) | 20 | (28.6) | 22 | (27.5) |
| 鼻咽頭炎 | 9 | (11.1) | 11 | (12.6) | 3 | (4.3) | 10 | (12.5) |
| 副鼻腔炎 | 3 | (3.7) | 4 | (4.6) | 5 | (7.1) | 4 | (5.0) |
| 尿路感染 | 1 | (1.2) | 4 | (4.6) | 1 | (1.4) | 2 | (2.5) |
| 上気道感染 | 1 | (1.2) | 3 | (3.4) | 3 | (4.3) | 3 | (3.8) |
| 気管支炎 | 1 | (1.2) | 2 | (2.3) | 4 | (5.7) | 5 | (6.3) |
| 真菌感染 | 0 | (0.0) | 3 | (3.4) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 9 | (11.1) | 12 | (13.8) | 7 | (10.0) | 2 | (2.5) |
| 関節痛 | 3 | (3.7) | 5 | (5.7) | 1 | (1.4) | 0 | (0.0) |
| 四肢痛 | 0 | (0.0) | 3 | (3.4) | 1 | (1.4) | 0 | (0.0) |
| 神経系障害 | 8 | (9.9) | 14 | (16.1) | 7 | (10.0) | 4 | (5.0) |
| 頭痛 | 5 | (6.2) | 8 | (9.2) | 4 | (5.7) | 2 | (2.5) |
| 片頭痛 | 0 | (0.0) | 3 | (3.4) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 呼吸器，胸郭および縦隔障害 | 4 | (4.9) | 12 | (13.8) | 5 | (7.1) | 10 | (12.5) |
| 口腔咽頭痛 | 0 | (0.0) | 5 | (5.7) | 2 | (2.9) | 4 | (5.0) |
| 咳嗽 | 0 | (0.0) | 2 | (2.3) | 3 | (4.3) | 2 | (2.5) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 9 | (11.1) | 10 | (11.5) | 13 | (18.6) | 13 | (16.3) |
| 血管浮腫 | 3 | (3.7) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 3 | (3.8) |
| 蕁麻疹 | 2 | (2.5) | 4 | (4.6) | 5 | (7.1) | 6 | (7.5) |
| 特発性蕁麻疹 | 1 | (1.2) | 1 | (1.1) | 5 | (7.1) | 2 | (2.5) |

Source：Table 14.3/8.2
PT はオマリズマブ 300 mg 群での発現率が高い順に提示した。
同一の被験者に同一 PT が複数回発現した場合，該当する PT で 1 名として集計した。また，同一の被験者に同一 SOC 内の PT が複数回発現した場合，該当する SOC で 1 名として集計した。

追跡調査期の比較的よくみられる有害事象発現被験者数及び発現率（いずれかの投与群で発現率が 3%以上）をTable 4-19に示す。

追跡調査期の有害事象発現率は，オマリズマブ 300 mg 群で 46.9%（38/81 名），150 mg 群で 51.7%（45/87 名），75 mg 群で 51.4%（36/70 名），プラセボ群で 40.0%（32/80 名）であった。PT 別で，全体で最も発現率が高かった有害事象は，特発性蕁麻疹であり，次いで蕁麻疹であった。特発性蕁麻疹の発現率は，オマリズマブ 300 mg 群で 13.6%，150 mg 群で 6.9%，75 mg 群で 8.6%，プラセボ群で 3.8%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。蕁麻疹の発現率は，オマリズマブ 300 mg 群で 3.7%，150 mg 群で 4.6%，75 mg 群で 5.7%，プラセボ群で 5.0%であった。

**Table 4-19　比較的よくみられる有害事象発現被験者数及び発現率（いずれかの投与群で発現率が 3%以上）：追跡調査期（Q4881g 試験，SAF）**

| SOC | オマリズマブ 300 mg 群 N = 81 | | オマリズマブ 150 mg 群 N = 87 | | オマリズマブ 75 mg 群 N = 70 | | プラセボ群 N = 80 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| PT | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 合計 | 38 | (46.9) | 45 | (51.7) | 36 | (51.4) | 32 | (40.0) |
| 感染症および寄生虫症 | 14 | (17.3) | 22 | (25.3) | 12 | (17.1) | 15 | (18.8) |
| 上気道感染 | 3 | (3.7) | 2 | (2.3) | 3 | (4.3) | 0 | (0.0) |
| 副鼻腔炎 | 2 | (2.5) | 4 | (4.6) | 1 | (1.4) | 1 | (1.3) |
| 鼻咽頭炎 | 2 | (2.5) | 3 | (3.4) | 2 | (2.9) | 7 | (8.8) |
| 尿路感染 | 1 | (1.2) | 3 | (3.4) | 2 | (2.9) | 0 | (0.0) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 5 | (6.2) | 5 | (5.7) | 3 | (4.3) | 3 | (3.8) |
| 関節痛 | 2 | (2.5) | 2 | (2.3) | 3 | (4.3) | 0 | (0.0) |
| 神経系障害 | 2 | (2.5) | 4 | (4.6) | 4 | (5.7) | 3 | (3.8) |
| 頭痛 | 2 | (2.5) | 4 | (4.6) | 1 | (1.4) | 1 | (1.3) |
| 呼吸器，胸郭および縦隔障害 | 1 | (1.2) | 7 | (8.0) | 2 | (2.9) | 6 | (7.5) |
| 喘息 | 1 | (1.2) | 2 | (2.3) | 0 | (0.0) | 3 | (3.8) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 18 | (22.2) | 11 | (12.6) | 15 | (21.4) | 12 | (15.0) |
| 特発性蕁麻疹 | 11 | (13.6) | 6 | (6.9) | 6 | (8.6) | 3 | (3.8) |
| 蕁麻疹 | 3 | (3.7) | 4 | (4.6) | 4 | (5.7) | 4 | (5.0) |

Source：Table 14.3/12
PT はオマリズマブ 300 mg 群での発現率が高い順に提示した。
同一の被験者に同一 PT が複数回発現した場合，該当する PT で 1 名として集計した。また，同一の被験者に同一 SOC 内の PT が複数回発現した場合，該当する SOC で 1 名として集計した。

**2）副作用**

全期間の副作用発現率は，オマリズマブ 300 mg 群で 17.3%（14/81 名），150 mg 群で 10.3%（9/87 名），75 mg 群で 8.6%（6/70 名），プラセボ群で 5.0%（4/80 名）であった。副作用発現率は，オマリズマブの用量増加に伴い高くなる傾向がみられた。いずれかの投与群で発現率が 3%以上の副作用は頭痛であった（オマリズマブ 300 mg 群 4.9%，150 mg 群 2.3%，75 mg 群 1.4%，プラセボ群 0.0%）（Table 14.3/31）。

**3）重症度別の有害事象**

投与期に発現した有害事象の重症度は，いずれの投与群もほとんどの事象が軽度又は中等度であった。高度の有害事象発現率は，オマリズマブ 300 mg 群で 3.7%（3/81 名），150 mg 群で 5.7%（5/87 名），75 mg 群で 7.1%（5/70 名），プラセボ群で 10.0%（8/80 名）であった（Table 14.3/10）。高度の有害事象の内訳は，オマリズマブ 300 mg 群で血管浮腫，関節痛，頭痛（各 1 名），150 mg 群で四肢痛（2 名），下腹部痛，不安定狭心症，関節痛，高血圧，筋力低下，細菌性肺炎，そう痒症，蕁麻疹（各 1 名），75 mg 群で特発性蕁麻疹（3 名），蕁麻疹（2 名），インフルエンザ様疾患，関節腫脹（各 1 名），プラセボ群で子宮頚部上皮異形成，慢性閉塞性肺疾患，薬物過敏症，頭痛，特発性蕁麻疹，橈骨骨折，2 型糖尿病，蕁麻疹（各 1 名）であった（Listing 16.2/3）。

追跡調査期に発現した有害事象の重症度は，いずれの投与群もほとんどの事象が軽度又は中等度であった。高度の有害事象発現率は，オマリズマブ 300 mg 群で 12.3%（10/81 名），150 mg 群で 4.6%（4/87 名），75 mg 群で 4.3%（3/70 名），プラセボ群で 1.3%（1/80 名）であった（Table 14.3/13）。高度の有害事象の内訳は，オマリズマブ 300 mg 群で特発性蕁麻疹（6 名），アナフィラキシー反応，薬物過敏症，低血糖ショック，蕁麻疹（各 1 名），150 mg 群で特発性蕁麻疹（2 名），血管浮腫，関節痛，喘息，蕁麻疹（各 1 名），75 mg 群で特発性蕁麻疹（2 名），肋骨骨折（1 名），プラセボ群で背部痛（1 名）であった（Listing 16.2/3）。

**（3）死亡及び重篤な有害事象**

**1）死亡**

本試験では，死亡の報告はなかった。

**2）重篤な有害事象**

投与期にオマリズマブ 150 mg 群の 3 名，75 mg 群の 2 名，プラセボ群の 4 名の計 9 名に重篤な有害事象が報告された。その内訳は，オマリズマブ 150 mg 群で不安定狭心症，虫垂炎，四肢痛，及び高血圧（各 1 名），75 mg 群で胃食道逆流性疾患及び蕁麻疹（各 1 名），プラセボ群で橈骨骨折，2 型糖尿病，子宮頚部上皮異形成，及び慢性閉塞性肺疾患（各 1 名）であった。プラセボ群で 1 名（被験者番号 13004）に発現した子宮頸部上皮異形性は，データベース固定後の病理報告により原位置での子宮頚部腺癌であることが判明した。いずれの重篤な有害事象も治験薬との関連は否定された（Table 14.3/11，Listing 16.2/4）。

追跡調査期にオマリズマブ 300 mg 群の 2 名，150 mg 群の 2 名，プラセボ群の 1 名の計 5 名に重篤な有害事象が報告された。その内訳は，オマリズマブ 300 mg 群でアナフィラキシー反応及び低血糖ショック（各 1 名），150 mg 群で蕁麻疹，血管浮腫，及び人工流産（各 1 名），プラセボ群で特発性蕁麻疹（1 名）であった。オマリズマブ 300 mg 群で 1 名（被験者番号 13601）に発現したアナフィラキシー反応は，Day 283（オマリズマブ 300 mg 最終投与 142 日後）に疼痛緩和のために使用したジピロンによるものであり治験薬との関連は否定された。その他の重篤な有害事象も治験薬との関連は否定された（Table 14.3/14，Listing 16.2/4）。

**（4）投与中止に至った有害事象**

投与期に投与中止に至った有害事象の発現被験者数及び発現率をTable 4-20に示す。

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 2.5%（2/81 名），150 mg 群で 4.6%（4/87 名），75 mg 群で 2.9%（2/70 名），プラセボ群で 8.8%（7/80 名）であった。このうち，オマリズマブ 150 mg 群で 1 名に発現した血管浮腫及び蕁麻疹（同一被験者に発現），プラセボ群で 1 名に発現した慢性閉塞性肺疾患は重篤な有害事象であり，いずれも治験薬との関連は否定された。

いずれかの投与群で 2 名以上に報告された事象は，蕁麻疹及び関節痛（それぞれオマリズマブ 150 mg 群 2 名），特発性蕁麻疹（プラセボ群 2 名）であった。

**Table 4-20　投与中止に至った有害事象の発現被験者数及び発現率：投与期（Q4881g 試験，SAF）**

| | オマリズマブ 300 mg 群 N = 81 | | オマリズマブ 150 mg 群 N = 87 | | オマリズマブ 75 mg 群 N = 70 | | プラセボ群 N = 80 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| PT | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 合計 | 2 | (2.5) | 4 | (4.6) | 2 | (2.9) | 7 | (8.8) |
| 末梢性浮腫 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (1.3) |
| 薬物過敏症 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (1.3) |
| 関節痛 | 0 | (0.0) | 2 | (2.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 関節滲出液 | 0 | (0.0) | 1 | (1.1) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 関節腫脹 | 0 | (0.0) | 1 | (1.1) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 四肢痛 | 0 | (0.0) | 1 | (1.1) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 頭痛 | 1 | (1.2) | 1 | (1.1) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 喘息 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (1.3) |
| 慢性閉塞性肺疾患 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (1.3) |
| 蕁麻疹 | 1 | (1.2) | 2 | (2.3) | 1 | (1.4) | 1 | (1.3) |
| 特発性蕁麻疹 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (1.4) | 2 | (2.5) |
| 血管浮腫 | 0 | (0.0) | 1 | (1.1) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |

Source：Table 14.3/6
同一の被験者に同一 PT が複数回発現した場合，該当する PT で 1 名として集計した。

なお，投与期終了後にオマリズマブ 150 mg 群の 1 名（被験者番号 14301）は Day 148 に高度の不安定狭心症を発現し，試験を中止した。本事象は重篤であり，最終観察時までに回復した。治験薬との関連は否定された（Listing 16.2/1，Listing 16.2/3，Listing 16.2/7）。

**（5）臨床検査**

投与期及び追跡調査期とも，いずれの群も血液学的検査値のベースラインから臨床的に問題となる変動はなかった。血小板数で臨床的に注目すべき異常の基準に該当した被験者が，オマリズマブ 150 mg 群で 1 名に認められたものの，一過性の変動であった。

### （6）その他の安全性評価項目

#### 1）バイタルサイン

投与期及び追跡調査期とも，いずれの群も特定の傾向は認められなかった。

#### 2）抗オマリズマブ抗体

抗オマリズマブ抗体は，いずれの被験者でも検出されなかった。

### PK/PD の結果

本剤投与後の各評価時点の血清中オマリズマブ濃度，遊離 IgE 濃度，及び総 IgE 濃度をTable 4-21に示す。

オマリズマブ 300 mg，150 mg，75 mg を 4 週間ごとに皮下投与したとき，Week 12 及び Week 24 での血清中オマリズマブ濃度のトラフ値は投与量に比例して上昇した。Week 24 の血清中オマリズマブ濃度，遊離 IgE 濃度，及び総 IgE 濃度はいずれの投与群も Week 12 と同程度であり，Week 12 までに定常状態に達することが示唆された。本剤投与後，血清中遊離 IgE 濃度の平均値は Week 12 まで投与量に依存して低下した後 Week 24 まで維持された。血清中総 IgE 濃度の平均値は投与後 Week 12 までに 2 倍から 3 倍まで上昇した後 Week 24 まで維持され，Week 40 までにベースライン近くまで低下した。

**Table 4-21　血清中オマリズマブ，遊離 IgE，総 IgE 濃度（Q4881g 試験，PK 解析対象集団）**

| | | 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 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 評価時点 | n | Mean (SD) | n | Mean (SD) | n | Mean (SD) | n | Mean (SD) |
| 血清中オマリズマブ濃度 (μg/mL) | Day 1 投与前[a)] | 3 | 0.00458 (0.026) | 8 | 0.00742 (0.0243) | 8 | 0.0297 (0.13) | 4 | 0.00801 (0.0568) |
| | Week 12 | 72 | 30.6 (15.6) | 72 | 13.3 (7.30) | 62 | 7.41 (4.55) | 18 | NR |
| | Week 24 | 72 | 30.9 (15.3) | 73 | 14.0 (8.79) | 62 | 7.63 (4.20) | 4 | NR |
| | Week 40 | 67 | 2.01 (2.72) | 61 | 1.96 (10.2) | 48 | 0.346 (0.411) | 7 | NR |
| 血清中遊離 IgE 濃度 (IU/mL) | Day 1 投与前 | 37 | NR | 33 | NR | 35 | NR | 35 | NR |
| | Week 12 | 64 | 9.01 (10.2) | 57 | 17.7 (18.2) | 49 | 23.3 (21.6) | 25 | NR |
| | Week 24 | 66 | 8.11 (9.52) | 60 | 19.3 (20.2) | 50 | 24.8 (21.8) | 30 | NR |
| | Week 40 | 38 | NR | 31 | NR | 29 | NR | 32 | NR |
| 血清中総 IgE 濃度 (IU/mL) | Day 1 投与前 | 79 | 153 (285) | 76 | 216 (590) | 68 | 203 (346) | 75 | 161 (215) |
| | Week 12 | 70 | 508 (693) | 66 | 461 (683) | 61 | 444 (667) | 60 | 166 (237) |
| | Week 24 | 70 | 470 (664) | 70 | 533 (849) | 61 | 464 (662) | 59 | 179 (393) |
| | Week 40 | 67 | 206 (269) | 67 | 262 (684) | 55 | 209 (385) | 59 | 153 (258) |

Source：Table 14.2/54，Table 14.2/55.1，Table 14.2/56.1

n：測定可能なサンプル数

定量下限未満又は定量上限を上回る値が測定可能なサンプル数の 1/3 を超える場合に NR と示した。
定量下限：血清中オマリズマブ濃度は 0.028 μg/mL，血清中遊離 IgE 濃度は 0.83 IU/mL，血清中総 IgE 濃度は 2 IU/mL
定量上限：血清中オマリズマブ濃度はなし，血清中遊離 IgE 濃度は 62.0 IU/mL，血清中総 IgE 濃度は 5000 IU/mL

a) 定量下限未満の濃度値は 0 とした。

### 4.1.4 Q4882g 試験（参考資料）

添付資料番号：5.3.5.1-4-Q4882g 試験

**試験の標題**

A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Dose-Ranging, Placebo-Controlled Study To Evaluate The Efficacy, Response Duration And Safety of Xolair® (Omalizumab) in Patients With Chronic Idiopathic Urticaria (CIU) Who Remain Symptomatic Despite Antihistamine Treatment (H1)

**治験依頼者**

Genentech, Inc.

**治験責任医師**

Casale T，他

**治験実施医療機関**

Creighton University，他，計 55 医療機関（米国，ドイツ，ポーランド，スペイン，トルコ，デンマーク，イタリア，フランス）

**試験期間**

2011 年 3 月 10 日（最初の被験者をランダム化した日）～2012 年 6 月 27 日（最後の被験者の検査・観察終了日）

**開発の相**

第 III 相

**目的**

［主要目的］

ヒスタミン $H_1$ 受容体拮抗薬（$H_1$ antihistamine，H1AH）で効果不十分な慢性蕁麻疹（chronic urticaria，CU）患者を対象にオマリズマブの有効性をプラセボと比較して評価する。

［副次目的］

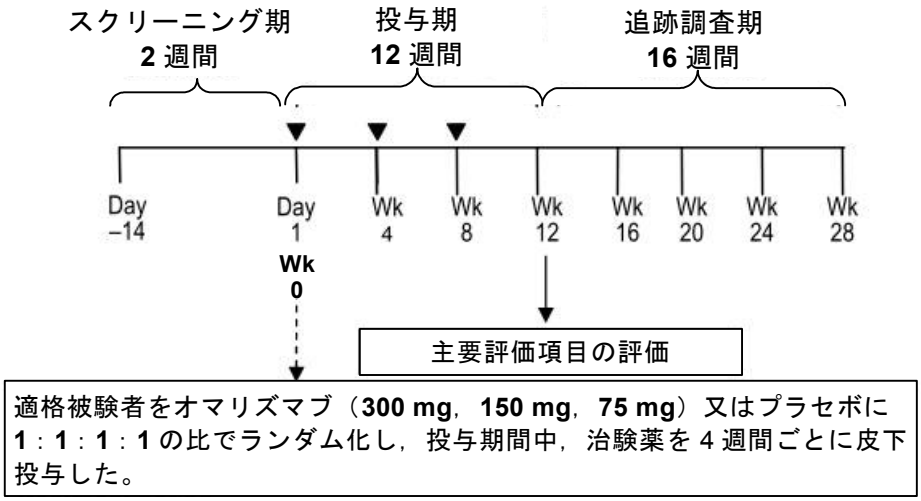
- CU 患者を対象に，オマリズマブ投与時の安全性を評価する。
- CU 患者を対象に，オマリズマブの臨床効果の発現時期を評価する。
- CU 患者を対象に，オマリズマブの用量を評価する。
- CU 患者を対象に，オマリズマブ投与中止後の反応期間を評価する。
- CU 患者を対象に，オマリズマブ投与による QOL のベネフィットを評価する。

**試験方法**

本試験は，多施設共同，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較，第 III 相試験である。試験デザインをFigure 4-1に示す。

本試験は，スクリーニング期（2 週間），投与期（12 週間），追跡調査期（16 週間）で構成された。被験者は，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，150 mg 群，75 mg 群，又はプラセボ群のいずれかに 1：1：1：1 の比で割り付けられた。投与期間中，治験薬を 4 週間ごと（Day 1，Week 4，及び Week 8）に皮下投与した。追跡調査期間中，被験者は 4 週間ごとに来院し，オマリズマブ投与時の薬物動態（pharmacokinetics，PK）及び薬力学（pharmacodynamics，PD）特性，有効性及び安全性データ，並びに抗オマリズマブ抗体の有無を調査した。なお，試験期間中，被験者は登録前と同じ用量で H1AH を継続投与した。追跡調査期に，被験者は規定された H1AH を承認用量の範囲内で増量又は 1 剤追加して服用することを可能とした。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，各国の承認用量に準じ最大 75 mg/日まで服用可能とした。

**Figure 4-1　　試験デザイン（Q4882g 試験）**




Source：Figure 1

**目標被験者数**

目標登録被験者数：300 名

**対象疾患及び主要な組入れ基準**

以下の基準を満たす患者を組み入れた。

- 12 歳から 75 歳の患者（年齢制限は地域の状況により変更される）
- 以下のすべての基準を満たし，ランダム化時（Day 1）に H1AH で効果不十分な CU と診断されている患者

- 登録前に H1AH が投与されているにもかかわらず，そう痒感及び膨疹が 8 週間以上継続している
- ランダム化前 7 日間の urticaria activity score（UAS）7 が 16 以上であり，かつ UAS7 の一構成要素である週間そう痒スコアが 8 以上である
- スクリーニング来院日（Day −14，Day −7，又は Day 1）のうち少なくとも 1 来院日で医師評価による UAS（In-Clinic UAS）が 4 以上である
- 最初のスクリーニング来院日（Day −14）直前に 3 日以上連続して，CU の治療を目的に，承認用量の H1AH が投与されていること。また，最初のスクリーニング来院日に H1AH の投与が記録されていること
- CU と診断されてから 6 ヵ月以上が経過している患者

- 文書による同意が得られており，かつ来院スケジュールを遵守し，本試験の要件を満たす意思がある患者
  - 同意の法定年齢を下回る患者では，患者自らの文書による同意のほか，法的保護者も文書により同意を示す必要がある
  - 同意の法定年齢を下回る患者では，患者と法的保護者の両方が投与・来院スケジュールを遵守し，本試験の要件を満たさなければならない
- 試験期間を通じて症状に関する電子日誌に毎日入力する意思があり，それが可能な患者
- ランダム化前 7 日間に電子日誌への入力忘れがない患者

**用量及び投与方法**

投与期間中，オマリズマブ 300 mg，150 mg，75 mg，又はプラセボを 4 週間ごと（Day 1，Week 4，Week 8）に皮下投与した。

**投与（観察）期間**

スクリーニング期：2 週間
投与期：12 週間
追跡調査期：16 週間

**評価項目**

**有効性**

**（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

**（2）副次評価項目**

- Week 12 の UAS7 のベースラインからの変化量
- Week 12 の週間膨疹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意義のある最小の差（minimally important difference, MID）が認められるまでの期間
- 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
- 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 Dermatology Life Quality Index（DLQI）総合スコアのベースラインからの変化量
- Week 4 から Week 12 までの「血管性浮腫なし」の日の割合
- Week 12 の UAS7 が 0 の被験者の割合（事後解析）

**（3）探索的評価項目**

- Week 12 の「そう痒なし」及び「膨疹なし」の日の割合のベースラインからの変化
- そう痒緩和を目的とした鎮静作用のある H1AH（ジフェンヒドラミン）の Week 12 の 1 週間あたりの投与量（錠数）のベースラインからの変化量
- Week 12 の週間睡眠障害度スコアのベースラインからの変化量
- Week 12 の週間日常生活動作障害度スコアのベースラインからの変化量

**安全性**

- 有害事象
- 臨床検査（血液学的検査）
- バイタルサイン
- 抗オマリズマブ抗体

**PK/PD**

Day 1（投与前），Week 12（投与期終了時），及び Week 28（追跡調査期終了時）の血液サンプルを採取し，以下の濃度を測定した。

- 血清中オマリズマブ濃度
- 血清中遊離免疫グロブリン E（IgE）濃度
- 血清中総 IgE 濃度

**統計手法**

**（1）解析対象集団**

ランダム化集団（randomized population，RAN）：ランダム化されたすべての被験者とし，治験薬が投与されたかどうかは問わない。解析はランダム化された投与群に基づき実施した。

Modified intention-to-treat（mITT）：ランダム化され，治験薬を 1 回以上投与された被験者。解析はランダム化された投与群に基づき実施した。

PK 解析対象集団：治験薬を 1 回以上投与され，血清中オマリズマブ濃度が 1 回以上測定された被験者。解析は実際に投与された群に基づき実施した。

安全性解析対象集団（safety analysis population，SAF）：治験薬を 1 回以上投与された被験者。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。

**（2）有効性**

特に記載のない限り，投与期の有効性評価項目の解析対象集団は mITT とした。群間比較はオマリズマブ各投与群とプラセボ群に対して行った。副次評価項目を含むすべての統計学的検定は全体の有意水準を両側 0.05 とし，階層順を用いて第一種の過誤を制御することで多重性の調整を行った。副次評価項目間の検定の階層順は，副次評価項目の項に記載された順と同じである。

主要評価項目である 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，ベースラインの週間そう痒スコア（13 未満，13 以上），体重（80 kg 未満，80 kg 以上）で調整し，共分散分析（analysis of covariance，ANCOVA）を用いてオマリズマブ各投与群とプラセボ群を比較した。Week 12 の欠測値は被験者のベースライン値で補完（baseline observation carried forward，BOCF）した。

副次評価項目のうち，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は，Cox 比例ハザード法で検定した。MID が認められない場合は，最後に週間そう痒スコアが得られた時点で打ち切りとした。Week 12 の UAS7 が 6 以下の被験者の割合，Week 12 の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 の被験者の割合は，Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）法で検定した。欠測値のある被験者はそれぞれ UAS7 が 6 を上回る，MID が認められなかった，及び UAS7 が 0 でない被験者として扱った。Week 4 から Week 12 までの「血管性浮腫なし」の日の割合は，Van Elteren 検定（層別 Wilcoxon 順位和検定）を用いた。欠測値は補完しなかった。その他の副次評価項目及び探索的評価項目は，主要評価項目と同様に解析した。ただし，DLQI 総合スコアに対しては欠測値は補完しなかった。

すべての解析では，各項目のベースラインの値（連続値は中央値で 2 つに層別）と体重（80 kg 未満，80 kg 以上）で調整した。

**（3）安全性**

安全性の解析は SAF で実施した。有害事象の標準化に際し ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities，MedDRA）を使用した。また，有害事象の日本語訳には，標準化に使用した MedDRA の日本語版（MedDRA/Japanese edition，MedDRA/J）を用いた。有害事象は特に記載のない限り，preferred term（PT）を記載した。臨床検査値及びバイタルサインは，各評価時点の実測値及びベースラインからの変化量の記述統計量を期間別及び投与群別に算出した。なお，血小板数は，治験薬投与後に「臨床的に注目すべき異常（$75 \times 10^9$/L 未満又はベースラインから 50%以上の減少）」の基準に該当した被験者を投与群別に算出した。抗オマリズマブ抗体は，産生の有無を Day 1（投与前），中止時，又は Week 28（追跡調査期終了時）に投与群別に算出した。

**（4）PK/PD**

PK/PD の解析は，PK 解析対象集団で実施した。血清中オマリズマブ濃度，血清中遊離 IgE 濃度，及び血清中総 IgE 濃度について，各測定時点の記述統計量を算出した。血清中遊離 IgE 濃度及び血清中総 IgE 濃度については，ベースラインからの変化量も投与群別に算出した。

**試験成績**

**被験者の内訳**

被験者の内訳をTable 4-1に示す。

323 名（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）がランダム化され，322 名に治験薬が投与された。このうち，304 名が投与期を完了し，290 名が試験を完了した。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）が治験薬投与を中止した。全体で最も多かった治験薬投与中止理由は有害事象で，次いで原疾患増悪であった。33 名（オマリズマブ 300 mg 群 12 名，150 mg 群 9 名，75 mg 群 7 名，プラセボ群 5 名）が試験を中止した。全体で最も多かった試験中止理由は被験者又は法的保護者による同意撤回で，次いで原疾患増悪であった。

**Table 4-1 被験者の内訳（Q4882g 試験，RAN）**

| | オマリズマブ 300 mg 群 N = 79 n (%) | オマリズマブ 150 mg 群 N = 83 n (%) | オマリズマブ 75 mg 群 N = 82 n (%) | プラセボ群 N = 79 n (%) | 合計 N = 323 n (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| 治験薬を 1 回以上投与 | 79 (100.0) | 82 (98.8) | 82 (100.0) | 79 (100.0) | 322 (99.7) |
| 投与期完了 | 77 (97.5) | 77 (92.8) | 74 (90.2) | 76 (96.2) | 304 (94.1) |
| 治験薬投与中止 | 2 (2.5) | 6 (7.2) | 8 (9.8) | 3 (3.8) | 19 (5.9) |
| 中止理由 | | | | | |
| 有害事象 | 1 (1.3) | 2 (2.4) | 3 (3.7) | 0 (0.0) | 6 (1.9) |
| 追跡不能 | 0 (0.0) | 1 (1.2) | 0 (0.0) | 1 (1.3) | 2 (0.6) |
| 医師判断による中止 | 0 (0.0) | 1 (1.2) | 1 (1.2) | 0 (0.0) | 2 (0.6) |
| 被験者又は法的保護者による同意撤回 | 1 (1.3) | 1 (1.2) | 1 (1.2) | 1 (1.3) | 4 (1.2) |
| 原疾患増悪 | 0 (0.0) | 1 (1.2) | 3 (3.7) | 1 (1.3) | 5 (1.5) |
| 試験完了 | 67 (84.8) | 74 (89.2) | 75 (91.5) | 74 (93.7) | 290 (89.8) |
| 試験中止 | 12 (15.2) | 9 (10.8) | 7 (8.5) | 5 (6.3) | 33 (10.2) |
| 中止理由 | | | | | |
| 有害事象 | 1 (1.3) | 1 (1.2) | 0 (0.0) | 1 (1.3) | 3 (0.9) |
| 追跡不能 | 2 (2.5) | 2 (2.4) | 1 (1.2) | 1 (1.3) | 6 (1.9) |
| 医師判断による中止 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.2) | 0 (0.0) | 1 (0.3) |
| 被験者又は法的保護者による同意撤回 | 3 (3.8) | 3 (3.6) | 4 (4.9) | 3 (3.8) | 13 (4.0) |
| 原疾患増悪 | 6 (7.6) | 3 (3.6) | 1 (1.2) | 0 (0.0) | 10 (3.1) |

Source：Table 14.1/2

## 解析したデータセット

解析対象集団をTable 4-2に示す。

オマリズマブ 150 mg 群にランダム化された被験者 1 名（被験者番号 20801）は，被験者の同意撤回により治験薬が投与されず，mITT から除外した。また，オマリズマブ 75 mg 群にランダム化された被験者 6 名（被験者番号 22504，21701，21901，21201，21204，及び 21706）は，オマリズマブ 150 mg が 1 回以上投与されたため，SAF 及び PK 解析対象集団ではオマリズマブ 150 mg 群に含めた。

**Table 4-2 解析対象集団（Q4882g 試験）**

| 解析対象集団 | オマリズマブ 300 mg 群 n | オマリズマブ 150 mg 群 n | オマリズマブ 75 mg 群 n | プラセボ群 n | 合計 n |
|---|---|---|---|---|---|
| RAN | 79 | 83 | 82 | 79 | 323 |
| mITT | 79 | 82 | 82 | 79 | 322 |
| PK 解析対象集団 | 79 | 88 | 76 | 79 | 322 |
| SAF | 79 | 88 | 76 | 79 | 322 |

Source：Table 14.1/5

### 主な人口統計学的データ及び疾患特性

主な人口統計学的データをTable 4-3に示す。

年齢の平均値は 42.5 歳で，女性が全体の 75.8%を占めた。人種は White が全体の 84.5%を占めた。体重の平均値は 82.4 kg で，80 kg 以上の被験者の割合は 48.4%であった。人口統計学的データに投与群間で不均衡はなかった。

**Table 4-3　　主な人口統計学的データ（Q4882g 試験，mITT）**

| | オマリズマブ 300 mg 群 N = 79 | オマリズマブ 150 mg 群 N = 82 | オマリズマブ 75 mg 群 N = 82 | プラセボ群 N = 79 | 合計 N = 322 |
|---|---|---|---|---|---|
| 年齢 (歳) | | | | | |
| Mean (SD) | 44.3 (13.7) | 43.0 (13.2) | 39.7 (15.0) | 43.1 (12.5) | 42.5 (13.7) |
| Median | 43.0 | 43.0 | 36.0 | 43.0 | 42.0 |
| Min～Max | 15～75 | 14～72 | 14～75 | 17～73 | 14～75 |
| 年齢区分 (歳) - n (%) | | | | | |
| 12～17 | 2 (2.5) | 2 (2.4) | 4 (4.9) | 2 (2.5) | 10 (3.1) |
| 18～40 | 31 (39.2) | 32 (39.0) | 42 (51.2) | 30 (38.0) | 135 (41.9) |
| 41～64 | 39 (49.4) | 45 (54.9) | 31 (37.8) | 44 (55.7) | 159 (49.4) |
| ≥ 65 | 7 (8.9) | 3 (3.7) | 5 (6.1) | 3 (3.8) | 18 (5.6) |
| 性別 - n (%) | | | | | |
| 男性 | 16 (20.3) | 17 (20.7) | 21 (25.6) | 24 (30.4) | 78 (24.2) |
| 女性 | 63 (79.7) | 65 (79.3) | 61 (74.4) | 55 (69.6) | 244 (75.8) |
| 人種 - n (%) | | | | | |
| American Indian or Alaska Native | 0 (0.0) | 1 (1.2) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.3) |
| Asian | 2 (2.5) | 1 (1.2) | 4 (4.9) | 2 (2.5) | 9 (2.8) |
| Black | 7 (8.9) | 5 (6.1) | 12 (14.6) | 4 (5.1) | 28 (8.7) |
| Native Hawaiian Other Pacific Island | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.3) | 1 (0.3) |
| White | 68 (86.1) | 70 (85.4) | 64 (78.0) | 70 (88.6) | 272 (84.5) |
| Multiracial [a)] | 1 (1.3) | 2 (2.4) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (0.9) |
| 不明 | 1 (1.3) | 3 (3.7) | 2 (2.4) | 2 (2.5) | 8 (2.5) |
| 体重 (kg) | | | | | |
| Mean (SD) | 80.3 (19.9) | 82.4 (20.7) | 82.8 (21.2) | 84.3 (25.7) | 82.4 (21.9) |
| 体重 (kg) - n (%) | | | | | |
| < 80 | 41 (51.9) | 41 (50.0) | 43 (52.4) | 41 (51.9) | 166 (51.6) |
| ≥ 80 | 38 (48.1) | 41 (50.0) | 39 (47.6) | 38 (48.1) | 156 (48.4) |
| BMI ($kg/m^2$) | | | | | |
| Mean (SD) | 29.0 (6.3) | 30.0 (7.3) | 30.2 (7.7) | 30.0 (7.7) | 29.8 (7.3) |
| Median | 28.0 | 28.2 | 28.4 | 28.0 | 28.2 |
| Min～Max | 18～48 | 18～54 | 19～50 | 18～56 | 18～56 |

Source：Table 14.1/6

a) 複数の人種的特徴を示した被験者

ベースラインの疾患特性をTable 4-4に示す。

CU の罹病期間（平均値）は 6.5 年，過去に CU に対して使用した治療薬の数（平均値）は 4.3，ベースラインの CU index 陽性の被験者の割合は 29.3%，血清中総 IgE 濃度（中央値）は 78.0 IU/mL であった。また，ベースラインの In-Clinic UAS（以降，平均値）は 5.3，UAS7 は 30.7，週間そう痒スコアは 14.0，血管性浮腫ありの被験者の割合は 40.7%であった。被験者 1 名（被験者番号 23902）は In-Clinic UAS が 2 であり，選択基準［スクリーニング来院日（Day −14，Day −7，又は Day 1）のうち少なくとも 1 来院日で In-Clinic UAS が 4 以上である］から逸脱していた。

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

| | オマリズマブ 300 mg 群 N = 79 | オマリズマブ 150 mg 群 N = 82 | オマリズマブ 75 mg 群 N = 82 | プラセボ群 N = 79 | 合計 N = 322 |
|---|---|---|---|---|---|
| CU の罹病期間 (年) | | | | | |
| n | 76 | 81 | 80 | 77 | 314 |
| Mean (SD) | 6.1 (7.3) | 7.2 (8.9) | 5.3 (7.1) | 7.2 (10.7) | 6.5 (8.6) |
| Median | 3.5 | 3.9 | 2.5 | 3.3 | 3.3 |
| Min～Max | 0.5～36.0 | 0.6～44.5 | 0.5～41.9 | 0.6～66.4 | 0.5～66.4 |
| 過去に CU に対して使用した治療薬の数 | | | | | |
| Mean (SD) | 4.3 (2.5) | 4.5 (3.2) | 4.1 (2.1) | 4.4 (2.9) | 4.3 (2.7) |
| Median | 4.0 | 4.0 | 4.0 | 3.0 | 4.0 |
| Min～Max | 1～11 | 1～17 | 1～9 | 1～13 | 1～17 |
| CU index [a] - n (%) | | | | | |
| n | 78 | 82 | 82 | 79 | 321 |
| 陽性 | 18 (23.1) | 27 (32.9) | 26 (31.7) | 23 (29.1) | 94 (29.3) |
| 陰性 | 60 (76.9) | 55 (67.1) | 56 (68.3) | 56 (70.9) | 227 (70.7) |
| 血清中総 IgE 濃度 (IU/mL) | | | | | |
| n | 72 | 80 | 79 | 77 | 308 |
| Mean (SD) | 186.9 (231.9) | 133.5 (215.8) | 173.6 (230.5) | 181.2 (249.5) | 168.2 (231.9) |
| Median | 93.5 | 69.5 | 88.0 | 76.0 | 78.0 |
| Min～Max | 5～1040 | 1～1450 | 1～1320 | 1～966 | 1～1450 |
| In-Clinic UAS [b] | | | | | |
| Mean (SD) | 5.3 (0.7) | 5.3 (0.7) | 5.4 (0.8) | 5.3 (0.7) | 5.3 (0.7) |
| Median | 5.0 | 5.0 | 6.0 | 5.0 | 5.0 |
| Min～Max | 4～6 | 4～6 | 2～6 [c] | 4～6 | 2～6 |
| UAS7 [d] | | | | | |
| Mean (SD) | 29.5 (6.9) | 31.4 (7.0) | 30.7 (6.9) | 31.0 (6.6) | 30.7 (6.8) |
| Median | 29.0 | 31.0 | 31.5 | 32.0 | 31.0 |
| Min～Max | 16.5～42.0 | 17.0～42.0 | 16.5～42.0 | 17.0～42.0 | 16.5～42.0 |
| 週間そう痒スコア [d] | | | | | |
| Mean (SD) | 13.7 (3.5) | 14.2 (4.1) | 14.0 (3.7) | 14.0 (3.4) | 14.0 (3.7) |
| Median | 13.5 | 13.5 | 13.5 | 14.0 | 13.5 |
| Min～Max | 8.0～21.0 | 8.0～21.0 | 8.0～21.0 | 8.0～21.0 | 8.0～21.0 |

| | オマリズマブ 300 mg 群 N = 79 | オマリズマブ 150 mg 群 N = 82 | オマリズマブ 75 mg 群 N = 82 | プラセボ群 N = 79 | 合計 N = 322 |
|---|---|---|---|---|---|
| 週間そう痒スコア [d] - n (%) | | | | | |
| < 13 | 37 (46.8) | 36 (43.9) | 34 (41.5) | 34 (43.0) | 141 (43.8) |
| ≥ 13 | 42 (53.2) | 46 (56.1) | 48 (58.5) | 45 (57.0) | 181 (56.2) |
| 週間膨疹スコア [d] | | | | | |
| Mean (SD) | 15.8 (4.6) | 17.1 (4.1) | 16.8 (4.2) | 17.0 (4.2) | 16.7 (4.3) |
| Median | 16.0 | 18.5 | 17.5 | 18.0 | 17.8 |
| Min～Max | 7.0～21.0 | 7.0～21.0 | 8.0～21.0 | 6.0～21.0 | 6.0～21.0 |
| 血管性浮腫の有無 [d] - n (%) | | | | | |
| あり | 32 (40.5) | 38 (46.3) | 31 (37.8) | 30 (38.0) | 131 (40.7) |
| なし | 47 (59.5) | 44 (53.7) | 51 (62.2) | 49 (62.0) | 191 (59.3) |
| 抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体濃度 - n (%) | | | | | |
| n | 75 | 82 | 82 | 77 | 316 |
| 高値 (> 34.99 U/mL) | 11 (14.7) | 17 (20.7) | 17 (20.7) | 10 (13.0) | 55 (17.4) |
| 基準範囲 (≤ 34.99 U/mL) | 64 (85.3) | 65 (79.3) | 65 (79.3) | 67 (87.0) | 261 (82.6) |

Source：Table 14.1/7

a) CU index は抗高親和性 IgE 受容体（high affinity IgE receptors，FcεRI）自己抗体等，好塩基球中のヒスタミンを遊離させる因子の有無を評価する。

b) In-Clinic UAS のベースライン値は，スクリーニング来院日（Day −14，Day −7，又は Day 1）のうち最大値を用いた。

c) 選択基準［スクリーニング来院日（Day −14，Day −7，又は Day 1）のうち少なくとも 1 来院日で In-Clinic UAS が 4 以上である］から逸脱した被験者 1 名（被験者番号 23902）を含む。当該被験者のスクリーニング来院日の In-Clinic UAS は 2 であった。

d) 電子日誌で収集されたデータに基づく。

## 有効性の結果

### （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をTable 4-5に，Week 28 までの週間そう痒スコアのベースラインからの平均変化量の推移図をFigure 4-2に示す。

Week 12 の週間そう痒スコア（平均値）は，すべての投与群でベースラインに比べて減少した。Week 12 の週間そう痒スコアのベースラインからの変化量は，オマリズマブ投与群（オマリズマブ 300 mg 群，150 mg 群，及び 75 mg 群）がプラセボ群に比べていずれも大きく，変化量（最小二乗平均値）のプラセボ群との差はそれぞれ−4.81，−3.04，−0.69 であった。このうちオマリズマブ 300 mg 群及び 150 mg 群はプラセボ群に比べていずれも有意差（300 mg 群：$p < 0.0001$，150 mg 群：$p = 0.0011$，ANCOVA t-検定）がみられた。

**Table 4-5 Week 12 の週間そう痒スコアのベースラインからの変化量（Q4882g 試験, mITT）**

| | オマリズマブ 300 mg 群 N = 79 | オマリズマブ 150 mg 群 N = 82 | オマリズマブ 75 mg 群 N = 82 | プラセボ群 N = 79 |
|---|---|---|---|---|
| ベースラインからの変化量 | | | | |
| Mean (SD) | −9.77 (5.95) | −8.14 (6.44) | −5.87 (6.45) | −5.14 (5.58) |
| Min～Max | −21.0～4.5 | −21.0～5.1 | −21.0～10.0 | −20.5～6.0 |
| Mean の 95% CI | (−11.10, −8.44) | (−9.55, −6.72) | (−7.28, −4.45) | (−6.39, −3.89) |
| プラセボ群との差 | | | | |
| LS mean [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 | — |

Source：Table 14.2/1

週間そう痒スコアのベースライン値は初回投与日前 7 日間の電子日誌データを用いて計算した。

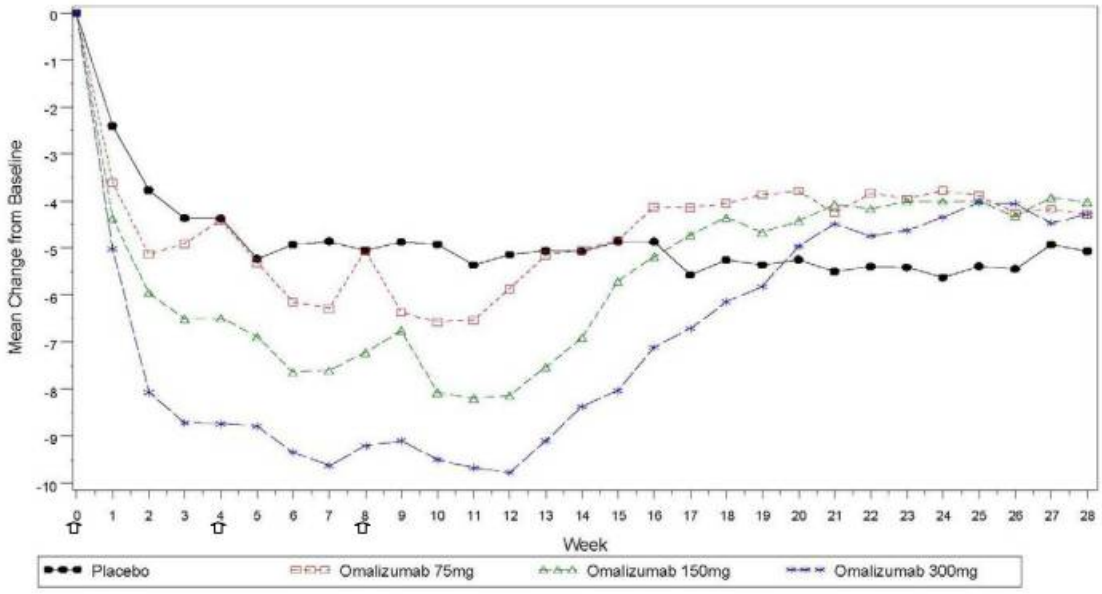
Week 12 の欠測値は BOCF により補完した。

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。

週間そう痒スコアは，すべての投与群で Week 1 から減少し始め，オマリズマブ 300 mg 群及び 150 mg 群の平均変化量は，Week 12 まですべての評価時点でプラセボ群に比べて大きかった。オマリズマブ投与群のベースラインからの平均変化量は用量に依存して増加した。Week 12 以降，オマリズマブ投与群の週間そう痒スコアは増加したが，Week 28 までの試験期間を通じて，ベースライン値には戻らなかった。

**Figure 4-2　　Week 28 までの週間そう痒スコアのベースラインからの平均変化量の推移（Q4882g 試験，mITT）**




Source：Figure 3
欠測値は BOCF により補完した。

### （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

Week 12 の UAS7 のベースラインからの変化量をTable 4-6に，Week 28 までの UAS7 のベースラインからの平均変化量の推移図をFigure 4-3に示す。

Week 12 の UAS7（平均値）は，すべての投与群でベースラインに比べて減少した。Week 12 の UAS7 のベースラインからの変化量は，オマリズマブ 300 mg 群，150 mg 群，及び 75 mg 群がプラセボ群に比べていずれも大きく，変化量（最小二乗平均値）のプラセボ群との差はそれぞれ−12.40，−7.69，−2.73 であった。このうちオマリズマブ 300 mg 群及び 150 mg 群はプラセボ群に比べていずれも有意差（300 mg 群：$p < 0.0001$，150 mg 群：$p = 0.0001$，ANCOVA t-検定）がみられた。第一種の過誤を制御する階層的検定に従い，オマリズマブ 75 mg 群とプラセボ群との群間比較は評価しなかった。

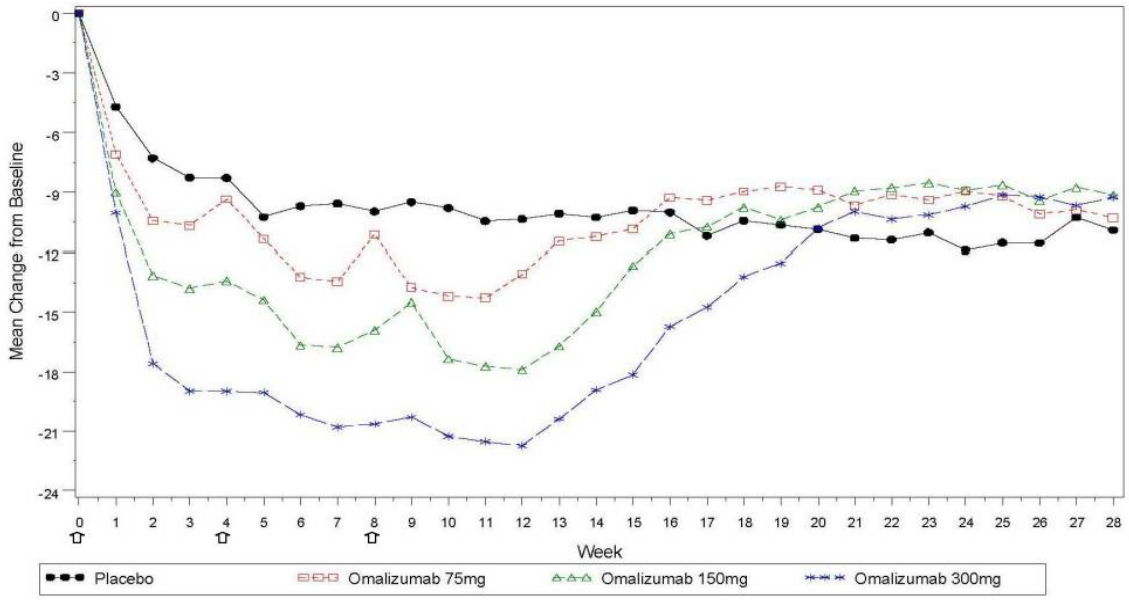
**Table 4-6 Week 12 の UAS7 のベースラインからの変化量（Q4882g 試験，mITT）**

| | オマリズマブ 300 mg 群 N = 79 | オマリズマブ 150 mg 群 N = 82 | オマリズマブ 75 mg 群 N = 82 | プラセボ群 N = 79 |
|---|---|---|---|---|
| ベースラインからの変化量 | | | | |
| Mean (SD) | −21.74 (12.78) | −17.89 (13.23) | −13.08 (12.67) | −10.36 (11.61) |
| Min～Max | −42.0～13.5 | −42.0～6.4 | −42.0～11.5 | −34.0～11.0 |
| Mean の 95% CI | (−24.60, −18.87) | (−20.79, −14.98) | (−15.86, −10.30) | (−12.96, −7.76) |
| プラセボ群との差 | | | | |
| LS mean [a)] | −12.40 | −7.69 | −2.73 | — |
| LS mean の差の 95% CI | (−16.13, −8.66) | (−11.49, −3.88) | (−6.53, 1.07) | — |
| プラセボ群に対する p 値 [b)] | < 0.0001 | 0.0001 | 0.1575 | — |

Source：Table 14.2/3
UAS7 のベースライン値は初回投与日前 7 日間の電子日誌データを用いて計算した。
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 UAS7（< 中央値，≥ 中央値）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。

UAS7 は，すべての投与群で Week 1 から減少し始め，オマリズマブ投与群の平均変化量は，Week 12 まですべての評価時点でプラセボ群に比べて大きかった。オマリズマブ投与群のベースラインからの平均変化量は用量に依存して増加した。Week 12 以降，オマリズマブ投与群の UAS7 は増加したが，Week 28 までの試験期間を通じて，ベースライン値には戻らなかった。

**Figure 4-3　Week 28 までの UAS7 のベースラインからの平均変化量の推移（Q4882g 試験，mITT）**




Source：Figure 4
欠測値は BOCF により補完した。

**2）Week 12 の週間膨疹スコアのベースラインからの変化量**

Week 12 の週間膨疹スコアのベースラインからの変化量をTable 4-7に，Week 28 までの週間膨疹スコアのベースラインからの平均変化量の推移図をFigure 4-4に示す。

Week 12 の週間膨疹スコア（平均値）は，すべての投与群でベースラインに比べて減少した。Week 12 の週間膨疹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 群，150 mg 群，及び 75 mg 群がプラセボ群に比べていずれも大きく，変化量（最小二乗平均値）のプラセボ群との差はそれぞれ−7.09，−4.51，−2.01 であった。このうちオマリズマブ 300 mg 群及び 150 mg 群はプラセボ群に比べていずれも有意差（300 mg 群：$p < 0.0001$，150 mg 群：$p < 0.0001$，ANCOVA t-検定）がみられた。第一種の過誤を制御する階層的検定に従い，オマリズマブ 75 mg 群とプラセボ群との群間比較は評価しなかった。

**Table 4-7 Week 12 の週間膨疹スコアのベースラインからの変化量（Q4882g 試験，mITT）**

| | オマリズマブ 300 mg 群 N = 79 | オマリズマブ 150 mg 群 N = 82 | オマリズマブ 75 mg 群 N = 82 | プラセボ群 N = 79 |
|---|---|---|---|---|
| ベースラインからの変化量 | | | | |
| Mean (SD) | −11.97 (7.58) | −9.75 (7.28) | −7.21 (6.96) | −5.22 (6.56) |
| Min～Max | −21.0～10.5 | −21.0～3.0 | −21.0～8.5 | −19.5～5.5 |
| Mean の 95% CI | (−13.66, −10.27) | (−11.35, −8.15) | (−8.74, −5.68) | (−6.69, −3.75) |
| プラセボ群との差 | | | | |
| LS mean [a)] | −7.09 | −4.51 | −2.01 | — |
| LS mean の差の 95% CI | (−9.26, −4.93) | (−6.65, −2.36) | (−4.11, 0.09) | — |
| プラセボ群に対する p 値 [b)] | < 0.0001 | < 0.0001 | 0.0603 | — |

Source：Table 14.2/5

週間膨疹スコアのベースライン値は初回投与日前 7 日間の電子日誌データを用いて計算した。

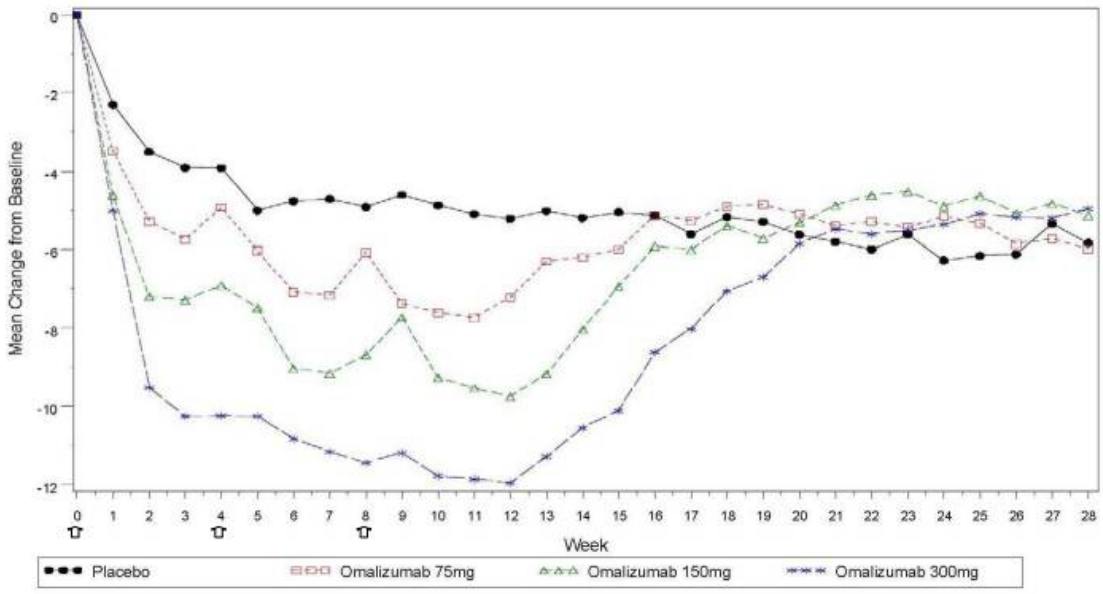
Week 12 の欠測値は BOCF により補完した。

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膨疹スコア（< 中央値，≥ 中央値）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。

週間膨疹スコアは，すべての投与群で Week 1 から減少し始め，オマリズマブ投与群の平均変化量は，Week 12 まですべての評価時点でプラセボ群に比べて大きかった。オマリズマブ投与群のベースラインからの平均変化量は用量に依存して増加した。Week 12 以降，オマリズマブ投与群の週間膨疹スコアは増加したが，Week 28 までの試験期間を通じて，ベースライン値には戻らなかった。

**Figure 4-4　　Week 28 までの週間膨疹スコアのベースラインからの平均変化量の推移（Q4882g 試験，mITT）**




Source：Figure 5
欠測値は BOCF により補完した。

**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**

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をTable 4-8に示す。

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（中央値）は，オマリズマブ 300 mg 群（1.0 週），150 mg 群（2.0 週），75 mg 群（2.0 週）がプラセボ群（4.0 週）に比べていずれも短かった。このうち，オマリズマブ 300 mg 群及び 150 mg 群はプラセボ群に比べていずれも有意差（300 mg 群：$p < 0.0001$，150 mg 群：$p = 0.0101$，Cox 比例ハザードモデル）がみられた。第一種の過誤を制御する階層的検定に従い，オマリズマブ 75 mg 群とプラセボ群との群間比較は評価しなかった。

**Table 4-8 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（Q4882g 試験，mITT）**

| | オマリズマブ 300 mg 群 N = 79 | オマリズマブ 150 mg 群 N = 82 | オマリズマブ 75 mg 群 N = 82 | プラセボ群 N = 79 |
|---|---|---|---|---|
| MID [a)] が認められた被験者数 n (%) | 70 (88.6) | 67 (81.7) | 65 (79.3) | 60 (75.9) |
| MID が認められるまでの期間 (週) [b), c)] | | | | |
| Median | 1.0 | 2.0 | 2.0 | 4.0 |
| Min～Max | 1.0～12.0+ | 1.0～12.0+ | 0.0+～12.0+ | 1.0～12.0+ |
| Median の 95% CI [d)] | (1.0, 2.0) | (1.0, 2.0) | (2.0, 3.0) | (3.0, 5.0) |
| プラセボ群に対するハザード比 [e)] | 2.12 | 1.59 | 1.43 | — |
| ハザード比の 95% CI | (1.48, 3.03) | (1.12, 2.26) | (1.00, 2.05) | — |
| プラセボ群に対する p 値 | < 0.0001 | 0.0101 | 0.0478 [f)] | — |

Source：Table 14.2/7

a) 週間そう痒スコアにおける MID は，ベースラインからの減少が 5 以上と定義した。

b) 初回投与から週間そう痒スコアで MID が最初に認められるまでの期間（週）。MID が認められなかった被験者については Week 12 までの欠測でない最終の評価時点又は投与中止時点で打ち切りとし，「+」で表した。

c) Kaplan-Meier 推定値に基づき要約した。

d) Brookmeyer and Crowley の方法を用いて算出した。

e) Cox 比例ハザードモデルを用いて解析し，モデルには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）を含めた。

f) $p < 0.05$ だが，階層的な検定方法に基づき統計的に有意ではない。

### 4）Week 12 の UAS7 が 6 以下の被験者の割合

Week 12 の UAS7 が 6 以下の被験者の割合をTable 4-9に示す。

Week 12 の UAS7 が 6 以下の被験者の割合は，オマリズマブ 300 mg 群（65.8%），150 mg 群（42.7%），75 mg 群（26.8%）がプラセボ群（19.0%）と比べていずれも高く，このうちオマリズマブ 300 mg 群及び 150 mg 群はプラセボ群に比べていずれも有意差（300 mg 群：$p < 0.0001$，150 mg 群：$p = 0.0010$，CMH 検定）がみられた。第一種の過誤を制御する階層的検定に従い，オマリズマブ 75 mg 群とプラセボ群との群間比較は評価しなかった。

**Table 4-9 Week 12 の UAS7 が 6 以下の被験者の割合（Q4882g 試験，mITT）**

| | オマリズマブ 300 mg 群 N = 79 | オマリズマブ 150 mg 群 N = 82 | オマリズマブ 75 mg 群 N = 82 | プラセボ群 N = 79 |
|---|---|---|---|---|
| UAS7 が 6 以下の被験者数 n (%) | 52 (65.8) | 35 (42.7) | 22 (26.8) | 15 (19.0) |
| プラセボ群に対する p 値 [a)] | < 0.0001 | 0.0010 | 0.3419 | — |

Source：Table 14.2/8

Week 12 より前に試験を中止した被験者又は Week 12 の UAS7 が欠測の被験者は UAS7 > 6 として集計した。

a) p 値は CMH 検定を用いてベースラインの UAS7（< 中央値，≥ 中央値）及び体重（< 80 kg，≥ 80 kg）で層別して解析した。

**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をTable 4-10に示す。

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，オマリズマブ 300 mg 群（78.5%），150 mg 群（69.5%），75 mg 群（56.1%）がプラセボ群（48.1%）と比べていずれも高く，このうちオマリズマブ 300 mg 群及び 150 mg 群ではプラセボ群に比べていずれも有意差（300 mg 群：$p < 0.0001$，150 mg 群：$p = 0.0045$，CMH 検定）がみられた。第一種の過誤を制御する階層的検定に従い，オマリズマブ 75 mg 群とプラセボ群との群間比較は評価しなかった。

**Table 4-10　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（Q4882g 試験，mITT）**

| | オマリズマブ 300 mg 群 N = 79 | オマリズマブ 150 mg 群 N = 82 | オマリズマブ 75 mg 群 N = 82 | プラセボ群 N = 79 |
|---|---|---|---|---|
| MID [a)] が認められた被験者数 n (%) | 62 (78.5) | 57 (69.5) | 46 (56.1) | 38 (48.1) |
| プラセボ群に対する p 値 [b)] | < 0.0001 | 0.0045 | 0.4366 | — |

Source：Table 14.2/9

Week 12 より前に試験を中止した被験者又は Week 12 の週間そう痒スコアが欠測の被験者は MID が認められなかったものとして集計した。

a) 週間そう痒スコアにおける MID は，ベースラインからの減少が 5 以上と定義した。

b) p 値は CMH 検定を用いて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）で層別して解析した。

**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**

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をTable 4-11に示す。

Week 12 の週間最大膨疹の長径スコア（平均値）は，すべての投与群でベースラインに比べて減少した。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は，オマリズマブ 300 mg 群，150 mg 群，及び 75 mg 群がプラセボ群に比べていずれも大きく，変化量（最小二乗平均値）のプラセボ群との差はそれぞれ−7.15，−3.76，−2.48 であった。このうちオマリズマブ 300 mg 群及び 150 mg 群はプラセボ群に比べていずれも有意差（300 mg 群：$p < 0.0001$，150 mg：$p < 0.0001$，ANCOVA t-検定）がみられた。第一種の過誤を制御する階層的検定に従い，オマリズマブ 75 mg 群とプラセボ群との群間比較は評価しなかった。

**Table 4-11 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（Q4882g 試験，mITT）**

| | オマリズマブ 300 mg 群 N = 79 | オマリズマブ 150 mg 群 N = 82 | オマリズマブ 75 mg 群 N = 82 | プラセボ群 N = 79 |
|---|---|---|---|---|
| ベースラインからの変化量 | | | | |
| Mean (SD) | −11.00 (7.18) | −7.84 (6.75) | −6.52 (6.33) | −4.04 (5.55) |
| Min～Max | −21.0～7.5 | −21.0～1.5 | −21.0～7.5 | −18.5～7.5 |
| Mean の 95% CI | (−12.61, −9.39) | (−9.32, −6.35) | (−7.91, −5.12) | −5.28, −2.79 |
| プラセボ群との差 | | | | |
| LS mean [a)] | −7.15 | −3.76 | −2.48 | — |
| LS mean の差の 95% CI | (−9.03, −5.27) | (−5.61, −1.90) | (−4.32, −0.65) | — |
| プラセボ群に対する p 値 [b)] | < 0.0001 | < 0.0001 | 0.0082 [c)] | — |

Source：Table 14.2/10

Week 12 の欠測値は BOCF により補完した。

週間最大膨疹の長径スコアのベースライン値は初回投与日前 7 日間の電子日誌データを用いて計算した。

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最大膨疹の長径スコア（< 中央値，≥ 中央値）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) $p < 0.05$ だが，階層的な検定方法に基づき統計的に有意ではない。

### 7）Week 12 の DLQI 総合スコアのベースラインからの変化量

Week 12 の DLQI 総合スコアのベースラインからの変化量をTable 4-12に示す。

Week 12 の DLQI 総合スコア（平均値）は，すべての投与群でベースラインに比べて減少した。Week 12 の DLQI 総合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 群，150 mg 群，及び 75 mg 群がプラセボ群に比べていずれも大きく，変化量（最小二乗平均値）のプラセボ群との差はそれぞれ−3.79，−2.51，−1.68 であった。このうちオマリズマブ 300 mg 群及び 150 mg 群はプラセボ群に比べて有意差（300 mg 群：$p < 0.0004$，150 mg：$p < 0.0215$，ANCOVA t-検定）がみられた。第一種の過誤を制御する階層的検定に従い，オマリズマブ 75 mg 群とプラセボ群との群間比較は評価しなかった。

**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（Q4882g 試験，mITT）**

| | オマリズマブ 300 mg 群 N = 79 | オマリズマブ 150 mg 群 N = 82 | オマリズマブ 75 mg 群 N = 82 | プラセボ群 N = 79 |
|---|---|---|---|---|
| ベースラインからの変化量 | | | | |
| n | 73 | 70 | 68 | 69 |
| Mean (SD) | −10.15 (6.83) | −8.29 (6.31) | −7.50 (7.16) | −6.09 (7.47) |
| Min～Max | −27.0～8.0 | −27.0～6.0 | −26.0～11.0 | −25.0～13.0 |
| Mean の 95% CI | (−11.75, −8.56) | (−9.79, −6.78) | (−9.23, −5.77) | (−7.88, −4.29) |
| プラセボ群との差 | | | | |
| LS mean [a)] | −3.79 | −2.51 | −1.68 | — |
| LS mean の差の 95% CI | (−5.85, −1.73) | (−4.64, −0.38) | (−3.82, 0.45) | — |
| プラセボ群に対する p 値 [b)] | 0.0004 | 0.0215 | 0.1207 | — |

Source：Table 14.2/12

n：Week 12 のスコアが得られた被験者数

DLQI 総合スコアのベースライン値は Day 1 投与前の測定値とした。

Week 12 のスコアの欠測値の補完は行わなかった。

a) LS mean は ANCOVA モデルによる推定値である。ベースラインの DLQI 総合スコア（< 中央値，≥ 中央値）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。

### 8）Week 4 から Week 12 までの「血管性浮腫なし」の日の割合

Week 4 から Week 12 までの「血管性浮腫なし」の日の割合をTable 4-13に示す。

Week 4 から Week 12 までの「血管性浮腫なし」の日の割合（平均値）は，オマリズマブ 300 mg 群（95.5%），150 mg 群（91.6%），75 mg 群（93.5%）がプラセボ群（89.2%）に比べていずれも大きく，このうちオマリズマブ 300 mg 群はプラセボ群に比べて有意差（$p < 0.0001$，層別 Wilcoxon 順位和検定）がみられた。第一種の過誤を制御する階層的検定に従い，オマリズマブ 75 mg 群とプラセボ群との群間比較は評価しなかった。

**Table 4-13　Week 4 から Week 12 までの「血管性浮腫なし」の日の割合（Q4882g 試験，mITT）**

| | オマリズマブ 300 mg 群 N = 79 | オマリズマブ 150 mg 群 N = 82 | オマリズマブ 75 mg 群 N = 82 | プラセボ群 N = 79 |
|---|---|---|---|---|
| n | 74 | 74 | 71 | 70 |
| Mean (SD) (%) | 95.5 (14.5) | 91.6 (17.4) | 93.5 (14.9) | 89.2 (19.0) |
| Median (%) | 100.0 | 100.0 | 100.0 | 100.0 |
| Min～Max (%) | 17.9～100.0 | 14.3～100.0 | 30.4～100.0 | 15.4～100.0 |
| Mean の 95% CI (%) | (92.1, 98.8) | (87.6, 95.6) | (90.0, 97.0) | (84.7, 93.7) |
| プラセボに対する p 値 a) | < 0.0001 | 0.0905 | 0.1361 | — |

Source：Table 14.2/15.1

n：Week 4 から Week 12 までのデータが得られた被験者数

Week 4 来院日前に試験を中止した被験者又は Week 4 来院日から Week 12 来院日までの期間で電子日誌への入力がない日が 40%を超えた被験者は解析に含めなかった。また，欠測値の補完は行わなかった。

「血管性浮腫なし」の日の割合は，Week 4 来院日から Week 12 来院日の前日までの期間に，被験者が電子日誌の血管性浮腫の有無に関する質問に「なし」と回答した日数を，電子日誌に入力されている日の総数で割った値とした。

a) p 値は層別 Wilcoxon 順位和検定を用いてベースラインの血管性浮腫の有無（「あり」又は「なし」）及び体重（< 80 kg，≥ 80 kg）により層別して解析した。

### 9）Week 12 の UAS7 が 0 の被験者の割合

Week 12 の UAS7 が 0 の被験者の割合をTable 4-14に示す。

Week 12 の UAS7 が 0 の被験者の割合は，オマリズマブ 300 mg 群（44.3%），150 mg 群（22.0%），75 mg 群（15.9%）がプラセボ群（5.1%）と比べていずれも高く，このうちオマリズマブ 300 mg 群及び 150 mg 群ではプラセボ群に比べて有意差（300 mg 群：p < 0.0001，150 mg 群：p = 0.0019，CMH 検定）がみられた。本解析は事後解析であるため，第一種の過誤は制御されていない。

**Table 4-14　Week 12 の UAS7 が 0 の被験者の割合（Q4882g 試験，mITT）**

| | オマリズマブ 300 mg 群 N = 79 | オマリズマブ 150 mg 群 N = 82 | オマリズマブ 75 mg 群 N = 82 | プラセボ群 N = 79 |
|---|---|---|---|---|
| UAS7 が 0 の被験者数 n (%) | 35 (44.3) | 18 (22.0) | 13 (15.9) | 4 (5.1) |
| プラセボ群に対する p 値 a) | < 0.0001 | 0.0019 | 0.0280 | — |

Source：Table 14.2/53

Week 12 より前に試験を中止した被験者又は Week 12 の UAS7 が欠測の被験者は UAS7 が 0 でないものとして集計した。

a) p 値は CMH 検定を用いてベースラインの UAS7（< 中央値，≥ 中央値）及び体重（< 80 kg，≥ 80 kg）で層別して解析した。

### (3) 探索的評価項目

主な探索的評価項目の結果をTable 4-15に示す。

探索的評価項目では，ベースラインからの変化量（変化率）はプラセボ群に比べてオマリズマブ投与群で大きく，また，オマリズマブの用量に依存して増加した。

**Table 4-15 主な探索的評価項目の結果（Q4882g 試験，mITT）**

| | オマリズマブ 300 mg 群 N = 79 | オマリズマブ 150 mg 群 N = 82 | オマリズマブ 75 mg 群 N = 82 | プラセボ群 N = 79 |
|---|---|---|---|---|
| Week 12 の「そう痒なし」及び「膨疹なし」の日の割合のベースラインからの変化（%） | | | | |
| Mean (SD) | 57.6 (44.4) | 36.6 (42.6) | 29.0 (39.5) | 15.2 (29.3) |
| プラセボ群に対する p 値 | < 0.0001 | 0.0003 | 0.0136 | — |
| そう痒緩和を目的とした鎮静作用のある H1AH（ジフェンヒドラミン）の Week 12 の 1 週間あたりの投与量（錠数）のベースラインからの変化量（錠） | | | | |
| Mean (SD) | −4.14 (5.36) | −3.72 (5.94) | −2.33 (6.11) | −2.21 (4.96) |
| プラセボ群に対する p 値 | 0.0138 | 0.0682 | 0.9120 | — |
| Week 12 の週間睡眠障害度スコアのベースラインからの変化量 | | | | |
| Mean (SD) | −8.62 (6.09) | −6.94 (6.49) | −5.65 (6.63) | −5.43 (5.67) |
| プラセボ群に対する p 値 | 0.0001 | 0.0683 | 0.8321 | — |
| Week 12 の週間日常生活動作障害度スコアのベースラインからの変化量 | | | | |
| Mean (SD) | −9.37 (6.34) | −7.26 (6.63) | −6.22 (6.80) | −5.17 (5.59) |
| プラセボ群に対する p 値 | < 0.0001 | 0.0152 | 0.2229 | — |

Source：Table 14.2/18.2，Table 14.2/19，Table 14.2/20，Table 14.2/21

## 安全性の結果

### （1）治験薬の曝露状況

治験薬の曝露状況をTable 4-16に示す。

治験薬投与期間の平均値は，オマリズマブ投与群で 11.2～11.8 週，プラセボ群で 11.7 週であった。ほとんどの被験者の投与回数は 3 回であった。

**Table 4-16　治験薬の曝露状況（Q4882g 試験，SAF）**

| | オマリズマブ 300 mg 群 N = 79 | オマリズマブ 150 mg 群 N = 88 | オマリズマブ 75 mg 群 N = 76 | プラセボ群 N = 79 |
|---|---|---|---|---|
| 投与期間 (週) | | | | |
| Mean (SD) | 11.8 (0.9) | 11.7 (1.6) | 11.2 (2.2) | 11.7 (1.4) |
| Median | 12.0 | 12.0 | 12.0 | 12.0 |
| Min～Max | 4～13 | 4～13 | 4～13 | 4～13 |
| 投与期間 (週) - n (%) | | | | |
| 1～4 | 1 (1.3) | 3 (3.4) | 6 (7.9) | 2 (2.5) |
| 5～8 | 0 (0.0) | 2 (2.3) | 2 (2.6) | 1 (1.3) |
| 9～12 | 77 (97.5) | 77 (87.5) | 67 (88.2) | 72 (91.1) |
| > 12 | 1 (1.3) | 6 (6.8) | 1 (1.3) | 4 (5.1) |
| 投与回数 (回) | | | | |
| Mean (SD) | 3.0 (0.2) | 2.9 (0.4) | 2.8 (0.6) | 2.9 (0.3) |
| Median | 3.0 | 3.0 | 3.0 | 3.0 |
| Min～Max | 1～3 | 1～3 | 1～3 | 1～3 |
| 総投与量 (mg) | | | | |
| n | 79 | 88 | 76 | 0 |
| Mean (SD) | 889.2 (71.5) | 430.7 (62.6) | 211.2 (41.9) | NE |
| Median | 900.0 | 450.0 | 225.0 | NE |
| Min～Max | 300～950 | 150～450 | 75～225 | NE |
| 投与しなかった回数 (回) - n (%) | | | | |
| 0 | 78 (98.7) | 83 (94.3) | 68 (89.5) | 76 (96.2) |
| 1 | 0 (0.0) | 2 (2.3) | 2 (2.6) | 1 (1.3) |
| 2 | 1 (1.3) | 3 (3.4) | 6 (7.9) | 2 (2.5) |

Source：Table 14.3/1

NE：評価不能

投与期間：最終投与日 − 初回投与日 + 1 日 + 28 日（表中は週で表記）

### （2）有害事象

#### 1）有害事象

投与期の比較的よくみられる有害事象発現被験者数及び発現率（いずれかの投与群で発現率が 3%以上）をTable 4-17に示す。

投与期の有害事象発現率は，オマリズマブ 300 mg 群で 44.3%（35/79 名），150 mg 群で 47.7%（42/88 名），75 mg 群で 42.1%（32/76 名），プラセボ群で 40.5%（32/79 名）であった。オマリズマブ投与群の有害事象発現率は，プラセボ群と比較して 1.6%～7.2%高かった。PT 別で，全体で最も発現率が高かった有害事象は頭痛であり，次いで鼻咽頭炎であった。頭痛の発現率は，オマリズマブ 300 mg 群で 7.6%，150 mg 群で 15.9%，75 mg 群で 1.3%，プラセボ群で 6.3%であり，オマリズマブ 150 mg 群で最も高かった。鼻咽頭炎の発現率は，オマリズマブ 300 mg 群で 8.9%，150 mg 群で 5.7%，75 mg 群で 10.5%，プラセボ群で 5.1%であり，オマリズマブ 75 mg 群で最も高かった。

**Table 4-17　比較的よくみられる有害事象発現被験者数及び発現率（いずれかの投与群で発現率が 3%以上）：投与期（Q4882g 試験，SAF）**

| SOC | オマリズマブ 300 mg 群 N = 79 | | オマリズマブ 150 mg 群 N = 88 | | オマリズマブ 75 mg 群 N = 76 | | プラセボ群 N = 79 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| PT | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 合計 | 35 | (44.3) | 42 | (47.7) | 32 | (42.1) | 32 | (40.5) |
| 胃腸障害 | 5 | (6.3) | 8 | (9.1) | 4 | (5.3) | 9 | (11.4) |
| 下痢 | 2 | (2.5) | 2 | (2.3) | 1 | (1.3) | 3 | (3.8) |
| 感染症および寄生虫症 | 20 | (25.3) | 15 | (17.0) | 18 | (23.7) | 14 | (17.7) |
| 鼻咽頭炎 | 7 | (8.9) | 5 | (5.7) | 8 | (10.5) | 4 | (5.1) |
| 上気道感染 | 4 | (5.1) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 4 | (5.1) |
| 副鼻腔炎 | 3 | (3.8) | 0 | (0.0) | 2 | (2.6) | 1 | (1.3) |
| 気管支炎 | 3 | (3.8) | 0 | (0.0) | 2 | (2.6) | 2 | (2.5) |
| 尿路感染 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 3 | (3.9) | 0 | (0.0) |
| ウイルス性上気道感染 | 0 | (0.0) | 3 | (3.4) | 1 | (1.3) | 0 | (0.0) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 6 | (7.6) | 8 | (9.1) | 4 | (5.3) | 5 | (6.3) |
| 関節痛 | 3 | (3.8) | 1 | (1.1) | 1 | (1.3) | 1 | (1.3) |
| 神経系障害 | 7 | (8.9) | 15 | (17.0) | 5 | (6.6) | 5 | (6.3) |
| 頭痛 | 6 | (7.6) | 14 | (15.9) | 1 | (1.3) | 5 | (6.3) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 6 | (7.6) | 4 | (4.5) | 7 | (9.2) | 4 | (5.1) |
| 特発性蕁麻疹 | 1 | (1.3) | 0 | (0.0) | 3 | (3.9) | 1 | (1.3) |

Source：Table 14.3/31

PT はオマリズマブ 300 mg 群での発現率が高い順に提示した。

同一の被験者に同一 PT が複数回発現した場合，該当する PT で 1 名として集計した。また，同一の被験者に同一 SOC 内の PT が複数回発現した場合，該当する SOC で 1 名として集計した。

追跡調査期の比較的よくみられる有害事象発現被験者数及び発現率（いずれかの投与群で発現率が 3%以上）をTable 4-18に示す。

追跡調査期の有害事象発現率は，オマリズマブ 300 mg 群で 46.8%（37/79 名），150 mg 群で 47.7%（42/88 名），75 mg 群で 34.2%（26/76 名），プラセボ群で 41.8%（33/79 名）であった。

PT 別で，全体で最も発現率が高かった有害事象は，鼻咽頭炎であり，次いで特発性蕁麻疹であった。鼻咽頭炎の発現率は，オマリズマブ 300 mg 群で 7.6%，150 mg 群で 10.2%，75 mg 群で 10.5%，プラセボ群で 12.7%であり，プラセボ群で最も高かった。特発性蕁麻疹の発現率は，オマリズマブ 300 mg 群で 5.1%，150 mg 群で 6.8%，75 mg 群で 6.6%，プラセボ群で 1.3%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。

**Table 4-18　比較的よくみられる有害事象発現被験者数及び発現率（いずれかの投与群で発現率が 3%以上）：追跡調査期（Q4882g 試験，SAF）**

| SOC | オマリズマブ 300 mg 群 N = 79 | | オマリズマブ 150 mg 群 N = 88 | | オマリズマブ 75 mg 群 N = 76 | | プラセボ群 N = 79 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| PT | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 合計 | 37 | (46.8) | 42 | (47.7) | 26 | (34.2) | 33 | (41.8) |
| 感染症および寄生虫症 | 17 | (21.5) | 24 | (27.3) | 15 | (19.7) | 21 | (26.6) |
| 鼻咽頭炎 | 6 | (7.6) | 9 | (10.2) | 8 | (10.5) | 10 | (12.7) |
| 上気道感染 | 4 | (5.1) | 2 | (2.3) | 0 | (0.0) | 3 | (3.8) |
| 副鼻腔炎 | 3 | (3.8) | 1 | (1.1) | 2 | (2.6) | 1 | (1.3) |
| インフルエンザ | 2 | (2.5) | 2 | (2.3) | 4 | (5.3) | 2 | (2.5) |
| 尿路感染 | 0 | (0.0) | 3 | (3.4) | 1 | (1.3) | 1 | (1.3) |
| 気管支炎 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 3 | (3.9) | 0 | (0.0) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 3 | (3.8) | 3 | (3.4) | 0 | (0.0) | 5 | (6.3) |
| 関節痛 | 1 | (1.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 3 | (3.8) |
| 神経系障害 | 2 | (2.5) | 6 | (6.8) | 6 | (7.9) | 3 | (3.8) |
| 頭痛 | 2 | (2.5) | 4 | (4.5) | 4 | (5.3) | 0 | (0.0) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 10 | (12.7) | 11 | (12.5) | 8 | (10.5) | 3 | (3.8) |
| 特発性蕁麻疹 | 4 | (5.1) | 6 | (6.8) | 5 | (6.6) | 1 | (1.3) |
| 蕁麻疹 | 1 | (1.3) | 4 | (4.5) | 1 | (1.3) | 2 | (2.5) |

Source：Table 14.3/12

PT はオマリズマブ 300 mg 群での発現率が高い順に提示した。

同一の被験者に同一 PT が複数回発現した場合，該当する PT で 1 名として集計した。また，同一の被験者に同一 SOC 内の PT が複数回発現した場合，該当する SOC で 1 名として集計した。

**2）副作用**

全期間の副作用発現率は，オマリズマブ 300 mg 群で 8.9%（7/79 名），150 mg 群で 9.1%（8/88 名），75 mg 群で 9.2%（7/76 名），プラセボ群で 3.8%（3/79 名）であった。副作用発現率は，オマリズマブ投与群間で同程度であり，プラセボ群と比較して高かった。いずれかの投与群で 2 名以上に発現した副作用は，頭痛（オマリズマブ 150 mg 群 5 名）及び特発性蕁麻疹（オマリズマブ 75 mg 群 2 名）であった（Table 14.3/31）。

**3）重症度別の有害事象**

投与期に発現した有害事象の重症度は，いずれの投与群もほとんどの事象が軽度又は中等度であった。高度の有害事象発現率は，オマリズマブ 300 mg 群で 2.5%（2/79 名），150 mg 群で 0.0%，75 mg 群で 1.3%（1/76 名），プラセボ群で 3.8%（3/79 名）であった（Table 14.3/10）。高度の有害事象の内訳は，オマリズマブ 300 mg 群で四肢痛，腱炎（各 1 名），75 mg 群で血管浮腫，蕁麻疹（各 1 名），プラセボ群で痔核，関節腫脹，末梢性浮腫，肺炎（各 1 名）であり，関節腫脹及び末梢性浮腫は同一被験者に発現した（Listing 16.2/3）。

追跡調査期に発現した有害事象の重症度は，いずれの投与群もほとんどの事象が軽度又は中等度であった。高度の有害事象発現率は，オマリズマブ 300 mg 群で 5.1%（4/79 名），150 mg 群で 5.7%（5/88 名），75 mg 群で 5.3%（4/76 名），プラセボ群で 5.1%（4/79 名）であった（Table 14.3/13）。高度の有害事象の内訳は，オマリズマブ 300 mg 群で特発性蕁麻疹（2 名），手根管症候群，疲労（各 1 名），150 mg 群で特発性蕁麻疹（3 名），血管浮腫（2 名），胸痛，鼻咽頭炎，蕁麻疹（各 1 名），75 mg 群で特発性蕁麻疹（3 名），頭痛，インフルエンザ（各 1 名），プラセボ群で関節痛，そう痒症，上気道感染，蕁麻疹，脊柱損傷（各 1 名）であった（Listing 16.2/3）。

**（3）死亡及び重篤な有害事象**

**1）死亡**

本試験では，死亡の報告はなかった。

**2）重篤な有害事象**

投与期にオマリズマブ 300 mg 群で 2 名，75 mg 群で 1 名，プラセボ群で 2 名の合計 5 名に重篤な有害事象が報告された。その内訳は，オマリズマブ 300 mg 群でメレナ及び扁桃摘出（各 1 名），75 mg 群で血管浮腫（1 名），プラセボ群で痔核及び肺炎（各 1 名）であった（Table 14.3/11）。このうち，オマリズマブ 300 mg 群で 1 名（被験者番号 25802）に発現したメレナは，データベース固定後に治験責任医師により非重篤に変更された。いずれの重篤な有害事象も治験薬との関連は否定された（Listing 16.2/4）。

追跡調査期にオマリズマブ 300 mg 群で 3 名，150 mg 群で 1 名の合計 4 名に重篤な有害事象が報告された。その内訳は，オマリズマブ 300 mg 群で腎結石症，表皮内悪性黒色腫，及び特発性蕁麻疹（各 1 名），150 mg 群で特発性蕁麻疹，蕁麻疹，及び血管浮腫（各 1 名，同一被験者）であった（Table 14.3/14）。いずれの重篤な有害事象も治験薬との関連は否定された（Listing 16.2/4）。

**（4）投与中止に至った有害事象**

投与期に投与中止に至った有害事象の発現被験者数及び発現率をTable 4-19に示す。

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 0.0%，150 mg 群で 2.3%（2/88 名），75 mg 群の 3.9%（3/76 名），プラセボ群で 0.0%であった。いずれの投与群も 2 名以上に報告された事象はなかった。

**Table 4-19 投与中止に至った有害事象の発現被験者数及び発現率：投与期（Q4882g 試験，SAF）**

| | オマリズマブ 300 mg 群 N = 79 | | オマリズマブ 150 mg 群 N = 88 | | オマリズマブ 75 mg 群 N = 76 | | プラセボ群 N = 79 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| PT | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 合計 | 0 | (0.0) | 2 | (2.3) | 3 | (3.9) | 0 | (0.0) |
| 口唇腫脹 | 0 | (0.0) | 1 | (1.1) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 血沈亢進 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 a) | (1.3) | 0 | (0.0) |
| C-反応性蛋白増加 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 a) | (1.3) | 0 | (0.0) |
| 顎痛 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 a) | (1.3) | 0 | (0.0) |
| 関節痛 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 a) | (1.3) | 0 | (0.0) |
| 筋肉痛 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 a) | (1.3) | 0 | (0.0) |
| 坐骨神経痛 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (1.3) | 0 | (0.0) |
| 特発性蕁麻疹 | 0 | (0.0) | 1 | (1.1) | 1 | (1.3) | 0 | (0.0) |

Source：Table 14.3/6

同一の被験者に同一 PT が複数回発現した場合，該当する PT で 1 名として集計した。

a) 同一被験者（被験者番号 20706）に発現した。

なお，投与期終了後に 2 名（オマリズマブ 150 mg 群 1 名，プラセボ群 1 名）が有害事象により試験を中止した。オマリズマブ 150 mg 群の 1 名（被験者番号 24108）は Day 144 に特発性蕁麻疹を発現した。本事象は重篤であり，最終観察時点で継続中であった。治験薬との関連は否定された。プラセボ群の 1 名（被験者番号 24004）は Day 85 に蕁麻疹及びそう痒症を発現した。いずれの事象も非重篤で，最終観察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（Listing 16.2/1，Listing 16.2/3，Listing 16.2/7）。

**（5）臨床検査**

投与期及び追跡調査期とも，いずれの群も血液学的検査値のベースラインから臨床的に問題となる変動はなかった。血小板数で臨床的に注目すべき異常の基準に該当した被験者が，オマリズマブ 300 mg 群，75 mg 群，及びプラセボ群で各 1 名に認められたものの，いずれも最終評価時までにベースライン又は基準値に近い値まで復した。

**（6）その他の安全性評価項目**

**1）バイタルサイン**

投与期及び追跡調査期とも，いずれの群も特定の傾向は認められなかった。

**2）抗オマリズマブ抗体**

抗オマリズマブ抗体は，いずれの被験者でも検出されなかった。

**PK/PD の結果**

本剤投与後の各評価時点の血清中オマリズマブ濃度，遊離 IgE 濃度，及び総 IgE 濃度をTable 4-20に示す。

オマリズマブ 300 mg，150 mg，75 mg を 4 週間ごとに皮下投与したとき，Week 12 での血清中オマリズマブ濃度のトラフ値は投与量に比例して上昇した。本剤投与後，血清中遊離 IgE 濃度の平均値は投与量に依存して低下した。血清中総 IgE 濃度の平均値は投与後に 2 倍から 3 倍まで上昇し，Week 28 までにベースライン近くまで低下した。

**Table 4-20 血清中オマリズマブ，遊離 IgE，総 IgE 濃度（Q4882g 試験，PK 解析対象集団）**

| | | 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 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 評価時点 | n | Mean (SD) | n | Mean (SD) | n | Mean (SD) | n | Mean (SD) |
| 血清中オマリズマブ濃度 (μg/mL) | Day 1 投与前 a) | 3 | 0.0068 (0.0452) | 9 | 0.0193 (0.081) | 4 | 0.0101 (0.0628) | 2 | 0.00224 (0.0157) |
| | Week 12 | 72 | 27.6 (10.3) | 77 | 14.9 (6.99) | 69 | 7.78 (4.65) | 10 | NR |
| | Week 28 | 63 | 1.16 (1.46) | 72 | 0.561 (0.794) | 54 | 0.222 (0.263) | 6 | NR |
| 血清中遊離 IgE 濃度 (IU/mL) | Day 1 投与前 | 33 | NR | 46 | NR | 38 | NR | 42 | NR |
| | Week 12 | 60 | 10.3 (12.0) | 70 | 13.1 (15.2) | 55 | 25.6 (22.3) | 39 | NR |
| | Week 28 | 38 | NR | 50 | 35.8 (23.6) | 34 | NR | 39 | NR |
| 血清中総 IgE 濃度 (IU/mL) | Day 1 投与前 | 72 | 187 (232) | 84 | 136 (214) | 73 | 173 (234) | 76 | 181 (250) |
| | Week 12 | 71 | 588 (646) | 74 | 377 (519) | 69 | 448 (444) | 70 | 198 (298) |
| | Week 28 | 65 | 248 (462) | 74 | 138 (200) | 65 | 172 (200) | 66 | 191 (286) |

Source：Table 14.2/50，Table 14.2/51.1，Table 14.2/52.1

n：測定可能なサンプル数

定量下限未満又は定量上限を上回る値が測定可能なサンプル数の 1/3 を超える場合に NR と示した。
定量下限：血清中オマリズマブ濃度は 0.028 μg/mL，血清中遊離 IgE 濃度は 0.83 IU/mL，血清中総 IgE 濃度は 2 IU/mL
定量上限：血清中オマリズマブ濃度はなし，血清中遊離 IgE 濃度は 62.0 IU/mL，血清中総 IgE 濃度は 5000 IU/mL

a) 定量下限未満の濃度値は 0 とした。

## 4.1.5 Q4883g 試験（参考資料）

添付資料番号：5.3.5.1-5-Q4883g 試験

**試験の標題**

A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Safety Study of Xolair® (Omalizumab) in Patients with Chronic Idiopathic Urticaria (CIU) Who Remain Symptomatic Despite Treatment With H1 Antihistamines, H2 Blockers, and/or Leukotriene Receptor Antagonists

**治験依頼者**

Genentech, Inc.

**治験責任医師**

Maurer M，他

**治験実施医療機関**

Charité-Universitätsmedizin Berlin，他，計 65 医療機関（米国，ドイツ，オーストラリア，英国，ポーランド，ニュージーランド，シンガポール）

**試験期間**

2011 年 2 月 21 日（最初の被験者をランダム化した日）～2012 年 11 月 22 日（最後の被験者の最終来院日）

**開発の相**

第 III 相

**目的**

［主要目的］

ヒスタミン $H_1$ 受容体拮抗薬（$H_1$ antihistamine，H1AH）（承認用量の 4 倍まで増量）に追加してヒスタミン $H_2$ 受容体拮抗薬（$H_2$ antihistamine，H2AH）又はロイコトリエン受容体拮抗薬（leukotriene receptor antagonist，LTRA）のいずれか，あるいは両方の併用療法で効果不十分な慢性蕁麻疹（chronic urticaria，CU）患者を対象に，オマリズマブ投与時の安全性をプラセボと比較して評価する。

［副次目的］

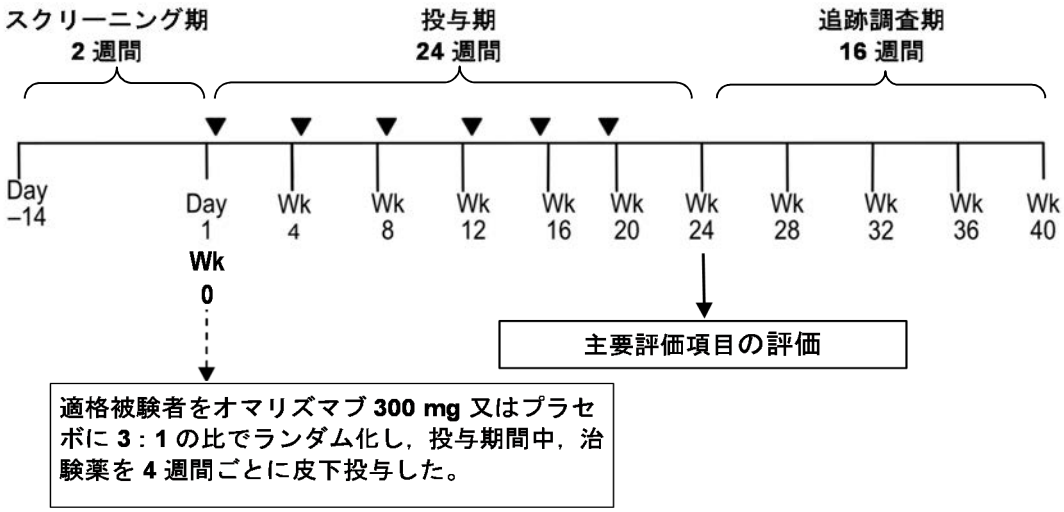
- CU 患者を対象に，オマリズマブの有効性をプラセボと比較して評価する。
- CU 患者を対象に，オマリズマブの臨床効果の発現時期を評価する。
- CU 患者を対象に，オマリズマブ投与による QOL のベネフィットを評価する。

**試験方法**

本試験は，多施設共同，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較，第 III 相試験である。試験デザインをFigure 4-1に示す。

本試験は，スクリーニング期（2 週間），投与期（24 週間），追跡調査期（16 週間）で構成された。被験者は，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 の比で割り付けられた。投与期間中，治験薬を Day 1（Week 0）から Day 141（Week 20）まで 4 週間ごとに皮下投与した。追跡調査期間中，被験者は 4 週間ごとに来院し，オマリズマブ投与時の薬物動態（pharmacokinetics, PK）及び薬力学（pharmacodynamics，PD）特性，有効性及び安全性データ，並びに抗オマリズマブ抗体の有無を調査した。スクリーニングを含む試験期間中，被験者は登録前と同じ用量で H1AH（承認用量の 4 倍まで増量）に追加して H2AH 又は LTRA のいずれか，あるいは両方の併用療法を継続した。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，各国の承認用量に準じ最大 75 mg/日まで服用可能とした。

**Figure 4-1　　試験デザイン（Q4883g 試験）**




Source：Figure 1

**目標被験者数**

目標登録被験者数：320 名

**対象疾患及び主要な組入れ基準**

以下の基準を満たす患者を組み入れた。

- 12 歳から 75 歳の患者（年齢制限は地域の状況により変更される）

- 以下のすべての基準を満たし，ランダム化時（Day 1）に H1AH（承認用量の 4 倍まで増量）に追加して H2AH 又は LTRA のいずれか，あるいは両方の併用療法で効果不十分な CU と診断されている患者
  - 登録前に H1AH（承認用量の 4 倍まで増量）に追加して H2AH 又は LTRA のいずれか，あるいは両方の併用療法が行われているにもかかわらず，そう痒感及び膨疹が 6 週間超継続している
  - ランダム化前 7 日間の urticaria activity score（UAS）7 が 16 以上であり，かつ UAS7 の一構成要素である週間そう痒スコアが 8 以上である
  - スクリーニング来院日（Day −14，Day −7，又は Day 1）のうち少なくとも 1 来院日で医師評価による UAS（In-Clinic UAS）が 4 以上である
  - 最初のスクリーニング来院日（Day −14）直前に 3 日以上連続して，CU の治療を目的に，H1AH（承認用量の 4 倍まで増量）に追加して H2AH 又は LTRA のいずれか，あるいは両方の併用療法が行われていること。また，最初のスクリーニング来院日にその投与が記録されていること
  - CU と診断されてから 6 ヵ月以上が経過している患者
- 文書による同意が得られており，かつ来院スケジュールを遵守し，本試験の要件を満たす意思がある患者
  - 同意の法定年齢を下回る患者では，患者自らの文書による同意のほか，法的保護者も文書により同意を示す必要がある
  - 同意の法定年齢を下回る患者では，患者と法的保護者の両方が投与・来院スケジュールを遵守し，本試験の要件を満たさなければならない
- 試験期間を通じて症状に関する電子日誌に毎日入力する意思があり，それが可能な患者
- ランダム化前 7 日間に電子日誌への入力忘れがない患者

**用量及び投与方法**

投与期間中，オマリズマブ 300 mg 又はプラセボを 4 週間ごと（Day 1，Week 4，Week 8，Week 12，Week 16，Week 20）に皮下投与した。

**投与（観察）期間**

スクリーニング期：2 週間

投与期：24 週間

追跡調査期：16 週間

**評価項目**

**有効性**

**（1）有効性評価項目**

- Week 12 の週間そう痒スコアのベースラインからの変化量
- Week 12 の UAS7 のベースラインからの変化量
- Week 12 の週間膨疹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意義のある最小の差（minimally important difference, MID）が認められるまでの期間
- 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
- 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 Dermatology Life Quality Index（DLQI）総合スコアのベースラインからの変化量
- Week 4 から Week 12 までの「血管性浮腫なし」の日の割合
- Week 12 の UAS7 が 0 の被験者の割合

**（2）探索的評価項目**

- 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 のベースラインからの変化量
- Week 24 の週間膨疹スコアのベースラインからの変化量
- Week 24 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 及び Week 24 の「そう痒なし」及び「膨疹なし」の日の割合のベースラインからの変化
- そう痒緩和を目的とした鎮静作用のある H1AH（ジフェンヒドラミン）の Week 12 の 1 週間あたりの投与量（錠数）のベースラインからの変化量
- Week 12 及び Week 24 の週間睡眠障害度スコアのベースラインからの変化量
- Week 12 及び Week 24 の週間日常生活動作障害度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

**安全性**

- 有害事象
- 臨床検査（血液学的検査）
- バイタルサイン
- 抗オマリズマブ抗体

**PK/PD**

Day 1（投与前），Week 12，Week 24（投与期終了時），及び Week 40（追跡調査期終了時）の血液サンプルを採取し，以下の濃度を測定した。

- 血清中オマリズマブ濃度
- 血清中遊離免疫グロブリン E（IgE）濃度
- 血清中総 IgE 濃度

**統計手法**

**（1）解析対象集団**

ランダム化集団（randomized population，RAN）：ランダム化されたすべての被験者とし，治験薬が投与されたかどうかは問わない。解析はランダム化された投与群に基づき実施した。

Modified intention-to-treat（mITT）：ランダム化され，治験薬を 1 回以上投与された被験者。解析はランダム化された投与群に基づき実施した。

PK 解析対象集団：治験薬を 1 回以上投与され，血清中オマリズマブ濃度が 1 回以上測定された被験者。解析は実際に投与された群に基づき実施した。

安全性解析対象集団（safety analysis population，SAF）：治験薬を 1 回以上投与された被験者。解析は投与期に実際に投与された群で実施した。

**（2）有効性**

特に記載のない限り，投与期の有効性評価項目の解析対象集団は mITT とした。統計学的検定は全体の有意水準を両側 0.05 とし，階層順を用いて第一種の過誤を制御することで多重性の調整を行った。有効性評価項目間の検定の階層順は，有効性評価項目の項に記載された順と同じである。

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，ベースラインの週間そう痒スコア（13 未満，13 以上），体重（80 kg 未満，80 kg 以上）で調整し，共分散分析（analysis of covariance，ANCOVA）を用いて投与群間を比較した。Week 12 の欠測値は被験者のベースライン値で補完（baseline observation carried forward，BOCF）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は，Cox 比例ハザード法で検定した。MID が認められない場合は最後に週間そう痒スコアが得られた時点で打ち切りとした。Week 12 及び Week 24 の UAS7 が 6 以下の被験者の割合，Week 12 の週間そう痒スコアで MID が認められた被験者の割合，並びに Week 12 及び Week 24 の UAS7 が 0 の被験者の割合は，Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）法で検定した。欠測値のある被験者はそれぞれ UAS7 が 6 を上回る，MID が認められなかった，及び UAS7 が 0 ではない被験者として扱った。Week 4 から Week 12 までの「血管性浮腫なし」の日の割合は，Van Elteren 検定（層別 Wilcoxon 順位和検定）を用いた。欠測値は補完しなかった。その他の有効性評価項目及び探索的評価項目は，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同様に解析した。ただし，DLQI 総合スコアに対しては欠測値は補完しなかった。

すべての解析では，各項目のベースラインの値（連続値は中央値で 2 つに層別）と体重（80 kg 未満，80 kg 以上）で調整した。

**（3）安全性**

安全性の解析は SAF で実施した。有害事象の標準化に際し ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities，MedDRA）を使用した。また，有害事象の日本語訳には，標準化に使用した MedDRA の日本語版（MedDRA/Japanese edition，MedDRA/J）を用いた。有害事象は特に記載のない限り，preferred term（PT）を記載した。臨床検査値及びバイタルサインは，各評価時点の実測値及びベースラインからの変化量の記述統計量を期間別及び投与群別に算出した。なお，血小板数は，治験薬投与後に「臨床的に注目すべき異常（$75 \times 10^9$/L 未満又はベースラインから 50%以上の減少）」の基準に該当した被験者を投与群別に算出した。抗オマリズマブ抗体は，産生の有無を Day 1（投与前），中止時，又は Week 40（追跡調査期終了時）に投与群別に算出した。

**（4）PK/PD**

PK/PD の解析は，PK 解析対象集団で実施した。血清中オマリズマブ濃度，血清中遊離 IgE，及び血清中総 IgE 濃度について，各測定時点の記述統計量を算出した。血清中遊離 IgE 濃度及び血清中総 IgE 濃度については，ベースラインからの変化量も投与群別に算出した。

## 試験成績

### 被験者の内訳

被験者の内訳をTable 4-1に示す。

336 名（オマリズマブ 300 mg 群 252 名，プラセボ群 84 名）がランダム化され，335 名に治験薬が投与された。このうち，284 名が投与期を完了し，290 名が試験を完了した。52 名（オマリズマブ 300 mg 群 31 名，プラセボ群 21 名）が治験薬投与を中止した。全体で最も多かった治験薬投与中止理由は，原疾患増悪であり，次いで有害事象であった。治験薬投与を中止した被験者の割合はプラセボ群で高かった。46 名（オマリズマブ 300 mg 群 28 名，プラセボ群 18 名）が試験を中止した。全体で最も多かった試験中止理由は，原疾患増悪であり，次いで被験者又は法的保護者による同意撤回であった。

**Table 4-1　　被験者の内訳（Q4883g 試験，RAN）**

| | オマリズマブ 300 mg 群 N = 252 n (%) | プラセボ群 N = 84 n (%) | 合計 N = 336 n (%) |
|---|---|---|---|
| 治験薬を 1 回以上投与 | 252 (100.0) | 83 (98.8) | 335 (99.7) |
| 投与期完了 | 221 (87.7) | 63 (75.0) | 284 (84.5) |
| 治験薬投与中止 | 31 (12.3) | 21 (25.0) | 52 (15.5) |
| 中止理由 | | | |
| 有害事象 | 12 (4.8) | 6 (7.1) | 18 (5.4) |
| 医師判断による中止 | 3 (1.2) | 1 (1.2) | 4 (1.2) |
| 被験者又は法的保護者による同意撤回 | 5 (2.0) | 5 (6.0) | 10 (3.0) |
| 原疾患増悪 | 11 (4.4) | 9 (10.7) | 20 (6.0) |
| 試験完了 | 224 (88.9) | 66 (78.6) | 290 (86.3) |
| 試験中止 | 28 (11.1) | 18 (21.4) | 46 (13.7) |
| 中止理由 | | | |
| 有害事象 | 3 (1.2) | 1 (1.2) | 4 (1.2) |
| 追跡不能 | 3 (1.2) | 0 (0.0) | 3 (0.9) |
| 医師判断による中止 | 1 (0.4) | 1 (1.2) | 2 (0.6) |
| 被験者又は法的保護者による同意撤回 | 10 (4.0) | 8 (9.5) | 18 (5.4) |
| 原疾患増悪 | 11 (4.4) | 8 (9.5) | 19 (5.7) |

Source：Table 14.1/2

## 解析したデータセット

解析対象集団をTable 4-2に示す。

プラセボ群にランダム化された被験者 1 名（被験者番号 36803）は，組入れ基準に不適格であったため，治験薬が投与されず， mITT，SAF，及び PK 解析対象集団から除外した。

**Table 4-2　　解析対象集団（Q4883g 試験）**

| 解析対象集団 | オマリズマブ 300 mg 群 n | プラセボ群 n | 合計 n |
|---|---|---|---|
| RAN | 252 | 84 | 336 |
| mITT | 252 | 83 | 335 |
| PK 解析対象集団 | 252 | 83 | 335 |
| SAF | 252 | 83 | 335 |

Source：Table 14.1/5

**主な人口統計学的データ及び疾患特性**

主な人口統計学的データをTable 4-3に示す。

年齢の平均値は 43.1 歳であり，女性が全体の 71.9%を占めた。人種は White が全体の 89.0%を占めた。体重の平均値は 83.9 kg で，80 kg 以上の被験者の割合は 49.9%であった。性別で群間にやや違いがみられたものの，その他の人口統計学的特性に大きな不均衡はなかった。

**Table 4-3　　主な人口統計学的データ（Q4883g 試験，mITT）**

| | オマリズマブ 300 mg 群 N = 252 | プラセボ群 N = 83 | 合計 N = 335 |
|---|---|---|---|
| 年齢 (歳) | | | |
| Mean (SD) | 42.7 (13.9) | 44.3 (14.7) | 43.1 (14.1) |
| Median | 44.0 | 46.0 | 44.0 |
| Min～Max | 14～75 | 14～73 | 14～75 |
| 年齢区分 (歳) - n (%) | | | |
| 12～17 | 7 (2.8) | 4 (4.8) | 11 (3.3) |
| 18～40 | 96 (38.1) | 29 (34.9) | 125 (37.3) |
| 41～64 | 137 (54.4) | 41 (49.4) | 178 (53.1) |
| ≥ 65 | 12 (4.8) | 9 (10.8) | 21 (6.3) |
| 性別 - n (%) | | | |
| 男性 | 66 (26.2) | 28 (33.7) | 94 (28.1) |
| 女性 | 186 (73.8) | 55 (66.3) | 241 (71.9) |
| 人種 - n (%) | | | |
| American Indian or Alaska Native | 1 (0.4) | 0 (0.0) | 1 (0.3) |
| Asian | 8 (3.2) | 1 (1.2) | 9 (2.7) |
| Black | 15 (6.0) | 6 (7.2) | 21 (6.3) |
| White | 223 (88.5) | 75 (90.4) | 298 (89.0) |
| Multiracial [a)] | 1 (0.4) | 1 (1.2) | 2 (0.6) |
| 不明 | 4 (1.6) | 0 (0.0) | 4 (1.2) |
| 体重 (kg) | | | |
| Mean (SD) | 82.8 (21.5) | 87.2 (25.2) | 83.9 (22.5) |
| Median | 79.0 | 82.3 | 79.6 |
| Min～Max | 46～172 | 53～164 | 46～172 |
| 体重区分 (kg) - n (%) | | | |
| < 80 | 128 (50.8) | 40 (48.2) | 168 (50.1) |
| ≥ 80 | 124 (49.2) | 43 (51.8) | 167 (49.9) |
| BMI ($kg/m^2$) | | | |
| Mean (SD) | 29.4 (7.1) | 31.0 (9.6) | 29.8 (7.8) |
| Median | 27.8 | 28.4 | 28.0 |
| Min～Max | 18～67 | 18～69 | 18～69 |

Source：Table 14.1/6
a) 複数の人種的特徴を示した被験者

ベースラインの疾患特性をTable 4-4に示す。

CU の罹病期間（平均値）は 7.4 年，過去に CU に対して使用した治療薬の数（平均値）は 6.0，ベースラインの CU index 陽性の被験者の割合は 30.9%，血清中総 IgE 濃度（中央値）は 78.0 IU/mL であった。また，ベースラインの In-Clinic UAS（以降，平均値）は 5.2，UAS7 は 30.9，週間そう痒スコアは 14.0，血管性浮腫ありの被験者の割合は 53.1%であった。Day 1 に使用していた CU 治療薬の組合せは，H1AH + H2AH（55.5%）が最も多く，次いで H1AH + H2AH + LTRA（26.6%）であった。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（37.4%）又は承認用量の 2 倍（35.3%）であった。

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

| | オマリズマブ 300 mg 群 N = 252 | プラセボ群 N = 83 | 合計 N = 335 |
|---|---|---|---|
| CU の罹病期間 (年) | | | |
| n | 246 | 83 | 329 |
| Mean (SD) | 7.0 (8.8) | 8.8 (11.2) | 7.4 (9.5) |
| Median | 3.4 | 4.1 | 3.6 |
| Min～Max | 0.5～50.3 | 0.6～54.1 | 0.5～54.1 |
| 過去に CU に対して使用した治療薬の数 | | | |
| Mean (SD) | 5.9 (2.5) | 6.4 (2.9) | 6.0 (2.6) |
| Median | 6.0 | 6.0 | 6.0 |
| Min～Max | 2～15 | 2～15 | 2～15 |
| CU index [a)] - n (%) | | | |
| n | 250 | 83 | 333 |
| 陽性 | 76 (30.4) | 27 (32.5) | 103 (30.9) |
| 陰性 | 174 (69.6) | 56 (67.5) | 230 (69.1) |
| 血清中総 IgE 濃度 (IU/mL) | | | |
| n | 244 | 82 | 326 |
| Mean (SD) | 162.3 (306.4) | 147.2 (224.4) | 158.5 (287.7) |
| Median | 79.0 | 71.0 | 78.0 |
| Min～Max | 1～3050 | 1～1230 | 1～3050 |
| In-Clinic UAS [b)] | | | |
| Mean (SD) | 5.2 (0.8) | 5.2 (0.8) | 5.2 (0.8) |
| Median | 5.0 | 5.0 | 5.0 |
| Min～Max | 4～6 | 4～6 | 4～6 |
| UAS7 [c)] | | | |
| Mean (SD) | 31.2 (6.6) | 30.2 (6.7) | 30.9 (6.6) |
| Median | 32.0 | 30.0 | 31.5 |
| Min～Max | 16.0～42.0 | 16.5～42.0 | 16.0～42.0 |
| 週間そう痒スコア [c)] | | | |
| Mean (SD) | 14.0 (3.6) | 13.8 (3.6) | 14.0 (3.6) |
| Median | 13.5 | 14.0 | 13.5 |
| Min～Max | 8.0～21.0 | 7.5～21.0 | 7.5～21.0 |

| | オマリズマブ 300 mg 群 N = 252 | プラセボ群 N = 83 | 合計 N = 335 |
|---|---|---|---|
| 週間そう痒スコア [c] - n (%) | | | |
| < 13 | 98 (38.9) | 33 (39.8) | 131 (39.1) |
| ≥ 13 | 154 (61.1) | 50 (60.2) | 204 (60.9) |
| 週間膨疹スコア [c] | | | |
| Mean (SD) | 17.1 (4.2) | 16.4 (4.6) | 16.9 (4.3) |
| Median | 19.0 | 18.0 | 19.0 |
| Min～Max | 5.0～21.0 | 6.5～21.0 | 5.0～21.0 |
| 血管性浮腫の有無 [c] - n (%) | | | |
| あり | 137 (54.4) | 41 (49.4) | 178 (53.1) |
| なし | 115 (45.6) | 42 (50.6) | 157 (46.9) |
| 抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体濃度 - n (%) | | | |
| n | 249 | 81 | 330 |
| 高値 (> 34.99 U/mL) | 38 (15.3) | 15 ( 18.5) | 53 (16.1) |
| 基準範囲 (≤ 34.99 U/mL) | 211 (84.7) | 66 ( 81.5) | 277 (83.9) |
| Day 1 に使用していた CU 治療薬 - n (%) | | | |
| H1AH + H2AH | 141 (56.0) | 45 (54.2) | 186 (55.5) |
| H1AH + H2AH + LTRA | 64 (25.4) | 25 (30.1) | 89 (26.6) |
| H1AH + LTRA | 36 (14.3) | 11 (13.3) | 47 (14.0) |
| その他 | 11 (4.4) | 2 (2.4) | 13 (3.9) |
| Day 1 に使用していた H1AH の用量 - n (%) | | | |
| n | 247 | 82 | 329 |
| 承認用量 | 98 (39.7) | 25 (30.5) | 123 (37.4) |
| 承認用量の 2 倍 | 80 (32.4) | 36 (43.9) | 116 (35.3) |
| 承認用量の 3 倍 | 30 (12.1) | 7 (8.5) | 37 (11.2) |
| 承認用量の 4 倍 | 39 (15.8) | 14 (17.1) | 53 (16.1) |

Source：Table 14.1/7

a) CU index は抗高親和性 IgE 受容体（high affinity IgE receptors，FcεRI）自己抗体等，好塩基球中のヒスタミンを遊離させる因子の有無を評価する。

b) In-Clinic UAS のベースライン値は，スクリーニング来院日（Day −14，Day −7，又は Day 1）のうち最大値を用いた。

c) 電子日誌で収集されたデータに基づく。

**有効性の結果**

**（1）有効性評価項目**

**1）Week 12 の週間そう痒スコアのベースラインからの変化量**

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Table 4-5に，Week 40 までの週間そう痒スコアのベースラインからの平均変化量の推移図をFigure 4-2に示す。

Week 12 の週間そう痒スコア（平均値）は，両群ともベースラインに比べて減少した。Week 12 の週間そう痒スコアのベースラインからの変化量は，オマリズマブ 300 mg 群がプラセボ群に比べて大きく，変化量（最小二乗平均値）のプラセボ群との差は−4.52 であり，有意差（p < 0.0001，ANCOVA t-検定）がみられた。

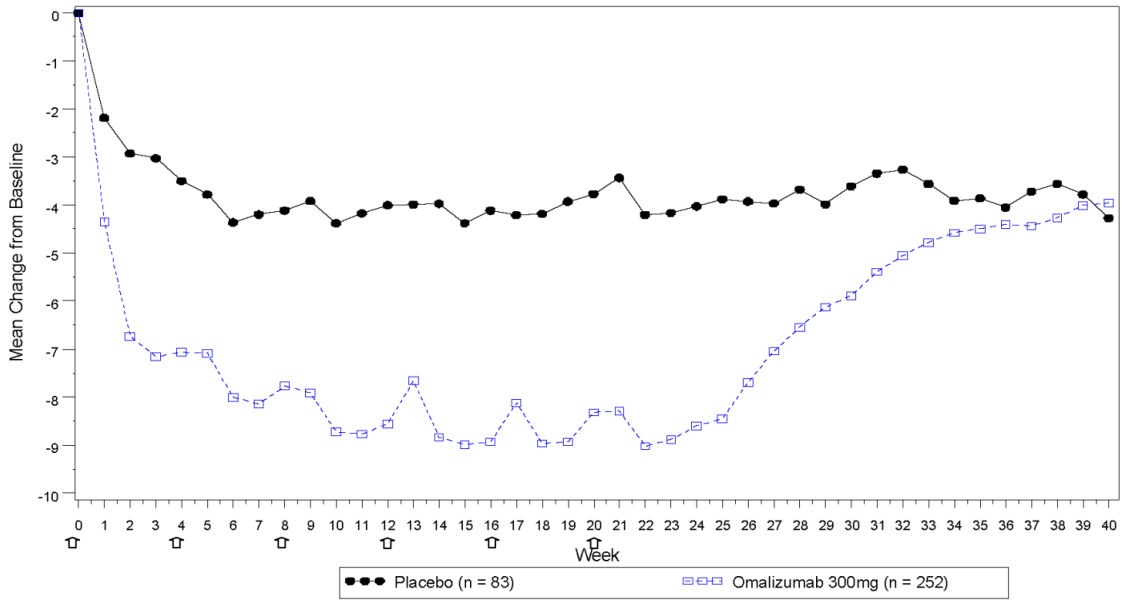
**Table 4-5　Week 12 の週間そう痒スコアのベースラインからの変化量（Q4883g 試験，mITT）**

| | オマリズマブ 300 mg 群 N = 252 | プラセボ群 N = 83 |
|---|---|---|
| ベースラインからの変化量 | | |
| Mean (SD) | −8.55 (6.01) | −4.01 (5.87) |
| Min～Max | −21.0～2.0 | −19.4～8.0 |
| Mean の 95% CI | (−9.30, −7.81) | (−5.29, −2.72) |
| プラセボ群との差 | | |
| LS mean [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)] | p < 0.0001 | — |

Source：Table 14.2/1.1
週間そう痒スコアのベースライン値は初回投与日前 7 日間の電子日誌データを用いて計算した。
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。

週間そう痒スコアは，両群とも Week 1 から減少し始め，オマリズマブ 300 mg 群の平均変化量は，Week 24 まですべての評価時点でプラセボ群に比べて大きかった。Week 24 以降，オマリズマブ 300 mg 群の週間そう痒スコアはプラセボ群と同程度まで増加したが，Week 40 までの試験期間を通じて，ベースライン値には戻らなかった。

**Figure 4-2　　Week 40 までの週間そう痒スコアのベースラインからの平均変化量の推移（Q4883g 試験，mITT）**




Omalizumab or placebo injection day (Adaptation from output g_meanchg_itch_bocf)

Source：Figure 5

欠測値は BOCF により補完した。

### 2）Week 12 の UAS7 のベースラインからの変化量

Week 12 の UAS7 のベースラインからの変化量をTable 4-6に，Week 40 までの UAS7 のベースラインからの平均変化量の推移図をFigure 4-3に示す。

Week 12 の UAS7（平均値）は，両群ともベースラインに比べて減少した。Week 12 の UAS7 のベースラインからの変化量は，オマリズマブ 300 mg 群がプラセボ群に比べて大きく，変化量（最小二乗平均値）のプラセボ群との差は−10.02 であり，有意差（$p < 0.0001$，ANCOVA t-検定）がみられた。

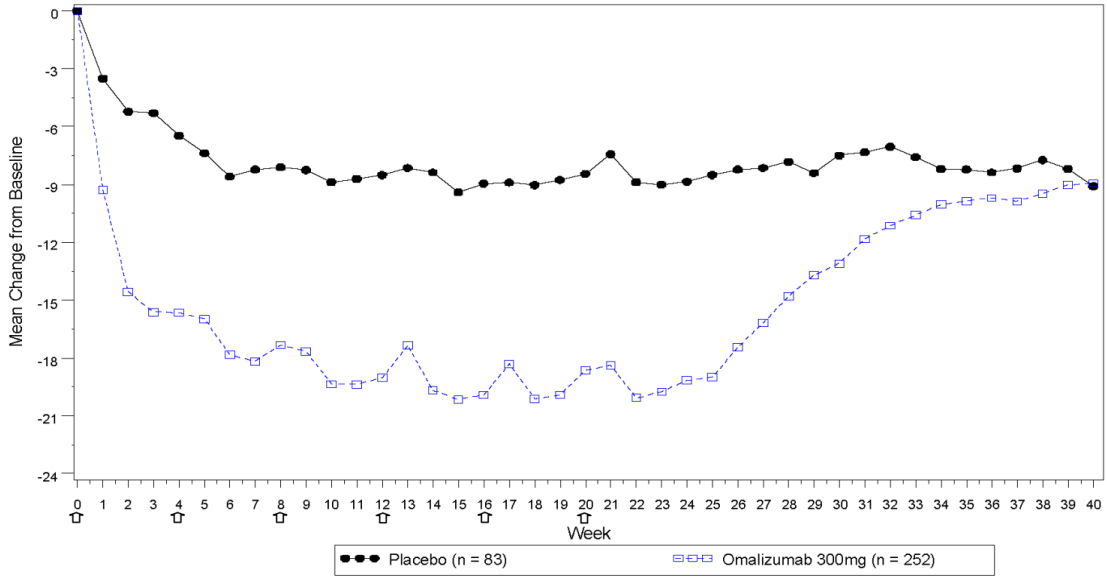
**Table 4-6　Week 12 の UAS7 のベースラインからの変化量（Q4883g 試験，mITT）**

| | オマリズマブ 300 mg 群 N = 252 | プラセボ群 N = 83 |
|---|---|---|
| ベースラインからの変化量 | | |
| Mean (SD) | −19.01 (13.15) | −8.50 (11.71) |
| Min～Max | −42.0～6.5 | −39.8～13.5 |
| Mean の 95% CI | (−20.64, −17.38) | (−11.05, −5.94) |
| プラセボ群との差 | | |
| LS mean [a)] | −10.02 | — |
| LS mean の差の 95% CI | (−13.17, −6.86) | — |
| プラセボ群に対する p 値 [b)] | p < 0.0001 | — |

Source：Table 14.2/3.1
UAS7 のベースライン値は初回投与日前 7 日間の電子日誌データを用いて計算した。
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 UAS7（< 中央値，≥ 中央値）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。

UAS7 は，週間そう痒スコアと同様の推移を示した。Week 24 以降，オマリズマブ 300 mg 群の UAS7 はプラセボ群と同程度まで増加したが，Week 40 までの試験期間を通じてベースライン値には戻らなかった。

**Figure 4-3　Week 40 までの UAS7 のベースラインからの平均変化量の推移（Q4883g 試験，mITT）**




Source：Figure 6
欠測値は BOCF により補完した。

### 3）Week 12 の週間膨疹スコアのベースラインからの変化量

Week 12 の週間膨疹スコアのベースラインからの変化量をTable 4-7に，Week 40 までの週間膨疹スコアのベースラインからの平均変化量の推移図をFigure 4-4に示す。

Week 12 の週間膨疹スコア（平均値）は，両群ともベースラインに比べて減少した。Week 12 の週間膨疹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 群がプラセボ群に比べて大きく，変化量（最小二乗平均値）のプラセボ群との差は−5.90 であり，有意差（$p < 0.0001$，ANCOVA t-検定）がみられた。

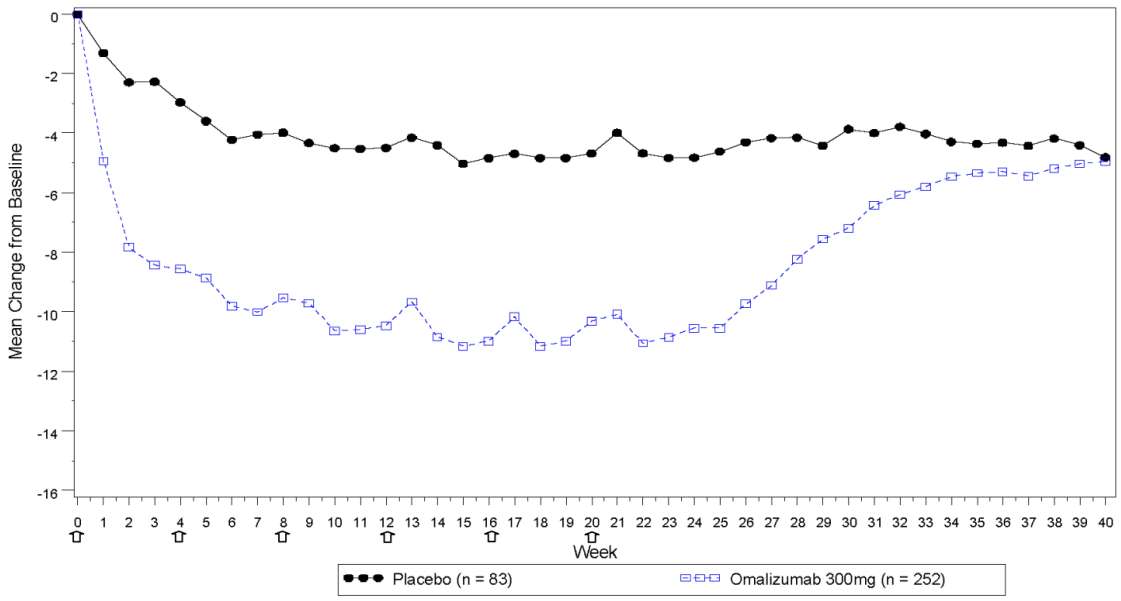
**Table 4-7　Week 12 の週間膨疹スコアのベースラインからの変化量（Q4883g 試験，mITT）**

| | オマリズマブ 300 mg 群 N = 252 | プラセボ群 N = 83 |
|---|---|---|
| ベースラインからの変化量 | | |
| Mean (SD) | −10.46 (7.74) | −4.49 (6.33) |
| Min～Max | −21.0～7.0 | −21.0～6.0 |
| Mean の 95% CI | (−11.42, −9.50) | (−5.87, −3.11) |
| プラセボ群との差 | | |
| LS mean [a)] | −5.90 | — |
| LS mean の差の 95% CI | (−7.72, −4.07) | — |
| プラセボ群に対する p 値 [b)] | p < 0.0001 | — |

Source：Table 14.2/5.1
週間膨疹スコアのベースライン値は初回投与日前 7 日間の電子日誌データを用いて計算した。
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膨疹スコア（< 中央値，≥ 中央値）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。

週間膨疹スコアは，週間そう痒スコアと同様の推移を示した。Week 24 以降，オマリズマブ 300 mg 群の週間膨疹スコアはプラセボ群と同程度まで増加したが，Week 40 までの試験期間を通じてベースライン値には戻らなかった。

**Figure 4-4　　Week 40 までの週間膨疹スコアのベースラインからの平均変化量の推移（Q4883g 試験，mITT）**




⇧ Omalizumab or placebo injection day (manually adapted from source)

Source：Figure 7
欠測値は BOCF により補完した。

**4）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 が認められるまでの期間をTable 4-8に示す。

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（中央値）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，有意差（$p < 0.0001$，Cox 比例ハザードモデル）がみられた。

**Table 4-8 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（Q4883g 試験，mITT）**

| | オマリズマブ 300 mg 群 N = 252 | プラセボ群 N = 83 |
|---|---|---|
| MID [a)] が認められた被験者数 n (%) | 213 (84.5) | 57 (68.7) |
| MID が認められるまでの期間（週）[b), c)] | | |
| Median | 2.0 | 5.0 |
| Min～Max | 0.0+～12.0+ | 0.0+～12.0+ |
| Median の 95% CI [d)] | (1.0, 2.0) | (3.0, 7.0) |
| プラセボ群に対するハザード比 [e)] | 1.99 | — |
| ハザード比の 95% CI | (1.47, 2.68) | — |
| プラセボ群に対する p 値 | p < 0.0001 | — |

Source：Table 14.2/7
a) 週間そう痒スコアにおける MID は，ベースラインからの減少が 5 以上と定義した。
b) 初回投与から週間そう痒スコアで MID が最初に認められるまでの期間（週）。MID が認められなかった被験者については Week 12 までの欠測でない最終の評価時点又は投与中止時点で打ち切りとし，「+」で表した。
c) Kaplan-Meier 推定値に基づき要約した。
d) Brookmeyer and Crowley の方法を用いて算出した。
e) Cox 比例ハザードモデルを用いて解析し，モデルには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）を含めた。

### 5）Week 12 の UAS7 が 6 以下の被験者の割合

Week 12 の UAS7 が 6 以下の被験者の割合をTable 4-9に示す。

Week 12 の UAS7 が 6 以下の被験者の割合は，オマリズマブ 300 mg 群（52.4%）がプラセボ群（12.0%）と比べて高く，有意差（p < 0.0001，CMH 検定）がみられた。

**Table 4-9 Week 12 の UAS7 が 6 以下の被験者の割合（Q4883g 試験，mITT）**

| | オマリズマブ 300 mg 群 N = 252 | プラセボ群 N = 83 |
|---|---|---|
| UAS7 が 6 以下の被験者数 n (%) | 132 (52.4) | 10 (12.0) |
| プラセボ群に対する p 値 [a)] | p < 0.0001 | — |

Source：Table 14.2/8
Week 12 より前に試験を中止した被験者又は Week 12 の UAS7 が欠測の被験者は UAS7 > 6 として集計した。
a) p 値は CMH 検定を用いてベースラインの UAS7（< 中央値，≥ 中央値）及び体重（< 80 kg，≥ 80 kg）で層別して解析した。

### 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

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Table 4-10に示す。

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，オマリズマブ 300 mg 群（69.8%）がプラセボ群（39.8%）と比べて高く，有意差（p < 0.0001，CMH 検定）がみられた。

**Table 4-10 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（Q4883g 試験，mITT）**

| | オマリズマブ 300 mg 群 N = 252 | プラセボ群 N = 83 |
|---|---|---|
| MID [a)] が認められた被験者数 n (%) | 176 (69.8) | 33 (39.8) |
| プラセボ群に対する p 値 [b)] | p < 0.0001 | — |

Source：Table 14.2/9
Week 12 より前に試験を中止した被験者又は Week 12 の週間そう痒スコアが欠測の被験者は MID が認められなかったものとして集計した。
a) 週間そう痒スコアにおける MID は，ベースラインからの減少が 5 以上と定義した。
b) p 値は CMH 検定を用いて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）で層別して解析した。

### 7）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Table 4-11に示す。

Week 12 の週間最大膨疹の長径スコア（平均値）は，両群ともベースラインに比べて減少した。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は，オマリズマブ 300 mg 群がプラセボ群に比べて大きく，変化量（最小二乗平均値）のプラセボ群との差は−5.61 であり，有意差（p < 0.0001，ANCOVA t-検定）がみられた。

**Table 4-11 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（Q4883g 試験，mITT）**

| | オマリズマブ 300 mg 群 N = 252 | プラセボ群 N = 83 |
|---|---|---|
| ベースラインからの変化量 | | |
| Mean (SD) | −8.82 (7.23) | −3.09 (5.46) |
| Min～Max | −21.0～8.0 | −18.8～8.5 |
| Mean の 95% CI | (−9.72, −7.92) | (−4.29, −1.90) |
| プラセボ群との差 | | |
| LS mean [a)] | −5.61 | — |
| LS mean の差の 95% CI | (−7.25, −3.96) | — |
| プラセボ群に対する p 値 [b)] | p < 0.0001 | — |

Source：Table 14.2/10.1
Week 12 の欠測値は BOCF により補完した。
週間最大膨疹の長径スコアのベースライン値は初回投与日前 7 日間の電子日誌データを用いて計算した。
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最大膨疹の長径スコア（< 中央値，≥ 中央値）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。

**8）Week 12 の DLQI 総合スコアのベースラインからの変化量**

Week 12 の DLQI 総合スコアのベースラインからの変化量をTable 4-12に示す。

Week 12 の DLQI 総合スコア（平均値）は，両群ともベースラインに比べて減少した。Week 12 の DLQI 総合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 群がプラセボ群に比べて大きく，変化量（最小二乗平均値）のプラセボ群との差は−4.67 であり，有意差（p < 0.0001，ANCOVA t-検定）がみられた。

**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（Q4883g 試験，mITT）**

| | オマリズマブ 300 mg 群 N = 252 | プラセボ群 N = 83 |
|---|---|---|
| ベースラインからの変化量 | | |
| n | 216 | 64 |
| Mean (SD) | −9.69 (6.85) | −5.11 (7.53) |
| Min～Max | −29.0～7.0 | −25.0～18.0 |
| Mean の 95% CI | (−10.60, −8.77) | (−6.99, −3.23) |
| プラセボ群との差 | | |
| LS mean [a)] | −4.67 | — |
| LS mean の差の 95% CI | (−6.28, −3.06) | — |
| プラセボ群に対する p 値 [b)] | p < 0.0001 | — |

Source：Table 14.2/12
n：Week 12 のスコアが得られた被験者数
Day 1 投与前に測定した DLQI 総合スコアをベースライン値とした。
Week 12 のスコアの欠測値の補完は行わなかった。
a) LS mean は ANCOVA モデルによる推定値である。ベースラインの DLQI 総合スコア（< 中央値，≥ 中央値）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。

**9）Week 4 から Week 12 までの「血管性浮腫なし」の日の割合**

Week 4 から Week 12 までの「血管性浮腫なし」の日の割合をTable 4-13に示す。

Week 4 から Week 12 までの「血管性浮腫なし」の日の割合（平均値）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，有意差（p = 0.0006，層別 Wilcoxon 順位和検定）がみられた。

**Table 4-13　Week 4 から Week 12 までの「血管性浮腫なし」の日の割合（Q4883g 試験，mITT）**

| | オマリズマブ 300 mg 群 N = 252 | プラセボ群 N = 83 |
|---|---|---|
| n | 224 | 68 |
| Mean (SD) (%) | 91.0 (21.0) | 88.1 (18.9) |
| Median (%) | 100.0 | 98.0 |
| Min～Max (%) | 0.0～100.0 | 0.0～100.0 |
| Mean の 95% CI (%) | (88.2, 93.8) | (83.6, 92.7) |
| プラセボに対する p 値 a) | p = 0.0006 | — |

Source：Table 14.2/15.1
n：Week 4 から Week 12 までのデータが得られた被験者数
Week 4 の来院日前に試験を中止した被験者又は Week 4 来院日から Week 12 来院日までの期間で電子日誌への入力がない日が 40%を超えた被験者は解析に含めなかった。また，欠測値の補完は行わなかった。
「血管性浮腫なし」の日の割合は，Week 4 来院日から Week 12 来院日の前日までの期間に，被験者が電子日誌の血管性浮腫の有無に関する質問に「なし」と回答した日数を，電子日誌に入力されている日の総数で割った値とした。
a) p 値は層別 Wilcoxon 順位和検定を用いてベースラインの血管性浮腫の有無（「あり」又は「なし」）及び体重（< 80 kg，≥ 80 kg）により層別して解析した。

### 10）Week 12 の UAS7 が 0 の被験者の割合

Week 12 の UAS7 が 0 の被験者の割合をTable 4-14に示す。

Week 12 の UAS7 が 0 の被験者の割合は，オマリズマブ 300 mg 群（33.7%）がプラセボ群（4.8%）と比べて高く，有意差（p < 0.0001，CMH 検定）がみられた。

**Table 4-14　Week 12 の UAS7 が 0 の被験者の割合（Q4883g 試験，mITT）**

| | オマリズマブ 300 mg 群 N = 252 | プラセボ群 N = 83 |
|---|---|---|
| UAS7 が 0 の被験者数 n (%) | 85 (33.7) | 4 (4.8) |
| プラセボ群に対する p 値 a) | p < 0.0001 | — |

Source：Table 14.2/52
Week 12 より前に試験を中止した被験者又は Week 12 の UAS7 が欠測の被験者は UAS7 が 0 でないものとして集計した。
a) p 値は CMH 検定を用いてベースラインの UAS7（< 中央値，≥ 中央値）及び体重（< 80 kg，≥ 80 kg）で層別して解析した。

### （2）探索的評価項目

主な探索的評価項目の結果をTable 4-15及びTable 4-16に示す。

Week 12 及び Week 24 までの主な探索的評価項目では，そう痒緩和を目的とした鎮静作用のある H1AH（ジフェンヒドラミン）の Week 12 の 1 週間あたりの投与量（錠数）のベースラインからの変化量を除き，ベースラインからの変化量（変化率）はいずれもプラセボ群に比べてオマリズマブ 300 mg 群で大きかった（$p < 0.0001$，ANCOVA t-検定）。

**Table 4-15　　Week 12 までの主な探索的評価項目（Q4883g 試験，mITT）**

| | オマリズマブ 300 mg 群 N = 252 | プラセボ群 N = 83 |
|---|---|---|
| Week 12 の「そう痒なし」及び「膨疹なし」の日の割合のベースラインからの変化（%） | | |
| Mean (SD) | 46.8 (45.4) | 11.3 (26.3) |
| プラセボ群に対する p 値 | p < 0.0001 | — |
| Week 12 の週間睡眠障害度スコアのベースラインからの変化量 | | |
| Mean (SD) | −7.79 (5.90) | −4.00 (6.18) |
| プラセボ群に対する p 値 | p < 0.0001 | — |
| Week 12 の週間日常生活動作障害度スコアのベースラインからの変化量 | | |
| Mean (SD) | −8.05 (6.02) | −3.90 (5.70) |
| プラセボ群に対する p 値 | p < 0.0001 | — |
| そう痒緩和を目的とした鎮静作用のある H1AH（ジフェンヒドラミン）の Week 12 の 1 週間あたりの投与量（錠数）のベースラインからの変化量（錠） | | |
| Mean (SD) | −3.92 (7.62) | −2.70 (4.90) |
| プラセボ群に対する p 値 | p = 0.1499 | — |

Source：Table 14.2/18.2，Table 14.2/19，Table 14.2/20，Table 14.2/21

**Table 4-16 Week 24 までの主な探索的評価項目（Q4883g 試験，mITT）**

| | オマリズマブ 300 mg 群 N = 252 | プラセボ群 N = 83 |
|---|---|---|
| Week 24 の週間そう痒スコアのベースラインからの変化量 | | |
| Mean (SD) | −8.60 (6.46) | −4.03 (5.73) |
| プラセボ群に対する p 値 | p < 0.0001 | — |
| Week 24 の UAS7 のベースラインからの変化量 | | |
| Mean (SD) | −19.15 (14.03) | −8.85 (11.41) |
| プラセボ群に対する p 値 | p < 0.0001 | — |
| Week 24 の週間膨疹スコアのベースラインからの変化量 | | |
| Mean (SD) | −10.55 (8.17) | −4.82 (6.34) |
| プラセボ群に対する p 値 | p < 0.0001 | — |
| Week 24 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 | | |
| Mean (SD) | −9.06 (7.71) | −3.59 (5.66) |
| プラセボ群に対する p 値 | p < 0.0001 | — |
| Week 24 の UAS7 が 6 以下の被験者の割合 | | |
| UAS7 が 6 以下の被験者数（%） | 140 (55.6) | 14 (16.9) |
| プラセボ群に対する p 値 | p < 0.0001 | — |
| Week 24 の UAS7 が 0 の被験者の割合 | | |
| UAS7 が 0 の被験者数 n(%) | 107 (42.5) | 3 (3.6) |
| プラセボ群に対する p 値 | p < 0.0001 | — |
| Week 24 の「そう痒なし」及び「膨疹なし」の日の割合のベースラインからの変化（%） | | |
| Mean (SD) | 63.0 (43.9) | 17.6 (30.1) |
| プラセボ群に対する p 値 | p < 0.0001 | — |
| Week 24 の週間睡眠障害度スコアのベースラインからの変化量 | | |
| Mean (SD) | −7.50 (6.21) | −4.00 (6.02) |
| プラセボ群に対する p 値 | p < 0.0001 | — |
| Week 24 の週間日常生活動作障害度スコアのベースラインからの変化量 | | |
| Mean (SD) | −8.18 (6.40) | −3.97 (6.04) |
| プラセボ群に対する p 値 | p < 0.0001 | — |

Source：Table 14.2/1.2，Table 14.2/3.2，Table 14.2/5.2，Table 14.2/10.2，Table 14.2/18.3，Table 14.2/20，Table 14.2/21，Table 14.2/25.1，Table 14.2/53.1

## 安全性の結果

### （1）治験薬の曝露状況

治験薬の曝露状況をTable 4-17に示す。

治験薬投与期間の平均値は，オマリズマブ 300 mg 群で 22.4 週，プラセボ群で 20.6 週であった。ほとんどの被験者の投与回数は 6 回であった。

**Table 4-17　　治験薬の曝露状況（Q4883g 試験，SAF）**

| | オマリズマブ 300 mg 群 N = 252 | プラセボ群 N = 83 |
|---|---|---|
| 投与期間 (週) | | |
| Mean (SD) | 22.4 (4.7) | 20.6 (6.4) |
| Median | 24.0 | 24.0 |
| Min～Max | 4～25 | 4～25 |
| 投与期間 (週) - n (%) | | |
| 1～4 | 6 (2.4) | 4 (4.8) |
| 5～8 | 11 (4.4) | 6 (7.2) |
| 9～12 | 4 (1.6) | 6 (7.2) |
| 13～16 | 4 (1.6) | 4 (4.8) |
| 17～20 | 4 (1.6) | 0 (0.0) |
| 21～24 | 211 (83.7) | 60 (72.3) |
| > 24 | 12 (4.8) | 3 (3.6) |
| 投与回数 (回) | | |
| Mean (SD) | 5.6 (1.2) | 5.1 (1.6) |
| Median | 6.0 | 6.0 |
| Min～Max | 1～6 | 1～6 |
| 総投与量 (mg) | | |
| n | 252 | 0 |
| Mean (SD) | 1681.0 (351.4) | NE |
| Median | 1800.0 | NE |
| Min～Max | 300～1800 | NE |
| 投与しなかった回数 (回) - n (%) | | |
| 0 | 221 (87.7) | 63 (75.9) |
| 1 | 6 (2.4) | 0 (0.0) |
| 2 | 4 (1.6) | 4 (4.8) |
| 3 | 4 (1.6) | 5 (6.0) |
| 4 | 11 (4.4) | 7 (8.4) |
| 5 | 6 (2.4) | 4 (4.8) |

Source：Table 14.3/1
NE：評価不能
投与期間：最終投与日 − 初回投与日 + 1 日 + 28 日（表中は週で表記）

### （2）有害事象

#### 1）有害事象

投与期の比較的よくみられる有害事象発現被験者数及び発現率（いずれかの投与群で発現率が3%以上）をTable 4-18に示す。

投与期の有害事象発現率は，オマリズマブ 300 mg 群で 65.1%（164/252 名），プラセボ群で 63.9%（53/83 名）であった。PT 別で，全体で最も発現率が高かった有害事象は，鼻咽頭炎であり，次いで頭痛及び副鼻腔炎であった。

**Table 4-18 比較的よくみられる有害事象発現被験者数及び発現率（いずれかの投与群で発現率が 3%以上）：投与期（Q4883g 試験，SAF）**

| SOC | オマリズマブ 300 mg 群 N = 252 | | プラセボ群 N = 83 | |
|---|---|---|---|---|
| PT | n | (%) | n | (%) |
| 合計 | 164 | (65.1) | 53 | (63.9) |
| 胃腸障害 | 40 | (15.9) | 12 | (14.5) |
| 悪心 | 10 | (4.0) | 5 | (6.0) |
| 下痢 | 9 | (3.6) | 5 | (6.0) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 30 | (11.9) | 8 | (9.6) |
| 疲労 | 8 | (3.2) | 3 | (3.6) |
| 感染症および寄生虫症 | 93 | (36.9) | 25 | (30.1) |
| 鼻咽頭炎 | 22 | (8.7) | 7 | (8.4) |
| 副鼻腔炎 | 19 | (7.5) | 5 | (6.0) |
| 上気道感染 | 18 | (7.1) | 2 | (2.4) |
| 傷害，中毒および処置合併症 | 20 | (7.9) | 7 | (8.4) |
| 靭帯捻挫 | 4 | (1.6) | 3 | (3.6) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 24 | (9.5) | 6 | (7.2) |
| 背部痛 | 2 | (0.8) | 3 | (3.6) |
| 神経系障害 | 39 | (15.5) | 10 | (12.0) |
| 頭痛 | 22 | (8.7) | 3 | (3.6) |
| 片頭痛 | 4 | (1.6) | 3 | (3.6) |
| 呼吸器，胸郭および縦隔障害 | 35 | (13.9) | 9 | (10.8) |
| 咳嗽 | 10 | (4.0) | 3 | (3.6) |
| 口腔咽頭痛 | 6 | (2.4) | 3 | (3.6) |
| 副鼻腔うっ血 | 3 | (1.2) | 4 | (4.8) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 42 | (16.7) | 12 | (14.5) |
| 特発性蕁麻疹 | 7 | (2.8) | 6 | (7.2) |

Source：Table 14.3/8.2
PT はオマリズマブ 300 mg 群での発現率が高い順に提示した。
同一の被験者に同一 PT が複数回発現した場合，該当する PT で 1 名として集計した。また，同一の被験者に同一 SOC 内の PT が複数回発現した場合，該当する SOC で 1 名として集計した。

追跡調査期の比較的よくみられる有害事象発現被験者数及び発現率（いずれかの投与群で発現率が 3%以上）をTable 4-19に示す。

追跡調査期の有害事象発現率は，オマリズマブ 300 mg 群で 52.0%（131/252 名），プラセボ群で 47.0%（39/83 名）であった。PT 別で，全体で最も発現率が高かった有害事象は，特発性蕁麻疹，次いで副鼻腔炎であった。

**Table 4-19 比較的よくみられる有害事象発現被験者数及び発現率（いずれかの投与群で発現率が 3%以上）：追跡調査期（Q4883g 試験，SAF）**

| SOC | オマリズマブ 300 mg 群 N = 252 | | プラセボ群 N = 83 | |
|---|---|---|---|---|
| PT | n | (%) | n | (%) |
| 合計 | 131 | (52.0) | 39 | (47.0) |
| 感染症および寄生虫症 | 60 | (23.8) | 11 | (13.3) |
| 副鼻腔炎 | 15 | (6.0) | 2 | (2.4) |
| 上気道感染 | 12 | (4.8) | 2 | (2.4) |
| 鼻咽頭炎 | 10 | (4.0) | 2 | (2.4) |
| 尿路感染 | 9 | (3.6) | 0 | (0.0) |
| 神経系障害 | 15 | (6.0) | 5 | (6.0) |
| 頭痛 | 9 | (3.6) | 4 | (4.8) |
| 呼吸器，胸郭および縦隔障害 | 21 | (8.3) | 10 | (12.0) |
| 喘息 | 8 | (3.2) | 1 | (1.2) |
| 口腔咽頭痛 | 5 | (2.0) | 4 | (4.8) |
| 鼻閉 | 1 | (0.4) | 4 | (4.8) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 45 | (17.9) | 7 | (8.4) |
| 特発性蕁麻疹 | 33 | (13.1) | 5 | (6.0) |
| 蕁麻疹 | 10 | (4.0) | 2 | (2.4) |

Source：Table 14.3/12
PT はオマリズマブ 300 mg 群での発現率が高い順に提示した。
同一の被験者に同一 PT が複数回発現した場合，該当する PT で 1 名として集計した。また，同一の被験者に同一 SOC 内の PT が複数回発現した場合，該当する SOC で 1 名として集計した。

**2）副作用**

全期間の副作用発現率は，オマリズマブ 300 mg 群で 11.1%（28/252 名），プラセボ群で 13.3%（11/83 名）であった。PT 別では，いずれかの投与群で 3 名以上の被験者に発現した副作用は，頭痛（オマリズマブ 300 mg 群 6 名），注射部位紅斑（オマリズマブ 300 mg 群 4 名），注射部位腫脹（オマリズマブ 300 mg 群 4 名），脱毛症（オマリズマブ 300 mg 群 3 名，プラセボ群 2 名），蕁麻疹（オマリズマブ 300 mg 群 3 名）であった（Table 14.3/31）。

**3）重症度別の有害事象**

投与期に発現した有害事象の重症度は，ほとんどの事象が軽度又は中等度であった。高度の有害事象発現率は，オマリズマブ 300 mg 群で 9.9%（25/252 名），プラセボ群で 8.4%（7/83 名）であった（Table 14.3/10）。高度の有害事象の内訳は，オマリズマブ 300 mg 群で特発性蕁麻疹（3 名），片頭痛（3 名），頭痛，血管浮腫，ウイルス性胃腸炎（各 2 名），背部痛，胆石症，結膜

炎，外骨腫，胃腸炎，熱射病，間欠性跛行，中耳炎，四肢痛，骨盤膿瘍，後腹膜感染，脊椎痛，滑膜炎，緊張性頭痛，歯膿瘍，及び蕁麻疹（各 1 名），プラセボ群で高血糖，過敏症，特発性蕁麻疹，靭帯捻挫，片頭痛，鼻閉，卵巣嚢胞，疼痛，及び発熱（各 1 名）であった（Listing 16.2/3）。

追跡調査期に発現した有害事象の重症度はほとんどの事象が軽度又は中等度であった。高度の有害事象発現率は，オマリズマブ 300 mg 群で 9.9%（25/252 名），プラセボ群で 7.2%（6/83 名）であった（Table 14.3/13）。高度の有害事象の内訳は，オマリズマブ 300 mg 群で特発性蕁麻疹（10 名），蕁麻疹（5 名），血管浮腫（3 名），背部痛（2 名，うち 1 名は追跡調査期間中のオマリズマブ投与後の発現），頭痛，腹痛，不安，うつ病，胃潰瘍，胃腸炎，安静時振戦，副鼻腔炎，血小板減少症，及びウイルス感染（各 1 名），プラセボ群で血管浮腫，椎間板突出，翼状片，呼吸窮迫，歯痛，上肢骨折，及び蕁麻疹（各 1 名）であった（Listing 16.2/3）。

**（3）死亡及び重篤な有害事象**

**1）死亡**

本試験では，死亡の報告はなかった。

**2）重篤な有害事象**

投与期にオマリズマブ 300 mg 群の 7 名及びプラセボ群の 3 名の合計 10 名に重篤な有害事象が報告された。その内訳は，オマリズマブ 300 mg 群で胆石症，胃腸炎，後腹膜感染，骨盤膿瘍，下気道感染，ウイルス性胃腸炎，血管浮腫，及び間欠性跛行（各 1 名），プラセボ群で不安定狭心症，過敏症，及び高血糖（各 1 名）であった。いずれの重篤な有害事象も治験薬との関連は否定された（Table 14.3/11，Listing 16.2/4）。

追跡調査期にオマリズマブ 300 mg 群の 11 名，プラセボ群の 2 名の合計 13 名に重篤な有害事象が報告された。その内訳は，オマリズマブ 300 mg 群で血管浮腫（3 名），蕁麻疹（2 名），胃潰瘍，びらん性胃炎，尿路感染，ウイルス感染，過量投与，血中ブドウ糖増加，血圧上昇，椎間板突出，うつ病，及び特発性蕁麻疹（各 1 名），プラセボ群で呼吸窮迫，血管浮腫，及び蕁麻疹（各 1 名）であった。いずれの重篤な有害事象も治験薬との関連は否定された（Table 14.3/14，Listing 16.2/4）。

**（4）投与中止に至った有害事象**

投与期に投与中止に至った有害事象の発現被験者数及び発現率をTable 4-20に示す。

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 4.8%（12/252 名），プラセボ群で 7.2%（6/83 名）であった。このうち，オマリズマブ 300 mg 群で 1 名に発現した後腹膜感染及びプラセボ群で各 1 名に発現した不安定狭心症，血管浮腫，呼吸窮迫，及び蕁麻疹は重篤な有害事象であり，いずれも治験薬との関連は否定された。

いずれかの投与群で 2 名以上に報告された事象は，特発性蕁麻疹（オマリズマブ 300 mg 群 7 名，プラセボ群 2 名）であった。

**Table 4-20 投与中止に至った有害事象の発現被験者数及び発現率：投与期（Q4883g 試験，SAF）**

| | オマリズマブ 300 mg 群 N = 252 | | プラセボ群 N = 83 | |
|---|---|---|---|---|
| PT | n | (%) | n | (%) |
| 合計 | 12 | (4.8) | 6 | (7.2) |
| 不安定狭心症 | 0 | (0.0) | 1 | (1.2) |
| 心房細動 | 0 | (0.0) | 1 | (1.2) |
| 薬物過敏症 | 1 | (0.4) | 0 | (0.0) |
| 後腹膜感染 | 1 | (0.4) | 0 | (0.0) |
| 血小板数減少 | 1 | (0.4) | 0 | (0.0) |
| 尿細管間質性腎炎 | 0 | (0.0) | 1 | (1.2) |
| 呼吸窮迫 | 0 | (0.0) | 1 | (1.2) |
| 咽頭浮腫 | 1 | (0.4) | 0 | (0.0) |
| 特発性蕁麻疹 | 7 | (2.8) | 2 | (2.4) |
| 蕁麻疹 | 0 | (0.0) | 1 | (1.2) |
| 血管浮腫 | 0 | (0.0) | 1 | (1.2) |
| 顔面腫脹 | 1 | (0.4) | 0 | (0.0) |
| 斑状丘疹状皮疹 | 1 | (0.4) | 0 | (0.0) |

Source：Table 14.3/6
同一の被験者に同一 PT が複数回発現した場合，該当する PT で 1 名として集計した。

なお，投与期終了後にオマリズマブ 300 mg 群の 2 名（被験者番号 30802 及び 31208）及びプラセボ群の 1 名（被験者番号 30803）が特発性蕁麻疹により試験を中止した。オマリズマブ 300 mg 群の 2 名はそれぞれ Day 217 及び Day 255 に特発性蕁麻疹を発現した。いずれも非重篤で，最終観察時点で継続中であり，治験薬との関連は否定された。プラセボ群の 1 名は Day 166 に特発性蕁麻疹を発現した。本事象は非重篤で，最終観察時点までに回復しており，治験薬との関連は否定された（Listing 16.2/1，Listing 16.2/3，Listing 16.2/7）。

**（5）臨床検査**

投与期及び追跡調査期とも，いずれの群も血液学的検査値のベースラインからの変動に特定の傾向は認められなかった。血小板数で臨床的に注目すべき異常の基準に該当した被験者が，オマリズマブ 300 mg 群で 2 名，プラセボ群で 1 名に認められた。オマリズマブ 300 mg 群の 1 名（被験者番号 34601）に，血小板減少症が有害事象として報告され，治験薬の投与を中止した。本事象の重症度は高度であり，最終観察時点で継続中であった。臨床的に注目すべき異常の基準に該当した他 2 名の血小板数は，いずれも最終評価時までにベースライン近くまで復した。

### （6）その他の安全性評価項目

#### 1）バイタルサイン

収縮期血圧及び拡張期血圧は基準範囲を上回る被験者がみられたものの，投与期及び追跡調査期とも，いずれの群も特定の傾向は認められなかった。

#### 2）抗オマリズマブ抗体

抗オマリズマブ抗体は，いずれの被験者でも検出されなかった。オマリズマブ 300 mg 群の 1 名は Day 1 投与前のオマリズマブ Fc 部位に対する抗体検査で陽性であったが，Week 40 では陰性であったため，抗オマリズマブ抗体陽性ではないと判断された。本被験者が試験開始前にオマリズマブを使用した記録はなかった。

### PK/PD の結果

本剤投与後の各評価時点の血清中オマリズマブ濃度，遊離 IgE 濃度，及び総 IgE 濃度をTable 4-21に示す。

オマリズマブ 300 mg を 4 週間ごとに皮下投与したとき，Week 24 での血清中オマリズマブ濃度は Week 12 と同程度であり，Week 12 までに定常状態に達することが示唆された。本剤投与後，血清中遊離 IgE 濃度の平均値は Week 12 まで低下した後 Week 24 まで維持された。血清中総 IgE 濃度の平均値は投与後 Week 12 までに約 3 倍まで上昇した後 Week 24 まで維持され，Week 40 までにベースライン近くまで低下した。

プラセボ群の 1 名で Week 12 にオマリズマブが血清中に検出された。試験開始前又は試験期間中のオマリズマブへの明らかな曝露，検体のラベル誤表示，又は分析上の問題による可能性はなく，また，本被験者の血清オマリズマブ濃度は Week 12 以外のすべての測定時点で定量下限未満であったことから，Week 12 の測定値は異常値と判断した。

**Table 4-21 血清中オマリズマブ，遊離 IgE，総 IgE 濃度（Q4883g 試験，PK 解析対象集団）**

| | | オマリズマブ 300 mg 群 | | プラセボ群 | |
|---|---|---|---|---|---|
| | 評価時点 | n | Mean (SD) | n | Mean (SD) |
| 血清中オマリズマブ濃度 (μg/mL) | Day 1 投与前 a) | 28 | 0.0221 (0.0935) | 8 | 0.0823 (0.688) |
| | Week 12 | 227 | 31.0 (15.5) | 14 | NR |
| | Week 24 | 233 | 34.3 (18.3) | 13 | NR |
| | Week 40 | 209 | 2.31 (2.93) | 8 | NR |
| 血清中遊離 IgE 濃度 (IU/mL) | Day 1 投与前 | 124 | NR | 42 | NR |
| | Week 12 | 187 | 9.68 (11.7) | 31 | NR |
| | Week 24 | 195 | 8.33 (10.2) | 34 | NR |
| | Week 40 | 119 | NR | 34 | NR |
| 血清中総 IgE 濃度 (IU/mL) | Day 1 投与前 | 238 | 162 (306) | 79 | 147 (224) |
| | Week 12 | 222 | 474 (603) | 64 | 161 (224) |
| | Week 24 | 227 | 419 (512) | 60 | 136 (181) |
| | Week 40 | 205 | 199 (282) | 60 | 124 (170) |

Source：Table 14.2/54，Table 14.2/55.1，Table 14.2/56.1

n：測定可能なサンプル数

定量下限未満又は定量上限を上回る値が測定可能なサンプル数の 1/3 を超える場合に NR と示した。
定量下限：血清中オマリズマブ濃度は 0.028 μg/mL，血清中遊離 IgE 濃度は 0.83 IU/mL，血清中総 IgE 濃度は 2 IU/mL
定量上限：血清中オマリズマブ濃度はなし，血清中遊離 IgE 濃度は 62.0 IU/mL，血清中総 IgE 濃度は 5000 IU/mL

a) 定量下限未満の濃度値は 0 とした。

## 4.2 非対照試験

該当なし

## 4.3 その他の臨床試験

### 4.3.1 B1301E1 試験（参考資料）

添付資料番号：5.3.5.4-1-B1301E1 試験

**試験の標題**

An extension study to CIGE025B1301 to evaluate the long-term safety, tolerability and efficacy of omalizumab in Japanese children (6 – 15 years) with inadequately controlled allergic asthma despite current recommended treatment

**治験依頼者**

ノバルティスファーマ社

**治験責任医師**

[redacted] 他

**治験実施医療機関**

独立行政法人国立病院機構福岡病院，他，計 15 医療機関（日本）

**試験期間**

2011 年 3 月 18 日（最初の被験者の登録日）～2013 年 12 月 26 日（最後の被験者の検査・観察終了日）

**開発の相**

第 III 相

**目的**

**[主要目的]**

推奨される既存治療でコントロール不十分な日本人小児アレルギー性喘息患者を対象に，オマリズマブを上乗せ投与した際の長期の安全性及び忍容性を評価する。

**[副次目的]**

該当なし。

**[探索目的]**

日本人小児アレルギー喘息患者を対象に，Japanese pediatric asthma control program（JPAC）による喘息コントロール評価，喘息治療のための入院及び救急外来（emergency room，ER）受診の回数を指標として，オマリズマブの有効性を評価する。

日本人小児アレルギー喘息患者を対象に，薬物動態（pharmacokinetics，PK）及び薬力学（pharmacodynamics，PD）のデータを収集する。

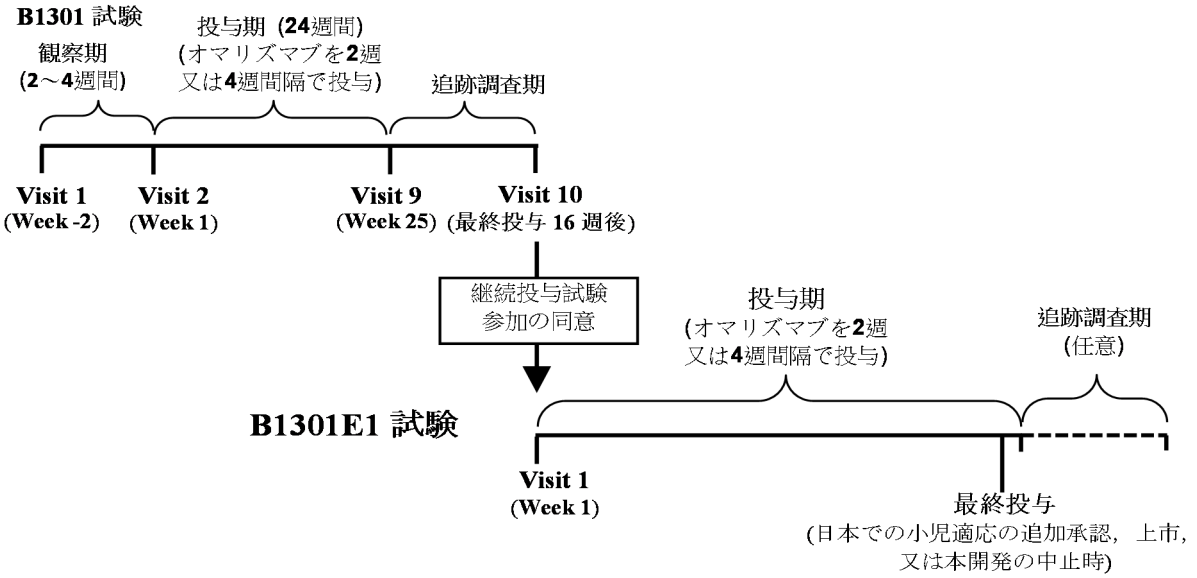
**試験方法**

本試験（B1301E1 試験）は，日本人小児アレルギー性喘息患者（6 歳以上 15 歳以下）を対象に実施した B1301 試験の継続投与試験であり，多施設共同，非盲検，非対照試験である。試験デザインをFigure 4-1に示す。

B1301E1 試験は，投与期及び任意の追跡調査期で構成された。B1301 試験の試験終了来院日（Visit 10）を B1301E1 試験の Visit 1（Week 1）とし，Visit 1 に継続投与試験参加の同意を取得した後，オマリズマブ 75 mg，150 mg，225 mg，300 mg のいずれかを 4 週間隔，又は 225 mg，300 mg，375 mg をのいずれか 2 週間隔で皮下投与した。なお，被験者の用法用量は，B1301 試験のベースライン（Visit 1）に測定した血清中総免疫グロブリン E（IgE）濃度（IU/mL）及び体重（kg）に基づき，投与量換算表に従って決定した（Table 4-1，Table 4-2）。投与は，オマリズマブが日本での小児適応の追加が承認，上市される，又は本開発が中止されるまで継続することとした。

抗オマリズマブ抗体の追跡調査は，治験責任医師又は治験分担医師（以下，治験担当医師）が必要と判断した場合（たとえば，治験薬との関連が疑われるアナフィラキシーのために治験を中止した場合），オマリズマブの最終投与から 16 週後に実施された。

**Figure 4-1　　試験デザイン（B1301 試験及び B1301E1 試験）**




Source：B1301 試験-Figure 9-1，Table 9-6，B1301E1 試験-Figure 9-1，Table 9-5
B1301E1 試験の投与期は，2 週間隔投与の場合は最終投与の 2 週後，4 週間隔投与の場合は 4 週後の来院日までとした。

**目標被験者数**

B1301E1 試験の目標被験者数は設定しなかった。

**対象疾患及び主要な組入れ基準**

- 患者の親又は法的保護者が，B1301E1 試験に関するすべての手順の開始前に，試験手順及び治験薬の説明を受け，文書による同意をした患者，又はアセント文書にて試験の説明を受けた患者
- B1301 試験を完了し，かつオマリズマブの継続投与が有益であると治験担当医師が判断した患者

**用量及び投与方法**

投与期間中，オマリズマブ 75 mg，150 mg，225 mg，300 mg のいずれかを 4 週間隔，又は 225 mg，300 mg，375 mg のいずれかを 2 週間隔で皮下投与した。なお，被験者の用法用量は，B1301 試験のベースライン（Visit 1）に測定した血清中総 IgE 濃度（IU/mL）及び体重（kg）に基づき，投与量換算表に従って決定した（Table 4-1，Table 4-2）。なお，B1301E1 試験期間中に測定した体重が B1301 試験のベースライン値から著しく変化した場合，治験担当医師は治験依頼者と協議の上，用法用量を変更した。

**Table 4-1　　4 週間隔の投与量換算表（B1301E1 試験）**

| 血清中総 IgE 濃度（IU/mL） | 体重（kg） | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | ≥ 20 ～ 25 | > 25 ～ 30 | > 30 ～ 40 | > 40 ～ 50 | > 50 ～ 60 | > 60 ～ 70 | > 70 ～ 80 | > 80 ～ 90 | > 90 ～ 125 | > 125 ～ 150 |
| ≥ 30 ～ 100 | 75 | 75 | 75 | 150 | 150 | 150 | 150 | 150 | 300 | 300 |
| > 100 ～ 200 | 150 | 150 | 150 | 300 | 300 | 300 | 300 | 300 | | |
| > 200 ～ 300 | 150 | 150 | 225 | 300 | 300 | | | | | |
| > 300 ～ 400 | 225 | 225 | 300 | | | | | | | |
| > 400 ～ 500 | 225 | 300 | | | | | | | | |
| > 500 ～ 600 | 300 | 300 | 2 週間隔投与の表に従い投与 | | | | | | | |
| > 600 ～ 700 | 300 | | | | | | | | | |
| > 700 ～ 800 | | | | | | | | | | |
| > 800 ～ 900 | | | | | | | | | | |
| > 900 ～ 1000 | | | | | | | | | | |
| > 1000 ～ 1100 | | | | | | | | | | |
| > 1100 ～ 1200 | | | | | | | | | | |
| > 1200 ～ 1300 | | | | | | | | | | |

投与不可

Source：B1301E1 試験-Table 9-2
単位：mg

**Table 4-2　　2 週間隔の投与量換算表（B1301E1 試験）**

| 血清中総 IgE 濃度（IU/mL） | 体重（kg） | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | ≥ 20 ～ 25 | > 25 ～ 30 | > 30 ～ 40 | > 40 ～ 50 | > 50 ～ 60 | > 60 ～ 70 | > 70 ～ 80 | > 80 ～ 90 | > 90 ～ 125 | > 125 ～ 150 |
| ≥ 30 ～ 100 | | | | | | | | | | |
| > 100 ～ 200 | 4 週間隔投与の表に従い投与 | | | | | | | | 225 | 300 |
| > 200 ～ 300 | | | | | | 225 | 225 | 225 | 300 | 375 |
| > 300 ～ 400 | | | | 225 | 225 | 225 | 300 | 300 | | |
| > 400 ～ 500 | | | 225 | 225 | 300 | 300 | 375 | 375 | | |
| > 500 ～ 600 | | | 225 | 300 | 300 | 375 | | | | |
| > 600 ～ 700 | | 225 | 225 | 300 | 375 | | | | | |
| > 700 ～ 800 | 225 | 225 | 300 | 375 | | | | | | |
| > 800 ～ 900 | 225 | 225 | 300 | 375 | | | 投与不可 | | | |
| > 900 ～ 1000 | 225 | 300 | 375 | | | | | | | |
| > 1000 ～ 1100 | 225 | 300 | 375 | | | | | | | |
| > 1100 ～ 1200 | 300 | 300 | | | | | | | | |
| > 1200 ～ 1300 | 300 | 375 | | | | | | | | |

Source：B1301E1 試験-Table 9-3

単位：mg

**投与（観察）期間**

投与期：投与は日本でのオマリズマブの小児適応の追加が承認，上市されるまで，又は本開発が中止されるまで継続することとした。投与期は，2 週間隔投与の場合は最終投与の 2 週後，4 週間隔投与の場合は 4 週後の来院日までとした。

追跡調査期（任意）：最終投与の 16 週後までとした。

**評価項目**

**有効性**

**（1）主要評価項目**

該当なし

**（2）副次評価項目**

該当なし

**（3）探索評価項目**

- JPAC による喘息コントロール評価
- 喘息治療のための入院及び ER 受診の回数

**安全性**

安全性を主要評価項目として評価した。

- 有害事象
- 臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，及び尿検査）
- バイタルサイン，身長，及び体重
- 抗オマリズマブ抗体（任意）

**PK/PD**

- 血清中総オマリズマブ濃度
- 血清中遊離 IgE 濃度
- 血清中総 IgE 濃度

**統計手法**

**（1）解析対象集団**

最大の解析対象集団（full analysis set，FAS）：同意文書又はアセント文書に署名し，B1301E1 試験期間中に治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者

安全性解析対象集団（safety analysis population，SAF）：B1301E1 試験期間中に治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者

PK 解析対象集団：B1301E1 試験期間中の治験薬投与後に，薬物濃度が 1 回以上測定されたすべての被験者

**（2）有効性**

有効性評価項目の解析対象集団は，FAS とした。

JPAC による喘息コントロールは，JPAC 質問票の 5 つの質問に対するそれぞれの点数の合計点を評価した。スコアで 15 点満点を完全コントロール，12～14 点をコントロール良好，11 点以下をコントロール不良と評価した。

JPAC による喘息コントロール，並びに喘息治療のための入院及び ER 受診の回数を，記述統計量を用いて要約した。JPAC による喘息コントロールのベースラインは B1301E1 試験の投与開始前（Visit 1）とした。喘息治療のための入院及び ER 受診の回数のベースラインは B1301 試験の投与開始前（試験開始前 12 ヵ月及び観察期）とした。喘息治療のための入院及び ER 受診の頻度は各評価時点の値を Wilcoxon 符号付き順位検定によりベースラインと比較した。

**（3）安全性**

安全性の解析は SAF で実施した。

有害事象の標準化に際し ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities，MedDRA）を使用した。また，有害事象の日本語訳には，標準化に使用した MedDRA の日本語版（MedDRA/Japanese edition，MedDRA/J）を用いた。有害事象は特に記載のない限り，preferred term（PT）を記載した。有害事象は，B1301E1 試験の治験薬投与開始前に発現したが B1301E1 試

験開始後も継続していた有害事象，及び B1301E1 試験の投与期に新たに発現した有害事象を対象に発現被験者数及び発現率を集計した。

臨床検査値，バイタルサイン，身長，及び体重は，各評価時点の実測値及びベースライン（B1301 試験の治験薬投与開始直前の測定値）からの変化量の記述統計量を算出した。また，臨床検査値は，ベースライン後のいずれかの時点で，基準値範囲外かつ下記の基準を満たす異常を「臨床的に注目すべき異常」とし，その基準に該当した被験者数とその割合を算出した。

ヘモグロビン：ベースラインから 20%以上減少

ヘマトクリット：ベースラインから 20%以上減少

白血球数：$2400 \times 10^6$/L 以下

好中球数：ベースラインから 20%以上減少

血小板数：$7.5 \times 10^{10}$/L 以下又はベースラインから 50%以上減少

ALT：基準範囲上限の 3 倍以上

AST：基準範囲上限の 3 倍以上

クレアチニン：1.5 mg/dL 以上

抗オマリズマブ抗体は，産生の有無を Visit 1（B1301E1 試験の投与開始前に，B1301 試験の評価項目として測定），B1301E1 試験の最終投与の 16 週後（任意）に算出した。

**（4）PK/PD**

PK/PD の解析は，PK 解析対象集団を対象に実施した。各測定時点の血清中総オマリズマブ濃度，血清中遊離 IgE 濃度，血清中総 IgE 濃度について，記述統計量を算出した。

## 試験成績

### 被験者の内訳

被験者の内訳をTable 4-3に示す。

B1301 試験を完了した 38 名すべての被験者が B1301E1 試験に移行し，治験薬が投与された。このうち，35 名が B1301E1 試験を完了し，3 名が試験を中止した。効果不十分により試験を中止した 1 名（被験者番号 JPN/0001/00007）は，喘息のコントロールが困難であり，喘息症状の改善にオマリズマブが有効ではないと治験担当医師により判断された。

**Table 4-3　被験者の内訳（B1301E1 試験，SAF）**

| | オマリズマブ<br>N = 38<br>n (%) |
|---|---|
| 治験薬を 1 回以上投与 | 38 (100.0) |
| 治験薬投与完了 | 35 (92.1) |
| 治験薬投与中止 | 3 (7.9) |
| 中止理由 | |
| 被験者又は法的保護者による同意撤回 | 2 (5.3) |
| 効果不十分 | 1 (2.6) |

Source：B1301E1 試験-Table 14.1-1.1

### 解析したデータセット

解析対象集団をTable 4-4に示す。

38 名全員が SAF 及び FAS として解析された。被験者 1 名（被験者番号：JPN/0001/00008）は，投与後のすべての薬物濃度データが紛失したため，PK 解析対象集団から除外された。

**Table 4-4　解析対象集団（B1301E1 試験，SAF）**

| | オマリズマブ<br>N = 38<br>n (%) |
|---|---|
| SAF | 38 (100.0) |
| FAS | 38 (100.0) |
| PK 解析対象集団 | 37 (97.4) |

Source：B1301E1 試験-Table 14.1-3.1

### 主な人口統計学的データ及び疾患特性

主な人口統計学的データ及び疾患特性をTable 4-5に示す。

被験者はすべて日本人であった。年齢の平均値は 11.5 歳で，9 歳以下の被験者が約 30%を占めた。男性は 60.5%，体重の平均値は 40.13 kg，喘息の罹病歴の平均値は 9.3 年であった。7 割以上の被験者がベースライン（B1301E1 試験の Visit 1）の JPAC による喘息コントロール評価でコントロール不良と判断された。

**Table 4-5　主な人口統計学的データ及び疾患特性（B1301E1 試験，SAF）**

| | | オマリズマブ<br>N = 38 |
|---|---|---|
| 年齢 (歳) | Mean (SD) | 11.5 (2.52) |
| | Median | 11.0 |
| | Max～Min | 7～16 |
| 年齢区分，n (%) | 6～9 | 11 (28.9) |
| | ≥ 10 | 27 (71.1) |

| | | オマリズマブ N = 38 |
|---|---|---|
| 性別，n (%) | 男性 | 23 (60.5) |
| | 女性 | 15 (39.5) |
| 人種，n (%) | Asian | 38 (100.0) |
| 身長 (cm) | Mean (SD) | 144.86 (12.476) |
| | Median | 144.10 |
| | Max～Min | 123.8～170.4 |
| 体重 (kg) | Mean (SD) | 40.13 (11.133) |
| | Median | 39.20 |
| | Max～Min | 24.2～69.8 |
| 喘息の罹病歴 (年) | Mean (SD) | 9.3 (3.08) |
| | Median | 9.0 |
| | Max～Min | 2～15 |
| JPAC 質問票のスコア | Mean (SD) | 9.9 (2.80) |
| | Median | 10.0 |
| | Max～Min | 4～15 |
| JPAC による喘息コントロール評価，n (%) | 完全コントロール | 3 (7.9) |
| | コントロール良好 | 6 (15.8) |
| | コントロール不良 | 29 (76.3) |

Source：B1301E1 試験-Table 14.1-4.1

ベースライン（B1301 試験の Visit 1）の喘息長期管理薬の使用状況をTable 4-6に示す。

ベースラインの吸入ステロイド使用量の平均値は 459.2 µg/day であり，すべての被験者が吸入ステロイドを 200 µg/day 以上使用していた。ほとんどの被験者がベースラインにロイコトリエン受容体拮抗薬（94.7%）及び長時間作用性 $\beta_2$ 刺激薬（92.1%）を使用していた。喘息の長期管理のために経口ステロイドを使用していた被験者はいなかった。

**Table 4-6　　ベースラインの喘息長期管理薬の使用状況（B1301E1 試験，SAF）**

| | | オマリズマブ N = 38 |
|---|---|---|
| 吸入ステロイド使用量 (µg/day) | N | 38 |
| | Mean (SD) | 459.2 (207.58) |
| | Median | 450.0 |
| | Min～Max | 200～1000 |
| ベースラインに使用していた喘息長期管理薬，n (%) | 吸入ステロイド | 38 (100.0) |
| | ロイコトリエン受容体拮抗薬 | 36 (94.7) |
| | 長時間作用性 $\beta_2$ 刺激薬 | 35 (92.1) |
| | テオフィリン薬 | 18 (47.4) |
| | クロモグリク酸ナトリウム | 2 (5.3) |
| | 経口ステロイド | 0 |

Source：B1301E1 試験-Table 14.1-4.2

**有効性の結果**

**（1）探索評価項目**

**1）JPAC による喘息コントロール評価**

JPAC の喘息コントロール評価で，完全コントロール及びコントロール良好であった被験者数は，B1301E1 試験開始時（Visit 1）は 9 名（23.7%）であったが，B1301E1 試験の最終評価時には 29 名（76.3%）に増加し，オマリズマブによる喘息コントロールの改善が示された（Table 14.2-1.1）。

**2）入院及び ER 受診の回数**

喘息治療のための入院を 1 回以上経験した被験者数は，B1301 試験のベースラインで 22 名（57.9%），B1301E1 試験の全投与期間で 7 名（18.4%）であった。入院頻度（入院回数／患者・年）は B1301E1 試験の全投与期間が 0.16 で，B1301 試験のベースラインの 1.33 に比べて減少した（$p < 0.001$）。また，B1301E1 試験の投与期を 0～48 週と 48～96 週で分けた場合，それぞれの入院頻度は 0.20 及び 0.10 であり，B1301 試験の投与期の入院頻度（0.29）に比べて減少した（Table 14.2-3.1）。

喘息治療のための ER 受診を 1 回以上経験した被験者数は，B1301 試験のベースラインで 14 名（36.8%），B1301E1 試験の全投与期間で 7 名（18.4%）であった。ER 受診の頻度（ER 受診回数／患者・年）は B1301E1 試験の全投与期間が 0.15 で，B1301 試験のベースラインの 0.68 に比べて減少した（$p = 0.002$）。また，B1301E1 試験の投与期を 0～48 週と 48～96 週で分けた場合，それぞれの ER 受診頻度は 0.20 及び 0.07 であり，B1301 試験の投与期の ER 受診頻度（0.46）に比べて減少した（Table 14.2-3.1）。

オマリズマブを長期間投与しても，効果の減弱はみられなかった。

**安全性の結果**

**（1）治験薬の曝露状況**

治験薬の各投与量・投与間隔の被験者数及び割合をTable 4-7に，治験薬の投与期間をTable 4-8に示す。

B1301E1 試験開始時，23 名（60.5%）がオマリズマブを 4 週間隔で，15 名（39.5%）がオマリズマブを 2 週間隔で投与された。なお，B1301E1 試験期間中に体重増加により投与量・投与間隔を変更した被験者は，17 名（44.7%）であった（Table 14.3-1.6）。

治験薬投与期間の中央値（最小値～最大値）は，92.4（22.1～128.0）週であった。

**Table 4-7 試験開始時における治験薬の各投与量・投与間隔の被験者数及び割合（B1301E1 試験，SAF）**

| 投与量及び投与間隔 | オマリズマブ<br>N = 38<br>n (%) |
|---|---|
| 75 mg 4 週間隔 | 3 (7.9) |
| 150 mg 4 週間隔 | 5 (13.2) |
| 225 mg 4 週間隔 | 3 (7.9) |
| 300 mg 4 週間隔 | 12 (31.6) |
| 225 mg 2 週間隔 | 7 (18.4) |
| 300 mg 2 週間隔 | 5 (13.2) |
| 375 mg 2 週間隔 | 3 (7.9) |

Source：B1301E1 試験 Table 14.3-1.5

**Table 4-8 治験薬投与期間（B1301E1 試験，SAF）**

| | オマリズマブ<br>N = 38 |
|---|---|
| 治験薬投与期間 (週) | |
| Mean (SD) | 92.7 (21.73) |
| Median | 92.4 |
| Min～Max | 22.1～128.0 |
| 治験薬投与期間 (週) - n (%) | |
| ≥ 12 | 38 (100.0) |
| ≥ 24 | 37 (97.4) |
| ≥ 36 | 36 (94.7) |
| ≥ 48 | 36 (94.7) |
| ≥ 60 | 35 (92.1) |
| ≥ 72 | 35 (92.1) |
| ≥ 84 | 31 (81.6) |
| ≥ 96 | 17 (44.7) |
| ≥ 108 | 8 (21.1) |
| ≥ 120 | 3 (7.9) |

Source：B1301E1 試験-Table 14.3-1.1

### （2）有害事象

#### 1）有害事象

比較的よくみられる有害事象発現被験者数・発現率（発現率 3%以上）をTable 4-9に示す。

有害事象はすべての被験者に発現した。PT 別で，全体で最も発現率が高かった有害事象は，鼻咽頭炎（52.6%），次いでインフルエンザ（39.5%），上気道感染（36.8%），喘息（34.2%）であった。

**Table 4-9 比較的よくみられる有害事象発現被験者数及び発現率（発現率 3%以上）（B1301E1 試験，SAF）**

| SOC<br>PT | オマリズマブ<br>N = 38<br>n | (%) |
|---|---|---|
| 合計 | 38 | (100.0) |
| 眼障害 | 11 | (28.9) |
| アレルギー性結膜炎 | 5 | (13.2) |
| 近視 | 2 | (5.3) |
| 視力低下 | 2 | (5.3) |
| 胃腸障害 | 27 | (71.1) |
| 腸炎 | 7 | (18.4) |
| 口内炎 | 7 | (18.4) |
| 嘔吐 | 6 | (15.8) |
| 腹痛 | 3 | (7.9) |
| 便秘 | 3 | (7.9) |
| 下痢 | 3 | (7.9) |
| 腹部不快感 | 2 | (5.3) |
| 胃炎 | 2 | (5.3) |
| 胃食道逆流性疾患 | 2 | (5.3) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 16 | (42.1) |
| 発熱 | 9 | (23.7) |
| 注射部位腫脹 | 4 | (10.5) |
| 感染症および寄生虫症 | 35 | (92.1) |
| 鼻咽頭炎 | 20 | (52.6) |
| インフルエンザ | 15 | (39.5) |
| 上気道感染 | 14 | (36.8) |
| 咽頭炎 | 7 | (18.4) |
| 胃腸炎 | 6 | (15.8) |
| 外耳炎 | 4 | (10.5) |
| 気管支炎 | 3 | (7.9) |
| 肺炎 | 3 | (7.9) |
| 膿痂疹 | 2 | (5.3) |
| 喉頭炎 | 2 | (5.3) |
| ムンプス | 2 | (5.3) |
| 口腔ヘルペス | 2 | (5.3) |
| 傷害，中毒および処置合併症 | 18 | (47.4) |
| 挫傷 | 8 | (21.1) |
| 靭帯捻挫 | 6 | (15.8) |
| 手骨折 | 3 | (7.9) |
| 節足動物刺傷 | 2 | (5.3) |
| 上顆炎 | 2 | (5.3) |
| 足骨折 | 2 | (5.3) |

| SOC<br>PT | オマリズマブ<br>N = 38<br>n | (%) |
|---|---|---|
| 熱中症 | 2 | (5.3) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 12 | (31.6) |
| 成長痛 | 3 | (7.9) |
| 筋肉痛 | 3 | (7.9) |
| 関節痛 | 2 | (5.3) |
| 背部痛 | 2 | (5.3) |
| 四肢痛 | 2 | (5.3) |
| 神経系障害 | 15 | (39.5) |
| 頭痛 | 11 | (28.9) |
| 片頭痛 | 3 | (7.9) |
| 起立不耐性 | 2 | (5.3) |
| 呼吸器，胸郭および縦隔障害 | 22 | (57.9) |
| 喘息 | 13 | (34.2) |
| 上気道の炎症 | 5 | (13.2) |
| アレルギー性鼻炎 | 4 | (10.5) |
| 鼻出血 | 2 | (5.3) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 21 | (55.3) |
| 湿疹 | 10 | (26.3) |
| 蕁麻疹 | 5 | (13.2) |
| ざ瘡 | 4 | (10.5) |
| アレルギー性皮膚炎 | 3 | (7.9) |
| 発疹 | 2 | (5.3) |

Source：B1301E1 試験-Table 14.3.1-1.1
SOC は英語表記のアルファベット順に，PT は各 SOC 内で発現率が高い順に提示した。
B1301E1 試験の初回投与前に発現し B1301E1 試験中も継続していた有害事象若しくは B1301E1 試験の投与期で新たに発現した有害事象を集計した。
同一の被験者に同一 PT が複数回発現した場合，該当する PT で 1 名として集計した。また，同一の被験者に同一 SOC 内の PT が複数回発現した場合，該当する SOC で 1 名として集計した。

**2）副作用**

副作用発現率は 28.9%（11/38 名）であった。最も発現率の高かった副作用は注射部位腫脹（10.5%）であり，次いで頭痛（5.3%）であった（Table 14.3.1-1.2）。

**3）重症度別の有害事象**

ほとんどの被験者（97.4%）が中等度の有害事象を発現した。高度の有害事象は発現しなかった（Table 14.3.1-1.3）。

**（3）死亡及び重篤な有害事象**

**1）死亡**

B1301E1 試験では，死亡の報告はなかった。

**2）重篤な有害事象**

投与期の重篤な有害事象の発現率は 26.3%（10/38 名）であった。内訳は，喘息（7 名），細菌性扁桃炎，ウイルス性咽頭炎，扁桃周囲膿瘍，リンパ節炎，虫垂炎，肺炎，及び足骨折（各 1 名）であった（Table 14.3.1-2.1）。治験薬との関連を否定できなかった事象は，扁桃周囲膿瘍（1 名）であった。本事象は Day 102 に発現し，治験担当医師は治験薬との関連を否定できないと判断した。扁桃周囲膿瘍を含む重篤な有害事象の重症度はいずれも中等度であり，いずれの事象も入院又は薬物治療により消失した（Listing 14.3.2-1.2）。

**（4）重要な有害事象**

B1301E1 試験では，投与中止に至った有害事象の報告はなかった（Table 14.3.1-3.1）。

**（5）臨床検査**

好中球数で臨床的に注目すべき異常の基準に該当した被験者が 7 名（18.4%）に認められた（Table 14.3-3.7）。7 名中 1 名（被験者番号 JPN/0001/00007）は，最終評価時に好中球数の異常（$1502 \times 10^6$/L）が認められた。残り 6 名の好中球数の変動は一過性であり，最終評価時には基準値範囲内に復した。臨床的に注目すべき異常に該当した被験者も含め，臨床検査の異常値に関連する有害事象が発現した被験者はいなかった（Table 14.3.1-1.1）。その他の臨床的に注目すべき異常は認められなかった（Table 14.3-3.7）。また，血液学的検査，血液生化学的検査，及び尿検査の項目でベースラインからの変動に特定の傾向は認められなかった。

**（6）バイタルサイン，身長，及び体重**

バイタルサイン，身長，及び体重の変動に，特定の傾向は認められなかった（Table 14.3-4.1）。

**（7）抗オマリズマブ抗体**

抗オマリズマブ抗体の追跡調査（任意）は 10 名の被験者に実施された。抗オマリズマブ抗体はいずれの被験者でも検出されなかった（Listing 16.2.5-1.6）。

**PK/PD の結果**

**（1）血清中総オマリズマブ濃度**

B1301E1 試験の血清中総オマリズマブ濃度（μg/mL）の平均値は，投与期の Visit 1（Week 1）は 4.18 ± 3.55（n = 37），Visit 4（Week 25）は 80.6 ± 54.0（n = 37），Visit 6（Week 49）は 80.7 ± 59.9（n = 36），Visit 8（Week 73）は 88.8 ± 69.7（n = 35），Visit 10（Week 97）は 80.0 ± 56.9（n = 27），及び Visit 12（Week 121）は 95.6 ± 69.8（n = 7）であった（Table 14.2-6.1）。

**（2）血清中遊離 IgE 濃度，血清中総 IgE 濃度**

B1301E1 試験開始時（Visit 1，Week 1）の血清中遊離 IgE 濃度の平均値は 131 ± 30.1 ng/mL（n = 37）であった。なお，測定上限を超えていた 21 名の値は 150 ng/mL として集計した。B1301E1 試験の投与期の血清中遊離 IgE 濃度の平均値は，2 週間隔投与の被験者，4 週間隔投与の被験者ともに，目標濃度の 25 ng/mL より低く抑えられた。血清中遊離 IgE 濃度（ng/mL）の幾

何平均値は，投与期の Visit 4（Week 25）は 16.2 ± 6.94（n = 37），Visit 6（Week 49）は 14.3 ± 6.43（n = 36），Visit 8（Week 73）は 15.9 ± 6.21（n = 35），Visit 10（Week 97）は 15.9 ± 6.89（n = 27），及び Visit 12（Week 121）は 14.2 ± 8.12（n = 7）であった（Table 14.2-6.1）。

血清中総 IgE 濃度の平均値は，B1301 試験の初回投与後に上昇し，B1301E1 試験の投与期を通して維持された。B1301E1 試験の血清中総 IgE 濃度の平均値（μg/mL）は，投与期の Visit 1（Week 1）は 1.78 ± 1.34（n = 37），Visit 4（Week 25）は 2.20 ± 1.42（n = 37），Visit 6（Week 49）は 1.93 ± 1.35（n = 36），Visit 8（Week 73）は 1.71 ± 1.08（n = 35），Visit 10（Week 97）は 1.58 ± 0.906（n = 27），及び Visit 12（Week 121）は 1.82 ± 1.01（n = 7）であった（Table 14.2-6.1）。

## 4.3.2 ADE05 試験（参考資料）

添付資料番号：5.3.5.4-2-ADE05 試験

**試験の標題**

A randomized, 24 week, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicenter study to assess the efficacy and safety of Omalizumab in adult patients with chronic urticaria who exhibit IgE against thyreoperoxidase

**治験依頼者**

ノバルティス社

**治験責任医師**

Maurer M，他

**治験実施医療機関**

Charité Campus Mitte，他，計 16 医療機関（ドイツ）

**試験期間**

2007 年 5 月 11 日（最初の被験者の登録日）～2009 年 4 月 30 日（最後の被験者の検査・観察終了日）

**開発の相**

第 IIIb 相

**目的**

［主要目的］

甲状腺ペルオキシダーゼに対する免疫グロブリン E（IgE）を発現している中等度又は高度の慢性蕁麻疹（chronic urticaria，CU）を有する成人患者を対象に，投与 24 週後の urticaria activity score（UAS）7 を指標として，オマリズマブのプラセボに対する優越性を検証する。

［副次目的］

以下の項目についてプラセボに対するオマリズマブの優越性を評価する。

- 投与開始後 24 週間の標準化 UAS 曲線下面積（area under the curve，AUC）
- 被験者の QOL［Dermatology Life Quality Index（DLQI），Skindex，及び慢性蕁麻疹 QOL 質問票（Chronic Urticaria Quality-of-Life Questionnaire，CU-Q2oL）］
- 被験者による症状の総合評価
- 医師による症状の総合評価

**試験方法**

本試験は，多施設共同，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間，第 IIIb 相試験である。試験デザインをTable 4-1に示す。

本試験は，スクリーニング前来院期，スクリーニング期（3 週間），投与期（24 週間）で構成された。スクリーニング前来院期に同意取得後，被験者の適格性を評価した。スクリーニング期の前期（1 週間）では，被験者に併用薬としてロラタジン（10 mg，1 日 1 回）を投与し，必要に応じてクレマスチン（1 mg 錠を 1 日最大 3 錠まで）を追加で投与した。併用薬の投与にもかかわらず，前期 7 日間のいずれかの日に UAS が 0 を超える被験者は，後期（2 週間）に移行し，必要に応じてロラタジンとクレマスチンを投与した。スクリーニング期終了時に，UAS7 が 10 以上であることが確認された被験者は，投与期開始時（Week 1，Day 1）に，オマリズマブ群又はプラセボ群に 1：1 の比で割り付けられた。投与期間中，スクリーニング期開始時の体重及び血清中 IgE 濃度に基づく投与量換算表による用量で，治験薬を 2 週間又は 4 週間ごとに皮下投与した。なお，試験期間中，すべての被験者に併用薬としてロラタジンを投与した。併用薬（ロラタジン 10 mg，1 日 1 回）でコントロール不十分な被験者には，レスキュー薬としてクレマスチン 1 mg 錠を 1 日最大 3 錠まで必要に応じ服用可能とした。

**Table 4-1　　試験デザイン（ADE05 試験）**

| フェーズ | ランダム化前 | | 治験薬投与 |
|---|---|---|---|
| 期 | スクリーニング前来院期 | スクリーニング期（前期 1 週間，後期 2 週間） | 投与期（24 週間） |
| Visit | — | 1 | 2～8 |
| Week | −12～−3 | −3～0 | 1～24 |
| 割り付けられた治療 | — | なし | オマリズマブ又はプラセボを投与量換算表に基づく用量で投与 |
| 併用薬（ロラタジン） | — | ロラタジン 10 mg/日 | |
| レスキュー薬（クレマスチン） | — | クレマスチン 1 mg 錠を 1 日最大 3 錠まで必要に応じ服用可能 | |

Source：Table 3-1

**目標被験者数**

目標ランダム化被験者数：40 名

**対象疾患及び主要な組入れ基準**

以下の基準を満たす患者を組み入れた。

- 18 歳から 70 歳の患者
- スクリーニング前来院期の体重が 20 kg 以上かつ 150 kg 以下であり，血清中総 IgE 濃度が 30 IU/mL 以上かつ 700 IU/mL 以下の患者

- 血清中抗甲状腺ペルオキシダーゼ 抗体濃度が 5.0 IU/mL 以上であり，ランダム化前 3 ヵ月以内又はスクリーニング前来院期の記録がある患者
- スクリーニング期に EAACI/GA2LEN/EDF ガイドライン（2006 年）に基づき中等度又は高度の CU と診断された患者，すなわち，抗ヒスタミン薬が投与されているにもかかわらず，膨疹が繰り返し発現し，それに伴うそう痒が 6 週間以上継続している患者
- 抗ヒスタミン薬が承認用量で投与されているにもかかわらず 2 週間以上 CU に対する効果がみられず，本試験の適格性評価時に CU の症状がみられている患者
- スクリーニング期の前期 7 日間（Week −3）のいずれかの日に UAS が 0 を上回る患者
- ランダム化時に UAS7 が 10 以上である患者

### 用量及び投与方法

投与期間中，スクリーニング期開始時（ベースライン）の血清中総 IgE 濃度及び体重に基づく投与量換算表（Table 4-2及びTable 4-3）により，オマリズマブ 75 mg，150 mg，225 mg，300 mg，又はプラセボを 4 週間ごと，若しくは 225 mg，300 mg，375 mg，又はプラセボを 2 週間ごとに皮下投与した。

**Table 4-2　　投与量換算表：4 週間ごと（ADE05 試験）**

| **オマリズマブ用量（mg/回）：成人に対して 4 週間ごとに皮下投与** | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **体重（kg）** | | | | | | | | | |
| **ベースライン血清中 IgE 濃度 (IU/mL)** | > 20～25 | > 25～30 | > 30～40 | > 40～50 | > 50～60 | > 60～70 | > 70～80 | > 80～90 | > 90～125 | > 125～150 |
| ≥ 30～100 | 75 | 75 | 75 | 150 | 150 | 150 | 150 | 150 | 300 | 300 |
| > 100～200 | 150 | 150 | 150 | 300 | 300 | 300 | 300 | 300 | | |
| > 200～300 | 150 | 150 | 225 | 300 | 300 | | | | | |
| > 300～400 | 225 | 225 | 300 | | | | | | | |
| > 400～500 | 225 | 300 | | | 2 週間ごとに投与（Table 4-3） | | | | | |
| > 500～600 | 300 | 300 | | | | | | | | |
| > 600～700 | 300 | | | | | | | | | |

Source：Table 3-2

**Table 4-3　　投与量換算表：2 週間ごと（ADE05 試験）**

| オマリズマブ用量（mg/回）：成人に対して 2 週間ごとに皮下投与 | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 体重（kg） | | | | | | | | | |
| ベースライン血清中 IgE 濃度 (IU/mL) | > 20～25 | > 25～30 | > 30～40 | > 40～50 | > 50～60 | > 60～70 | > 70～80 | > 80～90 | > 90～125 | > 125～150 |
| ≥ 30～100 | 4 週間ごとに投与（Table 4-2） | | | | | | | | | |
| > 100～200 | | | | | | | | | 225 | 300 |
| > 200～300 | | | | | | 225 | 225 | 225 | 300 | 375 |
| > 300～400 | | | | 225 | 225 | 225 | 300 | 300 | | |
| > 400～500 | | | 225 | 225 | 300 | 300 | 375 | 375 | | |
| > 500～600 | | | 225 | 300 | 300 | 375 | 投与不可 | | | |
| > 600～700 | | 225 | 225 | 300 | 375 | | | | | |

Source：Table 3-3

### 投与（観察）期間

スクリーニング前来院期

スクリーニング期：3 週間（前期：1 週間，後期：2 週間）

投与期：24 週間

### 評価項目

### 有効性

**（1）主要評価項目**

- Week 24 の UAS7 のベースラインからの変化量

**（2）副次評価項目**

- 投与開始後 24 週間の標準化 UAS AUC
- 被験者の QOL（DLQI，Skindex，Cu-Q2oL）
- 被験者による症状の総合評価
- 医師による症状の総合評価

### 安全性

- 有害事象
- 臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査）

**薬物動態（pharmacokinetics，PK）及び薬力学（pharmacodynamics，PD）**

該当なし

**統計手法**

**（1）解析対象集団**

Intention-to-treat（ITT）：ランダム化後に治験薬を 1 回以上投与され，ベースライン後に 1 回以上主要評価項目が評価された被験者。解析はランダム化された投与群に基づき実施した。

安全性解析対象集団（safety analysis population，SAF）：治験薬を 1 回以上投与され，ベースライン後に 1 回以上安全性が評価された被験者。解析は投与期に実際に投与された群に基づき実施した。

**（2）有効性**

特に記載のない限り，有効性評価項目の解析対象集団は ITT とした。主要解析の統計学的検定は有意水準を両側 0.05 として実施した。

主要評価項目である UAS7 は，投与群，実施医療機関，及びベースラインの UAS7 をモデルに含めた共分散分析（analysis of covariance，ANCOVA）を用いて投与群間を比較した。早期に脱落した被験者の UAS7 は，日誌に入力された最後の 7 日間のスコアを用いて計算した。副次評価項目は，記述統計量を算出し，標準化 UAS AUC については主要評価項目と同様に解析した。副次評価項目の欠測データは補完しなかった。

**（3）安全性**

安全性の解析は SAF で実施した。有害事象の標準化に際し ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities，MedDRA）を使用した。また，有害事象の日本語訳には，標準化に使用した MedDRA の日本語版（MedDRA/Japanese edition，MedDRA/J）を用いた。有害事象は特に記載のない限り，preferred term（PT）を記載した。臨床検査値は，評価時点の実測値及び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。

**（4）PK/PD**

該当なし

### 試験成績

#### 被験者の内訳

被験者の内訳をTable 4-4に示す。

49 名（オマリズマブ群 27 名，プラセボ群 22 名）がランダム化され，全被験者に治験薬が投与された。このうち，42 名が試験を完了した。7 名（オマリズマブ群 2 名，プラセボ群 5 名）が試験を中止した。全体で最も多かった中止理由は効果不十分であった。

**Table 4-4　被験者の内訳（ADE05 試験）**

| | オマリズマブ群<br>N = 27<br>n (%) | プラセボ群<br>N = 22<br>n (%) | 合計<br>N = 49<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| 治験薬投与 | 27 (100.0) | 22 (100.0) | 49 (100.0) |
| 試験完了 | 25 (92.6) | 17 (77.3) | 42 (85.7) |
| 試験中止 | 2 (7.4) | 5 (22.7) | 7 (14.3) |
| 中止理由 | | | |
| 有害事象 | 0 (0.0) | 1 (4.5) | 1 (2.0) |
| 効果不十分 | 1 (3.7) | 4 (18.2) | 5 (10.2) |
| 治験管理上の問題 | 1 (3.7) | 0 (0.0) | 1 (2.0) |

Source：Post-text table 7.1-2

#### 解析したデータセット

解析対象集団をTable 4-5に示す。

**Table 4-5　解析対象集団（ADE05 試験）**

| 解析対象集団 | オマリズマブ群<br>N = 27<br>n (%) | プラセボ群<br>N = 22<br>n (%) | Total<br>N = 49<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| ITT | 27 (100.0) | 22 (100.0) | 49 (100.0) |
| SAF | 27 (100.0) | 22 (100.0) | 49 (100.0) |

Source：Post-text table 7.3-1

#### 人口統計学的データ及び疾患特性

人口統計学的データをTable 4-6に示す。

年齢の平均値は 40.5 歳であった。女性が全体の 77.6%を占めた。人種は全被験者が Caucasian であった。体重の平均値は 77.1 kg であった。性別で群間にやや違いがみられたものの，その他の人口統計学的特性に大きな不均衡はなかった。

**Table 4-6 人口統計学的データ（ADE05 試験，ITT）**

| | オマリズマブ群<br>N = 27 | プラセボ群<br>N = 22 | 合計<br>N = 49 |
|---|---|---|---|
| 年齢 (歳) | | | |
| Mean (SD) | 39.1 (9.0) | 42.3 (15.0) | 40.5 (12.0) |
| Median | 40.0 | 39.5 | 40.0 |
| Min～Max | 24～57 | 20～69 | 20～69 |
| 性別- n (%) | | | |
| 男性 | 8 (29.6) | 3 (13.6) | 11 (22.4) |
| 女性 | 19 (70.4) | 19 (86.4) | 38 (77.6) |
| 人種 - n (%) | | | |
| Caucasian | 27 (100.0) | 22 (100.0) | 49 (100.0) |
| 体重 (kg) | | | |
| Mean (SD) | 81.9 (20.2) | 71.2 (12.4) | 77.1 (17.8) |
| Median | 77.0 | 70.0 | 74.0 |
| Min～Max | 56～130 | 51～92 | 51～130 |

Source：Post-text table 7.4-2，Post-text table 7.4-6

ベースラインの疾患特性をTable 4-7に示す。

被験者による症状の総合評価は，「中等度の不快感」の割合（53.1%）が最も高く，次いで「高度の不快感」（38.8%）が高かった。

医師による症状の総合評価は，中等度の割合（38.8%）が最も高く，次いで軽度（32.7%）が高かった。

**Table 4-7 ベースラインの疾患特性（ADE05 試験，ITT）**

| | オマリズマブ群<br>N = 27<br>n (%) | プラセボ群<br>N = 22<br>n (%) | 合計<br>N = 49<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| 被験者による症状の総合評価 | | | |
| 不快感なし | 3 (11.1) | 0 (0.0) | 3 (6.1) |
| 中等度の不快感 | 13 (48.1) | 13 (59.1) | 26 (53.1) |
| 高度の不快感 | 11 (40.7) | 8 (36.4) | 19 (38.8) |
| 最大の不快感 | 0 (0.0) | 1 (4.5) | 1 (2.0) |
| 評価なし | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 医師による症状の総合評価 | | | |
| 症状なし | 1 (3.7) | 0 (0.0) | 1 (2.0) |
| 軽度 | 7 (25.9) | 9 (40.9) | 16 (32.7) |
| 中等度 | 13 (48.1) | 6 (27.3) | 19 (38.8) |
| 高度 | 5 (18.5) | 7 (31.8) | 12 (24.5) |
| 評価なし | 1 (3.7) | 0 (0.0) | 1 (2.0) |

Source：Post-text table 7.7-1

## 有効性の結果

### （1）主要評価項目

#### 1）Week 24 の UAS7 のベースラインからの変化量

Week 24 の UAS7 のベースラインからの変化量をTable 4-8に示す。

Week 24 の UAS7 のベースラインからの変化量（平均値）は，オマリズマブ群で−17.8，プラセボ群で−5.8 であり，オマリズマブ群での変化量がプラセボ群と比較して大きかった。プラセボ群との差（最小二乗平均値）は 9.9 であり，有意差（p = 0.0089）がみられた。

**Table 4-8　　Week 24 の UAS7 のベースラインからの変化量（ADE05 試験，ITT）**

| | オマリズマブ群<br>N = 27 | プラセボ群<br>N = 22 |
|---|---|---|
| ベースラインからの変化量 | | |
| Mean (SD) | −17.8 (10.52) | −5.8 (11.52) |
| LS mean [a)] | −17.8 | −7.9 |
| プラセボ群との差 | | |
| Mean | −12.0 | — |
| LS mean [a)] | 9.9 | — |
| LS mean の差の 95% CI | (2.7, 17.1) | — |
| プラセボ群に対する p 値 | p = 0.0089 | — |

Source：Post-text table 9.1-1
a) LS mean は ANCOVA モデルによる推定値である。投与群，実施医療機関，及びベースラインの UAS7 をモデルに含めた。

### （2）副次評価項目

#### 1）投与開始後 24 週間の標準化 UAS AUC

投与開始後 24 週間の標準化 UAS AUC をTable 4-9に示す。

投与開始後 24 週間の標準化 UAS AUC（平均値）は，オマリズマブ群で 1.0，プラセボ群で 2.5 であり，プラセボ群で高かった。プラセボ群との差（最小二乗平均値）は 1.6 であり，オマリズマブ群でより小さかった（p = 0.0002）。

**Table 4-9　　投与開始後 24 週間の標準化 UAS AUC（ADE05 試験，ITT）**

| | オマリズマブ群<br>N = 27 | プラセボ群<br>N = 22 |
|---|---|---|
| UAS AUC | | |
| Mean (SD) | 1.0 (1.28) | 2.5 (1.23) |
| LS mean [a)] | 0.9 | 2.5 |
| プラセボ群との差 | | |
| Mean | −1.5 | — |
| LS mean [a)] | 1.6 | — |
| LS mean の差の 95% CI | (0.9, 2.4) | — |
| プラセボ群に対する p 値 | p = 0.0002 | — |

Source：Post-text table 9.1-5
a) LS mean は ANCOVA モデルによる推定値である。投与群，実施医療機関，及びベースラインの UAS7 をモデルに含めた。

**2）被験者の QOL**

Week 24 の各 QOL スコアのベースラインからの変化量（平均値）について，DLQI 総合スコアはオマリズマブ群で−6.3，プラセボ群で−1.5，Skindex スコアはオマリズマブ群で−0.9，プラセボ群で−0.1，Cu-Q2oL 総合スコアはオマリズマブ群で−21.0，プラセボ群で−2.3 であり，いずれもオマリズマブ群で変化が大きかった（Post-text table 9.4-1，Post-text table 9.5-1，Post-text table 9.6-1）。

**3）被験者による症状の総合評価**

被験者による症状の総合評価は，オマリズマブ群では「不快感なし」の割合が Day 1（11.0%）に比べて Day 169 又は最終観察時（59.3%）で上昇した。「中等度の不快感」及び「高度の不快感」の割合はいずれも Day 1（それぞれ 48.1%，40.7%）に比べて Day 169 又は最終観察時（それぞれ 22.2%，11.1%）で低下した。プラセボ群では「不快感なし」及び「高度の不快感」の割合が Day 1（それぞれ 0.0%，36.4%）に比べて Day 169 又は最終観察時（13.6%，40.9%）で上昇した。「中等度の不快感」の割合は Day 1（59.1%）に比べて Day 169 又は最終観察時（31.8%）で低下した（Post-text table 9.7-1）。

**4）医師による症状の総合評価**

医師による症状の総合評価は，オマリズマブ群では「症状なし」の割合が Day 1（3.7%）に比べて Day 169 又は最終観察時（66.7%）で上昇した。軽度，中等度，高度の割合はいずれも Day 1 に比べて Day 169 又は最終観察時で低下した。プラセボ群の Day 169 又は最終観察時の各評価区分の割合は，いずれも Day 1 と同様であった（Post-text table 9.7-2）。

## 安全性の結果

### （1）治験薬の曝露状況

治験薬の曝露状況をTable 4-10に示す。

治験薬投与期間の平均値は，オマリズマブ群で 154.1 日，プラセボ群で 134.6 日であった。月間平均投与量は両群とも 300～600 mg の割合が最も高く，オマリズマブ群で 40.7%，プラセボ群で 40.9%であった。

**Table 4-10　治験薬の曝露状況（ADE05 試験，SAF）**

| | オマリズマブ群<br>N = 27 | プラセボ群<br>N = 22 |
|---|---|---|
| 投与期間 (日) | | |
| Mean (SD) | 154.1 (36.0) | 134.6 (48.0) |
| Median | 168.0 | 154.0 |
| Min～Max | 27～204 | 28～175 |
| 投与期間 (日) - n (%) | | |
| 15～84 | 2 (7.4) | 4 (18.2) |
| 85～168 | 17 (63.0) | 12 (54.5) |
| 169～182 | 6 (22.2) | 6 (27.3) |
| 183～252 | 2 (7.4) | 0 (0.0) |

| | オマリズマブ群<br>N = 27 | プラセボ群<br>N = 22 |
|---|---|---|
| 平均月間投与量 (mg) | | |
| Mean (SD) | 333.9 (173.3) | 367.5 (206.4) |
| Median | 300.0 | 300.0 |
| Min～Max | 90～600 | 134～750 |
| 平均月間投与量 (mg) - n (%) | | |
| ≤ 150 | 8 (29.6) | 8 (36.4) |
| > 150～300 | 8 (29.6) | 4 (18.2) |
| > 300～600 | 11 (40.7) | 9 (40.9) |
| > 600 | 0 (0.0) | 1 (4.5) |

Source：Post-text 8.1-1，Table 8-1

### （2）有害事象

#### 1）有害事象

投与期の比較的よくみられる有害事象発現被験者数及び発現率（いずれかの投与群で発現率が5%以上）をTable 4-11に示す。

投与期の有害事象発現率は，オマリズマブ群で 81.5%，プラセボ群で 86.4%であった。全体で発現率が高かった有害事象は下痢，鼻咽頭炎，及び頭痛であった。

**Table 4-11　比較的よくみられる有害事象発現被験者数及び発現率（いずれかの投与群で発現率が 5%以上）：投与期（ADE05 試験，SAF）**

| SOC | オマリズマブ群<br>N = 27 | | プラセボ群<br>N = 22 | |
|---|---|---|---|---|
| PT | n | (%) | n | (%) |
| 合計 | 22 | (81.5) | 19 | (86.4) |
| 胃腸障害 | 6 | (22.2) | 4 | (18.2) |
| 腹痛 | 0 | (0.0) | 2 | (9.1) |
| 下痢 | 4 | (14.8) | 2 | (9.1) |
| 感染症および寄生虫症 | 15 | (55.6) | 14 | (63.6) |
| 胃腸炎 | 2 | (7.4) | 0 | (0.0) |
| 消化管感染 | 3 | (11.1) | 2 | (9.1) |
| 鼻咽頭炎 | 9 | (33.3) | 11 | (50.0) |
| 副鼻腔炎 | 3 | (11.1) | 0 | (0.0) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 7 | (25.9) | 5 | (22.7) |
| 関節痛 | 3 | (11.1) | 1 | (4.5) |
| 背部痛 | 1 | (3.7) | 2 | (9.1) |
| 神経系障害 | 10 | (37.0) | 7 | (31.8) |
| 頭痛 | 10 | (37.0) | 6 | (27.3) |
| 精神障害 | 2 | (7.4) | 0 | (0.0) |
| 不眠症 | 2 | (7.4) | 0 | (0.0) |

| SOC | オマリズマブ群 N = 27 | | プラセボ群 N = 22 | |
|---|---|---|---|---|
| PT | n | (%) | n | (%) |
| 呼吸器,胸郭および縦隔障害 | 2 | (7.4) | 2 | (9.1) |
| 咳嗽 | 2 | (7.4) | 0 | (0.0) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 7 | (25.9) | 7 | (31.8) |
| 血管浮腫 | 0 | (0.0) | 3 | (13.6) |
| 湿疹 | 2 | (7.4) | 2 | (9.1) |

Source：Post-text table 10.1-2
同一の被験者に同一 PT が複数回発現した場合，該当する PT で 1 名として集計した。また，同一の被験者に同一 SOC 内の PT が複数回発現した場合，該当する SOC で 1 名として集計した。

**2）副作用**

投与期に発現した副作用発現率は，オマリズマブ群で 22.2%（6/27 名），プラセボ群で 22.7%（5/22 名）であった。いずれかの投与群で 2 名以上に発現した副作用は，頭痛（オマリズマブ群 2 名，プラセボ群 2 名）であった（Post-text table 10.1-5）。

**3）重症度別の有害事象**

投与期に発現した有害事象の重症度は，ほとんどの事象が軽度又は中等度であった。高度の有害事象発現率は，オマリズマブ群で 0.0%，プラセボ群で 9.1%（2/22 名）であった（Post-text table 10.1-4）。高度の有害事象の内訳は，下痢，眼感染及び血管浮腫（各 1 名）であり，眼感染及び血管浮腫は同一被験者に発現した（Post-text listing 10.1-2）。

**（3）死亡及び重篤な有害事象**

**1）死亡**

本試験では，死亡の報告はなかった。

**2）重篤な有害事象**

投与期にプラセボ群の 2 名に重篤な有害事象が報告された。1 名が眼感染及び血管浮腫，もう 1 名が失神を発現した。いずれも治験薬との関連は否定された（Post-text listing 10.1-2）。

**（4）投与中止に至った有害事象**

投与中止に至った有害事象はプラセボ群の 1 名に発現し，内訳は眼感染及び血管浮腫で，いずれも治験薬との関連は否定された。また，いずれも重篤な有害事象であった（Post-text listing 10.1-2）。

**（5）臨床検査**

いずれの群も Week 24 の血液学的検査値及び血液生化学的検査値は，臨床的に問題となるようなベースラインからの変動はなかった。

**PK/PD の結果**

該当なし

# 5 死亡及びその他の重篤な有害事象の叙述

本項では，評価資料とした臨床試験のうち，オマリズマブ投与群で発現したすべての死亡，並びに日本人被験者で発現したその他の重篤な有害事象の叙述を示す。

## 5.1 E2306 試験（死亡）

該当なし

## 5.2 E2306 試験（重篤な有害事象）

該当なし